

【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】

ヒト患者の臍臓癌を治療するための組み合わせ物であって、リポ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含み、2週間の周期の1日目に開始して、リポ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が、前記患者に共投与されることを特徴とし、

(a) リポ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の用量で投与され、

(b) 5-FUが2,400mg/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、組み合わせ物。

【請求項2】

各治療の周期において、前記リポ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-FU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ポソームイリノテカンの用量を80mg/m²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】

前記リポ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-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】

リポ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】

前記脾臓癌が、腺房細胞癌、腺癌、腺扁平上皮癌、巨細胞腫瘍、脾管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）、ムチン性囊胞腺癌、脾芽腫、漿液性囊胞腺癌、および脾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脾臓癌である、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】

前記リポソームイリノテカンがイリノテカンスクロースハ硫酸塩リポ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】

ヒト患者における脾臓癌の治療のための、少なくとも1つの周期における5-FU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、スクロースハ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80～140nmの単層脂質二重層小胞を含む、イリノテカンスクロースハ硫酸塩リポソーム注射剤であり、前記リポ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（PEG）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ハ硫酸塩リポ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) リポ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、イリノテカンの製剤。

【請求項11】

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ポソームイリノテカンの用量を80mg/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、前記リポ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-FU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】

前記リポ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_0～1_2のいずれか1項に記載の製剤。

【請求項1_4】

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1_0～1_3のいずれか1項に記載の製剤。

【請求項1_5】

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_0～1_4のいずれか1項に記載の製剤。

【請求項1_6】

リポ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1_0～1_5のいずれか1項に記載の製剤。

【請求項1_7】

前記脾臓癌が、腺房細胞癌、腺癌、腺扁平上皮癌、巨細胞腫瘍、脾管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)、ムチン性囊胞腺癌、脾芽腫、漿液性囊胞腺癌、および脾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脾臓癌である、請求項1_0～1_6のいずれか1項に記載の製剤。

【請求項1_8】

前記イリノテカンのリポソーム製剤がイリノテカンクロースハ硫酸塩リポソーム注射剤である、請求項1_0～1_7のいずれか1項に記載の製剤。

【請求項1_9】

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、イリノテカンクロースハ硫酸塩リポソーム注射剤、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ハ硫酸塩リポソーム注射剤が、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2_0】

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クロースハ硫酸塩リポソーム注射剤、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、イリノテカンクロースハ硫酸塩リポソーム注射剤。

【請求項2_1】

リポ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、リポソームイリノテカンを使用するための説明書を含む、ヒト患者の脾臓癌を治療するためのキット。

【請求項2_2】

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2_3】

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2_4】

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2_5】

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2_6】

前記リポ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】

前記リポ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】

ヒト患者における脾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) リポ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】

ヒト患者における脾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) リポ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نسクロース八硫酸塩リポソーム注射、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نسクロース八硫酸塩リポ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)

ヒト患者の脾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ポ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、リポソームイリノテカンを周期1の1日目に80mg/m²の用量で投与する場合を除き、前記リポソームイリノテカンを前記周期の1日目に120mg/m²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ポソームイリノテカンの用量が、1つの周期後に、120mg/m²の最大値まで、20mg/m²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、リポ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) リポソームイリノテカンを、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の用量で投与し、

(b) 5-FUを2400mg/m²の用量で投与し、

(c) ロイコボリンを200mg/m²(1体)または400mg/m²(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、前記リポソームイリノテカンを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ポソームイリノテカンの用量を80mg/m²に増加させる、項目3または項目4に記載の方法。

(項目6)

前記リポソームイリノテカンを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)

リポ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)、ムチン性囊胞腺癌、膵芽腫、漿液性囊胞腺癌、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)

前記リポソームイリノテカンがイリノテカんスクロース八硫酸塩リポソーム注射である、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ポソーム製剤であり、

(a) リポソームイリノテカンを、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の用量で投与し、

(b) 5-FUを2400mg/m²の用量で投与し、

(c) ロイコボリンを200mg/m²(1体)または400mg/m²(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ポソームイリノテカンの用量を80mg/m²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、前記リポソームイリノテカンを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)

前記リポソームイリノテカンを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)

リポ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)、ムチン性囊胞腺癌、膵芽腫、漿液性囊胞腺癌、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ポソーム製剤がイリノテカンクロースハ硫酸塩リポソーム注射である、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の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クロースハ硫酸塩リポ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クロースハ硫酸塩リポソーム注射、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、イリノテカンクロースハ硫酸塩リポソーム注射。

(項目23)

リポ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、リポ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24)

リポソームイリノテカン、5-FU、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、リポソームイリノテカン、5-FU、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25)

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)、ムチン性囊胞腺癌、膵芽腫、漿液性囊胞腺癌、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24に記載のキット。

(項目26)

前記リポソームイリノテカンがMM-398である、項目23~25のいずれか1項に記載のキット。

(項目27)

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、pCR、CR、PR、またはSDである、項目1~11のいずれか1項に記載の方法または項目13~21のいずれか1項に記載の製剤。