

【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

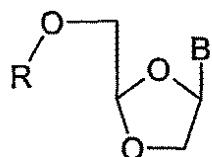
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

少なくとも1つの式(I)：

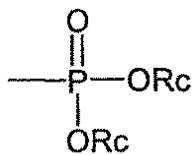
【化1】



(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、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-OdddC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-OdddC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-OdddC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】

急性骨髓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】

慢性骨髓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】

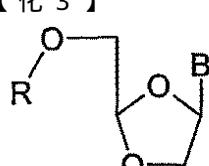
活性化合物および治療剤が、約1:50ないし約50:1の間の比率で存在する、請求項1ないし23のいずれかの薬学的組み合わせ。

【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】

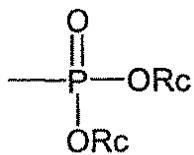
癌を有する患者を処置する方法であって、当該患者に治療的有効量の式(Ⅰ)：

【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 - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ 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、急性骨髓性白血病および慢性骨髓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、芽細胞相の慢性骨髓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、かつ以前シタラビ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、治療的有効量の -L-OdddC およびシタラビンを投与される、請求項 33 の方法。

【請求項 35】

該投与工程が、臓膜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、治療的有効量の -L-OdddC およびシタラビンを投与される、請求項 28 の方法。

【請求項 37】

当該患者が、治療的有効量の -L-OdddC およびゲムシタビンを投与される、請求項 28 の方法。

【請求項 38】

当該患者が、治療的有効量の -L-OdddC 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ビンである、請求項 28 の方法。

【請求項 42】

該さらなる治療剤がゲムシタビンである、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 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。

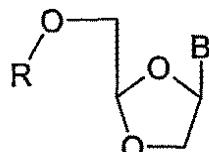
【請求項 50】

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) :

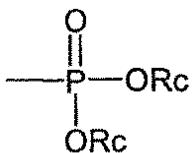
【化 5】



(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、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 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】

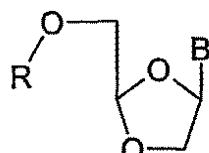
該活性化合物および他の治療剤が、逐次的に使用される、請求項 5 1 ないし 5 5 のいずれかの使用。

【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。

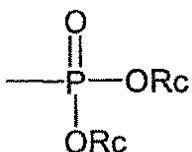
【請求項 6 0】

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】

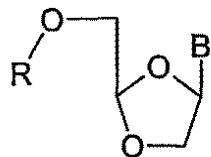
であってここで、それぞれの R c は、H、C_{1 - 6} アルキル、C_{2 - 6} アルケニル、C_{2 - 6} アルキニルおよびヒドロキシ保護基から独立的に選択されるものを含む群より選択される]

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) :

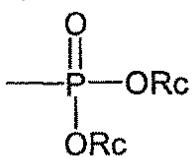
【化9】



(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、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10】



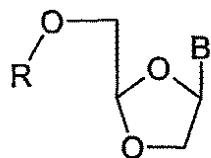
であってここで、それぞれのRcは、H、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニルおよびヒドロキシ保護基から独立的に選択されるものを含む群より選択される]

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、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)：

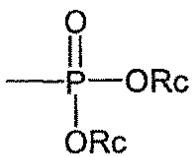
【化11】



(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、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12】



であってここで、それぞれのRc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]

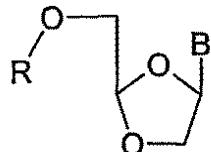
の活性化合物またはその薬学的に許容される塩および、ヌクレオシドアナログおよび/または化学治療剤から選択される少なくとも1つのさらなる治療剤を投与すること含む方法であって、ここで、少なくとも1つの治療剤が、ドキサルビシン以外であり、かつ式(I)

) 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、方法。

【請求項 6 3】

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) :

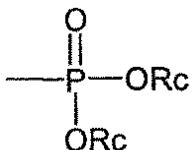
【化 1 3】



(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、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 1 4】



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投与することを含む方法。

【請求項 6 4】

請求項 6 0 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】0 0 0 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 4】

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 (-L-ジオキソランシチジン、-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】0 0 0 7

【補正方法】変更

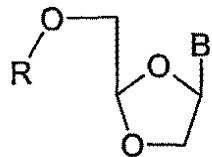
【補正の内容】

【0 0 0 7】

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)：

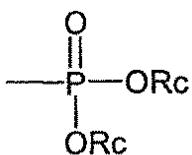
【化1】



(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2】



であってここで、それぞれのRcは、独立的に、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ス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

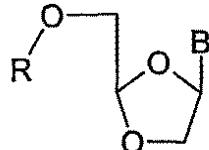
【補正の内容】

【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)：

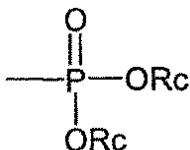
【化3】



(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Rcは、独立的に、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ス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

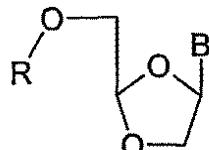
【補正方法】変更

【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)

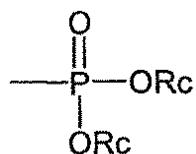
【化5】



(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、治療的有効量の式(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ことを提供する。

【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、急性骨髓性白血病(acute myelogenous leukemia)または急性類骨髓性白血病(acute myeloid leukemia)(AML)、慢性骨髓性(chronic myelogenous leukemia)白血病または慢性類骨髓性白血病(chronic myeloid leukemia)(CML)、慢性リンパ球性白血病(ALL)、毛様細胞白血病(HCL)、骨髓異形性症候群(MDS)または芽細胞相の慢性骨髓性白血病(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 mg 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 mg / kg / 時間を提供し、または約 0 . 4ないし約 1 5 mg / kg 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、ドキソルビシン以外である。

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ビシン以外である。

【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髓性（AML）またはリンパ球性（ALL）白血病、骨髓異形成症候群（MDS）、または慢性骨髓性白血病であって芽細胞相（CML - BP）におけるものを有する患者の処置に関する。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-OddC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-OddCの安全性および効果を定義した。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、難治性急性骨髓性白血病(AML)、骨髓異形成症候群(MDS)または慢性骨髓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、-LOddC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(4mg/m²-LOddC/0.75g m/m²Ara-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5mg/m²-LOddC/1.25g m/m²Ara-Cおよび19人は6mg/m²-LOddC/1g m/m²Ara-Cで入った。5人の患者が、6mg/m²-L-OddC/1.25g m/m²Ara-Cアームで処置した。用量限定期毒性は、肝臓トランスアミニティスであった。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LOddC 6mg/m²、プレドニゾン25mg毎日と与えられる第1ないし5日の2時間にわたる1g m/m²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、 $1 \times 10^9 / L$ またはより多い顆粒球カウントおよび $100 \times 10^9 / L$ 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 $100 \times 10^9 / L$ 未満である。

7人の患者は、CR(4AML、1CML-BPおよび2MDS)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 の組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て与えた - 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、難治性骨髓性白血病 (A M L) 、骨髓異形成症候群 (M D S) または芽細胞相における慢性骨髓性白血病 (C M L - B P) 疾患を有する患者の処置に関係する。

【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ヒト臍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 ヒト臍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 20 g の重量のメヌードマウスを、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 58 mg 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 × スケジュールで 10 mg / kg および 25 mg / kg で静脈内に投与した。ゲムシタピン (Eli Lilly, Lot# 4MT16M) を、q_3 d × 4 スケジュールで 40 mg / kg および 80 mg / kg で腹膜内に投与した。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】****(i i i) 最大寛容用量 (MTD) の決定**

予備研究を実施し、トロキサシタビンおよびトロキサシタビン / ゲムシタビン組み合わせについての MTD を決定した。トロキサシタビンを、非腫瘍メスヌードマウスに、q_d × 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 × 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】**

トロキサシタビンおよびゲムシタビンの組み合わせを、10 および 25 mg / kg のトロキサシタビン（経路およびスケジュールは前テストの通り）と、q_3d × 4 スケジュールで i.p. 投与した 40 および 80 mg / kg のゲムシタビンを使用して 4 群のマウスで試験した。10 mg / kg トロキサシタビンおよび 40 mg / kg ゲムシタビンの組み合わせは死亡を生じさせなかつたが、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つた。10 mg / kg トロキサシタビンおよび 80 mg / kg ゲムシタビ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 トロキサシタビンおよび 40 mg / kg ゲムシタビンの組み合わせは、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 トロキサシタビンおよび 80 mg / kg ゲムシタビンは、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、トロキサシタビンおよびゲムシタビ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】

トロキサシタビンセグミシタビン vs. MiaPaCa-2 脾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 (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%	1133.4 ± 159.1	—	0	0	2
トロキサシタビン 1	(10)	10	i.v.; qdx5	+0.2%	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%	813.4 ± 57.9	29.7%	0	0	0
ゲムシタビン 2	(10)	40	i.p.; q3dx4	-1.6%	733.0 ± 98.7	37.3%	0	0	0
ゲムシタビン 2	(10)	80	i.p.; q3dx4	-1.0%	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%	826.5 ± 81.8	28.5%	0	0	0
ゲムシタビン 2	40		i.p.; q3dx4						
トロキサシタビン 1	(10)	10	i.v.; qdx5	-9.8%	483.4 ± 97.5	60.0%	0	0	1
ゲムシタビン 2	80		i.p.; q3dx4						
トロキサシタビン 1	(10)	25	i.v.; qdx5	-8.4%	492.3 ± 52.3	59.7%	0	0	0
ゲムシタビン 2	40		i.p.; q3dx4						
トロキサシタビン 1	(10)	25	i.v.; qdx5	-9.7%	316.3 ± 58.7	76.3%	0	0	3
ゲムシタビン 2	80		i.p.; q3dx4						

注：トロキサシタビンのための対照およびビヒクルは生食水であった

BioChem Pharma, Lot# 23g1-AL-2P.

Eli Lilly, Lot# 4MT16M.

【半統補正 25】

【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ヒト肺臓腫瘍異種移植片

群 (n=10)	用量 (mg/kg)	用法/用量 (kg/1-ml)	経路 & (日数)	体重変化 (日17) (平均±SEM)	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 iv; 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	—	9	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	—	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 0
ゲムシタビン 2	80	i.p.; q3dx4		-1.7% +15.9%	262.2±67.7	74.3%	0	—	0 0
トロキサシタビン 1	10	i.v.; qdx5	40	-7.1% i.p.; q3dx4	13.2±1.1	—	10	73.9%	0 0
トロキサシタビン 1	10	i.v.; qdx5	80	-5.8% i.p.; q3dx4	14.6±0.8	—	10	70.1%	0 0
トロキサシタビン 1	25	i.v.; qdx5	40	-8.4% i.p.; q3dx4	12.4±1.2	—	10	76.3%	0 0
ゲムシタビン 2	25	i.v.; qdx5	80	-15.4% i.p.; q3dx4	14.0±1.4	—	9	73.1%	0 1

注：トロキサシタビンのための対照およびビヒクルは生食水であった

¹BioChem Pharma, Lot# 23g-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

CCR-F-CEM 細胞へのトロキサシタピン/araC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)

