

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7654615号  
(P7654615)

(45)発行日 令和7年4月1日(2025.4.1)

(24)登録日 令和7年3月24日(2025.3.24)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/7088(2006.01)

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/00

請求項の数 14 外国語出願 (全41頁)

(21)出願番号	特願2022-183229(P2022-183229)	(73)特許権者	595161223
(22)出願日	令和4年11月16日(2022.11.16)		ジェロン・コーポレーション
(62)分割の表示	特願2020-504178(P2020-504178)		GERON CORPORATION
	)の分割		アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4
原出願日	平成30年7月27日(2018.7.27)		0 4 , フォスター シティ , イースト
(65)公開番号	特開2023-9229(P2023-9229A)		ヒルズデール プールバード 9 1 9 ,
(43)公開日	令和5年1月19日(2023.1.19)		スイート 2 5 0
審査請求日	令和4年11月16日(2022.11.16)	(74)代理人	100078282
(31)優先権主張番号	62/538,315		弁理士 山本 秀策
(32)優先日	平成29年7月28日(2017.7.28)	(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	62/595,329	(72)発明者	アレクサンドラ リゾ
(32)優先日	平成29年12月6日(2017.12.6)		アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8
(33)優先権主張国・地域又は機関			8 6 9 , ラリタン , ユー . エス . ル
	最終頁に続く		ート 2 0 2 9 2 0
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 骨髄異形成症候群の治療方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

骨髄異形成症候群（MDS）を治療するための、テロメラゼ阻害剤を含む組成物であって、前記テロメラゼ阻害剤がイメテルスタットであり、前記組成物が骨髄異形成症候群（MDS）の治療を必要とする対象に投与されることを特徴とし、前記対象は、前記対象が赤血球生成刺激剤（ESA）に対して再発性または難治性であり、低いかまたは中程度1のIPSSリスクのMDS対象であり、かつ、輸血依存性であると分類されたために、前記テロメラゼ阻害剤による治療に選択される、組成物。

【請求項 2】

前記対象が非de15qヒト患者である、請求項1に記載の組成物。

10

【請求項 3】

前記輸血依存性対象が、前記組成物の前記投与前8週間に約4単位以上の輸血必要量を有する、請求項1に記載の組成物。

【請求項 4】

前記対象が、低メチル化剤（HMA）、レナリドマイド、およびそれらの組み合わせから選択される薬剤による治療を受けていない、請求項1に記載の組成物。

【請求項 5】

前記対象がレナリドマイドによる治療を受けていない、請求項4に記載の組成物。

【請求項 6】

前記対象が低メチル化剤（HMA）による治療を受けていない、請求項4に記載の組成

20

物。

【請求項 7】

前記対象がレナリドマイドおよび低メチル化剤（HMA）による治療を受けていない、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記 HMA がデシタピンである、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記 HMA がアザシチジンである、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 10】

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 に記載の組成物。 10

【請求項 11】

前記組成物が、1、2、3、4、5、6、7、8 または 8 を超える投薬サイクルで投与され、各サイクルが、

（a）4 週間ごとに 1 回、約 7 ～ 10 mg / kg のイメテルスタットの用量で前記組成物の静脈内投与、

（b）4 週間の間、週に 1 回、約 7 ～ 10 mg / kg のイメテルスタットの用量で前記組成物の静脈内投与、

（c）3 週間ごとに 1 回、約 2.5 ～ 10 mg / kg のイメテルスタットの用量で前記組成物の静脈内投与、または 20

（d）4 週間ごとに 1 回、約 0.5 ～ 9.4 mg / kg のイメテルスタットの用量で前記組成物の静脈内投与

を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 12】

各投薬サイクルが、4 週間ごとに 1 回の約 7 ～ 10 mg / kg のイメテルスタットの用量で前記組成物の静脈内投与を含む、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記組成物が、1、2、3、4、5、6、7、8 または 8 を超える投薬サイクルで投与され、各投薬サイクルが、4 週間ごとに 1 回の約 7.5 mg / kg のイメテルスタットナトリウムの用量で前記組成物の静脈内投与を含む、請求項 10 に記載の組成物。 30

【請求項 14】

前記組成物が、1、2、3、4、5、6、7、8 または 8 を超える投薬サイクルで投与され、各投薬サイクルが、4 週間ごとに 1 回の約 4.5 mg / kg ～ 約 11.7 mg / kg のイメテルスタットナトリウムの用量で前記組成物の静脈内投与を含む、請求項 10 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

本願は、米国仮出願第 62 / 538,315 号（2017 年 7 月 28 日出願）、米国仮出願第 62 / 595,329 号（2017 年 12 月 6 日出願）、および米国仮出願 62 / 685,542（2018 年 6 月 15 日出願）の優先権を主張し、それぞれの全体の内容が参照により本明細書に組み込まれる。 40

【0002】

配列表

本願は、ASCII 形式で電子的に提出された配列表を含み、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。2018 年 6 月 19 日に作成された上記 ASCII コピーは、JB15134WOPCT1\_\_SL.txt という名前で、サイズは 573 バイトである。

【0003】

本願は、低メチル化剤、レナリドマイド、またはその両方による治療を受けていない患 50

者における、テロメラーゼ阻害剤を用いた骨髓異形成症候群（I P S S 低リスクおよび中程度1リスク非d e l（5 q）M D Sなど）の治療に関する。

#### 【背景技術】

#### 【0004】

##### A．骨髓異形成症候群

骨髓異形成症候群（M D S）は、血液および骨髓のがんを含む一連の症状である。これらには、また、難治性貧血、過剰な芽球を伴う難治性貧血、多系統異形成を伴う難治性血球減少症、単系統異形成を伴う難治性血球減少症、および慢性骨髓単球性白血病などの疾患もまた含まれる。M D Sは、血液細胞の骨髓性クラスの非効率的な産生を含む血液学的医学的状態の集まりである。M D Sにおいては、未熟な血液幹細胞（芽球）は健康な赤血球、白血球、または血小板にはならない。芽球は骨髓中で死滅するか、または血液に移動した直後に死滅して、骨髓中には健康な白血球、赤血球、および/または血小板が形成される余地が少なくなる。

10

#### 【0005】

M D Sは主に高齢者に影響を与え、貧血および他の血球減少症、ならびに白血病性形質転換の高リスクを特徴とする（Cheson et al, Blood 2006; 108: 419 - 425）。臨床実務においては、他の点では説明のつかない貧血が、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に関連している場合、M D Sが疑われる。診断には、骨髓検査および細胞遺伝学的研究が含まれる。骨髓は、通常、過剰増殖性である。診断は、情報伝達機能を有する細胞の10%以上における赤血球、顆粒球、または巨核球の異形成の実証に基づく（Vardiman, et al, Blood 2009; 114(5): 937 - 951）。M D Sは、時間の経過とともに進行する可能性がある。例えば、M D S患者は、重度の貧血を発症することが多く、頻繁な輸血が必要である。出血や感染のリスクは、それぞれ、低レベルまたは機能不全の血小板および好中球が原因でも発生する。場合によっては、疾患は悪化し、患者は進行性骨髓不全によって引き起こされる血球減少症（血球数の減少）を発症する。他の場合には、疾患は急性骨髓性白血病（A M L）に変換する。骨髓芽球の全体的な割合が特定のカットオフ（世界保健機関（W H O）の20%、フランス人 - アメリカ人 - イギリス人（F A B）サブタイプの30%）を超えると、A M Lへの変換が発生したと言われる。赤血球生成刺激剤（E S A）に対して再発性または抵抗性の低リスクM D S患者は、治療の選択肢が限られている。

20

30

#### 【0006】

M D Sを評価するための標準的な予後ツールは、国際予後スコアリングシステム（I P S S）であり、これは、骨髓芽球、細胞遺伝学、血球減少症の存在を含むいくつかの予後変数に基づいて、患者を低リスク、中程度1、中程度2、および高リスクのカテゴリーに分類する。これら4つのグループの生存期間の中央値は、それぞれ、5.7年、3.5年、1.2年、0.4年と推定されている。これらのグループの患者の25%がA M Lを発症する時間の中央値は、それぞれ9.4、3.3、1.1、および0.2年であった（Greenberg et al, Blood 1997; 89(6): 2079 - 2088）。低リスクおよび中程度1のリスクM D Sの患者は「低リスク」疾患を有すると呼ばれる可能性があり、中程度2および高リスクのM D Sの患者は「高リスク」疾患の患者と呼ばれる可能性がある。

40

#### 【0007】

西欧諸国の70歳の患者においては、M D Sの発生率は保守的に推定され、年間100,000人口あたり約30~40例である。人口の高齢化により、M D Sの症例数は増加することが予想される。より低リスクの患者の白血病性変換の比率は低下しているにもかかわらず、ほとんどの患者は貧血および貧血に関連する症状の影響を受けており、患者報告の結果に大きな効果を及ぼしている（Almeida et al, Leukemia Res. 2017; 52: 50 - 57）。M D Sの多くの貧血患者は、最終的に、赤血球（「R B C」）輸血に対する依存性を発症する；証拠は、慢性R B C輸血から生じる

50

鉄過剰が、この疾患の全体的な死亡率の寄与因子であり得ることを示唆している (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426人の患者からの遡及的データの分析は、1か月あたり2単位の輸血要件により、MDS患者の平均余命が約50%短縮されることを示した (Malcovati et al., Haematologica 2006)。

#### 【0008】

B. IPSS低リスクおよび中程度1リスク非del(5q)MDSの現在の治療

10

MDSの治療戦略は、主にIPSSスコアに基づいている。IPSS中程度2または高リスク(より高リスクのMDS)に分類され、未治療の場合の生存期間の中央値が約12か月のみ患者において、治療の目標は、疾患経過の修正、AMLへの進行の回避、および生存期間の延長である。IPSSの低リスクまたは中程度1リスク(より低リスクのMDS)に分類される患者では、生存期間は長くなるが、多くの患者はMDS以外の原因で死亡する。これらの患者の治療は、主に血球減少と輸血の結果を改善し、生活の質を改善することを目的としている (Ades et al., Lancet 2014; 383 (9936): 2239 - 2252)。

#### 【0009】

赤血球生成刺激剤

20

低リスク非del(5q)MDS患者の場合、貧血の第一選択治療は、しばしば赤血球生成刺激剤(ESA)または他の造血成長因子の使用を含む。顆粒球コロニー刺激因子の有無にかかわらず、高用量ESA(例えば、エポエチンアルファ)は、30%から50%の範囲で、中央値期間2年の赤血球反応率を生じた(同上)。ESAに対する反応の鍵となる好ましい予後因子は、RBC輸血の必要性が低いまたはその必要性がなく(2パック赤血球ユニット/月未満)かつ血清エリスロポエチンレベルが低い(500ユニット/L) (Hellstrom-Lindberg et al., Br J Haematol. 2003; 120 (6): 1037 - 1046)。ESAは、より高リスクのMDSおよびAMLへの進行のリスクに影響を及ぼさないことが研究により示されており、RBC輸血単独と比較して低リスクMDSの生存を改善する可能性さえあることが強く示唆されている (Garcia-Manero et al., J Clin Oncol. 2011; 29 (5): 516 - 523)。高リスクのMDSまたはAMLへの同時進行の非存在下では、ESAに対して一次不応性であった患者、または反応達成の6か月以内に再発した患者は、AML変換の比較的高いリスク(23.1%)および生存期間が短いリスク(中央値3年)を有するのに対して、一方、治療に反応して6か月を超えて再発した患者は、7年でAMLリスクが9%、全生存期間の中央値が4.5年で、失敗後のより良好な結果が得られた (Kelaidi et al., Leukemia 2013; 27 (6): 1283 - 1290)。

30

#### 【0010】

米国では、ESAに反応しない低リスクの非del(5q)MDS患者に対する承認された治療法は存在せず; ESA失敗後の治療の選択肢は限られている。より低リスクのMDSの患者の大部分は、最終的に長期のRBC輸血を必要とするが、これにはしばしば鉄過剰が伴う (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輸血負荷に反比例することが示されている (Malcovati et al, Haematologica 2006)。頻繁なRBC輸血にもかかわらず、慢性貧血の患者は、関連する病的状態(例えば、心不全、転倒、疲労)および生活の質の低下のリスクがある可能性がある (Crawford et al, Cancer 2002; 95: 888 - 895)。

40

50

## 【0011】

## 低メチル化剤

低メチル化剤（HMA）（例えば、アザシチジンおよびデシタピン）は、一部のより低リスクのMDS患者を含むすべてのフランス人 - アメリカ人 - イギリス人（FAB）サブタイプの治療薬として承認されている。これらの薬剤は、より高リスクのMDS患者の輸血の必要性を軽減するが、ESA失敗後にHMAを受容したより低リスクの患者の長期転帰の改善の証拠は存在しない。ESAで治療された非del（5q）より低リスクのMDS患者1,698人の遡及的研究においては、ESA失敗後にHMA（n = 194）で引き続き治療を受けた患者は、5年全生存率の有意な改善を経験しなかった（Park et al, J Clin Oncol. 2017; 35(14): 1591 - 1597）。他の報告によると、ESA失敗後の輸血依存性であるより低リスクのMDS患者のコホートにおいて、アザシチジンは、患者の約14%から33%でRBC-TIを誘発する（Filiet al, Clin Cancer Res. 2013; 19: 3297 - 3308; Thepot et al, Haematologica. 2016; 101: 918 - 925; Tobiaasson et al, Blood Cancer J. 2014; 4, e189）。限られた利益および観察された毒性（好中球減少症、感染）を考慮すると、これらの患者の治療としてアザシチジンは推奨できない（Tobiaasson et al, Blood Cancer J. 2014）。

10

## 【0012】

## レナリドマイド

del（5q）染色体異常は、MDS患者の10%から15%で観察され、良好な予後と関連している（Oliva et al, Hematol. 2013; 92(1): 25 - 32）。レナリドマイドによる治療は、そのような患者の約3分の2で輸血独立をもたらす（Ades et al, Lancet 2014; Fenaux et al, Blood 2013; 121(21): 4280 - 4286）。第3相試験において、TIの期間の中央値に到達しなかった（中央値フォローアップ、1.55年）（Fenaux et al, Blood 2011; 118(14): 3765 - 3776）。骨髓抑制は最も頻繁に報告されるグレード3または4の毒性であり、レナリドマイド療法の最初の数週間は血球数の綿密なモニタリングが必要である（同上）。

20

## 【0013】

レナリドマイドは、MDS人口の85%～90%を占める輸血依存性の非del（5q）MDSの治療薬としても研究されてきた。これらの対象の大半はレナリドマイドに反応しない。血液毒性（すなわち、好中球減少症、および血小板減少症）は、del（5q）MDS患者よりも軽度であった（Loiseau et al, Exp Hematol 2015; 43(8): 661 - 72）。HMAと同様に、ESA失敗後のレナリドマイドによる治療は、より低リスクの非del（5q）MDS患者を治療するために使用した場合、全生存期間を有意に改善することは示されていない（Park et al, J Clin Oncol. 2017）。

30

## 【0014】

## 他の治療の選択肢

免疫抑制療法は、特定のより低リスクの非del（5q）患者の治療の選択肢であるが、形質転換のない生存に対する有意な効果は観察されなかった；血液毒性、ならびに出血および感染症などの関連する重篤な有害事象を含む有害事象が報告されている（Almeida et al, Leukemia Res. 2017）。同種幹細胞移植は、通常、医学的に適合したより高リスクのMDS患者のために予約されているが、代替の治療の選択肢が有効でない場合、IPSS中程度1リスクMDS、乏しいリスクの細胞遺伝学、または持続的な芽球上昇を有する60歳未満から70歳までの患者など、より低リスクの患者を選択するための選択肢とみなされる場合がある（同上）。

40

ESAによる一次治療が失敗し、患者がRBC輸血に依存するようになると、より低リスクの非del（5q）MDSの患者に対して、限られた治療の選択肢が、現在、利用可

50

能である。HMAまたはレナリドマイドによる治療は、この患者集団における有効性が制限されており、全生存に有意な影響を与えることは示されていない。免疫療法および同種幹細胞移植は、特定の疾患および患者の特徴を有する患者の小規模で選択されたサブグループのために予約される。ESA療法に対して再発性または難治性のより低リスクの非de1(5q)MDS患者にとって、輸血依存性および関連するリスクを遅延または回避する治療の選択肢が必要である。

#### 【先行技術文献】

#### 【非特許文献】

【0015】

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

10

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

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

【文献】Almeida et al, Leukemia Res. 2017; 52: 50 - 57

【文献】Malcovati et al, J Clin Oncol 2005; 23: 7594 - 7603

【文献】Malcovati et al, Haematologica 2006; 91: 1588 - 1590

20

【文献】Steenma DP., Mayo Clinic Proc. 2015; 90(7): 969 - 983

【文献】Ades et al., Lancet 2014; 383(9936): 2239 - 2252

【文献】Hellstrom-Lindberg et al., Br J Haematol. 2003; 120(6): 1037 - 1046

【文献】Garcia-Manero et al., J Clin Oncol. 2011; 29(5): 516 - 52

【文献】Kelaïdi et al., Leukemia 2013; 27(6): 1283 - 1290

30

【文献】Ades et al., Lancet 2014; Fenaux et al, Blood 2013; 121: 4280 - 4286

【文献】Crawford et al, Cancer 2002; 95: 888 - 895

【文献】Fili et al, Clin Cancer Res. 2013; 19: 3297 - 3308

【文献】Thépôt et al, Haematologica. 2016; 101: 918 - 925

【文献】Tobiasson et al, Blood Cancer J. 2014; 4, e189

#### 【発明の概要】

40

#### 【課題を解決するための手段】

【0016】

#### 発明の簡単な概要

本発明は、低メチル化剤（HMA）またはレナリドマイドによる治療を受けていない対象における骨髓異形成症候群（MDS）の治療におけるテロメラゼ阻害剤、例えば、イメテルスタットなどの使用を提供する。したがって、HMA、レナリドマイド、またはその両方を用いる治療を受けていない対象におけるMDSを治療する方法が提供される。本方法は、有効量のテロメラゼ阻害剤を対象に投与することを含む。場合によっては、対象は、低いもしくは中程度1のIPSSリスクMDSおよび/または赤血球生成刺激剤（ESA）に対して再発性/抵抗性であるMDSを有すると分類される。ある例において

50

、テロメラゼ阻害剤はイメテルスタットナトリウムである。

【0017】

本発明の一実施形態は、テロメラゼ阻害剤の有効量を、それを必要とする対象に投与する工程を含む、骨髓異形成症候群（MDS）を治療する方法であって、それにより対象は低メチル化剤（HMA）、レナリドマイド、およびそれらの組み合わせから選択される薬剤を用いる治療を受けていない。本発明の一実施形態は、テロメラゼ阻害剤の有効量を、それを必要とする対象に投与する工程を含む、MDSを治療する方法であって、それにより対象はHMAおよびレナリドマイドを用いる治療を受けていない。特定の実施形態では、MDSは再発性または難治性のMDSである。一実施形態では、MDSは、赤血球生成刺激剤（ESA）に対して再発性／不応性のMDSである。

10

【0018】

対象は輸血に依存する可能性がある。一実施形態では、輸血依存性対象は、テロメラゼ阻害剤の投与前8週間の間、約4単位以上の輸血必要量を有する。

【0019】

対象は非de15qヒト患者でもあり得る。対象はまた、または代替的に、低いかまたは中程度1のIPSSリスクMDS対象として分類される可能性がある。特定の実施形態では、対象は、低いかまたは中程度1のIPSSリスクMDS対象として分類され、非de15qである。本発明のいくつかの実施形態では、MDSは再発性または難治性のMDSであり、対象は低または中程度の1のIPSSリスクMDS対象として分類される。

【0020】

20

特定の実施形態では、対象は、レナリドマイドによる治療を受けていない。他の実施形態では、対象は、HMAによる治療を受けていない。HMAは、デシタビン、アザシチジン、またはその両方であり得る。したがって、一実施形態では、対象はデシタビンによる治療を受けていない。別の実施形態では、対象は、アザシチジン（5 - アザシチジンまたはアザシチジンとしても知られる）による治療を受けていない。

【0021】

本発明の別の実施形態は、低メチル化剤（HMA）、レナリドマイド、およびそれらの組み合わせから選択される薬剤による治療を受けていない対象において骨髓異形成症候群（MDS）を治療する際の使用のためのテロメラゼ阻害剤、例えばイメテルスタットである。あるいは、対象は、低メチル化剤（HMA）およびレナリドマイドから選択される薬剤による治療を受けていない。一実施形態では、対象はレナリドマイドによる治療を受けていない。別の実施形態では、HMAはデシタビンおよびアザシチジンから選択され、対象はデシタビンまたはアザシチジンによる治療を受けていない。対象はまた、デシタビンとアザシチジンの両方による治療を受けていなくてもよい。MDSは、再発性または難治性のMDSであり得、これには、赤血球生成刺激剤（ESA）に対して再発性／難治性のMDSが含まれる。特定の実施形態において、対象は、低いかまたは中程度1のIPSSリスクMDS対象として分類される。対象は、輸血依存性、非de15qヒト患者、またはその両方でもあり得る。別の実施形態では、対象は輸血依存性対象であり、テロメラゼ阻害剤の投与前8週間の間、約4単位以上の輸血必要量を有する。他の実施形態では、対象は、低いかまたは中程度1のIPSSリスクMDS対象として分類され、非de15qである。あるいは、MDSは再発性または難治性のMDSであり、対象は低いかまたは中程度1のIPSSリスクMDS対象として分類される。

30

40

【0022】

本発明のさらに別の実施形態は、低メチル化剤（HMA）、レナリドマイド、およびそれらの組み合わせから選択される薬剤による治療を受けていない対象の骨髓異形成症候群（MDS）を治療するための、例えば、イメテルスタットなどのテロメラゼ阻害剤の使用である。そのような使用には、低メチル化剤（HMA）、レナリドマイド、およびそれらの組み合わせから選択される薬剤による治療を受けていない対象の骨髓異形成症候群（MDS）を治療するための薬剤の製造におけるテロメラゼ阻害剤の使用も含まれる。本発明のさらに別の実施形態は、非de15qヒト患者の骨髓異形成症候群（MDS）を治

50

療するための、例えばイメテルスタットなどのテロメラゼ阻害剤の使用である。そのような使用には、非 d e l 5 q ヒト患者の骨髄異形成症候群 ( M D S ) を治療するための薬剤の製造におけるテロメラゼ阻害剤の使用も含まれる。使用の特定の実施形態では、対象は、低メチル化剤 ( H M A ) およびレナリドマイドから選択される薬剤による治療を受けていない。H M A は、デシタピンおよびアザシチジンから選択され得る。対象は以下による治療を受けていない可能性がある：( a ) レナリドマイド、( b ) デシタピンまたはアザシチジン、( c ) デシタピンおよびアザシチジン、( d ) レナリドマイドとデシタピンまたはアザシチジン、あるいはその両方。M D S は、再発性または難治性の M D S であり得、これには、赤血球生成刺激剤 ( E S A ) に対して再発性 / 難治性の M D S が含まれる。特定の実施形態では、対象は、低いまたは中程度 1 の I P S S リスク M D S 対象として分類されてもよく、輸血依存性、非 d e l 5 q ヒト患者、またはその両方であってもよい。他の実施形態では、対象は輸血依存性の対象であり、テロメラゼ阻害剤の投与前 8 週間の間に約 4 単位以上の輸血の必要性を有する。追加の実施形態では、対象は、低いまたは中程度 1 の I P S S リスク M D S 対象として分類され、非 d e l 5 q である。あるいは、M D S は再発性または難治性の M D S であり、対象は低いまたは中程度 1 の I P S S リスク M D S 対象として分類される。

10

#### 【 0 0 2 3 】

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り得る。他の実施形態において、テロメラゼ阻害剤は、イメテルスタットおよびその互変異性体、およびそれらの薬学的に許容される塩である。特定の実施形態では、イメテルスタットは、1、2、3、4、5、6、7、8 または 8 回より多くの投与サイクルで投与され、各サイクルは、4 週間に 1 回の約 7 - 1 0 m g / k g イメテルスタットの静脈内投与、約 7 - 1 0 m g / k g のイメテルスタットを 4 週間にわたり週 1 回静脈内投与、3 週間に 1 回、約 2 . 5 - 1 0 m g / k g のイメテルスタットの静脈内投与、または 4 週間に 1 回、約 0 . 5 - 9 . 4 m g / k g のイメテルスタットの静脈内投与を含む。一実施形態では、各投与サイクルは、4 週間に 1 回、約 7 - 1 0 m g / k g のイメテルスタット、あるいは約 7 . 5 m g / k g の静脈内投与を含む。

20

#### 【 0 0 2 4 】

M D S を治療する際の使用のためのテロメラゼ阻害剤の一実施形態では、テロメラゼ阻害剤はイメテルスタットである。同様に、テロメラゼ阻害剤の使用の一実施形態では、テロメラゼ阻害剤はイメテルスタットである。いずれの実施形態においても、使用には、1、2、3、4、5、6、7、8 回または 8 回より多くの投薬サイクルの投与が含まれ得る。この実施形態では、投与サイクルは、約 7 - 1 0 m g / k g のイメテルスタットの 4 週間に 1 回の静脈内投与、約 7 - 1 0 m g / k g のイメテルスタットを 4 週間にわたり週 1 回の静脈内投与、3 週間ごとに約 2 . 5 - 1 0 m g / k g のイメテルスタットの静脈内投与、または 4 週間に 1 回、約 0 . 5 - 9 . 4 m g / k g のイメテルスタットの静脈内投与を含むことができる。したがって、一実施形態では、各投与サイクルは、4 週間ごとに 1 回、約 7 - 1 0 m g / k g のイメテルスタットの静脈内投与を含む。別の実施形態では、各投与サイクルは、約 7 . 5 m g / k g のイメテルスタットの 4 週間に 1 回の静脈内投与を含む。

30

40

#### 【 0 0 2 5 】

前述の要約、ならびに本発明の以下の詳細な説明は、添付の図面と併せて読むとより良好に理解される。本発明を例証する目的のために、図面は本発明の実施形態を示している。ただし、本発明は、示された正確な配置、例、および手段に限定されないことが理解されるべきである。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

骨髄異形成症候群 ( M D S ) を治療する方法であって、有効量のテロメラゼ阻害剤を、それを必要とする対象に投与することを含み、前記対象は低メチル化剤 ( H M A ) 、レナリドマイド、およびそれらの組み合わせから選択される薬剤による治療を受けていない

50

、方法。

(項目 2)

前記 M D S が再発性または難治性の M D S である、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

前記 M D S が、赤血球生成刺激剤 ( E S A ) に対して再発性 / 難治性の M D S である、項目 2 に記載の方法。

(項目 4)

前記対象が、低いかまたは中程度 1 の I P S S リスクの M D S 対象として分類される、項目 1 に記載の方法。

(項目 5)

前記対象が輸血依存性である、項目 1 に記載の方法。

(項目 6)

前記輸血依存性対象が、前記テロメラゼ阻害剤の前記投与前 8 週間の間に約 4 単位以上の輸血必要量を有する、項目 5 に記載の方法。

(項目 7)

前記対象が非 d e l 5 q ヒト患者である、項目 1 に記載の方法。

(項目 8)

前記対象が低いかまたは中程度 1 の I P S S リスクの M D S 対象として分類され、かつ非 d e l 5 q である、項目 1 に記載の方法。

(項目 9)

前記対象がレナリドマイドによる治療を受けていない、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 0)

前記対象が低メチル化剤 ( H M A ) による治療を受けていない、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 1)

前記対象がレナリドマイドおよび低メチル化剤 ( H M A ) による治療を受けていない、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 2)

前記 H M A がデシタピンである、項目 1 0 に記載の方法。

(項目 1 3)

前記 H M A がアザシチジンである、項目 1 0 に記載の方法。

(項目 1 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 に記載の方法。

(項目 1 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 1 4 に記載の方法。

(項目 1 6)

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

( a ) 4 週間ごとに 1 回、約 7 ~ 1 0 m g / k g のイメテルスタットの静脈内投与、

( b ) 4 週間の間、週に 1 回、約 7 ~ 1 0 m g / k g のイメテルスタットの静脈内投与、

( c ) 3 週間ごとに 1 回、約 2 . 5 ~ 1 0 m g / k g のイメテルスタットの静脈内投与

、または

( d ) 4 週間ごとに 1 回、約 0 . 5 ~ 9 . 4 m g / k g のイメテルスタットの静脈内投与を含む、項目 1 4 に記載の方法。

(項目 1 7)

各投薬サイクルが、4 週間ごとに 1 回の約 7 ~ 1 0 m g / k g のイメテルスタットの静脈内投与を含む、項目 1 6 に記載の方法。

(項目 1 8)

各投薬サイクルが、4 週間ごとに 1 回の約 7 . 5 m g / k g のイメテルスタットの静脈内投与を含む、項目 1 7 に記載の方法。

(項目 1 9)

10

20

30

40

50

前記MDSが再発性または難治性のMDSであり、前記対象が低いまたは中程度1のIPSSリスクのMDS対象として分類される、項目1に記載の方法。

(項目20)

前記対象が輸血依存性である、項目14に記載の方法。

(項目21)

前記対象が非de15qヒト患者である、項目14に記載の方法。

(項目22)

骨髓異形成症候群(MDS)を治療する方法であって、有効量のテロメラーゼ阻害剤を、それを必要とする対象に投与することを含み、前記対象は非de15qヒト患者である、方法。

10

(項目23)

前記MDSが再発性または難治性のMDSである、項目22に記載の方法。

(項目24)

前記MDSが、赤血球生成刺激剤(ESA)に対して再発性/難治性のMDSである、項目23に記載の方法。

(項目25)

前記対象が、低いまたは中程度1のIPSSリスクのMDS対象として分類される、項目22に記載の方法。

(項目26)

前記対象が輸血依存性である、項目22に記載の方法。

20

(項目27)

前記輸血依存性対象が、前記テロメラーゼ阻害剤の前記投与前8週間の間に約4単位以上の輸血必要量を有する、項目26に記載の方法。

(項目28)

前記対象がレナリドマイドによる治療を受けていない、項目23に記載の方法。

(項目29)

前記対象が低メチル化剤(HMA)による治療を受けていない、項目23に記載の方法。

(項目30)

前記対象がレナリドマイドおよび低メチル化剤(HMA)による治療を受けていない、項目23に記載の方法。

30

(項目31)

前記HMAがデシタピンである、項目29に記載の方法。

(項目32)

前記HMAがアザシジンである、項目29に記載の方法。

(項目33)

前記テロメラーゼ阻害剤がイメテルスタットである、項目23に記載の方法。

(項目34)

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33に記載の方法。

(項目35)

前記MDSが再発性または難治性のMDSであり、前記対象が低いまたは中程度1のIPSSリスクのMDS対象として分類される、項目33に記載の方法。

40

(項目36)

前記対象が輸血依存性である、項目33に記載の方法。

(項目37)

前記テロメラーゼ阻害剤がイメテルスタットであり、前記使用が、1、2、3、4、5、6、7、8または8を超える投薬サイクルの投与を含み、各サイクルが、

(a) 4週間ごとに1回、約7~10mg/kgのイメテルスタットの静脈内投与、

(b) 4週間の間、週に1回、約7~10mg/kgのイメテルスタットの静脈内投与、

(c) 3週間ごとに1回、約2.5~10mg/kgのイメテルスタットの静脈内投与

、または

50

(d) 4週間ごとに1回、約0.5～9.4 mg/kgのイメテルスタットの静脈内投与を含む、項目33に記載の方法。

(項目38)

各投薬サイクルが、4週間ごとに1回の約7～10 mg/kgのイメテルスタットの静脈内投与を含む、項目37に記載の方法。

(項目39)

各投薬サイクルが、4週間ごとに1回の約7.5 mg/kgのイメテルスタットの静脈内投与を含む、項目38に記載の方法。

【図面の簡単な説明】

【0026】

【図1A】実験セクションに記載されている赤血球(RBC)輸血依存(TD)患者のイメテルスタットナトリウムの研究における、最長無輸血間隔(図1A)および最良の8週間間隔での輸血量の絶対変化(図1B)のウォーターフォールプロットを示す。HI-E = 血液学的改善 - 少なくとも8週間にわたって前治療レベルよりも少なくとも1.5 g/dL高いHb上昇に基づく赤血球、または以前のRBC輸血負荷と比較した8週間あたりRBC輸血の少なくとも4単位の減少(IWG 2006から適合された基準)、HI-E Hb = 8週間にわたってヘモグロビンが少なくとも1.5 g/dL持続的に上昇するHI-E、TI = 輸血独立、TR = 8週間で少なくとも4単位の輸血削減。

【図1B】同上。

【図2】典型的な24週間輸血非依存(TI)レスポnderの血液学およびイメテルスタットナトリウム投与の時系列を示す。

【図3A】実験セクションに記載されている赤血球(RBC)輸血依存(TD)患者のイメテルスタットナトリウムの研究における、最長無輸血間隔(図3A)および最良の8週間間隔での輸血量の絶対変化(図3B)のウォーターフォールプロットを示す。HI-E = 血液学的改善 - 少なくとも8週間にわたって前治療レベルよりも少なくとも1.5 g/dL高いHb上昇に基づく赤血球、または以前のRBC輸血負荷と比較した8週間あたりRBC輸血の少なくとも4単位の減少(IWG 2006から適合された基準)、TI = 輸血独立、TR = 8週間で少なくとも4単位の輸血削減。

【図3B】同上。

【図4】EPOおよびRSのサブグループの有効性結果を示す。

【図5】典型的な24週間輸血非依存(TI)レスポnderの115週間までの血液学およびイメテルスタットナトリウム投与の時系列を示す。

【図6】持続性TI患者の間でのヘモグロビンおよびイメテルスタットナトリウム投薬を示す。

【発明を実施するための形態】

【0027】

本願は、有効量のイメテルスタットなどのテロメラゼ阻害剤を投与することにより、低メチル化剤(HMA)、レナリドマイド、またはその両方による治療を受けていない対象における骨髓異形成症候群(MDS)を治療する方法を提供する。いくつかの場合において、治療される対象は、低いIPSSリスクMDS、中程度1のIPSSリスクMDS、赤血球生成刺激剤(ESA)に対して再発したMDS、MSに不応性のMDS、またはそれらの組み合わせに分類される。対象はdel5q以外であってもよい。開示を明確にするために、および限定ではなく、本発明の詳細な説明は、本発明の特定の特徴、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。

【0028】

A. 定義

本明細書で使用される場合、量、時間的な持続期間などのような測定可能な値を指す場合の「約」という用語は、特定の値からの+20%と+0.1%の間の変動、好ましくは+20%または+10、より好ましくは+5%、さらにより好ましくは+1%、さらにより好ましくは+0.1%の変動を包含することを意味し、なぜなら、このような変動は開

10

20

30

40

50

示された方法を実行するのに適切であるためである。

【 0 0 2 9 】

「薬学的に許容される塩」という用語は、哺乳動物などの患者への投与のために許容される塩を意味する（所定の投薬計画（投薬レジメン）に対して許容される哺乳動物の安全性を有する対イオンを含む塩）。このような塩は、薬学的に許容される無機塩基または有機塩基および薬学的に許容される無機酸または有機酸から誘導することができる。「薬学的に許容される塩」は、化合物の薬学的に許容される塩を指し、これらの塩は、当技術分野で周知の様々な有機および無機の対イオンに由来し、単なる例として、ナトリウムなどが挙げられ、また、分子が塩基性官能基を含む場合、塩酸塩などの有機または無機酸の塩が挙げられる。関心対象の薬学的に許容される塩には、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、コリン酸、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、トリエチルアミンおよびトリエタノールアミンの塩が挙げられる。

10

【 0 0 3 0 】

「そ（れら）の塩」という用語は、酸のプロトンが金属カチオンまたは有機カチオンなどのカチオンで置き換えられたときに形成される化合物を意味する。好ましくは、塩は薬学的に許容される塩である。例として、本化合物の塩には、化合物が無機酸または有機酸によりプロトン化されてカチオンを形成し、塩のアニオン成分としての無機酸または有機酸の共役塩基を伴うものが含まれる。関心対象である塩には、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、コリン酸、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、トリエチルアミンおよびトリエタノールアミンの塩が挙げられるがこれらに限定されない。ヌクレオシド間結合の骨格を含む本明細書に示されるオリゴヌクレオチド構造のいずれについても、そのようなオリゴヌクレオチドは任意の便利な塩形態も含み得ることが理解される。いくつかの実施形態において、ヌクレオシド間結合の酸性形態は、簡単にするために描かれている。いくつかの例において、対象化合物の塩は一価カチオン塩である。特定の例において、対象化合物の塩は二価カチオン塩である。いくつかの例において、対象化合物の塩は三価カチオン塩である。「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み合わせによって形成される複合体を指す。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には、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、および水が挙げられるが、これらに限定されない。溶媒が水である場合、形成される溶媒和物は水和物である。

20

30

【 0 0 3 1 】

「立体異性体」および「ステレオアイソマー」とは、同じ原子連結性を有するが、空間内の原子配列が異なる化合物を指す。立体異性体には、例えば、シス - トランス異性体、E および Z 異性体、鏡像異性体、およびジアステレオマーが含まれる。1 つ以上の置換基を含む本明細書に開示される基のいずれかに関して、当然、そのような基は立体的に非実用的および / または合成的に実行不可能なかなる置換または置換パターンも含まないことが理解される。すべての立体異性体は、本開示の範囲内に含まれることが意図される。

40

【 0 0 3 2 】

当業者は、本明細書に記載の基の他の互変異性配置が可能であることを認識する。対象化合物のすべての互変異性形態は、具体的に示されていなくても、化合物の基の 1 つの可能な互変異性配置が記載されている構造に包含されることが理解される。

【 0 0 3 3 】

50

対象化合物の立体異性体の互変異性体の薬学的に許容される塩の溶媒和物を含むことが意図される。これらは、本開示の範囲内に含まれることが意図されている。

【 0 0 3 4 】

特定の実施形態をより詳細に説明する前に、本発明は、説明した特定の実施形態に限定されず、なぜなら、このようなものは当然ながら変化し得るからであることが理解されるべきである。本発明の範囲は添付の特許請求の範囲によってのみ制限されるので、本明細書で使用される専門用語は特定の実施形態を説明することのみを目的としており、限定することを意図しないことも理解されるべきである。

【 0 0 3 5 】

値の範囲が提供される場合、文脈が特に明記しない限り、その範囲の上限と下限と、言及された範囲内の任意の他の言及された値または介在する値との間で、下限の単位の10分の1までの各介入値が本発明に含まれることが理解される。これらのより小さな範囲の上限および下限は、より小さな範囲に独立して含まれてもよく、本発明に含まれ、言及された範囲内の任意の具体的に除外された限度に従う。記載された範囲が限度の一方または両方を含む場合、それらの含まれる限度のいずれかまたは両方を除外する範囲もまた本発明に含まれる。

【 0 0 3 6 】

別に定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に記載されるものと同様のまたは等価な任意の方法および材料もまた本発明の実施または試験に使用することができるが、代表的な例示的な方法および材料がここで説明される。

【 0 0 3 7 】

本明細書で引用されるすべての出版物および特許は、あたかも個々の出版物または特許が具体的かつ個別に参照により組み込まれることが示されているように、参照により本明細書に組み込まれ、刊行物がそれに関連して引用されている方法および/または材料を開示および説明するために参照により本明細書に組み込まれる。いかなる刊行物の引用も、出願日前のその開示のためであり、本発明が先行発明を理由としてそのような刊行物に先行する権利がないことの承認として解釈されるべきではない。さらに、提供される公開日は実際の公開日とは異なる可能性があり、個別に確認する必要がある。

【 0 0 3 8 】

本明細書および添付の特許請求の範囲で使用されるように、単数形「a」、「an」、および「the」は、文脈がそうでないことを明確に示さない限り、複数の言及を含むことに留意されたい。特許請求の範囲は、任意の選択的な要素を除外するように作成される可能性があることにさらに留意されたい。このようなものとして、この記述は、特許請求の範囲の要素の列举、または「否定的な」制限の使用に関連して、「単独」、「のみ」などの排他的な用語を使用するための先行する記述として役立つことを意図する。

【 0 0 3 9 】

本明細書で説明および図示する個々の実施形態のそれぞれは、本発明の範囲または技術思想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容易に分離され、またはこれらから容易に組み合わせることができる別個の構成要素および特徴を有する。列举されたいかなる方法も、列举された事象の順序で、または論理的に可能な他の順序で、実行することができる。

【 0 0 4 0 】

全体を通して使用されるように、「MDS」は骨髓異形成症候群または骨髓異形成シンドロームを指す。

【 0 0 4 1 】

B. 治療

本開示の態様は、特定の薬剤、例えば、低メチル化剤（HMA）およびレナリドマイドから選択される薬剤による治療を受けていない対象において、骨髓異形成症候群（MDS）をテロメラーゼ阻害剤を用いて治療する方法を含む。対象が病気の特定の治療を受けた

10

20

30

40

50

ことがない場合、その対象は治療「を受けたことがない」とみなされる。イメテルスタットを用いるESA療法に対して再発性／抵抗性であるMDS患者の治療は、転帰の改善することができ、これには、貧血の発生率の低下が含まれます。

【0042】

対象は、がんの治療を必要とする哺乳動物である。一般的に、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、非ヒト霊長類などの非ヒト哺乳動物、動物モデル（例えば、医薬のスクリーニング、特徴付け、および評価において使用されるマウスおよびラットなどの動物）および他の哺乳動物であり得る。本明細書で使用される場合、患者、対象、および個体という用語は交換可能に使用される。

【0043】

本明細書で使用される場合、および当技術分野で十分に理解されているように、「治療」は、臨床結果を含む有益または望ましい結果を得るためのアプローチである。本発明の目的のために、有益または望ましい臨床結果には、1つ以上の症状の緩和または改善、疾患の程度の減少、疾患の安定した（すなわち悪化しない）状態、疾患の広がり防止、疾患の進行の遅延または減速、疾患状態の改善または緩和、および寛解（部分的または全体的）、が含まれるが、これらに限定されず、これは、検出可能または検出不能にかかわらず。「治療」は、治療を受けない場合に予想される生存と比較して、生存を延長することもまた意味する。

【0044】

特定の例において、対象方法は、低メチル化剤（HMA）またはレナリドマイドで以前に治療されていない対象において、以前にそのように治療された対象と比較して、治療的反応の増強をもたらす。「治療反応の増強」とは、MDS療法の第1のエンドポイントおよび／もしくは第2のエンドポイントの統計的に有意な改善、ならびに／またはMDSの1つ以上の症状の改善（例えば、本明細書に記載されるようなもの）、例えば、適切な対照と比較した、赤血球（RBC）輸血非依存（TI）または血液学的改善（HI）率の割合および／または持続時間を意味する。いくつかの場合において、対象方法は、赤血球（RBC）輸血非依存性（TI）の治療効果を提供し、この治療効果は、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週間以上さえなど、4週間以上続く。いくつかの場合において、TIまでの時間および／またはTIの期間が有意に改善される。特定の例では、対象方法は、24週間以上、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、またはそれ以上のTIの期間を提供する。

【0045】

低メチル化剤（HMA）は、例えば、DNAメチルトランスフェラーゼの活性をブロックすることにより、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。関心対象のHMAには、デシタピン（CASレジストリ番号：2353-33-5；5-アザ-2'-デオキシシチジン）およびアザシチジン（CAS登録番号：320-67-2、5-アザシチジン）が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの例において、対象はデシタピンの治療を受けていない。いくつかの例において、対象はアザシチジンの治療を受けていない。他の例において、対象はデシタピンとアザシチジンの両方の治療を受けていない。

【0046】

レナリドマイドは、多発性骨髄腫およびMDSを含む様々な炎症性疾患およびがんを治療するために使用される薬剤である。レナリドマイド（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。レナリドマイドは、様々な血液癌および固形癌を治療するために活用できる広範な生物活性を提供する様々な作用メカニズムを有する。

【0047】

10

20

30

40

50

欠失 5 q ( d e l 5 q ) は、M D S 対象の特定の形態に見られる染色体異常を指す ( A d e m a e t a l , H a e m a t o l o g i c a . 2 0 1 3 D e c ; 9 8 ( 1 2 ) : 1 8 1 9 - 1 8 2 1 ; S o l e e t a l , H a e m a t o l o g i c a . 2 0 0 5 ; 9 0 ( 9 ) : 1 1 6 8 - 7 8 ) . 対象方法のいくつかの場合では、対象は d e l 5 q 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 d e l 5 q ではないヒト患者である。非 d e l 5 q 対象は、d e l 5 q 染色体異常を有さない対象である。特定の場合において、非 d e l 5 q 対象はヒトである。

【 0 0 4 8 】

特定の例では、対象は低メチル化剤 ( H M A ) またはレナリドマイドのいずれかによる事前の治療を受けておらず、d e l ( 5 q ) 染色体異常を有さない ( 例えば、非 d e l 5 q である ) 。特定の場合において、非 d e l 5 q 対象はヒトである。

【 0 0 4 9 】

C . 骨髓異形成症候群 ( M D S )

骨髓異形成症候群 ( 「 M D S 」 ) は、血液および骨髓のがんを含む疾患のグループであり、いくつかの場合において、これは、無効な造血に起因する血球減少症によって特徴付けられる。様々な M D S が対象方法を用いて治療することができ、この M D S には、難治性貧血、過剰な芽球を伴う難治性貧血、多系統異形成を伴う難治性血球減少症、単系統異形成を伴う難治性血球減少症、慢性骨髓単球性白血病、孤立性 M D S などの疾患 d e l ( 5 q ) および分類不能の M D S が挙げられるがこれらに限定されない。

【 0 0 5 0 】

M D S は、より短いテロメアおよび複数のクローン性遺伝的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骨髓増殖によって特徴付けられる。テロメラーゼ活性 ( T A ) およびヒトテロメラーゼ逆転写酵素 ( h T E R T ) の発現は M D S で有意に増加し、調節不全の細胞増殖において役割を果たし、悪性前駆細胞クローンの継続的かつ制御不能な増殖につながる可能性がある。より高い T A および h T E R T 、ならびにより短いテロメア長は、低リスク M D S の患者の予後不良の特徴であり、全生存期間の短縮につながる。E S A 療法後に再発したか、または E S A 療法に対して難治性であるより低リスクの M D S において貧血のための治療選択肢は限られている。M D S クローンをイメテルスタットで標的化することは、E S A 療法に対して再発性 / 抵抗性である M D S 患者において貧血などを含む転帰を改善できる。

【 0 0 5 1 】

いくつかの実施形態において、対象方法は、例えば、難治性貧血、過剰な芽球を伴う難治性貧血、多系統異形成を伴う難治性血球減少症、単系統異形成を伴う難治性血球減少症、および慢性骨髓単球性白血病などの骨髓異形成症候群に関連する少なくとも 1 つの症状を緩和する際に用途を見出す。いくつかの実施形態では、症状には、息切れ、疲労、衰弱、失神、鼻血、打撲、口または歯茎からの出血、血便、点状出血、または脳卒中が挙げられる。

【 0 0 5 2 】

いくつかの場合において、対象は再発性または難治性の M D S を患っている。「難治性 M D S 」とは、任意の都合のよい M D S 関連療法を用いる治療の後でも、骨髓に M D S 細胞がまだ残っている患者を指す。「再発 M D S 」とは、骨髓に M D S 細胞が戻り、寛解後に正常な血液細胞が減少した患者を指す。特定の例において、対象は、赤血球生成刺激剤 ( E S A ) に対して再発性 / 不応性の M D S を有する。E S A は、ヘモグロビンレベルを増加させ、M D S の一部の症例において、一定期間輸血依存をなくすることができる。関心対象の E S A には、エリスロポエチン - アルファ、エリスロポエチン - ベータ、およびダルベポエチンが含まれるが、これらに限定されない。

【 0 0 5 3 】

対象方法の特定の実施形態では、対象は、低いまたは中程度 1 の I P S S リスク M D S 対象として分類される。骨髓異形成症候群 ( M D S ) 患者は、よりリスクが低いグループ ( 低いおよび中程度 1 / [ I N T - 1 ] I P S S ) に分類でき、このグループでは、骨

10

20

30

40

50

髄におけるアポトーシス事象が広まっており、サイトカイン（エリスロポエチンを含む）に対する反応が不良であり、およびよりリスクが高いグループ（中程度 2 / [INT - 2] および高い IPSS）では、骨髓前駆細胞の成熟のブロックが主要な変化である。ある場合には、輸血依存は負の予後変数である。したがって、本方法の特定の実施形態では、対象は赤血球（RBC）輸血依存性である。ある場合において、輸血依存性の対象は、8 週間にわたって約 4 単位以上、または、8 週間の期間にわたって 4 - 14 単位、または対象方法による投与前に、8 週間あたり約 6 単位以上の RBC 輸血の必要性を有した。濃縮赤血球（PRBC）の単位は、約 300 mL / 単位であり得る。全血の単位は、約 450 - 500 mL / 単位であり得る。

#### 【0054】

国際予後予測スコアリングシステム（IPSS）は、MDSを病期分類するために開発されたシステムである。IPSSは3つの因子を評価し、これらは、骨髓細胞中の白血病芽細胞の割合（0 から 2 までのスケールで記録）、骨髓細胞中に、もしあれば、染色体異常（ある場合）（0 から 1 のスコア）、および 1 つ以上の低血球数の存在（0 または 0.5 と記録）である。各因子にはスコアが与えられ、最低スコアが最高の見通しを有する。次に、因子のスコアを合計して、IPSSスコアを作成する。IPSSは、MDSを有する人々を4つのグループに分類し、これらは、低リスク、中間 1 リスク、中間 2 リスク、高リスクである。

#### 【0055】

##### D. テロメラーゼ阻害剤

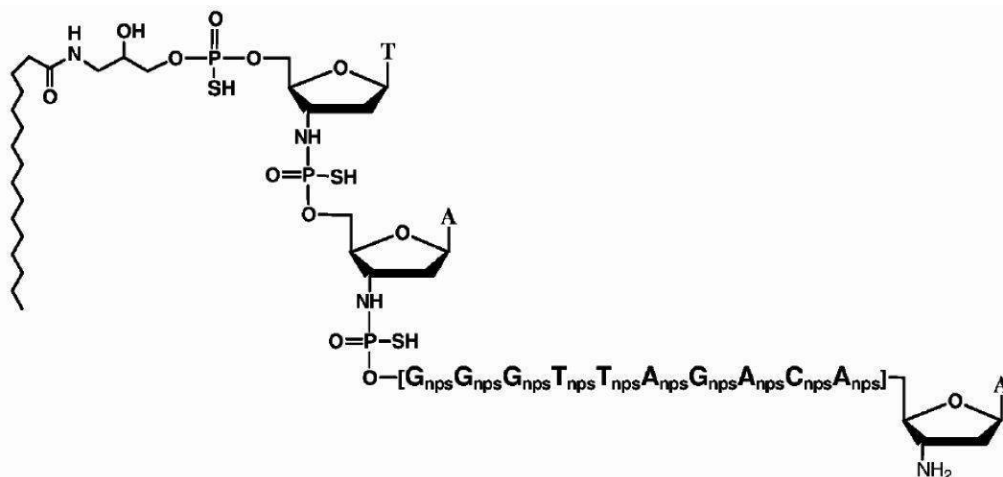
任意の好都合なテロメラーゼ阻害剤が、対象方法において用途を見出すことができる。いくつかの実施形態では、テロメラーゼ阻害剤は、テロメラーゼ阻害活性を有するオリゴヌクレオチド、特に WO 2005 / 023994 および / または WO 2014 / 088785 で定義されるオリゴヌクレオチドであり、その開示はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。いくつかの場合において、1 つ以上のテロメラーゼ阻害剤（例えば、2 種または 3 種のテロメラーゼ阻害剤）を哺乳動物に投与して、血液悪性腫瘍を治療することができる。

#### 【0056】

##### イメテルスタット

特定の実施形態では、テロメラーゼ阻害剤は、その互変異性体およびその塩、例えば薬学的に許容される塩を含むイメテルスタットである。イメテルスタットは、血液悪性腫瘍において臨床活性を有する、新規であり、クラス内で最高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）：

#### 【化 1】

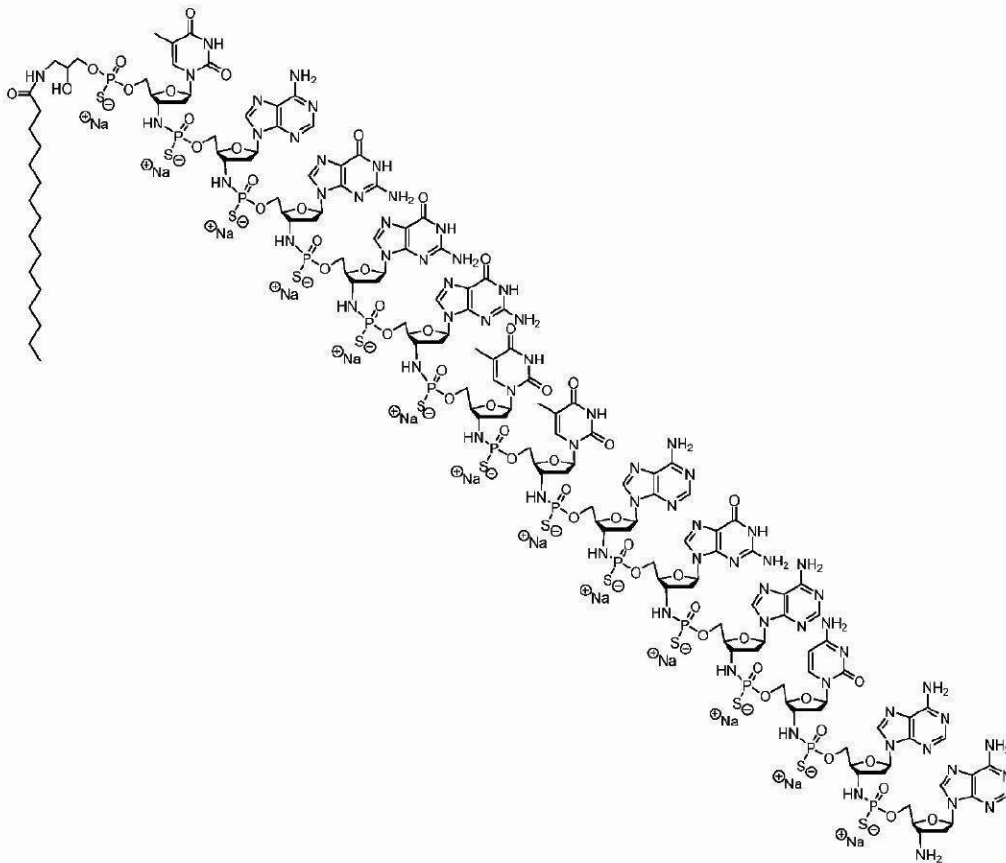


ここで、「nps」はチオホスホリアミデート結合を表し - NH - P(=O)(SH) - O - , 1 つのヌクレオシドの 3' - 炭素を隣接するヌクレオシドの 5' - 炭素に接続する。

## 【 0 0 5 7 】

特定の例において、テロメラーゼ阻害剤は、その互変異性体を含むイメテルスタットナトリウムである。イメテルスタットナトリウムは、イメテルスタットのナトリウム塩であり、これは合成脂質と結合体化した13マーのオリゴヌクレオチドN3'->P5'-チオホスホルアミデートである。イメテルスタットナトリウムは、ヒトテロメラーゼRNA(hTR)テンプレート領域に相補的な、共有結合的に脂質化された13マーオリゴヌクレオチド(以下に示す)であるテロメラーゼ阻害剤である。イメテルスタットナトリウムの化学名は以下の通りである: DNA、d(3'-アミノ-3'-デオキシ-P-チオ)(T-A-G-G-G-T-T-A-G-A-C-A-A)、5'-/[0-/[2-ヒドロキシ-3-(ヘキサデカノイルアミノ)プロピル]ホスホロチオエート]、ナトリウム塩(1:13)(配列番号:1)。イメテルスタットナトリウムはアンチセンスメカニズムを介して機能せず、それゆえに、このような治療で一般的に見られる副作用を欠いている。

## 【化2】



## 【 0 0 5 8 】

## イメテルスタットナトリウム

特に明記しない限り、または文脈から明らかでない限り、本明細書におけるイメテルスタットへの言及には、その互変異性体およびその塩、例えば薬学的に許容される塩も含まれる。前述のように、特にイメテルスタットナトリウムは、イメテルスタットのナトリウム塩である。特に明記しない限り、または文脈から明らかでない限り、本明細書におけるイメテルスタットナトリウムへの言及は、そのすべての互変異性体もまた含む。

## 【 0 0 5 9 】

イメテルスタットおよびイメテルスタットナトリウムは、他の箇所で説明されているように、製造、処方、または取得できる(例えば、Asai et al, Cancer Res., 63:3931-3939(2003), Herbert et al, Oncogene, 24:5262-5268(2005), and Gryaznov, Chem. Biodivers., 7:477-493(2010)を参照)。特に明記しない

限り、または文脈から明らかなでない限り、本明細書におけるイメテルスタットへの言及には、その塩も含まれる。前述のように、特にイメテルスタットナトリウムは、イメテルスタットのナトリウム塩である。

#### 【0060】

イメテルスタットは、テロメラーゼのRNAテンプレートを標的とし、マウスの様々な癌細胞株および腫瘍異種移植片のテロメラーゼ活性および細胞増殖を阻害する。乳癌、非小細胞肺癌、その他の固形腫瘍、多発性骨髄腫、または慢性リンパ球性白血病の患者を含むフェーズ1研究は、薬物の薬物動態と薬力学に関する情報が提供してきた。本態性血小板血症患者を含むその後のフェーズ2研究は、JAK2 V617FおよびCALR変異対立遺伝子負荷の大幅な減少を伴う血小板低下活性を示した。イメテルスタットナトリウムは定期的に静脈内投与され、対象方法の実施において、髄腔内投与、腫瘍内注射、経口投与などの他の投与経路もまた使用できることが意図される。イメテルスタットナトリウムは、臨床的に日常的に利用されている用量に匹敵する用量で投与できる。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に記載されるように投与される。

10

#### 【0061】

特定の実施形態は、他の実施形態のいずれか1つによるものであり、ここで、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。

#### 【0062】

##### E. 医薬組成物

20

投与を容易にするために、テロメラーゼ阻害剤（例えば、本明細書に記載されているようなもの）は、投与目的のために様々な医薬形態に製剤化されてもよい。ある場合において、テロメラー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、組成物の他の成分と適合可能であり、そのレシピエントに対して有害ではないという意味で「許容され」なければならない。医薬組成物は、特に、経口、直腸、経皮、非経口注射または吸入による投与のために適した単位剤形であってもよい。ある場合においては、投与は静脈内注射を介することが可能である。例えば、経口剤形で組成物を調製する際に、懸濁液、シロップ、エリキシル剤、乳剤および溶液などの経口液体製剤の場合、例えば、水、グリコール、油、アルコールなどの通常の医薬媒体のいずれかを使用することができ、または、粉末、丸薬、カプセルおよび錠剤の場合、デンプン、糖、カオリン、希釈剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などの固体担体を使用することができる。投与が容易であるため、錠剤およびカプセル剤が最も有利な経口投薬単位形態であり、その場合、明らかに固体の医薬担体が使用される。非経口組成物については、担体は通常、少なくとも大部分が滅菌水を含むが、例えば溶解性を補助するための他の成分が含まれていてもよい。例えば、担体が生理食塩水、ブドウ糖溶液、または生理食塩水とブドウ糖溶液の混合物を含む注射液を調製することができる。例えば、担体が生理食塩水、ブドウ糖溶液、または生理食塩水とブドウ糖溶液の混合物を含む注射液を調製することができる。本明細書に記載のテロメラーゼ阻害剤を含む注射液は、長期作用のために油中で製剤化することができる。この目的に適した油は、例えば、落花生油、ゴマ油、綿実油、コーン油、大豆油、長鎖脂肪酸の合成グリセロールエステル、およびこれらと他の油の混合物である。注射可能な懸濁液も調製することができ、その場合、適切な液体担体、懸濁化剤などを使用することができる。また、使用直前に液体製剤に変換することを意図した固体製剤も含まれる。経皮投与に適した組成物において、担体は、浸透促進剤および/または適切な湿潤剤を任意に含み、任意の性質の適切な添加剤と少量の割合で組み合わせられ、この添加剤は皮膚に重大な悪影響を導入しない。前記添加剤は、皮膚への投与を容易にし、および/または所望の組成物を調製するために役立ち得る。組成物は、例えば、経皮パッチ、スポットオン、軟膏などの様々な方法で投与され得る。

30

40

#### 【0063】

投与の容易さおよび投薬量の均一性のために、前述の医薬組成物を単位剤形で製剤化することが特に有利である。本明細書で使用される単位剤形は、単位投薬量として適切な物

50

理的に別個の単位を指し、各単位は、必要な医薬担体に関連して所望の治療効果を生じるように計算された所定量の活性成分を含む。そ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、粉末パケット、ウエハース、坐薬、注射液または懸濁液など、およびそれらの分離された複数のものである。

#### 【0064】

医薬組成物中の本明細書に記載の薬物の溶解性および/または安定性を高めるために、  
-、 - または - シクロデキストリンまたはそれらの誘導体、特にヒドロキシア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使用することが有利であり得る。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溶解性および/または安定性を改善する可能性がある。

10

#### 【0065】

投与様式に依存して、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%、さらにより好ましくは0.1 - 50重量%の本明細書に記載のテロメラーゼ阻害剤を含み、および、1 - 99.95重量%、より好ましくは30 - 99.9重量%、さらにより好ましくは50 - 99.9重量%の薬学的に許容される担体を含み、すべてのパーセンテージは組成物の総重量に基づく。

#### 【0066】

##### F. 投与および投与レジメン

投与の頻度は、対象に有意な毒性を生じることなく、MDSの症状の重症度を低下させる（例えば、本明細書に記載の通り）任意の頻度であり得る。例えば、投与の頻度は、2か月ごとに約1回から週に約1回、あるいは1か月に約1回から1か月に約2回、あるいは6週間ごとに約1回、5週間ごとに約1回、あるいは4週間ごとに約1回、あるいは3週間ごとに約1回、あるいは2週間ごとに約1回、あるいは1週間ごとに約1回であり得る。投与の頻度は一定のままでもあり得、治療期間中に可変でもあり得る。1つ以上のテロメラーゼ阻害剤を含む組成物を用いる治療過程は、休息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され、その後2週間の急速期間が続き、そのようなレジメンは複数回繰り返され得る。有効量と同様に、様々な要因が特定の適用のために使用される実際の投与の頻度に影響を与える可能性がある。例えば、有効量、治療の期間、複数の治療薬の使用、投与の経路、MDSおよび関連症状の重症度が、投与頻度の増減を必要とする可能性がある。

20

30

#### 【0067】

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期間は、対象に有意な毒性を生じることなくMDSの症状（例えば、本明細書に記載される）の重症度を低下させる任意の期間であり得る。したがって、有効期間は、1か月から数か月または数年間（例えば、1か月から2年間、1か月から1年間、3か月から2年間、3か月から10か月、または3か月から18か月）の間で異なり得る。一般に、MDSの治療の有効期間は、2か月から20か月までの範囲であり得る。ある場合においては、個々の対象が生存している限り、有効期間が長くなる可能性がある。複数の要因が、特定の治療のために使用される実際の有効期間に影響を与え得る。例えば、有効期間は、投与の頻度、有効量、複数の治療薬の使用、投与の経路、ならびにMDSおよび関連症状の重症度によって異なり得る。

40

#### 【0068】

特定の例では、治療の経過とMDSに関連する1つ以上の症状の重症度を監視できる。任意の方法を使用して、MDSの症状の重症度が軽減されているかどうかを判断できる。例えば、MDSの症状の重症度（例えば、本明細書に記載されているようなもの）は、生検技術を使用して評価することができる。

#### 【0069】

対象方法において使用されるようなテロメラーゼ阻害剤は、臨床的に日常的に利用される用量に匹敵する用量など、治療的に有効な任意の用量で投与することができる。既知お

50

よび承認された抗癌剤の特定の投与計画（たとえば、推奨有効量）は医師に知られており、例えば、*in the product descriptions found in the 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に記載されている製品説明において与えられており、および／または連邦薬物局から入手可能であり、および／または医学文献で議論されている。

#### 【0070】

一部の態様において、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1.0 mg/kg - 約13.0 mg/kgである。他の態様では、テロメラゼ阻害剤の用量は、約4.5 mg/kg ~ 約11.7 mg/kgまたは約6.0 mg/kg ~ 約11.7 mg/kgまたは約6.5 mg/kg ~ 約11.7 mg/kgである。いくつかの実施形態では、テロメラゼ阻害剤の用量は、少なくとも約4.7 mg/kg、4.8 mg/kg、4.9 mg/kg、5.0 mg/kg、5.5 mg/kg、6.0 mg/kg、6.1 mg/kg、6.2 mg/kg、6.3 mg/kg、6.4 mg/kg、6.5 mg/kg、6.6 mg/kg、6.7 mg/kg、6.8 mg/kg、6.9 mg/kg、7 mg/kg、7.1 mg/kg、7.2 mg/kg、7.3 mg/kg、7.4 mg/kg、7.5 mg/kg、7.6 mg/kg、7.7 mg/kg、7.8 mg/kg、7.9 mg/kg、8 mg/kg、8.1 mg/kg、8.2 mg/kg、8.3 mg/kg、8.4 mg/kg、8.5 mg/kg、8.6 mg/kg、8.7 mg/kg、8.8 mg/kg、8.9 mg/kg、9 mg/kg、9.1 mg/kg、9.2 mg/kg、9.3 mg/kg、9.4 mg/kg、9.5 mg/kg、9.6 mg/kg、9.7 mg/kg、9.8 mg/kg、9.9 mg/kg、10 mg/kg、10.1 mg/kg、10.2 mg/kg、10.3 mg/kg、10.4 mg/kg、10.5 mg/kg、10.6 mg/kg、10.7 mg/kg、10.8 mg/kg、10.9 mg/kg、11 mg/kg、11.1 mg/kg、11.2 mg/kg、11.3 mg/kg、11.4 mg/kg、11.5 mg/kg、11.6 mg/kg、11.7 mg/kg、11.8 mg/kg、11.9 mg/kg、12 mg/kg、12.1 mg/kg、12.2 mg/kg、12.3 mg/kg、12.4 mg/kg、12.5 mg/kg、12.6 mg/kg、12.7 mg/kg、12.8 mg/kg、12.9 mg/kg、または13 mg/kgのいずれかを含む。

#### 【0071】

いくつかの実施形態では、個体に投与されるテロメラゼ阻害剤の有効量には、少なくとも約1 mg/kg、2.5 mg/kg、3.5 mg/kg、4.7 mg/kg、5 mg/kg、6.0 mg/kg、6.5 mg/kg、7.5 mg/kg、9.4 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、または20 mg/kgのいずれかが含まれる。いくつかの実施形態では、個体に投与されるテロメラゼ阻害剤の有効量は、約1 mg/kg、2.5 mg/kg、3.5 mg/kg、5 mg/kg、6.5 mg/kg、7.5 mg/kg、9.4 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、または20 mg/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には、約350 mg/kg、300 mg/kg、250 mg/kg、200 mg/kg、150 mg/kg、100 mg/kg、50 mg/kg、30 mg/kg、25 mg/kg、20 mg/kg、10 mg/kg、7.5 mg/kg、6.5 mg/kg、5 mg/kg、3.5 mg/kg、2.5 mg/kg、1 mg/kg、または0.5 mg/kg未満のテロメラゼ阻害剤のいずれかが含まれる。

#### 【0072】

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には、毎日、1日おき、週に2回。週に3回。休憩なしで毎週。4週間のうち3回毎週、3週間に1回。2週間に1回

10

20

30

40

50

。3週間に2回毎週が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、約1週間に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では、組成物は、週に少なくとも約1x、2x、3x、4x、5x、6x、または7x（すなわち、毎日）、または毎日3回、毎日2回投与される。いくつかの実施形態では、各投与間の間隔は、約6か月、3か月、1か月、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では、各投与間の間隔は、約1か月、2か月、3か月、4か月、5か月、6か月、8か月、または12か月のいずれかよりも長い。いくつかの実施形態では、投薬スケジュールに中断はない。いくつかの実施形態では、各投与間の間隔は約1週間以下である。

10

#### 【0073】

イメテルスタット（例えば、イメテルスタットナトリウム）などのテロメラーゼ阻害剤は、任意の適切な方法を使用して投与できる。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）などのテロメラーゼ阻害剤は、一定期間（例えば、1、2、3、4、または5時間）にわたって4週間に1回静脈内投与できる。いくつかの実施形態では、イメテルスタットは、7 - 10 mg / kg で約2時間にわたって週1回静脈内投与される。特定の実施形態において、イメテルスタットは、2.5 - 7 mg / kg で約2時間の期間にわたって3週間ごとに1回静脈内投与される。一実施形態において、イメテルスタットは、0.5 - 5 mg / kg で4週間に1回、約2時間の期間静脈内投与される。一実施形態において、イメテルスタットは、約2.5 - 10 mg / kg で約2時間にわたって3週間に1回静脈内投与される。あるいは、イメスタットは、約0.5 - 9.4 mg / kg で4週間に1回、約2時間の期間静脈内投与される。

20

#### 【0074】

本方法の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回を超える投薬サイクルで投与され、各サイクルは、4週間ごとに1回の約7 - 10 mg / kg イメテルスタットの静脈内投与、4週間にわたって週1回の約7 - 10 mg / kg のイメテルスタットの静脈内投与、3週間ごとに1回の約2.5 - 10 mg / kg のイメテルスタットの静脈内投与、または4週間ごとに1回の約0.5 - 9.4 mg / kg のイメテルスタットの静脈内投与である。特定の例において、各投薬サイクルは、4週間ごとに1回の約7 - 10 mg / kg のイメテルスタットの静脈内投与を含む。いくつかの場合において、各投薬サイクルは、約4週間に1回、約7.5 mg / kg のイメテルスタットの静脈内投与を含む。

30

#### 【0075】

本発明の一実施形態において、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、またはその両方による前投薬後4週間ごとに1回、約7 - 10 mg / kg イメテルスタットの投薬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、またはその両方による前投薬後4週間に1回、約7.5 mg / kg、あるいは約7.0 mg / kg から約7.7 mg / kg の投薬量で静脈内投与される。

40

#### 【0076】

特定の実施形態において、イメテルスタットは、少なくとも3サイクルにわたって4週間ごとに1回、約7.5 mg / kg、あるいは約7.0 mg / kg から約7.7 mg / kg の用量で投与され、その後、用量が増加される。特定の実施形態では、ANCおよび血小板最下点がそれぞれ約 $1.5 \times 10^9 / L$ から約 $75 \times 10^9 / L$ の間で低下せず、かつ3より上のグレードの非血液毒性が存在しないならば、イメテルスタットの用量は、約9.4 mg / kg、あるいは約8.8 mg / kg から約9.6 mg / kg まで増加させることができる。

#### 【0077】

がんの治療には、時折、薬物の投与の複数の「ラウンド」または「サイクル」が含まれ

50

、各サイクルは、特定されたスケジュールに従って1回以上の薬物の投与を含むことが理解される（例えば、3週間ごとに3連続日、週に1回など）。例えば、抗癌剤は1～8サイクル、またはそれ以上の期間投与できる。1種より多くの薬物（例えば、2つの薬物）が対象に投与される場合、それぞれは、それ独自のスケジュール（例えば、毎週、3週間に1回など）に従って投与することができる。薬物の投与は、異なる周期で投与されるものであっても、少なくとも一部の時間に両方の薬物が同じ日に投与されるように調整できること、あるいは、少なくともその時間のいくつかの連続した日に投与されることは明らかである。

【0078】

当該技術分野で理解されるように、毒性が観察される場合、または患者の便宜のために、本発明の範囲から逸脱することなく、癌治療薬による治療を一時的に中断し、その後再開することができる。

10

【0079】

特定の実施形態では、本発明は、骨髓異形成症候群（MDS）を治療する方法における使用のためのテロメラゼ阻害剤に関し、この方法は、有効量のテロメラゼ阻害剤を、それを必要とする対象に投与することを含み、ここで、対象は、低メチル化剤（HMA）およびレナリドマイドから選択される薬剤による治療を受けていない。他の実施形態では、本発明は、骨髓異形成症候群（MDS）を治療する方法において使用するためのテロメラゼ阻害剤に関し、この方法は、有効量のテロメラゼ阻害剤を、それを必要とする対象に投与することを含み、ここで、対象は、HMA、レナリドマイド、およびそれらの組み合わせから選択される薬剤による治療を受けていない。

20

【0080】

特定の実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで定義される方法における使用のためのテロメラゼ阻害剤に関する。

【0081】

G．例示的な実施形態

本発明のMDSを治療する方法の例示的な実施形態は、以下の表Aに示され、これは、有効量のテロメラゼ阻害剤を、それを必要とする対象に投与することを含み、それにより対象は低メチル化剤（HMA）およびレナリドマイドから選択される薬剤での治療を受けていない。

30

【0082】

例示的な実施形態は、表Aに示されるMDSのタイプのいずれか1つを治療するために、表Aのテロメラゼ阻害剤のいずれかを、表Aに示されるいずれか1人の対象において使用することを含み、それにより対象は表Aに示されているいずれかの治療を受けていない。特定の実施形態では、表Aに記載されている投与計画の1つが使用される。他の実施形態において、本発明の方法は、イメテルスタット（イメテルスタットナトリウム）を使用して表Aに示される対象のいずれか1人において表Aに示されるMDSのタイプのいずれか1つを治療するために使用でき、それにより対象は表Aに記載されている治療のいずれか1つを受けていない。イメテルスタット（イメテルスタットナトリウム）を使用する場合は、表Aに示す投与計画を使用できる。

40

【表 A - 1】

表A本発明の例示的な実施形態	
MDSのタイプ	MDS
	再発性または難治性のMDS
	再発性MDS
	難治性MDS
	赤血球生成刺激剤（ESA）に対してMDS再発性／難治性（例えば、エリスロポエチン-アルファ、エリスロポエチン-ベータ、ダルベポエチン、またはこれらの組み合わせ）。
対象	低いかまたは中程度1のIPSSリスクMDS対象
	低いかまたは中程度1のIPSSリスクMDS対象および輸血依存性
	低いかまたは中程度1のIPSSリスクMDS対象、およびテロメラーゼ阻害剤投与前の8週間の間に約4単位以上の輸血の必要性を伴う輸血依存性
	輸血依存性、例えば、テロメラーゼ阻害剤投与前の8週間の間に約4単位以上の輸血の必要性を伴う輸血依存性
	低いかまたは中程度1のIPSSリスクMDS対象および非del5q
	低いかまたは中程度1のIPSSリスクMDS対象、非del5q、および輸血依存性

10

20

30

40

50

【表 A - 2】

	低いまたは中程度1のIPSSリスクMDS対象、およびテロメラーゼ阻害剤投与前8週間の間に約4単位以上の輸血の必要性を伴う輸血依存性	
	非del5q	
	非del5qおよび輸血依存性	
	非del5q、およびテロメラーゼ阻害剤投与前8週間の間に約4単位以上の輸血の必要性を伴う輸血依存性	
以下による治療を受けていない対象	低メチル化剤（例えば、デシタビンまたはアザシチジン）	10
	低メチル化剤（例えば、デシタビンまたはアザシチジン） およびレナリドマイド	
	デシタビン	
	アザシチジン（azacitidine）	
	アザシチジン（azacitidine） およびデシタビン	
	レナリドマイド	
	レナリドマイドおよびデシタビン	
	レナリドマイドおよびアザシチジン（azacitidine）	
テロメラーゼ阻害剤	任意の適切な阻害剤または	
	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を超える投薬サイクルでのテロメラーゼ阻害剤の投与	20
	1、2、3、4、5、6、7、8、または8を超える投薬サイクルでのイメテルスタット（イメテルスタットナトリウム）の投与、各サイクルは、（a）4週間ごとに1回の約7-10mg/kgの静脈内投与、（b）4週間にわたって週に1回、約7-10mg/kgのイメテルスタットの静脈内投与、（c）3週間ごとに1回、約2.5-10mg/kgのイメテルスタットの静脈内投与、または（d）4週間ごとに1回、約0.5-9.4mg/kgのイメテルスタットの静脈内投与を含む。	
	1、2、3、4、5、6、7、8、または8を超える投薬サイクルでのイメスタット（イメテルスタットナトリウム）の投与、各サイクルは4週間ごとに1回の約7-10mg/kgのイメテルスタット（イメテルスタットナトリウム）の静脈内投与を含む	
	1、2、3、4、5、6、7、8、または8を超える投薬サイクルでのイメスタット（イメテルスタットナトリウム）の投与、各サイクルは4週間ごとに1回の約7.5mg/kgのイメテルスタット（イメテルスタットナトリウム）の静脈内投与を含む	

## 【0083】

以下の実施例は、限定ではなく例示として提供される。

## 【実施例】

## 【0084】

実施例1；赤血球生成刺激剤（ESA）治療（IMerge（商標））に対して再発性／難治性である、国際予後スコアリングシステム（IPSS）低い／中程度1リスク骨髓異形成症候群の輸血依存（TD）患者におけるイメテルスタットの有効性および安全性緒言

IMerge（商標）：赤血球（RBC）輸血依存（TD）患者、ESA再発／難治性、および低リスクMDSのイメテルスタットナトリウムの継続的な2パート包括的研究。パート1は、オープンラベル、イメテルスタットナトリウム単剤療法のシングルアーム設計からなる。この実施例は、パート1に登録された32人の患者の安全性および有効性の知見を提供する。レナリドマイドおよび低メチル化剤（HMA）治療を受けていない患者とdel（5q）を使用していない患者のサブグループ分析も提示されている。結果は、これらの患者の間の改善された有効性を示唆する。

## 【0085】

10

20

30

40

50

## 方法

適格性研究の適格性要件は次の通りであった。

- ・ M D S と診断された成人；国際予後スコアリングシステム（ I P S S ） L o w または I n t - 1
- ・ 輸血依存性（ T D ）、研究登録前の 8 週間にわたって 4 単位を超える赤血球（ R B C ）輸血要件として定義。
- ・ 少なくとも 8 週間の毎週のエポエチンアルファ 4 0 , 0 0 0 U またはダルベポエチンアルファ 1 5 0 m e g （または同等）または血清エリスロポエチン（ s E P O ） > 5 0 0 m U / m L の後の E S A の再発性または難治性
- ・ 事前治療（レナリドマイドまたは H M A を含む）は許可。 d e l （ 5 q ）核型の患者は、以前の治療に関係なく参加することができた。
- ・ 米国東海岸癌臨床試験グループ（ E C O G ）スコア 0 - 2。
- ・ 絶対好中球数（ A N C ） >  $1.5 \times 10^9 / L$  および血小板 >  $7.5 \times 10^9 / L$  は、成長因子または輸血サポートから独立している。
- ・ 肝機能検査： A S T 、 A L T 、および A L P < 正常の上限の 2 . 5 倍（ x U L N ）、総ビリルビン <  $3 \times U L N$  および直接ビリルビン <  $2 \times U L N$ （ギルバート症候群による場合を除く）。

## 【 0 0 8 6 】

治療：イメテルスタットナトリウムは、抗ヒスタミン剤およびコルチコステロイドによる前投薬後、  $7.5 \text{ mg} / \text{kg}$  の開始用量で 4 週間ごとに 2 時間の I V 注入として投与された。 A N C と血小板の最下点がそれぞれ  $1.5 \times 10^9 / L$  および  $75 \times 10^9 / L$  を下回っておらず、 > グレード 3 の非血液毒性がなければ、初期用量で少なくとも 3 サイクル後、不十分な反応のために、  $9.4 \text{ mg} / \text{kg}$  への用量増加が許可された。臨床的に示される輸血および骨髄成長因子を含む支持療法が許可された。

## 【 0 0 8 7 】

エンドポイントおよび分析：

- ・ 主要エンドポイント： 8 週間より長く続く R B C 輸血非依存性（ T I ）の割合。
- ・ 鍵となる第 2 のエンドポイント：

安全性、

2 4 週間より長い T I の比率、

T I までの時間および T I の期間、

血液学的改善（ H I ）率、および

国際作業部会（ I W G ）による完全反応（ C R ）および部分反応（ P R ）の比率。

## 【 0 0 8 8 】

## 結果

## 患者

- ・ ベースライン R B C 輸血負荷の中央値、 6 単位 / 8 週間（範囲： 4 - 1 4 ）

## 【 0 0 8 9 】

ベースラインの特性を以下の表 1 に示す。表 1 では、以下の略語が使用されている。米国東海岸癌臨床試験グループパフォーマンスステータスコア 0 - 1（「 E C O G P S 0 - 1 」）、環状鉄芽球を伴う難治性貧血（「 R A R S 」）、または多系統異形成および環状鉄芽球を伴う難治性血球減少症（「 R C M D - R S 」）。

10

20

30

40

50

【表 1】

表 1：ベースライン特性 (N=32)	
年齢の中央値（範囲）	68.5 (46-83)
男性、n (%)	16 (50)
ECOG PS 0-1 (%)	29 (91)
IPSSリスク、n (%)	
低い	19 (59)
中程度	13 (41)
核型	
正常	17 (53)
何らかの異常	11 (34)
del(5q)	7 (22)
不明（欠落または増殖なし）	4 (13)
WHOカテゴリー、n (%)	
RARS/RCMD-RS	16 (50)
他のすべて	16 (50)
sEPO >500 mU/mL, n (%)	13* (43)
以前のESA	28 (88)
以前のレナリドマイド、n (%)	12 (38)
以前のデシタビンまたはアザシチジン	8 (25)
レナリドマイドおよびHMAの治療を受けておらず、非del(5q), n (%)	13 (41)
* 報告されたsEPOレベルの患者30人のうち	

## 【0090】

鍵となる血液学的基準：ANC = 1,500およびPLT = 75,000。ベースラインのRBC輸血負荷に基づいて、これは大量輸血グループの患者であった。

## 【0091】

結果（最初のデータスナップショット）

曝露

- ・この分析のフォローアップ中央値：66.1週間
- ・治療サイクルの中央値：6.5（範囲：1 - 20サイクル）
- ・有害事象により16人の患者（50%）が減量、19人の患者（59%）がサイクル遅延
- ・7人の患者がイメテルスタットナトリウムの用量を9.4 mg/kgに増やした

## 【0092】

効力

以下の表2は、鍵となる有効性の結果を示す。

10

20

30

40

50

【表 2】

表 2：鍵となる有効性の転帰		
転帰	すべて治療済み (N=32)	レナリドマイドおよびHMAナイレブを受けて おらず。非デル（5 q）（n=13）
≥8週間T Iの割合、n (%)	12* (38)	7 (54)
ベースラインの輸血負荷からの平均相対減少 (%)	-64	-71
≥24週間T Iの割合、n (%)	5 (16)	4 (31)
T Iの発症までの時間の中央値、週	8.1	8.3
T Iの期間の中央値、週	23.1	42.9
赤血球H I率、n (%)	20 <sup>†</sup> (63)	9 <sup>†</sup> (69)
CR+mCR+PR（IWGによる）、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（「最初のデータスナップショット」）に基づいており、≥8週間のT Iは調査者とのコミュニケーションに基づいて完全には確認されていない †最高の8週間の研究間隔の間に輸血量が4単位以上減少した患者、および治療前レベルからヘモグロビンが増加した患者を含む。		

## 【0093】

8週間続くRBC T Iの主要エンドポイントは、12/32（38%）の患者で達成された。

## 【0094】

5/32（16%）が24週間のT Iを達成しました（図1A、IB、および図2を参照）。これらの患者はまた、8週間にわたってヘモグロビンが少なくとも1.5 g/dL持続的に増加した（HI-E Hb）（HI-E Hb = ヘモグロビンが8週間にわたって少なくとも1.5 g/dL持続的に上昇を伴うHI-E）。患者のT Iの期間（65.1週間）は1年を超えた。

## 【0095】

20/32人の患者（63%）は、赤血球の血液学的改善（HI）を有していた（図1AおよびFIG. IBを参照）。

## 【0096】

レナリドマイドおよびHMAを受けておらず、del（5q）を欠いた患者のサブセットでは、8週間および24週間のT I率はそれぞれ54%および31%であり（全体の集団におけるよりも高い）および赤血球HI率は69%であった（全体の集団において報告されたものと同様）。完全奏効（CR）および骨髄CR（mCR）がそれぞれ2人の患者について報告され、CR+PR+mCR率が13%については、部分奏効（PR）はなかった。

## 【0097】

1つのCRと両方のmCRは、レナリドマイドとHMAを受けておらず、del（5q）を欠く患者のサブセットにあった。8週間のT Iは、環状鉄芽球（RS）の存在に基づいて異なることはなく、RS+で38%（6/16）、RS-で38%（6/16）であった。反応はsEPOレベルに依存しないように見えた。ベースラインsEPOレベルが報告された30人の患者のうち、41%（7/17）sEPOレベル 500 mU/Lで8週間T Iを達成し、sEPOレベルが500 mU/Lを超えると、38%（5/13）で8週間T Iを達成した。

## 【0098】

## 安全性

血球減少症、特に好中球減少症および血小板減少症は、全体的に、およびレナリドマイドおよびHMAを受けておらず、del（5q）を欠くサブセットで最も頻繁に報告された有害事象であった（下記の表3を参照）。患者のこのサブセットは、全体の集団と比較

10

20

30

40

50

してグレード 3 の好中球減少症の発生率が低かったが、グレード 3 の血小板減少症は同様であった（以下の表 4 を参照）。ほとんどの場合、グレード 3 の血球減少は臨床的後遺症なしで 4 週間以内に可逆的であり、患者は用量変更後の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。

#### 【 0 0 9 9 】

1 人の患者（好中球減少症の 2 2 人のうちの）が好中球減少熱を経験し、2 人の患者（血小板減少症の 1 8 人のうちの）がグレード 1 の出血事象と同時にグレード 3 の血小板減少症を起こし。これらは両方とも、イメテルスタットナトリウムに関連すると考えられており、これらの両方の事象は後遺症なしで回復した。2 8 人の患者（8 8 %）は、肝機能検査（L F T）が少なくとも 1 グレード上昇した。これらの事象は、一般的にグレード 1 または 2 であり、可逆的であった。4 人の患者（レナリドマイドと H M A を受けておらず、d e l / [ 5 q ] を欠く患者のサブセットの 3 人を含む）は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（A S T）および / またはアラニンアミノトランスフェラーゼ（A L T）のグレード 3 悪化を有し、これらの患者の 1 人はビリルビンのグレード 3 悪化を有し、すべてが可逆的であった。

#### 【 0 1 0 0 】

表 3 は、最も一般的な治療の緊急有害事象を示す。表 4 は、ベースラインからの血球減少症の最大グレード変化を示す。

#### 【表 3】

表 3：最も一般的な治療-緊急の有害事象（≥すべての治療患者の 1 0 %）		
	すべて治療済み (N = 3 2)	レナリドマイドおよび H M A を受けていない、 ならびに非 d e l ( 5 q ) ( n = 1 3 )
≥ 1 の治療で緊急有害事象が発生した患者 ("AEs"), n (%)	31 (97)	12 (92)
好中球減少症	22 (69)	7 (54)
血小板減少症	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」）の増加	6 (19)	3 (23)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（「A L T」）の増加	5 (16)	3 (23)
白血球減少症	5 (16)	2 (15)
筋肉のけいれん	5 (16)	2 (15)
貧血	4 (13)	2 (15)
無力症	4 (13)	4 (31)
便秘 (Constipation)	4 (13)	2 (15)
咳	4 (13)	1 (8)
下痢	4 (13)	1 (8)
呼吸困難	4 (13)	2 (15)
インフルエンザのような病気	4 (13)	1 (8)
吐き気	4 (13)	2 (15)
末梢浮腫	4 (13)	2 (15)
ウイルス U R I	4 (13)	4 (31)

10

20

30

40

50

【表 4】

表 4：ベースラインからの細胞減少症の最大グレード変化		
	すべて治療済み (N=32)	レナリドマイドおよびHMAを受けていない、 ならびに非 d e l (5 q) (n=13)
好中球、n (%)		
悪化なし	4 (13)	3 (23)
1	3 (9)	1 (8)
2	4 (13)	2 (15)
3	8 (25)	2 (15)
4	13 (41)	5 (38)
血小板、n (%)		
悪化なし	7 (22)	3 (23)
1	2 (6)	1 (8)
2	7 (22)	2 (5)
3	10 (31)	5 (38)
4	6 (19)	2 (15)

10

表 4 の結果は、最初のデータスナップショットに基づく。

【0101】

20

結果（第 2 のデータスナップショット）

曝露

- ・この分析のフォローアップ中央値：9.5 週間
- ・治療サイクルの中央値：6.5（範囲：1 - 28 サイクル）
- ・16 人の患者（50%）が用量を減らし、19 人の患者（59%）がサイクル遅延を起こした
- ・7 人の患者がイメテルスタットナトリウムの用量を 9.4 mg / kg に増やした

【0102】

効率

以下の表 5 は、第 2 のデータスナップショットでの鍵となる効率性の結果を示す。

30

【表 5】

表 5：鍵となる有効性の結果		
パラメータ	すべて治療済み (N=32)	レナリドマイドおよびHMA を受けていない、ならびに非 d e l (5 q) (n=13)
8 週間 T I の率、n (%)	11 (34)	7 (54)
24 週間の T I の割合、n (%)	5 (16)	4 (31)
T I の発症までの期間の中央値（範囲）、週	8.0 (0.1-33.1)	8.3 (0.1-33.1)
T I の期間の中央値（範囲）、週	23.1 (8-105)	42.9 (8-105)
輸血減少率 (H I - E)、n (%)	19 (59)	9 (69)
ベースラインからの R B C 輸血負荷の平均相対減少、%	-60	-71
C R + 骨髄 C R + P R (IWG による)、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 週間の研究間隔の間に輸血量が ≥ 4 単位減少した患者、ならびに治療前レベルからヘモグロビンが増加した患者を含む。		

40

【0103】

反応した患者からのフォローアップの最大期間は 11.5 週間または 26 ヶ月であった。

【0104】

50

用量を増やした7人の対象のうち、1人の対象は8週間のT Iに達し、3人の対象はH I - Eに達した。サブグループの治療サイクル数の中央値は8サイクルであった。Median duration of therapy overall and subgroup was 24 weeks and 29 weeks, respectively. 【0105】

図3 Aは、第2のデータスナップショットにおける最長の輸血のない間隔を示す。24週間T Iの5人の患者のうち3人はまだ治療中である。図3 Aに示されるデータは、以下の表6に要約されている：

【表6】

表6：最長無輸血間隔	
パラメータ	すべて治療済み (N=32)
8週間T Iの率、n (%)	11 (34)
24週間のT Iの割合、n (%)	5 (16)
T Iの発症までの期間の中央値 (範囲)、週	8.0 (0.1-33.1)
T Iの期間の中央値 (範囲)、週	23.1 (8-105)

10

20

【0106】

図3 Bは、最良の8週間間隔での輸血量の絶対変化を示す。輸血負担が10の患者1人が0になった。T Iに達していない患者 (H I - E (T R)) は、輸血負担のかなり有意な減少を有した。図3 Bに示されるデータは、以下の表7に要約されている：

【表7】

表7：最良の8週間間隔での輸血量の絶対変化	
パラメータ	すべて治療済み (N=32)
輸血減少率 (H I - E)、n (%)	19 (59)
ベースラインからのRBC輸血負担の平均相対減少、%	-60

30

【0107】

図4は、第2のデータスナップショットでのE P OおよびR Sサブグループの有効性の結果を示す。これらのサブグループにわたって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での経時的な患者による血液学およびイメテルスタットナトリウム投与を示す。図6は、持続性T Iを有する患者におけるヘモグロビンおよびイメテルスタットのナトリウム投与を示している。図6の上位3人の患者はまだ治療を受けている。図6の上位2人の対象は、最長のフォローアップを有する。

40

【0108】

安全性

レナリドマイド / H M Aを受けていない / 非 d e l ( 5 q ) であった人の安全性の調査結果は、全体の研究集団と同様であった。

【0109】

表8は、第2のデータスナップショットでの最も一般的な治療の緊急有害事象を示す。表9は、グレード3 / 4の細胞減少症の発生および可逆性を示す。表10は、第2のデータスナップショットで設定された母集団および安全性分析による血球減少症のベースライン以来悪化した、有害事象のベースライン後の共通用語基準 ( C T C A E ) グレードの最大値を示す。

50

【表 8】

表 8：最も一般的な治療－緊急の有害事象（≥すべての治療患者の 10%）		
	すべて治療済み (N = 32)	レナリドマイドおよびHMAを受けていない、 ならびに非 de l (5 q) (n = 13)
1 つ以上の治療で有害事象が発生した患者 ("AEs"), n (%)	31 (97)	12 (92)
好中球減少症	23 (72)	7 (54)
血小板減少症	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（「ALT」）が増加	6 (19)	3 (23)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（「AST」）が増加	5 (16)	3 (23)
白血球減少症	5 (16)	2 (15)
筋肉のけいれん	5 (16)	2 (15)
下痢	5 (16)	2 (15)
貧血	4 (13)	2 (15)
無力症	4 (13)	4 (31)
背中痛み	4 (13)	2 (15)
便秘	4 (13)	2 (15)
咳	4 (13)	1 (8)
呼吸困難	4 (13)	2 (15)
インフルエンザのような病気	4 (13)	1 (8)
吐き気	4 (13)	2 (15)
末梢浮腫	4 (13)	2 (15)
ウイルスURI	4 (13)	4 (31)

【表 9】

表 9：グレード 3/4 の細胞減少症の発生および可逆性		
	すべて治療済み (N=32)	レナリドマイドおよびHMAを受けていない、 ならびに非 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)

【 0 1 1 0 】

有害事象または進行中の病歴（n = 10）の治療のため、または予防として、本研究の間に 11 人の患者が G - C S F を受けた

10

20

30

40

50

【表 10】

表10：集団による細胞減少症のベースライン以降に悪化したベースライン後の最大CTCAEグレード、安全分析セット			
	すべての集団	標的集団	他の対象
分析セット：安全性	32	13	19
好中球 (x10E9/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%)
4	13 (40.6%)	5 (38.5%)	8 (42.1%)
血小板 (x10E9/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%)
注意：ベースライン後に上昇したCTCAEグレードとして定義される悪化。グレード1-4の要約は、ベースライン以降に悪化したラボのうち、最高グレードのラボに従って対象を分類する。			
標的集団には、以前にHMAもLenも使用しておらず、ベースラインでdel (5q)を有さなかった対象が含まれることに注意のこと。			

観察（両方のデータスナップショットに基づく）

#### 【0111】

研究のパート1の32人の患者の安全性と有効性のデータは、4週間ごとに7.5mg/kgの現在の投薬計画を使用して、イメテルスタットナトリウムの継続的な調査をサポートしている。

#### 【0112】

最初のデータスナップショットでは、8週間のRBC-TIが、ESAに再発性/不応性のIPSSが低い/Int-1 RBC輸血依存性MDS患者の38%で、赤血球HIがその63%で示された。Hbの持続的な上昇を伴う持続性の24週間のTIは、患者の16%で観察された。

#### 【0113】

最初のデータスナップショットでは、del (5q)がなく、レナリドマイドまたはHMAのいずれにも事前に曝露されていない13人の患者でRBC-TIの54%が観察され（全体集団の38%と比較される）、反応は持続性であった（24週間のTI 31%の割合）。

#### 【0114】

全体として、8週間のTIが全患者の34%で観察され、24週間のTI率は16%であった。TIまでの時間の中央値は8.0週間であった。TIの期間の中央値は23.1週間であった。

#### 【0115】

レナリドマイド/HMAを受けておらず、および非デル(5q)であった患者の場合、8週間および24週間のTI率はそれぞれ54%および31%であった。これらの患者では、TIの期間の中央値は42.9週間であった。

#### 【0116】

全体として、TR(HI-E)はすべての患者の59%で観察された。ベースラインからのRBC輸血負荷の平均相対減少は60%であった。

#### 【0117】

10

20

30

40

50

これらの結果は、I P S S 低 / I n t - 1、T D、E S A 再発 / 難治性 M D S におけるイメテルスタットナトリウム ( 7 . 5 m g / k g I 週間に 1 回 ) のさらなる研究をサポートしている。L R - M D S の R B C T D 患者 ( 中央値 : 6 U / 8 週間 ) において、イメテルスタットナトリウム治療は、大多数の患者で赤血球の改善をもたらした。

#### 【 0 1 1 8 】

この研究は、非 d e l ( 5 q ) M D S を有し、H M A またはレナリドマイドのいずれにも事前に曝露されていない 1 3 人の被験者の標的集団に対して反復された。この標的集団において、5 3 . 8 % が 8 週間の R B C T I の主要エンドポイントを達成したが、標的集団の中になく他の被験者の 2 1 . 1 % と比較された。反応は、他の被験者よりも対象集団でより持続性があり ( 期間の中央値、4 2 . 9 対 1 3 . 9 週間 )、標的集団のより多くの被験者が 2 4 週間の R B C T I を達成した ( 3 0 . 8 % 対 5 . 3 % )。標的集団は、血球減少症および他の有害事象に対して比較し得るかまたはより良好な安全性プロファイルを示し、血球減少症は標的集団でより速く解決するように見えた。

#### 【 0 1 1 9 】

特定の実施形態は、理解を明確にする目的で、例証および例としてある程度詳細に説明されたが、本発明の教示に照らして、本発明の技術思想または添付の特許請求の範囲から逸脱することなく特定の変更および修正を行うことができることは容易に明らかである。

#### 【 0 1 2 0 】

したがって、前述は単に本発明の原理を例証しているにすぎない。本明細書で明示的に説明または示されてはいないが、本発明の原理を具現化し、その技術思想および範囲内に含まれる様々な構成が考案され得る。さらに、本明細書で列举されるすべての例および条件付き言語は、本発明の原理および本発明者が技術をさらに進めることに貢献する概念を読者が理解するのを助けることを主に意図しており、そのような具体的に列举された例および条件に対する限定はないことが意図される。さらに、本発明の原理、態様、および実施形態ならびにその特定の例を列举する本明細書のすべての記述は、その構造的等価物と機能的等価物の両方を包含することを意図している。さらに、そのような等価物には、現在知られている等価物と将来開発される同等物の両方、つまり、構造に関係なく同じ機能を実行する開発された任意の要素が含まれることが意図される。したがって、本発明の範囲は、本明細書に示され説明された例示的な実施形態に限定されることを意図していない。むしろ、本発明の範囲および技術思想は、添付の特許請求の範囲によって具体化される。

#### 【 0 1 2 1 】

本発明の番号付き実施形態

本発明の例示的な番号付き実施形態を以下に示す。

- 1 . 骨髓異形成症候群 ( M D S ) を治療する方法であって、有効量のテロメラーゼ阻害剤を、それを必要とする対象に投与することを含み、前記対象は低メチル化剤 ( H M A )、レナリドマイド、およびそれらの組み合わせから選択される薬剤による治療を受けていない、方法。
- 2 . 前記 M D S が再発性または難治性の M D S である、実施形態 1 に記載の方法。
- 3 . 前記 M D S が、赤血球生成刺激剤 ( E S A ) に対して再発性 / 難治性である、実施形態 1 または実施形態 2 に記載の方法。
- 4 . 前記対象が、低いかまたは中程度の 1 I P S S リスク M D S 対象として分類される、実施形態 1 - 3 のいずれか 1 つに記載の方法。
- 5 . 前記対象が輸血依存性である、実施形態 1 - 4 のいずれか 1 つに記載の方法。
- 6 . 前記輸血依存性対象が、テロメラーゼ阻害剤の投与前 8 週間の間に約 4 単位以上の輸血必要量を有する、実施形態 5 に記載の方法。
- 7 . 前記対象が非 d e l 5 q ヒト患者である、実施形態 1 - 6 のいずれか 1 つに記載の方法。
- 8 . 前記対象が低いかまたは中程度 1 の I P S S リスク M D S 対象として分類され、かつ非 d e l 5 q である、実施形態 1 - 7 のいずれか 1 つに記載の方法。
- 9 . 前記対象がレナリドマイドによる治療を受けていない、実施形態 1 - 8 のいずれか 1

つに記載の方法。

10．前記HMAがデシタピンおよびアザシチジンからなる群より選択される、実施形態1 - 9のいずれか1つに記載の方法。

11．前記対象がデシタピンによる治療を受けていない、実施形態10に記載の方法。

12．前記対象がアザシチジンによる治療を受けていない、実施形態10に記載の方法。

13．前記テロメラゼ阻害剤がイメテルスタットである、実施形態1 - 12のいずれか1つに記載の方法。

14．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、実施形態13に記載の方法。

15．前記テロメラゼ阻害剤がイメテルスタットであり、1、2、3、4、5、6、7、8または8を超える投薬サイクルで投与され、各サイクルが以下を含む、実施形態13に記載の方法：

(a) 4週間ごとに1回、約7～10mg/kgのイメテルスタットの静脈内投与；

(b) 4週間の間、週に1回、約7～10mg/kgのイメテルスタットの静脈内投与；

(c) 3週間ごとに1回、約2.5～10mg/kgのイメテルスタットの静脈内投与；

または

(d) 4週間ごとに1回、約0.5～9.4mg/kgのイメテルスタットの静脈内投与。

16．各投薬サイクルが、4週間ごとに1回の約7～10mg/kgのイメテルスタットの静脈内投与を含む、実施形態15に記載の方法。

17．各投薬サイクルが、4週間ごとに1回の約7.5mg/kgのイメテルスタットの静脈内投与を含む、実施形態16に記載の方法。

18．前記MDSが再発性または難治性のMDSであり、前記対象が低いかまたは中程度1のIPSSリスクMDS対象として分類される、実施形態1に記載の方法。

19．前記対象が輸血依存性である、実施形態18に記載の方法。

20．前記対象が非de15qヒト患者である、請求項18に記載の方法。

21．前記対象が、低メチル化剤(HMA)およびレナリドマイドから選択される薬剤による治療を受けていない、実施形態1～20のいずれか1つに記載の方法。

22．低メチル化剤(HMA)、レナリドマイド、およびそれらの組み合わせから選択される薬剤による治療を受けていない対象において骨髓異形成症候群(MDS)を治療する際の使用のためのテロメラゼ阻害剤。

23．前記MDSが再発性または難治性MDSである、実施形態22に記載の使用のためのテロメラゼ阻害剤。

24．前記MDSが、赤血球生成刺激剤(ESA)に対して再発性/不応性であるMDSである、実施形態22または23に記載の使用のためのテロメラゼ阻害剤。

25．前記対象が、低いかまたは中程度1のIPSSリスクMDS対象として分類される、実施形態22～24のいずれか1つに記載の使用のためのテロメラゼ阻害剤。

26．前記対象が輸血依存性である、実施形態22～25のいずれか1つに記載の使用のためのテロメラゼ阻害剤。

27．前記輸血依存性対象が、テロメラゼ阻害剤の投与前8週間の間に約4単位以上の輸血必要量を有する、実施形態26に記載の使用のためのテロメラゼ阻害剤。

28．前記対象が非de15qヒト患者である、実施形態22～27のいずれか1つに記載の使用のためのテロメラゼ阻害剤。

29．前記対象が低いかまたは中程度1のIPSSリスクMDS対象として分類され、かつ非de15qである、実施形態22に記載の使用のためのテロメラゼ阻害剤。

30．前記対象がレナリドマイドによる治療を受けていない、実施形態22～28のいずれか1つに記載の使用のためのテロメラゼ阻害剤。

31．前記HMAがデシタピンおよびアザシチジンからなる群より選択される、実施形態22～29、または30のいずれか1つに記載の使用のためのテロメラゼ阻害剤。

32．前記対象がデシタピンによる治療を受けていない、実施形態31に記載の使用のためのテロメラゼ阻害剤。

10

20

30

40

50

33．前記対象がアザシチジンによる治療を受けていない、実施形態31に記載の使用のためのテロメラゼ阻害剤。

34．前記テロメラゼ阻害剤がイメテルスタットである、実施形態22～33のいずれか1つに記載の使用のためのテロメラゼ阻害剤。

35．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、実施形態34に記載の使用のためのテロメラゼ阻害剤。

36．前記MDSが再発性または難治性のMDSであり、前記対象が低いかまたは中程度1のIPSSリスクMDS対象として分類される、実施形態22～35のいずれか1つに記載の使用のためのテロメラゼ阻害剤。

37．前記対象が輸血依存性である、実施形態36に記載の使用のためのテロメラゼ阻害剤。

10

38．前記対象が非de15qヒト患者である、実施形態36に記載の使用のためのテロメラゼ阻害剤。

39．前記テロメラゼ阻害剤がイメテルスタットであり、前記使用が、1、2、3、4、5、6、7、8または8を超える投薬サイクルの投与を含み、各サイクルが以下を含む、実施形態22～36のいずれか1つに記載の使用のためのテロメラゼ阻害剤：

(a) 4週間ごとに1回、約7～10mg/kgのイメテルスタットの静脈内投与；

(b) 4週間の間、週に1回、約7～10mg/kgのイメテルスタットの静脈内投与；

(c) 3週間ごとに1回、約2.5～10mg/kgのイメテルスタットの静脈内投与；

または

20

(d) 4週間ごとに1回、約0.5～9.4mg/kgのイメテルスタットの静脈内投与。

40．各投薬サイクルが、4週間ごとに1回の約7～10mg/kgのイメテルスタットの静脈内投与を含む、実施形態39に記載の使用のためのテロメラゼ阻害剤。

41．各投薬サイクルが、4週間ごとに1回の約7.5mg/kgのイメテルスタットの静脈内投与を含む、実施形態40に記載の使用のためのテロメラゼ阻害剤。

42．前記対象が、低メチル化剤(HMA)およびレナリドマイドから選択される薬剤による治療を受けていない、実施形態22～41のいずれか1つに記載の使用のためのテロメラゼ阻害剤。

43．低メチル化剤(HMA)、レナリドマイド、およびそれらの組み合わせから選択される薬剤による治療を受けていない対象において骨髓異形成症候群(MDS)を治療するためのテロメラゼ阻害剤の使用。

30

44．前記MDSが再発性または難治性MDSである、実施形態43に記載の使用。

45．前記MDSが、赤血球生成刺激剤(ESA)に対して再発性/不応性であるMDSである、実施形態43または44に記載の使用。

46．前記対象が、低いかまたは中程度1のIPSSリスクMDS対象として分類される、実施形態43～45のいずれか1つに記載の使用。

47．前記対象が輸血依存性である、実施形態43～46のいずれか1つに記載の使用。

48．前記輸血依存性対象が、テロメラゼ阻害剤の投与前8週間の間に約4単位以上の輸血必要量を有する、実施形態47に記載の使用。

40

49．前記対象が非de15qヒト患者である、実施形態43～48のいずれか1つに記載の使用。

50．前記対象が低いかまたは中程度1のIPSSリスクMDS対象として分類され、かつ非de15qである、実施形態43に記載の使用。

51．前記対象がレナリドマイドによる治療を受けていない、実施形態43～49のいずれか1つに記載の使用。

52．前記HMAがデシタビンおよびアザシチジンからなる群より選択される、実施形態43～50、または51のいずれか1つに記載の使用。

53．前記対象がデシタビンによる治療を受けていない、実施形態52に記載の使用。

54．前記対象がアザシチジンによる治療を受けていない、実施形態52に記載の使用。

50

55. 前記テロメラゼ阻害剤がイメテルスタットである、実施形態43～54のいずれか1つに記載の使用。

56. 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、実施形態55に記載の使用。

57. 前記MDSが再発性または難治性のMDSであり、前記対象が低いかまたは中程度1のIPSSリスクMDS対象として分類される、実施形態43～56のいずれか1つに記載の使用。

58. 前記対象が輸血依存性である、実施形態57に記載の使用。

59. 前記対象が非de15qヒト患者である、実施形態57に記載の使用。

60. 前記テロメラゼ阻害剤がイメテルスタットであり、前記使用が、1、2、3、4、5、6、7、8または8を超える投薬サイクルの投与を含み、各サイクルが以下を含む、実施形態43～59のいずれか1つに記載の使用：

(a) 4週間ごとに1回、約7～10mg/kgのイメテルスタットの静脈内投与；

(b) 4週間の間、週に1回、約7～10mg/kgのイメテルスタットの静脈内投与；

(c) 3週間ごとに1回、約2.5～10mg/kgのイメテルスタットの静脈内投与；または

(d) 4週間ごとに1回、約0.5～9.4mg/kgのイメテルスタットの静脈内投与。

61. 各投薬サイクルが、4週間ごとに1回の約7～10mg/kgのイメテルスタットの静脈内投与を含む、実施形態60に記載の使用。

62. 各投薬サイクルが、4週間ごとに1回の約7.5mg/kgのイメテルスタットの静脈内投与を含む、実施形態61に記載の使用。

63. 前記対象が、低メチル化剤(HMA)およびレナリドマイドから選択される薬剤による治療を受けていない、実施形態43～62のいずれか1つに記載の使用。

64. 骨髄異形成症候群(MDS)を治療する方法であって、有効量のテロメラゼ阻害剤を、それを必要とする対象に投与する工程を含み、前記対象は非de15qヒト患者である、方法。

65. 前記MDSが再発性または難治性のMDSである、実施形態64に記載の方法。

66. 前記MDSが、赤血球生成刺激剤(ESA)に対して再発性/難治性のMDSである、実施形態64または実施形態65に記載の方法。

67. 前記対象が、低いかまたは中程度1のIPSSリスクMDS対象として分類される、実施形態64～66のいずれか1つに記載の方法。

68. 前記対象が輸血依存性である、実施形態64～67のいずれか1つに記載の方法。

69. 前記輸血依存性対象が、テロメラゼ阻害剤の投与前8週間の間に約4単位以上の輸血必要量を有する、実施形態68に記載の方法。

70. 前記テロメラゼ阻害剤がイメテルスタットである、請実施形態64～69のいずれか1つに記載の方法。

71. 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、実施形態70に記載の方法。

72. 前記テロメラゼ阻害剤がイメテルスタットであり、1、2、3、4、5、6、7、8または8を超える投薬サイクルで投与され、各サイクルが以下を含む、実施形態70に記載の方法：

(a) 4週間ごとに1回、約7～10mg/kgのイメテルスタットの静脈内投与；

(b) 4週間の間、週に1回、約7～10mg/kgのイメテルスタットの静脈内投与；

(c) 3週間ごとに1回、約2.5～10mg/kgのイメテルスタットの静脈内投与；または

(d) 4週間ごとに1回、約0.5～9.4mg/kgのイメテルスタットの静脈内投与。

73. 各投薬サイクルが、4週間ごとに1回の約7～10mg/kgのイメテルスタットの静脈内投与を含む、実施形態72に記載の方法。

10

20

30

40

50

74．各投薬サイクルが、4週間ごとに1回の約7.5 mg / kg のイメテルスタットの静脈内投与を含む、実施形態73に記載の方法。

75．前記MDSが再発性または難治性のMDSであり、前記対象が低いかまたは中程度1のIPSSリスクMDS対象として分類される、実施形態64に記載の方法。

76．前記対象が輸血依存性である、実施形態75に記載の方法。

77．非de15qヒト患者である対象における骨髓異形成症候群(MDS)を治療する際の使用のためのテロメラゼ阻害剤。

78．前記MDSが再発性または難治性のMDSである、実施形態77に記載の使用のためのテロメラゼ阻害剤。

79．前記MDSが、赤血球生成刺激剤(ESA)に対して再発性/難治性のMDSである、実施形態77または実施形態78に記載の使用のためのテロメラゼ阻害剤。 10

80．前記対象が、低いかまたは中程度1のIPSSリスクMDS対象として分類される、実施形態77～79のいずれか1つに記載の使用のためのテロメラゼ阻害剤。

81．前記対象が輸血依存性である、実施形態77～80のいずれか1つに記載の使用のためのテロメラゼ阻害剤。

82．前記輸血依存性対象が、テロメラゼ阻害剤の投与前8週間の間に約4単位以上の輸血必要量を有する、実施形態81に記載の使用のためのテロメラゼ阻害剤。

83．前記テロメラゼ阻害剤がイメテルスタットである、実施形態77～82のいずれか1つに記載の使用のためのテロメラゼ阻害剤。

84．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、実施形態83に記載の使用のためのテロメラゼ阻害剤。 20

85．前記MDSが再発性または難治性のMDSであり、前記対象が低いかまたは中程度1のIPSSリスクMDS対象として分類される、実施形態77～84のいずれか1つに記載の使用のためのテロメラゼ阻害剤。

86．前記対象が輸血依存性である、実施形態85に記載の使用のためのテロメラゼ阻害剤。

87．前記テロメラゼ阻害剤がイメテルスタットであり、前記使用が、1、2、3、4、5、6、7、8または8を超える投薬サイクルの投与を含み、各サイクルが以下を含む、実施形態77～86のいずれか1つに記載の使用のためのテロメラゼ阻害剤：

(a) 4週間ごとに1回、約7～10 mg / kg のイメテルスタットの静脈内投与； 30

(b) 4週間の間、週に1回、約7～10 mg / kg のイメテルスタットの静脈内投与；

(c) 3週間ごとに1回、約2.5～10 mg / kg のイメテルスタットの静脈内投与；

または

(d) 4週間ごとに1回、約0.5～9.4 mg / kg のイメテルスタットの静脈内投与。

88．各投薬サイクルが、4週間ごとに1回の約7～10 mg / kg のイメテルスタットの静脈内投与を含む、実施形態87に記載の使用のためのテロメラゼ阻害剤。

89．各投薬サイクルが、約7.5 mg / kg のイメテルスタットの4週間ごとに1回の静脈内投与を含む、実施形態88に記載の使用のためのテロメラゼ阻害剤。

90．非de15qヒト患者である対象における骨髓異形成症候群(MDS)を治療するためのテロメラゼ阻害剤の使用。 40

91．前記MDSが再発性または難治性のMDSである、実施形態90に記載の使用。

92．前記MDSが、赤血球生成刺激剤(ESA)に対して再発性/難治性のMDSである、実施形態90または実施形態91に記載の使用。

93．前記対象が、低いかまたは中程度1のIPSSリスクMDS対象として分類される、実施形態90～92のいずれか1つに記載の使用。

94．前記対象が輸血依存性である、実施形態90～93のいずれか1つに記載の使用。

95．前記輸血依存性対象が、テロメラゼ阻害剤の投与前8週間の間に約4単位以上の輸血必要量を有する、実施形態94に記載の使用。

96．前記テロメラゼ阻害剤がイメテルスタットである、実施形態90～95のいずれ 50

か1つに記載の使用。

97．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、実施形態96に記載の使用。

98．前記MDSが再発性または難治性のMDSであり、前記対象が低いかまたは中程度1のIPSSリスクMDS対象として分類される、実施形態90～97のいずれか1つに記載の使用。

99．前記対象が輸血依存性である、実施形態98に記載の使用。

100．前記テロメラゼ阻害剤がイメテルスタットであり、前記使用が、1、2、3、4、5、6、7、8または8を超える投薬サイクルの投与を含み、各サイクルが以下を含む、実施形態90～99のいずれか1つに記載の使用：

- (a) 4週間ごとに1回、約7～10mg/kgのイメテルスタットの静脈内投与；
- (b) 4週間の間、週に1回、約7～10mg/kgのイメテルスタットの静脈内投与；
- (c) 3週間ごとに1回、約2.5～10mg/kgのイメテルスタットの静脈内投与；または

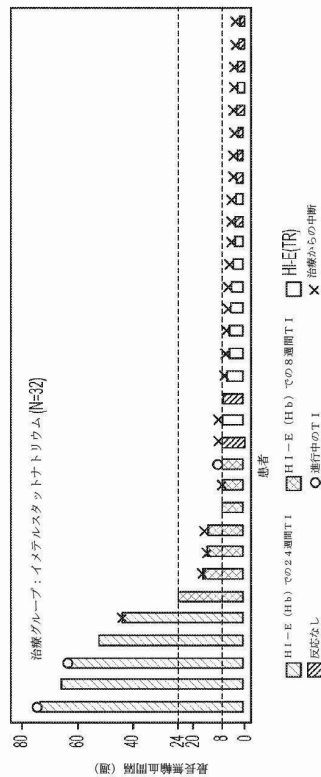
(d) 4週間ごとに1回、約0.5～9.4mg/kgのイメテルスタットの静脈内投与。10101．各投薬サイクルが、4週間ごとに1回の約7～10mg/kgのイメテルスタットの静脈内投与を含む、実施形態100に記載の使用。

102．各投薬サイクルが、約7.5mg/kgのイメテルスタットの4週間ごとに1回の静脈内投与を含む、実施形態101に記載の使用。

【図面】

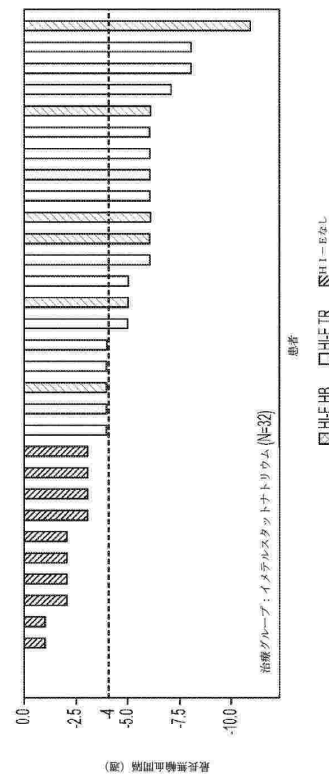
【図1A】

【図1A】



【図1B】

【図1B】



10

20

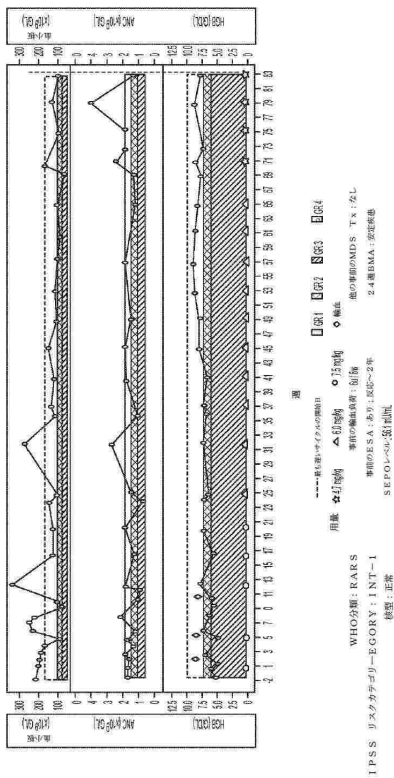
30

40

50

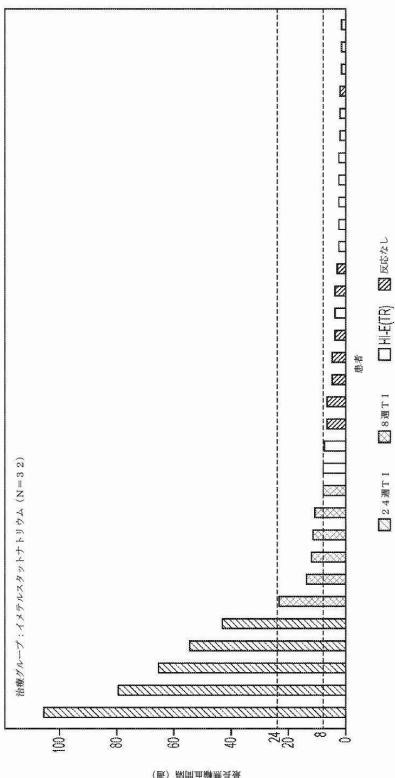
【図 2】

【図 2】



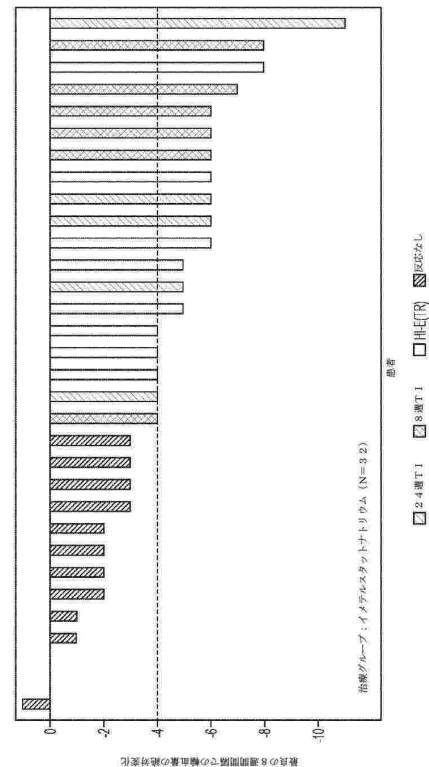
【図 3 A】

【図 3 A】



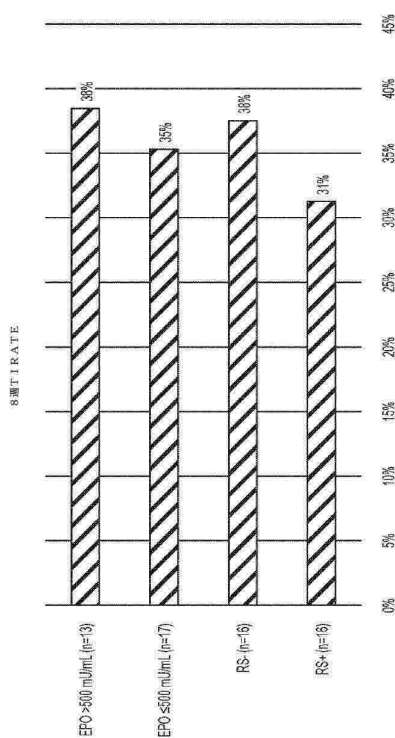
【図 3 B】

【図 3 B】



【図 4】

【図 4】



10

20

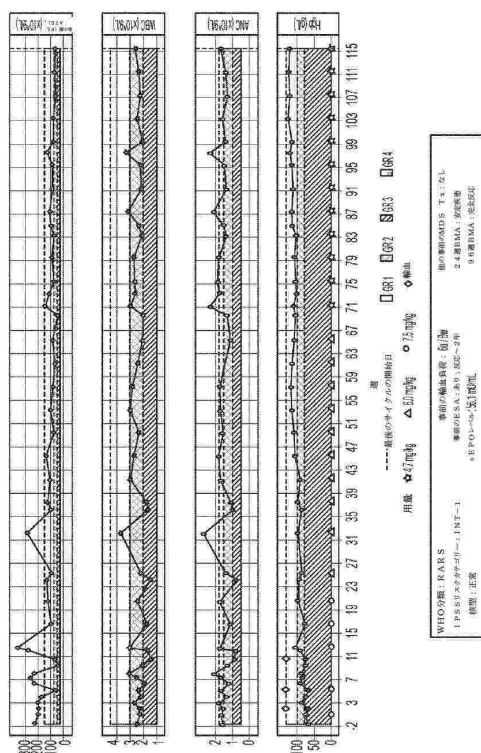
30

40

50

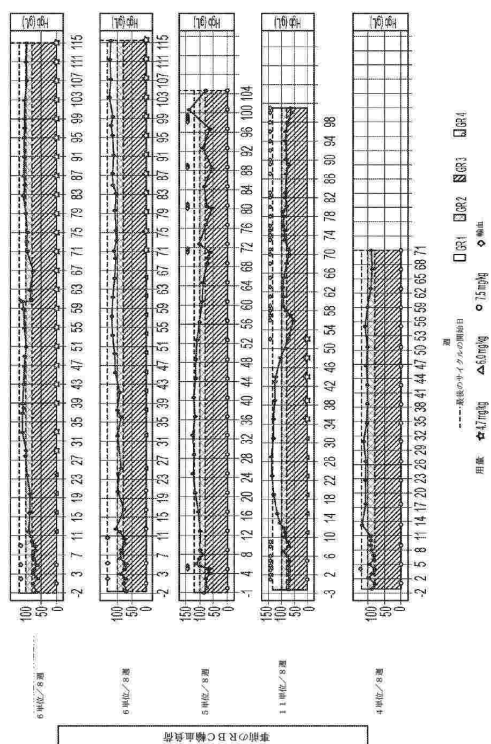
【 図 5 】

【図5】



【 図 6 】

【図 6】



【配列表】

0007654615000001.app

## フロントページの続き

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/685,542

(32)優先日 平成30年6月15日(2018.6.15)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(72)発明者 ジャクリーン シリーロ ブッソラリ

アメリカ合衆国 ニュージャージー 08869, ラリタン, ユーエス ルート 202 920

審査官 池田 百合香

(56)参考文献 特表2016-537423(JP, A)

特表2016-504307(JP, A)

Blood Cancer Journal, 2016, Vol.6, #e405

Leukemia Research, 2017 (2016.11 available online), Vol.52, pp.50-57

Oncotarget, 2017.2, Vol.8, No.23, pp.37866-37874

Study NCT01731951 on Date: June 16, 2017 (v14), ClinicalTrials.gov archive[online], 2017年6月16日, [2022年7月19日検索], URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT01731951>

Blood, 2017.12, Vol.130, No.Suppl.1, p.4256, #637

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A61K 45/00 ~ 45/08

A61K 31/00 ~ 31/80

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

CPlus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)