

【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2年2月13日(2020.2.13)

【公開番号】特開2019-194238(P2019-194238A)

【公開日】令和1年11月7日(2019.11.7)

【年通号数】公開・登録公報2019-045

【出願番号】特願2019-128045(P2019-128045)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/52 (2006.01)

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)

【F I】

A 6 1 K 31/52

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

【手続補正書】

【提出日】令和1年12月26日(2019.12.26)

【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】

PI3K阻害剤又はその医薬として許容し得る形態を、単独で又は1以上の他の治療剤と組み合わせて含む医薬組成物であって、1以上の抗CD20抗体、プロテアソーム阻害剤、又はアルキル化剤による前治療に対する耐性を生じた対象、又は該耐性を生じたとして同定された対象における癌又は血液悪性腫瘍の治療に使用するための、前記医薬組成物。

【請求項2】

PI3K阻害剤又はその医薬として許容し得る形態を、単独で又は1以上の他の治療剤と組み合わせて含む医薬組成物であって、1以上の抗CD20抗体、プロテアソーム阻害剤、又はアルキル化剤による前治療に再発性若しくは不応性である対象、又は再発性若しくは不応性として同定された対象における癌又は血液悪性腫瘍の治療又は管理に使用するための、前記医薬組成物。

【請求項3】

前記前治療が、1以上の抗CD20抗体による治療であり、該抗CD20抗体が、オビヌツズマブ、トシツモマブ、¹³¹Iトシツモマブ、⁹⁰Yイブリツモマブ、¹¹¹インヒブリツモマブ、又はオファツムマブである、請求項1又は2記載の医薬組成物。

【請求項4】

前記前治療が、1以上のプロテアソーム阻害剤、又はアルキル化剤による治療である、請求項1又は2記載の医薬組成物。

【請求項5】

前記対象から取得される生体試料において、下記から選択される1以上の突然変異の存

在が検出されている、請求項1～4のいずれか一項記載の医薬組成物：

BTKの残基481におけるシステインからセリンへの突然変異(C481S)、BTKの残基481におけるシステインからフェニルアラニンへの突然変異(C481F)、PLC 2遺伝子の残基665におけるアルギニンからトリプトファンへの突然変異(R665W)、PLC 2遺伝子の残基257におけるヒスチジンからロイシンへの突然変異(H257L)、PLC 2遺伝子の残基1141におけるメチオニンからアルギニンへの突然変異(M1141R)、PLC 2遺伝子の残基707におけるセリンからフェニルアラニンへの突然変異(S707F)、PLC 2遺伝子の残基845におけるロイシンからフェニルアラニンへの突然変異(L845F)、PLC 2遺伝子の残基707におけるセリンからチロシンへの突然変異(S707Y)、PLC 2遺伝子の残基244におけるヒスチジンからアルギニンへの突然変異(H244R)、及びWHIM様CXCR4突然変異。

【請求項6】

前記PI3K阻害剤及び1以上の他の治療剤が、別々の組成物中での同時投与、別々の組成物中での異なる時間での投与、又は該PI3K阻害剤及び1以上の他の治療剤が存在する1つの組成物中での投与のために、製剤化されている、請求項1～5のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項7】

PI3K阻害剤又はその医薬として許容し得る形態を含む、癌又は血液悪性腫瘍を有する対象の治療に使用するための医薬組成物であって、

該対象が、BTKの残基481におけるシステインからセリンへの突然変異(C481S)、BTKの残基481におけるシステインからフェニルアラニンへの突然変異(C481F)、PLC 2遺伝子の残基665におけるアルギニンからトリプトファンへの突然変異(R665W)、PLC 2遺伝子の残基257におけるヒスチジンからロイシンへの突然変異(H257L)、PLC 2遺伝子の残基1141におけるメチオニンからアルギニンへの突然変異(M1141R)、PLC 2遺伝子の残基707におけるセリンからフェニルアラニンへの突然変異(S707F)、PLC 2遺伝子の残基845におけるロイシンからフェニルアラニンへの突然変異(L845F)、PLC 2遺伝子の残基707におけるセリンからチロシンへの突然変異(S707Y)、PLC 2遺伝子の残基244におけるヒスチジンからアルギニンへの突然変異(H244R)、及びWHIM様CXCR4突然変異から選択される1以上の突然変異を有するとして同定され、

該PI3K阻害剤又はその医薬として許容し得る形態が、1以上の他の治療剤と組み合わせて、該1以上の突然変異を有すると同定された対象に投与される、前記医薬組成物。

【請求項8】

前記対象が、該対象から生体試料を取得すること、並びにBTKの残基481におけるシステインからセリンへの突然変異(C481S)、BTKの残基481におけるシステインからフェニルアラニンへの突然変異(C481F)、PLC 2遺伝子の残基665におけるアルギニンからトリプトファンへの突然変異(R665W)、PLC 2遺伝子の残基257におけるヒスチジンからロイシンへの突然変異(H257L)、PLC 2遺伝子の残基1141におけるメチオニンからアルギニンへの突然変異(M1141R)、PLC 2遺伝子の残基707におけるセリンからフェニルアラニンへの突然変異(S707F)、PLC 2遺伝子の残基845におけるロイシンからフェニルアラニンへの突然変異(L845F)、PLC 2遺伝子の残基707におけるセリンからチロシンへの突然変異(S707Y)、PLC 2遺伝子の残基244におけるヒスチジンからアルギニンへの突然変異(H244R)、及びWHIM様CXCR4突然変異から選択される1以上の突然変異を該試料中で検出することにより同定された、請求項7記載の医薬組成物。

【請求項9】

前記検出することが、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)又はハイブリダイゼーションを実施して、前記1以上の突然変異を検出した、請求項8記載の医薬組成物。

【請求項10】

癌又は血液悪性腫瘍を有すると診断された対象を、治療有効量のPI3K阻害剤又はその医薬として許容し得る形態の単独による又は1以上の他の治療剤との組み合わせによる治療の候補として選択する方法であって：

(a)BTKの残基481におけるシステインからセリンへの突然変異(C481S)、BTKの残基481に

おけるシステインからフェニルアラニンへの突然変異(C481F)、PLC 2遺伝子の残基665におけるアルギニンからトリプトファンへの突然変異(R665W)、PLC 2遺伝子の残基257におけるヒスチジンからロイシンへの突然変異(H257L)、PLC 2遺伝子の残基1141におけるメチオニンからアルギニンへの突然変異(M1141R)、PLC 2遺伝子の残基707におけるセリンからフェニルアラニンへの突然変異(S707F)、PLC 2遺伝子の残基845におけるロイシンからフェニルアラニンへの突然変異(L845F)、PLC 2遺伝子の残基707におけるセリンからチロシンへの突然変異(S707Y)、PLC 2遺伝子の残基244におけるヒスチジンからアルギニンへの突然変異(H244R)、及びWHIM様CXCR4突然変異から選択される1以上の突然変異の有無を、該対象から取得された試料中で検出すること(ここで、該突然変異のうちの1つ又は複数の存在は、該対象が治療有効量のPI3K阻害剤又はその医薬として許容し得る形態による治療の候補であることを示す);並びに

(b)該突然変異のうちの1つ又は複数が該試料中に存在するとき、該対象を、該PI3K阻害剤又はその医薬として許容し得る形態の単独による又は1以上の他の治療剤との組み合わせによる治療のために選択すること;

を含む、前記方法。

【請求項 1 1】

前記他の治療剤が、化学療法剤又は治療抗体であり、該化学療法剤が、任意に有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗薬、プロテアソーム阻害剤、挿入抗生物質、成長因子阻害剤、細胞周期阻害剤、酵素、トポイソメラーゼ阻害剤、生物応答修飾物質、抗ホルモン薬、血管新生阻害剤、及び抗アンドロゲン薬から選択され、かつ該治療抗体が、任意に抗CD37抗体、抗CD20抗体、及び抗CD52抗体から選択される、請求項1～10のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 1 2】

前記他の治療剤が、リツキシマブ、オビヌツズマブ、トシツモマブ、¹³¹Iトシツモマブ、⁹⁰Yイブリツモマブ、¹¹¹Iイブリツモマブ、又はオファツムマブから選択される抗CD20抗体である、請求項11記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

前記PI3K阻害剤と前記他の治療剤とのモル比が、約500:1、約250:1、約100:1、約50:1、約25:1、約20:1、約19:1、約18:1、約17:1、約16:1、約15:1、約14:1、約13:1、約12:1、約11:1、約10:1、約5:1、約4:1、約3:1、約2:1、又は約1:1である、請求項1～12のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

前記PI3K阻害剤が、約0.1mg～約150mg、約1mg～約100mg、約5mg～約75mg、約5mg～約60mg、約10mg～約60mg、約20mg～約60mg、約30mg～約60mg、約40mg～約60mg、約45mg～約55mg、約10mg、約20mg、もしくは約50mgの1日1回の投薬量で;又は約0.1mg～約75mg、約1mg～約75mg、約5mg～約75mg、約5mg～約60mg、約5mg～約50mg、約5mg、約10mg、約20mg、約25mg、もしくは約50mgの1日2回の投薬量で投与されるために製剤化され;かつ

前記他の治療剤が、約0.1mg～約10,000mg、約0.1mg～約7500mg、約0.1mg～約5000mg、約1mg～約2500mg、約1mg～約1500mg、約10mg～約1000mg、約500mg～約1000mg、約750mg～約1000mg、約800mg～約1000mg、約900mg～約1000mg、又は約1000mgの1日1回の投薬量で投与されるために製剤化されている、請求項1～12のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

前記PI3K阻害剤が、約1000ng/mL～約5000ng/mL、約1000ng/mL～約4000ng/mL、約1000ng/mL～約3000ng/mL、約1000ng/mL～約2500ng/mL、又は約1400ng/mL～約2200ng/mLの定常状態での最大血漿濃度(Cmaxss)に達する量で投与されるために製剤化され;かつ

前記他の治療剤が、約100ng/mL～約1000ng/mL、約250ng/mL～約1000ng/mL、約500ng/mL～約1000ng/mL、約600ng/mL～約1000ng/mL、約700ng/mL～約1000ng/mL、約740ng/mL～約1000ng/mL、約750ng/mL～約1000ng/mL、約750ng/mL～約900ng/mL、又は約750ng/mL～約800ng/mLのCmaxssに達する量で投与されるために製剤化されている、請求項1～12のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

前記PI3K阻害剤が、約5000ng/mL*時～約10000ng/mL*時、約5000ng/mL*時～約9000ng/mL*時、約6000ng/mL*時～約9000ng/mL*時、約7000ng/mL*時～約9000ng/mL*時、約7000ng/mL*時、約7500ng/mL*時、約8000ng/mL*時、約8500ng/mL*時、約8600ng/mL*時、約8700ng/mL*時、又は約8800ng/mL*時の定常状態での血漿濃度-時間曲線下面積(AUC_{ss})に達する量で投与されるために製剤化され；かつ

前記他の治療剤が、約1000ng/mL*時～約5000ng/mL*時、約2000ng/mL*時～約5000ng/mL*時、約3000ng/mL*時～約5000ng/mL*時、約4000ng/mL*時～約5000ng/mL*時、又は約4000ng/mL*時～約4500ng/mL*時のAUC_{ss}に達する量で投与されるために製剤化されている、請求項1～12のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

前記PI3K阻害剤が、(S)-3-(1-((9H-プリン-6-イル)アミノ)エチル)-8-クロロ-2-フェニルイソキノリン-1(2H)-オンである、請求項1～16のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

前記PI3K阻害剤が、(S)-3-(1-((9H-プリン-6-イル)アミノ)エチル)-8-クロロ-2-フェニルイソキノリン-1(2H)-オン又はその医薬として許容し得る形態であり、前記他の治療剤が、オビヌツズマブである、請求項1～16のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

(S)-3-(1-((9H-プリン-6-イル)アミノ)エチル)-8-クロロ-2-フェニルイソキノリン-1(2H)-オンとオビヌツズマブのモル比が、約500:1、約250:1、約100:1、約50:1、約25:1、約20:1、約19:1、約18:1、約17:1、約16:1、約15:1、約14:1、約13:1、約12:1、約11:1、約10:1、約5:1、約4:1、約3:1、約2:1、又は約1:1である、請求項18記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

(S)-3-(1-((9H-プリン-6-イル)アミノ)エチル)-8-クロロ-2-フェニルイソキノリン-1(2H)-オンが、約0.1mg～約150mg、約1mg～約100mg、約5mg～約75mg、約5mg～約60mg、約10mg～約60mg、約20mg～約60mg、約30mg～約60mg、約40mg～約60mg、約45mg～約55mg、約10mg、約20mg、もしくは約50mgの1日1回の投薬量で；又は約0.1mg～約75mg、約1mg～約75mg、約5mg～約75mg、約5mg～約60mg、約5mg～約50mg、約5mg、約10mg、約20mg、25mg、もしくは約50mgの1日2回の投薬量で投与されるために製剤化され；かつ

オビヌツズマブが、約0.1mg～約10,000mg、約0.1mg～約7500mg、約0.1mg～約5000mg、約1mg～約2500mg、約1mg～約1500mg、約10mg～約1000mg、約500mg～約1000mg、約750mg～約1000mg、約800mg～約1000mg、約900mg～約1000mg、又は約1000mgの1日1回の投薬量で投与されるために製剤化されている、請求項18記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

(S)-3-(1-((9H-プリン-6-イル)アミノ)エチル)-8-クロロ-2-フェニルイソキノリン-1(2H)-オンが、約1000ng/mL～約5000ng/mL、約1000ng/mL～約4000ng/mL、約1000ng/mL～約3000ng/mL、約1000ng/mL～約2500ng/mL、又は約1400ng/mL～約2200ng/mLのC_{maxss}に達する量で投与されるために製剤化され；かつ

オビヌツズマブが、約100ng/mL～約1000ng/mL、約250ng/mL～約1000ng/mL、約500ng/mL～約1000ng/mL、約600ng/mL～約1000ng/mL、約700ng/mL～約1000ng/mL、約740ng/mL～約1000ng/mL、約750ng/mL～約1000ng/mL、約750ng/mL～約900ng/mL、又は約750ng/mL～約800ng/mLのC_{maxss}に達する量で投与されるために製剤化されている、請求項18記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

(S)-3-(1-((9H-プリン-6-イル)アミノ)エチル)-8-クロロ-2-フェニルイソキノリン-1(2H)-オンが、約5000ng/mL*時～約10000ng/mL*時、約5000ng/mL*時～約9000ng/mL*時、約6000ng/mL*時～約9000ng/mL*時、約7000ng/mL*時～約9000ng/mL*時、約7000ng/mL*時、約7500ng/mL*時、約8000ng/mL*時、約8500ng/mL*時、約8600ng/mL*時、約8700ng/mL*時、又は約8800ng/mL*時のAUC_{ss}に達する量で投与されるために製剤化され；かつ

オビヌツズマブが、約1000ng/mL*時～約5000ng/mL*時、約2000ng/mL*時～約5000ng/mL*

時、約3000ng/mL^{*}時～約5000ng/mL^{*}時、約4000ng/mL^{*}時～約5000ng/mL^{*}時、又は約4000ng/mL^{*}時～約4500ng/mL^{*}時のAUC_{ss}に達する量で投与されるために製剤化されている、請求項18記載の医薬組成物。

【請求項23】

前記癌又は血液悪性腫瘍が、CLL、SLL、ワルデンストレームマクログロブリン血症(WM)、マントル細胞、NHL、iNHL、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、又はT細胞リンパ腫である、請求項1～22のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項24】

前記癌又は血液悪性腫瘍が、濾胞性リンパ腫である、請求項1～22のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項25】

前記癌又は血液悪性腫瘍が、CLLである、請求項1～23のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項26】

前記癌又は血液悪性腫瘍が、SLLである、請求項1～23のいずれか一項記載の医薬組成物。