

【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28年12月22日(2016.12.22)

【公表番号】特表2015-536941(P2015-536941A)

【公表日】平成27年12月24日(2015.12.24)

【年通号数】公開・登録公報2015-081

【出願番号】特願2015-540228(P2015-540228)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/06 (2006.01)

A 6 1 K 31/517 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 K 31/427 (2006.01)

A 6 1 K 31/618 (2006.01)

A 6 1 K 31/426 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/06

A 6 1 K 31/517

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/427

A 6 1 K 31/618

A 6 1 K 31/426

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 35/02

C 1 2 N 15/00 Z N A A

【手続補正書】

【提出日】平成28年11月2日(2016.11.2)

【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】

患者における血液がんの再発を防ぐ方法において使用するための組み合わせ物であって：該組み合わせ物は、

(A) 有効量の抗がん剤であって、チロシンキナーゼ阻害薬(TKI)である抗がん剤と；

(B) 有効量のペルオキシソーム増殖剤活性化受容体ガンマ(PPAR)アゴニストであって、シグナル伝達兼転写活性化因子5(STAT5)の転写を阻害するPPARアゴニストと；

を含み、

該抗がん剤が、該患者における反応の安定した累積発生率が達成されるまで、STAT5アンタゴニストより前に投与されることを特徴とする、組み合わせ物。

【請求項2】

前記PPARアゴニストがチアゾリジンジオン化合物である、請求項1に記載の組み

合わせ物。

【請求項 3】

前記チアゾリジンジオン化合物が、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、トログリタゾン、エングリタゾン、シグリタゾンおよびネトグリタゾンからなる群から選択される、請求項 2 に記載の組み合わせ物。

【請求項 4】

前記チアゾリジンジオン化合物がピオグリタゾンである、請求項 3 に記載の組み合わせ物。

【請求項 5】

前記患者が白血病を患っている、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の組み合わせ物。

【請求項 6】

前記患者が慢性骨髄性白血病 ( C M L ) または急性骨髄性白血病を患っている、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の組み合わせ物。

【請求項 7】

前記 T K I が、イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ、ポナチニブ、ルキソリチニブ、キザルチニブ、スニチニブおよび A M N 1 0 7 からなる群から選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の組み合わせ物。

【請求項 8】

前記 T K I が B C R - A B L のリン酸化を阻害する、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の組み合わせ物。

【請求項 9】

前記 P P A R アゴニストが約 1 5 ~ 6 0 m g / 日の用量で投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の組み合わせ物。

【請求項 10】

前記 P P A R アゴニストが約 3 0 ~ 5 0 m g / 日の用量で投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の組み合わせ物。

【請求項 11】

前記 T K I が約 3 0 0 ~ 8 0 0 m g / 日の用量で投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 1 0 のいずれかに記載の組み合わせ物。

【請求項 12】

前記 T K I が約 3 0 0 ~ 4 0 0 m g / 日の用量で投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 1 1 のいずれかに記載の組み合わせ物。

【請求項 13】

前記反応が、血液学的完全寛解 ( C H R )、細胞遺伝学的大寛解 ( M C R )、細胞遺伝学的完全寛解 ( C C R )、分子遺伝学的効果 ( M M R ) および分子遺伝学的完全寛解 ( C M R ) からなる群から選択される、請求項 1 ~ 1 2 のいずれかに記載の組み合わせ物。

【請求項 14】

前記 T K I が、前記 P P A R アゴニストの投与の前に少なくとも 3 か月間投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 1 3 のいずれかに記載の組み合わせ物。

【請求項 15】

前記 P P A R アゴニストが前記 T K I と併用して 2 ~ 1 2 か月の間投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 1 4 のいずれかに記載の組み合わせ物。

【請求項 16】

前記 T K I の投与が、前記 P P A R アゴニストの投与が中止された後に継続されることを特徴とする、請求項 1 ~ 1 5 のいずれかに記載の組み合わせ物。

【請求項 17】

前記血液がんが骨髄性がんであり、前記 T K I が、約 3 0 0 ~ 4 0 0 m g / 日の用量で投与され、前記 P P A R アゴニストが前記患者に約 3 0 ~ 5 0 m g / 日の用量で投与されことを特徴とし、該 P P A R アゴニストがチアゾリジンジオン化合物である、請求項 1 ~ 1 5 のいずれかに記載の組み合わせ物。

## 【請求項 18】

前記チアゾリジンジオン化合物が、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、トログリタゾン、エングリタゾン、シグリタゾンおよびネトグリタゾンからなる群から選択され、前記チアゾリジンジオン化合物が、CMRが達成されるまで約2～12か月間投与されることを特徴とする、請求項17に記載の組み合わせ物。

## 【請求項 19】

前記チアゾリジンジオン化合物が、2か月の間約30mg/日の用量で投与され、そしてその後合計12か月の間約45mg/日の用量で投与されることを特徴とする、請求項18に記載の組み合わせ物。

## 【請求項 20】

前記患者が、t(9;22)(q34;q11)相互転座(der22またはPh+染色体)およびBCR-ABL融合タンパク質の発現によって特徴付けられるCMLを有し、前記TKIがBCR-ABLのリン酸化を阻害し、約300～400mg/日の用量で投与され、前記PPAR $\alpha$ アゴニストがチアゾリジンジオン化合物であり、分子遺伝学的完全寛解(CMR)が達成されるまで約30～50mg/日の用量で投与されることを特徴とする、請求項1～19のいずれかに記載の組み合わせ物。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0021

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0021】

本発明のその他の特徴および利点は、以下の記載および特許請求から明らかである。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

インピボで血液がんの幹細胞を排除する方法であって：

(A)血液がんの患者に有効量の抗がん剤を投与する工程と；

(B)該患者に有効量のシグナル伝達兼転写活性化因子5(STAT5)アンタゴニストを投与する工程と；

を含む、方法。

(項目2)

患者における血液がんの再発を防ぐ方法であって：

(A)該患者に有効量の抗がん剤を投与する工程と；

(B)該患者に有効量のSTAT5アンタゴニストを投与する工程と；

を含む、方法。

(項目3)

前記抗がん剤が、前記患者における反応の安定した累積発生率が達成されるまで、前記STAT5アンタゴニストの前に投与される、前記項目のいずれかに記載の方法。

(項目4)

前記反応が、血液学的完全寛解(CHR)、細胞遺伝学的大寛解(MCR)、細胞遺伝学的完全寛解(CCR)、分子遺伝学的効果(MMR)および分子遺伝学的完全寛解(CMR)からなる群から選択される、項目3に記載の方法。

(項目5)

前記抗がん剤が、前記STAT5アンタゴニストの投与の前に少なくとも3か月間投与される、前記項目のいずれかに記載の方法。

(項目6)

前記STAT5アンタゴニストが前記抗がん剤と併用して2～12か月の間投与される、項目5に記載の方法。

(項目7)

前記抗がん剤の投与が、前記S T A T 5アンタゴニストの投与が中止された後に継続される、項目6に記載の方法。

[ [特に、2～12か月、例えば2～6か月] ]

(項目8)

前記S T A T 5アンタゴニストが、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体ガンマ ( P P A R ) アゴニストである、前記項目のいずれかに記載の方法。

(項目9)

前記S T A T 5アンタゴニストがチアゾリジンジオン化合物である、前記項目のいずれかに記載の方法。

(項目10)

前記チアゾリジンジオン化合物が、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、トログリタゾン、エングリタゾン、シグリタゾンおよびネトグリタゾンからなる群から選択されるグリタゾンである、項目9に記載の方法。

(項目11)

前記チアゾリジンジオン化合物がピオグリタゾンである、項目9に記載の方法。

(項目12)

前記患者が白血病を患っている、前記項目のいずれかに記載の方法。

(項目13)

前記患者が慢性骨髄性白血病 ( C M L ) または急性骨髄性白血病を患っている、前記項目のいずれかに記載の方法。

(項目14)

前記白血病がC M Lである、項目13に記載の方法。

(項目15)

前記抗がん剤がチロシンキナーゼ阻害剤 ( T K I ) である、前記項目のいずれかに記載の方法。

(項目16)

前記T K Iが、イマチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ、ポナチニブ、ルキソリチニブ、キザルチニブおよびスニチニブからなる群から選択される、項目15に記載の方法。

(項目17)

前記T K Iがイマチニブである、項目15に記載の方法。

(項目18)

前記S T A T 5アンタゴニストが約15～60mg/日の用量で投与される、前記項目のいずれかに記載の方法。

(項目19)

前記S T A T 5アンタゴニストが約30～50mg/日の用量で投与される、前記項目のいずれかに記載の方法。

(項目20)

前記抗がん剤が約300～800mg/日の用量で投与される、前記項目のいずれかに記載の方法。

(項目21)

前記抗がん剤が約300～400mg/日の用量で投与される、前記項目のいずれかに記載の方法。

(項目22)

インビボの骨髄性幹細胞を排除する方法であって：

( A ) 骨髄性がんの患者に約300～400mg/日のT K Iを投与する工程と；

( B ) 該患者に約30～50mg/日のチアゾリジンジオン化合物を投与する工程と；  
を含む、方法。

(項目23)

骨髄性がんの再発を防ぐ方法であって：

( A ) 骨髄性がんの患者に約 3 0 0 ~ 4 0 0 m g / 日の T K I を投与する工程と；

( B ) 該患者に約 3 0 ~ 5 0 m g / 日のチアゾリジンジオン化合物を投与する工程と；  
を含む、方法。

( 項目 2 4 )

前記チアゾリジンジオン化合物がピオグリタゾンである、項目 2 2 または項目 2 3 に記載の方法。

( 項目 2 5 )

前記 T K I がイマチニブである、項目 2 2 または項目 2 3 に記載の方法。

( 項目 2 6 )

前記 T K I が、反応の安定した累積発生率が前記患者において達成されるまで投与される、項目 2 2 または項目 2 3 に記載の方法。

( 項目 2 7 )

前記ピオグリタゾンが、C M R が達成されるまで約 2 ~ 1 2 か月の間投与される、前記項目のいずれかに記載の方法。

( 項目 2 8 )

前記ピオグリタゾンが、2 か月の間約 3 0 m g / 日の用量で投与され、そしてその後に合計 1 2 か月の間約 4 5 m g / 日の用量で投与される、前記項目のいずれかに記載の方法

。

( 項目 2 9 )

臨床的完全寛解が前記患者において達成されているとき、前記抗がん剤および前記 S T A T 5 アンタゴニストの投与が中止される、前記項目のいずれかに記載の方法。