

【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24年3月29日 (2012.3.29)

【公表番号】特表2005-522527(P2005-522527A)

【公表日】平成17年7月28日 (2005.7.28)

【年通号数】公開・登録公報2005-029

【出願番号】特願2004-545736(P2004-545736)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/167 (2006.01)

A 6 1 K 31/337 (2006.01)

A 6 1 K 31/475 (2006.01)

A 6 1 K 31/704 (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)

【 F I 】

A 6 1 K 31/167

A 6 1 K 31/337

A 6 1 K 31/475

A 6 1 K 31/704

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

【誤訳訂正書】

【提出日】平成24年2月9日 (2012.2.9)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 2 8

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【 0 0 2 8 】

組み合わせの有効性はまた、問題の研究における、組み合わせの最大耐容用量を別個の構成成分それぞれの最大耐容用量と比較することによっても証明することができた。この有効性は、たとえば以下の式：

$$\log_{10} \text{細胞殺傷} = \frac{[T - C \text{ (日数)}]}{[3.32 \times T_d]}$$

〔式中、Tは処置群 (T) の腫瘍が、予め定められた値 (たとえば、1 g) に到達するまでの平均時間 (日数) であり、Cは対照群 (C) の腫瘍が同じ値に到達するまでの平均時間 (日数) である、細胞が成長するのにかかる時間を表し、T<sub>d</sub>は対照群の腫瘍の容量が 2 倍になるのに要する時間 (日数) を表す〕によって定量化することができた (T. H. Corbett ら, Cancer, 40, 2660-2680 (1997); F. M. Schabel ら, Cancer Drug Development, Part B, Methods in Cancer Research, 17, 3-51, New York, Academic Press Inc. (1979))。log<sub>10</sub>細胞殺傷が0.7またはそれ以上である場合には生成物は活性であるとみなす。log<sub>10</sub>細胞殺傷が2.8を超える場合には生成物はきわめて高い活性であるとみなす。

それ自身の最大耐用量で使用され、各構成成分が一般にその最大耐用量を越えない用量で存在する組み合わせは、log<sub>10</sub>細胞殺傷が単独で投与された場合における最良の構成のlog<sub>10</sub>細胞殺傷値よりも大きな場合には、治療的相乗作用が示されることになる。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】 0 0 3 5

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 0 3 5 】

抗腫瘍作用および安全性試験

固形癌に対する組み合わせの有効性は以下の様式で実験的に決定できる。

実験に付した動物は一般にマウスであり、0日に腫瘍フラグメント30～60 mgを左右の皮下に移植する。腫瘍を有する動物を様々な処置および対照に付す前に混合する。進行した腫瘍の処置の場合には、腫瘍を所望のサイズまで進行させ、腫瘍が十分に進行しない動物は排除する。選ばれた動物をランダムに処置および対照の操作を受けさせるために分配する。腫瘍をもたない動物は腫瘍に対する特異的な作用から毒性作用を解離できるように、腫瘍を有する動物と同様な処置に付す。一般に、化学療法は移植後3日から22日に腫瘍のタイプに応じて開始し、動物は毎日観察する。異なる動物群は最大の体重減少が得られるまで、週に3または4回体重を測定し、ついでこのグループは、試験の終了まで週に少なくとも1回体重を測定する。

腫瘍は、腫瘍が約2 gに達するまで、または腫瘍が2 gに達する前に動物が死亡した場合は死亡するまで、1週間に2または3回重量を測定する。動物を屠殺した場合には剖検する。

抗腫瘍活性は、記録された様々なパラメーターたとえば用量 (mg/kg)、投与様式、投与回数、細胞毒性、毒性およびlog細胞殺傷によって決定する。

【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 0 3 8

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 0 3 8 】

【表 1】

化合物 (IIa) (塩酸塩として) とシスプラチナムの組み合わせのインビボ評価

薬剤	腫瘍	スケジュール 日	HNTD 用量 mg/kg	T-C 日	LcK	PR	RR CR	TFS
単一剤：								
化合物 (IIa) (塩酸塩として)	C51	12,16	116	10	1.2	6/6	0/6	0/6
CDDP		12,16	6.2	16.5	1.9	5/6	0/6	0/6
組み合わせ：								
—同時								
化合物 (IIa) (塩酸塩として)1st		12,16	116	NA	NA	6/6	6/6	6/6
CDDP		12,16	10					
—順次								
化合物 (IIa) (塩酸塩として)		14	58	51	5.9	5/5	5/5	0/5
CDDP		15,19	10					

BCM-1209 (09.20.00-01.29.01)

用いた略号：

HNTD＝最高非毒性用量；T-C＝腫瘍増殖の遅延；LcK＝log細胞殺傷；RR＝応答率；PR＝部分応答；CR＝完全応答；TFS＝腫瘍フリー生存動物

結論：化合物 (IIa) (塩酸塩として) とシスプラチナムの組み合わせは相乗性を有する。

【誤訳訂正 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0039

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0039】

【表 2】

化合物 (IIa) (塩酸塩として) とビノレルビンの組み合わせのインビボ評価

薬剤	腫瘍	スケジュール 日	HNTD 用量 mg/kg	T-C 日	LcK	PR	RR CR	TFS
単一剤：								
化合物 (IIa) (塩酸塩として)	MA13/C	15,25	150	5	0.5	0/5	0/5	0/5
ビノレルビン		15,25	19.8	45.5	4.6	5/5	5/5	0/5
組み合わせ—順次								
化合物 (IIa) (塩酸塩として) 1 番目		14	75	84.7	8.5*	5/5	5/5	2/5
ビノレルビン 2 番目		15,25	32					

BCM-1234 (11.23.00-05.10.01)

\*log 死滅細胞は腫瘍を発症した限られた数のマウスについて評価したもので、グループ中の他のマウスは腫瘍フリーの生存動物であった。

用いた略号：

HNTD＝最高非毒性用量；T-C＝腫瘍増殖の遅延；LcK＝log 細胞殺傷；RR＝応答率；PR＝部分応答；CR＝完全応答；TFS＝腫瘍フリー生存動物

結論：化合物 (IIa) (塩酸塩として) とビノレルビンの組み合わせは相乗性を有する。

【誤訳訂正 5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 4 0

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 4 0】

【表 3】

化合物 (IIa) (塩酸塩として) とドセタキセルの組み合わせのインビボ評価

薬剤	腫瘍	スケジュール 日	HNTD 用量 mg/kg	T-C 日	LcK	RR PR	CR	TFS
単一剤：								
ドセタキセル	MA13/C	17,24	68	26.7	3.2*	6/6	4/6	3/6
化合物 (IIa) (塩酸塩として)		17,24 (2×/d)	242	10.8	1.3	1/6	1/6	0/6
組み合わせ一順次								
化合物 (IIa) (塩酸塩として)		16,23 (2×/d)	150	74.8	6.0*	6/6	6/6	4/6
ドセタキセル		17,24	109.6					

BCM-1269 (09.04.01-03.08.02)

\*log 死滅細胞は腫瘍を発症した限られた数のマウスについて評価したもので、グループ中の他のマウスは腫瘍フリーの生存動物であった。

用いた略号：

HNTD＝最高非毒性用量；T-C＝腫瘍増殖の遅延；LcK＝log 細胞殺傷；RR＝応答率；PR＝部分応答；CR＝完全応答；TFS＝腫瘍フリー生存動物

結論：化合物 (IIa) (塩酸塩として) とドセタキセルの組み合わせは相乗性を有する。

【誤訳訂正 6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 4 1

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 4 1】

【表 4】

化合物 (IIa) (塩酸塩として) とドキソルビシンの組み合わせのインビボ評価

薬剤	腫瘍	スケジュール 日	HNTD 用量 mg/kg	T-C 日	LcK	PR	RR CR	TFS
単一剤：								
ドキソルビシン	MA13/C	15,22	17.4	53.5	4.5	4/6	4/6	0/6
化合物 (IIa)		15,22	186.0	30.2	1.3	0/6	0/6	0/6
(塩酸塩として)								
組み合わせ一順次								
化合物 (IIa)		15,21	139.6	80.6	11*	7/7	7/7	2/7
(塩酸塩として)								
ドキソルビシン		16,22	17.4					

BCM-1262 (07.23.01-02.14.02)

\*log 死滅細胞は腫瘍を発症したマウスの限られた数について評価し、グループ中の他のマウスは腫瘍フリーの生存動物である。

用いた略号：

HNTD＝最高非毒性用量；T-C＝腫瘍増殖の遅延；LcK＝log 細胞殺傷；RR＝応答率；PR＝部分応答；CR＝完全応答；TFS＝腫瘍フリー生存動物

結論：化合物 (IIa) (塩酸塩として) とドキソルビシンの組み合わせは相乗性を有する。

【誤訳訂正 7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 4 2

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 4 2】

【表 5】

化合物(IIa)(塩酸塩として)と化合物(II)(CPT-11)の組み合わせのインビボ評価

薬剤	腫瘍	スケジュール 日	HNTD 用量 mg/kg	T-C 日	LcK	PR	RR CR	TFS
単一剤：								
化合物 (IIa)	C51	13-17	116.5	10.3	1.3	5/5	0/5	0/5
(塩酸塩として)		(2×/d)						
化合物 (II)		14-17	400.0	8.7	1.1	0/5	0/5	0/5
組み合わせ一順次								
化合物 (II)		13-16	400	15.1	1.9	5/5	3/5	0/5
化合物 (IIa)		17	36					
(塩酸塩として)								

BCM-1182 (06.06.00-07.24.00)

用いた略号：

HNTD＝最高非毒性用量；T-C＝腫瘍増殖の遅延；LcK＝log 細胞殺傷；RR＝応答率；PR＝部分応答；CR＝完全応答；TFS＝腫瘍フリー生存動物

結論：化合物 (IIa) (塩酸塩として) と化合物 (II) の組み合わせは多数の完全応答および高い log 細胞殺傷を誘発する。