

【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2月4日 (2016.2.4)

【公表番号】特表2015-523355(P2015-523355A)

【公表日】平成27年8月13日 (2015.8.13)

【年通号数】公開・登録公報2015-051

【出願番号】特願2015-517405(P2015-517405)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/4745 (2006.01)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 K 31/513 (2006.01)

A 6 1 K 31/573 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/127 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/4745

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/513

A 6 1 K 31/573

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 9/127

【手続補正書】

【提出日】平成27年12月9日 (2015.12.9)

【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】

ヒト患者の膵臓癌を治療するための組み合わせ物であって、リボソームイリノテカン、5 - フルオロウラシル (5 - F U) 、およびロイコボリン含み、2 週間の周期の 1 日目に開始して、リボソームイリノテカン、5 - フルオロウラシル (5 - F U) 、およびロイコボリンが、前記患者に共投与されることを特徴とし、

(a) リボソームイリノテカンが、U G T 1 A 1 * 2 8 対立遺伝子についてホモ接合性ではない患者には各周期の 1 日目に $80 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で投与され、

(b) 5 - F U が $2, 400 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で投与され、

(c) ロイコボリンが $200 \text{ mg} / \text{m}^2$ (1 体) または $400 \text{ mg} / \text{m}^2$ (1 + d ラセミ体) の用量で投与されることを特徴とする、組み合わせ物。

【請求項 2】

各治療の周期において、前記リボソームイリノテカンが前記ロイコボリンの前に投与され、前記ロイコボリンが前記 5 - F U の前に投与されることを特徴とする、請求項 1 に記載の組み合わせ物。

【請求項 3】

周期 1 後に、前記 U G T 1 A 1 * 2 8 対立遺伝子についてホモ接合性である前記患者に投与する前記リボソームイリノテカンの用量を $80 \text{ mg} / \text{m}^2$ に増加させることを特徴と

する、請求項 1 または請求項 2 に記載の組み合わせ物。

【請求項 4】

前記リボソームイリノテカンが 90 分にわたって静脈内に投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

【請求項 5】

前記 5 - F U が 46 時間にわたって静脈内に投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

【請求項 6】

前記ロイコボリンが 30 分にわたって静脈内に投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

【請求項 7】

リボソームイリノテカンの各投与前に、前記患者に、デキサメタゾンおよび/もしくは 5 - H T 3 拮抗薬、または別の制吐薬が前投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

【請求項 8】

前記膵臓癌が、腺房細胞癌、腺癌、腺扁平上皮癌、巨細胞腫瘍、膵管内乳頭粘液性腫瘍 (I P M N)、ムチン性嚢胞腺癌、膵芽腫、漿液性嚢胞腺癌、および膵充実性偽乳頭状腫瘍から成る群から選択される外分泌腺膵臓癌である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

【請求項 9】

前記リボソームイリノテカンがイリノテカンスクロース八硫酸塩リボソーム注射剤である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

【請求項 10】

ヒト患者における膵臓癌の治療のための、少なくとも 1 つの周期における 5 - フルオロウラシル (5 - F U) およびロイコボリンとの同時投与のためのイリノテカンの製剤であって、前記周期が 2 週間の期間であり、前記イリノテカンの製剤が、スクロース八硫酸塩としてゲル化した、または沈殿した状態で錯体化されたイリノテカンを含む水性空間をカプセル化する直径約 80 ~ 140 nm の単層脂質二重層小胞を含む、イリノテカンスクロース八硫酸塩リボソーム注射剤であり、前記リボソームの前記単層脂質二重層小胞が、ホスファチジルコリン、コレステロール、および 200 リン脂質分子に対して、約 1 ポリエチレングリコール (P E G) 分子量の、ポリエチレングリコール誘導体化ホスファチジルエタノールアミン、で構成され、前記イリノテカンスクロース八硫酸塩リボソーム注射剤における前記イリノテカンが、ヒトにおいて 21 から 48 時間の総イリノテカン半減期を有し、

(a) リボソームイリノテカンが、U G T 1 A 1 * 28 対立遺伝子についてホモ接合性ではない患者には各周期の 1 日目に 80 mg / m² の用量で、また U G T 1 A 1 * 28 対立遺伝子についてホモ接合性である患者には周期 1 の 1 日目に 60 mg / m² の用量で、そして各後続周期の 1 日目に 60 mg / m² または 80 mg / m² の用量で投与され、

(b) 5 - F U が 2400 mg / m² の用量で投与され、

(c) ロイコボリンが 200 mg / m² (1 体) または 400 mg / m² (1 + d ラセミ体) の用量で投与されることを特徴とする、イリノテカンの製剤。

【請求項 11】

周期 1 後に、前記 U G T 1 A 1 * 28 対立遺伝子についてホモ接合性である患者に投与するリボソームイリノテカンの用量を 80 mg / m² に増加させることを特徴とする、請求項 10 に記載のイリノテカンの製剤。

【請求項 12】

各周期において、前記リボソームイリノテカンがロイコボリンの前に投与され、前記ロイコボリンが前記 5 - F U の前に投与される、請求項 10 または請求項 11 に記載の製剤。

【請求項 13】

前記リボソームイリノテカンが90分にわたって静脈内に投与されることを特徴とする、請求項10～12のいずれか1項に記載の製剤。

【請求項14】

前記5-FUが46時間にわたって静脈内に投与されることを特徴とする、請求項10～13のいずれか1項に記載の製剤。

【請求項15】

前記ロイコボリンが30分にわたって静脈内に投与されることを特徴とする、請求項10～14のいずれか1項に記載の製剤。

【請求項16】

リボソームイリノテカンの各投与前に、前記患者に、デキサメタゾンおよび/もしくは5-HT3拮抗薬、または別の制吐薬が前投与されることを特徴とする、請求項10～15のいずれか1項に記載の製剤。

【請求項17】

前記膵臓癌が、腺癌細胞癌、腺癌、腺扁平上皮癌、巨細胞腫瘍、膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）、ムチン性嚢胞腺癌、膵芽腫、漿液性嚢胞腺癌、および膵充実性偽乳頭状腫瘍から成る群から選択される外分泌腺膵臓癌である、請求項10～16のいずれか1項に記載の製剤。

【請求項18】

前記イリノテカンのリボソーム製剤がイリノテカンスクロース八硫酸塩リボソーム注射剤である、請求項10～17のいずれか1項に記載の製剤。

【請求項19】

腫瘍血管系を増大させることによって化学療法の転帰を改善するための組み合わせ物であって、イリノテカンスクロース八硫酸塩リボソーム注射剤、およびイリノテカン以外の少なくとも1つの抗癌剤を含み、腫瘍血管系を増加するために有効な量のイリノテカンスクロース八硫酸塩リボソーム注射剤が、腫瘍を有する患者に投与され、有効な量のイリノテカン以外の少なくとも1つの抗癌剤が、同時に前記患者に投与されることを特徴とする組み合わせ物。

【請求項20】

1) 腫瘍血管系を増加するために有効な量のイリノテカンスクロース八硫酸塩リボソーム注射剤、および2) イリノテカン以外の少なくとも1つの抗癌剤の有効量の、腫瘍を有する患者に対する同時投与のための、イリノテカンスクロース八硫酸塩リボソーム注射剤。

【請求項21】

リボソームイリノテカンの1用量、および請求項1または3に記載の組み合わせ物における、リボソームイリノテカンを使用するための説明書を含む、ヒト患者の膵臓癌を治療するためのキット。

【請求項22】

前記同時投与が治療の相乗効果または患者における陽性転帰をもたらすことを特徴とし、前記陽性転帰が、pCR、CR、PR、またはSDである、請求項1～8のいずれか1項に記載の組み合わせ物。

【請求項23】

前記ロイコボリンが、ロイコボリンの400mg/m²の(1+d)ラセミ体として投与されることを特徴とする、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項24】

前記患者が、ゲムシタビンでの事前治療に失敗した、またはゲムシタビンに対して耐性を持つようになった、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項25】

前記組み合わせ物が、複数の周期の間投与されることを特徴とする、請求項1～8のいずれか1項に記載の組み合わせ物。

【請求項26】

前記リボソームイリノテカンがMM - 398である、請求項1～8のいずれか1項に記載の組み合わせ物。

【請求項27】

前記リボソームイリノテカンが、第1の3回治療の周期の間、治療の1日目、15日目および29日目に患者に投与されることを特徴とする、請求項1～8、19または22～26のいずれか1項に記載の組み合わせ物。

【請求項28】

合計3回以上の治療の周期が、前記患者に投与されることを特徴とする、請求項1～8、19、または22～27のいずれか1項に記載の組み合わせ物。

【請求項29】

ヒト患者における膵臓癌の治療のための、少なくとも1つの周期における請求項10～18のいずれか1項に記載のイリノテカンの製剤およびロイコボリンとの同時投与のための5 - フルオロウラシル (5 - FU) の製剤であって、

(a) リボソームイリノテカンが、UGT1A1*28対立遺伝子についてホモ接合性ではない患者には各周期の1日目に80mg/m²の用量で、またUGT1A1*28対立遺伝子についてホモ接合性である患者には周期1の1日目に60mg/m²の用量で、そして各後続周期の1日目に60mg/m²または80mg/m²の用量で投与され、

(b) 5 - FUが2400mg/m²の用量で投与され、

(c) ロイコボリンが200mg/m² (1体) または400mg/m² (1 + dラセミ体) の用量で投与されることを特徴とする、5 - FUの製剤。

【請求項30】

ヒト患者における膵臓癌の治療のための、少なくとも1つの周期における請求項10～18のいずれか1項に記載のイリノテカンの製剤および5 - フルオロウラシル (5 - FU) との同時投与のためのロイコボリンの製剤であって、

(a) リボソームイリノテカンが、UGT1A1*28対立遺伝子についてホモ接合性ではない患者には各周期の1日目に80mg/m²の用量で、またUGT1A1*28対立遺伝子についてホモ接合性である患者には周期1の1日目に60mg/m²の用量で、そして各後続周期の1日目に60mg/m²または80mg/m²の用量で投与され、

(b) 5 - FUが2400mg/m²の用量で投与され、

(c) ロイコボリンが200mg/m² (1体) または400mg/m² (1 + dラセミ体) の用量で投与されることを特徴とする、ロイコボリンの製剤。

【請求項31】

前記同時投与が治療の相乗効果または患者における陽性転帰をもたらすことを特徴とし、前記陽性転帰が、pCR、CR、PR、またはSDである、請求項10～18および29～30のいずれか1項に記載の製剤。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0029

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0029】

別の態様では、1) 腫瘍血管系を増加するために有効な量のイリノテカンスクロース八硫酸塩リボソーム注射、および2) イリノテカン以外の化学療法剤の有効量の、腫瘍を有する患者に対する同時投与のための、イリノテカンスクロース八硫酸塩リボソーム注射を提供する。

本発明は、例えば、以下の項目も提供する。

(項目1)

ヒト患者の膵臓癌を治療する方法であって、前記方法は、前記患者に有効量のリボソームイリノテカンを投与することを含み、前記方法は少なくとも1つの周期を含み、前記周

期が3週間の期間であり、各周期について、前記患者がUGT1A1*28対立遺伝子についてホモ接合性であり、リボソームイリノテカンを周期1の1日目に 80 mg/m^2 の用量で投与する場合を除き、前記リボソームイリノテカンを前記周期の1日目に 120 mg/m^2 の用量で投与する、方法。

(項目2)

前記UGT1A1*28対立遺伝子についてホモ接合性である前記患者に投与するリボソームイリノテカンの用量が、1つの周期後に、 120 mg/m^2 の最大値まで、 20 mg/m^2 ずつ増加される、項目1に記載の方法。

(項目3)

ヒト患者の膵臓癌を治療する方法であって、リボソームイリノテカン、5-フルオロウラシル(5-FU)、およびロイコボリンのそれぞれの有効量を前記患者に同時投与することを含み、前記方法が少なくとも1つの周期を含み、前記周期が2週間の期間であり、それぞれの周期について

(a) リボソームイリノテカン、UGT1A1*28対立遺伝子についてホモ接合性ではない患者には各周期の1日目に 80 mg/m^2 の用量で、またUGT1A1*28対立遺伝子についてホモ接合性である患者には周期1の1日目に 60 mg/m^2 の用量で、そして各後続周期の1日目に 60 mg/m^2 または 80 mg/m^2 の用量で投与し、

(b) 5-FUを 2400 mg/m^2 の用量で投与し、

(c) ロイコボリンを 200 mg/m^2 (1体)または 400 mg/m^2 (1+dラセミ体)の用量で投与する、方法。

(項目4)

各周期において、前記リボソームイリノテカン、前記ロイコボリンの前に投与し、前記ロイコボリンを前記5-FUの前に投与する、項目3に記載の方法。

(項目5)

周期1後に、前記UGT1A1*28対立遺伝子についてホモ接合性である前記患者に投与する前記リボソームイリノテカンの用量を 80 mg/m^2 に増加させる、項目3または項目4に記載の方法。

(項目6)

前記リボソームイリノテカン、90分にわたって静脈内に投与する、項目1~5のいずれか1項に記載の方法。

(項目7)

前記5-FUを46時間にわたって静脈内に投与する、項目3~6のいずれか1項に記載の方法。

(項目8)

前記ロイコボリンを30分にわたって静脈内に投与する、項目3~7のいずれか1項に記載の方法。

(項目9)

リボソームイリノテカンの各投与前に、前記患者に、デキサメタゾンおよび/もしくは5-HT3拮抗薬、または別の制吐薬を前投与する、項目1~8のいずれか1項に記載の方法。

(項目10)

前記膵臓癌が、腺癌細胞癌、腺癌、腺扁平上皮癌、巨細胞腫瘍、膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)、ムチン性嚢胞腺癌、膵芽腫、漿液性嚢胞腺癌、および膵充実性偽乳頭状腫瘍から成る群から選択される外分泌腺膵臓癌である、項目1~9のいずれか1項に記載の方法。

(項目11)

前記リボソームイリノテカンがイリノテカンスクロース八硫酸塩リボソーム注射である、項目1~10のいずれか1項に記載の方法。

(項目12)

少なくとも1つの周期における5-フルオロウラシル(5-FU)およびロイコボリン

との同時投与のためのイリノテカンの製剤であって、前記周期が2週間の期間であり、前記イリノテカンの製剤がイリノテカンのリボソーム製剤であり、

(a) リボソームイリノテカン、UGT1A1*28対立遺伝子についてホモ接合性ではない患者には各周期の1日目に 80 mg/m^2 の用量で、またUGT1A1*28対立遺伝子についてホモ接合性である患者には周期1の1日目に 60 mg/m^2 の用量で、そして各後続周期の1日目に 60 mg/m^2 または 80 mg/m^2 の用量で投与し、

(b) 5-FUを 2400 mg/m^2 の用量で投与し、

(c) ロイコボリンを 200 mg/m^2 (1体)または 400 mg/m^2 (1+dラセミ体)の用量で投与する、イリノテカンの製剤。

(項目13)

周期1後に、前記UGT1A1*28対立遺伝子についてホモ接合性である患者に投与するリボソームイリノテカンの用量を 80 mg/m^2 に増加させる、項目12に記載のイリノテカンの製剤。

(項目14)

各周期において、前記リボソームイリノテカン、ロイコボリンの前に投与し、前記ロイコボリンを前記5-FUの前に投与する、項目12または項目13に記載の製剤。

(項目15)

前記リボソームイリノテカン、90分にわたって静脈内に投与する、項目12～14のいずれか1項に記載の製剤。

(項目16)

前記5-FUを46時間にわたって静脈内に投与する、項目12～15のいずれか1項に記載の製剤。

(項目17)

前記ロイコボリンを30分にわたって静脈内に投与する、項目12～16のいずれか1項に記載の製剤。

(項目18)

リボソームイリノテカンの各投与前に、前記患者に、デキサメタゾンおよび/もしくは5-HT3拮抗薬、または別の制吐薬を前投与する、項目12～17のいずれか1項に記載の製剤。

(項目19)

前記膵臓癌が、腺房細胞癌、腺癌、腺扁平上皮癌、巨細胞腫瘍、膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN)、ムチン性嚢胞腺癌、膵芽腫、漿液性嚢胞腺癌、および膵充実性偽乳頭状腫瘍から成る群から選択される外分泌腺膵臓癌である、項目12～18のいずれか1項に記載の製剤。

(項目20)

前記イリノテカンのリボソーム製剤がイリノテカンスクロース八硫酸塩リボソーム注射である、項目12～19のいずれか1項に記載の製剤。

(項目21)

腫瘍血管系を増大させることによって化学療法転帰を改善する方法であって、腫瘍を有する患者に、腫瘍血管系を増加するために有効な量のイリノテカンスクロース八硫酸塩リボソーム注射を投与することと、同時に、前記患者に対して、イリノテカン以外の少なくとも1つの抗癌剤の有効な量を投与することを含む、方法。

(項目22)

1) 腫瘍血管系を増加するために有効な量のイリノテカンスクロース八硫酸塩リボソーム注射、および2) イリノテカン以外の少なくとも1つの抗癌剤の有効量の、腫瘍を有する患者に対する同時投与のための、イリノテカンスクロース八硫酸塩リボソーム注射。

(項目23)

リボソームイリノテカンの1用量、および項目1または2に記載の方法における、リボソームイリノテカンを使用するための説明書を含む、ヒト患者の膵臓癌を治療するためのキット。

(項目 2 4)

リボソームイリノテカン、5 - フルオロウラシル (5 - F U)、およびロイコボリンのそれぞれの 1 用量、および、項目 3 または 4 の方法における、リボソームイリノテカン、5 - F U、およびロイコボリンを使用するための説明書を含む、ヒト患者の膵臓癌を治療するためのキット。

(項目 2 5)

前記膵臓癌が、腺房細胞癌、腺癌、腺扁平上皮癌、巨細胞腫瘍、膵管内乳頭粘液性腫瘍 (I P M N)、ムチン性嚢胞腺癌、膵芽腫、漿液性嚢胞腺癌、および膵充実性偽乳頭状腫瘍から成る群から選択される外分泌腺膵臓癌である、項目 2 4 に記載のキット。

(項目 2 6)

前記リボソームイリノテカンが M M - 3 9 8 である、項目 2 3 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載のキット。

(項目 2 7)

前記同時投与が治療の相乗効果または患者における陽性転帰をもたらし、前記陽性転帰が、p C R、C R、P R、または S D である、項目 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の方法または項目 1 3 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の製剤。