

【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 8 日 (2019.8.8)

【公開番号】特開 2019-38797 (P2019-38797A)

【公開日】平成 31 年 3 月 14 日 (2019.3.14)

【年通号数】公開・登録公報 2019-010

【出願番号】特願 2018-21069 (P2018-21069)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/513 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/4745 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/282 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/04

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 31/513

A 6 1 P 1/04

A 6 1 K 31/4745

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/282

A 6 1 K 39/395 T

【手続補正書】

【提出日】令和 1 年 6 月 25 日 (2019.6.25)

【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】

[6 R] - 5 , 1 0 - メチレンテトラヒドロ葉酸を含む、ヒトにおいて癌を含む固形腫瘍を治療するための医薬組成物であって、前記組成物は、以下の投与レジメン：

a) 第 1 日目に、 $10 \sim 1000 \text{ mg} / \text{m}^2$ (B S A) の 5 - フルオロウラシル (5 - F U) 又は フッ素化ピリミジン塩基を含む I V ボーラスを投与し；その後同時に、又は 10 分～4 時間後に、

b) 1 又は複数回の I V ボーラス投与を行い、各ボーラスは $5 \sim 1000 \text{ mg} / \text{m}^2$ の [6 R] - 5 , 1 0 - メチレンテトラヒドロ葉酸を含み；その後、

c) 場合により、 $5 \sim 1000 \text{ mg} / \text{m}^2$ の [6 R] - 5 , 1 0 - メチレンテトラヒドロ葉酸を含む 1 の I V ボーラスを、1 日目の終わりの前に投与し、その後、

d) 第 2 日目に、 $10 \sim 1000 \text{ mg} / \text{m}^2$ (B S A) の 5 - フルオロウラシル (5

- F U) 又はフッ素化ピリミジン塩基を含む 1 又は複数回の I V ボーラス投与を行い、その後同時に、又は 10 分～4 時間後に

e) 場合により、 $5 \sim 1000 \text{ mg} / \text{m}^2$ (B S A) の [6 R] - 5 , 10 - メチレンテトラヒドロ葉酸を含む 1 又は複数回の I V ボーラスを投与する、

工程 b) は、任意に第 1 日目に各反復の間隔を 10 分間～4 時間として 4 回まで反復され、工程 e) は、任意に第 2 日目に各ボーラス投与の間隔を 10 分間～60 分間として 4 回まで反復され、全ての工程 a) ～ e) は、任意に 2 週間毎に 8 サイクルまで、すなわち 16 週間まで反復されること；

によって投与される、医薬組成物。

【請求項 2】

前記固形腫瘍が、結腸癌、胃癌、乳癌、大腸癌、胆嚢癌、肺癌（具体的には腺癌）、転移性 C R C を含む結腸直腸癌（C R C）、頭頸部癌、肝癌、骨肉腫、及び脾臓癌から選択される癌の形態である、請求項 1 記載のヒトにおける固形腫瘍を治療するための医薬組成物。

【請求項 3】

前記固形腫瘍が、転移性 C R C を含む結腸直腸癌（C R C）である、請求項 1 又は 2 に記載のヒトにおける固形腫瘍を治療するための医薬組成物。

【請求項 4】

前記工程 a) に先立って、第 1 日目に 1 又は複数の抗癌剤の投与を I V ボーラス又は 1 ～4 時間の注入のいずれかによって行う、請求項 1 ～3 のいずれか 1 項に記載のヒトにおける固形腫瘍を治療するための医薬組成物。

【請求項 5】

前記抗癌剤がオキサリプラチン、イリノテカン（C P T 11）、及びベバシズマブ（アバスチン）から選択される、請求項 3 又は 4 に記載のヒトにおける固形腫瘍を治療するための医薬組成物。

【請求項 6】

少なくとも 2 回のボーラス [6 R] - 5 , 10 - メチレンテトラヒドロ葉酸が、工程 b) のもと 1 日目に投与される、請求項 1 ～5 のいずれか 1 項に記載のヒトにおける固形腫瘍を治療するための医薬組成物。

【請求項 7】

少なくとも 2 回のボーラス [6 R] - 5 , 10 - メチレンテトラヒドロ葉酸が、工程 e) のもと 2 日目に投与される、請求項 1 ～6 のいずれか 1 項に記載のヒトにおける固形腫瘍を治療するための医薬組成物。

【請求項 8】

4 回までのボーラスの [6 R] - 5 , 10 - メチレンテトラヒドロ葉酸が、各ボーラス間に 20 ～30 分間の間隔を空けて投与される、請求項 6 に記載のヒトにおける固形腫瘍を治療するための医薬組成物。

【請求項 9】

4 回までのボーラスの [6 R] - 5 , 10 - メチレンテトラヒドロ葉酸が、各ボーラス間に 20 ～30 分間の間隔を空けて投与される、請求項 7 記載の癌などのヒトにおける固形腫瘍を治療するための医薬組成物。

【請求項 10】

前記 [6 R] - 5 , 10 - メチレンテトラヒドロ葉酸が、任意に 1 種又は複数種の適した賦形剤及び / 又はクエン酸もしくはアスコルビン酸もしくはその塩の形態等の抗酸化剤で安定化された、凍結乾燥物又は塩などの水溶性の固形剤として使用される、請求項 1 ～9 のうちいずれか 1 項に記載のヒトにおける固形腫瘍を治療するための医薬組成物。

【請求項 11】

前記 [6 R] - 5 , 10 - メチレンテトラヒドロ葉酸が $> 98\%$ d . e . のジアステレオマー純度を有する、請求項 1 ～10 のうちいずれか 1 項に記載のヒトにおける固形腫瘍を治療するための医薬組成物。

【請求項 1 2】

前記フッ素化ピリミジン塩基が、2' - デオキシ - 5 - フルオロウリジン及び 5' - デオキシ - 5 - フルオロウリジンから選択される、請求項 1 ~ 1 1 のうちいずれか 1 項に記載の癌などのヒトにおける固形腫瘍を治療するための医薬組成物。

【請求項 1 3】

請求項 1 ~ 1 2 のうちいずれか 1 項に記載の工程 a) ~ e) を少なくとも計 8 週間の治療期間にわたって行い、反復することを含む、癌などの固形腫瘍のヒトにおける進行を防止又は遅延させることにおける使用のための医薬組成物。

【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 1 2 のうちいずれか 1 項に記載の工程 a) ~ e) を少なくとも計 1 6 週間の治療期間にわたって行い反復し、治療開始後 8 ~ 1 6 週の間、前記固形腫瘍の統計的に有意な進行が見られない、請求項 1 3 に記載の癌などの固形腫瘍のヒトにおける進行を防止又は遅延させることにおける使用のための医薬組成物。