

【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】平成30年7月26日(2018.7.26)

【公表番号】特表2018-515618(P2018-515618A)

【公表日】平成30年6月14日(2018.6.14)

【年通号数】公開・登録公報2018-022

【出願番号】特願2018-511527(P2018-511527)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/7068	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	15/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/02	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/7068
A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	35/02
A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	15/00
A 6 1 P	1/02

【手続補正書】

【提出日】平成30年5月11日(2018.5.11)

【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】

がんの治療におけるがん幹細胞を標的とするために使用されるNUC-1031(ゲムシタビン-[フェニル-ベンゾキシ-L-アラニニル]ホスフェート)。

【請求項2】

ヒト患者の再発性又は難治性がんの治療に使用される請求項1に記載のNUC-1031。

【請求項3】

ヒト患者の再発性がんの治療に使用される請求項2に記載のNUC-1031。

【請求項4】

がん幹細胞の標的是、がん幹細胞を死滅させることである、請求項1～3のいずれか1項で使用されるNUC-1031。

【請求項5】

がんの発生を低減又は防止するための請求項1～4のいずれか1項に記載のがんの治療用NUC-1031。

【請求項6】

がんの進行を低減又は防止するための請求項1～5のいずれか1項に記載のがんの治療用NUC-1031。

【請求項 7】

がんの再発を低減又は防止するための請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載のがんの治療用 N U C - 1 0 3 1。

【請求項 8】

がんの増殖を低減又は防止するための請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のがんの治療用 N U C - 1 0 3 1。

【請求項 9】

白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫、肺がん、肝臓がん、乳がん、頭頸部がん、神経芽細胞腫、甲状腺がん、皮膚がん(含むメラノーマ)、口腔扁平上皮がん、膀胱がん、ライディッヒ細胞腫、胆管細胞がん又は胆管がんを含む胆道がん、膵臓がん、大腸がん、結腸直腸がん、吃肉腫、及び卵巣がん、子宮内膜がん、卵管がん、子宮がん、及び子宮頸がんを含む婦人科がんから成る群から選択されたがんを治療するために使用される請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の N U C - 1 0 3 1。

【請求項 10】

前記白血病は、急性リンパ球性白血病、急性骨髓性白血病(急性骨髓白血病又は急性非リンパ性白血病としても知られる)、急性前骨髓性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髓性白血病(慢性骨髓白血病、慢性骨髓球白血病又は慢性顆粒球性白血病)、慢性リンパ性白血病、単芽球性白血病、及び有毛細胞白血病、特に急性リンパ球性白血病から成る群から選択される請求項 9 に記載の N U C - 1 0 3 1。

【請求項 11】

前記リンパ腫は、ホジキン(Hodgkin)リンパ腫、非ホジキン(non-Hodgkin)リンパ腫、バーキット(Burkitt)リンパ腫、及び小リンパ球性リンパ腫から成る群から選択される請求項 9 に記載の N U C - 1 0 3 1。

【請求項 12】

週間投与量は、 $250 \text{ mg} / \text{m}^2$ と $1000 \text{ mg} / \text{m}^2$ との間である請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の N U C - 1 0 3 1。

【請求項 13】

週間投与量は、 $375 \text{ mg} / \text{m}^2$ と $900 \text{ mg} / \text{m}^2$ との間である請求項 12 に記載の N U C - 1 0 3 1。

【請求項 14】

週間投与量は、 $500 \text{ mg} / \text{m}^2$ と $825 \text{ mg} / \text{m}^2$ との間である請求項 13 に記載の N U C - 1 0 3 1。

【請求項 15】

がん又は前がん症状に罹患している患者が、N U C - 1 0 3 1 によるがんの予防又は治療から効果を得るから否かを決定する方法であって、患者のがん又は前がん症状に典型的な生物学的サンプルを分析して、患者が N U C - 1 0 3 1 による治療から効果を得ることを示す、生物学的サンプル中の C S C s の存在を確認することを含む、がん又は前がん症状に罹患している患者が、N U C - 1 0 3 1 によるがんの予防又は治療から効果を得ているか否かを決定する方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 5】

【図 1】ゲムシタビンの構造式。

【図 2 a】主白血病細胞に対する N U C - 1 0 3 1 及びゲムシタビンの細胞毒性効果を比較したグラフで、N U C - 1 0 3 1 に関して計算した十分に低い L D ₅₀ 値のグラフ。

【図 2 b】主白血病細胞に対する N U C - 1 0 3 1 及びゲムシタビンの細胞毒性効果を比較したグラフで、N U C - 1 0 3 1 に関して計算した十分に低い L D ₅₀ 値のグラフ。

【図3a】NUC-1031による治療が、治療した細胞個体群の中からCD34⁺/CD123⁺細胞を優先的に激減していることを表している白血病幹細胞に対するNUC-1031及びゲムシタビンの細胞毒性効果を比較したドットプロットグラフ。

【図3b】NUC-1031による治療が、治療した細胞個体群の中からCD34⁺/CD123⁺細胞を優先的に激減していることを表している白血病幹細胞に対するNUC-1031及びゲムシタビンの細胞毒性効果を比較したドットプロットグラフ。

【図3c】NUC-1031による治療が、治療した細胞個体群の中からCD34⁺/CD123⁺細胞を優先的に激減していることを表している白血病幹細胞に対するNUC-1031及びゲムシタビンの細胞毒性効果を比較したドットプロットグラフ。

【図4】NUC-1031が、濃度1μMと2.5μMにおけるCD34⁺/CD123⁺白血病幹細胞生存力を顕著に減退していることを、ゲムシタビンと比較したグラフ。

【図5】KG1a白血病幹細胞の培養物中のNUC-1031の単離したRp-及びSp-異性体、NUC-1031の混合物、又はゲムシタビンを使用して発生させたLD₅₀値を比較したグラフ及びグラフ。

【図6】ゲムシタビンの細胞障害活性と比較した、NUC-1031が白血病CSCsを標的とする能力を示すグラフ。