

【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Rasタンパク質または少なくとも一つのRas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-ras、N-ras、またはH-ras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Ras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Rasタンパク質をコードする遺伝子が、コドン12、13、14、60、61、74、76、および146から選択されるras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Ras突然変異が、G12S、G12V、G12D、G12A、G12C、G12R、G12F、G13C、G13A、G13D、G13R、V14I、G60E、Q61H、Q61K、Q61R、T74P、E76G、E76K、E76Q、およびA146T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D194Vを引き起こす581A>T、アミノ酸変化P281Lを引き起こす842C>T、アミノ酸変化E199Qを引き起こす595G>C、アミノ酸変化F354Lを引き起こす1062C>G、アミノ酸変化H174Rを引き起こす521A>G、アミノ酸変化D176Yを引き起こす526G>T、アミノ酸変化D194Yを引き起こす580G>T、アミノ酸変化D194Nを引き起こす580G>A、アミノ酸変化G56Wを引き起こす166G>T、アミノ酸変化G56Vを引き起こす167G>T、アミノ酸変化G196Yを引き起こす587G>T、アミノ酸変化K78Eを引き起こす232A>G、アミノ酸変化G242Rを引き起こす724G>C、アミノ酸変化G242Vを引き起こす725G>T、アミノ酸変化D237Yを引き起こす709G>T、アミノ酸変化R304Gを引き起こす910C>G、アミノ酸変化D277Yを引き起こす829G>T、アミノ酸変化W308Lを引き起こす923G>T、アミノ酸変化L285Qを引き起こす854T>A、アミノ酸変化R409Wを引き起こす1225C>T、アミノ酸変化R86Gを引き起こす256C>G、アミノ酸変化F354Lを引き起こす1062C>G、アミノ酸変化Y272Yを引き起こす816C>T、アミノ酸変化G163Cを引き起こす487G>T、アミノ酸変化Q123Rを引き起こす368A>G、およびアミノ酸変化R426Wを引き起こす1276C>Tから選択される、LK B1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Q37Xを引き起こす109C>T、アミノ酸変化Q170Xを引き起こす508C>T、アミノ酸変化S69Xを引き起こす206C>A、アミノ酸変化E120Xを引き起こす358G>T、アミノ酸変化Y60Xを引き起こす180C>A、アミノ酸変化E199Xを引き起こす595G>T、アミノ酸変化Q137Xを引き起こす409C>T、アミノ酸変化E165Xを引き起こす493G>T、アミノ酸変化K191Xを引き起こす571A>T、アミノ酸変化Q220Xを引き起こす658C>T、アミノ酸変化E65Xを引き起こす193G>T、アミノ酸変化K44Xを引き起こす130A>T、アミノ酸変化C210Xを引き起こす630C>A、アミノ酸変化E223Xを引き起こす667G>T、アミノ酸変化E70Xを引き起こす208G>T、アミノ酸変化W332Xを引き起こす996G>A、アミノ酸変化E317Xを引き起こす949G>T、アミノ酸変化W332Xを引き起こす996G>A、アミノ酸変化Q220Xを引き起こす658C>T、およびアミノ酸変化Q159Xを引き起こす475C>Tから選択される、LK B1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_130 del 111、153 del G、126_149 del 24、291_464 del 174、291_597 del 307、465_597 del 1133、842 del C、735_862 del 128、166_178 del 113、431 del C、579 del C、157 del G、810 del G、598_13 del 122、544_546 del CTG、827 del G、169 del G、291_378 del 188、598 del G、842 del C、465_862 del 1398、633 del G、1302 del 1302、379_433 del 155、128_129 del 1C、142_143 del A、180 del C、209 del A、227_228 del 1C、47_651 del 605、153_536 del 384、エキソン2-3 del 1、エキソン2-3 del 1、エキソン2-3 del 1、エキソン2-4 del 1、562_563 del G、エキソン4 del 1、エキソン4 del 1、エキソン4 del 1、エキソン4 del 1、610_623 del 114、837 del C、464_465 del 12GG ins TT GCT、75_76 del 12 & ins T、125_127 ins GG、584_585 ins T、704_705 ins A、152_153 ins CT、842_843 ins C、649_650 ins G、127_128 ins GG、979_980 ins AG、165_166 ins T、エキソン6 del 1、1039_1040 ins G、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】

前記癌が固体腫瘍癌である、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。

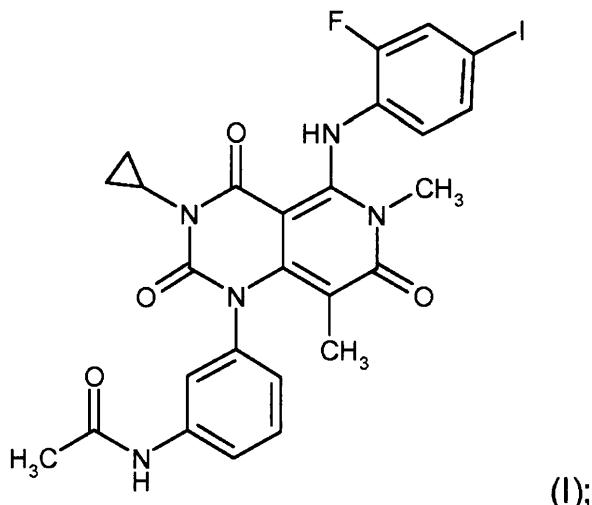
【請求項 15】

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mTOR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Braf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Braf突然変異が、R462I、I463S、G464V、G464E、G466A、G466E、G466V、G469A、G469E、D594V、F595L、G596R、L597V、L597R、T599I、V600E、V600D、V600K、V600R、T119S、およびK601E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MEK阻害剤および少なくとも一つのmTOR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MEK阻害剤と、少なくとも一つのmTOR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Rasタンパク質または少なくとも一つのRas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LKB1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Rasタンパク質または少なくとも一つのRas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、LKB1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MEK阻害剤および少なくとも一つのmTOR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MEK阻害剤と、少なくとも一つのmTOR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Rasタンパク質または少なくとも一つのRas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LKB1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Ras突然変異および少なくとも一つのLKB1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MEK阻害剤および少なくとも一つのmTOR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23】

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22に記載の医薬組成物。

【請求項24】

前記第1のサンプルが腫瘍サンプルである、請求項22または23に記載の医薬組成物。

【請求項25】

前記第1のサンプルが血液サンプルである、請求項22または23に記載の医薬組成物。

【請求項26】

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23に記載の医薬組成物。

【請求項27】

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26に記載の医薬組成物。

【請求項28】

被験体が少なくとも一つのRasタンパク質もしくは少なくとも一つのRas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LKB1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MEK阻害剤および少なくとも一つのmTOR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關させるように用いられる、請求項22～27のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項29】

前記癌が 固形腫瘍癌である、請求項22～28のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項30】

前記癌が 非小細胞肺癌（NSCLC）である、請求項22～29のいずれか一項に記載の医薬組成物。

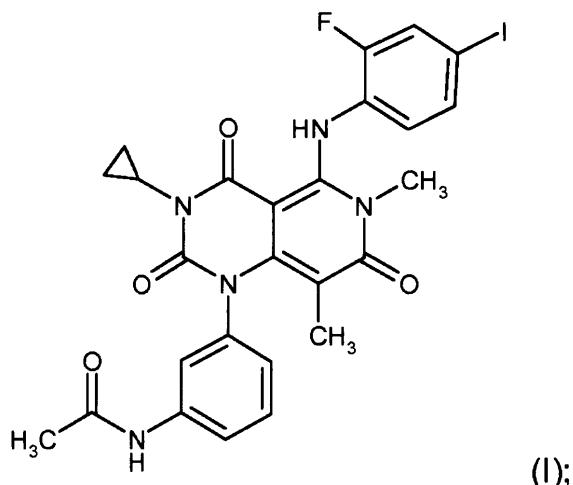
【請求項31】

前記癌が 脾臓癌である、請求項22～29のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項32】

前記MEK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。

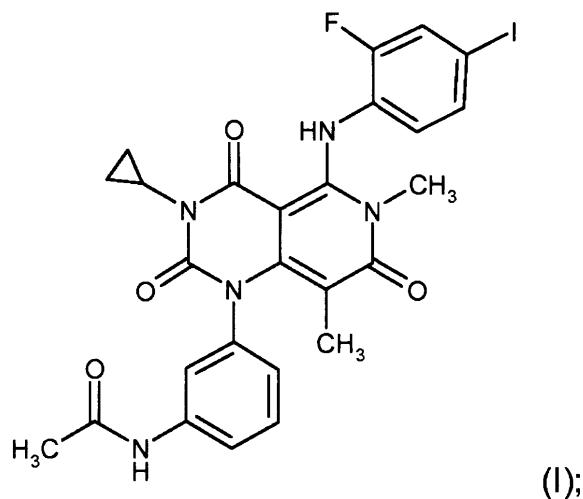
【請求項33】

前記mTOR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MEK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、Rasタンパク質または少なくとも一つのRas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、LKB1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Rasタンパク質または少なくとも一つのRas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LKB1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BRG1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

3 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 6】

治療上有効な量の少なくとも一つのm T O R 阻害剤をさらに含んでなる、請求項 3 4 または 3 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 7】

構造(I)がナトリウム塩の形態である、請求項 3 3 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

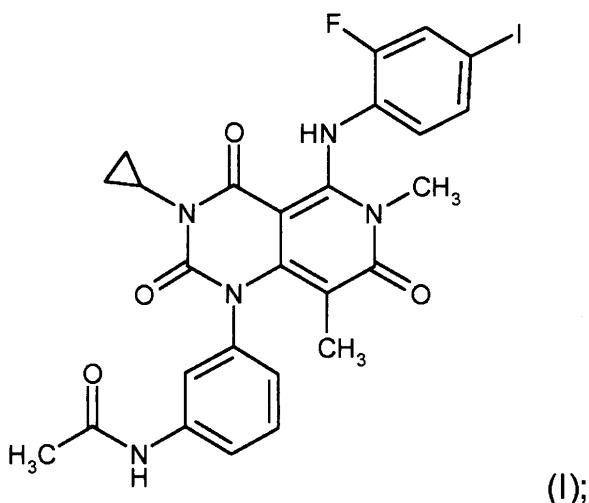
【請求項 3 8】

構造(I)がジメチルスルホキシド溶媒和物の形態である、請求項 3 3 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 9】

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 阻害剤と、少なくとも一つのm T O R 阻害剤とを含んでなる、非小細胞肺癌(N S C L C)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 4】



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 0】

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、V 1 4 I、G 6 0 E、Q 6 1 K、Q 6 1 H、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 3 9 に記載の医薬組成物。

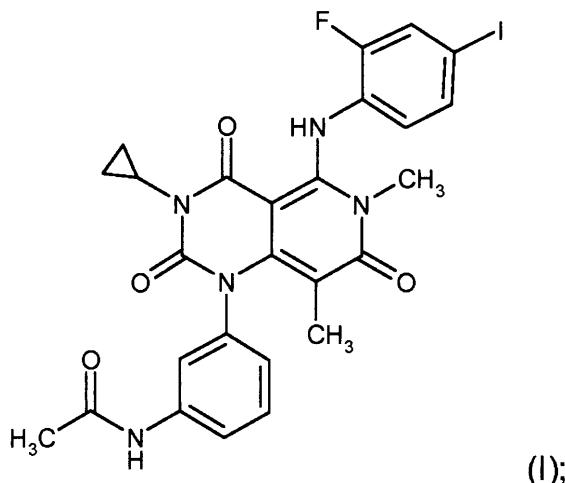
【請求項 4 1】

前記m T O R 阻害剤がエベロリムスである、請求項 3 9 または 4 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 2】

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 阻害剤と、ドセタキセル、P I 3 k / m T O R 阻害剤、ダサチニブ、A K T 阻害剤、およびエベ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、N S C L C を有するヒトの治療に用いるための医薬組成物であつて、

【化5】



前記ヒトが少なくとも一つのRasタンパク質または少なくとも一つのRas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43】

前記PI3k/mTOR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42に記載の医薬組成物。

【請求項44】

前記AKT阻害剤が、N-{(1S)-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-1H-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42に記載の医薬組成物。