

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-521962

(P2018-521962A)

(43) 公表日 平成30年8月9日(2018.8.9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
G 0 1 N 33/53 (2006.01)	G 0 1 N 33/53	Y
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 24 頁)		

(21) 出願番号	特願2017-556861 (P2017-556861)	(71) 出願人	513276204
(86) (22) 出願日	平成28年5月2日 (2016.5.2)		ナント ホールディングス アイピー エルエルシー
(85) 翻訳文提出日	平成29年12月13日 (2017.12.13)		Nant Holdings IP, LLC
(86) 国際出願番号	PCT/US2016/030391		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 90232 カルバーシティ ジェファークソン
(87) 国際公開番号	W02016/176675		ブルバード 9920
(87) 国際公開日	平成28年11月3日 (2016.11.3)		9920 Jefferson Blvd
(31) 優先権主張番号	62/155,459		Culver City California 90232 U. S. A.
(32) 優先日	平成27年4月30日 (2015.4.30)	(74) 代理人	100109634
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 舩谷 威志
		(74) 代理人	100129263
			弁理士 中尾 洋之
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 催奇形性医薬化合物を介した患者処置

(57) 【要約】

疾患幹細胞および特に癌幹細胞に関連する状態の処置のための組成物および方法が開示される。ある態様において、疾患幹細胞において1つ以上の破壊的経路を誘導するために、幹細胞分化剤および/または催奇形性医薬化合物で患者を処置する。最も典型的には、破壊的経路には、アポトーシス経路、壊死経路およびオートファジー経路が含まれる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

病変組織を処置する方法であって、

少なくとも 1 つの幹細胞特性および少なくとも 1 つの分化細胞特性を有する疾患幹細胞が試料中に存在することを、前記病変組織から採取した前記試料から判定すること；および

前記病変組織中に残存する疾患幹細胞において破壊的経路を活性化するために、有効量の催奇形性医薬化合物および / または幹細胞分化剤を前記病変組織に投与することを含む、方法。

【請求項 2】

前記病変組織が腫瘍性組織を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記病変組織が癌組織を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記癌組織が、乳癌組織、結腸癌組織、前立腺癌組織、神経膠芽腫組織、卵巣癌組織、頭頸部癌組織、メラノーマ組織、基底細胞癌、扁平上皮癌、胃癌組織、膵臓癌組織または肺癌組織である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記判定する工程が、トランスクリプトミクス分析、プロテオミクス分析、質量分析および免疫組織化学分析のうち少なくとも 1 つを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記少なくとも 1 つの幹細胞特性が、CD 19、CD 24、CD 34、CD 44、CD 90 (Thy 1)、CD 117、CD 133、CD 200 (OX - 2)、EpCAM (上皮細胞接着分子) および ABCB5 (ATP 結合カセット B5) からなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記少なくとも 1 つの分化細胞特性が、Fox 3、MAP 2、ベータ II I チューブリン、BRCA 1、サイトケラチン 5、ポドカリキシン、サイトケラチン 8、サイトケラチン 14、サイトケラチン 18、MUC - 1、CA 125、サイトケラチン 18、HSP 27、サイトケラチン 15、CD 138、コルヌリン (cornulin)、カテプシン E、デスモコリン - 2、カベオリン - 1、fox a 1 および Rex - 1 からなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記催奇形性医薬化合物が、ACE (アンジオテンシン変換酵素) 阻害剤、アンドロゲン、イソトレチノイン、テトラサイクリン、ドキシサイクリン、ストレプトマイシン、フェニトイン、バルプロ酸、メトトレキサート、アミノプテリン、チオウラシル、カルビマゾール、DES、サリドマイド、レナリドマイド、ボマリドマイドおよびアブレミラストからなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記幹細胞分化剤が、AICAR (N¹ - (- D - リボフラノシル) - 5 - アミノイミダゾール - 4 - カルボキサミド)、5 - アザシチジン、CCG 1423 (N - [2 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソエトキシ] - 3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンズアミド)、CW 008 (4 - フルオロ - N - [5 - フルオロ - 6 - (5 - メトキシピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - イル] ベンズアミド)、シクロバミン、DAPT (N - [(3, 5 - ジフルオロフェニル) アセチル] - L - アラニル - 2 - フェニル] グリシン - 1, 1 - ジメチルエチルエステル)、デキサメタゾン、フォルスコリン、レチノイン酸および SIS 3 (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6, 7 - ジメトキシ - 2 - [(2 E) - 3 - (1 - フェニル - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 - オキソ - 2 - プロベニル] - イソキノリン塩酸塩) からなる群から選択される、請求項 1 に記載の方

10

20

30

40

50

法。

【請求項 10】

前記催奇形性医薬化合物および／または幹細胞分化剤がインビボで前記病変組織に投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

前記催奇形性医薬化合物および／または幹細胞分化剤が処方薬であり、前記催奇形性医薬化合物および／または幹細胞分化剤が前記病変組織に、処方投与量の 50 % 未満の量で投与される、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記催奇形性医薬化合物および／または幹細胞分化剤が処方薬であり、前記催奇形性医薬化合物および／または幹細胞分化剤が前記病変組織に、処方投与量の 25 % 未満の量で投与される、請求項 10 に記載の方法。

10

【請求項 13】

前記催奇形性医薬化合物および／または幹細胞分化剤が処方薬であり、前記催奇形性医薬化合物および／または幹細胞分化剤が前記病変組織に、処方投与量の 10 % 未満の量で投与される、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 14】

前記催奇形性医薬化合物および／または幹細胞分化剤が処方薬であり、前記催奇形性医薬化合物および／または幹細胞分化剤が処方投与量を下回る量でメトロノーム投与される、請求項 10 に記載の方法。

20

【請求項 15】

前記破壊的経路が、アポトーシス経路またはオートファジー経路である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 16】

前記破壊的経路が、Fas 受容体、TNFR1 (腫瘍壊死因子受容体 - 1)、Apo2 受容体、Apo3 受容体、カスパーゼ、ZIPキナーゼ、Bcl2、BAX、p53 およびSMAC (セカンドミトコンドリア由来カスパーゼ活性化剤 (Second Mitochondria-Derived Activator of Caspase)) のうち少なくとも 1 つによって活性化される、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 17】

患者における癌幹細胞数を減少させる方法であって、

前記患者の癌組織から採取された試料から、少なくとも 1 つの幹細胞特性および少なくとも 1 つの分化細胞特性を有する癌幹細胞が前記試料中に存在することを判定すること；および

前記患者に残存する癌幹細胞において破壊的経路を活性化することによって癌幹細胞の数を減少させるために、有効量の催奇形性医薬化合物および／または幹細胞分化剤を前記患者に投与すること

を含む、方法。

【請求項 18】

前記癌組織が、乳癌組織、結腸癌組織、前立腺癌組織、神経膠芽腫組織、卵巣癌組織、頭頸部癌組織、メラノーマ組織、基底細胞癌、扁平上皮癌、胃癌組織、膵臓癌組織または肺癌組織である、特許請求 17 に記載の方法。

40

【請求項 19】

前記判定する工程が、トランスクリプトミクス分析、プロテオミクス分析、質量分析および免疫組織化学分析のうち少なくとも 1 つを含む、特許請求 17 に記載の方法。

【請求項 20】

前記少なくとも 1 つの幹細胞特性が、CD19、CD24、CD34、CD44、CD90 (Thy1)、CD117、CD133、CD200 (OX-2)、EpCAM (上皮細胞接着分子) および ABCB5 (ATP 結合カセット B5) からなる群から選択される、特許請求 17 に記載の方法。

50

【請求項 2 1】

前記少なくとも 1 つの分化細胞特性が、F o x 3、M A P 2、ベータ I I I チューブリン、B R C A 1、サイトケラチン 5、ポドカリキシン、サイトケラチン 8、サイトケラチン 1 4、サイトケラチン 1 8、M U C - 1、C A 1 2 5、サイトケラチン 1 8、H S P 2 7、サイトケラチン 1 5、C D 1 3 8、コルヌリン、カテプシン E、デスモコリン - 2、カベオリン - 1、f o x a 1 および R e x - 1 からなる群から選択される、特許請求 1 7 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記催奇形性医薬化合物が、A C E (アンジオテンシン変換酵素) 阻害剤、アンドロゲン、イソトレチノイン、テトラサイクリン、ドキシサイクリン、ストレプトマイシン、フェニトイン、バルプロ酸、メトトレキサート、アミノプテリン、チオウラシル、カルビマゾール、D E S、サリドマイド、レナリドマイド、ボマリドマイドおよびアブレミラストからなる群から選択される、特許請求 1 7 に記載の方法。

10

【請求項 2 3】

前記幹細胞分化剤が、A I C A R (N ¹ - (- D - リボフラノシル) - 5 - アミノイミダゾール - 4 - カルボキサミド)、5 - アザシチジン、C C G 1 4 2 3 (N - [2 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキシエトキシ] - 3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンズアミド)、C W 0 0 8 (4 - フルオロ - N - [5 - フルオロ - 6 - (5 - メトキシピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 3 - イル] ベンズアミド)、シクロパミン、D A P T (N - [(3 , 5 - ジフルオロフェニル) アセチル] - L - アラニル - 2 - フェニル] グリシン - 1 , 1 - ジメチルエチルエステル)、デキサメタゾン、フォルスコリン、レチノイン酸および S I S 3 (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 6 , 7 - ジメトキシ - 2 - [(2 E) - 3 - (1 - フェニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 - オキシ - 2 - プロペニル] - イソキノリン塩酸塩) からなる群から選択される、特許請求 1 7 に記載の方法。

20

【請求項 2 4】

前記催奇形性医薬化合物および / または幹細胞分化剤が処方薬であり、前記催奇形性医薬化合物および / または幹細胞分化剤が前記患者に、処方投与量の 2 5 % 未満の量で投与される、特許請求 1 7 に記載の方法。

30

【請求項 2 5】

前記催奇形性医薬化合物および / または幹細胞分化剤が処方薬であり、前記催奇形性医薬化合物および / または幹細胞分化剤が前記病変組織に、処方投与量の 1 0 % 未満の量で投与される、特許請求 1 7 に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記催奇形性医薬化合物および / または幹細胞分化剤が処方薬であり、前記催奇形性医薬化合物および / または幹細胞分化剤が処方投与量を下回る量でメトロノーム投与される、特許請求 1 7 に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記破壊的経路が、アポトーシス経路またはオートファジー経路である、特許請求 1 7 に記載の方法。

40

【請求項 2 8】

前記破壊的経路が、F a s 受容体、T N F R 1 (腫瘍壊死因子受容体 - 1)、A p o 2 受容体、A p o 3 受容体、カスパーゼ、Z I P キナーゼ、B c l 2、B A X、p 5 3 および S M A C (セカンドミトコンドリア由来カスパーゼ活性化剤 (S e c o n d M i t o c h o n d r i a - D e r i v e d A c t i v a t o r o f C a s p a s e)) のうち少なくとも 1 つによって活性化される、特許請求 1 7 に記載の方法。

【請求項 2 9】

少なくとも 1 つの幹細胞特性および少なくとも 1 つの分化細胞特性を有する疾患幹細胞において破壊的経路を活性化するための催奇形性医薬化合物および / または幹細胞分化剤

50

の使用。

【請求項 3 0】

前記幹細胞特性が、C D 1 9、C D 2 4、C D 3 4、C D 4 4、C D 9 0 (T h y 1)、C D 1 1 7、C D 1 3 3、C D 2 0 0 (O X - 2)、E p C A M (上皮細胞接着分子) および A B C B 5 (A T P 結合カセット B 5) からなる群から選択され、前記疾患幹細胞が、乳癌組織、結腸癌組織、前立腺癌組織、神経膠芽腫組織、卵巣癌組織、頭頸部癌組織、メラノーマ組織、基底細胞癌、扁平上皮癌、胃癌組織、膵臓癌組織または肺癌組織由来である、請求項 2 9 に記載の使用。

【請求項 3 1】

前記催奇形性医薬化合物が、A C E (アンジオテンシン変換酵素) 阻害剤、アンドロゲン、イソトレチノイン、テトラサイクリン、ドキシサイクリン、ストレプトマイシン、フェニトイン、バルプロ酸、メトトレキサート、アミノプテリン、チオウラシル、カルビマゾール、D E S、サリドマイド、レナリドマイド、ボマリドマイドおよびアプレミラストからなる群から選択される、請求項 2 9 に記載の使用。

【請求項 3 2】

前記幹細胞分化剤が、A I C A R (N ¹ - (- D - リボフラノシル) - 5 - アミノイミダゾール - 4 - カルボキサミド)、5 - アザシチジン、C C G 1 4 2 3 (N - [2 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソエトキシ] - 3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンズアミド)、C W 0 0 8 (4 - フルオロ - N - [5 - フルオロ - 6 - (5 - メトキシピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 3 - イル] ベンズアミド)、シクロパミン、D A P T (N - [(3 , 5 - ジフルオロフェニル) アセチル] - L - アラニル - 2 - フェニル] グリシン - 1 , 1 - ジメチルエチルエステル)、デキサメタゾン、フォルスコリン、レチノイン酸および S I S 3 (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 6 , 7 - ジメトキシ - 2 - [(2 E) - 3 - (1 - フェニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 - オキソ - 2 - プロベニル] - イソキノリン塩酸塩) からなる群から選択される、請求項 2 9 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【関連出願の相互参照】

【0 0 0 1】

本願は、2 0 1 5 年 4 月 3 0 日提出の、同時係属の米国仮出願第 6 2 / 1 5 5 4 5 9 号明細書に対する優先権を主張する。

【技術分野】

【0 0 0 2】

本発明の分野は、分化または細胞周期の変化を誘導する医薬化合物、および特に癌幹細胞に関連する腫瘍性疾患の処置のための催奇形剤および分化剤の使用である。

【背景技術】

【0 0 0 3】

背景の説明には、本発明の主題を理解する上で有用であり得る情報が含まれる。本明細書中で提供される情報の何れも、先行技術であるか、もしくは現在主張されている発明主題に関連していること、または具体的にもしくは暗示的に参照される何らかの刊行物が先行技術であることを認めるものではない。

【0 0 0 4】

新しい癌治療薬または処置の研究および開発には、毎年数十億ドルが費やされている。典型的には、このような R & D は、新しい化学物質の同定、このような物質の実行可能性の判定、毒性に対する試験、動物試験、処方物の作製、生産規模拡大、規制当局の承認を求めることなどを含む多岐にわたる開発活動を包含する。実際には、金銭の支出を超えて、企業は市場で使用される新しい化合物を開発するのに 1 0 年以上を容易に費やし得る。複雑な R & D 経路に沿ったあらゆる時点で、新規化合物が結果的に行き詰まり得る。薬品開発に伴う高いリスクおよびコストを考慮しても、市場で実現可能な化合物が発見され

10

20

30

40

50

ば、投資利益率はかなり高くなり得る。しかし、結果的に行き詰まると、投資損失は非常に高くなり得る。

【0005】

多くの場合、新薬の開発は、薬物が1つ以上の規制要件を満たさないために、中止されるかまたは単純に中断される。例えば、催奇形性があることが分かった新しい化合物の場合を考える。このような薬物は先天性欠損を引き起こし得るため、中断される。実際に、化合物が催奇形性であるかを判定することに対して、米国特許出願公開第2015/0133340号明細書または国際公開第2014/071137号パンフレットから見られ得るように、多大な努力が払われている。本明細書中で特定される全ての特許出願および刊行物は、それぞれの個々の特許出願または刊行物が具体的かつ個別に参照により組み入れられることが示されるのと同程度まで参照により組み込まれる。組み込まれる参考文献における用語の定義または使用が矛盾しているか、または本明細書中で提供されるその用語の定義に反する場合、本明細書中で提供されるその用語の定義が適用され、参考文献におけるその用語の定義は適用されない。

10

20

30

40

50

【0006】

同様に、ある種の分化剤は、既に存在する悪性細胞に対する良好な処置法であるものとして報告されている。例えば、全トランスレチノイン酸は、前骨髄球細胞を下流の成熟度に押し込み、癌集団の成長を低下させるかまたは排除するために、急性前骨髄球性白血病の多くの症例において有効であることが示された(Oncogene 2001; 20, 7140-7145)。しかし、このような処置は、特異的な分化系列が決定された細胞に限定されており、したがって、他のタイプの悪性腫瘍については企図されない。

【0007】

分化剤に続き、サリドマイドは200mg/dの低用量で投与した場合、アンドロゲン非依存性前立腺癌における血管新生阻害剤として報告されたが(Clin Cancer Res. 2001)、一方で非小細胞肺癌ではサリドマイドについて決定的な結果は報告されなかった(Contemp Oncol (Pozn). 2014; 18(1): 39-47)。さらに別の報告では、サリドマイド+放射線が食道癌患者のVEGFレベルを低下させることが示されており(World J Gastroenterol 2014 May 7; 20(17): 5098-103)、これにより著者らは、このような悪性腫瘍においてサリドマイドを使用すると処置成績が向上し得ると推測した。さらに、多発性骨髄腫(Science 2014 January 17; 343(6168): 256-257; PLoS One, 2013 May 14; 8(5): e64354)の処置においてはサリドマイドについての機序として免疫調節効果も提案された。しかし、これらの限定的な機制的洞察にもかかわらず、観察されたこれらの効果は、効果的な癌処置につながらなかった。

【0008】

したがって、細胞処理のための様々な組成物および方法が当技術分野で公知であるにもかかわらず、それらの全てまたは殆ど全てには1つ以上の欠点がある。したがって、悪性疾患および特に癌幹細胞による悪性疾患の原因に対する薬学的介入の改善が依然として必要とされている。

【発明の概要】

【0009】

本発明の主題は、分化剤および/または催奇形性医薬化合物が癌の処置、および特に癌幹細胞に由来する癌の処置および予防に対して使用される、化合物、組成物および方法を対象とする。最も典型的には、このようにして処置された細胞は、癌幹細胞において破壊的経路を活性化する。

【0010】

本発明の主題の1つの態様において、発明者らは、病変組織を処置する方法であって、少なくとも1つの幹細胞特性および少なくとも1つの分化細胞特性を有する疾患幹細胞が試料中に存在することを、前記病変組織から採取した前記試料から判定する工程を含む方

法を企図する。企図される方法はまた、前記病変組織に残存する疾患幹細胞において破壊的経路（例えばアポトーシス経路またはオートファジー経路）を活性化するために、有効量の催奇形性医薬化合物および／または幹細胞分化剤を前記病変組織に投与する、さらなる工程も含む。最も典型的には、このような活性化は、Fas受容体、TNFR1（腫瘍壊死因子受容体-1）、Apo2受容体、Apo3受容体、カスパーゼ、ZIPキナーゼ、Bcl2、BAX、p53および／またはSMAC（セカンドミトコンドリア由来カスパーゼ活性化剤（Second Mitochondria-Derived Activator of Caspase））の活性化を介して進行し得る。

【0011】

典型的には、前記病変組織は腫瘍性組織、最も典型的には癌組織（例えば乳癌組織、結腸癌組織、前立腺癌組織、神経膠芽腫組織、卵巣癌組織、頭頸部癌組織、メラノーマ組織、基底細胞癌、扁平上皮癌、胃癌組織、膵臓癌組織または肺癌組織）を含む。本発明の主題を限定するものではないが、前記判定する工程は、前記病変組織の少なくとも一部のトランスクリプトミクス分析、プロテオミクス分析、質量分析および／または免疫組織化学分析を含むことが一般的に好ましい。特定の組織に依存して、前記幹細胞の特性は、CD19、CD24、CD34、CD44、CD90（Thy1）、CD117、CD133、CD200（OX-2）、EpCAM（上皮細胞接着分子）および／またはABC5（ATP結合カセットB5）であり得、一方で前記分化細胞特性は、Fox3、MAP2、ベータIIITチューブリン、BRCA1、サイトケラチン5、ボドカリキシン、サイトケラチン8、サイトケラチン14、サイトケラチン18、MUC-1、CA125、サイトケラチン18、HSP27、サイトケラチン15、CD138、コルヌリン（cornulin）、カテプシンE、デスモコリン-2、カベオリン-1、foxa1および／またはRex-1を含み得る。

【0012】

適切な他の選択肢の中でも、企図される催奇形性医薬化合物としては、ACE（アンジオテンシン変換酵素）、アンドロゲン、イソトレチノイン、テトラサイクリン、ドキシサイクリン、ストレプトマイシン、フェニトイン、バルプロ酸、メトトレキサート、アミノプテリン、チオウラシル、カルビマゾール、DES、サリドマイド、レナリドマイド、ボマリドマイドおよびアプレミラストが挙げられる。企図される幹細胞分化剤としては、AICAR（N1-（-D-リボフラノシル）-5-アミノイミダゾール-4-カルボキサミド）、5-アザシチジン、CCG1423（N-[2-[(4-クロロフェニル)アミノ]-1-メチル-2-オキソエトキシ]-3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド）、CW008（4-フルオロ-N-[5-フルオロ-6-(5-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]ベンズアミド）、シクロパミン、DAPT（N-[（3,5-ジフルオロフェニル）アセチル]-L-アラニル-2-フェニル]グリシン-1,1-ジメチルエチルエステル）、デキサメタゾン、フォルスコリン、レチノイン酸およびSIS3（1,2,3,4-テトラヒドロ-6,7-ジメトキシ-2-[(2E)-3-(1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-1-オキソ-2-プロペニル]-イソキノリン塩酸塩）が挙げられる。

【0013】

さらに、前記催奇形性医薬化合物および／または幹細胞分化剤がインビボで前記病変組織に投与されることが一般的に好ましい。例えば、前記催奇形性医薬化合物および／または幹細胞分化剤が処方薬である場合、前記病変組織に対して、推奨される処方投与量の50%未満、または25%未満、またはさらに10%未満の（しかし、0.1%を上回る）量で投与され得る。さらに、またはあるいは、前記催奇形性医薬化合物および／または幹細胞分化剤は、典型的には処方投与量を下回る量でメトロノーム投与され得る。

【0014】

したがって、異なる視点から見て、発明者らは、患者における癌幹細胞数を減少させる方法も企図する。特に企図される方法は、患者の癌組織から採取された試料から、少なく

10

20

30

40

50

とも1つの幹細胞特性および少なくとも1つの分化細胞特性を有する癌幹細胞が前記試料中に存在することを判定する工程；および前記患者に残存する癌幹細胞において破壊的経路を活性化することによって癌幹細胞数を減少させるために、有効量の催奇形性医薬化合物および/または幹細胞分化剤を前記患者に投与する別の工程を含む。

【0015】

上記のように、企図される癌組織には、乳癌組織、結腸癌組織、前立腺癌組織、神経膠芽腫組織、卵巣癌組織、頭頸部癌組織、メラノーマ組織、基底細胞癌、扁平上皮癌、胃癌組織、膵臓癌組織および肺癌組織が含まれ、一方で、前記判定する工程は、トランスクリプトミクス分析、プロテオミクス分析、質量分析および免疫組織化学分析のうち少なくとも1つを含み得る。前記幹細胞特性、分化細胞特性、催奇形性医薬化合物および幹細胞分化剤および投与に関して、上記で提供されるものと同じ配慮が適用される。

10

【0016】

結果として、発明者らはまた、少なくとも1つの幹細胞の特性および少なくとも1つの分化細胞の特性を有する疾患幹細胞において破壊的経路を活性化するための、催奇形性医薬化合物および/または幹細胞分化剤の使用も企図する。前記のように、企図される幹細胞特性としては、CD19、CD24、CD34、CD44、CD90 (Thy1)、CD117、CD133、CD200 (OX-2)、EpCAM (上皮細胞接着分子) およびABC5 (ATP結合カセットB5) が挙げられ、前記疾患幹細胞が、乳癌組織、結腸癌組織、前立腺癌組織、神経膠芽腫組織、卵巣癌組織、頭頸部癌組織、メラノーマ組織、基底細胞癌、扁平上皮癌、胃癌組織、膵臓癌組織または肺癌組織由来であることがさらに企図される。

20

【0017】

同様に、前記催奇形性医薬化合物は、ACE (アンジオテンシン変換酵素)、アンドロゲン、イソトレチノイン、テトラサイクリン、ドキシサイクリン、ストレプトマイシン、フェニトイン、バルプロ酸、メトトレキサート、アミノプテリン、チオウラシル、カルビマゾール、DES、サリドマイド、レナリドマイド、ボマリドマイドおよび/またはアブレミラストであり得、一方で前記幹細胞分化剤は、AICAR (N1 - (- D - リボフラノシル) - 5 - アミノイミダゾール - 4 - カルボキサミド)、5 - アザシチジン、CCG1423 (N - [2 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキシエトキシ] - 3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド)、CW008 (4 - フルオロ - N - [5 - フルオロ - 6 - (5 - メトキシピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン - 3 - イル]ベンズアミド)、シクロパミン、DAPT (N - [(3, 5 - ジフルオロフェニル) アセチル] - L - アラニル - 2 - フェニル]グリシン - 1, 1 - ジメチルエチルエステル)、デキサメタゾン、フォルスコリン、レチノイン酸および/またはSIS3 (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6, 7 - ジメトキシ - 2 - [(2E) - 3 - (1 - フェニル - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) - 1 - オキシ - 2 - プロペニル] - イソキノリン塩酸塩) であり得るような使用であることが企図される。

30

【0018】

本発明の主題の様々な目的、特徴、態様および長所が以下の好ましい実施形態の詳細な説明からより明らかになる。

40

【発明の詳細な説明】

【0019】

現在のところ、癌などの疾患は増殖問題としてのみ扱われている。現在の処置は、増殖の中止または停止に焦点を当てている。しかし、このような処置の後でさえも、患者が寛解しているように見える状況でさえ、患者において癌が再発し得る。したがって、このような問題に取り組むために、癌に対する異なる展望が必要とされる。

【0020】

癌の処置に重大な影響を与えるためには、おそらく異なる処置を介して、癌細胞の個々のタイプ (例えば、癌幹細胞、癌前駆細胞、癌転移細胞など) のそれぞれを攻撃しなけれ

50

ばならないと考えられる。過去には、上記で言及されるように、これらの様々なタイプの癌細胞は単一のタイプの増殖問題として扱われてきた。例えば、化学療法は、総じて癌を処置するために使用されるが、増殖した癌細胞および残念ながら健康な細胞も単純に死滅させ得る。しかし、上記の癌モデルにおいて、化学療法によって必ずしも患者から癌幹細胞が排除されるとは限らない。このように、癌は、おそらく分化した形態で再発し得る。簡潔に述べると、各タイプの癌細胞は異なる治療戦略を必要とし得る。

【 0 0 2 1 】

癌幹細胞に関して、癌幹細胞が化学療法または他の従来的な経路を介して処置することができない状況において、癌幹細胞は、1つ以上のシグナル伝達経路によって支配されるそれらの細胞代謝を介して攻撃し得る。

10

【 0 0 2 2 】

発明者は、疾患 / 癌幹細胞が破壊的経路を活性化するように、疾患幹細胞および特に癌幹細胞を催奇形性医薬化合物および / または幹細胞分化剤で処置し得、次いでこれが、破壊的経路の活性化、特にアポトーシス経路またはオートファジー経路の活性化につながることを発見した。したがって、この観察に基づき、発明者は、疾患 / 癌幹細胞の存在が当技術分野で周知のオミクスまたは免疫組織化学的方法を用いて最初に判定される病変（典型的には腫瘍性または癌性）組織を処置する方法を企図する。疾患 / 癌幹細胞が存在すると判定された場合、病変組織中に残存する疾患幹細胞または癌幹細胞において破壊的経路を活性化するために、有効量の催奇形性医薬化合物および / または幹細胞分化剤を病変組織に投与する。

20

【 0 0 2 3 】

最も典型的には、企図される癌幹細胞は、ある種の幹細胞特性を示し、最も一般的には、幹細胞および既知の癌幹細胞に対する1つ以上の表面マーカーを有する。例えば、癌幹細胞は、CD 1 9、CD 2 4、CD 3 4、CD 4 4、CD 9 0 (Thy 1)、CD 1 1 7、CD 1 3 3、CD 2 0 0 (OX - 2)、EpCAM (上皮細胞接着分子) および / または ABCB 5 (ATP 結合カセット B 5) を提示し得る。言うまでもなく、このようなマーカーは、特定の癌幹細胞において選択的に発現され得、異なる癌は、そのそれぞれの表面マーカーを有する異なる癌幹細胞を有するであろうことに留意すべきである。例えば、癌幹細胞が存在する、企図される癌組織としては、乳癌組織、結腸癌組織、前立腺癌組織、神経膠芽腫組織、卵巣癌組織、頭頸部癌組織、基底細胞癌組織、扁平上皮癌組織、メラノーマ組織、胃癌組織、膵臓癌組織および肺癌組織が挙げられる。この文脈において、癌幹細胞は必ずしも癌塊中にある必要はないが、遠位および / または休眠形態で存在し得ることが理解されるべきである。このようなものとして、また特に癌幹細胞が無活動状態である場合、従来的な化学療法剤は細胞分裂が有効であることを必要とするため、これらの薬剤の大部分が有効ではない。

30

【 0 0 2 4 】

疾患 / 癌幹細胞は、腫瘍の試料または生検から得られると一般的に企図される一方で、循環腫瘍細胞 (CTC) が1つ以上の癌幹細胞を含み得る場合、CTC が血液試料中でも同定され得ることが認識されるべきである。例えば、CTC は、米国特許第 8, 569, 009 号明細書に記載されているものに基づくものであると思われるビー・バルキング技術 (be - bulking techniques) を通じて血液試料から濃縮され得る。

40

【 0 0 2 5 】

癌幹細胞の分析は、癌幹細胞が少なくとも1つの分化細胞特性を有することの確認も含む。例えば、癌が神経癌である場合、企図される特性は、Fox 3、MAP 2 および / またはベータIIIチューブリンを含み得るか、または癌が乳癌である場合、特性は、BRCA 1、サイトケラチン 5 またはポドカリキシンを含み得る。同様に、癌が前立腺癌である場合、その特性はサイトケラチン 8、14 および / または18であり得、癌が卵巣癌である場合、その特性はMUC - 1、CA 125 またはサイトケラチン 18 であり得る。メラノーマの特性にはHSP 27 が含まれ、一方で基底細胞癌の特性にはサイトケラチン 1

50

5 が含まれ、扁平上皮癌の特性には C D 1 3 8 および / または コルヌリン が含まれる。さらなる例において、カテプシン E または デスモコリン - 2 は、胃癌の特性となり得、一方で肺癌に対する特性には、カベオリン - 1、f o x a 1 および R e x - 1 が含まれる。

【 0 0 2 6 】

幹細胞特性および分化細胞特性の存在の確認のために、全ての様式が適切であるとみなされることが企図される。最も典型的には、特性を発現させる必要があるため、企図される分析方法は、特に、マーカーの存在または非存在を直接的または間接的に確認する方法を含む。したがって、他の適切な方法の中で、組織切片（固定または新鮮）上の標識化抗体を用いる免疫組織化学的試験が適切であるとみなされる。あるいは、定性的および定量的質量分析法またはプロテオミクス法（例えば、ゲル電気泳動または質量分析免疫アッセイを用いる）もまた企図される。さらに、マーカー発現を示す間接的な確認方法としては、トランスクリプトーム分析、特に定性的および定量的トランスクリプトーム分析（例えば、q P C R、マイクロアレイまたは全トランスクリプトームショットガンシーケンシングを使用）が挙げられる。

【 0 0 2 7 】

したがって、疾患 / 癌幹細胞の同定に関しては、同定または検出の全ての様式が本明細書中での使用に適しているとみなされ、検出または同定の最も適切な様式は、典型的には、少なくともある程度、疾患 / 癌幹細胞に対して使用される所望のマーカーに依存することに留意すべきである。しかし、殆どの企図された方法において、試料は病変または癌組織から得られ、疾患 / 癌幹細胞の存在は、上記のような方法に従って判定される。疾患 / 癌組織が疾患 / 癌幹細胞を含むことが確認されたら、次に、組織を 1 つ以上の催奇形性医薬化合物および / または幹細胞分化剤に曝露し得る。言うまでもなく、このような曝露はインビトロまたはインビボで行い得ることを認識すべきである。その結果、催奇形性医薬化合物および / または幹細胞分化剤の投与様式は大きく変動し得る。

【 0 0 2 8 】

例えば、病変 / 癌組織を催奇形性医薬化合物および / または幹細胞分化剤とインビトロで接触させる場合、接触は、細胞または組織培養において、典型的には催奇形性医薬化合物および / または幹細胞分化剤を適切な濃度で培養または温置培地と組み合わせることによって、行われ得る。容易に認識されるように、以下でより詳細にさらに記載されるような、破壊的経路が疾患 / 癌幹細胞において活性化されたことを確立する 1 つ以上の試験手順を用いて、適切な濃度を確認し得る。一方、催奇形性医薬化合物および / または幹細胞分化剤がインビボで投与される場合、接触は、特に経口または非経口投与（例えば静脈内注射、筋肉内注射、吸入など）を介して、患者に医薬化合物を投与する全ての既知の様式を用いて行われ得る。都合よく、多数の催奇形性医薬化合物および幹細胞分化剤が当技術分野で公知であるので、インビボでの投与は、このような化合物および薬剤（通常、処方情報に記載）に対して述べられるものと同じ経路、投与量およびスケジュールに従い得る。

【 0 0 2 9 】

発明者は、このような化合物および / または薬剤の使用が、いくつかの状況（例えば妊娠中）において、特に長期間および比較的高投与量で問題となり得るが、このような化合物および薬剤の低用量投与は、他の場合では観察される有害作用を惹起することなく（または低頻度になる）、癌幹細胞に対して同じ効果を有利に達成し得ることを今回認識した。したがって、発明者は、催奇形性医薬化合物および / または幹細胞分化剤が処方投与量の 5 0 % 未満、より好ましくは処方投与量の 2 5 % 未満、最も好ましくは処方投与量の 1 0 % 未満の量で病変組織に投与されることを企図する。さらに、疾患 / 癌幹細胞における破壊的経路を活性化する所望の効果を持続させるために、催奇形性医薬化合物および / または幹細胞分化剤を（処方情報と比較して）少ない投与量にてメトロノーム方式で投与することが企図される。例えば、本化合物または薬物は、処方情報で示される投与量の 2 0 % で、4 日ごとに 2 ヶ月の期間にわたって経口投与され得る。したがって、メトロノーム投与は、処方情報中の指示される投与量の 1 ~ 1 0 %、または 1 0 ~ 2 5 %、または 2 5

～ 50 % の投与量レベルで少なくとも 2 週間、より好ましくは少なくとも 4 週間、最も好ましくは少なくとも 8 週間にわたって、有利に拡大する。このようなメトロノーム低用量投与は、非疾患 / 癌幹細胞に有害作用を顕著に引き起こすことなく、疾患 / 癌幹細胞において破壊的経路の活性化を維持すると考えられる。

【 0 0 3 0 】

適切な催奇形性医薬化合物に関して、催奇形性活性を有する全ての医薬剤は本明細書中の使用に適切であるとみなされ、このような薬剤に対して催奇形性活性が知られているか、または当技術分野で周知のプロトコールに従って確認し得るかの何れかであることに留意すべきである（例えば、米国特許出願公開第 2 0 1 5 / 0 1 3 3 3 4 0 A 1 号明細書または国際公開第 2 0 1 4 / 0 7 1 1 3 7 A 1 号パンフレット）。例えば、適切な催奇形剤としては、様々な ACE（アンジオテンシン変換酵素）阻害剤、例えばベナゼプリル、カプトプリル、エナラプリル、フォシノプリルナトリウム、リシノプリル、リシノプリル、ヒドロクロロチアジド、キナプリルおよびラミプリル、ある種のアンドロゲン（および特にテストステロン誘導体）、ジエチルスチルベストロール、イソトレチノイン、ある種の抗生物質（例えばテトラサイクリン、ドキシサイクリン、ストレプトマイシン）、ある種の抗けいれん薬、例えばフェニトイン、バルプロ酸、トリメタジオン、パラメタジオンおよびカルバマゼピン、およびメトトレキサート、アミノプテリン、チオウラシル、カルビマゾール、サリドマイド、レナリドマイド、ボマリドマイドおよびアプレミラストが挙げられる。

【 0 0 3 1 】

同様に、当技術分野で知られている幹細胞分化剤が数多く存在し、特に企図される薬剤としては、内胚葉形成、外胚葉形成、中胚葉形成を誘発するものおよびニューロン分化、骨芽細胞形成または脂肪細胞形成、心筋分化などを促進するものが挙げられる。したがって、本明細書での使用に適した代表的な幹細胞分化剤としては、A I C A R（N¹ -（ - D - リボフラノシル） - 5 - アミノイミダゾール - 4 - カルボキサミド）、5 - アザシチジン、C C G 1 4 2 3（N - [2 - [（ 4 - クロロフェニル）アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソエトキシ] - 3，5 - ビス（トリフルオロメチル）ベンズアミド）、C W 0 0 8（ 4 - フルオロ - N - [5 - フルオロ - 6 -（ 5 - メトキシピラゾロ [1，5 - a] ピリジン - 3 - イル） - 1 H - ピラゾロ [3，4 - b] ピリジン - 3 - イル] ベンズアミド）、シクロパミン、D A P T（N - [（ 3，5 - ジフルオロフェニル）アセチル] - L - アラニル - 2 - フェニル] グリシン - 1，1 - ジメチルエチルエステル）、デキサメタゾン、フォルスコリン、レチノイン酸および S I S 3（ 1，2，3，4 - テトラヒドロ - 6，7 - ジメトキシ - 2 - [（ 2 E） - 3 -（ 1 - フェニル - 1 H - ピロロ [2，3 - b] ピリジン - 3 - イル） - 1 - オキソ - 2 - プロペニル] - イソキノリン塩酸塩）が挙げられる。3 種類の胚葉細胞タイプの何れか 1 つに幹細胞の分化を誘導することが知られているさらなる適切な化合物および組成物としては、「Reviews in Stem and Progenitor Cells」（The Scientific World Journal（2002）2，1147 - 1166）に記載されているものが挙げられる。適切な薬剤としては、幹細胞タイプの段階を通過することなく、少なくとも分化系列が決定された細胞を別の系列またはタイプにトランス分化させるものも挙げられる（例えば、Mol Hum Reprod Volume 16，Issue 11；Pp . 856 - 868；または Mol Hum Reprod 2010 Nov；16（11）：856 - 68）。

【 0 0 3 2 】

特定の催奇形性医薬化合物および / または幹細胞分化剤に依存して、特定の作用機序が少なくともある程度まで変動し得ることが認識されるべきである。しかし、本明細書中で企図される化合物および薬剤が、アポトーシス経路および / またはオートファジー経路を惹起または活性化することが一般的に企図される。別の観点から見ると、催奇形性医薬化合物および / または幹細胞分化剤は、Wnt / - カテニンシグナル伝達、Hippo シグナル伝達、Notch シグナル伝達、Hedgehog シグナル伝達、TGF - シグ

10

20

30

40

50

ナル伝達および／またはGタンパク質シグナル伝達において存在する1つ以上の構成要素を妨害し得る。したがって、破壊的経路は、Fas受容体またはそのリガンド、TNFR1（腫瘍壊死因子受容体-1）またはそのリガンド、Apo2受容体またはそのリガンド、Apo3受容体またはそのリガンド、カスパーゼ、SMAC（セカンドミトコンドリア由来カスパーゼ活性化剤（Second Mitochondria-Derived Activator of Caspase））、ZIPキナーゼ、Bcl2、BAXおよび／またはp53により活性化され得ることが認識されるべきである。

【0033】

したがって、特定の化合物または薬剤にかかわらず、疾患／癌幹細胞は、低濃度であっても、最終的に疾患／癌幹細胞の破壊につながる破壊的経路の活性化に向けて疾患／癌幹細胞を処理する事象を受けることが認識されるべきである。さらに、疾患／癌幹細胞がアポトーシスまたはオートファジーを受ける場合、多くのタンパク質およびタンパク質断片が放出され、続いてこれは、免疫系にとって、瀕死の疾患／癌幹細胞に対する反応を認識し標的とするための誘発事象となり得る。注目すべきことに、疾患／癌幹細胞の全てまたは殆ど全てが突然変異のためにネオエピトープを発現するので、このようなネオエピトープは、免疫系が治療的に有効な反応を開始し得る抗原となり得る。

10

【0034】

さらに、破壊的経路の活性化を増大または相乗的に増強するために、癌または患者に第2の薬物を提供し得ることが企図される。最も好ましくは、第2の薬物は、特に、このような薬物が上記のような低用量メトロノーム計画で（同時）投与される場合、全ての既知の化学療法薬を含む。

20

【0035】

したがって、企図される組成物および方法は、患者における癌幹細胞の数を減少させるためにも有用であり得る。そのためには、最初に、癌組織から試料を採取し、その癌組織が癌幹細胞を含有することが一般的に企図される。前述のように、適切な癌幹細胞は、少なくとも1つの幹細胞特性および少なくとも1つの分化細胞特性を有する。癌幹細胞の存在を確認したら、患者に残存する癌幹細胞において破壊的経路を活性化することによって癌幹細胞数を減少させるために、有効量の催奇形性医薬化合物および／または幹細胞分化剤を患者に投与する。したがって、異なる観点から見ると、発明者らはまた、疾患幹細胞（この疾患幹細胞は、少なくとも1つの幹細胞の特性および少なくとも1つの分化細胞特性を有する）において破壊的経路を活性化するための、催奇形性医薬化合物および／または幹細胞分化剤の使用も企図する。癌幹細胞、その特性、催奇形性医薬化合物および／または幹細胞分化剤および投与に関して、上記で提供されるものと同じ配慮が適用される。

30

【0036】

体細胞は、少なくとも、ヘイフリック限界まで、標準的な有糸分裂を通じて増殖することがまたさらに認識されるべきである。一方、幹細胞は、必ずしも体細胞と同じ過程に従うとは限らず；例えば幹細胞は自己再生し得る。むしろ、幹細胞は、対称細胞分裂、非対称細胞分裂（例えば、内因性、外因性など）、または完全に分化している体細胞にとって利用不可能な他の経路などの経路を通じて自己再生し得る。より具体的な例として、全能性接合細胞を考慮する。接合子の成長において、細胞は細胞開裂を介して分裂する。8細胞期の前に、各細胞は実質的に未分化のままであり、個々に、各細胞が幹細胞とみなされ得る別個の生物になり得る。幹細胞と体細胞との間の重要な相違の1つは、幹細胞のテロメアの再生を可能にする高いテロメラーゼ活性に基づいて、幹細胞が不死であると考えられ得、テロメア惹起アポトーシスを防止することである。

40

【0037】

癌幹細胞は、標準的な幹細胞と同様の自己再生経路に従うと考えられる。その結果、癌幹細胞は、同様の幹細胞再生経路を通じて自己再生し得、増殖し分化した癌細胞を標的とする化学療法または他の癌の処置は、癌幹細胞を顕著に標的とすることが不可能である。出願人らは、薬物、分子または他の医薬化合物で癌幹細胞の特殊な細胞分裂または自己再生経路を標的とすることにより、化学療法などの従来的な処置が不首尾であった患者を処

50

置するためのさらなる経路が提供されることを認識した。したがって、本発明の主題はまた、自己再生または細胞分裂の特殊な癌幹細胞経路を特異的に攻撃する、催奇形性医薬化合物、幹細胞分化剤または他の化合物の開発または使用を含むとも考えられる。

【0038】

本発明の主題のさらに別の態様は、NK細胞の癌細胞寛容を破壊するか、またはおそらく、NK細胞がアポトーシス経路を惹起することが可能なようにNK細胞に対して癌幹細胞を見えるようにする医薬化合物の使用を含む。このような実施形態において、NK細胞の細胞傷害性は、標的細胞（例えば、癌前駆細胞、癌腫瘍細胞、癌幹細胞など）に対して再活性化されると考えられ得る。NK細胞は、サイトカインまたはサイトカインとして作用する化合物を通じて活性化されるその細胞傷害性を有し得る。

10

【0039】

いくつかの実施形態において、1つ以上の化合物または分子の組み合わせは、標的癌細胞に近接している場合に、NK細胞の細胞傷害性を向上させるように作用し得る。例となる化合物またはその類似体としては、例を挙げると、COX-2阻害剤、メトホルミン、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）および顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）が挙げられる。このような化合物は、単独または組み合わせで、標的癌細胞に対して、サイトカインがNK細胞をどのように活性化するかに影響を及ぼし得る。

【0040】

さらに、いくつかの実施形態において、G-CSFまたはインターフェロンなどの化合物は、癌幹細胞を誘導して、癌前駆細胞になるようにすると考えられる。次いで、癌前駆細胞を正常に分裂させ得る。したがって、化学療法によって通常は影響を受けない癌幹細胞は、分化型になるがゆえに、化学療法に対して感受性になるようにされ得る。この戦略を以前に論じられた戦略と組み合わせることによって、癌、特に癌幹細胞に関連する癌のために患者を処置し得る複数の経路がもたらされる。

20

【0041】

本明細書中の発明概念から逸脱することなく、既に記載されるもの以外の多くのさらなる変更が可能であることは、当業者にとって明らかであるはずである。したがって、本発明の主題は、添付の特許請求の範囲の精神を除いて制限されるものではない。さらに、明細書および特許請求の範囲の両方を解釈する上で、全ての用語は、文脈と一致する最も広い可能な様式で解釈されるべきである。特に、「含む（comprises）」および「含むこと（comprising）」という用語は、要素、構成要素または工程を包括的様式に言及するものとして解釈されるべきであり、言及される要素、構成要素または工程は、明らかに言及されていない他の要素、構成要素もしくは工程とともに、存在し得るか、または利用され得るか、または組み合わせられ得ることが示される。明細書または特許請求の範囲が、A、B、C...およびNからなる群から選択されるあるもののうち少なくとも1つを指す場合、その文章は、A+NまたはB+Nなどではなく、群からのただ1つの要素を必要とすると解釈されるべきである。

30

【手続補正書】

【提出日】平成28年12月18日(2016.12.18)

【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】

病変組織を処置する方法であって、

少なくとも1つの幹細胞特性および少なくとも1つの分化細胞特性を有する疾患幹細胞が試料中に存在することを、前記病変組織から採取した前記試料から判定すること；および

前記病変組織中に残存する疾患幹細胞において破壊的経路を活性化するために、有効量の催奇形性医薬化合物および／または幹細胞分化剤を前記病変組織に投与することを含む、方法。

【請求項 2】

前記病変組織が腫瘍性組織を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記病変組織が癌組織を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記癌組織が、乳癌組織、結腸癌組織、前立腺癌組織、神経膠芽腫組織、卵巣癌組織、頭頸部癌組織、メラノーマ組織、基底細胞癌、扁平上皮癌、胃癌組織、膵臓癌組織または肺癌組織である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記判定する工程が、トランスクリプトミクス分析、プロテオミクス分析、質量分析および免疫組織化学分析のうち少なくとも 1 つを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記少なくとも 1 つの幹細胞特性が、CD 19、CD 24、CD 34、CD 44、CD 90 (Thy 1)、CD 117、CD 133、CD 200 (OX-2)、EpCAM (上皮細胞接着分子) および ABCB5 (ATP 結合カセット B5) からなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記少なくとも 1 つの分化細胞特性が、Fox 3、MAP 2、ベータIIITチューブリン、BRCA 1、サイトケラチン 5、ポドカリキシン、サイトケラチン 8、サイトケラチン 14、サイトケラチン 18、MUC-1、CA 125、サイトケラチン 18、HSP 27、サイトケラチン 15、CD 138、コルヌリン (cornulin)、カテプシン E、デスモコリン-2、カベオリン-1、foxa 1 および Rex-1 からなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記催奇形性医薬化合物が、ACE (アンジオテンシン変換酵素) 阻害剤、アンドロゲン、イソトレチノイン、テトラサイクリン、ドキシサイクリン、ストレプトマイシン、フェニトイン、バルプロ酸、メトトレキサート、アミノプテリン、チオウラシル、カルビマゾール、DES、サリドマイド、レナリドマイド、ボマリドマイドおよびアブレミラストからなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記幹細胞分化剤が、AICAR (N¹ - (- D - リボフラノシル) - 5 - アミノイミダゾール - 4 - カルボキサミド)、5 - アザシチジン、CCG 1423 (N - [2 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソエトキシ] - 3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド)、CW 008 (4 - フルオロ - N - [5 - フルオロ - 6 - (5 - メトキシピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - イル] ベンズアミド)、シクロパミン、DAPT (N - [(3, 5 - ジフルオロフェニル) アセチル] - L - アラニル - 2 - フェニル] グリシン - 1, 1 - ジメチルエチルエステル)、デキサメタゾン、フォルスコリン、レチノイン酸および SIS 3 (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6, 7 - ジメトキシ - 2 - [(2 E) - 3 - (1 - フェニル - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 - オキソ - 2 - プロペニル] - イソキノリン塩酸塩) からなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

前記催奇形性医薬化合物および／または幹細胞分化剤がインビボで前記病変組織に投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

前記催奇形性医薬化合物および／または幹細胞分化剤が処方薬であり、前記催奇形性医

薬化合物および／または幹細胞分化剤が前記病変組織に、処方投与量の５０％未満の量で投与される、請求項１０に記載の方法。

【請求項１２】

前記催奇形性医薬化合物および／または幹細胞分化剤が処方薬であり、前記催奇形性医薬化合物および／または幹細胞分化剤が前記病変組織に、処方投与量の２５％未満の量で投与される、請求項１０に記載の方法。

【請求項１３】

前記催奇形性医薬化合物および／または幹細胞分化剤が処方薬であり、前記催奇形性医薬化合物および／または幹細胞分化剤が前記病変組織に、処方投与量の１０％未満の量で投与される、請求項１０に記載の方法。

【請求項１４】

前記催奇形性医薬化合物および／または幹細胞分化剤が処方薬であり、前記催奇形性医薬化合物および／または幹細胞分化剤が処方投与量を下回る量でメトロノーム投与される、請求項１０に記載の方法。

【請求項１５】

前記破壊的経路が、アポトーシス経路またはオートファジー経路である、請求項１に記載の方法。

【請求項１６】

前記破壊的経路が、Fas受容体、TNFR1（腫瘍壊死因子受容体－１）、Apo2受容体、Apo3受容体、カスパーゼ、ZIPキナーゼ、Bcl2、BAX、p53およびSMAC（セカンドミトコンドリア由来カスパーゼ活性化剤（Second Mitochondria-Derived Activator of Caspase））のうち少なくとも１つによって活性化される、請求項１に記載の方法。

【請求項１７】

患者における癌幹細胞数を減少させる方法であって、

前記患者の癌組織から採取された試料から、少なくとも１つの幹細胞特性および少なくとも１つの分化細胞特性を有する癌幹細胞が前記試料中に存在することを判定すること；および

前記患者に残存する癌幹細胞において破壊的経路を活性化することによって癌幹細胞の数を減少させるために、有効量の催奇形性医薬化合物および／または幹細胞分化剤を前記患者に投与することを含む、方法。

【請求項１８】

前記癌組織が、乳癌組織、結腸癌組織、前立腺癌組織、神経膠芽腫組織、卵巣癌組織、頭頸部癌組織、メラノーマ組織、基底細胞癌、扁平上皮癌、胃癌組織、膵臓癌組織または肺癌組織である、特許請求１７に記載の方法。

【請求項１９】

前記判定する工程が、トランスクリプトミクス分析、プロテオミクス分析、質量分析および免疫組織化学分析のうち少なくとも１つを含む、特許請求１７に記載の方法。

【請求項２０】

前記少なくとも１つの幹細胞特性が、CD19、CD24、CD34、CD44、CD90（Thy1）、CD117、CD133、CD200（OX-2）、EpCAM（上皮細胞接着分子）およびABC5（ATP結合カセットB5）からなる群から選択される、特許請求１７に記載の方法。

【請求項２１】

前記少なくとも１つの分化細胞特性が、Fox3、MAP2、ベータIIIチューブリン、BRCA1、サイトケラチン5、ポドカリキシン、サイトケラチン8、サイトケラチン14、サイトケラチン18、MUC-1、CA125、サイトケラチン18、HSP27、サイトケラチン15、CD138、コルヌリン、カテプシンE、デスモコリン-2、カベオリン-1、foxa1およびRex-1からなる群から選択される、特許請求１７

に記載の方法。

【請求項 22】

前記催奇形性医薬化合物が、ACE（アンジオテンシン変換酵素）阻害剤、アンドロゲン、イソトレチノイン、テトラサイクリン、ドキシサイクリン、ストレプトマイシン、フェニトイン、バルプロ酸、メトトレキサート、アミノプテリン、チオウラシル、カルビマゾール、DES、サリドマイド、レナリドマイド、ボマリドマイドおよびアブレミラストからなる群から選択される、特許請求 17 に記載の方法。

【請求項 23】

前記幹細胞分化剤が、AICAR（N¹-（-D-リボフラノシル）-5-アミノイミダゾール-4-カルボキサミド）、5-アザシチジン、CCG1423（N-[2-[(4-クロロフェニル)アミノ]-1-メチル-2-オキソエトキシ]-3,5-ビス（トリフルオロメチル）ベンズアミド）、CW008（4-フルオロ-N-[5-フルオロ-6-（5-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]ベンズアミド）、シクロパミン、DAPT（N-[(3,5-ジフルオロフェニル)アセチル]-L-アラニル-2-フェニル]グリシン-1,1-ジメチルエチルエステル）、デキサメタゾン、フォルスコリン、レチノイン酸およびSIS3（1,2,3,4-テトラヒドロ-6,7-ジメトキシ-2-[(2E)-3-（1-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル）-1-オキソ-2-プロベニル]-イソキノリン塩酸塩）からなる群から選択される、特許請求 17 に記載の方法。

【請求項 24】

前記催奇形性医薬化合物および/または幹細胞分化剤が処方薬であり、前記催奇形性医薬化合物および/または幹細胞分化剤が前記患者に、処方投与量の25%未満の量で投与される、特許請求 17 に記載の方法。

【請求項 25】

前記催奇形性医薬化合物および/または幹細胞分化剤が処方薬であり、前記催奇形性医薬化合物および/または幹細胞分化剤が前記病変組織に、処方投与量の10%未満の量で投与される、特許請求 17 に記載の方法。

【請求項 26】

前記催奇形性医薬化合物および/または幹細胞分化剤が処方薬であり、前記催奇形性医薬化合物および/または幹細胞分化剤が処方投与量を下回る量でメトロノーム投与される、特許請求 17 に記載の方法。

【請求項 27】

前記破壊的経路が、アポトーシス経路またはオートファジー経路である、特許請求 17 に記載の方法。

【請求項 28】

前記破壊的経路が、Fas受容体、TNFR1（腫瘍壊死因子受容体-1）、Apo2受容体、Apo3受容体、カスパーゼ、ZIPキナーゼ、Bcl2、BAX、p53およびSMAC（セカンドミトコンドリア由来カスパーゼ活性化剤（Second Mitochondria-Derived Activator of Caspase））のうち少なくとも1つによって活性化される、特許請求 17 に記載の方法。

【請求項 29】

少なくとも1つの幹細胞特性および少なくとも1つの分化細胞特性を有する疾患幹細胞において破壊的経路を活性化するための催奇形性医薬化合物および/または幹細胞分化剤の使用であって、前記催奇形性医薬化合物が、ACE（アンジオテンシン変換酵素）阻害剤、アンドロゲン、イソトレチノイン、テトラサイクリン、ドキシサイクリン、ストレプトマイシン、フェニトイン、バルプロ酸、チオウラシル、カルビマゾール、サリドマイド、レナリドマイド、ボマリドマイドおよびアブレミラストからなる群から選択される催奇形剤を含む、使用。

【請求項 30】

前記幹細胞特性が、CD19、CD24、CD34、CD44、CD90 (Thy1)、CD117、CD133、CD200 (OX-2)、EpCAM (上皮細胞接着分子) および ABCB5 (ATP 結合カセット B5) からなる群から選択され、前記疾患幹細胞が、乳癌組織、結腸癌組織、前立腺癌組織、神経膠芽腫組織、卵巣癌組織、頭頸部癌組織、メラノーマ組織、基底細胞癌、扁平上皮癌、胃癌組織、膵臓癌組織または肺癌組織由来である、請求項 29 に記載の使用。

【請求項 31】

前記催奇形性医薬化合物が、ACE (アンジオテンシン変換酵素) 阻害剤 [[1 つまたは複数]]、アンドロゲン、イソトレチノイン、テトラサイクリン、ドキシサイクリン、ストレプトマイシン、フェニトイン、バルプロ酸、チオウラシル、カルビマゾール、サリドマイド、レナリドマイド、ボマリドマイドおよびアプレミラストからなる群から選択される、請求項 29 に記載の使用。

【請求項 32】

前記幹細胞分化剤が、AICAR (N¹ - (- D - リボフラノシル) - 5 - アミノイミダゾール - 4 - カルボキサミド)、5 - アザシチジン、CCG1423 (N - [2 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソエトキシ] - 3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンズアミド)、CW008 (4 - フルオロ - N - [5 - フルオロ - 6 - (5 - メトキシピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 3 - イル] ベンズアミド)、シクロパミン、DAPT (N - [(3 , 5 - ジフルオロフェニル) アセチル] - L - アラニル - 2 - フェニル] グリシン - 1 , 1 - ジメチルエチルエステル)、デキサメタゾン、フォルスコリン、レチノイン酸および SIS3 (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 6 , 7 - ジメトキシ - 2 - [(2 E) - 3 - (1 - フェニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 - オキソ - 2 - プロベニル] - イソキノリン塩酸塩) からなる群から選択される、請求項 29 に記載の使用。

【請求項 33】

AICAR (N¹ - (- D - リボフラノシル) - 5 - アミノイミダゾール - 4 - カルボキサミド)、5 - アザシチジン、CCG1423 (N - [2 - [(4 - クロロフェニル) アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソエトキシ] - 3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンズアミド)、CW008 (4 - フルオロ - N - [5 - フルオロ - 6 - (5 - メトキシピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 3 - イル] ベンズアミド)、シクロパミン、DAPT (N - [(3 , 5 - ジフルオロフェニル) アセチル] - L - アラニル - 2 - フェニル] グリシン - 1 , 1 - ジメチルエチルエステル)、デキサメタゾン、フォルスコリン、レチノイン酸および SIS3 (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 6 , 7 - ジメトキシ - 2 - [(2 E) - 3 - (1 - フェニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - 1 - オキソ - 2 - プロベニル] - イソキノリン塩酸塩) からなる群から選択される前記幹細胞分化剤の使用を含む、請求項 29 に記載の使用。

【請求項 34】



前記幹細胞特性が、CD19、CD117、CD133、CD200 (OX-2)、EpCAM (上皮細胞接着分子) および ABCB5 (ATP 結合カセット B5) からなる群から選択され、前記疾患幹細胞が、乳癌組織、結腸癌組織、前立腺癌組織、神経膠芽腫組織、卵巣癌組織、頭頸部癌組織、メラノーマ組織、基底細胞癌、扁平上皮癌、胃癌組織、膵臓癌組織または肺癌組織由来である、請求項 29 に記載の使用。

【請求項 35】

少なくとも 1 つの幹細胞特性および少なくとも 1 つの分化細胞特性を有する疾患幹細胞において破壊的経路を活性化するための催奇形性医薬化合物および / または幹細胞分化剤の使用であって、前記催奇形性医薬化合物が、ACE (アンジオテンシン変換酵素) 阻害剤、アンドロゲン、イソトレチノイン、テトラサイクリン、ドキシサイクリン、ストレプトマイシン、フェニトイン、バルプロ酸、メトトレキサート、アミノプテリン、チオウラ

シル、カルビマゾール、DES、サリドマイド、レナリドマイド、ボマリドマイドおよび
アプレミラストからなる群から選択される、使用。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2016/030391
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 31/203(2006.01)i, A61K 31/122(2006.01)i, A61K 31/7036(2006.01)i, A61K 31/19(2006.01)i, A61K 31/7048(2006.01)i, A61K 31/706(2006.01)i, A61K 45/06(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K 31/203; C07D 487/04; A61K 31/454; A61P 35/00; C12Q 1/68; G01N 33/574; C07D 401/14; A61K 31/122; A61K 31/7036; A61K 31/19; A61K 31/7048; A61K 31/706; A61K 45/06 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) cKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: stem cell, cancer, teratogenic pharmaceutical compound, differentiating agent		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2006-0019256 A1 (CLARKE, M. F. et al.) 26 January 2006 See abstract; paragraphs [0050], [0228], [0229]; claims 15-19; and Tables 4-8.	29-32
A	EP 2561874 A2 (CELGENE CORPORATION) 27 February 2013 See abstract; paragraphs [0068], [0126]; and claims 1, 4-8.	29-32
A	CHENG, X.-L. et al., "Methotrexate and 5-aminoimidazole-4-carboxamide riboside exert synergistic anticancer action against human breast cancer and hepatocellular carcinoma", Acta Pharmacologica Sinica, published online 22 April 2013, Vol. 34, pages 951-959 See abstract.	29-32
A	BECKERS, A. et al., "Methotrexate enhances the antianabolic and antiproliferative effects of 5-aminoimidazole-4-carboxamide riboside", Molecular Cancer Therapeutics, 1 September 2006, Vol. 5, No. 9, pages 2211-2217 See abstract.	29-32
A	US 2014-0088099 A1 (INFINITY PHARMACEUTICALS, INC.) 27 March 2014 See abstract; and claim 22.	29-32
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 18 October 2016 (18.10.2016)		Date of mailing of the international search report 19 October 2016 (19.10.2016)
Name and mailing address of the ISA/KR  International Application Division Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsu-ro, Seo-gu, Daejeon, 35208, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer LEE KI CHEUL  Telephone No. +82-42-481-3353

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2016/030391

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 1-28
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 1-28 pertain to methods for treatment of the human body by therapy, and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv), to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2016/030391

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2006-0019256 A1	26/01/2006	AU 2005-256425 A1	20/01/2005
		AU 2008-202471 A1	26/06/2008
		AU 2008-202471 B2	05/07/2012
		CA 2528669 A1	20/01/2005
		EP 1639090 A2	29/03/2006
		EP 1639090 A4	16/04/2008
		EP 2003196 A2	17/12/2008
		EP 2003196 A3	07/01/2009
		EP 2481814 A2	01/08/2012
		EP 2481814 A3	10/10/2012
		JP 2007-516693 A	28/06/2007
		KR 10-2006-0031809 A	13/04/2006
		US 2008-0292546 A1	27/11/2008
		US 2012-0315216 A1	13/12/2012
		US 2013-0244256 A1	19/09/2013
		WO 2005-005601 A2	20/01/2005
		WO 2005-005601 A3	27/04/2006
		WO 2005-005601 A8	07/04/2005
EP 2561874 A2	27/02/2013	AT 459357 T	15/03/2010
		AU 2003-234626 A1	02/12/2003
		AU 2003-234626 B2	09/03/2006
		AU 234626 C1	02/12/2003
		CA 2476983 A1	27/11/2003
		CA 2476983 C	25/01/2011
		CA 2672000 A1	27/11/2003
		CA 2672000 C	29/11/2011
		CA 2727824 A1	27/11/2003
		CA 2727830 A1	27/11/2003
		CA 2727830 C	16/09/2014
		CA 2752122 A1	27/11/2003
		CA 2752124 A1	27/11/2003
		CA 2752127 A1	27/11/2003
		CA 2752140 A1	27/11/2003
		CA 2794060 A1	27/11/2003
		CA 2794297 A1	27/11/2003
		CN 100697655 B	18/09/2013
		CN 100735415 A	15/02/2006
		CN 102302494 A	04/01/2012
		CN 102335173 A	01/02/2012
		CN 102342938 A	08/02/2012
		CN 102342938 B	20/08/2014
		CN 102379874 A	21/03/2012
		CN 102429908 A	02/05/2012
		CN 103393681 A	20/11/2013
		CN 103393695 A	20/11/2013
		CN 104606193 A	13/05/2015
		DK 1505973 T3	31/05/2010
		EP 1505973 A2	16/02/2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2016/030391

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		EP 1505973 A4	17/05/2006
		EP 1505973 B1	03/03/2010
		EP 2087891 A2	12/08/2009
		EP 2087891 A3	27/01/2010
		EP 2105135 A2	30/09/2009
		EP 2105135 A3	10/02/2010
		EP 2105135 B1	22/10/2014
		EP 2105136 A2	30/09/2009
		EP 2105136 A3	27/01/2010
		EP 2272512 A1	12/01/2011
		EP 2272513 A1	12/01/2011
		EP 2316455 A1	04/05/2011
		EP 2561874 A3	04/09/2013
		EP 2915533 A1	09/09/2015
		ES 2340027 T3	28/05/2010
		ES 2521672 T3	13/11/2014
		HK 1072180 A1	28/05/2010
		HK 1104968 A1	15/06/2012
		HK 1134019 A1	14/08/2015
		IL 165254 A	24/03/2013
		IL 178745 A	28/06/2012
		IL 178747 A	30/06/2015
		IL 178748 A	31/10/2013
		IL 198978 A	31/08/2011
		JP 2005-530784 A	13/10/2005
		JP 2007-008966 A	18/01/2007
		JP 2009-173683 A	06/08/2009
		JP 2009-191072 A	27/08/2009
		JP 2013-049734 A	14/03/2013
		JP 2013-126999 A	27/06/2013
		JP 2015-187156 A	29/10/2015
		JP 5830005 B2	09/12/2015
		JP 5839770 B2	06/01/2016
		KR 10-0793564 B1	14/01/2008
		KR 10-0822149 B1	15/04/2008
		KR 10-2005-0010815 A	28/01/2005
		KR 10-2006-0110014 A	23/10/2006
		LU 92642 I2	24/04/2015
		MX PA04011311 A	14/02/2005
		NZ 536907 A	27/10/2006
		NZ 549175 A	21/12/2007
		NZ 563281 A	31/05/2009
		NZ 572388 A	28/05/2010
		NZ 584663 A	30/09/2011
		PT 1505973 E	21/05/2010
		SI 1505973 T1	30/06/2010
		WO 03-097052 A2	27/11/2003
		WO 03-097052 A3	18/12/2003
		ZA 200503656 B	25/02/2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2016/030391

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2014-0088099 A1	27/03/2014	AU 2012-255218 A1	20/12/2012
		AU 2012-255218 B2	12/03/2015
		CA 2799579 A1	24/11/2011
		CN 103002738 A	27/03/2013
		EP 2571357 A1	27/03/2013
		EP 2571357 A4	20/11/2013
		EP 2571357 B1	06/07/2016
		JP 2013-526586 A	24/06/2013
		JP 5951600 B2	13/07/2016
		US 2012-0059000 A1	08/03/2012
		US 2016-0016957 A1	21/01/2016
		US 8604032 B2	10/12/2013
		US 9181221 B2	10/11/2015
		WO 2011-146882 A1	24/11/2011

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 ソーン シオン、パトリック

アメリカ合衆国、カリフォルニア州 90232 カルバーシティ ジェファーソン ブルーバード 9920

Fターム(参考) 4C084 AA17 AA19 AA20 MA52 MA55 MA59 MA65 MA66 NA05 NA14
ZB261 ZC751