

【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5年6月6日(2023.6.6)

【国際公開番号】WO2020/243745  
 【公表番号】特表2022-543021(P2022-543021A)  
 【公表日】令和4年10月7日(2022.10.7)  
 【年通号数】公開公報(特許)2022-185  
 【出願番号】特願2022-506342(P2022-506342)  
 【国際特許分類】

10

A 6 1 K 45/06(2006.01)  
 A 6 1 K 31/4545(2006.01)  
 A 6 1 K 31/337(2006.01)  
 A 6 1 K 31/7068(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 31/4545  
 A 6 1 K 31/337  
 A 6 1 K 31/7068  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 43/00 1 2 1

20

【手続補正書】

【提出日】令和5年5月29日(2023.5.29)

【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

30

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

癌性腫瘍を有する対象を処置する方法であって、  
 1つ以上の追加の癌治療と組み合わせた、ヘッジホッグ阻害剤(HHI)としてTAK-441の対象への一時的な投与を含み、  
 前記1つ以上の追加の癌治療が、1以上のサイクルの処置で施され、該1以上のサイクルの処置が、

(a)前記1つ以上の追加の癌治療の実施前のTAK-441の投与；

(b)前記1つ以上の追加の癌治療の実施；及び

40

(c)前記1以上のサイクルの処置が完了するまでのステップ(a)及びステップ(b)の繰り返し；

を含む処置レジメンを含み、且つ、

前記TAK-441の投与が、全てのサイクルの処置を通して継続しない、  
 前記方法。

【請求項2】

TAK-441の投与が、臨床的に有意な、有害な線維芽細胞の枯渇を開始する前に中止される、請求項1記載の方法。

【請求項3】

TAK-441が、少なくとも1つの追加の癌治療の実施前に投与される、請求項1記載の

50

方法。

【請求項 4】

TAK-441の投与が、追加の癌治療のうちの少なくとも1つの中止前に中止される、請求項 1 記載の方法。

【請求項 5】

追加の癌治療のうちの少なくとも1つが全身に送達される療法である、請求項 1 記載の方法。

【請求項 6】

全身に送達される療法が、化学療法、標的療法又は免疫療法である、請求項 5 記載の方法。

【請求項 7】

腫瘍が、線維性腫瘍、固形腫瘍及び高い間質量を有する腫瘍のうち少なくとも1つである、請求項 1 記載の方法。

【請求項 8】

TAK-441が、間質量を低減させるか；腫瘍内又は腫瘍周辺の血管新生を誘導するか；及び/又はその後投与される化学療法薬の腫瘍取込みを改善する、請求項 1 記載の方法。

【請求項 9】

TAK-441の投与が、その後施される癌治療の有効性を改善する、請求項 1 記載の方法。

【請求項 10】

癌が、膵癌、食道癌、扁平上皮癌、前立腺癌、結腸癌、乳癌、肝細胞癌、腎癌又は胆管細胞癌である、請求項 1 記載の方法。

【請求項 11】

癌が、膵管腺癌(PDAC)である、請求項 1 記載の方法。

【請求項 12】

全身に送達される療法が、ゲムシタピン、ナブパクリタキセル、タキソール、イリノテカン、テモゾロミド、カペシタピン、トポテカン、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、カンプトテシン、シタラピン、フルオロウラシル、シクロホスファミド、エトポシドリン酸塩、テニポシド、ドキシソルピシン、ダウノルピシン及びペメトレキセドから成る群より選択される化学療法薬である、請求項 5 記載の方法。

【請求項 13】

TAK-441の投与経路が、静脈内、経口及び局所から成る群より選択される、請求項 1 記載の方法。

【請求項 14】

追加の癌治療の投与経路が、静脈内、経口及び局所から成る群より選択される、請求項 1 記載の方法。

【請求項 15】

患者が、追加の癌治療の処置サイクルを受け、且つ、TAK-441が、全ての処置サイクルより短いサイクル中に投与される、請求項 1 記載の方法。

【請求項 16】

各処置サイクルが28日であり、且つ、TAK-441が、少なくとも1つの処置サイクルの-4日目~-1日目及び10~13日目に投与され、且つ、化学療法薬が、各処置サイクルごとに1日目、8日目及び15日目に投与される、請求項 1 記載の方法。

【請求項 17】

TAK-441が、800mg用量である、請求項 16 記載の方法。

【請求項 18】

化学療法薬が、1000mg/m<sup>2</sup>のゲムシタピン及び125mg/m<sup>2</sup>のナブパクリタキセルのうちの1以上から選択される、請求項 16 記載の方法。

【請求項 19】

10

20

30

40

50

少なくとも1つの処置サイクル中にチェックポイント阻害剤(CI)の投与をさらに含む、請求項16記載の方法。

【請求項20】

CIが、CTLA 4阻害剤、PD1阻害剤又はPDL1阻害剤である、請求項19記載の方法。

【請求項21】

CIが、トレメリムマブ、イピリムマブ、デュルバルマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ、セミプリマブ、AGEN1884、AGEN2034又はAGEN1181である、請求項20記載の方法。

【請求項22】

CIが、イピリムマブである、請求項21記載の方法。

10

【請求項23】

患者がサイクルで処置を受け、且つ、1つ以上の用量のCIが、処置サイクルの終了近く又は開始近くにのみ投与される、請求項19記載の方法。

【請求項24】

CI用量が、イピリムマブの3mg/kg IV用量である、請求項19記載の方法。

【請求項25】

それを必要とする対象において癌又は癌の影響を処置又は改善する方法であって、有効量のヘッジホッグ阻害剤(HHI)又はその薬学的に許容される塩、及び化学療法薬(CTA)を対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項26】

HHIが、TAK-441である、請求項25記載の方法。

20

【請求項27】

TAK-441の投与及び/又は1つ以上の追加の癌治療の実施の後に、休息日をさらに含む、請求項1記載の方法。

【請求項28】

各処置サイクルが28日であり、且つ、CIが、各処置サイクルについて、15日目、又は1日目及び15日目に投与される、請求項19記載の方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0112

30

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0112】

本発明の特定の実施形態が本明細書に例示され、詳細に記載されているが、本発明はこれらに限定されない。上記の詳細な説明は、本発明の例示として提供されるものであり、本発明の何らかの限定を構成するとして解釈されるべきではない。改変は当業者に明らかであり、本発明の精神から逸脱しない全ての改変は、添付の特許請求の範囲の範囲に含まれることが意図される。

以下、本発明の実施形態を示す。

[1] 癌性腫瘍を有する対象を処置する方法であって、1種以上の追加のがん治療と組み合わせた、ヘッジホッグ阻害剤(HHI)の対象への一時的な投与を含む、方法。

40

[2] ヘッジホッグ阻害剤(HHI)を1種以上の追加のがん治療と組み合わせてがん患者に一時的に投与する方法であって、HHIの投与が、臨床的に有意な、有害な線維芽細胞の枯渇を開始する前に中止される、方法。

[3] HHIが、少なくとも1種の追加のがん治療の実施前に投与される、[1]又は[2]に記載の方法。

[4] HHIの投与が、追加のがん治療のうちの少なくとも1種の前中止前に中止される、[1]から[3]のいずれか一に記載の方法。

[5] 追加のがん治療のうちの少なくとも1種が全身に送達される療法である、[1]から[4]のいずれか一に記載の方法。

50

[ 6 ] 全身に送達される療法が化学療法、標的療法又は免疫療法である、[ 5 ] に記載の方法。

[ 7 ] 追加のがん治療が、化学療法薬(CTA)の投与であり、且つ、HHIが、CTAを投与する前に投与される、[ 5 ] に記載の方法。

[ 8 ] HHIの投与がCTAの中止前に中止される、[ 7 ] に記載の方法。

[ 9 ] 腫瘍が線維性腫瘍である、[ 1 ] から[ 8 ] のいずれかーに記載の方法。

[ 10 ] 腫瘍が固形腫瘍である、[ 1 ] から[ 9 ] のいずれかーに記載の方法。

[ 11 ] 腫瘍が高い間質を有する、[ 1 ] から[ 10 ] のいずれかーに記載の方法。

[ 12 ] HHIが間質を低減させる、[ 1 ] から[ 11 ] のいずれかーに記載の方法。

[ 13 ] HHIが、腫瘍内又は腫瘍周辺の血管新生を誘導する、[ 1 ] から[ 12 ] のいずれかーに記載の方法。

10

[ 14 ] HHIがその後に投与されるCTAの腫瘍取込みを改善する、[ 1 ] から[ 13 ] のいずれかーに記載の方法。

[ 15 ] HHIの投与が、間質の更なる低減が停止されるように又は臨床的に有意でないように中止される、[ 1 ] から[ 14 ] のいずれかーに記載の方法。

[ 16 ] HHIの投与が、腫瘍線維芽細胞の更なる枯渇が停止されるように又は臨床的に有意でないように中止される、[ 1 ] から[ 15 ] のいずれかーに記載の方法。

[ 17 ] HHIの投与が追加のがん治療の効果を改善するが、臨床的に有意な腫瘍成長を促進する前に中止される、[ 1 ] から[ 16 ] のいずれかーに記載の方法。

[ 18 ] HHIの投与が臨床的に有意なHHI誘導性転移をその後に開始しないように、HHIの投与が中止される、[ 1 ] から[ 17 ] のいずれかーに記載の方法。

20

[ 19 ] HHIの投与がその後の腫瘍転移の可能性を著しく増大しないように、HHIの投与が中止される、[ 1 ] から[ 18 ] のいずれかーに記載の方法。

[ 20 ] HHIの投与が、その後に実施されるがん治療の有効性を改善する、[ 1 ] から[ 19 ] のいずれかーに記載の方法。

[ 21 ] 改善が、

A)代謝応答、

B)ポジトロン放出断層撮影、

C)基準に従った客観的応答、

D)無増悪生存、

30

E)全生存、

F)腫瘍マーカーレベルに基づく応答、

G)毒性、及び

H)腫瘍の弾性

のうちの1つ以上により証明される、[ 20 ] に記載の方法。

[ 22 ] 改善が、生存の延長又は無増悪期間の延長により証明される、[ 20 ] に記載の方法。

[ 23 ] 改善が、無増悪生存により証明される、[ 20 ] に記載の方法。

[ 24 ] がんが、膵がん、食道がん、扁平上皮癌、前立腺がん、結腸がん、乳がん、肝細胞癌、腎がん又は胆管細胞癌である、[ 1 ] から[ 23 ] のいずれかーに記載の方法。

40

[ 25 ] がんが膵管腺癌(PDAC)である、[ 1 ] から[ 24 ] のいずれかーに記載の方法。

[ 26 ] がんが肝細胞がんである、[ 1 ] から[ 24 ] のいずれかーに記載の方法。

[ 27 ] HHIがSmoアンタゴニストである、[ 1 ] から[ 25 ] のいずれかーに記載の方法。

[ 28 ] SmoアンタゴニストがTAK 441、グラスデギブ、タラデギブ、ソニデギブ、サリデギブ、パチデギブ、BMS833923、LEQ506及びこれらの組合せからなる群から選択される、[ 27 ] に記載の方法。

[ 29 ] HHIがTAK 441である、[ 1 ] ~ [ 28 ] のいずれかーに記載の方法。

[ 30 ] CTAが、ゲムシタピン、ナブパクリタキセル、タキソール、イリノテカン、テモゾロミド、カペシタピン、トポテカン、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラ

50

チン、カンプトテシン、シタラビン、フルオロウラシル、シクロホスファミド、エトポシドリン酸塩、テニポシド、ドキソルピシン、ダウノルピシン及びペメトレキセドからなる群から選択される、[26]から[29]のいずれかーに記載の方法。

[31]CTAがナブパクリタキセル、ゲムシタビン及びシスプラチンのうちの1種以上である、[30]に記載の方法。

[32]CTAがナブパクリタキセル及びゲムシタビンのうちの1種以上である、[30]に記載の方法。

[33]HHIの投与経路が、静脈内、経口及び局所からなる群から選択される、[1]から[32]のいずれかーに記載の方法。

[34]追加のがん治療の投与経路が、静脈内、経口及び局所からなる群から選択される、[1]から[33]のいずれかーに記載の方法。 10

[35]HHI及び追加のがん治療の用量が、生物学的有効用量と最大耐量との間で投与される、[1]から[34]のいずれかーに記載の方法。

[36]患者が、処置サイクルを受け、且つ、追加のがん治療がCTAであり、全又は実質的に全処置サイクル中に投与される、[1]から[35]のいずれかーに記載の方法。

[37]患者が、追加のがん治療の処置サイクルを受け、且つ、HHIが、全処置サイクルより短いサイクル中に投与される、[36]に記載の方法。

[38]患者が、サイクル中に追加のがん治療の処置を受けており、且つ、1つ以上の用量のHHIが、初期処置サイクル前及びそのサイクル中にのみ投与される、[1]から[37]のいずれかーに記載の方法。 20

[39]1つ以上の用量のHHIが、1~5サイクルの化学療法の前1~10日前にのみ投与される、[37]又は[38]に記載の方法。

[40]1つ以上の用量のHHIが、第3のサイクルまでに投与される、[39]に記載の方法。

[41]各サイクルが28日であり、且つ、HHIがサイクル1~3の各サイクルの-4日~-1日及び10~13日目に投与され、且つ、CTAが28日ごとに1日目、8日目及び15日目に投与される、[37]から[40]のいずれかーに記載の方法。

[42]HHIが800mg用量のTAK 441である、[41]に記載の方法。

[43]CTAが、1000mg/m<sup>2</sup>のゲムシタビン及び125mg/m<sup>2</sup>のナブパクリタキセルのうちの1種以上から選択される、[41]又は[42]に記載の方法。 30

[44]1つ以上の用量の追加のがん治療の後に、1つ以上の用量のチェックポイント阻害剤(CI)が続く、[1]から[43]のいずれかーに記載の方法。

[45]CTAが1つ以上の用量で投与されるチェックポイント阻害剤(CI)である、[1]から[29]のいずれかーに記載の方法。

[46]CIの投与経路が、静脈内、経口又は局所からなる群から選択される、[44]又は[45]に記載の方法。

[47]1つ以上の用量のCIが、生物学的有効用量と最大耐量との間で投与される、[44]~[46]のいずれかーに記載の方法。

[48]CIがCTLA 4阻害剤、PD1阻害剤又はPDL1阻害剤である、[44]から[47]のいずれかーに記載の方法。 40

[49]CIが、トレメリムマブ、イピリムマブ、デュルバルマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ、セミプリマブ、AGEN1884、AGEN2034又はAGEN1181である、[48]に記載の方法。

[50]CIがイピリムマブである、[49]に記載の方法。

[51]患者がサイクルで処置を受け、且つ、1つ以上の用量のCIが、処置サイクルの終了近く又は開始近くにのみ投与される、[44]から[50]のいずれかーに記載の方法。

[52]1つ以上の用量のCIが処置サイクル終了の7日以内にのみ投与される、[51]に記載の方法。

[53]1つ以上の用量のCIが、少なくとも1、2又は3処置サイクル後にのみ投与される、[51]に記載の方法。 50

[ 5 4 ] サイクルが28日であり、日つ、CIが、サイクル4から開始して各サイクルの1日目及び21日目に投与される、[ 5 1 ] に記載の方法。

[ 5 5 ] CI用量がイピリムマブの3mg/kg IV用量である、[ 5 4 ] に記載の方法。

[ 5 6 ] それを必要とする対象においてがん又はがんの影響を処置又は改善する方法であって、有効量のヘッジホッグ阻害剤(HHI)又はその薬学的に許容される塩、及び化学療法薬(CTA)を対象に投与することを含む、方法。

[ 5 7 ] HHIがTAK 441である、[ 5 6 ] に記載の方法。

[ 5 8 ] CTAがナブパクリタキセルである、[ 5 6 ] 又は[ 5 7 ] に記載の方法。

[ 5 9 ] CTAがチェックポイント阻害剤(CI)である、[ 5 7 ] に記載の方法。

[ 6 0 ] チェックポイント阻害剤(CI)の投与を更に含む、[ 5 8 ] に記載の方法。

10

[ 6 1 ] がんが線維性間質を有する、[ 5 6 ] から[ 6 0 ] のいずれかーに記載の方法。

[ 6 2 ] がんが、膵がん、食道がん、扁平上皮癌、前立腺がん、結腸がん、乳がん、肝細胞癌、腎がん又は胆管細胞癌である、[ 5 6 ] から[ 6 1 ] のいずれかーに記載の方法。

[ 6 3 ] がんが膵管腺癌(PDAC)である、[ 5 6 ] から[ 6 2 ] のいずれかーに記載の方法。

[ 6 4 ] がんが肝細胞癌である、[ 5 6 ] から[ 6 2 ] のいずれかーに記載の方法。

[ 6 5 ] 処置の効果が腫瘍退縮により測定される、[ 5 6 ] から[ 6 4 ] のいずれかーに記載の方法。

[ 6 6 ] 処置の効果が、

A)フルオロデオキシグルコース(FDG)により測定される代謝応答、

20

B)EORTC基準に従ったPET、

C)RECIST(固形癌効果判定基準)基準に従った客観的応答、

D)無増悪生存、

E)全生存、

F)腫瘍マーカー(例えばCA 19.9)レベルに基づく応答、

G)毒性(例えば有害事象用語共通毒性規準、国立がん研究所、第4.03版(NCI CTCAE v 4.03)に従った)及び

H)腫瘍の弾性

からなる群のうちの1つ以上から選択される腫瘍成長阻害モデルにおける腫瘍成長阻害因子により測定される、[ 5 6 ] から[ 6 5 ] のいずれかーに記載の方法。

30

40

50