

【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】令和5年6月8日(2023.6.8)

【国際公開番号】WO2020/257665  
 【公表番号】特表2022-537384(P2022-537384A)  
 【公表日】令和4年8月25日(2022.8.25)  
 【年通号数】公開公報(特許)2022-156  
 【出願番号】特願2021-575509(P2021-575509)  
 【国際特許分類】

10

A 6 1 K 31/706(2006.01)  
 A 6 1 K 45/00(2006.01)  
 A 6 1 K 31/497(2006.01)  
 A 6 1 K 31/553(2006.01)  
 A 6 1 K 31/5377(2006.01)  
 A 6 1 K 31/53(2006.01)  
 A 6 1 K 31/444(2006.01)  
 A 6 1 K 31/496(2006.01)  
 A 6 1 K 9/48(2006.01)  
 A 6 1 K 9/20(2006.01)  
 A 6 1 P 35/02(2006.01)  
 A 6 1 P 7/00(2006.01)  
 A 6 1 P 43/00(2006.01)

20

【F I】

A 6 1 K 31/706  
 A 6 1 K 45/00  
 A 6 1 K 31/497  
 A 6 1 K 31/553  
 A 6 1 K 31/5377  
 A 6 1 K 31/53  
 A 6 1 K 31/444  
 A 6 1 K 31/496  
 A 6 1 K 9/48  
 A 6 1 K 9/20  
 A 6 1 P 35/02  
 A 6 1 P 7/00  
 A 6 1 P 43/00 1 2 1

30

【手続補正書】

【提出日】令和5年5月31日(2023.5.31)

40

【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】

急性骨髄性白血病および/または骨髄異形成症候群を有するヒトを治療するための5 - アザシチジンを含む医薬組成物であって、該医薬組成物は経口投与され、少なくとも1つのさらなる治療剤と組み合わせて用いられることを特徴とする医薬組成物。

50

## 【請求項 2】

少なくとも1つのさらなる治療剤が、ギルテリチニブ、ミドスタウリン、キザルチニブ、エナシデニブ、イボシデニブ、および/またはベネトクラクスを含む、請求項1に記載の医薬組成物。

## 【請求項 3】

少なくとも1つのさらなる治療剤が、ギルテリチニブまたはミドスタウリンである、請求項2に記載の医薬組成物。

## 【請求項 4】

少なくとも1つのさらなる治療剤が、ベネトクラクスである、請求項2に記載の医薬組成物。

10

## 【請求項 5】

(a) 5 - アザシチジンを含む医薬組成物および少なくとも1つのさらなる治療剤が同時に投与される；あるいは

(b) 5 - アザシチジンを含む医薬組成物が最初に投与される場合、5 - アザシチジンを含む医薬組成物および少なくとも1つのさらなる治療剤が順次投与される、請求項1～4のいずれか1項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 6】

(a) 5 - アザシチジンおよび少なくとも1つのさらなる治療剤が、単一の単位剤形として共に製剤化される；あるいは

(b) 5 - アザシチジンおよび少なくとも1つのさらなる治療剤が別個の剤形として製剤化される、請求項1～4のいずれか1項に記載の医薬組成物。

20

## 【請求項 7】

(a) 少なくとも1つのさらなる治療剤が非経口投与される；あるいは

(b) 少なくとも1つのさらなる治療剤が経口投与される、

請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 8】

5 - アザシチジンを含む医薬組成物が、

(a) 約50mg、約60mg、約70mg、約80mg、約90mg、約100mg、約110mg、約120mg、約130mg、約140mg、約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mg、約200mg、約210mg、約220mg、約230mg、約240mg、約250mg、約260mg、約270mg、約280mg、約290mg、約300mg、約310mg、約320mg、約330mg、約340mg、約350mg、約360mg、約370mg、約380mg、約390mg、約400mg、約410mg、約420mg、約430mg、約440mg、約450mg、約460mg、約470mg、約480mg、約490mg、約500mg、約510mg、約520mg、約530mg、約540mg、約550mg、約560mg、約570mg、約580mg、約590mg、または約600mgの用量で経口的に；および/または

30

(b) 約200mgの用量で；および/または

(c) 約300mgの用量で；および/または

(d) 28日サイクルの最初の7日、14日、または21日間にわたり；および/または

40

(e) 1日1回または2回、ヒトに；および/または

(f) カプセルまたは錠剤の形態で

投与される、請求項1～7のいずれか1項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 9】

5 - アザシチジンを含む医薬組成物が (a) 腸溶性コーティングされていない錠剤の形態または (b) 即時放出経口組成物の形態で投与される、請求項8に記載の医薬組成物。

## 【請求項 10】

50

5 - アザシチジンを含む医薬組成物が、

- ( a ) 28日サイクルの14日間にわたり1日約200mgの用量で；
- ( b ) 28日サイクルの14日間にわたり1日約300mgの用量で；
- ( c ) 28日サイクルの21日間にわたり1日約200mgの用量で；
- ( d ) 28日サイクルの21日間にわたり1日約300mgの用量で；
- ( e ) 28日サイクルの7日間にわたり1日約200mgの用量で；または
- ( f ) 28日サイクルの7日間にわたり1日約300mgの用量で

投与される、請求項1～9のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項11】

5 - アザシチジンを含む医薬組成物が、

- ( a ) 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14日、または14日を超えて毎日、その後適宜1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14日、または14日を超える治療休薬日を伴って；
- ( b ) 14日以上にわたり毎日、その後適宜7日以上の治療休薬日を伴って；
- ( c ) 21日以上にわたり、その後適宜7日以上の治療休薬日を伴って；
- ( d ) 14日間にわたり、その後適宜14日の治療休薬日を伴って；
- ( e ) 21日以上にわたり、その後7日以上の治療休薬日を伴って；または
- ( f ) 14日間にわたり、その後14日の治療休薬日を伴って

投与される、請求項1～9のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項12】

ステップ(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、または(f)の少なくとも1つが繰り返される、請求項11に記載の方法。

【請求項13】

5 - アザシチジンを含む医薬組成物が、

- ( a ) 14日にわたり毎日、約300mgの用量で、その後14日の治療休薬日を伴って；
  - ( b ) 14日にわたり毎日、約200mgの用量で、その後14日の治療休薬日を伴って；
  - ( c ) 21日にわたり毎日、約300mgの用量で、その後7日の治療休薬日を伴って；
  - ( d ) 毎日約200mgの用量で、次いで7日間の治療休薬日を伴って；
  - ( e ) 14日にわたり毎日、300mgの用量で、その後14日の治療休薬日を伴って；
  - ( f ) 14日にわたり毎日、200mgの用量で、その後14日の治療休薬日を伴って；
  - ( g ) 21日にわたり毎日、300mgの用量で、その後7日の治療休薬日を伴って；
- または
- ( h ) 毎日200mgの用量で、その後7日の治療休薬日を伴って、

投与される、請求項1～7のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項14】

ステップ(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、または(h)のうち少なくとも1つを繰り返す、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項15】

5 - アザシチジンを含む医薬組成物が、

- ( a ) 28日サイクルの7日間、1日あたり5 - アザシチジンの投与を含む治療サイクルを用いて；
- ( b ) 28日サイクルの14日間、1日あたり5 - アザシチジンの投与を含む治療サイクルを用いて；または
- ( c ) 28日サイクルの21日間、1日あたり5 - アザシチジンの投与を含む治療サイクルを用いて

10

20

30

40

50

投与される、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

- (a) 急性骨髄性白血病が、FMS 様チロシンキナーゼ - 3 遺伝子内縦列重複 (FLT3 - ITD) 変異によって引き起こされることを特徴とする；および/または
- (b) 少なくとも 1 つのさらなる治療剤の前に、5 - アザシチジンを含む医薬組成物が投与される；および/または
- (c) 5 - アザシチジンおよび少なくとも 1 つのさらなる治療剤が、骨髄細胞白血病 1 (MCL - 1) の分解を促進する；および/または
- (d) 5 - アザシチジンおよび少なくとも 1 つのさらなる治療剤が、静脈内または皮下投与された 5 - アザシチジンおよび少なくとも 1 つのさらなる治療剤と比較して、平均生存期間を増加させる；および/または
- (e) 5 - アザシチジンおよび少なくとも 1 つのさらなる治療剤が、静脈内または皮下投与された 5 - アザシチジンと比較して、平均生存期間を、約 10%、約 15%、約 20%、約 25%、約 30%、約 35%、約 40%、約 45%、約 50%、約 55%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、または約 100% 増加させる、
- 請求項 3 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 17】

- 5 - アザシチジンおよび少なくとも 1 つのさらなる治療剤が、急性骨髄性白血病または骨髄異形成症候群の治療に相乗効果を提供する、請求項 4 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 18】

- (a) 急性骨髄性白血病が、FLT3 - ITD 変異によって引き起こされることを特徴とする；および/または
- (b) 急性骨髄性白血病が、少なくとも 1 つのさらなる治療剤のみによる治療に耐性である；および/または
- (c) 少なくとも 1 つのさらなる治療剤の前に、5 - アザシチジンを含む医薬組成物が投与される；および/または
- (d) 急性骨髄性白血病は、FMS 様チロシンキナーゼ - 3 (FLT3 阻害剤) による治療に応答性である；および/または
- (e) 急性骨髄性白血病が、MCL - 1 の過剰発現を有することを特徴とする；および/または
- (f) 5 - アザシチジンが、MCL - 1 の発現を下方制御することによって、少なくとも 1 つのさらなる治療剤によって介在されるアポトーシスについて、癌細胞を刺激する；および/または
- (g) 5 - アザシチジンおよび少なくとも 1 つのさらなる治療剤が、MCL - 1 の分解を促進する；および/または
- (h) 5 - アザシチジンが細胞代謝を変化させる；および/または
- (i) 5 - アザシチジンが細胞周期の停止を生じさせる；および/または
- (j) 5 - アザシチジンが酸化的リン酸化を抑制する；および/または
- (k) 5 - アザシチジンが活性化転写因子 3 (ATF3) の発現を増加させる；および/または
- (l) 5 - アザシチジンがステアロイル - CoA デサチュラーゼ (SCD) の発現を減少させる；および/または
- (m) 5 - アザシチジンおよび少なくとも 1 つのさらなる治療剤が、静脈内または皮下投与された 5 - アザシチジンおよび少なくとも 1 つのさらなる治療剤と比較して、平均生存期間を増加させる；および/または
- (n) 5 - アザシチジンおよび少なくとも 1 つのさらなる治療剤が、静脈内または皮下投与された 5 - アザシチジンおよび少なくとも 1 つのさらなる治療剤と比較して、平均生存期間を約 10%、約 15%、約 20%、約 25%、約 30%、約 35%、約 40%、約 45%、約 50%、約 55%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約

30

40

50

85%、約90%、約95%、または約100%増加させる、  
請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項19】

(a) 5 - アザシチジンを含む医薬組成物が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、  
10、11、12、13、または14日にわたり、ヒトに毎日投与されること；

(b) 少なくとも1つのさらなる治療剤が1日以上にわたり、ヒトに投与されること；  
および

(c) ステップ(a)および(b)を適宜繰り返すこと  
を含む、請求項1～9のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項20】

当該方法が、

(a) 5 - アザシチジンを含む医薬組成物が、28日サイクルの1、2、3、4、5、  
6、7、8、9、10、11、12、13、または14日にわたり、ヒトに毎日投与され  
ること；

(b) 少なくとも1つの治療剤が、28日サイクルの1、2、3、4、5、6、7、8  
、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、2  
2、23、24、25、26、27、または28日にわたり、ヒトに毎日、同時に投与さ  
れること；および

(c) ステップ(a)および(b)を適宜繰り返すこと  
を含む、請求項1～9のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項21】

ヒトが急性骨髄性白血病または骨髄異形成症候群を有する、請求項1～20のいずれか  
1項に記載の医薬組成物。

【請求項22】

骨髄異形成症候群が、改訂国際予後判定システム (IPSS - R) によって定義される  
、高いリスク、および非常に高いリスクの骨髄異形成症候群である、請求項21に記載の  
医薬組成物。

10

20

30

40

50