

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-510078
(P2014-510078A)

(43) 公表日 平成26年4月24日(2014.4.24)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 31/517 (2006.01)	A 61 K 31/517	4 B 06 3
A61P 35/00 (2006.01)	A 61 P 35/00	4 C 08 4
A61P 35/02 (2006.01)	A 61 P 35/02	4 C 08 5
A61P 35/04 (2006.01)	A 61 P 35/04	4 C 08 6
A61K 45/00 (2006.01)	A 61 K 45/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 86 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-557904 (P2013-557904)	(71) 出願人	509307635 セルジーン コーポレイション アメリカ合衆国 ニュージャージー 07 901, サミット, モ里斯 アベニュー 86
(86) (22) 出願日	平成24年3月9日 (2012.3.9)	(74) 代理人	100097456 弁理士 石川 徹
(85) 翻訳文提出日	平成25年11月8日 (2013.11.8)	(72) 発明者	ゲオルグ ダブリュー. ムルエル アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92 067 ランチョ サンタ フエ ピー. オー. ボク 3688
(86) 國際出願番号	PCT/US2012/028498	(72) 発明者	ペテル エイチ. スチャフエル アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 8873 ソメルセト ジョフン イー. ブスクフ アベ. 126
(87) 國際公開番号	W02012/125459		最終頁に続く
(87) 國際公開日	平成24年9月20日 (2012.9.20)		
(31) 優先権主張番号	61/451,995		
(32) 優先日	平成23年3月11日 (2011.3.11)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	61/480,272		
(32) 優先日	平成23年4月28日 (2011.4.28)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

(54) 【発明の名称】 3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2-, 6-ジオンを用いる癌の治療方法

(57) 【要約】

本明細書で提供されるのは、癌を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、患者に、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形を投与することを含む、方法である。

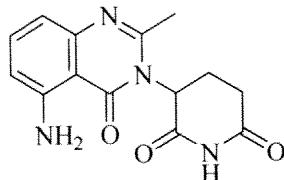
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項1】

癌を治療又は管理する方法であって、そのような治療又は管理を必要としている患者に、治療的有効量の、以下の構造：

【化1】



10

を有する3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ビペリジン-2,6-ジオン、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形を投与することを含む、前記方法。

【請求項2】

前記癌が、進行悪性腫瘍、アミロイドーシス、神経芽腫、髄膜腫、血管周囲細胞腫、多発性脳転移、多形性膠芽腫、膠芽腫、脳幹神経膠腫、予後不良悪性脳腫瘍、悪性神経膠腫、未分化星状細胞腫、未分化希突起膠腫、神経内分泌腫瘍、直腸腺癌、デュークスC及びD結腸直腸癌、切除不能結腸直腸癌、転移性肝細胞癌、カポジ肉腫、核型急性骨髓芽球性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、皮膚B細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、低悪性度濾胞性リンパ腫、悪性黒色腫、悪性中皮腫、悪性胸水中皮腫症候群、腹膜癌、漿液性乳頭状癌、婦人科肉腫、軟部組織肉腫、強皮症、皮膚血管炎、ランゲルハンス細胞組織球増加症、平滑筋肉腫、進行性骨化性線維異形成症、ホルモン不応性前立腺癌、切除されている高リスク軟部組織肉腫、切除不能肝細胞癌、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、くすぶり型骨髓腫、無症候性骨髓腫、卵管癌、アンドロゲン非依存性前立腺癌、アンドロゲン依存性ステージIV非転移性前立腺癌、ホルモン非感受性前立腺癌、化学療法非感受性前立腺癌、甲状腺乳頭癌、濾胞性甲状腺癌、甲状腺髓様癌、又は平滑筋腫である、請求項1記載の方法。

20

【請求項3】

30

前記癌が、血行性腫瘍である、請求項1記載の方法。

【請求項4】

前記癌が、骨髓腫又はリンパ腫である、請求項1記載の方法。

【請求項5】

前記癌が、固形腫瘍である、請求項1記載の方法。

【請求項6】

前記癌が、乳癌、結腸直腸癌、卵巣癌、前立腺癌、膵癌、又は腎癌である、請求項1記載の方法。

【請求項7】

前記癌が、肝細胞癌、前立腺癌、卵巣癌、又は膠芽腫である、請求項1記載の方法。

40

【請求項8】

前記癌が、非ホジキンリンパ腫である、請求項1記載の方法。

【請求項9】

前記非ホジキンリンパ腫が、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫である、請求項8記載の方法。

【請求項10】

前記びまん性大細胞型B細胞リンパ腫が、活性化B細胞表現型である、請求項9記載の方法。

【請求項11】

前記びまん性大細胞型B細胞リンパ腫が、RIVA、U2932、TMD8、又はOCI-Ly10細胞株で過

50

剰発現される1以上のバイオマーカーの発現によって特徴付けられる、請求項10記載の方法。

【請求項 1 2】

前記癌が、再発性又は不応性である、請求項1～11のいずれか一項記載の方法。

【請求項 1 3】

前記癌が薬物抵抗性である、請求項1～12のいずれか一項記載の方法。

【請求項 1 4】

非ホジキンリンパ腫を治療又は管理する方法であって：

(i)3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによる治療に感受性のある非ホジキンリンパ腫を有する患者を特定すること；及び

(ii)該患者に、治療的有効量の3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-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、溶媒和物、もしくは水和物を投与することを含む、前記方法。10

【請求項 1 5】

前記非ホジキンリンパ腫が、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫である、請求項14記載の方法。

【請求項 1 6】

前記非ホジキンリンパ腫が、活性化B細胞表現型である、請求項14記載の方法。

【請求項 1 7】

前記びまん性大細胞型B細胞リンパ腫が、活性化B細胞表現型である、請求項15記載の方法。20

【請求項 1 8】

前記びまん性大細胞型B細胞リンパ腫が、RIVA、U2932、TMD8、又はOCI-Ly10細胞株で過剰発現される1以上のバイオマーカーの発現によって特徴付けられる、請求項17記載の方法。

【請求項 1 9】

3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン、又はその塩、溶媒和物、もしくは水和物による治療に感受性のある非ホジキンリンパ腫を有する患者を特定することが、活性化B細胞サブタイプとしての該患者の非ホジキンリンパ腫の表現型の特徴付けを含む、請求項14記載の方法。30

【請求項 2 0】

前記非ホジキンリンパ腫の表現型が、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の活性化B細胞サブタイプと特徴付けられる、請求項19記載の方法。

【請求項 2 1】

前記非ホジキンリンパ腫の表現型が、RIVA、U2932、TMD8、又はOCI-Ly10細胞株で過剰発現される1以上のバイオマーカーの発現によって特徴付けられる、請求項19記載の方法。

【請求項 2 2】

前記非ホジキンリンパ腫の表現型の特定が、リンパ腫を有する患者由来の生体試料を得ることを含む、請求項14記載の方法。

【請求項 2 3】

前記生体試料が、リンパ節生検、骨髄生検、又は末梢血腫瘍細胞の試料である、請求項22記載の方法。

【請求項 2 4】

3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン、又はその塩、溶媒和物、もしくは水和物による治療に感受性のある非ホジキンリンパ腫を有する患者を特定することが、活性化B細胞表現型と関連する遺伝子の同定を含む、請求項14記載の方法。40

【請求項 2 5】

前記活性化B細胞表現型と関連する遺伝子が、IRF4/MUM1、FOXP1、SPIB、CARD11、及びB

50

LIMP/PDRM1からなる群から選択される、請求項24記載の方法。

【請求項 26】

3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン、又はその塩、溶媒和物、もしくは水和物による治療に感受性のある非ホジキンリンパ腫を有する患者を特定することが、該患者から得られる生体試料中のNF-B活性のレベルを測定することを含む、請求項14記載の方法。

【請求項 27】

前記生体試料が、リンパ節生検、骨髄生検、又は末梢血腫瘍細胞の試料である、請求項26記載の方法。

【請求項 28】

活性化B細胞サブタイプとしての前記患者の非ホジキンリンパ腫の表現型の特徴付けが、以下のもの：

(i)活性化B細胞サブタイプ細胞の生存に必要とされる造血系特異的Etsファミリー転写因子SPIBの過剰発現；

(ii)GCBサブタイプ細胞よりも高い構成的IRF4/MUM1発現；

(iii)第3トリソミーによって上方調節される、より高い構成的FOXP1発現；

(iv)より高い構成的BLimp1(すなわち、PRDM1)発現；

(v)より高い構成的CARD11遺伝子発現；及び

(vi)非活性化B細胞サブタイプDLBCL細胞と比べた、NF-B活性のレベルの増加のうちの1つ又は複数の測定を含む、請求項19記載の方法。

10

20

30

【請求項 29】

前記化合物が、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩、又はその塩、溶媒和物、もしくは水和物である、請求項1～28のいずれか一項記載の方法。

【請求項 30】

1以上の追加の活性剤の治療的有効量の投与をさらに含む、請求項1～29のいずれか一項記載の方法。

【請求項 31】

前記追加の活性剤が、アルキル化剤、アデノシン類似体、グルココルチコイド、キナーゼ阻害剤、SYK阻害剤、PDE3阻害剤、PDE7阻害剤、ドキソルビシン、クロラムブシル、ビンクリスチン、ベンダムスチン、フォルスコリン、及びリツキシマブからなる群から選択される、請求項30記載の方法。

【請求項 32】

前記追加の活性剤がリツキシマブである、請求項31記載の方法。

【請求項 33】

3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-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、溶媒和物、もしくは水和物が、1日当たり約0.5～約50mgの量で投与される、請求項1～32のいずれか一項記載の方法。

【請求項 34】

前記化合物が、1日当たり約0.5～約5mgの量で投与される、請求項33記載の方法。

40

【請求項 35】

前記化合物が、1日当たり約0.5、1、2、4、5、10、15、20、25、又は50mgの量で投与される、請求項33記載の方法。

【請求項 36】

前記化合物が経口投与される、請求項33記載の方法。

【請求項 37】

前記化合物が、カプセル剤又は錠剤に入れて投与される、請求項33記載の方法。

【請求項 38】

前記化合物が、10mg又は25mgのカプセル剤に入れて投与される、請求項37記載の方法。

【請求項 39】

50

前記びまん性大細胞型B細胞リンパ腫が、従来の療法に対して再発性、不応性、又は抵抗性である、請求項1～38のいずれか一項記載の方法。

【請求項40】

前記化合物が、21日間の投薬、それに続く7日間の休薬の28日周期で投与される、請求項1～39のいずれか一項記載の方法。

【請求項41】

非ホジキンリンパ腫患者の治療に対する腫瘍応答を予測する方法であつて：

- (i)生体試料を該患者から得ること；
 - (ii)該生体試料中のNF- B活性のレベルを測定すること；及び
 - (iii)該生体試料中のNF- B活性のレベルを、非活性化B細胞性リンパ腫サブタイプの生体試料のNF- B活性のレベルと比較すること
- 10
を含み、

ここで、非活性化B細胞サブタイプのリンパ腫細胞と比べた、NF- B活性のレベルの増加が、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン治療に対する効果的な患者腫瘍応答の可能性を示す、前記方法。

【請求項42】

非ホジキンリンパ腫患者の治療に対する腫瘍応答をモニタリングする方法であつて：

- (i)生体試料を該患者から得ること；
 - (ii)該生体試料中のNF- B活性のレベルを測定すること；
 - (iii)治療的有効量の3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン、又はその塩、溶媒和物、もしくは水和物を該患者に投与すること；
 - (iv)第二の生体試料を該患者から得ること；
 - (v)該第二の生体試料中のNF- B活性のレベルを測定すること；及び
 - (vi)第一の生体試料中のNF- B活性のレベルを、第二の生体試料中のNF- B活性のレベルと比較すること
- 20
を含み、

ここで、第一の生体試料と比べた、第二の生体試料中のNF- B活性のレベルの減少が、効果的な患者腫瘍応答の可能性を示す、前記方法。

【請求項43】

非ホジキンリンパ腫患者における薬物治療プロトコルの患者コンプライアンスをモニタリングする方法であつて：

- (i)生体試料を該患者から得ること；
 - (ii)該生体試料中のNF- B活性のレベルを測定すること；及び
 - (iii)該生体試料中のNF- B活性のレベルを、対照未治療試料と比較すること
- 30
を含み、

ここで、該対照と比べた、該生体試料中のNF- B活性のレベルの減少が、該薬物治療プロトコルの患者コンプライアンスを示す、前記方法。

【請求項44】

前記非ホジキンリンパ腫が、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫である、請求項41～43のいずれか一項記載の方法。

【請求項45】

前記NF- B活性のレベルが、酵素連結免疫吸着アッセイによって測定される、請求項41～44のいずれか一項記載の方法。

【請求項46】

非ホジキンリンパ腫患者における治療に対する腫瘍応答を予測する方法であつて：

- (i)生体試料を該患者から得ること；
 - (ii)タンパク質又はRNAを該試料から精製すること；及び
 - (iii)対照非ホジキンリンパ腫の非活性化B細胞表現型と比べた、非ホジキンリンパ腫の活性化B細胞表現型と関連する遺伝子の発現の増加を同定すること
- 40
を含み、

ここで、非ホジキンリンパ腫の活性化B細胞表現型と関連する遺伝子の発現の増加が、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン治療に対する効果的な患者腫瘍応答の可能性を示す、前記方法。

【請求項 4 7】

前記生体試料が腫瘍組織である、請求項46記載の方法。

【請求項 4 8】

発現の増加が、約1.5倍、2.0倍、3倍、5倍、又はそれを上回る増加である、請求項46記載の方法。

【請求項 4 9】

前記活性化B細胞表現型と関連する遺伝子が、IRF4/MUM1、FOXP1、SPIB、CARD11、及びBLIMP/PDRM1からなる群から選択される、請求項41～46のいずれか一項記載の方法。 10

【請求項 5 0】

前記非ホジキンリンパ腫の活性化B細胞表現型と関連する遺伝子の発現の同定が、定量的リアルタイムPCRによって行なわれる、請求項41～46のいずれか一項記載の方法。

【請求項 5 1】

非ホジキンリンパ腫患者における3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン、又はその塩、溶媒和物、もしくは水和物による治療に対する腫瘍応答を予測するキットであって：

(i) 固体支持体；及び

(ii) 生体試料中の非ホジキンリンパ腫の活性化B細胞表現型のバイオマーカーの発現を検出する手段 20

を含む、前記キット。

【請求項 5 2】

前記バイオマーカーがNF-Bである、請求項51記載のキット。

【請求項 5 3】

前記バイオマーカーが、活性化B細胞表現型と関連する遺伝子であり、かつIRF4/MUM1、FOXP1、SPIB、CARD11、及びBLIMP/PDRM1からなる群から選択される、請求項51記載のキット。

【請求項 5 4】

癌患者の群を、該癌におけるCRBN発現のレベル、又はDDB1、DDB2、IRF4、もしくはNF-B発現のレベルに基づいて、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン、その立体異性体、又はこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、もしくは多形の投与に対する、臨床応答を予測するか、臨床応答をモニタリングするか、又は患者コンプライアンスをモニタリングする目的で選択する方法であって；該癌患者が、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、黒色腫、及び固形腫瘍患者から選択される、前記方法。 30

【請求項 5 5】

前記癌患者が多発性骨髄腫患者である、請求項54記載の方法。

【請求項 5 6】

前記癌患者が非ホジキンリンパ腫患者である、請求項54記載の方法。 40

【請求項 5 7】

前記癌患者の群を選択する方法が、該癌におけるDDB1発現のレベルに基づく、請求項54記載の方法。

【請求項 5 8】

前記癌患者の群を選択する方法が、該癌におけるDDB2発現のレベルに基づく、請求項54記載の方法。

【請求項 5 9】

前記癌患者の群を選択する方法が、該癌におけるIRF4発現のレベルに基づく、請求項54記載の方法。

【請求項 6 0】

50

前記癌患者の群を選択する方法が、該癌におけるNF B発現のレベルに基づく、請求項5
4記載の方法。

【請求項 6 1】

3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン、その立体異性体、又はこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、もしくは多形による治療に応答する癌患者の群を：該患者のT細胞、B細胞、又は形質細胞におけるCRBN発現のレベル、又はDDB1、DDB2、IRF4、もしくはNF B発現のレベルに基づいて、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン、その立体異性体、又はこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、もしくは多形の投与に対する、臨床応答を予測するか、臨床応答をモニタリングするか、又は患者コンプライアンスをモニタリングする目的で選択する方法。
10

【請求項 6 2】

前記癌患者が、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、黑色腫、及び固形腫瘍患者から選択される、請求項61記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本出願は、その全体が引用により本明細書中に組み込まれている、2011年3月11日に出願された米国仮特許出願第61/451,995号、及び2011年4月28日に出願された米国仮特許出願第61/480,272号の恩典を主張する。
20

【0 0 0 2】

(1. 発明の分野)

本明細書で提供されるのは、癌を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、患者に、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、又は多形を投与することを含む、方法である。

【背景技術】

【0 0 0 3】

(2. 発明の背景)

(2.1 癌の病理生物学)

癌は、主として、所与の正常組織に由来する異常細胞の数の増加、これらの異常細胞による隣接組織の浸潤、又は悪性細胞の所属リンパ節及び離れた部位へのリンパ行性もしくは血行性拡散(転移)を特徴とする。臨床データ及び分子生物学的研究により、癌は、特定の条件下で新生物形成へと進行し得る微小な前新生物性変化から始まる多段階プロセスであることが示されている。新生物性病変は、クローン性に発達することができ、特に、新生物性細胞が宿主の免疫監視を逃れる条件下で、浸潤、成長、転移、及び異質性の能力の増大を進展させることができる。Roitt, I., Brostoff, J及びKane, D.の文献、Immunology, 17.1-17.12(第3版, Mosby, St. Louis, Mo., 1993)。
40

【0 0 0 4】

医学文献に詳細に記載されている膨大な種類の癌が存在する。例としては、肺癌、結腸癌、直腸癌、前立腺癌、乳癌、脳腫瘍、及び腸癌が挙げられる。癌の発生率は、一般人口が高齢化するにつれて、新たな癌が発生するにつれて、及び罹患しやすい人口(例えば、AIDSに感染した人又は日光に過剰に曝された人)が増加するにつれて、上昇し続ける。したがって、癌患者を治療するために使用することができる新しい方法及び組成物に対する多大な需要が存在する。

【0 0 0 5】

多くの種類の癌は、血管新生として知られる過程である新血管形成を伴う。腫瘍誘導性血管新生に関するいくつかの機構が解明されている。これらの機構のうちの最も直接的
50

なものは、腫瘍細胞による血管新生特性を有するサイトカインの分泌である。これらのサイトカインの例としては、酸性及び塩基性線維芽細胞成長因子(a-FGF、b-FGF)、アンギオゲニン、血管内皮成長因子(VEGF)、及びTNF- α が挙げられる。或いは、腫瘍細胞は、プロテアーゼの産生、及びその後の、いくつかのサイトカインが貯蔵されている(例えば、b-FGF)細胞外マトリックスの破壊によって、血管新生ペプチドを放出することができる。血管新生は、炎症細胞(特に、マクロファージ)の動員及び炎症細胞によるその後の血管新生サイトカイン(例えば、TNF- α 、b-FGF)の放出によって、間接的に誘導されることもある。

【0006】

リンパ腫は、リンパ系に原発する癌を指す。リンパ腫は、リンパ球-Bリンパ球及びTリンパ球(すなわち、B細胞及びT細胞)の悪性新生物を特徴とする。リンパ腫は、通常、リンパ節、又は限定されないが、胃もしくは腸を含む器官内のリンパ組織の集合体で発生する。リンパ腫は、場合によっては、骨髄及び血液を冒し得る。リンパ腫は、身体のある部位から他の部位へと拡散し得る。

【0007】

様々な形態のリンパ腫の治療は、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、米国特許第7,468,363号に開示されている。そのようなリンパ腫としては、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚B細胞リンパ腫、活性化B細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、マントル細胞リンパ腫(MCL)、濾胞中心細胞リンパ腫、形質転換性リンパ腫、中分化型のリンパ球性リンパ腫、中間型リンパ球性リンパ腫(PLL)、びまん性低分化型リンパ球性リンパ腫(PDL)、中心細胞性リンパ腫、びまん性小型切れ込み細胞リンパ腫(DSCCL)、末梢T細胞リンパ腫(PTCL)、皮膚T細胞リンパ腫及びマントル帯リンパ腫、並びに低悪性度濾胞性リンパ腫が挙げられるが、これらに限定されない。

【0008】

非ホジキンリンパ腫(NHL)は、米国の男女両方について5番目に多い癌であり、2007年には、新たな症例が63,190件及び死亡が18,660件と推定された。Jemal Aらの文献、CA Cancer J Clin 2007; 57(1):43-66。NHLを発症する確率は年齢とともに増加し、また、高齢者におけるNHLの発生率は、過去10年間で着実に増加しており、米国人口の高齢化傾向に対する懸念が生じている(同上)。Clarke C Aらの文献、Cancer 2002; 94(7): 2015-2023。

【0009】

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)は、非ホジキンリンパ腫のほぼ3分の1を占める。一部のDLBCL患者は、従来の化学療法で治癒するが、残りは、本疾患が原因で死亡する。抗癌薬は、おそらくは、成熟T細胞及びB細胞における直接的なアポトーシス誘導のために、迅速かつ持続的なリンパ球の枯渇を引き起こす。K. Stahnkeらの文献、Blood 2001; 98:3066-3073を参照されたい。絶対リンパ球数(ALC)は、濾胞性非ホジキンリンパ腫の予後因子であることが示されており、最近の結果は、診断時のALCがびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の重要な予後因子であることを示唆している。D. Kimらの文献、Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S(June 20 Supplement), 2007: 8082を参照されたい。

【0010】

白血病は、血液形成組織の悪性新生物を指す。様々な形態の白血病は、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、米国特許第7,393,862号、及び2002年5月17日に出願された米国仮特許出願第60/380,842号に記載されている。ウイルスが、動物におけるいくつかの形態の白血病を引き起こすと報告されているが、ヒトにおける白血病の原因是、大部分が不明である。メルクマニュアル(The Merck Manual), 944-952(第17版、1999)。悪性腫瘍への形質転換は、通常、その後の増殖及びクローニング拡大を伴う2以上のステップを経て1つの細胞で生じる。いくつかの白血病では、特定の染色体転座が、一貫性のある白血病細胞形態及び特別な臨床的特徴を伴って同定されている(例えば、慢性骨髄球性白血病における9番及び22番の転座、並びに急性前骨髓球性白血病における15番及び17番の転座)。急性白血病は、大半が未分化な細胞集団であり、慢性白血病は、より成

10

20

30

40

50

熟した細胞形態である。

【0011】

急性白血病は、リンパ芽球性(ALL)型と非リンパ芽球性(ANLL)型に分類される。メルクマニュアル(The Merck Manual), 946-949(第17版、1999)。それらは、仏-米-英(FAB)分類に従って、又はその種類及び分化度に従って、その形態学的及び細胞化学的な外観により、さらに細分化することができる。B細胞及びT細胞抗原並びに骨髓系抗原の特異的モノクローナル抗体の使用は、分類のために最も役に立つ。ALLは、主に、検査所見及び骨髓検査によって確定される小児期疾患である。ANLLは、急性骨髓性白血病又は急性骨髓芽球性白血病(AML)としても知られ、全ての年齢層で生じ、成人の中でより一般的な急性白血病であり;それは、通常は、原因因子としての放射線照射と関連した形態である。

10

【0012】

慢性白血病は、リンパ球性(CLL)又は骨髓球性(CML)であるといわれる。メルクマニュアル(The Merck Manual)、949-952(第17版、1999年)。CLLは、血液、骨髓、及びリンパ系器官における成熟リンパ球の出現を特徴とする。CLLの顕著な特徴は、持続性の、絶対的リンパ球増加(>5,000/ μL)、及び骨髓におけるリンパ球の増加である。大部分のCLL患者では、B細胞の特徴を有するリンパ球のクローン性拡大も見られる。CLLは、中年又は老年の疾患である。CMLにおいて、特徴的な特色は、全ての分化段階の顆粒球細胞が、血液、骨髓、肝臓、脾臓、及び他の器官において大半を占めることである。診断時に症候性の患者において、全白血球(WBC)数は、通常、約200,000/ μL であるが、1,000,000/ μL に達することもある。CMLは、フィラデルフィア染色体が存在するため、診断が比較的容易である。

20

【0013】

急性及び慢性の分類に加えて、新生物も、そのような障害を生じる細胞に基づいて、前駆性又は末梢性に分類される。例えば、その開示がその全体として引用により本明細書中に組み込まれている、米国特許公開第2008/0051379号を参照されたい。前駆新生物は、ALL及びリンパ芽球性リンパ腫を含み、それらがT細胞かB細胞のどちらかに分化する前にリンパ球に生じる。末梢新生物は、T細胞かB細胞のどちらかに分化したリンパ球に生じるものである。そのような末梢新生物としては、B細胞CLL、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、粘膜関連リンパ系組織の節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、節性辺縁帯リンパ腫、脾臓辺縁帯リンパ腫、有毛細胞白血病、形質細胞種、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、及びバーキットリンパ腫が挙げられるが、これらに限定されない。CLL症例の95パーセント超において、クローン性拡大はB細胞系統のものである。癌:腫瘍学の原理及び実践(Cancer: Principles & Practice of Oncology)(第3版)(1989)(1843-1847頁)を参照されたい。CLL症例の5パーセント未満において、腫瘍細胞は、T細胞表現型を有する。しかしながら、これらの分類にもかかわらず、正常な造血の病理学的機能障害が、全ての白血病の顕著な特徴である。

30

【0014】

多発性骨髓腫(MM)は、骨髓中の形質細胞の癌である。通常、形質細胞は、抗体を產生し、免疫機能において重要な役割を果たす。しかしながら、これらの細胞の無制御な成長は、骨痛及び骨折、貧血、感染症、並びに他の合併症を引き起こす。多発性骨髓腫は、2番目に多い血液悪性腫瘍であるが、多発性骨髓腫の正確な原因是依然として不明である。多発性骨髓腫は、血液、尿、及び器官中に高レベルのタンパク質を生じさせ、これには、M-タンパク質及び他の免疫グロブリン(抗体)、アルブミン、並びに2-ミクログロブリンが含まれるが、これらに限定されない。単クローン性タンパク質の省略形であるM-タンパク質は、パラプロテインとしても知られているが、これは、特に、骨髓腫形質細胞によって產生される異常なタンパク質であり、ほぼ全ての多発性骨髓腫患者の血液又は尿中に見出すことができる。

40

【0015】

骨痛を含む、骨格の症状は、多発性骨髓腫の最も臨床的に顕著な症状の1つである。悪性形質細胞は、カルシウムを骨から浸出させて溶解性病変を引き起こす破骨細胞刺激因子

50

(IL-1、IL-6、及びTNFを含む)を放出し;高カルシウム血症は、別の症状である。破骨細胞刺激因子は、サイトカインとも呼ばれ、アポトーシス、すなわち、骨髄腫細胞の死を防ぐことができる。患者の50パーセントは、X線で検出可能な骨髄腫関連骨格病変を診断時に有する。多発性骨髄腫の他の一般的な臨床症状としては、多発ニューロパシー、貧血、過粘稠、感染症、及び腎不全が挙げられる。

【0016】

固形腫瘍は、囊胞又は液体部分を含み得るが、通常は、それらを含まない、異常な組織塊である。固形腫瘍は、良性(癌ではない)、又は悪性(癌)であり得る。異なる種類の固形腫瘍は、それらを形成する細胞の種類に因んで命名されている。固形腫瘍の種類の例としては、悪性黒色腫、副腎癌、乳癌、腎細胞癌、膵臓癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、及び原発不明癌が挙げられるが、これらに限定されない。様々な種類又は病期の固形腫瘍を有する患者に一般に投与される薬物としては、セレブレックス、エトポシド、シクロホスファミド、ドセタキセル、アペシタビン(apecitabine)、IFN、タモキシフェン、IL-2、GM-CSF、又はこれらの組合せが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0017】

初回治療後に完全寛解を達成する患者は、良好な治癒の見込みを有するが、応答しない又は再発する患者は、その10%未満しか、治癒又は3年よりも長く持続する応答を達成しない。Cerny Tらの文献、Ann Oncol 2002; 13 Suppl 4:211-216を参照されたい。

20

【0018】

リツキシマブは、正常な宿主B細胞を枯渇させることが知られている。M. Akiluらの文献、Annals of Oncology 15:1109-1114, 2004を参照されたい。リツキシマブによるB細胞枯渇の長期免疫作用、及びリンパ腫患者の再構成B細胞プールの特性は、この療法が広く使用されているにもかかわらず、十分に定義されていない。Jennifer H. Anolikらの文献、Clinical Immunology, 第122巻、第2号、2007年2月、139-145頁を参照されたい。

20

【0019】

再発性又は不応性疾患を有する患者に対する手法は、実験的治療と、その後の幹細胞移植に大きく依存しているが、これらは、一般状態不良又は高齢の患者には適していない場合がある。したがって、NHL患者を治療するために使用することができる新しい方法に対する多大な需要が存在する。

30

【0020】

癌と細胞代謝の変化との間の関係は十分に確立されている。Cairns, R.A.らの文献、Nature Rev., 2011, 11:85-95を参照されたい。腫瘍細胞代謝及びその関連する遺伝子変化を理解することは、改良された癌治療法の同定につながり得る(同上)。例えば、グルコース代謝の増加による腫瘍細胞の生存及び増殖は、PIK3経路と関連があるとされており、この経路では、PTENなどの腫瘍抑制遺伝子の突然変異によって、腫瘍細胞代謝が活性化される(同上)。AKT1(別名、PKB)は、PFKFB3、ENTPD5、mTOR、及びTSC2(別名、ツベリン)との様々な相互作用によって、腫瘍細胞成長と関連するグルコース代謝を刺激する(同上)。

30

【0021】

転写因子HIF1及びHIF2は、しばしば腫瘍と関連する低酸素状態に対する細胞応答に大きな役割を果たす(同上)。ひとたび活性化されると、HIF1は、解糖を行なう腫瘍細胞の能力を促進する(同上)。したがって、HIF1の阻害は、腫瘍細胞代謝を緩徐化又は逆転させることができる。HIF1の活性化は、PI3K、腫瘍抑制タンパク質、例えば、VHL、コハク酸デヒドロゲナーゼ(SDH)、及びフマル酸ヒドラターゼと関連があるとされている(同上)。発癌性転写因子MYCも、腫瘍細胞代謝、特に、解糖と関連があるとされている(同上)。MYCは、グルタミン代謝経路による細胞増殖も促進する(同上)。

40

【0022】

AMP活性化タンパク質キナーゼ(AMPK)は、腫瘍細胞が増殖するために乗り越えなければならない代謝チェックポイントとして機能する(同上)。腫瘍細胞におけるAMPKシグナル伝達を抑制するいくつかの突然変異が同定されている。Shackelford, D.B. 及びShaw, R.J. の文献、Nature Rev. Cancer, 2009, 9: 563-575を参照されたい。STK11は、AMPKの役割

50

と関連する腫瘍抑制遺伝子として同定されている。Cairns, R.A. らの文献、Nature Rev., 2011, 11:85-95を参照されたい。

【0023】

腫瘍抑制因子である転写因子p53もまた、細胞代謝の調節において重要な役割を有する(同上)。腫瘍細胞におけるp53の喪失は、解糖経路に至る腫瘍細胞代謝の変化の重大な寄与因子であり得る(同上)。OCT1転写因子は、化学療法薬の別の潜在的標的であるが、これは、腫瘍細胞代謝を調節する際に、p53と協調することができる(同上)。

【0024】

ピルビン酸キナート(kinate)M2(PKM2)は、細胞代謝の変化を促進し、この変化は、細胞増殖を支持することによって、癌細胞に代謝上の利益を付与する(同上)。例えば、PKM1よりもPKM2を発現する肺癌細胞は、そのような利益を有することが分かっている(同上)。臨床において、PKM2は、いくつかの癌型において過剰発現されることが確認されている(同上)。したがって、PKM2は、腫瘍の早期検出のための有用なバイオマーカーであり得る。

【0025】

イソクエン酸デヒドロゲナーゼのIDH1及びIDH2の突然変異は、特に、膠芽腫及び急性骨髓性白血病における腫瘍発生と関連があるとされている。Mardis, E.R. らの文献、N. Eng. J. Med., 2009, 361: 1058-1066; Parsons, D.W. らの文献、Science, 2008, 321: 1807-1812を参照されたい。

【0026】

癌の発生率は、一般人口が高齢化するにつれて、新たな癌が発生するにつれて、及び罹患しやすい人口(例えば、AIDSに感染した人、高齢者、又は日光に過剰に曝された人)が増加するにつれて、上昇し続ける。したがって、限定されないが、リンパ腫、NHL、多発性骨髓腫、AML、白血病、及び固形腫瘍を有する患者を含む癌患者を治療するために使用することができる新しい方法、治療、及び組成物に対する多大な需要が存在する。

【0027】

したがって、望ましくない血管新生を制御及び/もしくは阻害するか、又はTNF- α を含む特定のサイトカインの産生を阻害することができる化合物は、様々な形態の癌の治療及び予防において有用であり得る。

【0028】

(2.2.癌を治療する方法)

現在の癌療法は、患者の新生物性細胞を根絶するための外科手術、化学療法、ホルモン療法、及び/又は放射線治療を含み得る(例えば、Stockdaleの文献、1998, Medicine, 第3巻, Rubenstein及びFederman編, 第12章, 第IV節を参照されたい)。最近、癌療法は、生物療法又は免疫療法も含み得る。これらの手法は全て、患者にとって重大な欠点をもたらし得る。例えば、外科手術は、患者の健康が原因で禁忌となり得るか、又は患者にとって許容し得ないものとなり得る。さらに、外科手術では、新生物性組織を完全には除去することができない。放射線療法は、新生物性組織が放射線に対して正常組織よりも高い感受性を示す場合にしか効果的でない。放射線療法はまた、深刻な副作用を誘発しある。ホルモン療法は、単剤として施されることが稀である。ホルモン療法は効果的であり得るが、それは、他の治療によって癌細胞の大部分が除去された後に、癌の再発を予防するか又は遅延させるために用いられることが多い。特定の生物療法及び他の療法は、数が限られており、発疹もしくは腫脹、発熱、悪寒、及び疲労を含むインフルエンザ様症状、消化管障害、又はアレルギー反応などの副作用をもたらし得る。

【0029】

化学療法に関して、癌の治療に利用可能な種々の化学療法剤が存在する。いくつかの癌化学療法薬は、直接的にか、又は間接的にデオキシリボヌクレオチド三リン酸前駆体の合成を阻害することによるかのいずれかで、DNA合成を阻害することによって作用し、DNA複製及び同時に細胞分裂を妨げる。Gilmanらの文献、グッドマン及びギルマンの治療学の薬理学的基礎(Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics), 第10版(McGraw Hill社, New York)。

10

20

30

40

50

【0030】

種々の化学療法剤が利用可能であるにもかかわらず、化学療法には多くの欠点がある。Stockdaleの文献、Medicine, 第3巻、Rubenstein及びFederman編, 第12章, 第10節, 1998。ほぼ全ての化学療法剤が毒性を有し、化学療法は、重度の嘔吐、骨髄抑制、及び免疫抑制を含む、重大で、かつしばしば危険な副作用を引き起こす。さらに、化学療法剤の組合せを投与しても、多くの腫瘍細胞は、化学療法剤に抵抗性があるか、又はそれに対する抵抗性を発達させる。実際、治療プロトコルで使用される特定の化学療法剤に抵抗性がある細胞は、それらの薬剤が特定の治療で使用される薬物のメカニズムとは異なるメカニズムによって作用する場合であっても、他の薬物に抵抗性があることが判明することが多い。この現象は、多剤抵抗性と呼ばれる。薬物抵抗性のために、多くの癌は、標準的な化学療法治療プロトコルに不応性であることが判明する。

10

【0031】

癌、特に、外科手術、放射線療法、化学療法、及びホルモン療法などの標準治療に不応性である癌を治療、予防、及び管理すると同時に、従来の療法と関連する毒性及び/又は副作用を軽減又は回避する、安全でかつ有効な方法に対する大きな必要性が存在する。

【0032】

(2.3 セレブロン)

タンパク質セレブロン(CRBN)は、植物からヒトまで保存されている442アミノ酸のタンパク質である。ヒトでは、CRBN遺伝子は、常染色体劣性非症候群性精神遅滞(ARNSMR)の候補遺伝子として同定されている。Higgins, J.J.らの文献、Neurology, 2004, 63:1927-1931を参照されたい。CRBNは、当初は、ラット脳のカルシウム活性化型カリウムチャネルタンパク質(SL01)と相互作用する新規のRGS含有タンパク質と特徴付けられ、後に、AMPK7及びDDB1とともに網膜の電位依存性クロライドチャネル(CIC-2)と相互作用することが示された。Jo, S.らの文献、J. Neurochem, 2005, 94:1212-1224; Hohberger B.らの文献、FEBS Lett, 2009, 583:633-637; Angers S.らの文献、Nature, 2006, 443:590-593を参照されたい。DDB1は、最初、損傷DNA結合タンパク質2(DDB2)と会合するヌクレオチド除去修復タンパク質として同定された。その活性欠損は、色素性乾皮症相補群E(XPE)を有する患者において修復欠損を引き起こす。DDB1は、ユビキチン化、及びその後の標的タンパク質のプロテアソーム分解を媒介する多くの異なるDCX(DDB1-CUL4-X-ボックス)E3ユビキチン-タンパク質リガーゼ複合体の構成要素として機能するようにも見える。CRBNはまた、大脳皮質の疾患に対する治療剤の開発の標的として同定されている。WO 2010/137547 A1号を参考されたい。

20

【0033】

セレブロンは、出生異常を引き起こすサリドマイドに結合する重要な分子標的として最近同定された。Ito, T.らの文献、Science, 2010, 327:1345-1350を参照されたい。DDB1は、CRBNと相互作用することが分かり、それにより、サリドマイドと間接的に関連付けられた。さらに、サリドマイドは、CRBNの自己ユビキチン化をインピトロで阻害することができ、サリドマイドがE3ユビキチン-リガーゼ阻害剤であることが示唆された。重要なことに、この活性は、サリドマイドによって、野生型細胞では阻害されたが、サリドマイド結合を妨げる突然変異したCRBN結合部位を有する細胞では阻害されなかった。サリドマイド結合部位は、CRBN中の高度に保存されたC-末端の104アミノ酸の領域にマッピングされた。CRBN中の個々の点突然変異であるY384A及びW386Aはどちらも、サリドマイド結合を欠損しており、二重突然変異体は、最も低いサリドマイド結合活性を有する。CRBNとサリドマイドの催奇形効果との関連は、ゼブラフィッシュ及びニワトリ胚の動物モデルで確認された。サリドマイド及び他の薬物標的を理解することによって、効力及び/又は毒性の分子機構の定義が可能になり、効力及び毒性プロファイルが改善された薬物がもたらされ得る。

30

【発明の概要】

【0034】

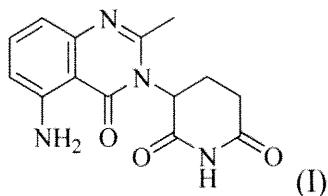
(3. 発明の概要)

40

50

本明細書で提供されるのは、原発性癌及び転移性癌、並びに従来の化学療法に不応性又は抵抗性である癌を含む、癌を治療及び予防する方法であって、そのような治療又は予防を必要としている患者に、治療的又は予防的有効量の、式Iの構造：

【化1】



10

を有する、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形を、単剤として、又は組合せ療法の一部として投与することを含む、方法である。

【0035】

また本明細書で提供されるのは、癌を管理する(例えば、その再発を予防する、又は寛解の時間を延長する)方法であって、そのような管理を必要としている患者に、治療的又は予防的有効量の3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形を投与することを含む、方法である。

20

【0036】

さらに本明細書で提供されるのは、癌を治療、予防、又は管理する方法であって、そのような治療、予防、又は管理を必要とする患者に、治療的又は予防的有効量の3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形を；癌を治療、予防、又は管理するために従来から使用されている療法と組み合わせて投与することを含む、方法である。そのような従来の療法の例としては、外科手術、化学療法、放射線療法、ホルモン療法、生物療法、及び免疫療法が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0037】

本明細書で提供されるのは、癌を治療、予防、又は管理する方法であって、そのような治療、予防、又は管理を必要とする患者に、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形を、約0.001～約100 μMの、該化合物の定常状態での血漿濃度を提供するのに十分である量で投与することを含む、方法である。別の実施態様において、該量は、約0.001～約100 μMの、該化合物の定常状態でのピーク血漿濃度を提供するのに十分である。別の実施態様において、該量は、約0.01～約100 μMの、該化合物の定常状態でのトラフ血漿濃度を提供するのに十分である。別の実施態様において、該量は、約100～約100,000ng·hr/mLの範囲の該化合物の曲線下面積(AUC)を提供するのに十分である。

40

【0038】

ある実施態様において、本明細書で提供されるのは、リンパ腫、多発性骨髄腫、白血病、及び固形腫瘍の治療又は管理方法である。

【0039】

いくつかの実施態様において、リンパ腫は、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、AIDS関連リンパ腫、未分化大細胞リンパ腫、血管免疫芽球性リンパ腫、芽球性NK細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、バーキット様リンパ腫(小型非切れ込み細胞リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、腸症型T細胞リンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、鼻腔T細胞

50

リンパ腫、小児リンパ腫、末梢T細胞リンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、形質転換リンパ腫、治療関連T細胞リンパ腫、及びワルデンシュトトレームマクログロブリン血症からなる群から選択される。

【0040】

いくつかの実施態様において、白血病は、急性骨髓性白血病(AML)、T細胞白血病、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性リンパ球性白血病(CLL)、及び急性リンパ芽球性白血病(ALL)からなる群から選択される。

【0041】

いくつかの実施態様において、固形腫瘍は、黒色腫、頭頸部腫瘍、乳癌、非小細胞肺癌、卵巣癌、膀胱癌、前立腺癌、結腸直腸癌、及び肝細胞癌からなる群から選択される。

10

【0042】

いくつかの実施態様において、本明細書で提供されるのは、予後因子を用いた、限定されないが、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)を含む、非ホジキンリンパ腫の治療又は管理方法である。

【0043】

いくつかの実施態様において、本明細書で提供されるのは、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髓腫、白血病、AML、及び/又は固形腫瘍に対する臨床的感受性、並びに3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形による治療に対する患者応答の予測因子としての、遺伝子及びタンパク質バイオマーカーの使用方法である。

20

【0044】

本明細書で提供される方法は、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形による治療のための癌患者、例えば、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髓腫、白血病、AML、及び固形腫瘍患者を選別又は特定する方法を包含する。特に、本明細書で提供されるのは、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによる治療に対してより高い応答率を有する患者を選択する方法である。

30

【0045】

一実施態様において、本明細書で提供されるのは、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髓腫、白血病、AML、又は固形腫瘍患者における治療に対する腫瘍応答を予測する方法であって、腫瘍組織を該患者から得ること、タンパク質又はRNAを該腫瘍から精製すること、及びバイオマーカーの有無を、例えば、タンパク質又は遺伝子発現解析によって測定することを含む、方法である。モニタリングされる発現は、例えば、mRNA発現又はタンパク質発現であり得る。

【0046】

ある実施態様において、バイオマーカーは、DLBCLの活性化B細胞表現型と関連する遺伝子である。該遺伝子は、IRF4/MUM1、FOXP1、SPIB、CARD11、及びBLIMP/PDRM1からなる群から選択される。一実施態様において、バイオマーカーは、NF-Bである。

40

【0047】

一実施態様において、mRNA又はタンパク質を腫瘍から精製し、バイオマーカーの有無を遺伝子又はタンパク質発現解析によって測定する。ある実施態様において、バイオマーカーの有無を、定量的リアルタイムPCR(QRT-PCR)、マイクロアレイ、フローサイトメトリー、又は免疫蛍光によって測定する。他の実施態様において、バイオマーカーの有無を、酵素連結免疫吸着アッセイベースの方法(ELISA)又は当技術分野で公知の他の同様の方法によって測定する。

【0048】

別の実施態様において、本明細書で提供されるのは、非ホジキンリンパ腫患者における治療に対する腫瘍応答を予測する方法であって、腫瘍細胞を該患者から得ること、該細胞

50

を3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンの存在下又は非存在下で培養すること、タンパク質又はRNAを該培養細胞から精製すること、及びバイオマーカーの有無を、例えば、タンパク質又は遺伝子発現解析によって測定することを含む、方法である。モニタリングされる発現は、例えば、mRNA発現又はタンパク質発現であり得る。

【0049】

別の実施態様において、本明細書で提供されるのは、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、白血病、AML、又は固体腫瘍患者における3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン治療に対する腫瘍応答をモニタリングする方法である。該方法は、生体試料を該患者から得ること、該生体試料中のバイオマーカーの発現を測定すること、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンを該患者に投与すること、その後、第二の生体試料を該患者から得ること、該第二の生体試料中のバイオマーカー発現を測定すること、及び発現のレベルを比較することを含み、ここで、治療後のバイオマーカー発現のレベルの増加は、効果的な腫瘍応答の可能性を示す。一実施態様において、治療後のバイオマーカー発現のレベルの減少は、効果的な腫瘍応答の可能性を示す。モニタリングされるバイオマーカー発現は、例えば、mRNA発現又はタンパク質発現であり得る。治療された試料における発現は、例えば、約1.5倍、2.0倍、3倍、5倍、又はそれより大きく増加し得る。

10

【0050】

さらに別の実施態様において、薬物治療プロトコルの患者コンプライアンスをモニタリングする方法が提供される。該方法は、生体試料を該患者から得ること、該試料中の少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを測定すること、及び該発現レベルが、対照未治療試料における発現レベルと比較して、患者試料中で増減しているかどうかを決定することを含み、ここで、発現の増減は、薬物治療プロトコルの患者コンプライアンスを示す。一実施態様において、1以上のバイオマーカーの発現は、増加している。モニタリングされるバイオマーカー発現は、例えば、mRNA発現又はタンパク質発現であり得る。治療された試料における発現は、例えば、約1.5倍、2.0倍、3倍、5倍、又はそれより大きく増加し得る。

20

【0051】

別の実施態様において、本明細書で提供されるのは、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、白血病、AML、又は固体腫瘍患者における3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによる治療に対する感受性を予測する方法である。一実施態様において、該患者は、非ホジキンリンパ腫患者、特に、DLBCL患者である。該方法は、生体試料を該患者から得ること、任意に、mRNAを該生体試料から単離又は精製すること、該mRNA転写物を、例えば、RT-PCRによって增幅させることを含み、ここで、特定のバイオマーカーのより高いベースラインレベルは、癌が、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによる治療に感受性がある可能性がより高いことを示す。ある実施態様において、該バイオマーカーは、活性化B細胞表現型と関連する遺伝子である。該遺伝子は、IRF4/MUM1、FOXP1、SPIB、CARD11、及びBLIMP/PDRM1からなる群から選択される。

30

【0052】

また本明細書で提供されるのは、CRBNを予測又は予後因子として用いた、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによる癌の治療又は管理方法である。ある実施態様において、本明細書で提供されるのは、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによる治療のための癌患者を、CRBNレベルを予測又は予後因子として用いて選別又は特定する方法である。いくつかの実施態様において、本明細書で提供されるのは、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによる療法に対するより高い応答率を有する患者を、CRBNレベルを予測又は予後因子として用いて選択する方法である。

40

【0053】

50

一実施態様において、本明細書で提供されるのは、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによる癌の治療に対する患者応答を予測する方法であって、生体材料を該患者から得ること、及びCRBNの有無を測定することを含む、方法である。

【0054】

一実施態様において、該方法は、癌細胞を患者から得ること、該細胞を3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンの存在下又は非存在下で培養すること、タンパク質又はRNAを該培養細胞から精製すること、及びバイオマーカーの有無を、例えば、タンパク質又は遺伝子発現解析によって測定することを含む。モニタリングされる発現は、例えば、mRNA発現又はタンパク質発現であり得る。一実施態様において、癌は、リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、固形腫瘍、非ホジキンリンパ腫、又は黑色腫である。

10

【0055】

別の実施態様において、本明細書で提供されるのは、癌患者における薬物治療に対する腫瘍応答をモニタリングする方法である。該方法は、生体試料を該患者から得ること、該生体試料中のバイオマーカーの発現を測定すること、1以上の薬物を該患者に投与すること、その後、第二の生体試料を該患者から得ること、該第二の生体試料中のバイオマーカー発現を測定すること、及び発現のレベルを比較することを含み、ここで、治療後のバイオマーカー発現のレベルの増加は、効果的な腫瘍応答の可能性を示す。一実施態様において、癌患者は、リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、固形腫瘍、非ホジキンリンパ腫、又は黑色腫患者である。

20

【0056】

一実施態様において、治療後のバイオマーカー発現のレベルの減少は、効果的な腫瘍応答の可能性を示す。モニタリングされるバイオマーカー発現は、例えば、mRNA発現又はタンパク質発現であり得る。治療された試料における発現は、例えば、約1.5倍、2.0倍、3倍、5倍、又はそれより大きく増加し得る。一実施態様において、腫瘍は、リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、固形腫瘍、非ホジキンリンパ腫、又は黑色腫である。

【0057】

別の実施態様において、本明細書で提供されるのは、癌患者、具体的には、多発性骨髄腫又は非ホジキンリンパ腫患者における薬物治療に対する感受性を予測する方法である。該方法は、生体試料を該患者から得ること、任意に、mRNAを該生体試料から単離又は精製すること、該mRNA転写物を、例えば、RT-PCRによって增幅させることを含み、ここで、特定のバイオマーカーのより高いベースラインレベルは、癌が薬物による治療に感受性である可能性がより高いことを示す。ある実施態様において、該バイオマーカーは、多発性骨髄腫又は非ホジキンリンパ腫と関連する遺伝子又はタンパク質である。一実施態様において、該遺伝子は、CRBNと関連する遺伝子であり、DDB1、DDB2、GSK3B、CUL4A、CUL4B、XBP-1、FAS1、RANBP6、DUS3L、PHGDH、AMPK、IRF4、及びNF Bからなる群から選択される。別の実施態様において、該遺伝子は、DDB1、DDB2、IRF4、及びNF Bからなる群から選択される。

30

【0058】

一実施態様において、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによる治療に感受性のあるリンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、固形腫瘍、非ホジキンリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、又は黑色腫を有する患者を特定すること;CRBNと関連する遺伝子又はタンパク質の同定、ここで、該CRBNと関連する遺伝子又はタンパク質の存在は、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによる治療に感受性のあるリンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、固形腫瘍、非ホジキンリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、又は黑色腫を示す。一実施態様において、該CRBNと関連する遺伝子又はタンパク質は、DDB1、DDB2、IRF4、及びNF Bからなる群から選択される。

40

【0059】

50

一実施態様において、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによる治療に感受性のあるリンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、固形腫瘍、非ホジキンリンパ腫、又は黒色腫を有する患者を特定する方法は、該患者におけるCRBN活性のレベルを測定することを含む。別の実施態様において、該患者におけるCRBN活性のレベルを測定することは、該患者から得られる細胞内のDDB1、DDB2、IRF4、及び/又はNFBを測定することを含む。

【0060】

一実施態様において、本明細書で提供されるのは、非ホジキンリンパ腫を治療又は管理する方法であって：

(i)3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによる治療に感受性のあるリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、白血病、AML、又は固形腫瘍を有する患者を特定すること；及び

(ii)該患者に、治療的有効量の3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-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もしくは溶媒和物(例えば、水和物)を投与することを含む、方法である。

【0061】

一実施態様において、該患者は、非ホジキンリンパ腫を有する。一実施態様において、非ホジキンリンパ腫は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫である。別の実施態様において、非ホジキンリンパ腫は、活性化B細胞表現型である。

【0062】

一実施態様において、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによる治療に感受性のある非ホジキンリンパ腫を有する患者を特定することは、活性化B細胞表現型と関連する遺伝子の同定を含む。一実施態様において、該活性化B細胞表現型と関連する遺伝子は、IRF4/MUM1、FOXP1、SPIB、CARD11、及びBLIMP/PDRM1からなる群から選択される。

【0063】

一実施態様において、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによる治療に感受性のある非ホジキンリンパ腫を有する患者を特定することは、該患者におけるNF-B活性のレベルを測定することを含む。別の実施態様において、該患者におけるNF-B活性のレベルを測定することは、該患者から得られる腫瘍細胞内のベースラインNF-B活性レベルを測定することを含む。

【0064】

また本明細書で提供されるのは、効果的なリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、白血病、AML、もしくは固形腫瘍治療の可能性を予測するか、又は3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによる治療の有効性をモニタリングするのに有用なキットである。該キットは、固体支持体、及び生体試料中の少なくとも1つのバイオマーカーのタンパク質発現を検出する手段を含む。そのようなキットは、例えば、ディップスティック、メンブレン、チップ、ディスク、検査ストリップ、フィルター、マイクロスフェア、スライド、マルチウェルプレート、又は光ファイバーを利用することができる。該キットの固体支持体は、例えば、プラスチック、シリコン、金属、樹脂、ガラス、メンブレン、粒子、沈殿物、ゲル、ポリマー、シート、球体、多糖、キャピラリー、フィルム、プレート、又はスライドであることができる。該生体試料は、例えば、細胞培養物、細胞株、組織、口腔組織、胃腸組織、器官、オルガネラ、生体液、血液試料、尿試料、又は皮膚試料であることができる。該生体試料は、例えば、リンパ節生検、骨髄生検、又は末梢血腫瘍細胞の試料であることができる。

【0065】

さらなる実施態様において、本明細書で提供されるのは、効果的な治療の可能性を予測するか、又は3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによる治療の有効性をモニタリングするのに有用なキットである。該キットは、固体支持体、該支持体と接触している核酸(この場合、該核酸は、mRNAの少なくとも20、50

10

20

30

40

50

、100、200、350、又はそれより多くの塩基に相補的である)、及び生体試料中の該mRNAの発現を検出する手段を含む。

【0066】

別の実施態様において、本明細書で提供されるのは、効果的な治療の可能性を予測するか、又は3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによる治療の有効性をモニタリングするのに有用なキットである。該キットは、固体支持体、該支持体と接触している少なくとも1つの核酸(この場合、該核酸は、mRNAの少なくとも20、50、100、200、350、500、又はそれより多くの塩基に相補的である)、及び生体試料中の該mRNAの発現を検出する手段を含む。

【0067】

ある実施態様において、本明細書で提供されるキットは、バイオマーカーの発現を定量的リアルタイムPCR(QRT-PCR)、マイクロアレイ、フローサイトメトリー、又は免疫蛍光によって検出する手段を利用する。他の実施態様において、該バイオマーカーの発現は、ELISAベースの方法又は当技術分野で公知の他の類似の方法によって測定される。

【0068】

また本明細書で提供されるのは、約1~1,000mgの3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形を含む医薬組成物である。

【0069】

さらに本明細書で提供されるのは、約1~1,000mgの3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形;及び1以上の追加の活性成分を含む医薬組成物である。ある実施態様において、該1以上の追加の活性成分は、オブリメルセン、メルファラン、G-CSF、GM-CSF、EPO、cox-2阻害剤、トポテカン、ペントキシフィリン、シプロフロキサシン、タキソール、イリトテカン(irinotecan)、デキサメタゾン、ドキソルビシン、ビンクリスチン、IL 2、IFN、ダカルバジン、Ara-C、ビノレルビン、及びイソトレチノインから選択される。

【0070】

また本明細書で提供されるのは、効果的なリンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、固形腫瘍、非ホジキンリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、又は黑色腫治療の可能性を予測するか、又は1以上の薬物、例えば、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによる治療の有効性をモニタリングするのに有用なキットである。該キットは、固体支持体、及び生体試料中の少なくとも1つのバイオマーカーのタンパク質発現を検出する手段を含む。そのようなキットは、例えば、ディップスティック、メンブレン、チップ、ディスク、検査ストリップ、フィルター、マイクロスフェア、スライド、マルチウェルプレート、又は光ファイバーを利用することができます。該キットの固体支持体は、例えば、プラスチック、シリコン、金属、樹脂、ガラス、メンブレン、粒子、沈殿物、ゲル、ポリマー、シート、球体、多糖、キャピラリー、フィルム、ブレート、又はスライドであることができる。該生体試料は、例えば、細胞培養物、細胞株、組織、口腔組織、胃腸組織、器官、オルガネラ、生体液、血液試料、尿試料、又は皮膚試料であることができる。該生体試料は、例えば、リンパ節生検、骨髄生検、又は末梢血腫瘍細胞の試料であることができる。

【0071】

別の実施態様において、該キットは、固体支持体、該支持体と接触している核酸(この場合、該核酸は、mRNAの少なくとも20、50、100、200、350、又はそれより多くの塩基に相補的である)、及び生体試料中の該mRNAの発現を検出する手段を含む。

【0072】

ある実施態様において、本明細書で提供されるキットは、バイオマーカーの発現を定量

10

20

30

40

50

的リアルタイムPCR(QRT-PCR)、マイクロアレイ、フローサイトメトリー、又は免疫蛍光によって検出する手段を利用する。他の実施態様において、該バイオマーカーの発現は、ELISAベースの方法又は当技術分野で公知の他の類似の方法によって測定される。

【0073】

また本明細書で提供されるのは、(i)3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、又は多形を含む医薬組成物；及び(ii)造血成長因子、サイトカイン、抗癌剤、抗生物質、cox-2阻害剤、免疫調節剤、免疫抑制剤、コルチコステロイド、又はその薬理学的に活性のある突然変異体もしくは誘導体、或いはこれらの組合せを含む医薬組成物を含むキットである。10

【0074】

一実施態様において、本明細書で提供されるのは、(i)3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、又は多形を含む医薬組成物；及び(ii)オブリメルセン、メルファラン、G-CSF、GM-CSF、EPO、cox-2阻害剤、トポテカン、ペントキシフィリン、タキソテール、イリトエカン(irinotecan)、シプロフロキサシン、デキサメタゾン、ドキソルビシン、ビンクリスチン、IL 2、IFN、ダカルバジン、Ara-C、ビノレルビン、又はイソトレチノインを含む医薬組成物を含むキットである。20

【0075】

別の実施態様において、本明細書で提供されるのは、(i)3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、又は多形を含む医薬組成物；及び(ii)臍帯血、胎盤血、末梢血幹細胞、造血幹細胞調製物、又は骨髄を含むキットである。

【図面の簡単な説明】

【0076】

(4. 図面の簡単な説明)

【図1】図1A～1D:DLBCL細胞のNF-B活性に対する3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン(式Iの化合物)の阻害効果。30

【図2】図2:インビトロのDLBCL細胞ベースのアッセイにおける3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン(式Iの化合物)の抗増殖効果。

【図3】図3:3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン(式Iの化合物)は、T細胞を共刺激し、サイトカイン産生を増強する。

【図4】図4:インビトロのヒト臍帯外植片アッセイにおける3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンの抗血管新生効果。

【図5】図5A及び5B:インビトロの多発性骨髄腫(myeloma)(MM)細胞ベースのアッセイにおける3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンの抗増殖効果。40

【図6】図6:N929異種移植モデルにおける3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンの抗増殖効果のインビトロ腫瘍阻害。

【図7】図7A～7C:セレブロン発現は、ABC-DLBCL細胞株における3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンの効果を調節する。

【図8】図8:CRBNのノックダウンは、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによって誘導されるG1停止を無効化した。

【図9】図9:CRBNノックダウンは、H929細胞におけるpRb及びIRF-4のリン酸化に対する3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンの効果を無効化する。

【図10】図10:3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,

50

6-ジオンの抗増殖活性は、CRBN感受性骨髄腫細胞において阻害する。

【図11】図11:セレブロン発現は、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンの抗浸潤活性を調節する。

【図12】図12A~12I:3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンは、固体腫瘍細胞株における低酸素誘導性HIF1- α 発現を阻害する。

【図13】図13A及び13B:3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンは、乳癌細胞株のコロニー形成を阻害する。

【図14】図14:3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンは、U87膠芽腫(glioblastoma)腫瘍細胞成長を阻害する。

【発明を実施するための形態】

【0077】

(5. 発明の詳細な説明)

本明細書で提供されるのは、癌を治療、管理、又は予防する方法であって、そのような治療、管理、又は予防を必要としている患者に、治療的又は予防的有効量の3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、又は多形を、単剤として又は組合せ療法の一部として投与することを含む、方法である。

【0078】

ある実施態様において、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、又は多形は、癌の治療、管理、又は予防で使用される、1以上の追加の薬物(又は「第二の活性剤」)と組み合わせて投与される。第二の活性剤としては、そのいくつかの例が本明細書で提供されている小分子並びに巨大分子(例えば、タンパク質及び抗体)だけでなく、幹細胞も挙げられる。本明細書で提供される化合物の投与と組み合わせて使用することができる方法又は療法としては、外科手術、輸血、免疫療法、生物療法、放射線療法、及び癌を治療、予防、又は管理するために現在使用されている他の非薬物ベースの療法が挙げられるが、これらに限定されない。ある実施態様において、本明細書で提供される化合物は、ワクチンアジュvantとして使用することができる。

【0079】

いくつかの実施態様において、本明細書で提供される方法は、1つには、特定の癌細胞と関連する特定の遺伝子又はタンパク質の発現を疾患治療の有効性又は進展を示すバイオマーカーとして利用することができるという発見に基づいている。そのような癌としては、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、白血病、急性骨髓性白血病(AML)、及び固体腫瘍が挙げられるが、これらに限定されない。ある実施態様において、該癌は、非ホジキンリンパ腫の活性化B細胞表現型である。特に、これらのバイオマーカーを用いて、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによる患者治療の有効性を予測、評価、及び追跡することができる。

【0080】

いくつかの実施態様において、本明細書で提供される方法は、1つには、セレブロン(CRBN)が、特定の薬物、例えば、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンの抗増殖活性と関連するという発見に基づいている。いくつかの実施態様において、CRBNは、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによる疾患治療の有効性又は進展を示すバイオマーカーとして利用することができる。特定の理論に束縛されるものではないが、CRBN結合は、特定の化合物、例えば、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンの抗増殖活性もしくは他の活性に寄与し、又は該活性に必要とされることすらあり得る。

【0081】

10

20

30

40

50

特定の理論に束縛されるものではないが、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンは、特定のタイプの癌、例えば、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、白血病、AML、及び固形腫瘍における成長阻害、アポトーシス、及び血管新生因子の阻害を媒介することができる。3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによる治療の前後のいくつかの細胞型におけるいくつかの癌関連遺伝子の発現を調べることにより、いくつかの癌関連遺伝子又はタンパク質の発現レベルを、癌治療を予測及びモニタリングするためのバイオマーカーとして使用することができることが判明した。

【0082】

NF-B活性のレベルが、他のタイプのリンパ腫細胞と比べて、非ホジキンリンパ腫の活性化B細胞表現型の細胞で上昇すること、及びそのような細胞が、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン治療に感受性があり得ることも判明した。これは、リンパ腫細胞におけるNF-B活性のベースライン活性が、非ホジキンリンパ腫患者における3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン治療のための予測バイオマーカーとなり得ることを示唆している。

10

【0083】

したがって、ある実施態様において、本明細書で提供されるのは、非ホジキンリンパ腫患者における治療に対する腫瘍応答を予測する方法である。一実施態様において、本明細書で提供されるのは、非ホジキンリンパ腫患者における治療に対する腫瘍応答を予測する方法であって、腫瘍組織を該患者から得ること、タンパク質又はRNAを該腫瘍から精製すること、及びバイオマーカーの有無を、例えば、タンパク質又は遺伝子発現解析によって測定することを含む、方法である。モニタリングされる発現は、例えば、mRNA発現又はタンパク質発現であり得る。ある実施態様において、該バイオマーカーは、DLBCLの活性化B細胞表現型と関連する遺伝子である。該遺伝子は、IRF4/MUM1、FOXP1、SPIB、CARD11、及びBLIMP/PDRM1からなる群から選択される。一実施態様において、該バイオマーカーは、NF-Bである。

20

【0084】

別の実施態様において、該方法は、腫瘍細胞を該患者から得ること、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンの存在下又は非存在下で該細胞を培養すること、RNA又はタンパク質を該培養細胞から精製すること、及びバイオマーカーの有無を、例えば、遺伝子又はタンパク質発現解析によって測定することを含む。

30

【0085】

ある実施態様において、該バイオマーカーの有無は、定量的リアルタイムPCR(QRT-PCR)、マイクロアレイ、フローサイトメトリー、又は免疫蛍光によって測定される。他の実施態様において、該バイオマーカーの有無は、ELISAベースの方法又は当技術分野で公知の他の類似の方法によって測定される。

【0086】

本明細書で提供される方法は、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによる治療のための癌患者、例えば、非ホジキンリンパ腫患者を選別又は特定する方法を包含する。特に、本明細書で提供されるのは、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによる療法に対するより高い応答率を有するか、又は該応答率を有する可能性が高い患者を選択する方法である。

40

【0087】

一実施態様において、該方法は、腫瘍細胞を該患者から得ること、該細胞を3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンの存在下又は非存在下で培養すること、RNA又はタンパク質を該培養細胞から精製すること、及び特定のバイオマーカーの有無を測定することによる、療法に応答する可能性が高い患者の特定を含む。モニタリングされる発現は、例えば、mRNA発現又はタンパク質発現であり得る。治療

50

された試料における発現は、例えば、約1.5倍、2.0倍、3倍、5倍、又はそれより大きく増大することがあり、場合によっては、減少することがある。ある実施態様において、該バイオマーカーは、活性化B細胞表現型と関連する遺伝子である。該遺伝子は、IRF4/MUM1、FOXP1、SPIB、CARD11、及びBLIMP/PDRM1からなる群から選択される。一実施態様において、該バイオマーカーは、NF-_Bである。これらの遺伝子の発現のベースラインレベルは、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによる治療に対する癌の感受性を予測するものであることができる。

【0088】

一実施態様において、癌細胞、例えば、ABCサブグループのリンパ腫におけるIRF4/MUM1発現は、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンの治療によって減少させることができる。いくつかの実施態様において、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによるIRF4下方調節は、潜在的な薬力学的バイオマーカーであることができる。

10

【0089】

別の実施態様において、本明細書で提供されるのは、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、白血病、AML、又は固形腫瘍患者における3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによる治療に対する腫瘍応答をモニタリングする方法である。該方法は、生体試料を該患者から得ること、該生体試料中の1以上のバイオマーカーの発現を測定すること、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンを該患者に投与すること、その後、第二の生体試料を該患者から得ること、該第二の生体試料中のバイオマーカー発現を測定すること、及びバイオマーカー発現のレベルを比較することを含み、ここで、治療後のバイオマーカー発現のレベルの増加は、効果的な腫瘍応答の可能性を示す。一実施態様において、治療後のバイオマーカー発現のレベルの減少は、効果的な腫瘍応答の可能性を示す。ある実施態様において、該バイオマーカーは、非ホジキンリンパ腫の活性化B細胞表現型と関連する遺伝子である。該遺伝子は、IRF4/MUM1、FOXP1、SPIB、CARD11、及びBLIMP/PDRM1からなる群から選択される。一実施態様において、該バイオマーカーは、NF-_Bである。

20

【0090】

ある実施態様において、該方法は、活性化B細胞表現型と関連する1以上のバイオマーカーの遺伝子発現を測定することを含む。該遺伝子は、IRF4/MUM1、FOXP1、SPIB、CARD11、及びBLIMP/PDRM1からなる群から選択される。モニタリングされる発現は、例えば、mRNA発現又はタンパク質発現であり得る。治療された試料における発現は、例えば、約1.5倍、2.0倍、3倍、5倍、又はそれより大きく増加し得る。

30

【0091】

さらに別の実施態様において、薬物治療プロトコルの患者コンプライアンスをモニタリングする方法が提供される。該方法は、生体試料を該患者から得ること、該試料中の少なくとも1つのバイオマーカーの発現レベルを測定すること、及び発現レベルが、対照未治療試料における発現レベルと比較して、患者試料中で増減しているかどうかを決定することを含み、ここで、発現の増減は、薬物治療プロトコルの患者コンプライアンスを示す。一実施態様において、1以上のバイオマーカーの発現は、増加している。モニタリングされる発現は、例えば、mRNA発現又はタンパク質発現であり得る。治療された試料における発現は、例えば、約1.5倍、2.0倍、3倍、5倍、又はそれより大きく増加し得る。ある実施態様において、該バイオマーカーは、活性化B細胞表現型と関連する遺伝子である。該遺伝子は、IRF4/MUM1、FOXP1、SPIB、CARD11、及びBLIMP/PDRM1からなる群から選択される。一実施態様において、該バイオマーカーは、NF-_Bである。

40

【0092】

別の実施態様において、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、白血病、AML、又は固形腫瘍患者における3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによる治療に対する感受性を予測する方法が提供される。一実施態様において、該患者は、非ホジキンリンパ腫患者、特に、DLBCL患者である。該方法は、

50

生体試料を該患者から得ること、任意に、mRNAを該生体試料から単離又は精製すること、該mRNA転写物を、例えば、RT-PCRによって増幅させることを含み、ここで、1以上の特定のバイオマーカーのより高いベースラインレベルは、癌が、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによる治療に感受性がある可能性がより高いことを示す。一実施態様において、該バイオマーカーは、IRF4/MUM1、FOXP1、SP1B、CARD11、及びBLIMP/PDRM1からなる群から選択される、活性化B細胞表現型と関連する遺伝子である。

【0093】

別の実施態様において、NHL、例えば、DLBCL患者における3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによる治療に対する感受性を予測する方法は、腫瘍試料を該患者から得ること、該腫瘍試料をパラフィン包埋ホルマリン固定ブロックに包埋すること、並びに該試料を、その全体が引用により本明細書に組み込まれている、Hansらの文献、Blood, 2004, 103: 275-282に記載されているような、CD20、CD10、bcl-6、IRF4/MUM1、bcl-2、サイクリンD2、及び/又はFOXP1に対する抗体で染色することを含む。一実施態様において、CD10、bcl-6、及びIRF4/MUM-1染色を用いて、DLBCLをGC Bサブグループと非GCBサブグループに分類し、転帰を予測することができる。

【0094】

一実施態様において、本明細書で提供されるのは、非ホジキンリンパ腫患者における治療に対する腫瘍応答を予測する方法であって：

- (i) 生体試料を該患者から得ること；
 - (ii) 該生体試料中のNF-_B経路の活性を測定すること；及び
 - (iii) 該生体試料中のNF-_B活性のレベルを非活性化B細胞リンパ腫サブタイプの生体試料のNF-_B活性のレベルと比較すること；
- を含む、方法であり、

ここで、非活性化B細胞サブタイプのリンパ腫細胞と比べたNF-_B活性のレベルの増加は、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン治療に対する効果的な患者腫瘍応答の可能性を示す。

【0095】

一実施態様において、該生体試料中のNF-_B経路の活性を測定することは、該生体試料中のNF-_Bのレベルを測定することを含む。

【0096】

一実施態様において、本明細書で提供されるのは、非ホジキンリンパ腫患者における治療に対する腫瘍応答をモニタリングする方法であって：

- (i) 生体試料を該患者から得ること；
 - (ii) 該生体試料中のNF-_B活性のレベルを測定すること；
 - (iii) 治療的有効量の3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン、又はその塩、溶媒和物、もしくは水和物を該患者に投与すること；
 - (iv) 第二の生体試料を該患者から得ること；
 - (v) 該第二の生体試料中のNF-_B活性のレベルを測定すること；及び
 - (vi) 該第一の生体試料中のNF-_B活性のレベルを該第二の生体試料中のNF-_B活性のレベルと比較すること；
- を含む、方法であり

ここで、該第一の生体試料と比べた該第二の生体試料中のNF-_B活性のレベルの減少は、効果的な患者腫瘍応答の可能性を示す。

【0097】

一実施態様において、本明細書で提供されるのは、非ホジキンリンパ腫患者における薬物治療プロトコルの患者コンプライアンスをモニタリングする方法であって：

- (i) 生体試料を該患者から得ること；
- (ii) 該生体試料中のNF-_B活性のレベルを測定すること；及び
- (iii) 該生体試料中のNF-_B活性のレベルを対照未治療試料と比較すること；

10

20

30

40

50

を含む、方法であり、

ここで、該対照と比べた該生体試料中のNF- κ B活性のレベルの減少は、薬物治療プロトコルの患者コンプライアンスを示す。

【0098】

一実施態様において、非ホジキンリンパ腫は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫である。

【0099】

別の実施態様において、NF- κ B活性のレベルは、酵素連結免疫吸着アッセイによって測定される。

【0100】

一実施態様において、本明細書で提供されるのは、非ホジキンリンパ腫患者における治療に対する腫瘍応答を予測する方法であって：

- (i)生体試料を該患者から得ること；
- (ii)該生体試料由来の細胞を培養すること；
- (iii)RNAを該培養細胞から精製すること；及び
- (iv)非ホジキンリンパ腫の対照非活性化B細胞表現型と比べた非ホジキンリンパ腫の活性化B細胞表現型と関連する遺伝子の発現の増加を同定すること；

を含む、方法であり、

ここで、非ホジキンリンパ腫の活性化B細胞表現型と関連する遺伝子の発現の増加は、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン治療に対する効果的な患者腫瘍応答の可能性を示す。

【0101】

一実施態様において、発現の増加は、約1.5倍、2.0倍、3倍、5倍、又はそれより大きい増加である。

【0102】

一実施態様において、該活性化B細胞表現型と関連する遺伝子は、IRF4/MUM1、FOXP1、SP1B、CARD11、及びBLIMP/PDRM1からなる群から選択される。

【0103】

一実施態様において、非ホジキンリンパ腫の活性化B細胞表現型と関連する遺伝子の発現を同定することは、定量的リアルタイムPCRによって行なわれる。

【0104】

また本明細書で提供されるのは、非ホジキンリンパ腫を治療又は管理する方法であって：

- (i)3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによる治療に感受性のある非ホジキンリンパ腫を有する患者を特定すること；及び
- (ii)該患者に、治療的有効量の3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-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、溶媒和物、もしくは水和物を投与することを含む、方法である。

【0105】

一実施態様において、該非ホジキンリンパ腫は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫である。

【0106】

別の実施態様において、該非ホジキンリンパ腫は、活性化B細胞表現型である。

【0107】

別の実施態様において、該びまん性大細胞型B細胞リンパ腫は、RIVA、U2932、TMD8、OCI-Ly3、又はOCI-Ly10細胞株で過剰発現される1以上のバイオマーカーの発現によって特徴付けられる。

【0108】

別の実施態様において、該びまん性大細胞型B細胞リンパ腫は、RIVA、U2932、TMD8、又はOCI-Ly10細胞株で過剰発現される1以上のバイオマーカーの発現によって特徴付けられ

10

20

30

30

40

50

る。

【0109】

一実施態様において、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによる治療に感受性のあるリンパ腫を有する患者を特定することは、該患者のリンパ腫表現型の特徴付けを含む。

【0110】

一実施態様において、該リンパ腫表現型は、活性化B細胞サブタイプと特徴付けられる。

【0111】

一実施態様において、該リンパ腫表現型は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の活性化B細胞サブタイプと特徴付けられる。 10

【0112】

ある実施態様において、リンパ腫表現型の特定は、リンパ腫を有する患者から生体試料を得ることを含む。一実施態様において、該生体試料は、細胞培養物又は組織試料である。一実施態様において、該生体試料は、腫瘍細胞の試料である。別の実施態様において、該生体試料は、リンパ節生検、骨髄生検、又は末梢血腫瘍細胞の試料である。一実施態様において、該生体試料は、血液試料である。

【0113】

一実施態様において、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによる治療に感受性のある非ホジキンリンパ腫を有する患者を特定することは、活性化B細胞表現型と関連する遺伝子の同定を含む。一実施態様において、該活性化B細胞表現型と関連する遺伝子は、IRF4/MUM1、FOXP1、SPIB、CARD11、及びBLIMP/PDR M1からなる群から選択される。 20

【0114】

一実施態様において、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによる治療に感受性のある非ホジキンリンパ腫を有する患者を特定することは、該患者におけるNF- κ B活性のレベルを測定することを含む。別の実施態様において、患者におけるNF- κ B活性のレベルを測定することは、該患者から得られた腫瘍細胞におけるベースラインNF- κ B活性レベルを測定することを含む。

【0115】

別の実施態様において、該びまん性大細胞型B細胞リンパ腫は、以下のもの：

- (i)活性化B細胞サブタイプ細胞の生存に必要とされる造血系特異的Etsファミリー転写因子SPIBの過剰発現；
- (ii)GCBサブタイプ細胞よりも高い構成的IRF4/MUM1発現；
- (iii)第3トリソミーによって上方調節される、より高い構成的FOXP1発現；
- (iv)より高い構成的BLIMP1(すなわち、PRDM1)発現；及び
- (v)より高い構成的CARD11遺伝子発現；並びに
- (vi)非活性化B細胞サブタイプDLBCL細胞と比べたNF- κ B活性のレベルの増加のうちの1つ又は複数によって特徴付けられる。

【0116】

本明細書で提供されるものと同時に使用し得る追加の予後因子は、疾患(腫瘍)負荷、絶対リンパ球数(ALC)、リンパ腫に対する最後のリツキシマブ療法からの時間、又は上記の全ての予後因子である。 40

【0117】

また本明細書で提供されるのは、癌患者の群を、癌におけるCRBN発現のレベル、又はDD B1、DDB2、IRF4、もしくはNF- κ B発現のレベルに基づいて、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン、その立体異性体、又はこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、もしくは多形による投薬に対する臨床応答を予測するか、臨床応答をモニタリングするか、又は患者コンプライアンスをモニタリングする目的で選択する方法であり；ここで、該癌患者は、多発性骨髄腫 50

、非ホジキンリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、黒色腫、及び固形腫瘍患者から選択される。これらの遺伝子の発現のベースラインレベルは、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによる治療に対する癌の感受性を予測するものであることができる。

【0118】

一実施態様において、癌細胞、例えば、ABCサブタイプのリンパ腫におけるIRF4/MUM1発現は、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンの治療によって減少させることができる。いくつかの実施態様において、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによるIRF4下方調節は、潜在的な薬力学的バイオマーカーであることができる。

10

【0119】

一実施態様において、該癌患者は、多発性骨髄腫患者である。

【0120】

一実施態様において、該癌患者は、非ホジキンリンパ腫患者である。

【0121】

一実施態様において、癌患者の群を選択する方法は、癌におけるDDB1発現のレベルに基づく。

【0122】

一実施態様において、癌患者の群を選択する方法は、癌におけるDDB2発現のレベルに基づく。

20

【0123】

一実施態様において、癌患者の群を選択する方法は、癌におけるIRF4発現のレベルに基づく。

【0124】

一実施態様において、癌患者の群を選択する方法は、癌におけるNF-B発現のレベルに基づく。

【0125】

別の実施態様において、該方法は、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン、その立体異性体、又はこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、もしくは多形による治療に応答する癌患者の群を；患者のT細胞、B細胞、又は形質細胞におけるCRBN発現のレベル、又はDDB1、DDB2、IRF4、もしくはNF-B発現のレベルに基づいて、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン、その立体異性体、又はこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、もしくは多形による投薬に対する臨床応答を予測するか、臨床応答をモニタリングするか、又は患者コンプライアンスをモニタリングする目的で選択することを含む。

30

【0126】

一実施態様において、該癌患者は、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、黒色腫、及び固形腫瘍患者から選択される。

【0127】

また本明細書で提供されるのは、癌、例えば、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、白血病、急性骨髓性白血病(AML)、及び固形腫瘍を治療する方法であって、患者の全生存の改善をもたらす方法である。いくつかの実施態様において、該患者の全生存の改善は、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによる治療に感受性のある患者集団で観察される。いくつかの実施態様において、該3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによる治療に感受性のある患者集団は、本明細書で提供される1以上のバイオマーカーによって特徴付けられる。

40

【0128】

他の実施態様において、本明細書で提供されるのは、癌、例えば、リンパ腫、非ホジキン

50

ンリンパ腫、多発性骨髓腫、白血病、急性骨髓性白血病(AML)、及び固形腫瘍を治療する方法であって、患者の無病生存をもたらす方法である。いくつかの実施態様において、該患者の無病生存は、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによる治療に感受性のある患者集団で観察される。いくつかの実施態様において、該3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによる治療に感受性のある患者集団は、本明細書で提供される1以上のバイオマーカーによって特徴付けられる。

【0129】

他の実施態様において、本明細書で提供されるのは、癌、例えば、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髓腫、白血病、急性骨髓性白血病(AML)、及び固形腫瘍を治療する方法であって、患者集団における客観的応答率の改善をもたらす方法である。いくつかの実施態様において、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによる治療に感受性のある患者集団。いくつかの実施態様において、該3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによる治療に感受性のある患者集団は、本明細書で提供される1以上のバイオマーカーによって特徴付けられる。

10

【0130】

他の実施態様において、本明細書で提供されるのは、癌、例えば、リンパ腫、非リンパ腫、ホジキンリンパ腫、多発性骨髓腫、白血病、急性骨髓性白血病(AML)、及び固形腫瘍を治療する方法であって、患者の無進行期間又は無進行生存の改善をもたらす方法である。いくつかの実施態様において、該患者の無進行期間又は無進行生存の改善は、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによる治療に感受性のある患者集団で観察される。いくつかの実施態様において、該3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによる治療に感受性のある患者集団は、本明細書で提供される1以上のバイオマーカーによって特徴付けられる。

20

【0131】

また本明細書で提供されるのは、効果的なリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髓腫、白血病、AML、もしくは固形腫瘍治療の可能性を予測するか、又は3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによる治療の有効性をモニタリングするのに有用なキットである。該キットは、固体支持体、及び生体試料中のバイオマーカーの発現を検出する手段を含む。そのようなキットは、例えば、ディップスティック、メンブレン、チップ、ディスク、検査ストリップ、フィルター、マイクロスフェア、スライド、マルチウェルプレート、又は光ファイバーを利用することができる。該キットの固体支持体は、例えば、プラスチック、シリコン、金属、樹脂、ガラス、メンブレン、粒子、沈殿物、ゲル、ポリマー、シート、球体、多糖、キャピラリー、フィルム、プレート、又はスライドであることができる。該生体試料は、例えば、細胞培養物、細胞株、組織、口腔組織、胃腸組織、器官、オルガネラ、生体液、血液試料、尿試料、又は皮膚試料であることができる。該生体試料は、例えば、リンパ節生検、骨髄生検、又は末梢血腫瘍細胞の試料であることができる。

30

【0132】

一実施態様において、該キットは、固体支持体、該支持体と接触している核酸(この場合、該核酸は、NHLにおける活性化B細胞表現型と関連する遺伝子のmRNAの少なくとも20、50、100、200、350、又はそれより多くの塩基に相補的である)、並びに生体試料中の該mRNAの発現を検出する手段を含む。一実施態様において、該活性化B細胞表現型と関連する遺伝子は、IRF4/MUM1、FOXP1、SPIB、CARD11、及びBLIMP/PDRM1からなる群から選択される。

40

【0133】

一実施態様において、効果的なリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髓腫、白血病、AML、もしくは固形腫瘍治療の可能性を予測するか、又は3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによる治療の有効性をモニタリングす

50

るのに有用なキットが提供される。該キットは、固体支持体、及び生体試料中のNF-Bの発現を検出する手段を含む。一実施態様において、該生体試料は、細胞培養物又は組織試料である。一実施態様において、該生体試料は、腫瘍細胞の試料である。別の実施態様において、該生体試料は、リンパ節生検、骨髄生検、又は末梢血腫瘍細胞の試料である。一実施態様において、該生体試料は、血液試料である。一実施態様において、該NHLは、DLBCLである。

【0134】

ある実施態様において、本明細書で提供されるキットは、バイオマーカーの発現を定量的リアルタイムPCR(QT-PCR)、マイクロアレイ、フローサイトメトリー、又は免疫蛍光によって検出する手段を利用する。他の実施態様において、該バイオマーカーの発現は、ELISAベースの方法又は当技術分野で公知の他の類似の方法によって測定される。10

【0135】

さらなるmRNA及びタンパク質発現技術を本明細書で提供される方法及びキット、例えば、cDNAハイブリダイゼーション及びサイトメトリックビーズアレイ法と関連させて用いることができる。

【0136】

一実施態様において、本明細書で提供されるのは、非ホジキンリンパ腫患者における3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによる治療に対する腫瘍応答を予測するキットであって：

(i) 固体支持体；及び20

(ii) 生体試料中の非ホジキンリンパ腫の活性化B細胞表現型のバイオマーカーの発現を検出する手段
を含む、キットである。

【0137】

一実施態様において、該バイオマーカーは、NF-Bである。

【0138】

一実施態様において、該バイオマーカーは、活性化B細胞表現型と関連する遺伝子であり、IRF4/MUM1、FOXP1、SPIB、CARD11、及びBLIMP/PDRM1からなる群から選択される。

【0139】

本発明の特定の方法において、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンは、癌を治療、予防、又は管理するために従来から使用されている療法と組み合わせて投与される。そのような従来の療法の例としては、外科手術、化学療法、放射線療法、ホルモン療法、生物療法、及び免疫療法が挙げられるが、これらに限定されない。30

【0140】

また本明細書で提供されるのは、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-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、溶媒和物、水和物、立体異性体、包摶化合物、もしくはプロドラッグ、及び第二の、又は追加の活性剤を含む医薬組成物、単一単位剤形、投薬レジメン、及びキットである。第二の活性剤は、薬物の特定の組合せ、又は「カクテル」を含む。40

【0141】

いくつかの実施態様において、本明細書で提供されるリンパ腫を治療、予防、及び/又は管理する方法は、標準治療に応答しなかった患者で使用することができる。一実施態様において、該リンパ腫は、従来の療法に対して再発性、不応性、又は抵抗性である。

【0142】

他の実施態様において、本明細書で提供されるリンパ腫を治療、予防、及び/又は管理する方法は、治療を受けていない(treatment naive)患者、すなわち、まだ治療を受けていない患者で使用することができる。

【0143】

ある実施態様において、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペ

10

20

30

40

50

リジン-2,6-ジオン、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、又は多形は、治療的有効量の1以上の追加の活性剤と組み合わせて、又は該活性剤と交互に投与される。第二の活性剤としては、その例が本明細書で提供されている小分子並びに巨大分子(例えば、タンパク質及び抗体)だけでなく、幹細胞も挙げられる。本明細書で提供される化合物の投与と組み合わせて使用することができる方法又は療法としては、外科手術、輸血、免疫療法、生物療法、放射線療法、並びに望ましくない血管新生と関連するか、又はそれによって特徴付けられる疾患及び状態を治療、予防、又は管理するために現在使用されている他の非薬物ベースの療法が挙げられるが、これらに限定されない。

【0144】

一実施態様において、該追加の活性剤は、アルキル化剤、アデノシン類似体、グルココルチコイド、キナーゼ阻害剤、SYK阻害剤、PDE3阻害剤、PDE7阻害剤、ドキソルビシン、クロラムブシリ、ピンクリスチン、ベンダムスチン、フォルスコリン、リツキシマブ、又はこれらの組合せからなる群から選択される。

【0145】

一実施態様において、該追加の活性剤は、リツキシマブである。

【0146】

一実施態様において、該グルココルチコイドは、ヒドロコルチゾン又はデキサメタゾンである。

【0147】

一実施態様において、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンは、1日当たり約5～約50mgの量で投与される。

【0148】

一実施態様において、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンは、1日当たり約5～約25mgの量で投与される。

【0149】

別の実施態様において、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンは、1日当たり約5、10、15、25、30、又は50mgの量で投与される。

【0150】

別の実施態様において、10又は25mgの3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンが1日当たりに投与される。

【0151】

一実施態様において、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンは、1日当たり2回投与される。

【0152】

本明細書で提供されるのは、本明細書に開示される方法で使用することができる医薬組成物(例えば、単一単位剤形)である。ある実施態様において、該医薬組成物は、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、又は多形、及び第二の活性剤を含む。

【0153】

一実施態様において、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンは、経口投与される。

【0154】

一実施態様において、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンは、カプセル剤又は錠剤に入れて投与される。

【0155】

一実施態様において、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンは、21日間の投薬、それに続く7日間の休薬の28日周期で投与される。

【0156】

10

20

30

40

50

(5.1 定義)

本明細書に記載の開示を理解しやすくするために、いくつかの用語を以下に定義する。

【0157】

用語「対象」又は「患者」は、限定されないが、哺乳動物を含む動物を指し、これには、靈長類(例えば、ヒト)、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、又はマウスが含まれる。用語「対象」及び「患者」は、本明細書において、例えば、哺乳動物対象、例えば、ヒト対象に関して互換的に使用される。

【0158】

本明細書で使用される場合、別途特定されない限り、用語「治療する(treat)」、「治療する(treating)」、及び「治療」は、疾患もしくは障害、又は該疾患もしくは障害と関連する1以上の症状の根絶又は寛解を指す。ある実施態様において、該用語は、そのような疾患又は障害を有する患者への1以上の予防剤又は治療剤の投与によってもたらされる、該疾患又は障害の拡大又は悪化の最小化を意味する。いくつかの実施態様において、該用語は、他の追加の活性剤の有無にかかわらず、特定の疾患の症状の発症後の、本明細書で提供される化合物の投与を指す。

10

【0159】

本明細書で使用される場合、別途特定されない限り、用語「予防する(prevent)」、「予防する(preventing)」、及び「予防」は、疾患もしくは障害、又はその1以上の症状の発症、再発、又は拡大の予防を指す。ある実施態様において、該用語は、他の追加の活性化合物の有無にかかわらず、症状の発症前の、特に本明細書で提供される疾患又は障害のリスクがある患者への、本明細書で提供される化合物による治療又は該化合物の投与を指す。該用語は、特定の疾患の症状の阻害又は軽減を包含する。特に疾患の家族歴のある患者は、特定の実施態様での予防レジメンの候補である。さらに、症状再発の病歴を有する患者も、予防の潜在的候補である。この点で、用語「予防」は、用語「予防的治療」と互換的に使用することができる。

20

【0160】

本明細書で使用される場合、別途特定されない限り、用語「管理する(manage)」、「管理する(managing)」、及び「管理」は、疾患もしくは障害、又はその1以上の症状の進行、拡大、又は悪化の予防又は緩徐化を指す。多くの場合、患者が予防剤及び/又は治療剤から得る有益な効果は、該疾患又は障害の治癒をもたらさない。この点で、用語「管理する(managing)」は、特定の疾患に罹患してしまった患者を、該疾患の再発を予防もしくは最小化することを目指して治療すること、又は該患者が寛解期にある時間を延長することを包含する。

30

【0161】

本明細書で使用される場合、別途特定されない限り、化合物の「治療的有効量」は、疾患もしくは障害の治療もしくは管理において治療的利益をもたらすか、又は疾患もしくは障害と関連する1以上の症状を遅延もしくは最小化するのに十分な量である。化合物の治療的有効量は、疾患又は障害の治療又は管理における治療的利益をもたらす、単独の又は他の療法と組み合わせた、治療剤の量を意味する。用語「治療的有効量」は、療法全体を改善するか、疾患もしくは障害の症状もしくは原因を軽減もしくは回避するか、又は別の治療剤の治療効力を増強する量を包含することができる。

40

【0162】

本明細書で使用される場合、別途特定されない限り、化合物の「予防的有効量」は、疾患もしくは障害を予防するか、又はその再発を予防するのに十分な量である。化合物の予防的有効量は、該疾患の予防において予防的利益をもたらす、単独の又は他の薬剤と組み合わせた、治療剤の量を意味する。用語「予防的有効量」は、予防全体を改善するか、又は別の予防剤の予防効力を増強する量を包含することができる。

【0163】

用語「医薬として許容し得る担体」、「医薬として許容し得る賦形剤」、「生理学的に許容し得る担体」、又は「生理学的に許容し得る賦形剤」は、医薬として許容し得る材料

50

、組成物、又はビヒクル、例えば、液体又は固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒、又は封入材料を指す。一実施態様において、各構成要素は、医薬製剤の他の成分と適合性であり、かつ過度の毒性、刺激、アレルギー応答、免疫原性、又はその他の問題もしくは合併症を伴わずに、ヒト及び動物の組織又は器官と接触させて使用するのに好適であり、妥当な利益／リスク比に見合っているという意味において、「医薬として許容し得る」ものである。Remington: 薬学の科学及び実践(Remington: The Science and Practice of Pharmacy), 第21版; Lippincott Williams及びWilkins: Philadelphia, PA, 2005; 医薬賦形剤のハンドブック(Handbook of Pharmaceutical Excipients), 第5版; Roweら編, The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; 及び医薬添加物のハンドブック(Handbook of Pharmaceutical Additives), 第3版; Ash及びAsh編, Gower Publishing Company: 2007; 医薬予備製剤及び製剤(Pharmaceutical Preformulation and Formulation), Gibson編, CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2004)を参照されたい。
10

【0164】

本明細書で使用される「腫瘍」は、悪性又は良性を問わず、全ての新生物性細胞の成長及び増殖、並びに全ての前癌性及び癌性の細胞及び組織を指す。本明細書で使用される「新生物性」は、悪性又は良性を問わず、異常な組織成長をもたらす、全ての形態の調節不全の又は無調節な細胞成長を指す。したがって、「新生物性細胞」には、調節不全の又は無調節な細胞成長を有する悪性細胞及び良性細胞が含まれる。

【0165】

用語「再発性」は、治療後に癌の寛解を得ていた対象又は哺乳動物が、癌細胞の再発を有する状況を指す。
20

【0166】

本明細書で使用される場合、「効果的な患者腫瘍応答」は、患者に対する治療的利益の増加を指す。「効果的な患者腫瘍応答」は、例えば、腫瘍の進行速度の5%、10%、25%、50%、又は100%の減少ができる。「効果的な患者腫瘍応答」は、例えば、癌の身体症状の5%、10%、25%、50%、又は100%の減少ができる。「効果的な患者腫瘍応答」は、例えば、任意の好適な手段、例えば、遺伝子発現、細胞数、アッセイ結果などによって測定されるような、患者の応答の5%、10%、25%、50%、100%、200%、又はそれを上回る増加であることもできる。

【0167】

用語「可能性」は、通常、事象の確率の増加を指す。患者腫瘍応答の有効性に関して使用される場合の用語「可能性」は、通常、腫瘍進行又は腫瘍細胞成長の速度が減少する確率の増加を企図している。患者腫瘍応答の有効性に関して使用される場合の用語「可能性」は、通常、腫瘍の治療の進展の増大の証拠となり得る、mRNA又はタンパク質発現などの、指標の増大を意味することもできる。
30

【0168】

用語「予測する」は、通常、前もって決定するか又は言及することを意味する。癌治療の有効性を「予測する」ために使用される場合、例えば、用語「予測する」は、癌治療の転帰の可能性を、治療が始まる前に、又は治療期間が実質的に進む前に、最初に決定することができるることを意味する。
40

【0169】

本明細書で使用される用語「モニタリングする」は、通常、活性の監視、監督、調節、観察、追跡、又は調査を指す。例えば、用語「化合物の有効性をモニタリングする」は、患者における又は腫瘍細胞培養物における癌治療の有効性を追跡することを指す。同様に、「モニタリング」は、個々に、又は臨床試験において、患者コンプライアンスとの関連において使用される場合、患者が実際に被験免疫調節化合物を処方された通りに服用していることを追跡又は確認することを指す。モニタリングは、例えば、mRNA又はタンパク質バイオマーカーの発現を追跡調査することによって行なうことができる。

【0170】

癌又は癌関連疾患の改善は、完全応答又は部分応答と特徴付けることができる。「完全

50

「応答」は、何らかの過去の異常なX線検査、骨髄、及び脳脊髄液(CSF)又は異常な単クローニングタンパク質の測定値の正常化を伴う、臨床的に検出可能な疾患の欠如を指す。「部分応答」は、新たな病巣の非存在下の、全ての測定可能な腫瘍組織量(すなわち、対象に存在する悪性細胞の数、又は腫瘍塊の測定体積もしくは異常な単クローニングタンパク質の量)の少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、又は90%の減少を指す。用語「治療」は、完全応答と部分応答の両方を企図している。

【0171】

用語「不応性又は抵抗性」は、対象又は哺乳動物が、集中治療の後でさえも、残存する癌細胞をその体内に有する状況を指す。

【0172】

用語「薬物抵抗性」は、疾患が1つ又は複数の薬物の治療に応答しない状態を指す。薬物抵抗性は、内因性であることができる(これは、疾患が該1つもしくは複数の薬物にこれまで応答したことがないことを意味する)か、又はそれは、獲得性であることができる(これは、疾患が、該疾患がそれまで応答していた該1つもしくは複数の薬物に応答するのを止めることを意味する)かのいずれかである。ある実施態様において、薬物抵抗性は、内因性である。ある実施態様において、薬物抵抗性は、獲得性である。

【0173】

化合物による治療に関して言及される場合の用語「感受性」及び「感受性のある」は、腫瘍又は治療中の疾患の進行を軽減又は減少させる際の該化合物の有効性の程度を指す相対的な用語である。例えば、化合物と関連した細胞又は腫瘍の治療に関して使用される場合の用語「感受性の増加」は、腫瘍治療の有効性の少なくとも5%、又はそれを上回る増加を指す。

【0174】

本明細書で使用される用語「発現される」又は「発現」は、遺伝子の2本の核酸鎖のうちの一方の領域と少なくとも部分的に相補的なRNA核酸分子を生じる、遺伝子からの転写を指す。本明細書で使用される用語「発現される」又は「発現」は、タンパク質、ポリペプチド、又はこれらの一部を生じる、RNA分子からの翻訳も指す。

【0175】

「上方調節される」mRNAは、通常、所与の処置又は条件によって「増加」する。「下方調節される」mRNAは、通常、所与の処置又は条件に応答したmRNAの発現のレベルの「減少」を指す。状況によっては、mRNAレベルは、所与の処置又は条件によって変化しないままであることもある。

【0176】

患者試料由来のmRNAは、免疫調節化合物で処理した場合、未処理の対照と比べて「上方調節される」ことができる。この上方調節は、例えば、同等の対照mRNAレベルの約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、90%、100%、200%、300%、500%、1,000%、5,000%、又はそれを上回る増加ができる。

【0177】

或いは、mRNAは、特定の免疫調節化合物又は他の薬剤の投与に応答して、「下方調節される」、すなわち、より低いレベルで発現されることがある。下方調節されたmRNAは、例えば、同等の対照mRNAレベルの約99%、95%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%、1%、又はそれ未満のレベルで存在することができる。

【0178】

同様に、患者試料由来のポリペプチド又はタンパク質バイオマーカーのレベルは、免疫調節化合物で処理した場合、未処理の対照と比べて増加することができる。この増加は、同等の対照タンパク質レベルの約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、90%、100%、200%、300%、500%、1,000%、5,000%、又はそれを上回るものであることができる。

【0179】

或いは、タンパク質バイオマーカーのレベルは、特定の免疫調節化合物又は他の薬剤の

10

20

30

40

50

投与に応答して減少することができる。この減少は、例えば、同等の対照タンパク質レベルの約99%、95%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%、1%、又はそれ未満のレベルで存在することができる。

【0180】

本明細書で使用される用語「決定する」、「測定する」、「評価する(evaluating)」、「評価する(assessing)」、及び「検定する」は、通常、任意の形態の測定を指し、要素が存在するか否かを決定することを含む。これらの用語は、定量的決定及び/又は定性的決定の両方を含む。評価する(Assessing)は、相対的なものであっても、絶対的なものであってもよい。「の存在を評価すること(Assessing the presence of)」は、何か存在するものの量を決定すること、及びそれが存在するか又は存在しないかを決定することを含むことができる。

10

【0181】

本明細書で使用される場合、別途示されない限り、用語「医薬として許容し得る塩」は、該用語が指す化合物の無毒の酸及び塩基付加塩を包含する。許容し得る無毒の酸付加塩は、当技術分野で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、これには、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、エンボル酸(emolic acid)、エナント酸などが含まれる。

20

【0182】

性質が酸性である化合物は、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、無毒の塩基付加塩を形成するもの、すなわち、薬理学的に許容し得る陽イオン、例えば、限定されないが、アルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩を含む塩、及び特に、カルシウム塩、マグネシウム塩、ナトリウム塩、又はカリウム塩である。好適な有機塩基としては、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)、リジン、及びプロカインが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0183】

本明細書で使用される場合、別途示されない限り、用語「溶媒和物」は、非共有結合的分子間力によって結合された化学量論的又は非化学量論的量の溶媒をさらに含む、本明細書で提供される化合物又はその塩を意味する。溶媒が水である場合、溶媒和物は、水和物である。

30

【0184】

本明細書で使用される場合、別途示されない限り、用語「プロドラッグ」は、生物学的条件(インピトロ又はインピボ)下で、加水分解するか、酸化するか、又は別の形で反応して、化合物を生じさせることができる化合物の誘導体を意味する。プロドラッグの例としては、生体加水分解性部分、例えば、生体加水分解性アミド、生体加水分解性エステル、生体加水分解性カルバメート、生体加水分解性カルボネート、生体加水分解性ウレイド、及び生体加水分解性ホスフェート類似体を含む、本明細書で提供される式Iの化合物の誘導体が挙げられるが、こ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部分を含む本明細書で提供される式Iの化合物の誘導体が挙げられる。プロドラッグは、Burgerの医薬品化学及び創薬(Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery), 172-178, 949-982(Manfred E. Wolff編, 第5版, 1995)、及びプロドラッグの設計(Design of Prodrugs)(H. Bundgaard編, Elsevier, New York 1985)に記載されているような方法を用いて調製することができる。

40

【0185】

本明細書で使用される場合、別途示されない限り、用語「生体加水分解性アミド」、「生体加水分解性エステル」、「生体加水分解性カルバメート」、「生体加水分解性カルボネート」、「生体加水分解性ウレイド」、及び「生体加水分解性ホスフェート」は、1)化合物の生体活性を妨害するのではなく、その化合物に、インピボでの有利な特性、例えば

50

、取込み、作用の持続時間、もしくは作用の開始を付与することができるか;又は2)生体不活性であるが、インビボで生体活性化合物に変換されるか:のいずれかである化合物のアミド、エステル、カルバメート、カルボネート、ウレイド、又はホスフェートをそれぞれ意味する。生体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(例えば、アセトキシルメチル、アセトキシエチル、アミノカルボニルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、及びピバロイルオキシエチルエステル)、ラクトニルエステル(例えば、フタリジル及びチオフタリジルエステル)、低級アルコキシアシルオキシアルキルエステル(例えば、メトキシカルボニル-オキシメチル、エトキシカルボニルオキシエチル、及びイソプロポキシカルボニルオキシエチルエステル)、アルコキシアルキルエステル、コリンエステル、及びアシルアミノアルキルエステル(例えば、アセトアミドメチルエステル)が挙げられるが、これらに限定されない。生体加水分解性アミドの例としては、低級アルキルアミド、¹⁰-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、これらに限定されない。生体加水分解性カルバメートの例としては、低級アルキルアミン、置換エチレンジアミン、アミノ酸、ヒドロキシアルキルアミン、複素環式及び複素芳香族アミン、並びにポリエーテルアミンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0186】

本明細書で使用される場合、別途示されない限り、用語「ステレオマー的に純粋な」は、化合物の1つの立体異性体を含み、か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ステレオマー的に純粋な組成物は、該化合物の反対のエナンチオマーを実質的に含まない。2つのキラル中心を有する化合物のステレオマー的に純粋な組成物は、該化合物の他のジアステレオマーを実質的に含まない。ある実施態様において、ステレオマー的に純粋な化合物は、約80重量%を超える該化合物の1つの立体異性体及び約20重量%未満の該化合物の他の立体異性体、約90重量%を超える該化合物の1つの立体異性体及び約10重量%未満の該化合物の他の立体異性体、約95重量%を超える該化合物の1つの立体異性体及び約5重量%未満の該化合物の他の立体異性体、又は約97重量%を超える該化合物の1つの立体異性体及び約3重量%未満の該化合物の他の立体異性体を含む。本明細書で使用される場合、別途示されない限り、用語「ステレオマー的に濃縮された」は、約60重量%を超える化合物の1つの立体異性体、約70重量%を超える、又は約80重量%を超える化合物の1つの立体異性体を含む組成物を意味する。本明細書で使用される場合、別途示されない限り、用語「エナンチオマー的に純粋な」は、1つのキラル中心を有する化合物のステレオマー的に純粋な組成物を意味する。同様に、用語「ステレオマー的に濃縮された」は、1つのキラル中心を有する化合物のステレオマー的に濃縮された組成物を意味する。²⁰

【0187】

用語「約(about)」又は「約(approximately)」は、当業者によって決定される特定の値についての許容し得る誤差を意味し、これは、1つには、該値がどのようにして測定又は決定されるかによって決まる。ある実施態様において、用語「約(about)」又は「約(approximately)」は、1、2、3、又は4標準偏差以内を意味する。ある実施態様において、用語「約(about)」又は「約(approximately)」は、所与の値又は範囲の50%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、又は0.05%以内を意味する。³⁰

【0188】

(5.2 癌承認のための臨床試験エンドポイント)

「全生存」は、無作為化から全原因による死亡までの時間と定義され、かつ包括解析集団(intent-to-treat population)において測定される。全生存は、無作為化対照試験で評価されるべきである。全生存の統計的に有意な改善の立証は、毒性プロファイルが許容し得るものである場合、臨床的に意義があるものとみなすことができ、これにより、新薬の承認がしばしば支持してきた。

【0189】

いくつかのエンドポイントは、腫瘍評価に基づいている。これらのエンドポイントとしては、無病生存期間(DFS)、客観的応答率(ORR)、無進行期間(TTP)、無進行生存(PFS)、及び治療成功期間(TTF)が挙げられる。これらの時間依存性エンドポイントに関するデータの収集及び解析は、間接的評価、計算、及び推定値(例えば、腫瘍測定値)に基づいている。

【0190】

一般に、「無病生存期間」(DFS)は、無作為化から全原因による腫瘍の再発又は死亡までの時間と定義される。全生存は、ほとんどのアジュvant療法(adjuvant settings)に対する従来のエンドポイントであるが、DFSは、生存が延長し、生存エンドポイントが非実用的なものとなり得る状況における重要なエンドポイントであることができる。DFSは、臨床的利益の代用であることができるか、又はそれは、臨床的利益の直接的証拠を提供することができる。この判定は、効果の大きさ、そのリスク-利益の関係、及び疾患の状況に基づいている。DFSの定義は、特に事前に腫瘍進行が実証されずに死亡が記録される場合、複雑になることがある。これらの事象は、疾患再発又は打ち切り事象と記録することができる。死亡についての統計解析の方法は全て何らかの制約を有しているが、全ての死亡(全原因による死亡)を再発とみなすことで、バイアスを最小化することができる。DFSは、特に、観察なしで長期間経過した後に死亡する患者の場合、この定義を用いると過大評価されることがある。長期間のフォローアップ来院頻度が試験群間で異なる場合、又は脱落例が毒性のために無作為ではない場合、バイアスが導入されることがある。

10

【0191】

「客観的応答率」(ORR)は、所定の量の腫瘍サイズ縮小を最短期間示した患者の割合と定義される。応答の持続期間は、通常、初回応答時から文書により証明される腫瘍進行まで測定される。一般に、FDAは、ORRを部分応答と完全応答の合計と定義している。このように定義すると、ORRは、薬物の抗腫瘍活性の直接的尺度であり、これは、単群試験で評価することができる。利用可能な場合は、標準化された基準を用いて、応答を確認すべきである。種々の応答基準が適切であると考えられている(例えば、RECIST基準)(Therasseらの文献(2000) J. Natl. Cancer Inst, 92: 205-16)。ORRの有意性は、その大きさ及び持続期間、並びに完全応答(検出可能な腫瘍の痕跡がない)の割合によって評価される。

20

【0192】

「無進行期間」(TTP)及び「無進行生存」(PFS)は、薬物承認のための主要エンドポイントの役割を果たしている。TTPは、無作為化から客観的な腫瘍進行までの時間と定義され; TTPは、死亡を含まない。PFSは、無作為化から客観的な腫瘍進行又は死亡までの時間と定義される。TTPと比べて、PFSは、好みしい規制エンドポイントである。PFSは死亡を含み、したがって、全生存とより良く相関し得る。PFSは、患者の死亡が腫瘍進行と無作為に関連することを前提としている。しかしながら、死亡の大半が癌と無関係である状況では、TTPは、許容し得るエンドポイントであることができる。

30

【0193】

薬物承認を支持するエンドポイントとして、PFSは、腫瘍成長を反映することができ、かつ生存利益の判定前に評価することができる。その判定が、後続治療によって混乱させられることはない。所与の試料サイズについて、PFSに対する効果の大きさは全生存に対する効果よりも大きくなり得る。しかしながら、存在する多くの異なる悪性腫瘍についての生存の代用としてのPFSの正式な検証は困難であり得る。データが、生存に対する効果とPFSとの相關の堅牢な評価を可能にするには不十分である場合がある。癌の治験は小規模である場合が多く、既存薬の証明済みの延命効果は、通常、わずかである。使用許可承認を支持するエンドポイントとしてのPFSの役割は、様々な癌状況において異なる。PFSの改善が直接的な臨床的利益を表すのか、臨床的利益の代用を表すのかは、効果の大きさ、及び利用可能な治療と比較した新しい治療のリスク-利益によって決まる。

40

【0194】

「治療成功期間」(TTF)は、無作為化から、疾患進行、治療毒性、及び死亡を含む、あらゆる理由による治療の中止までの時間を測定する複合エンドポイントと定義される。TT

50

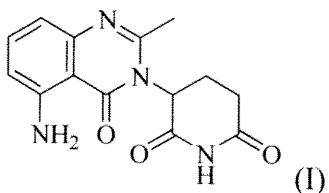
Fは、薬物承認の規制エンドポイントとしては推奨されていない。TTFは、効力とこれらの追加変数を適切に区別するものではない。規制エンドポイントは、薬物の効力と、毒性、患者もしくは医師による中断、又は患者の不耐性とを明確に区別すべきである。

【0195】

(5.3 化合物)

本明細書で提供される方法での使用に好適な化合物は、式I:

【化2】



10

の構造を有する、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物;或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、又は多形である。

【0196】

式Iの化合物は、本明細書で提供される実施例、又はその開示がその全体として引用により本明細書中に組み入れられている米国特許第7,635,700号に記載されている実施例に記載の方法に従って調製することができる。該化合物は、本明細書における教示に基づく当業者に明白な他の方法に従って合成することもできる。

20

【0197】

式Iの化合物は、LPS刺激したhPBMC及びヒト全血におけるTNF- α 、IL-1 β 、及び他の炎症性サイトカインを顕著に阻害する。TNF- α は、急性炎症期にマクロファージ及び単球によって產生される炎症性サイトカインである。TNF- β は、細胞内の様々なシグナル伝達事象に関与する。TNF- β は、癌において病理学的役割を果たすことができる。理論に制限されるものではないが、式Iの免疫調節化合物によって発揮される生物学的效果のうちの1つは、TNF- β の合成の低下である。式Iの免疫調節化合物は、TNF- β mRNAの分解を増強する。式Iの化合物はまた、IL-1 β を強く阻害し、かつこのような条件下でIL-10を刺激する。

30

【0198】

さらに、理論に制限されるものではないが、式Iの化合物は、T細胞の強力な共刺激因子であり、かつ適切な条件下で用量依存的な様式で細胞増殖を増大させる。

【0199】

ある実施態様において、理論に制限されるものではないが、式Iの免疫調節化合物によって発揮される生物学的效果としては、抗血管新生効果及び免疫調節効果が挙げられるが、これらに限定されない。

【0200】

ある実施態様において、式Iの化合物は、固体である。ある実施態様において、式Iの化合物は、水和されている。ある実施態様において、式Iの化合物は、溶媒和されている。ある実施態様において、式Iの化合物は、無水である。ある実施態様において、式Iの化合物は、非吸湿性である。

40

【0201】

ある実施態様において、式Iの固体化合物は、非晶質である。ある実施態様において、式Iの固体化合物は、結晶性である。ある実施態様において、式Iの固体化合物は、その全体が引用により本明細書中に組み込まれている、2011年3月11日に出願された米国仮特許出願第61/451,806号に記載の結晶性形態である。

【0202】

式Iの化合物の固体形態は、米国仮特許出願第61/451,806号の開示に記載の方法に従って調製することができる。該固体形態は、当業者に明白な他の方法に従って調製することもできる。

50

【0203】

ある実施態様において、式Iの化合物は、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンの塩酸塩、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物；或いはこれらの医薬として許容し得る、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、又は多形である。ある実施態様において、該塩酸塩は、固体である。ある実施態様において、該塩酸塩は、無水である。ある実施態様において、該塩酸塩は、非吸湿性である。ある実施態様において、該塩酸塩は、非晶質である。ある実施態様において、該塩酸塩は、結晶性である。ある実施態様において、該塩酸塩は、結晶性形態Aである。

【0204】

式Iの化合物の塩酸塩及びその固体形態は、米国仮特許出願第61/451,806号の開示に記載の方法に従って調製することができる。該塩酸塩、その固体形態は、当業者に明白な他の方法に従って調製することもできる。

【0205】

本明細書で提供される式Iの化合物は、1つのキラル中心を含み、エナンチオマーの混合物、例えば、ラセミ混合物として存在することができる。本開示は、そのような化合物のステレオマー的に純粋な形態の使用、及びそれらの形態の混合物の使用を包含する。例えば、等量又は不等量の本明細書で提供される式Iの化合物のエナンチオマーを含む混合物を本明細書に開示される方法及び組成物で使用することができる。これらの異性体は、不斉合成するか、又はキラルカラムもしくはキラル分割剤などの標準的な技術を用いて分割することができる。例えば、Jacques, J. らの文献、エナンチオマー、ラセミ化合物、及び分割(Enantiomers, Racemates and Resolutions)(Wiley-Interscience社, New York, 1981); Wilen, S. H. らの文献、Tetrahedron 33:2725(1977); Eliel, E. L. の文献、炭素化合物の立体化学(Stereochemistry of Carbon Compounds)(McGraw-Hill社, NY, 1962); 並びにWilen, S. H. の文献、分割剤及び光学分割の表(Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions) p. 268(E.L. Eliel編, Univ. of Notre Dame Press社, Notre Dame, IN, 1972)を参照されたい。

【0206】

図示された構造とその構造に与えられている名称との間に不一致がある場合、図示された構造により重きが置かれるということに留意すべきである。さらに、構造又は構造の一部の立体化学が、例えば、太線又は破線で示されていない場合、該構造又は該構造の一部は、該構造の全ての立体異性体を包含するものと解釈すべきである。

【0207】

(5.4 第二の活性剤)

本明細書で提供される化合物、例えば、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、又は多形は、本明細書で提供される方法及び組成物において1以上の他の薬理学的活性化合物(「第二の活性剤」)と組み合わせることができる。特定の組合せは、特定のタイプの癌、並びに望ましくない血管新生と関連するか、又はそれを特徴とする特定の疾患及び状態の治療において相乗的に作用すると考えられる。本明細書で提供される式Iの化合物は、特定の第二の活性剤と関連する有害作用を緩和するように作用することもでき、また、いくつかの第二の活性剤を用いて、本明細書で提供される式Iの化合物と関連する有害作用を緩和することができる。

【0208】

1以上の第二の活性成分又は活性剤は、本明細書で提供される方法及び組成物において本明細書で提供される式Iの化合物とともに使用することができる。第二の活性剤は、巨大分子(例えば、タンパク質)又は小分子(例えば、合成された無機分子、有機金属分子、もしくは有機分子)であることができる。

【0209】

巨大分子活性剤の例としては、造血成長因子、サイトカイン、並びにモノクローナル及びポリクローナル抗体が挙げられるが、これらに限定されない。ある実施態様において、

10

20

30

40

50

巨大分子活性剤は、生体分子、例えば、天然に存在するか又は人工的に作製されたタンパク質である。本開示において特に有用であるタンパク質としては、造血前駆細胞及び免疫学的に活性のある造細胞(*immunologically active poietic cell*)の生存及び/又は増殖をインビトロ又はインビボで刺激するタンパク質が挙げられる。その他のものは、細胞における分化が決定した(*committed*)赤血球前駆体の分裂及び分化をインビトロ又はインビボで刺激する。特定のタンパク質としては、インターロイキン、例えば、IL-2(組換えIL-11('rIL2'))及びカナリア痘IL-2を含む)、IL-10、IL-12、並びにIL-18;インターフェロン、例えば、インターフェロン-2a、インターフェロン-2b、インターフェロン-n1、インターフェロン-n3、インターフェロン-l-a、及びインターフェロン-l-b;GM-CSF及びGM-CSF;並びにEPOが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0210】

本開示の方法及び組成物で使用することができる特定のタンパク質としては:商標名NEUPOGEN(登録商標)(Amgen社, Thousand Oaks, CA)として米国で販売されている、フィルグラスチム;商標名LEUKINE(登録商標)(Immunex社, Seattle, WA)として米国で販売されている、サルグラモスチム;及び商標名EPGEN(登録商標)(Amgen社, Thousand Oaks, CA)として米国で販売されている、組換えEPOが挙げられるが、これらに限定されない。

【0211】

ActRII受容体の阻害剤又はアクチビン-ActRII阻害剤を本明細書で提供される方法及び組成物で使用することができる。ActRII受容体は、ActRIIA阻害剤及びActRIIB阻害剤を含む。ActRII受容体の阻害剤は、ActRIIのアクチビン結合ドメインを含むポリペプチドであることができる。ある実施態様において、アクチビン結合ドメインを含むポリペプチドは、抗体のFc部分に連結される(すなわち、ActRII受容体のアクチビン結合ドメインを含むポリペプチドと抗体のFc部分とを含むコンジュゲートが生成される)。ある実施態様において、該アクチビン結合ドメインは、リンカー、例えば、ペプチドリンカーを介して抗体のFc部分に連結される。アクチビン又はActRIIA結合のために選択されるそのような非抗体タンパク質の例、並びにその設計及び選択方法は、その各々がその全体として引用により本明細書中に組み込まれている、WO/2002/088171号、WO/2006/055689号、WO/2002/032925号、WO/2005/037989号、US 2003/0133939号、及びUS 2005/0238646号に見出される。

20

【0212】

GM-CSFの組換え形態及び突然変異形態は、米国特許第5,391,485号;第5,393,870号;及び第5,229,496号に記載の通りに調製することができ;これらの文献の各々の開示は、その全体が引用により本明細書中に組み込まれる。G-CSFの組換え形態及び突然変異形態は、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号に記載の通りに調製することができ;これらの文献の各々の開示は、その全体が引用により本明細書中に組み込まれる。

30

【0213】

本開示は、ネイティブタンパク質、天然タンパク質、及び組換えタンパク質の使用を包含する。本開示は、天然タンパク質の突然変異体及び誘導体(例えば、修飾形態)をさらに包含し、該突然変異体及び誘導体は、インビボで、それらに基づくタンパク質の薬理学的活性の少なくとも一部を示す。突然変異体の例としては、天然形態のタンパク質中の対応する残基とは異なる1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、これに限定されない。また用語「突然変異体」によって包含されるのは、その天然形態(例えば、非グリコシル化形態)中に通常存在する炭水化物部分を欠くタンパク質である。誘導体の例としては、ペグ化誘導体及び融合タンパク質、例えば、IgG1又はIgG3を中心対象のタンパク質又は該タンパク質の活性部分に融合させることによって形成されるタンパク質が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、Penichet, M.L. 及びMorrison, S.L. の文献、J. Immunol. Methods 248:91-101(2001)を参照されたい。

40

【0214】

本明細書で提供される式1の化合物と組み合わせて使用することができる抗体としては、モノクローナル及びポリクローナル抗体が挙げられる。抗体の例としては、トラスツ

50

ズマブ(HERCEPTIN(登録商標))、リツキシマブ(RITUXAN(登録商標))、ベバシズマブ(AVASTIN(商標))、ペルツズマブ(OMNITARG(商標))、トシツモマブ(BEXXAR(登録商標))、エドレコロマブ(PANOREX(登録商標))、パニツムマブ、及びG250が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で提供される式Iの化合物は、抗TNF-α抗体と組み合わせるか、又は該抗体と組み合わせて使用することもできる。

【0215】

巨大分子活性剤は、抗癌ワクチンの形態で投与することができる。例えば、サイトカイン、例えば、IL-2、SCF、CXCL4(血小板因子4)、G-CSF、及びGM-CSFを分泌するか、又はこれらの分泌を引き起こすワクチンを、本開示の方法、医薬組成物、及びキットで使用することができる。例えば、Emens, L.A.らの文献、Curr. Opinion Mol. Ther. 3(1):77-84(2001)を参照されたい。10

【0216】

小分子である第二の活性剤を用いて、本明細書で提供される式Iの化合物の投与と関連する有害作用を緩和することもできる。しかしながら、いくつかの巨大分子と同様、多くは、式Iの化合物とともに(例えば、その前に、その後に、又はそれと同時に)投与したときに、相乗作用をもたらすことができると考えられている。小分子の第二の活性剤の例としては、抗癌剤、抗生物質、免疫抑制剤、及びステロイドが挙げられるが、これらに限定されない。

【0217】

抗癌剤の例としては:アブラキサン;ace-11;アシビシン;アクラルビシン;塩酸アコダゾール;アクロニン;アドゼレシン;アルデスロイキン;アルトレタミン;アンボマイシン;酢酸アメタントロン;アムルビシン;アムサクリン;アナストロゾール;アントラマイシン;アスペラギナーゼ;アスペルリン;アザシチジン;アゼテバ;アゾトマイシン;バチマstattt;ベンゾデバ;ビカルタミド;塩酸ビサントレン;ジメシリ酸ビスナフィド;ビゼレシン;硫酸ブレオマイシン;ブレキナールナトリウム;プロピリミン;ブルファン;カクチノマイシン;カルステロン;カラセミド;カルベチマー;カルボプラチニン;カルムスチン;塩酸カルビシン;カルゼレシン;セデフィンゴール;セレコキシブ(COX-2阻害剤);クロラムブシル;シロレマイシン;シスプラチニン;クラドリビン;メシリ酸クリスナトール;シクロホスファミド;シタラビン;ダカルバジン;ダクチノマイシン;塩酸ダウノルビシン;デシタビン;デキソルマブラン;デザグアニン;メシリ酸デザグアニン;ジアジコン;ドセタキセル;ドキソルビシン;塩酸ドキソルビシン;ドロキシフェン;クエン酸ドロキシフェン;プロピオン酸ドロモスタノロン;デュアゾマイシン;エダトレキセート;塩酸エフロルニチニン;エルサミトルシン;エンロプラチニン;エンプロメート;エピプロビジン;塩酸エピルビシン;エルブロゾール;塩酸エソルビシン;エストラムスチン;リン酸エストラムスチンナトリウム;エタニダゾール;エトポシド;リン酸エトポシド;エトブリニン;塩酸ファドロゾール;ファザラビン;フェンレチニド;フロクスウリジン;リン酸フルダラビン;フルオロウラシル;フルロシタビン;ホスキドン;ホストリエシンナトリウム;ゲムシタビン;塩酸ゲムシタビン;ハーセブチン;ヒドロキシ尿素;塩酸イダルビシン;イホスファミド;イルモホシン;イプロプラチニン;イリノテカン;塩酸イリノテカン;酢酸ランレオチド;ラパチニブ;レトロゾール;酢酸ロイプロリド;塩酸リアロゾール;ロメトレキソルナトリウム;ロムスチン;塩酸ロソキサントロン;マヌプロコール;メイタンシン;塩酸メクロレタミン;酢酸メゲストロール;酢酸メレンゲストロール;メルファラン;メノガリル;メルカプトブリニン;メトトレキセート;メトトレキセートナトリウム;メトブリニン;メツレデバ;ミチンドミド;ミトカルシン;ミトクロミン;ミトギリニン;ミトマルシン;マイトイマイシン;ミトスペル;ミトタン;塩酸ミトキサントロン;ミコフェノール酸;ノコダゾール;ノガラマイシン;オルマプラチニン;オキシスラン;パクリタキセル;ペガスパルガーゼ;ペリオマイシン;ペニタムスチン;硫酸ペプロマイシン;ペルホスファミド;ピポブロマン;ピポスルファン;塩酸ピロキサントロン;プリカマイシン;プロメスタン;ポルフィマーナトリウム;ポルフィロマイシン;プレドニムスチン;塩酸プロカルバジン;ピューロマイシン;塩酸ピューロマイシン;ピラゾフリン;リボブリニン;ロミデプシン;サフィンゴール;塩酸サフィンゴール;セムスチン;シムトラゼン;スバルホセートナトリウム;ス20304050

パルソマイシン; 塩酸スピロゲルマニウム; スピロムスチン; スピロプラチン; 幹細胞治療、
例えば、PDA-001; ストレプトニグリン; ストレプトゾシン; スロフェヌル; タリソマイシン;
テコガランナトリウム; タキソテール; テガフル; 塩酸テロキサントロン; テモポルフィン;
テニポシド; テロキシリコン; テストラクトン; チアミブリン; チオグアニン; チオテパ; チア
ゾフリン; チラバザミン; クエン酸トレミフェン; 酢酸トレストロン; リン酸トリシリピン;
トリメトレキセート; グルクロン酸トリメトレキセート; トリプトレリン; 塩酸ツブロゾー
ル; ウラシルマスターD; ウレデパ; バブレオチド; ベルテポルフィン; 硫酸ビンプラスチン;
硫酸ビンクリスチン; ビンデシン; 硫酸ビンデシン; 硫酸ビネビジン; 硫酸ビングリシネット;
硫酸ビンロイロシン; 酒石酸ビノレルビン; 硫酸ビンロシジン; 硫酸ビンゾリジン; ボロゾ
ール; ゼニプラチン; ジノスタチン; 及び塩酸ゾルビシンが挙げられるが、これらに限定さ
れない。

10

【0218】

他の抗癌薬としては: 20-エピ-1,25ジヒドロキシビタミンD3; 5-エチニルウラシル; アビ
ラテロン; アクラルビシン; アシルフルベン; アデシペノール; アドゼレシン; アルデスロイ
キン; ALL-TKアンタゴニスト; アルトレタミン; アムバムスチン; アミドクス; アミホスチン;
アミノレブリン酸; アムルビシン; アムサクリン; アナグレリド; アナストロゾール; アンド
ログラホリド; 血管新生阻害剤; アンタゴニストD; アンタゴニストG; アンタレリクス; 抗背
方化形態形成タンパク質-1; 抗アンドロゲン、前立腺癌薬; 抗エストロゲン薬; アンチネオ
プラストン; アンチセンスオリゴヌクレオチド; グリシン酸アフィディコリン; アポトーシ
ス遺伝子モジュレーター; アポトーシス調節因子; アプリン酸; ara-CDP-DL-PTBA; アルギニ
ンデアミナーゼ; アスラクリン; アタメスタン; アトリムスチン; アキシナスタチン1; アキシ
ナスタチン2; アキシナスタチン3; アザセトロン; アザトキシン; アザチロシン; バッカチンI
II誘導体; バラノール; バチマstattt; BCR/ABLアンタゴニスト; ベンゾクロリン; ベンゾイ
ルスタウロスボリン; ラクタム誘導体; -アレチン; ベタクラマイシンB; ベツリニン酸; b
-FGF阻害剤; ビカルタミド; ビサントレン; ビスマジリジニルスペルミン; ビスナフィド; ビ
ストラテンA; ビゼレシン; ブレフレート; ブロピリミン; ブドチタン; ブチオニンスルホキシ
イミン; カルシポトリオール; カルボスチンC; カンプトテシン誘導体; カベシタビン; カルボ
キサミド-アミノ-トリアゾール; カルボキシアミドトリアゾール; CaRest M3; CARN 700; 軟
骨由来阻害剤; カルゼレシン; カゼインキナーゼ阻害剤(ICOS); カスタノスペルミン; セクロ
ピンB; セトロレリクス; クロルルン(chlorIn); クロロキノキサリンスルホニアミド; シカブ
ロスト; cis-ポルフィリン; クラドリビン; クロミフェン類似体; クロトリマゾール; コリス
マイシンA; コリスマイシンB; コンプレタスタチンA4; コンプレタスタチン類似体; コナゲニ
ン; クラムベスシジン816; クリスナトール; クリプトフィシン8; クリプトフィシンA誘導体;
クラシンA; シクロペンタントラキノン; シクロプラタム; シペマイシン; シタラビンオクホ
スフェート; 細胞溶解因子; サイトスタチン; ダクリキシマブ; デシタビン; デヒドロジデム
ニンB; デスロレリン; デキサメタゾン; デキシホスファミド; デクスラゾキサン; デクスペラ
パミル; ジアジコン; ジデムニンB; ジドックス; ジエチルノルスペルミン; ジヒドロ-5-アザ
シチジン; ジヒドロタキソール、9-; ジオキサマイシン; ジフェニルスビロムスチン; ドセタ
キセル; ドコサノール; ドラセトロン; ドキシフルリジン; ドキソルビシン; ドロロキシフェ
ン; ドロナビノール; デュオカルマイシンSA; エブセレン; エコムスチン; エデルホシン; エド
レコロマブ; エフロルニチン; エレメン; エミテフル; エピルビシン; エプリステリド; エス
トラムスチン類似体; エストロゲンアゴニスト; エストロゲンアンタゴニスト; エタニダゾ
ール; リン酸エトポシド; エキセメスタン; ファドロゾール; ファザラビン; フェンレチニド;
フィルグラスチム; フィナステリド; フラボピリドール; フレゼラスチン; フルアステロン;
フルダラビン; 塩酸フルオロダウノルニシン; ホルフェニメクス; ホルメスタン; ホストリエ
シン; ホテムスチン; ガドリニウムテキサフィリン; 硝酸ガリウム; ガロシタビン; ガニレリ
クス; ゼラチナーゼ阻害剤; ゲムシタビン; グルタチオン阻害剤; ヘプスルファム; ヘレグリ
ン; ヘキサメチレンビスアセトアミド; ヒペリシン; イバンドロン酸; イダルビシン; イドキ
シフェン; イドラマントン; イルモホシン; イロマstattt; イマチニブ(例えば、GLEEVEC(
登録商標))、イミキモド; 免疫刺激ペプチド; インスリン様成長因子-1受容体阻害剤; イン

20

30

40

50

ターフェロンアゴニスト; インターフェロン; インターロイキン; イオベングアン; ヨードドキソルビシン; イポメアノール、4-; イロプラクト; イルソグラジン; イソベンガゾール; イソホモハリコンドリンB; イタセトロン; ジャスプラキノリド; カハラリドF; 三酢酸ラメラリン-N; ランレオチド; レイナマイシン; レノグラスチム; 硫酸レンチナン; レプトールスタチン; レトロゾール; 白血病阻害因子; 白血球 インターフェロン; ロイプロリド + エストログン + プロゲステロン; ロイプロレリン; レバミソール; リアロゾール; 直鎖状ポリアミン類似体; 親油性二糖ペプチド; 親油性白金化合物; リソクリンアミド7; ロバプラチン; ロムブリシン; ロメトレキソール; ロニダミン; ロソキサントロン; ロキソリбин; ラルトテカシン; ルテチウムテキサフィリン; リソフィリン; 溶解性ペプチド; メイタンシン; マンノスタチンA; マリマstattt; マソプロコール; マスピn; マトリライシン阻害剤; マトリックスマタロプロテイナーゼ阻害剤; メノガリル; メルバロン; メテレリン; メチオニナーゼ; メトクロプラミド; MIF阻害剤; ミフェプリストン; ミルテホシン; ミリモスチム; ミトグアゾン; ミトラクトール; マイトマイシン類似体; ミトナフィド; マイトトキシン線維芽細胞成長因子-サボリン; ミトキサントロン; モファロテン; モルグラモスチム; エルビタックス、ヒト絨毛性ゴナドトロピン; モノホスホリル脂質A+マイコバクテリア細胞壁sk; モピダモール; マスター抗癌剤; マイカペルオキシドB; マイコバクテリア細胞壁抽出物; ミリアポロン; N-アセチルジナリン; N-置換ベンズアミド; ナファレリン; ナグレスチブ; ナロキソン + ペンタゾシン; ナパビン; ナフェルピン; ナルトグラスチム; ネダプラチン; ネモルビシン; ネリドロン酸; ニルタミド; ニサマイシン; 酸化窒素モジュレーター; ニトロキシド抗酸化剤; ニトルリン; オブリメルセン(GENASENSE(登録商標)); O⁶-ベンジルグアニン; オクトレオチド; オキセノン; オリゴヌクレオチド; オナブリストン; オンダンセトロン; オンダンセトロン; オラシン; 経口サイトカイン誘導物質; オルマプラチン; オサテロン; オキサリプラチン; オキサウノマイシン; パクリタキセル; パクリタキセル類似体; パクリタキセル誘導体; パラウアミン; パルミトイリゾキシン; パミドロン酸; パナキシトリオール; パノミフェン; パラバクチン; パゼリピチン; ペガスバルガーゼ; ペルデシン; ポリ硫酸ペントサンナトリウム; ペントスタチン; ペントロゾール; ペルフルブロン; ペルホスファミド; ペリリルアルコール; フェナジノマイシン; 酢酸フェニル; ホスファターゼ阻害剤; ピシバニル; 塩酸ピロカルピン; ピラルビシン; ピリトレキシム; プラセチンA; プラセチンB; プラスミノーゲン活性化因子阻害剤; 白金錯体; 白金化合物; 白金-トリアミン錯体; ポルフィミーナトリウム; ポルフィロマイシン; プレドニソン; プロピルビス-アクリドン; プロスタグランジンJ2; プロテアソーム阻害剤; プロティンAに基づく免疫モジュレーター; タンパク質キナーゼC阻害剤; タンパク質キナーゼC阻害剤、微細藻類; タンパク質チロシンホスファターゼ阻害剤; プリンヌクレオシドホスホリーゼ阻害剤; プルプリン; ピラゾロアクリジン; ピリドキシリ化ヘモグロビンポリオキシエチレン抱合体; rafアンタゴニスト; ラルチトレキセド; ラモセトロン; rasファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤; ras阻害剤; ras-GAP阻害剤; 脱メチル化レテリピチン; レニウムRe 186エチドロネット; リゾキシン; リボザイム; RIIレチナミド; ロヒツキン; ロムルチド; ロキニメックス; ルビギノンB1; ルボキシル; サフィンゴール; サイントピン; SarCNU; サルコフィトールA; サルグラモスチム; Sdi 1模倣薬; セムスチン; 老化由来阻害因子1; センスオリゴヌクレオチド; シグナル伝達阻害剤; シゾフィラン; ソブゾキサン; ナトリウムボロカブテート; フェニル酢酸ナトリウム; ソルベロール; ソマトメジン結合タンパク質; ソネルミン; スバルホス酸; スピカマイシンD; スピロムスチン; スプレノペンチン; スポンギスタン1; スクアラミン; スチピアミド; ストロメリシン阻害剤; スルフィノシン; 過剰活性型血管作用性腸ペプチドアンタゴニスト; スラジスタ; スラミン; スワインソニン; タリムスチン; タモキシフェンメチオジド; タウロムスチン; タザロテン; テコガランナトリウム; テガフル; テルラピリリウム; テロメラーゼ阻害剤; テモポルフィン; テニボシド; テトラクロロデカオキシド; テトラゾミニン; タリプラスチム; チオコラリン; トロンボポイエチン; トロンボポイエチン模倣薬; チマルファシン; チモポイエチン受容体アゴニスト; チモトリナン; 甲状腺刺激ホルモン; スズエチルエチオブルプリン; チラバザミン; 二塩化チタノセン; トブセンチン; トレミフェン; 翻訳阻害剤; トレチノイン; トリアセチルウリジン; トリシリビン; トリメトレキセート; トリプトレリン; トロピセトロン; ツロステリド; チロシンキナーゼ阻害

10

20

30

40

50

剤; チルホスチン; UBC阻害剤; ウベニメクス; 尿生殖洞由来成長阻害因子; ウロキナーゼ受容体アンタゴニスト; パブレオチド; バリオリンB; ベラレソル; ベラミン; ベルジン; ベルテポルフィン; ビノレルビン; ビンキサルチン; ビタキシン; ボロゾール; ザノテロン; ゼニプラチン; ジラスコルブ; 及びジノスタチンスチマラマーが挙げられるが、これらに限定されない。

【0219】

具体的な第二の活性剤としては、オブリメルセン(GENASENSE(登録商標))、レミケード、ドセタキセル、セレコキシブ、メルファラン、デキサメタゾン(DECADRON(登録商標))、ステロイド、ゲムシタビン、シスプラチニン、テモゾロミド、エトポシド、シクロホスファミド、テモダール、カルボプラチニン、プロカルバジン、グリアデル、タモキシフェン、トポテカン、メトトレキセート、ARISA(登録商標)、タキソール、タキソテール、フルオロウラシル、ロイコボリン、イリノテカン、ゼローダ、CPT-11、インターフェロン、ペグ化インターフェロン(例えば、PEG INTRON-A)、カベシタビン、シスプラチニン、チオテパ、フルダラビン、カルボプラチニン、リポソームダウノルビシン、シタラビン、ドキセタキソール、パシリタキセル(pacilitaxel)、ビンプラスチニン、IL-2、GM-CSF、ダカルバジン、ビノレルビン、ゾレドロン酸、パルミトロネート(palmitronate)、ビアキシン、ブスルファン、プレドニゾン、ビスホスホネート、亜ヒ酸、ビンクリスチニン、ドキソルビシン(DOXIL(登録商標))、パクリタキセル、ガンシクロビル、アドリアマイシン、エストラムスチニリン酸ナトリウム(EMCYT(登録商標))、スリンダク、及びエトポシドが挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

【0220】

(5.5 バイオマーカー)

本明細書で提供されるのは、癌療法の有効性を確かめるための、mRNA又はタンパク質のバイオマーカーとしての使用に関連する方法である。mRNA又はタンパク質レベルを用いて、特定の物質が、特定のタイプの癌、例えば、非ホジキンリンパ腫の治療において成功する可能性が高いかどうかを決定することができる。

【0221】

生物学的マーカー又は「バイオマーカー」は、その検出が、例えば、癌の存在などの、特定の生物学的状態を示す物質である。いくつかの実施態様において、バイオマーカーを個別に測定することができるか、又はいくつかのバイオマーカーを同時に測定することができるかのいずれかである。

【0222】

いくつかの実施態様において、「バイオマーカー」は、疾患のリスクもしくは進行、又は所与の治療に対する疾患の感受性と相関し得る、mRNA発現レベルの変化を示す。いくつかの実施態様において、バイオマーカーは、核酸、例えば、mRNA又はcDNAである。

【0223】

さらなる実施態様において、「バイオマーカー」は、リスク、治療に対する感受性、又は疾患の進行と相関し得る、ポリペプチド又はタンパク質発現のレベルの変化を示す。いくつかの実施態様において、バイオマーカーは、ポリペプチドもしくはタンパク質、又はこれらの断片であることができる。特定のタンパク質の相対レベルは、当技術分野で公知の方法によって決定することができる。例えば、抗体ベースの方法、例えば、イムノプロット、酵素連結免疫吸着アッセイ(ELISA)、又は他の方法を使用することができる。

【0224】

(5.6 治療法及び予防法)

一実施態様において、本明細書で提供されるのは、癌を治療及び予防する方法であって、患者に、本明細書で提供される化合物、例えば、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、又は多形を投与することを含む、方法である。

【0225】

別の実施態様において、本明細書で提供されるのは、癌を管理する方法であって、患者

50

に、本明細書で提供される化合物、例えば、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形を投与することを含む、方法である。

【0226】

本明細書で提供されるのは、リンパ腫、特に、非ホジキンリンパ腫を治療又は管理する方法である。いくつかの実施態様において、本明細書で提供されるのは、予後因子を用いた、限定されないが、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)を含む、非ホジキンリンパ腫(NHL)の治療又は管理の方法である。

【0227】

また、本明細書で提供されるのは、以前に癌治療を受けたことがあるが、標準療法に非応答性である患者だけでなく、以前に治療を受けていない患者をも治療する方法である。一部の疾患又は障害は、特定の年齢層により多く見られるが、本発明は、患者の年齢にかかわらず、患者を治療する方法も包含する。本発明はさらに、問題になっている疾患又は状態を治療しようとして外科手術を受けたことがある患者だけでなく、外科手術を受けたことがない人も治療する方法を包含する。癌患者は、不均一な臨床所見及び様々な臨床転帰を有するので、患者に与えられる治療は、その患者の予後によって異なり得る。熟練した臨床医であれば、過度の実験を伴うことなく、具体的な第二の薬剤、外科手術の種類、及び個々の癌患者を治療するために効果的に使用することができる非薬物ベースの標準療法の種類を容易に決定することができるであろう。

10

【0228】

本明細書で使用される場合、用語「癌」は、固体腫瘍及び血行性腫瘍を含むが、これらに限定されない。用語「癌」は、皮膚組織、器官、血液、及び血管の疾患を指し、これには、膀胱、骨、血液、脳、乳房、子宮頸部、胸部、結腸、子宮内膜(endometrium)、食道、目、頭部、腎臓、肝臓、リンパ節、肺、口、頸部、卵巣、脾臓、前立腺、直腸、胃、精巣、咽頭、及び子宮の癌が含まれるが、これらに限定されない。具体的な癌としては、進行悪性腫瘍、アミロイドーシス、神経芽腫、髄膜腫、血管周囲細胞腫、多発性脳転移、多形性膠芽腫(glioblastoma multiforms)、膠芽腫、脳幹神経膠腫、予後不良悪性脳腫瘍、悪性神経膠腫、再発性悪性神経膠腫(giolma)、未分化星状細胞腫、未分化希突起膠腫、神経内分泌腫瘍、直腸腺癌、デューケスC及びD結腸直腸癌、切除不能結腸直腸癌、転移性肝細胞癌、カボジ肉腫、核型急性骨髄芽球性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、皮膚B細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、低悪性度濾胞性リンパ腫、悪性黒色腫、悪性中皮腫、悪性胸水中皮腫症候群、腹膜癌、漿液性乳頭状癌、婦人科肉腫、軟部組織肉腫、強皮症、皮膚血管炎、ランゲルハンス細胞組織球増加症、平滑筋肉腫、進行性骨化性線維異形成症、ホルモン不応性前立腺癌、切除されている高リスク軟部組織肉腫、切除不能肝細胞癌、ワルデンシュトーレムマクログロブリン血症、くすぶり型骨髄腫、無症候性骨髄腫、卵管癌、アンドロゲン非依存性前立腺癌、アンドロゲン依存性ステージIV非転移性前立腺癌、ホルモン非感受性前立腺癌、化学療法非感受性前立腺癌、甲状腺乳頭癌、濾胞性甲状腺癌、甲状腺髓様癌、及び平滑筋腫が挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

【0229】

ある実施態様において、該癌は、血行性腫瘍である。ある実施態様において、該血行性腫瘍は転移性である。ある実施態様において、該血行性腫瘍は、薬物抵抗性である。ある実施態様において、該癌は、骨髄腫又はリンパ腫である。

40

【0230】

ある実施態様において、該癌は、固体腫瘍である。ある実施態様において、該固体腫瘍は、転移性である。ある実施態様において、該固体腫瘍は、薬物抵抗性である。ある実施態様において、該固体腫瘍は、肝細胞癌、前立腺癌、卵巣癌、又は膠芽腫である。

【0231】

ある実施態様において、該化合物の治療的又は予防的有効量は、1日当たり約0.005～約1,000mg、1日当たり約0.01～約500mg、1日当たり約0.01～約250mg、1日当たり約0.01～約

50

100mg、1日当たり約0.1～約100mg、1日当たり約0.5～約100mg、1日当たり約1～約100mg、1日当たり約0.01～約50mg、1日当たり約0.1～約50mg、1日当たり約0.5～約50mg、1日当たり約1～約50mg、1日当たり約0.02～約25mg、又は1日当たり約0.05～約10mgである。

【0232】

ある実施態様において、治療的又は予防的有効量は、1日当たり約0.005～約1,000mg、1日当たり約0.01～約500mg、1日当たり約0.01～約250mg、1日当たり約0.01～約100mg、1日当たり約0.1～約100mg、1日当たり約0.5～約100mg、1日当たり約1～約100mg、1日当たり約0.01～約50mg、1日当たり約0.1～約50mg、1日当たり約0.5～約50mg、1日当たり約1～約50mg、1日当たり約0.02～約25mg、又は1日当たり約0.05～約10mgである。

【0233】

ある実施態様において、該治療的又は予防的有効量は、1日当たり約1、約2、約5、約10、約15、約20、約25、約30、約40、約45、約50、約60、約70、約80、約90、約100、又は約150mgである。

【0234】

一実施態様において、本明細書に記載の状態に対する、式Iの化合物の推奨される1日用量の範囲は、好ましくは、1日1回の単回投与としてか、又は1日を通じた分割用量で投与される、1日当たり約0.5mg～約50mgの範囲内に収まる。いくつかの実施態様において、投薬量は、1日当たり約1mg～約50mgの範囲である。他の実施態様において、投薬量は、1日当たり約0.5～約5mgの範囲である。具体的な1日当たりの用量としては、1日当たり1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、又は50mgが挙げられる。

【0235】

具体的な実施態様において、推奨される出発投薬量は、1日当たり0.5、1、2、3、4、5、10、15、20、25、又は50mgができる。別の実施態様において、推奨される出発投薬量は、1日当たり0.5、1、2、3、4、又は5mgができる。この用量は、15、20、25、30、35、40、45、及び50mg/日まで増加させることができる。具体的な実施態様において、該化合物は、約25mg/日の量でNHL(例えば、DLBCL)患者に投与することができる。特定の実施態様において、該化合物は、約10mg/日の量でNHL(例えば、DLBCL)患者に投与することができる。

【0236】

ある実施態様において、該治療的又は予防的有効量は、約0.001～約100mg/kg/日、約0.01～約50mg/kg/日、約0.01～約25mg/kg/日、約0.01～約10mg/kg/日、約0.01～約9mg/kg/日、0.01～約8mg/kg/日、約0.01～約7mg/kg/日、約0.01～約6mg/kg/日、約0.01～約5mg/kg/日、約0.01～約4mg/kg/日、約0.01～約3mg/kg/日、約0.01～約2mg/kg/日、又は約0.01～約1mg/kg/日である。

【0237】

投与される用量は、mg/kg/日以外の単位で表すこともできる。例えば、非経口投与用の用量は、mg/m²/日と表すことができる。当業者であれば、対象の身長もしくは体重のいずれか、又はその両方を所与として、用量をmg/kg/日からmg/m²/日に変換する方法を容易に理解するであろう(www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htmを参照されたい)。例えば、65kgのヒトの場合の1mg/kg/日の用量は、38mg/m²/日とほぼ等しい。

【0238】

ある実施態様において、投与される化合物の量は、約0.001～約500 μM、約0.002～約200 μM、約0.005～約100 μM、約0.01～約50 μM、約1～約50 μM、約0.02～約25 μM、約0.05～約20 μM、約0.1～約20 μM、約0.5～約20 μM、又は約1～約20 μMの範囲の、該化合物の定常状態での血漿濃度を生じるのに十分である。

【0239】

他の実施態様において、投与される化合物の量は、約5～約100nM、約5～約50nM、約10～約100nM、約10～約50nM、又は約50～約100nMの範囲の、該化合物の定常状態での血漿濃

10

20

30

40

50

度を生じるのに十分である。

【0240】

本明細書で使用される場合、用語「定常状態での血漿濃度」は、本明細書で提供される化合物、例えば、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、又は多形の一定期間の投与後に達する濃度である。ひとたび定常状態に達すれば、該化合物の血漿濃度の時間依存性曲線上には、微小なピーク及びトラフしか存在しない。

【0241】

ある実施態様において、投与される化合物の量は、約0.001～約500μM、約0.002～約200μM、約0.005～約100μM、約0.01～約50μM、約1～約50μM、約0.02～約25μM、約0.05～約20μM、約0.1～約20μM、約0.5～約20μM、又は約1～約20μMの範囲の、該化合物の最大血漿濃度(ピーク濃度)を生じるのに十分である。
10

【0242】

ある実施態様において、投与される化合物の量は、約0.001～約500μM、約0.002～約200μM、約0.005～約100μM、約0.01～約50μM、約1～約50μM、約0.01～約25μM、約0.01～約20μM、約0.02～約20μM、約0.02～約20μM、又は約0.01～約20μMの範囲の、該化合物の最小血漿濃度(トラフ濃度)を生じるのに十分である。

【0243】

ある実施態様において、投与される化合物の量は、約100～約100,000ng^{*}hr/mL、約1,000～約50,000ng^{*}hr/mL、約5,000～約25,000ng^{*}hr/mL、又は約5,000～約10,000ng^{*}hr/mLの範囲の、該化合物の曲線下面積(AUC)を生じるのに十分である。
20

【0244】

ある実施態様において、本明細書で提供される方法の1つで治療されるべき患者は、式Iの化合物の投与前に、抗癌療法で治療されたことがない。ある実施態様において、本明細書で提供される方法の1つで治療されるべき患者は、式Iの化合物の投与前に、抗癌療法で治療されたことがある。ある実施態様において、本明細書で提供される方法の1つで治療されるべき患者は、抗癌療法に対する薬物抵抗性を発症している。

【0245】

一部の疾患又は障害は、特定の年齢層により多く見られるが、本明細書で提供される方法は、患者の年齢にかかわらず、患者を治療することを包含する。さらに本明細書で提供されるのは、問題になっている疾患又は状態を治療しようとして外科手術を受けたことがある患者だけでなく、外科手術を受けたことがない患者をも治療する方法である。癌を有する対象は不均一な臨床所見及び様々な臨床転帰を有するので、特定の対象に与えられる治療は、その患者の予後によって異なり得る。当業者であれば、過度の実験を伴うことなく、具体的な第二の治療剤、外科手術の種類、及び癌を有する個々の対象を治療するために効果的に使用することができる非薬物ベースの標準療法の種類を容易に決定することができるであろう。
30

【0246】

治療されている疾患及び対象の状態に応じて、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物；或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、又は多形は、経口、非経口(例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、CIV、囊内(intracisternal)への注射又は注入、皮下注射、もしくはインプラント)、吸入、鼻腔、膣、直腸、舌下、又は局所(topical)(例えば、経皮もしくは局所(local))の投与経路によって投与することができる。式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物；或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、又は多形は、単独で、又は各々の投与経路に適切な、医薬として許容し得る賦形剤、担体、アジュバント、及びビヒクリルを含む好適な投薬単位で一緒に、製剤化することができる。
40

【0247】

—実施態様において、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマー

50

の混合物;或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、又は多形は、経口投与される。別の実施態様において、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物;或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、又は多形は、非経口投与される。さらに別の実施態様において、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物;或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、又は多形は、静脈内投与される。

【0248】

式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物;或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、又は多形は、例えば、単回ボーラス注射、又は経口錠剤もしくは丸剤などの単回用量として;或いは例えば、長時間の連続注入又は長時間の分割ボーラス用量など、長い時間をかけて送達することができる。該化合物は、必要な場合、例えば、患者が安定疾患もしくは復帰を経験するまで、又は患者が疾患進行もしくは許容できない毒性を経験するまで反復して投与することができる。例えば、固体腫瘍についての安定疾患は、通常、測定可能な病変の直交する直径が、前回の測定から25%以上増加していないことを意味する。固体腫瘍の応答評価基準(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)(RECIST)ガイドライン、Journal of the National Cancer Institute 92(3): 205-216(2000)。安定疾患又はその欠如は、当技術分野で公知の方法、例えば、患者の症状の評価、身体検査、X線、CAT、PET、又はMRIスキャン及び他の一般に許容される評価モダリティを用いて画像化された腫瘍の視覚化によって決定される。

10

【0249】

式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物;或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、又は多形は、1日1回(QD)投与するか、又は1日2回(BID)、1日3回(TID)、及び1日4回(QID)などの複数の1日用量に分割することができる。さらに、投与は、連続的(すなわち、連続日の間毎日、又は毎日)、間欠的、例えば、周期的(すなわち、数日、数週間、数ヶ月の薬物を与えない休止を含む)であることができる。本明細書で使用される場合、用語「毎日(daily)」は、治療的化合物、例えば、式Iの化合物が、例えば、一定期間、各々の日に1回、又は2回以上、投与されることを意味することが意図される。用語「連続的な」は、治療的化合物、例えば、式Iの化合物が、少なくとも10日間~52週間途切れることなく毎日投与されることを意味することが意図される。本明細書で使用される用語「間欠的な」又は「間欠的に」は、規則的な間隔又は不規則な間隔のいずれかで停止及び開始することを意味することが意図される。例えば、式Iの化合物の間欠的な投与は、1週間当たり1~6日間の投与、周期的な投与(例えば、連続する2~8週間の毎日の投与、その後、最大1週間の投与のない休止期間)、又は1日おきの投与である。本明細書で使用される用語「周期的(cycling)」は、治療的化合物、例えば、式Iの化合物が、毎日又は連続的に、しかし、休止期間を伴って投与されることを意味することが意図される。

20

【0250】

いくつかの実施態様において、投与の頻度は、約1日に1回の投与から約1カ月に1回の投与の範囲である。ある実施態様において、投与は、1日に1回、1日に2回、1日に3回、1日に4回、1日おきに1回、1週間に2回、毎週1回、2週間毎に1回、3週間毎に1回、又は4週間毎に1回である。一実施態様において、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物;或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、又は多形は、1日に1回投与される。別の実施態様において、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物;或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、又は多形は、1日に2回投与される。さらに別の実施態様において、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物;或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、又は多形は、1日に3回投与される。また別の実施態様において、式

30

40

50

Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物;或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、又は多形は、1日に4回投与される。

【0251】

ある実施態様において、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物;或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、又は多形は、1日当たり1回、1日～6カ月、1週間～3カ月、1週間～4週間、1週間～3週間、又は1週間～2週間投与される。ある実施態様において、式Iの化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物は、1日当たり1回、1週間、2週間、3週間、又は4週間投与される。一実施態様において、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物;或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、又は多形は、1日当たり1回、1週間投与される。別の実施態様において、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物;或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、又は多形は、1日当たり1回、2週間投与される。さらに別の実施態様において、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物;或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、又は多形は、1日当たり1回、3週間投与される。また別の実施態様において、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物;或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、又は多形は、1日当たり1回、4週間投与される。

10

20

【0252】

(5.6.1 第二の活性剤との組合せ療法)

式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物;或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、又は多形は、本明細書に記載の癌の治療及び/又は予防において有用な他の治療剤と組み合わせるか、又はそれと組み合わせて使用することもできる。

30

【0253】

一実施態様において、本明細書で提供されるのは、癌を治療、予防、又は管理する方法であって、患者に、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物;或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、又は多形を;1以上の第二の活性剤と組み合わせて、及び任意に放射線療法、輸血、又は外科手術と組み合わせて投与することを含む、方法である。第二の活性剤の例は、本明細書に開示されている(例えば、第5.3節を参照されたい)。

40

【0254】

本明細書で使用される場合、用語「組み合わせて」は、2以上の療法(例えば、1以上の予防剤及び/又は治療剤)の使用を含む。しかしながら、用語「組み合わせて」の使用は、療法(例えば、予防剤及び/又は治療剤)が、疾患又は障害を有する患者に投与される順序を制限するものではない。第一の療法(例えば、予防剤又は治療剤、例えば、本明細書で提供される化合物、本明細書で提供される化合物、例えば、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、又は多形)は、対象への第二の療法(例えば、予防剤又は治療剤)の投与の前に(例えば、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間、もしくは12週間前に)、その投与と同時に、又はその投与の後に(例えば、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間、もしくは12週間後に)投与することができる。三重療法も本明細書において企図される。

【0255】

患者への式Iの化合物及び1以上の第二の活性剤の投与は、同一の又は異なる投与経路に

50

よって同時に又は順次行なわれることができる。特定の活性剤に利用される特定の投与経路の好適性は、活性剤そのもの(例えば、血流に入る前に分解することなく、それを経口投与できるかどうか)、及び治療されている癌によって決まる。

【0256】

式Iの化合物の投与経路は、第二の療法の投与経路とは独立している。一実施態様において、式Iの化合物は、経口投与される。別の実施態様において、式Iの化合物は、静脈内投与される。したがって、これらの実施態様によれば、式Iの化合物は、経口又は静脈内投与され、第二の療法は、経口、非経口、腹腔内、静脈内、動脈内、経皮、舌下、筋肉内、直腸、経頬、鼻腔内、リボソーム、吸入経由、膣、眼球内、カテーテルもしくはストレントによる局所送達経由、皮下、脂肪内、関節内、髄腔内、又は低速放出剤形で投与されることができる。一実施態様において、式Iの化合物及び第二の療法は、同じ投与様式によって、経口又はIVによって投与される。別の実施態様において、式Iの化合物は、ある投与様式によって、例えば、IVによって投与され、一方、第二の薬剤(抗癌剤)は、別の投与様式によって、例えば、経口で投与される。

10

【0257】

一実施態様において、第二の活性剤は、静脈内又は皮下に、1日に1回又は2回、約1～約1000mg、約5～約500mg、約10～約350mg、又は約50～約200mgの量で投与される。第二の活性剤の具体的な量は、使用される具体的な薬剤、治療又は管理されている疾患のタイプ、疾患の重症度及び病期、並びに本明細書で提供される式Iの化合物及び患者に同時に投与される他の何らかの任意の追加の活性剤の量によって決まる。ある実施態様において、第二の活性剤は、オブリメルセン(GENASENSE(登録商標))、GM-CSF、G-CSF、SCF、EPO、タキソール、イリノテカン、ダカルバジン、トランスレチノイン酸、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、ビンクリスチン、ドキソルビシン、COX-2阻害剤、IL2、IL8、IL18、IFN、Ara-C、ビノレルビン、又はこれらの組合せである。

20

【0258】

ある実施態様において、GM-CSF、G-CSF、SCF、又はEPOは、約5日間の間に、4週又は6週の周期で、約1～約750mg/m²/日、約25～約500mg/m²/日、約50～約250mg/m²/日、又は約50～約200mg/m²/日の範囲の量で皮下投与される。ある実施態様において、GM-CSFは、約60～約500mcg/m²の量で2時間かけて静脈内投与するか、又は約5～約12mcg/m²/日で皮下投与することができる。ある実施態様において、G-CSFは、最初に、約1mcg/kg/日の量で皮下投与することができ、全顆粒球数の上昇に応じて調整することができる。G-CSFの維持用量は、約300(より小さい患者の場合)又は480mcgの量で皮下投与することができる。ある実施態様において、EPOは、1週間当たり3回、10,000単位の量で皮下投与することができる。

30

【0259】

ある実施態様において、本明細書で提供される化合物、例えば、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形は、メルファラン及びデキサメタゾンとともに、アミロイドーシスを有する患者に投与される。ある実施態様において、本明細書で提供される化合物、例えば、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形、及びステロイドは、アミロイドーシスを有する患者に投与することができる。

40

【0260】

ある実施態様において、本明細書で提供される化合物、例えば、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形は、ゲムシタビン及びシスプラチントともに、局所進行性又は転移性の移行細胞膀胱癌を有する患者に投与される。

【0261】

50

ある実施態様において、本明細書で提供される化合物、例えば、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形は、第二の活性成分と組み合わせて、以下のように:テモゾロミドを再発性(relapsed)もしくは進行性の脳腫瘍、又は再発性(recurrent)神経芽腫を有する小児患者に対して;セレコキシブ、エトボシド、及びシクロホスファミドを再発性(relapsed)又は進行性のCNS癌のために;テモダールを再発性(recurrent)又は進行性の髄膜腫、悪性髄膜腫、血管周囲細胞腫、多発性脳転移、再発性(relapsed)脳腫瘍、又は新たに診断された多形性膠芽腫を有する患者に対して;イリノテカノンを再発性(recurrent)膠芽腫を有する患者に対して;カルボプラチニンを脳幹神経膠腫を有する小児患者に対して;プロカルバジンを進行性悪性神経膠腫を有する小児患者に対して;シクロホスファミドを予後不良悪性脳腫瘍、新たに診断された又は再発性の(recurrent)多形性膠芽腫を有する患者に対して;Gliadel(登録商標)を高悪性度の再発性(recurrent)悪性神経膠腫のために;テモゾロミド及びタモキシフェンを未分化星状細胞腫のために;或いはトポテカノンを神経膠腫、膠芽腫、未分化星状細胞腫、又は未分化希突起膠腫のために投与される。10

【0262】

ある実施態様において、本明細書で提供される化合物、例えば、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形は、メトトレキセート、シクロホスファミド、タキサン、アブラキサン、ラパチニブ、ハーセプチニン、アロマターゼ阻害剤、選択的エストロゲン調節因子、エストロゲン受容体アンタゴニスト、及び/又はPLX3397(Plexxikon)とともに、転移性乳癌を有する患者に投与される。20

【0263】

ある実施態様において、本明細書で提供される化合物、例えば、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形は、テモゾロミドとともに、神経内分泌腫瘍を有する患者に投与される。

【0264】

ある実施態様において、本明細書で提供される化合物、例えば、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形は、ゲムシタビンとともに、再発性又は転移性の頭頸部癌を有する患者に投与される。30

【0265】

ある実施態様において、本明細書で提供される化合物、例えば、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形は、ゲムシタビンとともに、膀胱癌を有する患者に投与される。

【0266】

ある実施態様において、本明細書で提供される化合物、例えば、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形は、結腸癌を有する患者に、ARISA(登録商標)、アバスチン、タキソール、及び/又はタキソテールと組み合わせて投与される。40

【0267】

ある実施態様において、本明細書で提供される化合物、例えば、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形は、カペシタビン及び/又はPLX4032(Plexxikon)とともに、不応性結腸直腸癌を有する患者、或いは一次治療に失敗するか、又は結腸もしくは直腸腺癌において成績の悪い患者に投与される。

【0268】

10

20

30

40

50

ある実施態様において、本明細書で提供される化合物、例えば、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形は、フルオロウラシル、ロイコボリン、及びイリノテカンと組み合わせて、デューケスC及びD結腸直腸癌を有する患者、又は転移性結腸直腸癌について以前に治療されたことがある患者に投与される。

【0269】

ある実施態様において、本明細書で提供される化合物、例えば、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形は、不応性結腸直腸癌を有する患者に、カペシタビン、ゼローダ、及び/又はCPT-11と組み合わせて投与される。 10

【0270】

ある実施態様において、本明細書で提供される化合物、例えば、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形は、カペシタビン及びイリノテカンとともに、不応性結腸直腸癌を有する患者、又は切除不能もしくは転移性結腸直腸癌を有する患者に投与される。

【0271】

ある実施態様において、本明細書で提供される化合物、例えば、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形は、単独で、又はインターフェロン もしくはカペシタビンと組み合わせて、切除不能もしくは転移性肝細胞癌を有する患者に投与されるか;又はシスプラチン及びチオテバとともに、原発性もしくは転移性肝臓癌を有する患者に投与される。 20

【0272】

ある実施態様において、本明細書で提供される化合物、例えば、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形は、ペグ化インターフェロンと組み合わせて、カポジ肉腫を有する患者に投与される。

【0273】

ある実施態様において、本明細書で提供される化合物、例えば、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形は、フルダラビン、カルボプラチニン、及び/又はトポテカンと組み合わせて、不応性又は再発性又は高リスクの急性骨髓性白血病を有する患者に投与される。 30

【0274】

ある実施態様において、本明細書で提供される化合物、例えば、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形は、リポソームダウノルビシン、トポテカン、及び/又はシタラビンと組み合わせて、好ましくない核型急性骨髓芽球性白血病を有する患者に投与される。 40

【0275】

ある実施態様において、本明細書で提供される化合物、例えば、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形は、ゲムシタビン、アブラキサン、エルロチニブ、ゲフチニブ(geftinib)、及び/又はイリノテカンと組み合わせて、非小細胞肺癌を有する患者に投与される。

【0276】

ある実施態様において、本明細書で提供される化合物、例えば、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形は、カルボプラチニン及びイリノ 50

テカンと組み合わせて、非小細胞肺癌を有する患者に投与される。

【0277】

ある実施態様において、本明細書で提供される化合物、例えば、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形は、ドキセタキソールとともに、カルボ/VP16及び放射線療法で以前に治療されたことがある非小細胞肺癌を有する患者に投与される。

【0278】

ある実施態様において、本明細書で提供される化合物、例えば、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形は、カルボプラチン及び/もしくはタキソールと組み合わせて、又はカルボプラチニン、パシリタキセル(pacilitaxel)、及び/もしくは胸部放射線療法と組み合わせて、非小細胞肺癌を有する患者に投与される。

10

【0279】

ある実施態様において、本明細書で提供される化合物、例えば、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形は、タキソールと組み合わせて、IIIB期又はIV期の非小細胞肺癌を有する患者に投与される。

20

【0280】

ある実施態様において、本明細書で提供される化合物、例えば、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形は、オブリメルセン(Genасense(登録商標))と組み合わせて、小細胞肺癌を有する患者に投与される。

30

【0281】

ある実施態様において、本明細書で提供される化合物、例えば、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形は、ABT-737(Abbott Laboratories社)及び/又はオバトクラックス(GX15-070)と組み合わせて、リンパ腫及び他の血液癌を有する患者に投与される。

30

【0282】

ある実施態様において、本明細書で提供される化合物、例えば、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形は、単独で、又は第二の活性成分、例えば、ビンプラスチンもしくはフルダラビンと組み合わせて、限定されないが、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、皮膚B細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、又は再発性もしくは不応性の低悪性度濾胞性リンパ腫を含む、様々なタイプのリンパ腫を有する患者に投与される。

40

【0283】

ある実施態様において、本明細書で提供される化合物、例えば、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形は、タキソール、IL-2、IFN、GM-CSF、PLX4032(Plexxikon社)、及び/又はダカルバジンと組み合わせて、様々なタイプ又は病期の黒色腫を有する患者に投与される。

40

【0284】

ある実施態様において、本明細書で提供される化合物、例えば、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形は、単独で、又はビノレルビンとともに、悪性中皮腫、又は胸膜移植植物もしくは悪性胸水中皮腫症候群を伴うIIIB期の非小細胞肺癌を有する患者に投与される。

50

【 0 2 8 5 】

ある実施態様において、本明細書で提供される化合物、例えば、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、又は多形は、様々なタイプ又は病期の多発性骨髄腫を有する患者に、デキサメタゾン、ゾレドロン酸、パルミトロネート(palmitronate)、GM-CSF、ビアキシン、ビンプラスチン、メルファラン、ブスルファン、シクロホスファミド、IFN、パルミドロネート(palmidronate)、プレドニゾン、ビスホスホネート、セレコキシブ、亜ヒ酸、PEG INTRON-A、ピンクリスチン、又はこれらの組合せと組み合わせて投与される。

【 0 2 8 6 】

ある実施態様において、本明細書で提供される化合物、例えば、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、又は多形は、再発性又は不応性の多発性骨髄腫を有する患者に、ドキソルビシン(Doxil(登録商標))、ピンクリスチン、及び/又はデキサメタゾン(Decadron(登録商標))と組み合わせて投与される。

10

【 0 2 8 7 】

ある実施態様において、本明細書で提供される化合物、例えば、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、又は多形は、様々なタイプ又は病期の卵巣癌、例えば、腹膜癌、漿液性乳頭状癌、不応性卵巣癌、又は再発性卵巣癌を有する患者に、タキソール、カルボプラチニン、ドキソルビシン、ゲムシタビン、シスプラチニン、ゼローダ、パクリタキセル、デキサメタゾン、又はこれらの組合せと組み合わせて投与される。

20

【 0 2 8 8 】

ある実施態様において、本明細書で提供される化合物、例えば、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、又は多形は、様々なタイプ又は病期の前立腺癌を有する患者に、ゼローダ、5FU/LV、ゲムシタビン、イリノテカイン+ゲムシタビン、シクロホスファミド、ピンクリスチン、デキサメタゾン、GM-CSF、セレコキシブ、タキソール、ガンシクロビル、パクリタキセル、アドリアマイシン、ドセタキセル、エストラムスチン、Emcyt、デンデロン(denderon)、又はこれらの組合せと組み合わせて投与される。

30

【 0 2 8 9 】

ある実施態様において、本明細書で提供される化合物、例えば、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、又は多形は、様々なタイプ又は病期の腎細胞癌を有する患者に、カペシタビン、IFN、タモキシフェン、IL-2、GM-CSF、Celebrex(登録商標)、又はこれらの組合せと組み合わせて投与される。

30

【 0 2 9 0 】

ある実施態様において、本明細書で提供される化合物、例えば、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、又は多形は、様々なタイプ又は病期の婦人科癌、子宮癌、又は軟部組織肉腫癌を有する患者に、IFN、COX-2阻害剤、例えば、Celebrex(登録商標)、及び/又はスリンダクと組み合わせて投与される。

40

【 0 2 9 1 】

ある実施態様において、本明細書で提供される化合物、例えば、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、又は多形は、様々なタイプ又は病期の固形腫瘍を有する患者に、セレブレックス、エトポシド、シクロホスファミド、ドセタキセル、アペシタビン(apecitabine)、IFN、タモキシフェン、IL-2、GM-CSF、又はこれらの組

50

合せと組み合わせて投与される。

【0292】

ある実施態様において、本明細書で提供される化合物、例えば、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形は、強皮症又は皮膚血管炎を有する患者に、セレブレックス、エトポシド、シクロホスファミド、ドセタキセル、アペシタビン(apecitabine)、IFN、タモキシフェン、IL-2、GM-CSF、又はこれらの組合せと組み合わせて投与される。

【0293】

また本明細書に包含されるのは、安全かつ効果的に患者に投与することができる抗癌薬又は抗癌剤の投薬量を増加させる方法であって、該患者(例えば、ヒト)に、そのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、又はこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、もしくは多形を投与することを含む、方法である。この方法によって恩恵を受けることができる患者は、皮膚、皮下組織、リンパ節、脳、肺、肝臓、骨、腸、結腸、心臓、脾臓、副腎、腎臓、前立腺、乳房、結腸直腸の特定の癌、又はこれらの組合せを治療するための抗癌薬と関連する有害作用に苦しむ可能性が高い患者である。本明細書で提供される化合物、例えば、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形の投与は、それ以外の方法では抗癌薬の量を制限することになるほどの重症度である有害作用を緩和又は軽減する。

10

20

30

【0294】

一実施態様において、本明細書で提供される化合物、例えば、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形は、経口でかつ毎日、約0.1～約150mg、約1～約50mg、又は約2～約25mgの範囲の量で、患者への抗癌薬の投与と関連する有害作用が発生する前に、それが発生している間に、又はそれが発生した後に投与される。ある実施態様において、本明細書で提供される化合物、例えば、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形は、抗癌薬と関連する有害作用、例えば、限定されないが、好中球減少症又は血小板減少症を回避するために、特定の薬剤、例えば、ヘパリン、アスピリン、クマディン、又はG-CSFと組み合わせて投与される。

【0295】

一実施態様において、本明細書で提供される化合物、例えば、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形は、望ましくない血管新生と関連するか、又はそれを特徴とする疾患及び障害を有する患者に、限定されないが、抗癌薬、抗炎症薬、抗ヒスタミン薬、抗生物質、及びステロイドを含む追加の活性成分と組み合わせて投与される。

【0296】

別の実施態様において、本明細書に包含されるのは、癌を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形を、限定されないが、外科手術、免疫療法、生物療法、放射線療法、又は癌を治療、予防、もしくは管理するために現在使用されている他の非薬物ベースの療法を含む従来の療法と併せて(例えば、該療法の前に、その間に、又はその後に)投与することを含む、方法である。本明細書で提供される化合物と従来の療法の併用は、特定の患者において予想外に効果的である独特的治療レジメンを提供することができる。理論に制限されるものではないが、式Iの化合物は、従来の療法と同時に投与されたときに、相加的又は相乗的な効果をもたらし得ると考えられる。

40

【0297】

50

本明細書中の別所で論じたように、本明細書に包含されるのは、限定されないが、外科手術、化学療法、放射線療法、ホルモン療法、生物療法、及び免疫療法を含む、従来の療法と関連する有害な又は望ましくない作用を軽減、治療、及び/又は予防する方法である。本明細書で提供される化合物、例えば、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形、及び他の活性成分は、従来の療法と関連する有害作用が発生する前に、それが発生している間に、又はそれが発生した後に、患者に投与することができる。

【0298】

一実施態様において、式Iの化合物は、約0.1～約150mg、約1～約25mg、又は約2～約10mgの範囲の量で、経口でかつ毎日、単独で、又は本明細書に開示される第二の活性剤(例えば、第4.3節を参照)と組み合わせて、従来の療法を使用する前に、それを使用している間に、又はそれを使用した後に投与することができる。10

【0299】

ある実施態様において、本明細書で提供される化合物、例えば、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形、及びドキセタキソールは、カルボ/VP16及び放射線療法で以前に治療された非小細胞肺癌を有する患者に投与される。20

【0300】

(5.6.2 移植療法との併用)

本明細書で提供される式Iの化合物を用いて、移植片対宿主病(GVHD)のリスクを軽減することができる。したがって、本明細書に包含されるのは、癌を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形を、移植療法と併せて投与することを含む、方法である。30

【0301】

当業者であれば認識しているように、癌の治療は、多くの場合、疾患の病期及び機構に基づいている。例えば、避けられない白血病性形質転換は、癌の特定の段階で発症するので、末梢血幹細胞、造血幹細胞調製物、又は骨髄の移植が必要となり得る。本明細書で提供される式Iの化合物と移植療法の併用は、独特かつ予想外の相乗効果をもたらす。特に、式Iの化合物は、癌を有する患者において移植療法と同時に投与されたときに、相加的又は相乗的な作用をもたらし得る免疫調節活性を示す。40

【0302】

式Iの化合物は、移植の侵襲的手順と関連する合併症とGVHDのリスクとを軽減する移植療法との組合せで作用することができる。本明細書に包含されるのは、癌を治療、予防、及び/又は管理する方法であって、患者(例えば、ヒト)に、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形を、臍帯血、胎盤血、末梢血幹細胞、造血幹細胞調製物、又は骨髄を移植する前に、それを移植している間に、又はそれを移植した後に投与することを含む、方法である。本明細書で提供される方法での使用に好適な幹細胞のいくつかの例は、米国特許第7,498,171号に開示されており、その開示は、その全体が引用により本明細書中に組み込まれる。50

【0303】

一実施態様において、式Iの化合物は、多発性骨髄腫を有する患者に、自己末梢血前駆細胞を移植する前に、それを移植している間に、又はそれを移植した後に投与される。

【0304】

別の実施態様において、式Iの化合物は、再発性多発性骨髄腫を有する患者に、幹細胞移植後に投与される。

【0305】

さらに別の実施態様において、式Iの化合物及びプレドニゾンは、維持療法として、多

50

発性骨髄腫を有する患者に、自己幹細胞を移植した後に投与される。

【0306】

さらに別の実施態様において、式Iの化合物及びデキサメタゾンは、低リスク移植後のサルベージ療法として、多発性骨髄腫を有する患者に投与される。

【0307】

さらに別の実施態様において、式Iの化合物及びデキサメタゾンは、維持療法として、多発性骨髄腫を有する患者に、自己骨髄を移植した後に投与される。

【0308】

さらに別の実施態様において、式Iの化合物は、高用量のメルファランの投与及び自己幹細胞の移植の後に、化学療法応答性多発性骨髄腫を有する患者に投与される。

10

【0309】

さらに別の実施態様において、式Iの化合物及びPEG INTRO-Aは、維持療法として、多発性骨髄腫を有する患者に、自己CD34選択末梢幹細胞を移植した後に投与される。

【0310】

さらに別の実施態様において、式Iの化合物は、抗血管新生を評価するために、移植後の地固め化学療法(consolidation chemotherapy)とともに、新たに診断された多発性骨髄腫を有する患者に投与される。

【0311】

また別の実施態様において、式Iの化合物及びデキサメタゾンは、DCEP地固めの後の維持療法として、高用量のメルファランによる治療及び末梢血幹細胞の移植の後に、多発性骨髄腫を有する65歳以上の患者に投与される。

20

【0312】

一実施態様において、式Iの化合物は、NHL(例えば、DLBCL)を有する患者に、自己末梢血前駆細胞を移植する前に、それを移植している間に、又はそれを移植した後に投与される。

【0313】

別の実施態様において、式Iの化合物は、NHL(例えば、DLBCL)を有する患者に、幹細胞移植後に投与される。

【0314】

(5.6.3 周期的療法)

30

ある実施態様において、本発明で提供される予防剤又は治療剤は、患者に周期的に投与される。周期的療法は、一定期間の活性剤の投与、その後の一定期間の休止、及びこの連続的投与の反復を含む。周期的療法は、1以上の療法に対する抵抗性の発生を低下させ、該療法のうちの1つの副作用を回避もしくは軽減し、及び/又は治療の効力を向上させることができる。

【0315】

結果として、ある実施態様において、本明細書で提供される式Iの化合物は、単回用量又は分割用量で、約1週間又は2週間の休止期間を含む4~6週間の周期で、毎日投与される。周期的方法はさらに、投与周期の頻度、回数、及び長さを増加させることが可能である。したがって、本明細書で包含されるのは、ある実施態様において、それが単独で投与される場合に典型的である周期よりも多くの周期での、本明細書で提供される化合物、例えば、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形の投与である。ある実施態様において、本明細書で提供される化合物、例えば、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形は、同じく第二の活性成分が投与されていない患者において用量制限毒性を通常引き起こすことになるより多くの回数の周期で投与される。

40

【0316】

一実施態様において、式Iの化合物は、毎日かつ連続的に、3~4週間、約0.1~約150mg/

50

dの用量で投与され、その後、1又は2週間中断される。

【0317】

別の実施態様において、式Iの化合物及び第二の活性成分は経口投与され、式Iの化合物の投与は、4~6週の周期の間、第二の活性成分の30~60分前に行なわれる。ある実施態様において、式Iの化合物と第二の活性成分の組合せは、毎周期、約90分かけて、静脈内注入によって投与される。ある実施態様において、1周期は、毎日、3~4週間の約0.1~約150mg/日の式Iの化合物及び約50~約200mg/m²/日の第二の活性成分の投与、並びにその後の1又は2週間の休止を含む。ある実施態様において、組合せ治療(combinatorial treatment)が患者に施される周期の数は、約1~約24周期、約2~約16周期、又は約4~約3周期の範囲である。

10

【0318】

(5.7 医薬組成物及び剤形)

一実施態様において、本明細書で提供されるのは、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形を含む医薬組成物及び剤形である。別の実施態様において、医薬組成物及び剤形は、1以上の賦形剤をさらに含む。

【0319】

ある実施態様において、本明細書で提供される医薬組成物及び剤形は、1以上の追加の活性成分も含む。結果として、本明細書で提供される医薬組成物及び剤形は、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形、及び第二の活性剤を含む。任意の第二の、又は追加の活性成分の例は、本明細書に開示されている(例えば、第4.3節を参照されたい)。

20

【0320】

本明細書で提供される単一単位剤形は、患者に対する経口投与、粘膜投与(例えば、鼻腔投与、舌下投与、膣投与、口腔投与、又は直腸投与)、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)、局所投与(例えば、点眼薬又は他の眼科調製物)、経皮(transdermal)又は経皮(transcutaneous)投与に好適である。剤形の例としては:錠剤;カプレット剤;カプセル剤、例えば、軟弾性ゼラチンカプセル剤;カシェ剤;トローチ剤;舐剤;分散剤;坐剤;散剤;エアゾール剤(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、水中油型乳濁剤、又は油中水液体型乳濁剤)、液剤、及びエリキシル剤を含む、患者に対する経口又は粘膜投与に好適な液体剤形;患者に対する非経口投与に好適な液体剤形;局所投与に好適な点眼薬又は他の眼科調製物;並びに患者に対する非経口投与に好適な液体剤形を提供するために再構成することができる滅菌固体(例えば、結晶性又は非晶質固体)が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0321】

本明細書で提供される剤形の組成、形状、及び種類は、その用途に応じて異なり得る。例えば、疾患の急性治療において使用される剤形は、同じ疾患の慢性治療において使用される剤形よりも多くの量の1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も少ない量の1以上の活性成分を含むことができる。例えば、レミントンの医薬科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)、第18版、Mack Publishing社、Easton PA(1990)を参照されたい。

40

【0322】

特定の賦形剤が、本明細書で提供される医薬組成物又は剤形への組込みに好適であるかどうかは、限定されないが、投与の経路を含む、種々の因子によって決まる。例えば、経口剤形、例えば、錠剤は、非経口剤形での使用に好適でない賦形剤を含有していてもよい。特定の賦形剤の好適性は、剤形中の具体的な活性成分によっても決まり得る。例えば、いくつかの活性成分の分解を、ラクトース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1級又は第2級アミンを含む活性成分は、そのよう

50

な加速的分解を特に受けやすい。結果として、本明細書に包含されるのは、あるとしても、ごく少量のラクトースしか含まない医薬組成物及び剤形である。本明細書で使用される場合、「ラクトース不含」は、存在するラクトースの量が、あるとしても、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。

【0323】

本明細書で提供されるラクトース不含組成物は、例えば、米国薬局方(USP) 25-NF20(2002)に記載されている賦形剤を含むことができる。ある実施態様において、ラクトース不含組成物は、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。ある実施態様において、ラクトース不含剤形は、活性成分、微結晶性セルロース、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。

10

【0324】

本明細書にさらに包含されるのは、活性成分を含む無水医薬組成物及び剤形であるが、それは、水がいくつかの化合物の分解を促進し得るからである。例えば、水(例えば、5%)の添加は、有効期間又は時間経過に伴う製剤の安定性などの特徴を決定するために長期貯蔵をシミュレートする手段として製薬技術において広く許容されている。例えば、Jens T. Carstensenの文献、薬物安定性:原理及び実践(Drug Stability: Principles & Practice), 第2版, Marcel Dekker, NY, NY, 1995, 379-80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する。したがって、製剤の製造時、取扱い時、包装時、貯蔵時、輸送時、及び使用時には、通常、水分及び/又は湿気に曝されるので、製剤に対する水の影響は、非常に重大であり得る。

20

【0325】

本明細書で提供される無水医薬組成物及び剤形は、無水又は低水分含有成分、及び低水分又は低湿度条件を用いて調製することができる。製造、包装、及び/又は貯蔵の間に水分及び/又は湿気との実質的な接触が予想される場合、ラクトースと、1級又は2級アミンを含む少なくとも1つの活性成分とを含む医薬組成物及び剤形は、無水であることが好ましい。

【0326】

無水医薬組成物は、その無水性が維持されるように調製及び貯蔵すべきである。したがって、ある実施態様において、本明細書で提供されるのは、それを好適な処方キットに含めることができるよう、水への曝露を防ぐ材料を用いて包装された無水組成物である。好適な包装の例としては、密閉されたホイル、プラスチック、単位用量容器(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、これらに限定されない。

30

【0327】

本明細書に包含されるのは、活性成分が分解する速度を低下させる1以上の化合物を含む医薬組成物及び剤形である。そのような化合物は、本明細書では「安定化剤」と呼ばれ、これには、アスコルビン酸などの抗酸化剤、pH緩衝剤、又は塩緩衝剤が含まれるが、これらに限定されない。

【0328】

賦形剤の量及び種類と同様に、剤形中の活性成分の量及び具体的な種類は、限定されないが、それが患者に投与されることになっている経路などの因子によって異なり得る。ある実施態様において、本明細書で提供される剤形は、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、又は多形を、約0.10～約1000mg、約0.10～約500mg、約0.10～約200mg、約0.10～約150mg、約0.10～約100mg、又は約0.10～約50mgの範囲の量で含む。ある実施態様において、本明細書で提供される剤形は、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、又は多形を、約0.1、約1、約2、約5、約7.5、約10、約12.5、約15、約17.5、約20、約25、約50、約100、約150、又は約200mgの量で含む。

40

50

【0329】

(5.7.1 経口剤形)

ある実施態様において、経口投与に好適である本明細書で提供される医薬組成物は、個別剤形として製剤化され、その例としては、錠剤(例えば、チュアブル錠)、カプレット剤、カプセル剤、及び液体(例えば、フレーバーシロップ)が挙げられるが、これらに限定されない。そのような剤形は、所定量の活性成分を含有しており、いくつかの公知の薬学の方法によって調製することができる。一般に、レミントンの医薬科学(Remington's Pharmaceutical Sciences), 第18版, Mack Publishing社, Easton PA(1990)を参照されたい。

【0330】

ある実施態様において、本明細書で提供される経口剤形は、従来の医薬配合技術に従って、少なくとも1つの賦形剤と密接に混合させて活性成分を組み合わせ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物の形態に応じて、多種多様な形態を取ることができる。例えば、経口液又はエアゾール剤形中での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、着香剤、防腐剤、及び着色剤が挙げられるが、これらに限定されない。固体経口剤形(例えば、散剤、錠剤、カプセル剤、及びカプレット剤)中での使用に好適な賦形剤の例としては、デンプン、糖、微結晶性セルロース、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、及び崩壊剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0331】

その投与の容易さのために、錠剤及びカプセル剤は、最も有利な経口投薬単位形態であり、その場合には、固体賦形剤が利用される。所望の場合、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。そのような剤形は、いくつかの公知の薬学の方法によって調製することができる。ある実施態様において、医薬組成物及び剤形は、活性成分を液体担体、微細に分割された固体担体、又はその両方と均一かつ緊密に混合し、その後、必要であれば、生成物を所望の体裁に成形することによって調製される。

【0332】

ある実施態様において、錠剤は、圧縮又は成形によって調製される。ある実施態様において、圧縮錠は、任意に賦形剤と混合した、粉末又は顆粒などの、自由に流動する形態の活性成分を、好適な機械の中で圧縮することによって調製される。ある実施態様において、成形錠は、不活性な液体希釈剤で湿潤させた粉末化合物の混合物を、好適な機械の中で成形することによって作製される。

【0333】

本明細書で提供される経口剤形中で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、これらに限定されない。本明細書で提供される医薬組成物及び剤形中での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、天然及び合成ゴム、例えば、アカシア、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、他のアルギネット、粉末トラガカント、グーガム、セルロース及びその誘導体(例えば、エチルセルロース、セルロースアセテート、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ナトリウムカルボキシメチルセルロース)、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、番号2208、2906、2910)、微結晶性セルロース、並びにこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0334】

微結晶性セルロースの好適な形態としては、AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105(FMC社, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA)、及びこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。具体的な結合剤は、微結晶性セルロースとナトリウムカルボキシメチルセルロースの混合物(例えば、AVICEL RC-581)である。好適な無水又は低水分の賦形剤又は添加物としては、AVICEL-PH-103(商標)及びStarch 1500 LMが挙げられる。

【0335】

本明細書で提供される医薬組成物及び剤形中での使用に好適な充填剤の例としては、タ

10

20

30

40

50

ルク、炭酸カルシウム(例えば、顆粒又は粉末)、微結晶性セルロース、粉末セルロース、デキストレート、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、アルファ化デンプン、及びこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。ある実施態様において、本明細書で提供される医薬組成物中の結合剤又は充填剤は、該医薬組成物又は剤形の約50～約99重量パーセントで存在する。

【0336】

崩壊剤を本明細書で提供される組成物中で用いて、錠剤に、水性環境に曝されたときに崩壊する能力を提供する。多過ぎる崩壊剤を含有する錠剤は貯蔵中に崩壊する場合があり、一方、少な過ぎる崩壊剤を含有する錠剤は、所望の速度又は所望の条件下で崩壊しない場合がある。したがって、活性成分の放出を悪く変化させるほど多過ぎることも少な過ぎることもない十分な量の崩壊剤を用いて、本明細書で提供される固体経口剤形を形成させるべきである。使用される崩壊剤の量は、製剤の種類に基づいて異なる。ある実施態様において、本明細書で提供される医薬組成物は、約0.5～約15重量パーセント又は約1～約5重量パーセントの崩壊剤を含む。

10

【0337】

本明細書で提供される医薬組成物及び剤形中での使用に好適である崩壊剤としては、寒天、アルギン酸、炭酸カルシウム、微結晶性セルロース、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、デンブングリコール酸ナトリウム、ジャガイモデンプン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、粘土、他のアルギン、他のセルロース、ゴム、及びこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0338】

本明細書で提供される医薬組成物及び剤形中での使用に好適である滑沢剤としては、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、水素化植物油(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、エチルラウレート、寒天、及びこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。さらなる滑沢剤としては、syloidシリカゲル(AEROSIL200、W.R.Grace社, Baltimore, MD)、合成シリカの凝集エアゾール(Plano, TXのDegussa社)、CAB-O-SIL(商標)(発熱性二酸化ケイ素製品、Boston, MAのCabot社)、及びこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。ある実施態様において、使用されるとしても、滑沢剤は、それが組み込まれる医薬組成物又は剤形の約1重量パーセント未満の量で使用される。

30

【0339】

ある実施態様において、本明細書で提供されるのは、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形;並びに無水ラクトース、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸、コロイド状無水シリカ、及びゼラチンから選択される1以上の賦形剤を含む、固体経口剤形である。

40

【0340】

ある実施態様において、本明細書で提供されるのは、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形;並びに無水ラクトース、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸、コロイド状無水シリカ、及びゼラチンを含む、固体経口剤形である。

【0341】

ある実施態様において、本明細書で提供されるのは、式Iの化合物の塩酸塩、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形;並びに無水ラクトース、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸、コロイド状無水シリカ、及びゼラチンから選択さ

50

れる1以上の賦形剤を含む、固体経口剤形である。

【0342】

ある実施態様において、本明細書で提供されるのは、式Iの化合物の塩酸塩、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、又は多形；並びに無水ラクトース、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸、コロイド状無水シリカ、及びゼラチンを含む、固体経口剤形である。

【0343】

(5.7.2 遅延放出剤形)

ある実施態様において、本明細書で提供される活性成分は、制御放出手段によるか、又は送達装置によって投与される。例としては、その各々がその全体として引用により本明細書中に組み込まれている、米国特許第:3,845,770号；第3,916,899号；第3,536,809号；第3,598,123号；第4,008,719号、第5,674,533号、第5,059,595号、第5,591,767号、第5,120,548号、第5,073,543号、第5,639,476号、第5,354,556号、及び第5,733,566号に記載されているものが挙げられるが、これらに限定されない。ある実施態様において、そのような剤形を用いて、例えば、所望の放出プロファイルを提供す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、透過膜、浸透圧系、多層コーティング、微粒子、リポソーム、ミクロスフェア、又はこれらの組合せを様々な割合で用いて、1以上の活性成分の低速又は制御放出を提供する。本明細書に包含されるのは、限定されないが、制御放出に適している錠剤、カプセル剤、ゲルキャップ剤、及びカプレット剤を含む、経口投与に好適な単一単位剤形である。

10

20

30

【0344】

制御放出医薬製品は全て、その非制御対応物によって達成されるものよりも薬物療法を改善させるという共通の目的を有する。理想的には、医療における最適に設計された制御放出調製物の使用は、最小限の原薬を用いて最小限の時間で状態を治癒させる又は制御することを特徴とする。制御放出製剤の利点としては、薬物活性の延長、投薬頻度の低下、及び患者コンプライアンスの向上が挙げられる。さらに、制御放出製剤を用いて、作用発現時間、又は薬物の血中濃度などの他の特性に影響を及ぼすことができ、したがって、副作用(例えば、有害作用)の発生に影響を及ぼすことができる。

【0345】

ほとんどの制御放出製剤は、所望の治療効果を素早くもたらす量の薬物(活性成分)を最初に放出し、長期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他の量の薬物を徐々にかつ継続的に放出するように設計されている。この一定の薬物レベルを体内で維持するために、薬物は、代謝されて体から排泄される薬物の量を補う速度で剤形から放出されなければならない。活性成分の制御放出は、限定されないが、pH、温度、酵素、水、又は他の生理的条件もしくは化合物を含む、様々な条件によって刺激することができる。

【0346】

(5.7.3 非経口剤形)

非経口剤形は、限定されないが、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、様々な経路によって患者に投与することができる。その投与は、通常、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、滅菌性であるか、又は患者に投与する前に滅菌することができることが好ましい。非経口剤形の例としては、注射にそのまま利用可能な液剤、注射のための医薬として許容し得るビヒクルにすぐに溶解又は懸濁させることができる乾燥品、注射にそのまま利用可能な懸濁剤、及び乳濁剤が挙げられるが、これらに限定されない。

40

50

【0347】

本明細書で提供される非経口剤形を提供するために使用することができるいくつかの好適なビヒクルとしては：注射用水USP；水性ビヒクル、例えば、限定されないが、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；水混和性ビヒクル、例えば、限定されないが、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；並びに非水性ビヒクル、例えば、限定されないが、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が挙げられるが、これらに限定されない。

【0348】

本明細書に開示される1以上の活性成分の溶解性を増大させる化合物を、本明細書で提供される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用いて、本明細書で提供される化合物、例えば、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摶化合物、又は多形の溶解性を増大させることができる。例えば、その開示がその全体として引用により本明細書中に組み込まれている、米国特許第5,134,127号を参照されたい。10

【0349】

(5.7.4 局所及び粘膜剤形)

本明細書で提供される局所及び粘膜剤形としては、スプレー剤、エアゾール剤、液剤、乳濁剤、懸濁剤、点眼薬もしくは他の眼科調製物、又は当業者に公知の他の形態が挙げられるが、こ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, Easton PA(1980 & 1990); 及び医薬剤形入門(Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms), 第4版, Lea & Febiger社, Philadelphia(1985)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は、マウスウォッシュ又はオーラルゲルとして製剤化することができる。20

【0350】

好適な賦形剤(例えば、担体及び希釈剤)、並びに本明細書に包含される局所及び粘膜剤形を提供するために使用することができる他の材料は、所与の医薬組成物又は剤形が適用される特定の組織によって決まる。その事実を念頭に置いて、ある実施態様において、賦形剤としては、液剤、乳濁剤、又はゲル剤を形成するための、無毒でかつ医薬として許容し得る、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、鉛油、及びこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。所望の場合、湿潤剤又は保湿剤を医薬組成物及び剤形に添加することもできる。そのような成分のさらなる例は、例えば、レミントンの医薬科学(Remington's Pharmaceutical Sciences), 第16版及び第18版, Mack Publishing社, Easton PA(1980 & 1990)に見出すことができる。30

【0351】

医薬組成物又は剤形のpHを調整して、1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以上の活性成分の親水性又は親油性を有利に変化させることもできる。これに関して、ステアリン酸塩は、製剤の脂質ビヒクルとしての、乳化剤又は界面活性剤としての、及び送達強化剤又は浸透強化剤としての役割を果たすことができる。活性成分の様々な塩、水和物、又は溶媒和物を用いて、得られる組成物の特性をさらに調整することができる。40

【0352】

(5.7.5 キット)

ある実施態様において、本明細書で提供される活性成分は、患者に、同時に投与されることも、同じ投与経路で投与されることもない。したがって、本明細書に包含されるのは、医療実践者が使用するときに、患者への適量の活性成分の投与を簡略化することができるキットである。

【0353】

ある実施態様において、本明細書で提供されるキットは、本明細書で提供される化合物

10

20

30

40

50

、例えば、式Iの化合物、又はそのエナンチオマーもしくはエナンチオマーの混合物、或いはこれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、共結晶、包摂化合物、又は多形の剤形を含む。ある実施態様において、本明細書で提供されるキットは、追加の活性成分、例えば、オブリメルセン(GENASESE(登録商標))、メルファラン、G-CSF、GM-CSF、EPO、トポテカン、ダカルバジン、イリノテカン、タキソテール、IFN、COX-2阻害剤、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シス-レチノイン酸、又はこれらの薬理学的活性のある突然変異体もしくは誘導体、或いはこれらの組合せをさらに含む。追加の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、これらに限定されない(例えば、第4.3節を参照されたい)。

10

【0354】

ある実施態様において、本明細書で提供されるキットは、活性成分を投与するために使用される装置をさらに含む。そのような装置の例としては、注射器、点滴袋、パッチ、及び吸入器が挙げられるが、これらに限定されない。

【0355】

ある実施態様において、本明細書で提供されるキットは、移植用の細胞又は血液、及び1以上の活性成分を投与するために使用することができる医薬として許容し得るビヒクルをさらに含む。例えば、活性成分が、非経口投与用に再構成されなければならない固体形態で提供される場合、該キットは、好適なビヒクルの密封容器を含むことができ、このビヒクルの中で、該活性成分を溶解させて、非経口投与に好適である、微粒子を含まない滅菌溶液を形成させる。医薬として許容し得るビヒクルの例としては:注射用水USP;水性ビヒクル、例えば、限定されないが、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;水混和性ビヒクル、例えば、限定されないが、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;並びに非水性ビヒクル、例えば、限定されないが、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が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【実施例】

【0356】

(6. 実施例)

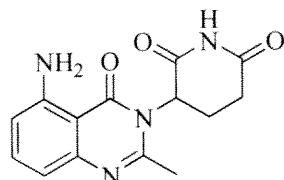
30

本発明の特定の実施態様を以下の非限定的な実施例によって説明する。

【0357】

(6.1 3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンの調製)

【化3】



40

工程1: 水酸化カリウム(16.1g、286mmol)の水(500mL)溶液に、3-ニトロフタルイミド(25.0g、130mmol)を少しづつ0℃で添加した。懸濁液を0℃で3時間攪拌し、その後、30℃まで3時間加熱した。この溶液に、HCl(100mL、6N)を添加した。得られた懸濁液を0℃まで1時間冷却した。この懸濁液を濾過し、冷水(2×10mL)で洗浄すると、3-ニトロ-フタルアミド酸が白色の固体物(24.6g、90%収率)として得られた:

【化4】

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.69 (brs, 1H, NH_H), 7.74 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7.92 (dd, J = 1, 8 Hz, 1H, Ar), 8.13 (dd, J = 1, 8 Hz, 1H, Ar), 8.15 (brs, 1H, NH_H), 13.59 (s, 1H, OH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 125.33, 129.15, 130.25, 132.54, 136.72, 147.03, 165.90, 167.31.

【0358】

工程2: 水(118mL)中の3-ニトロ-フタルアミド酸(24.6g、117mmol)及び水酸化カリウム(6.56g、117mmol)の混合物に、水(240mL)中の臭素(6mL)、水酸化カリウム(13.2g、234mmol)の混合物を0℃で添加し、次いで、水酸化カリウム(19.8g、351mmol)の水(350mL)溶液を添加した。0℃で5分後、この混合物を100℃の油浴中で1時間加熱した。反応溶液を室温に冷却し、その後、氷水浴中で30分間冷却した。この混合物に、HCl(240mL、2N)溶液を0℃で滴加し、得られた混合物を1時間保持した。この懸濁液を濾過し、水(5mL)で洗浄すると、2-アミノ-6-ニトロ-安息香酸が黄色の固体物(15.6g、73%収率)として得られた: HPLC: Waters Symmetry C₁₈、5 μm、3.9 × 150mm、1mL/分、240nm、CH₃CN/0.1%H₃PO₄、5分にわたる5%勾配～95%、5.83分(85%);

【化5】

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 6.90 (dd, J = 1, 8 Hz, 1H, Ar), 7.01 (dd, J = 1, 9 Hz, 1H, Ar), 7.31 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8.5-9.5 (brs, 3H, OH, NH₂); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 105.58, 110.14, 120.07, 131.74, 149.80, 151.36, 166.30; LCMS: MH = 183.

【0359】

工程3: 無水酢酸(15mL)中の2-アミノ-6-ニトロ-安息香酸(1.5g、8.2mmol)の混合物を、200℃で30分間、マイクロ波オーブン中で加熱した。この混合物を濾過し、酢酸エチル(20mL)で洗浄した。濾液を真空中で濃縮した。固体物をエーテル(20mL)中で2時間攪拌した。懸濁液を濾過し、エーテル(20mL)で洗浄すると、2-メチル-5-ニトロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-4-オンが淡褐色の固体物(1.4g、85%収率)として得られた: HPLC: Waters Symmetry C₁₈、5 μm、3.9 × 150mm、1mL/分、240nm、CH₃CN/0.1%H₃PO₄、5分にわたる5%勾配～95%、5.36分(92%);

【化6】

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.42 (s, 3H, CH₃), 7.79 (dd, J = 1, 8 Hz, 1H, Ar), 7.93 (dd, J = 1, 8 Hz, 1H, Ar), 8.06 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 20.87, 107.79, 121.54, 128.87, 137.19, 147.12, 148.46, 155.18, 161.78; LCMS: MH = 207.

【0360】

工程4: 5-ニトロ-2-メチル-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-4-オン(0.60g、2.91mmol)及び3-アミノ-ピペリジン-2,6-ジオン塩化水素(0.48g、2.91mmol)のピリジン(15mL)懸濁液を各々含む2本のバイアルを、170℃で10分間、マイクロ波オーブン中で加熱した。この懸濁液を濾過し、ピリジン(5mL)で洗浄した。濾液を真空中で濃縮した。得られた混合物を、HCl(30mL、1N)、酢酸エチル(15mL)、及びエーテル(15mL)中で2時間攪拌した。この懸濁液を濾過し、水(30mL)及び酢酸エチル(30mL)で洗浄すると、暗褐色の固体物が得られ、これをメタノール(50mL)とともに室温で一晩攪拌した。この懸濁液を濾過し、メタノールで洗浄すると、3-(2-メチル-5-ニトロ-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンが黒色の固体物(490mg、27%収率)として得られた。この固体物をさらに精製することなく次の工程で使用した。

【0361】

10

20

30

50

工程5:DMF(40mL)中の3-(2-メチル-5-ニトロ-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン(250mg)及びPd(OH)₂炭素(110mg)の混合物を水素(50psi)下で12時間振盪させた。この懸濁液をセライトのパッドに通して濾過し、DMF(10mL)で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、得られた油状物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、メタノール/塩化メチレン)で精製すると、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンが白色の固体物(156mg、69%収率)として得られた：H PLC: Waters Symmetry C₁₈、5 μm、3.9 × 150mm、1mL/分、240nm、10/90 CH₃CN/0.1% H₃PO₄、3.52分(99.9%)；mp:293 ~ 295 °C；

【化7】

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10
2.10-2.17 (m, 1H, CHH), 2.53 (s, 3H, CH₃), 2.59-2.69 (m, 2H, CH₂), 2.76-2.89 (m, 1H, CHH), 5.14 (dd, J = 6, 11 Hz, 1H, NCH), 6.56 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 6.59 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7.02 (s, 2H, NH₂), 7.36 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 10.98 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 20.98, 23.14, 30.52, 55.92, 104.15, 110.48, 111.37, 134.92, 148.17, 150.55, 153.62, 162.59, 169.65, 172.57; LCMS: MH = 287;

C₁₄H₁₄N₄O₃ + 0.3 H₂Oの分析的計算値：C, 57.65; H, 5.05; N, 19.21. 実測値：C, 57.50; H, 4.73; N, 19.00.

10

20

20

【0362】

(6.2 アッセイ)

(6.2.1 PBMCにおけるTNF 阻害アッセイ)

正常ドナー由来の末梢血単核細胞(PBMC)を、Ficoll Hypaque(Pharmacia社, Piscataway, NJ, USA)密度遠心分離法によって得る。細胞を、10%AB+ヒト血清(Gemini Bio-products社, Woodland, CA, USA)、2mM L-グルタミン、100U/mLペニシリン、及び100 μg/mLストレプトマイシン(Life Technologies社)を補充したRPMI 1640(Life Technologies社, Grand Island, NY, USA)中で培養する。

【0363】

PBMC(2 × 10⁵細胞)を、96ウェル平底Costar組織培養プレート(Corning社, NY, USA)中に三連でプレーティングした。これらの細胞を、最終1ng/mLのLPS(サルモネラ・アボルツス・エクイ由来、Sigma cat.no.L-1887, St. Louis社, MO, USA)で、試験すべき化合物の非存在下又は存在下で刺激した。化合物をDMSO(Sigma社)に溶解させ、さらなる希釈を培養培地中で使用直前に行なった。全てのアッセイにおける最終DMSO濃度は、約0.25%であった。化合物をLPS刺激の1時間前に細胞に添加した。その後、細胞を、18 ~ 20時間、37 °C、5%CO₂でインキュベートし、その後、上清を収集し、培養培地で希釈し、TNF レベルについてELISA(Endogen社, Boston, MA, USA)で検定した。最高値を100%に制約し、最低値を0%に制約して、可変勾配を可能する、非線形回帰シグモイド用量応答(GraphPad Prism v3.02)を用いて、IC₅₀値を算出した。

30

40

40

【0364】

(6.2.2 MM細胞増殖の阻害)

MM細胞株の増殖をもたらす化合物の能力をインビトロ試験で調べた。H929 MM細胞による[³H]-チミジンの取り込み、並びにいくつかのMM細胞株(H929, U266B1, Anbl-6, KMS-34, OPM-2, DF-15, DF15/R, CAG, MM1.S、及びLP-1)における7-AAD取り込みを細胞増殖の指標として測定した。細胞を化合物の存在下で72時間([³H]-チミジンをインキュベーション期間の最後の6時間含めた)又は5日間インキュベートし、その後、7-AADを取り込ませて、生細胞を測定及び計数した。

【0365】

(6.2.3 T細胞によるサイトカイン産生)

T細胞を、RosetteSep(登録商標)T細胞濃縮カクテルを用いて、陰性選択によりバフィー

50

コートから単離した。それに応じて、製造業者の手順に従った。全ての96ウェルプレートに、 $100\mu\text{l}$ の $1\times\text{PBS}$ 中の $3\mu\text{g}/\text{ml}$ の抗ヒトCD3抗体を37℃で4時間プレコーティングした。これらのプレートをT細胞アッセイの前にRPMI-1640完全培地で3回洗浄した。その後、T細胞を、 $180\mu\text{l}$ のRPMI-1640完全培地中 2.5×10^5 細胞/ウェルの密度で、CD3プレコートプレートにプレーティングした。これらの細胞を、 $20\mu\text{l}$ の $10\text{、}1\text{、}0.1\text{、}0.01\text{、}0.001\text{、}0.0001$ 、及び $0.00001\mu\text{M}$ の $10\times$ 滴定化合物で処理した。最終DMSO濃度は 0.25% であった。これらのプレートを37℃、 $5\%\text{CO}_2$ で48時間インキュベートした。48時間後、上清を回収し、マルチプレックスサイトメトリックビーズアレイ(CBA)アッセイによって、以下のサイトカイン/ケモカイン:IL-2、IL-3、IL-5、IL-10、IL-13、IL-15、IL-17a、GM-CSF、G-CSF、IFN- γ 、TNF- α 、及びRANTESについて試験した。CBAプレートをLuminex IS100機器で解析した。

10

【0366】

サイトカインレベルがある量の被験化合物の存在下で產生された量に対して正規化し、最高値を 100% に制約し、最低値を 0% に制約して、可変勾配を可能する、非線形回帰シグモイド用量応答(GraphPad Prism v3.02)を用いて、 EC_{50} 値を算出した。

【0367】

(抗CD3刺激ヒトT細胞アッセイ)

全ての96ウェルプレートに、 $100\mu\text{L}$ の $1\times\text{PBS}$ 中の $3\mu\text{g}/\text{mL}$ の抗ヒトCD3抗体を37℃で4時間プレコーティングした。これらのプレートをT細胞アッセイの前にRPMI-1640完全培地で3回洗浄した。その後、T細胞を、 $180\mu\text{l}$ のRPMI-1640完全培地中 2.5×10^5 細胞/ウェルの密度で、抗CD3プレコートプレートにプレーティングした。これらの細胞を、 $20\mu\text{l}$ の $10\text{、}1\text{、}0.1\text{、}0.01\text{、}0.001\text{、}0.0001$ 、及び $0.00001\mu\text{M}$ の $10\times$ 滴定Celegene化合物で二連で処理した。最終DMSO濃度は 0.25% であった。これらのプレートを37℃、 $5\%\text{CO}_2$ で48時間インキュベートした。48時間後、上清を回収し、マルチプレックスサイトメトリックビーズアレイ(CBA)アッセイによって、以下のサイトカイン/ケモカイン:IL-2、IL-3、IL-5、IL-10、IL-13、IL-15、IL-17A、GM-CSF、G-CSF、IFN- γ 、TNF- α 、及びRANTESについて試験した。CBAプレートをLuminex IS100機器で解析した。

20

【0368】

(6.2.4 細胞傷害性アッセイ)

細胞株Farage、DOHH2、及びRec-1をアメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション(Manassas, VA, USA)から入手した。細胞傷害性アッセイを3日間のATP産生アッセイで以下の通りに測定した:

30

【0369】

細胞を、黒色/透明底の96ウェルTCプレート(BD Falcon社, Cat # 353948)に、1ウェル当たり 3000 細胞/ $75\mu\text{L}$ 培地(DOHH-2及びFarage細胞の場合)又は 6000 細胞/ $75\mu\text{L}$ 培地(Rec-1細胞)でプレーティングした。化合物のストック溶液($40\times$)をDMSO中に調製し、 $40\times$ ストック溶液を培養培地中の 1% DMSOで $1:10$ 希釈することによって、 $4\times$ 溶液を調製した。各々のアッセイプレートウェル中で、最終容量が $100\mu\text{L}$ となり、最終的な[DMSO]が 0.25% となるように、 1% DMSO中の $25\mu\text{L}$ の式Iの化合物を細胞に三連で添加した。その後、プレートを通気性のあるシーリングフィルム(ISC BioExpress社, Cat # T-2421-50)で密封し、37℃、 $5\%\text{CO}_2$ の加湿インキュベーター中に72時間置いた。さらに、細胞を上と同じように個別のプレートに播種し、 1% DMSO中の $25\mu\text{L}$ の培地を各ウェルに添加した。このプレートを、CellTiter-Glo発光細胞生存率アッセイ(Promega社, Cat # G7572)で0時点として直ちに試験し、これらの結果を用いて、Farage及びDOHH-2細胞実験で GIC_{50} を算出した。

40

【0370】

72時間のインキュベーションの後、 $100\mu\text{L}$ のCellTiter-Glo試薬を各ウェルに添加し、30分間軽く振盪させながら、室温でインキュベートした。その後、これらのプレートを発光についてTopCount NXT Reader(Packard社)で解析した。各ウェルを1秒間計数した。二連のウェルの値を平均化し、その後、ゼロ時点DMSO対照(0% 阻害)と比較して、細胞成長の阻害率を算出した。平均のDOHH-2 GIC_{50} 値及びFarage GIC_{50} 値は3回の実験から算出し

50

た。Rec-1 IC₅₀ 値は2回の実験から算出した。

【0371】

(6.2.5 細胞周期解析)

細胞をDMSO又はある量の本明細書で提供される化合物で48時間処理した。細胞周期についてのヨウ化プロピジウム染色を、製造業者のプロトコルに従ってCycleTEST PLUS(Becton Dickinson社)を用いて行なった。染色後、細胞を、ModFit LTソフトウェア(Becton Dickinson社)を用いて、FACSCaliburフローサイトメーターにより解析した。

【0372】

(6.2.6 アポトーシス解析)

細胞をDMSO又はある量の本明細書で提供される化合物で様々な時点で処理し、その後、アネキシン-V洗浄バッファー(BD Biosciences社)で洗浄した。細胞をアネキシン-V結合タンパク質及びヨウ化プロピジウム(BD Biosciences社)とともに10分間インキュベートした。試料をフローサイトメトリーを用いて解析した。

【0373】

(6.2.7 NK細胞解析)

96ウェル平底プレートに100 μg/mLのヒトIgG(Sigma社)を4で一晩コーティングした。翌日、未結合のIgGを冷1×PBSで洗い流した。その後、NK細胞を、IgGコート96ウェルプレートに、180 μLのRPMI-1640培地中、1ウェル当たり2×105細胞でプレーティングし、10ng/mLのrhIL-2(R & D Systems社, MN)を添加した。被験化合物を20 μL DMSOの容量で添加した。被験化合物の最終濃度は、0.0001、0.001、0.01、0.1、1、又は10 μMであった。最終DMSO濃度は、0.25%であった。48時間後、上清を回収し、ELISAによりIFN-産生について解析した。

【0374】

(6.2.8 結果)

式Iの化合物の生体活性を表1～5にまとめる。上記の抗CD3刺激ヒトT細胞アッセイにおいて、式Iの化合物は、0.01～10 μMの濃度で、IL-2、IL-3、IL-5、IL-10、IL-15、GM-CSF、INF-、RANTES、及びTNF-の産生を増強した。本化合物によるIL-2、IL-3、IL-13、GM-CSF、TNF-、及びRANTESの増強は、濃度依存的であった。0.1 μMの式Iの化合物の濃度では、IL-2及びIL-13の産生は、対照細胞のレベルのそれぞれ14倍及び7倍のレベルまで増強された。1 μMの式Iの化合物の濃度では、IL-2及びIL-13の産生は、対照細胞のレベルのそれぞれ17倍及び8倍のレベルまで増強された。本化合物は、低い濃度(0.01 μM)でIL-10産生を2倍増強させたが、1及び10 μMではIL-10産生を阻害した。本化合物は、IL-5産生を、それぞれ0.01及び0.1 μMで3倍及び4倍増大させ、より低い濃度とより高い濃度の両方でのより少ない増強を示した。

【0375】

さらに、ヒト臍動脈アッセイにおいて、式Iの化合物が、9.4nMのIC₅₀を有する強力な抗血管新生剤であり；かつ式Iの化合物が、HUVEC増殖を阻害しないことが観察された。

【0376】

マウスMatrigel(商標)血管新生アッセイにおいて、式Iの化合物が30mpkで血管成長を顕著に阻害し、血管新生の用量依存的阻害を示すことが観察された。

【0377】

式Iの化合物が、DoHH2及びWSU-DLCL2におけるG1停止を誘導することが観察された。増殖アッセイにおいて、Chou-Talalay法を用いて計算したとき、式Iの化合物がRituxanと相乗的に作用することも観察された。

【0378】

DoHH2異種移植モデルにおいて、式Iの化合物が腫瘍成長を阻害すること、及び式Iの化合物とRituxanとの組合せが、30mg/kg用量で腫瘍エンドポイントまでの時間を顕著に遅延させる(63%)ことが観察された。腫瘍成長阻害は、Rituxan(1mg/kg)と組み合わせた3及び30mpkの式Iの化合物で、12日目に、それぞれ45%及び55%で観察された。式Iの化合物が、腫瘍内の血管数を顕著に阻害することも観察された。

10

20

30

40

50

【0379】

WSU-DLCL2異種移植モデルにおいて、式Iの化合物とRituxan(2mg/kg iv qw)との組合せは、それぞれ3及び30mgで、60%及び90%の完全縮小(腫瘍体積 < 25mm³)をもたらした。

【0380】

NCI-H929 MM異種移植モデルにおいて、式Iの化合物は、H929腫瘍成長を用量依存的な様式で阻害した。19日目に、本化合物は、30mg/kgで93%の腫瘍成長阻害、3mg/kgで73%の腫瘍成長阻害、及び0.3mg/kgで59%の腫瘍成長阻害を示した。

【0381】

U87 GB異種移植モデルにおいて、腫瘍体積の用量依存的阻害が観察された。式Iの化合物は、3及び30mg/kg qdで、U87腫瘍成長を顕著に阻害した。

【表1】

表1. インビトロ活性

アッセイ	IC ₅₀ 又は EC ₅₀ (μM)
PBMC TNFα	0.063 ^a
WB TNFα	0.164 ^a
LPS誘導性TNF α	0.017 ^a
T細胞IL-2	0.012~0.014 ^c
REC1 (MCL)	0.47 ^a
DoHH2 (FL)	0.61 ^b
Farage (GCB-DLBCL)	0.70 ^b
ヒト血管新生	0.0094 ^a
NK細胞IFN γ	0.0015 ^c
B細胞増殖	0.015 ^c
B細胞IgG	0.061 ^a
未成熟MKコロニー	>10 ^a
中間MKコロニー	>10 ^a

a = IC₅₀, b = GIC₅₀, c = EC₅₀

【0382】

10

20

30

【表2】

表2. インビトロ活性(5日間の³Hチミジン取込みアッセイ)

		IC₅₀ (μM)
ABCサブタイプ	OCI-Ly10	0.0085
	U2932	0.11~0.12
	TMD8	0.44
	RIVA	4.3
PMBL	Karpas-1106P	0.58~0.71
GCBサブタイプ	WSU-DLCL2	0.79~2.1
	SUDHL4	>10
	OCI-Ly19	>10

【0 3 8 3】

【表3】

10

20

表3. レナリドミド抵抗性細胞株に対する式Iの化合物の活性(IC₅₀ (μM))

	H929	D1	1051	1052	1053	1054
レナリドミド (Lenolidomide) (n=3)	12.64	IC ₅₀ なし				
式Iの化合物 (n=3)	0.1539	0.3092	2.974	4.238	2.099	6.593

30

【0 3 8 4】

【表4】

表4. 固形腫瘍細胞内でのHIF-1 α タンパク質発現における式Iの化合物の効果

癌細胞株		%阻害(1 μ M)
乳癌	MCF-7	74.82%
結腸直腸癌	HCT116	74.60%
	HT29	78.54%
	HCT15	69.26%
卵巣癌	Skov-3	100.00%
	Ovcar-3	63.39%
前立腺癌	DU145	66.01%
肝癌	Miapaca-3	33.72%
腎癌	786-O	41.70%
脳腫瘍	U87	73.81%

10

20

【0385】

【表5】

表5. DLBCL細胞株における式Iの化合物の抗増殖活性

式Iの化合物	抗増殖活性との相関 (100nM)	統計値	
Oncomine(商標) ABCスコア	相関あり	P < 0.05	r ² = 0.48
Oncomine(商標) NF κ Bスコア	相関なし	P > 0.05	r ² = 0.35
NF κ Bサブユニットp50のベースライン活性	相関あり	P < 0.005	r ² = 0.60
NF κ Bサブユニットp65のベースライン活性	相関あり	P < 0.01	r ² = 0.65
ベースラインのIRF4遺伝子発現	相関あり	P < 0.05	r ² = 0.47
ベースラインのSPIB遺伝子発現	相関なし	P > 0.05	r ² = 0.027
ベースラインのサイクリンD1遺伝子発現	相関なし	P > 0.05	r ² = 0.21
ベースラインのA20遺伝子発現	相関なし	P > 0.05	r ² = 0.044
ベースラインのCARD11遺伝子発現	相関あり	P < 0.05	r ² = 0.54
ベースラインのCRBN遺伝子発現	相関あり	P < 0.05	r ² = 0.45

30

40

【0386】

(6.3 薬物動態)

式Iの化合物が、ヒト血漿において、230分のt_{1/2}を有することが観察された。マウス、ラット、及びサルにおける経口薬物動態パラメータを表5~7にまとめた。式Iの化合物の

50

曝露(AUC_{0-t})は、SCIDマウス、CD-IDSラット、及び雄のサルにおいて、用量比例的な様式で、30mg/kgまで増加した。式Iの化合物は、10 μMでは巨核球前駆細胞を阻害しなかった。

【表6】

表6. 経口薬物動態

	SCIDマウス	SDラット	カニクイザル
用量(mpk)	3 po	30 po	3 po
C_{max} (ng/mL (μM))	2900 (10)	4800 (17)	3300 (11)
AUC (ng·h/mL (μM·h))	7100 (25)	25000 (87)	12000 (43)
$T_{1/2}$ (h)		2.7	5.8
CLp (mL/分/kg)		11	1.2
F (%)		53	32

10

20

【0387】

【表7】

表7. 雄のサルにおけるPKプロファイル

用量(mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng*h/mL)
0.3	100 (0.36 μM)	1300 (4.5 μM·h)
3	1100 (3.8 μM)	14000 (49 μM·h)
10	3100 (11 μM)	38000 (130 μM·h)
30	7700 (27 μM)	99000 (350 μM·h)

30

【0388】

【表8】

表8. 1日目のサルにおける薬物動態

用量(mg/kg)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng*h/mL)
0.15	2 ~ 4 (m ^a)	36(m)	430(m)
	2 (f ^b)	63(f)	450(f)
1.5	2 ~ 4 (m)	510(m)	4600(m)
	2 (f)	680(f)	4100(f)
15	4 (m)	4100(m)	51000(m)
	2 ~ 4 (f)	4200(f)	38000(f)

40

a.m:雄; b.f:雌

【0389】

50

【表9】

表9. 27日目のサルにおける薬物動態

用量(mg/kg)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng*h/mL)
0.15	4 (m ^a)	53(m)	570(m)
	2 ~ 4 (f ^b)	57(f)	450(f)
1.5	2 (m)	560(m)	5700(m)
	0.5 ~ 2 (f)	590(f)	4200(f)
15	2 ~ 4 (m)	5800(m)	72000(m)
	4 (f)	7000(f)	75000(f)

a.m:雄; b.f:雌

10

20

30

40

50

【0390】

雄CD-IGSラットにおける100、300、及び1000mg/kg/日で7日間連続の式Iの化合物の経口投与は、通常、ほぼ用量比例的な曝露増加をもたらした。NOAELは、1000mg/kg/日であると決定された。

【0391】

(6.4 インビトロDLBCL細胞チミジン取込みアッセイ)

様々な細胞遺伝学的特徴の一連のDLBCL細胞株を、式Iの化合物の抗増殖活性に対するそれらの感受性について試験した(図2)。細胞を式Iの化合物で37℃で5日間処理し；細胞の増殖を、³H-チミジン取込み法を用いて決定した。3回の独立した実験の結果を図2に示す(平均±SD)。0.1~1μMから開始した化合物は、DLBCL細胞のいくつかの株、特に、ABCサブタイプ細胞、例えば、Riva、U2932、TMD8、OCI-Ly3、及びOCI-Ly10細胞の増殖を有意に($p < 0.05$)阻害した。ABCサブタイプ細胞は、GCB-DLBCL及びPMBL細胞を含む他のサブタイプ細胞よりも抗増殖効果に対する感受性が高いように思われる。

【0392】

(6.5 DLBCL細胞におけるNF-B活性に対する阻害効果)

DLBCL細胞を式Iの化合物又はIKK1/2二重阻害剤(陽性阻害剤対照として使用)で2日間処理した。NF-B活性を、処理後の細胞由来の核抽出物を用いて、Active Motif転写因子アッセイで調べた。結果を図1に示す(平均±SD)。式Iの化合物は、0.1μM、1μM、及び10μMの濃度で、NF-B p65及びp50活性を有意に阻害した。式Iの化合物は、ABCサブタイプのいくつかのDLBCL株、例えば、U2932及びOCI-Ly10細胞で、NF-B活性を阻害することが分かった。これらの結果から、NF-Bシグナル伝達への影響が、ABC-DLBCL細胞に対する式Iの化合物の抗増殖活性に関与し得るということ、及びベースラインのNF-B活性が、本化合物による治療に対するリンパ腫腫瘍応答の予測バイオマーカーとなり得ることが示唆される。

【0393】

(6.6 OCI-Ly10細胞サブタイプのインビオマウス異種移植片モデル)

OCI-Ly10細胞サブタイプに対する式Iの化合物の効力をインビオマウス異種移植モデルで調べる。6~12週齢の雌CB.17 SCIDマウスに、100%Matrigel中の約0.2mL/マウスの1×10⁷個のOCI-Ly10腫瘍細胞を脇腹に皮下注射する。腫瘍が100~150mgの平均サイズに達したら、式Iの化合物による処置が開始される。体重を5/2で、その後、本研究の終了まで隔週で測定する。腫瘍のカリパス測定を隔週で行なう。本研究のエンドポイントは、腫瘍成長の遅延(TGD)である。TGD率を計算する。動物を個別にモニタリングする。本研究のエンドポイントは、約1000m³の腫瘍体積又は60日の、どちらか先に生じる方である。治療に対する応答者を、より長期にわたって追跡調査してもよい。

【0394】

腫瘍の収集:RNアーゼを含まない環境中で腫瘍を収集する(3つの部分に分割する)。第1の部分は、さらなるタンパク質解析のために、瞬間凍結によって粉末として保存し、-80の条件で輸送する。第2の部分は、RNA later中で保存し、瞬間凍結し、-80の条件で輸送する。第3の部分は、ホルマリン中に24時間、その後、70%エタノール中に保存し、パラフィン包埋のために室温でPAIに輸送する。処置計画を下に示す。

【表10】

Gr.	N	薬剤	mg/kg	経路	スケジュール
1	10	ビヒクル1	--	po	qd×28
2	10	式Iの化合物	3	po	qd×28
3	10	式Iの化合物	10	po	qd×28
4	10	式Iの化合物	30	po	qd×28
5	10	ビンクリスチン	1	iv	q4d×28

10

20

30

40

50

【0395】

(6.7 多発性骨髄腫モデル)

3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンが癌細胞成長を阻害する能力を、いくつかの多発性骨髄腫(MM)細胞株で、インピトロ法及びインピボ法を用いて評価した(図5A及び5B)。3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンは、いくつかの細胞株でMM細胞増殖を阻害することが示された(図5A、5B、及び6)。例えば、3-(5-アミノ-2-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンの抗増殖効果は、N929異種移植モデルで証明された(図6)。

【0396】

(6.8 ABC-DLBCL、多発性骨髄腫、及び結腸直腸癌細胞におけるセレブロンモデル)

様々な癌細胞株の増殖、細胞周期進行、及び/又は細胞浸潤を阻害する式Iの化合物の効力に対するタンパク質セレブロン(CRBN)の効果を検討した。式Iの化合物は、内在性骨髄腫CRBNと用量依存的な様式で相互作用することが分かった。式Iの化合物は、HepG2 HCC C RBNとも用量依存的な様式で相互作用する。さらに、式Iの化合物は、208.7 μMのIC₅₀でCRBNのユビキチン化を阻害することが分かった。

【0397】

(ABC-DLBCL細胞モデル)

セレブロンの発現は、ABC-DLBCL細胞株の増殖に対する式Iの化合物の効力を調節することが分かった(図7A~7C)。セレブロンは、IRF4発現、NF B活性、及び細胞増殖の各々の阻害に必要とされた。

【0398】

(骨髄腫細胞モデル)

H929骨髄腫細胞におけるセレブロンの効果も評価した。H929細胞に、模擬物、陰性対照siRNA、及びCRBN-siRNA-7を、24、48、72、及び96時間トランスフェクトした。トランスフェクションの24時間後、細胞をDMSO(0.1%)又は式Iの化合物で1、2、3日間処理し、細胞周期及び増殖に対する効果を調べた。式Iの化合物は、72時間の処理の後、対照模擬物及び陰性対照siRNAをトランスフェクトした細胞において、S期の細胞数の減少として測定される細胞周期進行の遅延を誘導した(図8)。CRBNのノックダウンは、式Iの化合物の65から22%へのH929細胞における細胞周期進行の薬物誘導性遅延を顕著に無効化した。

【0399】

式Iの化合物によって誘導される細胞周期停止に対するCRBNの効果をさらに調べるために、RT-PCR及びウェスタンプロット解析を用いて、重要な細胞周期及びアポトーシス調節

因子のレベルを測定した。H929細胞において、式Iの化合物によるG1期での細胞周期停止は、腫瘍抑制因子pRbのリン酸化、並びに癌遺伝子及び骨髄腫生存因子IRF4の低下と同時に起こる。ウェスタンプロット解析により、式Iの化合物が、pRBのリン酸化(図9A及び9B)及びタンパク質IRF4の全レベル(図9C及び9D)を減少させることが示された。この効果は、CRBNのノックダウンによって低下させられ、これらの薬物による細胞周期進行の阻害がCRBNタンパク質を必要とすることを示唆した。

【0400】

式Iの化合物は、CRBN感受性MM細胞株U266、100-1、及び1K-2の増殖を阻害することが分かった(図10)。

【0401】

(結腸直腸細胞モデル) 10

セレブロンの発現は、HCT-15結腸直腸癌細胞における式Iの化合物の抗浸潤活性も調節する(図11)。式Iの化合物がHCT-15細胞の浸潤を阻害する能力は、siCRBNによって低下させられた。

【0402】

(6.9 固形腫瘍モデル)

式Iの化合物を、種々の組織構造(例えば、乳房、卵巣、結腸直腸、HCC)の固体腫瘍細胞株に対するその効果について評価した。式Iの化合物は、多くのそのような固体腫瘍細胞株における低酸素誘導性HIF1- α 発現を阻害する(図12A~12I)。さらに、式Iの化合物は、様々な程度に固体腫瘍細胞の浸潤を阻害し(表10)、また、細胞コロニー形成を阻害する(表11)。固体腫瘍細胞コロニー形成の阻害を、1日目の式Iの化合物(10 μ M)の単回高濃度処理、その後、10~20日間にわたる細胞コロニー形成のモニタリングによって検討した(表1、図13A及び13B)。

【0403】

式Iの化合物は、異種移植モデルにおいて、U87膠芽腫(glioblastoma)腫瘍細胞成長を3及び30mg/kg q.d.で阻害する(図14)。

【表11】

表10: 固形腫瘍細胞の浸潤に対する式Iの化合物の効果

腫瘍細胞の種類	細胞株(刺激)	浸潤(IC ₅₀) 式Iの化合物
肝細胞	HepG2 (VEGF)	< 0.001
	SK-HEP-1 (VEGF)	0.0061
膠芽腫	SNB-19 (PDGF)	0.16
	SF-539 (PDGF)	0.025
	U251 (PDGF)	3.7
	SF-295 (PDGF)	0.24
	U87 (PDGF)	0.08
結腸直腸	HCT15 (bFGF)	0.0072

30

40

【0404】

【表12】

表11： 固形腫瘍細胞のコロニー形成における式Iの化合物の効果

腫瘍細胞の種類	細胞株	%コロニー形成の阻害 ^a
肝細胞	HCT15	3
	HCT116	13**
	Colo-205	17**
卵巣	OVCAR-3	18*
HCC	SK-HEP-1	6
	HEP-G2	6.9
膠芽腫	SF268	0.6
	SF295	12.9
	U251	-6
	U87	2
乳房	MDA-MB-453	-7
	MCF-7	1.4
	ZR-75-1	90**
前立腺	PC-3	14.8

^a:10 μMの式Iの化合物

*:p<0.5; **:p<0.001(DMSOとの比較)

10

20

30

40

【0405】

(6.10 PBMCサイトカインプロファイリング)

式Iの化合物を、2~6人のドナーから得られたリポ多糖刺激ヒト末梢血単核細胞(hPBMC)を用いる、11種(11)のサイトカイン及びケモカイン、すなわち、インターロイキン(IL)-1、IL-6、IL-8、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、マクロファージ由来ケモカイン(MDC)、マクロファージ炎症性タンパク質-1 (MIP-1 α)、マクロファージ炎症性タンパク質-1 (MIP-1 β)、腫瘍壊死因子- (TNF- α)、IL-10、単球走化性タンパク質-1(MCP-1)、及びRANTES(正常T細胞の活性化によって調節され、発現され、分泌される)の活性プロファイリングのために選択した。

【0406】

式Iの化合物は、(効力の順に)TNF- ($IC_{50} = 0.034 \mu M$) > IL-1 ($IC_{50} = 0.054 \mu M$) > IL-6 ($IC_{50} = 0.060 \mu M$) > MDC ($IC_{50} = 0.062 \mu M$) > MIP-1 ($IC_{50} = 0.30 \mu M$) > GM-CSF ($IC_{50} = 0.95 \mu M$) > IL-8 ($IC_{50} > 10 \mu M$) > MIP-1 ($IC_{50} > 10 \mu M$)の產生を阻害した(表12)。式Iの化合物はまた、0.1 μM濃度で、それぞれ対照値の平均パーセントの480%、236%、及び131%で、IL-10、MCP-1、及びRANTES產生を増強した。

【表13】

表12: 式Iの化合物のサイトカイン阻害プロファイルのまとめ

	IL-6	IL-8	IL-1 β	GM-CSF	MDC	MIP-1 α	MIP-1 β	TNF- α
IC ₅₀	0.060	>10	0.054	0.95	0.062	0.30	>10	0.034

【0407】

(6.11 VEGF、bFGF、及びHGF誘導性のHUVEC管形成、遊走、及び浸潤)

10

式Iの化合物は、ヒト臍血管内皮細胞(HUVEC)浸潤のインビトロアッセイで強力な阻害活性を示した。式Iの化合物は、血管内皮成長因子(VEGF)、塩基性線維芽細胞成長因子(bFGF)、及び肝細胞成長因子(HGF)誘導性の浸潤を強く阻害し、VEGF及びbFGF誘導性のHUVEC管形成及び遊走を弱く阻害し、成長因子誘導性HUVEC増殖の増殖を増強するか、又はそれを阻害しないかのいずれかであった。VEGF誘導性HUVEC浸潤の阻害のIC₅₀値は、0.29nMであった。bFGF誘導性HUVEC浸潤の阻害のIC₅₀値は、5.5nMであった。HGF誘導性HUVEC浸潤の阻害のIC₅₀値は、110nMであった。式Iの化合物は、VEGF及びbFGF誘導性遊走を、1 μ Mの濃度でそれぞれ38%及び28%阻害した。

【0408】

(6.12 臨床プロトコル)

20

進行性 固形腫瘍、非ホジキンリンパ腫、又は多発性骨髄腫を有する対象に経口投与したときの式Iの化合物の安全性、忍容性、薬物動態、及び効力を決定するための第1a/1b相の臨床試験を提供する。非忍容用量(NTD)、最大忍容用量(MTD)、及び推奨される第2相用量(RP2D)を本研究で定義することになる。腫瘍生検の処置前及び処置中の血管新生のバイオマーカーに対する化合物の効果を評価する。

【0409】

(研究デザイン)

本研究は、2つのパート:用量漸増(パートA)及び用量拡大(パートB)からなる第1a/1b相試験としてデザインされる。パートAでは、対象に、単回及び複数回の上昇用量の式Iの化合物を投与して、薬物動態(PK)を測定し、最大忍容用量(MTD)及び推奨される第2相用量(RP2D)を同定する。標準用量(3+3)漸増デザイン(Simonらの文献、1997)を用いて、初期毒性を同定する。グレード3以上の毒性の最初の例が、第一周期において薬物関連であると疑われるまで、3人の対象の初期コホートに式Iの化合物(0.5mg、1日1回)を100%の用量増分で投与し、疑いのあった時点で、特定のコホートを合計6人の対象にまで拡大する。この標準的漸増スケジュールは、非忍容用量(NTD)及びMTDを確立するために開始される。より小さい増分、及び用量コホート内の追加の対象を安全性について評価することもできる。約20~40人の対象をパートAで処置し、評価する;しかしながら、パートAの対象の総数は、MTDの確立に必要とされる用量コホートの数によって決まる。コホート中の6人の評価可能な対象のうちの2人以上が第1周期で薬物関連用量制限毒性(DLT)を経験したとき、用量はNTDとみなされる。NTDが確立されたときに、用量漸増を中止する。MTDは、6人の評価可能な対象のうちの0又は1人が第1周期でDLTを経験する、NTDに満たない最後の用量レベルと定義される。中間用量(すなわち、NTDとNTDの前の最後の用量レベルとの間の用量)又は任意の用量コホート内の追加の対象が、MTD及びRP2Dをより正確に決定するために必要とされる場合がある。

30

【0410】

パートBでは、対象は、パートAからの安全性、PK、及び/又はPDデータに基づいて、MTD及び/又はより低い用量レベルで投与を開始することができる。腫瘍タイプによって階層化された約100人の対象(コホート1つ当たり最大20人)を処置し、安全性及び抗腫瘍活性について、2周期の治療後に毎回評価する。用量(dose)、用量(doses)、又は適切なスケジュールも決定する。パートBでは、安全性データを、必要に応じて、研究の継続に関して定

40

50

期的に見直す。

【0411】

(研究母集団)

進行性 固形腫瘍(ST)、非ホジキンリンパ腫(NHL)、多発性骨髓腫(MM)、又は進行性切除不能 固形腫瘍を有する18歳以上の男女、標準療法で進行した(もしくは標準療法に耐えることができなかった)対象、又はその人に対する標準抗癌療法が存在しない対象を含む。選択された腫瘍タイプとしては、転移性乳癌(mBC)、多形性膠芽腫(GBM)、肝細胞癌(HCC)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、及び多発性骨髓腫(MM)が挙げられる。

【0412】

(投与及び研究期間)

最初の周期では、パートAにおいてのみ、各対象に、単回1日用量の式Iの化合物を1日目に投与し、その後、48時間の観察及びPKサンプリング期間があり、その後、1日目から毎日中断なく28日間投与する(第1周期 = 30日)。その後のパートA周期では、対象を28日周期で1日目～28日目まで連続投与で処置する。式Iの化合物を、初回用量において0.1、0.5、1、2、4、5、7.5、10、20、25、又は50mgの用量で1日に1回又は2回投与する。用量は、1日に1回投与される0.1、0.5、1、2、4、5、7.5、10mgであってもよい。用量は、1日に2回投与される50、25、又は10mgであってもよい。用量は、処置中に、出発用量から上下に調整してもよい。上記のように、必要であれば、薬物を周期的な様式で投与してもよい。

【0413】

パートBにおいて、対象は、開始から28日間の連続投与を受ける - 初期の単回用量後の48時間のPK収集期間は存在しない。

【0414】

疾患進行の証拠、許容できない毒性、又は対象/医師の中止の決定があれば、治療は中断される。対象が、治験責任医師によって判断されるような利益を得ている限り、該対象は、間断なく化合物を受容し続けることができる。

【0415】

参加は、約24カ月にわたって行なわれると考えられる。積極的治療及び対象経過観察の終了は、さらに3～6カ月かかると考えられる。

【0416】

(研究処置)

Celgene社は、式Iの化合物(HCl)を、経口投与用の0.1mg、0.5mg、1mg、及び3mgカプセル剤として供給する。本化合物は、薬物を含む箱の中でボトルに28日間包装される。

【0417】

パートA(用量漸増期)において、用量レベルは、1日1回0.5mgで、単回PK用量後に開始する。最初の用量を任意のコホートの最後の対象に投与した後、対象を少なくとも30日間観察した後に、次のより大きいプロトコル指定用量コホートを開始することができる。対象内用量漸増は、治験責任医師及びCelgene社の医療モニターからなる安全性審査委員会(SCC)によって承認されない限り、許容されない。

【0418】

パートBにおいて、対象は、パートAからの安全性、PK、及びPD評価に基づいて、式Iの化合物をMTD及び/又はより低い用量レベルで受容することができる。約100人の対象(最大20人のグループにおける予め選択された腫瘍タイプ)を安全性及び抗腫瘍効果について評価する。

【0419】

(効力評価の概要)

対象を、毎2周期後に、効力について評価する。一次効力変数は応答である。腫瘍応答は、 固形腫瘍の応答評価基準(RECIST 1.1)、NHLの国際ワークショップ基準(IWC)、多発性骨髓腫の国際統一応答基準(IURC)(付録A、第18.1節)、又はGBMに関する神經腫瘍学(RANO)ワーキンググループの応答評価に基づく。

【0420】

10

20

30

40

50

二次/予備エンドポイントは、血液及び腫瘍におけるバイオマーカー測定値、組織病理学的応答、並びに薬理ゲノム学的所見との相関を含む。補足的効力変数(例えば、ECOG一般状態、PET転帰)も調べ;さらに、血管新生低下の変化を、DCE-MRIを用いて、体積移行定数(K_{trans})及び初期AUC($IAUC$)により測定する。

【0421】

(安全性評価の概要)

この研究の安全性変数は、有害事象、臨床検査変数、12誘導ECG(中心的に精査される)、LVEF評価、身体検査、及びバイタルサインである。

【0422】

(薬物動態評価の概要)

式Iの化合物及びその代謝産物のPKプロファイルを連続的な採血及び採尿から第一の治療周期中に決定する。可能ならば、これらを薬力学的(PD)転帰と相関させる。

【0423】

上記の実施例は、当業者に、特許請求された実施態様の作製方法及び使用方法の完全な開示及び説明を与えるために提供されているのであって、本明細書に開示されている事物の範囲を限定することを意図するものではない。当業者に明白である修飾は、以下の特許請求の範囲の範囲内であることが意図される。本明細書に引用されている刊行物、特許、及び特許出願は全て、各々のそのような刊行物、特許、又は特許出願が具体的かつ個別的に引用により本明細書中に組み込まれることが示されているかのように、引用により本明細書中に組み込まれる。

10

20

【図1A - B】

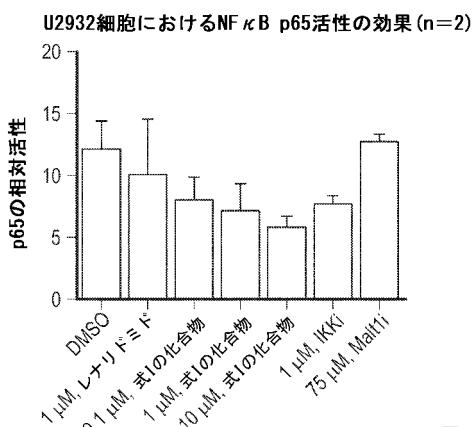


図.1A

【図1C - D】

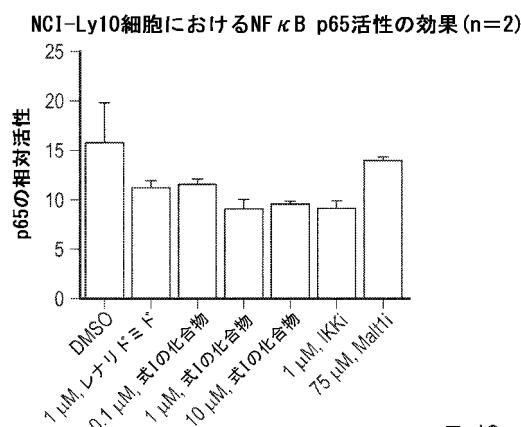


図.1C

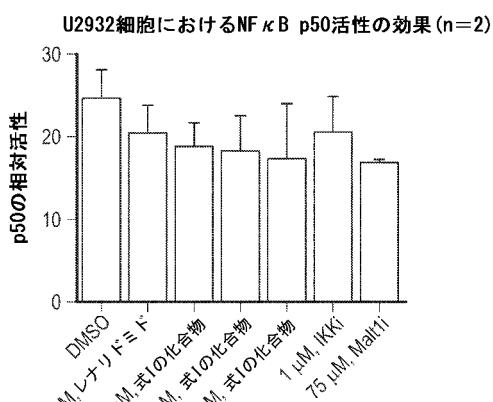


図.1B

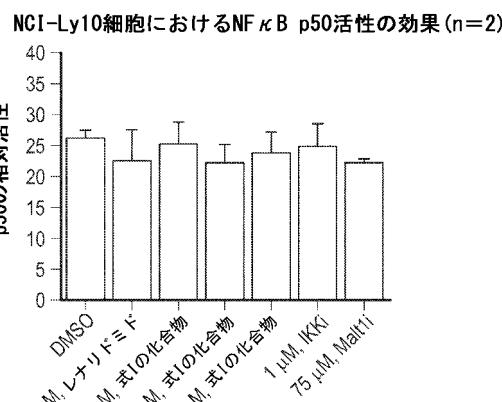


図.1D

【図2】

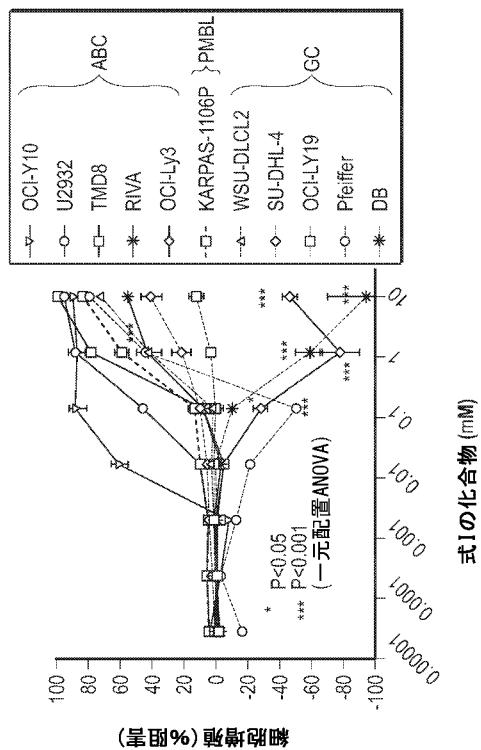


図.2

【図3】

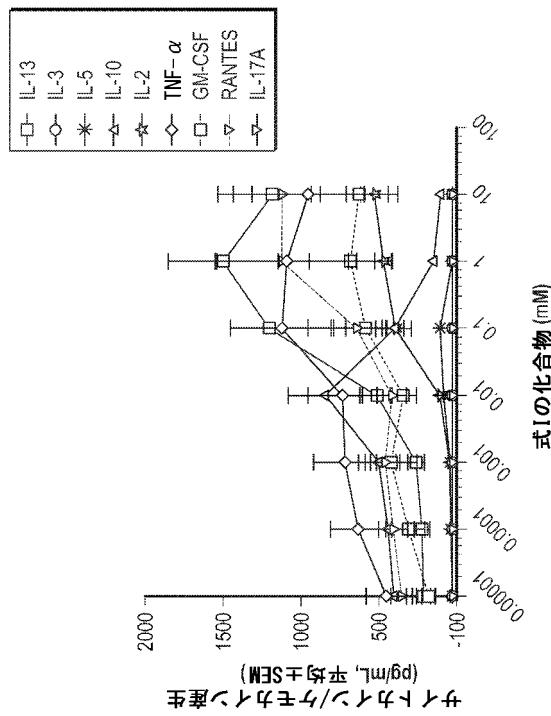


図.3

【図4】

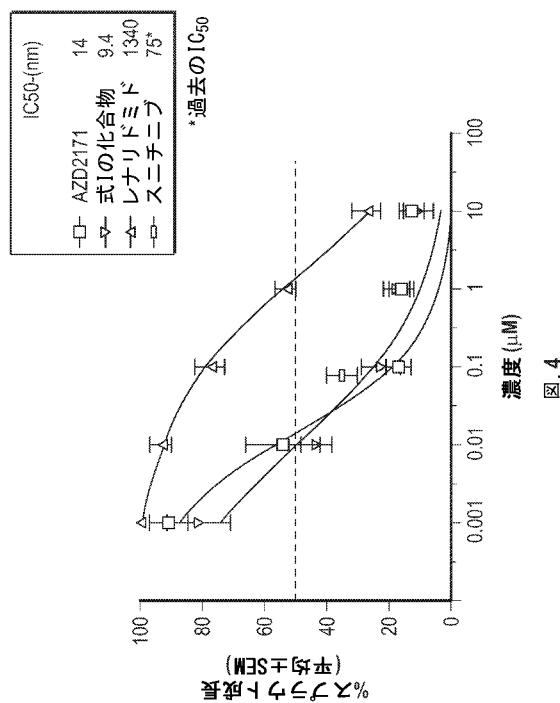


図.4

【図5A】

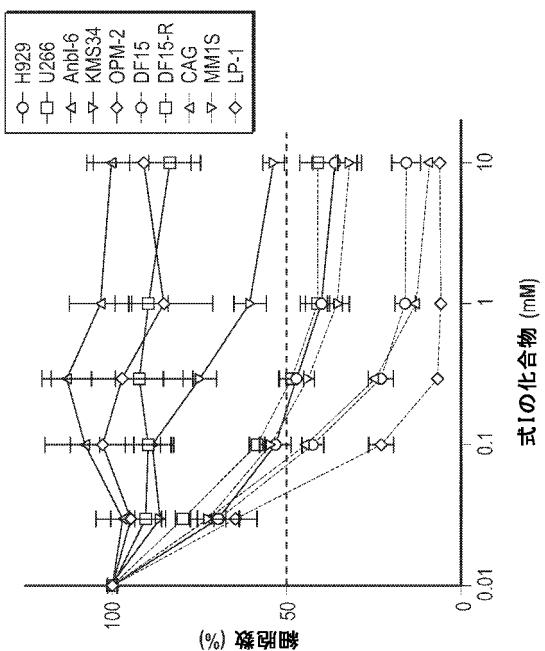


図.5A

【図 5B】

極めて感受性が高い
感受性がある
中間の感受性
感受性の欠如

増殖	CC-122	CC-5013
OPM2 (n=2)	/0.04	/0.3
H929 (n=3)	/0.07	/10.5
CAG (n=3)	/0.085	/12.2
MM1.S (n=3)	/0.3	/8.6
DF15 (n=3)	/0.4	/19.23
U266 (n=3)	/0.4	/12.6
KMS34 (n=3)	/9.7	/>10
LP-1 (n=3)	/>10	/>10
DF15R (n=3)	/>10	/>10
Anbl-6 (n=4)	/>10	/>10

図. 5B

【図 6】

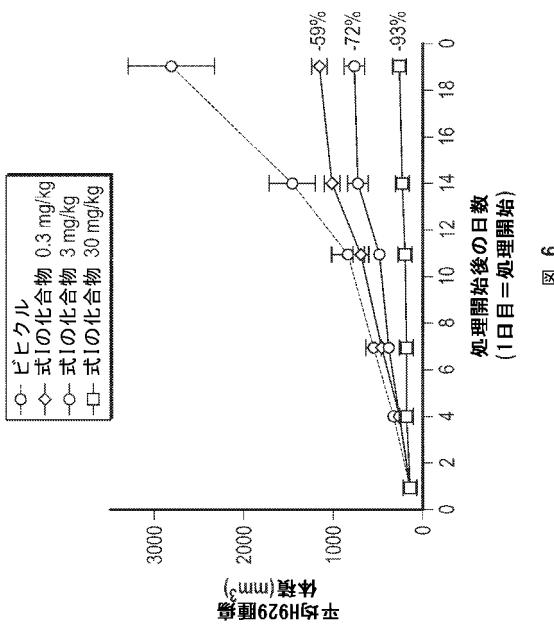


図. 6

【図 7A - B】

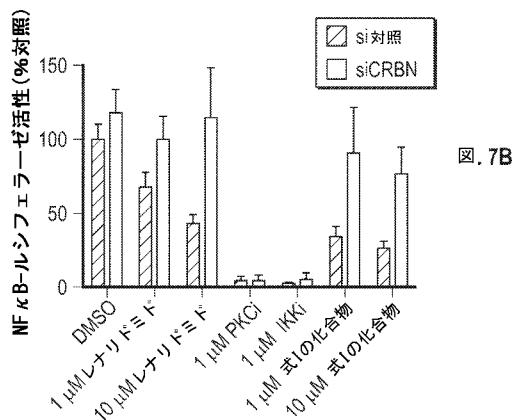
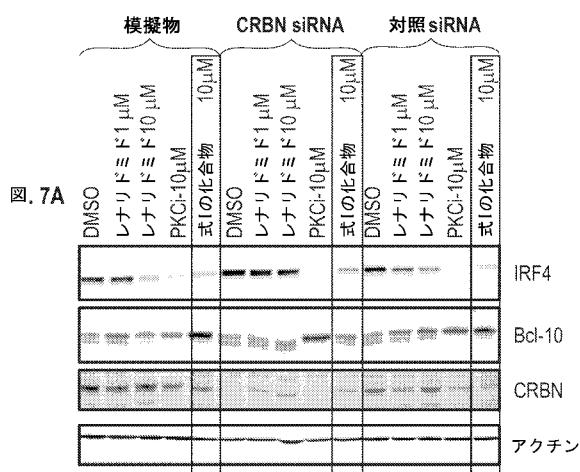


図. 7B

【図 7C】

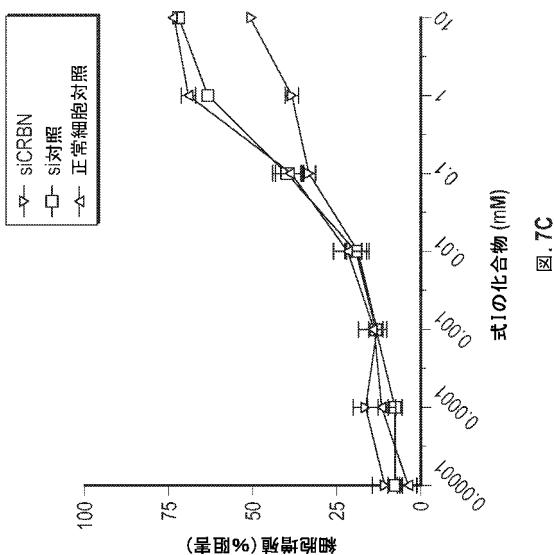


図. 7C

【図 8】

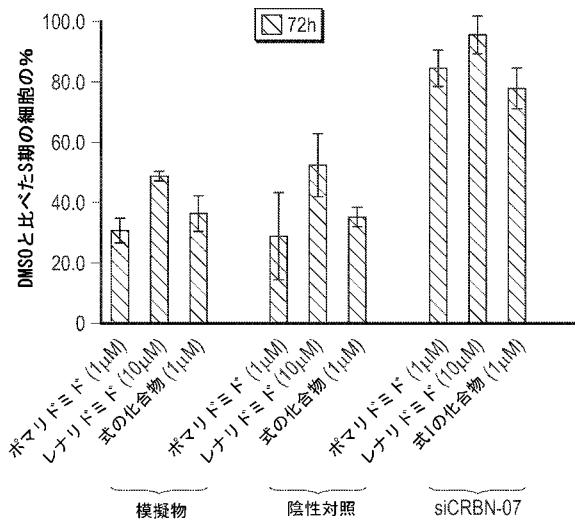


図.8

【図 9 A】

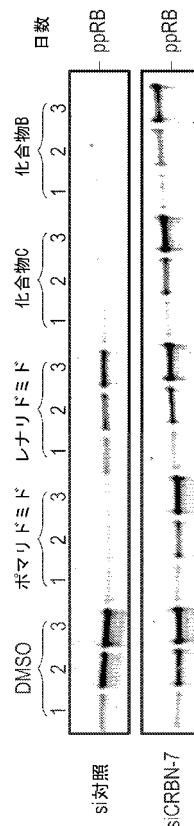


図.9A

【図 9 B】

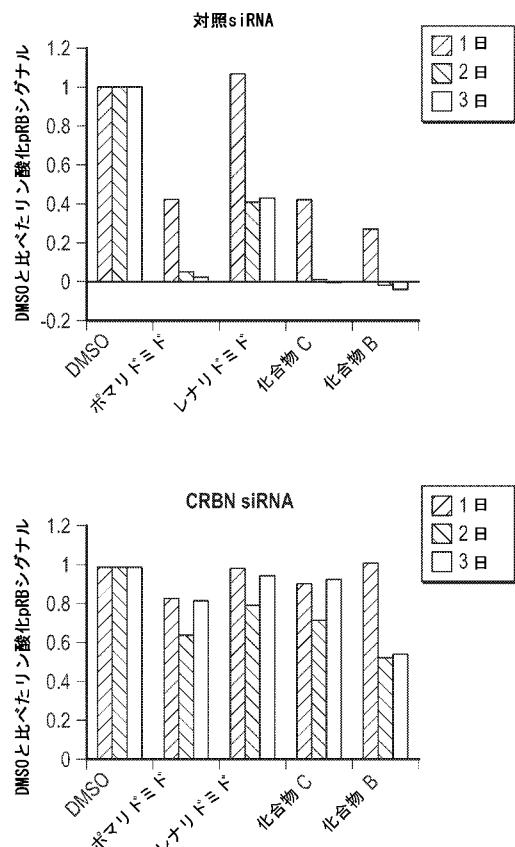


図.9B

【図 9 C】

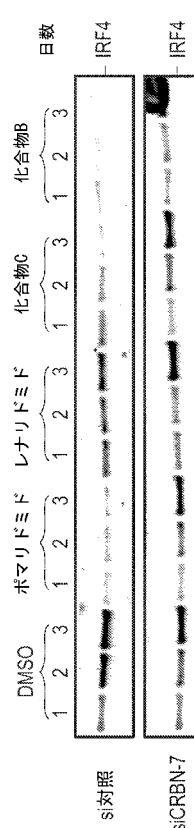
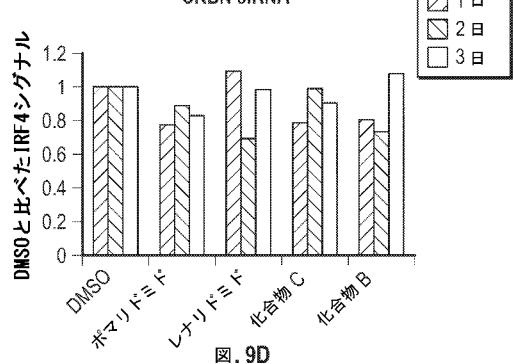
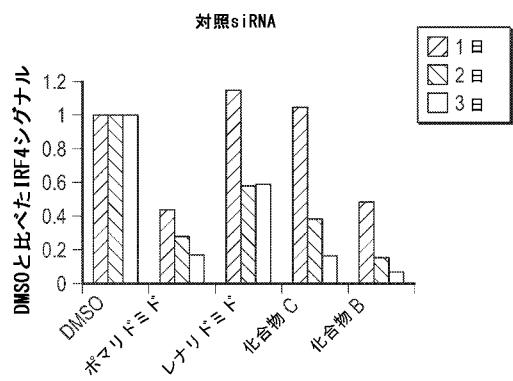


図.9C

【図 9 D】



【図 10】

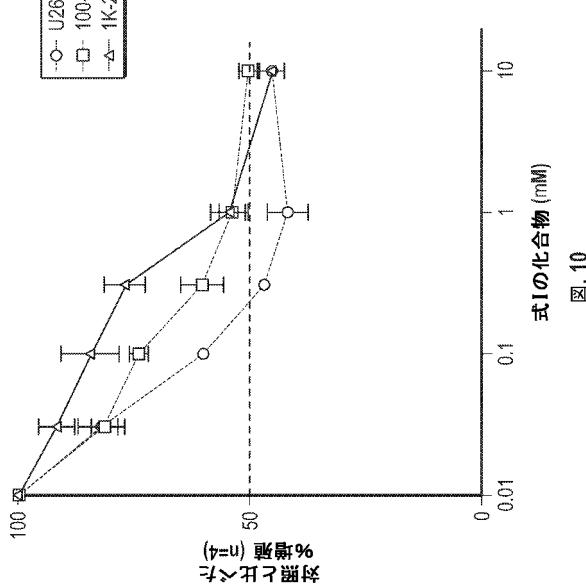


図.10

【図 11】

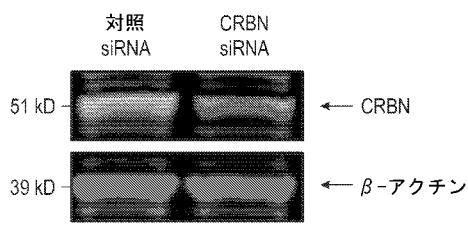
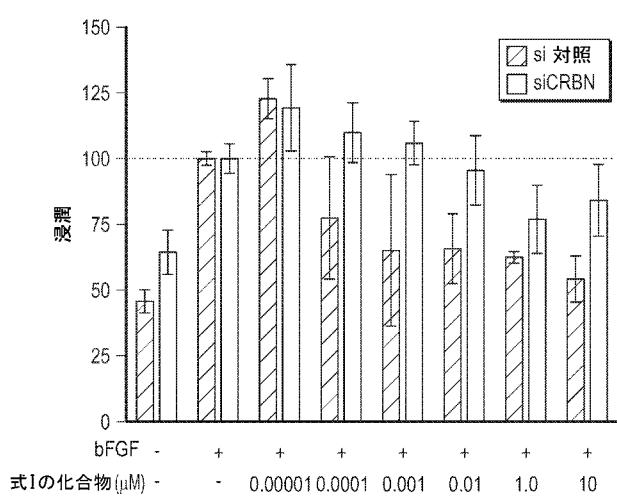


図.11

【図 12 A - B】

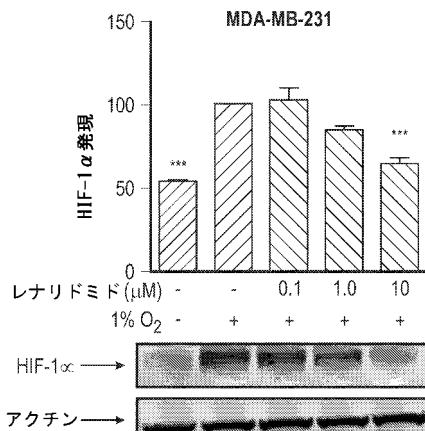


図.12A

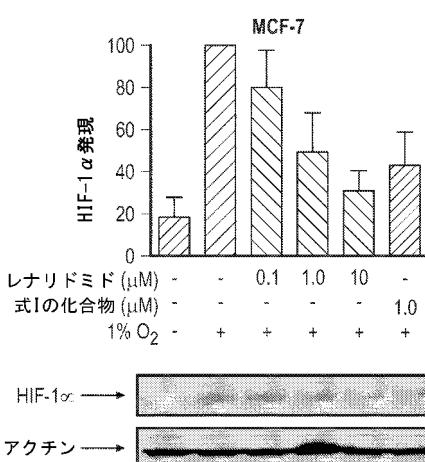


図.12B

【図 12 C - D】

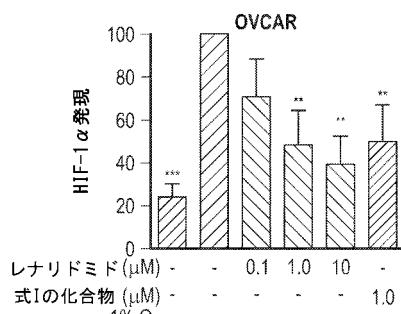


図. 12C

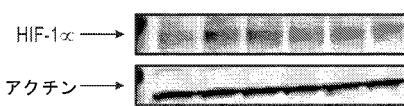
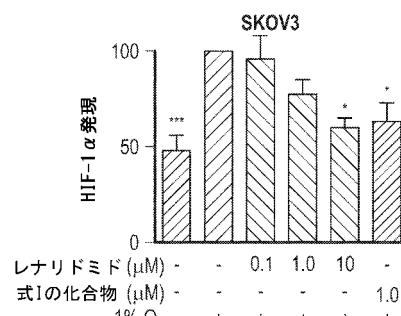


図. 12D

【図 12 E - F】

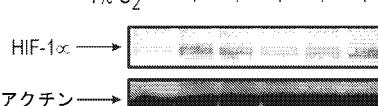
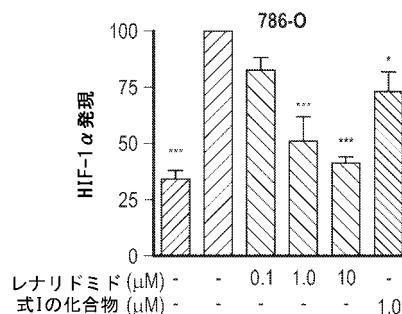


図. 12E

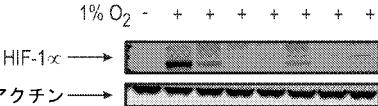
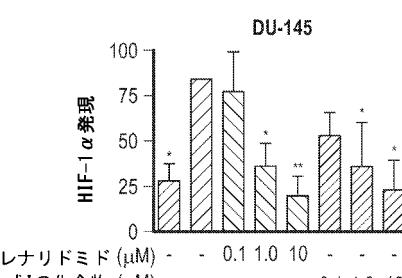


図. 12F

【図 12 G - H】

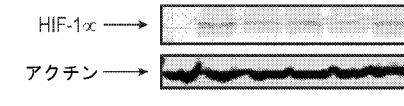
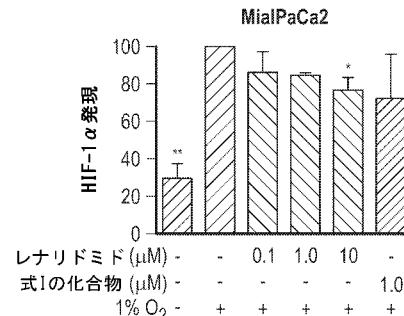


図. 12G

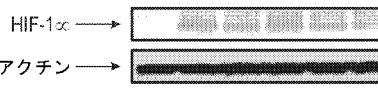
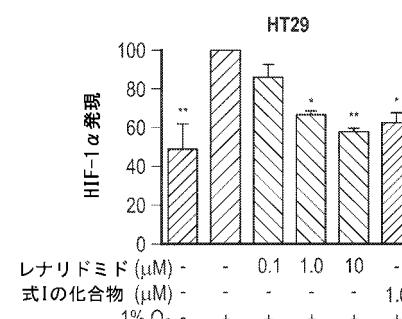


図. 12I

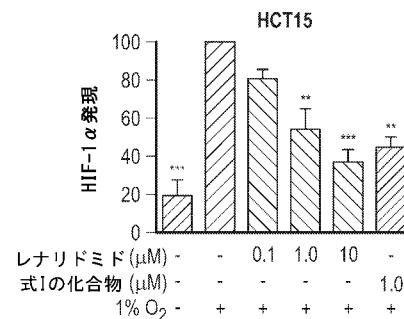


図. 12H

【図 13A - B】

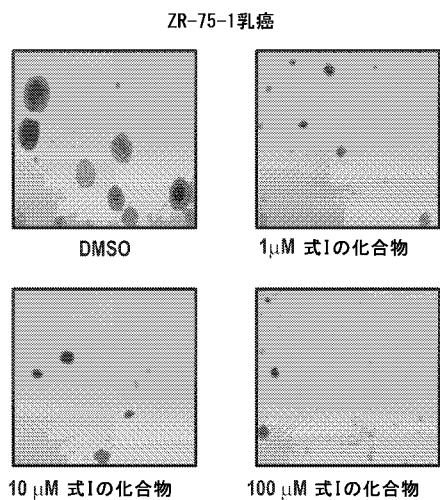


図. 13A

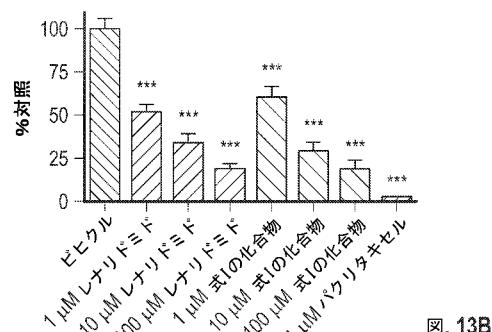


図. 13B

【図 14】

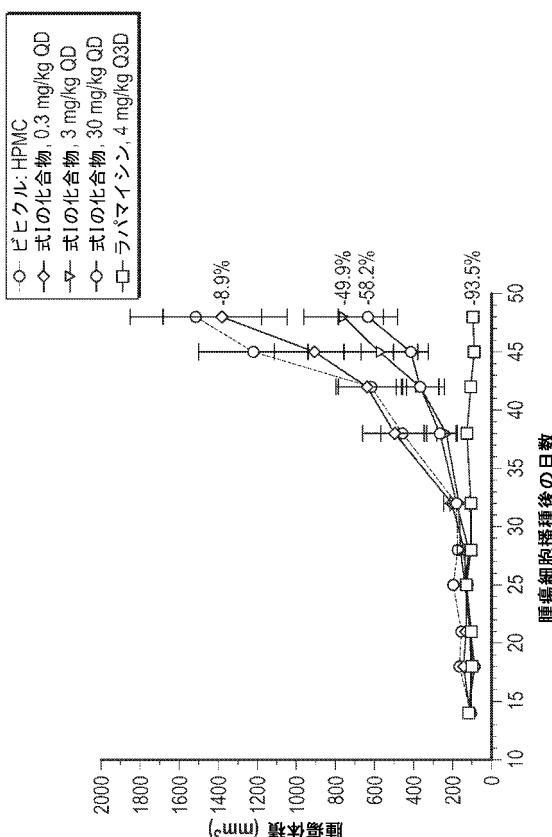


図. 14

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		
<p style="text-align: right;">International application No PCT/US2012/028498</p>		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/495 A61P35/00 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, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/039489 A2 (CELGENE CORP [US]; MULLER GEORGE W [US]; MAN HON-WAH [US]) 3 April 2008 (2008-04-03) paragraphs [5.17], [5.59]; claim 18 -----	1-62
<input 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	Date of mailing of the international search report	
25 April 2012	04/05/2012	
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 Cattell, James	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2012/028498

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008039489	A2 03-04-2008	AR 063015 A1	23-12-2008
		CA 2663731 A1	03-04-2008
		CL 27522007 A1	11-07-2008
		CN 101535291 A	16-09-2009
		CR 10712 A	13-05-2009
		EP 2066656 A2	10-06-2009
		EP 2420497 A1	22-02-2012
		EP 2420498 A1	22-02-2012
		EP 2428513 A1	14-03-2012
		JP 2010504973 A	18-02-2010
		KR 20090061061 A	15-06-2009
		PE 09702008 A1	19-07-2008
		RU 2009115653 A	10-11-2010
		TW 200823192 A	01-06-2008
		US 2008161328 A1	03-07-2008
		US 2010093774 A1	15-04-2010
		WO 2008039489 A2	03-04-2008
		ZA 200901950 A	30-06-2010

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N
C 1 2 Q 1/68 (2006.01)	C 1 2 Q 1/68	A
G 0 1 N 33/574 (2006.01)	G 0 1 N 33/574	A
G 0 1 N 33/543 (2006.01)	G 0 1 N 33/543	5 4 5 A

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,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,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,C1,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,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,QA,RO,RS,RU,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN

(72)発明者 ホン ワフ マン
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 8 5 4 0 プリンストン グラント ウェイ 2 7
(72)発明者 リング フウア ズハング
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 7 0 4 6 モウンタイン ラケス モルリス アベ . 2
9 3
(72)発明者 アニタ ガンドヒ
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 7 9 2 4 ベルナルドスピルレ ステルリング ロード
3 7
(72)発明者 ラジエスフ チョプラ
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 7 9 0 1 スムミト エグゲルス コウルト 5 4
F ターム(参考) 4B063 QA01 QA19 QA20 QQ03 QQ09 QQ53 QR32 QR62 QS25
4C084 AA19 MA02 NA14 ZB261 ZB271 ZC751
4C085 AA14 BB01 EE03
4C086 AA01 AA02 BC46 GA07 MA01 MA02 MA04 NA14 ZB26 ZB27
ZC75