

【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-[(3R, 6S)-6-カルバモイルテトラヒドロ-2H-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髓性白血病(AML)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、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、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5】

患者から得られた試料中の図1に列挙したEDA2RおよびSPATA18を除く175個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 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、ACADS、DDB2、FAS、GDF15、GREB1、PDE12、POLH、C19orf60、HHAT、ISCU、MDM2、MED31、METRN、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、AEN、RRM2B、SESN1、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MDM2i処置に対する感受性を予測する方法であって、

MDM2iが(3'R, 4'S, 5'R)-N-[(3R, 6S) - 6 - カルバモイルテトラヒドロ-2H-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、ACADS、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 16 から 20 のいずれか一項に記載の方法

。