

(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2013-526525

(P2013-526525A)

(43) 公表日 平成25年6月24日(2013.6.24)

(51) Int.Cl.

A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/706 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)

F 1

A 61 K 31/454
A 61 K 31/706
A 61 P 7/00
A 61 P 43/00
A 61 P 7/06

テーマコード(参考)

4C084
4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 35 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願2013-510219 (P2013-510219)

(86) (22) 出願日

平成23年5月10日 (2011.5.10)

(85) 翻訳文提出日

平成25年1月4日 (2013.1.4)

(86) 國際出願番号

PCT/US2011/035822

(87) 國際公開番号

W02011/143147

(87) 國際公開日

平成23年11月17日 (2011.11.17)

(31) 優先権主張番号

12/777,765

(32) 優先日

平成22年5月11日 (2010.5.11)

(33) 優先権主張国

米国(US)

(71) 出願人

500026935

セルジーン コーポレイション

アメリカ合衆国、ニュージャージー州 O
7901, サミット, モ里斯 アベニュー
86

(74) 代理人

100097456

弁理士 石川 徹

(72) 発明者

ジェロメ ビー. ゼルディス

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 O
8540 ブリンセトン リブラン プラ
セ 151F ターム(参考) 4C084 AA22 MA52 MA66 NA05 NA14
ZA511 ZA551 ZB271 ZC751

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 レナリドミド及びアザシチジン併用療法による骨髄異形成症候群の治療方法

(57) 【要約】

骨髄異形成症候群を治療し、予防し及び/又は管理する方法を開示する。具体的方法は、5-アザシチジンと組合せた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-ジオンの投与を包含する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

骨髓異形成症候群を治療する方法であって、前記方法が、骨髓異形成症候群を有する患者へ、5-アザシチジンの治療有効量、及び3-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン又はその医薬として許容し得る塩の治療有効量を投与することを含む、前記方法。

【請求項 2】

前記骨髓異形成症候群が、不応性貧血、環状鉄芽球性不応性貧血、芽球増加型不応性貧血、移行期芽球増加型不応性貧血、又は慢性骨髓単球性白血病である、請求項1記載の方法。

10

【請求項 3】

前記骨髓異形成症候群が、国際予後判定システム(IPSS)において、中間リスク2又は高リスクである、請求項1記載の方法。

【請求項 4】

少なくとも1種の追加活性薬の治療有効量を該患者へ投与することを更に含む、請求項1記載の方法。

【請求項 5】

前記追加活性薬が、血液細胞形成を改善することが可能である、請求項4記載の方法。

【請求項 6】

前記追加活性薬が、サイトカイン、造血成長因子、抗癌剤、抗生物質、プロテアゾーム阻害剤、又は免疫抑制薬である、請求項4記載の方法。

20

【請求項 7】

前記追加活性薬が、ゲムツズマブ・オゾガマイシン、エタネルセプト、イマチニブ、抗-TNF-抗体、インフリキシマブ、G-CSF、GM-CSF、EPO、トポテカン、ペントキシフィリン、シプロフロキサシン、イリノテカン、ビンプラスチン、デキサメタゾン、IL2、IL8、IL18、Ara-C、ビノレルビン、イソトレチノイン、13-cis-レチノイン酸、又はそれらの医薬として活性のある変異体若しくは誘導体である、請求項4記載の方法。

【請求項 8】

前記患者が、Del5q31-33異常を有する、請求項1記載の方法。

【請求項 9】

前記骨髓異形成症候群が、原発性又は続発性である、請求項1記載の方法。

30

【請求項 10】

前記5-アザシチジンが、皮下、静脈内、又は経口投与される、請求項1記載の方法。

【請求項 11】

前記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-ジオンが、経口投与される、請求項1記載の方法。

【請求項 12】

前記5-アザシチジンが、28日毎に、1日目から7日目まで、約25mg/m²/日～約75mg/m²/日の量で皮下投与される、請求項1記載の方法。

【請求項 13】

前記5-アザシチジンが、28日毎に、1日目から5日目まで、約25mg/m²/日～約75mg/m²/日の量で皮下投与される、請求項1記載の方法。

40

【請求項 14】

前記5-アザシチジンが、28日毎に、1日目から7日目まで、120mg/日の量で経口投与される、請求項1記載の方法。

【請求項 15】

前記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-ジオンが、約5mg～約25mg/日の量で投与され、それに休薬期間が続くサイクルで投与される、請求項1記載の方法。

【請求項 16】

50

前記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-ジオンが、28日毎に、約10mg/日の量で21日間経口投与され、それに7日間の休薬が続く、請求項1記載の方法。

【請求項 17】

前記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-ジオンが、28日毎に、約5mg～約25mg/日の量で21日間経口投与され、それに7日間の休薬が続く、請求項12、13又は14記載の方法。

【請求項 18】

骨髓異形成症候群の比較的高いリスクを有する患者の生存を改善する方法であって、前記方法が、5-アザシチジンの治療有効量、及び3-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン又はその医薬として許容し得る塩の治療有効量を、骨髓異形成症候群の比較的高いリスクを有する患者へ投与することを含む、前記方法。
10

【請求項 19】

前記比較的高いリスクの骨髓異形成症候群が、国際予後判定システム(IPSS)において中間リスク2若しくは高リスクであるか、又は芽球増加型不応性貧血、移行期芽球増加型不応性貧血、若しくは10～29%の骨髓芽球を有する慢性骨髓単球性白血病である、請求項18記載の方法。

【請求項 20】

前記5-アザシチジンが、皮下、静脈内、又は経口投与される、請求項18記載の方法。
20

【請求項 21】

前記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-ジオンが、経口投与される、請求項18記載の方法。

【請求項 22】

前記5-アザシチジンが、28日毎に、1日目から7日目まで、約25mg/m²/日～約75mg/m²/日の量で皮下投与される、請求項18記載の方法。

【請求項 23】

前記5-アザシチジンが、28日毎に、1日目から5日目まで、約25mg/m²/日～約75mg/m²/日の量で皮下投与される、請求項18記載の方法。

【請求項 24】

前記5-アザシチジンが、28日毎に、1日目から7日目まで、120mg/日の量で経口投与される、請求項18記載の方法。
30

【請求項 25】

前記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-ジオンが、約5mg～約25mg/日の量で投与され、それに休薬期間が続くサイクルで投与される、請求項18記載の方法。

【請求項 26】

前記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-ジオンが、28日毎に、約10mg/日の量を21日間経口投与され、それに7日間の休薬が続く、請求項18記載の方法。
40

【請求項 27】

前記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-ジオンが、28日毎に、約5mg～約25mg/日の量で21日間経口投与され、それに7日間の休薬が続く、請求項22、23又は24記載の方法。

【請求項 28】

少なくとも1種の追加活性薬の治療有効量を患者へ投与することを更に含む、請求項18記載の方法。

【請求項 29】

前記追加活性薬が、血液細胞形成を改善することが可能である、請求項28記載の方法。

【請求項 30】

10

20

30

40

50

前記追加活性薬が、サイトカイン、造血成長因子、抗癌剤、抗生物質、プロテアソーム阻害剤、又は免疫抑制薬である、請求項28記載の方法。

【請求項 3 1】

前記追加活性薬が、ゲムツズマブ・オゾガマイシン、エタネルセプト、イマチニブ、抗-TNF-α抗体、インフリキシマブ、G-CSF、GM-CSF、EPO、トポテカン、ペントキシフィリン、シプロフロキサシン、イリノテカン、ビンプラスチン、デキサメタゾン、IL2、IL8、IL18、Ara-C、ビノレルビン、イソトレチノイン、13-cis-レチノイン酸、又はそれらの医薬として活性のある変異体若しくは誘導体、又はそれらの組み合わせである、請求項28記載の方法。

【請求項 3 2】

前記追加活性薬が、ゲムツズマブ・オゾガマイシンである、請求項4又は28記載の方法。
。

【請求項 3 3】

前記追加活性薬が、エタネルセプトである、請求項4又は28記載の方法。

【請求項 3 4】

前記5-アザシチジンが、28日毎に、1日目から5日目まで、約75mg/m²/日の量で皮下投与される、請求項1又は18記載の方法。

【請求項 3 5】

前記5-アザシチジンが、28日毎に、1日目から5日目まで及び8日目から12日目まで、約50mg/m²/日の量で皮下投与される、請求項1又は18記載の方法。

【請求項 3 6】

前記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-ジオンが、28日毎に、1日目から14日目まで、約5mg～約10mg/日の量で経口投与される、請求項1又は18記載の方法。

【請求項 3 7】

前記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-ジオンが、28日毎に、1日目から21日目まで、約5mg～約10mg/日の量で経口投与される、請求項1又は18記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

(1. 関連出願の相互参照)

本出願は、2002年10月15日に出願された米国特許仮出願第60/418,468号の利益を主張する、現在米国特許第7,189,740号として発行されている2003年4月11日に出願された米国特許出願第10/411,649号の分割出願である、現在米国特許第7,393,863号として発行されている2007年1月16日に出願された米国特許出願第11/654,550号の継続出願である、2007年1月12日に出願された米国特許出願第11/985,032号の一部継続出願であり、これらの各々の内容はそれらの全体が引用により本明細書中に組み込まれている。

【0 0 0 2】

(2. 分野)

5-アザシチジンを含むがこれに限定されるものではないシチジン類似体と組合せた、レナリドミド又はRevlimid(登録商標)としても公知である3-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンを含むがこれらに限定されるものではない免疫調節化合物による、骨髄異形成症候群("MDS")の治療方法を、本明細書に提供する。またMDSを有する患者のあるクラスの全生存を改善する方法も含んでいる。本発明はまた、医薬組成物、投薬レジメン、及び骨髄異形成症候群の移植療法及び/又は他の標準療法と組合せた免疫調節化合物及び5-アザシチジンの使用も包含している。

【背景技術】

【0 0 0 3】

(3. 背景)

10

20

30

40

50

(3.1. MDSの病理生物学)

骨髓異形成症候群("MDS")とは、造血幹細胞障害の多様な群をいう。MDSは、損なわれた形態及び成熟を伴う細胞性骨髓(骨髓細胞の形態異常(dysmyelopoiesis))、末梢血血球減少、及び無効な血液細胞形成から生じる、急性白血病への進行の可変性のリスクにより特徴づけられる。「メルクマニュアル953(The Merck Manual 953)」(第17版、1999年); 及び、Listらの論文、J. Clin. Oncol. 8:1424(1990)。

【0004】

初期の造血幹細胞損傷は、細胞毒性化学療法、放射線、ウイルス、化学物質曝露、及び遺伝性素因などであるが、これらに限定されるものではない原因に由来し得る。クローニング変異は骨髓全体で優位であり、正常幹細胞を抑制する。初期MDSにおいて、血球減少の主原因は、増大したプログラムされた細胞死(アポトーシス)である。本疾患が進行し且つ白血病へ移行するにつれて、稀に遺伝子変異が生じ、白血病細胞の増殖は正常骨髓を圧倒する。本疾患の経過は、緩徐進行型疾患として挙動する一部症例と、非常に短い臨床経過で攻撃的に挙動し白血病の急性型へ移行する他の症例では異なる。

10

【0005】

米国においては毎年約15,000名がMDSと診断され、約60,000名が本疾患に罹りながら生存している。MDSは、1976年に最初に個別の疾患とみなされ、毎年1500例の新規症例が発生していると推定された。その時点では、5%未満の芽球を持つ患者のみが本障害を有すると考えられた。1999年の統計では、毎年13,000例の新規症例、及び小児において毎年約1000症例と推定され、西半球における白血病の最も一般的な形として慢性リンパ球性白血病を上回った。この発生率が上昇し続いているという知見は、診断の認識と判定基準の改善によるものであろう。本疾患は世界中で認められる。

20

【0006】

血液学者の国際グループである仏国-米国-英国(FAB)共同グループは、MDS障害を5つの亜群に分類し、それらを急性骨髓性白血病から区別した。「メルクマニュアル954」(第17版、1999年); Bennett J. M. らの論文、Ann. Intern. Med., 103(4):620-5 (1985年10月); 及び、Besa E. C の論文、Med. Clin. North Am., 76(3):599-617 (1992年5月)。これらの患者の骨髓細胞における基礎となる3血球系列の異形成性の変化は、全ての亜型において認められる。

30

【0007】

骨髓中の5%以下の骨髓芽球により特徴づけられる不応性貧血には、以下の2つの亜群が存在する:(1)不応性貧血(RA)、及び;(2)ミトコンドリア内の異常な鉄蓄積を反映している、異常な環状鉄芽球性赤血球細胞を15%有するものとして形態学的に定義される、環状鉄芽球性RA(RARS)。両方共、長期にわたる臨床経過を有し、急性白血病への進行の発生率は低い。Besa E.C.の論文、Med. Clin. North Am., 76(3):599-617 (1992年5月)。

【0008】

骨髓芽球が5%よりも多い不応性貧血の2つの亜群が存在する:(1)6~20%の骨髓芽球として定義された、芽球増加型RA(RAEB)、及び(2)21~30%の骨髓芽球を伴う、移行期RAEB(RAEB-T)。骨髓芽球の割合が高いと、臨床経過はより短くなり、且つ本疾患は急性骨髓性白血病とより近くなる。初期段階からより進行した段階への患者の移行は、これらの亜型は異なる実体であるよりもむしろ単に疾患の段階にすぎないことを指摘している。急性白血病へ進行する三血球系列異形成症を伴い且つ骨髓芽球が30%よりも多い高齢MDS患者は、予後不良とみなされることが多く、その理由は、化学療法に対する高齢患者の反応率は、新急性骨髓性白血病患者よりも低いからである。世界保健機関(WHO)分類(1999)は、RAEB-Tの全ての症例、又は20%よりも多い骨髓芽球を有する患者は、急性白血病に類似した予後の転帰を有するので、これらの患者を急性白血病の範疇に含むことを提唱している。しかし、療法に対する彼等の反応は、新又はより典型的急性骨髓性白血病又は急性非リンパ性白血病(ANLL)患者よりも悪い。同上文献。

40

【0009】

5番目の型のMDSは、最も分類が困難であるが、これは慢性骨髓单球性白血病(CMML)と称

50

される。この亜型は、あらゆる骨髄芽球の割合を有するが、1000/dL以上の単球増加を示し得る。これは、脾腫に関連し得る。この亜型は、骨髄増殖性疾患と重複しており、且つそれらの中間の臨床の経過を有する。これは、陰性Ph染色体を特徴とする古典的慢性骨髓性白血病(CML)からは区別される。最新のWHO分類(1999年)は、若年性CMML及び増殖性CMMLは、脾腫を伴い及び総WBC数13,000以上であるMDS/骨髓増殖性疾患(MPD)の下でFABとは別に表記することを提唱している。CMMLは、単球増加症に限定され、総白血球数は13,000/m³未満であり、三血球系列異形成を必要とする。同上文献。Harris N.L.らの論文、J. Clin. Oncol., 17(12):3835-49 (1999年12月)。最後に、WHOを含むいくつかの他の国際機関は、del(5q)異常を特徴とするMDS患者の6番目のクラスを示唆している。

【0010】

10

MDSは主に高齢者の疾患であり、発症の中央値は70代である。これらの患者の年齢の中央値は65歳であり、年齢は若い30代から80歳以上の高齢まで幅がある。本症候群は、小児集団を含む、あらゆる年齢群において生じ得る。放射線治療の有無にかかわらず、アルキル化剤による悪性腫瘍治療で生存した患者は、MDS又は続発性急性白血病を発症する率が高い。患者の約60~70%は、MDSに関わる明確な曝露又は原因を持たず、原発性MDS患者に分類される。

【0011】

20

最も一般的なMDS症例は、原発性又は特発性である。しかし疾患の発症前10~15年間にわたる不確定な化学物質又は放射線に対する曝露の特定できない歴史が、約50%の患者には存在し得る。発症機序とのこの関係は、依然証明されていない。非限定的にベンゼン、殺虫剤、除草剤、及び防かび剤などの化合物は、MDSの原因である可能性がある。Goldberg H.らの論文、Cancer Res., 50(21):6876-81 (1990年11月1日)。続発性MDSは、骨髄損傷を引き起こし得る化学療法薬へのわかっている曝露後の、MDS又は急性白血病の発症を説明する。これらの薬物は、曝露後の及びMDS又は急性白血病の診断時の染色体異常の高い発生率に関連している。

【0012】

更にMDSは、重度の血球減少症に関連した合併症に関連付けられている。他の合併症は、血球数の減少を促進し、且つ輸血の必要性を増大する骨髄線維症の発症である。急性白血病への移行は、貧血、出血及び感染症などの合併症の発症を促進する。

【0013】

30

国際MDSリスク分析(IMRA)ワークショップは、MDS患者における生存及びAMLリスクを予測するまでの不正確さを減らすために、国際予後判定システム(IPSS)を提唱した。IPSSは、血球減少数、BM芽球の割合、及び細胞遺伝学的異常の種類を基にしている(表1)。Greenbergらの論文、Blood, 89:2079-88(1997)。細胞遺伝学的異常は、良好(正常、-Y、del(5q)、del(20q))、中間、及び不良(複合又は染色体7の異常)の亜群に分類されている。

【表1】

表1. MDS国際予後判定システム(IPSS)					
	スコア値				
予後変数	0	0.5	1.0	1.5	2.0
骨髓芽球 (%)	<5	5-10	—	11-20	21-30
核型*	良好	中間	不良		
血球減少	0/1	2/3			

* 良好：正常, del(5q), del(20q), -Y；不良：複合(>3)又は染色体7異常；
中間：+8、及び他の1つ又は2つの異常

10

20

30

40

50

【0014】

(3.2. MDS治療)

MDSの現在の治療は、疾患過程の特定の相で支配的である疾患の段階及び機序を基にしている。骨髄移植は、予後不良又は後期MDSの患者において採用されている。Epstein及びSleasの論文、Surg. Ann. 17:125(1985)。しかしこの種の療法は、侵襲的手技の関与のためにドナー及びレシピエントの両方に苦痛を伴い、且つ、特に同種間移植のレシピエントに重症で致命的ですらある合併症を、並びに関連した移植片対宿主拒絶反応(GVHD)の結果を引き起こし得る。従ってGVHDのリスクは、骨髄移植の使用を、そうでなければ致命的疾患を持つ患者へ制限する。更にほとんどの患者は高齢であり、若いMDS患者で合致するドナーを有するのはごくわずかであるので、骨髄移植の使用は限定される。

【0015】

MDS療法への別のアプローチは、レシピエントにおける血液細胞の発達を刺激するための造血成長因子又はサイトカインの使用である。Dexterの論文、J. Cell Sci., 88:1 (1987) ; Mooreの論文、Annu. Rev. Immunol., 9:159(1991)；及び、Besa E.C.の論文、Med. Clin. North Am., 76(3):599-617(1992年3月)。少数の自己複製幹細胞が特異的前駆細胞の系列を生じ、これが引き続き増殖及び分化を受け、成熟循環血液細胞を形成するという血液細胞形成の過程は、少なくとも一部は特異的ホルモンにより調節されることが示されている。これらのホルモンは、集合的に造血成長因子として知られている。Metcalfの論文、Science, 229:16(1985)；Dexterの論文、J. Cell Sci. 88:1(1987)；Golde及びGassonの論文、Scientific American, 62(1988年7月)；Tabbara及びRobinsonの論文、Anti-Cancer Res. 11:81(1991)；Ogawaの論文、Environ. Health Persp., 80:199 (1989)；並びに、Dexterの論文、Br. Med. Bull., 45:337(1989)。最も良く特徴付けられた成長因子は、エリスロポエチン(EPO)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、及び顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)が挙げられる。そのようなサイトカインは、造血前駆細胞の増殖及び分化を誘導することに加えて、成熟造血細胞遊走に影響を及ぼすことを含む、成熟血液細胞の多くの機能を活性化することが示されている。Stanleyらの論文、J. Exp. Med. 143:631(1976)；Schraderらの論文、Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 78:323 (1981)；Mooreらの論文、J. Immunol. 125:1302(1980)；Kurlandらの論文、Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 76:2326(1979)；Handman及びBurgessの論文、J. Immunol. 122:1134(1979)；Vadasらの論文、Blood, 61:1232(1983)；Vadasらの論文、J. Immunol. 130:795 (1983)；並びに、Weibertらの論文、J. Immunol. 137:3584(1986)。

【0016】

残念なことに、造血成長因子が多く臨床的状況において有効であることは証明されて

いない。組換えヒトGM-CSF及びG-CSFで治療したMDS患者に関する臨床試験は、これらのサイトカインは治療された患者における顆粒球形成を回復することができるが、それらの有効性は、顆粒球又は单球系列に限定されており、ヘモグロビン又は血小板数をほとんど又は全く改善しないことが示されている。Schusterらの論文, *Blood*, 76(Suppl.1):318a (1990)。そのような患者が、組換えヒトEPOにより治療される場合、ヘモグロビンの持続された改善又は輸血の必要性の減少は、患者のわずかに25%未満で達成された。Besaらの論文, 76(Suppl.1): 133a(1990); Hellstromらの論文, 76(Suppl.1):279a(1990); Bowenらの論文, *Br. J. Haematol.* 77:419(1991)。従ってMDSの治療及び管理の安全且つ有効な方法の必要性が依然存在する。

【0017】

10

(3.3. サリドマイド及びアザシチジン)

サリドマイドは、商品名Thalomid(登録商標)で販売され、及び -(N-フタルイミド)グルタルイミド又は2-(2,6-ジオキソ-3-ペリジニル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンと化学的に命名された、ラセミ化合物である。サリドマイドは、最初は1950年代につわりを治療するために開発されたが、その催奇形作用のために使用が撤回された。サリドマイドは、米国においてハンセン病における癪性結節性紅斑の皮膚症状発現の急性治療に関して承認されている。「米国医師用卓上便覧(Physicians' Desk Reference)」、1154-1158(第56版、2002年)。妊婦へのサリドマイド投与は先天性欠損を引き起こし得るので、サリドマイドの販売は厳密に管理されている。同上文献。サリドマイドは、報告によると、慢性移植片対宿主病、関節リウマチ、サルコイドーシス、いくつかの炎症性皮膚疾患、及び炎症性腸疾患などの他の疾患の治療において研究中である。全般的に、Koch, H.P. の論文, *Prog. Med. Chem.*, 22:165-242 (1985) を参照されたい。またMoller, D.R. らの論文, *J. Immunol.*, 159:5157-5161 (1997); Vasiliauskas, E.A. らの論文, *Gastroenterology*, 117:1278-1287 (1999); Ehrenpreis, E.D. らの論文, *Gastroenterology*, 117:1271-1277 (1999)も参照されたい。更にサリドマイドは、冠動脈及び脳の閉塞に関連した虚血/再灌流(repercussion)を治療するために他の薬物と組み合わせることができることが主張されている。引用により本明細書中に組み込まれている米国特許第5,643,915号を参照されたい。

20

【0018】

30

より最近になって、サリドマイドは、様々な病態、AIDSの悪液質、及びAIDSの日和見感染症において、免疫調節作用及び抗炎症作用を発揮することがわかった。サリドマイドの生理学的標的を規定する研究において、この薬物は、その鎮静作用を別にして、神経毒性、催奇形性、单球/マクロファージによるTNF- α 生成の抑制、及び高レベルのTNF- α に関連した随伴性炎症毒性、並びに血管新生及び新血管形成の阻害を含む、多種多様な生物学的活性を有することがわかった。

【0019】

40

加えて、様々な皮膚科的状態、潰瘍性大腸炎、クローン病、ベーチェット症候群、全身性紅斑狼瘡、アフター性潰瘍、及び狼瘡における有益な作用が認められている。インビボモデルにおけるサリドマイドの抗血管新生作用が報告された。D'Amatoらの論文、「血管新生の阻害因子としてのサリドマイド(Thalidomide Is An Inhibitor Of Angiogenesis)」、*PNAS, USA*, 91:4082-4085(1994)。

【0020】

50

サリドマイドの最も治療的に重大な可能性のある使用のひとつは、癌の治療においてである。本化合物は、難治性多発性骨髄腫、脳、乳房、結腸、及び前立腺の癌、メラノーマ、中皮腫、並びに腎細胞癌腫などの様々な癌型の治療において研究されている。例えば、Singhal, S. らの論文, *New England J. Med.*, 341(21): 1565-1571 (1999); 及び、Marx, G.M. らの論文, *Proc. Am. Soc. Clin. Oncology*, 18:454a (1999)を参照されたい。サリドマイドは、報告によるとまた、ラットにおいてドキソルビシンにより引き起こされる慢性心筋症の発症を予防するために使用することができる。Costa, P.T. らの論文, *Blood*, 92(10: suppl.1):235b (1998)。具体的癌の治療におけるサリドマイドの使用に関する他

の報告には、多形性膠芽腫の治療におけるサリドマイドのカルボプラチンとの併用がある。McCann, J. の論文, Drug Topics, 41-42 (1999年6月21日)。デキサメタゾンと組合せたサリドマイドの使用は、支持療法として、ヒト顆粒球コロニー-刺激因子(G-CSF)、シプロフロキサシン、及び非吸収性抗真菌薬も受け取っている多発性骨髄腫に罹患した患者の治療において有効であることが報告された。Kropff, M.H. の論文, Blood, 96(11 part 1):168a (2000) ; 同じくMunshi, N. らの論文, Blood, 94(10 part 1):578a (1999)も参照されたい。サリドマイドを含む他の化学療法の組合せは、R. Govindarjan及びA. Zeitlanの国際出願PCT/US01/15326、並びにJ.B. Zeldisらの国際出願PCT/US01/15327に開示されている。

【0021】

10

サリドマイドよりもより大きい治療上の安全性及び有効性を持つ化合物を提供する試みにおいて、研究者らは、その一部はサリドマイドの誘導体である非常に多数の他の化合物を調べ始めた。例えば、Marriott, J.B. らの論文, Expert Opin. Biol. Ther., 1(4):1-8 (2001) ; G.W. Muller らの論文, Journal of Medicinal Chemistry, 39(17): 3238-3240 (1996) ; 及び、G.W. Muller らの論文, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 8: 2669-2674 (1998) を参照されたい。例として、両方共G.W. Muller らの米国特許第6,281,230号及び第6,316,471号に開示された、置換された2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)フタリミン及び置換された2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドールが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0022】

20

LPSで刺激されたPBMCによるTNF- α 生成を強力に阻害するそれらの能力に関して選択された化合物の群が研究されている。L.G. Corral らの論文, Ann. Rheum. Dis., 58:(Suppl I) 1107-1113 (1999)。これらの化合物は、IMiDs(商標)又は免疫調節薬と称されるが、TNF- α の強力な阻害のみではなく、LPS誘導性単球IL1 β 及びIL12生成の顕著な阻害も示す。LPS誘導性IL6も、部分的にではあるが、IMiDs(商標)により阻害される。これらの化合物は、LPS誘導性IL10の強力な刺激因子であり、IL10レベルを200 ~ 300 %まで増大する。同上文献。

【0023】

30

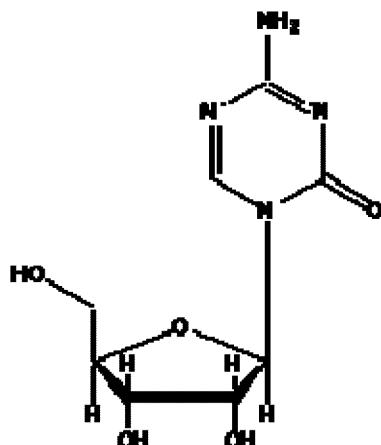
加えて、ヌクレオシドアナログは、数十年間ウイルス感染症及び増殖性障害の治療のために、臨床使用されている。ほとんどのヌクレオシドアナログ薬は、代謝拮抗薬として分類される。ヌクレオシドアナログは、細胞へ侵入した後、ヌクレオシド5'-リン酸、5'-ニリン酸、及び5'-三リン酸へと連続してリン酸化される。ほとんどの場合において、ヌクレオシド三リン酸は、ポリメラーゼの競合阻害又は修飾されたヌクレオチドのDNA若しくはRNA配列への組み込みのいずれかにより、DNA又はRNAの合成を阻害する化学実体である。ヌクレオシドはそれらのニリン酸として作用することもできる。

【0024】

40

5-アザシチジン(アザシチジン及び4-アミノ-1-D-リボフラノシル-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オンとしても公知；米国国立癌化学療法サービスセンター(Nation Service Center)識別番号NSC-102816 ; CAS登録番号320-67-2)は、米国立癌研究所(NCI)が委託したMDS治療に関する臨床試験が進行している。例えば、Kornblith らの論文、J. Clin. Oncol., 20(10): 2441-2452 (2002) ; Silverman らの論文、J. Clin. Oncol., 20(10): 2429-2440 (2002) を参照されたい。5-アザシチジンは、分子式C₈H₁₂N₄O₅、相対分子量244.21、及び下記構造を有するものとして定義することができる：

【化1】



10

【0025】

アザシチジン(本明細書において5-アザシチジンとも称される)は、ヌクレオシドアナログであり、より詳細には、シチジンアナログである。5-アザシチジンは、その関連した天然のヌクレオシドであるシチジンのアンタゴニストである。5-アザシチジンに加え、デシタビン、すなわち5-アザ-2'-デオキシシチジンは、デシタビンに関連した天然のヌクレオシドであるデオキシシチジンのアンタゴニストである。これらのアナログとそれらの関連した天然のヌクレオシド間の唯一の構造上の違いは、シトシン環の5位における酸素の代わりの窒素の存在である。

20

【0026】

デオキシシチジンアナログ及びシチジンアナログのクラスの他のメンバーは、アラビノシルシトシン(シタラビン)、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'-デオキシシチジン(デシタビン)、2(1H)-ピリミジン-リボシド(ゼプラリン)、2',3'-ジデオキシ-5-フルオロ-3'-チアシチジン(エムトリバ(Emtriva))、N⁴-ペンチルオキシカルボニル-5'-デオキシ-5-フルオロシチジン(カペシタビン)、2'-シクロシチジン、アラビノフラノシリル-5-アザシチジン、ジヒドロ-5-アザシチジン、N⁴-オクタデシル-シタラビン、エライジン酸シタラビン、及びシトシン1-D-アラビノフラノシド(arac)を含む。

30

【0027】

MDS及びその関連障害を治療するより効果的な方法が依然必要とされている。

【発明の概要】

【0028】

(4. 概要)

本明細書における実施態様は、5-アザシチジンを含むが、これに限定されるものではないシチジンアナログの治療有効量、及び3-(4-アミノ-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(レナリドミド)又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物(例えば水和物)若しくは立体異性体を含むが、これらに限定されるものではない免疫調節化合物の治療有効量を使用する併用療法による、骨髄異形成症候群(MDS)の治疗方法を提供する。特定の実施態様は、この併用療法を使用し、進行したMDS又は比較的高リスクMDSの患者を治療する方法を提供する。特定の実施態様は、例えば比較的高リスクMDSなどの、MDSを有する患者の全生存を改善する方法を提供する。特定の実施態様は、MDSの治療のための代替投薬レジメンを提供する。特定の実施態様は、特定数のレナリドミド及びアザシチジンの治療サイクルを使用し、MDSを有する患者を治療する方法を提供する。特定の実施態様は、レナリドミド及びアザシチジンを使用し、AMLのWHO判定基準に合致する患者を治療する方法を提供する。特定の実施態様は、維持療法としてのレナリドミド及びアザシチジンの使用を提供する。

40

【0029】

一実施態様は、造血成長因子、サイトカイン、癌化学療法、幹細胞移植及び他の移植な

50

どの、MDSの治療、予防又は管理のために現在使用される従来の療法と組合せた、レナリドミド及びアザシチジンの使用を包含している。

【発明を実施するための形態】

【0030】

(5. 詳細な説明)

第一の実施態様は、3-(4-アミノ-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(レナリドミド)、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、若しくはプロドラッグの治療有効量又は予防有効量を、シチジンアナログ、特に5-アザシチジンの治療有効量又は予防有効量と組合せて、MDSの治療又は予防を必要とする患者へ投与することを含む、MDSを治療又は予防する方法を包含している。この実施態様は、不応性貧血、環状鉄芽球性不応性貧血、芽球増加型不応性貧血、移行期芽球増加型不応性貧血、又は慢性骨髄単球性白血病などの特異的MDS亜型の治療、予防又は管理を包含している。

【0031】

本明細書に使用される用語「骨髄異形成症候群」又は「MDS」とは、下記の1つ以上を特徴とする造血幹細胞障害を意味する：無効な血液細胞形成、進行性血球減少、急性白血病への進行のリスク、又は損なわれた形態及び成熟を伴う細胞性骨髄(骨髄細胞の形態異常)。用語「骨髄異形成症候群」又は「MDS」は、別に記さない限りは、以下を含む：不応性貧血、環状鉄芽球性不応性貧血、芽球増加型不応性貧血、移行期芽球増加型不応性貧血、及び慢性骨髄単球性白血病。

【0032】

別の実施態様は、レナリドミド、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、若しくはプロドラッグの予防有効量を、5-アザシチジンの治療的又は予防有効量と組合せて、MDSの管理を必要とする患者へ投与することを含む、MDSを管理する方法を包含している。

【0033】

別の実施態様は、(1)レナリドミド、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、若しくはプロドラッグ、及び(2)5-アザシチジン：を含有する医薬組成物、並びに/又は(3)使用説明書を含むキットを包含している。本発明は更に、単一単位剤形を含むキットを包含している。

【0034】

一実施態様は、5-アザシチジン及びレナリドミド、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、若しくはプロドラッグの治療有効量又は予防有効量、並びに追加活性薬の治療有効量又は予防有効量を、MDSの治療、予防及び/又は管理を必要とする患者へ投与することを含む、MDSを治療、予防及び/又は管理する方法を包含している。

【0035】

前記追加活性薬は好ましくは、造血成長因子、サイトカイン、抗癌剤、抗生物質、抗真菌薬、抗炎症薬、シクロスボリンなどの免疫抑制薬、MDSの従来の療法、又は例えば米医師用医薬品便覧(PDR)に認められる他の化学療法薬である。好ましい抗癌剤又は癌化学療法は、アポトーシス誘導薬、トポイソメラーゼ阻害剤、抗血管新生化合物、微小管安定化剤、アルキル化剤及び他の公知の従来の癌化学療法である。最も好ましい追加活性薬は、血液形成に影響を及ぼすか又は改善することが可能であるものである。これらの活性薬は、大型分子(例えば、タンパク質)又は小型分子(例えば、合成無機分子、有機金属分子又は有機分子)であることができる。具体的追加活性薬の例としては、ゲムツズマブ・オゾガマイシン、エタネルセプト(Embrel(登録商標))、イマチニブ(Glivec(登録商標))、抗-TNF-_α抗体、インフリキシマブ(Remicade(登録商標))、G-CSF、GM-CSF、EPO、トポテカン、イリノテカン、ペントキシフィリン、シプロフロキサシン、デキサメタゾン、IL2、IL8、IL18、Ara-C、ビノレルビン、ビンプラスチン、イソトレチノイン、及び13-cis-レチノイン酸が挙げられるが、これらに限定されるものではない。本発明は、未変性の、天然の

10

20

30

40

50

、及び組換えタンパク質の使用も包含している。本発明は更に、インビボにおいてそれらが基にするタンパク質の薬学的活性の少なくとも一部を発揮する天然のタンパク質の変異体及び誘導体(例えば修飾された形)を包含している。変異体の例としては、それらのタンパク質の天然の形における対応する残基とは異なる1個以上のアミノ酸残基を有するタンパク質が挙げられるが、これらに限定されるものではない。同じく用語「変異体」は、それらの天然の形においては通常存在する糖部分を欠いているタンパク質である(例えば非グリコシル化型)。誘導体の例は、ペグ化誘導体、並びにIgG1又はIgG3の関心対象のタンパク質又はタンパク質の活性部分に融合されることにより形成されるタンパク質などの融合タンパク質が挙げられるが、これらに限定されるものではない。例えば、Penichet, M.L. 及びMorrison, S.L. の論文、J. Immunol. Methods, 248:91-101 (2001)を参照されたい。本明細書に開示されたタンパク質の分泌を引き起こすワクチンに加え、それらの薬学的に活性のある変異体、誘導体、及び融合体もまた、本発明に包含される。

10

【0036】

理論により限定されるものではないが、いくつかの免疫調節化合物及びタンパク質は、MDSの治療又は管理において補完的又は相乗的様式で作用することができると考えられる。またいくつかのタンパク質は、一部の免疫調節化合物に関連した特定の有害作用を軽減又は除去することができ、これにより、より大量の免疫調節化合物を患者へ投与することができるか、及び/又は患者の服薬遵守を向上することも考えられる。更に一部の免疫調節化合物は、一部のタンパク質ベースのMDS療法に関連した特定の有害作用を減少又は除去することができ、これによりより大量の免疫調節化合物を患者へ投与することができるか、及び/又は患者の服薬遵守を向上することも考えられる。

20

【0037】

本発明の別の実施態様は、アザシチジン及びレナリドミド、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、又はプロドラッグの治療有効量又は予防有効量をそれを必要とする患者へ投与することを含む、MDSに罹患した患者において癌又はMDSを治療するために使用される化学療法薬又は治療薬の投与に関連した有害作用を逆行、軽減又は回避する方法を包含している。

30

【0038】

避けられない白血病への移行はMDSのある段階において生じるので、末梢血幹細胞、造血幹細胞調製品又は骨髄の移植が必要であるとされることがある。MDSに罹患した患者における免疫調節化合物と幹細胞移植の併用は、独特で予想外の相乗効果を提供すると考えられる。特に、理論により限定されるものではないが、免疫調節化合物は、移植療法が同時に施される場合、相加作用又は相乗作用を提供し得る免疫調節活性を発揮すると考えられる。免疫調節化合物は、移植療法との組合せにおいて作用し、移植の侵襲性手技に関連した合併症及び移植片対宿主拒絶反応(GVHD)の関連したリスクを軽減することができる。従って本発明は、移植療法の前に、同時に、若しくは後に、アザシチジン及びレナリドミド、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、若しくはプロドラッグを、患者(例えばヒト)に投与することを含む、MDSを治療、予防及び/又は管理する方法を包含している。

40

【0039】

本発明はまた、アザシチジン及びレナリドミド、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、若しくはプロドラッグ、追加の活性成分、及び/又は移植療法のための血液若しくは細胞を含む、医薬組成物、単一単位剤形、及びキットも包含している。例えばキットは、その各々はMDS患者の治療に使用される本発明の化合物を1種以上、移植用幹細胞及び免疫抑制薬、抗生物質又は他の薬物を含んで良い。

【0040】

(5.1. 免疫調節化合物)

本発明において使用される化合物は、それらのラセミ体、立体異性体としてエンリッチされた又は立体異性体として純粋な、及び医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、及びプロドラッグである、免疫調節化合物を含む。本発明にお

50

いて使用される好ましい化合物は、分子量が約1000g/mol未満を有する小型有機分子であり、タンパク質、ペプチド、オリゴヌクレオチド、オリゴ糖又は他の高分子ではない。

【0041】

本明細書に用いるように、及び特に指定する場合を除いて、「立体異性体として純粋である」という用語は、化合物の1つの立体異性体を含み、且つその化合物の他の立体異性体を実質的に含まない組成物を意味する。例えば、1つのキラル中心を有する化合物の立体異性体として純粋である組成物は、該化合物の反対の鏡像異性体を実質的に含まないことになる。2つのキラル中心を有する化合物の立体異性体として純粋である組成物は、該化合物の他のジアステレオマーを実質的に含まないことになる。典型的な立体異性体として純粋である化合物は、該化合物の約80重量%を超える1つの立体異性体と該化合物の約20重量%未満の他の立体異性体、より好ましくは該化合物の約90重量%を超える1つの立体異性体と該化合物の約10重量%未満の他の立体異性体、更により好ましくは該化合物の約95重量%を超える1つの立体異性体と該化合物の約5重量%未満の他の立体異性体、及び最も好ましくは該化合物の約97重量%を超える1つの立体異性体と該化合物の約3重量%未満の他の立体異性体を含む。本明細書に用いるように、及び特に指定する場合を除いて、「立体異性体としてエンリッチされた」という用語は、化合物の約60重量%を超える1つの立体異性体、好ましくは化合物の約70重量%を超える、より好ましくは約80重量%を超える1つの立体異性体を含む組成物を意味する。本明細書に用いるように、及び特に指定する場合を除いて、「鏡像異性体として純粋である」という用語は、1つのキラル中心を有する化合物の立体異性体として純粋な組成物を意味する。同様に、用語「立体異性体としてエンリッチされた」という用語は、1つのキラル中心を有する化合物の立体異性体としてエンリッチされた組成物を意味する。

10

20

30

【0042】

本明細書に用いるように、及び特に指定する場合を除いて、本明細書において使用される「免疫調節化合物」又は「IMIDs(商標)」(Celgene社)という用語は、TNF- α 、LPS誘導性単球IL1 及びIL12生成を顕著に阻害し、且つIL6生成を部分的に阻害する小型有機分子を包含している。

【0043】

TNF- α は、急性炎症時にマクロファージ及び単球により生成される炎症性サイトカインである。TNF- α は、細胞内の多様な範囲のシグナル伝達事象を担っている。TNF- α は、癌において病理学的役割を果たし得る。特定の理論により限定されるものではないが、本発明の免疫調節化合物により発揮される生物学的作用のひとつは、TNF- α の合成の低下である。本発明の免疫調節化合物は、TNF- α mRNAの分解を増強する。

【0044】

更に、特定の理論により限定されるものではないが、本発明において使用される免疫調節化合物はまた、T細胞の強力な共刺激因子でもあり、細胞増殖を用量依存的様式で劇的に増加することもできる。本発明の免疫調節化合物は、CD8+ T細胞サブセットに対し、CD4+ T細胞サブセットよりも、より大きい共刺激作用を有することもできる。加えて本化合物は好ましくは、抗炎症特性を有し、及びT細胞を効果的に共刺激する。

【0045】

本発明の免疫調節化合物の具体例は、米国特許第5,929,117号に開示されたものなどの、置換されたスチレンのシアノ及びカルボキシ誘導体；米国特許第5,874,448号に開示されたものなどの、1-オキソ-2-(2,6-ジオキソ-3-フルオロピペリジン-3-イル)イソインドリン及び1,3-ジオキソ-2-(2,6-ジオキソ-3-フルオロピペリジン-3-イル)イソインドリン；米国特許第5,798,368号に開示されたものなどの、四置換された2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン；米国特許第5,635,517号に開示されたものを含むが、これらに限定されるものではない、1-オキソ及び1,3-ジオキソ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン(例えば、サリドマイドの4-メチル誘導体及びEM-12)；並びに、米国特許第5,698,579号及び第5,877,200号に開示された非-ポリペプチド環状アミドのクラス；D'Amatoの米国特許第5,593,990号、第5,629,327号、及び第6,071,948号に開

40

50

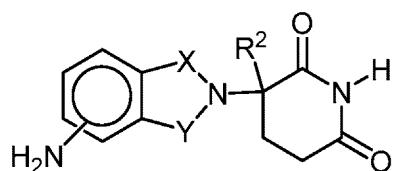
示されたものなどの、サリドマイドの加水分解産物、代謝産物、誘導体及び前駆体を含む、サリドマイドの類似体及び誘導体；米国特許第6,281,230号及び第6,316,471号に開示されたものなどの、アミノサリドマイド、更にはアミノサリドマイドの類似体、加水分解産物、代謝産物、誘導体及び前駆体、並びに置換された2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)フタルイミド及び置換された2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドール；2001年10月5日に出願された米国特許出願第09/972,487号、2001年12月21日に出願された米国特許出願第10/032,286号、及び国際出願PCT/US01/50401(国際公開公報WO 02/059106)に開示されたものなどの、イソインドール-イミド化合物を含むが、これらに限定されるものではない。本明細書に規定された各特許の全体は、引用により本明細書中に組み込まれている。本発明の免疫調節化合物は、サリドマイドを含まない。

10

【0046】

他の具体的本発明の免疫調節化合物は、本明細書中に組み込まれている米国特許第5,635,517号に開示された、ベンゾ環内のアミノで置換された1-オキソ-及び1,3-ジオキソ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリンを含むが、これらに限定されるものではない。これらの化合物は、構造Iを有する：

【化2】



20

I

(式中、X及びYの一方はC=Oであり、X及びYの他方はC=O又はCH₂であり、且つR²は、水素又は低級アルキル、特にメチルである。)。具体的免疫調節化合物は：

1-オキソ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-アミノイソインドリン；
1-オキソ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-アミノイソインドリン；
1-オキソ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-アミノイソインドリン；
1-オキソ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-7-アミノイソインドリン；
1,3-ジオキソ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-アミノイソインドリン；及び
1,3-ジオキソ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-アミノイソインドリン：を含むが、これらに限定されるものではない。

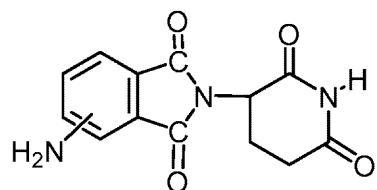
30

【0047】

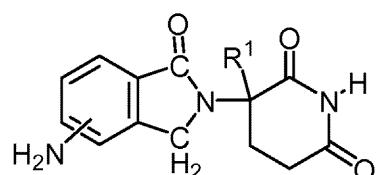
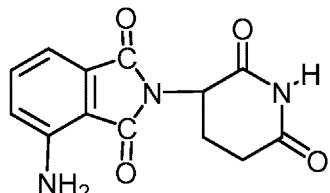
他の具体的本発明の免疫調節化合物は、各々が本明細書中に組み込まれている、米国特許第6,281,230号；第6,316,471号；第6,335,349号；及び、第6,476,052号、並びに国際出願PCT/US97/13375(国際公開公報WO 98/03502)に開示されたものなどの、置換された2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)フタルイミド及び置換された2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドールのクラスに属する。このクラスの代表的化合物は、下記式のものである：

40

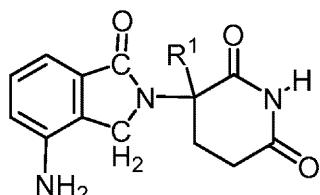
【化3】



10



20



30

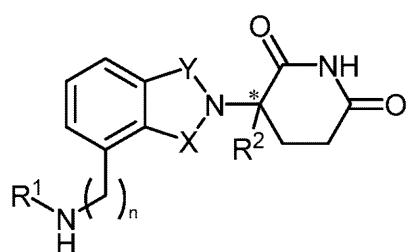
【0048】

(式中、R¹は、水素又はメチルである。)。別の実施態様において、本発明は、これらの化合物の鏡像異性体として純粋な形(例えば、光学的に純粋な(R)又は(S)鏡像異性体)の使用を包含している。

【0049】

更に他の具体的本発明の免疫調節化合物は、各々が本明細書中に組み込まれている、米国特許出願第10/032,286号及び第09/972,487号、並びに国際特許出願PCT/US01/50401(国際公開公報WO 02/059106)に開示された、イソインドール-イミドのクラスに属する。代表的化合物は、式IIの化合物、及びその医薬として許容し得る塩、水和物、溶媒和物、包接化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体、及び立体異性体の混合物である：

【化4】



II

40

50

(式中：

X及びYの一方はC=Oであり、他方はCH₂又はC=Oであり、

R¹は、H、(C₁-C₈)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル、(C₂-C₈)アルケニル、(C₂-C₈)アルキニル、ベンジル、アリール、(C₀-C₄)アルキル-(C₁-C₆)ヘテロシクロアルキル、(C₀-C₄)アルキル-(C₂-C₅)ヘテロアリール、C(O)R³、C(S)R³、C(O)OR⁴、(C₁-C₈)アルキル-N(R⁶)₂、(C₁-C₈)アルキル-OR⁵、(C₁-C₈)アルキル-C(O)OR⁵、C(O)NHR³、C(S)NHR³、C(O)NR³R^{3'}、C(S)NR³R^{3'}、又は(C₁-C₈)アルキル-O(CO)R⁵であり；

R²は、H、F、ベンジル、(C₁-C₈)アルキル、(C₂-C₈)アルケニル、又は(C₂-C₈)アルキニルであり；

R³及びR^{3'}は独立して、(C₁-C₈)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル、(C₂-C₈)アルケニル、(C₂-C₈)アルキニル、ベンジル、アリール、(C₀-C₄)アルキル-(C₁-C₆)ヘテロシクロアルキル、(C₀-C₄)アルキル-(C₂-C₅)ヘテロアリール、(C₀-C₈)アルキル-N(R⁶)₂、(C₁-C₈)アルキル-OR⁵、(C₁-C₈)アルキル-C(O)OR⁵、(C₁-C₈)アルキル-O(CO)R⁵、又はC(O)OR⁵であり；

R⁴は、(C₁-C₈)アルキル、(C₂-C₈)アルケニル、(C₂-C₈)アルキニル、(C₁-C₄)アルキル-OR⁵、ベンジル、アリール、(C₀-C₄)アルキル-(C₁-C₆)ヘテロシクロアルキル、又は(C₀-C₄)アルキル-(C₂-C₅)ヘテロアリールであり；

R⁵は、(C₁-C₈)アルキル、(C₂-C₈)アルケニル、(C₂-C₈)アルキニル、ベンジル、アリール、又は(C₂-C₅)ヘテロアリールであり；

R⁶の各出現は独立して、H、(C₁-C₈)アルキル、(C₂-C₈)アルケニル、(C₂-C₈)アルキニル、ベンジル、アリール、(C₂-C₅)ヘテロアリール、又は(C₀-C₈)アルキル-C(O)O-R⁵であるか、或いはR⁶基は結合してヘテロシクロアルキル基を形成することができ；

nは、0又は1であり；並びに

*は、キラル炭素中心を表す。)。

【0 0 5 0】

nが0である式IIの具体的化合物において、R¹は、(C₃-C₇)シクロアルキル、(C₂-C₈)アルケニル、(C₂-C₈)アルキニル、ベンジル、アリール、(C₀-C₄)アルキル-(C₁-C₆)ヘテロシクロアルキル、(C₀-C₄)アルキル-(C₂-C₅)ヘテロアリール、C(O)R³、C(O)OR⁴、(C₁-C₈)アルキル-N(R⁶)₂、(C₁-C₈)アルキル-OR⁵、(C₁-C₈)アルキル-C(O)OR⁵、C(S)NHR³、又は(C₁-C₈)アルキル-O(CO)R⁵であり；

R²は、H又は(C₁-C₈)アルキルであり；並びに

R³は、(C₁-C₈)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル、(C₂-C₈)アルケニル、(C₂-C₈)アルキニル、ベンジル、アリール、(C₀-C₄)アルキル-(C₁-C₆)ヘテロシクロアルキル、(C₀-C₄)アルキル-(C₂-C₅)ヘテロアリール、(C₅-C₈)アルキル-N(R⁶)₂；(C₀-C₈)アルキル-NH-C(O)O-R⁵；(C₁-C₈)アルキル-OR⁵、(C₁-C₈)アルキル-C(O)OR⁵、(C₁-C₈)アルキル-O(CO)R⁵、又はC(O)OR⁵であり；且つ、他の可変部は、同じ定義を有する。

【0 0 5 1】

他の式IIの具体的化合物において、R²は、H又は(C₁-C₄)アルキルである。

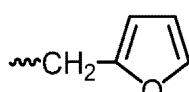
【0 0 5 2】

他の式IIの具体的化合物において、R¹は、(C₁-C₈)アルキル又はベンジルである。

【0 0 5 3】

他の式IIの具体的化合物において、R¹は、H、(C₁-C₈)アルキル、ベンジル、CH₂OCH₃、C₂H₅CH₂OCH₃、又は下記式である：

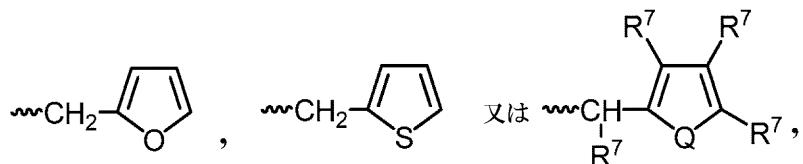
【化5】



【0 0 5 4】

式IIの化合物の別の実施態様において、R¹は下記式である：

【化6】



(式中、QはO又はSであり、且つR⁷の各出現は独立して、H、(C₁-C₈)アルキル、ベンジル、CH₂OCH₃、又はCH₂CH₂OCH₃である。)。

【0055】

10

他の式IIの具体的化合物において、R¹は、C(O)R³である。

【0056】

他の式IIの具体的化合物において、R³は、(C₀-C₄)アルキル-(C₂-C₅)ヘテロアリール、(C₁-C₈)アルキル、アリール、又は(C₀-C₄)アルキル-OR⁵である。

【0057】

他の式IIの具体的化合物において、ヘテロアリールは、ピリジル、フリル、又はチエニルである。

【0058】

他の式IIの具体的化合物において、R¹は、C(O)OR⁴である。

【0059】

20

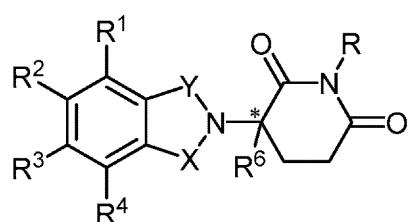
他の式IIの具体的化合物において、C(O)NHC(O)のHは、(C₁-C₄)アルキル、アリール、又はベンジルにより置換することができる。

【0060】

更に別の具体的本発明の免疫調節化合物は、各々が引用により本明細書中に組み込まれている、米国特許出願第09/781,179号、国際公開公報WO 98/54170、及び米国特許第6,395,754号に開示された、イソインドール-イミドのクラスに属する。代表的化合物は、式IIIの化合物、及びその医薬として許容し得る塩、水和物、溶媒和物、包接化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体、及び立体異性体の混合物である：

【化7】

30



III

(式中：

X及びYの一方はC=Oであり、他方はC=O又はCH₂であり、

40

Rは、H又はCH₂OCOR'であり；

(i)R¹、R²、R³、又はR⁴の各々は他から独立して、ハロ、炭素原子1~4個のアルキル、又は炭素原子1~4個のアルコキシであるか、或いは、(ii)R¹、R²、R³、又はR⁴の1つは、ニトロ又は-NHR⁵であり、且つR¹、R²、R³、又はR⁴の残りは、水素であり；

R⁵は、水素又は炭素原子1~8個のアルキルであり；

R⁶は、水素、炭素原子1~8個のアルキル、ベンゾ、クロロ、又はフルオロであり；並びに

*は、キラル炭素中心を表す。)。

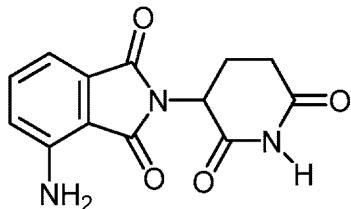
【0061】

最も好ましい本発明の免疫調節化合物は、4-(アミノ)-2-(2,6-ジオキソ(3-ペリジル)

50

) - イソインドリン -1,3-ジオン及び3-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンである。これらの化合物は、標準の合成方法により得ることができる(例えば、引用により本明細書中に組み込まれている、米国特許第5,635,517号を参照されたい)。これらの化合物は、Celgene社(サミット、NJ)から入手することができる。4-(アミノ)-2-(2,6-ジオキソ(3-ピペリジル))-イソインドリン-1,3-ジオン(ボマリドミド)は、下記化学構造を有し：

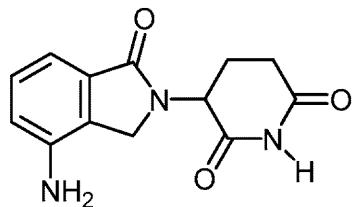
【化8】



10

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(レナリドミド)は、下記化学構造を有する：

【化9】



20

【0062】

本発明の化合物は、商業的に購入するか、又は本明細書に明らかにされた特許又は特許公報に記載の方法に従い調製するかのいずれかができる。更に光学的に純粋な化合物は、不斉合成するか、或いは公知の分割剤又はキラルカラムを使用するか、更には他の標準の合成有機化学技術を用い分割することができる。

【0063】

本明細書に用いるように、及び特に指定する場合を除いて、「医薬として許容し得る塩」という用語は、その用語が言及する化合物の無毒の酸及び塩基の付加塩を包含している。許容し得る無毒の酸付加塩は、当該技術分野において公知の有機及び無機の酸又は塩基から誘導されるものを含み、これは、例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、メタンスルホン酸、酢酸、酒石酸、乳酸、コハク酸、クエン酸、リンゴ酸、マレイン酸、ソルビン酸、アコニット酸、サリチル酸、フタル酸、エンボン酸、エナント酸などを含む。

【0064】

酸性の性質である化合物は、様々な医薬として許容し得る塩基と塩を形成することが可能である。そのような酸性化合物の医薬として許容し得る塩基付加塩を調製するために使用することができる塩基は、無毒の塩基付加塩、すなわち非限定的にアルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩、並びに特にカルシウム、マグネシウム、ナトリウム又はカリウムの塩などの、医薬として許容し得る陽イオンを含む塩を形成するものである。好適な有機塩基は、N,N-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルマイン(N-メチルグルカミン)、リシン、及びプロカインを含むが、これらに限定されるものではない。

【0065】

本明細書に用いるように、及び特に指定する場合を除いて、「プロドラッグ」という用語は、生物的条件下(インピトロ又はインピボ)で加水分解、酸化、或いは反応して、化合物を与え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、生加水分解性アミド、生加水分解性エステル、生加水分解性カルバミン酸塩、生加水分解性炭

30

40

50

酸塩、生加水分解性ウレイド及び生加水分解性リン酸塩類似体などの生加水分解性成分を含む本発明の免疫調節化合物の誘導体が挙げられるが、それらに限定されない。プロドラッグの他の例としては、-NO、-NO₂、-ONO又は-ONO₂成分を含む本発明の免疫調節化合物の誘導体が挙げられる。プロドラッグは、典型的には、「バージャーの医薬品化学及び薬物の発見(Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery)」172-178、949-982(Manfred E.Wolff編、第5版、1995年)、及び「プロドラッグの設計(Design of Prodrugs)」(H.Budnggaard編、Elsevier、ニューヨーク、1985年)に記載されている方法などのよく知られている方法を用いて調製され得る。

【0066】

本明細書に用いるように、及び特に指定する場合を除いて、「生加水分解性アミド」、「生加水分解性エステル」、「生加水分解性カルバミン酸塩」、「生加水分解性炭酸塩」、「生加水分解性ウレイド」及び「生加水分解性リン酸塩」という用語は、1)化合物の生物活性に干渉しないが、その化合物に、取り込み、作用の持続時間又は作用の発生などのインビボの有利な特性を付与することができるか、或いは2)生物的に不活性であるが、インビボで生物的に活性の化合物に変換されるか：のいずれかである化合物のそれぞれアミド、エステル、カルバミン酸塩、炭酸塩、ウレイド及びリン酸塩を意味する。生加水分解性エステルの例としては、低級アルキルエステル、低級アシルオキシアルキルエステル(アセトキシルメチルエステル、アセトキシエチルエステル、アミノカルボニルオキシメチルエステル、ピバロイルオキシメチルエステル、及びピバロイルオキシエチルエステルなど)、ラクトニルエステル(フタリジルエステル及びチオフタリジルエステルなど)、低級アルコキシアシルオキシアルキルエステル(メトキシカルボニルオキシメチルエステル、エトキシカルボニルオキシエチルエステル及びイソプロポキシカルボニルオキシエチルエステルなど)、アルコキシアシルキルエステル、コリンエステル、及びアシルアミノアルキルエステル(アセトアミドメチルエステルなど)が挙げられるが、それらに限定されない。生加水分解性アミドの例としては、低級アルキルアミド、-アミノ酸アミド、アルコキシアシルアミド、及びアルキルアミノアルキルカルボニルアミドが挙げられるが、それらに限定されない。生加水分解性カルバミン酸塩の例としては、低級アルキルアミン、置換エチレンジアミン、アミノ酸、ヒドロキシアシルキルアミン、複素環式アミン及び複素環式芳香族アミン並びにポリエーテルアミンが挙げられるが、それらに限定されない。

【0067】

示された構造とその構造に与えられた名称との間に不一致がある場合は、示された構造により大きな重みを与えるべきであることに留意すべきである。加えて、構造又は構造の一部の立体化学が、例えば、太線又は点線で示されていない場合は、該構造又は該構造の一部は、そのすべての立体異性体を包含するものと解釈すべきである。

【0068】

(5.2. 追加の活性薬)

1種以上の追加の活性成分を、本発明のアザシチジン及び免疫調節化合物と一緒に、本発明の方法及び組成物において使用することができる。好ましい実施態様において、追加活性薬は、血液細胞形成の過程に影響を及ぼすか又は改善することが可能である。具体的追加の活性薬もまた、インビトロ又はインビボでの細胞におけるコミットされた赤血球前駆細胞の分裂及び分化を刺激する。

【0069】

追加活性薬は、大型分子(例えばタンパク質)又は小型分子(例えば、合成無機分子、有機金属分子、又は有機分子)であることができる。追加活性薬は、造血成長因子、サイトカイン、抗癌剤、抗生物質、プロテアソーム阻害剤、免疫抑制薬、及び他の本明細書に記載の治療薬を含むが、これらに限定されるものではない。特定の薬剤としては、G-CSF、GM-CSF、EPO、デキサメタゾン、トポテカン、ペントキシフィリン、イリノテカン、シプロフロキサシン、ビノレルビン、IL2、IL8、IL18、Ara-C、イソトレチノイン、13-cis-レチノイン酸、12-O-テトラデカノイルホルボール-13-酢酸(TPA)、5-アザ2'-デオキシシチジン、9-ニトロカンプトテシン、トランスレチノイン酸、アミホスチン、アンホテリシンB

10

20

30

40

50

50

及びリポソームのアンホテリシンB、抗-CD-20モノクローナル抗体、抗胸腺細胞グロブリン(ATG)、三酸化ヒ素、アザシチジン、ベバシズマブ、ビスマスモノクローナル抗体、ブリオスタチン、ブルファン、カスピファンギン酢酸塩、セロコキシブ、クラドリビン、シクロホスファミド、シクロスボリン、シタラビン、シトシン、ダウノルビシン、デブシペチド、エトポシド、ファルネシル(farresy)転移酵素阻害剤、フラボピリドール、Flt3リガンド、フルダラビン、ゲムツズマブ・オゾガマイシン(マイロターグ)、エタネルセプト(Enbrel(登録商標))、イマチニブ(Glivec(登録商標))、抗-TNF-_α抗体、インフリキシマブ(Remicade(登録商標))、ヒト化モノクローナル抗-VEGF抗体、イダルビシン、ロイコボリン、メルファラン、ミトキサンtron、モノクローナル抗体ABX-CBL、モノクローナル抗体CD52、ミコフェノレート・モフェチル、オブリメルセン、-3脂肪酸、ペントスタチン、フェニルブチラート、PR1白血病ペプチドワクチン、モンタナイト、プロテアソーム阻害剤、ナトリウムフェニル-ブチラート、サリチル酸ナトリウム、テモゾロミド、チモグロブリン(thymoglobulin)、トロキサチル(troxatyl)、腫瘍壊死因子受容体IgGキメラ、イットリウムY90ヒト化モノクローナル抗体M195が挙げられるが、これらに限定されるものではない。本発明の具体的実施態様において、本発明の免疫調節化合物は、ペントキシフィリン、シプロフロキサシン、及び/又はデキサメタゾンと組合せて使用される。

【0070】

本発明はまた、未変性の、天然の、及び組換えのタンパク質の使用も包含している。本発明は更に、インビボにおいてそれらがベースにしたタンパク質の医薬活性の少なくとも一部を発揮する天然のタンパク質の変異体及び誘導体(例えば修飾された形)を包含している。変異体の例としては、それらのタンパク質の天然の形における対応する残基とは異なるアミノ酸残基を1個以上有するタンパク質が挙げられるが、これらに限定されるものではない。また、それらの天然の形に通常存在する糖部分を欠いているタンパク質(例えば非グリコシリ化型)も、用語「変異体」に包含される。誘導体の例は、ペグ化誘導体、並びにIgG1又はIgG3の関心対象のタンパク質又はタンパク質の活性部分に融合されることにより形成されたタンパク質などの融合タンパク質を含むが、これらに限定されるものではない。例えば、Penichet, M.L. 及びMorrison, S.L. の論文、J. Immunol. Methods, 248:9 1-101 (2001) を参照されたい。

【0071】

G-CSFの組換え型及び変異型は、米国特許第4,810,643号；第4,999,291号；第5,528,823号；及び、第5,580,755号に記載のように調製することができ；これらの特許は全て引用により本明細書中に組み込まれている。GM-CSFの組換え型及び変異型は、米国特許第5,391,485号；第5,393,870号；及び、第5,229,496号に記載のように調製することができ；これらの特許は全て引用により本明細書中に組み込まれている。実際、G-CSF及びGM-CSFの組換え型は、現在、具体的な化学療法薬に関連した症状の治療のために米国において販売されている。フィルグラスチムとして公知のG-CSFの組換え型は、商品名Neupogen(登録商標)として米国で販売されている。Neupogen(登録商標)は、MDS患者において顆粒球の、大部分は好中球の分裂及び成熟を刺激し、且つEPOとの併用で赤血球反応を増強することがわかっている。米国医師用便覧(PDR)、587-592(第56版、2002年)。またサルグラモスチムとして公知のGM-CSFの組換え型は、商品名Leukine(登録商標)として米国において販売されている。Leukine(登録商標)は、初期の骨髄及びマクロファージ前駆細胞の分裂及び成熟を刺激することがわかっており、且つ顆粒球を増加することが報告されている。米国医師用便覧(PDR)、1755-1760(第56版、2002年)。エポエチンとして公知のEPOの組換え型が、商品名Epogen(登録商標)として米国において販売されている。Epogen(登録商標)は、コミットされた赤血球前駆細胞の分裂及び成熟を刺激することにより赤血球生成を刺激するために使用される。Epogen(登録商標)は、それ単独で投与された場合にはMDS患者の20～26%において、及びG-CSF又はGM-CSFと組合せた場合には患者の48%もにおいて有効であることが報告されている。米国医師用便覧(PDR)、582-587(第56版、2002年)。

【0072】

G-CSF、GM-CSF及びEPOなどの増殖因子又はサイトカインはまた、ワクチンの形状で投与

10

20

30

40

50

することができる。例えば、G-CSF及びGM-CSFなどのサイトカインを分泌するか又は分泌を引き起こすワクチンは、本発明の方法、医薬組成物、及びキットにおいて使用することができる。例えば、Emens, L.A.らの論文, Curr. Opinion Mol. Ther., 3(1): 77-84 (2001)を参照されたい。

【0073】

本発明の免疫調節化合物と組合せて投与するか又は使用することができる他の化合物は、2002年5月17日に出願された米国特許仮出願第60/380,842号、及び2002年5月17日に出願された米国特許仮出願第60/380,843号に開示されたものを含み、これらの仮出願は両方共引用により本明細書中に組み込まれている。

【0074】

(5.3. 治療及び管理の方法)

本発明の方法は、様々な型のMDSを予防、治療及び/又は管理する方法を包含している。本明細書に用いるように、及び特に指定する場合を除いて、「予防する」という用語は、MDSに関連した症状の阻害又は回避を含むが、これらに限定されるものではない。MDSに関連した症状とは、貧血、血小板減少症、好中球減少症、血球減少症、二血球減少症(2つの欠損細胞系統)、及び汎血球減少症(3つの欠損細胞系統)を含むが、これらに限定されるものではない。本明細書に用いるように、及び特に指定する場合を除いて、「治療する」という用語は、MDSの症状の発症後に組成物を投与することをいうのに対し、「予防する」とは、特にMDSのリスクのある患者に、症状の発症前に投与することをいう。本明細書に用いるように、及び特に指定する場合を除いて、「管理する」という用語は、MDSに罹患した患者においてMDSの再発を予防すること、MDSに罹患した患者が寛解に留まる時間を延長すること、及び/又はMDSに罹患するリスクのある患者においてMDSの発生を予防することを包含している。

【0075】

本発明は、原発性及び続発性MDSの患者を治療又は予防する方法を包含している。これは更に、以前にMDS治療を受けたことがない患者に加え、以前にMDS治療を受けた患者を治療する方法を包含している。MDS患者は、不均一な臨床症状発現及び変動する臨床転帰を有するので、患者の予後に従う患者の病期判定、並びに重症度及び病期に応じた療法のアプローチが必要であることは明らかである。実際本発明の方法及び組成物は、不応性貧血(RA)、環状鉄芽球性RA(RARS)、芽球増加型RA(RAEB)、移行期RAEB、又は慢性骨髄単球性白血病(CMML)を含むが、これらに限定されるものではないMDSの1種以上の型を有する患者の様々な病期での治療において使用することができる。本発明はまた、前述のMDSに関するIPSSを用いて診断された患者を治療することも意図している。Greenbergらの論文, Blood, (89):2079-88 (1997)。

【0076】

本発明に包含される方法は、アザシチジン及び本発明の免疫調節化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、又はプロドラッグを、MDSに罹患しているか又は恐らく罹患する患者(例えばヒト)へ投与することを含む。具体的な患者集団は、高齢者、すなわち60歳以上に加え、35歳以上の集団を含む。MDS又は白血病の家族歴のある患者も、予防的投薬レジメンの好ましい候補である。

【0077】

本発明の一実施態様において、本発明の免疫調節化合物は、約0.10～約150mg/日の量が、経口的に、及び単回又は分割の1日量で投与される。特定の実施態様において、4-(アミノ)-2-(2,6-ジオキソ(3-ペリジル))-イソインドリン-1,3-ジオン(ポマリドミド)が、1日に或いは隔日に約0.1～約10mgの量で投与される。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)-ペリジン-2,6-ジオン(レナリドミド)は好ましくは、1日に或いは隔日に約5～25mgの量で投与される。

【0078】

本発明の一実施態様において、アザシチジンは、28日サイクルで投与される、下記の3つの代替投薬スケジュールのひとつに従い、投与される：

10

20

30

40

50

- 1) AZA5-2-2 : アザシチジン75mg/m²/日、SC × 5日間、引き続き2日間の休薬、引き続きアザシチジン75mg/m²/日、SC × 2日間；
- 2) AZA5-2-5 : アザシチジン50mg/m²/日、SC × 5日間、引き続き2日間の休薬、引き続きアザシチジン50mg/m²/日、SC × 5日間；及び
- 3) AZA5 : アザシチジン75mg/m²/日、SC × 5日間。

【 0 0 7 9 】

少なくとも2サイクル後、MDSのIWG 2000判定基準に従い治療不良又は疾患進行と規定される(芽球の 50% の増加、顆粒球又は血小板の最大反応レベルからの 50% の減少、ヘモグロビン減少が 2g/dL、又は輸血不要)患者が反応しない場合には、アザシチジン投与量を増加することができる。逆にこの投与量は、血液学的回復及び有害事象を基に減少することができる。10

【 0 0 8 0 】

(5.3.1. 追加活性薬との併用療法)

本発明の特定の方法は、1)本発明の免疫調節化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、若しくはプロドラッグ、2)アザシチジン、及び3)追加の活性薬又は活性成分を投与することを含む。本発明の免疫調節化合物の例は、本明細書に記載されており(例えばセクション5.1参照)；且つ、追加活性薬の例も本明細書に記載されている(例えばセクション5.2参照)。

【 0 0 8 1 】

免疫調節化合物、アザシチジン及び追加活性薬の患者への投与は、同じ又は異なる投与経路により、同時に又は連続して起こることができる。特定の活性薬に使用される特定の投与経路の好適性は、活性薬それ自身(例えば、血流に進入する前に分解することなく、経口的に投与することができるかどうか)及び治療される疾患によって決まるであろう。免疫調節化合物の好ましい投与経路は、経口である。アザシチジンの好ましい投与経路は、皮下、静脈内又は経口である。本発明の追加活性薬又は成分の好ましい投与経路は、当業者に公知である。例えば米国医師用便覧(PDR)を参照されたい。20

【 0 0 8 2 】

一実施態様において、追加活性薬は、約1～約1000mg、約5～約500mg、約10～約350mg、又は約50～約200mgの量で、1日1回又は2回、静脈内又は皮下投与される。追加活性薬の具体量は、使用される具体的な薬剤、治療又は管理されるMDSの種類、MDSの重症度及び病期、並びに同時に患者へ投与される本発明の免疫調節化合物及び任意の追加活性薬の量によって決まるであろう。特定の実施態様において、追加活性薬は、ゲムツズマブ・オゾガマイシン、エタネルセプト、GM-CSF、G-CSF、EPO、トランスレチノイン酸、デキサメタゾン、トポテカン、ペントキシフィリン、シプロフロキサシン、デキサメタゾン、IL2、IL8、IL18、Ara-C、ビノレルビン、又はそれらの組合せである。GM-CSFは、2時間かけて静脈内に約60～約500mcg/m²の量で、又は皮下に約5～約12mcg/m²/日の量で投与される。G-CSFは、最初に約1mcg/kg/日の量で皮下投与され、並びに総顆粒球数の上昇に応じて調節することができる。維持量は、皮下的に300mcg(比較的小さい患者において)又は480mcgである。EPOは、10,000ユニットの量で、1週間に3回皮下投与される。30

【 0 0 8 3 】

(5.3.2. 移植療法との併用)

更に別の実施態様において、本発明は、移植療法と組合せて、アザシチジン及び本発明の免疫調節化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、若しくはプロドラッグを投与することを含む、MDSを治療、予防及び/又は管理する方法を包含している。本明細書の別所において考察するように、MDSの治療は、該疾患の段階及び機序を基にしている。避けられない白血病への移行は、MDSのある段階において生じ、末梢血幹細胞、造血幹細胞調製品又は骨髄の移植が必要とされることがある。アザシチジン、本発明の免疫調節化合物及び移植療法の併用は、独特で予想外の相乗作用を提供する。特に本発明の免疫調節化合物は、MDS患者において移植療法と同時に施される場合、相加作用又は相乗作用を提供し得る免疫調節活性を發揮する。本発明の免疫調40

10

20

30

40

50

節化合物は、移植療法と組合せて作用し、移植の侵襲的手技に関連した合併症及び移植片対宿主拒絶反応(GVHD)の関連したリスクを低下することができる。本発明は、臍帯血、胎盤血、末梢血幹細胞、造血幹細胞調製品又は骨髄の移植の前に、同時に、又は後に、アザシチジン及び本発明の免疫調節化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、若しくはプロドラッグを、患者(例えばヒト)へ投与することを含む、MDSを治療、予防及び/又は管理する方法を包含している。本発明の方法での使用に適した幹細胞の例は、その全体が引用により本明細書中に組み込まれている、R. H aririらにより2002年4月12日に出願された米国特許仮出願第60/372,348号に開示されている。

【0084】

10

(5.3.3 サイクリング療法)

好みの実施態様において、本発明の治療薬は、患者へサイクルで投与される。サイクリング療法は、第一の薬剤と第二の薬剤のある期間の投与、それに続く休薬期間、及びこの連続投与の繰り返しに関与している。サイクリング療法は、その療法に対する耐性の発生を減少し、療法の副作用を回避若しくは減少し、及び/又は治療の有効性を改善することができる。

【0085】

20

特定の実施態様において、1サイクルは、治療薬の3週間投与、引き続き1週間休薬の28日サイクルで投与することを含むことができる。投与されるサイクルの数は、約1サイクルから約12サイクルまでである。3-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-1ソインドール-2-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン(レナリドミド)は、MDS患者へ、約5~25mg/日の量で21日間経口投与され、引き続き7日間休薬する、28日サイクルで投与される。特定の実施態様において、レナリドミドは、MDSの患者へ、約10mg/日の量で21日間経口投与され、引き続き7日間休薬する、28日サイクルで投与される。

【0086】

30

特定の実施態様において、この患者は、5-アザシチジンも投与量約25~75mg/m²/日で1日目から7日目まで皮下(SC)又は静脈内(IV)投与され、引き続き21日間休薬する、28日サイクルを受け取る。別の特定の実施態様において、患者は、5-アザシチジンを投与量約25~75mg/m²/日で1日目から5日目まで皮下(SC)又は静脈内(IV)投与され、引き続き23日間休薬する、28日サイクルを受け取る。別の特定の実施態様において、患者は、5-アザシチジンを投与量約120mg/日で1日目から7日目まで経口投与され、引き続き21日間休薬する、28日サイクルを受け取る。

【0087】

30

一実施態様において、28日サイクルが最大9回又はそれよりも多く投与される。シチジン類似体の有効量を提供する他の方法は、例えば、その全体が引用により本明細書中に組み込まれている、米国特許出願第11/849,958号「シチジン類似体の結腸標的化経口製剤(C olon-targeted Oral Formulations of Cytidine Analogs)」に開示されている。

【0088】

40

(5.4. 医薬組成物及び単一単位剤形)

医薬組成物を個別の単一単位剤形の調製に使用することができる。本発明の医薬組成物及び剤形は、本発明の免疫調節化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物又はプロドラッグを含む。本発明の医薬組成物及び剤形は、1種以上の賦形剤を更に含むことができる。

【0089】

50

本発明の医薬組成物及び剤形は、1つ以上の追加の活性成分を含むこともできる。結果的に、本発明の医薬組成物及び剤形は、本明細書に記載の活性成分(例えば、本発明の免疫調節化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、若しくはプロドラッグ、及び追加の活性成分)を含む。任意の追加活性成分の例は、本明細書に記載されている(例えばセクション5.2参照)。

【0090】

本発明の単一単位剤形は、患者に対する経口投与、粘膜投与(例えば、鼻投与、舌下投与、腔投与、口腔内投与又は直腸投与)、又は非経口投与(例えば、皮下投与、静脈内投与、ボーラス注射、筋肉内投与又は動脈内投与)、経真皮又は経皮投与に好適である。剤形の例としては、錠剤；カプレット剤；軟弾性ゼラチンカプセル剤などのカプセル剤；カシエ剤；トローチ剤；舐剤；分散剤；坐剤；散剤；エアロゾル剤(例えば、鼻スプレー剤又は吸入剤)；ゲル剤；懸濁剤(例えば、水性若しくは非水性液体懸濁剤、水中油型エマルジョン又は油中水液体型エマルジョン)、液剤及びエリキシリ剤を含む、患者に対する経口投与又は粘膜投与に適した液体剤形；患者に対する非経口投与に適した液体剤形；並びに、患者に対する非経口投与に適した液体剤形を提供するために再構成することができる無菌固体(例えば、結晶又は非晶質の固体)が挙げられるが、それらに限定されない。

10

【0091】

本発明の剤形の組成、形状及び種類は、典型的には、それらの用途に応じて異なるであろう。例えば、疾患の急性治療に使用される剤形は、同じ疾患の慢性治療に使用される剤形より多くの量の1種以上の活性成分を含むことができる。同様に、非経口剤形は、同じ疾患を治療するのに使用される経口剤形よりより少ない量の1種以上の活性成分を含むことができる。本発明により包含される具体的な剤形がそれぞれ異なるこれら及び他の様式は、当業者に容易に理解されるであろう。例えば、「レミントンの薬科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)」、第18版、Mack Publishing、イーストン、PA、(1990)を参照されたい。

20

【0092】

典型的医薬組成物及び剤形は、1種以上の賦形剤を含む。好適な賦形剤は、製薬分野の業者によく知られており、好適な賦形剤の非限定的な例を本明細書に提示する。特定の賦形剤が医薬組成物又は剤形への導入に好適であるかどうかは、その剤形が患者に投与されることになる様式を含むが、それに限定されない、当該技術分野において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、非経口剤形に使用するのに適さない賦形剤を含むことができる。特定の賦形剤の適性は、剤形における具体的な活性成分にも依存し得る。例えば、いくつかの活性成分の分解を乳糖などのいくつかの賦形剤によって、又は水に曝したときに加速させることができる。第一級又は第二級アミンを含む活性成分は、そのような加速的分解を特に生じやすい。結果として、存在していても非常に少量の乳糖及び他の単糖類又は二糖類を含む医薬組成物及び剤形を包含している。本明細書に用いるように、「乳糖非含有」という用語は、存在していても、存在する乳糖の量が、活性成分の分解速度を実質的に上昇させるのに不十分であることを意味する

30

【0093】

本発明の乳糖非含有組成物は、当該技術分野でよく知られており、例えば、米国薬局方(USP)(25-NF20(2002))に収載されている賦形剤を含むことができる。概して、乳糖非含有組成物は、活性成分、結合剤/充填剤、及び滑沢剤を医薬として適合し得る量及び医薬として許容し得る量で含む。好ましい乳糖非含有剤形は、活性成分、微晶質セルロース、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。

40

【0094】

水は、いくつかの化合物の分解を促進し得るため、本発明は更に、活性成分を含む無水医薬組成物及び剤形も提供する。例えば、水の添加(例えば5%)は、経時的な製剤の保存寿命又は安定性などの特性を測定するために、長期貯蔵をシミュレートする手段として医薬技術分野で広く許容されている。例えば、Jens T. Carstensenの文献、「薬物安定性：原理と実践(Drug Stability:Principles & Practice)」、第2版、Marcel Dekker社、ニューヨーク、NY、1995年、379～380頁を参照されたい。実際、水及び熱は、いくつかの化合物の分解を加速させる。従って、水分及び/又は湿分は、製剤の製造時、取り扱い時、包装時、保管時、出荷時及び使用時に広く発生するため、製剤に対する水の影響は、甚大であり得る。

【0095】

無水又は低水分含有成分及び低水分又は低湿条件を用いて、本発明の無水医薬組成物及

50

び剤形を調製することができる。乳糖及び第一級アミン又は第二級アミンを含む少なくとも1つの活性成分を含む医薬組成物及び剤形は、製造時、包装時及び/又は保管時における水分及び/又は湿分との実質的な接触が想定される場合は、無水であることが好ましい。

【0096】

無水医薬組成物は、その無水性が維持されるように調製、保管されるべきである。よって、無水組成物を好適な処方キットに含めることができるように、水への曝露を防止することが知られている材料を使用して、無水組成物を包装する。好適な包装材料の例としては、気密密閉箱、プラスチック、単位投与容器(例えば、バイアル)、プリスター・パック及びストリップ・パックが挙げられるが、それらに限定されない。

【0097】

本発明は、活性成分が分解することになる速度を低下させる1種以上の化合物を含む医薬組成物及び剤形を更に包含している。本明細書で「安定剤」と称する当該化合物としては、アスコルビン酸などの酸化防止剤、pH緩衝剤又は塩緩衝剤が挙げられるが、それらに限定されない。

【0098】

賦形剤の量及び種類のように、剤形における活性成分の量及び具体的な種類は、それが患者に投与される経路などであるが、それらに限定されない要因に応じて異なり得る。しかし、本発明の典型的剤形は、本発明の免疫調節化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、又はプロドラッグを約0.10～約150mgの量で含む。典型的剤形は、本発明の免疫調節化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、又はプロドラッグを、約0.1、1、2、5、7.5、10、12.5、15、17.5、20、25、50、100、150又は200mgの量で含む。特定の実施態様において、好ましい剤形は、4-(アミノ)-2-(2,6-ジオキソ(3-ペペリジル))-イソインドリン-1,3-ジオン(Actimid(商標))を、約1、2、5、10、25又は50mgの量で含む。具体的実施態様において、好ましい剤形は、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)-ペペリジン-2,6-ジオン(レナリドミド)を約5、10、25又は50mgの量で含む。

【0099】

医薬組成物は、単回又は分割(2～3回)1日量として、約10～150mg/m²(患者体表面積を基に)又は約0.1～4mg/kg(患者体重を基に)の1日量を提供するのに十分な量のアザシチジンを含有することができる。一実施態様において、アザシチジンの用量は、臨床的に必要な限りは、75mg/m²の皮下への7日間投与の、28日毎に1回により提供される。

【0100】

典型的剤形は、追加活性成分を、1～約1000mg、約5～約500mg、約10～約350mg、又は約50～約200mgの量で含む。勿論、追加活性成分の具体的な量は、使用される具体的な薬剤、治療又は管理されているMDSの型、並びに免疫調節化合物及びアザシチジンの量、並びに患者に同時に投与される任意の追加活性薬に依存することになる。

【0101】

(5.4.1 経口剤形)

経口投与に好適な本発明の医薬組成物を、非限定的に、錠剤(例えば、咀嚼錠)、カプレット剤、カプセル剤及び液剤(例えば、香味シロップ)などの、個別的剤形として提供することができる。当該剤形は、所定量の活性成分を含み、当業者に周知の製薬方法によって調製され得る。全般的に、「レミントンの薬科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)」、第18版、Mack Publishing社、イーストン、PA、(1990)を参照されたい。

【0102】

本発明の典型的経口剤形は、従来の医薬配合技術に従い、活性成分を少なくとも1つの賦形剤と十分に混合し一緒にすることによって調製される。賦形剤は、投与に望ましい調製の型に応じて広範な形をとることができる。例えば、経口液剤又はエアロゾル剤形における使用に好適な賦形剤としては、水、グリコール、油、アルコール、香味料、防腐剤及び着色剤が挙げられるが、それらに限定されない。固体の経口剤形(例えば、散剤、錠剤、カプセル剤及びカプレット剤)における使用に好適な賦形剤の例としては、デンプン、

10

20

30

30

40

50

糖、微晶質セルロース、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤が挙げられるが、それらに限定されない。

【0103】

錠剤及びカプセル剤の投与の容易さのために、それらは最も有利は経口単位剤形を提示し、その場合は固体賦形剤が採用される。望ましいならば、錠剤は、標準的な水性又は非水性技術によってコーティングすることができる。当該剤形を製薬方法のいずれかによつて調製することができる。概して、活性成分を液体担体、微細固体担体又はその両方と均一且つ十分に混合し、次いで必要に応じて生成物を所望の外形(presentation)に成形することによって医薬組成物及び剤形を調製する。

【0104】

例えば、錠剤を圧縮又は成形によって調製することができる。圧縮錠剤は、賦形剤と任意に混合された粉末又は顆粒などの自由流動形の活性成分を好適な装置で圧縮することによって調製することができる。不活性液体希釈剤で加湿された粉末化化合物の混合物を好適な装置で成形することによって成形錠剤を製造することができる。

【0105】

本発明の経口剤形に使用することができる賦形剤の例としては、結合剤、充填剤、崩壊剤及び滑沢剤が挙げられるが、それらに限定されない。医薬組成物及び剤形における使用に好適な結合剤としては、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、又は他のデンプン、ゼラチン、アカシアなどの天然及び合成ゴム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、他のアルギン酸塩、トラガカント末、グーゴム、セルロース及びその誘導体(例えば、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)、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、アルファ化デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(例えば、2208、2906、2910番)、微晶質セルロース及びそれらの混合物が挙げられるが、それらに限定されない。

【0106】

微晶質セルロースの好適な形としては、AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581、A VICEL-PH-105(FMC社、American Viscose Division、Avicel Sales、マーカスフック、PAから入手可能)として販売されている材料及びそれらの混合物が挙げられるが、それらに限定されない。具体的結合剤は、AVICEL RC-581として販売されている微晶質セルロースとカルボキシメチルセルロースナトリウムの混合物である。好適な無水又は低水分賦形剤又は添加剤としては、AVICEL-PH-103(商標)及びデンプン1500LMが挙げられる。

【0107】

本明細書に開示された医薬組成物及び剤形における使用に好適な充填剤の例としては、タルク、炭酸カルシウム(例えば、顆粒又は粉末)、微晶質セルロース、粉末化セルロース、デキストレート、カオリン、マンニトール、珪酸、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が、それらに限定されない。本発明の医薬組成物における結合剤又は充填剤は、典型的には医薬組成物又は剤形の約50～約99重量%で存在する。

【0108】

水性環境に曝されると崩壊する錠剤を提供するために、本発明の組成物に崩壊剤を使用することができる。多すぎる崩壊剤を含む錠剤は、保管中に崩壊する恐れがあるので対し、少なすぎる崩壊剤を含む錠剤は、所望の速度又は所望の条件下で崩壊しないことがある。従って、活性成分の放出に悪影響を与えるほど多すぎることもなく、少なすぎることもない十分量の崩壊剤を使用して、本発明の固体経口剤形を形成すべきである。使用される崩壊剤の量は、製剤の種類に応じて異なり、当業者にとって容易に区別可能である。典型的医薬組成物は、約0.5～約15重量%の崩壊剤、好ましくは約1～約5重量%の崩壊剤を含む。

【0109】

本発明の医薬組成物及び剤形に使用することができる崩壊剤としては、アガーアガー、アルギン酸、炭酸カルシウム、微晶質セルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロ

スポビドン、ポラクリリンカリウム、グリコール酸ナトリウムデンプン、ジャガイモ又はタピオカデンプン、他のデンプン、アルファ化デンプン、他のデンプン、クレー、他のアルギン、他のセルロース、ゴム及びそれらの混合物が挙げられるが、それらに限定されない。

【0110】

本発明の医薬組成物及び剤形に使用することができる滑沢剤としては、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉛油、軽質鉛油、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、他のグリコール、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、硬化植物油(例えば、ピーナッツ油、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大豆油)、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、ラウリル酸エチル、寒天、及びそれらの混合物が挙げられるが、それらに限定されない。追加の滑沢剤としては、例えば、サイロイドシリカゲル(W.R.Grace社(ボルチモア、MD)製AEROSIL200)、合成シリカの凝集エアロゾル(Degussa社(ブラノ、TX)が販売)、CAB-O-SIL(Cabot社(ボストン、MA)が販売するパイロジエン性二酸化珪素製品)及びそれらの混合物が挙げられる。滑沢剤を使用するのであれば、典型的にはそれらが組み込まれる医薬組成物又は剤形の約1重量%未満の量で使用する。

10

【0111】

好ましい本発明の固体経口剤形は、本発明の免疫調節化合物、無水乳糖、微晶質セルロース、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸、コロイド無水シリカ及びゼラチンを含む。

20

【0112】

(5.4.2 遅延放出剤形)

本発明の活性成分は、制御放出手段によって、又は当業者に周知の送達デバイスによって投与することができる。例としては、それぞれ引用により本明細書中に組み込まれている、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5,733,566号に記載されているものが挙げられるが、それらに限定されない。例えば、異なる割合で所望の放出プロファイルを与えるために、ヒドロプロピルメチルセルロース、他のポリマー・マトリックス、ゲル、浸透膜、浸透圧システム、多層コーティング、微粒子、リポソーム、ミクロスフェア又はそれらの組合せを使用して、1種以上の活性成分を遅延放出又は制御放出するために当該剤形を使用することができる。本明細書に記載されているものを含む、当業者に公知の好適な制御放出製剤を、本発明の活性成分との使用に向けて容易に選択することができる。従って本発明は、非限定的に、制御放出に適合された錠剤、カプセル剤、ゲルカップ剤及びカプレット剤などの経口投与に好適な単一単位剤形を包含している。

30

【0113】

全ての制御放出医薬品は、それらの非制御対応物によって達成されるものに勝るよう薬物療法を向上させるという共通の目標がある。理想的には、医薬治療における最適に設計された制御放出製剤の使用は、最小限の医薬物質を採用して、最小限の時間で状態を治癒又は抑制することを特徴とする。制御放出製剤の利点としては、薬物の活性の延長、投与頻度の減少及び患者服薬遵守の向上が挙げられる。加えて、制御放出製剤を使用して、作用の発生時間、又は薬物の血液レベルなどの他の特性に影響を与えることができ、結果として副作用(例えば、有害作用)の発生に影響を与えることができる。

40

【0114】

ほとんどの制御放出製剤は、所望の治療効果を即座にもたらす量の薬物(活性成分)を最初に放出し、長時間にわたってこのレベルの治療効果又は予防効果を維持するための薬物の別の量を徐々に、且つ連続的に放出するように設計される。一定レベルの薬物を身体内に維持するために、代謝されて、身体から排泄される量の薬物に取って代わる速度で薬物が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を、pH、温度、酵素、水若しくは他の生理的条件又は化合物を含むが、それらに限定されない様々な条件によって刺激することができる。

50

【0115】

(5.4.3. 非経口剤形)

非経口剤形を、皮下、静脈内(ボーラス注射を含む)、筋肉内及び動脈内を含むが、それらに限定されない様々な経路によって患者に投与することができる。非経口剤形の投与は、典型的には汚染物質に対する患者の自然防御を回避するので、非経口剤形は、無菌であるか、又は患者に投与する前に滅菌が可能であることが好ましい。非経口剤形の例としては、注射に即時利用可能な溶液、注射のための医薬として許容し得る媒体に即時溶解又は懸濁可能な乾燥品、注射に即時利用可能な懸濁液、及びエマルジョンが挙げられるが、それらに限定されない。

【0116】

本発明の非経口剤形を提供するのに使用することができる好適な媒体は、当業者に周知である。例としては、注射用水USP；非限定的に、塩化ナトリウム注射液、リングル注射液、デキストロース注射液、デキストロース及び塩化ナトリウム注射液、並びに乳酸加リシングル注射液などの、水性媒体；非限定的に、エチルアルコール、ポリエチレングリコール及びポリプロピレングリコールなどの、水混和性媒体；並びに、非限定的に、トウモロコシ油、綿実油、ピーナッツ油、ゴマ油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル及び安息香酸ベンジルなどの、非水性媒体が挙げられるが、それらに限定されない。

10

【0117】

本明細書に記載の1種以上の活性成分の溶解性を向上させる化合物を本発明の非経口剤形に組み込むこともできる。例えば、シクロデキストリン及びその誘導体を使用して、本発明の免疫調節化合物及びその誘導体の溶解性を向上させることができる。例えば、引用により本明細書中に組み込まれている、米国特許第5,134,127号を参照されたい。

20

【0118】

(5.4.4 局部及び粘膜剤形)

本発明の局部及び粘膜剤形としては、スプレー剤、エアロゾル剤、液剤、エマルジョン、懸濁剤、又は当業者に公知の他の形が挙げられるが、それらに限定されない。例えば、「レミントンの薬科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)」、第16版及び第18版、Mack Publishing社、イーストン、PA(1980年及び1990年)；及び「医薬剤形入門(Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms)」、第4版、Lea & Febiger社、フィラデルフィア(1985年)を参照されたい。口腔内の粘膜組織を治療するのに好適な剤形を含嗽剤又は経口ゲルとして処方することができる。

30

【0119】

本発明に包含される局部及び粘膜剤形を提供するのに使用することができる好適な賦形剤(例えば、担体及び希釈剤)並びに他の材料は、製薬技術分野の業者に周知であり、所定の医薬組成物又は剤形が適用されることになる特定の組織に依存する。この事実を考慮し、典型的賦形剤としては、無毒であり、且つ医薬として許容し得る液剤、エマルジョン又はゲル剤を形成するための水、アセトン、エタノール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブタン-1,3-ジオール、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、鉱油及びそれらの混合物が挙げられるが、それらに限定されない。加湿剤又は湿潤剤を望ましいならば医薬組成物及び剤形に添加することもできる。そのような追加成分の例は当技術分野において周知である。例えば、「レミントンの薬科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)」、第16版及び第18版、Mack Publishing社、イーストン、PA(1980年及び1990年)を参照されたい。

40

【0120】

医薬組成物又は剤形のpHを調整して、1つ以上の活性成分の送達を向上させることもできる。同様に、溶媒担体の極性、そのイオン強度又は等張性を調整して、送達を向上させることもできる。ステアリン酸塩などの化合物を医薬組成物又は剤形に添加して、送達を向上させるように1つ以上の活性成分の親水性又は親油性を有利に変えることもできる。これに関して、ステアリン酸塩は、製剤の脂質媒体として、乳化剤又は界面活性剤として、並びに送達向上剤又は浸透向上剤として機能することができる。活性成分の様々な塩、

50

水和物又は溶媒和物を使用して、得られる組成物の特性を更に調整することができる。

【0121】

(5.4.5. キット)

典型的には本発明の活性成分は、同時に又は同じ投与経路で患者に投与されないことが好ましい。従って本発明は、医療実践者が使用する場合に、患者への適切な量の活性成分の投与を簡単にすることができるキットを包含している。

【0122】

本発明の典型的キットは、本発明の免疫調節化合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、プロドラッグ、又は包接化合物の剤形を含む。本発明に包含されるキットは、G-CSF、GM-CSF、EPO、トポテカン、ペントキシフィリン、シプロフロキサシン、デキサメタゾン、IL2、IL8、IL18、Ara-C、ビノレルビン、イソトレチノイン、13-cis-レチノイン酸などの追加活性成分、又はそれらの薬理活性変異体若しくは誘導体、或いはそれらの組合せを更に含むことができる。追加活性成分の例としては、本明細書に開示されているものが挙げられるが、それらに限定されない(例えば、セクション5.2参照)。

【0123】

本発明のキットは、活性成分を投与するのに使用するデバイスを更に含むことができる。そのようなデバイスの例としては、注射器、点滴バッグ、パッチ及び吸入器が挙げられるが、それらに限定されない。

【0124】

本発明のキットは、移植用細胞又は血液、更には1つ以上の活性成分を投与するのに使用することができる医薬として許容し得る媒体を更に含むことができる。例えば、非経口投与のために再構成しなければならない固体の形で活性成分を供給する場合は、キットは、活性成分を溶解させて、非経口投与に好適な無粒子無菌溶液を形成することができる好適な媒体の密封容器を含むことができる。医薬として許容し得る媒体の例としては、注射用水USP；非限定的に、塩化ナトリウム注射液、リングル注射液、デキストロース注射液、デキストロース及び塩化ナトリウム注射液、並びに乳酸加リングル注射液などの、水性媒体；非限定的に、エチルアルコール、ポリエチレンギリコール及びポリプロピレンギリコールなどの、水混和性媒体；並びに、非限定的に、トウモロコシ油、綿実油、ピーナツ油、ゴマ油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル及び安息香酸ベンジルなどの、非水性媒体が挙げられるが、それらに限定されない。

【実施例】

【0125】

(6. 実施例)

下記試験は、本発明を、その範囲を限定することなく更に例証することを意図している。

【0126】

(6.1 MDS患者における臨床試験)

(試験1)

臨床試験第I相を、MDS患者(IPSSスコア 1.5、或いはFAB又はWHO分類で 5%骨髓芽球)において行った。患者は、下記投薬スケジュールを用い治療した。

10

20

30

40

【表2】

投与量レベル	アザシチジンスケジュール	レナリドミドスケジュール
1	75 mg/m ² SC 1日目～5日目	5 mg PO 1日目～14日目
2	75 mg/m ² SC 1日目～5日目	5 mg PO 1日目～21日目
3	75 mg/m ² SC 1日目～5日目	10 mg PO 1日目～21日目
4	50 mg/m ² SC 1日目～5日目、8日目～12日目	5 mg PO 1日目～14日目
5	50 mg/m ² SC 1日目～5日目、8日目～12日目	5 mg PO 1日目～21日目
6	50 mg/m ² SC 1日目～5日目、8日目～12日目	10 mg PO 1日目～21日目

10

【0127】

レナリドミド及びアザシチジンは、MDS患者へ、サイクルにより投与した。サイクリング療法は、薬剤のある期間の投与、引き続きのある期間の休薬、及びこの連続投与の繰り返しに関与している。サイクルは28日間、療法を最大7サイクルまで続けた。主要エンドポイントは、この組合せの最大耐容量及び用量限界毒性を決定することであった。副次的エンドポイントは、改訂国際作業班(Modified International Working Group)(IWG)により定義された反応であった。レナリドミドとアザシチジンの組合せは、耐性が良好であり、且つその結果はMDS患者における有効性を示した。

20

【0128】

(試験2)

患者は、レナリドミドの経口投与量5～25mg/日を1日目から21日目まで、及びアザシチジンの投与量25～75mg/m²/日を皮下(SC)又は静脈内(IV)で1日目から7日目までの治療を、28日間のサイクルで受け取った。患者は、疾患進行又は許容し難い毒性まで、治療を受け取った。レナリドミドとアザシチジンの組合せは、忍容性が良好であり、臨床的活性が有望であった。本試験の結果は、レナリドミドとアザシチジンの組合せは、MDSの非常に有効な治療を提供することを示している。これらの薬剤は、骨髄微小環境及び悪性クローンに対する低メチル化作用の両方を標的化することにより、互いに補完することができる。

30

【0129】

(試験3)

患者は、レナリドミドの経口投与量5～25mg/日を1日目から21日目まで、及びアザシチジンの経口投与量120mg/日を1日目から7日目までの治療を、28日毎のサイクルで受け取った。患者は、疾患進行又は許容し難い毒性まで、治療を受け取った。この結果は、レナリドミドと経口アザシチジンの併用投薬レジメンは、活性があり、且つ忍容性が良好であり、管理可能な副作用プロファイルを伴うことを示している。本療法は、MDSの非常に有効な治療を提供する。

【0130】

本明細書記載の本発明の実施態様は、本発明の範囲の単なる例示である。本発明の完全な範囲は、添付された特許請求の範囲を参照し、より良く理解される。

40

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International application No PCT/US2011/035822												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/454 A61K31/706 ADD.														
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K														
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 practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">SILVERMAN L R ET AL: "Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: A study of the cancer and leukemia group", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY, US, vol. 20, no. 10, 15 May 2002 (2002-05-15), pages 2429-2440, XP003001920, ISSN: 0732-183X, DOI: 10.1200/JCO.2002.04.117 the whole document</td> <td style="padding: 2px;">1-37</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">WO 2004/035064 A1 (CELGENE CORP [US]) 29 April 2004 (2004-04-29) claim 13</td> <td style="padding: 2px;">1-37</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">-----</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">-/-</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	SILVERMAN L R ET AL: "Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: A study of the cancer and leukemia group", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY, US, vol. 20, no. 10, 15 May 2002 (2002-05-15), pages 2429-2440, XP003001920, ISSN: 0732-183X, DOI: 10.1200/JCO.2002.04.117 the whole document	1-37	Y	WO 2004/035064 A1 (CELGENE CORP [US]) 29 April 2004 (2004-04-29) claim 13	1-37		-----	-/-
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
Y	SILVERMAN L R ET AL: "Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: A study of the cancer and leukemia group", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY, US, vol. 20, no. 10, 15 May 2002 (2002-05-15), pages 2429-2440, XP003001920, ISSN: 0732-183X, DOI: 10.1200/JCO.2002.04.117 the whole document	1-37												
Y	WO 2004/035064 A1 (CELGENE CORP [US]) 29 April 2004 (2004-04-29) claim 13	1-37												
	-----	-/-												
<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 : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed														
Date of the actual completion of the international search 10 August 2011		Date of mailing of the international search report 29/08/2011												
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Albayrak, Timur												

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2011/035822

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	US 2010/278779 A1 (ZELDIS JEROME B [US]) 4 November 2010 (2010-11-04) the whole document -----	1-37
X	SEKERES MIKKAEAL A ET AL: "Phase I combination trial of lenalidomide and azacitidine in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes.", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY : OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY 1 MAY 2010 LNKD-PUBMED:20354132, vol. 28, no. 13, 1 May 2010 (2010-05-01), pages 2253-2258, XP000002656372, ISSN: 1527-7755 the whole document -----	1-37
X	SEKERES MIKKAEAL A ET AL: "Preliminary results from a phase I study of Revlimid (R) (Lenalidomide) in combination with Vidaza (R) (Azacitidine) in patients with advanced myelodysplastic syndromes (MDS)", BLOOD, vol. 110, no. 11, Part 1, November 2007 (2007-11), page 437A, XP009151081, & 49TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-HEMATOLOGY; ATLANTA, GA, USA; DECEMBER 08 -11, 2007 ISSN: 0006-4971 the whole document -----	1-37
X	SEKERES MIKKAEAL A ET AL: "Final Results from a Phase I Combination Study of Lenalidomide and Azacitidine in Patients with Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS)", BLOOD, vol. 112, no. 11, November 2008 (2008-11), pages 88-89, XP009151080, & 50TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-HEMATOLOGY; SAN FRANCISCO, CA, USA; DECEMBER 06 -09, 2008 ISSN: 0006-4971 the whole document ----- -/-	1-37
1		

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) [April 2005]

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2011/035822

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	<p>PLATZBECKER UWE ET AL: "A Phase I Study of a Combination of 5-Azacytidine Followed by Lenalidomide In High-Risk MDS or AML Patients with Chromosome 5 Abnormalities - Interim Results of the "AZALE" Trial.", BLOOD, vol. 116, no. 21, November 2010 (2010-11), pages 1630-1631, XP009151078, & 52ND ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-HEMATOLOGY (ASH); ORLANDO, FL, USA; DECEMBER 04 -07, 2010 the whole document</p> <p>-----</p>	1,18

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) [April 2005]

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/US2011/035822

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004035064	A1 29-04-2004	AT 390135 T	15-04-2008
		AU 2003228508 A1	04-05-2004
		AU 2008202638 A1	03-07-2008
		BR 0315315 A	16-08-2005
		CA 2477301 A1	29-04-2004
		CN 1713917 A	28-12-2005
		CN 101564390 A	28-10-2009
		DE 60319967 T2	16-04-2009
		DK 1487461 T3	21-07-2008
		EP 1487461 A1	22-12-2004
		ES 2304509 T3	16-10-2008
		HK 1073427 A1	31-10-2008
		IL 168061 A	15-04-2010
		JP 4481828 B2	16-06-2010
		JP 2006507271 A	02-03-2006
		JP 2007045839 A	22-02-2007
		KR 20050053769 A	08-06-2005
		KR 20070020141 A	16-02-2007
		MX PA05003888 A	22-06-2005
		NZ 539533 A	28-03-2008
		NZ 552052 A	28-03-2008
		PT 1487461 E	04-07-2008
		SI 1487461 T1	31-08-2008
		ZA 200503025 A	28-06-2006
<hr/>			
US 2010278779	A1 04-11-2010	NONE	
<hr/>			

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,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,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,D0,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,PE,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BC22 EA16 GA07 MA02 MA03 MA04 MA52 MA66
NA05 NA14 ZA51 ZA55 ZB27 ZC75