

【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 17 年 12 月 22 日 (2005.12.22)

【公表番号】特表 2004-525142 (P2004-525142A)

【公表日】平成 16 年 8 月 19 日 (2004.8.19)

【年通号数】公開・登録公報 2004-032

【出願番号】特願 2002-574985 (P2002-574985)

【国際特許分類第 7 版】

A 6 1 K 31/513

A 6 1 K 31/704

A 6 1 K 31/7068

A 6 1 P 1/18

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

// C 0 7 D 405/04

C 0 7 M 7:00

【F I】

A 6 1 K 31/513

A 6 1 K 31/704

A 6 1 K 31/7068

A 6 1 P 1/18

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

C 0 7 D 405/04

C 0 7 M 7:00

【手続補正書】

【提出日】平成 17 年 2 月 25 日 (2005.2.25)

【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

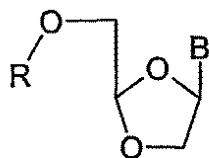
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも 1 つの式 (I) :

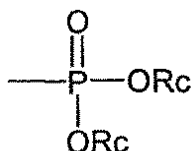
【化 1】



(I)

[式中、B はシトシンまたは 5 - フルオロシトシンであり、かつ R は H、モノフォスフェート、ジフォスフェート、トリフォスフェート、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_6 - 10$ アリールで置換されたカルボニルおよび

【化 2】



であってここで、それぞれの R c は、H、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニルおよびヒドロキシ保護基を含む群から独立的に選択されるものを含む群より選択される]

の活性化合物または薬学的に許容されるその塩および、ヌクレオシドアナログおよび / または化学治療剤から選択される少なくとも 1 つのさらなる治療剤を含む哺乳動物での癌の処置のため有用な薬学的組み合わせ。

【請求項 2】

R が H である請求項 1 の薬学的組み合わせ。

【請求項 3】

B がシトシンである請求項 1 の薬学的組み合わせ。

【請求項 4】

R が H であり B がシトシンである請求項 1 の薬学的組み合わせ。

【請求項 5】

B が 5 - フルオロシトシンである請求項 1 の薬学的組み合わせ。

【請求項 6】

式 (I) の化合物が (-) L - ジオキソラン - シチジン (- L - O d d C) である請求項 1 の薬学的組み合わせ。

【請求項 7】

式 (I) の化合物が (-) L - ジオキソラン - 5 - フルオロ - シジチン (5 - F d d C) である請求項 1 の薬学的組み合わせ。

【請求項 8】

式 (I) の化合物が実質的に (-) エナンチオマーの形態である請求項 1 の薬学的組み合わせ。

【請求項 9】

当該式 (I) の化合物が、対応 (+) エナンチオマーの少なくとも 97 % フリーである請求項 1 の薬学的組み合わせ。

【請求項 10】

少なくとも 1 つのさらなる治療剤がヌクレオシドアナログである、請求項 1 の薬学的組み合わせ。

【請求項 11】

少なくとも 1 つのさらなる治療剤がシトシンヌクレオシドアナログである、請求項 1 の薬学的組み合わせ。

【請求項 12】

少なくとも 1 つのさらなる治療剤がシタラビンまたはゲムシタビンから選択される、請求項 11 の薬学的組み合わせ。

【請求項 13】

少なくとも 1 つのさらなる治療剤がシタラビンである、請求項 11 の薬学的組み合わせ。

【請求項 14】

少なくとも 1 つのさらなる治療剤がゲムシタビンから選択される、請求項 11 の薬学的組み合わせ。

【請求項 15】

少なくとも 1 つのさらなる治療剤が化学治療剤である、請求項 1 の薬学的組み合わせ。

【請求項 16】

少なくとも 1 つの治療剤がイダルビシンである、請求項 15 の薬学的組み合わせ。

【請求項 17】

式 (I) の化合物が、シタラビン、ゲムシタビンおよびイダルビシンから選択される治療剤とともに使用される請求項 1 の薬学的組み合わせ。

【請求項 18】

活性化合物が、 - L - O d d C であり、かつさらなる治療剤がシタラビンである、請求項 1 の薬学的組み合わせ。

【請求項 19】

活性化合物が、 - L - O d d C であり、かつさらなる治療剤がゲムシタビンである、請求項 1 の薬学的組み合わせ。

【請求項 20】

活性化合物が、 - L - O d d C であり、かつさらなる治療剤がイダルビシンである、請求項 1 の薬学的組み合わせ。

【請求項 21】

急性骨髄性白血病の処置における使用のための請求項 1 ないし 20 のいずれかの薬学的組み合わせ。

【請求項 22】

慢性骨髄性白血病の処置における使用のための請求項 1 ないし 20 のいずれかの薬学的組み合わせ。

【請求項 23】

膵臓癌の処置における使用のための請求項 1 ないし 20 のいずれかの薬学的組み合わせ。

【請求項 24】

活性化合物および治療剤が、相乗的比率で存在する、請求項 1 ないし 23 のいずれかの薬学的組み合わせ。

【請求項 25】

活性化合物および治療剤が、約 1 : 250 ないし約 250 : 1 の間の比率で存在する、請求項 1 ないし 23 のいずれかの薬学的組み合わせ。

【請求項 26】

活性化合物および治療剤が、約 1 : 50 ないし約 50 : 1 の間の比率で存在する、請求項 1 ないし 23 のいずれかの薬学的組み合わせ。

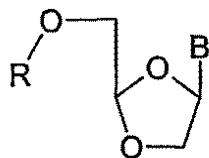
【請求項 27】

活性化合物および治療剤が、約 1 : 20 ないし約 20 : 1 の間の比率で存在する、請求項 1 ないし 23 のいずれかの薬学的組み合わせ。

【請求項 28】

癌を有する患者を処置する方法であって、当該患者に治療的有効量の式 (I) :

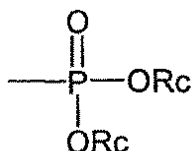
【化 3】



(I)

[式中、B はシトシンまたは 5 - フルオロシトシンであり、かつ R は H、モノフォスフェート、ジフォスフェート、トリフォスフェート、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₆ - 10 アリールで置換されたカルボニルおよび

【化 4】



であってここで、それぞれの R c は、H、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニルおよびヒドロキシ保護基を含む群から独立的に選択されるものを含む群より選択される]

の活性化合物またはその薬学的に許容される塩および、ヌクレオシドアナログおよび / または化学治療剤から選択される少なくとも 1 つのさらなる治療剤を投与することを含む方法。

【請求項 29】

該投与工程が白血病を有する患者に投与することを含む請求項 28 の方法。

【請求項 30】

該投与工程が、急性骨髄性白血病および慢性骨髄性白血病を有する患者に投与することを含む請求項 28 の方法。

【請求項 31】

該投与工程が、芽細胞相の慢性骨髄性白血病を有する患者に投与することを含む請求項 28 の方法。

【請求項 32】

該投与工程が、難治性 / 再発性白血病を有する患者に投与することを含む請求項 28 の方法。

【請求項 33】

該投与工程が、難治性 / 再発性白血病を有し、かつ以前シタラピンで処置された患者に投与することを含む請求項 28 の方法。

【請求項 34】

当該患者が、治療的有效量の - L - O d d C およびシタラピンを投与される、請求項 33 の方法。

【請求項 35】

該投与工程が、脾臓癌を有する患者に投与することを含む、請求項 28 の方法。

【請求項 36】

当該患者が、治療的有效量の - L - O d d C およびシタラピンを投与される、請求項 28 の方法。

【請求項 37】

当該患者が、治療的有效量の - L - O d d C およびゲムシタピンを投与される、請求項 28 の方法。

【請求項 38】

当該患者が、治療的有效量の - L - O d d C およびイダルビシンを投与される、請求項 28 の方法。

【請求項 39】

r が H であり、かつ B がシトシンである、請求項 28 の方法。

【請求項 40】

- L - ジオキソランが対応 (+) エナンチオマーの少なくとも 97% フリーである、請求項 28 の方法。

【請求項 41】

該さらなる治療剤がシタラピンである、請求項 28 の方法。

【請求項 42】

該さらなる治療剤がゲムシタピンである、請求項 28 の方法。

【請求項 43】

該さらなる治療剤がイダルビシンである、請求項 28 の方法。

【請求項 44】

式 (I) の化合物及び他の治療剤が、その必要のある哺乳動物に逐次的に投与される、請求項 28 ないし 43 のいずれかの方法。

【請求項 45】

式 (I) の化合物及び他の治療剤が、その必要のある哺乳動物に同時に投与される、請求項 28 ないし 43 のいずれかの方法。

【請求項 46】

活性化合物および治療剤が、相乗的比率で存在する、請求項 28 ないし 43 のいずれかの方法。

【請求項 47】

活性化合物および治療剤が、約 1 : 250 ないし約 250 : 1 の間の比率で存在する、請求項 28 ないし 43 のいずれかの方法。

【請求項 48】

活性化合物および治療剤が、約 1 : 50 ないし約 50 : 1 の間の比率で存在する、請求項 28 ないし 43 のいずれかの方法。

【請求項 49】

活性化合物および治療剤が、約 1 : 20 ないし約 20 : 1 の間の比率で存在する、請求項 28 ないし 43 のいずれかの方法。

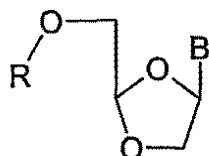
【請求項 50】

請求項 1 ないし 27 のいずれかの薬学的組み合わせと、少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体または賦形剤を含む、薬学的製剤。

【請求項 51】

式 (I) :

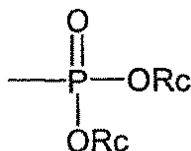
【化 5】



(I)

[式中、B はシトシンまたは 5 - フルオロシトシンであり、かつ R は H、モノフォスフェート、ジフォスフェート、トリフォスフェート、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-10} アリールで置換されたカルボニルおよび

【化 6】



であってここで、それぞれの R c は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニルおよびヒドロキシ保護基を含む群から独立的に選択されるものを含む群より選択される]

の活性化合物および、シタラビン、ゲムシタビン、イダルビシンおよびそれらの組み合わせから選択される少なくとも 1 つのさらなる治療剤の、哺乳動物の癌を処置するための医薬のための製剤における使用。

【請求項 52】

式 (I) の化合物が、対応 (+) エナンチオマーの少なくとも 97 % フリーである、請求項 51 の使用。

【請求項 5 3】

少なくとも 1 つのさらなる治療剤がシタラビンである請求項 5 1 の使用。

【請求項 5 4】

少なくとも 1 つのさらなる治療剤がゲムシタビンである請求項 5 1 の使用。

【請求項 5 5】

少なくとも 1 つのさらなる治療剤がイダルビシンである請求項 5 1 の使用。

【請求項 5 6】

該癌が急性または慢性骨髄性白血病である請求項 5 1 ないし 5 5 のいずれかの使用。

【請求項 5 7】

該活性化合物および他の治療剤が、同時的に使用される、請求項 5 1 ないし 5 5 のいずれかの使用。

【請求項 5 8】

該活性化合物および他の治療剤が、逐次的に使用される、請求項 5 1 ないし 5 5 のいずれかの使用。

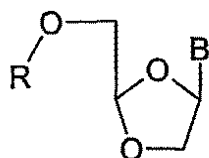
【請求項 5 9】

活性化合物および他の治療剤が、相乗的比率で存在する、請求項 5 1 ないし 5 5 のいずれかの使用。

【請求項 6 0】

少なくとも 1 つの式 (I) :

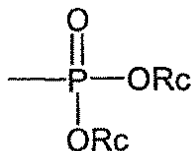
【化 7】



(I)

[式中、B はシトシンまたは 5 - フルオロシトシンであり、かつ R は H、モノフォスフェート、ジフォスフェート、トリフォスフェート、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_6 - 10$ アリールで置換されたカルボニルおよび

【化 8】



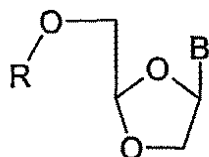
であってここで、それぞれの R_c は、H、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニルおよびヒドロキシ保護基から独立的に選択されるものを含む群より選択される]

の活性化合物またはその薬学的に許容される塩および、ヌクレオシドアナログおよび/または化学治療剤から選択される少なくとも 1 つのさらなる治療剤を含む薬学的組み合わせであって、ここで、少なくとも 1 つの治療剤が、ドキサルビシン以外であり、かつ式 (I) の化合物の、該少なくとも 1 つのさらなる治療剤に対する比率が、1 : 250 ないし 250 : 1 である、組み合わせ。

【請求項 6 1】

少なくとも 1 つの式 (I) :

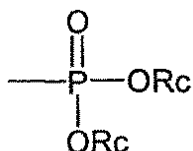
【化 9】



(I)

[式中、Bはシトシンまたは5-フルオロシトシンであり、かつRはH、モノフォスフェート、ジフォスフェート、トリフォスフェート、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_6 - 10$ アリールで置換されたカルボニルおよび

【化 10】



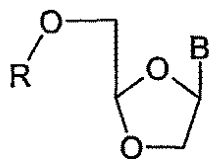
であってここで、それぞれのRcは、H、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニルおよびヒドロキシ保護基から独立的に選択されるものを含む群より選択される]

の活性化合物またはその薬学的に許容される塩および、ヌクレオシドアナログおよび/または化学治療剤から選択される少なくとも1つのさらなる治療剤を含む薬学的組み合わせであって、ここで、少なくとも1つの治療剤が、ドキサルピシン以外であり、かつ式(I)の化合物の、該少なくとも1つのさらなる治療剤に対する比率が、相乗的比率である、組み合わせ。

【請求項 62】

白血病を有する患者を処置する方法であって、当該患者に治療的有効量の式(I)：

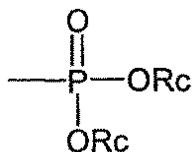
【化 11】



(I)

[式中、Bはシトシンまたは5-フルオロシトシンであり、かつRはHモノフォスフェート、ジフォスフェート、トリフォスフェート、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_6 - 10$ アリールで置換されたカルボニルおよび

【化 12】



であってここで、それぞれのRcは、H、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニルおよびヒドロキシ保護基から独立的に選択されるものを含む群より選択される]

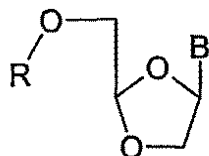
の活性化合物またはその薬学的に許容される塩および、ヌクレオシドアナログおよび/または化学治療剤から選択される少なくとも1つのさらなる治療剤を投与することを含む方法であって、ここで、少なくとも1つの治療剤が、ドキサルピシン以外であり、かつ式(I)

）の化合物の、該少なくとも１つのさらなる治療剤に対する比率が、１：２５０ないし２５０：１である、方法。

【請求項６３】

白血病以外の癌を有する患者を処置する方法であって、当該患者に治療的有効量の式（Ⅰ）：

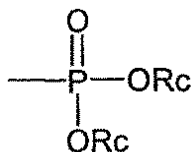
【化１３】



(Ⅰ)

[式中、Bはシトシンまたは５-フルオロシトシンであり、かつRはH、モノフォスフェート、ジフォスフェート、トリフォスフェート、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-10} アリールで置換されたカルボニルおよび

【化１４】



であってここで、それぞれのRcは、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニルおよびヒドロキシ保護基から独立的に選択されるものを含む群より選択される]

の活性化合物またはその薬学的に許容される塩および、ヌクレオシドアナログおよび／または化学治療剤から選択される少なくとも１つのさらなる治療剤を投与することを含む方法。

【請求項６４】

請求項６０の薬学的組み合わせおよび少なくとも１つの薬学的に許容される担体または賦形剤を含む医薬組成物。

【手続補正２】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】０００４

【補正方法】変更

【補正の内容】

【０００４】

多くのヌクレオシドアナログが抗癌活性を有することが見出された。(Weitman et al Clinical Cancer Research (2000), 6(4), pp.1574-1578 および Giles et al Journal of Clinical Oncology (2001), 19(3), PP 762-771およびまた Gourdeau et al Cancer Chemother. Pharmacol. (2001), 47(3), pp 236-240)において、トロキサシタビン（ β -L-ジオキソランシチジン、 β -L-OddC、Troxatyl（登録商標）、ヌクレオシドアナログが、癌（例えば充実性腫瘍、成人白血病およびリンパ腫）の種々の形態の処置において強い活性を有することが示された。

【手続補正３】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】０００７

【補正方法】変更

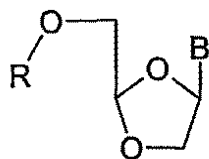
【補正の内容】

【０００７】

発明の要約

1 側面では、本発明は、哺乳動物の癌の処置に有用な新規薬学的組み合わせであって、少なくとも 1 つの式 (I) :

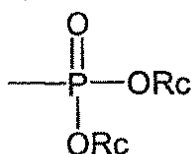
【化 1】



(I)

[式中、B はシトシンまたは 5 - フルオロシトシンであり、かつ R は H、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-10} アリールで置換されたカルボニルおよび

【化 2】



であってここで、それぞれの R c は、独立的に、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニルおよびヒドロキシ保護基を含む群より選択されるものを含む群より選択される]

の活性化合物または薬学的に許容されるその塩およびヌクレオシドアナログおよび/または化学治療剤から選択される少なくとも 1 つのさらなる治療剤を含むものを提供する。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0014

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0014】

別の側面では癌、特に白血病以外の癌を有する患者を処置する方法であって、当該患者に、治療的有効量の式 (I) の化合物および少なくとも 1 つのさらなる治療剤を投与することを含む方法を提供する。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0016

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0016】

別の側面では、癌、特に難治性白血病の処置の方法であって、当該難治性白血病を有する患者に、治療的有効量の式 (I) の化合物および少なくとも 1 つのさらなる治療剤を投与することを含む方法を提供する。好ましくはさらなる治療剤は、ドキソルビシン以外である。また、式 (I) の化合物の、さらなる治療剤に対する比率は、好ましくは 1 : 250 ないし 250 : 1、より好ましくは 1 : 50 ないし 50 : 1、特に 1 : 20 ないし 20 : 1 である。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0020

【補正方法】変更

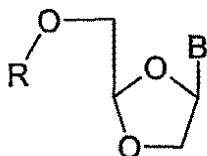
【補正の内容】

【0020】

発明の詳細な記載

本発明は、哺乳動物の癌の処置に有用な新規薬学的組み合わせであって、少なくとも1つの式(I)：

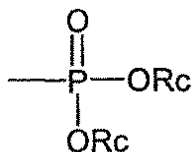
【化3】



(I)

[式中、Bはシトシンまたは5-フルオロシトシンであり、かつRはH、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_6 - 10$ アリールで置換されたカルボニルおよび

【化4】



であってここで、それぞれのRcは、独立的に、H、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニルおよびヒドロキシ保護基を含む群より選択されるものを含む群より選択される]

の活性化合物または薬学的に許容されるその塩およびヌクレオシドアナログおよび/または化学治療剤から選択される少なくとも1つのさらなる治療剤を含むものを提供する。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0048

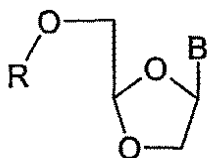
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0048】

さらなる側面では、本発明は、癌を有する患者を処置する方法であって、当該患者に治療的有効量の式(I)

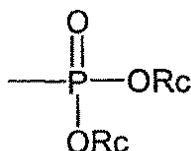
【化5】



(I)

[式中、Bはシトシンまたは5-フルオロシトシンであり、かつRはH、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_6 - 10$ アリールで置換されるカルボニルおよび

【化 6】



であってここでそれぞれの R c は、H、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニルおよびヒドロキシ保護基より独立的に選択されるものを含む群より選択される]

の化合物またはその薬学的に許容される塩

およびヌクレオシドアナログおよび / または化学治療剤から選択される少なくとも 1 つのさらなる治療剤を投与することを含む方法を提供する。

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0067

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0067】

さらなる実施態様では、本発明は、脾臓癌を有する患者を、該患者に、治療的有效量の式 (I) の化合物およびヌクレオシドアナログおよび / または化学治療剤から選択される少なくとも 1 つの治療剤を投与することによって処置する方法を提供する。

【手続補正 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0072

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0072】

特別に定義しない場合、ここで使用するすべての技術および科学用語は、本発明の属する当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書で使用するように、用語「白血病」は、急性骨髄性白血病 (acute myelogenous leukemia) または急性類骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia) (AML)、慢性骨髄性 (chronic myelogenous leukemia) 白血病または慢性類骨髄性白血病 (chronic myeloid leukemia) (CML)、慢性リンパ球性白血病 (ALL)、毛様細胞白血病 (HCL)、骨髄異形性症候群 (MDS) または芽細胞相の慢性骨髄性白血病 (CML-BP) および当業者に周知の形態学、組織化学および免疫学的技法によって定義されるこれらの白血病のすべてのサブタイプを表す。

【手続補正 10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0084

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0084】

処置における使用のための本発明にしたがう薬学的組み合わせの量は、選択された特定の化合物だけでなくまた投与する経路、処置が要求される状態の性質および患者の年齢および状態に伴い変化させることが理解され、そして最終的に付き添い内科医の判断である。一般にしかし、好適な用量は 1 日体重あたり、約 0.1 ないし約 750 mg / kg の範囲、好ましくは、0.5 ないし 500 mg / kg / 日の範囲、最も好ましくは 1 ないし 300 mg / kg / 日の範囲である。

【手続補正 11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 0 8 6

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 8 6 】

理想的には、活性成分は、約 1 ないし約 7 5 μ M の、好ましくは約 2 ないし 5 0 μ M、もっとも好ましくは約 3 ないし約 3 0 μ M の活性化合物のピーク血漿濃度を達成するように投与すべきである。これは、例えば、活性成分の 0 . 1 ないし 5 % 溶液の、所望により生食水中の静脈内注射によって、または約 1 ないし約 5 0 0 m g の活性成分を含むボラスとして経口投与して達成し得る。望ましい血液レベルは、連続点滴によって維持し、約 0 . 0 1 ないし約 5 . 0 m g / k g / 時間を提供し、または約 0 . 4 ないし約 1 5 m g / k g の活性成分の間欠点滴によって提供し得る。

【手続補正 1 2 】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 0 9 0

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 9 0 】

式 (I) の化合物と、追加的治療剤の組み合わせの有利な効果のために、これらは広い比率に渡り投与し得る。1 実施態様では、式 (I) の化合物の、追加的治療剤に対する比率は、1 : 2 5 0 ないし 2 5 0 : 1 の間で存在する。好ましくは、追加的治療剤は、ドキソルピシン以外である。

1 実施態様では、式 (I) の化合物の、本発明における追加的治療剤への比率は、1 : 5 0 ないし 5 0 : 1 の間である。好ましくは、該追加的治療剤はドキソルピシン以外である。

【手続補正 1 3 】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 0 9 7

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 9 7 】

口の局所投与に好適な製剤は、活性成分を、香味基材、通常はスクロースおよびアカシアまたはトラガカント中に含むトローチ；活性成分を、不活性基材、例えばゼラチンおよびグリセリンまたはスクロースおよびアカシア中に含むパステル；および活性成分を好適な液体担体中に含む口内洗浄剤を含む。経腸投与に好適な薬学的製剤、ここで担体が固体であるものは、単位投与座薬として最も好ましくは提示する。好適な担体は、ココアバターおよび他の材料であって、一般に当業界で使用されるものを含み、そして座薬は簡便には、柔軟または融解担体（複数もある）と活性成分の混合、次いで冷却および鋳型中の成形によって形成し得る。

【手続補正 1 4 】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 1 0 4

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 1 0 4 】

実施例 1

L O d d C 単独の、難治性白血病を有する患者における評価

- L O d d C の、難治性 / 再発性白血病を有する患者での単剤としての活性を調査するため研究を実施した。この研究は、難治性または再発性急性骨髄性 (A M L) またはリンパ球性 (A L L) 白血病、骨髄異形成症候群 (M D S)、または慢性骨髄性白血病であって芽細胞相 (C M L - B P) におけるものを有する患者の処置に関係する。全部で 4

2 人の患者を、研究で処置した。結果として、全部で 39 患者が、応答について評価可能であった。結果として、2 人の完全および 1 人の部分的レミッション (18%) が 16 人の評価可能 AML 患者で観察された。

【手続補正 15】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0105

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0105】

実施例 2

- L - Odd C の、Ara - C との組み合わせでの評価

研究を実施し、難治性 / 再発性白血病患者における Ara - C と組み合わせて与えた - L - Odd C の安全性および効果¹を定義した。難治性患者のうち多数は、この研究で、Ara - C で以前処置された。研究は、難治性急性骨髄性白血病 (AML)、骨髄異形成症候群 (MDS) または慢性骨髄性白血病であって芽細胞相におけるもの (CML - BP) の疾患を有する患者の、L - Odd C と Ara - C の組み合わせを使用する処置に係する。

【手続補正 16】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0107

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0107】

全部で 49 人の患者を研究で記録した。レベル 0 で処置した最初の 2 人の患者は、グレード 3 皮膚発疹を経験した。次の 3 人は、レベル - 1 ($4 \text{ mg} / \text{m}^2$ - L - Odd C / $0.75 \text{ gm} / \text{m}^2$ Ara - C) で入り、皮膚発疹はなかった。プロトコルを次いで補正し、プレドニゾン予防下の用量再漸増をもたらした。13 人の追加的患者は、プレドニゾンでレベル 0 で入った。治療の第 2 サイクル後に、2 人の患者は、グレード 3 発疹を有し、そして 1 人は、グレード 3 手足症候群を有した。次いでレベル 0 用量に比して Ara - C または - L - Odd C アームを増加させることによってさらに漸増することを決定した。7 人の患者は $5 \text{ mg} / \text{m}^2$ - L - Odd C / $1.25 \text{ gm} / \text{m}^2$ Ara - C および 19 人は $6 \text{ mg} / \text{m}^2$ - L - Odd C / $1 \text{ gm} / \text{m}^2$ Ara - C で入った。5 人の患者が、 $6 \text{ mg} / \text{m}^2$ - L - Odd C / $1.25 \text{ gm} / \text{m}^2$ Ara - C アームで処置した。用量限定毒性は、肝臓トランスアミニテイスであった。取得した結果に基づいて、さらなる研究のため示唆された用量は、連続 5 日について 1 日あたり 30 分にわたり IV 投与される L - Odd C $6 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、プレドニゾン 25 mg 毎日と与えられる第 1 ないし 5 日の 2 時間にわたる $1 \text{ gm} / \text{m}^2$ 毎日 IV の ara - c で与えら得る。

【手続補正 17】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0108

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0108】

結果は、以下の応答基準によって評価された：完全なレミッション (CR) または血小板回復のない完全なレミッション (CRp) およびすべての他の応答は、不全として考慮した。CR は、少なくとも 4 週間にわたって続く、末梢血液および骨髄の標準化であって 5% またはより少ない芽細胞、正常または過剰細胞性髄、 $1 \times 10^9 / \text{L}$ またはより多い顆粒球カウントおよび $100 \times 10^9 / \text{L}$ またはより多い血小板カウントを有することを意味する。CRp は CR を意味するが、血小板カウントは $100 \times 10^9 / \text{L}$ 未満である。

7 人の患者は、CR (4 AML、1 CML - BP および 2 MDS) を有し、そして 4 人

の患者は、C R pを有した(4 A M L)。結果は、 - L O d d CとA r a - Cのくみ合わせを使用して達成された22%(11/49)応答比率と同等である。取得された結果および実施例1の結果との比較に基づいて、有利な効果が、 L O d d CとA r a - Cとの組み合わせが、以前A r a - Cで処置された患者を含む、難治性/再発性白血病患者で使用されたとき、見ることができる。

【手続補正18】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0111

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0111】

実施例4

イダルビシンとの組み合わせにおける - L O d d Cの評価

研究を実施し、難治性白血病患者でのイダルビシンと組み合わせで与えた L O d d Cの安全性および効果を定義した。研究は、 L O d d Cとイダルビシンの組み合わせを使用する、難治性骨髄性白血病(A M L)、骨髄異形成症候群(M D S)または芽細胞相における慢性骨髄性白血病(C M L - B P)疾患を有する患者の処置に係る。

【手続補正19】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0114

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0114】

実施例5

ゲムシタピンとの組み合わせにおける - L O d d Cの評価

インビボ研究は、ゲムシタピンとの組み合わせにおける - L O d d Cを使用して評価した。M i a P a C aおよびP a n c - 01ヒト膵臓腫瘍異種移植片モデルを、以下のようにこれらの研究で使用した。

【手続補正20】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0115

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0115】

(i) トロキサシタピン+ゲムシタピン対M i a P a C aヒト膵臓腫瘍異種移植片を評価することにおいて使用した方法

近似的に20gの重量のメスヌードマウスを、s . c .ヌードマウス宿主で成長している腫瘍から収集したヒト腫瘍のフラグメントでトロカールによってs . c .インプラントした。腫瘍が近似的に58mgの大きさであったとき(接種12日後)、動物を処置およびコントロール群にペアマッチした。それぞれの群は10匹のマウスを含み、そのそれぞれは、耳にタグを付し、そして実験を通して個々に追跡した。当初の用量は、ペアマッチ後の日1に与えた。トロキサシタピンを、q d xスケジュールで10mg/kgおよび25mg/kgで静脈内に投与した。ゲムシタピン(Eli Lilly, Lot# 4MT16M)を、q 3 d x 4スケジュールで40mg/kgおよび80mg/kgで腹腔内に投与した。加えて、トロキサシタピンおよびゲムシタピンを同じ経路、用量およびスケジュールを使用して、一連の組み合わせで一緒に投与した。

【手続補正21】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0119

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0119】

(iii) 最大寛容用量 (MTD) の決定

予備研究を実施し、トロキサシタピンおよびトロキサシタピン/ゲムシタピン組み合わせについてのMTDを決定した。トロキサシタピンを、非腫瘍メスヌードマウスに、q d x 5スケジュールでi . v . 投与した。10 mg / kgの用量では、死亡または体重減少はなかった。用量25 mg / kgでは、死亡はなかったが、日5に1パーセントの平均体重減少があった。日23のプロトコル終結までのその後の体重の増加は、最大寛容用量がq d x 5スケジュールでの25 mg / kgより大きいことを指摘した。

【手続補正22】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0120

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0120】

トロキサシタピンおよびゲムシタピンの組み合わせを、10および25 mg / kgのトロキサシタピン（経路およびスケジュールは前テストの通り）と、q 3 d x 4スケジュールでi . p 投与した40および80 mg / kgのゲムシタピンを使用して4群のマウスで試験した。10 mg / kgトロキサシタピンおよび40 mg / kgゲムシタピンの組み合わせは死亡を生じさせなかったが、日5に6パーセント体重が減少し、日12までの体重増加がなかった。10 mg / kgトロキサシタピンおよび80 mg / kgゲムシタピン組み合わせは実際に、体重減少がほとんどなく（日5に4 . 8パーセント）体重増加へより急速に復帰した。25 mg / kgトロキサシタピンおよび40 mg / kgゲムシタピンの組み合わせは、日5に5 . 6パーセントの体重減少を生じ、一方最高用量組み合わせ、25 mg / kgトロキサシタピンおよび80 mg / kgゲムシタピンは、日5に4パーセントでより少なく生じた。すべての用量群は、これらの体重減少から急速に回復した。

【手続補正23】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0122

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0122】

表3は、Panc - 1ヒト膵臓腫瘍異種移植片モデルに対する、トロキサシタピンおよびゲムシタピンの単一および組み合わせ投与の腫瘍成長阻害結果を示す。結果のグラフ表現は、図2に示す。

【手続補正24】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0125

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0125】

【表 2】

表 2

トロキサシタビン ± ゲムシタビン vs. MiaPaCa ヒト膵臓腫瘍異種移植片モデル

群	n	用量 (mg/kg)	経路 & スケジュール	体重変化 (日 6)	体重変化 (日 12)	最終腫瘍 Wt (平均 ± SEM)	% 腫瘍 成長阻害	部分的収縮 を有するマウス	完全収縮 を有するマウス	毒性 死数
対照	(10)	—	i.v.; qdx5	+2.6%	+2.8%	1133.4 ± 159.1	—	0	0	2
トロキサシタビン ¹	(10)	10	i.v.; qdx5	+0.2%	+3.0%	872.7 ± 171.1	23.9%	0	0	3
トロキサシタビン ¹	(10)	25	i.v.; qdx5	-3.9%	+8.0%	813.4 ± 57.9	29.7%	0	0	0
ゲムシタビン ²	(10)	40	i.p.; q3dx4	-1.6%	+3.2%	733.0 ± 98.7	37.3%	0	0	0
ゲムシタビン ²	(10)	80	i.p.; q3dx4	-1.0%	+2.8%	553.8 ± 124.3	53.6%	0	0	1
トロキサシタビン ¹	(10)	10	i.v.; qdx5	-6.0%	+3.5%	826.5 ± 81.8	28.5%	0	0	0
ゲムシタビン ²	(10)	40	i.p.; q3dx4	-9.8%	-2.9%	483.4 ± 97.5	60.0%	0	0	1
トロキサシタビン ¹	(10)	25	i.v.; qdx5	-8.4%	+2.4%	492.3 ± 52.3	59.7%	0	0	0
ゲムシタビン ²	(10)	40	i.p.; q3dx4	-9.7%	-16.4%	316.3 ± 58.7	76.3%	0	0	3
トロキサシタビン ¹	(10)	25	i.v.; qdx5							
ゲムシタビン ²	(10)	80	i.p.; q3dx4							

注：トロキサシタビンのための対照およびビクルは生食水であった

¹BioChem Pharma, Lot# 23g1-AL-2P.²Eli Lilly, Lot# 4MT16M.

【補正対象書類名】明細書
 【補正対象項目名】0 1 2 6
 【補正方法】変更
 【補正の内容】
 【0 1 2 6】
 【表 3】

表 3
 トロキサシタビン ± ゲムシタビン vs. Panc-01 ヒト膵臓腫瘍異種移植片

群 (n=10)	用量 (mg/kg) スケジュール	経路 & (日 8)	体重変化 (日 17) (平均±SEM)	体重変化	最終腫瘍重量 阻害	%腫瘍 成長収縮	部分的収縮を 有するマウス	平均%腫瘍 収縮	完全死を有 するマウス
対照	生食水	i.v.; qdx5	+0.7%±7.9%	855.9±170.7	—	0	—	0	0
トロキサシタビン ¹	10	10i.v.; qdx5	+0.3%	+11.7%	11.1±2.1	—	77.5%	1	0
トロキサシタビン ¹	25	i.v.; qdx5	-2.1%	+11.1%	12.5±1.9	—	72.6%	1	0
ゲムシタビン ²	40	i.p.; q3dx4	+1.4%	+13.0%	457.8±113.9	49.8%	—	—	0 0
ゲムシタビン ²	80	i.p.; q3dx4	-1.7%	+15.9%	262.2±67.7	74.3%	—	—	0 0
トロキサシタビン ¹ ゲムシタビン ²	10	i.v.; qdx5 40 i.p.; q3dx4	-7.1%	+6.8%	13.2±1.1	—	73.9%	0	0
トロキサシタビン ¹ ゲムシタビン ²	10	i.v.; qdx5 80 i.p.; q3dx4	-5.8%	+9.1%	14.6±0.8	—	70.1%	0	0
トロキサシタビン ¹ ゲムシタビン ²	25	i.v.; qdx5 40 i.p.; q3dx4	-8.4%	+8.5%	12.4±1.2	—	76.3%	—	0 0
トロキサシタビン ¹ ゲムシタビン ²	25	i.v.; qdx5 80 i.p.; q3dx4	-15.4%	+4.1%	14.0±1.4	—	73.1%	—	0 1

注：トロキサシタビンのための対照およびビクルは生食水であった

¹BioChem Pharma, Lot# 23gl-AL-2P.

²Eli Lilly, Lot# 4MT16M.

【 手続補正 2 6 】
 【 補正対象書類名 】 図面
 【 補正対象項目名 】 図 3
 【 補正方法 】 変更
 【 補正の内容 】
 【 図 3 】

Figure 3

CCRF-CEM 細胞へのトキサニビン/ ara C 組み合わせの **CalcuSyn** 分析
 (72時間連続暴露の実験的調整および結果の例)

