

【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 3 年 8 月 26 日 (2021.8.26)

【公表番号】特表 2020-522549 (P2020-522549A)

【公表日】令和 2 年 7 月 30 日 (2020.7.30)

【年通号数】公開・登録公報 2020-030

【出願番号】特願 2019-567641 (P2019-567641)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 35/17 (2015.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

A 2 3 L 33/10 (2016.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 35/17

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 35/04

A 2 3 L 33/10

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 7 月 16 日 (2021.7.16)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 4 8 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 4 8 2】

図 6 は、3 つの個別の実験 (R P M I 群、 $n = 15$ ; R a j i 群、 $n = 23$ ; R a j i + アポ細胞群、 $n = 24$ ) の結果を示す K a p l a n - M e i e r 生存プロットである。各実験において、雌の S C I D - B g マウス (7 ~ 8 週齢) に対しては  $0.1 \times 10^6$  個の R a j i 細胞を静脈内投与し、対照群に対しては R P M I を投与した。その後、5 日目、8 日目、及び 11 日目に、マウスに対して、 $30 \times 10^6$  個のアポ細胞を静脈内投与 (I V) した。マウスを毎日観察し、週 2 回体重を測定した。エンドポイントは、対麻痺 (下半身麻痺)、マウス体重の開始時からの 20 % 減少、嗜眠、可動性の低下、または呼吸努力の増加のいずれかの症状の発現に起因する死亡または犠牲と定義した。実験の詳細を表 11 に示す。アポ細胞による有意な有益効果が認められた ( $p = 0.002$ 、ログランク (コックス・マンテル) 検定)。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 4 8 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 4 8 3】

【表 8】

表11: 図6プロットの実験的詳細

グループ	マウスの数	生存の詳細		注記
		平均屠殺日	範囲(日)	
RPMI	15			全てのマウスにおいてDFS*が見られた
Raji	23	22	21 – 25	
Raji + ApoCell	24	28	19 – >53	53/60日目(実験終了)に2匹のマウスにDFS*が見られた

\*DFS＝無病生存率

## 【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 4 8 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 4 8 4】

個々の試験のデータを図 7 A ~ 図 7 C に示す。

## 【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 5 1 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 5 1 5】

図 8 に示すように、アポ細胞は、図 6 に示した結果を裏付ける有益効果を示した。リツキサン (R t X : R i t u x a n) 単独では、2 m g 用量及び 5 m g 用量の両方においてアポ細胞よりも優れた効果を示した。一方、アポ細胞とリツキサンとの併用では、2 m g 用量 (  $p = 0.104$  ) と 5 m g 用量の両方で相乗効果を示したが、5 m g で見られた相乗効果は統計的に有意に達しなかった。マウス臓器の腫瘍分布は、有益効果と関連した (表 19)。

## 【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 5 1 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 5 1 9】

R t X の 2 m g の単回投与における相乗効果を追加実験で測定した。この実験で明らかに示されたように (図 9)、アポ細胞と R t X との相乗効果が有意であることが再び実証された (  $p = 0.01$  )。

## 【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 5 2 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 5 2 2】

結論：要約すると、生存プロット (図 6、図 8 及び図 9) により、アポ細胞及び R t x

の有益効果、並びにアポ細胞及び R t X の併用による相乗効果が明確に実証された。注目すべきことに、従来の R t X 療法をアポ細胞療法と併用した場合、R t X 投与に関わらず生存期間が有意に増加し、2つの療法の強力な相乗効果を示した。裏付けとなる臨床観察は、骨髄及び肝臓における腫瘍細胞集団の減少であった（表 1 2）。

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 5 2 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 5 2 3】

驚くべきことに、アポ細胞製剤は、白血病マウスモデルにおいて、他の療法から独立して、疾患の進行及び生存に対して顕著に有益な効果を奏した。K a p l a n - M e i e r 分析では、マウスの 1 0 ~ 2 0 % において、生存期間が延長され（図 6、図 8 及び図 9）、肝臓及び骨髄における腫瘍細胞量が減少した。さらに、アポ細胞と R t X とを併用投与した場合に顕著な相乗効果が生じ、疾患の発症及び進行をさらに遅らせ、生存率を向上させた。