

【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1年5月9日(2019.5.9)

【公表番号】特表2018-516844(P2018-516844A)

【公表日】平成30年6月28日(2018.6.28)

【年通号数】公開・登録公報2018-024

【出願番号】特願2017-549236(P2017-549236)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/12 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

G 0 1 N 33/15 (2006.01)

G 0 1 N 33/574 (2006.01)

G 0 1 N 33/68 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

C 0 7 K 7/54 (2006.01)

C 1 2 Q 1/68 (2018.01)

【F I】

A 6 1 K 38/12 Z N A

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

G 0 1 N 33/15 Z

G 0 1 N 33/574 D

G 0 1 N 33/68

G 0 1 N 33/53 M

G 0 1 N 33/50 Z

C 0 7 K 7/54

C 1 2 Q 1/68 A

C 1 2 Q 1/68 Z

【手続補正書】

【提出日】平成31年3月18日(2019.3.18)

【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】

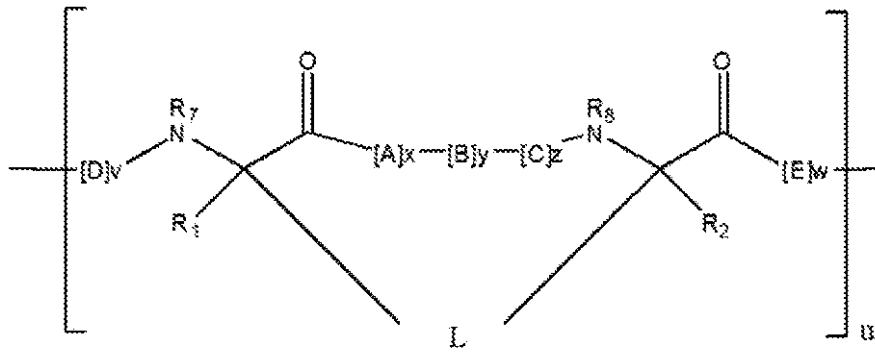
【請求項1】

液性腫瘍を処置することを必要とするヒト被験体において該液性腫瘍を処置するための、ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩を含む組成物であって、該ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、該ヒト被験体のp53経路におけるタンパク質に結合し、該液性腫瘍が、p53非活性化変異を有さず、該ヒト被験体が、該液性腫瘍の別の処置に対して難治性である、組成物。

【請求項2】

前記ペプチド模倣大環状分子が、表3、表3a、表3b、および表3cのいずれかのアミノ酸配列と少なくとも約60%同一であるアミノ酸配列を含み、該ペプチド模倣大環状分子が、式(I)

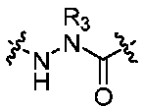
【化63】



式 (I)

(式中、
各 A、C、および D は、独立に、アミノ酸であり、
各 B は、独立に、アミノ酸、

【化64】



、 $[-NH-L_3-CO-]$ 、 $[-NH-L_3-SO_2-]$ 、または $[-NH-L_3-]$ であり、

各 E は、独立に、Ala (アラニン)、D-Ala (D-アラニン)、Aib (-アミノイソ酪酸)、Sar (N-メチルグリシン)、および Ser (セリン) からなる群から選択されるアミノ酸であり、

各 R₁ および R₂ は、独立に、-H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルであるか (非置換であるか、またはハロ-で置換されている)、または前記 D もしくは E アミノ酸の 1 つのアルファ位に結合している大環状分子を形成するリンカー L' を形成し、

各 R₃ は、独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアリール、またはヘテロシクロアリールであり (R₅ により任意選択で置換されている)

、各 L および L' は、独立に、大環状分子を形成するリンカーであり、

各 L₃ は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、シクロアリーレン、ヘテロシクロアリーレン、または $[-R_4-K-R_4-]_n$ であり、それぞれ R₅ により任意選択で置換されており、

各 R₄ は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、

各 K は、独立に、O、S、SO、SO₂、CO、CO₂、または CONR₃ であり、

各 R₅ は、独立に、ハロゲン、アルキル、-OR₆、-N(R₆)₂、-SR₆、-SOR₆、-SO₂R₆、-CO₂R₆、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、

各 R₆ は、独立に、-H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、

各 R_7 は、独立に、 $-H$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアリールもしくはヘテロシクロアリールであるか (R_5 により任意選択で置換されている)、または D 残基を有する環式構造の一部であり、

各 R_8 は、独立に、 $-H$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアリールもしくはヘテロシクロアリールであるか (R_5 により任意選択で置換されている)、または E 残基を有する環式構造の一部であり、

各 v は、独立に、 $0 \sim 1000$ の整数であり、

各 w は、独立に、 $3 \sim 1000$ の整数であり、

u は、 $1 \sim 10$ の整数であり、

各 x 、 y および z は、独立に、 $0 \sim 10$ の整数であり、

各 n は、独立に、 $1 \sim 5$ の整数である)

を有することを特徴とする、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

(i) 前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、p53 タンパク質と MDM2 タンパク質との間の相互作用を妨害する、

(ii) 前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、p53 と MDMX タンパク質との間の相互作用を妨害する、または

(iii) 前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、MDM2 および / または MDMX タンパク質に結合する

ことを特徴とする、請求項 1 または請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記液性腫瘍が野生型 p53 タンパク質を発現する、または前記液性腫瘍が p53 機能獲得型変異を有することを特徴とする、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5】

約 $0.5 \sim 10$ mg の前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、前記ヒト被験体の体重 1 キログラム当たりで使用されることを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6】

前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、静脈内投与用に製剤化されることを特徴とする、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

前記液性腫瘍が、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、新生物または慢性骨髄増殖性障害であることを特徴とする、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8】

(i) 前記液性腫瘍が、急性骨髄性白血病 (AML) である、または

(ii) 前記液性腫瘍が、HPV 陽性がんではない、または

(iii) 前記液性腫瘍が、末梢 T 細胞リンパ腫である、または

(iv) 前記液性腫瘍が、骨髄異形成症候群 (MDS) である、または

(v) 前記液性腫瘍が、慢性リンパ球性白血病 / 小リンパ球性白血病、B 細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症、脾性辺縁帯リンパ腫、形質細胞骨髄腫、形質細胞腫、単クローン性免疫グロブリン沈着症、重鎖病、節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫、mantle リンパ腫、節性辺縁帯 B 細胞リンパ腫 (nmz1)、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、縦隔 (胸腺) 大細胞型 B 細胞リンパ腫、血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫、原発性滲出性リンパ腫、パーキットリンパ腫 / 白血病、T 細胞前リンパ球性白血病、T 細胞大型顆粒リンパ球性白血病、侵襲性 NK 細胞白血病、成人 T 細胞白血病 / リンパ腫、節外性 NK / T 細胞リンパ腫、鼻型、腸症型 T 細胞リンパ腫、肝脾 T 細胞リンパ腫、芽球性 NK 細胞リ

ンパ腫、菌状息肉症/セザリ-症候群、原発性皮膚CD30陽性T細胞リンパ増殖性障害、原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫、リンパ腫様丘疹症、血管免疫芽球形T細胞リンパ腫、分類不能未分化大細胞型リンパ腫、古典的ホジキンリンパ腫(結節硬化型、混合細胞型、リンパ球豊富型、リンパ球減少型または非減少型)、または結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫である

ことを特徴とする、請求項1~7のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項9】

式(I)について、

(i) $x + y + z = 6$ である、または

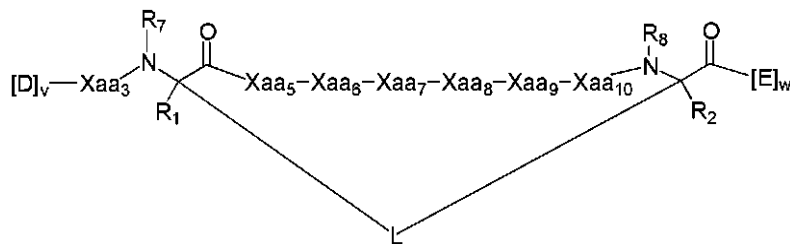
(ii) u が、1である

ことを特徴とする、請求項2に記載の組成物。

【請求項10】

前記ペプチド模倣大環状分子が、式

【化65】



(式中、

Xaa_3 、 Xaa_5 、 Xaa_6 、 Xaa_7 、 Xaa_8 、 Xaa_9 、および Xaa_{10} のそれぞれは、個々にアミノ酸であり、 Xaa_3 、 Xaa_5 、 Xaa_6 、 Xaa_7 、 Xaa_8 、 Xaa_9 、および Xaa_{10} の少なくとも3つは、配列 $Phe_3 - X_4 - His_5 - Tyr_6 - Trp_7 - Ala_8 - Gln_9 - Leu_{10} - X_{11} - Ser_{12}$ (配列番号8) または $Phe_3 - X_4 - Glu_5 - Tyr_6 - Trp_7 - Ala_8 - Gln_9 - Leu_{10} / Cba_{10} - X_{11} - Ala_{12}$ (配列番号9) の対応する位置のアミノ酸と同じアミノ酸であり、各 X_4 および X_{11} は、独立に、アミノ酸であり、

各Dは、独立に、アミノ酸であり、

各Eは、独立に、Ala(アラニン)、D-Ala(D-アラニン)、Aib(-アミノイソ酪酸)、Sar(N-メチルグリシン)、およびSer(セリン)からなる群から選択されるアミノ酸であり、

R_1 および R_2 は、独立に、-H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルであるか(非置換であるか、またはハロ-で置換されている)、または前記DもしくはEアミノ酸の1つのアルファ位に結合している大環状分子を形成するリンカーL'を形成し、

各LまたはL'は、独立に、大環状分子を形成するリンカーであり、

各 R_5 は、独立に、ハロゲン、アルキル、-OR₆、-N(R₆)₂、-SR₆、-SOR₆、-SO₂R₆、-CO₂R₆、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、

各 R_6 は、独立に、-H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、

R_7 は、-H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアリールもしくはヘテロシクロアリールであるか(R_5 により任意選択で置換されている)、またはD残基を有する環式構造の一部であり、

R_8 は、-H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル

、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアリールもしくはヘテロシクロアリールであるか (R_5 により任意選択で置換されている)、または E 残基を有する環式構造の一部であり、
 v は、1 ~ 1000 の整数であり、
 w は、0 ~ 1000 の整数である)
 を有することを特徴とする、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 11】

(i) $X a a_5$ が、Glu またはそのアミノ酸類似体である、
 (ii) $X a a_3$ が、Phe である、または
 (iii) $[D]_v$ が、-Leu₁-Thr₂ である
 ことを特徴とする、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

(i) L が、アルキレン、アルケニレン、またはアルキニレンである、または
 (ii) L が、アルキレン、例えば $C_3 \sim C_{16}$ アルキレンもしくは $C_{10} \sim C_{14}$ アルキレンである
 ことを特徴とする、請求項 2 ~ 10 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 13】

L が、式 -L₁-L₂-
 (式中、
 (i) L₁ および L₂ は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、シクロアリーレン、ヘテロシクロアリーレン、または $[-R_4-K-R_4-]_n$ であり、それぞれ R_5 により任意選択で置換されており、
 各 R_4 は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、
 各 K は、独立に、O、S、SO、SO₂、CO、CO₂、または CONR₃ であり、
 各 R_3 は、独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアリール、またはヘテロシクロアリールであり (R_5 により任意選択で置換されている)、
 n は、1 ~ 5 の整数である
 (ii) L₁ および L₂ が、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、シクロアリーレン、またはヘテロシクロアリーレンであり、それぞれ R_5 により任意選択で置換されている、または
 (iii) L₁ および L₂ が、独立に、アルキレンまたはアルケニレンである)
 を有することを特徴とする、請求項 2 ~ 10 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 14】

各 E が、独立に、Ala (アラニン)、Ser (セリン) またはそれらの類似体であることを特徴とする、請求項 2 ~ 13 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 15】

(i) w が、3 ~ 10 である、または
 (ii) w が、3 ~ 6 である、または
 (iii) w が、6 ~ 10 である、または
 (iv) w が、6 である、または
 (v) v が、1 ~ 10 である、または
 (vi) v が、2 ~ 5 である、

請求項 2 ~ 14 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 16】

(i) R_1 および R_2 が、独立に、-H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、またはヘテロ

シクロアルキルである（非置換であるか、またはハロ - で置換されている）、または

(i i) R_1 と R_2 の両方が、 - H である、または

(i i i) R_1 および R_2 のそれぞれが、独立に、アルキルである、または

(i v) R_1 と R_2 の両方が、メチルである、または

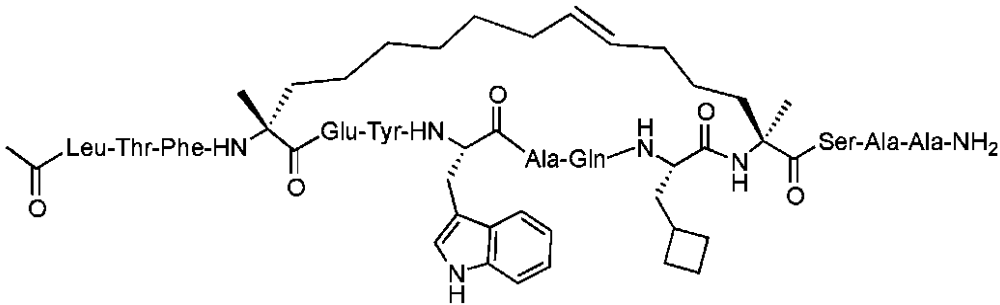
(i v) 前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、アミノ酸類似体である少なくとも1つのアミノ酸を含む、

請求項 2 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 7】

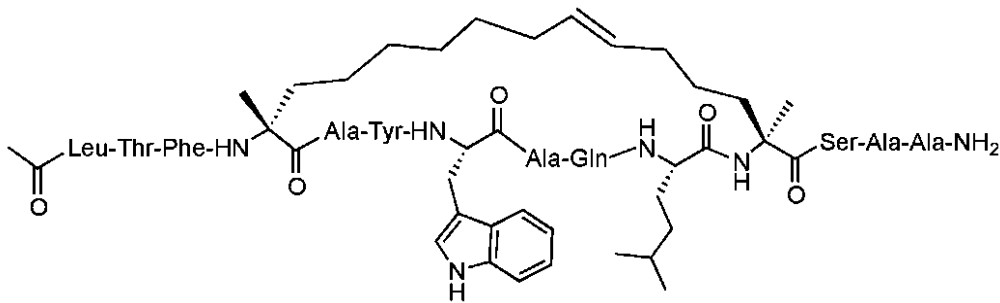
前記ペプチド模倣大環状分子が、配列番号 1 6 3

【化 6 6】



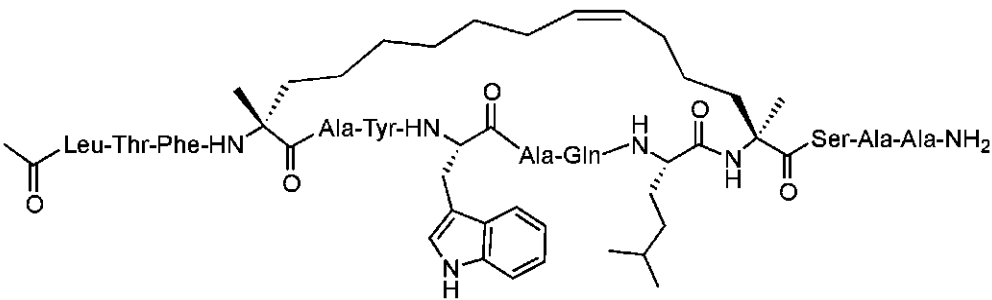
、配列番号 1 2 4

【化 6 7】



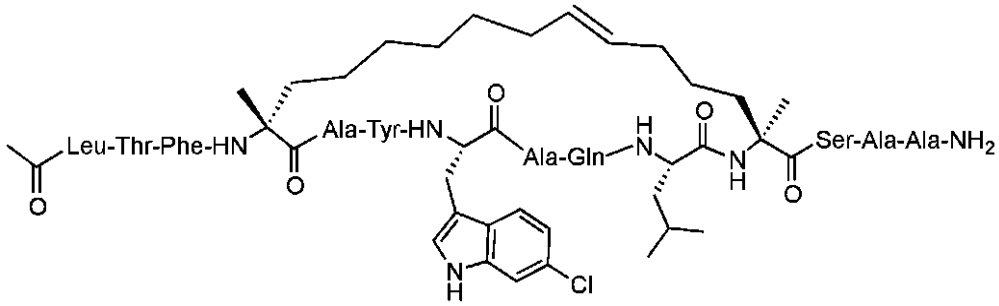
、配列番号 1 2 3

【化 6 8】



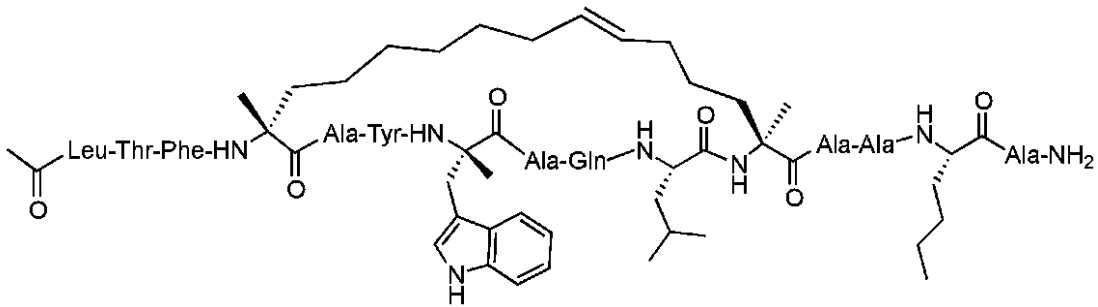
、配列番号 1 0 8

【化 6 9】



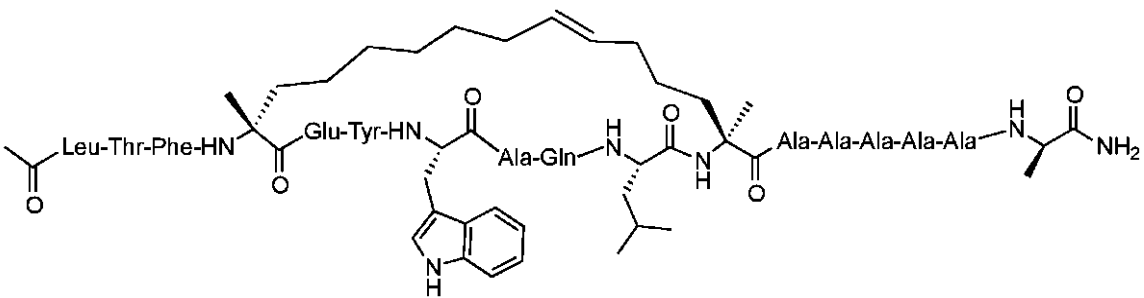
、配列番号 3 9 7

【化 7 0】



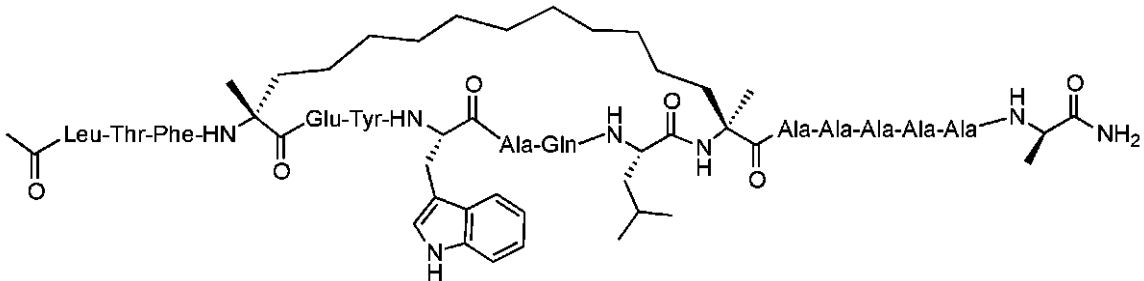
、配列番号 3 4 0

【化 7 1】



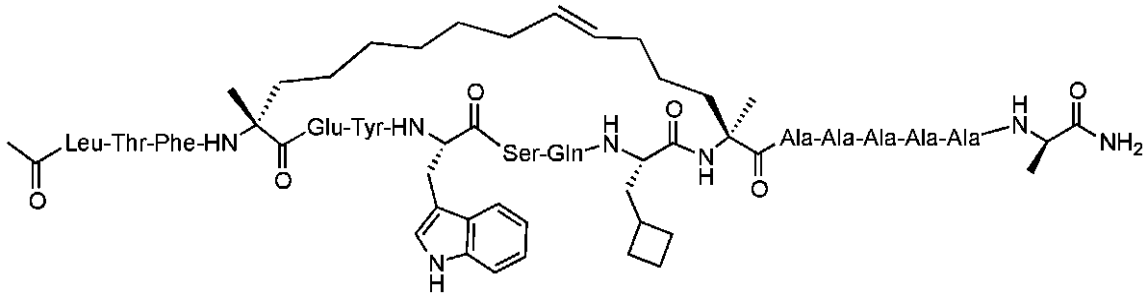
、配列番号 4 5 4

【化 7 2】



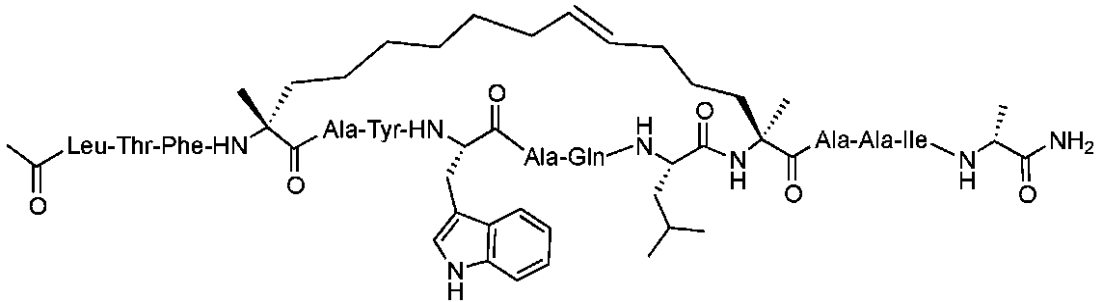
、配列番号 3 6 0

【化 7 3】



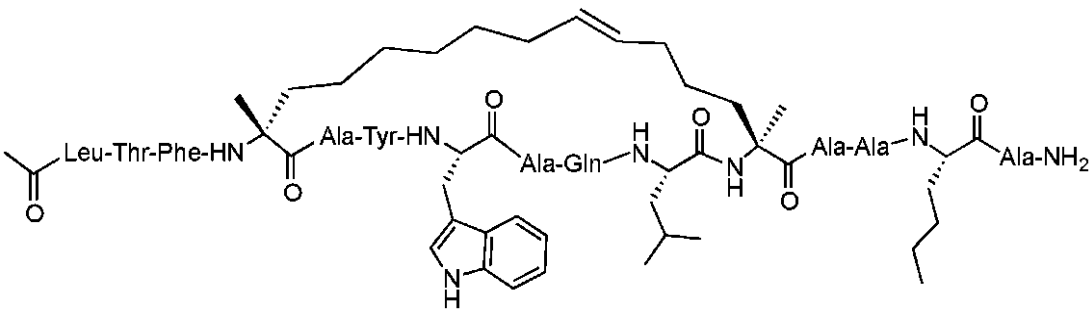
、配列番号 8 0

【化 7 4】



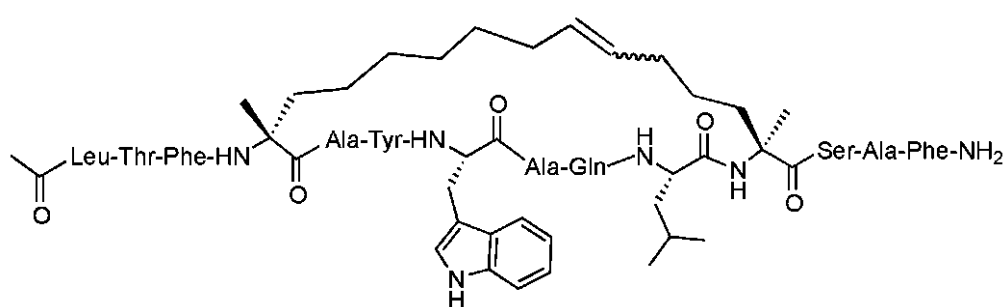
、配列番号 7 8

【化 7 5】



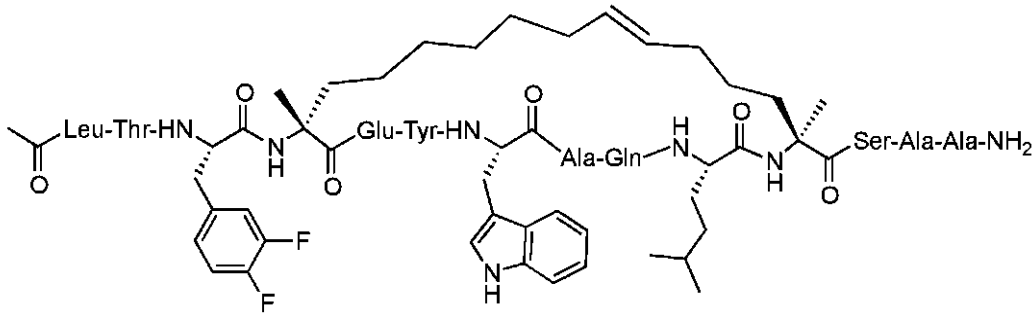
、配列番号 1 6

【化 7 6】



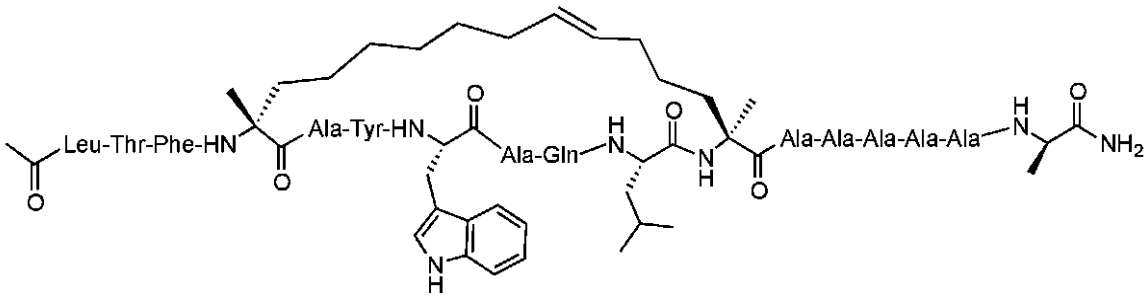
、配列番号 1 6 9

【化 7 7】



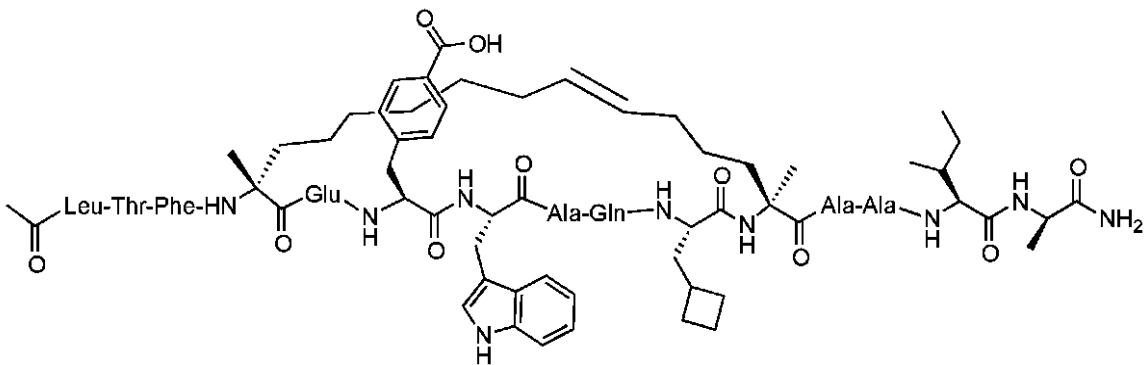
、配列番号 3 2 4

【化 7 8】



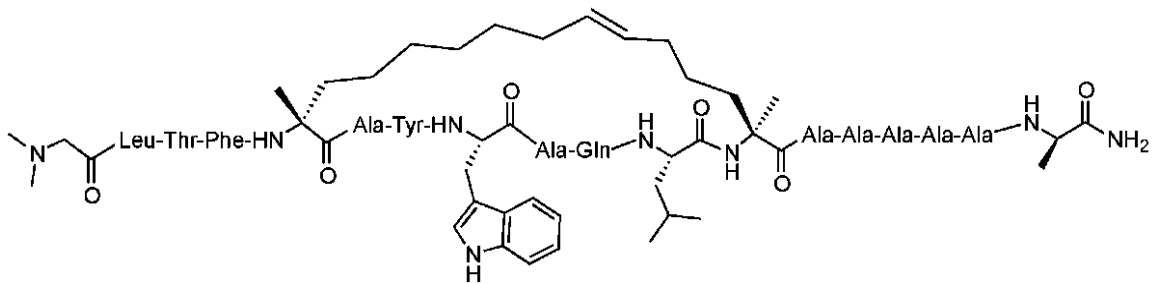
、配列番号 2 5 8

【化 7 9】



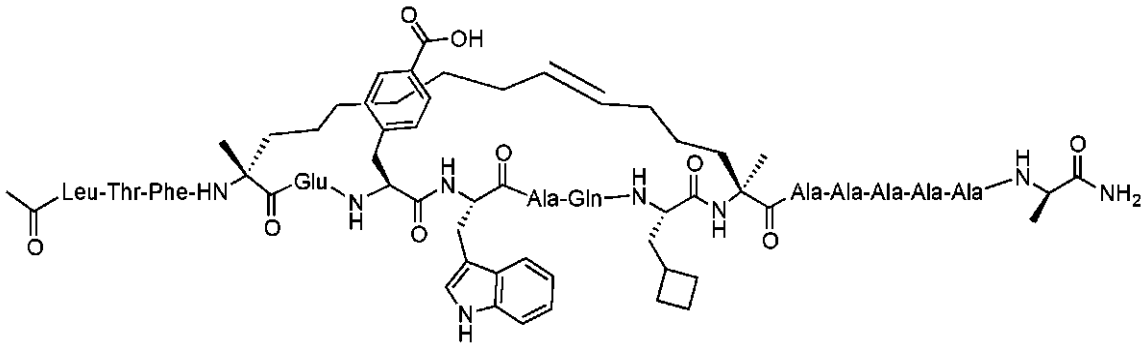
、配列番号 4 4 6

【化 8 0】



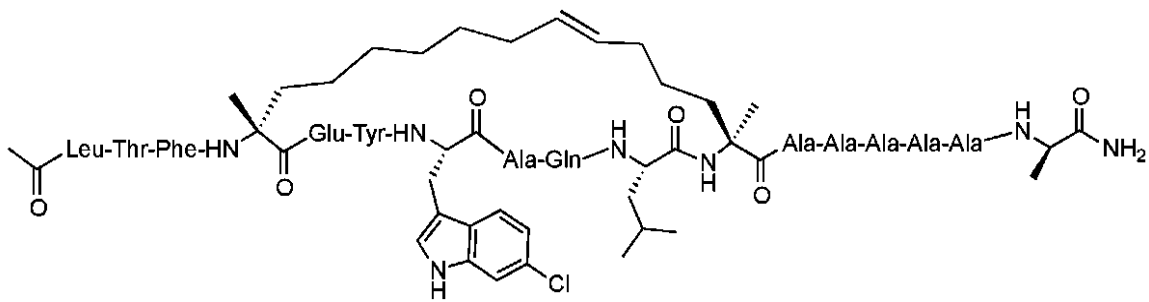
、配列番号 3 5 8

【化 8 1】



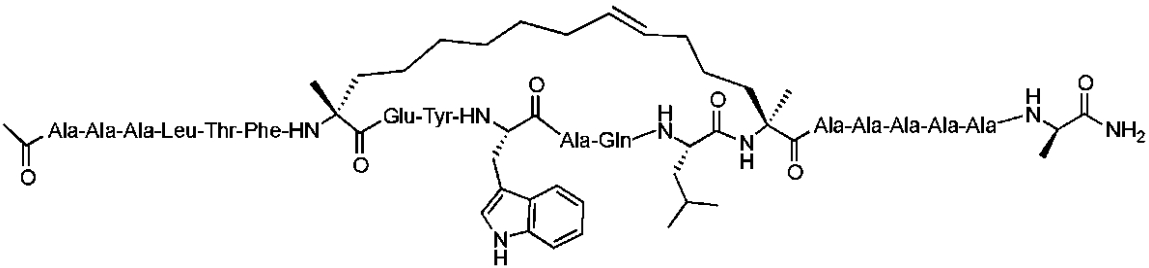
、配列番号 4 6 4

【化 8 2】



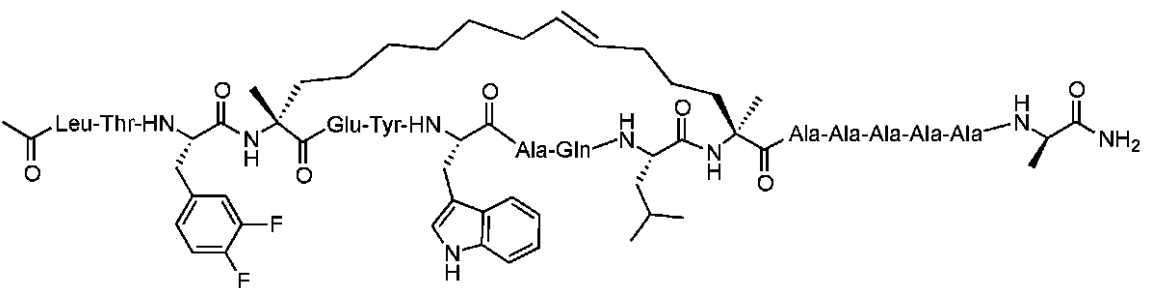
、配列番号 4 6 6

【化 8 3】



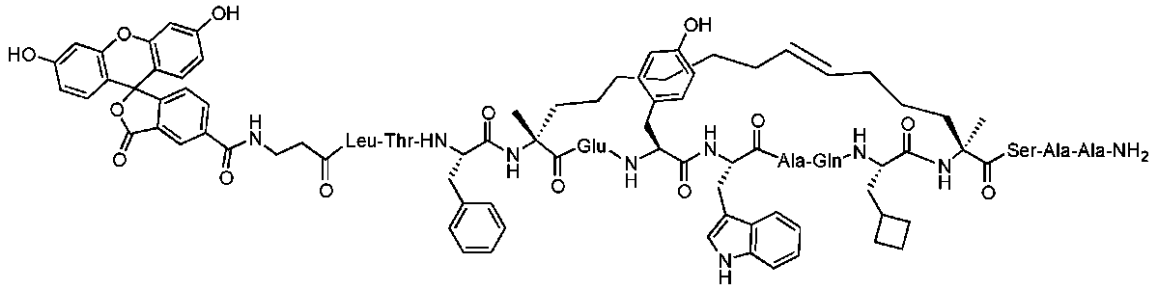
、配列番号 4 6 7

【化 8 4】



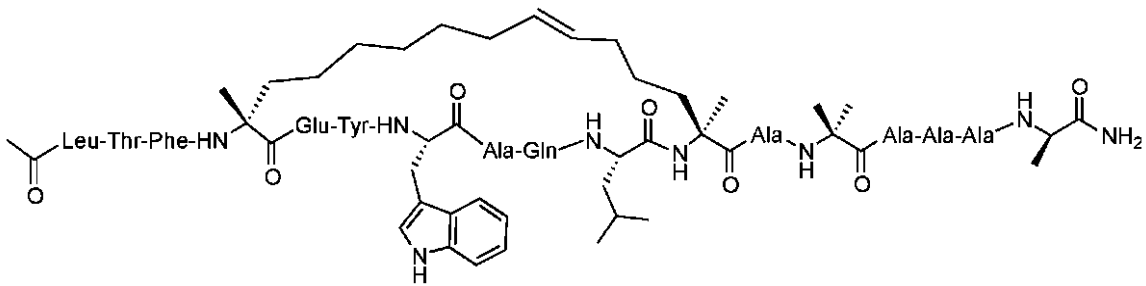
、配列番号 3 7 6

【化 8 5】



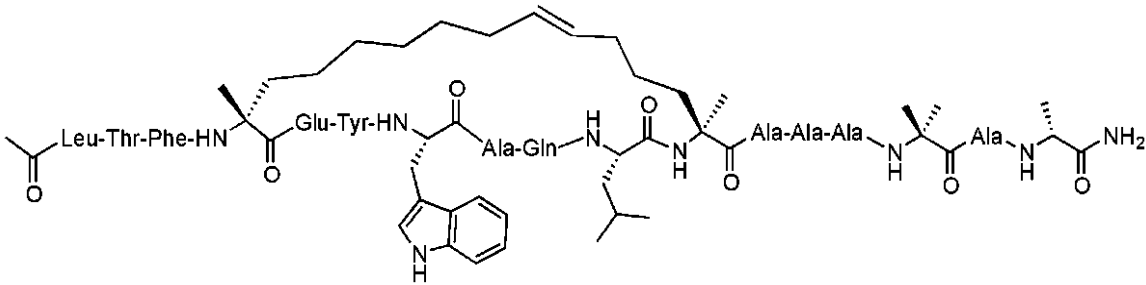
、配列番号 4 7 1

【化 8 6】



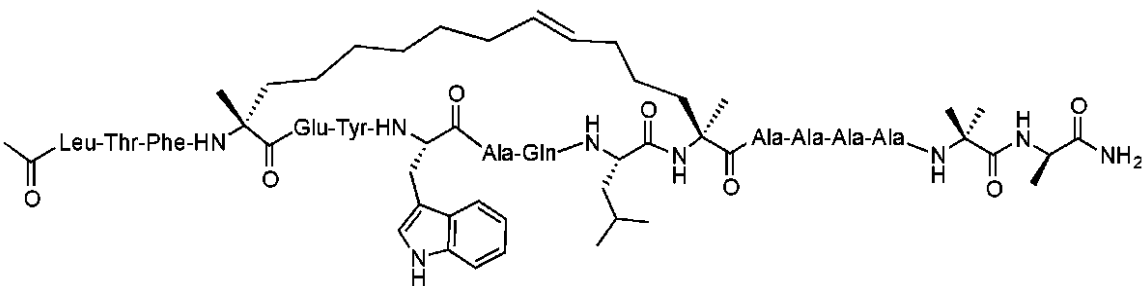
、配列番号 4 7 3

【化 8 7】



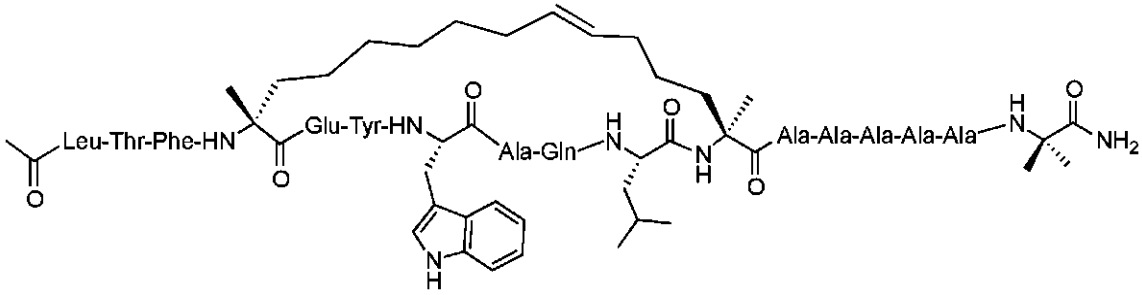
、配列番号 4 7 5

【化 8 8】



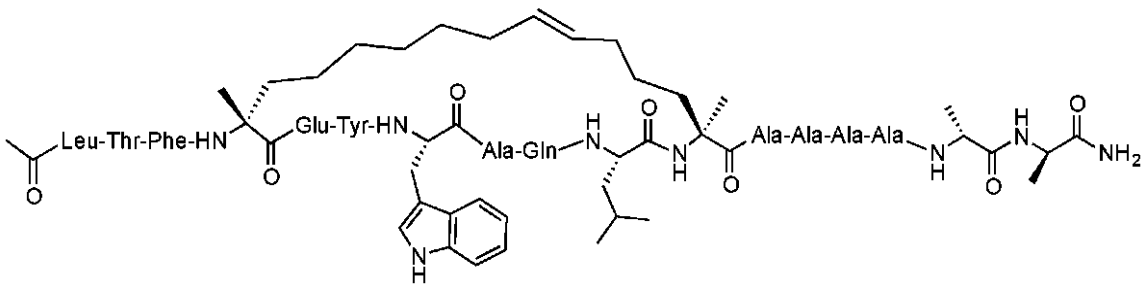
、配列番号 4 7 6

【化 8 9】



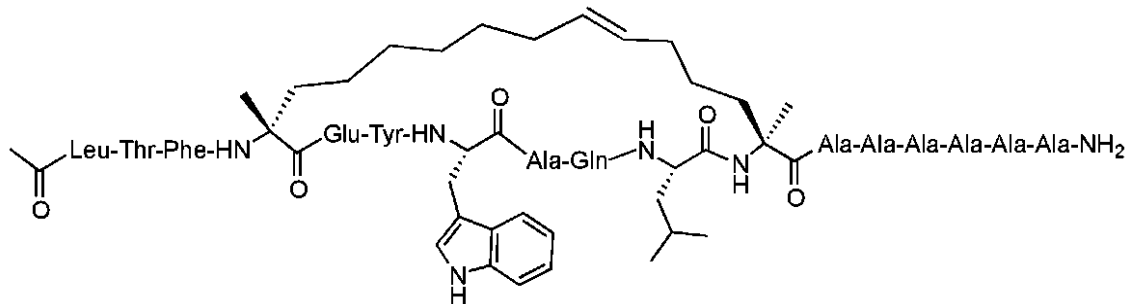
、配列番号 4 8 1

【化 9 0】



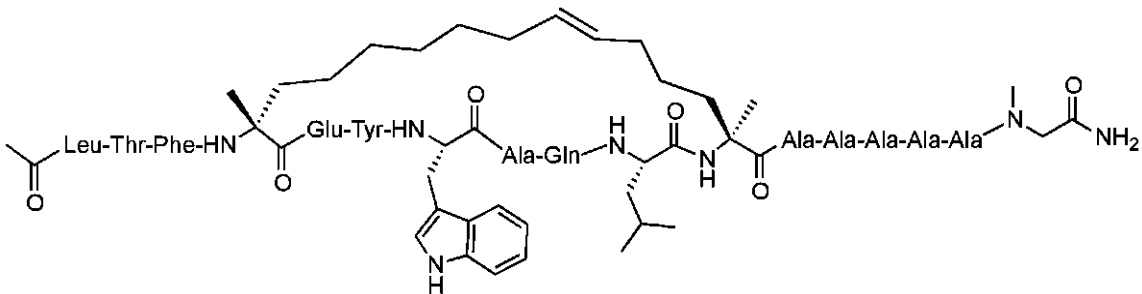
、配列番号 4 8 2

【化 9 1】



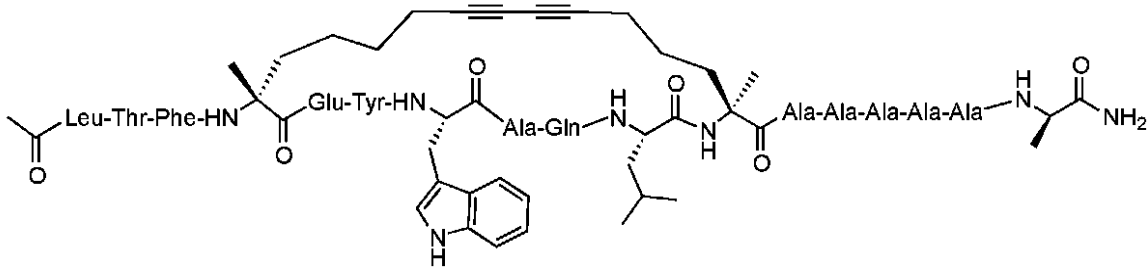
、配列番号 4 8 7

【化 9 2】



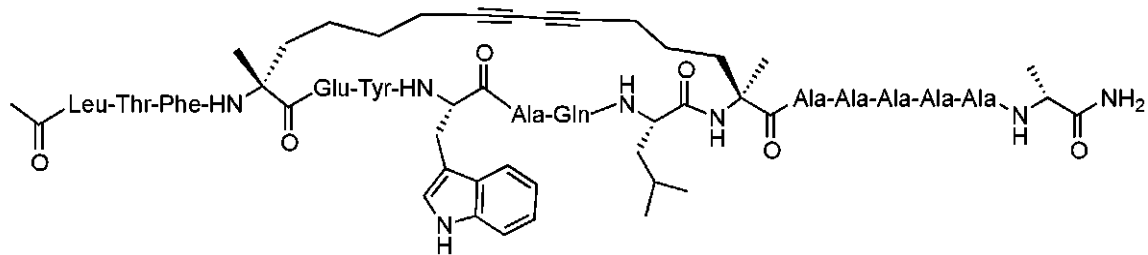
、配列番号 5 7 2

【化 9 3】



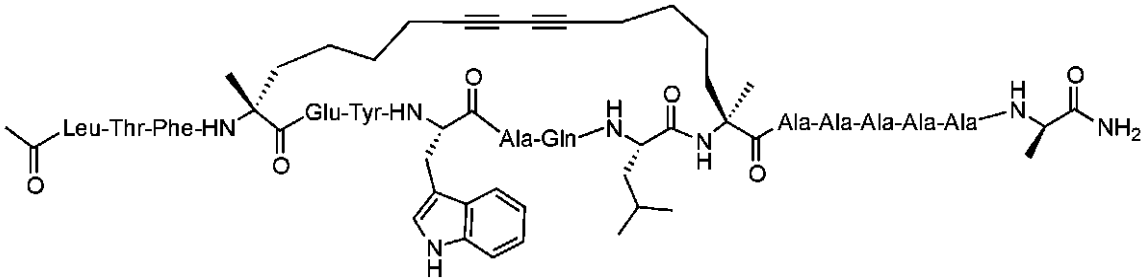
、配列番号 5 7 2

【化 9 4】



、および配列番号 1 5 0 0

【化 9 5】



からなる群から選択されることを特徴とする、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 8】

(i) 前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、表 3、表 3 a、表 3 b、および表 3 c のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも約 7 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む、または

(i i) 前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、表 3、表 3 a、表 3 b、および表 3 c のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも約 8 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む、または

(i i i) 前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、表 3、表 3 a、表 3 b、および表 3 c のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも約 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む、または

(i v) 前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、表 3、表 3 a、表 3 b、および表 3 c のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも約 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含む

ことを特徴とする、請求項 2 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 9】

前記ペプチド模倣大環状分子が、アミノ酸配列 X a a ₃ - X a a ₄ - X a a ₅ - X a a

$X a a_6 - X a a_7 - X a a_8 - X a a_9 - X a a_{10} - X a a_{11} - X a a_{12}$

(式中、

$X a a_3$ が、P h e またはその類似体であり、

$X a a_4$ および $X a a_{11}$ が、独立に、架橋アミノ酸であり、

$X a a_5$ が、G l u、H i s またはその類似体であり、

$X a a_6$ が、T y r またはその類似体であり、

$X a a_7$ が、T r p またはその類似体であり、

$X a a_8$ が、A l a またはその類似体であり、

$X a a_9$ が、G l n またはその類似体であり、

$X a a_{10}$ が、L e u、C b a またはその類似体であり、

$X a a_{12}$ が、S e r、A l a またはその類似体である)

を含むことを特徴とする、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の組成物。

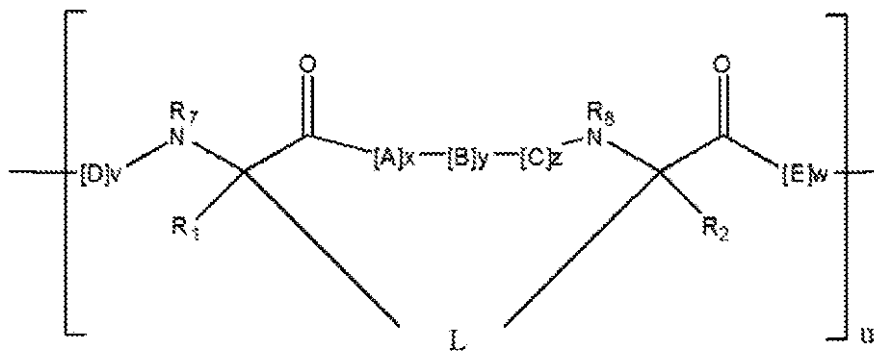
【請求項 20】

液性腫瘍を処置することを必要とするヒト被験体において該液性腫瘍を処置するための、ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物であって、該ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、該ヒト被験体の p 5 3 経路における M D M 2 または M D M X タンパク質に結合し、該液性腫瘍が、p 5 3 非活性化変異を有さず、該ヒト被験体が、該液性腫瘍の別の処置に対して難治性であり、該液性腫瘍が、白血病、液性リンパ腫または骨髄腫である、医薬組成物。

【請求項 21】

前記ペプチド模倣大環状分子が、表 3、表 3 a、表 3 b、および表 3 c のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも約 60% 同一であるアミノ酸配列を含み、該ペプチド模倣大環状分子が、式 (I)

【化 6 3】



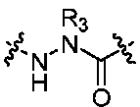
式 (I)

(式中、

各 A、C、および D は、独立に、アミノ酸であり、

各 B は、独立に、アミノ酸、

【化 6 4】



、 $[-NH-L_3-CO-]$ 、 $[-NH-L_3-SO_2-]$ 、または $[-NH-L_3-]$
であり、

各 E は、独立に、A l a (アラニン)、D - A l a (D - アラニン)、A i b (- アミノイソ酪酸)、S a r (N - メチルグリシン)、および S e r (セリン) からなる群から

選択されるアミノ酸であり、

各 R₁ および R₂ は、独立に、- H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルであるか（非置換であるか、またはハロ - で置換されている）、または前記 D もしくは E アミノ酸の 1 つのアルファ位に結合している大環状分子を形成するリンカー L' を形成し、

各 R₃ は、独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアリール、またはヘテロシクロアリールであり（R₅ により任意選択で置換されている）

各 L および L' は、独立に、大環状分子を形成するリンカーであり、

各 L₃ は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、シクロアリーレン、ヘテロシクロアリーレン、または [- R₄ - K - R₄ -]_n であり、それぞれ R₅ により任意選択で置換されており

各 R₄ は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、

各 K は、独立に、O、S、SO、SO₂、CO、CO₂、または CONR₃ であり、

各 R₅ は、独立に、ハロゲン、アルキル、- OR₆、- N(R₆)₂、- SR₆、- SOR₆、- SO₂R₆、- CO₂R₆、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、

各 R₆ は、独立に、- H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、

各 R₇ は、独立に、- H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアリールもしくはヘテロシクロアリールであるか（R₅ により任意選択で置換されている）、または D 残基を有する環式構造の一部であり、

各 R₈ は、独立に、- H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアリールもしくはヘテロシクロアリールであるか（R₅ により任意選択で置換されている）、または E 残基を有する環式構造の一部であり、

各 v は、独立に、0 ~ 1000 の整数であり、

各 w は、独立に、3 ~ 1000 の整数であり、

u は、1 ~ 10 の整数であり、

各 x、y および z は、独立に、0 ~ 10 の整数であり、

各 n は、独立に、1 ~ 5 の整数である）

を有することを特徴とする、請求項 20 に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0094

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0094】

本発明の新規な特徴を、添付の特許請求の範囲において詳細に示す。本発明の特徴および利点は、本発明の原理が利用される例示的な実施形態を記載する以下の詳細な説明および以下の添付の図を参照することによってより良好に理解されよう。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

p 53 非活性化変異が欠如していると決定された液性腫瘍を処置することを必要とする

ヒト被験体において該液性腫瘍を処置する方法であって、該ヒト被験体に、治療有効量のペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物を投与するステップを含み、該ペプチド模倣大環状分子が、MDM2タンパク質および/またはMDMXタンパク質に結合する、方法。

(項目2)

p53非活性化変異が欠如している液性腫瘍を処置することを必要とするヒト被験体において該液性腫瘍を処置する方法であって、該ヒト被験体に、治療有効量のペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物を投与するステップを含み、該ペプチド模倣大環状分子が、MDM2タンパク質および/またはMDMXタンパク質に結合する、方法。

(項目3)

p53遺伝子にp53非活性化変異を有している液性腫瘍を処置することを必要とするヒト被験体において該液性腫瘍を処置する方法であって、該ヒト被験体に、治療有効量のペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物を投与するステップを含み、該ペプチド模倣大環状分子が、MDM2タンパク質および/またはMDMXタンパク質に結合する、方法。

(項目4)

液性腫瘍を処置することを必要とするヒト被験体において液性腫瘍を処置する方法であって、該ヒト被験体に、治療有効量のペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物を投与するステップを含み、該ペプチド模倣大環状分子が、MDM2タンパク質および/またはMDMXタンパク質に結合し、該液性腫瘍が、p53タンパク質の発現に対して陰性ではない(例えば、野生型p53タンパク質または部分的機能性を有する変異型p53タンパク質を発現する液性腫瘍)、方法。

(項目5)

液性腫瘍を処置することを必要とするヒト被験体において液性腫瘍を処置する方法であって、該ヒト被験体に、治療有効量のペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物を投与するステップを含み、該ペプチド模倣大環状分子が、MDM2タンパク質および/またはMDMXタンパク質に結合し、該液性腫瘍が、機能獲得型変異を有するp53タンパク質(例えば、超アポトーシス性p53)を発現する、方法。

(項目6)

液性腫瘍を処置することを必要とするヒト被験体において液性腫瘍を処置する方法であって、該ヒト被験体に、治療有効量のペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物を投与するステップを含み、該ペプチド模倣大環状分子が、MDM2タンパク質および/またはMDMXタンパク質に結合し、該液性腫瘍が、部分的な機能喪失を引き起こす変異を有するp53タンパク質を発現する、方法。

(項目7)

液性腫瘍を処置することを必要とするヒト被験体において液性腫瘍を処置する方法であって、該ヒト被験体に、治療有効量のペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物を投与するステップを含み、該ペプチド模倣大環状分子が、MDM2タンパク質および/またはMDMXタンパク質に結合し、該液性腫瘍の細胞が、p53遺伝子の単一ゲノムコピーだけからp53を発現する、方法。

(項目8)

液性腫瘍を処置することを必要とするヒト被験体において液性腫瘍を処置する方法であって、該ヒト被験体に、治療有効量のペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物を投与するステップを含み、該ペプチド模倣大環状分子が、MDM2タンパク質および/またはMDMXタンパク質に結合し、該液性腫瘍が、1つまたは複数のサイレント変異を有するp53タンパク質を発現する、方法。

(項目9)

液性腫瘍を処置することを必要とするヒト被験体において液性腫瘍を処置する方法であって、該ヒト被験体に、治療有効量のペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容される

その塩を含む医薬組成物を投与するステップを含み、該ペプチド模倣大環状分子が、MDM2タンパク質および/またはMDMXタンパク質に結合し、該液性腫瘍の細胞が、p53発現に対して陰性である、方法。

(項目10)

前記液性腫瘍の細胞が、前記p53遺伝子の1つのコピーにおいて前記p53非活性化変異を有する、項目3に記載の方法。

(項目11)

前記液性腫瘍の細胞が、p53遺伝子の第2のコピーにおいて第2のp53非活性化変異を有する、項目10に記載の方法。

(項目12)

前記p53遺伝子の1つのコピーにおける前記p53非活性化変異が、p53遺伝子の前記第2のコピーにおける前記第2のp53非活性化変異と同じである、項目11に記載の方法。

(項目13)

前記p53遺伝子の1つのコピーにおける前記p53非活性化変異が、p53遺伝子の前記第2のコピーにおける前記第2のp53非活性化変異とは異なる、項目11に記載の方法。

(項目14)

前記p53遺伝子における前記p53非活性化変異が、該p53遺伝子からのp53タンパク質の発現の欠如をもたらすか、または部分的な機能喪失を有する部分的なp53タンパク質の発現をもたらす、項目3および10から13のいずれか一項に記載の方法。

(項目15)

p53遺伝子の前記第2のコピーにおける前記第2のp53非活性化変異が、該p53遺伝子からのp53タンパク質の発現の欠如をもたらすか、または部分的な機能喪失を有する部分的なp53タンパク質の発現をもたらす、項目3および10から13のいずれか一項に記載の方法。

(項目16)

前記液性腫瘍の前記細胞が、p53遺伝子のコピーにおいて少なくとも1つの変異を有し、該変異が、該p53遺伝子の該コピーから発現したp53タンパク質の活性を、非変異型p53遺伝子のコピーから発現した野生型p53と比較して、排除または低減する、項目3から15のいずれか一項に記載の方法。

(項目17)

液性腫瘍を処置することを必要とするヒト被験体において液性腫瘍を処置する方法であって、該ヒト被験体に、治療有効量のペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物を投与するステップを含み、該ペプチド模倣大環状分子が、MDM2タンパク質および/またはMDMXタンパク質に結合する、方法。

(項目18)

前記ペプチド模倣大環状分子が、p53とMDM2およびMDMXとの間の相互作用を妨害する、項目1から17のいずれか一項に記載の方法。

(項目19)

前記医薬組成物を投与する前の前記液性腫瘍における前記p53非活性化変異の欠如を決定するステップを含む、項目1から18のいずれか一項に記載の方法。

(項目20)

前記p53非活性化変異の欠如を決定する前記ステップが、前記液性腫瘍における野生型p53の存在を確認するステップを含む、項目19に記載の方法。

(項目21)

前記液性腫瘍におけるp53機能獲得型変異の存在を決定するステップを含む、項目1から18のいずれか一項に記載の方法。

(項目22)

前記液性腫瘍におけるp53の非活性化変異の存在を決定するステップを含む、項目2

から 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 3)

前記液性腫瘍における p 5 3 のコピー喪失変異の存在を決定するステップを含む、項目 2 から 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 4)

前記液性腫瘍における P 5 3 の部分的な機能喪失変異の存在を決定するステップを含む、項目 2 から 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 5)

前記医薬組成物を投与する前の前記液性腫瘍における前記 p 5 3 非活性化変異の欠如を確認するステップをさらに含む、項目 1 から 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 6)

前記 p 5 3 非活性化変異の欠如を確認する前記ステップが、前記液性腫瘍における野生型 p 5 3 の存在を確認するステップを含む、項目 2 5 に記載の方法。

(項目 2 7)

前記液性腫瘍における p 5 3 機能獲得型変異の存在を確認するステップを含む、項目 1 から 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 8)

前記液性腫瘍における p 5 3 の非活性化変異の存在を確認するステップを含む、項目 2 から 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 9)

前記液性腫瘍における p 5 3 のコピー喪失変異の存在を確認するステップを含む、項目 2 から 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 0)

前記液性腫瘍における P 5 3 の部分的な機能喪失変異の存在を確認するステップを含む、項目 2 から 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 1)

前記決定するステップまたは前記確認するステップが、前記医薬組成物の投与前、1 ~ 1 5 カ月以内実施される、項目 1 9 から 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 2)

前記決定するステップまたは前記確認するステップが、前記医薬組成物の投与前、1 ~ 1 2 カ月以内実施される、項目 1 9 から 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 3)

前記決定するステップまたは前記確認するステップが、前記医薬組成物の投与前、1 ~ 3 カ月以内実施される、項目 1 9 から 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 4)

前記決定するステップまたは前記確認するステップが、前記医薬組成物の投与前、1 カ月以内実施される、項目 1 9 から 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 5)

前記決定するステップまたは前記確認するステップが、前記医薬組成物の投与前、2 1 日以内実施される、項目 1 9 から 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 6)

前記決定するステップまたは前記確認するステップが、前記医薬組成物の投与の最大約 1 年前に実施される、項目 1 9 から 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 7)

前記決定するステップまたは前記確認するステップが、前記医薬組成物の投与の最大約 2 年前に実施される、項目 1 9 から 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 8)

前記決定するステップまたは前記確認するステップが、前記医薬組成物の投与の最大約 3 年前に実施される、項目 1 9 から 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 9)

前記処置が、前記ヒト被験体において、p 5 3 経路を再活性化し、液性がん細胞の増殖を低減し、p 5 3 タンパク質を増大し、p 2 1を増大し、かつ/またはアポトーシスを増大する、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 0)

前記医薬組成物が、週 2 回または 3 回投与される、項目 1 から 3 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 1)

前記医薬組成物が、週 2 回投与される、項目 1 から 3 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 2)

前記医薬組成物が、2 週間または 3 週間ごとに 1 回投与される、項目 1 から 3 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 3)

前記医薬組成物が、1 週間または 2 週間ごとに 1 回投与される、項目 1 から 3 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 4)

前記医薬組成物が、2 1 日サイクルの 1 日目、4 日目、8 日目、および 1 1 日目に投与される、項目 1 から 3 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 5)

前記医薬組成物が、2 8 日サイクルの 1 日目、8 日目、および 1 5 日目に投与される、項目 1 から 3 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 6)

前記治療有効量が、前記ヒト被験体の体重 1 キログラム当たり約 0 . 5 ~ 約 3 0 m g である、項目 1 から 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 7)

前記治療有効量が、前記ヒト被験体の体重 1 キログラム当たり約 0 . 5 ~ 約 2 0 m g である、項目 1 から 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 8)

前記治療有効量が、前記ヒト被験体の体重 1 キログラム当たり約 0 . 5 ~ 約 1 0 m g である、項目 1 から 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 9)

前記治療有効量が、前記ヒト被験体の体重 1 キログラム当たり約 0 . 0 4 m g、約 0 . 0 8 m g、約 0 . 1 6 m g、約 0 . 3 2 m g、約 0 . 6 4 m g、約 1 . 2 5 m g、約 1 . 2 8 m g、約 1 . 9 2 m g、約 2 . 5 m g、約 3 . 5 6 m g、約 3 . 7 5 m g、約 5 . 0 m g、約 7 . 1 2 m g、約 7 . 5 m g、約 1 0 m g、約 1 4 . 2 4 m g、約 1 5 m g、約 2 0 m g、または約 3 0 m g である、項目 1 から 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 0)

前記治療有効量が、前記ヒト被験体の体重 1 キログラム当たり約 1 . 9 2 m g、約 3 . 7 5 m g、約 7 . 5 m g、約 1 5 . 0 m g、または約 3 0 . 0 m g であり、前記医薬組成物が、週 2 回投与される、項目 1 から 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 1)

前記治療有効量が、前記ヒト被験体の体重 1 キログラム当たり約 1 . 2 8 m g、約 2 . 5 6 m g、約 5 . 0 m g、約 1 0 m g、または約 2 0 m g であり、前記医薬組成物が、週 2 回投与される、項目 1 から 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 2)

前記治療有効量が、前記ヒト被験体の体重 1 キログラム当たり約 1 . 9 2 m g、約 3 . 7 5 m g、約 7 . 5 m g、約 1 5 . 0 m g、または約 3 0 . 0 m g であり、前記医薬組成物が、週 1 回投与される、項目 1 から 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 3)

前記治療有効量が、前記ヒト被験体の体重 1 キログラム当たり約 1 . 2 8 m g、約 2 . 5 6 m g、約 5 . 0 m g、約 1 0 m g、または約 2 0 m g であり、前記医薬組成物が、週

1 回投与される、項目 1 から 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 4)

前記治療有効量が、前記ヒト被験体の体重 1 キログラム当たり約 1 . 9 2 m g、約 3 . 7 5 m g、約 7 . 5 m g、約 1 5 . 0 m g、または約 3 0 . 0 m g であり、前記医薬組成物が、1 日 1 回、7 日間で 3 回、5 回または 7 回投与される、項目 1 から 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 5)

前記医薬組成物が、1 日 1 回、7 日間で 7 回、静脈内投与される、項目 5 4 に記載の方法。

(項目 5 6)

前記治療有効量が、前記ヒト被験体の体重 1 キログラム当たり約 1 . 2 8 m g、約 2 . 5 6 m g、約 5 . 0 m g、約 1 0 m g、または約 2 0 m g であり、前記医薬組成物が、1 日 1 回、7 日間で 3 回、5 回または 7 回投与される、項目 1 から 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 7)

前記医薬組成物が、1 日 1 回、7 日間で 7 回、静脈内投与される、項目 5 6 に記載の方法。

(項目 5 8)

前記医薬組成物が、0 . 2 5 時間、0 . 5 時間、1 時間、2 時間、3 時間、4 時間、5 時間、6 時間、7 時間、8 時間、9 時間、1 0 時間、1 1 時間、または 1 2 時間かけて投与される、項目 1 から 5 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 9)

前記医薬組成物が、0 . 2 5 ~ 2 . 0 時間かけて投与される、項目 1 から 5 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 0)

前記医薬組成物が、1 時間かけて徐々に投与される、項目 1 から 5 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 1)

前記医薬組成物が、2 時間かけて徐々に投与される、項目 1 から 5 7 のいずれか一項に前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 2)

前記処置が、処置開始後 1 カ月以内に、液性がん細胞の数を約 9 5 %、9 0 %、8 5 %、8 0 %、7 5 %、7 0 %、6 5 %、6 0 %、5 5 %、5 0 %、4 5 %、4 0 %、3 5 %、3 0 %、2 5 %、2 0 %、1 5 %、1 0 %、または 5 % 低減する、項目 1 から 6 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 3)

前記処置が、処置開始後 1 カ月以内に、液性がん細胞の数を少なくとも 6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、または 9 5 % 低減する、項目 1 から 6 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 4)

前記処置が、処置開始後 1 年以内に、液性がん細胞の数を約 9 5 %、9 0 %、8 5 %、8 0 %、7 5 %、7 0 %、6 5 %、6 0 %、5 5 %、5 0 %、4 5 %、4 0 %、3 5 %、3 0 %、2 5 %、2 0 %、1 5 %、1 0 %、または 5 % 低減する、項目 1 から 6 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 5)

前記処置が、処置開始後 1 年以内に、液性がん細胞の数を少なくとも 6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、または 9 5 % 低減する、項目 1 から 6 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 6)

前記処置が、処置開始後 6 カ月以内に、液性がん細胞の数を約 9 5 %、9 0 %、8 5 %

、 80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%、15%、10%、または5%低減する、項目1から61のいずれか一項に記載の方法。

(項目67)

前記処置が、処置開始後6カ月以内に、液性がん細胞の数を少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、または95%低減する、項目1から61のいずれか一項に記載の方法。

(項目68)

前記処置が、処置開始後3カ月以内に、液性がん細胞の数を約95%、90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%、15%、10%、または5%低減する、項目1から61のいずれか一項に記載の方法。

(項目69)

前記処置が、処置開始後3カ月以内に、液性がん細胞の数を少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、または少なくとも95%低減する、項目1から61のいずれか一項に記載の方法。

(項目70)

前記液性がんが、安定疾患である、項目62から69のいずれか一項に記載の方法。

(項目71)

前記処置が、前記ヒト被験体が前記医薬組成物で処置されなかった場合の該ヒト被験体の予測生存期間と比較して、該ヒト被験体の生存期間を延長する、項目1から70のいずれか一項に記載の方法。

(項目72)

前記ヒト被験体の生存期間の前記延長が、少なくとも30日である、項目71に記載の方法。

(項目73)

前記ヒト被験体の生存期間の前記延長が、少なくとも3カ月である、項目71に記載の方法。

(項目74)

前記ヒト被験体の生存期間の前記延長が、少なくとも6カ月である、項目71に記載の方法。

(項目75)

前記ヒト被験体の生存期間の前記延長が、少なくとも1年である、項目71に記載の方法。

(項目76)

前記医薬組成物のin vivo循環半減期が、約1時間、約2時間、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約7時間、約8時間、約9時間、約10時間または約12時間である、項目1から75のいずれか一項に記載の方法。

(項目77)

前記医薬組成物のin vivo循環半減期が、約4時間である、項目1から75のいずれか一項に記載の方法。

(項目78)

前記医薬組成物のin vivo循環半減期が、約6時間である、項目1から75のいずれか一項に記載の方法。

(項目79)

前記医薬組成物の生体組織半減期が、約1時間、約2時間、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約7時間、約8時間、約9時間、約10時間または約12時間である、項目1から78のいずれか一項に記載の方法。

(項目80)

前記医薬組成物の生体組織半減期が、約 10 時間である、項目 1 から 7 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 1)

前記ヒト被験体が、前記液性がんの 1 つまたは複数の他の処置に対して難治性および / または不耐性である、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 2)

前記ヒト被験体が、前記液性がんの少なくとも 1 つの過去の処置および / または治療が不成功に終わっている、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 3)

前記液性がんが、野生型 p 5 3 タンパク質を発現する、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 4)

前記液性がんが、液性リンパ腫、白血病、および骨髄腫からなる群から選択される、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 5)

前記液性がんが、液性リンパ腫である、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 6)

前記液性がんが、白血病である、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 7)

前記液性がんが、骨髄腫である、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 8)

前記液性がんが、H P V 陽性がんではない、項目 8 4 から 8 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 9)

前記液性がんが、H P V 陽性子宮頸がん、H P V 陽性肛門がんまたは H P V 陽性頭頸部がん、例えば口腔咽頭がんではない、項目 8 4 に記載の方法。

(項目 9 0)

前記医薬組成物が、静脈内投与される、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9 1)

前記医薬組成物に加えて、治療有効量の少なくとも 1 つの追加の治療剤および / または治療手技を前記ヒト被験体に施すステップをさらに含む、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9 2)

前記ヒト被験体が、前記処置に対して完全奏効を示す、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9 3)

前記ヒト被験体が、前記処置に対して部分奏効を示す、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9 4)

前記液性がんが、進行性疾患である、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9 5)

前記液性がんが、安定疾患である、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9 6)

投与された前記医薬組成物の臨床活性を決定するステップをさらに含む、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9 7)

前記臨床活性が、コンピューター断層撮影法 (C T)、磁気共鳴画像法 (M R I)、および骨スキャンからなる群から選択される画像化法によって決定される、項目 9 6 に記載の方法。

(項目 9 8)

1つまたは複数の特定の時点において前記ヒト被験体から生体試料を得、分析手順を用いて該生体試料を分析するステップをさらに含む、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目99)

前記分析手順が、血液化学分析、染色体転座分析、針生検、組織生検、蛍光インサイツハイブリダイゼーション、臨床検査バイオマーカー分析、免疫組織化学的染色法、フローサイトメトリー、またはそれらの組合せである、項目98に記載の方法。

(項目100)

前記分析手順の結果を作表および/または作図するステップをさらに含む、項目98に記載の方法。

(項目101)

前記1つまたは複数の特定の時点が、前記医薬組成物を前記ヒト被験体に投与する前の時点を含む、項目98に記載の方法。

(項目102)

前記1つまたは複数の特定の時点が、前記医薬組成物を前記ヒト被験体に投与した後の時点を含む、項目98に記載の方法。

(項目103)

前記1つまたは複数の特定の時点が、前記医薬組成物を前記ヒト被験体に投与する前の時点および投与した後の時点を含む、項目98に記載の方法。

(項目104)

前記医薬組成物を前記ヒト被験体に投与する前および投与した後に収集された前記生体試料を比較するステップをさらに含む、項目103に記載の方法。

(項目105)

前記1つまたは複数の特定の時点が、前記医薬組成物を前記ヒト被験体に投与する前および投与した後の複数の時点を含む、項目98に記載の方法。

(項目106)

前記複数の時点で収集された前記生体試料を比較するステップをさらに含む、項目105に記載の方法。

(項目107)

前記生体試料が、バイオマーカー評価のために使用される、項目98に記載の方法。

(項目108)

前記生体試料が、薬物動態評価のために使用される、項目98に記載の方法。

(項目109)

前記薬物動態評価が、前記特定の時点における前記生体試料中の前記ペプチド模倣大環状分子および/またはその代謝産物のレベルを研究することを含む、項目108に記載の方法。

(項目110)

前記生体試料が、血液試料または骨髄試料である、項目109に記載の方法。

(項目111)

前記生体試料が、薬力学的評価のために使用される、項目98に記載の方法。

(項目112)

前記薬力学的評価が、前記特定の時点における前記生体試料中のp53、MDM2、MDMX、p21および/またはカスパーゼのレベルを研究することを含む、項目111に記載の方法。

(項目113)

前記生体試料が、液性がん細胞被検物である、項目112に記載の方法。

(項目114)

前記生体試料が、免疫原性アッセイのために使用される、項目98に記載の方法。

(項目115)

前記医薬組成物を前記ヒト被験体に投与する前の、該ヒト被験体における少なくとも1

つの循環腫瘍細胞（CTC）または単核血球（MNBC）を選択および/または同定するステップをさらに含む、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

（項目116）

1つまたは複数の特定の時点における循環腫瘍細胞（CTC）または単核血球（MNBC）の数を測定するステップをさらに含み、循環腫瘍細胞（CTC）または単核血球（MNBC）の数が、該特定の時点における前記少なくとも1つの循環腫瘍細胞（CTC）または単核血球（MNBC）の総数である、項目115に記載の方法。

（項目117）

ベースライン直径和を測定するステップをさらに含み、該ベースライン直径和が、前記医薬組成物を前記ヒト被験体に投与する前の、前記少なくとも1つの循環腫瘍細胞（CTC）または単核血球（MNBC）の該直径の和である、項目116に記載の方法。

（項目118）

前記処置が、前記少なくとも1つの循環腫瘍細胞（CTC）または単核血球（MNBC）を消失させる、項目115に記載の方法。

（項目119）

前記処置の後、CTCおよび/またはMNBCの数が低減する、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

（項目120）

前記1つまたは複数の特定の時点が、前記処置後の時点を含む、項目117に記載の方法。

（項目121）

前記処置後の前記時点におけるCTCおよび/またはMNBCの数が、CTCおよび/またはMNBCのベースライン数より少なくとも30%少ない、項目120に記載の方法。

（項目122）

前記処置が、CTCおよび/またはMNBCのベースライン数を参照として、前記1つまたは複数の特定の時点におけるCTCおよび/またはMNBCの数を十分に増大せず、かつ十分に低減しない、項目117に記載の方法。

（項目123）

前記ペプチド模倣大環状分子が、チトクロムP450アイソフォームの阻害剤ではない、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

（項目124）

前記処置が、用量制限血小板減少症を本質的にもたらさない、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

（項目125）

前記処置が、正常な造血器官および/または組織において、有害効果を本質的に引き起こさない、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

（項目126）

前記処置が、前記ヒト被験体において、おそらく、ほぼ確実に、または確実に前記医薬組成物の投与に関係し得る有害事象を本質的に引き起こさない、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

（項目127）

前記処置が、前記ヒト被験体において、おそらく、ほぼ確実に、または確実に前記医薬組成物の投与に関係し得る重篤な有害事象を本質的に引き起こさない、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

（項目128）

前記液性がんにおけるp53非活性化変異の欠如が、前記p53タンパク質をコードする核酸のDNA配列決定によって決定される、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

（項目129）

前記液性がんにおけるp53非活性化変異の欠如が、RNAアレイベースの試験によっ

て決定される、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目130)

前記液性がんにおけるp53非活性化変異の欠如が、RNA分析によって決定される、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目131)

前記液性がんにおけるp53非活性化変異の欠如が、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)によって決定される、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目132)

前記p53非活性化変異が、前記タンパク質のDNA結合ドメインにおける変異を含む、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目133)

前記p53非活性化変異が、ミスセンス変異を含む、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目134)

前記p53非活性化変異が、優性非活性化変異である、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目135)

前記p53非活性化変異が、V173L、R175H、G245C、R248W、R249SおよびR273Hからなる群から選択される1つまたは複数の変異を含む、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目136)

前記p53非活性化変異が、表1に示される変異の1つまたは複数を含む、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目137)

p53非活性化変異が欠如していると決定されたヒト被験体における液性がんを処置する方法であって、該ヒト被験体に、該ヒト被験体の体重1キログラム当たり0.5~20mgのペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩を、28日サイクルの1日目、8日目および15日目に投与するステップを含む、方法。

(項目138)

前記ヒト被験体の体重1キログラム当たり0.5~10mgの前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、該ヒト被験体に投与される、項目137に記載の方法。

(項目139)

8日目および/または15日目に投与される前記ペプチド模倣大環状分子の量が、1日目に投与される前記ペプチド模倣大環状分子の量を超える、項目137に記載の方法。

(項目140)

8日目および/または15日目に投与される前記ペプチド模倣大環状分子の量が、1日目に投与される前記ペプチド模倣大環状分子の量に等しい、項目137に記載の方法。

(項目141)

1日目および/または8日目に投与される前記ペプチド模倣大環状分子の量が、15日目に投与される前記ペプチド模倣大環状分子の量を超える、項目137に記載の方法。

(項目142)

1日目、8日目および15日目に、等量の前記ペプチド模倣大環状分子が投与される、項目137に記載の方法。

(項目143)

前記28日サイクルが、2回または3回反復される、項目137から142のいずれか一項に記載の方法。

(項目144)

p53非活性化変異が欠如していると決定されたヒト被験体における液性がんを処置する方法であって、該ヒト被験体に、該ヒト被験体の体重1キログラム当たり0.25~1

0 mg のペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩を、2 1 日サイクルの 1 日目、4 日目、8 日目および 1 1 日目に投与するステップを含む、方法。

(項目 1 4 5)

前記ヒト被験体の体重 1 キログラム当たり 0 . 2 5 ~ 5 mg の前記ペプチド模倣大環状分子または薬学的に許容されるその塩が、前記ヒト被験体に投与される、項目 1 4 4 に記載の方法。

(項目 1 4 6)

4 日目、8 日目および / または 1 1 日目に投与される前記ペプチド模倣大環状分子の量が、1 日目に投与される前記ペプチド模倣大環状分子の量を超える、項目 1 4 4 に記載の方法。

(項目 1 4 7)

4 日目、8 日目および / または 1 1 日目に投与される前記ペプチド模倣大環状分子の量が、1 日目に投与される前記ペプチド模倣大環状分子の量に等しい、項目 1 4 4 に記載の方法。

(項目 1 4 8)

1 日目、4 日目、および / または 8 日目に投与される前記ペプチド模倣大環状分子の量が、1 1 日目に投与される前記ペプチド模倣大環状分子の量を超える、項目 1 4 4 に記載の方法。

(項目 1 4 9)

1 日目、4 日目、8 日目および 1 5 1 日目に、等量の前記ペプチド模倣大環状分子が投与される、項目 1 4 4 に記載の方法。

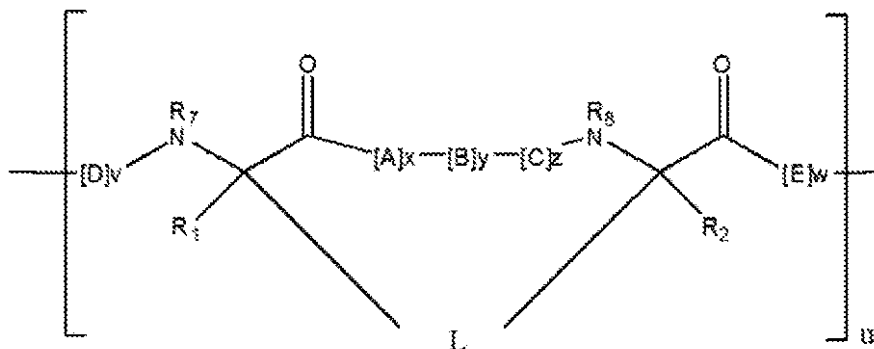
(項目 1 5 0)

前記 2 1 日サイクルが、2 回または 3 回反復される、項目 1 4 4 から 1 4 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 1)

前記ペプチド模倣大環状分子が、表 3、表 3 a、表 3 b、および表 3 c のいずれかのアミノ酸配列と少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 9 0 %、または少なくとも約 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含み、式

【化 6 3】

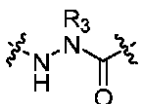


式 (I)

(式中、

各 A、C、および D は、独立に、アミノ酸であり、
各 B は、独立に、アミノ酸、

【化 6 4】



、 $[-NH-L_3-CO-]$ 、 $[-NH-L_3-SO_2-]$ 、または $[-NH-L_3-]$ であり、

各Eは、独立に、Ala(アラニン)、D-Ala(D-アラニン)、Aib(-アミノイソ酪酸)、Sar(N-メチルグリシン)、およびSer(セリン)からなる群から選択されるアミノ酸であり、

各 R_1 および R_2 は、独立に、-H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリアルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルであるか(非置換であるか、またはハロ-で置換されている)、または前記DもしくはEアミノ酸の1つのアルファ位に結合している大環状分子を形成するリンカー L' を形成し、

各 R_3 は、独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリアルアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアリアル、またはヘテロシクロアリアルであり(R_5 により任意選択で置換されている)

各Lおよび L' は、独立に、式 $-L_1-L_2-$ の大環状分子を形成するリンカーであり、

各 L_3 は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、シクロアリーレン、ヘテロシクロアリーレン、または $[-R_4-K-R_4-]_n$ であり、それぞれ R_5 により任意選択で置換されており

各 R_4 は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、

各Kは、独立に、O、S、SO、SO₂、CO、CO₂、またはCONR₃であり、

各 R_5 は、独立に、ハロゲン、アルキル、-OR₆、-N(R₆)₂、-SR₆、-SOR₆、-SO₂R₆、-CO₂R₆、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、

各 R_6 は、独立に、-H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリアルアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、

各 R_7 は、独立に、-H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリアルアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアリアルもしくはヘテロシクロアリアルであるか(R_5 により任意選択で置換されている)、またはD残基を有する環式構造の一部であり、

各 R_8 は、独立に、-H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリアルアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアリアルもしくはヘテロシクロアリアルであるか(R_5 により任意選択で置換されている)、またはE残基を有する環式構造の一部であり、

各vは、独立に、整数であり、

各wは、独立に、3~1000の整数であり、

uは、1~10の整数であり、

各x、yおよびzは、独立に、0~10の整数であり、

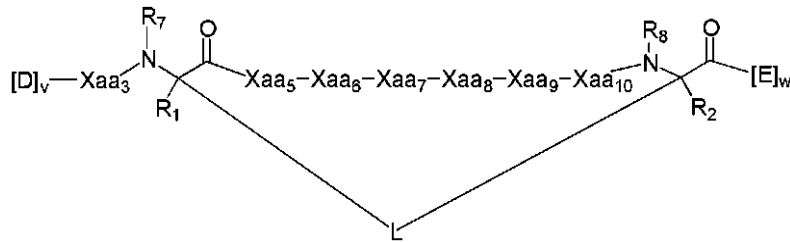
各nは、独立に、1~5の整数である)

を有する、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目152)

前記ペプチド模倣大環状分子が、式

【化65】



(式中、

Xaa₃、Xaa₅、Xaa₆、Xaa₇、Xaa₈、Xaa₉、およびXaa₁₀のそれぞれは、個々にアミノ酸であり、Xaa₃、Xaa₅、Xaa₆、Xaa₇、Xaa₈、Xaa₉、およびXaa₁₀の少なくとも3つは、配列Phe₃-X₄-His₅-Tyr₆-Trp₇-Ala₈-Gln₉-Leu₁₀-X₁₁-Ser₁₂またはPhe₃-X₄-Glu₅-Tyr₆-Trp₇-Ala₈-Gln₉-Leu₁₀/Cba₁₀-X₁₁-Ala₁₂の対応する位置のアミノ酸と同じアミノ酸であり、各X₄およびX₁₁は、独立に、アミノ酸であり、

各Dは、独立に、アミノ酸であり、

各Eは、独立に、Ala(アラニン)、D-Ala(D-アラニン)、Aib(-アミノイソ酪酸)、Sar(N-メチルグリシン)、およびSer(セリン)からなる群から選択されるアミノ酸であり、

各R₁およびR₂は、独立に、-H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリアルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルであるか(非置換であるか、またはハロ-で置換されている)、または前記DもしくはEアミノ酸の1つのアルファ位に結合している大環状分子を形成するリンカーL'を形成し、

各LまたはL'は、独立に、大環状分子を形成するリンカーであり、

各R₅は、独立に、ハロゲン、アルキル、-OR₆、-N(R₆)₂、-SR₆、-SOR₆、-SO₂R₆、-CO₂R₆、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、

各R₆は、独立に、-H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリアルアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、蛍光部分、放射性同位体または治療剤であり、

各R₇は、独立に、-H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリアルアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアリアルもしくはヘテロシクロアリアルであるか(R₅により任意選択で置換されている)、またはD残基を有する環式構造の一部であり、

各R₈は、独立に、-H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリアルアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアリアルもしくはヘテロシクロアリアルであるか(R₅により任意選択で置換されている)、またはE残基を有する環式構造の一部であり、

vは、1~1000の整数であり、

wは、0~1000の整数である)

を有する、前記項目のいずれか一項に記載の方法。

(項目153)

前記大環状分子を形成するリンカーの少なくとも1つが、式-L₁-L₂-

(式中、

L₁およびL₂は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、シクロアリーレン、ヘテロシクロアリーレン、または[-R₄-K-R₄-]_nであり、それぞれR₅により任意選択で置換されており、

各 R_4 は、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンであり、
各 K は、独立に、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 CO 、 CO_2 、または $CONR_3$ であり、
各 R_3 は、独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアリール、またはヘテロシクロアリールであり (R_5 により任意選択で置換されている)

n は、 $1 \sim 5$ の整数である)

を有する、項目 151 または 152 に記載の方法。

(項目 154)

w が、 $3 \sim 1000$ 、例えば $3 \sim 500$ 、 $3 \sim 200$ 、 $3 \sim 100$ 、 $3 \sim 50$ 、 $3 \sim 30$ 、 $3 \sim 20$ 、または $3 \sim 10$ の整数である、項目 151 に記載の方法。

(項目 155)

Xaa_5 が、 $Gl u$ またはそのアミノ酸類似体である、項目 151 に記載の方法。

(項目 156)

各 E が、独立に、 $Al a$ (アラニン)、 Ser (セリン) またはそれらの類似体である、項目 151 から 155 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 157)

$[D]_v$ が、 $-Leu_1 - Thr_2$ である、項目 151 から 156 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 158)

w が、 $3 \sim 10$ である、項目 151 から 157 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 159)

w が、 $3 \sim 6$ である、項目 151 から 157 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 160)

w が、 $6 \sim 10$ である、項目 151 から 157 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 161)

w が、 6 である、項目 151 から 157 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 162)

v が、 $1 \sim 10$ である、項目 151 から 161 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 163)

v が、 $2 \sim 10$ である、項目 151 から 161 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 164)

v が、 $2 \sim 5$ である、項目 151 から 161 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 165)

v が、 2 である、項目 151 から 161 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 166)

L_1 および L_2 が、独立に、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、シクロアリーレン、またはヘテロシクロアリーレンであり、それぞれ R_5 により任意選択で置換されている、項目 151 または 153 に記載の方法。

(項目 167)

L_1 および L_2 が、独立に、アルキレンまたはアルケニレンである、項目 151 または 153 に記載の方法。

(項目 168)

L が、アルキレン、アルケニレン、またはアルキニレンである、項目 151 または 152 に記載の方法。

(項目 169)

L が、アルキレンである、項目 151 または 152 に記載の方法。

(項目 170)

L が、C₃ ~ C₁₆ アルキレンである、項目 151 または 152 に記載の方法。

(項目 171)

L が、C₁₀ ~ C₁₄ アルキレンである、項目 151 または 152 に記載の方法。

(項目 172)

R₁ および R₂ が、独立に、-H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、またはヘテロシクロアルキルである（非置換であるか、またはハロ-で置換されている）、項目 151 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 173)

R₁ および R₂ が、H である、項目 151 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 174)

R₁ および R₂ が、独立に、アルキルである、項目 151 のいずれか一項に記載の方法

。
(項目 175)

R₁ および R₂ が、メチルである、項目 151 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 176)

x + y + z = 6 である、項目 151 に記載の方法。

(項目 177)

u が、1 である、項目 151 に記載の方法。

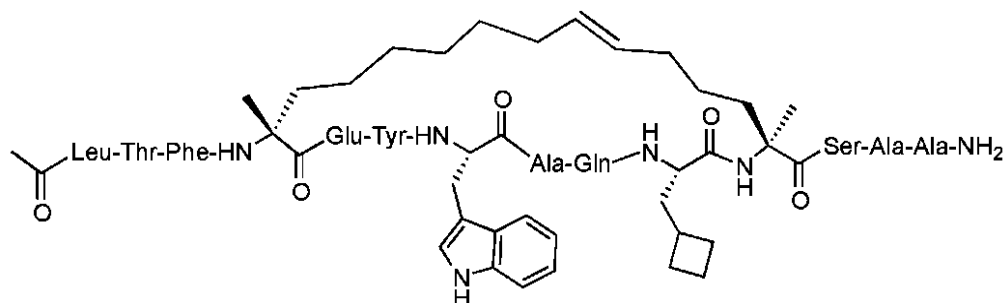
(項目 178)

前記ペプチド模倣大環状分子が、アミノ酸類似体である少なくとも 1 つのアミノ酸を含む、項目 151 から 177 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 179)

前記ペプチド模倣大環状分子が、式

【化 66】

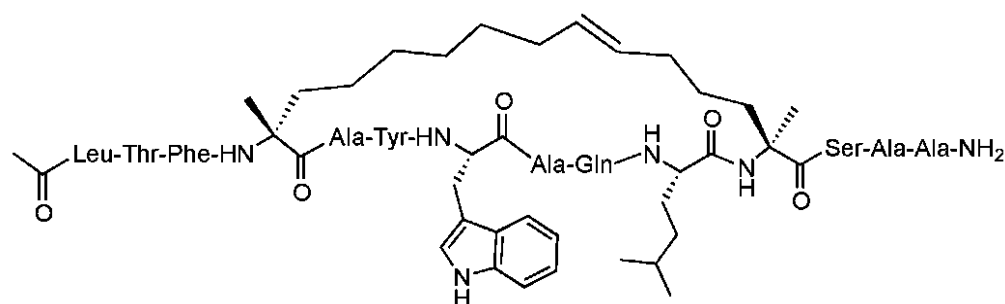


または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 151 に記載の方法。

(項目 180)

前記ペプチド模倣大環状分子が、式

【化 67】

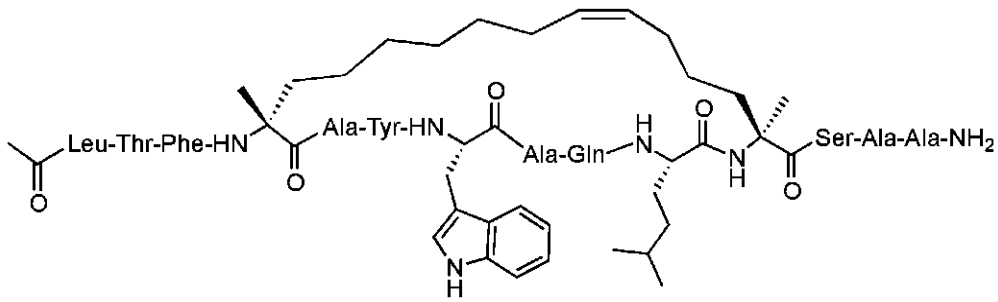


または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 151 に記載の方法。

(項目 181)

前記ペプチド模倣大環状分子が、式

【化 6 8】

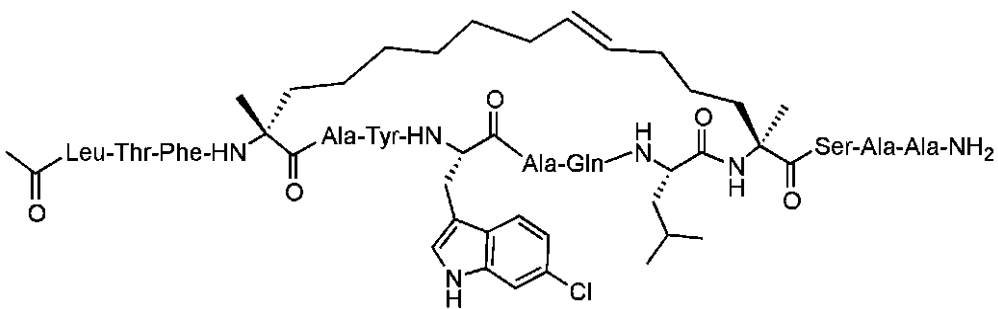


または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 1 5 1 に記載の方法。

(項目 1 8 2)

前記ペプチド模倣大環状分子が、式

【化 6 9】

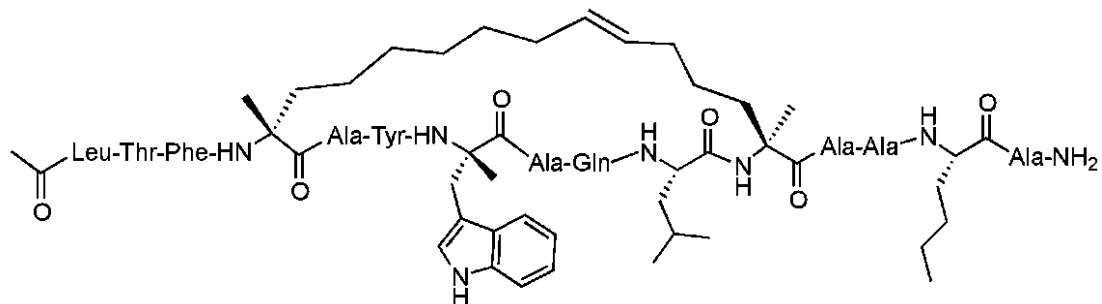


または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 1 5 1 に記載の方法。

(項目 1 8 3)

前記ペプチド模倣大環状分子が、式

【化 7 0】

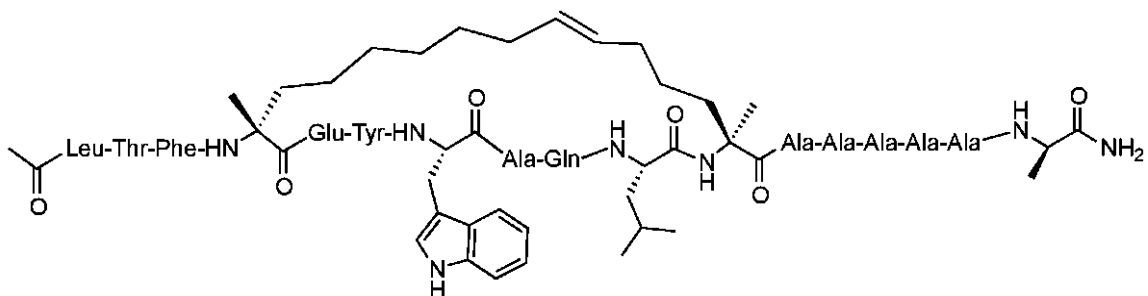


または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 1 5 1 に記載の方法。

(項目 1 8 4)

前記ペプチド模倣大環状分子が、式

【化 7 1】

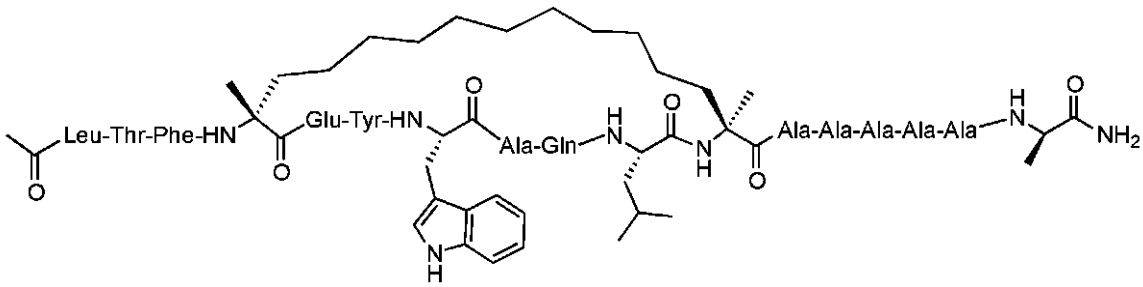


または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 1 5 1 に記載の方法。

(項目 1 8 5)

前記ペプチド模倣大環状分子が、式

【化 7 2】

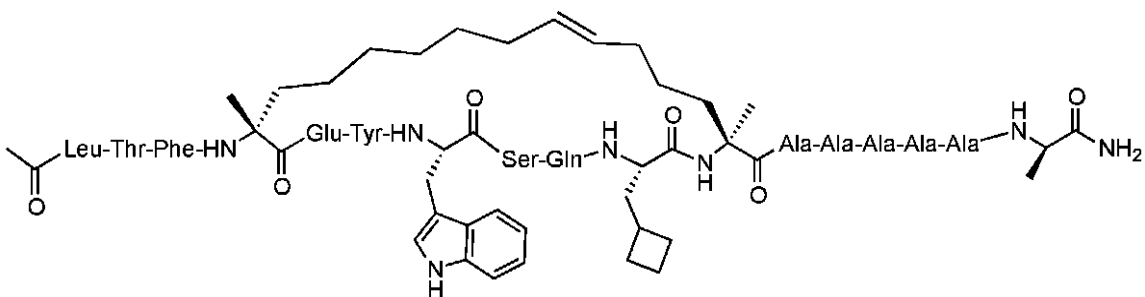


または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 1 5 1 に記載の方法。

(項目 1 8 6)

前記ペプチド模倣大環状分子が、式

【化 7 3】

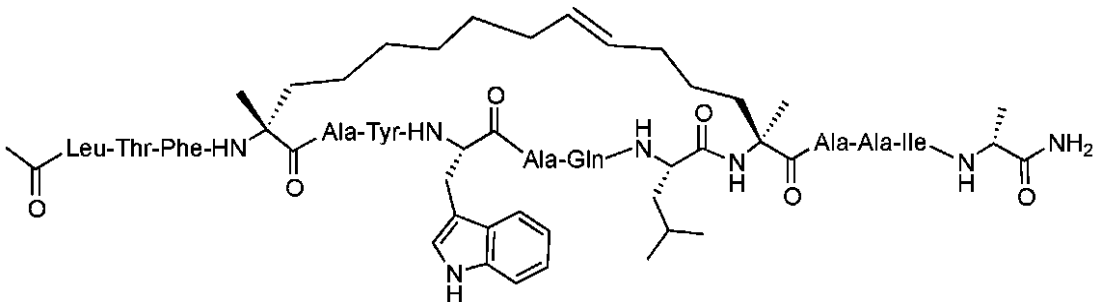


または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 1 5 1 に記載の方法。

(項目 1 8 7)

前記ペプチド模倣大環状分子が、式

【化 7 4】

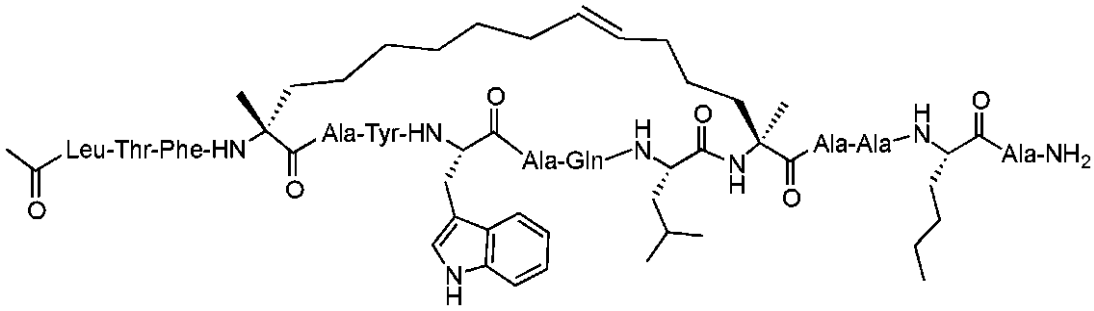


または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 1 5 1 に記載の方法。

(項目 1 8 8)

前記ペプチド模倣大環状分子が、式

【化 7 5】

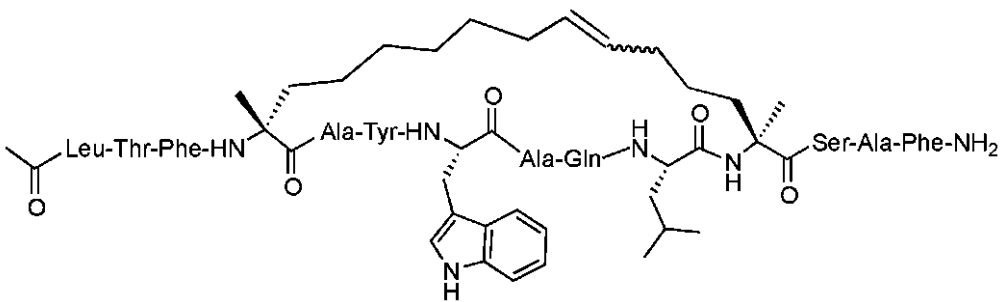


または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 1 5 1 に記載の方法。

(項目 1 8 9)

前記ペプチド模倣大環状分子が、式

【化 7 6】

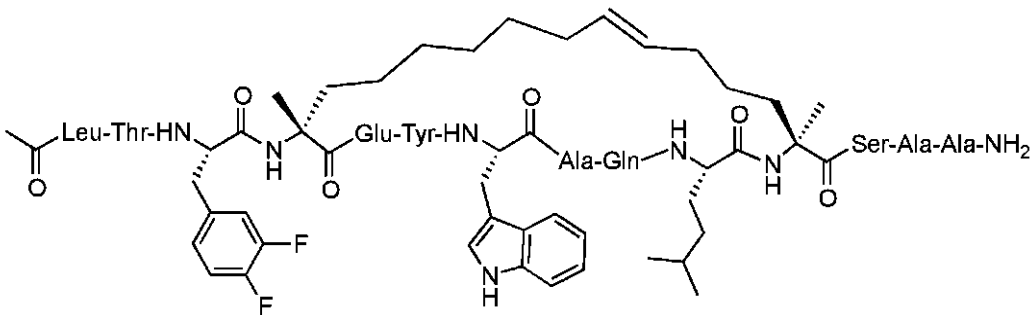


または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 1 5 1 に記載の方法。

(項目 1 9 0)

前記ペプチド模倣大環状分子が、式

【化 7 7】

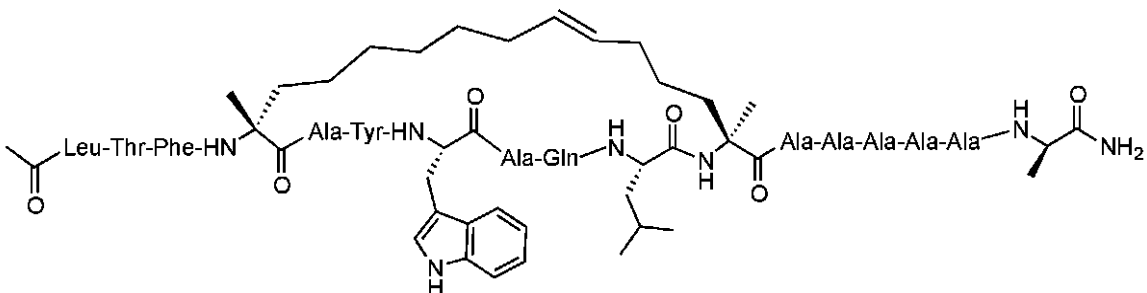


または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 1 5 1 に記載の方法。

(項目 1 9 1)

前記ペプチド模倣大環状分子が、式

【化 7 8】

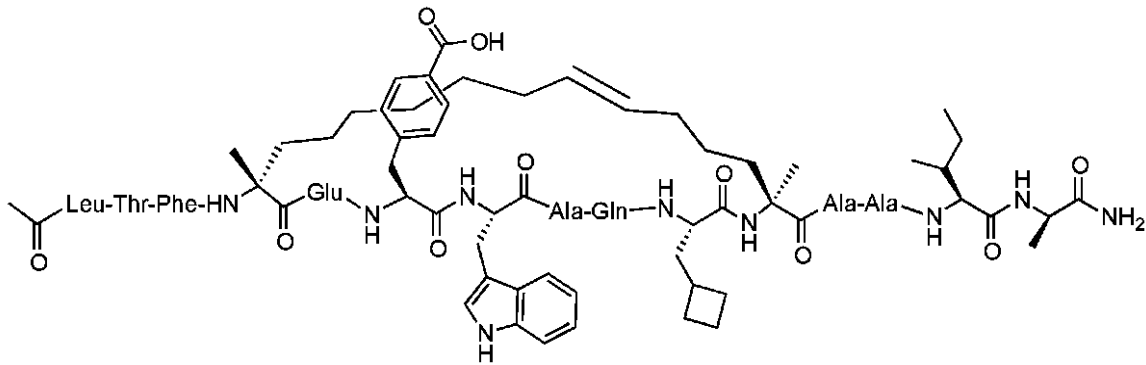


または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 1 5 1 に記載の方法。

(項目 1 9 2)

前記ペプチド模倣大環状分子が、式

【化 7 9】

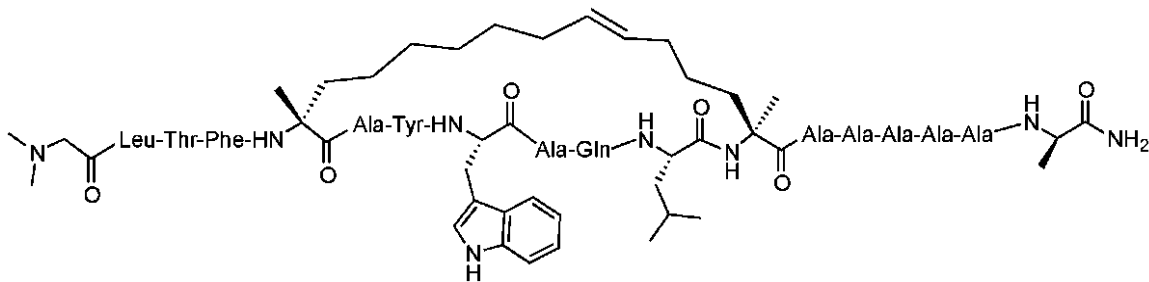


または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 1 5 1 に記載の方法。

(項目 1 9 3)

前記ペプチド模倣大環状分子が、式

【化 8 0】

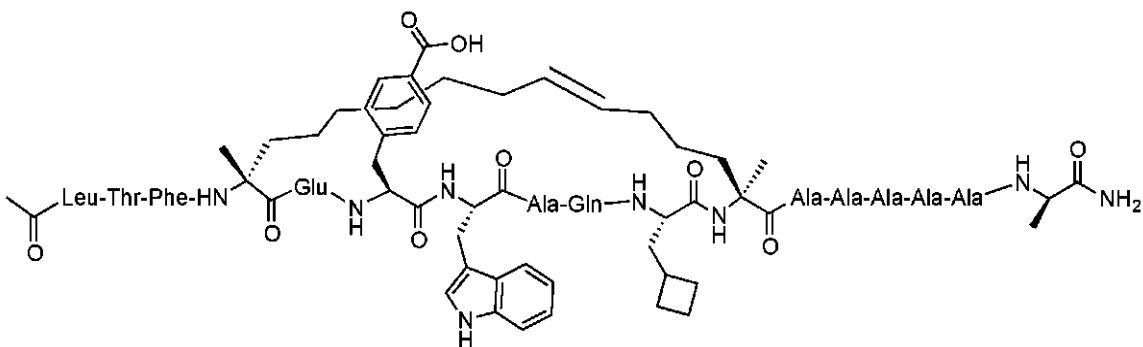


または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 1 5 1 に記載の方法。

(項目 1 9 4)

前記ペプチド模倣大環状分子が、式

【化 8 1】

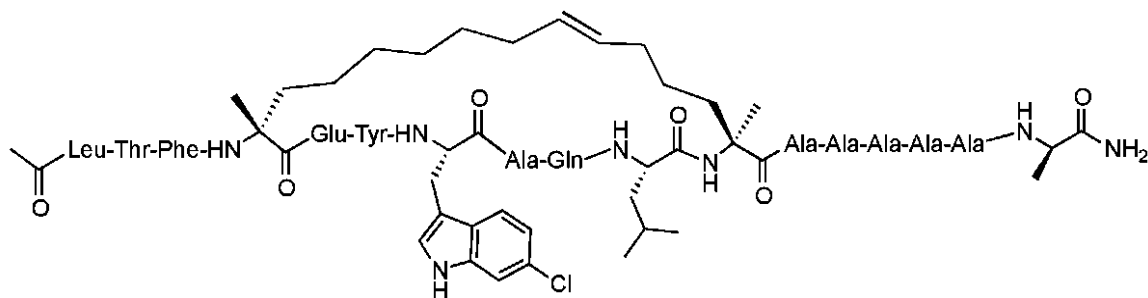


または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 1 5 1 に記載の方法。

(項目 1 9 5)

前記ペプチド模倣大環状分子が、式

【化 8 2】

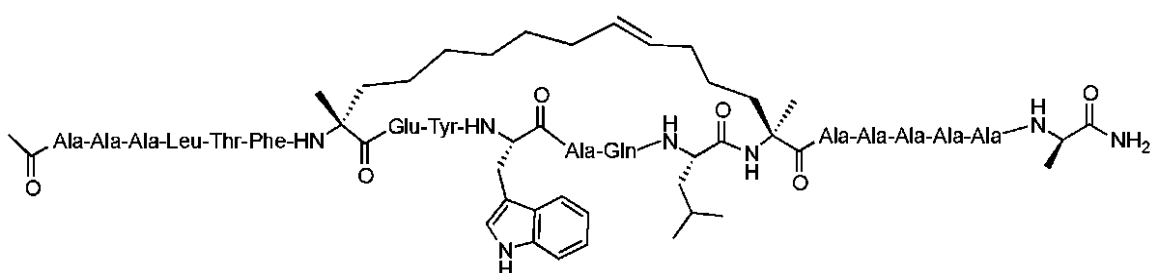


または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 1 5 1 に記載の方法。

(項目 1 9 6)

前記ペプチド模倣大環状分子が、式

【化 8 3】

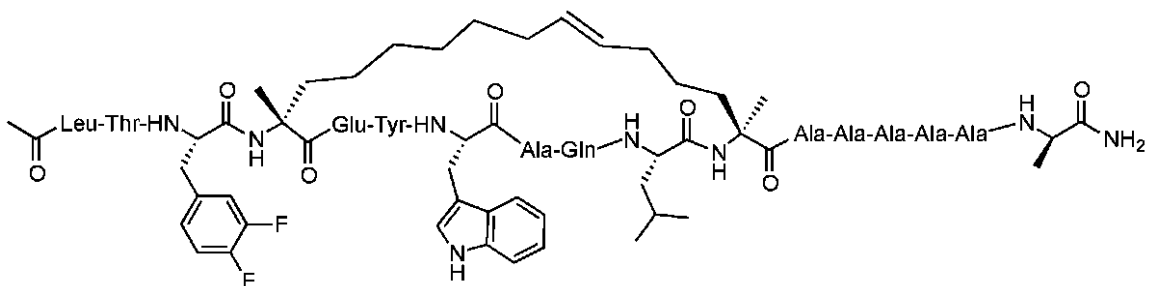


または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 1 5 1 に記載の方法。

(項目 1 9 7)

前記ペプチド模倣大環状分子が、式

【化 8 4】

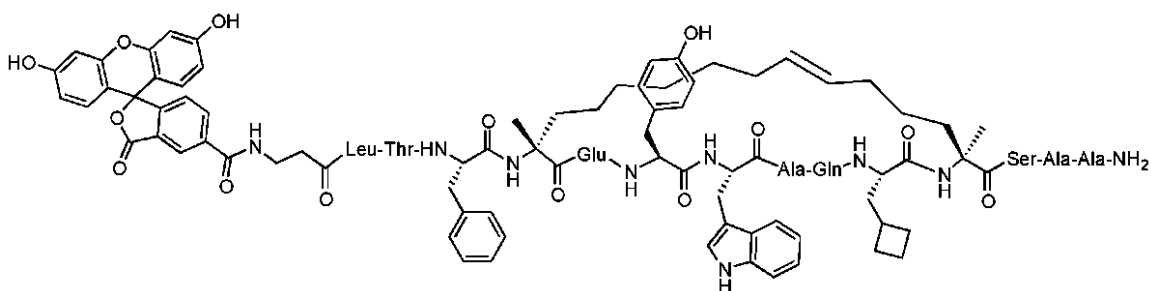


または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 1 5 1 に記載の方法。

(項目 1 9 8)

前記ペプチド模倣大環状分子が、式

【化 8 5】

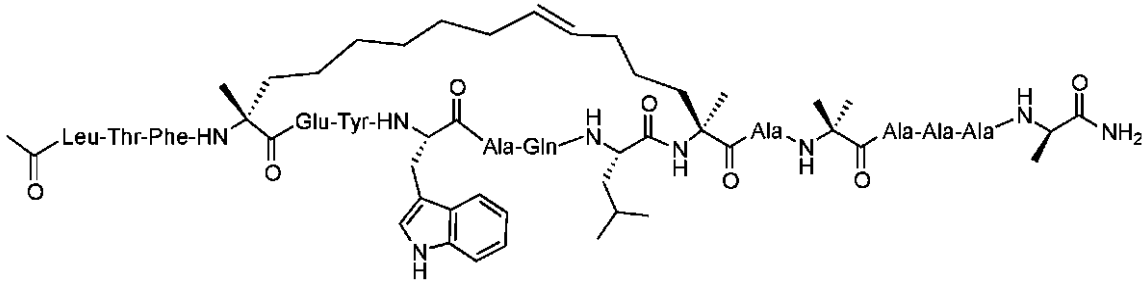


または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 1 5 1 に記載の方法。

(項目199)

前記ペプチド模倣大環状分子が、式

【化86】

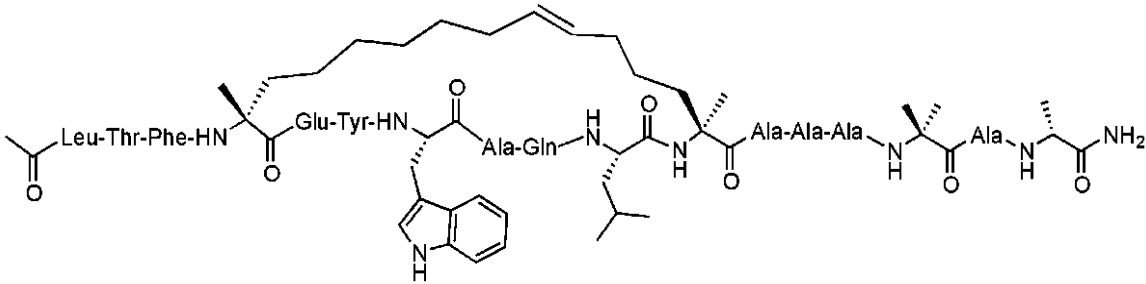


または薬学的に許容されるその塩を有する、項目151に記載の方法。

(項目200)

前記ペプチド模倣大環状分子が、式

【化87】

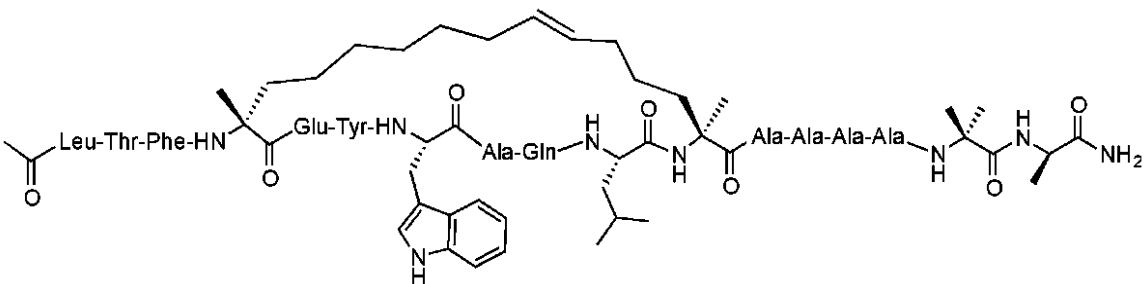


または薬学的に許容されるその塩を有する、項目151に記載の方法。

(項目201)

前記ペプチド模倣大環状分子が、式

【化88】

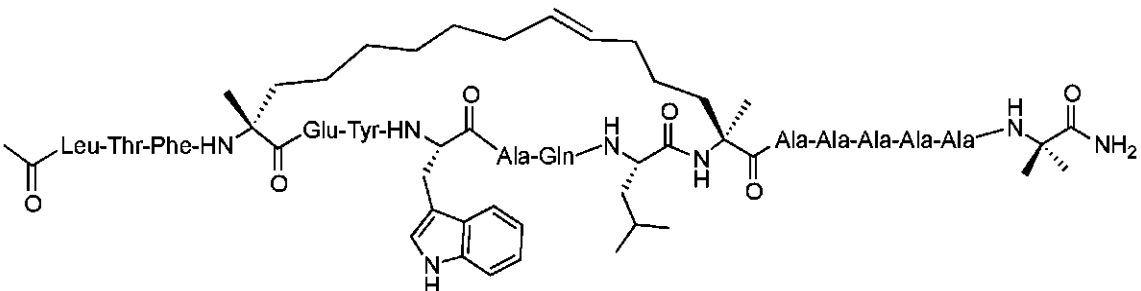


または薬学的に許容されるその塩を有する、項目151に記載の方法。

(項目202)

前記ペプチド模倣大環状分子が、式

【化89】

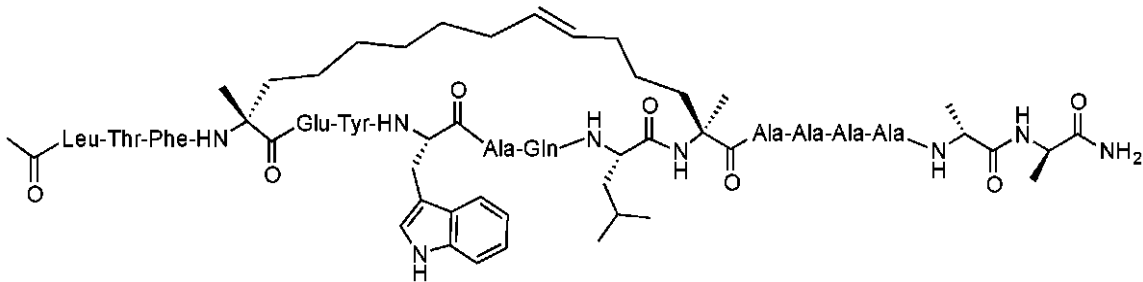


または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 1 5 1 に記載の方法。

(項目 2 0 3)

前記ペプチド模倣大環状分子が、式

【化 9 0】

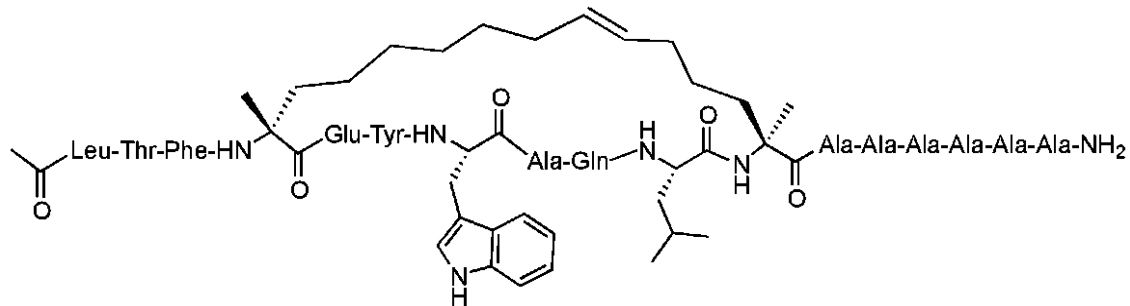


または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 1 5 1 に記載の方法。

(項目 2 0 4)

前記ペプチド模倣大環状分子が、式

【化 9 1】

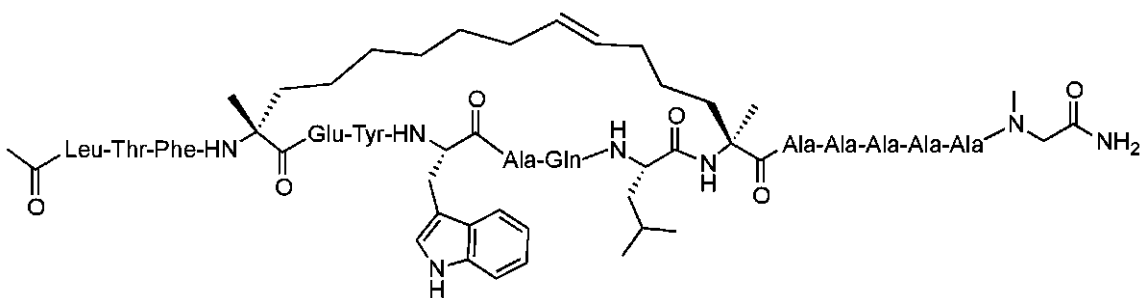


または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 1 5 1 に記載の方法。

(項目 2 0 5)

前記ペプチド模倣大環状分子が、式

【化 9 2】

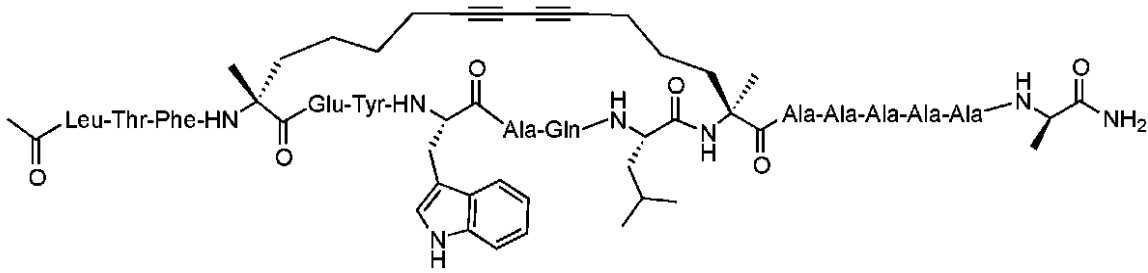


または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 1 5 1 に記載の方法。

(項目 2 0 6)

前記ペプチド模倣大環状分子が、式

【化 9 3】

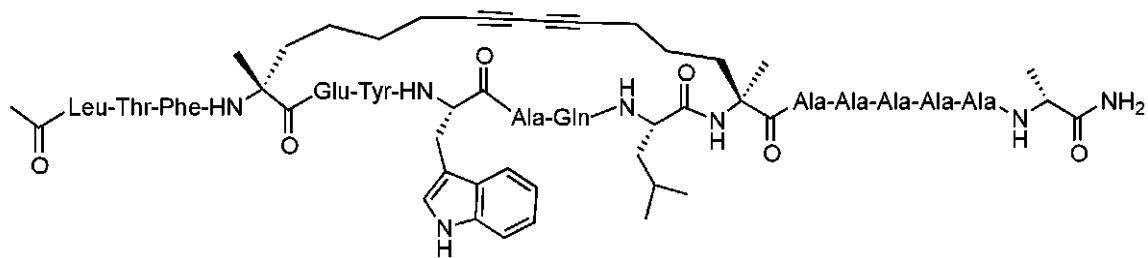


または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 1 5 1 に記載の方法。

(項目 2 0 7)

前記ペプチド模倣大環状分子が、式

【化 9 4】

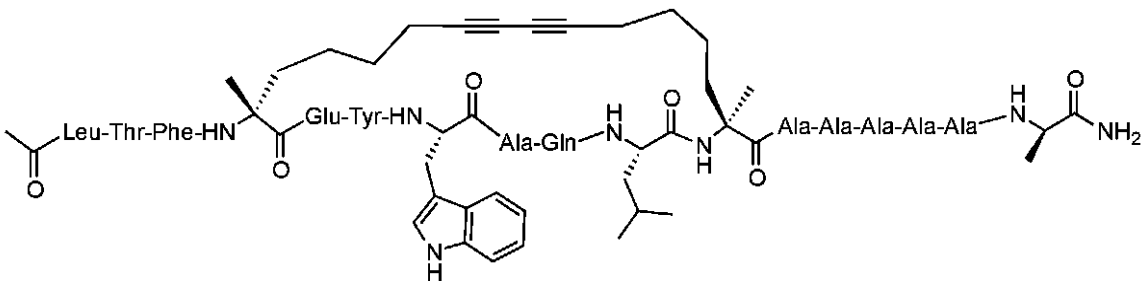


または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 1 5 1 に記載の方法。

(項目 2 0 8)

前記ペプチド模倣大環状分子が、式

【化 9 5】



または薬学的に許容されるその塩を有する、項目 1 5 1 に記載の方法。

(項目 2 0 9)

p 5 3 非活性化変異が欠如しているヒト被験体において、1つまたは複数の液性がんバイオマーカーを同定する方法であって、該ヒト被験体に、治療有効量のペプチド模倣大環状分子を投与するステップを含む、方法。

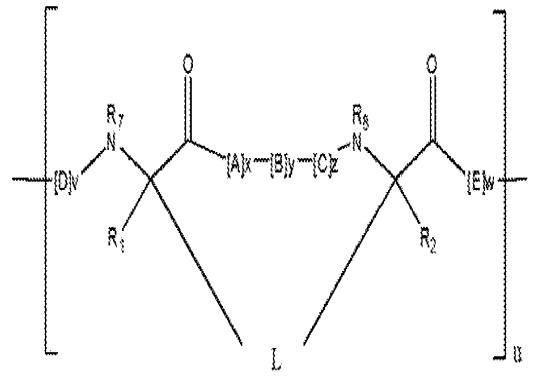
(項目 2 1 0)

前記バイオマーカーが、p 5 3 ステータス、MDM 2 発現レベルまたは MDM X 発現レベルである、項目 2 0 9 に記載の方法。

专利名称(译)	肽模拟大环化合物及其用途		
公开(公告)号	JP2018516844A5	公开(公告)日	2019-05-09
申请号	JP2017549236	申请日	2016-03-18
[标]申请(专利权)人(译)	爱勒让治疗公司		
申请(专利权)人(译)	副翼Therapeutics公司		
当前申请(专利权)人(译)	副翼Therapeutics公司		
[标]发明人	チェンヒューバート アニスデイビッドアレン チャンヨン アイバドーマニユエル オルソンカレン ヴィヨークリスジェイ		
发明人	チェン, ヒューバート アニス, デイビッド アレン チャン, ヨン アイバドール, マニユエル オルソン, カレン ヴィヨール, クリス ジェイ.		
IPC分类号	A61K38/12 A61P35/00 A61P35/02 G01N33/15 G01N33/574 G01N33/68 G01N33/53 G01N33/50 C07K7/54 C12Q1/68		
FI分类号	A61K38/12.ZNA A61P35/00 A61P35/02 G01N33/15.Z G01N33/574.D G01N33/68 G01N33/53.M G01N33/50.Z C07K7/54 C12Q1/68.A C12Q1/68.Z		
F-TERM分类号	2G045/AA26 2G045/CA25 2G045/CB13 2G045/DA13 2G045/DA14 2G045/DA36 2G045/FB02 2G045/ FB03 4B063/QA13 4B063/QA19 4B063/QQ03 4B063/QQ42 4B063/QQ52 4B063/QR08 4B063/QR55 4B063/QR62 4B063/QS25 4B063/QS34 4B063/QX02 4C084/AA01 4C084/AA02 4C084/AA03 4C084/ BA01 4C084/BA28 4C084/BA41 4C084/CA59 4C084/MA16 4C084/MA66 4C084/NA14 4C084/ZB261 4C084/ZB262 4C084/ZB271 4C084/ZB272 4H045/AA10 4H045/AA30 4H045/BA15 4H045/BA16 4H045/ BA17 4H045/BA31 4H045/EA20 4H045/FA33		
代理人(译)	夏木森下 饭田TakashiSatoshi 石川大介 山本健作		
优先权	62/136357 2015-03-20 US 62/232275 2015-09-24 US		
其他公开文献	JP2018516844A		

摘要(译)

提供了一种治疗体液癌的方法，其中p53失活突变已被确定为在受试者中不存在。还提供了用于治疗体液癌症的拟肽大环化合物，其中所述受试者已经被确定为缺乏p53失活突变。本发明提供了治疗有此需要的人类受试者中的液体肿瘤的方法，例如用于治疗经确定为p53失活突变缺陷的体液肿瘤，所述人类受试者包括向患者施用包含治疗有效量的拟肽大环化合物或其可药用盐的药物组合物，其中所述拟肽大环化合物是M绑定到DM2蛋白和/或MDMX蛋白。



式 (I)