

【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8月29日(2019.8.29)

【公表番号】特表2018-521133(P2018-521133A)

【公表日】平成30年8月2日(2018.8.2)

【年通号数】公開・登録公報2018-029

【出願番号】特願2018-521498(P2018-521498)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/282 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/40 (2006.01)

A 6 1 K 31/5365 (2006.01)

A 6 1 K 33/24 (2019.01)

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/08 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/7072 (2006.01)

A 6 1 K 31/4745 (2006.01)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/282

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/40

A 6 1 K 31/5365

A 6 1 K 33/24

A 6 1 P 15/00

A 6 1 P 13/08

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 21/00

A 6 1 K 31/7072

A 6 1 K 31/4745

A 6 1 K 31/519

【手続補正書】

【提出日】令和1年7月16日(2019.7.16)

【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】

必要としている被検者におけるプラチナ薬剤誘発性神経毒性を減少させるための、有効投与量の選択的有機カチオントランスポーター 2 (OCT 2) 阻害剤を含む組成物であって、前記組成物は、オキサリプラチンであるプラチナ薬剤と組み合わせて投与されることを特徴とし、

前記被検者が、大腸癌または肝癌を有し、前記選択的OCT 2阻害剤が、プロメジル、プロメジル塩、ドルテグラビル、及びドルテグラビル塩からなる群から選択される、組成物。

【請求項 2】

前記被検者における大腸癌または肝癌の治療に対する患者コンプライアンスを増加させるための、請求項 1 に記載の組成物であって、

治療有効量のオキサリプラチンであるプラチナ薬剤；及び

前記被検者においてプラチナ薬剤誘発性神経毒性を減少させるのに有効な投与量の前記選択的OCT 2阻害剤が前記被検者に投与され、それによって、前記被検者が少なくとも500mg/m²の前記プラチナ薬剤の蓄積投与量で治療を完了することを特徴とする、組成物。

【請求項 3】

前記神経毒性が、末梢神経毒性であり、必要に応じて、グレード3またはグレード4末梢神経障害であるか；または

感覚ニューロンへの損傷であるか；または

慢性神経毒性であるか；または

背根神経節(DRG)への損傷である、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記被検者が少なくとも500mg/m²の前記プラチナ薬剤の蓄積投与量で治療を完了した後に前記神経毒性が生じる、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 5】

前記選択的OCT 2阻害剤がプロメジルまたはプロメジル塩であり、プロメジルまたはプロメジル塩の前記投与量が、少なくとも0.43mg/l、0.86mg/l、1.29mg/l、1.72mg/lまたは2.15mg/lの、プラチナ投与期間中のその血漿レベルをもたらす、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 6】

前記大腸癌または肝癌が、有機カチオントランスポーター 1 (OCT 1) または有機カチオントランスポーター 3 (OCT 3) のうち少なくとも一方を発現する、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 7】

前記組成物が、経腸、静脈内、筋肉内、腹腔内、経口、または腸管外投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 8】

オキサリプラチンであるプラチナ薬剤、

プロメジル、プロメジル塩、ドルテグラビル、及びドルテグラビル塩からなる群から選択される選択的OCT 2阻害剤、ならびに

医薬品として許容可能な担体

を含む、大腸癌または肝癌を有する被検者における静脈内投与のために製剤化された医薬組成物。

【請求項 9】

治療有効量のオキサリプラチンであるプラチナ薬剤；選択的OCT 2阻害剤、及び大腸癌または肝癌を有する被検者の治療における使用のための指示書を含み、前記選択的OCT 2阻害剤が、プロメジルもしくはプロメジル塩、またはドルテグラビルもしくはドルテグラビル塩である、キット。

【請求項 10】

必要としている被検者におけるプラチナ薬剤誘発性毒性を減少させるための、有効投与量の選択的 OCT 2 阻害剤を含む組成物であって、前記組成物は、シスプラチンであるプラチナ薬剤と組み合わせて投与されることを特徴とし、
前記毒性が腎毒性、耳毒性または末梢神経障害であり、
前記被検者が大腸癌または肝癌を有し、前記選択的 OCT 2 阻害剤が、プフロメジルもしくはプフロメジル塩、またはドルテグラビル、及びドルテグラビル塩からなる群から選択される、組成物。

【請求項 11】

前記被検者における大腸癌または肝癌の治療に対する患者コンプライアンスを増加させるための、請求項 10 に記載の組成物であって、
治療有効量のシスプラチンであるプラチナ薬剤；及び
前記被検者におけるプラチナ薬剤誘発性毒性を減少させるのに有効な投与量の前記選択的 OCT 2 阻害剤が前記被検者に投与され、それによって、前記被検者が少なくとも 100 mg / m² の前記プラチナ薬剤の蓄積投与量で治療を完了することを特徴とする、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】 0071

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0071】

本開示は、癌の治療のための医薬品の調製におけるプフロメジルまたはプフロメジル塩である選択的 OCT 2 阻害剤の使用を提供するが、医薬品はオキサリプラチンまたはシスプラチンであるプラチナ薬剤との併用のためのものである。いくつかの実施形態において、OCT 2 阻害剤は、プラチナ薬剤誘発性毒性を減少させることができる投与量での投与のためのものである。

本開示において、例えば、以下の項目が提供される。

(項目 1)

必要としている被検者におけるプラチナ薬剤誘発性神経毒性の減少方法であって、
オキサリプラチンであるプラチナ薬剤を前記必要としている被検者に投与すること；及び
有効投与量の選択的有機カチオントランスポーター 2 (OCT 2) 阻害剤を前記必要としている被検者に投与することを含む、前記方法。

(項目 2)

必要としている被検者における癌の治療方法であって、
治療有効量のオキサリプラチンであるプラチナ薬剤を前記必要としている被検者に投与すること；及び
有効投与量の選択的有機カチオントランスポーター 2 (OCT 2) 阻害剤を前記必要としている被検者に投与することを含む、前記方法。

(項目 3)

必要としている被検者における癌の治療に対する患者コンプライアンスの増加方法であって、
治療有効量のオキサリプラチンであるプラチナ薬剤を前記必要としている被検者に投与すること；及び
前記必要としている被検者におけるプラチナ薬剤誘発性神経毒性を減少させるのに有効な投与量で、選択的有機カチオントランスポーター 2 (OCT 2) 阻害剤を前記必要としている被検者に投与し、それによって、前記被検者が少なくとも 500 mg / m² の蓄積投与量で治療を完了することを含む、前記方法。

(項目 4)

投与されるプラチナ薬剤の前記治療有効量が被検者においてプラチナ薬剤誘発性神経毒性を引き起こすと知られている、項目2または3に記載の方法。

(項目5)

前記神経毒性が末梢神経毒性である、項目1または3～4のいずれか1項に記載の方法。

(項目6)

前記神経毒性が感覚ニューロンへの損傷である、項目1または3～4のいずれか1項に記載の方法。

(項目7)

前記神経毒性が運動ニューロンへの損傷である、項目1または3～4のいずれか1項に記載の方法。

(項目8)

前記神経毒性が慢性神経毒性である、項目1～7のいずれか1項に記載の方法。

(項目9)

前記神経毒性が急性症候群一過性神経毒性である、項目1～7のいずれか1項に記載の方法。

(項目10)

前記神経毒性が最初の治療の1時間～7日後に生じる、項目1～7のいずれか1項に記載の方法。

(項目11)

被検者が少なくとも500mg/m²の蓄積投与量で治療を完了した後に前記神経毒性が生じる、項目1～7のいずれか1項に記載の方法。

(項目12)

前記神経毒性が背根神経節(DRG)への損傷である、項目1または3～4のいずれか1項に記載の方法。

(項目13)

選択的OC T2阻害剤の前記投与量が前記必要としている被検者におけるプラチナ薬剤誘発性神経毒性を最小限にするのに有効である、項目1～12のいずれか1項に記載の方法。

(項目14)

少なくとも100mg/m²の蓄積投与量で治療された患者において、選択的OC T2阻害剤の前記投与量が、米国国立癌研究所-共通毒性規準(NCI-CTC)知覚性スケール、米国国立癌研究所-共通毒性規準(NCI-CTC)運動性スケール、総合神経障害スコア臨床版(TNSc)及び欧州癌研究治療機関CIPN限定自己報告アンケート調査(EORTC QOL-CIPN20)から選択される方法によって評価したグレード3以上のプラチナ薬剤誘発性神経毒性を予防するのに有効である、項目1～12のいずれか1項に記載の方法。

(項目15)

少なくとも30mg/週/m²のプラチナ薬剤投与量強度で治療された患者において、選択的OC T2阻害剤の前記投与量が、米国国立癌研究所-共通毒性規準(NCI-CTC)知覚性スケール、米国国立癌研究所-共通毒性規準(NCI-CTC)運動性スケール、総合神経障害スコア臨床版(TNSc)及び欧州癌研究治療機関CIPN限定自己報告アンケート調査(EORTC QOL-CIPN20)から選択される方法によって評価したグレード3以上のプラチナ薬剤誘発性神経毒性を予防するのに有効である、項目1～12のいずれか1項に記載の方法。

(項目16)

少なくとも80mg/m²のプラチナ薬剤投与量で治療された患者において、選択的OC T2阻害剤の前記投与量が、米国国立癌研究所-共通毒性規準(NCI-CTC)知覚性スケール、米国国立癌研究所-共通毒性規準(NCI-CTC)運動性スケール、総合神経障害スコア臨床版(TNSc)及び欧州癌研究治療機関CIPN限定自己報告アンケート調査(EORTC QOL-CIPN20)から選択される方法によって評価したグレード3以上のプラチナ薬剤誘発性神経毒性を予防するのに有効である、項目1～12のいずれか1項に記載の方法。

ート調査 (E O R T C Q O L - C I P N 2 0) から選択される方法によって評価したグレード 3 以上のプラチナ薬剤誘発性神経毒性を予防するのに有効である、項目 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 7)

前記プラチナ薬剤の投与後に被検者におけるプラチナ薬剤誘発性神経毒性を評価することをさらに含む、項目 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 8)

前記神経毒性が、米国国立癌研究所 - 共通毒性規準 (N C I - C T C) 知覚性スケール、米国国立癌研究所 - 共通毒性規準 (N C I - C T C) 運動性スケール、総合神経障害スコア臨床版 (T N S c) 及び欧州癌研究治療機関 C I P N 限定自己報告アンケート調査 (E O R T C Q O L - C I P N 2 0) から選択される方法によって評価される、項目 1 7 に記載の方法。

(項目 1 9)

前記神経毒性が感覚神経活動電位、感覚神経伝導速度、冷痛閾値、温痛閾値、機械的疼痛閾値、冷知覚閾値、温知覚閾値、機械的触覚閾値、振動知覚閾値、電流知覚閾値、刺針感度、深部腱反射及び握力から選択される測定値によって評価される、項目 1 7 に記載の方法。

(項目 2 0)

前記神経毒性が、橈骨、背側腓腹、腓腹及び尺骨神経の 1 つにおける感覚神経活動電位を測定することによって評価される、項目 1 7 に記載の方法。

(項目 2 1)

前記プラチナ薬剤の投与前に前記被検者のベースラインを確立することをさらに含む、項目 1 7 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 2)

前記プラチナ薬剤誘発性神経毒性が治療の中間点付近で評価される、項目 1 7 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 3)

前記プラチナ薬剤誘発性神経毒性が $200 \text{ mg} / \text{m}^2$ の蓄積投与量での治療後に評価される、項目 1 7 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 4)

前記選択的 O C T 2 阻害剤が、プフロメジル、プフロメジル塩、ドルテグラビル、及びドルテグラビル塩からなる群から選択される、項目 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 5)

前記選択的 O C T 2 阻害剤がプフロメジル、またはプフロメジル塩である、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 2 6)

被検者に投与されるプフロメジルまたはプフロメジル塩の投与量が、前記被検者の因子である、体重、体表面積、身長、年齢、性別、アルコール使用、タバコ使用、生活様式、腎機能、肝機能、遺伝子多型及び併用薬の少なくとも 1 つに基づいて調節される、項目 2 5 に記載の方法。

(項目 2 7)

プフロメジルまたはプフロメジル塩の投与量が、少なくとも $0.43 \text{ mg} / \text{l}$ 、 $0.86 \text{ mg} / \text{l}$ 、 $1.29 \text{ mg} / \text{l}$ 、 $1.72 \text{ mg} / \text{l}$ または $2.15 \text{ mg} / \text{l}$ の、プラチナ投与期間中の血漿レベルをもたらす、項目 2 5 または 2 6 に記載の方法。

(項目 2 8)

プフロメジルまたはプフロメジル塩の投与量が少なくとも 100 mg 、 200 mg 、 300 mg 、 400 mg 、 500 mg または 600 mg である、項目 2 5 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 9)

ブフロメジルまたはブフロメジル塩の投与量が少なくとも1 mg / kg、2 mg / kg、3 mg / kg、4 mg / kg、5 mg / kg、6 mg / kg、8 mg / kgまたは10 mg / kgである、項目25～28のいずれか1項に記載の方法。

(項目30)

前記選択的OCT2阻害剤がドルテグラビルまたはドルテグラビル塩である、項目24に記載の方法。

(項目31)

ドルテグラビルまたはドルテグラビル塩の投与量が、少なくとも1.4 mg / l、2.8 mg / l、4.2 mg / l、5.6 mg / lまたは7.0 mg / lの、プラチナ投与期間中の血漿レベルをもたらす、項目30に記載の方法。

(項目32)

ドルテグラビルまたはドルテグラビル塩の投与量が少なくとも50 mg、100 mg、150 mg、200 mg、250 mg、300 mgまたは400 mgである、項目30または31に記載の方法。

(項目33)

ドルテグラビルまたはドルテグラビル塩の投与量が少なくとも1 mg / kg、2 mg / kg、3 mg / kg、4 mg / kg、5 mg / kgまたは6 mg / kgである、項目30～32のいずれか1項に記載の方法。

(項目34)

前記選択的OCT2阻害剤が前記プラチナ薬剤の効力を減少させない、項目1～33のいずれか1項に記載の方法。

(項目35)

最大許容血漿濃度(MTC)未満、かつ、ヒト血清または4%ウシ血清アルブミンを含有するアッセイバッファー中で評価した20 μMのオキサリプラチンのOCT2媒介輸送についてのIC₅₀値の1倍、2倍、3倍、4倍を超える、プラチナ薬剤投与期間中の血漿濃度をもたらす投与量で、前記選択的OCT2阻害剤が投与される、項目1～34のいずれか1項に記載の方法。

(項目36)

前記選択的OCT2阻害剤が、2 μM以下の、ヒト血清または4%ウシ血清アルブミンを含有するアッセイ溶液中での20 μMのオキサリプラチンのOCT2媒介輸送に対するIC₅₀を有する、項目1～19、34または35のいずれか1項に記載の方法。

(項目37)

前記選択的OCT2阻害剤が、OCT-1、OCT-3、及びMATE-1によって媒介される、ヒト血清または4%ウシ血清アルブミンを含有するアッセイ溶液中での20 μMのオキサリプラチン輸送に対する前記選択的OCT2阻害剤のIC₅₀よりも少なくとも15倍小さい、ヒト血清または4%ウシ血清アルブミンを含有するアッセイ溶液中での20 μMのオキサリプラチンのOCT2媒介輸送に対するIC₅₀を有する、項目36に記載の方法。

(項目38)

前記必要としている被検者が、有機カチオントランスポーター1(OCT1)または有機カチオントランスポーター3(OCT3)のうち少なくとも一方を発現する癌を有する、項目1～37のいずれか1項に記載の方法。

(項目39)

前記選択的OCT2阻害剤がブフロメジル、またはブフロメジル塩である、項目1～29または34～38のいずれか1項に記載の方法。

(項目40)

前記選択的OCT2阻害剤がドルテグラビル、またはドルテグラビル塩である、項目1～24または30～38のいずれか1項に記載の方法。

(項目41)

前記プラチナ薬剤及び前記選択的OCT2阻害剤が同時に投与される、項目1～40の

いずれか 1 項に記載の方法。

(項目 4 2)

前記選択的 OCT 2 阻害剤が前記プラチナ薬剤の前に投与される、項目 1 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 4 3)

前記選択的 OCT 2 阻害剤が前記プラチナ薬剤の後に投与される、項目 1 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 4 4)

1 回の治療期間の間に前記被検者に投与されるプラチナ薬剤の量が標準的な臨床診療の下で投与されるものよりも多い、項目 1 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 4 5)

前記必要としている被検者に治療の全過程にわたって投与されるプラチナ薬剤の蓄積量が、標準的な臨床診療の下で投与されるものよりも多い、項目 1 ~ 4 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 4 6)

標準的な臨床診療下よりも高い頻度で前記プラチナ薬剤が投与される、項目 1 ~ 4 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 4 7)

前記神経毒性が末梢神経障害である、項目 1 または 3 ~ 4 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 4 8)

前記末梢神経障害がグレード 3 またはグレード 4 末梢神経障害である、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 4 9)

前記必要としている被検者がヒトまたは非ヒト動物である、項目 1 ~ 4 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 5 0)

前記選択的 OCT 2 阻害剤が、経腸、静脈内、筋肉内、腹腔内、経口、または腸管外投与される、項目 1 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 5 1)

前記選択的 OCT 2 阻害剤が 2 つ以上の投与経路を介して投与される、項目 1 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 5 2)

前記プラチナ薬剤及び前記選択的 OCT 2 阻害剤が同じ投与経路を介して投与される、項目 1 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 5 3)

前記選択的 OCT 2 阻害剤が静脈内点滴によって投与される、項目 1 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 5 4)

前記選択的 OCT 2 阻害剤が静脈内注入及び静脈内点滴によって投与される、項目 1 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 5 5)

静脈内点滴が少なくとも 1 時間にわたる、項目 5 3 または 5 4 に記載の方法。

(項目 5 6)

静脈内点滴の速度が一定である、項目 5 3 または 5 4 に記載の方法。

(項目 5 7)

静脈内点滴の速度が一定でない、項目 5 3 または 5 4 に記載の方法。

(項目 5 8)

前記癌が OCT 1 を発現する、項目 1 ~ 5 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 5 9)

前記癌がOCT3を発現する、項目1～58のいずれか1項に記載の方法。

(項目60)

前記癌がOCT1及びOCT3を発現する、項目1～59のいずれか1項に記載の方法

。

(項目61)

前記癌が、膵腺癌、膨大部及び膨大部周囲癌、肛門腺癌、虫垂癌、肝細胞癌、結腸癌または直腸癌、上皮性卵巣癌、ファロピウス管癌、原発性腹膜癌、食道または食道胃接合部癌、胃癌、小腸癌、精巣癌、胆管癌、膵腺癌、原発不明癌、慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、成人T細胞白血病/リンパ腫、AIDS関連B細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、胃MALTリンパ腫、非胃MALTリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、菌状息肉症/セザリー症候群、脾辺縁帯リンパ腫、末梢T細胞リンパ腫、原発性皮膚B細胞リンパ腫、原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫(ALL)、肺癌、肝癌、頭頸部癌、前立腺癌、平滑筋癌ならびに胆嚢癌からなる群から選択される、項目1～60のいずれか1項に記載の方法。

(項目62)

前記癌が卵巣癌である、項目61に記載の方法。

(項目63)

前記癌が頭頸部癌である、項目61に記載の方法。

(項目64)

前記癌が前立腺癌である、項目61に記載の方法。

(項目65)

前記癌がリンパ腫である、項目61に記載の方法。

(項目66)

前記癌が平滑筋癌である、項目61に記載の方法。

(項目67)

前記癌が結腸癌または直腸癌である、項目61に記載の方法。

(項目68)

前記癌が肝癌である、項目61に記載の方法。

(項目69)

前記癌が肺癌である、項目61に記載の方法。

(項目70)

前記プラチナ薬剤に加えて、治療有効量の1つ以上の追加の癌化学療法剤を前記必要としている被検者に投与することをさらに含む、項目1～69のいずれか1項に記載の方法

。

(項目71)

前記1つ以上の追加の化学療法剤が5-フルオロウラシル、ペバシズマブ、カペセタピン(capectabine)、ゲムシタピン、イリノテカン、及びロイコボリンからなる群から選択される、項目70に記載の方法。

(項目72)

オキサリプラチンであるプラチナ薬剤、
ブフロメジル、ブフロメジル塩、ドルテグラビル、及びドルテグラビル塩からなる群から
選択される選択的OCT2阻害剤、ならびに
医薬品として許容可能な担体
を含む、静脈内投与のために製剤化された医薬組成物。

(項目73)

前記選択的OCT2阻害剤がブフロメジル、またはブフロメジル塩である、項目72に記載の医薬組成物。

(項目74)

前記OCT2阻害剤がドルテグラビル、またはドルテグラビル塩である、項目72に記載の医薬組成物。

(項目75)

前記プラチナ薬剤の量が、前記プラチナ薬剤を含む標準的な医薬組成物中に存在するものよりも多い、項目72～74のいずれか1項に記載の医薬組成物。

(項目76)

前記プラチナ薬剤に加えて、治療有効量の1つ以上の追加の癌化学療法剤をさらに含む、項目72～75のいずれか1項に記載の医薬組成物。

(項目77)

前記1つ以上の追加の化学療法剤が5-フルオロウラシル、ペバシズマブ、カペセタビン(capacetabine)、ゲムシタピン、イリノテカン、及びロイコボリンからなる群から選択される、項目76に記載の医薬組成物。

(項目78)

治療有効量のオキサリプラチンであるプラチナ薬剤；選択的OC T 2阻害剤及び使用のための指示書を含むキット。

(項目79)

必要としている被検者に対する前記選択的OC T 2阻害剤の望ましい投与量を決定するための指示書をさらに含む、項目78に記載のキット。

(項目80)

前記投与量が、体重、体表面積、身長、年齢、性別、アルコール使用、タバコ使用、生活様式、腎機能、肝機能、遺伝子多型及び併用薬から選択される前記被検者の少なくとも1つの因子に基づいて決定される、項目79に記載のキット。

(項目81)

前記投与量が、前記被検者における前記OC T 2阻害剤の血漿レベルを監視することによって決定される、項目79に記載のキット。

(項目82)

前記選択的OC T 2阻害剤がブフロメジルまたはブフロメジル塩である、項目78～81のいずれか1項に記載のキット。

(項目83)

ブフロメジルまたはブフロメジル塩が300mg、450mg、600mg、800mgまたは1000mgよりも多い量で存在する、項目82に記載のキット。

(項目84)

前記選択的OC T 2阻害剤がドルテグラビルまたはドルテグラビル塩である、項目78～81のいずれか1項に記載のキット。

(項目85)

ドルテグラビルまたはドルテグラビル塩が50mg、75mg、100mg、150mg、200mgまたは300mgよりも多い量で存在する、項目84に記載のキット。

(項目86)

前記キットがプラチナ薬剤誘発性神経毒性を減少させる用途のために意図されていることが前記指示書に明記されている、項目78～85のいずれか1項に記載のキット。

(項目87)

前記キットが癌を治療する用途のために意図されていることが前記指示書に明記されている、項目78～86に記載のキット。

(項目88)

前記プラチナ薬剤に加えて、治療有効量の1つ以上の追加の癌化学療法剤をさらに含む、項目78～87のいずれか1項に記載のキット。

(項目89)

前記1つ以上の追加の化学療法剤が5-フルオロウラシル、ペバシズマブ、カペセタビン(capacetabine)、ゲムシタピン、イリノテカン、及びロイコボリンからなる群から選択される、項目88に記載のキット。

(項目90)

必要としている被検者におけるプラチナ薬剤誘発性毒性の減少方法であって、

シスプラチンであるプラチナ薬剤を前記必要としている被検者に投与すること；及び有効投与量の選択的有機カチオントランスポーター2（OCT2）阻害剤を前記必要としている被検者に投与することを含み、前記毒性が腎毒性、耳毒性または末梢神経障害であり、前記必要としている被検者が癌を有する、前記方法。

（項目91）

必要としている被検者における癌の治療方法であって、治療有効量のシスプラチンであるプラチナ薬剤を前記必要としている被検者に投与すること；及び有効投与量の選択的有機カチオントランスポーター2（OCT2）阻害剤を前記必要としている被検者に投与することを含み、前記方法。

（項目92）

必要としている被検者における癌の治療に対する患者コンプライアンスの増加方法であって、治療有効量のシスプラチンであるプラチナ薬剤を前記必要としている被検者に投与すること；及び前記必要としている被検者におけるプラチナ薬剤誘発性毒性を減少させるのに有効な投与量で、選択的有機カチオントランスポーター2（OCT2）阻害剤を前記必要としている被検者に投与し、それによって、前記被検者が少なくとも100mg/m²の蓄積投与量で治療を完了することを含む、前記方法。

（項目93）

必要としている被検者におけるプラチナ薬剤誘発性毒性の減少方法であって、前記必要としている被検者において、プロメジルまたはプロメジル塩である選択的有機カチオントランスポーター2（OCT2）阻害剤のIC₅₀の2～5倍である、プロメジルまたはプロメジル塩である前記選択的有機カチオントランスポーター2（OCT2）阻害剤の血漿レベルを達成するための有効投与量を決定すること；オキサリプラチン及びシスプラチンからなる群から選択されるプラチナ薬剤を前記必要としている被検者に投与すること；ならびに有効投与量のプロメジルまたはプロメジル塩である選択的有機カチオントランスポーター2（OCT2）阻害剤を前記必要としている被検者に投与することを含み、前記毒性が腎毒性、耳毒性または末梢神経障害であり、前記必要としている被検者が癌を有する、前記方法。

（項目94）

必要としている被検者における癌の治療方法であって、前記必要としている被検者において、プロメジルまたはプロメジル塩である選択的有機カチオントランスポーター2（OCT2）阻害剤のIC₅₀の2～5倍である、プロメジルまたはプロメジル塩である前記選択的有機カチオントランスポーター2（OCT2）阻害剤の血漿レベルを達成するための有効投与量を決定すること；オキサリプラチン及びシスプラチンからなる群から選択される治療有効量のプラチナ薬剤を前記必要としている被検者に投与すること；ならびに有効投与量のプロメジルまたはプロメジル塩である選択的有機カチオントランスポーター2（OCT2）阻害剤を前記必要としている被検者に投与することを含む、前記方法。

（項目95）

必要としている被検者における癌の治療に対する患者コンプライアンスの増加方法であって、前記必要としている被検者において、プロメジルまたはプロメジル塩である選択的有機カチオントランスポーター2（OCT2）阻害剤のIC₅₀の2～5倍である、プロメジルまたはプロメジル塩である前記選択的有機カチオントランスポーター2（OCT

2) 阻害剤の血漿レベルを達成するための有効投与量を決定すること；
オキサリプラチン及びシスプラチンからなる群から選択される治療有効量のプラチナ薬剤
を前記必要としている被検者に投与すること；ならびに
前記必要としている被検者におけるプラチナ薬剤誘発性毒性を減少させるのに有効な投与
量で、プロメジルまたはプロメジル塩である選択的有機カチオントランスポーター2
(OCT2) 阻害剤を前記必要としている被検者に投与し、それによって、前記被検者が
少なくとも100mg/m²の蓄積投与量で治療を完了すること
を含む、前記方法。

(項目96)

前記選択的有機カチオントランスポーター2(OCT2) 阻害剤の血漿レベルを達成す
るための有効投与量を決定するステップが、予備投与量の前記選択的有機カチオントラン
スポーター2(OCT2) 阻害剤を投与することによって行われる、項目93~95のい
ずれか1項に記載の方法。

(項目97)

前記選択的有機カチオントランスポーター2(OCT2) 阻害剤の血漿レベルを達成す
るための有効投与量を決定するステップが、被検者特性に基づく参照データチャートによ
って決定される、項目92~95のいずれか1項に記載の方法。

(項目98)

オキサリプラチンであるプラチナ薬剤との併用のための、必要としている被検者にお
ける癌の治療に用いるための選択的OCT2 阻害剤。

(項目99)

プラチナ薬剤誘発性毒性を減少させることができる投与量での投与のための、項目98
に記載の選択的OCT2 阻害剤。

(項目100)

シスプラチンであるプラチナ薬剤との併用のための、必要としている被検者における癌
の治療に用いるための選択的OCT2 阻害剤。

(項目101)

プラチナ薬剤誘発性毒性を減少させることができる投与量での投与のための、項目10
0に記載の選択的OCT2 阻害剤。

(項目102)

オキサリプラチンまたはシスプラチンであるプラチナ薬剤との併用のための、必要とし
ている被検者における癌の治療に用いるためのプロメジルまたはプロメジル塩である
選択的OCT2 阻害剤。

(項目103)

プラチナ薬剤誘発性毒性を減少させることができる投与量での投与のための、項目10
2に記載の選択的OCT2 阻害剤。

(項目104)

癌の治療のための医薬品の調製における選択的OCT2 阻害剤の使用であって、前記医
薬品がオキサリプラチンであるプラチナ薬剤との併用のためのものである、前記使用。

(項目105)

前記選択的OCT2 阻害剤が、プラチナ薬剤誘発性毒性を減少させることができる投与
量での投与のためのものである、項目104に記載の使用。

(項目106)

前記癌の治療のための医薬品の調製における選択的OCT2 阻害剤の使用であって、前
記医薬品がシスプラチンであるプラチナ薬剤との併用のためのものである、前記使用。

(項目107)

前記選択的OCT2 阻害剤が、プラチナ薬剤誘発性毒性を減少させることができる投与
量での投与のためのものである、項目106に記載の使用。

(項目108)

前記癌の治療のための医薬品の調製におけるプロメジルまたはプロメジル塩である

選択的OCT2阻害剤の使用であって、前記医薬品がオキサリプラチンまたはシスプラチンであるプラチナ薬剤との併用のためのものである、前記使用。

(項目109)

前記OCT2阻害剤が、プラチナ薬剤誘発性毒性を減少させることができる投与量での投与のためのものである、項目108に記載の使用。