

【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5月8日(2023.5.8)

【国際公開番号】WO2020/222668

【公表番号】特表2022-530241(P2022-530241A)

【公表日】令和4年6月28日(2022.6.28)

【年通号数】公開公報(特許)2022-116

【出願番号】特願2021-564120(P2021-564120)

【国際特許分類】

10

A 6 1 K 45/06(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 K 31/519(2006.01)

A 6 1 K 31/506(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 35/04(2006.01)

A 6 1 K 31/436(2006.01)

A 6 1 K 31/4196(2006.01)

A 6 1 K 31/565(2006.01)

20

A 6 1 K 31/138(2006.01)

C 0 7 D 471/04(2006.01)

C 0 7 D 487/04(2006.01)

C 0 7 D 401/14(2006.01)

C 0 7 D 498/18(2006.01)

C 0 7 D 249/08(2006.01)

C 0 7 J 31/00(2006.01)

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 0 7 K 16/24(2006.01)

C 0 7 K 16/28(2006.01)

30

C 1 2 N 15/12(2006.01)

C 1 2 N 15/62(2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/06

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/506

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/04

40

A 6 1 K 31/436

A 6 1 K 31/4196

A 6 1 K 31/565

A 6 1 K 31/138

A 6 1 K 39/395 N

C 0 7 D 471/04 1 1 8 Z

C 0 7 D 487/04 1 4 0

C 0 7 D 401/14

C 0 7 D 498/18

C 0 7 D 249/08 5 3 4

50

C 0 7 J 3 1 / 0 0  
 C 1 2 N 1 5 / 1 3                    Z N A  
 C 0 7 K 1 6 / 2 4  
 C 0 7 K 1 6 / 2 8  
 C 1 2 N 1 5 / 1 2  
 C 1 2 N 1 5 / 6 2                    Z

【手続補正書】

【提出日】令和5年4月21日(2023.4.21)

【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】

C D K 4 / 6 阻害剤による治療に対して低減された反応性を有する乳癌を患う対象を治療する方法における使用のための、R A N K 経路阻害剤を含む医薬組成物であって、前記方法が、前記 R A N K 経路阻害剤を前記 C D K 4 / 6 阻害剤と組み合わせて投与することを含み、

前記 R A N K 経路阻害剤は、オステオプロテゲリン ( O P G )、その R A N K L 結合断片又は R A N K 若しくは R A N K L に結合する抗原結合タンパク質を含む、  
医薬組成物。

【請求項2】

C D K 4 / 6 阻害剤による治療に対して低減された反応性を有する乳癌を患う対象を治療する方法における使用のための、前記 C D K 4 / 6 阻害剤を含む医薬組成物であって、前記方法が、前記 C D K 4 / 6 阻害剤を R A N K 経路阻害剤と組み合わせて投与することを含み、

前記 R A N K 経路阻害剤は、オステオプロテゲリン ( O P G )、その R A N K L 結合断片又は R A N K 若しくは R A N K L に結合する抗原結合タンパク質を含む、  
医薬組成物。

【請求項3】

C D K 4 / 6 阻害剤による治療に対して低減された反応性を有する乳癌を患う対象を治療する方法における使用のための、R A N K 経路阻害剤及び前記 C D K 4 / 6 阻害剤を含む医薬組成物であって、

前記方法が、前記 R A N K 経路阻害剤を前記 C D K 4 / 6 阻害剤と組み合わせて投与することを含み、

前記 R A N K 経路阻害剤は、オステオプロテゲリン ( O P G )、その R A N K L 結合断片又は R A N K 若しくは R A N K L に結合する抗原結合タンパク質を含む、  
医薬組成物。

【請求項4】

( i ) 前記乳癌の細胞は、R A N K、C D K 4、C D K 6 若しくはサイクリン D の1つ以上を過剰発現させるか、( i i ) 前記対象は、増加したレベルの循環腫瘍細胞 ( C T C ) を有するか、又は ( i i i ) これらの組み合わせである、請求項1～3のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項5】

前記方法が、前記 C D K 4 / 6 阻害剤による治療に対する癌細胞の感受性を増加又は回復させる、請求項1～3のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項6】

前記方法が、

10

20

30

40

50

前記対象における転移癌の発生又は発症を遅延させる、及び/又は  
 前記対象における腫瘍成長若しくは腫瘍量を低減させるか、又は腫瘍退縮を増加させる、  
 及び/又は  
 前記対象において、無進行生存期間、全生存若しくは米国東海岸癌臨床試験グループ（E  
 C O G）の一般状態が悪化するまでの時間を増加させる、及び/又は  
 前記対象における循環腫瘍細胞（C T C）のレベルを低減させる、  
 請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 7】

前記 R A N K 経路阻害剤及び前記 C D K 4 / 6 阻害剤は、別々に投与されるものである、  
 請求項 1 又は請求項 2 に記載の使用のための医薬組成物。

10

【請求項 8】

前記 R A N K 経路阻害剤及び前記 C D K 4 / 6 阻害剤は、同時に前記対象に投与される  
 ものである、請求項 1 又は請求項 2 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 9】

前記 R A N K 経路阻害剤は、皮下注射を介して前記対象に投与されるものである、及び  
 / 又は

前記 R A N K 経路阻害剤は、2 ~ 6 週間毎に 1 回、前記対象に投与されるものである、  
 若しくは前記 R A N K 経路阻害剤は、2 ~ 8 ヶ月毎に 1 回、前記対象に投与されるもので  
 ある、

請求項 1 又は請求項 2 に記載の使用のための医薬組成物。

20

【請求項 10】

前記 C D K 4 / 6 阻害剤は、前記対象に経口投与されるものである、及び/又は

前記 C D K 4 / 6 阻害剤は、前記対象に 1 日 1 回投与されるものである、

請求項 1 又は請求項 2 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 11】

( i ) 前記乳癌は、トリプルネガティブ乳癌若しくはホルモン受容体（H R）陽性、H E  
 R 2 陰性である、及び/又は

( i i ) 前記乳癌は、進行性乳癌及び/若しくは転移性乳癌である、

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 12】

前記 R A N K 経路阻害剤が、O P G、O P G - F c 又はデノスマブである、請求項 1 ~ 3  
 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

30

【請求項 13】

前記抗原結合タンパク質は、

a . 配列番号 8 の重鎖 C D R 1 アミノ酸配列或いは 1 つ若しくは 2 つのみのアミノ酸が異  
 なるか、又は少なくとも若しくは約 70 % の配列同一性を有するその変異体配列、

b . 配列番号 9 の重鎖 C D R 2 アミノ酸配列或いは 1 つ若しくは 2 つのみのアミノ酸が異  
 なるか、又は少なくとも若しくは約 70 % の配列同一性を有するその変異体配列、

c . 配列番号 10 の重鎖 C D R 3 アミノ酸配列或いは 1 つ若しくは 2 つのみのアミノ酸が  
 異なるか、又は少なくとも若しくは約 70 % の配列同一性を有するその変異体配列、

40

d . 配列番号 5 の軽鎖 C D R 1 アミノ酸配列或いは 1 つ若しくは 2 つのみのアミノ酸が異  
 なるか、又は少なくとも若しくは約 70 % の配列同一性を有するその変異体配列、

e . 配列番号 6 の軽鎖 C D R 2 アミノ酸配列或いは 1 つ若しくは 2 つのみのアミノ酸が異  
 なるか、又は少なくとも若しくは約 70 % の配列同一性を有するその変異体配列、

f . 配列番号 7 の軽鎖 C D R 3 アミノ酸配列或いは 1 つ若しくは 2 つのみのアミノ酸が異  
 なるか、又は少なくとも若しくは約 70 % の配列同一性を有するその変異体配列、又は

g . ( a ) ~ ( f ) の任意の 2 つ以上の組み合わせ

を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 14】

前記抗原結合タンパク質は、

50

(A) 軽鎖可変ドメインであって、

(i) 配列番号 1 のアミノ酸配列或いは配列番号 1 に対して 1 つ若しくは 2 つのみのアミノ酸が異なるか、又は少なくとも若しくは約 70 % の配列同一性を有する変異体配列を含む軽鎖可変ドメイン、

(ii) 配列番号 19 を含むポリヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

(iii) 配列番号 19 からなるポリヌクレオチドの補体とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドによってコードされるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン

からなる群から選択される軽鎖可変ドメイン、又は

10

(B) 重鎖可変ドメインであって、

(i) 配列番号 2 のアミノ酸或いは配列番号 2 に対して 1 つ若しくは 2 つのみのアミノ酸が異なるか、又は少なくとも若しくは約 70 % の配列同一性を有する変異体配列を含む重鎖可変ドメイン、

(ii) 配列番号 20 を含むポリヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、

(iii) 配列番号 20 からなるポリヌクレオチドの補体とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドによってコードされるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン

からなる群から選択される重鎖可変ドメイン、又は

20

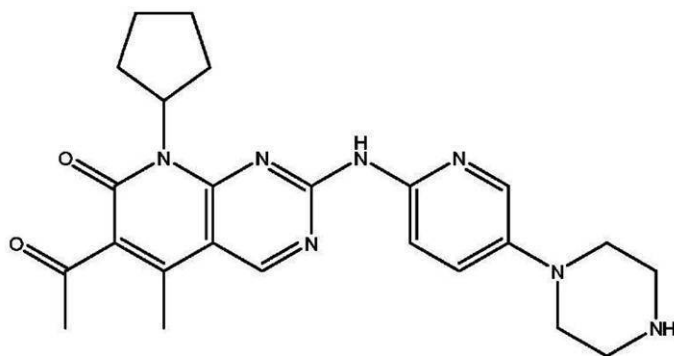
(C) (A) の軽鎖可変ドメイン及び (B) の重鎖可変ドメイン

を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 15】

前記 CDK 4 / 6 阻害剤は、

【化 15】



30

[パルボシクリプ]

の構造又はその薬学的に許容される塩を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

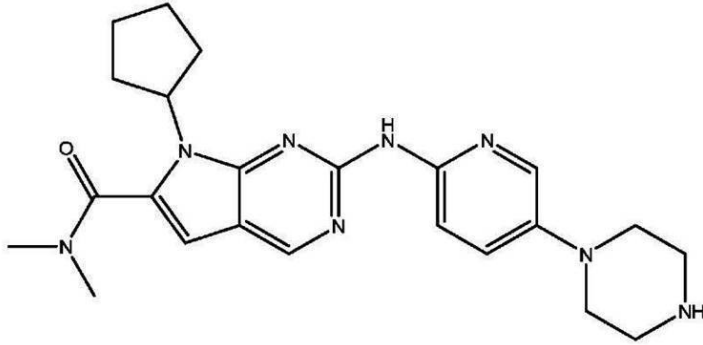
40

【請求項 16】

前記 CDK 4 / 6 阻害剤は、

50

## 【化 1 6】



[リボシクリブ]

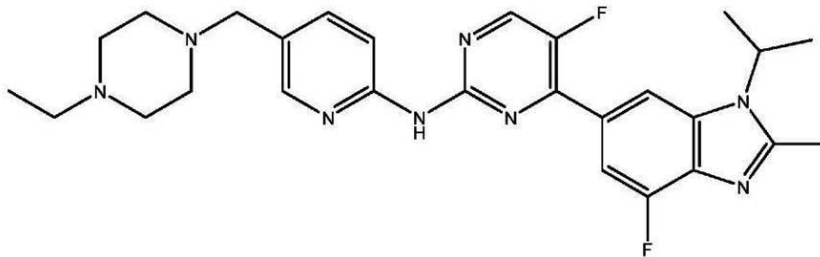
10

の構造又はその薬学的に許容される塩を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

## 【請求項 1 7】

前記 CDK 4 / 6 阻害剤は、

## 【化 1 7】



[アベマシクリブ]

20

の構造又はその薬学的に許容される塩を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

30

## 【請求項 1 8】

前記方法が、前記対象にホルモン療法剤を投与することを更に含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

## 【請求項 1 9】

前記方法が、アロマターゼ阻害剤、ER 標的剤、ラパマイシン若しくはラパマイシン類似体、抗HER2薬剤又はPI3K阻害剤を投与することを更に含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

## 【請求項 2 0】

前記アロマターゼ阻害剤は、レトロゾール、アナストロゾール若しくはエキセメスタンである、及び/又は

40

前記ラパマイシン類似体は、エベロリムス、テムシロリムス、リダホロリムス、ゾタロリムス若しくは3,2-デオキソ-ラパマイシンである、及び/又は

前記ER標的剤は、フルベストラント若しくはタモキシフェンである、及び/又は

前記抗HER2薬剤は、トラスツズマブ、ペルツズマブ、ラパチニブ、T-DM1若しくはネラチニブである、及び/又は

前記PI3K阻害剤は、タセリシブ、アルペリシブ若しくはブパルリシブである、

請求項 1 9 に記載の使用のための医薬組成物。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

50

【補正対象項目名】 0 2 5 1

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 2 5 1 】

本明細書には、本発明の好ましい実施形態が記載されており、それは、本発明を実行するために本発明者らに知られている最良の形態を含む。それらの好ましい実施形態の変形形態は、先の記載を読むことで当業者に明らかになり得る。本発明者らは、当業者が必要に応じてこのような変形形態を採用することを期待し、また、本発明者らは、本明細書で具体的に記載されている形態以外で本発明が実施されることを意図している。したがって、本発明は、適用される法により認められる通り、本明細書に添付される特許請求の範囲に記載される主題の全ての変更形態及び均等物を含む。更に、上記の要素の任意の組み合わせは、本明細書に別段の指示がない限り又は文脈と明確に矛盾しない限り、その全ての可能な変形形態において本発明に包含される。

10

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

i) RANK 経路阻害剤を i i) CDK 阻害剤と組み合わせて含む医薬組成物。

(項目 2)

前記 RANK 経路阻害剤は、RANK と RANK リガンド (RANK L) との間の結合相互作用を阻害する、項目 1 に記載の医薬組成物。

(項目 3)

前記 RANK 経路阻害剤は、オステオプロテゲリン (OPG)、その RANK L 結合断片又は RANK 若しくは RANK L に結合する抗原結合タンパク質を含む、項目 2 に記載の医薬組成物。

20

(項目 4)

前記抗原結合タンパク質は、完全ヒト抗体、ヒト化抗体又はキメラ抗体である、項目 3 に記載の医薬組成物。

(項目 5)

前記抗原結合タンパク質は、抗 RANK 抗体又は抗 RANK L 抗体の重鎖及び軽鎖相補性決定領域 (CDR) の 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ又はそれを超えるものを含む Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub> 又は単鎖 Fv である、項目 3 に記載の医薬組成物。

30

(項目 6)

前記抗原結合タンパク質は、RANK L に結合する、項目 3 ~ 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 7)

前記抗原結合タンパク質は、

a. 配列番号 8 の重鎖 CDR 1 アミノ酸配列或いは 1 つ若しくは 2 つのみのアミノ酸が異なるか、又は少なくとも若しくは約 70 % の配列同一性を有するその変異体配列、

b. 配列番号 9 の重鎖 CDR 2 アミノ酸配列或いは 1 つ若しくは 2 つのみのアミノ酸が異なるか、又は少なくとも若しくは約 70 % の配列同一性を有するその変異体配列、

c. 配列番号 10 の重鎖 CDR 3 アミノ酸配列或いは 1 つ若しくは 2 つのみのアミノ酸が異なるか、又は少なくとも若しくは約 70 % の配列同一性を有するその変異体配列、

40

d. 配列番号 5 の軽鎖 CDR 1 アミノ酸配列或いは 1 つ若しくは 2 つのみのアミノ酸が異なるか、又は少なくとも若しくは約 70 % の配列同一性を有するその変異体配列、

e. 配列番号 6 の軽鎖 CDR 2 アミノ酸配列或いは 1 つ若しくは 2 つのみのアミノ酸が異なるか、又は少なくとも若しくは約 70 % の配列同一性を有するその変異体配列、

f. 配列番号 7 の軽鎖 CDR 3 アミノ酸配列或いは 1 つ若しくは 2 つのみのアミノ酸が異なるか、又は少なくとも若しくは約 70 % の配列同一性を有するその変異体配列、又は

g. (a) ~ (f) の任意の 2 つ以上の組み合わせ

を含む、項目 6 に記載の医薬組成物。

(項目 8)

50

前記抗原結合タンパク質は、

( A ) 軽鎖可変ドメインであって、

( i ) 配列番号 1 のアミノ酸配列或いは配列番号 1 に対して 1 つ若しくは 2 つのみのアミノ酸が異なるか、又は少なくとも若しくは約 70 % の配列同一性を有する変異体配列を含む軽鎖可変ドメイン、

( i i ) 配列番号 19 を含むポリヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

( i i i ) 配列番号 19 からなるポリヌクレオチドの補体とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドによってコードされるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン

からなる群から選択される軽鎖可変ドメイン、又は

( B ) 重鎖可変ドメインであって、

( i ) 配列番号 2 のアミノ酸或いは配列番号 2 に対して 1 つ若しくは 2 つのみのアミノ酸が異なるか、又は少なくとも若しくは約 70 % の配列同一性を有する変異体配列を含む重鎖可変ドメイン、

( i i ) 配列番号 20 を含むポリヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、

( i i i ) 配列番号 20 からなるポリヌクレオチドの補体とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドによってコードされるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン

からなる群から選択される重鎖可変ドメイン、又は

( C ) ( A ) の軽鎖可変ドメイン及び ( B ) の重鎖可変ドメイン

を含む、項目 7 に記載の医薬組成物。

(項目 9)

前記変異体配列は、前記配列番号に対して少なくとも若しくは約 80 %、少なくとも若しくは約 85 %、少なくとも若しくは約 90 % 又は少なくとも若しくは約 95 % の配列同一性を有する、項目 7 又は 8 に記載の医薬組成物。

(項目 10)

前記抗原結合タンパク質は、任意選択的にカッパ軽鎖を含む I g G 1、I g G 2 又は I g G 4 抗体である、項目 3 ~ 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 11)

前記抗原結合タンパク質は、配列番号 15 のアミノ酸配列を含む、項目 3 ~ 10 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 12)

前記抗原結合タンパク質は、配列番号 16、配列番号 17 又は配列番号 18 のアミノ酸配列を含む、項目 3 ~ 11 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 13)

前記抗原結合タンパク質は、

( A ) 軽鎖であって、

( i ) 配列番号 3 又は配列番号 13 のアミノ酸配列或いは配列番号 3 又は 13 に対して 1 つ若しくは 2 つのみのアミノ酸が異なるか、又は少なくとも若しくは約 70 % の配列同一性を有する変異体配列を含む軽鎖、

( i i ) 配列番号 21 又は 23 を含むポリヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む軽鎖、

( i i i ) 配列番号 21 又は 23 からなるポリヌクレオチドの補体とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドによってコードされるアミノ酸配列を含む軽鎖

からなる群から選択される軽鎖、又は

( B ) 重鎖であって、

( i ) 配列番号 4 又は配列番号 14 のアミノ酸配列或いは配列番号 4 又は 14 に対して 1

10

20

30

40

50

つ若しくは2つのみのアミノ酸が異なるか、又は少なくとも若しくは約70%の配列同一性を有する変異体配列を含む重鎖、

( i i ) 配列番号22又は24を含むポリヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む重鎖、

( i i i ) 配列番号22又は24からなるポリヌクレオチドの補体とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドによってコードされるアミノ酸配列を含む重鎖

からなる群から選択される重鎖、又は

( C ) ( A ) の軽鎖及び( B ) の重鎖

を含む、項目3～12のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

(項目14)

前記抗原結合タンパク質は、配列番号5、6、7、8、9及び10のアミノ酸配列を含む、項目3～13のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目15)

前記抗原結合タンパク質は、配列番号1のアミノ酸配列及び配列番号2のアミノ酸配列を含む、項目3～14のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目16)

前記抗原結合タンパク質は、配列番号16のアミノ酸配列及び配列番号28のアミノ酸配列を更に含む、項目15に記載の医薬組成物。

(項目17)

前記抗原結合タンパク質は、配列番号13のアミノ酸配列及び配列番号14のアミノ酸配列を含む、項目3～16のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

(項目18)

前記抗原結合タンパク質は、配列番号3のアミノ酸配列及び配列番号4のアミノ酸配列を含む、項目3～17のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目19)

前記CDK阻害剤は、CDK4/6阻害剤、任意選択的にセリン/スレオニンキナーゼ阻害剤、シトクロムP450(CYP450)3A阻害剤又は両方である、項目1～18のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目20)

前記CDK4/6阻害剤は、網膜芽細胞腫(Rb)タンパク質のリン酸化を阻害する、項目19に記載の医薬組成物。

30

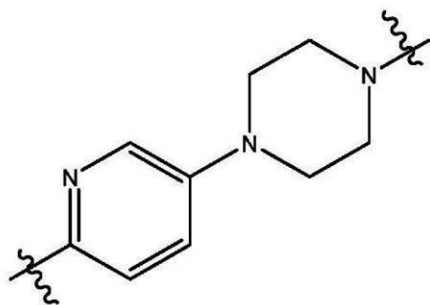
(項目21)

前記CDK4/6阻害剤は、構造I又は構造II：

40

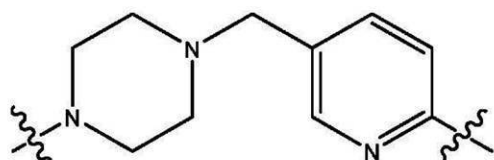
50

## 【化 8】



[構造I]

又は



[構造II]

10

20

の構造を含む、項目 19 又は 20 に記載の医薬組成物。

(項目 22)

前記 CDK4/6 阻害剤は、構造 I 又は構造 II の構造を含み、且つ A - B の構造を更に含み、ここで、A は、二環式構造を含み、及び B は、単環式構造を含む、項目 21 に記載の医薬組成物。

(項目 23)

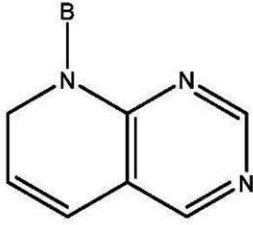
A - B は、構造 III、又は構造 IV、又は構造 V :

30

40

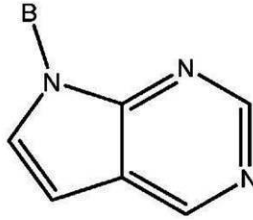
50

## 【化 9】



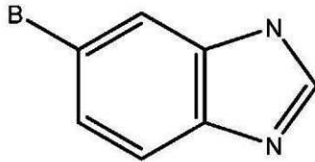
[構造III]

10



[構造IV]

20



[構造V]

の構造を含む、項目 2 2 に記載の医薬組成物。

(項目 2 4)

構造 I I I 又は I V の B は、シクロペンタンである、項目 2 3 に記載の医薬組成物。

30

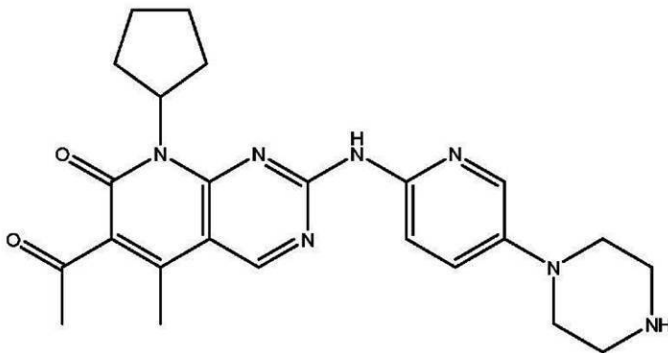
(項目 2 5)

構造 V の B は、ピリミジンを含む、項目 2 3 に記載の医薬組成物。

(項目 2 6)

前記 C D K 4 / 6 阻害剤は、

## 【化 1 0】



40

[パルボシクリブ]

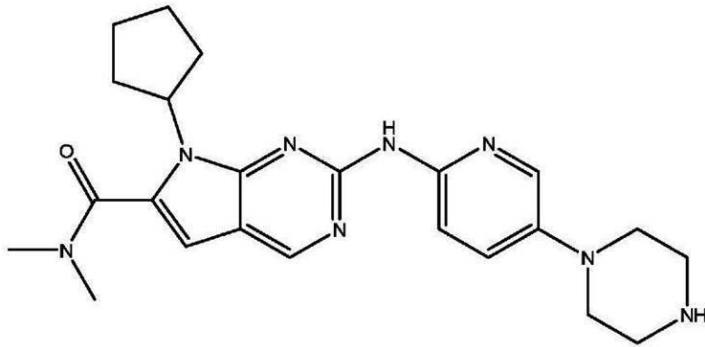
の構造又はその薬学的に許容される塩を含む、項目 2 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

50

(項目 2 7)

前記 C D K 4 / 6 阻害剤は、

【化 1 1】



[リボシクリブ]

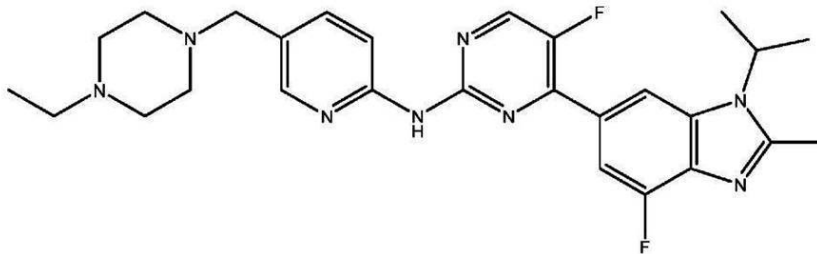
10

の構造又はその薬学的に許容される塩を含む、項目 2 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 2 8)

前記 C D K 4 / 6 阻害剤は、

【化 1 2】



[アベマシクリブ]

20

の構造又はその薬学的に許容される塩を含む、項目 2 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

(項目 2 9)

前記 C D K 阻害剤は、前記 R A N K 経路阻害剤とは別にパッケージ化される、項目 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 3 0)

ホルモン療法剤を更に含む、項目 1 ~ 2 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 3 1)

アロマトラーゼ阻害剤、E R 標的剤、ラパマイシン若しくはラパマイシン類似体、抗 H E R 2 薬剤又は P I 3 K 阻害剤を更に含む、項目 1 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

(項目 3 2)

前記アロマトラーゼ阻害剤は、レトロゾール、アナストロゾール又はエキセメスタンである、項目 3 1 に記載の医薬組成物。

(項目 3 3)

前記ラパマイシン類似体は、エベロリムス、テムシロリムス、リダホロリムス、ゾタロリムス及び 3 2 - デオキソ - ラパマイシンである、項目 3 1 に記載の医薬組成物。

(項目 3 4)

前記 E R 標的剤は、フルベストラント又はタモキシフェンである、項目 3 1 に記載の医薬組成物。

50

## (項目 3 5)

前記抗HER2薬剤は、トラスツズマブ、ペルツズマブ、ラパチニブ、T-DM1又はネラチニブである、項目31に記載の医薬組成物。

## (項目 3 6)

前記PI3K阻害剤は、タセリシブ、アルペリシブ又はブバルリシブである、項目31に記載の医薬組成物。

## (項目 3 7)

(A)CDK阻害剤による治療に対する癌細胞の反応性又は感受性を増加又は回復させること、(B)癌を患う対象を治療することであって、任意選択的に、前記癌は、CDK阻害剤による治療に対して低減された反応性を示すか、又は前記対象は、CDK阻害剤で治療されるか若しくは治療されている、治療すること、(C)対象における転移癌の発生又は発症を遅延させること、(D)対象における腫瘍成長若しくは腫瘍量を低減させるか、又は腫瘍退縮を増加させることであって、任意選択的に、前記対象は、CDK阻害剤で治療されるか又は治療されている、低減又は増加させること、(E)癌を患う対象において、無進行生存期間、全生存又は米国東海岸癌臨床試験グループ(ECOG)の一般状態が悪化するまでの時間を増加させることであって、任意選択的に、前記癌は、CDK阻害剤に対して耐性であるか、又は低減された感受性を示す、増加させること、(F)対象における循環腫瘍細胞(CTC)のレベルを低減させること、或いは(G)これらの任意の組み合わせを行う、項目1~36のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

## (項目 3 8)

CDK阻害剤による治療に対する癌細胞の反応性又は感受性を増加又は回復させること、対象における癌を治療すること、癌を患う対象における転移癌の発生又は発症を遅延させること、対象における腫瘍成長若しくは腫瘍量を低減させるか、又は腫瘍退縮を増加させること、CDK阻害剤に対して耐性であるか、又は低減された感受性を有する腫瘍又は癌細胞を有する対象において、無進行生存期間、全生存又は米国東海岸癌臨床試験グループ(ECOG)の一般状態が悪化するまでの時間を増加させること、及び/又は対象における循環腫瘍細胞(CTC)のレベルを低減させることに使用するための、項目1~37のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

## (項目 3 9)

CDK阻害剤による治療に対する癌細胞の反応性又は感受性を増加又は回復させる方法であって、CDK阻害剤で治療されるか又は治療されている対象にRANK経路阻害剤を投与することを含む方法。

30

## (項目 4 0)

CDK阻害剤による治療に対する癌細胞の反応性又は感受性を増加又は回復させる方法であって、任意選択的にCDK阻害剤と組み合わせてRANK経路阻害剤を対象に投与することを含む方法。

## (項目 4 1)

CDK阻害剤で治療されるか又は治療されている対象において癌を治療する方法であって、任意選択的に前記CDK阻害剤と組み合わせてRANK経路阻害剤を前記対象に投与することを含む方法。

40

## (項目 4 2)

CDK阻害剤による治療に対して低減された反応性を有する癌を患う対象を治療する方法であって、任意選択的に前記CDK阻害剤と組み合わせてRANK経路阻害剤を前記対象に投与することを含む方法。

## (項目 4 3)

癌を患う対象を治療する方法であって、(i)前記癌の細胞は、RANK、CDK4、CDK6若しくはサイクリンDの1つ以上を過剰発現させるか、(ii)前記対象は、増加したレベルの循環腫瘍細胞(CTC)を有するか、又は(iii)これらの組み合わせであり、前記方法は、任意選択的にCDK阻害剤と組み合わせてRANK経路阻害剤を前記対象に投与することを含む、方法。

50

## (項目 4 4)

癌を患う対象における転移癌の発生又は発症を遅延させる方法であって、前記対象は、C D K 阻害剤で治療されるか又は治療されており、前記方法は、前記対象に R A N K 経路阻害剤を投与することを含む、方法。

## (項目 4 5)

癌を患う対象における転移癌の発生又は発症を遅延させる方法であって、任意選択的に C D K 阻害剤と組み合わせて R A N K 経路阻害剤を前記対象に投与することを含む方法。

## (項目 4 6)

C D K 阻害剤で治療されるか又は治療されている対象における腫瘍成長若しくは腫瘍量を低減させるか、又は腫瘍退縮を増加させる方法であって、前記対象に R A N K 経路阻害剤を投与することを含む方法。

10

## (項目 4 7)

対象における腫瘍成長若しくは腫瘍量を低減させるか、又は腫瘍退縮を増加させる方法であって、任意選択的に C D K 阻害剤と組み合わせて R A N K 経路阻害剤を前記対象に投与することを含む方法。

## (項目 4 8)

C D K 阻害剤に対して耐性であるか、又は低減された感受性を有する腫瘍又は癌細胞を有する対象において、無進行生存期間、全生存又は米国東海岸癌臨床試験グループ ( E C O G ) の一般状態が悪化するまでの時間を増加させる方法であって、任意選択的に C D K 阻害剤と組み合わせて R A N K 経路阻害剤を前記対象に投与することを含む方法。

20

## (項目 4 9)

対象における循環腫瘍細胞 ( C T C ) のレベルを低減させる方法であって、任意選択的に C D K 阻害剤と組み合わせて R A N K 経路阻害剤を前記対象に投与することを含む方法。

## (項目 5 0)

前記 R A N K 経路阻害剤及び前記 C D K 阻害剤は、別々に投与される、項目 3 8 に記載の使用のための医薬組成物又は項目 3 9 ~ 4 9 のいずれか一項に記載の方法。

## (項目 5 1)

前記 R A N K 経路阻害剤及び前記 C D K 阻害剤は、同時に前記対象に投与される、項目 3 8 に記載の使用のための医薬組成物又は項目 3 9 ~ 4 9 のいずれか一項に記載の方法。

30

## (項目 5 2)

前記 R A N K 経路阻害剤は、皮下注射を介して前記対象に投与される、項目 3 8 に記載の使用のための医薬組成物又は項目 3 9 ~ 5 1 のいずれか一項に記載の方法。

## (項目 5 3)

前記 C D K 阻害剤は、前記対象に経口投与される、項目 3 8 に記載の使用のための医薬組成物又は項目 3 9 ~ 5 2 のいずれか一項に記載の方法。

## (項目 5 4)

前記 R A N K 経路阻害剤は、2 ~ 6 週間毎に 1 回、任意選択的に 4 週間毎に 1 回、前記対象に投与される、項目 3 8 に記載の使用のための医薬組成物又は項目 3 9 ~ 5 2 のいずれか一項に記載の方法。

40

## (項目 5 5)

前記 R A N K 経路阻害剤は、2 ~ 8 ヶ月毎に 1 回、任意選択的に 6 ヶ月毎に 1 回、前記対象に投与される、項目 3 9 ~ 5 3 のいずれか一項に記載の方法。

## (項目 5 6)

前記 C D K 阻害剤は、前記対象に 1 日 1 回投与される、項目 3 9 ~ 5 4 のいずれか一項に記載の方法。

## (項目 5 7)

前記対象は、癌を有し、及び前記癌は、R A N K 又は R A N K - L を発現する細胞を含む、項目 3 9 ~ 5 5 のいずれか一項に記載の方法。

## (項目 5 8)

50

前記対象は、転移癌、切除不可能な腫瘍又はこれらの組み合わせを有する癌を有する、項目 3 9 ~ 5 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 9)

前記対象は、乳癌を有する、項目 3 9 ~ 5 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 0)

前記乳癌は、トリプルネガティブ乳癌である、項目 5 9 に記載の方法。

(項目 6 1)

前記乳癌は、ホルモン受容体 ( H R ) 陽性、 H E R 2 陰性である、項目 5 9 又は 6 0 に記載の方法。

(項目 6 2)

前記乳癌は、進行性乳癌及び / 又は転移性乳癌である、項目 5 9 又は 6 0 に記載の方法。

(項目 6 3)

前記対象は、 C D K 阻害剤による治療に対する耐性又は低減された感受性を示すか又は示している、項目 3 9 ~ 6 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 4)

前記 R A N K 経路阻害剤は、 R A N K と R A N K リガンド ( R A N K L ) との間の結合相互作用を阻害する、項目 3 9 ~ 6 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 5)

前記 R A N K 経路阻害剤は、オステオプロテゲリン ( O P G ) 、その R A N K L 結合断片又は R A N K 若しくは R A N K L に結合する抗原結合タンパク質を含む、項目 6 3 に記載の方法。

(項目 6 6)

前記抗原結合タンパク質は、完全ヒト抗体、ヒト化抗体又はキメラ抗体である、項目 6 5 に記載の方法。

(項目 6 7)

前記抗原結合タンパク質は、抗 R A N K 抗体又は抗 R A N K L 抗体の重鎖及び軽鎖相補性決定領域 ( C D R ) の 1 つ、 2 つ、 3 つ、 4 つ、 5 つ又はそれを超えるものを含む F a b 、 F a b ' 、 F ( a b ' ) 2 又は単鎖 F v である、項目 6 5 に記載の方法。

(項目 6 8)

前記抗原結合タンパク質は、 R A N K L に結合する、項目 6 5 又は 6 6 に記載の方法。

(項目 6 9)

前記抗原結合タンパク質は、

a . 配列番号 8 の重鎖 C D R 1 アミノ酸配列或いは 1 つ若しくは 2 つのみのアミノ酸が異なるか、又は少なくとも若しくは約 7 0 % の配列同一性を有するその変異体配列、

b . 配列番号 9 の重鎖 C D R 2 アミノ酸配列或いは 1 つ若しくは 2 つのみのアミノ酸が異なるか、又は少なくとも若しくは約 7 0 % の配列同一性を有するその変異体配列、

c . 配列番号 1 0 の重鎖 C D R 3 アミノ酸配列或いは 1 つ若しくは 2 つのみのアミノ酸が異なるか、又は少なくとも若しくは約 7 0 % の配列同一性を有するその変異体配列、

d . 配列番号 5 の軽鎖 C D R 1 アミノ酸配列或いは 1 つ若しくは 2 つのみのアミノ酸が異なるか、又は少なくとも若しくは約 7 0 % の配列同一性を有するその変異体配列、

e . 配列番号 6 の軽鎖 C D R 2 アミノ酸配列或いは 1 つ若しくは 2 つのみのアミノ酸が異なるか、又は少なくとも若しくは約 7 0 % の配列同一性を有するその変異体配列、

f . 配列番号 7 の軽鎖 C D R 3 アミノ酸配列或いは 1 つ若しくは 2 つのみのアミノ酸が異なるか、又は少なくとも若しくは約 7 0 % の配列同一性を有するその変異体配列、又は

g . ( a ) ~ ( f ) の任意の 2 つ以上の組み合わせ

を含む、項目 6 7 に記載の方法。

(項目 7 0)

前記抗原結合タンパク質は、

( A ) 軽鎖可変ドメインであって、

( i ) 配列番号 1 のアミノ酸配列或いは配列番号 1 に対して 1 つ若しくは 2 つのみのアミ

10

20

30

40

50

ノ酸が異なるか、又は少なくとも若しくは約 70 % の配列同一性を有する変異体配列を含む軽鎖可変ドメイン、

( i i ) 配列番号 19 を含むポリヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン、

( i i i ) 配列番号 19 からなるポリヌクレオチドの補体とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドによってコードされるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン

からなる群から選択される軽鎖可変ドメイン、又は

( B ) 重鎖可変ドメインであって、

( i ) 配列番号 2 のアミノ酸或いは配列番号 2 に対して 1 つ若しくは 2 つのみのアミノ酸が異なるか、又は少なくとも若しくは約 70 % の配列同一性を有する変異体配列を含む重鎖可変ドメイン、

( i i ) 配列番号 20 を含むポリヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、

( i i i ) 配列番号 20 からなるポリヌクレオチドの補体とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドによってコードされるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン

からなる群から選択される重鎖可変ドメイン、又は

( C ) ( A ) の軽鎖可変ドメイン及び ( B ) の重鎖可変ドメイン

を含む、項目 68 に記載の方法。

(項目 71)

前記変異体配列は、前記配列番号に対して少なくとも若しくは約 80 %、少なくとも若しくは約 85 %、少なくとも若しくは約 90 % 又は少なくとも若しくは約 95 % の配列同一性を有する、項目 69 又は 70 に記載の方法。

(項目 72)

前記抗原結合タンパク質は、任意選択的にカップ軽鎖を含む I g G 1、I g G 2 又は I g G 4 抗体である、項目 65 ~ 70 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 73)

前記抗原結合タンパク質は、配列番号 15 のアミノ酸配列を含む、項目 65 ~ 71 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 74)

前記抗原結合タンパク質は、配列番号 16、配列番号 17 又は配列番号 18 のアミノ酸配列を含む、項目 65 ~ 72 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 75)

前記抗原結合タンパク質は、

( A ) 軽鎖であって、

( i ) 配列番号 3 又は配列番号 13 のアミノ酸配列或いは配列番号 3 又は 13 に対して 1 つ若しくは 2 つのみのアミノ酸が異なるか、又は少なくとも若しくは約 70 % の配列同一性を有する変異体配列を含む軽鎖、

( i i ) 配列番号 21 又は 23 を含むポリヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む軽鎖、

( i i i ) 配列番号 21 又は 23 からなるポリヌクレオチドの補体とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドによってコードされるアミノ酸配列を含む軽鎖

からなる群から選択される軽鎖、又は

( B ) 重鎖であって、

( i ) 配列番号 4 又は配列番号 14 のアミノ酸配列或いは配列番号 4 又は 14 に対して 1 つ若しくは 2 つのみのアミノ酸が異なるか、又は少なくとも若しくは約 70 % の配列同一性を有する変異体配列を含む重鎖、

( i i ) 配列番号 22 又は 24 を含むポリヌクレオチド配列によってコードされるアミノ

10

20

30

40

50

酸配列を含む重鎖、

( i i i ) 配列番号 2 2 又は 2 4 からなるポリヌクレオチドの補体とストリンジェントな条件下でハイブリダイズするポリヌクレオチドによってコードされるアミノ酸配列を含む重鎖

からなる群から選択される重鎖、又は

( C ) ( A ) の軽鎖及び ( B ) の重鎖

を含む、項目 6 5 ~ 7 3 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 7 6 )

前記抗原結合タンパク質は、配列番号 5、6、7、8、9 及び 1 0 のアミノ酸配列を含む、項目 6 5 ~ 7 4 のいずれか一項に記載の方法。

10

( 項目 7 7 )

前記抗原結合タンパク質は、配列番号 1 のアミノ酸配列及び配列番号 2 のアミノ酸配列を含む、項目 6 5 ~ 7 5 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 7 8 )

前記抗原結合タンパク質は、配列番号 1 6 のアミノ酸配列及び配列番号 2 8 のアミノ酸配列を更に含む、項目 7 6 に記載の方法。

( 項目 7 9 )

前記抗原結合タンパク質は、配列番号 1 3 のアミノ酸配列及び配列番号 1 4 のアミノ酸配列を含む、項目 6 5 ~ 7 7 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 8 0 )

前記抗原結合タンパク質は、配列番号 3 のアミノ酸配列及び配列番号 4 のアミノ酸配列を含む、項目 7 8 に記載の方法。

20

( 項目 8 1 )

前記 C D K 阻害剤は、C D K 4 / 6 阻害剤、任意選択的にセリン / スレオニンキナーゼ阻害剤、シトクロム P 4 5 0 ( C Y P 4 5 0 ) 3 A 阻害剤又は両方である、項目 3 9 ~ 8 0 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 8 2 )

前記 C D K 4 / 6 阻害剤は、網膜芽細胞腫 ( R b ) タンパク質のリン酸化を阻害する、項目 8 1 に記載の方法。

( 項目 8 3 )

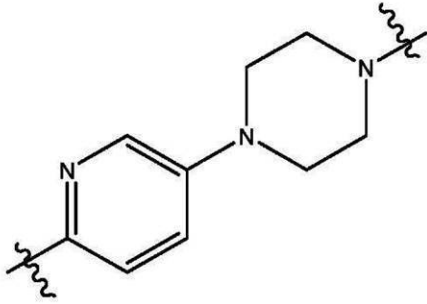
前記 C D K 4 / 6 阻害剤は、構造 I 又は構造 I I :

30

40

50

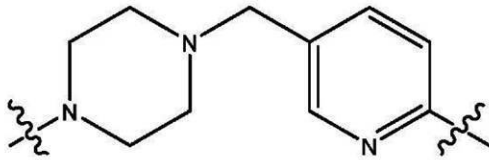
## 【化 1 3】



[構造I]

10

又は



[構造II]

20

の構造を含む、項目 8 1 又は 8 2 に記載の方法。

(項目 8 4)

前記 CDK 4 / 6 阻害剤は、構造 I 又は構造 II の構造を含み、且つ A - B の構造を更に含み、ここで、A は、二環式構造を含み、及び B は、単環式構造を含む、項目 8 3 に記載の方法。

(項目 8 5)

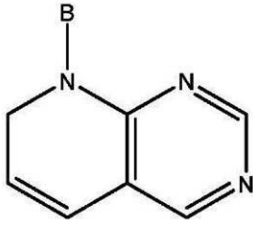
A - B は、構造 III、又は構造 IV、又は構造 V :

30

40

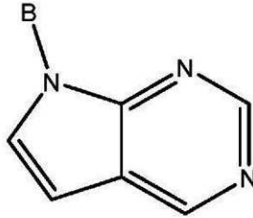
50

## 【化 1 4】



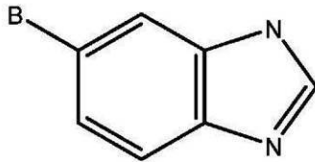
[構造III]

10



[構造IV]

20



[構造V]

の構造を含む、項目 8 4 に記載の方法。

(項目 8 6)

30

構造 III 又は IV の B は、シクロペンタンである、項目 8 5 に記載の方法。

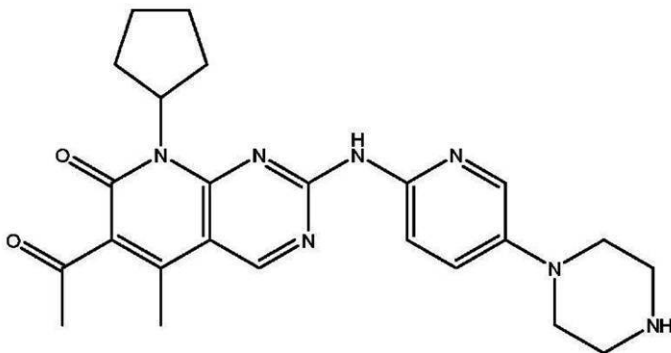
(項目 8 7)

構造 V の B は、ピリミジンを含む、項目 8 5 に記載の方法。

(項目 8 8)

前記 CDK 4 / 6 阻害剤は、

## 【化 1 5】



[パルボシクリプ]

40

の構造又はその薬学的に許容される塩を含む、項目 3 9 ~ 8 7 のいずれか一項に記載の方

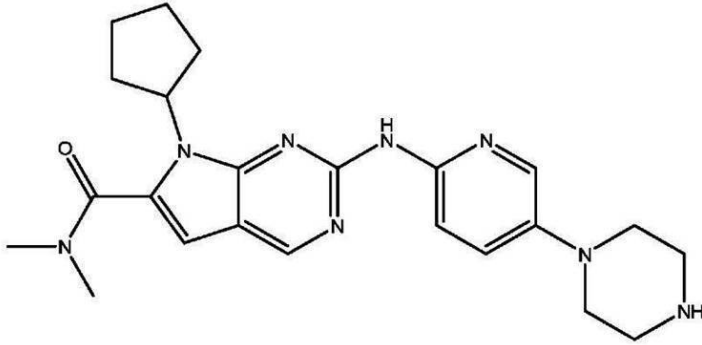
50

法。

(項目 8 9)

前記 C D K 4 / 6 阻害剤は、

【化 1 6】



[リボシクリブ]

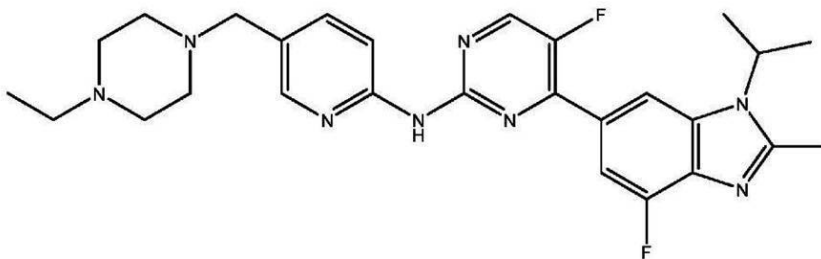
10

の構造又はその薬学的に許容される塩を含む、項目 3 9 ~ 8 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9 0)

前記 C D K 4 / 6 阻害剤は、

【化 1 7】



[アベマシクリブ]

20

の構造又はその薬学的に許容される塩を含む、項目 3 9 ~ 8 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9 1)

前記 C D K 阻害剤は、前記 R A N K 経路阻害剤とは別にパッケージ化される、項目 3 9 ~ 9 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9 2)

前記対象にホルモン療法剤を投与することを更に含む、項目 3 9 ~ 9 1 のいずれか一項に記載の方法。

40

(項目 9 3)

アロマターゼ阻害剤、E R 標的剤、ラパマイシン若しくはラパマイシン類似体、抗 H E R 2 薬剤又は P I 3 K 阻害剤を投与することを更に含む、項目 9 1 に記載の方法。

(項目 9 4)

前記アロマターゼ阻害剤は、レトロゾール、アナストロゾール又はエキセメスタンである、項目 9 3 に記載の方法。

(項目 9 5)

前記ラパマイシン類似体は、エベロリムス、テムシロリムス、リダホロリムス、ゾタロリムス及び 3 2 - デオキソ - ラパマイシンである、項目 9 3 に記載の方法。

(項目 9 6)

50

前記 E R 標的剤は、フルベストラント又はタモキシフェンである、項目 9 3 に記載の方法。

(項目 9 7)

前記抗 H E R 2 薬剤は、トラスツズマブ、ペルツズマブ、ラパチニブ、T - D M 1 又はネラチニブである、項目 9 3 に記載の方法。

(項目 9 8)

前記 P I 3 K 阻害剤は、タセリシブ、アルペリシブ又はブパルリシブである、項目 9 3 に記載の方法。

(項目 9 9)

項目 3 9 ~ 9 8 のいずれか一項に記載の方法で使用するための、項目 1 ~ 3 8 又は 5 0 ~ 5 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。 10

20

30

40

50