

【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 7 月 2 日 (2020.7.2)

【公表番号】特表 2019-517485 (P2019-517485A)

【公表日】令和 1 年 6 月 24 日 (2019.6.24)

【年通号数】公開・登録公報 2019-024

【出願番号】特願 2018-562232 (P2018-562232)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 K 31/4985 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

C 1 2 N 9/99 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/4985

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 7/00

C 1 2 N 9/99 Z N A

C 0 7 K 16/28

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 5 月 20 日 (2020.5.20)

【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】

ヒト対象における過剰な B 細胞増殖に関連する疾患または障害の治療において使用するための、

(i) 少なくとも 1 つの P 1 3 K - デルタ選択的阻害剤；

(i i) 少なくとも 1 つの抗 C D 2 0 抗体またはその抗原結合断片；および

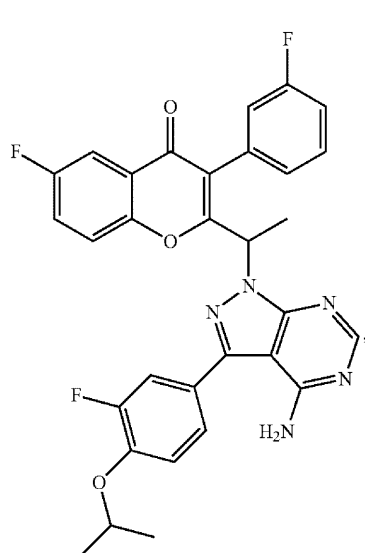
(i i i) 少なくとも 1 つのブルトン型チロシンキナーゼ (B T K) 阻害剤、を含む剤の組み合わせであって、

前記剤は、前記 B 細胞の増殖を阻害する治療有効量で投与される、剤の組み合わせ。

【請求項 2】

(i) 前記少なくとも1つの P 1 3 K - デルタ選択的阻害剤が、
 (R S) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン、または、
 (S) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン、または、
イデラリシブ、デュベリシブ (I P I - 1 4 5) 、 A C P - 3 1 9 、 I N C B - 5 0 4 6 5 、および M E - 4 0 1 から選択される、式 A

【化 1】



で表される P 1 3 K - デルタ選択的阻害剤、その立体異性体、その薬学的に許容される塩、または溶媒和物である；

(i i) 前記少なくとも1つの抗 C D 2 0 抗体または断片が、ウブリツキシマブであるか、またはウブリツキシマブと同じエピトープに結合する抗体である；かつ、

(i i i) 前記少なくとも1つの B T K 阻害剤が、イブルチニブ；アカラブルチニブ； G D C - 0 8 3 4 ； O N O - 4 0 5 9 ； R N - 4 8 6 ； スペブルチニブ； S N S - 0 6 2 ； H M - 7 1 2 2 4 ； C G I - 5 6 0 ； C G I - 1 7 4 6 ； C T A - 0 5 6 ； C N X - 7 7 4 ； B G B - 3 1 1 1 ； L F M - A 1 3 ； P C I - 4 5 2 2 7 ； ダサチニブ； O N O - W G - 3 0 7 ； J T E - 0 5 1 ； A V L - 2 6 3 ； A V L - 2 9 1 ； A V L - 1 0 1 ； T P - 4 2 0 7 ； P C I - 4 5 2 9 2 ； P C I - 4 5 4 6 6 ； C G - 0 3 6 8 0 6 ； T A S - 5 5 6 7 ； P C I - 4 5 2 6 1 ； K B P - 7 5 3 6 ； H C I - 1 6 8 4 ； P L S - 1 2 3 ； B M S - 4 8 8 5 1 6 ； B M S - 5 0 9 7 4 4 ； および H Y - 1 1 0 6 6 からなる群から選択される、請求項 1 に記載の組み合わせ。

【請求項 3】

前記 P 1 3 K - デルタ阻害剤は、投薬量約 2 0 0 m g ～ 約 1 2 0 0 m g 、 約 4 0 0 m g ～ 約 1 0 0 0 m g 、 約 4 0 0 m g ～ 約 8 0 0 m g 、 約 4 0 0 m g 、 約 5 0 0 m g 、 約 6 0 0 m g 、 約 7 0 0 m g 、 約 8 0 0 m g 、 約 9 0 0 m g 、 約 1 0 0 0 m g 、 または約 1 2 0 0 m g で投与される、請求項 1 または 2 に記載の組み合わせ。

【請求項 4】

前記 P 1 3 K - デルタ阻害剤が、(S) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の組み合わせ。

【請求項 5】

前記 P 1 3 K - デルタ阻害剤が、(S) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン p - トルエンスルホン酸塩 (T G R - 1 2 0 2) である、請求項 4 に記載の 組み合わせ。

【請求項 6】

前記 T G R - 1 2 0 2 が、(a) 約 4 0 0 m g / 日 ~ 1 2 0 0 m g / 日、または (b) 約 8 0 0 m g / 日の用量で投与される、請求項 5 に記載の 組み合わせ。

【請求項 7】

前記抗 C D 2 0 抗体が、ウブリツキシマブである、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の 組み合わせ。

【請求項 8】

前記ウブリツキシマブが、(i) 配列番号 1、2 および 3 の配列の V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 領域、ならびに配列番号 6、7 および 8 の配列の V L C D R 1、C D R 2 および C D R 3 領域、または (i i) 配列番号 4 の V H および配列番号 9 の V L を含む、請求項 7 に記載の 組み合わせ。

【請求項 9】

前記ウブリツキシマブが、約 4 5 0 m g ~ 約 1 2 0 0 m g、約 6 0 0 ~ 約 1 2 0 0 m g、約 6 0 0 ~ 約 1 0 0 0 m g、約 6 0 0 ~ 約 9 0 0 m g、約 6 0 0 m g、約 7 0 0 m g、約 8 0 0 m g、または約 9 0 0 m g の用量で、約 1 ~ 9 週に 1 回、約 1 週に 1 回、約 1 週に 2 回、約 2 週に 1 回、約 3 週に 1 回、約 4 週に 1 回、約 5 週に 1 回、約 6 週に 1 回、約 7 週に 1 回、約 8 週に 1 回、または約 9 週に 1 回投与される、請求項 7 または 8 に記載の 組み合わせ。

【請求項 10】

前記ウブリツキシマブが、約 9 0 0 m g の用量で投与される、請求項 9 に記載の 組み合わせ。

【請求項 11】

前記 B T K 阻害剤がイブルチニブ または アカラブルチニブである、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の 組み合わせ。

【請求項 12】

前記イブルチニブが、1 日 1 回、約 4 0 0 ~ 約 6 0 0 m g、約 4 0 0 m g、約 4 2 0 m g、約 4 4 0 m g、約 4 8 0 m g、約 5 0 0 m g、約 5 2 0 m g、約 5 4 0 m g、約 5 6 0 m g、約 5 8 0 m g、または約 6 0 0 m g の投薬量で投与される、請求項 11 に記載の 組み合わせ。

【請求項 13】

前記イブルチニブが、1 日 1 回、約 4 2 0 m g または約 5 6 0 m g / 日の投薬量で投与される、請求項 12 に記載の 組み合わせ。

【請求項 14】

前記剤の組み合わせが、
(i) T G R - 1 2 0 2、
(i i) ウブリツキシマブ、および
(i i i) イブルチニブ
を含む、請求項 1 に記載の 組み合わせ。

【請求項 15】

前記疾患または障害が血液学的悪性疾患である、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の 組み合わせ。

【請求項 16】

前記血液学的悪性疾患が、急性リンパ球性白血病 (A L L)、急性骨髄性白血病 (A M L)、慢性リンパ性白血病 (C L L)、小リンパ球性リンパ腫 (S L L)、多発性骨髄腫 (M M)、非ホジキンリンパ腫 (N H L)、マントル細胞リンパ腫 (M C L)、濾胞性リ

ンパ腫（FL）、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症（WM）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、辺縁帯リンパ腫（MZL）、バーキットリンパ腫、ヘアリー細胞白血病（HCL）、およびリヒターランスフォーメーションからなる群から選択される、請求項15に記載の組み合わせ。

【請求項17】

前記血液学的悪性疾患が、CD20を過剰発現する、前記血液学的悪性疾患が化学療法に対して不応性である、または、前記血液学的悪性疾患が再発している、請求項15または16に記載の組み合わせ。

【請求項18】

前記血液学的悪性疾患が、単独療法として投与される場合、抗CD20抗体、P13K-デルタ阻害剤、またはBTK阻害剤に対して不応性である、請求項17に記載の組み合わせ。

【請求項19】

前記剤(i)、(ii)および(iii)の組み合わせは、別々におよび/または逐次的に投与される、請求項1～18のいずれか一項に記載の組み合わせ。

【請求項20】

前記剤(i)および(ii)が、1日1回、同時にまたは逐次的に投与され、任意に同じ医薬組成物に含有される、請求項1～19のいずれか一項に記載の組み合わせ。

【請求項21】

前記B細胞の増殖を阻害することが、B細胞を枯渇させること、アポトーシスを促進すること、細胞周期の停止を促進すること、B細胞受容体(BCR)シグナル伝達経路を遮断すること、またはそれらのいずれかの組み合わせである、請求項1～20のいずれか一項に記載の組み合わせ。

【請求項22】

(a)請求項1の剤(i)～(iii)の組み合わせと、(b)前記P13K-デルタ選択的阻害剤を、抗CD20抗体、またはその断片、およびBTK阻害剤と組み合わせて使用するための説明書と、を含む、キット。

【請求項23】

前記剤(i)が、(S)-2-(1-(4-アミノ-3-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オンまたはその薬学的に許容される塩である、請求項22に記載のキット。

【請求項24】

前記剤(ii)が、ウブリツキシマブである、請求項22または23に記載のキット。

【請求項25】

前記剤(iii)がイブルチニブまたはアカラブルチニブである、請求項22～24のいずれか一項に記載のキット。

【請求項26】

前記剤(i)が、TGR-1202である、請求項22～25のいずれか一項に記載のキット。