

【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30年7月12日 (2018.7.12)

【公開番号】特開2018-83821(P2018-83821A)

【公開日】平成30年5月31日 (2018.5.31)

【年通号数】公開・登録公報2018-020

【出願番号】特願2017-245743(P2017-245743)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 K	31/7076	(2006.01)
A 6 1 K	31/444	(2006.01)
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)
A 6 1 K	31/4545	(2006.01)
A 6 1 K	31/551	(2006.01)
A 6 1 K	31/4412	(2006.01)
A 6 1 K	31/496	(2006.01)
A 6 1 K	31/497	(2006.01)
A 6 1 K	31/4427	(2006.01)
G 0 1 N	33/68	(2006.01)
G 0 1 N	33/50	(2006.01)
G 0 1 N	33/15	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 0 7 K	14/47	(2006.01)
C 1 2 N	9/99	(2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K	45/00	Z N A
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 K	31/7076	
A 6 1 K	31/444	
A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/4545	
A 6 1 K	31/551	
A 6 1 K	31/4412	
A 6 1 K	31/496	
A 6 1 K	31/497	
A 6 1 K	31/4427	
G 0 1 N	33/68	
G 0 1 N	33/50	Z
G 0 1 N	33/15	Z
C 1 2 N	15/00	A
C 0 7 K	14/47	
C 1 2 N	9/99	

【手続補正書】

【提出日】平成30年6月1日(2018.6.1)

【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】

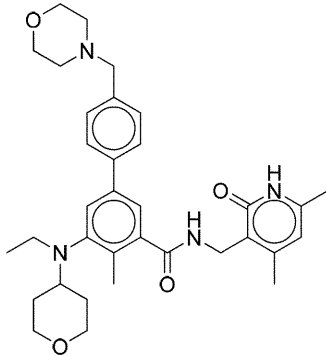
【特許請求の範囲】

【請求項1】

EZH2阻害剤の治療的有効量を含む、がんまたは前がん状態の症状を処置または緩和するための薬学的組成物であって、SEQ ID NO:1のアミノ酸位置674、685、687、もしくは641において、またはアイソフォームa (SEQ ID NO:3)、アイソフォームb (SEQ ID NO:5)、もしくはアイソフォームe (SEQ ID NO:21)の対応するアミノ酸位置において変異を含む変異体EZH2を発現する対象に投与するためのものである、薬学的組成物。

【請求項2】

EZH2阻害剤が、



またはその薬学的に許容される塩である、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項3】

変異体EZH2が、変異体EZH2ポリペプチドであるか、または変異体EZH2ポリペプチドをコードする核酸配列である、請求項1または2記載の薬学的組成物。

【請求項4】

がんがリンパ腫、白血病、または黒色腫である、請求項1～3のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項5】

リンパ腫が、非ホジキンリンパ腫、濾胞性リンパ腫、およびびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫からなる群より選択される、請求項1～3のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項6】

白血病が慢性骨髄性白血病(CML)である、請求項4記載の薬学的組成物。

【請求項7】

前がん状態が骨髄異形成症候群(MDS、かつては前白血病として知られた)である、請求項1～6のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項8】

変異が、SEQ ID NO:1のアミノ酸位置687における野生型残基アラニン(A)からバリン(V)への置換(A687V); SEQ ID NO:1のアミノ酸位置674における野生型残基バリン(V)からメチオニン(M)への置換(V674M); SEQ ID NO:1のアミノ酸位置685における野生型残基アルギニン(R)からヒスチジン(H)への置換(R685H); SEQ ID NO:1のアミノ酸位置685における野生型残基アルギニン(R)からシステイン(C)への置換(R685C); SEQ ID NO:1のアミノ酸位置641における野生型残基チロシン(Y)からフェニルアラニン(F)への置換(Y641F); SEQ ID NO:1のアミノ酸位置641における野生型残基チロシン(Y)からヒスチジン(H)への置換(Y641H); SEQ ID NO:1のアミノ酸位置641における野生型残基チロシン(Y)からアスパラギン(N)への置換(Y641N); SEQ ID NO:1のアミノ酸位置641における野生型残基チロシン(Y)からセリ

ン(S)への置換(Y641S); およびSEQ ID NO:1のアミノ酸位置641における野生型残基チロシン(Y)からシステイン(C)への置換(Y641C)からなる群より選択される、請求項1~7のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項9】

a) 対象由来のサンプルを提供する段階; および
b) SEQ ID NO:6に定義される通りのEZH2基質ポケットドメインにおける変異を検出する段階であって、該変異の存在は、対象がEZH2阻害剤に対して反応性であることを示す、段階を含む、がんまたは前がん状態を有する対象の、EZH2阻害剤に対する反応性を判定する方法。

【請求項10】

がんがリンパ腫、白血病、または黒色腫である、請求項9記載の方法。

【請求項11】

リンパ腫が、非ホジキンリンパ腫、濾胞性リンパ腫、およびびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫からなる群より選択される、請求項10記載の方法。

【請求項12】

白血病が慢性骨髄性白血病(CML)である、請求項10記載の方法。

【請求項13】

前がん状態が骨髄異形成症候群(MDS、かつては前白血病として知られた)である、請求項9~12のいずれか一項記載の方法。

【請求項14】

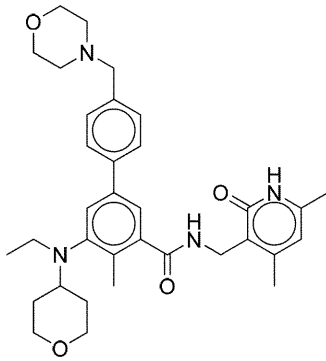
変異が、SEQ ID NO:1のアミノ酸位置677、687、674、685、もしくは641における、またはアイソフォームa (SEQ ID NO:3)、アイソフォームb (SEQ ID NO:5)、もしくはアイソフォームe (SEQ ID NO:21)の対応するアミノ酸位置における置換変異である、請求項9~13のいずれか一項記載の方法。

【請求項15】

変異が、SEQ ID NO:1のアミノ酸位置677における野生型残基アラニン(A)からグリシン(G)への置換(A677G); SEQ ID NO:1のアミノ酸位置687における野生型残基アラニン(A)からバリン(V)への置換(A687V); SEQ ID NO:1のアミノ酸位置674における野生型残基バリン(V)からメチオニン(M)への置換(V674M); SEQ ID NO:1のアミノ酸位置685における野生型残基アルギニン(R)からヒスチジン(H)への置換(R685H); SEQ ID NO:1のアミノ酸位置685における野生型残基アルギニン(R)からシステイン(C)への置換(R685C); SEQ ID NO:1のアミノ酸位置641における野生型残基チロシン(Y)からフェニルアラニン(F)への置換(Y641F); SEQ ID NO:1のアミノ酸位置641における野生型残基チロシン(Y)からヒスチジン(H)への置換(Y641H); SEQ ID NO:1のアミノ酸位置641における野生型残基チロシン(Y)からアスパラギン(N)への置換(Y641N); SEQ ID NO:1のアミノ酸位置641における野生型残基チロシン(Y)からセリン(S)への置換(Y641S); およびSEQ ID NO:1のアミノ酸位置641における野生型残基チロシン(Y)からシステイン(C)への置換(Y641C)からなる群より選択される、請求項14記載の方法。

【請求項16】

EZH2阻害剤が、



またはその薬学的に許容される塩である、請求項9～15のいずれか一項記載の方法。

【請求項17】

SEQ ID NO:6に示されるEZH2基質ポケットドメインに変異を含むEZH2の変異体を発現する細胞を、該細胞におけるH3-K27のトリメチル化H3-K27への変換を阻害するのに有効な量のEZH2阻害剤と接触させる工程を含む、EZH2を阻害する方法。

【請求項18】

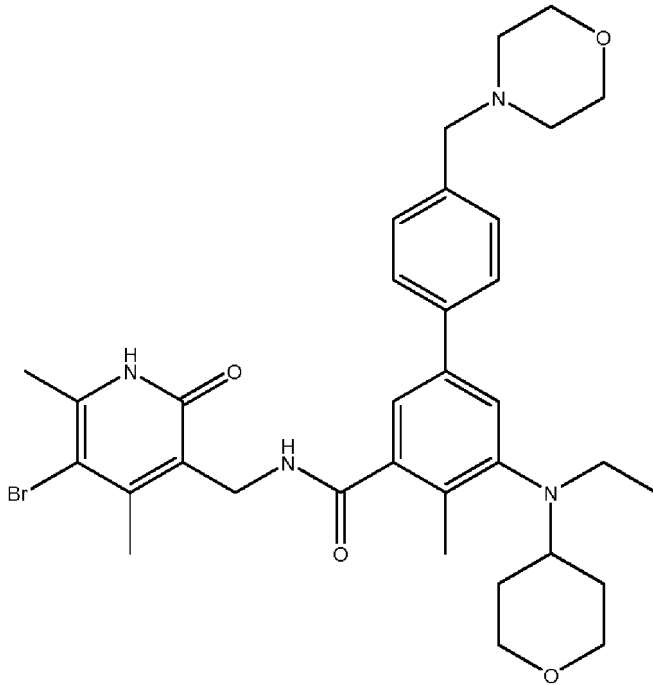
変異が、SEQ ID NO:1のアミノ酸位置677、687、674、685、もしくは641における、またはアイソフォームa (SEQ ID NO:3)、アイソフォームb (SEQ ID NO:5)、もしくはアイソフォームe (SEQ ID NO:21)の対応するアミノ酸位置における置換変異である、請求項17記載の方法。

【請求項19】

変異が、SEQ ID NO:1のアミノ酸位置677における野生型残基アラニン(A)からグリシン(G)への置換(A677G); SEQ ID NO:1のアミノ酸位置687における野生型残基アラニン(A)からバリン(V)への置換(A687V); SEQ ID NO:1のアミノ酸位置674における野生型残基バリン(V)からメチオニン(M)への置換(V674M); SEQ ID NO:1のアミノ酸位置685における野生型残基アルギニン(R)からヒスチジン(H)への置換(R685H); SEQ ID NO:1のアミノ酸位置685における野生型残基アルギニン(R)からシステイン(C)への置換(R685C); SEQ ID NO:1のアミノ酸位置641における野生型残基チロシン(Y)からフェニルアラニン(F)への置換(Y641F); SEQ ID NO:1のアミノ酸位置641における野生型残基チロシン(Y)からヒスチジン(H)への置換(Y641H); SEQ ID NO:1のアミノ酸位置641における野生型残基チロシン(Y)からアスパラギン(N)への置換(Y641N); SEQ ID NO:1のアミノ酸位置641における野生型残基チロシン(Y)からセリン(S)への置換(Y641S); およびSEQ ID NO:1のアミノ酸位置641における野生型残基チロシン(Y)からシステイン(C)への置換(Y641C)からなる群より選択される、請求項18記載の方法。

【請求項20】

EZH2阻害剤が、



またはその薬学的に許容される塩である、請求項17～19のいずれか一項記載の方法。

【請求項 2 1】

EZH2の変異体を発現する細胞が、がん細胞である、請求項17～20のいずれか一項記載の方法。

【請求項 2 2】

EZH2の変異体を発現する細胞が、がんまたは前がん状態を有する対象の細胞である、請求項21記載の方法。

【請求項 2 3】

がんがリンパ腫、白血病、または黒色腫である、請求項22記載の方法。

【請求項 2 4】

リンパ腫が、非ホジキンリンパ腫、濾胞性リンパ腫、またはびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫である、請求項23記載の方法。

【請求項 2 5】

白血病が慢性骨髄性白血病(CML)である、請求項23記載の方法。

【請求項 2 6】

前がん状態が骨髄異形成症候群(MDS、かつては前白血病として知られた)である、請求項24記載の方法。

【請求項 2 7】

がんが黒色腫である、請求項22記載の方法。

【請求項 2 8】

EZH2の変異体を発現する細胞が、対象から得られた細胞である、請求項17～27のいずれか一項記載の方法。

【請求項 2 9】

対象がヒト対象である、請求項28記載の方法。

【請求項 3 0】

接触させる工程が、EZH2阻害剤を対象に投与することを含む、請求項17～29のいずれか一項記載の方法。