

【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】0482

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0482】

図6は、3つの個別の実験(RPMI群、n=15; Raji群、n=23; Raji+アポ細胞群、n=24)の結果を示すKaplan-Meier生存プロットである。各実験において、雌のSCID-Bgマウス(7~8週齢)に対しては0.1×10⁶個のRaji細胞を静脈内投与し、対照群に対してはRPMI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、30×10⁶個のアポ細胞を静脈内投与(IV)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】0483

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0483】

【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】0484

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0484】

個々の試験のデータを図7A～図7C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】0515

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0515】

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(Rtx:Rituxan)単独では、2mg用量及び5mg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、2mg用量($p = 0.104$)と5mg用量の両方で相乗効果を示したが、5mgで見られた相乗効果は統計的有意に達しなかった。マウス臓器の腫瘍分布は、有益効果と相關した(表19)。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0519

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0519】

Rtxの2mg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Rtx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】0522

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0522】

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Rtx

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、骨髓及び肝臓における腫瘍細胞集団の減少であった（表12）。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0523

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0523】

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。Kaplan-Meier分析では、マウスの10～20%において、生存期間が延長され（図6、図8及び図9）、肝臓及び骨髓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。