

【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 5 月 15 日 (2014.5.15)

【公表番号】特表 2013-523744 (P2013-523744A)

【公表日】平成 25 年 6 月 17 日 (2013.6.17)

【年通号数】公開・登録公報 2013-031

【出願番号】特願 2013-502699 (P2013-502699)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/337 (2006.01)

A 6 1 K 47/42 (2006.01)

A 6 1 K 31/282 (2006.01)

A 6 1 K 9/14 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/337

A 6 1 K 47/42

A 6 1 K 31/282

A 6 1 K 9/14

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

【手続補正書】

【提出日】平成 26 年 3 月 27 日 (2014.3.27)

【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】

個体における NSCLC を処置するための医薬であって、

a) パクリタキセルおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物と、

b) 有効量の白金ベースの薬剤と

の組合せを含み、処置は、(i) 扁平上皮細胞がん、(ii) カベオリン - 1 (CAV1) のレベルの差異、(iii) SPARC のレベルの差異、(iv) 低酸素症マーカーのレベルの差異、(v) 腫瘍酸性度のレベルの差異、(vi) gp60 のレベルの差異、(vii) チミジル酸シンターゼ (TS) のレベルの差異、(viii) S 期キナーゼ関連タンパク質 (Skp2) のレベルの差異、(ix) 一塩基多型 (SNP) のヘテロ接合性の消失 (LOH) の差異、(x) Kras 変異の差異、(xi) 腫瘍関連遺伝子のプロモーター領域のメチル化の差異、および (xii) アルブミン取込みの差異からなる群より選択される 1 つまたは複数の特徴を有する NSCLC に基づく、医薬。

【請求項 2】

前記個体が、(i) 扁平上皮細胞がん、(ii) カベオリン - 1 (CAV1) のレベルの差異、(iii) SPARC のレベルの差異、(iv) 低酸素症マーカーのレベルの差異、(v) 腫瘍酸性度のレベルの差異、(vi) gp60 のレベルの差異、(vii) チミジル酸シンターゼ (TS) のレベルの差異、(viii) S 期キナーゼ関連タンパク質 (Skp2) のレベルの差異、(ix) 一塩基多型 (SNP) のヘテロ接合性の消失 (LOH) の差異、(x) Kras 変異の差異、(xi) 腫瘍関連遺伝子のプロモーター領域

のメチル化の差異、および ( x i i ) アルブミン取込みの差異からなる群より選択される特徴に基づいて、処置のために選択される、請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 3】

前記処置が、扁平上皮細胞がんである NSCLC に基づく、請求項 1 または 2 に記載の医薬。

【請求項 4】

前記処置が、低酸素症のレベルの差異を有する NSCLC に基づく、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 5】

前記低酸素症のレベルの差異が、炭酸脱水酵素 - 9 ( CA - 9 ) のレベルの差異または LDH (例えば、LDH - 5) のレベルの差異である、請求項 4 に記載の医薬。

【請求項 6】

前記処置が、異なるレベルのカベオリン - 1 ( CAV - 1 ) を有する NSCLC に基づく、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 7】

前記処置が、前記腫瘍酸性度のレベルの差異に基づく、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 8】

前記腫瘍酸性度のレベルの差異が、HIF - 1 のレベルの差異、HIF - 2 のレベルの差異、または分化胚軟骨細胞発現遺伝子 1 ( DEC - 1 ) のレベルの差異に基づく、請求項 7 に記載の医薬。

【請求項 9】

パクリタキセルおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む前記組成物の前記有効量が、約  $50 \text{ mg} / \text{m}^2$  ～ 約  $125 \text{ mg} / \text{m}^2$  である、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 10】

パクリタキセルおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む前記組成物が週に 1 回投与されることを特徴とする、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 11】

前記白金ベースの薬剤の前記有効量が、約  $AUC = 2$  ～ 約  $AUC = 6$  である、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 12】

前記白金ベースの薬剤が 3 週間ごとに 1 回投与されることを特徴とする、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 13】

パクリタキセルおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む前記組成物の前記有効量が、週に 1 回投与の  $100 \text{ mg} / \text{m}^2$  であり、前記白金ベースの薬剤の前記有効量が、3 週間ごとに 1 回投与の  $AUC = 6$  であることを特徴とする、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 14】

前記ナノ粒子中のパクリタキセルが、アルブミンでコーティングされている、請求項 1 ～ 13 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 15】

前記組成物中の前記ナノ粒子の平均直径が、約  $200 \text{ nm}$  以下である、請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 16】

前記 NSCLC が、病期 III B の NSCLC または病期 IV の NSCLC である、請求項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 17】

パクリタキセルおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む前記組成物、ならびに前記白金

ベースの薬剤が非経口投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 18】

パクリタキセルおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む前記組成物、ならびに前記白金ベースの薬剤が静脈内投与されることを特徴とする、請求項 17 に記載の医薬。

【請求項 19】

前記白金ベースの薬剤がカルボプラチンである、請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 20】

前記個体がヒトである、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 21】

前記個体が少なくとも約 70 歳である、請求項 20 に記載の医薬。

【請求項 22】

前記医薬が、胸部放射線処置と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 23】

パクリタキセルおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む前記組成物の前記有効量が、週に 1 回投与の約  $20 \text{ mg/m}^2$  ~ 約  $60 \text{ mg/m}^2$  であり、白金ベースの薬剤の前記有効量が、週に 1 回投与の約  $\text{AUC} = 2$  ~ 約  $\text{AUC} = 6$  であり、かつ、共時的な、前記胸部放射線が、3D コンフォーマル法または強度変調法を介して約 25 ~ 約 40 分割である、請求項 22 に記載の医薬。

【請求項 24】

NSCLC の 1 つまたは複数の特徴を、NSCLC を有する個体に処置が奏効するか否かを評価するための指標とする方法であって、(a) 扁平上皮細胞がん、(b) カベオリン - 1 (CAV1) のレベルの差異、(c) SPARC のレベルの差異、(d) 低酸素症マーカーのレベルの差異、(e) 腫瘍酸性度のレベルの差異、(f) gp60 のレベルの差異、(g) チミジル酸シンターゼ (TS) のレベルの差異、(h) S 期キナーゼ関連タンパク質 (Skp2) のレベルの差異、(i) 一塩基多型 (SNP) のヘテロ接合性の消失 (LOH) の差異、(j) Kras 変異の差異、(k) 腫瘍関連遺伝子のプロモーター領域のメチル化の差異、および (l) アルブミン取込みの差異からなる群より選択される NSCLC の 1 つまたは複数の特徴を評価するステップを含み、ここで、NSCLC の該特徴のうちの 1 つまたは複数は、該個体に該処置が奏効することを示し、該処置は、

i) パクリタキセルおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物と、

ii) 有効量の白金ベースの薬剤と

を含む、方法。

【請求項 25】

NSCLC の 1 つまたは複数の特徴を、

a) パクリタキセルおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む組成物と、

b) 白金ベースの薬剤と

を含む処置が奏効する可能性が高い NSCLC を有する個体を同定するための指標とする方法であって、

(A) (i) 扁平上皮細胞がん、(ii) カベオリン - 1 (CAV1) のレベルの差異、(iii) SPARC のレベルの差異、(iv) 低酸素症マーカーのレベルの差異、(v) 腫瘍酸性度のレベルの差異、(vi) gp60 のレベルの差異、(vii) チミジル酸シンターゼ (TS) のレベルの差異、(viii) S 期キナーゼ関連タンパク質 (Skp2) のレベルの差異、(ix) 一塩基多型 (SNP) のヘテロ接合性の消失 (LOH) の差異、(x) Kras 変異の差異、(xi) 腫瘍関連遺伝子のプロモーター領域のメチル化の差異、および (xii) アルブミン取込みの差異からなる群より選択される、NSCLC の 1 つまたは複数の特徴を評価するステップと、

(B) 該 NSCLC の 1 つまたは複数の特徴を、(i) 扁平上皮細胞がん、(ii) カ

ベオリン - 1 ( C A V 1 ) のレベルの差異、( i i i ) S P A R C のレベルの差異、( i v ) 低酸素症マーカーのレベルの差異、( v ) 腫瘍酸性度のレベルの差異、( v i ) g p 6 0 のレベルの差異、( v i i ) チミジル酸シンターゼ ( T S ) のレベルの差異、( v i i i ) S 期キナーゼ関連タンパク質 ( S k p 2 ) のレベルの差異、( i x ) 一塩基多型 ( S N P ) のヘテロ接合性の消失 ( L O H ) の差異、( x ) K r a s 変異の差異、( x i ) 腫瘍関連遺伝子のプロモーター領域のメチル化の差異、および ( x i i ) アルブミン取込みの差異からなる群より選択される、N S C L C の 1 つまたは複数の特徴を有する個体を同定するための指標とするステップと

を含み、ここで、該個体が N S C L C の 1 つまたは複数の特徴を有することは、N S C L C を有する該個体に該処置が奏功する可能性が高いことを示す、方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 4 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 4 5】

本発明のこれらの態様および利点、ならびに他の態様および利点は、後続の詳細な説明および添付の特許請求の範囲から明らかとなる。本明細書で説明される多様な実施形態の 1 つの特性、一部の特性、またはすべての特性を組み合わせ、本発明の他の実施形態を形成することができることが理解される。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

( 項目 1 )

個体における N S C L C を処置する方法であって、該個体に

a ) パクリタキセルおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物と、

b ) 有効量の白金ベースの薬剤と

を投与するステップを含み、処置は、( i ) 扁平上皮細胞がん、( i i ) カベオリン - 1 ( C A V 1 ) のレベルの差異、( i i i ) S P A R C のレベルの差異、( i v ) 低酸素症マーカーのレベルの差異、( v ) 腫瘍酸性度のレベルの差異、( v i ) g p 6 0 のレベルの差異、( v i i ) チミジル酸シンターゼ ( T S ) のレベルの差異、( v i i i ) S 期キナーゼ関連タンパク質 ( S k p 2 ) のレベルの差異、( i x ) 一塩基多型 ( S N P ) のヘテロ接合性の消失 ( L O H ) の差異、( x ) K r a s 変異の差異、( x i ) 腫瘍関連遺伝子のプロモーター領域のメチル化の差異、および ( x i i ) アルブミン取込みの差異からなる群より選択される 1 つまたは複数の特徴を有する N S C L C に基づく、方法。

( 項目 2 )

( i ) 扁平上皮細胞がん、( i i ) カベオリン - 1 ( C A V 1 ) のレベルの差異、( i i i ) S P A R C のレベルの差異、( i v ) 低酸素症マーカーのレベルの差異、( v ) 腫瘍酸性度のレベルの差異、( v i ) g p 6 0 のレベルの差異、( v i i ) チミジル酸シンターゼ ( T S ) のレベルの差異、( v i i i ) S 期キナーゼ関連タンパク質 ( S k p 2 ) のレベルの差異、( i x ) 一塩基多型 ( S N P ) のヘテロ接合性の消失 ( L O H ) の差異、( x ) K r a s 変異の差異、( x i ) 腫瘍関連遺伝子のプロモーター領域のメチル化の差異、および ( x i i ) アルブミン取込みの差異からなる群より選択される特徴に基づいて、処置のための個体を選択するステップを含む、項目 1 に記載の方法。

( 項目 3 )

前記処置が、扁平上皮細胞がんである N S C L C に基づく、項目 1 に記載の方法。

( 項目 4 )

前記処置が、低酸素症のレベルの差異を有する N S C L C に基づく、項目 1 に記載の方法。

( 項目 5 )

前記低酸素症のレベルの差異が、炭酸脱水酵素 - 9 ( C A - 9 ) のレベルの差異または L D H ( 例えば、L D H - 5 ) のレベルの差異である、項目 4 に記載の方法。

( 項目 6 )

前記処置が、前記腫瘍酸性度のレベルの差異に基づく、項目 1 に記載の方法。

( 項目 7 )

前記腫瘍酸性度のレベルの差異が、H I F - 1 のレベルの差異、H I F - 2 のレベルの差異、または分化胚軟骨細胞発現遺伝子 1 ( D E C - 1 ) のレベルの差異に基づく、項目 6 に記載の方法。

( 項目 8 )

パクリタキセルおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む前記組成物の前記有効量が、約  $50 \text{ mg} / \text{m}^2$  ~ 約  $125 \text{ mg} / \text{m}^2$  である、項目 1 に記載の方法。

( 項目 9 )

パクリタキセルおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む前記組成物を週に 1 回投与する、項目 1 に記載の方法。

( 項目 10 )

前記白金ベースの薬剤の前記有効量が、約  $AUC = 2$  ~ 約  $AUC = 6$  である、項目 1 に記載の方法。

( 項目 11 )

前記白金ベースの薬剤を 3 週間ごとに 1 回投与する、項目 1 に記載の方法。

( 項目 12 )

パクリタキセルおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む前記組成物の前記有効量が、週に 1 回投与の  $100 \text{ mg} / \text{m}^2$  であり、前記白金ベースの薬剤の前記有効量が、3 週間ごとに 1 回投与の  $AUC = 6$  である、項目 1 に記載の方法。

( 項目 13 )

前記ナノ粒子中のパクリタキセルが、アルブミンでコーティングされている、項目 1 に記載の方法。

( 項目 14 )

前記組成物中の前記ナノ粒子の平均直径が、約  $200 \text{ nm}$  以下である、項目 1 に記載の方法。

( 項目 15 )

前記 NSCLC が、病期 I I I B の NSCLC または病期 I V の NSCLC である、項目 1 に記載の方法。

( 項目 16 )

パクリタキセルおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む前記組成物、ならびに前記白金ベースの薬剤を非経口投与する、項目 1 に記載の方法。

( 項目 17 )

パクリタキセルおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む前記組成物、ならびに前記白金ベースの薬剤を静脈内投与する、項目 16 に記載の方法。

( 項目 18 )

前記白金ベースの薬剤がカルボプラチンである、項目 1 に記載の方法。

( 項目 19 )

前記個体がヒトである、項目 1 に記載の方法。

( 項目 20 )

胸部放射線の投与をさらに含む、項目 1 に記載の方法。

( 項目 21 )

パクリタキセルおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む前記組成物の前記有効量が、週に 1 回投与の約  $20 \text{ mg} / \text{m}^2$  ~ 約  $60 \text{ mg} / \text{m}^2$  であり、白金ベースの薬剤の前記有効量が、週に 1 回投与の約  $AUC = 2$  ~ 約  $AUC = 6$  であり、かつ、共時的な、前記胸部放射線が、3 D コンフォーマル法または強度変調法を介して約 25 ~ 約 40 分割である、項目 20 に記載の方法。

( 項目 22 )

NSCLC を有する個体に処置が奏効するか否かを評価する方法であって、( a ) 扁平

上皮細胞がん、(b) カベオリン - 1 (C A V 1) のレベルの差異、(c) S P A R C のレベルの差異、(d) 低酸素症マーカーのレベルの差異、(e) 腫瘍酸性度のレベルの差異、(f) g p 6 0 のレベルの差異、(g) チミジル酸シンターゼ (T S) のレベルの差異、(h) S 期キナーゼ関連タンパク質 (S k p 2) のレベルの差異、(i) 一塩基多型 (S N P) のヘテロ接合性の消失 (L O H) の差異、(j) K r a s 変異の差異、(k) 腫瘍関連遺伝子のプロモーター領域のメチル化の差異、および (l) アルブミン取込みの差異からなる群より選択される N S C L C の 1 つまたは複数の特徴を評価するステップを含み、ここで、N S C L C の該特徴のうちの 1 つまたは複数の、該個体に該処置が奏効することを示し、該処置は、

i) パクリタキセルおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む有効量の組成物と、

i i) 有効量の白金ベースの薬剤と

を含む、方法。

(項目 2 3)

a) パクリタキセルおよびアルブミンを含むナノ粒子を含む組成物と、

b) 白金ベースの薬剤と

を含む処置が奏効する可能性が高い N S C L C を有する個体を同定する方法であって、

(A) (i) 扁平上皮細胞がん、(i i) カベオリン - 1 (C A V 1) のレベルの差異、(i i i) S P A R C のレベルの差異、(i v) 低酸素症マーカーのレベルの差異、(v) 腫瘍酸性度のレベルの差異、(v i) g p 6 0 のレベルの差異、(v i i) チミジル酸シンターゼ (T S) のレベルの差異、(v i i i) S 期キナーゼ関連タンパク質 (S k p 2) のレベルの差異、(i x) 一塩基多型 (S N P) のヘテロ接合性の消失 (L O H) の差異、(x) K r a s 変異の差異、(x i) 腫瘍関連遺伝子のプロモーター領域のメチル化の差異、および (x i i) アルブミン取込みの差異からなる群より選択される、N S C L C の 1 つまたは複数の特徴を評価するステップと、

(B) (i) 扁平上皮細胞がん、(i i) カベオリン - 1 (C A V 1) のレベルの差異、(i i i) S P A R C のレベルの差異、(i v) 低酸素症マーカーのレベルの差異、(v) 腫瘍酸性度のレベルの差異、(v i) g p 6 0 のレベルの差異、(v i i) チミジル酸シンターゼ (T S) のレベルの差異、(v i i i) S 期キナーゼ関連タンパク質 (S k p 2) のレベルの差異、(i x) 一塩基多型 (S N P) のヘテロ接合性の消失 (L O H) の差異、(x) K r a s 変異の差異、(x i) 腫瘍関連遺伝子のプロモーター領域のメチル化の差異、および (x i i) アルブミン取込みの差異からなる群より選択される、N S C L C の 1 つまたは複数の特徴を有する個体を同定するステップとを含む、方法。