

【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7月19日 (2012.7.19)

【公表番号】特表2011-526918(P2011-526918A)

【公表日】平成23年10月20日 (2011.10.20)

【年通号数】公開・登録公報2011-042

【出願番号】特願2011-516833(P2011-516833)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/513 (2006.01)

A 6 1 K 9/22 (2006.01)

A 6 1 K 47/32 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

A 6 1 K 47/38 (2006.01)

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 K 35/76 (2006.01)

A 6 1 K 31/7048 (2006.01)

A 6 1 K 31/4196 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/513

A 6 1 K 9/22

A 6 1 K 47/32

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/38

A 6 1 P 31/12

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 37/02

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 35/76

A 6 1 K 31/7048

A 6 1 K 31/4196

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 43/00 1 2 3

【手続補正書】

【提出日】平成24年5月30日 (2012.5.30)

【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】

5-FCを含む経口医薬組成物であって、モノリシック (monolithic) 固形錠剤型であり、5-FCを被験体の上部胃腸管に長時間にわたって放出する、前記医薬組成物。

## 【請求項 2】

少なくとも1種の親水性マトリックス形成性ポリマーをさらに含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 3】

親水性マトリックス形成性ポリマーが、カーボボール、ポリビニルアセテートとポビドンベースのポリマー、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、ヒドロキシメチルセルロース (HPMC)、およびポリエチレンオキシド (PolyOx) の1種以上である、請求項 2 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 4】

親水性マトリックス形成性ポリマーが、組成物の約10重量パーセント～約40重量パーセントを構成する、請求項 2 または 3 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 5】

5-FCが約100mg～約2000mgの量で存在する、請求項 1～4 のいずれか1項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 6】

約275～285nmでのUV検出を伴う5-FC USP (米国薬局方) 法を用い、USP II型溶解装置 (パドル法) により、37℃において、900ml 水中にて75rpmで測定して、約4～約12時間以内に約80%を超える5-FCの *in vitro* 溶解速度を示す、請求項 1～5 のいずれか1項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 7】

摂食した被験体に対する単回用量の経口投与後、組成物が、(i)  $t_{median}$  : 約3時間以上 ; (ii)  $t_{max}$  : 約3時間以上 ; および (iii)  $t_{1/2}$  : 約3～8時間 ; を示す、請求項 1～6 のいずれか1項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 8】

5-FCが医薬組成物中に約500mgの量で存在し、摂食した被験体に対する500mgの医薬組成物の単回経口投与後に、以下 : (i) 5-FCの  $C_{max}$  : 約2.0  $\mu\text{g/ml}$ ～約10.0  $\mu\text{g/ml}$  ; (ii)  $t_{max}$  : 約3時間以上 ; (iii) AUC : 約20～80  $\mu\text{g}\cdot\text{時間/mL}$  ; および (iv)  $t_{1/2}$  : 約3～8時間 ; の1つ以上を示す、請求項 1～7 のいずれか1項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 9】

2gの前記組成物の単回投与後に、摂食したヒト被験体のAUCが、15～40  $\mu\text{g}\cdot\text{時間/mL}$  のAUCを24時間にわたって与える、請求項 5 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 10】

2グラムの5-FCを投与された摂食したヒト被験体のAUCが、100～150  $\mu\text{g}\cdot\text{時間/mL}$  のAUCを24時間にわたって与える、請求項 9 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 11】

摂食したヒト被験体に2グラムの5-FCを投与すると、24時間の血清中の5-FC濃度が、5時間以上は10  $\mu\text{g/ml}$  を上回る、請求項 5 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 12】

摂食したヒト被験体に対して2グラムの5-FCを投与すると、24時間の血清中の5-FC濃度が、10時間以上は10  $\mu\text{g/ml}$  を上回る、請求項 5 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 13】

摂食したヒト被験体に対して1～250mg/Kg/日を分割投与で約7日間もしくは約5半減期またはそれ以上の間連日投与した後に、24時間の5-FCの平均血清濃度が約1～200  $\mu\text{g/ml}$  である、請求項 5 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 14】

摂食したヒト被験体に対して1～250 µg/Kg/日を分割投与で7日間もしくは約5半減期またはそれ以上の間連日投与した後に、24時間の5-FCの平均血清濃度が約40～70 µg/mlである、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

前記組成物が1日当たり1～4回投与される、請求項 1 ～ 1 4 のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

摂食したヒトにおける総AUCが、現在の5-FCの即時放出製剤の約75～125%である、請求項 1 ～ 1 4 のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

請求項 1 ～ 1 4 のいずれか1項に記載の医薬組成物を含む、真菌感染症の治療用医薬組成物。

【請求項 1 8】

シトシンデアミナーゼをコードするポリヌクレオチドと併用する、請求項 1 ～ 1 4 のいずれか1項に記載の医薬組成物を含む、哺乳動物の癌の治療用医薬組成物。

【請求項 1 9】

シトシンデアミナーゼをコードするポリヌクレオチドがウイルスベクターまたは非ウイルスベクターによって送達される、請求項 1 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

ウイルスベクターが複製能のないレトロウイルスベクター、複製能のあるレトロウイルスベクター、または組換え複製能のあるレトロウイルスベクターである、請求項 1 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

複製能のあるレトロウイルスベクターが、腫瘍レトロウイルスベクターを含む、請求項 2 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

複製能のあるレトロウイルスベクターが、シトシンデアミナーゼをコードするポリヌクレオチドの5'側に内部リボソーム侵入部位(IRES)を含む、請求項 2 0 または 2 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

シトシンデアミナーゼをコードするポリヌクレオチドが、ENVポリヌクレオチドの3'側にある、請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

ウイルスベクターがアデノウイルスベクターである、請求項 1 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

真菌感染症が、カンジダ属の種(*Candida* spp.)、クリプトコッカス属の種(*Cryptococcus* spp.)、スポロスリックス属の種(*Sporothrix* spp.)、アスペルギルス属の種(*Aspergillus* spp.)、クラドスポリウム属の種(*Cladosporium* spp.)、エクソフィアラ属の種(*Exophiala* spp.)およびフィアロフォラ属の種(*Phialophora* spp.)からなる群から選択される真菌による感染である、請求項 1 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

アンホテリシンB、フルコナゾール、イトラコナゾールおよびロイコボリンから選択される1種以上の治療剤をさらに含む、請求項 1 7 または 1 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

前記医薬組成物が、1日当たり1～4回投与される1～250mg/kgの用量で使用される、請求項 1 7 または 1 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

前記用量が、1日当たり2～4回投与される約37.5mg/kgである、請求項 2 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 9】

前記医薬組成物が、5-FCプロドラッグを含む、請求項27に記載の医薬組成物。

【請求項30】

前記用量が、被験体の腎機能および/または被験体のクレアチニンクリアランス速度を測定することによって調整される、請求項27に記載の医薬組成物。

【請求項31】

5-フルオロシトシン(5-FC)を含む経口徐放製剤であって、食物と共に投与するとバイオアベイラビリティが増強し、投与後、摂食状態におけるAUCの絶食状態におけるAUCに対する比が、(i)約1.5～約3.0；(ii)約1.8～約2.5；および(iii)約1.9～約2.3；からなる群から選択される値を有する、前記経口徐放製剤。

【請求項32】

少なくとも1種の親水性マトリックス形成性ポリマーをさらに含む、請求項31に記載の経口徐放製剤。

【請求項33】

親水性マトリックス形成性ポリマーが、カーボボール、ポリビニルアセテートとポビドンベースのポリマー、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシメチルセルロース(HPMC)、およびポリエチレンオキシド(PolyOx)の1種以上である、請求項32に記載の経口徐放製剤。

【請求項34】

親水性マトリックス形成性ポリマーが、組成物の約10重量パーセント～約40重量パーセントを構成する、請求項32または33に記載の経口徐放製剤。

【請求項35】

5-FCが、約100mg～約2000mgの量で存在する、請求項31～34のいずれか1項に記載の経口徐放製剤。

【請求項36】

組成物が、約275～285nmでのUV検出を伴う5-FC USP法を用い、USP II型溶解装置(パドル法)により、37℃において、900ml水中にて75rpmで測定して、約4～約12時間以内に約80%を超える5-FCのin vitro溶解速度を示す、請求項31～35のいずれか1項に記載の経口徐放製剤。

【請求項37】

5-フルオロシトシンを含む経口徐放製剤であって、投与後、 $C_{max}$ (摂食時)/ $C_{max}$ (絶食時)の比が、(i)約1.5～約3.0および(ii)約1.8～約2.4からなる群から選択される値を有する、前記経口徐放製剤。

【請求項38】

少なくとも1種の親水性マトリックス形成性ポリマーをさらに含む、請求項37に記載の経口徐放製剤。

【請求項39】

親水性マトリックス形成性ポリマーが、カーボボール、ポリビニルアセテートとポビドンベースのポリマー、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシメチルセルロース(HPMC)、およびポリエチレンオキシド(PolyOx)の1種以上である、請求項38に記載の経口徐放製剤。

【請求項40】

親水性マトリックス形成性ポリマーが、組成物の約10重量パーセント～約40重量パーセントを構成する、請求項38または39に記載の経口徐放製剤。

【請求項41】

5-FCが、約100mg～約2000mgの量で存在する、請求項37～40のいずれか1項に記載の経口徐放製剤。

【請求項42】

組成物が、約275～285nmでのUV検出を伴う5-FC USP法を用い、USP II型溶解装置(パドル法)により、37℃において、900ml水中にて75rpmで測定して、約4～約12時間以内に約80%を超える5-FCのin vitro溶解速度を示す、請求項37～41のいずれか1項に記載の経

口徐放製剤。

【請求項 4 3】

5-フルオロシトシンを含む経口徐放製剤であって、食物と共に投与するとバイオアベイラビリティが増強し、投与後、摂食状態における $AUC_{0-inf}$ が、フルシトシン即時放出型の絶食状態におけるAUCの約70%を超える、前記経口徐放製剤。

【請求項 4 4】

前記摂食状態におけるAUCが、フルシトシン即時放出型の絶食状態におけるAUCの約125%未満である、請求項 4 3 に記載の製剤。

【請求項 4 5】

少なくとも1種の親水性マトリックス形成性ポリマーをさらに含む、請求項 4 3 に記載の経口徐放製剤。

【請求項 4 6】

親水性マトリックス形成性ポリマーが、カーボボール、ポリビニルアセテートとポビドンベースのポリマー、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシメチルセルロース(HPMC)、およびポリエチレンオキシド(PolyOx)の1種以上である、請求項 4 5 に記載の経口徐放製剤。

【請求項 4 7】

親水性マトリックス形成性ポリマーが、組成物の約10重量パーセント～約40重量パーセントを構成する、請求項 4 5 または 4 6 に記載の経口徐放製剤。

【請求項 4 8】

5-FCが、約100mg～約2000mgの量で存在する、請求項 4 3 ～ 4 7 のいずれか1項に記載の経口徐放製剤。

【請求項 4 9】

組成物が、約275～285nmでのUV検出を伴う5-FC USP法を用い、USP II型溶解装置(パドル法)により、37℃において、900ml水中にて75rpmで測定して、約4～約12時間以内に約80%を超える5-FCのin vitro溶解速度を示す、請求項 4 3 ～ 4 8 のいずれか1項に記載の経口徐放製剤。

【請求項 5 0】

5-フルオロシトシンを含む経口徐放製剤であって、投与後、摂食状態における $C_{max}$ が、フルシトシン即時放出型の絶食状態における $C_{max}$ の約90%未満である、前記経口徐放製剤。

【請求項 5 1】

少なくとも1種の親水性マトリックス形成性ポリマーをさらに含む、請求項 5 0 に記載の経口徐放製剤。

【請求項 5 2】

親水性マトリックス形成性ポリマーが、カーボボール、ポリビニルアセテートとポビドンベースのポリマー、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシメチルセルロース(HPMC)、およびポリエチレンオキシド(PolyOx)の1種以上である、請求項 5 1 に記載の経口徐放製剤。

【請求項 5 3】

親水性マトリックス形成性ポリマーが、組成物の約10重量パーセント～約40重量パーセントを構成する、請求項 5 1 または 5 2 に記載の経口徐放製剤。

【請求項 5 4】

5-FCが約100mg～約2000mgの量で存在する、請求項 5 0 ～ 5 3 のいずれか1項に記載の経口徐放製剤。

【請求項 5 5】

組成物が、約275～285nmでのUV検出を伴う5-FC USP法を用い、USP II型溶解装置(パドル法)により、37℃において、900ml水中にて75rpmで測定して、約4～約12時間以内に約80%を超える5-FCのin vitro溶解速度を示す、請求項 5 0 ～ 5 4 のいずれか1項に記載の経口徐放製剤。