

【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 1 年 12 月 19 日 (2019.12.19)

【公表番号】特表 2018-538247 (P2018-538247A)

【公表日】平成 30 年 12 月 27 日 (2018.12.27)

【年通号数】公開・登録公報 2018-050

【出願番号】特願 2018-521137 (P2018-521137)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

C 1 2 Q 1/6837 (2018.01)

C 1 2 N 15/12 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 P 35/02

G 0 1 N 33/53 D

C 1 2 Q 1/6837

C 1 2 N 15/12

【手続補正書】

【提出日】令和 1 年 11 月 7 日 (2019.11.7)

【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】

治療有効量の (3' R, 4' S, 5' R) - N - [(3 R, 6 S) - 6 - カルバモイル
テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル] - 6 " - クロロ - 4 ' - (2 - クロロ - 3 - フ
ルオロピリジン - 4 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 2 " - オキソ - 1 " , 2 " - ジヒドロ
ジスピロ [シクロヘキサン - 1, 2 ' - ピロリジン - 3 ' , 3 " - インドール] - 5 ' -
カルボキサミドまたはその塩と薬学的に許容される担体とを含む、それを必要とする患者
における急性骨髄性白血病 (A M L) を処置することに用いるための医薬組成物。

【請求項 2】

塩が p - トルエンスルホン酸塩一水和物である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

患者から得られた試料中の図 1 に列挙した 177 個の遺伝子の群から選択される少なく
とも 1 つの遺伝子またはすべての遺伝子の発現レベルを測定することによって、A M L が
処置に対して感受性であると予測されている、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

患者から得られた試料中の図 1 に列挙した 177 個の遺伝子の発現レベルを測定するこ
とによって、A M L が処置に対して感受性であると予測されている、請求項 3 に記載の医
薬組成物。

【請求項 5】

患者から得られた試料中の図 1 に列挙した E D A 2 R および S P A T A 1 8 を除く 17
5 個の遺伝子の発現レベルを測定することによって、A M L が処置に対して感受性である
と予測されている、請求項 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

患者から得られた試料中の BAX、C1QBP、FDXR、GAMT、RPS27L、SLC25A11、TP53、TRIAP1、ZMAT3、AEN、C12orf5、GRSF1、EIF2D、MPDU1、STX8、TSFM、DISC1、SPCS1、PRPF8、RCBTB1、SPAG7、TIMM22、TNFRSF10B、ACADSB、DDB2、FAS、GDF15、GREB1、PDE12、POLH、C19orf60、HHAT、ISCU、MDM2、MED31、METRNL、PHLDA3、CDKN1A、SESN1 および XPC からなる群から選択される少なくとも1つの遺伝子またはすべての遺伝子の発現レベルを測定することによって、AML が処置に対して感受性であると予測されている、請求項 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

患者から得られた試料中の RPS27L、FDXR、CDKN1A および AEN の群から選択される少なくとも1つの遺伝子またはすべての遺伝子の発現レベルを測定することによって、AML が処置に対して感受性であると予測されている、請求項 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

患者から得られた試料中の BAX、RPS27L、EDA2R、XPC、DDB2、FDXR、MDM2、CDKN1A、TRIAP1、BBC3、CCNG1、TNFRSF10B、および CDKN2A からなる群から選択される少なくとも1つの遺伝子またはすべての遺伝子の発現レベルを測定することによって、AML が処置に対して感受性であると予測されている、請求項 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

患者から得られた試料中の BAX、RPS27L、XPC、DDB2、FDXR、MDM2、CDKN1A、AEN、RRM2B、SESN1、CCNG1、ZMAT3、および TNFRSF10B からなる群から選択される少なくとも1つの遺伝子またはすべての遺伝子の発現レベルを測定することによって、AML が処置に対して感受性であると予測されている、請求項 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

患者が、処置する AML 細胞のゲノム中に野性型 TP53 遺伝子を有する、請求項 3、4、5、6、7、8 または 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

患者から得られた試料中の、図 1 に列挙した 177 個の遺伝子の群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つまたはすべての遺伝子の発現レベルを測定することを含む、AML に罹患している患者における AML の MDM2 i 処置に対する感受性を予測する方法であって、

MDM2 i が (3' R, 4' S, 5' R) - N - [(3 R, 6 S) - 6 - カルバモイルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル] - 6" - クロロ - 4' - (2 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 4, 4 - ジメチル - 2" - オキソ - 1", 2" - ジヒドロジスピロ [シクロヘキサン - 1, 2' - ピロリジン - 3', 3" - インドール] - 5' - カルボキサミドまたはその塩である、方法。

【請求項 12】

患者から得られた試料中の、図 1 に列挙した 177 個の遺伝子の群から EDA2R および SPATA18 を除く 175 個の遺伝子の群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つまたはすべての遺伝子の発現レベルを測定することを含む、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

BAX、C1QBP、FDXR、GAMT、RPS27L、SLC25A11、TP53、TRIAP1、ZMAT3、AEN、C12orf5、GRSF1、EIF2D、MPDU1、STX8、TSFM、DISC1、SPCS1、PRPF8、RCBTB1、SPAG7、TIMM22、TNFRSF10B、ACADSB、DDB2、FAS、G

D F 1 5、G R E B 1、P D E 1 2、P O L H、C 1 9 o r f 6 0、H H A T、I S C U、M D M 2、M E D 3 1、M E T R N、P H L D A 3、C D K N 1 A、S E S N 1 および X P C からなる群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つまたはすべての遺伝子の発現レベルを測定することを含む、請求項11に記載の方法。

【請求項14】

R P S 2 7 L、F D X R、C D K N 1 A および A E N の遺伝子発現レベルを測定することを含む、請求項11に記載の方法。

【請求項15】

A M L がそのゲノム中に野生型 T P 5 3 遺伝子を有するか否かを決定することをさらに含む、請求項11から14のいずれか一項に記載の方法。

【請求項16】

A M L がそのゲノム中に変異型 T P 5 3 遺伝子を有するか否かを決定することを含む、A M L に罹患している患者における M D M 2 i 処置に対する感受性を予測する方法であって、

A M L が変異型 T P 5 3 遺伝子を有する場合、患者は耐性であると予測され、

A M L が野生型 T P 5 3 遺伝子を有する場合、続いて、A M L において図1で示した177個の遺伝子群から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つまたはすべての遺伝子の発現レベルを測定して当該患者のシグネチャースコアを求め、

A M L が所定のカットオフ値と比べて低いシグネチャースコアを有する場合、患者は耐性であると予測され、

A M L が所定のカットオフ値に比べて高いシグネチャースコアを有する場合、患者は感受性であると予測される、方法。

【請求項17】

B A X、C 1 Q B P、F D X R、G A M T、R P S 2 7 L、S L C 2 5 A 1 1、T P 5 3、T R I A P 1、Z M A T 3、A E N、C 1 2 o r f 5、G R S F 1、E I F 2 D、M P D U 1、S T X 8、T S F M、D I S C 1、S P C S 1、P R P F 8、R C B T B 1、S P A G 7、T I M M 2 2、T N F R S F 1 0 B、A C A D S B、D D B 2、F A S、G D F 1 5、G R E B 1、P D E 1 2、P O L H、C 1 9 o r f 6 0、H H A T、I S C U、M D M 2、M E D 3 1、M E T R N、P H L D A 3、C D K N 1 A、S E S N 1 および X P C からなる群から選択される少なくとも1つの遺伝子またはすべての遺伝子の発現レベルを測定する、請求項16に記載の方法。

【請求項18】

R P S 2 7 L、F D X R、C D K N 1 A および A E N からなる群から選択される少なくとも1つの遺伝子またはすべての遺伝子の発現レベルを測定する、請求項16または17に記載の方法。

【請求項19】

B A X、R P S 2 7 L、E D A 2 R、X P C、D D B 2、F D X R、M D M 2、C D K N 1 A、T R I A P 1、B B C 3、C C N G 1、T N F R S F 1 0 B、および C D K N 2 A からなる群から選択される少なくとも1つの遺伝子またはすべての遺伝子の発現レベルを測定する、請求項16から18のいずれか一項に記載の方法。

【請求項20】

B A X、R P S 2 7 L、X P C、D D B 2、F D X R、M D M 2、C D K N 1 A、A E N、R R M 2 B、S E S N 1、C C N G 1、Z M A T 3、および T N F R S F 1 0 B からなる群から選択される少なくとも1つの遺伝子またはすべての遺伝子の発現レベルを測定する、請求項16から19のいずれか一項に記載の方法。

【請求項21】

M D M 2 i が、(3 ' R , 4 ' S , 5 ' R) - N - [(3 R , 6 S) - 6 - カルバモイルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル] - 6 " - クロロ - 4 ' - (2 - クロロ - 3 -

フルオロピリジン - 4 - イル) - 4 , 4 - ジメチル - 2 " - オキソ - 1 " , 2 " - ジヒド
ロジスピロ [シクロヘキサン - 1 , 2 ' - ピロリジン - 3 ' , 3 " - インドール] - 5 '
- カルボキサミドまたはその塩である、請求項 1 6 から 2 0 のいずれか一項に記載の方法

°