

【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27年1月8日 (2015.1.8)

【公表番号】特表2013-545757(P2013-545757A)

【公表日】平成25年12月26日 (2013.12.26)

【年通号数】公開・登録公報2013-069

【出願番号】特願2013-539999(P2013-539999)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/06 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/436 (2006.01)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 K 31/337 (2006.01)

A 6 1 K 31/501 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/4155 (2006.01)

A 6 1 K 31/66 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/06

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 31/436

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/337

A 6 1 K 31/501

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 31/4155

A 6 1 K 31/66

A 6 1 K 31/506

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 1 2 N 15/00 A

C 1 2 Q 1/68 A

【手続補正書】

【提出日】平成26年11月14日 (2014.11.14)

【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】

治療上有効な量の少なくとも一つの M E K 阻害剤および少なくとも一つの m T O R 阻害剤を含んでなる、癌を有する哺乳動物の治療に用いるための医薬組成物であって、前記哺乳動物が、少なくとも一つの R a s タンパク質または少なくとも一つの R a s タンパク質をコードする遺伝子に少なくとも一つの突然変異を有し、かつ L K B 1 / S T K 1 1 に少なくとも一つの突然変異、欠失、または挿入を有する、医薬組成物。

## 【請求項 2】

前記少なくとも一つの R a s タンパク質または少なくとも一つの R a s タンパク質をコードする遺伝子における少なくとも一つの突然変異が、K - r a s、N - r a s、または H - r a s にある、請求項 1 に記載の 医薬組成物。

## 【請求項 3】

前記少なくとも一つの R a s タンパク質をコードする少なくとも一つの遺伝子における突然変異が、エキソン 2 または 3 にある、請求項 1 または 2 に記載の 医薬組成物。

## 【請求項 4】

前記少なくとも一つの R a s タンパク質をコードする遺伝子が、コドン 1 2、1 3、1 4、6 0、6 1、7 4、7 6、および 1 4 6 から選択される r a s コドンのうち少なくとも一つに突然変異を有する、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

## 【請求項 5】

前記 R a s 突然変異が、G 1 2 S、G 1 2 V、G 1 2 D、G 1 2 A、G 1 2 C、G 1 2 R、G 1 2 F、G 1 3 C、G 1 3 A、G 1 3 D、G 1 3 R、V 1 4 I、G 6 0 E、Q 6 1 H、Q 6 1 K、Q 6 1 R、T 7 4 P、E 7 6 G、E 7 6 K、E 7 6 Q、および A 1 4 6 T から選択されるものである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

## 【請求項 6】

前記哺乳動物が、アミノ酸変化 D 1 9 4 V を引き起こす 5 8 1 A > T、アミノ酸変化 P 2 8 1 L を引き起こす 8 4 2 C > T、アミノ酸変化 E 1 9 9 Q を引き起こす 5 9 5 G > C、アミノ酸変化 F 3 5 4 L を引き起こす 1 0 6 2 C > G、アミノ酸変化 H 1 7 4 R を引き起こす 5 2 1 A > G、アミノ酸変化 D 1 7 6 Y を引き起こす 5 2 6 G > T、アミノ酸変化 D 1 9 4 Y を引き起こす 5 8 0 G > T、アミノ酸変化 D 1 9 4 N を引き起こす 5 8 0 G > A、アミノ酸変化 G 5 6 W を引き起こす 1 6 6 G > T、アミノ酸変化 G 5 6 V を引き起こす 1 6 7 G > T、アミノ酸変化 G 1 9 6 Y を引き起こす 5 8 7 G > T、アミノ酸変化 K 7 8 E を引き起こす 2 3 2 A > G、アミノ酸変化 G 2 4 2 R を引き起こす 7 2 4 G > C、アミノ酸変化 G 2 4 2 V を引き起こす 7 2 5 G > T、アミノ酸変化 D 2 3 7 Y を引き起こす 7 0 9 G > T、アミノ酸変化 R 3 0 4 G を引き起こす 9 1 0 C > G、アミノ酸変化 D 2 7 7 Y を引き起こす 8 2 9 G > T、アミノ酸変化 W 3 0 8 L を引き起こす 9 2 3 G > T、アミノ酸変化 L 2 8 5 Q を引き起こす 8 5 4 T > A、アミノ酸変化 R 4 0 9 W を引き起こす 1 2 2 5 C > T、アミノ酸変化 R 8 6 G を引き起こす 2 5 6 C > G、アミノ酸変化 F 3 5 4 L を引き起こす 1 0 6 2 C > G、アミノ酸変化 Y 2 7 2 Y を引き起こす 8 1 6 C > T、アミノ酸変化 G 1 6 3 C を引き起こす 4 8 7 G > T、アミノ酸変化 Q 1 2 3 R を引き起こす 3 6 8 A > G、およびアミノ酸変化 R 4 2 6 W を引き起こす 1 2 7 6 C > T から選択される、L K B 1 における少なくとも一つのミスセンス突然変異を有する、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

## 【請求項 7】

前記哺乳動物が、アミノ酸変化 Q 3 7 X を引き起こす 1 0 9 C > T、アミノ酸変化 Q 1 7 0 X を引き起こす 5 0 8 C > T、アミノ酸変化 S 6 9 X を引き起こす 2 0 6 C > A、アミノ酸変化 E 1 2 0 X を引き起こす 3 5 8 G > T、アミノ酸変化 Y 6 0 X を引き起こす 1 8 0 C > G、アミノ酸変化 Y 6 0 X を引き起こす 1 8 0 C > A、アミノ酸変化 E 1 9 9 X を引き起こす 5 9 5 G > T、アミノ酸変化 Q 1 3 7 X を引き起こす 4 0 9 C > T、アミノ酸変化 E 1 6 5 X を引き起こす 4 9 3 G > T、アミノ酸変化 K 1 9 1 X を引き起こす 5 7 1 A > T、アミノ酸変化 Q 2 2 0 X を引き起こす 6 5 8 C > T、アミノ酸変化 E 6 5 X を引き起こす 1 9 3 G > T、アミノ酸変化 K 4 4 X を引き起こす 1 3 0 A > T、アミノ酸変化 C 2 1 0 X を引き起こす 6 3 0 C > A、アミノ酸変化 E 2 2 3 X を引き起こす 6 6 7 G > T、アミノ酸変化 E 7 0 X を引き起こす 2 0 8 G > T、アミノ酸変化 W 3 3 2 X を引き起こす 9 9 6 G > A、アミノ酸変化 E 3 1 7 X を引き起こす 9 4 9 G > T、アミノ酸変化 W 3 3 2 X を引き起こす 9 9 6 G > A、アミノ酸変化 Q 2 2 0 X を引き起こす 6 5 8 C > T、およびアミノ酸変化 Q 1 5 9 X を引き起こす 4 7 5 C > T から選択される、L K B 1 における少なくとも一つのナンセンス突然変異を有する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に

記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記哺乳動物が、120\_\_130del111、153delG、126\_\_149del24、291\_\_464del174、291\_\_597del307、465\_\_597del1133、842delC、735\_\_862del128、166\_\_178del13、431delC、579delC、157delG、810delG、598\_\_13del122、544\_\_546delCTG、827delG、169delG、291\_\_378del88、598delG、842delC、465\_\_862del1398、633delG、1302del1302、379\_\_433del55、128\_\_129delC、142\_\_143delA、180delC、209delA、227\_\_228delC、47\_\_651del605、153\_\_536del384、エキソン2-3del、エキソン2-3del、エキソン2-4del、562\_\_563delG、エキソン4del、エキソン4del、エキソン4del、エキソン4del、610\_\_623del14、837delC、464\_\_465del2GGinsTTGCT、75\_\_76del2&insT、125\_\_127insGG、584\_\_585insT、704\_\_705insA、152\_\_153insCT、842\_\_843insC、649\_\_650insG、127\_\_128insGG、979\_\_980insAG、165\_\_166insT、エキソン6del、1039\_\_1040insG、735-2A>T、5982AT、465-1G>A、465-1G>T、291-2A>T、921-1G>A、597+1G>T、143\_\_144>T、841\_\_842>T、および271\_\_272GG>TTから選択される、LKB1における少なくとも一つの欠失、挿入、置換、または複合突然変異を有する、請求項1～7のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記LKB1の欠失、挿入、または突然変異が、触媒キナーゼドメイン内にある、請求項1～8のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記LKB1の欠失、挿入、または突然変異が、コドン50～337内にある、請求項1～9のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記LKB1の欠失、挿入、または突然変異が、末端切断型LKB1タンパク質を生じる、請求項1～10のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記哺乳動物がヒトである、請求項1～11のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記癌が固形腫瘍癌である、請求項1～12のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記癌が非小細胞肺癌(NSCLC)である、請求項1～13のいずれか一項に記載の医薬組成物。

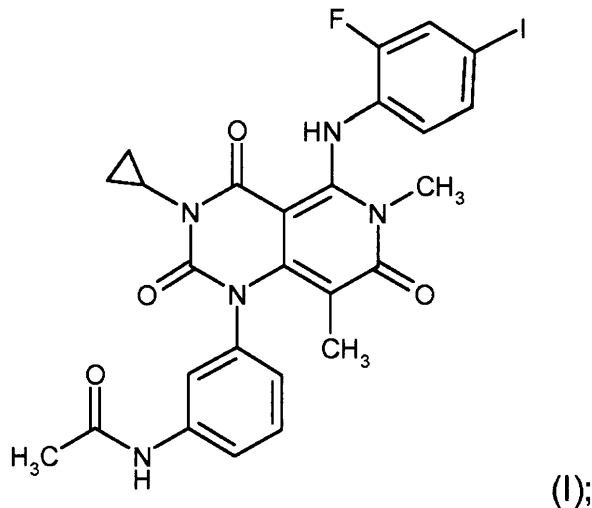
【請求項 15】

前記癌が膵臓癌である、請求項1～14のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記MEK阻害剤が、下記構造(I)：

## 【化 1】



で表される化合物、その薬学的に許容可能な塩、または溶媒和物を含んでなる、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 17】

前記 m T O R 阻害剤が、ラパマイシン、ラパログ、エベロリムス、デフォロリムス、およびテムシロリムスから選択されるものである、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 18】

前記腫瘍細胞がまた少なくとも一つの B r a f 突然変異も有する、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 19】

前記 B r a f 突然変異が、R 4 6 2 I、I 4 6 3 S、G 4 6 4 V、G 4 6 4 E、G 4 6 6 A、G 4 6 6 E、G 4 6 6 V、G 4 6 9 A、G 4 6 9 E、D 5 9 4 V、F 5 9 5 L、G 5 9 6 R、L 5 9 7 V、L 5 9 7 R、T 5 9 9 I、V 6 0 0 E、V 6 0 0 D、V 6 0 0 K、V 6 0 0 R、T 1 1 9 S、および K 6 0 1 E から選択されるものである、請求項 18 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 20】

前記哺乳動物が、治療上有効な量の少なくとも一つの M E K 阻害剤および少なくとも一つの m T O R 阻害剤に対して完全反応を示す、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 21】

治療上有効な量の少なくとも一つの M E K 阻害剤と、少なくとも一つの m T O R 阻害剤とを含む、哺乳動物に用いるための医薬組成物であって、

前記哺乳動物において、少なくとも一つの R a s タンパク質または少なくとも一つの R a s タンパク質をコードする遺伝子における少なくとも一つの突然変異、ならびに L K B 1 における少なくとも一つの突然変異、欠失、および / または挿入を有するか否かが決定され、ならびに

前記哺乳動物において、少なくとも一つの R a s タンパク質または少なくとも一つの R a s タンパク質をコードする遺伝子に少なくとも一つの突然変異を有し、かつ、L K B 1 に少なくとも一つの突然変異、欠失および / または挿入を有さない場合には、前記哺乳動物に治療上有効な量の少なくとも一つの M E K 阻害剤および少なくとも一つの m T O R 阻害剤が投与されるように用いられる、医薬組成物。

## 【請求項 22】

治療上有効な量の少なくとも一つの M E K 阻害剤と、少なくとも一つの m T O R 阻害剤

とを含む、ヒト被験体の癌の治療に用いるための医薬組成物であって、

前記被験体から少なくとも一つの第 1 のサンプルが得られ、

前記被験体からの少なくとも一つの第 1 のサンプルにおいて、少なくとも一つの R a s タンパク質または少なくとも一つの R a s タンパク質をコードする遺伝子における少なくとも一つの突然変異が検出され、

場合により、前記被験体から少なくとも一つの第 2 のサンプルが得られ、

前記被験体からの少なくとも一つの前記第 1 のサンプルまたは少なくとも一つの前記任意選択の第 2 のサンプルから、少なくとも一つの L K B 1 突然変異、欠失、および / または挿入が検出され、および

前記第 1 および / または第 2 のサンプルにおいて少なくとも一つの R a s 突然変異および少なくとも一つの L K B 1 突然変異、欠失、および / または挿入が検出される場合に、治療上有効な量の少なくとも一つの M E K 阻害剤および少なくとも一つの m T O R 阻害剤が投与されるように用いられる、医薬組成物。

【請求項 2 3】

前記第 1 のサンプルおよび前記第 2 のサンプルが同じサンプルである、請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

前記第 1 のサンプルが腫瘍サンプルである、請求項 2 2 または 2 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

前記第 1 のサンプルが血液サンプルである、請求項 2 2 または 2 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

前記第 1 のサンプルおよび前記第 2 のサンプルが異なるサンプルである、請求項 2 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

前記第 1 のサンプルが腫瘍サンプルであり、前記第 2 のサンプルが血液サンプルである、請求項 2 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

被験体が少なくとも一つの R a s タンパク質もしくは少なくとも一つの R a s タンパク質をコードする遺伝子における少なくとも一つの突然変異を有し、または L K B 1 における少なくとも一つの突然変異、欠失、もしくは挿入を有する場合には、少なくとも一つの M E K 阻害剤および少なくとも一つの m T O R 阻害剤による治療に対する、被験体の高い反応の可能性を相関させるように用いられる、請求項 2 2 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 9】

前記癌が固形腫瘍癌である、請求項 2 2 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 0】

前記癌が非小細胞肺癌 ( N S C L C ) である、請求項 2 2 ~ 2 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

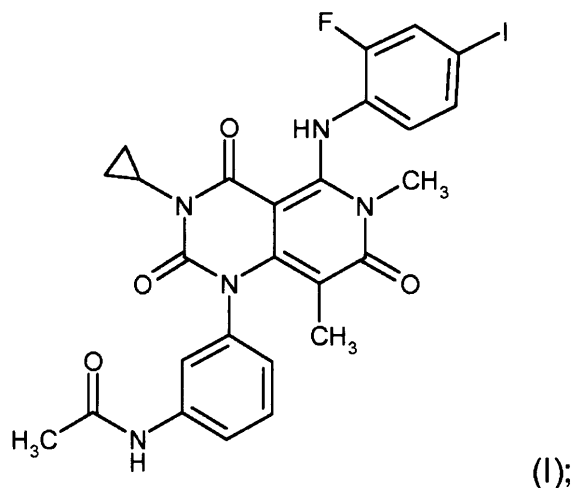
【請求項 3 1】

前記癌が膵臓癌である、請求項 2 2 ~ 2 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 2】

前記 M E K 阻害剤が下記構造 ( I ) :

## 【化 2】



で表される化合物、その薬学的に許容可能な塩、または溶媒和物を含んでなる、請求項 22 ~ 31 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

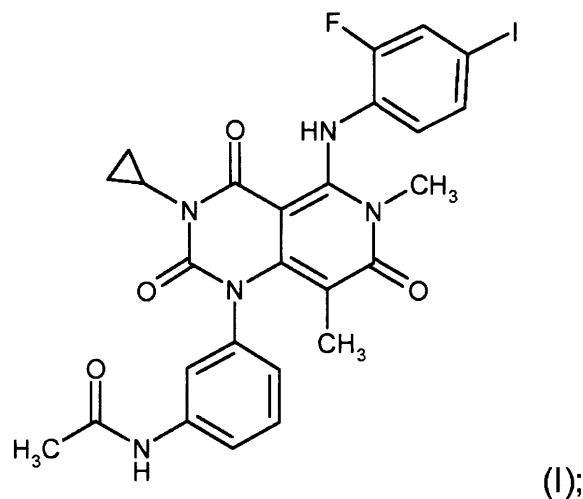
## 【請求項 33】

前記 m T O R 阻害剤がエベロリムスである、請求項 22 ~ 32 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 34】

下記構造 (I) で表される化合物、その薬学的に許容可能な塩、または溶媒和物を含んでなる少なくとも一つの M E K 阻害剤を含んでなる、癌を有するヒトの治療に用いるための医薬組成物であって、

## 【化 3】



前記ヒト由来のサンプルから、R a s タンパク質または少なくとも一つの R a s タンパク質をコードする遺伝子における、少なくとも一つの突然変異を検出すること、

前記ヒト由来のサンプルから、L K B 1 における少なくとも一つの突然変異、欠失または挿入の有無を検出すること、ならびに

少なくとも R a s タンパク質または少なくとも一つの R a s タンパク質をコードする遺伝子における少なくとも一つの突然変異が検出され、かつ、前記ヒト由来のサンプルから L K B 1 における少なくとも一つの突然変異、欠失、または挿入が検出されない場合に投与されるように用いられる、医薬組成物。

## 【請求項 35】

少なくとも一つの B R G 1 突然変異の有無を検出することをさらに含んでなる、請求項

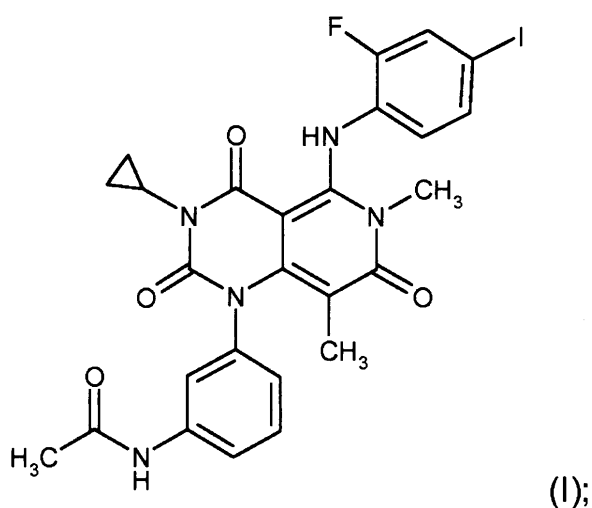
【請求項 36】

【請求項 37】

**【請求項 38】**

【請求項 39】

【化 4】



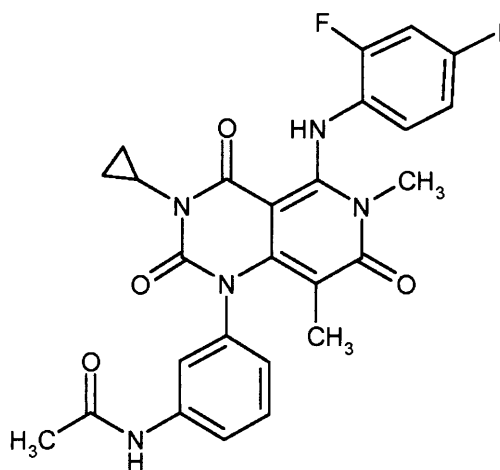
【請求項 40】

【請求項 4 1】

【請求項 42】

下記構造（Ⅰ）で表される化合物、その薬学的に許容可能な塩、または溶媒和物を含んでなる少なくとも一つのMEK阻害剤と、ドセタキセル、PI3k/mTOR阻害剤、ダサチニブ、AKT阻害剤、およびエペロリムスの群から選択される少なくとも一つの付加的薬剤とを含んでなる、NSCLCを有するヒトの治療に用いるための医薬組成物であって、

【化 5】



(I);

前記ヒトが少なくとも一つの R a s タンパク質または少なくとも一つの R a s タンパク質をコードする遺伝子に少なくとも一つの突然変異を有する、医薬組成物。

【請求項 4 3】

前記 P I 3 k / m T O R 阻害剤が 2 , 4 - ジフルオロ - N - { 2 - ( メチルオキシ ) - 5 - [ 4 - ( 4 - ピリダジニル ) - 6 - キノリニル ] - 3 - ピリジニル } ベンゼンスルホンアミド、その薬学的に許容可能な塩、または溶媒和物である、請求項 4 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 4】

前記 A K T 阻害剤が、N - { ( 1 S ) - 2 - アミノ - 1 - [ ( 3 - フルオロフェニル ) メチル ] エチル } - 5 - クロロ - 4 - ( 4 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 2 - チオフェンカルボキサミド、その薬学的に許容可能な塩、または溶媒和物である、請求項 4 2 に記載の医薬組成物。