

【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 9 月 24 日 (2020.9.24)

【公表番号】特表 2019-529420 (P2019-529420A)

【公表日】令和 1 年 10 月 17 日 (2019.10.17)

【年通号数】公開・登録公報 2019-042

【出願番号】特願 2019-514777 (P2019-514777)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/127 (2006.01)

A 6 1 K 47/14 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/5025 (2006.01)

A 6 1 K 31/53 (2006.01)

A 6 1 K 31/7068 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

C 1 2 N 15/88 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 9/127

A 6 1 K 47/14

A 6 1 P 35/02

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/5025

A 6 1 K 31/53

A 6 1 K 31/7068

A 6 1 K 48/00

C 1 2 N 15/113 1 1 0 Z

C 1 2 N 15/88 Z N A Z

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 8 月 12 日 (2020.8.12)

【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】

がんまたは骨髄異形成症候群（MDS）の処置を必要とする患者において、がんまたは骨髄異形成症候群（MDS）を処置するための組み合わせ物であって、

G r b 2 核酸とハイブリダイズするヌクレアーゼ耐性ポリヌクレオチドを含む第 1 医薬組成物、及び

シチジン類縁体を含む第 2 医薬組成物を含む、前記組み合わせ物。

【請求項 2】

がんの処置を必要とする患者において、がんを処置するための組み合わせ物であって、

G r b 2 核酸とハイブリダイズするヌクレアーゼ耐性ポリヌクレオチドを含む第 1 医薬組成物、及び

B c r - A b 1 チロシンキナーゼ阻害薬を含む第 2 医薬組成物を含む、前記組み合わせ物。

【請求項 3】

前記ポリヌクレオチドが G r b 2 核酸の翻訳開始部位とハイブリダイズする、請求項 1 または 2 に記載の組み合わせ物。

【請求項 4】

前記ポリヌクレオチドが、8 ～ 50 塩基の長さを有するオリゴヌクレオチドである、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

【請求項 5】

前記ポリヌクレオチドが、配列番号 1 で示される配列を有する、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

【請求項 6】

前記ポリヌクレオチドが P - エトキシ主鎖結合を含む、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

【請求項 7】

前記ポリヌクレオチドがリボソーム中に封入されている、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

【請求項 8】

前記第 1 医薬組成物がさらに中性脂質を含む、請求項 1 または 2 に記載の組み合わせ物。

【請求項 9】

前記第 1 医薬組成物が全身投与される、請求項 1 または 2 に記載の組み合わせ物。

【請求項 10】

前記第 1 医薬組成物が動脈内または静脈内への投与のために製剤化される、請求項 1 または 2 に記載の組み合わせ物。

【請求項 11】

前記第 1 医薬組成物が約 60 mg / m<sup>2</sup> ～ 約 90 mg / m<sup>2</sup> の投薬量で投与される、請求項 8 に記載の組み合わせ物。

【請求項 12】

前記第 1 医薬組成物が週に 2 ～ 4 回投与される、請求項 8 に記載の組み合わせ物。

【請求項 13】

前記 B c r - A b 1 チロシンキナーゼ阻害薬がダサチニブ、イマチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ、ポナチニブまたはパフェチニブである、請求項 2 に記載の組み合わせ物。

【請求項 14】

前記 B c r - A b 1 チロシンキナーゼ阻害薬がダサチニブである、請求項 2 に記載の組み合わせ物。

【請求項 15】

前記ダサチニブが約 140 mg の投薬量で投与される、請求項 14 に記載の組み合わせ物。

【請求項 16】

前記ダサチニブが 1 日 1 回投与される、請求項 14 に記載の組み合わせ物。

## 【請求項 17】

前記第2医薬組成物が全身投与される、請求項1または2に記載の組み合わせ物。

## 【請求項 18】

前記第2医薬組成物が、経口、動脈内または静脈内投与される、請求項17に記載の組み合わせ物。

## 【請求項 19】

前記第1医薬組成物が、前記第2医薬組成物の投与に先立って投与される、請求項1または2に記載の組み合わせ物。

## 【請求項 20】

前記第1医薬組成物及び前記第2医薬組成物が同時発生的に投与される、請求項1または2に記載の組み合わせ物。

## 【請求項 21】

前記第1医薬組成物及び前記第2医薬組成物が別個の経路で投与される、請求項1または2に記載の組み合わせ物。

## 【請求項 22】

前記患者がヒトである、請求項1または2に記載の組み合わせ物。

## 【請求項 23】

前記がんが、大腸癌、神経芽腫、乳癌、膵臓癌、脳癌、肺癌、胃癌、血液癌、皮膚癌、精巣癌、前立腺癌、卵巣癌、肝臓癌または食道癌、子宮頸癌、頭頸部癌、非メラノーマ性皮膚癌または神経膠芽腫である、請求項1または2に記載の組み合わせ物。

## 【請求項 24】

前記がんが血液癌である、請求項1または2に記載の組み合わせ物。

## 【請求項 25】

前記血液癌が、慢性骨髄性白血病（CML）、急性骨髄性白血病（AML）または骨髄異形成症候群（MDS）である、請求項24に記載の組み合わせ物。

## 【請求項 26】

前記CMLが移行期CMLまたは芽球期CMLである、請求項25に記載の組み合わせ物。

## 【請求項 27】

前記CMLまたはAMLがBcr - Abl陽性CMLまたはBcr - Abl陽性AMLである、請求項25に記載の組み合わせ物。

## 【請求項 28】

前記Bcr - Abl陽性CMLまたはBcr - Abl陽性AMLがT315I Bcr - Abl突然変異について陽性である、請求項27に記載の組み合わせ物。

## 【請求項 29】

前記CMLまたはAMLがフィラデルフィア染色体陽性CMLまたはフィラデルフィア染色体陽性AMLである、請求項25に記載の組み合わせ物。

## 【請求項 30】

前記患者が、以前にイマチニブによる処置が失敗した者である、請求項2に記載の組み合わせ物。

## 【請求項 31】

前記シチジン類縁体がデシタビン、シタラビンまたはアザシチジンである、請求項1に記載の組み合わせ物。

## 【請求項 32】

前記シチジン類縁体がデシタビンである、請求項31に記載の組み合わせ物。

## 【請求項 33】

前記シチジン類縁体がシタラビンである、請求項31に記載の組み合わせ物。

## 【請求項 34】

前記シタラビンが約20mgの投薬量で投与される、請求項33に記載の組み合わせ物。

## 【請求項 35】

前記シタラピンが1日2回投与される、請求項33に記載の組み合わせ物。

## 【請求項 36】

前記シタラピンが皮下投与される、請求項33に記載の組み合わせ物。

## 【請求項 37】

がんまたは骨髄異形成症候群(MDS)の処置を必要とする患者において、がんまたは骨髄異形成症候群(MDS)を処置するための医薬組成物であって、Grb2核酸とハイブリダイズするヌクレアーゼ耐性ポリヌクレオチドを含み、前記医薬組成物が、シチジン類縁体を含む第2医薬組成物と組み合わせて投与されることを特徴とする、前記医薬組成物。

## 【請求項 38】

がんまたは骨髄異形成症候群(MDS)の処置を必要とする患者において、がんまたは骨髄異形成症候群(MDS)を処置するための医薬組成物であって、シチジン類縁体を含み、前記医薬組成物が、Grb2核酸とハイブリダイズするヌクレアーゼ耐性ポリヌクレオチドを含む第2医薬組成物と組み合わせて投与されることを特徴とする、前記医薬組成物。

## 【請求項 39】

がんの処置を必要とする患者において、がんを処置するための医薬組成物であって、Grb2核酸とハイブリダイズするヌクレアーゼ耐性ポリヌクレオチドを含み、前記医薬組成物が、Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害薬を含む第2医薬組成物と組み合わせて投与されることを特徴とする、前記医薬組成物。

## 【請求項 40】

がんの処置を必要とする患者において、がんを処置するための医薬組成物であって、Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害薬を含み、前記医薬組成物が、Grb2核酸とハイブリダイズするヌクレアーゼ耐性ポリヌクレオチドを含む第2医薬組成物と組み合わせて投与されることを特徴とする、前記医薬組成物。

## 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0041

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0041】

以下の図面は、本明細書の一部を形成するものであり、本発明の特定の態様をさらに実証するために含まれている。本発明は、本明細書中で提示される具体的実施形態の詳細な説明と併せてこれらの図面を参照することによってよりよく理解され得る。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

がんの処置を、それを必要とする患者に施す方法であって、

前記患者においてGrb2核酸とハイブリダイズするヌクレアーゼ耐性ポリヌクレオチドを含む有効量の第1薬物療法、及び

Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害薬を含む第2薬物療法  
を前記患者に投与することを含む、前記方法。

(項目2)

前記ポリヌクレオチドがGrb2核酸の翻訳開始部位とハイブリダイズする、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記ポリヌクレオチドが、8～50塩基の長さを有するオリゴヌクレオチドである、項目1か項目2かのどちらかに記載の方法。

(項目4)

前記ポリヌクレオチドが、配列番号1で示される配列を有する、項目1～3のいずれか

1 項に記載の方法。

(項目 5)

前記ポリヌクレオチドが P - エトキシ主鎖結合を含む、項目 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 6)

前記ポリヌクレオチドがリポソーム中に封入されている、項目 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 7)

前記第 1 薬物療法がさらに中性脂質を含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 8)

前記第 1 薬物療法が全身投与される、項目 1 に記載の方法。

(項目 9)

前記第 1 薬物療法が動脈内または静脈内への投与のために製剤化される、項目 1 に記載の方法。

(項目 10)

前記第 1 薬物療法が約  $60 \text{ mg} / \text{m}^2$  ~ 約  $90 \text{ mg} / \text{m}^2$  の投薬量で投与される、項目 7 に記載の方法。

(項目 11)

前記第 1 薬物療法が週に 2 ~ 4 回投与される、項目 7 に記載の方法。

(項目 12)

前記 Bcr - Abl チロシンキナーゼ阻害薬がダサチニブ、イマチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ、ポナチニブまたはパフェチニブである、項目 1 に記載の方法。

(項目 13)

前記 Bcr - Abl チロシンキナーゼ阻害薬がダサチニブである、項目 1 に記載の方法。

(項目 14)

前記ダサチニブが約  $140 \text{ mg}$  の投薬量で投与される、項目 13 に記載の方法。

(項目 15)

前記ダサチニブが 1 日 1 回投与される、項目 13 に記載の方法。

(項目 16)

前記第 2 薬物療法が全身投与される、項目 1 に記載の方法。

(項目 17)

前記第 2 薬物療法が、経口、動脈内または静脈内投与される、項目 16 に記載の方法。

(項目 18)

前記第 1 薬物療法が、前記第 2 薬物療法の投与に先立って投与される、項目 1 に記載の方法。

(項目 19)

前記第 1 薬物療法及び前記第 2 薬物療法が同時発生的に投与される、項目 1 に記載の方法。

(項目 20)

前記第 1 薬物療法及び前記第 2 薬物療法が別個の経路で投与される、項目 1 に記載の方法。

(項目 21)

前記患者がヒトである、項目 1 に記載の方法。

(項目 22)

前記がんが、大腸癌、神経芽腫、乳癌、膵臓癌、脳癌、肺癌、胃癌、血液癌、皮膚癌、精巣癌、前立腺癌、卵巣癌、肝臓癌または食道癌、子宮頸癌、頭頸部癌、非メラノーマ性皮膚癌または神経膠芽腫である、項目 1 に記載の方法。

(項目 23)

前記がんが血液癌である、項目 1 に記載の方法。

(項目 2 4)

前記血液癌が、慢性骨髄性白血病 (CML)、急性骨髄性白血病 (AML) または骨髄異形成症候群 (MDS) である、項目 2 3 に記載の方法。

(項目 2 5)

前記 CML が移行期 CML または芽球期 CML である、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 2 6)

前記 CML または AML が Bcr - Abl 陽性 CML または Bcr - Abl 陽性 AML である、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 2 7)

前記 Bcr - Abl 陽性 CML または Bcr - Abl 陽性 AML が T315I Bcr - Abl 突然変異について陽性である、項目 2 6 に記載の方法。

(項目 2 8)

前記 CML または AML がフィラデルフィア染色体陽性 CML またはフィラデルフィア染色体陽性 AML である、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 2 9)

前記患者が、以前にイマチニブによる処置が失敗した者である、項目 1 に記載の方法。

(項目 3 0)

がんまたは骨髄異形成症候群 (MDS) の処置を、それを必要とする患者に施す方法であって、

Grb2 核酸とハイブリダイズするヌクレアーゼ耐性ポリヌクレオチドを含む有効量の第 1 薬物療法、及び

シチジン類縁体を含む第 2 薬物療法

を前記患者に投与することを含む、前記方法。

(項目 3 1)

前記ポリヌクレオチドが Grb2 核酸の翻訳開始部位とハイブリダイズする、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 3 2)

前記ポリヌクレオチドが、8 ~ 50 塩基の長さを有するオリゴヌクレオチドである、項目 3 0 か項目 3 1 かのどちらかに記載の方法。

(項目 3 3)

前記ポリヌクレオチドが、配列番号 1 で示される配列を有する、項目 3 0 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 4)

前記ポリヌクレオチドが P - エトキシ主鎖結合を含む、項目 3 0 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 5)

前記ポリヌクレオチドがリボソーム中に封入されている、項目 3 0 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 3 6)

前記第 1 薬物療法がさらに中性脂質を含む、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 3 7)

前記第 1 薬物療法が全身投与される、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 3 8)

前記第 1 薬物療法が動脈内または静脈内への投与のために製剤化される、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 3 9)

前記第 1 薬物療法が約 60 mg / m<sup>2</sup> ~ 約 90 mg / m<sup>2</sup> の投薬量で投与される、項目 3 6 に記載の方法。

(項目 4 0)

前記第 1 薬物療法が週に 2 ~ 4 回投与される、項目 3 6 に記載の方法。

(項目 4 1)

前記シチジン類縁体がデシタビン、シタラビンまたはアザシチジンである、項目 1 に記載の方法。

(項目 4 2)

前記シチジン類縁体がデシタビンである、項目 4 1 に記載の方法。

(項目 4 3)

前記シチジン類縁体がシタラビンである、項目 4 1 に記載の方法。

(項目 4 4)

前記シタラビンが約 20 mg の投薬量で投与される、項目 4 3 に記載の方法。

(項目 4 5)

前記シタラビンが 1 日 2 回投与される、項目 4 3 に記載の方法。

(項目 4 6)

前記シタラビンが皮下投与される、項目 4 3 に記載の方法。

(項目 4 7)

前記第 1 薬物療法が、前記第 2 薬物療法の投与に先立って投与される、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 4 8)

前記第 1 薬物療法及び前記第 2 薬物療法が同時発生的に投与される、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 4 9)

前記第 2 薬物療法が、前記第 1 薬物療法の投与に先立って投与される、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 5 0)

前記第 1 薬物療法及び前記第 2 薬物療法が別個の経路で投与される、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 5 1)

前記患者がヒトである、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 5 2)

前記がんが、大腸癌、神経芽腫、乳癌、膵臓癌、脳癌、肺癌、胃癌、血液癌、皮膚癌、精巣癌、前立腺癌、卵巣癌、肝臓癌または食道癌、子宮頸癌、頭頸部癌、非メラノーマ性皮膚癌または神経膠芽腫である、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 5 3)

前記がんが血液癌である、項目 5 2 に記載の方法。

(項目 5 4)

前記血液癌が、慢性骨髄性白血病 (CML)、急性骨髄性白血病 (AML) または骨髄異形成症候群 (MDS) である、項目 5 3 に記載の方法。

(項目 5 5)

前記 CML が移行期 CML または芽球期 CML である、項目 5 4 に記載の方法。

(項目 5 6)

前記 CML または AML が Bcr - Abl 陽性 CML または Bcr - Abl 陽性 AML である、項目 5 4 に記載の方法。

(項目 5 7)

前記 Bcr - Abl 陽性 CML または Bcr - Abl 陽性 AML が T315I Bcr - Abl 突然変異について陽性である、項目 5 6 に記載の方法。

(項目 5 8)

前記 CML または AML がフィラデルフィア染色体陽性 CML またはフィラデルフィア染色体陽性 AML である、項目 5 4 に記載の方法。