

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7495886号
(P7495886)

(45)発行日 令和6年6月5日(2024.6.5)

(24)登録日 令和6年5月28日(2024.5.28)

(51)国際特許分類	F I	
G 0 1 N 33/68 (2006.01)	G 0 1 N 33/68	
G 0 1 N 33/50 (2006.01)	G 0 1 N 33/50	P
G 0 1 N 33/53 (2006.01)	G 0 1 N 33/53	D
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
請求項の数 50 (全202頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2020-565470(P2020-565470)	(73)特許権者	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, モリス アベニュー 86
(86)(22)出願日	令和1年5月22日(2019.5.22)	(74)代理人	100097456 弁理士 石川 徹
(65)公表番号	特表2021-525362(P2021-525362 A)	(72)発明者	マリア ソラヤ カーランシオ アントン アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92 121 サン ディエゴ スイート 100 キャンパス ポイント ドライブ 103 00
(43)公表日	令和3年9月24日(2021.9.24)	(72)発明者	ジョシュア ハンセン アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92 121 サン ディエゴ スイート 100 最終頁に続く
(86)国際出願番号	PCT/US2019/033520		
(87)国際公開番号	WO2019/226770		
(87)国際公開日	令和1年11月28日(2019.11.28)		
審査請求日	令和4年5月18日(2022.5.18)		
(31)優先権主張番号	62/737,772		
(32)優先日	平成30年9月27日(2018.9.27)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(31)優先権主張番号	62/675,732		
(32)優先日	平成30年5月23日(2018.5.23)		
	最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 多発性骨髄腫を治療すること及び4 - (4 - (4 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 4 - イル) オキシ)メチル)ベンジル)

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

治療用化合物に応答する可能性が高い、がんを有する対象を特定する、またはがんを有するもしくは有する疑いのある対象の治療用化合物に対する応答性を予測する方法であって、該方法が、

(a)

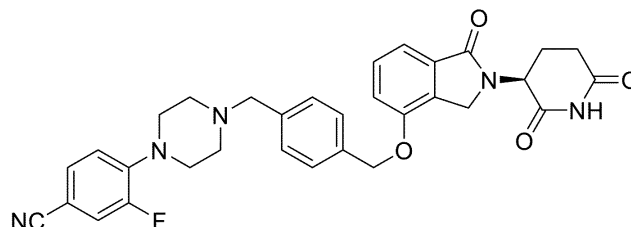
(i) 該治療用化合物を投与された対象由来の試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(ii) 該試料中の該バイオマーカーのレベルが、該バイオマーカーの参照レベルと異なる場合、該対象が該治療用化合物に応答する可能性が高いことを示すことと、を含むか、または

(b)

(i) 該治療用化合物を該対象から得た試料に与えることと、
(ii) 該試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、
(iii) 該試料中の該バイオマーカーのレベルが、該バイオマーカーの参照レベルと異なる場合、該対象が該治療用化合物に応答する可能性が高いことを示すことと、を含み、該治療用化合物が、化合物2：

【化 1】



またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩であり；
 該がんが、多発性骨髄腫（MM）であり；
 該バイオマーカーが、セレブロン（CRBN）またはCRBN関連タンパク質である、
 前記方法。

10

【請求項 2】

前記試料中の前記バイオマーカーのレベルが、(a)前記バイオマーカーの参照レベルよりも高い、または(b)前記バイオマーカーの参照レベルよりも低い、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

対象のがんの治療における治療用化合物の有効性をモニタリングする方法であって、該方法が、

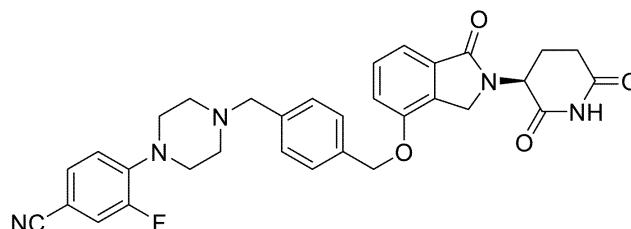
(a) 該治療用化合物を投与された対象由来の試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

20

(b) 該試料中の該バイオマーカーのレベルを、該バイオマーカーの参照レベルと比較することを含み、ここで該バイオマーカーの参照レベルと比較した該試料中の該バイオマーカーのレベルにおける変化が、該対象のがんの治療における該治療用化合物の有効性を示し、

該治療用化合物が、化合物 2：

【化 2】



30

またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩であり；
 該がんが、多発性骨髄腫（MM）であり；
 該バイオマーカーが、セレブロン（CRBN）またはCRBN関連タンパク質である、
 前記方法。

【請求項 4】

(a)前記バイオマーカーの参照レベルと比較して増加したレベルが、前記対象の前記がんの治療における前記治療用化合物の有効性を示す、または

40

(b)前記バイオマーカーの参照レベルと比較して減少したレベルが、前記対象の前記がんの治療における前記治療用化合物の有効性を示す、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

がんを治療する方法に使用するための、治療用化合物を含む薬学的組成物であって、該方法が、

(a) 該がんを有する対象由来の試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

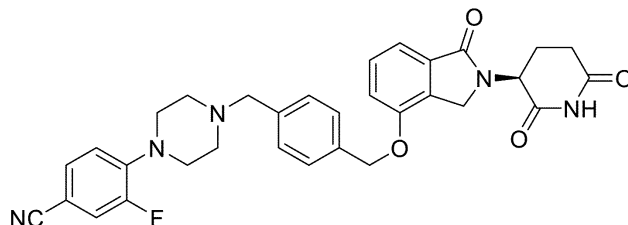
(b) 該試料中の該バイオマーカーのレベルが、該バイオマーカーの参照レベルと異なる場合、該対象が該治療用化合物に应答する可能性が高いことを示すことと、

(c) 該治療用化合物を該対象に投与することと、を含み、

該治療用化合物が、化合物 2：

50

【化 3】



またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩であり；

該がんが、多発性骨髄腫（MM）であり；

該バイオマーカーが、セレブロン（CRBN）またはCRBN関連タンパク質である、前記薬学的組成物。

【請求項 6】

前記試料中の前記バイオマーカーのレベルが、

（i）該バイオマーカーの参照レベルよりも高い、または

（ii）該バイオマーカーの参照レベルよりも低い、

請求項 5 記載の薬学的組成物。

【請求項 7】

前記方法が、治療上有効な量の第 2 の活性剤を投与するか、またはサポートケア療法を施すことを含む、請求項 5 または 6 記載の薬学的組成物。

【請求項 8】

前記第 2 の活性剤が、

（a）大分子、小分子、及び細胞療法、または

（b）メルファラン、ピンクリスチン、シクロホスファミド、エトポシド、ドキソルビシン、ベンダムスチン、プロテアソーム阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、BET 阻害剤、BCL2 阻害剤、MCL-1 阻害剤、コルチコステロイド、デキサメタゾン、抗体、チェックポイント阻害剤、及びCAR細胞からなる群から選択される、請求項 7 に記載の薬学的組成物。

【請求項 9】

前記バイオマーカーの参照レベルが、前記治療用化合物が前記対象に投与される前に、該対象から得られた対照試料における該バイオマーカーのレベルであり、かつ

該対照試料が、前記試料と同じ由来源からのものである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

前記バイオマーカーの参照レベルが、前記がんを有しない健康な対象から得られた対照試料における該バイオマーカーのレベルであり、かつ

該対照試料が、前記試料と同じ由来源からのものである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

前記MMが、再発性、難治性、または従来療法に対して抵抗性である、請求項 1 ~ 4、9 及び 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

前記MMが、レナリドマイド療法に対して抵抗性、またはポマリドマイド療法に抵抗性である、請求項 1 ~ 4、9 及び 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 13】

前記バイオマーカーが、CRBNである；請求項 1 ~ 4 及び 9 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 14】

前記試料における前記バイオマーカーのレベルが検出可能なものである、請求項 13 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 15】

前記試料における前記バイオマーカのレベルが、前記バイオマーカの参照レベルよりも高い、請求項 13 又は 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記バイオマーカが、CRBN 関連タンパク質である、請求項 1～4 及び 9～12 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 17】

前記 CRBN 関連タンパク質が、IKZF1、IKZF3、ZFP91、c-MYC、及び IRF4 からなる群から選択される、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

前記バイオマーカが、IKZF1 である、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記バイオマーカが、IKZF3 である、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 20】

前記バイオマーカが、ZFP91 である、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 21】

前記バイオマーカが、c-MYC である、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 22】

前記バイオマーカが、IRF4 である、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 23】

前記試料における前記バイオマーカのレベルが、前記バイオマーカの参照レベルよりも低い、請求項 16～22 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 24】

前記バイオマーカのレベルが、該バイオマーカのタンパク質レベルを決定することによって測定される、請求項 1～4 及び 9～23 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 25】

前記バイオマーカのタンパク質レベルを、前記試料中のタンパク質をバイオマーカタンパク質と免疫特異的に結合する第 1 の抗体と接触させることを含む方法により決定する、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

前記バイオマーカのタンパク質レベルを決定する方法が、
 (a) 前記第 1 の抗体に結合した前記バイオマーカタンパク質を、検出可能な標識を有する第 2 の抗体と接触させることであって、ここで、該第 2 の抗体が、該バイオマーカタンパク質に免疫特異的に結合し、かつ該第 2 の抗体が、該バイオマーカタンパク質上の該第 1 の抗体とは異なるエピトープに免疫特異的に結合する、前記接触させることと、
 (b) 該バイオマーカタンパク質に結合した該第 2 の抗体の存在を検出することと、
 (c) 該第 2 の抗体中の検出可能な標識の量に基づいて、該バイオマーカタンパク質の量を決定することと、をさらに含む、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

前記バイオマーカのタンパク質レベルを決定する方法が、
 (a) 前記バイオマーカタンパク質に結合した前記第 1 の抗体を、検出可能な標識を有する第 2 の抗体と接触させることであって、ここで、該第 2 の抗体が、該第 1 の抗体に免疫特異的に結合する、前記接触させることと、
 (b) 該第 1 の抗体に結合した該第 2 の抗体の存在を検出することと、
 (c) 該第 2 の抗体中の検出可能な標識の量に基づいて、該バイオマーカタンパク質の量を決定することと、をさらに含む、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 28】

前記バイオマーカのレベルが、該バイオマーカの mRNA レベルを決定することによって測定される、請求項 1～4 及び 9～23 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 29】

10

20

30

40

50

前記バイオマーカーのレベルが、該バイオマーカーの cDNA レベルを決定することによって測定される、請求項 1 ~ 4 及び 9 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 30】

前記バイオマーカーの参照レベルが、前記治療用化合物が前記対象に投与される前に、該対象から得られた対照試料における該バイオマーカーのレベルであり、かつ該対照試料が、前記試料と同じ由来源からのものである、請求項 5 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 31】

前記バイオマーカーの参照レベルが、前記がんを有しない健康な対象から得られた対照試料における該バイオマーカーのレベルであり、かつ該対照試料が、前記試料と同じ由来源からのものである、請求項 5 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

10

【請求項 32】

前記 MM が、再発性、難治性、または従来療法に対して抵抗性である、請求項 5 ~ 8、30 及び 31 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 33】

前記 MM が、レナリドマイド療法に対して抵抗性、またはポマリドマイド療法に抵抗性である、請求項 5 ~ 8、30 及び 31 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 34】

前記バイオマーカーが、CRBN である；請求項 5 ~ 8、及び 30 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

20

【請求項 35】

前記試料における前記バイオマーカーのレベルが検出可能なものである、請求項 34 に記載の薬学的組成物。

【請求項 36】

前記試料における前記バイオマーカーのレベルが、前記バイオマーカーの参照レベルよりも高い、請求項 34 又は 35 に記載の薬学的組成物。

【請求項 37】

前記バイオマーカーが、CRBN 関連タンパク質である、請求項 5 ~ 8、及び 30 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

30

【請求項 38】

前記 CRBN 関連タンパク質が、IKZF1、IKZF3、ZFP91、c-MYC、及び IRF4 からなる群から選択される、請求項 37 に記載の薬学的組成物。

【請求項 39】

前記バイオマーカーが、IKZF1 である、請求項 38 に記載の薬学的組成物。

【請求項 40】

前記バイオマーカーが、IKZF3 である、請求項 38 に記載の薬学的組成物。

【請求項 41】

前記バイオマーカーが、ZFP91 である、請求項 38 に記載の薬学的組成物。

【請求項 42】

前記バイオマーカーが、c-MYC である、請求項 38 に記載の薬学的組成物。

40

【請求項 43】

前記バイオマーカーが、IRF4 である、請求項 38 に記載の薬学的組成物。

【請求項 44】

前記試料における前記バイオマーカーのレベルが、前記バイオマーカーの参照レベルよりも低い、請求項 37 ~ 43 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 45】

前記バイオマーカーのレベルが、該バイオマーカーのタンパク質レベルを決定することによって測定される、請求項 5 ~ 8、及び 30 ~ 44 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 46】

50

前記バイオマーカのタンパク質レベルを、前記試料中のタンパク質をバイオマーカータンパク質と免疫特異的に結合する第1の抗体と接触させることを含む方法により決定する、請求項45に記載の薬学的組成物。

【請求項47】

前記バイオマーカのタンパク質レベルを決定する方法が、

- (a) 前記第1の抗体に結合した前記バイオマーカータンパク質を、検出可能な標識を有する第2の抗体と接触させることであって、ここで、該第2の抗体が、該バイオマーカータンパク質に免疫特異的に結合し、かつ該第2の抗体が、該バイオマーカータンパク質上の該第1の抗体とは異なるエピトープに免疫特異的に結合する、前記接触させることと、
- (b) 該バイオマーカータンパク質に結合した該第2の抗体の存在を検出することと、
- (c) 該第2の抗体中の検出可能な標識の量に基づいて、該バイオマーカータンパク質の量を決定することと、をさらに含む、請求項46に記載の薬学的組成物。

10

【請求項48】

前記バイオマーカのタンパク質レベルを決定する方法が、

- (a) 前記バイオマーカータンパク質に結合した前記第1の抗体を、検出可能な標識を有する第2の抗体と接触させることであって、ここで、該第2の抗体が、該第1の抗体に免疫特異的に結合する、前記接触させることと、
- (b) 該第1の抗体に結合した該第2の抗体の存在を検出することと、
- (c) 該第2の抗体中の検出可能な標識の量に基づいて、該バイオマーカータンパク質の量を決定することと、をさらに含む、請求項46に記載の薬学的組成物。

20

【請求項49】

前記バイオマーカのレベルが、該バイオマーカのmRNAレベルを決定することによって測定される、請求項5~8、及び30~44のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

【請求項50】

前記バイオマーカのレベルが、該バイオマーカのcDNAレベルを決定することによって測定される、請求項5~8、及び30~44のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、2018年5月23日に出願された米国仮出願第62/675,732、及び2018年9月27日に出願された米国仮出願62/737,772の利益を主張し、それらが参照によりそれらの全体において本明細書に組み込まれる。

30

【0002】

1. 技術分野

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、4-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)オキシ)メチル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)-3-フルオロベンゾニトリル、またはエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、もしくはその薬学的に許容される塩に対する臨床感受性及び治療応答を予測及びモニタリングする際の、CRBN、アイオロス(IKZF3)、イカロス(IKZF1)、ジンクフィンガータンパク質91(ZFP91)、c-Myc、インターフェロン調節因子4(IRF4)、腫瘍免疫マーカー(可溶性CD25、サイトカイン;腫瘍浸潤リンパ球(TIL);T細胞活性化、T細胞受容体クローン性)、循環腫瘍細胞(CTC)、可溶性BCMA(sBCMA)、アポトーシスマーカー(切断型カスパーゼ-1、切断型カスパーゼ-7、切断型カスパーゼ-3、切断型PARP、サバイピン、BCL-2様タンパク質11(BIM)、TUNEL、遊離軽鎖(FLC))、及び細胞周期マーカー(p21、p27、pRb1)などの、ある特定のバイオマーカを使用する方法、及びそれらを使用して多発性骨髄腫を治療、予防または管理するための方法である。また、本明細書に記載されるのは、多発性骨髄腫を治療、予防または管理するための方法で使用するための、4-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)オキ

40

50

シ)メチル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)-3-フルオロベンゾニトリル、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、もしくは薬学的に許容される塩である。また、ある特定の実施形態では、本明細書で提供されるのは、応答する可能性が高い患者を特定する方法、患者の応答性を予測する方法、投薬量を決定する方法、または疾患を治療することにおける化合物の有効性を決定する方法である。

【背景技術】

【0003】

2. 背景技術

多発性骨髄腫(MM)は、骨髄中の形質細胞のがんである。通常、形質細胞は、抗体を産生し、免疫機能において重要な役割を果たす。しかし、これらの細胞の制御されていない成長は、骨痛及び骨折、貧血、感染症、ならびに他の合併症を引き起こす。多発性骨髄腫は、2番目に一般的な血液悪性腫瘍であるが、多発性骨髄腫の正確な原因は不明なままである。多発性骨髄腫は、血液、尿、臓器中に、Mタンパク質及び他の免疫グロブリン(抗体)、アルブミン、ならびにベータ-2-ミクログロブリンを含むが、これらに限定されない高レベルのタンパク質を引き起こすが、骨髄腫細胞がこれらのタンパク質を分泌しない(非分泌性骨髄腫と呼ばれる)一部の患者(推定1%~5%)を除く。パラプロテインとしても知られるモノクローナルタンパク質の略であるMタンパク質は、骨髄腫形質細胞によって産生される特に異常なタンパク質であり、多発性骨髄腫を有するほぼすべての患者の血液または尿に見いだされ得るが、非分泌性骨髄腫を有する患者またはその骨髄腫細胞が重鎖と共に免疫グロブリン軽鎖を産生する患者を除く。

10

20

【0004】

骨痛を含む骨格症状は、多発性骨髄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、それによって溶解性病変を引き起こす破骨細胞刺激因子(IL-1、IL-6、及びTNFを含む)を放出する。高カルシウム血症がもう一つの症状である。サイトカインとも称される破骨細胞刺激因子は、アポトーシス、すなわち骨髄腫細胞の死を妨げる。患者の50%は、診断時に放射線学的に検出可能な骨髄腫関連骨格病変を有する。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、及び腎不全を含む。

【0005】

現在の多発性骨髄腫療法は、患者における多発性骨髄腫細胞を根絶するための手術、幹細胞移植、化学療法、免疫療法、及び/または放射線治療のうちの1つ以上を含み得る。現在の治療アプローチのすべては、患者に対する顕著な欠点を呈する。

30

【0006】

過去10年間で、新規治療剤、特にレナリドマイド及びポマリドマイドなどの免疫調節薬は、多発性骨髄腫患者における奏効率を顕著に向上させ、無増悪生存期間(PFS)及び全生存期間(OS)を延長した。しかしながら、多発性骨髄腫を有する一部の患者では、これらの患者が完全奏効(CR)を達成した後でさえも、骨髄(BM)形態、免疫固定を伴うタンパク質電気泳動、及び軽鎖定量の感度を下回る持続的なレベルの残存病変が存在し、最終的には疾患の再発を引き起こす可能性がある。

【0007】

従来療法に伴う毒性及び/または副作用を低減または回避しながら、多発性骨髄腫が、新たに診断されたか、または標準治療に難治性である患者を含む、多発性骨髄腫を治療、予防及び管理するための安全かつ効果的な化合物及び方法に対する顕著な必要性が存在する。

40

【発明の概要】

【0008】

3. 発明の概要

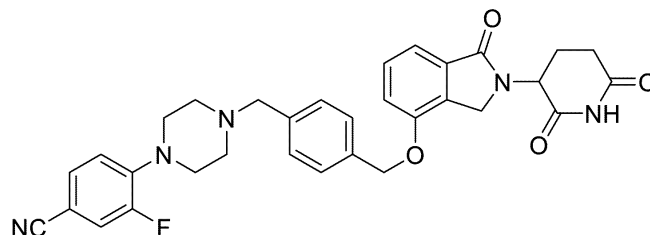
一態様では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に応答する可能性が高い、がんを有する対象を特定する方法であって、

(a)対象に治療用化合物を投与することと、

50

- (b) 対象から試料を得ることと、
 (c) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、
 (d) 試料中のバイオマーカーのレベルが、バイオマーカーの参照レベルと異なる場合、対象を、治療用化合物に反応する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物 1 :

【化 1】



10

またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

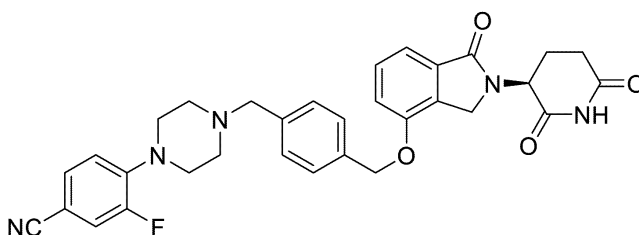
【0009】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に反応する可能性が高い、がんを有する対象を特定する方法であって、

- (a) 対象に治療用化合物を投与することと、
 (b) 対象から試料を得ることと、
 (c) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、
 (d) 試料中のバイオマーカーのレベルが、バイオマーカーの参照レベルと異なる場合、対象を、治療用化合物に反応する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物 2 :

20

【化 2】



30

またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0010】

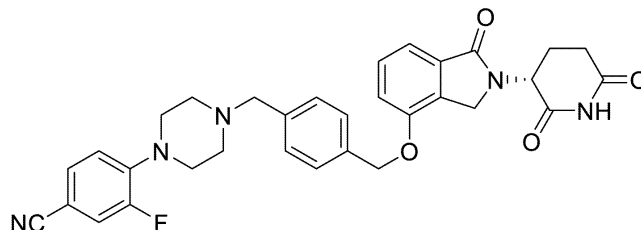
さらに別の態様では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に反応する可能性が高い、がんを有する対象を特定する方法であって、

- (a) 対象に治療用化合物を投与することと、
 (b) 対象から試料を得ることと、
 (c) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、
 (d) 試料中のバイオマーカーのレベルが、バイオマーカーの参照レベルと異なる場合、対象を、治療用化合物に反応する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物 3 :

40

50

【化 3】



またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

10

【0011】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に応答する可能性が高い、がんを有する対象を特定する方法であって、

(a) 対象から試料を得ることと、

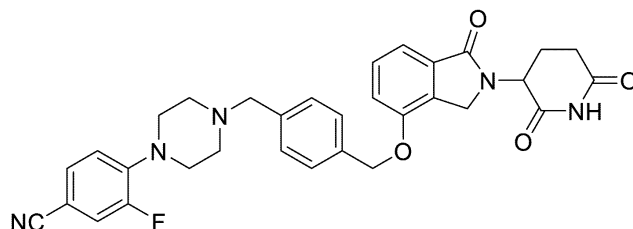
(b) 試料に治療用化合物を投与することと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(d) 試料中のバイオマーカーのレベルが、バイオマーカーの参照レベルと異なる場合、対象を、治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物 1 :

【化 4】

20



またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

30

【0012】

別の実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に応答する可能性が高い、がんを有する対象を特定する方法であって、

(a) 対象から試料を得ることと、

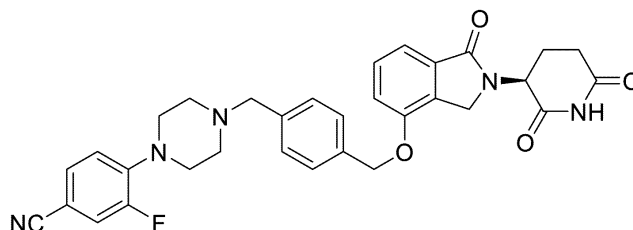
(b) 試料に治療用化合物を投与することと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(d) 試料中のバイオマーカーのレベルが、バイオマーカーの参照レベルと異なる場合、対象を、治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物 2 :

【化 5】

40



またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

50

【 0 0 1 3 】

さらに別の実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に応答する可能性が高い、がんを有する対象を特定する方法であって、

(a) 対象から試料を得ることと、

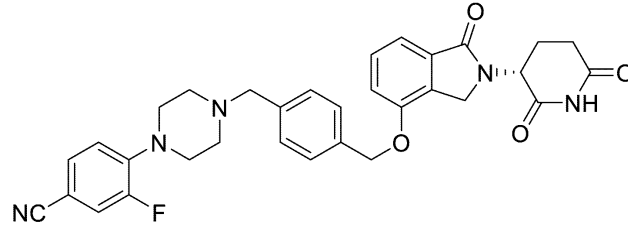
(b) 試料に治療用化合物を投与することと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(d) 試料中のバイオマーカーのレベルが、バイオマーカーの参照レベルと異なる場合、対象を、治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物 3 :

【化 6】

10



またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【 0 0 1 4 】

20

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に応答する可能性が高い、がんを有する対象を特定する方法であり、試料中のバイオマーカーのレベルは、バイオマーカーの参照レベルよりも高い。他の実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に応答する可能性が高い、がんを有する対象を特定する方法であり、試料中のバイオマーカーのレベルは、バイオマーカーの参照レベルよりも低い。

【 0 0 1 5 】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、がんを治療する方法であって、

(a) がんを有する対象から試料を得ることと、

(b) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

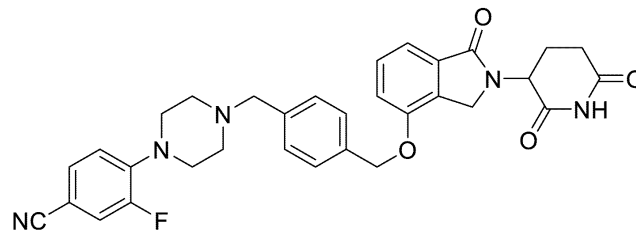
(c) 試料中のバイオマーカーのレベルが、バイオマーカーの参照レベルと異なる場合、対象を、治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、

30

(d) 治療用化合物に応答する可能性が高いと診断された対象に、治療上有効な量の治療用化合物を投与することと、を含み、

治療用化合物が、化合物 1 :

【化 7】



40

またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【 0 0 1 6 】

別の実施形態では、本明細書で提供されるのは、がんを治療する方法であって、

(a) がんを有する対象から試料を得ることと、

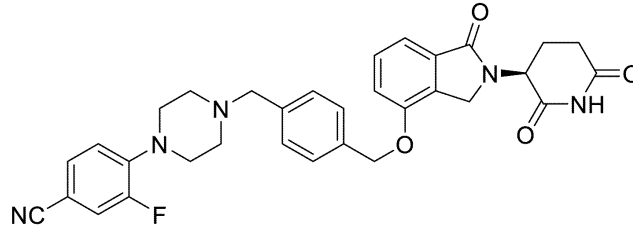
(b) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルが、バイオマーカーの参照レベルと異なる場合、対象を、治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、

50

(d) 治療用化合物に応答する可能性が高いと診断された対象に、治療上有効な量の治療用化合物を投与することと、を含み、
治療用化合物が、化合物 2 :

【化 8】



10

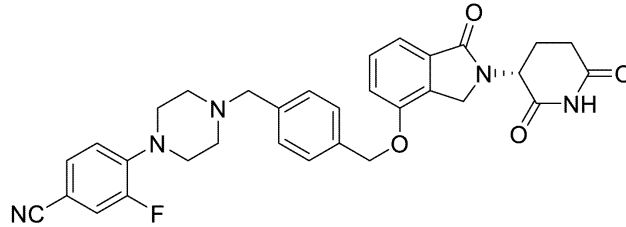
またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0017】

さらに別の実施形態では、本明細書で提供されるのは、がんを治療する方法であって、
(a) がんを有する対象から試料を得ることと、
(b) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、
(c) 試料中のバイオマーカーのレベルが、バイオマーカーの参照レベルと異なる場合、対象を、治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、
(d) 治療用化合物に応答する可能性が高いと診断された対象に、治療上有効な量の治療用化合物を投与することと、を含み、
治療用化合物が、化合物 3 :

20

【化 9】



30

またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0018】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、がんを治療する方法であり、試料中のバイオマーカーのレベルは、バイオマーカーの参照レベルよりも高い。他の実施形態では、本明細書で提供されるのは、がんを治療する方法であり、試料中のバイオマーカーのレベルは、バイオマーカーの参照レベルよりも低い。また、本明細書で提供されるのは、上記のようながんを治療するための方法における使用のための化合物 1、化合物 2 及び/または化合物 3 である。

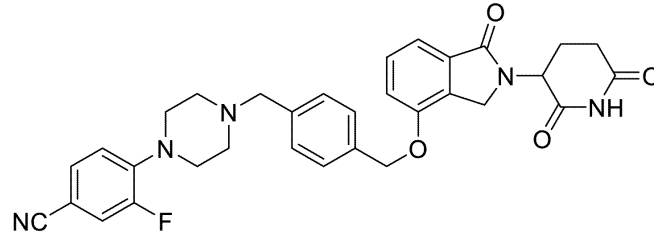
【0019】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に対する、がんを有する対象またはがんを有する疑いのある対象の応答性を予測する方法であって、
(a) 対象に治療用化合物を投与することと、
(b) 対象から試料を得ることと、
(c) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、
(d) 試料中のバイオマーカーのレベルが、参照試料から得られたバイオマーカーのレベルと異なる場合、対象を、治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、
治療用化合物が、化合物 1 :

40

50

【化 1 0】



またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

10

【0 0 2 0】

別の実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に対する、がんを有する対象またはがんを有する疑いのある対象の応答性を予測する方法であって、

(a) 対象に治療用化合物を投与することと、

(b) 対象から試料を得ることと、

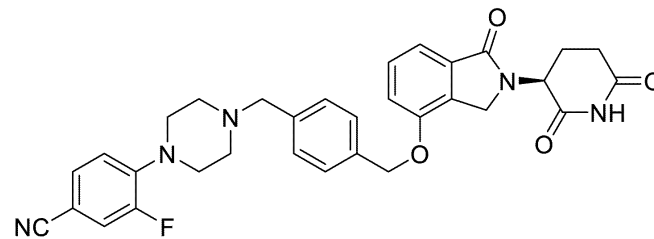
(c) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(d) 試料中のバイオマーカーのレベルが、参照試料から得られたバイオマーカーのレベルと異なる場合、対象を、治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、

20

治療用化合物が、化合物 2 :

【化 1 1】



30

またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0 0 2 1】

さらに別の実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に対する、がんを有する対象またはがんを有する疑いのある対象の応答性を予測する方法であって、

(a) 対象に治療用化合物を投与することと、

(b) 対象から試料を得ることと、

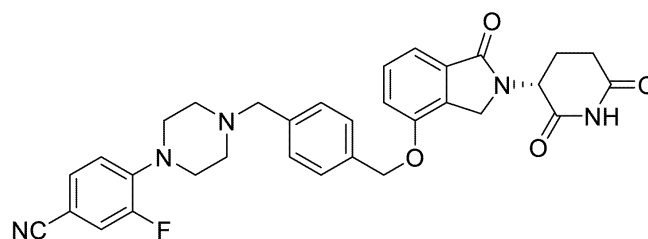
(c) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(d) 試料中のバイオマーカーのレベルが、参照試料から得られたバイオマーカーのレベルと異なる場合、対象を、治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、

40

治療用化合物が、化合物 3 :

【化 1 2】



50

またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0022】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に対する、がんを有する対象またはがんを有する疑いのある対象の応答性を予測する方法であって、

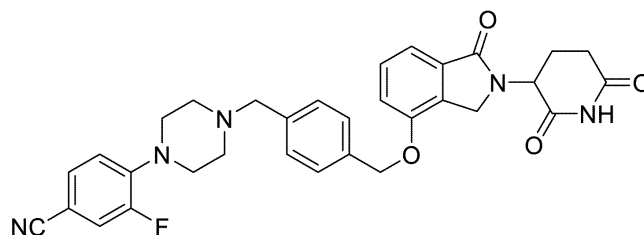
- (a) 対象から試料を得ることと、
- (b) 試料に治療用化合物を投与することと、
- (c) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(d) 試料中のバイオマーカーのレベルが、参照試料から得られたバイオマーカーのレベルと異なる場合、対象を、治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、

10

治療用化合物が、化合物1：

【化13】



20

またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0023】

別の実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に対する、がんを有する対象またはがんを有する疑いのある対象の応答性を予測する方法であって、

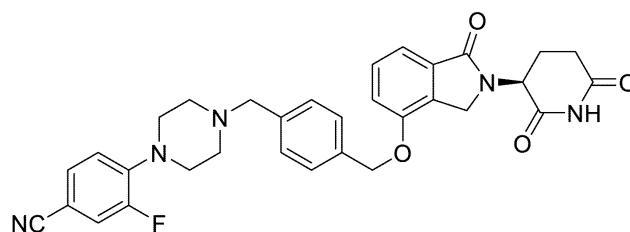
- (a) 対象から試料を得ることと、
- (b) 試料に治療用化合物を投与することと、
- (c) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(d) 試料中のバイオマーカーのレベルが、参照試料から得られたバイオマーカーのレベルと異なる場合、対象を、治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、

30

治療用化合物が、化合物2：

【化14】



40

またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0024】

さらに別の実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に対する、がんを有する対象またはがんを有する疑いのある対象の応答性を予測する方法であって、

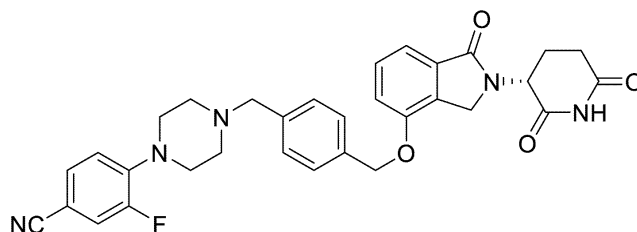
- (a) 対象から試料を得ることと、
- (b) 試料に治療用化合物を投与することと、
- (c) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

50

(d) 試料中のバイオマーカーのレベルが、参照試料から得られたバイオマーカーのレベルと異なる場合、対象を、治療用化合物に反応する可能性が高いと診断することと、を含み、

治療用化合物が、化合物 3 :

【化 1 5】



10

またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0025】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に対する、がんを有する対象またはがんを有する疑いのある対象の反応性を予測する方法であり、試料中のバイオマーカーのレベルは、バイオマーカーの参照レベルよりも高い。他の実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に対する、がんを有する対象またはがんを有する疑いのある対象の反応性を予測する方法であり、試料中のバイオマーカーのレベルは、バイオマーカーの参照レベルよりも低い。

20

【0026】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、対象においてがんを治療することにおける治療用化合物の有効性をモニタリングする方法であって、

(a) 対象に治療用化合物を投与することと、

(b) 対象から試料を得ることと、

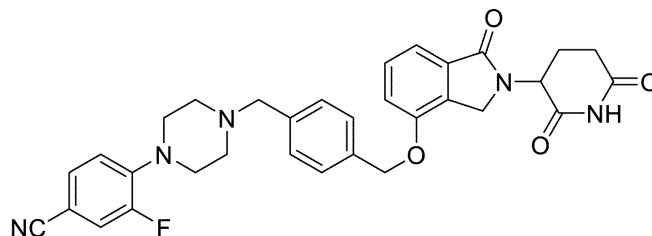
(c) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(d) 試料中のバイオマーカーのレベルを、参照試料から得られたバイオマーカーのレベルと比較することであって、バイオマーカーレベルの変化が、対象においてがんを治療することにおける治療用化合物の有効性を示す、比較することと、を含み、

30

治療用化合物が、化合物 1 :

【化 1 6】



40

またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0027】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、対象においてがんを治療することにおける治療用化合物の有効性をモニタリングする方法であって、

(a) 対象に治療用化合物を投与することと、

(b) 対象から試料を得ることと、

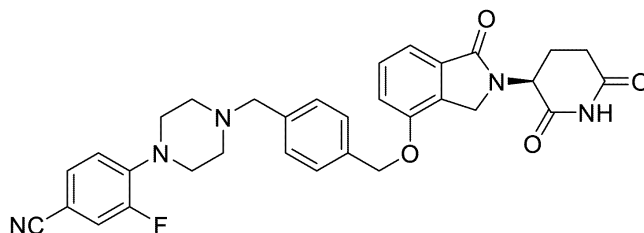
(c) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(d) 試料中のバイオマーカーのレベルを、参照試料から得られたバイオマーカーのレ

50

ベルと比較することによって、バイオマーカーレベルの変化が、対象においてがんを治療することにおける治療用化合物の有効性を示す、比較することと、を含み、治療用化合物が、化合物 2 :

【化 17】



10

またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0028】

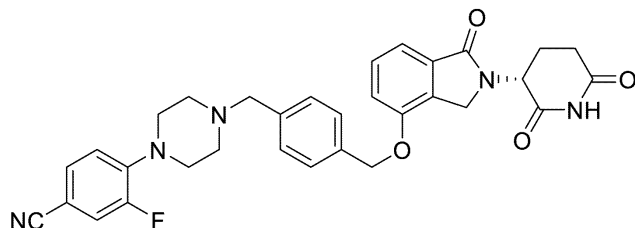
別の実施形態では、本明細書で提供されるのは、対象においてがんを治療することにおける治療用化合物の有効性をモニタリングする方法であって、

- (a) 対象に治療用化合物を投与することと、
- (b) 対象から試料を得ることと、
- (c) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

20

(d) 試料中のバイオマーカーのレベルを、参照試料から得られたバイオマーカーのレベルと比較することによって、バイオマーカーレベルの変化が、対象においてがんを治療することにおける治療用化合物の有効性を示す、比較することと、を含み、治療用化合物が、化合物 3 :

【化 18】



30

またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0029】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、対象においてがんを治療することにおける治療用化合物の有効性をモニタリングする方法であり、参照レベルと比較してバイオマーカーの増加したレベルは、対象においてがんを治療することにおける治療用化合物の有効性を示す。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、対象においてがんを治療することにおける治療用化合物の有効性をモニタリングする方法であり、参照レベルと比較してバイオマーカーの減少したレベルは、対象においてがんを治療することにおける治療用化合物の有効性を示す。

40

【0030】

いくつかの実施形態では、治療用化合物に反応する可能性が高い、がんを有する対象を特定する方法は、治療用化合物に反応する可能性が高いと診断された対象に、治療上有効な量の治療用化合物を投与することをさらに含む。追加的な実施形態では、治療用化合物に対する、がんを有する対象またはがんを有する疑いのある対象の反応性を予測する方法は、治療用化合物に反応する可能性が高いと診断された対象に、治療上有効な量の治療用化合物を投与することをさらに含む。

50

【 0 0 3 1 】

本明細書で提供される方法のいずれか1つのいくつかの実施形態では、参照試料は、対象に治療用化合物を投与する前に対象から得られ、参照試料は、試料と同じ由来源からのものである。

【 0 0 3 2 】

本明細書で提供される方法のいずれか1つのいくつかの実施形態では、参照試料は、がんを有しない健康な対象から得られ、参照試料は、試料と同じ由来源からのものである。

【 0 0 3 3 】

本明細書で提供される方法のいずれか1つのいくつかの実施形態では、参照試料は、該治療用化合物ではない抗がん化合物を受けている対象から得られ、参照試料は、試料と同じ由来源からのものである。特定の实施形態では、参照試料は、治療用化合物ではない抗がん化合物を受けている対象から得られ、参照試料は、試料と同じ由来源からのものであり、抗がん化合物は、レナリドマイド、ポマリドマイド、またはその誘導体を含む群から選択される。

10

【 0 0 3 4 】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、がんは、多発性骨髄腫（MM）である。いくつかの特定の实施形態では、MMは、再発性、難治性、または従来療法に対して抵抗性である。一実施形態では、MMは、レナリドマイド抵抗性MMである。別の实施形態では、MMは、ポマリドマイド抵抗性MMである。いくつかの实施形態では、MMは、新たに診断されたMMである。いくつかの实施形態では、MMは、移植適格MMである。他の实施形態では、MMは、移植不適格MMである。

20

【 0 0 3 5 】

本明細書で提供される方法のある特定の实施形態では、バイオマーカーは、セレブロン（CRBN）である。本明細書で提供される方法のいくつかの实施形態では、バイオマーカーは、CRBN関連タンパク質である。

【 0 0 3 6 】

本明細書で提供される方法のいくつかの实施形態では、バイオマーカーは、アポトーシス経路において機能を有する。本明細書で提供される方法のさらに他の实施形態では、バイオマーカーは、細胞周期経路において機能を有する。本明細書で提供される方法のいくつかの实施形態では、バイオマーカーは、T細胞活性化において機能を有する。本明細書で提供される方法のいくつかの实施形態では、バイオマーカーは、循環腫瘍細胞（CTC）である。

30

【 0 0 3 7 】

本明細書で提供される方法のいくつかの实施形態では、バイオマーカーは、腫瘍浸潤リンパ球（TIL）である。

【 0 0 3 8 】

いくつかの特定の实施形態では、バイオマーカーは、CRBN関連タンパク質であり、IKZF1、IKZF3、ZFP91、c-MYC、及びIRF4からなる群から選択される。いくつかの特定の实施形態では、バイオマーカーは、IKZF1である。別の实施形態では、バイオマーカーは、IKZF3である。さらに別の实施形態では、バイオマーカーは、ZFP91である。さらに別の实施形態では、バイオマーカーは、c-MYCである。ある特定の实施形態では、バイオマーカーは、IRF4である。

40

【 0 0 3 9 】

他の实施形態では、バイオマーカーは、アポトーシスにおいて機能を有し、切断型カスパーゼ-1（c-カスパーゼ-1）、切断型カスパーゼ-3（c-カスパーゼ-3）、切断型カスパーゼ-7（c-カスパーゼ-7）、切断型PARP、サバイビン、BIM、BCL-2様タンパク質11（BIM）、及び血清遊離軽鎖からなる群から選択される。ある特定の实施形態では、バイオマーカーは、切断型カスパーゼ-3（c-カスパーゼ-3）である。いくつかの实施形態では、バイオマーカーは、切断型カスパーゼ-1（c-カスパーゼ-1）である。さらに他の实施形態では、バイオマーカーは、切断型カスパーゼ

50

- 7 (c - カスパーゼ - 7) である。別の実施形態では、バイオマーカーは、切断型 P A R P である。さらに別の実施形態では、バイオマーカーは、サバイピンである。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、サバイピンである。他の実施形態では、バイオマーカーは、B C L - 2 様タンパク質 1 1 (B I M) である。ある特定の実施形態では、バイオマーカーは、血清遊離軽鎖 (s F L C) である。

【 0 0 4 0 】

さらに他の実施形態では、バイオマーカーは、アポトーシスにおいて機能を有し、末端デオキシヌクレオチジルトランスフェラーゼ d U T P ニックエンドラベリング (T U N E L) によって測定される。ある特定の実施形態では、バイオマーカーは、アポトーシスにおいて機能を有し、アネキシン V 及び 7 - A A D によって測定される。さらに他の実施形態では、バイオマーカーは、アポトーシスにおいて機能を有し、アネキシン V 及びヨウ化プロピジウム (P I) によって測定される。

10

【 0 0 4 1 】

本明細書で提供される方法の他の実施形態では、バイオマーカーは、細胞周期において機能を有し、サイクリン依存性キナーゼ阻害因子 1 (p 2 1)、サイクリン依存性キナーゼ阻害因子 1 B (p 2 7)、及び網膜芽細胞腫タンパク質 (p R b 1) からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、p 2 1 である。ある特定の実施形態では、バイオマーカーは、p 2 7 である。さらに別の実施形態では、バイオマーカーは、p R b 1 である。

【 0 0 4 2 】

20

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、バイオマーカーは、T細胞活性化において機能を有し、インターロイキン - 2 (I L - 2)、腫瘍壊死因子アルファ (T N F)、インターフェロンガンマ (I F N)、及びT細胞受容体 (T C R) クローン性からなる群から選択される。他の特定の実施形態では、バイオマーカーは、I L - 2 である。さらに他の実施形態では、バイオマーカーは、T N F である。ある特定の実施形態では、バイオマーカーは、I F N である。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、T細胞受容体 (T C R) クローン性である。特定の実施形態では、バイオマーカーは、T細胞受容体 (T C R) クローン性であり、バイオマーカーは、T C R の D N A 配列決定によって測定される。いくつかの特定の実施形態では、バイオマーカーは、T細胞活性化において機能を有し、バイオマーカーのレベルは、組織像によって測定される。

30

【 0 0 4 3 】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、バイオマーカーのレベルは、参照レベルよりも高い。

【 0 0 4 4 】

本明細書で提供される方法のさらに他の実施形態では、バイオマーカーのレベルは、参照レベルよりも低い。

【 0 0 4 5 】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、再発性、難治性、または従来の療法に対して抵抗性である多発性骨髄腫を有し、治療用化合物に応答する可能性が高い対象を特定する方法であって、

40

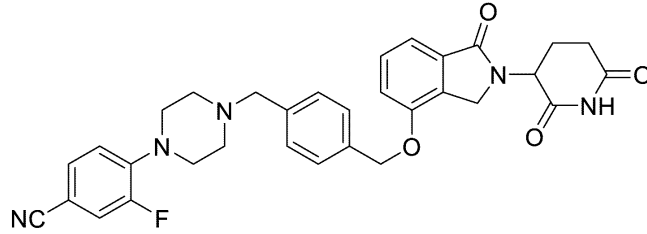
(a) 対象から試料を得ることと、

(b) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルが、バイオマーカーの参照レベルよりも低い場合、対象を、治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物 1 :

50

【化 1 9】



の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

10

【0046】

別の実施形態では、本明細書で提供されるのは、再発性、難治性、または従来療法に対して抵抗性である多発性骨髄腫を有し、治療用化合物に应答する可能性が高い対象を特定する方法であって、

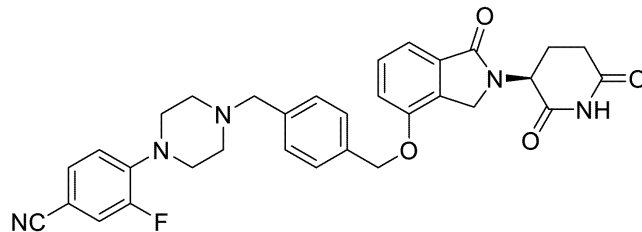
(a) 対象から試料を得ることと、

(b) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルが、バイオマーカーの参照レベルよりも低い場合、対象を、治療用化合物に应答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物 2 :

【化 2 0】

20



の化合物、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

30

【0047】

さらに別の実施形態では、本明細書で提供されるのは、再発性、難治性、または従来療法に対して抵抗性である多発性骨髄腫を有し、治療用化合物に应答する可能性が高い対象を特定する方法であって、

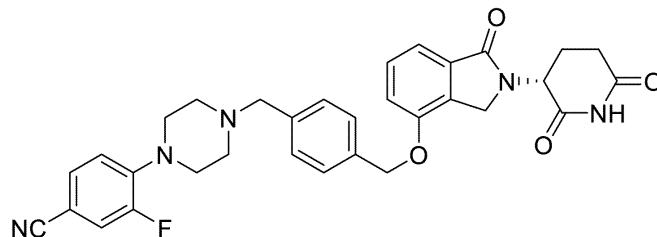
(a) 対象から試料を得ることと、

(b) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルが、バイオマーカーの参照レベルよりも低い場合、対象を、治療用化合物に应答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物 3 :

【化 2 1】

40



の化合物、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

50

【 0 0 4 8 】

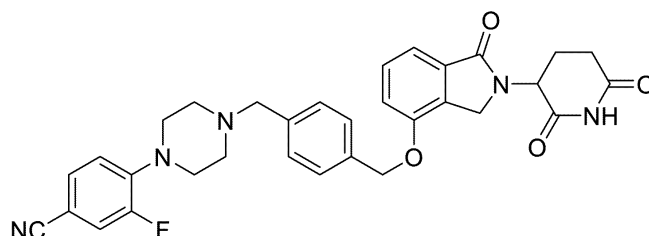
いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に対する、多発性骨髄腫を有する対象の応答性を予測する方法であって、

(a) 対象から試料を得ることと、

(b) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルが、バイオマーカーの参照レベルよりも低い場合、対象を、治療用化合物に反応する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物 1 :

【 化 2 2 】



10

の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【 0 0 4 9 】

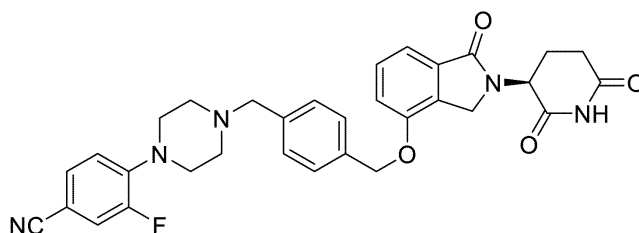
別の実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に対する、多発性骨髄腫を有する対象の応答性を予測する方法であって、

(a) 対象から試料を得ることと、

(b) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルが、バイオマーカーの参照レベルよりも低い場合、対象を、治療用化合物に反応する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物 2 :

【 化 2 3 】



30

の化合物、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【 0 0 5 0 】

さらに別の実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に対する、多発性骨髄腫を有する対象の応答性を予測する方法であって、

(a) 対象から試料を得ることと、

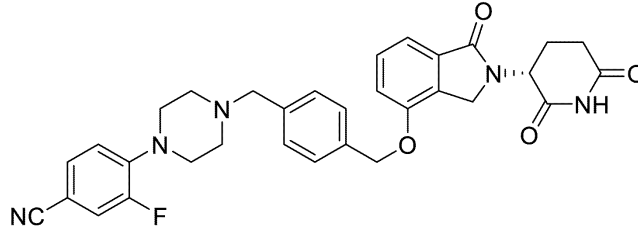
(b) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルが、バイオマーカーの参照レベルよりも低い場合、対象を、治療用化合物に反応する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物 3 :

40

50

【化 2 4】



の化合物、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

10

【0051】

多発性骨髄腫を有する対象の治療用化合物に対する応答性を予測する方法の特定の実施形態では、バイオマーカーは、CRBNである。多発性骨髄腫を有する対象の治療用化合物に対する応答性を予測する方法のある特定の実施形態では、方法は、試料中のバイオマーカーのレベルが、検出され、参照試料よりも低い場合、対象を、治療用化合物に反応する可能性が高いと診断することを含む。多発性骨髄腫を有する対象の治療用化合物に対する応答性を予測する方法のいくつかの実施形態では、方法は、試料中のバイオマーカーが検出可能である場合、対象を、治療用化合物に反応する可能性が高いと診断することを含む。いくつかの特定の実施形態では、MMは、再発性、難治性、または従来療法に対して抵抗性である。一実施形態では、MMは、レナリドマイド抵抗性MMである。別の実施形態では、MMは、ポマリドマイド抵抗性MMである。

20

【0052】

本明細書で提供される方法のいずれか1つのいくつかの実施形態では、バイオマーカーのレベルは、バイオマーカーのタンパク質レベルを決定することによって測定される。本明細書で提供される方法のいずれか1つの他の実施形態では、バイオマーカーのレベルは、バイオマーカーのmRNAレベルを決定することによって測定される。本明細書で提供される方法のいずれか1つのさらなる実施形態では、バイオマーカーのレベルは、バイオマーカーのcDNAレベルを決定することによって測定される。本明細書で提供される方法のいずれか1つのある特定の実施形態では、バイオマーカーは、DNA配列決定によって決定される。本明細書で提供される方法のいずれか1つの他の実施形態では、バイオマーカーは、RNA配列決定(RNA-seq)によって決定される。

30

【0053】

いくつかの実施形態では、バイオマーカーのレベルは、バイオマーカーのタンパク質レベルを決定することによって測定され、試料内のタンパク質を、バイオマーカータンパク質に免疫特異的に結合する第1の抗体と接触させることを含む。他の実施形態では、バイオマーカーのレベルは、バイオマーカーのタンパク質レベルを決定することによって測定され、試料内のタンパク質を、バイオマーカータンパク質に免疫特異的に結合する第1の抗体と接触させることを含む、

(a) 第1の抗体に結合したバイオマーカータンパク質を、検出可能な標識を有する第2の抗体と接触させることであって、第2の抗体は、バイオマーカータンパク質に免疫特異的に結合し、第2の抗体は、第1の抗体とは異なるバイオマーカータンパク質上のエピトープに免疫特異的に結合する、接触させることと、

40

(b) バイオマーカータンパク質に結合した第2の抗体の存在を検出することと、

(c) 第2の抗体中の検出可能な標識の量に基づいて、バイオマーカータンパク質の量を決定することと、をさらに含む。

【0054】

さらに別の実施形態では、バイオマーカーのレベルは、バイオマーカーのタンパク質レベルを決定することによって測定され、試料内のタンパク質を、バイオマーカータンパク質に免疫特異的に結合する第1の抗体と接触させることを含む、

(a) バイオマーカータンパク質に結合した第1の抗体を、検出可能な標識を有する第

50

2の抗体と接触させることであって、第2の抗体が、第1の抗体に免疫特異的に結合する、接触させることと、

(b) 第1の抗体に結合した第2の抗体の存在を検出することと、

(c) 第2の抗体中の検出可能な標識の量に基づいて、バイオマーカータンパク質の量を決定することと、をさらに含む。

【0055】

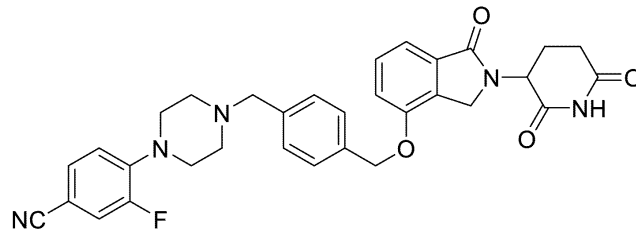
ある特定の実施形態では、本明細書で提供されるのは、多発性骨髄腫を有する対象を治療用化合物で治療するための投薬量を決定または調整する方法であって、

(a) 対象に、ある投薬量の治療用化合物を投与することと、

(b) 異なる時点で対象から1つ以上の試料を得ることと、

(c) 1つ以上の試料中のバイオマーカーのレベルを決定し、それによって投薬量が、適切であるか、または調整を必要とするかどうかを決定することと、を含み、治療用化合物が、化合物1：

【化25】



10

20

の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0056】

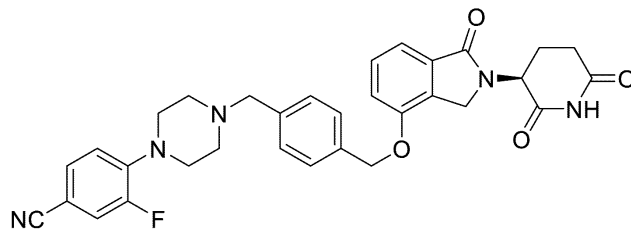
別の実施形態では、本明細書で提供されるのは、多発性骨髄腫を有する対象を治療用化合物で治療するための投薬量を決定または調整する方法であって、

(a) 対象に、ある投薬量の治療用化合物を投与することと、

(b) 異なる時点で対象から1つ以上の試料を得ることと、

(c) 1つ以上の試料中のバイオマーカーのレベルを決定し、それによって投薬量が、適切であるか、または調整を必要とするかどうかを決定することと、を含み、治療用化合物が、化合物2：

【化26】



30

40

の化合物、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0057】

さらに別の実施形態では、本明細書で提供されるのは、多発性骨髄腫を有する対象を治療用化合物で治療するための投薬量を決定または調整する方法であって、

(a) 対象に、ある投薬量の治療用化合物を投与することと、

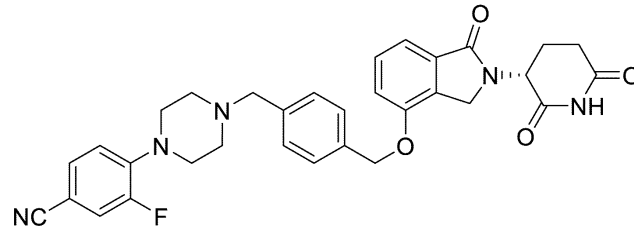
(b) 異なる時点で対象から1つ以上の試料を得ることと、

(c) 1つ以上の試料中のバイオマーカーのレベルを決定し、それによって投薬量が、適切であるか、または調整を必要とするかどうかを決定することと、を含み、

50

治療用化合物が、化合物 3 :

【化 2 7】



10

の化合物、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0058】

多発性骨髄腫を有する対象を治療用化合物で治療するための投薬量を決定または調整する方法のいくつかの実施形態では、バイオマーカーは、IKZF1及びIKZF3からなる群から選択される。多発性骨髄腫を有する対象を治療用化合物で治療するための投薬量を決定または調整する方法のいくつかの特定の実施形態では、バイオマーカーは、IKZF1である。多発性骨髄腫を有する対象を治療用化合物で治療するための投薬量を決定または調整する方法のさらに別の特定の実施形態では、バイオマーカーは、IKZF3である。

20

【0059】

いくつかの実施形態では、がんを治療する方法は、治療上有効な量の別の第2の活性剤またはサポートケア療法を投与することをさらに含む。ある特定の実施形態では、治療用化合物に应答する可能性が高い、がんを有する対象を特定する方法は、治療用化合物に应答する可能性が高いと診断された対象に治療上有効な量の治療用化合物を投与することをさらに含む、また、治療上有効な量の第2の活性剤またはサポートケア療法を投与することをさらに含む。追加的な実施形態では、治療用化合物に対する、がんを有する対象またはがんを有する疑いのある対象の应答性を予測する方法は、治療用化合物に应答する可能性が高いと診断された対象に治療上有効な量の治療用化合物を投与することをさらに含む、また、治療上有効な量の第2の活性剤またはサポートケア療法を投与することをさらに含む。特定の実施形態では、第2の活性剤は、大分子、小分子、または細胞療法からなる群から選択され、第2の活性剤は、任意で、メルファラン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、エトポシド、ドキシソルピシン、ベンダムスチン、プロテアソーム阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、BET阻害剤、BCL2阻害剤、MCL-1阻害剤、コルチコステロイド、デキサメタゾン、抗体、チェックポイント阻害剤、及びCAR細胞を含む群から選択される。

30

【0060】

本明細書で提供されるいくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、本明細書で提供される疾患のいずれかを治療、予防及び/またはモニタリングするための任意の方法で使用され得る。

40

【図面の簡単な説明】

【0061】

4. 図面の簡単な説明

【図1】化合物2及び化合物3が、時間及び濃度依存的様式でAioloタンパク質を分解したことを、例示する。Enhanced ProLabel (ePL) タグ付きAioloを発現するDF15細胞を、化合物2(三角形)または化合物3(正方形)と共に、示された濃度で45分、90分、または3時間インキュベートした。次いで、細胞抽出物を生成し、Aiolo-ePLタンパク質の量をePL発光アッセイによって決定した。

【0062】

50

【図2】化合物2が、ポマリドマイド抵抗性細胞においてさえ、Aiolos及びIkarosを分解し、デキサメタゾンと相乗作用して、IRF4及びc-MYCを分解することを、例示する。ポマリドマイド感受性(OPM2)または抵抗性(OPM2-P1)細胞を、ビヒクル対照(DMSO)、ポマリドマイド、または化合物2を単独で、または10もしくは100nMのデキサメタゾンと組み合わせて用いて72時間治療した。CRL4CRBN E3ユビキチンリガーゼ基質であるAiolos及びIkaros、ならびにそれらの下流エフェクターであるc-Myc及びIRF4を、測定した。チューブリンは、ローディングコントロールである。

【0063】

【図3】化合物2が、ポマリドマイド抵抗性細胞においてさえ、Aiolos及びIkarosを分解し、デキサメタゾンと相乗作用して、アポトーシスを誘導することを、例示する。ポマリドマイド感受性(OPM2)または抵抗性(OPM2-P1)細胞を、ビヒクル対照(DMSO)、ポマリドマイド、または化合物2を単独で、または10もしくは100nMのデキサメタゾンと組み合わせて用いて72時間治療した。CRL4CRBN E3ユビキチンリガーゼ基質であるAiolos及びIkaros、ならびにアポトーシス経路タンパク質であるBIM、切断型PARP、切断型カスパーゼ-3、及び切断型カスパーゼ-7の誘導を、測定した。チューブリンは、ローディングコントロールである。

10

【0064】

【図4】化合物2が、Ikaros、Aiolos、ZFP91、c-Myc、及びIRF4の分解を誘導したことを、例示し、このことは、アポトーシスタンパク質である切断型カスパーゼ3、及び細胞周期停止タンパク質であるp21の誘導と相関する。示された濃度で化合物2と共にインキュベートされたOPM2親細胞のイムノブロット分析が、示される。アクチンは、ローディングコントロールである。

20

【0065】

【図5A】CRBNが、Ikaros及びAiolosの化合物2媒介性分解に必要であることを、例示する。示されているのは、DMSO、ポマリドマイド、または化合物2と共に0.1µMで4時間インキュベートされた、DF15R及びDF15R-ヒトCRBN^{WT}細胞からの抽出物のセレブロン、Ikaros、及びAiolosの免疫ブロットである。チューブリンは、ローディングコントロールである。

【0066】

【図5B】Ikarosが、c-Myc及びIRF4の化合物2媒介性下方調節、ならびにアポトーシスの誘導に必要であることを、例示する。示されているのは、野生型OPM2細胞または安定化したIkaros、Aiolos、もしくはZFP91変異体を過剰発現するOPM2細胞からの抽出物の免疫ブロットである。細胞を、DMSOまたは示された濃度の化合物2と共に5日間インキュベートした。

30

【0067】

【図6】化合物2が濃度依存的様式でIkaros及びAiolosを分解し、ポマリドマイド抵抗性多発性骨髄腫細胞においてアポトーシス及び細胞周期停止を誘導したことを、例示する。示されているのは、化合物2と共に(図6A)4時間または(図6B)72時間インキュベートされたポマリドマイド抵抗性MM細胞(H929-1051)のイムノブロット分析である。

40

【0068】

【図7】化合物2がAiolos及びIkarosの分解延長を誘導することを、例示する。化合物2への1回の持続曝露後の(図7A)H929-1051及び(図7B)OPM2-P10細胞モデルにおけるジメチルスルホキシド(DMSO)対照のパーセンテージとしてのAiolos及びIkarosの分解が、示される。これらのデータは、データポイントあたり1つの試料を用いた単一の実験からのものである。

【0069】

【図8】化合物2が、15分間の曝露後にAiolos及びIkarosの分解延長を誘導したことを、例示する。化合物2をH929-1051細胞と共に15時間インキュベ

50

ートし、A i o l o s (左パネル)及びI k a r o s (右パネル)の分解を測定した。データは、データポイントあたり1つの試料を使用した単一の実験からのものである。y軸は、ジメチルスルホキシド(DMSO)対照の対応するタンパク質のレベルのパーセンテージとして表されるA i o l o sまたはI k a r o sの量を表す。x軸は、時間(t i m e)を時間(h o u r)で示す。

【0070】

【図9】化合物2への6時間の曝露からのウォッシュアウト後のA i o l o sレベルの回復に、ほぼ160時間が必要であったことを、例示する。化合物2をH929-1051細胞と共に6時間インキュベートし、A i o l o sの分解を測定した。これらのデータは、データポイントあたり1つの試料を用いた単一の実験からのものである。垂直の青い点線は、データを化合物2オントリートメント(垂直の線の左)とウォッシュアウト後のセグメント(垂直の線の右)とに分割する。結果は、0.01(赤)または0.1 μ Mの化合物2(青)との6時間のインキュベーションを含み、その後続く合計160時間のOPM2-P10細胞(左)及びH929-1051細胞(右)のA i o l o sレベルについて示される。

10

【0071】

【図10】化合物2への持続的であるが一過性ではない曝露が多発性骨髄腫細胞においてアポトーシスを誘導したことを、例示する。レナリドマイド抵抗性MM細胞モデル(H929-1051[上段]及びボマリドマイド抵抗性MM細胞モデルOPM2-P10[下段])における化合物2治療によるアポトーシス誘導が示される。これらのデータは、データポイントあたり1つの試料を用いた単一の実験からのものである。

20

【0072】

【図11】ボマリドマイドではなく、化合物2が、低CRBNタンパク質レベルを有するものを含む、レナリドマイド及びボマリドマイド抵抗性の多発性骨髄腫細胞株において抗増殖活性を呈することを、例示する。低CRBNを有する獲得抵抗性のヒト多発性骨髄腫細胞株に対する抗増殖効果が、示される。細胞株を、(図11A)ボマリドマイドまたは(図11B)化合物2で5日間治療し、IC₅₀値を、ATP決定アッセイ(Ce ll I T i t e r - G l o)を使用して評価した。対照割合を、バックグラウンドを差し引き、DMSO対照(対照の100%)に正規化することによって計算した。

【0073】

【図12】は、デキサメタゾン(DEX)+化合物2がアポトーシスを誘導することを、例示する。レナリドマイド抵抗性多発性骨髄腫細胞株(H929-1051)において、デキサメタゾンを単独で、または化合物2、レナリドマイドもしくはボマリドマイドと組み合わせて用いた72時間治療後のアポトーシスの誘導を、カスパーゼ-G l o 3 / 7を使用して測定した。

30

【0074】

【図13】最大3日間の毎日の短い化合物2曝露が、CD34+細胞においてI k a r o s分解を誘導することを、例示する。化合物2への毎日の短い曝露に続くI k a r o s分解を、フローサイトメトリーによって測定した。健康なドナー骨髄に由来するCD34+細胞を、14日目に開始して連続する1日間(14日目)、2日間(15日目)、または3日間(16日目)、化合物2に2、4、及び6時間曝露した。I k a r o s含有量のパーセンテージ(DMSO対照に対して正規化された)が、示される。曝露期間の終わりに、化合物2を除去し、細胞を化合物2の非存在下でインキュベートした(回復期間)。I k a r o sを、19、21、及び23日目の回復中にフローサイトメトリーによって測定した。データは、2人のドナーの結果の平均として示される。

40

【0075】

【図14】連続する3日間の化合物2への6時間曝露に続くI k a r o sの分解及び回復を、例示する。健康なドナーからのCD34+骨髄由来細胞を、10日目に開始して連続する3日間のそれぞれで、化合物2に6時間曝露した。DMSOと比較したI k a r o s阻害のパーセンテージが、示される。培養物を、化合物2の非存在下で13日目から22

50

日目までインキュベートした。Ikarosを、各曝露の完了後及び回復中の隔日に、フローサイトメトリーによって測定した。

【0076】

【図15】化合物2への連続5日間の6時間曝露に続くIkarosの分解及び回復を、例示する。CD34+骨髄由来細胞を、10日目に開始して連続する5日間のそれぞれで、化合物2へ曝露した。DMSO対照と比較したイカロス阻害のパーセンテージが、示される。培養物を、化合物2の非存在下で15日目から22日目までインキュベートした。Ikarosを、各曝露の完了後(10~14日目)及び回復中の隔日(17、20、及び22日目)に、フローサイトメトリーによって測定した。

【0077】

【図16】治療スキーム、及び化合物2への曝露後のIkaros阻害(点線)と好中球分化(実線)との間の相関を、例示する。(図16A)健康なドナーからのCD34+骨髄由来細胞を、エクスピボで培養し、刺激して、IV期の成熟好中球へと発達させた。(図16B)培養物を、3日間のそれぞれ(10、11、及び12日目)で6時間、異なる濃度の化合物2へ曝露し、次いで、22日目まで、化合物2へさらに曝露することなく培養した。1nM(正方形)、10nM(上向きの三角形)、及び100nM(下向きの三角形)の化合物2の曝露に続くDMSO対照(円形)と比較したIkaros阻害のパーセンテージが、右のy軸(破線)に示される。IV期の細胞のパーセンテージが、左のy軸(実線)に示される。影付きの領域は、化合物2への曝露を伴う3日間を表す。

【0078】

【図17】化合物2が、ヒト末梢血単核細胞(PBMC)を直接活性化して、濃度依存的様式でK562赤骨髄球形白血病細胞を溶解することを、例示する。(図17A)化合物2またはDMSOと共にプレインキュベートされているヒトPBMCと共培養されたK562細胞の代表的な蛍光活性化セルソーティングプロット。(図17B)化合物2で治療されたPBMCとの共培養後のK562細胞におけるアポトーシス応答。アポトーシスを、化合物2で72時間治療したPBMCと24時間共培養した後、K562細胞でPI及びアネキシンV染色によって測定した。データは平均として示され、エラーバーは平均の標準誤差を表す。

【0079】

【図18】免疫細胞が、化合物2によって直接活性化されて、レナリドマイド感受性及びレナリドマイド抵抗性の多発性骨髄腫細胞株を溶解することを、例示する。(図18A)化合物2で前治療されたPBMCとの24時間共培養後のNCI-H929細胞におけるアポトーシス応答。(図18B)化合物2で前治療されたPBMCとの24時間共培養後のH929-1051細胞におけるアポトーシス応答。

【0080】

【図19】多発性骨髄腫細胞が共培養の前にレナリドマイド、ポマリドマイド、または化合物2で前治療される場合、化合物で予備刺激された免疫細胞が増強された腫瘍細胞死滅を示すことを、例示する。化合物で予備刺激された免疫細胞は、MM単一培養物(左)と比較して、(図19A)H929細胞、(図19B)H929-1051細胞、(図19C)OPM2細胞、及び(図19D)OPM2 P10細胞における共培養モデル(右)において、増強された腫瘍細胞死滅を示し、PBMC生存率(中央)に対する効果はほとんどない。

【0081】

【図20】化合物2が、72時間で、レナリドマイドまたはポマリドマイドよりも、抗CD3抗体ビーズ刺激PBMCからのインターロイキン-2産生の誘導に対してより大きな効力を実証することを、例示する。化合物2、レナリドマイド(L EN)、またはポマリドマイド(P OM)で72時間治療した後の、抗CD3抗体ビーズ刺激PBMCからのインターロイキン-2(IL-2)産生の誘導。

【0082】

【図21】化合物2がエフェクターサイトカインの強力な誘導因子であることを、例示す

10

20

30

40

50

る。化合物 2、ポマリドマイド (POM)、またはレナリドマイド (LEN) での 24 時間の治療時のエフェクターサイトカイン誘導の測定。(図 21A) IL-2、(図 21B) IFN- γ 、及び(図 21C) TNF- α 。示されているデータは、3 人または 4 人のドナーからの平均であり、DMSO 対照に対する変化倍率として表される。エラーバーは、平均の標準誤差 (SEM) を表す。

【0083】

【図 22】化合物 2 が CD4 + T 細胞において Ikaros の分解を誘導することを例示する。化合物 2 (ひし形)、レナリドマイド (LEN、丸形)、またはポマリドマイド (POM、正方形) での (図 22A) 24 時間、(図 22B) 48 時間、または (図 22C) 72 時間の治療後の CD4 + T 細胞における Ikaros 分解の測定。示されているデータは、2 人のドナーからの平均であり、DMSO 対照に対して正規化された MFI として表される。

10

【0084】

【図 23】化合物 2 と組み合わせたデキサメタゾン (DEX) が、抗 CD3 抗体刺激 P BMC からのインターロイキン-2 (IL-2) 産生を低減させることを例示する。(図 23A) レナリドマイド (LEN) 単独もしくはデキサメタゾン併用後、(図 23B) ポマリドマイド (POM) 単独もしくはデキサメタゾン併用後、または (図 23C) 化合物 2 単独もしくはデキサメタゾン併用後の抗 CD3 抗体刺激 P BMC からのインターロイキン-2 産生。

【0085】

【図 24】化合物 2 が、(図 24A) 毎日 1 回 (QD) 1 ~ 10、15 ~ 24 / 28 のスケジュールの後の、または (図 24B) 毎日 2 回 (BID) 1 ~ 3、15 ~ 17 / 28 のスケジュールの後の、再発性 / 難治性の多発性骨髄腫患者の末梢血からの CD3 + T 細胞において Aiolos 分解を誘導することを例示する。

20

【0086】

【図 25】化合物 2 が、(図 25A) 毎日 1 回 (QD) 1 ~ 10、15 ~ 24 / 28 のスケジュールの後の、または (図 25B) 毎日 2 回 (BID) 1 ~ 3、15 ~ 17 / 28 のスケジュールの後の、再発性 / 難治性の多発性骨髄腫患者の末梢血からの CD3 + T 細胞において Ikaros 分解を誘導することを例示する。

【0087】

【図 26】再発性 / 難治性の多発性骨髄腫患者からの CD138 + 形質細胞における 바이오マーカー発現に対する化合物 2 の効果を例示する。(図 26A) Aiolos、(図 26B) Ikaros、(図 26C) ZFP91、(図 26D) c-Myc、及び(図 26E) IRF4。

30

【0088】

【図 27】再発性 / 難治性の多発性骨髄腫患者における可溶性 BCM A (s BCM A) 発現に対する化合物 2 の効果を例示する。

【0089】

【図 28】再発性 / 難治性の多発性骨髄腫患者における血清遊離軽鎖 (s FLC) に対する化合物 2 の効果を例示する。

40

【発明を実施するための形態】

【0090】

5. 発明の詳細な説明

本明細書で提供される方法は、部分的に、生体試料中のある特定の分子 (例えば、mRNA、cDNA、もしくはタンパク質) または悪性細胞 (例えば、循環腫瘍細胞 (CTC)) の変化したレベル、例えば、増加したレベル及び / または減少したレベルが、治療用化合物 (例えば、化合物 1、化合物 2、化合物 3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログもしくは薬学的に許容される塩) に対する MM を有するまたは有する疑いのある対象の応答性を予測するために使用され得る、という発見に基づく。

50

【0091】

5.1 定義

本明細書で使用される場合、「含む (comprising)」及び「含む (including)」という用語は、互換的に使用され得る。「含む (comprising)」及び「含む (including)」という用語は、記載された特徴または成分の存在を参照されるように指定することとして解釈されるが、1つ以上の特徴もしくは成分、またはその群の存在または追加を妨げるものではない。追加的に、「含む (comprising)」及び「含む (including)」という用語は、「からなる (consisting of)」という用語によって包含される例を含むことが意図される。したがって、「からなる (consisting of)」という用語は、本発明のより特定の

10

【0092】

「からなる (consisting of)」という用語は、対象物が、それを構成する少なくとも90%、95%、97%、98%、または99%の記載された特徴または成分を有することを、意味する。別の実施形態では、「からなる (consisting of)」という用語は、達成される技術的效果に不可欠ではないものを除いて、任意の後続の列挙の範囲から任意の他の特徴または成分を除外する。

【0093】

本明細書で使用される場合、「または」という用語は、任意の1つまたは任意の組み合わせを意味する包括的な「または」として解釈される。したがって、「A、B、またはC」は、以下、「A、B、C、A及びB、A及びC、B及びC、A、B及びC」のいずれかを意味する。この定義の例外は、要素、機能、ステップ、または行為の組み合わせが、なんらかの形で本質的に相互に排他的である場合にのみ生じる。

20

【0094】

一般に、一実施形態の技術教示は、本明細書で提供される任意の他の実施形態に開示されるものと組み合わせられ得る。

【0095】

本明細書で使用される場合、「がん」という用語は、固形がん及び血液由来がんを含むが、これらに限定されない。「がん」及び「がん性」という用語は、調節されていない細胞成長を典型的に特徴とする哺乳動物における生理学的状態を指すか、または説明する。がんは、造血器及びリンパ組織のがんであり得る。造血器悪性腫瘍は、血液、骨髄、リンパ、及びリンパ系に影響するがんを指す。

30

【0096】

本明細書で使用される「多発性骨髄腫」は、悪性形質細胞を特徴とする血液学的状態を指し、以下の障害を含む：意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症 (MGUS)；低リスク、中リスク、及び高リスクの多発性骨髄腫；新たに診断された多発性骨髄腫 (低リスク、中リスク、及び高リスクの新たに診断された多発性骨髄腫を含む)；移植適格及び移植不適格の多発性骨髄腫；くすぶり型 (無痛性) 多発性骨髄腫 (低リスク、中リスク、及び高リスクのくすぶり型多発性骨髄腫を含む)；活動性多発性骨髄腫；孤立性形質細胞腫；髄外性形質細胞腫；形質細胞白血病；中枢神経系多発性骨髄腫；軽鎖骨髄腫；非分泌性骨髄腫；免疫グロブリンD骨髄腫；ならびに免疫グロブリンE骨髄腫；及びサイクリンD転座などの遺伝的異常を特徴とする多発性骨髄腫 (例えば、t (4 11 ; 14) (q 13 ; q 32) ; t (6 ; 14) (p 21 ; 32) ; t (12 ; 14) (p 13 ; q 32)) または t (6 , 20)) ; MMSE T 転座 (例えば、t (4 ; 14) (p 16 ; q 32)) ; MAF 転座 (例えば、t (14 ; 16) (q 32 ; q 32) ; t (20 ; 22) ; t (16 ; 22) (q 11 ; q 13) ; または t (14 ; 20) (q 32 ; q 11)) ; または他の染色体因子 (例えば、17p13 または染色体13の欠失 ; del (17 / 17p) 、非高二倍性、及び gain (1q)) 。

40

【0097】

50

本明細書で使用される場合、別段示されない限り、「治療する」、「治療すること」及び「治療」という用語は、治療される疾患または状態、例えば、多発性骨髄腫に伴う症状の重症度を軽減または低減することを指す。

【0098】

「予防」という用語は、特定の疾患または障害、例えば、多発性骨髄腫の症状の障害を含む。いくつかの実施形態では、多発性骨髄腫の家族歴を有する患者は、予防レジメンの候補である。一般に、「予防すること」という用語は、特に多発性骨髄腫のリスクがある患者への、症状発生前の薬剤の投与を指す。

【0099】

本明細書で使用される場合、別段示されない限り、「管理すること」という用語は、多発性骨髄腫などの特定の疾患または障害の再発を、それを患った患者において予防すること、疾患または障害を患った患者が寛解し続ける時間を延長すること、患者の死亡率を低減すること、及び/または管理されている疾患または状態に伴う症状の重症度の低減または回避を維持することを包含する。

10

【0100】

本明細書で使用される場合、「対象」または「患者」は、動物、典型的に、ヒト患者などのヒトを含む哺乳動物である。

【0101】

本明細書に記載される場合、「健康な対象」という用語は、多発性骨髄腫を有しない任意の個体である。いくつかの実施形態では、「健康な対象」は、既存の医学的状态を有しない。

20

【0102】

本明細書で使用される場合、別段指定されない限り、化合物の「治療上有効な量」及び「有効量」は、疾患、例えば、多発性骨髄腫の治療、予防及び/もしくは管理に治療上の利点を提供するか、または治療される疾患もしくは障害に伴う1つ以上の症状を遅延させるか、もしくは最小化するのに十分な量を指す。「治療上有効な量」及び「有効量」という用語は、全体的な療法を改善する、疾患もしくは障害の症状もしくは病因を低減もしくは回避する、または別の治療剤の治療上の有効性を増強する量を包含できる。

【0103】

「応答性」または「応答する」という用語は、治療に関して使用される場合、治療されている疾患、例えば、MMの症状を抑制または減少することにおける治療の有効性の程度を指す。例えば、「応答性の増加」という用語は、細胞または対象の治療に関して使用される場合、当技術分野で既知の任意の方法を使用して測定された場合、参照治療（例えば、同じ細胞もしくは対象の、または異なる細胞もしくは対象の）と比較して、疾患の症状を抑制または減少することにおける有効性の増加を指す。ある特定の実施形態では、有効性の増加は、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、または少なくとも約50%である。

30

【0104】

化合物での治療に関してなされる場合の「感受性(sensitivity)」または「感受性(sensitive)」という用語は、治療されている腫瘍または疾患の進行を抑制または減少させることにおける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、化合物に関連して細胞または腫瘍の治療に関して使用される場合の「感度の増加」という用語は、腫瘍治療の有効性の少なくとも約5%以上の増加を指す。

40

【0105】

「難治性」または「抵抗性」という用語は、患者が、集中的治療後でさえも、自身のリンパ系、血液及び/または造血組織（例えば、骨髄）に残存がん細胞（例えば、多発性骨髄腫細胞）を有する状況を指す。多発性骨髄腫の文脈において、「難治性または抵抗性」という用語は、患者が、集中的治療後でさえも、骨髄に残存骨髄腫細胞及び/または残存正常細胞を有する状況を指す。難治性疾患は、療法に対して非応答性である（最小奏効を達成できないか、または進行性疾患の発症）か、または最後の投与からおよそ60日以内

50

に進行する疾患であることが、理解される。

【 0 1 0 6 】

「再発性」という用語は、療法後にがんの寛解があった患者が、自身のリンパ系、血液、及び/または造血組織（例えば、骨髄）におけるがん細胞（例えば、多発性骨髄腫細胞）の再発ならびに正常血液細胞の減少を有する状況を指す。

【 0 1 0 7 】

がんまたはがん関連疾患の改善は、完全奏効（CR）または部分奏効（PR）として特徴づけることができる。「完全奏効」は、以前に異常であったX線検査、骨髄、及び脳脊髄液（CSF）、または異常なモノクローナルタンパク質測定値の正常化を伴う、臨床的に検出可能な疾患の非存在を指す。「部分奏効」は、新しい病変が存在せず、すべての測定可能な腫瘍量（すなわち、対象に存在する悪性細胞の数、または腫瘍塊の測定された体積もしくは異常なモノクローナルタンパク質の量）の少なくとも約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、または約90%の減少を指す。「治療」という用語は、完全奏効及び部分奏効の両方を企図する。

10

【 0 1 0 8 】

がんの文脈において、阻害は、とりわけ、疾患進行の阻害、腫瘍成長の阻害、原発性腫瘍の低減、腫瘍関連症状の軽減、腫瘍分泌因子の阻害、原発性または続発性腫瘍の出現の遅延、原発性または続発性腫瘍の発達の鈍化、原発性または続発性腫瘍の発生の減少、疾患の続発的効果の遅延またはその重症度の減少、腫瘍成長の停止及び腫瘍の退縮、無増悪期間（TTP）の増加、無増悪生存期間（PFS）の増加、全生存期間（OS）の増加によって評価され得る。OSは、本明細書中で使用される場合、治療開始から任意の原因による死亡までの時間を意味する。TTPは、本明細書中で使用される場合、治療開始から腫瘍進行までの時間を意味する。TTPは、死亡を含まない。一実施形態では、PFSは、治療開始から腫瘍進行または死亡までの時間を意味する。一実施形態では、PFSは、化合物の最初の投与から、疾患進行の最初の発生または任意の原因による死亡までの時間を意味する。一実施形態では、PFS率は、カプランマイヤー推定を使用して算出される。無事象生存期間（EFS）は、治療開始から、疾患進行、任意の理由による治療中止、または死亡を含む、任意の治療失敗までの時間を意味する。一実施形態では、全奏効率（ORR）は、奏効を達成した患者のパーセンテージを意味する。一実施形態では、ORRは、完全奏効及び部分奏効を達成した患者のパーセンテージの合計を意味する。一実施形態では、ORRは、IMWG Uniform Response Criteriaに従って、自身の最良奏効が部分奏効（PR）以上である患者のパーセンテージを意味する。一実施形態では、奏効期間（DOR）は、奏効を達成してから再発または疾患進行までの時間である。一実施形態では、DORは、部分奏効（PR）以上の奏効を達成してから再発または疾患進行までの時間である。一実施形態では、DORは、奏効が最初に文書で記録されてから進行性疾患または死亡が最初に文書で記録されるまでの時間である。一実施形態では、DORは、部分奏効（PR）以上の奏効が最初に文書で記録されてから進行性疾患または死亡が最初に文書で記録されるまでの時間である。一実施形態では、奏効までの期間（TTR）は、化合物の最初の投与から奏効が最初に文書で記録されるまでの時間を意味する。一実施形態では、TTRは、化合物の最初の投与から、部分奏効（PR）以上の奏効が最初に文書で記録されるまでの時間を意味する。極端な場合、完全阻害は、本明細書中で、予防または化学予防と称される。この文脈において、「予防」という用語は、臨床的に明らかながんの発生を完全に予防すること、または前臨床的に明白なステージのがんの発生を予防することのいずれかを含む。また、この定義によって包含されることを意図するのは、悪性細胞への形質転換の予防、または前悪性細胞から悪性細胞への進行の停止もしくは反転である。これは、がんを発症するリスクがあるものの予防的治療を含む。

20

30

40

【 0 1 0 9 】

多発性骨髄腫の文脈において、奏効は、奏効及び微小残存病変評価についての International Myeloma Working Group (IMWG) コンセン

50

サス基準を使用して評価され得る (Rajkumar et al., Blood, 2011, 117(18):4691-5、Kumar et al., Lancet Oncol., 2016, 17(8):e328-e346)。基準は、以下のように要約され得る (さらなる詳細は、Lancet Oncol., 2016, 17(8):e328-e346において入手可能である)。

【表1】

	奏効基準
MWG MRD基準 (以下に定義される完全奏効を必要とする)	
持続的なMRD陰性	骨髄 (NGFもしくはNGS、または両方) において、かつ以下に定義される画像化によって、最低1年間隔で確認された、MRD陰性。その後の評価が、陰性の持続期間をさらに指定するために使用され得る (例えば、5年目でのMRD陰性)

10

	奏効基準
フローMRD陰性	10 ⁵ 個の有核細胞において1以上の最小感度を有する多発性骨髄腫におけるMRD検出のためのEuroFlow標準操作手順 (または検証された同等の方法) を使用した骨髄穿刺液上のNGFによる表現型的に異常なクローン形質細胞の非存在
MRD陰性の配列決定	クローンの存在が、10 ⁵ 個の有核細胞において1以上の最小感度を有するLymphoSIGHTプラットフォーム (または検証された同等の方法) を使用した骨髄穿刺液のDNA配列決定後に得られた2未満の同一の配列決定読み取り値として定義される、骨髄穿刺液上のNGSによるクローン形質細胞の非存在
画像化とMRD陰性	NGFまたはNGSによって定義されるMRD陰性に加えて、ベースラインもしくは先行するPET/CTで見いだされたトレーサー取り込みの増加のすべての領域の消失、または縦隔血液プールSUVへの減少、または周囲の正常組織のもの未満への減少

20

30

標準IMWG奏効基準	
ストリンジェントな完全奏効	以下に定義される完全奏効に加えて、免疫組織化学による骨髄生検における正常なFLC比及びクローン細胞の非存在 (100個以上の形質細胞の計数後の、 κ 及び λ 患者について、それぞれ、4:1以下または1:2以上の κ/λ 比)
完全奏効	血清及び尿に対する負の免疫固定ならびに骨髄穿刺液中のすべての軟部組織形質細胞腫の消失及び5%未満の形質細胞
非常に良好な部分奏効	免疫固定法によって検出可能であるが、電気泳動では検出可能でない血清及び尿中Mタンパク質、または24時間あたりの血清Mタンパク質の90%以上の低減に加えて100mg未満の尿中Mタンパク質レベル

40

50

	奏効基準	
部分奏効	<p>血清Mタンパク質の50%以上の減少に加えて24時間尿中Mタンパク質の90%以上の低減または24時間あたり200mg未満への低減</p> <p>血清及び尿中Mタンパク質が測定不能である場合、関与及び非関与FLCレベル間での差異の50%以上の減少が、Mタンパク質基準の代わりに必要である。</p> <p>血清及び尿中Mタンパク質が測定不能であり、かつ血清遊離軽鎖アッセイも測定不能である場合、形質細胞の50%以上の低減が、Mタンパク質の代わりに必要であるが、ただし、ベースライン骨髄形質細胞パーセンテージが30%以上であったことを条件とする。</p> <p>これらの基準に加えて、ベースラインで存在する場合には、軟部組織形質細胞腫のサイズ（SPD）の50%以上の低減も、必要である</p>	10
最小奏効	<p>25%以上であるが49%以下の血清Mタンパク質の低減、及び24時間尿中Mタンパク質の50～89%の低減。上記の基準に加えて、ベースラインで存在する場合には、軟部組織形質細胞腫のサイズ（SPD）の50%以上の低減も必要である</p>	20
疾患安定	<p>奏効の指標としての使用には推奨されない。疾患の安定度は、無増悪期間推定を提供することによって最も良く説明される。完全奏効、非常に良好な部分奏効、部分奏効、最小奏効、または進行性疾患に対する基準を満たしていない</p>	

30

40

50

	奏効基準	
進行性疾患	<p>以下の基準のうちのいずれか1つ以上： 以下の基準のうちの1つ以上において、最も低い確認された奏効値からの25%の増加： 血清Mタンパク質（絶対増加は0.5g/dL以上でなければならない）； 最も低いM成分が5g/dL以上であった場合、1g/dL以上の血清Mタンパク質増加； 尿中Mタンパク質（絶対増加は200mg/24時間以上でなければならない）； 測定可能な血清及び尿中Mタンパク質レベルを有しない患者において、関与及び非関与FLCレベルの間の差異（絶対増加は10mg/dLでなければならない）； 測定可能な血清及び尿中Mタンパク質レベルを有さず、測定可能な関与FLCレベルを有しない患者において、ベースライン状態に関係なく、骨髄形質細胞パーセンテージ（絶対増加は10%以上でなければならない）。</p> <p>新しい病変（複数可）の出現、1つ以上の病変のSPDで最下点から50%以上の増加、または短軸で1cm超の以前の病変の最長直径の50%以上の増加。 唯一の疾患の尺度である場合、循環形質細胞の50%以上の増加（1μLあたり最低200個の細胞）</p>	<p>10</p> <p>20</p>
臨床的再発	<p>臨床的再発は、以下の基準のうちの1つ以上を必要とする。 根底にあるクローン形質細胞増殖性障害に関連する疾患及び/または末端器官機能障害（CRAB特徴）の増加の直接的な指標。これは、無増悪期間または無増悪生存期間の計算で使用されないが、任意で報告され得るものとして、または臨床診療での使用のために列挙される。 新しい軟部組織形質細胞腫または骨病変の発生（骨粗鬆症性骨折は進行と見なされない）； 既存の形質細胞腫または骨病変のサイズの明確な増加。 明確な増加は、測定可能な病変のSPDによって連続的に測定して、50%（及び1cm以上）の増加として定義される。 高カルシウム血症（1.1mg/dL超）； 療法または他の非骨髄腫関連状態とは関連しない2g/dL以上のヘモグロビンの減少； 骨髄腫に起因する、療法の開始から2mg/dL以上の血清クレアチニンの上昇； 血清パラプロテインに関連する過粘稠</p>	<p>30</p> <p>40</p>

	奏効基準
完全奏効からの再発（エンドポイントが無病生存期間である場合にのみ使用される）	以下の基準のうちのいずれか1つ以上： 免疫固定または電気泳動による血清または尿中Mタンパク質の再出現； 骨髄における5%以上の形質細胞の発生； 任意の他の進行の兆候の出現（すなわち、新しい形質細胞腫、溶解性骨病変、または高カルシウム血症、上記を参照）
MRD陰性からの再発（エンドポイントが無病生存期間である場合にのみ使用される）	以下の基準のうちのいずれか1つ以上： MRD陰性状態の喪失（NGFもしくはNGS上でのクローン形質細胞の証拠、または骨髄腫の再発についての陽性の画像化試験）； 免疫固定または電気泳動による血清または尿中Mタンパク質の再出現； 骨髄における5%以上のクローン形質細胞の発生； 任意の他の進行の兆候の出現（すなわち、新しい形質細胞腫、溶解性骨病変、または高カルシウム血症）

10

20

R D = 微小残存病変。N G F = 次世代フロー。N G S = 次世代シーケンシング。F L C = 遊離軽鎖。Mタンパク質 = 骨髄腫タンパク質。S P D = 測定された病変の最大垂直直径の積和。C R A B特徴 = カルシウム上昇、腎不全、貧血、溶解性骨病変。F C M = フローサイトメトリー。S U V m a x = 最大の標準化された取り込み値。 ^{18}F -F D G P E T = ^{18}F -フルオロデオキシグルコースP E T。

【0110】

本明細書中で使用される場合、「導入療法」は、疾患に対して与えられる最初の治療、またはがんなどの疾患の完全寛解を誘導する目的で与えられる最初の治療を指す。導入療法は、単独で使用される場合、最良の利用可能な治療として受け入れられているものである。残存がんが検出された場合、患者は、再導入と呼ばれる別の化学療法コースで治療される。患者が導入療法後に完全寛解にある場合、追加的な地固め療法及び/または維持療法が、寛解を延長するか、または可能性として患者を治癒するために与えられる。

30

【0111】

本明細書中で使用される場合、「地固め療法」は、寛解が最初に達成された後、疾患に対して与えられる治療を指す。例えば、がんに対する地固め療法は、がんが最初の治療後に消失した後、与えられる治療である。地固め療法は、放射線療法、幹細胞移植、またはがん薬物療法を用いた治療を含み得る。地固め療法はまた、強化療法及び寛解後療法とも称される。

【0112】

本明細書中で使用される場合、「維持療法」は、寛解または最良の奏効が達成された後に、再発を予防するか、または遅延させるために、疾患に対して与えられる治療を指す。維持療法は、化学療法、ホルモン療法、または標的療法を含み得る。

40

【0113】

本明細書で使用される場合、「参照レベル」という用語は、個体からの試料中のバイオマーカーの試験レベルを評価するために使用されるバイオマーカーの対照レベルを意味することが意図される。参照レベルは、正常な対象からの試料中の正常な参照レベル、または疾患状態対象からの疾患参照レベルであり得る。正常参照レベルは、非疾患の1対象または複数の対象におけるバイオマーカーの発現量である。疾患状態参照レベルは、疾患または状態について陽性と診断された対象におけるバイオマーカーの発現量である。参照レ

50

ベルはまた、ステージ特異的参照レベルであり得る。ステージ特異的参照レベルは、疾患または状態の進行の所定のステージに特徴的なバイオマーカーのレベルを指す。参照レベルはまた、治療前、または治療中の異なる時間でのバイオマーカーの発現量であり得る。例えば、参照レベルは、治療前の骨髄におけるバイオマーカーの発現量であり得る。別の例では、参照レベルは、治療中または治療後のある時点での血液中のバイオマーカーの発現であり得る。

【0114】

「可能性が高い」または「可能性」という用語は、事象の確率の増加を指す。患者の応答性に関して使用される場合の「可能性が高い」という用語は、一般に、患者が治療用化合物に反応するであろうという確率の増加を企図する。患者の応答性に関して使用される場合の「可能性が高い」という用語はまた、一般に、患者が治療用化合物に反応するであろうという確率の増加を証明できる、mRNAまたはタンパク質発現などのバイオマーカーの増加を意味し得る。

10

【0115】

「予測する」または「予測すること」という用語は、本明細書で使用される場合、一般に、事前に決定するか、またはわかることを意味する。例えば、治療の応答性を「予測する」ために使用される場合、「予測すること」という用語は、がん治療に対して反応するか、または反応しない可能性が、開始時に、治療を開始する前に、または治療期間が実質的に進行する前に決定され得ることを意味できる。

【0116】

「モニタリング」または「モニタリングすること」という用語は、本明細書で使用される場合、一般に、活動の監視、監督、規制、見張り、追跡、または調査監視を指す。例えば、「化合物の有効性をモニタリングする」という用語は、患者または腫瘍細胞培養物においてがんを治療することにおける有効性を追跡することを指す。同様に、「モニタリング」という用語は、個人で、または臨床試験のいずれかにおいて患者のコンプライアンスに関連して使用される場合、患者が処方されたとおりに試験されている薬を実際に服用していることを追跡または確認することを指す。モニタリングは、例えば、mRNAまたはタンパク質バイオマーカーの発現を追従することによって実行され得る。

20

【0117】

本明細書で使用される場合、「T細胞活性化」及び「活性化T細胞」という用語は、腫瘍細胞死を誘導することができるエフェクターT細胞への休止ナイーブT細胞の細胞活性化を意味することが意図される。T細胞活性化は、T細胞受容体(TCR)/CD3複合体の抗原との相互作用によって開始され得る。例示的な活性化T細胞は、細胞増殖、サイトカイン分泌、及び/またはエフェクター機能を含むがこれらに限定されない細胞応答を呈する。本出願の文脈において、T細胞活性化は、化合物1、化合物2、または化合物3での治療によって誘導され得る。

30

【0118】

本明細書で使用される場合、「T細胞活性化関連サイトカイン」という用語は、活性化T細胞によって分泌される、またはその分泌が休止ナイーブT細胞と比較して活性化T細胞を増加させる、多数の因子のうちの一つを指す。T細胞活性化関連サイトカインの非限定的な例は、IL-2、IFN、及びTNFを含む。

40

【0119】

「調節する」という用語は、本明細書で使用される場合、活性または機能を増強または減少させることなどの、分子または生物学的機能の活性を制御することを指す。

【0120】

「生物学的マーカー」または「バイオマーカー」は、その検出が、例えば、がんの存在などの特定の生物学的状態を示す物質である。例示的なバイオマーカーは、個別に決定され得る。いくつかのバイオマーカーが同時に測定され得ることが、理解される。当業者は、「バイオマーカー」が、治療に対する反応、または治療に対する患者の反応の可能性と関連し得るmRNA発現のレベルの変化を示すことを、理解するであろう。バイオマカ

50

ーは、mRNAまたはcDNAなどの核酸であり得る。バイオマーカーはまた、タンパク質であり得る。バイオマーカーの特定の例は、末梢血中を循環している1つ以上の腫瘍細胞（すなわち、循環腫瘍細胞、CTC）である。バイオマーカーはまた、遺伝子の構造または配列の変化であって、DNAにおける単一の塩基単位の改変、または遺伝子もしくは染色体のより大きなセクションの欠失、挿入、または再配列によって引き起こされるバリエーション形態を生じるものである。

【0121】

追加の例示的な「バイオマーカー」は、治療に対する応答、または治療に対する患者の応答の可能性と関連し得るポリペプチドまたはタンパク質発現のレベルの変化を示すものである。バイオマーカーは、ポリペプチドもしくはタンパク質、またはその断片であり得る。特定のタンパク質の相対的レベルは、当技術分野で既知の方法によって決定することができる。例えば、イムノプロット、酵素結合免疫吸着法（ELISA）などの抗体ベースの方法、または他の方法が使用され得る。

10

【0122】

「ポリペプチド」及び「タンパク質」という用語は、本明細書で互換的に使用される場合、ペプチド結合を通じて連結した、連続した配列にある3つ以上のアミノ酸のポリマーを指す。「ポリペプチド」という用語は、タンパク質、タンパク質断片、タンパク質類似体、オリゴペプチドなどを含む。「ポリペプチド」という用語はまた、本明細書で使用される場合、ペプチドを指すことができる。ポリペプチドを構成するアミノ酸は、天然由来であり得るか、または合成されたものであり得る。ポリペプチドは、生体試料から精製され得る。ポリペプチド、タンパク質またはペプチドはまた、修飾されたポリペプチド、タンパク質及びペプチド、例えば、糖ポリペプチド、糖タンパク質もしくは糖ペプチド、またはリポポリペプチド、リポタンパク質もしくはリポペプチドを包含する。

20

【0123】

「抗体」、「免疫グロブリン」、または「Ig」という用語は、本明細書で互換的に使用される場合、完全に組み立てられた抗体及び抗原に特異的に結合する能力を保持する抗体断片を包含する。本明細書で提供される抗体は、合成抗体、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、組換え産生抗体、多重特異性抗体（二重特異性抗体を含む）、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、イントラボディ、単鎖Fv（scFv）（例えば、単一特異性、二重特異性などを含む）、ラクダ化抗体、Fab断片、F(ab')断片、ジスルフィド結合Fv（sdFv）、抗イデオタイプ（抗Id）抗体、及び上記のうちのいずれかのエピトープ結合断片を含むが、これらに限定されない。特に、本明細書で提供される抗体は、免疫グロブリン分子及び免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な部分、すなわち、CRBN抗原に免疫特異的に結合する抗原結合部位を含有する抗原結合ドメインまたは分子（例えば、抗CRBN抗体の1つ以上の相補性決定領域（CDR））を含む。免疫グロブリンは、重鎖及び軽鎖から構成され得る。本明細書で提供される抗体は、免疫グロブリン分子の任意のクラス（例えば、IgG、IgE、IgM、IgD、及びIgA）、または任意のサブクラス（例えば、IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA₁、及びIgA₂）のものであり得る。いくつかの実施形態では、抗CRBN抗体は、完全ヒトモノクローナルCRBN抗体などの完全ヒトである。ある特定の実施形態では、本明細書で提供される抗体は、IgG抗体、またはそのサブクラス（例えば、ヒトIgG₁またはIgG₄）である。他の実施形態では、本明細書で提供される抗体は、免疫グロブリン分子及び免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な部分、すなわち、Aiolos、Ikaros、c-MYC、IRF4、カスパーゼ-3、BCMA、遊離カップ軽鎖、または遊離ラムダ軽鎖に免疫特異的に結合する抗原結合部位を含有する、抗原結合ドメインまたは分子を含む。

30

40

【0124】

「免疫グロブリン軽鎖」または「軽鎖」という用語は、抗体の小さなポリペプチドサブユニットを指す。軽鎖は、ラムダ軽鎖またはカップ軽鎖であり得る。軽鎖が重鎖に結合している場合、軽鎖は、「結合軽鎖」と呼ばれる。軽鎖が重鎖に結合していない場合、それ

50

らは、「遊離軽鎖（FLC）」と呼ばれる。遊離軽鎖が患者の血清または血漿中に検出され得る場合、それらは、「血清遊離軽鎖」または「血漿遊離軽鎖」と呼ばれる。「血清遊離軽鎖」は「可溶性遊離軽鎖」とも呼ばれることが、さらに理解される。血清または血漿中の遊離軽鎖の量は、疾患が多発性骨髄腫である場合、疾病負荷の量に比例することが、当業者によって理解される。遊離軽鎖のレベル、または遊離軽ラムダに対する遊離軽カッパの比は、骨髄腫のモニタリングまたは診断のために使用され得ることも、理解される。例えば、化合物2で治療されている、多発性骨髄腫を有する患者の血清における遊離軽鎖カッパ対遊離軽鎖ラムダの以上に高いレベルの減少が、化合物2での治療の有効性をモニタリングするために使用され得る。同様に、レナリドマイドなどの異なる化合物で治療されている患者における遊離軽鎖の増加は、治療に対する抵抗性を示し得、化合物1、化合物2、または化合物3に対する応答の予測因子として役立つことができる。

10

【0125】

「抗原結合ドメイン」、「抗原結合領域」、「抗原結合断片」という用語、及び類似の用語は、抗原と相互作用し、抗原に対するその特異性及び親和性を結合剤に付与するアミノ酸残基を含む抗体の部分（例えば、CDR）を指す。抗原結合領域は、げっ歯類（例えば、ウサギ、ラット、またはハムスター）及びヒトなどの任意の動物種に由来し得る。いくつかの実施形態では、抗原結合領域は、ヒト起源のものである。

【0126】

「エピトープ」という用語は、本明細書で使用される場合、抗体の1つ以上の抗原結合領域に結合することができ、哺乳動物（例えば、ヒト）などの動物において抗原性または免疫原性活性を有し、免疫応答を誘発することができる、抗原の表面上の局在領域を指す。免疫原性活性を有するエピトープは、動物において抗体応答を誘発するポリペプチドの部分である。抗原活性を有するエピトープは、当技術分野で周知の任意の方法、例えば、本明細書に記載のイムノアッセイによって決定されるように、抗体が免疫特異的に結合するポリペプチドの部分である。抗原性エピトープは、必ずしも免疫原性である必要がない。エピトープは、通常、アミノ酸または糖側鎖などの分子の化学的に活性な表面集団からなり、特定の三次元構造特徴ならびに特定の電荷特徴を有する。エピトープに寄与するポリペプチドの領域はポリペプチドの連続したアミノ酸であり得るか、またはエピトープはポリペプチドの2つ以上の隣接しない領域から一緒に由来し得る。エピトープは、抗原の三次元表面特徴であることもあれば、そうでない場合もある。

20

30

【0127】

「セレブロン」または「CRBN」という用語、及び同様の用語は、ヒトCRBNタンパク質（例えば、それぞれがその全体の参照によって本明細書に組み込まれる、ヒトCRBNアイソフォーム1、GenBankアクセッション番号NP_057386、またはヒトCRBNアイソフォーム2、GenBankアクセッション番号NP_001166953、）などの任意のCRBNのアミノ酸配列を含むポリペプチド（「ポリペプチド」、「ペプチド」及び「タンパク質」は、本明細書では互換的に使用される）と、そのSNPバリエーションを含む、関連するポリペプチドと、を指す。関連するCRBNポリペプチドは、ある特定の実施形態において、CRBN活性を保持し、及び/または抗CRBN免疫応答を生成するのに十分であるアレルバリエーション（例えば、SNPバリエーション）、スプライスバリエーション、断片、誘導体、置換バリエーション、欠失バリエーション、挿入バリエーション、融合ポリペプチド、及び種間ホモログを含む。

40

【0128】

本明細書で使用される場合、「セレブロン関連タンパク質」または「CAP」という用語は、直接または間接的に、セレブロン（CRBN）と相互作用するか、またはセレブロンに結合するタンパク質を指す。例えば、この用語は、セレブロンに直接結合する任意のタンパク質、ならびにCRBN経路の間接的な下流エフェクターである任意のタンパク質を指す。例示的なCAPは、CRBNの基質、例えば、IKZF1、IKZF3、ZFP91などのCRBNに関与するE3ユビキチンリガーゼ複合体のタンパク質基質、またはc-Myc、もしくはIRF4などのその下流エフェクタータンパク質である。

50

【 0 1 2 9 】

本明細書で使用される場合、「セレブロンモジュレーター化合物」という用語は、C R B Nに結合し、その活性または基質特異性を改変する化合物を指す。例えば、セレブロンモジュレーター化合物の結合は、I K Z F 1、I K Z F 3、Z F P 9 1、I R F 4、またはc - M Y Cの分解を増加させ得る。例示的なセレブロンモジュレーター化合物は、レナリドマイド、ポマリドマイド、または類似の化合物であり得るが、これらに限定されない。

【 0 1 3 0 】

本明細書で使用される場合、「変異」という用語は、バリエーション（「変異体」とも呼ばれる）を生じる、遺伝子の構造の任意の変化を指す。遺伝子の変異は、D N Aにおける単一塩基の改変、または遺伝子もしくは染色体のより大きなセクションの欠失、挿入、もしくは再配列によって引き起こされ得る。いくつかの実施形態では、変異は、機能または結果として生じるタンパク質に影響し得る。例えば、タンパク質のコード領域におけるD N Aの単一ヌクレオチドの変異（すなわち、点変異）は、異なるアミノ酸をコードするコドン（すなわち、ミスセンス変異）を生じ得る。この異なるアミノ酸は、化合物またはその誘導体がタンパク質に結合するか、及び/またはタンパク質を阻害することができないように、タンパク質の構造を改変し得る。

10

【 0 1 3 1 】

「T細胞受容体（T C R）クローン性」という用語は、所定の抗原に特異的なT細胞受容体を有するT細胞のクローンの開発を可能にするための、T細胞受容体遺伝子の生殖細胞系列構成の独特の構成への体細胞改変を指す。T細胞受容体遺伝子（アルファ、ベータ、デルタ、及びガンマ）は、体細胞的に再配列されて、ヘテロ二量体の細胞表面T細胞受容体を産生することができる。体細胞T C R遺伝子再配列は、多様なクローン（ポリクローナル）の拡大、または単一のT C R再配列パターンを有するT細胞集団のモノクローナル拡大を生じ得る。T C Rクローン性は、P C R、サザンブロッティング、またはT C Rの配列決定（例えば、次世代シーケンシング）などの標準的な分子生物学的技法によって決定され得る。

20

【 0 1 3 2 】

「可溶性」という用語は、細胞外空間（例えば、血清）にあり、細胞の表面上にない生体分子の形態を指す。「可溶性B細胞成熟抗原」、「可溶性B C M A（s B C M A）」、「可溶性C D 2 5」、または「可溶性I L - 2受容体（s I L - 2 R）」という用語は、タンパク質の放出形態である可溶性タンパク質を指し、血清中に存在する。

30

【 0 1 3 3 】

「発現される」または「発現」という用語は、本明細書で使用される場合、遺伝子の2本の核酸鎖のうちの1本の領域と少なくとも部分的に相補的であるR N A核酸分子を与える、遺伝子からの転写を指す。「発現される」または「発現」という用語はまた、本明細書で使用する場合、タンパク質、ポリペプチドまたはその一部を与える、R N A分子からの翻訳を指す。

【 0 1 3 4 】

「レベル」という用語は、バイオマーカー分子の量、蓄積、または速度を指す。レベルは、例えば、遺伝子によってコードされたメッセンジャーR N A（m R N A）の量もしくは合成速度、遺伝子によってコードされたポリペプチドもしくはタンパク質の量もしくは合成速度、または細胞もしくは生体液中に蓄積された生体分子の量もしくは合成速度によって表され得る。「レベル」という用語は、定常状態または非定常状態の条件下で決定された、試料中の分子の絶対量または分子の相対量を指す。

40

【 0 1 3 5 】

「上方調節」されるm R N Aは、一般に、所定の治療または条件下で増加する。「下方調節」されるm R N Aは、一般に、所定の治療または条件に応答した、m R N Aの発現レベルの減少を指す。いくつかの状況では、m R N Aレベルは、所定の治療または条件の際に不変のままであり得る。患者試料からのm R N Aは、薬物で治療された場合、無治療対照と比較して、「上方調節」され得る。この上方調節は、例えば、比較対照m R N Aレベ

50

ルの、約 5 %、約 10 %、約 20 %、約 30 %、約 40 %、約 50 %、約 60 %、約 70 %、約 80 %、約 90 %、約 100 %、約 200 %、約 300 %、約 500 %、約 1,000 %、約 5,000 %、またはそれ以上の増加であり得る。あるいは、mRNA は、ある特定の化合物または他の薬剤の投与に反応して、「下方制御」され得る、すなわち、より低いレベルで発現され得る。下方調節された mRNA は、例えば、比較対照 mRNA レベルの約 99 %、約 95 %、約 90 %、約 80 %、約 70 %、約 60 %、約 50 %、約 40 %、約 30 %、約 20 %、約 10 %、約 1 %、またはそれ以下のレベルで存在し得る。

【0136】

同様に、患者試料からのポリペプチドまたはタンパク質バイオマーカーのレベルは、薬物で治療された場合、無治療対照と比較して、増加し得る。この増加は、比較対照タンパク質レベルの、約 5 %、約 10 %、約 20 %、約 30 %、約 40 %、約 50 %、約 60 %、約 70 %、約 80 %、約 90 %、約 100 %、約 200 %、約 300 %、約 500 %、約 1,000 %、約 5,000 %、またはそれ以上であり得る。あるいは、タンパク質バイオマーカーのレベルは、ある特定の化合物または他の薬剤の投与に反応して、減少し得る。この減少は、例えば、ポリペプチドまたはタンパク質の比較対照レベルの約 99 %、約 95 %、約 90 %、約 80 %、約 70 %、約 60 %、約 50 %、約 40 %、約 30 %、約 20 %、約 10 %、約 1 %、またはそれ以下のレベルで存在し得る。

10

【0137】

加えて、患者試料からの CTC のレベルは、ある特定の化合物または他の薬剤の投与に反応して、減少し得る。この減少は、例えば、CTC の比較対照レベルの、約 99 %、約 95 %、約 90 %、約 80 %、約 70 %、約 60 %、約 50 %、約 40 %、約 30 %、約 20 %、約 10 %、約 1 %、またはそれ以下のレベルで存在し得る。

20

【0138】

TCR の DNA 配列、または TCR クローン性はまた、未治療の対照と比較して、薬物で治療された場合に増加し得る。体細胞 TCR 遺伝子再配列は、多様なクローン（ポリクローナル）の拡大、または単一の TCR 再配列パターンを有する T 細胞集団のモノクローナル拡大を生じることができる。特定のクローンのこの増加は、比較対照 TCR クローン性の、約 5 %、約 10 %、約 20 %、約 30 %、約 40 %、約 50 %、約 60 %、約 70 %、約 80 %、約 90 %、約 100 %、約 200 %、約 300 %、約 500 %、約 1,000 %、約 5,000 %、またはそれ以上であり得る。

30

【0139】

「決定すること」、「測定すること」、「評価すること (evaluating)」、「評価すること (assessing)」、及び「アッセイすること」という用語は、本明細書で使用される場合、一般に、任意の形態の測定を指し、要素が存在するかどうかを決定することを含む。これらの用語は、定量的及び/または定性的な決定を含む。評価することは、相対的または絶対的であり得る。「その存在を評価すること」は、存在するものの量を決定すること、ならびにそれが存在するか、または非存在であるかを決定することを含む。

【0140】

「核酸」及び「ポリヌクレオチド」という用語は、ヌクレオチド、例えば、デオキシリボヌクレオチドもしくはリボヌクレオチドからなる任意の長さのポリマー、または 2 つの天然に生じる核酸のものと類似した配列特異的様式で天然に生じる核酸とハイブリダイズできる、例えば、ワトソン・クリック塩基対相互作用に参与する、合成により製造された化合物を説明するために、本明細書で互換的に使用される。ポリヌクレオチド配列の文脈において本明細書で使用される場合、「塩基 (bases)」（または「塩基 (base)）」という用語は、「ヌクレオチド (nucleotides)」（または「ヌクレオチド (nucleotide)）」、すなわち、ポリヌクレオチドのモノマーサブユニットと同義である。「ヌクレオシド」及び「ヌクレオチド」という用語は、既知のプリン及びピリミジン塩基のみならず、修飾されている他の複素環式塩基を含有する部分も含むことが意図される。そのような修飾は、メチル化プリンまたはピリミジン、アシル化プリン

40

50

またはピリミジン、アルキル化リボースまたは他の複素環を含む。加えて、「ヌクレオシド」及び「ヌクレオチド」という用語は、従来のリボース及びデオキシリボース糖のみならず、他の糖を含有する部分も含む。修飾ヌクレオシドまたはヌクレオチドはまた、糖部分に対する修飾を含み、例えば、ヒドロキシル基のうちの1つ以上がハロゲン原子または脂肪族基で置き換えられているか、エーテルまたはアミンなどとして官能化されている。

「類似体」は、模倣体、誘導体であるとして、類似の構造を有するとして、または他の似た用語として、文献で認識されている構造的特徴を有する分子を指し、例えば、非天然ヌクレオチドを組み込んでいるポリヌクレオチド、2'-修飾ヌクレオシドなどのヌクレオチド模倣体、ペプチド核酸、オリゴマーヌクレオシドホスホナート、及び保護基または連結部分などの置換基が付加されている任意のポリヌクレオチドを含む。

10

【0141】

「相補的」という用語は、ポリヌクレオチドの配列に基づく、ポリヌクレオチド間の特異的な結合を指す。本明細書で使用される場合、第1のポリヌクレオチド及び第2のポリヌクレオチドは、それらがストリンジェントな条件下でのハイブリダイゼーションアッセイにおいて互いに結合し合う場合、例えば、それらがハイブリダイゼーションアッセイにおいて所定のレベルまたは検出可能なレベルのシグナルを生み出す場合、相補的である。ポリヌクレオチドの部分は、それらが従来の塩基対規則（例えば、AはT（またはU）と対合し、GはCと対合する）に従う場合、互いに相補的であるが、ミスマッチ、挿入または欠失した配列の小さな領域（例えば、約3塩基未満）は存在し得る。

【0142】

2つの核酸配列の文脈における「配列同一性」または「同一性」は、指定された比較ウィンドウにわたって最大一致のために整列した場合に同じである2つの配列における残基を指し、付加、欠失、及び置換を考慮できる。

20

【0143】

ポリヌクレオチドの文脈において、様々な文法形態の「実質的な同一性」または「相同」という用語は、一般に、ポリヌクレオチドが、参照配列と比較して、所望の同一性、例えば、少なくとも60%の同一性、少なくとも70%の同一性、少なくとも80%の同一性、少なくとも90%の同一性、及び少なくとも95%の同一性を有する配列を含むことを意味する。ヌクレオチド配列が実質的に同一であるという別の指標は、2つの分子がストリンジェントな条件下で互いにハイブリダイズするかどうかである。

30

【0144】

「単離された」及び「精製された」という用語は、物質（mRNA、DNA、またはタンパク質など）が、それが含まれる試料の相当部分を占めるように、すなわち、典型的に、その天然または未単離の状態で見いだされる物質の部分よりも大きいように、その物質を単離することを指す。典型的に、試料の相当部分は、例えば、試料の、約1%超、約2%超、約5%超、約10%超、約20%超、約50%超、またはそれ以上、通常は最大約90%~100%を含む。例えば、単離されたmRNAの試料は、典型的に、少なくとも約1%の総mRNAを含み得る。ポリヌクレオチドを精製するための技法は、当技術分野で周知であり、例えば、ゲル電気泳動、イオン交換クロマトグラフィー、アフィニティークロマトグラフィー、フローソーティング、及び密度による沈降を含む。

40

【0145】

本明細書で使用される場合、「結合した」という用語は、直接的または間接的な結合を示す。化学的構造の文脈において、「結合した（bound）」（または「結合した（bonded）」）は、2つの部分を直接連結するか、2つの部分を間接的に連結する（例えば、連結基または分子の任意の他の介在部分を介した）化学結合の存在を指し得る。化学結合は、共有結合、イオン結合、配位錯体、水素結合、ファンデルワールス相互作用もしくは疎水性スタッキングであり得るか、または複数のタイプの化学結合の特徴を呈し得る。ある特定の例では、「結合した」は、結合が直接的である実施形態と、結合が間接的である実施形態とを含む。

【0146】

50

「試料」という用語は、本明細書で使用される場合、典型的には、目的の1つ以上の成分を含有する、必然的ではないが、流体形態の物質または物質の混合物に関する。

【0147】

「生体試料」は、本明細書で使用される場合、生体組織もしくは体液由来の試料を含む、生物対象から得られた、インビボまたはインサイツで得られた、到達したか、または収集された試料を指す。生体試料はまた、前がん性またはがんの細胞または組織を含有する生物対象の領域からの試料を含む。そのような試料は、哺乳動物から単離された臓器、組織、及び細胞であり得るが、これらに限定されない。例示的な生体試料は、細胞溶解物、細胞培養物、細胞株、組織、口腔組織、胃腸組織、臓器、細胞小器官、生体液、血液試料、尿試料、皮膚試料などを含むが、これらに限定されない。好ましい生体試料は、全血、部分精製血液、P B M C、及び骨髓コア生検、骨髓穿刺液、単離された骨髓単核細胞、循環腫瘍細胞などを含む組織生検を含むが、これらに限定されない。

10

【0148】

「循環腫瘍細胞（C T C）」という用語は、本明細書で使用される場合、骨髓中の腫瘍細胞から脱落した、末梢血中に検出される多発性骨髓腫瘍細胞を指す。いくつかの実施形態では、C T Cは、応答及び予後のためのバイオマーカーとして役立つ。他の実施形態では、M MにおけるC T Cの変異の展望は、バイオマーカーであり得る。

【0149】

「分析物」という用語は、本明細書で使用される場合、試料の既知または未知の成分を指す。

20

【0150】

「捕捉物質」という用語は、本明細書で使用される場合、薬剤が均質な混合物からのm R N Aまたはタンパク質と結合し、かつそれを濃縮されることを可能にするのに十分である相互作用を通じて、m R N Aまたはタンパク質と結合する薬剤を指す。

【0151】

「プローブ」という用語は、本明細書で使用される場合、特異的標的m R N Aバイオマーカー配列を対象とする捕捉物質を指す。したがって、プローブセットの各プローブは、それぞれの標的m R N Aバイオマーカーを有する。プローブ/標的m R N A二本鎖は、プローブをその標的m R N Aバイオマーカーにハイブリダイズさせることによって形成される構造である。

30

【0152】

「核酸プローブ」または「オリゴヌクレオチドプローブ」という用語は、通常、水素結合を形成することによる相補的塩基対合を通じて、本明細書で提供されるm R N Aバイオマーカーなどの相補的配列の標的核酸に結合することができる核酸を指す。本明細書で使用される場合、プローブは、天然塩基（例えば、A、G、CまたはT）または修飾塩基（7-デアザグアノシン、イノシンなど）を含み得る。加えて、プローブ内の塩基は、それがハイブリダイゼーションに干渉しない限り、ホスホジエステル結合以外の結合によって連結され得る。プローブは、ハイブリダイゼーション条件のストリンジェンシーに応じて、プローブ配列との完全な相補性を欠く標的配列と結合できることが、当業者によって理解されるであろう。プローブは、好ましくは、タグ、例えば、発色団、発光団、色素源で直接標識されるか、またはストレプトアビジン複合体が後に結合できるビオチンで間接的に標識され得る。プローブの有無についてアッセイすることによって、目的の標的m R N Aバイオマーカーの有無を検出できる。

40

【0153】

「ストリンジェントなアッセイ条件」という用語は、アッセイにおいて所望のレベルの特異性を提供するのに十分に相補的な核酸の結合対、例えば、プローブ及び標的m R N Aの結合対を産生するのに適合する一方で、所望の特異性を提供するのに十分に相補的でない結合メンバーの間の結合対の形成に対して一般に不適合である条件を指す。「ストリンジェントなアッセイ条件」という用語は、一般に、ハイブリダイゼーション条件と洗浄条件との組み合わせを指す。

50

【0154】

核酸に関する「標識」または「検出可能な部分」は、核酸と連結した場合、例えば、分光学的手段、光化学的手段、生化学的手段、免疫化学的手段または化学的手段によって、核酸を検出可能にする組成物を指す。例示的な標識は、放射性同位体、磁気ビーズ、金属ビーズ、コロイド粒子、蛍光色素、酵素、ビオチン、ジゴキシゲニン、ハプテンなどを含むが、これらに限定されない。「標識された核酸またはオリゴヌクレオチドプローブ」は、一般に、核酸またはプローブの存在が、核酸またはプローブに結合した標識の存在を検出することによって検出され得るように、リンカーもしくは化学結合のいずれかを通じた共有結合、またはイオン結合、ファンデルワールス力、静電引力、疎水性相互作用、もしくは水素結合のいずれかを通じた非共有結合によって標識に結合したものである。

10

【0155】

「ポリメラーゼ連鎖反応」または「PCR」という用語は、本明細書で使用される場合、一般に、例えば、米国特許第4,683,195号に記載されるように、少量の核酸、RNA及び/またはDNAが増幅される手順を指す。一般に、オリゴヌクレオチドプライマーが設計され得るように、目的の領域の末端からのまたはそれを越えた配列情報が、利用可能である必要がある。これらのプライマーは、増幅される鋳型の反対側の鎖と同一または類似の配列であろう。2つのプライマーの5'末端ヌクレオチドは、増幅された物質の末端と一致し得る。PCRは、特定のRNA配列、全ゲノムDNAからの特定のDNA配列、及び全細胞RNAから転写されたcDNA、バクテリオファージ配列、またはプラスミド配列などを増幅するために使用され得る。概要については、Mullis et al., Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 1987, 51:263-273; PCR Technology (Stockton Press, NY, Erlich, ed., 1989)を参照されたい。

20

【0156】

「サイクル数」または「C_T」という用語は、本明細書でPCR法に関して使用される場合、蛍光レベルが所定の設定閾値レベルを超えるPCRサイクル数を指す。C_T測定は、例えば、元の試料のmRNAレベルを概算するために使用され得る。C_T測定は、しばしば「dC_T」または「C_Tの差異」スコアの観点において使用され、その際、1つの核酸のC_Tが別の核酸のC_Tから減算される。

【0157】

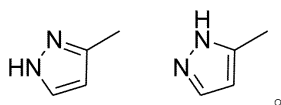
本明細書で使用される場合、「化合物」及び「治療用化合物」という用語は、互換的に使用され、化合物1、化合物2、化合物3、またはそれらのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログまたは薬学的に許容される塩を含む。

30

【0158】

「互変異性体」は、本明細書で使用される場合、互いに平衡状態にある、化合物の異性体形態を指す。異性体形態の濃度は、化合物が見いだされる環境に依存し、例えば、化合物が固体であるか、または有機溶液もしくは水溶液中にあるのかどうかということに応じて異なり得る。例えば、水溶液中では、ピラゾールは、以下の異性体形態を呈することができ、これらは、互いの互変異性体と称される：

【化28】



40

【0159】

本明細書で使用され、別段示されない限り、「薬学的に許容される塩」という用語は、限定されないが、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、アンモニア、ジエタノールアミン及び他のヒドロキシアルキルアミン、エチレンジアミン、N-メチルグルカミン、プロカイン、N-ベンジルフェネチルアミン、1-パラ-クロロベンジル-2-ピロリジン-1'-イルメチル-ベンズイミダゾール、ジエチルアミン及び

50

他のアルキルアミン、ピペラジン及びトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンなどのアミン塩、限定されないが、リチウム、カリウム及びナトリウムなどのアルカリ金属塩、限定されないが、バリウム、カルシウム及びマグネシウムなどのアルカリ土類金属塩、限定されないが、亜鉛などの遷移金属塩、ならびに限定されないが、リン酸水素ナトリウム及びリン酸二ナトリウムなどの他の金属塩を含み、また、限定されないが、塩酸塩及び硫酸塩などの鉱酸の塩、ならびに限定されないが、酢酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、酪酸塩、吉草酸塩、フマル酸塩及び有機スルホン酸塩などの有機酸の塩を含む。

【0160】

別段記載されない限り、化合物が、代替の互変異性体、位置異性体、及び/または立体異性体形態をとり得る場合、すべての代替異性体は、特許請求される対象物の範囲内に包含されることが意図される。例えば、化合物が2つの互変異性体形態のうち1つを有することができる場合、両方の互変異性体が本明細書中に包含されることが意図される。

10

【0161】

したがって、本明細書で提供される化合物は、鏡像異性的に純粋であり得るか、または立体異性体もしくはジアステレオマー混合物であり得る。本明細書で使用される場合、別段示されない限り、「立体異性体的に純粋」という用語は、化合物の1つの立体異性体を含み、その化合物の他の立体異性体を実質的に含まない組成物を意味する。例えば、1つのキラル中心を有する化合物の立体異性体的に純粋な組成物は、化合物の逆のエナンチオマーを実質的に含まないであろう。2つのキラル中心を有する化合物の立体異性体的に純粋な組成物は、化合物の他のジアステレオマーを実質的に含まないであろう。典型的な、立体異性体的に純粋な化合物は、その化合物の1つの立体異性体を約80重量%超、及びその化合物の他の立体異性体を約20重量%未満、より好ましくは、その化合物の1つの立体異性体を約90重量%超、及びその化合物の他の立体異性体を約10重量%未満、さらにより好ましくは、その化合物の1つの立体異性体を約95重量%超、及びその化合物の他の立体異性体を約5重量%未満、ならびに最も好ましくは、その化合物の1つの立体異性体を約97重量%超、及びその化合物の他の立体異性体を約3重量%未満含む。立体異性体的に純粋な化合物は、本明細書で使用される場合、その化合物の1つの立体異性体を約80重量%超、より好ましくは、その化合物の1つの立体異性体を約90重量%超、さらにより好ましくは、その化合物の1つの立体異性体を約95重量%超、及び最も好ましくは、その化合物の1種の立体異性体を約97重量%超含む。本明細書で使用される場合、別段示されない限り、「立体異性体的に富化された」という用語は、化合物の1つの立体異性体を約60重量%超、好ましくは、約70重量%超、より好ましくは、化合物の1つの立体異性体を約80重量%超含む組成物を意味する。本明細書で使用される場合、別段示されない限り、「鏡像異性的に純粋」という用語は、1つのキラル中心を有する化合物の立体異性体的に純粋な組成物を意味する。同様に、「立体異性体的に富化された」という用語は、1つのキラル中心を有する化合物の立体異性体的に富化された組成物を意味する。本明細書で使用される場合、立体異性体またはジアステレオマー混合物は、化合物の2つ以上の立体異性体を含む組成物を意味する。化合物の典型的な立体異性体混合物は、その化合物の1つの立体異性体を約50重量%、及びその化合物の他の立体異性体を約50重量%含むか、またはその化合物の1つの立体異性体を約50重量%超、及びその化合物の他の立体異性体を約50重量%未満含むか、またはその化合物の1つの立体異性体を約45重量%超、及びその化合物の他の立体異性体を約55重量%未満含むか、またはその化合物の1つの立体異性体を約40重量%超、及びその化合物の他の立体異性体を約60重量%未満含むか、またはその化合物の1つの立体異性体を約35重量%超、及びその化合物の他の立体異性体を約65重量%未満を含む。

20

30

40

【0162】

本明細書で提供される化合物はキラル中心を含有できることを、理解されたい。そのようなキラル中心は、(R)もしくは(S)構成のいずれかであり得るか、またはそれらの混合物であり得る。本明細書で提供される化合物のキラル中心はインビボでエピマー化を

50

受ける場合があることを、理解されたい。したがって、当業者は、(R)形態の化合物の投与が、インビボでエピマー化を受ける化合物について、(S)形態の化合物の投与と同等であることを認識するであろう。

【0163】

光学的に活性な(+)及び(-)、(R)及び(S)、または(D)及び(L)異性体は、キラルシントンもしくはキラル試薬を使用して調製され得るか、またはキラル定常相に対するクロマトグラフィーなどの従来技法を使用して分割され得る。

【0164】

本明細書の記載において、化学名と化学構造との間になんらかの不一致がある場合、構造が優先される。

【0165】

化合物が1つ以上の原子で非天然の割合の原子同位体を含有できることにも、留意されたい。例えば、化合物は、例えば、三重水素(^3H)、ヨウ素125(^{125}I)、硫黄35(^{35}S)、もしくは炭素14(^{14}C)などの放射性同位体で放射標識され得るか、または重水素(^2H)、炭素13(^{13}C)、もしくは窒素15(^{15}N)などで同位体的に富化され得る。本明細書で使用される場合、「アイソトポログ(isotopolog)」または「アイソトポログ(isotopologue)」は、同位体的に富化された化合物である。「同位体的に富化された」という用語は、その原子の天然の同位体組成とは異なる同位体組成を有する原子を指す。「同位体的に富化された」はまた、原子の天然の同位体組成とは異なる同位体組成を有する少なくとも1つの原子を含有する化合物を指すことができる。「同位体組成」という用語は、所定の原子について存在する各同位体の量を指す。放射標識及び同位体的に富化された化合物は、治療剤、例えば、がん及び炎症治療剤、研究試薬、例えば、結合アッセイ試薬、ならびに診断薬剤、例えば、インビボ造影剤として有用である。本明細書に記載される化合物のすべての同位体変形は、放射性であるか否かにかかわらず、本明細書で提供される実施形態の範囲内に包含されることが意図される。いくつかの実施形態では、化合物のアイソトポログが提供され、例えば、アイソトポログは、重水素、炭素13、または窒素15に富む化合物である。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるアイソトポログは、重水素に富む化合物である。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される同位体は、重水素に富む化合物であり、重水素化はキラル中心で起こる。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、化合物1の化合物のアイソトポログであり、重水素化はキラル中心で起こる。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、化合物2のアイソトポログであり、重水素化はキラル中心で起こる。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、化合物3のアイソトポログであり、重水素化はキラル中心で起こる。

【0166】

示される構造とその構造に与えられた名称との間に不一致がある場合、示される構造に優先順位が与えられることに、留意されたい。加えて、構造または構造の一部の立体化学が、例えば、太字または破線で示されていない場合、構造または構造の一部は、そのすべての立体異性体を包含するものと解釈される。

【0167】

本明細書に記載される場合、「第2の活性剤」という用語は、生物学的に活性である任意の追加的な治療を指す。第2の活性剤は、造血成長因子、サイトカイン、抗がん剤、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、がん抗原に特異的に結合する治療抗体、またはその薬理学的に活性な変異体もしくは誘導体であり得ることが、理解される。

【0168】

「支持ケア療法剤」という用語は、化合物1、化合物2または化合物3、あるいはそのエナンチオマーまたはエナンチオマー、互変異性体、アイソトポログもしくは薬学的に許容される塩の混合物での治療からの有害作用を治療、予防または管理する任意の物質を指す。「サポートケア療法」という用語は、主に患者の体力及び/または快適さを維持する

10

20

30

40

50

ことに向けられる任意の治療剤を指すことが、理解される。例示的なサポートケア療法は、疼痛管理、静脈内輸液、及び等張食塩水、ブドウ糖食塩水、または平衡晶質液などの電解質支持のための療法を含むが、これらに限定されない。

【0169】

「生物学的療法」という用語は、臍帯血、幹細胞、成長因子などの生物学的治療剤の投与を指す。

【0170】

「共投与」及び「組み合わせて」という用語は、1つ以上の治療剤（例えば、本明細書で提供される化合物、及び別の抗多発性骨髄腫剤、抗がん剤または支持ケア剤）を、同時に、一斉に、または特定の時間制限なく順次のいずれかで投与することを含む。一実施形態では、薬剤は、細胞または患者の体に同時に存在するか、または生物学的効果もしくは治療効果を同時に及ぼす。一実施形態では、治療剤は、同じ組成物または単位剤形中にある。別の実施形態では、治療剤は、別の組成物または単位剤形中にある。

10

【0171】

本明細書で使用される場合、「免疫特異的に結合する」、「免疫特異的に認識する」、「特異的に結合する」、及び「特異的に認識する」という用語は、抗体の文脈における類似の用語であり、抗原/エピトープに結合する分子を指す。それは、そのような結合は当業者によって理解されるからである。標的構造またはそのサブユニットに特異的に結合する抗体は、標的構造ファミリー外の生体分子と交差反応しない。いくつかの実施形態では、抗体または抗体断片は、 $10^{-7} M$ 、 $10^{-8} M$ 、 $10^{-9} M$ 、 $10^{-10} M$ 、または $10^{-11} M$ より高い、 $10^{-8} M \sim 10^{-11} M$ 、 $10^{-9} M \sim 10^{-10} M$ 、または $10^{-10} M \sim 10^{-11} M$ の特異的親和性で選択された抗原に結合する。例えば、抗原に特異的に結合する分子（例えば、抗体）は、例えば、イムノアッセイ、または当技術分野で既知の他のアッセイによって決定される場合、一般に、より低い親和性で他のペプチドまたはポリペプチドに結合し得る。特定の実施形態では、抗原に特異的に結合する分子は、他のタンパク質と交差反応しない。

20

【0172】

本明細書に記載される場合、「検出可能な標識」という用語は、タンパク質の検出または単離/精製を助けるための抗体への特定のタグの付加を指す。標識のタイプの例は、放射性同位元素、フルオロフォア（例えば、フルオレセインイソチオシアネート（FITC）、フィコエリトリン（PE））、化学発光、酵素レポーター、及び元素粒子（例えば、金粒子）を含むが、これらに限定されない。検出は、直接的または間接的であり得る。光学的方法は、顕微鏡法（共焦点及び非共焦点の両方）、画像化法、及び非画像化法を含む。電気化学的方法は、ボルタンメトリー法及び電流測定法を含む。無線周波数法は、多極共鳴分光法を含む。

30

【0173】

「約」または「およそ」という用語は、当業者によって決定される特定の値についての許容誤差を意味し、これは、値がどのように測定または決定されるかに部分的に依存する。ある特定の実施形態では、「約」または「およそ」という用語は、1、2、3または4標準偏差内であることを意味する。ある特定の実施形態では、「約」または「およそ」という用語は、所定の値または範囲の50%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%または0.05%内であることを意味する。

40

【0174】

本明細書で提供される実施形態の実践は、別段示されていない限り、当業者の技術の範囲内である、分子生物学、微生物学、及び免疫学の従来技法を用いるであろう。そのような技法は、文献中で十分に説明されている。参考のための特に好適なテキストの例は、以下を含む：Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual (2d ed., 1989)、Glover, ed., DNA Cloning, Volumes I and II (1985)、Gait, e

50

d., Oligonucleotide Synthesis (1984)、Hames & Higgins, eds., Nucleic Acid Hybridization (1984)、Hames & Higgins, eds., Transcription and Translation (1984)、Freshney, ed., Animal Cell Culture: Immobilized Cells and Enzymes (IRL Press, 1986)、Immunochemical Methods in Cell and Molecular Biology (Academic Press, London)、Scopes, Protein Purification: Principles and Practice (Springer Verlag, N. Y., 2d ed. 1987)、及びWeir & Blackwell, eds., Handbook of Experimental Immunology, Volume s I - IV (1986)。

10

【0175】

5.2 バイオマーカー及びその使用方法

本明細書で提供される方法は、部分的に、化合物治療時のある特定のバイオマーカーの検出可能な増加または減少が、所定の治療、例えば、以下のセクション5.7で説明される化合物1、化合物2、もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログもしくは薬学的に許容される塩などの化合物にตอบสนองする、MMを有する対象において観察されるという発見、ならびにこれらのバイオマーカーのレベルが、治療に対する対象の応答性を予測するために使用され得るという発見に基づく。いくつかの実施形態では、バイオマーカーのレベルは、化合物1、化合物2、または化合物3に対する応答を予測することができる。いくつかの実施形態では、化合物は、本明細書に記載される通りである。ある特定の実施形態では、化合物は、化合物1、化合物2、または化合物3である。一実施形態では、化合物は、化合物1である。別の実施形態では、化合物は、化合物2である。さらに別の実施形態では、化合物は、化合物3である。

20

【0176】

一態様によれば、本発明は、本明細書で提供される疾患を治療、予防、及び/または管理する方法における使用のための化合物1、化合物2または化合物3に関する。

【0177】

セクション6の実施例で説明され、図に示されるように、ある特定のタンパク質、分子、mRNA、または細胞組成物のレベルは、化合物1、化合物2、または化合物3での治療にตอบสนองして変化する。これらのバイオマーカーは、CRBN、IKZF1、IKZF3、ZFP91、c-Myc、IRF4、カスパーゼ-1、カスパーゼ-3、カスパーゼ-7、PARP、サバイピン、Bcl-2様タンパク質11 (BIM)、血清遊離軽鎖 (sFLC)、p21、p27、pRb1、IL-2、TNF、IFN、腫瘍浸潤リンパ球 (TIL)、T細胞抗原受容体 (TCR) クローン性、及び循環腫瘍細胞 (CTC) を含む。加えて、実施例及び図は、ある特定のタンパク質の発現が化合物1、化合物2、または化合物3での治療後に変化し、治療への応答を予測するための、及び/または化合物1、化合物2、または化合物3での治療にตอบสนองする可能性が高い患者を選択するためのバイオマーカーとして役立つことができることを示す。これらのバイオマーカーは、CRBNを含む。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるバイオマーカーは、CRBN、IKZF1、IKZF3、ZFP91、c-Myc、IRF4、カスパーゼ-1、カスパーゼ-3、カスパーゼ-7、PARP、サバイピン、Bcl-2様タンパク質11 (BIM)、血清遊離軽鎖 (sFLC)、p21、p27、pRb1、IL-2、TNF、IFN、腫瘍浸潤リンパ球 (TIL)、T細胞抗原受容体 (TCR) クローン性、及び循環腫瘍細胞 (CTC) からなる群から選択される。本明細書で提供されるバイオマーカーのそれぞれは、様々なアイソフォーム、リン酸化形態、切断形態、修飾形態、及びそれらのスプライシングバリエーションを含む。例えば、カスパーゼ-3は切断形態のカスパーゼ-3を含み、カスパーゼ-1は切断形態のカスパーゼ-1を含み、カスパー

30

40

50

ゼ - 7 は切断形態のカスパーゼ - 7 を含み、P A R P は切断型 P A R P を含み、p R b 1 はリン酸化 p R b 1 を含む。したがって、いくつかの実施形態では、これらのバイオマーカーのアイソフォーム、リン酸化形態、切断形態、修飾形態、及び/またはスプライシングバリエーションのレベルは、化合物治療に応答して増加または減少し、したがって、バイオマーカーのこれらのアイソフォーム、リン酸化形態、切断形態、修飾形態、及び/またはスプライシングバリエーションは、患者の応答を予測するために使用され得る。

【0178】

I K A R O S ファミリージंकフィンガー 1 (I K Z F 1、I k a r o s としても知られる) 及び I K A R O S ファミリージंकフィンガー 3 (I K Z F 3、A i o l o s としても知られる) は、リンパ球発達の調節に關与する造血器特異的転写因子である。I K Z F 1 及び I K Z F 3 の発現は、胎児及び成人の血リンパ球新生系に制限されており、リンパ球分化の調節因子として機能する。遺伝子発現の調節は、I k a r o s ホモ二量体、I k a r o s / A i o l o s ヘテロ二量体、及び A i o l o s ホモ二量体に關与する。ヒト I k a r o s 及び A i o l o s の複数のアイソフォームは、正常 B 細胞と白血病 B 細胞の両方で見いだされている。非 DNA 結合アイソフォームは、主に細胞質に見いだされ、ドミナントネガティブ因子として機能すると考えられている。いくつかのドミナントネガティブアイソフォームの過剰発現は、急性リンパ芽球性白血病 (A L L) などの B 細胞悪性腫瘍に關連している。

10

【0179】

カスパーゼ - 1、- 3、及び - 7 は、カスパーゼファミリーのメンバーである。カスパーゼ - 3 は、カスパーゼ - 7、ならびにカスパーゼ - 6、及び - 9 を切断及び活性化する。カスパーゼ 7 の切断は、細胞死の刺激時に起こり、アポトーシスを誘導する。カスパーゼ - 3 自体は、カスパーゼ - 8、- 9、及び - 10 によって処理される。エフェクターカスパーゼであるカスパーゼ - 3、- 6、及び - 7 は、細胞内タンパク質の宿主をタンパク質分解的に分解して、細胞アポトーシスを実施する。カスパーゼ - 3 は、アポトーシスシグナル伝達事象が起こった後、イニシエーターカスパーゼによって切断されるまで、實質的に活性を有しない。同様に、P r o - カスパーゼ - 1 は、切断時に活性なカスパーゼ - 1 に変換され、カスパーゼ - 1 はまた、いくつかの形態のアポトーシスに關与する。加えて、ポリ (A D P - リボース) ポリメラーゼ (P A R P) は、カスパーゼによって切断され得る。例えば、P A R P は、アポトーシス中にカスパーゼ - 3 によって切断されることが知られている。P A R P は、分化、増殖、腫瘍の形質転換などの、様々な重要な細胞プロセスを調節することに關与するタンパク質のファミリーである。P A R P はまた、DNA 損傷からの細胞回復に關与する分子事象を調節する。カスパーゼ活性化は、サバイピンによって阻害され得、それによってアポトーシスを予防する。アポトーシスの促進に關与する別のタンパク質は、B c l - 2 様タンパク質 11 (B I M) である。アポトーシスはまた、血清遊離軽鎖 (s F L C) によって促進され得る。したがって、いくつかの実施形態では、切断型カスパーゼ - 1 (c - カスパーゼ - 1)、切断型カスパーゼ - 3 (c - カスパーゼ - 3)、切断型カスパーゼ - 7 (c - カスパーゼ - 7)、切断型 P A R P、サバイピン、B I M、及び血清遊離軽鎖 (s F L C) は、アポトーシスを示すバイオマーカーである。

20

30

40

【0180】

本明細書で提供される様々な方法のある特定の実施形態では、バイオマーカーは、例えば、タンパク質間相互作用 (例えば、ある特定の C R B N 基質またはその下流エフェクター) を通じて、または様々な細胞経路 (例えば、シグナル伝達経路) を通じて、セレブロン (C R B N) によって直接または間接的に影響されるタンパク質である。特定の実施形態では、バイオマーカーは、C R B N 關連タンパク質 (C A P) である。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、C R B N によって直接または間接的に影響されるタンパク質の m R N A である。他の実施形態では、バイオマーカーは、C R B N によって直接または間接的に影響されるタンパク質の c D N A である。タンパク質 C R B N の少なくとも 2 つのアイソフォームが存在し、それぞれ 4 4 2 アミノ酸長及び 4 4 1 アミノ酸長である。

50

【0181】

実施例で説明されるように、化合物1～3での治療は、Aiolos、Ikaros、ZFP91、c-Myc、及びIRF4のレベルを減少させる（例えば、図4）。したがって、CRBN関連タンパク質のレベルを検出することは、有効性をモニタリングすること、応答を予測すること、応答する可能性が高い、がんを有する対象を特定すること、がんを治療すること、治療用化合物に対する応答である可能性が高い、多発性骨髄腫を有する対象を特定すること、及び多発性骨髄腫を有する対象を治療用化合物で治療するための投薬量を決定または調整することにおいて、役立つことができる。したがって、いくつかの実施形態では、バイオマーカーはCRBN関連タンパク質であり、治療用化合物は化合物1である。他の実施形態では、バイオマーカーはCRBN関連タンパク質であり、治療用化合物は化合物2である。さらに他の実施形態では、いくつかの実施形態では、バイオマーカーはCRBN関連タンパク質であり、治療用化合物は化合物3である。ある特定の

実施形態では、バイオマーカーは、Aiolos、Ikaros、ZFP91、c-Myc、及びIRF4からなる群から選択されるCRBN関連タンパク質である。ある特定の

特定の

実施形態では、バイオマーカーは、Aiolos、Ikaros、ZFP91、c-Myc、及びIRF4からなる群から選択されるCRBN関連タンパク質であり、治療用化合物は化合物1である。ある特定の

特定の

実施形態では、バイオマーカーは、Aiolos、Ikaros、ZFP91、c-Myc、及びIRF4からなる群から選択されるCRBN関連タンパク質であり、治療用化合物は化合物2である。ある特定の

特定の

実施形態では、バイオマーカーは、Aiolos、Ikaros、ZFP91、c-Myc、及びIRF4からなる群から選択されるCRBN関連タンパク質であり、治療用化合物は化合物3である。

10

20

【0182】

いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、IKZF1またはIKZF3などのIKAROSファミリーメンバージंकフィンガー転写因子である。特定の

実施形態では、バイオマーカーはIKZF1であり、治療用化合物は化合物1である。別の

特定の

実施形態では、バイオマーカーはIKZF1であり、治療用化合物は化合物2である。別の

特定の

実施形態では、バイオマーカーはIKZF1であり、治療用化合物は化合物3である。特定の

実施形態では、バイオマーカーはIKZF3であり、治療用化合物は化合物1である。別の

特定の

実施形態では、バイオマーカーはIKZF3であり、治療用化合物は化合物2である。別の

特定の

実施形態では、バイオマーカーはIKZF3であり、治療用化合物は化合物3である。特定の

実施形態では、バイオマーカーはZFP91であり、治療用化合物は化合物1である。別の

特定の

実施形態では、バイオマーカーはZFP91であり、治療用化合物は化合物2である。別の

特定の

実施形態では、バイオマーカーはZFP91であり、治療用化合物は化合物3である。さらに別の

特定の

実施形態では、バイオマーカーはc-Mycであり、治療用化合物は化合物1である。別の

特定の

実施形態では、バイオマーカーはc-Mycであり、治療用化合物は化合物2である。別の

特定の

実施形態では、バイオマーカーはc-Mycであり、治療用化合物は化合物3である。別の

特定の

実施形態では、バイオマーカーはIRF4であり、治療用化合物は化合物1である。別の

特定の

実施形態では、バイオマーカーはIRF4であり、治療用化合物は化合物2である。別の

特定の

実施形態では、バイオマーカーはIRF4であり、治療用化合物は化合物3である。他の

実施形態では、バイオマーカーは、IKZF1、IKZF3、ZFP91、c-Myc、またはIRF4の結合パートナー、その下流エフェクター、またはそれによって影響される細胞経路における因子である。

30

40

【0183】

実施例で説明されるように、カスパーゼ-1、カスパーゼ-3、カスパーゼ-7、PARP、サバイピン、BIM、及びsFLCなどのアポトーシス経路におけるタンパク質のレベルは、治療用化合物1～3と共に変化する。例えば、化合物1～3での治療は、多発性骨髄腫細胞中のc-カスパーゼ-3、c-カスパーゼ-1、c-カスパーゼ-7、切断型PARP、BIM、及びsFLCのレベルを増加でき、それによってアポトーシスを示

50

す。化合物 1 ~ 3 での治療はまた、サバイピンのレベルを減少でき、それによってアポトーシスを示す。アポトーシスを検出することは、有効性をモニタリングすること、応答を予測すること、応答する可能性が高い、がんを有する対象を特定すること、がんを治療すること、治療用化合物に対する応答である可能性が高い、多発性骨髄腫を有する対象を特定すること、及び多発性骨髄腫を有する対象を治療用化合物で治療するための投薬量を決定または調整することにおいて、役立つことができる。したがって、いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、アポトーシス経路において機能を有する。ある特定の実施形態では、バイオマーカーはアポトーシス経路において機能を有し、治療用化合物は化合物 1 である。ある特定の実施形態では、バイオマーカーはアポトーシス経路において機能を有し、治療用化合物は化合物 2 である。ある特定の実施形態では、バイオマーカーはアポトーシス経路において機能を有し、治療用化合物は化合物 3 である。

10

【 0 1 8 4 】

特定の実施形態では、バイオマーカーはアポトーシス経路において機能を有し、切断型カスパーゼ 1 (c - カスパーゼ 1)、切断型カスパーゼ 3 (c - カスパーゼ 3)、切断型カスパーゼ 7 (c - カスパーゼ 7)、切断型 P A R P、サバイピン、B I M B C L - 2 様タンパク質 1 1 (B I M)、及び血清遊離軽鎖からなる群から選択される。したがって、いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、アポトーシス経路において機能を有し、切断型カスパーゼ 1 (c - カスパーゼ 1)、切断型カスパーゼ 3 (c - カスパーゼ 3)、切断型カスパーゼ 7 (c - カスパーゼ 7)、切断型 P A R P、サバイピン、B I M B C L - 2 様タンパク質 1 1 (B I M)、及び血清遊離軽鎖からなる群から選択され、治療用化合物は化合物 1 である。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、アポトーシス経路において機能を有し、切断型カスパーゼ 1 (c - カスパーゼ 1)、切断型カスパーゼ 3 (c - カスパーゼ 3)、切断型カスパーゼ 7 (c - カスパーゼ 7)、切断型 P A R P、サバイピン、B I M B C L - 2 様タンパク質 1 1 (B I M)、及び血清遊離軽鎖からなる群から選択され、治療用化合物は化合物 2 である。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、アポトーシス経路において機能を有し、切断型カスパーゼ 1 (c - カスパーゼ 1)、切断型カスパーゼ 3 (c - カスパーゼ 3)、切断型カスパーゼ 7 (c - カスパーゼ 7)、切断型 P A R P、サバイピン、B I M B C L - 2 様タンパク質 1 1 (B I M)、及び血清遊離軽鎖からなる群から選択され、治療用化合物は化合物 3 である。特定の実施形態では、切断型カスパーゼ - 3 を含むカスパーゼ - 3 のレベルはバイオマーカーであり、治療用化合物は化合物 1 である。いくつかの実施形態では、切断型カスパーゼ - 3 を含むカスパーゼ - 3 のレベルはバイオマーカーであり、治療用化合物は化合物 2 である。いくつかの実施形態では、切断型カスパーゼ - 3 を含むカスパーゼ - 3 のレベルはバイオマーカーであり、治療用化合物は化合物 3 である。いくつかの実施形態では、切断型カスパーゼ - 1 を含むカスパーゼ - 1 のレベルはバイオマーカーであり、治療用化合物は化合物 1 である。いくつかの実施形態では、切断型カスパーゼ - 1 を含むカスパーゼ - 1 のレベルはバイオマーカーであり、治療用化合物は化合物 2 である。いくつかの実施形態では、切断型カスパーゼ - 1 を含むカスパーゼ - 1 のレベルはバイオマーカーであり、治療用化合物は化合物 3 である。いくつかの実施形態では、切断型カスパーゼ - 7 を含むカスパーゼ - 7 のレベルはバイオマーカーであり、治療用化合物は化合物 1 である。いくつかの実施形態では、切断型カスパーゼ - 7 を含むカスパーゼ - 7 のレベルはバイオマーカーであり、治療用化合物は化合物 2 である。いくつかの実施形態では、切断型カスパーゼ - 7 を含むカスパーゼ - 7 のレベルはバイオマーカーであり、治療用化合物は化合物 3 である。いくつかの実施形態では、切断型 P A R P を含む P A R P のレベルはバイオマーカーであり、治療用化合物は化合物 1 である。いくつかの実施形態では、切断型 P A R P を含む P A R P のレベルはバイオマーカーであり、治療用化合物は化合物 2 である。いくつかの実施形態では、切断型 P A R P を含む P A R P のレベルはバイオマーカーであり、治療用化合物は化合物 3 である。いくつかの実施形態では、サバイピンのレベルはバイオマーカーであり、治療用化合物は化合物 1 である

20

30

40

50

。いくつかの実施形態では、サバイピンのレベルはバイオマーカーであり、治療用化合物は化合物2である。いくつかの実施形態では、サバイピンのレベルはバイオマーカーであり、治療用化合物は化合物3である。いくつかの実施形態では、BIMのレベルはバイオマーカーであり、治療用化合物は化合物1である。いくつかの実施形態では、BIMのレベルはバイオマーカーであり、治療用化合物は化合物2である。いくつかの実施形態では、BIMのレベルはバイオマーカーであり、治療用化合物は化合物3である。加えて、血清遊離軽鎖 (sFLC) 及びCTCのレベルの変化は、治療用化合物1~3と共に変化する。例えば、化合物1~3での治療は、血液または血清/血漿中に検出されるsFLCの量を減少できる。したがって、いくつかの実施形態では、sFLCはバイオマーカーであり、治療用化合物は化合物1である。いくつかの実施形態では、sFLCはバイオマーカーであり、治療用化合物は化合物2である。いくつかの実施形態では、sFLCはバイオマーカーであり、治療用化合物は化合物3である。同様に、化合物1~3での治療は、末梢血中に検出されるCTCの量を減少できる。したがって、いくつかの実施形態では、末梢血中のCTCのレベルはバイオマーカーであり、治療用化合物は化合物1である。いくつかの実施形態では、末梢血中のCTCのレベルはバイオマーカーであり、治療用化合物は化合物2である。いくつかの実施形態では、末梢血中のCTCのレベルはバイオマーカーであり、治療用化合物は化合物3である。化合物1~3での治療はまた、多発性骨髄腫患者からの血清中に検出される可溶性BCMA (sBCMA) の量を減少できる。したがって、いくつかの実施形態では、sBCMAのレベルはバイオマーカーであり、治療用化合物は化合物1である。いくつかの実施形態では、sBCMAのレベルはバイオマーカーであり、治療用化合物は化合物2である。いくつかの実施形態では、sBCMAのレベルはバイオマーカーであり、治療用化合物は化合物3である。

10

20

【0185】

末端デオキシヌクレオチジルトランスフェラーゼdUTPニックエンドラベリング (TUNEL) は、アポトーシス中に生成された二本鎖DNA切断において3'-ヒドロキシル末端を標識することによってDNA断片化を検出するための方法である。それは、当技術分野で既知の一般的な方法である (Darzynkiewicz et al., Methods, 2008, 44(3): 250-254)。したがって、いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、TUNELによるアポトーシスの検出であり、治療用化合物は化合物1である。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、TUNELによるアポトーシスの検出であり、治療用化合物は化合物2である。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、TUNELによるアポトーシスの検出であり、治療用化合物は化合物3である。

30

【0186】

アポトーシスはまた、アネキシンV及び7-AAD、またはアネキシンV及びヨウ化プロピジウム (PI) によって測定され得る。アネキシンV (またはアネキシンA5) は、カルシウム依存的様式でホスファチジルセリン (PS) に結合する細胞内タンパク質のアネキシンファミリーのメンバーである。PSは、通常、健康な細胞において原形質膜の細胞内リーフレット上でのみ見いだされるが、初期アポトーシス中に、膜の非対称性は失われ、PSは外部リーフレットに移動する。次いで、蛍光色素標識アネキシンVは、アポトーシス細胞を特異的に標的とし、特定するために使用され得る。アネキシンV結合は、単独で、アポトーシス細胞と壊死細胞とを区別できない。壊死細胞とアポトーシス細胞とを区別するのに役立つために、7-アミノ-アクチノマイシンD (7-AAD) またはPI溶液が、使用され得る。初期アポトーシス細胞は7-AAD及びPIを除外する一方で、後期のアポトーシス細胞及び壊死細胞は、それらがDNAに結合する核へのこれらの色素の通過により、陽性染色されるであろう。したがって、いくつかの実施形態では、バイオマーカーはアネキシンV/7-AADによるアポトーシスの検出であり、治療用化合物は化合物1である。いくつかの実施形態では、バイオマーカーはアネキシンV/7-AADによるアポトーシスの検出であり、治療用化合物は化合物2である。いくつかの実施形態では、バイオマーカーはアネキシンV/7-AADによるアポトーシスの検出であり、治療用化合物は化合物3である。他の実施形態では、バイオマーカーは、アネキシンV/

40

50

PIによるアポトーシスの検出であり、治療用化合物は化合物1である。さらに別の実施形態では、バイオマーカーは、アネキシンV / PIによるアポトーシスの検出であり、治療用化合物は化合物2である。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、アネキシンV / PIによるアポトーシスの検出であり、治療用化合物は化合物3である。

【0187】

いくつかの実施形態では、免疫応答の調節を検出することは、有効性をモニタリングすること、応答を予測すること、応答する可能性が高い、がんを有する対象を特定すること、がんを治療すること、治療用化合物に応答する可能性が高い、多発性骨髄腫を有する対象を特定すること、及び多発性骨髄腫を有する対象を治療用化合物で治療するための投薬量を決定または調整することにおいて、役立つことができる。例えば、以下のセクション6における実施例は、治療用化合物1～3を用いた、共培養モデルにおける増強されたT細胞媒介性腫瘍細胞溶解（実施例11）、エフェクターT細胞の活性化（実施例12）、T細胞の活性化及び増殖（実施例16）を説明している。したがって、いくつかの実施形態では、T細胞活性化は、化合物1での治療のためのバイオマーカーであり得る。いくつかの実施形態では、T細胞活性化は、化合物2での治療のためのバイオマーカーであり得る。いくつかの実施形態では、T細胞活性化は、化合物3での治療のためのバイオマーカーであり得る。

10

【0188】

いくつかの特定の実施形態では、T細胞活性化は、治療用化合物での治療のためのバイオマーカーであり得、バイオマーカーは、インターロイキン-2（IL-2）、腫瘍壊死因子アルファ（TNF）、インターフェロンガンマ（IFN）、及びT細胞受容体（TCR）クローン性からなる群から選択される。例えば、いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、化合物1～3での治療後のT細胞受容体（TCR）クローン性である。いくつかの特定の実施形態では、TCRクローン性はバイオマーカーであり得、治療用化合物は化合物1である。いくつかの特定の実施形態では、TCRクローン性はバイオマーカーであり得、治療用化合物は化合物2である。いくつかの特定の実施形態では、TCRクローン性はバイオマーカーであり得、治療用化合物は化合物3である。

20

【0189】

さらに、サイトカインの放出は、T細胞機能の多くの側面にとって中心的に重要である。例えば、IL-2は、活性化T細胞の長期成長に不可欠である強力なT細胞成長因子である。TNF及びIFNなどの他のサイトカインの分泌は、腫瘍細胞を死滅させる際のエフェクターT細胞機能を促進できる。したがって、サイトカインを検出することは、T細胞活性化を示すことができる。いくつかの実施形態では、バイオマーカーはT細胞活性化において機能を有し、バイオマーカーはIL-2であり、治療用化合物は化合物1である。いくつかの実施形態では、バイオマーカーはT細胞活性化において機能を有し、バイオマーカーはIL-2であり、治療用化合物は化合物2である。いくつかの実施形態では、バイオマーカーはT細胞活性化において機能を有し、バイオマーカーはIL-2であり、治療用化合物は化合物3である。他の実施形態では、バイオマーカーはT細胞活性化において機能を有し、バイオマーカーはTNFであり、治療用化合物は化合物1である。いくつかの実施形態では、バイオマーカーはT細胞活性化において機能を有し、バイオマーカーはTNFであり、治療用化合物は化合物2である。いくつかの実施形態では、バイオマーカーはT細胞活性化において機能を有し、バイオマーカーはTNFであり、治療用化合物は化合物3である。さらに別の実施形態では、バイオマーカーはT細胞活性化において機能を有し、バイオマーカーはIFNであり、治療用化合物は化合物1である。いくつかの実施形態では、バイオマーカーはT細胞活性化において機能を有し、バイオマーカーはIFNであり、治療用化合物は化合物2である。いくつかの実施形態では、バイオマーカーはT細胞活性化において機能を有し、バイオマーカーはIFNであり、治療用化合物は化合物3である。

30

40

【0190】

循環腫瘍細胞（CTC）は、多発性骨髄腫の予後を示し、末梢血からの関連する変異の

50

特定を含むCTCの特徴付けは、疾病負荷を示すことができ、治療への応答を予測し得る (Mishima et al., Cell Rep., 2017, 19(1): 218-224、Lohr et al., Sci Transl Med., 2016, ; 8(363): 363ra147)。したがって、いくつかの実施形態では、末梢血中のCTCはバイオマーカーであり得、治療用化合物は化合物1、化合物2、または化合物3である。いくつかの特定の実施形態では、末梢血中のCTCはバイオマーカーであり得、治療用化合物は化合物1である。いくつかの特定の実施形態では、末梢血中のCTCはバイオマーカーであり得、治療用化合物は化合物2である。いくつかの特定の実施形態では、末梢血中のCTCはバイオマーカーであり得、治療用化合物は化合物3である。他の実施形態では、CTCの変異プロファイルは、化合物1、化合物2、または化合物3での治療に対する応答を予測するためのバイオマーカーであり得る。いくつかの特定の実施形態では、CTCの変異プロファイルはバイオマーカーであり得、治療用化合物は化合物1である。いくつかの特定の実施形態では、CTCの変異プロファイルはバイオマーカーであり得、治療用化合物は化合物2である。いくつかの特定の実施形態では、CTCの変異プロファイルはバイオマーカーであり得、治療用化合物は化合物3である。

10

【0191】

がん細胞における細胞周期の進行を阻害することは、がんの進行を予防する効果的な手段であり得る。実施例6で説明されるように、化合物2は、多発性骨髄腫細胞においてG1細胞周期停止及びアポトーシスを誘導できる。細胞周期経路のメンバーを検出することは、有効性をモニタリングすること、応答を予測すること、応答する可能性が高い、がんを有する対象を特定すること、がんを治療すること、治療用化合物に対する応答である可能性が高い、多発性骨髄腫を有する対象を特定すること、及び多発性骨髄腫を有する対象を治療用化合物で治療するための投薬量を決定または調整することにおいて、役立つことができる。したがって、いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、細胞周期経路において機能を有する。ある特定の特定の実施形態では、バイオマーカーは細胞周期経路において機能を有し、治療用化合物は化合物1である。他の特定の特定の実施形態では、バイオマーカーは細胞周期経路において機能を有し、治療用化合物は化合物2である。さらに他の実施形態では、バイオマーカーは細胞周期経路において機能を有し、治療用化合物は化合物3である。

20

【0192】

ある特定の特定の実施形態では、バイオマーカーは、細胞周期経路において機能を有し、サイクリン依存性キナーゼ阻害因子1(p21)、サイクリン依存性キナーゼ阻害因子1B(p27)、及び網膜芽細胞腫タンパク質(pRb1)からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、サイクリン依存性キナーゼ阻害因子1(p21)、サイクリン依存性キナーゼ阻害因子1B(p27)、及び網膜芽細胞腫タンパク質(pRb1)からなる群から選択され、治療用化合物は化合物1である。他の実施形態では、バイオマーカーは、サイクリン依存性キナーゼ阻害因子1(p21)、サイクリン依存性キナーゼ阻害因子1B(p27)、及び網膜芽細胞腫タンパク質(pRb1)からなる群から選択され、治療用化合物は化合物2である。さらに他の実施形態では、バイオマーカーは、サイクリン依存性キナーゼ阻害因子1(p21)、サイクリン依存性キナーゼ阻害因子1B(p27)、及び網膜芽細胞腫タンパク質(pRb1)からなる群から選択され、治療用化合物は化合物3である。特定の特定の実施形態では、バイオマーカーはp21であり、治療用化合物は化合物1である。他の実施形態では、バイオマーカーはp21であり、治療用化合物は化合物2である。さらに他の実施形態では、バイオマーカーはp21であり、治療用化合物は化合物3である。ある特定の特定の実施形態では、バイオマーカーはp27であり、治療用化合物は化合物1である。他の実施形態では、バイオマーカーはp27であり、治療用化合物は化合物2である。さらに他の実施形態では、バイオマーカーはp27であり、治療用化合物は化合物3である。特定の特定の実施形態では、バイオマーカーはpRb1であり、治療用化合物は化合物1である。他の実施形態では、バイオマーカーはpRb1であり、治療用化合物は化合物2である。さらに他の実施形態では、バイオマーカー

30

40

50

は p R b 1 であり、治療用化合物は化合物 3 である。

【 0 1 9 3 】

セクション 6 の実施例で説明されるように、治療用化合物は、細胞が、低減したが検出可能なレベルの C R B N を有する場合でさえも、レナリドマイド及びボマリドマイドなどのセレブロンモジュレーターに対する獲得抵抗性を有する多発性骨髄腫細胞の増殖を阻害できる（実施例 8）。したがって、いくつかの実施形態では、低減したレベルの C R B N は、治療用化合物にตอบสนองする可能性が高いと対象を診断するためのバイオマーカーであり、治療用化合物は、化合物 1 である。他の実施形態では、低減したレベルの C R B N は、治療用化合物にตอบสนองする可能性が高いと対象を診断するためのバイオマーカーであり、治療用化合物は、化合物 2 である。さらに別の実施形態では、低減したレベルの C R B N は、治療用化合物にตอบสนองする可能性が高いと対象を診断するためのバイオマーカーであり、治療用化合物は、化合物 3 である。治療用化合物に対する多発性骨髄腫を有する対象の応答性を予測する方法のいくつかの実施形態では、方法は、試料中のバイオマーカーが検出可能である場合、治療用化合物にตอบสนองする可能性が高いと対象を診断することを含む。いくつかの特定の実施形態では、M M は、再発性、難治性、または従来療法に対して抵抗性である。一実施形態では、M M は、レナリドマイド抵抗性 M M である。別の実施形態では、M M は、ボマリドマイド抵抗性 M M である。

10

【 0 1 9 4 】

バイオマーカーはまた、多発性骨髄腫を有する対象を治療用化合物で治療するための投薬量を決定または調整するのに有用であり得る。例えば、治療用化合物での治療後に I K Z F 1 などのバイオマーカーの増加を検出することは、対象がより頻繁な投与または延長した期間の治療を必要とすることを示すことができる。したがって、いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、多発性骨髄腫を有する対象を治療用化合物で治療するための投薬量を決定または調整するためのものであり、I K Z F 1 及び I K Z F 3 からなる群から選択される。特定の実施形態では、バイオマーカーは、I K Z F 1 及び I K Z F 3 からなる群から選択され、治療用化合物は化合物 1 である。別の特定の実施形態では、バイオマーカーは、I K Z F 1 及び I K Z F 3 からなる群から選択され、治療用化合物は化合物 2 である。さらに別の特定の実施形態では、バイオマーカーは、I K Z F 1 及び I K Z F 3 からなる群から選択され、治療用化合物は化合物 3 である。ある特定の実施形態では、バイオマーカーは I K Z F 1 であり、治療用化合物は化合物 1 である。ある特定の実施形態では、バイオマーカーは I K Z F 1 であり、治療用化合物は化合物 2 である。ある特定の実施形態では、バイオマーカーは I K Z F 1 であり、治療用化合物は化合物 3 である。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは I K Z F 3 であり、治療用化合物は化合物 1 である。他の実施形態では、バイオマーカーは I K Z F 3 であり、治療用化合物は化合物 2 である。さらに他の実施形態では、バイオマーカーは I K Z F 3 であり、治療用化合物は化合物 3 である。

20

30

【 0 1 9 5 】

いくつかの実施形態では、測定されたバイオマーカーは、1 つのバイオマーカーを含む。いくつかの実施形態では、測定されたバイオマーカーは、1 つ以上のバイオマーカーを含む。ある特定の実施形態では、測定されたバイオマーカーは、2 つのバイオマーカーを含む。いくつかの実施形態では、測定されたバイオマーカーは、2 つ以上のバイオマーカーを含む。他の実施形態では、測定されたバイオマーカーは、3 つのバイオマーカーを含む。いくつかの実施形態では、測定されたバイオマーカーは、3 つ以上のバイオマーカーを含む。ある特定の実施形態では、測定されたバイオマーカーは、4 つのバイオマーカーを含む。いくつかの実施形態では、測定されたバイオマーカーは、4 つ以上のバイオマーカーを含む。いくつかの実施形態では、測定されたバイオマーカーは、5 つのバイオマーカーを含む。いくつかの実施形態では、測定されたバイオマーカーは、5 つ以上のバイオマーカーを含む。他の実施形態では、測定されたバイオマーカーは、6 つのバイオマーカーを含む。いくつかの実施形態では、測定されたバイオマーカーは、6 つ以上のバイオマーカーを含む。さらに他の実施形態では、測定されたバイオマーカーは、7 つのバイオマ

40

50

ーカーを含む。いくつかの実施形態では、測定されるバイオマーカーは、7つ以上のバイオマーカーを含む。ある特定の実施形態では、測定されたバイオマーカーは、8つのバイオマーカーを含む。いくつかの実施形態では、測定されたバイオマーカーは、8つ以上のバイオマーカーを含む。他の実施形態では、測定されたバイオマーカーは、9つのバイオマーカーを含む。いくつかの実施形態では、測定されたバイオマーカーは、9つ以上のバイオマーカーを含む。別の実施形態では、測定されたバイオマーカーは、10個以上のバイオマーカーを含む。

【0196】

また、本明細書で提供されるのは、バイオマーカー、例えば、Aiolos、Ikaros、CRBN、ZFP91、c-MYC、IRF4、c-カスパーゼ1、c-カスパーゼ-3、c-カスパーゼ7、切断型PARP、サバイピン、BIM、sFLC、p21、p27、pRB1、可溶性BCMA、CTC、TIL、IL-2、IFN、TNF、またはTCRクローン性を、本明細書で提供される化合物に対する予測因子または予後因子として使用する、がんの治療または管理のための方法である。ある特定の実施形態では、本明細書で提供されるのは、本明細書で提供される1つ以上のバイオマーカー、例えば、Aiolos、Ikaros、CRBN、ZFP91、c-MYC、IRF4、c-カスパーゼ1、c-カスパーゼ-3、c-カスパーゼ7、切断型PARP、サバイピン、BIM、sFLC、p21、p27、pRB1、可溶性BCMA、CTC、TIL、IL-2、IFN、TNF、またはTCRクローン性のレベルを、予測因子または予後因子として使用する、化合物での治療のための複数の多発性骨髄腫患者をスクリーニングまたは特定するための方法である。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、バイオマーカー（例えば、Aiolos、Ikaros、CRBN、ZFP91、c-MYC、IRF4、c-カスパーゼ1、c-カスパーゼ-3、c-カスパーゼ7、切断型PARP、サバイピン、BIM、sFLC、p21、p27、pRB1、可溶性BCMA、CTC、TIL、IL-2、IFN、TNF、またはTCRクローン性）レベルを予測因子または予後因子として使用して、本明細書で提供される化合物での療法に対してより高い応答率を有する患者を選択するための方法である。ある特定の実施形態では、治療用化合物は、化合物1、化合物2、または化合物3である。一実施形態では、治療用化合物は、化合物1である。別の実施形態では、化合物は、化合物2である。別の実施形態では、治療用化合物は、化合物3である。

【0197】

一態様では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に応答する可能性が高い、がんを有する対象を特定する方法であって、

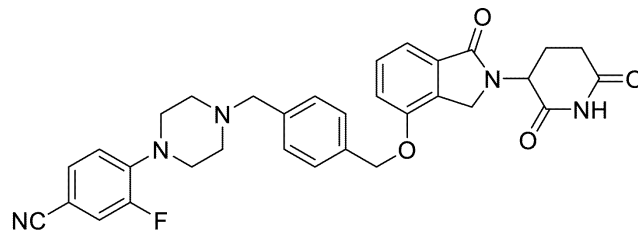
(a) 対象に治療用化合物を投与することと、

(b) 対象から試料を得ることと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(d) 試料中のバイオマーカーのレベルが、バイオマーカーの参照レベルと異なる場合、対象を、治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物1：

【化29】



またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0198】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に反応する可能性が高い、がんを有する対象を特定する方法であって、

(a) 対象に治療用化合物を投与することと、

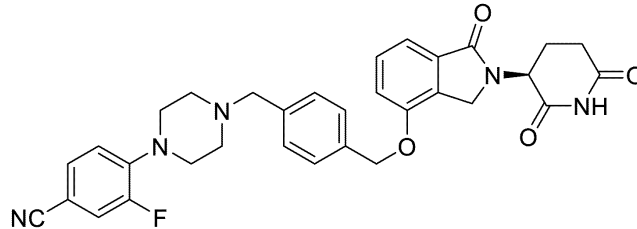
(b) 対象から試料を得ることと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(d) 試料中のバイオマーカーのレベルが、バイオマーカーの参照レベルと異なる場合、対象を、治療用化合物に反応する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物 2 :

【化30】

10



またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0199】

20

別の態様では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に反応する可能性が高い、がんを有する対象を特定する方法であって、

(a) 対象に治療用化合物を投与することと、

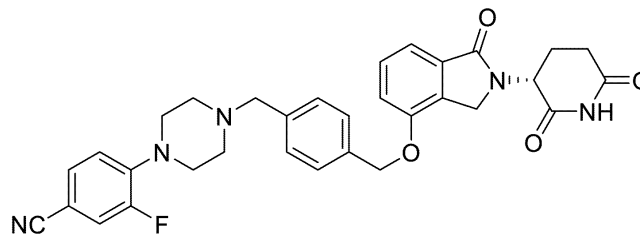
(b) 対象から試料を得ることと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(d) 試料中のバイオマーカーのレベルが、バイオマーカーの参照レベルと異なる場合、対象を、治療用化合物に反応する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物 3 :

【化31】

30



またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0200】

40

本発明の別の態様では、対象に投与されている治療用化合物に反応する可能性が高い、がんを有する対象を特定する方法であって、

(a) 対象から得られた試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(b) 試料中のバイオマーカーのレベルが、バイオマーカーの参照レベルと異なる場合、対象を治療用化合物に反応する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である。

【0201】

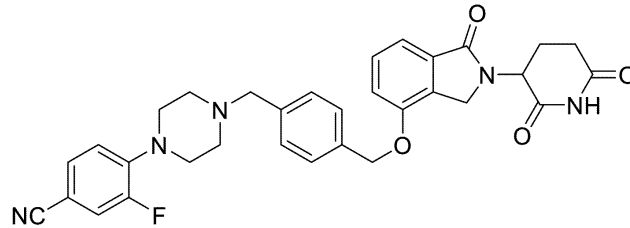
別の態様では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に反応する可能性が高い、がんを有する対象を特定する方法であって、

(a) 対象から試料を得ることと、

50

- (b) 試料に治療用化合物を投与することと、
 (c) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、
 (d) 試料中のバイオマーカーのレベルが、バイオマーカーの参照レベルと異なる場合、対象を、治療用化合物に反応する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物 1 :

【化 3 2】



10

またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

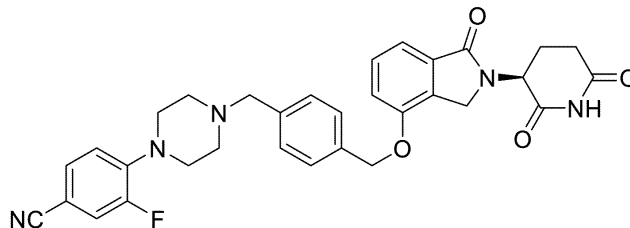
【0 2 0 2】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に反応する可能性が高い、がんを有する対象を特定する方法であって、

- (a) 対象から試料を得ることと、
 (b) 試料に治療用化合物を投与することと、
 (c) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、
 (d) 試料中のバイオマーカーのレベルが、バイオマーカーの参照レベルと異なる場合、対象を、治療用化合物に反応する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物 2 :

20

【化 3 3】



30

またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0 2 0 3】

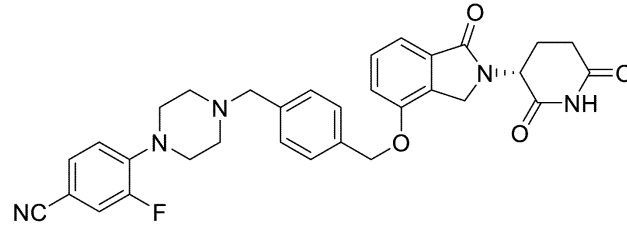
別の態様では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に反応する可能性が高い、がんを有する対象を特定する方法であって、

- (a) 対象から試料を得ることと、
 (b) 試料に治療用化合物を投与することと、
 (c) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、
 (d) 試料中のバイオマーカーのレベルが、バイオマーカーの参照レベルと異なる場合、対象を、治療用化合物に反応する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物 3 :

40

50

【化34】



またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

10

【0204】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に反応する可能性が高い、がんを有する対象を特定する方法であって、

(a) 対象から得られた試料に治療用化合物を投与することと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(d) 試料中のバイオマーカーのレベルが、バイオマーカーの参照レベルと異なる場合、対象を治療用化合物に反応する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

20

【0205】

別の実施形態では、対象が治療用化合物に反応する可能性が高いと診断された場合、本明細書で提供される方法は、治療上有効な量の治療用化合物を対象に投与することをさらに含む。

【0206】

したがって、いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、がんを治療する方法であって、

(a) がんを有する対象から試料を得ることと、

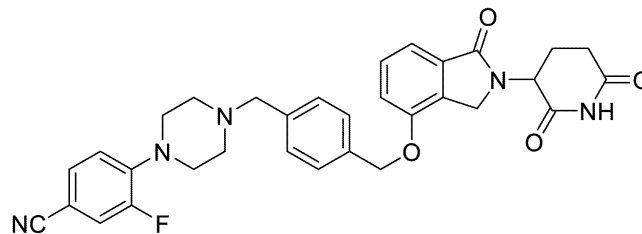
(b) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルが、バイオマーカーの参照レベルと異なる場合、対象を、治療用化合物に反応する可能性が高いと診断することと、

30

(d) 対象に治療上有効な量の治療用化合物を投与することと、を含み、治療用化合物が、化合物1：

【化35】



40

またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0207】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、がんを治療する方法であって、

(a) がんを有する対象から試料を得ることと、

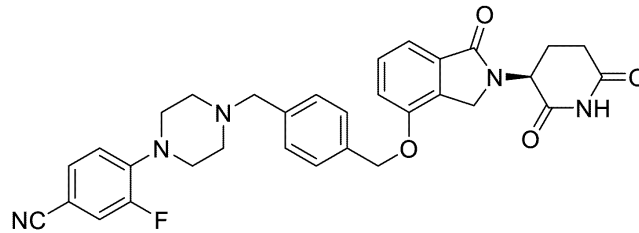
(b) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルが、バイオマーカーの参照レベルと異なる場合、対象を、治療用化合物に反応する可能性が高いと診断することと、

50

(d) 対象に治療上有効な量の治療用化合物を投与することと、を含み、治療用化合物が、化合物 2 :

【化 3 6】



10

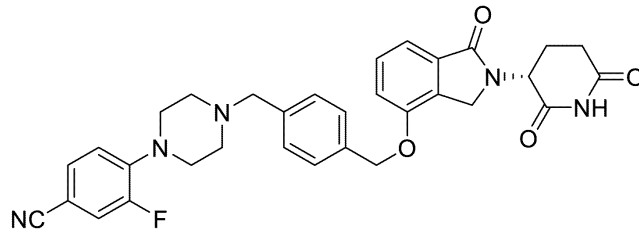
またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0208】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、がんを治療する方法であって、
 (a) がんを有する対象から試料を得ることと、
 (b) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、
 (c) 試料中のバイオマーカーのレベルが、バイオマーカーの参照レベルと異なる場合、対象を、治療用化合物に应答する可能性が高いと診断することと、
 (d) 対象に治療上有効な量の治療用化合物を投与することと、を含み、治療用化合物が、化合物 3 :

20

【化 3 7】



またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

30

【0209】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、がんを治療する方法での使用のための化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩であって、がんを治療する方法は、

(a) がんを有する対象から試料を得ることと、
 (b) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、
 (c) 試料中のバイオマーカーのレベルが、バイオマーカーの参照レベルと異なる場合、対象を、治療用化合物に应答する可能性が高いと診断することと、

40

(d) 対象に治療上有効な量の治療用化合物を投与することと、を含む、
 がんを治療する方法での使用のための化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である。

【0210】

本明細書で提供される様々な方法のいくつかの実施形態では、方法は、治療用化合物を投与するステップを含むか、またはさらに含む。他の実施形態では、本明細書で提供されるのは、本明細書で提供される方法を使用して選択された患者を選択的に治療するための方法である。

【0211】

50

本明細書で提供される方法の一実施形態は、患者に化合物 1、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、本明細書に記載のバイオマーカーに基づいて選択される多発性骨髄腫患者を治療することを含む。

【0212】

本明細書で提供される方法の別の実施形態は、患者に化合物 2、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、本明細書に記載のバイオマーカーのレベルに基づいて選択される多発性骨髄腫患者を治療する方法をさらに含む。

【0213】

本明細書で提供される方法のさらに別の実施形態では、患者に化合物 3、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、本明細書に記載のバイオマーカーのレベルに基づいて選択される多発性骨髄腫患者を治療する方法をさらに含む。

【0214】

本明細書で提供される方法の別の実施形態では、本明細書で提供される化合物、例えば、化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を患者に投与することを含む、本明細書に記載のバイオマーカーのレベルに基づいて選択される患者における多発性骨髄腫を予防する方法をさらに含む。

【0215】

本明細書で提供される方法のさらに別の実施形態では、本明細書で提供される化合物、例えば、化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を患者に投与することを含む、本明細書に記載のバイオマーカーのレベルに基づいて多発性骨髄腫を管理する方法をさらに含む。

【0216】

本明細書で提供される方法の一実施形態は、有効量の本明細書に記載の化合物、例えば、化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を多発性骨髄腫を有する患者に投与することを含む、本明細書に記載のバイオマーカーのレベルに基づいて患者の International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma (IURC) (Durie BG, et al., Leukemia, 2006, 20(9): 1467-73 を参照されたい) で評価された治療応答を誘導するための方法をさらに含む。別の実施形態では、本明細書で提供されるのは、有効量の本明細書に記載の化合物、例えば、化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を多発性骨髄腫を有する患者に投与することを含む、患者において International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma (IURC) によって決定された、ストリンジENTな完全奏効、完全奏効、または非常に良好な部分奏効を達成するための方法である。別の実施形態では、本明細書で提供されるのは、有効量の本明細書に記載の化合物、例えば、化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を多発性骨髄腫を有する患者に投与することを含む、患者において全生存期間、無増悪生存期間、無事象生存期間、無増悪期間、または無病生存期間の増加を達成するための方法である。別の実施形態では、本明細書で提供されるのは、有効量の本明細書に記載の化合物、例えば、化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を多発性骨髄腫を有する患者に投与することを含む、患者において全生存期間の増加を達成

10

20

30

40

50

するための方法である。別の実施形態では、本明細書で提供されるのは、有効量の本明細書に記載の化合物、例えば、化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を多発性骨髄腫を有する患者に投与することを含む、患者において無増悪生存期間の増加を達成するための方法である。別の実施形態では、本明細書で提供されるのは、有効量の本明細書に記載の化合物、例えば、化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を多発性骨髄腫を有する患者に投与することを含む、患者において無増悪生存期間の増加を達成するための方法である。別の実施形態では、本明細書で提供されるのは、有効量の本明細書に記載の化合物、例えば、化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を多発性骨髄腫を有する患者に投与することを含む、患者において無増悪生存期間の増加を達成するための方法である。別の実施形態では、本明細書で提供されるのは、有効量の本明細書に記載の化合物、例えば、化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を多発性骨髄腫を有する患者に投与することを含む、患者において無増悪生存期間の増加を達成するための方法である。別の実施形態では、本明細書で提供されるのは、有効量の本明細書に記載の化合物、例えば、化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を多発性骨髄腫を有する患者に投与することを含む、患者において無増悪生存期間の増加を達成するための方法である。

10

【0217】

また、本明細書で提供されるのは、多発性骨髄腫に対して以前に治療されているが、標準療法に対して非応答性である患者、ならびに以前に治療されていない患者を治療することをさらに含む方法である。さらに包含されるのは、多発性骨髄腫を治療しようとして手術を受けたことがある患者、ならびに受けたことがない患者を治療する方法である。また、本明細書で提供されるのは、以前に移植療法を受けたことがある患者、ならびに受けたことがない患者を治療する方法である。

20

【0218】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態は、再発性、難治性、または抵抗性である多発性骨髄腫の治療をさらに含む。本明細書で提供される方法は、再発性、難治性、または抵抗性である多発性骨髄腫の予防を含む。本明細書で提供される方法は、再発性、難治性、または抵抗性である多発性骨髄腫の管理を含む。いくつかのそのような実施形態では、骨髄腫は、原発性、続発性、三次性、四重または五重に再発した多発性骨髄腫である。一実施形態では、本明細書で提供される方法は、微小残存病変 (MRD) を低減、維持、または排除する。一実施形態では、本明細書で提供される方法は、治療上有効な量の化合物を投与することによる、意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症 (MGUS)、低リスク、中リスク、及び高リスクの多発性骨髄腫、新たに診断された多発性骨髄腫 (低リスク、中リスク、及び高リスクの新たに診断された多発性骨髄腫を含む)、移植適格及び移植不適格の多発性骨髄腫、くすぶり型 (無痛性) 多発性骨髄腫 (低リスク、中リスク、及び高リスクのくすぶり型多発性骨髄腫を含む)、活動性多発性骨髄腫、孤立性形質細胞腫、髄外性形質細胞腫、形質細胞白血病、中枢神経系多発性骨髄腫、軽鎖骨髄腫、非分泌性骨髄腫、免疫グロブリン D 骨髄腫、ならびに免疫グロブリン E 骨髄腫などの様々なタイプの多発性骨髄腫を、治療、予防、及び管理することを包含する。別の実施形態では、本明細書で提供される方法は、治療上有効な量の化合物を投与することによる、サイクリン D 転座 (例えば、t(4;11)(q13;q32); t(6;14)(p21;32); t(12;14)(p13;q32); または t(6;20)); MMSET 転座 (例えば、t(4;14)(p16;q32)); MAF 転座 (例えば、t(14;16)(q32;q32); t(20;22); t(16;22)(q11;q13); または t(14;20)(q32;q11)); または他の染色体因子 (例えば、17p13 または染色体 13 の欠失; del(17/17p)、非高二倍性、及び gain(1q)) などの、遺伝的異常を特徴とする多発性骨髄腫を治療、予防または管理することを包含する。一実施形態では、方法は、治療上有効な量の化合物 1、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイ

30

40

50

ソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む。別の実施形態では、方法は、治療上有効な量の化合物 2、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む。別の実施形態では、方法は、治療上有効な量の化合物 3、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む。

【0219】

一実施形態では、高リスクの多発性骨髄腫は、第 1 の治療の 12 か月以内に再発する多発性骨髄腫である。さらに別の実施形態では、高リスクの多発性骨髄腫は、遺伝的異常、例えば、1 つ以上の $del(17/17p)$ 及び $t(14;16)(q32;q32)$ を特徴とする多発性骨髄腫である。

10

【0220】

いくつかのそのような実施形態では、多発性骨髄腫は、移植適格の新たに診断された多発性骨髄腫である。別の実施形態では、多発性骨髄腫は、移植不適格の新たに診断された多発性骨髄腫である。さらに他の実施形態では、多発性骨髄腫は、初期治療に続く早期進行（例えば、12 か月未満）を特徴とする。さらに他の実施形態では、多発性骨髄腫は、自家幹細胞移植に続く早期進行（例えば、12 か月未満）を特徴とする。別の実施形態では、多発性骨髄腫は、ポマリドマイドに対して難治性である。いくつかのそのような実施形態では、多発性骨髄腫は、ポマリドマイドに対して難治性であると予測される（例えば、分子特徴付けによって）。別の実施形態では、多発性骨髄腫は、3 つ以上の治療に対して再発性または難治性であり、プロテアソーム阻害剤（例えば、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、イキサゾミブ、オプロゾミブ、またはマリゾミブ）及び免疫調節化合物（例えば、サリドマイド、レナリドマイド、及びポマリドマイド）へ曝露されたか、またはプロテアソーム阻害剤及び免疫調節化合物に対して二重難治性である。さらに他の実施形態では、多発性骨髄腫は、例えば、CD38 モノクローナル抗体（CD38 mAb、例えば、ダラツムマブまたはイサツキシマブ）、プロテアソーム阻害剤（例えば、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、イキサゾミブ、またはマリゾミブ）、及び免疫調節化合物（例えば、サリドマイド、レナリドマイド、及びポマリドマイド）を含む 3 つ以上の前の治療に対して再発性または難治性であるか、またはプロテアソーム阻害剤もしくは免疫調節化合物及び CD38 mAb に対して二重難治性である。さらに他の実施形態では、多発性骨髄腫は三重難治性であり、例えば、多発性骨髄腫は、本明細書に記載されるように、プロテアソーム阻害剤（例えば、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、イキサゾミブ、オプロゾミブまたはマリゾミブ）、免疫調節化合物（例えば、サリドマイド、レナリドマイド、及びポマリドマイド）、及び 1 つの他の活性剤に対して難治性である。

20

30

【0221】

本明細書で提供される方法のある特定の実施形態は、腎機能障害と共に再発性 / 難治性の多発性骨髄腫を有する患者に、治療上有効な量の化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、腎機能障害またはその症状を有する患者における再発性 / 難治性の多発性骨髄腫を含む多発性骨髄腫を、治療、予防、及び / または管理する方法をさらに含む。

40

【0222】

本明細書で提供される方法のある特定の実施形態は、多発性骨髄腫を有する虚弱な患者に、治療上有効な量の化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、虚弱な患者における再発性または難治性多発性骨髄腫またはその症状を含む多発性骨髄腫を、治療、予防、及び / または管理する方法をさらに含む。いくつかのそのような実施形態では、虚弱な患者は、導入療法に対する不適応性、またはデキサメタゾン治療に対する不耐性を特徴とする。いくつかのそのような実施形態では、虚弱な患者は、例えば、65 歳より高齢な高齢者である。

【0223】

50

ある特定の実施形態では、化合物の治療上または予防上有効な量は、約0.01~約25 mg / 日、約0.01~約10 mg / 日、約0.01~約5 mg / 日、約0.01~約2 mg / 日、約0.01~約1 mg / 日、約0.01~約0.5 mg / 日、約0.01~約0.25 mg / 日、約0.1~約25 mg / 日、約0.1~約10 mg / 日、約0.1~約5 mg / 日、約0.1~約2 mg / 日、約0.1~約1 mg / 日、約0.1~約0.5 mg / 日、約0.1~約0.25 mg / 日、約0.5~約25 mg / 日、約0.5~約10 mg / 日、約0.5~約5 mg / 日、約0.5~約2 mg / 日、約0.5~約1 mg / 日、約1~約25 mg / 日、約1~約10 mg / 日、約1~約5 mg / 日、約1~約2.5 mg / 日、または約1~約2 mg / 日からである。一実施形態では、化合物1、化合物2または化合物3の治療上または予防上有効な量は、約0.1 mg / 日~約0.4 mg / 日である。

10

【0224】

ある特定の実施形態では、治療上または予防上有効な量は、約0.1、約0.2、約0.3、約0.4、約0.5、約0.6、約0.7、約0.8、約0.9、約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約15、約20、または約25 mg / 日である。いくつかのそのような実施形態では、治療上または予防上有効な量は、約0.1、約0.2、約0.3、約0.4、約0.5、約0.6または約0.7 mg / 日である。

【0225】

一実施形態では、本明細書に記載されている状態に対する、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩の推奨される毎日の用量範囲は、約0.1 mg ~ 約25 mg / 日の範囲内にあり、好ましくは、単一の1日1回用量として、または1日を通して数回に分割された用量で与えられる。他の実施形態では、投薬量は、約0.1~約10 mg / 日の範囲に及ぶ。1日あたりの特定の用量は、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、または25 mg / 日を含む。1日あたりのより特定の用量は、0.1、0.2、0.3、0.4、または0.5 mg / 日を含む。

20

【0226】

特定の実施形態では、推奨される開始投薬量は、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、2、3、4、5、10、15、20、または25 mg / 日であり得る。別の実施形態では、推奨される開始投薬量は、0.1、0.2、0.3、0.4、または0.5 mg / 日であり得る。用量は、1、2、3、4、または5 mg / 日に漸増され得る。

30

【0227】

ある特定の実施形態では、治療上または予防上有効な量は、約0.001~約5 mg / kg / 日、約0.001~約4 mg / kg / 日、約0.001~約3 mg / kg / 日、約0.001~約2 mg / kg / 日、約0.001~約1 mg / kg / 日、約0.001~約0.05 mg / kg / 日、約0.001~約0.04 mg / kg / 日、約0.001~約0.03 mg / kg / 日、約0.001~約0.02 mg / kg / 日、約0.001~約0.01 mg / kg / 日、約0.001~約0.005 mg / kg / 日である。

40

【0228】

投与された用量はまた、mg / kg / 日以外の単位で表され得る。例えば、非経口投与のための用量は、mg / m² / 日として表され得る。当業者は、対象の身長もしくは体重のいずれかまたは両方から用量を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、65 kgのヒトに対する1 mg / kg / 日という用量は、38 mg / m² / 日におよそ等しい。

【0229】

ある特定の実施形態では、本明細書で提供される方法のうちの1つで治療される患者は

50

、本明細書で提供される化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩の投与前に、多発性骨髄腫療法で治療されていない。ある特定の実施形態では、本明細書で提供される方法のうちの 1 つで治療される患者は、本明細書で提供される化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩の投与前に、多発性骨髄腫療法で治療されている。ある特定の実施形態では、本明細書で提供される方法のうちの 1 つで治療される患者は、抗多発性骨髄腫療法に対する薬物抵抗性を発達させている。いくつかのそのような実施形態では、患者は、1 つ、2 つ、または 3 つの抗多発性骨髄腫療法に対する抵抗性を発達させており、療法は、CD38 モノクローナル抗体 (CD38 mAb、例えば、ダラツムマブまたはイサツキシマブ)、プロテアソーム阻害剤 (例えば、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、イキサゾミブ、またはマリゾミブ)、及び免疫調節化合物 (例えば、サリドマイド、レナリドマイド、及びボマリドマイド) から選択される。

10

【0230】

本明細書で提供される方法は、患者の年齢に関係なく患者を治療することを包含する。いくつかの実施形態では、対象は、18 歳以上である。他の実施形態では、対象は、18、25、35、40、45、50、55、60、65、または 70 歳超である。他の実施形態では、対象は、65 歳未満である。他の実施形態では、対象は、65 歳超である。一実施形態では、対象は、65 歳より高齢な対象などの、高齢の多発性骨髄腫対象である。一実施形態では、対象は、75 歳より高齢な対象などの、高齢の多発性骨髄腫対象である。

20

【0231】

治療される疾患及び対象の状態に応じて、本明細書で提供される化合物 1 もしくは化合物 2、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩は、経口、非経口 (例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、CIV、大槽内注射もしくは注入、皮下注射、または埋入)、吸入、経鼻、膈内、直腸、舌下、または局所 (例えば、経皮または局部) 投与経路によって投与され得る。本明細書で提供される化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩は、各投与経路について適切な、薬学的に許容される賦形剤、担体、アジュバント及びビヒクルを有する好適な投薬量単位で、単独でまたは一緒に製剤化され得る。

30

【0232】

一実施形態では、本明細書で提供される化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩は、経口投与される。別の実施形態では、本明細書で提供される化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3 の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩は、非経口投与される。さらに別の実施形態では、本明細書で提供される化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3 の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩は、静脈内投与される。

【0233】

本明細書で提供される化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩は、例えば、単一ボラス注射、または経口錠剤もしくは丸剤のなどの単一用量として、あるいは、例えば、経時的な持続注入または経時的な分割ボラス用量など経時的に、送達され得る。本明細書に記載される化合物は、必要な場合、例えば、患者が疾患安定もしくは退縮を経験するまで、また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、反復投与され得る。疾患安定またはその欠如は、X線、CAT、PET、またはMRI スキャン及び他の一般的に受け入れられた評価モダリティを使用して画像化されている、患者症状の評価、身体検査、腫瘍の視覚化などの、当技術分野で既知の方法によって決定される。

40

50

【0234】

本明細書で提供される化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩は、毎日1回(QD)投与され得るか、または毎日2回(BID)、毎日3回(TID)、及び毎日4回(QID)などの複数の毎日の用量へと分割され得る。加えて、投与は、持続的(すなわち、連続する日について毎日(daily)、または毎日(every day))、間欠的に、例えば、サイクルで(すなわち、数日間、数週間、または数か月の休薬を含む)あり得る。本明細書で使用される場合、「毎日」という用語は、本明細書で提供される化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩などの治療用化合物が、毎日1回または2回以上、例えば、ある期間、投与されることを意味することが意図される。「持続的」という用語は、本明細書で提供される化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩などの治療用化合物が、少なくとも7日から52週間の間断されない期間、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「間欠的」または「間欠的に」という用語は、規則的または不規則的間隔のいずれかで、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、本明細書で提供される化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩の間欠的投与は、週あたり1~6日間の投与、サイクルでの投与(例えば、連続する2~8週間についての毎日の投与、次いで、最大1週間の無投与を伴う休止期間)、または隔日での投与である。本明細書で使用される「サイクリング」という用語は、本明細書で提供される化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩などの治療用化合物が、毎日または休止期間を伴い持続的に投与されることを意味することが意図される。いくつかのそのような実施形態では、投与は、2~6日間、1日1回であり、次いで、5~7日間無投与を伴う休止期間である。

【0235】

いくつかの実施形態では、投与の頻度は、毎日の用量から毎月の用量までの範囲にある。ある特定の実施形態では、投与は、1日1回、1日2回、1日3回、1日4回、隔日1回、週2回、週1回、2週間毎に1回、3週間毎に1回、または4週間毎に1回である。一実施形態では、本明細書で提供される化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩は、1日1回投与される。別の実施形態では、本明細書で提供される化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩は、1日2回投与される。さらに別の実施形態では、本明細書で提供される化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩は、1日3回投与される。さらに別の実施形態では、本明細書で提供される化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩は、1日4回投与される。

【0236】

一実施形態では、治療上有効な量の化合物1、化合物2または化合物3は、休止期間が続く最大20日の投与期間を含む治療サイクルで投与される。一実施形態では、治療上有効な量の化合物1、化合物2または化合物3は、休止期間が続く最大15日の投与期間を含む治療サイクルで投与される。一実施形態では、治療上有効な量の化合物1、化合物2または化合物3は、休止期間が続く最大10日の投与期間を含む治療サイクルで投与される。一実施形態では、治療上有効な量の化合物1、化合物2または化合物3は、休止期間が続く最大7日の投与期間を含む治療サイクルで投与される。一実施形態では、治療上有

10

20

30

40

50

効な量の化合物 1、化合物 2 または化合物 3 は、休止期間が続く最大 5 日の投与期間を含む治療サイクルで投与される。一実施形態では、治療上有効な量の化合物 1、化合物 2 または化合物 3 は、休止期間が続く最大 4 日の投与期間を含む治療サイクルで投与される。一実施形態では、治療上有効な量の化合物 1、化合物 2 または化合物 3 は、休止期間が続く最大 3 日の投与期間を含む治療サイクルで投与される。

【 0 2 3 7 】

一実施形態では、治療サイクルは、休止期間が続く最大 1 4 日の投与期間を含む。一実施形態では、治療サイクルは、休止期間が続く最大 1 0 日の投与期間を含む。一実施形態では、治療サイクルは、休止期間が続く最大 7 日の投与期間を含む。一実施形態では、治療サイクルは、休止期間が続く最大 5 日の投与期間を含む。一実施形態では、治療サイクルは、休止期間が続く最大 4 日の投与期間を含む。一実施形態では、治療サイクルは、休止期間が続く最大 3 日の投与期間を含む。

10

【 0 2 3 8 】

一実施形態では、休止期間は、約 2 日から最大約 1 1 日である。一実施形態では、休止期間は、約 2 日から最大約 1 0 日である。一実施形態では、休止期間は、約 2 日である。一実施形態では、休止期間は、約 3 日である。一実施形態では、休止期間は、約 4 日である。一実施形態では、休止期間は、約 5 日である。一実施形態では、休止期間は、約 6 日である。別の実施形態では、休止期間は、約 7 日である。別の実施形態では、休止期間は、約 8 日である。別の実施形態では、休止期間は、約 9 日である。別の実施形態では、休止期間は、約 1 0 日である。別の実施形態では、休止期間は、約 1 1 日である。

20

【 0 2 3 9 】

一実施形態では、治療サイクルは、約 2 日から最大約 1 0 日の休止期間が続く最大 1 5 日の投与期間を含む。一実施形態では、治療サイクルは、約 2 日から最大約 1 0 日の休止期間が続く最大 1 0 日の投与期間を含む。一実施形態では、治療サイクルは、約 2 日から最大約 1 0 日の休止期間が続く最大 7 日の投与期間を含む。一実施形態では、治療サイクルは、約 2 日から最大約 1 0 日の休止期間が続く最大 5 日の投与期間を含む。一実施形態では、治療サイクルは、約 1 0 日から最大約 1 5 日の休止期間が続く最大 3 日の投与期間を含む。一実施形態では、治療サイクルは、約 3 日から最大約 1 5 日の休止期間が続く最大 3 日の投与期間を含む。

【 0 2 4 0 】

一実施形態では、治療サイクルは、7 日の休止期間が続く最大 1 5 日の投与期間を含む。一実施形態では、治療サイクルは、5 日の休止期間が続く最大 1 0 日の投与期間を含む。一実施形態では、治療サイクルは、4 日の休止期間が続く最大 1 0 日の投与期間を含む。一実施形態では、治療サイクルは、3 日の休止期間が続く最大 1 0 日の投与期間を含む。一実施形態では、治療サイクルは、2 日の休止期間が続く最大 1 0 日の投与期間を含む。一実施形態では、治療サイクルは、7 日の休止期間が続く最大 7 日の投与期間を含む。一実施形態では、治療サイクルは、5 日の休止期間が続く最大 5 日の投与期間を含む。一実施形態では、治療サイクルは、1 1 日の休止期間が続く最大 3 日の投与期間を含む。別の実施形態では、治療サイクルは、9 日の休止期間が続く最大 5 日の投与期間を含む。別の実施形態では、治療サイクルは、2 日の休止期間が続く最大 5 日の投与期間を含む。別の実施形態では、治療サイクルは、4 日の休止期間が続く最大 3 日の投与期間を含む。

30

40

【 0 2 4 1 】

一実施形態では、治療サイクルは、2 8 日サイクルの 1 ~ 5 日目での治療上有効な量の化合物 1、化合物 2 または化合物 3 の投与を含む。別の実施形態では、治療サイクルは、2 8 日サイクルの 1 ~ 1 0 日目での化合物 1、化合物 2 または化合物 3 の投与を含む。一実施形態では、治療サイクルは、2 8 日サイクルの 1 ~ 2 1 日目での治療上有効な量の化合物 1、化合物 2 または化合物 3 の投与を含む。別の実施形態では、治療サイクルは、7 日サイクルの 1 ~ 5 日目での治療上有効な量の化合物 1、化合物 2 または化合物 3 の投与を含む。別の実施形態では、治療サイクルは、7 日サイクルの 1 ~ 7 日目での治療上有効な量の化合物 1、化合物 2 または化合物 3 の投与を含む。一実施形態では、治療サイクル

50

は、28日サイクルの1～10日目及び15～24日目での治療上有効な量の化合物1、化合物2または化合物3の投与を含む。一実施形態では、治療サイクルは、28日サイクルの1～3日目及び15～18日目での治療上有効な量の化合物1、化合物2または化合物3の投与を含む。一実施形態では、治療サイクルは、28日サイクルの1～7日目及び15～21日目での治療上有効な量の化合物1、化合物2または化合物3の投与を含む。一実施形態では、治療サイクルは、28日サイクルの1～5日目及び15～19日目での治療上有効な量の化合物1、化合物2または化合物3の投与を含む。一実施形態では、治療サイクルは、28日サイクルの1～3日目及び15～17日目での治療上有効な量の化合物1、化合物2または化合物3の投与を含む。

【0242】

一実施形態では、治療サイクルは、21日サイクルの1～14日目での治療上有効な量の化合物1、化合物2または化合物3の投与を含む。別の実施形態では、治療サイクルは、21日サイクルの1～4日目及び8～11日目での化合物1、化合物2または化合物3の投与を含む。一実施形態では、治療サイクルは、21日サイクルの1～5日目及び8～12日目での治療上有効な量の化合物1、化合物2または化合物3の投与を含む。別の実施形態では、治療サイクルは、21日サイクルの1～5日目及び11～15日目での治療上有効な量の化合物1、化合物2または化合物3の投与を含む。別の実施形態では、治療サイクルは、21日サイクルの1～5日目、8～12日目及び15～19日目での治療上有効な量の化合物1、化合物2または化合物3の投与を含む。別の実施形態では、治療サイクルは、21日サイクルの1～4日目、8～11日目及び15～18日目での治療上有効な量の化合物1、化合物2または化合物3の投与を含む。別の実施形態では、治療サイクルは、21日サイクルの1～4日目、8～10日目及び15～17日目での治療上有効な量の化合物1、化合物2または化合物3の投与を含む。別の実施形態では、治療サイクルは、21日サイクルの1～3日目及び8～11日目での治療上有効な量の化合物1、化合物2または化合物3の投与を含む。別の実施形態では、治療サイクルは、21日サイクルの1～3日目及び11～13日目での治療上有効な量の化合物1、化合物2または化合物3の投与を含む。

【0243】

本明細書に記載の任意の治療サイクルは、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、またはそれ以上のサイクルを反復され得る。ある特定の例では、本明細書に記載される治療サイクルは、1～約24のサイクル、約2～約16のサイクル、または約2～約4のサイクルを含む。ある特定の例では、本明細書に記載される治療サイクルは、1～約4のサイクルを含む。ある特定の実施形態では、サイクル1～4は、すべて28日サイクルである。いくつかの実施形態では、治療上有効な量の化合物1、化合物2または化合物3は、1～13の28日のサイクルで（例えば、約1年）投与される。ある特定の例では、サイクリング療法はサイクルの数に限定されず、療法は疾患進行まで続けられる。サイクルは、ある特定の例では、本明細書に記載の投与期間及び/または休止期間の持続期間を変化させることを含む。

【0244】

一実施形態では、治療サイクルは、化合物1、化合物2または化合物3を、1日1回投与される、約0.1mg/日、0.2mg/日、0.3mg/日、0.4mg/日、0.5mg/日、0.6mg/日、0.7mg/日、0.8mg/日、0.9mg/日、1.0mg/日、5.0mg/日、または10mg/日の投薬量で投与することを含む。一実施形態では、治療サイクルは、化合物1、化合物2または化合物3を、1日1回投与される、約0.1mg/日、0.2mg/日、0.3mg/日、0.4mg/日、0.5mg/日、0.6mg/日、0.7mg/日、または0.8mg/日の投薬量で投与することを含む。いくつかのそのような実施形態では、治療サイクルは、28日サイクルの1～10日目に、化合物1、化合物2または化合物3を、約0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、または0.5mgの投薬量で1日1回投与することを含む。いくつかのそのような実施形態では、治療サイクルは、28日サイクルの1～10日目及び15～2

10

20

30

40

50

4日目に、化合物1、化合物2または化合物3を、約0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、または0.5mgの投薬量で1日1回投与することを含む。いくつかのそのような実施形態では、治療サイクルは、28日サイクルの1~10日目及び15~24日目に、化合物1、化合物2または化合物3を、約0.1mgの投薬量で1日1回投与することを含む。他の実施形態では、治療サイクルは、28日サイクルの1~3日目に、化合物1、化合物2または化合物3を、約0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、または0.5mgの投薬量で1日2回投与することを含む。他の実施形態では、治療サイクルは、28日サイクルの1~3日目及び15~19日目に、化合物1、化合物2または化合物3を、約0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、または0.5mgの投薬量で1日2回投与することを含む。他の実施形態では、治療サイクルは、28日サイクルの1~3日目及び15~17日目に、化合物1、化合物2または化合物3を、約0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、または0.5mgの投薬量で1日2回投与することを含む。他の実施形態では、治療サイクルは、28日サイクルの1~3日目及び15~17日目に、化合物1、化合物2または化合物3を、約0.2mgの投薬量で1日2回投与することを含む。1つのそのような実施形態では、化合物は、サイクル1の1~3日目（朝と夕方）、14日目（夕方のみ）、15日目及び16日目（朝と夕方）、ならびに17日目（朝のみ）に投与される。

10

【0245】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、再発性、難治性、または従来の療法に対して抵抗性である多発性骨髄腫を有し、治療用化合物に応答する可能性が高い対象を特定する方法であって、

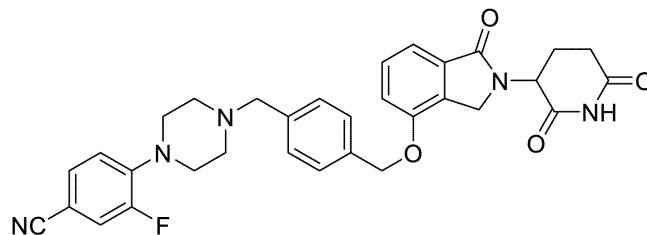
20

(a) 対象から試料を得ることと、

(b) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルが、バイオマーカーの参照レベルよりも低い場合、対象を、治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物1：

【化38】



30

の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0246】

別の実施形態では、本明細書で提供されるのは、再発性、難治性、または従来の療法に対して抵抗性である多発性骨髄腫を有し、治療用化合物に応答する可能性が高い対象を特定する方法であって、

40

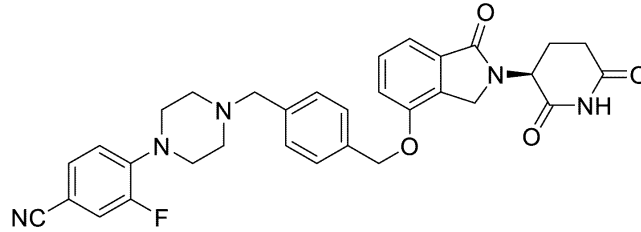
(a) 対象から試料を得ることと、

(b) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルが、バイオマーカーの参照レベルよりも低い場合、対象を、治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物2：

50

【化 3 9】



の化合物、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

10

【0 2 4 7】

さらに別の実施形態では、本明細書で提供されるのは、再発性、難治性、または従来の療法に対して抵抗性である多発性骨髄腫を有し、治療用化合物に应答する可能性が高い対象を特定する方法であって、

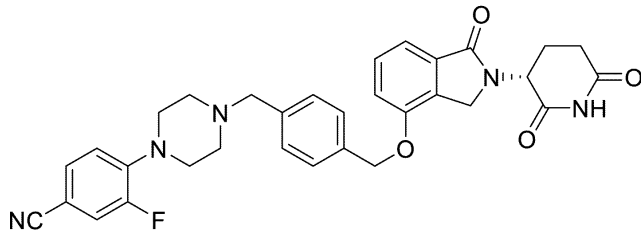
(a) 対象から試料を得ることと、

(b) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルが、バイオマーカーの参照レベルよりも低い場合、対象を、治療用化合物に应答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物 3 :

20

【化 4 0】



の化合物、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

30

【0 2 4 8】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、再発性、難治性、または従来の療法に対して抵抗性である多発性骨髄腫を有し、治療用化合物に应答する可能性が高い対象を特定する方法であって、

(a) 対象から得られた試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルが、バイオマーカーの参照レベルよりも低い場合、対象を、治療用化合物に应答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3 の化合物、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0 2 4 9】

40

別の態様では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に対する、多発性骨髄腫を有する対象の应答性を予測する方法であって、

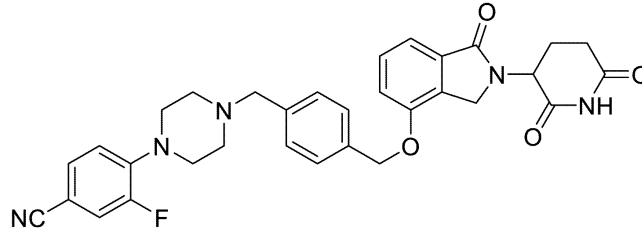
(a) 対象から試料を得ることと、

(b) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルが、バイオマーカーの参照レベルよりも低い場合、対象を、治療用化合物に应答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物 1 :

50

【化 4 1】



の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

10

【0250】

別の実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に対する、多発性骨髄腫を有する対象の応答性を予測する方法であって、

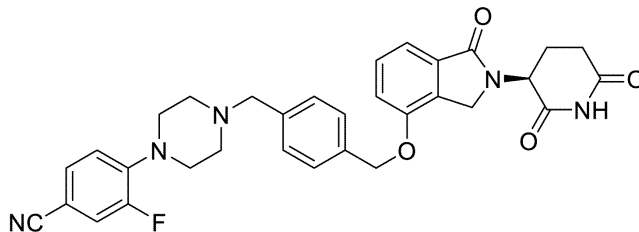
(a) 対象から試料を得ることと、

(b) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルが、バイオマーカーの参照レベルよりも低い場合、対象を、治療用化合物に反応する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物 2 :

【化 4 2】

20



の化合物、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0251】

30

さらに別の実施形態では、治療用化合物に対する、多発性骨髄腫を有する対象の応答性を予測する方法であって、

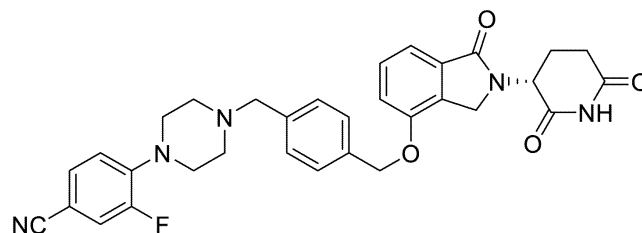
(a) 対象から試料を得ることと、

(b) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルが、バイオマーカーの参照レベルよりも低い場合、対象を、治療用化合物に反応する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物 3 :

【化 4 3】

40



の化合物、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法。

【0252】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に対する、多発性骨髄腫を有する対象の応答性を予測する方法であって、

50

(a) 対象から得られた試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルが、バイオマーカーの参照レベルよりも低い場合、対象を、治療用化合物に反応する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3 の化合物、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【 0 2 5 3 】

投与レジメンは、バイオマーカーのレベルに従って、患者の反応またはその欠如に調整され得ることが、理解される。例えば、患者が好中球減少症であるか、または患者が反応しない場合、投薬量は、調整され得る。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、多発性骨髄腫を有する対象を治療用化合物で治療するための投薬量を決定または調整する方法であって、

10

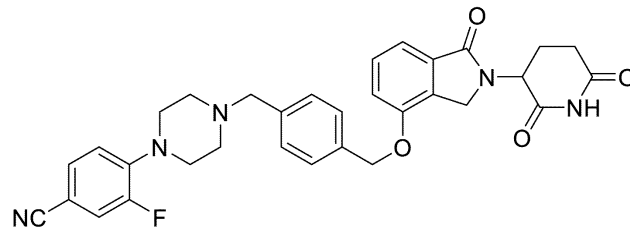
(a) 対象にある投薬量の治療用化合物を投与することと、

(b) 異なる時点で対象から 1 つ以上の試料を得ることと、

(c) 1 つ以上の試料中のバイオマーカーのレベルを決定し、それによって投薬量が、適切であるか、または調整を必要とするかどうかを決定することと、を含み、

治療用化合物が、化合物 1 :

【 化 4 4 】



20

の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【 0 2 5 4 】

別の実施形態では、本明細書で提供されるのは、多発性骨髄腫を有する対象を治療用化合物で治療するための投薬量を決定または調整する方法であって、

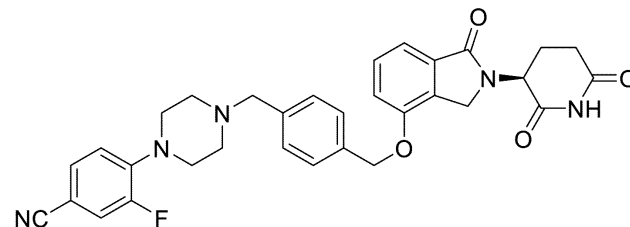
(a) 対象にある投薬量の治療用化合物を投与することと、

30

(b) 異なる時点で対象から 1 つ以上の試料を得ることと、

(c) 1 つ以上の試料中のバイオマーカーのレベルを決定し、それによって投薬量が、適切であるか、または調整を必要とするかどうかを決定することと、を含み、治療用化合物が、化合物 2 :

【 化 4 5 】



40

の化合物、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【 0 2 5 5 】

さらに別の実施形態では、本明細書で提供されるのは、多発性骨髄腫を有する対象を治療用化合物で治療するための投薬量を決定または調整する方法であって、

(a) 対象にある投薬量の治療用化合物を投与することと、

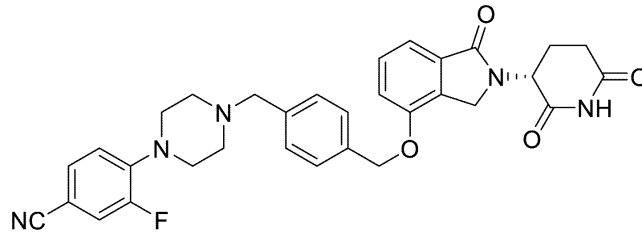
(b) 異なる時点で対象から 1 つ以上の試料を得ることと、

(c) 1 つ以上の試料中のバイオマーカーのレベルを決定し、それによって投薬量が、

50

適切であるか、または調整を必要とするかどうかを決定することと、を含み、治療用化合物が、化合物 3 :

【化 4 6】



10

の化合物、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0256】

さらに別の実施形態では、本明細書で提供されるのは、多発性骨髄腫を有する対象を治療用化合物で治療するための投薬量を決定または調整する方法であって、化合物が、対象に投与されており、

(a) 対象から得られた1つ以上の試料中のバイオマーカーのレベルを決定し、それによって投薬量が、適切であるか、または調整を必要とするかどうかを決定することを含み、治療用化合物が、化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3 の化合物、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

20

【0257】

いくつかの実施形態では、異なる時点は、治療用化合物での治療前に得られた参照試料と、治療用化合物での治療中の異なる時間に対象から得られた1つ以上の試料と、を含み得る。他の実施形態では、異なる時点は、治療中に得られた参照試料と、治療用化合物での治療中のより後の時間に採取された1つ以上の試料と、を含み得る。さらに別の実施形態では、異なる時点は、治療前に採取された参照試料と、治療後に採取された試料と、を含み得る。

【0258】

また、本明細書で提供されるのは、バイオマーカー（例えば、Aiolos、Ikaros、CRBN、ZFP91、c-MYC、IRF4、c-カスパーゼ1、c-カスパーゼ-3、c-カスパーゼ7、切断型PARP、サバイピン、BIM、sFLC、p21、p27、pRB1、可溶性BCMA、CTC、TIL、IL-2、IFN、TNF、またはTCRクローン性）を使用して、治療用化合物に対する患者の応答性、または治療用化合物の有効性を予測またはモニタリングする方法である。ある特定の実施形態では、本明細書で提供されるのは、Aiolos、Ikaros、CRBN、ZFP91、c-MYC、IRF4、c-カスパーゼ1、c-カスパーゼ-3、c-カスパーゼ7、切断型PARP、サバイピン、BIM、sFLC、p21、p27、pRB1、可溶性BCMA、CTC、TIL、IL-2、IFN、TNF、またはTCRクローン性などの予測因子または予後因子を使用して、治療用化合物に対するがん（例えば、多発性骨髄腫）を有する対象または有する疑いのある対象の応答性を予測するための方法である。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、予測因子または予後因子として、バイオマーカー（例えば、Aiolos、Ikaros、CRBN、ZFP91、c-MYC、IRF4、c-カスパーゼ1、c-カスパーゼ-3、c-カスパーゼ7、切断型PARP、サバイピン、BIM、sFLC、p21、p27、pRB1、可溶性BCMA、CTC、TIL、IL-2、IFN、TNF、またはTCRクローン性）レベルを使用して、治療用化合物での対象におけるがん（例えば、多発性骨髄腫）の治療の有効性をモニタリングするための方法である。ある特定の実施形態では、治療用化合物は、化合物 1、化合物 2、または化合物 3 である。一実施形態では、治療用化合物は、化合物 1 である。別の実施形態では、化合物は、化合物 2 である。別の実施形態では、治療用化合物は、化合物

30

40

50

3である。

【0259】

したがって、いくつかの態様では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に対する、がんを有する対象またはがんを有する疑いのある対象の応答性を予測する方法であって、

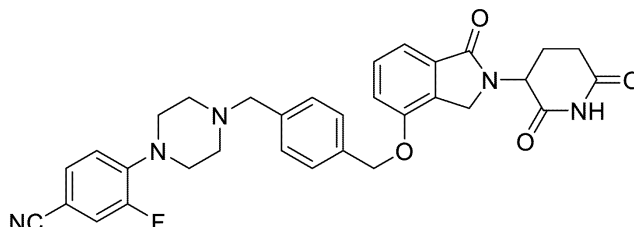
(a) 対象に治療用化合物を投与することと、

(b) 対象から試料を得ることと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(d) 試料中のバイオマーカーのレベルが、参照試料から得られたバイオマーカーのレベルと異なる場合、対象を、治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物1：

【化47】



またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、薬学的に許容される塩、もしくは多形である、方法である。

【0260】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に対する、がんを有する対象またはがんを有する疑いのある対象の応答性を予測する方法であって、

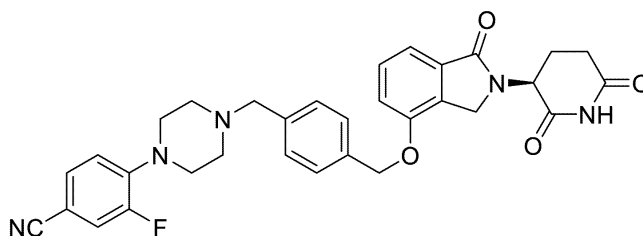
(a) 対象に治療用化合物を投与することと、

(b) 対象から試料を得ることと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(d) 試料中のバイオマーカーのレベルが、参照試料から得られたバイオマーカーのレベルと異なる場合、対象を、治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物2：

【化48】



またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0261】

さらに別の態様では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に対する、がんを有する対象またはがんを有する疑いのある対象の応答性を予測する方法であって、

(a) 対象に治療用化合物を投与することと、

(b) 対象から試料を得ることと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(d) 試料中のバイオマーカーのレベルが、参照試料から得られたバイオマーカーのレベルと異なる場合、対象を、治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物3：

10

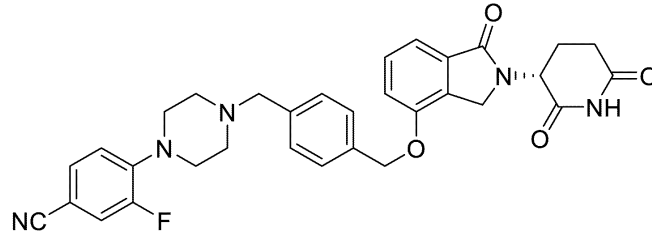
20

30

40

50

【化 4 9】



またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

10

【0262】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、対象に投与されている治療用化合物に対する、がんを有する対象またはがんを有する疑いのある対象の応答性を予測する方法であって、

(a) 対象から得られた試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(b) 試料中のバイオマーカーのレベルが、参照試料から得られたバイオマーカーのレベルと異なる場合、対象を治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

20

【0263】

さらに別の態様では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に対する、がんを有する対象またはがんを有する疑いのある対象の応答性を予測する方法であって、

(a) 対象から試料を得ることと、

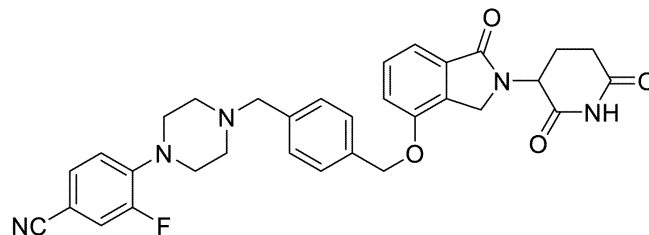
(b) 試料に治療用化合物を投与することと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(d) 試料中のバイオマーカーのレベルが、参照試料から得られたバイオマーカーのレベルと異なる場合、対象を、治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物 1 :

【化 5 0】

30



またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、薬学的に許容される塩、もしくは多形である、方法である。

40

【0264】

さらに別の態様では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に対する、がんを有する対象またはがんを有する疑いのある対象の応答性を予測する方法であって、

(a) 対象から試料を得ることと、

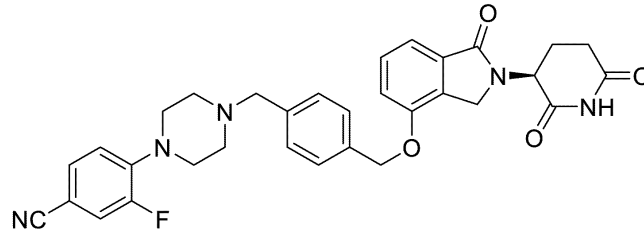
(b) 試料に治療用化合物を投与することと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(d) 試料中のバイオマーカーのレベルが、参照試料から得られたバイオマーカーのレベルと異なる場合、対象を、治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物 2 :

50

【化 5 1】



またはその互変異性体、アイソトポログ、薬学的に許容される塩、もしくは多形である、方法である。

10

【0 2 6 5】

さらに別の態様では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に対する、がんを有する対象またはがんを有する疑いのある対象の応答性を予測する方法であって、

(a) 対象から試料を得ることと、

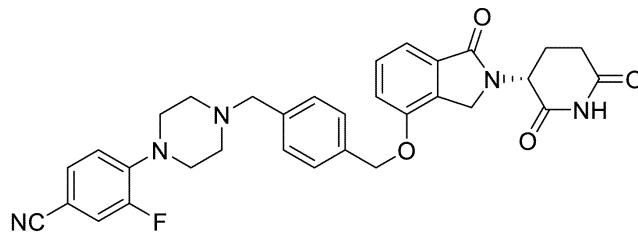
(b) 試料に治療用化合物を投与することと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(d) 試料中のバイオマーカーのレベルが、参照試料から得られたバイオマーカーのレベルと異なる場合、対象を、治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物 3 :

20

【化 5 2】



またはその互変異性体、アイソトポログ、薬学的に許容される塩、もしくは多形である、方法である。

30

【0 2 6 6】

さらに別の態様では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に対する、がんを有する対象またはがんを有する疑いのある対象の応答性を予測する方法であって、

(a) 対象から得られた試料に治療用化合物を投与することと、

(b) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルが、参照試料から得られたバイオマーカーのレベルと異なる場合、対象を治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3、またはその互変異性体、アイソトポログ、薬学的に許容される塩、もしくは多形である。

40

【0 2 6 7】

本明細書で提供される様々な方法のいくつかの実施形態では、試料中のバイオマーカーのレベルは、参照試料から得られたバイオマーカーのレベルよりも高い。本明細書で提供される様々な方法の他の実施形態では、試料中のバイオマーカーのレベルは、参照試料から得られたバイオマーカーのレベルよりも低い。

【0 2 6 8】

さらに別の態様では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物での対象におけるがんの治療の有効性をモニタリングする方法であって、

(a) 対象に治療用化合物を投与することと、

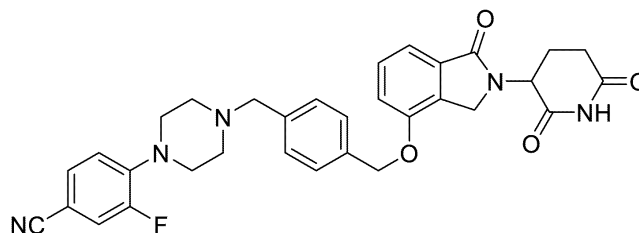
(b) 対象から試料を得ることと、

50

(c) 試料中のバイオマーカのレベルを決定することと、

(d) 試料中のバイオマーカのレベルを、参照試料から得られたバイオマーカのレベルと比較することによって、バイオマーカレベルの変化が、対象においてがんを治療することにおける治療用化合物の有効性を示す、比較することと、を含み、治療用化合物が、化合物 1 :

【化 5 3】



10

またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、薬学的に許容される塩、もしくは多形である、方法である。

【0269】

さらに別の態様では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物での対象におけるがんの治療の有効性をモニタリングする方法であって、

(a) 対象に治療用化合物を投与することと、

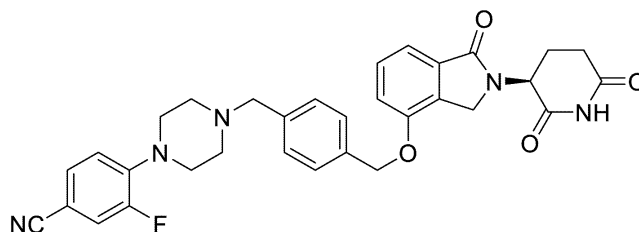
(b) 対象から試料を得ることと、

(c) 試料中のバイオマーカのレベルを決定することと、

(d) 試料中のバイオマーカのレベルを、参照試料から得られたバイオマーカのレベルと比較することによって、バイオマーカレベルの変化が、対象においてがんを治療することにおける治療用化合物の有効性を示す、比較することと、を含み、

治療用化合物が、化合物 2 :

【化 5 4】



30

またはその互変異性体、アイソトポログ、薬学的に許容される塩、もしくは多形である、方法である。

【0270】

さらに別の態様では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物での対象におけるがんの治療の有効性をモニタリングする方法であって、

(a) 対象に治療用化合物を投与することと、

(b) 対象から試料を得ることと、

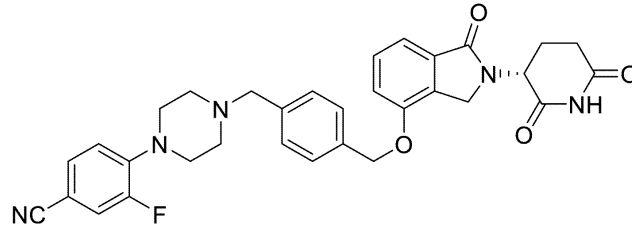
(c) 試料中のバイオマーカのレベルを決定することと、

(d) 試料中のバイオマーカのレベルを、参照試料から得られたバイオマーカのレベルと比較することによって、バイオマーカレベルの変化が、対象においてがんを治療することにおける治療用化合物の有効性を示す、比較することと、を含み、治療用化合物が、化合物 3 :

40

50

【化55】



3

またはその互変異性体、アイソトポログ、薬学的に許容される塩、もしくは多形である、方法である。

10

【0271】

さらに別の態様では、本明細書で提供されるのは、対象に投与されている治療用化合物での対象におけるがんの治療の有効性をモニタリングする方法であって、

(a) 対象から得られた試料中のバイオマーカーのレベルを決定すること、

(b) 試料中のバイオマーカーのレベルを、参照試料から得られたバイオマーカーのレベルと比較することであって、バイオマーカーレベルの変化が、対象においてがんを治療することにおける治療用化合物の有効性を示す、比較すること、を含み、

治療用化合物が、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはその互変異性体、アイソトポログ、薬学的に許容される塩、もしくは多形である、方法である。

【0272】

20

いくつかの実施形態では、参照レベルと比較して増加したレベルは、対象においてがんを治療することにおける治療用化合物の有効性を示す。例えば、参照に対する、c-カスパーゼ-3、c-カスパーゼ1、c-カスパーゼ7、切断型PARP、BIM、TUNEL、アネキシンV/7-AAD、アネキシンV/PI、p21、p27、遊離軽鎖、IL-2、TNF、IFN、またはTCRクローン性の増加は、対象における多発性骨髄腫を治療することにおける治療用化合物の有効性を示す。他の実施形態では、参照レベルと比較して減少したレベルは、対象においてがんを治療することにおける治療用化合物の有効性を示す。例えば、参照に対する、Aiolos (IKZF3)、Ikaros (IKZF1)、CTC、ZFP91、c-MYC、IRF4、ホスホ-Rb1の減少は、対象における多発性骨髄腫を治療することにおける治療用化合物の有効性を示す。

30

【0273】

バイオマーカーのレベルは参照レベルに相対的であることが、理解される。したがって、いくつかの実施形態では、参照レベルと比較して減少したレベルは、対象においてがんを治療することにおける治療用化合物の有効性を示す。例えば、多発性骨髄腫患者からの参照に対する、健康な患者からのc-カスパーゼ-3、c-カスパーゼ1、c-カスパーゼ7、切断型PARP、BIM、TUNEL、アネキシンV/7-AAD、アネキシンV/PI、p21、p27、遊離軽鎖、IL-2、TNF、IFN、またはTCRクローン性の減少は、対象における多発性骨髄腫を治療することにおける治療用化合物の有効性を示す。他の実施形態では、参照レベルと比較して増加したレベルは、対象においてがんを治療することにおける治療用化合物の有効性を示す。例えば、多発性骨髄腫患者からの参照に対して、健康な患者からのAiolos (IKZF3)、Ikaros (IKZF1)、CTC、ZFP91、c-MYC、IRF4、ホスホ-Rb1の増加は、対象における多発性骨髄腫を治療することにおける治療用化合物の有効性を示す。

40

【0274】

本明細書の他の箇所でも論じられるように、本明細書に含まれるのは、限定されないが、手術、化学療法、放射線療法、生物学的療法、及び免疫療法を含む従来の療法に伴う有害作用または望ましくない効果を低減、治療、及び/また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、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、及び他の活性成分は、本明細書に記載のバイオマーカーを使用して特定さ

50

れた患者に、従来の療法に伴う有害作用の発生前、発生中、または発生後に投与され得る。

【0275】

本明細書で提供される化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩は、本明細書に記載される多発性骨髄腫の治療及び/または予防に有用な他の治療剤と組み合わせられ得るか、または組み合わせて使用され得る。

【0276】

本明細書で提供される様々な方法のいくつかの実施形態では、方法は、患者に、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を、1つ以上の第2の活性剤、及び任意で放射線療法、輸血、または手術と組み合わせて投与することを含む。

10

【0277】

本明細書で使用される場合、「組み合わせて」という用語は、2つ以上の療法（例えば、1つ以上の予防剤及び/または治療剤）の使用を含む。しかしながら、「組み合わせて」という用語の使用は、療法（例えば、予防剤及び/または治療剤）が疾患または障害を有する患者に投与される順序を制限しない。対象への第2の療法（例えば、予防剤または治療剤）の投与前（例えば、5分前、15分前、30分前、45分前、1時間前、2時間前、4時間前、6時間前、12時間前、24時間前、48時間前、72時間前、96時間前、1週間前、2週間前、3週間前、4週間前、5週間前、6週間前、8週間前または12週間前）に、第2の療法の投与と同時に、または第2の療法の投与後（例えば、5分後、15分後、30分後、45分後、1時間後、2時間後、4時間後、6時間後、12時間後、24時間後、48時間後、72時間後、96時間後、1週間後、2週間後、3週間後、4週間後、5週間後、6週間後、8週間後または12週間後）に、第1の療法（例えば、本明細書で提供される化合物などの予防剤または治療剤、例えば、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩）が、投与され得る。三重療法もまた、四重療法のように、本明細書に企図される。一実施形態では、第2の療法は、デキサメタゾンである。

20

【0278】

化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、及び1つ以上の第2の活性剤の患者への投与は、同じまたは異なる投与経路によって、同時にまたは順次起こり得る。特定の活性剤に用いられる特定の投与経路の好適性は、活性剤自体（例えば、それが血流に入る前に分解することなく経口投与され得るかどうかに依存するであろう。

30

【0279】

化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩の投与経路は、第2の療法の投与経路とは無関係である。一実施形態では、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩は、経口投与される。別の実施形態では、化合物1、化合物2または化合物3は、静脈内投与される。したがって、これらの実施形態によれば、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩は、経口投与または静脈内投与され、第2の療法は、経口投与、非経口投与、腹腔内投与、静脈内投与、動脈内投与、経皮投与、舌下投与、筋肉内投与、直腸投与、経口腔投与、鼻腔内投与、リポソーム投与、吸入を介して投与、腔内投与、眼内投与、カテーテルもしくはステントによる局部送達を介して投与、皮下投与、脂肪内投与、関節内投与、髄腔内投与され得るか、または徐放剤形で投与され得る。一実施形態では、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ

40

50

、もしくは薬学的に許容される塩、及び第2の治療は、同じ投与様式によって、経口または静脈内投与される。別の実施形態では、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩は、1つの投与様式によって、例えば、静脈内によって投与されるが、第2の薬剤（抗多発性骨髄腫剤）は、別の投与様式、例えば、経口によって投与される。

【0280】

一実施形態では、第2の活性剤は、静脈内または皮下に、約1～約1000mg、約5～約500mg、約10～約350mg、または約50～約200mgの量で毎日1回または2回投与される。第2の活性剤の特定の量は、使用される特定の薬剤、治療及び/または管理される多発性骨髄腫のタイプ、疾患の重症度及びステージ、ならびに本明細書で提供される、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩、及び患者に一斉に投与される任意の任意選択の追加的な活性剤の量に依存するであろう。

10

【0281】

1つ以上の第2の活性成分または薬剤は、本明細書で提供される方法及び組成物において、化合物1、化合物2または化合物3と一緒に使用され得る。第2の活性剤は、大分子（例えば、タンパク質）、小分子（例えば、合成無機、有機金属、または有機分子）、または細胞療法（例えば、CAR細胞）であり得る。

【0282】

本明細書に記載の方法及び組成物で使用され得る第2の活性剤の例は、メルファラン、ピンクリスチン、シクロホスファミド、エトポシド、ドキシソルピシン、ベンダムスチン、プロテアソーム阻害剤（例えば、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、イキサゾミブ、オプロゾミブまたはマリゾミブ）、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤（例えば、パノビノスタット、ACY241）、BET阻害剤（例えば、GSK525762A、OTX015、BMS-986158、TEN-010、CPI-0610、INCB54329、BAY1238097、FT-1101、C90010、ABBV-075、BI894999、GS-5829、GSK1210151A（I-BET-151）、CPI-203、RVX-208、XD46、MS436、PFI-1、RVX2135、ZEN3365、XD14、ARV-771、MZ-1、PLX5117、EP11313及びEP11336）、BCL2阻害剤（例えば、ベネトクラクスまたはナビトクラクス）、MCL-1阻害剤（例えば、AZD5991、AMG176、MIK665、S64315、またはS63845）、コルチコステロイド（例えば、プレドニゾン）、デキサメタゾン；抗体（例えば、エロツズマブなどのCS1抗体、ダラツムマブイサツキシマブなどのCD38抗体、またはGSK2857916もしくはBI 836909などのBCMA抗体もしくは抗体コンジュゲート）、チェックポイント阻害剤（本明細書に記載される）、またはCAR細胞（本明細書に記載される）のうちの1つ以上を含む。

20

30

【0283】

一実施形態では、本明細書に記載の方法及び組成物において、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩と一緒に使用される第2の活性剤は、デキサメタゾンである。

40

【0284】

いくつかの実施形態では、デキサメタゾンは、21日サイクルの1日目及び8日目に4mgの用量で投与される。いくつかの他の実施形態では、デキサメタゾンは、21日サイクルの1、4、8及び11日目に4mgの用量で投与される。いくつかの実施形態では、デキサメタゾンは、28日サイクルの1、8、及び15日目に4mgの用量で投与される。いくつかの他の実施形態では、デキサメタゾンは、28日サイクルの1、4、8、11、15及び18日目に4mgの用量で投与される。いくつかの実施形態では、デキサメタゾンは、28日サイクルの1、8、15、及び22日目に4mgの用量で投与される。1

50

及び22日目に40mgの用量で投与される。いくつかの他の実施形態では、デキサメタゾン[®]は、28日サイクルの1、4、8、11、15及び18日目に40mgの用量で投与される。他のそのような実施形態では、デキサメタゾン[®]は、28日サイクルの1、8、15、及び22日目に40mgの用量で投与される。他のそのような実施形態では、デキサメタゾン[®]は、28日サイクルの1、3、15、及び17日目に40mgの用量で投与される。1つのそのような実施形態では、デキサメタゾン[®]は、サイクル1の1、3、14、及び17日目に40mgの用量で投与される。

【0289】

別の実施形態では、本明細書に記載の方法及び組成物において、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩と一緒に使用される第2の活性剤は、ボルテゾミブである。さらに別の実施形態では、本明細書に記載の方法及び組成物において、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩と一緒に使用される第2の活性剤は、ダラツムマブである。いくつかのそのような実施形態では、方法は、追加的にデキサメタゾンの投与を含む。いくつかの実施形態では、方法は、本明細書に記載のプロテアソーム阻害剤、本明細書に記載のCD38阻害剤及び本明細書に記載のコルチコステロイドと共に、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩の投与を含む。

【0290】

ある特定の実施形態では、本明細書で提供される化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩は、チェックポイント阻害剤と組み合わせて投与される。一実施形態では、1つのチェックポイント阻害剤が、本明細書で提供される方法に関連して、化合物1、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩と組み合わせて使用される。別の実施形態では、2つのチェックポイント阻害剤が、本明細書で提供される方法に関連して、化合物1、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩と組み合わせて使用される。さらに別の実施形態では、3つ以上のチェックポイント阻害剤が、本明細書で提供される方法に関連して、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくはその薬学的に許容される塩と組み合わせて使用される。

【0291】

本明細書で使用される場合、「免疫チェックポイント阻害剤」または「チェックポイント阻害剤」という用語は、1つ以上のチェックポイントタンパク質を完全にまたは部分的に低減するか、それらを阻害するか、それらに干渉するか、またはそれらを調節する分子を指す。特定の理論によって限定されることなく、チェックポイントタンパク質は、T細胞活性化または機能を調節する。多数のチェックポイントタンパク質、例えば、CTLA-4ならびにそのリガンドCD80及びCD86と、リガンドPD-L1及びPD-L2を有するPD-1とが、知られている(Pardoll, Nature Reviews Cancer, 2012, 12, 252-264)。これらのタンパク質は、T細胞応答の共刺激性または阻害性相互作用を担うと思われる。免疫チェックポイントタンパク質は、自己寛容、ならびに生理学的免疫応答の持続期間及び程度を調節し維持すると思われる。免疫チェックポイント阻害剤は、抗体を含むか、または抗体から誘導される。

【0292】

一実施形態では、チェックポイント阻害剤は、CTLA-4阻害剤である。一実施形態では、CTLA-4阻害剤は、抗CTLA-4抗体である。抗CTLA-4抗体の例は、すべてが全体において本明細書に組み込まれる米国特許第5,811,097号、同第5,811,097号、同第5,855,887号、同第6,051,227号、同第6,207,157号、同第6,682,736号、同第6,984,720号、及び同第7

、605、238号に記載されるものを含むが、これらに限定されない。一実施形態では、抗CTLA-4抗体は、トレメリムマブ（別名、チシリムマブまたはCP-675、206としても知られる）である。別の実施形態では、抗CTLA-4抗体は、イピリムマブ（MDX-010またはMDX-101としても知られる）である。イピリムマブは、CTLA-4に結合する完全ヒトモノクローナルIgG抗体である。イピリムマブは、Yervoy（商標）という商品名で販売されている。

【0293】

一実施形態では、チェックポイント阻害剤は、PD-1/PD-L1阻害剤である。PD-1/PD-L1阻害剤の例は、すべてが全体において本明細書に組み込まれる米国特許第7,488,802号、同第7,943,743号、同第8,008,449号、同第8,168,757号、同第8,217,149号、ならびにPCT特許出願公開第WO2003042402号、同第WO2008156712号、同第WO2010089411号、同第WO2010036959号、同第WO2011066342号、同第WO2011159877号、同第WO2011082400号、及び同第WO2011161699号に記載されるものを含むが、これらに限定されない。

10

【0294】

一実施形態では、チェックポイント阻害剤は、PD-1阻害剤である。一実施形態では、PD-1阻害剤は、抗PD-1抗体である。一実施形態では、抗PD-1抗体は、BGB-A317、ニボルマブ（ONO-4538、BMS-936558、またはMDX1106としても知られる）、またはペンブロリズマブ（MK-3475、SCH900475、またはランプロリズマブとしても知られる）である。一実施形態では、抗PD-1抗体は、ニボルマブである。ニボルマブは、ヒトIgG4抗PD-1モノクローナル抗体であり、Opdivo（商標）という商品名で販売されている。別の実施形態では、抗PD-1抗体は、ペンブロリズマブである。ペンブロリズマブは、ヒト化モノクローナルIgG4抗体であり、Keytruda（商標）という商品名で販売されている。さらに別の実施形態では、抗PD-1抗体は、ヒト化抗体であるCT-011である。単独で投与されたCT-011は、再発時に急性骨髄性白血病（AML）を治療することにおいて応答を示すことができなかった。さらに別の実施形態では、抗PD-1抗体は、融合タンパク質であるAMP-224である。別の実施形態では、PD-1抗体は、BGB-A317である。BGB-A317は、Fcガンマ受容体Iに結合する能力が特異的に操作されており、かつ高い親和性及び優れた標的特異性を伴うPD-1に対する独自の結合シグネチャを有する、モノクローナル抗体である。

20

30

【0295】

一実施形態では、チェックポイント阻害剤は、PD-L1阻害剤である。一実施形態では、PD-L1阻害剤は、抗PD-L1抗体である。一実施形態では、抗PD-L1抗体は、MED14736（デュルバルマブ）である。別の実施形態では、抗PD-L1抗体は、BMS-936559（MDX-1105-01としても知られる）である。さらに別の実施形態では、PD-L1阻害剤は、アテゾリズマブ（MPDL3280A、及びTecentriq（登録商標）としても知られる）である。

【0296】

一実施形態では、チェックポイント阻害剤は、PD-L2阻害剤である。一実施形態では、PD-L2阻害剤は、抗PD-L2抗体である。一実施形態では、抗PD-L2抗体は、rHIGM12B7Aである。

40

【0297】

一実施形態では、チェックポイント阻害剤は、リンパ球活性化遺伝子3（LAG-3）阻害剤である。一実施形態では、LAG-3阻害剤は、可溶性Ig融合タンパク質であるIMP321である（Brignone et al., J. Immunol., 2007, 179, 4202-4211）。別の実施形態では、LAG-3阻害剤は、BMS-986016である。

【0298】

50

一実施形態では、チェックポイント阻害剤は、B7阻害剤である。一実施形態では、B7阻害剤は、B7-H3阻害剤またはB7-H4阻害剤である。一実施形態では、B7-H3阻害剤は、抗B7-H3抗体であるMGA271である(Loo et al., Clin. Cancer Res., 2012, 3834)。

【0299】

一実施形態では、チェックポイント阻害剤は、TIM3(T細胞免疫グロブリンドメイン及びムチンドメイン3)阻害剤である(Fourcade et al., J. Exp. Med., 2010, 207, 2175-86, Sakuishi et al., J. Exp. Med., 2010, 207, 2187-94)。

【0300】

一実施形態では、チェックポイント阻害剤は、OX40(CD134)アゴニストである。一実施形態では、チェックポイント阻害剤は、抗OX40抗体である。一実施形態では、抗OX40抗体は、抗OX-40である。別の実施形態では、抗OX40抗体は、MEDI6469である。

【0301】

一実施形態では、チェックポイント阻害剤は、GITRアゴニストである。一実施形態では、チェックポイント阻害剤は、抗GITR抗体である。一実施形態では、抗GITR抗体は、TRX518である。

【0302】

一実施形態では、チェックポイント阻害剤は、CD137アゴニストである。一実施形態では、チェックポイント阻害剤は、抗CD137抗体である。一実施形態では、抗CD137抗体は、ウレルマブである。別の実施形態では、抗CD137抗体は、PF-05082566である。

【0303】

一実施形態では、チェックポイント阻害剤は、CD40アゴニストである。一実施形態では、チェックポイント阻害剤は、抗CD40抗体である。一実施形態では、抗CD40抗体は、CF-870, 893である。

【0304】

一実施形態では、チェックポイント阻害剤は、組換えヒトインターロイキン-15(rhIL-15)である。

【0305】

一実施形態では、チェックポイント阻害剤は、IDO阻害剤である。一実施形態では、IDO阻害剤は、INCB024360である。別の実施形態では、IDO阻害剤は、インドキシモドである。

【0306】

ある特定の実施形態では、本明細書で提供される併用療法は、本明細書に記載のチェックポイント阻害剤(同じまたは異なるクラスのチェックポイント阻害剤を含む)のうちの2つ以上を含む。さらに、本明細書に記載の併用療法は、本明細書に記載の疾患を治療するために適切であり、かつ当技術分野で理解される、本明細書に記載の1つ以上の第2の活性剤と組み合わせて使用され得る。

【0307】

ある特定の実施形態では、化合物1、化合物2または化合物3は、それらの表面(例えば、修飾された免疫細胞)上の1つ以上のキメラ抗原受容体(CAR)を発現する1つ以上の免疫細胞と組み合わせて使用され得る。一般に、CARは、第1のタンパク質(例えば、抗原結合タンパク質)からの細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、及び細胞内シグナル伝達ドメインを含む。ある特定の実施形態では、細胞外ドメインが、腫瘍関連抗原(TAA)または腫瘍特異的抗原(TSA)などの標的タンパク質に結合すると、シグナルは、例えば、標的タンパク質を発現する細胞を標的とし、死滅させるために、免疫細胞を活性化する細胞内シグナル伝達ドメインを介して生成される。

【0308】

10

20

30

40

50

細胞外ドメイン：CARの細胞外ドメインは、目的の抗原に結合する。ある特定の実施形態では、CARの細胞外ドメインは、該抗原に結合する受容体、または受容体の一部を含む。ある特定の実施形態では、細胞外ドメインは、抗体もしくはその抗原結合部分を含むか、または抗体もしくはその抗原結合部分である。特定の実施形態では、細胞外ドメインは、一本鎖Fv(s c Fv)ドメインを含むか、または一本鎖Fv(s c Fv)ドメインである。一本鎖Fvドメインは、例えば、可撓性リンカーによってV_Hに連結されたV_Lを含み得、該V_L及びV_Hは、該抗原に結合する抗体からのものである。

【0309】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載のポリペプチドの細胞外ドメインによって認識される抗原は、腫瘍関連抗原(TAA)または腫瘍特異的抗原(TSA)である。様々な特定の実施形態では、腫瘍関連抗原または腫瘍特異的抗原は、Her2、前立腺幹細胞抗原(PSCA)、アルファ-フェトタンパク質(AFP)、がん胎児性抗原(CEA)、がん抗原-125(CA-125)、CA19-9、カルレチニン、MUC-1、B細胞成熟抗原(BCMA)、上皮膜タンパク質(EMA)、上皮腫瘍抗原(ETA)、チロシナーゼ、メラノーマ-24関連抗原(MAGE)、CD19、CD22、CD27、CD30、CD34、CD45、CD70、CD99、CD117、EGFRvIII(上皮成長因子バリエーションIII)、メソテリン、PAP(前立腺酸性ホスファターゼ)、プロステイン、TARP(T細胞受容体ガンマ代替リーディングフレームタンパク質)、Trp-p8、STEAPI(前立腺の6回膜貫通上皮抗原1)、クロモグラニン、サイトケラチン、デスミン、グリア線維性酸性タンパク質(GFAP)、総嚢胞性疾患液体タンパク質(GCDFP-15)、HMB-45抗原、タンパク質メラニン-A(Tリンパ球によって認識されるメラノーマ抗原; MART-I)、myo-D1、筋特異的アクチン(MSA)、ニューロフィラメント、ニューロン特異的エノラーゼ(NSE)、胎盤アルカリホスファターゼ、シナプトフィシス、チログロブリン、甲状腺転写因子-1、二量体形態のピルビン酸キナーゼアイソエンザイムM2型(腫瘍M2-PK)、異常なrasタンパク質、または異常なp53タンパク質であるが、これらに限定されない。ある特定の他の実施形態では、CARの細胞外ドメインによって認識されるTAAまたはTSAは、インテグリン α 3(CD61)、ガラクチン、またはRal-Bである。

【0310】

ある特定の実施形態では、CARの細胞外ドメインによって認識されるTAAまたはTSAは、がん/精巣(CT)抗原、例えば、BAGE、CAGE、CTAGE、FATE、GAGE、HCA661、HOM-TESS-85、MAGEA、MAGEB、MAGEC、NA88、NY-ESO-1、NY-SAR-35、OY-TESS-1、SPANXB1、SPA17、SSX、SYCPI、またはTPTEである。

【0311】

ある特定の他の実施形態では、CARの細胞外ドメインによって認識されるTAAまたはTSAは、炭水化物またはガングリオシド、例えば、fuc-GM1、GM2(腫瘍胎児抗原-免疫原性-1、OFA-I-1); GD2(OFA-I-2)、GM3、GD3などである。

【0312】

ある特定の他の実施形態では、CARの細胞外ドメインによって認識されるTAAまたはTSAは、アルファ-アクチニン-4、Bage-1、BCR-ABL、Bcr-Ab1融合タンパク質、ベータ-カテニン、CA125、CA15-3(CA27.29\BCAA)、CA195、CA242、CA-50、CAM43、Casp-8、cdc27、cdk4、cdkn2a、CEA、coa-1、dek-can融合タンパク質、EBNA、EF2、エプスタインバーウイルス抗原、ETV6-AML1融合タンパク質、HLA-A2、HLA-A11、hsp70-2、KIAA0205、Mart2、Mum-1、2、及び3、neo-PAP、ミオシンクラスI、OS-9、pml-RAR融合タンパク質、PTPRK、K-ras、N-ras、トリオースリン酸イソメラーゼ、Gage3,4,5,6,7、GnTV、Herv-K-mel、Lage-

10

20

30

40

50

1、NA-88、NY-Eso-1/Lage-2、SP17、SSX-2、TRP2-Int2、gp100(Pmel17)、チロシナーゼ、TRP-1、TRP-2、MAGE-1、MAGE-3、RAGE、GAGE-1、GAGE-2、p15(58)、RAGE、SCP-1、Hom/Mel-40、PRAME、p53、HRas、HER-2/neu、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RAR、ヒトパピローマウイルス(HPV)抗原E6及びE7、TSP-180、MAGE-4、MAGE-5、MAGE-6、p185erbB2、p180erbB-3、c-met、nm-23H1、PSA、TAG-72-4、CA19-9、CA72-4、CAM17.1、NuMa、K-ras、13-カテニン、Mum-1、p16、TAGE、PSMA、CT7、テロメラーゼ、43-9F、5T4、791Tgp72、13HCG、BCA225、BTAA、CD68\KP1、C0-029、FGF-5、G250、Ga733(EpCAM)、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、NB\70K、NY-C0-1、RCAS1、SDCCAG16、TA-90、TAA16、TAG72、TLP、またはTPSである。

【0313】

様々な特定の実施形態では、腫瘍関連抗原または腫瘍特異的抗原は、S. Anguillet et al., Leukemia (2012), 26, 2186-2196に記載されるような、AML関連腫瘍抗原である。

【0314】

他の腫瘍関連抗原及び腫瘍特異的抗原は、当業者に既知である。

【0315】

キメラ抗原受容体を構築するのに有用なTSA及びTAAに結合する受容体、抗体、及びscFvは、当技術分野で既知であり、それらをコードするヌクレオチド配列もまた当技術分野で既知である。

【0316】

ある特定の特定の実施形態では、キメラ抗原受容体の細胞外ドメインによって認識される抗原は、一般にTSAまたはTAAであると見なされないが、そうであっても腫瘍細胞に関連する、または腫瘍によって引き起こされる損傷に関連する抗原である。ある特定の実施形態では、例えば、抗原は、例えば、成長因子、サイトカイン、もしくはインターロイキン、例えば、成長因子、サイトカイン、または血管新生もしくは血管形成に関連するインターロイキンである。そのような成長因子、サイトカイン、またはインターロイキンは、例えば、血管内皮成長因子(VEGF)、塩基性線維芽細胞成長因子(bFGF)、血小板由来成長因子(PDGF)、肝細胞成長因子(HGF)、インスリン様成長因子(IGF)、またはインターロイキン-8(IL-8)を含み得る。腫瘍はまた、腫瘍に局在する低酸素環境も作成できる。したがって、他の特定の実施形態では、抗原は、低酸素関連因子、例えば、HIF-1、HIF-1、HIF-2、HIF-2、HIF-3、またはHIF-3である。腫瘍はまた、正常組織に対して局在的損傷を引き起こし、損傷関連分子パターン分子として知られる分子(DAMP;アラミンとしても知られる)の放出を引き起こすことができる。したがって、ある特定の他の特定の実施形態では、抗原は、DAMP、例えば、熱ショックタンパク質、クロマチン関連タンパク質高移動度群ボックス1(HMGB1)、S100A8(MRP8、カルグラニユリンA)、S100A9(MRP14、カルグラニユリンB)、血清アミロイドA(SAA)であるか、または、デオキシリボ核酸、アデノシン三リン酸、尿酸、もしくはヘパリン硫酸である。

【0317】

ある特定の実施形態では、CARの細胞外ドメインは、リンカー、スパーサー、またはヒンジポリペプチド配列、例えば、CD28からの配列またはCTLA4からの配列によって、ポリペプチドの膜貫通ドメインに連結されている。膜貫通ドメインは、任意の膜貫通タンパク質の膜貫通ドメインから得ることができるか、またはそれに由来し得、そのような膜貫通ドメインのすべてまたは一部を含み得る。特定の実施形態では、膜貫通ドメイ

10

20

30

40

50

ンは、例えば、CD8、CD16、サイトカイン受容体、及びインターロイキン受容体、または成長因子受容体などから得ることができるか、またはそれに由来し得る。

【0318】

ある特定の実施形態では、CARの細胞内ドメインは、T細胞の表面上で発現し該T細胞の活性化及び/または増殖の引き金を引くタンパク質の細胞内ドメインもしくはモチーフであるか、あるいはそれを含む。そのようなドメインまたはモチーフは、CARの細胞外部分への抗原の結合に反応して、Tリンパ球の活性化に必要である一次抗原結合シグナルを伝送することができる。典型的に、このドメインまたはモチーフは、ITAM（免疫受容体チロシン系活性化モチーフ）を含むか、またはITAMである。CARに好適なITAM含有ポリペプチドは、例えば、ゼータCD3鎖（CD3）またはそのITAM含有部分を含む。特定の実施形態では、細胞内ドメインは、CD3細胞内シグナル伝達ドメインである。他の特定の実施形態では、細胞内ドメインは、リンパ球受容体鎖、TCR/CD3複合体タンパク質、Fc受容体サブユニット、またはIL-2受容体サブユニットからのものである。ある特定の実施形態では、CARは、追加的に、例えば、ポリペプチドの細胞内ドメインの一部として、1つ以上の共刺激性ドメインまたはモチーフを含む。1つ以上の共刺激性ドメインまたはモチーフは、共刺激性CD27ポリペプチド配列、共刺激性CD28ポリペプチド配列、共刺激性OX40（CD134）ポリペプチド配列、共刺激性4-1BB（CD137）ポリペプチド配列、または共刺激性誘導性T細胞共刺激性（ICOS）ポリペプチド配列、または他の共刺激性ドメインもしくはモチーフ、またはそれらの任意の組み合わせのうちの1つ以上であり得るか、あるいはそれらを含み得る。

10

20

【0319】

CARはまた、T細胞生存モチーフを含み得る。T細胞生存モチーフは、抗原による刺激後のTリンパ球の生存を促進する任意のポリペプチド配列またはモチーフであり得る。ある特定の実施形態では、T細胞生存モチーフは、CD3、CD28、IL-7受容体の細胞内シグナル伝達ドメイン（IL-7R）、IL-12受容体の細胞内シグナル伝達ドメイン、IL-15受容体の細胞内シグナル伝達ドメイン、IL-21受容体の細胞内シグナル伝達ドメイン、または形質転換成長因子（TGF）受容体の細胞内シグナル伝達ドメインであるか、またはそれらに由来する。

【0320】

CARを発現する修飾された免疫細胞は、例えば、Tリンパ球（T細胞、例えば、CD4+T細胞またはCD8+T細胞）、細胞傷害性リンパ球（CTL）、またはナチュラルキラー（NK）細胞であり得る。本明細書で提供される組成物及び方法で使用されるTリンパ球は、ナイーブTリンパ球またはMHC制限Tリンパ球であり得る。ある特定の実施形態では、Tリンパ球は、腫瘍浸潤リンパ球（TIL）である。ある特定の実施形態では、Tリンパ球は、腫瘍生検から単離されているか、または腫瘍生検から単離されたTリンパ球から増殖されている。ある特定の他の実施形態では、T細胞は、末梢血、臍帯血、またはリンパ液から単離されているか、または末梢血、臍帯血、もしくはリンパ液から単離されたTリンパ球から増殖されている。CARを発現する修飾された免疫細胞を生成するために使用される免疫細胞は、当技術分野で認められた常法、例えば、血液収集、それに続くアフレスシス、及び任意で抗体媒介性の細胞の単離またはソーティングを使用して単離され得る。

30

40

【0321】

修飾された免疫細胞は、好ましくは、修飾された免疫細胞が投与される個体にとって自家性である。ある特定の他の実施形態では、修飾された免疫細胞は、修飾された免疫細胞が投与される個体と同種である。同種Tリンパ球またはNK細胞が修飾されたTリンパ球を調製するために使用される場合、個体における移植片対宿主疾患（GVHD）の可能性を低減するであろうTリンパ球またはNK細胞を選択することが好ましい。例えば、ある特定の実施形態では、ウイルス特異的Tリンパ球は、修飾されたTリンパ球の調製のために選択される。そのようなリンパ球は、任意のレシピエント抗原に結合する著しく低減し

50

た天然能力を有することが予想され、したがって、任意のレシピエント抗原によって活性化されるであろう。ある特定の実施形態では、同種Ｔリンパ球のレシピエント媒介性拒絶は、１つ以上の免疫抑制剤、例えば、シクロスポリン、タクロリムス、シロリムス、シクロホスファミドなどの宿主への共投与によって低減し得る。

【 0 3 2 2 】

Ｔリンパ球、例えば、未修飾Ｔリンパ球、またはＣＤ３及びＣＤ２８を発現するＴリンパ球、またはＣＤ３ シグナル伝達ドメイン及びＣＤ２８共刺激性ドメインを含むポリペプチドを含むＴリンパ球は、ＣＤ３及びＣＤ２８に対する抗体、例えば、ビーズに結合した抗体を使用して増殖され得る。例えば、米国特許第５，９４８，８９３号、同第６，５３４，０５５号、同第６，３５２，６９４号、同第６，６９２，９６４号、同第６，８８

10

【 0 3 2 3 】

修飾された免疫細胞、例えば、修飾されたＴリンパ球は、所望される場合、修飾された免疫細胞の実質的にすべての死滅を可能にする「自殺遺伝子」または「安全スイッチ」を任意で含み得る。例えば、修飾されたＴリンパ球は、ある特定の実施形態では、ガンシクロビルとの接触時に、修飾されたＴリンパ球の死を引き起こす、HSVチミジンキナーゼ遺伝子（HSV-TK）を含み得る。別の実施形態では、修飾されたＴリンパ球は、誘導性カスパーゼ、例えば、誘導性カスパーゼ９（icaspase9）、例えば、カスパーゼ９と特定の小分子医薬品を使用した二量体化を可能にするヒトFK506結合タンパク質との融合タンパク質を含む。Straathof et al., Blood 105 (11): 4247-4254 (2005)を参照されたい。ある特定の実施形態では、本明細書で提供される化合物１、化合物２または化合物３は、様々なタイプまたはステージの多発性骨髄腫を有する患者に、キメラ抗原受容体（CAR）Ｔ細胞と組み合わせて投与される。ある特定の実施形態では、併用におけるCAR T細胞は、B細胞成熟抗原（BCMA）を標的とし、より特定の実施形態では、CAR T細胞は、bb2121またはbb21217である。いくつかの実施形態では、CAR T細胞は、JCARH125である。

20

【 0 3 2 4 】

本明細書で提供される様々な方法のいくつかの実施形態では、参照試料は、対象に治療用化合物を投与する前に対象から得られ、対照試料は、試料と同じ由来源からのものである。本明細書で提供される様々な方法の他の実施形態では、参照試料は、がんを有しない健康な患者から得られ、対照試料は、試料と同じ由来源からのものである。

30

【 0 3 2 5 】

本明細書で提供される様々な方法のいくつかの実施形態では、がんは血液由来がんである。ある特定の実施形態では、血液由来がんは、転移性である。本明細書で提供される様々な方法のいくつかの実施形態では、がんは、多発性骨髄腫である。

【 0 3 2 6 】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法は、様々なタイプのがんを治療、予防、または管理することを包含する。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法は、様々なタイプのがんを治療または予防することを包含する。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法は、本明細書で提供されるがんなどの様々なタイプのがんを治療することを包含する。一実施形態では、本明細書で提供される方法は、治療上有効な量の化合物１、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を投与することによって多発性骨髄腫を治療、予防、または管理することを包含する。一実施形態では、本明細書で提供される方法は、治療上有効な量の化合物２、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を投与することによって多発性骨髄腫を治療、予防、または管理することを包含する。一実施形態では、本明細書で提供される方法は、治療上有効な量の化合物３、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を投与することによって多発性骨髄腫を治療、予防、または管理することを包含する。

40

50

【0327】

ある特定の実施形態では、本明細書で提供されるのは、腎機能障害を有する患者におけるがんを治療、予防、または管理する方法である。ある特定の実施形態では、本明細書で提供されるのは、疾患、老化、または他の患者因子によるものであるが、これらに限定されない、腎機能障害を有する患者に対して適切な用量調節を提供する方法である。

【0328】

ある特定の実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療上有効な量の化合物1、化合物2、もしくは化合物3、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を、腎機能障害と共に再発性/難治性のMMを有する患者に、単独でまたは第2の活性剤と組み合わせて投与することを
10
含む、腎機能障害またはその症状を有する患者における再発性/難治性MMを含む、MMを治療、予防、または管理する方法である。いくつかの実施形態では、方法は、本明細書で提供される化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩を、腎機能障害を有する患者における再発性/難治性のMMを治療、予防、または管理するのに有効な量で第2の活性剤と組み合わせて対象に投与するステップを含む。ある特定の実施形態では、化合物は、化合物1である。ある特定の実施形態では、化合物は、化合物2である。ある特定の実施形態では、化合物は、化合物3である。

【0329】

いくつかの実施形態では、バイオマーカーのレベルは、化合物治療と共に減少する。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、CRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、可溶性BCMA、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、pRB1からなる群から選択され、バイオマーカーのレベルは、治療用化合物での治療前の参照レベルと比較して、減少する。
20

【0330】

他の実施形態では、バイオマーカーのレベルは、化合物治療と共に増加する。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、カスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、及びTCRクローン性からなる群から選択され、バイオマーカーのレベルは、治療用化合物での治療前の参照レベルと比較して、増加する。
30

【0331】

本明細書で提供される様々な方法のある特定の実施形態では、バイオマーカーは、例えば、タンパク質間相互作用（例えば、ある特定のCRBN基質またはその下流エフェクター）を通じて、または様々な細胞経路（例えば、シグナル伝達経路）を通じて、CRBNによって直接または間接的に影響されるタンパク質である。特定の実施形態では、バイオマーカーは、CRBN関連タンパク質（CAP）である。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、CRBNによって直接または間接的に影響されるタンパク質のmRNAである。他の実施形態では、バイオマーカーは、CRBNによって直接または間接的に影響されるタンパク質のcDNAである。
40

【0332】

したがって、いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に
40
応答する可能性が高い、がんを有する対象を特定する方法であって、

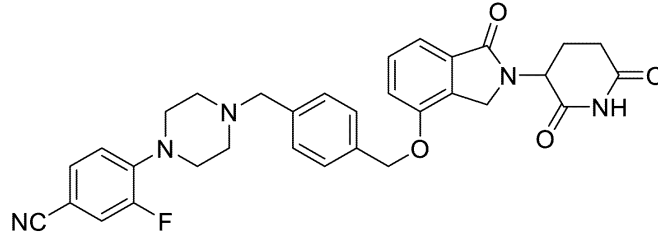
(a) 対象に治療用化合物を投与することと、

(b) 対象から試料を得ることと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することであって、バイオマーカーがCAPである、決定することと、

(d) 試料中のバイオマーカーのレベルが、バイオマーカーの参照レベルと異なる場合、対象を、治療用化合物に
50
応答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物1：

【化56】



またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

10

【0333】

別の実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に应答する可能性が高い、がんを有する対象を特定する方法であって、

(a) 対象に治療用化合物を投与することと、

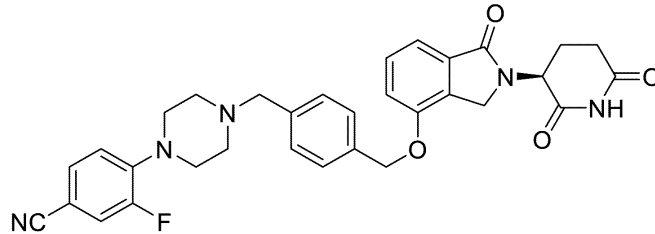
(b) 対象から試料を得ることと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することであって、バイオマーカーがC A Pである、決定することと、

(d) 試料中のバイオマーカーのレベルが、バイオマーカーの参照レベルと異なる場合、対象を、治療用化合物に应答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物2：

20

【化57】



またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

30

【0334】

さらに別の実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に应答する可能性が高い、がんを有する対象を特定する方法であって、

(a) 対象に治療用化合物を投与することと、

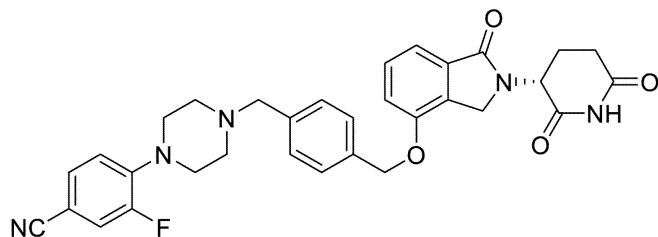
(b) 対象から試料を得ることと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することであって、バイオマーカーがC A Pである、決定することと、

(d) 試料中のバイオマーカーのレベルが、バイオマーカーの参照レベルと異なる場合、対象を、治療用化合物に应答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物3：

40

【化58】



またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

50

【0335】

別の実施形態では、本明細書で提供されるのは、対象に投与されている治療用化合物に
 応答する可能性が高い、がんを有する対象を特定する方法であって、

(a) 対象から得られた試料中のバイオマーカーのレベルを決定することであって、バ
 イオマーカーがC A Pである、決定することと、

(b) 試料中のバイオマーカーのレベルが、バイオマーカーの参照レベルと異なる場合
 、対象を治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物
 が、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはその互変異性体、アイソトポログ、も
 しくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0336】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に応答する可能性
 が高い、がんを有する対象を特定する方法であって、

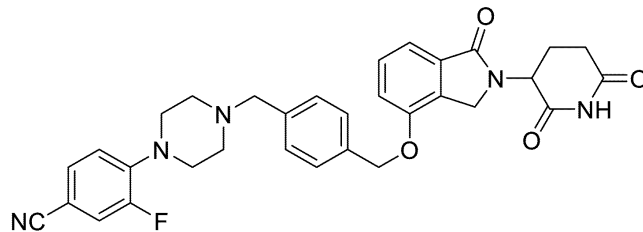
(a) 対象から試料を得ることと、

(b) 試料に治療用化合物を投与することと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することであって、バイオマーカーがC
 A Pである、決定することと、

(d) 試料中のバイオマーカーのレベルが、バイオマーカーの参照レベルと異なる場合
 、対象を、治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合
 物が、化合物1：

【化59】



またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、も
 しくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0337】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に応答する可能性
 が高い、がんを有する対象を特定する方法であって、

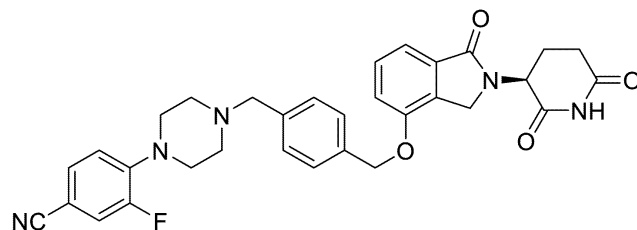
(a) 対象から試料を得ることと、

(b) 試料に治療用化合物を投与することと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することであって、バイオマーカーがC
 A Pである、決定することと、

(d) 試料中のバイオマーカーのレベルが、バイオマーカーの参照レベルと異なる場合
 、対象を、治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合
 物が、化合物2：

【化60】



またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法で
 ある。

【0338】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に応答する可能性が高い、がんを有する対象を特定する方法であって、

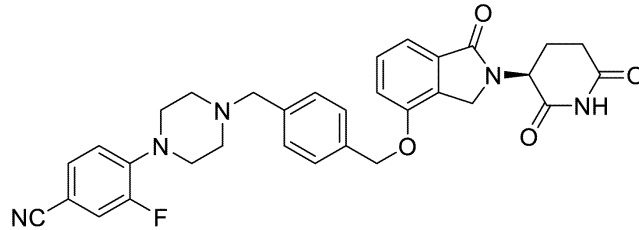
(a) 対象から試料を得ることと、

(b) 試料に治療用化合物を投与することと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することであって、バイオマーカーがC A Pである、決定することと、

(d) 試料中のバイオマーカーのレベルが、バイオマーカーの参照レベルと異なる場合、対象を、治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物3：

【化61】



またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0339】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に応答する可能性が高い、がんを有する対象を特定する方法であって、

(a) 対象から得られた試料に治療用化合物を投与することと、

(b) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することであって、バイオマーカーがC A Pである、決定することと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルが、バイオマーカーの参照レベルと異なる場合、対象を治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0340】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、がんを治療する方法であって、

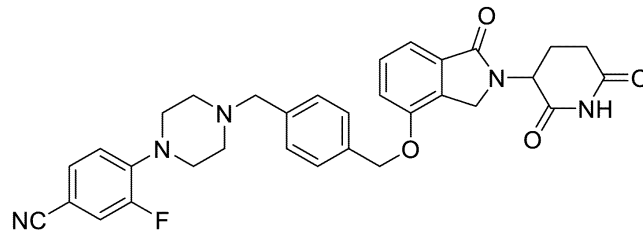
(a) がんを有する対象から試料を得ることと、

(b) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することであって、バイオマーカーがC A Pである、決定することと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルが、バイオマーカーの参照レベルと異なる場合、対象を、治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、

(d) 対象に治療上有効な量の治療用化合物を投与することと、を含み、治療用化合物が、化合物1：

【化62】



またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0341】

10

20

30

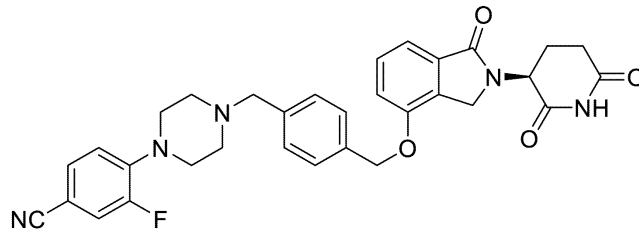
40

50

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、がんを治療する方法であって、

- (a) がんを有する対象から試料を得ることと、
- (b) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することであって、バイオマーカーが C A P である、決定することと、
- (c) 試料中のバイオマーカーのレベルが、バイオマーカーの参照レベルと異なる場合、対象を、治療用化合物に反応する可能性が高いと診断することと、
- (d) 対象に治療上有効な量の治療用化合物を投与することと、を含み、治療用化合物が、化合物 2 :

【化 6 3】



10

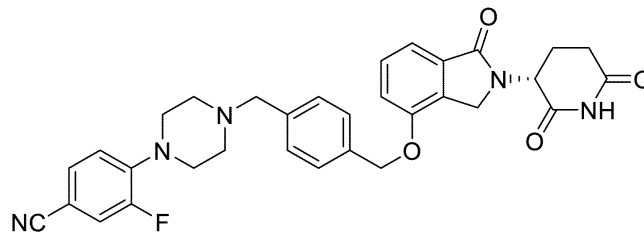
またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【 0 3 4 2】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、がんを治療する方法であって、

- (a) がんを有する対象から試料を得ることと、
- (b) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することであって、バイオマーカーが C A P である、決定することと、
- (c) 試料中のバイオマーカーのレベルが、バイオマーカーの参照レベルと異なる場合、対象を、治療用化合物に反応する可能性が高いと診断することと、
- (d) 対象に治療上有効な量の治療用化合物を投与することと、を含み、治療用化合物が、化合物 3 :

【化 6 4】



30

またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【 0 3 4 3】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、がんを治療する方法での使用のための化合物 1、化合物 2 または化合物 3 であって、がんを治療する方法は、

- (a) がんを有する対象から試料を得ることと、
- (b) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することであって、バイオマーカーが C A P である、決定することと、
- (c) 試料中のバイオマーカーのレベルが、バイオマーカーの参照レベルと異なる場合、対象を、治療用化合物に反応する可能性が高いと診断することと、
- (d) 対象に治療上有効な量の治療用化合物を投与することと、を含み、治療用化合物が、化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、

がんを治療する方法での使用のための化合物 1、化合物 2 または化合物 3 である。

50

【0344】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に対する、がんを有する対象またはがんを有する疑いのある対象の応答性を予測する方法であって、

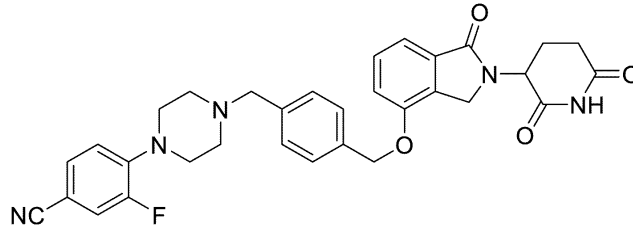
(a) 対象に治療用化合物を投与することと、

(b) 対象から試料を得ることと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することであって、バイオマーカーがC A Pである、決定することと、

(d) 試料中のバイオマーカーのレベルが、参照試料から得られたバイオマーカーのレベルと異なる場合、対象を、治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物1：

【化65】



またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0345】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に対する、がんを有する対象またはがんを有する疑いのある対象の応答性を予測する方法であって、

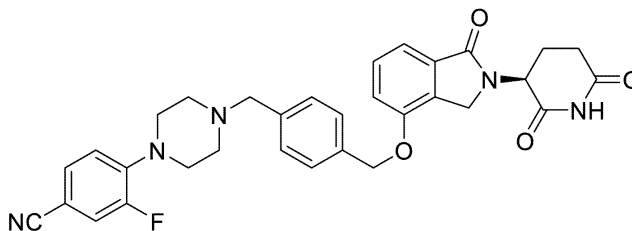
(a) 対象に治療用化合物を投与することと、

(b) 対象から試料を得ることと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することであって、バイオマーカーがC A Pである、決定することと、

(d) 試料中のバイオマーカーのレベルが、参照試料から得られたバイオマーカーのレベルと異なる場合、対象を、治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物2：

【化66】



またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0346】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に対する、がんを有する対象またはがんを有する疑いのある対象の応答性を予測する方法であって、

(a) 対象に治療用化合物を投与することと、

(b) 対象から試料を得ることと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することであって、バイオマーカーがC A Pである、決定することと、

(d) 試料中のバイオマーカーのレベルが、参照試料から得られたバイオマーカーのレベルと異なる場合、対象を、治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物3：

10

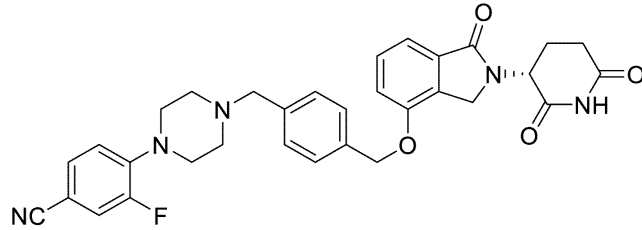
20

30

40

50

【化67】



またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

10

【0347】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、対象に投与されている治療用化合物に対する、がんを有する対象またはがんを有する疑いのある対象の応答性を予測する方法であって、

(a) 対象から得られた試料中のバイオマーカーのレベルを決定することであって、バイオマーカーがCAPである、決定することと、

(d) 試料中のバイオマーカーのレベルが、参照試料から得られたバイオマーカーのレベルと異なる場合、対象を治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物1、化合物3もしくは化合物3、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

20

【0348】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に対する、がんを有する対象またはがんを有する疑いのある対象の応答性を予測する方法であって、

(a) 対象から試料を得ることと、

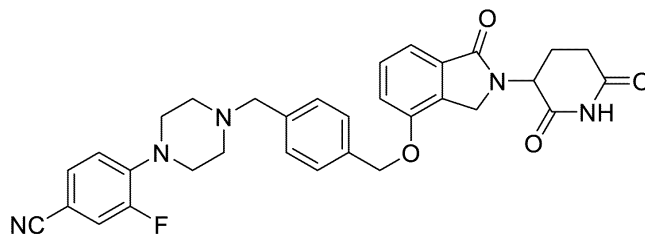
(b) 試料に治療用化合物を投与することと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することであって、バイオマーカーがCAPである、決定することと、

(d) 試料中のバイオマーカーのレベルが、参照試料から得られたバイオマーカーのレベルと異なる場合、対象を、治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物1：

30

【化68】



またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

40

【0349】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に対する、がんを有する対象またはがんを有する疑いのある対象の応答性を予測する方法であって、

(a) 対象から試料を得ることと、

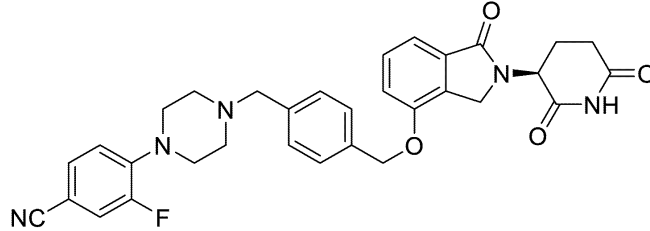
(b) 試料に治療用化合物を投与することと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することであって、バイオマーカーがCAPである、決定することと、

(d) 試料中のバイオマーカーのレベルが、参照試料から得られたバイオマーカーのレベルと異なる場合、対象を、治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物2：

50

【化 6 9】



またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

10

【0350】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に対する、がんを有する対象またはがんを有する疑いのある対象の応答性を予測する方法であって、

(a) 対象から試料を得ることと、

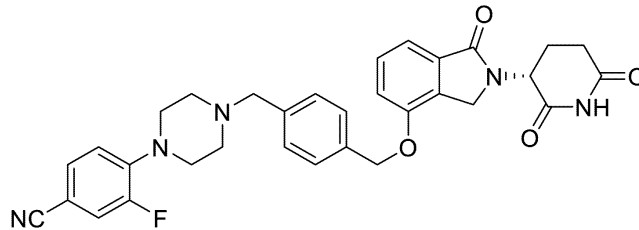
(b) 試料に治療用化合物を投与することと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することであって、バイオマーカーがC A Pである、決定することと、

(d) 試料中のバイオマーカーのレベルが、参照試料から得られたバイオマーカーのレベルと異なる場合、対象を、治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物 3 :

20

【化 7 0】



またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

30

【0351】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、対象に投与されている治療用化合物に対する、がんを有する対象またはがんを有する疑いのある対象の応答性を予測する方法であって、

(a) 対象から得られた試料中のバイオマーカーのレベルを決定することであって、バイオマーカーがC A Pである、決定することと、

(d) 試料中のバイオマーカーのレベルが、参照試料から得られたバイオマーカーのレベルと異なる場合、対象を治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

40

【0352】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物での対象におけるがんの治療の有効性をモニタリングする方法であって、

(a) 対象に治療用化合物を投与することと、

(b) 対象から試料を得ることと、

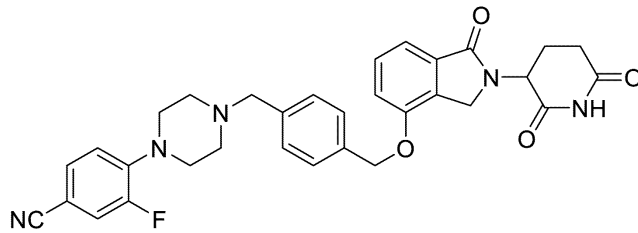
(c) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することであって、バイオマーカーがC A Pである、決定することと、

(d) 試料中のバイオマーカーのレベルを、参照試料から得られたバイオマーカーのレベルと比較することであって、バイオマーカーレベルの変化が、対象においてがんを治療することにおける治療用化合物の有効性を示す、比較することと、を含み、治療用化合物

50

が、化合物 1 :

【化 7 1】



またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

10

【0353】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物での対象におけるがんの治療の有効性をモニタリングする方法であって、

(a) 対象に治療用化合物を投与することと、

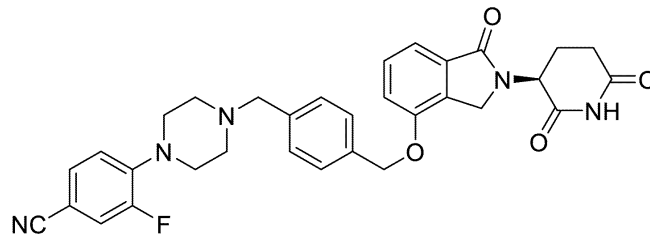
(b) 対象から試料を得ることと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することであって、バイオマーカーがCAPである、決定することと、

(d) 試料中のバイオマーカーのレベルを、参照試料から得られたバイオマーカーのレベルと比較することであって、バイオマーカーレベルの変化が、対象においてがんを治療することにおける治療用化合物の有効性を示す、比較することと、を含み、治療用化合物が、化合物 2 :

20

【化 7 2】



30

またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0354】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物での対象におけるがんの治療の有効性をモニタリングする方法であって、

(a) 対象に治療用化合物を投与することと、

(b) 対象から試料を得ることと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することであって、バイオマーカーがCAPである、決定することと、

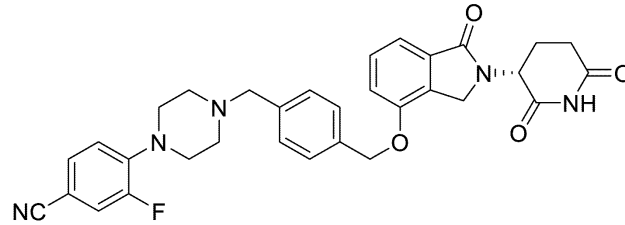
(d) 試料中のバイオマーカーのレベルを、参照試料から得られたバイオマーカーのレベルと比較することであって、バイオマーカーレベルの変化が、対象においてがんを治療することにおける治療用化合物の有効性を示す、比較することと、を含み、

40

治療用化合物が、化合物 3 :

50

【化 7 3】



またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

10

【0355】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、対象に投与されている治療用化合物での対象におけるがんの治療の有効性をモニタリングする方法であって、

(a) 対象から得られた試料中のバイオマーカーのレベルを決定することであって、バイオマーカーがCAPである、決定することと、

(b) 試料中のバイオマーカーのレベルを、参照試料から得られたバイオマーカーのレベルと比較することであって、バイオマーカーレベルの変化が、対象においてがんを治療することにおける治療用化合物の有効性を示す、比較することと、を含み、治療用化合物が、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

20

【0356】

いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、IKZF1、IKZF3、ZFP91、c-MYC、及びIRF4からなる群から選択されるCAPである。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、IKZF1またはIKZF3などのIkarosファミリーメンバーである。特定の実施形態では、バイオマーカーは、IKZF1である。別の特定の実施形態では、バイオマーカーは、IKZF3である。特定の実施形態では、バイオマーカーは、ZFP91である。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、IKZF1及びIKZF3の結合パートナー、それらの下流エフェクター、またはそれらに影響を与えた細胞経路における因子である。例えば、いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、IKZF1またはIKZF3の結合パートナー、その下流エフェクター、またはそれにより影響される細胞経路における因子である。特定の実施形態では、バイオマーカーは、IRF4などのIKZF1の下流エフェクターである。特定の実施形態では、バイオマーカーは、IRF4などのIKZF3の下流エフェクターである。特定の実施形態では、バイオマーカーは、c-MYCなどのIKZF1の下流エフェクターである。特定の実施形態では、バイオマーカーは、c-MYCなどのIKZF3の下流エフェクターである。

30

【0357】

実施例に示されるように、CRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、可溶性BCMA、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、pRB1などのバイオマーカーのレベルは、化合物1、化合物2、または化合物3の治療に应答して参照と比較して減少する。したがって、いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、CRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、可溶性BCMA、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、及びpRB1からなる群から選択され、バイオマーカーのレベルは、化合物1、化合物2、または化合物3の治療に应答して減少する。したがって、本明細書で提供される様々な方法のいくつかの実施形態では、バイオマーカーは、CRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、可溶性BCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、pRB1、またはそれによって影響を受けたタンパク質（または因子）であり、バイオマーカーのレベルは、参照レベルよりも低い。

40

【0358】

したがって、いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に応

50

答する可能性が高い、がんを有する対象を特定する方法であって、

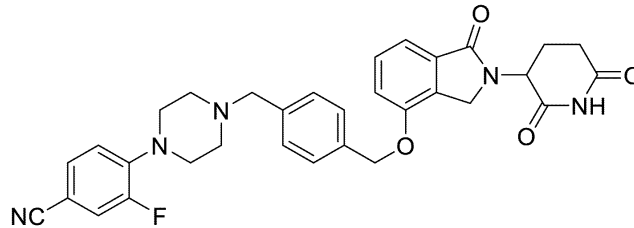
(a) 対象に治療用化合物を投与することと、

(b) 対象から試料を得ることと、

(c) 試料中のレベルCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、SBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1を決定することと、

(d) 試料中のレベルCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、SBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1が、参照試料中のCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1のレベルよりも低い場合、対象を治療用化合物に应答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物1：

【化74】



またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0359】

別の実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に应答する可能性が高い、がんを有する対象を特定する方法であって、

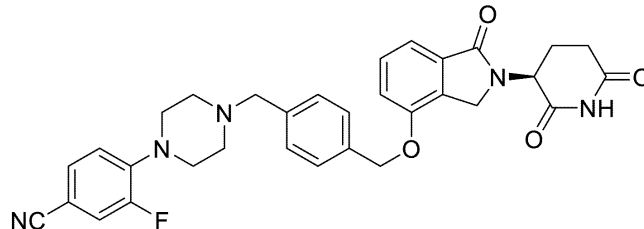
(a) 対象に治療用化合物を投与することと、

(b) 対象から試料を得ることと、

(c) 試料中のレベルCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1を決定することと、

(d) 試料中のレベルCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1が、参照試料中のCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1のレベルよりも低い場合、対象を治療用化合物に应答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物2：

【化75】



またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0360】

さらに別の実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に应答する可能性が高い、がんを有する対象を特定する方法であって、

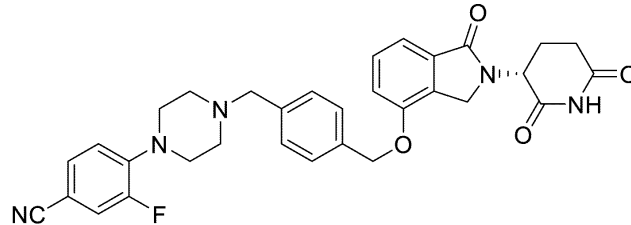
(a) 対象に治療用化合物を投与することと、

(b) 対象から試料を得ることと、

(c) 試料中のレベルCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイビン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1を決定することと、

(d) 試料中のレベルCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイビン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1が、参照試料中のCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイビン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1のレベルよりも低い場合、対象を治療用化合物に反応する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物3：

【化76】



またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0361】

別の実施形態では、本明細書で提供されるのは、対象に投与されている治療用化合物に反応する可能性が高い、がんを有する対象を特定する方法であって、

(a) 対象から得られた試料中のレベルCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイビン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1を決定することと、

(b) 試料中のレベルCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイビン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1が、参照試料中のCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイビン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1のレベルよりも低い場合、対象を治療用化合物に反応する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0362】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に反応する可能性が高い、がんを有する対象を特定する方法であって、

(a) 対象から試料を得ることと、

(b) 試料に治療用化合物を投与することと、

(c) 試料中のレベルCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイビン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1を決定することと、

(d) 試料中のレベルCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイビン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1が、参照試料中のCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイビン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1のレベルよりも低い場合、対象を治療用化合物に反応する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物1：

10

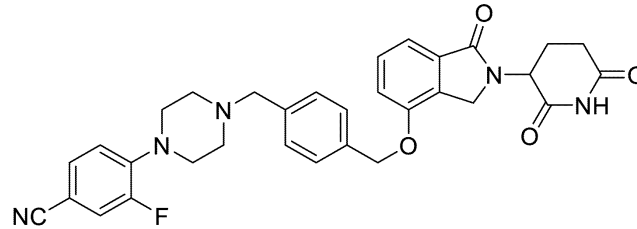
20

30

40

50

【化 7 7】



1

またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

10

【0363】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に応答する可能性が高い、がんを有する対象を特定する方法であって、

(a) 対象から試料を得ることと、

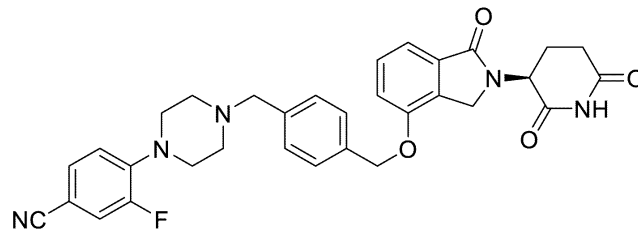
(b) 試料に治療用化合物を投与することと、

(c) 試料中のレベルCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1を決定することと、

(d) 試料中のレベルCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1が、参照試料中のCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1のレベルよりも低い場合、対象を治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物2：

20

【化 7 8】



30

またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0364】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に応答する可能性が高い、がんを有する対象を特定する方法であって、

(a) 対象から試料を得ることと、

(b) 試料に治療用化合物を投与することと、

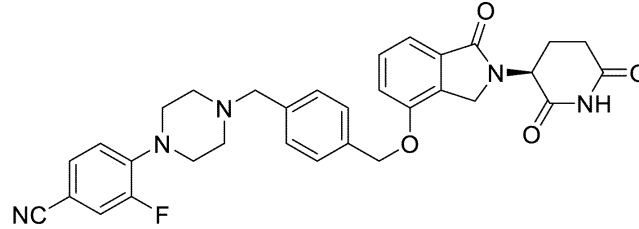
(c) 試料中のレベルCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1を決定することと、

(d) 試料中のレベルCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1が、参照試料中のCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1のレベルよりも低い場合、対象を治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物3：

40

50

【化79】



またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

10

【0365】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に応答する可能性が高い、がんを有する対象を特定する方法であって、

(a) 対象から得られた試料に治療用化合物を投与することと、

(b) 試料中のレベルCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1を決定することと、

(c) 試料中のレベルCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1が、参照試料中のCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1のレベルよりも低い場合、対象を治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

20

【0366】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、がんを治療する方法であって、

(a) がんを有する対象から試料を得ることと、

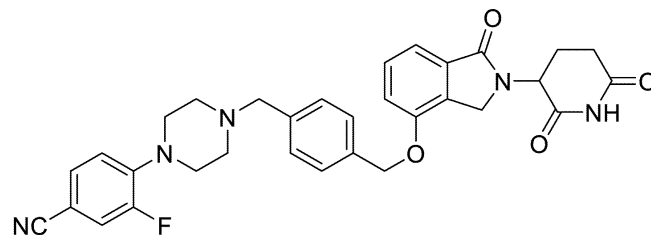
(b) 試料中のレベルCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1を決定することと、

(c) 試料中のレベルCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1が、参照試料中のCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1のレベルよりも低い場合、対象を治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、

(d) 対象に治療上有効な量の治療用化合物を投与することと、を含み、治療用化合物が、化合物1：

30

【化80】



またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

40

【0367】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、がんを治療する方法であって、

(a) がんを有する対象から試料を得ることと、

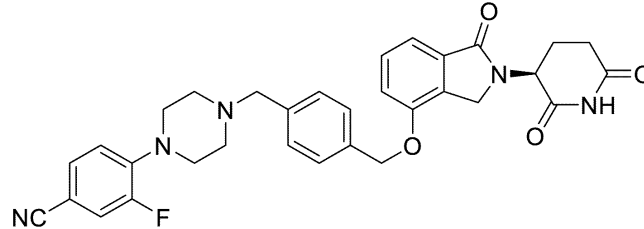
50

(b) 試料中のレベルCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1を決定することと、

(c) 試料中のレベルCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1が、参照試料中のCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1のレベルよりも低い場合、対象を治療用化合物に应答する可能性が高いと診断することと、

(d) 対象に治療上有効な量の治療用化合物を投与することと、を含み、治療用化合物が、化合物2：

【化81】



またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0368】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、がんを治療する方法であって、

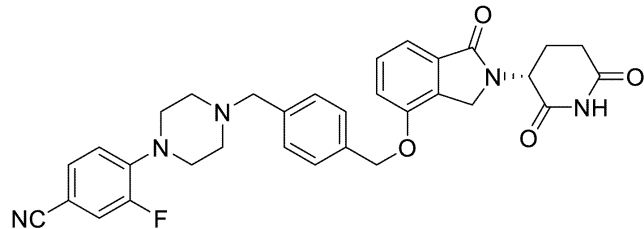
(a) がんを有する対象から試料を得ることと、

(b) 試料中のレベルCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1を決定することと、

(c) 試料中のレベルCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1が、参照試料中のCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1のレベルよりも低い場合、対象を治療用化合物に应答する可能性が高いと診断することと、

(d) 対象に治療上有効な量の治療用化合物を投与することと、を含み、治療用化合物が、化合物3：

【化82】



またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0369】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、がんを治療する方法での使用のための化合物1、化合物2または化合物3であって、がんを治療する方法は、

(a) がんを有する対象から試料を得ることと、

(b) 試料中のレベルCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1を決定することと、

10

20

30

40

50

(c) 試料中のレベルCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1が、参照試料中のCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1のレベルよりも低い場合、対象を治療用化合物に反応する可能性が高いと診断することと、

(d) 対象に治療上有効な量の治療用化合物を投与することと、を含む、がんを治療する方法での使用のための化合物1、化合物2または化合物3である。

【0370】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に対する、がんを有する対象またはがんを有する疑いのある対象の反応性を予測する方法であって、

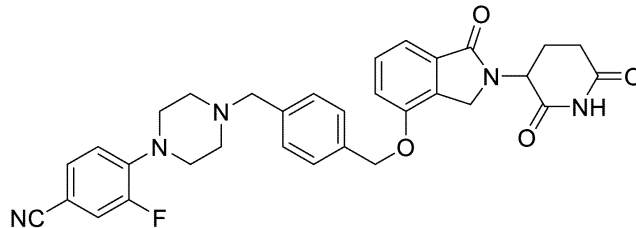
(a) 対象に治療用化合物を投与することと、

(b) 対象から試料を得ることと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することであって、バイオマーカーが、試料中のCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1である、決定することと、

(d) 試料中のレベルCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1が、参照試料中のCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1のレベルよりも低い場合、対象を治療用化合物に反応する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物1：

【化83】



またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0371】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に対する、がんを有する対象またはがんを有する疑いのある対象の反応性を予測する方法であって、

(a) 対象に治療用化合物を投与することと、

(b) 対象から試料を得ることと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することであって、バイオマーカーが、試料中のCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1である、決定することと、

(d) 試料中のレベルCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1が、参照試料中のCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1のレベルよりも低い場合、対象を治療用化合物に反応する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物2：

10

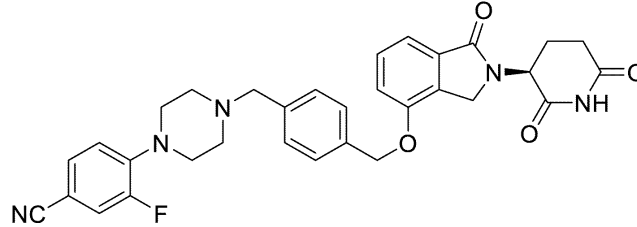
20

30

40

50

【化 8 4】



またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

10

【0372】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に対する、がんを有する対象またはがんを有する疑いのある対象の応答性を予測する方法であって、

(a) 対象に治療用化合物を投与することと、

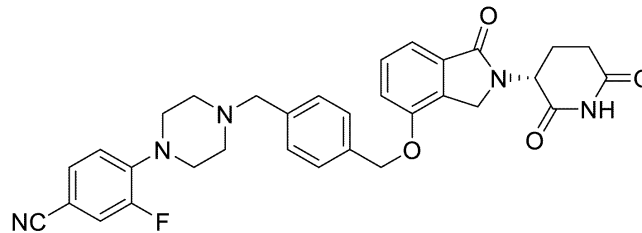
(b) 対象から試料を得ることと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することであって、バイオマーカーが、試料中のCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1である、決定することと、

(d) 試料中のレベルCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1が、参照試料中のCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1のレベルよりも低い場合、対象を治療用化合物に应答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物3：

20

【化 8 5】



30

またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0373】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、対象に投与されている治療用化合物に対する、がんを有する対象またはがんを有する疑いのある対象の応答性を予測する方法であって、

(a) 対象から得られた試料中のバイオマーカーのレベルを決定することであって、バイオマーカーが、試料中のCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1である、決定することと、

40

(b) 試料中のレベルCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1が、参照試料中のCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1のレベルよりも低い場合、対象を治療用化合物に应答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

50

【0374】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に対する、がんを有する対象またはがんを有する疑いのある対象の応答性を予測する方法であって、

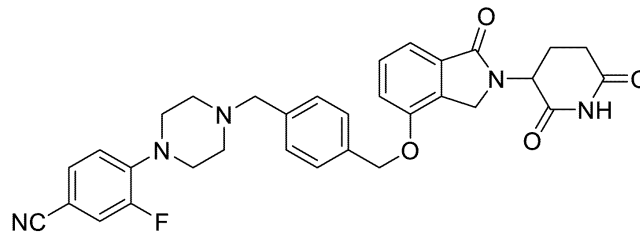
(a) 対象から試料を得ることと、

(b) 試料に治療用化合物を投与することと、

(c) 試料中のCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1のレベルを決定することと、

(d) 試料中のCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1のレベルが、参照試料中のCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1のレベルよりも低い場合、対象を治療用化合物に应答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物1：

【化86】



またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0375】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に対する、がんを有する対象またはがんを有する疑いのある対象の応答性を予測する方法であって、

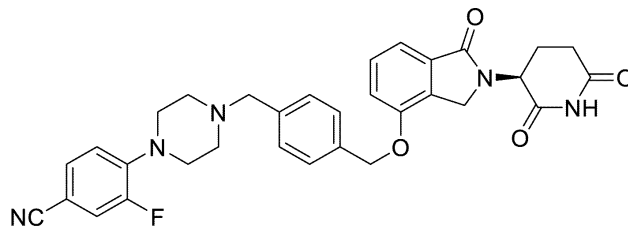
(a) 対象から試料を得ることと、

(b) 試料に治療用化合物を投与することと、

(c) 試料中のCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1のレベルを決定することと、

(d) 試料中のCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1のレベルが、参照試料中のCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1のレベルよりも低い場合、対象を治療用化合物に应答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物2：

【化87】



またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0376】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に対する、がんを

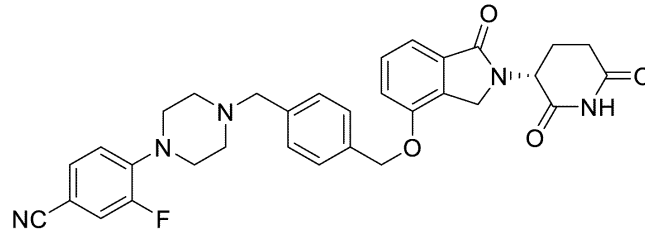
有する対象またはがんを有する疑いのある対象の応答性を予測する方法であって、

- (a) 対象から試料を得ることと、
- (b) 試料に治療用化合物を投与することと、

(c) 試料中の CRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、または pRB1 のレベルを決定することと、

(d) 試料中の CRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、または pRB1 のレベルが、参照試料中の CRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、または pRB1 のレベルよりも低い場合、対象を治療用化合物に应答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物 3 :

【化 8 8】



またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0377】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に対する、がんを有する対象またはがんを有する疑いのある対象の応答性を予測する方法であって、

- (a) 対象から得られた試料に治療用化合物を投与することと、

(b) 試料中の CRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、または pRB1 のレベルを決定することと、

(c) 試料中の CRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、または pRB1 のレベルが、参照試料中の CRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、または pRB1 のレベルよりも低い場合、対象を治療用化合物に应答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0378】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物での対象におけるがんの治療の有効性をモニタリングする方法であって、

- (a) 対象に治療用化合物を投与することと、
- (b) 対象から試料を得ることと、

(c) 試料中の CRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、または pRB1 のレベルを決定することと、

(d) 試料中の CRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、または pRB1 のレベルを、参照試料から得られた CRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、または pRB1 のレベルと比較することであって、参照レベルと比較したレベルの減少が、対象においてがんを治療することにおける治療用化合物の有効性を示す、比較することと、を含み、治

10

20

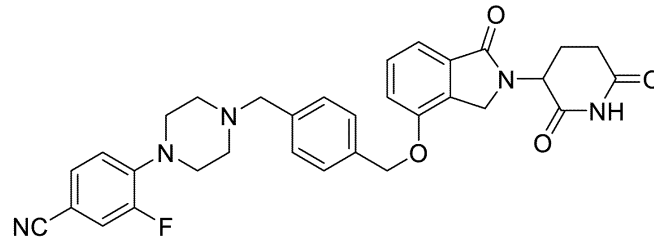
30

40

50

療用化合物が、化合物 1 :

【化 8 9】



10

またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0379】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物での対象におけるがんの治療の有効性をモニタリングする方法であって、

(a) 対象に治療用化合物を投与することと、

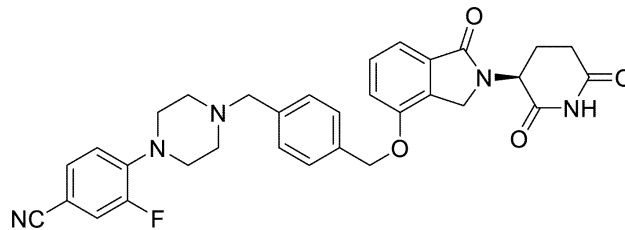
(b) 対象から試料を得ることと、

(c) 試料中の CRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、または pRB1 のレベルを決定することと、

20

(d) 試料中の CRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、または pRB1 のレベルを、参照試料から得られた CRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、または pRB1 のレベルと比較することであって、参照レベルと比較したレベルの減少が、対象においてがんを治療することにおける治療用化合物の有効性を示す、比較することと、を含み、治療用化合物が、化合物 2 :

【化 9 0】



30

またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0380】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物での対象におけるがんの治療の有効性をモニタリングする方法であって、

(a) 対象に治療用化合物を投与することと、

(b) 対象から試料を得ることと、

(c) 試料中の CRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、または pRB1 のレベルを決定することと、

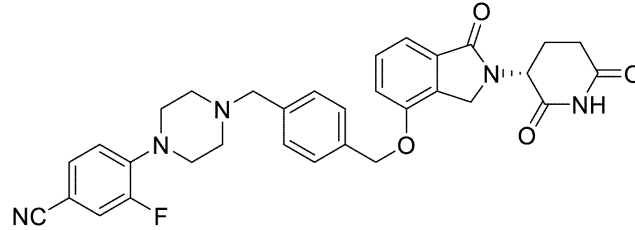
40

(d) 試料中の CRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、または pRB1 のレベルを、参照試料から得られた CRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、または pRB1

50

のレベルと比較することによって、参照レベルと比較したレベルの減少が、対象においてがんを治療することにおける治療用化合物の有効性を示す、比較することと、を含み、治療用化合物が、化合物 3 :

【化 9 1】



10

またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0381】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、対象に投与されている治療用化合物での対象におけるがんの治療の有効性をモニタリングする方法であって、

(a) 対象から得られた試料中のCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1のレベルを決定することと、

(b) 試料中のCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1のレベルを、参照試料から得られたCRBN、IKZF1、IKZF3、CTC、sBCMA、TIL、サバイピン、血清遊離軽鎖、ZFP91、c-MYC、IRF4、またはpRB1のレベルと比較することによって、参照レベルと比較したレベルの減少が、対象においてがんを治療することにおける治療用化合物の有効性を示す、比較することと、を含み、治療用化合物が、化合物 2、化合物 2 もしくは化合物 3、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

20

【0382】

本明細書に記載の方法の特定の実施形態では、参照試料は、治療用化合物での治療前の試料である。

30

【0383】

特定の実施形態では、バイオマーカーはCRBNであり、がんは多発性骨髄腫(MM)である。特定の実施形態では、バイオマーカーはCRBNであり、治療用化合物は、化合物 1、化合物 2、または化合物 3 である。特定の実施形態では、治療用化合物は、化合物 1 である。別の特定の実施形態では、治療用化合物は、化合物 2 である。さらに別の特定の実施形態では、治療用化合物は、化合物 3 である。

【0384】

特定の実施形態では、バイオマーカーはIKZF1であり、がんは、多発性骨髄腫(MM)である。特定の実施形態では、バイオマーカーはIKZF1であり、治療用化合物は、化合物 1、化合物 2、または化合物 3 である。特定の実施形態では、治療用化合物は、化合物 1 である。別の特定の実施形態では、治療用化合物は、化合物 2 である。さらに別の特定の実施形態では、治療用化合物は、化合物 3 である。

40

【0385】

特定の実施形態では、バイオマーカーはIKZF3であり、がんは、多発性骨髄腫(MM)である。特定の実施形態では、バイオマーカーはIKZF3であり、治療用化合物は、化合物 1、化合物 2、または化合物 3 である。特定の実施形態では、治療用化合物は、化合物 1 である。別の特定の実施形態では、治療用化合物は、化合物 2 である。さらに別の特定の実施形態では、治療用化合物は、化合物 3 である。

【0386】

特定の実施形態では、バイオマーカーはCTCであり、がんは多発性骨髄腫(MM)で

50

ある。特定の実施形態では、バイオマーカーはCTCであり、治療用化合物は、化合物1、化合物2、または化合物3である。特定の実施形態では、治療用化合物は、化合物1である。別の特定の実施形態では、治療用化合物は、化合物2である。さらに別の特定の実施形態では、治療用化合物は、化合物3である。

【0387】

特定の実施形態では、バイオマーカーはTILであり、がんは多発性骨髄腫(MM)である。特定の実施形態では、バイオマーカーはTILであり、治療用化合物は、化合物1、化合物2、または化合物3である。特定の実施形態では、治療用化合物は、化合物1である。別の特定の実施形態では、治療用化合物は、化合物2である。さらに別の特定の実施形態では、治療用化合物は、化合物3である。

10

【0388】

特定の実施形態では、バイオマーカーはサバイピンであり、がんは多発性骨髄腫(MM)である。特定の実施形態では、バイオマーカーはサバイピンであり、治療用化合物は、化合物1、化合物2、または化合物3である。特定の実施形態では、治療用化合物は、化合物1である。別の特定の実施形態では、治療用化合物は、化合物2である。さらに別の特定の実施形態では、治療用化合物は、化合物3である。

【0389】

特定の実施形態では、バイオマーカーは血清遊離軽鎖であり、がんは多発性骨髄腫(MM)である。特定の実施形態では、バイオマーカーは血清遊離軽鎖であり、治療用化合物は、化合物1、化合物2、または化合物3である。特定の実施形態では、治療用化合物は、化合物1である。別の特定の実施形態では、治療用化合物は、化合物2である。さらに別の特定の実施形態では、治療用化合物は、化合物3である。

20

【0390】

特定の実施形態では、バイオマーカーはZFP91であり、がんは多発性骨髄腫(MM)である。特定の実施形態では、バイオマーカーはZFP91であり、治療用化合物は、化合物1、化合物2、または化合物3である。特定の実施形態では、治療用化合物は、化合物1である。別の特定の実施形態では、治療用化合物は、化合物2である。さらに別の特定の実施形態では、治療用化合物は、化合物3である。

【0391】

特定の実施形態では、バイオマーカーはc-MYCであり、がんは多発性骨髄腫(MM)である。特定の実施形態では、バイオマーカーはc-MYCであり、治療用化合物は、化合物1、化合物2、または化合物3である。特定の実施形態では、治療用化合物は、化合物1である。別の特定の実施形態では、治療用化合物は、化合物2である。さらに別の特定の実施形態では、治療用化合物は、化合物3である。

30

【0392】

特定の実施形態では、バイオマーカーはIRF4であり、がんは多発性骨髄腫(MM)である。特定の実施形態では、バイオマーカーはIRF4であり、治療用化合物は、化合物1、化合物2、または化合物3である。特定の実施形態では、治療用化合物は、化合物1である。別の特定の実施形態では、治療用化合物は、化合物2である。さらに別の特定の実施形態では、治療用化合物は、化合物3である。

40

【0393】

特定の実施形態では、バイオマーカーはpRB1であり、がんは多発性骨髄腫(MM)である。特定の実施形態では、バイオマーカーはpRB1であり、治療用化合物は、化合物1、化合物2、または化合物3である。特定の実施形態では、治療用化合物は、化合物1である。別の特定の実施形態では、治療用化合物は、化合物2である。さらに別の特定の実施形態では、治療用化合物は、化合物3である。

【0394】

いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、アポトーシスにおいて機能を有する。ある特定の実施形態では、本明細書で提供されるバイオマーカーは、細胞周期において機能を有する。他の実施形態では、本明細書で提供されるバイオマーカーは、T細胞活性化に

50

において機能を有する。

【0395】

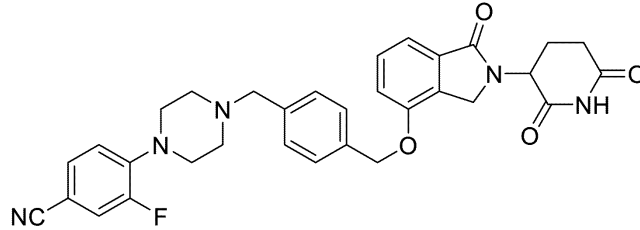
いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、再発性、難治性、または従来の療法に対して抵抗性である多発性骨髄腫を有し、治療用化合物に応答する可能性が高い対象を特定する方法であって、

(a) 対象からがん細胞を含む試料を得ることと、

(b) 試料中のCRBNのレベルを検出することと、

(c) 試料中のCRBNのレベルが、検出可能であり、CRBNの参照レベルよりも低い場合、対象を治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物1：

【化92】



の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0396】

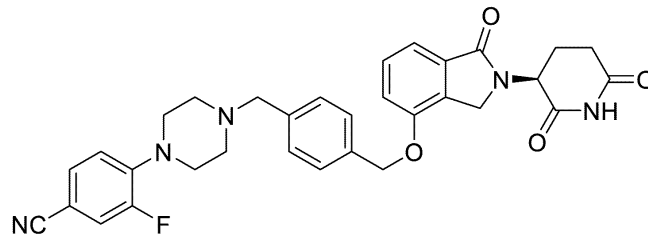
別の実施形態では、本明細書で提供されるのは、再発性、難治性、または従来の療法に対して抵抗性である多発性骨髄腫を有し、治療用化合物に応答する可能性が高い対象を特定する方法であって、

(a) 対象からがん細胞を含む試料を得ることと、

(b) 試料中のCRBNのレベルを検出することと、

(c) 試料中のCRBNのレベルが、検出可能であり、CRBNの参照レベルよりも低い場合、対象を治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物2：

【化93】



の化合物、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0397】

さらに別の実施形態では、本明細書で提供されるのは、再発性、難治性、または従来の療法に対して抵抗性である多発性骨髄腫を有し、治療用化合物に応答する可能性が高い対象を特定する方法であって、

(a) 対象からがん細胞を含む試料を得ることと、

(b) 試料中のCRBNのレベルを検出することと、

(c) 試料中のCRBNのレベルが、検出可能であり、CRBNの参照レベルよりも低い場合、対象を治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物3：

10

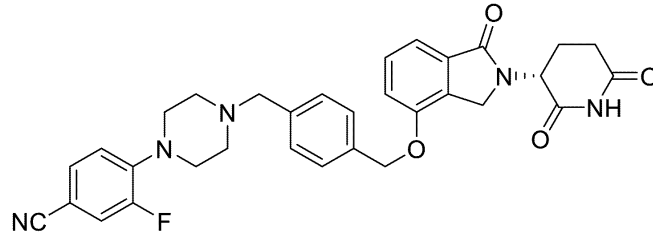
20

30

40

50

【化 9 4】



の化合物、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

10

【0398】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、再発性、難治性、または従来の療法に対して抵抗性である多発性骨髄腫を有し、治療用化合物に応答する可能性が高い対象を特定する方法であって、

(a) 対象から得られた試料中のCRBNのレベルを検出することと、

(b) 試料中のCRBNのレベルが、検出可能であり、CRBNの参照レベルよりも低い場合、対象を、治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物1、化合物2もしくは化合物3の化合物、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0399】

20

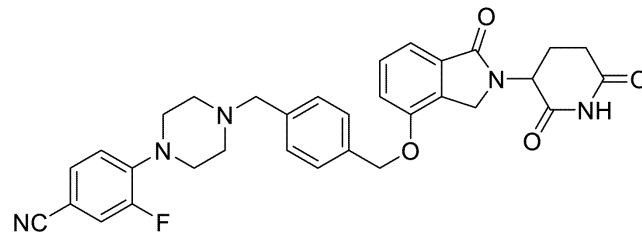
別の態様では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に対する、多発性骨髄腫を有する対象の応答性を予測する方法であって、

(a) 対象からがん細胞を含む試料を得ることと、

(b) 試料中のCRBNのレベルを検出することと、

(c) 試料中のCRBNのレベルが、検出可能であり、CRBNの参照レベルよりも低い場合、対象を治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物1：

【化 9 5】



30

の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0400】

別の実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に対する、多発性骨髄腫を有する対象の応答性を予測する方法であって、

40

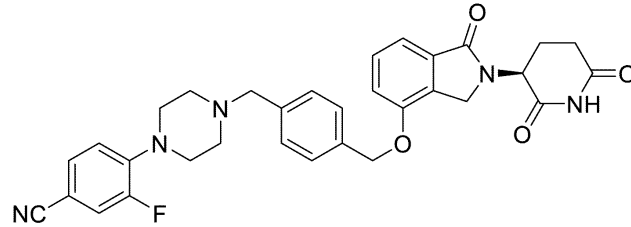
(a) 対象からがん細胞を含む試料を得ることと、

(b) 試料中のCRBNのレベルを検出することと、

(c) 試料中のCRBNのレベルが、検出可能であり、CRBNの参照レベルよりも低い場合、対象を治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物2：

50

【化96】



の化合物、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

10

【0401】

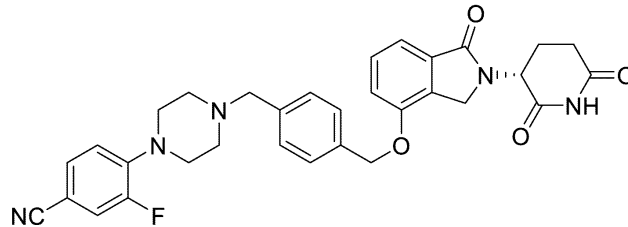
さらに別の実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に対する、多発性骨髄腫を有する対象の応答性を予測する方法であって、

(a) 対象からがん細胞を含む試料を得ることと、

(b) 試料中のCRBNのレベルを検出することと、

(c) 試料中のCRBNのレベルが、検出可能であり、CRBNの参照レベルよりも低い場合、対象を治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物3：

【化97】



20

の化合物、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0402】

別の実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に対する、多発性骨髄腫を有する対象の応答性を予測する方法であって、

(a) 対象から得られた試料中のCRBNのレベルを検出することと、

(b) 試料中のCRBNのレベルが、検出可能であり、CRBNの参照レベルよりも低い場合、対象を、治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物1、化合物2もしくは化合物3の化合物、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

30

【0403】

したがって、いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、がん細胞におけるCRBNレベルを検出し、試料中のCRBNのレベルが、検出可能であり、CRBNの参照レベルよりも低い場合、対象を治療用化合物に応答する可能性が高いと診断する方法である。いくつかの実施形態では、MMは、再発性、難治性、または従来療法に対して抵抗性である。一実施形態では、MMは、レナリドマイド抵抗性MMである。別の実施形態では、MMは、ボマリドマイド抵抗性MMである。セクション6の実施例で説明されるように、化合物2はまた、PBMC、CD4+及びCD8+T細胞において免疫調節特性を有する。したがって、本明細書で提供される方法の一実施形態では、CRBNはがん細胞において検出可能でなく、CRBNは免疫細胞において検出可能であり、患者は化合物1に応答する。本明細書で提供される方法の別の実施形態では、CRBNはがん細胞において検出可能でなく、CRBNは免疫細胞において検出可能であり、患者は化合物2に応答する。本明細書で提供される方法のさらに別の実施形態では、CRBNはがん細胞において検出可能でなく、CRBNは免疫細胞において検出可能であり、患者は化合物1に応答

40

50

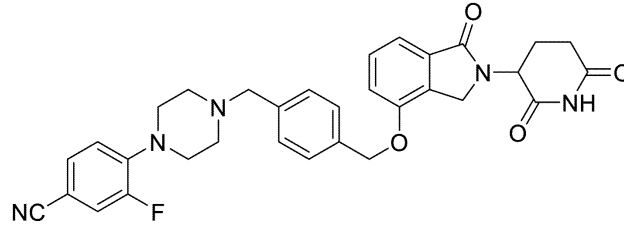
する。

【0404】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、多発性骨髄腫を有する対象を治療用化合物で治療するための投薬量を決定または調整する方法であって、

- (a) 対象にある投薬量の治療用化合物を投与することと、
 - (b) 異なる時点で対象から1つ以上の試料を得ることと、
 - (c) 1つ以上の試料中のIKZF1、IKZF3、または両方のレベルを決定し、それによって投薬量が、適切であるか、または調整を必要とするかどうかを決定することと、
- を含み、治療用化合物が、化合物1：

【化98】



10

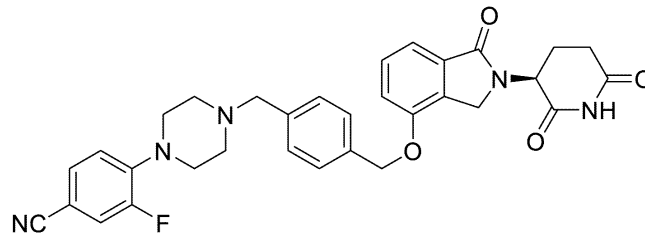
の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0405】

別の実施形態では、本明細書で提供されるのは、多発性骨髄腫を有する対象を治療用化合物で治療するための投薬量を決定または調整する方法であって、

- (a) 対象にある投薬量の治療用化合物を投与することと、
 - (b) 異なる時点で対象から1つ以上の試料を得ることと、
 - (c) 1つ以上の試料中のIKZF1、IKZF3、または両方のレベルを決定し、それによって投薬量が、適切であるか、または調整を必要とするかどうかを決定することと、
- を含み、治療用化合物が、化合物2：

【化99】



30

の化合物、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0406】

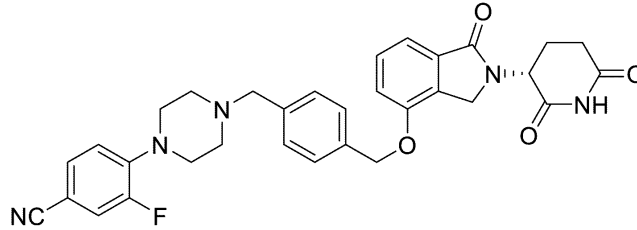
さらに別の実施形態では、本明細書で提供されるのは、多発性骨髄腫を有する対象を治療用化合物で治療するための投薬量を決定または調整する方法であって、

- (a) 対象にある投薬量の治療用化合物を投与することと、
 - (b) 異なる時点で対象から1つ以上の試料を得ることと、
 - (c) 1つ以上の試料中のIKZF1、IKZF3、または両方のレベルを決定し、それによって投薬量が、適切であるか、または調整を必要とするかどうかを決定することと、
- を含み、治療用化合物が、化合物3：

40

50

【化100】



の化合物、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

10

【0407】

別の実施形態では、本明細書で提供されるのは、対象に投与されている治療用化合物で多発性骨髄腫を有する対象を治療するための投薬量を決定または調整する方法であって、

(a) 対象から得られた1つ以上の試料中のIKZF1、IKZF3、または両方のレベルを決定し、それによって投薬量が、適切であるか、または調整を必要とするかどうかを決定することを含み、治療用化合物が、化合物1、化合物2もしくは化合物3の化合物、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0408】

いくつかの他の特定の実施形態では、バイオマーカーのレベルは、化合物治療と共に増加する。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、カスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、及びTCRクローン性からなる群から選択され、バイオマーカーのレベルは、治療用化合物での治療前の参照試料中のレベルと比較して、増加する。いくつかの実施形態では、バイオマーカーはアポトーシスにおいて機能を有し、バイオマーカーのレベルは、治療用化合物での治療前の参照試料中のレベルと比較して、増加する。他の実施形態では、バイオマーカーはT細胞活性化において機能を有し、バイオマーカーのレベルは、治療用化合物での治療前の参照試料中のレベルと比較して、増加する。

20

【0409】

したがって、いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に反応する可能性が高い、がんを有する対象を特定する方法であって、

30

(a) 対象に治療用化合物を投与することと、

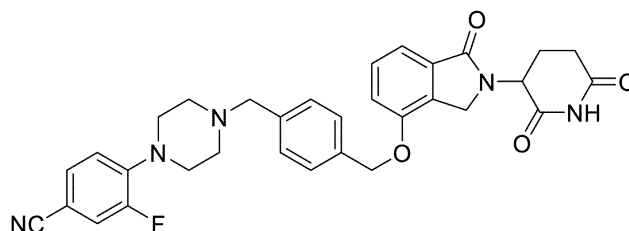
(b) 対象から試料を得ることと、

(c) 試料中のレベルカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性を決定することと、

(d) 試料中のレベルカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性が、参照試料中のカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性のレベルよりも高い場合、対象を、治療用化合物に反応する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物1：

40

【化101】



50

またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0410】

別の実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に応答する可能性が高い、がんを有する対象を特定する方法であって、

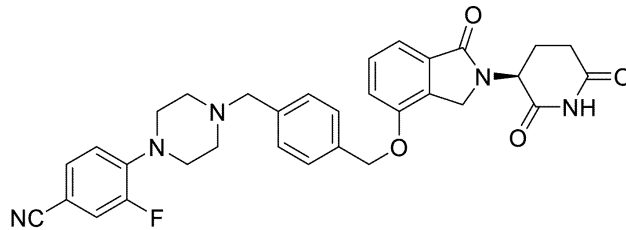
(a) 対象に治療用化合物を投与することと、

(b) 対象から試料を得ることと、

(c) 試料中のレベルカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性を決定することと、

(d) 試料中のレベルカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性が、参照試料中のカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性のレベルよりも高い場合、対象を、治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物2：

【化102】



またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0411】

さらに別の実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に応答する可能性が高い、がんを有する対象を特定する方法であって、

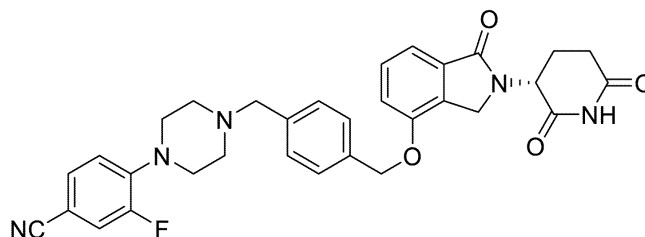
(a) 対象に治療用化合物を投与することと、

(b) 対象から試料を得ることと、

(c) 試料中のレベルカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性を決定することと、

(d) 試料中のレベルカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性が、参照試料中のカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性のレベルよりも高い場合、対象を、治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物3：

【化103】



またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法で

ある。

【0412】

別の実施形態では、本明細書で提供されるのは、対象に投与されている治療用化合物に
 応答する可能性が高い、がんを有する対象を特定する方法であって、

(a) 対象から得られた試料中のレベルカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性を決定することと、

(b) 試料中のレベルカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性が、参照試料中のカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性のレベルよりも高い場合、対象を、治療用化合物に
 応答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

10

【0413】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に
 応答する可能性が高い、がんを有する対象を特定する方法であって、

(a) 対象から試料を得ることと、

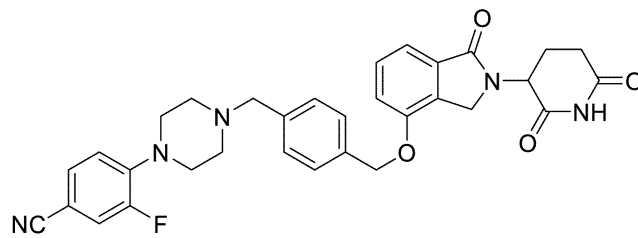
(b) 試料に治療用化合物を投与することと、

(c) 試料中のレベルカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性を決定することと、

20

(d) 試料中のレベルカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性が、参照試料中のカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性のレベルよりも高い場合、対象を、治療用化合物に
 応答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物1：

【化104】



1

30

またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0414】

40

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に
 応答する可能性が高い、がんを有する対象を特定する方法であって、

(a) 対象から試料を得ることと、

(b) 試料に治療用化合物を投与することと、

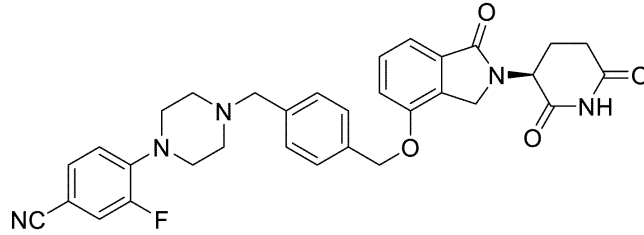
(c) 試料中のレベルカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性を決定することと、

(d) 試料中のレベルカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性が、参照試料中のカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、

50

IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性のレベルよりも高い場合、対象を、治療用化合物に反応する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物2：

【化105】



10

またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0415】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に反応する可能性が高い、がんを有する対象を特定する方法であって、

(a) 対象から試料を得ることと、

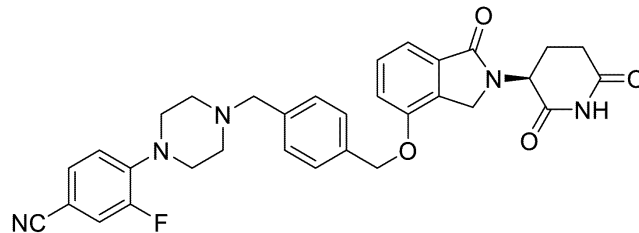
(b) 試料に治療用化合物を投与することと、

(c) 試料中のレベルカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性を決定することと、

20

(d) 試料中のレベルカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性が、参照試料中のカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性のレベルよりも高い場合、対象を、治療用化合物に反応する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物3：

【化106】



30

またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に反応する可能性が高い、がんを有する対象を特定する方法であって、

(a) 対象から得られた試料に治療用化合物を投与することと、

(c) 試料中のレベルカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性を決定することと、

40

(d) 試料中のレベルカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性が、参照試料中のカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性のレベルよりも高い場合、対象を、治療用化合物に反応する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

50

【0416】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、がんを治療する方法であって、

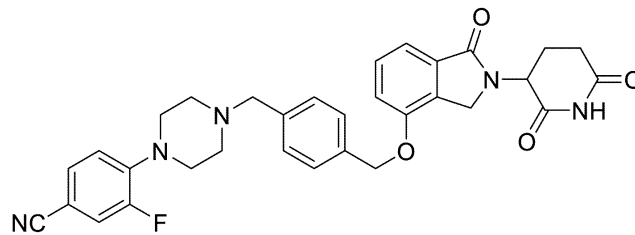
(a) がんを有する対象から試料を得ることと、

(b) 試料中のカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性のレベルを決定することと、

(c) 試料中のレベルカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性が、参照試料中のカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性のレベルよりも高い場合、対象を、治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、

(d) 対象に治療上有効な量の治療用化合物を投与することと、を含み、治療用化合物が、化合物1：

【化107】



またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0417】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、がんを治療する方法であって、

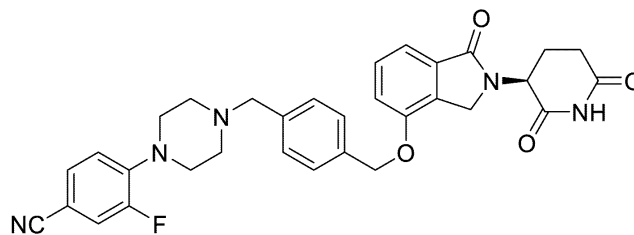
(a) がんを有する対象から試料を得ることと、

(b) 試料中のカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性のレベルを決定することと、

(c) 試料中のレベルカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性が、参照試料中のカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性のレベルよりも高い場合、対象を、治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、

(d) 対象に治療上有効な量の治療用化合物を投与することと、を含み、治療用化合物が、化合物2：

【化108】



またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0418】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、がんを治療する方法であって、

10

20

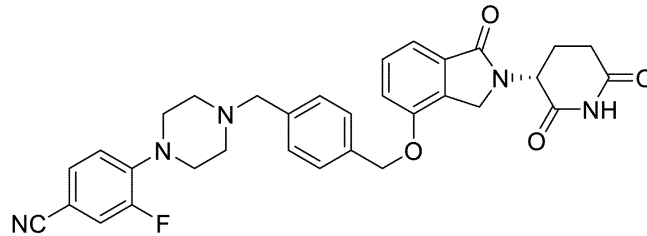
30

40

50

- (a) がんを有する対象から試料を得ることと、
- (b) 試料中のカスパーゼ 1、カスパーゼ - 3、カスパーゼ 7、P A R P、I F N 、T N F 、I L 2、p 2 1、p 2 7、B I M、またはT C Rクローン性のレベルを決定することと、
- (c) 試料中のレベルカスパーゼ 1、カスパーゼ - 3、カスパーゼ 7、P A R P、I F N 、T N F 、I L 2、p 2 1、p 2 7、B I M、またはT C Rクローン性が、参照試料中のカスパーゼ 1、カスパーゼ - 3、カスパーゼ 7、P A R P、I F N 、T N F 、I L 2、p 2 1、p 2 7、B I M、またはT C Rクローン性のレベルよりも高い場合、対象を、治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、
- (d) 対象に治療上有効な量の治療用化合物を投与することと、を含み、治療用化合物が、化合物 3 :

【化 1 0 9】



またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0 4 1 9】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、がんと治療する方法での使用のための化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩であって、がんと治療する方法は、

- (a) がんを有する対象から試料を得ることと、
- (b) 試料中のカスパーゼ 1、カスパーゼ - 3、カスパーゼ 7、P A R P、I F N 、T N F 、I L 2、p 2 1、p 2 7、B I M、またはT C Rクローン性のレベルを決定することと、
- (c) 試料中のレベルカスパーゼ 1、カスパーゼ - 3、カスパーゼ 7、P A R P、I F N 、T N F 、I L 2、p 2 1、p 2 7、B I M、またはT C Rクローン性が、参照試料中のカスパーゼ 1、カスパーゼ - 3、カスパーゼ 7、P A R P、I F N 、T N F 、I L 2、p 2 1、p 2 7、B I M、またはT C Rクローン性のレベルよりも高い場合、対象を、治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、
- (d) 対象に治療上有効な量の治療用化合物を投与することと、を含む、
- がんと治療する方法での使用のための化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である。

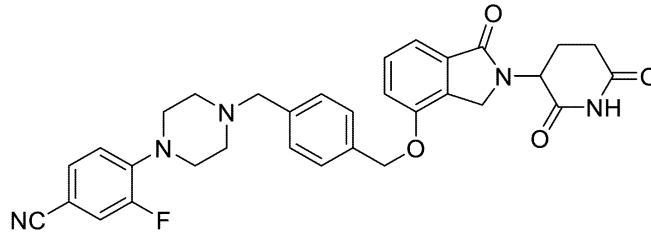
【0 4 2 0】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に対する、がんと有する対象またはがんと有する疑いのある対象の応答性を予測する方法であって、

- (a) 対象に治療用化合物を投与することと、
- (b) 対象から試料を得ることと、
- (c) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することであって、バイオマーカーが、試料中のカスパーゼ 1、カスパーゼ - 3、カスパーゼ 7、P A R P、I F N 、T N F 、I L 2、p 2 1、p 2 7、B I M、またはT C Rクローン性である、決定することと、
- (d) 試料中のカスパーゼ 1、カスパーゼ - 3、カスパーゼ 7、P A R P、I F N 、T N F 、I L 2、p 2 1、p 2 7、B I M、またはT C Rクローン性のレベルが、参照試料中のカスパーゼ 1、カスパーゼ - 3、カスパーゼ 7、P A R P、I F N 、T N F 、I L 2、p 2 1、p 2 7、B I M、またはT C Rクローン性のレベルよりも高い場合、

対象を、治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物 1 :

【化 1 1 0】



10

またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0 4 2 1】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に対する、がんを有する対象またはがんを有する疑いのある対象の応答性を予測する方法であって、

(a) 対象に治療用化合物を投与することと、

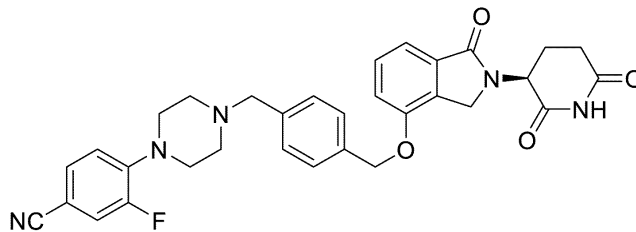
(b) 対象から試料を得ることと、

(c) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することであって、バイオマーカーが、試料中のカスパーゼ 1、カスパーゼ - 3、カスパーゼ 7、PARP、IFN、TNF、IL 2、p 2 1、p 2 7、BIM、または TCR クローン性である、決定することと、

20

(d) 試料中のカスパーゼ 1、カスパーゼ - 3、カスパーゼ 7、PARP、IFN、TNF、IL 2、p 2 1、p 2 7、BIM、または TCR クローン性のレベルが、参照試料中のカスパーゼ 1、カスパーゼ - 3、カスパーゼ 7、PARP、IFN、TNF、IL 2、p 2 1、p 2 7、BIM、または TCR クローン性のレベルよりも高い場合、対象を、治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物 2 :

【化 1 1 1】



30

またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0 4 2 2】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に対する、がんを有する対象またはがんを有する疑いのある対象の応答性を予測する方法であって、

(a) 対象に治療用化合物を投与することと、

(b) 対象から試料を得ることと、

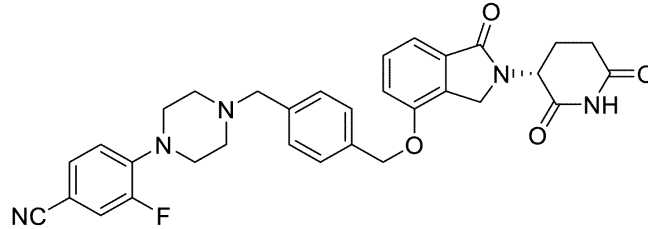
(c) 試料中のバイオマーカーのレベルを決定することであって、バイオマーカーが、試料中のカスパーゼ 1、カスパーゼ - 3、カスパーゼ 7、PARP、IFN、TNF、IL 2、p 2 1、p 2 7、BIM、または TCR クローン性である、決定することと、

40

(d) 試料中のレベルカスパーゼ 1、カスパーゼ - 3、カスパーゼ 7、PARP、IFN、TNF、IL 2、p 2 1、p 2 7、BIM、または TCR クローン性が、参照試料中のカスパーゼ 1、カスパーゼ - 3、カスパーゼ 7、PARP、IFN、TNF、IL 2、p 2 1、p 2 7、BIM、または TCR クローン性のレベルよりも高い場合、対象を、治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物 3 :

50

【化 1 1 2】



またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

10

【0 4 2 3】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、対象に投与されている治療用化合物に対する、がんを有する対象またはがんを有する疑いのある対象の応答性を予測する方法であって、

(a) 対象から得られた試料中のバイオマーカーのレベルを決定することであって、バイオマーカーが、試料中のカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性である、決定することと、

(b) 試料中のレベルカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性が、参照試料中のカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性のレベルよりも高い場合、対象を、治療用化合物に反応する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

20

【0 4 2 4】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に対する、がんを有する対象またはがんを有する疑いのある対象の応答性を予測する方法であって、

(a) 対象から試料を得ることと、

(b) 試料に治療用化合物を投与することと、

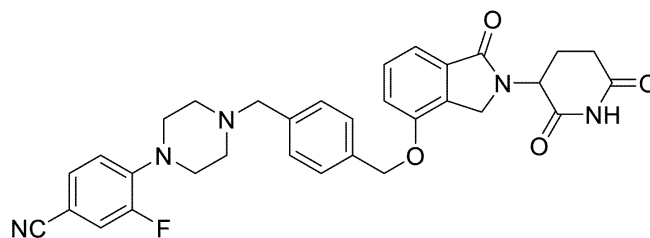
(c) 試料中のカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性のレベルを決定することと、

30

(d) 試料中のカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性のレベルが、参照試料中のカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性のレベルよりも高い場合、対象を、治療用化合物に反応する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物1：

40

【化 1 1 3】



またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

50

【0425】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に対する、がんを有する対象またはがんを有する疑いのある対象の応答性を予測する方法であって、

(a) 対象から試料を得ることと、

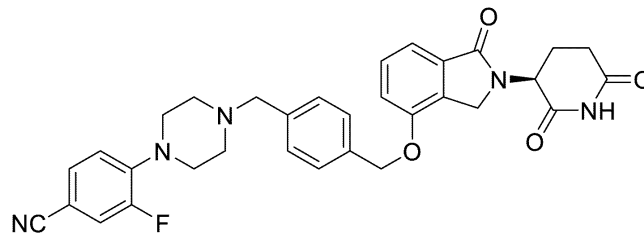
(b) 試料に治療用化合物を投与することと、

(c) 試料中のカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性のレベルを決定することと、

(d) 試料中のカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性のレベルが、参照試料中のカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性のレベルよりも高い場合、対象を、治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物2：

10

【化114】



20

またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0426】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に対する、がんを有する対象またはがんを有する疑いのある対象の応答性を予測する方法であって、

(a) 対象から試料を得ることと、

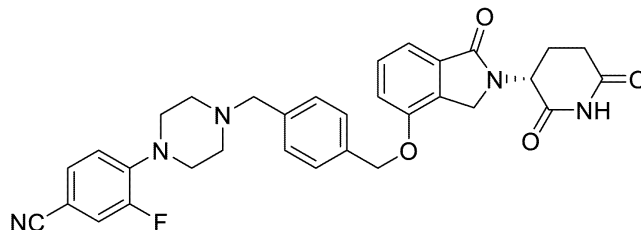
(b) 試料に治療用化合物を投与することと、

(c) 試料中のカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性のレベルを決定することと、

(d) 試料中のカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性のレベルが、参照試料中のカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性のレベルよりも高い場合、対象を、治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物3：

30

【化115】



40

またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0427】

50

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に対する、がんを有する対象またはがんを有する疑いのある対象の応答性を予測する方法であって、

(a) 対象から得られた試料に治療用化合物を投与することと、

(b) 試料中のカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性のレベルを決定することと、

(c) 試料中のカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性のレベルが、参照試料中のカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性のレベルよりも高い場合、対象を、治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、治療用化合物が、化合物1、化合物2もしくは化合物3、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

10

【0428】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物での対象におけるがんの治療の有効性をモニタリングする方法であって、

(a) 対象に治療用化合物を投与することと、

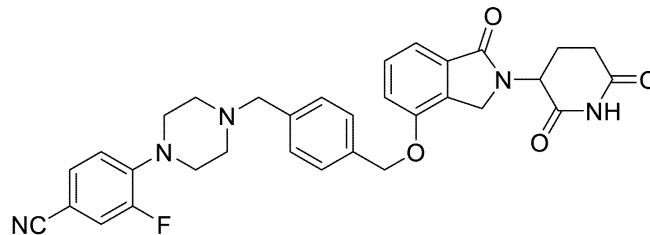
(b) 対象から試料を得ることと、

(c) 試料中のカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性のレベルを決定することと、

20

(d) 試料中のカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性のレベルを、参照試料から得られたカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性のレベルと比較することであって、参照レベルと比較したレベルの増加が、対象においてがんを治療することにおける治療用化合物の有効性を示す、比較することと、を含み、治療用化合物が、化合物1：

【化116】



30

またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0429】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物での対象におけるがんの治療の有効性をモニタリングする方法であって、

(a) 対象に治療用化合物を投与することと、

(b) 対象から試料を得ることと、

(c) 試料中のカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性のレベルを決定することと、

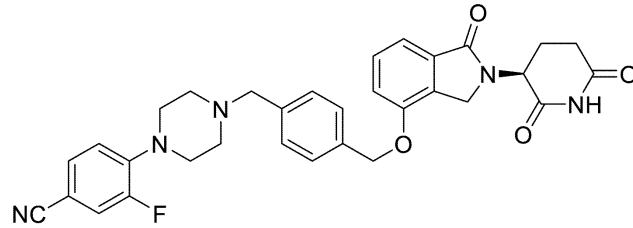
40

(d) 試料中のカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性のレベルを、参照試料から得られたカスパーゼ1、カスパーゼ-3、カスパーゼ7、PARP、IFN、TNF、IL2、p21、p27、BIM、またはTCRクローン性のレベルと比較す

50

ることであって、参照レベルと比較したレベルの増加が、対象においてがんを治療することにおける治療用化合物の有効性を示す、比較することと、を含み、治療用化合物が、化合物 2 :

【化 1 1 7】



10

またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0 4 3 0】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物での対象におけるがんの治療の有効性をモニタリングする方法であって、

(a) 対象に治療用化合物を投与することと、

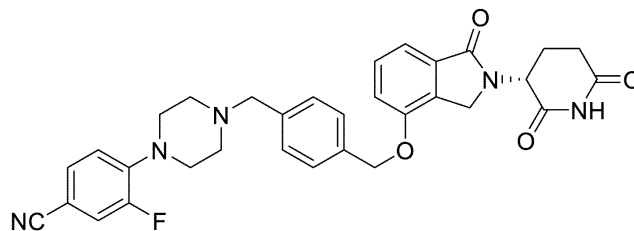
(b) 対象から試料を得ることと、

(c) 試料中のカスパーゼ 1、カスパーゼ - 3、カスパーゼ 7、P A R P、I F N、T N F、I L 2、p 2 1、p 2 7、B I M、または T C R クローン性のレベルを決定することと、

20

(d) 試料中のカスパーゼ 1、カスパーゼ - 3、カスパーゼ 7、P A R P、I F N、T N F、I L 2、p 2 1、p 2 7、B I M、または T C R クローン性のレベルを、参照試料から得られたカスパーゼ 1、カスパーゼ - 3、カスパーゼ 7、P A R P、I F N、T N F、I L 2、p 2 1、p 2 7、B I M、または T C R クローン性のレベルと比較することであって、参照レベルと比較したレベルの増加が、対象においてがんを治療することにおける治療用化合物の有効性を示す、比較することと、を含み、治療用化合物が、化合物 3 :

【化 1 1 8】



30

またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0 4 3 1】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、対象に投与されている治療用化合物での対象におけるがんの治療の有効性をモニタリングする方法であって、

(a) 対象から得られた試料中のカスパーゼ 1、カスパーゼ - 3、カスパーゼ 7、P A R P、I F N、T N F、I L 2、p 2 1、p 2 7、B I M、または T C R クローン性のレベルを決定することと、

(b) 試料中のカスパーゼ 1、カスパーゼ - 3、カスパーゼ 7、P A R P、I F N、T N F、I L 2、p 2 1、p 2 7、B I M、または T C R クローン性のレベルを、参照試料から得られたカスパーゼ 1、カスパーゼ - 3、カスパーゼ 7、P A R P、I F N、T N F、I L 2、p 2 1、p 2 7、B I M、または T C R クローン性のレベルと比較することであって、参照レベルと比較したレベルの増加が、対象においてがんを治療するこ

40

50

とにおける治療用化合物の有効性を示す、比較することと、を含み、治療用化合物が、化合物 1、化合物 2 もしくは化合物 3、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、方法である。

【0432】

本明細書に記載の方法の特定の実施形態では、参照試料は、治療用化合物での治療前の試料である。

【0433】

本明細書で提供される様々な方法のいくつかの実施形態では、バイオマーカーのレベルは、バイオマーカーのタンパク質レベルを決定することによって測定される。

【0434】

本明細書で提供される様々な方法の他の実施形態では、バイオマーカーのレベルは、バイオマーカーの mRNA レベルを決定することによって測定される。

【0435】

本明細書で提供される様々な方法のさらに他の実施形態では、バイオマーカーのレベルは、バイオマーカーの cDNA レベルを決定することによって測定される。

【0436】

本明細書で提供される様々な方法のいくつかの実施形態では、治療用化合物は、以下のセクション 5 . 7 で説明される化合物である。

【0437】

いくつかの実施形態では、治療用化合物は化合物 1 であり、がんは MM である。いくつかの実施形態では、治療用化合物は化合物 2 であり、がんは MM である。他の実施形態では、治療用化合物は化合物 3 であり、がんは MM である。

【0438】

いくつかの実施形態では、患者もしくは対象の応答性、または治療の有効性は、がんを有する患者の全生存期間 (OS)、完全寛解率 (CRR)、客観的奏効率 (ORR)、無増悪期間、無再発生存期間 (RFS)、無増悪生存期間 (PFS)、無事象生存期間、寛解持続期間、奏効期間及び / または寛解 / 奏効までの時間によって決定される。一実施形態では、がんは、血液癌である。ある特定の実施形態では、ORR は、完全寛解 (CR) (すなわち、形態学的無白血球状態、形態学的 CR、細胞遺伝学的 CR、分子的 CR 及び不完全な血液の回復を伴う形態学的 CR) と、部分寛解のすべての奏効を含む。

【0439】

他の実施形態では、本明細書で提供される様々な方法は、がん、例えば、血液癌を有する患者の全生存期間 (OS)、完全寛解率 (CRR)、客観的奏効率 (ORR)、無増悪期間、無再発生存期間 (RFS)、無増悪生存期間 (PFS)、無事象生存期間、寛解持続期間、奏効期間及び / または寛解 / 奏効までの時間を増加させるためのものである。

【0440】

本明細書で提供される他の実施形態は、本明細書で提供される方法のいずれかでの使用のための化合物 1、化合物 2 または化合物 3 である。

【0441】

5.3 バイオマーカーを検出及び定量化する方法

ある特定の実施形態では、本明細書で提供されるのは、試料内のタンパク質を、バイオマーカータンパク質に免疫特異的に結合する第 1 の抗体と接触させることを含む、生体試料からのバイオマーカー、例えば、CRBN、CRBN によって直接もしくは間接的に影響されるタンパク質、または化合物 1、化合物 2、もしくは化合物 3 に薬力学 (PD) 応答を示すタンパク質 (例えば、可溶性 BCMA) のタンパク質レベルを検出及び定量化する方法である。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法は、(i) 第 1 の抗体に結合したバイオマーカータンパク質を検出可能な標識を有する第 2 の抗体と接触させることであって、第 2 の抗体が、バイオマーカータンパク質に免疫特異的に結合し、第 2 の抗体が、第 1 の抗体とは異なるバイオマーカー上のエピトープに免疫特異的に結合する、接触させることと、(ii) バイオマーカータンパク質に結合した第 2 の抗体の存在を

10

20

30

40

50

検出することと、(i i i) 第 2 の抗体中の検出可能な標識の量に基づいてバイオマーカータンパク質の量を決定することと、をさらに含む。他の実施形態では、本明細書で提供される方法は、(i) 第 1 の抗体に結合したバイオマーカータンパク質を検出可能な標識を有する第 2 の抗体と接触させることであって、第 2 の抗体が、第 1 の抗体に免疫特異的に結合する、接触させることと、(i i) 第 1 の抗体に結合した第 2 の抗体の存在を検出することと、(i i i) 第 2 の抗体中の検出可能な標識の量に基づいてバイオマーカータンパク質の量を決定することと、をさらに含む。

【 0 4 4 2 】

本明細書で提供される様々な方法のいくつかの実施形態では、方法は、二重染色免疫組織化学を使用して、C R B N または C R B N によって直接もしくは間接的に影響されるタンパク質などのバイオマーカーのレベルを決定することを含む。二重染色免疫組織化学アッセイにおいて、本明細書で提供されるバイオマーカー及び別のがんバイオマーカーは、本明細書で提供されるバイオマーカーを標的とする第 1 の標識抗体と、がんバイオマーカーを標的とする第 2 の標識抗体と、を使用して同時に検出される。そのようなアッセイは、本明細書で提供されるバイオマーカーを検出及び測定するための特異性、精度、及び感度を改善できる。いくつかの実施形態では、がんバイオマーカーは、MMバイオマーカーである。

10

【 0 4 4 3 】

本明細書で提供される様々な方法のいくつかの実施形態では、方法は、DNA を配列決定することを含む。例えば、いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に反応する可能性が高い、多発性骨髄腫を有する対象を特定する方法、ならびに治療用化合物に対する多発性骨髄腫を有する対象の反応性を予測する方法である。セレブロンモジュレーター化合物での初期治療に抵抗性である患者は、C R B N において変異を有することができる。重要なことに、実施例に示されるように、レナリドマイドまたはポマリドマイドなどのセレブロンモジュレーターに抵抗性である細胞は、依然として化合物 1、化合物 2、または化合物 3 に感受性でありうる。したがって、いくつかの実施形態では、方法は、変異について C R B N の DNA を配列決定して、治療用化合物に対する反応する可能性が高い、多発性骨髄腫を有する対象を特定することを含み、治療用化合物は、化合物 1 である。いくつかの実施形態では、方法は、変異について C R B N の DNA を配列決定して、治療用化合物に対する反応する可能性が高い、多発性骨髄腫を有する対象を特定することを含み、治療用化合物は、化合物 2 である。いくつかの実施形態では、方法は、変異について C R B N の DNA を配列決定して、治療用化合物に対する反応する可能性が高い、多発性骨髄腫を有する対象を特定することを含み、治療用化合物は、化合物 3 である。他の実施形態では、方法は、変異について C R B N の DNA を配列決定して、治療用化合物に対する多発性骨髄腫を有する対象の反応性を予測することを含み、治療用化合物は、化合物 1 である。他の実施形態では、方法は、変異について C R B N の DNA を配列決定して、治療用化合物に対する多発性骨髄腫を有する対象の反応性を予測することを含み、治療用化合物は、化合物 2 である。他の実施形態では、方法は、変異について C R B N の DNA を配列決定して、治療用化合物に対する多発性骨髄腫を有する対象の反応性を予測することを含み、治療用化合物は、化合物 3 である。

20

30

40

【 0 4 4 4 】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法は、T細胞活性化を検出するためのものである。いくつかの実施形態では、T C R の DNA は、化合物 1、化合物 2、または化合物 3 での治療後に配列決定され得る。T細胞の活性化は、それらのT C R の特定の遺伝子再配列を伴うT細胞の集団のクローナル拡大を生じることができる。再配列は、DNA 配列決定によって決定され得る。したがって、本明細書で提供される様々な方法のいくつかの実施形態では、方法バイオマーカーはT C R クローン性であり、T C R クローン性は、T C R の DNA 配列決定によって測定される。

【 0 4 4 5 】

したがって、いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法は、(i) 試料内の

50

タンパク質を、本明細書で提供されるバイオマーカーに免疫特異的に結合する第1の抗体と接触させることであって、第1の抗体が第1の検出可能な標識と結合している、接触させることと、(ii) 試料内のタンパク質を、がんバイオマーカーに免疫特異的に結合する第2の抗体と接触させることであって、第2の抗体が第2の検出可能な標識と結合している、接触させることと、(iii) タンパク質に結合した第1の抗体及び第2の抗体の存在を検出することと、(iv) 第1の抗体中の検出可能な標識の量に基づいて本明細書で提供されるバイオマーカーのレベルを決定し、第2の抗体中の検出可能な標識の量に基づいてがんバイオマーカーのレベルを決定することと、を含む。いくつかの実施形態では、がんバイオマーカーは、MMバイオマーカーである。

【0446】

ある特定の実施形態では、本明細書で提供されるのは、生体試料からのバイオマーカー、例えば、AiolosもしくはIkaros、または本明細書で提供される任意の他のバイオマーカーのタンパク質レベルを検出及び定量化する方法であって、(i) バイオマーカータンパク質を第1の抗体と接触させることと、(ii) 第1の抗体に結合したバイオマーカータンパク質を、検出可能な標識を有する第2の抗体と接触させることであって、第2の抗体が第1の抗体に免疫特異的に結合する、接触させることと、(iii) バイオマーカータンパク質との複合体に結合した第2の抗体の存在を検出することと、(iv) フローサイトメトリー（例えば、FACS）を使用して、第2の抗体中の検出可能な標識の量に基づいてバイオマーカータンパク質の量を決定することと、を含む、方法である。AiolosまたはIkarosなどのバイオマーカータンパク質レベルの検出及び定量化は、がん細胞及び非がん細胞（例えば、CD3+T細胞）において実行され得ることが、さらに理解される。例えば、Aiolos及び/またはIkarosの発現は、化合物1、化合物2、または化合物3での治療前、治療中、及び/または治療後のCD3+T細胞中のフローサイトメトリーによって測定され得る。いくつかの実施形態では、がんバイオマーカーは、MMバイオマーカーである。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、CTCである。

【0447】

ある特定の実施形態では、本明細書で提供されるのは、生体試料からのバイオマーカー発現、例えば、CRBN、Aiolos、Ikaros、ZFP91、c-Myc、IRF4、c-カスパーゼ-3、ならびにTILなどのバイオマーカー発現を評価する方法であって、(i) 化合物1、化合物2、または化合物3での治療前、治療中、及び/または治療後に骨髓穿刺液試料を収集することと、(ii) 各試料から血餅を生成することと、(iii) 例えば、ホルマリン中で血餅を固定することと、(iv) 血餅パラフィン、または凍結包埋培地（例えば、OCT）を包埋することと、(v) 免疫染色のために包埋された試料を切片化することと、(vi) 切片に対して免疫組織化学（IHC）を実行することと、(vii) 顕微鏡によって染色された試料を視覚化することと、(viii) バイオマーカー発現を評価することと、を含む、方法である。

【0448】

ある特定の実施形態では、本明細書で提供されるのは、生体試料からのバイオマーカーとして腫瘍浸潤リンパ球（TIL）を検出及び定量化する方法であって、(i) 組織学的検体をヘマトキシリン及びエオシン（H&E）で染色することと、(ii) 光学顕微鏡を使用してTILを視覚化することと、(iii) 形態及び染色に基づいてTILを検出することと、(iv) 腫瘍の内側を染色する（すなわち、浸潤する）リンパ球の量に基づいてTILのレベルを決定することと、を含む、方法である。

【0449】

ある特定の実施形態では、本明細書で提供されるのは、生体試料からのバイオマーカー、例えば、CRBNまたは本明細書で提供されるバイオマーカーのRNA（例えば、mRNA、総RNA、または低分子RNA）レベルを検出及び定量化する方法であって、(a) 試料からRNAを得ることと、(b) RNAを、RNA中の配列に特異的に結合するプライマーと接触させて、該RNAに相補的な配列を有する第1のDNA分子（すなわち、

10

20

30

40

50

cDNA)を生成することと、(c)バイオマーカーをコードする遺伝子のセグメントに対応するcDNAを増幅することと、(d)増幅されたDNAの量に基づいてバイオマーカーのRNAレベルを決定することと、を含む、方法である。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、生体試料からのバイオマーカーのRNAを配列決定する(RNA-seq)方法であって、(a)試料からRNAを単離することと、(b)リボソームRNA(rRNA)を枯渇させること、3'ポリアデニル化(ポリ(A))尾部を有するRNAについて富化することの両方、またはどちらでもない、(c)RNAをcDNAに逆転写することと、(d)cDNAを配列決定することと、を含む、方法である。いくつかの実施形態では、バイオマーカー(複数可)は、Aiolos、Ikaros、CRBN、ZFP91、c-MYC、IRF4、c-カスパーゼ1、c-カスパーゼ-3、c-カスパーゼ7、切断型PARP、サバイピン、BIM、sFLC、p21、p27、pRB1、可溶性BCMA、CTC、TIL、IL-2、IFN、TNF、及びTCRのクローン性などの、本明細書で提供される他のバイオマーカー(複数可)と組み合わせて評価される。

10

【0450】

ある特定の実施形態では、本明細書で提供されるのは、アポトーシスにおいて機能を有する1つ以上のバイオマーカーを検出及び定量化する方法である。アポトーシスを検出するための様々な方法があることは、当業者によく知られている。1つの方法は、アポトーシスの特徴であるDNA断片化の検出に関与する。末端デオキシヌクレオチジルトランスフェラーゼdUTPニックエンドラベリング(TUNEL)は、DNA断片を検出するための確立された方法である。したがって、本明細書で提供される様々な方法のある特定の実施形態では、バイオマーカーはアポトーシスにおいて機能を有し、バイオマーカーのレベルは、末端デオキシヌクレオチジルトランスフェラーゼdUTPニックエンドラベリング(TUNEL)によって測定される。

20

【0451】

アポトーシスの初期の事象のうちの1つは、原形質膜の内側から表面への膜ホスファチジルセリン(PS)の転流を含む。Ca²⁺依存性リン脂質結合タンパク質であるアネキシンVは、PSに対して高い親和性を有し、蛍光色素標識アネキシンVは、フローサイトメトリーを使用して曝露されたPSの検出のために使用され得る。DNAに結合する蛍光挿入剤の使用は、初期アポトーシス細胞と後期のアポトーシス細胞との間の識別をさらに促進できる。初期のアポトーシス細胞である細胞は、7-アミノアクチノマイシンD(7-AAD)及びヨウ化プロピジウム(PI)などの蛍光挿入剤を除外するだろうが、後期のアポトーシス細胞は、これらの色素がDNAに結合する核へのこれらの色素の通過により、陽性染色されるであろう。7-AAD及びPIは、高いDNA結合定数を有し、無傷の細胞によって効率的に除外される。したがって、本明細書で提供される様々な方法のいくつかの実施形態では、バイオマーカーはアポトーシスにおいて機能を有し、バイオマーカーのレベルはアネキシンV及び7-AADによって測定される。本明細書で提供される様々な方法の他の実施形態では、バイオマーカーはアポトーシスにおいて機能を有し、バイオマーカーのレベルはアネキシンV及びヨウ化プロピジウム(PI)によって測定される。

30

40

【0452】

本明細書で提供される様々な方法のある特定の実施形態では、2つ以上のステップが、順次実行される。本明細書で提供される方法の他の実施形態では、2つ以上のステップが、並行して(例えば、同時に)実行される。

【0453】

Aiolos、Ikaros、CRBN、c-MYC、IRF4、切断型カスパーゼ-3、可溶性BCMA(sBCMA)、可溶性FLC(sFLC)、活性化T細胞関連サイトカイン、またはそれらの組み合わせなどの、バイオマーカーのタンパク質レベルを検出及び定量化する方法のために本明細書で提供される例示的なアッセイは、ウエスタンブロット分析、酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)(例えば、サンドイッチELISA)

50

、免疫組織化学（IHC）、及び蛍光活性化セルソーティング（FACS）などの、イムノアッセイである。例として、いくつかの実施形態では、血清試料は、化合物1、化合物2、または化合物3での治療前、治療中、及び/または治療後に収集され得、sBCMAは、ELISAによって測定され得る。Aiolos、Ikaros、CRBN、c-MYC、IRF4、活性化T細胞関連サイトカイン、またはそれらの組み合わせなどのバイオマーカーのRNAレベルを検出及び定量化する方法のために本明細書で提供される例示的なアッセイは、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）、例えば、定量的RT-PCR（qRT-PCR）、及びRNA-Seqである。

【0454】

5.4. 対象、試料、及び細胞のタイプ

ある特定の実施形態では、本明細書で提供される様々な方法は、対象または個人（例えば、患者）からの試料（例えば、生体試料）を使用する。対象は、がん（例えば、多発性骨髄腫）を有する患者などの患者であり得る。対象は、哺乳動物、例えば、ヒトであり得る。対象は、男性または女性であり得、成人、子供、または幼児であり得る。試料は、がん（例えば、MM）が活性である期間中、またはがん（例えば、MM）が非活性である際に、一度に分析され得る。ある特定の実施形態では、対象からの2つ以上の試料を得ることができる。

【0455】

ある特定の実施形態では、本明細書で提供される方法で使用される試料は、対象からの体液を含む。体液の非限定的な例は、血液（例えば、全血）、血漿、羊膜液、水性体液、胆汁、骨髄、耳垢、カウパー液、射精前液、乳び、糜汁、女性射出液、間質液、リンパ液、月経分泌物、母乳、粘液、胸膜液、膿、唾液、皮脂、精液、血清、汗、涙、尿、膺分泌液、嘔吐物、水、糞便、体内液（脳及び脊髄を取り巻く脳脊髄液を含む）、滑膜液、細胞内液（細胞内側の体液）、及び硝子体液（眼球内の体液）を含む。いくつかの実施形態では、試料は、血液試料である。血液試料は、例えば、Innis et al., eds., PCR Protocols (Academic Press, 1990)に記載される従来の技法を使用して得ることができる。白血球は、従来の技法または市販のキット、例えば、RosetteSepキット(Stein Cell Technologies, Vancouver, Canada)を使用して血液試料から分離され得る。白血球の亜集団、例えば、単核細胞、B細胞、T細胞、単球、顆粒球、またはリンパ球は、従来の技法、例えば、磁気活性化セルソーティング(MACS)(Miltenyi Biotech, Auburn, California)または蛍光活性化セルソーティング(FACS)(Becton Dickinson, San Jose, California)を使用してさらに単離され得る。

【0456】

一実施形態では、血液試料は、約0.1mL~約10.0mL、約0.2mL~約7mL、約0.3mL~約5mL、約0.4mL~約3.5mL、または約0.5mL~約3mLである。別の実施形態では、血液試料は、約0.3、約0.4、約0.5、約0.6、約0.7、約0.8、約0.9、約1.0、約1.5、約2.0、約2.5、約3.0、約3.5、約4.0、約4.5、約5.0、約6.0、約7.0、約8.0、約9.0、または約10.0mLである。

【0457】

いくつかの実施形態では、血液試料は、エキスピボT細胞活性化アッセイのために、抗CD3抗体を含有するTruCultureチューブに引き込まれる。

【0458】

いくつかの実施形態では、骨髄試料は、約0.1mL~約10.0mL、約0.2mL~約7mL、約0.3mL~約5mL、約0.4mL~約3.5mL、または約0.5mL~約3mLである。別の実施形態では、血液試料は、約0.3、約0.4、約0.5、約0.6、約0.7、約0.8、約0.9、約1.0、約1.5、約2.0、約2.5、約3.0、約3.5、約4.0、約4.5、約5.0、約6.0、約7.0、約8.0、

10

20

30

40

50

約 9.0、または約 10.0 mL である。

【0459】

いくつかの実施形態では、本方法で使用される試料は、生検（例えば、腫瘍生検）を含む。生検は、任意の臓器または組織、例えば、皮膚、肝臓、肺、心臓、結腸、腎臓、骨髄、歯、リンパ節、毛、脾臓、脳、乳房、または他の臓器からのものであり得る。当業者に既知の任意の生検技法、例えば、開放生検、閉鎖生検、コア生検、切開生検、切除生検、または細針吸引生検が、対象から試料を単離するために使用され得る。

【0460】

一実施形態では、本明細書で提供される方法で使用される試料は、対象が疾患または障害に対する治療を受ける前に、対象から得られる。いくつかの実施形態では、試料は、化合物 1、化合物 2、または化合物 3 以外の療法での治療を受けた後、かつ対象が化合物 1、化合物 2、または化合物 3 での治療を受ける前に、対象から得られる。特定の実施形態では、試料は、疾患が再発した後、または患者が、化合物 1、化合物 2、もしくは化合物 3 以外の療法に対して難治性の状態である後に対象から得られる。別の実施形態では、試料は、対象が疾患または障害に対する治療を受けている間に対象から得られる。別の実施形態では、試料は、対象が疾患または障害に対する治療を受けた後に対象から得られる。様々な実施形態では、治療は、化合物（例えば、化合物 1、化合物 2、または化合物 3）を対象に投与することを含む。

【0461】

ある特定の実施形態では、本明細書で提供される方法で使用される試料は、がん（例えば、MM）細胞などの複数の細胞を含む。そのような細胞は、任意のタイプの細胞、例えば、幹細胞、血液細胞（例えば、末梢血単核細胞（PBMC））、リンパ球、B細胞、T細胞、単球、顆粒球、免疫細胞、またはがん細胞を含み得る。

【0462】

特定の細胞集団は、市販の抗体（例えば、Quest Diagnostic (San Juan Capistrano, California) または Dako (Denmark) からの抗体）の組み合わせを使用して得ることができる。

【0463】

ある特定の実施形態では、本明細書で提供される方法における細胞は、PBMC である。ある特定の実施形態では、本明細書で提供される方法で使用される試料は、疾患組織から、例えば、がん（例えば、MM）を有する個体からのものである。

【0464】

ある特定の実施形態では、細胞株は、化合物の効果を評価するため、作用機序を試験するため、またはバイオマーカーの参照レベルを確立するためなどの疾患モデルとして使用される。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法で使用される細胞は、がん（例えば、MM）細胞株からのものである。一実施形態では、MM細胞株は、DF15細胞株である。別の実施形態では、MM細胞株は、レナリドマイド及びポマリドマイドに対して抵抗性であるようにされたDF15細胞株（DF15R）である。別の実施形態では、MM細胞株は、NCI-H929である。別の実施形態では、MM細胞株は、レナリドマイドに対して抵抗性であるようにされたNCI-H929（NCI-H929-1051）である。別の実施形態では、MM細胞株は、ポマリドマイドに対して抵抗性であるようにされたNCI-H929（NCI-H929-P01）である。別の実施形態では、MM細胞株は、OPM2である。別の実施形態では、MM細胞株は、100 nMのポマリドマイドに対して抵抗性であるようにされたOPM2細胞株（OPM2-P01）である。別の実施形態では、MM細胞株は、1 μMのポマリドマイドに対して抵抗性であるようにされたOPM2細胞株（OPM2-P1）である。別の実施形態では、MM細胞株は、10 μMのポマリドマイドに対して抵抗性であるようにされたOPM2細胞株（OPM2-P10）である。

【0465】

ある特定の実施形態では、本明細書で提供される方法は、個体からの細胞における遺伝

子再配列を検出するのに有用である。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法は、化合物 1、化合物 2、または化合物 3 での治療後の T C R 遺伝子再配列を検出するのに有用である。ある特定の実施形態では、本明細書で提供される方法で使用される細胞の数は、単一の細胞から約 10^9 個の細胞の範囲に及ぶことができる。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法で使用される細胞の数は、約 1×10^4 、約 5×10^4 、約 1×10^5 、約 5×10^5 、約 1×10^6 、約 5×10^6 、約 1×10^7 、約 5×10^7 、約 1×10^8 、約 5×10^8 、または約 1×10^9 であり得る。

【0466】

対象から収集される細胞の数及びタイプは、例えば、フローサイトメトリー、セルソーティング、免疫細胞化学（例えば、組織特異的抗体または細胞マーカー特異的抗体での染色）、蛍光活性化セルソーティング（FACS）、磁気活性化セルソーティング（MACS）などの標準的な細胞検出技法を使用して細胞表面マーカーの変化を測定することによって、ヘマトキシリン及びエオシン（H&E）染色腫瘍切片の評価によって、光学顕微鏡もしくは共焦点顕微鏡を使用する細胞の形態の検査によって、及び/または PCR 及び遺伝子発現プロファイリングなどの当技術分野で周知の技法を使用して遺伝子発現の変化を測定することによって、モニタリングされ得る。これらの技法は、1つ以上の特定のマーカーに対して陽性である細胞を特定するためにも使用され得る。

【0467】

ある特定の実施形態では、細胞のサブセットは、本明細書で提供される方法で使用される。細胞の特定の集団を選別及び単離する方法は、当技術分野で周知であり、細胞のサイズ、形態、H&E染色、細胞内マーカーまたは細胞外マーカーに基づくことができる。そのような方法は、フローサイトメトリー、フローソーティング、FACS、磁気セルソーティングなどのビーズベースの分離、サイズベースの分離（例えば、ふるい、障害物の配列またはフィルター）、H&E染色、マイクロフルイディクスデバイスでのソーティング、抗体ベースの分離、沈降、親和性吸着、親和性抽出、密度勾配遠心分離、レーザーキャプチャーマイクロダイセクションなどを含むが、これらに限定されない。蛍光活性化セルソーティング（FACS）は、細胞を含む粒子の蛍光特性に基づいて粒子を分離するための周知の方法である（Kamarach, Methods Enzymol. 1987, 151: 150-165）。個々の粒子の蛍光部分のレーザー励起は、混合物から正の粒子及び負の粒子の電磁分離を可能にする僅かな電荷を生じる。一実施形態では、細胞表面マーカー特異的な抗体またはリガンドは、別個の蛍光標識で標識される。細胞は、セルソーターを通じて処理され、使用される抗体に結合する能力に基づいた細胞の分離を可能にする。FACS選別された粒子は、分離及びクローニングを促進するために、96ウェルまたは384ウェルプレートの個々のウェルに直接入れられ得る。

【0468】

一実施形態では、DNA、RNA（例えば、mRNA）またはタンパク質は試料から精製され、バイオマーカーの有無はDNAもしくはRNA配列、遺伝子発現、またはタンパク質発現を分析することによって測定される。ある特定の実施形態では、バイオマーカーの有無は、次世代シーケンシング（NGS）、RNA配列決定（RNA-seq）、蛍光インサイツハイブリダイゼーション（FISH）、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、免疫組織化学、または免疫蛍光法によって測定される。他の実施形態では、バイオマーカーの有無は、ELISAまたは当技術分野で既知の他の同様の方法によって測定される。

【0469】

5.5 試料中の mRNA レベルを検出する方法

mRNA レベルを分析、検出、または定量するいくつかの方法が、当技術分野で既知である。例示的な方法は、ノーザンブロット、RNA-seq、リボヌクレアーゼ保護アッセイ、PCRベースの方法などを含むが、これらに限定されない。バイオマーカー（例えば、CRBNまたはCRBNによって直接もしくは間接的に影響されるタンパク質の mRNA、あるいはその断片）の mRNA 配列は、mRNA 配列に少なくとも部分的に相補的

10

20

30

40

50

であるプローブを調製するために使用され得る。次いで、プローブは、PCRベースの方法、ノーザンブロットング、ディップスティックアッセイなどの任意の好適なアッセイを使用して、試料中のmRNAを検出するために使用され得る。

【0470】

他の実施形態では、生体試料における化合物活性について試験するための核酸アッセイが、調製され得る。アッセイは、典型的に、固体支持体と、支持体と接触している少なくとも1つの核酸と、を含み、核酸は、バイオマーカー（例えば、CRBNまたはCRBNによって直接もしくは間接的に影響されるタンパク質）のmRNAなどの、患者における化合物治療中の発現を改変したmRNAの少なくとも一部に対応する。アッセイはまた、試料中のmRNAの改変された発現を検出するための手段を有することができる。

10

【0471】

アッセイ方法は、所望のmRNA情報のタイプに応じて変化し得る。例示的な方法は、ノーザンブロット及びPCRベースの方法（例えば、qRT-PCR）を含むが、これらに限定されない。qRT-PCRなどの方法はまた、試料中のmRNAの量を正確に定量することができる。

【0472】

任意の好適なアッセイプラットフォームは、試料中のmRNAの存在を決定するために使用され得る。例えば、アッセイは、ディップスティック、膜、チップ、ディスク、試験紙、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または光ファイバーの形態であり得る。アッセイシステムは、mRNAに対応する核酸が結合している固体支持体を有することができる。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、膜、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、またはスライドを含み得る。アッセイ成分は、mRNAを検出するためのキットとして、一緒に調製及びパッケージ化され得る。

20

【0473】

核酸は、所望の場合、標識されたmRNAの集団を作製するために標識され得る。一般に、試料は、当技術分野で周知である方法を使用して（例えば、DNAリガーゼ、ターミナルトランスフェラーゼを使用して、またはRNA骨格を標識することなどによってなど）標識され得る。例えば、Ausubel et al., Short Protocols in Molecular Biology (Wiley & Sons, 3rd ed., 1995)、Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual (Cold Spring Harbor, N. Y., 3rd ed., 2001)を参照されたい。いくつかの実施形態では、試料は、蛍光標識で標識される。例示的な蛍光色素は、キサンテン色素、フルオレセイン色素、（例えば、フルオレセインイソチオシアネート（FITC）、6-カルボキシフルオレセイン（FAM）、6-カルボキシ-2', 4', 7', 4, 7-ヘキサクロロフルオレセイン（HEX）、6-カルボキシ-4', 5'-ジクロロ-2', 7'-ジメトキシフルオレセイン（JOE））、ローダミン色素（例えば、ローダミン110（R110）、N, N, N', N'-テトラメチル-6-カルボキシローダミン（TAMRA）、6-カルボキシ-X-ローダミン（ROX）、5-カルボキシローダミン6G（R6G5またはG5）、6-カルボキシローダミン6G（R6G6またはG6））、シアニン色素（例えば、Cy3、Cy5及びCy7）、Alexa色素（例えば、Alexa-fluor-555）、クマリン、ジエチルアミノクマリン、ウンベリフェロン、ベンズイミド色素（例えば、Hoechst 33258）、フェナントリジン色素（例えば、Texas Red）、エチジウム色素、アクリジン色素、カルバゾール色素、フェノキサジン色素、ポルフィリン色素、ポリメチン色素、BODIPY色素、キノリン色素、ピレン、フルオレセインクロロトリアジニル、エオシン色素、テトラメチルローダミン、リサミン、ナフトフルオレセインなどを含むが、これらに限定されない。

30

40

【0474】

いくつかの実施形態では、mRNA配列は、本明細書で提供されるバイオマーカーの少

50

なくとも1つのmRNAを含む。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、CRBN、IKZF1、IKZF3、ZFP91、c-MYC、IRF4、p21、p27、pRb1、カスパーゼ-1、カスパーゼ-3、カスパーゼ-7、PARP、サバイピン、BIM、IL-2、TNF、IFNのmRNA、またはその断片からなる群から選択される。

【0475】

一実施形態では、バイオマーカーは、CRBN、IKZF1、IKZF3、ZFP91、c-MYC、IRF4、p21、p27、pRb1、カスパーゼ-1、カスパーゼ-3、カスパーゼ-7、PARP、サバイピン、BIM、IL-2、TNF、IFNのmRNA、またはその断片からなる群から選択される。一実施形態では、mRNAは、CRBN mRNAである。別の実施形態では、mRNAは、IKZF1 mRNAである。さらに別の実施形態では、mRNAは、IKZF3 mRNAである。別の実施形態では、mRNAは、c-MYC mRNAである。さらに別の実施形態では、mRNAは、IRF4 mRNAである。いくつかの実施形態では、mRNAは、ZFP91である。いくつかの実施形態では、mRNAは、p21である。いくつかの実施形態では、mRNAは、p27である。いくつかの実施形態では、mRNAは、pRb1である。いくつかの実施形態では、mRNAは、カスパーゼ-1である。いくつかの実施形態では、mRNAは、カスパーゼ-3である。いくつかの実施形態では、mRNAは、カスパーゼ-7である。いくつかの実施形態では、mRNAは、PARPである。いくつかの実施形態では、mRNAは、サバイピンである。いくつかの実施形態では、mRNAは、BIMである。いくつかの実施形態では、mRNAは、IL-2である。いくつかの実施形態では、mRNAは、TNFである。いくつかの実施形態では、mRNAは、IFNである。核酸は、固体支持体上の特定のアドレス指定可能な位置に存在し得、各々、細胞または患者において治療時に差次的に発現されるmRNA配列の少なくとも一部に対応する。

【0476】

いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、対照での治療に対して、細胞または患者における化合物での治療時に差次的に発現される複数のmRNA配列である。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、化合物での治療時に2つの異なる細胞集団間で差次的に発現される複数のmRNA配列である。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、化合物1、化合物2、または化合物3での治療にตอบสนองして、CD138+細胞とCD138-細胞との間で差次的に発現される複数のmRNA配列である。

【0477】

典型的なmRNAアッセイ方法は、1)表面結合対象プローブを得るステップと、2)特異的結合を提供するのに十分な条件で、mRNAの集団を表面結合プローブにハイブリダイズさせるステップと、(3)表面結合プローブに特異的に結合しない核酸を除去するためのハイブリダイゼーション後洗浄のステップと、(4)ハイブリダイズしたmRNAを検出するステップと、を含むことができる。これらのステップのそれぞれで使用される試薬と、それらの使用のための条件は、特定の用途に応じて変化し得る。

【0478】

ハイブリダイゼーションは、好適なハイブリダイゼーション条件下で実施され得、条件は、所望によってストリンジェンシーが異なり得る。典型的な条件は、相補的な結合メンバー間、すなわち、表面結合対象プローブと試料中の相補的mRNAとの間の固体表面上にプローブ/標的複合体を産生するのに十分である。ある特定の実施形態では、ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件が、用いられ得る。

【0479】

ハイブリダイゼーションは、典型的に、ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下で実行される。標準的なハイブリダイゼーション技法(例えば、試料中の標的mRNAのプローブに対する特異的結合を提供するのに十分な条件下)は、Kallioniet al., Science 1992, 258: 818-821及び国際特許出願公開第WO93/18186号に記載されている。一般的技法に対するいくつかの手引

10

20

30

40

50

きが、利用可能であり、例えば、Tijssen, Hybridization with Nucleic Acid Probes, Parts I and II (Elsevier, Amsterdam 1993)である。インサイツハイブリダイゼーションに好適な技法の説明については、Gallet al., Meth. Enzymol. 1981, 21: 470 - 480、Angerer et al., Genetic Engineering: Principles and Methods, Vol 7, pgs 43 - 65 (Plenum Press, New York, Setlow and Hollaender, eds. 1985)を参照されたい。温度、塩濃度、ポリヌクレオチド濃度、ハイブリダイゼーション時間、洗浄条件のストリンジェンシーなどを含む適切な条件の選択は、試料の由来源、捕捉物質の同一性、予想される相補性の程度などを含む実験設計に依存し、当業者のための日常的な実験の要素として決定され得る。

10

【0480】

当業者は、代替的ではあるが、同等のハイブリダイゼーション及び洗浄条件が、同様のストリンジェンシーの条件を提供するために使用され得ることを、容易に認識するであろう。

【0481】

mRNAハイブリダイゼーション手順の後、表面に結合したポリヌクレオチドは、典型的に、未結合の核酸を除去するために洗浄される。洗浄は、任意の簡便な洗浄プロトコルを使用して実行され得、洗浄条件は、典型的に、上記のように、ストリンジェントである。次いで、プローブに対する標的mRNAのハイブリダイゼーションは、標準的な技法を使用して検出される。

20

【0482】

PCRベースの方法などの他の方法はまた、CRBNまたはCRBNによって直接もしくは間接的に影響されるタンパク質の発現を検出するために使用され得る。PCR法の例は、参照によって全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第6,927,024号に見いだされ得る。RT-PCR法の例は、参照によって全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第7,122,799号に見いだされ得る。蛍光インサイツPCRの方法は、参照によって全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第7,186,507号に記載されている。

【0483】

いくつかの実施形態では、定量的逆転写-PCR(qRT-PCR)は、RNA標的の検出及び定量化の両方のために使用され得る(Bustin et al., Clin. Sci. 2005, 109: 365 - 379)。qRT-PCRによって得られる定量的結果は、一般に、定性的データよりも有益である。したがって、いくつかの実施形態では、qRT-PCRベースのアッセイは、細胞ベースのアッセイ中にmRNAレベルを測定するのに有用であり得る。qRT-PCR法はまた、患者療法をモニタリングするのに有用である。qRT-PCRベースの方法の例は、例えば、参照によって全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第7,101,663号に見いだされ得る。

30

【0484】

通常の逆転写酵素PCR及びアガロースゲルによる分析とは対照的に、qRT-PCRは、定量的結果を生じる。qRT-PCRのさらなる利点は、使用の相対的な容易さ及び簡便さである。Applied Biosystems 7500などのqRT-PCRのための機器は、市販されており、TaqMan(登録商標)配列検出化学物質などの試薬も、市販されている。例えば、TaqMan(登録商標)遺伝子発現アッセイは、製造業者の使用説明書に従って使用され得る。これらのキットは、ヒト、マウス、及びラットのmRNA転写産物の迅速な、信頼できる検出及び定量化のための、事前製剤化された遺伝子発現アッセイである。例示的なqRT-PCRプログラムは、例えば、50で2分間、95で10分間、40サイクルの15秒間95、次いで、60で1分間である。

40

【0485】

特定のアンプリコン蓄積に関連する蛍光シグナルが閾値と交差するサイクル数(C_Tと

50

称される)を決定するために、データは、例えば、比較C_T相対定量算出方法を使用することに対して、7500リアルタイムPCRシステム配列検出ソフトウェアを使用して、分析され得る。この方法を使用すると、出力は、発現レベルの変化倍率として表される。いくつかの実施形態では、閾値レベルは、ソフトウェアによって自動的に決定されるように選択され得る。いくつかの実施形態では、閾値レベルは、ベースラインを上回るが、増幅曲線の指数関数的成長領域内にあるには十分低いように設定される。

【0486】

いくつかの実施形態では、mRNAの発現は、RNAを配列決定すること(RNA-Seq)によって決定される。RNA-Seqについての技法は当業者に周知であり、方法は、Waern et al., Methods Mol Biol., 2011, 759 : 125 - 132、Wilhelm et al., Nature Protocols, 2010, 5(2): 255 - 66、及びHoeijmakers et al., Methods Mol Biol., 2013, 923: 221 - 39に記載されている。簡単に言えば、典型的なRNA-seq方法は、(1)RNAを単離するステップと、(2)リボソームRNAを枯渇させるステップと、(3)cDNA合成ステップと、(4)Next-Gen配列決定によってcDNAを配列決定するステップと、を含むことができる。

【0487】

5.6 試料中のポリペプチドまたはタンパク質レベルを検出する方法

いくつかのタンパク質検出及び定量化方法は、CRBN、またはAiolosやIkarosなどのCRBNによって直接または間接的に影響されるタンパク質などの、バイオマーカーのレベルを測定するために使用され得る。任意の好適なタンパク質定量化方法が、使用され得る。いくつかの実施形態では、抗体ベースの方法が、使用される。使用され得る例示的な方法は、イムノプロットティング(ウエスタンブロット)、ELISA)、免疫組織化学、フローサイトメトリー、蛍光活性化セルソーティング(FACS)、サイトメトリービーズアレイ、質量分析などを含むが、これらに限定されない。直接的ELISA、間接的ELISA、及びサンドイッチELISAを含む、いくつかのタイプのELISAが、一般的に使用される。

【0488】

いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、CRBN、IKZF1、IKZF3、ZFP91、c-MYC、IRF4、p21、p27、pRb1、カスパーゼ-1、カスパーゼ-3、カスパーゼ-7、PARP、サバイピン、BIM、IL-2、TNF、IFN、可溶性BCMA、遊離ラムダ軽鎖、及び遊離 kappa 軽鎖のタンパク質からなる群から選択される。ある特定の実施形態では、バイオマーカーは、CRBNによって直接または間接的に影響されるタンパク質である。ある特定の実施形態では、バイオマーカーは、CRBNタンパク質である。特定の実施形態では、バイオマーカーはCRBNであり、それはIHCによって検出される。別の特定の実施形態では、バイオマーカーは、CRBN、Aiolos、Ikaros、ZFP91、c-Myc、IRF4、c-カスパーゼ-3、及び/またはTILであり、IHCによって測定される。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、IKZF1、IKZF3、ZFP91、c-MYC、IRF4からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、Aiolos及びIkarosからなる群から選択され、FACSによって検出される。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、Aiolos及びIkarosからなる群から選択され、ELISAによって検出される。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、カスパーゼ-1、カスパーゼ-3、カスパーゼ-7、PARP、サバイピン、BIM、遊離ラムダ軽鎖、及び遊離 kappa 軽鎖からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、遊離ラムダ軽鎖、及び遊離 kappa 軽鎖からなる群から選択される。特定の実施形態では、バイオマーカーは、Aiolosである。特定の実施形態では、バイオマーカーは、Ikarosである。特定の実施形態では、バイオマーカーは、c-MYCである。特定の実施形態では、バイオマーカーは、IRF4である。特定の実施形態では、バイオマーカーは、切断型カスパーゼ-3である。別の特定の実施形態では、バイオマーカーは

、ZFP91である。さらに別の特定の実施形態では、バイオマーカーは、p21である。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、p27である。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、p27である。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、pRb1である。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、カスパーゼ-1である。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、カスパーゼ-3である。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、カスパーゼ-7である。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、PARPである。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、サバイピンである。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、BIMである。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、IL-2である。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、p27である。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、TNFである。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、IFNである。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、可溶性BCMAである。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、遊離ラムダ軽鎖、及び遊離カッパ軽鎖である。特定の実施形態では、バイオマーカーは、遊離ラムダ軽鎖である。特定の実施形態では、バイオマーカーは、遊離カッパ軽鎖である。

10

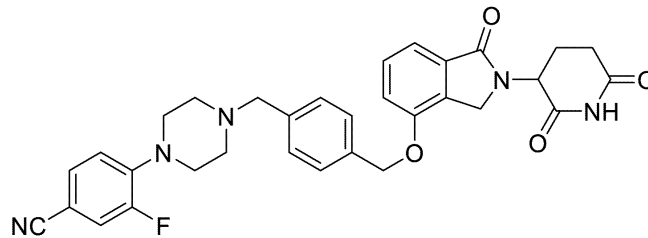
【0489】

5.7 化合物

本明細書で提供される様々な方法のいくつかの実施形態では、化合物は、4-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)オキシ)メチル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)-3-フルオロベンゾニトリル(化合物1)：

20

【化119】



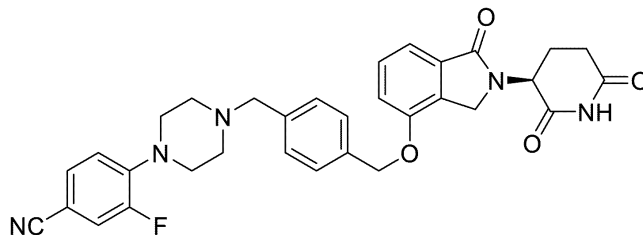
またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である。

30

【0490】

本明細書で提供される様々な方法のいくつかの実施形態では、化合物は、(S)-4-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)オキシ)メチル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)-3-フルオロベンゾニトリル(化合物2)：

【化120】



40

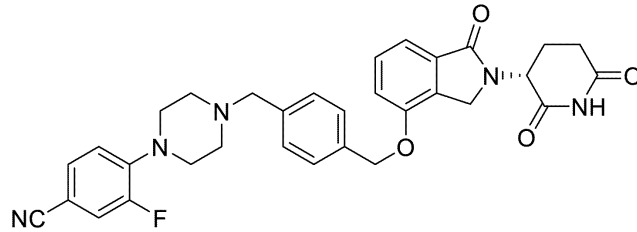
またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である。

【0491】

本明細書で提供される様々な方法のいくつかの実施形態では、化合物は、(R)-4-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)オキシ)メチル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)-3-フルオロベンゾニトリル(化合物3)：

50

【化 1 2 1】



またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である。

【0492】

本明細書で提供される様々な化合物は、キラル中心を含有でき、エナンチオマーの混合物（例えば、ラセミ混合物）またはジアステレオマーの混合物として存在できる。本明細書で提供される方法は、そのような化合物の立体異性体的に純粋な形態、ならびにそれらの形態の混合物の使用を包含する。例えば、特定の化合物のエナンチオマーの等量または不等量を含む混合物が、本明細書で提供される方法で使用され得る。これらの異性体は、不斉合成され得るか、また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法を使用して分割され得る。Jacques et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981)、Wilén et al., *Tetrahedron* 1977, 33: 2725 - 2736、Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962)、Wilén, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions*, p. 268 (Eliel, ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)を参照されたい。

【0493】

また、本明細書で提供されるのは、本明細書で提供される化合物の同位体的に富化された類似体である。薬物動態（「PK」）、薬力学（「PD」）、及び毒性プロファイルを改善するための医薬品の同位体富化（例えば、重水素化）は、いくつかのクラスの薬物で以前に実証されている。例えば、Lijinsky et al., *Food Cosmet. Toxicol.*, 20: 393 (1982)、Lijinsky et al., *J. Nat. Cancer Inst.*, 69: 1127 (1982)、Mangold et al., *Mutation Res.* 308: 33 (1994)、Gordon et al., *Drug Metab. Dispos.*, 15: 589 (1987)、Zello et al., *Metabolism*, 43: 487 (1994)、Gately et al., *J. Nucl. Med.*, 27: 388 (1986)、Wade D, *Chem. Biol. Interact.* 117: 191 (1999)を参照されたい。

【0494】

いずれの特定の理論によっても制限されるものではないが、薬物の同位体富化は、例えば、（１）望ましくない代謝産物を低減または排除するために、（２）親薬物の半減期を増加させるために、（３）所望の効果を達成するために必要とされる投与数を減少させるために、（４）所望の効果を達成するために必要な投与量を減少させるために、（５）いずれかが形成される場合、活性代謝産物の形成を増加させるために、ならびに／または（６）特定の組織における有害な代謝産物の産生を減少させるために、及び／もしくは併用療法が意図的であるか否かにかかわらず、併用療法のためのより有効な薬物及び／もしくはより安全な薬物を作成するために、使用され得る。

【0495】

原子のその同位体のうちの１つへの置換は、しばしば化学反応の反応速度の変化を生じる。この現象は、速度論的同位体効果（「KIE」）として知られている。例えば、C-H結合が化学反応において律速ステップ（すなわち、最高の遷移状態エネルギーを有するステップ）中に壊される場合、その水素の重水素への置換は反応速度の減少を引き起こし

10

20

30

40

50

、プロセスは遅くなるであろう。この現象は、重水素速度論的同位体効果（「DKIE」）として知られている。（例えば、Foster et al., Adv. Drug Res., vol. 14, pp. 1-36 (1985)、Kushner et al., Can. J. Physiol. Pharmacol., vol. 77, pp. 79-88 (1999)を参照されたい）。

【0496】

DKIEの大きさは、C-H結合が壊される所定の反応の速度と、水素が重水素に置換される同じ反応の速度との間の比として表され得る。DKIEは、約1（同位体効果なし）から、50以上などの非常に大きな数の範囲に及び得、この反応は、水素が重水素に置換される場合、50倍以上遅くなり得ることを意味する。特定の理論によって制限されるものではないが、高いDKIE値は、不確定な原理の結果であるトンネリングとして知られている現象に部分的に起因し得る。トンネリングは、水素原子の小さな質量に起因しており、プロトンが関与する遷移状態が必要とされる活性化エネルギーの非存在下で時々形成され得るために起こる。重水素は水素よりも大きな質量を有しているため、統計学的に、この現象を受ける確率ははるかに低い。

10

【0497】

三重水素（「T」）は、研究、核融合炉、中性子発生装置、及び放射性医薬品で使用される、水素の放射性同位体である。三重水素は、核において2つの中性子を有し、3に近い原子量を有する水素原子である。三重水素は、天然には、環境中に非常に低濃度で起こり、最も一般的にはT₂Oとして見いだされる。三重水素は、ゆっくりと崩壊し（半減期 = 12.3年）、ヒトの皮膚の外層に浸透できない低エネルギーのベータ粒子を放出する。内部被曝が、この同位体に伴う主な危険であるが、それは、顕著な健康リスクをもたらすのには多量に摂取されなければならない。重水素と比較して、より少ない量の三重水素が、危険なレベルに到達する前に消費されなければならない。水素の三重水素（「T」）への置換は、重水素よりさらにより強い結合を生じ、数値上より大きな同位体効果を与える。

20

【0498】

同様に、限定されないが、炭素の¹³Cまたは¹⁴C、硫黄の³³S、³⁴S、または³⁶S、窒素の¹⁵N、及び酸素の¹⁷Oまたは¹⁸Oを含む、他の元素の同位体の置換は、同様の速度論的同位体効果を提供するであろう。

30

【0499】

動物の身体は、治療剤などの外来物質をその循環系から排除する目的のために様々な酵素を発現する。そのような酵素の例は、腎排泄のためにこれらの外来物質と反応し、これらの外来物質をより極性の中間体または代謝産物に変換するための、チトクロムP450酵素（「CYP」）、エステラーゼ、プロテアーゼ、リダクターゼ、デヒドロゲナーゼ、及びモノアミンオキシダーゼを含む。薬学的化合物の最も一般的な代謝反応のうちのいくつかは、炭素-水素（C-H）結合の、炭素-酸素（C-O）または炭素-炭素（C-C）パイ結合のいずれかへの酸化が関与する。得られた代謝産物は、生理学的条件下で安定または不安定であり得、親化合物と比較して実質的に異なる薬物動態、薬力学、ならびに急性及び長期毒性プロファイルを有し得る。多くの薬物に対して、そのような酸化は迅速である。結果として、これらの薬物は、しばしば複数のまたは高い毎日の用量の投与を必要とする。

40

【0500】

本明細書で提供される化合物のある特定の位置での同位体富化は、天然同位体組成を有する類似の化合物と比較して、本明細書で提供される化合物の薬物動態、薬理学、及び/または毒性学プロファイルに影響する検出可能なKIEを産生できる。一実施形態では、重水素富化は、代謝中のC-H結合切断の部位に対して実行される。

【0501】

標準的な生理学的、薬理的、及び生化学的手順が、化合物を試験して、所望の抗増殖性活性を保有するものを特定するために利用可能である。

50

【0502】

そのようなアッセイは、結合アッセイ、放射能組込みアッセイなどの生化学的アッセイ、ならびに様々な細胞ベースのアッセイを含む。

本明細書で提供される化合物は、当業者に既知の方法により、ならびに本明細書の実施例セクションで説明されるものと同様の手順及びそれらの日常的な修正に従って調製することができる。

【0503】

前述の詳細な説明及び付随する実施例は、例示であるに過ぎず、本対象物の範囲に対する限定であると解釈されるべきではないことが、理解される。開示された実施形態に対する様々な変更及び修正が当業者に明らかとなるであろう。限定されないが、本明細書で提供される化学構造、置換基、誘導體、中間体、合成、製剤及び/または使用方法に関連するものを含むそのような変更及び修正は、その主旨及び範囲から逸脱することなく行われ得る。本明細書で参照される米国特許及び刊行物は、参照により組み込まれる。

10

【0504】

5.8 薬学的組成物

本明細書で提供される薬学的組成物は、治療上有効な量の1つ以上の本明細書で提供される化合物と、任意で薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤とを含有する。

【0505】

化合物は、経口投与のための溶液、懸濁液、錠剤、分散型錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、徐放性製剤もしくはエリキシル剤などの好適な薬学的調製物へと、または眼部投与もしくは非経口投与のための滅菌溶液または懸濁液、ならびに経皮パッチ調製物及び乾燥粉末吸入物に製剤化され得る。典型的に、上記の化合物は、当技術分野で既知の技法及び手順を使用して薬学的組成物へと製剤化される(例えば、Ansel Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, Seventh Edition 1999を参照されたい)。

20

【0506】

組成物において、有効な濃度の1つ以上の化合物または薬学的に許容される塩が、好適な薬学的担体またはビヒクルと混合される。ある特定の実施形態では、組成物中の化合物の濃度は、投与時に、多発性骨髄腫の症状及び/または進行のうちの1つ以上を治療、予防、または緩和する量の送達に有効である。

30

【0507】

典型的には、組成物は、単一投薬量投与のために製剤化される。組成物を製剤化するために、化合物の重量画分が、治療された状態が軽減または緩和されるような有効な濃度で、選択されたビヒクル中で、溶解、懸濁、分散または他の方法で混合される。本明細書で提供される化合物の投与に好適な薬学的担体またはビヒクルは、特定の投与様式に好適であることが当業者に既知の、任意のそのような担体を含む。

【0508】

加えて、化合物は、組成物中の唯一の薬学的活性成分として製剤化され得るか、または他の活性成分と組み合わせられ得る。腫瘍標的化リポソームなどの組織標的化リポソームを含むリポソーム懸濁液も、薬学的に許容される担体として好適であり得る。これらは、当業者に既知の方法に従って調製され得る。例えば、リポソーム製剤は、当技術分野で既知のように調製され得る。簡単に言えば、多重層膜ベシクル(MLV)などのリポソームは、フラスコの内側で卵ホスファチジルコリン及び脳ホスファチジルセリン(7:3モル比)を乾燥させることによって形成され得る。二価陽イオンを欠くリン酸緩衝生理食塩水(PBS)中の本明細書で提供される化合物の溶液が添加され、フラスコは脂質フィルムが分散するまで振盪される。結果として生じるベシクルは、カプセル化されていない化合物を除去するために洗浄され、遠心分離によってペレット化され、次いで、PBS中に再懸濁される。

40

【0509】

活性化合物は、望ましくない副作用がなく、治療される患者に治療上の有用な効果を及

50

ばすのに十分な量で、薬学的に許容される担体中に含まれる。治療上有効な濃度は、本明細書に記載のインビトロ及びインビボ系で化合物を試験することによって経験的に決定され得、次いで、それからヒトに対する投薬量のために外挿され得る。

【0510】

薬学的組成物中の活性化合物の濃度は、活性化合物の吸収、組織分布、不活性化、代謝、及び排泄速度、化合物の物理化学的特徴、投薬量スケジュール、ならびに投与される量、ならびに当業者に既知の他の要因に依存するであろう。例えば、送達される量は、固形腫瘍及び血液由来腫瘍を含むがんの症状のうちの1つ以上を緩和するのに十分である。

【0511】

非経口、皮内、皮下、または局部適用のために使用される溶液または懸濁液は、以下の成分のうちのいずれかを含み得る：注射用水、生理食塩水、不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、ジメチルアセトアミド、または他の合成溶媒などの滅菌希釈剤、ベンジルアルコール及びメチルパラベンなどの抗微生物剤、アスコルビン酸及び亜硫酸ナトリウムなどの抗酸化剤、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)などのキレート剤、酢酸塩、クエン酸塩、及びリン酸塩などの緩衝液、ならびに塩化ナトリウムまたはデキストロースなどの等張性の調節のための薬剤。非経口調製物は、アンプル、ペン、使い捨てシリンジ、またはガラス、プラスチック、もしくは他の好適な材料から作製された単一もしくは複数用量バイアルに封入され得る。

10

【0512】

化合物が不十分な溶解度を呈する例では、化合物を可溶化するための方法が使用され得る。そのような方法は、当業者に既知であり、ジメチルスルホキシド(DMSO)などの共溶媒を使用すること、TWEEN(登録商標)などの界面活性剤を使用すること、または水性重炭酸ナトリウム中での溶解を含むが、これらに限定されない。

20

【0513】

化合物(複数可)の混合または添加時に、結果として生じる混合物は、溶液、懸濁液、エマルジョンなどであり得る。結果として得られる混合物の形態は、意図される投与様式及び選択された担体またはビヒクル中の化合物の溶解度を含む、いくつもの要因に依存する。有効な濃度は、治療される疾患、障害、または状態の症状を緩和するのに十分であり、経験的に決定され得る。

【0514】

薬学的組成物は、好適な量の化合物またはその薬学的に許容される塩を含有する錠剤、カプセル剤、丸剤、散剤、顆粒、滅菌非経口溶液または懸濁液、及び経口溶液または懸濁液、及び油水エマルジョンなどの単位剤形で、ヒト及び動物への投与のために提供される。薬学的、治療上の活性な化合物及びその塩は、単位剤形または複数の剤形で製剤化及び投与される。本明細書で使用される単位用量形態は、ヒト及び動物対象に好適であり、当該分野で知られているように個別にパッケージ化される物理的に別個の単位を指す。各単位用量は、必要とされる薬学的担体、ビヒクル、または希釈剤を伴って、所望の治療効果を生み出すのに十分な、事前決定された量の治療上の活性な化合物を含有する。単位用量形態の例は、アンプル及びシリンジならびに個別にパッケージ化された錠剤またはカプセル剤を含む。単位用量形態は、その一部分ずつまたは複数で投与され得る。複数用量形態は、単一容器にパッケージ化される、分割された単位用量形態で投与される複数の同一の単位剤形である。複数用量形態の例は、バイアル、錠剤もしくはカプセル剤のボトルまたはポイントもしくはガロンのボトルを含む。したがって、複数用量形態は、パッケージにおいて分割されない複数の単位用量である。

30

【0515】

0.005%~100%の範囲の活性成分を含み、残りが非毒性担体である剤形または組成物が、調製され得る。経口投与のために、薬学的に許容される非毒性組成物は、例えば、薬学的グレードのマンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、タルカム、セルロース誘導體、クロスカルメロースナトリウム、グルコース、ショ糖、炭酸マグネシウムまたはサッカリンナトリウムなどの、通常用いられる賦形剤のうちのい

40

50

ずれかの組み込みによって形成される。そのような組成物は、溶液、懸濁液、錠剤、カプセル剤、散剤、ならびに限定されないが、インプラント及びマイクロカプセル化送達系などの徐放性製剤と、コラーゲン、エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、ポリオルトエステル、ポリ乳酸などの生分解性、生体適合性ポリマーとを含む。これらの組成物の調製のための方法は、当業者に既知である。

【0516】

活性化化合物または薬学的に許容される塩は、持続放出製剤またはコーティングなどの、身体からの迅速な排除に対して化合物を保護する担体を用いて調製され得る。

【0517】

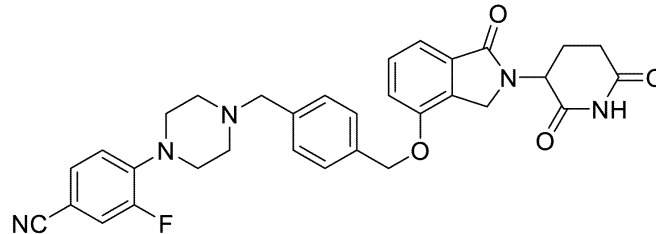
組成物は、所望の特性の組み合わせを得るために他の活性化化合物を含み得る。本明細書で提供される化合物、または本明細書に記載されるその薬学的に許容される塩はまた、有利に、酸化ストレスに関連する疾患などの上記で参照される疾患または医学的状態のうちの一つ以上を治療する際に、当該分野で価値あることが知られる別の薬理学的薬剤と一緒に、治療または予防目的のために投与され得る。そのような併用療法は、本明細書で提供される治療の組成物及び方法のさらなる態様を構成することを、理解されたい。

【0518】

5.9 キット

一態様では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に応答する可能性が高い、がんを有する対象を特定するためのキットであって、治療用化合物で治療されている試料中のバイオマーカーのレベルを検出するための手段を含み、治療用化合物が、化合物1：

【化122】

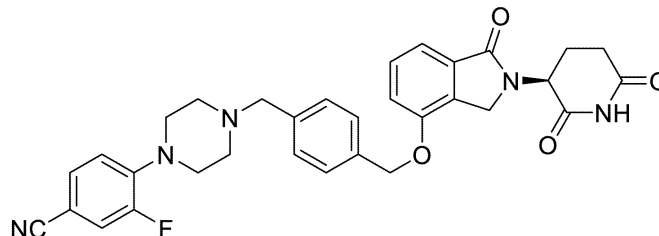


またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、キットである。

【0519】

一態様では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に応答する可能性が高い、がんを有する対象を特定するためのキットであって、治療用化合物で治療されている試料中のバイオマーカーのレベルを検出するための手段を含み、治療用化合物が、化合物2：

【化123】



またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、キットである。

【0520】

一態様では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に応答する可能性が高い、がんを有する対象を特定するためのキットであって、治療用化合物で治療されている試料中のバイオマーカーのレベルを検出するための手段を含み、治療用化合物が、化合物3：

10

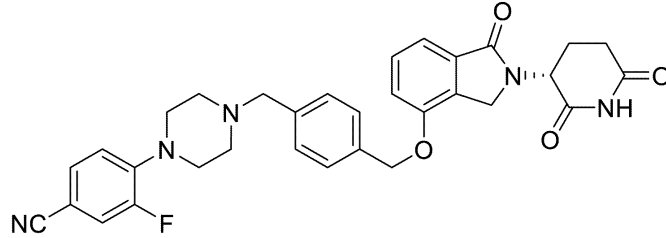
20

30

40

50

【化 1 2 4】



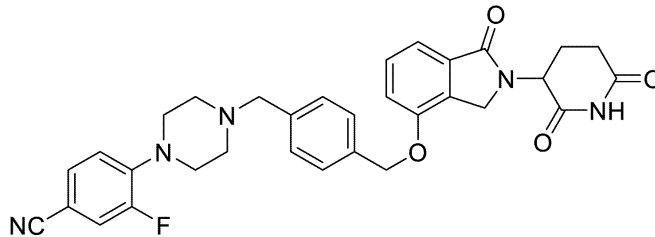
またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、キットである。

10

【0 5 2 1】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物で治療されている試料中のバイオマーカーのレベルを検出するための手段を含む、がんを治療するためのキットであって、治療用化合物が、化合物 1 :

【化 1 2 5】



20

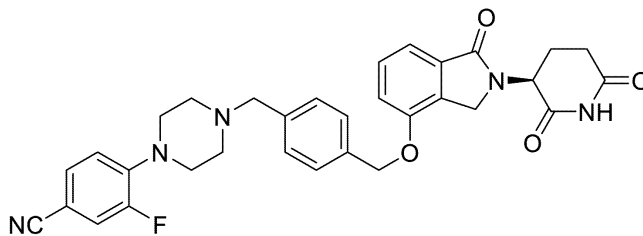
またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、キットである。

【0 5 2 2】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物で治療されている試料中のバイオマーカーのレベルを検出するための手段を含む、がんを治療するためのキットであって、治療用化合物が、化合物 2 :

30

【化 1 2 6】



またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、キットである。

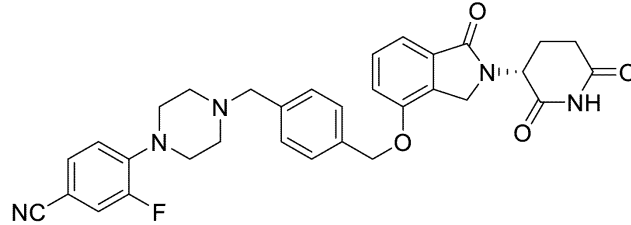
40

【0 5 2 3】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物で治療されている試料中のバイオマーカーのレベルを検出するための手段を含む、がんを治療するためのキットであって、治療用化合物が、化合物 3 :

50

【化 1 2 7】



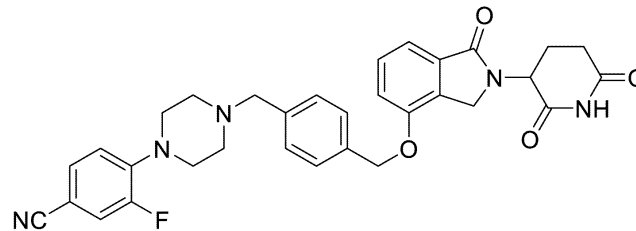
またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、キットである。

10

【0 5 2 4】

さらに別の態様では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に対する、がんを有する対象またはがんを有する疑いのある対象の応答性を予測するためのキットであって、治療用化合物で治療されている試料中のバイオマーカーのレベルを検出するための手段を含み、治療用化合物が、化合物 1 :

【化 1 2 8】



20

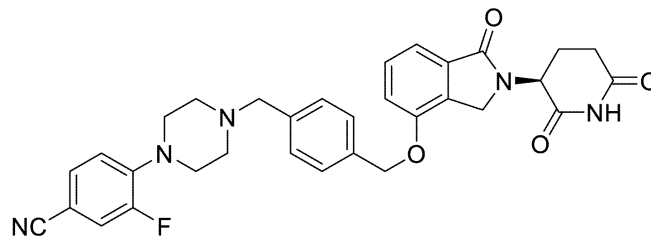
またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、キットである。

【0 5 2 5】

さらに別の態様では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に対する、がんを有する対象またはがんを有する疑いのある対象の応答性を予測するためのキットであって、治療用化合物で治療されている試料中のバイオマーカーのレベルを検出するための手段を含み、治療用化合物が、化合物 2 :

30

【化 1 2 9】



またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、キットである。

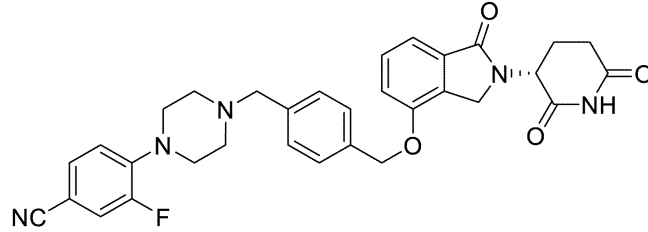
40

【0 5 2 6】

さらに別の態様では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に対する、がんを有する対象またはがんを有する疑いのある対象の応答性を予測するためのキットであって、治療用化合物で治療されている試料中のバイオマーカーのレベルを検出するための手段を含み、治療用化合物が、化合物 3 :

50

【化 1 3 0】



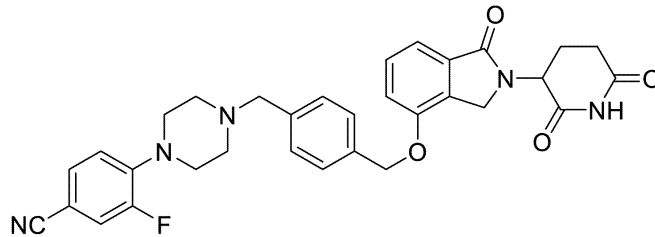
またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、キットである。

10

【0 5 2 7】

さらに別の態様では、本明細書で提供されるのは、対象におけるがんを治療することにおける治療用化合物の有効性をモニタリングするためのキットであって、治療用化合物で治療されている試料中のバイオマーカーのレベルを検出するための手段を含み、治療用化合物が、化合物 1 :

【化 1 3 1】



20

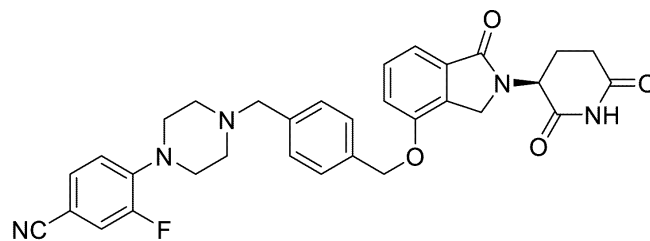
またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、キットである。

【0 5 2 8】

さらに別の態様では、本明細書で提供されるのは、対象におけるがんを治療することにおける治療用化合物の有効性をモニタリングするためのキットであって、治療用化合物で治療されている試料中のバイオマーカーのレベルを検出するための手段を含み、治療用化合物が、化合物 2 :

30

【化 1 3 2】



またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、キットである。

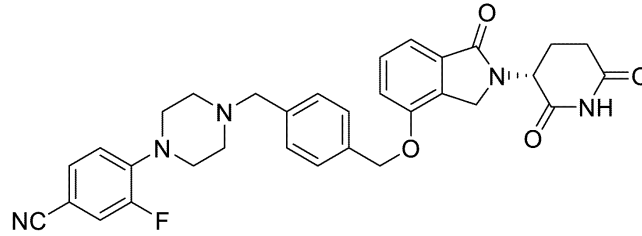
40

【0 5 2 9】

さらに別の態様では、本明細書で提供されるのは、対象におけるがんを治療することにおける治療用化合物の有効性をモニタリングするためのキットであって、治療用化合物で治療されている試料中のバイオマーカーのレベルを検出するための手段を含み、治療用化合物が、化合物 3 :

50

【化 1 3 3】



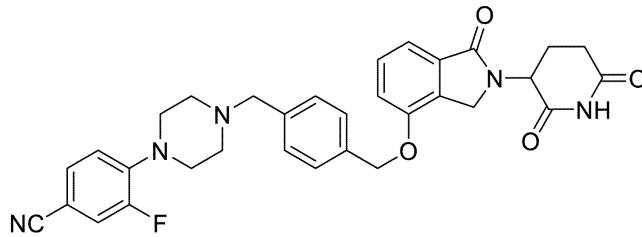
またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、キットである。

10

【0 5 3 0】

さらに別の態様では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に応答する可能性が高い、多発性骨髄腫を有する対象を特定するためのキットであって、治療用化合物で治療されている試料中のバイオマーカーのレベルを検出するための手段を含み、治療用化合物が、化合物 1：

【化 1 3 4】



20

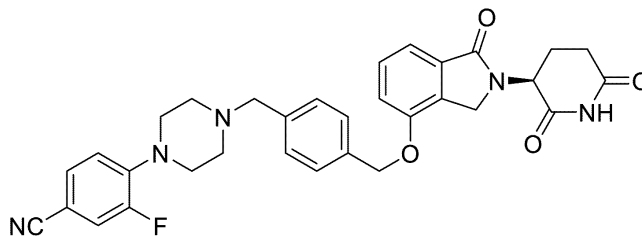
またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、キットである。

【0 5 3 1】

さらに別の態様では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に応答する可能性が高い、多発性骨髄腫を有する対象を特定するためのキットであって、治療用化合物で治療されている試料中のバイオマーカーのレベルを検出するための手段を含み、治療用化合物が、化合物 2：

30

【化 1 3 5】



またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、キットである。

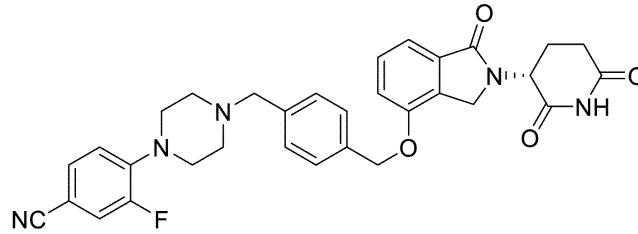
40

【0 5 3 2】

さらに別の態様では、本明細書で提供されるのは、治療用化合物に応答する可能性が高い、多発性骨髄腫を有する対象を特定するためのキットであって、治療用化合物で治療されている試料中のバイオマーカーのレベルを検出するための手段を含み、治療用化合物が、化合物 3：

50

【化 1 3 6】



またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、キットである。

10

【0 5 3 3】

ある特定の実施形態では、本明細書で提供される様々なキットによって検出されるバイオマーカーは、CRBNである。ある特定の実施形態では、本明細書で提供される様々なキットによって検出されるバイオマーカーは、CRBN関連タンパク質(CAP)である。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、1つのCAPを含む。他の実施形態では、バイオマーカーは、2つのCAPを含む。さらに他の実施形態では、バイオマーカーは、3つのCAPを含む。さらに他の実施形態では、バイオマーカーは、4つを含む。他の実施形態では、バイオマーカーは、5つ以上のCAPを含む。

【0 5 3 4】

20

ある特定の実施形態では、本明細書で提供される様々なキットによって検出されるバイオマーカーは、IKZF1、IKZF3、ZFP91、c-MYC、IRF4からなる群から選択されるCAPである。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、IKZF1及びIKZF3からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、IKZF1である。ある特定の実施形態では、バイオマーカーは、IKZF3である。他の実施形態では、バイオマーカーは、ZFP91である。さらに別の実施形態では、バイオマーカーは、c-MYCである。他の実施形態では、バイオマーカーは、IRF4である。

【0 5 3 5】

ある特定の実施形態では、本明細書で提供される様々なキットによって検出されるバイオマーカーは、アポトーシスにおいて機能を有する。ある特定の実施形態では、本明細書で提供される様々なキットによって検出されるバイオマーカーは、アポトーシスにおいて機能を有し、CTC、カスパーゼ-1、カスパーゼ-3、カスパーゼ-7、PARP、BIM、サバイピン、血清遊離ラムダ軽鎖、及び血清遊離カッパ軽鎖からなる群から選択される。ある特定の実施形態では、本明細書で提供される様々なキットによって検出されるバイオマーカーは、アポトーシスにおいて機能を有し、血清遊離ラムダ軽鎖、及び血清遊離カッパ軽鎖からなる群から選択される。ある特定の実施形態では、本明細書で提供される様々なキットによって検出されるバイオマーカーは、CTCである。ある特定の実施形態では、本明細書で提供される様々なキットによって検出されるバイオマーカーは、カスパーゼ-3である。ある特定の実施形態では、本明細書で提供される様々なキットによって検出されるバイオマーカーは、カスパーゼ-7である。ある特定の実施形態では、本明細書で提供される様々なキットによって検出されるバイオマーカーは、サバイピンである。ある特定の実施形態では、本明細書で提供される様々なキットによって検出されるバイオマーカーは、BIMである。ある特定の実施形態では、本明細書で提供される様々なキットによって検出されるバイオマーカーは、カスパーゼ-1である。ある特定の実施形態では、本明細書で提供される様々なキットによって検出されるバイオマーカーは、PARPである。ある特定の実施形態では、本明細書で提供される様々なキットによって検出されるバイオマーカーは、血清遊離ラムダ軽鎖である。ある特定の実施形態では、本明細書で提供される様々なキットによって検出されるバイオマーカーは、血清遊離カッパ軽鎖である。

30

40

50

【0536】

ある特定の実施形態では、本明細書で提供される様々なキットによって検出されるバイオマーカーは、細胞周期において機能を有する。ある特定の実施形態では、本明細書で提供される様々なキットによって検出されるバイオマーカーは、細胞周期において機能を有し、p21、p27、及びpRb1からなる群から選択される。ある特定の実施形態では、本明細書で提供される様々なキットによって検出されるバイオマーカーは、p21である。ある特定の実施形態では、本明細書で提供される様々なキットによって検出されるバイオマーカーは、p27である。ある特定の実施形態では、本明細書で提供される様々なキットによって検出されるバイオマーカーは、pRb1である。

【0537】

さらに他の実施形態では、本明細書で提供される様々なキットによって検出されるバイオマーカーは、T細胞活性化に関連している。ある特定の実施形態では、本明細書で提供される様々なキットによって検出されるバイオマーカーは、T細胞活性化に関連し、T細胞活性化関連サイトカインIL-2、TNF、及びIFNからなる群から選択される。

【0538】

本明細書で提供される様々なキットのある特定の実施形態では、試料は、腫瘍生検、リンパ節生検、液体生検（例えば、血液）、または骨髄からの生検から得られる。

【0539】

本明細書で提供される様々なキットのいくつかの実施形態では、がんは、血液癌である。ある特定の実施形態では、血液癌は、多発性骨髄腫からなる群から選択される。ある特定の実施形態では、多発性骨髄腫は、再発性、難治性、または従来療法に対して抵抗性である。

【0540】

ある特定の実施形態では、本明細書で提供されるのは、1つ以上のバイオマーカーのmRNAレベルを検出するためのキットである。ある特定の実施形態では、キットは、1つ以上のバイオマーカーのmRNAに特異的に結合する1つ以上のプローブを含む。ある特定の実施形態では、キットは、洗浄溶液をさらに含む。ある特定の実施形態では、キットは、ハイブリダイゼーションアッセイを実行するための試薬、mRNA単離または精製手段、検出手段、ならびに陽性対照及び陰性対照をさらに含む。ある特定の実施形態では、キットは、mRNAからcDNAを生成するための試薬をさらに含む。ある特定の実施形態では、キットは、mRNAから生成されたcDNAを配列決定するための試薬をさらに含む。ある特定の実施形態では、キットは、キットを使用するための説明書をさらに含む。キットは、家庭内用途、臨床用途、または研究用途に合わせて作ることができる。

【0541】

ある特定の実施形態では、本明細書で提供されるのは、1つ以上のバイオマーカーのタンパク質レベルを検出するためのキットである。ある特定の実施形態では、キットは、タンパク質バイオマーカーを認識する抗体でコーティングしたディップスティック、洗浄溶液、アッセイを実行するための試薬、タンパク質単離または精製手段、検出手段、ならびに陽性対照及び陰性対照を含む。ある特定の実施形態では、キットは、キットを使用するための説明書をさらに含む。キットは、家庭内用途、臨床用途、または研究用途に合わせて作ることができる。

【0542】

そのようなキットは、例えば、ディップスティック、膜、チップ、ディスク、試験紙、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または光ファイバーを用いることができる。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、膜、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、またはスライドであり得る。生体試料は、例えば、細胞培養物、細胞株、組織、臓器、細胞小器官、生体液、血液試料、尿試料または皮膚試料であり得る。

【0543】

別の実施形態では、キットは、固体支持体と、支持体に結合した核酸であって、核酸が

10

20

30

40

50

、 mRNA の少なくとも 20 個、50 個、100 個、200 個、350 個またはそれ以上の塩基と相補的である、核酸と、生体試料中の mRNA の発現を検出するための手段とを含む。

【0544】

特定の実施形態では、薬学的キットまたはアッセイキットは、容器中に化合物またはその薬学的組成物を含み、1つ以上の容器中に RNA を単離するための成分をさらに含む。別の特定の実施形態では、薬学的キットまたはアッセイキットは、容器中に化合物または薬学的組成物を含み、1つ以上の容器中に RT-PCR、qRT-PCR、ディープシーケンシング、またはマイクロアレイを実施するための成分をさらに含む。

【0545】

ある特定の実施形態では、本明細書で提供されるキットは、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、FACS、FISH、DNA 配列決定、RNA 配列決定、ヘマトキシリン及びエオシン (H&E) 染色、免疫組織化学、または免疫蛍光法による、バイオマーカーの発現を検出するための手段を用いる。他の実施形態では、バイオマーカーの発現は、ELISA ベースの方法または当技術分野で既知の他の同様の方法によって測定される。

【0546】

別の特定の実施形態では、薬学的キットまたはアッセイキットは、容器中に化合物またはその薬学的組成物を含み、1つ以上の容器中にタンパク質を単離するための成分をさらに含む。別の特定の実施形態では、薬学的キットまたはアッセイキットは、容器中に化合物または薬学的組成物を含み、1つ以上の容器中にフローサイトメトリーまたは ELISA を実施するための成分をさらに含む。

【0547】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、本明細書で提供されるバイオマーカーまたはバイオマーカーのサブセット (例えば、1、2、3、4、5、またはそれ以上のバイオマーカー) の 1つ以上の遺伝子産物の存在量を測定するために必要な材料を供給する、バイオマーカーを測定するためのキットである。そのようなキットは、DNA、RNA、タンパク質、または細胞集団を測定するのに必要な材料及び試薬が含み得る。いくつかの実施形態では、そのようなキットは、マイクロアレイを含み、マイクロアレイは、本明細書で提供されるバイオマーカーもしくはバイオマーカーのサブセットの 1つ以上の遺伝子産物、またはそれらの任意の組み合わせにハイブリダイズするオリゴヌクレオチド及び/または DNA 及び/または RNA 断片から構成される。いくつかの実施形態では、そのようなキットは、バイオマーカーもしくはバイオマーカーのサブセット、または両方の RNA 産物または RNA 産物の cDNA コピーのいずれかの PCR のためのプライマーを含み得る。いくつかの実施形態では、そのようなキットは、PCR のためのプライマーならびに qPCR のためのプローブを含み得る。いくつかの実施形態では、そのようなキットは、複数のプライマー及び複数のプローブを含み得、プローブのうちのいくつかは、本明細書で提供されるバイオマーカーまたはバイオマーカーのサブセットの複数の遺伝子産物を同時に測定することを可能にするように、異なるフルオロフォアを有する。いくつかの実施形態では、そのようなキットは、RNA から cDNA を作成するための材料及び試薬をさらに含み得る。いくつかの実施形態では、そのようなキットは、本明細書で提供されるバイオマーカーまたはバイオマーカーのサブセットのタンパク質産物に対して特異的な抗体を含み得る。そのようなキットは、生体試料から RNA 及び/またはタンパク質を単離するための材料及び試薬を追加で含み得る。加えて、そのようなキットは、生体試料から単離された RNA から cDNA を合成するための材料及び試薬を含み得る。いくつかの実施形態では、そのようなキットは、患者が化合物に対して臨床的に感受性であるかどうかを予測するための、コンピュータ可読媒体に埋め込まれたコンピュータプログラム製品を含み得る。いくつかの実施形態では、キットは、使用説明書と共に、コンピュータ可読媒体に埋め込まれたコンピュータプログラム製品を含み得る。

【0548】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、そのようなキットは、本明細書で提供されるバイオマーカーまたはバイオマーカーのサブセットの1つ以上の核酸産物の発現を測定する。この実施形態によれば、キットは、本明細書で提供されるバイオマーカーまたはバイオマーカーのサブセットの特定の核酸産物の発現を測定するために必要である材料及び試薬を含み得る。例えば、マイクロアレイまたはRT-PCRキットが、特定の条件のために製造され得、本明細書で提供されるバイオマーカーまたはバイオマーカーのサブセットの特定のRNA転写産物のレベルを測定するために必要なそれらの試薬及び材料のみを含み得、患者における血液癌が化合物に対して臨床的に感受性であるかどうかを予測する。あるいは、いくつかの実施形態では、キットは、本明細書で提供されるバイオマーカー以外の遺伝子の特定の核酸産物の発現を測定するために必要な材料及び試薬を含み得る。例えば、ある特定の

10

の実施形態では、キットは、本明細書で提供されるバイオマーカーの遺伝子のうちの1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、またはそれ以上の発現レベルを測定するために必要な材料及び試薬を、本明細書で提供されるバイオマーカー以外の少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも15、少なくとも20、少なくとも25、少なくとも30、少なくとも35、少なくとも40、少なくとも45、少なくとも50、またはそれ以上の遺伝子の発現レベルを測定するために必要な試薬及び材料に加えて含む。他の実施形態では、

20

キットは、本明細書で提供されるバイオマーカーのうちの少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも15、少なくとも20、少なくとも25、少なくとも30、少なくとも35、少なくとも40、少なくとも45、少なくとも50、またはそれ以上、及び本明細書で提供されるバイオマーカーではない1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、125、150、175、200、225、250、300、350、400、450、またはそれ以上の遺伝子の発現レベルを測定するために必要な試薬及び材料を含む。ある特定の実施形態では、キットは、本明細書で提供されるバイオマーカーの遺伝子のうちの少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、

30

少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも15、少なくとも20、少なくとも25、少なくとも30、少なくとも35、少なくとも40、少なくとも45、少なくとも50、またはそれ以上、及び本明細書で提供されるバイオマーカーではない1~10、1~100、1~150、1~200、1~300、1~400、1~500、1~1000、25~100、25~200、25~300、25~400、25~500、25~1000、100~150、100~200、100~300、100~400、100~500、100~1000、または500~1000の遺伝子の発現レベルを測定するために必要な試薬及び材料を含む。

【0549】

核酸マイクロアレイキットの場合、キットは、一般に、固体支持体表面に結合したプローブを含む。1つのそのような実施形態では、プローブは、オリゴヌクレオチド、または

40

150ヌクレオチド長~800ヌクレオチド長の範囲に及ぶプローブを含むより長いプローブのいずれかであり得る。プローブは、検出可能な標識で標識され得る。特定の実施形態では、プローブは、本明細書で提供されるバイオマーカーの遺伝子産物のうちの1つ以上に対して特異的である。マイクロアレイキットは、アッセイを実行するための使用説明書と、アッセイを実行することから生じるデータを解釈及び分析するための方法と、を含み得る。特定の実施形態では、キットは、患者における血液癌が化合物に対して臨床的に感受性であるかどうかを予測するための使用説明書を含む。キットはまた、ハイブリダイゼーション試薬及び/またはプローブが標的核酸配列にハイブリダイズする際に発生するシグナルを検出するために必要な試薬を含み得る。一般に、マイクロアレイキットのための材料及び試薬は、1つ以上の容器中にある。キットの各成分は、一般に、それ自体の好

50

適な容器中にある。

【 0 5 5 0 】

ある特定の実施形態では、核酸マイクロアレイキットは、本明細書で提供されるバイオマーカーの遺伝子のうちの1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、もしくはそれ以上、またはこれらの組み合わせの発現レベルを測定するために必要な材料及び試薬を、本明細書で提供されるバイオマーカーの遺伝子以外の少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも15、少なくとも20、少なくとも25、少なくとも30、少なくとも35、少なくとも40、少なくとも45、少なくとも50、またはそれ以上の遺伝子の発現レベルを測定するために必要な試薬及び材料に加えて含む。他の実施形態では、核酸マイクロアレイキットは、本明細書で提供されるバイオマーカーの遺伝子のうちの少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも15、少なくとも20、少なくとも25、少なくとも30、少なくとも35、少なくとも40、少なくとも45、少なくとも50、もしくはそれ以上、またはそれらの任意の組み合わせ、及び本明細書で提供されるバイオマーカーのものではない1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 300, 350, 400, 450、またはそれ以上の遺伝子の発現レベルを測定するために必要な試薬及び材料を含む。別の実施形態では、核酸マイクロアレイキットは、本明細書で提供されるバイオマーカーの遺伝子のうちの少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも15、少なくとも20、少なくとも25、少なくとも30、少なくとも35、少なくとも40、少なくとも45、少なくとも50、またはそれ以上、またはそれらの任意の組み合わせ、及び本明細書で提供されるバイオマーカーのものではない1~10、1~100、1~150、1~200、1~300、1~400、1~500、1~1000、25~100、25~200、25~300、25~400、25~500、25~1000、100~150、100~200、100~300、100~400、100~500、100~1000、または500~1000の遺伝子の発現レベルを測定するために必要な試薬及び材料を含む。

10

20

30

【 0 5 5 1 】

定量的PCRの場合、キットは、一般に、特定の核酸配列に対して特異的である、事前選択されたプライマーを含む。定量的PCRキットはまた、核酸を増幅するのに好適な酵素（例えば、Taqポリメラーゼなどのポリメラーゼ）、デオキシヌクレオチド、及び増幅反応に必要とされる緩衝液を含み得る。定量的PCRキットはまた、状態に関連するか、または状態を示す核酸配列に対して特異的なプローブを含み得る。プローブは、フルオロフォアで標識される場合もあれば、フルオロフォアで標識されない場合もある。プローブは、クエンチャー分子で標識される場合もあれば、クエンチャー分子で標識されない場合もある。いくつかの実施形態では、定量的PCRキットはまた、酵素（例えば、AMV、MMLVなどの逆転写酵素）及び逆転写のためのプライマーを含む、RNAを逆転写するのに適した成分を、逆転写反応に必要とされるデオキシヌクレオチド及び緩衝液と共に含む。定量的PCRキットの各成分は、一般に、それ自体の好適な容器中にある。したがって、これらのキットは、一般に、各々個々の試薬、酵素、プライマー及びプローブに好適な別個の容器を含む。さらに、定量的PCRキットは、反応を実行するための説明書と、反応を実行することから生じるデータを解釈及び分析するための方法とを含み得る。特定の実施形態では、キットは、多発性骨髄腫を有する患者または多発性骨髄腫を有する疑いのある患者が化合物に対して臨床的に感受性であるかどうかを予測するための説明書を含む。

40

【 0 5 5 2 】

50

抗体ベースのキットの場合、キットは、例えば、(1) 目的のペプチド、ポリペプチドまたはタンパク質に結合する第1の抗体(固体支持体に結合している場合もあれば、または固体支持体に結合していない場合もある)と、任意で、(2) 第1の抗体またはペプチド、ポリペプチド、もしくはタンパク質のいずれかに結合し、検出可能な標識(例えば、蛍光標識、放射性同位体、または酵素)にコンジュゲートされている第2の異なる抗体とを含み得る。特定の実施形態では、目的のペプチド、ポリペプチド、またはタンパク質は、状態(例えば、疾患)に関連するか、または状態を示す。抗体ベースのキットはまた、免疫沈降を実施するためのビーズを含み得る。抗体ベースのキットの各成分は、一般に、それ自体の好適な容器中にある。したがって、これらのキットは、一般に、各抗体及び試薬に好適な別個の容器を含む。さらに、抗体ベースのキットは、アッセイを実行するための使用説明書と、アッセイを実行することから生じるデータを解釈及び分析するための方法とを含み得る。特定の実施形態では、キットは、患者における血液癌が化合物に対して臨床的に感受性であるかどうかを予測するための使用説明書を含む。

10

【0553】

一実施形態では、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、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログもしくは薬学的に許容される塩を含む。キットは、限定されないが、本明細書に開示されるものを含む、追加の活性剤をさらに含み得る。

【0554】

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デバイスをさらに含み得る。そのようなデバイスの例は、シリンジ、ドリップバッグ、パッチ及び吸入具を含むが、これらに限定されない。

20

【0555】

キットは、移植用の細胞または血液、ならびに1つ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るビヒクルをさらに含み得る。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形態で提供される場合、キットは、活性成分が溶解されて、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することができる好適なビヒクルの密封容器を含み得る。薬学的に許容されるビヒクルの例は、注射用水USP、水性ビヒクル(限定されないが、塩化ナトリウム注射、リンゲル注射、デキストロース注射、デキストロース及び塩化ナトリウム注射、ならびに乳酸リンゲル注射など)、水混和性ビヒクル(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など)、ならびに非水性ビヒクル(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など)を含むが、これらに限定されない。

30

【0556】

本明細書で提供される方法及びキットのある特定の実施形態では、固体相支持体が、タンパク質を精製する、試料を標識する、または固相アッセイを実施するために使用される。本明細書に開示される方法を実施するのに好適な固相の例は、ビーズ、粒子、コロイド、単一表面、チューブ、マルチウェルプレート、マイクロタイタープレート、スライド、膜、ゲル、及び電極を含む。固相が微粒子材料(例えば、ビーズ)である場合、一実施形態では、それは、マルチウェルプレートのウェル中に分散して、固相支持体の並行処理を可能にする。

40

【0557】

例えば、限定されないが、核酸プライマー、固体支持体などの1つ以上の試薬に関して、上で列挙された実施形態の任意の組み合わせもまた、本明細書で提供される様々な方法及び/またはキットのうちのいずれかに関連して企図されることに、留意されたい。

【0558】

本発明のある特定の実施形態は、以下の非限定的な実施例によって例示される。

【実施例】**【0559】**

50

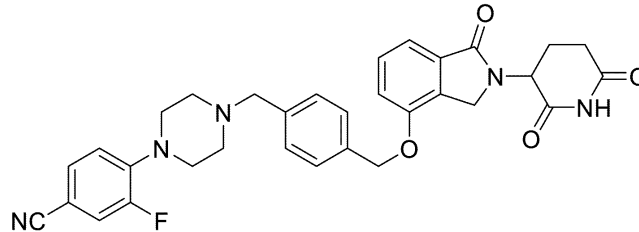
6. 実施例

以下の例は、別段詳細に説明される場合を除いて、当業者に周知かつ日常的である標準的な技法を使用して実施される。実施例は、単なる例示であることが意図される。

【0560】

実施例1：4-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)オキシ)メチル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)-3-フルオロベンゾニトリル(化合物1)の合成。

【化137】



10

2-アミノ-5-メトキシ-5-オキソペンタン酸。窒素下で脱水メタノール(2.5 L)中の2アミノペンタン二酸(250 g、1.70 mol)の懸濁液に、トリメチルシリルクロリド(277 g、2.55 mol)を、30分かけて添加した。結果として生じた透明な溶液を、室温(20)で30分間撹拌した。¹H NMRは、出発物質が完全に消費されたことを示した。反応混合物を、さらなる後処理なしで次のステップで使用した。¹H NMR: 400 MHz CD₃OD : 4.17-4.15 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.33-2.25 (m, 2H)。

20

【0561】

2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-メトキシ-5-オキソペンタン酸。上記の溶液に、トリエチルアミン(275 g、2.72 mol)及び二炭酸ジ-tert-ブチル(447.35 g、2.05 mol)を添加した。反応混合物を、25で2時間撹拌した。溶液を濃縮乾固させ、次いで、水(2.5 L)を添加して残留物を溶解させた。結果として生じた水相を、酢酸エチル(200 mL)で洗浄し、次いで、HCl(1 N)によってpH=3に酸性化させ、酢酸エチル(1 L x 3)で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン(800 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-メトキシ-5-オキソペンタン酸(250 g、56%収率、2つのステップ)を白色固体として得た。¹H NMR: 400 MHz CD₃OD : 4.18-4.11 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.48-2.43 (m, 2H), 2.21-2.15 (m, 1H), 1.95-1.91 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

30

【0562】

5-アミノ-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-オキソペンタン酸メチル。1,4ジオキサソ(1.5 L)中の2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-メトキシ-5-オキソペンタン酸(200 g、765 mmol)の溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル(267 g、1.22 mol)及びピリジン(121 g、1.53 mol)を添加した。反応混合物を25で30分間撹拌した後、炭酸アンモニウム(182 g、2.30 mol)を、混合物に添加し、25でさらに16時間撹拌した。有機溶媒をロータリーエバポレーションによって除去し、残留物を、HCl(6 M)によってpH=3に酸性化させ、次いで、酢酸エチル(800 mL x 3)で抽出した。組み合わされた有機層を、ブライン(800 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。揮発性有機物を減圧下で除去して、5-アミノ-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-オキソペンタン酸メチル(180 g、90%収率)を白色固体として得た。¹H NMR: 400 MHz CDCl₃ : 6.51 (s, 1H), 5.9

40

50

4 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.59 - 2.40 (m, 2H), 2.15 - 2.11 (m, 1H), 1.94 - 1.90 (m, 1H), 1.42 (s, 9H)。

【0563】

4, 5 - ジアミノ - 5 - オキソ - ペンタン酸メチル塩酸塩。5 - アミノ - 4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - オキソ - ペンタン酸メチル (180 g、692 mmol) と HCl / 酢酸エチル (300 mL、4 M) との混合物を、25 °C で 12 時間撹拌した。沈殿した固体を、真空濾過により収集し、酢酸エチル (500 mL) で洗浄して、4, 5 - ジアミノ - 5 - オキソ - ペンタン酸メチル塩酸塩 (130 g、95% 収率) を白色固体として得た。¹H NMR: 400 MHz CD₃OD : 4.00 - 3.96 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.59 - 2.52 (m, 2H), 2.22 - 2.13 (m, 2H)。

10

【0564】

3 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 安息香酸メチル。4 つのバッチ (各々 200 g) を、並行して実行した。メタノール (4.0 L) 中の 3 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 安息香酸 (200 g、1.31 mol) の溶液に、濃硫酸 (47.7 g、486 mmol) を、添加した。反応混合物を、60 °C で 17 時間撹拌した。反応混合物を、800 mL に濃縮した。結果として生じた混合物を、20 °C に冷却し、30 分かけてゆっくりと水 (400 mL) に注いだ。水 (1200 mL) を 20 °C で 3 時間かけて添加し、結果として生じた混合物を 20 °C で 1 時間撹拌した。沈殿した固体を、真空濾過 (4 つのバッチが組み合わされた) によって収集し、pH > 3 になるまで水 / メタノール (1000 mL、9 : 1) で 3 回洗浄した。固体を、45 °C にて真空下で乾燥して、灰色固体として 3 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 安息香酸メチル (700 g、80.4% 収率) を得た。

20

【0565】

3 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 2 - メチル - 安息香酸メチル。2 つのバッチ (各々 240 g) を、並行して実行した。N, N - ジメチルホルムアミド (1.40 L) 中の 3 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 安息香酸メチル (240 g、1.44 mol) の溶液に、イミダゾール (246 g、3.61 mol) 及び tert - ブチルジメチルシリルクロリド (238 g、1.58 mol) を、5 °C で添加した。添加後、混合物を、20 °C まで温め、6 時間撹拌した。酢酸イソプロピル (1700 mL) を添加し、次いで、温度を 30 °C 未満に保ちながら、水 (2000 mL) をゆっくりと添加した。結果として生じた混合物を撹拌し、有機相を分離した。組み合わされた有機相 (2 つのバッチが組み合わされた) を、水 (1700 mL × 3) で洗浄し、約 1500 mL (KF < 0.05%) に濃縮した。生成物を、酢酸イソプロピル溶液として保管し、さらなる精製なしに次のステップで使用した。

30

【0566】

2 - (プロモメチル) - 3 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 安息香酸メチル。2 つのバッチ (各々約 375 g) を、並行して実行した。3 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 2 - メチル - 安息香酸メチル (約 375 g、1.34 mol) の酢酸イソプロピル溶液に、N - プロモスクシンイミド (274 g、1.54 mol) 及びアゾビスイソブチロニトリル (4.40 g、26.8 mmol) を、添加した。反応混合物を、少なくとも 1 時間かけて 70 °C に加熱し、70 °C で 4 時間撹拌した。反応混合物を、20 °C に冷却し、20 °C で少なくとも 1 時間保持した。固体 (スクシンイミド) の 2 つのバッチを、濾過によって除去し、酢酸イソプロピル (700 mL) で洗浄した。濾液を、水 (6000 mL) 中の亜硫酸ナトリウム (700 g) の溶液で、続いて水 (1500 mL) によって洗浄した。有機層を、真空下 45 °C で蒸留乾固させて、2 - (プロモメチル) - 3 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 安息香酸メチル (920 g、収率 95.5%) を濃橙色の油として得た。¹H NMR: 400 MHz DMSO - d₆ : 7.45 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H)

40

50

, 1.02 (s, 9H), 0.29 (s, 6H)。

【0567】

5 - アミノ - 4 - [4 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] - 5 - オキソ - ペンタン酸メチル。アセトニトリル (2 . 50 L) 中の 4 , 5 - ジアミノ - 5 - オキソ - ペンタン酸メチル塩酸塩 (74 . 5 g , 379 mmol) の攪拌溶液に、2 - (プロモメチル) - 3 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 安息香酸メチル (125 g , 348 mmol) を、添加した。懸濁液に、ジイソプロピルエチルアミン (89 . 9 g , 696 mmol) を、添加漏斗を通じて 10 分かけて添加し、次いで、混合物を、60 で 16 時間攪拌した。反応混合物を、酢酸エチル (1 . 0 L) で希釈し、HCl (1 N , 1 . 0 L)、重炭酸ナトリウム (飽和 1 . 0 L) 及びブライン (1 . 0 L) で連続して洗浄した。有機層を濃縮して、粗製の 5 - アミノ - 4 - [4 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] - 5 - オキソ - ペンタン酸メチル (108 g、粗製) を淡黄色固体として得た。LCMS : m/z 407 . 3 [M + 1]⁺。

10

【0568】

5 - アミノ - 4 - (4 - ヒドロキシ - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル) - 5 - オキソ - ペンタン酸メチル。N , N - ジメチルホルムアミド (350 mL) 中の 5 - アミノ - 4 - [4 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] - 5 - オキソ - ペンタン酸メチル (108 g、266 mmol) の攪拌冷溶液に、水 (40 mL) 中の炭酸カリウム (14 . 7 g、106 mmol) を、5 分かけて少しずつ添加した。結果として生じた反応混合物を、15 で 15 時間攪拌した。反応混合物を氷浴中で冷却し、HCl (12 M、15 mL) を 0 ~ 5 でゆっくりと添加した。アセトニトリル (200 mL) を混合物に添加し、形成された固体を沈殿させた。懸濁液を、室温で 10 分間攪拌し、濾過した。濾過ケーキを、酢酸エチル (200 mL x 5) で洗浄して、生成物 (55 g) を得た。濾液を、高真空下で濃縮して、粗生成物 (100 g) を得て、ジクロロメタン (1 . 0 L) に溶解させ、15 で 16 時間放置した。白色固体を形成させて、濾過して 5 g の生成物を得た。固体を組み合わせ、5 - アミノ - 4 - (4 - ヒドロキシ - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル) - 5 - オキソ - ペンタン酸メチル (60 g、77% 収率) を白色固体として得た。¹H NMR : 400 MHz DMSO - d₆ : 7.58 (s, 1H), 7.31 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 2H), 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.75 - 4.71 (m, 1H), 4.50 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 3H), 2.09 - 1.99 (m, 1H)。

20

30

【0569】

5 - アミノ - 4 - [4 - [[4 - (プロモメチル) フェニル] メトキシ] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] - 5 - オキソ - ペンタン酸メチル。2つの反応 (25 g、85.5 mmol) を並行して実行した。アセトニトリル (1 L) 中の 1 , 4 - ビス (プロモメチル) ベンゼン (67.7 g、257 mmol)、炭酸カリウム (11.8 g、85.5 mmol) 及び 5 - アミノ - 4 - (4 - ヒドロキシ - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル) - 5 - オキソ - ペンタン酸メチル (25 g、85.5 mmol) の混合物を、60 で 16 時間攪拌した。2つのバッチを組み合わせ、混合物を、15 に冷却し、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル中の 50% 石油エーテルによって 100% 酢酸エチルに溶出された) によって精製して、5 - アミノ - 4 - [4 - [[4 - (プロモメチル) フェニル] メトキシ] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] - 5 - オキソ - ペンタン酸メチル (52 g、63% 収率) を白色固体として得た。¹H NMR : 400 MHz DMSO - d₆ : 7.59 (s, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 5H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.79 - 4.71 (m, 3H), 4.55 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.52

40

50

(s, 3H), 2.30 - 2.19 (m, 3H), 2.10 - 2.08 (m, 1H)。

【0570】

3 - [4 - [[4 - (ブromoメチル)フェニル]メトキシ] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル]ピペリジン - 2, 6 - ジオン。2つの反応(28.5g、60.0mmol)を、並行して実行した。5 - アミノ - 4 - [4 - [[4 - (ブromoメチル)フェニル]メトキシ] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] - 5 - オキソ - ペンタン酸メチル(28.5g、60.0mmol)を、テトラヒドロフラン(720mL)に溶解させ、溶液をドライアイス/アセトン浴中で - 70 に冷却した。攪拌しながら、カリウムtertブトキシド(7.4g、66.0mmol)を、透明な溶液に一度に添加した。反応混合物は淡黄色に変わり、攪拌を - 70 でさらに2時間続けた。HClの冷却溶液(1N、260mL)を、温度を - 70 に維持しながら反応混合物に迅速に移した。混合物は直ちに乳白色に変わり、ドライアイス/アセトン浴を取り外した。混合物を、濃縮して、テトラヒドロフランのほとんどを除去した。反応混合物の濃縮時に、白色固体が、沈殿した。白色のスラリーを、水(500mL)で希釈し、次いで、濾過した。フィルターケーキを、水(500mL)で洗浄し、40 にて真空オープン中で12時間乾燥させ、次いで、酢酸エチル(500mL)で洗浄した。バッチを組み合わせ、3 - [4 - [[4 - (ブromoメチル)フェニル]メトキシ] - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル]ピペリジン - 2, 6 - ジオン(49.85g、93%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR: 400 MHz DMSO - d₆ : 10.95 (s, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 5H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 5.12 - 5.07 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.41 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.90 - 2.84 (m, 1H), 2.58 - 2.53 (m, 1H), 2.44 - 2.41 (m, 1H), 1.98 - 1.95 (m, 1H)。

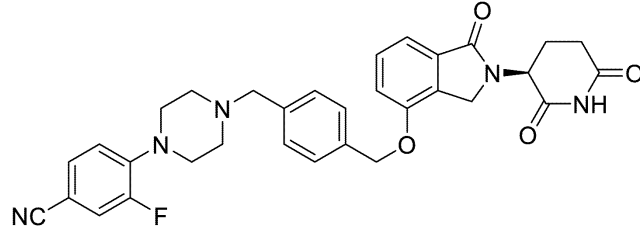
【0571】

4 - (4 - (4 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 4 - イル)オキシ)メチル)ベンジル)ピペラジン - 1 - イル) - 3 - フルオロベンゾニトリル。3 - (4 - ((4 - (ブromoメチル)ベンジル)オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル)ピペリジン - 2, 6 - ジオン(5.0g、11.28mmol)を、3 - フルオロ - 4 - (ピペラジン - 1 - イル)ベンゾニトリル(2.315g、11.28mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(5.91mL、33.8mmol)、及びアセトニトリル(100mL)と共にフラスコに入れた。反応混合物を、40 で18時間攪拌した。揮発性有機物を減圧下で除去し、標準的な方法による精製は、4 - (4 - (4 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 4 - イル)オキシ)メチル)ベンジル)ピペラジン - 1 - イル) - 3 - フルオロベンゾニトリルを提供した。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 10.97 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 1.96, 13.45 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 1.77, 8.38 Hz, 1H), 7.43 - 7.52 (m, 3H), 7.30 - 7.38 (m, 4H), 7.11 (t, J = 8.80 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.11 (dd, J = 5.14, 13.33 Hz, 1H), 4.37 - 4.46 (m, 1H), 4.22 - 4.30 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.12 - 3.23 (m, 4H), 2.84 - 2.98 (m, 1H), 2.52 - 2.62 (m, 5H), 2.36 - 2.48 (m, 1H), 1.92 - 2.04 (m, 1H)。MS (ESI) m/z 568.2 [M + 1]⁺。C₃₂H₃₀FN₅O₄に対する分析計算値: C, 67.71; H, 5.33; N, 12.34。実測値: C, 67.50; H, 5.44; N 12.34。

【0572】

実施例2: (S) - 4 - (4 - (4 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 4 - イル)オキシ)メチル)ベンジル)ピペラジン - 1 - イル) - 3 - フルオロベンゾニトリル(化合物2)の合成

【化138】



【0573】

tert - ブチル (4 S) - 5 - アミノ - 4 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 5 - オキソ - ペンタン酸塩。1, 4 - ジオキサソ (1.50 L) 中の (2 S) - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 5 - tert - ブトキシ - 5 - オキソ - ペンタン酸 (150 g、445 mmol) の溶液に、二炭酸ジ - tert - ブチル (155 g、711 mmol)、ピリジン (70.3 g、889 mmol) 及び重炭酸アンモニウム (105 g、1.33 mol) を、添加した。反応混合物を、18 で16時間攪拌し、次いで濃縮した。残留物を酢酸エチル (5.0 L) 及び水 (5.0 L) に溶解させ、有機層を、分離し、HCl (3.0 mL、1 N)、飽和重炭酸ナトリウム (3.0 L)、ブライン (3.0 L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製の tert - ブチル (4 S) - 5 - アミノ - 4 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 5 - オキソ - ペンタン酸塩 (450 g、粗製) を白色固体として得て、さらなる精製なしで次のステップで使用した。¹H NMR 400 MHz DMSO - d₆ : 7.35 - 7.30 (m, 5 H), 7.02 (s, 1 H), 5.01 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 3.93 - 3.90 (m, 1 H), 2.20 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 1.88 - 1.84 (m, 1 H), 1.72 - 1.69 (m, 1 H), 1.35 (s, 9 H)。

10

20

【0574】

tert - ブチル (4 S) - 4, 5 - ジアミノ - 5 - オキソ - ペンタン酸塩。メタノール (1.0 L) 中の tert - ブチル (4 S) - 5 - アミノ - 4 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 5 - オキソ - ペンタン酸塩 (112 g、333 mmol) の溶液に、10%パラジウム炭素 (15 g) を、窒素下で添加した。懸濁液を、真空下で脱気し、水素で数回パージした。混合物を、水素ガス (40 psi) 下、30 で16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、粗製の tert - ブチル (4 S) - 4, 5 - ジアミノ - 5 - オキソ - ペンタン酸塩を無色の油として得た。¹H NMR 400 MHz DMSO - d₆ : 7.30 (s, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 3.10 - 3.07 (m, 1 H), 2.27 - 2.23 (m, 2 H), 1.69 - 1.78 (m, 1 H), 1.59 - 1.55 (m, 1 H), 1.38 (s, 9 H)。

30

【0575】

3 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 安息香酸メチル。4つのバッチ (各々200 g) を、並行して実行した。メタノール (4.0 L) 中の3 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 安息香酸 (200 g、1.31 mol) の溶液に、濃硫酸 (47.7 g、486 mmol) を、添加した。反応混合物を、60 で17時間攪拌した。反応混合物を、800 mLに濃縮した。結果として生じた混合物を、20 に冷却し、30分かけてゆっくりと水 (400 mL) に注いだ。水 (1200 mL) を20 で3時間かけて添加し、結果として生じた混合物を20 で1時間攪拌した。沈殿した固体を、真空濾過 (4つのバッチが組み合わされた) によって収集し、pH > 3になるまで水/メタノール (1000 mL、9 : 1) で3回洗浄した。固体を、45 にて真空下で乾燥して、灰色固体として3 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 安息香酸メチル (700 g、80.4%収率) を得た。¹H NMR : 400 MHz DMSO - d₆ : 9.70 (s, 1 H), 7.18 (t, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.09 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.00 (t, J = 6.8 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H)。

40

【0576】

50

3 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 2 - メチル - 安息香酸メチル。2つのバッチ (各々 240 g) を、並行して実行した。N, N - ジメチルホルムアミド (1.40 L) 中の 3 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 安息香酸メチル (240 g、1.44 mol) の溶液に、イミダゾール (246 g、3.61 mol) 及び tert - ブチルジメチルシリルクロリド (238 g、1.58 mol) を、5 で添加した。添加後、混合物を、20 まで温め、6時間攪拌した。酢酸イソプロピル (1700 mL) を添加し、次いで、温度を 30 未満に保ちながら、水 (2000 mL) をゆっくりと添加した。結果として生じた混合物を攪拌し、続いて有機相を分離した。組み合わされた有機物 (2つのバッチが組み合わされた) を、水 (1700 mL x 3) で洗浄し、約 1500 mL (KF < 0.05%) に濃縮した。生成物を、酢酸イソプロピル溶液として保管し、さらなる精製なしで次のステップで使用した。

10

【0577】

2 - (プロモメチル) - 3 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 安息香酸メチル。2つのバッチ (各々約 375 g) を、並行して実行した。3 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 2 - メチル - 安息香酸メチル (約 375 g、1.34 mol) の酢酸イソプロピル溶液に、N - プロモスクシンイミド (274 g、1.54 mol) 及びアゾビスイソブチロニトリル (4.40 g、26.8 mmol) を、添加した。反応混合物を、少なくとも 1時間かけて 70 に加熱し、70 で 4時間攪拌した。反応混合物を、20 に冷却し、20 で少なくとも 1時間保持した。固体 (スクシンイミド) の2つのバッチを、濾過によって除去し、酢酸イソプロピル (700 mL) で洗浄した。濾液を、水 (6000 mL) 中の亜硫酸ナトリウム (700 g) の溶液で、続いて水 (1500 mL) によって洗浄した。有機層を、真空下 45 で蒸留乾固させて、2 - (プロモメチル) - 3 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 安息香酸メチル (920 g、収率 95.5%) を濃橙色の油として得た。¹H NMR: 400 MHz DMSO - d₆ : 7.45 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 1.02 (s, 9H), 0.29 (s, 6H)。

20

【0578】

tert - ブチル (4S) - 5 - アミノ - 4 - [4 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] - 5 - オキソ - ペンタン酸塩。アセトニトリル (4.0 L) 中の tert - ブチル (4S) - 4, 5 - ジアミノ - 5 - オキソ - ペンタン酸塩 (130 g、643 mmol) の溶液に、2 - (プロモメチル) - 3 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ安息香酸メチル (210 g、584 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (113 g、877 mmol) を、添加した。反応混合物を、50 で 16時間攪拌した。反応混合物を濃縮してアセトニトリルのほとんどもを除去し、残留物をメチル tert - ブチルエーテル (2.0 L) 及び水 (1.5 L) に溶解させ、有機層を飽和リン酸一カリウム (1.0 L x 2)、ブライン (1.0 L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製の tert - ブチル (4S) - 5 - アミノ - 4 - [4 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] - 5 - オキソ - ペンタン酸塩 (524 g) を得て、さらなる精製なしで次のステップで使用した。

30

40

【0579】

tert - ブチル (4S) - 5 - アミノ - 4 - (4 - ヒドロキシ - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル) - 5 - オキソ - ペンタン酸塩。メタノール (2.0 L) 中の tert - ブチル (4S) - 5 - アミノ - 4 - [4 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] - 5 - オキソ - ペンタン酸塩 (275 g、613 mmol) の溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリド三水和物 (38.7 g、123 mmol) を加えた。混合物を、18 で 16時間攪拌した。反応混合物を濃縮してほとんどのメタノールを除去し、残留物をジクロロメタン / 水 (3 L / 2 L) に溶解させ、有機層をブライン (1.0 L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、

50

濾過し、濃縮して粗生成物を得て、シリカゲルカラムによって精製して、生成物 (260 g) を得た。生成物をアセトニトリル (750 mL) に添加し、混合物を、60 で2時間攪拌し、18 に冷却し、さらに2時間攪拌した。固体を濾過し、ケーキを、乾燥させて、tert-ブチル(4S)-5-アミノ-4-(4-ヒドロキシ-1-オキソ-イソインドリン-2-イル)-5-オキソ-ペンタン酸塩(248 g、60.5%収率)を、灰色固体として得た。¹H NMR 400 MHz DMSO-d₆ : 10.00 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.72 - 4.68 (m, 1H), 4.49 - 4.28 (m, 2H), 2.17 - 1.97 (m, 4H), 1.31 (s, 9H)。

【0580】

4-(4-(4-(クロロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)-3-フルオロベンゾニトリル。1,4ビス(クロロメチル)ベンゼン(51.2 g、292 mmol)を、アセトニトリル(195 mL)及びN,N-ジメチルホルムアミド(195 mL)と共にフラスコに入れた。反応混合物を、周囲温度ですべての固体が溶解するまで攪拌した。次いで、ジイソプロピルアミン(51.1 mL、292 mmol)を、3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)ベンゾニトリル(20 g、97 mmol)と共に添加した。反応物を、1時間60 に加熱した。アセトニトリルを、減圧下で除去した。残りの混合物を、酢酸エチル(1.0 L)、水(700 mL)、及びブライン(300 mL)の間で分配した。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで2回抽出した。揮発性有機物を、組み合わせ、減圧下で除去した。固体を、最小のジクロロメタンに溶解させ、シリカゲルカラム(3 Lにわたるヘキサン中の0~100%酢酸エチル)上で精製した。所望の生成物を含む画分を組み合わせ、揮発性有機物を減圧下で除去した。残留物を、最小量のジクロロメタンに溶解させ、シリカゲルカラム上で再度精製した(800 mLにわたるヘキサン中の10%アイソクラティック酢酸エチル、続いて4 Lにわたるヘキサン中の20~80%酢酸エチル)。所望の生成物を含む画分を、組み合わせ、揮発性有機物を減圧下で除去して、4-(4-(4-(クロロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)-3-フルオロベンゾニトリル(22.7 g、66.0 mmol、67.7%収率)を、オフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 7.33 - 7.39 (m, 5 H) 7.29 (d, J = 1.96 Hz, 1 H) 7.25 (d, J = 1.96 Hz, 1 H) 6.91 (t, J = 8.56 Hz, 1 H) 4.60 (s, 2 H) 3.58 (s, 2 H) 3.19 - 3.27 (m, 4 H) 2.58 - 2.66 (m, 4 H)。MS (ESI) m/z 344.2 [M+1]⁺。

【0581】

(S)-tert-ブチル5-アミノ-4-(4-(4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンジル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタン酸塩。(S)-tert-ブチル5-アミノ-4-(4-ヒドロキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタン酸塩(22.05 g、65.9 mmol)を、4-(4-(4-(クロロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)-3-フルオロベンゾニトリル(22.67 g、65.9 mmol)、炭酸カリウム(18.23 g、132 mmol)、及びN,N-ジメチルホルムアミド(330 mL)と共にフラスコに入れた。反応混合物を、45 に16時間加熱した。反応物を、酢酸エチル(50 mL)で希釈し、濾過した。濾液を、酢酸エチル(900 mL)及び水(600 mL)及びブライン(200 mL)で分配した。有機層を、単離し、水(600 mL)で分配した。有機層を単離し、すべての有機層を、組み合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、揮発性物質を減圧下で除去した。残留物をヘキサン中の20%酢酸エチルで処理し、揮発性物質を減圧下で除去して、(S)-tert-ブチル5-アミノ-4-(4-(4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンジル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタン酸塩(44.02 g、68.6 mmol、104%収率)を、オフホワイトの固体として得た。一部のN,N-ジメチルホルムアミドが残っているため

10

20

30

40

50

、収量は、わずかに定量的を超えた。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm 7.43 - 7.49 (m, 2 H) 7.40 (s, 4 H) 7.36 (dd, $J = 8.38$, 1.28 Hz, 1 H) 7.29 (d, $J = 1.96$ Hz, 1 H) 7.26 (d, $J = 1.83$ Hz, 1 H) 7.11 (dd, $J = 7.64$, 1.16 Hz, 1 H) 6.92 (t, $J = 8.50$ Hz, 1 H) 6.23 (br s, 1 H) 5.24 - 5.32 (m, 1 H) 5.15 (s, 2 H) 4.86 - 4.94 (m, 1 H) 4.38 - 4.55 (m, 2 H) 3.61 (s, 2 H) 3.18 - 3.32 (m, 4 H) 2.58 - 2.70 (m, 4 H) 2.09 - 2.47 (m, 4 H) 1.43 (s, 8 H)。MS (ESI) m/z 642.4 $[M + 1]^+$ 。

【0582】

(S)-4-(4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)オキシ)メチル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)-3-フルオロベンゾニトリル。(S)-tert-ブチル5-アミノ-4-(4-(4-(4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)メチル)ベンジル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタン酸塩(12.1 g、18.86 mmol)を、アセトニトリル(189 mL)及びベンゼンスルホン酸(3.96 g、24.51 mmol)と共にバイアルに入れた。反応混合物を、真空下に置き、窒素でパージした。これをもう一度繰り返して、次いで、混合物を窒素雰囲気下で一晩85℃に加熱した。反応混合物を、ジクロロメタン(1000 mL)及び酢酸エチル(300 mL)を含む2つの分液漏斗に直接温かくして注いだ。この混合物に、重炭酸ナトリウムの飽和溶液(900 mL)、水(100 mL)、及びブライン(450 mL)を、添加した。有機層を単離し、水層を、ジクロロメタン(800 mL)及び酢酸エチル(200 mL)で抽出した。組み合わせられた有機相を、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濃縮した。標準的な方法による精製は、表題化合物を提供した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 10.96 (s, 1 H) 7.68 (dd, $J = 13.45$, 1.83 Hz, 1 H) 7.56 (dd, $J = 8.44$, 1.83 Hz, 1 H) 7.43 - 7.52 (m, 3 H) 7.29 - 7.39 (m, 4 H) 7.11 (t, $J = 8.80$ Hz, 1 H) 5.24 (s, 2 H) 5.11 (dd, $J = 13.20$, 5.14 Hz, 1 H) 4.22 - 4.46 (m, 2 H) 3.54 (s, 2 H) 3.12 - 3.22 (m, 4 H) 2.85 - 2.97 (m, 1 H) 2.53 - 2.62 (m, 2 H) 2.38 - 2.48 (m, 2 H) 1.93 - 2.03 (m, 1 H)。MS (ESI) m/z 568.2 $[M + 1]^+$ 。

【0583】

実施例3：化合物1、化合物2、及び化合物3は、多発性骨髄腫細胞において強力な抗増殖活性を有する

CRL4CRBN E3ユビキチンリガーゼによるAiolosタンパク質の破壊を促進する化合物2及び化合物3の相対的な有効性を、異なる時点(45分、90分、及び3時間)でDF15骨髄腫細胞において調査した。Enhanced ProLabel(ePL)タグ付きAiolosを発現するDF15細胞を、化合物2または化合物3と共に45分間、90分間、または3時間インキュベートした。次いで、細胞抽出物を生成し、AiolosePLタンパク質の量をePL発光アッセイによって決定した。表1に示される値は、濃度に対するAiolos含有量について図1に示されるデータに対応する。結果は、Aiolosの時間依存的及び濃度依存的の喪失が両方のエナンチオマーによって誘導されたことを実証した(図1)。

表1：化合物2及び3はAiolos分解を促進した

10

20

30

40

50

【表 2】

化合物	Aiolos の分解		
	IC ₅₀ (μM)		
	45 分	90 分	3 時間
化合物 2	>0.1 (0.001 μM で 27%阻害)	0.00036	0.000031
化合物 3	>0.1 (0.001 μM で 13%阻害)	0.0059	0.00045

10

【0584】

まとめると、実験は、化合物 2 及び化合物 3 が時間依存的及び濃度依存的様式で Aiolos を分解することを示した。データはまた、Aiolos 分解がこれらの化合物の有効性をモニタリングするための有効なバイオマーカーであることを実証する。

【0585】

実施例 4：化合物 2 は、アポトーシス及び腫瘍生存に必須の因子の下方調節を誘導し、デキサメタゾンと相乗作用を示した

化合物 2 がデキサメタゾンと相乗作用を示すかどうかを決定するために、既知の CRL 4 CRBN E3 ユビキチンリガーゼ基質、Aiolos、Ikaros、及び ZFP91 の喪失に対するデキサメタゾンを添加する効果を、ポマリドマイド感受性 (OPM2) または抵抗性 (OPM2-P1) 骨髄腫細胞を使用して検査した。単独の、または化合物 2 と組み合わせたデキサメタゾンは、72 時間の処理後に OPM2 及び OPM2-P1 細胞中で Aiolos 及び Ikaros の分解をもたらした (図 2)。重要なことに、下流エフェクタータンパク質 (c-Myc 及び IRF4) のより大きな喪失が、化合物 2 への 10 または 100 nM のデキサメタゾンの添加で明白となった (図 2)。さらに、アポトーシスマーカー (Bcl-2 相互作用メディエーター [BIM]、切断型カスパーゼ-3、切断型カスパーゼ-7、及び切断型ポリ [アデノシン二リン酸リボース] ポリメラーゼ [PARP]) の増加した誘導が、ウエスタンブロットによって測定して、72 時間で観察された (図 3)。

20

【0586】

同様に、化合物 2 単独との OPM2 骨髄腫細胞の 5 日間のインキュベーションは、Aiolos 及び Ikaros、ならびに ZFP91 の発現レベルを顕著に減少させた (図 4)。Ikaros 及び Aiolos の分解の後に、2 つのさらなる非常に重要な転写因子である c-Myc 及び IRF4 のレベルの低減が続いた (図 4)。これらの因子の喪失または低減は、切断型カスパーゼ-3 によって測定された、サイクリン依存性キナーゼ阻害因子 p21 の増加及びアポトーシスの誘導に関連していた (図 4)。結果は、化合物 2 が、IRF4 及び c-Myc を含む重要な多発性骨髄腫生存因子の発現を排除することを介してその抗腫瘍活性を誘発することを示唆する。

30

【0587】

まとめると、これらの結果は、Aiolos、Ikaros、ZFP91、c-Myc、及び IRF4、ならびに、Bcl-2 相互作用メディエーター (BIM)、切断型カスパーゼ-3、切断型カスパーゼ-7、及び切断型ポリ (アデノシン二リン酸リボース) ポリメラーゼ (PARP)、及び p21 などのアポトーシスマーカーは、化合物 2 での治療の有効性をモニタリングするためのバイオマーカーとして役立つことができることを示す。

40

【0588】

実施例 5：セレブロン及び Ikaros 分解が化合物 2 の抗増殖活性に必要である

セレブロンが化合物 2 に対する反応を予測するためのバイオマーカーとして役立つことができるかどうかを判断するために、骨髄腫細胞株 DF15R を、化合物 2 で処理した。DF15R 細胞株は、ポマリドマイドの持続投与 (最大 100 μM) によってレナリドマイド及びポマリドマイドに対する抵抗性を発生させ、検出可能なレベルの CRBN タンパ

50

ク質を欠く多発性骨髄腫細胞株である。この細胞株の化合物2での処理は、IkarosまたはAiolosのいかなる分解も示さなかった(図5A)。DF15R細胞へのCRBNタンパク質の再導入は、Ikaros及びAiolosの化合物2誘導の分解を再活性化した(図5A)。これらの結果は、CRBNが化合物2に対する応答を媒介することにおいて重要であることを示す。したがって、CRBNレベルは、化合物2に対する、可能性のある応答を評価するためのバイオマーカーとして役立つことができる。

【0589】

化合物2は、Ikaros、Aiolos、及びZFP91を下方調節することが示され(図4)、CRBNは、Ikaros及びAiolosの分解に必要であることが見いだされた(図5A)。Ikaros、Aiolos、またはZFP91の分解が、c-Myc、IRF4、及びp21に対する効果、または化合物2によって誘導されるアポトーシスに対する効果を担うかどうかを判断するために、すべての3つのタンパク質の安定化した変異体を生成し、OPM2細胞中で1つずつ過剰発現させた(図5B)。

10

【0590】

安定化したIkaros変異体である、Ikaros-Q146HまたはIkaros-G151Aの過剰発現の成功は、Ikarosの分解を予防し、c-Myc、IRF4、p21、及び切断型カスパーゼ-3に対する化合物2誘導の効果を無効にした(図5B)。しかしながら、ZFP91(Q400H)の安定化変異は、変異が化合物2の存在下での分解からタンパク質を効果的に保護することができたにもかかわらず、化合物2の効果を無効にすることができなかった(図5B)。

20

【0591】

細胞増殖に対する、安定化変異の効果もまた、測定した。下流タンパク質に対する効果と一致して、安定化されたIkaros変異体である、Ikaros-Q146HまたはIkaros-G151Aの過剰発現は、化合物2の抗増殖効果を無効にした(表2)。具体的には、化合物2での処理時に細胞の増殖が50%阻害される濃度は、親細胞(0.488nM)と比較して、安定化したIkaros変異体を過剰発現する細胞中で200倍超(>100nM)増加した(表2)。ZFP91を安定化することや、化合物2の抗増殖活性に対する感受性の低減における明らかな下流効果はなかった(図5B及び表2)。化合物2によるMM細胞増殖の阻害に対するAiolos分解の可能性のある寄与は、この特定のアッセイにおけるIkarosと比較して、分解に対するAiolosのより非効率な安定化により、Aiolos変異体を過剰発現する細胞中では確認できなかった。

30

【0592】

まとめると、これらの結果は、Ikaros分解が化合物2の活性に必要であることをさらに実証し、Ikarosが化合物2の活性に対する重要なバイオマーカーであることを示す。

表2：OPM2細胞の増殖の阻害

【表3】

化合物	OPM2細胞の増殖の阻害 IC ₅₀ (nM)						
	親	Ikaros	Ikaros-Q146H	Ikaros-G151A	Aiolos	Aiolos-Q147H	ZFP91-Q400H
化合物2	0.08	0.13	>100	>100	0.08	0.06	0.08
ポマリドマイド	64	91	>100	>100	89	56	73
レナリドマイド	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100

40

【0593】

実施例6：Ikaros及びAiolosの化合物2誘導の分解は、多発性骨髄腫細胞に

50

における G 1 細胞周期停止及びアポトーシスと関連した

化合物 2 での治療に対する多発性骨髄腫細胞の機能的応答を評価するために、レナリドマイドに抵抗性である骨髄腫細胞株 H 9 2 9 - 1 0 5 1 を、化合物 2 で 4 時間 (図 6 A) または 7 2 時間 (図 6 B) 処理した。化合物 2 の 1 n M という低い濃度でのインキュベーションは、4 時間以内に I k a r o s 及び A i o l o s の強固な分解を促進した (図 6 A) 。

【 0 5 9 4 】

一致して、化合物 2 での 7 2 時間の処理後、p R B 1 のリン酸化のかなりの減少、及び H 9 2 9 - 1 0 5 1 細胞における C D K 阻害剤 p 2 7 のレベルの増加があった (図 6 B) 。これらの事象は、サバイビンのレベルの減少、アポトーシス促進タンパク質 B i m E x 10 ストラロングアイソフォーム (B i m E L) のレベルの劇的な増加、ならびにカスパーゼ - 1、カスパーゼ - 7、カスパーゼ - 3、及び P A R P の切断を伴った (図 6 B) 。結果は、レナリドマイド及び/またはボマリドマイド抵抗性細胞における化合物 2 の抗腫瘍活性が、I k a r o s 及び A i o l o s の分解により、細胞周期停止及びアポトーシスを引き起こすことを実証する。さらに、A i o l o s 及び I k a r o s のほぼ完全かつ持続的な分解は、レナリドマイド及びボマリドマイドでの治療に抵抗性である細胞中でさえも、化合物 2 のインビトロ有効性を実証した (図 1 0) 。これらの結果は、化合物 2 が細胞周期停止及びアポトーシスを誘導することと、I k a r o s、A i o l o s、I R F 4、c - M y c、p 2 7、ホスホ - R b、B i m E L、切断型カスパーゼ - 1、切断型カスパーゼ - 7、切断型カスパーゼ - 3、及び切断型 P A R P の検出が、すべて化合物 2 での治療 20 に対するバイオマーカーとして役立つことができることを実証する。

【 0 5 9 5 】

実施例 7 : 化合物 2 は A i o l o s 及び I k a r o s の分解を誘導し、骨髄腫細胞株においてアポトーシスを増加させた

A i o l o s 及び I k a r o s の分解及び再発現、ならびにアポトーシスの誘導に対する化合物 2 の持続曝露の効果も、それぞれレナリドマイド及びボマリドマイドに抵抗性である多発性骨髄腫細胞株 H 9 2 9 - 1 0 5 1 及び O P M 2 - P 1 0 において測定した。細胞株を、ウォッシュアウトを伴わず、化合物 2 への単一の持続曝露で処理し、A i o l o s 及び I k a r o s のレベルを、フローサイトメトリーによって測定した。処理後、細胞株に応じて、3 ~ 6 時間以内に A i o l o s 及び I k a r o s の 7 0 % 超の分解があった 30 (図 7 A 及び図 7 B) 。基質の枯渇は、H 9 2 9 - 1 0 5 1 細胞中において最大 7 0 時間、O P M 2 - P 1 0 細胞において最大 1 0 0 時間持続した (図 7 A 及び図 7 B) 。濃度を 0 . 1 μ M に 1 0 倍増加させると、さらなる分解はほとんどまたはまったく生じなかった (図 7 A 及び図 7 B) 。

【 0 5 9 6 】

H 9 2 9 - 1 0 5 1 細胞では、A i o l o s の分解は 7 5 ~ 1 0 0 時間続いたが、I k a r o s レベルの分解はより短い期間長くなった (図 7 A 及び図 7 B) 。O P M 2 - P 1 0 細胞において、両方のタンパク質の分解は 1 5 0 時間超持続した (図 7 A 及び図 7 B) 。

【 0 5 9 7 】

A i o l o s 及び I k a r o s の分解に対する化合物 2 への H 9 2 9 - 1 0 5 1 細胞の一過性の曝露の効果も評価した。0 . 1 μ M の化合物 2 で 1 5 分間の短い一過性の曝露は、A i o l o s 及び I k a r o s の分解を誘導した (図 8) 。分解の程度 (2 5 % ~ 5 0 %) は完全でなかったが、曝露後 2 5 ~ 5 0 時間続く延長した薬力学 (P D) 効果が見られた (図 8) 。

【 0 5 9 8 】

化合物 2 曝露ならびに A i o l o s 及び I k a r o s の分解の動態をさらに理解するために、ウォッシュアウトが後に続く化合物 2 (0 . 0 1 及び 0 . 1 μ M) への 6 時間のより長い曝露を、調査した。化合物 2 での処理は、A i o l o s 及び I k a r o s の 7 0 % 超の分解を生み出した (図 9) 。単一の 6 時間の曝露後の化合物 2 のウォッシュアウトは、両方のタンパク質について分解からの迅速な回復を生じた (図 9) 。7 5 % 超の基質回 50

復が、 $0.01 \mu\text{M}$ の化合物2へ曝露された細胞において25時間までに、及び $0.1 \mu\text{M}$ の化合物2へ曝露された培養物では75～100時間以内に、見られた(図9)。

【0599】

アポトーシスの誘導に対するAiolos及びIkarosの分解の効果も評価した。化合物2の持続曝露で観察されたほぼ完全かつ延長した基質抑制は、MM細胞におけるアポトーシス誘導と一致した(図10)。 0.01 及び $0.1 \mu\text{M}$ の化合物2への持続的な単一曝露は、H929-1051及びOPM2-P10細胞におけるアポトーシスの誘導を引き起こした(50～75時間以内)(図10)。しかしながら、化合物2への15分または6時間の一過性の曝露は、アポトーシスの誘導を妨げた(図10)。

【0600】

まとめると、これらの観察は、Aiolos及びIkarosの喪失の大きさ及び持続期間の両方が、試験されたMM細胞モデルにおけるアポトーシス誘導の重要なメディエーターであることを示す。さらに、これらのデータは、Aiolos及びIkarosの使用、ならびに切断型カスパーゼ-3などのアポトーシスマーカーが、化合物2に対する応答に対するバイオマーカーであることを実証し、これらのバイオマーカーが、化合物1、化合物2、または化合物3の投薬量を決定または調整するのに有用であり得ることも示唆する。

【0601】

実施例8：化合物2は低CRBNで獲得抵抗性を有する多発性骨髄腫細胞株の増殖を阻害した。

化合物2活性を、レナリドマイドまたはポマリドマイドに対する獲得抵抗性を、いずれかの化合物への持続曝露により獲得し、そのプロセスにおいて下方調節されたセレブロンレベルを獲得した骨髄腫細胞中で試験した(表2)。細胞を、5日間処理し、次いで、ATP決定アッセイ(Cell Titer-Glo)を使用して評価した。対照のパーセンテージを、バックグラウンドを差し引き、DMSO対照(対照の100%)に正規化することによって計算した。レナリドマイドまたはポマリドマイドに対する獲得抵抗性を有する細胞株におけるセレブロン相対的なパーセンテージを、ウエスタンブロットによって決定し、100%とした親細胞株におけるCRBNレベルに対して表3に示す。

【0602】

図11は、親系統(DF15、NCI-H929、及びOPM2)、レナリドマイド抵抗性細胞株(NCI-H929-1051)、または5つのポマリドマイド抵抗性細胞株(NCI-H929-P01、OPM2-P01、OPM2-P1、OPM2-P10及びDF15R)において化合物2及びポマリドマイドの活性を比較する濃度応答曲線のIC₅₀を示す。

表3：薬剤感受性及び薬剤抵抗性の多発性骨髄腫細胞株におけるセレブロンタンパク質発現レベル

10

20

30

40

50

【表 4】

細胞株	抵抗性	セレブロン (%) (親系列に対して正規化された)
DF15	N/A	100
DF15R	100 μ M Pom	14*
NCI-H929	N/A	100
NCI-H929-1051	10 μ M Len	50
NCI-H929-P01	100nM Pom	35
OPM2	N/A	100
OPM2-P01	100nM Pom	61
OPM2-P1	1 μ M Pom	33
OPM2-P10	10 μ M Pom	31

N/A = 該当なし。Pom = ポマリドマイド。*バックグラウンドレベル（実際のCRBNではなく、CRBNはこの細胞株に非存在である）

【0603】

ポマリドマイドまたはレナリドマイドに抵抗性であるようにされた細胞株の比較は、CRBNタンパク質レベルが感受性のある親細胞株よりも低いことを実証した（表3）。増殖を、Cell Titre - Glo（登録商標）アッセイを使用して評価した。試験の結果は、細胞株は、5日後に培地に存在するATPレベルの定量的評価によって決定されるように、CRBNレベルが低い獲得抵抗性の複数のモデルにおいてでさえ、化合物2に感受性であることを示す（図11）。しかしながら、化合物2は、CRBN発現を欠くDF15R細胞株に対してほとんど抗増殖活性を示さなかった（図11及び図5A）。

【0604】

まとめると、これらのデータは、化合物2が、低い検出可能なレベルのCRBNを伴う獲得抵抗性のモデルにおいて、非常に強力な抗多発性骨髄腫活性を有することを示す。したがって、検出可能なレベルのCRBNは、化合物2に対する患者の応答性を予測するためのバイオマーカーであり得る。

【0605】

実施例9：単独、及びデキサメタゾンと組み合わせた化合物2はレナリドマイド抵抗性多発性骨髄腫においてアポトーシスを誘導した。

デキサメタゾンを、単剤として、または化合物2と組み合わせてアポトーシスを誘導する能力について評価した。アポトーシスの誘導を、レナリドマイド抵抗性多発性骨髄腫細胞（H929-1051）中でカスパーゼ - Gloを使用して測定した。デキサメタゾンを、音響ディスペンサーを使用して20の濃度で分注した。プレートを密封し、翌日のために室温で保管した。アッセイのための化合物の最終濃度は、デキサメタゾン（0.8 μ M ~ 0.00002 μ M）、及び化合物2（0.001、0.01、または0.1 μ M）であった。細胞を、マルチドロップディスペンサーを用いてアッセイプレートに分注し、2連のプレートをアッセイ用に作製した。アポトーシスの測定を、カスパーゼ - Glo 3/7及びCell Titer - Gloアッセイを使用して化合物処理の72時間後に行った。カスパーゼ - Glo 3/7発光を、細胞数の差異を考慮するためにCell Titer - Glo発光に対して正規化した。処理された試料の変化倍率を、以下のように計算した：処理された試料の正規化されたカスパーゼ / 正規化されたDMSO対照の平均。

【0606】

単独、またはレナリドマイド、ポマリドマイド、もしくは化合物2との組み合わせたデキサメタゾンのアポトーシス活性を、カスパーゼ - 3誘導によって測定した。結果は、化合物2がデキサメタゾンと相乗作用して細胞生存率を低減させ、濃度依存的様式でデキサメタゾンのアポトーシス能力を増強することを示した（図12）。デキサメタゾン単独で

10

20

30

40

50

の処理に対する用量反応は、DMSO処理と比較して、カスパーゼ-3変化に従って、アポトーシスのわずかな増加を生じた(図12)。対照的に、デキサメタゾン活性の開始は、化合物2の存在下で1対数移動した。3つの異なる濃度の化合物2での処理は、カスパーゼ-3によって測定すると、デキサメタゾンのアポトーシス活性を増強した(図12)。さらに、化合物2の最低用量でさえ、アポトーシスの強力な誘導を生じた。わずか10nMのデキサメタゾンが、化合物2の細胞死滅能力を増強し、低ナノモルからナノモル未満の濃度の化合物2が、デキサメタゾンのアポトーシス効果を増強した(図12)。このことは、デキサメタゾンと化合物2の組み合わせがレナリドマイド抵抗性多発性骨髄腫細胞のアポトーシスを誘導する能力を実証し、カスパーゼ-3の測定が化合物2での治療に対するバイオマーカーとして役立つことができることを実証する。

10

【0607】

実施例10：成人好中球への骨髄前駆細胞の成熟に対する化合物2のエクスピボ効果

健康なドナー(HD)からの骨髄(BM)CD34⁺細胞のエクスピボ培養物を、使用して、好中球減少症に対する化合物2の効果を調査した。以前のデータは、本研究で利用されたアッセイシステムにおける未処理の対照レベルの少なくとも50%への成熟好中球レベルの回復が、臨床的に顕著な好中球減少症の誘導の非存在またはそれからの回復と関連することを示した。したがって、成熟好中球に対する化合物2の効果を、モニタリングした。

【0608】

Ikarosタンパク質レベルを、それぞれ、各曝露期間後、ならびに最後の曝露に続く3、5、及び7日に対応する19、21、及び23日目にも、フローサイトメトリーによって分析した。健康なドナー骨髄からのCD34⁺細胞を、異なる濃度の化合物2及び異なるインキュベーションスケジュールに曝露した。14日目に開始して連続する1、2、または3日間の各々で、1、10、及び100nMの濃度での2、4、及び6時間の化合物2曝露に続く(DMSO対照に対して正規化された)Ikaros含有量のパーセンテージを測定した。曝露期間の終わりに、化合物2を除去し、細胞を化合物2の非存在下でインキュベートした(回復期間)。Ikarosを、化合物2でのインキュベーション後(14~16日目)、ならびに19、21、及び23日目の回復中に、フローサイトメトリーによって測定した。データを、2人のドナーについて収集し、図13に示す。Ikarosレベルは、化合物2曝露中に減少し、薬物離脱に続き濃度依存的様式で回復し、異なる曝露スケジュールに関連して有意差は認められなかった(図13)。Ikarosレベルは、ウォッシュアウトに続く少なくとも3日後に、正常に戻り始め、後期好中球前駆体の成熟が完全に回復するのに先立った。これらのデータは、後期好中球前駆体におけるIkaros分解が、化合物2のレシピエントにおける好中球減少症の重要なメディエーターであり得ることを示唆する。さらに、本知見は、Ikarosレベルの復帰が好中球前駆細胞の成熟の回復に先行することと、化合物2で治療されたMM患者における好中球減少症の管理の成功が、適切な投与スケジュールの使用に伴い可能であり得ることとを示唆する。

20

30

【0609】

好中球前駆細胞の成熟との関係におけるイカロスの役割をさらに調査するために、イカロスタンパク質レベルを、化合物2への各曝露後及び最後の曝露に続いて隔日にフローサイトメトリーによって分析した。Ikarosは、すべての濃度及びすべての曝露スケジュールで化合物2への1回の曝露後に完全に分解した(図14及び図15)。化合物2への曝露の3日後、Ikarosの回復が、薬物ウォッシュアウトのわずか24時間後に濃度依存的に始まり、10日後に対照レベルに戻った(図14、図16B)。化合物2への5日間の曝露で、Ikarosの回復は、薬物ウォッシュアウトの3日後の17日目に開始した(図15)。対照レベルへの完全な回復は、10nMの濃度での最後の曝露後6日までに明白となったが、50%超の回復が、100nMの濃度での化合物2曝露に続く8日までに明らかとなった(図15)。

40

【0610】

50

データは、図16Bに例示されるように、化合物2によって誘導されるIkaros分解が好中球前駆体の成熟の遮断を推進する要因であるという仮説と、Ikaros回復の復帰が成熟好中球の回復に先行するという仮説を支持する。まとめると、データは、患者における好中球減少症の誘発及び好中球減少症からの回復が、毎日1回投与と比較して、化合物2のより集中的な投与(複数用量/日)によって悪影響を受けない場合があることを示唆する。

【0611】

実施例11：化合物2は、健康なヒトドナーからの免疫細胞の抗腫瘍活性を増強した

健康なドナーから単離されたPBMCを、 1×10^6 細胞/mLの密度で、10%FBSを有するRPMI 1640培地中で培養した。

10

【0612】

K562細胞を対数期に保ち、細胞密度及び生存率を、Vi-CELL(登録商標)XR細胞生存率分析装置(Beckman Coulter, Brea, CA)を使用したトリパンプー排除によってモニタリングした。

【0613】

新たに単離されたヒトPBMCを、20単位/mLの濃度で組換えIL-2と共に72時間培養した。次いで、末梢血単核細胞を、遠沈し、新鮮なRPMI完全培地中で 2×10^6 細胞/mLに再懸濁させた。次いで、細胞を、示された濃度でDMSOまたは化合物2で処理し、さらに72時間インキュベートした。次いで、PBMCを、共培養の前に新鮮なRPMI完全培地中で2回洗浄した。K562細胞を、 1×10^6 細胞/mLの細胞密度に再懸濁させ、製造業者の使用説明書に従って $1 \mu\text{M}$ のCellTrace CFSEで染色した。次いで、標識されたK562細胞を、 1×10^5 細胞/ウェルで96ウェル丸底プレートに播種した。次いで、末梢血単核細胞を、同じ96ウェルプレートに1:15比で三重に移し、 37°C で4時間インキュベートした。PBMC媒介性アポトーシスによる特定の標的細胞溶解を、製造業者の使用説明書に従ってアネキシンV-フルオレセインイソチオシアネート(FITC)及びヨウ化プロピジウム(PI)を使用して測定し、試料を、FACSアレイスキャン上で実行した。非標識K562細胞、CellTrace CFSE標識K562細胞、及びアネキシンV-FITC及びPI標識非処理K562細胞を、対照として各アッセイに含めた。すべての骨髓腫細胞株を対数期に保ち、細胞密度及び生存率を、Vi-CELL XR細胞生存率分析装置を使用したトリパンプー排除によってモニタリングした。96ウェルディッシュを、抗CD3抗体(OKT3、 $3 \mu\text{g}/\text{mL}$)でプレコートし、実験開始前に 4°C で一晩インキュベートした。凍結したPBMCドナーを、10%FBSを有するRPMI培地中にて 37°C で2分間解凍し、細胞計数及び生存率を、Vi-CELL(登録商標)(Beckman Coulter)上で測定した。末梢血単核細胞を、洗浄し、 1×10^6 細胞/mLに希釈し、 $200 \mu\text{L}$ の総体積で化合物治療プレートに分注した。細胞を、化合物と共に2時間インキュベートしてから抗CD3コーティングプレートに移し、 37°C でさらに72時間インキュベートした。72時間後、PBMCを遠心分離し、細胞をRPMI培地+10%FBS中で2回洗浄した。非処理のMM細胞株(H929及びH929-1051)を、製造業者の使用説明書に従ってCellTrace CFSEで標識し、 $100 \mu\text{L}$ の総体積でU底96

20

30

40

【0614】

96ウェルディッシュを、抗CD3抗体(OKT3、 $3 \mu\text{g}/\text{mL}$)でプレコートし、実験開始前に 4°C で一晩インキュベートした。凍結したPBMCドナー細胞を、10%FBSを有するRPMI培地中にて 37°C で2分間解凍し、細胞計数及び生存率をVi-CELL分析装置上で測定した。末梢血単核細胞を、洗浄し、 1×10^6 細胞/mLに希釈

50

し、200 μ L の総体積で化合物治療プレートに分注した。細胞を、化合物 2 と共に 2 時間インキュベートしてから抗 CD3 コーティングプレート上に移し、さらに 72 時間インキュベートした。同時に、MM 細胞株 (NCI - H929、H929 - 1051、OPM2、OPM2 - P10) を、 0.1×10^6 細胞/mL の最終濃度に希釈し、製造業者の使用説明書に従って Cell Trace CFSE で標識した。次いで、多発性骨髄腫細胞株を、化合物処理プレートに総量 200 μ L で分注し、72 時間インキュベートした。72 時間後、PBMC 及び MM 細胞を、計数し、1 : 5 の最終 T : E 比で U 底 96 ウェルプレートに移した。24 時間の共培養後、PBMC 媒介性アポトーシスによる特定の標的細胞溶解を、製造業者の使用説明書に従ってアネキシン V - AF647 及び 7 - AAD を使用して測定し、試料を、Attune NxT サイトメーター上で実行した。

10

【0615】

共培養モデルを使用して、健康なドナーから採取された PBMC の抗腫瘍活性に対する化合物 2 の直接的効果を決定した。IL-2 活性化 PBMC の化合物 2 による処理は、濃度依存的様式で非処理の K562 細胞の死滅を誘導した (図 17A 及び図 17B)。化合物 2 処理の PBMC ($IC_{50} = 5.9 \mu M$) は、強力的に 50% の直接的 K562 細胞死滅を達成した。

【0616】

化合物 2 と共にインキュベートされた PBMC の抗 MM 細胞活性に対する化合物 2 の効果を、感受性細胞における応答と比較するために、抵抗性表現型を表す細胞株においてさらに検査した。異なる共培養モデルにおいて、PBMC ドナー細胞を、化合物 2 で 2 時間前処理してから、抗 CD3 抗体コーティングプレートで 72 時間培養した。化合物 2 で処理された抗 CD3 抗体活性化 PBMC は、非処理のレナリドマイド感受性 (NCI - H929; $IC_{50} = 0.005 \mu M$) 及びレナリドマイド抵抗性 (H929 - 1051; $IC_{50} = 0.0002 \mu M$) MM 細胞株の腫瘍細胞溶解の濃度依存的な増加を同程度示した (図 18A 及び図 18B)。PBMC 媒介性アポトーシスによる同様のレベルの腫瘍細胞死滅が、レナリドマイド感受性及びレナリドマイド抵抗性の共培養腫瘍細胞に対して見られ、PBMC がそれらの抵抗性表現型とは無関係に腫瘍細胞中でアポトーシスを誘導するように予備刺激されたことを示している。

20

【0617】

化合物 2 との免疫細胞のプレインキュベーションが、MM 細胞の標的化及び溶解を増強したため、免疫媒介性死滅に対するそれらの感受性に対する化合物 2 との MM 細胞のプレインキュベーションの効果も、調査した (図 19A ~ 図 19D)。4 つの MM 細胞株と抗 CD3 抗体活性化 PBMC を、別々に化合物 2 共に 72 時間プレインキュベートした。抗 CD3 抗体活性化 PBMC 及び MM 株の両方が化合物 2 で前処理、続いて共培養された際、PBMC 誘導の MM 細胞溶解に対する効果が、死滅応答の効力及び大きさの両方で増強された。免疫及び腫瘍細胞の共培養と単一の MM 細胞培養物からの IC_{50} 値を比較すると、化合物 2 は、NCI - H929 細胞の死滅を約 7000 倍増強し、H929 - 1051 細胞の死滅を約 6000 倍増強した (図 19A 及び図 19B)。

30

【0618】

化合物 2 で処理された PBMC は、非処理の K562 及び MM 細胞株の腫瘍溶解を強力的に誘導した。さらに、PBMC 及び MM 細胞株の両方が化合物 2 で前処理された場合、腫瘍細胞死滅は大幅に強化され、化合物 2 が、細胞に対するその強力的な自律効果に加えて、MM 細胞株の免疫原性も増強し得ることを示している。まとめると、結果は、MM 細胞に対する強力的な細胞自律的及び免疫原性効果の組み合わせ、ならびにその免疫調節特性を示す。

40

【0619】

実施例 12 : 化合物 2 はエフェクターリンパ球及びサイトカインを活性化した

T 細胞受容体 (TCR) 活性化された健康な PBMC に対する化合物 2 の免疫調節活性を評価した。9 人の健康な PBMC ドナーからの細胞のパネルにおいて、72 時間の抗 CD3 抗体刺激の存在下での化合物 2 とのインキュベーションは、14 μM の平均最大半量

50

有効濃度 (EC₅₀) で IL-2 分泌を誘導した (図 20)。このサイトカイン分泌の増加は、化合物 2 の導入後 24 時間という早期で明白となり、化合物 2 によって誘導されるエフェクターサイトカイン産生のピークは、IL-2 について 5.5 倍、インターフェロンガンマ (IFN- γ) について 4.5 倍、及び腫瘍壊死因子アルファ (TNF- α) について 2 倍、ビヒクル対照よりも大きかった (それぞれ図 21A ~ 図 21C)。これらのデータは、化合物 2 が T 細胞を活性化でき、TNF- α 、IFN- γ 、IL-2 などのサイトカインの分泌を刺激できることを実証する。さらに、これらのデータは、これらのサイトカインが、化合物 2 に応答して、活性化 T 細胞に対するバイオマーカーとして役立つことができることを示す。

【0620】

実施例 13：化合物 2 は、T 細胞において基質分解を誘導した

72 時間の時間経過にわたる CD4+ 及び CD8+ T 細胞中の Ikaros の分解に対する化合物 2 の効果を調査した。エフェクターサイトカイン放出を誘導する化合物 2 の能力は、IL-2 の既知の転写抑制因子である CD4+ T 細胞中の Ikaros の分解と関連した (図 22A ~ 図 22C)。CD4+ T 細胞では、24 時間後、化合物 2 での処理は、強固な Ikaros 分解を示した (24 時間 IC₅₀ = 0.0003 μ M) (図 22A)。CD8+ T 細胞集団では、効力もまた観察され、化合物 2 は 0.0005 μ M の 24 時間 IC₅₀ を表した (データ示さず)。Ikaros を分解する化合物 2 の能力はまた、CD4+ (図 22B 及び 図 22C) 及び CD8+ (データ示さず) T 細胞集団の両方において、48 時間及び 72 時間の時点で観察された。これらのデータは、化合物 2 が T 細胞中の Ikaros を分解することを実証し、これはエフェクターサイトカイン放出の誘導と関連する。したがって、Ikaros 及び Aiolo は、T 細胞活性化のバイオマーカーとして役立つことができる。

【0621】

実施例 14：免疫調節 / インターロイキン-2 誘導に対するデキサメタゾンと組み合わせた化合物 2 の効果

IL-2 を産生する PBMC の能力に対する、異なる濃度のデキサメタゾンと組み合わせた化合物 2 の効果を調査した。4 人の健康なドナーからの末梢血単核細胞を、化合物 2 と共に 2 時間ブレインキュベートした後、抗 CD3 抗体でコーティングされたビーズでさらに 72 時間刺激した。10 nM のデキサメタゾンと組み合わせて使用された場合、化合物 2 は、依然として、ビヒクル対照より少なくとも 10 倍高いレベルまで IL-2 を誘導することができ、ピーク応答は、0.01 nM の化合物 2 で達成された (図 23C)。しかしながら、より高いデキサメタゾン濃度 (100 nM) との化合物 2 の組み合わせは、ベースラインを超える IL-2 の誘導をほとんど示さなかった。

【0622】

まとめると、これらのデータは、化合物 2 の免疫調節活性が低レベル (10 nM) のデキサメタゾンの存在下で維持され、MM 細胞の自律的死滅における劇的な相乗効果が化合物 2 で観察されたことを示す。

【0623】

実施例 15：バイオマーカーを使用した薬力学、有効性、及び予測評価

薬力学 (PD)、有効性、及び予測エンドポイントは、患者の血液及び骨髄中の様々なバイオマーカーを分析することで評価され得る。評価されるバイオマーカーは、Aiolo 及び Ikaros の分解；エクスピボ刺激時のサイトカインプロファイル；免疫細胞 (例えば、T 細胞) の表現型分析；CRBN、Aiolo、Ikaros、腫瘍浸潤リンパ球 (TIL)、c-My c、IRF4、c-カスパーゼ 3 の発現レベル；細胞発生、変異、及び TCR クローン性；可溶性 BCMA、遊離軽鎖 (FLC)、及び循環腫瘍細胞 (CTC) を含む。

【0624】

骨髄穿刺 (BMA) は、治療前、治療中、及び試験の終了時に患者から採取される。およそ 6 mL の BMA が採取され、臨床部位での 1 mL の固定 BMA 血餅が、バイオマーカー

10

20

30

40

50

ーとしての、CRBN、Aiolos、Ikaros、ZF P91、c-Myc、IRF4、c-カスパーゼ-3、ならびにTILの発現レベルを評価するために、免疫組織化学(IHC)のために使用される。次いで、残りのBMAは骨髄腫細胞を単離するためにCD138⁺選択に供され、CD138⁻及びCD138⁺画分が収集される。CD138⁺細胞の一部は、蛍光インサイツハイブリダイゼーション(FISH)のために使用される。残りのCD138⁺細胞は、RNA及びDNAの単離及び分析、追加のFISH分析、ならびに生存可能な凍結CD138⁺細胞のためのアリコートに優先順位付けされる。骨髄単核細胞(BMMNC)は、フィコール密度勾配遠心分離によってCD138⁻画分から単離される。CD138⁻BMMNCは、RNA及びDNAの単離及び分析、生存可能な凍結CD138⁻細胞免疫プロファイリング、ならびにTCRクローン性のための凍結細胞ペレットのためのアリコートに優先順位付けされる。

10

【0625】

患者の全血もまた、分析される。末梢血単核細胞(PBMC)、及び/または血清/血漿が、試料から単離される。全血はまた、いくつかのバイオマーカの分析に対して直接使用される。

【0626】

全血の分析は、バイオマーカとしてのT細胞活性化を決定するために使用され得る。すべてのスケジュールについて、スクリーニング時及び治療中に採血が行われる。血液は、T細胞を刺激するための抗CD3抗体を含有するTruCultureチューブに採取される。チューブは、37°Cで42±4時間インキュベートされる。培地が細胞から分離され、-70°Cで凍結される。試料は、インターフェロンガンマ(IFN γ)、腫瘍壊死因子アルファ(TNF α)、インターロイキン-2(IL-2)などのT細胞活性化を示すサイトカインを含む、カスタムサイトカインパネル(Myriad RBM, Inc.)を使用して、T細胞活性化について分析される。

20

【0627】

血清が全血から単離され、可溶性BCMA(sBCMA)が、すべてのサイクル及びスケジュール上で治療前と治療中にバイオマーカとしてELISAによって測定される。加えて、血清遊離軽鎖(sFLC)が、sBCMAと同じ血清試料においてバイオマーカとして測定される。FreeLite試験が、カッパ軽鎖とラムダ軽鎖との間の比(k/l比)を測定するために使用される。

30

【0628】

全血から単離されたPBMCが、FACS及び/またはELISAによってバイオマーカAiolos及びIkarosのタンパク質発現について分析される。これらのバイオマーカの発現レベルを測定するためのPBMC単離は、すべてのスケジュールに登録されている患者に対して、1日目、治療中、ならびに試験の終了時に、実行される。

【0629】

加えて、PBMCのバイオマーカ分析は、治療前及び治療中の全血試料を収集した後の免疫表現型検査を含む。免疫調節が、T細胞サブセット(CD3、CD4、CD8、Treg、Teff、Tmem)、B細胞、及びNK細胞のFACSアッセイによって評価される。

40

【0630】

最後に、末梢血に存在する循環腫瘍細胞(CTC)の量が、バイオマーカとして定量化される。CTCは、微小残存病変(MRD)評価のために使用されるFACSアッセイによって特定及び分析される。すべてのスケジュールについて、CTCは、1日目、及び治療中に血中で測定される。

【0631】

バイオマーカは、化合物2の低用量デキサメタゾンとの併用活性を決定し、化合物2の投与スケジュールを評価するために使用される。加えて、他のセレプロンモジュレーター化合物と比較した、デキサメタゾンと組み合わせた化合物2の有効性が、バイオマーカに従って評価される。まとめると、これらのバイオマーカの評価は、患者選択を指示

50

し、ガイドランスをスケジュールし、療法に対する応答を予測し、及び/または治療の有効性を決定することができる。

【0632】

実施例16：再発性及び難治性の多発性骨髄腫の治療スケジュールを変更するためのバイオマーカーの使用

本明細書で提供されるバイオマーカーは、スケジュールを延長またはスケジュールを短縮することなど、治療が変更されるべきかどうかを決定するために使用され得る。Aiolos/Ikaros抑制、ならびにT細胞の活性化及び増殖の評価は、治療スケジュールに指針を与えることができる。

【0633】

最適な用量が達成されているかどうかを決定するために、血液が治療中に収集され、PBMCが単離され、Aiolos/Ikaros抑制がFACSによって測定される。1つのシナリオでは、アッセイバックグラウンドを超えるAiolos/Ikaros回復の量は、15%未満である。加えて、IHCは、複数の用量レベルにわたる骨髄におけるAiolos/Ikaros抑制(repression)の相関が、骨髄Aiolos抑制(suppression)もまたアッセイフロアの15%以内であることを支持することを示す。さらに、次の最も低い用量レベルと比較して、さらなるPD応答はほとんどまたはまったくなく、PD効果が飽和していることを示唆している。T細胞の活性化及び増殖の測定は、血清/血漿中の可溶性CD25の増加、ならびにCD8+及びCD4+細胞中のKi67の増加を評価することによって決定される。T細胞の活性化及び増殖が用量に伴いプラトーに達することと、Teff集団の喪失がないことを示す結果は、最適な投薬量が達成されていることを示す。グレード3以上の好中球減少症の非存在は、PDが最適化されていることを実証し、スケジュールが用量を増加させる代わりに延長され得ることを示す。このシナリオ下では、バイオマーカーは、最適な生物学的用量が達成され、スケジュールが変更なく継続できることを示す。

【0634】

あるいは、バイオマーカーデータは、スケジュールが変更を必要とすることを示す場合がある。異なるシナリオでは、投与スケジュールを用いた治療の結果が、回復したバイオマーカーAiolos/Ikarosのタンパク質発現レベルがPBMC及び/またはBMにおける治療中にバックグラウンドよりも15%以上大きいことを示し得る。加えて、漸増用量でのPBMC及び/またはBMにおけるバイオマーカーAiolosの発現抑制のプラトーの非存在が、観察され得る。さらに、バイオマーカーとしてのT細胞の活性化及び増殖の評価は、T細胞活性化が最大化されていないことを示す場合がある。このことは、PD効果が治療スケジュールMTDで最適化されていないことを示唆する。許容できない好中球減少症の追加、及び治療中のANCにおける不完全または非存在である回復は、治療スケジュールで提供される休薬ウィンドウが十分な好中球成熟回復を可能にするのに不十分であることを示す。したがって、スケジュールは、回復ウィンドウを増加させ、用量の漸増を再開させるために短縮され得る。まとめると、これらの2つのシナリオは、バイオマーカーが、多発性骨髄腫に対するセレブロンモジュレーターでの患者治療のスケジュールングにおいて指示を与えることができることを実証する。

【0635】

実施例17：患者選択のための、及びセレブロンモジュレーターで再発性及び難治性の多発性骨髄腫を治療するための予測マーカーとしてのバイオマーカーの使用

バイオマーカーはまた、患者選択を定義するため、及び化合物2、またはエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、もしくは薬学的に許容される塩などのセレブロンモジュレーターでの再発性/難治性多発性骨髄腫の治療に対する応答または抵抗性を予測するために使用され得る。

【0636】

骨髄試料が、治療中のスクリーニング目的のために治療前に収集され、試験の終了時に収集される。およそ6mLのBMAが採取され、CD138分画が実行され得る。さらに

10

20

30

40

50

、エクスピボでの薬物試験が、一次試料に対して実行され得る。エクスピボデータは、CD138 集団から収集される臨床データと統合され得る。まとめると、バイオマーカーから収集されるデータは、化合物での治療のための患者選択を定義するのに役立つことができる。

【0637】

実施例 18：再発性及び難治性の多発性骨髄腫を有する対象におけるデキサメタゾンと組み合わせた化合物 2 の安全性、薬物動態及び予備的有効性を評価するための第 1 相多施設非盲検試験

適応症：再発性及び難治性の多発性骨髄腫 (RRMM)。

【0638】

主目的：

【0639】

デキサメタゾンと組み合わせた化合物 2 の薬物動態 (PK)、安全性/忍容性を評価し、その最大耐量 (MTD) / 推奨パート 2 用量 (RP2D) を、最低 2 つの化合物 2 投与スケジュールと併せて定義する。

【0640】

副次目的：

【0641】

デキサメタゾンと組み合わせた化合物 2 の予備的有効性を評価する。

【0642】

試験デザイン

【0643】

これは、RRMM を有する対象においてデキサメタゾンと組み合わせた化合物 2 の安全性、PK/PD、及び予備的有効性を評価するための非盲検、多施設、国際的な第 1 相試験である。レナリドマイドまたはボマリドマイド、プロテアソーム阻害剤、及び抗 CD38 抗体を含む少なくとも 3 つの前のレジメンで以前に治療された RRMM 患者が、適格となる。

【0644】

本試験は 2 つのパートで実施される。パート 1 は、同時の標準用量のデキサメタゾンを伴う漸増用量の化合物 2 の PK/PD 及び安全性を評価し、最低 2 つの異なる投与スケジュールに従って投与される場合の組み合わせのための MTD/RP2D を決定する。パート 2 は、1 つ以上の投与スケジュールについて、RP2D での化合物 2 に加えてデキサメタゾンのシングルアーム拡大コホート (複数可) からなる。安全性、PK 及び PD の評価に加えて、すべての対象は、International Myeloma Working Group (IMWG) Uniform Response Criteria (Rajkumar et al., Blood, 2011, 117(18): 4691-5, Kumar et al., Lancet Oncol., 2016, 17(8): e328-e346) に従って毎月の応答評価を受け、疾患進行、耐えられない毒性、または医師もしくは対象の試験治療を中止する決定まで、試験治療を継続できる。

【0645】

本試験は、International Council on Harmonisation (ICH) Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use / Good Clinical Practice (GCP) 及び該当する規制要件に準拠して実施される。

【0646】

パート 1 (用量漸増)

【0647】

RRMM を有する対象のコホートが、漸増用量の化合物 2 に加えて固定用量のデキサメタゾン (40 mg / 用量、75 歳以上の対象では 20 mg / 用量) を、その安全性、MT

10

20

30

40

50

D/RP2D、及びPK/PDプロファイルを評価するために受ける。最低2つの異なる投与スケジュールが、パート1では評価され、第1のスケジュールは、各28日サイクルで4日の無治療が後に続く連続する10日の毎日1回(QD)投与2回からなる(20/28スケジュールと称される)。第2のスケジュールは、各サイクルで11日の無研究治療が後に続く連続する3日間の毎日2回(BID)投与2回からなる(6/28スケジュールと称される)。初期用量コホートは、20/28スケジュール上QDで0.1mg/日の化合物2を受け、6/28スケジュール上BIDで0.2mgを受け、投与スケジュール間の切り替えは認められない。28日のサイクルあたり2回の数日の無治療が後に続く毎日(QD)または毎日2回(BID)の化合物2の投与を伴う追加の投与スケジュール(例えば、28日サイクルあたり2回の9日の無治療が後に続く5日のQDもしくはBIDの投与、または28日サイクルあたり2回の7日の無治療が後に続く7日のQDもしくはBIDの投与2回、及び28日サイクルあたり7日の無治療が後に続く21日の毎日の投与)は、初期の20/28及び6/28スケジュールと、その後の試験されたスケジュールに関連した、安全性及びPK/PDの結果のレビューに続いて調査され得る。

10

【0648】

すべての投与スケジュールについて、サイクル1、すなわち1~28日目は、MTD決定の目的のための用量制限毒性(DLT)評価期間を構成する。被験者は、対象がサイクル1において20/28スケジュールで20投与日のうち少なくとも16投与日に、及び6/28スケジュールで6投与日のうち少なくとも5投与日に(10投与)(もしくは代替スケジュール上で処方された用量の少なくとも80%)化合物2の処方された用量を受け、またはDLTを経験する場合、DLTについて評価可能となる。非DLT評価可能な対象は、交換されるであろう。

20

【0649】

各スケジュールにおいて、3人以上の被験者のコホートが、外部の原因に明確かつ議論の余地なく帰すことができない2つのグレード2の治療下で発現する有害事象の発生まで、連続するコホートにおいて100%増加量で増加する用量で化合物2を受け、その後、50%を超えない用量増加量が、第1のDLTの発生まで続く。ロジスティック回帰を使用したベイズ用量漸増方法が、任意の投与スケジュールにおいて第1のDLTの発生後、共変量として化合物2の割り当てられた用量、投与数/日(QD対BID)、及び各スケジュールについての連続投与日数を用いて利用される。

30

【0650】

被験者内用量漸増は、DLT評価期間中には認められないが、サイクル2以降、化合物2の割り当てられた用量に忍容性を示す被験者は、割り当てられた投与スケジュール内で被験者の少なくとも1つのコホートによって適切に忍容性が示される最高用量レベルに漸増できる。

【0651】

パート2(コホート拡大)

【0652】

パート1の完了時に、化合物2に加えデキサメタゾンのシングルアームの拡大試験が、RP2D及びスケジュールでのその安全性、PD、及び有効性をさらに評価するために、1つ以上の投与スケジュール(複数可)あたり20人の被験者において実施される。

40

【0653】

試験集団

【0654】

18歳以上の年齢で、RRMMを有し、自身の最後の治療法に対して難治性であり、レナリドマイドまたはポマリドマイド、プロテアソーム阻害剤、及び抗CD38抗体を含む少なくとも3つの前のレジメンで以前に治療され、0~2のEastern Cooperative Oncology Group Performance Status(ECOG PS)、測定可能な疾患、及び適切な骨髄、腎機能及び心臓機能を有する被験者が登録され得る。同種移植、非分泌性もしくはオリゴ分泌性MM、形質細胞白血病、ま

50

たは原発性難治性MMの履歴を有する（すなわち、前の治療レジメンに対する少なくとも軽微な応答の履歴がない）被験者は、除外される。

【0655】

被験者の数

【0656】

北米及びヨーロッパからのRRMMを有するおよそ120人の被験者が登録する。およそ80人の被験者が、パート1における各スケジュールについて同時のデキサメタゾンでのMTD/RP2Dを決定するために、2つの投与スケジュール（QDまたはBIDのいずれか）のうちの1つに割り当てられる。投与スケジュールあたり20人の被験者（合計n=40）が、デキサメタゾンと共にMTD/RP2Dで化合物2を受けるようにパート2に登録される。

10

【0657】

パート1に登録される被験者の数の推定は、以下の仮定に基づく。各スケジュールについてMTD/RP2Dで治療される、最低9人の対象を含む各投与スケジュールの40人の被験者。パート2に登録される対象の数の推定は、投与スケジュールあたり20人の被験者を仮定する。これらの推定は、コホートの実際の数、各投与スケジュールに登録されるコホートあたりの被験者（パート1）、及び追加の投与スケジュールがパート2で評価されるかどうかに基づいて修正され得る。

【0658】

選択基準

20

【0659】

被験者は、試験に登録されるために以下の基準を満たさなければならない。

【0660】

被験者は、インフォームドコンセントフォーム（ICF）に署名した時点で18歳以上である。

【0661】

被験者は、いかなる試験関連評価/手順も実行される前に、ICFを理解し、ICFに自主的に署名しなければならない。

【0662】

被験者は、試験の来院スケジュール及び他のプロトコル要件を進んで遵守し、それらを遵守することができる。

30

【0663】

0、1、または2のEastern Cooperative Oncology Group（ECOG）パフォーマンスステータススコアである。

【0664】

被験者は、登録時にMM及び測定可能な疾患の文書で記録された診断を有しなければならない。測定可能な疾患は次のように定義される。（a）sPEPによる0.5g/dL以上のMタンパク質量、または（b）uPEPによる200mg/24時間以上の採尿、または（c）測定可能な血清もしくは尿中Mタンパク質を有しない被験者において軽鎖及び異常なカッパ/ラムダ（ λ/κ ）比を伴った、100mg/L超の血清FLCレベルまたは（d）免疫グロブリンクラスA（IgA）、骨髄腫を有する、疾患が定量的免疫グロブリン測定によってのみ確実に測定され得る被験者については、0.50g/dL以上の血清IgAレベル。

40

【0665】

すべての被験者は、（a）レナリドマイド、ポマリドマイド、プロテアソーム阻害剤、糖質コルチコイド及びCD38抗体の少なくとも2つの連続サイクルを含む少なくとも3つの前の抗骨髄腫レジメンを受けていなければならない（注：骨髄移植の有無にかかわらず、かつ維持療法の有無にかかわらず、誘導は1つのレジメンと見なされる）、（b）自身の最後の骨髄腫療法の最後の投与時またはその60日以内に、疾患進行が文書で記録されていないと見なされなければならない、（c）上記の基準（a及びb）に加えて、パート2に登録された被

50

験者は、免疫調節剤（レナリドマイド及び／またはボマリドマイド）、糖質コルチコイド、プロテアソーム阻害剤、及びCD38抗体に難治性の疾患を有しなければならない。難治性は、療法に対して非応答性である（最小奏効を達成できないか、または進行性疾患の発症）か、または最後の投与から60日以内に進行する疾患として定義される。

【0666】

被験者は以下の検査値を有しなければならない。（a）7日以上（ペグフィルグラスチムについては14日以上）の成長因子支持を伴わない $1.25 \times 10^9 / L$ 以上の絶対好中球計数（ANC）。 $1.00 \times 10^9 / L$ 以上のANCが、用量拡大コホート（パート2）について認められる。（b） $8 g / dL$ 以上のヘモグロビン（Hgb）。（c）7日間以上輸血を伴わない $75 \times 10^9 / L$ 以上の血小板（plt）。（d） $13.5 mg / dL$ 以下（ $3.4 mmol / L$ 以下）の補正された血清カルシウム。（e） $45 mL / 分$ 以上の24時間クレアチンクリアランス（CrCl）。（f）正常の上限（ULN）の3倍以下のAST/SGOT及びALT/SGPT。（g）文書で記録されたジルベール症候群を有する被験者について、ULNの1.5倍以下または $3.0 mg / dL$ 未満の血清ビリルビン。（h） $7.5 mg / dL$ （ $446 \mu mol / L$ ）以下の尿酸。（i）ULNの1.5倍未満のPT/INR及びULNの1.5倍未満の部分トロンボプラスチン時間（PTT）（治療的抗凝固を受けていない被験者について）。注：登録の3か月よりも前に発生した血栓塞栓性事象に対する療法を受けている被験者は、ワルファリン、低分子量ヘパリン、または他の承認された治療的抗凝固または抗血小板レジメンでの抗凝固の安定したレジメン上にある限り、適格である。

【0667】

妊娠可能な女性（FCBP）は、（a）試験療法を開始する前に試験責任医師によって検証された2つの陰性の妊娠試験を有しなければならない。妊娠可能な女性は、試験期間中、及び化合物2の中止後に、継続した妊娠試験を受けることに同意しなければならない。このことは、被験者が異性接触からの真の禁欲を実践する場合でさえも適用される。（b）異性接触からの真の禁欲を約束する（月単位でレビューされ、出典が文書化されなければならない）か、またはインフォームドコンセントの時に被験者に提供される2つの信頼できる形態の避妊法を、化合物2を開始する28日前、試験治療中（用量中断中を含む）、及び試験治療の中止後28日間、中断なく使用かつそれらを遵守することに同意する。注：出産可能な女性（FCBP）は、1）ある時点で初潮を達成しており、2）子宮摘出術または両側卵巢摘出術を受けていないか、または3）少なくとも連続する24か月間自然閉経後ではない（がん療法に続く無月経は妊娠可能性を除外しない）（すなわち、先行する連続する24か月における任意の時点で月経を有していた）。

【0668】

男性被験者は、真の禁欲を実践する（月単位でレビューされなければならない）か、試験に参加している間（用量中断中でさえも）、及び化合物2の中止に続いて少なくとも3か月間、妊娠中の女性または妊娠可能な女性との性的接触中に、成功した精管切除を受けている場合であっても、インフォームドコンセントの時に被験者に提供されたコンドームを使用することに同意しなければならない。真の禁欲は、これが被験者の好ましく通常な生活様式に一致する場合に認められる。周期的禁欲（例えば、カレンダー法、排卵法、徴候体温法、排卵後法）及び膣外射精（interruptus）（膣外射精（withdrawal））は、認められる避妊法でない。

【0669】

男性は、化合物2を受けている間、その中止後90日間、精子を寄付することを控えるのに同意しなければならない。女性は、化合物2を受けている間、その中止後28日間、卵子を寄付することを控えるのに同意しなければならない。

【0670】

すべての被験者は、化合物2を受けている間、及びその中止後28日間、血液を寄付することを控えるのに同意しなければならない。

【0671】

10

20

30

40

50

除外基準

【0672】

以下のうちいずれの存在も、被験者を登録から除外する。

【0673】

被験者は、被験者が試験に参加することを妨げるであろう、顕著な医学的状态、検査値異常、または精神病を有する。

【0674】

被験者は、参加するならば被験者に許容されないリスクを課すであろう、検査値異常の存在を含むなんらかの状態を有する。

【0675】

被験者は、試験からのデータを解釈する能力を交絡させるなんらかの状態を有する。

【0676】

被験者は、非分泌性またはオリゴ分泌性の多発性骨髄腫を有する。

【0677】

被験者は、難治性原発性多発性骨髄腫を有する（すなわち、前の治療レジメンに対する少なくとも軽微な応答の履歴がない）。

【0678】

被験者は、形質細胞白血病または活動性軟髄膜骨髄腫症を有する。

【0679】

被験者は、文書で記録された、全身性軽鎖アミロイドーシスまたは多発性神経障害、臓器腫大、内分泌障害、単クローン性ガンマグロブリン血症、及び皮膚変化（P O E M S）症候群を有する。

【0680】

被験者は、免疫グロブリンクラスM（I g M）骨髄腫を有する。

【0681】

被験者は、同種骨髄移植の履歴を有する。

【0682】

被験者は、透析を受けている。

【0683】

グレード2以上の末梢神経障害を有する被験者。

【0684】

化合物2の吸収を顕著に変え得る胃腸疾患を有する被験者。

【0685】

被験者は、以下のいずれかを含む、心機能障害または臨床的に顕著な心疾患を有する。
 (a) スクリーニングでのE C H OまたはM U G Aスキャンによって決定された45%未満のL V E F、
 (b) スクリーニングでの完全な左脚ブロック、二枝ブロック、または他の臨床的に顕著な異常な心電図（E C G）所見、
 (c) F r e d e r i c c i aのQ T補正式を使用した480ミリ秒（m s）超のQ T c間隔を繰り返して示すことよって定義されるスクリーニングE C G上のQ T間隔の延長、トルサードポアンの病歴またはトルサードポアンツについての現在のリスク因子（例えば、心不全、低カリウム血症、またはQ T延長症候群の家族歴）、及びQ T / Q T c間隔を延長する薬剤の同時投与、
 (d) うっ血性心不全（New York Heart AssociationクラスIIIまたはIV）、
 (e) 化合物2を開始する前6か月以内の心筋梗塞、
 (f) 狭心症のプリンツメタル異型を含む、不安定または管理不良である狭心症。

【0686】

強力なC Y P 3 Aモジュレーターの同時投与。

【0687】

被験者は、治療薬（例えば、抗P D - 1、抗P D - L 1）で、化合物2を開始する5半減期以下前に、以前全身性骨髄腫治療を受けた。被験者は、承認された骨髄腫療法（抗C D 3 8または抗S L A M - 7などの治療用モノクローナル抗体を含む）へ、化合物2を開

10

20

30

40

50

始する5半減期以下前または4週間以内のいずれか短い方で、以前曝露された。

【0688】

被験者は、化合物2を開始する前2週間以内に大きな手術を受けた。注：被験者は、最近の手術のいかなる臨床的に顕著な効果からも回復していなければならない。

【0689】

被験者は、妊娠中もしくは授乳中の女性であるか、または試験への参加中に妊娠するか卵子を提供しようと思っている。

【0690】

被験者は、既知のヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染を有する。

【0691】

被験者は、既知の活動性慢性B型またはC型肝炎ウイルス（HBV / HCV）感染を有する。

【0692】

被験者は、継続した全身性治療を必要とする同時の第2のがんの履歴を有する。

【0693】

被験者は、被験者が3年間以上無病である場合、または被験者が既知の再発なく治癒目的で治療された以下の非侵襲性悪性腫瘍のうちの1つを有した場合を除き、MM以外の以前の悪性腫瘍の履歴を有する。（a）皮膚の基底細胞癌または扁平上皮癌、（b）子宮頸部または乳房の上皮内癌、（c）ステージ1の膀胱がん、（d）悪性腫瘍または治癒目的で治療されている前立腺癌の腫瘍 / リンパ節 / 転移（TNM）分類を使用した腫瘍ステージ1 aまたは1 b（T1 aまたはT1 b）などの限局性前立腺癌の偶発的な組織学的所見。

【0694】

被験者は、サリドマイド、レナリドマイド、ポマリドマイド、またはデキサメタゾンに対するアナフィラキシーの履歴を有する。

【0695】

被験者は、化合物2またはデキサメタゾンの製剤に含有される賦形剤（賦形剤は、ジメチルシリル化シリカ、無水コロイド状二酸化ケイ素、マンニトール、フマル酸及びステアリン酸を含む）に対する、既知または疑いのある過敏症を有する。

【0696】

被験者は、化合物2を開始して14日以内に以下のいずれかを受けている。（a）血漿アフエレス、（b）MM関連骨病変の症状緩和のための局所療法以外の放射線療法。

【0697】

被験者は、化合物2の第1の投与前の14日以内に免疫抑制薬剤を受けている。以下は、この基準の例外である。（a）鼻腔内、吸入、局所または局部コルチコステロイド注射（例えば、関節内注射）、（b）プレドニゾンまたは同等物の10mg / 日を超えない用量での全身性コルチコステロイド、（c）過敏応答の前投薬としてのステロイド（例えば、コンピュータ断層撮影 [CT] スキャン前投薬）。

【0698】

被験者は、静脈血栓塞栓症（VTE）の予防が必要とされるプロトコルを受けることができないか、または進んで受けない。

【0699】

試験の長さ

【0700】

試験参加の平均の被験者あたりの時間長は、およそ6か月と予想される。完全な登録は、完了するまでにおよそ21か月かかると予想される（パート1で18か月、及びパート2で3か月）。実薬治療及び治療後経過観察の完了は、さらに6～12か月かかることが予想される。試験全体は、およそ33か月継続すると予想される。

【0701】

試験終了は、プロトコルに事前指定されるとおり、治療後経過観察が完了する最後の被験者の最後の来院の日付、あるいは一次、二次、及び / または予備分析に必要である最後

10

20

30

40

50

の被験者からの最後のデータ点の受領の日付のいずれか遅い方と定義される。

【0702】

試験治療

【0703】

化合物2が、20/28スケジュール（または代替のQDスケジュール）に登録された被験者に対してQD、または6/28スケジュール（または代替のBIDスケジュール）に登録された被験者に対してBIDのいずれかで、経口投与される。QD投与スケジュールに登録された被験者では、化合物2は、少なくとも6時間続く一晩の絶食後、少なくとも240mL（ミリリットル）の水と共に午前中に投与されなければならない。被験者は、各午前の用量後少なくとも2時間は、食物または他の薬剤の摂取を控えなければならない。BIDスケジュールに登録された被験者は、各用量日の第1の用量に対するQDスケジュールについて略述された前述の指示に従う。第2の用量は、午前の用量の12±2時間後、食物摂取の少なくとも4時間後及び2時間前に投与されなければならない。

10

【0704】

両方の投与スケジュールについて、デキサメタゾンは、絶食状態で化合物2と共に、または化合物2の少なくとも2時間後に食物と共に投与され得る（両方が同時に与えられなければならないPK評価日を除く）。

【0705】

重要な有効性評価の概要

【0706】

主要な有効性変数は、IMWG Uniform Response Criteria (Rajkumar et al., Blood, 2011, 117(18):4691-5, Kumar et al., Lancet Oncol., 2016, 17(8):e328-e346) によって決定された、最高応答がPR以上である被験者の割合として定義される最高の全奏効率(ORR)である。被験者は、毎月応答評価を受ける。骨髄腫応答は、中央参照検査室において及び/または局所的に評価された(すなわち、形質細胞腫評価のための補正された血清カルシウム、コンピュータ断層撮影[CT]、ポジトロン放出断層撮影/コンピュータスキャン[PET/CT]または磁気共鳴画像法[MRI]及び/または骨病変評価のためのCT、PET/CT、MRIまたは骨格調査)、検査室調査(必要に応じて、血清タンパク質電気泳動[sPEP]、尿タンパク質電気泳動[uPEP]、免疫固定電気泳動[IFE]、血清遊離軽鎖[sFLC]レベル、定量的免疫グロブリンA[IgA]、形質細胞定量のための骨髄)に基づいて試験施設の治験担当医師によって決定される。追加の有効性変数は、奏効までの期間、奏効期間、無増悪生存期間を含む。

20

30

【0707】

妥当なベースライン及び少なくとも1つのベースライン後応答評価を有するすべての安全性被験者が、有効性分析に含まれる。治療が疾患進行以外の理由で中止された場合、被験者は、進行、同意の撤回、死亡、または新しい全身性抗骨髄腫療法の開始のいずれか早い方まで、指定された評価スケジュールに従って応答評価を継続するよう求められる。

【0708】

主要安全性評価の概要

【0709】

本試験の安全性変数は、治療に起因する有害事象(TEAE)及び身体所見/バイタルサインのベースラインからの変化、選択された検査分析物、ならびに12誘導心電図(ECG)を含む。追加の安全性指標は、試験治療(化合物2及びデキサメタゾンの両方)への曝露の程度、併用薬剤使用の評価、及び出産可能な女性(FCBP)の妊娠試験を含む。

40

【0710】

薬物動態評価の概要

【0711】

PKプロファイル(初期用量及び定常状態)が、化合物2、そのR-エナンチオマー(

50

化合物 3)、及びデキサメタゾンについて評価される。曝露 - 応答分析が、R P 2 Dで化合物 2の特定を支援するために、必要に応じて実施され得る。

【 0 7 1 2 】

薬力学アセスメントの概要

【 0 7 1 3 】

バイオマーカーが、ベースラインで、及び試験治療中の指定された時点で、血液及び骨髄において評価される。末梢血単核細胞 (P B M C) 及び骨髄中の骨髄腫細胞における A i o l o s 及び I k a r o s のレベルのベースラインからの変化、末梢血及び骨髄の免疫表現型、ならびに炎症促進性サイトカイン (例えば、インターロイキン - 2 [I L - 2] 、インターフェロン - ガンマ [I F N -]) のレベルが、用量とスケジュールの関数として評価される。s F L C レベル及び可溶性 B 細胞成熟抗原 (s B C M A) 、ならびに循環腫瘍細胞の縦断的定量が、早期治療効果を評価する手段として実行される。セレブロン及び下流マーカー (例えば、c - M y c 、 I R F - 4) の発現のベースラインからの変化、ならびに骨髄腫細胞における遺伝子発現が、化合物 2 とデキサメタゾンに対する応答及び抵抗性の可能性のあるマーカーを特定する手段として評価される。最後に、M R D 検出が、完全奏効 (C R) の確認のために骨髄評価を受ける被験者において実行される。

10

【 0 7 1 4 】

奏効率 (O R R) の点推定及び両側 9 5 % 信頼区間が報告される。追加の有効性変数は、奏効期間、奏効までの期間、及び無増悪生存期間 (P F S) を含む。有効性アウトカムが、カテゴリ変数についての頻度作表、または事象発生時間変数についての記述統計を使用して要約される。有効性分析が、安全性及び有効性について評価可能な (S E) 集団の両方について報告され、E E 集団からの結果が主要であると見なされる。

20

【 0 7 1 5 】

薬力学的分析の中間結果。

【 0 7 1 6 】

A i o l o s 発現を、2つの異なる投与スケジュール (28日サイクルの1~10日目及び15~24日目のQ D投与、ならびに28日サイクルの1~3日目及び15~17日目のB I D投与) における化合物 2 治療前及び化合物 2 治療中に、C D 3 + T 細胞中のフローサイトメトリーによって測定した。図 2 4 A 及び図 2 4 B に示されるように、A i o l o s 分解は、用量依存的であり、両方のスケジュールにおいて化合物投与中断中に回復した。

30

【 0 7 1 7 】

I k a r o s 発現を、2つの異なる投与スケジュール (28日サイクルの1~10日目及び15~24日目のQ D投与、ならびに28日サイクルの1~3日目及び15~17日目のB I D投与) における化合物 2 治療前及び化合物 2 治療中に、C D 3 + T 細胞中のフローサイトメトリーによって測定した。図 2 5 A 及び図 2 5 B に示されるように、I k a r o s 分解は、用量依存的であり、両方のスケジュールにおいて化合物投与中断中に回復した。

【 0 7 1 8 】

骨髄穿刺液試料を、化合物 2 治療前及び化合物 2 治療中に採取した (サイクル 1) 。血餅を、各試料から作成し、ホルマリン固定パラフィン包埋ブロックへと処理した。免疫組織化学 (I H C) アッセイを使用して、バイオマーカー発現を評価した。I H C スコアを、陽性染色の割合 (%) 及び強度に基づいて決定した。図 2 6 A ~ 図 2 6 E に示されるように、化合物 2 は、腫瘍区画において A i o l o s 、 I k a r o s 、 及び Z F P 9 1 の分解を誘導した。A i o l o s 及び I k a r o s の下方調節は、c - M y c 及び I R F 4 の減少した発現を生じ、これは腫瘍細胞のアポトーシスを引き起こし、化合物 2 での治療に対する応答を示すために使用され得る。

40

【 0 7 1 9 】

血清試料を、指定された時点で化合物 2 治療前及び化合物 2 治療中に採取した。s B C M A の発現を、E L I S A アッセイによって測定した。図 2 7 に示されるように、s B C

50

MAシグナルは、化合物2治療で減少した。1人の被験者からの試料はベースラインからsBCMAの80%超の減少を示し、被験者は治療に対する良好な応答を有した（最良部分奏効；VGPR）。効果の減少の程度及び持続期間は、化合物2での治療に対する応答を予測できる。

【0720】

血清試料を、指定された時点で化合物2治療前及び化合物2治療中に採取した。血清遊離軽鎖（sFLC）を、多発性骨髄腫の有効性測定として使用することができる。sFLCの短い半減期は、疾病負荷に対する化合物治療の動的効果を追跡する機会を提供する。図28に示されるように、sFLCシグナルは、化合物2治療で減少し、腫瘍細胞の殺滅を示す。2人の被験者は、治療の第1のサイクル中にsFLCの80%超の減少を示し、治療に対する良好な応答を有した（それぞれPR及びVGPR）。ベースラインからの減少の程度及び効果の持続期間が、化合物2での治療に対する応答を予測できる。

10

【0721】

上記の実施形態は、単に例示であることが意図され、当業者は、単なる日常的な実験を使用して、特定の化合物、材料、及び手順の多数の等価物を認識するか、または確認することができるであろう。そのような等価物はすべて、本発明の範囲内にあると見なされ、添付の特許請求の範囲により包含される。

本件出願は、以下の態様の発明を提供する。

（態様1）

治療用化合物に応答する可能性が高い、がんを有する対象を特定する方法であって、

20

（a）前記対象に前記治療用化合物を投与することと、

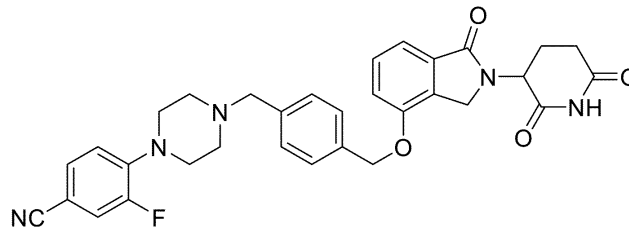
（b）前記対象から試料を得ることと、

（c）前記試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

（d）前記試料中の前記バイオマーカーの前記レベルが、前記バイオマーカーの参照レベルと異なる場合、前記対象を、前記治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、

前記治療用化合物が、化合物1：

（化1）



30

またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、前記方法。

（態様2）

治療用化合物に応答する可能性が高い、がんを有する対象を特定する方法であって、

40

（a）前記対象に前記治療用化合物を投与することと、

（b）前記対象から試料を得ることと、

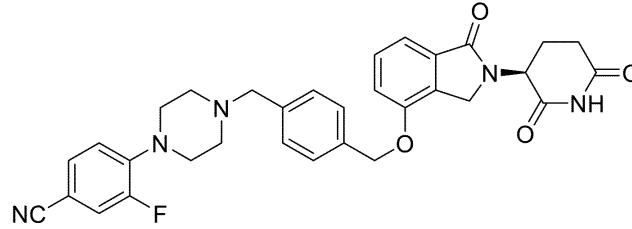
（c）前記試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

（d）前記試料中の前記バイオマーカーの前記レベルが、前記バイオマーカーの参照レベルと異なる場合、前記対象を、前記治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、

前記治療用化合物が、化合物2：

（化2）

50



またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、前記方法。

10

(態様 3)

治療用化合物に応答する可能性が高い、がんを有する対象を特定する方法であって、

(a) 前記対象に前記治療用化合物を投与することと、

(b) 前記対象から試料を得ることと、

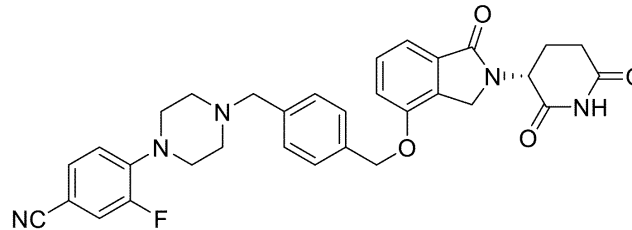
(c) 前記試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(d) 前記試料中の前記バイオマーカーの前記レベルが、前記バイオマーカーの参照レベルと異なる場合、前記対象を、前記治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、

前記治療用化合物が、化合物 3 :

(化 3)

20



またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、前記方法。

30

(態様 4)

治療用化合物に応答する可能性が高い、がんを有する対象を特定する方法であって、

(a) 前記対象から試料を得ることと、

(b) 前記試料に前記治療用化合物を投与することと、

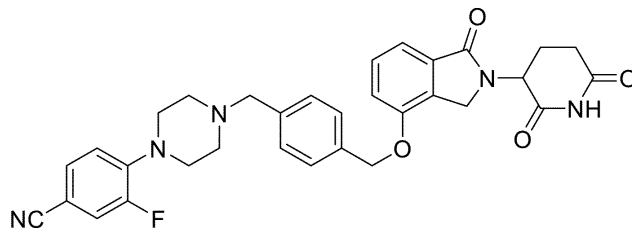
(c) 前記試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(d) 前記試料中の前記バイオマーカーの前記レベルが、前記バイオマーカーの参照レベルと異なる場合、前記対象を、前記治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、

前記治療用化合物が、化合物 1 :

(化 4)

40



またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、前記方法。

50

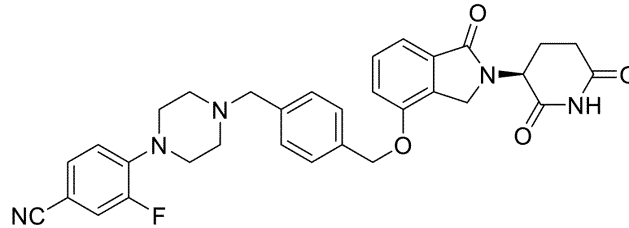
(態様 5)

治療用化合物に応答する可能性が高い、がんを有する対象を特定する方法であって、

- (a) 前記対象から試料を得ることと、
- (b) 前記試料に前記治療用化合物を投与することと、
- (c) 前記試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、
- (d) 前記試料中の前記バイオマーカーの前記レベルが、前記バイオマーカーの参照レベルと異なる場合、前記対象を、前記治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、

前記治療用化合物が、化合物 2 :

(化 5)



10

またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、前記方法。

20

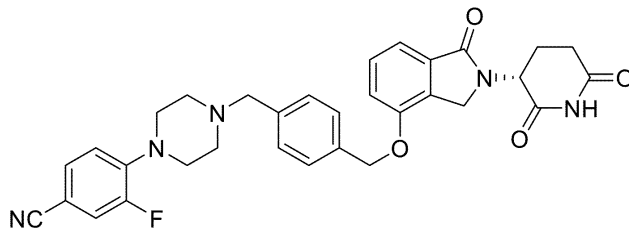
(態様 6)

治療用化合物に応答する可能性が高い、がんを有する対象を特定する方法であって、

- (a) 前記対象から試料を得ることと、
- (b) 前記試料に前記治療用化合物を投与することと、
- (c) 前記試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、
- (d) 前記試料中の前記バイオマーカーの前記レベルが、前記バイオマーカーの参照レベルと異なる場合、前記対象を、前記治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、

前記治療用化合物が、化合物 3 :

(化 6)



30

またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、前記方法。

40

(態様 7)

前記試料中の前記バイオマーカーの前記レベルが、前記バイオマーカーの前記参照レベルよりも高い、態様 1 ~ 3 または 4 ~ 6 に記載の方法。

(態様 8)

前記試料中の前記バイオマーカーの前記レベルが、前記バイオマーカーの前記参照レベルよりも低い、態様 1 ~ 3 または 4 ~ 6 に記載の方法。

(態様 9)

がんを治療する方法であって、

- (a) 前記がんを有する対象から試料を得ることと、
- (b) 前記試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

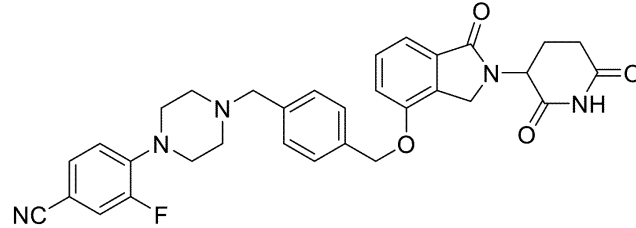
50

(c) 前記試料中の前記バイオマーカの前記レベルが、前記バイオマーカの参照レベルと異なる場合、前記対象を、前記治療用化合物に反応する可能性が高いと診断することと、

(d) 前記治療用化合物に反応する可能性が高いと診断された前記対象に、治療上有効な量の前記治療用化合物を投与することと、を含み、

前記治療用化合物が、化合物 1：

(化 7)



10

またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、前記方法。

(態様 10)

がんを治療する方法であって、

(a) 前記がんを有する対象から試料を得ることと、

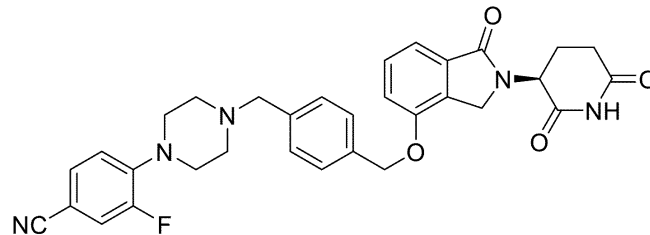
(b) 前記試料中のバイオマーカのレベルを決定することと、

(c) 前記試料中の前記バイオマーカの前記レベルが、前記バイオマーカの参照レベルと異なる場合、前記対象を、前記治療用化合物に反応する可能性が高いと診断することと、

(d) 前記治療用化合物に反応する可能性が高いと診断された前記対象に、治療上有効な量の前記治療用化合物を投与することと、を含み、

前記治療用化合物が、化合物 2：

(化 8)



30

またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、前記方法。

(態様 11)

がんを治療する方法であって、

(a) 前記がんを有する対象から試料を得ることと、

(b) 前記試料中のバイオマーカのレベルを決定することと、

(c) 前記試料中の前記バイオマーカの前記レベルが、前記バイオマーカの参照レベルと異なる場合、前記対象を、前記治療用化合物に反応する可能性が高いと診断することと、

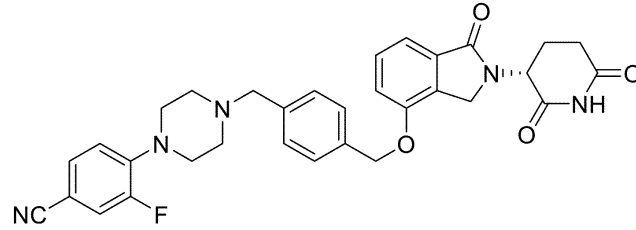
(d) 前記治療用化合物に反応する可能性が高いと診断された前記対象に、治療上有効な量の前記治療用化合物を投与することと、を含み、

前記治療用化合物が、化合物 3：

(化 9)

40

50



またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、前記方法。

(態様 1 2)

前記試料中の前記バイオマーカーの前記レベルが、前記バイオマーカーの前記参照レベルよりも高い、態様 9 ~ 1 1 に記載の方法。

(態様 1 3)

前記試料中の前記バイオマーカーの前記レベルが、前記バイオマーカーの前記参照レベルよりも低い、態様 9 ~ 1 1 に記載の方法。

(態様 1 4)

治療用化合物に対する、がんを有する対象またはがんを有する疑いのある対象の応答性を予測する方法であって、

(a) 前記対象に前記治療用化合物を投与することと、

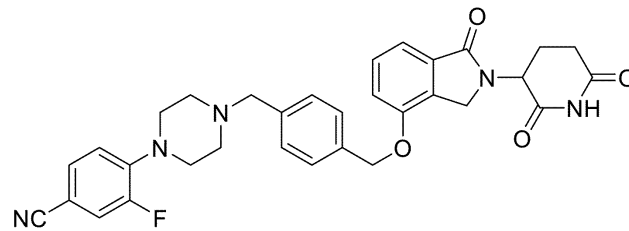
(b) 前記対象から試料を得ることと、

(c) 前記試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(d) 前記試料中の前記バイオマーカーの前記レベルが、参照試料から得られた前記バイオマーカーの前記レベルと異なる場合、前記対象を、前記治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、

前記治療用化合物が、化合物 1 :

(化 1 0)



またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、前記方法。

(態様 1 5)

治療用化合物に対する、がんを有する対象またはがんを有する疑いのある対象の応答性を予測する方法であって、

(a) 前記対象に前記治療用化合物を投与することと、

(b) 前記対象から試料を得ることと、

(c) 前記試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(d) 前記試料中の前記バイオマーカーの前記レベルが、参照試料から得られた前記バイオマーカーの前記レベルと異なる場合、前記対象を、前記治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、

前記治療用化合物が、化合物 2 :

(化 1 1)

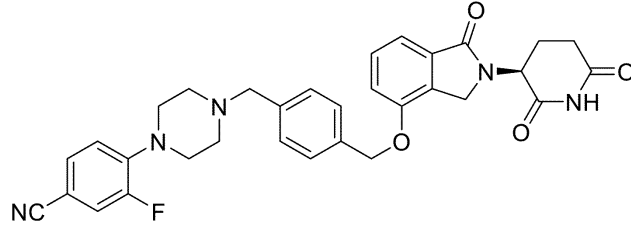
10

20

30

40

50



またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、前記方法。

(態様 16)

治療用化合物に対する、がんを有する対象またはがんを有する疑いのある対象の応答性を予測する方法であって、

(a) 前記対象に前記治療用化合物を投与することと、

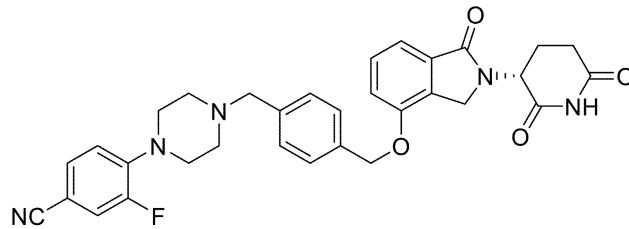
(b) 前記対象から試料を得ることと、

(c) 前記試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(d) 前記試料中の前記バイオマーカーの前記レベルが、参照試料から得られた前記バイオマーカーの前記レベルと異なる場合、前記対象を、前記治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、

前記治療用化合物が、化合物 3：

(化 12)



またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、前記方法。

(態様 17)

治療用化合物に対する、がんを有する対象またはがんを有する疑いのある対象の応答性を予測する方法であって、

(a) 前記対象から試料を得ることと、

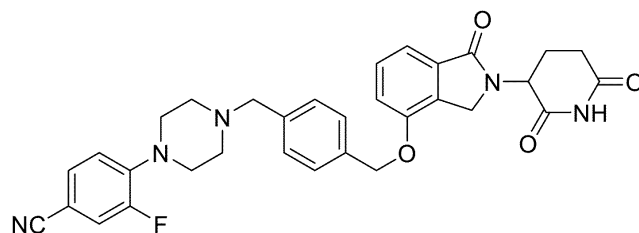
(b) 前記試料に前記治療用化合物を投与することと、

(c) 前記試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(d) 前記試料中の前記バイオマーカーの前記レベルが、参照試料から得られた前記バイオマーカーの前記レベルと異なる場合、前記対象を、前記治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、

前記治療用化合物が、化合物 1：

(化 13)



10

20

30

40

50

またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、前記方法。

(態様 1 8)

治療用化合物に対する、がんを有する対象またはがんを有する疑いのある対象の応答性を予測する方法であって、

(a) 前記対象から試料を得ることと、

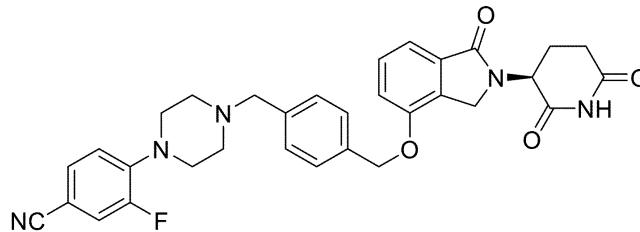
(b) 前記試料に前記治療用化合物を投与することと、

(c) 前記試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(d) 前記試料中の前記バイオマーカーの前記レベルが、参照試料から得られた前記バイオマーカーの前記レベルと異なる場合、前記対象を、前記治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、

前記治療用化合物が、化合物 2 :

(化 1 4)



10

20

またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、前記方法。

(態様 1 9)

治療用化合物に対する、がんを有する対象またはがんを有する疑いのある対象の応答性を予測する方法であって、

(a) 前記対象から試料を得ることと、

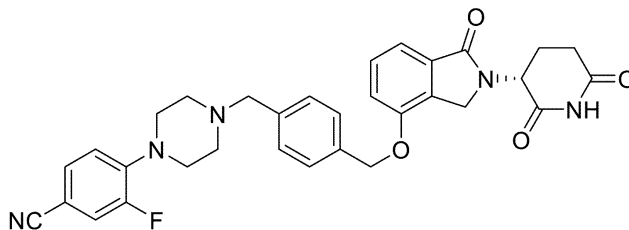
(b) 前記試料に前記治療用化合物を投与することと、

(c) 前記試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(d) 前記試料中の前記バイオマーカーの前記レベルが、参照試料から得られた前記バイオマーカーの前記レベルと異なる場合、前記対象を、前記治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、

前記治療用化合物が、化合物 3 :

(化 1 5)



30

40

またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、前記方法。

(態様 2 0)

前記試料中の前記バイオマーカーの前記レベルが、前記バイオマーカーの前記参照レベルよりも高い、態様 1 4 ~ 1 6 または態様 1 7 ~ 1 9 に記載の方法。

(態様 2 1)

前記試料中の前記バイオマーカーの前記レベルが、前記バイオマーカーの前記参照レベルよりも低い、態様 1 4 ~ 1 6 または態様 1 7 ~ 1 9 に記載の方法。

50

(態様 2 2)

対象においてがんを治療することにおける治療用化合物の有効性をモニタリングする方法であって、

(a) 前記対象に前記治療用化合物を投与することと、

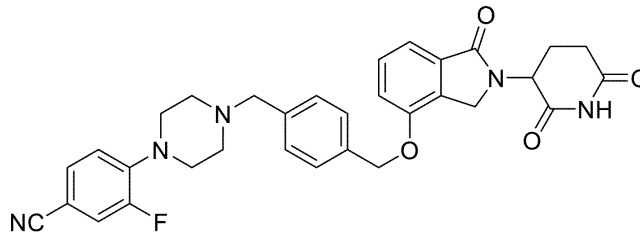
(b) 前記対象から試料を得ることと、

(c) 前記試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(d) 前記試料中の前記バイオマーカーの前記レベルを、参照試料から得られた前記バイオマーカーのレベルと比較することであって、前記バイオマーカーレベルの変化が、前記対象において前記がんを治療することにおける前記治療用化合物の前記有効性を示す、前記比較することと、を含み、

前記治療用化合物が、化合物 1 :

(化 1 6)



10

20

またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、前記方法。

(態様 2 3)

対象においてがんを治療することにおける治療用化合物の有効性をモニタリングする方法であって、

(a) 前記対象に前記治療用化合物を投与することと、

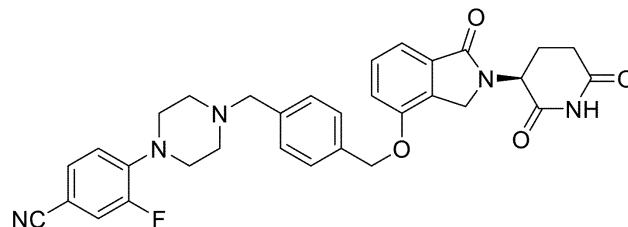
(b) 前記対象から試料を得ることと、

(c) 前記試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(d) 前記試料中の前記バイオマーカーの前記レベルを、参照試料から得られた前記バイオマーカーのレベルと比較することであって、前記バイオマーカーレベルの変化が、前記対象において前記がんを治療することにおける前記治療用化合物の前記有効性を示す、前記比較することと、を含み、

前記治療用化合物が、化合物 2 :

(化 1 7)



30

40

またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、前記方法。

(態様 2 4)

対象においてがんを治療することにおける治療用化合物の有効性をモニタリングする方法であって、

(a) 前記対象に前記治療用化合物を投与することと、

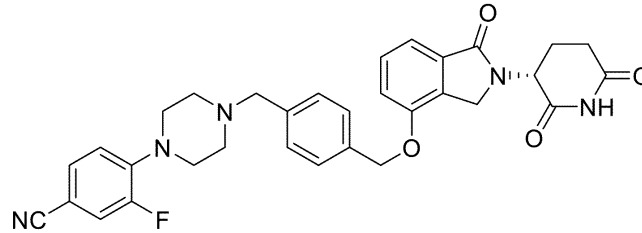
(b) 前記対象から試料を得ることと、

(c) 前記試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

50

(d) 前記試料中の前記バイオマーカの前記レベルを、参照試料から得られた前記バイオマーカのレベルと比較することであって、前記バイオマーカレベルの変化が、前記対象において前記がんを治療することにおける前記治療用化合物の前記有効性を示す、前記比較することと、を含み、

前記治療用化合物が、化合物 3 :
(化 18)



10

またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、前記方法。

(態様 25)

前記参照レベルと比較して前記バイオマーカの増加したレベルが、前記対象において前記がんを治療することにおける前記治療用化合物の前記有効性を示す、態様 22 ~ 24 に記載の方法。

20

(態様 26)

前記参照レベルと比較して前記バイオマーカの減少したレベルが、前記対象において前記がんを治療することにおける前記治療用化合物の前記有効性を示す、態様 22 ~ 24 に記載の方法。

(態様 27)

前記治療用化合物に応答する可能性が高いと診断された前記対象に、治療上有効な量の前記治療用化合物を投与することをさらに含む、態様 1 ~ 8 及び 14 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の方法。

(態様 28)

治療上有効な量の第 2 の活性剤またはサポートケア療法を投与することをさらに含む、態様 9 ~ 13 及び 27 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

(態様 29)

前記第 2 の活性剤が、大分子、小分子、または細胞療法を含む群から選択され、前記第 2 の活性剤が、任意で、メルファラン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、エトポシド、ドキシソルピシン、ベンダムスチン、プロテアソーム阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、BET 阻害剤、BCL2 阻害剤、MCL-1 阻害剤、コルチコステロイド、デキサメタゾン、抗体、チェックポイント阻害剤、及び CAR 細胞を含む群から選択される、態様 28 に記載の方法。

(態様 30)

前記参照試料が、前記対象に前記治療用化合物を投与する前に前記対象から得られ、前記参照試料が、前記試料と同じ由来源からのものである、態様 1 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

(態様 31)

前記参照試料が、前記がんを有しない健康な対象から得られ、前記参照試料が、前記試料と同じ由来源からのものである、態様 1 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の方法。

(態様 32)

前記参照試料が、前記治療用化合物ではない抗がん化合物を受けている対象から得られ、前記参照試料が、前記試料と同じ由来源からのものである、態様 1 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の方法。

(態様 33)

50

前記抗がん化合物が、レナリドマイド、ポマリドマイド、またはその誘導体を含む群から選択される、態様 3 2 に記載の方法。

(態様 3 4)

前記がんが、多発性骨髄腫 (MM) である、態様 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

(態様 3 5)

前記 MM が、再発性、難治性、または従来療法に対して抵抗性である、態様 3 4 に記載の方法。

(態様 3 6)

前記バイオマーカーが、セレブロン (CRBN) である、態様 1 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

(態様 3 7)

前記バイオマーカーが、CRBN 関連タンパク質である、態様 1 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

(態様 3 8)

前記バイオマーカーが、アポトーシス経路において機能を有する、態様 1 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

(態様 3 9)

前記バイオマーカーが、細胞周期経路において機能を有する、態様 1 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

(態様 4 0)

前記バイオマーカーが、T 細胞活性化において機能を有する、態様 1 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

(態様 4 1)

前記バイオマーカーが循環腫瘍細胞 (CTC) である、態様 1 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

(態様 4 2)

前記バイオマーカーが、腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) である、態様 1 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

(態様 4 3)

前記バイオマーカーが、IKZF1、IKZF3、ZFP91、c-MYC、及び IRF4 からなる群から選択される、態様 3 7 に記載の方法。

(態様 4 4)

前記バイオマーカーが、切断型カスパーゼ - 1 (c-カスパーゼ - 1)、切断型カスパーゼ - 3 (c-カスパーゼ - 3)、切断型カスパーゼ - 7 (c-カスパーゼ - 7)、切断型 PARP、サイビピン、BIM、BCL-2 様タンパク質 11 (BIM)、及び血清遊離軽鎖からなる群から選択される、態様 3 8 に記載の方法。

(態様 4 5)

前記バイオマーカーの前記レベルが、末端デオキシヌクレオチジルトランスフェラーゼ dUTP ニックエンドラベリング (TUNEL) によって測定される、態様 3 8 に記載の方法。

(態様 4 6)

前記バイオマーカーの前記レベルが、アネキシン V 及び 7-AAD によって測定される、態様 3 8 に記載の方法。

(態様 4 7)

前記バイオマーカーの前記レベルが、アネキシン V 及びヨウ化プロピジウム (PI) によって測定される、態様 3 8 に記載の方法。

(態様 4 8)

前記バイオマーカーが、サイクリン依存性キナーゼ阻害因子 1 (p21)、サイクリン依存性キナーゼ阻害因子 1B (p27)、及び網膜芽細胞腫タンパク質 (pRb1) からなる群から選択される、態様 3 9 に記載の方法。

10

20

30

40

50

(態様 4 9)

前記バイオマーカーが、インターロイキン - 2 (I L - 2)、腫瘍壊死因子アルファ (T N F)、インターフェロンガンマ (I F N)、及び T 細胞受容体 (T C R) クローン性からなる群から選択される、態様 4 0 に記載の方法。

(態様 5 0)

前記バイオマーカーの前記レベルが、組織像によって測定される、態様 4 2 に記載の方法。

(態様 5 1)

前記バイオマーカーが、I K Z F 1 である、態様 4 3 に記載の方法。

(態様 5 2)

前記バイオマーカーが、I K Z F 3 である、態様 4 3 に記載の方法。

(態様 5 3)

前記バイオマーカーが、Z F P 9 1 である、態様 4 3 に記載の方法。

(態様 5 4)

前記バイオマーカーが、c - M Y C である、態様 4 3 に記載の方法。

(態様 5 5)

前記バイオマーカーが、I R F 4 である、態様 4 3 に記載の方法。

(態様 5 6)

前記バイオマーカーが、切断型カスパーゼ - 3 (c - カスパーゼ - 3) である、態様 4 4 に記載の方法。

(態様 5 7)

前記バイオマーカーが、切断型カスパーゼ - 1 (c - カスパーゼ - 1) である、態様 4 4 に記載の方法。

(態様 5 8)

前記バイオマーカーが、切断型カスパーゼ - 7 (c - カスパーゼ - 7) である、態様 4 4 に記載の方法。

(態様 5 9)

前記バイオマーカーが、切断型 P A R P である、態様 4 4 に記載の方法。

(態様 6 0)

前記バイオマーカーが、サバイピンである、態様 4 4 に記載の方法。

(態様 6 1)

前記バイオマーカーが、B C L - 2 様タンパク質 1 1 (B I M) である、態様 4 4 に記載の方法。

(態様 6 2)

前記バイオマーカーが、血清遊離軽鎖 (s F L C) である、態様 4 4 に記載の方法。

(態様 6 3)

前記バイオマーカーが、p 2 1 である、態様 4 8 に記載の方法。

(態様 6 4)

前記バイオマーカーが、p 2 7 である、態様 4 8 に記載の方法。

(態様 6 5)

前記バイオマーカーが、p R b 1 である、態様 4 8 に記載の方法。

(態様 6 6)

前記バイオマーカーが、可溶性 C D 2 5 (s C D 2 5) である、態様 4 9 に記載の方法。

(態様 6 7)

前記バイオマーカーが、I L - 2 である、態様 4 9 に記載の方法。

(態様 6 8)

前記バイオマーカーが、T N F である、態様 4 9 に記載の方法。

(態様 6 9)

前記バイオマーカーが、I F N である、態様 4 9 に記載の方法。

(態様 7 0)

10

20

30

40

50

前記バイオマーカーが、T細胞受容体(TCR)クローン性である、態様49に記載の方法。

(態様71)

前記バイオマーカーの前記レベルが、参照レベルよりも高い、態様1~69のいずれか1項に記載の方法。

(態様72)

前記バイオマーカーの前記レベルが、参照レベルよりも低い、態様1~69のいずれか1項に記載の方法。

(態様73)

前記バイオマーカーが、前記TCRのDNA配列決定によって測定される、態様70に記載の方法。

(態様74)

再発性、難治性、または従来療法に対して抵抗性である多発性骨髄腫を有し、治療用化合物に応答する可能性が高い対象を特定する方法であって、

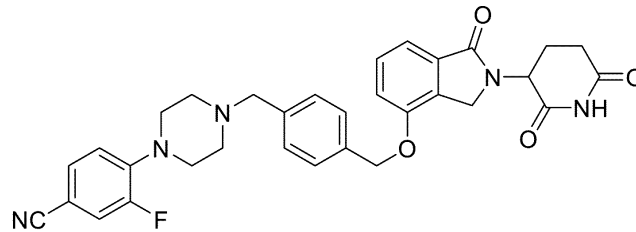
(a) 対象から試料を得ることと、

(b) 前記試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(c) 前記試料中の前記バイオマーカーの前記レベルが、前記バイオマーカーの参照レベルよりも低い場合、前記対象を、前記治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、

前記治療用化合物が、化合物1：

(化19)



の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、前記方法。

(態様75)

再発性、難治性、または従来療法に対して抵抗性である多発性骨髄腫を有し、治療用化合物に応答する可能性が高い対象を特定する方法であって、

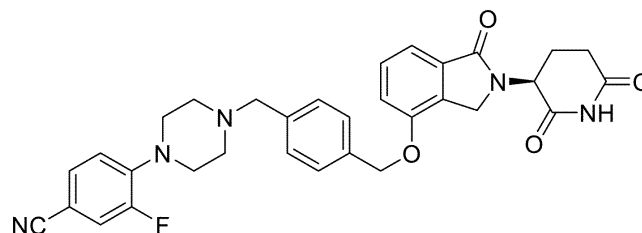
(a) 対象から試料を得ることと、

(b) 前記試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(c) 前記試料中の前記バイオマーカーの前記レベルが、前記バイオマーカーの参照レベルよりも低い場合、前記対象を、前記治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、

前記治療用化合物が、化合物2：

(化20)



の化合物、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩で

ある、前記方法。

(態様 7 6)

再発性、難治性、または従来の療法に対して抵抗性である多発性骨髄腫を有し、治療用化合物に应答する可能性が高い対象を特定する方法であって、

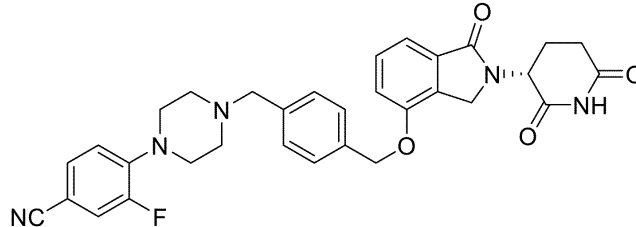
(a) 対象から試料を得ることと、

(b) 前記試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(c) 前記試料中の前記バイオマーカーの前記レベルが、前記バイオマーカーの参照レベルよりも低い場合、前記対象を、前記治療用化合物に应答する可能性が高いと診断することと、を含み、

前記治療用化合物が、化合物 3 :

(化 2 1)



10

の化合物、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、前記方法。

(態様 7 7)

治療用化合物に対する、多発性骨髄腫を有する対象の应答性を予測する方法であって、

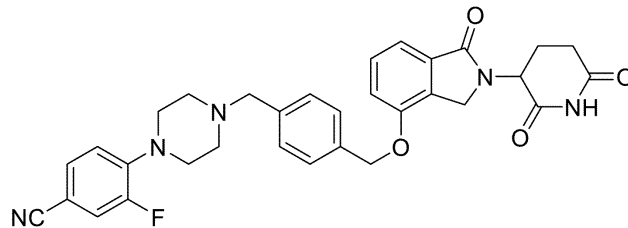
(a) 対象から試料を得ることと、

(b) 前記試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

(c) 前記試料中の前記バイオマーカーの前記レベルが、前記バイオマーカーの参照レベルよりも低い場合、前記対象を、前記治療用化合物に应答する可能性が高いと診断することと、を含み、

前記治療用化合物が、化合物 1 :

(化 2 2)



30

の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、前記方法。

(態様 7 8)

治療用化合物に対する、多発性骨髄腫を有する対象の应答性を予測する方法であって、

(a) 対象から試料を得ることと、

(b) 前記試料中のバイオマーカーのレベルを決定することと、

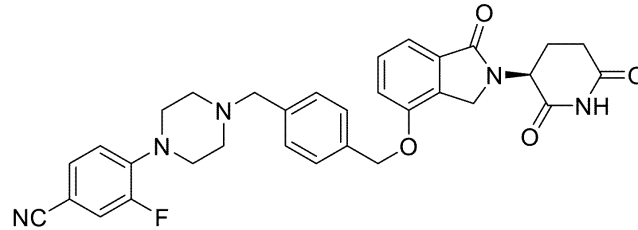
(c) 前記試料中の前記バイオマーカーの前記レベルが、前記バイオマーカーの参照レベルよりも低い場合、前記対象を、前記治療用化合物に应答する可能性が高いと診断することと、を含み、

前記治療用化合物が、化合物 2 :

(化 2 3)

40

50



の化合物、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、前記方法。

(態様 7 9)

治療用化合物に対する、多発性骨髄腫を有する対象の応答性を予測する方法であって、

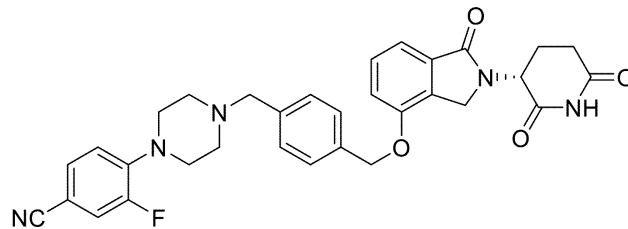
(a) 対象から試料を得ることと、

(b) 前記試料中のバイオマーカのレベルを決定することと、

(c) 前記試料中の前記バイオマーカの前記レベルが、前記バイオマーカの参照レベルよりも低い場合、前記対象を、前記治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することと、を含み、

前記治療用化合物が、化合物 3 :

(化 2 4)



の化合物、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、前記方法。

(態様 8 0)

前記バイオマーカが、CRBNである、態様 7 4 ~ 7 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(態様 8 1)

前記試料中の前記バイオマーカの前記レベルが、前記バイオマーカの前記参照レベルよりも低い場合、前記対象を、前記治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することを含む、態様 8 0 に記載の方法。

(態様 8 2)

前記バイオマーカが、前記試料中で検出可能である場合、前記対象を、前記治療用化合物に応答する可能性が高いと診断することを含む、態様 8 0 に記載の方法。

(態様 8 3)

前記バイオマーカの前記レベルが、前記バイオマーカのタンパク質レベルを決定することによって測定される、態様 1 ~ 8 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(態様 8 4)

前記バイオマーカの前記レベルが、前記バイオマーカの mRNA レベルを決定することによって測定される、態様 1 ~ 8 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(態様 8 5)

前記バイオマーカの前記レベルが、前記バイオマーカの cDNA レベルを決定することによって測定される、態様 1 ~ 8 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(態様 8 6)

前記バイオマーカが、DNA 配列決定によって決定される、態様 1 ~ 8 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(態様 8 7)

前記バイオマーカーが、RNA配列決定(RNA-seq)によって決定される、態様1～82のいずれか1項に記載の方法。

(態様 8 8)

前記試料内のタンパク質を、前記バイオマーカータンパク質に免疫特異的に結合する第1の抗体と接触させることを含む、態様83に記載の方法。

(態様 8 9)

(a) 前記第1の抗体に結合した前記バイオマーカータンパク質を、検出可能な標識を有する第2の抗体と接触させることであって、前記第2の抗体が、前記バイオマーカータンパク質に免疫特異的に結合し、前記第2の抗体が、前記第1の抗体とは異なる前記バイオマーカータンパク質上のエピトープに免疫特異的に結合する、前記接触させることと、
(b) 前記バイオマーカータンパク質に結合した前記第2の抗体の存在を検出することと、

10

(c) 前記第2の抗体中の検出可能な標識の量に基づいて、前記バイオマーカータンパク質の量を決定することと、をさらに含む、態様88に記載の方法。

(態様 9 0)

(a) 前記バイオマーカータンパク質に結合した前記第1の抗体を、検出可能な標識を有する第2の抗体と接触させることであって、前記第2の抗体が、前記第1の抗体に免疫特異的に結合する、前記接触させることと、

(b) 前記第1の抗体に結合した前記第2の抗体の存在を検出することと、

20

(c) 前記第2の抗体中の検出可能な標識の量に基づいて、前記バイオマーカータンパク質の量を決定することと、をさらに含む、態様88に記載の方法。

(態様 9 1)

多発性骨髄腫を有する対象を治療用化合物で治療するための投薬量を決定または調整する方法であって、

(a) 前記対象に、ある投薬量の前記治療用化合物を投与することと、

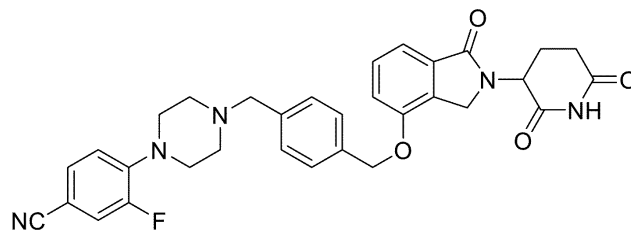
(b) 異なる時点で前記対象から1つ以上の試料を得ることと、

(c) 前記1つ以上の試料中のバイオマーカーのレベルを決定し、それによって前記投薬量が、適切であるか、または調整を必要とするかどうかを決定することと、を含み、

前記治療用化合物が、化合物1：

30

(化 2 5)



の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、前記方法。

40

(態様 9 2)

多発性骨髄腫を有する対象を治療用化合物で治療するための投薬量を決定または調整する方法であって、

(a) 前記対象に、ある投薬量の前記治療用化合物を投与することと、

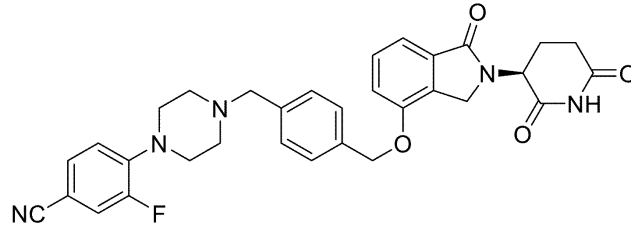
(b) 異なる時点で前記対象から1つ以上の試料を得ることと、

(c) 前記1つ以上の試料中のバイオマーカーのレベルを決定し、それによって前記投薬量が、適切であるか、または調整を必要とするかどうかを決定することと、を含み、

前記治療用化合物が、化合物2：

(化 2 6)

50



の化合物、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、前記方法。

10

(態様 9 3)

多発性骨髄腫を有する対象を治療用化合物で治療するための投薬量を決定または調整する方法であって、

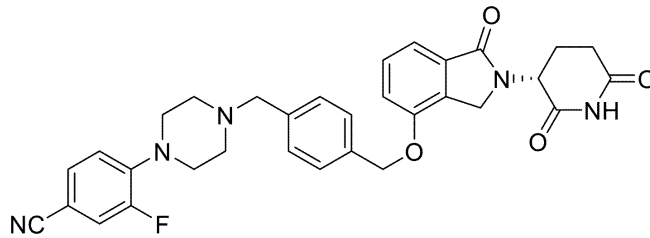
(a) 前記対象に、ある投薬量の前記治療用化合物を投与することと、

(b) 異なる時点で前記対象から 1 つ以上の試料を得ることと、

(c) 前記 1 つ以上の試料中のバイオマーカーのレベルを決定し、それによって前記投薬量が、適切であるか、または調整を必要とするかどうかを決定することと、を含み、

前記治療用化合物が、化合物 3 :

(化 2 7)



20

の化合物、またはその互変異性体、アイソトポログ、もしくは薬学的に許容される塩である、前記方法。

(態様 9 4)

30

前記バイオマーカーが、 I K Z F 1 及び I K Z F 3 からなる群から選択される、態様 9 1 ~ 9 3 に記載の方法。

(態様 9 5)

前記バイオマーカーが、 I K Z F 1 である、態様 9 4 に記載の方法。

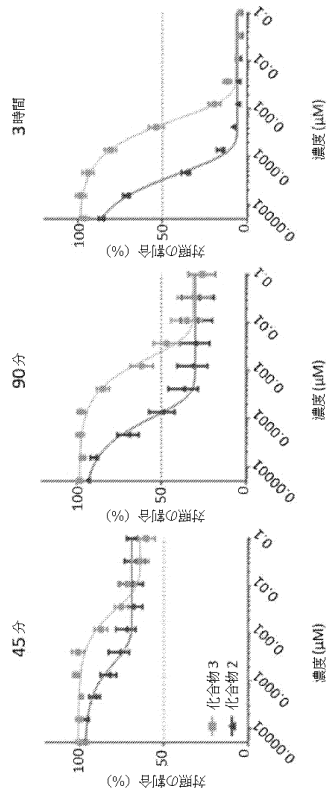
(態様 9 6)

前記バイオマーカーが、 I K Z F 3 である、態様 9 4 に記載の方法。

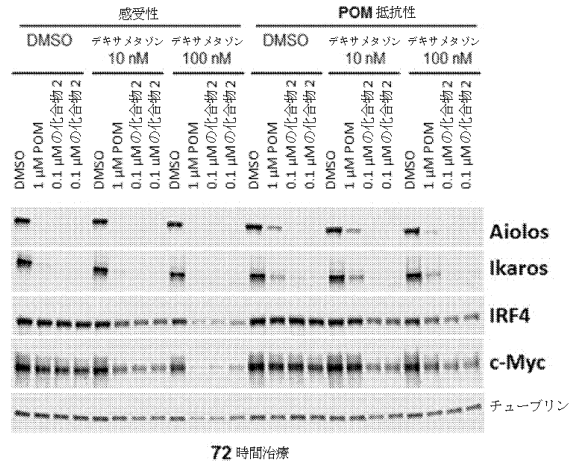
40

50

【 図面 】
【 図 1 】



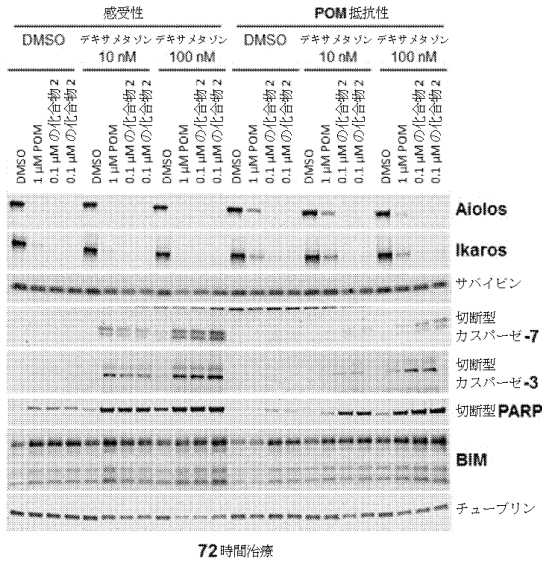
【 図 2 】



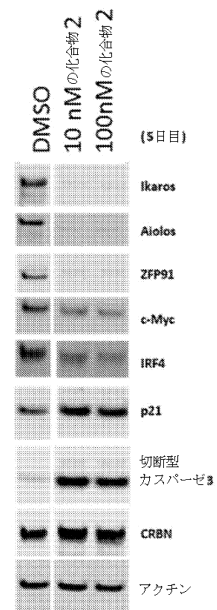
10

20

【 図 3 】



【 図 4 】

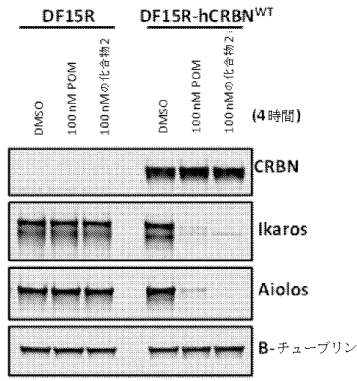


30

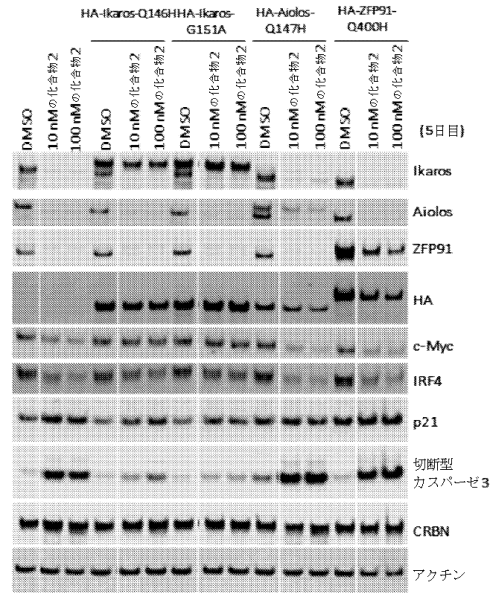
40

50

【 5 A 】

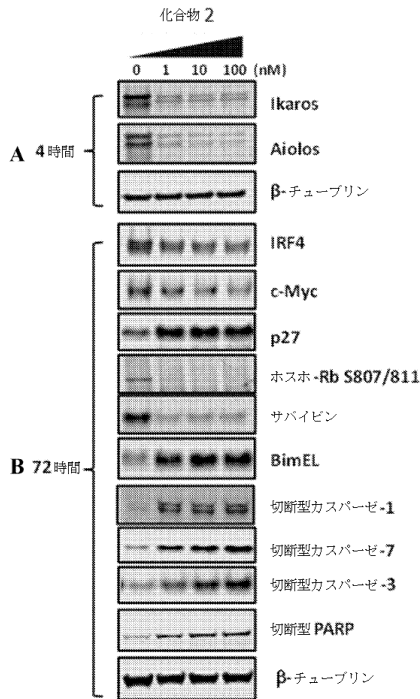


【 5 B 】

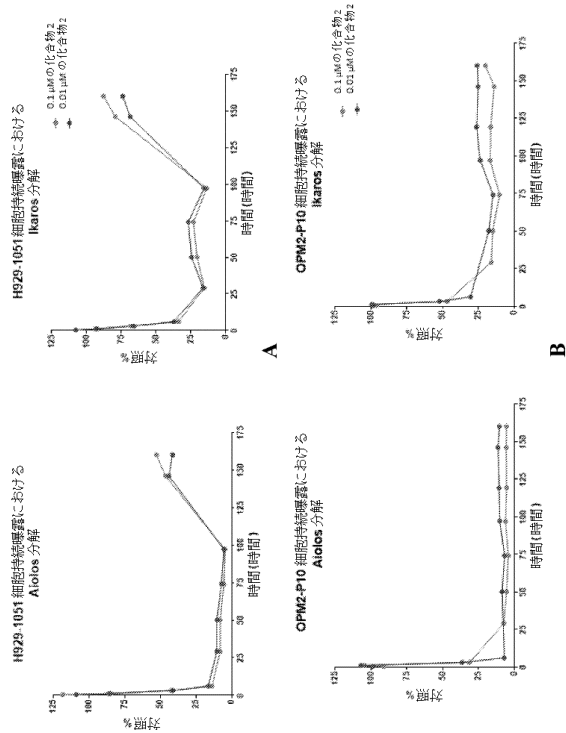


10

【 6 】



【 7 】



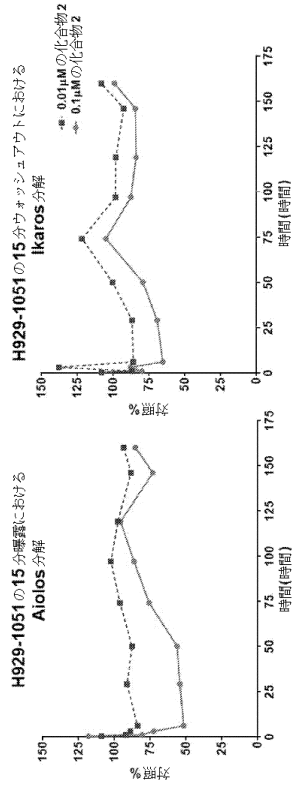
20

30

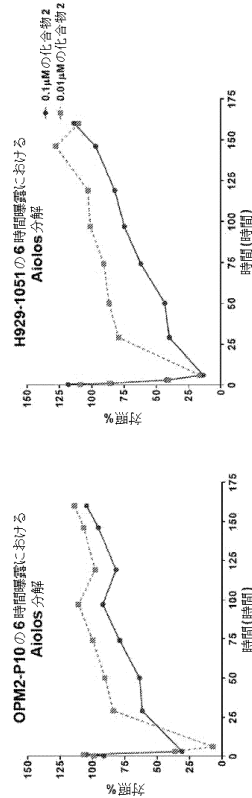
40

50

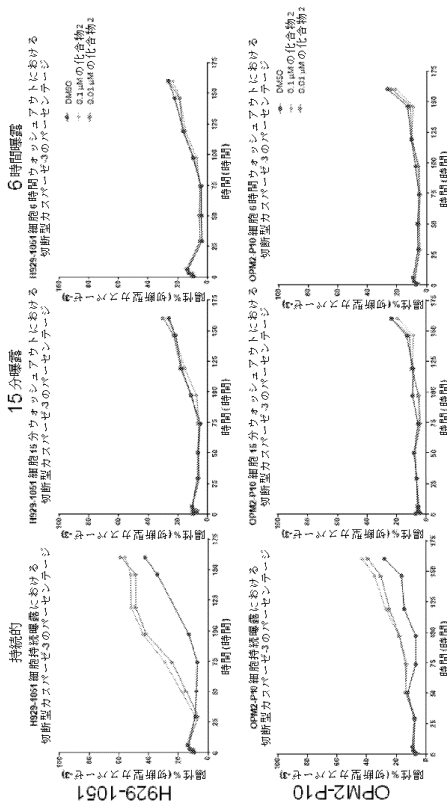
【 図 8 】



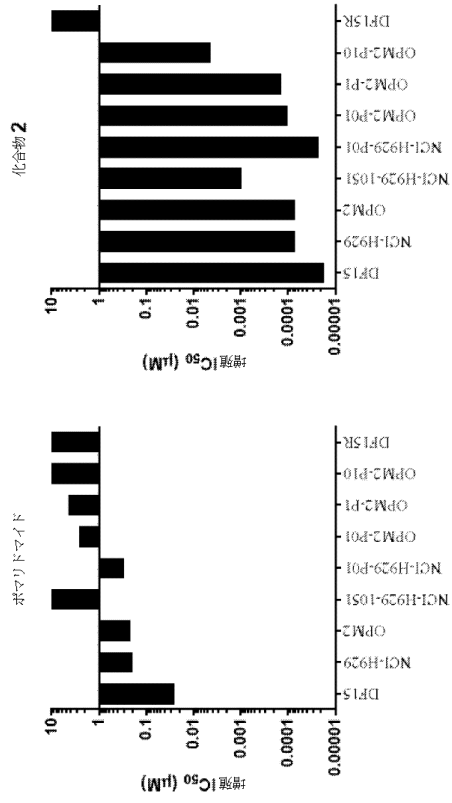
【 図 9 】



【 図 10 】



【 図 11 】



B

A

10

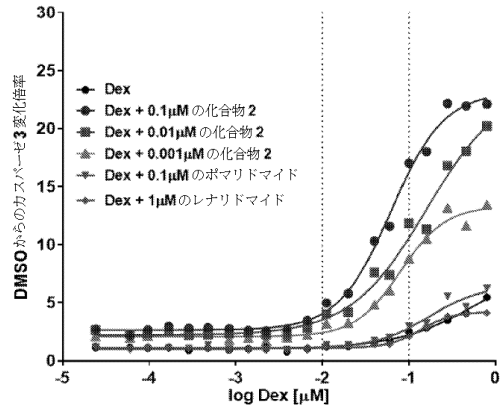
20

30

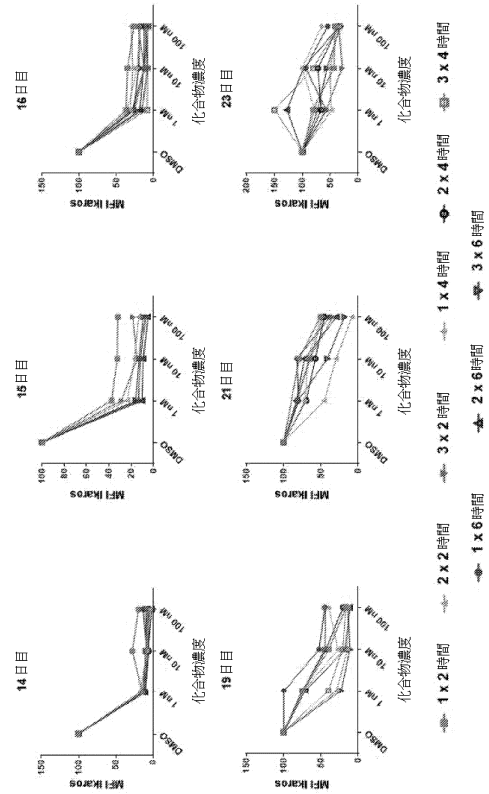
40

50

【 1 2 】



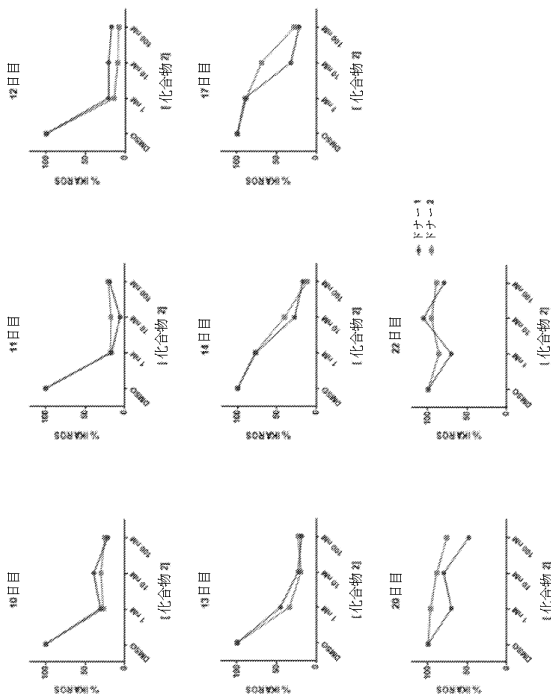
【 1 3 】



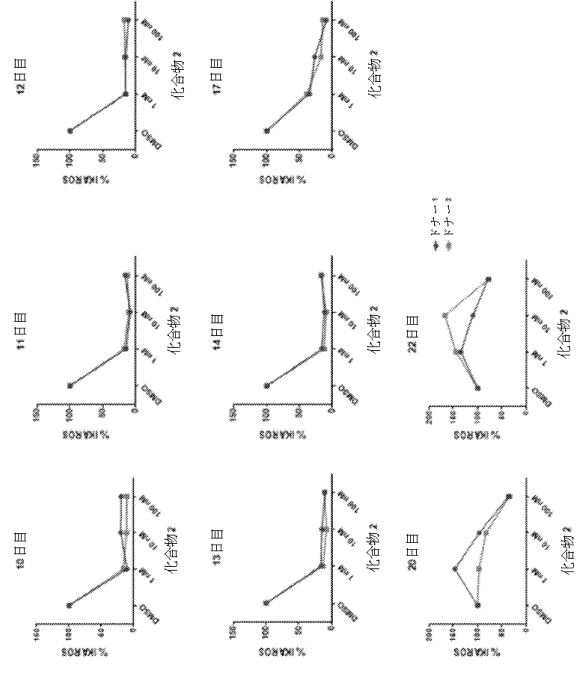
10

20

【 1 4 】



【 1 5 】

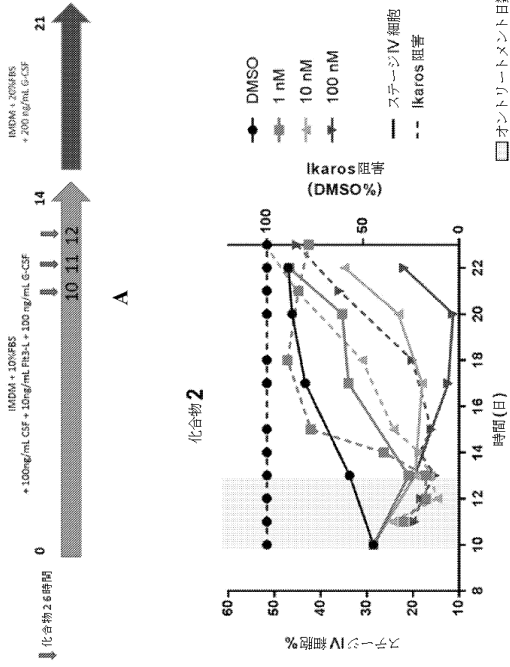


30

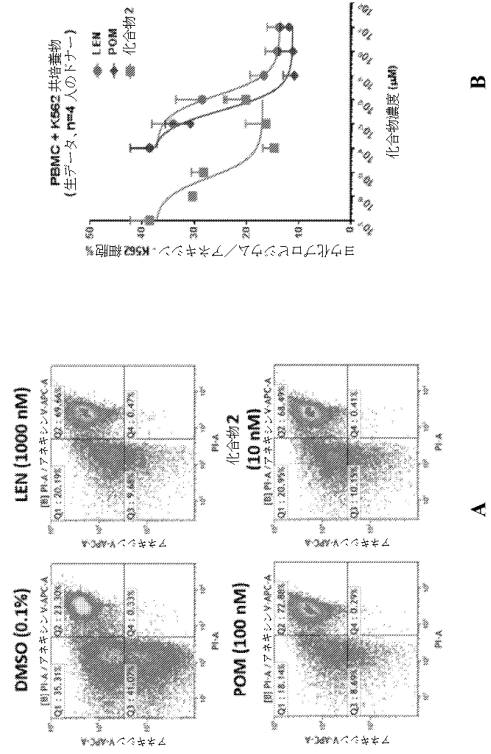
40

50

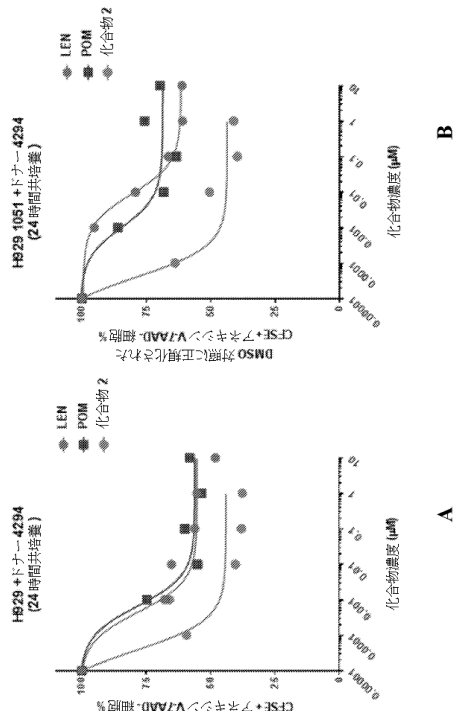
【 16 】



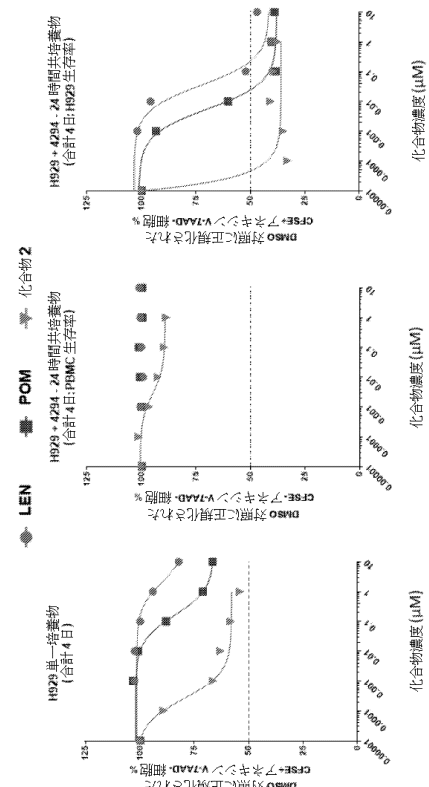
【 17 】



【 18 】



【 19 A 】



10

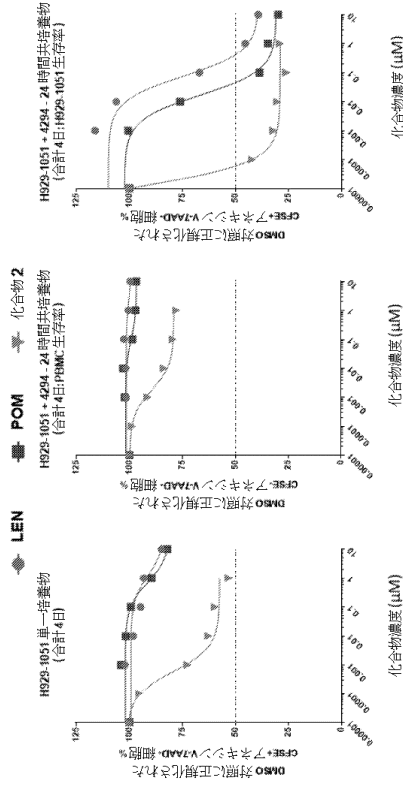
20

30

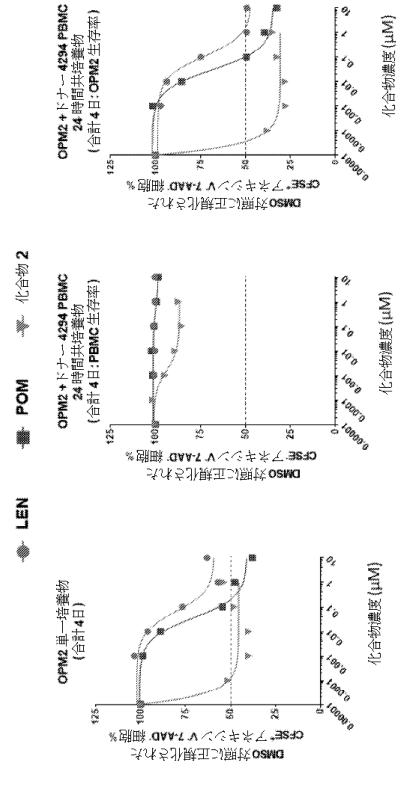
40

50

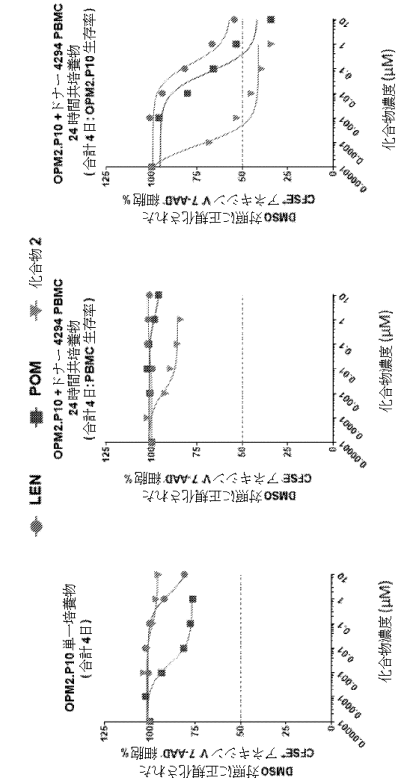
【図 19 B】



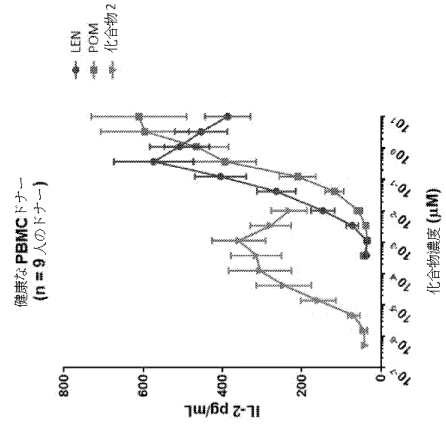
【図 19 C】



【図 19 D】



【図 20】



10

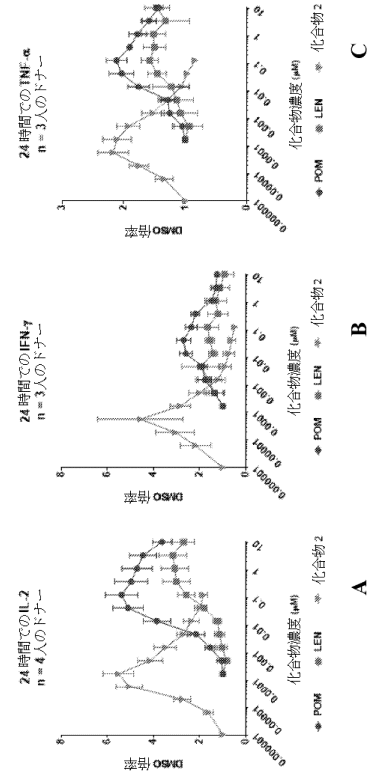
20

30

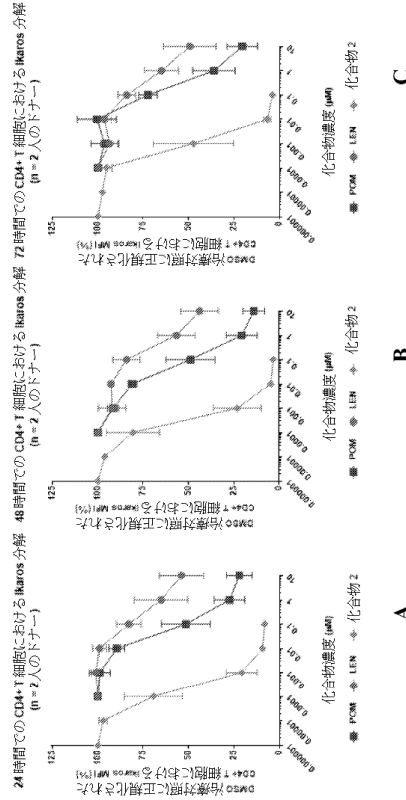
40

50

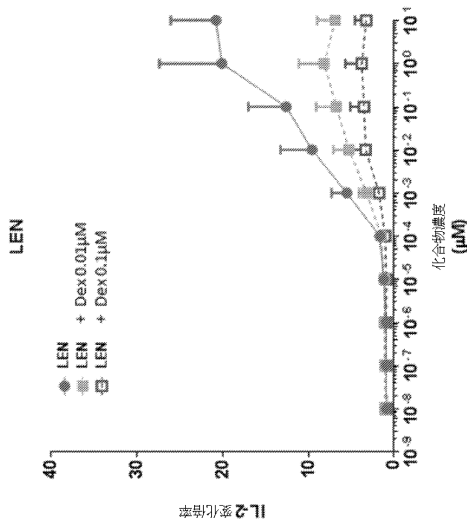
【図 2 1】



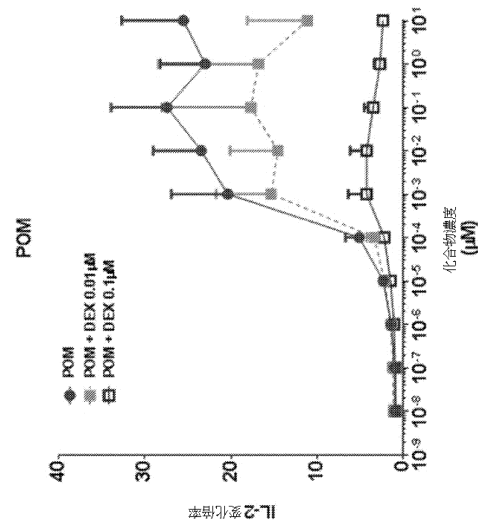
【図 2 2】



【図 2 3 A】



【図 2 3 B】



10

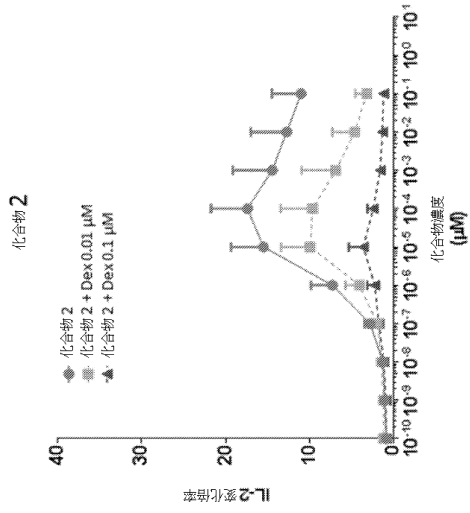
20

30

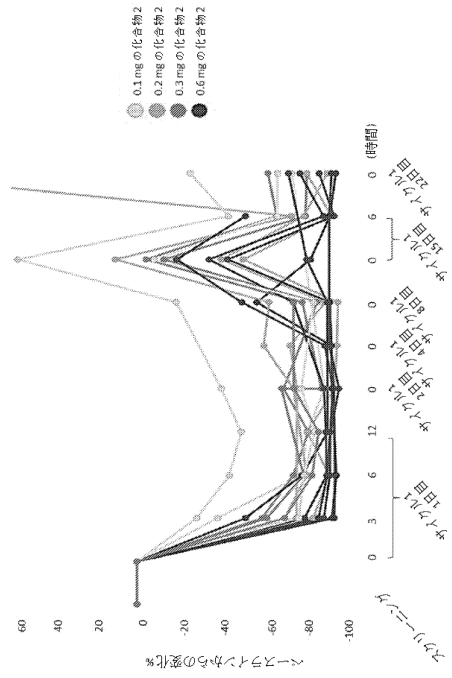
40

50

【図 2 3 C】



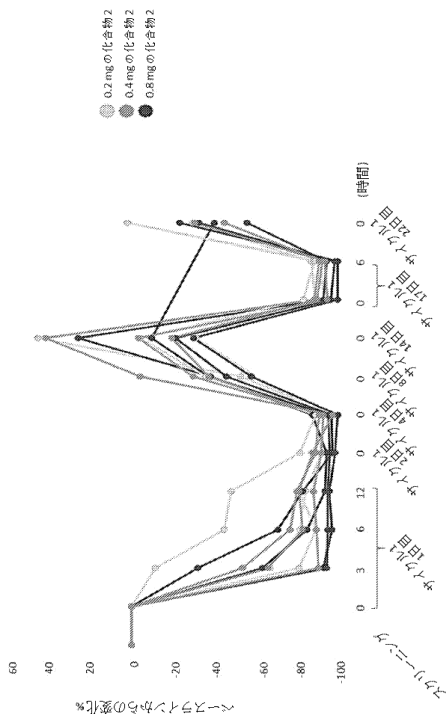
【図 2 4 A】



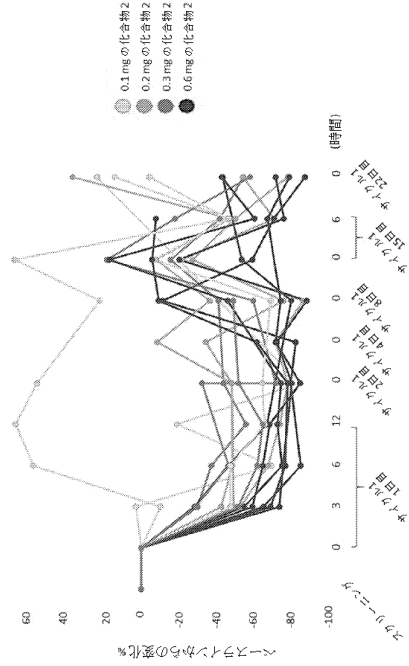
10

20

【図 2 4 B】



【図 2 5 A】

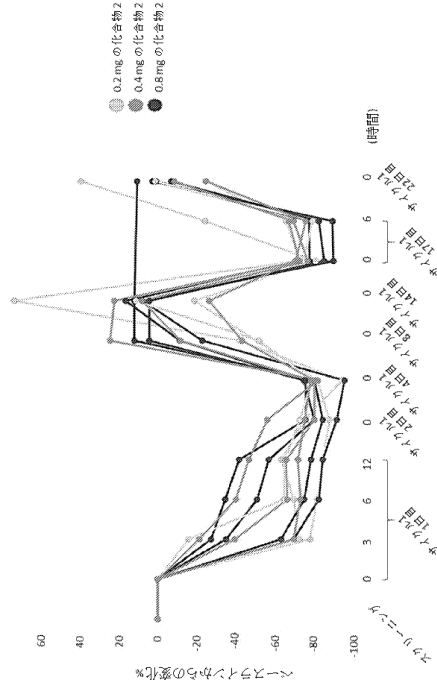


30

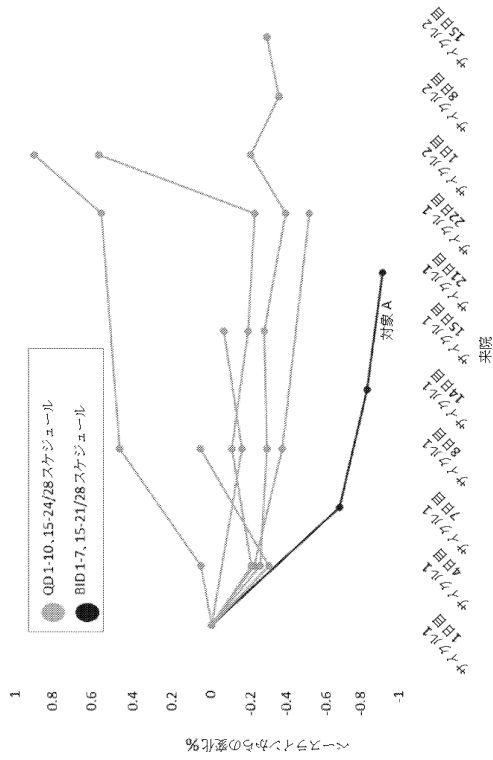
40

50

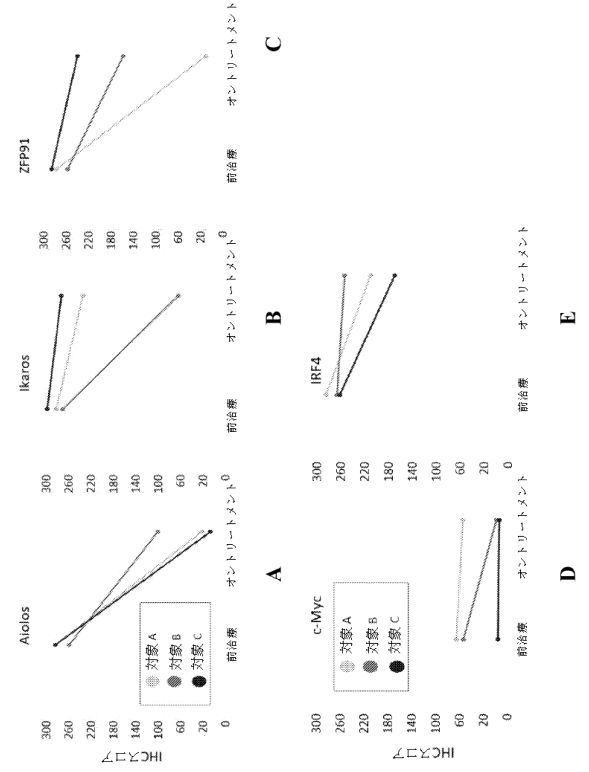
【 2 5 B 】



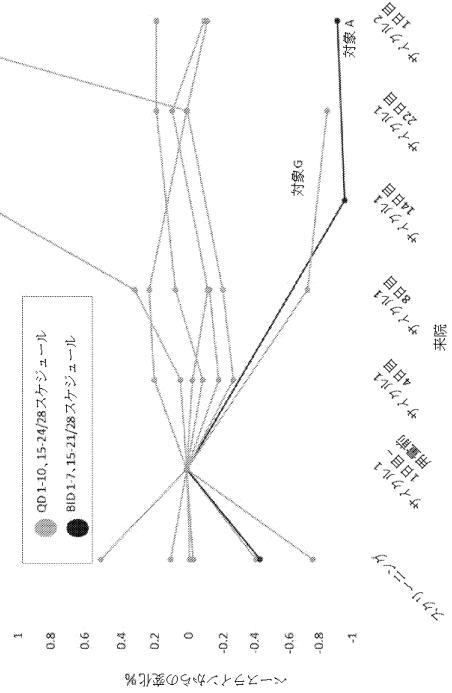
【 2 7 】



【 2 6 】



【 2 8 】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	31/198 (2006.01)	A 6 1 K	31/198
A 6 1 K	31/475 (2006.01)	A 6 1 K	31/475
A 6 1 K	31/675 (2006.01)	A 6 1 K	31/675
A 6 1 K	31/7048 (2006.01)	A 6 1 K	31/7048
A 6 1 K	31/704 (2006.01)	A 6 1 K	31/704
A 6 1 K	31/4184 (2006.01)	A 6 1 K	31/4184
A 6 1 K	31/573 (2006.01)	A 6 1 K	31/573
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395
A 6 1 K	35/15 (2015.01)	A 6 1 K	35/15
C 0 7 D	401/04 (2006.01)	C 0 7 D	401/04
C 0 7 D	519/04 (2006.01)	C 0 7 D	519/04
C 0 7 H	17/04 (2006.01)	C 0 7 H	17/04
C 0 7 H	15/252 (2006.01)	C 0 7 H	15/252
C 0 7 D	235/16 (2006.01)	C 0 7 D	235/16
C 0 7 J	5/00 (2006.01)	C 0 7 J	5/00
C 1 2 Q	1/02 (2006.01)	C 1 2 Q	1/02
C 1 2 Q	1/68 (2018.01)	C 1 2 Q	1/68
C 1 2 N	5/09 (2010.01)	C 1 2 N	5/09

N

(54)【発明の名称】 ピペラジン - 1 - イル) - 3 - フルオロベンゾニトリルのバイオマーカーの使用

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

キャンパス ポイント ドライブ 1 0 3 0 0

(72)発明者

コートニー ジー . ハベンス

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 0 4 サン ディエゴ フェルトン ストリート 3 5 0 4

(72)発明者

アントニア ロペス ジローナ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1 サン ディエゴ スイート 1 0 0 キャンパス ポイント ドライブ 1 0 3 0 0

(72)発明者

ガング ル

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1 サン ディエゴ スイート 1 0 0 キャンパス ポイント ドライブ 1 0 3 0 0

(72)発明者

ダニエル ダブリュー . ピアース

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 1 5 8 サン フランシスコ スイート 5 0 0 オーウェン ス ストリート 1 5 0 0

(72)発明者

リリー エル . ウォング

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1 サン ディエゴ スイート 1 0 0 キャンパス ポイント ドライブ 1 0 3 0 0

審査官 北条 弥作子

(56)参考文献

特表 2 0 1 7 - 5 3 3 7 2 7 (J P , A)

特表 2 0 1 7 - 5 0 1 4 0 0 (J P , A)

米国特許出願公開第 2 0 1 7 / 0 1 9 9 1 9 3 (U S , A 1)

特表 2 0 1 5 - 5 2 7 3 4 9 (J P , A)

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

G 0 1 N 3 3 / 4 8 ~ 3 3 / 9 8

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E (S T N)