

【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 18 年 3 月 2 日 (2006.3.2)

【公表番号】特表 2005-513167(P2005-513167A)

【公表日】平成 17 年 5 月 12 日 (2005.5.12)

【年通号数】公開・登録公報 2005-018

【出願番号】特願 2003-557575(P2003-557575)

【国際特許分類】

**A 6 1 K 31/427 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/513 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/7068 (2006.01)**

**A 6 1 K 45/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 35/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 35/02 (2006.01)**

**A 6 1 P 43/00 (2006.01)**

【F I】

A 6 1 K 31/427

A 6 1 K 31/513

A 6 1 K 31/7068

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 43/00 1 2 1

【手続補正書】

【提出日】平成 18 年 1 月 12 日 (2006.1.12)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 1】

本明細書において使用される用語“標準的な止痢剤 (standard anti-diarrheal)”は、アヘンチンキ、アヘン安息香チンキおよびコデインのような天然アヘン類、ジフェノキシレート (diphenoxylate)、ジフェノキシシン (difenoixin) およびロペラミド (loperamide) のような合成アヘン類、サリチル酸ビスマス (bismuth subsalicylate)、オクトレオチド、モチリン アンタゴニスト (motilin antagonist) およびカオリン、ペクチン、ベルベリンおよびムスカリン作動薬のような伝統的止痢剤を含むが、それらに限定されない。止痢剤は、治療サイクルを通して、または下痢が起こるや否や必要である予防的な手段として投与される。止痢剤は、エポシロン、特にエポシロン B の投与に時々関連している下痢を防止し、抑制しまたは排除するために投与される。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 4】

イン・ビボにおいて「本発明の組合せ」を投与することは、「本発明の組合せ」に使用される医薬活性成分の一つだけを適用する単剤療法と比較すると、たとえば増殖性疾患の進行を遅らせることについて、または腫瘍体積の変化についてのたとえば抗増殖性効果のようなより有益な、殊に相乗的な効果をもたらすのみならず、たとえば、副作用がより少なくなることおよび死亡率および病状の改善などの驚くべき有益な効果をももたらすことを実験的に見出したことは、なおさらますます驚くべきことである。その上、腫瘍のタイプおよび使用される特別な組合せ次第では、単剤投与では、腫瘍体積の減少がまったく実現しないケースでも、「本発明の組合せ」を使用する場合には、腫瘍体積の減少を得ることが可能である。「本発明の組合せ」はまた、腫瘍の転移による広がりを防止し、微小転移巣の成長または発達を防止するのに最適である。「本発明の組合せ」は、標準的な全身療法 (standard systemic therapy) が役に立たない進行癌の患者の治療に特に最適である。これは、単剤療法に耐性を示す、殊に抗腫瘍性代謝拮抗剤またはタキソール (TAXOL<sup>TM</sup>) のようなタキサンによる単剤療法に耐性を示すか、またはここで開示されている組合せとは異なる組合せに耐性を示す腫瘍のタイプを有する患者を含むものである。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0027

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0027】

適切な臨床試験が、ダブルブラインド (二重盲検試験)、ブラシーボによってコントロールされ、末期のステージの癌患者で並行して特に無作為におこなわれる。このような試験は、特に、活性成分を使用する単剤療法の効果と「本発明の組合せ」を使用する治療を比較し、特に「本発明の組合せ」の活性成分の相乗効果を証明するのに適している。腫瘍反応性は、RECIST (ガイドライン) の固形腫瘍反応性基準 (下記にサマライズされている) によって定義されているように、完全奏功 (complete response)、部分奏功 (partial response)、または腫瘍安定 (stable disease) として分類することができ、そして、2クールごとの最後および本試験の最後に適切な放射線 (X線) 画像および身体診断によって評価することができる。定まった周期、たとえば4、6、8または10週間ごとに腫瘍を放射線 (X線) で評価することが、「本発明の組合せ」の効果を決定するために適切なアプローチである。このような試験の主なエンドポイント (最初の検討項目) は、疼痛のスコア (pain scores)、鎮痛剤の使用 (analgesic use)、全身状態 (performance status)、生活の質スコア (Quality of Life scores) または腫瘍増殖抑制期間 (time to progression of the disease) に対する効果であり得る。適切な試験計画においては、患者は、たとえば、二重盲検試験の方式で無作為に、1日2回約500から1500 mg / m<sup>2</sup> にわたる固定した投与量、特に1日2回1250 mg / m<sup>2</sup> を2週間、XELODA<sup>TM</sup> (商標ゼロダ) についておこない、そのあとかかる代謝拮抗剤または対応するプラセボを、1または2週間休薬する4週間の治療サイクルを、式 (I) の化合物、たとえばエポチロンBを使用している治療サイクルに加えてすなわち、それぞれのサイクルは、0.5、1.0、1.5、2.0、または2.5 mg / m<sup>2</sup> からなり、週に一度、3週間にわたり5分のボーラスインジェクションをおこない、そのあと1週間の休薬をした。代替的に、式 (I) の化合物が、3週間ごとに一度投与され得る。このような試験の最小の継続期間は約8週間であるべきである。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0028

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0028】

本明細書で使用される用語 “完全奏功 (complete response)” は、特に測定可能な

たは評価可能な病変がすべて消散したことを意味する。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0030

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0030】

本明細書で使用される用語“腫瘍安定 (stable disease)”は、特に測定可能かもしくは評価可能な病変に50%以下の減少または25%以下の上昇があることを意味する。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0031

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0031】

本発明の目的の一つは、「本発明の組合せ」を含む、増殖性の病気に対して共同して効果のある量を包含する医薬組成物を提供するにある。この組成物において、組合せパートナーである (a) および (b) は、一つの単位投与形態または二つの別々の単位投与形態で、一緒に投与するか (together)、一方の後に他方を投与するか (one after the other) または個別的に投与することが可能である。単位投与形態は、固定された組合せ (fixed combination) であってもよい。

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0034

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0034】

患者は、指示された最小時間、適切なステップで治療されるべきである。仮に下痢が止まらなかったとしても、次のより高いステップでの治療は、いつでも開始してもよいが、指示された最大時間以上は遅らすべきではない。下痢はグレードの増大があったときはいつでも、新しいグレードのためのより高いステップの治療が開始されるべきである。すべての治療は、少なくとも12時間下痢が止まるまで継続すべきである。下痢がグレードは低くなるが、止まらない場合は、おこなっている治療を継続するかまたは治療担当者 (investigators) の裁量で減少してもよい。もし、下痢が治療の中断の後再び起こる場合は、グレードが同じであれば次の高いステップ (段階) で、またはグレードが上がった場合は2ステップ上げて、治療を再開すべきである。

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0038

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0038】

「本発明の組合せ」において使用される組合せパートナーの効果的なそれぞれの投与量は、使用される化合物または医薬組成物、投与方法、治療される病態または治療される病態の重症度によって異なる。したがって、「本発明の組合せ」の投与量は、投与ルート、患者の腎臓および肝臓の機能を含む種々のファクターにしたがって選択される。通常の熟練度を有する医師、臨床医、獣医であれば、直ちに病気の進行を防止し、阻止し、抑制するために要求される単独の活性成分の有効量を決定し、処方することができる。毒性がなく効果を生ずる範囲内で活性成分の濃度に到達する際の精度を最適にするためには、標的部位への活性成分の利用能の動力学に基づく投薬計画 (regimen) を必要とする。このこ

とは、活性成分の分布、平衡、および排泄を考慮することを含んでいる。

【手続補正 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0050

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0050】

更に、本発明は増殖性疾患に罹患している温血動物の治療法であって、「本発明の組合せ」を該動物に増殖性疾患に対して共同して効果がある量で投与することを含んでなり、その組合せパートナーが医薬上許容される塩の形で存在することもできる治療法に関する。本発明の一つの実施態様においては、このような方法において、「本発明の組合せ」は、ホリニン酸 (folinic acid) または / および止痢剤と同時投与される。さらに、治療は、外科治療、放射線治療法、寒冷療法 (cryotherapy) および免疫療法を包含することができる。

【手続補正 10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0053

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0053】

更に、本発明は、活性成分として「本発明の組合せ」を、増殖性疾患の治療にそれらを同時に使用するか、別々に使用するかまたは逐次的に使用するかの指示とともに含んでなる商業用包装に関する。