

【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12月12日(2019.12.12)

【公表番号】特表2019-508443(P2019-508443A)

【公表日】平成31年3月28日(2019.3.28)

【年通号数】公開・登録公報2019-012

【出願番号】特願2018-548163(P2018-548163)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/7004 (2006.01)  
A 6 1 K 45/00 (2006.01)  
A 6 1 P 35/00 (2006.01)  
A 6 1 P 43/00 (2006.01)  
A 6 1 P 35/02 (2006.01)  
A 6 1 P 17/00 (2006.01)  
A 6 1 P 7/00 (2006.01)  
A 6 1 K 31/198 (2006.01)  
A 6 1 K 38/31 (2006.01)  
A 6 1 K 38/12 (2006.01)  
A 6 1 K 31/4166 (2006.01)  
A 6 1 K 31/19 (2006.01)  
A 6 1 K 31/55 (2006.01)  
A 6 1 K 31/37 (2006.01)  
A 6 1 K 31/223 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/7004  
A 6 1 K 45/00  
A 6 1 P 35/00  
A 6 1 P 43/00 1 2 1  
A 6 1 P 43/00 1 1 1  
A 6 1 P 35/02  
A 6 1 P 17/00  
A 6 1 P 7/00  
A 6 1 K 31/198  
A 6 1 K 38/31  
A 6 1 K 38/12  
A 6 1 K 31/4166  
A 6 1 K 31/19  
A 6 1 K 31/55  
A 6 1 K 31/37  
A 6 1 K 31/223

【手続補正書】

【提出日】令和1年10月31日(2019.10.31)

【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】

療法上有効量の L - ラムノース、療法上有効量のロイシンアミノペプチダーゼ阻害剤および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物。

## 【請求項 2】

ロイシンアミノペプチダーゼ阻害剤が N - [ ( 2 S , 3 R ) - 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブチリル ] - L - ロイシンである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 3】

ロイシンアミノペプチダーゼ阻害剤がラパマイシンである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 4】

さらにチロシンヒドロキシラーゼ阻害剤；メラニン、メラニン促進剤またはそれらの組み合わせ；p 450 3A4 促進剤；またはそれらの組み合わせを含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 5】

チロシンヒドロキシラーゼ阻害剤が、メチル ( 2 R ) - 2 - アミノ - 3 - ( 2 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル ) プロパノエート、D - チロシン エチルエステル塩酸塩、メチル ( 2 R ) - 2 - アミノ - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロ - 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) プロパノエート、H - D - T y r ( T B U ) - アリルエステル H C 1 、メチル ( 2 R ) - 2 - アミノ - 3 - ( 3 - クロロ - 4 , 5 - ジメトキシフェニル ) プロパノエート、メチル ( 2 R ) - 2 - アミノ - 3 - ( 2 - クロロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル ) プロパノエート、メチル ( 2 R ) - 2 - アミノ - 3 - ( 2 - クロロ - 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) プロパノエート、メチル ( 2 R ) - 2 - アミノ - 3 - ( 3 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル ) プロパノエート、ジエチル 2 - ( アセチルアミノ ) - 2 - ( 4 - [ ( 2 - クロロ - 6 - フルオロベンジル ) オキシ ] ベンジルマロネート、メチル ( 2 R ) - 2 - アミノ - 3 - ( 3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) プロパノエート、メチル ( 2 R ) - 2 - アミノ - 3 - ( 3 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシフェニル ) プロパノエート、メチル ( 2 R ) - 2 - アミノ - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル ) プロパノエート、メチル ( 2 R ) - 2 - アミノ - 3 - ( 3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル ) プロパノエート、H - D L - t y r - O M e H C 1 、H - 3 , 5 - ジヨード - t y r - O M e H C 1 、H - D - 3 , 5 - ジヨード - t y r - O M e H C 1 、H - D - t y r - O M e H C 1 、D - チロシン メチルエステル塩酸塩、D - チロシン - O M e H C 1 、メチル D - チロシネート塩酸塩、H - D - t y r - O M e H C 1 、D - チロシン メチルエステル H C 1 、H - D - T y r - O M e H C 1 、( 2 R ) - 2 - アミノ - 3 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) プロピオン酸、( 2 R ) - 2 - アミノ - 3 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) メチルエステル塩酸塩、メチル ( 2 R ) - 2 - アミノ - 3 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) プロパノエート塩酸塩、メチル ( 2 R ) - 2 - アザニル - 3 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) プロパノエート塩酸塩、3 - クロロ - L - チロシン、3 - ニトロ - L - チロシン、3 - ニトロ - L - チロシン エチルエステル塩酸塩、D L - m - チロシン、D L - o - チロシン、B o c - T y r ( 3 , 5 - I 2 ) - O S u 、F m o c - t y r ( 3 - N O 2 ) - O H および - メチル - D L - チロシンの 1 以上である、請求項 4 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 6】

メラニン促進剤が、メトキサレンまたはメラノタン I I である、請求項 4 または 5 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 7】

p 450 3A4 促進剤が、5 , 5 - ジフェニルヒダントイン、バルプロ酸またはカルバマゼピンである、請求項 4 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 8】

さらに成長ホルモン阻害剤を含む、請求項 4 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

**【請求項 9】**

成長ホルモン阻害剤が、オクトレオチド、ソマトスタチンまたはセグリチドである、請求項8に記載の医薬組成物。

**【請求項 10】**

さらにD-ロイシンを含む、請求項4～9のいずれか1項に記載の医薬組成物。

**【請求項 11】**

癌を処置するための、請求項1～10のいずれか1項に記載の医薬組成物。

**【請求項 12】**

癌が皮膚癌である、請求項11に記載の医薬組成物。

**【請求項 13】**

皮膚癌が、基底細胞癌、扁平上皮癌、悪性黒色腫またはカポジ肉腫である、請求項12に記載の医薬組成物。

**【請求項 14】**

癌が白血病である、請求項11に記載の医薬組成物。

**【請求項 15】**

白血病が、急性リンパ球性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性リンパ性白血病(CLL)または慢性骨髓性白血病(CML)である、請求項14に記載の医薬組成物。

**【請求項 16】**

癌がリンパ腫である、請求項11に記載の医薬組成物。

**【請求項 17】**

リンパ腫が、ホジキンリンパ腫または非ホジキンリンパ腫である、請求項16に記載の医薬組成物。

**【請求項 18】**

癌が、膀胱癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、子宮内膜癌、腎臓癌、肺癌、脾臓癌、前立腺癌、甲状腺癌、卵巣癌、子宮頸癌、胃癌、脳癌、肝臓癌または精巣癌である、請求項11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】0063

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0063】

実施例8-皮膚癌を処置する方法

[0067] 患者が、皮膚癌、例えば基底細胞癌、扁平上皮癌、悪性黒色腫およびカポジ肉腫に関してスクリーニングされる。有効量のL-ラムノースおよび有効量のロイシンアミノペプチダーゼ阻害剤(例えばN-[ (2S,3R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチリル]-L-ロイシンまたはラバマイシン)が、療法的作用を達成するために十分な時間の間、患者に投与される。その方法は、場合により有効量のチロシンヒドロキシラーゼ阻害剤;有効量のメラニン、メラニン促進剤またはそれらの組み合わせ;有効量のp450 3A4促進剤;有効量の成長ホルモン阻害剤;有効量のD-ロイシン;およびそれらのあらゆる組み合わせの投与を含むことができる。

以下に、出願時の特許請求の範囲の記載を示す。

【請求項1】

患者に療法上有効量のL-ラムノースおよび療法上有効量のロイシンアミノペプチダーゼ阻害剤を投与することを含む、患者において癌を処置する方法。

【請求項2】

ロイシンアミノペプチダーゼ阻害剤がN-[ (2S,3R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチリル]-L-ロイシンである、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

ロイシンアミノペプチダーゼ阻害剤がラバマイシンである、請求項 1 に記載の方法。

[ 請求項 4 ]

癌が皮膚癌である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 請求項 5 ]

皮膚癌が、基底細胞癌、扁平上皮癌、悪性黒色腫またはカポジ肉腫である、請求項 4 に記載の方法。

[ 請求項 6 ]

癌が白血病である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 請求項 7 ]

白血病が、急性リンパ球性白血病 ( A L L ) 、急性骨髓性白血病 ( A M L ) 、慢性リンパ性白血病 ( C L L ) または慢性骨髓性白血病 ( C M L ) である、請求項 6 に記載の方法。

[ 請求項 8 ]

癌がリンパ腫である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 請求項 9 ]

リンパ腫が、ホジキンリンパ腫または非ホジキンリンパ腫である、請求項 8 に記載の方法。

[ 請求項 10 ]

癌が、膀胱癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、子宮内膜癌、腎臓癌、肺癌、肺臓癌、前立腺癌、甲状腺癌、卵巣癌、子宮頸癌、胃癌、脳癌、肝臓癌または精巣癌である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 請求項 11 ]

L - ラムノースおよび該アミノペプチダーゼ阻害剤が、それぞれ経口、皮下、静脈内、経皮、経腔、直腸投与される、またはそれらのあらゆる組み合わせで投与される、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 請求項 12 ]

L - ラムノースおよび該アミノペプチダーゼ阻害剤が経皮投与される、請求項 11 に記載の方法。

[ 請求項 13 ]

さらに該患者に療法上有効量のチロシンヒドロキシラーゼ阻害剤；メラニン、メラニン促進剤もしくはそれらの組み合わせ；p 4 5 0 3 A 4 促進剤；またはそれらの組み合わせを投与することを含む、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 請求項 14 ]

チロシンヒドロキシラーゼ阻害剤が、メチル ( 2 R ) - 2 - アミノ - 3 - ( 2 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル ) プロパノエート、D - チロシン エチルエステル塩酸塩、メチル ( 2 R ) - 2 - アミノ - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロ - 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) プロパノエート、H - D - T y r ( T B U ) - アリルエステル H C 1 、メチル ( 2 R ) - 2 - アミノ - 3 - ( 3 - クロロ - 4 , 5 - ジメトキシフェニル ) プロパノエート、メチル ( 2 R ) - 2 - アミノ - 3 - ( 2 - クロロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル ) プロパノエート、メチル ( 2 R ) - 2 - アミノ - 3 - ( 4 - [ ( 2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル ) メトキシ ] フェニル ) プロパノエート、メチル ( 2 R ) - 2 - アミノ - 3 - ( 2 - クロロ - 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) プロパノエート、メチル ( 2 R ) - 2 - アミノ - 3 - ( 3 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル ) プロパノエート、ジエチル 2 - ( アセチルアミノ ) - 2 - ( 4 - [ ( 2 - クロロ - 6 - フルオロベンジル ) オキシ ] ベンジルマロネート、メチル ( 2 R ) - 2 - アミノ - 3 - ( 3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) プロパノエート、メチル ( 2 R ) - 2 - アミノ - 3 - ( 3 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシフェニル ) プロパノエート、メチル ( 2 R ) - 2 - アミノ - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル ) プロパノエート、メチル ( 2 R ) - 2 - アミノ - 3 - ( 3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル ) プロパノエート、H - D L - t y r - O M e H C 1 、H - 3 , 5 - ジヨード - t y r - O M e H C 1 、

H - D - 3 , 5 - ジヨード - t y r - O M e H C l 、 H - D - t y r - O M e H C l 、 D - チロシン メチルエステル塩酸塩、 D - チロシン - O M e H C l 、 メチル D - チロシネート塩酸塩、 H - D - t y r - O M e · H C l 、 D - チロシン メチルエステル H C l 、 H - D - T y r - O M e - H C l 、 ( 2 R ) - 2 - アミノ - 3 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) プロピオン酸、 ( 2 R ) - 2 - アミノ - 3 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) メチルエステル塩酸塩、 メチル ( 2 R ) - 2 - アミノ - 3 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) プロパノエート塩酸塩、 メチル ( 2 R ) - 2 - アザニル - 3 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) プロパノエート塩酸塩、 3 - クロロ - L - チロシン、 3 - ニトロ - L - チロシン、 3 - ニトロ - L - チロシン エチルエステル塩酸塩、 D L - m - チロシン、 D L - o - チロシン、 B o c - T y r ( 3 , 5 - I 2 ) - O S u 、 F m o c - t y r ( 3 - N O 2 ) - O H および - メチル - D L - チロシンの 1 以上である、 請求項 1 3 に記載の方法。

## [ 請求項 1 5 ]

メラニン促進剤が、 メトキサレンまたはメラノタン I I である、 請求項 1 3 または 1 4 に記載の方法。

## [ 請求項 1 6 ]

p 4 5 0 3 A 4 促進剤が、 5 , 5 - ジフェニルヒダントイン、 バルプロ酸またはカルバマゼピンである、 請求項 1 3 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

## [ 請求項 1 7 ]

さらに該患者に成長ホルモン阻害剤を投与することを含む、 請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

## [ 請求項 1 8 ]

成長ホルモン阻害剤が、 オクトレオチド、 ソマトスタチンまたはセグリチドである、 請求項 1 7 に記載の方法。

## [ 請求項 1 9 ]

さらに有効量の D - ロイシンを投与することを含む、 請求項 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

## [ 請求項 2 0 ]

療法上有効量の L - ラムノース、 療法上有効量のロイシンアミノペプチダーゼ阻害剤および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物。

## [ 請求項 2 1 ]

さらにチロシンヒドロキシラーゼ阻害剤； メラニン、 メラニン促進剤またはそれらの組み合わせ； p 4 5 0 3 A 4 促進剤； またはそれらの組み合わせを含む、 請求項 2 0 に記載の医薬組成物。

## [ 請求項 2 2 ]

チロシンヒドロキシラーゼ阻害剤が、 メチル ( 2 R ) - 2 - アミノ - 3 - ( 2 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル ) プロパノエート、 D - チロシン エチルエステル塩酸塩、 メチル ( 2 R ) - 2 - アミノ - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロ - 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) プロパノエート、 H - D - T y r ( T B U ) - アリルエステル H C l 、 メチル ( 2 R ) - 2 - アミノ - 3 - ( 3 - クロロ - 4 , 5 - ジメトキシフェニル ) プロパノエート、 メチル ( 2 R ) - 2 - アミノ - 3 - ( 2 - クロロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル ) プロパノエート、 メチル ( 2 R ) - 2 - アミノ - 3 - ( 2 - クロロ - 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) プロパノエート、 メチル ( 2 R ) - 2 - アミノ - 3 - ( 4 - [ ( 2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル ) メトキシ ] フェニル ) プロパノエート、 メチル ( 2 R ) - 2 - アミノ - 3 - ( 2 - クロロ - 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) プロパノエート、 メチル ( 2 R ) - 2 - アミノ - 3 - ( 3 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル ) プロパノエート、 メチル ( 2 R ) - 2 - アミノ - 3 - ( 3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) プロパノエート、 ジエチル 2 - ( アセチルアミノ ) - 2 - ( 4 - [ ( 2 - クロロ - 6 - フルオロベンジル ) オキシ ] ベンジルマロネート、 メチル ( 2 R ) - 2 - アミノ - 3 - ( 3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) プロパノエート、 メチル ( 2 R ) - 2 - アミノ - 3 - ( 3 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシフェニル ) プロパノエート、 メチル ( 2 R ) - 2 - アミノ - 3 - ( 2 , 6 - ジクロロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル ) プロパノエート、 メチル ( 2 R ) - 2 - アミノ - 3 - ( 3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル ) プロパノエート、

H - D L - t y r - O M e H C l、H - 3 , 5 - ジヨード - t y r - O M e H C l、H - D - 3 , 5 - ジヨード - t y r - O M e H C l、H - D - t y r - O M e H C l、D - チロシン メチルエステル塩酸塩、D - チロシン - O M e H C l、メチルD - チロシネート塩酸塩、H - D - t y r - O M e · H C l、D - チロシン メチルエステルH C l、H - D - T y r - O M e - H C l、( 2 R ) - 2 - アミノ - 3 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) プロピオン酸、( 2 R ) - 2 - アミノ - 3 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) メチルエステル塩酸塩、メチル( 2 R ) - 2 - アミノ - 3 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) プロパノエート塩酸塩、メチル( 2 R ) - 2 - アザニル - 3 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) プロパノエート塩酸塩、3 - クロロ - L - チロシン、3 - ニトロ - L - チロシン、3 - ニトロ - L - チロシン エチルエステル塩酸塩、D L - m - チロシン、D L - o - チロシン、B o c - T y r ( 3 , 5 - I 2 ) - O S u、F m o c - t y r ( 3 - N O 2 ) - O H および - メチル - D L - チロシンの 1 以上である、請求項 2 1 に記載の医薬組成物。

[ 請求項 2 3 ]

メラニン促進剤が、メトキサレンまたはメラノタン I I である、請求項 2 1 または 2 2 に記載の医薬組成物。

[ 請求項 2 4 ]

p 4 5 0 3 A 4 促進剤が、5 , 5 - ジフェニルヒダントイン、バルプロ酸またはカルバマゼピンである、請求項 2 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[ 請求項 2 5 ]

さらに成長ホルモン阻害剤を含む、請求項 2 1 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[ 請求項 2 6 ]

成長ホルモン阻害剤が、オクトレオチド、ソマトスタチンまたはセグリチドである、請求項 2 5 に記載の医薬組成物。

[ 請求項 2 7 ]

さらにD - ロイシンを含む、請求項 2 1 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。