

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-502929

(P2023-502929A)

(43)公表日 令和5年1月26日(2023.1.26)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/517 (2006.01)	A 6 1 K	31/517	4 C 0 7 6	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	4 C 0 8 6	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	4 H 0 4 5
A 6 1 K	47/68 (2017.01)	A 6 1 K	47/68		
A 6 1 P	35/04 (2006.01)	A 6 1 P	35/04		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全132頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2022-527994(P2022-527994)	(71)出願人	505314468		
(86)(22)出願日	令和2年11月13日(2020.11.13)		シージェン インコーポレイテッド		
(85)翻訳文提出日	令和4年6月20日(2022.6.20)		アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 0 2 1		
(86)国際出願番号	PCT/US2020/060431		, ボセル, エス. イー., 3 0 ティ		
(87)国際公開番号	WO2021/097220		ーエイチ ドライブ - 2 1 8 2 3		
(87)国際公開日	令和3年5月20日(2021.5.20)	(74)代理人	100078282		
(31)優先権主張番号	62/935,989		弁理士 山本 秀策		
(32)優先日	令和1年11月15日(2019.11.15)	(74)代理人	100113413		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 森下 夏樹		
(31)優先権主張番号	62/945,321	(72)発明者	ウォーカー, ルーク		
(32)優先日	令和1年12月9日(2019.12.9)		アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 0 2 1		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		, ボセル, 3 0 ティーエイチ ドライブ		
(31)優先権主張番号	63/071,800	(72)発明者	エスイー 2 1 8 2 3		
	最終頁に続く		ラモス, ジョージ		
			アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 0 2 1		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 H E R 2 陽性乳がんを抗 H E R 2 抗体-薬物コンジュゲートと併用してツカチニブで治療する方法

(57)【要約】

本開示は、ツカチニブおよび抗 H E R 2 抗体-薬物コンジュゲート（例えば、アドーラスツズマブエムタンシンまたはトラスツズマブデルクステカン）の組み合わせの投与によって、対象における H E R 2 陽性乳がんの影響を治療または改善するための方法に関する。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法は、ツカチニブおよび抗 H E R 2 抗体-薬物コンジュゲート（例えば、アドーラスツズマブエムタンシンまたはトラスツズマブデルクステカン）の組み合わせの投与によって、H E R 2 陽性乳がんを有する対象における脳転移の影響を治療または改善するのに有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

HER2 陽性乳がんの治療または改善を必要とする対象においてそれを行う方法であって、前記方法が、ツカチニブおよび抗HER2 抗体－薬物コンジュゲートを含む治療有効量の併用療法を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項 2】

がんの治療または改善を必要とする対象においてそれを行う方法であって、前記方法が

(a) 前記対象をHER2 陽性乳がんを有すると特定することと、

(b) ツカチニブおよび抗HER2 抗体－薬物コンジュゲートを含む治療有効量の併用療法を前記対象に投与することと、を含む、方法。

【請求項 3】

HER2 陽性乳がんの治療または改善を必要とする対象においてそれを行うための方法であって、前記方法が、ツカチニブおよび抗HER2 抗体－薬物コンジュゲートを含む有効量の併用療法を前記対象に投与することを含み、前記併用療法の投与後、前記対象が、前記併用療法の投与後少なくとも 7.5 ヶ月の無増悪生存期間を示す、方法。

【請求項 4】

前記対象が、前記併用療法の投与後少なくとも 8 ヶ月の無増悪生存期間を示す、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記対象が、前記併用療法の投与後少なくとも 9 ヶ月の無増悪生存期間を示す、請求項 3 または 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記対象が、前記併用療法の投与後少なくとも 10 ヶ月の無増悪生存期間を示す、請求項 3 ～ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記対象が、脳転移を有する、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

HER2 陽性乳がんの治療または改善を必要とする対象においてそれを行うための方法であって、前記方法が、ツカチニブおよび抗HER2 抗体－薬物コンジュゲートを含む有効量の併用療法を前記対象に投与することを含み、前記併用療法の投与後、前記対象が、前記併用療法の投与後少なくとも 18 ヶ月の全生存期間を示す、方法。

【請求項 9】

前記対象が、前記併用療法の投与後少なくとも 19 ヶ月の全生存期間を示す、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記対象が、前記併用療法の投与後少なくとも 22 ヶ月の全生存期間を示す、請求項 8 または 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記対象が、前記併用療法の投与後少なくとも 26 ヶ月の全生存期間を示す、請求項 8 ～ 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記対象が、前記併用療法の投与後少なくとも 30 ヶ月の全生存期間を示す、請求項 8 ～ 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

前記対象が、脳転移を有する、請求項 8 ～ 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

HER2 陽性乳がんを有する対象における脳転移を治療または改善する方法であって、前記方法が、ツカチニブおよび抗HER2 抗体－薬物コンジュゲートを含む有効量の併用療法を前記対象に投与することを含む、方法。

10

20

30

40

50

【請求項 15】

前記対象における前記脳転移の治療のための追加介入までの時間が、増加している、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記対象における前記脳転移の治療のための追加介入の必要性が、防がれている、請求項 14 または 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記追加介入が、放射線、外科手術、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 15 または 16 に記載の方法。

【請求項 18】

前記対象における既存の脳転移の退縮が、促進されている、請求項 14～17 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

前記対象における既存の脳転移のサイズが、低減されている、請求項 14～18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

HER2 陽性乳がんの治療または改善を必要とする対象においてそれを行うための方法であって、前記対象が、脳転移を有し、前記方法が、ツカチニブおよび抗 HER2 抗体－薬物コンジュゲートを含む有効量の併用療法を前記対象に投与することを含み、前記併用療法の投与後、前記対象が、前記併用療法の投与後少なくとも 6 ヶ月の無増悪生存期間を示す、方法。

【請求項 21】

前記対象が、前記併用療法の投与後少なくとも 7 ヶ月の無増悪生存期間を示す、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

前記対象が、前記併用療法の投与後少なくとも 9 ヶ月の無増悪生存期間を示す、請求項 20 または 21 に記載の方法。

【請求項 23】

HER2 陽性乳がんの治療または改善を必要とする対象においてそれを行うための方法であって、前記方法が、ツカチニブおよび抗 HER2 抗体－薬物コンジュゲートを含む有効量の併用療法を前記対象に投与することを含み、前記対象が、前記抗 HER2 抗体－薬物コンジュゲートのみを投与された対象と比較して、疾患の進行または死亡のリスクにおいて 40 % 超の低減を示す、方法。

【請求項 24】

ツカチニブおよび前記抗 HER2 抗体－薬物コンジュゲートを含む前記併用療法を投与された前記対象が、前記抗 HER2 抗体－薬物コンジュゲートのみを投与された対象と比較して、疾患の進行または死亡の前記リスクにおいて 45 % 超の低減を示す、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

HER2 陽性乳がんの治療または改善を必要とする対象においてそれを行うための方法であって、前記方法が、ツカチニブおよび抗 HER2 抗体－薬物コンジュゲートを含む有効量の併用療法を前記対象に投与することを含み、前記対象が、前記抗 HER2 抗体－薬物コンジュゲートのみを投与された対象と比較して、死亡のリスクにおいて 30 % 超の低減を示す、方法。

【請求項 26】

HER2 陽性乳がんの治療または改善を必要とする対象においてそれを行うための方法であって、前記対象が、脳転移を有し、前記方法が、ツカチニブおよび抗 HER2 抗体－薬物コンジュゲートを含む有効量の併用療法を前記対象に投与することを含み、前記対象が、前記抗 HER2 抗体－薬物コンジュゲートのみを投与された対象と比較して、疾患の進行または死亡のリスクにおいて 50 % 超の低減を示す、方法。

10

20

30

40

50

【請求項 27】

HER2 陽性乳がんの治療または改善を必要とする対象においてそれを行うための方法であって、前記方法が、ツカチニブおよび抗HER2 抗体－薬物コンジュゲートを含む有効量の併用療法を前記対象に投与することを含み、9ヶ月間の前記併用療法の投与後、前記対象が、40%超の推定無増悪生存率を有する、方法。

【請求項 28】

前記対象が、45%超の推定無増悪生存率を有する、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

HER2 陽性乳がんの治療または改善を必要とする対象においてそれを行うための方法であって、前記方法が、ツカチニブおよび抗HER2 抗体－薬物コンジュゲートを含む有効量の併用療法を前記対象に投与することを含み、12ヶ月間の前記併用療法の投与後、前記対象が、25%超の推定無増悪生存率を有する、方法。

10

【請求項 30】

前記対象が、30%超の推定無増悪生存率を有する、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

HER2 陽性乳がんの治療または改善を必要とする対象においてそれを行うための方法であって、前記方法が、ツカチニブおよび抗HER2 抗体－薬物コンジュゲートを含む有効量の併用療法を前記対象に投与することを含み、15ヶ月間の前記併用療法の投与後、前記対象が、20%超の推定無増悪生存率を有する、方法。

【請求項 32】

20

前記対象が、25%超の推定無増悪生存率を有する、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 33】

HER2 陽性乳がんの治療または改善を必要とする対象においてそれを行うための方法であって、前記方法が、ツカチニブおよび抗HER2 抗体－薬物コンジュゲートを含む有効量の併用療法を前記対象に投与することを含み、24ヶ月間の前記併用療法の投与後、前記対象が、35%超の推定全生存率を有する、方法。

【請求項 34】

前記対象が、40%超の推定全生存率を有する、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 35】

HER2 陽性乳がんの治療または改善を必要とする対象においてそれを行うための方法であって、前記方法が、ツカチニブおよび抗HER2 抗体－薬物コンジュゲートを含む有効量の併用療法を前記対象に投与することを含み、30ヶ月間の前記併用療法の投与後、前記対象が、30%超の推定全生存率を有する、方法。

30

【請求項 36】

前記対象が、40%超の推定全生存率を有する、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 37】

HER2 陽性乳がんの治療または改善を必要とする対象においてそれを行うための方法であって、前記対象が、脳転移を有し、前記方法が、ツカチニブおよび抗HER2 抗体－薬物コンジュゲートを含む有効量の併用療法を前記対象に投与することを含み、9ヶ月間の前記併用療法の投与後、前記対象が、30%超の推定無増悪生存率を有する、方法。

40

【請求項 38】

前記対象が、40%超の推定無増悪生存率を有する、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

HER2 陽性乳がんの治療または改善を必要とする対象においてそれを行うための方法であって、前記対象が、脳転移を有し、前記方法が、ツカチニブおよび抗HER2 抗体－薬物コンジュゲートを含む有効量の併用療法を前記対象に投与することを含み、12ヶ月間の前記併用療法の投与後、前記対象が、15%超の推定無増悪生存率を有する、方法。

【請求項 40】

前記対象が、20%超の推定無増悪生存率を有する、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 41】

50

HER2 陽性乳がんの治療または改善を必要とする対象においてそれを行うための方法であって、前記方法が、ツカチニブおよび抗HER2 抗体－薬物コンジュゲートを含む有効量の併用療法、ならびに有効量の止瀉薬を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項 4 2】

前記併用療法および前記止瀉薬が、同時に投与される、請求項 4 1 に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記止瀉薬が、前記併用療法の投与前に投与される、請求項 4 2 に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記対象が、下痢の症状を示している、請求項 4 1 ～ 4 3 のいずれか一項に記載の方法

。

【請求項 4 5】

前記対象が、下痢の症状を示していない、請求項 4 1 ～ 4 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 6】

HER2 陽性乳がんを有し、ツカチニブおよび抗HER2 抗体－薬物コンジュゲートを含む有効量の併用療法を用いて治療されている対象における下痢の重症度もしくは発生を低減する、または下痢を予防する方法であって、前記方法が、予防的に、有効量の止瀉薬を投与することを含む、方法。

【請求項 4 7】

前記併用療法および前記止瀉薬が、同時に投与される、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 8】

前記止瀉薬が、前記併用療法の投与前に投与される、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 9】

対象が下痢を発達させる可能性を低減する方法であって、前記対象が、HER2 陽性乳がんを有し、ツカチニブおよび抗HER2 抗体－薬物コンジュゲートを含む有効量の併用療法を用いて治療されており、前記方法が、予防的に、有効量の止瀉薬を投与することを含む、方法。

【請求項 5 0】

前記併用療法および前記止瀉薬が、同時に投与される、請求項 4 9 に記載の方法。

【請求項 5 1】

前記止瀉薬が、前記併用療法の投与前に投与される、請求項 4 9 に記載の方法。

【請求項 5 2】

前記ツカチニブが、約 150 mg ～ 約 650 mg の用量で前記対象に投与される、請求項 1 ～ 5 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 3】

前記ツカチニブが、約 300 mg の用量で前記対象に投与される、請求項 5 2 に記載の方法。

【請求項 5 4】

前記ツカチニブが、1 日 1 回または 2 回投与される、請求項 5 2 または 5 3 に記載の方法。

【請求項 5 5】

前記ツカチニブが、1 日 2 回投与される、請求項 1 ～ 5 4 のいずれか一項に記載の方法

。

【請求項 5 6】

前記ツカチニブが、1 日 2 回、約 300 mg の用量で前記対象に投与される、請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 5 7】

前記ツカチニブが、前記対象に経口投与される、請求項 1 ～ 5 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 8】

10

20

30

40

50

前記抗HER2抗体－薬物コンジュゲートが、約150mg～約400mgの用量で前記対象に投与される、請求項1～57のいずれか一項に記載の方法。

【請求項59】

前記抗HER2抗体－薬物コンジュゲートが、約200mgの用量で前記対象に投与される、請求項58に記載の方法。

【請求項60】

前記抗HER2抗体－薬物コンジュゲートが、前記対象に皮下投与される、請求項58または59に記載の方法。

【請求項61】

前記抗HER2抗体－薬物コンジュゲートが、約1mg/kg～約5mg/kgの用量で前記対象に投与される、請求項1～60のいずれか一項に記載の方法。 10

【請求項62】

前記抗HER2抗体－薬物コンジュゲートが、約3.6mg/kgの用量で前記対象に投与される、請求項61に記載の方法。

【請求項63】

前記抗HER2抗体－薬物コンジュゲートが、約4mg/kgの用量で前記対象に投与される、請求項61に記載の方法。

【請求項64】

前記抗HER2抗体－薬物コンジュゲートが、約4mg/kgの初期用量で、続いて、約3.6mg/kgの後続用量で前記対象に投与される、請求項61に記載の方法。 20

【請求項65】

前記抗HER2抗体－薬物コンジュゲートが、静脈内投与される、請求項61～64のいずれか一項に記載の方法。

【請求項66】

前記抗HER2抗体－薬物コンジュゲートが、約1週間ごとに1回、約2週間ごとに1回、約3週間ごとに1回、または約4週間ごとに1回投与される、請求項1～65のいずれか一項に記載の方法。

【請求項67】

前記抗HER2抗体－薬物コンジュゲートが、約3週間ごとに1回投与される、請求項66に記載の方法。 30

【請求項68】

前記ツカチニブおよび前記抗HER2抗体－薬物コンジュゲートが、21日の治療サイクルで前記対象に投与される、請求項1～67のいずれか一項に記載の方法。

【請求項69】

前記ツカチニブが、前記21日の治療サイクルの各日に1日2回前記対象に投与される、請求項68に記載の方法。

【請求項70】

前記抗HER2抗体－薬物コンジュゲートが、21日の治療サイクル当たり1回前記対象に投与される、請求項68または69に記載の方法。

【請求項71】

最初の21日間の治療サイクル中の前記抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの前記用量が、4mg/kgであり、その後の21日間の治療サイクル中の前記抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの前記用量が、3.6mg/kgである、請求項70に記載の方法。 40

【請求項72】

前記HER2陽性乳がんが、切除不能または転移性である、請求項1～71のいずれか一項に記載の方法。

【請求項73】

前記対象が、少なくとも1つの抗がん療法で以前に治療された、請求項1～72のいずれか一項に記載の方法。

【請求項74】

前記少なくとも1つの抗がん療法が、抗HER2抗体または抗HER2抗体-薬物コンジュゲートである、請求項73に記載の方法。

【請求項75】

前記少なくとも1つの以前の抗がん療法が、トラスツズマブ、トラスツズマブおよびタキサン、ペルツズマブ、アドートラスツズマブ (ado-trastuzumab)、ならびにそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項73に記載の方法。

【請求項76】

前記対象が、前記以前の抗がん療法に不応性である、請求項73～75のいずれか一項に記載の方法。

【請求項77】

前記対象が、前記以前の抗がん療法中に脳転移を発達させた、請求項71～76のいずれか一項に記載の方法。

【請求項78】

前記対象が、過去12ヶ月以内に前記乳がんに対する別の治療薬で治療されていない、請求項1～77のいずれか一項に記載の方法。

【請求項79】

前記対象が、2つ以上の抗HER2ベースのレジメンで以前に治療された、請求項1～78のいずれか一項に記載の方法。

【請求項80】

前記対象が、前記乳がんに対する別の治療薬で以前に治療されていない、請求項1～79のいずれか一項に記載の方法。

【請求項81】

前記対象が、ラパチニブ、ネラチニブ、アファチニブ、またはカペシタビンで以前に治療されていない、請求項1～80のいずれか一項に記載の方法。

【請求項82】

前記対象が、抗HER2および／または抗EGFRチロシンキナーゼ阻害剤で以前に治療されていない、請求項1～81のいずれか一項に記載の方法。

【請求項83】

前記抗HER2／EGFRチロシンキナーゼ阻害剤が、ツカチニブ、ラパチニブ、ネラチニブ、またはアファチニブからなる群から選択される、請求項82に記載の方法。

【請求項84】

前記対象が、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートで以前に治療されていない、請求項1～83のいずれか一項に記載の方法。

【請求項85】

前記抗HER2抗体-薬物コンジュゲートが、アドートラスツズマブ、またはトラスツズマブデルクステカンからなる群から選択される、請求項84に記載の方法。

【請求項86】

前記対象が、アントラサイクリンで以前に治療されていない、請求項1～85のいずれか一項に記載の方法。

【請求項87】

前記アントラサイクリンが、ドキソルビシン、エピルビシン、ミトキサントロン、イダルビシン、リボソームドキソルビシン、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項86に記載の方法。

【請求項88】

初期投薬量レベルのツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲートを含む併用療法を用いて治療を開始した後に有害事象を示した対象におけるHER2陽性乳がんを治療するための方法であって、前記併用療法の少なくとも1つの構成要素を低減された投薬量レベルで前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項89】

前記ツカチニブが、約150mg～約650mgの初期用量で前記対象に投与される、

10

20

30

40

50

請求項 88 に記載の方法。

【請求項 90】

前記ツカチニブが、約 300 mg の初期用量で前記対象に投与される、請求項 88 または 89 に記載の方法。

【請求項 91】

前記ツカチニブが、約 125 mg ～約 275 mg の低減された用量で前記対象に投与される、請求項 88 ～90 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 92】

前記ツカチニブが、約 250 mg の低減された用量で前記対象に投与される、請求項 88 ～91 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 93】

前記ツカチニブが、約 200 mg の低減された用量で前記対象に投与される、請求項 88 ～91 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 94】

前記ツカチニブが、約 150 の低減された用量で前記対象に投与される、請求項 88 ～91 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 95】

前記抗HER2抗体－薬物コンジュゲートが、約 3 mg / kg ～約 7 mg / kg の初期用量で前記対象に投与される、請求項 88 ～94 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 96】

前記抗HER2抗体－薬物コンジュゲートが、トラスツズマブデルクステカンである、請求項 88 ～95 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 97】

前記抗HER2抗体－薬物コンジュゲートが、アドーラスツズマブエムタンシンである、請求項 88 ～95 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 98】

前記トラスツズマブデルクステカンが、約 5.4 mg / kg の初期用量で前記対象に投与される、請求項 96 に記載の方法。

【請求項 99】

前記トラスツズマブデルクステカンが、約 4.4 mg / kg の低減された用量で前記対象に投与される、請求項 96 または 98 に記載の方法。

30

【請求項 100】

前記トラスツズマブデルクステカンが、約 3.2 mg / kg の低減された用量で前記対象に投与される、請求項 96 または 98 に記載の方法。

【請求項 101】

前記アドーラスツズマブエムタンシンが、約 3.6 mg / kg の初期用量で前記対象に投与される、請求項 97 に記載の方法。

【請求項 102】

前記アドーラスツズマブエムタンシンが、約 3 mg / kg の低減された用量で前記対象に投与される、請求項 97 または 101 に記載の方法。

40

【請求項 103】

前記アドーラスツズマブエムタンシンが、約 2.4 mg / kg の低減された用量で前記対象に投与される、請求項 97 または 101 に記載の方法。

【請求項 104】

前記抗HER2抗体－薬物コンジュゲートが、アドーラスツズマブエムタンシンである、請求項 1 ～95 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 105】

前記抗HER2抗体－薬物コンジュゲートが、トラスツズマブデルクステカンである、請求項 1 ～95 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 106】

50

前記ツカチニブ、またはその塩もしくは溶媒和物の前記投与が、固形腫瘍における H E R 2 の全体量を増加させる、請求項 1 ～ 1 0 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 0 7】

前記固形腫瘍における前記 H E R 2 の全体量が、ウェスタンブロット分析によって決定される、請求項 1 0 6 に記載の方法。

【請求項 1 0 8】

前記ツカチニブ、またはその塩もしくは溶媒和物の前記投与が、固形腫瘍における膜結合 H E R 2 の量を増加させる、請求項 1 ～ 1 0 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 0 9】

前記固形腫瘍における前記膜結合 H E R 2 の量が、定量的蛍光活性化セルソーティング (q F A C S) によって決定される、請求項 1 0 8 に記載の方法。

10

【請求項 1 1 0】

前記ツカチニブ、またはその塩もしくは溶媒和物の前記投与が、細胞表面での H E R 2 の滞留時間を増加させる、請求項 1 ～ 1 0 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 1 1】

前記ツカチニブ、またはその塩もしくは溶媒和物の前記投与が、膜結合 H E R 2 の内在化を増加させる、請求項 1 ～ 1 1 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 1 2】

前記ツカチニブ、またはその塩もしくは溶媒和物の前記投与が、H E R 2 のリソソーム分解を増加させる、請求項 1 ～ 1 1 1 のいずれか一項に記載の方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

この出願は、2 0 1 9 年 1 1 月 1 5 日に出願された米国仮出願第 6 2 / 9 3 5 , 9 8 9 号、2 0 1 9 年 1 2 月 9 日に出願された同第 6 2 / 9 4 5 , 3 2 1 号、および 2 0 2 0 年 8 月 2 8 日に出願された同第 6 3 / 0 7 1 , 8 0 0 号の利益を主張する。先の出願の開示は、その全体が参照により組み込まれる。

【背景技術】

【0 0 0 2】

30

乳がんは、世界的に女性における最も一般的ながんの形態であり、米国でのがん関連の死亡原因の第 2 位である。乳がんのおよそ 2 0 % は、ヒト上皮成長因子受容体 2 (H E R 2) を過剰発現する。H E R 2 は、細胞の成長、分化、および生存を媒介する膜貫通型チロシンキナーゼ受容体である。H E R 2 を過剰発現する腫瘍はより悪性度が高く、歴史的に H E R 2 陰性がんと比較して全生存期間 (O S) が短いことに関連している。H E R 2 の過剰発現を特徴とするがん (H E R 2 陽性がん と称される) は、多くの場合、予後不良と相関しており、かつ / または多くの標準的治療に耐性がある。

【0 0 0 3】

抗体ベースの療法または小分子チロシンキナーゼ阻害剤 (T K I) のいずれかを使用した H E R 2 標的療法の導入により、補助療法および転移状態の両方で、無病生存期間 (D F S) 、無増悪生存期間 (P F S) 、および O S が改善された。ヒト化抗 H E R 2 抗体であるトラスツズマブは、通常はタキサンと併用して、依然として補助療法および一次転移状態における治療の中心となっている。細胞傷害性化学療法と併用した抗 H E R 2 療法は、2 つの異なる作用機序を有する薬剤による同時治療を可能にし、いずれかの薬剤のみよりも高い有効性をもたらす。

40

【0 0 0 4】

初期 H E R 2 + 乳がんの転帰は改善したが、補助療法において抗 H E R 2 療法を用いて治療された全患者の最大 4 分の 1 が再発した。転移性 H E R 2 + 乳がんに対するペルツズマブ、トラスツズマブデルクスステカン (D S - 8 2 0 1 a) 、および T - D M 1 (アドートラスツズマブ (a d o - t r a s t u z u m a b) エムタンシンまたはトラスツズマブ

50

エムタンシン)などのHER2標的療法の開発により、これらの患者の生存期間中央値が顕著に延長されたが、本質的に転移状態の患者全員が最終的に進行する。治療の失敗は、HER2遮断に対する一次または獲得耐性に起因し得る。2つの異なるHER2標的抗体の組み合わせ、またはトラスツズマブおよびTKIなどの抗体ベースの療法の使用のいずれかによるHER2の二重標的化は、転移性疾患の有効性をさらに改善する可能性があるという証拠がある。特に、小分子TKIと抗体ベースの療法との組み合わせは、受容体阻害の代替機序を利用することにより、抗体を媒介した阻害に対する耐性を克服するのに役立つ可能性があるため、効果的である可能性がある。二重上皮成長因子受容体(EGFR)/HER2経口TKIであるラパチニブは、以前のトラスツズマブベースの療法で以前に進行したことがある患者に与えた場合でも、ラパチニブのみと比較してトラスツズマブとの併用で活性を増加させたことが示されている。しかしながら、ラパチニブの使用は、発疹、下痢、倦怠感などの毒性をもたらす、薬物の抗EGFR/ヒト上皮成長因子受容体1(HER1)活性によって制限されている。

10

【0005】

HER2+転移性疾患の患者に対する現在の標準治療は、転移性疾患の第一選択治療としてのペルツズマブ+トラスツズマブおよびタキサンによる治療と、それに続く第二選択のT-DM1からなる。ペルツズマブおよびT-DM1の両方による治療後に進行する患者の治療選択肢は、比較的限られたままである。患者は一般に、カペシタビンなどの細胞傷害性化学療法と併用して、抗HER2療法(トラスツズマブまたはラパチニブの形態で)を継続することにより治療される。トラスツズマブおよびラパチニブとの組み合わせHER2療法も考慮され得る。

20

【0006】

脳転移の治療および予防は、トラスツズマブ後時代における満たされていない医学的ニーズを表す。最近のデータは、トラスツズマブベースの補助療法を受けた患者において最初の再発が脳で発生する発生率が増加しており、転移性疾患のHER2+患者のおよそ30~50%が脳転移を発達させることを示唆する。HER2+乳がん患者における脳転移の有病率の増加は、いくつかの要因による可能性がある。第一に、HER2+乳がんは、脳に対する向性を示すように見える。第二に、非CNS疾患のより良い管理により、患者は長生きする可能性があり、脳転移がより重大な臨床的問題となる。最後に、トラスツズマブなどの大きな分子は血液脳関門を通過しないため、脳はHER2+疾患の避難場所となり得る。脳転移の治療選択肢は限られている。脳転移の承認された特定の全身治療レジメンはなく、治療は現在、全脳放射線療法(WBRT)、定位放射線(SRS)、または手術などの局所療法の使用に大きく依存している。患者はまた、化学療法のみ、またはカペシタビンおよびラパチニブもしくはトラスツズマブのいずれかを受けてもよいが、脳の応答率は一般に中程度である。脳および非CNSの両方の疾患部位で臨床的利益を有するHER2標的全身療法の開発は、全体的なPFSおよびOSを改善すること、ならびに放射線療法の使用およびその関連毒性(神経認知障害を含む)を回避または遅延させることの両方により、臨床転帰の改善につながり得る。

30

【0007】

したがって、HER2陽性乳がんの患者(例えば、脳転移を有する患者を含む、切除不能、局所進行性、または転移性HER2陽性乳がんの患者)の治療に有効な新しい療法が必要である。

40

【0008】

特許出願、特許公開、および科学文献を含む、本明細書で引用されるすべての参考文献は、個々の各参考文献が参照により組み込まれることが具体的かつ個別に示されているかのように、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0009】

本明細書では、HER2陽性乳がんの治療または改善を必要とする対象においてそれを

50

行うための方法が提供され、方法は、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートを含む治療有効量の併用療法を対象に投与することを含む。

【0010】

また、本明細書では、がんの治療または改善を必要とする対象においてそれを行うための方法が提供され、方法は、（a）対象をHER2陽性乳がんを有すると特定することと、（b）ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートを含む治療有効量の併用療法を対象に投与することを含む。

【0011】

本明細書では、HER2陽性乳がんの治療または改善を必要とする対象においてそれを行うための方法が提供され、方法は、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートを含む有効量の併用療法を対象に投与することを含み、併用療法の投与後、対象は、併用療法の投与後少なくとも7.5ヶ月の無増悪生存期間を示す。例えば、対象は、併用療法の投与後少なくとも8ヶ月、少なくとも9ヶ月、または少なくとも10ヶ月の無増悪生存期間を示す。

【0012】

いくつかの実施形態では、方法は、ツカチニブおよびアドートラスツズマブエムタンシンを含む有効量の併用療法を対象に投与することを含み、併用療法の投与後、対象は、併用療法の投与後少なくとも7.5ヶ月の無増悪生存期間を示す。例えば、対象は、併用療法の投与後少なくとも8ヶ月、少なくとも9ヶ月、または少なくとも10ヶ月の無増悪生存期間を示す。

【0013】

また、本明細書では、HER2陽性乳がんの治療または改善を必要とする対象においてそれを行うための方法が提供され、方法は、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートを含む有効量の併用療法を対象に投与することを含み、併用療法の投与後、対象は、併用療法の投与後少なくとも18ヶ月の全生存期間を示す。例えば、対象は、併用療法の投与後少なくとも19ヶ月、少なくとも22ヶ月、少なくとも26ヶ月、または少なくとも30ヶ月の全生存期間を示す。

【0014】

いくつかの実施形態では、方法は、ツカチニブおよびアドートラスツズマブエムタンシンを含む有効量の併用療法を対象に投与することを含み、併用療法の投与後、対象は、併用療法の投与後少なくとも18ヶ月の全生存期間を示す。例えば、対象は、併用療法の投与後少なくとも19ヶ月、少なくとも22ヶ月、少なくとも26ヶ月、または少なくとも30ヶ月の全生存期間を示す。

【0015】

本明細書で提供される実施形態のいくつかでは、対象は、脳転移を有する。

【0016】

したがって、本明細書では、HER2陽性乳がんを有する対象における脳転移を治療または改善する方法が提供され、方法は、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートを含む有効量の併用療法を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象の脳転移の治療のための追加介入（例えば、放射線、外科手術、またはそれらの組み合わせ）までの時間が、増加している。いくつかの実施形態では、対象の脳転移の治療のための追加介入（例えば、放射線、外科手術、またはそれらの組み合わせ）の必要性が、防がれている。いくつかの実施形態では、対象における既存の脳転移の退縮が、促進されている。いくつかの実施形態では、対象における既存の脳転移のサイズが、低減されている。

【0017】

いくつかの実施形態では、方法は、ツカチニブおよびアドートラスツズマブエムタンシンを含む有効量の併用療法を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象の脳転移の治療のための追加介入（例えば、放射線、外科手術、またはそれらの組み合わせ）までの時間が、増加している。いくつかの実施形態では、対象の脳転移の治療のため

10

20

30

40

50

の追加介入（例えば、放射線、外科手術、またはそれらの組み合わせ）の必要性が、防がれている。いくつかの実施形態では、対象における既存の脳転移の退縮が、促進されている。いくつかの実施形態では、対象における既存の脳転移のサイズが、低減されている。

【0018】

本開示はまた、HER2陽性乳がんの治療または改善を必要とする対象においてそれを行うための方法を提供し、対象は、脳転移を有し、方法は、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲートを含む有効量の併用療法を対象に投与することを含み、併用療法の投与後、対象は、併用療法の投与後少なくとも6ヶ月の無増悪生存期間を示す。例えば、対象は、併用療法の投与後少なくとも7ヶ月または少なくとも9ヶ月の無増悪生存期間を示し得る。

10

【0019】

いくつかの実施形態では、方法は、ツカチニブおよびアドートラスツズマブエムタンシンを含む有効量の併用療法を対象に投与することを含み、併用療法の投与後、対象は、併用療法の投与後少なくとも6ヶ月の無増悪生存期間を示す。例えば、対象は、併用療法の投与後少なくとも7ヶ月または少なくとも9ヶ月の無増悪生存期間を示し得る。

【0020】

HER2陽性乳がんの治療または改善を必要とする対象においてそれを行うための方法も提供され、方法は、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲートを含む有効量の併用療法を対象に投与することを含み、対象は、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートのみを投与された対象と比較して、疾患の進行または死亡のリスクにおいて40%超の低減を示す。例えば、対象は、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートのみを投与された対象と比較して、疾患の進行または死亡のリスクにおいて45%超の低減を示し得る。

20

【0021】

いくつかの実施形態では、方法は、ツカチニブおよびアドートラスツズマブエムタンシンを含む有効量の併用療法を対象に投与することを含み、対象は、アドートラスツズマブエムタンシンのみを投与された対象と比較して、疾患の進行または死亡のリスクにおいて40%超の低減を示す。例えば、対象は、アドートラスツズマブエムタンシンのみを投与された対象と比較して、疾患の進行または死亡のリスクにおいて45%超の低減を示し得る。

【0022】

本明細書では、HER2陽性乳がんの治療または改善を必要とする対象においてそれを行うための方法が提供され、方法は、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲートを含む有効量の併用療法を対象に投与することを含み、対象は、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートのみを投与された対象と比較して、死亡のリスクにおいて30%超の低減を示す。

30

【0023】

いくつかの実施形態では、方法は、ツカチニブおよびアドートラスツズマブエムタンシンを含む有効量の併用療法を対象に投与することを含み、対象は、アドートラスツズマブエムタンシンのみを投与された対象と比較して、死亡のリスクにおいて30%超の低減を示す。

40

【0024】

また、本明細書では、HER2陽性乳がんの治療または改善を必要とする対象においてそれを行うための方法が提供され、対象は、脳転移を有し、方法は、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲートを含む有効量の併用療法を対象に投与することを含み、対象は、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートのみを投与された対象と比較して、疾患の進行または死亡のリスクにおいて50%超の低減を示す。

【0025】

いくつかの実施形態では、方法は、ツカチニブおよびアドートラスツズマブエムタンシンを含む有効量の併用療法を対象に投与することを含み、対象は、アドートラスツズマブエムタンシンのみを投与された対象と比較して、疾患の進行または死亡のリスクにおいて

50

50%超の低減を示す。

【0026】

本明細書では、HER2陽性乳がんの治療または改善を必要とする対象においてそれを行うための方法がさらに提供され、方法は、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲートを含む有効量の併用療法を対象に投与することを含み、9ヶ月間の併用療法の投与後、対象は、40%超の推定無増悪生存率を有する。例えば、対象は、9ヶ月間の併用療法の投与後、45%超の推定無増悪生存率を有する。

【0027】

いくつかの実施形態では、方法は、ツカチニブおよびアドートラスツズマブエムタンシンを含む有効量の併用療法を対象に投与することを含み、9ヶ月間の併用療法の投与後、対象は、40%超の推定無増悪生存率を有する。例えば、対象は、9ヶ月間の併用療法の投与後、45%超の推定無増悪生存率を有する。

10

【0028】

本開示はまた、HER2陽性乳がんの治療または改善を必要とする対象においてそれを行うための方法を提供し、方法は、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲートを含む有効量の併用療法を対象に投与することを含み、12ヶ月間の併用療法の投与後、対象は、25%超の推定無増悪生存率を有する。例えば、対象は、12ヶ月間の併用療法の投与後、30%超の推定無増悪生存率を有する。

【0029】

いくつかの実施形態では、方法は、ツカチニブおよびアドートラスツズマブエムタンシンを含む有効量の併用療法を対象に投与することを含み、12ヶ月間の併用療法の投与後、対象は、25%超の推定無増悪生存率を有する。例えば、対象は、12ヶ月間の併用療法の投与後、30%超の推定無増悪生存率を有する。

20

【0030】

本明細書では、HER2陽性乳がんの治療または改善を必要とする対象においてそれを行うための方法が提供され、方法は、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲートを含む有効量の併用療法を対象に投与することを含み、15ヶ月間の併用療法の投与後、対象は、20%超の推定無増悪生存率を有する。例えば、対象は、15ヶ月間の併用療法の投与後、25%超の推定無増悪生存率を有する。

【0031】

いくつかの実施形態では、方法は、ツカチニブおよびアドートラスツズマブエムタンシンを含む有効量の併用療法を対象に投与することを含み、15ヶ月間の併用療法の投与後、対象は、20%超の推定無増悪生存率を有する。例えば、対象は、15ヶ月間の併用療法の投与後、25%超の推定無増悪生存率を有する。

30

【0032】

本明細書では、HER2陽性乳がんの治療または改善を必要とする対象においてそれを行うための方法が提供され、方法は、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲートを含む有効量の併用療法を対象に投与することを含み、24ヶ月間の併用療法の投与後、対象は、35%超の推定全生存率を有する。例えば、対象は、24ヶ月間の併用療法の投与後、40%超の推定全生存率を有する。

40

【0033】

いくつかの実施形態では、方法は、ツカチニブおよびアドートラスツズマブエムタンシンを含む有効量の併用療法を対象に投与することを含み、24ヶ月間の併用療法の投与後、対象は、35%超の推定全生存率を有する。例えば、対象は、24ヶ月間の併用療法の投与後、40%超の推定全生存率を有する。

【0034】

また、本明細書では、HER2陽性乳がんの治療または改善を必要とする対象においてそれを行うための方法が提供され、方法は、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲートを含む有効量の併用療法を対象に投与することを含み、30ヶ月間の併用療法の投与後、対象は、30%超の推定全生存率を有する。例えば、対象は、30ヶ月間の併

50

用療法の投与後、40%超の推定全生存率を有する。

【0035】

いくつかの実施形態では、方法は、ツカチニブおよびアドートラスツズマブエムタンシンを含む有効量の併用療法を対象に投与することを含み、30ヶ月間の併用療法の投与後、対象は、30%超の推定全生存率を有する。例えば、対象は、30ヶ月間の併用療法の投与後、40%超の推定全生存率を有する。

【0036】

本明細書では、HER2陽性乳がんの治療または改善を必要とする対象においてそれを行うための方法がさらに提供され、対象は、脳転移を有し、方法は、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲートを含む有効量の併用療法を対象に投与することを含み、9ヶ月間の併用療法の投与後、対象は、30%超の推定無増悪生存率を有する。例えば、対象は、9ヶ月間の併用療法の投与後、40%超の推定無増悪生存率を有する。

10

【0037】

いくつかの実施形態では、方法は、ツカチニブおよびアドートラスツズマブエムタンシンを含む有効量の併用療法を対象に投与することを含み、9ヶ月間の併用療法の投与後、対象は、30%超の推定無増悪生存率を有する。例えば、対象は、9ヶ月間の併用療法の投与後、40%超の推定無増悪生存率を有する。

【0038】

本開示はまた、HER2陽性乳がんの治療または改善を必要とする対象においてそれを行うための方法を提供し、対象は、脳転移を有し、方法は、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲートを含む有効量の併用療法を対象に投与することを含み、12ヶ月間の併用療法の投与後、対象は、15%超の推定無増悪生存率を有する。例えば、12ヶ月間の併用療法の投与後、対象は、20%超の推定無増悪生存率を有する。

20

【0039】

いくつかの実施形態では、方法は、ツカチニブおよびアドートラスツズマブエムタンシンを含む有効量の併用療法を対象に投与することを含み、12ヶ月間の併用療法の投与後、対象は、15%超の推定無増悪生存率を有する。例えば、12ヶ月間の併用療法の投与後、対象は、20%超の推定無増悪生存率を有する。

【0040】

本明細書では、HER2陽性乳がんの治療または改善を必要とする対象においてそれを行うための方法が提供され、方法は、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲートを含む有効量の併用療法、ならびに有効量の止瀉薬を対象に投与することを含む。また、本明細書では、HER2陽性乳がんを有し、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲートを含む有効量の併用療法を用いて治療されている対象における下痢の重症度もしくは発生を低減する、または下痢を予防する方法が提供され、方法は、予防的に、有効量の止瀉薬を投与することを含む。本開示はまた、対象が下痢を発達させる可能性を低減する方法を提供し、対象は、HER2陽性乳がんを有し、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲートを含む有効量の併用療法を用いて治療されており、方法は、予防的に、有効量の止瀉薬を投与することを含む。いくつかのそのような方法では、抗HER2抗体薬物コンジュゲートは、アドートラスツズマブエムタンシンである。いくつかのそのような方法では、併用療法および止瀉薬を同時に投与することができる。いくつかのそのような方法では、止瀉薬は、併用療法の投与前に投与される。いくつかの実施形態では、対象は、下痢の症状を示している。他の実施形態では、対象は、下痢の症状を示していない。

30

40

【0041】

いくつかの実施形態では、ツカチニブは、1日2回投与される。いくつかの実施形態では、HER2陽性乳がんは、切除不能または転移性である。いくつかの実施形態では、対象は、2つ以上の抗HER2ベースのレジメンで以前に治療された。いくつかの実施形態では、対象は、抗HER2および／または抗EGFRチロシンキナーゼ阻害剤で以前に治療されていない。いくつかの実施形態では、抗HER2／EGFRチロシンキナーゼ阻害

50

剤は、ツカチニブ、ラパチニブ、ネラチニブ、またはアファチニブからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、対象は、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートで以前に治療されていない。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、アドーラスツズマブ、またはトラスツズマブデルクステカンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、対象は、アントラサイクリンで以前に治療されていない。いくつかの実施形態では、アントラサイクリンは、ドキソルビシン、エピルビシン、ミトキサントロン、イダルビシン、リポソームドキソルビシン、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される。

【0042】

また、本明細書では、初期投薬量レベルのツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲートを含む併用療法を用いて治療を開始した後に有害事象を示した対象におけるHER2陽性乳がんを治療するための方法が提供され、これには、併用療法の少なくとも1つの構成要素を低減された投薬量レベルで対象に投与することが含まれる。

【0043】

いくつかの実施形態では、ツカチニブは、約150mg～約650mgの初期用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、ツカチニブは、約300mgの初期用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、ツカチニブは、約125mg～約275mgの低減された用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、ツカチニブは、約250mgの低減された用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、ツカチニブは、約200mgの低減された用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、ツカチニブは、約150の低減された用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、約3mg/kg～約7mg/kgの初期用量で対象に投与される。

【0044】

いくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、トラスツズマブデルクステカンである。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、アドーラスツズマブエムタンシンである。

【0045】

いくつかの実施形態では、トラスツズマブデルクステカンは、約5.4mg/kgの初期用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、トラスツズマブデルクステカンは、約4.4mg/kgの低減された用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、トラスツズマブデルクステカンは、約3.2mg/kgの低減された用量で対象に投与される。

【0046】

いくつかの実施形態では、アドーラスツズマブエムタンシンは、約3.6mg/kgの初期用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、アドーラスツズマブエムタンシンは、約3mg/kgの低減された用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、アドーラスツズマブエムタンシンは、約2.4mg/kgの低減された用量で対象に投与される。

【0047】

本明細書に記載の方法のいずれかのうちのいくつかの実施形態では、アドーラスツズマブエムタンシンは、約2.4mg/kgの低減された用量で対象に投与される。

【0048】

本明細書に記載の方法のいずれかのうちのいくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、アドーラスツズマブエムタンシンである。

【0049】

本明細書に記載の方法のいずれかのうちのいくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、トラスツズマブデルクステカンである。

【0050】

本明細書に記載の方法のいずれかのいくつかの実施形態では、トラスツズマブデルクス

10

20

30

40

50

テクンは、約 3 mg / kg ~ 約 7 mg / kg の用量で対象に投与される。

【0051】

本明細書に記載の方法のいずれかのうちのいくつかの実施形態では、トラスツズマブデルクステカンは、約 5 . 4 mg / kg の用量で対象に投与される。

【0052】

本明細書に記載の方法のいずれかのうちのいくつかの実施形態では、トラスツズマブデルクステカンは、21日の治療サイクル当たり1回対象に投与される。

【0053】

本明細書に記載の方法のいずれかのうちのいくつかの実施形態では、アドートラスツズマブエムタンシンは、約 3 mg / kg ~ 約 7 mg / kg の用量で対象に投与される。

【0054】

本明細書に記載の方法のいずれかのうちのいくつかの実施形態では、アドートラスツズマブエムタンシンは、約 3 . 6 mg / kg の用量で対象に投与される。

【0055】

本明細書に記載の方法のいずれかのうちのいくつかの実施形態では、アドートラスツズマブエムタンシンは、21日の治療サイクル当たり1回対象に投与される。

【0056】

本明細書に記載の方法のいずれかのうちのいくつかの実施形態では、ツカチニブ、またはその塩もしくは溶媒和物の投与は、固形腫瘍におけるHER2の全体量を増加させる。

【0057】

本明細書に記載の方法のいずれかのうちのいくつかの実施形態では、固形腫瘍におけるHER2の全体量が、ウエスタンブロット分析によって決定される。

【0058】

本明細書に記載の方法のいずれかのうちのいくつかの実施形態では、ツカチニブ、またはその塩もしくは溶媒和物の投与は、固形腫瘍における膜結合HER2の量を増加させる。

【0059】

本明細書に記載の方法のいずれかのうちのいくつかの実施形態では、固形腫瘍における膜結合HER2の量は、定量的蛍光活性化セルソーティング（qFACS）によって決定される。

【0060】

本明細書に記載の方法のいずれかのうちのいくつかの実施形態では、ツカチニブ、またはその塩もしくは溶媒和物の投与は、細胞表面でのHER2の滞留時間を増加させる。

【0061】

本明細書に記載の方法のいずれかのうちのいくつかの実施形態では、ツカチニブ、またはその塩もしくは溶媒和物の投与は、膜結合HER2の内在化を増加させる。

【0062】

本明細書に記載の方法のいずれかのうちのいくつかの実施形態では、ツカチニブ、またはその塩もしくは溶媒和物の投与は、HER2のリソソーム分解を増加させる。

【図面の簡単な説明】

【0063】

【図1】96時間の細胞傷害性アッセイのアイソボログラム分析を示す。

【図2A】BT-474細胞株由来の異種移植片モデルにおける様々な治療およびその組み合わせの結果を示す。

【図2B】2つのHER2+患者由来（PDX）乳がんモデルにおける様々な治療およびその組み合わせの結果を示す。

【図3】ツカチニブ、T-DMI1、ならびにツカチニブおよびT-DMI1の組み合わせでの治療後の様々ながんモデルにおける部分奏効（PR）および完全奏効（CR）の要約を示す。

【図4】実施例3に記載の臨床試験の研究スキーマを図示する。

10

20

30

40

50

【図 5】実施例 3 に記載される薬物動態 (PK) の研究の一部を図示する。

【図 6】トラスツズマブの重鎖 (配列番号 1) および軽鎖 (配列番号 2)、ならびにトラスツズマブの軽鎖可変ドメイン (配列番号 3) および重鎖可変ドメイン (配列番号 4) のアミノ酸配列を提供する。

【図 7】ツカチニブの提案された作用機序の概略図を示す。

【図 8】様々ながん細胞株におけるツカチニブによる治療時の総 HER2 タンパク質レベルおよび HER2 膜結合タンパク質レベルに対する変化を示す。

【図 9】トラスツズマブ-AF488 およびトラスツズマブ-QF を使用した内在化アッセイの概略図を示す。

【図 10】抗体治療薬に結合した際の細胞表面での HER2 の動態を示す。

【図 11】細胞内薬物測定研究の概略図、一次 T-DM1 異化産物の構造、Lys-MCC-DM1、ならびに T-DM1 または T-DM1 およびツカチニブの組み合わせの投与後の時点にわたって測定された Lys-MCC-DM1 の濃度を示す。

【発明を実施するための形態】

【0064】

I. 定義

本開示をより容易に理解することができるように、ある特定の用語が最初に定義される。この出願で使用される場合、本明細書で別途明示的に規定されている場合を除き、以下の各用語は、以下に記載されている意味を有するものとする。追加の定義は、出願全体を通して説明される。

【0065】

別途定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、本開示が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。例えば、Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press、The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press、および Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press は、この開示で使用される多くの用語の一般的な辞書を当業者に提供する。本開示の目的のために、以下の用語が定義される。

【0066】

単位、接頭辞、および記号は、Système International de Unités (SI) に認められている形式で示される。数値範囲には、範囲を定義する数値が含まれる。本明細書で提供される見出しは、本明細書全体を参照することによって有することができる本開示の様々な態様を制限しない。したがって、直下で定義される用語は、明細書全体を参照することにより、より完全に定義される。

【0067】

本明細書で使用される場合、「a」、「an」、または「the」という用語は、1つのメンバーを有する態様を含むだけでなく、2つ以上のメンバーを含む態様も含む。本明細書で使用される場合、単数形「a」、「an」、および「the」は、文脈で明確に別途指示されない限り、複数の指示対象を含む。したがって、例えば、「細胞」への言及は、複数のそのような細胞を含み、「薬剤」への言及は、当業者に既知の1つ以上の薬剤への言及などを含む。

【0068】

本明細書で使用される場合、「または」という用語は、一般に、非排他的に解釈されるべきである。例えば、「A または B を含む組成物」に対する主張は、典型的には、A および B の両方を含む組成物を有する態様を提示するであろう。しかしながら、「または」は、矛盾なしに組み合わせることができない (例えば、9~10 または 7~8 の組成物 pH) 提示された態様を除外するように解釈されるべきである。

10

20

30

40

50

【0069】

群「AまたはB」は、典型的には、「AおよびBからなる群から選択される」群と同等である。

【0070】

本明細書で使用される場合、「および／または」という用語は、他方の有無にかかわらず、2つの特定の特征または構成要素のそれぞれの特定の開示として解釈されるべきである。したがって、本明細書の「Aおよび／またはB」などの句で使用される場合、「および／または」という用語は、「AおよびB」、「AまたはB」、「A」（のみ）、および「B」（のみ）を含むことを意図している。同様に、「A、B、および／またはC」などの句で使用される場合、「および／または」という用語は、以下の態様：A、B、およびC；A、B、またはC；AまたはC；AまたはB；BまたはC；AおよびC；AおよびB；BおよびC；A（のみ）；B（のみ）；ならびにC（のみ）のそれぞれを包含することを意図している。

10

【0071】

本明細書に記載の本開示の態様および実施形態は、態様および実施形態「を含む」、「からなる」、および「から本質的になる」を含むことが理解される。本明細書に記載の実施形態の態様および変形例は、態様および変形例「からなる」および／または「から本質的になる」を含むことが理解される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される投与ステップから本質的になる方法は、患者が以前の療法に失敗した（一定期間、前に患者に投与された）か、もしくはそのような以前の療法に不応性であった方法、および／またはがんが転移または再発した方法を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される投与ステップから本質的になる方法は、患者が、本明細書に開示されるような投与ステップの前、それと実質的に同時に、もしくはその後、外科手術、放射線、および／もしくは他のレジメンを受ける方法、ならびに／または患者が、本明細書に開示されるような投与ステップの後に他の化学的および／もしくは生物学的治療薬を投与される方法を含む。

20

【0072】

本明細書で使用される場合、「約」および「およそ」という用語は、一般に、測定の性質または精度を考慮して、測定された量の許容可能な誤差の程度を意味する。典型的な例示的な誤差の程度は、所与の値または値の範囲の20パーセント（%）以内、好ましくは10%以内、より好ましくは5%以内である。「約X」への言及は、少なくとも値X、0.95X、0.96X、0.97X、0.98X、0.99X、1.01X、1.02X、1.03X、1.04X、および1.05Xを具体的に示す。したがって、「約X」は、例えば「0.98X」の主張の制限に対して書面による説明の補足を教示し、提供することを意図している。「約」および「およそ」という用語は、特に所与の量に関して、所与の量自体を包含および説明する。

30

【0073】

あるいは、生物学的系において、「約」および「およそ」という用語は、所与の値の1桁以内、好ましくは5倍以内、より好ましくは2倍以内の値を意味し得る。本明細書に記載される数量は、特に明記しない限り近似であり、「約」または「およそ」という用語は、明示的に記載されていない場合に推測することができることを意味する。

40

【0074】

数値範囲の始めに「約」を適用する場合、範囲の両端に適用される。したがって、「約5～20%」は「約5%～約20%」と等しい。値のセットの最初の値に「約」が適用される場合、そのセットのすべての値に適用される。したがって、「約7、9、または11mg/kg」は、「約7、約9、または約11mg/kg」に等しい。

【0075】

本明細書で使用される場合、「含む」という用語は、一般に、追加の成分を除外しないと解釈されるべきである。例えば、「Aを含む組成物」に対する主張は、AおよびB；A、B、およびC；A、B、C、およびD；A、B、C、D、およびEなどを含む組成物を

50

網羅する。本明細書で使用される場合、「同時投与」という用語は、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲート（例えば、アドーラスツズマブエムタンシン）の連続または同時投与を含む。例えば、同時投与される化合物は、同じ経路で投与される。他の例では、同時投与される化合物は、異なる経路により投与される。例えば、1つまたは2つの化合物を経口投与することができ、他の化合物は、例えば、静脈内、筋肉内、皮下、または腹腔内注射により、連続的または同時に投与することができる。抗HER2抗体－薬物コンジュゲート（例えば、アドーラスツズマブエムタンシン）およびツカチニブが対象または細胞内に有効濃度で同時に存在するように、同時にまたは連続して投与される化合物または組成物が投与され得る。

【0076】

「がん」は、体内の異常な細胞の制御されない成長を特徴とする幅広い様々な疾患群を指す。「がん」または「がん組織」は、腫瘍を含み得る。

【0077】

がんの文脈では、「病期」という用語は、がんの程度の分類を指す。がんの病期分類時に考慮される要因には、腫瘍のサイズ、近くの組織への腫瘍の浸潤、腫瘍が他の部位に転移しているかどうかなどが含まれるが、これらに限定されない。ある病期を別の病期と区別するための特定の基準およびパラメータは、がんの種類によって異なり得る。がんの病期分類は、例えば、予後の決定または最も適切な治療選択肢の特定を補助するために使用される。

【0078】

がんの病期分類システムの非限定的な例の1つは、「TNM」システムと称される。TNMシステムでは、「T」は主な腫瘍のサイズおよび範囲を指し、「N」はがんが広がっている近くのリンパ節の数を指し、「M」はがんが転移したかどうかを指す。「TX」は主な腫瘍を測定することができないことを示し、「T0」は主な腫瘍が見つからないことを示し、「T1」、「T2」、「T3」、および「T4」は、主な腫瘍のサイズまたは程度を示し、数が多いほど、腫瘍または近くの組織に成長した腫瘍が大きくなる。「NX」は近くのリンパ節のがんを測定することができないことを示し、「N0」は近くのリンパ節にがんがないことを示し、「N1」、「N2」、「N3」、「N4」は、がんが広がっているリンパ節の数および位置を示し、数が多いほど、がんを含むリンパ節の数が多くなる。「MX」は転移を測定することができないことを示し、「M0」は転移が発生していないことを示し、「M1」はがんが体の他の部分に転移したことを示す。

【0079】

がんの病期分類システムの別の非限定的な例として、がんは、「ステージ0」、「ステージI」、「ステージII」、「ステージIII」、または「ステージIV」の5つのステージのうちの1つに分類または等級付けされる。ステージ0は、異常な細胞が存在するが、近くの組織に広がっていないことを示す。これは一般に上皮内がん（CIS）とも呼ばれる。CISはがんではないが、後にがんを発達する可能性がある。ステージI、II、およびIIIは、がんが存在することを示す。数が多いほど、腫瘍のサイズが大きいか、または近くの組織に腫瘍が広がっている。ステージIVは、がんが転移したことを示す。当業者は、異なるがん病期分類システムに精通しており、それらを容易に適用または解釈することができるであろう。

【0080】

「HER2」（HER2/neu、ERBB2、CD340、受容体チロシン－プロテインキナーゼerbB-2、がん原遺伝子Neu、およびヒト上皮成長因子受容体2としても知られる）という用語は、受容体チロシンキナーゼのヒト上皮成長因子受容体（HER/EGFR/ERBB）ファミリーのメンバーを指す。HER2の増幅または過剰発現は、結腸直腸がん、胃がん、肺がん（例えば、非小細胞肺がん（NSCLC））、胆道がん（例えば、胆管細胞がん、胆嚢がん）、膀胱がん、食道がん、黒色腫、卵巣がん、肝臓がん、前立腺がん、膵臓がん、小腸がん、頭頸部がん、子宮がん、子宮頸部がん、および乳がんを含むある特定の悪性度が高いがんの種類の発達および進行に重要な役割を果たす

10

20

30

40

50

。HER2ヌクレオチド配列の非限定的な例は、GenBank参照番号NP_001005862、NP_001289936、NP_001289937、NP_001289938、およびNP_004448に記載されている。HER2ペプチド配列の非限定的な例は、GenBank参照番号NP_001005862、NP_001276865、NP_001276866、NP_001276867、およびNP_004439に記載されている。

【0081】

HER2が細胞内または細胞上で増幅または過剰発現される場合、細胞は「HER2陽性」と称される。HER2陽性細胞におけるHER2の増幅または過剰発現のレベルは、通常、0～3の範囲のスコア（すなわち、HER2 0、HER2 1+、HER2 2+

10

【0082】

本明細書で使用される場合、疾患または障害に関する「HER2陽性関連」という用語は、HER2の増幅または過剰発現に関連する疾患または障害を指す。HER2陽性関連疾患または障害の非限定的な例としては、例えば、HER2陽性乳がん（例えば、「HER2陽性乳がん関連」）が挙げられる。

【0083】

「転移」という用語は、がん細胞が最初に形成された場所（原発部位）から対象内の他の1つ以上の部位（1つ以上の二次部位）へのがん細胞の広がりを目指す当技術分野で既知の用語である。転移では、がん細胞は元の（原発）腫瘍から離れ、血液またはリンパ系を通過し、体の他の臓器または組織に新しい腫瘍（転移性腫瘍）を形成する。新しい転移性腫瘍には、原発腫瘍と同じまたは類似のがん細胞が含まれる。二次部位では、腫瘍細胞が増殖し、この離れた部位で二次腫瘍の成長またはコロニー形成を開始し得る。

20

【0084】

本明細書で使用される場合、「転移性がん」（「二次がん」としても知られる）という用語は、1つの組織型に由来するが、その後、（原発）がんの起源の外側の1つ以上の組織に広がる種類のがんを指す。転移後、遠位腫瘍は、転移前腫瘍に「由来する」と言うことができる。例えば、乳がん「由来する腫瘍」とは、転移した乳がんの結果である腫瘍を指す。転移性脳がんは、脳内のがん、すなわち、脳以外の組織で起こり、脳に転移したがんを指す。

30

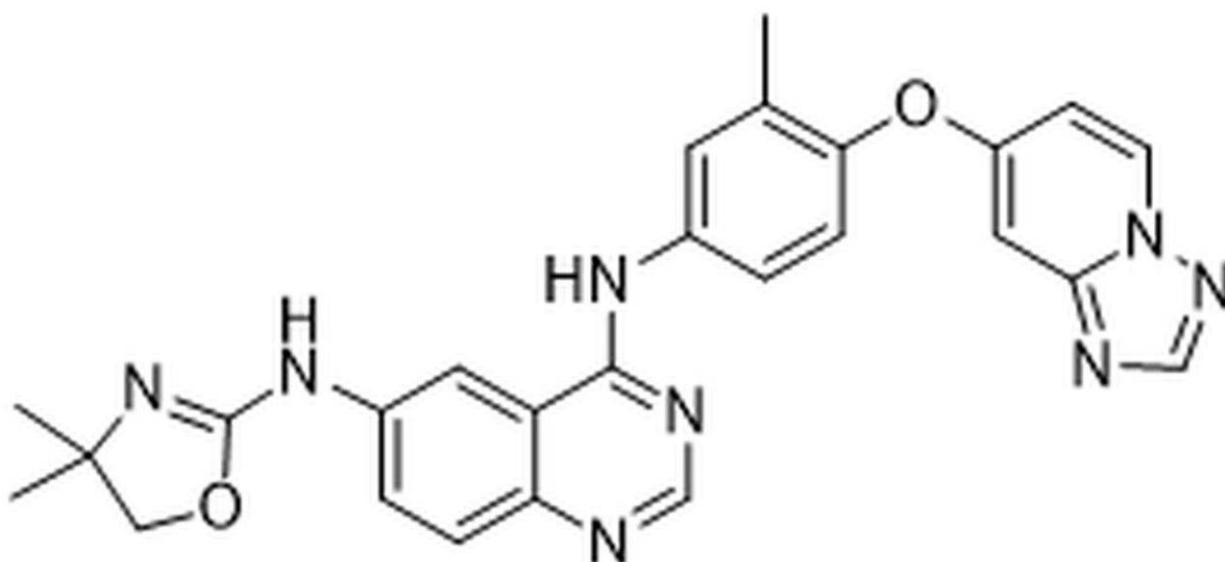
【0085】

ONT-380およびARRY-380としても知られる「ツカチニブ」という用語は、HER2の活性化を抑制または遮断する小分子チロシンキナーゼ阻害剤を指す。ツカチニブは、以下の構造を有する：

40

50

【化 1】



10

。場合によっては、ツカチニブは、薬学的に許容される塩の形態であり得る。

20

【0086】

「抗HER2抗体-薬物コンジュゲート」という用語は、任意選択でリンカーを介して治療薬（すなわち、薬物）にコンジュゲートされた抗HER2抗体を指す。

【0087】

本明細書で使用される場合、「抗HER2抗体」という用語は、HER2タンパク質に結合する抗体を指す。がんの治療に使用される抗HER2抗体は、典型的には、モノクローナル抗体であるが、ポリクローナル抗体はこの用語によって除外されない。抗HER2抗体は、様々な機序によってHER2の活性化または下流のシグナル伝達を阻害する。非限定的な例として、抗HER2抗体は、リガンド結合、受容体活性化または受容体シグナル伝播を妨げ、HER2発現または細胞表面への局在化を低減するか、HER2切断を阻害するか、または抗体媒介性細胞傷害性を誘導し得る。本発明の方法および組成物での使用に好適な抗HER2抗体の非限定的な例としては、トラスツズマブ、ペルツズマブ、マルゲツキシマブ、およびそれらの組み合わせが挙げられる。

30

【0088】

T-DM1としても知られる「アド-トラスツズマブエムタンシン」という用語は、トラスツズマブ、チオエーテルリンカー、および有糸分裂阻害剤メイタンシンの誘導体（DM1としても知られる）で構成される抗体-薬物コンジュゲートを指す。アド-トラスツズマブエムタンシンは、米国で商品名KADCYCLA（登録商標）で販売されている。本明細書で使用される場合、「アド-トラスツズマブエムタンシン」には、トラスツズマブのバイオシミラー、例えば、Kanjinti（トラスツズマブ-anns）も含まれる。

40

【0089】

DS-8201aとしても知られる「トラスツズマブデルクステカン」という用語は、トラスツズマブ、リンカー、およびトポイソメラーゼII阻害剤デルクステカンで構成される抗体-薬物コンジュゲートを指す。トラスツズマブデルクステカンは、米国で商品名ENHERTU（登録商標）で販売されている。本明細書で使用される場合、「トラスツズマブデルクステカン」には、トラスツズマブのバイオシミラー、例えば、Kanjinti（トラスツズマブ-anns）も含まれる。

【0090】

本明細書で使用される場合、「バイオシミラー」は、参照抗体（例えば、トラスツズマブ）と比較して同じ一次アミノ酸配列を有し、任意選択で、参照抗体と比較して、翻訳後

50

修飾（例えば、グリコシル化および／またはリン酸化）において検出可能な差異（例えば、異なるグリコフォーム）を有し得る抗体または抗体結合断片を指す。参照として、トラスツズマブの重鎖のアミノ酸配列は配列番号 1 として提供され、トラスツズマブの軽鎖は配列番号 2 として提供され、軽鎖可変ドメイン（配列番号 3）および重鎖可変ドメイン（配列番号 4）である（図 6 および米国特許第 5, 8 2 1, 3 3 7 号も参照されたく、これは、その全体が本明細書に組み込まれる）。

【0091】

いくつかの実施形態では、バイオシミラーは、参照抗体（例えば、トラスツズマブ）と比較して同じ一次アミノ酸配列を有する軽鎖および参照抗体と比較して同じ一次アミノ酸配列を有する重鎖を有する抗体またはその抗原結合断片である。いくつかの例では、バイオシミラーは、参照抗体（例えば、トラスツズマブ）と同じ軽鎖可変ドメイン配列を含む軽鎖および参照抗体と同じ重鎖可変ドメイン配列を含む重鎖を有する抗体またはその抗原結合断片である。いくつかの実施形態では、バイオシミラーは、参照抗体（例えば、トラスツズマブ）と比較して、同様のグリコシル化パターンを有し得る。他の実施形態では、バイオシミラーは、参照抗体（例えば、トラスツズマブ）と比較して、異なるグリコシル化パターンを有し得る。

【0092】

「腫瘍成長阻害（TGI）指数」という用語は、未治療の対照と比較した場合、薬剤（例えば、ツカチニブ、抗HER2抗体－薬物コンジュゲート、例えば、アドー・トラスツズマブエムタンシン、トラスツズマブデルクスステカン、またはそれらの組み合わせ）が腫瘍の成長を阻害する程度を表すために使用される値を指す。TGI 指数は、次式に従い、特定の時点（例えば、実験または臨床試験の特定の日数）に対して計算される。

【数 1】

$$TGI = 1 - \left(\frac{\text{体積}_{\text{治療された (Tx, X日目)}} - \text{体積}_{\text{治療された (Tx, 0日目)}}}{\text{体積}_{\text{対照 (Tx, X日目)}} - \text{体積}_{\text{対照 (Tx, 0日目)}}} \right) \times 100\%$$

式中、「Tx 0 日目」は、治療が投与される最初の日（すなわち、実験療法または対照療法（例えば、ビヒクルのみ）が投与される最初の日）を示し、「Tx X 日目」は、0 日目後の X 日数を示す。典型的には、治療群および対照群の平均体積が使用される。非限定的な例として、研究 0 日目が「Tx 0 日目」に対応し、TGI 指数が研究 28 日目（すなわち、「Tx 28 日目」）に計算される実験では、研究 0 日目の両群の平均腫瘍体積が 250 mm³ であり、実験群および対照群の平均腫瘍体積がそれぞれ 125 mm³ および 750 mm³ である場合、28 日目の TGI 指数は 125 % である。

【0093】

本明細書で使用される場合、「相乗的」または「相乗効果」という用語は、構成要素または薬剤の組み合わせ（例えば、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲート、例えば、アドー・トラスツズマブエムタンシンまたはトラスツズマブデルクスステカンの組み合わせ）の投与が、個々の構成要素の相加的特性または効果に基づいて期待されるであろう効果よりも大きい効果（例えば、腫瘍成長の阻害、生存時間の延長）をもたらすときに観察される結果を指す。いくつかの実施形態では、相乗作用は、ブリス分析を行うことによって決定される（例えば、Fouquier et al. Pharmacol. Res. Perspect. (2015) 3 (3): e00149 を参照されたく、すべての目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる）。ブリス独立モデルは、薬物の効果が確率的プロセスの成果であると仮定し、薬物が完全に独立して作用する（すなわち、薬物が互いに干渉しない（例えば、薬物が異なる作用部位を有する）が、それぞれが共通の結果に寄与する）と仮定する。

【0094】

薬物の観察された組み合わせの効果は、例えば、TGI 指数、腫瘍サイズ（例えば、体

積、質量)、2つ以上の時点間の腫瘍サイズ(例えば、体積、質量)の絶対変化(例えば、治療が投与された最初の日と治療が最初に投与された後の特定の日数との間)、2つ以上の時点間(例えば、治療が投与された最初の日と治療が最初に投与された後の特定の日数との間)の腫瘍サイズ(例えば、体積、質量)の変化率、または対象もしくは対象集団の生存時間に基づき得る。薬物の観察された組み合わせの効果の尺度としてTGI指数を利用する場合、TGI指数は、1つ以上の時点で決定することができる。TGI指数が2つ以上の時点で決定される場合、場合によっては、複数のTGI指数の平均値または中央値を、観察された効果の尺度として使用することができる。さらに、TGI指数は、単一の対象または対象集団において決定することができる。集団においてTGI指数が決定される場合、集団(例えば、1つ以上の時点で)の平均または中央のTGI指数を、観察された効果の尺度として使用することができる。観察された効果の尺度として腫瘍サイズまたは腫瘍成長速度を使用する場合、腫瘍サイズまたは腫瘍成長速度を、対象または対象集団において測定することができる。場合によっては、平均または中央の腫瘍サイズまたは腫瘍成長速度は、2つ以上の時点での対象について、または1つ以上の時点での対象集団間で決定される。集団で生存時間を測定する場合、平均または中央の生存時間を、観察された効果の尺度として使用することができる。

10

【0095】

観察された効果の尺度としてTGI指数を利用する場合、TGI指数は、1つ以上の時点で決定することができる。TGI指数が2つ以上の時点で決定される場合、場合によっては、平均値または中央値を、観察された効果の尺度として使用することができる。さらに、TGI指数は、各治療群の単一の対象または対象集団において決定することができる。対象集団においてTGI指数が決定される場合、各集団の平均または中央のTGI指数(例えば、1つ以上の時点で)を、観察された効果の尺度として使用することができる。観察された効果の尺度として腫瘍サイズまたは腫瘍成長速度を使用する場合、腫瘍サイズまたは腫瘍成長速度を、各治療群の対象または対象集団において測定することができる。場合によっては、平均または中央の腫瘍サイズまたは腫瘍成長速度は、2つ以上の時点での対象について、または1つ以上の時点での対象集団間で決定される。集団で生存時間を測定する場合、平均または中央の生存時間を、観察された効果の尺度として使用することができる。

20

【0096】

いくつかの実施形態では、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲート(例えば、アドーラスツズマブエムタンシンまたはトラスツズマブデルクステカン)の組み合わせが薬物の組み合わせに対して予測されたTGI指数よりも大きい観察されたTGI指数をもたらす場合(例えば、予測されたTGI指数が、薬物が相加的である複合効果をもたらしたという仮定に基づく場合)、相乗的であるとみなされる。場合によっては、観察されたTGI指数が、薬剤の組み合わせの予測されたTGI指数よりも、少なくとも約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、または80%大きい場合、相乗的であるとみなされる。

30

40

【0097】

いくつかの実施形態では、腫瘍成長速度(例えば、腫瘍のサイズ(例えば、体積、質量)の変化の速度)は、薬物の組み合わせが相乗的であるかどうか(例えば、薬物の組み合わせは、腫瘍成長速度が、薬剤の組み合わせが相加効果をもたらした場合に予想されるよりも遅い場合、相乗的である)を決定するために使用される。他の実施形態では、生存時間は、薬物の組み合わせが相乗的であるかどうか(例えば、薬物の組み合わせは、対象または対象集団の生存時間が、薬剤の組み合わせが相加効果をもたらした場合に予想されるよりも長い場合、相乗的である)を決定するために使用される。

【0098】

対象の「治療」または「療法」は、疾患に関連する症状、合併症、状態、または生化学

50

的兆候の発症、進行、発達、重症度、または再発を逆転、緩和、改善、阻害、減速、または予防することを目的として、対象に対して行われるあらゆる種類の介入もしくはプロセス、または対象への活性剤の投与を指す。いくつかの実施形態では、疾患は、がんである。本明細書で使用される場合、例えば、がんの治療を指す場合の「治療」および「治療すること」という用語は、絶対的な用語であることを意図するものではない。例えば、臨床設定で使用される場合、「がんの治療」および「がんを治療すること」は、有益なまたは所望の臨床結果を得ることを含むことを意図し、がんを有する対象の状態の改善を含み得る。有益なまたは所望の臨床結果には、以下のうちの1つ以上が含まれるが、これらに限定されない：腫瘍性もしくはがん性細胞の増殖の低減（または破壊）、腫瘍性細胞の転移の阻害、対象における転移の減少、腫瘍サイズの縮小もしくは減少、対象における1つ以上の腫瘍の成長速度の変化、対象の寛解期間の増加（例えば、治療を受けていないかもしくは異なる治療を受けている同様のがんを有する対象における1つ以上の測定基準と比較して、または治療前の同じ対象の1つ以上の測定基準と比較して）、疾患に起因する症状の減少、疾患に罹患しているものの生活の質の増加（例えば、FACT-GまたはEORTC QLQ C30を使用して評価される）、疾患の治療に必要な他の薬剤の用量の減少、疾患の進行の遅延、および／または疾患を有する対象の生存の延長。

10

【0099】

「予防的」または「予防的に」という用語は、副作用（例えば、下痢）の発達などにおいて、疾患または状態が発達するのを防止もしくは予防するか、または少なくとも完全に発達させない（例えば、疾患または状態の症状または重症度を低減するため）ことを目的として、対象に対して行われるあらゆる種類の介入もしくはプロセス、または対象への活性剤の投与を指す。

20

【0100】

「対象」には、任意のヒトまたは非ヒト動物が含まれる。「非ヒト動物」という用語には、非ヒト霊長類、ヒツジ、イヌ、ならびにマウス、ラット、およびモルモットなどのげっ歯類などの脊椎動物が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。「対象」および「患者」および「個体」という用語は、本明細書において交換可能に使用される。

【0101】

薬物または治療薬の「有効量」または「治療有効量」または「治療有効投薬量」は、単独でまたは別の治療薬と併用して使用された場合、対象を疾患の発症から保護するか、または疾患の症状の重症度の減少、疾患無症状期間の頻度および持続時間の増加、もしくは疾患の苦痛による機能障害または能力障害の防止によって証明される疾患の退縮を促進する任意の薬物の量である。疾患の退縮を促進する治療薬の能力は、例えば、臨床試験中のヒト対象において、ヒトでの有効性を予測する動物モデルシステムにおいて、またはインビトロアッセイにおける薬剤の活性を評価することにより、熟練の実践者に既知の様々な方法を使用して評価され得る。

30

【0102】

腫瘍の治療の例として、治療有効量の抗がん剤は、未治療の対象（例えば、1人以上の未治療の対象）と比較して、治療された対象（例えば、1人以上の治療された対象）において、細胞成長または腫瘍成長を少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、または少なくとも約99%阻害する。いくつかの実施形態では、治療有効量の抗がん剤は、未治療の対象（例えば、1人以上の未治療の対象）と比較して、治療された対象（例えば、1人以上の治療された対象）において、細胞成長または腫瘍成長を100%阻害する。

40

【0103】

本開示の他の実施形態では、腫瘍退縮（例えば、脳転移退縮）が観察され、少なくとも約20日、少なくとも約30日、少なくとも約40日、少なくとも約50日、または少な

50

くとも約60日の期間継続し得る。

【0104】

本明細書で使用される場合、「治療量以下の用量」は、過剰増殖性疾患（例えば、がん）の治療のために単独で投与される場合の治療化合物の通常または典型的な用量よりも低い治療化合物（例えば、ツカチニブ）の用量を意味する。

【0105】

本明細書で使用される場合、「同時投与」は、2つ以上の療法（例えば、併用療法において）が、約10、5、または1分以内のいずれかなどの、約15分以内の時間間隔で投与されることを意味する。2つ以上の療法が同時に投与される場合、2つ以上の療法は、同じ組成物（例えば、第1および第2の療法の両方を含む組成物）または別個の組成物に含まれ得る（例えば、第1の療法は一方の組成物に含まれ、第2の治療法はもう一方の組成物に含まれる）。

10

【0106】

本明細書で使用される場合、「連続投与」という用語は、2つ以上の療法（例えば、併用療法において）が、約20、30、40、50、60分以上のいずれかなどの、約15分を超える時間間隔で投与されることを意味する。2つ以上の療法のうちのいずれかを最初に投与することができる。2つ以上の療法は、同じまたは異なるパッケージまたはキットに含まれ得る別個の組成物に含まれる。

【0107】

本明細書で使用される場合、「同時投与」という用語は、2つ以上の療法（例えば、併用療法における）の投与が互いに重複することを意味する。例えば、2つ以上の療法は、同じ日に、または1日以内、2日以内、3日以内、4日以内、5日以内、6日以内、7日以内、10日以内、14日以内、または21日以内の時間間隔で投与することができる。

20

【0108】

例として、「抗がん剤」は、対象におけるがんの退縮を促進する。いくつかの実施形態では、治療有効量の薬物は、がんを排除する点までがんの退縮を促進する。「がんの退縮を促進する」は、有効量の薬剤を単独で、または抗がん剤と併用して投与すると、腫瘍の成長またはサイズの低減、腫瘍の壊死、少なくとも1つの疾患症状の重症度の減少、疾患無症状期間の頻度および持続時間の増加、または疾患の苦痛による機能障害もしくは能力障害の防止がもたらされる。加えて、治療に関する「有効」および「有効性」という用語は、薬理学的有効性および生理学的安全性の両方を含む。薬理学的有効性は、患者のがんの退縮を促進する薬物の能力を指す。生理学的安全性は、薬物の投与に起因する、細胞、臓器、および／または生物レベルでの毒性または他の有害な生理学的作用（副作用）のレベルを指す。

30

【0109】

「持続的応答」とは、治療中止後の腫瘍成長の低減に対する持続的効果を指す。例えば、腫瘍のサイズは、投与段階の開始時のサイズと比較して、同じかまたは小さいままであり得る。いくつかの実施形態では、持続的応答は、治療期間と少なくとも同じであるか、または治療期間より少なくとも1.5、2.0、2.5、もしくは3倍長い期間を有する。

40

【0110】

本明細書で使用される場合、「完全奏効」または「CR」は、すべての標的病変の消失を指す。「部分奏効」または「PR」は、ベースラインの最長径（SLD）を基準とした、標的病変のSLDの合計の少なくとも30%の減少を指す。「安定した疾患」または「SD」は、治療開始以後の最小SLDを基準とした、PRの条件を満たすための標的病変の縮小に十分ではなく、またPDの条件を満たすための増加も十分ではないことを意味する。

【0111】

本明細書で使用される場合、「無増悪生存期間」または「PFS」は、治療中および治療後の治療される疾患（例えば、乳がん）が悪化しない時間の長さを指す。無増悪生存期

50

間には、患者が完全奏効または部分奏効を経験した時間の量、および患者が安定した疾患を経験した時間の量が含まれ得る。

【0112】

本明細書で使用される場合、「全奏効率」または「ORR」は、完全奏効（CR）率および部分奏効（PR）率の合計を指す。

【0113】

本明細書で使用される場合、「全生存期間」または「OS」は、特定の期間の後に生存する可能性がある群内の個体のパーセンテージを指す。

【0114】

本明細書で言及される場合、「体重ベースの用量」という用語は、対象に投与される用量が対象の体重に基づいて計算されることを意味する。例えば、体重が60 kgの対象が、アドートラスツズマブエムタンシンまたはトラスツズマブデルクステカンなどの3.6 mg/kgの薬剤を必要とする場合、該対象への投与に適切な薬剤の量（すなわち、216 mg）を計算して使用することができる。

【0115】

本開示の方法に関する「固定用量」という用語の使用は、2つ以上の異なる薬剤（例えば、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲート、例えば、アドートラスツズマブエムタンシンまたはトラスツズマブデルクステカン）が、互いに特定（固定）の比率で対象に投与されることを意味する。いくつかの実施形態では、固定用量は、薬剤の量（例えば、mg）に基づく。ある特定の実施形態では、固定用量は、薬剤の濃度（例えば、mg/ml）に基づく。例えば、対象に投与されるツカチニブと抗HER2抗体-薬物コンジュゲート（例えば、アドートラスツズマブエムタンシン）との1:1.5の比率は、約150 mgのツカチニブおよび約225 mgの抗HER2抗体-薬物コンジュゲート（例えば、アドートラスツズマブエムタンシン）が対象に投与されることを意味し得る。

【0116】

本開示の方法および投薬量に関する「均一用量」という用語の使用は、対象の体重または体表面積（BSA）に関係なく対象に投与される用量を意味する。したがって、均一用量は、mg/kg用量としてではなく、薬剤（例えば、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲート、例えば、アドートラスツズマブエムタンシンまたはトラスツズマブデルクステカン）の絶対量として提供される。例えば、体重が60 kgの対象および体重が100 kgの対象は、同じ用量のツカチニブ（例えば、300 mg）を投与される。

【0117】

「薬学的に許容される」という句は、物質または組成物が、化学的および／または毒物学的に、製剤を含む他の成分、および／またはそれで治療される哺乳動物に適合しなければならないことを示す。

【0118】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」という用語は、細胞、生物、または対象への活性剤の投与を補助する物質を指す。「薬学的に許容される担体」とは、本開示の組成物に含めることができ、対象に重大な有害な毒物学的作用を引き起こさない担体または賦形剤を指す。薬学的に許容される担体の非限定的な例には、水、NaCl、通常の食塩水、乳酸リンゲル液、通常のスクロース、通常のグルコース、結合剤、充填剤、崩壊剤、滑沢剤、コーティング、甘味料、香味料および着色料、リポソーム、分散媒体、マイクロカプセル、カチオン性脂質担体、等張剤、ならびに吸収遅延剤などが挙げられる。担体はまた、安定性、無菌性、および等張性を製剤に提供するための（例えば、抗菌防腐剤、抗酸化剤、キレート剤、および緩衝剤）、微生物の作用を防止するための（例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などの抗菌剤および抗真菌剤）、または食用香味料などを製剤に提供するための物質であり得る。場合によっては、担体は、標的細胞または組織への小分子薬物または抗体の送達を容易にする薬剤である。当業者は、他の医薬担体が本開示において有用であることを認識するであろう。

【0119】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という句は、本開示の化合物の薬学的に許容される有機塩または無機塩を指す。例示的な塩としては、硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、硫酸水素、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチジン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、糖酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩「メシレート」、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、パモ酸塩（すなわち、4,4'-メチレンビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート)）塩、アルカリ金属（例えば、ナトリウムおよびカリウム）塩、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）塩、およびアンモニウム塩が挙げられるが、これらに限定されない。薬学的に許容される塩は、酢酸イオン、コハク酸イオン、または他の対イオンなどの別の分子の包含を伴い得る。対イオンは、親化合物の電荷を安定化させる任意の有機部分または無機部分であり得る。さらに、薬学的に許容される塩は、その構造中に2つ以上の荷電原子を有し得る。複数の荷電原子が薬学的に許容される塩の一部である場合、複数の対イオンを有することができる。したがって、薬学的に許容される塩は、1つ以上の荷電原子および／または1つ以上の対イオンを有することができる。

10

【0120】

本明細書で使用される場合、「固体分散体」という用語は、少なくとも2つの構成要素を含む固体状態の系を意味し、一方の構成要素は他方の構成要素全体に分散される。例えば、本明細書に記載される固体分散体は、一方のツカチニブの構成要素が分散体ポリマーなどの他方の構成要素全体に分散されて含まれ得る。

20

【0121】

本明細書で使用される場合、「非晶質」という用語は、非結晶状態である固体状態の固体を意味する。非晶質固体は一般に、結晶のような短距離分子配列を有するが、結晶性固体に見られるような長距離秩序の分子充填は有しない。固体の固体状態の形態は、偏光顕微鏡学、X線粉末回折（「XRPD」）、示差走査熱量測定（「DSC」）、または当業者に既知の他の標準的な技法によって決定することができる。

【0122】

本明細書で使用される場合、「非晶質固体分散体」という用語は、原薬および分散体ポリマーを含む固体を意味する。本明細書で論じられる非晶質固体分散体は、非晶質ツカチニブおよび分散体ポリマーを含み、非晶質固体分散体は、実質的に非晶質の固体状態の形態のツカチニブを含む。ある特定の実施形態では、実質的に非晶質の固体状態の形態は、非晶質固体分散体中のツカチニブ構成要素が少なくとも80%非晶質ツカチニブであることを意味する。ある特定の実施形態では、実質的に非晶質の固体状態の形態は、非晶質固体分散体中のツカチニブ構成要素が少なくとも85%非晶質ツカチニブであることを意味する。ある特定の実施形態では、実質的に非晶質の固体状態の形態は、非晶質固体分散体中のツカチニブ構成要素が少なくとも90%ツカチニブであることを意味する。ある特定の実施形態では、実質的に非晶質の固体状態の形態は、非晶質固体分散体中のツカチニブ構成要素が少なくとも95%非晶質ツカチニブであることを意味する。

30

40

【0123】

本明細書で使用される場合、「分散体ポリマー」という用語は、固体分散体が形成され得るように、ツカチニブを全体に分散させることを可能にするポリマーを意味する。分散体ポリマーは、好ましくは中性または塩基性である。分散体ポリマーは、2つ以上のポリマーの混合物を含み得る。分散体ポリマーの例としては、ビニルポリマーおよびコポリマー、ビニルピロリジンビニルアセテートコポリマー（「PVP-VA」）、ポリビニルアルコール、ポリビニルアルコールポリビニルアセテートコポリマー、ポリビニルピロリジン（「PVP」）、アクリレートおよびメタクリレートコポリマー、メチルアクリル酸メタクリル酸メチルコポリマー（Eudragit（登録商標）など）、ポリエチレンポリビニルアルコールコポリマー、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポ

50

リマー（ポロキサマーとも称される）、ポリエチレングリコール、ポリビニルカプロラクタム、およびポリ酢酸ビニルで構成されるグラフトコポリマー（Soluplus（登録商標）など）、セルロースポリマー、例えば、酢酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（「HPMCA」）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（「HPMC」）、ヒドロキシプロピルセルロース（「HPC」）、メチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、酢酸ヒドロキシエチルセルロース、およびヒドロキシエチルエチルセルロース、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（「HPMCAS」）、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（「HPMCP」）、カルボキシメチルエチルセルロース（「CMEC」）、酢酸フタル酸セルロース（「CAP」）、酢酸コハク酸セルロース（「CAS」）、酢酸フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（「HPMCAP」）、酢酸トリメリット酸セルロース（「CAT」）、酢酸トリメリット酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（「HPMCAT」）、ならびに酢酸酪酸カルボキシメチルセルロース（「CMCAB」）などが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0124】

本明細書で使用される場合、「噴霧乾燥」という用語は、液体混合物を小さな液滴に分解し（噴霧化）、液滴から溶媒を蒸発させる強い駆動力がある噴霧乾燥装置で混合物から溶媒を迅速に除去するのに関与するプロセスを意味する。噴霧乾燥という句は、従来から広く使用されている。噴霧乾燥プロセスおよび噴霧乾燥機器は、一般に、Perry, Robert H., and Don W. Green (eds.). Perry's Chemical Engineers' Handbook. New York: McGraw-Hill, 2007（第8版）に記載されている。

20

【0125】

本明細書で使用される場合、「多形」は、同じ分子式を共有する別個の固体を指すが、各多形は、別個の固体状態の物理的特性を有し得る。単一の化合物は、様々な多形形態を生じ得、各形態は、異なる溶解度プロファイル、融点温度、流動性、溶解速度、および／または異なるX線回折ピークなどの異なる別個の固体状態の物理特性を有する。これらの実際の物理的特徴は、物質の特定の多形形態を定義する単位格子内の分子の立体構造および配向によって影響を受ける。化合物の多形形態は、実験室で、X線粉末回折（「XRPD」）などのX線回折分光法、および赤外線分光法などの他の方法によって区別することができる。加えて、同じ原薬または医薬品有効成分の多形形態は、それ自体で投与されるか、または医薬品（医薬組成物）として製剤化することができ、例えば、原薬の溶解度、安定性、流動性、取り扱いやすさ、および圧縮性、ならびに医薬品の安全性および有効性に影響を与えることが製薬分野でよく知られている。詳細については、Hilfiker, Rolf (ed.), Polymorphism in the Pharmaceutical Industry. Weinheim, Germany: Wiley-VCH 2006を参照されたい。

30

【0126】

「投与すること」または「投与」は、当業者に既知の様々な方法および送達系のいずれかを使用して、対象に治療薬を物理的に導入することを指す。例示的な投与経路には、経口、静脈内、筋肉内、皮下、腹腔内、脊髄、または他の非経口投与経路、例えば、注射もしくは注入（例えば、静脈内注入）が含まれる。本明細書で使用される場合、「非経口投与」という句は、経腸以外の投与様式および通常は注射による局所投与を意味し、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、リンパ内、病変内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内、硬膜外、および胸骨内注射および注入、ならびにインビボ電気穿孔を含むが、これらに限定されない。治療薬は、非経口経路により、または経口投与することができる。他の非経口経路には、局所、表皮、または粘膜の投与経路、例えば、鼻腔内、膣内、直腸、舌下、または局所が含まれる。投与はまた、例えば、1回、複数回、および／または1期間以上の長期間にわたって行うことができる。

40

50

【0127】

本明細書で交換可能に使用される「ベースライン」または「ベースライン値」という用語は、療法の投与前または療法の投与の開始時の症状の測定または特徴付けを指し得る。ベースライン値は、本明細書で企図される疾患（例えば、乳がん）の症状の低減または改善を決定するために、参照値と比較され得る。本明細書で交換可能に使用される「参照」または「参照値」という用語は、療法の投与後の症状の測定または特徴付けを指し得る。参照値は、投薬レジメンもしくは治療サイクルの間、または投薬レジメンもしくは治療サイクルの完了時に1回以上測定され得る。「参照値」は、絶対値、相対値、上限および／もしくは下限がある値、値の範囲、平均値、中央値、平均値、またはベースライン値と比較した値であり得る。

10

【0128】

同様に、「ベースライン値」は、絶対値、相対値、上限および／もしくは下限がある値、値の範囲、平均値、中央値、平均値、または参照値と比較した値であり得る。参照値および／またはベースライン値は、1個体、異なる2個体、または個体群（例えば、2、3、4、5個体以上の群）から得ることができる。

【0129】

本明細書で使用される場合、「有害事象」（AE）は、医学的治療の使用に関連する、任意の好ましくない、一般に意図しない、または望ましくない兆候（異常な検査所見を含む）、症状、または疾患である。医学的治療は1つ以上の関連するAEを有し得、各AEは同じまたは異なるレベルの重症度を有し得る。「有害事象を変化させる」ことができる方法への言及は、異なる治療レジムの使用に関連する1つ以上のAEの発生率および／または重症度を減少させる治療レジムを意味する。

20

【0130】

本明細書で使用される場合、「重篤な有害事象」または「SAE」は、以下の基準のうちの1つを満たす有害事象である。

●致命的または生命を脅かすものである（重篤な有害事象の定義で使用されるように、「生命を脅かす」とは、患者がその事象の時点で死亡するリスクがあった事象を指し、より重症であった場合、仮定上、死を引き起こしたかもしれない事象を指さない。

●永続的または重大な能力障害／機能不全をもたらす

●先天性異常／先天性欠損をもたらす

30

●医学的に重要である、すなわち、患者を危険にさらすか、または上記に列挙される転帰のうちの1つを防止するために医学的もしくは外科的介入を必要とし得る事象として定義される。AEが「医学的に重要」であるかどうかを決定するには、医学的および科学的判断を下す必要がある

●入院患者の入院または既存の入院の延長を必要とするが、以下を除く：1）任意の状態の悪化に関連しない基礎疾患の定期的な治療または監視、2）研究中の適応症とは無関係であり、インフォームドコンセントに署名してから悪化していない既存の状態に対する選択的または事前に計画された治療、ならびに3）社会的理由、および患者の全身状態に任意の悪化がない場合のレスパイトケア。

【0131】

40

本明細書で使用される場合、「約1週間ごとに1回」、「約2週間ごとに1回」という用語、または任意の他の類似の投与間隔の用語は、およその数を意味する。「約1週間ごとに1回」には、7日ごと±1日、すなわち、6日ごと～8日ごとを含み得る。「約2週間ごとに1回」には、14日ごと±2日、すなわち、12日ごと～16日ごとを含み得る。「約3週間ごとに1回」には、21日ごと±3日、すなわち、18日ごと～24日ごとを含み得る。同様の近似は、例えば、約4週間ごとに1回、約5週間ごとに1回、約6週間ごとに1回、および約12週間ごとに1回に適用される。いくつかの実施形態では、約6週間ごとに1回または約12週間ごとに1回の投与間隔は、初回用量が最初の週のいずれかの日に投与され得、次いで次の用量がそれぞれ6週目または12週目のいずれかの日に投与され得ることを意味する。他の実施形態では、約6週間ごとに1回または約12週

50

間ごとに1回の投与間隔は、初回用量が最初の週の特定の日に（例えば、月曜日に）投与され、次に次の用量がそれぞれ6週目または12週目の同じ日に（すなわち、月曜日に）投与されることを意味する。

【0132】

本明細書に記載されるように、任意の濃度範囲、パーセンテージ範囲、比率範囲、または整数範囲は、別途指示されない限り、列挙された範囲内の任意の整数の値、および適切な場合にはその分数（整数の10分の1および100分の1など）を含むと理解されるべきである。

【0133】

本開示の様々な態様は、以下のサブセクションでさらに詳細に説明される。

10

【0134】

II. 実施形態の説明

A. 抗HER2抗体-薬物コンジュゲートと併用したツカチニブによる乳がんの治療方法
WHO (The World Health Organization) による2014年の世界がんレポートでは、乳がんは世界で2番目に多い一般的ながんであり、毎年100万人を超える新しい症例を占めていると報告されている。2000年には、約40万人の女性が乳がんによって死亡し、これは全女性の死亡の1.6パーセントに相当すると述べている。乳がんによる死亡の割合は、経済的に貧しい地域（0.5%）よりも先進国（全女性の死亡の2%）ではるかに高かった。したがって、乳がんは西洋のライフスタイルと強く関連している。発展途上国がヨーロッパ、北アメリカ、オーストラリア、ニュージーランド、および日本と同様のライフスタイルの実現に至ると、それらの国も、はるかに高いがん率、特に乳房のがんに直面するであろう。最近のデータはこの予測を裏付けており、2008年から2012年にかけて乳がんが20%増加したことを示している。(Carter D. "New global survey shows an increasing cancer burden". Am J Nurs. 2014 Mar; 114 (3): 17)。

20

【0135】

いくつかの態様では、本開示は、本明細書に記載される、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲートの組み合わせを投与することを含む、対象におけるがんを治療するための方法を提供する。また、本明細書では、がんの治療を必要とする対象においてそれを行うための方法が提供され、これには、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲートを含む治療有効量の併用療法を対象に投与することが含まれる。本明細書では、がんの治療を必要とする対象においてそれを行うための方法が提供され、方法は、(a) 対象をがんを有すると特定することと、(b) ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲートを含む治療有効量の併用療法を対象に投与することとをさらに含む。

30

【0136】

いくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートの抗体は、トラスツマブである。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートの抗体は、トラスツマブまたはそのバイオシミラーである。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、トラスツマブデルクスステカン、アドトラスツマブエムタンシン、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、トラスツマブデルクスステカンである。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、アドトラスツマブエムタンシンである。

40

【0137】

いくつかの実施形態では、がんは、HER2陽性がんである。いくつかの実施形態では、方法は、HER2陽性がんの治療を必要とする対象においてそれを行うことを含み、方法は、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲートを含む治療有効量の併用療法を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、HER2陽性がんの治療を必要とする対象においてそれを行うことを含み、方法は、(a) 対象をHER2陽

50

性がんを有すると特定することと、（b）ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートを含む治療有効量の併用療法を対象に投与することを含む。

【0138】

いくつかの実施形態では、方法は、HER2陽性がんの治療を必要とする対象においてそれを行うことを含み、方法は、ツカチニブおよびトラスツズマブデルクステカンを含む治療有効量の併用療法を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、HER2陽性がんの治療を必要とする対象においてそれを行うことを含み、方法は、（a）対象をHER2陽性がんを有すると特定することと、（b）ツカチニブおよびトラスツズマブデルクステカンを含む治療有効量の併用療法を対象に投与することを含む。

【0139】

いくつかの実施形態では、方法は、HER2陽性がんの治療を必要とする対象においてそれを行うことを含み、方法は、ツカチニブおよびアドーラスツズマブエムタンシンを含む治療有効量の併用療法を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、HER2陽性がんの治療を必要とする対象においてそれを行うための方法を含み、方法は、（a）対象をHER2陽性がんを有すると特定することと、（b）ツカチニブおよびアドーラスツズマブエムタンシンを含む治療有効量の併用療法を対象に投与することを含む。

【0140】

いくつかの実施形態では、HER2陽性がんは、胃腺がん、胃食道接合部（GEC）腺がん、食道腺がん、結腸直腸がん（CRC）、胆管細胞がん、胆嚢がん、胃がん、肺がん、胆道がん、膀胱がん、食道がん、黒色腫、卵巣がん、肝臓がん、前立腺がん、膵臓がん、小腸がん、非小細胞肺癌、頭頸部がん、子宮がん、子宮頸がん、脳がん、および乳がんからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、HER2陽性がんは、乳がんである。

【0141】

いくつかの態様では、本開示は、本明細書に記載される、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲート（例えば、アドーラスツズマブエムタンシンまたはトラスツズマブデルクステカン）の組み合わせを投与することを含む、対象における乳がんを治療するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、乳がんは、HER2陽性乳がんである。いくつかの実施形態では、がんは、インサイチュハイブリダイゼーション、蛍光インサイチュハイブリダイゼーション、または免疫組織化学を使用して、HER2陽性であると決定される。いくつかの実施形態では、乳がんは、転移性である。いくつかの実施形態では、乳がんは、脳に転移している。いくつかの実施形態では、乳がんは、局所的に進行している。いくつかの実施形態では、乳がんは、切除不能である。

【0142】

いくつかの実施形態では、本開示は、初期投薬量レベルのツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲート（例えば、アドーラスツズマブエムタンシンまたはトラスツズマブデルクステカン）を含む併用療法を用いて治療を開始した後に有害事象を示した対象におけるHER2陽性がん（例えば、乳がん）を治療するための方法を提供し、これには、併用療法の少なくとも1つの構成要素を低減された投薬量レベルで対象に投与することが含まれる。いくつかの実施形態では、本開示は、初期投薬量レベルのツカチニブおよびトラスツズマブデルクステカンを含む併用療法を用いて治療を開始した後に有害事象を示した対象におけるHER2陽性乳がんを治療するための方法を提供し、これには、併用療法の少なくとも1つの構成要素を低減された投薬量レベルで対象に投与することが含まれる。いくつかの実施形態では、本開示は、初期投薬量レベルのツカチニブおよびアドーラスツズマブエムタンシンを含む併用療法を用いて治療を開始した後に有害事象を示した対象におけるHER2陽性乳がんを治療するための方法を提供し、これには、併用療法の少なくとも1つの構成要素を低減された投薬量レベルで対象に投与することが含まれる。

【0143】

いくつかの実施形態では、ツカチニブは、約 150 mg ～ 約 650 mg の初期用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、ツカチニブは、約 300 mg の初期用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、ツカチニブは、約 125 mg ～ 約 275 mg の低減された用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、ツカチニブは、約 250 mg、200 mg、または 150 mg の低減された用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、ツカチニブは、約 250 mg の低減された用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、ツカチニブは、約 200 mg の低減された用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、ツカチニブは、約 150 mg の低減された用量で対象に投与される。

【0144】

いくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲート（例えば、アドーTRASツズマブエムタンシンまたはTRASツズマブデルクステカン）は、約 3 mg / kg ～ 約 7 mg / kg の初期用量で対象に投与される。

【0145】

いくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、TRASツズマブデルクステカンである。いくつかの実施形態では、TRASツズマブデルクステカンは、約 5.4 mg / kg の初期用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、TRASツズマブデルクステカンは、約 4.4 mg / kg の低減された用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、TRASツズマブデルクステカンは、約 3.2 mg / kg の低減された用量で対象に投与される。

【0146】

いくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、アドーTRASツズマブエムタンシンである。いくつかの実施形態では、アドーTRASツズマブエムタンシンは、3.6 mg / kg の初期用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、アドーTRASツズマブエムタンシンは、3 mg / kg の低減された用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、アドーTRASツズマブエムタンシンは、2.4 mg / kg の低減された用量で対象に投与される。

【0147】

いくつかの実施形態では、対象は、乳がんに対する少なくとも1つの治療薬で以前に治療されている。いくつかの実施形態では、対象は、乳がんに対する少なくとも2つの治療薬で以前に治療されている。いくつかの実施形態では、対象は、乳がんに対する少なくとも3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10以上の治療薬で以前に治療されている。いくつかの実施形態では、対象は、乳がんに対する少なくとも1つの治療薬で以前に治療されており、治療に応答しなかった。いくつかの実施形態では、対象は、乳がんに対する少なくとも2つの治療薬で以前に治療されており、治療に応答しなかった。いくつかの実施形態では、対象は、乳がんに対する少なくとも3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10以上の治療薬で以前に治療されており、治療に応答しなかった。いくつかの実施形態では、対象は、乳がんに対する少なくとも1つの治療薬で以前に治療されており、治療後に再発した。いくつかの実施形態では、対象は、乳がんに対する少なくとも2つの治療薬で以前に治療されており、治療後に再発した。いくつかの実施形態では、対象は、乳がんに対する少なくとも3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10以上の治療薬で以前に治療されており、治療後に再発した。いくつかの実施形態では、対象は、乳がんに対する少なくとも1つの治療薬で以前に治療されており、治療中に疾患の進行を経験している。いくつかの実施形態では、対象は、乳がんに対する少なくとも2つの治療薬で以前に治療されており、治療中に疾患の進行を経験している。いくつかの実施形態では、対象は、乳がんに対する少なくとも3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10以上の治療薬で以前に治療されており、治療中に疾患の進行を経験している。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの治療薬は、抗HER2ベースのレジメンである。いくつかの実施形態では、少なくとも2つの治療薬は、抗HER2ベースのレジメンである。いくつかの実施形態では、少なくとも3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10

10

20

30

40

50

以上の治療薬は、抗HER2ベースのレジメンである。「抗HER2ベースのレジメン」とは、HER2不活化活性（例えば、阻害または減少）を示し（例えば、抗HER2抗体または抗HER2抗体薬物コンジュゲート）、単独で、または抗がん剤と併用して対象に投与される薬剤を指す。

【0148】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つ（例えば、少なくとも2つ）の治療薬は、抗HER2抗体または抗HER2抗体-薬物コンジュゲートである。いくつかの実施形態では、以前に投与された少なくとも1つ（例えば、少なくとも2つ）の治療薬は、トラスツズマブ、アド-トラスツズマブエムタンシン、トラスツズマブデルクステカントラスツズマブ、およびタキサン、ペルツズマブ、アド-トラスツズマブ（T-DM1）、ならびにそれらの組み合わせからなる群から選択される。

10

【0149】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つ（例えば、少なくとも2つ）の治療薬は、抗HER2抗体である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つ（例えば、少なくとも2つ）の治療薬は、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートである。

【0150】

いくつかの実施形態では、対象は、ペルツズマブで以前に治療されている。いくつかの実施形態では、対象は、トラスツズマブで以前に治療されている。いくつかの実施形態では、対象は、T-DM1で以前に治療されている。いくつかの実施形態では、対象は、トラスツズマブおよびペルツズマブで以前に治療されている。いくつかの実施形態では、対象は、トラスツズマブおよびT-DM1で以前に治療されている。いくつかの実施形態では、対象は、ペルツズマブおよびT-DM1で以前に治療されている。いくつかの実施形態では、対象は、トラスツズマブ、ペルツズマブ、およびT-DM1で以前に治療されている。いくつかの実施形態では、対象は、トラスツズマブ、ペルツズマブ、およびT-DM1で以前に治療されている。いくつかの実施形態では、対象は、トラスツズマブおよびタキサンで治療されている。いくつかの実施形態では、対象は、トラスツズマブおよびタキサンで治療されており、また、ペルツズマブで治療されている。

20

【0151】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つ（例えば、少なくとも2つ）の治療薬は、ドキシソルビンおよびシクロホスファミド（例えば、ACTHレジメン）などの化学療法剤；タキサン（例えば、パクリタキセル）；ドセタキセル；ドセタキセルおよびカルボプラチン（例えば、TCHレジメン）；シスプラチン；フルオロウラシル（5-FU）；エピルビン；アントラサイクリン（例えば、ドキシソルビン）；シクロホスファミド；ビノレルビン；ゲムシタビン；ラパチニブなどのキナーゼ阻害剤；ネラチニブ；ピロチニブ；アフアチニブ；ボジオチニブ；アベマシクリブ；およびパゾパニブ；例えばタモキシフェンを含むホルモン療法；トレミフェン；フルベストラント；アロマターゼ阻害剤（例えば、アナストロゾール、エキセメスタン、レトロゾール）；および卵巣抑制（例えば、ゴセレリンまたはリュープロリドを用いて）；顆粒球マクロファージコロニー刺激因子と組み合わせたネリペピムト-SまたはE75ペプチドなどのワクチン；およびETBX-021；化学療法剤およびトラスツズマブ（および任意選択でペルツズマブ）などの併用療法；トラスツズマブを伴うタキサン（例えば、パクリタキセル）；トラスツズマブおよびペルツズマブを伴うタキサン（例えば、パクリタキセル）；トラスツズマブを伴うシスプラチンおよびフルオロピリミジン；トラスツズマブおよびペルツズマブを伴うドセタキセルおよびカルボプラチン；トラスツズマブを伴うドセタキセルおよびカルボプラチン；トラスツズマブおよびペルツズマブを伴うドセタキセル；トラスツズマブを伴うドセタキセル；トラスツズマブを伴うドセタキセルおよびシクロホスファミド；アントラサイクリンおよび／またはシクロホスファミドとそれに続くトラスツズマブを含むパクリタキセル；ドセタキセルを伴うペルツズマブ；フルオロウラシル（5-FU）、エピルビン、ならびにトラスツズマブおよび／またはペルツズマブを伴うシクロホスファミド；トラスツズマブを伴うビノレルビンまたはゲムシタビン；アントラサイクリン、タキサン、およびトラ

30

40

50

スツズマブ；トラスツズマブを伴うドキソルビシン；カペシタピンを伴うラパチニブ；トラスツズマブを伴うラパチニブ；ラパチニブおよび／またはトラスツズマブによる内分泌療法；ラパチニブを伴うパゾパニブ；トラスツズマブを伴うアベマシクリブなどのCDK4／6阻害剤（例えば、アベマシクリブまたはパルボシクリブ）を伴う抗HER2剤（例えば、トラスツズマブ）；トラスツズマブ、ペルツズマブ、およびアロマターゼ阻害剤を伴うパルボシクリブ；パルボシクリブ、トラスツズマブ（および任意選択でレトロゾール）；パルボシクリブおよびT-DM1；トラスツズマブ、ペルツズマブ、およびアナストロゾールを伴うパルボシクリブ；トラスツズマブまたはT-DM1を伴うリボシクリブ；ツカチニブおよびレトロゾールを伴うパルボシクリブ；免疫療法（例えば、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ、またはニボルマブとの）を伴う抗HER2剤（例えば、トラスツズマブ、ペルツズマブ、T-DM1）；PI3K／AKT／mTOR阻害剤を伴う抗HER2剤（例えば、トラスツズマブ、ペルツズマブ、T-DM1）、例えば、トラスツズマブおよびパクリタキセルを伴うエベロリムス；トラスツズマブおよびビノレルピンを伴うエベロリムス；LJM716およびトラスツズマブを伴うアルペリシブ；アルペリシブおよびT-DM1；抗HER2剤（例えば、トラスツズマブ、トラスツズマブエムタンシン、ペルツズマブ（および任意選択でパクリタキセル））を伴うタセリシブ；ならびにトラスツズマブを伴うコパンリシブからなる群から選択される。

10

20

30

40

50

【0152】

いくつかの実施形態では、対象は、乳がんに対する少なくとも1つの抗がん療法で以前に治療された。いくつかの実施形態では、対象は、乳がんに対する1つ以上の追加の治療法で以前に治療されている。例えば、放射線（例えば、外照射；近接照射療法）、外科手術（例えば、乳腺腫瘍摘出術；乳房切除術）、およびそれらの組み合わせ。

【0153】

いくつかの実施形態では、対象は、脳転移を有する。いくつかの実施形態では、対象は、以前の治療に不応性である。いくつかの実施形態では、対象は、以前の治療中に1つ以上の脳転移を発達させた。

【0154】

いくつかの実施形態では、対象は、乳がんに対する別の治療薬で以前に治療されていない。いくつかの実施形態では、対象は、治療有効量のツカチニブ、またはその塩もしくは溶媒和物を投与される前の過去1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、10日、2週間、3週間、4週間、6週間、2ヶ月、3ヶ月、7ヶ月、8ヶ月、9ヶ月、10ヶ月、11ヶ月、12ヶ月、15ヶ月、18ヶ月、2年、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年、または10年以内に、乳がんに対する別の治療薬で以前に治療されていない。いくつかの実施形態では、対象は、治療有効量のツカチニブ、またはその塩もしくは溶媒和物を投与される前の過去12ヶ月以内に、乳がんに対する別の治療薬で以前に治療されていない。いくつかの実施形態では、対象は、乳がんに対する別の治療薬で以前に治療されていない。いくつかの実施形態では、対象は、ラパチニブ、ネラチニブ、アフアチニブ、またはカペシタピンで以前に治療されていない。いくつかの実施形態では、対象は、ラパチニブで以前に治療されていない。いくつかの実施形態では、対象は、ネラチニブで以前に治療されていない。いくつかの実施形態では、対象は、アフアチニブで以前に治療されていない。いくつかの実施形態では、対象は、カペシタピンで以前に治療されていない。いくつかの実施形態では、対象は、抗HER2抗体-薬物コンジュゲート（例えば、アド-トラスツズマブエムタンシンまたはトラスツズマブデルクステカン）で以前に治療されていない。

【0155】

いくつかの実施形態では、対象は、抗HER2および／または抗EGFRチロシンキナーゼ阻害剤で以前に治療されていない。「抗HER2チロシンキナーゼ阻害剤」および「抗EGFRチロシンキナーゼ阻害剤」とは、HER2またはEGFR不活性化活性（例えば、阻害または減少）を示す治療薬を指す。

【0156】

いくつかの実施形態では、抗HER2／EGFRチロシンキナーゼ阻害剤は、ツカチニブ、ラパチニブ、ネラチニブ、またはアファチニブからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、対象は、抗HER2抗体－薬物コンジュゲートで以前に治療されていない。いくつかの実施形態では、抗体－薬物コンジュゲートは、アドートラスツズマブ、トラスツズマブデュオカルマジン、またはトラスツズマブデルクステカンからなる群から選択される。

【0157】

いくつかの実施形態では、対象は、ツカチニブで以前に治療されていない可能性がある。いくつかの実施形態では、対象は、アントラサイクリンで以前に治療されていない。いくつかの実施形態では、対象は、ドキソルビシン、エピルビシン、ミトキサントロン、イダルビシン、リボソームドキソルビシン、およびそれらの組み合わせからなる群から選択されるアントラサイクリンで以前に治療されなかった。

10

【0158】

いくつかの実施形態では、試料細胞のHER2状態が決定される。決定は、治療（すなわち、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲート（例えば、アドートラスツズマブエムタンシンまたはトラスツズマブデルクステカン）の組み合わせの投与）が始まる前、治療中、または治療が完了した後に行うことができる。場合によっては、HER2の状態を決定することにより、療法の変更が決定される（例えば、治療レジメンに抗HER2抗体を追加する、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲート（例えば、アドートラスツズマブエムタンシンまたはトラスツズマブデルクステカン）の組み合わせの使用を中止する）、療法を完全に中止する、または別の治療方法から本開示の方法に切り替える）。

20

【0159】

いくつかの実施形態では、試料細胞は、HER2を過剰発現しているか、または過剰発現していないと決定される。特定の実施形態では、細胞は、HER2 3+、HER2 2+、HER2 1+、またはHER2 0（すなわち、HERは過剰発現されていない）であると決定される。

【0160】

いくつかの実施形態では、試料細胞は、がん細胞である。場合によっては、試料細胞は、がんを有する対象から得られる。試料細胞は、生検標本として、外科的切除によって、または細針吸引（FNA）として得ることができる。いくつかの実施形態では、試料細胞は、循環腫瘍細胞（CTC）である。

30

【0161】

HER2の発現は、参照細胞と比較され得る。いくつかの実施形態では、参照細胞は、試料細胞と同じ対象から得られた非がん細胞である。他の実施形態では、参照細胞は、異なる対象または対象集団から得られた非がん細胞である。いくつかの実施形態では、HER2の発現の測定には、例えば、HER2遺伝子コピー数もしくは増幅の決定、核酸配列決定（例えば、ゲノムDNAまたはcDNAの配列決定）、mRNA発現の測定、タンパク質存在量の測定、またはそれらの組み合わせが含まれる。HER2の試験法には、免疫組織化学（IHC）、インサイチュハイブリダイゼーション、蛍光インサイチュハイブリダイゼーション（FISH）、発色性インサイチュハイブリダイゼーション（CISH）、ELISA、ならびにRT-PCRおよびマイクロアレイ分析などの技法を使用したRNA定量化（例えば、HER2発現の）が含まれる。

40

【0162】

いくつかの実施形態では、HER2が参照細胞と比較して、試料細胞においてより高いレベルで発現される場合、試料細胞は、HER2陽性であると決定される。いくつかの実施形態では、HER2が、参照細胞と比較して、少なくとも約1.5倍（例えば、約1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、5.5倍、6倍、6.5倍、7倍、7.5倍、8倍、8.5倍、9倍、9.5倍、10倍、11倍、12倍、13倍、14倍、15倍、16倍、17倍、18倍、19倍、20倍、25倍、30倍、3

50

5 倍、40 倍、45 倍、50 倍、55 倍、60 倍、65 倍、70 倍、75 倍、80 倍、85 倍、90 倍、95 倍、100 倍以上) 過剰発現される場合、細胞は、HER2 陽性であると決定される。特定の実施形態では、HER2 が、参照細胞と比較して、少なくとも約 1.5 倍過剰発現される場合、細胞は、HER2 陽性であると決定される。

【0163】

いくつかの実施形態では、FISH または CISH シグナル比が 2 より大きい場合、試料細胞は、HER2 陽性であると決定される。他の実施形態では、HER2 遺伝子のコピー数が 6 より大きい場合、試料細胞は、HER2 陽性であると決定される。

【0164】

本明細書に記載の方法もしくは使用または使用のための製品の一実施形態では、本明細書に記載のツカチニブおよび抗 HER2 抗体-薬物コンジュゲートの組み合わせによる治療に対する応答は、ツカチニブおよび抗 HER2 抗体-薬物コンジュゲートの組み合わせの投与後の無増悪生存時間を測定することによって評価される。いくつかの実施形態では、対象は、ツカチニブおよび抗 HER2 抗体-薬物コンジュゲートの組み合わせの投与後、少なくとも約 1 ヶ月、少なくとも約 2 ヶ月、少なくとも約 3 ヶ月、少なくとも約 4 ヶ月、少なくとも約 5 ヶ月、少なくとも約 6 ヶ月、少なくとも約 7 ヶ月、少なくとも約 8 ヶ月、少なくとも約 9 ヶ月、少なくとも約 10 ヶ月、少なくとも約 11 ヶ月、少なくとも約 12 ヶ月、少なくとも約 18 ヶ月、少なくとも約 2 年、少なくとも約 3 年、少なくとも約 4 年、または少なくとも約 5 年の無増悪生存期間を示す。いくつかの実施形態では、対象は、ツカチニブおよび抗 HER2 抗体-薬物コンジュゲートの組み合わせの投与後、少なくとも約 6 ヶ月の無増悪生存期間を示す。いくつかの実施形態では、対象は、ツカチニブおよび抗 HER2 抗体-薬物コンジュゲートの組み合わせの投与後、少なくとも約 1 年の無増悪生存期間を示す。いくつかの実施形態では、対象は、ツカチニブおよび抗 HER2 抗体-薬物コンジュゲートの組み合わせの投与後、少なくとも約 2 年の無増悪生存期間を示す。いくつかの実施形態では、対象は、ツカチニブおよび抗 HER2 抗体-薬物コンジュゲートの組み合わせの投与後、少なくとも約 3 年の無増悪生存期間を示す。いくつかの実施形態では、対象は、ツカチニブおよび抗 HER2 抗体-薬物コンジュゲートの組み合わせの投与後、少なくとも約 4 年の無増悪生存期間を示す。いくつかの実施形態では、対象は、ツカチニブおよび抗 HER2 抗体-薬物コンジュゲートの組み合わせの投与後、少なくとも約 5 年の無増悪生存期間を示す。いくつかの実施形態では、対象は、ツカチニブおよび抗 HER2 抗体-薬物コンジュゲートの組み合わせの投与後、少なくとも約 1 ヶ月、少なくとも約 2 ヶ月、少なくとも約 3 ヶ月、少なくとも約 4 ヶ月、少なくとも約 5 ヶ月、少なくとも約 6 ヶ月、少なくとも約 7 ヶ月、少なくとも約 8 ヶ月、少なくとも約 9 ヶ月、少なくとも約 10 ヶ月、少なくとも約 11 ヶ月、少なくとも約 12 ヶ月、少なくとも約 18 ヶ月、少なくとも約 2 年、少なくとも約 3 年、少なくとも約 4 年、または少なくとも約 5 年の無増悪生存期間を示す。いくつかの実施形態では、対象は、ツカチニブおよび抗 HER2 抗体-薬物コンジュゲートの組み合わせの投与後、少なくとも約 6 ヶ月の無増悪生存期間を示す。いくつかの実施形態では、対象は、ツカチニブおよび抗 HER2 抗体-薬物コンジュゲートの組み合わせの投与後、少なくとも約 1 年の無増悪生存期間を示す。いくつかの実施形態では、対象は、ツカチニブおよび抗 HER2 抗体-薬物コンジュゲートの組み合わせの投与後、少なくとも約 2 年の無増悪生存期間を示す。いくつかの実施形態では、対象は、ツカチニブおよび抗 HER2 抗体-薬物コンジュゲートの組み合わせの投与後、少なくとも約 3 年の無増悪生存期間を示す。いくつかの実施形態では、対象は、ツカチニブおよび抗 HER2 抗体-薬物コンジュゲートの組み合わせの投与後、少なくとも約 4 年の無増悪生存期間を示す。いくつかの実施形態では、対象は、ツカチニブおよび抗 HER2 抗体-薬物コンジュゲートの組み合わせの投与後、少なくとも約 5 年の無増悪生存期間を示す。いくつかの実施形態では、抗 HER2 抗体-薬物コンジュゲートは、アドートラスツズマブエムタンシンまたはトラスツズマブデルクステカンである。

【0165】

一態様では、本明細書では、HER2 陽性乳がんの治療または改善を必要とする対象に

10

20

30

40

50

においてそれを行うための方法が提供され、方法は、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲート（例えば、アドーラスツズマブエムタンシンまたはトラスツズマブデルクステカン）を含む治療有効量の併用療法を対象に投与することを含む。また、本明細書では、がんの治療または改善を必要とする対象においてそれを行う方法が提供され、方法は、（a）対象をHER2陽性乳がんを有すると特定することと、（b）ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲート（例えば、アドーラスツズマブエムタンシンまたはトラスツズマブデルクステカン）を含む治療有効量の併用療法を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの抗体は、トラスツズマブまたはそのバイオシミラーである。例えば、抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの抗体は、トラスツズマブである。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体－薬物コンジュゲートは、トラスツズマブデルクステカン、アドーラスツズマブエムタンシン、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体－薬物コンジュゲートは、トラスツズマブデルクステカンである。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体－薬物コンジュゲートは、アドーラスツズマブエムタンシンである。

10

【0166】

一態様では、本明細書では、HER2陽性乳がんの治療または改善を必要とする対象においてそれを行うための方法が提供され、方法は、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲート（例えば、トラスツズマブデルクステカンまたはアドーラスツズマブエムタンシン）を含む有効量の併用療法を対象に投与することを含み、併用療法の投与後、対象は、併用療法の投与後少なくとも7.5ヶ月の無増悪生存期間を示す。例えば、対象は、併用療法の投与後少なくとも8ヶ月、少なくとも9ヶ月、または少なくとも10ヶ月の無増悪生存期間を示し得る。いくつかの実施形態では、対象は、併用療法の投与後、7.5ヶ月、7.6ヶ月、7.7ヶ月、7.8ヶ月、7.9ヶ月、8ヶ月、8.2ヶ月、8.5ヶ月、8.8ヶ月、9.6ヶ月、9.8ヶ月、および10ヶ月の無増悪生存期間を示し得る。

20

【0167】

また、本明細書では、HER2陽性乳がんの治療または改善を必要とする対象においてそれを行うための方法が提供され、方法は、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートを含む有効量の併用療法を対象に投与することを含み、対象は、抗HER2抗体－薬物コンジュゲートのみを投与された対象と比較して、疾患の進行または死亡のリスクにおいて40%超の低減を示す。例えば、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートを含む併用療法を投与された対象は、抗HER2抗体－薬物コンジュゲートのみを投与された対象と比較して、疾患の進行または死亡のリスクにおいて45%超の低減を示す。いくつかの実施形態では、対象は、疾患の進行または死亡のリスクの46%の低減を示す。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体－薬物コンジュゲートは、アドーラスツズマブエムタンシンまたはトラスツズマブデルクステカンである。

30

【0168】

本明細書に記載されるいくつかの実施形態では、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲート（例えば、アドーラスツズマブエムタンシン）を含む併用療法を9ヶ月間投与した後、対象は、40%超の推定無増悪生存率を有する。例えば、対象は、40.5%、41%、42%、43%、43.6%、44%、44.4%、45%、45.8%、46%、46.8%、47%、47.9%、48%、48.2%、48.8%、49%、49.7%、50%、50.5%、51%、52.4%、52%、52.9%、53%、54%、または55%の推定無増悪生存を有する。いくつかの実施形態では、対象は、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲート（例えば、アドーラスツズマブエムタンシン）を含む併用療法を9ヶ月間投与した後、45%超、50%超、または55%超の推定無増悪生存率を有する。

40

【0169】

本明細書に記載されるいくつかの実施形態では、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬

50

物コンジュゲート（例えば、アドーラスツズマブエムタンシンまたはトラスツズマブデルクステカン）を含む併用療法を12ヶ月間投与した後、対象は、25%超の推定無増悪生存率を有する。例えば、対象は、25.4%、26%、26.6%、27%、27.4%、28%、28.6%、29%、29.3%、30%、30.7%、31%、31.5%、32%、32.8%、33%、33.1%、34%、34.4%、35%、35.5%、36%、36.8%、37%、37.3%、38%、38.6%、39.7%、または40%の推定無増悪生存を有する。いくつかの実施形態では、対象は、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲート（例えば、アドーラスツズマブエムタンシンまたはトラスツズマブデルクステカン）を含む併用療法を12ヶ月間投与した後、30%超、33%超、35%超の推定無増悪生存率を有する。

10

【0170】

本明細書に記載されるいくつかの実施形態では、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲート（例えば、アドーラスツズマブエムタンシンまたはトラスツズマブデルクステカン）を含む併用療法を15ヶ月間投与した後、対象は、20%超の推定無増悪生存率を有する。例えば、対象は、20.2%、20.5%、21%、21.3%、22%、22.6%、23%、23.7%、24%、24.4%、25%、25.6%、26%、26.2%、27%、27.4%、28%、28.6%、29%、29.3%、30%、30.7%、31%、31.5%、32%、32.8%、33%、33.8%、または34%の推定無増悪生存を有する。いくつかの実施形態では、対象は、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲート（例えば、アドーラスツズマブエムタンシンまたはトラスツズマブデルクステカン）を含む併用療法を15ヶ月間投与した後、25%超、27%超、30%超、または33%超の推定無増悪生存率を有する。

20

【0171】

本明細書に記載の方法もしくは使用または使用のための製品の一実施形態では、本明細書に記載のツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの組み合わせによる治療に対する応答は、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの組み合わせの投与後の全生存時間を測定することによって評価される。いくつかの実施形態では、対象は、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの組み合わせの投与後、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年の全生存期間を示す。いくつかの実施形態では、対象は、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの組み合わせの投与後、少なくとも約6ヶ月の全生存期間を示す。いくつかの実施形態では、対象は、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの組み合わせの投与後、少なくとも約1年の全生存期間を示す。いくつかの実施形態では、対象は、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの組み合わせの投与後、少なくとも約2年の全生存期間を示す。いくつかの実施形態では、対象は、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの組み合わせの投与後、少なくとも約3年の全生存期間を示す。いくつかの実施形態では、対象は、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの組み合わせの投与後、少なくとも約4年の全生存期間を示す。いくつかの実施形態では、対象は、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの組み合わせの投与後、少なくとも約5年の全生存期間を示す。いくつかの実施形態では、対象は、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの組み合わせの投与後、少なくとも1ヶ月、少なくとも2ヶ月、少なくとも3ヶ月、少なくとも4ヶ月、少なくとも5ヶ月、少なくとも6ヶ月、少なくとも7ヶ月、少なくとも8ヶ月、少なくとも9ヶ月、少なくとも10ヶ月、少なくとも11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも18ヶ月、少なくとも2年、少なくとも3年、少なくとも4年、または少なくとも5年の全生存期間を示す。いくつかの実施形態では、対象は、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの組み合わせの投与後、少なくとも6ヶ月

30

40

50

の全生存期間を示す。いくつかの実施形態では、対象は、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの組み合わせの投与後、少なくとも1年の全生存期間を示す。いくつかの実施形態では、対象は、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの組み合わせの投与後、少なくとも2年の全生存期間を示す。いくつかの実施形態では、対象は、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの組み合わせの投与後、少なくとも3年の全生存期間を示す。いくつかの実施形態では、対象は、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの組み合わせの投与後、少なくとも4年の全生存期間を示す。いくつかの実施形態では、対象は、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの組み合わせの投与後、少なくとも5年の全生存期間を示す。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体－薬物コンジュゲートは、アドートラスツズマブエムタンシンまたはトラスツズマブデルクステカンである。

10

【0172】

一態様では、本開示は、HER2陽性乳がんの治療または改善を必要とする対象においてそれを行うための方法を提供し、方法は、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲート（例えば、アドートラスツズマブエムタンシンまたはトラスツズマブデルクステカン）を含む有効量の併用療法を対象に投与することを含み、併用療法の投与後、対象は、併用療法の投与後少なくとも18ヶ月の全生存期間を示す。例えば、対象は、併用療法の投与後少なくとも19ヶ月の全生存期間を示し得る。いくつかの実施形態では、対象は、18.2ヶ月、18.3ヶ月、18.5ヶ月、18.8ヶ月、19ヶ月、19.2ヶ月、19.5ヶ月、19.8ヶ月、20ヶ月、20.3ヶ月、20.6ヶ月、20.8ヶ月、21ヶ月、21.2ヶ月、21.5ヶ月、21.9ヶ月、22ヶ月、22.4ヶ月、22.6ヶ月、22.8ヶ月、23ヶ月、23.3ヶ月、23.6ヶ月、24ヶ月、25ヶ月、26ヶ月、27ヶ月、27.5ヶ月、28ヶ月、28.5ヶ月、29ヶ月、29.5ヶ月、30ヶ月、30.5ヶ月、または31ヶ月の全生存期間を示し得る。

20

【0173】

一態様では、本開示は、HER2陽性乳がんの治療または改善を必要とする対象においてそれを行うための方法を提供し、方法は、有効量のツカチニブおよび有効量の抗HER2抗体－薬物コンジュゲート（例えば、アドートラスツズマブエムタンシンまたはトラスツズマブデルクステカン）を対象に投与することから本質的になり、ツカチニブおよびアドートラスツズマブエムタンシンの投与後、対象は、投与後少なくとも18ヶ月の全生存期間を示す。例えば、対象は、投与後少なくとも19ヶ月の全生存期間を示し得る。いくつかの実施形態では、対象は、18.2ヶ月、18.3ヶ月、18.5ヶ月、18.8ヶ月、19ヶ月、19.2ヶ月、19.5ヶ月、19.8ヶ月、20ヶ月、20.3ヶ月、20.6ヶ月、20.8ヶ月、21ヶ月、21.2ヶ月、21.5ヶ月、21.9ヶ月、22ヶ月、22.4ヶ月、22.6ヶ月、22.8ヶ月、23ヶ月、23.3ヶ月、23.6ヶ月、24ヶ月、25ヶ月、26ヶ月、27ヶ月、27.5ヶ月、28ヶ月、28.5ヶ月、29ヶ月、29.5ヶ月、30ヶ月、30.5ヶ月、または31ヶ月の全生存期間を示し得る。

30

【0174】

また、本明細書では、HER2陽性乳がんの治療または改善を必要とする対象においてそれを行うための方法が提供され、方法は、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲート（例えば、アドートラスツズマブエムタンシンまたはトラスツズマブデルクステカン）を含む有効量の併用療法を対象に投与することを含み、対象は、抗HER2抗体－薬物コンジュゲート（例えば、アドートラスツズマブエムタンシンまたはトラスツズマブデルクステカン）のみを投与された対象と比較して、死亡のリスクにおいて30%超の低減を示す。いくつかの実施形態では、対象は、死亡のリスクにおいて34%の低減を示す。

40

【0175】

本明細書に記載されるいくつかの実施形態では、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲート（例えば、アドートラスツズマブエムタンシンまたはトラスツズマブデ

50

ルクステカン)を含む併用療法を24ヶ月間投与した後、対象は、35%超の推定全生存率を有する。例えば、対象は、35.4%、35.5%、36%、36.6%、37%、37.3%、38%、38.6%、39.7%、40%、40.5%、41%、42%、43%、43.6%、44%、44.4%、45%、45.8%、46%、46.8%、47%、47.9%、48%、48.2%、48.8%、49%、49.7%、50%、50.5%、51%、52、4%、52%、52.8%、または53%の推定全生存を有する。いくつかの実施形態では、対象は、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲート(例えば、アドートラスツズマブエムタンシンまたはトラスツズマブデルクステカン)を含む併用療法を24ヶ月間投与した後、40%超、44%超、50%超、または52%超の推定全生存率を有する。

10

【0176】

本明細書に記載されるいくつかの実施形態では、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲート(例えば、アドートラスツズマブエムタンシンまたはトラスツズマブデルクステカン)を含む併用療法を30ヶ月間投与した後、対象は、30%超の推定全生存率を有する。例えば、対象は、30.7%、31%、31.5%、32%、32.8%、33%、33.8%、34%、34.6%、35.4%、35.5%、36%、36.6%、37%、37.3%、38%、38.6%、39.7%、40%、40.5%、41%、42%、42.8%、43%、43.6%、44%、44.4%、45%、45.8%、46%、46.8%、47%、47.9%、48%、48.2%、48.8%、49%、49.7%、50%、50.5%、51%、51.3%、または52%の推定全生存を有する。いくつかの実施形態では、対象は、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲート(例えば、アドートラスツズマブエムタンシンまたはトラスツズマブデルクステカン)を含む併用療法を30ヶ月間投与した後、35%超、40%超、42%超、または50%超の推定全生存率を有する。

20

【0177】

本明細書では、HER2陽性乳がんを有する対象における脳転移を治療または改善する方法がさらに提供され、方法は、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲート(例えば、アドートラスツズマブエムタンシンまたはトラスツズマブデルクステカン)を含む有効量の併用療法を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象の脳転移の治療のための追加介入(例えば、放射線、外科手術、またはそれらの組み合わせ)までの時間が、増加している。いくつかの実施形態では、追加介入までの時間は、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、および少なくとも99%増加する。いくつかの実施形態では、追加介入までの時間は、少なくとも1週間、2週間、3週間、少なくとも1ヶ月、少なくとも2ヶ月、少なくとも3ヶ月、少なくとも4ヶ月、少なくとも5ヶ月、少なくとも6ヶ月、少なくとも7ヶ月、少なくとも8ヶ月、少なくとも9ヶ月、少なくとも10ヶ月、少なくとも11ヶ月、少なくとも12ヶ月、少なくとも18ヶ月、および少なくとも24ヶ月増加する。いくつかの実施形態では、対象における脳転移の治療のための追加介入の必要性が、防がれている。いくつかの実施形態では、追加介入までの時間の増加は、同じ期間にわたって抗HER2抗体-薬物コンジュゲート(例えば、アドートラスツズマブエムタンシンまたはトラスツズマブデルクステカン)のみを投与された対象と比較される。

30

40

【0178】

本明細書に記載の方法もしくは使用または使用のための製品のいくつかの実施形態では、本明細書に記載されるツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲート(例えば、アドートラスツズマブエムタンシンまたはトラスツズマブデルクステカン)の組み合わせによる治療への応答は、対象における(例えば、以前に脳転移を発達させなかった対象における)脳転移の発達の防止をもたらす。本明細書に記載の方法もしくは使用または使

50

用のための製品のいくつかの実施形態では、本明細書に記載されるツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲート（例えば、アドートラスツズマブエムタンシンまたはトラスツズマブデルクステカン）の組み合わせによる治療への応答は、新しい脳転移の発達（例えば、脳転移を有すると以前に特定された対象において）を防止する。いくつかの実施形態では、対象における既存の脳転移の退縮が、促進されている。いくつかの実施形態では、対象における既存の脳転移のサイズが、低減されている。

【0179】

また、本明細書では、HER2陽性乳がんの治療または改善を必要とする対象においてそれを行うための方法が提供され、対象は、脳転移を有し、方法は、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲート（例えば、アドートラスツズマブエムタンシンまたはトラスツズマブデルクステカン）を含む有効量の併用療法を対象に投与することを含み、対象は、抗HER2抗体-薬物コンジュゲート（例えば、アドートラスツズマブエムタンシンまたはトラスツズマブデルクステカン）のみを投与された対象と比較して、疾患の進行または死亡のリスクにおいて50%超の低減を示す。いくつかの実施形態では、対象は、疾患の進行または死亡のリスクの52%の低減を示す。

10

【0180】

一態様では、本明細書では、HER2陽性乳がんの治療または改善を必要とする対象においてそれを行うための方法が提供され、対象は、脳転移を有し、方法は、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲート（例えば、アドートラスツズマブエムタンシンまたはトラスツズマブデルクステカン）を含む有効量の併用療法を対象に投与することを含み、併用療法の投与後、対象は、併用療法の投与後少なくとも6ヶ月の無増悪生存期間を示す。例えば、対象は、併用療法の投与後少なくとも7ヶ月、少なくとも8ヶ月、少なくとも9ヶ月、または少なくとも10ヶ月の無増悪生存期間を示し得る。いくつかの実施形態では、対象は、併用療法の投与後、6.2ヶ月、6.4ヶ月、6.9ヶ月、7ヶ月、7.5ヶ月、7.6ヶ月、7.7ヶ月、7.8ヶ月、7.9ヶ月、8ヶ月、8.2ヶ月、8.5ヶ月、8.8ヶ月、9.5ヶ月、9.8ヶ月、および10ヶ月の無増悪生存期間を示し得る。

20

【0181】

本明細書に記載されるいくつかの実施形態では、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲート（例えば、アドートラスツズマブエムタンシンまたはトラスツズマブデルクステカン）を含む併用療法を9ヶ月間投与した後、脳転移を有する対象は、30%超の推定無増悪生存率を有する。例えば、対象は、30.7%、31%、31.5%、32%、32.8%、33%、33.1%、34%、34.9%、35%、35.5%、36%、36.8%、37%、37.3%、38%、38.6%、39.7%、40%、40.5%、41%、42%、43%、43.4%、44%、44.4%、45%、45.8%、46%、46.8%、47%、47.9%、48%、48.2%、48.8%、49%、49.7%、50%、50.5%、51%、51.5%、または52%の推定無増悪生存を有する。いくつかの実施形態では、対象は、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲート（例えば、アドートラスツズマブエムタンシンまたはトラスツズマブデルクステカン）を含む併用療法を9ヶ月間投与した後、40%超、45%超、または50%超の推定無増悪生存率を有する。

30

40

【0182】

本明細書に記載されるいくつかの実施形態では、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲート（例えば、アドートラスツズマブエムタンシンまたはトラスツズマブデルクステカン）を含む併用療法を12ヶ月間投与した後、脳転移を有する対象は、15%超の推定無増悪生存率を有する。例えば、対象は、15.8%、16%、16.5%、17%、18%、18.8%、19%、20%、22%、23.3%、24.9%、25%、25.4%、26%、26.6%、27%、27.4%、28%、28.6%、29%、29.3%、30%、30.7%、31%、31.5%、32%、32.8%、33%、33.1%、34%、34.3%、または35%の推定無増悪生存を有する。いくつか

50

の実施形態では、対象は、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲート（例えば、アドーラスツズマブエムタンシンまたはトラスツズマブデルクステカン）を含む併用療法を12ヶ月間投与した後、20%超、25%超、30%超、または34%超の推定無増悪生存率を有する。

【0183】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法は、HER2陽性乳がんを有し、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートを含む有効量の併用療法を用いて治療される対象における止瀉薬の投与をさらに含む。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法は、HER2陽性乳がんの治療を必要とする対象においてそれを行うことをさらに含み、方法は、（a）ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲート（例えば、トラスツズマブデルクステカンまたはアドーラスツズマブエムタンシン）を含む治療有効量の併用療法を対象に投与することと、（b）有効量の止瀉薬を投与することを含む。

10

【0184】

例えば、止瀉薬は、予防的に（例えば、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートを含む併用療法の投与の前もしくは投与と同時に、および／または対象が下痢の症状を有する前に）、反応的に（例えば、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートを含む併用療法の投与後、ならびに下痢の少なくとも1つのエピソード後）、またはそれらの組み合わせで投与され得る。いくつかの実施形態では、止瀉薬は、下痢の重症度もしくは発生を低減するために、または下痢を予防するために投与される。いくつかの実施形態では、止瀉薬は、対象が下痢を発達させる可能性を低減する。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体－薬物コンジュゲートは、アドーラスツズマブエムタンシンである。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体－薬物コンジュゲートは、トラスツズマブデルクステカンである。

20

【0185】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法は、HER2陽性乳がんを有し、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲート（例えば、トラスツズマブデルクステカンまたはアドーラスツズマブエムタンシン）を含む有効量の併用療法を用いて治療されている対象における下痢の重症度もしくは発生を低減する、または下痢を予防することをさらに含み、方法は、予防的に、有効量の止瀉薬を投与することを含む。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法は、対象が下痢を発達させる可能性を低減することをさらに含み、対象は、HER2陽性乳がんを有し、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲート（例えば、トラスツズマブデルクステカンまたはアドーラスツズマブエムタンシン）を含む有効量の併用療法を用いて治療されており、方法は、予防的に、有効量の止瀉薬を投与することを含む。

30

【0186】

いくつかの実施形態では、併用療法および止瀉薬は、連続して投与される。いくつかの実施形態では、併用療法および止瀉薬は、同時に投与される。いくつかの実施形態では、止瀉薬は、併用療法の投与前に投与される。例えば、1時間前、2時間前、4時間前、6時間前、12時間前、1日前、2日前、3日前、4日前、5日前、または1週間前。場合によっては、対象は、止瀉薬の投与前に下痢の症状を示している。他の場合では、対象は、止瀉薬の投与前に下痢の症状を示していない。

40

【0187】

止瀉薬の非限定的な例としては、ロペラミド、ブデソニド（例えば、ロペラミドとの併用）、予防的抗生物質（例えば、ドキシサイクリン）、プロバイオティクス、電解質補充溶液、コレスチポール、ロペラミドと併用したコレスチポール、オクトレオチド、クロフェレマー、TJ14、Bacillus Cereus、アルミノケイ酸カルシウム、スルファサラジン、セフポドキシム、エルシグルチド、グルタミン、コデイン、ジフェノキシレート、アトロピン、次サリチル酸ビスマス、ジフェノキシレート、アトロピン、アタパルジャイト、活性化チャコール、ベントナイト、saccharomyces bou

50

lardi lyo、リファキシミン、ネオマイシン、アロセトロン、オクトレオチド、クロフェレマー、オピウム、コレスチラミン、およびコレセベラムが挙げられる。

【0188】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法は、HER2陽性乳がんを有し、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲートを含む有効量の併用療法を用いて治療されている対象における制吐剤の投与をさらに含む。例えば、制吐剤は、予防的に（例えば、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲートを含む併用療法の投与の前もしくは投与と同時に、および／または対象が悪心の症状を有する前に）、反応的に（例えば、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲートを含む併用療法の投与後、ならびに悪心の少なくとも1つのエピソード後）、またはそれらの組み合わせで投与され得る。いくつかの実施形態では、制吐剤は、悪心の重症度もしくは発生を低減するために、または悪心を予防するために投与される。いくつかの実施形態では、制吐剤は、対象が悪心を発達させる可能性を低減する。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、アドートラスツズマブエムタンシンである。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、トラスツズマブデルクステカンである。

10

【0189】

いくつかの実施形態では、併用療法および制吐剤は、連続して投与される。いくつかの実施形態では、併用療法および制吐剤は、同時に投与される。いくつかの実施形態では、制吐剤は、併用療法の投与前に投与される。例えば、1時間前、2時間前、4時間前、6時間前、12時間前、1日前、2日前、3日前、4日前、5日前、または1週間前。場合によっては、対象は、制吐剤の投与前に悪心の症状を示している。他の場合では、対象は、制吐剤の投与前に悪心の症状を示していない。

20

【0190】

制吐剤の非限定的な例としては、ドラセトロン、グラニセトロン、オンダンセトロン、トロピセトロンなどの5-HT₃受容体拮抗薬；およびパロノセトロン；ドンペリドン、オランザピン、ハロペリドール、アリザプリド、プロクロルペラジン、クロルプロマジン、およびメトクロプラミドなどのドーパミン拮抗薬；アプレピタント、カソピタント、およびロラピタントなどのNK1受容体拮抗薬；シンナリジン、シクリジン、ジフェンヒドラミン、ジメンヒドリナート、ドキシラミン、ミルタザピン、メクリジン、プロメタジン、およびヒドロキシジンなどの抗ヒスタミン薬；大麻、ドロナビノールなどのカンナビノイド、ナビロンなどの合成カンナビノイド、およびsativex；ミダゾラムおよびラオラゼパムなどのベンゾジアゼピン；スコポラミン、アトロピン、およびジフェンヒドラミンなどの抗コリン作用薬；デキサメタゾンなどのステロイド；タイメトベンズアミド、ショウガ、エムトロール、プロポフォル、ペパーミント、ムシモール、次サリチル酸ビスマス、ビタミンB-6、およびアジョワンが挙げられる。

30

【0191】

本明細書に記載の方法のいずれかのうちのいくつかの実施形態では、ツカチニブ、またはその塩もしくは溶媒和物の投与は、固形腫瘍におけるHER2の全体量を変更する。本明細書で使用される場合、「全体」という用語は、イムノプロットアッセイによって測定可能なタンパク質の量を指す。いくつかの実施形態では、ツカチニブ、またはその塩もしくは溶媒和物の投与は、固形腫瘍におけるHER2の全体量を増加させる。いくつかの実施形態では、固形腫瘍におけるHER2の全体量は、イムノプロットアッセイによって決定される。いくつかの実施形態では、イムノプロットアッセイは、ウエスタンブロット分析である。いくつかの実施形態では、固形腫瘍におけるHER2の全体量は、ウエスタンブロット分析によって決定される。

40

【0192】

本明細書に記載の方法のいずれかのうちのいくつかの実施形態では、ツカチニブ、またはその塩もしくは溶媒和物の投与は、固形腫瘍における膜結合HER2の量を変更する。本明細書で使用される場合、「膜結合」という用語は、細胞表面に接続されるタンパク質を指す。いくつかの実施形態では、ツカチニブ、またはその塩もしくは溶媒和物の投与は

50

、固形腫瘍における膜結合HER2の量を増加させる。いくつかの実施形態では、固形腫瘍における膜結合HER2の量は、フローサイトメトリーによって決定される。いくつかの実施形態では、フローサイトメトリーは、蛍光標識、量子ドット、および同位体標識からなる群から選択される標識方法を利用する。いくつかの実施形態では、膜結合HER2の検出に使用されるフローサイトメトリーは、蛍光活性化セルソーティング（FACS）である。いくつかの実施形態では、固形腫瘍における膜結合HER2の量は、定量的蛍光活性化セルソーティング（qFACS）によって決定される。

【0193】

本明細書に記載の方法のいずれかのうちのいくつかの実施形態では、ツカチニブ、またはその塩もしくは溶媒和物の投与は、細胞表面でのHER2の滞留時間を変更する。本明細書で使用される場合、「滞留時間」という用語は、タンパク質が細胞の表面に位置する時間の量を指す。本明細書に記載の方法のいずれかのうちのいくつかの実施形態では、ツカチニブ、またはその塩もしくは溶媒和物の投与は、細胞表面でのHER2の滞留時間を増加させる。本明細書に記載の方法のいずれかのうちのいくつかの実施形態では、ツカチニブ、またはその塩もしくは溶媒和物の投与は、膜結合HER2の内在化を変更する。本明細書に記載の方法のいずれかのうちのいくつかの実施形態では、ツカチニブ、またはその塩もしくは溶媒和物の投与は、膜結合HER2の内在化を増加させる。本明細書に記載の方法のいずれかのうちのいくつかの実施形態では、ツカチニブ、またはその塩もしくは溶媒和物の投与は、HER2のリソソーム分解を変更する。本明細書に記載の方法のいずれかのうちのいくつかの実施形態では、ツカチニブ、またはその塩もしくは溶媒和物の投与は、HER2のリソソーム分解を増加させる。

【0194】

C. ツカチニブの用量および投与

いくつかの実施形態では、ツカチニブの用量は、約0.1mg~10mg/対象の体重のkg（例えば、約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、または10mg/対象の体重のkg）である。他の実施形態では、ツカチニブの用量は、約10mg~100mg/対象の体重のkg（例えば、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、または100mg/対象の体重のkg）である。いくつかの実施形態では、ツカチニブの用量は、少なくとも約100mg~500mg/対象の体重のkg（例えば、少なくとも約100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、または500mg/対象の体重のkg）である。特定の実施形態では、ツカチニブの用量は、約1mg~50mg/対象の体重のkg（例えば、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、または50mg/対象の体重のkg）である。場合によっては、ツカチニブの用量は、約50mg/対象の体重のkgである。

【0195】

いくつかの実施形態では、ツカチニブの用量は、約1mg~100mg（例えば、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、または100mg）のツカチニブを含む。他の実施形態では、ツカチニブの用量は、約100mg~1,000mg（例えば、約100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、205

、210、215、220、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975、または1,000mg)のツカチニブを含む。特定の実施形態では、ツカチニブの用量は、約300mgである(例えば、1日2回投与される場合)。これらの実施形態のいくつかでは、ツカチニブの用量は、300mg(例えば、6×50mgの錠剤または2×150mgの錠剤)であり、1日2回投与される。

【0196】

いくつかの実施形態では、ツカチニブの用量は、少なくとも約1,000mg~10,000mg(例えば、少なくとも約1,000、1,100、1,200、1,300、1,400、1,500、1,600、1,700、1,800、1,900、2,000、2,100、2,200、2,300、2,400、2,500、2,600、2,700、2,800、2,900、3,000、3,100、3,200、3,300、3,400、3,500、3,600、3,700、3,800、3,900、4,000、4,100、4,200、4,300、4,400、4,500、4,600、4,700、4,800、4,900、5,000、5,100、5,200、5,300、5,400、5,500、5,600、5,700、5,800、5,900、6,000、6,100、6,200、6,300、6,400、6,500、6,600、6,700、6,800、6,900、7,000、7,100、7,200、7,300、7,400、7,500、7,600、7,700、7,800、7,900、8,000、8,100、8,200、8,300、8,400、8,500、8,600、8,700、8,800、8,900、9,000、9,100、9,200、9,300、9,400、9,500、9,600、9,700、9,800、9,900、10,000mg以上)のツカチニブ)を含む。

【0197】

いくつかの実施形態では、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の用量は、治療有効量のツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物を含む。他の実施形態では、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の用量は、治療有効量未満のツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物を含む(例えば、所望の臨床的または治療的效果を達成するために複数の用量が与えられる場合)。

【0198】

ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物は、任意の好適な経路および様式によって投与され得る。本開示の抗体および／または抗体-薬物コンジュゲートを投与する好適な経路は、当技術分野で周知であり、当業者によって選択され得る。一実施形態では、ツカチニブは、非経口投与された。非経口投与は、経腸以外の投与様式および通常注射による局所投与を指し、表皮、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、腱内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内、頭蓋内、胸腔内、硬膜外、および胸骨内注射および注入を含む。いくつかの実施形態では、ツカチニブの投与経路は、静脈内注射または注入である。いくつかの実施形態では、ツカチニブの投与経路は、静脈内注入である。いくつかの実施形態では、ツカチニブの投与経路は、静脈内注射または注入である。いくつかの実施形態では、ツカチニブは、静脈内注入である。いくつかの実施形態では、ツカチニブの投与経路は、経口である。

【0199】

本明細書で提供される方法もしくは使用または使用のための製品の一実施形態では、ツカチニブは、毎日、1日2回、1日3回、または1日4回、対象に投与される。いくつかの実施形態では、ツカチニブは、隔日、約1週間ごとに1回、または約3週間ごとに1回、対象に投与される。いくつかの実施形態では、ツカチニブは、1日1回、対象に投与される。いくつかの実施形態では、ツカチニブは、1日2回、対象に投与される。いくつかの実施形態では、ツカチニブは、1日2回、約300mgの用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、ツカチニブは、1日2回、300mgの用量で対象に投与される

。いくつかの実施形態では、ツカチニブは、1日1回、約600mgの用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、ツカチニブは、1日1回、600mgの用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、ツカチニブは、21日の治療サイクルの各日に1日2回対象に投与される。いくつかの実施形態では、ツカチニブは、対象に経口投与される。

【0200】

E. 抗HER2抗体-薬物コンジュゲート

いくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートの抗体は、モノクローナル抗体である。抗HER2モノクローナル抗体の非限定的な例には、トラスツズマブ、ペルツズマブ、MGAH22、MCLA-128、ZW25、GBR1302、およびPRS-343が含まれ得る。

10

【0201】

いくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、トラスツズマブ-薬物コンジュゲートである。トラスツズマブ(CAS180288-69-1)は、乳がんの治療に使用される抗HER2モノクローナル抗体であり、HERCEPTIN、OGIVRI、およびHERZUMAを含む様々な商品名で販売されている。本明細書で使用される場合、「トラスツズマブ」には、本明細書で定義されるバイオシミラーも含まれる。トラスツズマブは、米国特許第5,677,171号、米国特許第5,821,337号、米国特許第6,054,297号、米国特許第6,165,464号、米国特許第6,339,142号、米国特許第6,407,213号、米国特許第6,639,055号、米国特許第6,719,971号、米国特許第6,800,738号、米国特許第7,074,404号、Coussens et al (1985) Science 230:1132-9、Slamon et al (1989) Science 244:707-12、およびSlamon et al (2001) New Engl. J. Med. 344:783-792(それらの各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)に記載されているように、配列を有することができ、かつ/またはHER2抗原に結合することができる。

20

【0202】

「薬物負荷」という用語は、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートにおける抗体当たりの薬物部分の平均数を指す。本明細書に記載の抗HER2抗体-薬物コンジュゲートのいくつかの実施形態では、薬物負荷(すなわち、抗体当たりの薬物部分の平均数)は、抗体(Ab)当たり1~8つの薬物(D)の範囲であり得、すなわち、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、および8つの薬物部分が抗体に共有結合している。ADCの組成物には、1~8つの範囲の薬物とコンジュゲートした抗体の集まりが含まれる。コンジュゲーション反応からのADCの調製における抗体当たりの薬物の平均数は、質量分析、ELISAアッセイ、電気泳動、およびHPLCなどの従来手段によって(例えば、米国特許第10,124,069号(参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)に記載の方法によって)特徴付けることができる。

30

【0203】

抗HER2抗体-薬物コンジュゲート(例えば、トラスツズマブ-薬物コンジュゲート)の各薬物部分は、化学療法剤であり得る。本明細書で使用される場合、化学療法剤は、作用機序に関係なく、がんの治療に有用な化学化合物である。化学療法剤のクラスには、アルキル化剤、代謝拮抗剤、紡錘体毒植物アルカロイド、細胞傷害性/抗腫瘍抗生物質、およびトポイソメラーゼ阻害剤が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の抗HER2抗体-薬物コンジュゲートの各薬物部分は、細胞傷害性剤であり得る。細胞傷害性剤には、チューブリン相互作用剤およびDNA損傷剤を含むがこれらに限定されない、細胞の成長、生存能、または増殖に有害である任意の薬剤が含まれる。細胞傷害性剤の非限定的な例としては、例えば、1-(2-クロロエチル)-1,2-ジメタンスルホニルヒドラジド、1,8-ジヒドロキシ-ビシクロ[7.3.1]トリデカ-4,9-ジエン-2,6-ジイン-13-オン、1-デヒドロテストステロ

40

50

ン、5-フルオロウラシル、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、9-アミノカン
プトテシン、アクチノマイシンD、アマニチン、アミノプテリン、アンギジン、アントラ
サイクリン、アントラマイシン（AMC）、アウリスタチン、ブレオマイシン、ブスルフ
ァン、酪酸、カリケアマイシン、カンプトテシン、カルミノマイシン、カルムスチン、セ
マドチン、シスプラチン、コルヒチン、コンプレタスタチン、シクロホスファミド、シタ
ラビン、サイトカラシンB、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デカルバジン、ジアセ
トキシペンチルドキソルビシン、ジブロモマンニトール、ジヒドロキシアントラシンジ
オン、ジソラゾール、ドラスタチン（例えば、ドラスタチン10）、ドキソルビシン、デュ
オカルマイシン、エキノマイシン、エリユテロビン、エメチン、エポチロン、エスペラミ
シン、エストラムスチン、臭化エチジウム、エトポシド、フルオロウラシル、ゲルダナマ
イシン、グラミシジンD、グルココルチコイド、イリノテカン、キネシン紡錘体タンパク
質（KSP）阻害剤、レプトマイシン、ロイロシン、リドカイン、ロムスチン（CCNU）
、メイタンシノイド、メクロレタミン、メルファラン、メルカトプリン、メトプテリン
、メトトレキサート、ミトラマイシン、マイトマイシン、ミトキサントロン、N8-アセ
チルスペルミジン、ポドフィロトキシン、プロカイン、プロプラノロール、プテリジン、
ピューロマイシン、ピロロベンゾジアゼピン（PBD）、リゾキシシン、ストレプトゾトシ
ン、タリソマイシン、タキソール、テノポシド、テトラカイン、チオエパクロラムブシル
、トマイマイシン、トポテカン、ツブリシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデ
シン、ビノレルビン、および前述のいずれかの誘導体が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0204】

ある特定の実施形態では、細胞傷害性剤は、チューブリンモノマー重合阻害剤（例えば、MMAEおよびMMAFなどのアウリスタチン誘導体）、微小管解重合剤（例えば、DM1およびDM4などのメイタンシノイド誘導体）、DNA結合剤（例えば、デュオカルマイシン、ピロリベンゾジアゼピン（PBD））、トポイソメラーゼ阻害剤（例えば、ドキソルビシンおよびダウノルビシン）、ピンカアルカロイド（例えば、ビンブラスチン）、およびDNA副溝結合剤（例えば、カリケアマイシン）からなる群から選択される。ある特定の実施形態では、細胞傷害性剤は、アウリスタチン、メイタンシノイド、ツブリシン、トマイマイシン、カリケアマイシン、カンプトテシン誘導体、およびドラスタチン誘導体からなる群から選択される。ある特定の実施形態では、細胞傷害性剤は、MMAE、MMA、およびMMAFから選択されるアウリスタチンである。ある特定の実施形態では、細胞傷害性剤は、DM1およびDM4から選択されるメイタンシノイドである。さらなるメイタンシノイド誘導体およびそれを作製および使用する方法は、WO2019/212965、WO2014/145090、WO2015/031396、US2016/0375147、US2017/0209591、米国特許第10,124,069号、米国特許第7,276,497号、米国特許第6,913,748号、米国特許第6,441,163号、米国特許第633,410号（RE39151）、米国特許第5,208,020号、Widdison et al（2006）J. Med. Chem. 49: 4392-4408、Chari et al（1992）Cancer Res. 52: 127-131、Liu et al（1996）Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93: 8618-8623に記載されており、それらの各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。ある特定の実施形態では、細胞傷害性剤は、カンプトテシンまたはその誘導体（例えば、エキサテカン）である。カンポテシン誘導体のさらなる例は、Mol. Pharm. 2010; 7(2): 307-349およびAm. J. Cancer Res. 2017; 7(12): 2350-2394に記載されており、それらの各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0205】

いくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートの薬物部分は、リンカーを介して抗HER2抗体に共有結合している。これらの実施形態のいくつかでは、リンカーは、WO2019/212965、米国特許第10,087,260号、および米国特許第9,504,756号（それらの各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込

まれる)に定義されているとおりであり得る。

【0206】

HER2に向けられた抗体-薬物コンジュゲートの非限定的な例としては、(1)トラスツズマブデルクステカン(DS-8201a)Iwata et al., Mol. Cancer Ther., 17(7)1494-503(2018)(トラスツズマブ、酵素的に切断可能なマレイミドグリシングリシン-フェニルアラニン-グリシン(GGFG)ペプチドリンカー、およびトポイソメラーゼI阻害剤で構成されるADC)、(2)トラスツズマブvc-seco-DUBA(SYD985)(Dokter et al., Mol. Cancer Ther., 13(11):doi:10.1158/1535-7163.MCT-14-0040-T(2014)(切断可能なバリニン-シトルリンペプチドを介して合成デュオカルマイシン類似体seco-デュオカルマイシン-ヒドロキシベンズアミド-アザインドール(vc-seco-DUBA)に連結されたモノクローナルHER2に向けられた抗体トラスツズマブ)、(3)アド-トラスツズマブエムタンシン(T-DM1)(米国特許第8,337,856号、Lambert et al., J. Med. Chem., 28(57):6949-64(2014))、(4)A166(Klus Pharma, Inc)(細胞傷害性剤にコンジュゲートされたモノクローナル抗HER2抗体)、(5)Alt-P7(Doronina et al., Nat. Biotechnol., 21:778-784(2003)(モノメチルアウリスタチンE(MMAE)に部位特異的様式でコンジュゲートされたトラスツズマブバイオベターHM2で構成されるADC)、(6)ARX-788(Humphreys et al., Cancer Res., 75:369(2015)(非天然アミノ酸リンカーパラ-アセチル-フェニルアラニン(pAcF)を介してモノメチルアウリスタチンF(MMAF)に部位特異的にコンジュゲートされたモノクローナルHER2標的化抗体))、(7)DHES0815A(Rinnerthaler et al., Int. J. Mol. Sci., 20(5):1115(2019)(ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピンモノアミド(PBD-MA)に連結されたモノクローナルHER-2標的化抗体)、(8)MEDI4276(Li et al., Cancer Cell, 29:117-129(2016)(マレイミドカプロイルリンカーを介して強力なチューブリシンベースの微小管阻害剤AZ13599185に部位特異的にコンジュゲートされた、HER2上の2つの異なるエピトープを標的とするHER2二重特異性抗体で構成されるnADC))、(9)XMT-1522(Bergstrom et al., Cancer Res., 76(2016)(Dolaflexin(登録商標)プラットフォームを用いてアウリスタチンベースの薬物ペイロード分子(アウリスタチンF-ヒドロキシプロピルアミド、AF-HPA)にコンジュゲートされた新規IgG1抗HER2モノクローナル抗体(HT-19)で構成されるADC))、(10)RC48(Yao et al., Breast Cancer Res. Treat., 153:123-133(2015)(切断可能なリンカーを介してモノメチルアウリスタチンE(MMAE)とコンジュゲートされたヒト化抗HER2抗体ヘルツズマブ))が挙げられる。

【0207】

いくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、アド-トラスツズマブエムタンシン、トラスツズマブvc-seco-DUBA(SYD985)、銅Cu64-DOTA-トラスツズマブ、トラスツズマブデルクステカン(DS-8201a)、および(vic-)トラスツズマブデュオカルマジンからなる群から選択される。ある特定の実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、アド-トラスツズマブエムタンシンである。ある特定の実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、トラスツズマブデルクステカン(DS-8201a)である。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、XMT-1522、RC-48、ALT-P7(HM2-MMAE)、ARX788、DHES0815A、MEDI4276、ADCT-502、およびエルツマキソマブからなる群から選択される。

【0208】

本明細書で提供される1つ以上の方法で 사용할 ことができる抗HER2抗体-薬物コンジュゲートのさらなる例としては、米国特許第9,345,661号、米国特許第7,879,325号、米国特許第9,518,118号、米国特許第8,337,856号、米国特許第7,575,748号、米国特許第8,309,300号、米国特許第8,652,479号、米国特許第9,243,069号、Iwata et al., Mol. Cancer Ther., 17(7):1494-503(2018)、Dokter et al., Mol. Cancer Ther., 13(11):doi:10.1158/1535-7163.MCT-14-0040-T(2014)、Chan et al., EJNMMI Res., 1(15):doi:10.1186/2191-219X-1-15(2011)、Lambert et al., J. Med. Chem., 28(57):6949-64(2014)、Rinnerthaler et al., Int. J. Mol. Sci., 20(5):1115(2019)、およびBanerji et al., Lancet, 20(8):P1124-1135(2019) DOI:https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30328-6(それらの各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)に記載されているものが挙げられる。HER2抗体-薬物コンジュゲートの追加の非限定的な例としては、米国特許第10,160,812号、米国特許第9,738,726号、米国特許第10,092,659号、米国特許第10,118,972号、米国特許第10,155,821号、米国特許第10,160,812号、米国特許第8,663,643号、米国特許出願公開第2019/0330368号、および米国出願公開第2019/0077880号(それらの各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)が挙げられる。

10

20

【0209】

いくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートの用量は、約0.1mg~10mg/対象の体重のkg(例えば、約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、または10mg/対象の体重のkg)である。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートの用量は、約1mg~7mg/対象の体重のkgである。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートの用量は、約2mg~6mg/対象の体重のkgである。

30

【0210】

いくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートの用量は、約3mg/対象の体重のkgである。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートの用量は、約5mg/対象の体重のkgである。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、アドートラスツズマブエムタンシンである。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、トラスツズマブデルクステカンである。いくつかの実施形態では、アドートラスツズマブエムタンシンの用量は、対象の体重1kg当たり約3.6mgである。

40

【0211】

いくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートの用量は、対象に投与される抗HER2抗体-薬物コンジュゲートの初回用量に対して、約4mg/対象の体重のkgであり、その後約3mg/対象の体重のkgの後続用量が続く。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートの用量は、対象に投与される抗HER2抗体-薬物コンジュゲートの初回用量に対して、4mg/対象の体重のkgであり、その後3.5mg/対象の体重のkgの後続用量が続く。

【0212】

いくつかの実施形態では、トラスツズマブデルクステカンの用量は、約5.4mg/対象の体重のkgである。いくつかの実施形態では、トラスツズマブデルクステカンの用量

50

は、対象に投与されるトラスツズマブデルクステカンの初回用量に対して、約 5.4 mg / 対象の体重の kg であり、その後約 4.4 mg / 対象の体重の kg の後続用量が続く。いくつかの実施形態では、トラスツズマブデルクステカンの用量は、4.4 mg / 対象の体重の kg である。いくつかの実施形態では、トラスツズマブデルクステカンの用量は、約 3.2 mg / 対象の体重の kg である。いくつかの実施形態では、トラスツズマブデルクステカンは、対象に投与されるトラスツズマブデルクステカンの初回用量に対して、約 4.4 mg / 対象の体重の kg であり、その後約 3.2 mg / 対象の体重の kg の後続用量が続く。

【0213】

いくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートの用量は、治療有効量の抗HER2抗体-薬物コンジュゲートを含む。他の実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートの用量は、治療有効量未満の抗HER2抗体-薬物コンジュゲートを含む（例えば、所望の臨床的または治療的效果を達成するために複数の用量が与えられる場合）。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、約1～4週間ごとに1回、対象に投与される。ある特定の実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、約1週間ごとに1回、約2週間ごとに1回、約3週間ごとに1回、または約4週間ごとに1回投与される。一実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、約3週間ごとに1回投与される。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、1～4週間ごとに1回、対象に投与される。ある特定の実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、1週間ごとに1回、約2週間ごとに1回、約3週間ごとに1回、または約4週間ごとに1回投与される。一実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、3週間ごとに1回投与される。

【0214】

いくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲート（例えば、トラスツズマブデルクステカンまたはアド-トラスツズマブエムタンシン）は、対象に皮下投与される。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲート（例えば、トラスツズマブデルクステカンまたはアド-トラスツズマブエムタンシン）は、対象に静脈内投与される。いくつかの実施形態では、トラスツズマブデルクステカンは、約3週間ごとに1回、約5.4 mg / kg の用量で対象に静脈内投与される。いくつかの実施形態では、トラスツズマブデルクステカンは、初回用量に対して約5.4 mg / kg の用量で、続いて約4.4 mg / kg の後続用量で投与され、トラスツズマブデルクステカンは、静脈内投与される。いくつかの実施形態では、トラスツズマブデルクステカンは、約4.4 mg / kg の用量で、続いて約3.2 mg / kg の後続用量で投与され、トラスツズマブデルクステカンは、静脈内投与される。いくつかの実施形態では、トラスツズマブデルクステカンは、約3週間ごとに1回、4.4 mg / kg の用量で静脈内投与される。いくつかの実施形態では、トラスツズマブデルクステカンは、約3週間ごとに1回、3.2 mg / kg の用量で静脈内投与される。

【0215】

いくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲート（例えば、トラスツズマブデルクステカンまたはアド-トラスツズマブエムタンシン）は、約3週間ごとに1回、約250 mg の用量で投与され、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、皮下投与される。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、3週間ごとに1回、250 mg の用量で投与され、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、皮下投与される。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、約3週間ごとに1回、約3 mg / kg の用量で投与され、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、静脈内投与される。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、約3週間ごとに1回、約3.6 mg / kg の用量で投与され、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、静脈内投与される。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、約3週間ごとに1回、対象に投与される抗HER2抗体-薬物コンジュゲートの初回用量に対して、約4 mg / kg の用量で、続いて約3.5 mg / kg の後続用

量で投与され、抗HER2抗体－薬物コンジュゲートは、静脈内投与される。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体－薬物コンジュゲートは、3週間ごとに1回、3.6 mg・kgの用量で投与され、抗HER2抗体－薬物コンジュゲートは、静脈内投与される。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体－薬物コンジュゲートは、21日の治療サイクルで対象に投与され、治療サイクル当たり1回対象に投与される。

【0216】

いくつかの実施形態では、抗HER2抗体－薬物コンジュゲートは、約1週間ごとに1回、約3.6 mg/kgの用量で投与され、抗HER2抗体－薬物コンジュゲートは、静脈内投与される。ある特定の実施形態（抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの投与が21日の治療サイクルで遅延された場合）では、抗HER2抗体－薬物コンジュゲートは、10 サイクル長が21日に再同期するまで、約1週間ごとに1回、約3.6 mg/kgの用量で投与され、抗HER2抗体－薬物コンジュゲートは、静脈内投与される。ある特定の実施形態（抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの投与が21日の治療サイクルで遅延された場合）では、抗HER2抗体－薬物コンジュゲートは、サイクル長が21日に再同期するまで、1週間ごとに1回、3.6 mg/kgの用量で投与され、抗HER2抗体－薬物コンジュゲートは、静脈内投与される。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体－薬物コンジュゲートは、アドートラスツズマブエムタンシンである。

【0217】

いくつかの実施形態では、抗HER2抗体－薬物コンジュゲートは、対象に投与される抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの初回用量に対して、約4 mg/kgの用量で、続いて約3.6 mg/kgの後続用量で、21日の治療サイクルごとに1回投与され、抗HER2抗体－薬物コンジュゲートは、静脈内投与される。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体－薬物コンジュゲートは、対象に投与される抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの初回用量に対して、5 mg/kgの用量で、続いて3.6 mg/kgの後続用量で、21日の治療サイクルごとに1回投与され、抗HER2抗体－薬物コンジュゲートは、静脈内投与される。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体－薬物コンジュゲートは、アドートラスツズマブエムタンシンである。

【0218】

いくつかの実施形態では、最初の21日の治療サイクル中のトラスツズマブデルクステカンの用量は5.4 mg/kgであり、その後の21日の治療サイクル中のトラスツズマブデルクステカンの用量は4.4 mg/kgである。いくつかの実施形態では、最初の21日の治療サイクル中のトラスツズマブデルクステカンの用量は5.4 mg/kgであり、その後の21日の治療サイクル中のトラスツズマブデルクステカンの用量は3.2 mg/kgである。

【0219】

いくつかの実施形態では、抗HER2抗体－薬物コンジュゲートは、添付文書の指示に従って調製および投与される。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体－薬物コンジュゲートは、医療関係者の指示の下で静脈内または皮下投与される。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体－薬物コンジュゲートは、添付文書に従って保管される。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体－薬物コンジュゲートは、アドートラスツズマブエムタンシンである。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体－薬物コンジュゲートは、トラスツズマブデルクステカンである。

【0220】

F. 併用療法

本明細書では、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートを含む併用療法を対象に投与することを含む治療方法が提供される。いくつかの実施形態では、併用療法は、本質的に、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートからなる。いくつかの実施形態では、併用療法は、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートからなる。

【0221】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲート（例えば、トラスツズマブデルクステカンまたはアド-トラスツズマブエムタンシン）は、21日の治療サイクルで対象に投与される。いくつかの実施形態では、ツカチニブは、約150mg～約650mgの用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、ツカチニブは、1日2回、対象に投与される。いくつかの実施形態では、ツカチニブは、1日2回、約300mgの用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、ツカチニブは、1日1回、約600mgの用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、ツカチニブは、21日の治療サイクルの各日に1日2回対象に投与される。いくつかの実施形態では、ツカチニブは、対象に経口投与される。

【0222】

いくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲート（例えば、トラスツズマブデルクステカンまたはアド-トラスツズマブエムタンシン）は、約3週間ごとに1回、約4mg/kgの用量で投与され、抗HER2抗体-薬物コンジュゲート（例えば、トラスツズマブデルクステカンまたはアド-トラスツズマブエムタンシン）は、静脈内投与される。

【0223】

いくつかの実施形態では、アド-トラスツズマブエムタンシンは、約3週間ごとに1回、約3.6mg/kgの用量で投与され、アド-トラスツズマブエムタンシンは、静脈内投与される。いくつかの実施形態では、アド-トラスツズマブエムタンシンは、約3週間ごとに1回、約3mg/kgの用量で投与され、アド-トラスツズマブエムタンシンは、静脈内投与される。いくつかの実施形態では、アド-トラスツズマブエムタンシンは、約3週間ごとに1回、約2.4mg/kgの用量で投与され、アド-トラスツズマブエムタンシンは、静脈内投与される。

【0224】

いくつかの実施形態では、トラスツズマブデルクステカンは、3週間ごとに、約3.6mg/kg～約7mg/kgの用量で投与される。いくつかの実施形態では、トラスツズマブデルクステカンは、約3週間ごとに1回、約5.4mg/kgの用量で投与され、トラスツズマブデルクステカンは、静脈内投与される。いくつかの実施形態では、トラスツズマブデルクステカンは、約3週間ごとに1回、約4.4mg/kgの用量で投与され、トラスツズマブデルクステカンは、静脈内投与される。いくつかの実施形態では、トラスツズマブデルクステカンは、約3週間ごとに1回、約3.2mg/kgの用量で投与され、トラスツズマブデルクステカンは、静脈内投与される。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、21日の治療サイクル当たり1回、対象に投与される。

【0225】

いくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、約1週間ごとに1回、約2週間ごとに1回、約3週間ごとに1回、または約4週間ごとに1回投与される。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、約3週間ごとに1回投与される。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、トラスツズマブデルクステカンであり、1週間ごとに1回、約2週間ごとに1回、約3週間ごとに1回、または約4週間ごとに1回投与される。いくつかの実施形態では、トラスツズマブデルクステカンは、約3週間ごとに1回投与される。

【0226】

本明細書では、ツカチニブおよびアド-トラスツズマブエムタンシンまたはトラスツズマブデルクステカンを含む併用療法を対象に投与することを含む治療方法が提供される。いくつかの実施形態では、併用療法は、本質的に、ツカチニブおよびアド-トラスツズマブエムタンシンまたはトラスツズマブデルクステカンからなる。いくつかの実施形態では、併用療法は、ツカチニブおよびアド-トラスツズマブエムタンシンまたはトラスツズマブデルクステカンからなる。

【0227】

いくつかの実施形態では、ツカチニブおよびアドートラスツズマブエムタンシンは、21日の治療サイクルで対象に投与される。いくつかの実施形態では、ツカチニブは、1日2回、約300mgの用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、ツカチニブは、1日2回、300mgの用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、ツカチニブは、1日1回、約600mgの用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、ツカチニブは、1日1回、600mgの用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、ツカチニブは、21日の治療サイクルの各日に1日2回対象に投与される。いくつかの実施形態では、ツカチニブは、対象に経口投与される。いくつかの実施形態では、アドートラスツズマブエムタンシンまたはトラスツズマブデルクステカンは、約3週間ごとに1回、約3.6mg/kgの用量で投与され、アドートラスツズマブエムタンシンまたはトラスツズマブデルクステカンは、静脈内投与される。いくつかの実施形態では、アドートラスツズマブエムタンシンまたはトラスツズマブデルクステカンは、約3週間ごとに1回、約4mg/kgの用量で投与され、アドートラスツズマブエムタンシンまたはトラスツズマブデルクステカンは、静脈内投与される。

10

【0228】

G. 治療転帰

いくつかの実施形態では、対象を治療することは、乳がん細胞の成長を阻害すること、乳がん細胞の増殖を阻害すること、乳がん細胞の遊走を阻害すること、乳がん細胞の浸潤を阻害すること、乳がんの1つ以上の兆候もしくは症状を減少もしくは排除すること、乳がん腫瘍のサイズ（例えば、体積）を低減すること、乳がん腫瘍の数を低減すること、乳がん細胞の数を低減すること、乳がん細胞の壊死、ピロプトーシス、オントーシス、アポトーシス、オートファジー、もしくは他の細胞死を誘導すること、対象の生存時間を増加させること、または別の薬物もしくは療法の治療効果を増強させることを含む。

20

【0229】

いくつかの実施形態では、対象を治療することは、脳転移細胞の成長を阻害すること、脳転移細胞の増殖を阻害すること、脳転移細胞の遊走を阻害すること、脳転移細胞の浸潤を阻害すること、脳転移の1つ以上の兆候もしくは症状を減少もしくは排除すること、脳転移のサイズ（例えば、体積）を低減すること、脳転移の数を低減すること、脳転移細胞の壊死、ピロプトーシス、オントーシス、アポトーシス、オートファジー、もしくは他の細胞死を誘導すること、対象の生存時間を増加させること、または別の薬物もしくは療法の治療効果を増強させることを含む。

30

【0230】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される対象を治療することにより、約10%～70%（例えば、約10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、または70%）の腫瘍成長阻害（TGI）指数が得られる。好ましくは、対象を治療することにより、少なくとも70%（例えば、約70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%）のTGI指数が得られる。より好ましくは、対象を治療することにより、少なくとも約85%（例えば、約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%）のTGI指数が得られる。さらにより好ましくは、対象を治療することにより、少なくとも約95%（例えば、約95%、96%、97%、98%、99%、または100%）のTGI指数が得られる。最も好ましくは、対象を治療することにより、約100%以上（例えば、約100%、101%、102%、103%、104%、105%、106%、107%、108%、109%、110%、111%、112%、113%、114%、115%、116%、117%、118%、119%、120%、125%、130%、135%、140%、145%、150%以上）のTGI指数が得られる。

40

【0231】

50

特定の実施形態では、対象をツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲートで治療することにより、ツカチニブまたは抗HER2抗体-薬物コンジュゲートを単独で使用した場合に観察されるTGI指数よりも大きいTGI指数が得られる。場合によっては、対象を治療することにより、ツカチニブを単独で使用した場合に観察されるTGI指数よりも大きいTGI指数が得られる。他の場合では、対象を治療することにより、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートを単独で使用した場合に観察されるTGI指数よりも大きいTGI指数が得られる。いくつかの実施形態では、対象を治療することにより、ツカチニブまたは抗HER2抗体-薬物コンジュゲートを単独で使用した場合に観察されるTGI指数よりも少なくとも約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、または80%大きいTGI指数が得られる。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、アドーラスツズマブエムタンシンである。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、トラスツズマブデルクステカンである。

10

【0232】

いくつかの実施形態では、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲートの組み合わせは、相乗的である。特定の実施形態では、相乗的組み合わせに関して、対象を治療することにより、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲートの組み合わせが相加効果をもたらした場合に予想されるであろうTGI指数よりも大きいTGI指数が得られる。場合によっては、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲートの組み合わせが投与された場合に観察されるTGI指数は、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲートの組み合わせが相加効果をもたらした場合に予想されるであろうTGI指数よりも少なくとも約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、または80%大きい。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、アドーラスツズマブエムタンシンである。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、トラスツズマブデルクステカンである。

20

【0233】

一態様では、本明細書に記載されるツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲート（例えば、トラスツズマブデルクステカンまたはアドーラスツズマブエムタンシン）でがんを治療する方法は、ベースラインに対して、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲート（例えば、トラスツズマブデルクステカンまたはアドーラスツズマブエムタンシン）の組み合わせの投与後、対象における1つ以上の治療的効果において改善をもたらす。いくつかの実施形態では、1つ以上の治療効果は、乳がん由来する腫瘍のサイズ、客観的奏効率、応答の持続時間、応答までの時間、無増悪生存期間、全生存期間、またはそれらの任意の組み合わせである。一実施形態では、1つ以上の治療効果は、乳がん由来する腫瘍のサイズである。一実施形態では、1つ以上の治療効果は、腫瘍サイズの減少である。一実施形態では、1つ以上の治療効果は、安定した疾患である。一実施形態では、1つ以上の治療効果は、部分奏効である。一実施形態では、1つ以上の治療効果は、完全奏効である。一実施形態では、1つ以上の治療効果は、客観的奏効率である。一実施形態では、1つ以上の治療効果は、応答の持続時間である。一実施形態では、1つ以上の治療効果は、応答までの時間である。一実施形態では、1つ以上の治療効果は、無増悪生存期間である。一実施形態では、1つ以上の治療効果は、全生存期間である。一実施形態では、1つ以上の治療効果は、がんの退縮である。

30

40

【0234】

本明細書で提供される方法もしくは使用または使用のための製品の一実施形態では、本明細書に記載されるツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲート（例えば、トラスツズマブデルクステカンまたはアドーラスツズマブエムタンシン）の組み合わせに

50

よる治療に対する応答は、以下の基準を含み得る（RECIST基準1.1）。

【表1】

	カテゴリー	基準
標的病変に基づく	完全奏効(CR)	すべての標的病変の消失。任意の病理学的リンパ節は、短軸が10mm未満に低減していなければならない。
	部分奏効(PR)	最長径(LD)のベースライン合計を基準とした、標的病変のLDの合計の30%以上の減少。
	安定した疾患(SD)	試験中のLDの最小合計を基準として、PRの条件を満たすための縮小に十分ではなく、PDの条件を満たすための増加にも十分ではない。
	進行性疾患(PD)	試験中または1つ以上の新しい病変の出現中に記録された標的LDの最小合計を基準とした、標的病変のLDの合計の20%以上(かつ5mm以上)の増加。
非標的病変に基づく	CR	すべての非標的病変の消失および腫瘍マーカーレベルの正常化。すべてのリンパ節のサイズは非病理学的でなければならない(10mm未満の短軸)。
	SD	1つ以上の非標的病変の持続または/および正常限界を超える腫瘍マーカーレベルの維持。
	PD	1つ以上の新しい病変の出現および/または既存の非標的病変の明白な進行。

10

20

30

40

50

【0235】

本明細書で提供される方法もしくは使用または使用のための製品の一実施形態では、本明細書に記載されるツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲート（例えば、トラスツズマブデルクステカンまたはアド-トラスツズマブエムタンシン）の組み合わせによる治療の有効性は、客観的奏効率を測定することによって評価される。いくつかの実施形態では、客観的奏効率は、事前に定義された量のおよび最小期間の腫瘍サイズの低減を伴う患者の割合である。いくつかの実施形態では、客観的奏効率は、RECIST v1.1に基づく。一実施形態では、客観的奏効率は、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%である。一実施形態では、客観的奏効率は、少なくとも約20%～80%である。一実施形態では、客観的奏効率は、少なくとも約30%～80%である。一実施形態では、客観的奏効率は、少なくとも約40%～80%である。一実施形態では、客観的奏効率は、少なくとも約50%～80%である。一実施形態では、客観的奏効率は、少なくとも約60%～80%である。一実施形態では、客観的奏効率は、少なくとも約70%～80%である。一実施形態では、客観的奏効率は、少なくとも約80%である。一実施形態では、客観的奏効率は、少なくとも約85%である。一実施形態では、客観的奏効率は、少なくとも約90%である。一実施形態では、客観的奏効率は、少なくとも約95%である。一実施形態では、客観的奏効率は、少なくとも約98%である。一実施形態では、客観的奏効率は、少なくとも約99%である。一実施形態では、客観的奏効率は、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも60%である。少なくとも70%、または少なくとも80%である。一実施形態では、客観的奏効率は、少なくとも20%～80%である。一実施形態では、客観的奏効率は、少なくとも30%～80%である。一実施形態では、客観的奏効率は、少なくとも40%～80%である。一実施形態では、客観的奏効率は、少なくとも50%～80%である。一実施形態では、客観的奏効率は、

少なくとも60%～80%である。一実施形態では、客観的奏効率は、少なくとも70%～80%である。一実施形態では、客観的奏効率は、少なくとも80%である。一実施形態では、客観的奏効率は、少なくとも85%である。一実施形態では、客観的奏効率は、少なくとも90%である。一実施形態では、客観的奏効率は、少なくとも95%である。一実施形態では、客観的奏効率は、少なくとも98%である。一実施形態では、客観的奏効率は、少なくとも99%である。一実施形態では、客観的奏効率は、100%である。

【0236】

本明細書で提供される方法もしくは使用または使用のための製品の一実施形態では、本明細書に記載のツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲート（例えば、トラスツズマブデルクステカンまたはアド-トラスツズマブエムタンシン）の組み合わせによる治療に対する応答は、がん（例えば、乳がん）に由来する腫瘍のサイズを測定することによって評価される。一実施形態では、がん由来する腫瘍のサイズは、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲート（例えば、トラスツズマブデルクステカンまたはアド-トラスツズマブエムタンシン）の組み合わせの投与前のがん由来する腫瘍のサイズに対して、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%低減される。一実施形態では、がん由来する腫瘍のサイズは、少なくとも約10%～80%低減される。一実施形態では、がん由来する腫瘍のサイズは、少なくとも約20%～80%低減される。一実施形態では、がん由来する腫瘍のサイズは、少なくとも約30%～80%低減される。一実施形態では、がん由来する腫瘍のサイズは、少なくとも約40%～80%低減される。一実施形態では、がん由来する腫瘍のサイズは、少なくとも約50%～80%低減される。一実施形態では、がん由来する腫瘍のサイズは、少なくとも約60%～80%低減される。一実施形態では、がん由来する腫瘍のサイズは、少なくとも約70%～80%低減される。一実施形態では、がん由来する腫瘍のサイズは、少なくとも約80%低減される。一実施形態では、がん由来する腫瘍のサイズは、少なくとも約85%低減される。一実施形態では、がん由来する腫瘍のサイズは、少なくとも約90%低減される。一実施形態では、がん由来する腫瘍のサイズは、少なくとも約95%低減される。一実施形態では、がん由来する腫瘍のサイズは、少なくとも約98%低減される。一実施形態では、がん由来する腫瘍のサイズは、少なくとも約99%低減される。一実施形態では、がん由来する腫瘍のサイズは、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲート（例えば、トラスツズマブデルクステカンまたはアド-トラスツズマブエムタンシン）の組み合わせの投与前のがん由来する腫瘍のサイズに対して、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、または少なくとも80%低減される。一実施形態では、がん由来する腫瘍のサイズは、少なくとも10%～80%低減される。一実施形態では、がん由来する腫瘍のサイズは、少なくとも20%～80%低減される。一実施形態では、がん由来する腫瘍のサイズは、少なくとも30%～80%低減される。一実施形態では、がん由来する腫瘍のサイズは、少なくとも40%～80%低減される。一実施形態では、がん由来する腫瘍のサイズは、少なくとも50%～80%低減される。一実施形態では、がん由来する腫瘍のサイズは、少なくとも60%～80%低減される。一実施形態では、がん由来する腫瘍のサイズは、少なくとも70%～80%低減される。一実施形態では、がん由来する腫瘍のサイズは、少なくとも80%低減される。一実施形態では、がん由来する腫瘍のサイズは、少なくとも85%低減される。一実施形態では、がん由来する腫瘍のサイズは、少なくとも90%低減される。一実施形態では、がん由来する腫瘍のサイズは、少なくとも95%低減される。一実施形態では、がん由来する腫瘍のサイズは、少なくとも98%低減される。一実施形態では、がん由来する腫瘍のサイズは、少なくとも99%低減される。一実施形態では、がん由来する腫瘍のサイズは、100%低減される。いくつかの実施形態では

10

20

30

40

50

、乳がん由来する腫瘍のサイズは、マンモグラフィ、超音波検査、または磁気共鳴画像法（MRI）によって測定される。Gruber et. al., 2013, BMC Cancer. 13:328を参照されたい。

【0237】

本明細書で提供される記載される方法もしくは使用または使用のための製品の一実施形態では、本明細書に記載のツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲート（例えば、トラスツズマブデルクステカンまたはアド-トラスツズマブエムタンシン）の組み合わせによる治療に対する応答は、がん（例えば、乳がん）由来する腫瘍の退縮を促進する。一実施形態では、がん由来する腫瘍は、本明細書に記載のツカチニブの投与前のがん由来する腫瘍のサイズに対して、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%退縮する。一実施形態では、がん由来する腫瘍は、少なくとも約10%～約80%退縮する。一実施形態では、がん由来する腫瘍は、少なくとも約20%～約80%退縮する。一実施形態では、がん由来する腫瘍は、少なくとも約30%～約80%退縮する。一実施形態では、がん由来する腫瘍は、少なくとも約40%～約80%退縮する。一実施形態では、がん由来する腫瘍は、少なくとも約50%～約80%退縮する。一実施形態では、がん由来する腫瘍は、少なくとも約60%～約80%退縮する。一実施形態では、がん由来する腫瘍は、少なくとも約70%～約80%退縮する。一実施形態では、がん由来する腫瘍は、少なくとも約80%退縮する。一実施形態では、がん由来する腫瘍は、少なくとも約85%退縮する。一実施形態では、がん由来する腫瘍は、少なくとも約90%退縮する。一実施形態では、がん由来する腫瘍は、少なくとも約95%退縮する。一実施形態では、がん由来する腫瘍は、少なくとも約98%退縮する。一実施形態では、がん由来する腫瘍は、少なくとも約99%退縮する。一実施形態では、がん由来する腫瘍は、本明細書に記載のツカチニブの投与前のがん由来する腫瘍のサイズに対して、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、または少なくとも80%退縮する。一実施形態では、がん由来する腫瘍は、少なくとも10%～80%退縮する。一実施形態では、がん由来する腫瘍は、少なくとも20%～80%退縮する。一実施形態では、がん由来する腫瘍は、少なくとも30%～80%退縮する。一実施形態では、がん由来する腫瘍は、少なくとも40%～80%退縮する。一実施形態では、がん由来する腫瘍は、少なくとも50%～80%退縮する。一実施形態では、がん由来する腫瘍は、少なくとも60%～80%退縮する。一実施形態では、がん由来する腫瘍は、少なくとも70%～80%退縮する。一実施形態では、がん由来する腫瘍は、少なくとも80%退縮する。一実施形態では、がん由来する腫瘍は、少なくとも85%退縮する。一実施形態では、がん由来する腫瘍は、少なくとも90%退縮する。一実施形態では、がん由来する腫瘍は、少なくとも95%退縮する。一実施形態では、がん由来する腫瘍は、少なくとも98%退縮する。一実施形態では、がん由来する腫瘍は、少なくとも99%退縮する。一実施形態では、がん由来する腫瘍は、100%退縮する。いくつかの実施形態では、腫瘍の退縮は、マンモグラフィ、超音波検査、または磁気共鳴画像法（MRI）によって決定される。Gruber et. al., 2013, BMC Cancer. 13:328を参照されたい。

【0238】

本明細書に記載の方法もしくは使用または使用のための製品の一実施形態では、本明細書に記載のツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲートの組み合わせによる治療に対する応答は、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲートの組み合わせの投与後のツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲートの組み合わせに対する応答の持続期間を測定することによって評価される。いくつかの実施形態では、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲートの組み合わせに対する応答の持続期間は、

ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの組み合わせの投与後、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年である。いくつかの実施形態では、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの組み合わせに対する応答の持続期間は、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの組み合わせの投与後、少なくとも約6ヶ月である。いくつかの実施形態では、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの組み合わせに対する応答の持続期間は、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの組み合わせの投与後、少なくとも約1年である。いくつかの実施形態では、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの組み合わせに対する応答の持続期間は、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの組み合わせの投与後、少なくとも約2年である。いくつかの実施形態では、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの組み合わせに対する応答の持続期間は、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの組み合わせの投与後、少なくとも約3年である。いくつかの実施形態では、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの組み合わせに対する応答の持続期間は、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの組み合わせの投与後、少なくとも約4年である。いくつかの実施形態では、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの組み合わせに対する応答の持続期間は、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの組み合わせの投与後、少なくとも約5年である。いくつかの実施形態では、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの組み合わせに対する応答の持続期間は、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの組み合わせの投与後、少なくとも1ヶ月、少なくとも2ヶ月、少なくとも3ヶ月、少なくとも4ヶ月、少なくとも5ヶ月、少なくとも6ヶ月、少なくとも7ヶ月、少なくとも8ヶ月、少なくとも9ヶ月、少なくとも10ヶ月、少なくとも11ヶ月、少なくとも12ヶ月、少なくとも18ヶ月、少なくとも2年、少なくとも3年、少なくとも4年、または少なくとも5年である。いくつかの実施形態では、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの組み合わせに対する応答の持続期間は、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの組み合わせの投与後、少なくとも6ヶ月である。いくつかの実施形態では、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの組み合わせに対する応答の持続期間は、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの組み合わせの投与後、少なくとも1年である。いくつかの実施形態では、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの組み合わせに対する応答の持続期間は、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの組み合わせの投与後、少なくとも2年である。いくつかの実施形態では、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの組み合わせに対する応答の持続期間は、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの組み合わせの投与後、少なくとも3年である。いくつかの実施形態では、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの組み合わせに対する応答の持続期間は、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの組み合わせの投与後、少なくとも4年である。いくつかの実施形態では、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの組み合わせに対する応答の持続期間は、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲートの組み合わせの投与後、少なくとも5年である。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体－薬物コンジュゲートは、アドーTRASツズマブエムタンシンである。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体－薬物コンジュゲートは、アドーTRASツズマブエムタンシンである。

10

20

30

40

50

【0239】

本明細書で提供される方法もしくは使用または使用のための製品の一実施形態では、本明細書に記載のツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲート（例えば、TRASツズマブデルクステカンまたはアドーTRASツズマブエムタンシン）の組み合わせによる

治療に対する応答は、がん（例えば、乳がん）に由来する脳転移のサイズを測定することによって評価される。一実施形態では、がんに由来する脳転移のサイズは、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲート（例えば、トラスツズマブデルクステカンまたはアド-トラスツズマブエムタンシン）の組み合わせの投与前のがんに由来する脳転移のサイズに対して、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%低減される。一実施形態では、がんに由来する脳転移のサイズは、少なくとも約10%~80%低減される。一実施形態では、がんに由来する脳転移のサイズは、少なくとも約20%~80%低減される。一実施形態では、がんに由来する脳転移のサイズは、少なくとも約30%~80%低減される。一実施形態では、がんに由来する脳転移のサイズは、少なくとも約40%~80%低減される。一実施形態では、がんに由来する脳転移のサイズは、少なくとも約50%~80%低減される。一実施形態では、がんに由来する脳転移のサイズは、少なくとも約60%~80%低減される。一実施形態では、がんに由来する脳転移のサイズは、少なくとも約70%~80%低減される。一実施形態では、がんに由来する脳転移のサイズは、少なくとも約80%低減される。一実施形態では、がんに由来する脳転移のサイズは、少なくとも約85%低減される。一実施形態では、がんに由来する脳転移のサイズは、少なくとも約90%低減される。一実施形態では、がんに由来する脳転移のサイズは、少なくとも約95%低減される。一実施形態では、がんに由来する脳転移のサイズは、少なくとも約98%低減される。一実施形態では、がんに由来する脳転移のサイズは、少なくとも約99%低減される。一実施形態では、がんに由来する脳転移のサイズは、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲート（例えば、アド-トラスツズマブエムタンシン）の組み合わせの投与前のがんに由来する脳転移のサイズに対して、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、または少なくとも80%低減される。一実施形態では、がんに由来する脳転移のサイズは、少なくとも10%~80%低減される。一実施形態では、がんに由来する脳転移のサイズは、少なくとも20%~80%低減される。一実施形態では、がんに由来する脳転移のサイズは、少なくとも30%~80%低減される。一実施形態では、がんに由来する脳転移のサイズは、少なくとも40%~80%低減される。一実施形態では、がんに由来する脳転移のサイズは、少なくとも50%~80%低減される。一実施形態では、がんに由来する脳転移のサイズは、少なくとも60%~80%低減される。一実施形態では、がんに由来する脳転移のサイズは、少なくとも70%~80%低減される。一実施形態では、がんに由来する脳転移のサイズは、少なくとも80%低減される。一実施形態では、がんに由来する脳転移のサイズは、少なくとも85%低減される。一実施形態では、がんに由来する脳転移のサイズは、少なくとも90%低減される。一実施形態では、がんに由来する脳転移のサイズは、少なくとも95%低減される。一実施形態では、がんに由来する脳転移のサイズは、少なくとも98%低減される。一実施形態では、がんに由来する脳転移のサイズは、少なくとも99%低減される。一実施形態では、がんに由来する脳転移のサイズは、100%低減される。

10

20

30

40

【0240】

本明細書で提供される記載される方法もしくは使用または使用のための製品の一実施形態では、本明細書に記載のツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲート（例えば、トラスツズマブデルクステカンまたはアド-トラスツズマブエムタンシン）の組み合わせによる治療に対する応答は、がん（例えば、乳がん）に由来する脳転移の退縮を促進する。一実施形態では、がんに由来する脳転移は、本明細書に記載のツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲート（例えば、トラスツズマブデルクステカンまたはアド-トラスツズマブエムタンシン）の組み合わせの投与前のがんに由来する脳転移のサイズに対して、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも

50

約 25 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 35 %、少なくとも約 40 %、少なくとも約 45 %、少なくとも約 50 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 70 %、または少なくとも約 80 % 退縮する。一実施形態では、がん由来する脳転移は、少なくとも約 10 %～約 80 % 退縮する。一実施形態では、がん由来する脳転移は、少なくとも約 20 %～約 80 % 退縮する。一実施形態では、がん由来する脳転移は、少なくとも約 30 %～約 80 % 退縮する。一実施形態では、がん由来する脳転移は、少なくとも約 40 %～約 80 % 退縮する。一実施形態では、がん由来する脳転移は、少なくとも約 50 %～約 80 % 退縮する。一実施形態では、がん由来する脳転移は、少なくとも約 60 %～約 80 % 退縮する。一実施形態では、がん由来する脳転移は、少なくとも約 70 %～約 80 % 退縮する。一実施形態では、がん由来する脳転移は、少なくとも約 80 % 退縮する。一実施形態では、がん由来する脳転移は、少なくとも約 85 % 退縮する。一実施形態では、がん由来する脳転移は、少なくとも約 90 % 退縮する。一実施形態では、がん由来する脳転移は、少なくとも約 95 % 退縮する。一実施形態では、がん由来する脳転移は、少なくとも約 98 % 退縮する。一実施形態では、がん由来する脳転移は、少なくとも約 99 % 退縮する。一実施形態では、がん由来する脳転移は、本明細書に記載されるツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲート（例えば、トラスツズマブデルクステカンまたはアド-トラスツズマブエムタンシン）の組み合わせの投与前のがん由来する脳転移のサイズに対して、少なくとも10 %、少なくとも15 %、少なくとも20 %、少なくとも25 %、少なくとも30 %、少なくとも35 %、少なくとも40 %、少なくとも45 %、少なくとも50 %、少なくとも60 %、少なくとも70 %、または少なくとも80 % 退縮する。一実施形態では、がん由来する脳転移は、少なくとも10 %～80 % 退縮する。一実施形態では、がん由来する脳転移は、少なくとも20 %～80 % 退縮する。一実施形態では、がん由来する脳転移は、少なくとも30 %～80 % 退縮する。一実施形態では、がん由来する脳転移は、少なくとも40 %～80 % 退縮する。一実施形態では、がん由来する脳転移は、少なくとも50 %～80 % 退縮する。一実施形態では、がん由来する脳転移は、少なくとも60 %～80 % 退縮する。一実施形態では、がん由来する脳転移は、少なくとも70 %～80 % 退縮する。一実施形態では、がん由来する脳転移は、少なくとも80 % 退縮する。一実施形態では、がん由来する脳転移は、少なくとも85 % 退縮する。一実施形態では、がん由来する脳転移は、少なくとも90 % 退縮する。一実施形態では、がん由来する脳転移は、少なくとも95 % 退縮する。一実施形態では、がん由来する脳転移は、少なくとも98 % 退縮する。一実施形態では、がん由来する脳転移は、少なくとも99 % 退縮する。一実施形態では、がん由来する脳転移は、100 % 退縮する。

10

20

30

40

50

【0241】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲート（例えば、トラスツズマブデルクステカンまたはアド-トラスツズマブエムタンシン）の組み合わせの投与に対する脳転移のサイズ、進行、退縮、および／または応答は、RANO-BM基準のうちの1つ以上を使用して決定される。例えば、Lin, N. U. et al. The Lancet 16 (June 2015): e270-e278を参照されたい。

【0242】

H. 組成物

別の態様では、本開示は、ツカチニブおよび薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。別の態様では、本開示は、抗HER2抗体-薬物コンジュゲート（例えば、トラスツズマブデルクステカンまたはアド-トラスツズマブエムタンシン）および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。別の態様では、本開示は、ツカチニブ、抗HER2抗体-薬物コンジュゲート（例えば、トラスツズマブデルクステカンまたはアド-トラスツズマブエムタンシン）、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【0243】

いくつかの実施形態では、ツカチニブは、約0.1 nM~10 nM（例えば、約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、または10 nM）の濃度で存在する。他の実施形態では、ツカチニブは、約10 nM~100 nM（例えば、約10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、または100 nM）の濃度で存在する。いくつかの他の実施形態では、ツカチニブは、約100 nM~1,000 nM（例えば、約100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、または1,000 nM）の濃度で存在する。さらに他の実施形態では、ツカチニブは、少なくとも約1,000 nM~10,000 nM（例えば、少なくとも約1,000、1,100、1,200、1,300、1,400、1,500、1,600、1,700、1,800、1,900、2,000、2,100、2,200、2,300、2,400、2,500、2,600、2,700、2,800、2,900、3,000、3,100、3,200、3,300、3,400、3,500、3,600、3,700、3,800、3,900、4,000、4,100、4,200、4,300、4,400、4,500、4,600、4,700、4,800、4,900、5,000、5,100、5,200、5,300、5,400、5,500、5,600、5,700、5,800、5,900、6,000、6,100、6,200、6,300、6,400、6,500、6,600、6,700、6,800、6,900、7,000、7,100、7,200、7,300、7,400、7,500、7,600、7,700、7,800、7,900、8,000、8,100、8,200、8,300、8,400、8,500、8,600、8,700、8,800、8,900、9,000、9,100、9,200、9,300、9,400、9,500、9,600、9,700、9,800、9,900、10,000 nM以上）の濃度で存在する。

【0244】

いくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、約0.1 nM~10 nM（例えば、約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、または10 nM）の濃度で存在する。他の実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、約10 nM~100 nM（例えば、約10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、または100 nM）の濃度で存在する。いくつかの他の実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、約100 nM~1,000 nM（例えば、約100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、または1,000 nM）の濃度で存在する。さらに他の実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、少なくとも約1,000 nM~10,000 nM（例えば、少なくとも約1,000、1,100、1,200、1,300、1,400、1,500、1,600、1,700、1,800、1,900、2,000、2,100、2,200、2,300、2,400、2,500、2,600、2,700、2,800、2,900、3,000、3,100、3,200、3,300、3,400、3,500、3,600、3,700、3,800、3,900、4,000、4,100、4,200、4,300、4,400、4,500、4,600、4,700、4,800、4,900、5,000、5,100、5,200、5,300、5,400、5,500、5,600、5,700、5,800、5,900、6,000、6,100、6,200、6,300、6,400、6,500、6,600、6,700、6,800、6,900、7,000、7,100、7,200、7,300、7,400、7,500、7,600、7,700、7,800、7,900、8,000、8,100、8,200、8,300、8,400、8,500、8,600、8,700、8,800、8,

900、9、000、9、100、9、200、9、300、9、400、9、500、9、600、9、700、9、800、9、900、10、000 nM以上)の濃度で存在する。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、アドーラスツズマブエムタンシンである。いくつかの実施形態では、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、トラスツズマブデルクステカンである。

【0245】

アドーラスツズマブエムタンシンの調製、その使用方法、ならびにアドーラスツズマブエムタンシンの医薬組成物の追加の例およびその調製方法は、例えば、米国特許第7,575,748号、同第7,097,840号、および同第8,337,856号(参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)に記載されている。

10

【0246】

本開示の医薬組成物は、薬学の分野で周知の方法のいずれかによって調製することができる。本開示での使用に好適な薬学的に許容される担体には、リン酸緩衝生理食塩水、水、およびエマルジョン(油/水または水/油エマルジョンなど)を含む標準的な医薬担体、緩衝液、および賦形剤のいずれか、ならびに様々な種類の湿潤剤または補助剤が含まれる。好適な医薬担体およびそれらの製剤は、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, 19th ed. 1995)に記載されている。好ましい医薬担体は、活性剤の意図された投与様式に依存する。

【0247】

本開示の医薬組成物は、有効成分としての薬物(例えば、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲート(例えば、トラスツズマブデルクステカンまたはアドーラスツズマブエムタンシン))、またはそれらの任意の薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体もしくは賦形剤もしくは希釈剤の組み合わせを含み得る。医薬組成物は、任意選択で他の治療成分を含み得る。

20

【0248】

組成物(例えば、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲート(例えば、トラスツズマブデルクステカンまたはアドーラスツズマブエムタンシン)を含む)は、従来の医薬配合技法に従って、好適な医薬担体または賦形剤と完全に混合された有効成分として組み合わせることができる。投与に所望される調製物の形態に好適な任意の担体または賦形剤は、本明細書に開示される化合物とともに使用することが企図される。

30

【0249】

医薬組成物には、経口、局所、非経口、肺、経鼻、または直腸投与に好適なものが含まれる。任意の所与の場合における最も好適な投与経路は、がん状態の性質および重症度、ならびに任意選択で、がんのHER2状態または病期にも部分的に依存するであろう。

【0250】

他の医薬組成物には、全身(例えば、経腸または非経口)投与に好適なものが含まれる。全身投与には、経口、直腸、舌下、または唇下投与が含まれる。非経口投与には、例えば、静脈内、筋肉内、細動脈内、皮内、皮下、腹腔内、脳室内、および頭蓋内が含まれる。他の送達様式には、リポソーム製剤、静脈内注入、経皮パッチなどの使用が含まれるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、本開示の医薬組成物は、腫瘍内投与され得る。

40

【0251】

肺投与用の組成物には、本明細書に記載の化合物の粉末(例えば、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲート(例えば、トラスツズマブデルクステカンまたはアドーラスツズマブエムタンシン))、またはそれらの塩、および好適な担体または滑沢剤の粉末からなる乾燥粉末組成物が含まれるが、これらに限定されない。肺投与用の組成物は、当業者に既知の任意の好適な乾燥粉末吸入剤デバイスから吸入することができる。

【0252】

全身投与用の組成物には、本明細書に記載される組成物(例えば、ツカチニブおよび抗

50

HER2抗体-薬物コンジュゲート（例えば、トラスツズマブデルクステカンまたはアド-トラスツズマブエムタンシン））、および好適な担体または賦形剤の粉末からなる乾燥粉末組成物が含まれるが、これらに限定されない。全身投与用の組成物は、錠剤、カプセル、ピル、シロップ、溶液、および懸濁液によって代表され得るが、これらに限定されない。

【0253】

いくつかの実施形態では、組成物（例えば、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲート（例えば、トラスツズマブデルクステカンまたはアド-トラスツズマブエムタンシン））は、医薬界面活性剤をさらに含む。他の実施形態では、組成物はさらに、抗凍結剤を含む。いくつかの実施形態では、抗凍結剤は、グルコース、スクロース、トレハロース、ラクトース、グルタミン酸ナトリウム、PVP、HP β CD、CD、グリセロール、マルトース、マンニトール、およびサッカロースからなる群から選択される。

10

【0254】

本開示で使用するための医薬組成物または薬剤は、1つ以上の生理学的に許容される担体または賦形剤を使用する標準的な技法によって製剤化することができる。好適な医薬担体は、本明細書およびRemington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., University of the Sciences in Philadelphia, Lippencott Williams & Wilkins (2005)に記載されている。

【0255】

組成物の徐放性非経口製剤（例えば、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲート（例えば、トラスツズマブデルクステカンまたはアド-トラスツズマブエムタンシン））は、インプラント、油性注射、または粒子系として作製することができる。送達系の大まかな概要については、Banga, A. J., THERAPEUTIC PEPTIDES AND PROTEINS: FORMULATION, PROCESSING, AND DELIVERY SYSTEMS, Technomic Publishing Company, Inc., Lancaster, PA, (1995)（参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい。粒子系には、ミクロスフェア、微粒子、マイクロカプセル、ナノカプセル、ナノスフェア、およびナノ粒子が含まれる。

20

【0256】

ポリマーは、本開示の組成物のイオン徐放のために使用され得る。制御された薬物送達で使用するための様々な分解性および非分解性ポリマーマトリックスが当技術分野で既知である（Langer R., Accounts Chem. Res., 26: 537-542 (1993)）。例えば、ブロックコポリマーであるpolaxamer 407は、低温では粘性であるが流動性のある液体として存在するが、体温では半固体のゲルを形成する。これは、組換えインターロイキン2およびウレアーゼの製剤化および持続送達のための効果的なビヒクルであることが示されている（Johnston et al., Pharm. Res., 9: 425-434 (1992) および Pec et al., J. Parent. Sci. Tech., 44 (2): 58-65 (1990)）。あるいは、ヒドロキシアパタイトが、タンパク質の徐放のためのマイクロキャリアとして使用されている（Ijntema et al., Int. J. Pharm., 112: 215-224 (1994)）。さらに別の態様では、リポソームは、脂質カプセル化薬物の徐放および薬物標的化のために使用される（Betageri et al., LIPOSOME DRUG DELIVERY SYSTEMS, Technomic Publishing Co., Inc., Lancaster, PA (1993)）。治療用タンパク質の制御送達のための多数のさらなる系が既知である。例えば、米国特許第5,055,303号、同第5,188,837号、同第4,235,871号、同第4,501,728号、同第4,837,028号、同第4,957,735号、および同第5,019,369号、同第5,055,303号、同第5,514,670号、同第5,413,797号、同第5,268,164号、同第5,004,697号、同第4,

30

40

50

902, 505号、同第5, 506, 206号、同第5, 271, 961号、同第5, 254, 342号、ならびに同第5, 534, 496号を参照されたく、これらのそれぞれは、参照により本明細書に組み込まれる。

【0257】

ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲート（例えば、トラスツズマブデルクステカンまたはアド-トラスツズマブエムタンシン）の組み合わせの経口投与に関して、医薬組成物または薬剤は、例えば、薬学的に許容される賦形剤を用いて従来の手段によって調製される錠剤またはカプセルの形態をとることができる。本開示は、（a）希釈剤もしくは充填剤、例えば、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース（例えば、エチルセルロース、微結晶性セルロース）、グリシン、ペクチン、ポリアクリレート、もしくはリン酸水素カルシウム、硫酸カルシウム、（b）滑沢剤、例えば、シリカ、タルカム、ステアリン酸、マグネシウムもしくはカルシウム塩、金属ステアレート、コロイド状二酸化ケイ素、水素化植物油、コーンスターチ、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、もしくはポリエチレングリコール、または錠剤の場合、（c）結合剤、例えば、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、デンプンペースト、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドンもしくはヒドロキシプロピルメチルセルロース、必要に応じて、（d）崩壊剤、例えば、デンプン（例えば、ジャガイモデンプンまたはナトリウムデンプン）、グリコレート、寒天、アルギン酸もしくはそのナトリウム塩、または発泡性混合物、（e）湿潤剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、あるいは（f）吸収剤、着色剤、香味料、および甘味料と一緒に、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲート（例えば、トラスツズマブデルクステカンまたはアド-トラスツズマブエムタンシン）、またはこれらの薬物の乾燥固体粉末を含む錠剤およびゼラチンカプセルを提供する。

10

20

【0258】

錠剤は、当技術分野で既知の方法に従い、フィルムコーティングまたは腸溶コーティングのいずれかであり得る。経口投与用の液体製剤は、例えば、溶液、シロップ、もしくは懸濁液の形態をとることができるか、またはそれらは、使用前に水または他の好適なビヒクルで構成するための乾燥製品として提示することができる。そのような液体調製物は、薬学的に許容される添加剤、例えば、懸濁剤、例えば、ソルビトールシロップ、セルロース誘導体、または水素化食用脂、乳化剤、例えば、レシチンまたはアカシア、非水性ビヒクル、例えば、アーモンド油、油性エステル、エチルアルコール、または留分植物油、および防腐剤、例えば、メチルまたはプロピル-p-ヒドロキシ安息香酸塩またはソルビン酸を用いた従来の手段によって調製することができる。調製物はまた、必要に応じて、緩衝塩、香味料、着色料、または甘味料を含むことができる。必要に応じて、経口投与用の調製物を好適に製剤化して、活性化合物に徐放性を与えることができる。

30

【0259】

ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲート（例えば、トラスツズマブデルクステカンまたはアド-トラスツズマブエムタンシン）の局所投与のための典型的な製剤には、クリーム、軟膏、スプレー、ローション、およびパッチが含まれる。しかしながら、医薬組成物は、任意の種類の投与、例えば、注射器または他のデバイスを用いて、皮内、真皮下、静脈内、筋肉内、皮下、鼻腔内、脳内、気管内、動脈内、腹腔内、膀胱内、胸膜内、冠内、または腫瘍内注射用に製剤化され得る。吸入（例えば、エアロゾル）による投与、または経口もしくは直腸投与用の製剤も企図される。

40

【0260】

経皮用途に好適な製剤は、任意選択で担体とともに、有効量の明細書に記載の1つ以上の化合物を含む。好ましい担体には、宿主の皮膚を通過するのを助けるための吸収性の薬理的に許容される溶媒が含まれる。例えば、経皮デバイスは、支持部材、任意選択で、担体とともに化合物を含むリザーバ、任意選択で、長期にわたって制御された所定の速度で化合物を宿主の皮膚に送達するための速度制御バリア、およびデバイスを皮膚に固定する手段を備える包帯の形態である。マトリックス経皮製剤も使用することができる。

50

【0261】

本明細書に記載の組成物および製剤（例えば、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲート（例えば、トラスツズマブデルクステカンまたはアドー・トラスツズマブエムタンシン））は、注射による、例えば、ボーラス注射または持続注入による非経口投与に製剤化することができる。注射用製剤は、防腐剤を添加した単位剤形、例えば、アンプルまたは複数回投与容器で提示され得る。注射可能な組成物は、好ましくは等張水溶液または懸濁液であり、坐剤は、好ましくは脂肪性エマルジョンまたは懸濁液から調製される。組成物は、滅菌され得るか、または防腐剤、安定剤、湿潤剤もしくは乳化剤、溶液促進剤、浸透圧を調節するための塩、または緩衝液などの補助剤を含み得る。あるいは、有効成分は、使用前に、好適なビヒクル、例えば、滅菌のピロジェンフリー水で構成するための粉末形態であり得る。加えて、それらはまた他の治療的に価値のある物質を含み得る。組成物は、それぞれ、従来の混合、造粒、またはコーティング方法に従い調製される。

10

【0262】

吸入による投与に関して、組成物（例えば、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲート（例えば、トラスツズマブデルクステカンまたはアドー・トラスツズマブエムタンシン）を含む）は、好適な噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、または他の好適なガスを使用して、加圧バックまたはネプライザーからエアロゾルスプレー提示の形態で便利に送達することができる。加圧エアロゾルの場合、投薬量の単位は、計量された量を送達するためのバルブを提供することによって決定することができる。例えば、吸入器または吹送器で使用するためのゼラチンのカプセルおよびカートリッジは、化合物の粉末ミックスおよび好適な粉末基剤、例えば、ラクトースまたはデンプンを含んで製剤化することができる。

20

【0263】

組成物（例えば、ツカチニブおよび抗HER2抗体－薬物コンジュゲート（例えば、トラスツズマブデルクステカンまたはアドー・トラスツズマブエムタンシン）を含む）はまた、直腸組成物、例えば、坐剤または保持浣腸剤、例えば、従来の坐剤基剤、例えば、ココアバターまたは他のグリセリドを含んで製剤化することができる。

【0264】

さらに、有効成分は、デポー調製物として製剤化することができる。そのような長時間作用型製剤は、移植（例えば、皮下または筋肉内）または筋肉内注射によって投与することができる。したがって、例えば、本明細書に記載の化合物のうちの1つ以上は、好適なポリマーまたは疎水性材料（例えば、許容可能な油中のエマルジョンとして）もしくはイオン交換樹脂とともに、または難溶性誘導体として、例えば、難溶性塩として製剤化することができる。

30

【0265】

ツカチニブの医薬組成物

いくつかの実施形態では、ツカチニブおよび薬学的に許容される担体を含む医薬組成物が本明細書で提供され、医薬組成物は、固体分散体のツカチニブを含む。

40

【0266】

固体分散体は、一般に、原薬および分散ポリマーを好適な溶媒に溶解して供給溶液を形成することによって調製され、次いで、供給溶液を噴霧乾燥して固体分散体を形成する（そして溶媒を除去する）ことができる。噴霧乾燥は既知のプロセスである。噴霧乾燥は、一般に、ツカチニブおよび分散体ポリマーを好適な溶媒に溶解して、供給溶液を調製することによって行われる。供給溶液は、噴霧器を介して乾燥チャンバーにポンプで送ることができる。供給溶液は、2流体超音波処理ノズル、圧力ノズル、回転ノズル、および2流体非超音波処理ノズルなどの当技術分野で既知の従来の手段によって噴霧化することができる。次に、溶媒を乾燥チャンバー内で除去して、固体分散体を形成する。典型的な乾燥チャンバーでは、強制空気、窒素、窒素富化空気、またはアルゴンなどの高温ガスを使用

50

して粒子を乾燥させる。乾燥チャンバーのサイズは、粒子の特性または処理量を達成するために調整することができる。固体分散体は、好ましくは従来の噴霧乾燥技法によって調製されるが、溶融押出、凍結乾燥、回転蒸発、ドラム乾燥、または他の溶媒除去プロセスなどの当技術分野で既知の他の技法を使用することができる。

【0267】

いくつかの実施形態では、固体分散体を調製するプロセスが提供され、これには、(a) ツカチニブおよび分散体ポリマーを好適な溶媒に溶解することと、(b) 溶媒を蒸発させて固体分散体を形成することが含まれる。ある特定の実施形態では、ステップ(b)における溶媒の蒸発は、噴霧乾燥、溶融押出、凍結乾燥、回転蒸発、ドラム乾燥、または他の溶媒除去プロセスによって実施される。

10

【0268】

ある特定の実施形態では、分散体ポリマーは、PVP-VA、メチルアクリル酸メタクリル酸メチルコポリマー、HPMCP、CAP、HPMCAS、およびHPMC、ならびにそれらの混合物から選択される。ある特定の実施形態では、分散体ポリマーは、PVP-VA、メチルアクリル酸メタクリル酸メチルコポリマー、HPMCP、CAP、HPMCAS、およびHPMCから選択される。ある特定の実施形態では、分散体ポリマーは、PVP-VA、Eudragit (登録商標) L100、HPMCP H-55、CAP、HPMCASグレードM、HPMC、およびそれらの混合物から選択される。ある特定の実施形態では、分散体ポリマーは、PVP-VA、Eudragit (登録商標) L100、HPMCP H-55、CAP、HPMCASグレードM、およびHPMCから選

20

【0269】

ある特定の実施形態では、分散体ポリマーは、PVP-VA、メチルアクリル酸メタクリル酸メチルコポリマー、HPMCP、CAP、およびHPMCAS、ならびにそれらの混合物から選択される。ある特定の実施形態では、分散体ポリマーは、PVP-VA、メチルアクリル酸メタクリル酸メチルコポリマー、HPMCP、CAP、およびHPMCASから選択される。ある特定の実施形態では、分散体ポリマーは、PVP-VA、Eudragit (登録商標) L100、HPMCP H-55、CAP、およびHPMCASグレードM、ならびにそれらの混合物から選択される。ある特定の実施形態では、分散体ポリマーは、PVP-VA、Eudragit (登録商標) L100、HPMCP H-55、CAP、およびHPMCASグレードMから選択される。

30

【0270】

ある特定の実施形態では、分散体ポリマーは、PVP-VA、メチルアクリル酸メタクリル酸メチルコポリマー、HPMCP、CAP、およびHPMC、ならびにそれらの混合物から選択される。ある特定の実施形態では、分散体ポリマーは、PVP-VA、メチルアクリル酸メタクリル酸メチルコポリマー、HPMCP、CAP、およびHPMCから選択される。ある特定の実施形態では、分散体ポリマーは、PVP-VA、Eudragit (登録商標) L100、HPMCP H-55、CAP、およびHPMC、ならびにそれらの混合物から選択される。ある特定の実施形態では、分散体ポリマーは、PVP-VA、Eudragit (登録商標) L100、HPMCP H-55、CAP、およびHPMCから選

40

【0271】

ある特定の実施形態では、分散体ポリマーは、PVP-VA、メチルアクリル酸メタクリル酸メチルコポリマー、HPMCP、およびCAP、ならびにそれらの混合物から選択される。ある特定の実施形態では、分散体ポリマーは、PVP-VA、メチルアクリル酸メタクリル酸メチルコポリマー、HPMCP、およびCAPから選択される。ある特定の実施形態では、分散体ポリマーは、PVP-VA、Eudragit (登録商標) L100、HPMCP H-55、およびCAP、ならびにそれらの混合物から選択される。ある特定の実施形態では、分散体ポリマーは、PVP-VA、Eudragit (登録商標) L100、HPMCP H-55、およびCAPから選択される。ある特定の実施形態

50

では、分散体ポリマーは、PVP-V Aである。

【0272】

ある特定の実施形態では、分散体ポリマーは、メチルアクリル酸メタクリル酸メチルコポリマーである。ある特定の実施形態では、分散体ポリマーは、Eudragit（登録商標）である。ある特定の実施形態では、分散体ポリマーは、Eudragit（登録商標）L100である。

【0273】

ある特定の実施形態では、分散体ポリマーは、HPMCPである。ある特定の実施形態では、分散体ポリマーは、HPMCP H-55である。

【0274】

ある特定の実施形態では、分散体ポリマーは、CAPである。

【0275】

ある特定の実施形態では、分散体ポリマーは、HPMCASである。ある特定の実施形態では、分散体ポリマーは、HPMCASグレードMである。

【0276】

ある特定の実施形態では、分散体ポリマーは、好ましくは中性または塩基性である。

【0277】

ある特定の実施形態では、分散体ポリマーは、PVP-V AおよびHPMCから選択される。ある特定の実施形態では、分散体ポリマーは、HPMCである。

【0278】

好適な溶媒は、ツカチニブおよび分散体ポリマーの両方が適切な溶解度（1mg/mLを超える溶解度）を有する溶媒または溶媒の混合物である。固体分散体の各構成要素（すなわち、ツカチニブおよび分散体ポリマー）が所望の溶解度を得るために異なる溶媒を必要とする場合、溶媒の混合物を使用することができる。溶媒は、揮発性であり得、沸点が150℃以下である。加えて、溶媒は毒性が比較的低く、The International Committee on Harmonization（「ICH」）のガイドラインに受け入れられるレベルまで分散液から除去する必要がある。このレベルまで溶媒を除去するには、トレイ乾燥などの後続の処理ステップが必要になる場合がある。好適な溶媒の例には、メタノール（「MeOH」）、エタノール（「EtOH」）、n-プロパノール、イソプロパノール（「IPA」）、およびブタノールなどのアルコール、アセトン、メチルエチルケトン（「MEK」）、およびメチルイソブチルケトンなどのケトン、酢酸エチル（「EA」）および酢酸プロピルなどのエステル、ならびにテトラヒドロフラン（「THF」）、アセトニトリル（「ACN」）、塩化メチレン、トルエン、および1,1,1-トリクロロエタンなどの様々な他の溶媒が含まれるが、これらに限定されない。酢酸ジメチルまたはジメチルスルホキシド（「DMSO」）などの低揮発性溶媒を使用することができる。ポリマーおよびツカチニブが噴霧乾燥プロセスを実行可能にするのに十分に可溶性である限り、溶媒と水との混合物を使用することもできる。一般に、低溶解度の薬物の疎水性のため、非水溶媒が使用されてもよく、これは、溶媒が約10重量%未満の水を含むことを意味する。

【0279】

ある特定の実施形態では、好適な溶媒は、MeOHおよびTHF、ならびにそれらの混合物から選択される。ある特定の実施形態では、好適な溶媒は、約1:3のMeOH:THF溶媒系である。ある特定の実施形態では、好適な溶媒は、1:3のMeOH:THF溶媒系である。

【0280】

ある特定の実施形態では、好適な溶媒は、MeOH、THF、および水、ならびにそれらの混合物から選択される。ある特定の実施形態では、好適な溶媒は、MeOH、THF、および水から選択される。ある特定の実施形態では、好適な溶媒は、約80:10:10のTHF:MeOH:水溶媒系である。ある特定の実施形態では、好適な溶媒は、80:10:10のTHF:MeOH:水溶媒系である。ある特定の実施形態では、好適な溶

媒は、約 82 : 8 : 10 の THF : MeOH : 水溶媒系である。ある特定の実施形態では、好適な溶媒は、82 : 8 : 10 の THF : MeOH : 水溶媒系である。ある特定の実施形態では、好適な溶媒は、約 82.2 : 8.2 : 9.6 の THF : MeOH : 水溶媒系である。ある特定の実施形態では、好適な溶媒は、82.2 : 8.2 : 9.6 の THF : MeOH : 水溶媒系である。

【0281】

ある特定の実施形態では、固体分散体中のツカチニブの量は、分散体ポリマーに対して約 0.1 重量%～約 70 重量%の範囲である。ある特定の実施形態では、固体分散体中のツカチニブの量は、分散体ポリマーに対して 0.1 重量%～70 重量%の範囲である。

【0282】

ある特定の実施形態では、固体分散体中のツカチニブの量は、分散体ポリマーに対して約 1 重量%～約 60 重量%の範囲である。ある特定の実施形態では、固体分散体中のツカチニブの量は、分散体ポリマーに対して 1 重量%～60 重量%の範囲である。

【0283】

ある特定の実施形態では、固体分散体中のツカチニブの量は、分散体ポリマーに対して約 5 重量%～約 60 重量%の範囲である。ある特定の実施形態では、固体分散体中のツカチニブの量は、分散体ポリマーに対して 5 重量%～60 重量%の範囲である。

【0284】

ある特定の実施形態では、固体分散体中のツカチニブの量は、分散体ポリマーに対して約 55 重量%～約 65 重量%の範囲である。ある特定の実施形態では、固体分散体中のツカチニブの量は、分散体ポリマーに対して 55 重量%～65 重量%の範囲である。ある特定の実施形態では、固体分散体中のツカチニブの量は、分散体ポリマーに対して約 60 重量%である。ある特定の実施形態では、固体分散体中のツカチニブの量は、分散体ポリマーに対して 60 重量%である。

【0285】

ある特定の実施形態では、固体分散体中のツカチニブの量は、分散体ポリマーに対して約 25 重量%～約 35 重量%の範囲である。ある特定の実施形態では、固体分散体中のツカチニブの量は、分散体ポリマーに対して 25 重量%～35 重量%の範囲である。ある特定の実施形態では、固体分散体中のツカチニブの量は、分散体ポリマーに対して約 30 重量%である。ある特定の実施形態では、固体分散体中のツカチニブの量は、分散体ポリマーに対して 30 重量%である。

【0286】

ある特定の実施形態では、固体分散体中のツカチニブの量は、分散体ポリマーに対して約 45 重量%～約 55 重量%の範囲である。ある特定の実施形態では、固体分散体中のツカチニブの量は、分散体ポリマーに対して 45 重量%～55 重量%の範囲である。ある特定の実施形態では、固体分散体中のツカチニブの量は、分散体ポリマーに対して約 50 重量%である。ある特定の実施形態では、固体分散体中のツカチニブの量は、分散体ポリマーに対して 50 重量%である。

【0287】

ある特定の実施形態では、固体分散体は、非晶質固体分散体である。

【0288】

別の実施形態は、固体分散体のツカチニブおよび分散体ポリマー、ならびに担体または賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0289】

好適な担体および賦形剤は、当業者に周知であり、例えば、Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004, Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelp

10

20

30

40

50

hia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000、および Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005 に詳細に記載されている。

【0290】

医薬組成物はまた、薬物、すなわち、本明細書に記載の化合物またはその医薬組成物の洗練された提示を提供するため、または医薬品、すなわち、薬剤の製造を助けるために、緩衝液、分散剤、界面活性剤、湿潤剤、滑沢剤、乳化剤、懸濁剤、防腐剤、抗酸化剤、不透明化剤 (opaquing agent)、流動促進剤、加工助剤、着色剤、甘味料、芳香剤、香味料、希釈剤、および他の既知の添加剤などの1つ以上の追加の構成要素を含み得る (上記の Ansell、Gennaro、および Rowe を参照されたい)。医薬組成物の構成要素は、薬学的に許容されなければならない。

10

【0291】

ある特定の実施形態は、(a) 約1～約70重量%の固体分散体のツカチニブ、(b) 約0.1～約20重量%の崩壊剤、(c) 約0.1～約25重量%のオスモゲン (osmogen)、(d) 約0.1～約10重量%の流動促進剤、(e) 約0.1～約10重量%の滑沢剤、および (f) 約0.1～約25重量%の結合剤／希釈剤を含む医薬組成物を提供する。

【0292】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、(a) 1～70重量%の固体分散体のツカチニブ、(b) 0.1～20重量%の崩壊剤、(c) 0.1～25重量%のオスモゲン、(d) 0.1～10重量%の流動促進剤、(e) 0.1～10重量%の滑沢剤、および (f) 0.1～25重量%の結合剤／希釈剤を含む。

20

【0293】

ある特定の実施形態は、(a) 約25～約60重量%の固体分散体のツカチニブ、(b) 約5～約15重量%の崩壊剤、(c) 約15～約25重量%のオスモゲン、(d) 約0.1～約3重量%の流動促進剤、(e) 約0.1～約3重量%の滑沢剤、および (f) 約10～約25重量%の結合剤／希釈剤を含む医薬組成物を提供する。

【0294】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、(a) 25～60重量%の固体分散体のツカチニブ、(b) 5～15重量%の崩壊剤、(c) 15～25重量%のオスモゲン、(d) 0.1～3重量%の流動促進剤、(e) 0.1～3重量%の滑沢剤、および (f) 10～25重量%の結合剤／希釈剤を含む。

30

【0295】

ある特定の実施形態は、(a) 約40～約60重量%の固体分散体のツカチニブ、(b) 約5～約15重量%の崩壊剤、(c) 約15～約25重量%のオスモゲン、(d) 約0.1～約3重量%の流動促進剤、(e) 約0.1～約3重量%の滑沢剤、および (f) 約10～約25重量%の結合剤／希釈剤を含む医薬組成物を提供する。

【0296】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、(a) 40～60重量%の固体分散体のツカチニブ、(b) 5～15重量%の崩壊剤、(c) 15～25重量%のオスモゲン、(d) 0.1～3重量%の流動促進剤、(e) 0.1～3重量%の滑沢剤、および (f) 10～25重量%の結合剤／希釈剤を含む。

40

【0297】

ある特定の実施形態は、(a) 約1～約70重量%の固体分散体のツカチニブ、(b) 約0.1～約20重量%の崩壊剤、(c) 約0.1～約25重量%のオスモゲン、(d) 約0.1～約10重量%の流動促進剤、(e) 約0.1～約10重量%の滑沢剤、および (f) 約0.1～約25重量%の充填剤を含む医薬組成物を提供する。

【0298】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、(a) 1～70重量%の固体分散体のツカチ

50

ニブ、(b) 0.1～20重量%の崩壊剤、(c) 0.1～25重量%のオスモゲン、(d) 0.1～10重量%の流動促進剤、(e) 0.1～10重量%の滑沢剤、および(f) 0.1～25重量%の充填剤を含む。

【0299】

ある特定の実施形態は、(a) 約25～約60重量%の固体分散体のツカチニブ、(b) 約1～約10重量%の崩壊剤、(c) 約15～約25重量%のオスモゲン、(d) 約0.1～約3重量%の流動促進剤、(e) 約0.1～約3重量%の滑沢剤、および(f) 約10～約25重量%の充填剤を含む医薬組成物を提供する。

【0300】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、(a) 25～60重量%の固体分散体のツカチニブ、(b) 1～10重量%の崩壊剤、(c) 15～25重量%のオスモゲン、(d) 0.1～3重量%の流動促進剤、(e) 0.1～3重量%の滑沢剤、および(f) 10～25重量%の充填剤を含む。

10

【0301】

ある特定の実施形態は、(a) 約40～約60重量%の固体分散体のツカチニブ、(b) 約1～約10重量%の崩壊剤、(c) 約15～約25重量%のオスモゲン、(d) 約0.1～約3重量%の流動促進剤、(e) 約0.1～約3重量%の滑沢剤、および(f) 約10～約25重量%の充填剤を含む医薬組成物を提供する。

【0302】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、(a) 40～60重量%の固体分散体のツカチニブ、(b) 1～10重量%の崩壊剤、(c) 15～25重量%のオスモゲン、(d) 0.1～3重量%の流動促進剤、(e) 0.1～3重量%の滑沢剤、および(f) 10～25重量%の充填剤を含む。

20

【0303】

ある特定の実施形態では、オスモゲンは、NaClおよびKCl、ならびにそれらの混合物から選択される。

【0304】

ある特定の実施形態では、滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウムである。

【0305】

ある特定の実施形態では、流動促進剤は、コロイド状二酸化ケイ素である。

30

【0306】

ある特定の実施形態では、結合剤／希釈剤は、微結晶性セルロースである。ある特定の実施形態では、結合剤／希釈剤は、結合剤および希釈剤の両方として機能する。

【0307】

ある特定の実施形態では、結合剤は、微結晶性セルロースである。

【0308】

ある特定の実施形態では、希釈剤は、微結晶性セルロースである。

【0309】

ある特定の実施形態では、充填剤は、ラクトースである。

【0310】

ある特定の実施形態では、崩壊剤は、クロスポビドンおよび重炭酸ナトリウム(NaHCO₃)、ならびにそれらの混合物から選択される。ある特定の実施形態では、崩壊剤は、クロスポビドンおよび重炭酸ナトリウムから選択される。ある特定の実施形態では、崩壊剤は、重炭酸ナトリウムである。ある特定の実施形態では、崩壊剤は、クロスポビドンである。

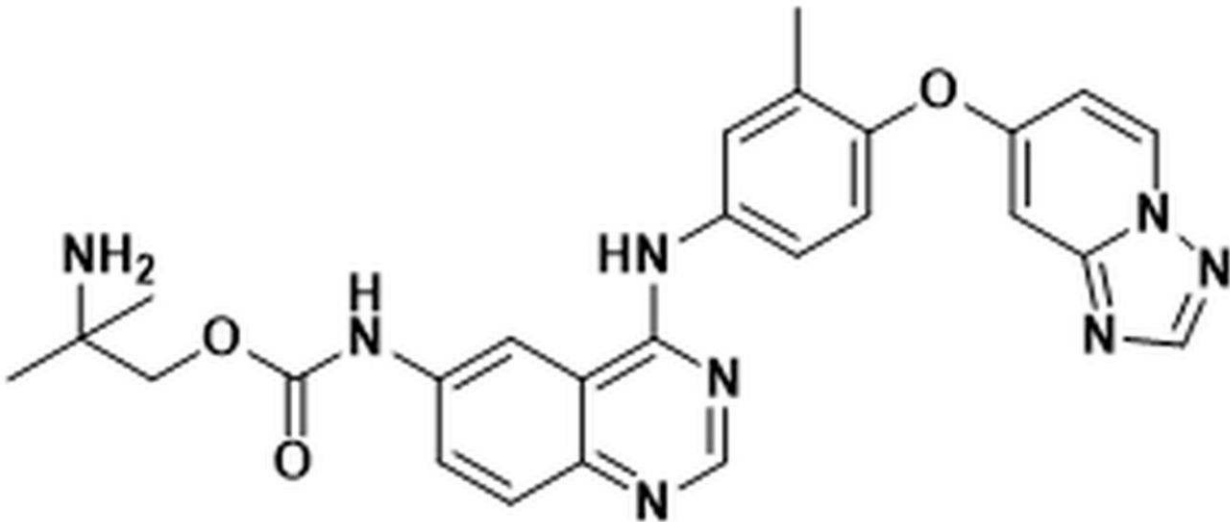
40

【0311】

ある特定の実施形態では、組成物は、重炭酸ナトリウムを含む。ツカチニブは、加水分解または他の手段により、カルバメート不純物にゆっくりと分解する可能性がある。

50

【化 2】



10

重炭酸ナトリウムは、カルバメート不純物への分解を遅らせるのに役立つ。重炭酸ナトリウムはまた、錠剤が異なる湿度に曝露された場合、一貫した錠剤の崩壊をもたらすのに役立つ。

20

【0312】

ある特定の実施形態は、(a) ツカチニブ、および (b) 重炭酸ナトリウムを含む医薬組成物を提供する。

【0313】

ある特定の実施形態は、(a) 約1～約70重量%の固体分散体のツカチニブ、および (b) 約0.1～約30重量%の重炭酸ナトリウムを含む医薬組成物を提供する。

【0314】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、(a) 1～70重量%の固体分散体のツカチニブ、および (b) 0.1～30重量%の重炭酸ナトリウムを含む。

【0315】

ある特定の実施形態は、(a) 約1～約70重量%の固体分散体のツカチニブ、(b) 約0.1～約30重量%の重炭酸ナトリウムを含み、(c) 残りの重量は、他の薬学的に許容される賦形剤および担体である、医薬組成物を提供する。

30

【0316】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、(a) 1～70重量%の固体分散体のツカチニブ、(b) 0.1～30重量%の重炭酸ナトリウムを含み、(c) 残りの重量は、他の薬学的に許容される賦形剤および担体である。

【0317】

ある特定の実施形態は、(a) 約25～約60重量%の固体分散体のツカチニブ、および (b) 約1～約15重量%の重炭酸ナトリウムを含む医薬組成物を提供する。

【0318】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、(a) 25～60重量%の固体分散体のツカチニブ、および (b) 1～15重量%の重炭酸ナトリウムを含む。

40

【0319】

ある特定の実施形態は、(a) 約25～約60重量%の固体分散体のツカチニブ、(b) 約1～約15重量%の重炭酸ナトリウムを含み、(c) 残りの重量は、他の薬学的に許容される賦形剤および担体である、医薬組成物を提供する。

【0320】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、(a) 25～60重量%の固体分散体のツカチニブ、(b) 1～15重量%の重炭酸ナトリウムを含み、(c) 残りの重量は、他の薬学的に許容される賦形剤および担体である。

50

【0321】

ある特定の実施形態は、(a) 約40～約60重量%の固体分散体のツカチニブ、および(b) 約1～約15重量%の重炭酸ナトリウムを含む医薬組成物を提供する。

【0322】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、(a) 40～60重量%の固体分散体のツカチニブ、および(b) 1～15重量%の重炭酸ナトリウムを含む。

【0323】

ある特定の実施形態は、(a) 約40～約60重量%の固体分散体のツカチニブ、(b) 約1～約15重量%の重炭酸ナトリウムを含み、(c) 残りの重量は、他の薬学的に許容される賦形剤および担体である、医薬組成物を提供する。

10

【0324】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、(a) 40～60重量%の固体分散体のツカチニブ、(b) 1～15重量%の重炭酸ナトリウムを含み、(c) 残りの重量は、他の薬学的に許容される賦形剤および担体である。

【0325】

ある特定の実施形態は、(a) 約40～約60重量%の固体分散体のツカチニブ、(b) 約5～約15重量%の崩壊剤(クロスポビドン、重炭酸ナトリウム(NaHCO_3)、およびそれらの混合物の群から選択される)、(c) 約15～約25重量%のオスモゲン(NaCl 、 KCl 、およびそれらの混合物からなる群から選択される)、(d) 約0.1～約3重量%の流動促進剤(コロイド状二酸化ケイ素である)、(e) 約0.1～約3重量%の滑沢剤(ステアリン酸マグネシウムである)、および(f) 約10～約25重量%の結合剤/希釈剤(微結晶性セルロースである)を含む医薬組成物を提供する。

20

【0326】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、(a) 40～60重量%の固体分散体のツカチニブ、(b) 5～15重量%の崩壊剤(クロスポビドン、重炭酸ナトリウム(NaHCO_3)、およびそれらの混合物の群から選択される)、(c) 15～25重量%のオスモゲン(NaCl 、 KCl 、およびそれらの混合物からなる群から選択される)、(d) 0.1～3重量%の流動促進剤(コロイド状二酸化ケイ素である)、(e) 0.1～3重量%の滑沢剤(ステアリン酸マグネシウムである)、および(f) 10～25重量%の結合剤/希釈剤(微結晶性セルロースである)を含む。

30

【0327】

ある特定の実施形態は、(a) 約40～約60重量%の固体分散体のツカチニブ、(b) 約1～約10重量%の崩壊剤(クロスポビドン、重炭酸ナトリウム(NaHCO_3)、およびそれらの混合物の群から選択される)、(c) 約15～約25重量%のオスモゲン(NaCl 、 KCl 、およびそれらの混合物からなる群から選択される)、(d) 約0.1～約3重量%の流動促進剤(コロイド状二酸化ケイ素である)、(e) 約0.1～約3重量%の滑沢剤(ステアリン酸マグネシウムである)、および(f) 約10～約25重量%の充填剤(ラクトースである)を含む医薬組成物を提供する。

【0328】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、(a) 40～60重量%の固体分散体のツカチニブ、(b) 1～10重量%の崩壊剤(クロスポビドン、重炭酸ナトリウム(NaHCO_3)、およびそれらの混合物の群から選択される)、(c) 15～25重量%のオスモゲン(NaCl 、 KCl 、およびそれらの混合物からなる群から選択される)、(d) 0.1～3重量%の流動促進剤(コロイド状二酸化ケイ素である)、(e) 0.1～3重量%の滑沢剤(ステアリン酸マグネシウムである)、および(f) 10～25重量%の充填剤(ラクトースである)を含む。

40

【0329】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、以下からなる群から選択される：

50

【表 2】

機能	成分	ブレンドの%
API	固体分散体のツカチニブ	約 50
崩壊剤	クロスボビドン- Polyplasdone(登録商標)	約 6
オスモゲン	NaCl	約 5
オスモゲン	KCl	約 5
流動促進剤	コロイド状二酸化ケイ素	約 0.5
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム	約 0.25
顆粒外		
結合剤/希釈剤	微結晶性 セルロース-Avicel(登録商標)	約 19.25
オスモゲン	NaCl	約 4.625
オスモゲン	KCl	約 4.625
崩壊剤	Polyplasdone	約 4
流動促進剤	コロイド状二酸化ケイ素	約 0.5
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム	約 0.25

10

20

30

40

50

【表 3】

機能	成分	ブレンドの%
API	固体分散体のツカチニブ	約 50
崩壊剤	クロスポビドン- Polyplasdone(登録商標)	約 6
崩壊剤	NaHCO ₃	約 3
オスモゲン	NaCl	約 5
オスモゲン	KCl	約 5
流動促進剤	コロイド状二酸化ケイ素	約 0.5
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム	約 0.25
顆粒外		
結合剤/希釈剤	微結晶性 セルロース-Avicel(登録商標)	約 16.25
オスモゲン	NaCl	約 4.625
オスモゲン	KCl	約 4.625
崩壊剤	Polyplasdone	約 4
流動促進剤	コロイド状二酸化ケイ素	約 0.5
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム	約 0.25

10

20

【表 4】

機能	成分	ブレンドの%
API	固体分散体のツカチニブ	約 50
崩壊剤	クロスポビドン- Polyplasdone(登録商標)	約 6
オスモゲン	NaCl	約 10.625
オスモゲン	KCl	約 10.625
充填剤	ラクトース	約 21.25
流動促進剤	コロイド状二酸化ケイ素	約 0.5
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム	約 0.25
顆粒外		
流動促進剤	コロイド状二酸化ケイ素	約 0.5
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム	約 0.25

30

40

【0330】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、以下からなる群から選択される：

50

【表 5】

機能	成分	ブレンドの%
API	固体分散体のツカチニブ	50
崩壊剤	クロスポビドン- Polyplasdone(登録商標)	6
オスモゲン	NaCl	5
オスモゲン	KCl	5
流動促進剤	コロイド状二酸化ケイ素	0.5
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム	0.25
顆粒外		
結合剤/希釈剤	微結晶性 セルロース-Avicel(登録商標)	19.25
オスモゲン	NaCl	4.625
オスモゲン	KCl	4.625
崩壊剤	Polyplasdone	4
流動促進剤	コロイド状二酸化ケイ素	0.5
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム	0.25

10

20

30

40

50

【表 6】

機能	成分	ブレンドの%
API	固体分散体のツカチニブ	50
崩壊剤	クロスポビドン- Polyplasdone(登録商標)	6
崩壊剤	NaHCO ₃	3
オスモゲン	NaCl	5
オスモゲン	KCl	5
流動促進剤	コロイド状二酸化ケイ素	0.5
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム	0.25
顆粒外		
結合剤/希釈剤	微結晶性 セルロース-Avicel(登録商標)	16.25
オスモゲン	NaCl	4.625
オスモゲン	KCl	4.625
崩壊剤	Polyplasdone	4
流動促進剤	コロイド状二酸化ケイ素	0.5
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム	0.25

10

20

【表 7】

機能	成分	ブレンドの%
API	固体分散体のツカチニブ	50
崩壊剤	クロスポビドン- Polyplasdone(登録商標)	6
オスモゲン	NaCl	10.625
オスモゲン	KCl	10.625
充填剤	ラクトース	21.25
流動促進剤	コロイド状二酸化ケイ素	0.5
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム	0.25
顆粒外		
流動促進剤	コロイド状二酸化ケイ素	0.5
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム	0.25

30

40

【0331】

医薬組成物は、好ましくは、治療有効量のツカチニブを含む。しかしながら、いくつかの実施形態では、各個々の用量は、治療有効量のツカチニブの一部を含み、そのため、組

50

成物の複数の用量が必要とされ得る（例えば、2つ以上の錠剤が治療有効量に必要なものである）。したがって、この用途において、医薬組成物が治療有効量を含むと述べている場合、それは、組成物が1用量（例えば、1錠）または複数の用量（例えば、2錠）であり得ることを意味する。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、1～500mgのツカチニブを含む。

【0332】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、約25～約400mgのツカチニブを含む。
ある特定の実施形態では、医薬組成物は、25～400mgのツカチニブを含む。

【0333】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、約25～約100mg（例えば、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、約50mg、約55mg、約60mg、約65mg、約70mg、約75mg、約80mg、約85mg、約90mg、約95mg、約100mg）のツカチニブを含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、25～100mg（例えば、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg）のツカチニブを含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、約25～約75mgのツカチニブを含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、25～75mgのツカチニブを含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、約50mgのツカチニブを含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、50mgのツカチニブを含む。前述の実施形態のいくつかでは、医薬組成物は、錠剤として製剤化される。非限定的な例として、医薬組成物は、錠剤として製剤化され、50mgのツカチニブを含む。

【0334】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、約100～約300mg（例えば、約100mg、約110mg、約120mg、約130mg、約140mg、約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mg、約200mg、約210mg、約220mg、約230mg、約240mg、約250mg、約260mg、約270mg、約280mg、約290mg、約300mg）のツカチニブを含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、100～300mg（例えば、100mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、260mg、270mg、280mg、290mg、300mg）のツカチニブを含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、約100～約200mgのツカチニブを含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、100～200mgのツカチニブを含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、約125～約175mgのツカチニブを含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、125～175mgのツカチニブを含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、約150mgのツカチニブを含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、150mgのツカチニブを含む。前述の実施形態のいくつかでは、医薬組成物は、錠剤として製剤化される。非限定的な例として、医薬組成物は、錠剤として製剤化され、150mgのツカチニブを含む。

【0335】

本明細書に記載の医薬組成物は、治療される状態に適切な任意の便利な経路によって投与することができる。好適な経路には、経口、非経口（皮下、筋肉内、静脈内、動脈内、皮内、髄腔内、および硬膜外を含む）、経皮、直腸、経鼻、局所（頬側および舌下を含む）、眼、膣、腹腔内、肺内、および鼻腔内が含まれる。非経口投与が所望される場合、組成物は滅菌であり、注射または注入に好適な溶液または懸濁液の形態である。

【0336】

化合物は、任意の便利な投与形態、例えば、錠剤、粉末、カプセル、分散液、懸濁液、シロップ、スプレー、坐剤、ゲル、エマルジョン、パッチなどで投与することができる。

【0337】

10

20

30

40

50

本明細書に記載の医薬組成物は、典型的には、経口投与される。本明細書に記載の医薬組成物は、典型的には、錠剤、カプレット、硬質もしくは軟質ゼラチンカプセル、ピル、顆粒、または懸濁液として投与される。

【0338】

ツカチニブの医薬組成物およびその調製方法の追加の例は、米国特許第9,457,093号（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載されている。

【0339】

本明細書に記載の医薬組成物は、1つ以上のツカチニブの多形を含み得る。ツカチニブの例示的な多形およびその調製方法は、米国特許第9,168,254号（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載されている。

10

【0340】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、非晶質ツカチニブを含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物中のツカチニブは、実質的に非晶質（例えば、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、または少なくとも95%非晶質）である。

【0341】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ツカチニブの結晶性多形を含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物中のツカチニブは、実質的に結晶性（例えば、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、または少なくとも95%結晶性）である。

【0342】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、米国特許第9,168,254号に記載される多形態Aのツカチニブを含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物中のツカチニブは、実質的に形態A（例えば、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、または少なくとも95%形態A）である。

20

【0343】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、米国特許第9,168,254号に記載される多形態Bのツカチニブを含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物中のツカチニブは、実質的に形態B（例えば、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、または少なくとも95%形態B）である。

【0344】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、米国特許第9,168,254号に記載される多形態Cのツカチニブを含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物中のツカチニブは、実質的に形態C（例えば、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、または少なくとも95%形態C）である。

30

【0345】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、米国特許第9,168,254号に記載される多形態Dのツカチニブを含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物中のツカチニブは、実質的に形態D（例えば、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、または少なくとも95%形態D）である。

【0346】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、米国特許第9,168,254号に記載される多形態Eのツカチニブを含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物中のツカチニブは、実質的に形態E（例えば、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、または少なくとも95%形態E）である。

40

【0347】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、米国特許第9,168,254号に記載される多形態Fのツカチニブを含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物中のツカチニブは、実質的に形態F（例えば、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、または少なくとも95%形態F）である。

【0348】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、米国特許第9,168,254号に記載され

50

る多形形態 G のツカチニブを含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物中のツカチニブは、実質的に形態 G（例えば、少なくとも 80 %、少なくとも 85 %、少なくとも 90 %、または少なくとも 95 % 形態 G）である。

【0349】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、米国特許第 9, 168, 254 号に記載される多形形態 H のツカチニブを含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物中のツカチニブは、実質的に形態 H（例えば、少なくとも 80 %、少なくとも 85 %、少なくとも 90 %、または少なくとも 95 % 形態 H）である。

【0350】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、米国特許第 9, 168, 254 号に記載される多形形態 I のツカチニブを含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物中のツカチニブは、実質的に形態 I（例えば、少なくとも 80 %、少なくとも 85 %、少なくとも 90 %、または少なくとも 95 % 形態 I）である。

10

【0351】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、米国特許第 9, 168, 254 号に記載される多形形態 J のツカチニブを含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物中のツカチニブは、実質的に形態 J（例えば、少なくとも 80 %、少なくとも 85 %、少なくとも 90 %、または少なくとも 95 % 形態 J）である。

【0352】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、米国特許第 9, 168, 254 号に記載される多形形態 K のツカチニブを含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物中のツカチニブは、実質的に形態 K（例えば、少なくとも 80 %、少なくとも 85 %、少なくとも 90 %、または少なくとも 95 % 形態 K）である。

20

【0353】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、米国特許第 9, 168, 254 号に記載される多形形態 L のツカチニブを含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物中のツカチニブは、実質的に形態 L（例えば、少なくとも 80 %、少なくとも 85 %、少なくとも 90 %、または少なくとも 95 % 形態 L）である。

【0354】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、米国特許第 9, 168, 254 号に記載される多形形態 M のツカチニブを含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物中のツカチニブは、実質的に形態 M（例えば、少なくとも 80 %、少なくとも 85 %、少なくとも 90 %、または少なくとも 95 % 形態 M）である。

30

【0355】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、米国特許第 9, 168, 254 号に記載される多形形態 N のツカチニブを含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物中のツカチニブは、実質的に形態 N（例えば、少なくとも 80 %、少なくとも 85 %、少なくとも 90 %、または少なくとも 95 % 形態 N）である。

【0356】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、米国特許第 9, 168, 254 号に記載される多形形態 O のツカチニブを含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物中のツカチニブは、実質的に形態 O（例えば、少なくとも 80 %、少なくとも 85 %、少なくとも 90 %、または少なくとも 95 % 形態 O）である。

40

【0357】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、米国特許第 9, 168, 254 号に記載される多形形態 P のツカチニブを含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物中のツカチニブは、実質的に形態 P（例えば、少なくとも 80 %、少なくとも 85 %、少なくとも 90 %、または少なくとも 95 % 形態 P）である。

【0358】

I. 製造品およびキット

50

別の態様では、本開示は、対象における乳がんの影響を治療または改善するための製造品またはキットを提供し、製造品またはキットは、本開示の医薬組成物（例えば、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲート（例えば、トラスツズマブデルクステカンまたはアド-トラスツズマブエムタンシン）を含む医薬組成物）を含む。

【0359】

製造品またはキットは、乳がん、特にHER2陽性および／または転移性乳がんの影響を治療または改善するのに好適である。いくつかの実施形態では、がんは、進行性がんである。いくつかの他の実施形態では、がんは、薬物耐性がんである。場合によっては、がんは、多剤耐性がんである。

【0360】

本開示の様々な方法を実施するための材料および試薬は、方法の実行を容易にするために、製造品またはキットで提供され得る。本明細書で使用される場合、「キット」という用語は、プロセス、アッセイ、分析、または操作を容易にする物品の組み合わせを含む。特に、本開示のキットは、例えば、診断、予後、療法などを含む広範囲の用途において有用性を見出す。

【0361】

製造品またはキットは、化学試薬および他の構成要素を含み得る。加えて、本開示の製造品またはキットは、ユーザに対する説明書、ツカチニブおよび抗HER2抗体-薬物コンジュゲート（例えば、トラスツズマブデルクステカンまたはアド-トラスツズマブエムタンシン）またはそれらの医薬組成物の組み合わせを投与するための装置および試薬、試料管、ホルダ、トレイ、ラック、皿、プレート、溶液、緩衝液、または他の化学試薬を含み得るが、これらに限定されない。本開示の製造品またはキットはまた、便利な保管および安全な輸送のために、例えば、蓋のある箱に梱包され得る。

【0362】

III. 例示的な実施形態

本明細書に記載の実施例および実施形態は、単に例示を目的としており、それに照らして様々な修正または変更が当業者に提案され、本出願および添付の特許請求の範囲の趣旨および範囲内に含まれるべきであることが理解される。本明細書で引用されるすべての刊行物、特許、特許出願、および配列受入番号は、すべての目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0363】

以下の実施例を参照することにより、本開示がより完全に理解されるであろう。したがって、それらは、本開示の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。本明細書に記載の実施例および実施形態は、単に例示を目的としており、それに照らして様々な修正または変更が当業者に提案され、本出願および添付の特許請求の範囲の趣旨および範囲内に含まれるべきであることが理解される。

【実施例】

【0364】

実施例1：ツカチニブ+T-DM1前臨床実験

前臨床データは、ツカチニブとT-DM1との組み合わせにより、インビトロでのHER2+乳がんモデルの抗腫瘍活性が改善されたことを示す。HER2+乳がん由来細胞株では、T-DM1と併用したツカチニブにより、相加的または相乗的な活性が得られた（図1）。BT-474、SK-BR-3、AU-565、HCC-1419、HCC-2218、およびUACC-893細胞株は、ツカチニブの場合は0.01nM~25μM、T-DM1の場合は0.01ng/ml~25μg/mlにわたる範囲の薬物濃度範囲で処理された。細胞傷害性は、CELLTITER-GLO（登録商標）アッセイを使用して96時間で評価された。コンビナトリアル活性はHSA相加性モデルを使用して評価され、アイソボログラム分析はヒートマップで表された。ヒートマップは、各用量の組み合わせの相加性からの絶対偏差を示す。挿入されたヒートマップは、それらの偏差のp値を示す。これらのHER2+細胞株におけるツカチニブとT-DM1との細胞傷害性活性

10

20

30

40

50

のアイソボログラム分析がSK-BR-3 AU565細胞株で相加活性を示す一方で、相乗活性がBT-474、HCC-1419、HCC-2218、およびUACC-893細胞株で観察された。

【0365】

HER2+皮下異種移植片を有するマウスにおいて、ツカチニブとT-DM1との組み合わせの投与は、いずれかの薬物のみと比較した場合、腫瘍制御の増加をもたらした（図2A）。細胞株由来（CDX）BT-474乳がん細胞を、免疫不全の雌のマウスの側腹部に皮下移植した。動物を、ツカチニブ（50mg/kg、経口、研究期間中1日2回）で処置する一方で、T-DM1およびIGG-DM1非結合対照ADCを静脈内投与（10mg/kg、単回投与）した。各研究群は、それぞれ9匹の動物で構成された。研究の指定されたエンドポイントまで腫瘍体積を監視した。P値は、ツカチニブ/T-DM1の組み合わせを最も近い単剤群（参照括弧）と比較するt検定分析によって決定された。このモデルでは、ツカチニブおよびT-DM1の組み合わせにより、3つの完全奏効および6つの部分奏効がもたらされる一方で、ツカチニブのみでは、8つの部分奏効がもたらされ、T-DM1のみでは、9つの部分奏効がもたらされた。

10

【0366】

図2Bは、2つのHER2+患者由来（PDX）乳がんモデルの結果を示す。これらのT-DM1耐性患者由来（PDX）モデルでは、ツカチニブは腫瘍成長を阻害し、ツカチニブとT-DM1との組み合わせは、いずれかの薬剤のみと比較した場合、腫瘍制御の増加をもたらした。

20

【0367】

これらの実験に関して、IHCによってスコアが3+で、肺に転移した2つのT-DM1耐性乳がん腫瘍モデルを選択した。腫瘍断片を免疫不全マウスの側腹部に皮下移植した。動物を、ツカチニブ（50mg/kg、経口、研究期間中1日2回）で処置する一方で、T-DM1およびIGG-DM1非結合対照ADCを静脈内投与（10mg/kg、単回投与）した。各研究群は、それぞれ8匹の動物で構成された。研究の指定されたエンドポイントまで腫瘍体積を監視した。P値は、ツカチニブ/T-DM1の組み合わせを最も近い単剤群（参照括弧）と比較するt検定分析によって決定された。CTG-0708モデルでは、ツカチニブおよびT-DM1の組み合わせにより、2つの完全奏効および6つの部分奏効がもたらされる一方で、ツカチニブのみでは、2つの部分奏効がもたらされ、T-DM1のみでは、部分奏効または完全奏効はもたらされなかった。CTG-0807モデルでは、ツカチニブおよびT-DM1の組み合わせにより、8つの部分奏効がもたらされる一方で、ツカチニブのみでは、6つの部分奏効がもたらされ、T-DM1のみでは、部分奏効または完全奏効はもたらされなかった。図3は、部分奏効（PR）および完全奏効（CR）の要約を示す。

30

【0368】

実施例2：アドーラスツズマブエムタンシン（トラスツズマブエムタンシン；T-DM1）と組み合わせたツカチニブ（ONT-380）の安全性および忍容性を評価するための第1b相非盲検研究

この臨床試験では、T-DM1と併用したツカチニブの安全性、忍容性、および予備的な臨床活性を評価した。研究ONT-380-004は、HER2+mBCの対象における、第1b相、非盲検、多施設、3+3用量漸増研究であり、T-DM1と組み合わせたツカチニブの最大耐量（MTD）または推奨される第2相用量（RP2D）を特定するように設計された。対象は、トラスツズマブおよびタキサンを個別にまたは組み合わせて用いた以前の治療歴があった。用量漸増およびMTD拡大コホートの対象に関して、トラスツズマブおよびタキサンによる以前の療法は転移性疾患に対するものであったに違いない。CNS疾患拡大コホートの対象に関して、トラスツズマブおよびタキサン（一緒にまたは別個に）は、術前補助療法、補助療法、または転移性疾患の療法の一部として、研究登録前の任意の時点で与えられた可能性がある。

40

【0369】

50

57人のT-DM1未処置の対象を治療した(Borges 2018)。ツカチニブMTDは、300mg(PO BID)であると決定され、承認された用量のT-DM1(21日ごとに3.6mg/kg)と組み合わせて1日2回経口投与された。MTDで治療された50人の中で、対象の40%以上で発生した最も一般的な有害事象(AE)は、悪心、下痢、倦怠感、鼻血、頭痛、嘔吐、便秘、および食欲減退であった。AEの大部分はグレード1または2であった。これらの50人の中で、PFSの中央値は8.2ヶ月であった(95%CI: 4.8、10.3)。48人の評価可能な対象の臨床的利益率(CBR; 完全奏効(CR)もしくは部分奏効[PR]の最良の奏効、または6ヶ月超にわたる安定した疾患[SD]を有する対象)は58%(28人)であった。MTDで治療された50人の中で、34人(68%)は測定可能な疾患を有し、奏効について評価可能であり、47%の客観的奏効率(ORR)であった(CRの対象1人、PRの対象15人、SDの対象14人、および進行性疾患を有する対象4人)。疾患が治療に応答した対象の中で、応答の持続期間(DOR)の中央値は6.9ヶ月であった(95%CI: 2.8、19.8)。

10

【0370】

MTDで治療された50人の中で、30人(60%)は、研究登録時に脳転移を有した。これらのうち、30人の中で21人(70%)が、未治療であったか、または以前に治療されたかのいずれかであり、進行性の脳転移を有した。脳転移を有する対象のPFS中央値は6.7ヶ月であった(95%CI: 4.1、10.2)。これらの30人の中で、21人は測定可能な疾患を有し、48%のORRで奏効を評価することができた(CRの対象1人、PRの対象9人、SDの対象10人、および進行性疾患を有する対象1人)。これらの対象の中で、固形腫瘍における応答評価基準(RECIST) v1.1に従い、全体的な応答の持続期間の中央値は7ヶ月(95%CI: 1.5、NE)であった。

20

【0371】

ツカチニブとT-DM1との組み合わせは、忍容される安全性プロファイルを有することがわかり(脳転移を有する対象を含む)、臨床活性のエビデンスを有した。要約すると、この組み合わせは、脳特異的奏効率が38.5%(95%CI: 15.2~72.3)、およびPFSの中央値が8.2ヶ月(95%CI: 4.8~10.3)であった脳転移を有する患者の活性を含む、47%(95%CI: 29.8~64.9)の客観的奏効率(ORR)で有望な臨床活性を示した。T-DM1を伴うツカチニブは、忍容される安全性プロファイルを有することがわかり、最も一般的な有害事象は、悪心(72%)、下痢(60%)、および倦怠感(56%)であり、事象の大部分はグレード1または2であった。

30

【0372】

実施例3: 切除不能な局所進行性または転移性HER2+乳がんを有する対象に対するアドトラスツズマブエムタンシン(T-DM1)と併用したツカチニブまたはプラセボの無作為化二重盲検第3相研究

この実施例では、任意の設定で(別個にまたは組み合わせて)タキサンおよびトラスツズマブにより以前に治療を受けた、切除不能な局所進行性または転移性HER2+乳がんを有する患者において、アドトラスツズマブエムタンシンと併用したツカチニブまたはプラセボの二重盲検研究を実施することについて説明する。

40

【0373】

研究の目的

主要

治療群間の固形腫瘍における応答評価基準(RECIST) v1.1により、研究者の評価による無増悪生存期間(PFS)を比較する

【0374】

主要副次的

治療群間の全生存期間(OS)を比較する

50

【0375】

治療群間のRECIST v1.1に基づく研究者の評価による客観的奏効率（ORR）を比較する

【0376】

その他の副次的

治療群間のRECIST v1.1により、盲検化された独立した中央判定（BICR）によるPFSを評価する

【0377】

治療群間のベースラインで脳転移を有する対象において、RECIST v1.1により、研究者の評価によるPFSを評価する

【0378】

治療群間のベースラインで脳転移を有する対象において、RECIST v1.1により、BICRによるPFSを評価する

【0379】

治療群間の、RECIST v1.1によりBICRによるORRを評価する

【0380】

治療群間のRECIST v1.1に基づく研究者の評価による応答の持続期間（DOR）を評価する

【0381】

RECIST v1.1により、治療群間の研究者の評価による臨床的利益率（CBR；6ヶ月以上にわたる安定した疾患〔SD〕または非完全奏効〔CR〕／非進行性疾患〔PD〕、または完全奏効〔CR〕もしくは部分奏効〔PR〕の最良の奏効）を評価する

【0382】

治療群間の、RECIST v1.1によりBICRによるCBRを評価する

【0383】

T-DM1と併用したツカチニブの安全性を評価する

【0384】

探索的

ツカチニブおよびT-DM1を併用して投与した後のツカチニブおよびDM1の薬物動態（PK）を評価する

【0385】

ツカチニブに対する応答および耐性に関連して探索的バイオマーカーを評価するため

【0386】

治療群間の試験中の健康資源利用（HCRU）を評価する

【0387】

治療群間の患者報告転帰（PRO）および健康関連の生活の質（QoL）を評価する

【0388】

調査対象集団

適格な対象は、最低18歳であり、切除不能な局所進行性または転移性（LA/M）ヒト上皮成長因子受容体2（HER2）陽性乳がんを有し、平均余命が少なくとも6ヶ月である。対象は、組織学的に確認されたHER2+がん腫を有している必要があり、任意の設定で（別個にまたは組み合わせて）タキサンおよびトラスツズマブによる前治療を受けており、進行しているかまたは最後の全身療法に不耐性であった必要がある。ホルモン受容体（HR）の状態も、無作為化の前に知っておく必要がある。対象は、ベースライン時に、1以下のEastern Cooperative Oncology Group（ECOG）パフォーマンスステータス、適切な心臓機能、ならびに適切な腎臓、肝臓、および血液機能を有する必要がある。ツカチニブ、T-DM1、研究治療開始の12ヶ月以内のラパチニブ（ラパチニブが21日以内に与えられ、疾患の進行または重度の毒性以外の理由で中止された場合を除く）、ネラチニブ、アフアチニブ、トラスツズマブデルクステカン（DS8201a）、あるいは任意の他の試験中の抗HER2もしくは抗上皮成

10

20

30

40

50

長因子受容体（EGFR）剤、またはHER2チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）薬剤による前治療は許可されていない。以前のペルツズマブ療法は許可されているが、必要ではない。対象は、任意の以前の全身性抗がん療法（ホルモン療法を含む）、非中枢神経系（CNS）放射線療法、または別の介入的臨床試験の参加から治療後3週間を超えている必要がある。

【0389】

脳磁気共鳴画像法（MRI）のスクリーニングで未治療の脳転移を有する対象は、即時局所療法が必要ない場合、適格である。局所療法で以前に治療された脳転移を有する対象は、治療以降脳転移が安定している場合、適格であるか、または以前の局所CNS療法以降に進行があった場合、局所療法による即時再治療は必要ない。新たに特定された病変の治療が開始された場合、評価可能な疾患の他の部位が存在し、以下のとおり研究治療の初回投与の前に治療が完了している場合、対象は依然として適格である可能性がある：定位放射線治療（SRS）が7日以上前に完了しているか、全脳放射線療法が14日以上前に完了しているか、または外科的切除からの時間が28日以上である。症状制御のためのデキサメタゾン（または同等物）の1日総用量が2mg超の全身性コルチコステロイドの継続的な使用は、許可されていない。制御が不十分な全身性または複雑な部分発作がある、またはCNSに向けられた療法にもかかわらず、脳転移による神経学的進行を示す対象は、許可されない。

10

【0390】

計画された対象の数

20

この研究では、約460人の対象（治療群当たり約230人の対象）が無作為化される。

【0391】

研究設計

これは、任意の設定でタキサンおよびトラスツズマブで以前に治療を受けた切除不能なLA/M HER2+乳がんを有する対象において、T-DM1と併用したツカチニブの有効性および安全性を評価するために設計された、無作為化二重盲検プラセボ対照国際多施設第3相研究である。対象は1：1様式で無作為化され、T-DM1と併用したツカチニブまたはプラセボのいずれかの21日サイクルを受ける。無作為化は、転移性疾患の治療方針、HRの状態、脳転移の存在または病歴、およびECOGパフォーマンスステータスによって層別化される。

30

【0392】

研究治療中、対象は、用量の保留または中断に関係なく、最初の24週間は6週間ごとに、その後は9週間ごとに進行について評価される。研究治療の完了後および疾患の進行の発生後、研究の両群の対象は、研究の閉鎖または同意の撤回まで生存について引き続き追跡される。

【0393】

Independent Data Monitoring Committee（IDMC）は、関連する総合的な安全性データ（盲検および非盲検）を定期的に再考察し、スポンサーに勧告を行う。安全性はまた、研究期間中、スポンサーによって継続的に盲検ベースで監視される。

40

【0394】

治験製品、用量、および投与様式

対象は1：1様式で無作為化され、対照群：プラセボを1日2回経口投与（PO BID）、T-DM1 3.6mg/kgを21日ごとに静脈内（IV）に与えられるか、または実験群：ツカチニブ300mg PO BID、T-DM1 3.6mg/kgを21日ごとにIVで与えられるかのいずれかの21日サイクルで研究治療を受ける。

【0395】

治療期間

研究治療は、容認できない毒性、疾患の進行、同意の撤回、または研究の閉鎖まで続け

50

られる。X線写真による進行の明確なエビデンス、CNS症状の発達、または対象に潜在的な即時リスクをもたらすと考えられるX線写真の変化がない場合、放射線学的進行の明白なエビデンスが生じるまで治療を継続するためのあらゆる努力がなされるべきである。プラセボからツカチニブへのクロスオーバーは許可されない。RECIST v1.1により脳における進行が単独であると評価された対象は、医療監視者の承認を得て、CNS疾患に対する局所療法を受けた後、臨床的利益のために研究治療を継続する対象となり得る。

【0396】

有効性評価

RECIST v1.1 (Eisenhauer 2009) による疾患応答は、研究者の評価およびBICRの両方によって評価される。応答評価には、投与の中断に関係なく、ベースライン時、最初の24週間は6週間ごと、その後は9週間ごとに、好ましくは高品質らせん造影コンピュータ断層撮影(CT)により、切除不能なLA/M疾患のすべての既知の部位(最低、胸部、腹部、および骨盤を含む)の測定が含まれる。ポジトロン放出断層撮影(PET)/CT(高品質のCTスキャンが含まれる場合)、および/またはMRIスキャンも必要に応じて行うことができ、また任意の他の既知の疾患部位の追加の画像診断(例えば、皮膚病変の皮膚病変写真、骨病変の核骨スキャン画像診断)も行うことができる。

10

【0397】

脳転移またはスクリーニング時に発見された脳転移の既往歴のある対象にのみ、脳の造影MRIがこの同じスケジュールで必要である。脳の追加の造影MRIは、新しい脳病変の臨床的疑いがある場合、既知の脳転移のない対象でも実施され得る。

20

【0398】

治療の決定は、放射線スキャンの局所評価に基づいて行われる。各対象の応答評価は、研究者の評価によりRECIST v1.1によるPFS事象が記述されるまで継続される。生存に関するフォローアップは、研究の閉鎖または同意の撤回まで継続される。

【0399】

薬物動態評価

PK評価は、ツカチニブおよびDM1の定常状態のPKを評価するために、すべての対象においてサイクル3からサイクル6まで実施される。約50人の対象(各治療群から25人)がPKの研究の一部に参加し、サイクル2の1、2、3、および5日目に追加のPKサンプリングを行い、DM1のPKに対するツカチニブの任意の効果を評価する。

30

【0400】

バイオマーカーの評価

血液試料を、サイクル1の1日目、サイクル3の1日目、および治療終了時(EOT)の投与前に収集して、ツカチニブに対する応答および耐性に関連して探索的バイオマーカーを評価する。

【0401】

その他の評価－生活の質

健康関連のQoLは、European Quality of Life 5 Dimension 3 Level (EQ-5D-3L) 質問票、European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) の生活の質質問紙(QLQ-C30)、有害事象(AE)または関心のある症状に焦点を当てるようにカスタマイズされたCommon Terminology Criteria for Adverse Events (NCIPRO-CTCAE) 質問紙のNational Cancer Instituteの患者報告転帰バージョン、およびFunctional Assessment of Cancer Therapy-Breast (FACTB)を含む標準化された評価ツールを使用して、プロトコルで指定された時点で評価される。

40

【0402】

50

安全性評価

安全性評価には、A E の監視および記録、身体検査の所見、ならびに臨床検査が含まれる。心駆出率の評価は、マルチゲート収集 (MUGA) スキャンまたは心エコー図 (ECHO) によって実施される。

【0403】

統計的方法

層別化

層別化の要因には、転移性疾患の治療方針 (第1選択対その他)、HRの状態 (陽性／陰性)、治療または未治療の脳転移の存在または病歴 (はい／いいえ)、およびECOGパフォーマンスステータス (0対1) が含まれる。脳転移の存在の層別化は、病歴および造影脳MRIのスクリーニングの研究者の評価に基づく。

【0404】

目的および評価項目

この研究では、切除不能な局所進行性または転移性 (LA/M) HER2+乳がんを有する対象において、T-DM1と併用したツカチニブ対プラセボの有効性および安全性を評価する。

【0405】

治験計画

研究設計の要約

これは、任意の設定でタキサンおよびトラスツズマブで以前に治療を受けた切除不能なLA/M HER2+乳がんを有する対象において、T-DM1と併用したツカチニブの有効性および安全性を評価するために設計された、無作為化二重盲検プラセボ対照国際多施設第3相研究である。対象は1:1様式で無作為化され、次の2つの治療群:対照群:プラセボをPO BID、T-DM1 3.6mg/kgを21日ごとに静脈内 (IV) に与えられる、および実験群:ツカチニブ300mg PO BID、T-DM1 3.6mg/kgを21日ごとにIVで与えられる、のうちの1つの21日サイクルの治療を受ける。

【0406】

ツカチニブまたはプラセボは、二重盲検様式で対象に投薬される。プロトコルで定義された訪問およびサイクル番号付けは、T-DM1の用量保留または遅延を考慮して、T-DM1の投与日によって決定される。研究治療は、容認できない毒性、疾患の進行、同意の撤回、または研究の閉鎖まで続けられる。疾患の応答および進行は、RECIST v1.1を使用して評価される。研究治療中、X線写真による疾患の評価は、用量の保留または中断に関係なく、最初の24週間は6週間ごとに、その後は9週間ごとに実施される。X線写真による進行の明確なエビデンス、CNS症状の発達、または対象に潜在的な即時リスクをもたらすと考えられるX線写真の変化がない場合、放射線学的進行の明白なエビデンスが生じるまで治療を継続するためのあらゆる努力がなされるべきである。RECIST v1.1により脳における進行が単独であると評価された対象は、医療監視者の承認を得て、CNS疾患に対する局所療法を受けた後、臨床的利益のために研究治療を継続する対象となり得る。

【0407】

研究治療の完了後および疾患の進行の発生後、研究の両群の対象は、研究の閉鎖または同意の撤回まで生存について引き続き追跡される。安全性は、研究期間中、スポンサーによって盲検ベースで監視される。independent data monitoring committee (IDMC) は、関連するすべての安全性データ (盲検および非盲検) を定期的に再考察する。この研究では、約460人の対象 (治療群当たり約230人の対象) が無作為化される。研究スキーマを図4に提供する。

【0408】

薬物動態 (PK) の研究の一部では、DM1のPKに対するツカチニブの効果を評価する。追加の同意を得て、約50人の対象 (各治療群の少なくとも25人の対象が研究の一

10

20

30

40

50

部を完了するまで登録が継続される) が P K の研究の一部に参加する。P K の研究の一部では、サイクル 2 の 1、2、3、および 5 日目に追加の P K 評価が実施される (図 5 を参照されたい)。

【0409】

調査対象集団

この研究の対象となるには、対象はすべての登録基準を満たす必要がある。適格基準は、研究者によって免除されない可能性があり、良好な臨床診療監査および／または健康規制当局の検査の場合に再考察の対象となる。

包含基準

1. 無作為化の前に提出された腫瘍組織に対するスポンサー指定の中央検査によって決定された、以下のいずれかからの組織学的に確認された H E R 2 + 転移性乳がん： 10

a. 保存しておいた組織 (最新の腫瘍組織試料が望ましい)

b. 保存しておいた組織が利用できない場合、以前に照射されていないアクセス可能な腫瘍病変の新たに得られたベースライン生検が必要である

2. 個別にまたは組み合わせの任意の設定でタキサンおよびトラスツズマブでの以前の治療歴。以前のペルツズマブ療法は許可されているが、必要ではない。

3. 最後の全身療法後に切除不能な L A / M 乳がんが進行しているか (研究者によって確認される)、または最後の全身療法に不耐性である

4. R E C I S T v 1. 1 で評価可能な測定可能なまたは測定不能な疾患

5. H R (エストロゲン受容体 [E R] / プロゲステロン受容体 [P R]) の状態は 20

、無作為化の前に知っておく必要がある

6. 同意時の年齢が 18 歳以上

7. E C O G パフォーマンスステータススコアが 0 または 1

8. 研究者の意見では、平均余命が 6 ヶ月以上

9. 以下によって定義される適切な肝機能：

a. 総ビリルビンが正常の上限 (U L N) の 1.5 倍以下、但し、複合ビリルビンが U L N の 1.5 倍以下の場合に登録することができる既知のジルベール病の対象を除く

b. トランスアミナーゼ (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ / 血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ [A S T / S G O T] およびアラニンアミノトランスフェラーゼ / 血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ [A L T / S G P T]) が U L N の 2.5 倍以下 (肝臓転移が存在する場合は U L N の 5 倍以下) 30

10. 以下によって定義される適切なベースライン血液学的パラメータ：

a. 絶対好中球数が $1.5 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 以上

b. 血小板数が $100 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 以上

c. ヘモグロビンが 9 g / d L 以上

d. 研究登録前に輸血された対象では、輸血補助とは関係なく適切な血液学的パラメータを確立するために、輸血は療法開始の 14 日以上前でなければならない

11. M o d i f i c a t i o n o f D i e t i n R e n a l D i s e a s e (M D R D) の研究式を適宜使用して、推定糸球体濾過量 (G F R) が $50 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ 以上。 40

12. 国際標準化比 (I N R) および部分トロンボプラスチン時間 (P T T) / 活性化部分トロンボプラスチン時間 (a P T T) が U L N の 1.5 倍以下 (I N R および P T T / a P T T を変更することが知られている薬剤を受けている場合を除く)。

13. 研究治療の初回投与前 4 週間以内に記述された、心エコー図 (E C H O) またはマルチゲート収集スキャン (M U G A) によって評価された左心室駆出率 (L V E F) が 50 % 以上

14. 本明細書で定義されるように、出産の可能性のある対象には、以下の規定が適用される：

a. 研究治療の初回投与前 7 日以内に、血清または尿の妊娠検査 (最低感度が $25 \text{ mIU} / \text{mL}$ または同等単位のベータヒト絨毛性ゴナドトロピン [$\beta\text{-hCG}$]) の結果 50

が陰性でなければならない。偽陽性の結果があり、対象が妊娠していないことの検証が記述されている対象は、参加の対象となる。

b. 研究中および研究薬投与の最終投与後少なくとも7ヶ月間は妊娠を試みないことに同意する必要がある

c. インフォームドコンセントの時点から研究薬投与の最終投与後7ヶ月間継続して、母乳育児または卵子提供を行わないことに同意する必要がある

d. 妊娠につながる可能性のある方法で性的に活発な場合は、インフォームドコンセントの時点から、研究期間中および研究薬投与の最終投与後少なくとも7ヶ月間継続して、非常に効果的な避妊方法（すなわち、一貫して正しく使用した場合に年間1%未満の失敗率を達成する方法）を一貫して使用する必要がある。避妊の非常に効果的な方法には、以下が含まれる：

- 子宮内避妊器具
- 両側卵管閉塞／結紮
- 精管切除したパートナー
- 対象の好ましい通常のライフスタイルの選択である場合の性的禁欲

15. 子供の父親となることができる対象については、以下の規定が適用される：

a. インフォームドコンセントの時点から、研究期間中、および最終研究薬の投与後少なくとも7ヶ月間継続して、精子を提供しないことに同意する必要がある

b. 妊娠につながる可能性のある方法で出産の可能性のある人と性的に活発な場合は、インフォームドコンセントの時点から、研究期間中、および研究薬の最終投与後少なくとも7ヶ月間継続して、避妊のバリア法を一貫して使用する必要がある

c. 妊娠中または授乳中の人と性的に活発な場合は、インフォームドコンセントの時点から、研究期間中、および研究薬物投与の最終投与後少なくとも7ヶ月間継続して、避妊のバリア法を一貫して使用する必要がある

16. 対象または対象の法的に容認される代表者は、書面によるインフォームドコンセントを提供する必要がある

17. 対象は、研究手順を進んで遵守できなければならない

18. CNS包含ー造影脳磁気共鳴画像法（MRI）のスクリーニングに基づいて、対象は以下のうちの少なくとも1つを有する必要がある：

a. 脳転移のエビデンスがない

b. 即時局所療法を必要としない未治療の脳転移。造影脳MRIのスクリーニングで直径2.0cmを超える未治療のCNS病変を有する対象に関して、登録前に医療監視者の承認が必要である。

c. 以前に治療された脳転移

i. 局所療法で以前に治療された脳転移は、治療以来安定しているか、または以前の局所CNS療法から進行している可能性があるかのいずれかであるが、研究者の意見で局所療法を用いた即時の再治療の臨床的兆候がないことを条件とする

ii. この研究のスクリーニング中に実施された造影脳MRIで発見された新たに特定された病変に対してCNS局所療法を用いて治療された対象は、以下の基準のすべてが満たされる場合に登録する対象となり得る：

・SRSからの時間が研究治療の初回投与の7日以上前である、全脳放射線療法（WBRT）からの時間が研究治療の初回投与の14日以上前である、または外科的切除からの時間が28日以上である

・他の評価可能な疾患の部位が存在する

iii. 標的病変と非標的病変との分類を可能にするために、任意のCNS治療の関連する記録が利用可能でなければならない

除外基準

1. ツカチニブ、ネラチニブ、アフアチニブ、トラスツズマブデルクステカン（DS-8201a）、または他の治験抗HER2、抗EGFR、またはHER2 TKI剤による前治療。研究治療開始から12ヶ月以内のラパチニブによる前治療（ラパチニブが2

10

20

30

40

50

1 日以内に与えられ、疾患の進行または重度の毒性以外の理由で中止された場合を除く)

2. T-D M 1 による前治療

3. 良好に管理されたトラスツズマブに対するグレード 1 もしくは 2 の注入関連反応、または研究薬中の賦形剤のいずれかに対する既知のアレルギーを除く、ツカチニブと化学的または生物学的に類似したトラスツズマブまたは化合物に対するアレルギー反応の病歴

4. 全身抗がん療法（ホルモン療法を含む）、非 CNS 放射線、実験薬、または研究治療の初回投与の 3 週間以内に別の介入臨床試験への参加による治療。ホルモン療法のウォッシュアウトの例外は、閉経前の女性における卵巣抑制に使用されるゴナドトロピン放出ホルモンアゴニストであり、これは許可された併用薬である。

5. 以下の例外を除く、グレード 1 以下に解決されていない以前のがん療法に関連する任意の毒性：

●脱毛症

●神経障害、グレード 2 以下に解決されていなければならない

●うっ血性心不全（CHF）は、発生時に重症度がグレード 1 以下である必要があり、完全に解決されている必要がある

6. 以下のような臨床的に重大な心肺疾患：

●療法を必要とする心室性不整脈

●研究者によって判断された、症候性高血圧または制御不能の無症候性高血圧

●症候性 CHF、左心室収縮機能不全、または駆出率減少のいずれかの病歴

●進行性悪性腫瘍の合併症による安静時の重度の呼吸困難（有害事象の一般的な用語基準 [CTCAE] グレード 3 以上）または酸素補給療法を必要とする低酸素症

●心電図（ECG）のスクリーニングでグレード 2 以上の QTc 延長

7. 研究治療の初回投与前の 6 ヶ月以内の既知の心筋梗塞または不安定狭心症

8. B 型肝炎または C 型肝炎の既知の保因者であるか、または他の既知の慢性肝疾患を有する

9. ヒト免疫不全ウイルスに陽性であることが知られている。

10. 妊娠中、授乳中、またはインフォームドコンセントの時点から研究薬の最後の投与後 7 ヶ月まで妊娠を計画している対象

11. 錠剤を飲み込むことができないか、または薬剤の適切な経口吸収を妨げるであろう重大な胃腸疾患を有する

12. 2 週間以内の強力な CYP3A4 もしくは CYP2C8 阻害剤の使用、または研究治療の初回投与前の 5 日以内の強力な CYP3A4 もしくは CYP2C8 誘発剤の使用。ツカチニブ治療の中止から 2 週間以内の CYP3A4 または CYP2C8 の誘発剤および阻害剤も、併用薬として禁止されている。感受性の高い CYP3A 基質の使用は、登録の 2 週間前および研究治療中は避ける必要がある。

13. 脳の造影 MRI を受けることができない

14. 研究者の意見では、研究手順の安全性または遵守に影響を与える可能性のある任意の他の医学的、社会的、または心理社会的要因

15. 全身治療を必要とする別の悪性腫瘍の研究治療の開始から 2 年以内のエビデンス

16. CNS 除外—脳 MRI のスクリーニングに基づき、対象は、以下のうちのいずれかを有してはならない：

a. 医療監視者によって承認されない限り、サイズが 2.0 cm を超える任意の未治療の脳病変

b. デキサメタゾン（または同等のもの）の 1 日総用量が 2 mg を超える、脳転移の症状を制御するための全身性コルチコステロイドの継続的使用。しかしながら、デキサメタゾン（または同等のもの）の 1 日総用量が 2 mg 以下の慢性的に安定した用量で服用している対象は、医療監視者の承認により適格である可能性がある。

c. サイズの増加または治療に関連する浮腫の可能性が対象にリスクをもたらす可

10

20

30

40

50

能性がある解剖学的部位の病変（例えば、脳幹病変）を含む（がこれに限定されない）、即時局所療法を必要とすると考えられる任意の脳病変。造影脳MRIのスクリーニングによって特定されたそのような病変の局所治療を受ける対象はまだ、CNS包含17c(i)に記載の基準に基づいて研究に適格である可能性がある。

d. 研究者によって記述される既知のまたは同時の軟髄膜疾患

e. 制御が不十分な（1超／週）全身性または複雑部分発作、またはCNSに向けられた療法にもかかわらず、脳転移による明白な神経学的進行

【0410】

CNSのみの進行後の研究治療の継続

対象が、RECIST v1.1によりCNSにおける進行が単独であることがわかり（実質脳または硬膜転移のいずれかを含むが、頭蓋骨ベースまたは軟髄膜転移を含まない）、CNS外での疾患の進行がない場合、対象は、臨床的利益を可能にするために、任意の進行性の脳／硬膜転移に対する局所治療（放射線療法または手術）を完了した後、研究治療を継続する対象となり得る。局所治療は、対象の次の応答評価時点の前に完了する必要がある。対象は、脳におけるこのPFS事象の後、臨床的利益のために研究治療を継続することができるが、研究医療監視者との話し合いおよび記述された承認が必要であり、対象は、全身進行または2回目の単独のCNS進行のいずれかまで継続することができる。対象は、最初に割り当てられた同じ治療群に留まり、以下の基準が満たされ、対象が引き続き臨床的利益を受けることを条件に、研究を継続することができる：

●対象は、がんに関連する症状の任意の悪化、または臨床的に重大な疾患の進行を示す兆候を経験していない。臨床的に悪化しており（例えば、ECOGまたはカルノフスキーのパフォーマンスステータスが低下している、緊急の医学的介入を必要とする症候性の急速な疾患進行がある）、継続的な治療からさらなる利益を得る可能性が低い対象は、研究治療を中止する必要がある

●対象は、研究薬に耐性がある

●医療監視者による再考察および同意

●対象には明白な全身進行のエビデンスがない

●対象は、研究中、以前に単独のCNS進行がなかった

●研究の治療を継続する前に、対象は再同意する

【0411】

局所CNS療法を可能にするために、研究治療は最大6週間保留されてもよい。より長い保留は、医療監視者によって話し合われ、承認される必要がある。

【0412】

投与された治療

対象は1：1様式で無作為化され、次の研究治療：治療群：プラセボ錠剤をPO BID、およびT-DM1 3.6mg/kg IVを21日ごと、または●実験群：ツカチニブ300mg PO BID、およびT-DM1 3.6mg/kg IVを21日ごと、のいずれかのうちの1つを受ける

【0413】

治験研究薬（ツカチニブまたはプラセボ）

このプロトコルで研究中の治験薬であるツカチニブは、HER2を選択的に阻害するキナーゼ阻害剤であり、関連するキナーゼEGFRに対して限られた活性を示す。ツカチニブおよびプラセボは、経口投与用の黄色の楕円形（150mg）または円形（50mg）のカプセル型錠剤として供給される。治験研究薬（ツカチニブまたはプラセボ）は盲検様式で供給される。プラセボからツカチニブへの治療クロスオーバーは許可されない。

【0414】

用量および投与

治験研究薬（ツカチニブまたはプラセボ）はPO BIDで投与され、食事の有無にかかわらず服用することができる。対象は、薬剤師または研究者によって、各用量に必要な錠剤の具体的な数について指示される。研究治療中の各訪問時に、対象は、次の予定され

10

20

30

40

50

た訪問の前に服用する用量の数に適した数の錠剤を供給される。

【0415】

対象は、ツカチニブ／プラセボの錠剤を1日2回（朝に1回、夕方に1回）、同じ暦日に約8～12時間の投与間隔で服用するように指示される。対象がツカチニブの予定された用量を忘れ、予定された投与時間からの経過が6時間未満であった場合、用量を直ちに服用することが推奨される。予定された投与時間から6時間を超えて経過した場合、対象は、忘れた用量は服用せず、次の定期的に予定された用量を待って服用することが推奨される。錠剤は食事の有無にかかわらず服用することができる。錠剤は丸ごと飲み込む必要があり、粉砕、咀嚼、または液体に溶解されてはならない。投与の日に、ツカチニブ錠剤の個々の単位用量は、投与前に最大6時間周囲温度にさらされてもよい。

10

【0416】

完全な投与指示は、研究の開始前に薬剤師に提供される。対象を研究するための完全な投与指示も提供され、投与間の最小時間、食事に関連する投与、および投与を忘れた場合の指示が含まれる。治験研究薬の投与指示に対する対象のコンプライアンスは、対象の日記および研究薬の説明責任を使用して評価される。

【0417】

T-DM1

説明

T-DM1（KADCYLA（登録商標））は、HER2標的化抗体と微小管阻害剤とのコンジュゲートであり、別個にまたは組み合わせのいずれかでトラスツズマブおよびタキサンを以前に受けた、HER2+mBCを有する患者の治療に単剤として適応される。

20

【0418】

用量、調製、および投与

T-DM1 3.6 mg/kg IVは、各21日サイクルの1日目に投与される。T-DM1は、KADCYLA添付文書の指示により調製および投与される必要がある。T-DM1は、研究者の指示の下、施設のガイドラインによりIV投与される。プロトコルで定義された訪問およびサイクル番号付けは、T-DM1の用量保留または遅延を考慮して、T-DM1の投与日によって決定される。

【0419】

用量変更

潜在的なAEに応じた用量変更の推奨（用量保留、減量、または薬物の中止を含む）のガイドラインが本明細書に記載される。本明細書に明示的に記載される理由以外の理由による減量または治療の中断／中止は、対象の安全のために最善であると判断された場合、研究者によって行われる可能性がある。可能な場合はいつでも、これらの決定は最初に研究医療監視者と話し合う必要がある。

30

【0420】

すべてのAEおよび臨床的に重大な検査異常は、研究者がツカチニブ／プラセボおよびT-DM1との関係について評価する必要がある。AEは、ツカチニブ／プラセボのみ、T-DM1のみ、両方の薬剤に関連している、またはどちらにも関連していないとみなすことができる。関係が不明確な場合は、研究医療監視者と話し合いを行い、どの研究薬が保留および／または変更されたかについて話し合う必要がある。

40

【0421】

毒性のために保留された用量は置き換えられなかった。治療に関連する毒性により6週間を超える遅延が必要な場合、研究医療監視者によってより長い遅延が承認されない限り、治験研究薬（ツカチニブまたはプラセボ）またはT-DM1は、中止されるべきである。

【0422】

CNSにおける進行が単独である場合は、局所CNS療法を可能にするために、研究治療は最大6週間保留されてもよい。ツカチニブ／プラセボおよびT-DM1は、計画されたCNSに向けられた療法前に1週間保留された。ツカチニブおよびT-DM1による放

50

射線増感の可能性は不明であった。研究治療は、S R S完了から7日以上後、W B R Tから21日以上後、および外科的切除から28日以上後に再開することができる。局所療法の前後に研究薬を保留および再開する計画には、医療監視者との話し合いおよび記述された承認が必要である。

【0423】

プロトコルで定義された訪問およびサイクル番号付けは、T-D M 1の用量保留または遅延を考慮して、T-D M 1の投与によって決定される。T-D M 1は中止されたが、ツカチニブ／プラセボによる研究治療は継続された場合、プロトコルで定義された訪問およびサイクル番号付けは、ツカチニブ／プラセボの投与の保留または遅延に関係なく、21日サイクルを使用して進行する。

10

ツカチニブまたはプラセボの減量

ツカチニブ／プラセボの最大3回の減量が許可される。3回の減量後に毒性が再発した場合は、ツカチニブ／プラセボによる治療を中止する必要がある。

T-D M 1の減量

T-D M 1の最大2回の減量が許可される。

【0424】

併用療法

投与されたすべての併用薬、血液製剤、および放射線療法は、1日目（投与前）から安全性報告期間まで記録される。研究プロトコル関連のA Eに与えられた任意の併用薬は、インフォームドコンセントの時点から安全性報告期間まで記録する必要がある。

20

【0425】

必要な併用療法

必要な併用療法はない。C N S転移を有する対象の場合、予防的な治療前の全身性コルチコステロイドは、研究者の裁量で投与される場合がある。

【0426】

許可された併用療法

対象は、包含／除外基準によって禁止されていない任意の継続中の薬剤を引き続き使用することができる。しかしながら、研究治療の過程で併用薬の安定した用量を維持するための努力がなされる必要がある。医学的に指示されたラベルの指示に従って、補助的な治療が行われる。併用薬は、治療期間中の標準的な慣行に従うために、研究者の裁量で投与することができる。

30

【0427】

スクリーニング／ベースライン評価

スクリーニング／ベースライン評価は、研究のベースラインの状態を確立し、研究の適格性を判断するために実施される。すべての包含および除外基準を満たす対象のみがこの研究に登録される。

【0428】

腫瘍組織は、対象の適格性を判断するための確認用H E R 2検査のために、スポンサーが指定した中央研究所に提出する必要がある。確認用のH E R 2検査は、以前に照射されていないアクセス可能な腫瘍病変の保存しておいた組織または新たに得られたベースライン生検で実施することができる。

40

【0429】

対象の病歴には、重大な過去の病歴、現在の状態、任意の以前の悪性腫瘍の治療および以前の治療に対する応答、ならびに任意の併用薬の徹底した再考察が含まれる。

【0430】

すべての測定可能で評価可能な病変は、スクリーニング／ベースライン時に評価および記述される。脳転移の存在を評価するために、脳の造影M R Iが実施される。研究登録時に脳転移を有する対象は、包含／除外基準を満たしている場合、研究参加の対象となる可能性がある。

【0431】

50

身長および体重、バイタルサイン、ECOGパフォーマンスステータス、臨床検査、ならびに妊娠検査を含む身体検査は、スクリーニング／ベースライン時に行われる。

【0432】

研究適格性のためのHER2発現の確認

保存しておいたまたは新たに得られた腫瘍組織（最新の腫瘍組織試料が望ましい）は、無作為化の前に確認用のHER2検査を受けるために、スポンサーが指定した中央研究所に提出する必要がある。中央研究所は、HER2発現検査用に5枚の未染色の帯電スライドを生成するのに十分な腫瘍組織を必要とする。保存しておいた腫瘍試料は、ホルマリン固定およびパラフィン包埋する必要がある。試料要件を満たす保存しておいた組織が利用できない場合、生検に好適な腫瘍部位（該当する場合は転移部位が好ましい）から新鮮な組織を得て、確認用のHER2検査に提出する必要がある。

10

【0433】

HER2発現はFISH（DAKO pharmDx）を使用して分析され、陽性はHER2解釈用の添付文書に従って評価される。

【0434】

研究者の意見では、生検に好適な腫瘍は、アクセス可能で、以前に照射されておらず、生検の禁忌があってはならない。腫瘍部位からの切除（resection）、切除（excision）、パンチ（皮膚病変のみ）、またはコア針を介して得られた組織試料は、検査に好適である。穿刺吸引、ブラッシング、胸水からの細胞ペレット、鉗子、および洗浄試料は好ましくない。腫瘍組織は、総腫瘍含有量および生存可能な腫瘍含有量に基づいて高品質である必要があり、例えば、試料には、試料の収集に使用される針ゲージまたは回収方法に関係なく、細胞状況および組織構造を維持する少なくとも100個の腫瘍細胞が含まれている必要がある。

20

【0435】

試験登録前の脳転移の治療

研究登録時に脳転移を有する対象は、セクション4.1および4.2に記載の適格基準を満たしている場合、研究参加の対象となる可能性がある。この研究における脳転移を有する対象の症候性脳浮腫のリスクを最小限に抑えるために、即時局所療法を必要とする対象、急速に進行する病変を有する対象、CNS症状の制御のために研究開始時にコルチコステロイドを必要とする対象（1日当たり2mg超のデキサメタゾンまたは同等のもの）、およびより大きな未治療の病変を有する対象を含む、転移のリスクが高い対象は、試験から除外される。しかしながら、これらの対象が手術または放射線のいずれかによる即時のCNSに向けられた療法に適している場合、局所療法を受けた後、試験の対象となる可能性がある。特定の状況下では、造影脳MRIがCNS進行の明確なエビデンスを示さない限り、対象は、症候性局所浮腫の急性管理のためにコルチコステロイド療法を受ける場合がある。そのようなすべての症例は、研究医療監視者の承認を必要とする。

30

【0436】

CNSに対する即時局所療法は、28日間のスクリーニング枠を超えてスクリーニングプロセスを遅らせてもよく、その場合、局所療法の完了後および研究治療を開始する前の繰り返し造影MRIの要件は、以下のとおりである：

40

●スクリーニング期間中に脳放射線療法を受ける対象に関しては、元のベースライン造影脳MRIがさらなる応答評価の比較のためのベースラインとして機能する。

●スクリーニング期間中に脳転移の外科的切除を受ける対象に関しては、術後の造影脳MRIが実施され、さらなる応答評価の比較のためのベースラインとして機能する。

【0437】

スクリーニング中に発見された脳転移または脳転移の病歴のある対象に関しては、関連するMRI脳レポートおよびCNS治療記録を得、CRFソース検証に利用可能である必要がある。

【0438】

応答／有効性評価

50

X線スキャンおよび追加の画像診断評価（該当する場合）は、プロトコルで指定された時点で、または疾患の進行が疑われる場合に実施される。PD、SD、PR、またはCRの臨床応答は、研究者およびBICRにより、RECIST v1.1（Eisenhauer 2009）に従う各評価において決定される。臨床管理の決定は、治療の決定が適時に行われることを保証するために、地元の研究者の評価に基づいて行われる。中央判定の結果は、臨床的意思決定のために研究者が利用することはできない。

【0439】

転移性または局所的に進行した切除不能な疾患のすべての既知の部位は、頭蓋外疾患の部位および腫瘍負荷を記述するために、スクリーニング／ベースライン時のX線画像診断によって評価される必要がある。好ましくは高品質のらせん造影CTスキャン（経口および／またはIV造影剤を用いて）による画像診断は、最低胸部、腹部、および骨盤を含める必要があり、PET／CT（高品質のCTスキャンが含まれている場合）および／またはMRIスキャンも必要に応じて行うことができる。造影剤を用いたCTスキャンが禁忌である場合（すなわち、造影剤アレルギーまたは腎クリアランス障害のある対象）、腹部および骨盤のMRIスキャンを用いて胸部の非造影CTスキャンを代わりに実施することができる。研究者の裁量で、他の適切な画像診断（例えば、皮膚病変の皮膚病変写真、骨病変の核骨スキャン画像診断）を使用して、測定可能な疾患の追加の既知の部位を評価する必要がある。スクリーニング／ベースラインで採用されているのと同じ画像診断法を、臨床的に特に明記されていない限り、研究治療中およびフォローアップ期間におけるその後のすべての応答評価に使用する必要がある。任意の研究中の生検または手順からの病理を含む任意の他のX線または評価検査が標準治療に基づいて実施される場合、評価情報はCRFに収集される。すべての画像診断は、遡及的BICRのために収集される。

【0440】

不確かな進行の場合、例えば、サイズが小さく（不確かな新しい病変として定義される）、対象の安全性に対する差し迫った脅威ではない新しい病変の場合、明白な放射線学的進行または臨床的進行が記述されるまで対象に継続するためのあらゆる努力がなされるべきである。明白な新しい病変の実証は、疾患の進行を構成する。

【0441】

対象の臨床データは、CRFソース検証に利用可能でなければならない。腫瘍画像診断のコピーは、要求に応じてスポンサー（またはその被指名人）による再考察のために利用可能にしなければならない。すべての画像診断は、評価日から合理的に可能な限り早く（例えば、約2週間以内に）遡及的BICRのために提出またはアップロードされる。腫瘍の画像診断研究を収集し、BICRの第3者の画像診断主要研究所に提出する指示については、研究マニュアルを参照されたい。

【0442】

脳転移の評価

脳MRI画像診断は地元で実施され、独立した中央判定のために前向きに収集される。しかしながら、治療の決定は、放射線学的画像診断の地方判定に基づいて行われる。

【0443】

脳および／または硬膜の腫瘍負荷を評価し、ベースライン時に脳転移を有する対象を特定するために、スクリーニング／ベースライン時にすべての対象に対して脳の造影MRIスキャンが実施される。脳のCTが可能ではなく、造影MRI画像診断を受けることに対する既知の禁忌がある対象は研究から除外される。対象は、ベースライン時に、以下のいずれかにより脳転移があるとみなされる：

- 脳転移の任意の病歴
- ベースライン時の任意の脳転移
- ベースライン時の意義不明の脳病変

【0444】

上で定義したように、ベースライン時に脳転移が記述されている対象のみが、非CNS応答評価と同じスケジュールで脳のフォローアップ造影MRIを引き続き行う。脳の造影

M R I は、新しい脳病変の臨床的疑いがある場合、既知の脳転移のない対象でも実施され得る。研究治療を中止してから 30 日以内に実施された場合、または治療を中止した理由が脳における進行であった場合を除き、すべての対象は E O T 訪問時に脳の追加の造影 M R I を行う。

【0445】

ベースライン脳病変を有する対象において、少なくとも 1 つの脳病変を標的または非標的病変のいずれかとしてベースライン R E C I S T 病変の選択に含める必要がある。しかしながら、例外として、スクリーニング時に疑いのない脳転移が発見され、即時の C N S に向けられた療法が投与される場合、治療された病変は、R E C I S T v 1. 1 による疾患評価の目的で、標的病変としてではなく、非標的病変として選択される必要がある。

10

【0446】

脳の画像診断のコピーは、要求に応じてスポンサー（またはその被指名人）による再考査のために利用可能にしなければならない。すべての脳画像診断のコピーは、評価日の後、合理的に可能な限り早く（例えば、約 2 週間以内に）遡及的 B I C R のために提出またはアップロードされる。脳の画像診断研究を収集し、B I C R の第 3 者の画像診断主要研究所に提出する指示については、研究マニュアルを参照されたい。

【0447】

脳における単独の進行

R E C I S T v 1. 1 により脳における進行が単独であり（実質脳または硬膜転移のいずれかを含むが、頭蓋骨ベースまたは軟髄膜転移を含まない）、C N S 外での疾患の進行がない対象において、対象は、医療監視者の承認を得て、臨床的利益を可能にするために、脳／硬膜転移に対する局所治療（放射線療法または手術）を完了した後、研究治療を継続する対象となり得る。このアプローチは、この臨床シナリオにおける標準的な臨床診療に近い。

20

【0448】

研究の主要評価項目は P F S であるため、研究者の意見で臨床的に必要でない限り、R E C I S T v 1. 1 により、P D がない脳における病変を標的とする放射線または手術を回避するためのあらゆる努力がなされるべきである。局所 C N S 療法により治療されると、標的病変は、全身療法に対するその後の応答について適切に評価することができない。このため、対象が標的病変に対する局所 C N S 治療後に割り当てられた研究療法を継続する場合、治療された標的病変の評価および全体的な R E C I S T v 1. 1 評価に対する影響について特別に考慮する必要がある。

30

【0449】

単独の C N S 疾患の進行に対する C N S に向けられた療法の後、R E C I S T v 1. 1 基準は、以前に特定され、総疾患負荷を測定する直径の合計の全体的な推定に使用された場合、C N S 標的病変を引き続き測定する。しかしながら、治療後、治療された C N S 標的病変の測定は、C N S 治療直前の測定を使用するであろう。治療後に治療された C N S 病変のサイズにその後減少が見られる場合、即時の C N S 治療前の最長径が R E C I S T 測定に使用される。治療された C N S 病変が、標的病変として特定された C N S に向けられた療法の後に拡大した場合、新しくより大きな最長径が R E C I S T 測定に使用される。

40

【0450】

加えて、進行を模倣する可能性のある治療変更は考慮され、「疑似進行」の可能性がある対象は、X 線写真または臨床的進行の明白なエビデンスが現れるまで研究を続ける必要がある。P D の明確なエビデンス（R E C I S T v 1. 1 による）、C N S 症状の発達、または対象に潜在的な即時リスクをもたらすと考えられる X 線写真の変化がない場合、R E C I S T v 1. 1 で定義されるように、放射線学的進行の明白なエビデンスが生じるまで治療を継続するためのあらゆる努力がなされるべきである。

【0451】

薬物動態評価

50

すべての対象において、サイクル3からサイクル6までの測定値を得て、ツカチニブおよびDM1の定常状態のPKを評価する（表8）。追加の血液試料を収集し、探索的PK評価のために処理する。加えて、約50人の対象（各治療群の少なくとも25人の対象が研究の一部を完了するまで登録が継続される）が、サイクル2の1、2、3、および5日目に追加のPKサンプリングをして、ツカチニブおよびDM1の血漿濃度を評価する、PKの研究の一部に参加する（表9）。追加の血液試料を収集し、探索的PK評価のために処理する。

【0452】

液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析アッセイを使用して、ツカチニブおよびDM1の血漿濃度を評価する。探索的PK試料に対してさらなる特徴付けが必要な場合は、他のアッセイを実施してもよい。集団PKおよび探索的曝露応答分析を含む追加のPKデータ分析が実施される可能性がある。そのような分析については、別の分析計画に記載される。トラフPK試料は、投与の保留または中断に関係なく、スケジュールどおりに引き続き収集される必要がある。サイクル3の1日目の投与後の試料は、投与の保留中または中断中に収集されるべきではない。

【0453】

バイオマーカー研究

リキッドバイオブシーブラットフォームを使用してマイクロサテライト不安定性（MSI）、腫瘍変異負荷、HER2増幅、および他の関連変異などの潜在的な応答および耐性バイオマーカーを評価するために、対象から血液試料を、サイクル1の1日目（投与前）、サイクル3の1日目（投与前）、およびEOT訪問時に収集する。バイオマーカーの評価は、この研究において対象選択に使用されない。

【0454】

患者報告転帰

QoL質問紙は、治療群間の健康関連QoLの改善、悪化、および安定化を比較するために実施される。研究治療中、これらの質問紙は研究職員による評価（身体検査、AEの再考察）および治療日の研究治療の投与の前に完了する必要がある。対象が研究者の評価により疾患の進行を経験し（RECIST v. 1.1による）、長期生存フォローアップ中であれば、電話で質問紙を収集することができる。

【0455】

EQ-5D-3L-有用性測定

European Quality of Life (EuroQOL) 5-Dimension 3-Level (EQ-5D-3L)は、幅広い健康状態および治療に使用され得る健康関連のQoL転帰の一般的な選好に基づく尺度として使用するための、EuroQoL Groupによって開発された標準化された質問票である（van Agt 1994）。EQ-5D-3Lは、説明的なシステム質問紙およびEuroQOL（EQ）ビジュアルアナログスケールからなる。

【0456】

説明的なシステム質問紙は、可動性、セルフケア、通常の活動、痛み／不快感、および不安／うつ病を含む健康の5つの側面を評価する。各側面は、問題なし、ある程度の問題、および非常に問題の3つのレベルを含む。これらの5つの側面のスコアは、健康プロファイルとして表示され得るか、または他の健康プロファイルと比較した選好を反映する単一のサマリー指数（有用性）に変換され得る。説明的なシステムのリコール時間枠は、質問紙が実施される日である。EQ VASは、0（考えられる最悪の健康状態）から100（考えられる最良の健康状態）の範囲の垂直VASで対象の自己評価された健康状態を記録し、対象自身の判断を反映する健康転帰の定量的尺度として使用され得る。

【0457】

EORTC QLQ-C30

EORTC-QLQは、国際的な臨床試験に参加している幅広いがんを有する対象に関連する健康関連のQoLの側面を測定するために開発された（Aaronson 199

10

20

30

40

50

3、Bjor dal 1994、Sneeuw 1998)。主要質問票であるQLQ-C30（バージョン3.0）は、以下からなる30項目の質問紙である：

●5つの機能領域（身体的、役割、認知的、感情的、社会的）

●3つの症状尺度（倦怠感、痛み、悪心、および嘔吐）

●症状（息切れ、食欲不振、睡眠障害、便秘、下痢）および疾患の経済的影響に関する単一項目

●2つの包括的項目（健康、全体的なQoL）

【0458】

質問紙は、PROデータ収集の一部として尋ねられる質問の数を最小限に抑えるために、患者中心のアプローチに基づいて合理化されているため、この研究では質問紙の質問29および30のみが使用される。EORTCは、この研究で使用された質問の組み合わせをEORTC IL6と称する。

【0459】

FACT-B

Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast (FACT-B)は、乳がんを有する患者の多側面のQoLを測定するように設計された自己報告型の質問票である(Brady 1997)。これは信頼性が高く、予想されるパターンにおいて同様の尺度に関連し、時間の経過に伴う臨床状態の変化に関連して予測どおりに機能する。FACT-Bは、患者の価値観および簡潔さに重点を置いて作成された。これは、6年生の読解レベルで書かれており、完了するのに約10分かかり、9つの言語で利用することができる。その心理測定的な特性、簡潔さ、および患者の価値観との関連性により、研究および臨床の両方の設定での使用に好適である。FACT-Bは、対象が研究治療を受けている間、およびEOTが訪問するまで収集される。質問票は、PROデータ収集の一部として尋ねられる質問の数を最小限に抑えるためにカスタマイズされているため、質問5のみが使用される。Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) 組織は、この研究で使用された質問の組み合わせをGP5と称した。

【0460】

NCI-PRO-CTCAE

NCI Patient Reported Outcomes-Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE)は、78の対症療法毒性の頻度、重症度、および干渉を特徴付けるために開発された新しい患者報告転帰(PRO)測定システムである(Smith 2016)。これらには、痛み、倦怠感、悪心などの対症療法、ならびに発疹および手足症候群などの皮膚の副作用が含まれ、これらの毒性はすべて、患者の観点から意味のあるように報告され得る。PRO-CTCAE測定システムは、有害症状の項目ライブラリ、およびPRO-CTCAE測定システムの臨床試験ワークフローへの統合を促進するように設計された様々な特徴を備えたプロトタイプの電子プラットフォームからなる。このシステムは、Web、携帯型コンピュータ、または対話型音声応答システムを介したデータ収集を可能にし、カスタマイズされたPRO-CTCAE質問紙、データ収集のためのスケジュールの調整、ならびに患者へのリマインダーおよび重度の症状に対する臨床医の警告を可能にする特徴を備えている。PRO-CTCAEの開発および検証は、十分確立された測定原理、ならびにFDAおよびEMAにより提案されたPRO機器開発のガイドラインと一致していた。開発プロセスには、がんを有する患者、ならびに腫瘍学、機器開発、臨床研究、およびがん治療開発の規制面の専門知識を持つ米国およびヨーロッパの専門家が含まれていた。NCI-PRO-CTCAEは、対照群および実験群の両方で関心のある症候性毒性に焦点を当てるようにカスタマイズされる。

【0461】

研究主要項目の定義

主要評価項目：研究者の評価によるPFS

研究者によるPFSは、無作為化の日から研究者がRECIST v1.1に従い疾患の進行を評価するまでの時間、または何らかの原因による死亡のいずれか早い方までの時間として定義される。RECIST v1.1による単独のCNS進行後も研究治療を継続する対象に関して、研究者によるPFSは、無作為化の日から最初の（または最も早い）研究者による疾患進行の評価までを計算する。PDの記述がない、または分析時に死亡した対象は、CR、PR、SD、または非CR／非PDの全奏効の最後の腫瘍評価日に打ち切られる。X線写真によるベースライン後の腫瘍評価がない場合、PFSは無作為化の日に打ち切られる。欠落している評価の取扱規則およびPFSの分析のための打ち切りアプローチを含む詳細な方法論は、Statistical Analysis Plan (SAP)において提供される。

10

【0462】

主要副次的評価項目

全生存期間

OSは、無作為化から何らかの原因による死亡までの時間として定義される。研究のフォローアップの終了までに死亡したことが知られていない対象に関しては、OSの観察は、対象が最後に生存していることが知られていた日付（すなわち、最後の接触の日付）に打ち切られる。無作為化の日を超えてデータが不足している対象は、無作為化の日に生存期間が打ち切られる（すなわち、OS期間は1日）。

【0463】

研究者の評価による客観的奏効率

ORRは、RECIST v1.1に従いCRまたはPRが確認された対象の割合として定義される。疾患応答を評価することができない対象は、ORRを計算するための非応答者とみなされる。研究者の評価によるORRは、研究者の応答評価に基づく。

20

【0464】

他の副次的評価項目

BICRによるPFS

BICRによるPFSは、無作為化の日から中央により判定された記述されたRECIST v1.1に従う疾患の進行または何らかの原因による死亡のいずれか早い方までの時間として定義される。PDの記述がない、または分析時に死亡した対象は、CR、PR、SD、または非CR／非PDの全奏効の最後のX線写真による疾患評価日に打ち切られる。

30

【0465】

ベースライン時に脳転移を有する対象における研究者の評価およびBICRによるPFS

ベースライン時に脳転移を有する対象における研究者の評価およびBICRによるPFSは、研究者の評価によるPFSの主要評価項目と同じ様式で定義される。この評価項目に関して、研究者の評価およびBICRによるPFSは、CRFによるベースライン時に脳転移を有する対象のサブセットにおいて分析される。

【0466】

BICRによる客観的奏効率

ORRは、RECIST v1.1に従うCRまたは部分奏効（PR）を伴う対象の割合として定義される。疾患応答を評価することができない対象は、ORRを計算するための非応答者とみなされる。BICRによるORRは、BICR奏効評価に基づく。

40

【0467】

応答の持続時間

DORは、客観的奏効の最初の記述（後で確認されるCRまたはPR）から、RECIST v1.1による疾患の進行または何らかの原因による死亡のいずれか早い方の最初の記述までの時間として定義される。客観的奏効を有する対象のみが、応答の持続時間の分析に含まれる。研究者によるDORは研究者の奏効評価に基づき、BICRによるDORはBICR奏効評価に基づく。

【0468】

50

臨床的利益率

臨床的利益率（C B R）は、R E C I S T v 1. 1に従い、6ヶ月以上の安定した疾患（S D）または非C Rもしくは非P D、あるいはC RまたはP Rの最良の奏効を有する対象の割合として定義される。研究者によるC B Rは研究者の奏効評価に基づき、B I C RによるC B RはB I C R奏効評価に基づく。

【0469】

探索的評価項目

P K 分析

末梢血は、本明細書に記載されるように対象から収集される。応答、耐性、または安全性の観察に関連する探索的、予測、および予後のバイオマーカーは、ツカチニブによる治療前および治療中監視される。標的応答の関係、予測バイオマーカー、M O A、および耐性機序をよりよく理解するために、関連研究が実施される。

【0470】

バイオマーカー分析

血液におけるバイオマーカーの評価には、潜在的な応答および耐性のバイオマーカーを評価するために、ツカチニブおよびその代謝物の測定、マイクロサテライト不安定性（M S I）のベースラインおよび薬物誘発性の変化、H E R 2増幅、遺伝子多型、ならびに変異負荷が含まれ得る。分析の方法には、R N AおよびD N Aの次世代シーケンシングが含まれ得るが、これらに限定されない。

【0471】

健康資源の利用

H C R Uデータには、対象の乳がん、がん治療、またはがん関連の評価に関連する医療の機会（h e a l t h c a r e e n c o u n t e r）が含まれる。

【0472】

患者報告転帰

Q o Lの変化は、E Q - 5 D - 3 L、E O R T C、Q L Q C 3 0、N C I - P R O - C T C A E、およびF A C T Bに従うP R Oに基づいて測定される。

【0473】

有効性分析

一次有効性分析

層別化ログランク検定は、0. 05の両側有意水準を使用したI T T分析セットの治療群間のP F S差の一次評価に使用される。層別化C o x 比例ハザード（P H）モデルを使用して、ハザード比およびその95% C Iを推定する。層別化ログランクおよびC o x P Hモデルはどちらも、無作為化の層別化因子を考慮に入れる。層別化因子からの1つの層の試料サイズが小さすぎる場合、統計分析にこの層別化因子が含まれない場合があることに留意されたい。統計モデルに含まれる層の最小試料サイズは、S A Pにおいて指定される。

【0474】

事前に指定された数を超える事象がある場合でも、分析時にデータベースに入力されたすべての事象がP F Sの分析に含まれる。2つの治療群のP F Sを描いたカプランマイヤー曲線が生成される。加えて、P F Sの中央値および中央値の両側95% C Iは、補対数-対数変換法（C o l l e t t 1994）を使用して報告される。詳細な方法論はS A Pにおいて提供される。

【0475】

二次有効性分析

O Sは、主要評価項目に使用されるのと同様の方法を使用して分析される。層別化ログランク検定は、治療群間のO S差を評価するために使用される。層別化C o x 比例ハザードモデルを使用してハザード比およびその95% C Iを推定する。

【0476】

層別化ログランクおよびC o x P Hモデルはどちらも、無作為化の層別化因子を考慮に

10

20

30

40

50

入れる。層別化因子による1つの層の試料サイズが小さすぎる場合、統計分析にこの層別化因子が含まれない場合があることに留意されたい。統計モデルに含まれる層の最小試料サイズは、SAPにおいて指定される。

【0477】

カプランマイヤー方法論およびカプランマイヤープロットは、ITT分析セットを使用して治療群により提供される。補対数-対数変換法 (Collett 1994) を使用したOSの中央値およびその両側95%CIは、治療群ごとに計算される。

【0478】

脳転移を有する対象におけるPFSの副次的評価項目およびBICRによるPFSは、主要評価項目に使用されたのと同じ方法を使用して分析される。

【0479】

奏効率-客観的奏効率および臨床的利益率

ORRのデータの要約は、奏効評価可能セット (ベースライン時に測定可能な疾患を伴うITTの対象) に提供される。ORRの95%CIは、各治療群について推定される。加えて、治療群間のORRの比較は、研究の層別化因子を制御する両側コクラン-マンテル-ヘンツェル検定を使用して実施される。同様のアプローチがCBR分析にも使用されるが、CBRの分析はITT分析セットに適用される。

【0480】

応答の持続時間

奏効が確認された対象のみが、応答の持続時間 (DOR) の分析に含まれる。DORは、最初に記述された客観的奏効 (後で確認されるCRまたはPR) から、RECIST v1.1による記述された疾患の進行または何らかの原因による死亡のいずれか早い方の時間として定義される。DORは、カプランマイヤー方法論を使用してグラフで記載される。DORの中央値およびその95%CIは、2つの治療群について提供される。

【0481】

薬物動態分析

各サンプリング時間での個々の (対象) 血漿ツカチニブおよびDM1濃度が一覧表にされ、各サンプリング時間での対応する要約統計値も計算される。PKの研究の一部の対象に関しては、DM1の濃度時間プロファイルを比較する要約統計が計算される。追加の探索的PK分析が実施される場合がある。ツカチニブおよび/またはDM1曝露と有効性および安全性の評価項目との間の関係を調査する探索的分析を実施してもよい。

【0482】

バイオマーカー分析

バイオマーカーパラメータ (例えば、ベースライン値、ベースラインからの絶対的および相対的变化) と有効性、安全性、およびPKパラメータとの関係が調査される。関心のあるものと判断された関係および関連データが要約される。詳細は、SAPまたはバイオマーカー分析計画で個別に記載される。

【0483】

健康転帰分析

EQ5D3L、EORTC QLQ-C30、NCI-PRO-CTCAE、ならびにFACT-BおよびHCRUのデータに基づくPRO評価は、治療群ごとの記述統計を使用して要約される。

【0484】

PRO評価は、治療がPROスコアに影響を与えるかどうかを判断するために分析される。PROスコアは、縦断モデルを使用して分析される。すべてのサブスケールおよび個々の項目のスコアを表にする。予定された各評価時点で観察されたデータの説明的な要約が提示され得る。悪化までの時間は、EORTC QLQ-C30またはFACT-Bのいずれかから特定の事前に指定された単一の共有項目において評価される。PROおよびHCRU尺度の追加の統計モデリングは、事後分析において個別に実施されてもよい。

【0485】

10

20

30

40

50

安全性分析

安全性は、A Eの要約、臨床検査結果の変化、バイタルサインの変化、身体検査所見、E C O Gパフォーマンスステータスの変化、および心駆出率の結果の変化を通じて評価される。A Eは、器官別大分類（S O C）およびMedical Dictionary for Regulatory Activities（Med D R A）を使用した優先用語によって分類される。A Eの重症度は、C T C A E基準を使用して分類される。

【0486】

曝露の程度

治療持続期間、サイクル数、総用量、および用量強度は、安全性分析セットを使用して治療群ごとに要約される。用量変更も要約される。

【0487】

有害事象

A Eの概要は、すべてのA E、治療中に発生したA E、治療関連A E、グレード3以上のA E、S A E、治療関連S A E、死亡、および研究治療の中止につながるA Eの発生率の表を提供する。A Eは、研究治療後に新たに発生した、または悪化した場合、治療中に発生したと定義される。

【0488】

A Eは、Med D R Aの優先用語、重症度、および研究薬との関係によって一覧表にされ、要約される。1人の対象に同じ優先用語で同じA Eが複数回発生した場合、A Eは発生として1回数えられる。A Eの発生率は、優先用語および治療群ごとに表にされる。研究薬の早期中止につながるA Eは、同じ様式で要約され、一覧表にされる。

【0489】

収集されたすべてのA Eデータは、治療群、研究施設、対象番号、およびサイクルごとに一覧表にされる。個別に、すべての重篤なA Eおよび特別に関心のあるA E（例えば、D I L I、無症候性左心室収縮機能不全、および／または脳浮腫）が同様に一覧表にされる。

【0490】

死亡および重篤な有害事象

S A Eは、すべてのA Eと同じ様式で一覧表にされ、要約される。致命的な転帰をもたらす事象を一覧表にする。

【0491】

結果

この研究は、無増悪生存期間（P F S）の主要評価項目を満たしている可能性があり、アドートラスツズマブエムタシンと併用したツカチニブが、疾患の進行または死亡のリスクの低減を含め、アドートラスツズマブのみよりも優れていることを示す。この研究は、1つ以上の主要副次的評価項目、例えば、アドートラスツズマブエムタシンのみと比較した脳転移を有する対象の全生存期間の改善およびP F Sの改善および疾患進行の低減も満たしている可能性がある。この研究はまた、アドートラスツズマブエムタシンと併用したツカチニブが管理可能な安全性プロファイルで十分に許容されることを示し得る。

実施例4：以前に治療された切除不能な局所進行性または転移性H E R 2＋乳がんを有する対象におけるトラスツズマブデルクステカンと併用したツカチニブの第2相研究。

研究の目的

主要および副次的目的

10

20

30

40

50

【表 8】

表 1

主要目的	対応する主要評価項目
●研究者(INV)の評価に従う確認された客観的奏効率(cORR)によって測定される、トラスツズマブデルクステカンと併用して与えられたツカチニブの抗腫瘍活性を決定するため	●INV の評価に従う固形腫瘍における応答評価基準 (RECIST)バージョン 1.1 による cORR
副次的目的	対応する副次的評価項目
●INV の評価に従う無増悪生存期間(PFS)によって測定される、トラスツズマブデルクステカンと併用して与えられたツカチニブの抗腫瘍活性を評価するため	●INV の評価に従う RECIST v1.1 による PFS
●INV の評価に従う応答の持続時間(DOR)によって測定される、トラスツズマブデルクステカンと併用して与えられたツカチニブの抗腫瘍活性を評価するため	●INV の評価に従う RECIST v1.1 による DOR
●INV の評価に従う病勢コントロール率(DCR)によって測定される、トラスツズマブデルクステカンと併用して与えられたツカチニブの抗腫瘍活性を評価するため	●INV の評価に従う RECIST v1.1 による DCR
●トラスツズマブデルクステカンと併用して与えられたツカチニブで治療された対象の全生存期間(OS)を評価するため	●OS
●トラスツズマブデルクステカンと併用して与えられたツカチニブの安全性および忍容性を評価するため	●有害事象(AE)および検査異常の種類、発生率、重症度、重篤度、および関連性 ●用量変更および治療中止の頻度 ●他の関連する安全性変数
探索的目的	対応する探索的評価項目
有効性	
●独立した中央判定(ICR)の評価に従い測定される、トラスツズマブデルクステカンと併用して与えられたツカチニブの抗腫瘍活性を評価するため	●ICR の評価に従う RECIST v1.1 による cORR ●ICR の評価に従う RECIST v1.1 による PFS ●ICR の評価に従う RECIST v1.1 による DOR ●ICR の評価に従う RECIST v1.1 による DCR
薬物動態	
●ツカチニブの薬物動態(PK)を評価するため	●ツカチニブの血漿濃度
バイオマーカー	
●血液ベースまたは組織バイオマーカーと臨床転帰との間の相関関係を調査するため	●血液ベースまたは腫瘍試料からの応答、耐性、または毒性の潜在的なバイオマーカー
患者報告転帰	
●トラスツズマブデルクステカンと併用して与えられたツカチニブに関連する患者報告転帰(PRO)を評価するため	●European Quality of Life 5-Dimension 5-Level(EQ-5D-5L)の PRO 評価におけるベースラインからの変化

10

20

30

40

【0492】

計画された対象の数

約60～70人の対象が研究に登録され、約60人の対象が safety monitoring committee (SMC) の推奨用量で治療されることを確実にする。

【0493】

治験計画

研究設計の要約

これは、脳転移の有無にかかわらず、転移状態で2つ以上の以前のHER2に向けられたレジメンを受けた、LA/M HER2+乳がんを有する対象の治療のために、トラス

50

ツズマブデルクステカンと併用したツカチニブの安全性および有効性を評価するために設計された単一群、非盲検、多施設第2相試験である。

【0494】

SMCは、研究の過程全体を通して、AE、重篤な有害事象（SAE）、用量変更、および検査異常に関して対象を継続的に監視する。

【0495】

安全性導入期

コホートに関係なく、10人の対象は、研究の安全性導入期部分に登録され、ツカチニブ300mgを経口的に1日2回（PO BID）、および各21日サイクルの1日目にIV注入によりトラスツズマブデルクステカン5.4mg/kgを受ける。安全性導入期に登録された対象は、サイクル1の12日目に実施される追加のPK評価を除いて、他のすべての対象と同じ有効性、PK、およびバイオマーカー分析を受ける。10人の対象が安全性導入期に登録されると、全対象が少なくとも1サイクル追跡され、SMCによる安全性プロファイルの包括的な再考察が行われるまで、登録は一時停止される。SMCは、レジメンの安全性および忍容性が許容される場合、登録の継続に関する推奨事項を作成する。安全性導入期中のいずれかの時点で臨床的に重大な安全性事象が観察された場合、関連性が判断され、SMCによる再考察が行われるまで、登録は一時停止される。安全性データの全体性に基づいて、SMCは、登録を続行するか、代替投与の評価を続行するか、またはそれ以上の登録を続行しないことを推奨する場合がある。SMCはまた、安全性導入期を拡張して、SMCによる安全性の継続的な監視を行いながら、最大約10人の追加対象に登録することを推奨してもよい。

【0496】

安全性導入期後

安全性導入期の後、SMC推奨用量で約60人の奏効評価可能な対象が登録されるまで登録が継続される。この研究には、1つは脳転移歴のない対象（コホートA）、もう1つは脳転移歴のある対象（コホートB）の2つのコホートがあり、各コホートには約30人の対象が登録される。SMC推奨用量で治療された安全性導入期の対象を含むすべての対象が、有効性分析に含まれる。第一選択の転移性状態または術前補助療法／補助療法などの乳がんの初期の治療選択でツカチニブとトラスツズマブデルクステカンとの組み合わせを評価する追加の任意選択のコホートを追加することができる。任意選択のコホートは、非小細胞肺癌、尿路上皮がん、胃／胃食道接合部がん、および結腸直腸がんなどの他の悪性腫瘍においても開設されてもよい。

【0497】

研究の主要評価項目は、研究者によるcORRである。X線写真の有効性評価はRECIST v1.1に従い研究者によって行われ、確認は最初の応答記述から4週間以上を必要とする。加えて、考えられる後の分析のために、ICR施設によって画像が収集される。

【0498】

副次的有効性評価項目には、DOR、PFS、DCR、およびOSが含まれる。

【0499】

対象を治療群に割り当てる方法

これは非盲検、単一群研究である

【0500】

調査対象集団

この研究では、転移状態で2つ以上の事前のHER2に向けられたレジメンを受けた、以前に治療された切除不能な局所進行／転移性HER2+乳がんを有する対象を登録する。

【0501】

この研究の対象となるには、対象は、セクション4.1およびセクション4.2に概説されるすべての登録基準を満たす必要がある。適格基準は、研究者によって免除されない

10

20

30

40

50

可能性があり、良好な臨床診療監査および／または健康規制当局の検査の場合に再考察の対象となる。

【0502】

治験製品、用量、および投与様式

対象は、以下の用量で、組み合わせてツカチニブおよびトラスツズマブデルクステカンを受ける（安全性導入期の転帰に応じて、開始用量が調整され得る）。

【0503】

各21日サイクルの1日目から21日目まで、ツカチニブ300mg PO BID。

【0504】

各21日サイクルの1日目に、トラスツズマブデルクステカン5.4mg/kg IV。

【0505】

治療期間

対象は、進行性疾患（PD）、許容できない毒性、研究者または対象の中止決定、または研究の閉鎖まで、研究治療を継続することができる。RECIST v1.1により、X線写真による進行の明白なエビデンスが生じるまで治療を継続するためのあらゆる努力がなされるべきである。

【0506】

RECIST v1.1によりCNSにおける進行が単独であると評価された対象は、医療監視者の承認を得て、CNS疾患に対する局所療法を受けた後、臨床的利益のために研究治療を継続する対象となり得る。

【0507】

有効性評価

RECIST v1.1による疾患応答は、研究者によって評価される。応答評価には、投与の遅延に関係なく、ベースライン時、最初の24週間は6週間ごと、その後は9週間ごとに、好ましくは高品質らせん造影コンピュータ断層撮影（CT）により、切除不能なLA/M疾患のすべての既知の部位（最低、胸部、腹部、および骨盤を含む）の測定が含まれる。ポジトロン放出断層撮影（PET）／CT（高品質のCTスキャンが含まれる場合）、および／またはMRIスキャンも必要に応じて行うことができ、また任意の他の既知の疾患部位の追加の画像診断（例えば、皮膚病変の皮膚病変写真、骨病変の核骨スキャン画像診断）も行うことができる。各対象に関して、ベースライン時に使用されたのと同じ画像診断法を研究全体を通して使用する必要がある。

【0508】

脳転移またはMRIのスクリーニングで発見された脳転移の既往歴のある対象にのみ、脳の造影MRIがこの同じスケジュールで必要である。脳の追加の造影MRIは、新しい脳病変の臨床的疑いがある場合、既知の脳転移のない対象でも実施され得る。

【0509】

記述されたPD以外の理由で研究治療を中止した対象は、RECIST v1.1による疾患の進行の発生、死亡、同意の撤回、または研究の閉鎖まで、9週間ごとに疾患評価を継続する。

【0510】

生存およびその後の抗がん療法のフォローアップは約3ヶ月ごとに行われ、死亡、同意の撤回、フォローアップの喪失、または研究の閉鎖まで継続される。

【0511】

バイオマーカーの評価

血液試料を、スクリーニング時、サイクル3の1日目（投与前）、および治療終了時（EOT）に収集して、応答、耐性、または毒性に関連して探索的バイオマーカーを評価する。バイオマーカーの評価には、応答の潜在的なバイオマーカーとして、HER2変異または他の遺伝的変化の探索的評価が含まれる場合がある。免疫組織化学（IHC）および次世代シーケンシング（NGS）分析を含むがこれらに限定されない保存しておいた組織に関する追加の探索的分析を実施して、腫瘍の成長、生存、および標的治療に対する耐性

10

20

30

40

50

に関連するバイオマーカーを調べることができる。この評価により、追加のバイオマーカーと治療転帰との相関が可能になり、最終的には患者選択戦略を導く、または改良して、将来、ツカチニブレジメンを腫瘍の表現型／遺伝子型とよりよく一致させることができる。

【0512】

安全性評価

対象は、安全性について研究全体を通して評価される。身体検査およびAEの収集および検査異常を含む安全性評価は、研究治療全体を通して最低でも3週間ごとに1回、および研究薬の最後の投与の30日後に実施される。実験評価は現地で実施される。サイクル1の間、対面での安全性評価が1日目および12日目に実施される。サイクル2の間、対面での安全性評価が1日目に実施され、肝機能検査がサイクル2の12日目に収集される。その後、対面での安全性評価が、残りの研究全体を通して各サイクルの1日目に、または臨床的に示されるように実施される。心駆出率の評価は、スクリーニング時にMUGAまたはECHOCによって、その後少なくとも12週間ごとに1回、投与の遅延または中断に関係なく研究の中止まで、および研究薬の最後の投与から30日後に実施される（30日間のフォローアップ訪問前の12週間以内に行われた場合を除く）。

10

【0513】

対象は、ILD／肺炎の兆候および症状について監視される。ILD／肺炎が疑われる場合は、トラスツズマブデルクステカンによる治療を中断し、対象はX線画像診断を含む評価を受ける。肺の診察も考慮する必要がある。ILD／肺炎の場合のトラスツズマブデルクステカンの用量変更または中止は、添付文書に従って行われる。

20

【0514】

患者報告転帰

患者報告転帰（PRO）は、EQ-5D-5L質問票を用いて調査される。EQ-5D-5Lは、投与前サイクル1の1日目（C1D1）、C2D1、C3D1、C4D1、その後サイクル6から、治療中止、PD、死亡、毒性、同意の撤回、または研究の閉鎖まで2サイクルごとに、およびEOT訪問時に投与される。

【0515】

統計的方法

安全性および有効性は、観測数、平均、中央値、標準偏差、連続変数の最小値および最大値、ならびにカテゴリー変数のカテゴリーごとの（欠落していない）数およびパーセンテージを含む記述統計を使用して評価される。

30

【0516】

主要評価項目である研究者によるcORRは、RECIST v1.1により、完全奏効（CR）または部分奏効（PR）が確認された対象の割合として定義される。クロッパーピアソン法（Clopper 1934）を使用した両側95%正確信頼区間（CI）が、奏効率に対して計算される。

【0517】

図示の目的のために、推定の妥当な精度を示す、研究全体（N=60）およびコホート（N=30）ごとの予想される95%CIの要約を以下に示す。

40

【表 9】

対象の数	奏効数	ORR	95%正確 CI
60	40	66.7%	(53.3%、78.3%)
	42	70.0%	(56.8%、81.2%)
	44	73.3%	(60.3%、83.9%)
	46	76.7%	(64.0%、86.6%)
	48	80.0%	(67.7%、89.2%)
	50	83.3%	(71.5%、91.7%)
	52	86.7%	(75.4%、94.1%)
30	20	66.7%	(47.2%、82.7%)
	22	73.3%	(54.1%、87.7%)
	24	80.0%	(61.4%、92.3%)
	26	86.7%	(69.3%、96.2%)

10

20

【0518】

包含基準

研究の対象となるには、対象は以下の基準を満たす必要がある：

1. 現在の American Society of Clinical Oncology—College of American Pathologists (ASCO / CAP) ガイドラインで定義されるように、Clinical Laboratory Improvements Amendments (CLIA) 認定または International Organization for Standardization (ISO) 公認の研究所で以前に決定された、HER2 陽性乳がんを確認されていること。
2. 転移状態で2つ以上の事前の抗HER2ベースのレジメンを受けたことがある
3. 最後の全身療法後に切除不能なLA / M乳がんが進行しているか（研究者によって確認される）、または最後の全身療法に不耐性である
4. RECIST v1.1により評価可能な測定可能な疾患を有する
5. 同意時に少なくとも18歳である
6. Eastern Cooperative Oncology Groupのパフォーマンスステータス（ECOG PS）が0または1である
7. 研究者の意見では、平均余命が少なくとも6ヶ月である
8. 以下によって定義される適切な肝機能を有する：
 - a. 総ビリルビンが正常の上限（ULN）の1.5x以下。例外：正常なASTおよびALTに加えて、直接ビリルビンがULNの1.5x以下を有する、ジルベール病の既往歴を有する対象は対象となる。
 - b. トランスアミナーゼ（ASTおよびALT）がULNの2.5x以下（肝転移が存在する場合はULNの5x以下）
9. 以下によって定義される適切なベースライン血液学的パラメータを有する：
 - a. 絶対好中球数（ANC） $1.5 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 以上
 - b. 血小板数 $100 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 以上
 - c. ヘモグロビン $9 \text{ g} / \text{dL}$ 以上
 - d. 研究登録前に輸血された対象では、輸血補助とは関係なく適切な血液学的パラメータを確立するために、輸血は療法開始の14日以上前でなければならない

30

40

50

10. Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) の研究式を使用して、推定糸球体濾過量 (eGFR) が $50 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ 以上

11. 国際標準化比 (INR) および部分トロンボプラスチン時間 (PTT) / 活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) が ULN の $1.5 \times$ 以下 (INR および PTT / aPTT を変更することが知られている薬剤を使用している場合を除く)。

12. 研究治療の初回投与前 4 週間以内に記述された、心エコー図 (ECHO) またはマルチゲート収集スキャン (MUGA) によって評価された左心室駆出率 (LVEF) が 50 % 以上

13. 出産の可能性のある対象には、以下の規定が適用される：

a. 研究治療開始前の 7 日以内に、血清または尿の妊娠検査 (最低感度 $25 \text{ mIU} / \text{mL}$ または同等単位のベータヒト絨毛性ゴナドトロピン [$\beta\text{-hCG}$]) の結果が陰性でなければならない。偽陽性の結果があり、対象が妊娠していないことの検証が記述されている対象は、参加の対象となる。

b. 研究中および研究薬の最終投与後少なくとも 7 ヶ月間は妊娠を試みないことに同意する必要がある

c. インフォームドコンセントの時点から研究薬投与の最終投与後 7 ヶ月間継続して、母乳育児または卵子提供を行わないことに同意する必要がある

d. 妊娠につながる可能性のある方法で性的に活発な場合は、インフォームドコンセントの時点から、研究期間中、および研究薬の最終投与後少なくとも 7 ヶ月間、2 つの非常に効果的な避妊法を一貫して使用する必要がある。

14. 子供の父親となることができる対象については、以下の規定が適用される：

a. インフォームドコンセントの時点から、研究期間中、および最終研究薬の後少なくとも 4 ヶ月間、精子を提供しないことに同意する必要がある

b. 妊娠につながる可能性のある方法で出産の可能性のある人と性的に活発な場合は、インフォームドコンセントの時点から、研究期間中、および研究薬の最終投与後少なくとも 4 ヶ月間、2 つの非常に効果的な避妊法を一貫して使用する必要がある

c. 妊娠中または授乳中の人と性的に活発な場合は、インフォームドコンセントの時点から、研究期間中、および研究薬投与の最終投与後少なくとも 4 ヶ月間、2 つの非常に効果的な避妊法のうちの 1 つを一貫して使用する必要がある

15. 対象は、患者の疾患の標準治療の一部ではない任意の研究関連の検査または手順を開始する前に、institutional review board or independent ethics committee (IRB / IEC) によって承認された同意文書により署名されたインフォームドコンセントを提供する必要がある

16. 対象は、研究手順を進んで遵守できなければならない

CNS 包含一病歴および造影脳磁気共鳴画像法 (MRI) のスクリーニングに基づいて、脳転移の病歴を有する対象は以下のうちの 1 つを有する必要がある

1. 即時局所療法を必要としない未治療の脳転移。造影脳 MRI のスクリーニングで 2.0 cm を超える未治療の CNS 病変を有する対象に関して、登録前に医療監視者との話し合いおよび承認が必要である

2. 以前に治療された脳転移

a. 局所療法で以前に治療された脳転移は、治療以来安定しているか、または以前の局所 CNS 療法から進行している可能性があるかのいずれかであるが、研究者の意見で局所療法を用いた即時の再治療の臨床的兆候がないことを条件とする

b. この研究のスクリーニング中に実施された造影脳 MRI で発見された新たに特定された病変または以前に治療された進行病変に対して CNS 局所療法を用いて治療された対象は、以下の基準のすべてが満たされる場合に登録する対象となり得る：

i. 全脳放射線療法 (WBRT) からの時間が研究治療の初回投与の 14 日以上前である、SRS からの時間が研究治療の初回投与の 7 日以上前である、または外科的切除からの時間が 28 日以上である

10

20

30

40

50

i i . R E C I S T v 1 . 1 による他の測定可能な疾患の部位が存在する

c . 標的病変と非標的病変との分類を可能にするために、任意の C N S 治療の関連する記録が利用可能でなければならない

除外基準

以下の理由のいずれかにより、対象は研究から除外される：

1 . 以下で以前に治療されている：

a . 研究治療開始から 1 2 ヶ月以内にラパチニブまたはネラチニブ（ラパチニブまたはネラチニブが 2 1 日以内に与えられ、疾患の進行または重度の毒性以外の理由で中止された場合を除く）

b . 以前に任意の時点におけるツカチニブまたは任意の治験の H E R 2 / E G F R または H E R 2 T K I （例えば、アフアチニブ） 10

c . トラスツズマブデルクステカンまたはエキサテカン誘導体からなる別の A D C

2 . 以下の累積用量のアントラサイクリンへの曝露歴：

a . 3 6 0 m g / m ² 超のドキソルビシン

b . 7 2 0 m g / m ² 超のエピルビシン

c . 1 2 0 m g / m ² 超のミトキサントロン

d . 9 0 m g / m ² 超のイダルビシン

e . 5 5 0 m g / m ² 超のリポソームドキソルビシン（例えば、D o x i l、C a e l y x、M y o c e t）

3 . 良好に管理されたトラスツズマブに対するグレード 1 もしくは 2 の注入関連反応（I R R）、または研究薬中の賦形剤のうちの 1 つに対する既知のアレルギーを除く、ツカチニブまたはトラスツズマブデルクステカンと化学的または生物学的に類似したトラスツズマブまたは化合物に対するアレルギー反応歴 20

4 . 以下による治療を受けている：

a . 任意の全身抗がん療法（ホルモン療法を含む）または研究治療の初回投与から 2 1 日以下の実験薬、または現在別の介入臨床試験に参加している。ホルモン療法のウォッシュアウトの例外は、閉経前の女性における卵巣抑制に使用されるゴナドトロピン放出ホルモン（G n R H）アゴニストであり、これは許可された併用薬である

b . 研究治療の初回投与前の 7 日以内の非 C N S 放射線による治療

c . 研究治療の初回投与の 2 8 日未満の大きな手術 30

5 . 以下の例外を除く、グレード 1 以下に解決されていない以前のがん療法に関連する任意の毒性を有する：

●脱毛症

●神経障害、グレード 2 以下に解決されていなければならない

●うっ血性心不全（C H F）は、発生時に重症度がグレード 1 以下である必要があり、完全に解決されている必要がある

●貧血、グレード 2 以下に解決されていなければならない

6 . 以下のような臨床的に重大な心肺疾患を有する：

●療法を必要とする心室性不整脈

●研究者によって判断された、症候性高血圧または制御不能の高血圧 40

●症候性 C H F の任意の病歴

●進行性悪性腫瘍の合併症による安静時の重度の呼吸困難（C T C A E グレード 3 以上）

●酸素補給療法を必要とする低酸素症

●全身性コルチコステロイドを必要とする I L D / 肺炎（例えば、間質性肺炎、肺炎、肺線維症、または放射線性肺炎）の病歴があるか、または現在 I L D / 肺炎を有するか、または疑われる I L D / 肺炎がスクリーニング時の画像診断で除外することができない

7 . 研究治療の初回投与前の 6 ヶ月以内に既知の心筋梗塞または不安定狭心症を有する

8 . 表面抗原の発現により B 型肝炎に陽性であることが既知である。C 型肝炎感染に陽性であることが既知である。C 型肝炎感染の治療を受けた対象は、1 2 週間の持続的なウイ 50

ルス学的反応が記述されている場合、許可される

9. 既知の慢性肝疾患の存在

10. HIV陽性であることが既知である

11. 活動性または制御不能な臨床的に重篤な感染症

12. 妊娠中、授乳中、または妊娠を計画している

13. 錠剤を飲み込むことができないか、または薬剤の適切な経口吸収を妨げるであろう重大な胃腸疾患を有する

14. 阻害剤の3排出半減期内に強力なチトクロームP450 (CYP) 2C8阻害剤を使用したか、または研究治療の初回投与前の5日以内に強力なCYP3A4または中程度／強力なCYP2C8誘発剤を使用した。

15. 何らかの理由で脳の造影MRIを受けることができない

16. 研究者の意見では、研究手順の安全性または遵守に影響を与える可能性のある任意の他の医学的、社会的、または心理社会的要因を有する

17. スクリーニング前の2年以内の乳がん以外の悪性腫瘍の病歴。子宮頸部、非黒色腫皮膚がん、限局性前立腺がん、乳管内上皮内がん、またはステージIの子宮がんの適切に治療された上皮内がんなどの転移または死亡のリスクがごくわずかであるもの（例えば、5年OSが90%以上）を除く。

CNS除外－病歴および造影脳MRIのスクリーニングに基づき、対象は以下のうちのいずれかを有してはならない：

1. 医療監視者と話し合い、登録の承認が得られない限り、サイズが2.0cm超の任意の未治療の脳病変

2. デキサメタゾン（または同等のもの）の1日総用量が2mg超の、脳転移の症状を制御するための全身性コルチコステロイドの継続的使用。しかしながら、デキサメタゾン（または同等のもの）の1日総用量が2mg以下の慢性的に安定した用量で服用している対象は、医療監視者による話し合いおよび承認により適格である可能性がある

3. サイズの増加または治療に関連する浮腫の可能性が対象にリスクをもたらす可能性がある解剖学的部位の病変（例えば、脳幹病変）を含む（がこれに限定されない）、即時局所療法を必要とすると考えられる任意の脳病変。造影脳MRIのスクリーニングによって特定されたそのような病変の局所治療を受ける対象はまだ、CNS包含基準18bに記載の基準に基づいて研究の対象となる可能性がある

4. 研究者によって記述される既知のまたは疑わしい軟髄膜疾患（LMD）

5. 制御が不十分な（1超／週）全身性または複雑部分発作、または脳転移による明白な神経学的進行

【0519】

投与された治療

対象は、以下の用量で、組み合わせてツカチニブおよびトラスツズマブデルクステカンを受ける（安全性導入期の転帰に応じて、開始用量が調整され得る）。

●各21日サイクルの1日目から21日目まで、ツカチニブ300mg PO BID。

●各21日サイクルの1日目に、トラスツズマブデルクステカン5.4mg/kg IV。

【0520】

ツカチニブ

ツカチニブは、HER2を選択的に阻害するキナーゼ阻害剤であり、関連するキナーゼEGFRに対して限られた活性を示す。ツカチニブは、経口投与用のコーティングされた黄色の楕円形の錠剤（150mg）または丸い錠剤（50mg）として供給される。ツカチニブの調製、投与、および保管を説明する詳細情報は、薬局の指示にある。

【0521】

ツカチニブ医薬品は、両方とも150mgの投薬量の強度のコーティングされた黄色の楕円形の錠剤、および50mgの投薬量の強度のコーティングされた黄色の丸い錠剤として供給される。錠剤は、ポリビニルピロリドン－酢酸ビニルコポリマーにおけるツカチニブの医薬品中間体非晶質分散液から製造され、その後、医薬賦形剤（コポリドン、クロス

10

20

30

40

50

ポビドン、塩化ナトリウム、塩化カリウム、重炭酸ナトリウム、コロイド状二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、および微結晶性セルロース）と組み合わせられ、錠剤に圧縮される。

【0522】

用量および投与

ツカチニブはP O B I Dで投与され、食事の有無にかかわらず服用することができる。ツカチニブの用量変更は、セクション[615]に記載される。対象は、薬剤師または研究者によって、各用量に必要な錠剤の具体的な数について指示される。研究治療中の各訪問時に、対象は、次の予定された訪問の前に服用する用量の数に適した数の錠剤を供給される。

10

【0523】

対象は、ツカチニブを1日2回（朝に1回、夕方に1回）、同じ暦日に約8～12時間の投与間隔で服用するように指示される。対象がツカチニブの予定された用量を忘れ、予定された投与時間からの経過が6時間未満であった場合、用量を直ちに服用することが推奨される。予定された投与時間から6時間を超えて経過した場合、対象は、忘れた用量は服用せず、次の定期的に予定された用量を待って服用することが推奨される。ツカチニブは食事の有無にかかわらず服用することができる。錠剤は丸ごと飲み込む必要があり、粉砕、咀嚼、または液体に溶解されてはならない。対象の日に、および投与間の最小時間、食事に関連する投与、および投与を忘れた場合の指示が含まれる。投与では、ツカチニブ錠剤の個々の単位用量は、投与前に最大6時間周囲温度にさらされてもよい。完全な投薬指示は、研究の開始前に薬剤師に提供される。完全な投与指示も研究に提供される。

20

【0524】

研究薬の投与指示に対する対象のコンプライアンスは、研究薬の説明責任を使用して評価される。対象の日記はまた、コンプライアンスを評価するために使用され得る。

【0525】

過剰摂取

処方された用量を超える任意の用量として定義されるツカチニブの過剰摂取の場合、研究職員は以下を行う必要がある：

【0526】

該当する場合、合併症または死亡の差し迫ったリスクがなくなるまで、対象を看護し、医学的に安定させる。現在、ツカチニブの過剰摂取に対する解毒剤は知られていない。

30

【0527】

過剰摂取に気づいたらすぐに医療監視者に通知し、過剰摂取の詳細（例えば、投与されたツカチニブの正確な量、対象の体重）およびA E（あれば）について話し合う。

【0528】

併用研究薬（トラスツズマブデルクステカン）

説明

トラスツズマブデルクステカンは、転移状態において2つ以上の抗H E R 2ベースのレジメンを受けた切除不能なまたは転移性のH E R 2＋乳がんを有する患者の治療のために単剤として適応される、H E R 2に向けられた抗体、トポイソメラーゼ阻害剤、およびテトラペプチドリンカーからなるA D Cである。

40

【0529】

調達方法

トラスツズマブデルクステカンは市販されており、トラスツズマブデルクステカンの調達に関する詳細は、臨床試験契約などの他の文書に概説されているように、施設および／または地域によって異なる場合がある。

【0530】

用量、調製、および投与

トラスツズマブデルクステカン（5.4mg/kg）は、21日ごとに1回（各21日サイクルの1日目）I V注入として与えられる。トラスツズマブデルクステカンは、E N

50

HERTU 添付文書の指示により調製および投与される必要がある。トラスツズマブデルクステカンは、研究者の指示の下、施設のガイドラインにより I V 投与される。

【0531】

プロトコルで定義された訪問およびサイクル番号付けは、トラスツズマブデルクステカンの用量保留または遅延を考慮して、トラスツズマブデルクステカンの投与日によって決定される。トラスツズマブデルクステカンの用量変更は、セクション 0 に記載される。

【0532】

過剰摂取

この試験では、過剰摂取は、トラスツズマブデルクステカンの処方用量よりも少なくとも 10% 多い任意の用量として定義される。過剰摂取の場合、研究職員は、以下を行う必要がある：

【0533】

該当する場合、合併症または死亡の差し迫ったリスクがなくなるまで、対象を看護し、医学的に安定させる。現在、トラスツズマブデルクステカンの過剰摂取に対する解毒剤は知られていない。過剰摂取の場合は、対象を観察し、必要に応じて適切な支持療法を行う必要がある。過剰摂取に気づいたらすぐに医療監視者に通知し、過剰摂取の詳細（例えば、投与されたトラスツズマブデルクステカンの正確な量、対象の体重）および A E（あれば）について話し合う。

【0534】

用量変更

ツカチニブおよびトラスツズマブデルクステカンの減量に関する推奨事項を、それぞれ表 1 および表 2 に記載する。

【0535】

潜在的な A E に応じた用量変更の推奨（用量保留、減量、または薬物の中止を含む）のガイドラインは、セクション 0 a の表に記載される。セクション 0 に記載される理由以外の理由による減量または治療の中断／中止は、対象の安全のために最善であると判断された場合、研究者によって行われる可能性がある。可能な場合はいつでも、これらの決定は最初に研究医療監視者と話し合う必要がある。

【0536】

すべての A E および臨床的に重大な検査異常は、研究者がツカチニブおよびトラスツズマブデルクステカンの関係について評価する必要がある。A E は、ツカチニブのみ、トラスツズマブデルクステカンのみ、両方の薬剤に関連している、またはどちらにも関連していないとみなすことができる。関係が不明確な場合は、研究医療監視者と話し合いを行い、どの研究薬が保留および／または変更されたかについて話し合う必要がある。

【0537】

毒性のために保留された用量は置き換えられなかった。治療に関連する毒性により 6 週間を超える遅延が必要な場合、研究医療監視者によってより長い遅延が承認されない限り、ツカチニブまたはトラスツズマブデルクステカンは、中止されるべきである。

【0538】

C N S における進行が単独である場合は、局所 C N S 療法を可能にするために、研究治療は最大 6 週間保留されてもよい。ツカチニブおよびトラスツズマブデルクステカンは、計画された C N S に向けられた療法前に 1 週間保留される。ツカチニブおよびトラスツズマブデルクステカンによる放射線増感の可能性は不明である。研究治療は、S R S 完了から 7 日以上後、W B R T から 14 日以上後、および外科的切除から 28 日以上後に再開することができる。局所療法の前後に研究薬を保留および再開する計画には、医療監視者との話し合いおよび記述された承認が必要である。

【0539】

プロトコルで定義された訪問およびサイクル番号付けは、トラスツズマブデルクステカンの用量保留または遅延を考慮して、トラスツズマブデルクステカンの投与によって決定される。トラスツズマブデルクステカンは中止されたが、ツカチニブによる研究治療は継

10

20

30

40

50

続された場合、プロトコルで定義された訪問およびサイクル番号付けは、ツカチニブの投与の保留または遅延に関係なく、21日サイクルを使用して進行する。

【0540】

ツカチニブの減量

ツカチニブの最大3回の減量が許可されている（表1）。SMCの推奨に従って、代替のツカチニブの用量またはスケジュールが採用された場合、より少ない減量レベルが利用可能になる場合がある。150mg未満BIDへの減量が必要な対象は、ツカチニブによる治療を中止する必要がある。表1に記載される間隔よりも長い間隔での減量は、研究者の裁量で行うことができるが、150mg未満BIDへの減量は許可されていない。

【0541】

ツカチニブの用量は、減量が行われる後、再漸増するべきではない。

【表10】

表1：推奨されるツカチニブの減量

減量スケジュール	ツカチニブの用量レベル ^a
開始用量	300mg PO BID ^b
1回目の減量	250mg PO BID
2回目の減量	200mg PO BID
3回目の減量	150mg PO BID
さらなる減量の要件	治療を中止する

a 研究者が臨床的に適切であると判断した場合、この表で推奨されるよりも大きな間隔の減量（すなわち、1回の減量当たり50mgを超える）が行われてもよい。しかしながら、ツカチニブは、150mg未満BIDに減量されなくてもよい。

b 安全性導入期の転帰によっては、300mg PO BIDが開始用量ではない場合がある

【0542】

トラスツズマブデルクステカンの減量

トラスツズマブデルクステカンの最大2回の減量が許可される。

【0543】

トラスツズマブデルクステカンの用量は、表2に示すように、減量が行われる後、再漸増するべきではない。

【表11】

表2：推奨されるトラスツズマブデルクステカンの減量

減量スケジュール	トラスツズマブデルクステカンの用量レベル
開始用量	5.4mg/kg IV ^a
1回目の減量	4.4mg/kg IV
2回目の減量	3.2mg/kg IV
3回目の減量	治療を中止する

a 安全性導入期の転帰によっては、5.4mg/kg IVが開始用量ではない場合がある

【0544】

有害事象の用量変更

一般的なガイドライン

臨床的AEについて、ツカチニブおよびトラスツズマブデルクステカンの一般的な用量変更ガイドラインを表3に提供する。

【0545】

肝毒性（表4）、ILD／肺炎（表5）、好中球減少症、および発熱性好中球減少症（

10

20

30

40

50

表 6)、ならびに L V E F 減少 (表 7) の A E についての個別の用量変更ガイドラインを提供する。

【表 1 2】

表 3 : ツカチニブまたはトラスツズマブデルクステカンのいずれかに関連する臨床的有害事象の用量変更

臨床的有害事象	ツカチニブ	トラスツズマブデルクステカン
	ツカチニブに関連	トラスツズマブデルクステカンに関連
3 日以内のグレード 3 の倦怠感以外のグレード 3 以上の A E、脱毛症 ^a 、悪心、嘔吐、下痢、発疹、修正可能な電解質異常	重症度がグレード 1 以下または治療前レベルになるまで保留。 次に低い用量レベルで再開。	重症度がグレード 1 以下または治療前レベルになるまで投与しない。 次に低い用量レベルに低減。
制吐剤または止瀉薬を最大限に使用しないグレード 3 の悪心、嘔吐、または下痢	重症度がグレード 1 以下または治療前レベルになるまで保留。 適切な療法を開始。 減量せずに再開。	重症度がグレード 1 以下または治療前レベルになるまで投与しない。 適切な療法を開始。 次に低い用量レベルへの任意選択の減量。
制吐剤または止瀉薬を最大限に使用してグレード 3 の悪心、嘔吐、または下痢	重症度がグレード 1 以下または治療前レベルになるまで保留。 次に低い用量レベルで再開。	重症度がグレード 1 以下または治療前レベルになるまで投与しない。 次に低い用量レベルへの任意選択の減量。
制吐剤または止瀉薬の使用にかかわらず、グレード 4 の嘔吐または下痢	完全に中止。	完全に中止。
局所コルチコステロイドまたは抗感染薬を最大限に使用しないグレード 3 の発疹	重症度がグレード 1 以下または治療前レベルになるまで保留。 適切な療法を開始。 減量せずに再開。	重症度がグレード 1 以下または治療前レベルになるまで投与しない。 適切な療法を開始。 次に低い用量レベルへの任意選択の減量。
局所コルチコステロイドまたは抗感染薬を最大限に使用してグレード 3 の発疹	重症度がグレード 1 以下または治療前レベルになるまで保留。 次に低い用量レベルで再開。	重症度がグレード 1 以下または治療前レベルになるまで投与しない。 次に低い用量レベルへの任意選択の減量。
局所コルチコステロイドまたは抗感染薬の使用にかかわらずグレード 4 の発疹	完全に中止。	完全に中止。

a 脱毛症には用量変更は必要ない

【0 5 4 6】

肝毒性

表 4 に概説されるように、ツカチニブとの関係に関係なく、肝機能異常の場合は用量変更が必要である。

【0 5 4 7】

ジルベール病が記述されている対象について、用量変更に関するガイダンスについては医療監視者に連絡する。

10

20

30

40

50

【表 13】

表4：肝機能異常に対する用量変更ガイドライン

	ツカチニブ	トラスツズマブデルクステカン
ALT または AST(3 超~ULN の 5x 以下)	用量変更の必要なし。	用量変更の必要なし。
ビリルビン(1.5 超~ULN の 3×以下)	(ULN の 1.5x 以下)に回復するまで保留。次に、同じ用量レベルでツカチニブを再開、	用量変更の必要なし。
ALT または AST(5 超~ULN の 20x 以下)	(ULN の 3x 以下)に回復するまで、または肝転移が既知の対象では治療前のレベルに戻るまで保留。次に、次に低い用量レベルでツカチニブを再開。	用量変更の必要なし。
ビリルビン(3 超~ULN の 10×以下)	(ULN の 1.5x 以下)に回復するまで保留。次に、次に低い用量レベルでツカチニブを再開。	用量変更の必要なし。
ALT または AST(ULN の 20x 超) または ビリルビン(ULN の 10×超)	完全に中止	用量変更の必要なし。
ALT または AST ULN の 3×超 および ビリルビン ULN の 2×超	完全に中止	用量変更の必要なし。

出典：TUKYSA Prescribing Information, Seattle Genetics, Inc., April, 2020、ENHERTU Prescribing Information Daiichi Sankyo, Inc., December 2019。

【0548】

間質性肺疾患／肺炎

トラスツズマブデルクステカンとの関係に関係なく、ILD／肺炎には用量変更が必要である（表5）。 30

【0549】

ILD／肺炎には、ツカチニブの用量変更は必要ない。

10

20

40

50

【表 1 4】

表 5：間質性肺疾患／肺炎に対する用量変更ガイドライン

	ツカチニブ	トラスツズマブデルクステカン
無症候性 ILD/肺炎(グレード 1)	用量変更の必要なし	グレード 0 に解決されるまで中断、その後、 ●発症日から 28 日以内に解決した場合は、 用量を維持し、 ●発症日から 28 日を超えて解決した場合は、 用量を 1 レベル下げる(表 2 を参照)。 ●ILD/肺炎が疑われる場合は、すぐにコル チコステロイド治療を検討する。
症候性 ILD/肺炎(グレード 2 以上)	用量変更の必要なし	●完全に中止 ●ILD/肺炎が疑われる場合は、すぐにコル チコステロイド治療を開始する。

出典：TUKYSA Prescribing Information, Seattle Genetics, Inc., April, 2020、ENHERTU Prescribing Information Daiichi Sankyo, Inc., December 2019。

10

【0 5 5 0】

20

好中球減少症および発熱性好中球減少症

トラスツズマブデルクステカンとの関係に関係なく、好中球減少症または発熱性好中球減少症には用量変更が必要である(表 6)。

【0 5 5 1】

好中球減少症または発熱性好中球減少症には、ツカチニブの用量変更は必要ない。

【表 1 5】

表 6：好中球減少症および発熱性好中球減少症に対する用量変更ガイドライン

	ツカチニブ	トラスツズマブデルクステカン
グレード 3 の好中球減少症 ($1.0 \sim 0.5 \times 10^9/L$ 未満)	用量変更の必要なし	グレード 2 以下に解決されるまで中断し、その後用量を維持
グレード 4 の好中球減少症 ($0.5 \times 10^9/L$ 未満)	用量変更の必要なし	グレード 2 以下に解決されるまで中断。用量を 1 レベル下げる(表 2 を参照)
発熱性好中球減少症(絶対好中球数が $1.0 \times 10^9/L$ 未満、かつ体温が 38.3°C を超えるか、または 38°C 以上で 1 時間以上持続する)	用量変更の必要なし	解決するまで中断。用量を 1 レベル下げる(表 2 を参照)

30

40

出典：TUKYSA Prescribing Information, Seattle Genetics, Inc., April, 2020、ENHERTU Prescribing Information Daiichi Sankyo, inc., December 2019。

【0 5 5 2】

左心室駆出率の減少

トラスツズマブデルクステカンとの関係に関係なく、LVEF 減少に対する用量変更ガイドラインを表 7 に提供する。

【0 5 5 3】

50

LVEF 減少には、ツカチニブの用量変更は必要ない。

【表 16】

表 7：左心室駆出率減少に対する用量変更ガイドライン

	ツカチニブ	トラスツズマブデルクステカン
LVEF が 45%を超え、ベースラインからの絶対減少が 10%~20%である	用量変更の必要なし	用量変更の必要なし
LVEF 40%~45%	かつベースラインからの絶対減少が 10%未満である かつベースラインからの絶対減少が 10%~20%である	用量変更の必要なし ●用量変更の必要なし ●3 週間以内に LVEF 評価を繰り返す ●治療の中断 ●3 週間以内に LVEF 評価を繰り返す。 ●LVEF がベースラインの 10%以内に回復しない場合は、治療を完全に中止する ●LVEF がベースラインから 10%以内に回復した場合は、同じ用量で治療を再開する。
LVEF が 40%未満、またはベースラインからの絶対減少が 20%を超える	用量変更の必要なし	●治療の中断 ●3 週間以内に LVEF 評価を繰り返す。 ●LVEF が 40%未満、またはベースラインからの絶対減少が 20%を超えることが確認された場合は、治療を完全に中止する
症候性うつ血性心不全(CHF)	用量変更の必要なし	●治療を完全に中止

出典：TUKYSA Prescribing Information, Seattle Genetics, Inc., April, 2020、ENHERTU Prescribing Information Daiichi Sankyo, Inc., December 2019。

【0554】

併用療法

投与されたすべての併用薬、血液製剤、および放射線療法は、1日目（投与前）から安全性報告期間まで記録される。研究プロトコル関連のAEに与えられた任意の併用薬は、インフォームドコンセントの時点から安全性報告期間まで記録する必要がある。

【0555】

研究中に生じるがんに関係のない任意の計画された手術（大手術または小手術）は、スポンサーの医療監視者との相談が必要である。患者は、手術の3～7日前に研究治療を一時中断する必要がある、手術の性質に応じて、術後3～21日で研究治療を再開する。緊急手術の場合は、できるだけ可能な限り医療監視者に連絡して、術後の研究治療の再開について話し合う。

【0556】

必要な併用療法

必要な併用療法はない。

【0557】

許可された併用療法

対象は、包含／除外基準によって禁止されていない任意の継続中の薬剤を引き続き使用することができる。しかしながら、研究治療の過程で併用薬の安定した用量を維持するた

めの努力がなされる必要がある。

【0558】

研究治療中、対象は、ビスフォスフォネート、デノスマブ、抗生物質、血液学的補助、疼痛管理、制酸剤、下剤を含む支持療法を受けてもよい。

【0559】

止瀉薬および制吐剤などの支持療法薬は許可されている。止瀉薬の予防的使用は、研究者の裁量で許可されている。悪心および嘔吐の予防的および対症療法は、標準治療によって使用され得る。

【0560】

快適さのために必要な場合は、胸腔穿刺または穿刺を実施してもよい。

10

【0561】

手術または局所放射線が適応となる場合（以前は切除不能だった腫瘍の緩和または病期低下のいずれか）、これらの付随する手順は、他の疾患がRECIST 1.1により評価可能なままである状況でのみ非標的・非CNS病変に対して許可される。これらの介入は、臨床的に実行可能であれば、2回目の応答評価後まで避けるべきである。介入が行われる前に、医療監視者に相談する必要がある。

【0562】

コルチコステロイド

○研究治療の初日に2mgを超えるデキサメタゾン（または同等物）の用量でCNS転移を制御するために全身性コルチコステロイドを必要とする対象は、研究治療を開始する対象にはならず、2mg未満の用量を達成することができるまで登録されるべきではない。

20

○研究治療の開始後、医療監視者と相談の上、CNS症状の制御のためにコルチコステロイドを開始する可能性がある。

○CTまたはMRIスキャンでの造影剤使用のためだけのコルチコステロイドによる前投薬は、事前の医療監視者の承認なく使用することができる。

○他の併存疾患（例えば、喘息または自己免疫疾患）を制御するための全身性コルチコステロイドは許可される。

【0563】

血液製剤および成長因子は、臨床的に保証され、施設の方針および推奨事項に従って利用する必要がある。

30

【0564】

ワクチン（生ウイルスなし）による定期的な予防は、研究中許可される

【0565】

禁止されている併用療法

以下の療法は、研究中禁止されている（特に明記されていない限り）。

【0566】

治験薬およびデバイス

【0567】

化学療法およびホルモン療法を含むがこれらに限定されない抗がん療法

40

【0568】

放射線療法。但し、RECIST 1.1により評価可能な他の疾患部位が残っている場合に、医療監視者と相談した後に実施され得る、RECIST 1.1により標的病変とはみなされない限局性非CNS部位での緩和的放射線療法を除く

【0569】

生ワクチンによるワクチン接種

CYP2C8の強力な阻害剤または中程度／強力な誘発剤は、研究治療中の併用薬として禁止されている。強力な阻害剤および中程度／強力な誘発剤の部分的およびより完全なリストは、他の参考資料に見出すことができる。追加情報については、強力な阻害剤および誘発剤の薬物排出半減期を含む。

50

【0570】

CYP3A4の強力な誘発剤は、研究治療中の併用薬として禁止されている。強力な阻害剤および誘発剤の部分的およびより完全なリストは、他の参考資料に見出すことができる。追加情報については、強力な阻害剤および誘発剤の薬物排出半減期を含む。

【0571】

感受性の高いCYP3A基質の併用は、研究治療の初回投与の1週間前および研究治療中は避ける必要がある。感受性の高いCYP3A基質ではない代替薬の使用を検討する。やむを得ない場合は、承認された製品ラベルに従ってCYP3A基質の投薬量を減らす。

【0572】

P-gp基質であるジゴキシンとツカチニブを併用すると、ジゴキシン濃度が増加し、ジゴキシン関連の有害反応のリスクが増加する可能性がある。治療指数が狭いジゴキシンまたはP-gp基質（限定されないが、ダビガトラン、フェキソフェナジン、およびシクロスポリンなど）の投薬量を低減することを検討する。薬物相互作用による投薬量調整の推奨事項については、ジゴキシンまたは他のP-gp基質の処方情報を参照されたい。

10

【0573】

スクリーニング／ベースライン評価

スクリーニング／ベースライン評価は、研究のベースラインの状態を確立し、研究の適格性を判断するために実施される。すべての包含および除外基準を満たす対象のみがこの研究に登録される。

【0574】

対象は、CLIA認証またはISO認定の地元の研究所で決定された、確認されたHER2陽性乳がんを有していなければならない。HER2陽性は、現在のASCO／CAPガイドラインによって定義される。対象の病歴には、重大な過去の病歴、現在の状態、対象の乳がんに対する任意の以前の治療および以前の治療に対する応答、ならびに任意の併用薬の徹底した再考察が含まれる。

20

【0575】

すべての測定可能で評価可能な病変は、スクリーニング／ベースライン時に評価および記述される（セクション[658]を参照されたい）。脳転移の存在を評価するために、脳の造影MRIが実施される（セクション[662]を参照されたい）。研究登録時に脳転移を有する対象は、包含／除外基準およびセクション[653]に記載の条件を満たしている場合、研究参加の対象となる可能性がある。

30

【0576】

身長および体重、バイタルサイン、ECOGパフォーマンスステータス、臨床検査、造影CT、PET／CT、またはMRI、ECHO／MUGA、ECG、B型およびC型肝炎スクリーニング、バイオマーカー評価、および妊娠検査を含む身体検査がスクリーニング／ベースライン時に行われる。

【0577】

研究登録前の脳転移の治療

研究登録時に脳転移を有する対象は、セクション0および0に記載の適格基準を満たしている場合、研究参加の対象となる可能性がある。この研究における脳転移を有する対象の症候性脳浮腫のリスクを最小限に抑えるために、即時局所療法を必要とする対象、急速に進行する病変を有する対象、CNS症状の制御のために研究開始時にコルチコステロイドを必要とする対象（1日当たり2mg超のデキサメタゾンまたは同等のもの）、およびより大きな未治療の病変を有する対象を含む、転移のリスクが高い対象は、試験から除外される。しかしながら、これらの対象が手術または放射線のいずれかによる即時のCNSに向けられた療法に適している場合、局所療法を受けた後、試験の対象となる可能性がある。

40

【0578】

CNSに対する即時局所療法は、28日間のスクリーニング枠を超えてスクリーニングプロセスを遅らせてもよく、その場合、局所療法の完了後および研究治療を開始する前の

50

繰り返し造影MRIの要件は、以下のとおりである：

【0579】

スクリーニング期間中に脳放射線療法を受ける対象に関しては、元のベースライン造影MRIがさらなる応答評価の比較のためのベースラインとして機能する。

【0580】

スクリーニング期間中に脳転移の外科的切除を受ける対象に関しては、術後の造影脳MRIが実施され、さらなる応答評価の比較のためのベースラインとして機能する。

【0581】

スクリーニング中に発見された脳転移または脳転移の病歴のある対象に関しては、関連するMRI脳レポートおよびCNS治療記録を得、CRFソース検証に利用可能である必要がある。

【0582】

応答／有効性評価

X線スキャンおよび追加の画像診断評価（該当する場合）は、プロトコルで指定された時点で、または疾患の進行が疑われる場合に実施される。有効性の評価は、研究者によってRECIST v1.1（Eisenhauer 2009、Schwartz 2016）に従い各時点で行われる。

【0583】

転移性または局所的に進行した切除不能な疾患のすべての既知の部位は、疾患の部位および腫瘍負荷を記述するために、スクリーニング／ベースライン時のX線画像診断によって評価される必要がある。好ましくは高品質のらせん造影CTスキャン（経口および／またはIV造影剤を用いて）による画像診断は、最低胸部、腹部、および骨盤を含める必要があり、PET／CT（高品質のCTスキャンが含まれている場合）および／またはMRIスキャンも必要に応じて行うことができる。造影剤を用いたCTスキャンが禁忌である場合（すなわち、造影剤アレルギーまたは腎クリアランス障害のある対象）、腹部および骨盤のMRIスキャンを用いて胸部の非造影CTスキャンを代わりに実施することができる。研究者の裁量で、他の適切な画像診断（例えば、皮膚病変の写真、骨病変の核骨スキャン画像診断）を使用して、測定可能な疾患の追加の既知の部位を評価する必要がある。スクリーニング／ベースラインで採用されているのと同じ画像診断法を、臨床的に特に明記されていない限り、研究治療中およびフォローアップ期間におけるその後のすべての応答評価に使用する必要がある。任意の研究中の生検または手順からの病理を含む任意の他のX線または評価検査が標準治療に基づいて実施される場合、評価情報はCRFに収集される。

【0584】

不確かな進行の場合、例えば、サイズが小さく（不確かな新しい病変として定義される）、対象の安全性に対する差し迫った脅威がない場合、明白な進行が記述されるまで、対象に研究治療を継続するためのあらゆる努力がなされるべきである。明白な新しい病変の実証は、疾患の進行を構成する。

【0585】

対象の臨床データは、CRFソース検証に利用可能でなければならない。加えて、考えられる後の分析のために、ICR施設によって画像が収集される。腫瘍画像診断のコピーは、要求に応じてスポンサー（またはその被指名人）による再考察のために利用可能にしなければならない。すべての画像診断は、評価日から合理的に可能な限り早く（例えば、約2週間以内に）ICR施設に提出またはアップロードされる。腫瘍の画像診断研究を収集し、ICR施設に提出する指示については、研究マニュアルを参照されたい。

【0586】

脳転移の評価

脳および／または硬膜の腫瘍負荷を評価し、ベースライン時に脳転移を有する対象を特定するために、スクリーニング／ベースライン時にすべての対象に対して脳の造影MRIスキャンが実施される。脳のCTが可能ではなく、造影MRI画像診断を受けることに対

10

20

30

40

50

する既知の禁忌がある対象は研究から除外される。対象は、ベースライン時に、以下のいずれか：任意の脳転移の病歴、ベースライン時の任意の脳転移、およびベースライン時の意義不明の脳病変により、ベースライン時に脳転移があるとみなされる。

【0587】

上で定義したように、ベースライン時に脳転移が記述されている対象のみが、非 CNS 応答評価と同じスケジュールで脳のフォローアップ造影 MRI を引き続き行う。脳の造影 MRI は、新しい脳病変の臨床的疑いがある場合、既知の脳転移のない対象でも実施され得る。X 線写真による疾患の進行以外の理由で研究治療を中止する脳転移の病歴を有するすべての対象は、研究治療を中止してから 30 日以内に実施されていないか、または脳における進行が研究中にすでに記述されていないか、EOT 訪問時に追加の脳の造影 MRI を受ける。

10

【0588】

ベースライン脳病変を有する対象において、少なくとも 1 つの脳病変を標的または非標的病変のいずれかとしてベースライン RECIST 病変の選択に含める必要がある。しかしながら、例外として、スクリーニング時に疑いのない脳転移が発見され、即時の CNS に向けられた療法が投与される場合、治療された病変は、RECIST v1.1 による疾患評価の目的で、標的病変としてではなく、非標的病変として選択される必要がある。

【0589】

考えられる後の分析のために、ICR 施設によってすべての脳の画像診断が収集される。脳の画像診断のコピーは、要求に応じてスポンサー（またはその被指名人）による再考

20

【0590】

薬物動態評価

血液試料は、表 8 に提供される試料収集スケジュールにより、ツカチニブのベースライン時、投与前、および投与後 2 時間（±15 分）にすべての対象において収集される。

【0591】

ツカチニブ薬物レベルのトラフレベルの PK 評価は、ツカチニブの投与前のサイクル 2、3、および 6 の 1 日目に実施される。サイクル 2 および 3 の 1 日目に、ツカチニブのピークレベルの PK 評価が、ツカチニブの投与の 2 時間後（±15 分）に実施される。安全性導入期の対象の場合のみ、追加の投与後薬物動態評価がサイクル 1 の 12 日目に実施される。

30

【0592】

ツカチニブの定常状態 PK は、サイクル 2 からサイクル 6 までのピークおよびトラフレベルのスパースサンプリングによって評価される。トラフレベルの PK 評価は、薬物投与前のサイクル 2、3、および 6 の 1 日目にすべての対象に対して実施され、ピークレベル評価は、薬物投与後の投与 2 時間（±15 分）後のサイクル 2 および 3 の 1 日目である。PK 試料は、投与の保留または中断に関係なく、スケジュールどおりに引き続き収集される必要がある。ツカチニブの投与および PK 収集の時間は施設によって記録される。

40

【0593】

安全性導入期の対象の場合のみ、追加の薬物動態評価がサイクル 1 の 12 日目の不特定時に実施される。訪問の朝のツカチニブの投与時間は、対象によって記録される。対訪問の夜に対象に電話をかけ、投与時間を記録するように通知する。PK 試料の正確な時間も施設によって記録される。

【表 17】

表 8：薬物動態試料の収集の時点

サイクル	日目	血漿試料	血清試料	時点
1	1	X	X	ツカチニブの投与の 0 時間前(-2 時間)
	12	X	X	安全性導入期の対象に対してのみ。投与時間および採血時間を記録する。
2	1	X	X	ツカチニブの投与の 0 時間前(-2 時間)
		X	X	ツカチニブの投与の 2 時間後
3	1	X	X	ツカチニブの投与の 0 時間前(-2 時間)
		X	X	ツカチニブの投与の 2 時間後
6	1	X	X	ツカチニブの投与の 0 時間前(-2 時間)

10

【0594】

実施例 5：ツカチニブによる治療は全体的な H E R 2 レベルおよび膜結合 H E R 2 レベルを増加させる。

いかなる理論に拘束されることなく、ツカチニブは、H E R 2 タンパク質の動態を調節し、細胞毒性メイタンシノイド薬物送達の増加を促進することにより、T-D M 1 の活性を増強することが提案される。図 7 は、ツカチニブのこの提案された作用機序の概略図を示す。ツカチニブは、H E R 2 タンパク質の動態を調節し、細胞毒性メイタンシノイド薬物送達の増加を促進することにより、T-D M 1 の活性を増強する。図 7 の (1) で、ツカチニブは細胞に拡散し、H E R 2 のキナーゼドメインに (2) で選択的に結合する。(3) で、図 7 は、ツカチニブが下流のシグナル伝達カスケード (例えば、M A P K 経路および/または P 1 3 K 経路) の活性化を阻害することができることを示す。(4) で、図 7 は、減少した H E R 2 シグナル伝達が腫瘍細胞増殖の生存および転移を低減する概略図を示す。

20

【0595】

ツカチニブによる治療時の H E R 2 タンパク質レベルに対する変化を評価するために、H E R 2 増幅乳がん細胞株をウエスタンブロットおよび定量的 F A C S (q F A C S) により分析した。H E R 2 タンパク質レベルは、24 時間および 48 時間の持続時間にわたって、30 n M または 100 n M のいずれかの用量のツカチニブによる治療後の B T-474、S K-B R-3、H C C-1419、および U A C C-893 について測定された。図 8 は、ツカチニブによる治療時の総 H E R 2 タンパク質レベルおよび H E R 2 膜結合タンパク質レベルに対する変化を示す。

30

【0596】

図 8 A は、H E R 2 + 乳がん細胞株において、ツカチニブによる治療が全体的な H E R 2 レベルを増加させることを示す。H E R 2 タンパク質レベルは、24 時間および 48 時間の持続時間にわたって、30 n M または 100 n M のいずれかの用量のツカチニブによる治療後の B T-474、S K-B R-3、H C C-1419、および U A C C-893 について測定された。タンパク質溶解物は、各時点で採取された細胞から生成された。H E R 2 総タンパク質レベルは、W E S (商標) システムを使用したウエスタンブロッティングによって決定され、ローディング対照として G A P D H レベルに対して正規化された。試験した 4 つの細胞株すべてにおいて、H E R 2 総タンパク質レベルは、ツカチニブによる治療後に増加した。

40

【0597】

図 8 B は、H E R 2 + 乳がん細胞株において、ツカチニブによる治療が原形質膜結合 H E R 2 レベルを増加させることを示す。H E R 2 の細胞表面レベルは、24 時間および 48 時間の持続時間にわたって、30 n M または 100 n M のいずれかの用量のツカチニブ

50

による治療後のBT-474、SK-BR-3、HCC-1419、およびUACC-893について測定された。HER2の原形質膜関連レベルは、死細胞を除外した後、定量的FACS（qFACS）分析によって決定された。試験した4つの細胞株すべてにおいて、細胞表面のHER2レベルは、ツカチニブによる治療後に増加した。

【0598】

実施例6：細胞表面でのHER2の滞留時間の増加に続いてツカチニブで処理すると急速な内在化およびリソソームプロセッシングが起こる

抗体治療薬に結合した際の細胞表面でのHER2の動態を調べるために、72時間にわたってHER2内在化アッセイを実施した。図9Aおよび9Bは、トラスツズマブ-AF488およびトラスツズマブ-QFを使用した内在化アッセイの概略図を示す。図10Aおよび10Bは、抗体治療薬に結合した際の細胞表面でのHER2の動態を示す。

10

【0599】

トラスツズマブ-AF488を使用したHER2内在化アッセイを図9Aに示し、トラスツズマブ-QFを図9Bに示す。ツカチニブ（100nM）の有無にかかわらず、抗体治療薬に結合した際の細胞表面でのHER2の動態を調べるために、図10Aおよび10Bに示されるように、SK-BR-3細胞を蛍光標識トラスツズマブとインキュベートして、細胞表面でHER2をマークした。過剰な抗体を洗い流した。表面に結合した抗体の内在化を観察するために、72時間にわたる時点で細胞を画像化した。同時実験は、リソソームプロセッシング時に蛍光を発し、抗体異化の代用として機能し得るクエンチされた蛍光体であるクロロキンの存在下で、QFで標識されたトラスツズマブを用いて実施された。ツカチニブによる治療には、細胞表面でのHER2の滞留時間を増加させる初期効果があり、潜在的に、抗体治療薬の受容体結合の増加を媒介した。後の時点で、トラスツズマブに結合したHER2は内在化され、リソソームに向けられた。

20

【0600】

実施例7：ツカチニブは、T-DM1と組み合わせると、細胞内ペイロード濃度を増加させる。

ADC異化の速度を直接測定するために、細胞溶解物を、T-DM1付加物であるLys-MCC-DM1の質量分析によって分析した。図11A、11B、および11Cは、細胞内薬物測定研究の概略図、一次T-DM1異化産物、Lys-MCC-DM1の構造、ならびに時点にわたってLys-MCC-DM1の濃度を示す。

30

【0601】

図11Aは、細胞内薬物測定研究の概略図を示す。細胞溶解物（例えば、BT-474）を、T-DM1付加物であるLys-MCC-DM1の質量分析によって分析した。図11Bは、一次T-DM1異化産物、Lys-MCC-DM1の構造を示す。切断されたペイロードは細胞内で検出可能であり、T-DM1の大部分はLys-MCC-DM1付加物にタンパク質分解される。

【0602】

ツカチニブは、図11Cに示されるように、TDM1と組み合わせると、DM1の細胞内濃度を増加させる。BT-474乳がん細胞は、ツカチニブ（100nM）の存在下または不在下のいずれかで、T-DM1（3ug/ml）で処理された。上清および細胞の両方を、各処理条件の72時間にわたる時点で採取した。T-DM1付加物の濃度を決定するために、試料を質量分析によって分析した。分析は、T-DM1が主にLys-MCC-DM1付加物にタンパク質分解され、細胞の細胞質内で主に検出されたことを示した。細胞内のLys-MCC-DM1付加物の分析は、T-DM1のみよりも、ツカチニブと併用してT-DM1により処理された細胞におけるDM1ペイロードの濃度を増加させたことを示した。

40

【表 18 - 1】

用語集および用語

5FU	5-フルオロウラシル
ADL	日常生活動作
AE	有害事象
ALT/SGPT	アラニンアミノトランスフェラーゼ/血清グルタミン酸-ピルビン酸トランスアミナーゼ
ANC	絶対好中球数
抗 HBc	B 型肝炎コアに対する抗体
抗 HCV	C 型肝炎ウイルスに対する抗体
API	医薬品有効成分
aPTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AR	有害反応
AST/SGOT	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ/血清グルタミン酸-オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
AUC	曲線下面積
BICR	盲検化された独立した中央判定
BID	1 日 2 回
BUN	血中尿素窒素
CBC	全血球数
CBR	臨床的利益率
CHF	うっ血性心不全
CI	信頼区間
C _{max}	観察された最大濃度
CNS	中枢神経系
CR	完全奏効
CT	コンピュータ断層撮影
CTCAE	有害事象の共通毒性基準
ctDNA	循環腫瘍 DNA
DCC	Data Coordinating Center
DDI	薬物-薬物相互作用
DFS	無病生存期間
DMC	Data Monitoring Committee
DNA	デオキシリボ核酸
DOR	応答の持続時間
ECG	心電図
ECHO	心エコー図
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group のパフォーマンスステータス
eCRF	電子化された症例報告書
ED	救急科
EGFR	上皮成長因子受容体

10

20

30

40

50

【表 18 - 2】

EOI	関心のある事象
EU	欧州連合
FDA	食品医薬品局
FISH	蛍光インサイチュハイブリダイゼーション
GCP	良好な臨床診療
GI	胃腸
HBsAg	B型肝炎表面抗原
HC	カナダ保健省
Hct	ヘマトクリット
HER1	ヒト上皮成長因子受容体 1
HER2	ヒト上皮成長因子受容体 2
HER2+	ヒト上皮成長因子受容体 2 陽性
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
HR	ハザード比
IAR	注入関連反応
IB	治験薬概要書
ICF	インフォームドコンセント用紙
ICH	International Conference on Harmonisation
IHC	免疫組織化学
ILD	間質性肺疾患
INR	国際標準化比
IUD	子宮内避妊器具
IV	静脈内
IRB/IEC	Institutional Review Board/Independent Ethics Committee
IRT	Interactive Response Technology
ITT	治療企図
kg	キログラム
LDH	乳酸デヒドロゲナーゼ
LFT	肝機能検査
LMD	軟髄膜疾患
LVEF	左心室駆出率
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	ミリグラム
mL	ミリリットル
mm	ミリメートル
MRI	磁気共鳴画像法
mRNA	メッセンジャーリボ核酸
MTD	最大耐量

10

20

30

40

50

【表 18 - 3】

MUGA	マルチゲート収集スキャン
NCI	National Cancer Institute
ONT-380 (ツカチニブ)	HER2 の治験小分子阻害剤
ORR	客観的奏効率
OS	全生存期間
PD	進行性疾患
PET	ポジトロン放出断層撮影
PFS	無増悪生存期間
P-gp	P 糖タンパク質
PIC	粉末充填カプセル
PK	薬物動態
PO	経口投与
PPE	手掌足底紅斑異感覚
PR	部分奏効
PT	プロトロンビン時間
PVP-VA	ポリビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー
QTc	修正された QT
RANO-BM	神経腫瘍学における応答評価-脳転移
RD	推奨用量
RECIST	固形腫瘍における応答評価基準
RNA	リボ核酸
RP2D	推奨される第 2 相用量
SAE	重篤な有害事象
SAP	統計分析計画
SD	安定した疾患
SOC	器官別大分類
SRS	定位放射線治療
SUSAR	疑わしい予想外の重篤な有害反応
T-DMI	アド-トラスツズマブエムタンシンまたはトラスツズマブエムタンシン
TEAE	治療下で発現した有害事象
TKI	チロシンキナーゼ阻害剤
ツカチニブ (ONT-380)	HER2 の治験小分子阻害剤
UGT1A1	UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ 1A1
ULN	正常の上限
WBRT	全脳放射線療法

10

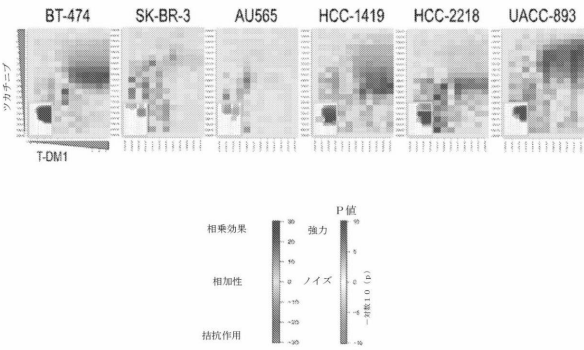
20

30

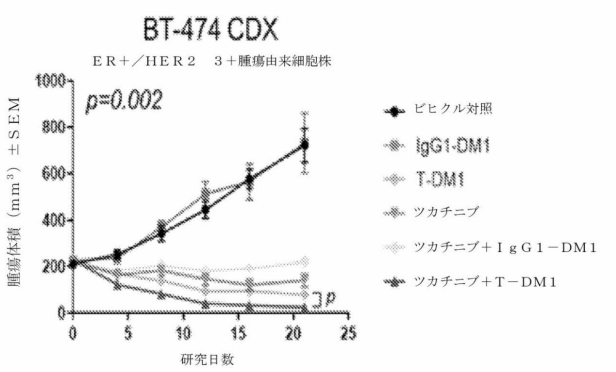
40

50

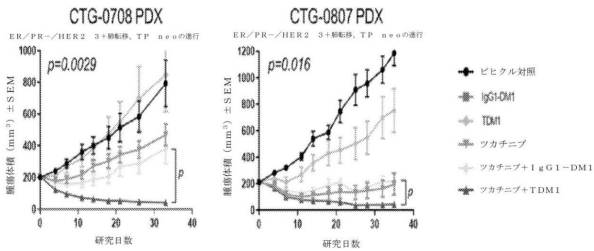
【図面】
【図 1】



【図 2 A】



【図 2 B】



【図 3】

異種移植片モデル	ツカチニブ	T-DM1	ツカチニブ
	50 mg/kg BID	10 mg/kg IV	+ T-DM1
BT-474	8/9 PR	9/9 PR	6/9 PR; 3/9 CR
CTG-0708	2/8 PR	0	6/8 PR; 2/8 CR
CTG-0807	6/8 PR	0	8/8 PR

10

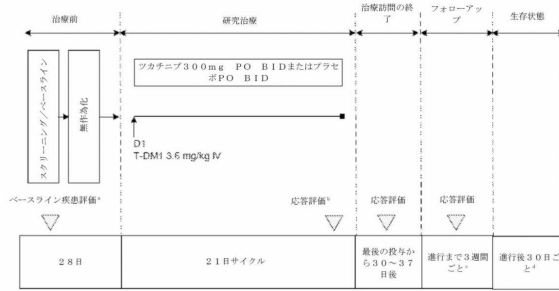
20

30

40

50

【図 4】



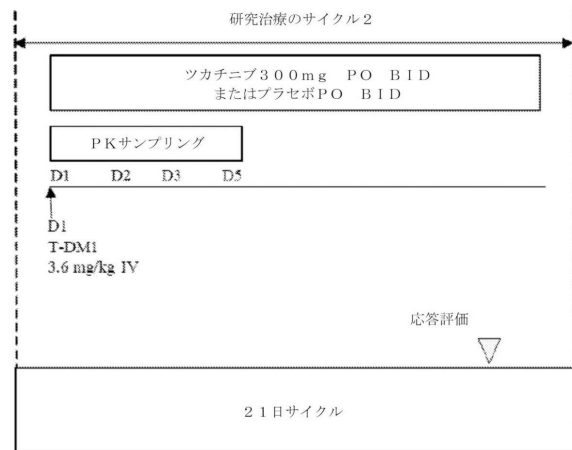
* X線画像診断による切除不能なL A/M疾患のすべての既知の部位の測定を含む。脳転移の評価は、脳転移の既往歴にかかわらず、すべての対象の脳の造影磁気共鳴画像法（MR I）により実施する。

^b 応答評価は、用量の保留または中断に関係なく、最初の24週間は6週間ごとに、その後は9週間ごとに実施される。造影MR Iは、既知の脳転移を有する対象においてのみこの同じスケジュールが必要である。

^c 研究者の評価（RECIST v 1.1による）による疾患進行前に研究治療を中止する対象に関して、応答評価は、疾患進行、死亡、同意の撤回、または研究の閉鎖まで9週間ごとに実施される。造影MR Iは、既知の脳転移を有する対象においてのみこの同じスケジュールが必要である。

^d 研究者の評価による記述された進行（RECIST v 1.1による）または臨床的進行の後、生存についてのフォローアップの継続は、死亡、同意の撤回、または研究の閉鎖のいずれか早い方まで90日ごとに実施される。

【図 5】



10

【図 6】

配列番号 1（トラスツマブ重鎖）：

EVQLVESGGGLVQPQGSRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYT
RYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT
LVTYSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFP
AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSRFEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDSGFFLYS
KLTVDKSRWQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSPG

配列番号 2（トラスツマブ軽鎖）：

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFYSYSGVP
SRFSGSRSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQOHYTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS
DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSTL
TLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

配列番号 3（トラスツマブ軽鎖可変ドメイン）：

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLESYGVPS
RFSGSRSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQOHYTPPTFGQTKVEIKRT

配列番号 4（トラスツマブ重鎖変数可変ドメイン）：

EVQLVESGGGLVQPQGSRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYT
RYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT
LVTYSS

【図 7】



20

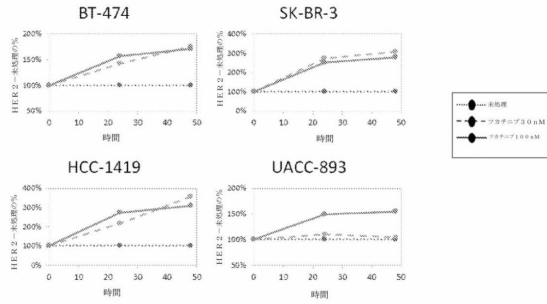
30

40

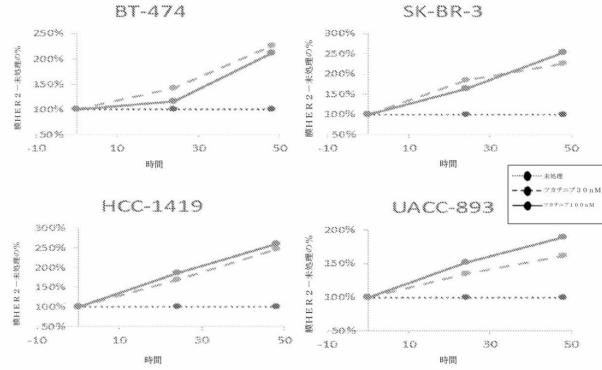
50

【図 8】

A

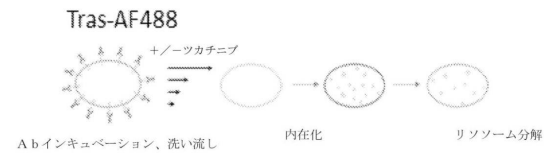


B

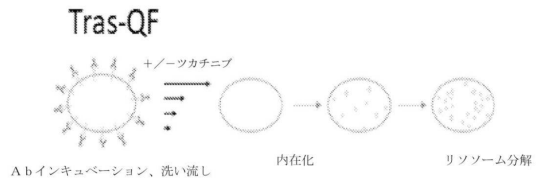


【図 9】

A



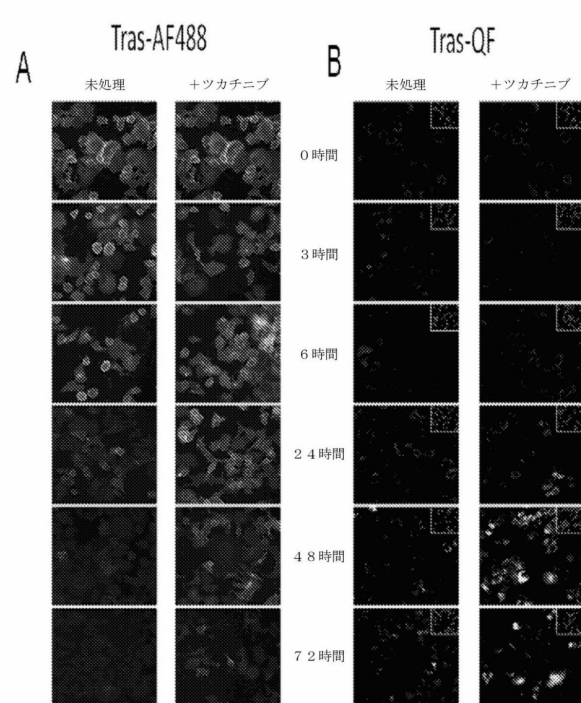
B



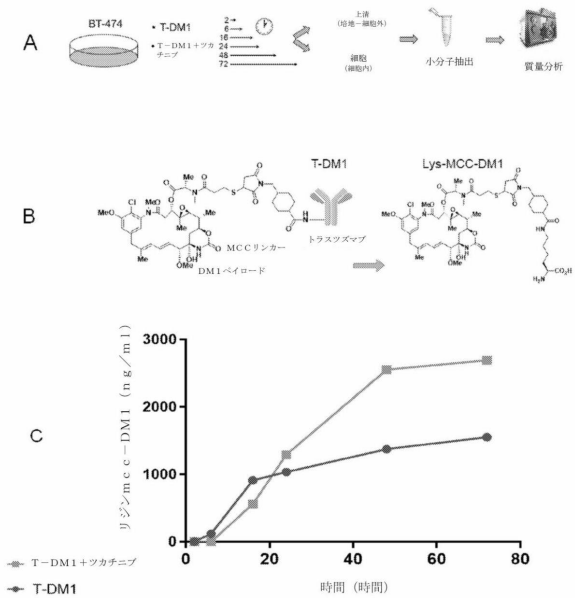
10

20

【図 10】



【図 11】



30

40

【配列表】

2023502929000001.app

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US2020/060431
Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of Item 1.c of the first sheet)	
1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing: a. ☒ forming part of the international application as filed: ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file. ☐ on paper or in the form of an image file. b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file. c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only: ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)). ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713). 2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished. 3. Additional comments: 10 20 30 40 50	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/060431

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/517 A61K39/395 A61K45/06 A61P35/00 A61K47/68 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K C07K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, EMBL, FSTA, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BORGES VIRGINIA F. ET AL: "Tucatinib Combined With Ado-Trastuzumab Emtansine in Advanced ERBB2/HER2 -Positive Metastatic Breast Cancer : A Phase 1b Clinical Trial", JAMA ONCOLOGY, vol. 4, no. 9, 1 September 2018 (2018-09-01), page 1214, XP055772823, US ISSN: 2374-2437, DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.1812 abstract; section "Efficacy"; figure 2 ----- -/--	1-112
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
10 February 2021		12/03/2021
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Borst, Markus

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/060431

Q(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Dansey Roger: "Phase III Trial Explores Combination of Tucatinib and T-DM1 in HER2+ Breast Cancer", Targeted Oncology, 11 October 2019 (2019-10-11), pages 1-8, XP055772870, Retrieved from the Internet: URL:https://www.targetedonc.com/view/phase-iii-trial-explores-combination-of-tucatinib-and-tdm1-in-her2-breast-cancer [retrieved on 2021-02-05] page 1-4 -----	1-112
A	Wang Jiani: "Targeted therapeutic options and future perspectives for HER2-positive breast cancer", Signal Transduction and Targeted Therapy, 13 September 2019 (2019-09-13), pages 1-22, XP055773203, DOI: 10.1038/s41392-019-0069-2 Retrieved from the Internet: URL:http://www.nature.com/articles/s41392-019-0069-2 [retrieved on 2021-02-08] section "Emerging treatment strategies for HER2-positive MBC" on page 15 -----	105

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	C 1 2 N 15/13	Z N A
C 0 7 K 16/30 (2006.01)	C 0 7 K 16/30	

(32)優先日 令和2年8月28日(2020.8.28)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,T,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW
， ボセル， 30ティーエイチ ドライブ エスイー 21823

(72)発明者 パーカー， オールマ
アメリカ合衆国 ワシントン 98021， ボセル， 30ティーエイチ ドライブ エスイー 21823

(72)発明者 クルキアン， アニタ
アメリカ合衆国 ワシントン 98021， ボセル， 30ティーエイチ ドライブ エスイー 21823

F ターム (参考) 4C076 AA95 CC27 CC41 EE41 EE59
4C086 AA01 AA02 CB05 MA02 MA04 NA05 NA13 ZB26 ZC75
4H045 BA10 CA40 DA76 EA20 FA74