

(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2012-503640

(P2012-503640A)

(43) 公表日 平成24年2月9日(2012.2.9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/513 (2006.01)	A 6 1 K 31/513	4 C 0 8 5
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/4745 (2006.01)	A 6 1 K 31/4745	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 T	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 36 頁)

(21) 出願番号	特願2011-528435 (P2011-528435)	(71) 出願人	504271227
(86) (22) 出願日	平成20年9月26日 (2008.9.26)		センター リージョナル ド ルッタ コ
(85) 翻訳文提出日	平成23年5月18日 (2011.5.18)		ントレ ル キャンサー ダンジェ
(86) 国際出願番号	PCT/IB2008/055626		フランス国 アンジェ リュ モール 2
(87) 国際公開番号	W02010/035076	(71) 出願人	511078587
(87) 国際公開日	平成22年4月1日 (2010.4.1)		ユニベルシテ ダンジェ
			フランス国 アンジェ リュ ドゥ ルネ
			ス 4 O
		(74) 代理人	100102978
			弁理士 清水 初志
		(74) 代理人	100102118
			弁理士 春名 雅夫
		(74) 代理人	100160923
			弁理士 山口 裕孝

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 F O L F I R I 治療における 5-フルオロウラシル用量の個別最適化方法

(57) 【要約】

本発明は、改善された個別化医療の分野に属する。より正確には、本発明は、前回の5-FUの連続注入中に測定された5-FU血漿濃度と本明細書において記載される決定アルゴリズムとに基づいて、FOLFIRIレジメンまたは類似のレジメンによって治療される患者において連続注入によって投与される5-FUの用量を漸進的に最適化するための方法に関する。本発明はまた、各FOLFIRIまたは類似の治療サイクルにおいて連続注入で投与された5-FU用量が本発明による決定アルゴリズムを用いて最適化される、癌患者を治療するための方法にも関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

癌を患っている患者の血液試料から、次回の治療サイクル (n+1) のための5-フルオロウラシル (5-FU) の用量D(n+1)を決定するための方法であって、

- ・各治療サイクルiが、
 - ボーラスで投与される0～500 mg/m²の5-フルオロウラシル (5-FU)、
 - 0～600 mg/m²の葉酸またはその塩、
 - 43～49時間の連続注入で投与される用量D(i) (mg/m²) の5-FU、および
 - 0～500 mg/m²のイリノテカン

を含み、かつ

・該血液試料が、前回の治療サイクルnにおいて、5-FU灌流の開始の少なくとも1時間後かつ該灌流の終了前に該患者から採取されており、

・該方法が、

・該血液試料中の5-FU血漿濃度 ([5-FU]) をインビトロで投薬する (dose) 段階、

・以下の決定スキーム：

- [5-FU] < 100 μg/Lであれば、 $D(n+1) = D(n) \times 1.40$ 、
- 100 [5-FU] < 200 μg/Lであれば、 $D(n+1) = D(n) \times 1.30$ 、
- 200 [5-FU] < 300 μg/Lであれば、 $D(n+1) = D(n) \times 1.20$ 、
- 300 [5-FU] < 400 μg/Lであれば、 $D(n+1) = D(n) \times 1.10$ 、
- 400 [5-FU] < 500 μg/Lであれば、 $D(n+1) = D(n) \times 1.05$ 、
- 500 [5-FU] < 600 μg/Lであれば、 $D(n+1) = D(n) \times 1.025$ 、
- 600 [5-FU] 650 μg/Lであれば、 $D(n+1) = D(n)$ 、
- 650 < [5-FU] < 700 μg/Lであれば、 $D(n+1) = D(n) \times 0.975$ 、
- 700 [5-FU] < 800 μg/Lであれば、 $D(n+1) = D(n) \times 0.95$ 、
- 800 [5-FU] < 900 μg/Lであれば、 $D(n+1) = D(n) \times 0.90$ 、
- 900 [5-FU]であれば、 $D(n+1) = D(n) \times 0.80$

を用いてD(n)に応じてD(n+1)を算出する段階

を含む、方法。

【請求項 2】

各サイクルiにおける5-FUの前記連続注入の持続期間が約46時間である、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

各サイクルiにおいてボーラスで投与される5-FUの用量が、約400 mg/m²である、請求項1または2に記載の方法。

【請求項 4】

各サイクルiにおいて前記患者に投与される葉酸またはその塩の用量が、約100 mg/m²である、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

各サイクルiにおいて前記患者に投与されるイリノテカンの用量が、120～300 mg/m²の間に含まれる、請求項1～4のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記治療が、各サイクルiにおいて抗癌性モノクローナル抗体の前記患者への投与をさらに含む、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記抗癌性モノクローナル抗体が、セツキシマブ、パニツムマブ、またはベバシズマブである、請求項6に記載の方法。

【請求項 8】

前記血液試料が、サイクルnにおいて5-FUの前記連続注入の終了の15分前～22時間前に採取されている、請求項1～7のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

10

20

30

40

50

前記血液試料が、サイクルnにおいて5-FUの前記連続注入の終了の2～3時間前に採取されている、請求項8に記載の方法。

【請求項10】

前記血液試料が、サイクルnにおいて5-FUの前記連続注入の開始の1時間後～5時間後の間に採取されている、請求項1～7のいずれか一項に記載の方法。

【請求項11】

サイクル1において連続注入で投与された5-FUの用量D(1)が、多くても約2500 mg/m²であり、かつ5-FUに対する前記患者の起こりうる感受性の増加に関する治療前診断に基づいて決定されている、請求項1～10のいずれか一項に記載の方法。

【請求項12】

5-FUに対する前記患者の起こりうる過感受性に関する前記診断が、以下のインビトロ試験のうちの少なくとも2つを組み合わせることによって、該患者の少なくとも1つの生物学的試料から行われる、請求項11に記載の方法：

- (a) DPD遺伝子における有意な変異の存在の分析、
- (b) ウラシル血漿濃度の測定、および
- (c) ジヒドロウラシル血漿濃度 / ウラシル血漿濃度の比 (UH₂/U比) の測定。

【請求項13】

前記の3つのインビトロ試験が行われ、かつ初回用量D(1)が以下の決定アルゴリズムを用いて決定されている、請求項12に記載の方法：

(a)

- DPD遺伝子において有意な変異が検出されておらず、かつウラシル血漿濃度が15 μg/L未満である場合に、または

- DPD遺伝子において有意な変異が検出されておらず、かつウラシル血漿濃度が少なくとも15 μg/Lであるが、UH₂/U比が少なくとも6である場合に、2500 mg/m²の標準用量D(1)がサイクル1において前記患者に投与され、

(b) 他の全ての場合において、

- 6 UH₂/U比であれば、D(1)が1750 mg/m²であり、
- 3 UH₂/U比 < 6であれば、D(1)が1250 mg/m²であり、
- 1 UH₂/U比 < 3であれば、D(1)が750 mg/m²であり、
- UH₂/U比 < 1であれば、該患者が5-FUによって治療されないことが好ましい。

【請求項14】

前記患者が、結腸直腸癌、胃癌、肝管癌、膵臓癌、食道癌、または乳癌を患っている、請求項1～13のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、進歩した個別化医療の分野に属する。より正確に言えば、本発明は、前回の5-FUの連続注入中に測定された5-FUの血漿濃度と本明細書において記載される決定アルゴリズムとに基づいて、FOLFIRIレジメンまたは類似のレジメンによって治療される患者において連続注入によって投与される5-FUの用量を漸進的に最適化するための方法に関する。本発明はまた、各々のFOLFIRIまたは類似の治療サイクルにおいて連続注入で投与される5-FUの用量が本発明による決定アルゴリズムを用いて最適化される、癌患者を治療するための方法にも関する。

【背景技術】

【0002】

ほとんどの薬物は、有害な効果を有する場合がある。しかしながら、抗癌剤は、より悪い副作用をもたらすものの1つである。実際に、抗癌剤は通常、腫瘍細胞に対して何らかの優先性を有する細胞障害性活性剤である。しかし、それらはまた、他の細胞に対しても何らかの毒性を示し、従ってしばしば重篤な有害反応（グレード3～4の毒性について20～25%および死亡率0.2%）をもたらす。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 3 】

このことは、重篤な副作用が患者の生活の質に影響を及ぼすのみならず、毒性によって死に至る可能性があることから、またはより多くの場合には治療の終了もしくは低減に至るのでその有効性が減少する可能性があることから、重要な問題である。

【 0 0 0 4 】

薬物の同化能および異化能に影響を及ぼす個体間の代謝変動は、毒性リスクに關与する。しかし、抗癌剤の代謝に関する知識および薬理学的技術のいくつかの最近の向上にもかかわらず、治療の個別化はなおも一般的なことではない。

【 0 0 0 5 】

対照的に、用量は通常標準化されている。用量およびプロトコールの標準化は、かつては有用であったが、現在では、治療される対象に応じて、治療の有効性および毒性に関してその限界を示している。

10

【 0 0 0 6 】

しかし、投与される抗癌剤の用量は通常、適切性が実験的根拠または理論的根拠に基づいていない体表面に応じて、ならびにせいぜい全血球計算および腎機能検査などのいくつかの生物学的検査に応じてなおも算出されている。個々の薬物動態特性、代謝特性、遺伝的特性、または後成的特性は考慮されていない。

【 0 0 0 7 】

このように、毒性を低減させかつ治療の有効性を向上させるために、そのような個々の特性が考慮される抗癌性化合物を用いる治療法が必要である。

20

【 0 0 0 8 】

5-フルオロウラシル (5-FU) は、DNA合成を干渉する物質の治療クラスである、フルオロピリミジンファミリーの優れた抗癌剤である。5-FUは、主要な化学療法剤であり、結腸直腸癌、胃癌、食道癌、ORL癌、および乳癌の治療において、特にアジュバント治療としてまたは転移状況において用いられる。毎年、90,000人より多くの患者が5-FUによって治療される。

【 0 0 0 9 】

しかし、5-FUによって、血性または出血性の可能性がある下痢などの消化管における毒性；重複感染または敗血症を引き起こす可能性がある白血球好中球減少症 (leuco-neutropenia) などの造血器合併症 (haematopoietic complications)；粘膜炎、手足症候群などの皮膚または粘膜の合併症；トキシダーミア (toxidermia)；心毒性および小脳症候群を含む、重度のグレード3~4の毒性を20~25%にもたらす。

30

【 0 0 1 0 】

そのような副作用は、互いに合併する可能性があり、それによって多臓器 (polyvisceral) 毒性スキームが起こり、これは患者の5~8%において非常に早期に起こり、治療した患者の0.8%では死亡さえ引き起こす。これらの副作用はまた、治療中に遅れて出現する場合がある。

【 0 0 1 1 】

5-FUは通常、転移状況において用いられる。加えて、それはまた、アジュバント治療として、すなわち再発が心配される限局性腫瘍について治療される患者の場合において、ますます頻繁に用いられる。重度の毒性の副作用のリスクは、そのような状況では考慮されるはずがない。

40

【 0 0 1 2 】

5-FUの副作用は主に、5-FU代謝の大きい個体間変動によるものである。5-FUの細胞障害性機序は、DNA合成を遮断する活性ヌクレオチドにおけるその変換に基づく。そのような活性ヌクレオチドは、5-FUが同化経路によって代謝される場合に得られる。しかし、5-FUの酵素的活性化 (同化経路) と異化経路における5-FUの排出との間には平衡が存在する。異化経路における5-FUの排出の最初の律速酵素は、ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ (DPD) である。正常なDPD酵素活性を有する対象において、投与された5-FUの約80%が異化経路におけるDPDによって排出されるが、その細胞障害作用にとって必要である同化経

50

路にとって利用できるのは、投与された5-FUのわずか20%に過ぎないことから、この遍在性酵素は、5-FUの生物学的利用率にとって主要な要因である。

【0013】

しかし、DPD活性の欠損（完全または部分的）を有する患者では、細胞障害作用にとって必要である同化経路に利用可能な投与された5-FUの百分率が大きく増加するため、これらの患者は急性の早期かつ重度の5-FU毒性を発症するリスクが増加している。

【0014】

他方、DPD活性が増加した患者では、体表面積に基づく標準用量は不十分でありその結果無効である。

【0015】

DPD活性は大きい個体間変動を示し、測定された活性値は、別個の患者2人の間で6倍の比率で異なる場合がある（Etienne M C, et al: J Clin Oncol 12: 2248-2253, 1994（非特許文献1））。5-FUのクリアランスは対象によって6～10倍異なることから、この酵素の変動によって、5-FU代謝および血漿中動態（plasmatic kinetics）に大きい変動が起こる（Gamelin E., et al.. J Clin Oncol, 1999, 17, 1105-1110（非特許文献2）；Gamelin E., et al. J. Clin. Oncol, 1998, 16（4）, 1470-1478（非特許文献3））。

10

【0016】

この状況は、治療の毒性に関するのみならず、治療の有効性に関しても大きい意味を有する。実際に、薬物動態パラメータが、特に結腸直腸およびORL癌における腫瘍反応に関して、毒性のみならず治療の有効性にも関連することがいくつかの試験から示されている。

20

【0017】

加えて、治療が有効でありかつ重度の副作用を引き起こさない5-FUの血漿濃度の範囲はむしろ狭く、そのため有効な5-FU血漿濃度と毒性のある5-FU血漿濃度との間に大きい差はないことが見いだされている。

【0018】

このように、治療活性を有するために十分でもありかつ重度のグレード3～4の毒性を防ぐために十分なほど低くもある狭い範囲の5-FU血漿濃度をもたらす、5-FU用量を各患者に投与するために、そのような変動を考慮に入れる治療法が必要である。

【0019】

DPD活性の変動に加えて、5-FUの代謝はまた、投与された用量に大きく依存し、主として投与期間、すなわち灌流の持続時間に依存する。実際に、DPDは飽和可能であり、そのため患者の血漿中動態は線形ではなく、ボーラス投与から数時間または数日間の連続的灌流に変更すると、クリアランスは10倍になる（Gamelin E., Boisdron-Celle M. Crit Rev Oncol Hematol, 1999, 30, 71-79（非特許文献4））。

30

【0020】

このように、5-FUの用量に関して一般的な個別最適化方法を提供することができない。対照的に、小さい変動に対してはある程度許容が適用される場合があるが、各々の5-FU治療プロトコルに関して、5-FU投与の用量および主として5-FU投与の持続に応じて、5-FU用量の特定の個別最適化法を見いださなければならない。

40

【0021】

加えて、患者における5-FUの血漿濃度の増加または減少は、患者に投与される5-FUの用量の増加または減少に比例せず、そのため、所定の投与された5-FU用量について得られた、より高いまたはより低い濃度から開始した場合の特定の5-FU血漿濃度に達するために、投与された5-FUの用量をどれほど多く増加または減少させるかを決定することは容易でない。

【0022】

その上、5-FUは、単剤療法で用いられたある時期があったが、現在では通常、オキサリプラチンまたはイリノテカンなどの他の細胞障害剤と併用して、および任意でセツキシマブ、パニツムマブ、またはベバシズマブなどのモノクローナル抗体を用いる追加の標的療

50

法と併用して投与される。

【0023】

これらの追加的な剤、および特にオキサリプラチンまたはイリノテカンなどの化学療法剤も同様に、5-FUによって誘導される副作用と類似の副作用を生じる可能性があり、このように腫瘍の治療のみならず毒性の発生においても相乗効果のリスクを生じる。

【0024】

特に、イリノテカンは、急性の下痢、好中球減少症、および血小板減少症を著しく誘導する可能性がある (Vanhoefer, U et al. J. Clin. Oncol, 19: 1501-1518, 2001) (非特許文献5))。

【0025】

その結果、5-FUと併用して用いられる化学療法剤に応じて、5-FU用量の特定の個別最適化法が見いだされなければならない。そのような方法により、5-FUの血漿濃度の範囲が決定されるべきである。

【0026】

抗癌プロトコールにおいて患者に投与される5-FUの用量を最適化するためにいくつかの試みがなされている。しかし、上記の通り、特に5-FUの投与様式(および特に連続注入の持続期間)が変更された場合には、または5-FUがオキサリプラチンなどの5-FUの薬物動態に影響を及ぼす可能性がある化学療法剤と併用される場合には、結果を他のプロトコールに置き換えることはできない。

【0027】

Gamelin et al (Gamelin, E et al. J Clin Oncol. 2008 May 1;26(13): 2099-105 (非特許文献6))は、8時間連続注入される5-FUと併用した葉酸の毎週の投与に基づく治療において5-FUの用量を調節するための方法を定義した。しかし、現在のプロトコールは一般的に、5-FUを葉酸および別の化学療法剤、一般的にはオキサリプラチンまたはイリノテカンと併用することから、そのようなプロトコールはもはや用いられていない。加えて、現在のプロトコールは、5-FUのかなり長い連続注入を用いる。

【0028】

Ychou et al (Ychou M, Duffour J, Kramar A, et al. Cancer Chemother Pharmacol, 2003, 52: 282-90 (非特許文献7))は、2ヶ月に1回のLV5FU2レジメンに基づく治療において5-FU用量を増加させるための方法を記載している。しかし、現在のプロトコールは一般的に、5-FUを葉酸および別の化学療法剤、一般的にはオキサリプラチンまたはイリノテカンと併用することから、そのようなプロトコールももはや用いられていない。加えて、Ychouらによって記載された方法は、5-FUの用量を増加させることを意図するのみならず、有意な(グレードII~IV)の毒性が観察されない限り増加が系統的に適用される。このように、この方法は5-FUの用量を増加させ、潜在的に治療の有効性を増加させるが、それは、5-FUの血漿レベルが有効であるが毒性でない狭いウィンドウに留まることによって重度の毒性を防ぐことができない。このように、Ychouらの方法はなおも、最良の治療において許容できない有意なリスクを患者に負わせる。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0029】

【非特許文献1】Etienne M C, et al: J Clin Oncol 12: 2248-2253, 1994

【非特許文献2】Gamelin E., et al.. J Clin Oncol, 1999, 17, 1105-1110

【非特許文献3】Gamelin E., et al. J. Clin. Oncol, 1998, 16 (4), 1470-1478

【非特許文献4】Gamelin E., Boisdron-Celle M. Crit Rev Oncol Hematol, 1999, 30, 71-79

【非特許文献5】Vanhoefer, U et al. J. Clin. Oncol, 19: 1501-1518, 2001

【非特許文献6】Gamelin, E et al. J Clin Oncol. 2008 May 1; 26(13): 2099-105

【非特許文献7】Ychou M, Duffour J, Kramar A, et al. Cancer Chemother Pharmacol, 2003, 52: 282-90

10

20

30

40

50

【発明の概要】

【0030】

本出願において、本発明者らは、5-FU灌流の終了前に採取した血液試料から測定された5-FUの血漿濃度と新規の決定アルゴリズムとに基づいて、FOLFIRIプロトコル（ボースおよび46時間連続注入での5-FU、葉酸、およびイリノテカン）によって治療される患者に対して連続注入によって投与される次の5-FU用量を最適化するための方法を見いだした。

【図面の簡単な説明】

【0031】

【図1】各々が独自のエキソン（1～13）1個と共通のエキソン4個（2～5）からなるウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素遺伝子13個を含有するヒトウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）1A1遺伝子の構造。本発明者らは、ヌクレオチドを2個余分に有するTATAボックスを含有するUGT1A1遺伝子のプロモーターの近位部分を示す。 10

【図2】28ヶ月時点において中央値を有する全生存のカプラン-マイヤー曲線。時間に応じて生存している治療患者の百分率を表示する。

【発明を実施するための形態】

【0032】

発明の説明

本発明は、このように、癌を患っている患者の血液試料から、次の治療サイクル（n+1）のための5-フルオロウラシル（5-FU）の用量 $D(n+1)$ を決定するための方法であって、 20

- ・各治療サイクル i が、
 - ボースで投与される $0 \sim 500 \text{ mg/m}^2$ の5-フルオロウラシル（5-FU）、
 - $0 \sim 600 \text{ mg/m}^2$ の葉酸またはその塩、
 - 43～49時間の連続注入で投与される用量 $D(i)$ （ mg/m^2 ）の5-FU、および
 - $0 \sim 500 \text{ mg/m}^2$ のイリノテカン

を含み、かつ

- ・該血液試料が、前回の治療サイクル n において、5-FU灌流の開始の少なくとも2時間後かつ該灌流の終了前に、該患者から採取されており、

該方法が、

- ・該血液試料中の5-FUの血漿濃度（ $[5-FU]$ ）をインピットで投薬する（dose）段階、 30
- ・以下の決定スキーム：
 - $[5-FU] < 100 \mu\text{g/L}$ であれば、 $D(n+1) = D(n) \times 1.40$ 、
 - 100 $[5-FU] < 200 \mu\text{g/L}$ であれば、 $D(n+1) = D(n) \times 1.30$ 、
 - 200 $[5-FU] < 300 \mu\text{g/L}$ であれば、 $D(n+1) = D(n) \times 1.20$ 、
 - 300 $[5-FU] < 400 \mu\text{g/L}$ であれば、 $D(n+1) = D(n) \times 1.10$ 、
 - 400 $[5-FU] < 500 \mu\text{g/L}$ であれば、 $D(n+1) = D(n) \times 1.05$ 、
 - 500 $[5-FU] < 600 \mu\text{g/L}$ であれば、 $D(n+1) = D(n) \times 1.025$ 、
 - 600 $[5-FU] < 650 \mu\text{g/L}$ であれば、 $D(n+1) = D(n)$ 、
 - $650 < [5-FU] < 700 \mu\text{g/L}$ であれば、 $D(n+1) = D(n) \times 0.975$ 、
 - 700 $[5-FU] < 800 \mu\text{g/L}$ であれば、 $D(n+1) = D(n) \times 0.95$ 、 40
 - 800 $[5-FU] < 900 \mu\text{g/L}$ であれば、 $D(n+1) = D(n) \times 0.90$ 、
 - 900 $[5-FU]$ であれば、 $D(n+1) = D(n) \times 0.80$

を用いて、 $D(n)$ に応じて $D(n+1)$ を算出する段階

を含む方法に関する。

【0033】

本発明はまた、癌を患っている患者を治療するための方法であって、該方法が、

- ・各治療サイクル i が、
 - ボースで投与される $0 \sim 500 \text{ mg/m}^2$ の5-フルオロウラシル（5-FU）、
 - $0 \sim 600 \text{ mg/m}^2$ の葉酸またはその塩、
 - 約46時間の灌流で投与される用量 $D(i)$ （ mg/m^2 ）の5-FU、および 50

- 0 ~ 500 mg/m² のイリノテカン

を含む、連続治療サイクルを該患者に実施する段階、

・各サイクル*i*において、5-FU灌流の開始の少なくとも3時間後かつ該灌流の終了前に該患者から血液試料を採取し、かつ5-FUの血漿濃度（[5-FU]）をインビトロで投薬する段階を含み、

・治療サイクル1の初回用量D(1)が多くても2500 mg/m²であり、

・各サイクル*i*において、次の治療サイクル*i*+1の次の用量D(*i*+1)が、以下の決定スキーム：

- [5-FU] < 100 μg/Lであれば、 $D(n+1) = D(n) \times 1.40$ 、
- 100 [5-FU] < 200 μg/Lであれば、 $D(n+1) = D(n) \times 1.30$ 、
- 200 [5-FU] < 300 μg/Lであれば、 $D(n+1) = D(n) \times 1.20$ 、
- 300 [5-FU] < 400 μg/Lであれば、 $D(n+1) = D(n) \times 1.10$ 、
- 400 [5-FU] < 500 μg/Lであれば、 $D(n+1) = D(n) \times 1.05$ 、
- 500 [5-FU] < 600 μg/Lであれば、 $D(n+1) = D(n) \times 1.025$ 、
- 600 [5-FU] < 650 μg/Lであれば、 $D(n+1) = D(n)$ 、
- 650 < [5-FU] < 700 μg/Lであれば、 $D(n+1) = D(n) \times 0.975$ 、
- 700 [5-FU] < 800 μg/Lであれば、 $D(n+1) = D(n) \times 0.95$ 、
- 800 [5-FU] < 900 μg/Lであれば、 $D(n+1) = D(n) \times 0.90$ 、
- 900 [5-FU]であれば、 $D(n+1) = D(n) \times 0.80$

を用いて決定される、方法にも関する。

【0034】

このように、本発明による方法は、FOLFIRIレジメンまたは類似のレジメンによって治療される癌患者に関する。

【0035】

上記の決定アルゴリズムは、FOLFIRIレジメンに従う癌患者について開発および試験されている。

【0036】

FOLFIRI (Douillard. J. Y., et al: Lancet 355: 1041-1047, 2000) : 以下を含む、15日毎のサイクル。

400 mg/m² の5-FUボラス

+ 1日目にエルボリン（葉酸カルシウム、100 mg/m²）、

+ 1日目に開始して2日目に終了する46時間の5-FU（初回用量D(1) = 2500 mg/m²または患者が5-FUに対する感受性の増加を有する場合にはそれ未満、以下を参照されたい）

+ 1日目に180 ~ 250 mg/m² のイリノテカン

【0037】

背景のセクションにおいて言及した通り、5-FU用量を最適化するためのアルゴリズムを、特定の治療レジメンから別の全く異なる特異的治療レジメンに移すことはできない。

【0038】

上記のアルゴリズムは、FOLFIRIレジメン（上記を参照されたい）によって治療される癌患者に関して作成されかつ試験されていることから、これらの特定のレジメンおよび類似のレジメンに関して正確である。実際に、5-FUの連続注入の持続期間、葉酸またはイリノテカンの存在などのパラメータを有意に変更することはできない。しかし、これらのパラメータの小さい変動は決定アルゴリズムの正確性を損なわない。

【0039】

このように、FOLFIRIレジメンと類似のレジメンは、2つの連続するサイクルが約2週間離される反復治療サイクルを含み、各治療サイクルが、

- ボラスとして投与される0 ~ 500 mg/m² の5-フルオロウラシル（5-FU）、

- 0 ~ 600 mg/m² の葉酸またはその塩、

- 43 ~ 49時間の連続注入によって投与される用量D(*i*) (mg/m²) の5-FU、および

- 0 ~ 500 mg/m² のイリノテカン

を含む、レジメンとして定義されうる（サイクルは通常の場合では2週間離される。しかし特定のサイクル後に有意な毒性が観察される場合には、次のサイクルを約1週間または数週間遅らせてもよく、このように2つのサイクルを約3週間またはそれより長い期間離してもよい）。

【0040】

各サイクル*i*は、連続注入で投与される5-FUの用量 $D(i)$ 以外は、前回のサイクル($i-1$)と好ましくは同一であり、該5-FUの用量 $D(i)$ は、前回のサイクルの5-FUの連続注入中に採取した患者の血液試料から測定された5-FU血漿濃度と上記の決定アルゴリズムとに基づいて最適化される。

【0041】

上記の通り、5-FUの連続注入の期間を、FOLFIRIプロトコルの46時間と比較して有意に変更しなくてもよい。しかし、5~10%の変動はアルゴリズムの正確性を損なわず、このように5-FUの連続注入の持続期間は、43~49時間の間に含まれてもよい。しかし、好ましい態様において、5-FUの連続注入の持続期間は、44~48時間の間、好ましくは45~47時間の間に含まれ、および最も好ましくは約46時間である。本発明に従って、期間に適用される場合の「約」という用語は、明記された値の前後半時間の増加または減少を意味すると意図される。

【0042】

上記の決定アルゴリズムが作成されかつ試験されている特定の治療レジメンは、各サイクル*i*において400 mg/m²の5-FUボーナスを含む。しかし、治療サイクルにおける葉酸またはオキサリプラチンの存在とは逆に、5-FUボーナスの存在は、決定アルゴリズムの正確性にとって重要なパラメータではない。

【0043】

実際に、5-FUボーナスは、存在する場合、5-FUの連続注入の開始前に投与される。通常、5-FUボーナスが投与される場合、43~49時間の5-FU注入は5-FUボーナスの直後である。加えて、5-FUは血液中での半減期が非常に短いため、5-FUの血漿濃度は5-FUボーナスの終了後に非常に急速に減少し、その結果、5-FUボーナスの用量が500 mg/m²を超えないという条件で、5-FUボーナス用量は、連続注入中の5-FUのプラトーに達した血漿濃度に影響を及ぼさないため、決定アルゴリズムに影響を及ぼさない。しかし、好ましい態様において、各治療サイクル*i*は、公知のFOLFIRIレジメンと同様に、用量約400 mg/m²の5-FUがボーナスで投与されるように行われる。

【0044】

全ての本発明において、任意の治療剤の用量（5-FU、葉酸、およびオキサリプラチンが含まれる）に適用される場合の「約」という用語は、明記された値の上下10%の増加または減少を意味すると意図される。

【0045】

上記の通り、葉酸は、各治療サイクル*i*に必ず存在する。葉酸、すなわちN-(5-ホルミル-(6R,S)-5,6,7,8-テトラヒドロプテロイル)-L-グルタミン酸は、化学合成によって得られた場合、その2つの(6R)（この異性体が右旋性であることからD-葉酸とも呼ばれる）および(6S)（この異性体が左旋性であることからL-葉酸とも呼ばれる）ジアステレオマー型の等モル混合物によって形成される。(6,S)異性体のみが産物の周知の薬理的活性を有するが、他のものはそれを完全に欠如することが知られている。全ての本発明において、葉酸またはその塩は、L-葉酸およびD-葉酸のラセミ型混合物として投与されてもよいが、このように葉酸またはその塩の任意の用量は、L-葉酸の用量として表記される。このように、0~600 mg/m²の葉酸の範囲に言及する場合、用量0~600 mg/m²のL-葉酸が患者に投与されることを意味する。その結果、L-葉酸およびD-葉酸のラセミ混合物が投与される場合、葉酸の全（L-葉酸およびD-葉酸）用量は0~1200 mg/m²の間に含まれ、そのためL-葉酸の用量は0~600 mg/m²の間に含まれる。

【0046】

上記の決定アルゴリズムが作成されかつ試験されている特定の治療レジメンにおいて、

10

20

30

40

50

葉酸の用量（すなわちL-葉酸の用量）は100 mg/m²である。このように決定アルゴリズムは、0～600 mg/m²の用量に関して適切でありうる。好ましい態様において、各サイクルiにおいて投与される葉酸の用量は、24～360 mg/m²の間に含まれ、好ましくは45～240 mg/m²、より好ましくは56～180 mg/m²、さらにより好ましくは80～120 mg/m²の間に含まれる。最も好ましくは、各サイクルiにおいて投与される葉酸の用量は、公知のFOLFIRIレジメンと同様に約100 mg/m²である。

【0047】

上記の通り、イリノテカンも同様に各治療サイクルiにおいて必ず存在する。上記の決定アルゴリズムは、イリノテカンの別個の量を有するFOLFIRIレジメンにおいて作成され、試験されていることから、決定アルゴリズムは、上記のパラメータによって、ならびに

10

【0048】

加えて、本発明による決定アルゴリズムはさらに、EGFR（上皮細胞増殖因子受容体）に対するモノクローナル抗体（セツキシマブまたはパニツムマブ）、またはVEGF（血管内皮増殖因子）に対するモノクローナル抗体（ベバシズマブ）の投与が追加されるFOLFIRIレジメンによって治療された患者において、有効性が確認されている。このように、上記の本発明による方法のさらなる態様において、治療はさらに、各サイクルiにおいて抗癌性モノクローナル抗体、好ましくはEGFRまたはVEGFに対するモノクローナル抗体、好ましくはセツキシマブ、パニツムマブ、またはベバシズマブの患者への投与を含む。

20

【0049】

本出願において、「D(i)」は常に、43～49時間の連続注入でサイクルiにおいて患者に投与される5-FUの用量を指す。サイクル(n+1)で投与される次回の用量D(n+1)の決定は、サイクルnで投与される前回の用量D(n)、および前回のサイクルnの5-FUの連続注入中に採取された患者の血液試料から測定された5-FUの血漿濃度（[5-FU]）の値に依存する。代表的であるためには、測定される5-FU血漿濃度は、プラトーに達した5-FUの血漿濃度でなければならない。

【0050】

5-FUは血液中での半減期が非常に短いので、5-FUの血漿濃度は、5-FUの連続注入の終了後非常に急速に減少する。その結果、代表的であるためには、前回のサイクルnにおいて患者から採取される血液試料は、連続注入の終了前に採取されなければならず、終了後ではない。

30

【0051】

加えて、5-FUの血漿レベルは通常、5-FUの連続注入の開始の約1時間後にプラトーに達する。より確実にするために、時に5-FUの連続注入の開始後1時間半待つことによってほとんどの患者が確実にプラトーに達していると考えられる。その結果、血液試料は、連続注入の開始の少なくとも1時間後、好ましくは少なくとも1時間半後、さらにより好ましくは少なくとも2時間後かつ連続注入の終了前に採取されてもよい。

【0052】

しかし、何人かの患者において、5-FUの血漿濃度のプラトーに達するまでに必要な時間はより長い。このように、好ましい態様において、血液試料は前回のサイクルnにおいて5-FUの連続注入の後半部分で採取される。有利には、血液試料はサイクルnにおいて、5-FUの連続注入の終了の15分前～22時間前、好ましくは30分前～10時間前、より好ましくは1時間前～5時間前、および最も好ましくは2～3時間前で採取されている。

40

【0053】

または、一般的に5-FUの連続注入の開始の約1時間後にプラトーに達することから、5-FUの連続注入の開始後可能な限り速やかに、すなわち連続注入の開始の少なくとも1時間後、好ましくは少なくとも1時間半後、およびさらにより好ましくは2時間後に可能な限り速やかに、プラトーでの薬物動態分析のために血液試料を採取することが、他の局面に有益

50

である場合がある。実際に、連続注入は約46時間であり、患者は通常、病院に留まる時間が可能な限り短いことを望む。5-FUの連続注入の設定は病院において当業者によって行われるべきであるが、連続注入の残りの間に患者が帰宅し家にいることができる送達デバイスがある。その場合、これによって、連続注入による次の5-FU用量の薬物動態分析および算出に必要な血液試料を患者が病院から帰る前に採取する条件で、患者のクオリティオブライフを有意に改善させると考えられる。

【0054】

5-FUの血漿レベルは通常、5-FUの連続注入の開始の約1時間後にプラトーに達することから、別の好ましい態様において、血液試料は、前回のサイクルnにおいて5-FUの連続注入の開始の少なくとも1時間後であるが連続注入の前半部分において、すなわち5-FUの連続注入の開始の1時間後～23時間後、好ましくは5-FUの連続注入の開始の1時間半後～10時間後、好ましくは5-FUの連続注入の開始の1時間半後～5時間後、好ましくは5-FUの連続注入の開始の1時間半後～3時間後、または5-FUの連続注入の開始の2時間後～5時間後、好ましくは2時間後～4時間後、または5-FUの連続注入の開始の2時間後～3時間後で採取される。

10

【0055】

癌患者のレジメンにおいて、5-FUの初回用量D(1)は、サイクル1において43～49時間の連続注入で投与されなければならない。この用量は通常、患者が5-FUに対する感受性の増加を示すことを判定されている場合を除き、約2500 mg/m²の標準用量（FOLFIRIレジメンにおいて用いられる標準用量）に固定される。

20

【0056】

「5-FUに対する感受性の増加」とは、対照対象と比較して、対象における同化経路によって代謝される5-FUの百分率の増加を意味する。「対照対象」において、投与された5-FUの20%が同化経路によって代謝される。5-FUに対して増加した感受性を有する患者において、この百分率は増加し、好ましくは投与された5-FUの少なくとも40%、少なくとも60%、少なくとも80%、少なくとも90%、または少なくとも95%は、同化経路によって代謝される。

【0057】

5-FUに対する増加した感受性を有する患者の場合、初回用量D(1)を減少させ、かつ次に決定アルゴリズムを同様に適用する。このようにすれば、高いグレードの毒性のリスクはなく、悪くとも良性のグレードIの毒性のみが得られるはずである。その場合は、決定アルゴリズムを用いて本発明による方法により、最大耐容量に達するよう各サイクルで5-FUの用量D(i)を最適化することができる。

30

【0058】

このように、患者は好ましくは、治療の開始前に5-FUの感受性の増加に関する診断に供され、得られた診断に応じて初回用量D(1)は決定される。

【0059】

本発明による方法の好ましい態様において、サイクル1における連続注入によって投与される5-FUの用量D(1)は、多くても約2500 mg/m²であり、かつ5-FUに対する感受性が増加している可能性がある患者の治療前診断に基づいて決定されている。

40

【0060】

EP 1 712 643出願は、対象の5-FUに対する感受性の増加を診断するための方法に関し、その全内容が参照により本明細書に組み入れられる。

【0061】

簡単に説明すると、5-FUに対する患者の感受性の増加に関する診断は好ましくは、以下のインビトロ試験のうちの少なくとも2つを組み合わせることによって、患者の少なくとも1つの生物学的試料から行われる。

(a) DPD遺伝子における有意な変異の存在の分析、

(b) ウラシルの血漿濃度の測定、および

(c) ジヒドロウラシル血漿濃度 / ウラシル血漿濃度の比 (UH₂/U比) の測定。

50

【 0 0 6 2 】

「生物学的試料」は、血液試料、臓器試料（例として生検）、骨髓試料等が含まれる、患者から採取された任意の試料を意味する。ウラシルおよびジヒドロウラシルの血漿濃度を測定するために、生物学的試料は、好ましくは血液試料または血漿試料である。DPD遺伝子における有意な変異の存在の分析に関して、試料は、血液試料、臓器試料（例として患者から採取された部分転移リンパ節から単離された細胞）が含まれる有核細胞を含む患者からの任意の生物学的試料であってもよい。好ましくは、全ての場合において、該生物学的試料は血液試料または血漿試料である。

【 0 0 6 3 】

DPD遺伝子における「変異」は、置換（塩基転換のみならず塩基転位）、欠失および挿入が含まれるDPD遺伝子の核酸配列の任意の改変を意味する。

10

【 0 0 6 4 】

DPD遺伝子における「有意な変異」は、DPD酵素活性の減少を生じる変異として定義される。好ましくは、DPD遺伝子における有意な変異によって、DPD酵素活性の少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、または少なくとも90%のDPD酵素活性の減少が起こる。そのような変異は当業者に公知である。特に、以下の表1のDPD遺伝子における変異は、DPD遺伝子の有意な変異として見なされる。

【 0 0 6 5 】

（表 1）DPD遺伝子における公知の有意な変異

変異	DPD 遺伝子中の 位置	DPD遺伝子レベルに おける結果	DPDタンパク質レベルに おける結果
R21 終止 (=C61T)	エキソン 2	61位におけるシトシンの チミンによる置換	早期終止コドン => DPD活性 なし
欠失 TCAT295	エキソン 4	295位における 4塩基の欠失	早期終止コドン => DPD活性 なし

20

30

L155 終止 (=T464A)	エキソン 5	464位におけるチミンの アデニンによる置換	早期終止コドン => DPD活性なし
欠失 T812	エキソン 8	812位における チミンの欠失	早期終止コドン => DPD活性なし
欠失 TG1039	エキソン 10	1039位における 4塩基の欠失	早期終止コドン => DPD活性なし
E386 終止 (=G1156T)	エキソン 11, コドン 386	1156位における グアニンのチミンによる 置換	早期終止コドン => DPD活性なし
I560S (=T1679G)	エキソン 13,	1679位における チミンのグアニンによる 置換	立体構造変化 => DPD活性の 部分的喪失 または 完全喪失
欠失 C1897	エキソン 14	1897位における シトシンの欠失	DPD基質結合 部位における 終止コドン => 患者における DPD活性の 完全な喪失
IVS14+1G >A	イントロン 14	イントロンの開始部に おけるグアニンの アデニンによる置換	プレメッセンジャー RNA転写時の エキソン14の 完全な欠失 (165 bpの喪失) => DPD活性の 完全な喪失
D949V (=A2846T)	エキソン 22	2846位における アデニンのチミンによる 置換	補因子結合または 電子輸送の直接干渉、 変化した[4Fe-4S]機能

10

20

30

40

50

【 0 0 6 6 】

表1において記載されるものなどの有意な変異は、当業者に公知の任意の方法を用いて血液試料から検出されてもよい。例として、ハイブリダイゼーションのプロープおよびアッセイ法、マイクロアッセイ法、またはシークエンシングを用いてもよい。

【 0 0 6 7 】

ウラシルおよびジヒドロウラシルの血漿濃度は、当業者に公知の任意の技術を用いて血液試料または血漿試料から測定されてもよい。特に、これらの濃度は、UV検出を伴うHPLCを用いて、Thermo Electron (Courtaboeuf, France) によって販売されるHypercarb (商標) カラムなどの全多孔性球状炭素粒子からなる静止相を有するHPLCカラムを用いて血液試料または血漿試料から測定されてもよい。

【 0 0 6 8 】

なおより好ましくは、インビトロ試験のうちの少なくとも2つを組み合わせることによって、前記患者の少なくとも1つの生物学的試料から5-FUに対する該患者の増加した感受性に関する診断を含む、本発明による方法において、3つ全てのインビトロ試験が行われ、かつ初回用量D(1)が、以下の決定アルゴリズムを用いて決定されている。

(a) - DPD遺伝子における有意な変異が検出されず、かつウラシル血漿濃度が $15\mu\text{g/L}$ 未満である場合に、または

- DPD遺伝子における有意な変異が検出されず、かつウラシル血漿濃度が少なくとも $15\mu\text{g/L}$ であるが、 UH_2/U 比が少なくとも6である場合に、 2500 mg/m^2 の標準用量D(1)がサイクル1において該患者に投与され、

(b) 他の全ての場合において、

- 6 UH_2/U 比であれば、D(1)が 1750 mg/m^2 であり、
- 3 UH_2/U 比 <6 であれば、D(1)が 1250 mg/m^2 であり、
- 1 UH_2/U 比 <3 であれば、D(1)が 750 mg/m^2 であり、
- UH_2/U 比 <1 であれば、該患者が5-FUによって治療されないことが好ましい。

【0069】

任意の5-FU投与の前に、5-FUに対する増加した感受性を有する患者を検出するためのそのようなプロトコルを用いて、サイクル1において投与される初回5-FU用量D(1)は調節され、かつ重度の毒性は通常観察されない。より正確には、5-FUに対する初期の増加した感受性の検出および用量調節のこのプロトコルを用いると、最初の治療サイクル後に、毒性が通常観察されないか、またはグレード1の毒性のみが観察される。

【0070】

次のサイクルにおいて43~49時間注入で次の5-FU用量が投与される上記の方法は通常、少なくともグレード2の毒性を観察することなく適用されうる。DPD欠損は5-FUの毒性に関係する真の主要な要因であることから、増加した5-FU感受性の早期検出によりおよび43~49時間の注入で投与される5-FUの初回サイクルの用量D(1)の調節により、ほぼ全ての症例において少なくともグレード2の毒性の発生を防ぐことができる。このように、本発明による上記の方法は、ほぼ全ての症例においていかなる変更もなく適用されうる。

【0071】

しかし、非常にまれな症例において、少なくともグレード2の毒性が観察される場合、以下の表2において記載される以下のプロトコルを、観察された毒性のタイプによらず用いてもよい。

【0072】

(表2)

10

20

30

毒性のタイプ (CTCAE V3.0 グレード)	初回用量 (mg/m ² /サイクル)	
	5-FU ポーラス	5-FU 43～49時間の連続注入
	400 mg/m ² 1日目	2400 mg/m ² または5-FUに対する感受性の増加が 検出されている場合にはそれ未満
	サイクル2における5-FUの用量調節 (mg/m ² /サイクル)	
貧血 (全てのグレード)	変更なし	変更なし
前投薬にもかかわらず、 <u>グレード4の悪心 および/または嘔吐</u>	適合させた制吐剤療法 耐えられない場合は治療を中止	
<u>グレード3または4の好中球減少症または 血小板減少症</u> グレード4の好中球減少症に関連する、 グレード2の発熱(口腔測定値が38℃以上 または24時間で3℃上昇し38.1℃以上) として定義される発熱性好中球減少症。	300、次に 200*	20%減少**
<u>グレード3または4の下痢</u>		
<u>グレード3または4の口内炎</u>		
≧グレード2の心毒性	治療を中止する	
グレード3または4の皮膚毒性	300、次に 200*	20%減少 20%**
グレード3または4のアレルギー	治療を中止する	
神経小脳 (neurocerebelleuse)	治療を中止する	
脱毛 (全てのグレード)	変更なし	変更なし
局所的耐性 (全てのグレード)	変更なし	変更なし
化学療法剤に明らかに関連がある 他の毒性 - グレード1 および 2 - グレード3 - グレード4	変更なし 300、次に200* 治療を中止	変更なし 20%減少** 治療を中止

10

20

30

* 5-FU：2用量低減後に血液毒性が再発する場合、5-FUポーラスの投与を中止する。

葉酸：葉酸の用量は通常変更されない。

**：先の治療サイクルにおいて投与された前回の5-FU (mg) 用量と比較。

【0073】

本発明による方法は、FOLFIRIレジメンまたは類似のレジメンを用いて治療される可能性がある疾患を患っている患者のために意図される。そのような疾患には、特に結腸直腸癌、胃癌、肝管癌、膵臓癌、食道癌、または乳癌が含まれる。

【実施例】

【0074】

実施例1. FOLFIRIレジメンによって治療した患者の分析

本発明には、FOLFIRIレジメンによって治療される患者が含まれ、本発明は、5-FUとイリノテカンの投与を調整するための遺伝的要因および薬物動態要因を特定すること、ならびに進行結腸直腸癌の第一選択の化学療法における個々の用量調節の影響を明らかにすることを目標とした。

【0075】

5-FUに関して試験された遺伝的要因には、以下が含まれる。

- TS (チミジル酸シンターゼ) の二重多型、すなわち一塩基多型 (SNP) を有する5'-非翻訳領域内の28塩基対タンデムリピート配列：ヘテロ接合 (2R/3R) またはホモ接合 (3R/3R

40

50

）配置のいずれかにおけるダブルリピート（2R）の代わりのトリプルリピート（3R）の存在は、TS発現を増加させ、その結果5-FUの感受性を増加させることが示唆されており、従って5-FU有効性の起こりうる増加および5-FU投与による毒性を発症するリスクの増加をもたらす。

- DPD（ジヒドロピリミジンデスヒドロゲナーゼ）SNPs（IVS 14 + 1 G>A、2846 A>T、1679 T>Gおよび464 T>A）：DPD遺伝子におけるこれらの変異のいずれかの存在は、5-FUの感受性を増加させ、それに伴っておそらく有効性を増加させ、かつ5-FU投与による毒性を発症するリスクを増加させる。

- MTHFR（メチレン-テトラヒドロ葉酸レダクターゼ）SNPs（677 C>Tおよび1298 A>C）：これらの変異は、酵素活性の低減を引き起こし、このことは5-FUの細胞障害活性（それに伴う潜在毒性）にとって都合がよいことが示唆されている。

【0076】

イリノテカンに関して試験された遺伝的要因には、以下が含まれる。

- UGT 1A1（ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素1A1）多型（図1）：UGT酵素レベルは主に転写制御を通して調節されること、およびプロモーター構造の変動は転写速度に影響を及ぼすことが明らかにされている。特に、近位プロモーターにおける一連のTAリピートは、長さが5個から8個まで様々であり、リピートの数が多ければ多いほど、遺伝子の転写活性は効率が低くなり、かつイリノテカンによって誘導される毒性のリスクは最も高くなる。

【0077】

最も一般的な対立遺伝子は、六（6）リピートおよび七（7）リピートを有する対立遺伝子であり、そのため、ほとんどの患者は、6/6遺伝子型（6リピート2個）、6/7（6リピート1個および7リピート1個）または7/7（7リピート2個）遺伝子型を有するが、何人かの患者は、5/6（5リピート1個および6リピート1個）、または5/7（5リピート1個および7リピート1個）遺伝子型を有する場合がある。

【0078】

加えて、他の2つのUGT1A遺伝子型（エキソン1におけるG71Rおよびエキソン5におけるY486D）が分析される。これらの遺伝子型は、アジア人集団に存在し、かつジルベール症候群の原因である。カフカス人集団では、ジルベール症候群は、上記の7/7の多型による（Rouits et al, Clin Cancer Res. 2004 Aug 1;10(15):5151-9）。

【0079】

患者および方法

患者

全体で患者90人を試験した。全員を進行結腸癌のためにイリノテカン、フルオロウラシル、およびロイコボリン（FOLFIRIレジメン）が含まれる治療に従って治療した。

【0080】

他の適格基準には以下が含まれる。

- 第一選択の治療
- 年齢18歳以上で推定平均余命少なくとも3ヶ月
- 測定可能な転移病変
- フルオロウラシルの投与前の正常な骨髄および臓器機能（特に心機能）

【0081】

書面でのインフォームドコンセントを全ての患者から得た後、末梢血試料を生体分子分析のために採取した。

【0082】

コンピューター断層撮影スキャンを行って、転移病変を、治療開始前、その後3ヶ月毎に測定した。

【0083】

患者の初期特徴を以下の表3に記載する。

【0084】

10

20

30

40

50

(表3) 患者の初期特徴

臨床データ		症例数	割合 (%)	
性別	男性	62	69	
	女性	28	31	
PS	0-1	86	95.5	
	2-3	4	4.5	
年齢の中央値 (歳)		64.3		
範囲 (歳)		23-82		10
腫瘍部位	結腸	69	76.6	
	直腸	21	23.4	
転移部位				
特有部位	肝臓	53	58.9	
	肺	11	12.2	
	腹膜癌症	6	6.7	
	結節	2	2.2	20
部位の数>1		18	20.0	
第一選択処置		84	93.3	

【0085】

治療

200 mg/m²の静脈内ロイコボリンボースおよび400 mg/m²の5-FUの10分間の静脈内注射の後、46時間連続注入での5-FUの初回用量を50%減少させた、DPDの有意な変異の症例を除き、5-FUをバッテリー操作ポンプにより初回用量2,500 mg/m²で2週間毎に46時間投与した。

【0086】

46時間連続注入での5-FUの用量を、5-FUの血漿濃度(定常状態濃度)を43時間後に測定する本発明による方法を用いて調整した。

【0087】

イリノテカン5-FUの前に2時間投与され、UGT 1A1 7/7遺伝子型群に関して低減なしで初回用量は180 mg/m²であった。

【0088】

進行が報告されるまで治療を継続した。

【0089】

患者の遺伝子型同定

ゲノムDNAを末梢血白血球において単離した。

【0090】

TSの二重多型、すなわち一塩基多型(SNP)を有する5'-非翻訳領域内の28塩基対タンデムリピート配列をPCR法およびRFLP法によって分析した(図1)。

【0091】

TS発現の「低い」または「高い」は、Kawakami et alによって記載される分類に従う。

【0092】

DPD SNPs (IVS 14 + 1 G>A、2846 A>T、1679 T>Gおよび464 T>A)、MTHFR SNPs (677 C>Tおよび1298 A>C)およびUGT 1A1多型(図1)をピロシーケンシングによって調べた。

【0093】

統計分析

30

40

50

統計分析は、カイ二乗検定、線形回帰分析、およびカプラン-マイヤー法を用いた。

【 0 0 9 4 】

結果

実施治療

46時間連続注入のための5-FUの初回用量

5-FUに対して起こりうる感受性の増加が先に検出されたことに基づいて、初回サイクルの46時間連続注入のための初回5-FU用量を以下の通りに調節した。

【 0 0 9 5 】

(表 5) 46時間連続注入のための初回5-FU用量の調節

D (サイクル1) (標準用量に 対する割合(%))	患者数	患者の割合(%)
≥ 100	77	85.5
50 < D < 100	10	11.1
≤ 50	3	3.4

10

【 0 0 9 6 】

46時間連続注入のための5-FUの最適用量

46時間連続注入のために次回の5-FU用量を各サイクルで算出することができる本発明による調節法を用いて、各患者の用量を最適用量に安定化させた。

【 0 0 9 7 】

標準用量2500 mg/m²/サイクルの百分率として表記される、得られた最適用量の範囲を、以下の表6に表す。

【 0 0 9 8 】

(表 6) 46時間連続注入のための5-FUの最適用量

最適用量 (標準用量に 対する割合(%))	患者数	患者の割合(%)
< 90	10	11.1
90 ≤ D ≤ 110	42	46.7
> 110	38	42.2
> 120	15	16.6

30

【 0 0 9 9 】

結果は、ほとんどの患者(53.3%)において最適用量が標準用量(±10%)から変更されていることを明らかに示している。より正確には、最適用量は以下のとおりである。

- 患者の46.7%において標準用量と比較して、10%より多く減少する(最適用量<2250、患者の11.1%)または10%より多く増加する(最適用量>2750、患者の42.2%)。加えて、最適用量は患者の16.6%において20%より多く増加し(最適用量>3000)、これは患者の有意な比率を表す。

- 標準用量±10%におおよそ等しいのは患者のわずか46.7%に過ぎない。

【 0 1 0 0 】

これらの結果は、標準用量が不適切であることを強調し、従って本発明による方法の重要性を強調する。

【 0 1 0 1 】

遺伝子型同定

40

50

結果を以下の表4に表示する。

【 0 1 0 2 】

(表 4) UGT 1A1、TS、DPDおよびMTHFRの多型の分布

		患者数	頻度 (%)	
TS多型	2R/2R	22	24.4	
	2R/3R	43	47.8	
	3R/3R	24	26.7	
	2R/4R	1	1.1	
TS発現	「高い」	59	65.6	10
	「低い」	31	34.4	
MTHFR 1298 A>C	A/A	37	41.1	
	A/C	45	50.1	
	C/C	8	8.9	
MTHFR 677 C>T	C/C	45	50.0	
	C/T	35	38.9	
	T/T	10	11.1	
DPD	2846 A>T	1	1.1	20
	IVS 14 + 1G>A	2	2.2	
UGT 1A1	5/6	1	1.1	
	5/7	1	1.1	
	6/6	37	41.1	
	6/7	39	43.3	
	7/7	12	13.4	

【 0 1 0 3 】

30

このように、患者3人は、DPD遺伝子における有意な変異の存在により、2500 mg/m²の標準用量と比較して50%減少させた5-FUの初回用量を、46時間連続注入で投与された。

【 0 1 0 4 】

UGT 1A1 7/7遺伝子型を有し、従ってイリノテカン毒性のリスクが増加している患者もまた、分析した群において存在した。

【 0 1 0 5 】

毒性

治療は全体的に、良好な忍容性を示した。グレード1~2 (91.3%)の事象が264例でありかつグレード3~4の事象が25例 (8.7%)のみである、毒性事象289例が存在した。

【 0 1 0 6 】

40

イリノテカンが介在する毒性

UGT 1A1 7/7遺伝子型の群 (患者12人、全集団の13.4%)は、より高い毒性リスク、すなわち26.2%のグレードIII~IVの好中球減少症および下痢に統計学的に相関した (p=0.047)。このことは、UGT 1A1 7/7遺伝子型が検出されたにもかかわらず、イリノテカンの初回用量を減少させておらず、イリノテカンの用量を治療過程で調節しなかったことから驚くにはあたらない。

【 0 1 0 7 】

5-FUが介在する毒性

対照的に、初回の用量を低下させた (-50%)後に調節を行うと、DPD SNP群において観察されたのは、グレード4の好中球減少症1例のみ (3%)であり、これはそのような変異

50

した障害DPD遺伝子を有する患者にとって非常に満足できる結果である。

【0108】

反応率

全反応率は42.3%であり、全生存期間の中央値および無進行生存期間の中央値はそれぞれ、28ヶ月および10ヶ月であった(図2)。

【0109】

UGT 1A1 7/7 遺伝子型群(患者12人、全集団の13.4%)はまた、FOLFIRIレジメンに対するより短い反応率に、統計学的に相関した(16.7%)。

【0110】

677 C>Tに関してC/Cまたは1298 A>Cに関してA/Aに関連する3R/3R TS遺伝子型を有する患者(患者20人=22.2%)の全生存期間は、5-FUおよびロイコボリンのみが含まれるレジメンについて既に観察されたように、別の遺伝子型を有する患者の生存期間より統計学的に短くなかった。

10

【0111】

考察

本試験は、フルオロウラシル、ロイコボリン、およびイリノテカン(FOLFIRIレジメン)によって治療した進行結腸直腸癌患者90人の均一なコホートにおいてDPD、TS、MTHFR、およびUGT 1A1の多型をいずれも分析した。

【0112】

5-FUについての薬物動態の用量調節により、この治療は有効であり、5-FUの用量調節のおかげで良好な忍容性を示し、5-FUの用量調節を行わない通常のFOLFIRIレジメンと比較して重度の毒性の副作用の発生率が低下した。

20

【0113】

加えて、本発明による調節法によって、毒性を増加させることなく、患者の有意な数において5-FUの用量を有意に増加させることができ、このように標準用量を用いる場合より有効な治療が得られる。

【0114】

結論として、個々の用量調節を薬物動態の追跡と組み合わせたDPD SNPの遺伝子型同定は、反応率を最適化して重度の有害な副作用を減少させることによって、FOLFIRIレジメンを有意に改善することができる。

30

【0115】

実施例2. FOLFIRI + セツキシマブレジメンによって治療した患者の分析

患者および方法

患者

第二選択の化学療法後に第一選択の化学療法に修正した(2007年7月)転移性結腸直腸腺癌を有する年齢80歳未満の患者90人、PS 2、臓器機能正常。全DPD欠損なし。

【0116】

治療

セツキシマブ: 標準用量(400 mg/m² D1)の後に250 mg/m²を毎週。

【0117】

5-FUの感受性が増加した場合に46時間の連続注入での5-FUの初回用量を50%減少させたことを除き、200 mg/m²の静脈内ロイコボリンのボラスおよび400 mg/m²の5-FUの静脈内注射を10分間の後、5-FUを初回用量2,500 mg/m²(±10%、すなわち2200~2800 mg/m²)でバッテリー操作ポンプにより2週間毎に46時間投与した。5-FU感受性の増加が観察されない高齢患者では、医師は、5-FU感受性の増加が観察されなかったにもかかわらず、5-FUの用量を減少させることを決定した。

40

【0118】

46時間連続注入での5-FUの用量を、5-FU血漿濃度が43時間後(定常状態濃度)に測定される本発明による方法を用いて調整した。

【0119】

50

イリノテカンを、70～340 mg/m²の間に含まれる用量で5-FUの前に2時間投与した。

【0120】

進行が報告されるまで治療を継続した。

【0121】

患者の遺伝子型同定

実施例1において記載した通りに行った。

【0122】

結果

5-FUの感受性の増加および初回5-FU用量

DPD変異を探索して、UH₂/U比を算出した。患者4人は、5-FUの感受性の増加を有することが見いだされた。

10

- 患者2人はDPD変異を有し、UH₂/U比はそれぞれ、6.5および5.9であった。
- 患者2人はDPD変異を有しなかったが、UH₂/U比5.4を示した。

【0123】

これらの患者（全ての患者の4.4％）では、全般的説明において記載された通りに、初回5-FU用量を25～50％減少させた。

【0124】

5-FUの最終用量

本発明による調節法の後、5-FUの最終用量は、以下であることが見いだされた。

- 患者58人（64.4％）では、標準用量2,500 mg/m²（±10％、すなわち2200～2800 mg/m²）に等しかった。
- 患者32人（35.6％）では、標準用量と比較して以下のパターンで10％より多く調節された（増加または減少した）。

20

標準用量と比較して10％より多く増加させた最終用量：患者16人（17.8％）。これらの患者では、標準用量を投与すれば、おそらく治療の有効性の減少が起こると考えられる。

標準用量と比較して10％より多く減少させた最終用量：患者16人（17.8％）。これらの患者では、標準用量を用いれば、ほぼ確実に重度の毒性が起こると考えられる。

【0125】

これらの結果は、標準用量が不適切であることをもう一度強調し、従って、本発明による方法の重要性を強調する。

30

【0126】

結論

上記の結果は、本発明による方法が、有用であり、かつセツキシマブ治療をさらに含むFOLFIRIレジメンにおいて調節されることも明らかに示している。

【0127】

参考文献一覧

Douillard, J. Y., Cunningham, D., Roth, A. D., et al: Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. Lancet 355: 1041-1047, 2000

40

Etienne M C, Lagrange J L, Dassonville O, et al: Population study of dihydropyrimidine dehydrogenase in cancer patients. *J Clin Oncol* 12: 2248-2253, 1994

Gamelin E., Boisdron-Celle M., Guérin-Meyer V., Delva R., Lortholary A., Genevieve F., Larra F., Ifrah N., Robert J. Correlation between uracil and dihydrouracil plasma ratio, and 5-fluorouracil pharmacokinetic parameters and tolerance in patients with advanced colorectal cancer. A potential interest for predicting 5-FU toxicity and for determining optimal 5-FU dosage. *J Clin Oncol*, 1999, 17, 1105-1110

10

Gamelin E., Boisdron-Celle M., Delva R., Regimbeau C., Cailleux P.E., Alleaume C., Maillet M.L., Goudier M.J., Sire M., et al. Long-term weekly treatment of colorectal metastatic cancer with fluorouracil and leucovorin : results of a multicentric prospective trial of fluorouracil dosage optimization by pharmacokinetic monitoring in 152 patients. *J. Clin. Oncol.*, 1998, 16 (4), 1470-1478

20

Gamelin E., Boisdron-Celle M. Dose monitoring of 5-fluorouracil in patients with colorectal or head and neck cancer. Status of the art. *Crit Rev Oncol Hematol*, 1999, 30, 71-79

Gamelin E, Delva R, Jacob J, Merrouche Y, Raoul JL, Pezet D, Dorval E, Piot G, Morel A, Boisdron-Celle M. Individual fluorouracil dose adjustment based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional dosage: results of a multicenter randomized trial of patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008 May 1;26(13):2099-105.

30

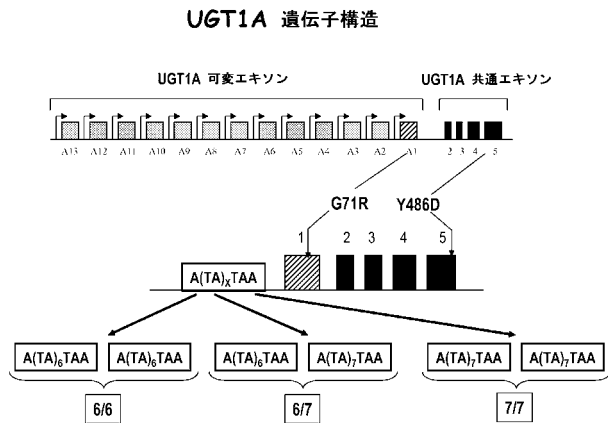
Rouits E et al. Relevance of different UGT1A1 polymorphisms in irinotecan-induced toxicity: a molecular and clinical study of 75 patients. *Clin Cancer Res*. 2004 Aug 1;10(15):5151-9.

Vanhoefer, U., Harstrick, A., Achterrath, W., Cao, S., Seeber, S., and Rustum, Y. M. Irinotecan in the treatment of colorectal cancer: clinical overview. *J. Clin. Oncol.*, 19: 1501-1518, 2001.

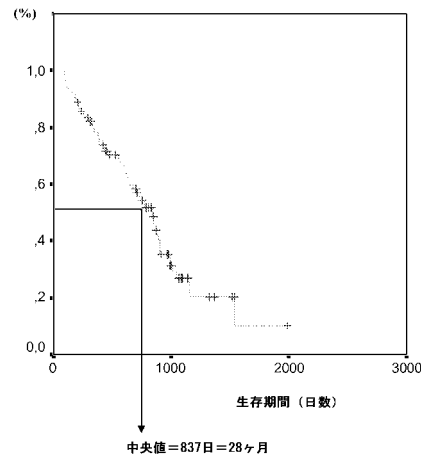
40

Ychou M, Duffour J, Kramar A, et al. Individual 5-FU adaptation in metastatic colorectal cancer: results of a phase II study using a bimonthly pharmacokinetically intensified LV5FU2 regimen. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2003, 52: 282-90.

【 図 1 】



【 図 2 】



【 誤訳訂正書 】

【 提出日 】 平成23年9月12日 (2011.9.12)

【 誤訳訂正 1 】

【 訂正対象書類名 】 特許請求の範囲

【 訂正対象項目名 】 全文

【 訂正方法 】 変更

【 訂正の内容 】

【 特許請求の範囲 】

【 請求項 1 】

癌を患っている患者の血液試料から、次の治療サイクル (n+1) のための5-フルオロウラシル (5-FU) の用量D(n+1)を決定するための方法であって、

- ・ 各治療サイクルiが、
 - ポーラスで投与される0～500 mg/m²の5-フルオロウラシル (5-FU)、
 - 0～600 mg/m²のフォリン酸またはその塩、
 - 43～49時間の連続注入で投与される用量D(i) (mg/m²) の5-FU、および
 - 0～500 mg/m²のイリノテカン

を含み、かつ

- ・ 該血液試料が、前回の治療サイクルnにおいて、5-FU灌流の開始の少なくとも1時間後かつ該灌流の終了前に該患者から採取されており、
- ・ 該方法が、
- ・ 該血液試料中の5-FU血漿濃度 ([5-FU]) をインビトロで投薬する (dose) 段階、
- ・ 以下の決定スキーム：
 - [5-FU] < 100 μg/Lであれば、D(n+1) = D(n) × 1.40、
 - 100 ≤ [5-FU] < 200 μg/Lであれば、D(n+1) = D(n) × 1.30、
 - 200 ≤ [5-FU] < 300 μg/Lであれば、D(n+1) = D(n) × 1.20、

- 300 [5-FU] < 400 $\mu\text{g/L}$ であれば、 $D(n+1) = D(n) \times 1.10$ 、
- 400 [5-FU] < 500 $\mu\text{g/L}$ であれば、 $D(n+1) = D(n) \times 1.05$ 、
- 500 [5-FU] < 600 $\mu\text{g/L}$ であれば、 $D(n+1) = D(n) \times 1.025$ 、
- 600 [5-FU] 650 $\mu\text{g/L}$ であれば、 $D(n+1) = D(n)$ 、
- 650 < [5-FU] < 700 $\mu\text{g/L}$ であれば、 $D(n+1) = D(n) \times 0.975$ 、
- 700 [5-FU] < 800 $\mu\text{g/L}$ であれば、 $D(n+1) = D(n) \times 0.95$ 、
- 800 [5-FU] < 900 $\mu\text{g/L}$ であれば、 $D(n+1) = D(n) \times 0.90$ 、
- 900 [5-FU]であれば、 $D(n+1) = D(n) \times 0.80$

を用いて $D(n)$ に応じて $D(n+1)$ を算出する段階

を含む、方法。

【請求項 2】

各サイクル*i*における5-FUの前記連続注入の持続期間が約46時間である、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

各サイクル*i*においてボラスで投与される5-FUの用量が、約400 mg/m^2 である、請求項1または2に記載の方法。

【請求項 4】

各サイクル*i*において前記患者に投与されるフォリン酸またはその塩の用量が、約100 mg/m^2 である、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

各サイクル*i*において前記患者に投与されるイリノテカンの用量が、120～300 mg/m^2 の間に含まれる、請求項1～4のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記治療が、各サイクル*i*において抗癌性モノクローナル抗体の前記患者への投与をさらに含む、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記抗癌性モノクローナル抗体が、セツキシマブ、パニツムマブ、またはベバシズマブである、請求項6に記載の方法。

【請求項 8】

前記血液試料が、サイクル*n*において5-FUの前記連続注入の終了の15分前～22時間前に採取されている、請求項1～7のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記血液試料が、サイクル*n*において5-FUの前記連続注入の終了の2～3時間前に採取されている、請求項8に記載の方法。

【請求項 10】

前記血液試料が、サイクル*n*において5-FUの前記連続注入の開始の1時間後～5時間後の間に採取されている、請求項1～7のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

サイクル1において連続注入で投与された5-FUの用量 $D(1)$ が、多くても約2500 mg/m^2 であり、かつ5-FUに対する前記患者の起こりうる感受性の増加に関する治療前診断に基づいて決定されている、請求項1～10のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

5-FUに対する前記患者の起こりうる過感受性に関する前記診断が、以下のインビトロ試験のうちの少なくとも2つを組み合わせることによって、該患者の少なくとも1つの生物学的試料から行われる、請求項11に記載の方法：

- (a) DPD遺伝子における有意な変異の存在の分析、
- (b) ウラシル血漿濃度の測定、および
- (c) ジヒドロウラシル血漿濃度 / ウラシル血漿濃度の比 (UH_2/U 比) の測定。

【請求項 13】

前記の3つのインビトロ試験が行われ、かつ初回用量 $D(1)$ が以下の決定アルゴリズムを

用いて決定されている、請求項12に記載の方法：

(a)

- DPD遺伝子において有意な変異が検出されておらず、かつウラシル血漿濃度が15 µg/L未満である場合に、または

- DPD遺伝子において有意な変異が検出されておらず、かつウラシル血漿濃度が少なくとも15 µg/Lであるが、 UH_2/U 比が少なくとも6である場合に、

2500 mg/m²の標準用量D(1)がサイクル1において前記患者に投与され、

(b) 他の全ての場合において、

- 6 UH_2/U 比であれば、D(1)が1750 mg/m²であり、

- 3 UH_2/U 比 < 6であれば、D(1)が1250 mg/m²であり、

- 1 UH_2/U 比 < 3であれば、D(1)が750 mg/m²であり、

- UH_2/U 比 < 1であれば、該患者が5-FUによって治療されないことが好ましい。

【請求項 14】

前記患者が、結腸直腸癌、胃癌、肝管癌、膵臓癌、食道癌、または乳癌を患っている、請求項1～13のいずれか一項に記載の方法。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0011

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0011】

5-FUは通常、転移状況において用いられる。加えて、それはまた、アジュバント治療として、すなわち再発が心配される限局性腫瘍について治療される患者の場合において、ますます頻繁に用いられる。重度の毒性の副作用のリスクを、そのような状況では冒すことはできない。

【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0027

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0027】

Gamelin et al (Gamelin, E et al. J Clin Oncol. 2008 May 1;26(13): 2099-105 (非特許文献6))は、8時間連続注入される5-FUと併用したフォリン酸の毎週の投与に基づく治療において5-FUの用量を調節するための方法を定義した。しかし、現在のプロトコールは一般的に、5-FUをフォリン酸および別の化学療法剤、一般的にはオキサリプラチンまたはイリノテカンと併用することから、そのようなプロトコールはもはや用いられていない。加えて、現在のプロトコールは、5-FUのかなり長い連続注入を用いる。

【誤訳訂正4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0028

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0028】

Ychou et al (Ychou M, Duffour J, Kramar A, et al. Cancer Chemother Pharmacol, 2003, 52: 282-90 (非特許文献7))は、2ヶ月に1回のLV5FU2レジメンに基づく治療において5-FU用量を増加させるための方法を記載している。しかし、現在のプロトコールは一般的に、5-FUをフォリン酸および別の化学療法剤、一般的にはオキサリプラチンまたはイリノテカンと併用することから、そのようなプロトコールももはや用いられていない。加えて、Ychouらによって記載された方法は、5-FUの用量を増加させることを意図するのみならず、有意な(グレードII～IV)の毒性が観察されない限り増加が系統的に適用される

。このように、この方法は5-FUの用量を増加させ、潜在的に治療の有効性を増加させるが、それは、5-FUの血漿レベルが有効であるが毒性でない狭いウィンドウに留まることによって重度の毒性を防ぐことができない。このように、Ychouらの方法はなおも、最良の治療において許容できない有意なリスクを患者に負わせる。

【誤訳訂正 5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 3 0

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 3 0】

本出願において、本発明者らは、5-FU灌流の終了前に採取した血液試料から測定された5-FUの血漿濃度と新規の決定アルゴリズムとに基づいて、FOLFIRIプロトコル（ボラスおよび46時間連続注入での5-FU、フォリン酸、およびイリノテカン）によって治療される患者に対して連続注入によって投与される次の5-FU用量を最適化するための方法を見いだした。

【誤訳訂正 6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 3 2

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 3 2】

発明の説明

本発明は、このように、癌を患っている患者の血液試料から、次の治療サイクル（n+1）のための5-フルオロウラシル（5-FU）の用量 $D(n+1)$ を決定するための方法であって、

- ・各治療サイクル i が、
 - ボラスで投与される $0 \sim 500 \text{ mg/m}^2$ の5-フルオロウラシル（5-FU）、
 - $0 \sim 600 \text{ mg/m}^2$ のフォリン酸またはその塩、
 - 43～49時間の連続注入で投与される用量 $D(i)$ （ mg/m^2 ）の5-FU、および
 - $0 \sim 500 \text{ mg/m}^2$ のイリノテカン

を含み、かつ

・該血液試料が、前回の治療サイクル n において、5-FU灌流の開始の少なくとも2時間後かつ該灌流の終了前に、該患者から採取されており、

該方法が、

- ・該血液試料中の5-FUの血漿濃度（[5-FU]）をインビトロで投薬する（dose）段階、
- ・以下の決定スキーム：
 - [5-FU] < $100 \mu\text{g/L}$ であれば、 $D(n+1) = D(n) \times 1.40$ 、
 - $100 \leq [5-FU] < 200 \mu\text{g/L}$ であれば、 $D(n+1) = D(n) \times 1.30$ 、
 - $200 \leq [5-FU] < 300 \mu\text{g/L}$ であれば、 $D(n+1) = D(n) \times 1.20$ 、
 - $300 \leq [5-FU] < 400 \mu\text{g/L}$ であれば、 $D(n+1) = D(n) \times 1.10$ 、
 - $400 \leq [5-FU] < 500 \mu\text{g/L}$ であれば、 $D(n+1) = D(n) \times 1.05$ 、
 - $500 \leq [5-FU] < 600 \mu\text{g/L}$ であれば、 $D(n+1) = D(n) \times 1.025$ 、
 - $600 \leq [5-FU] < 650 \mu\text{g/L}$ であれば、 $D(n+1) = D(n)$ 、
 - $650 < [5-FU] < 700 \mu\text{g/L}$ であれば、 $D(n+1) = D(n) \times 0.975$ 、
 - $700 \leq [5-FU] < 800 \mu\text{g/L}$ であれば、 $D(n+1) = D(n) \times 0.95$ 、
 - $800 \leq [5-FU] < 900 \mu\text{g/L}$ であれば、 $D(n+1) = D(n) \times 0.90$ 、
 - $900 \leq [5-FU]$ であれば、 $D(n+1) = D(n) \times 0.80$

を用いて、 $D(n)$ に応じて $D(n+1)$ を算出する段階

を含む方法に関する。

【誤訳訂正 7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】 0 0 3 3

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 0 3 3 】

本発明はまた、癌を患っている患者を治療するための方法であって、該方法が、

- ・各治療サイクル*i*が、
 - ボーラスで投与される0～500 mg/m²の5-フルオロウラシル（5-FU）、
 - 0～600 mg/m²のフォリン酸またはその塩、
 - 約46時間の灌流で投与される用量D(*i*)（mg/m²）の5-FU、および
 - 0～500 mg/m²のイリノテカン

を含む、連続治療サイクルを該患者に実施する段階、

・各サイクル*i*において、5-FU灌流の開始の少なくとも3時間後かつ該灌流の終了前に該患者から血液試料を採取し、かつ5-FUの血漿濃度（[5-FU]）をインビトロで投薬する段階を含む、

・治療サイクル1の初回用量D(1)が多くても2500 mg/m²であり、

・各サイクル*i*において、次の治療サイクル*i*+1の次の用量D(*i*+1)が、以下の決定スキーム：

- [5-FU] < 100 μg/Lであれば、D(*n*+1) = D(*n*) × 1.40、
- 100 [5-FU] < 200 μg/Lであれば、D(*n*+1) = D(*n*) × 1.30、
- 200 [5-FU] < 300 μg/Lであれば、D(*n*+1) = D(*n*) × 1.20、
- 300 [5-FU] < 400 μg/Lであれば、D(*n*+1) = D(*n*) × 1.10、
- 400 [5-FU] < 500 μg/Lであれば、D(*n*+1) = D(*n*) × 1.05、
- 500 [5-FU] < 600 μg/Lであれば、D(*n*+1) = D(*n*) × 1.025、
- 600 [5-FU] < 650 μg/Lであれば、D(*n*+1) = D(*n*)、
- 650 < [5-FU] < 700 μg/Lであれば、D(*n*+1) = D(*n*) × 0.975、
- 700 [5-FU] < 800 μg/Lであれば、D(*n*+1) = D(*n*) × 0.95、
- 800 [5-FU] < 900 μg/Lであれば、D(*n*+1) = D(*n*) × 0.90、
- 900 [5-FU]であれば、D(*n*+1) = D(*n*) × 0.80

を用いて決定される、方法にも関する。

【誤訳訂正 8】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 0 3 6

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 0 3 6 】

FOLFIRI (Douillard. J. Y., et al: Lancet 355: 1041-1047, 2000) : 以下を含む、15日毎のサイクル。

400 mg/m²の5-FUボーラス

+ 1日目にエルボリン（フォリン酸カルシウム、100 mg/m²）、

+ 1日目に開始して2日目に終了する46時間の5-FU（初回用量D(1) = 2500 mg/m²または患者が5-FUに対する感受性の増加を有する場合にはそれ未満、以下を参照されたい）

+ 1日目に180～250 mg/m²のイリノテカン

【誤訳訂正 9】

【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 】

上記のアルゴリズムは、FOLFIRIレジメン（上記を参照されたい）によって治療される癌患者に関して作成されかつ試験されていることから、これらの特定のレジメンおよび類

似のレジメンに関して正確である。実際に、5-FUの連続注入の持続期間、フォリン酸またはイリノテカンの存在などのパラメータを有意に変更することはできない。しかし、これらのパラメータの小さい変動は決定アルゴリズムの正確性を損なわない。

【誤訳訂正 1 0】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 3 9

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 3 9】

このように、FOLFIRIレジメンと類似のレジメンは、2つの連続するサイクルが約2週間離される反復治療サイクルを含み、各治療サイクルが、

- ボーラスとして投与される0～500 mg/m²の5-フルオロウラシル（5-FU）、
- 0～600 mg/m²のフォリン酸またはその塩、
- 43～49時間の連続注入によって投与される用量D(i) (mg/m²) の5-FU、および
- 0～500 mg/m²のイリノテカン

を含む、レジメンとして定義されうる（サイクルは通常の場合では2週間離される。しかし特定のサイクル後に有意な毒性が観察される場合には、次回のサイクルを約1週間または数週間遅らせてもよく、このように2つのサイクルを約3週間またはそれより長い期間離してもよい）。

【誤訳訂正 1 1】

【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】

上記の決定アルゴリズムが作成されかつ試験されている特定の治療レジメンは、各サイクルiにおいて400 mg/m²の5-FUボーラスを含む。しかし、治療サイクルにおけるフォリン酸またはオキサリプラチンの存在とは逆に、5-FUボーラスの存在は、決定アルゴリズムの正確性にとって重要なパラメータではない。

【誤訳訂正 1 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 4 4

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 4 4】

全ての本発明において、任意の治療剤の用量（5-FU、フォリン酸、およびオキサリプラチンが含まれる）に適用される場合の「約」という用語は、明記された値の上下10%の増加または減少を意味すると意図される。

【誤訳訂正 1 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 4 5

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 4 5】

上記の通り、フォリン酸は、各治療サイクルiに必ず存在する。フォリン酸、すなわちN-(5-ホルミル-(6R,S)-5,6,7,8-テトラヒドロプテロイル)-L-グルタミン酸は、化学合成によって得られた場合、その2つの(6R)（この異性体が右旋性であることからD-フォリン酸とも呼ばれる）および(6S)（この異性体が左旋性であることからL-フォリン酸とも呼ばれる）ジアステレオマー型の等モル混合物によって形成される。(6,S)異性体のみが産物の周知の薬理学的活性を有するが、他のものはそれを完全に欠如することが知られている。

全ての本発明において、フォリン酸またはその塩は、L-フォリン酸およびD-フォリン酸のラセミ型混合物として投与されてもよいが、このようにフォリン酸またはその塩の任意の用量は、L-フォリン酸の用量として表記される。このように、 $0 \sim 600 \text{ mg/m}^2$ のフォリン酸の範囲に言及する場合、用量 $0 \sim 600 \text{ mg/m}^2$ のL-フォリン酸が患者に投与されることを意味する。その結果、L-フォリン酸およびD-フォリン酸のラセミ混合物が投与される場合、フォリン酸の全（L-フォリン酸およびD-フォリン酸）用量は $0 \sim 1200 \text{ mg/m}^2$ の間に含まれ、そのためL-フォリン酸の用量は $0 \sim 600 \text{ mg/m}^2$ の間に含まれる。

【誤訳訂正 1 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 4 6

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 4 6】

上記の決定アルゴリズムが作成されかつ試験されている特定の治療レジメンにおいて、フォリン酸の用量（すなわちL-フォリン酸の用量）は 100 mg/m^2 である。このように決定アルゴリズムは、 $0 \sim 600 \text{ mg/m}^2$ の用量に関して適切でありうる。好ましい態様において、各サイクル*i*において投与されるフォリン酸の用量は、 $24 \sim 360 \text{ mg/m}^2$ の間に含まれ、好ましくは $45 \sim 240 \text{ mg/m}^2$ 、より好ましくは $56 \sim 180 \text{ mg/m}^2$ 、さらにより好ましくは $80 \sim 120 \text{ mg/m}^2$ の間に含まれる。最も好ましくは、各サイクル*i*において投与されるフォリン酸の用量は、公知のFOLFIRIレジメンと同様に約 100 mg/m^2 である。

【誤訳訂正 1 5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 7 2

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 7 2】

（表 2）

毒性のタイプ (CTCAE V3.0 グレード)	初回用量 (mg/m ² /サイクル)	
	5-FU ポーラス	5-FU 43～49時間の連続注入
	400 mg/m ² 1日目	2400 mg/m ² または5-FUに対する感受性の増加が 検出されている場合にはそれ未満
	サイクル2における5-FUの用量調節 (mg/m ² /サイクル)	
貧血 (全てのグレード)	変更なし	変更なし
前投薬にもかかわらず、 <u>グレード4の悪心 および／または嘔吐</u>	適合させた制吐剤療法 耐えられない場合は治療を中止	
<u>グレード3または4の好中球減少症または 血小板減少症</u> グレード4の好中球減少症に関連する、 グレード2の発熱(口腔測定値が38℃以上 または24時間で3℃上昇し38.1℃以上) として定義される発熱性好中球減少症。	300、次に 200*	20%減少**
<u>グレード3または4の下痢</u>		
<u>グレード3または4の口内炎</u>		
≥グレード2の心毒性	治療を中止する	
グレード3または4の皮膚毒性	300、次に 200*	20%減少 20%**
グレード3または4のアレルギー	治療を中止する	
神経小脳 (neurocerebelleuse)	治療を中止する	
脱毛 (全てのグレード)	変更なし	変更なし
局所的耐性 (全てのグレード)	変更なし	変更なし
化学療法剤に明らかに関連がある 他の毒性 - グレード1 および 2 - グレード3 - グレード4	変更なし 300、次に200* 治療を中止	変更なし 20%減少** 治療を中止

* 5-FU：2回の用量低減後に血液毒性が再発する場合、5-FUポーラスの投与を中止する。

フォリン酸：フォリン酸の用量は通常変更されない。

**：先の治療サイクルにおいて投与された前回の5-FU (mg) 用量と比較。

【誤訳訂正 1 6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 7 5

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 7 5】

5-FUに関して試験された遺伝的要因には、以下が含まれる。

- TS (チミジル酸シンターゼ) の二重多型、すなわち一塩基多型 (SNP) を有する5'-非翻訳領域内の28塩基対タンデムリピート配列：ヘテロ接合 (2R/3R) またはホモ接合 (3R/3R) 配置のいずれかにおけるダブルリピート (2R) の代わりにトリプルリピート (3R) の存在は、TS発現を増加させ、その結果5-FUの感受性を増加させることが示唆されており、従って5-FU有効性の起こりうる増加および5-FU投与による毒性を発症するリスクの増加をもたらす。

- DPD (ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ) SNPs (IVS 14 + 1 G>A、2846 A>T、1679 T>Gおよび464 T>A)：DPD遺伝子におけるこれらの変異のいずれかの存在は、5-FUの感受性

を増加させ、それに伴っておそらく有効性を増加させ、かつ5-FU投与による毒性を発症するリスクを増加させる。

- MTHFR (メチレン-テトラヒドロ葉酸レダクターゼ) SNPs (677 C>Tおよび1298 A>C) :
これらの変異は、酵素活性の低減を引き起こし、このことは5-FUの細胞障害活性 (それに伴う潜在毒性) にとって都合がよいことが示唆されている。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2008/055626

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/4745 A61K31/513 A61K31/519 A61K39/395 A61P39/00		
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 A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 712 643 A (CT REGIONAL DE LUTTE CONTRE LE [FR]) 18 October 2006 (2006-10-18) the whole document	1-6,8-14
Y	KABBINAVAR FAIROOZ F ET AL: "Health-related quality of life impact of bevacizumab when combined with irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin or 5-fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer." THE ONCOLOGIST SEP 2008, vol. 13, no. 9, 5 September 2008 (2008-09-05), pages 1021-1029, XP002538653 ISSN: 1549-490X the whole document	1-14
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ 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 document 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		Date of mailing of the International search report
24 July 2009		10/08/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Jakobs, Andreas

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2008/055626

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	PINTO C ET AL: "Phase II study of cetuximab in combination with FOLFIRI in patients with untreated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FOLCETUX study)." ANNALS OF ONCOLOGY : OFFICIAL JOURNAL OF THE EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY / ESMO MAR 2007, vol. 18, no. 3, March 2007 (2007-03), pages 510-517, XP002538654 ISSN: 0923-7534 the whole document	1-14
Y	DATABASE MEDLINE [Online] US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; June 2008 (2008-06), JEAN GARY W ET AL: "Epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies for the treatment of metastatic colorectal cancer." XP002538656 Database accession no. NLM18503402 abstract & PHARMACOTHERAPY JUN 2008, vol. 28, no. 6, June 2008 (2008-06), pages 742-754, ISSN: 0277-0008	1-14
Y	BOUCHÉ OLIVIER ET AL: "Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study--FFCD 9803." JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY : OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY 1 NOV 2004, vol. 22, no. 21, 1 November 2004 (2004-11-01), pages 4319-4328, XP002538655 ISSN: 0732-183X abstract	1-6,8-14

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2008/055626

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CICCOLINI J ET AL: "A simple and rapid high-performance liquid chromatographic (HPLC) method for 5-fluorouracil (5-FU) assay in plasma and possible detection of patients with impaired dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) activity" JOURNAL OF CLINICAL PHARMACY AND THERAPEUTICS, BLACKWELL SCIENTIFIC PUBLICATION, OXFORD, GB, vol. 29, no. 4, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 307-315, XP002360414 ISSN: 0269-4727 abstract	1-14
Y	GARG MADHU B ET AL: "Simple liquid chromatographic method for the determination of uracil and dihydrouracil plasma levels: a potential pretreatment predictor of 5-fluorouracil toxicity." JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY. B, ANALYTICAL TECHNOLOGIES IN THE BIOMEDICAL AND LIFE SCIENCES 15 JUL 2002, vol. 774, no. 2, 15 July 2002 (2002-07-15), pages 223-230, XP004365818 ISSN: 1570-0232 the whole document	1-14
Y	BOCCI ET AL: "A pharmacokinetic-based test to prevent severe 5-fluorouracil toxicity" CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS, MOSBY-YEAR BOOK, ST LOUIS, MO, US, vol. 80, no. 4, 1 October 2006 (2006-10-01), pages 384-395, XP005674200 ISSN: 0009-9236 the whole document.	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2008/055626

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 1712643	A	18-10-2006	FR	2884257 A1	13-10-2006

フロントページの続き

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

(74)代理人 100119507

弁理士 刑部 俊

(74)代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100130845

弁理士 渡邊 伸一

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889

弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 ガムラン エリック

フランス国 ブシェメン レ オルモー

(72)発明者 ボワドロ - セレ ミケーレ

フランス国 サン レジェ デ ボワ レ フレテリーズ

(72)発明者 モレル アレン

フランス国 ジュニエ シュル ロワール シュマン ドゥ ラ シェネ 5

Fターム(参考) 4C085 AA14 CC23 EE03 GG01

4C086 AA01 AA02 BC43 CB09 CB22 MA03 MA04 NA06 ZB26