

【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 3 年 7 月 26 日 (2021.7.26)

【公表番号】特表 2020-522521 (P2020-522521A)

【公表日】令和 2 年 7 月 30 日 (2020.7.30)

【年通号数】公開・登録公報 2020-030

【出願番号】特願 2019-566797 (P2019-566797)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/06 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/06

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 4 月 28 日 (2021.4.28)

【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】

癌の処置をそれを必要とする対象において行うための組み合わせ物であって、

(a) 上皮増殖因子受容体 (EGFR) 阻害剤；

(b) マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MEK) 1 / 2 阻害剤；および

(c) サイクリン依存性キナーゼ (CDK) 4 / 6 阻害剤

から選択される 2 つまたはそれを超える薬剤を含む組み合わせ物。

【請求項 2】

(a) が、EGFR またはそのリガンドと特異的に結合する小分子または抗体（またはその抗原結合フラグメント）であるか、あるいは必要に応じて、セツキシマブ、パニツムマブ、ザルツムマブ、ニモツズマブ、マツズマブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、アファチニブ、ラパチニブ、オシメルチニブ、プリガチニブ、およびイコチニブの 1 つまたは複数から選択される、請求項 1 に記載の組み合わせ物。

【請求項 3】

(b) が、MEK 1 / 2 またはそのリガンドと特異的に結合する小分子または抗体（またはその抗原結合フラグメント）であるか、あるいは必要に応じて、トラメチニブ、セルメチニブ、およびコビメチニブの 1 つまたは複数から選択される、請求項 1 または 2 に記載の組み合わせ物。

【請求項 4】

(c) が、CDK 4 / 6 またはそのリガンドと特異的に結合する小分子または抗体（またはその抗原結合フラグメント）であるか、あるいは必要に応じて、パルボシクリブ、リボシクリブ、およびアベマシクリブの 1 つまたは複数から選択される、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 5】

前記（a）と（b）の組合せが、前記対象に、必要に応じて別々の組成物として、または同じ組成物の一部として一緒に投与されるものである、請求項１から４のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項６】

前記（a）と（c）の組合せが、前記対象に、必要に応じて別々の組成物として、または同じ組成物の一部として一緒に投与されるものである、請求項１から４のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項７】

前記（a）、（b）、および（c）の組合せが、前記対象に、必要に応じて別々の組成物として、または同じ組成物の一部として一緒に投与されるものである、請求項１から４のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項８】

前記癌が、悪性上皮性腫瘍または癌腫である、請求項１から７のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項９】

前記癌腫が、腺癌、扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、未分化癌、大細胞癌、および小細胞癌の１または複数から選択される、請求項８に記載の組み合わせ物。

【請求項１０】

前記癌腫が、上皮性新生物、扁平細胞新生物（扁平上皮癌）、基底細胞新生物（基底細胞癌）、移行上皮癌、腺癌（場合により、形成性胃炎、VIP産生腫瘍、胆管細胞癌、肝細胞癌、腺様嚢胞癌、腎細胞癌、またはグラヴィッツ腫瘍）、皮膚付属器新生物、粘膜表皮（nucloepidermoid）新生物、嚢胞性粘液性または漿液性新生物（acystic, mucinous, or Serous Neoplasm）、乳腺組織関連腫瘍、腺房細胞性新生物（accinar cell neoplasm）、および複合上皮性新生物の１つまたは複数から選択される、請求項８または９に記載の組み合わせ物。

【請求項１１】

前記癌が、結腸癌、胃癌、肺癌（場合により、小細胞肺癌または非小細胞肺癌）、乳癌、膵臓癌、口腔癌、前立腺癌、生殖細胞系の癌、直腸癌、肝癌（場合により、肝細胞癌）、腎癌（場合により、腎細胞癌）、および卵巣癌の１つまたは複数から選択される癌腫である、請求項１から１０のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項１２】

前記（a）と（b）の組合せが、（a）および／または（b）単独と比較して、約または少なくとも約５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、６０、７０、８０、９０、１００、２００、３００、４００、５００、６００、７００、８００、９００、１０００、２０００％またはそれを超えて、癌細胞の増殖を低下させ、かつ／または癌細胞の死滅を増加させる、請求項１から１１のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項１３】

前記（a）と（b）の組合せが、（a）および／または（b）単独と比較して、癌細胞増殖を相乗的に低下させ、かつ／または癌細胞の死滅を相乗的に増加させる、請求項１２に記載の組み合わせ物。

【請求項１４】

前記（a）と（c）の組合せが、（a）および／または（c）単独と比較して、約または少なくとも約５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、６０、７０、８０、９０、１００、２００、３００、４００、５００、６００、７００、８００、９００、１０００、２０００％またはそれを超えて、癌細胞の増殖を低下させ、かつ／または癌細胞の死滅を増加させる、請求項１から１１のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項１５】

前記（a）と（c）の組合せが、（a）および／または（c）単独と比較して、癌細胞増殖を相乗的に低下させ、かつ／または癌細胞の死滅を相乗的に増加させる、請求項１４に

記載の組み合わせ物。

【請求項 16】

前記 (a)、(b)、および (c) の組合せが、(a)、(b)、および / または (c) 単独と比較して、約または少なくとも約 5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000 % またはそれを超えて、癌細胞の増殖を低下させる、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 17】

前記 (a)、(b)、および (c) の組合せが、(a)、(b)、および / または (c) 単独と比較して、癌細胞増殖を相乗的に低下させ、かつ / または癌細胞の死滅を相乗的に増加させる、請求項 16 に記載の組み合わせ物。

【請求項 18】

前記 (a) と (b)、(a) と (c)、または (a)、(b)、および (c) の組合せが、表 E 1 ~ E 6 の組合せから選択され、必要に応じて前記癌が表 E 1 ~ E 6 の癌細胞に対応する、請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 19】

(a) 上皮増殖因子受容体 (EGFR) 阻害剤；  
(b) マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MEK) 1 / 2 阻害剤；および  
(c) サイクリン依存性キナーゼ (CDK) 4 / 6 阻害剤  
から選択される 2 またはそれを超える薬剤の組合せを含む治療用組成物。

【請求項 20】

(a) が、EGFR またはそのリガンドと特異的に結合する小分子または抗体（またはその抗原結合フラグメント）であり、必要に応じて、セツキシマブ、パニツムマブ、ザルツムマブ、ニモツズマブ、マツズマブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、アファチニブ、ラバチニブ、オシメルチニブ、ブリガチニブ、およびイコチニブの 1 つまたは複数から選択される、請求項 19 に記載の治療用組成物。

【請求項 21】

(b) が、MEK 1 / 2 またはそのリガンドと特異的に結合する小分子または抗体（またはその抗原結合フラグメント）であり、必要に応じて、トラメチニブ、セルメチニブ、およびコビメチニブの 1 つまたは複数から選択される、請求項 19 または 20 に記載の治療用組成物。

【請求項 22】

(c) が、CDK 4 / 6 またはそのリガンドと特異的に結合する小分子または抗体（またはその抗原結合フラグメント）であり、必要に応じて、バルボシクリブ、リボシクリブ、およびアベマシクリブの 1 つまたは複数から選択される、請求項 19 から 21 のいずれか一項に記載の治療用組成物。

【請求項 23】

前記 (a) と (b) の組合せを含む、請求項 19 から 22 のいずれか一項に記載の治療用組成物。

【請求項 24】

前記 (a) と (c) の組合せを含む、請求項 19 から 22 のいずれか一項に記載の治療用組成物。

【請求項 25】

前記 (a)、(b)、および (c) の組合せを含む、請求項 19 から 22 のいずれか一項に記載の治療用組成物。

【請求項 26】

前記 (a) と (b)、(a) と (c)、または (a)、(b)、および (c) の組合せが、表 E 1 ~ E 6 の組合せから選択され、必要に応じて前記癌が表 E 1 ~ E 6 の癌細胞 / 組織種に対応する、請求項 19 から 25 のいずれか一項に記載の治療用組成物。

【請求項 27】

癌の処置をそれを必要とする対象において行うために使用するものである、請求項 19 から 26 のいずれか一項に記載の治療用組成物。

【請求項 28】

前記癌が、悪性上皮性腫瘍または癌腫である、請求項 27 に記載の治療用組成物。

【請求項 29】

- (a) 上皮増殖因子受容体 (EGFR) 阻害剤；
  - (b) マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MEK) 1 / 2 阻害剤；および
  - (c) サイクリン依存性キナーゼ (CDK) 4 / 6 阻害剤
- から選択される 2 またはそれを超える薬剤の組合せを含む患者ケアキット。

【請求項 30】

前記 (a) と (b) の組合せを、必要に応じて別々の組成物として、または同じ組成物の一部として含む、請求項 29 に記載の患者ケアキット。

【請求項 31】

前記 (a) と (c) の組合せを、必要に応じて別々の組成物として、または同じ組成物の一部として含む、請求項 29 に記載の患者ケアキット。

【請求項 32】

前記 (a)、(b)、および (c) の組合せを、必要に応じて別々の組成物として、または同じ組成物の一部として含む、請求項 29 に記載の患者ケアキット。

【請求項 33】

癌の処置をそれを必要とする対象において行うための組成物であって、

上皮増殖因子受容体 (EGFR) 阻害剤を含み、  
マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MEK) 1 / 2 阻害剤および / またはサイクリン依存性キナーゼ (CDK) 4 / 6 阻害剤と組み合わせて投与されるものである、組成物。

【請求項 34】

癌の処置をそれを必要とする対象において行うための組成物であって、

マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MEK) 1 / 2 阻害剤を含み、  
上皮増殖因子受容体 (EGFR) 阻害剤および / またはサイクリン依存性キナーゼ (CDK) 4 / 6 阻害剤と組み合わせて投与されるものである、組成物。

【請求項 35】

癌の処置をそれを必要とする対象において行うための組成物であって、

サイクリン依存性キナーゼ (CDK) 4 / 6 阻害剤を含み、  
上皮増殖因子受容体 (EGFR) 阻害剤および / またはマイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MEK) 1 / 2 阻害剤と組み合わせて投与されるものである、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】0148

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0148】

これらの結果は、EGFR、MEK 1 / 2、および / または CDK 4 / 6 阻害剤の様々な組合せが数ある中でも結腸、胃、脾臓、および肺組織をはじめとする、多様な組織の原発腫瘍細胞の生体外モデルにおいて、大幅に増加した（例えば、相乗的に増加した）腫瘍細胞殺傷活性をもたらすことを示す。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目 1)

癌の処置をそれを必要とする対象において行う方法であって、

- (a) 上皮増殖因子受容体 (EGFR) 阻害剤；
- (b) マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MEK) 1 / 2 阻害剤；および

( c ) サイクリン依存性キナーゼ ( C D K ) 4 / 6 阻害剤

から選択される2つまたはそれを超える薬剤の組合せを前記対象に投与することを含む方法。

( 項目 2 )

( a ) が、E G F R またはそのリガンドと特異的に結合する小分子または抗体 ( またはその抗原結合フラグメント ) であるか、あるいは必要に応じて、セツキシマブ、パニツムマブ、ザルツムマブ、ニモツズマブ、マツズマブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、アファチニブ、ラパチニブ、オシメルチニブ、プリガチニブ、およびイコチニブの1つまたは複数から選択される、項目 1 に記載の方法。

( 項目 3 )

( b ) が、M E K 1 / 2 またはそのリガンドと特異的に結合する小分子または抗体 ( またはその抗原結合フラグメント ) であるか、あるいは必要に応じて、トラメチニブ、セルメチニブ、およびコビメチニブの1つまたは複数から選択される、項目 1 または 2 に記載の方法。

( 項目 4 )

( c ) が、C D K 4 / 6 またはそのリガンドと特異的に結合する小分子または抗体 ( またはその抗原結合フラグメント ) であるか、あるいは必要に応じて、バルボシクリブ、リボシクリブ、およびアベマシクリブの1つまたは複数から選択される、項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 5 )

前記 ( a ) と ( b ) の組合せを前記対象に、必要に応じて別々の組成物として、または同じ組成物の一部として一緒に投与することを含む、項目 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 6 )

前記 ( a ) と ( c ) の組合せを前記対象に、必要に応じて別々の組成物として、または同じ組成物の一部として一緒に投与することを含む、項目 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 7 )

前記 ( a ) 、 ( b ) 、および ( c ) の組合せを前記対象に、必要に応じて別々の組成物として、または同じ組成物の一部として一緒に投与することを含む、項目 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 8 )

前記癌が、悪性上皮性腫瘍または癌腫である、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 9 )

前記癌腫が、腺癌、扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、未分化癌、大細胞癌、および小細胞癌の1または複数から選択される、項目 8 に記載の方法。

( 項目 10 )

前記癌腫が、上皮性新生物、扁平細胞新生物 ( 扁平上皮癌 ) 、基底細胞新生物 ( 基底細胞癌 ) 、移行上皮癌、腺癌 ( 場合により、形成性胃炎、V I P 産生腫瘍、胆管細胞癌、肝細胞癌、腺様嚢胞癌、腎細胞癌、またはグラヴィッツ腫瘍 ) 、皮膚付属器新生物、粘膜表皮 ( n u c c o e p i d e r m o i d ) 新生物、嚢胞性粘液性または漿液性新生物 ( a c y s t i c , m u c i n o u s , o r S e r o u s N e o p l a s m ) 、乳腺組織関連腫瘍、腺房細胞性新生物 ( a c c i n a r c e l l n e o p l a s m ) 、および複合上皮性新生物の1つまたは複数から選択される、項目 8 または 9 に記載の方法。

( 項目 11 )

前記癌が、結腸癌、胃癌、肺癌 ( 場合により、小細胞肺癌または非小細胞肺癌 ) 、乳癌、膵臓癌、口腔癌、前立腺癌、生殖細胞系の癌、直腸癌、肝癌 ( 場合により、肝細胞癌 ) 、腎癌 ( 場合により、腎細胞癌 ) 、および卵巣癌の1つまたは複数から選択される癌腫である、項目 1 から 10 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 2 )

前記 ( a ) と ( b ) の組合せが、( a ) および / または ( b ) 単独と比較して、約または少なくとも約 5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000% またはそれを超えて、癌細胞の増殖を低下させ、かつ / または癌細胞の死滅を増加させる、項目 1 から 11 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 3 )

前記 ( a ) と ( b ) の組合せが、( a ) および / または ( b ) 単独と比較して、癌細胞増殖を相乗的に低下させ、かつ / または癌細胞の死滅を相乗的に増加させる、項目 12 に記載の方法。

( 項目 1 4 )

前記 ( a ) と ( c ) の組合せが、( a ) および / または ( c ) 単独と比較して、約または少なくとも約 5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000% またはそれを超えて、癌細胞の増殖を低下させ、かつ / または癌細胞の死滅を増加させる、項目 1 から 11 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 5 )

前記 ( a ) と ( c ) の組合せが、( a ) および / または ( c ) 単独と比較して、癌細胞増殖を相乗的に低下させ、かつ / または癌細胞の死滅を相乗的に増加させる、項目 14 に記載の方法。

( 項目 1 6 )

前記 ( a )、( b )、および ( c ) の組合せが、( a )、( b )、および / または ( c ) 単独と比較して、約または少なくとも約 5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000% またはそれを超えて、癌細胞の増殖を低下させる、項目 1 から 11 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 7 )

前記 ( a )、( b )、および ( c ) の組合せが、( a )、( b )、および / または ( c ) 単独と比較して、癌細胞増殖を相乗的に低下させ、かつ / または癌細胞の死滅を相乗的に増加させる、項目 16 に記載の方法。

( 項目 1 8 )

前記 ( a ) と ( b )、( a ) と ( c )、または ( a )、( b )、および ( c ) の組合せが、表 E1 ~ E6 の組合せから選択され、必要に応じて前記癌が表 E1 ~ E6 の癌細胞に対応する、項目 1 から 17 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 9 )

( a ) 上皮増殖因子受容体 ( E G F R ) 阻害剤；

( b ) マイトジェン活性化プロテインキナーゼ ( M E K ) 1 / 2 阻害剤；および

( c ) サイクリン依存性キナーゼ ( C D K ) 4 / 6 阻害剤

から選択される 2 またはそれを超える薬剤の組合せを含む治療用組成物。

( 項目 2 0 )

( a ) が、E G F R またはそのリガンドと特異的に結合する小分子または抗体 ( またはその抗原結合フラグメント ) であり、必要に応じて、セツキシマブ、パニツムマブ、ザルツムマブ、ニモツズマブ、マツズマブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、アファチニブ、ラバチニブ、オシメルチニブ、プリガチニブ、およびイコチニブの 1 つまたは複数から選択される、項目 19 に記載の治療用組成物。

( 項目 2 1 )

( b ) が、M E K 1 / 2 またはそのリガンドと特異的に結合する小分子または抗体 ( またはその抗原結合フラグメント ) であり、必要に応じて、トラメチニブ、セルメチニブ、およびコビメチニブの 1 つまたは複数から選択される、項目 19 または 20 に記載の治療用組成物。

( 項目 2 2 )

( c ) が、C D K 4 / 6 またはそのリガンドと特異的に結合する小分子または抗体 ( またはその抗原結合フラグメント ) であり、必要に応じて、パルボシクリブ、リボシクリブ、およびアベマシクリブの 1 つまたは複数から選択される、項目 1 9 から 2 1 のいずれか一項に記載の治療用組成物。

( 項目 2 3 )

前記 ( a ) と ( b ) の組合せを含む、項目 1 9 から 2 2 のいずれか一項に記載の治療用組成物。

( 項目 2 4 )

前記 ( a ) と ( c ) の組合せを含む、項目 1 9 から 2 2 のいずれか一項に記載の治療用組成物。

( 項目 2 5 )

前記 ( a )、( b )、および ( c ) の組合せを含む、項目 1 9 から 2 2 のいずれか一項に記載の治療用組成物。

( 項目 2 6 )

前記 ( a ) と ( b )、( a ) と ( c )、または ( a )、( b )、および ( c ) の組合せが、表 E 1 ~ E 6 の組合せから選択され、必要に応じて前記癌が表 E 1 ~ E 6 の癌細胞 / 組織種に対応する、項目 1 9 から 2 5 のいずれか一項に記載の治療用組成物。

( 項目 2 7 )

癌の処置をそれを必要とする対象において行うために使用するものである、項目 1 9 から 2 6 のいずれか一項に記載の治療用組成物。

( 項目 2 8 )

前記癌が、悪性上皮性腫瘍または癌腫である、項目 2 7 に記載の治療用組成物。

( 項目 2 9 )

( a ) 上皮増殖因子受容体 ( E G F R ) 阻害剤 ;

( b ) マイトジェン活性化プロテインキナーゼ ( M E K ) 1 / 2 阻害剤 ; および

( c ) サイクリン依存性キナーゼ ( C D K ) 4 / 6 阻害剤

から選択される 2 またはそれを超える薬剤の組合せを含む患者ケアキット。

( 項目 3 0 )

前記 ( a ) と ( b ) の組合せを、必要に応じて別々の組成物として、または同じ組成物の一部として含む、項目 2 9 に記載の患者ケアキット。

( 項目 3 1 )

前記 ( a ) と ( c ) の組合せを、必要に応じて別々の組成物として、または同じ組成物の一部として含む、項目 2 9 に記載の患者ケアキット。

( 項目 3 2 )

前記 ( a )、( b )、および ( c ) の組合せを、必要に応じて別々の組成物として、または同じ組成物の一部として含む、項目 2 9 に記載の患者ケアキット。