

【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10月1日(2020.10.1)

【公表番号】特表2019-524888(P2019-524888A)

【公表日】令和1年9月5日(2019.9.5)

【年通号数】公開・登録公報2019-036

【出願番号】特願2019-530367(P2019-530367)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/47 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/47

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】令和2年8月19日(2020.8.19)

【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

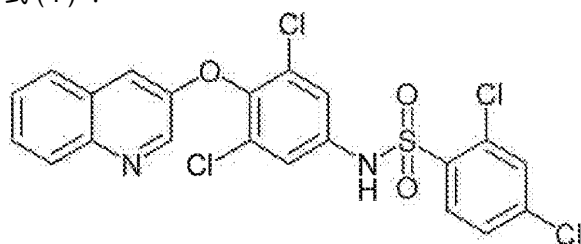
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：



(I)

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、そのプロドラッグもしくはその異性体の治療的有效量を含む、それを必要とする対象における白血病および骨髄腫より選択される血液がんを治療するための薬学的組成物。

【請求項2】

前記血液がんが白血病である、請求項1に記載の薬学的組成物。

【請求項3】

前記白血病が、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、有毛細胞白血病、骨髄異形成症候群および骨髄増殖性疾患からなる群より選択される、請求項2に記載の薬学的組成物。

【請求項4】

前記血液がんが骨髄腫である、請求項1に記載の薬学的組成物。

【請求項5】

前記骨髄腫が、多発性骨髄腫、限局性骨髄腫、形質細胞腫および髄外性骨髄腫からなる群より選択される、請求項4に記載の薬学的組成物。

【請求項6】

前記式(I)の化合物がベシル酸塩の形態である、請求項1に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 7】

前記治療の有効量が、約0.1～約10ミリグラムである、請求項1に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 8】

前記治療の有効量が、約1～約4ミリグラムである、請求項7に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 9】

前記治療の有効量が、約2～約3ミリグラムである、請求項8に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 10】

前記治療の有効量が、約3ミリグラムである、請求項9に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 11】

前記薬学的組成物が、1日2回、毎日、1日おきに、1週間に3回、1週間に2回、毎週、隔週、1ヶ月に2回、または毎月、対象に投与される、請求項1に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 12】

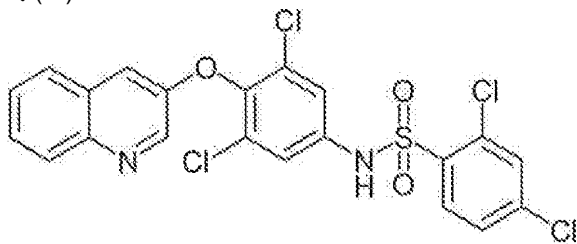
前記薬学的組成物が、毎日、対象に投与される、請求項11に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 13】

前記薬学的組成物が毎日、対象に投与され、かつ前記化合物の治療の有効量が約3ミリグラムである、請求項1に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 14】

式(I)：



(I)

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、そのプロドラッグもしくはその異性体の治療の有効量を含む、それを必要とする対象における白血病の症状を治療するための薬学的組成物。

## 【請求項 15】

前記白血病が、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、有毛細胞白血病、骨髄異形成症候群および骨髄増殖性疾患からなる群より選択される、請求項14に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 16】

前記式(I)の化合物がベシル酸塩の形態である、請求項14に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 17】

前記治療の有効量が、約0.1～約10ミリグラムである、請求項14に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 18】

前記治療の有効量が、約1～約4ミリグラムである、請求項17に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 19】

前記治療の有効量が、約2～約3ミリグラムである、請求項18に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 20】

前記治療の有効量が、約3ミリグラムである、請求項19に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 21】

前記薬学的組成物が、1日2回、毎日、1日おきに、1週間に3回、1週間に2回、毎週、隔週、1ヶ月に2回、または毎月、対象に投与される、請求項14に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 22】

前記薬学的組成物が、毎日、対象に投与される、請求項21に記載の薬学的組成物。

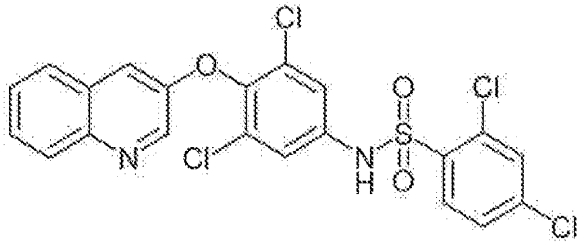
## 【請求項 23】

前記薬学的組成物が毎日、対象に投与され、かつ前記化合物の治療の有効量が約3ミリ

グラムである、請求項14に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 4】

式(1)：



(I)

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、そのプロドラッグもしくはその異性体の治療の有効量を含む、それを必要とする対象における骨髄腫の症状を治療するための薬学的組成物。

【請求項 2 5】

前記骨髄腫が、多発性骨髄腫、限局性骨髄腫、形質細胞腫および髄外性骨髄腫からなる群より選択される、請求項24に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 6】

前記式(1)の化合物がベシル酸塩の形態である、請求項24に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 7】

前記治療の有効量が、約0.1～約10ミリグラムである、請求項24に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 8】

前記治療の有効量が、約1～約4ミリグラムである、請求項27に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 9】

前記治療の有効量が、約2～約3ミリグラムである、請求項28に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 0】

前記治療の有効量が、約3ミリグラムである、請求項29に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 1】

前記薬学的組成物が、1日2回、毎日、1日おきに、1週間に3回、1週間に2回、毎週、隔週、1ヶ月に2回、または毎月、対象に投与される、請求項24に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 2】

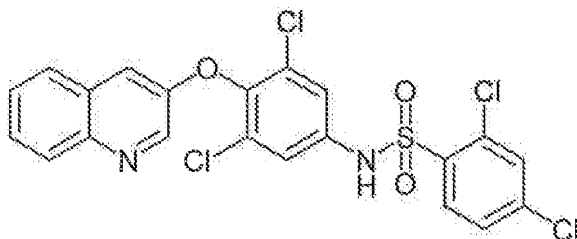
前記薬学的組成物が、毎日、対象に投与される、請求項31に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 3】

前記薬学的組成物が毎日、対象に投与され、かつ前記化合物の治療の有効量が約3ミリグラムである、請求項24に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 4】

式(1)：



(I)

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、そのプロドラッグもしくはその異性体の治療の有効量を含む、それを必要とする対象における白血病および骨髄腫より選択される血液がんを治療するための薬学的組成物であって、該薬学的組成物を対象に投与することによって、該対象における血清アディポネクチンレベルが増加する、薬学的組成物。

【請求項 3 5】

前記血液がんが白血病である、請求項34に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 36】

前記白血病が、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、有毛細胞白血病、骨髄異形成症候群および骨髄増殖性疾患からなる群より選択される、請求項35に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 37】

前記血液がんが骨髄腫である、請求項34に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 38】

前記骨髄腫が、多発性骨髄腫、限局性骨髄腫、形質細胞腫および髄外性骨髄腫からなる群より選択される、請求項37に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 39】

前記式(1)の化合物がベシル酸塩の形態である、請求項34に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 40】

前記治療的有效量が、約0.1～約10ミリグラムである、請求項34に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 41】

前記治療的有效量が、約1～約4ミリグラムである、請求項40に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 42】

前記治療的有效量が、約2～約3ミリグラムである、請求項41に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 43】

前記治療的有效量が、約3ミリグラムである、請求項42に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 44】

前記薬学的組成物が、1日2回、毎日、1日おきに、1週間に3回、1週間に2回、毎週、隔週、1ヶ月に2回、または毎月、対象に投与される、請求項34に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 45】

前記薬学的組成物が、毎日、対象に投与される、請求項44に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 46】

前記薬学的組成物が毎日、対象に投与され、かつ前記化合物の治療的有效量が約3ミリグラムである、請求項34に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 47】

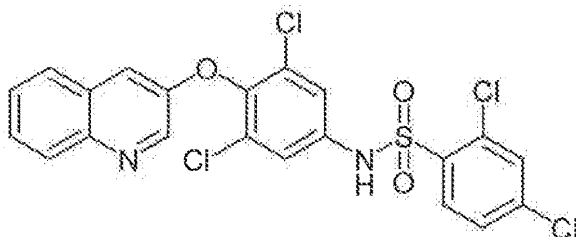
前記対象におけるアディポネクチンレベルが、少なくとも約30%、少なくとも約68%、少なくとも約175%、または少なくとも約200%増加する、請求項34に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 48】

前記対象におけるアディポネクチンレベルが、少なくとも約175%増加する、請求項47に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 49】

約1～約4ミリグラムの式(1)：



の化合物、またはその薬学的に許容される塩、そのプロドラッグもしくはその異性体を含む、それを必要とする対象における白血病および骨髄腫より選択される血液がんを治療するための薬学的組成物であって、該薬学的組成物を対象に毎日投与することによって、該対象における血清アディポネクチンレベルが増加する、薬学的組成物。

## 【請求項 50】

前記血液がんが白血病である、請求項49に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 5 1】

前記白血病が、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、有毛細胞白血病、骨髄異形成症候群および骨髄増殖性疾患からなる群より選択される、請求項50に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 5 2】

前記血液がんが骨髄腫である、請求項49に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 5 3】

前記骨髄腫が、多発性骨髄腫、限局性骨髄腫、形質細胞腫および髄外性骨髄腫からなる群より選択される、請求項52に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 5 4】

前記式(1)の化合物がベシル酸塩の形態である、請求項49に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 5 5】

前記治療の有効量が、約2～約3ミリグラムである、請求項49に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 5 6】

前記治療の有効量が、約3ミリグラムである、請求項55に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 5 7】

前記薬学的組成物が毎日、対象に投与され、かつ前記化合物の治療の有効量が約3ミリグラムである、請求項49に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 5 8】

前記対象におけるアディポネクチンレベルが、少なくとも約30%、少なくとも約68%、少なくとも約175%、または少なくとも約200%増加する、請求項49に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 5 9】

前記対象におけるアディポネクチンレベルが、少なくとも約175%増加する、請求項58に記載の薬学的組成物。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0019

【補正方法】変更

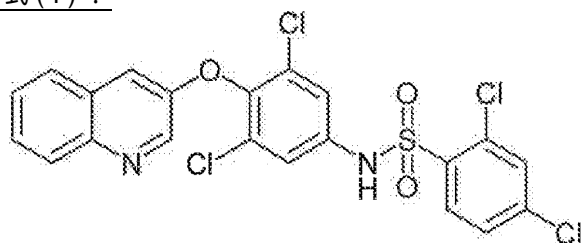
【補正の内容】

【0019】

この選択的活性化の結果、患者へのINT131の投与によって、他のPPAR アゴニストの投与と比べて、副作用の減少がもたらされる。例えば、INT131は、HbA1cレベルを減少させる点で45mgのピオグリタゾンと同様に有効であったが、INT131を服用した対象は、ピオグリタゾンを服用した対象よりも、浮腫の減少、体重増加、および血液希釈が見られた（De Paoli, et al. Diabetes Care. 2014 Jul;37(7):1918-23を参照されたい）。したがって、INT131は、副作用を制限しながら血液がんを治療するために投与し得る。副作用の制限は、薬を服用する対象の生活の質を維持するのに役立ち、対象における薬の服用の順守の改善をもたらすため、有益である。

[本発明1001]

式(1)：



(I)

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、そのプロドラッグもしくはその異性体の治療の有効量を含む薬学的組成物を対象に投与する工程を含む、それを必要とする対象にお

ける白血病および骨髄腫より選択される血液がんを治療する方法。

[本発明1002]

前記血液がんが白血病である、本発明1001の方法。

[本発明1003]

前記白血病が、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、有毛細胞白血病、骨髄異形成症候群および骨髄増殖性疾患からなる群より選択される、本発明1002の方法。

[本発明1004]

前記血液がんが骨髄腫である、本発明1001の方法。

[本発明1005]

前記骨髄腫が、多発性骨髄腫、限局性骨髄腫、形質細胞腫および髄外性骨髄腫からなる群より選択される、本発明1004の方法。

[本発明1006]

前記式(I)の化合物がベシル酸塩の形態である、本発明1001の方法。

[本発明1007]

前記治療的有効量が、約0.1～約10ミリグラムである、本発明1001の方法。

[本発明1008]

前記治療的有効量が、約1～約4ミリグラムである、本発明1007の方法。

[本発明1009]

前記治療的有効量が、約2～約3ミリグラムである、本発明1008の方法。

[本発明1010]

前記治療的有効量が、約3ミリグラムである、本発明1009の方法。

[本発明1011]

前記薬学的組成物が、1日2回、毎日、1日おきに、1週間に3回、1週間に2回、毎週、隔週、1ヶ月に2回、または毎月、対象に投与される、本発明1001の方法。

[本発明1012]

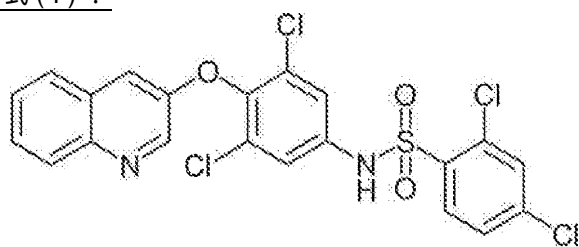
前記薬学的組成物が、毎日、対象に投与される、本発明1011の方法。

[本発明1013]

前記薬学的組成物が毎日、対象に投与され、かつ前記化合物の治療的有効量が約3ミリグラムである、本発明1001の方法。

[本発明1014]

式(I)：



(I)

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、そのプロドラッグもしくはその異性体の治療的有効量を含む薬学的組成物を対象に投与する工程を含む、それを必要とする対象における白血病の症状を治療する方法。

[本発明1015]

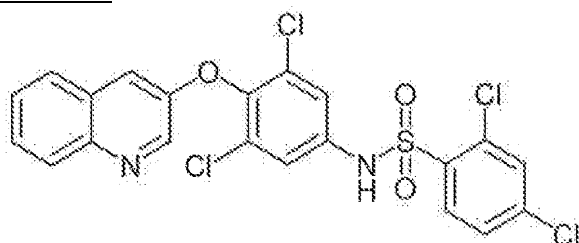
前記白血病が、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、有毛細胞白血病、骨髄異形成症候群および骨髄増殖性疾患からなる群より選択される、本発明1014の方法。

[本発明1016]

前記式(I)の化合物がベシル酸塩の形態である、本発明1021の方法。

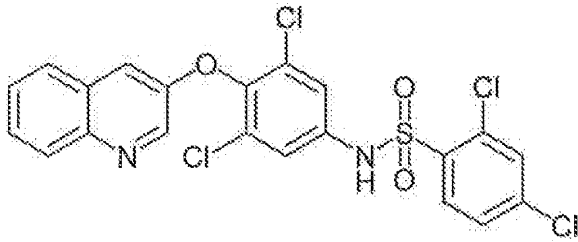
[本発明1017]

前記治療的有効量が、約0.1～約10ミリグラムである、本発明1021の方法。

[本発明1018]前記治療の有効量が、約1～約4ミリグラムである、本発明1017の方法。[本発明1019]前記治療の有効量が、約2～約3ミリグラムである、本発明1018の方法。[本発明1020]前記治療の有効量が、約3ミリグラムである、本発明1019の方法。[本発明1021]前記薬学的組成物が、1日2回、毎日、1日おきに、1週間に3回、1週間に2回、毎週、隔週、1ヶ月に2回、または毎月、対象に投与される、本発明1021の方法。[本発明1022]前記薬学的組成物が、毎日、対象に投与される、本発明1021の方法。[本発明1023]前記薬学的組成物が毎日、対象に投与され、かつ前記化合物の治療の有効量が約3ミリグラムである、本発明1021の方法。[本発明1024]式(I)：

(I)

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、そのプロドラッグもしくはその異性体の治療の有効量を含む薬学的組成物を対象に投与する工程を含む、それを必要とする対象における骨髓腫の症状を治療する方法。[本発明1025]前記骨髓腫が、多発性骨髓腫、限局性骨髓腫、形質細胞腫および髄外性骨髓腫からなる群より選択される、本発明1024の方法。[本発明1026]前記式(I)の化合物がベシル酸塩の形態である、本発明1042の方法。[本発明1027]前記治療の有効量が、約0.1～約10ミリグラムである、本発明1042の方法。[本発明1028]前記治療の有効量が、約1～約4ミリグラムである、本発明1027の方法。[本発明1029]前記治療の有効量が、約2～約3ミリグラムである、本発明1028の方法。[本発明1030]前記治療の有効量が、約3ミリグラムである、本発明1029の方法。[本発明1031]前記薬学的組成物が、1日2回、毎日、1日おきに、1週間に3回、1週間に2回、毎週、隔週、1ヶ月に2回、または毎月、対象に投与される、本発明1042の方法。[本発明1032]前記薬学的組成物が、毎日、対象に投与される、本発明1031の方法。[本発明1033]前記薬学的組成物が毎日、対象に投与され、かつ前記化合物の治療の有効量が約3ミリグラムである、本発明1042の方法。[本発明1034]式(I)：



(I)

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、そのプロドラッグもしくはその異性体の治療的有効量を含む薬学的組成物を対象に投与することによって、該対象における血清アディポネクチンレベルを増加する工程を含む、それを必要とする対象における白血病および骨髄腫より選択される血液がんを治療する方法。

[本発明1035]

前記血液がんが白血病である、本発明1034の方法。

[本発明1036]

前記白血病が、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、有毛細胞白血病、骨髄異形成症候群および骨髄増殖性疾患からなる群より選択される、本発明1035の方法。

[本発明1037]

前記血液がんが骨髄腫である、本発明1034の方法。

[本発明1038]

前記骨髄腫が、多発性骨髄腫、限局性骨髄腫、形質細胞腫および髄外性骨髄腫からなる群より選択される、本発明1037の方法。

[本発明1039]

前記式(I)の化合物がベシル酸塩の形態である、本発明1034の方法。

[本発明1040]

前記治療的有効量が、約0.1～約10ミリグラムである、本発明1034の方法。

[本発明1041]

前記治療的有効量が、約1～約4ミリグラムである、本発明1040の方法。

[本発明1042]

前記治療的有効量が、約2～約3ミリグラムである、本発明1041の方法。

[本発明1043]

前記治療的有効量が、約3ミリグラムである、本発明1042の方法。

[本発明1044]

前記薬学的組成物が、1日2回、毎日、1日おきに、1週間に3回、1週間に2回、毎週、隔週、1ヶ月に2回、または毎月、対象に投与される、本発明1034の方法。

[本発明1045]

前記薬学的組成物が、毎日、対象に投与される、本発明1044の方法。

[本発明1046]

前記薬学的組成物が毎日、対象に投与され、かつ前記化合物の治療的有効量が約3ミリグラムである、本発明1034の方法。

[本発明1047]

前記対象におけるアディポネクチンレベルが、少なくとも約30%、少なくとも約68%、少なくとも約175%、または少なくとも約200%増加する、本発明1063の方法。

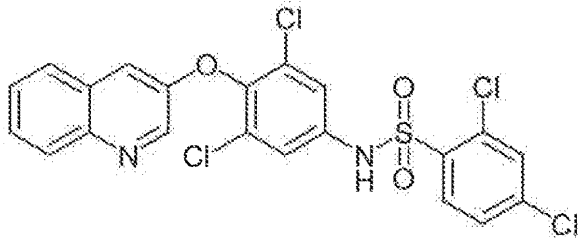
[本発明1048]

前記対象におけるアディポネクチンレベルが、少なくとも約175%増加する、本発明1047の方法。

[本発明1049]

約1～約4ミリグラムの式(I)：





(I)

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、そのプロドラッグもしくはその異性体を含む薬学的組成物を対象に毎日投与することによって、該対象における血清アディポネクチンレベルを増加する工程を含む、それを必要とする対象における白血病および骨髄腫より選択される血液がんを治療する方法。

[本発明1050]

前記血液がんが白血病である、本発明1049の方法。

[本発明1051]

前記白血病が、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、有毛細胞白血病、骨髄異形成症候群および骨髄増殖性疾患からなる群より選択される、本発明1050の方法。

[本発明1052]

前記血液がんが骨髄腫である、本発明1049の方法。

[本発明1053]

前記骨髄腫が、多発性骨髄腫、限局性骨髄腫、形質細胞腫および髄外性骨髄腫からなる群より選択される、本発明1052の方法。

[本発明1054]

前記式(I)の化合物がベシル酸塩の形態である、本発明1049の方法。

[本発明1055]

前記治療的有効量が、約2～約3ミリグラムである、本発明1049の方法。

[本発明1056]

前記治療的有効量が、約3ミリグラムである、本発明1055の方法。

[本発明1057]

前記薬学的組成物が毎日、対象に投与され、かつ前記化合物の治療的有効量が約3ミリグラムである、本発明1049の方法。

[本発明1058]

前記対象におけるアディポネクチンレベルが、少なくとも約30%、少なくとも約68%、少なくとも約175%、または少なくとも約200%増加する、本発明1063の方法。

[本発明1059]

前記対象におけるアディポネクチンレベルが、少なくとも約175%増加する、本発明1058の方法。