

【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1部門第1区分

【発行日】平成17年9月8日(2005.9.8)

【公表番号】特表2002-511754(P2002-511754A)

【公表日】平成14年4月16日(2002.4.16)

【出願番号】特願平11-503953

【国際特許分類第7版】

C 1 2 N 15/09

A 6 1 K 31/711

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 47/22

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 35/00

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

A 6 1 K 31/711

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 47/22

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】平成17年1月13日(2005.1.13)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】補正の内容のとおり

【補正方法】変更

【補正の内容】

手続補正書

平成17年1月13日

特許庁長官殿

1 事件の表示

平成11年特許願第503953号

2 補正をする者

エンザクタ・アール・アンド・ディ・リミテッド

3 代理人

東京都中央区八重洲2-3-1

電話 東京5288-5811

弁理士(6490) 志賀 正武



4 補正対象書類名

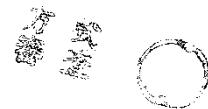
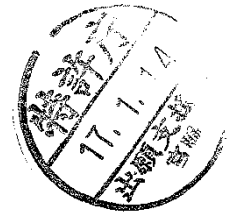
明細書

5 補正対象項目名

特許請求の範囲

6 補正の内容

(1) 特許請求の範囲を別紙の通り補正する。



特許請求の範囲

1. 標的細胞特異的部分と、ヒトNAD (P) H：キノンリダクターゼ2 (NQO2) またはその変異体またはフラグメントまたは融合体または誘導体であって、与えられたプロドラッグに対してNQO2と実質的に同様の活性を有するもの、あるいは前記NQO2または前記変異体またはフラグメントまたは融合体または誘導体をコードするポリヌクレオチドとを含む化合物。
2. 標的細胞特異的部分と、ヒトNAD (P) H：キノンリダクターゼ2 (NQO2) とを含む請求項1記載の化合物。
3. 標的細胞特異的部分が、腫瘍細胞特異的である請求項1または2記載の化合物。
4. 標的細胞特異的部分が、抗体またはフラグメントまたは誘導体を含む請求項1から3のいずれかに記載の化合物。
5. 標的細胞特異的部分が巨大分子からなる請求項1から3のいずれかに記載の化合物。
6. ヒトNAD (P) H：キノンリダクターゼ2 (NQO2) またはその変異体またはフラグメントまたは融合体または誘導体を実質的に内部に位置するか、または引き続くポリヌクレオチドの発現が実質的に標的細胞の内部に位置する請求項1から5のいずれかに記載の化合物。
7. 前記ポリヌクレオチドを前記標的細胞に送達する手段を含む請求項1から6のいずれかに記載の化合物。
8. ヒトNAD (P) H：キノンリダクターゼ2 (NQO2) またはその変異体ま

たはフラグメントまたは融合体または誘導体であって、与えられたプロドラッグに対してNQO2と実質的に同様の活性を有するものをコードするポリヌクレオチドに操作可能に結合した標的細胞特異的プロモーターを含む組み換えポリヌクレオチド。

9. 前記プロモーターが、腫瘍細胞特異的である請求項8記載の組み換えポリヌクレオチド。

10. NQO2をコードするポリヌクレオチドを含む請求項8または9記載の組み換えポリヌクレオチド。

11. 標的細胞における発現に続いて、実質的に標的細胞の内部に位置するNQO2またはその変異体またはフラグメントまたは融合体または誘導体を与えることのできる請求項8から10のいずれかに記載の組み換えポリヌクレオチド。

12. 前記ポリヌクレオチドが、請求項8から11のいずれかに記載の組み換えポリヌクレオチドである請求項1から7のいずれかに記載の化合物。

13. 請求項1から7及び12のいずれかに記載の化合物または請求項8から11のいずれかに記載の組み換えポリヌクレオチドと、NQO2の作用によって実質的に細胞毒性薬に変換されるプロドラッグとを含んでなる治療システム。

14. プロドラッグが、CB1954またはその類似物である請求項13記載のシステム。

15. プロドラッグが、CB1954である請求項14記載のシステム。

16. NQO2の補基質をさらに含む請求項13から15のいずれかに記載のシステム。

17. 補基質が、NQO2に還元当量を伝達することができるニコチンアミドリボシド（還元型）（NRH）またはその類似物である請求項16記載のシステム。

18. 請求項1から7及び12のいずれかに記載の化合物または請求項8から11のいずれかに記載の組み換えポリヌクレオチドからなる、プロドラッグを細胞毒性薬に変換させることができる触媒剤。

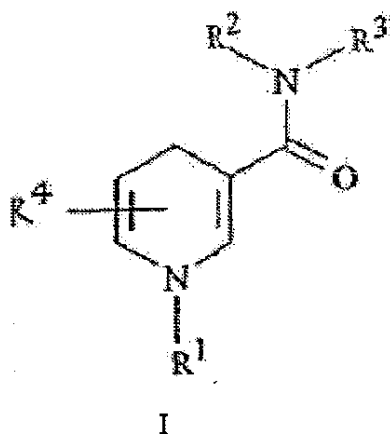
19. 請求項1から7及び12のいずれかに記載の化合物または請求項8から11のいずれかに記載の組み換えポリヌクレオチドの、破壊すべき標的細胞を持つ患者の治療薬の製造における使用。

20. 患者が、NQO2の作用によって実質的に細胞毒性薬に変換されるプロドラッグを投与された、投与されている、または投与される、請求項19記載の使用。

21. NQO2の作用によって実質的に細胞毒性薬に変換されるプロドラッグの、請求項1から7及び12のいずれかに記載の化合物または請求項8から11のいずれかに記載の組み換えポリヌクレオチドを投与された、投与されている、または投与される、破壊すべき標的細胞を持つ患者の治療薬の製造における使用。

22. 患者が、治療すべき腫瘍を有する請求項21記載の使用。

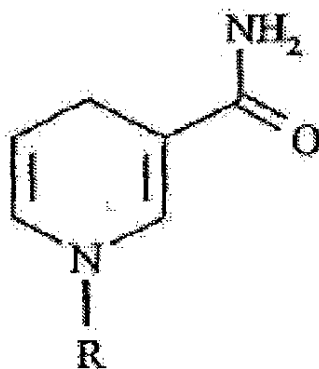
23. NQO2の作用によって実質的に細胞毒性薬に変換されるプロドラッグ、及び、NQO2に還元当量を伝達することができる化学式I：



[式中、R¹は、CONH₂、OH、ハロゲン、CNまたはCOOHによる置換を含む置換アルキル；アリール；置換アリール；CONR^aR^b（式中、R^aおよびR^bは、独立してH、アルキル、または置換アルキルである）から選択され、R²およびR³は、独立してH、アルキル、または置換アルキルであり、R⁴は、H、アルキル、置換アルキル、ハロゲン、CN、COOH、CONH₂またはOHのいずれかである]

を有するニコチンアミドリボシド（還元型）（NRH）の類似物を含む治療システム。

24. 前記NRHの類似物が、化学式II：



（式中、Rは、CONH₂、OH、ハロゲン、CNまたはCOOHによる置換を含む置換アルキルである）。

を有する、請求項 2 3 記載のシステム。

2 5 . 前記アルキル基が、 C_1 から C_6 アルキルである、請求項 2 3 または 2 4 記載のシステム。

2 6 . R が、 $-CH_2CONH_2$; $-CH_2CH_2CH_2SO_3^-$; $-CH_2CH_2CH_2OH$; $-CH_2CH_2OH$; 及び $-CH_2CH_2COOH$ からなる群から選択される、請求項 2 4 または 2 5 記載のシステム。

2 7 . 前記 NRH の類似物が、1-(カルボキシアミドメチル)-ジヒドロニコチンアミドである、請求項 2 6 に記載のシステム。

2 8 . 前記プロドラッグが、CB 1 9 5 4 またはその類似物である請求項 2 3 から 2 7 のいずれかに記載のシステム。

2 9 . 前記プロドラッグが、CB 1 9 5 4 である請求項 2 8 記載のシステム。

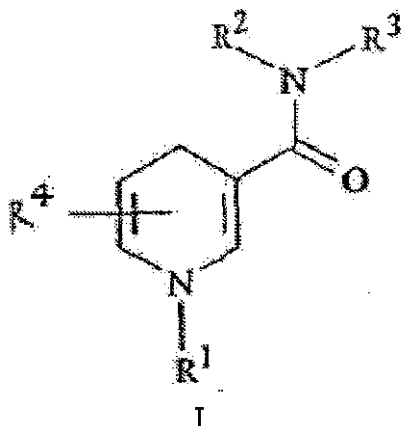
3 0 . NQO 2 に還元当量を伝達することができる、請求項 2 3 から 2 7 のいずれかに記載のニコチンアミドリボシド (還元型) (NRH) の類似物の、NQO 2 の作用により実質的に細胞毒性薬に変換されるプロドラッグを投与された、投与されている、または投与される、治療すべき腫瘍を有するヒト患者の治療薬の製造における使用。

3 1 . NQO 2 の作用によって実質的に細胞毒性薬に変換されるプロドラッグの、NQO 2 に還元当量を伝達することができる請求項 2 3 から 2 7 のいずれかに記載の NRH の類似物を投与された、投与されている、または投与される、治療すべき腫瘍を有する患者の治療薬の製造における使用。

3 2 . 前記プロドラッグが、CB 1 9 5 4 またはその類似物である請求項 3 0 または 3 1 記載の使用。

33. 前記プロドラッグが、CB1954である請求項32記載の使用。

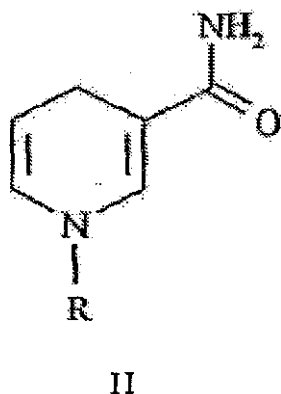
34. 化学式I:



[式中、 R^1 は、 CONH_2 、 OH 、ハロゲン、 CN または COOH による置換を含む置換アルキル；アリール；置換アリール； CONR^2R^3 （式中、 R^2 および R^3 は、独立して H 、アルキル、または置換アルキルである）から選択され、 R^2 および R^3 は、独立して H またはアルキルであり、 R^4 は、 H 、アルキル、置換アルキル、ハロゲン、 CN 、 COOH 、 CONH_2 または OH のいずれかである]

を有する化合物からなる、プロドラッグを細胞毒性薬へと変換するNQO2に還元当量を伝達することができる還元剤。

35. 化学式II:



（式中、 R は、 CONH_2 、 OH 、ハロゲン、 CN または COOH による置換を含む置換アルキルである）

を有する、請求項 3 4 記載の還元剤。

3 6. 前記アルキル基が、 C_1 から C_8 アルキルである、請求項 3 4 または 3 5 記載の還元剤。

3 7. R が、 $-CH_2CONH_2$; $-CH_2CH_2CH_2SO_3^-$; $-CH_2CH_2CH_2OH$; $-CH_2CH_2OH$; 及び $-CH_2CH_2COOH$ からなる群から選択される、請求項 3 5 または 3 6 記載の還元剤。

3 8. 1-(カルボキシアミドメチル)-ジヒドロニコチンアミドである、請求項 3 7 に記載の還元剤。

3 9. 請求項 3 4 から 3 8 のいずれかに記載の化合物の、哺乳類の腫瘍の治療薬の製造における使用。

4 0. 治療すべき標的細胞が N Q O 2 及び N Q O 2 に還元当量を伝達することができる N R H またはその類似物を発現するか否かを測定する手段を含む部品のキット。