

(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2015-535291

(P2015-535291A)

(43) 公表日 平成27年12月10日 (2015. 12. 10)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/454 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 31/454	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 P 35/00 (2006. 01)</b>	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 P 35/02 (2006. 01)</b>	A 6 1 P 35/02	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006. 01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
<b>A 6 1 K 31/573 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 31/573	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 43 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2015-540844 (P2015-540844)	(71) 出願人	509307635
(86) (22) 出願日	平成25年11月4日 (2013. 11. 4)		セルジーン コーポレイション
(85) 翻訳文提出日	平成27年6月29日 (2015. 6. 29)		アメリカ合衆国 ニュージャージー 07
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/068237		901, サミット, モリス アベニュー
(87) 国際公開番号	W02014/071280		86
(87) 国際公開日	平成26年5月8日 (2014. 5. 8)	(74) 代理人	100097456
(31) 優先権主張番号	61/764, 466		弁理士 石川 徹
(32) 優先日	平成25年2月13日 (2013. 2. 13)	(72) 発明者	クラウディア イブ カッセッラ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		アメリカ合衆国 ニュージャージー州 O
(31) 優先権主張番号	61/722, 722		7950 モリス プレインズ ヒルビュ
(32) 優先日	平成24年11月5日 (2012. 11. 5)		ー アベニュー 9
(33) 優先権主張国	米国 (US)	F ターム (参考)	4C084 AA19 AA22 AA23 MA52 NA05
			ZB211 ZB261 ZB271 ZC751
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 腎臓に障害のある対象におけるボマリドミドを用いる癌の治療

## (57) 【要約】

本明細書において提供されるのは、腎臓に障害のある対象において、疾患（例えば、癌）の一又は二以上の症状を治療、予防、又は管理する方法であり、当該方法は、当該対象にボマリドミドを投与することを含む。また、本明細書において提供されるのは、腎臓に障害のある対象において、疾患（例えば、癌）の一又は二以上の症状を治療、予防、又は管理する方法であり、当該方法は、当該対象に治療有効量のボマリドミド及びデキサメタゾン投与することを含む。

【選択図】 なし

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

腎臓に障害のある対象において、癌の一又は二以上の症状を治療、予防、又は管理する方法であり、当該対象に治療有効量のボマリドミドを投与することを含み、ここで、当該治療有効量は、腎臓に障害のない対象に投与される量よりも少ない量である、前記方法。

**【請求項 2】**

前記癌が血液の癌である、請求項 1 の方法。

**【請求項 3】**

前記癌が多発性骨髄腫である、請求項 2 の方法。

**【請求項 4】**

前記癌が薬物抵抗性である、請求項 1 乃至 3 のいずれか一項の方法。

**【請求項 5】**

前記癌が再発したか又は難治性である、請求項 1 乃至 4 のいずれか一項の方法。

**【請求項 6】**

ボマリドミドの前記治療有効量が、1日当たり約1mg乃至約50mgの範囲内である、請求項 1 乃至 5 のいずれか一項の方法。

**【請求項 7】**

ボマリドミドの前記治療有効量が、1日当たり約2mg乃至約25mgの範囲内である、請求項 6 の方法。

**【請求項 8】**

ボマリドミドの前記治療有効量が、1日当たり約2mg乃至約15mgの範囲内である、請求項 6 の方法。

**【請求項 9】**

ボマリドミドの前記治療有効量が、1日当たり、約2、約4、又は約6mgである、請求項 6 の方法。

**【請求項 10】**

ボマリドミドの前記治療有効量が、1日当たり約2mgである、請求項 6 の方法。

**【請求項 11】**

ボマリドミドの前記治療有効量が、1日当たり約4mgである、請求項 6 の方法。

**【請求項 12】**

ボマリドミドが1日1回投与される、請求項 1 乃至 11 のいずれか一項の方法。

**【請求項 13】**

ボマリドミドが、28日間の治療周期中に21日間投与される、請求項 1 乃至 12 のいずれか一項の方法。

**【請求項 14】**

ボマリドミドが、28日間の治療周期中の第1日乃至第21日に毎日投与される、請求項 13 の方法。

**【請求項 15】**

ボマリドミドが経口で投与される、請求項 1 乃至 14 のいずれか一項の方法。

**【請求項 16】**

前記対象が、約80mL / 分以下のクレアチニン・クリアランスを有している、請求項 1 乃至 15 のいずれか一項の方法。

**【請求項 17】**

前記対象が軽度の腎臓機能障害を有している、請求項 16 の方法。

**【請求項 18】**

前記対象が中程度の腎臓機能障害を有している、請求項 16 の方法。

**【請求項 19】**

前記対象が重度の腎臓機能障害を有している、請求項 16 の方法。

**【請求項 20】**

前記対象がヒトである、請求項 1 乃至 19 のいずれか一項の方法。

10

20

30

40

50

## 【請求項 2 1】

対象に第二の治療剤を投与することをさらに含む、請求項 1 乃至 2 0 のいずれか一項の方法。

## 【請求項 2 2】

前記第二の治療剤が治療有効量以下の量で投与される、請求項 2 1 の方法。

## 【請求項 2 3】

前記第二の治療剤がデキサメタゾンである、請求項 2 1 又は 2 2 の方法。

## 【請求項 2 4】

デキサメタゾンが治療有効量以下の量で投与される、請求項 2 3 の方法。

## 【請求項 2 5】

デキサメタゾンが、1週間当たり約10乃至約100mgの範囲内の量で投与される、請求項 2 3 又は 2 4 の方法。

## 【請求項 2 6】

デキサメタゾンが、1週間当たり約10乃至約50mgの範囲内の量で投与される、請求項 2 5 の方法。

## 【請求項 2 7】

デキサメタゾンが、1週間当たり約20又は約40mgの量で投与される、請求項 2 5 の方法。

## 【請求項 2 8】

デキサメタゾンが、1週間当たり約20mgの量で投与される、請求項 2 5 の方法。

## 【請求項 2 9】

デキサメタゾンが、1週間当たり約40mgの量で投与される、請求項 2 5 の方法。

## 【請求項 3 0】

デキサメタゾンが1日1回投与される、請求項 2 3 乃至 2 9 のいずれか一項の方法。

## 【請求項 3 1】

デキサメタゾンが、28日間の治療周期中の4日間投与される、請求項 2 3 乃至 3 0 のいずれか一項の方法。

## 【請求項 3 2】

デキサメタゾンが、28日間の治療周期中の第1日、第8日、第15日、及び第22日に毎日投与される、請求項 3 1 記載の方法。

## 【請求項 3 3】

デキサメタゾンが、28日間の治療周期中の12日間投与される、請求項 2 3 乃至 3 0 のいずれか一項の方法。

## 【請求項 3 4】

デキサメタゾンが、28日間の治療周期中の第1日乃至第4日、第9日乃至第12日、及び第17日乃至第20日に毎日投与される、請求項 3 3 記載の方法。

## 【請求項 3 5】

デキサメタゾンが経口で投与される、請求項 2 3 乃至 3 4 のいずれか一項の方法。

## 【請求項 3 6】

ボマリドミドが、デキサメタゾンの前に投与される、請求項 2 3 乃至 3 5 のいずれか一項の方法。

## 【請求項 3 7】

ボマリドミドが、デキサメタゾンと同時に投与される、請求項 2 3 乃至 3 5 のいずれか一項の方法。

## 【請求項 3 8】

ボマリドミドが、デキサメタゾンの後に投与される、請求項 2 3 乃至 3 5 のいずれか一項の方法。

## 【請求項 3 9】

前記対象に第三の治療剤を投与することをさらに含む、請求項 2 1 乃至 3 8 のいずれか一項の方法。

10

20

30

40

50

**【請求項 40】**

前記対象が、ボマリドミドの投与前に当該癌のための抗癌療法で治療を受けていない、請求項 1 乃至 39 のいずれか一項の方法。

**【請求項 41】**

前記対象が、ボマリドミドの投与前に当該癌のための抗癌療法で治療を受けている、請求項 1 乃至 39 のいずれか一項の方法。

**【請求項 42】**

前記対象が、ボマリドミドの投与前に当該癌のための少なくとも二つの療法で治療を受けている、請求項 41 の方法。

**【請求項 43】**

前記対象が、ボマリドミドの投与前に当該癌のためにレナリドミド又はボルテゾミブで治療を受けている、請求項 41 の方法。

**【請求項 44】**

前記対象が、ボマリドミドの投与前に当該癌のためにレナリドミド及びボルテゾミブで治療を受けている、請求項 41 の方法。

**【請求項 45】**

細胞の増殖を阻害する方法であり、当該細胞にボマリドミド及びデキサメタゾンに接触させることを含む、前記方法。

**【請求項 46】**

ボマリドミドが、デキサメタゾンよりも前に前記細胞と接触させられる、請求項 45 記載の方法。

**【請求項 47】**

ボマリドミドが、デキサメタゾンと同時に前記細胞と接触させられる、請求項 45 記載の方法。

**【請求項 48】**

ボマリドミドが、デキサメタゾンよりも後に前記細胞と接触させられる、請求項 45 記載の方法。

**【請求項 49】**

前記細胞が癌性細胞である、請求項 45 乃至 48 のいずれか一項の方法。

**【請求項 50】**

前記癌性細胞が、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、子宮内膜癌、胃癌、神経膠腫、頭頸部癌、肝癌、非小細胞肺癌、卵巣癌、膵臓癌、又は前立腺癌の細胞である、請求項 49 の方法。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】****1. 関連する出願の相互参照**

本出願は、2012年11月5日に提出された米国仮出願第61/722,722号及び2013年2月13日に提出された米国仮出願第61/764,466号に対して優先権を主張しており、これらの各々の開示は、それらの全体が参照によって本明細書に組み込まれている。

**【0002】****2. 技術分野**

本明細書において提供されるのは、腎臓に障害のある対象において、疾患（例えば、癌）の一又は二以上の症状を治療、予防、又は管理する方法であり、当該方法は、当該対象にボマリドミドを投与することを含む。また、本明細書において提供されるのは、腎臓に障害のある対象において、疾患（例えば、癌）の一又は二以上の症状を治療、予防、又は管理する方法であり、当該方法は、当該対象に治療有効量のボマリドミド及びデキサメタゾンを投与することを含む。

**【背景技術】****【0003】**

### 3. 背景

#### 3.1 癌の病理生物学

癌は、第一には、所与の正常組織に由来する異常な細胞の数の増加、これらの異常な細胞による隣接する組織の浸潤、又は悪性細胞の局所リンパ節及び遠隔部位へのリンパ液又は血液を介した広がり（転移）によって特徴付けられている。臨床データ及び分子生物学の研究は、癌が、ある状況下において新生物発生に進むかもしれない、新生物発生前の小さな変化で始まる多段階プロセスであることを示している。新生物発生病変は、特に、新生物細胞がホストの免疫監視を免れる状況下において、蔓延、成長、転移及び異質化のために、クローン的に進化し得且つ容量増加を進展させ得る。ロイト(Roitt)らの文献、Immunology、17.1-17.12(第3版、モズビー、セントルイス、ミズーリ州、1993)。

10

#### 【0004】

医学書に詳細に記載されている、膨大な種類の癌がある。その例は、肺癌、結腸癌、直腸癌、前立腺癌、乳癌、脳腫瘍及び腸癌を包含する。癌の発生は、一般的な人口の高齢化に応じて、新たな癌の発症に伴って、そして影響を受けやすい母集団（例えば、AIDSに感染した又は太陽光に過剰に曝露された人々）の増加にしたがって、増大するよう継続する。それゆえ、癌患者を治療するために使用され得る新しい方法及び組成物について、とてつもなく大きい要求が存在する。

#### 【0005】

癌の多くのタイプが、新たな血管形成、血管新生として知られている方法に関連している。腫瘍が誘導した血管新生に包含されるメカニズムのいくつかが解明されている。これらのメカニズムの一番直接的なものは、血管新生特性を伴う、サイトカインの腫瘍細胞による分泌である。これらのサイトカインの例は、酸性及び塩基性線維芽細胞成長因子(a,b-FGF)、アンギオゲニン、血管内皮成長因子(VEGF)、及びTNF- $\alpha$ を包含する。代わって、腫瘍細胞は、プロテアーゼの製造と、数種のサイトカイン(例えば、b-FGF)が貯蔵されている細胞外マトリックスのその後の機能停止を通じて、血管新生ペプチドを放出できる。血管新生は、炎症性細胞(特にマクロファージ)の補充及び血管新生サイトカイン(例えば、TNF- $\alpha$ 、b-FGF)のその後の放出を通じて、間接的に誘導され得る。

20

#### 【0006】

リンパ腫は、リンパ系に由来する癌を示す。リンパ腫は、リンパ球-Bリンパ球及びTリンパ球(即ち、B細胞及びT細胞)の悪性腫瘍によって特徴付けられている。リンパ腫は、一般的に、リンパ節において、又は、胃又は腸を包含するがこれらに限定されない臓器中におけるリンパ組織の集まっているところにおいて開始する。リンパ腫は、いくつかのケースでは、骨髄及び血液を包含し得る。リンパ腫は、体の一の部位から他の部分に広がり得る。

30

#### 【0007】

リンパ腫の様々な形態の治療が、例えば、その開示が参照によりその全体において本明細書に組み込まれている米国特許第7,468,363号に記載されている。そのようなリンパ腫は、これらに限定されないが、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、形質転換リンパ腫、中間分化型リンパ球リンパ腫、中間型リンパ球リンパ腫(ILL)、びまん性低分化型リンパ球リンパ腫(PDL)、中心細胞性リンパ腫、びまん性小開裂(small-cleaved)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、マントル層リンパ腫、及び低級濾胞リンパ腫を包含する。

40

#### 【0008】

非ホジキンリンパ腫(NHL)は、米国において、男性及び女性の両者において、五番目に多い最も一般的な癌であり、2007年において、新患が63,190人、死亡が18,660人と推定された。ジェマル(Jemal)らの文献、CA Cancer J. Clin. 2007; 57(1):43-66。NHLを発症する可能性は、年齢と共に上昇し、且つ、高齢者におけるNHLの発症率は、米国の人口集団の老化傾向を伴う懸案事項を生じて、過去10年間に着実に増加している。同上。クラーク(Clarke)らの文献、Cancer 2002; 94(7):2015-2023。

50

## 【 0 0 0 9 】

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およそ1/3を占める。DLBCL患者の一部は従来の化学療法で治癒されるが、残りはその病気で死亡している。抗癌薬は、おそらくは成熟したT細胞及びB細胞における直接的なアポトーシス誘導によって、リンパ腫の急速で持続的な喪失を引き起こす。スターンク(Stahnke)らの文献、Blood 2001;98:3066-3073。絶対的なリンパ腫計数(ALC)は、濾胞状非ホジキンリンパ腫における予後因子であることが示されており、且つ、最近の結果は、診断におけるALCは、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫において重要な予後因子であることを示唆している。キム(Kim)らの文献、Journal of Clinical Oncology、2007;25:18S。

## 【 0 0 1 0 】

10

白血病は、血液形成組織の悪性腫瘍を示す。様々な形態の白血病が、例えば、その開示が参照によりその全体において本明細書に組み込まれている米国特許第7,393,862号に記載されている。報告されたように、ウイルスが、動物においていくつかのタイプの白血病を引き起こすけれども、ヒトにおける白血病の原因は、大部分は知られていない。ザメルク マニュアル(The Merck Manual)、944-952(第17版 1999)。悪性腫瘍への変容は、典型的には、その後の増殖(proliferation)及びクローン性増殖(expansion)を伴う二以上の工程を通じて、単一細胞中において生じる。いくつかの白血病においては、特異的染色体転座が、矛盾のない白血病細胞形態及び独特の臨床的特徴を伴って同定されている(例えば、慢性骨髄性白血病における9と22の転座、及び急性前骨髄性白血病における15と17の転座)。急性白血病は、主として未分化の細胞集団であり、慢性白血病は、より成熟した細胞形態である。

20

## 【 0 0 1 1 】

急性白血病は、リンパ芽細胞型(ALL)と非リンパ芽細胞型(ANLL)とに分けられる。ザメルク マニュアル(The Merck Manual)、946-949(第17版 1999)。それらはさらに、フレンチ-アメリカン-ブリティッシュ(FAB)分類に従って、又はそれらの分化のタイプ及び程度に従って、それらの形態的及び細胞化学的外観によって細分され得る。特定のB-及びT細胞並びに骨髄抗原単クローン性抗体の使用が、分類には最も役立つ。ALLは、主として子供の疾患であり、それは、実験結果及び骨髄試験で証明されている。ANLL、これは急性骨髄性白血病又は急性骨髄芽球性白血病(AML)としても知られているが、すべての年齢において生じ、且つ、大人ではより一般的な急性白血病である。それは、原因物質として普通はX線照射が関連付けられている種類である。

30

## 【 0 0 1 2 】

慢性白血病は、リンパ球性(CLL)又は骨髄性(CML)として説明されている。ザメルク マニュアル(The Merck Manual)、949-952(第17版 1999)。CLLは、血中、骨髄中、及びリンパ器官における成熟リンパ球の発現により特徴付けられている。CLLの顕著な特徴が裏付けられており、それは、明白なリンパ球増加症( $>5,000/\mu\text{L}$ )及び骨髄におけるリンパ球の増加である。大部分のCLL患者は、B細胞の特徴を有するリンパ球のクローン性増殖も有している。CLLは、中年又は老年の者の病気である。CMLにおいて、その特性は、血液、骨髄、肝臓、脾臓及び他の臓器における、分化の全ての段階の顆粒球細胞の優位性である。診断の際に症状のある患者において、総白血球(WBC)数は、普通は約 $200,000/\mu\text{L}$ であるのに、 $1,000,000/\mu\text{L}$ に到達し得る。CMLは、フィラデルフィア染色体の存在のために、診断が比較的容易である。

40

## 【 0 0 1 3 】

急性及び慢性の分類に加え、そのような病気を前駆体又は末梢に生じさせる細胞に基づいて、新生物が分類されてもいる。例えば、その開示が参照によりその全体において本明細書に組み込まれている米国特許出願公開公報第2008/0051379を参照されたい。前駆体新生物は、ALL及びリンパ芽球性リンパ腫を包含し、リンパ球において、T-又はB細胞に分化する前に生じる。末梢新生物は、T-又はB細胞に分化したリンパ球において生じるものである。そのような末梢新生物は、これらに限定されないが、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、濾胞状リンパ腫、粘膜関

50

連リンパ組織型節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、節性辺縁帯リンパ腫、脾性辺縁帯リンパ腫、有毛細胞白血病、形質細胞腫、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を包含する。CLL症例の95%超において、クローン性増殖は、B細胞系のクローン性増殖である。Cancer: Principles & Practice of Oncology(第3版)(1989)(1843-1847頁)を参照されたい。CLL症例の5%未満において、腫瘍細胞はT細胞の表現型を有している。これらの分類にも関わらず、しかしながら、正常造血の病的な機能障害が、すべての白血病の顕著な特徴である。

#### 【0014】

多発性骨髄腫(MM)は、骨髄中における形質細胞の癌である。普通は、形質細胞は抗体を産生し、免疫作用において鍵となる役割を果たす。しかしながら、これらの細胞の制御されていない増加が、骨痛及び骨折、貧血、感染及び他の合併症に導く。多発性骨髄腫は、その正確な原因は不明のままであるが、二番目に多いありふれた血液悪性腫瘍である。多発性骨髄腫は、血液、尿及び臓器中において、高タンパク質レベルを引き起こし、当該タンパク質は、これらに限定されないが、単クローン性タンパク質(M-タンパク質)及び他の免疫グロブリン(抗体)、アルブミン、及び $\kappa$ -2-ミクログロブリンを包含する。パラプロテインとしても知られているM-タンパク質は、骨髄腫形質細胞によって産生され、ほぼすべての多発性骨髄腫患者の血液中又は尿中に見出され得る、かなり異常なタンパク質である。レナリドミド及びボルテゾミブ療法をし尽くした患者は、予後が不良である。かなりの割合の患者は、病気の進行の間に発症が増加する腎臓障害を有している。

#### 【0015】

骨痛を含む骨格症状は、多発性骨髄腫の最も臨床的に重要な症状に含まれる。悪性の形質細胞は、溶解性病変を引き起こして骨からカルシウムを浸出させる、破骨細胞刺激因子(IL-1、IL-6及びTNFを包含する)を放出し；高カルシウム血症が、他の症状である。サイトカインとも言及されている破骨細胞刺激因子は、アポトーシス、又は骨髄腫細胞の死を防止し得る。患者の50%は、診断の際に、X線写真で検出可能な骨髄腫関連骨格病変を有している。多発性骨髄腫の他の一般的な臨床症状は、多発性神経障害、貧血、過粘稠、感染症、及び腎不全を包含する。腎臓障害は、多発性骨髄腫の患者の40%超において生じる、多発性骨髄腫の患者に一般的な併存疾患である。エレフセラキス・パパピアコボウ(Eleftherakis-Papapiakovou)らの文献、Leuk Lymphoma 2011、52:2299-2303。

#### 【0016】

固形腫瘍は、嚢胞又は液状領域を含有し得るがしかし普通は含有しない、組織の異常な塊である。固形腫瘍は、良性(癌ではない)又は悪性(癌)であり得る。異なるタイプの固形腫瘍は、その腫瘍を形成している細胞のタイプについて命名されている。固形腫瘍のタイプの例は、これらに限定されないが、悪性黒色腫、副腎癌、乳癌、腎細胞癌、膵臓癌、非小細胞肺癌(NSCLC)及び原発が不明な癌を包含する。

#### 【0017】

癌と変更された細胞代謝との間の関連は、十分に証明されている。ケアンズ(Cairns)らの文献、Nature Rev. 2011; 11:85-95。腫瘍細胞代謝及びそれに関連する遺伝子変化を理解することは、癌治療の改良された方法の特定へと導き得る。同上。例えば、増大されたグルコース代謝を通しての腫瘍細胞の生存及び増殖は、PI3K経路と関連付けられており、それによって、PTENのような腫瘍抑制遺伝子における突然変異が、腫瘍細胞代謝を活性化させる。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り、腫瘍細胞増殖と関連したグルコース代謝を刺激する。同上。

#### 【0018】

転写因子HIF1及びHIF2は、しばしば腫瘍を伴う低酸素状態に対する細胞応答の大きな原因である。同上。一旦活性化されると、HIF1は、腫瘍細胞の能力を、解糖を実施するように促進する。同上。したがって、HIF1の阻害は、腫瘍細胞代謝を遅延させ得又は反転させ得る。HIF1の活性化は、PI3K、VHLのような腫瘍抑制タンパク質、コハク酸塩デヒドロゲナーゼ(SDH)及びフマル酸塩ヒドラターゼと関連付けられている。同上。腫瘍形成性転写因子MYCもまた、腫瘍細胞代謝、具体的には解糖と関連付けられている。同上。MYCはまた

、グルタミン代謝経路によって細胞増殖を促進する。同上。

【0019】

AMP-活性化プロテインキナーゼ(AMPK)は、腫瘍細胞が増殖するために克服しなければならない代謝チェック・ポイントとして作用する。同上。腫瘍細胞中においてAMPK信号を抑制するいくつかの突然変異が同定されている。シャッケルフォード(Shackelford)らの文献、Nature Rev. Cancer 2009; 9: 563-575。STK11は、AMPKの役割に関連する腫瘍抑制遺伝子として同定されている。ケアンズ(Cairns)らの文献、Nature Rev. 2011; 11:85-95。

【0020】

転写因子p53、腫瘍抑制物質もまた、細胞代謝の調節に重要な役割を有している。同上。腫瘍細胞中におけるp53の減少は、腫瘍細胞代謝において解糖経路に変化をもたらす重要な寄与因子となり得る。同上。OCT1転写因子、化学療法のための他の可能性のある対象は、腫瘍細胞代謝の調節において、p53と協働し得る。同上。

10

【0021】

ピルビン酸塩キナーゼM2(PKM2)は、細胞代謝において、細胞増殖をサポートすることによって癌細胞に代謝の優位性を授けるような変化を促進させる。同上。例えば、PKM1よりもPKM2を発現する肺癌細胞は、そのような優位性を有することが見出されている。同上。外来診療所において、多くの癌タイプにおいてPKM2は過剰発現していることが同定されている。同上。したがって、PKM2は、腫瘍の早期における検出のための、有用なバイオマーカーであり得る。

20

【0022】

イソクエン酸塩脱水素酵素IDH1及びIDH2における突然変異は、腫瘍形成、具体的には、膠芽細胞腫及び急性骨髄性白血病におけるそれらと関連付けられている。マーディス(Mardis)らの文献、N. Engl. J. Med. 2009; 361: 1058-1066; パーソンズ(Parsons)らの文献、Science 2008; 321: 1807-1812。

【0023】

### 3.2 癌の治療方法

現在の癌治療は、患者の腫瘍細胞を絶滅させるための、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。ストックデール(Stockdale)の文献、1998、Medicine、第3巻、リューベンシュタイン(Rubenstein)及びフェダーマン(Federman)編集、第12章、第IV節。近年、癌治療は、生物学的療法又は免疫療法を包含することもあり得る。これらのアプローチの全てが、患者に著しい欠点をもたらし得る。例えば手術は、その患者の健康のために禁忌であり得、又は、その患者には受け入れられ得ない。加えて、手術は、腫瘍組織を完全に除去できないかもしれない。放射線療法は、正常組織と比べて腫瘍組織が放射線により高い感受性を示すときのみ有効である。放射線療法はまた、しばしば重篤な副作用を引き起こし得る。ホルモン療法は、単一薬剤として投与されることはまれである。ホルモン療法は有効であり得るけれども、当該療法は、他の治療が癌細胞の大部分を取り除いた後に、しばしば癌の再発を予防又は遅延させるために使用される。ある種の生物学的及び他の療法は、数の上では限定されており、且つ、発疹又は腫れ、発熱、悪寒及び倦怠感を含むインフルエンザ様症状、消化管異常、又はアレルギー反応のような副作用を生じ得る。

30

40

【0024】

化学療法に関しては、癌の治療に適用可能な様々な化学療法剤がある。癌化学療法薬の多くは、DNA複製及びそれに付随する細胞分裂を防止するために、デオキシリボヌクレオチド三リン酸前駆体の生合成を阻害することにより、直接又は間接的にDNA合成を阻害することによって役割を果たす。ギルマン(Gilman)らの文献、Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics、第10版(マグローヒル(McGraw Hill)、ニューヨーク)。

【0025】

様々な化学療法剤の有用性にもかかわらず、化学療法には多くの欠点がある。ストックデール(Stockdale)の文献、Medicine、第3巻、リューベンシュタイン(Rubenstein)及びフ

50



エダーマン(Federman)編集、第12章、第10節、1998。ほぼすべての化学療法剤は毒性があり、そして、化学療法は、激しい嘔吐、骨髄抑制、及び免疫抑制を包含する、重篤且つしばしば危険な副作用を引き起こす。加えて、化学療法剤の組合せでの投与でさえも、多くの腫瘍細胞は、化学療法剤に対して抵抗性であるか又は化学療法剤に対する抵抗性を発現させる。たとえ、それらの薬剤が具体的な治療において使用された薬のメカニズムとは異なるメカニズムによって役割を果たす場合であっても、実際、治療プロトコルにおいて使用された特定の化学療法剤に抵抗性の細胞は、しばしば、他の薬に対して抵抗性であることが判明する。この現象は、多剤耐性として参照されている。薬物耐性のために、多くの癌は、標準的な化学療法剤治療プロトコルに対して難治性であることが判明している。

【0026】

10

多くの抗癌薬及びそれらの代謝産物にとって、腎臓は重要な排泄器官である。例えば、デ ヨンガー(de Jonger)らの文献、Semin. Oncol. 2006、33、68-73; スティーブンス(Stevens)らの文献、N. Engl. J. Med. 2006、354、2473-2483を参照されたい。したがって、損なわれた腎機能は、薬物排出速度の低下によって抗癌薬への曝露時間を意図されなかったほど長引かせ得、且つ、その後そのような抗癌薬の毒性を高め得る。同上。60才を超える年齢、高血圧、糖尿病、循環器疾患、及び腎臓病の家族歴を包含するいくつかの因子が、腎臓の機能障害を促進し得、且つ、抗癌薬の腎臓毒性に寄与し得る。同上。多発性骨髄腫の患者には、過粘稠度症候群に起因する腎前性尿毒症のリスクもある。同上。

【0027】

20

薬物の薬物動態及び薬効における腎障害の影響は複雑である。腎不全は、肝臓で広範囲に代謝される薬物の腎排出を変化させるのみならず、非腎性体内動態をも変化させる。例えばサン(Sun)らの文献、Pharmacol. Ther. 2006、109、1-11を参照されたい。腎不全は、薬物の肝臓取り込みをも損なう。同上。

【0028】

それゆえ、従来の治療法には存在した毒性及び/又は副作用を低減し又はそれを避けつつ、特に手術、放射線療法、化学療法及びホルモン療法のような標準的な治療に難治性である癌を治療及び管理する安全且つ有効な方法について、需要が存在する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0029】

30

#### 4. 概要

本明細書において提供されるのは、腎臓に障害のある対象において、疾患の一又は二以上の症状を治療、予防、又は管理する方法であり、当該方法は、当該対象にボマリドミドを投与することを含む。

【0030】

一の実施態様において、本明細書において提供されるのは、腎臓に障害のある対象において、癌の一又は二以上の症状を治療、予防、又は管理する方法であり、当該方法は、当該対象にボマリドミドを投与することを含む。

【0031】

40

他の実施態様において、本明細書において提供されるのは、腎臓に障害のある対象において、血液の癌の一又は二以上の症状を治療、予防、又は管理する方法であり、当該方法は、当該対象にボマリドミドを投与することを含む。

【0032】

さらに他の実施態様において、本明細書において提供されるのは、腎臓に障害のある対象において、多発性骨髄腫の一又は二以上の症状を治療、予防、又は管理する方法であり、当該方法は、当該対象にボマリドミドを投与することを含む。

【0033】

さらに他の実施態様において、本明細書において提供されるのは、腎臓に障害のある対象において、再発した/難治性の多発性骨髄腫の一又は二以上の症状を治療、予防、又は管理する方法であり、当該方法は、当該対象にボマリドミドを投与することを含む。

50

## 【 0 0 3 4 】

さらに他の実施態様において、本明細書において提供されるのは、腎臓に障害のある対象において、多発性骨髄腫の一又は二以上の症状を治療、予防、又は管理する方法であり、当該方法は、当該対象にボマリドミドを投与することを含み；ここにおいて、当該対象は、レナリドミド及びボルテゾミブ療法をし尽くしている。

## 【 0 0 3 5 】

さらに他の実施態様において、本明細書において提供されるのは、腎臓に障害のある対象において、再発した／難治性の多発性骨髄腫の一又は二以上の症状を治療、予防、又は管理する方法であり、当該方法は、当該対象にボマリドミドを投与することを含み；ここにおいて、当該対象は、レナリドミド及びボルテゾミブ療法をし尽くしている。

10

## 【 0 0 3 6 】

さらに他の実施態様において、本明細書において提供されるのは、腎臓に障害のある対象において、多発性骨髄腫の一又は二以上の症状を治療、予防、又は管理する方法であり、当該方法は、当該対象にボマリドミドを投与することを含み；ここにおいて、当該対象は、骨髄腫治療を治療するための少なくとも二つの事前の治療（例えば、レナリドミド及びボルテゾミブ）を受けている。

## 【 0 0 3 7 】

もう一つの実施態様において、本明細書において提供されるのは、腎臓に障害のある対象において、再発した／難治性の多発性骨髄腫の一又は二以上の症状を治療、予防、又は管理する方法であり、当該方法は、当該対象にボマリドミドを投与することを含み；ここにおいて、当該対象は、骨髄腫治療を治療するための少なくとも二つの事前の治療（例えば、レナリドミド及びボルテゾミブ）を受けている。

20

## 【 0 0 3 8 】

また、本明細書において提供されるのは、腎臓に障害のある対象において、疾患の一又は二以上の症状を治療、予防、又は管理する方法であり、当該方法は、当該対象に治療有効量のボマリドミド及びデキサメタゾン投与することを含む。

## 【 0 0 3 9 】

一の実施態様において、本明細書において提供されるのは、腎臓に障害のある対象において、癌の一又は二以上の症状を治療、予防、又は管理する方法であり、当該方法は、当該対象に治療有効量のボマリドミド及びデキサメタゾン投与することを含む。

30

## 【 0 0 4 0 】

他の実施態様において、本明細書において提供されるのは、腎臓に障害のある対象において、血液の癌の一又は二以上の症状を治療、予防、又は管理する方法であり、当該方法は、当該対象に治療有効量のボマリドミド及びデキサメタゾン投与することを含む。

## 【 0 0 4 1 】

さらに他の実施態様において、本明細書において提供されるのは、腎臓に障害のある対象において、多発性骨髄腫の一又は二以上の症状を治療、予防、又は管理する方法であり、当該方法は、当該対象に治療有効量のボマリドミド及びデキサメタゾン投与することを含む。

## 【 0 0 4 2 】

さらに他の実施態様において、本明細書において提供されるのは、腎臓に障害のある対象において、再発した／難治性の多発性骨髄腫の一又は二以上の症状を治療、予防、又は管理する方法であり、当該方法は、当該対象に治療有効量のボマリドミド及びデキサメタゾン投与することを含む。

40

## 【 0 0 4 3 】

さらに他の実施態様において、本明細書において提供されるのは、腎臓に障害のある対象において、多発性骨髄腫の一又は二以上の症状を治療、予防、又は管理する方法であり、当該方法は、当該対象に治療有効量のボマリドミド及びデキサメタゾン投与することを含み；ここにおいて、当該対象は、レナリドミド及びボルテゾミブ療法をし尽くしている。

50

## 【 0 0 4 4 】

さらに他の実施態様において、本明細書において提供されるのは、腎臓に障害のある対象において、再発した／難治性の多発性骨髄腫の一又は二以上の症状を治療、予防、又は管理する方法であり、当該方法は、当該対象に治療有効量のボマリドミド及びデキサメタゾン投与することを含み；ここにおいて、当該対象は、レナリドミド及びボルテゾミブ療法をし尽くしている。

## 【 0 0 4 5 】

さらに他の実施態様において、本明細書において提供されるのは、腎臓に障害のある対象において、多発性骨髄腫の一又は二以上の症状を治療、予防、又は管理する方法であり、当該方法は、当該対象に治療有効量のボマリドミド及びデキサメタゾン投与することを含み；ここにおいて、当該対象は、骨髄腫治療を治療するための少なくとも二つの事前の治療（例えば、レナリドミド及びボルテゾミブ）を受けている。

10

## 【 0 0 4 6 】

さらに他の実施態様において、本明細書において提供されるのは、腎臓に障害のある対象において、再発した／難治性の多発性骨髄腫の一又は二以上の症状を治療、予防、又は管理する方法であり、当該方法は、当該対象に治療有効量のボマリドミド及びデキサメタゾン投与することを含み；ここにおいて、当該対象は、骨髄腫治療を治療するための少なくとも二つの事前の治療（例えば、レナリドミド及びボルテゾミブ）を受けている。

## 【 0 0 4 7 】

さらに、本明細書において提供されるのは、腎臓に障害のある対象において、疾患の一又は二以上の症状を治療、予防、又は管理する方法であり、当該方法は、当該対象に治療有効量のボマリドミド及び治療有効量以下の量のデキサメタゾン投与することを含む。

20

## 【 0 0 4 8 】

一の実施態様において、本明細書において提供されるのは、腎臓に障害のある対象において、癌の一又は二以上の症状を治療、予防、又は管理する方法であり、当該方法は、当該対象に治療有効量のボマリドミド及び治療有効量以下の量のデキサメタゾン投与することを含む。

## 【 0 0 4 9 】

他の実施態様において、本明細書において提供されるのは、腎臓に障害のある対象において、血液の癌の一又は二以上の症状を治療、予防、又は管理する方法であり、当該方法は、当該対象に治療有効量のボマリドミド及び治療有効量以下の量のデキサメタゾン投与することを含む。

30

## 【 0 0 5 0 】

さらに他の実施態様において、本明細書において提供されるのは、腎臓に障害のある対象において、多発性骨髄腫の一又は二以上の症状を治療、予防、又は管理する方法であり、当該方法は、当該対象に治療有効量のボマリドミド及び治療有効量以下の量のデキサメタゾン投与することを含む。

## 【 0 0 5 1 】

さらに他の実施態様において、本明細書において提供されるのは、腎臓に障害のある対象において、再発した／難治性の多発性骨髄腫の一又は二以上の症状を治療、予防、又は管理する方法であり、当該方法は、当該対象に治療有効量のボマリドミド及び治療有効量以下の量のデキサメタゾン投与することを含む。

40

## 【 0 0 5 2 】

さらに他の実施態様において、本明細書において提供されるのは、腎臓に障害のある対象において、多発性骨髄腫の一又は二以上の症状を治療、予防、又は管理する方法であり、当該方法は、当該対象に治療有効量のボマリドミド及び治療有効量以下の量のデキサメタゾン投与することを含み；ここにおいて、当該対象は、レナリドミド及びボルテゾミブ療法をし尽くしている。

## 【 0 0 5 3 】

さらに他の実施態様において、本明細書において提供されるのは、腎臓に障害のある対

50

象において、再発した／難治性の多発性骨髄腫の一又は二以上の症状を治療、予防、又は管理する方法であり、当該方法は、当該対象に治療有効量のボマリドミド及び治療有効量以下の量のデキサメタゾンを投与することを含み；ここにおいて、当該対象は、レナリドミド及びボルテゾミブ療法をし尽くしている。

【 0 0 5 4 】

さらに他の実施態様において、本明細書において提供されるのは、腎臓に障害のある対象において、多発性骨髄腫の一又は二以上の症状を治療、予防、又は管理する方法であり、当該方法は、当該対象に治療有効量のボマリドミド及び治療有効量以下の量のデキサメタゾンを投与することを含み；ここにおいて、当該対象は、骨髄腫治療を治療するための少なくとも二つの事前の治療（例えば、レナリドミド及びボルテゾミブ）を受けている。

10

【 0 0 5 5 】

もう一つの実施態様において、本明細書において提供されるのは、腎臓に障害のある対象において、再発した／難治性の多発性骨髄腫の一又は二以上の症状を治療、予防、又は管理する方法であり、当該方法は、当該対象に治療有効量のボマリドミド及び治療有効量以下の量のデキサメタゾンを投与することを含み；ここにおいて、当該対象は、骨髄腫治療を治療するための少なくとも二つの事前の治療（例えば、レナリドミド及びボルテゾミブ）を受けている。

【 0 0 5 6 】

加えて、本明細書において提供されるのは、細胞の増殖を阻害する方法であり、当該方法は、当該細胞にボマリドミド及びデキサメタゾンを接触させることを含む。

20

【 0 0 5 7 】

本明細書において提供されるのは、細胞の増殖を阻害する方法であり、当該方法は、当該細胞にボマリドミド及び治療有効量以下の量のデキサメタゾンを接触させることを含む。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 5 8 】

5 . 詳細な説明

5 . 1 定義

一般的に、本明細書で使用された用語並びに本明細書に記載された医化学、生物化学、生物学、及び薬理学の実験方法は、当該技術分野において周知であり且つ通常使用されているものである。別途特定されなければ、本明細書で使用された全ての技術及び科学用語は、一般的に、この開示が属する技術分野の当業者によって通常理解されているものと同じ意味を有する。

30

【 0 0 5 9 】

用語「対象」は、霊長類（例えばヒト）、牛、豚、羊、山羊、馬、犬、猫、兎、ラット又はマウスを含むがこれらに限定されることなく、動物を指す。用語「対象」及び「患者」は、一の実施態様においてはヒトである、ヒト対象のような例えば哺乳類対象に関して、本明細書において交換可能に使用される。

【 0 0 6 0 】

用語「治療する」、「治療している」、及び「治療」は、病気(disorder)、疾患(disease)、若しくは状態、又は当該病気、疾患、若しくは状態に関連する症状の一又は二以上を緩和するか又は無くすること；あるいは当該病気、疾患、又は状態それ自体の原因を緩和するか又は根絶することを包含するように意味される。ある種の実施態様において、当該用語は、そのような病気、疾患、又は状態に罹っている対象への一又は二以上の予防又は治療剤の投与の結果としての、病気、疾患、又は状態の広がり又は悪化を最小化することを指す。ある種の実施態様において、当該用語は、特定の病気、疾患、又は状態の一又は二以上の症状の発現後における治療剤の投与を指す。

40

【 0 0 6 1 】

用語「予防する」、「予防している」及び「予防」は、病気、疾患、若しくは状態の、及び／又はそれに付随する症状の発現を遅らせる及び／又は生じさせない；対象が病気、

50

疾患、又は状態に罹るのを妨げる；又は対象が病気、疾患、又は状態に罹るリスクを低減する方法を包含するように意味される。ある種の実施態様において、当該用語は、当該病気、疾患、又は状態の一又は二以上の症状の発現前における、特に、そのような病気、疾患、又は状態のリスクのある対象に対する、治療剤での治療又は治療薬の投与を指す。当該用語は、特定の病気、疾患、又は状態の一又は二以上の症状の阻害又は軽減を包含する。特に、ある病気、疾患、又は状態の家族歴のある対象は、ある種の実施態様において、予防的投与計画の対象である。加えて、再発症状の履歴がある対象もまた、予防のための潜在的な対象である。この点に関して、用語「予防」は、用語「予防的治療」と交換可能に使用され得る。

【0062】

用語「管理する」、「管理している」又は「管理」は、病気、疾患、若しくは状態の、又はその一若しくは二以上の症状の、進行、広がり、又は悪化を予防又は遅延させることを指す。しばしば、対象が予防剤及び／又は治療剤から得る有益な効果が、病気、疾患、又は状態の治癒をもたらさない。この観点において、用語「管理している」は、特定の病気、疾患、又は状態に罹患した対象を、当該病気、疾患、若しくは状態の再発を予防又は最小化しようとして、又は当該病気、疾患、若しくは状態が寛解にとどまっている時間を長くしようとして、治療していることを包含する。

【0063】

用語「接触している」又は「接触する」は、治療剤と細胞又は組織とを、そのような接触の結果として生理的及び／又は化学的效果が生じるように一緒にすることを指すように意味される。接触は、イン・ピトロで、エクス・ビボで、又はイン・ビボで生じ得る。一の実施態様において、治療剤の細胞に対する効果を測定するために、治療剤が細胞培地中（イン・ピトロ）で細胞と接触させられる。他の実施態様において、治療剤の細胞又は組織との接触は、接触させられる当該細胞又は組織を有している対象に対する治療剤の投与を包含する。

【0064】

用語「腫瘍」、「新生物」、及び「腫瘍性の病気又は疾患」は、本明細書において交換可能に使用され、そして、多細胞生物中において当該多細胞生物に損害（即ち、不快さ又は低減された平均余命）をもたらす、細胞の一又は二以上の小集団の望まれていない細胞増殖を指すように意味される。ある種の実施態様において、腫瘍は、良性（非侵襲的）であるか又は悪性（侵襲的）である。

【0065】

用語「癌」は、悪性新生物を指すように意味され、それは、制御されていない細胞増殖によって特徴付けられ、ここで、細胞は、さもなければ細胞増殖の速度を支配するであろうところの、それらの正常な調節制御を失っている。これらの制御されていない分裂細胞は、体全体に広がり得、そして、「転移」として参照されているプロセスにおいて、正常組織を侵す。

【0066】

用語「血液悪性腫瘍」及び「血液癌」は、本明細書において交換可能に使用され、且つ、体の造血及び免疫系 - 骨髄及びリンパ組織の癌を指す。血液悪性腫瘍の例は、急性リンパ性白血病(ALL)、急性骨髄性白血病(AML)、急性前骨髄球性白血病(APL)、慢性リンパ性白血病(CLL)、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性好中球性白血病(CNL)、急性未分化白血病(AUL)、未分化大細胞リンパ腫(ALCL)、前リンパ球性白血病(PML)、若年性骨髄単球性白血病(JMML)、成人T細胞ALL、三血球系骨髄異形成を伴うAML(AML/TMDS)、混合系統白血病(MLL)、骨髄異形成症候群(MDS)、骨髄増殖性疾患(MPD)、及び多発性骨髄腫(MM)のような、例えば、骨髄異形成、リンパ腫、白血病、リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）、ホジキン病（ホジキンリンパ腫とも呼称されている）、及び骨髄腫を包含する。

【0067】

治療剤の、用語「治療的に有効な量」は、投与された際に、治療されている病気、疾患、又は状態の症状の一又は二以上の進展を防止する、又はそれをある程度緩和するのに十

10

20

30

40

50

分な治療剤の量を指す。当該用語は、研究者、獣医、医師、又は臨床医によって探し求められている、生体分子（例えば、タンパク質、酵素、RNA、又はDNA）、細胞、組織、系、動物、又はヒトの生物学的又は医学的応答を導き出すのに十分な治療剤の量をも指す。さらに、治療剤の治療的に有効な量は、単独で若しくは他の療法との組合せで、病気、疾患、又は状態の治療又は管理において治療の恩恵を提供する治療剤の量を意味する。当該用語は、総合的な治療を改善し、病気、疾患、若しくは状態の症状若しくは原因を低減させ若しくは避けさせ、又は他の治療剤の治療効果を高める、治療剤の量を包含する。

【0068】

治療剤の、用語「低投与量」、「治療量以下の量」、及び「治療有効量以下の量」は、本明細書において交換可能に使用され、且つ、当該治療剤が単独で供給される際（単剤療法）に有効である量よりも少ない投与量を指す。より望ましくはないが、活性剤の一つが治療量を超える量で、即ち、その組み合わせにおいて、単独で使用されるときよりも高用量で、使用され得ることが可能である。この実施態様において、他の活性剤（複数可）は、治療量又は治療量以下の量で使用され得る。

10

【0069】

治療剤の、用語「予防的に有効な量」は、病気、疾患、若しくは状態の予防、又はその再発の予防に十分な治療剤の量を指す。ある種の実施態様において、用語「予防的に有効な量」は、総合的な予防を改善する、又は他の予防剤の予防有効性を高める量を包含する。

【0070】

用語「薬学的に許容され得る担体」、「薬学的に許容され得る賦形剤」、「生理学的に許容され得る担体」、及び「生理学的に許容され得る賦形剤」は、本明細書において交換可能に使用され、且つ、液体又は固体の充填剤、希釈剤、溶剤、又は封入材料のような、薬学的に許容され得る材料、組成物、又はビヒクルを指す。一の実施態様において、各成分は、医薬製剤の他の原料と混合可能という意味において、そして合理的な利益/危険比で釣り合っており、度を越えた毒性、刺激、アレルギー反応、免疫原性、又は他の問題若しくは合併症なしに、ヒト及び動物の組織又は臓器と接触しての使用に適するという意味において、「薬学的に許容され得る」。レミントン(Remington)の文献：The Science and Practice of Pharmacy、第21版；リップニコット ウィリアム及びウィルキンズ(Lippincott Williams & Wilkins)の文献：フィラデルフィア、ペンシルベニア州、2005；Handbook of Pharmaceutical Excipients、第7版、ロウエ(Rowe)ら編、The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association：2012；Handbook of Pharmaceutical Additives、第3版、アッシュ及びアッシュ(Ash and Ash)編、Gower Publishing Company：2007；及びPharmaceutical Preformulation and Formulation、第2版、ギブソン(Gibson)編、CRC Press LLC：ボカ ラトン、フロリダ州、2009を参照されたい。

20

30

【0071】

用語「薬学的に許容され得る塩」は、ボマリドミド及びデキサメタゾンのような治療剤の酸又は塩基付加塩を指す。ベルジュ(Berge)らの文献、J. Pharm. Sci. 1977、66、1-19；及び"Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use," スタール及びウェルムス(Stahl and Wermuth)編；Wiley-VCH及びVHCA、チューリッヒ、2002を参照されたい。

40

【0072】

治療剤の薬学的に許容され得る塩に適切な酸は、これらに限定されないが、酢酸、2,2-ジクロロ酢酸、アシル化アミノ酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、L-アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4-アセタミド安息香酸、ホウ酸、(+)-樟脳酸、樟脳スルホン酸、(+)-(1S)-樟脳-10-スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸、シクロヘキサンスルファミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸、蟻酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、D-グルクロン酸、L-グルタミン酸、-オキシグルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸

50

、塩酸、ヨウ化水素酸、(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、(-)-L-リンゴ酸、マロン酸、(±)-DL-マンデル酸、メタンスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、オロチン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモン酸、過塩素酸、リン酸、L-ピログルタミン酸、糖酸、サリチル酸、4-アミノ-サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、琥珀酸、硫酸、タンニン酸、(+)-L-酒石酸、チオシアン酸、p-トルエンスルホン酸、ウンデシレン酸、及び吉草酸を包含する。

【0073】

治療剤の薬学的に許容され得る塩に適切な塩基は、これらに限定されないが、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、水酸化亜鉛、又は水酸化ナトリウムのような無機塩基；並びにL-アルギニン、ベネタミン、ベンザチン、コリン、デアノール、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、ジメチルアミン、ジブロピルアミン、ジイソプロピルアミン、2-(ジエチルアミノ)-エタノール、エタノールアミン、エチルアミン、エチレンジアミン、イソプロピルアミン、N-メチル-グルカミン、ヒドラバミン、1H-イミダゾール、L-リジン、モルフォリン、4-(2-ヒドロキシエチル)-モルフォリン、メチルアミン、ピペリジン、ピペラジン、プロピルアミン、ピロリジン、1-(2-ヒドロキシエチル)-ピロリジン、ピリジン、キヌクリジン、キノリン、イソキノリン、第二アミン類、トリエタノールアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-メチル-D-グルカミン、2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-1,3-プロパンジオール、及びトロメタミンを包含するがこれらに限定されない第一、第二、第三、及び第四の脂肪族及び芳香族アミンのような有機塩基を包含する。

10

20

【0074】

用語「同位体変異体」は、治療剤を構成する原子の一又は二以上において、ある同位体を不自然な比率で含有する治療剤を指す。ある種の実施態様において、治療剤の「同位体変異体」は、水素( $^1\text{H}$ )、重水素( $^2\text{H}$ )、トリチウム( $^3\text{H}$ )、炭素-11( $^{11}\text{C}$ )、炭素-12( $^{12}\text{C}$ )、炭素-13( $^{13}\text{C}$ )、炭素-14( $^{14}\text{C}$ )、窒素-13( $^{13}\text{N}$ )、窒素-14( $^{14}\text{N}$ )、窒素-15( $^{15}\text{N}$ )、酸素-14( $^{14}\text{O}$ )、酸素-15( $^{15}\text{O}$ )、酸素-16( $^{16}\text{O}$ )、酸素-17( $^{17}\text{O}$ )、酸素-18( $^{18}\text{O}$ )、フッ素-17( $^{17}\text{F}$ )、フッ素-18( $^{18}\text{F}$ )、リン-31( $^{31}\text{P}$ )、リン-32( $^{32}\text{P}$ )、リン-33( $^{33}\text{P}$ )、硫黄-32( $^{32}\text{S}$ )、硫黄-33( $^{33}\text{S}$ )、硫黄-34( $^{34}\text{S}$ )、硫黄-35( $^{35}\text{S}$ )、硫黄-36( $^{36}\text{S}$ )、塩素-35( $^{35}\text{Cl}$ )、塩素-36( $^{36}\text{Cl}$ )、塩素-37( $^{37}\text{Cl}$ )、臭素-79( $^{79}\text{Br}$ )、臭素-81( $^{81}\text{Br}$ )、ヨウ素-123( $^{123}\text{I}$ )、ヨウ素-125( $^{125}\text{I}$ )、ヨウ素-127( $^{127}\text{I}$ )、ヨウ素-129( $^{129}\text{I}$ )、及びヨウ素-131( $^{131}\text{I}$ )を包含するがこれらに限定されない一又は二以上の同位体を、不自然な比率で含有する。ある種の実施態様において、治療剤の「同位体変異体」は、安定した形態にある、即ち非放射性である。ある種の実施態様において、治療剤の「同位体変異体」は、水素( $^1\text{H}$ )、重水素( $^2\text{H}$ )、炭素-12( $^{12}\text{C}$ )、炭素-13( $^{13}\text{C}$ )、窒素-14( $^{14}\text{N}$ )、窒素-15( $^{15}\text{N}$ )、酸素-16( $^{16}\text{O}$ )、酸素-17( $^{17}\text{O}$ )、酸素-18( $^{18}\text{O}$ )、フッ素-17( $^{17}\text{F}$ )、リン-31( $^{31}\text{P}$ )、硫黄-32( $^{32}\text{S}$ )、硫黄-33( $^{33}\text{S}$ )、硫黄-34( $^{34}\text{S}$ )、硫黄-36( $^{36}\text{S}$ )、塩素-35( $^{35}\text{Cl}$ )、塩素-37( $^{37}\text{Cl}$ )、臭素-79( $^{79}\text{Br}$ )、臭素-81( $^{81}\text{Br}$ )、及びヨウ素-127( $^{127}\text{I}$ )を包含するがこれらに限定されない一又は二以上の同位体を、不自然な比率で含有する。ある種の実施態様において、治療剤の「同位体変異体」は、不安定な形態にある、即ち、放射性である。ある種の実施態様において、治療剤の「同位体変異体」は、トリチウム( $^3\text{H}$ )、炭素-11( $^{11}\text{C}$ )、炭素-14( $^{14}\text{C}$ )、窒素-13( $^{13}\text{N}$ )、酸素-14( $^{14}\text{O}$ )、酸素-15( $^{15}\text{O}$ )、フッ素-18( $^{18}\text{F}$ )、リン-32( $^{32}\text{P}$ )、リン-33( $^{33}\text{P}$ )、硫黄-35( $^{35}\text{S}$ )、塩素-36( $^{36}\text{Cl}$ )、ヨウ素-123( $^{123}\text{I}$ )、ヨウ素-125( $^{125}\text{I}$ )、ヨウ素-129( $^{129}\text{I}$ )、及びヨウ素-131( $^{131}\text{I}$ )を包含するがこれらに限定されない一又は二以上の同位体を、不自然な比率で含有する。ある治療剤において、当業者の一人の判断にしたがって適切であるところの、いずれかの水素は例えば $^2\text{H}$ であることができ、又はいずれかの炭素は例えば $^{13}\text{C}$ であることができ、又はいずれかの窒素は例えば $^{15}\text{N}$ であることができ、又はいずれかの酸素は例えば $^{18}\text{O}$ であることができることが理解されるであろう。ある種の実施態様において、治療剤の「同位体変異体」は、重水素(D)を不自然な比率で含有する。

30

40

【0075】

50

用語「溶媒和物」は、化学量論量又は非化学量論量で存在する、ある溶質、例えば治療剤の一又は二以上の分子と、ある溶媒の一又は二以上の分子とによって形成されている複合体又は凝集体を指す。適切な溶剤は、これらに限定されないが、水、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、及び酢酸を包含する。ある種の実施態様において、当該溶媒は薬学的に許容され得る。一の実施態様において、当該複合体又は凝集体は、結晶形態である。他の実施態様において、当該複合体又は凝集体は、非結晶形である。溶媒が水である場合、溶媒和物は水和物である。水和物の例は、これらに限定されないが、半水和物、一水和物、二水和物、三水和物、四水和物、及び五水和物を包含する。

【0076】

用語「ボマリドミド」は、4-アミノ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン若しくはその同位体変異体；又はその薬学的に許容され得る塩、水和物、若しくは溶媒を指す。一の実施態様において、ボマリドミドは、4-アミノ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオンである。他の実施態様において、ボマリドミドは、4-アミノ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオンの同位体変異体である。さらに他の実施態様において、ボマリドミドは、重水素で置換された4-アミノ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオンである。

10

【0077】

用語「デキサメタゾン」は、(8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-フルオロ-11,17-ジヒドロキシ-17-(2-ヒドロキシアセチル)-10,13,16-トリメチル-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-オン若しくはその同位体変異体；又はその薬学的に許容され得る塩、水和物、若しくは溶媒を指す。一の実施態様において、デキサメタゾンは、(8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-フルオロ-11,17-ジヒドロキシ-17-(2-ヒドロキシアセチル)-10,13,16-トリメチル-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-オンである。他の実施態様において、デキサメタゾンは、(8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-フルオロ-11,17-ジヒドロキシ-17-(2-ヒドロキシアセチル)-10,13,16-トリメチル-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-オンの同位体変異体である。さらに他の実施態様において、デキサメタゾンは、重水素で置換された(8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-フルオロ-11,17-ジヒドロキシ-17-(2-ヒドロキシアセチル)-10,13,16-トリメチル-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-オンである。

20

30

【0078】

用語「再発した」は、治療後に癌の寛解に至った対象が、癌細胞の再来を受けるという状況を指す。

【0079】

用語「難治性又は抵抗性」は、集中的な治療の後でさえ、対象が、その体内に残りの癌細胞を有している状況を指す。

【0080】

用語「薬物抵抗性」は、疾患が薬物（単数）又は薬物（複数）での治療に反応しない状態を指す。薬物抵抗性は、本質的であり得、これは、疾患が薬物（単数）又は薬物（複数）に決して反応性ではないことを意味し、又は後天的であり得、これは、その疾患に対して従前は反応していた薬物（単数）又は薬物（複数）に、その疾患が反応しなくなることを意味する。ある種の実施態様において、薬物抵抗性は本質的である。ある種の実施態様において、薬物抵抗性は後天的である。

40

【0081】

用語「腎機能障害」は、対象における障害された腎機能を指す。糸球体濾過量(GFR)は、腎機能の指標である。腎機能は、血清中クレアチニン濃度、尿中クレアチニン濃度、尿中アルブミン濃度、尿中マイクロタンパク質濃度（例えば、レチノール結合タンパク質、N-アセチル-D-グルコサミニダーゼ、及びマイクロアルブミン）、イヌリンの血漿クリアランス、クレアチニン・クリアランス、及びタンパク尿を包含するがこれらに限定されな

50



い多くの基準を使用して評価され得る。ある種の実施態様において、対象の腎機能は、クレアチニン濃度によって測定される。ある種の実施態様において、対象の腎機能は、血清中クレアチニン濃度によって測定される。ある種の実施態様において、対象の腎機能は、尿中クレアチニン濃度によって測定される。ある種の実施態様において、対象の腎機能は、クレアチニン・クリアランスによって測定される。ある種の実施態様において、腎臓が障害された対象は、約80mL / 分以下のクレアチニン・クリアランス量を有する。ある種の実施態様において、腎臓が障害された対象は、軽度の腎臓障害を有し、それは、約50乃至約80mL / 分の範囲内のクレアチニン・クリアランス量によって特徴付けられている。ある種の実施態様において、腎臓が障害された対象は、中程度の腎臓障害を有し、それは、約30乃至約50mL / 分の範囲内のクレアチニン・クリアランス量によって特徴付けられている。ある種の実施態様において、腎臓が障害された対象は、重度の腎臓障害を有し、それは、約30mL / 分以下のクレアチニン・クリアランス量によって特徴付けられている。ある種の実施態様において、腎臓が障害された対象は、血液透析を必要とする。対象は、また、当該技術分野で公知の基準を使用して、軽度、中程度又は重度に分類され得る（例えば、マッククロー(McCullough)の文献、Rev. Cardiovasc. Med. 2003; 4(追補1.1):S2-S6を参照されたい）。

10

20

30

40

50

#### 【0082】

用語「約」及び「およそ」は、本明細書において交換可能に使用され、当業者によって測定された特定の値についての許容できる誤差を意味し、これは、一部において、その値がどのように測定され(measured)又は測定された(determined)かによる。ある種の実施態様において、用語「約」又は「およそ」は、1、2、3、又は4標準偏差以内を意味する。ある種の実施態様において、用語「約」又は「およそ」は、与えられた値又は範囲の、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。

#### 【0083】

##### 5.2 治療方法

一の実施態様において、本明細書において提供されるのは、腎臓に障害のある対象において、疾患の一又は二以上の症状を治療、予防、又は管理する方法であり、当該方法は、当該対象にボマリドミドを投与することを含む。

#### 【0084】

他の実施態様において、本明細書において提供されるのは、腎臓に障害のある対象において、疾患の一又は二以上の症状を治療、予防、又は管理する方法であり、当該方法は、当該対象に治療有効量のボマリドミド及びデキサメタゾンを投与することを含む。ある種の実施態様において、ボマリドミドとデキサメタゾンとの組み合わせは、ボマリドミドとデキサメタゾンとの単独投与と比べて、疾患の一又は二以上の症状の治療、予防、又は管理において、相乗効果を有する。

#### 【0085】

さらに他の実施態様において、本明細書において提供されるのは、腎臓に障害のある対象において、疾患の一又は二以上の症状を治療、予防、又は管理する方法であり、当該方法は、当該対象にボマリドミド及び治療有効量以下の量のデキサメタゾンを投与することを含む。ある種の実施態様において、ボマリドミドと治療有効量以下の量のデキサメタゾンとの組み合わせは、ボマリドミドとデキサメタゾンとの単独投与と比べて、疾患の一又は二以上の症状の治療、予防、又は管理において、相乗効果を有する。

#### 【0086】

ある種の実施態様において、ボマリドミドは治療有効量で投与される。ある種の実施態様において、ボマリドミドは治療有効量以下の量で投与される。

#### 【0087】

本明細書において提供される実施態様の全てにおいて、腎臓に障害のある患者が治療されるとき、腎臓に障害のある患者には、正常な患者（例えば、腎臓に障害のない患者）に投与する量よりも少ない量のボマリドミドを投与する必要がある。ボマリドミド又はその

代謝産物の排泄における腎臓に障害のある患者の低下した能力のためである。したがって、一の実施態様において、本明細書において提供されるのは、正常な患者に投与される量よりも少ない量のボマリドミドを用いる、腎臓に障害のある患者の治療方法である。

【0088】

ある種の実施態様において、ボマリドミドは、単回投与で又は分割投与で、約0.1乃至約100mg / 日の、約1乃至約50mg / 日の、約1乃至約25mg / 日の、約2乃至約25mg / 日の、約2乃至約20mg / 日の、又は約2乃至約15mg / 日の範囲内の量で、対象に投与される。ある種の実施態様において、ボマリドミドは、単回投与で又は分割投与で、約0.1乃至約100mg / 日の範囲内の量で、対象に投与される。ある種の実施態様において、ボマリドミドは、単回投与で又は分割投与で、約1乃至約50mg / 日の範囲内の量で、対象に投与される。ある種の実施態様において、ボマリドミドは、単回投与で又は分割投与で、約1乃至約25mg / 日の範囲内の量で、対象に投与される。ある種の実施態様において、ボマリドミドは、単回投与で又は分割投与で、約2乃至約25mg / 日の範囲内の量で、対象に投与される。ある種の実施態様において、ボマリドミドは、単回投与で又は分割投与で、約2乃至約20mg / 日の範囲内の量で、対象に投与される。ある種の実施態様において、ボマリドミドは、単回投与で又は分割投与で、約2乃至約15mg / 日の範囲内の量で、対象に投与される。

10

【0089】

ある種の実施態様において、ボマリドミドは、単回投与で又は分割投与で、約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15mg / 日の量で、対象に投与される。ある種の実施態様において、ボマリドミドは、単回投与で又は分割投与で、約1、約2、約3、約4、又は約5mg / 日の量で、対象に投与される。

20

【0090】

治療される疾患及び対象の状態に応じて、ボマリドミドは、経口で、非経口（例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、持続静注、嚢内の注入又は点滴、皮下注射、又は埋め込み）、吸入、経鼻、膈内、直腸、舌下、又は局所の（例えば、経皮的又は局所的な）投与ルートで投与され得る。ボマリドミドは、単独で又は共に、薬学的に許容され得る賦形剤、担体、アジュバント及びビヒクルを伴って適切な用量単位において、投与の各ルートに適切に製剤化され得る。ある種の実施態様において、ボマリドミドは、経口で投与される。ある種の実施態様において、ボマリドミドは、非経口で投与される。ある種の実施態様において、ボマリドミドは、静脈内に投与される。

30

【0091】

ボマリドミドは、例えば、単回ボーラス投与、又は経口の錠剤若しくは丸薬のような単回投与として；又は例えば時間をかけた連続注入のように時間をかけて、送達され得る。

【0092】

ある種の実施態様において、ボマリドミドの投与の頻度は、約1日用量乃至約1ヶ月用量の範囲内である。ある種の実施態様において、ボマリドミドの投与は、1日1回、1日2回、1日3回、1日4回、2日に1回、週2回、週1回、2週に1回、3週に1回、又は4週に1回である。ある種の実施態様において、ボマリドミドは、1日1回(QD)、1日2回(BID)、1日3回(TIB)、又は1日4回(QIB)投与される。ある種の実施態様において、ボマリドミドは、1日1回投与される。ある種の実施態様において、ボマリドミドは、1日2回投与される。ある種の実施態様において、ボマリドミドは、1日3回投与される。ある種の実施態様において、ボマリドミドは、1日4回投与される。

40

【0093】

ある種の実施態様において、ボマリドミドは、28日間の治療周期において、毎日投与される。ある種の実施態様において、ボマリドミドは、28日間の治療周期中21日間投与される。ある種の実施態様において、ボマリドミドは、28日間の治療周期中の第1日乃至第21日に、毎日投与される。

【0094】

ある種の実施態様において、ボマリドミドは、食品と共に投与される。

【0095】

50

ある種の実施態様において、ボマリドミドは、空の胃に投与される。ある種の実施態様において、ボマリドミドは、食事の少なくとも約1時間前又は食事の少なくとも約2時間後に投与される。ある種の実施態様において、ボマリドミドは、食事の少なくとも約1時間前に投与される。ある種の実施態様において、ボマリドミドは、食事の少なくとも約2時間後に投与される。

【0096】

ある種の実施態様において、デキサメタゾン、治療有効量で投与される。ある種の実施態様において、デキサメタゾンは、治療有効量以下の量で投与される。ある種の実施態様において、癌（例えば、多発性骨髄腫）の治療においてボマリドミドと組み合わせられた時に、低用量のデキサメタゾンが高用量のデキサメタゾンよりも有効であったことは、予期されておらず且つ驚くべきことに見出された。

10

【0097】

ある種の実施態様において、デキサメタゾンは、単回投与で又は分割投与で、約1乃至約500mg / 週、約5乃至約250mg / 週、約10乃至約100mg / 週、又は約10乃至約50mg / 週の範囲内の量で、対象に投与される。ある種の実施態様において、デキサメタゾンは、単回投与で又は分割投与で、約1乃至約500mg / 週の範囲内の量で、対象に投与される。ある種の実施態様において、デキサメタゾンは、単回投与で又は分割投与で、約5乃至約250mg / 週の範囲内の量で、対象に投与される。ある種の実施態様において、デキサメタゾンは、単回投与で又は分割投与で、約10乃至約100mg / 週の範囲内の量で、対象に投与される。ある種の実施態様において、デキサメタゾンは、単回投与で又は分割投与で、約10乃至約50mg / 週の範囲内の量で、対象に投与される。ある種の実施態様において、デキサメタゾンは、単回投与で又は分割投与で、約10、約15、約20、約25、約30、約35、約40、約45、又は約50mg / 週の量で、対象に投与される。ある種の実施態様において、デキサメタゾンは、単回投与で又は分割投与で、約20、約30、又は約40mg / 週の量で、対象に投与される。

20

【0098】

治療される疾患及び対象の状態に応じて、デキサメタゾンは、経口で、非経口（例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、持続静注、嚢内の注入又は点滴、皮下注射、又は埋め込み）、吸入、経鼻、腔内、直腸、舌下、又は局所の（例えば、経皮的又は局所的な）投与ルートで投与され得る。デキサメタゾンは、単独で又は共に、薬学的に許容され得る賦形剤、担体、アジュバント及びビヒクルを伴って適切な用量単位において、投与の各ルートに適切に製剤化され得る。ある種の実施態様において、デキサメタゾンは、経口で投与される。ある種の実施態様において、デキサメタゾンは、非経口で投与される。ある種の実施態様において、デキサメタゾンは、静脈内に投与される。ある種の実施態様において、デキサメタゾンは、局所投与される。

30

【0099】

デキサメタゾンは、例えば、単回ボラス投与、又は経口の錠剤若しくは丸薬のような単回投与として；又は例えば時間をかけた連続注入のように時間をかけて、送達され得る。

【0100】

ある種の実施態様において、デキサメタゾンの投与の頻度は、約1日用量乃至約1ヶ月用量の範囲内である。ある種の実施態様において、デキサメタゾンの投与は、1日1回、1日2回、1日3回、1日4回、2日に1回、週2回、週1回、2週に1回、3週に1回、又は4週に1回である。ある種の実施態様において、デキサメタゾンは、1日1回(QD)、1日2回(BID)、1日3回(TIB)、又は1日4回(QIB)投与される。ある種の実施態様において、デキサメタゾンは、1日1回投与される。ある種の実施態様において、デキサメタゾンは、1日2回投与される。ある種の実施態様において、デキサメタゾンは、1日3回投与される。ある種の実施態様において、デキサメタゾンは、1日4回投与される。ある種の実施態様において、デキサメタゾンは、週1回投与される。

40

【0101】

50

ある種の実施態様において、デキサメタゾン、28日間の治療周期において、毎週投与される。ある種の実施態様において、デキサメタゾンは、28日間の治療周期中4日間投与される。ある種の実施態様において、デキサメタゾンは、28日間の治療周期中の第1日、第8日、第15日、及び第22日に毎日投与される。ある種の実施態様において、デキサメタゾンは、28日間の治療周期中8日間投与される。ある種の実施態様において、デキサメタゾンは、28日間の治療周期中12日間投与される。ある種の実施態様において、デキサメタゾンは、28日間の治療周期中の第1日乃至第4日、第9日乃至第12日、及び第17乃至第20日に毎日投与される。

【0102】

ある種の実施態様において、デキサメタゾンは、食品と共に投与される。

10

【0103】

ある種の実施態様において、デキサメタゾンは、空の胃に投与される。ある種の実施態様において、デキサメタゾンは、食事の少なくとも約1時間前又は食事の少なくとも約2時間後に投与される。ある種の実施態様において、デキサメタゾンは、食事の少なくとも約1時間前に投与される。ある種の実施態様において、デキサメタゾンは、食事の少なくとも約2時間後に投与される。

【0104】

ある種の実施態様において、組合せ投与計画（即ち、ボマリドミドとデキサメタゾンとの組合せ）は、1日乃至約12ヶ月、2日乃至約6ヶ月、3日乃至約5ヶ月、3日乃至約4ヶ月、3日乃至約12週、3日乃至約10週、3日乃至約8週、3日乃至約6週、3日乃至約5週、3日乃至約4週、3日乃至約3週、3日乃至約2週、又は3日乃至約10日の範囲内の長期間にわたって対象に施される。

20

【0105】

ある種の実施態様において、組合せ投与計画は、対象に対して周期的に施される。周期療法は、ある期間における組合せ投与計画の実施と、その後のある期間における休止、及びこの逐次投与の繰返しを包含する。周期療法は、一又は二以上の治療に対する抵抗性の発現を低減でき、当該治療の一における副作用を避けるか又は低減することができ、及び/又は当該治療の有効性を改善することができる。

【0106】

それゆえ、一の実施態様において、組合せ投与計画は、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間、10週間、15週間、又は20週間毎日施され、それに約1日乃至約10週間の休止期間が続く。ある種の実施態様において、組合せ投与計画は、1日、3日、5日、7日、9日、12日、14日、16日、18日、20日、22日、24日、26日、28日、29日又は30日の休止期間を伴って、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、又は6週間、毎日施される。ある種の実施態様において、休止期間は7日間である。ある種の実施態様において、休止期間は14日間である。ある種の実施態様において、休止期間は28日間である。一の実施態様において、休止期間は、骨髄の回復に十分な期間である。投与周期の頻度、数及び長さは、増加され得又は低減され得る。

30

【0107】

本明細書で使用される場合、用語「組合せ投与計画」は、二以上の治療（例えば、一又は二以上の予防及び/又は治療剤）の使用を包含する。しかしながら、用語「組合せ投与計画」の使用は、治療（例えば、予防及び/又は治療剤）が対象に施される順序を限定しない。第一の治療（例えば、ボマリドミドのような予防又は治療剤）は、第二の治療（例えば、デキサメタゾンのような予防又は治療剤）の実施の前（例えば、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間、又は12週間前）、第二の治療の実施と同時に、又は第二の治療の実施の後（例えば、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間、又は12週間後）に、対象に施され得る。三剤治療（例えば、第三の治療としての白金剤）もまた、本明細書において予期されている。

40

50

## 【 0 1 0 8 】

ある種の実施態様において、ボマリドミドは、デキサメタゾンの投与の前に対象に投与される。ある種の実施態様において、ボマリドミドは、デキサメタゾンの投与の約2日、約1日、約12時間、約6時間、約4時間、約2時間、約60分、約30分、約10分前に、対象に投与される。

## 【 0 1 0 9 】

ある種の実施態様において、ボマリドミドは、デキサメタゾンの投与と同時に対象に投与される。

## 【 0 1 1 0 】

ある種の実施態様において、ボマリドミドは、デキサメタゾンの投与の後に対象に投与される。ある種の実施態様において、ボマリドミドは、デキサメタゾンの投与の約2日、約1日、約12時間、約6時間、約4時間、約2時間、約60分、約30分、約10分後に、対象に投与される。

10

## 【 0 1 1 1 】

ある種の実施態様において、28日間の治療周期中、ボマリドミドは21日間投与され且つデキサメタゾンは週1回投与される。ある種の実施態様において、28日間の治療周期中、ボマリドミドは21日間投与され且つデキサメタゾンは4日間投与される。ある種の実施態様において、28日間の治療周期中、ボマリドミドは第1日乃至第21日に毎日投与され、且つ、デキサメタゾンは第1日、第8日、第15日、及び第22日に毎日投与される。

## 【 0 1 1 2 】

20

ある種の実施態様において、28日間の治療周期中、ボマリドミドは治療有効量で21日間投与され、且つ、デキサメタゾンは治療有効量以下の量で週1回投与される。ある種の実施態様において、28日間の治療周期中、ボマリドミドは治療有効量で21日間投与され、且つ、デキサメタゾンは治療有効量以下の量で4日間投与される。ある種の実施態様において、28日間の治療周期中、ボマリドミドは治療有効量で第1日乃至第21日に毎日投与され、且つ、デキサメタゾンは治療有効量以下の量で第1日、第8日、第15日、及び第22日に毎日投与される。

## 【 0 1 1 3 】

ある種の実施態様において、28日間の治療周期中、ボマリドミドは、1日当たり約2乃至約15mgの範囲内の量で21日間投与される。ある種の実施態様において、ボマリドミドは、1日当たり約2乃至約15mgの範囲内の量で第1日乃至第21日に投与される。

30

## 【 0 1 1 4 】

ある種の実施態様において、28日間の治療周期中、ボマリドミドは、1日当たり約2乃至約15mgの範囲内の量で21日間投与され、且つ、デキサメタゾンは、1週当たり約10乃至約50mgの範囲内の量で毎週投与される。ある種の実施態様において、28日間の治療周期中、ボマリドミドは、1日当たり約2乃至約15mgの範囲内の量で21日間投与され、且つ、デキサメタゾンは、1日当たり約10乃至約50mgの範囲内の量で4日間投与される。ある種の実施態様において、28日間の治療周期中、ボマリドミドは、1日当たり約2乃至約15mgの範囲内の量で第1日乃至第21日に投与され、且つ、デキサメタゾンは、1日当たり約10乃至約50mgの範囲内の量で第1日、第8日、第15日、及び第22日に投与される。

40

## 【 0 1 1 5 】

ある種の実施態様において、28日間の治療周期中、ボマリドミドは、1日当たり約2mg又は約4mgの量で21日間投与される。ある種の実施態様において、28日間の治療周期中、ボマリドミドは、1日当たり約2mg又は約4mgの量で第1日乃至第21日に投与される。

## 【 0 1 1 6 】

ある種の実施態様において、28日間の治療周期中、ボマリドミドは、1日当たり約2mg又は約4mgの量で21日間投与され、且つ、デキサメタゾンは、約20mg又は約40mgの量で毎週投与される。ある種の実施態様において、28日間の治療周期中、ボマリドミドは、1日当たり約2mg又は約4mgの量で21日間投与され、且つ、デキサメタゾンは、1日当たり約20mg又は約40mgの量で4日間投与される。ある種の実施態様において、28日間の治療周期中

50

、ボマリドミドは、1日当たり約2mg又は約4mgの量で第1日乃至第21日に投与され、且つ、デキサメタゾン、1日当たり約20又は約40mgの量で第1日、第8日、第15日、及び第22日に投与される。

【0117】

組合せ投与計画（即ち、ボマリドミドとデキサメタゾンとの組合せ）は、必要であれば、例えば、治療される対象が安定した疾患若しくは軽減を経験するまで、又は当該対象が疾患の進行若しくは許容できない毒性を経験するまで、繰り返して施され得る。例えば、固形腫瘍についての安定した疾患は、一般的に、測定可能な病変の直交する直径が、最後の測定から25%以上増加していないことを意味する。固形腫瘍の治療効果判定のための（RECIST）ガイドライン、Journal of the National Cancer institute 2000、92、205-216。安定な疾患又はその欠如は、患者の症状の評価、理学的検査、X線、CAT、PET、又はMRIスキャンを使用して画像化された腫瘍の可視化及び他の一般的に受け入れられている評価撮画手段のような、当該技術分野で公知の方法によって決定される。

10

【0118】

ある種の実施態様において、対象は哺乳類である。ある種の実施態様において、当該哺乳類はヒトである。

【0119】

ある種の実施態様において、本明細書で提供される方法の一つで治療される対象は、抗癌療法で治療されていない。ある種の実施態様において、本明細書で提供される方法の一つで治療される対象は、抗癌療法で治療されている。

20

【0120】

ある種の実施態様において、疾患は、炎症性疾患、肺疾患、自己免疫疾患、及び免疫疾患を包含するがこれらに限定されない、PDE4、TNF、cAMP、及び/又は血管新生に関係するものである。

【0121】

ある種の実施態様において、疾患は、複合性局所疼痛症候群（“CRPS”）、黄斑変性（“MD”）、皮膚疾患、肺障害、アスベスト関連障害、寄生虫性疾患、免疫不全疾患、中枢神経系（CNS）障害、中枢神経系（CNS）損傷、アテローム性動脈硬化、機能障害性睡眠、異常ヘモグロビン症、貧血、結核、PDE4/TNF 関連障害、又は感染性疾患である。

【0122】

ある種の実施態様において、疾患は、炎症性、ウイルス性、遺伝子、アレルギー性、皮膚、又は自己免疫疾患である。ある種の実施態様において、疾患は、炎症性疾患である。

30

【0123】

ある種の実施態様において、疾患は、関節炎、HIV、肝炎、二キビ、成人呼吸窮迫症候群、骨吸収疾患、慢性肺炎症性疾患、皮膚炎、皮膚筋炎、嚢胞性線維症、扁平苔癬、敗血性ショック、敗血症、内毒素性ショック、血行動態ショック、敗血症候群、後部虚血再灌流傷害（post ischemic reperfusion injury）、髄膜炎、乾癬、線維症、悪液質、移植片対宿主病、移植片拒絶、自己免疫疾患、リウマチ様脊椎炎、ベーチェット病、皮膚炎、クローン病、潰瘍性結腸炎、炎症性大腸炎、酒さ、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、ハンセン病におけるライ性結節性紅斑（ENL）、サルコイドーシス（sarcoidosis）、放射線障害、ぜんそく、ブドウ膜炎、又は酸素過多肺胞傷害である。

40

【0124】

ある種の実施態様において、疾患は、エリテマトーデス（lupus erythematosus）である。ある種の実施態様において、疾患は、全身性エリテマトーデス（SLE）、皮膚エリテマトーデス（CLE）、又は薬物誘発性ループスである。

【0125】

ある種の実施態様において、疾患は、免疫関連疾患である。ある種の実施態様において、疾患は、シェーグレン症候群、抗好中球細胞質抗体（ANCA）誘発性血管炎、抗リン脂質症候群、重症筋無力症、アジソン病、円形脱毛症、強直性脊椎炎、抗リン脂質抗体症候群、抗リン脂質症候群（原発性又は二次性）、ぜんそく、自己免疫性胃炎、自己免疫性溶血性

50

貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患、自己免疫性リンパ増殖性疾患、自己免疫性血小板減少症紫斑病、パロー病、ベーチェット病、水疱性類天疱瘡、心筋症、セリアック病、シャーガス病、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、瘢痕性類天疱瘡(cicatrical pemphigoid) (例えば、粘膜類天疱瘡)、寒冷凝集素症、デゴス病、疱疹状皮膚炎(dermatitis hepatoformis)、本態性混合型クリオグロブリン血症、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギラン・バレー症候群、橋本甲状腺炎(橋本病; 自己免疫甲状腺炎)、特発性肺線維症、特発性血小板減少性紫斑病、IgA腎症、若年性関節炎、扁平苔癬、メニエール病、混合性結合組織病、限局性強皮症(morphea)、ナルコレプシー、神経性筋強直症、小児自己免疫神経精神疾患(PANDA)、尋常性天疱瘡、悪性貧血、結節性多発動脈炎、多発性軟骨炎、リウマチ性多発筋痛、原発性無ガンマグロブリン血症、原発性胆汁性肝硬変、レイノー病(レイノー現象)、ライター症候群、再発性多発性軟骨炎、リウマチ熱、シェーグレン症候群、全身硬直症候群(メルシュ・ヴォルトマン症候群)、高安動脈炎、側頭動脈炎(巨細胞性動脈炎)、ブドウ膜炎、血管炎(例えば、エリテマトーデスに関連しない血管炎)、白斑、又はウェグナー肉芽腫症である。

10

20

30

40

50

#### 【0126】

ある種の実施態様において、疾患は、乾癬又は尋常性乾癬である。ある種の実施態様において、疾患は、関節炎、乾癬性関節炎、リウマチ性関節炎、骨関節炎、又は急性痛風関節炎である。ある種の実施態様において、疾患は、強直性脊椎炎である。ある種の実施態様において、疾患は、皮膚疾患、ニキビ、皮膚炎、皮膚筋炎、アトピー性皮膚炎、又は接触性皮膚炎である。ある種の実施態様において、疾患は、サルコイドーシス又は慢性皮膚サルコイドーシスである。ある種の実施態様において、疾患は、ブドウ膜炎、酒さ、扁平苔癬、ベーチェット病、乾癬、乾癬性関節炎、リウマチ性関節炎、ベーチェット病、又は強直性脊椎炎である。

#### 【0127】

ある種の実施態様において、疾患は、癌又は前癌状態である。ある種の実施態様において、疾患は癌である。癌及び前癌状態の例は、これらに限定されないが、それらのそれぞれの開示の全てが参照により本明細書に組み込まれている米国特許第6,962,940号及び同第7,893,101号に記載されているものを包含する。

#### 【0128】

ある種の実施態様において、疾患は固形腫瘍である。ある種の実施態様において、疾患は、皮膚癌、黒色腫、リンパ節の癌、乳癌、頸部癌、子宮癌、消化管の癌、胃癌、子宮内膜癌、食道癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、結腸癌、直腸癌、口腔癌、脳腫瘍、頭頸部癌、眼癌、咽頭癌、口腔癌、胸部の癌、リンパ節の癌、精巣癌、腎臓癌、膵臓癌、骨の癌、脾臓癌、肝癌、膀胱癌、喉頭癌、鼻腔癌、又はAIDS関連癌である。

#### 【0129】

ある種の実施態様において、疾患は、血液の癌又は血液感染性腫瘍である。ある種の実施態様において、疾患は骨髄腫である。ある種の実施態様において、疾患は多発性骨髄腫である。ある種の実施態様において、疾患は、急性及び慢性白血病、例えば、リンパ芽球形、骨髄性(myelogenous)、リンパ性及び骨髄性(myelocytic)白血病である。ある種の実施態様において、疾患はリンパ腫である。

#### 【0130】

ある種の実施態様において、疾患は、進行性悪性腫瘍、アミロイド症、神経芽細胞腫、髄膜腫、血管周囲細胞腫、多発性脳転移、膠芽細胞腫多形型、膠芽細胞腫、脳幹神経膠腫、予後不良の悪性脳腫瘍、悪性神経膠腫、再発性悪性神経膠腫、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&D大腸癌、切除不能大腸癌、転移性肝細胞癌、カポジ肉腫、核型急性骨髄芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病(CLL)、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、転移性黒色腫(眼黒色腫を包含するがこれに限定されない限局性黒色腫)、悪性中皮腫、悪性胸膜浸出中皮腫症候群、腹膜癌、乳頭漿液性癌、婦人科癌、軟部組織の肉腫、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、進行性骨化性線維形成異常症、ホルモン抵抗性前立腺癌、切除された高リスク軟部組織肉腫、切除不能肝細胞癌、ヴァンデンストレームのマクログロブリン血症、くすぶり型骨髄腫、無痛性骨髄腫、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、甲状腺髄様癌、又は平滑筋腫である。

【0131】

ある種の実施態様において、疾患は強皮症である。ある種の実施態様において、当該強皮症は、限局性(localized)、全身性、限局性(limited)、又はびまん性強皮症である。

【0132】

ある種の実施態様において、当該全身性強皮症は、クレスト症候群(石灰沈着症、レイノー症候群、食道の(esophageal)機能不全又は運動障害、手指硬化症、毛細血管拡張症)を包含する。強皮症はまた、全身性硬化症又は進行性全身性硬化症としても知られている。ある種の実施態様において、疾患は、レイノー病又はレイノー症候群である。ある種の実施態様において、当該全身性硬化症は、強皮症による肺疾患、強皮症による腎クリーゼ、心臓の症状、筋肉の脱力(疲労性又は限局性クレストを包含する)、消化管運動障害及び痙攣、並びに中枢、末梢及び自律神経系における異常(手根管症候群とその後の三叉神経痛を包含する)を包含する。

【0133】

ある種の実施態様において、当該限局性強皮症は、手、顔、首、又はこれらの組合せに限定される。

【0134】

ある種の実施態様において、前記びまん性強皮症は、皮膚のひきつれを包含し、且つ、手首(又は肘)の上でも生じる。ある種の実施態様において、びまん性全身性硬化症は、内臓器官線維症を包含するが皮膚のひきつれのないシン(sine)強皮症、又は家族性進行性全身性硬化症である。

【0135】

ある種の実施態様において、前記強皮症は、疾患関連消耗のような消耗と関連していない。

【0136】

ある種の実施態様において、癌は転移性である。ある種の実施態様において、癌は再発性又は難治性である。ある種の実施態様において、癌は、化学療法又は放射線療法に対して抵抗性である。

【0137】

ある種の実施態様において、疾患は、再発性の、難治性の、又は抵抗性の白血病を包含する、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、又は急性骨髄芽球性白血病である。

【0138】

用語「白血病」は、血液形成組織の悪性新生物を指す。白血病は、これらに限定されないが、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、及び急性骨髄芽球性白血病を包含する。ある種の実施態様において、当該白血病は、従来の療法に対して、再発性であるか、難治性であるか、又は抵抗性である。

【0139】

ある種の実施態様において、疾患は、非ホジキンリンパ腫(NHL)を包含するリンパ腫である。用語「リンパ腫」は、網内系及びリンパ管系に発生する異種新生物群を指す。「NHL」は、リンパ節、骨髄、脾臓、肝臓及び消化管を含む免疫系のサイトにおける、リンパ球様細胞の悪性の単クローン性増殖を指す。NHLの例は、これらに限定されないが、マントル細胞リンパ腫(MCL)、中間分化型リンパ球リンパ腫、中間型リンパ球リンパ腫(ILL)、びまん性低分化型リンパ球リンパ腫(PDL)、中心細胞性リンパ腫、びまん性小開裂(small-cleaved)細胞リンパ腫(DSCCL)、濾胞細胞リンパ腫、及び顕微鏡下で見ることができる

10

20

30

40

50



いずれかのタイプのマントル細胞リンパ腫（結節性、びまん性、芽球性及びマントル(men- tile)層リンパ腫）を包含する。

【0140】

皮膚疾患の例は、これらに限定されないが、その開示の全てが、参照により本明細書に組み込まれている米国特許出願公開第2005/0214328号に記載されているものを包含する。具体的な例は、これらに限定されないが、角化及び関連症状、表皮の異常増殖、二キビ、及び皸で特徴付けられる皮膚の疾患又は病気を包含する。

【0141】

本明細書で使用される場合、用語「角化」は、光線性角化症、脂漏性角化症、角化棘細胞腫、毛包性角化症（ダリエー病）、逆性毛孔性角化症、掌蹼角皮症（PPK、手掌足底角化症）、毛孔性角化症、及びスタッコ角化症を包含するがこれらに限定されない、角質層の限局性異常増殖の存在を特徴とする表皮における何らかの損傷を指す。用語「光線性角化症」は、また、老人性角化症(senile keratosis)、老人性角化症(keratosis senilis)、老人性いぼ(verruca senilis)、老人性扁平いぼ(plana senilis)、日光性角化症、角皮症又は角化症を指す。用語「脂漏性角化症」は、また、脂漏性いぼ、老人性いぼ(senile wart)、又は基底細胞乳頭腫を指す。角化症は、次の症状の一又は二以上によって特徴付けられる：露出面（例えば、顔、手、耳、首、足及び胸部）における粗い外観、鱗状、紅斑性丘疹、斑、針状又は小塊、皮角と呼ばれるケラチンの突出物、過角化、毛細血管拡張(telangiectasias)、弾性線維症、色素沈着した色素斑、表皮肥厚、錯角化、異常角化症、乳頭腫症、基底細胞の色素過剰、細胞異型、有糸分裂像、異常な細胞-細胞接着、高密度炎症性浸潤及び扁平上皮細胞癌の小さな蔓延。

10

20

【0142】

表皮の異常増殖で特徴付けられた皮膚の疾患又は病気の例は、これらに限定されないが、パピローマ・ウイルスに関連する感染症、ヒ素角化症、レッサー-トレラト兆候、いぼ状ジスケラトーマ(WD)、小棘性束毛症(TS)、変異性紅斑角皮症(EKV)、胎児魚鱗癬（ハーレクイン型魚鱗癬）、ナックル・パッド、皮膚のメラノアカントーマ、汗孔角化症、乾癬、扁平上皮細胞癌、融合性及び網状乳頭腫症(CRP)、軟性繊維腫、皮角、カウデン病（多発性過誤腫症候群）、黒色丘疹性皮膚症(DPN)、表皮母斑症候群(ENS)、尋常性魚鱗癬、伝染性軟属腫、結節性痒疹、及び黒色表皮症(AN)を包含するがこれらに限定されない、表皮の異常増殖の存在によって特徴付けられた何らかの状態、疾患又は病気を包含する。

30

【0143】

本明細書で提供される方法は、いくつかの疾患又は病気は、ある年齢群においてより一般的であるが、患者の年齢に関係なく、対象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、手術を受けていない対象と同様に、問題の疾患又は状態を治療する目的で手術を受けた対象をも治療する方法である。癌に罹っている対象は、異種の臨床症状及び多様な臨床転帰を有するので、特定の対象に施される治療は、その者の予後に応じて多様であり得る。

【0144】

さらに他の実施態様において、本明細書で提供されるのは、細胞の増殖を阻害する方法であり、当該方法は、当該細胞をボマリドミド及びデキサメタゾンと接触させることを含む。

40

【0145】

さらに他の実施態様において、本明細書で提供されるのは、細胞の増殖を阻害する方法であり、当該方法は、当該細胞をボマリドミド及び治療有効量以下の量のデキサメタゾンと接触させることを含む。

【0146】

もう一つの実施態様において、本明細書で提供されるのは、細胞の増殖を阻害する方法であり、当該方法は、当該細胞を治療有効量のボマリドミド及び治療有効量以下の量のデキサメタゾンと接触させることを含む。

【0147】

50

ある種の実施態様において、当該細胞は、哺乳類の細胞である。ある種の実施態様において、当該哺乳類は、ヒト細胞である。ある種の実施態様において、当該細胞は腫瘍細胞である。ある種の実施態様において、当該細胞は、哺乳類の腫瘍細胞である。ある種の実施態様において、当該細胞はヒトの腫瘍細胞である。ある種の実施態様において、当該細胞は癌性細胞である。ある種の実施態様において、当該細胞は、哺乳類の癌性細胞である。ある種の実施態様において、当該細胞は、ヒトの癌性細胞である。

【0148】

ある種の実施態様において、当該癌性細胞は、膀胱癌、乳癌、頸部癌、結腸癌（例えば、大腸癌）、子宮内膜癌、食道癌、胃（gastric）癌、神経膠腫（例えば、膠芽細胞腫）、頭頸部癌、肝癌、肺癌（例えば、小細胞及び非小細胞肺癌）、黒色腫、骨髄腫、神経芽細胞腫、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、腎臓癌、肉腫（例えば、骨肉腫）、皮膚癌（例えば、扁平上皮細胞癌）、胃(stomach)癌、精巣癌、甲状腺癌、又は子宮癌の細胞である。

10

【0149】

ある種の実施態様において、当該細胞は、デキサメタゾンと接触する前にボマリドミドと接触することによって処理される。ある種の実施態様において、当該細胞は、デキサメタゾンで処理される約2日、約1日、約12時間、約6時間、約4時間、約2時間、約60分、約30分、又は約10分前に、ボマリドミドで処理される。

【0150】

ある種の実施態様において、当該細胞は、当該細胞を同時にボマリドミド及びデキサメタゾンに接触させることによって処理される。

20

【0151】

ある種の実施態様において、当該細胞は、デキサメタゾンと接触した後にボマリドミドと接触することによって処理される。ある種の実施態様において、当該細胞は、デキサメタゾンで処理された約2日、約1日、約12時間、約6時間、約4時間、約2時間、約60分、約30分、又は約10分後に、ボマリドミドで処理される。

【0152】

細胞増殖の阻害は、例えば、関心のある化合物に接触した細胞の数を数えることによって、当該化合物と接触しなかった同じ細胞と、細胞増殖を比較することによって、又は当該細胞を包含する腫瘍の大きさを測定することによって、評価され得る。細胞の数も細胞の大きさも、当該技術分野で公知のいずれかの方法（例えば、トリパン・ブルーの排除及び細胞の計測、細胞内の発生期DNAへの<sup>3</sup>H-チミジンの取込みの測定）を使用して、容易に評価され得る。

30

【0153】

### 5.3 追加の治療剤を用いる組合せ療法

一の実施態様において、本明細書において提供される方法は、各々独立に、追加の治療剤を投与することをさらに含む。ある種の組合せが、特定の疾患の治療において相乗的に働くことが信じられる。追加の治療剤は、副作用を軽減するようにも働き得る。

【0154】

ある種の実施態様において、追加の治療剤は、大分子（例えば、タンパク質）である。ある種の実施態様において、追加の治療剤は、小分子（例えば、合成無機、有機金属、又は有機分子）である。

40

【0155】

大きな治療剤の例は、これらに限定されないが、造血成長因子、サイトカイン、並びに単クローン性及び多クローン性抗体を包含する。ある種の実施態様において、大きな治療剤は、イン・ビトロ又はイン・ビボにおいて、造血前駆細胞及び免疫学的な活性形成細胞の生存及び/又は増殖を刺激するタンパク質を包含して、天然に存在する又は人工的に作られたタンパク質のような生物学的分子である。ある種の実施態様において、追加の治療剤は、インターロイキン、IL-2組み換えIL-11(“rIL2”), カナリア痘IL-2、IL-10、IL-12、IL-18、インターフェロン、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-la、インターフェロン

50

-Ib、GM-CF、GM-CSF、GC-CSF、BCG、癌抗体、又はEPOである。ある種の実施態様において、追加の治療剤は、フィルグラスチム(filgrastim) (NEUPOGEN (登録商標)、アムジェン(Amgen)、サウザンド・オーク、カリフォルニア州)、サルグラモスチム(sargramostim) (LEUKINE (登録商標)、イムネックス(Immunex)、シアトル、ワシントン州)、又は組換えEPO (EPGEN (登録商標)、アムジェン(Amgen)、サウザンド・オーク、カリフォルニア州)である。

【0156】

ある種の実施態様において、追加の治療剤は、ActRII受容体の阻害剤又はアクチビン-ActRII阻害剤である。ある種の実施態様において、追加の治療剤は、ActRIIA阻害剤又はActRIIB阻害剤である。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り得る。ある種の実施態様において、当該アクチビン結合ドメイン含有ポリペプチドは、抗体のFc部分に結合されている(即ち、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部分とを含む複合体が作出されている)。ある種の実施態様において、当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部分に結合されている。アクチビン又はActRIIA結合のために選択されたそのような非抗体タンパク質並びにそのような非抗体タンパク質の設計及び選択のための方法の例は、それらの各々の開示の全てが参照により本明細書に組み込まれているWO/2002/088171、WO/2006/055689、WO/2002/032925、WO/2005/037989、US 2003/0133939、及びUS 2005/0238646中に見出される。一の実施態様において、追加の治療剤はACE-11である。他の実施態様において、追加の治療剤はACE-536である。

【0157】

GM-CSFの組換え体及び突然変異型は、それらの各々の開示の全てが、参照により本明細書に組み込まれている米国特許第5,391,485号、同第5,393,870号、及び同第5,229,496号に記載されているようにして、調製され得る。G-CSFの組換え体及び突然変異型は、それらの各々の開示の全てが、参照により本明細書に組み込まれている米国特許第4,810,643号、同第4,999,291号、同第5,528,823号及び同第5,580,755号に記載されているようにして、調製され得る。

【0158】

この開示は、天然の、自然発生の、及び組換えタンパク質の使用を包含する。その開示は、さらに、自然発生のタンパク質の突然変異体及び誘導体(例えば、修飾体)であって、その突然変異体及び誘導体が基礎としているタンパク質の薬学的活性の少なくともいくつかをイン・ビボで示すものを包含する。突然変異体の例は、これらに限定されないが、タンパク質であって、それらのタンパク質の自然発生型における対応する残基とは異なる一又は二以上のアミノ酸残基を有するものを包含する。また、用語「突然変異体」によって包含されるものは、タンパク質であって、それらの自然発生型には通常は存在する糖質部分を欠くもの(例えば、非グリコシル化型)である。誘導体の例は、これらに限定されないが、IgG1若しくはIgG3がタンパク質若しくは対象のタンパク質の活性部分に融合することによって形成されたタンパク質のような、ペグ化された誘導体及び融合タンパク質を包含する。例えば、ペニチェット(Penichet)らの文献、J. Immunol. Methods 2001; 248: 91-101を参照されたい。

【0159】

ある種の実施態様において、追加の治療剤は抗体である。ある種の実施態様において、追加の治療剤は単クローン性又は多クローン性抗体である。抗体の例は、これらに限定されないが、トラスツズマブ(HERCEPTIN (登録商標))、リツキシマブ(RITUXAN (登録商標))、ベパシズマブ(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を包含する。ある種の実施態様において、追加の治療剤は抗-TNF-抗体である。

【0160】

ある種の実施態様において、追加の治療剤は、抗癌ワクチンの形態で投与される大分子

である。ある種の実施態様において、追加の治療剤は、IL-2、SCF、CXCL4（血小板因子4）、G-CSF、及びGM-CSFのようなサイトカインを、分泌するか又は分泌を引き起こすワクチンである。例えば、エメンス(Emens)らの文献、Curr. Opinion Mol. Ther. 2001; 3(1):77-84を参照されたい。

#### 【0161】

ある種の実施態様において、追加の治療剤は小分子である。ある種の実施態様において、追加の治療剤は、抗癌剤、抗生物質、免疫抑制剤、又はステロイドである。

#### 【0162】

抗癌剤の例は、これらに限定されないが、アブラキサン；アンギオテンシン変換酵素11 (ace-11)；アシピシン；アクリルピシン；塩酸アコダゾール；アクロニン；アドゼレシン 10  
；アルデスロイキン；アルトレタミン；アムボマイシン；酢酸アメタントロン；アムルピシン；アムサクリン；アナストロゾール；アントラマイシン；アスバラギナーゼ；アスペルリン；アザシチジン；アゼテパ；アゾトマイシン；パチマスタット；ベンゾデパ；ピカルタミド；塩酸ピサントレン；ニメシル酸ビスナフィド；ビゼレシン；硫酸プレオマイシン；プレキュイナール・ナトリウム；プロピリミン；ブスルファン；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；カルボプラチン；カルムスチン；塩酸カルピシン；カルゼレシン；セデフィンゴル；セレコキシブ（COX-2阻害剤）；クロルアンブシル；シロレマイシン；シスプラチン；クラドリピン；メシル酸クリスナトール；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；塩酸ダウノルピシン；デシタピン；デキソルマブラチン；デザグアニン；メシル酸デザグアニン；ジアジクオン；ド 20  
セタキセル；ドキソルピシン；塩酸ドキソルピシン；ドロロキシフェン；クエン酸ドロロキシフェン；プロピオン酸ドロモスタノロン；デュアゾマイシン；エダトレキサート；塩酸エフロルニチン；エルサミトルシン；エンロプラチン；エンプロメート；エピプロピジン；塩酸エピルピシン；エルプロゾール；塩酸エソルピシン；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；エトボシド；リン酸エトボシド；エトプリン；塩酸ファドロゾール；ファザラビン；フェンレチニド；フロックスウリジン；リン酸フルダラビン；フルオロウラシル；フルロシタピン；フォスキドン；フォストリエシン・ナトリウム；ゲムシタピン；塩酸ゲムシタピン；ハーセプチン；ヒドロキシ尿素；塩酸イダルピシン；イホスファミド；イルモフォシン；イプロプラチン；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；ロメトレキソール・ナトリウム；ロムスチン；塩酸ロソキサントロン；マソプロコール；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；メルカプトプリン；メトトレキサート；メトトレキサート・ナトリウム；メトプリン；メツレデパ；ミチンドミド；ミトカルシン；ミトクロミン；ミトギリル；ミトマルシン(mitomalcin)；マイトマイシン；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；オルマブラチン；オキシスラン；パクリタキセル；ペガスパルガセ；ペリオマイシン；ペンタムスチン；硫酸ペプロマイシン；ベルホスファミド；ピボプロマン；ピボスルファン；塩酸ピロキサントロン；プリカマイシン；プロメスタン；ポリフィマー・ナトリウム；ポ 30  
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；リボプリン；ロミデブシン；サフィンゴル；塩酸サフィンゴル；セムスチン；シムトラゼン；スパルホセート・ナトリウム；スパルソマイシン；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；PDA-001のような幹細胞治療剤；ストレプトニグリン；ストレプトゾシン；スロフェヌール；タリソマイシン；テコガラン・ナトリウム；タキソテル；テガファー；塩酸テレキサントロン；テモボルフィン；テニボシド；テロキシロン；テストラクトン；チアミプリン；チオグアニン；チオテパ；チアゾフリン；チラパザミン；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；トリメトレキサート；グルクロン酸トリメトレキサート；トリプトレリン；塩酸ツプロゾール；ウラシル・マスタード；ウレデパ；バプレオチド；ベルテボルフィン；硫酸ビンブラスチン；硫酸ピンクリスチン；ビンデシン；硫酸ビンデシン；硫酸ピネビ 40  
50

ジン；硫酸ピングリシネート；硫酸ビンリユーロシン；酒石酸ビノレルピン；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；及び塩酸ゾルピシンを包含する。

【0163】

抗癌薬の追加の例は、これらに限定されないが、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；アピラテロン；アクラルピシン；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拮抗薬；アルトレタミン；アムバムスチン；アミドックス；アミフォスチン；アミノレプリン酸、アムルピシン；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；血管形成阻害剤；拮抗薬D；拮抗薬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；抗エストロゲン；抗新生物薬；アンチセンス・オリゴヌクレオチド；グリシン酸アフィジコリン；アボトーシス遺伝子調節剤；アボトーシス制御剤；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III誘導体；パラノール；パチマスタット；BCR/ABL拮抗薬；ベンゾクロリン；ベンゾイルスタウロスポリン； $\gamma$ -ラクタム誘導体； $\gamma$ -アレチン；ベタクラマイシンB；ベツリン酸；b-FGF阻害剤；ピカルタミド；ピサントレン；ビスア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；プレフレート；プロピリミン；ブドチタン；ブチオニン・スルフォキシミン；カルシボトリオール；カルホスチンC；カンプトテシン誘導体；カペシタビン；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；軟骨組織由来阻害剤；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；クロルランズ(chlorIns)；クロロキノキサリン・スルホンアミド；シカプロスト；シス-ボルフィリン；クラドリピン；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；コムブレタスタチンA4；コムブ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；キュラシン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；シトスタチン；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；デキシホスファミド；デクスラゾキサラン；デクスベラパミル；ジアジクオン；ジデムニンB；ジドックス(didox)；ジエチルノルスペルミン；ジヒドロ-5-アザシチジン；ジヒドロタクソール；ジオキサマイシン；ジフェニル・スピロムスチン；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；ドキシロピシン；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；エデルフォシン；エドレコロマブ；エフロルニチン；エレメン；エミテフル；エピルピシン；エプリステリド；エストラムスチン類似体；エストロゲン作動薬；エストロゲン拮抗薬；エタニダゾール；リン酸エトボシド；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；フォルフェニメクス；フォルメスタン；フォストリエシン；フォテムスチン；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；ヘブスルファム；ヘレグリン；ヘキサメチレン・ビスアセタミド；ヒペリシン；イバンドロン酸；イダルピシン；イドキシフェン；イドラマントン；イルモフォシン；イロマスタット；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；インターフェロン作動薬；インターフェロン；インターロイキン；イオベンゲアン；ヨードドクソルピシン；イボメアノール；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ニンB；イタセトロン；ジャスプラキノリド；カハラリドF；三酢酸ラメルラリン(lamellarin)-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；リユープロリド+エストロゲン+プロゲステロン；リユープロレリン；レバミゾール；リアロソ

10

20

30

40

50

ール；線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；リッソクリンア  
 ミド7；ロバプラチン；ロムブリシン；ロメテレキソール；ロニダミン；ロソキサントロ  
 ン；ロキシリピン；ラルトテカン；ルテチウム・テクサフィリン；リソフィリン；細胞溶  
 解性ペプチド；マイタンシン；マンノスタチンA；マリマスタット；マソプロコール；マ  
 スピン；マトリリシン阻害剤；マトリックス・メ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；メトクロブラミド；MIF阻害剤；ミフェブ  
 リストン；ミルテフォシン；ミリモスチム；ミトグアゾン；ミトラクトール；ミトマイシ  
 ン類似体；ミトナフィド；マイトトキシ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+ミオバクテリウム(myobacterium)細胞壁sk；モビダモール；マス  
 タード抗癌剤；ミカペルオキシドB；マイコバクテリアの細胞壁抽出物；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；ナグレスチップ；ナロクソン  
 +ペンタゾシン；ナパビン；ナフテルピン；ナルトグラスチム；ネダプラチン；ネモルビ  
 シン；ネリドロロン酸；ニルタミド；ニサマイシン；一酸化窒素調節剤；窒素酸化物抗酸化  
 剤；ニツルリン(nitruillyn)；オブリメルセン(GENASENSE(登録商標))；O<sup>6</sup>-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；オナプリストン；オンダ  
 ンセトロン；オndanセトロン；オラシン；口腔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；バルミトイルリゾキシシン；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；パゼリリブチン；ペガスパルガ  
 セ；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；ピシパニール；塩酸ピロカルピン；ピラルピシン；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物質阻害剤；白金複合体  
 ；白金化合物；白金-トリアミン複合体；ポルフィマー・ナトリウム；ポルフィロマイシ  
 ン；プレドニゾン；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；プロテインAに基づく免疫調節剤；プロテインキナーゼC阻害剤(単数)；プロ  
 テインキナーゼC阻害剤(複数)；ミクロアルガル；プロテイン・チロシン・ホスファタ  
 ーゼ阻害剤；プリン・ヌクレオシド・ホスフォリラーゼ阻害剤；ブルプリン；ピラゾロア  
 クリジン；ピリドキシル化ヘモグロビン・ポリオキシエチレン接合体；ラフ(raf)拮抗薬  
 ；ラルチトレキセド；ラモセトロン；ラス(ras)ファルネシル・タンパク質転移酵素阻害  
 剤；ラス(ras)阻害剤；ラス-ギャップ(ras-GAP)阻害剤；脱メチル化レテルリブチン；エ  
 チドロロン酸レニウムRe186；リゾキシシン；リボザイム；RIIレチナミド；ロヒツキン；ロム  
 ルチド；ロクイニメクス；ルビギノンB1；ルボキシル；サフィンゴル；サイントピン；Sa  
 rCNU；サルコフィトールA；サルグラモスチム；Sdi1模倣薬；セムスチン；セネセンス  
 由来阻害剤1；センス・オリゴヌクレオチド；シグナル変換阻害剤；シゾフィラン；ソブ  
 ゾキシサン；ナトリウム・ボロカブテイト；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；スパルフォス酸；スピカマイシンD；スピロムス  
 チン；スプレノペンチン；スポンギスタチン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；超活性血管作動性腸管ペプチド拮抗薬；スラジスタ；ス  
 ラミン；スワインソニン；タルリムスチン；タモキシフェン・メチオダイド；タウロムス  
 チン；タザロテン；テコガラナ・ナトリウム；テガファー；テルラピリリウム；テロメラ  
 ーゼ阻害剤；テモボルフィン；テニボシド；テトラクロロデカオキシド；テトラゾミン；  
 タリプラスチン；チオコラリン；トロンボボエチン；トロンボボエチン模倣薬；チマルフ  
 ァシン；チモボエチン受容体作動薬；チモトリナン；チロイド刺激ホルモン；エチルエチ  
 オブルプリン錫；チラパザミン；チタノセン二塩化物；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；トリシリピン；トリメトレキサート；  
 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拮抗  
 薬；バブレオチド；バリオリンB；ベラレソール；ベラミン；ベルディン(sverdins)；ベ

10

20

30

40

50

ルテポルフィン；ピノレルピン；ピンキサルチン；ピタキシン；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・スチマラマーを包含する。

【0164】

ある種の実施態様において、追加の治療剤はプロテアソーム阻害剤である。ある種の実施態様において、当該プロテアソーム阻害剤は、ボルテゾミブ、ジスルフィラム、エビガロカテキン-3-ガラート、サリノスポラミドA、カーフィルゾミブ、ONX0912、CEP-18770、又はMLN9708である。

【0165】

ある種の実施態様において、追加の治療剤はHDAC阻害剤である。ある種の実施態様において、当該HDAC阻害剤は、ボリノスタット、ロミデプシン、パノビノスタット、バルプロ酸、ベリノスタット、モセチノスタット、アベキシノスタット、エンチノスタット；SB939、レスミノスタット、ギビノスタット、CUDC-101、AR-42、CHR-2845、CHR-3996、4SC-202、CG200745、ACY-1215、スルフォラファン、ケベツリン、又はトリコスタチンAである。

【0166】

ある種の実施態様において、追加の治療剤は分裂抑制剤である。一の実施態様において、当該分裂抑制剤は、タキサン、ピンカ・アルカロイド、又はコルヒチンである。ある種の実施態様において、当該タキサンは、パクリタキセル（アブラキサン）又はドセタキセルである。ある種の実施態様において、当該ピンカ・アルカロイドは、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシン、又はピノレルピンである。

【0167】

ある種の実施態様において、追加の治療剤は、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、ステロイド、ゲムシタピン、シスプラチナム、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、カルボプラチン、プロカルバジン、グリアデル、タモキシフェン、トボテカン、メトトレキサート、ARISA（登録商標）、タキソール、タキソテール、フルオロウラシル、リユーコボリン、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）、カペシタビン、シスプラチン、チオテパ、フルダラビン、カルボプラチン、リポソーム化ダウノルビシン、シタラビン、ドセタキソール、パシリタキセル、ピンブラスチン、IL-2、GM-CSF、ダカルバジン、ピノレルピン、ゾレドロン酸、パルミトロネート、ピアキシン、ブスルファン、プレドニゾン、ビスホスホネート、三酸化ヒ素、ピンクリスチン、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、リン酸エストラムスチン・ナトリウム（EMCYT（登録商標））、スリンダク、及びエトポシドである。

【0168】

5.4 医薬組成物及び投薬形態

一の実施態様において、本明細書において提供されるのは、医薬組成物及び投薬形態であって、ボマリドミド及び／又はデキサメタゾン、並びに一又は二以上の賦形剤を含むものである。

【0169】

ある種の実施態様において、本明細書において提供される医薬組成物及び投薬形態は、本明細書に記載されている一又は二以上の追加の治療剤をも含む。

【0170】

本明細書において提供される単一単位の投薬形態は、患者に対する経口の、経粘膜の（例えば、鼻の、舌下の、腔の、頬の、又は直腸の）、非経口の（例えば、皮下の、静脈内の、ボラス注入法、筋肉内の、又は動脈内の）、局所の（例えば、点眼薬又は他の眼科製剤）、経皮の(transdermal)、又は経皮的(transcutaneous)な投与に適している。投薬形態の例は、これらに限定されないが、錠剤；カプレット；軟ゼラチンカプセル剤のようなカプセル剤；カシェー；トローチ；薬用キャンディー；分散剤；座薬；粉末；エアロゾル（例えば、経鼻スプレー又は吸入具）；ゲル；懸濁液（例えば、水性又は非水性液体懸濁液、水中油型乳化物、又は油中水型液体乳化物）、溶液、及びエリキシル剤を含む、患

者への経口又は経粘膜投与に適する液状の投薬形態；患者への非経口投与に適する液状の投薬形態；局所投与に適する点眼薬又は他の眼科製剤；及び患者への非経口投与に適する液状投薬形態を提供するように水などで戻され得る滅菌固体（例えば、結晶性又は非晶質固体）を包含する。

【0171】

本明細書において提供される投薬形態の組成、形状及びタイプは、それらの用途に応じて多様であり得る。例えば、疾患の急性治療において使用される投薬形態は、同じ疾患の慢性治療において使用される投薬形態よりも、活性成分の一種又は二種以上をより多量に含有し得る。同様に、非経口の投薬形態は、同じ疾患の治療のために使用される経口の投薬形態よりも、活性成分の一種又は二種以上をより少量で含有し得る。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、第18版、Mack Publishing、イーストン、ペンシルベニア州(1990)を参照されたい。

10

【0172】

特定の賦形剤が、本明細書において提供される医薬組成物又は投薬形態への組み込みに適するか否かは、投与経路を含むがこれらに限定されない、様々な因子に依存する。例えば、錠剤のような経口投薬形態は、非経口の投薬形態における使用には適さない賦形剤を含有し得る。特定の賦形剤の適切性は、その投与形態中における具体的な活性成分にも依存し得る。例えば、いくつかの活性成分の分解は、乳糖のようないくつかの賦形剤によって、又は水に曝露されたときに促進され得る。第一又は第二アミンを含む活性成分は、そのような促進された分解の影響を特に受けやすい。それゆえ、本明細書に包含されるのは、乳糖を、仮にあったとしても殆どない量で含有する医薬組成物及び投薬形態である。本明細書において使用されているように、用語「乳糖 - フリー」は、存在する乳糖の量が、仮にあったとしても、活性成分の崩壊速度を実質的に増大させるのには不十分であることを意味する。

20

【0173】

本明細書において提供される乳糖 - フリーの組成物は、例えば米国薬局方(USP)25-NF20(2002)に掲載されている賦形剤を含有し得る。ある種の実施態様において、乳糖 - フリーの組成物は、活性成分、結合剤/充填剤、及び滑沢化剤を、薬学的に混合可能であり且つ薬学的に許容され得る量で含む。ある種の実施態様において、乳糖 - フリーの投薬形態は、活性成分、微晶質セルロース、まえもって糊化された澱粉、及びステアリン酸マグネシウムを含む。

30

【0174】

さらに、本明細書に包含されるのは、活性成分を含む、無水の医薬組成物及び投薬形態である。水は、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、水の添加（例えば5%）は、保存可能期間又は経時による製剤の安定性のような特徴を決定するために、長期にわたる保存をシミュレーションするための手段として、調剤の分野において広く受け入れられている。例えば、ジェンズ・ティー・カーステンセン(Jens T. Carstensen)の文献、Drug Stability: Principles & Practice、第二版、Marcel Dekker、ニューヨーク、ニューヨーク州、1995、379-80頁を参照されたい。実際、水と熱は、いくつかの化合物の分解を促進する。したがって、製造、処理、包装、貯蔵、輸送及び製剤の使用の間に、水分及び/又は湿分には一般的に遭遇するので、製剤における水の影響は大きな意義を有し得る。

40

【0175】

本明細書において提供される無水の医薬組成物及び投薬形態は、無水又は低水分含有量の成分と、低水分又は低湿分状況を使用して調製され得る。乳糖及び第一若しくは第二アミンを含む少なくとも一種の活性成分を含有する医薬組成物及び投薬形態は、製造、包装、及び/又は貯蔵の間に、水分及び/又は湿分との実質的な接触が予期されるならば、好ましくは無水である。

【0176】

無水の医薬組成物は、その無水の性質が維持されるように、調製され且つ貯蔵されなけ

50



ればならない。つまり、ある種の実施態様において、本明細書において提供されるのは、適切な方式のキットに組み入れられ得るように、水への曝露を防ぐための材料を使用して包装された、無水の組成物である。適切な包装の例は、これらに限定されないが、密封されているフォイル、プラスチック、単位用量容器（例えば、バイアル）、プリスター包装、及びストリップ包装である。

#### 【0177】

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減させる一又は二以上の化合物を含む、医薬組成物及び投薬形態である。そのような化合物は、本明細書において「安定化剤」として言及されており、これらに限定されないが、アスコルビン酸のような抗酸化剤、pH緩衝液、又は塩緩衝液を包含する。

10

#### 【0178】

##### 5.4.1 経口の投薬形態

ある種の実施態様において、本明細書において提供される経口投与に適する医薬組成物は、個別の投薬形態として製剤化され、その例は、これらに限定されないが、錠剤（例えばチュアブル錠）、カプレット、カプセル剤、及び液体（例えば香味付けされたシロップ）を包含する。そのような投薬形態は、前もって決められた量の活性成分を含有し、且つ、いくつかの公知の調剤学の方法によって調製され得る。一般的に、Remington's Pharmaceutical Sciences、第18版、Mack Publishing、イーストン、ペンシルベニア州(1990)を参照されたい。

20

#### 【0179】

ある種の実施態様において、本明細書において提供される経口の投薬形態は、従来の調剤学の配合技術にしたがって、緊密な混合剤中の活性成分を少なくとも一種の賦形剤と組み合わせることによって調製される。賦形剤は、投与のために所望される製剤の形態に応じて、多種多様の形態をとり得る。例えば、経口の液体又はエアロゾル投薬形態における使用に適する賦形剤は、これらに限定されないが、水、グリコール、油、アルコール、香味付け剤、防腐剤、及び着色剤を包含する。固体の経口投薬形態（例えば、粉末、錠剤、カプセル剤、及びカプレット）における使用に適する賦形剤の例は、これらに限定されないが、澱粉、砂糖、微晶質セルロース、希釈剤、造粒剤、滑沢化剤、結合剤、及び崩壊剤を包含する。

30

#### 【0180】

それらの投与の容易さのために、錠剤及びカプセル剤が最も有利な経口投薬の単位形態を示しており、その場合、固体の賦形剤が使用される。所望であれば、錠剤は、標準的な水を含む又は水を含まない技術によって被覆され得る。そのような投薬形態は、いくつかの公知の調剤方法によって調製され得る。ある種の実施形態において、医薬組成物及び投薬形態は、活性成分を、液体の担体、微粉化した固体担体、又はその両者と均一且つ緊密に混ぜ、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。

#### 【0181】

ある種の実施態様において、錠剤は、圧縮又は成形によって調製される。ある種の実施態様において、圧縮された錠剤は、任意に賦形剤と混合された、自由流動形状の、例えば粉末又は顆粒の活性成分を、適切な機械で圧縮することによって調製される。ある種の実施態様において、成形された錠剤は、不活性な液状希釈剤で湿らされた粉末状の化合物の混合物を、適切な機械で成形することによって製造される。

40

#### 【0182】

本明細書において提供される経口の投薬形態において使用され得る賦形剤の例は、これらに限定されないが、結合剤、充填剤、崩壊剤、及び滑沢化剤を包含する。本明細書において提供される医薬組成物及び投薬形態における使用に適する結合剤は、これらに限定されないが、トウモロコシ澱粉、ジャガイモ澱粉、又は他の澱粉、ゼラチン、アカシア、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、他のアルギン酸塩、粉末状トラガカント、グアーガムのような天然及び合成ゴム、セルロース及びその誘導体（例えば、エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロース・カルシウム、カルボキシメチルセルロ

50

ース・ナトリウム)、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、前もって糊化された澱粉、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、(例えば、Nos. 2208, 2906, 2910)、微晶質セルロース、及びそれらの混合物を包含する。

【0183】

微晶質セルロースの適切な形態は、これらに限定されないが、アビセル(AVICEL)-PH-101、アビセル-PH-103 アビセルRC-581、アビセル-PH-105 (エフ・エム・シー・コーポレーション、アメリカのビスコース部、アビセル販売課、マーカスフック、ペンシルベニア州)、及びそれらの混合物を包含する。具体的な結合剤は、微晶質セルロースとカルボキシメチルセルロース・ナトリウム(例えばアビセルRC-581)との混合物である。適切な無水又は低水分量の賦形剤又は添加剤は、アビセル-PH-103 (商標) 及び澱粉1500LMを包含する。

10

【0184】

本明細書において提供される医薬組成物及び投薬形態における使用に適する充填剤の例は、これらに限定されないが、タルク、炭酸カルシウム(例えば、顆粒又は粉末)、微晶質セルロース、粉末化セルロース、デクストレート(dextrates)、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、澱粉、前もって糊化された澱粉、及びこれらの混合物を包含する。ある種の実施態様において、本明細書において提供される医薬組成物中の結合剤又は充填剤は、医薬組成物又は投薬形態の約50乃至約99重量%で存在する。

【0185】

本明細書において提供される組成物において、水を含む環境にさらされたときに崩壊する能力を有する錠剤を提供するために、崩壊剤が使用される。過剰量の崩壊剤を含有する錠剤は、貯蔵中に崩壊し得、一方、過少量の崩壊剤を含有する錠剤は、所望の速度で又は所望の状況下で崩壊し得ない。したがって、活性成分の放出に悪影響を及ぼすような過剰でも過少でもない十分な量の崩壊剤が、本明細書において提供される固体の経口投薬形態を形成するために使用されるべきである。使用される崩壊剤の量は、製剤のタイプに基づいて多様である。ある種の実施態様において、本明細書において提供される医薬組成物は、約0.5乃至約15重量%又は約1乃至約5重量%の崩壊剤を含む。

20

【0186】

本明細書において提供される医薬組成物及び投薬形態における使用に適する崩壊剤は、これらに限定されないが、寒天、アルギン酸、炭酸カルシウム、微晶質セルロース、クロスカルメロース・ナトリウム、クロスボビドン、ボラクリリン・カリウム、澱粉グリコール酸ナトリウム、ジャガイモ又はタピオカ澱粉、他の澱粉、前もって糊化された澱粉、他の澱粉、クレイ、他のアルギン、他のセルロース、ガム、及びそれらの混合物を包含する。

30

【0187】

本明細書において提供される医薬組成物及び投薬形態における使用に適する滑沢化剤は、これらに限定されないが、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、軽油、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、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、水素添加された植物油(例えば、ピーナッツ油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及び大豆油)、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、ラウリン酸エチル、寒天、及びそれらの混合物を包含する。追加の滑沢化剤は、これらに限定されないが、シロイド(syloid)シリカゲル(アエロジル(AEROSIL)200、ダブリュー・アール・グレース・カンパニー、バルチモア、メリーランド州)、合成シリカの凝固したエアゾール(ブラーノのデグッサ・カンパニー、テキサス州)、CAB-O-SIL(発熱性二酸化シリコン、ボストンのカボット・カンパニー、マサチューセッツ州)、及びそれらの混合物を包含する。ある種の実施態様において、とにかく使用されるのであれば、滑沢化剤は、それらが含まれている医薬組成物又は投薬形態の約1重量%未満の量で使用される。

40

【0188】

5.4.2 遅延放出性の投薬形態

50

ある種の実施態様において、本明細書において提供される活性成分は、制御された放出手段又は送達機器によって投与される。実施例は、これらに限定されないが、それらの各々の全体が参照により本明細書に組み込まれている米国特許第3,845,770号、同第3,916,899号、同第3,536,809号、同第3,598,123号、同第4,008,719号、同第5,674,533号、同第5,059,595号、同第5,591,767号、同第5,120,548号、同第5,073,543号、同第5,639,476号、同第5,354,556号、及び同第5,733,566号に記載されているものを包含する。ある種の実施態様において、そのような投薬形態は、様々な比率で所望の放出プロフィールを提供するために、例えば、ヒドロキシ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、透過性膜、浸透圧システム、多層コーティング、微粒子、リポソーム、ミクロスフェア、又はそれらの組合せを使用して、一種又は二種以上の活性成分のゆっくりとした又は制御された放出を提供するように使用されることとなっている。本明細書に包含されるのは、制御された放出に適応されている錠剤、カプセル剤、ジェルキャップ、及びカプレットを包含するがこれらに限定されない、経口投与に適する単一単位の投薬形態である。

10

20

30

40

50

#### 【0189】

すべての制御された放出型の医薬製品は、制御されない同等品によって達成された到達点を越えた、薬物治療を改善する一般的な終着点を有する。理想的には、薬物療法における最適に設計された制御された放出型製剤の使用は、最少時間でその状態を治療又は制御するために使用される最少の薬物によって特徴付けられている。制御された放出型製剤の利点は、薬物の長時間の活性、低減された投薬頻度、及び患者の薬物服用順守の増加を包含する。加えて、制御された放出型製剤は、作用の発現時間又は薬物の血中レベルのような他の特徴に影響を与えるために使用され得、したがって、副作用（例えば、悪影響）の発生に影響を与え得る。

#### 【0190】

制御された放出型の製剤の大部分は、所望の治療効果を即座に生ずるある量の薬物（活性成分）を初めに放出し、そして、このレベルの治療又は予防効果を長時間にわたって維持するために、薬物の他の量を徐々に且つ連続的に放出するように設計されている。体内における薬物のこの一定レベルを維持するために、薬物は、代謝され且つ体から排出される薬物量を置換するような速度で、投薬形態から放出されなければならない。活性成分の制御された放出は、pH、温度、酵素、水、又は他の生理的な状態又は化合物を包含するがこれらに限定されない、様々な状態によって刺激され得る。

#### 【0191】

##### 5.4.3 非経口の投薬形態

非経口の投薬形態は、皮下、静脈内（ボラス注入法を含む）、筋肉内、及び動脈内を包含するがこれらに限定されない、様々な経路によって患者に投与され得る。それらの投与は、混入物質に対する患者の自然免疫能を概して回避するので、非経口の投薬形態は、好ましくは殺菌されており、又は患者への投与の前に殺菌され得る。非経口の投薬形態の例は、これらに限定されないが、注入の準備ができた溶液、薬学的に許容され得る注入用ビヒクル中での溶解又は懸濁の準備ができた乾燥製品、注入の準備ができた懸濁物、及び乳化物を包含する。

#### 【0192】

本明細書において提供される、非経口の投薬形態を提供するために使用され得るいくつかの適切なビヒクルは、これらに限定されないが、米国薬局方の注射用蒸留水、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、ブドウ糖注射液、ブドウ糖及び塩化ナトリウム注射液、及び乳酸加リンゲル注射液のような、しかしこれらに限定されない水性ビヒクル；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のような、しかしこれらに限定されない水混和性ビヒクル；及びトウモロコシ油、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のような、しかしこれらに限定されない非水性ビヒクルを包含する。

#### 【0193】

本明細書において開示される活性成分の一種又は二種以上の溶解性を高める化合物もま

た、本明細書において提供される非経口の投薬形態に組み込まれ得る。例えば、その開示の全体が参照によって本明細書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。

#### 【0194】

##### 5.4.4 局所的及び経粘膜の投薬形態

本明細書において提供される局所的及び経粘膜の投薬形態は、これらに限定はされないが、スプレー、エアロゾル、溶液、乳化物、懸濁物、点眼薬若しくは他の眼科用製剤、又は当業者に公知の他の形態を包含する。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、第16版及び第18版、Mack Publishing、イーストン、ペンシルベニア州(1980及び1990)；及びIntroduction to Pharmaceutical Dosage Forms、第4版、Lea & Febiger、フィラデルフィア(1985)を参照されたい。口腔内の粘膜組織を治療するために適切な投薬形態は、マウスウォッシュとして又は口腔ゲルとして製剤化され得る。

#### 【0195】

本明細書に包含される、局所的及び経粘膜の投薬形態を提供するために使用され得る適切な賦形剤(例えば、担体及び希釈剤)及び他の物質は、所与の医薬組成物又は投薬形態が適用されるであろう特定の組織に依存する。その事実を考慮して、ある種の実施態様においては、賦形剤は、これらに限定はされないが、毒性が無く且つ薬学的に許容できる溶液、乳化物又はゲルを形成するための、水、アセトン、エタノール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブタン-1,3-ジオール、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、鉱油、及びそれらの混合物を包含する。保湿剤(moisturizers)又は保湿剤(humectants)もまた、所望であれば医薬組成物及び投薬形態に添加され得る。そのような成分の追加の例は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、第16版及び第18版、Mack Publishing、イーストン、ペンシルベニア州(1980及び1990)中に見いだされ得る。

#### 【0196】

医薬組成物又は投薬形態のpHもまた、一又は二以上の活性成分の送達を改善するために調節され得る。同様に、溶剤担体の極性、そのイオン強度、又は等張性が、送達を改善するために調節され得る。ステアリン酸塩又はエステルのような化合物もまた、送達を改善するために、一又は二以上の活性成分の親水性又は親油性を有利に変更するように、医薬組成物又は投薬形態に添加され得る。この点において、ステアリン酸塩又はエステルは、製剤のため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、及び送達増進又は浸透増進剤としての、役割を果たし得る。活性成分の異なる塩、水和物又は溶媒和物が、結果として得られる組成物の性質をさらに調節するために使用され得る。

#### 【0197】

##### 5.4.5 キット

また、本明細書において提供されるのは、医師によって使用されるときに、対象に対する適切な量での活性成分の投与を単純化できるキットである。ある種の実施態様において、本明細書において提供されるキットは、容器と、本明細書において提供される組合せ投与計画におけるボマリドミド及びデキサメタゾンの投与形態を含む。ある種の実施態様において、本明細書において提供される活性成分は、患者に、同時に又は同じ投与経路では投与されない。

#### 【0198】

ある種の実施態様において、当該キットは、一又は二以上の容器中、本明細書において提供される組合せ投与計画におけるボマリドミド及びデキサメタゾンの投与形態を含む容器を含む。

#### 【0199】

本明細書において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機器(device)をさらに含む。そのような機器の例は、これらに限定されないが、注射器、針無注射器点滴用袋(needle-less injectors drip bags)、パッチ、及び吸入具を包含する。本明細書において提供されるキットは、活性成分の投与のためのコンドームも包含し得る。

## 【0200】

本明細書において提供されるキットは、さらに、移植用の細胞又は血液も、一又は二以上の活性成分を投与するために使用され得る薬学的に許容され得るビヒクルをも含み得る。例えば、活性成分が、非経口投与のために再構成されなければならない固体の形態で提供されるならば、当該キットは、非経口投与に適切な粒子を含まない殺菌溶液を形成するためにその中に活性成分が溶解され得る、適切なビヒクルの密閉された容器を含み得る。薬学的に許容され得るビヒクルの例は、これらに限定されないが、米国薬局方の注射用蒸留水、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、ブドウ糖注射液、ブドウ糖及び塩化ナトリウム注射液、及び乳酸加リンゲル注射液を包含するがこれらに限定されない水性ビヒクル；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を包含するがこれらに限定されない水混和性ビヒクル；及びトウモロコシ油、綿実油、ピーナツ油、ゴマ油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、及び安息香酸ベンジルを包含するがこれらに限定されない非水性ビヒクルを包含する。

10

## 【実施例】

## 【0201】

## 6. 実施例

次の非限定的な例によって、開示はさらに理解されるであろう。

## 【0202】

## 6. 1 相1/2 臨床研究

再発した及び難治性の多発性骨髄腫(RRMM)患者の腎機能の、ボマリドミド(POM)と低用量のデキサメタゾン(LoDEX)との組合せでの治療に対する影響を評価するために、多施設相1/2臨床研究が行われた。従前に二以上の治療を受けているRRMMの適切な患者が、POM+LoDEX(28日周期の第1日乃至第21日に、POMを4mg/日；LoDEXを40mg/週)での治療のためにランダムに選ばれた。進行の際には、POMのみを受領していた患者は、治験責任医師の裁量により、POM+LoDEXを受領することができた。患者は、コッククロフト-ゴー(Cockcroft-Gault)の式によって計算されたベースラインのクレアチニン・クリアランス(CrCl)に基づき、遡って三群：CrCl > 60mL/分；CrCl 45-60mL/分；及びCrCl < 45mL/分に分類された。治療中に発生した有害反応(TEAEs)は、治験薬での第一の治療後であって治療終了後30日以内に発生したか又は悪化した、何らかの有害反応(AE)として定義された。すべての患者は、81-100mg/日のアスピリン又は他の血栓予防の形態を受領した。

20

30

## 【0203】

合計で113人の患者がPOM+LoDEXを受領し；これらの患者の平均年齢は、(34才乃至88才の範囲で)64才であった。従前の治療の平均数は、(2乃至13の範囲内で)5であった。患者の過半数は、男性(62/113, 54.9%)であり且つ0(32/113, 28.3%)又は1(68/113, 60.2%)のECOGステータスのスコアを有していた。70名の患者はCrCl > 60mL/分を有し、14名の患者はCrCl 45-60mL/分を有し、そして26名の患者はCrCl < 45mL/分を有していた。5名の患者のみが、CrCl 30mL/分を有していた。POMの平均1日量(4mg)及び相対用量強度(0.9)は、三腎群に亘って同様であった。CrCl > 60mL/分、CrCl 45-60mL/分、及びCrCl < 45mL/分の患者において、腎群による最初のPOM用量の低減までの平均期間は、それぞれ49.5日、71.0日、及び32.5日であり；治療期間は、5.5か月、5.0か月、及び3.4か月であった。患者の10%以上で発生しているグレード3/4の治療中に発生した有害反応(TEAEs)は、表1に示されている。グレード3/4の好中球減少症は、CrCl > 60mL/分の患者の40%、CrCl 45-65mL/分の患者の21%、及びCrCl < 45mL/分の患者の54%に観察された。CrCl > 60mL/分、CrCl 45-60mL/分、及びCrCl < 45mL/分の患者において、グレード3/4の貧血及び血小板減少症は、それぞれ、19%、21%、35%、及び20%、14%、及び15%に観察された。しばしば観察された血液以外のグレード3/4有害反応は、肺炎及び倦怠感を包含し、CrCl > 60mL/分、CrCl 45-60mL/分、及びCrCl < 45mL/分の患者において、それらはそれぞれ、患者の24%、21%、19%、及び14%、29%、8%に観察された。

40

## 【0204】

LoDEXとの組合せにおいて、各28日周期の第1日乃至第21日に4mg/日でPOMを与えられた

50

際に観察された有害反応は、一般的にベースラインの腎機能に関わらず同等であったことが観察された。

【表 1】

表 1

	CrCl		
	> 60 mL/分 (n = 70)	45-60 mL/分 (n = 14)	< 45 mL/分 (n = 26)
<b>患者の10%超において発生したグレード3/4の治療中に発生した有害反応 (%)</b>			
好中球減少症	40	21	54
貧血症	19	21	35
血小板減少症	20	14	15
白血球減少症	10	14	4
肺炎	24	21	19
尿路感染症	6	7	19
倦怠感	14	29	8
呼吸困難	10	7	23
背部痛	10	7	12
敗血性ショック	0	14	0
高カリウム血症	1	0	12
<b>他の関心のあるグレード3/4の有害反応 (%)</b>			
発熱性好中球減少症	1	0	4
肺塞栓症	1	0	4
深部静脈血栓症	1	0	4
発疹	1	0	0

## 【 0 2 0 5 】

### 6 . 2 第一相臨床試験

再発した / 難治性の多発性骨髄腫(RRMM)と腎障害を有する患者において、低用量のDEXとの組合せにおけるPOMの薬物動態及び忍容性を決定するために、第一相多施設非盲検用量増加試験が行われた。臨床試験は、二段階の設計であった。ステージ1のコホートA及びBは、それぞれ、軽度の又は腎臓障害のない、それらの疾患においては腎臓機能が正常であると考えられた(クレアチニン・クリアランスCrCl 60mL/分; 計画ではn=8)又は透析は必要としないが重度の腎臓障害(CrCl < 30mL/分; 計画ではn=14)の、RRMM患者(1以上の従前の治療)を評価した。28日周期の第1日乃至第21日に、コホートAの患者は4mgのPOMで治療され、コホートBの患者は2又は4mgのPOMを受領し、その後、標準3+3用量漸増デザインを実施した。両コホート共に、第1日目、第8日目、第15日目、及び第22日目に、40mg(75歳を超える患者は20mg)のDEXを受領した。患者は、二以上のコホートに登録することは許されなかった。治療は、疾患が進行するか又は許容できない毒性まで続けられた。ステージ2は、透析を必要とする重度の腎臓障害を有する患者(計画ではn=14)を評価する。

## 【 0 2 0 6 】

二人の患者がコホートAに登録され、一人の患者がコホートBに登録された。コホートAの患者は、65才と69才であり、それぞれ一の及び二の従前治療を受けていた。コホートBの患者は、64才で、二つの従前治療を受けていた。クレアチニン・クリアランス(CrCl)は、コホートAの二人の患者がそれぞれ68及び77mL / 分であり、コホートBの患者が18 mL / 分であった。コホートBの患者は、容量を制限するような毒性なしに、三周期を終えた。

【0207】

上で説明した例は、当業者に、特許請求の範囲に記載された実施態様をどのように製造し且つ使用するかについて完全な開示及び記載を与えるために提供されており、且つ、本明細書に開示されているものの範囲を限定することは意図されていない。当業者に自明な修飾が、次の特許請求の範囲の範囲内となるように意図されている。この明細書において引用されたすべての刊行物、特許、及び特許出願は、そのような刊行物、特許又は特許出願のそれぞれが、参照により本明細書に組み込まれることが具体的且つ個別に示されたかのように、参照によって本明細書に組み込まれている。

【0208】

6.3 再発した / 難治性の多発性骨髄腫(RRMM)におけるボマリドミド + 低用量デキサメタゾン(POM+LoDEX)対高用量デキサメタゾン(HiDEX)：中程度の腎臓障害(RI)患者の解析

患者は、レナリドミド(LEN)及びボルテゾミブ(BORT)のそれぞれ(単独で又は組合せで)の2以上の連続した周期の後において、LEN及びBORT治療に失敗していたのでなければならず、且つ、最後の従前のLEN及びBORT治療に対して難治性であったのでなければならぬ(LEN及びBORT治療の間又は60日以内の疾患の進行[PD])。クレアチニン・クリアランス(CrCl)が45mL / 分未満の患者は除外された。ランダム化は、28日周期において、POM4mg(第1日乃至第21日) + DEX40mg(75歳を超える患者は20mg)週1回投与；又は28日周期において、DEX40mg(75歳を超える患者は20mg)(第1日乃至第4日、第9日乃至第12日、及び第17日乃至第20日)に対して、2:1であった。治療は、疾患の進行又は許容できない有害反応(AE)まで続けられた。第一の評価項目は、進行の無い生存(PFS)であった。第二の評価項目は、全生存(OS)及び有害反応(AEs)を包含していた。この解析は、中程度の腎臓障害を有する又は有しない(CrCl < 60対 60mL / 分)患者について評価された。

【0209】

302名の患者がPOM+LoDEXを受領し；153名の患者がHiDEXを受領した。それらの患者のそれぞれ31%及び39%が、中程度の腎臓障害を有していた。中程度の腎臓障害の患者は、中程度の腎臓障害ではない患者に対して、どちらかと言えばより高齢であった(64%対36%、65才超)。追跡期間の中央値は4か月(4mo)であった。表2に示されているように、進行の無い生存(PFS)及び全生存(OS)の平均値(median)は、腎臓障害に関係なく、高用量デキサメタゾン(HiDEX)に対して、POM+LoDEXは有意に長かった。正常な腎機能に対する最も一般的なグレード3/4有害反応(AEs)(POM+LoDEX対HiDEX)は、好中球減少症(41%対15%)、貧血(24%対26%)、及び感染症(23%対23%)であった。同様の有害反応率が、中程度の腎臓障害で見られた：好中球減少症(44%対15%)、貧血(33%対34%)、及び感染症(28%対24%)。有害反応のための中止は、5%対7%(中程度の腎臓障害ではない)及び11%対5%(中程度の腎臓障害)であった。

【表2】

表 1

クレアチニン クリアランス	≥ 60 mL/分			< 60 mL/分		
	POM + LoDEX	HiDEX	HR (P 値)	POM + LoDEX	HiDEX	HR (P 値)
進行の無い生存の 平均 (mo)	3.7	1.8	0.47 (<0.001)	3.2	1.6	0.44 (<0.001)
全生存の 平均 (mo)	達成せず	9.2	0.57 (<0.021)	10.3	4.6	0.51 (<0.008)

## 【 0 2 1 0 】

中程度の腎臓障害を有する患者において、POM+LoDEXは、高用量デキサメタゾン (HiDEX) に対して、進行の無い生存 (PFS) 及び全生存 (OS) を著しく拡張した。POM+LoDEXの忍容性は、有害反応のための中止はほとんどなく、サブグループ全体にわたって受け入れ可能であった。



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

JP 2015/066237 20.02.2014

International application No.

PCT/US 13/68237

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 5-50  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US 13/68237

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A01N 43/40; A61K 31/445 (2013.01) USPC - 514/323;546/200 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8)-A01N 43/40; A61K 31/445 (2013.01)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC-514/323;546/200		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PATBASE, Google Scholar, Google Patents, treat*, prevent*, manag*, heal*, cancer, malignan*, tumor*, myeloma, impair*, failure, insufficiency, renal, kidney, pomalidomide, pomalyst, 3-amino-thalidomide, CC-4047, 4-(amino)-2-(2,6-dioxo-(3-piperidyl))-isindoline-1,3-dione, Acimid, adjust*, lower*, dosage*, amount		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 8,198,282 B2 (Zeldis) 12 June 2012 (12.06.2012) col. 4, ln 34-40; col. 18, ln 12-20; col. 33, ln 1-10; col. 34, ln 55 to col. 35, ln 7; 43-52; col. 38, ln 25-37	1-4
Y	Chen et al.: 'Pharmacokinetics of lenalidomide in subjects with various degrees of renal impairment and in subjects on hemodialysis'. J Clin Pharmacol 47(2007) 1466-1475, p. 1474, Table V; col 2, para 2	1-4
A	WO 2012149299 A2 (Schafer et al.) 01 November 2012 (01.11.2012) entire document	1-4
A	WO 12145309 A1 (Zaki et al.) 26 October 2012 (26.10.2012) entire document	1-4
Y	Lichtman et al., International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency, EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 43 (2007) 14-34	1-4
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* 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 application or patent 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 "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 13 February 2014 (13.02.2014)		Date of mailing of the international search report 28 FEB 2014
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード ( 参考 )
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>		A 6 1 K 45/00		
<b>A 6 1 K 31/69 (2006.01)</b>		A 6 1 P 43/00	1 0 5	
		A 6 1 K 31/69		

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BC22 DA10 DA43 GA07 GA08 MA01 MA02 MA03  
MA04 MA52 NA05 NA06 NA07 ZB21 ZB26 ZB27 ZC75