

【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3月29日(2023.3.29)

【国際公開番号】WO2020/198077

【公表番号】特表2022-519923(P2022-519923A)

【公表日】令和4年3月25日(2022.3.25)

【年通号数】公開公報(特許)2022-053

【出願番号】特願2021-556757(P2021-556757)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/4155(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 K 45/00(2006.01)

A 6 1 P 37/06(2006.01)

A 6 1 K 45/06(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 P 11/00(2006.01)

A 6 1 P 35/02(2006.01)

A 6 1 P 1/04(2006.01)

10

20

【F I】

A 6 1 K 31/4155

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 37/06

A 6 1 K 45/06

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 1/04

30

【手続補正書】

【提出日】令和5年3月20日(2023.3.20)

【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】

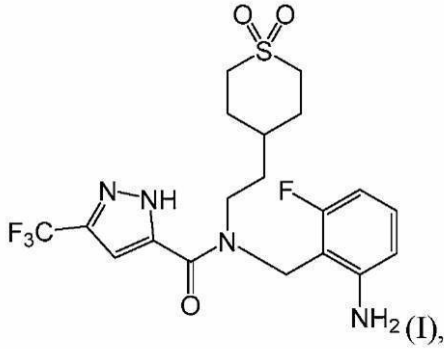
40

【特許請求の範囲】

【請求項1】

がんを処置するための組成物であって、構造(I)の化合物：

【化 2 6】



10

またはその薬学的に許容される塩を含み、

前記構造 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩が、PD - 1 阻害剤；または CTLA - 4 阻害剤、PD - 1 阻害剤、PD - L 1 阻害剤および OX 4 0 阻害剤の 2 つもしくはそれより多くと組み合わせて投与されることを特徴とする、

組成物。

【請求項 2】

前記構造 I の化合物またはその薬学的に許容される塩が、CTLA - 4 阻害剤、PD - 1 阻害剤、PD - L 1 阻害剤および OX 4 0 阻害剤の 2 つもしくはそれより多くと組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 1 に記載の組成物。

20

【請求項 3】

前記構造 I の化合物またはその薬学的に許容される塩が、PD - 1 阻害剤、および CTLA - 4 阻害剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 2 に記載の組成物。

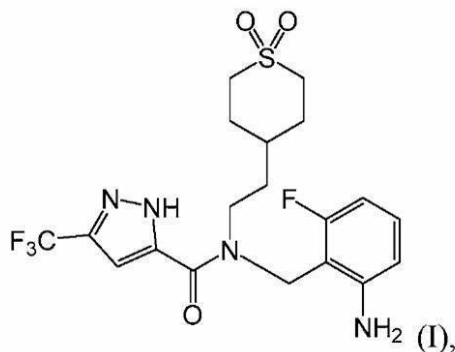
【請求項 4】

前記構造 I の化合物またはその薬学的に許容される塩が、PD - 1 阻害剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

がんを処置するための組成物であって、構造 (I) の化合物；

【化 2 7】



30

40

またはその薬学的に許容される塩を含み、

前記構造 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩が、ニボルマブと組み合わせて投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 6】

1.20 mg ~ 7.20 mg の前記構造 I の化合物またはその薬学的に許容される塩が、毎日投与される、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

3 mg / kg のニボルマブが 3 週間ごとに静脈内注入により投与される、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 8】

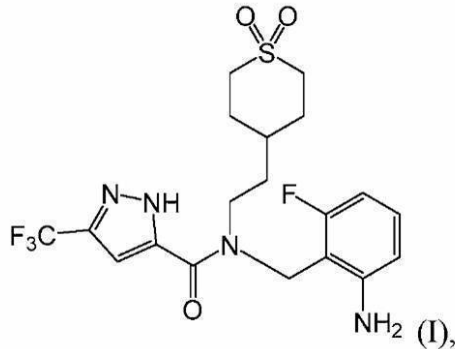
50

120 mg ~ 720 mg の前記構造 I の化合物またはその薬学的に許容される塩が毎日投与され、3 mg / kg のニボルマブが3週間ごとに静脈内注入により投与される、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 9】

がんを処置するための組成物であって、構造 (I) の化合物：

【化 28】



10

またはその薬学的に許容される塩を含み、

前記構造 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩が、ニボルマブおよびイピリムマブと組み合わせて投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 10】

20

120 mg ~ 720 mg の前記構造 I の化合物またはその薬学的に許容される塩が、毎日投与される、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

3 mg / kg のニボルマブが3週間ごとに4回の静脈内注入により投与され、続いて240 mg のニボルマブが2週間ごとに静脈内注入により投与されるか、または480 mg のニボルマブが4週間ごとに静脈内注入により投与される、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 12】

1 mg / kg のイピリムマブが3週間ごとに4回の静脈内注入により投与される、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 13】

30

120 mg ~ 720 mg の前記構造 I の化合物またはその薬学的に許容される塩が毎日投与される；3 mg / kg のニボルマブが3週間ごとに4回の静脈内注入により投与され、続いて240 mg のニボルマブが2週間ごとに静脈内注入により投与されるか、または480 mg のニボルマブが4週間ごとに静脈内注入により投与される；および1 mg / kg のイピリムマブが3週間ごとに4回の静脈内注入により投与される、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 14】

イピリムマブの前記投与が4回の投与後に中止される、請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記がんが、(i) 固形腫瘍がんであるか、(ii) がん免疫療法剤を使用中に進展するか、(iii) 黒色腫、腎細胞癌、結腸直腸がん、肝細胞がんもしくは非小細胞肺癌であるか、(iv) 肺癌であるか、または(v) 非小細胞肺癌である、請求項 1 ~ 14 のいずれかに記載の組成物。

40

【請求項 16】

前記がんが、(i) ファーストライン IMDC 分類中リスクもしくは高リスクステージ IV 腎細胞癌；(ii) ファーストラインステージ III もしくは IV 切除不能進行性黒色腫；(iii) フルオロピリミジン、オキサリプラチンおよびイリノテカンでの処置後に進展した MSI - H もしくは dMMR を提示する転移性結腸直腸がん；または(iv) 抗血管新生療法が奏効しなかった進行性腎細胞癌である、請求項 1 ~ 14 のいずれかに記載の組成物。

50

【請求項 17】

前記構造 I の化合物またはその薬学的に許容される塩が、単一の 1 日用量で、または 1 日 2、3、または 4 回の分割用量で投与される、請求項 1 ~ 14 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 18】

前記構造 I の化合物またはその薬学的に許容される塩が、1 日 1 回または 1 日 2 回投与される、請求項 1 ~ 14 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 19】

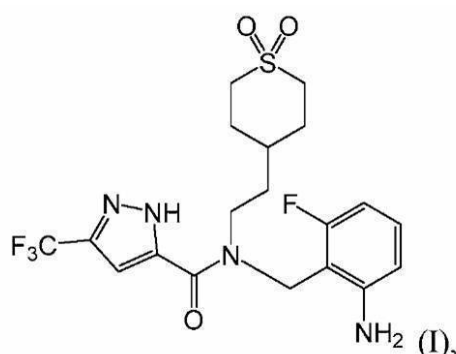
前記構造 I の化合物またはその薬学的に許容される塩が、構造 I の化合物またはその薬学的に許容される塩の約 1 mg ~ 約 500 mg の単位投薬量で投与される、請求項 1 ~ 14 のいずれかに記載の組成物。

10

【請求項 20】

がんを処置するための組成物であって、構造 (I) の化合物：

【化 29】



20

またはその薬学的に許容される塩を含み、

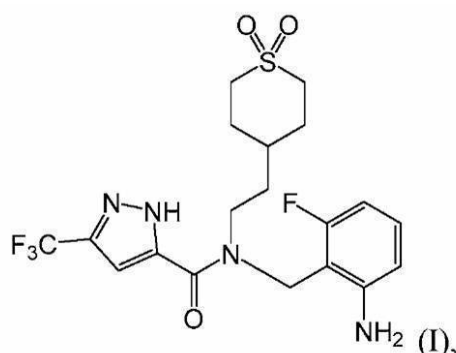
前記がんが、(i) ファーストライン IMDC 分類中リスクもしくは高リスクステージ I V 腎細胞癌；(ii) ファーストラインステージ III もしくは IV 切除不能進行性黒色腫；(iii) フルオロピリミジン、オキサリプラチンおよびイリノテカンでの処置後に進展した MSI-H もしくは dMMR を提示する転移性結腸直腸がん；または (iv) 抗血管新生療法が奏効しなかった進行性腎細胞癌である、組成物。

30

【請求項 21】

進行性固形腫瘍を処置するための組成物であって、構造 (I) の化合物：

【化 30】



40

またはその薬学的に許容される塩を含み、

前記進行性固形腫瘍が、がん免疫療法剤による処置に対して耐性である、組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0018

【補正方法】変更

【補正の内容】

50

【 0 0 1 8 】

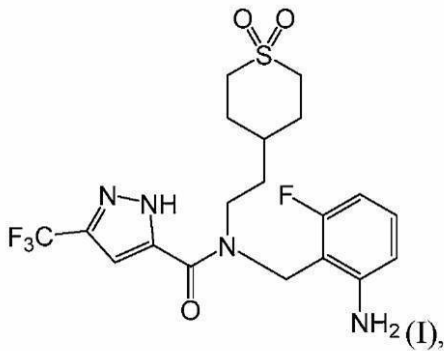
これらの図中では、同一の参照番号により同様の要素が特定される。これらの図中の要素のサイズおよび相対位置は、必ずしも正確な縮尺率で描かれておらず、図の読みやすさを向上させるために、これらの要素の一部は拡大され、配置されている。さらに、描かれているような要素の特定の形状は、特定の要素の実際の形状に関するあらゆる情報を伝えることを意図したものではなく、図の理解を容易にするために単に選択されたものである。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

がんを処置する方法であって、前記方法は、それを必要とする対象に、有効量の構造 (I) の化合物： 10

【化 1 8】



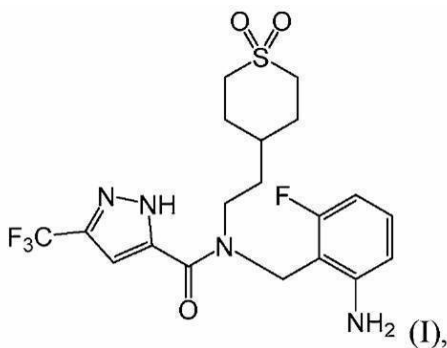
20

またはその薬学的に許容される塩、および
少なくとも1つの免疫学的チェックポイント阻害剤
を投与するステップ
を含む、方法。

(項目 2)

がんを処置する方法であって、前記方法は、それを必要とする対象に、有効量の構造 (I) の化合物： 30

【化 1 9】



40

またはその薬学的に許容される塩を投与するステップを含む、方法。

(項目 3)

前記がんが、進行性固形腫瘍である、項目 2 に記載の方法。

(項目 4)

前記がんが、がん免疫療法剤を使用中に進展している、項目 1 から 3 のいずれかに記載の方法。

(項目 5)

前記対象に有効量の少なくとも1つの免疫学的チェックポイント阻害剤を投与するステ 50

ップをさらに含む、項目 2 から 4 のいずれかに記載の方法。

(項目 6)

前記免疫学的チェックポイント阻害剤が、CTLA-4 阻害剤、PD-1 阻害剤、PD-L1 阻害剤、OX40 阻害剤、またはこれらの組合せである、項目 1 または項目 5 に記載の方法。

(項目 7)

前記免疫学的チェックポイント阻害剤が、CTLA-4 阻害剤および PD-1 阻害剤を含む、項目 1、5 または 6 のいずれかに記載の方法。

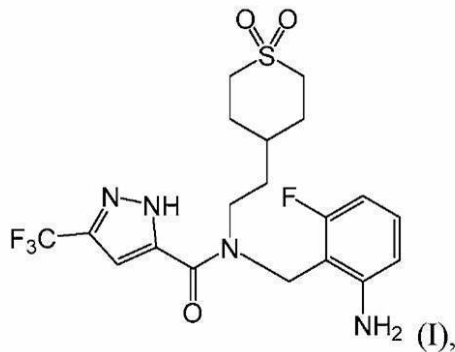
(項目 8)

前記チェックポイント阻害剤が、ニボルマブおよびイピリムマブから選択される、項目 1、5、6 または 7 のいずれかに記載の方法。

(項目 9)

がんを処置する方法であって、前記方法は、それを必要とする対象に、有効量の構造 (I) の化合物：

【化 20】



またはその薬学的に許容される塩、およびチロシンキナーゼ阻害剤を投与するステップを含む、方法。

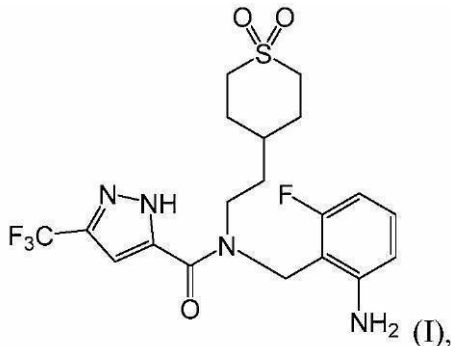
(項目 10)

前記チロシンキナーゼ阻害剤が、受容体型チロシンキナーゼ (RTK) 阻害剤である、項目 9 に記載の方法。

(項目 11)

EGFR 変異型非小細胞肺癌 (NSCLC) を処置する方法であって、前記方法は、それを必要とする対象に、有効量の構造 (I) の化合物：

【化 21】



またはその薬学的に許容される塩を投与するステップを含む、方法。

(項目 12)

前記 EGFR 変異型 NSCLC が、チロシンキナーゼ阻害剤を使用中に進展している、項目 11 に記載の方法。

(項目 13)

10

20

30

40

50

前記対象に有効量の受容体型チロシンキナーゼ（R T K）阻害剤を投与するステップをさらに含む、項目 1 1 または 1 2 のいずれかに記載の方法。

（項目 1 4）

前記 R T K 阻害剤が、上皮増殖因子受容体（E G F R）阻害剤、血管内皮増殖因子（V E G F）阻害剤、E r b B 2 阻害剤、血小板由来増殖因子（P D G F）受容体阻害剤、またはこれらの組合せである、項目 1 0 または項目 1 3 に記載の方法。

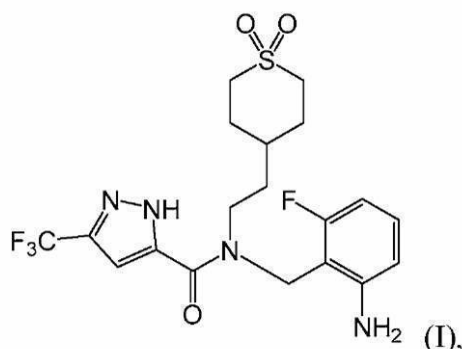
（項目 1 5）

前記チロシンキナーゼ阻害剤が、ソラフェニブを含まないことを条件とする、項目 9、1 0、1 2、1 3 または 1 4 のいずれか一項に記載の方法。

（項目 1 6）

がんを処置する方法であって、前記方法は、それを必要とする対象に、有効量の構造（I）の化合物：

【化 2 2】



またはその薬学的に許容される塩、およびフェロトーシス誘導剤を投与するステップを含む、方法。

（項目 1 7）

前記フェロトーシス誘導剤が、エラスチンも、ソラフェニブも、シスプラチンも含まないことを条件とする、項目 1 6 に記載の方法。

（項目 1 8）

前記がんが、血液がんである、項目 1、2、6 から 1 0、および 1 4 から 1 7 のいずれか一項に記載の方法。

（項目 1 9）

前記血液がんが、急性骨髄性白血病（A M L）、多発性骨髄腫、濾胞性リンパ腫、急性リンパ性白血病（A L L）、慢性リンパ球性白血病（C L L）および非ホジキンリンパ腫からなる群から選択される、項目 1 8 に記載の方法。

（項目 2 0）

前記血液がんが、N P M - A L K 未分化大細胞リンパ腫である、項目 1 8 に記載の方法。

（項目 2 1）

前記がんが、固形腫瘍がんである、項目 1、6 から 1 0、および 1 3 から 1 7 のいずれか一項に記載の方法。

（項目 2 2）

前記固形腫瘍がんが、肺がん、膵臓がん、皮膚がん、子宮がん、卵巣がん、結腸直腸がん、乳がん、肝細胞がん、腎臓がん、またはこれらの組合せである、項目 3 から 1 0、1 4 から 1 7 および 2 0 のいずれかに記載の方法。

（項目 2 3）

前記固形腫瘍がんが、（i）ファーストライン I M D C 分類中リスクもしくは高リスクステージ I V 腎細胞癌；（i i）ファーストラインステージ I I I もしくは I V 切除不能進行性黒色腫；（i i i）フルオロピリミジン、オキサリプラチンおよびイリノテカンで

10

20

30

40

50

の処置後に進展した MSI - H もしくは dMMR を提示する 転移性結腸直腸がん；または (i v) 抗血管新生療法が奏効しなかった 進行性腎細胞癌である、項目 3 から 1 0、1 4 から 1 7、2 1 および 2 2 に記載の方法。

(項目 2 4)

前記固形腫瘍がんが、癌腫である、項目 2 1 または項目 2 2 のどちらかに記載の方法。

(項目 2 5)

前記肺がんが、NSCLC である、項目 1 2 から 1 4 のいずれかに記載の方法。

(項目 2 6)

前記固形腫瘍がんが、結腸がんである、項目 2 0 から 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 7)

前記がんが、EGFR 変異型がん、BRAF 変異型がん、ROS1 変異型がん、ALK 変異型がん、またはこれらの組合せである、項目 2 1、2 2、2 4、2 5 または 2 6 のいずれかに記載の方法。

(項目 2 8)

前記がんが、EGFR 変異型 NSCLC である、項目 2 1、2 2、または 2 4 から 2 7 のいずれかに記載の方法。

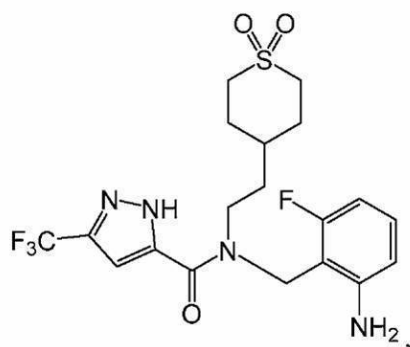
(項目 2 9)

前記固形腫瘍がんが、進行性固形腫瘍がんである、項目 2 1、2 2、または 2 4 から 2 7 のいずれかに記載の方法。

(項目 3 0)

NPM - ALK 未分化大細胞リンパ腫を処置する方法であって、前記方法は、それを必要とする対象に、有効量の構造 (I) の化合物：

【化 2 3】



(I)

またはその薬学的に許容される塩を投与するステップを含む、方法。

(項目 3 1)

前記方法が、活性酸素種産生性抗がん薬物を前記対象に投与するステップを含まないことを条件とする、項目 1 から 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 2)

がんを処置する方法であって、前記方法は、グリコール代謝環境を含有するがん性腫瘍に罹患していると同定された患者集団に、有効量の構造 (I) の化合物：

10

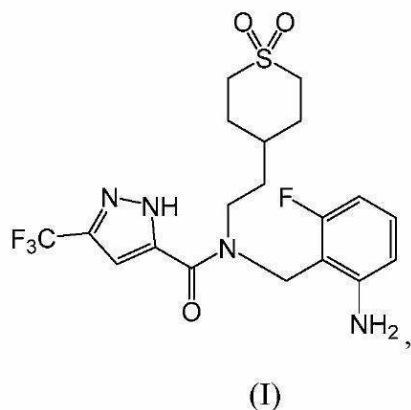
20

30

40

50

【化 2 4】



10

またはその薬学的に許容される塩を投与するステップを含む、方法。

(項目 3 3)

構造 I の前記化合物での前記処置が、前記がん性腫瘍微小環境内のグルコースレベルの増加を伴う、項目 3 2 に記載の方法。

(項目 3 4)

前記方法は、1つまたはそれより多くの追加の治療剤をさらに投与するステップを含む、項目 3 2 または 3 3 のどちらかに記載の方法。

(項目 3 5)

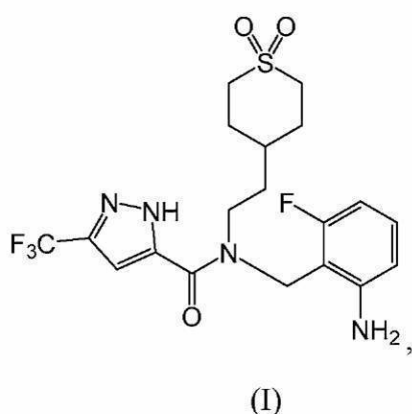
前記方法は、1つまたはそれより多くのチェックポイント阻害剤をさらに投与するステップを含む、項目 3 2 から 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 6)

がんを処置する方法であって、前記方法は、それを必要とする対象に、調節性 T 細胞を減少もしくは消失させるおよび / またはリンパ球浸潤を増加させるのに十分である量の構造 (I) の化合物：

【化 2 5】

30



40

またはその薬学的に許容される塩を投与することにより腫瘍微小環境を変更し、それによって前記腫瘍を免疫療法剤での処置に感受性にするステップを含む、方法。

(項目 3 7)

構造 (I) の化合物の前記投与の前に、構造 (I) の化合物の前記投与の後に、または構造 (I) の化合物の前記投与と同時に、1つまたはそれより多くの追加の治療剤が投与される、項目 3 2 から 3 6 のいずれかに記載の方法。

(項目 3 8)

前記免疫療法剤が、PD-1、PD-L1 または CTLA-4 阻害剤である、項目 3 6

50

または 37 のいずれかに記載の方法。

(項目 39)

前記処置が、前記腫瘍微小環境内の PKM2 を活性化する、前記項目のいずれかに記載の方法。

(項目 40)

構造 I の前記化合物での処置が、前記腫瘍微小環境内のグルコース 6 - リン酸、ホスホグリセリン酸、ホスホエノールピルビン酸、および / またはラクテートのうちの 1 つまたは複数を減少させる、前記項目のいずれかに記載の方法。

(項目 41)

処置が、造血系がんのために提供される、項目 1、2、9、または 32 から 40 のいずれかに記載の方法。

10

(項目 42)

処置が、固形腫瘍がんのために提供される、項目 1、2、9、または 32 から 40 のいずれかに記載の方法。

(項目 43)

処置が、骨髄異形成症候群 (MDS) であるがんのために提供される、項目 1、2、9、または 32 から 40 のいずれかに記載の方法。

(項目 44)

処置が、VHL 変異を有するがんのために提供される、項目 1、2、9、または 32 から 40 のいずれかに記載の方法。

20

(項目 45)

処置が、肺がん、非小細胞肺がん (NSCLC)、燕麦細胞がん、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、隆起性皮膚線維肉腫、頭頸部がん、皮膚または眼内黒色腫、子宮がん、卵巣がん、結腸直腸がん、肛門部がん、胃がん、結腸がん、乳がん、婦人科腫瘍 (例えば、子宮肉腫、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣癌または外陰部癌)、ホジキン病、肝細胞がん、食道がん、小腸がん、内分泌系がん (例えば、甲状腺、膵臓、副甲状腺または副腎のがん)、軟部組織肉腫、尿道がん、陰茎がん、前立腺がん (特に、ホルモン抵抗性のもの)、慢性または急性白血病、過好酸球増加症、リンパ球性リンパ腫、膀胱がん、腎臓または尿管がん (例えば、腎細胞癌、腎盂癌)、小児悪性腫瘍、中枢神経系の新生物 (例えば、原発性 CNS リンパ腫、脊髄軸腫瘍、髄芽腫、脳幹神経膠腫または下垂体腺腫)、バレット食道 (前悪性症候群)、新生物性皮膚疾患、乾癬、菌状息肉症、および良性前立腺肥大、血液悪性腫瘍、MDS、急性骨髄性白血病 (AML)、多発性骨髄腫、濾胞性リンパ腫、急性リンパ性白血病 (ALL)、慢性リンパ球性白血病 (CLL) および非ホジキンリンパ腫、膀胱がんおよび前立腺がんであるがんのために提供される、項目 1、2、9、または 32 から 40 のいずれかに記載の方法。

30

40

50