

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成26年4月24日(2014.4.24)

【公表番号】特表2013-522236(P2013-522236A)

【公表日】平成25年6月13日(2013.6.13)

【年通号数】公開・登録公報2013-030

【出願番号】特願2012-557280(P2012-557280)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/454 (2006.01)

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/454

C 1 2 Q 1/68 A

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 43/00 1 2 1

C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成26年3月4日(2014.3.4)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

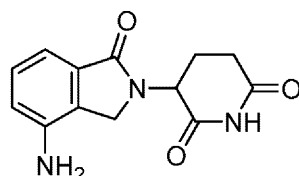
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記構造：

【化1】



を有する、3-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物若しくは水和物を含む、非ホジキンリンパ腫を治療又は管理するための医薬組成物であって、3-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによる治療に対し感受性がある非ホジキンリンパ腫を有することが確定されている患者に対して投与されるように用いられることを特徴とする、前記医薬組成物。

【請求項2】

前記非ホジキンリンパ腫が、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫である、請求項1記載の

医薬組成物。

【請求項 3】

前記非ホジキンリンパ腫が、活性化B細胞表現型のものである、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫が、活性化B細胞表現型のものである、請求項2記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫が、RIVA、U2932、TMD8又はOCI-Ly10細胞株において過剰発現された1種以上のバイオマーカーの発現により特徴付けられる、請求項4記載の医薬組成物。

【請求項 6】

3-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによる治療に対し感受性がある非ホジキンリンパ腫を有する患者の確定が、活性化B細胞亜型としての患者の非ホジキンリンパ腫の表現型の特徴決定を含む、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記非ホジキンリンパ腫の表現型が、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫の活性化B細胞亜型として特徴付けられる、請求項6記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記非ホジキンリンパ腫の表現型が、RIVA、U2932、TMD8又はOCI-Ly10細胞株において過剰発現された1種以上のバイオマーカーの発現により特徴付けられる、請求項6記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記非ホジキンリンパ腫の表現型の同定が、リンパ腫を有する患者から得られた生体試料を用いて行われる、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記生体試料が、リンパ節生検、骨髓生検、又は末梢血腫瘍細胞の試料である、請求項9記載の医薬組成物。

【請求項 11】

3-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによる治療に対し感受性がある非ホジキンリンパ腫を有する患者の確定が、活性化B細胞表現型に関連した遺伝子の同定を含む、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記活性化B細胞表現型に関連した遺伝子が、IRF4/MUM1、FOXP1、SPIB、CARD11及びBLIMP1/PDRM1からなる群から選択される、請求項11記載の医薬組成物。

【請求項 13】

3-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによる治療に対し感受性がある非ホジキンリンパ腫を有する患者の確定が、患者から入手した生体試料中のNF- $\kappa$ B活性のレベルを測定することを含む、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記生体試料が、リンパ節生検、骨髓生検、又は末梢血腫瘍細胞の試料である、請求項13記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記活性化B細胞亜型としての患者の非ホジキンリンパ腫の表現型の特徴決定が：

- (i) 活性化B細胞亜型細胞の生存に必須のSPIBという造血器特異的Etsファミリー転写因子の過剰発現；
- (ii) GCB亜型細胞よりもより高い構成性IRF4/MUM1発現；
- (iii) 3-トリソミーによりアップレギュレートされたより高い構成性FOXP1発現；

- (iv)より高い構成性Blimp1、すなわちPRDM1の発現；
- (v)より高い構成性CARD11遺伝子発現；及び
- (vi)非活性化B細胞垂型DLBCL細胞に比べ増加したレベルのNF- B活性；

の1つ以上の測定を含む、請求項6記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記医薬組成物が、1種以上の追加の活性薬と共投与されるように用いられることを特徴とする、請求項1～15のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 17】

前記追加の活性薬が、アルキル化剤、アデノシン類似体、糖質コルチコイド、キナーゼ阻害薬、SYK阻害薬、PDE3阻害薬、PDE7阻害薬、ドキソルビシン、クロラムブシル、ビンクリスチン、ベンダムスチン、フォルスコリン及びリツキシマブからなる群から選択される、請求項16記載の医薬組成物。

【請求項 18】

前記追加の活性薬が、リツキシマブである、請求項17記載の医薬組成物。

【請求項 19】

前記化合物が、1日当たり10～50mgの量で投与されるように用いられることを特徴とする、請求項1～15のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 20】

前記化合物が、1日当たり10、15、20、25又は50mgの量で投与されるように用いられることを特徴とする、請求項19記載の医薬組成物。

【請求項 21】

経口投与用に製剤されている、請求項19記載の医薬組成物。

【請求項 22】

カプセル剤又は錠剤に製剤されている、請求項21記載の医薬組成物。

【請求項 23】

前記化合物が、10mg又は25mgのカプセル剤で投与されるように用いられることを特徴とする、請求項22記載の医薬組成物。

【請求項 24】

前記びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫が、従来型療法に対し再発性、難治性又は抵抗性である、請求項1～15のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 25】

前記化合物が、21日間の投薬、それに続く7日間の休薬の28日周期で投与されるように用いられることを特徴とする、請求項1～15のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 26】

(i)患者から得られた生体試料を用意する工程；

(ii)この生体試料中のNF- B活性のレベルを測定する工程；及び

(iii)該生体試料中のNF- B活性のレベルを、非活性化B細胞性リンパ腫垂型の生体試料のそれと比較する工程；

を含む、非ホジキンリンパ腫患者の治療に対する腫瘍反応を予測する方法であって：

ここで、非活性化B細胞垂型リンパ腫細胞に比べ増加したNF- B活性のレベルが、3-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン治療に対する効果的腫瘍反応の可能性を示す、前記方法。

【請求項 27】

(i)患者から得られた生体試料を用意する工程；

(ii)この生体試料中のNF- B活性のレベルを測定する工程；

(iii) 3-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン、又はその塩、溶媒和物若しくは水和物の治療的有効量の投与後に該患者から得られた第二の生体試料を用意する工程；

(iv)この第二の生体試料中のNF- B活性のレベルを測定する工程；及び

(v)第一の生体試料中のNF- B活性のレベルを、第二の生体試料中のそれと比較する工

程：

を含む、非ホジキンリンパ腫患者の治療に対する腫瘍反応をモニタリングする方法であって：

ここで、第一の生体試料に比べ減少した第二の生体試料中のNF- $\kappa$ B活性のレベルが、効果的腫瘍反応の可能性を示す、前記方法。

【請求項 28】

(i)患者から得られた生体試料を用意する工程；

(ii)この生体試料中のNF- $\kappa$ B活性のレベルを測定する工程；及び

(iii)該生体試料中のNF- $\kappa$ B活性のレベルを、対照未治療試料と比較する工程：

を含む、非ホジキンリンパ腫患者における薬物治療プロトコルの患者服薬遵守をモニタリングする方法であって：

ここで、対照に比べ減少した生体試料中のNF- $\kappa$ B活性のレベルが、薬物治療プロトコルの患者服薬遵守を示す、前記方法。

【請求項 29】

前記非ホジキンリンパ腫が、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫である、請求項26～28のいずれか一項記載の方法。

【請求項 30】

前記NF- $\kappa$ B活性のレベルが、酵素結合免疫吸着アッセイにより測定される、請求項26～28のいずれか一項記載の方法。

【請求項 31】

(i)患者から得られた生体試料を用意する工程；

(ii)この試料からタンパク質又はRNAを精製する工程；及び

(iii)非ホジキンリンパ腫の活性化B細胞表現型に関連した遺伝子の、対照の非ホジキンリンパ腫の非活性化B細胞表現型と比べ増加した発現を同定する工程：

を含む、非ホジキンリンパ腫患者における治療に対する腫瘍反応を予測する方法であって、

ここで、非ホジキンリンパ腫の活性化B細胞表現型に関連した遺伝子の増加した発現が、3-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン治療に対する効果的な腫瘍反応の可能性を示す、前記方法。

【請求項 32】

前記生体試料が、腫瘍組織である、請求項31記載の方法。

【請求項 33】

増加した発現が、1.5 $\times$ 、2.0 $\times$ 、3 $\times$ 、5 $\times$ 又はそれ以上の増加である、請求項31記載の方法。

【請求項 34】

前記活性化B細胞表現型に関連した遺伝子が、IRF4/MUM1、FOXP1、SPIB、CARD11及びBLI1/MP/PDRM1からなる群から選択される、請求項31～33のいずれか一項記載の方法。

【請求項 35】

前記非ホジキンリンパ腫の活性化B細胞表現型に関連した遺伝子の発現の同定が、定量的リアル-タイムPCRにより実行される、請求項31～33のいずれか一項記載の方法。

【請求項 36】

(i)固形支持体；及び

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

を含む、非ホジキンリンパ腫患者における3-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンによる治療に対する腫瘍反応を予測するキット。

【請求項 37】

前記バイオマーカーが、NF- $\kappa$ Bである、請求項36記載のキット。

【請求項 38】

前記バイオマーカーが、活性化B細胞表現型に関連した遺伝子であり、且つIRF4/MUM1、

FOXP1、SPIB、CARD11及びBLIMP/PDRM1からなる群から選択される、請求項36記載のキット。