

【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27年12月17日(2015.12.17)

【公表番号】特表2014-532648(P2014-532648A)

【公表日】平成26年12月8日(2014.12.8)

【年通号数】公開・登録公報2014-067

【出願番号】特願2014-538892(P2014-538892)

【国際特許分類】

A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/437	(2006.01)
A 6 1 K	31/4523	(2006.01)
A 6 1 K	31/5365	(2006.01)
A 6 1 K	31/7042	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	31/437	
A 6 1 K	31/4523	
A 6 1 K	31/5365	
A 6 1 K	31/7042	
A 6 1 K	37/02	
C 1 2 N	15/00	Z N A A

【手続補正書】

【提出日】平成27年10月23日(2015.10.23)

【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】

抗エンドセリンB受容体(ETBR)抗体の有効量を含み、MAPキナーゼ阻害剤の有効量と組み合わせて投与される、メラノーマに罹患している被験体における腫瘍増殖阻害(TGI)剤。

【請求項2】

MAPキナーゼ阻害剤の有効量を含み、抗エンドセリンB受容体(ETBR)抗体の有効量と組み合わせて投与される、メラノーマに罹患している被験体における腫瘍増殖阻害(TGI)剤。

【請求項3】

前記組み合わせは相乗的である、請求項1又は2に記載の剤。

【請求項4】

前記組み合わせで観察される腫瘍増殖阻害(TGI)は、抗ETBR抗体単独を使用し

て観察される T G I よりも大きい、請求項 1 から 3 の何れか一項に記載の剤。

【請求項 5】

前記組み合わせで観察される T G I は、M A P キナーゼ阻害剤単独を使用して観察される T G I よりも大きい、請求項 1 から 4 の何れか一項に記載の剤。

【請求項 6】

前記組み合わせで観察される T G I は、抗 E T B R 抗体単独の使用よりも約 10 % を超えて、又は約 15 % を超えて、又は約 20 % を超えて、又は約 25 % を超えて、又は約 30 % を超えて、又は約 35 % を超えて、又は約 40 % を超えて、又は約 45 % を超えて、又は約 50 % を超えて、又は約 55 % を超えて、又は約 60 % を超えて、又は約 65 % を超えて、又は約 70 % を超えて大きい、請求項 4 に記載の剤。

【請求項 7】

前記組み合わせで観察される T G I は、M A P キナーゼ阻害剤単独の使用よりも約 10 % を超えて、又は約 15 % を超えて、又は約 20 % を超えて、又は約 25 % を超えて、又は約 30 % を超えて、又は約 35 % を超えて、又は約 40 % を超えて、又は約 45 % を超えて、又は約 50 % を超えて、又は約 55 % を超えて、又は約 60 % を超えて、又は約 65 % を超えて、又は約 70 % を超えて大きい、請求項 5 に記載の剤。

【請求項 8】

前記抗 E T B R 抗体は、配列番号 1 0 のアミノ酸番号 6 4 から 1 0 1 からなる E T B R エピトープに特異的に結合する、請求項 1 から 7 の何れか一項に記載の剤。

【請求項 9】

前記抗 E T B R 抗体は 3 つの可変重鎖 C D R 及び 3 つの可変軽鎖 C D R を有し、V H C D R 1 は配列番号 1 であり、V H C D R 2 は配列番号 2 であり、V H C D R 3 は配列番号 3 であり、及び V L C D R 1 は配列番号 4 であり、V L C D R 2 は配列番号 5 であり、V L C D R 3 は配列番号 6 である、請求項 1 から 8 の何れか一項に記載の剤。

【請求項 10】

前記抗 E T B R 抗体は可変重鎖及び可変軽鎖を有し、前記 V H は配列番号 7 又は 9 である、請求項 1 から 9 の何れか一項に記載の剤。

【請求項 11】

前記 V L は配列番号 8 である、請求項 1 0 に記載の剤。

【請求項 12】

前記抗 E T B R 抗体は細胞毒素にコンジュゲートされている、請求項 1 から 1 1 の何れか一項に記載の剤。

【請求項 13】

前記細胞毒素は、毒素、抗生物質、放射性同位体及び核酸分解酵素からなる群から選択される細胞傷害性薬物である、請求項 1 2 に記載の剤。

【請求項 14】

前記細胞毒素は毒素である、請求項 1 3 に記載の剤。

【請求項 15】

前記毒素は、メイタンシノイド、カリケアマイシン及びオーリスタチンからなる群から選択される、請求項 1 4 に記載の剤。

【請求項 16】

前記毒素はメイタンシノイドである、請求項 1 5 に記載の剤。

【請求項 17】

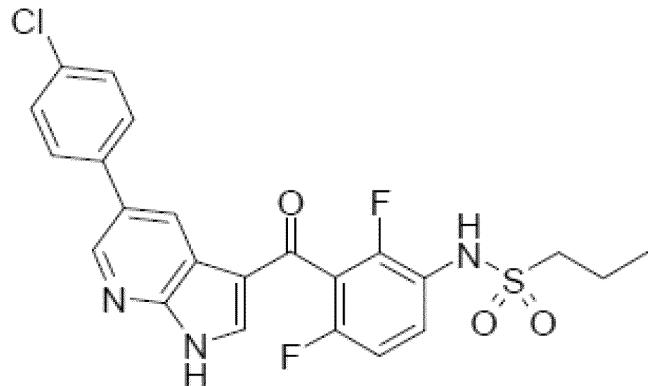
前記 M A P キナーゼ阻害剤は B R A F 阻害剤である、請求項 1 から 1 6 の何れか一項に記載の剤。

【請求項 18】

前記 B R A F 阻害剤は、プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - [ 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボニル ] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミドである、請求項 1 7 に記載の剤。

【請求項 19】

前記 B R A F 阻害剤は以下の化学構造を有する、請求項17に記載の剤。



**【請求項 20】**

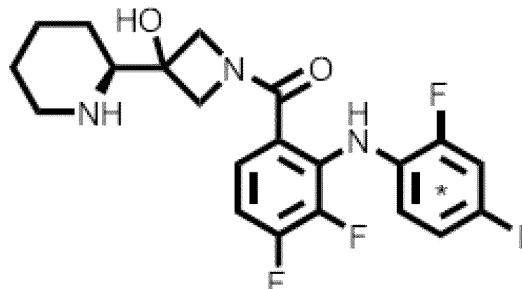
前記 M A P キナーゼ阻害剤は M E K 阻害剤である、請求項1から16の何れか一項に記載の剤。

**【請求項 21】**

前記 M E K 阻害剤は、(S)-{(3,4-ジフルオロ-2-((2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ)フェニル)(3-ヒドロキシ-3-(ピペリジン-2-イル)アゼチジン-1-イル)メタノンである、請求項20に記載の剤。

**【請求項 22】**

前記 M E K 阻害剤は以下の化学構造を有する、請求項20に記載の剤。



**【請求項 23】**

抗エンドセリンB受容体（ETBR）抗体の治療有効量を含み、M A P キナーゼ阻害剤と組み合わせて投与される、被験体のメラノーマを治療するための医薬。

**【請求項 24】**

M A P キナーゼ阻害剤の治療有効量を含み、抗エンドセリンB受容体（ETBR）抗体と組み合わせて投与される、被験体のメラノーマを治療するための医薬。

**【請求項 25】**

前記組み合わせは相乗的である、請求項23又は24に記載の医薬。

**【請求項 26】**

前記組み合わせで観察される腫瘍増殖阻害（T G I）は、抗 ETBR 抗体単独を使用して観察される T G I よりも大きい、請求項23から25の何れか一項に記載の医薬。

**【請求項 27】**

前記組み合わせで観察される T G I は、M A P キナーゼ阻害剤単独を使用して観察される T G I よりも大きい、請求項23から26の何れか一項に記載の医薬。

**【請求項 28】**

前記組み合わせで観察される T G I は、抗 ETBR 抗体単独の使用よりも約 10% を超えて、又は約 15% を超えて、又は約 20% を超えて、又は約 25% を超えて、又は約 30% を超えて、又は約 35% を超えて、又は約 40% を超えて、又は約 45% を超えて、又は約 50% を超えて、又は約 55% を超えて、又は約 60% を超えて、又は約 65% を

超えて、又は約 70 %を超えて大きい、請求項2\_6に記載の医薬。

【請求項 2\_9】

前記組み合わせで観察される T G I は、M A P キナーゼ阻害剤単独の使用よりも約 10 %を超えて、又は約 15 %を超えて、又は約 20 %を超えて、又は約 25 %を超えて、又は約 30 %を超えて、又は約 35 %を超えて、又は約 40 %を超えて、又は約 45 %を超えて、又は約 50 %を超えて、又は約 55 %を超えて、又は約 60 %を超えて、又は約 65 %を超えて、又は約 70 %を超えて大きい、請求項2\_7に記載の医薬。

【請求項 3\_0】

前記抗 E T B R 抗体は、配列番号 1\_0 のアミノ酸番号 6\_4 から 1\_0\_1 からなる E T B R エピトープに特異的に結合する、請求項2\_3から2\_9の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 3\_1】

前記抗 E T B R 抗体は 3 つの可変重鎖 C D R 及び 3 つの可変軽鎖 C D R を有し、V H C D R 1 は配列番号 1 であり、V H C D R 2 は配列番号 2 であり、V H C D R 3 は配列番号 3 であり、及び V L C D R 1 は配列番号 4 であり、V L C D R 2 は配列番号 5 であり、V L C D R 3 は配列番号 6 である、請求項2\_3から3\_0の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 3\_2】

前記抗 E T B R 抗体は可変重鎖及び可変軽鎖を有し、前記 V H は配列番号 7 又は 9 である、請求項2\_3から3\_1の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 3\_3】

前記 V L は配列番号 8 である、請求項3\_2に記載の医薬。

【請求項 3\_4】

前記抗 E T B R 抗体は細胞毒素にコンジュゲートされている、請求項2\_3から3\_3の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 3\_5】

前記細胞毒素は、毒素、抗生物質、放射性同位体及び核酸分解酵素からなる群から選択される細胞傷害性薬物である、請求項3\_4に記載の医薬。

【請求項 3\_6】

前記細胞毒素は毒素である、請求項3\_5に記載の医薬。

【請求項 3\_7】

前記毒素は、メイタンシノイド、カリケアマイシン及びオーリスタチンからなる群から選択される、請求項3\_6に記載の医薬。

【請求項 3\_8】

前記毒素はメイタンシノイドである、請求項3\_7に記載の医薬。

【請求項 3\_9】

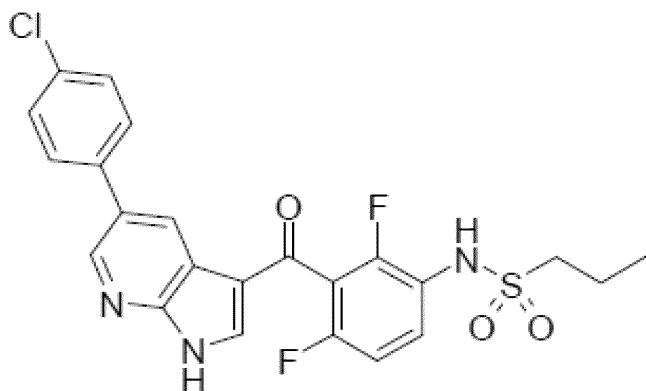
前記 M A P キナーゼ阻害剤は B R A F 阻害剤である、請求項2\_3から3\_8の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 4\_0】

前記 B R A F 阻害剤は、プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - [ 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボニル ] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミドである、請求項3\_9に記載の医薬。

【請求項 4\_1】

前記 B R A F 阻害剤は以下の化学構造を有する、請求項3\_9に記載の医薬。



## 【請求項 4 2】

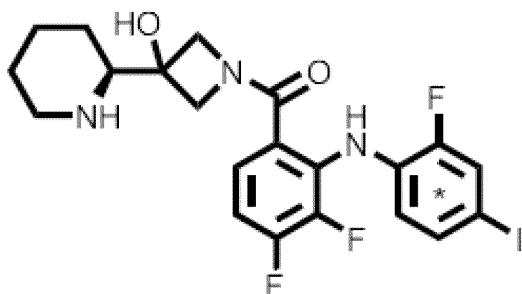
前記MAPキナーゼ阻害剤はMEK阻害剤である、請求項2 3から3 8の何れか一項に記載の医薬。

## 【請求項 4 3】

前記MEK阻害剤は、(S)-(3,4-ジフルオロ-2-((2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ)フェニル)(3-ヒドロキシ-3-(ピペリジン-2-イル)アゼチジン-1-イル)メタノンである、請求項4 2に記載の医薬。

## 【請求項 4 4】

前記MEK阻害剤は以下の化学構造を有する、請求項4 2に記載の医薬。



## 【請求項 4 5】

前記メラノーマはETBR陽性である、請求項2 3から4 4の何れか一項に記載の医薬。

## 【請求項 4 6】

前記メラノーマは転移性である、請求項2 3から4 5の何れか一項に記載の医薬。

## 【請求項 4 7】

前記被験体は、MAPキナーゼ阻害剤による事前の治療を受けていない、請求項2 3から4 6の何れか一項に記載の医薬。

## 【請求項 4 8】

前記被験体は、V600E BRAF遺伝子変異を有する、請求項2 3から4 7の何れか一項に記載の医薬。

## 【請求項 4 9】

前記被験体はV600E野生型である、請求項2 3から4 8の何れか一項に記載の医薬。

## 【請求項 5 0】

MAPキナーゼ阻害剤は、それを必要とする被験体に最初に投与される、請求項2 3から4 9の何れか一項に記載の医薬。

## 【請求項 5 1】

前記抗ETBR抗体は、前記MAPキナーゼ阻害剤の投与後に投与される、請求項2 3から5 0の何れか一項に記載の医薬。

**【請求項 5 2】**

抗 E T B R 抗体及び M A P キナーゼ阻害剤が同時に投与される、請求項 2 3 から 4 7 の何れか一項に記載の医薬。

**【請求項 5 3】**

抗 E T B R 抗体及び M A P キナーゼ阻害剤が逐次に投与される、請求項 2 3 から 4 7 の何れか一項に記載の医薬。

**【請求項 5 4】**

抗 E T B R 抗体は最初に被験体に投与される、請求項 5 3 に記載の医薬。

**【請求項 5 5】**

M A P キナーゼ阻害剤は、抗 E T B R 抗体の投与後に被験体に投与される、請求項 5 4 に記載の医薬。

**【請求項 5 6】**

M A P キナーゼ阻害剤は最初に被験体に投与される、請求項 5 3 に記載の医薬。

**【請求項 5 7】**

前記抗 E T B R 抗体は、M A P キナーゼ阻害剤の投与後に被験体に投与される、請求項 5 6 に記載の医薬。

**【請求項 5 8】**

前記抗 E T B R 抗体は静脈内に投与される、請求項 2 3 から 5 7 の何れか一項に記載の医薬。

**【請求項 5 9】**

前記抗 E T B R 抗体が、約 0 . 1 m p k、又は約 0 . 2 m p k、又は約 0 . 3 m p k、又は約 0 . 5 m p k、又は約 1 m p k、又は約 5 m p k、又は約 10 m p k、又は約 15 m p k、又は約 20 m p k、又は約 25 m p k、又は約 30 m p k で投与される、請求項 2 3 から 5 8 の何れか一項に記載の医薬。

**【請求項 6 0】**

M A P キナーゼ阻害剤は経口投与される、請求項 2 3 から 5 9 の何れか一項に記載の医薬。

**【請求項 6 1】**

M A P キナーゼ阻害剤が、約 1 m p k、又は約 2 m p k、又は約 3 m p k、又は約 4 m p k、又は約 5 m p k、又は約 6 m p k、又は約 7 m p k、又は約 8 m p k、又は約 9 m p k、又は約 10 m p k、又は約 11 m p k、又は約 12 m p k、又は約 15 m p k、又は約 20 m p k 又は約 30 m p k で投与される、請求項 2 3 から 6 0 の何れか一項に記載の医薬。

**【請求項 6 2】**

抗 E T B R 抗体組成物及び M A P キナーゼ阻害剤組成物を含むパッケージを含む、メラノーマに罹患した被験体における T G I のための製造品。

**【請求項 6 3】**

抗 E T B R 抗体組成物及び M A P キナーゼ阻害剤組成物を含むパッケージを含む、被験体においてメラノーマを治療するための製造品。

**【請求項 6 4】**

前記抗 E T B R 抗体は、配列番号 1 0 のアミノ酸番号 6 4 から 1 0 1 からなる E T B R エピトープに特異的に結合する、請求項 6 2 又は 6 3 に記載の製造品。

**【請求項 6 5】**

前記抗 E T B R 抗体は 3 つの可変重鎖 C D R 及び 3 つの可変軽鎖 C D R を有し、V H C D R 1 は配列番号 1 であり、V H C D R 2 は配列番号 2 であり、V H C D R 3 は配列番号 3 であり、及び V L C D R 1 は配列番号 4 であり、V L C D R 2 は配列番号 5 であり、V L C D R 3 は配列番号 6 である、請求項 6 2 又は 6 3 に記載の製造品。

**【請求項 6 6】**

前記抗 E T B R 抗体は可変重鎖及び可変軽鎖を有し、前記 V H は配列番号 7 又は 9 である、請求項 6 2 又は 6 3 に記載の製造品。

## 【請求項 6 7】

前記 V L は配列番号 8 である、請求項 6 6 に記載の製造品。

## 【請求項 6 8】

前記抗 E T B R 抗体は細胞毒素にコンジュゲートされている、請求項 6 2 又は 6 3 に記載の製造品。

## 【請求項 6 9】

前記細胞毒素は、毒素、抗生物質、放射性同位体及び核酸分解酵素からなる群から選択される細胞傷害性薬物である、請求項 6 8 に記載の製造品。

## 【請求項 7 0】

前記細胞毒素は毒素である、請求項 6 9 に記載の製造品。

## 【請求項 7 1】

前記毒素は、メイタンシノイド、カリケアマイシン及びオーリスタチンからなる群から選択される、請求項 7 0 に記載の製造品。

## 【請求項 7 2】

前記毒素はメイタンシノイドである、請求項 7 1 に記載の製造品。

## 【請求項 7 3】

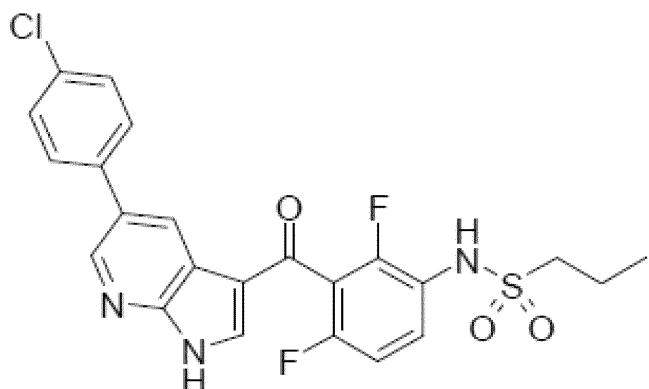
前記 M A P キナーゼ阻害剤は B R A F 阻害剤である、請求項 6 2 又は 6 3 に記載の製造品。

## 【請求項 7 4】

前記 B R A F 阻害剤は、プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - [ 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボニル ] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミドである、請求項 7 3 に記載の製造品。

## 【請求項 7 5】

前記 B R A F 阻害剤は以下の化学構造を有する、請求項 7 3 に記載の製造品。



## 【請求項 7 6】

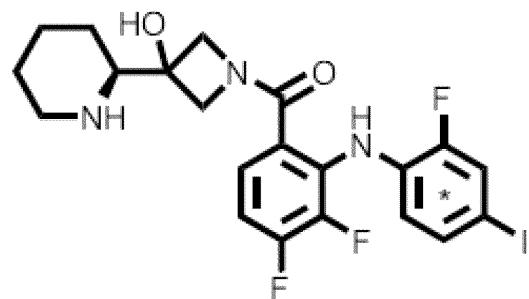
前記 M A P キナーゼ阻害剤は M E K 阻害剤である、請求項 6 2 又は 6 3 に記載の製造品。

## 【請求項 7 7】

前記 M E K 阻害剤は、( S ) - ( 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - ( ( 2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル ) アミノ ) フェニル ) ( 3 - ヒドロキシ - 3 - ( ピペリジン - 2 - イル ) アゼチジン - 1 - イル ) メタノンである、請求項 7 6 に記載の製造品。

## 【請求項 7 8】

前記 M E K 阻害剤は以下の化学構造を有する、請求項 7 6 に記載の製造品。



## 【請求項 7 9】

メラノーマのTGIのための医薬の調製における、請求項6\_2又は6\_3に記載の製造品の使用。