

【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 9 月 26 日 (2019.9.26)

【公表番号】特表 2018-528184 (P2018-528184A)

【公表日】平成 30 年 9 月 27 日 (2018.9.27)

【年通号数】公開・登録公報 2018-037

【出願番号】特願 2018-506592 (P2018-506592)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/4745 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 49/10 (2006.01)

A 6 1 K 31/502 (2006.01)

A 6 1 K 9/127 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/4745

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 49/10

A 6 1 K 31/502

A 6 1 K 9/127

A 6 1 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】令和 1 年 8 月 19 日 (2019.8.19)

【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】

患者における固形腫瘍の処置のための抗悪性腫瘍薬療法における使用のための、ポリ (A D P - リボース) ポリメラーゼ (P A R P) 阻害薬及びリボソーム型イリノテカンを含む組み合わせ物であって、(a) 前記リボソーム型イリノテカンが、2 週毎に 1 回反復投与されること、(b) 前記 P A R P 阻害薬が、前記リボソーム型イリノテカンの連続投与の間の 3 ~ 10 日間に毎日投与されること、及び (c) 前記 P A R P 阻害薬が、前記リボソーム型イリノテカンの投与の少なくとも 2 日後に開始し、かつ追加のリボソーム型イリノテカンの投与の少なくとも 1 日前に終了するように投与されることを特徴とする、前記組み合わせ物。

【請求項 2】

患者における固形腫瘍の処置のための抗悪性腫瘍薬療法における使用のための、ポリ (A D P - リボース) ポリメラーゼ (P A R P) 阻害薬及びリボソーム型イリノテカンを含む組み合わせ物であって、(a) 前記リボソーム型イリノテカンが、2 週毎に 1 回反復投与されること、(b) 前記 P A R P 阻害薬が、前記リボソーム型イリノテカンの連続投与の間の 3 ~ 10 日間に毎日投与されること、及び (c) 前記 P A R P 阻害薬が、前記リボソーム型イリノテカンの投与の少なくとも 2、3、4、または 5 日後に開始し、かつ前記リボソーム型イリノテカンの次の投与の少なくとも 2、3、4、または 5 日前に終了するように投与されることを特徴とする、前記組み合わせ物。

【請求項 3】

患者における固形腫瘍の処置のための抗悪性腫瘍薬療法における使用のための、リボソーム型イリノテカン及びポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ（PARP）阻害薬を含む組み合わせ物であって、前記使用が、処置サイクルの1日目及び15日目に前記リボソーム型イリノテカンを投与すること、ならびにリボソーム型イリノテカンの少なくとも3日後から開始し、かつ追加のリボソーム型イリノテカンの投与の少なくとも1日前に終了する、1日以上において、前記PARP阻害薬を投与すること、からなる28日抗悪性腫瘍薬療法処置サイクルを含む、前記組み合わせ物。

【請求項4】

前記抗悪性腫瘍薬療法が、前記抗悪性腫瘍薬療法の以前の処置サイクル中に疾患の進行も許容できない毒性も存在せずに、1回またはそれより多くのその後の28日処置サイクルにおいて前記患者に施されることを特徴とする、請求項3に記載の組み合わせ物。

【請求項5】

前記PARP阻害薬が、リボソーム型イリノテカンの前記投与後の少なくとも3日間投与されないことを特徴とする、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PARP阻害薬が、リボソーム型イリノテカンの次の投与前の少なくとも3日間に投与されないことを特徴とする、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】

前記PARP阻害薬が、28日抗悪性腫瘍薬療法処置サイクルの、3日目、4日目、5日目、6日目、7日目、8日目、9日目、10日目、11日目、及び12日目、ならびに17日目、18日目、19日目、20日目、21日目、22日目、23日目、24日目、及び25日目の1日以上で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PARP阻害薬が、28日抗悪性腫瘍薬療法処置サイクルの4日目～12日目の1日以上で投与されることを特徴とする、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PARP阻害薬が、28日抗悪性腫瘍薬療法処置サイクルの5日目～12日目の1日以上で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10】

前記PARP阻害薬が、28日抗悪性腫瘍薬療法処置サイクルの18日目～25日目の1日以上で投与されることを特徴とする、請求項1～9のいずれか1項に記載の組み合わせ物。

【請求項11】

前記PARP阻害薬が、28日抗悪性腫瘍薬療法処置サイクルの19日目～25日目の1日以上で投与されることを特徴とする、請求項1～10のいずれか1項に記載の組み合わせ物。

【請求項12】

前記PARP阻害薬が、28日抗悪性腫瘍薬療法処置サイクルの3日目～12日目の1日以上で投与されることを特徴とする、請求項1～11のいずれか1項に記載の組み合わせ物。

【請求項13】

前記PARP阻害薬が、28日抗悪性腫瘍薬療法処置サイクルの17日目～25日目の1日以上で投与されることを特徴とする、請求項1～12のいずれか1項に記載の組み合わせ物。

【請求項14】

前記PARP阻害薬が、前記リボソーム型イリノテカンが投与される日の間の連続3日目～10日目のそれぞれで投与されることを特徴とする、請求項1～13のいずれか1項

に記載の組み合わせ物。

【請求項 15】

腫瘍を有する癌患者の処置のための抗悪性腫瘍薬療法における使用のための、リボソーム型イリノテカン及びポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ（PARP）阻害薬を含む組み合わせ物であって、有効量の前記リボソーム型イリノテカンが前記患者に非経口投与され、そして有効量の前記 PARP 阻害薬が、有効なイリノテカンの血漿クリアランス間隔の後に前記患者に投与されることを特徴とする、前記組み合わせ物。

【請求項 16】

前記有効なイリノテカンの血漿クリアランス間隔が約 48 時間～約 120 時間であることを特徴とする、請求項 15 に記載の組み合わせ物。

【請求項 17】

前記有効なイリノテカンの血漿クリアランス間隔が、2 日間、3 日間、4 日間、または 5 日間であることを特徴とする、請求項 15 または請求項 16 に記載の組み合わせ物。

【請求項 18】

前記リボソーム型イリノテカンが、26.8 時間のイリノテカン終末相排泄半減期及び 38.0 マイクログラム / ml の最大イリノテカン血漿濃度を有する、請求項 1～17 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

【請求項 19】

前記 PARP 阻害薬が、前記リボソーム型イリノテカンの前記投与の前または後の 3 日以内に投与されないことを特徴とする、請求項 1～18 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

【請求項 20】

リボソーム型イリノテカンの各投与が、 $80\text{ mg} / \text{m}^2$ （塩）または $70\text{ mg} / \text{m}^2$ （遊離塩基）の用量で投与されることを特徴とする、請求項 1～19 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

【請求項 21】

前記 PARP 阻害薬の各投与が、約 $20\text{ mg} / \text{日}$ ～約 $800\text{ mg} / \text{日}$ の用量で投与されることを特徴とする、請求項 1～20 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

【請求項 22】

前記 PARP 阻害薬の各投与が、約 $20\text{ mg} / \text{日}$ ～約 $400\text{ mg} / \text{日}$ の用量で 1 日 1 回または 2 回投与されることを特徴とする、請求項 1～21 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

【請求項 23】

前記前記 PARP 阻害薬が、ニラパリブ、オラパリブ、ベリパリブ、ルカパリブ、及びタラゾパリブからなる群より選択される、請求項 1～22 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

【請求項 24】

前記固形腫瘍を有する患者または前記癌患者が、子宮頸癌、卵巣癌、トリプルネガティブ乳癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、消化管間質腫瘍、胃癌、膵癌、結腸直腸癌、または神経内分泌癌から選択される癌を有する、請求項 1～23 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

【請求項 25】

前記患者が BRCA1 変異も BRCA2 変異も有さない、請求項 24 に記載の組み合わせ物。

【請求項 26】

前記固形腫瘍を有する患者または前記癌患者が、子宮頸癌を有し、かつ前記 PARP 阻害薬が、ベリパリブである、請求項 1～25 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

【請求項 27】

前記固形腫瘍を有する患者または前記癌患者が、子宮頸癌を有し、かつ前記 PARP 阻害薬が、オラパリブである、請求項 1～26 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

【請求項 28】

前記リボソーム型イリノテカン及びPARP阻害薬を投与されるべき前記患者が、造影剤としてフェルモキシトールを使用することにより選択される、請求項1～27のいずれか1項に記載の組み合わせ物。

【請求項 29】

フェルモキシトールがさらに投与され、フェルモキシトール投与の24時間後の前記患者のMRI画像が得られることを特徴とする、請求項19に記載の組み合わせ物。

【請求項 30】

前記リボソーム型イリノテカンが、静脈内用途のためにリボソームにカプセル化されたイリノテカンスクロソファート塩を含む、請求項1～29のいずれか1項に記載の組み合わせ物。

【請求項 31】

前記リボソーム型イリノテカンが、1, 2 - ジステアロイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン 6 . 8 1 mg / mL ; コレステロール 2 . 2 2 mg / mL ; 及びメトキシ末端ポリエチレングリコール (MW 2 0 0 0) - ジステアロイルホスファチジルエタノールアミン 0 . 1 2 mg / mL を含む単層脂質二分子膜小胞を有するリボソームにカプセル化されたイリノテカンスクロソオクトサルフェートを含む、請求項1～30のいずれか1項に記載の組み合わせ物。

【請求項 32】

前記リボソーム型イリノテカンが、90分間にわたり静脈内注入により投与されることを特徴とする、請求項1～31のいずれか1項に記載の組み合わせ物。

【請求項 33】

患者における固形腫瘍の処置のための抗悪性腫瘍薬療法における、ポリ (ADP - リボース) ポリメラーゼ (PARP) 阻害薬と組み合わせた使用のための、リボソーム型イリノテカンを含む組成物であって、(a) 前記組成物が、2週毎に1回反復投与されること、(b) 前記 PARP 阻害薬が、前記組成物の連続投与の間の3～10日間に毎日投与されること、及び(c) 前記 PARP 阻害薬が、前記組成物の投与の少なくとも2日後に開始し、かつ追加の組成物の投与の少なくとも1日前に終了するように投与されることを特徴とする、前記組成物。

【請求項 34】

患者における固形腫瘍の処置のための抗悪性腫瘍薬療法における、リボソーム型イリノテカンと組み合わせた使用のための、ポリ (ADP - リボース) ポリメラーゼ (PARP) 阻害薬を含む組成物であって、(a) 前記リボソーム型イリノテカンが、2週毎に1回反復投与されること、(b) 前記組成物が、前記リボソーム型イリノテカンの連続投与の間の3～10日間に毎日投与されること、及び(c) 前記組成物が、前記リボソーム型イリノテカンの投与の少なくとも2日後に開始し、かつ追加のリボソーム型イリノテカンの投与の少なくとも1日前に終了するように投与されることを特徴とする、前記組成物。

【請求項 35】

患者における固形腫瘍の処置のための抗悪性腫瘍薬療法における、ポリ (ADP - リボース) ポリメラーゼ (PARP) 阻害薬と組み合わせた使用のための、リボソーム型イリノテカンを含む組成物であって、(a) 前記組成物が、2週毎に1回反復投与されること、(b) 前記 PARP 阻害薬が、前記組成物の連続投与の間の3～10日間に毎日投与されること、及び(c) 前記 PARP 阻害薬が、前記組成物の投与の少なくとも2、3、4、または5日後に開始し、かつ前記組成物の次の投与の少なくとも2、3、4、または5日前に終了するように投与されることを特徴とする、前記組成物。

【請求項 36】

患者における固形腫瘍の処置のための抗悪性腫瘍薬療法における、リボソーム型イリノテカンと組み合わせた使用のための、ポリ (ADP - リボース) ポリメラーゼ (PARP) 阻害薬を含む組成物であって、(a) 前記リボソーム型イリノテカンが、2週毎に1回反復投与されること、(b) 前記組成物が、前記リボソーム型イリノテカンの連続投与の

間の3～10日間に毎日投与されること、及び(c)前記組成物が、前記リボソーム型イリノテカンの投与の少なくとも2、3、4、または5日後に開始し、かつ前記リボソーム型イリノテカンの次の投与の少なくとも2、3、4、または5日前に終了するように投与されることを特徴とする、前記組成物。

【請求項37】

患者における固形腫瘍の処置のための抗悪性腫瘍薬療法における、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)阻害薬と組み合わせた使用のための、リボソーム型イリノテカンを含む組成物であって、前記使用が、処置サイクルの1日目及び15日目に前記組成物を投与すること、ならびに前記組成物の少なくとも3日後から開始し、かつ追加の組成物の投与の少なくとも1日前に終了する、1日以上において、前記PARP阻害薬を投与すること、からなる28日抗悪性腫瘍薬療法処置サイクルを含む、前記組成物。

【請求項38】

患者における固形腫瘍の処置のための抗悪性腫瘍薬療法における、リボソーム型イリノテカンと組み合わせた使用のための、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)阻害薬を含む組成物であって、前記使用が、処置サイクルの1日目及び15日目に前記リボソーム型イリノテカンを投与すること、ならびにリボソーム型イリノテカンの少なくとも3日後から開始し、かつ追加のリボソーム型イリノテカンの投与の少なくとも1日前に終了する、1日以上において、前記組成物を投与すること、からなる28日抗悪性腫瘍薬療法処置サイクルを含む、前記組成物。

【請求項39】

腫瘍を有する癌患者の処置のための抗悪性腫瘍薬療法における、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)阻害薬と組み合わせた使用のための、リボソーム型イリノテカンを含む組成物であって、有効量の前記組成物が前記患者に非経口投与され、そして有効量の前記PARP阻害薬が、有効なイリノテカンの血漿クリアランス間隔の後に前記患者に投与されることを特徴とする、前記組成物。

【請求項40】

腫瘍を有する癌患者の処置のための抗悪性腫瘍薬療法における、リボソーム型イリノテカンと組み合わせた使用のための、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)阻害薬を含む組成物であって、有効量の前記リボソーム型イリノテカンが前記患者に非経口投与され、そして有効量の前記組成物が、有効なイリノテカンの血漿クリアランス間隔の後に前記患者に投与されることを特徴とする、前記組成物。

【請求項41】

前記抗悪性腫瘍薬療法が、前記抗悪性腫瘍薬療法の以前の処置サイクル中に疾患の進行も許容できない毒性も存在せずに、1回またはそれより多くのその後の28日処置サイクルにおいて前記患者に施されることを特徴とする、請求項37に記載の組成物。

【請求項42】

前記PARP阻害薬が、前記組成物の前記投与後の少なくとも3日間投与されないことを特徴とする、請求項33、35、37及び41のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項43】

前記PARP阻害薬が、前記組成物の次の投与前の少なくとも3日間に投与されないことを特徴とする、請求項33、35、37、41及び42のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項44】

前記PARP阻害薬が、28日抗悪性腫瘍薬療法処置サイクルの、3日目、4日目、5日目、6日目、7日目、8日目、9日目、10日目、11日目、及び12日目、ならびに17日目、18日目、19日目、20日目、21日目、22日目、23日目、24日目、及び25日目の1日以上で投与されることを特徴とする、請求項33、35、37及び41～43のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項45】

前記PARP阻害薬が、28日抗悪性腫瘍薬療法処置サイクルの4日目～12日目の1

日以上で投与されることを特徴とする、請求項 33、35、37 及び 41～44 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 46】

前記 P A R P 阻害薬が、28 日抗悪性腫瘍薬療法処置サイクルの 5 日目～12 日目の 1 日以上で投与されることを特徴とする、請求項 33、35、37 及び 41～45 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 47】

前記 P A R P 阻害薬が、28 日抗悪性腫瘍薬療法処置サイクルの 18 日目～25 日目の 1 日以上で投与されることを特徴とする、請求項 33、35、37 及び 41～46 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 48】

前記 P A R P 阻害薬が、28 日抗悪性腫瘍薬療法処置サイクルの 19 日目～25 日目の 1 日以上で投与されることを特徴とする、請求項 33、35、37 及び 41～47 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 49】

前記 P A R P 阻害薬が、28 日抗悪性腫瘍薬療法処置サイクルの 3 日目～12 日目の 1 日以上で投与されることを特徴とする、請求項 33、35、37 及び 41～48 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 50】

前記 P A R P 阻害薬が、28 日抗悪性腫瘍薬療法処置サイクルの 17 日目～25 日目の 1 日以上で投与されることを特徴とする、請求項 33、35、37 及び 41～49 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 51】

前記 P A R P 阻害薬が、前記組成物が投与される日の間の連続 3 日目～10 日目のそれぞれで投与されることを特徴とする、請求項 33、35、37 及び 41～50 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 52】

前記 P A R P 阻害薬が、前記組成物の前記投与の前または後の 3 日以内に投与されないことを特徴とする、請求項 33、35、37、39 及び 41～51 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 53】

前記組成物及び P A R P 阻害薬を投与されるべき前記患者が、造影剤としてフェルモキシトールを使用することにより選択される、請求項 33、35、37、39 及び 41～52 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 54】

前記組成物がフェルモキシトールと一緒に投与され、フェルモキシトール投与の 24 時間後の前記患者の M R I 画像が得られることを特徴とする、請求項 33、35、37、39 及び 41～53 に記載の組成物。

【請求項 55】

前記組成物が、90 分間にわたり静脈内注入により投与されることを特徴とする、請求項 33、35、37、39 及び 41～54 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 56】

前記抗悪性腫瘍薬療法が、前記抗悪性腫瘍薬療法の以前の処置サイクル中に疾患の進行も許容できない毒性も存在せずに、1 回またはそれより多くのその後の 28 日処置サイクルにおいて前記患者に施されることを特徴とする、請求項 38 に記載の組成物。

【請求項 57】

前記組成物が、リポソーム型イリノテカンの前記投与後の少なくとも 3 日間投与されないことを特徴とする、請求項 34、36、38 および 56 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 58】

前記組成物が、リボソーム型イリノテカンの次の投与前の少なくとも3日間に投与されないことを特徴とする、請求項34、36、38、56および57のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項59】

前記組成物が、28日抗悪性腫瘍薬療法処置サイクルの、3日目、4日目、5日目、6日目、7日目、8日目、9日目、10日目、11日目、及び12日目、ならびに17日目、18日目、19日目、20日目、21日目、22日目、23日目、24日目、及び25日目の1日以上で投与されることを特徴とする、請求項34、36、38および56～58のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項60】

前記組成物が、28日抗悪性腫瘍薬療法処置サイクルの4日目～12日目の1日以上で投与されることを特徴とする、請求項34、36、38および56～59のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項61】

前記組成物が、28日抗悪性腫瘍薬療法処置サイクルの5日目～12日目の1日以上で投与されることを特徴とする、請求項34、36、38および56～60のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項62】

前記組成物が、28日抗悪性腫瘍薬療法処置サイクルの18日目～25日目の1日以上で投与されることを特徴とする、請求項34、36、38および56～61のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項63】

前記組成物が、28日抗悪性腫瘍薬療法処置サイクルの19日目～25日目の1日以上で投与されることを特徴とする、請求項34、36、38および56～62のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項64】

前記組成物が、28日抗悪性腫瘍薬療法処置サイクルの3日目～12日目の1日以上で投与されることを特徴とする、請求項34、36、38および56～63のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項65】

前記組成物が、28日抗悪性腫瘍薬療法処置サイクルの17日目～25日目の1日以上で投与されることを特徴とする、請求項34、36、38および56～64のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項66】

前記組成物が、前記リボソーム型イリノテカンが投与される日の間の連続3日目～10日目のそれぞれで投与されることを特徴とする、請求項34、36、38および56～65のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項67】

前記組成物が、前記リボソーム型イリノテカンの前記投与の前または後の3日以内に投与されないことを特徴とする、請求項34、36、38、40および56～66のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項68】

前記リボソーム型イリノテカン及び前記組成物を投与されるべき前記患者が、造影剤としてフェルモキシトールを使用することにより選択される、請求項34、36、38、40および56～67のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項69】

前記組成物がフェルモキシトールと一緒に投与され、フェルモキシトール投与の24時間後の前記患者のMRI画像が得られることを特徴とする、請求項34、36、38、40および56～68に記載の組成物。

【請求項70】

前記リボソーム型イリノテカンが、90分間にわたり静脈内注入により投与されることを特徴とする、請求項34、36、38、40および56～69のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項71】

前記有効なイリノテカンの血漿クリアランス間隔が約48時間～約120時間であることを特徴とする、請求項39または40に記載の組成物。

【請求項72】

前記有効なイリノテカンの血漿クリアランス間隔が、2日間、3日間、4日間、または5日間であることを特徴とする、請求項39、40または71に記載の組成物。

【請求項73】

前記リボソーム型イリノテカンが、26.8時間のイリノテカン終末相排泄半減期及び38.0マイクログラム/mLの最大イリノテカン血漿濃度を有する、請求項33～72のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項74】

リボソーム型イリノテカンの各投与が、80mg/m²（塩）または70mg/m²（遊離塩基）の用量で投与されることを特徴とする、請求項33～73のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項75】

前記PARP阻害薬の各投与が、約20mg/日～約800mg/日の用量で投与されることを特徴とする、請求項33～74のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項76】

前記PARP阻害薬の各投与が、約20mg/日～約400mg/日の用量で1日1回または2回投与されることを特徴とする、請求項33～75のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項77】

前記前記PARP阻害薬が、ニラパリブ、オラパリブ、ベリパリブ、ルカパリブ、及びタラゾパリブからなる群より選択される、請求項33～76のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項78】

前記固形腫瘍を有する患者または前記癌患者が、子宮頸癌、卵巣癌、トリプルネガティブ乳癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、消化管間質腫瘍、胃癌、膵癌、結腸直腸癌、または神経内分泌癌から選択される癌を有する、請求項33～77のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項79】

前記患者がBRCA1変異もBRCA2変異も有さない、請求項78に記載の組成物。

【請求項80】

前記固形腫瘍を有する患者または前記癌患者が、子宮頸癌を有し、かつ前記PARP阻害薬が、ベリパリブである、請求項33～79のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項81】

前記固形腫瘍を有する患者または前記癌患者が、子宮頸癌を有し、かつ前記PARP阻害薬が、オラパリブである、請求項33～80のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項82】

前記リボソーム型イリノテカンが、静脈内用途のためにリボソームにカプセル化されたイリノテカンスクロソファート塩を含む、請求項33～81のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項83】

前記リボソーム型イリノテカンが、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン6.81mg/mL；コレステロール2.22mg/mL；及びメトキシ末端ポリエチレングリコール（MW2000）-ジステアロイルホスファチジルエタノールアミン0.12mg/mLを含む単層脂質二分子膜小胞を有するリボソームにカプセル化さ

れたイリノテカンスクロースオクトサルフェートを含む、請求項 33 ~ 82 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 84】

本明細書中に記載される発明。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0133

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0133】

本発明は、その具体的な実施形態に関連して記載されているが、それは、さらなる修正が可能になり、かつ本出願は、一般に、本発明の原理に従い、本発明が関連する技術分野内の既知のまたは慣習的な実施内に入り、かつ本明細書に記載の本質的な特徴に適用され得るような本開示からの逸脱を含む、本発明の任意の変更、使用、または適応を網羅することが意図されると理解される。本明細書で言及した全ての米国、国際、若しくは他の特許若しくは特許出願の開示または刊行物は、本明細書で全体として参照により本明細書に組み込まれる。

本発明は、例えば、以下を提供する：

(項目 1)

固形腫瘍の処置のための抗悪性腫瘍薬療法における、ポリ(A DP - リボース)ポリメラーゼ(P ARP)阻害薬と組み合わせたリボソーム型イリノテカンの使用であって、前記リボソーム型イリノテカンが、2週毎に1回反復投与され、前記リボソーム型イリノテカンから3日以内に前記P ARP阻害薬を投与することなく、前記P ARP阻害薬が、前記リボソーム型イリノテカンの連続投与の間の3 ~ 10日間に毎日投与される、前記使用。

(項目 2)

前記P ARP阻害薬が、前記リボソーム型イリノテカンが投与される日の間の連続3日目 ~ 10日目のそれぞれで投与される、項目1に記載の使用。

(項目 3)

固形腫瘍の処置のための抗悪性腫瘍薬療法における、リボソーム型イリノテカン及びポリ(A DP - リボース)ポリメラーゼ(P ARP)阻害薬の使用であって、前記使用が、処置サイクルの1日目及び15日目に前記リボソーム型イリノテカンを投与すること、ならびにリボソーム型イリノテカンの少なくとも3日後から開始し、かつ追加のリボソーム型イリノテカンの投与の少なくとも1日前に終了する、1日以上において、前記P ARP阻害薬を投与すること、からなる28日抗悪性腫瘍薬療法処置サイクルを含む、前記使用。

(項目 4)

前記P ARP阻害薬が、リボソーム型イリノテカンの前記投与後の少なくとも3日間投与されない、項目3に記載の使用。

(項目 5)

前記P ARP阻害薬が、リボソーム型イリノテカンの次の投与前の少なくとも3日間に投与されない、項目3 ~ 4のいずれか1項に記載の使用。

(項目 6)

前記P ARP阻害薬が、前記抗悪性腫瘍薬療法処置サイクルの5日目 ~ 12日目の1日以上で投与される、項目1 ~ 5のいずれか1項に記載の使用。

(項目 7)

前記P ARP阻害薬が、前記抗悪性腫瘍薬療法処置サイクルの19日目 ~ 25日目の1日以上で投与される、項目1 ~ 6のいずれか1項に記載の使用。

(項目 8)

前記P ARP阻害薬が、前記抗悪性腫瘍薬療法処置サイクルの3日目 ~ 12日目の1日

以上で投与される、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の使用。

(項目 9)

前記 P A R P 阻害薬が、前記抗悪性腫瘍薬療法処置サイクルの 17 日目 ~ 25 日目の 1 日以上で投与される、項目 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の使用。

(項目 10)

前記リボソーム型イリノテカンが、26.8 時間のイリノテカン終末相排泄半減期及び 38.0 マイクログラム / m l の最大イリノテカン血漿濃度を有する、項目 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の使用。

(項目 11)

前記 P A R P 阻害薬が、前記リボソーム型イリノテカンの前記投与の前または後の 3 日以内に投与されない、項目 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の使用。

(項目 12)

リボソーム型イリノテカンの各投与が、80 mg / m² (塩) または 70 (塩) または 70 mg / m² (遊離塩基) の用量で投与される、項目 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の使用。

(項目 13)

前記 P A R P 阻害薬の各投与が、約 20 mg / 日 ~ 約 800 mg / 日の用量で投与される、項目 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の使用。

(項目 14)

前記 P A R P 阻害薬の各投与が、約 20 mg / 日 ~ 約 400 mg / 日の用量で 1 日 1 回または 2 回投与される、項目 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の使用。

(項目 15)

前記前記 P A R P 阻害薬が、ニラパリブ、オラパリブ、ベリパリブ、ルカパリブ、及びタラゾパリブからなる群より選択される、項目 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の使用。

(項目 16)

前記癌が、子宮頸癌、卵巣癌、トリプルネガティブ乳癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、消化管間質腫瘍、胃癌、膵癌、結腸直腸癌、または神経内分泌癌である、項目 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の使用。

(項目 17)

前記癌が、子宮頸癌であり、かつ前記 P A R P 阻害薬が、ベリパリブである、項目 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の使用。

(項目 18)

前記癌が、子宮頸癌であり、かつ前記 P A R P 阻害薬が、オラパリブである、項目 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の使用。

(項目 19)

前記リボソーム型イリノテカン及び P A R P 阻害薬を投与されるべき患者を選択するための造影剤としてのフェルモキシトールの前記使用をさらに含む、項目 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の使用。

(項目 20)

フェルモキシトールを投与すること、次に、フェルモキシトール投与の 24 時間後の前記患者の M R I 画像を得ることをさらに含む、項目 19 に記載の使用。