

【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 3 月 11 日 (2021.3.11)

【公表番号】特表 2020-505433 (P2020-505433A)

【公表日】令和 2 年 2 月 20 日 (2020.2.20)

【年通号数】公開・登録公報 2020-007

【出願番号】特願 2019-542191 (P2019-542191)

【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 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/395 (2006.01)

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

A 6 1 K 31/416 (2006.01)

A 6 1 K 31/439 (2006.01)

A 6 1 K 31/4196 (2006.01)

A 6 1 K 31/553 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/06

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/395

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/416

A 6 1 K 31/439

A 6 1 K 31/4196

A 6 1 K 31/553

A 6 1 K 31/5377

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 1 月 21 日 (2021.1.21)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 1 1 】

[11] 本開示は、それを必要とする対象におけるがんを治療するための方法であって、対象に、ある量の H S P 9 0 阻害剤および B C L - 2 経路阻害剤を投与するステップを含み、場合により、H S P 9 0 阻害剤の量が、治療量を下回る量である、方法を提供する。本開示は、それを必要とする対象におけるがんを治療するための、ある量の H S P 9 0 阻害

剤および B C L - 2 経路阻害剤と、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む医薬組成物であって、場合により、H S P 9 0 阻害剤の量が、治療量を下回る量である、医薬組成物；ならびに、それを必要とする対象におけるがんを治療するための、B C L - 2 経路阻害剤を含む第 2 の医薬組成物と組み合わせて使用するためのある量の H S P 9 0 阻害剤を含む医薬組成物であって、場合により、H S P 9 0 阻害剤の量が、治療量を下回る量である、医薬組成物を含む、がんを治療する際に使用するための関連医薬組成物も提供する。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 2】

[12]実施形態において、本開示は、それを必要とする対象におけるがんを治療するための方法であって、がんの生物学的試料における B C L - 2 発現を決定するステップと、ある量の H S P 9 0 阻害剤および B C L - 2 経路阻害剤を、がんの生物学的試料における B C L - 2 の発現に基づき B C L - 2 発現について陽性として特徴付けられるがんを有する対象に投与するステップとを含み、場合により、H S P 9 0 阻害剤および B C L - 2 経路阻害剤が、同じ剤形でまたは異なる剤形で投与され、場合により、H S P 9 0 阻害剤の量が、治療量を下回る量である、方法も提供する。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 4】

[14]先述の方法および使用の実施形態に従って、H S P 9 0 阻害剤の治療量を下回る量は、H S P 9 0 阻害剤の推奨される第 2 相用量の、9 0 % 未満、7 5 % 未満、5 0 % 未満、または 2 5 % 未満である。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 9】

[19] B C L - 2 発現造血器がんまたはリンパがんを治療するための方法のさらなる実施形態において、H S P 9 0 阻害剤の量は、治療量を下回る量である。

[20] B C L - 2 発現造血器がんまたはリンパがんを治療するための方法のさらなる実施形態において、がんは、白血病、リンパ腫および骨髄腫から選択される、造血器がんまたはリンパがんである。実施形態において、がんは、急性リンパ芽球性白血病 ( A L L )、急性骨髄性白血病 ( A M L )、慢性リンパ球性白血病 ( C L L )、慢性骨髄性白血病 ( C M L ) および急性単球性白血病から選択される、白血病である。実施形態において、がんは、A M L である。実施形態において、がんは、ホジキンおよび非ホジキンリンパ腫から選択されるリンパ腫である。実施形態において、がんは、好ましくは、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 ( D L B C L )、パーキットリンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫およびマントル細胞リンパ腫から選択される非ホジキン B 細胞リンパ腫であり、最も好ましくは、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 ( D L B C L ) およびマントル細胞リンパ腫から選択される非ホジキン B 細胞リンパ腫である。実施形態において、がんは、骨髄腫である。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 0 3 2

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 3 2 】

[47]免疫系を活用することは、若干数のがんにおいて臨床的効能を有することが証明された。T細胞と腫瘍細胞との間のPD-1/PD-L1の阻害相互作用を解消することにより、チェックポイント抗体療法は、若干数のがんがいかんして治療されるかについてのパラダイムを変化させてきた。実施形態において、本開示は、それを必要とする対象におけるがんを治療するまたは予防するための組成物および方法を提供し、ここで、がんは、宿主免疫系を回避するためにPD-1/PD-L1経路を利用している。方法は、対象に、有効量のHSP90阻害剤を、単独でまたはチェックポイント阻害剤等の第2の活性医薬剤(API)と組み合わせてのいずれかで、投与するステップを含む。本明細書において記述される組成物および方法は、HSP90阻害剤が、低い非細胞毒性用量で腫瘍細胞のインターフェロン- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )シグナル伝達応答をブロックするために有効であるという発見に部分的に基づく。腫瘍細胞は、IFN- $\gamma$ シグナリングを利用して、宿主免疫応答の回避のための機序であるPD-L1を誘導する。したがって、実施形態において、本明細書において記述される組成物および方法は、HSP90阻害剤のこの特性を活かして、がん療法のための新たな治療および治療レジメンを提供する。実施形態において、提供されるのは、そのような治療を必要とする対象、好ましくはヒト対象におけるがんを治療するためのHSP90阻害剤の使用に係る組成物および方法である。本開示は、概して、有効であると以前期待されていたされていたものよりも低い用量で、がんを治療するためのHSP90阻害剤の使用に関する。例えば、HSP90阻害剤の推奨される第2相用量(「RP2D」)の90%未満、またはHSP90阻害剤の推奨される第2相用量の75%未満もしくは50%未満もしくは25%未満である用量である。本開示の文脈において、そのような用量は、HSP90阻害剤の「治療量を下回る」用量と称されることもあり、なぜなら、それらは、HSP90阻害剤ががんの治療において単剤療法として投与される場合に治療的に有効であると以前の第2相研究から期待された用量を下回るからである。実施形態において、HSP90阻害剤の「治療量を下回る用量」は、その阻害剤について、RP2Dの0~25%、25~50%、50~75%または75~90%の範囲内である用量を指す。

【手続補正6】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 0 3 8

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 3 8 】

[52]本開示は、「低用量」または「治療量を下回る用量」のHSP90阻害剤が、多様な種類のがんによって利用されるINFシグナリング経路を阻害して宿主免疫応答を回避するために有効であるという本発明者らの発見に基づき、そのような量のHSP90阻害剤を用いてがんを治療する方法も提供する。したがって、実施形態において、本明細書において記述される方法に従って、「低用量」または「治療量を下回る用量」のHSP90阻害剤によって治療されるがんは、宿主免疫系を回避するための、そのPD-1/PD-L1経路の利用によって特徴付けられる。そのようながんの非限定的な例は、黒色腫、ホジキンリンパ腫、非小細胞性肺癌、膀胱がん、非ホジキンリンパ腫、白血病、T細胞リンパ腫および腎細胞癌を含む。

【手続補正7】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 0 3 9

【補正方法】 変更

【補正の内容】

## 【 0 0 3 9 】

[53]加えて、本開示は、「低用量」または「治療量を下回る用量」のHSP90阻害剤および少なくとも1つの追加の治療剤を利用する併用療法に基づくがん治療への独自の治療的アプローチを提供する。実施形態において本明細書において記述される併用療法は、治療量を下回る用量のHSP90阻害剤で達成され、がんの治療において他の治療剤と組み合わせた場合に相乗効果を提供することが期待される、本明細書において記述されるHSP90阻害剤の独自の免疫調節活性を活かす。

## 【 手 続 補 正 8 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

【 補 正 対 象 項 目 名 】 0 0 4 0

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

## 【 0 0 4 0 】

[54]HSP90阻害剤を用いてがんを治療する単剤療法および併用療法の方法の両方が、本開示によって企図される。併用療法については、下記で記述される。単剤療法の文脈では、実施形態において、HSP90阻害剤は、HSP90阻害剤の推奨される第2相用量の約75%未満である量のHSP90阻害剤として特徴付けられる、「低用量」または「治療量を下回る用量」で投与される。用語「低用量」および「治療量を下回る用量」は、本明細書において記述される方法で使用するためのHSP90阻害剤の量に関して、本明細書において交換可能に使用される。

## 【 手 続 補 正 9 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

【 補 正 対 象 項 目 名 】 0 0 5 1

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

## 【 0 0 5 1 】

[66]実施形態において、少なくとも1つの追加のAPIは、BCL-2経路阻害剤、プロテインキナーゼ阻害剤、PD-1/PD-L1阻害剤、チェックポイント阻害剤、白金ベースの抗新生物剤、トポイソメラーゼ阻害剤、ヌクレオシド代謝阻害剤、アルキル化剤、挿入剤、チューブリン結合剤、DNA修復の阻害剤、およびそれらの組合せであってよい。実施形態において、少なくとも1つの追加のAPIは、BCL-2経路阻害剤またはPD-1/PD-L1阻害剤である。実施形態において、治療量を下回る量のHSP90阻害剤は、BCL-2経路阻害剤またはPD-1/PD-L1阻害剤とともに投与される。

## 【 手 続 補 正 1 0 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

【 補 正 対 象 項 目 名 】 0 0 6 9

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

## 【 0 0 6 9 】

[84]実施形態において、HSP90阻害剤の量は、治療量を下回る量であり、がんは、非小細胞性肺癌(NSCLC)から選択され、少なくとも1つの追加のAPIは、シスプラチン/ドセタキセル、ペバシズマブ、ゲムシタビン、カルボプラチン、(ナブ-)パクリタキセル、ペメトレキセド、エトポシド、Sym004(抗EGFR)、ゲフィチニブ、モセチノスタット、PLX3397、エンチノスタット、AZD4635(A2ARアンタゴニスト)、トレメリムマブ、イピリムマブおよびPBB-509(A2ARアンタゴニスト)から選択される。

## 【 手 続 補 正 1 1 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

【 補 正 対 象 項 目 名 】 0 0 7 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0070】

[85]実施形態において、HSP90阻害剤の量は、治療量を下回る量であり、がんは、固形腫瘍から選択され、少なくとも1つの追加のAPIは、ラムシルマブ、アベマシクリブ、メレスチニブ、RO7009789（抗CD40）、MED19447（抗CD73）、MK-1248（抗GITR）、オラパリブ、セジラニブ、5FU、ロイコボリン、オキサリプラチン、イブルチニブ、LY2510924（CXCR4アンタゴニスト）、ARRY-382（CSFR1i）、MED10562（抗OX40）、LAG525（抗LAG3）、NIS793、リリルマブ（抗KIR）、NKTR-214（選択的IL-2）；バルリルマブ（抗CD27）、IL-21（デネニコキン）；GWN323（抗GITR）；JTX-2011（抗ICOS）、ガルニセルチブ；TSR-022（抗TIM3）；BMS-986016（抗LAG3）、REGN3767（抗LAG3）；GDC-0919（IDO阻害剤）、CB-1158（アルギナーゼ阻害剤）およびAZD4635（A2aRアンタゴニスト）から選択される。

【手続補正12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0071

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0071】

[86]実施形態において、HSP90阻害剤の量は、治療量を下回る量であり、がんは、中皮腫、結腸直腸がん、尿路上皮がん、胃がんおよび肝臓がんから選択され、少なくとも1つの追加のAPIは、トレメリムマブおよびイビリムマブから選択される。

【手続補正13】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0072

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0072】

[87]実施形態において、HSP90阻害剤の量は、治療量を下回る量であり、がんは、乳がんから選択され、少なくとも1つの追加のAPIは、ナブ-パクリタキセル、エピルビシン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ddAC、エベロリムス、パノビノスタット、LCL161（IAP阻害剤）、抗エストロゲン療法（エキセメスタン）、レトロゾール、デシタピンおよびトラスツズマブから選択される。

【手続補正14】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0073

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0073】

[88]実施形態において、HSP90阻害剤の量は、治療量を下回る量であり、がんは、NSCLCのいくつかの形態を含むALK陽性肺がん等のALK陽性がんであり、少なくとも1つの追加のAPIは、エサーチニブから選択される。

【手続補正15】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0074

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0074】

【89】実施形態において、H S P 9 0 阻害剤の量は、治療量を下回る量であり、がんは、尿路上皮がんであり、少なくとも1つの追加のA P I はゲムシタビン / カルボプラチン、ドセタキセル、パクリタキセル、ビンフルニン、B - 7 0 1 ( 抗 F G F R 3 ) およびボリノスタットから選択される。

【手続補正 1 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 7 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 7 5】

【90】実施形態において、H S P 9 0 阻害剤の量は、治療量を下回る量であり、がんは、卵巣がんであり、少なくとも1つの追加のA P I は、マルチエピトープ抗葉酸ワクチン、モトリモッド、カルボプラチンおよびパクリタキセルから選択される。

【手続補正 1 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 7 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 7 6】

【91】実施形態において、H S P 9 0 阻害剤の量は、治療量を下回る量であり、がんは、腎細胞がん ( R C C ) であり、少なくとも1つの追加のA P I は、エンチノスタット、ペバシズマブ、I L - 2、ボリノスタットおよびC B - 8 3 9 ( グルタミナーゼ阻害剤 ) から選択される。

【手続補正 1 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 7 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 7 7】

【92】実施形態において、H S P 9 0 阻害剤の量は、治療量を下回る量であり、がんは、脾臓がんであり、少なくとも1つの追加のA P I は、ガルニセルチブである。

【93】実施形態において、H S P 9 0 阻害剤の量は、治療量を下回る量であり、がんは、胃がんであり、少なくとも1つの追加のA P I は、トラスツズマブ、カペシタビン、シスプラチン、マルゲツキシマブおよびアパチニブから選択される。

【手続補正 1 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 7 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 7 8】

【94】実施形態において、H S P 9 0 阻害剤の量は、治療量を下回る量であり、がんは、肝臓がんであり、少なくとも1つの追加のA P I は、アパチニブおよびソラフェニブから選択される。

【手続補正 2 0】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 7 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 7 9】

【95】実施形態において、H S P 9 0 阻害剤の量は、治療量を下回る量であり、がんは、

骨髄異形成症候群（MDS）であり、少なくとも1つの追加のAPIは、アザシチジン、トレメリムマブおよびエンチノスタットから選択される。

【手続補正21】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0080

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0080】

[96]実施形態において、HSP90阻害剤の量は、治療量を下回る量であり、がんは、慢性リンパ球性白血病（CLL）であり、少なくとも1つの追加のAPIは、オビヌツズマブ、イブルチニブ、レナリドマイド、リツキシマブおよびベンダムスチンから選択される。

【手続補正22】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0081

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0081】

[97]実施形態において、HSP90阻害剤の量は、治療量を下回る量であり、がんは、転移性結腸直腸または前立腺がんであり、少なくとも1つの追加のAPIは、シプリューセル-T、エンザルタミド、オラパリブ、ドセタキセル、プレドニゾンおよびデキサメタゾンから選択される。

【手続補正23】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0082

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0082】

[98]実施形態において、HSP90阻害剤の量は、治療量を下回る量であり、がんは、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）であり、少なくとも1つの追加のAPIは、KTE-19、AZD9150（STAT3阻害剤）、ウトミルマブ、リツキシマブ、アザシチジン、ベンダムスチン、ゲムシタピン、オキサリプラチンおよびR-CHOPから選択される。

【手続補正24】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0083

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0083】

[99]実施形態において、HSP90阻害剤の量は、治療量を下回る量であり、がんは、膠芽細胞腫であり、少なくとも1つの追加のAPIは、ウレルマブ（抗4-1BB）およびBMS986016（抗LAG-3）から選択される。

【手続補正25】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0084

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0084】

[100]実施形態において、HSP90阻害剤の量は治療量を下回る量であり、がんは、多発性骨髄腫（MM）であり、少なくとも1つの追加のAPIは、レナリドマイド、デキ

サメタゾン、カーフィルゾミブ、ダラツムマブ（抗CD38）およびボマリドマイドから選択される。

【手続補正26】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0085

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0085】

[101]実施形態において、HSP90阻害剤の量は治療量を下回る量であり、がんは、胃腸または胸部がんであり、少なくとも1つの追加のAPIは、ラムシルマブ（抗VEGF R2）である。

【手続補正27】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0086

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0086】

[102]実施形態において、HSP90阻害剤の量は治療量を下回る量であり、がんは、頭頸部がんであり、少なくとも1つの追加のAPIは、シスプラチン/カルボプラチン、5FU、セツキシマブおよびSD-101（抗TLR9）から選択される。

【手続補正28】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0087

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0087】

[103]実施形態において、HSP90阻害剤の量は治療量を下回る量であり、がんは、急性骨髄白血病（AML）であり、少なくとも1つの追加のAPIは、アザシチジン、クレノラニブ、シタラビン、ダウノルビシン、エトポシド、ギルテリチニブ、グアデシタビン、イダルビシン、ミドスタウリン、ミトキサントロン、キザルチニブ、ソラフェニブ、タンデュチニブおよびベネトクラックスから選択される。実施形態において、少なくとも1つの追加のAPIは、クレノラニブ、シタラビン、ダウノルビシン、ギルテリチニブ、ソラフェニブおよびベネトクラックスから選択される。実施形態において、少なくとも1つの追加のAPIは、ベネトクラックスである。実施形態において、少なくとも1つの追加のAPIは、ダウノルビシン、ドキシソルビシン、エピルビシン、ミトキサントロンおよびイダルビシン等のアントラサイクリン；シタラビン；ミドスタウリン、ソラフェニブ（sorefenib）、クレノラニブ、キザルチニブ、タンデュチニブ、ギルテリチニブ、レスタウルチニブ、ドビチニブ、パクリチニブおよびXL999等のチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）；エトポシド、フルダラビン、G-CSF、アザシチジン、デシタビン、ベネトクラックス、ABT-737、ナビトクラックス、オバトクラックス、サブトクラックス、S55746、AT-101（ゴシポール）およびAPG-1252、ならびに先述のいずれかの組合せから選択される。実施形態において、少なくとも1つの追加のAPIは、三酸化ヒ素（トリセノックス）、セルビジン（ダウノルビシン塩酸塩）、クラフェン（シクロホスファミド）、シクロホスファミド、シタラビン（タラビンPFS）、サイトサル-U（シタラビン）、サイトキサン（シクロホスファミド）、ダウノルビシン塩酸塩（ルビドマイシン）、ドキシソルビシン塩酸塩、エナシデニブメシル酸塩、イダマイシン（イダルビシン塩酸塩）、イダルビシン塩酸塩idhifa（エナシデニブメシル酸塩）、ミドスタウリン（Rydapt）、ミトキサントロン塩酸塩、ネオサル（シクロホスファミド）、チオグアニン（タブロイド）、硫酸ピンクリスチン（ピンカサルPFS）、アザシチジンおよびデシタビン、ならびに先述のいずれかの組合せから選択され



る。実施形態において、少なくとも1つの追加のAPIは、AMP - 224、AMP - 514 / MEDI - 0680、アテゾリズマブ (MPDL3280A)、アベルマブ (MSB0010718C)、BGB - A317、BMS936559、セミプリマブ (REGN2810)、デュルバルマブ (MEDI - 4736)、JTX - 4014、ニボルマブ (BMS - 936558)、ペンブロリズマブ (Keytruda、MK - 3475)、GLS - 010およびSHR - 1210からなる群から選択される、PD - 1 / PD - L1阻害剤である。実施形態において、少なくとも1つの追加のAPIは、ABT - 737、AT - 101 (ゴシポール)、APG - 1252、A1155463、A1210477、ナビトクラックス、オパトクラックス、サブトクラックス、ベネトクラックス、S55746およびWEHI - 539からなる群から選択される、BCL - 2経路阻害剤である。実施形態において、BCL - 2経路阻害剤は、BCL2、BCLXLまたはMCL1の阻害剤である。実施形態において、BCL - 2経路阻害剤は、AMG - 176、MIK665およびS641315から選択される。実施形態において、BCL - 2経路阻害剤は、ABT - 737、ナビトクラックスおよびベネトクラックスから選択される。

【手続補正29】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0088

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0088】

[104]実施形態において、HSP90阻害剤の量は治療量を下回る量であり、がんは、黒色腫であり、少なくとも1つの追加のAPIは、ダブラフェニブ、トラメチニブ、PLX3397 (CSF - R1阻害剤)、ベムラフェニブ、IFN 2B、ダカルバジン、カルボプラチン、パクリタキセルおよびSD - 101 (抗TLR9) から選択される。

【手続補正30】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0089

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0089】

[105]実施形態において、HSP90阻害剤の量は治療量を下回る量であり、がんは、非ホジキンリンパ腫であり、少なくとも1つの追加のAPIは、JCAR014から選択される。

【手続補正31】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0090

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0090】

[106]実施形態において、HSP90阻害剤の量は治療量を下回る量であり、がんは、腎がんであり、抗がん剤は、スニチニブ、パゾパニブ、ペバシズマブ、ソラフェニブ、カボザンチニブおよびアキシチニブ等のVEGF阻害剤、またはエベロリムスもしくはテムシロリムス等のmTOR阻害剤から選択されてよい。

【手続補正32】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0092

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0092】

[108]本明細書において記述される方法の文脈において、対象に投与されるHSP90

阻害剤の量は、治療有効量である。用語「治療有効量」は、治療されている疾患もしくは障害を治療する、その症状を改善する、その重症度を低減させる、もしくはその持続期間を低減させるため、または別の療法の治療効果を強化するもしくは改善させるために十分な、あるいは対象において検出可能な治療効果を呈するために十分な量を指す。実施形態において、本明細書において記述される方法における H S P 9 0 阻害剤の治療有効量は、「治療量を下回る」または H S P 9 0 阻害剤の第 2 相臨床研究に基づき有効であると期待される用量を下回るとみなされるであろう用量である。実施形態において、H S P 9 0 阻害剤の治療量を下回る用量は、H S P 9 0 阻害剤の推奨される第 2 相用量の 75 % 未満、または H S P 9 0 阻害剤の推奨される第 2 相用量の 50 % 未満もしくは 25 % 未満である用量である。一実施形態において、H S P 9 0 阻害剤の治療有効量は、対象のがん細胞において I F N - シグナリングを阻害するために有効な量である。実施形態において、方法は、治療量を下回る用量の H S P 9 0 阻害剤を、単独でまたは 1 つもしくは複数の追加の A P I と組み合わせて投与するステップを含む。

【**手続補正 33**】

【**補正対象書類名**】明細書

【**補正対象項目名**】0189

【**補正方法**】変更

【**補正の内容**】

【0189】

[212]これらのデータは、M P C - 0767 が、I F N - 誘発性 P D - L 1 発現をブロックすることにより、A M L 細胞において免疫調節活性を表すことを実証する。

以下に、出願時の特許請求の範囲の記載を示す。

[請求項 1]

それを必要とする対象におけるがんを治療するための方法であって、前記対象に、ある量の H S P 9 0 阻害剤および B C L - 2 経路阻害剤を投与するステップを含み、場合により、前記 H S P 9 0 阻害剤の量が、治療量を下回る量である、方法。

[請求項 2]

それを必要とする対象におけるがんを治療するための、ある量の H S P 9 0 阻害剤および B C L - 2 経路阻害剤と、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む医薬組成物であって、場合により、前記 H S P 9 0 阻害剤の量が、治療量を下回る量である、医薬組成物。

[請求項 3]

それを必要とする対象におけるがんを治療するための、B C L - 2 経路阻害剤を含む第 2 の医薬組成物と組み合わせて使用するためのある量の H S P 9 0 阻害剤を含む医薬組成物であって、場合により、前記 H S P 9 0 阻害剤の量が、治療量を下回る量である、医薬組成物。

[請求項 4]

それを必要とする対象におけるがんを治療するための方法であって、前記がんの生物学的試料における B C L - 2 発現を決定するステップと、ある量の H S P 9 0 阻害剤および B C L - 2 経路阻害剤を、前記がんの生物学的試料における B C L - 2 の発現に基づき B C L - 2 発現について陽性として特徴付けられるがんを有する対象に投与するステップとを含み、場合により、前記 H S P 9 0 阻害剤および前記 B C L - 2 経路阻害剤が、同じ剤形でまたは異なる剤形で投与され、場合により、前記 H S P 9 0 阻害剤の量が、治療量以下の量である、方法。

[請求項 5]

前記がんが、前記がんの生物学的試料における B C L - 2 の発現に基づき B C L - 2 発現について陽性として特徴付けられる、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法または組成物。

[請求項 6]

B C L - 2 発現について陽性として特徴付けられる前記がんが、B C L - 2 を、前記が

ん由来の生物学的試料が非癌性組織の参照試料における B C L - 2 発現と比較して少なくとも 2 倍高いレベルで発現するがんである、請求項 4 または 5 に記載の方法または組成物。

[ 請求項 7 ]

前記 B C L - 2 発現が、タンパク質発現または遺伝子発現である、請求項 6 に記載の方法または組成物。

[ 請求項 8 ]

前記 H S P 9 0 阻害剤の治療量を下回る量が、前記 H S P 9 0 阻害剤の推奨される第 2 相用量の、90%未満、75%未満、50%未満、または25%未満である、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法または組成物。

[ 請求項 9 ]

前記がんが、白血病、リンパ腫および骨髓腫から選択される造血器がんまたはリンパがんである、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の方法。

[ 請求項 10 ]

前記がんが、急性リンパ芽球性白血病 ( A L L )、急性骨髓性白血病 ( A M L )、慢性リンパ球性白血病 ( C L L )、慢性骨髓性白血病 ( C M L ) および急性単球性白血病から選択される白血病である、請求項 9 に記載の方法。

[ 請求項 11 ]

前記がんが、A M L である、請求項 10 に記載の方法。

[ 請求項 12 ]

前記がんが、ホジキンおよび非ホジキンリンパ腫から選択されるリンパ腫である、請求項 9 に記載の方法。

[ 請求項 13 ]

前記がんが、好ましくは、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 ( D L B C L )、バーキットリンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫およびマントル細胞リンパ腫から選択される非ホジキン B 細胞リンパ腫であり、最も好ましくは、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 ( D L B C L ) およびマントル細胞リンパ腫から選択される非ホジキン B 細胞リンパ腫である、請求項 12 に記載の方法。

[ 請求項 14 ]

前記がんが、骨髓腫である、請求項 9 に記載の方法。

[ 請求項 15 ]

前記 H S P 9 0 阻害剤が、プリン様阻害剤、レゾルシノール誘導体、ゲルダナマイシン誘導体、ピラゾロピリジン誘導体、ジヒドロインダゾロン誘導体およびトロパン誘導体から選択される、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の方法。

[ 請求項 16 ]

前記 H S P 9 0 阻害剤が、M P C - 0 7 6 7、A T - 1 3 3 8 7、タネスピマイシン、T A S - 1 1 6、S N X - 5 4 2 2 および X L - 8 8 8、ならびに薬学的に許容されるその塩から選択される、請求項 15 に記載の方法。

[ 請求項 17 ]

前記 H S P 9 0 阻害剤が、M P C - 0 7 6 7 またはタネスピマイシン、および薬学的に許容されるその塩である、請求項 16 に記載の方法。

[ 請求項 18 ]

前記 H S P 9 0 阻害剤が、H S P - 9 9 0、C N F - 2 0 2 4、P F 0 4 9 8 4 7 3、タネスピマイシン、S T A - 9 0 9 0、M P C - 3 1 0 0、C U D C - 3 0 5、X L - 8 8 8、T A S - 1 1 6 および薬学的に許容されるその塩からなる群から選択される、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の方法。

[ 請求項 19 ]

前記 H S P 9 0 阻害剤が、タネスピマイシン、アルベスピマイシン、I P I - 5 0 4、A U Y 9 2 2、A T 1 3 3 8 7、ガネテスピブ、K W - 2 4 7 8、C N F 2 0 2 4、M P C 3 1 0 0、B I I B 0 2 8、S N X 5 4 2 2、P U - H 7 1、M P C - 0 7 6 7 および

薬学的に許容されるその塩からなる群から選択される、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の方法。

[ 請求項 20 ]

前記 BCL - 2 経路阻害剤が、ABT - 737、AT - 101 (ゴシボール)、APG - 1252、A1155463、A1210477、ナビトクラックス、オバトクラックス、サブトクラックス、ベネトクラックス、S55746、WEHI - 539、AMG - 176、MIK665 および S641315 から選択される、請求項 1 から 19 のいずれか一項に記載の方法。

[ 請求項 21 ]

前記 BCL - 2 経路阻害剤が、BCL2、BCLXL または MCL1 の阻害剤である、請求項 20 に記載の方法。

[ 請求項 22 ]

前記 BCL - 2 経路阻害剤が、AMG - 176、MIK665 および S641315 から選択される、請求項 20 に記載の方法。

[ 請求項 23 ]

前記 BCL - 2 経路阻害剤が、ABT - 737、ナビトクラックスおよびベネトクラックスから選択される、請求項 20 に記載の方法。

[ 請求項 24 ]

前記 BCL - 2 経路阻害剤が、ベネトクラックスである、請求項 20 に記載の方法。

[ 請求項 25 ]

それを必要とする対象における BCL - 2 発現造血器がんまたはリンパがんを治療するための方法であって、前記対象に、ある量の HSP90 阻害剤および BCL - 2 経路阻害剤を投与するステップを含む、方法。

[ 請求項 26 ]

前記 BCL - 2 経路阻害剤が、ABT - 737、AT - 101 (ゴシボール)、APG - 1252、A1155463、A1210477、ナビトクラックス、オバトクラックス、サブトクラックス、ベネトクラックス、S55746、WEHI - 539、AMG - 176、MIK665 および S641315 から選択される、請求項 25 に記載の方法。

[ 請求項 27 ]

前記 BCL - 2 経路阻害剤が、ベネトクラックスである、請求項 26 に記載の方法。

[ 請求項 28 ]

前記 HSP90 阻害剤が、プリン様阻害剤、レゾルシノール誘導体、ゲルダナマイシン誘導体、ピラゾロピリジン誘導体、ジヒドロインダゾロン誘導体およびトロパン誘導体から選択される、請求項 25 から 27 のいずれか一項に記載の方法。

[ 請求項 29 ]

前記 HSP90 阻害剤が、MPC - 0767、AT - 13387、タネスピマイシン、TAS - 116、SNX - 5422 および XL - 888 から選択される、請求項 28 に記載の方法。

[ 請求項 30 ]

前記 HSP90 阻害剤が、MPC - 0767 または タネスピマイシンである、請求項 29 に記載の方法。

[ 請求項 31 ]

前記 HSP90 阻害剤の量が、治療量を下回る量である、請求項 29 または 30 に記載の方法。

[ 請求項 32 ]

前記がんが、白血病、リンパ腫および骨髓腫から選択される、造血器がんまたはリンパがんである、請求項 25 から 31 のいずれか一項に記載の方法。

[ 請求項 33 ]

前記がんが、急性リンパ芽球性白血病 (ALL)、急性骨髄性白血病 (AML)、慢性リンパ球性白血病 (CLL)、慢性骨髄性白血病 (CML) および急性単球性白血病から

選択される白血病である、請求項 3 2 に記載の方法。

[ 請求項 3 4 ]

前記がんが、A M L である、請求項 3 3 に記載の方法。

[ 請求項 3 5 ]

前記がんが、ホジキンおよび非ホジキンリンパ腫から選択されるリンパ腫である、請求項 3 2 に記載の方法。

[ 請求項 3 6 ]

前記がんが、好ましくは、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 ( D L B C L )、バーキットリンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫およびマンツル細胞リンパ腫から選択される非ホジキン B 細胞リンパ腫であり、最も好ましくは、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 ( D L B C L ) およびマンツル細胞リンパ腫から選択される非ホジキン B 細胞リンパ腫である、請求項 3 5 に記載の方法。

[ 請求項 3 7 ]

前記がんが、骨髄腫である、請求項 3 2 に記載の方法。

[ 請求項 3 8 ]

前記がんの生物学的試料において発現された B C L - 2 の量を決定するステップをさらに含む、請求項 2 5 から 3 7 のいずれか一項に記載の方法。

[ 請求項 3 9 ]

前記対象が、ヒトである、請求項 1 または 4 から 3 8 のいずれか一項に記載の方法。