

【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8月13日(2020.8.13)

【公表番号】特表2020-517704(P2020-517704A)

【公表日】令和2年6月18日(2020.6.18)

【年通号数】公開・登録公報2020-024

【出願番号】特願2019-558417(P2019-558417)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	51/00	(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	31/496	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	47/68	(2017.01)

【F I】

A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	51/00	1 0 0
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	31/496	
A 6 1 K	39/395	E
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	47/68	

【手続補正書】

【提出日】令和2年7月3日(2020.7.3)

【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】

がんに罹患した被験体を処置するための組み合わせ物であって、BCL-2インヒビターおよび前記被験体におけるがん細胞を標的とする線放射同位体標識された薬剤を含み、ここで前記BCL-2インヒビターおよび前記標識された薬剤の量は、互いとともに投与される場合に、治療上有効である、組み合わせ物。

【請求項2】

前記被験体は、ヒトである、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項3】

前記がんは、血液悪性疾患である、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項4】

前記血液悪性疾患は、白血病である、請求項3に記載の組み合わせ物。

【請求項5】

前記白血病は、急性骨髓性白血病である、請求項4に記載の組み合わせ物。

【請求項 6】

前記 B C L - 2 インヒビターは、ベネトクラクスである、請求項 1 に記載の組み合わせ物。

【請求項 7】

前記 線放射同位体標識された薬剤は、線放射同位体で標識された抗 C D 3 3 抗体である、請求項 1 に記載の組み合わせ物。

【請求項 8】

前記 線放射同位体で標識された抗 C D 3 3 抗体は、^{2 2 5} A c 標識 H u M 1 9 5 である、請求項 7 に記載の組み合わせ物。

【請求項 9】

急性骨髓性白血病に罹患したヒト被験体を処置するための組み合わせ物であって、ベネトクラクスおよび^{2 2 5} A c 標識 H u M 1 9 5 を含み、ここで前記ベネトクラクスおよび前記^{2 2 5} A c 標識 H u M 1 9 5 の量は、互いにともに投与される場合に、治療上有効である、組み合わせ物。

【請求項 10】

がん細胞の死滅を誘導するための組み合わせ物であって、B C L - 2 インヒビターおよび前記がん細胞を標的とする 線放射同位体標識された薬剤を含み、ここで前記 B C L - 2 インヒビターおよび前記標識された薬剤の量は、前記細胞と同時に接触させる場合に、前記細胞の死滅を誘導するために有効である、組み合わせ物。

【請求項 11】

前記がん細胞は、ヒトがん細胞である、請求項 1 0 に記載の組み合わせ物。

【請求項 12】

前記がん細胞は、血液細胞である、請求項 1 0 に記載の組み合わせ物。

【請求項 13】

前記がん細胞は、白血病細胞である、請求項 1 2 に記載の組み合わせ物。

【請求項 14】

前記白血病細胞は、急性骨髓性白血病細胞である、請求項 1 3 に記載の組み合わせ物。

【請求項 15】

前記 B C L - 2 インヒビターは、ベネトクラクスである、請求項 1 0 に記載の組み合わせ物。

【請求項 16】

前記 線放射同位体標識された薬剤は、線放射同位体で標識された抗 C D 3 3 抗体である、請求項 1 0 に記載の組み合わせ物。

【請求項 17】

前記 線放射同位体で標識された抗 C D 3 3 抗体は、^{2 2 5} A c 標識 H u M 1 9 5 である、請求項 1 6 に記載の組み合わせ物。

【請求項 18】

急性骨髓性白血病細胞の死滅を誘導するための組み合わせ物であって、ベネトクラクスおよび^{2 2 5} A c 標識 H u M 1 9 5 を含み、ここで前記ベネトクラクスおよび前記^{2 2 5} A c 標識 H u M 1 9 5 の量は、前記細胞と同時に接触させる場合に、前記細胞の死滅を誘導するために有効である、組み合わせ物。

【請求項 19】

がんに罹患した被験体を処置するための組成物であって、B C L - 2 インヒビターを含み、前記組成物が、前記被験体におけるがん細胞を標的とする 線放射同位体標識された薬剤と組み合わせて投与されることを特徴とし、ここで前記 B C L - 2 インヒビターおよび前記標識された薬剤の量は、互いにともに投与される場合に、治療上有効である、組成物。

【請求項 20】

がんに罹患した被験体を処置するための組成物であって、前記被験体におけるがん細胞を標的とする 線放射同位体標識された薬剤を含み、前記組成物が B C L - 2 インヒビタ

ーと組み合わせて投与されることを特徴とし、ここで前記標識された薬剤の量および前記 B C L - 2 インヒビターは、互いとともに投与される場合に、治療上有効である、組成物。

【請求項 2 1】

急性骨髓性白血病に罹患したヒト被験体を処置するための組成物であって、ベネトクラクスを含み、前記組成物が^{2 2 5} A c 標識 H u M 1 9 5 と組み合わせて投与されることを特徴とし、ここで前記ベネトクラクスおよび前記^{2 2 5} A c 標識 H u M 1 9 5 の量は、互いにともに投与される場合に、治療上有効である、組成物。

【請求項 2 2】

急性骨髓性白血病に罹患したヒト被験体を処置するための組成物であって、^{2 2 5} A c 標識 H u M 1 9 5 を含み、前記組成物がベネトクラクスと組み合わせて投与されることを特徴とし、ここで前記^{2 2 5} A c 標識 H u M 1 9 5 および前記ベネトクラクスの量は、互いにともに投与される場合に、治療上有効である、組成物。

【請求項 2 3】

がん細胞の死滅を誘導するための組成物であって、B C L - 2 インヒビターを含み、前記組成物が前記がん細胞を標的とする 線放射同位体標識された薬剤と組み合わせて投与されることを特徴とし、ここで前記 B C L - 2 インヒビターおよび前記標識された薬剤の量は、前記細胞と同時に接触させる場合に、前記細胞の死滅を誘導するために有効である、組成物。

【請求項 2 4】

がん細胞の死滅を誘導するための組成物であって、前記がん細胞を標的とする 線放射同位体標識された薬剤を含み、前記組成物が B C L - 2 インヒビターと組み合わせて投与されることを特徴とし、ここで前記標識された薬剤および前記 B C L - 2 インヒビターの量は、前記細胞と同時に接触させる場合に、前記細胞の死滅を誘導するために有効である、組成物。

【請求項 2 5】

急性骨髓性白血病細胞の死滅を誘導するための組成物であって、ベネトクラクスを含み、前記組成物が^{2 2 5} A c 標識 H u M 1 9 5 と組み合わせて投与されることを特徴とし、ここで前記ベネトクラクスおよび前記^{2 2 5} A c 標識 H u M 1 9 5 の量は、前記細胞と同時に接触させる場合に、前記細胞の死滅を誘導するために有効である、組成物。

【請求項 2 6】

急性骨髓性白血病細胞の死滅を誘導するための組成物であって、^{2 2 5} A c 標識 H u M 1 9 5 を含み、前記組成物がベネトクラクスと組み合わせて投与されることを特徴とし、ここで前記^{2 2 5} A c 標識 H u M 1 9 5 および前記ベネトクラクスの量は、前記細胞と同時に接触させる場合に、前記細胞の死滅を誘導するために有効である、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】0 0 9 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 9 0】

参考文献

1. FDA News Release, FDA approves new drug for chronic lymphocytic leukemia in patients with a specific chromosomal abnormality, April 11, 2016.

2. Venclexta™ Product Monograph Including Patient Medication Information (2016).

3. G. Kroemer, et al., Classification of Cell Death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009. *Cell Death and Differentiation* (2009) 16, 3-11.
4. S. Fulda, Tumor resistance to apoptosis, *Int. J. Cancer*: 124, 511-515 (2009).
5. E. Shiozaki, et al., Mechanism of XIAP-Mediated Inhibition of Caspase-9. *Molecular Cell*, Vol. 11, 519-527, February 2003.
6. I. Tamm, et al., Expression and prognostic significance of IAP-family genes in human cancers and myeloid leukemias. *Clin Cancer Res*. 2000; 6(5):1796-1803.
7. D. Potter and A. Letai, To Prime, or Not to Prime: That Is the Question, *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, Volume LXXXI, November 3, 2016.
8. Venetoclax Advisory Committee Briefing Document, June 28, 2016.
9. J. Kiang, et al., Radiation Combined Injury: DNA Damage, Apoptosis, and Autophagy. *Adaptive Medicine* 2(1): 1-10, 2010.
10. C. Friesen, et al., Breaking Chemoresistance and Radioresistance with [^{213}Bi]anti-CD45 Antibodies in Leukemia Cells, *Cancer Res* 2007, 67(5):1950-8.
11. S. Sofou, Radionuclide carriers for targeting of cancer, *International Journal of Nanomedicine* 2008:3(2), 181-199.
12. S. O'Steen, et al., Venetoclax Synergizes with Radiation Therapy for Treatment of B-Cell Lymphomas, *ASH Annual Meeting* 2016, Abstract 467.
13. R. Wilder, et al., International Prognostic Index-Based Outcomes for Diffuse Large B-Cell Lymphomas. *CANCER* June 15, 2002 / Volume 94 / Number 12.
14. V. Bourke, et al., Correlation of Radiation Response with Tumor Oxygenation in the Dunning Prostate R3327-AT1 Tumor. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007 March 15; 67(4):1179-1186.
15. P. Vaupel, Tumor microenvironmental physiology and its implications for radiation oncology. *Seminars in Radiation Oncology*, Vol. 14, Issue 3, July 2004.
16. L. Harrison, et al., Hypoxia and Anemia: Factors in Decreased Sensitivity to Radiation Therapy and Chemotherapy? *The Oncologist* 2004, 9 (Suppl. 5), 31-40.

17. M. Hockel, et al., Tumor Hypoxia: Definitions and Current Clinical, Biologic, and Molecular Aspects, Journal of the National Cancer Institute, Vol. 93, No. 4, February 21, 2001.
18. Zevalin(登録商標) U.S.A. Package Insert (2001).
19. M. Roscher, et al., Targeted alpha-therapy using [Bi-213]anti-CD20 as novel treatment option for radio- and chemoresistant non-Hodgkin lymphoma cells, Oncotarget, February 2013, Vol. 4, No 2.
20. A. Konishi, et al., Involvement of Histone H1.2 in Apoptosis Induced by DNA Double-Strand Breaks. Cell, Vol. 114, 673-688, September 19, 2003.
21. J. Stap, et al., Induction of linear tracks of DNA double-strand breaks by alpha-particle irradiation of cells. Nat. Methods, 2008 March, 5(3):261-6. doi: 10.1038/nmeth.f.206.
22. Pogozelski, et al., Quantitative assessment of the contribution of clustered damage to DNA double-strand breaks induced by ⁶⁰Co gamma rays and fission neutrons. Radiat. Res. 1999 April, 151(4):442-8.
23. F. Graf, et al., (2014), DNA Double Strand Breaks as Predictor of Efficacy of the Alpha-Particle Emitter Ac-225 and the Electron Emitter Lu-177 for Somatostatin Receptor Targeted Radiotherapy. PLoS ONE 9(2): e88239. doi:10.1371/journal.pone.0088239.
24. P.A. Jeggo and M. Lobrich, DNA double-strand breaks: their cellular and clinical impact? Oncogene (2007) 26, 7717-7719.

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

がんに罹患した被験体を処置するための方法であって、前記方法は、前記被験体に、(i) BCL-2インヒビターを、(ii)前記被験体におけるがん細胞を標的とする線放射同位体標識された薬剤とともに投与する工程を包含し、ここで前記BCL-2インヒビターおよび前記標識された薬剤の量は、互いとともに投与される場合に、治療上有効である、方法。

(項目 2)

前記被験体は、ヒトである、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

前記がんは、血液悪性疾患である、項目 1 に記載の方法。

(項目 4)

前記血液悪性疾患は、白血病である、項目 3 に記載の方法。

(項目 5)

前記白血病は、急性骨髓性白血病である、項目 4 に記載の方法。

(項目 6)

前記BCL-2インヒビターは、ベネトクラクスである、項目 1 に記載の方法。

(項目 7)

前記 線放射同位体標識された薬剤は、 線放射同位体で標識された抗CD33抗体である、項目 1 に記載の方法。

(項目 8)

前記 線放射同位体で標識された抗 C D 3 3 抗体は、^{2 2 5} A c 標識 H u M 1 9 5 である、項目 7 に記載の方法。

(項目 9)

急性骨髓性白血病に罹患したヒト被験体を処置するための方法であって、前記方法は、前記被験体に、(i) ベネトクラクスを、(i i) ^{2 2 5} A c 標識 H u M 1 9 5 とともに投与する工程を包含し、ここで前記ベネトクラクスおよび前記 ^{2 2 5} A c 標識 H u M 1 9 5 の量は、互いにともに投与される場合に、治療上有効である、方法。

(項目 10)

がん細胞の死滅を誘導するための方法であって、前記方法は、前記細胞を、(i) B C L - 2 インヒビターと、(i i) 前記がん細胞を標的とする 線放射同位体標識された薬剤とともに接触させる工程を包含し、ここで前記 B C L - 2 インヒビターおよび前記標識された薬剤の量は、前記細胞と同時に接触させる場合に、前記細胞の死滅を誘導するため有効である、方法。

(項目 11)

前記がん細胞は、ヒトがん細胞である、項目 1 0 に記載の方法。

(項目 12)

前記がん細胞は、血液細胞である、項目 1 0 に記載の方法。

(項目 13)

前記がん細胞は、白血病細胞である、項目 1 2 に記載の方法。

(項目 14)

前記白血病細胞は、急性骨髓性白血病細胞である、項目 1 3 に記載の方法。

(項目 15)

前記 B C L - 2 インヒビターは、ベネトクラクスである、項目 1 0 に記載の方法。

(項目 16)

前記 線放射同位体標識された薬剤は、線放射同位体で標識された抗 C D 3 3 抗体である、項目 1 0 に記載の方法。

(項目 17)

前記 線放射同位体で標識された抗 C D 3 3 抗体は、^{2 2 5} A c 標識 H u M 1 9 5 である、項目 1 6 に記載の方法。

(項目 18)

急性骨髓性白血病細胞の死滅を誘導するための方法であって、前記方法は、前記細胞を、(i) ベネトクラクスと、(i i) ^{2 2 5} A c 標識 H u M 1 9 5 とともに接触させる工程を包含し、ここで前記ベネトクラクスおよび前記 ^{2 2 5} A c 標識 H u M 1 9 5 の量は、前記細胞と同時に接触させる場合に、前記細胞の死滅を誘導するために有効である、方法。

。