

【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28年5月12日 (2016.5.12)

【公開番号】特開2016-14051(P2016-14051A)

【公開日】平成28年1月28日 (2016.1.28)

【年通号数】公開・登録公報2016-006

【出願番号】特願2015-190757(P2015-190757)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/513 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/7068 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/513

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/7068

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

【手続補正書】

【提出日】平成28年3月16日 (2016.3.16)

【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】

D P D 阻害剤及び 5 - F U 又は 5 - F U プロドラッグから選択される抗癌剤を含む、癌患者の処置に付随する神経毒性を最小限にするための組合わせ物であって、

前記 D P D 阻害剤が、神経組織と非神経組織との両方における D P D 活性を消失させるのに十分な用量で最初に投与されることを特徴とし、ここで、前記 D P D 阻害剤はエニルウラシルであり、そして前記 D P D 阻害剤は、40 mg の用量で投与されることを特徴とし、

前記 5 - F U プロドラッグが、5 - フルオロウリジン、5 - フルオロシチジン、5 - フルオロ - 2 - デオキシウリジン、5 - フルオロ - 2 - デオキシシチジン、5' - デオキシ - 4' , 5 - フルオロウリジン、5 - フルオロアラビノシルウラシル、5' - デオキシ - 5 - フルオロウリジン、1 - (2 - テトラヒドロフラニル) - 5 - フルオロウラシル、1 - (2 - テトラヒドロフリル) - 5 - フルオロウラシル、及び 5' - デオキシ - 5 - フルオロ - N - [(ペンチルオキシ) カルボニル] - シチジン (カペシタビン) からなる群から選択され、

前記 5 - F U 又は 5 - F U プロドラッグがその後に投与され、ここで、前記 5 - F U 又は 5 - F U プロドラッグは、前記 5 - F U 又は前記 5 - F U プロドラッグから生成される 5 - F U が前記 D P D 阻害剤の少なくとも 5 倍過剰で前記患者中に存在するような用量で、そして前記 D P D 阻害剤が投与されてから前記 D P D 阻害剤の少なくとも 3 ~ 5 排出半減期が経過したときに投与されることを特徴とする、組合わせ物。

【請求項 2】

D P D 阻害剤及び 5 - F U 又は 5 - F U プロドラッグから選択される抗癌剤を含む、癌患者の処置に付随する神経毒性を最小限にするための組合わせ物であって、

前記 D P D 阻害剤が、神経組織と非神経組織との両方における D P D 活性を消失させるのに十分な用量で最初に投与されることを特徴とし、ここで、前記 D P D 阻害剤はエニルウラシルであり、そして前記 D P D 阻害剤は、5 0 m g の用量で投与されることを特徴とし、

前記 5 - F U プロドラッグが、5 - フルオロウリジン、5 - フルオロシチジン、5 - フルオロ - 2 - デオキシウリジン、5 - フルオロ - 2 - デオキシシチジン、5 ' - デオキシ - 4 ' , 5 - フルオロウリジン、5 - フルオロアラビノシルウラシル、5 ' - デオキシ - 5 - フルオロウリジン、1 - (2 - テトラヒドロフラニル) - 5 - フルオロウラシル、1 - (2 - テトラヒドロフリル) - 5 - フルオロウラシル、及び 5 ' - デオキシ - 5 - フルオロ - N - [(ペンチルオキシ) カルボニル] - シチジン (カペシタビン) からなる群から選択され、

前記 5 - F U 又は 5 - F U プロドラッグがその後に投与され、ここで、前記 5 - F U 又は 5 - F U プロドラッグは、前記 5 - F U 又は前記 5 - F U プロドラッグから生成される 5 - F U が前記 D P D 阻害剤の少なくとも 5 倍過剰で前記患者中に存在するような用量で、そして前記 D P D 阻害剤が投与されてから前記 D P D 阻害剤の少なくとも 3 ~ 5 排出半減期が経過したときに投与されることを特徴とする、組合わせ物。

【請求項 3】

前記 5 - F U 又は 5 - F U プロドラッグが、前記 D P D 阻害剤が投与されてから 1 1 ~ 1 6 時間後に投与されることを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の組合わせ物。

【請求項 4】

前記 5 - F U 又は 5 - F U プロドラッグが、その投与時において前記 5 - F U 又はプロドラッグから生成される 5 - F U が前記 D P D 阻害剤の少なくとも 1 0 倍過剰で前記患者中に存在するような用量で投与されることを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の組合わせ物。

【請求項 5】

前記抗癌剤が 5 - F U である、請求項 1 または 2 に記載の組合わせ物。

【請求項 6】

前記抗癌剤がカペシタビンである、請求項 1 または 2 に記載の組合わせ物。

【請求項 7】

前記抗癌剤が 5 - F U であり、前記 5 - F U がその 1 1 ~ 1 6 時間後に 1 5 ~ 5 0 m g / m ² の用量で投与されることを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の組合わせ物。

【請求項 8】

前記抗癌剤が 5 - F U プロドラッグであり、前記 5 - F U プロドラッグがその 1 1 ~ 1 6 時間後に 4 0 ~ 1 5 0 m g / m ² の用量で投与されることを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の組合わせ物。

【請求項 9】

前記 5 - F U プロドラッグがカペシタビンである、請求項 8 に記載の組合わせ物。

【請求項 1 0】

前記抗癌剤が 5 - F U であり、前記エニルウラシルが投与されてから前記エニルウラシルの少なくとも 3 ~ 5 排出半減期が経過したときに前記 5 - F U が 1 5 ~ 5 0 m g / m ² の用量で投与されることを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の組合わせ物。

【請求項 1 1】

前記抗癌剤が 5 - F U プロドラッグであり、前記エニルウラシルが投与されてから前記エニルウラシルの少なくとも 3 ~ 5 排出半減期が経過したときに前記 5 - F U プロドラッグが 4 0 ~ 1 5 0 m g / m ² の用量で投与されることを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の組合わせ物。

【請求項 1 2】

前記 5 - F U プロドラッグがカペシタピンである、請求項 1 1 に記載の組合わせ物。

【請求項 1 3】

前記 D P D 阻害剤がエニルウラシルであり、前記抗癌剤が 5 - F U 又は 5 - F U プロドラッグであり、前記 5 - F U 又は 5 - F U プロドラッグがその 1 1 ~ 1 6 時間後に、前記 5 - F U 又は前記 5 - F U プロドラッグから生成される 5 - F U が前記 D P D 阻害剤の少なくとも 1 0 倍過剰で前記患者中に存在するような用量で投与されることを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の組合わせ物。

【請求項 1 4】

D P D 阻害剤及び 5 - F U 又は 5 - F U プロドラッグから選択される抗癌剤を含む、癌患者の処置に付随する神経毒性を最小限にするための組合わせ物であって、

前記 D P D 阻害剤が、神経組織と非神経組織との両方における D P D 活性を消失させるのに十分な用量で投与されることを特徴とし、ここで、前記 D P D 阻害剤はエニルウラシルであり、そして前記 D P D 阻害剤は、 $15 \sim 31 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で投与されることを特徴とし、

前記 5 - F U プロドラッグが、5 - フルオロウリジン、5 - フルオロシチジン、5 - フルオロ - 2 - デオキシウリジン、5 - フルオロ - 2 - デオキシシチジン、5' - デオキシ - 4' , 5 - フルオロウリジン、5 - フルオロアラビノシルウラシル、5' - デオキシ - 5 - フルオロウリジン、1 - (2 - テトラヒドロフラニル) - 5 - フルオロウラシル、1 - (2 - テトラヒドロフリル) - 5 - フルオロウラシル、及び 5' - デオキシ - 5 - フルオロ - N - [(ペンチルオキシ) カルボニル] - シチジン (カペシタピン) からなる群から選択され、

前記 5 - F U 又は 5 - F U プロドラッグがその後に投与され、ここで、前記 5 - F U 又は 5 - F U プロドラッグは、前記 5 - F U 又は前記 5 - F U プロドラッグから生成される 5 - F U が前記 D P D 阻害剤の少なくとも 5 倍過剰で前記患者中に存在するような用量で、そして前記 D P D 阻害剤が投与されてから前記 D P D 阻害剤の 3 ~ 5 排出半減期が経過したときに投与されることを特徴とする、組合わせ物。

【請求項 1 5】

D P D 阻害剤及び 5 - F U 又は 5 - F U プロドラッグから選択される抗癌剤を含む、癌患者の処置に付随する神経毒性を最小限にするための組合わせ物であって、

前記 D P D 阻害剤が、神経組織と非神経組織との両方における D P D 活性を消失させるのに十分な用量で投与されることを特徴とし、ここで、前記 D P D 阻害剤はエニルウラシルであり、そして前記 D P D 阻害剤は、 $20 \sim 50 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で投与されることを特徴とし、

前記 5 - F U プロドラッグが、5 - フルオロウリジン、5 - フルオロシチジン、5 - フルオロ - 2 - デオキシウリジン、5 - フルオロ - 2 - デオキシシチジン、5' - デオキシ - 4' , 5 - フルオロウリジン、5 - フルオロアラビノシルウラシル、5' - デオキシ - 5 - フルオロウリジン、1 - (2 - テトラヒドロフラニル) - 5 - フルオロウラシル、1 - (2 - テトラヒドロフリル) - 5 - フルオロウラシル、及び 5' - デオキシ - 5 - フルオロ - N - [(ペンチルオキシ) カルボニル] - シチジン (カペシタピン) からなる群から選択され、

前記 5 - F U 又は 5 - F U プロドラッグがその後に投与され、ここで、前記 5 - F U 又は 5 - F U プロドラッグは、前記 5 - F U 又は前記 5 - F U プロドラッグから生成される 5 - F U が前記 D P D 阻害剤の少なくとも 5 倍過剰で前記患者中に存在するような用量で、そして前記 D P D 阻害剤が投与されてから前記 D P D 阻害剤の 3 ~ 5 排出半減期が経過したときに投与されることを特徴とする、組合わせ物。

【請求項 1 6】

前記 5 - F U 又は 5 - F U プロドラッグが、前記 D P D 阻害剤が投与されてから 1 1 ~ 1 6 時間後に投与されることを特徴とする、請求項 1 4 または 1 5 に記載の組合わせ物。

【請求項 1 7】

前記 5 - F U 又は 5 - F U プロドラッグが、その投与時において前記 5 - F U 又はプロ

ドラッグから生成される 5 - F U が前記 D P D 阻害剤の少なくとも 10 倍過剰で前記患者中に存在するような用量で投与されることを特徴とする、請求項 1 4 または 1 5 に記載の組合わせ物。

【請求項 1 8】

前記抗癌剤が 5 - F U である、請求項 1 4 または 1 5 に記載の組合わせ物。

【請求項 1 9】

前記抗癌剤がカペシタビンである、請求項 1 4 または 1 5 に記載の組合わせ物。

【請求項 2 0】

前記抗癌剤が 5 - F U であり、前記 5 - F U がその 1 1 ~ 1 6 時間後に 1 5 ~ 5 0 m g / m² の用量で投与されることを特徴とする、請求項 1 4 または 1 5 に記載の組合わせ物。

【請求項 2 1】

前記抗癌剤が 5 - F U プロドラッグであり、前記 5 - F U プロドラッグがその 1 1 ~ 1 6 時間後に 4 0 ~ 1 5 0 m g / m² の用量で投与されることを特徴とする、請求項 1 4 または 1 5 に記載の組合わせ物。

【請求項 2 2】

前記 5 - F U プロドラッグがカペシタビンである、請求項 2 1 に記載の組合わせ物。

【請求項 2 3】

前記抗癌剤が 5 - F U であり、前記エニルウラシルが投与されてから前記エニルウラシルの 3 ~ 5 排出半減期が経過したときに前記 5 - F U が 1 5 ~ 5 0 m g / m² の用量で投与されることを特徴とする、請求項 1 4 または 1 5 に記載の組合わせ物。

【請求項 2 4】

前記抗癌剤が 5 - F U プロドラッグであり、前記エニルウラシルが投与されてから前記エニルウラシルの 3 ~ 5 排出半減期が経過したときに前記 5 - F U プロドラッグが 4 0 ~ 1 5 0 m g / m² の用量で投与されることを特徴とする、請求項 1 4 または 1 5 に記載の組合わせ物。

【請求項 2 5】

前記抗癌剤が 5 - F U 又は 5 - F U プロドラッグであり、前記 5 - F U 又は 5 - F U プロドラッグがその 1 1 ~ 1 6 時間後に、前記 5 - F U 又は前記 5 - F U プロドラッグから生成される 5 - F U が前記 D P D 阻害剤の少なくとも 10 倍過剰で前記患者中に存在するような用量で投与されることを特徴とする、請求項 1 4 または 1 5 に記載の組合わせ物。

【請求項 2 6】

D P D 阻害剤及び 5 - F U 又は 5 - F U プロドラッグから選択される抗癌剤を含む、癌患者の処置に付随する神経毒性を最小限にするための組合わせ物であって、

前記癌患者は、2 . 3 m² に等しいか 2 . 3 m² 未満の体表面積を有し、

前記 D P D 阻害剤が、神経組織と非神経組織との両方における D P D 活性を消失させるのに十分な用量で投与されることを特徴とし、ここで、前記 D P D 阻害剤はエニルウラシルであり、そして前記 D P D 阻害剤は、4 0 m g の用量で投与されることを特徴とし、

前記 5 - F U プロドラッグが、5 - フルオロウリジン、5 - フルオロシチジン、5 - フルオロ - 2 - デオキシウリジン、5 - フルオロ - 2 - デオキシシチジン、5 ' - デオキシ - 4 ' , 5 - フルオロウリジン、5 - フルオロアラビノシルウラシル、5 ' - デオキシ - 5 - フルオロウリジン、1 - (2 - テトラヒドロフラニル) - 5 - フルオロウラシル、1 - (2 - テトラヒドロフリル) - 5 - フルオロウラシル、及び 5 ' - デオキシ - 5 - フルオロ - N - [(ペンチルオキシ) カルボニル] - シチジン (カペシタビン) からなる群から選択され、

前記 5 - F U 又は 5 - F U プロドラッグがその後に投与され、ここで、前記 5 - F U 又は 5 - F U プロドラッグは、前記 5 - F U 又は前記 5 - F U プロドラッグから生成される 5 - F U が前記 D P D 阻害剤の少なくとも 5 倍過剰で前記患者中に存在するような用量で、そして前記 D P D 阻害剤が投与されてから前記 D P D 阻害剤の 3 ~ 5 排出半減期が経過したときに投与されることを特徴とする、組合わせ物。

【請求項 27】

前記 5 - F U 又は 5 - F U プロドラッグが、前記 D P D 阻害剤が投与されてから 11 ~ 16 時間後に投与されることを特徴とする、請求項 26 に記載の組合わせ物。

【請求項 28】

前記 5 - F U 又は 5 - F U プロドラッグが、その投与時において前記 5 - F U 又はプロドラッグから生成される 5 - F U が前記 D P D 阻害剤の少なくとも 10 倍過剰で前記患者中に存在するような用量で投与されることを特徴とする、請求項 26 に記載の組合わせ物。

【請求項 29】

前記抗癌剤が 5 - F U である、請求項 26 に記載の組合わせ物。

【請求項 30】

前記抗癌剤がカペシタビンである、請求項 26 に記載の組合わせ物。

【請求項 31】

前記抗癌剤が 5 - F U であり、前記 5 - F U がその 11 ~ 16 時間後に 15 ~ 50 mg / m² の用量で投与されることを特徴とする、請求項 26 に記載の組合わせ物。

【請求項 32】

前記抗癌剤が 5 - F U プロドラッグであり、前記 5 - F U プロドラッグがその 11 ~ 16 時間後に 40 ~ 150 mg / m² の用量で投与されることを特徴とする、請求項 26 に記載の組合わせ物。

【請求項 33】

前記 5 - F U プロドラッグがカペシタビンである、請求項 32 に記載の組合わせ物。

【請求項 34】

前記抗癌剤が 5 - F U であり、前記エニルウラシルが投与されてから前記エニルウラシルの 3 ~ 5 排出半減期が経過したときに前記 5 - F U が 15 ~ 50 mg / m² の用量で投与されることを特徴とする、請求項 26 に記載の組合わせ物。

【請求項 35】

前記抗癌剤が 5 - F U プロドラッグであり、前記エニルウラシルが投与されてから前記エニルウラシルの 3 ~ 5 排出半減期が経過したときに前記 5 - F U プロドラッグが 40 ~ 150 mg / m² の用量で投与されることを特徴とする、請求項 26 に記載の組合わせ物。

【請求項 36】

前記 5 - F U プロドラッグがカペシタビンである、請求項 28 に記載の組合わせ物。

【請求項 37】

前記抗癌剤が 5 - F U 又は 5 - F U プロドラッグであり、前記 5 - F U 又は 5 - F U プロドラッグがその 11 ~ 16 時間後に、前記 5 - F U 又は前記 5 - F U プロドラッグから生成される 5 - F U が前記 D P D 阻害剤の少なくとも 10 倍過剰で前記患者中に存在するような用量で投与されることを特徴とする、請求項 26 に記載の組合わせ物。