

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-528185

(P2018-528185A)

(43) 公表日 平成30年9月27日 (2018.9.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	4 C 0 7 6
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/04	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/282 (2006.01)	A 6 1 K 31/282	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/4745 (2006.01)	A 6 1 K 31/4745	
A 6 1 K 31/513 (2006.01)	A 6 1 K 31/513	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 65 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2018-506600 (P2018-506600)	(71) 出願人	510186018
(86) (22) 出願日	平成28年8月19日 (2016.8.19)		イブセン バイオファーム リミティド
(85) 翻訳文提出日	平成30年2月8日 (2018.2.8)		イギリス国, レクサム エルエル13 9
(86) 国際出願番号	PCT/US2016/047727		ユーエフ, レクサム インダストリアル
(87) 国際公開番号	W02017/034957		エステイト, アッシュ ロード
(87) 国際公開日	平成29年3月2日 (2017.3.2)	(74) 代理人	100078282
(31) 優先権主張番号	62/208, 209		弁理士 山本 秀策
(32) 優先日	平成27年8月21日 (2015.8.21)	(74) 代理人	100113413
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 森下 夏樹
(31) 優先権主張番号	62/273, 244	(74) 代理人	100181674
(32) 優先日	平成27年12月30日 (2015.12.30)		弁理士 飯田 貴敏
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100181641
(31) 優先権主張番号	62/216, 736		弁理士 石川 大輔
(32) 優先日	平成27年9月10日 (2015.9.10)	(74) 代理人	230113332
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁護士 山本 健策
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 リポソーム型イリノテカン及びオキサリプラチンを含む組み合わせ療法を使用して転移性膵臓癌を治療するための方法

(57) 【要約】

リポソーム型イリノテカン、オキサリプラチン及び5 - フルオロウラシルを含む組み合わせ療法レジメンは、以前に治療していない転移性膵臓癌と診断された患者の治療が含まれる、膵臓癌の治療において有用である。組み合わせ療法は、リポソーム型イリノテカン、オキサリプラチン、ロイコボリン及び5 - フルオロウラシルの2週間ごとに1回の投与を含み得る。本発明は、例えば、オキサリプラチン及び5 - フルオロウラシルと組み合わせたリポソーム型イリノテカンを、以前に治療していない膵臓癌（例えば治療していない転移性膵臓癌またはm P A C）に罹患する患者へ適用することを提供する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化学療法を以前に受けて転移性膵腺癌を治療していないヒト患者の転移性膵腺癌の治療における、リポソーム型イリノテカン、オキサリプラチン、及び 5 - フルオロウラシルの組み合わせの使用であって、抗腫瘍療法を合計で 2 週間ごとに 1 回前記患者へ適用することを含み、前記抗腫瘍療法が、

前記ヒト患者における前記転移性膵腺癌を治療するための、

a . $60 \text{ mg} / \text{m}^2$ のリポソーム型イリノテカン、

b . $60 \text{ mg} / \text{m}^2$ のオキサリプラチン、

c . $200 \text{ mg} / \text{m}^2$ の (1) 型ロイコボリンまたは $400 \text{ mg} / \text{m}^2$ の (1 + d) ラセ
ミ型ロイコボリン、及び

d . 2 , $400 \text{ mg} / \text{m}^2$ の 5 - フルオロウラシル

からなる、前記使用。

10

【請求項 2】

化学療法を以前に受けて転移性膵腺癌を治療していないヒト患者の転移性膵腺癌の治療における、リポソーム型イリノテカン、オキサリプラチン、及び 5 - フルオロウラシルの組み合わせの使用であって、抗腫瘍療法を合計で 2 週間ごとに 1 回前記患者へ適用することを含み、前記抗腫瘍療法が、

前記ヒト患者における前記転移性膵腺癌を治療するための、

a . $60 \text{ mg} / \text{m}^2$ のリポソーム型イリノテカン、

b . $85 \text{ mg} / \text{m}^2$ のオキサリプラチン、

c . $200 \text{ mg} / \text{m}^2$ の (1) 型ロイコボリンまたは $400 \text{ mg} / \text{m}^2$ の (1 + d) ラセ
ミ型ロイコボリン、及び

d . 2 , $400 \text{ mg} / \text{m}^2$ の 5 - フルオロウラシル

からなる、前記使用。

20

【請求項 3】

前記 5 - フルオロウラシルが 4 6 時間にわたって点滴として投与される、請求項 1 ~ 2 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 4】

前記ロイコボリンが 5 - フルオロウラシルの直前に投与される、請求項 1 ~ 3 のいずれ
か一項に記載の使用。

30

【請求項 5】

前記リポソーム型イリノテカン、オキサリプラチン及びロイコボリンが 2 8 日の治療サイクルのうちの 1 日目及び 1 5 日目に投与される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 6】

化学療法を以前に受けて転移性膵腺癌を治療していないヒト患者の転移性膵腺癌の治療における、リポソーム型イリノテカン、オキサリプラチン、及び 5 - フルオロウラシルの組み合わせの使用であって、抗腫瘍療法を合計で 2 週間ごとに 1 回前記患者へ適用することを含み、前記抗腫瘍療法が、

40

前記ヒト患者における前記転移性膵腺癌を治療するための、

a . $60 \text{ mg} / \text{m}^2$ のリポソーム型イリノテカン、

b . $60 \text{ mg} / \text{m}^2$ のオキサリプラチン、

c . $200 \text{ mg} / \text{m}^2$ の (1) 型ロイコボリンまたは $400 \text{ mg} / \text{m}^2$ の (1 + d) ラセ
ミ型ロイコボリン、及び

d . 2 , $400 \text{ mg} / \text{m}^2$ の 5 - フルオロウラシル

からなり、

前記リポソーム型イリノテカン、オキサリプラチン及びロイコボリンが、2 8 日の治療サイクルのうちの 1 日目及び 1 5 日目に投与される、

前記使用。

50

【請求項 7】

化学療法を以前に受けて転移性膵腺癌を治療していないヒト患者の転移性膵腺癌の治療における、リポソーム型イリノテカン、オキサリプラチン、及び 5 - フルオロウラシルの組み合わせの使用であって、抗腫瘍療法を合計で 2 週間ごとに 1 回前記患者へ適用することを含み、前記抗腫瘍療法が、

前記ヒト患者における前記転移性膵腺癌を治療するための、

a . 6 0 m g / m ² のリポソーム型イリノテカン、

b . 8 5 m g / m ² のオキサリプラチン、

c . 2 0 0 m g / m ² の (1) 型ロイコボリンまたは 4 0 0 m g / m ² の (1 + d) ラセミ型ロイコボリン、及び

2 , 4 0 0 m g / m ² の 5 - フルオロウラシル

からなる、前記使用。

10

【請求項 8】

前記リポソーム型イリノテカンが合計約 9 0 分間にわたって点滴として投与される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 9】

前記リポソーム型イリノテカンが投与され、続いて前記オキサリプラチンが投与され、続いて前記ロイコボリンが投与され、続いて前記 5 - フルオロウラシルが投与される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の使用。

20

【請求項 10】

化学療法を以前に受けて転移性膵腺癌を治療していないヒト患者の転移性膵腺癌の治療における、リポソーム型イリノテカン、オキサリプラチン、及び 5 - フルオロウラシルの組み合わせの使用であって、抗腫瘍療法を合計で 2 週間ごとに 1 回前記患者へ適用することを含み、前記抗腫瘍療法が、

前記ヒト患者における前記転移性膵腺癌を治療するための、

a . 6 0 m g / m ² のリポソーム型イリノテカン、

b . 6 0 m g / m ² のオキサリプラチン、

c . 2 0 0 m g / m ² の (1) 型ロイコボリンまたは 4 0 0 m g / m ² の (1 + d) ラセミ型ロイコボリン、及び

d . 2 , 4 0 0 m g / m ² の 5 - フルオロウラシル

30

からなり、前記リポソーム型イリノテカンが投与され、続いて前記オキサリプラチンが投与され、続いて前記ロイコボリンが投与され、続いて前記 5 - フルオロウラシルが投与される、前記使用。

【請求項 11】

化学療法を以前に受けて転移性膵腺癌を治療していないヒト患者の転移性膵腺癌の治療における、リポソーム型イリノテカン、オキサリプラチン、及び 5 - フルオロウラシルの組み合わせの使用であって、抗腫瘍療法を合計で 2 週間ごとに 1 回前記患者へ適用することを含み、前記抗腫瘍療法が、

前記ヒト患者における前記転移性膵腺癌を治療するための、

a . 6 0 m g / m ² のリポソーム型イリノテカン、

b . 8 5 m g / m ² のオキサリプラチン、

c . 2 0 0 m g / m ² の (1) 型ロイコボリンまたは 4 0 0 m g / m ² の (1 + d) ラセミ型ロイコボリン、及び

d . 2 , 4 0 0 m g / m ² の 5 - フルオロウラシル

40

からなり、

前記リポソーム型イリノテカンが投与され、続いて前記オキサリプラチンが投与され、続いて前記ロイコボリンが投与され、続いて前記 5 - フルオロウラシルが投与される、前記使用。

【請求項 12】

前記オキサリプラチンの投与が、前記リポソーム型イリノテカンの各々の投与の完了 2

50

時間後に開始される、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 13】

化学療法を以前に受けて転移性膵腺癌を治療していないヒト患者の転移性膵腺癌の治療における、リボソーム型イリノテカン、オキサリプラチン、及び 5 - フルオロウラシルの組み合わせの使用であって、抗腫瘍療法を合計で 2 週間ごとに 1 回前記患者へ適用することを含み、前記抗腫瘍療法が、

前記ヒト患者における前記転移性膵腺癌を治療するための、

a . $60 \text{ mg} / \text{m}^2$ のリボソーム型イリノテカン、

b . $60 \text{ mg} / \text{m}^2 \sim 85 \text{ mg} / \text{m}^2$ のオキサリプラチン、

c . $200 \text{ mg} / \text{m}^2$ の (1) 型ロイコボリンまたは $400 \text{ mg} / \text{m}^2$ の (1 + d) ラセ
ミ型ロイコボリン、及び

d . $2, 400 \text{ mg} / \text{m}^2$ の 5 - フルオロウラシル

からなり、

前記リボソーム型イリノテカン、オキサリプラチン及びロイコボリンが、28 日の治療サイクルのうちの 1 日目及び 15 日目に投与され、前記リボソーム型イリノテカンが投与され、続いて前記オキサリプラチンが投与され、続いて前記ロイコボリンが投与され、続いて前記 5 - フルオロウラシルが投与され、前記オキサリプラチンの投与が前記リボソーム型イリノテカンの各々の投与の完了 2 時間後に開始される、

前記使用。

【請求項 14】

前記リボソーム型イリノテカンがリボソーム中でカプセル化されるイリノテカンスクロース八硫酸塩を含む、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 15】

前記リボソーム型イリノテカンが、1, 2 - ジステアロイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン (DSPC)、コレステロール、及び N - (カルボニルメトキシポリエチレングリコール - 2000) - 1, 2 - ジステアロリイ (distearoly) - sn - グリセロ - 3 - フォスフォエタノールアミン (MPEG - 2000 - DSPE) からなるリボソーム小胞中でカプセル化されるイリノテカンを含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本特許出願は、以下の係属中の米国仮特許出願：62/208, 209 (2015 年 8 月 21 日に出願)、62/216, 736 (2015 年 9 月 10 日に出願)、62/273, 244 (2015 年 12 月 30 日に出願)、62/281, 473 (2016 年 1 月 21 日に出願)、62/302, 341 (2016 年 3 月 2 日に出願)、62/323, 245 (2016 年 4 月 15 日に出願) 及び 62/343, 313 (2016 年 5 月 31 日に出願) の各々に対する優先権を主張し、各々はそれらの全体が参照により本明細書に援用される。

【0002】

本開示は、以前に治療していない膵臓癌と診断された患者の (第一選択) 治療のための、5 - フルオロウラシル及びオキサリプラチンと組み合わせたりボソーム型イリノテカンの使用を含む、膵臓癌の治療において有用な新規療法に関する。

【背景技術】

【0003】

膵臓癌は化学療法耐性であり、非常に予後不良である。膵臓癌は米国において癌死亡の第 4 位の主要原因であり；5 年生存率は 6 % である。膵臓癌の発生率は過去数十の間に増加し、2014 年には、推定 46, 420 名の患者が膵臓癌と診断され、39, 590 名が死亡した。膵臓癌は、肝臓癌、乳癌、前立腺癌、及び結腸直腸癌を上回って、2030

10

20

30

40

50

年までには癌関連死の第2位の主要原因になることが予測される。これらの統計は、疾患の恐ろしい性質及び効果的な治療法の欠如を反映する。腫瘍の所在位置のために初期症状はほとんど生じず、結果として多くの場合後期ステージで診断される。効果的なスクリーニングツールの不在及びリスクファクターの限定的な理解は、患者が診断の時点で進行疾患または転移性疾患を有することを意味する。転移性疾患に罹患する患者についての予後不良及び1年未満の低い生存率の中央値を考慮すると、新しい治療選択肢は依然として必要である。

【0004】

多剤レジメンの忍容性は癌治療において重要である。管理可能な治療の継続期間がより長くなると、より長い薬物曝露に起因して転帰が改善されるべきである。過去5年の間に、転移性膵臓癌の第一選択治療についてのケアのスタンダードとして出現した1つの組み合わせ化学療法レジメンは、5-フルオロウリシル (fluorouracil) (5-FU) / ロイコボリン (LV) + イリノテカン + オキサリプラチン (FOLFIRINOX) の組み合わせ療法である。しかしながら、FOLFIRINOXは有意な毒性を有することが公知であり、使用は、より良好なパフォーマンスステータス (すなわち0または1のECOGパフォーマンススコア) の患者に限定される。FOLFIRINOX治療の延長により、多くの場合オキサリプラチンは、毒性に起因してレジメンから中止される。したがって、同等に効果的な二重のレジメンを同定することができる場合、患者は延長された治療をより良好に忍容することができ、パフォーマンスステータス不良の患者でさえ利益を受け得る。FOLFIRINOXレジメンは2011年以後、転移性疾患のための好ましい第一選択肢としてNational Comprehensive Cancer Network (NCCN) によって推奨されたが、FOLFIRINOXに関連する毒性について若干の懸念がある。FOLFIRINOXの1用量のレジメンは、 85 mg/m^2 のオキサリプラチン、 180 mg/m^2 のイリノテカン、及び用量 400 mg/m^2 でIVボラス投与され、続いて 2400 mg/m^2 で連続点滴されるフルオロウラシルである。しかしなお毒性に起因して、多くの場合修正したFOLFIRINOXレジメンが使用され (例えば5-FUボラスの排除)、修正したスケジュールの有効性及び安全性に対する未知の影響がある。

【0005】

CPT-11は、米国においてCamptosar (登録商標) として市販されるイリノテカン塩酸塩三水和物である。MM-398はリボソーム型イリノテカンであり、FDA認可製品ONIVYDE (登録商標) として米国において市販され、ゲムシタビンベース療法に後続する疾患進行後の、転移性膵臓癌に罹患する患者の治療のために5-フルオロウラシル及びロイコボリンと組み合わされている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

膵臓癌の治療のために改善された抗腫瘍療法は、オキサリプラチン及び5-フルオロウラシルと組み合わせたリボソーム型イリノテカン、以前に治療していない膵臓癌 (例えば治療していない転移性膵臓癌またはmPAC) に罹患する患者へ適用することを提供する。5-フルオロウラシルはロイコボリンと組み合わせて投与することができる。改善された抗腫瘍療法は、従来のFOLFIRINOXレジメンと比べて治療法指標の改善 (例えば毒性プロファイルの改善) を提供することができる。

【0007】

膵臓癌を治療する方法は、リボソーム型イリノテカン、オキサリプラチン、及び5-フルオロウラシルの抗腫瘍療法を、2週間ごとに1回患者へ適用することを含み得る。随意に、ロイコボリンも、5-フルオロウラシルの各々の投与の前に投与することができる。リボソーム型イリノテカンの各々の投与は、 60 mg/m^2 のリボソーム型イリノテカンの全用量 (本明細書において定義されるように、イリノテカン塩酸塩三水和物の量に基づく用量) で投与することができる。合計 $2,400\text{ mg/m}^2$ の5-フルオロウラシルの

投与を、リボソーム型イリノテカンが投与される各々の日に開始して、46時間にわたって行うことができる。合計60、75または85 mg/m²のオキサリプラチンを、リボソーム型イリノテカンが投与される各々の日に、投与することができる。合計200 mg/m²の(1)ロイコボリンを、5-フルオロウラシル(fluorouracil)の各々の投与の前に投与することができる(例えば、随意に400 mg/m²の(1+d)ロイコボリンとして投与される)。抗腫瘍療法の適用を28日間の治療サイクルのうちの1日目及び15日目に開始することができ、1日目及び15日目にリボソーム型イリノテカン、オキサリプラチン、及び随意にロイコボリンを投与し、1日目及び15日目に5-フルオロウラシルの46時間の投与を開始することができる。

【0008】

本発明はいくつかの前臨床的解明に部分的に基づく。第一に、リボソーム型イリノテカンは、曝露を一致させた用量の非リボソーム型イリノテカンと比べて、トポイソメラーゼ1阻害因子SN-38(イリノテカンの活性代謝物質)の抗腫瘍活性を改善した。第二に、5-フルオロウラシル及びオキサリプラチンと組み合わせたりボソーム型イリノテカンは、これらの薬剤のベースライン毒性を増悪することなく、非リボソーム型イリノテカンと比べて、膵臓癌のマウス異種移植モデルにおいて腫瘍増殖阻害及び生存率を一貫して改善した。

【0009】

加えて、本発明は、60 mg/m²のオキサリプラチン、2400 mg/m²の5-フルオロウラシル及び400 mg/m²の(1+d)ロイコボリンと組み合わせる投与された場合に、用量80 mg/m²のリボソーム型イリノテカンの投与が、ヒトにおいて良好な忍容性を示さなかったという解明に部分的に基づく。したがって、(以前に治療していない)膵臓癌を治療する好ましい方法は、ヒト忍容性の抗腫瘍療法の2週間ごとに1回の適用を提供し、抗腫瘍療法の各適用は、本明細書において提供される抗新生物剤リボソーム型イリノテカン、オキサリプラチン及び5-フルオロウラシルの組み合わせである。好ましくは、2週間ごとに1回適用される抗腫瘍療法は、(a)全用量で60 mg/m²のリボソーム型イリノテカン(本明細書において定義されるように、イリノテカン塩酸塩三水和物の量に基づく用量)、(b)全用量で60~85 mg/m²のオキサリプラチン(例えば60または85 mg/m²が含まれる)、及び(c)随意にロイコボリンと組み合わせる投与される、合計2,400 mg/m²の5-フルオロウラシルからなる。随意に、組み合わせは、5-フルオロウラシルの投与の開始の前に、合計200 mg/m²の(1)ロイコボリンの投与(随意に400 mg/m²の(1+d)ロイコボリンとして投与される)を包含し得る。好ましくは、他の抗新生物剤は、リボソーム型イリノテカンの投与後にリボソーム型イリノテカンから患者内で産生されるSN-38の量以外に、抗腫瘍療法の間に投与されない。例えば、抗腫瘍療法は、(非リボソーム型)CPT-11イリノテカンなしに適用することができる。好ましくは、リボソーム型イリノテカン、オキサリプラチン、及び(随意に)ロイコボリンは、単一の(最初の)日に別々の点滴として連続的に投与され、5-フルオロウラシルの投与は、ロイコボリン(投与される場合)の投与後の最初の日に開始し、後続する日まで継続する(例えば合計46時間にわたる)。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1A】リボソーム型イリノテカンのヒト臨床生検データ及びヒト臨床試験データに基づく、活性イリノテカン代謝物質SN-38のシミュレーションレベルを経時的に示すグラフである。

【図1B】リボソーム型イリノテカン(MM-398)により経時的に観察されるSN-38の腫瘍曝露は、非リボソーム型イリノテカン(CPT-11)からのSN-38の腫瘍曝露と比較して、どのように延長されるかを、図式的に示す。

【図1C】5つの異なる細胞株についての合計のSN-38の細胞曝露の様々な時間に基づく、SN-38の相対的細胞増殖抑制パーセントを示すグラフである。

【図1D】5-フルオロウラシル(5-FU)またはオキサリプラチン(oxali)と

10

20

30

40

50

S N - 3 8 の異なる組み合わせで異なる曝露時間（４時間または４８時間）での、図１Ｃ中で検査された細胞株のパ相対的細胞増殖抑制パーセントを示すグラフである。

【図２Ａ】B x P C - 3 膵臓癌細胞について、S N - 3 8 曝露の関数として細胞生存率を示すグラフである。

【図２Ｂ】C F P A C - 1 膵臓癌細胞について、S N - 3 8 曝露の関数として細胞生存率を示すグラフである。

【図３Ａ】個別の抗新生物剤（５ - フルオロウラシル（５ F U）、オキサリプラチン（O x）、（非リボソーム型）イリノテカン（I R I）及び M M - 3 9 8 リボソーム型イリノテカン（n a l - I R I）が含まれる）による治療後の、B x P C - 3 膵臓癌異種移植マウスの有効性モデルにおいて経時的に測定された腫瘍体積を示すグラフである。

10

【図３Ｂ】抗新生物剤の様々な組み合わせ：（非リボソーム型）イリノテカン（I R I）及び 5 F U；（非リボソーム型）イリノテカン（I R I）、オキサリプラチン及び 5 F U；M M - 3 9 8 リボソーム型イリノテカン（n a l - I R I）及び 5 F U；ならびに 3 9 8 のリボソーム型イリノテカン（n a l - I R I）、オキサリプラチン及び 5 F U による治療後の、B x P C - 3 膵臓癌異種移植マウスの有効性モデルにおいて経時的に測定された腫瘍体積を示すグラフである。

【図４Ａ】オキサリプラチン単独療法、M M - 3 9 8 リボソーム型イリノテカン（n a l - I R I）単独療法、ならびに M M - 3 9 8 リボソーム型イリノテカン（n a l - I R I）及びオキサリプラチン（O x）の組み合わせによる治療後の、B x P C - 3 膵臓癌異種移植マウスの有効性モデルにおいて経時的に測定された腫瘍体積を示すグラフである。

20

【図４Ｂ】オキサリプラチン単独療法、M M - 3 9 8 リボソーム型イリノテカン（n a l - I R I）単独療法、ならびに M M - 3 9 8 リボソーム型イリノテカン（n a l - I R I）及びオキサリプラチン（O x）の組み合わせによる治療後の、C F P A C - 1 膵臓癌異種移植マウスの有効性モデルにおいて経時的に測定された腫瘍体積を示すグラフである。

【図５Ａ】M M - 3 9 8 リボソーム型イリノテカン（n a l - I R I）単独療法、（非リボソーム型）イリノテカン単独療法（イリノテカン）、ならびに様々な組み合わせ療法：M M - 3 9 8 リボソーム型イリノテカン（n a l - I R I）及び 5 - フルオロウラシル（５ F U）；（非リボソーム型）イリノテカン（イリノテカン）及び 5 F U；M M - 3 9 8 リボソーム型イリノテカン（n a l - I R I）、オキサリプラチン及び 5 F U；ならびに（非リボソーム型）イリノテカン、オキサリプラチン及び 5 F U による治療後の、患者由来の異種移植（P D X # 1 9 0 1 5）膵臓癌マウスの有効性モデルにおいて経時的に測定された腫瘍体積を示すグラフである。

30

【図５Ｂ】図５Ａ中で示される、M M - 3 9 8 を含有する組み合わせ療法：M M - 3 9 8 リボソーム型イリノテカン（n a l - I R I）及び 5 - フルオロウラシル（５ F U）、M M - 3 9 8 リボソーム型イリノテカン（n a l - I R I）、オキサリプラチン及び 5 F U；ならびに（非リボソーム型）イリノテカン、オキサリプラチン及び 5 F U による治療後の、患者由来の異種移植（P D X # 1 9 0 1 5）膵臓癌マウスの有効性モデルにおいて経時的に測定された腫瘍体積を示すグラフである。

【図５Ｃ】図５Ａ中で示される、オキサリプラチン含有する組み合わせ療法：M M - 3 9 8 リボソーム型イリノテカン（n a l - I R I）、オキサリプラチン及び 5 F U；ならびに（非リボソーム型）イリノテカン、オキサリプラチン及び 5 F U による治療後の、患者由来の異種移植（P D X # 1 9 0 1 5）膵臓癌マウスの有効性モデルにおいて経時的に測定された腫瘍体積を示すグラフである。

40

【図６Ａ】生理食塩水対照、M M - 3 9 8 リボソーム型イリノテカン（n a l - I R I）単独療法、または（非リボソーム型）イリノテカン単独療法（イリノテカン）による治療後の、患者由来の異種移植（P D X # 1 9 0 1 5）膵臓癌マウスの有効性モデルにおいて経時的に測定された腫瘍体積変化パーセントを示すグラフである。

【図６Ｂ】生理食塩水対照または２つのオキサリプラチン含有する組み合わせ療法：M M - 3 9 8 リボソーム型イリノテカン（n a l - I R I）、オキサリプラチン及び 5 F U；ならびに（非リボソーム型）イリノテカン、オキサリプラチン及び 5 F U による治療後の

50

、患者由来の異種移植（PDX # 19015）膵臓癌マウスの有効性モデルにおいて経時的に測定された腫瘍体積変化パーセントを示すグラフである。

【図6C】2つのオキサリプラチン含有組み合わせ療法：MM - 398リボソーム型イリノテカン（nal - IRI）、オキサリプラチン及び5FU；ならびに（非リボソーム型）イリノテカン、オキサリプラチン及び5FUによる治療後の、患者由来の異種移植（PDX # 19015）膵臓癌マウスの有効性モデルにおいて測定された無進行生存率のグラフである。

【図6D】2つのオキサリプラチン含有組み合わせ療法：MM - 398リボソーム型イリノテカン（nal - IRI）、オキサリプラチン及び5FU；ならびに（非リボソーム型）イリノテカン、オキサリプラチン及び5FUによる治療後の、患者由来の異種移植（PDX # 19015）膵臓癌マウスの有効性モデルにおいて測定された全生存率のグラフである。

【図7】MM - 398リボソーム型イリノテカン（nal - IRI）単独療法、（非リボソーム型）イリノテカン単独療法（イリノテカン）、ならびに様々な組み合わせ療法：MM - 398リボソーム型イリノテカン（nal - IRI）及び5 - フルオロウラシル（5FU）；（非リボソーム型）イリノテカン（イリノテカン）及び5FU；MM - 398リボソーム型イリノテカン（nal - IRI）、オキサリプラチン及び5FU；ならびに（非リボソーム型）イリノテカン、オキサリプラチン及び5FUによる治療後の、患者由来の異種移植（PDX # 19015）膵臓癌マウスの有効性モデルにおいて測定された腫瘍体積を示すグラフである。

【図8】MM - 398リボソーム型イリノテカン単独、非リボソーム型イリノテカン単独（単独療法）、5FUと組み合わせたMM - 398リボソーム型イリノテカン（NAPOLI、2剤療法）、5FU + オキサリプラチンと組み合わせたMM - 398リボソーム型イリノテカン（NAPOLI、3剤療法）、ならびにオキサリプラチン及び5 - フルオロウラシルと組み合わせた非リボソーム型イリノテカン（FOLFIRINOX）による治療後の、患者由来異種移植（PDX # 19015）膵臓癌マウスの有効性モデルから得られた結果を示す表である。

【図9】生理食塩水対照、リボソーム型イリノテカン（nal - IRI）、ナノリボソーム型イリノテカン、5 - FU及びオキサリプラチンの組み合わせ、または非リボソーム型イリノテカン（CPT11）、5FU及びオキサリプラチンの組み合わせの投与後0、7、14及び21日目のマウスの体重を記録することによって測定されたマウスモデルにおける、様々な療法の忍容性を示すグラフである。

【図10A】高用量のMM - 398リボソーム型イリノテカン（nal - IRI）、オキサリプラチン、ならびに同じ日に一緒に与えたMM - 398リボソーム型イリノテカン及びオキサリプラチンの組み合わせの投与後のマウスの体重を記録することによって測定されたマウスモデルにおける、様々な療法の忍容性を示すグラフである。

【図10B】高用量のMM - 398リボソーム型イリノテカン（nal - IRI）、オキサリプラチン、ならびに分離した後続の日に連続して与えた（MM - 398は1日目に投与し、オキサリプラチンは2日目に投与した）MM - 398リボソーム型イリノテカン及びオキサリプラチンの組み合わせの投与後のマウスの体重を記録することによって測定されたマウスモデルにおける、様々な療法の忍容性を示すグラフである。

【図11A】同じ日に投与された高用量のMM - 398リボソーム型イリノテカン（nal - IRI）及びオキサリプラチン、またはMM - 398の投与の少なくとも1日後に投与されたオキサリプラチンの投与後のマウスにおいて観察された血液毒性を描写する棒グラフである：A．白血球。

【図11B】同じ日に投与された高用量のMM - 398リボソーム型イリノテカン（nal - IRI）及びオキサリプラチン、またはMM - 398の投与の少なくとも1日後に投与されたオキサリプラチンの投与後のマウスにおいて観察された血液毒性を描写する棒グラフである：B．好中球。

【図11C】同じ日に投与された高用量のMM - 398リボソーム型イリノテカン（nal

10

20

30

40

50

l - I R I) 及びオキサリプラチン、または M M - 3 9 8 の投与の少なくとも 1 日後に投与されたオキサリプラチンの投与後のマウスにおいて観察された血液毒性を描写する棒グラフである：C . リンパ球。

【図 1 1 D】同じ日に投与された高用量の M M - 3 9 8 リボソーム型イリノテカン (n a l - I R I) 及びオキサリプラチン、または M M - 3 9 8 の投与の少なくとも 1 日後に投与されたオキサリプラチンの投与後のマウスにおいて観察された肝酵素レベルを描写する棒グラフである：D . アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (A S T) 。

【図 1 1 E】同じ日に投与された高用量の M M - 3 9 8 リボソーム型イリノテカン (n a l - I R I) 及びオキサリプラチン、または M M - 3 9 8 の投与の少なくとも 1 日後に投与されたオキサリプラチンの投与後のマウスにおいて観察された肝酵素レベルを描写する棒グラフである：E . アラントランスアミナーゼ (A L T) 。

【図 1 1 F】同じ日に投与された高用量の M M - 3 9 8 リボソーム型イリノテカン (n a l - I R I) 及びオキサリプラチン、または M M - 3 9 8 の投与の少なくとも 1 日後に投与されたオキサリプラチンの投与後のマウスにおいて観察された肝酵素レベルを描写する棒グラフである：F . アルカリホスファターゼ (A L K P) 。

【図 1 2】リボソーム型イリノテカン、オキサリパルチン (o x a l i p a l t i n) 、5 - フルオロウラシル及びロイコボリンの投与を含む方法を含む、膵臓癌を治療する方法の概略図である。

【発明を実施するための形態】

【0011】

特別の指示のない限り、本明細書において列挙されるようなりボソーム型イリノテカンまたはイリノテカンリボソームの用量は、リボソーム型イリノテカンまたはイリノテカンリボソームのリボソーム中でカプセル化されるイリノテカンの量を提供するイリノテカン塩酸塩三水和物の量を指す。例えば、 60 mg / m^2 のリボソーム型イリノテカンの用量は、 60 mg / m^2 のイリノテカン塩酸塩三水和物で存在する、リボソームカプセル化イリノテカンの同じ量を提供するリボソーム型イリノテカンの量を指し、リボソーム型イリノテカン中でカプセル化されたイリノテカン遊離塩基の量に基づいた約 50 mg / m^2 のリボソーム型イリノテカンの用量に等価である。

【0012】

本明細書において使用されるとき、特別の指示のない限り、「n a l - I R I」(ナリボソーム型イリノテカン) 及び「M M - 3 9 8」という用語は、リボソーム型イリノテカンの形状を指す。「C P T - 1 1」という用語は、(非リボソーム型) イリノテカン塩酸塩三水和物を指す。

【0013】

本明細書において使用されるとき、「5 - F U」及び「5 F U」は互換的に使用され、5 - フルオロウラシルを指す。

【0014】

すべての引用される文書は参照により本明細書に援用される。

【0015】

膵臓癌細胞株を使用して(実施例 1)、5 - F U 及びオキサリプラチンと組み合わせた S N - 3 8 (イリノテカンの活性代謝物質) の延長された曝露を使用してリボソーム型イリノテカン投与をシミュレーションする場合に、細胞死の促進が実証された。図 1 は、S N - 3 8 の延長された曝露が M M - 3 9 8 投与をインビトロでシミュレーションすることを示す。図 1 A を参照して、M M - 3 9 8 投与は、非リボソーム型イリノテカン (C P T - 1 1) と比較して、活性代謝物質 (S N - 3 8) への延長された腫瘍の曝露をもたらす。図 1 B を参照して、S N - 3 8 の延長された低用量曝露は、M M - 3 9 8 の腫瘍送達をインビトロで模倣する。図 1 C を参照して、延長された低用量曝露は複数の膵臓癌細胞株においてより大きな細胞増殖抑制をもたらした。グラフは 4 つのセクションを含み、各々のセクションについて、細胞株データは、上部に A s P C - 1 データ、次に B x P C - 3、C a p a n - 2、C F P A C - 1、及び最終的に下部に M a P a C a - 2 で提供される

10

20

30

40

50

。図 1 D を参照して、5 - F U (4 8 時間 で 2 0 . 7 m M) または オキサリプラチン (4 時間 で 1 2 . 3 m M) と 組 み 合 わ せ た 場 合 に、S N - 3 8 の 低 濃 度 へ の 延 長 さ れ た 曝 露 の 利 益 も 観 察 さ れ た。両 方 の 組 み 合 わ せ は、延 長 さ れ た 低 用 量 の S N - 3 8 へ の 抵 抗 性 細 胞 株 の 感 受 性 も 増 加 さ せ た。

【 0 0 1 6 】

図 2 は、単 一 薬 剤 と し て S N - 3 8、ま た は S N - 3 8 及 び オキサリプラチンの組 み 合 わ せ の 投 与 後 の 細 胞 生 存 率 を 描 写 す る 2 つ の 線 グ ラ フ で あ る。B x P C - 3 細 胞 (図 2 A) ま た は C F P A C - 1 細 胞 (図 2 B) を 4 時 間 ま た は 7 2 時 間 処 理 し、洗 浄 し、次 い で 新 鮮 培 地 に よ り さ ら に 2 4 時 間 ま た は 1 4 4 時 間 間 イ ン キ ュ ベ ー シ ョ ン し、そ れ に 続 い て 細 胞 生 存 率 を 評 価 し た。デ ー タ 追 跡 は、「 1 」 S N - 3 8 単 独 で 4 時 間 続 い て 2 4 時 間 の イ ン キ ュ ベ ー シ ョ ン ; 「 2 」 S N - 3 8 + オキサリプラチンで 4 時 間 続 い て 2 4 時 間 の イ ン キ ュ ベ ー シ ョ ン ; 「 3 」 S N - 3 8 単 独 で 7 2 時 間 続 い て 1 4 4 時 間 の イ ン キ ュ ベ ー シ ョ ン ; 及 び 「 4 」 S N - 3 8 + オキサリプラチンで 7 2 時 間 続 い て 1 4 4 時 間 の イ ン キ ュ ベ ー シ ョ ン と 標 識 さ れ る。細 胞 が 4 時 間 の み の 間 処 理 さ れ た 場 合 に、検 査 さ れ た 両 方 の 細 胞 株 に お い て、S N - 3 8 及 び オキサリプラチンの組 み 合 わ せ に よ る 細 胞 の 処 理 は、単 一 の 薬 剤 の 投 与 と 比 較 し て、I C - 5 0 を 減 少 さ せ た。

【 0 0 1 7 】

実 施 例 2 に お け る 膵 臓 癌 の 細 胞 株 由 来 及 び 患 者 由 来 の 異 種 移 植 モ デ ル の 検 査 は、曝 露 を 一 致 さ せ た 用 量 の 非 リ ボ ソ ー ム 型 イ リ ノ テ カ ン と 比 べ て、リ ボ ソ ー ム 型 イ リ ノ テ カ ン の 抗 腫 瘍 活 性 の 改 善 を 実 証 し た。実 施 例 2 の マ ウ ス の 動 物 試 験 に お い て、「 x 」 m g / k g の 用 量 の リ ボ ソ ー ム 型 イ リ ノ テ カ ン は、約 「 5 x 」 の 用 量 の 非 リ ボ ソ ー ム 型 イ リ ノ テ カ ン (C P T - 1 1) と ほ ぼ 同 じ ト ポ イ ソ メ ラ ー ゼ 1 阻 害 因 子 (イ リ ノ テ カ ン 及 び / ま た は S N - 3 8) へ の 曝 露 を 提 供 す る。リ ボ ソ ー ム 型 イ リ ノ テ カ ン は、単 独 療 法 と し て、ま た 5 - F U 及 び オキサリプラチンと組 み 合 わ せ て、前 臨 床 モ デ ル に お い て、非 リ ボ ソ ー ム 型 イ リ ノ テ カ ン と 比 べ て、腫 瘍 増 殖 阻 害 及 び 生 存 率 を 一 貫 し て 改 善 し た。5 - F U 及 び / ま た は オキサリプラチンへ の M M - 3 9 8 の 添 加 は、こ れ ら の 薬 剤 の ベ ー ス ラ イ ン 毒 性 (体 重 減 少 及 び 好 中 球 減 少 が 含 ま れ る) を 増 悪 さ せ ず、オキサリプラチンの投 与 を M M - 3 9 8 の 1 日 後 へ 遅 延 さ せ る こ と に よ っ て、さ ら に 忍 容 性 を 改 善 す る こ と が で き た。こ れ ら の 所 見 は、5 - F U / L V 及 び オキサリプラチンと組 み 合 わ せ た リ ボ ソ ー ム 型 イ リ ノ テ カ ン の 投 与 の 能 力 を 例 証 し、第 一 選 択 P D A C に お け る こ の ト リ プ レ ッ ト レ ジ メ ン の 進 行 中 の 第 I I 相 治 験 (N C T 0 2 5 5 1 9 9 1) を 支 持 す る (実 施 例 2) 。

【 0 0 1 8 】

F O L F I R I N O X レ ジ メ ン の 動 物 モ デ ル は、膵 臓 腫 瘍 異 種 移 植 マ ウ ス モ デ ル に お い て、M M - 3 9 8 + 5 - F U / L V + オキサリプラチンレ ジ メ ン に 対 し て 検 査 さ れ た。リ ボ ソ ー ム 型 イ リ ノ テ カ ン (M M - 3 9 8) は、B x P C - 3 異 種 移 植 膵 臓 癌 モ デ ル (実 施 例 2) に お い て 等 価 な 曝 露 用 量 (5 m g / k g の M M - 3 9 8 v s 2 5 m g / k g の 遊 離 I R I) で、単 独 (例 え ば 図 3 A) で、ま た は オキサリプラチン及 び / も し く は 5 - F U と の 組 み 合 わ せ (例 え ば 図 3 B) で の い ず れ か で、従 来 の (非 リ ボ ソ ー ム 型) イ リ ノ テ カ ン (C P T - 1 1) よ り も 良 好 に 動 作 し た。

【 0 0 1 9 】

実 施 例 2 で 検 査 さ れ た マ ウ ス モ デ ル に お い て、5 - F U 非 感 受 性 膵 臓 癌 モ デ ル (B x P C - 3) で の M M - 3 9 8 の 有 効 性 が 評 価 さ れ た。癌 細 胞 を マ ウ ス に 皮 下 移 植 し ; 腫 瘍 が 良 好 に 確 立 さ れ、約 3 0 0 m m ³ の 平 均 体 積 に 達 し た 場 合 に、遊 離 イ リ ノ テ カ ン (I R I)、M M - 3 9 8、5 - F U、オキサリプラチン (O x) ま た は 対 照 の I V 投 与 を 開 始 し た。用 量 を 各 々 の 投 与 に つ い て 上 方 で 示 し、グ ラ フ 上 の 破 線 に よ っ て 示 さ れ た タ イ ム ポ イ ン ト で 週 1 回 x 4 週 間 投 与 し た。図 3 A は、様 々 な 個 別 の 治 療 剤 に よ る 治 療 後 の 腫 瘍 増 殖 を 表 わ す 線 グ ラ フ を 描 写 す る。図 3 B は、治 療 剤 の 様 々 な 組 み 合 わ せ に よ る 治 療 後 の 腫 瘍 増 殖 を 表 わ す 線 グ ラ フ を 描 写 す る。

【 0 0 2 0 】

5 - F U 非 感 受 性 膵 臓 癌 モ デ ル (B x P C - 3) に お け る M M - 3 9 8 の 有 効 性。癌 細

10

20

30

40

50

胞をマウスに皮下移植し；腫瘍が良好に確立され、約 300 mm^3 の平均体積に達した場合に、オキサリプラチン及び／または 5 - FU と組み合わせた IRI または MM - 398 のいずれかを含有するダブルットまたはトリプレットのレジメンの IV 投与を開始した。用量を各々の投与について上方で示し、グラフ上の破線によって指摘されたタイムポイントで週 1 回 × 4 週間投与した。図 4 A (以下で考察される) と比較して、オキサリプラチン及び／または 5 - FU と組み合わせた IRI または MM - 398 のいずれかを含有するダブルットまたはトリプレットのレジメンは、MM - 398 含有のダブルット及びトリプレットのレジメンが、IRI 含有レジメンよりも腫瘍増殖を有意に良く阻害することを実証する。FOLFIRI のダブルットの組み合わせまたは MM - 398 + 5 - FU / LV へのオキサリプラチンの添加は、腫瘍増殖阻害のわずかな増加を引き起こす (図 3 B : FOLFIRI vs FOLFIRINOX については、IRI + 5FU を IRI + 5FU + Ox と比較 ; MM - 398 + 5 - FU / LV vs MM - 398 + 5 - FU / LV + Ox については、nal - IRI + 5FU を nal - IRI + 5FU + Ox と比較)。しかしながら、FOLFIRI vs MM - 398 + 5 - FU / LV のダブルット (IRI + 5FU vs nal - IRI + 5FU)、及び FOLFIRINOX vs MM - 398 + 5 - FU / LV + Ox のトリプレット (IRI + 5FU + Ox vs nal - IRI + 5FU + Ox) の比較は、MM - 398 含有レジメンによる腫瘍増殖阻害が有意に多いことを実証する。さらに、MM - 398 含有ダブルットレジメンは、従来のイリノテカンと比較して MM - 398 の改善された有効性に起因して、FOLFIRINOX トリプレットよりも良好に動作した (nal - IRI + 5FU vs IRI + 5FU + Ox)。

【0021】

個別投与の単一剤の結果は図 4 A 中で示され、MM - 398 が、遊離 IRI と比較して腫瘍増殖を有意に阻害することを実証する。図 4 A 及び 4 B は、BxPC - 3 (図 4 A) または CFPAC - 1 (図 4 B) での、生理食塩水 (対照、円)、5 mg / kg のオキサリプラチン (三角形)、5 mg / kg の MM - 398 (白正方形)、または組み合わせによる静脈内投与後の、マウス異種移植モデルにおける腫瘍増殖を描写する 2 つの線グラフであり、腫瘍細胞はマウスに皮下移植された。腫瘍が良好に確立された後に投与を開始し、グラフ上の破線によって指摘されたタイムポイントで 4 回 (BxPC - 3 モデル) または 3 回 (CFPAC - 1 モデル) 投与を行った。

【0022】

図 5 A、5 B、5 C、6 A、6 B、6 C、6 D 及び 7 は、様々な投与後のマウスにおける腫瘍増殖阻害を測定することによって得られたグラフである。腫瘍細胞 (PDX モデル 19015) をマウスに皮下移植した。腫瘍が良好に確立され、約 250 mm^3 の平均体積に達した場合に、MM - 398 もしくは非リポソーム型イリノテカン単独、または 5 - FU もしくは 5 - FU + オキサリプラチンと組み合わせたものの IV 投与を開始した。投与用量を各々の投与のそばの図中で示し、4 回投与した。

【0023】

図 5 A ~ 5 C は、様々な治療後のマウスにおける腫瘍増殖阻害を描写する 3 つの線グラフである。腫瘍細胞 (PDX 19015 モデル) をマウスに皮下移植した。腫瘍が良好に確立され、約 250 mm^3 の平均体積に達した場合に、単独療法としての MM - 398 もしくは非リポソーム型イリノテカン、または 5 - FU 及びオキサリプラチンと組み合わせたものの IV 投与を開始した。投与用量を各々の投与のそばの凡例中で示し、グラフ上の破線によって指摘されたタイムポイントで 4 回投与した。MM - 398 または非リポソーム型イリノテカンへの 5 - FU の添加は、それぞれの単独療法と比べて腫瘍増殖阻害を有意に改善した。MM - 398 + 5 - FU へのオキサリプラチンの添加は、MM - 398 単独療法と比較して腫瘍進行を有意に遅延させることによって、応答をさらに改善する。腫瘍進行の遅延は、MM - 398 + 5 - FU の 2 剤療法により治療された群において有意ではなかった。図 5 A は、すべての組み合わせからのデータ (MM - 398 によるもの及びイリノテカンによるものの両方) を含む線グラフであり、MM - 398、オキサリプラ

チン、及び 5 - F U の組み合わせが腫瘍増殖の最大の阻害をもたらした（最も下の線のトレース）が、MM - 3 9 8 及び 5 - F U の組み合わせも腫瘍増殖を阻害した（次の最も下の線）ことを示す。図 5 B は、比較の目的のために、MM - 3 9 8 の組み合わせからのみのデータ（イリノテカンの組み合わせまたは対照の線はない）を含む線グラフである。グラフにおいて理解できるように、3 剤組み合わせ治療は最大の腫瘍増殖阻害（最も下の線）をもたらし、イリノテカン及び 5 - F U の 2 剤組み合わせ（中央の線）は腫瘍増殖の阻害において MM - 3 9 8 単独（最も上の線）よりも良好であった。図 5 C は、オキサリプラチンの組み合わせを生理食塩水対照と比較することを可能にする、同じデータのサブセットである。

【 0 0 2 4 】

図 6 A は、生理食塩水対照、MM - 3 9 8 リボソーム型イリノテカン（MM - 3 9 8）単独療法、または（非リボソーム型）イリノテカン単独療法（イリノテカン）による治療後の、P D X 1 9 0 1 5 膵臓癌異種移植マウスの有効性モデルにおいて経時的に測定された腫瘍体積変化パーセントを示すグラフである。図 6 A 中のデータは、1 0 m g / k g のリボソーム型イリノテカン（MM - 3 9 8）の投与（各々を 0、7、1 4 及び 2 1 日目に投与し、続いて合計約 6 0 日間観察した）が、5 0 m g / k g の非リボソーム型イリノテカン（C P T - 1 1）と比較して、腫瘍体積変化パーセントの有意により大きく低減することを示す。図 6 B は、生理食塩水対照または 2 つのオキサリプラチン含有組み合わせ療法：MM - 3 9 8 リボソーム型イリノテカン（MM - 3 9 8）、オキサリプラチン及び 5 F U；ならびに（非リボソーム型）イリノテカン、オキサリプラチン及び 5 F U による治療後の、P D X 1 9 0 1 5 膵臓癌異種移植マウスの有効性モデルにおいて経時的に測定された腫瘍体積変化パーセントを示すグラフである。0、7、1 4 及び 2 1 日目に 5 F U 及びオキサリプラチンとリボソーム型イリノテカン（MM - 3 9 8、MM - 3 9 8 と呼ばれる）の組み合わせを投与されたマウスは、0、7、1 4 及び 2 1 日目に、オキサリプラチン及び 5 - F U と非リボソーム型イリノテカン（C P T - 1 1）の組み合わせを投与されたマウスと比較して、約 6 0 日の観察期間中、有意に低減した腫瘍体積変化パーセントを示した。図 6 C を参照して、MM - 3 9 8 + 5 - F U へのオキサリプラチンの添加は、対照群及び MM - 3 9 8 単独療法と比較して、P D X 1 9 0 1 5 腫瘍を有するマウスの無進行生存率を有意に改善する。MM - 3 9 8 + 5 F U と MM - 3 9 8 単独療法との間の差は統計的に有意ではない。図 6 D を参照して、MM - 3 9 8 への 5 - F U 及びオキサリプラチンの添加は対照群と比べて全生存率を有意に改善する。5 - F U またはオキサリプラチンの添加の利点は非リボソーム型イリノテカンでは認められなかった。図 7 を参照して、3 5 日目で有意に低減した腫瘍体積によって示されるように、MM - 3 9 8 + 5 - F U へのオキサリプラチンの添加は、MM - 3 9 8 単独療法と比べて腫瘍進行を有意に遅延させる。

【 0 0 2 5 】

図 8 は、様々な治療後のマウスにおける腫瘍増殖及び生存率の結果を示す表である。腫瘍細胞（P D X 1 9 0 1 5 モデル）をマウスに皮下移植した。腫瘍が良好に確立され、約 2 5 0 m m ³ の平均体積に達した場合に、MM - 3 9 8 もしくは非リボソーム型イリノテカン単独（単独療法）、または 5 - F U（N A P O L I、2 剤療法）もしくは 5 - F U + オキサリプラチン（N A P O X、3 剤療法）と組み合わせたものの I V 投与を開始した。3 剤療法の N A P O X（5 0 %）により治療されたマウスは、2 剤の N A P O L I（3 8 %）または単独療法 MM - 3 9 8 単独療法（0 %）と比較して、最も良好な全奏効率（O R R）を有していた。さらに、3 剤療法で治療されたマウスは、より良好な疾患制御率（D C R）：N A P O X（7 5 %）、N A P O L I（6 3 %）、MM - 3 9 8 単独療法（3 8 %）、及び無進行生存（P F S）（N A P O L I の 3 6 . 5 日及び MM - 3 9 8 単独療法の 1 2 日と比べて、N A P O X は 4 7 日であった）も有していた。N A P O X の P F S は単独療法よりも有意に良好であったが、N A P O L I は単独療法よりも有意に良好ではない。顕著なことに、5 F U 及びオキサリプラチンとリボソーム型イリノテカンの組み合わせは、1 0 0 日間にわたるマウスの忍容性試験において、S N - 3 8 の曝露を一致

10

20

30

40

50

させた用量の非リボソーム型イリノテカンと5-FU及びオキサリプラチンとの組み合わせよりも忍容性が良好であった。図9は、様々なレジメン：生理食塩水対照、リボソーム型イリノテカン（MM-398）、ナノリボソーム型イリノテカン、5-FU及びオキサリプラチンの組み合わせ、または非リボソーム型イリノテカン（CPT11）、5-FU及びオキサリプラチンの組み合わせ）の投与後のマウスの体重を示すグラフである。リボソーム型イリノテカンは、5-FU及びオキサリプラチンと組み合わせた場合に、非リボソーム型イリノテカンと比べて、マウスでの反復投与後のマウスモデルにおける忍容性を改善した。有意性は通常の2つの手法の分散解析（ANOVA）によって決定された。レジメンを、試験の0、7、14及び21日目に投与した。10mg/kgのリボソーム型イリノテカン及び50mg/kgの用量の非リボソーム型遊離イリノテカン（CPT11）の投与は、同等の用量のSN-38をマウスモデルにおける腫瘍細胞へ提供する。

10

【0026】

オキサリプラチンがMM-398の投与1日後に投与された場合に、MM-398リボソーム型イリノテカン及びオキサリプラチンの組み合わせの忍容性は、マウスモデルにおいて改善された。図10A及び10Bは、単独療法として与えられたMM-398及びオキサリプラチン、または同時に与えられた（A）もしくはMM-398投与1日後にずらして与えられたオキサリプラチン（B）との組み合わせ療法と関連する毒性を実証する線グラフを描写する。MM-398及びオキサリプラチンの共投与は体重の減少によって評価されるような有意な毒性を引き起こすが、MM-398の24時間後にオキサリプラチン投与を遅延させることは体重の有意な変化を引き起こさない。

20

【0027】

図11A～11Fは、MM-398と同時にまたは連続して与えられたオキサリプラチン有りまたはなしのMM-398による治療後の血液及び肝臓毒性を描写する棒グラフである。血液毒性（A～C）はオキサリプラチンの遅延投与によって改善された。肝酵素（D～F）は、オキサリプラチン投与が遅延された場合に単独療法と同等のままであった。

【0028】

これらの前臨床所見は、第一選択のPDACにおいて、5-FU/LV及びオキサリプラチンと組み合わせたりボソーム型イリノテカンの治療的使用及びこのトリプレットレジメンの進行中の第II相試験（NCT02551991）を支持する（実施例2）。図12は、本明細書において記載されるような、MM-398+5-FU/LV+オキサリプラチン（群1）及びMM-398+5-FU/LV（群2）及びnab-パクリタキセル+ゲムシタピン（群3）の組み合わせを用いる試験デザインの図解表示を描写する。

30

【0029】

例えば、化学療法を以前に受けて転移性膵腺癌を治療していないヒト患者の転移性膵腺癌の治療における、リボソーム型イリノテカン、オキサリプラチン、及び5-フルオロウラシルの組み合わせの使用であって、抗腫瘍療法を合計で2週間ごとに1回患者へ適用することを含み、該抗腫瘍療法が、（a）ヒト患者における転移性膵腺癌を治療するための、60mg/m²のリボソーム型イリノテカン、60mg/m²のオキサリプラチン、200mg/m²の（1）型のロイコボリンまたは400mg/m²の（1+d）ラセミ型ロイコボリン、及び2,400mg/m²の5-フルオロウラシル；（b）ヒト患者における転移性膵腺癌を治療するための、60mg/m²のリボソーム型イリノテカン、85mg/m²のオキサリプラチン、200mg/m²の（1）型のロイコボリンまたは400mg/m²の（1+d）ラセミ型ロイコボリン、及び2,400mg/m²の5-フルオロウラシル；（c）ヒト患者における転移性膵腺癌を治療するための、60mg/m²のリボソーム型イリノテカン、60mg/m²のオキサリプラチン、200mg/m²の（1）型のロイコボリンまたは400mg/m²の（1+d）ラセミ型ロイコボリン、及び2,400mg/m²の5-フルオロウラシル（リボソーム型イリノテカン、オキサリプラチン及びロイコボリンが28日間の治療サイクルのうちの1日目及び15日目に投与される）；（d）ヒト患者における転移性膵腺癌を治療するための、60mg/m²のリボソーム型イリノテカン、85mg/m²のオキサリプラチン、200mg/m²の（1

40

50

）型のロイコボリンまたは $400 \text{ mg} / \text{m}^2$ の（ $1 + d$ ）ラセミ型ロイコボリン、及び 2 , $400 \text{ mg} / \text{m}^2$ の 5 - フルオロウラシル（リボソーム型イリノテカン、オキサリプラチン及びロイコボリンが、28 日間の治療サイクルのうちの 1 日目及び 15 日目に投与される）；（e）ヒト患者における転移性膵腺癌を治療するための、 $60 \text{ mg} / \text{m}^2$ のリボソーム型イリノテカン、 $60 \text{ mg} / \text{m}^2$ のオキサリプラチン、 $200 \text{ mg} / \text{m}^2$ の（1）型のロイコボリンまたは $400 \text{ mg} / \text{m}^2$ の（ $1 + d$ ）ラセミ型ロイコボリン、及び 2 , $400 \text{ mg} / \text{m}^2$ の 5 - フルオロウラシル（リボソーム型イリノテカンが投与され、続いてオキサリプラチンが投与され、続いてロイコボリンが投与され、続いて 5 - フルオロウラシルが投与される）；（f）ヒト患者における転移性膵腺癌を治療するための、 $60 \text{ mg} / \text{m}^2$ のリボソーム型イリノテカン、 $85 \text{ mg} / \text{m}^2$ のオキサリプラチン、 $200 \text{ mg} / \text{m}^2$ の（1）型のロイコボリンまたは $400 \text{ mg} / \text{m}^2$ の（ $1 + d$ ）ラセミ型ロイコボリン、及び 2 , $400 \text{ mg} / \text{m}^2$ の 5 - フルオロウラシル（リボソーム型イリノテカンが投与され、続いてオキサリプラチンが投与され、続いてロイコボリンが投与され、続いて 5 - フルオロウラシルが投与される）；または（g）ヒト患者における転移性膵腺癌を治療するための、 $60 \text{ mg} / \text{m}^2$ のリボソーム型イリノテカン、 $60 \text{ mg} / \text{m}^2 \sim 85 \text{ mg} / \text{m}^2$ のオキサリプラチン、 $200 \text{ mg} / \text{m}^2$ の（1）型のロイコボリンまたは $400 \text{ mg} / \text{m}^2$ の（ $1 + d$ ）ラセミ型ロイコボリン、及び 2 , $400 \text{ mg} / \text{m}^2$ の 5 - フルオロウラシル（リボソーム型イリノテカン、オキサリプラチン及びロイコボリンが 28 日間の治療サイクルのうちの 1 日目及び 15 日目に投与され、リボソーム型イリノテカンが投与され、続いてオキサリプラチンが投与され、続いてロイコボリンが投与され、続いて 5 - フルオロウラシルが投与され、オキサリプラチンの投与がリボソーム型イリノテカンの各々の投与の完了 2 時間後に開始される）からなる、該使用。各々のこれらの例示的な使用を修正して、これらの具体的な構成要素に関する以下の節中で本明細書において開示されるリボソーム型イリノテカン、オキサリプラチン、ロイコボリン及び 5 - フルオロウラシル（*flurouracil*）の用量を置き換えることができる。時には、リボソーム型イリノテカンは、リボソーム中でカプセル化されたイリノテカンスクロース八硫酸塩を含む。時には、リボソーム型イリノテカンは、1 , 2 - ジステアロイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン（*DSPC*）、コレステロール、及び N - （カルボニルメトキシポリエチレングリコール - 2000） - 1 , 2 - ジステアロリイ（*distearoly*） - sn - グリセロ - 3 - フォスフォエタノールアミン（*MPEG - 2000 - DSPE*）からなるリボソーム小胞中でカプセル化されるイリノテカンを含む。

【0030】

本明細書において提供されるように、イリノテカンはイリノテカンリボソーム調整物で投与することができる。好ましくは、リボソーム型イリノテカンは、イリノテカンスクロース硫酸塩リボソーム注射剤（他の場合には「イリノテカンスクロース八硫酸塩リボソーム注射剤」または「イリノテカンスクロソファートリボソーム注射剤」と称される）であり、本明細書において「MM - 398」と称される製剤（*PEP02* としても公知、*US 8,147,867* を参照）は、「ナノリボソーム型イリノテカン」の形状である（「イリノテカンリボソーム」または「リボソーム型イリノテカン」とも呼ばれる）。MM - 398 は、ナノリボソーム薬物送達システム中でカプセル化されたイリノテカンスクロース八硫酸塩としてのイリノテカンである。

【0031】

リボソーム型イリノテカンはヒト静脈内投与のために調製された医薬組成物であり得る。例えば、リボソーム型イリノテカンは、静脈注射のための滅菌注射可能な非経口液体として提供され得る。必要な量のリボソーム型イリノテカンを、例えば 500 mL の 5 % のデキストロース注射剤 *USP* で希釈して、様々な濃度（例えば $5 \text{ mg} / \text{mL}$ ）を提供することができ、90 分間にわたって注入することができる。

【0032】

MM - 398 注射剤の活性成分（イリノテカン）は、トポイソメラーゼ I 阻害因子クラス

の薬物のメンバーであり、天然に存在するアルカロイド（カンプトテシン）の半合成水

溶性類似体である。トポイソメラーゼⅠ阻害因子は、DNAの巻き戻しを防止すること、したがって複製を防止することによって、制御されない細胞増殖を阻止するように働く。イリノテカンの薬物は複雑であり、広範囲な代謝的転換が薬物の活性化、不活性化、及び排出に關与する。イリノテカン、非特異的カルボキシエステラーゼによって100～1000倍高い活性のある代謝物質(SN-38)へと変換されるプロドラッグである。SN-38は、グルクロン酸化(それについての主要な薬理遺伝学的差は示されている)及び胆汁中排泄によって除去される。これらの薬物特性は、イリノテカンによる臨床試験において觀察される有効性及び毒性の著しい差に寄与する。

【0033】

リボソーム型イリノテカンは直径およそ80～140nmの単層の脂質二分子膜小胞であり得、これは、スクロース八硫酸塩との塩として、ゲル化状態または沈殿状態で複合体を形成したイリノテカンを含む水性空間をカプセル化する。リボソームの脂質膜は、ホスファチジルコリン、コレステロール、及び200のリン脂質分子ごとにおよそ1つのポリエチレングリコール(PEG)分子の量でポリエチレングリコール誘導体化されたフォスファチジル-エタノールアミンからなる。

【0034】

膵臓癌の治療のためにオキサリプラチン及び5-フルオロウラシルと組み合わせて投与された場合の、ヒト患者に投与されるリボソーム型イリノテカンの量は、約40mg/m²～約180mg/m²、好ましくは60mg/m²の範囲であり得る(用量はイリノテカン塩酸塩三水和物の塩の量に換算して表される)。全イリノテカン及び全SN-38の血漿薬物動態を、単一薬剤としてまたは組み合わせ化学療法の一部として、50～155mg/m²の用量で(イリノテカン塩基の量は、イリノテカン塩酸塩三水和物の塩の量表される60～180mg/m²の用量に等価)、MM-398を投与された癌に罹患する患者において評価し、癌に罹患する353名の患者で母集団薬物動態解析を使用した。50～155mg/m²の用量範囲にわたって、全イリノテカンのC_{max}及びAUCは用量とともに増加する。加えて、全SN-38のC_{max}は用量に比例して増加するが、全SN-38のAUCは用量の増加を下回って増加する。

【0035】

本明細書において記載される組み合わせ治療は、本明細書において記載されるような転移性状況において従来の化学療法剤により以前に治療していない転移性膵臓癌に罹患するヒト患者への用量及びスケジュールで、複数の追加の活性のある薬剤(オキサリプラチン、ロイコボリン及び5-フルオロウラシル)と組み合わせてMM-398リボソーム型イリノテカンを投与することを包含する。

【0036】

5-フルオロウラシルは核酸合成を妨害するピリミジンアンタゴニストである。薬物のデオキシリボヌクレオチドはチミジル酸シンターゼを阻害し、それによりデオキシウリジル酸からのチミジル酸の形成を阻害し、それによりDNAの合成を妨害する。これはRNA合成も妨害する。ヒト患者に投与される5-フルオロウラシルの例示的な効果的な量は、約2,000mg/m²～約3,000mg/m²の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、ヒト患者に投与される5-フルオロウラシルの量は2,400mg/m²である。

【0037】

ロイコボリンは、随意に5-フルオロウラシルの前に投与される。ロイコボリンは、プリン及びピリミジンの合成における1炭素転移反応のための生化学的コファクターとして作用する。ロイコボリンはテトラヒドロ葉酸への変換のために酵素のジヒドロ葉酸還元酵素(DHFR)を必要としない。メトトレキサート及び他のDHFRアンタゴニストの効果はロイコボリンによって阻害される。ロイコボリンは、フッ化ピリミジン(すなわちフルオロウラシル及びフロクスウリジン)の細胞毒性効果を高めることができる。5-FUが細胞内で活性化された後に、これには葉酸コファクターが付随し、酵素チミジル酸シンターゼを阻害し、したがってピリミジン合成を阻害する。ロイコボリンは葉酸プールを

増加させ、それによってチミジル酸シンテターゼと葉酸コファクター及び活性 5 - F U の結合を増加させる。ロイコボリンは右旋性異性体及び左旋性異性体を有し、薬理学的に有用なのは後者のもののみである。それゆえ、生物活性の左旋性異性体（「左旋性ロイコボリン」）は癌の治療のために F D A によっても認可された。ロイコボリンの投薬量は、右旋性異性体（d）及び左旋性異性体（l）の両方を含有するラセミ混合物のもの、または随意に（l + d）ラセミ型の投薬量の半分のロイコボリンの（l）型のものである。ヒト患者に投与されるロイコボリンの例示的な効果的な量は、約 1 0 0 m g / m ² ~ 約 3 0 0 m g / m ² の範囲の（l）型のロイコボリンの量を含むことができる。いくつかの実施形態において、ヒト患者に投与される（l）型のロイコボリンの量は 2 0 0 m g / m ² である。他の実施形態において、投与されるロイコボリンは、約 2 0 0 m g / m ² ~ 約 6 0 0 m g / m ² の範囲の量での（l + d）型のロイコボリンである。いくつかの実施形態において、投与される（l + d）型のロイコボリンの量は 4 0 0 m g / m ² である。

10

【 0 0 3 8 】

オキサリプラチンは、D N A 架橋剤として作用して D N A 複製及び転写を効果的に阻害し、細胞周期非特異的な細胞毒性をもたらす、白金ベースの薬物である。オキサリプラチンは、典型的には点滴の 5 - F U / L V と組み合わせて使用され、進行した結腸直腸癌での使用のための認可されている（さらなる詳細についてはパッケージ挿入物を参照）。ヒト患者に投与されるオキサリプラチンの効果的な量は、約 3 0 m g / m ² ~ 約 1 5 0 m g / m ²、例えば約 4 0 m g / m ² ~ 約 1 0 0 m g / m ² の範囲、または 5 0 m g / m ²、5 5 m g / m ²、6 0 m g / m ²、6 5 m g / m ²、7 0 m g / m ²、7 5 m g / m ²、8 0 m g / m ²、8 5 m g / m ²、9 0 m g / m ²、もしくは 9 5 m g / m ² のオキサリプラチンの量であり得る。

20

【 0 0 3 9 】

有害事象（血液及び非血液の有害事象が含まれる）の結果として、本明細書において記載される組み合わせ治療を適用する方法への用量修正を行うことができる。

【 0 0 4 0 】

いくつかの実施形態において、本明細書において記載される組み合わせ治療を 1 つまたは複数の特徴を有する患者へ適用する方法は、本明細書における実施形態に従って投与される M M - 3 9 8 の用量を低減することまたはそうでなければ修正することを含み得る。いくつかの実施形態において、M M - 3 9 8 の用量は表 1 に従って修正される。

30

【 表 1 A - 1 】

表 1 A : M M - 3 9 8 （塩）のための用量修正の例

毒性 NCI CTCAE v4.0	出現	60mg/m ² *（塩）を投与される患者における M M - 3 9 8 の調整	以前に 60mg/m ² （塩）へ増加させていない、UGT1A1*28 についてのホモ接合体の患者
----------------------	----	--	--

【表 1 A - 2】

グレード3または4の有害反応	MM-398 を保留する。		
	任意の重症度の遅発性の下痢のためにロペラミドを開始する。 任意の重症度の早発性の下痢のために 0.25~1mg のアトロピンを(臨床的禁忌が示されなかった場合) 静脈内または皮下に投与する。		
	グレード1以下またはベースライングレードへの回復に際して、以下のよう に MM-398 を再開する。		
	第1	45 mg/m ²	35 mg/m ²
	第2	35 mg/m ²	30 mg/m ²
	第3	MM-398 を中止	MM-398 を中止
間質性肺炎	第1	MM-398 を中止	MM-398 を中止
アナフィラキシー反応	第1	MM-398 を中止	MM-398 を中止

10

【0041】

いくつかの実施形態において、MM-398の第1、第2、または後続の任意の用量は、患者忍容性の考慮(第1もしくは後続の用量のMM-398及び/または他の抗新生物剤への有害反応等)、及び/またはUGT1A1*28の対立遺伝子についてのホモ接合体としての患者の同定に応じて、20~30%低減され得る(20%、25%及び/または30%の用量低減が含まれる)。いくつかの実施形態において、第2または後続の用量のMM-398は、約20%、25%または30%低減される(例えば、60mg/m²~用量の低減)。いくつかの実施形態において、MM-398の用量は25%低減される。いくつかの実施形態において、MM-398の用量は30%低減される。いくつかの実施形態において、MM-398の低減される用量は、30mg/m²で開始~55mg/m²(及び55mg/m²が含まれる)の範囲である。いくつかの実施形態において、MM-398の用量は60mg/m²へ低減される。いくつかの実施形態において、MM-398の用量は45mg/m²へ低減される。いくつかの実施形態において、MM-398の用量は35mg/m²へ低減される。

20

30

【0042】

他の用量の低減スケジュールは以下の表1B~1Eで提供されるものである。開始(最初)の用量は、MM-398が60mg/m²、5FUが2400mg/m²、LV(1+d)が400mg/m²、オキサリプラチンが85mg/m²または60mg/m²のいずれかである場合、グレードIIIまたはIVの血液毒性に応答した第1の用量低減は、好ましくは抗腫瘍療法の各々の投与のために、MM-398、5-FU及びオキサリプラチンの用量の各々について25%の用量低減であった。第1の用量低減にもかかわらず毒性が持続する場合は、MM-398、5-フルオロウラシル及びオキサリプラチンの各々の抗新生物剤においてさらに25%の用量低減が好ましい。次いでさらなる毒性は、いくつかの場合、治療の中断を引き起こすことになる。非血液毒性については、薬物と関連する特異的な毒性(つまり5FU手足症候群、及びオキサリプラチン神経病)以外は、血液毒性と同じ用量低減スキーマに従うことができ、これは患者のために医学的に適切な用量に基づいて選択することができる。

40

【表 1 B】

表 1 B MM-398 及びオキサリプラチンの低減される用量の例

用量	MM-398 (mg/m ²) (塩)	オキサリプラチン (mg/m ²)	5-フルオロウ シル(5FU) (mg/m ²)
最初	60	60	2400
第 1 の低減	45	45	1800
第 2 の低減	35	35	1350

10

【表 1 C】

表 1 C MM-398 及びオキサリプラチンの低減される用量の例

用量	MM-398 (mg/m ²) (塩)	オキサリプラチン (mg/m ²)	5-フルオロウ ラシル(5FU) (mg/m ²)
最初	60	80	2400
第 1 の低減	45	60	1800
第 2 の低減	35	45	1350

20

【表 1 D】

表 1 D MM-398 及びオキサリプラチンの低減される用量の例

用量	MM-398 (mg/m ²) (塩)	オキサリプラ チン (mg/m ²)	5-フルオロウラ シル(5FU) (mg/m ²)
最初	60	60	2400
第 1 の低減	45	45	2400
第 2 の低減	35	35	1800

30

【表 1 E】

表 1 E MM-398 及びオキサリプラチンの低減される用量の例

用量	MM-398 (mg/m ²) (塩)	オキサリプラチン (mg/m ²)	5-フルオロウラシル (5FU) (mg/m ²)
最初	60	80	2400
第 1 の低減	45	60	2400
第 2 の低減	35	45	1800

40

【0043】

いくつかの実施形態において、本明細書において記載される組み合わせ治療を 1 つまたは複数の特徴を有する患者へ適用する方法は、本明細書における実施形態に従って投与されるオキサリプラチンの用量を低減することまたはそうでなければ修正することを含み得る。いくつかの実施形態において、オキサリプラチンの用量は 20 ~ 30 % 低減される。いくつかの実施形態において、オキサリプラチンの用量は 20 % 低減される。いくつかの実施形態において、オキサリプラチンの用量は 25 % 低減される。いくつかの実施形態において、オキサリプラチンの用量は 30 % 低減される。いくつかの実施形態において、オキサリプラチンの低減される用量は、 $30 \text{ mg/m}^2 \sim 75 \text{ mg/m}^2$ の範囲である。い

50

いくつかの実施形態において、オキサリプラチンの用量は $75 \text{ mg} / \text{m}^2$ へ低減される。いくつかの実施形態において、オキサリプラチンの用量は $65 \text{ mg} / \text{m}^2$ へ低減される。いくつかの実施形態において、オキサリプラチンの用量は $60 \text{ mg} / \text{m}^2$ へ低減される。いくつかの実施形態において、オキサリプラチンの用量は $45 \text{ mg} / \text{m}^2$ へ低減される。いくつかの実施形態において、オキサリプラチンの用量は $45 \text{ mg} / \text{m}^2$ へ低減される。いくつかの実施形態において、オキサリプラチンの用量は $34 \text{ mg} / \text{m}^2$ へ低減される。

【0044】

いくつかの実施形態において、本明細書において記載される組み合わせ治療を1つまたは複数の特徴を有する患者へ適用する方法は、本明細書における実施形態に従って投与される5 - フルオロウラシルの用量を低減することまたはそうでなければ修正することを含み得る。いくつかの実施形態において、5 - フルオロウラシルの用量は20 ~ 30%低減される。いくつかの実施形態において、5 - フルオロウラシルの用量は20%低減される。いくつかの実施形態において、5 - フルオロウラシルの用量は25%低減される。いくつかの実施形態において、5 - フルオロウラシルの用量は30%低減される。いくつかの実施形態において、5 - フルオロウラシルの低減される用量は、 $1000 \text{ mg} / \text{m}^2 \sim 1800 \text{ mg} / \text{m}^2$ の範囲である。いくつかの実施形態において、5 - フルオロウラシルの用量は $1800 \text{ mg} / \text{m}^2$ へ低減される。いくつかの実施形態において、5 - フルオロウラシルの用量は $1350 \text{ mg} / \text{m}^2$ へ低減される。いくつかの実施形態において、5 - フルオロウラシルの用量は $1200 \text{ mg} / \text{m}^2$ へ低減される。

【0045】

いくつかの実施形態において、本明細書において記載される組み合わせ治療を1つまたは複数の特徴を有する患者へ適用する方法は、本明細書における実施形態に従って投与されるMM - 398、オキサリプラチン及び/または5 - フルオロウラシルの用量をさらに低減することまたはそうでなければ修正することを含み得る。

【0046】

いくつかの実施形態において、本明細書において記載される組み合わせ治療を1つまたは複数の特徴を有する患者へ適用する方法は、本明細書における実施形態に従って投与されるMM - 398、オキサリプラチン及び5 - フルオロウラシルのうちの1つまたは複数の用量をさらに低減することまたはそうでなければ修正することを含み得る。

【0047】

MM - 398、オキサリプラチン及び/または5 - フルオロウラシルのための追加の用量修正はそれぞれのパッケージ挿入物中で見出すことができ、これらは参照により本明細書に援用される。

【0048】

一実施形態において、組み合わせ治療を適用する方法は、ヒト患者における転移性膵腺癌を治療するために、34、45、または $60 \text{ mg} / \text{m}^2$ のリボソーム型イリノテカン、34、42、45、60または $85 \text{ mg} / \text{m}^2$ のオキサリプラチン、 $200 \text{ mg} / \text{m}^2$ の(1)型のロイコボリンまたは $400 \text{ mg} / \text{m}^2$ の(1 + d)ラセミ型ロイコボリン、及び1,200、1,350、1,800または2,400 mg / m^2 の5 - フルオロウラシルを含む。

【0049】

したがって、いくつかの実施形態において、ヒト患者における転移性膵腺癌を治療するために組み合わせ治療を適用する方法は、

(A) (i) $35 \text{ mg} / \text{m}^2$ のリボソーム型イリノテカン、 $35 \text{ mg} / \text{m}^2$ のオキサリプラチン、 $200 \text{ mg} / \text{m}^2$ の(1)型または $400 \text{ mg} / \text{m}^2$ のラセミ体ロイコボリン、及び1,200 mg / m^2 の5 - FU; (ii) $35 \text{ mg} / \text{m}^2$ のリボソーム型イリノテカン、 $35 \text{ mg} / \text{m}^2$ のオキサリプラチン、 $200 \text{ mg} / \text{m}^2$ の(1)型または $400 \text{ mg} / \text{m}^2$ のラセミ体ロイコボリン、及び1,350 mg / m^2 の5 - FU; (iii) $35 \text{ mg} / \text{m}^2$ のリボソーム型イリノテカン、 $35 \text{ mg} / \text{m}^2$ のオキサリプラチン、 $200 \text{ mg} / \text{m}^2$ の(1)型または $400 \text{ mg} / \text{m}^2$ のラセミ体ロイコボリン、及び1,800

50

0
20
40
60

ミ体ロイコボリン、及び2, 400 mg / m²の5 - FU ; (v) 60 mg / m²のリボ
 ソーム型イリノテカン、45 mg / m²のオキサリプラチン、200 mg / m²の(1)
 型または400 mg / m²のラセミ体ロイコボリン、及び1, 200 mg / m²の5 - F
 U ; (v i) 60 mg / m²のリボソーム型イリノテカン、45 mg / m²のオキサリプ
 ラチン、200 mg / m²の(1) 型または400 mg / m²のラセミ体ロイコボリン、
 及び1, 350 mg / m²の5 - FU ; (v i i) 60 mg / m²のリボソーム型イリノ
 テカン、45 mg / m²のオキサリプラチン、200 mg / m²の(1) 型または400
 mg / m²のラセミ体ロイコボリン、及び1, 800 mg / m²の5 - FU ; (v i i i)
 60 mg / m²のリボソーム型イリノテカン、45 mg / m²のオキサリプラチン、2
 00 mg / m²の(1) 型または400 mg / m²のラセミ体ロイコボリン、及び2, 4
 00 mg / m²の5 - FU ; (i x) 60 mg / m²のリボソーム型イリノテカン、45
 mg / m²のオキサリプラチン、200 mg / m²の(1) 型または400 mg / m²の
 ラセミ体ロイコボリン、及び1, 200 mg / m²の5 - FU ; (x) 60 mg / m²の
 リボソーム型イリノテカン、45 mg / m²のオキサリプラチン、200 mg / m²の(1)
 型または400 mg / m²のラセミ体ロイコボリン、及び1, 350 mg / m²の5
 - FU ; (x i) 60 mg / m²のリボソーム型イリノテカン、45 mg / m²のオキサ
 リプラチン、200 mg / m²の(1) 型または400 mg / m²のラセミ体ロイコボリ
 ン、及び1, 800 mg / m²の5 - FU ; (x i i) 60 mg / m²のリボソーム型イ
 リノテカン、45 mg / m²のオキサリプラチン、200 mg / m²の(1) 型または4
 00 mg / m²のラセミ体ロイコボリン、及び2, 400 mg / m²の5 - FU ; (x i
 i i) 60 mg / m²のリボソーム型イリノテカン、60 mg / m²のオキサリプラチン
 、200 mg / m²の(1) 型または400 mg / m²のラセミ体ロイコボリン、及び1
 , 200 mg / m²の5 - FU ; (x i v) 60 mg / m²のリボソーム型イリノテカン
 、60 mg / m²のオキサリプラチン、200 mg / m²の(1) 型または400 mg /
 m²のラセミ体ロイコボリン、及び1, 350 mg / m²の5 - FU ; (x v) 60 mg
 / m²のリボソーム型イリノテカン、60 mg / m²のオキサリプラチン、200 mg /
 m²の(1) 型または400 mg / m²のラセミ体ロイコボリン、及び1, 800 mg /
 m²の5 - FU ; (x v i) 60 mg / m²のリボソーム型イリノテカン、60 mg / m
²のオキサリプラチン、200 mg / m²の(1) 型または400 mg / m²のラセミ体
 ロイコボリン、及び2, 400 mg / m²の5 - FU ; (x v i i) 60 mg / m²のリ
 ボソーム型イリノテカン、85 mg / m²のオキサリプラチン、200 mg / m²の(1
) 型または400 mg / m²のラセミ体ロイコボリン、及び1, 200 mg / m²の5 -
 FU ; (x v i i i) 60 mg / m²のリボソーム型イリノテカン、85 mg / m²のオ
 キサリプラチン、200 mg / m²の(1) 型または400 mg / m²のラセミ体ロイコ
 ボリン、及び1, 350 mg / m²の5 - FU ; (x i x) 60 mg / m²のリボソーム
 型イリノテカン、85 mg / m²のオキサリプラチン、200 mg / m²の(1) 型また
 は400 mg / m²のラセミ体ロイコボリン、及び1, 800 mg / m²の5 - FU ; も
 しくは(x x) 60 mg / m²のリボソーム型イリノテカン、85 mg / m²のオキサリ
 プラチン、200 mg / m²の(1) 型または400 mg / m²のラセミ体ロイコボリン
 、及び2, 400 mg / m²の5 - FUを含む。

【 0 0 5 0 】

リボソーム型イリノテカンは、オキサリプラチン、5 - フルオロウラシル (5 - FU)
 及びロイコボリンと組み合わせて、好ましくは静脈内投与される。一実施形態において、
 リボソーム型イリノテカンは、オキサリプラチン、5 - FU 及びロイコボリンの前に投与
 される。別の実施形態において、ロイコボリンは5 - FU の前に投与される。別の実施形
 態において、MM - 398 リボソーム型イリノテカンが投与され、続いてオキサリプラチ
 ンが投与され、続いてロイコボリンが投与され、続いて5 - フルオロウラシルが投与され
 る。ある特定の実施形態において、リボソーム型イリノテカンは90 分間にわたって患者
 へ静脈内投与される。別の実施形態において、オキサリプラチンは120 分間にわたって
 患者へ静脈内投与される。別の実施形態において、5 - FU は46 時間にわたって静脈内

投与される。一実施形態において、オキサリプラチンは、リボソーム型イリノテカンの投与の約 6 ~ 約 7 2 時間後に投与される。別の実施形態において、オキサリプラチンは、例えばリボソーム型イリノテカンの投与の 6 時間、12 時間、24 時間、36 時間、48 時間、60 時間、または 7 2 時間後に投与される。別の実施形態において、ロイコボリンは 30 分間にわたって静脈内投与される。様々な実施形態において、リボソーム型イリノテカンは MM - 398 である。様々な実施形態において、転移性膵臓癌に罹患するヒト患者は、MM - 398 リボソーム型イリノテカン、及び他の活性のある薬剤の投与の前に、デキサメタゾン及び 5 - HT3 アンタゴニストまたは他の制吐薬が前投薬される。

【0051】

本発明のさらなる実施形態

10

以下の方法及び実施形態は、単独で、このセクション中の他の実施形態と組み合わせて、または上で開示した方法と組み合わせて、考慮することができる。本発明は、ヒト患者において（転移性状況において化学療法剤により以前に治療していない患者において等）膵臓癌を治療する方法であって、オキサリプラチン、ロイコボリン及び 5 - FU と組み合わせて MM - 398 と称されるリボソーム型イリノテカン（例えばイリノテカンスクロース八硫酸塩リボソーム注射剤）を、患者へ投与することを含む、該方法を提供する。

【0052】

1. 化学療法を以前に受けて膵臓癌を治療していないヒト対象において膵臓癌を治療する方法であって、ヒト対象における膵臓癌を治療するためにオキサリプラチン、ロイコボリン、及び 5 - FU と組み合わせて、治療上効果的な量の MM - 398 リボソーム型イリノテカンを対象へ投与することを含む、該方法。

20

【0053】

2. 投与される MM - 398 リボソーム型イリノテカンの前記量が $60 \text{ mg} / \text{m}^2$ または $80 \text{ mg} / \text{m}^2$ で投与される、実施形態 1 に記載の方法。

【0054】

3. 化学療法を以前に受けて膵臓癌を治療していないヒト対象において膵臓癌を治療する方法であって、ヒト対象における膵臓癌を治療するためにオキサリプラチン、ロイコボリン、及び 5 - FU と組み合わせて、 $60 \text{ mg} / \text{m}^2$ の MM - 398 リボソーム型イリノテカンを対象へ投与することを含む、該方法。

【0055】

4. 投与されるオキサリプラチンの前記量が、 $50 \text{ mg} / \text{m}^2 \sim 100 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、例えば、 $60 \text{ mg} / \text{m}^2 \sim 85 \text{ mg} / \text{m}^2$ 等、例えば $60 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、 $75 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、 $85 \text{ mg} / \text{m}^2$ である、実施形態 1 ~ 3 のいずれか 1 つに記載の方法。

30

【0056】

5. 前記ロイコボリンが、 $400 \text{ mg} / \text{m}^2$ の (1 + d) ラセミ型、または $200 \text{ mg} / \text{m}^2$ の (1) 型の投薬量で投与される、実施形態 1 ~ 4 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0057】

6. 投与される 5 - FU の前記量が 2, $400 \text{ mg} / \text{m}^2$ である、実施形態 1 ~ 5 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0058】

7. 前記 MM - 398 リボソーム型イリノテカン、オキサリプラチン、ロイコボリン、及び 5 - FU が少なくとも 1 回投与され、例えば、前記 MM - 398、オキサリプラチン、ロイコボリン、5 - FU が 28 日間のサイクルのうちの 1 日目及び 15 日目に投与される、実施形態 1 ~ 6 のいずれか 1 つに記載の方法。

40

【0059】

8. 複数のサイクルが施される、実施形態 1 ~ 7 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0060】

9. 前記膵臓癌が、膵腺癌（切除不可能であるか、局所進行性であるか、または転移性である膵腺癌等）であり、例えば、前記膵臓癌が、転移性膵腺癌であるか；または転移性膵臓癌が、導管細胞癌、腺房細胞癌、腺扁平上皮癌、嚢胞腺癌（漿液性タイプ及び粘液性

50

タイプ)、巨細胞癌、嚢胞性粘液性新生物または管内乳頭状粘液性新生物と関連する侵襲性腺癌、混合タイプ(導管-内分泌または腺房-内分泌)、粘液性癌腫、臍芽腫、乳頭状嚢胞新生物(Frantz腫瘍)、乳頭状粘液性癌腫、印環癌腫、小細胞癌、未分類の未分化癌腫、漿液性嚢胞腺癌、及び充実性・偽乳頭状腫瘍からなる群から選択される転移性臍外分泌腺癌である、実施形態1~8のいずれか1つに記載の方法。

【0061】

11. 前記オキサリプラチンが前記ロイコボリンの前に患者へ投与され、例えば、前記ロイコボリンが前記5-FUの前に患者へ投与され、随意に、前記MM-398リボソーム型イリノテカンが、オキサリプラチン、ロイコボリン、及び5-FUの前に患者へ投与される、実施形態1~10のいずれか1つに記載の方法。

10

【0062】

12. 前記MM-398リボソームが90分間にわたって投与され、続いて前記オキサリプラチンが120分間にわたって投与され、続いて前記ロイコボリンが30分間にわたって投与され、続いて前記5-FUが46時間にわたって投与される、実施形態11に記載の方法。

【0063】

特定の実施形態において、転移性状況において任意の化学療法剤により以前に治療していない転移性膵腺癌に罹患するヒト患者は、本開示の組み合わせレジメンにより治療され、本方法は、2週間のサイクルのうちの1日目から、90分間にわたって80mg/m²のMM-398リボソーム型イリノテカン、続いて60~85mg/m²のオキサリプラチン、続いて200mg/m²の(1)型のロイコボリン、または400mg/m²の(1+d)ラセミ型ロイコボリン、続いて2,400mg/m²の5-FUを、患者へ静脈内投与すること含み、ヒト患者は1つまたは複数のサイクルにより治療される。本明細書において開示される実施形態において、ヒト患者へ投与されるMM-398リボソーム型イリノテカンの効果的な量は、約40mg/m²~約100mg/m²、例えば約60mg/m²~約80mg/m²の範囲であり得る。様々な実施形態において、ヒト患者へ投与されるMM-398リボソーム型イリノテカンの量は、60mg/m²または80mg/m²である。本明細書において開示される実施形態において、ヒト患者へ投与されるオキサリプラチン(Oxalyp latin)の効果的な量は、約40mg/m²~約100mg/m²、例えば約60mg/m²~約85mg/m²の範囲であり得る。様々な実施形態において、ヒト患者へ投与されるオキサリプラチン(Oxalyp latin)の量は、60mg/m²または85mg/m²である。この実施形態の1つの変形において、オキサリプラチンは120分間にわたって投与され、ロイコボリンは30分間にわたって投与され、5-FUは46時間にわたって投与される。

20

30

【実施例】

【0064】

実施例1:トポイソメラーゼ1阻害因子への膵臓癌細胞のインビトロでの曝露

遊離イリノテカンまたはMM-398を投与した患者におけるSN-38のシミュレーションした腫瘍曝露を、図1A中で示した。MM-398は、遊離イリノテカン(CPT-11)と比較して、腫瘍においてSN-38の継続時間の延長をもたらすことを示す。細胞増殖抑制に対する様々なSN-38継続時間の効果を、膵細胞株(AsPC-1、BxPC-3、Capan-2、CFPAC-1、及びMiaPaCa-2)のパネルで試験した。図1Bは、2つの薬物のこの臨床的に同等のSN-38曝露の模倣についてのインビトロの条件を例証し、短い時間にわたって高濃度でSN-38へ曝露された細胞は遊離イリノテカンに近似し、長い時間にわたる低い濃度でMM-398に近似する。結果及び実験条件を図1C中で要約する。例えば、139nMのSN-38で144時間インキュベーションされた細胞対417nMのSN-38で24時間インキュベーションされた細胞は、MM-398対遊離イリノテカンで、患者腫瘍において、類似したSN-38腫瘍曝露比を有する。これらの臨床的に意義のある条件下で、延長された曝露(すなわちMM-398)は、高濃度の短い曝露(すなわち遊離イリノテカン)と比較して、主として

40

50

より多くの膵臓癌細胞増殖抑制をもたらした。S N - 3 8 を 5 - F U またはオキサリプラチンと組み合わせた場合にも、類似した結果が得られ、F O L F I R I N O X レジメンにおいて使用されるこれらの他の化学療法剤薬剤と組み合わせた場合に、曝露の延長が細胞増殖抑制の増加をさらに引き起こしたことを実証した。

【 0 0 6 5 】

実施例 2 : 動物モデルにおける組み合わせ療法のインビボの忍容性及び有効性の評価

B x P C - 3 及び C F P A C - 1 のマウス異種移植試験 (有効性) :

組織培養 : B x P C - 3 細胞を、10 % の F B S 及び 1 % のペニシリン / ストレプトマイシンを補足した R P M I 増殖培地中で培養した。C F P A C - 1 細胞も、10 % の F B S 及び 1 % のペニシリン / ストレプトマイシンを補足した R P M I 増殖培地において培養した。

10

【 0 0 6 6 】

動物 : 実験は認可されたガイドラインに従って遂行した。雌 N O D . s c i d マウスを C h a r l e s R i v e r L a b o r a t o r i e s (W i l m i n g t o n , M A) から得た。B x P C - 3 細胞または C F P A C - 1 細胞を、1匹のマウスあたり 50 μ L の全体積中に 5×10^6 細胞で、右側後側腹の中へ接種した。特別の指示のない限り、1群あたり8匹の動物を治療した。特別の指示のない限り、動物を無作為化し、腫瘍が 200 ~ 250 mm³ の平均体積 (100 ~ 400 mm³ の範囲) に達したときに投与を開始した。

20

【 0 0 6 7 】

治療有効性 : M M - 3 9 8 、イリノテカン及びオキサリプラチンを静脈内投与した。5 - F U を腹腔内投与した。腫瘍が 200 ~ 250 mm³ の平均体積に達したときに示された用量の各々の薬剤の投与を開始し、合計4回の週1回の投与を継続した。示されるように、腫瘍が 1000 ~ 2000 mm³ に達するまで週1回か、動物の全体的な健康が不良になるか、または最終投与の2週間後に腫瘍体積を測定した。

【 0 0 6 8 】

P D X 1 9 0 1 5 のマウス異種移植試験 (有効性及び忍容性) :

動物 : 実験は認可されたガイドラインに従って遂行した。雌 C B . 1 7 S C I D マウスは、最初に6~8の週齢で R o s w e l l P a r k C a n c e r I n s t i t u t e (B u f f a l o , N Y) から得た。特別の指示のない限り、1治療群あたり8匹の動物を治療した。腫瘍片はドナーマウスに由来し、皮下に移植した。特別の指示のない限り、動物を無作為化し、腫瘍が 200 ~ 250 mm³ の平均体積 (100 ~ 400 mm³ の範囲) に達したときに投与を開始した。

30

【 0 0 6 9 】

治療有効性 : M M - 3 9 8 、イリノテカン及びオキサリプラチンを静脈内投与した。5 - F U を腹腔内投与した。腫瘍が 200 ~ 250 mm³ の平均体積に達したときに示された用量の各々の薬剤の投与を開始し、合計4回の週1回の投与を継続した。指摘されるように、投与サイクルの間に週2回、次いで腫瘍が 1000 ~ 2000 mm³ に達するまで週1回か、動物の全体的な健康が不良になるか、または第1の投与の100日後に腫瘍体積を測定した。忍容性 : マウス重量を週1回測定して、治療忍容性をモニタリングした。体重がベースラインの20%に減少するか、または全体的な健康の明らかな不良の徴候を示した場合にマウスを安楽死させた。

40

【 0 0 7 0 】

オキサリプラチンの遅延投与 :

動物 : 実験は認可されたガイドラインに従って遂行した。雌 C D - 1 マウスを C h a r l e s R i v e r L a b o r a t o r i e s (W i l m i n g t o n , M A) から得た。忍容性試験をナイーブ (非担腫瘍) マウスにおいて遂行した。1群あたり3匹の動物に投与した。

【 0 0 7 1 】

治療忍容性 : 薬剤を、前もって定義された最大忍容量 (M M - 3 9 8 、 50 mg / kg

50

；オキサリプラチン、 17 mg/kg ）で静脈内投与した。各々の薬物を、個別にまたは組み合わせて投与した。組み合わせは3つの独立した投与スケジュール：共注射（薬物を同時に投与）、MM-398を1日目に投与しオキサリプラチン2日目に投与すること（24時間の遅延）、またはMM-398を1日目に投与しオキサリプラチン4日目に投与すること（72時間の遅延）、のうちの1つで投与した。各々の薬物の単一の投与を行った。マウス体重を投与2週間後までの間毎日測定した。体重がベースラインの20%に減少する場合か、全体的な健康の明らかな不良の徴候を示す場合か、または治療後2週間後（試験の終了時）で、マウスを安楽死させた。

【0072】

血液及び肝臓の毒性の測定：試験の終了時で、最終採血を心臓の穿刺によって各々のマウスについて遂行した。血液学的機能（血球数）を製造者のプロトコルに従ってHemavet（Drew Scientific、Miami Lakes、FL）によって測定した。肝機能（酵素量）を製造者のプロトコルに従ってCatalyst Dx（Idexx Laboratories、Westbrook、ME）によって測定した。

10

【0073】

実施例3：膵臓癌の治療

図12中で概略的に示されるように、本試験は、従来の化学療法を受けていない転移性膵臓癌に罹患する患者において、nab-パクリタキセル+ゲムシタピンと比較して、他の抗癌治療と組み合わせたMM-398の安全性、忍容性、及び有効性を評価する、非盲検第II相比較試験である。本試験は、以下のレジメン：（1）MM-398+5-FU/LV+オキサリプラチン（群1）、（2）MM-398+5-FU/LV（群2）及び（3）nab-パクリタキセル+ゲムシタピン（群3）を評価する。

20

【0074】

この第II相試験は、以前に治療していないmPACに罹患する患者において、オキサリプラチン有りまたはなしでMM-398+5-FU/LV対nab-パクリタキセル+ゲムシタピンの予備的安全性及び有効性を評価する。この試験は、患者のHRQLに対するMM-398組み合わせ治療の影響についての重要な情報も提供し、可能性のある応答のバイオマーカーも同定し得る。

【0075】

この試験において、MM-398を従来のイリノテカンの代わりに投与して、FOLFIRINOXレジメンの安全性、忍容性、及び最終的に有効性を改善する。NAPOLI-1レジメンへのオキサリプラチンの添加は、DNA損傷を増加させ、有効性を増強するために含まれる。さらに、MM-398の延長された薬物動態特性及び持続的腫瘍曝露に起因して、従来のイリノテカンの代わりにMM-398を使用することは、FOLFIRINOXの有効性をさらに改良するようにデザインされる。

30

【0076】

リポソーム型イリノテカン、オキサリプラチン、5-フルオロウラシル（5-FU）/ロイコボリンの修正されたトリプレットの組み合わせレジメンが本明細書において提供され、そこでは、5-FUのボラスは投与されない。オキサリプラチン（ $60\sim85\text{ mg/m}^2$ ）の標的投与を、5-FU（ボラスを除外して）の連続的な注入量、及び5-FUとの組み合わせで忍容性があり有効であることが以前に示されたMM-398の2週間ごとの投与による群1の組み合わせレジメンにおいて評価する。MM-398用量によるSN-38の C_{max} が、遊離イリノテカンによる標準的な用量について予想されるよりも低いと予想されることに注目されたい。

40

【0077】

図12の概略図中で図示されるように、試験は2つのパートで遂行される。1）MM-398+5-FU/LV+オキサリプラチンのレジメンの安全性導入期、ならびに2）MM-398+5-FU/LV+オキサリプラチンのレジメン、以前に第II相NAPOLI-1試験において有効性が実証されたMM-398+5-FU/LVの組み合わせ（すなわちNAPOLIレジメン）、及びnab-パクリタキセル+ゲムシタピン対照群の

50

無作為化有効性試験。

【0078】

パート1：

パート1は、群1：MM-398+5-FU/LV+オキサリプラチンにおける組み合わせレジメンの非盲検安全性導入期からなる。群2及び群3のレジメンは確立した用量を有し、MM-398+5-FU/LVは忍容性があることが実証されており、再発した転移性膵臓癌に罹患する患者の第III相試験において抗腫瘍応答をもたらし、したがって本試験のこのパート中に含まれなかった。安全性導入期は、オキサリプラチンの標的用量を確認するために、従来の3+3用量漸増デザインに従って患者の小コホートを登録する。用量制限毒性(DLT)は治療の第1のサイクルの間に評価する(すなわち1サイクルあたり28日；または標的の組み合わせ用量が忍容性があるどうかを決定する患者のコホートにおいて、治療遅延がある場合、試験治療の第2の投与の14日後(注：標的の組み合わせ用量はFOLFIRINOXレジメンの確立された用量に基づく))。安全性評価期間内でDLTがない場合、後続のコホートは、試験担当医師とメディカルモニターと試験依頼者との間の合意に続いて開始される。1つのDLTが生じる場合、コホートは6名の患者へ拡張される。2名以上の患者が与えられた用量レベル内でDLTを有していれば、その用量が組み合わせの安全性及び忍容性の尺度を上回り、用量をさらに漸増させるべきでないと判断されるが；より低用量を調査することができる。次いでパート2の用量は、6名の患者に投与して、1名の患者がDLTとみなされる毒性を経験した次に低い用量レベルとして定義される。

10

20

【0079】

加えて、DLTを評価する場合に、UGT1A1*28対立遺伝子状態を考慮する。イリノテカンによる従来の経験に基づいて、UGT1A1*28対立遺伝子についてホモ接合の個体(UGT1A17/7遺伝子型)は、イリノテカン治療の開始後の好中球減少のリスクが増加する。イリノテカンのための処方情報に従って、単剤イリノテカン(350mg/m²を3週間ごとに1回)を投与された66名の患者の試験において、UGT1A1*28対立遺伝子についてホモ接合の患者におけるグレード4の好中球減少の出現率は50%ほどであり、この対立遺伝子についてヘテロ接合の患者(UGT1A16/7遺伝子型)における出現率は12.5%であった。重要なことには、グレード4の好中球減少は、野生型(WT)対立遺伝子についてホモ接合の患者(UGT1A16/6遺伝子型)において観察されなかった。他の試験において、付随する生命を脅かす好中球減少の低い罹患率が記載される(詳細については、イリノテカンの処方情報を参照)。MM-398の集団薬物動態試験は、UGT1A1*28ホモ接合性とSN-38曝露の増加との間の関係性を同定していない(試験担当医師パンフレットを参照)。第I相試験において、毒性の差はヘテロ接合の患者または野生型の患者のコホートにおいて見出されず、下痢のDLTは、付随する脱水または疲労有りまたはなしで、両方のコホートにおいて観察された。これらの理由のために、UGT1A1*28ホモ接合の罹患率が比較的低いので、検査結果は、この試験でのMM-398の第1の投与の前に必要とされず、すべての患者についての開始用量は80mg/m²となる。しかしながら、患者がUGT1A1*28についてホモ接合であることが既知である場合、本明細書において記載されるように、MM-398の用量を低減させることができる。

30

40

【0080】

パート2：

パート2は、非盲検無作為化第III相試験からなり、患者は、MM-398+5-FU/LV+オキサリプラチン、MM-398+5-FU/LV、またはnaab-バクリタキセル+ゲムシタピンの治療(1:1:1)のいずれかへ無作為化されることになる。無作為化は、地域(東アジア対他の地域)及びパフォーマンスステータス(ECOG0対1)に基づいて層別化される。

【0081】

以下の有害事象：末梢感覚性ニューロパシー、好中球減少、血小板減少、貧血、悪心、

50

トランスアミナーゼ及びアルカリホスファターゼの増加、下痢、疲労、嘔吐、ならびに口内炎は、5-FU/LVと組み合わせた過去のオキサリプラチン治療で一般的であり(40%)、MM-398含有組み合わせレジメンで予想されている。オキサリプラチンについてのパッケージ挿入物において記載されているように、追加の有害事象が予想され、それらにはアレルギー反応及びアナフィラキシー反応が含まれる。FOLFIRINOXの組み合わせの第III相試験において、最も一般的な(>5%)グレード3~4の有害事象は、好中球減少、疲労、嘔吐、下痢、血小板減少、感覚性ニューロパシー、貧血、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)レベルの上昇、血栓塞栓症、及び熱性好中球減少であった。これらの予想される毒性を考慮して、群1は、試験のパート1において安全性及び忍容性について後述されるように評価される。

10

【0082】

85 mg/m²のオキサリプラチンの用量は、この試験のパート2についての標的用量である。パート1の目的は、MM-398が従来のイリノテカンの代わりに使用される場合に、この用量は適合性があるかどうかを確認することである。任意の予想外の毒性がある場合、3~6名の患者を、85 mg/m²の最も高い提案された用量でのオキサリプラチンの投与の前に、オキサリプラチンのより低用量(60 mg/m²、表1を参照)を最初に投与する。試験のパート2中で投与されるトリプレットの組み合わせの用量は、3~6名の患者のコホートにおいて2名未満の患者によってDLTが経験される最も高い用量レベルとして定義される。1名の患者がDLTとしてみなされる治療関連毒性を経験する場合、1コホートあたり6名以下の全患者について、3名までの追加の患者がその用量レベルで登録される。追加のDLTが観察されない場合、用量漸増を再開する。第2の患者がその用量でDLTとしてみなされる治療関連毒性を経験する場合、その用量は組み合わせの至適の安全性及び忍容性の尺度を上回ると判断される。次いでパート2において使用される用量は、6名の患者が治療され、1名の患者がDLTとしてみなされる毒性を経験した次に低い用量レベルとして定義される。

20

【0083】

患者コホートの用量は、用量レベル-1で開始し、計画された漸増で用量レベル-2B(標的用量)にし、そこで、3つの薬物のうちの1つについての用量は増加し、その一方で他の2つの薬物は一定の用量を維持することになる。-1の用量レベルを評価し、安全であると考えられる場合、-2B用量レベルへの漸増を開始することができる。漸減する任意の判断に加えて、漸減後の代替の用量での登録は、本明細書において記載されるように、用量漸増のために確立している意志決定プロセスに従って行われなくてはならない。群1の組み合わせレジメンのために計画された用量漸増を、表2中で以下に略述する。用量投与についての追加の詳細は、本明細書のセクション「試験治療」中で記載される。

30

【表2】

表2 パート1の用量漸増表(MM-398+5-FU/LV+オキサリプラチン)

レベル	オキサリプラチン		5-FU/LV		MM-398 (nal-IRI)	
	用量 (mg/m ²) ^a	投与日 ^c	用量 (mg/m ²) ^b	投与日 ^c	用量 (mg/m ²)	投与日 ^c
-1	60	1、15	2400/400	1、15	60	1、15
-2B	85	1、15	2400/400	1、15	60	1、15

40

a MM-398の第1の用量と併用した第1の用量投与；オキサリプラチンはパート1中のnal-IRI点滴の完了の2時間後に投与される。

b 46時間の点滴、ボラスは投与されない；ロイコボリン及び5-FUは、オキサリプラチン点滴の完了後、最後に投与されることになる。

50

c 示された日は28日のサイクルの一部である。

【0084】

群1: MM - 398 + 5 - FU / LV + オキサリプラチン

クリニックにおいて投与される点滴の順序は以下の通りである。最初にMM - 398、続いてオキサリプラチン、次いでLV、続いて5 - FUが投与される。

【0085】

パート1において、患者に、MM - 398点滴の完了の2時間後にオキサリプラチン点滴を投与する。点滴時の反応が観察されない場合、パート2の患者に、MM - 398点滴の完了直後にオキサリプラチンを投与することができる。グレード3以上の点滴時の反応がパート2患者において観察される場合、データ安全性モニタリング委員会は、MM - 398点滴の完了の2時間後にオキサリプラチンの投与へ戻すことを決定することができる。

10

【0086】

群1の前投薬

イリノテカン、5 - FU及びオキサリプラチン投与のための標準的な機関での実践、または欧州連合(EU)中に所在する施設のための製品概要(SmPC)に従って、標準用量のデキサメタゾン及び5 - HT3アンタゴニスト、または等価な他の制吐薬を、MM - 398点滴、5 - FU / LV点滴、及びオキサリプラチン点滴の前に、すべての患者に前投薬しなければならない。アトロピンは、以前のサイクルにおいて急性コリン作動性症状を経験した患者のために予防的に処方することができる。

20

【0087】

群2: MM - 398 + 5 - FU / LV

クリニックにおいて投与される点滴の順序は以下の通りとなる。最初にMM - 398、続いてLV、続いて5 - FUが投与されることになる。

【0088】

群2の前投薬

イリノテカン及び5 - FU投与のための標準的な機関での実践、またはEU内に所在する施設のためのSmPCに従って、標準用量のデキサメタゾン及び5 - HT3アンタゴニスト、または等価な他の制吐薬を、MM - 398点滴及び5 - FU / LV点滴の前に、すべての患者に前投薬しなければならない。アトロピンは、標準的な機関での実践に従って、以前のサイクルにおいて急性コリン作動性症状を経験した患者のために予防的に処方することができる。

30

【0089】

MM - 398の用量及び投与(群1及び2)

MM - 398を、2週間ごとに90分間(±10分間)にわたって静脈内(IV)点滴によって投与する。第1のサイクルの1日目は固定した日であり; 後続の用量は、各々のサイクルの第1の日±2日に投与されるべきである。

【0090】

投与の前に、適切な用量のMM - 398を、5%のデキストロース注射液(D5W)または標準生理食塩水中で500mLの最終体積へ希釈しなくてはならない。インラインフィルターまたはD5Wもしくは標準生理食塩水以外の任意の希釈液を使用しないように注意すべきである。MM - 398は、最大1mL/秒(30mg/秒)の率で投与することができる。

40

【0091】

投与されるMM - 398の実際の用量は、患者の各々のサイクルの開始時の体表面積の計算によって決定されることになる。計算された全用量における±5%の分散は用量投与の容易性のために許容されるだろう。MM - 398バイアルは一回使用のバイアルであるので、施設スタッフは、将来の使用のためにバイアルの未使用の部分を保存してはならず、製品の未使用部分を廃棄しなければならない。

【0092】

50

5 - F U 及びロイコボリンの用量及び投与 (群 1 及び 2)

ロイコボリンは、用量 $400 \text{ mg} / \text{m}^2$ の (1 + d) - ラセミ型または $200 \text{ mg} / \text{m}^2$ の (1) 型で、各々の 28 日のサイクルのうちの 1 日目及び 15 日目に、30 分間 (± 5 分間) にわたる I V 点滴として投与する。

【 0 0 9 3 】

5 - F U を、用量 $2400 \text{ mg} / \text{m}^2$ で、各々の 28 日のサイクルのうちの 1 日目及び 15 日目に、46 時間 (± 60 分間) にわたって I V 点滴として投与する。

【 0 0 9 4 】

ロイコボリンは、パッケージ挿入物上の指示、S m P C またはロイコボリンの再構成のための標準的な機関でのガイドラインの通りに再構成すべきである。

10

【 0 0 9 5 】

ロイコボリンは 5 - F U 点滴の前に投与すべきである (群 1 では、ロイコボリンはオキサリプラチンと同時に投与されることになる)。投与される 5 - F U 及びロイコボリンの実際の用量は、各々のサイクルの前に患者の体表面積を計算することによって決定する。計算された全用量における ± 5 % の分散は用量投与の容易性のために許容されることになる。

【 0 0 9 6 】

オキサリプラチンの用量及び投与 (群 1 のみ)

パート 1 において、オキサリプラチンを、表 2 中で示すような増加する用量レベル ($60 \text{ mg} / \text{m}^2 \sim 85 \text{ mg} / \text{m}^2$) で、各々の 28 日のサイクルのうちの 1 日目及び 15 日目に、120 分間 (± 10 分間) にわたって I V 投与する。

20

【 0 0 9 7 】

パート 2 において、オキサリプラチンを、用量 $85 \text{ mg} / \text{m}^2$ で、各々の 28 日のサイクルのうちの 1 日目及び 15 日目に、120 分間 (± 10 分間) にわたって I V 投与する (標的用量が本明細書において記載される方法に従って確認される場合)。

【 0 0 9 8 】

オキサリプラチンは、パッケージ挿入物上の指示、S m P C、またはオキサリプラチンの調製及び投与のための標準的な機関でのガイドラインに従って調製すべきである。

【 0 0 9 9 】

オキサリプラチンは M M - 398 点滴後に投与すべきであり ; パート 1 において、第 1 の 3 名の患者に、用量レベル 1 で M M - 398 点滴の完了の 2 時間後にオキサリプラチン点滴を開始する。投与されるオキサリプラチンの実際の用量は、各々のサイクルの前に患者の体表面積を計算することによって決定する。計算された全用量における ± 5 % の分散は用量投与の容易性のために許容される。

30

【 0 1 0 0 】

群 3 : n a b - パクリタキセル + ゲムシタビン

クリニックにおいて投与される点滴の順序は以下の通りである。最初に n a b - パクリタキセル、続いてゲムシタビンが投与されることになる。

【 0 1 0 1 】

群 3 の前投薬

40

n a b - パクリタキセル及びゲムシタビンを投与されるすべての患者は、それぞれのパッケージ挿入物の通りに前投薬すべきである。異なる機関でのガイドラインが毎週の n a b - パクリタキセル及び / またはゲムシタビンの前投薬について存在する場合、治験担当医師は標準的な実践または E U 内に所在する施設のための S m P C を使用するべきである。

【 0 1 0 2 】

n a b - パクリタキセル及びゲムシタビンの用量及び投与 (群 3)

n a b - パクリタキセルを、 $125 \text{ mg} / \text{m}^2$ で、各々の 28 日のサイクルのうちの 1 日目、8 日目及び 15 日目に、35 分間 (± 5 分間) にわたって I V 投与する。

【 0 1 0 3 】

50

ゲムシタピンを、 1000 mg/m^2 で、各々の28日のサイクルのうちの1日目、8日目及び15日目に、30分間（±5分間）にわたってIV投与する。

【0104】

用量制限毒性（DLT）

5-FU/LV及びオキサリプラチンと組み合わせて投与されたMM-398について、以下の有害事象が治療の第1のサイクルの間に起こり、試験治療レジメンに関連すると認められる場合、それらは用量制限毒性（DLT）として判断される。

・至適の療法にもかかわらず7日以内に回復しないグレード4の好中球減少または血小板減少（試験薬及び投与する併用薬（例えば好中球減少のためのG-CSF投与）の保留）；

・ 38.5 の発熱を併発するグレード4の好中球減少（すなわち発熱性好中球減少）及び/またはグレード3の感染を伴う好中球減少；

・薬物関連毒性に起因して、14日のスケジュール日以内に後続の治療経過を開始することができないこと；ならびに

・<2週間の継続時間の疲労/無力症、アルカリホスファターゼレベルの増加、3日の継続時間の悪心及び嘔吐（至適の制吐薬レジメンによる治療後>72時間継続するときのみに、用量制限的と判断される）、及び3日の継続時間の下痢（至適の抗下痢レジメンによる治療後>72時間継続するときのみに、用量制限的と判断される）を具体的に除く、任意のグレード4の非血液毒性。

【0105】

疾患進行に関連する任意の毒性はDLTと判断されない。

【0106】

DLT評価及び用量漸増判断の目的のための安全性評価の期間は、治療の1サイクルである（すなわち28日；または本明細書における記載に従って、治療遅延がある場合、試験治療の第2の用量の14日後）。安全性データが現行の用量レベルで評価され（最後の患者がコホート中に登録されると、治療の第1のサイクルが完成する）、かつ至適用量の安全性及び忍容性が基準を上回っていない後でのみ、用量を次のレベルへ漸増させることができる（セクションのパート2用量定義を参照）。加えて、サイクル1の後に生じるグレード3またはそれ以上の薬物関連の任意の毒性（該当する場合）は、累積のMM-398用量または組み合わせ療法の用量へのそれらの潜在的関係性について評価され、用量を漸増させる判断において考慮される。薬物動態データは入手可能であり得るが、用量漸増についての判断のために必要とされない。

10

20

30

【表 A - 1】

組み入れ基準	除外基準
<p>試験の中への組み入れのために、患者は、以下のものを有していなければならない/以下のものでなくてはならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 転移性状況において以前に治療していない、病理学的に確認された膵臓癌 <ul style="list-style-type: none"> ○ パート 1: 登録前の 6 週間以内に診断された、切除不可能であるか、局所進行性であるか、または転移性である疾患は許可される。 ○ パート 2: 無 	<p>患者は組み入れ基準をすべて満たさなければならず、以下の除外基準は 1 つもない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 外科手術、放射線療法、化学療法または治療療法による、転移性状況における膵臓癌の以前の治療(注:胆道ステントの設置は許可される) ● 化学療法の細胞毒性用量による膵臓癌の以前の治療(療法の完了から≥ 6 か月が経過している場合、放射線増感剤としての化学療法による以前の治療を受けている患者は適格である) ● 中枢神経系への既知の転移 ● 臨床的に有意な胃腸病(肝臓障害、出血、炎症、閉塞、$>$グレード 1 の下痢、吸収不良症候群、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、または部分的腸閉塞症が含まれる)

10

20

【表 A - 2】

組み入れ基準	除外基準
<p>作為化前の6週間以内に診断された転移性疾患を有していなければならない；局所進行性疾患は許可されない。</p> <ul style="list-style-type: none"> RECIST v1.1によって定義されるように、測定可能または非測定可能な疾患 0または1のECOG パフォーマンスステータス 以下の血球数測定によって証明されるような適切な生物学的指標： <ul style="list-style-type: none"> 造血増殖因子の使用なしで$>1,500$細胞/μLのANC、 $>100,000$細胞/μLの血小板数、及び $>9\text{g/dL}$のヘモグロビン 以下のものによって証明されるような適切な肝臓機能 <ul style="list-style-type: none"> 血清全ビリルビン\leq基準値上限(胆道ドレナージは胆道閉塞のために許可される)、及び $\leq 2.5 \times$基準値上限のAST及びALT(肝臓転移が存在する場合、$\leq 5 \times$基準値上限が許容される) $\leq 1.5 \times$基準値上限の血清中クレアチニンによって証明されるような適切な腎機能、及び機関での正常値より上またはそれより下の血清中クレアチニンレベルの患者について計算されたクリアランスが$\geq 60\text{mL/分/1.72 m}^2$。Cockcroft-Gault 方程式(ク 	<ul style="list-style-type: none"> 過去3年で何らかの第2の悪性腫瘍の既往歴；上皮内癌または基底細胞癌もしくは扁平上皮癌の既往歴のある患者は適格である。患者が少なくとも3年間連続して疾患に罹患していない場合、他の悪性腫瘍の既往歴のある患者は適格である。 MM-398の任意の構成要素、他のリポソーム型製品、または5-FU、ロイコボリンもしくはオキサリプラチンの任意の構成要素のいずれかへの既知の高感受性 nab-パクリタキセルまたはゲムシタビンの構成要素のうちのいずれかへの既知の高感受性(パート2のみ) 以下のものが含まれる、治験参加への相対的禁忌の合併症(活動性の心疾患または肝疾患等)： <ul style="list-style-type: none"> 組み入れの6か月前未満での重症の動脈性血栓塞栓症の事象(心筋梗塞、不安定狭心症、卒中) NYHAのクラスIIIまたはIVの鬱血性心不全、心室性不整脈または制御されない血圧 HIV、B型肝炎またはC型肝炎による既知の過去の感染または活動性感染 スクリーニングのための来院の間のもしくは投与の第1のスケジュール日での活動性感染または$>38.5^\circ\text{C}$の原因不明の発熱(治験担当医師の判断で、腫瘍熱の患者を登録することができる)。これは、治験担当医師の見解において、患者の治験への参加を妥協するか、または試験結果に影響し得るものである。 強いCYP3A4阻害因子もしくは誘導因子の使用、またはイリノテカンについての他の任意の禁忌の存在 5-FU、ロイコボリン、またはオキサリプラチンについての任意の禁忌の存在 強いCYP2C8阻害因子もしくは誘導因子の使用、またはnab-パクリタキセルもしくはゲム

10

20

30

40

【表 A - 3】

組み入れ基準	除外基準
<p>リアチニククリアランス＝性別×((140-年齢)/(血清クレアチニン))×(体重/72))を使用してクリアチニククリアランスを計算するために、実際の体重を使用すべきであり； >30kg/m² の体格指数(BMI)の患者については、除脂肪体重を代わりに使用すべきである。</p> <ul style="list-style-type: none"> 正常なECGまたは臨床的に有意な所見のないECG 以前の外科手術または放射線療法の効果からの回復した ≥18歳の年齢 入手可能な場合、分析のために染色されていない保管された腫瘍組織の提出に同意する インフォームドコンセントを理解し署名できる(またはそうすることができる法定代理人がいる) 	<p>シタビンについての他の任意の禁忌の存在(パート2のみ)</p> <ul style="list-style-type: none"> インフォームドコンセントに署名し試験に協力し参加する患者の能力を妨害するか、または結果の解釈を妨害する、治験担当医師によって認められる他の任意の医学的または社会的な条件 妊娠または授乳；出産の可能性のある女性は、尿または血清の妊娠テストに基づいて登録時に妊娠について陰性であることを調べなければならない。生殖能力のある男性及び女性の両方の患者は、試験期間中及び試験薬の最終投与後3か月間、高度に効果的な避妊法の使用に同意しなければならない。

10

20

【0107】

30

用量修正

各々のサイクルの毒性は後続のサイクルの投与の前に記録され、National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) (バージョン4.03)に従ってグレード分類されなくてはならない。すべての群についてのすべての用量低減は、最悪の先行する毒性に基づくべきである。

【0108】

投与は予定されたときから最大2週間保留して、試験治療に関連する毒性からの回復を可能にすることができる。毒性からの回復のために必要とされる時間が2週間よりも多い場合、患者が試験治療から利益を得る場合を除いて、患者は試験を中止すべきであり、その場合には、患者の試験の継続は、継続のリスク及び利益を考慮して治験担当医師と治験依頼者との間で議論されるべきである。オキサリプラチンが群1に登録された患者で忍容性が良好ではない場合、オキサリプラチンを中止することができ、治験担当医師の裁量で患者にMM-398+5-FU/LVを投与し続けることができる。

40

【0109】

患者への用量が、毒性に起因して試験の間に低減される場合、試験継続期間中は低減させたままであるべきであり；初期の用量への用量の再漸増は許容されない。2回の用量低減を有し、第3の用量低減を必要とする有害事象を経験する患者は、試験治療を中止しなければならない。

【0110】

50

用量修正

各々の投与の前に、患者は、 $1500 / \text{mm}^3$ のANC、 $3500 / \text{mm}^3$ の白血球数、 $100,000 / \text{mm}^3$ の血小板数、及びグレード1の下痢を有していなければならない。

【0111】

治療は上で示したレベルへの回復のために十分な時間を許容するように遅延させるべきであり、回復に際して、治療は以下の表中のガイドラインに従って適用されるべきである。患者が発熱性好中球減少を有していた場合、ANCは $1500 / \text{mm}^3$ になり、患者は感染から回復していなくてはならない。グレード3または4の非血液毒性については、グレード1またはベースラインになるまで、治療を遅延させるべきである。レジメン内の各個別治療の用量調整のためのガイドラインは、群1（表3）及び群2（表6～14）について以下の表中で見出される。患者が点滴時の反応を経験する場合、機関でのガイドラインまたは点滴時の反応管理のために提供されるガイドラインのいずれかに従うべきである。

10

【0112】

以下のすべての表については、2回を超える用量低減が必要とされる場合、または $35 \text{ mg} / \text{m}^2$ 未満のMM-398の低減が必要とされる場合、患者は試験治療を中止すべきである。毒性についての用量調整はロイコボリンでは必要とされない。ロイコボリンは各々の5-FU投与の直前に投与されなくてはならない。したがって、5-FUの用量が保留される場合、ロイコボリン投与は同様に保留されるべきである。

20

【0113】

MM-398または5-FU毒性に起因して必要とされる治療中断は、結果的に試験の中断をもたらすことになる。しかしながら、群1については、オキサリプラチンのみの中断を必要とする毒性（例えば神経病）は、すべての将来の投与で、MM-398+5-FU/LVのみによる試験治療を継続する選択肢をもたらすだろう。

【0114】

群1の用量修正

ONIVYDEの開始用量は、 $60 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、 $2400 \text{ mg} / \text{m}^2$ の5FU、 $400 \text{ mg} / \text{m}^2$ のLV及び $85 \text{ mg} / \text{m}^2$ または $60 \text{ mg} / \text{m}^2$ のいずれかのオキサリプラチンである。用量低減は、任意のグレードIII～IVの血液毒性について、すべての薬剤で25%の低減となる。第1の用量低減及び追加の25%の用量低減にもかかわらず、すべての薬剤において持続毒性が生じることになる。次いで、さらなる毒性は試験の中断を引き起こすことになる。

30

【0115】

非血液毒性については、用量低減は、表3中で示される通りである薬物と関連する特異的な毒性（すなわち5FUの手足症候群、及びオキサリプラチンの神経病）以外は、血液毒性と同じ用量低減スキームである。

【表 3 - 1】

表 3：群 1 の用量修正

CTCAE グレードによる最悪の毒性	MM-398	5-FU	オキサリプラチン
血液毒性			
グレード 2 の好中球減少 (<1500~1000 細胞/mm ³ の ANC)	以前の用量の 100%	以前の用量の 100%	第 1 の出現：以前の用量の 100%
グレード 3 または 4 の好中球減少 (≤1000/mm ³ の ANC) または発熱性好中球減少 ^a	第 1 の出現：用量を 45mg/m ² へ低減する 第 2 の出現：用量を 35mg/m ² へ低減する	第 1 の出現：用量を 25%低減する 第 2 の出現：用量をさらに 25%低減する	第 1 の出現：用量を 85mg/m ² から 65mg/m ² へ、または 60mg/m ² から 45mg/m ² へ低減する 第 2 の出現：用量を 65mg/m ² から 50mg/m ² へ、または 45mg/m ² から 35mg/m ² へ低減する
≥グレード 2 の血小板減少 (グレード 2: ≤75,000/mm ³ ~ 50,000/mm ³ の血小板 または グレード 3~4: <50,000/mm ³ の血小板)	<u>グレード 2 の場合：</u> 以前の用量の 100% <u>≥グレード 3 の場合：</u> 第 1 の出現：用量を 45mg/m ² へ低減する 第 2 の出現：用量を 35mg/m ² へ低減する	<u>グレード 2 の場合：</u> 第 1 の出現：用量を 25%低減する 第 2 の出現：用量をさらに 25%低減する (もとの用量の 50%)	第 1 の出現：用量を 85mg/m ² から 65mg/m ² へ、または 60mg/m ² から 45mg/m ² へ低減する 第 2 の出現：用量を 65mg/m ² から 50mg/m ² へ、または 45mg/m ² から 35mg/m ² へ低減する
上で具体的に列挙されない他の血液毒性	<u>≤グレード 2 の場合：</u> 以前の用量の 100% <u>≥グレード 3 の場合：</u> 第 1 の出現：用量を 45mg/m ² へ低減する 第 2 の出現：用量を 35mg/m ² へ低減する	<u>≤グレード 2 の場合：</u> 以前の用量の 100% <u>≥グレード 3 の場合：</u> 第 1 の出現：用量を 25%低減する 第 2 の出現：用量をさらに 25%低減する	<u>≤グレード 2 の場合：</u> 以前の用量の 100% <u>≥グレード 3 の場合：</u> 第 1 の出現：用量を 85mg/m ² から 65mg/m ² へ、または 60mg/m ² から 45mg/m ² へ低減する 第 2 の出現：用量を 65mg/m ² から 50mg/m ² へ、または 45mg/m ² から 35mg/m ² へ低減する

10

20

30

【表 3 - 2】

無力症及びグレード3の食欲不振 ^b 以外の非血液毒性			
グレード1または2であり、下痢 ^c が含まれる	以前の用量の100%	グレード2の手足症候群、グレード2心毒性、またはいずれかのグレードの小脳神経毒性を除いて、以前の用量の100%	以前の用量の100%
グレード3または4であり、下痢 ^d が含まれる(悪心及び嘔吐以外)	第1の出現: 用量を45mg/m ² へ低減する 第2の出現: 用量を35mg/m ² へ低減する	第1の出現: 用量を25%低減する 第2の出現: 用量をさらに25%低減する *グレード3または4の手足症候群以外	第1の出現: 用量を85mg/m ² から65mg/m ² へ、または60mg/m ² から45mg/m ² へ低減する 第2の出現: 用量を65mg/m ² から50mg/m ² へ、または45mg/m ² から35mg/m ² へ低減する
制吐薬療法にもかかわらず、グレード3または4の悪心及び/または嘔吐	制吐薬療法を最適化するかつ 第1の出現: 用量を45mg/m ² へ低減する 第2の出現: 用量を35mg/m ² へ低減する	制吐薬療法を最適化するかつ 用量を25%低減する; 患者が低減用量を既に投与されている場合、用量をさらに25%低減する	第1の出現: 用量を85mg/m ² から65mg/m ² へ、または60mg/m ² から45mg/m ² へ低減する 第2の出現: 用量を65mg/m ² から50mg/m ² へ、または45mg/m ² から35mg/m ² へ低減する
グレード2の手足症候群	以前の用量の100% ^d	第1の出現: 用量を25%低減する 第2の出現: 用量をさらに25%低減する	以前の用量の100%
グレード3または4の手足症候群	第1の出現: 用量を45mg/m ² へ低減する 第2の出現: 用量を35mg/m ² へ低減する	療法を中止する	用量修正は必要とされない
いずれかのグレードの小脳神経または≧グレード2の心毒性	用量修正は必要とされない ^e	療法を中止する	用量修正は必要とされない

10

20

30

40

【表 3 - 3】

感覚性ニューロパチー	用量修正は必要とされない ^e	用量修正は必要とされない ^e	<u>グレード 2、持続：用量を 85mg/m² から 60mg/m² へ、または 60mg/m² から 45mg/m² へ低減する</u> <u>グレード 3、次のサイクルの前に回復：用量を 85mg/m² から 60mg/m² へ、または 60mg/m² から 45mg/m² へ低減する</u> <u>グレード 3、持続：療法を中止する</u> <u>グレード 4：療法を中止する</u>
------------	---------------------------	---------------------------	--

10

^a グレード 3 の好中球減少または発熱性好中球減少を経験する患者に対する G - C S F の使用を考慮する。

^b 無力症及びグレード 3 の食欲不振は用量修正を必要としない。

^c グレード 1 の下痢：2 ～ 3 回の便 / 日 > 治療前；グレード 2 の下痢：4 ～ 6 回の便 / 日 > 治療前

^d グレード 3 の下痢：7 ～ 9 回の便 / 日 > 治療前；グレード 4 の下痢：> 10 回の便 / 日 > 治療前

20

【0116】

群 2 の用量修正

投与は予定されたときから最大 3 週間保留して、試験治療に関連する毒性からの回復を可能にすることができる。毒性からの回復のために必要とされる時間が 3 週間よりも多い場合、患者が試験治療から利益を得る場合を除いて、患者は試験を中止するべきであり、その場合には、患者の試験の継続は、継続のリスク及び利益を考慮して治験担当医師と治験依頼者またはその被指名者との間で議論されるべきである。

【0117】

患者への用量が、毒性に起因して試験の間に低減される場合、試験継続期間中は低減させたままであるべきであり；初期の用量への用量の再漸増は許容されない。2 回の用量低減を有し、第 3 の用量低減を必要とする有害事象を経験する患者は、試験治療を中止しなければならない。

30

【0118】

点滴時の反応がモニタリングされることになる。点滴時の反応は、以下で定義されるような、アレルギー反応 / 点滴時の反応及びアナフィラキシーの National Cancer Institute CTCAE (バージョン 4.0) 定義に従って定義されることになる。

【表 4 - 1】

表 4

40

グレード 1: 一時的な顔面紅潮または発疹、<38°C (<100.4° F) の薬物熱；介入は示されない
グレード 2: 介入または点滴中断が示される；対症療法 (例えば抗ヒスタミン剤、

【表 4 - 2】

NSAIDs、麻薬)に速やかに応答する；予防的薬物投与は<24 時間であることが示される
グレード3: 蕁麻疹有りまたはなしの症候性気管支痙攣；非経口介入が示される；アレルギー関連浮腫/血管浮腫；低血圧
グレード4: 生命を脅かす予後；緊急の介入が示される

【0119】

試験施設方針または以下の治療ガイドラインを点滴時の反応の管理のために使用するべきである。

10

【表 5】

表 5

<p><u>グレード1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 点滴速度を 50%減速する 条件の悪化について 15 分間ごとに患者をモニタリングする 	
<p><u>グレード2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 点滴停止 50mg のジフェンヒドラミン塩酸塩を IV 投与し、650mg のアセトアミノフェンを経口投与し、酸素を投与する 点滴時の反応が回復した場合、以前の率の 50%で点滴を再開する 条件の悪化について 15 分間ごとに患者をモニタリングする すべての後続の点滴について、25～50mg のジフェンヒドラミン塩酸塩を IV で前投薬する 	20
<p><u>グレード3</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 点滴を停止し、患者から点滴チューブを遮断する 医学的必要性に応じて、50mg のジフェンヒドラミン塩酸塩を IV 投与し、10mg のデキサメタゾンを IV 投与し、気管支痙攣のための気管支拡張薬、及び他の医薬物または酸素を投与する MM-398 によるさらなる治療は許容されない 	30
<p><u>グレード4</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 点滴を停止し、患者から点滴チューブを遮断する 気管支痙攣のために指摘されるように、エピネフリン、気管支拡張薬または酸素を投与する 50mg のジフェンヒドラミン塩酸塩を IV 投与し、10mg のデキサメタゾンを IV 投与する 観察入院を考慮する MM-398 によるさらなる治療は許容されない 	40

【0120】

グレード1またはグレード2の点滴時の反応を経験する患者については、将来の点滴は、低減された率（120分間にわたって）で慎重に投与され得る。

【0121】

第2のグレード1または2の点滴時の反応を経験する患者については、10mg のデキ

50

サメタゾンを I V 投与する。すべての後続の点滴は、50 mg のジフェンヒドラミン塩酸塩を I V で、10 mg のデキサメタゾンを I V で、650 mg のアセトアミノフェンを経口で、前投与するべきである。

【0122】

血液毒性のための MM - 398 の用量修正

療法の新しいサイクルの開始前に、患者は、

- ・ 1500 / mm³ の ANC
- ・ 100,000 / mm³ の血小板数

を有していなければならない。

【0123】

治療は回復のために十分な時間を許容するように遅延させるべきであり、回復に際して、治療は以下の表中のガイドラインに従って適用されるべきである。患者が発熱性好中球減少を有していた場合、ANC は 1500 / mm³ になり、患者は感染から回復してはいくなくてはならない。

【表6】

表6：好中球数のためのMM-398の用量修正

ANC: 細胞/mm ³ (最悪のCTCAEグレード)	次のサイクルについての MM-398 用量		
	群A: UGT1A1*28についてホモ接合でない患者	群A: UGT1A1*28についてホモ接合の患者 群C: UGT1A1*28についてホモ接合でない患者	群C: UGT1A1*28についてホモ接合の患者
≥1000～1999(グレード1または2)	以前の用量の100%	以前の用量の100%	以前の用量の100%
<1000(グレード3/4)または発熱性好中球減少	用量を20mg/m ² 低減して40mg/m ² の最小用量にする	用量を第1の出現について45mg/m ² 、及び第2の出現について35mg/m ² へ低減する	用量を第1の出現について45mg/m ² 、及び第2の出現について35mg/m ² へ低減する

【表7-1】

表7：他の血液毒性のためのMM-398の用量修正

最悪の毒性 CTCAEグレード	次のサイクルについての MM-398 用量		
	群A: UGT1A1*28についてホモ接合でない患者	群A: UGT1A1*28についてホモ接合の患者 群C: UGT1A1*28についてホモ接合でない患者	群C: UGT1A1*28についてホモ接合の患者
≤グレード2	以前の用量の100%	以前の用量の100%	以前の用量の100%
グレード3/4	用量を20mg/m ² 低減して40mg/m ² の最小用量にする	用量を第1の出現について45mg/m ² 、及び第2の出現について35mg/m ² へ低減する	用量を第1の出現について45mg/m ² 、及び第2の出現に

【表7-2】

			について35mg/m ² へ低減する
--	--	--	-------------------------------

【0124】

非血液毒性のためのMM-398の用量修正

下痢がグレード1へ回復するまで、及び他のグレード3または4の非血液毒性については、グレード1またはベースラインへ回復するまで、治療は遅延するべきである。薬物関連下痢及び他のグレード3または4の非血液毒性のためのMM-398の用量調整のためのガイドラインを、以下に提供する。点滴時の反応は上記のように対処すべきである。

【表8】

表8：下痢のためのMM-398の用量修正

最悪の毒性CTCAEグレード	次のサイクルについてのMM-398用量 ^a		
	群A: UGT1A1*28についてホモ接合でない患者	群A: UGT1A1*28についてホモ接合の患者 群C: UGT1A1*28についてホモ接合でない患者	群C: UGT1A1*28についてホモ接合の患者
グレード1または2(2～3回の便/日>治療前または4～6回の便/日>治療前)	以前の用量の100%	以前の用量の100%	以前の用量の100%
グレード3(7～9回の便/日>治療前)またはグレード4(>10回の便/日>治療前)	用量を20mg/m ² 低減して40mg/m ² の最小用量にする	用量を第1の出現について45mg/m ² 、及び第2の出現について35mg/m ² へ低減する	用量を第1の出現について45mg/m ² 、及び第2の出現について35mg/m ² へ低減する

10

20

【表9-1】

表9：下痢、無力症及びグレード3の食欲不振以外の非血液毒性のためのMM-398の用量修正

最悪の毒性CTCAEグレード	次のサイクルについてのMM-398用量		
	群A: UGT1A1*28についてホモ接合でない患者	群A: UGT1A1*28についてホモ接合の患者 群C: UGT1A1*28についてホモ接合でない患者	群C: UGT1A1*28についてホモ接合の患者
グレード1または2	以前の用量の100%	以前の用量の100%	以前の用量の100%
グレード3または4(悪心及び嘔吐以外)	用量を20mg/m ² 低減して40mg/m ² の最小用量にする	用量を第1の出現について45mg/m ² 、及び第2の出現について35mg/m ² へ低減する	用量を第1の出現について45mg/m ² 、及び第2の出現について35mg/m ² へ低減する

30

40

【表 9 - 2】

制吐薬療法にもかかわらず、グレード3または4の悪心及び/または嘔吐	制吐薬療法を最適化し かつ 用量を20mg/m ² 低減して40mg/m ² の最小用量にする	制吐薬療法を最適化し かつ 用量を40mg/m ² へ低減する	制吐薬療法を最適化し かつ 用量を 40mg/m ² へ低減する
-----------------------------------	---	--	---

【 0 1 2 5 】

10

5 - F U 及びロイコボリンの用量修正

5 - F U の用量修正のためのガイドラインを以下に提供する。毒性についての用量調整はロイコボリンでは必要とされない。ロイコボリンは各々の 5 - F U の投与の直前に投与されなくてはならない。したがって、5 - F U の投与が保留される場合、ロイコボリン投与も同様に保留されるべきである。患者が点滴時の反応を経験する場合、機関でのガイドラインまたは M M - 3 9 8 の点滴時の反応管理のために提供されるガイドラインのいずれかを使用するべきである。

【 0 1 2 6 】

血液毒性のための 5 - F U 用量修正

サイクルにおける次の投与の前に、または療法の新しいサイクルの開始の前に、患者は

20

- ・ 1 5 0 0 / m m ³ の A N C
 - ・ 3 5 0 0 / m m ³ の白血球数
 - ・ 7 5 , 0 0 0 / m m ³ の血小板数 (5 - F U のための European summary of product characteristics によれば、血小板は療法の開始の前に 1 0 0 , 0 0 0 / m m ³ へ回復しているべきである)
- を有していなければならない。

【 0 1 2 7 】

治療は回復のために十分な時間を許容するように遅延させるべきであり、回復に際して、治療は以下の表中で提供されるガイドラインに従って投与されるべきである。サイクルの継続期間は 6 週間で固定され、患者が毒性に起因して 8 日目、1 5 日目または 2 2 日目の投与を受けることができなければ、投与はスキップされたとみなされることになる。

30

【表 1 0 - 1】

表 1 0 : 血液毒性のための 5 - F U 用量修正 (群 B 及び C)

ANC (細胞/mm ³)		血小板 (細胞/mm ³)	8日目、15日目、22 日目についての5-FU の用量 ^a	次のサイクルにつ いての5-FUの用量 ^a
≥1000	及び	≥50,000	以前の用量の100%	以前の用量の100%
500~999	また は	<50,000~ 25,000	保留する; 回復し た場合に用量を25%	用量を25%低減する ^b

40

【表 10 - 2】

			低減する ^b	
<500または 発熱性好中球 減少	または	<25,000または 出血による血小 板減少	投与を保留する；回 復した場合に用量を 25%低減する ^b	用量を25%低減する ^b

^a すべての用量修正は最悪の先行する毒性に基づくべきである。

^b 2 回を超える用量低減を必要とする患者は試験を中止しなければならない。

10

【0128】

非血液毒性のための 5 - F U 用量修正

すべてのグレード 3 または 4 の非血液毒性がグレード 1 またはベースラインへ回復するまで、治療は遅延であるべきである。5 - F U 関連毒性の用量調整のためのガイドラインを以下に提供する。サイクルの継続期間は 6 週間で固定され、患者が毒性に起因して 8 日目、15 日目または 22 日目の投与を受けることができなければ、投与はスキップされたとみなされることになる。

【表 11】

表 11：無力症及びグレード 3 の食欲不振以外の非血液毒性のための 5 - F U の用量修正

最悪の毒性CTCAEグレード	8日目、15日目、22日目についての5-FUの用量 ^a	次のサイクルについての5-FUの用量 ^a
グレード1または2	グレード2の手足症候群、グレード2心毒性、またはいずれかのグレードの小脳神経毒性を除いて、以前の用量の100%	グレード2の手足症候群、グレード2心毒性、またはいずれかのグレードの小脳神経毒性を除いて、以前の用量の100%
グレード2の手足症候群	用量を25%低減する ^b	用量を25%低減する ^b
いずれかのグレードの小脳神経または≥グレード2の心毒性	療法を中止する	療法を中止する
グレード3または4	保留する；回復した場合にグレード3または4の手足症候群以外は、用量を25%低減する ^b	グレード3または4の手足症候群以外は、用量を25%低減する ^b
グレード3または4の手足症候群	療法を中止する	療法を中止する

20

30

40

^a すべての用量修正は最悪の先行する毒性に基づくべきである。

^b 2 回を超える用量低減を必要とする患者は試験を中止しなければならない。

^c 無力症及びグレード 3 の食欲不振は用量修正を必要としない。

【0129】

UGT1A1 * 28 の陽性患者（群 1 及び 2）のための MM - 398 の用量修正

患者はスクリーニングの間に UGT1A1 * 28 状態について検査されるが、検査の結果は MM - 398 の初回投与の前に必要とされない。すべての患者は 80 mg / m²（塩）で投与を開始するが、将来の用量は、UGT1A1 * 28 7 / 7 遺伝子型について陽

50

性の（すなわちホモ接合の）患者では低減させることができる。80 mg/m²（塩）のMM-398を投与されるパート1患者のために、第1の投与後に観察された全体的な安全性プロファイルに応じて、用量は治験責任医師と治験依頼者と医療モニタとの間での考察後に60 mg/m²（塩）へ低減させることができる。UGT1A1*28ホモ接合に起因して、サイクル1の間に低減させた用量を投与される任意のパート1患者は、コホートのために評価できず、交代させる。

【0130】

群3の用量修正

nab-パクリタキセル及びゲムシタビンに関連する毒性に起因して必要とされる用量レベル低減は、表12中で略述されるガイドラインに従って行なわれるべきである。

10

【表12】

表12：nab-パクリタキセル及びゲムシタビンのための用量レベル低減

用量レベル	nab-パクリタキセル (mg/m ²)	ゲムシタビン (mg/m ²)
総用量	125	1000
第1の用量低減	100	800
第2の用量低減	75	600
追加の用量低減が必要とされる 場合	中止	中止

20

【0131】

好中球減少及び血小板減少のために推奨される用量修正を表13中で提供し、他の毒性に関連する調整を表14中で提供する。

【表13-1】

表13：好中球減少及び／または血小板減少のための各々のサイクルの開始またはサイクル内でのnab-パクリタキセル及びゲムシタビンの用量修正。

サイクル日	ANC(細胞/mm ³)		血小板数 (細胞/mm ³)	nab-パクリタキセル/ゲムシタビン
1日目	<1500	または	<100,000	回復まで投与を遅延させる
8日目	500~<1000	または	50,000 ~ <75,000	用量レベルを1回低減させる
	<500	または	<50,000	投与を保留する
15日目:8日目の用量が低減させられたかまたは修正なしに投与された場合は、以下の通りである				

30

40

【表 1 3 - 2】

サイクル日	ANC(細胞/mm ³)		血小板数 (細胞/mm ³)	nab-パクリタキセル/ゲムシタビン
	500～<1000	また は	50,000 ～ < 75,000	8 日目から用量レベルを1回 低減させる
	<500	また は	<50,000	投与を保留する
15 日目:8 日目の投与が保留された場合は、以下の通りである				
	≥1000	また は	≥75,000	1 日目から用量レベルを1回 低減させる
	500～<1000	また は	50,000 ～ < 75,000	1 日目から用量レベルを2回 低減させる
	<500	また は	<50,000	投与を保留する

10

A N C = 絶対好中球数

【表 1 4】

20

表 1 4 : 他の薬物有害反応のための nab-パクリタキセル及びゲムシタビンの用量修正

薬物有害反応	nab-パクリタキセル	ゲムシタビン
発熱性好中球減少: グレード3または4	発熱が回復して絶対好中球数≥1500 となるまで保留する; 次に低い用量レベルで再開する	
末梢ニューロパチー: グレード3または4	≤グレード1に改善するま で、保留する; 次の用量レ ベルで再開する	用量低減なし
皮膚毒性: グレード2または3	次に低い用量レベルへ低減する; 毒性が持続する場合、治 療を中止する	
胃腸毒性: グレード3の粘膜炎また は下痢	≤グレード1に改善するまで保留する; 次の用量レベルで再開する	

30

【0 1 3 2】

疾患評価

腫瘍応答を、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) バージョン 1.1 に従って評価して、CT または MRI によって疾患進行を確立する。加えて、治験担当医師によって適切であると考えられるような他の画像化手順を遂行して、新生物関与の部位を評価する。同じ評価方法を試験の全体にわたって使用しなくてはならない。治験担当医師は RECIST v1.1 ガイドラインに従って標的病巣及び非標的病巣を選択するべきである。フォローアップ測定及び全体的な応答もこれらのガイドラインに従うべきである。

40

【0 1 3 3】

患者が進行性の疾患を有すると判定されるまでに、腫瘍評価を完了するべきである (RECIST v1.1 に従って)。治療終了時点で RECIST v1.1 によって疾患進行を文書化していない患者については、画像化試験を、疾患進行が文書化されるまで、フォローアップ期間に 8 週間ごとに継続して遂行するべきである。スケジュール通りの

50

継続的な画像化フォローアップは、疾患に対する実験的治療の影響の評価において潜在的なバイアスを低減させるために推奨される。

【0134】

EORTC - QLQ - C30 及び EQ - 5D - 5L (パート2のみ)

健康に関連した生活の質 (HRQL) を EORTC - QLQ - C30 及び EQ - 5D - 5L 尺度によって評価する。EORTC - QLQ - C30 は、多文化的な臨床試験状況における癌患者の生活の質の信頼できる有効な評価尺度である。これは、9つの多重項目の尺度：5つの機能的尺度；(身体的、役割、認知的、感情的、及び社会的) 3つの症状に関する尺度(疲労、疼痛、ならびに悪心及び嘔吐)；ならびに包括的な健康及び生活の質の尺度を組み込む。いくつかの単一項目の症状の評価尺度も含まれる。EQ - 5D は HRQL の一般的な選好に基づく測定である。EQ - 5D - 5L の記述的なシステムは、以下の5つの次元：可動性、セルフケア、日常活動能力、疼痛 / 不快症状及び不安 / 抑うつを含む。各々の次元は、5つのレベル(問題はない、軽度の問題がある、中程度の問題がある、重度の問題がある、できない)を有する。

10

【0135】

患者は、評価のスケジュールにおいて略述されたタイムポイントで両方の質問票のすべての項目に記入することを必要とされる。患者が試験薬を投与される予定の日に、評価を、試験薬の投与の前に完了するべきである。質問票の検証された翻訳が入手可能な患者のみが、質問票のすべての項目に記入することを必要とされることになる。

20

【0136】

有効性解析

有効性の評価において、各々の MM - 398 含有群は、対照群と比較される。有効性比較では、無作為化層を取り込んで、層別化解析を使用する。各々の比較では、MM - 398 含有群が効果パラメーターを改善するかどうかの評価に、0.10 レベルの片側検定を使用する。信頼区間は記述的な目的のために両側 95% レベルで提示される。仮説検定及び信頼区間は多重比較のために調整されない。一次有効性比較は ITT 集団に基づき、これはすべての無作為化患者を含む。

【0137】

腫瘍評価は RECIST v1.1 に従って測定される。各々の患者について、無進行生存の時間は、無作為化(パート1中の患者については、参照開始時間は第1の試験薬の日となる)から、RECIST 1.1 を使用して治験担当医師による第1の文書化された X 線写真による疾患の進行(PD)、または任意の原因による死の最初に生ずるどちらかまでの時間として決定される。進行または死が非 PD の最後の腫瘍評価後に 12 週間を超えるタイムポイントで生じる場合、無進行生存の時間は最後の非 PD 腫瘍評価時で打ち切られる。

30

【0138】

最後の患者が無作為化されたおよそ 24 週間後に予想して、すべての無作為化患者について 24 週目の無進行性状態を決定することができる場合に、一次解析を遂行する。PFS の事象が少なくとも 120 名(すなわち無作為化患者のうちの 80%) の患者で生じた場合、PFS 及び他の評価項目のための後続の解析を遂行する。

40

【0139】

一次有効性解析

治療企図 (ITT) 解析において、24 週目で進行していないことを示す患者のデータがあれば、その患者は 24 週間の無進行生存を達成したと判断される。すなわち、24 週目でまたはその後での、進行または新しい抗癌治療の前に、少なくとも 1 回の非 PD 評価がある場合、患者は応答者と判断される。

【0140】

進行または死が非 PD の最後の腫瘍評価後に 12 週間を超えるタイムポイントで生じる場合の、24 週間の無進行の達成尺度を満たさない患者(例えば 24 週目までに進行 / 死亡した患者、24 週目の前に打ち切られた患者)。

50

【0141】

各々の群について、24週目での無進行生存達成率は、群中のITTの患者の数で割った24週間の達成尺度を満たす患者の数によって推測される。この率の推定は対応する95%信頼区間とともに提示される。各々のMM-398含有群は、0.10レベルの有意性で、無作為化層別因子を組み込んで、片側のCochran-Mantel-Haenszel検定を使用して、対照群と比べて、率の増加について評価される。

【0142】

二次有効性解析

無進行生存率(PFS)は、Kaplan-Meier法を用いて各々の群について記述的に要約される。PFS時間の中央値及び対応する95%信頼限界が提示される。各々のMM-398含有群について、PFSは対照群と比較される。仮説検定は、片側層別化ログランク検定を使用してPFSの差について遂行される。PFSについてのハザード比(95%信頼区間による)は層別化Coxモデルを使用して推測される。

10

【0143】

最良総合効果(BOR)は、試験薬の開始から疾患進行まで記録した最良の応答として定義される。ポストベースライン腫瘍評価のない患者は、BORについて評価できないと判断される。疾患の安定化(SD)としてBORを分類するために、無作為化から少なくとも6週間の時点でのSD評価を適格とすべきである。客観的奏効率(ORR)は、評価できる患者の総数と比べた完全奏効(CR)または部分奏効(PR)のいずれかとして特徴づけられたBORを備えた患者の比率として定義される。ベースラインでの測定可能な疾患を有する患者のみが客観的奏効の解析中に含まれることになる。客観的奏効率及びその対応する95%信頼区間の推定値は、各々の治療群について計算される。各々のMM-398含有群について、ORRは対照群と比較される。各々のMM-398含有群と対照群との間の客観的奏効率の差は、95%信頼区間とともに提供される。Cochran-Mantel-Haenszel検定は、無作為化層によって補正して、客観的奏効率を比較するために使用される。

20

【0144】

CA19-9における最大低減(ベースラインからの%変化)が計算され、これには期間(8週目、16週目及び24週目の来院まで)による解析を含む。CA19-9応答解析は、最大低減についての3つの閾値: 20%、50%、90%を使用して実行される。ポストベースラインCA19-9測定のない患者は不応答者として判断される。ベースラインでのCA19-9の上昇(>37U/mL)を備えた患者のみが、CA19-9応答の解析中に含まれる。各々の閾値及び期間について、CA19-9応答の比率は、対応する95%信頼区間とともに、治療群によって推測される。

30

【0145】

全生存率(OS)は無作為化から任意の原因による死の日までの時間である。解析時でのフォローアップまで生存または死亡した患者は、最後の既知の生存日で打ち切られることになる。OSは、Kaplan-Meier法を用いて、各々の群について記述的に要約される。各々のMM-398含有群について、OSは対照群と比較される。仮説検定は、片側層別化ログランク検定を使用してOSの差について遂行される。PFSについてのハザード比(95%信頼区間による)は層別化Coxモデルを使用して推測される。

40

【0146】

生活の質の解析

生活の質の解析は、解析集団中の患者を使用して、各々の生活の質の尺度(EORTC-QLC-C30、EQ-5D-5L)について遂行される。EORTC-QLC-C30及びEQ-5D-5Lの結果は、治療群による各々の来院時に要約されることになる。

【0147】

適用された各々のEORTC-QLC-C30について、スコアは、以下の尺度: 包括的な健康状況、身体機能、役割機能、感情的機能、認知機能、社会的機能、疲労、悪心及び嘔吐、疼痛、呼吸困難、不眠症、食欲不振、便秘、下痢、経済難について計算される。

50

【0148】

EORTC QLQ - C30 Scoring Manual (Fayers, Aaronson, Bjordal, Curran, & Groenvald, 2001) 中で記載されるように、スコアリングが実行される。報告されたスコアがすべての尺度について範囲0～100を有するように、線形変換は生スコアへ適用される。要約した統計は各々のサブスケールについて提示される。要約した健康状況の指標値は各々のEQ - 5D - 5Lの評価について計算される。要約した統計は要約した健康状況指標について提示される。各々のEQ - 5D - 5Lの属性(可動性、セルフケア、日常活動能力、疼痛/不快症状、及び不安/抑うつ)について、応答が集計される。

【0149】

10

安全性解析

安全性解析(有害事象及び試験室解析)は安全性解析対象集団を使用して遂行されることになる。有害事象はMedDRAバージョン17.1以上によって報告される。毒性はNCI CTC AEバージョン4.03に従ってグレード分類される。

【0150】

パート1中の患者の安全性解析には、用量制限毒性事象の要約が含まれる。

【0151】

治療下で出現した有害事象及び安全性所見のための期間は、第1の試験薬の投与時から最後の試験薬の投与の日の30日後までである。有害事象が、第1の試験薬の投与の日に生じ、時間が記録されなかった場合、事象は治療下で出現したものとしてみなされる。

20

【0152】

表にした要約は、すべての有害事象、治療前有害事象、治療下で出現した有害事象(TEAE)、重篤な有害事象、試験薬中断を引き起こす有害事象、試験薬に関連するTEAE及びグレード3/4のTEAEについて提示される。有害事象は器官別大分類及び基本語によって要約される。すべての有害事象データは患者に準拠して列挙される。

【0153】

試験室データはサイクルに準拠して提示される。異常な検査値は入手可能なデータをすべて使用して評価され、毒性グレードはNCI CTC AE毒性尺度に従って割り付けられるが、この場合、尺度をそれを行うために利用可能である。連続的な試験室データの最大及び最小の減少/増加が報告される。異常な検査値(基準値下限/基準値上限、2×基準値下限/基準値上限)の頻度及びパーセントが評価される。最も重症の毒性のグレードへのシフトを、要約する。

30

【0154】

バイタルサイン及びECGはタイムポイントによって、ベースラインからの変化について集計される。統計解析計画書内に詳細に記載されるように、追加の解析を遂行することができる。

【0155】

バイタルサインはタイムポイントによって、ベースラインからの変化について集計される。統計解析計画書内に詳細に記載されるように、追加の解析を遂行することができる。

【0156】

40

バイオマーカーのサブグループ解析

解析を遂行して、潜在的なバイオマーカー(血漿及びアーカイブされた組織からの)と効果パラメーター(ORR、標的病巣サイズのパーセント変化、及びPFSまたは必要に応じて)との間の関連性を評価する。グラフ表示は必要に応じて遂行される。

【0157】

薬物動態学解析

MM - 398及びオキサリプラチンの血漿中濃度を使用して、薬物動態パラメーターを特徴づけることができる。まばらな薬物動態サンプリングスケジュールに起因して、個別の患者についての薬物動態パラメーターは、以前に推測された(MM - 398)または出版された(オキサリプラチン)の集団薬物動態モデルパラメーターからの以前のものによ

50

り、経験的なベイズ推定法に基づいて推測することができる。曝露をシミュレーションしたモデル（例えば C_{max} 、AUC（曲線下面積））を使用して、薬物曝露の最小二乗幾何平均比（LS - GMR）の比較によって、MM - 398 とオキサリプラチンとの間の任意の想定される相互作用を検査する。NONMEM（登録商標）（バージョン 7.3）は個別の薬物動態パラメーターを推測し、血漿曝露をシミュレーションするために使用される。

【0158】

実施例 4：ヒト臨床試験における抗腫瘍療法の忍容性

リポソーム型イリノテカン、5 - FU / ロイコボリン及びオキサリプラチンを組み合わせた抗腫瘍療法の忍容性は、異なる 2 用量：80 mg / m²（塩）のリポソーム型イリノテカン（MM - 398）及び 60 mg / m²（塩）のリポソーム型イリノテカン（MM - 398）を使用して、実施例 3 中で記載されるヒト臨床試験において評価された。表 15 は、28 日の治療サイクルにわたる、ヒトにおける以前に治療していない（初回）膵臓癌の治療のための 3 つの投薬レジメンを要約する。

【表 15 - 1】

表 15 パート 1 の用量漸増表（MM - 398 + 5 - FU / LV + オキサリプラチン）

レベル	オキサリプラチン		5-FU/LV		MM-398 (nal-IRI)	
	用量 (mg/m ²) ^a	投与日 ^c	用量 (mg/m ²) ^b	投与日 ^c	用量 (mg/m ²)	投与日 ^c
1	60	1、15	2400/400	1、15	80	1、15
2	85	1、15	2400/400	1、15	80	1、15

【表 15 - 2】

-2A ^d	75	1、15	2400/400	1、15	80	1、15
------------------	----	------	----------	------	----	------

a nal - IRI の第 1 の用量と併用した第 1 の用量投与；オキサリプラチンはパート 1 中の nal - IRI 点滴の完了の 2 時間後に投与される。

b 46 時間の点滴、ボラスは投与されない；ロイコボリン及び 5 - FU は、オキサリプラチン点滴の完了後、最後に投与されることになる。

c 示された日は 28 日のサイクルの一部である。

注：上記の用量レベル 1 及び 2 における nal - IRI 及び 5 - FU / LV の用量は、NAPOLI - 1 の第 III 相試験において以前に使用されたものと、同じ用量及びスケジュールである。

【0159】

最初に、上記の表 15 中の用量レベル 1 でのオキサリプラチン、MM - 398 リポソーム型イリノテカン、ロイコボリン及び 5 - フルオロウラシルの組み合わせ。結果は、上記の表 15 中の用量レベル 1 についての表 16 中で要約され（80 mg / m²（塩）の MM - 398 用量について）、用量レベル 1 でのオキサリプラチン及び 5 - フルオロウラシル / ロイコボリンと組み合わせた、80 mg / m²（塩）のリポソーム型イリノテカン（MM - 398）の用量がヒトにおいて忍容性がなかったことを示す。

【表 1 6】

表 1 6：ヒト臨床試験におけるオキサリプラチン／5FU／ロイコボリンと組み合わせた、80mg/m²のリポソーム型イリノテカンによる抗腫瘍療法

患者	サイクル1 1日目	サイクル1 15日目	サイクル2 1日目	サイクル2 15日目	サイクル3 1日目	サイクル3 15日目
1	✓	✓	X	X	X	X
2	✓	R	R	R	X	X
3	✓	X	X	X	X	X
4	✓	✓	X	X	X	X
5	✓	X	X	X	X	X
6	✓	✓	R	R	R	R
7	✓	X	X	X	X	X

10

【0160】

表 1 6 は、図 1 2 中で示された群 1 のパート 1 の一部としての合計 7 名の患者の治療の結果を要約する。すべての 7 名の患者は、以下に規定される適用可能な組み入れ基準（膵臓癌の診断が含まれる）を満たした。

20

【0161】

表 1 6 中の「チェックマーク」

【化 1】

(✓)

は、患者が、上記の表 1 5 中の用量レベル 1 の抗腫瘍療法を受けたことを示す。これは 3 つの連続する 2 8 日の治療サイクルの指摘された日に開始される：実施例 3 のプロトコル中で記載されるような、80mg/m²のリポソーム型イリノテカン（MM-398、対応する量のイリノテカン塩酸塩三水和物の塩に基づく用量）、60mg/m²のオキサリプラチン、400mg/m²（1+d）のロイコボリン及び 2,400mg/m²の 5 -

30

【0162】

表 1 6 中の「R」は、患者が対応するサイクル及び日で表 2 中の用量レベル - 1 の抗腫瘍療法の低減させた用量（上記の実施例 3）を投与されたことを示す：実施例 3 のプロトコル中で記載されるような、60mg/m²のリポソーム型イリノテカン（MM-398、対応する量のイリノテカン塩酸塩三水和物の塩に基づく用量）、60mg/m²のオキサリプラチン、400mg/m²（1+d）のロイコボリン及び 2,400mg/m²の 5 - フルオロウラシル。

【0163】

表 1 6 中の「X」は、患者がリポソーム型イリノテカン、オキサリプラチン、5 - フルオロウラシル及びロイコボリンを組み合わせた抗腫瘍療法、またはリポソーム型イリノテカン、オキサリプラチン及び 5 - フルオロウラシルを組み合わせた抗腫瘍療法を受けなかったことを示す。サイクル 1 の 1 日目の後に及びサイクル 1 の 1 5 日目の前に、患者 2 は UGT1A1*28 対立遺伝子についてホモ接合と判断され、実施例 3 のプロトコルに基づいて、後続の抗腫瘍療法の低減させた用量が、表 1 6 中で示された日に投与された。患者 1 及び 3 ~ 7 は UGT1A1*28 対立遺伝子についてホモ接合ではなかった。

40

【0164】

表 1 5 中の用量レベル 1 の抗腫瘍療法（実施例 4）は、（28日）のサイクル 1 の 1 5 日目のみでこれらの 6 名の患者のうちの 2 名へ投与され、患者は、連続 2 回を超える投与では用量レベル 1 を投与されず、サイクル 1 後にこの療法を受けた患者はいなかった。

50

【 0 1 6 5 】

したがって、表 1 6 中で示されるように、 60 mg/m^2 のオキサリプラチンならびに $2,400$ 及び 400 mg/m^2 の用量の 5 - フルオロウラシル及び (1 + d) ロイコボリンと用量 80 mg/m^2 のリボソーム型イリノテカンを組み合わせた抗腫瘍療法は、ヒト臨床試験において忍容性が良好であった (用量制限毒性をもたらす) 。 60 mg/m^2 のオキサリプラチンならびに $2,400$ 及び 400 mg/m^2 の用量の 5 - フルオロウラシル及び (1 + d) ロイコボリンと用量 80 mg/m^2 リボソーム型イリノテカンを組み合わせた抗腫瘍療法の例には、表 1 5 中の療法が含まれる。

【 0 1 6 6 】

対照的に、以下の表 1 8 中で示されるように、 60 mg/m^2 のオキサリプラチンならびに $2,400$ 及び 400 mg/m^2 の用量の 5 - フルオロウラシル及び (1 + d) ロイコボリンと用量 60 mg/m^2 のリボソーム型イリノテカンを組み合わせた抗腫瘍療法は、ヒト臨床試験において忍容性があつた。特に、表 1 7 中の用量レベル - 1 (60 mg/m^2 (塩) の M - 3 9 8 用量) は、実施例 3 中で記載される臨床試験において、複数のヒト患者へ 2 回以上連続的に投与された。オキサリプラチン及び 5 - フルオロウラシル / ロイコボリンと組み合わせた低減させた 60 mg/m^2 (塩) のリボソーム型イリノテカン (MM - 3 9 8) を含むこれらの抗腫瘍療法は、表 1 5 中の用量レベル 1 よりもヒトにおいて忍容性が良好であった。他の実施形態において、患者は、表 1 7 中の用量レベル - 2 B の療法を適用される。

【 表 1 7 】

表 1 7 パート 1 の用量漸増表 (MM - 3 9 8 + 5 - F U / L V + オキサリプラチン)

レベル	オキサリプラチン		5-FU/LV		MM-398 (nal-IRI)	
	用 量 (mg/m^2) ^a	投与日 ^c	用 量 (mg/m^2) ^b	投与日 ^c	用 量 (mg/m^2)	投与日 ^c
-1	60	1, 15	2400/400	1, 15	60	1, 15
-2B	85	1, 15	2400/400	1, 15	60	1, 15

a MM - 3 9 8 の第 1 の用量と併用した第 1 の用量投与 ; オキサリプラチンはパート 1 中の nal - I R I 点滴の完了の 2 時間後に投与される。

b 4 6 時間の点滴、ボラスは投与されない ; ロイコボリン及び 5 - F U は、オキサリプラチン点滴の完了後、最後に投与されることになる。

c 示された日は 2 8 日のサイクルの一部である。

【表 18】

表 18：ヒト臨床試験におけるオキサリプラチン／5FU／ロイコボリンと組み合わせた、 $60\text{mg}/\text{m}^2$ のリボソーム型イリノテカンによる抗腫瘍療法

患者	サイクル 1 1日目	サイクル 1 15日目	サイクル 2 1日目	サイクル 2 15日目	サイクル 3 1日目
1	✓	✓	R2	R2	R2
2	✓	✓	✓		
3	✓	✓	✓		
4	✓	✓			
5	✓	✓	✓		

10

20

【0167】

表 18 は、図 12 中で示された群 1 のパート 1 の一部としての合計 5 名の患者の治療の結果を要約する。すべての 5 名の患者は、実施例 3 中で規定される適用可能な組み入れ基準（膵臓癌の診断が含まれる）を満たした。表 18 中の「チェックマーク」

【化 2】

(✓)

は、患者が、上記の表 17 中の用量レベル - 1 の抗腫瘍療法を受けたことを示す。これは 3 つの連続する 28 日の治療サイクルの示された日に開始される：実施例 3 のプロトコル中で記載されるような、 $60\text{mg}/\text{m}^2$ のリボソーム型イリノテカン（MM-398、対応する量のイリノテカン塩酸塩三水和物の塩に基づく用量）、 $60\text{mg}/\text{m}^2$ のオキサリプラチン、 $400\text{mg}/\text{m}^2$ （1 + d）のロイコボリン及び 2, $400\text{mg}/\text{m}^2$ の 5 - フルオロウラシル。

30

【0168】

表 14 中の用量レベル 1 の抗腫瘍療法とは対照的に、表 2 中の用量レベル - 1 の抗腫瘍療法（実施例 3）は、少なくとも連続 3 回の投与（患者 6 についての連続 4 回の投与が含まれる）で患者 2 及び 6 に反復して適用された。

【0169】

表 2 中の用量レベル - 1 の抗腫瘍療法（実施例 3）は、（28 日）のサイクル 1 の 1 日目及び 15 日目で 5 名の患者のうちの 5 名へ、かつ用量制限毒性なしで（28 日）の 1 日目及び 15 日目で試験における 4 名の患者のうちの 3 名へ適用された。用量レベル - 1 の抗腫瘍療法は、少なくとも連続 2 回の投与で 5 名の患者すべてに反復して適用された。

40

【0170】

表 18 中の「チェックマーク」

【化 3】

(✓)

は、患者が、上記の表 17 中の用量レベル - 1 の抗腫瘍療法を受けたことを示す。これは 3 つの連続する 28 日の治療サイクルの示された日に開始される：実施例 3 のプロ

50

トコル中で記載されるような、 80 mg/m^2 のリボソーム型イリノテカン（MM - 398、対応する量のイリノテカン塩酸塩三水和物の塩に基づく用量）、 60 mg/m^2 のオキサリプラチン、 400 mg/m^2 （ $1 + d$ ）のロイコボリン及び $2,400 \text{ mg/m}^2$ の5 - フルオロウラシルである。

【0171】

表18中の「R2」は、患者が用量の対応するサイクル及び日で抗腫瘍療法の低減させた用量を投与されたことを示す：実施例3のトコル中で記載されるような、 50 mg/m^2 のリボソーム型イリノテカン（MM - 398、対応する量のイリノテカン塩酸塩三水和物の塩に基づく用量）、 60 mg/m^2 のオキサリプラチン、 400 mg/m^2 （ $1 + d$ ）のロイコボリン及び $1,800 \text{ mg/m}^2$ の5 - フルオロウラシル（用量レベル - 1の用量と比較して25%の低減）。表18中の1名の患者はグレードII症状（非血液）に応じてこの低減させられた用量を投与されたが、用量制限毒性なかった。

10

【0172】

したがって、表18中で示されるように、 60 mg/m^2 のオキサリプラチンならびに $2,400$ 及び 400 mg/m^2 の用量の5 - フルオロウラシル及び（ $1 + d$ ）ロイコボリンと用量 60 mg/m^2 のリボソーム型イリノテカンを組み合わせた抗腫瘍療法は、ヒト臨床試験において忍容性が良好であった。 60 mg/m^2 のオキサリプラチンならびに $2,400$ 及び 400 mg/m^2 の用量の5 - フルオロウラシル及び（ $1 + d$ ）ロイコボリンと用量 80 mg/m^2 のリボソーム型イリノテカンを組み合わせた抗腫瘍療法の例には、表17中の療法が含まれる。

20

【0173】

実施例5：ONIVYDE（登録商標）（イリノテカンリボソーム注射剤）リボソーム型イリノテカン

本明細書において記載されるイリノテカンリボソームの1つの好ましい実施例は、ONIVYDE（登録商標）（イリノテカンリボソーム注射剤）として市販されている製品である。ONIVYDE（登録商標）は静脈内の使用のために、リボソーム型分散物においてイリノテカンとともに製剤化されたトポイソメラーゼ阻害剤である。

【0174】

完成したONIVYDE（登録商標）製品は、点滴のための白色～わずかに黄色の不透明な滅菌濃縮物である。これは、イリノテカン塩酸塩三水和物を含有するリボソームの等張分散物からなる。リボソームは直径でおよそ 110 nm の小さな単層の脂質二分子膜小胞であり、スクロソハート塩として、ゲル化状態または沈殿状態でイリノテカンを含む水性区画を封入する。小胞は、 6.81 mg/mL の1,2 - ジステアロイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン（DSPC）、 2.22 mg/mL のコレステロール、及び 0.12 mg/mL のメトキシ末端ポリエチレングリコール（分子量2000） - ジステアロイルホスファチジルエタノールアミン（MPEG - 2000 - DSPC）からなる。1 mLあたり、バッファーとして 4.05 mg/mL の2 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペラジン - 1 - イル]エタンスルホン酸（HEPES）及び等張性試薬として 8.42 mg/mL の塩化ナトリウムも含有する。リボソームはバッファー水溶液中で分散される。

30

40

【0175】

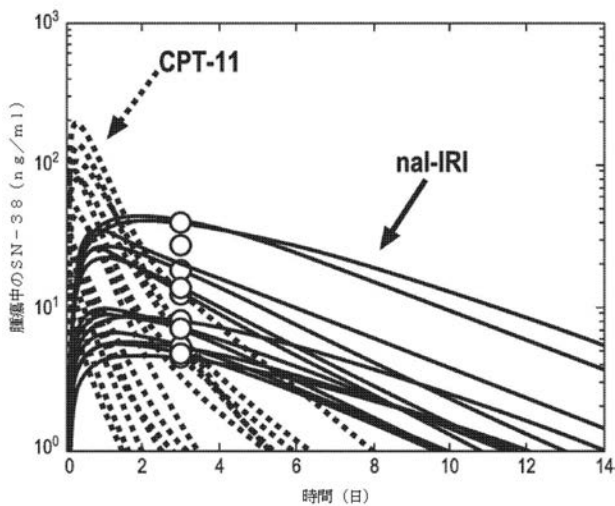
ONIVYDE（登録商標）製品は、イリノテカン塩酸塩三水和物の出発材料から得られる、リボソーム中でカプセル化されたイリノテカンスクロソファートを含有する。イリノテカンの化学名は、(S) - 4,11 - ジエチル - 3,4,12,14 - テトラヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 3,14 - ジオキソ1H - ピラノ[3',4':6,7] - インドリジノ[1,2-b]キノリン - 9 - イル - [1,4'-biピペリジン] - 1' - カルボキシレートである。ONIVYDE（登録商標）の投薬量は、イリノテカンリボソームを調製するために使用されるイリノテカン塩酸塩三水和物の出発材料の同等量に基づいて、またはリボソーム中のイリノテカンの量に基づいて、計算することができる。1グラムのイリノテカン塩酸塩三水和物あたり約 866 mg のイリノテカンがある。例えば、イリノテ

50

カン塩酸塩三水和物の出発材料の量に基づいて、 80 mg のONIVYDE（登録商標）用量は、最終製品中で約 $0.866 \times (80\text{ mg})$ のイリノテカンを実際に含有する（すなわち、イリノテカン塩酸塩の出発材料の重量に基づいて、 $80\text{ mg}/\text{m}^2$ のONIVYDE（登録商標）の用量は、最終製品中の約 $70\text{ mg}/\text{m}^2$ のイリノテカンに臨床的に等価である）。各々の 10 mL の単一用量バイアルは、 $4.3\text{ mg}/\text{mL}$ の濃度で 43 mg のイリノテカン遊離塩基を含有する。

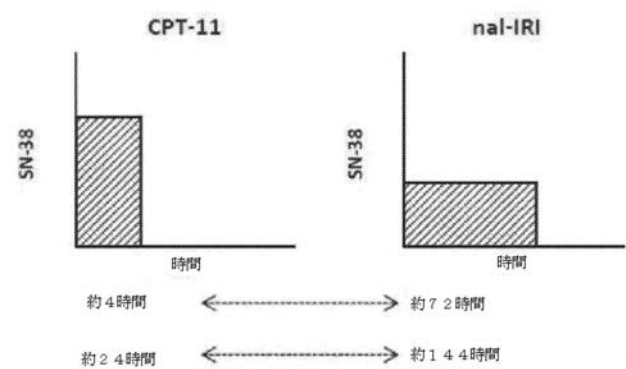
【図 1 A】

【図 1 A】



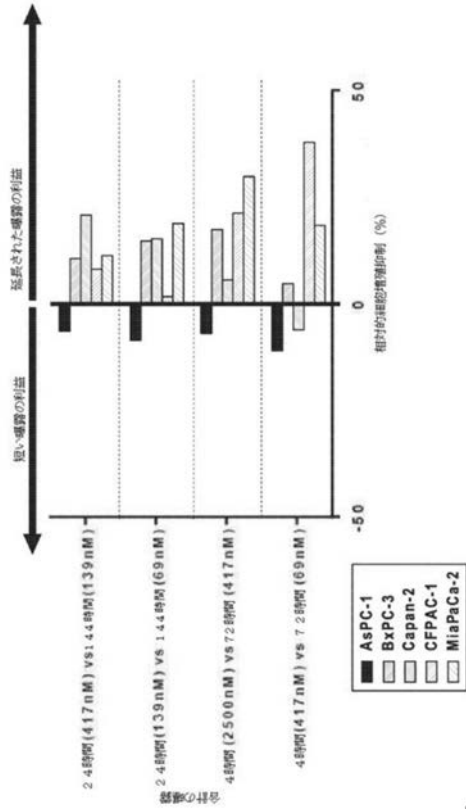
【図 1 B】

【図 1 B】



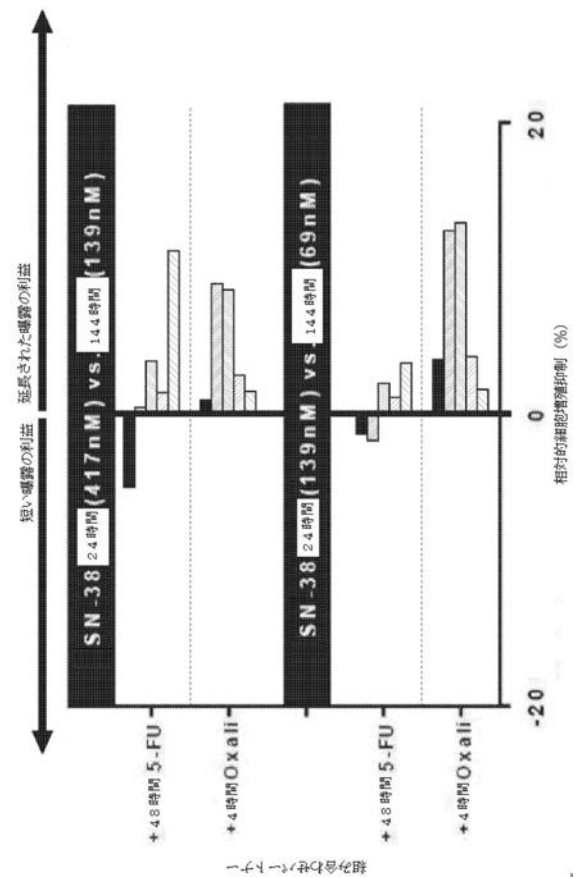
【図 1 C】

【図 1 C】



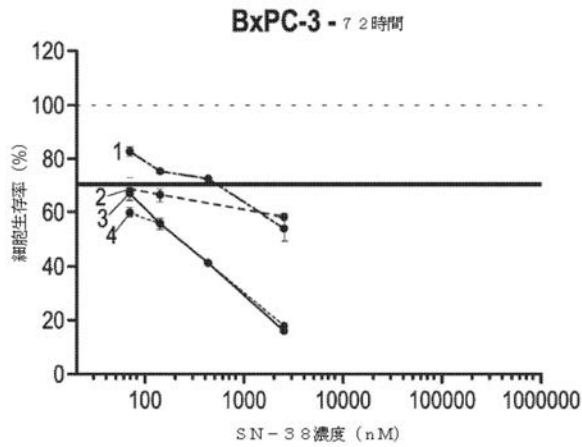
【図 1 D】

【図 1 D】



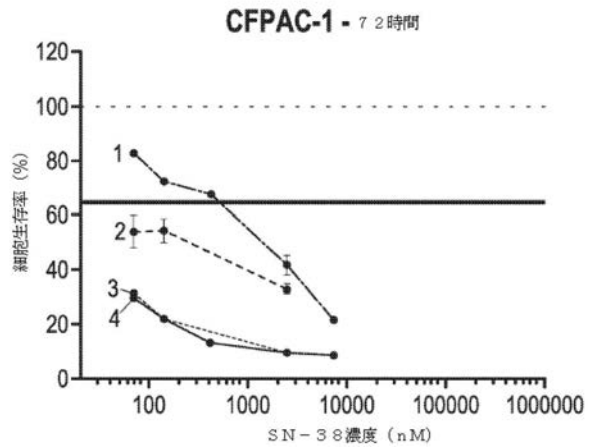
【図 2 A】

【図 2 A】



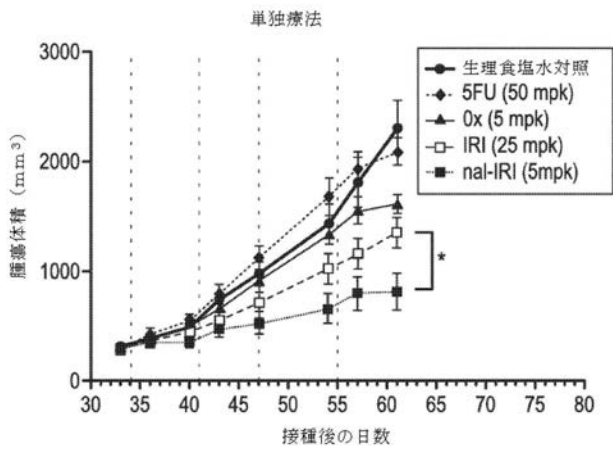
【図 2 B】

【図 2 B】



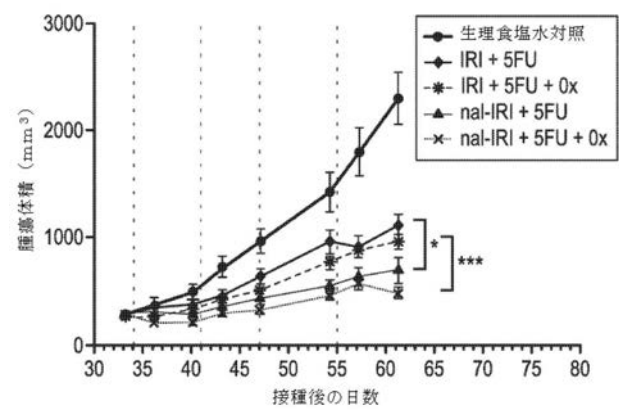
【図 3 A】

【図 3 A】



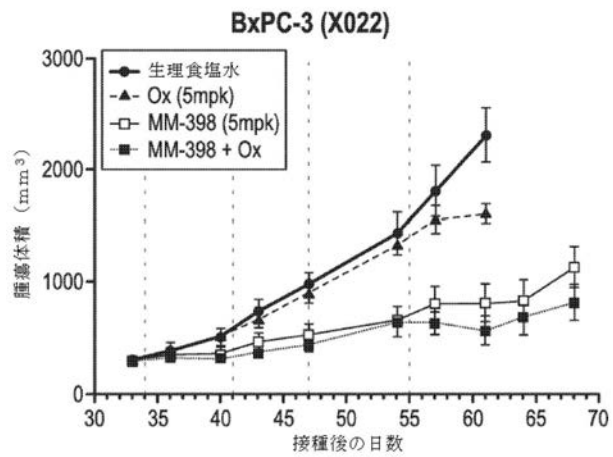
【図 3 B】

【図 3 B】



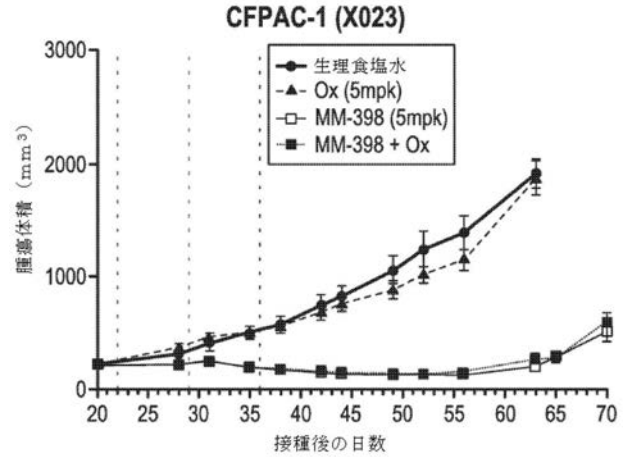
【図 4 A】

【図 4 A】



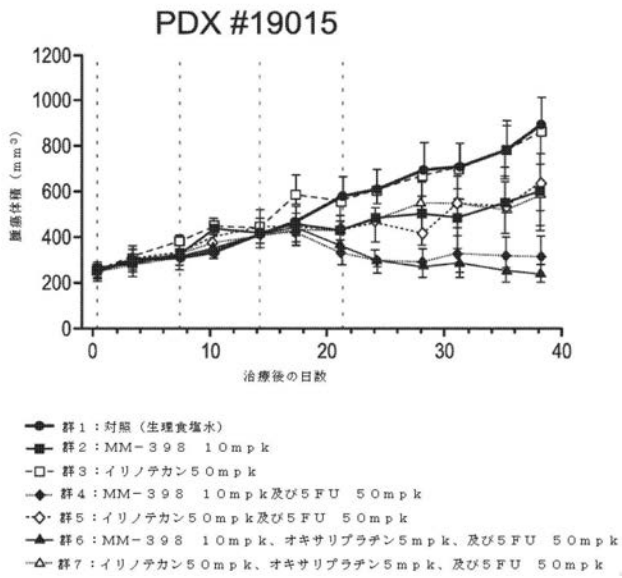
【図 4 B】

【図 4 B】



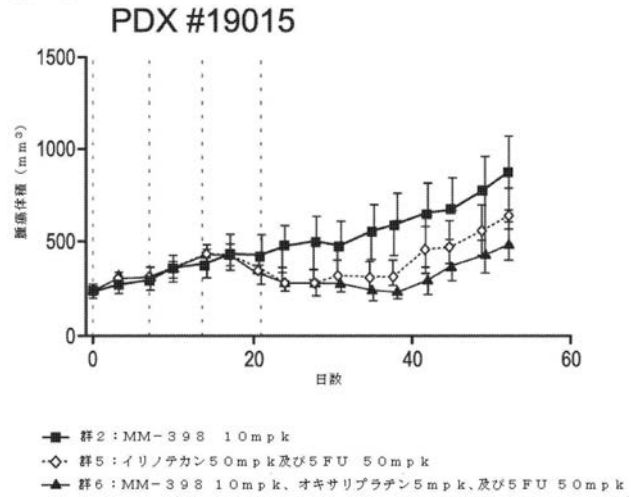
【図 5 A】

【図 5 A】



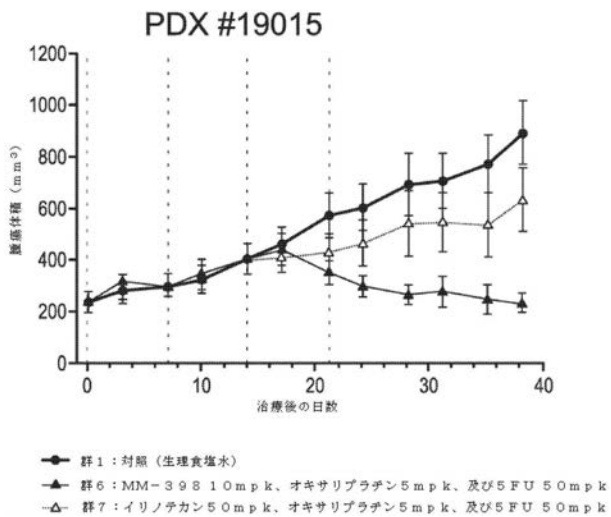
【図 5 B】

【図 5 B】



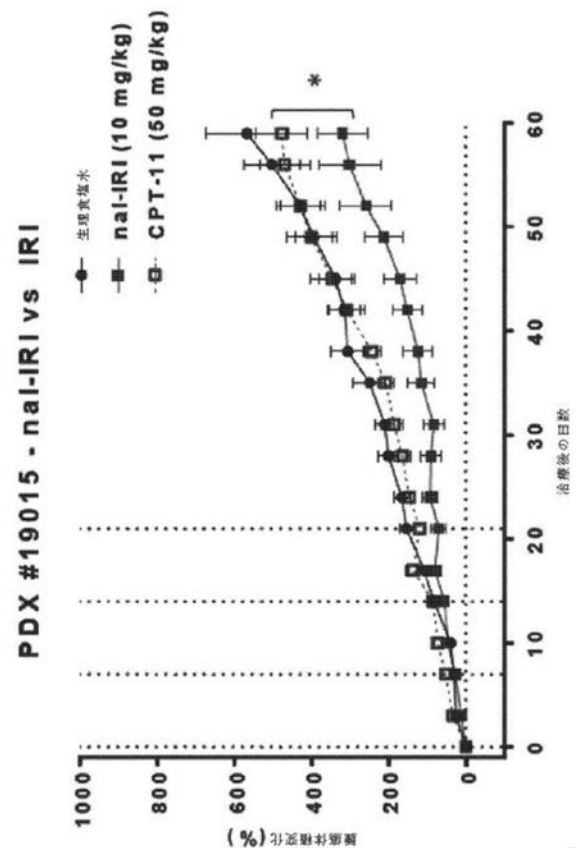
【図 5 C】

【図 5 C】



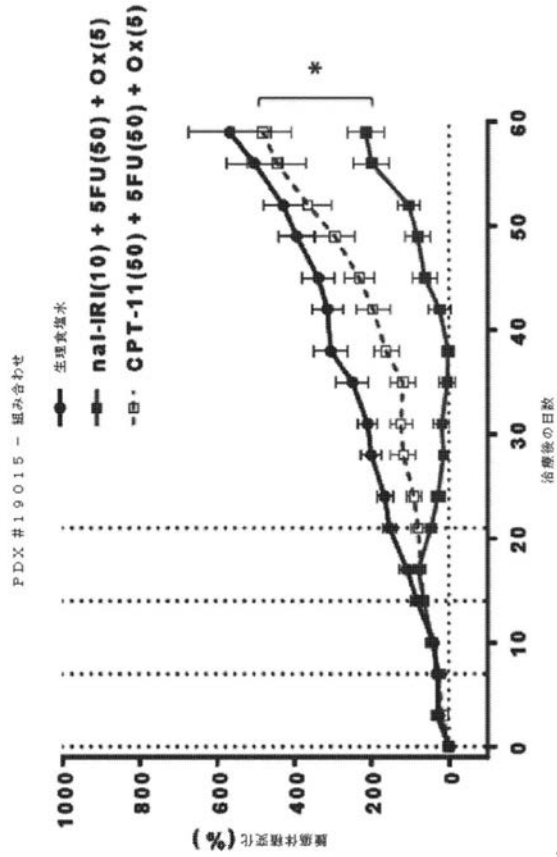
【図 6 A】

【図 6 A】



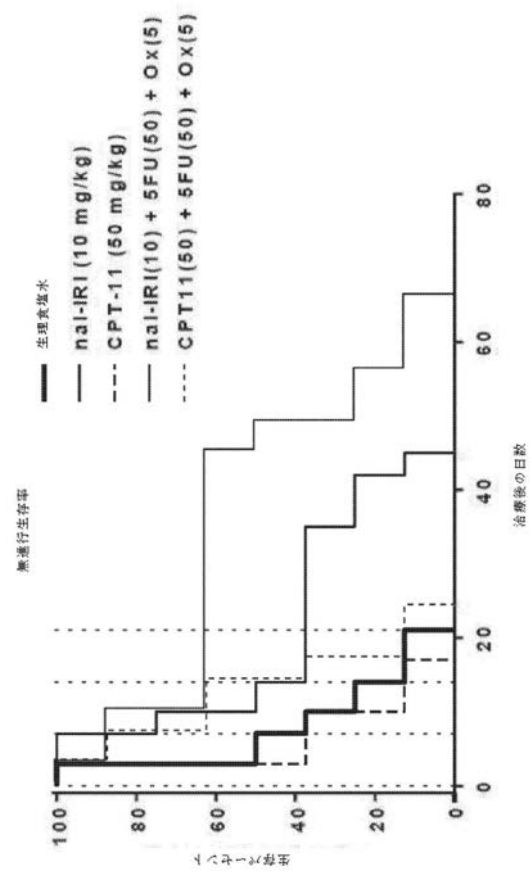
【図 6 B】

【図 6 B】



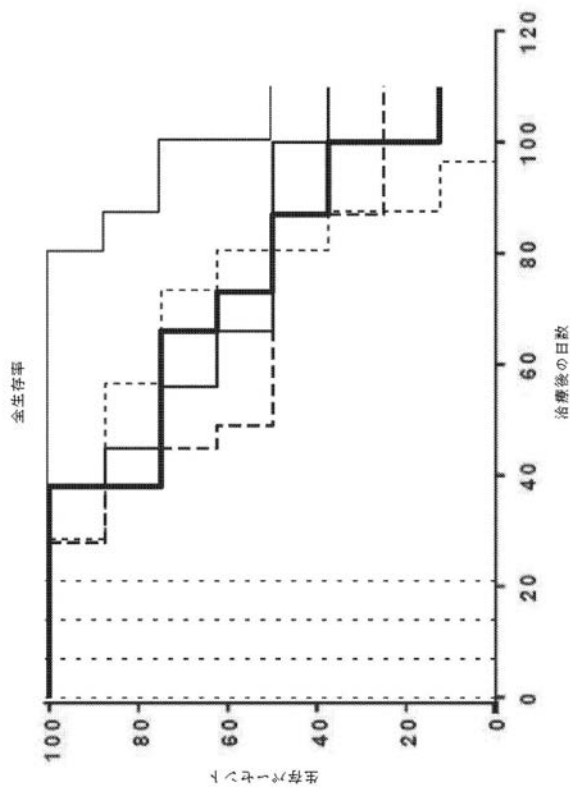
【図 6 C】

【図 6 C】



【図 6 D】

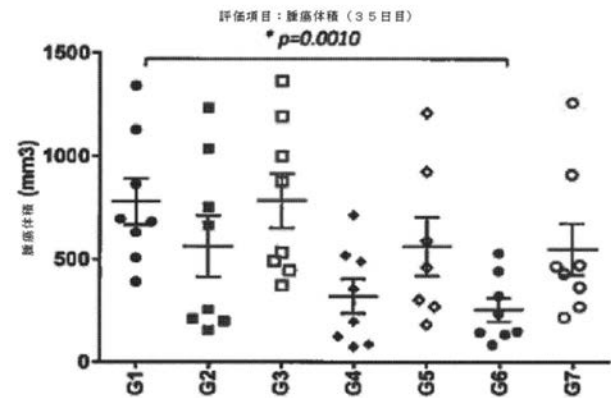
【図 6 D】



【図 7】

【図 7】

- G1 - 対照
- G2 - MM-398 10 mpk
- G3 - イリノテカン 50 mg/kg
- G4 - MM-398 10 mpk + 5FU 50 mpk
- G5 - イリノテカン 50 mpk + 5FU 50 mpk
- G6 - MM-398 10 mpk + 5FU 50 mpk + Ox 5 mpk
- G7 - イリノテカン 50 mpk + 5FU 50 mpk + Ox 5 mpk



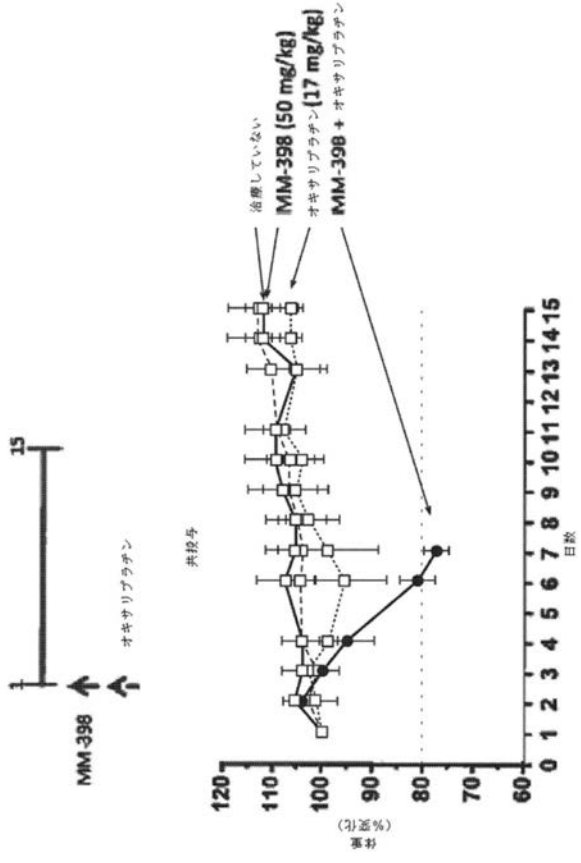
【 図 8 】

【図8】

	対照	MM-398	IRI	NAPOLI	FOLFIRI	NAPOX	FOLFIRINOX
腫瘍体積（平均mm ³ 、35日目）	779	562	753	321	523	255	445
TGI（35日目での％）	n/a	27.9%	3.4%	58.8%	32.9%	67.3%	42.9%
1,000mm ³ への 日数の中央値 (n=8匹の うち、2匹は FOLFIRINOX 投与開始時 乳癌発症時)	50.5	68	43.5	70	56	77	56
	(8匹のうち 6匹、2匹は FOLFIRINOX 投与開始時 乳癌発症時)	(8匹のうち 6匹、2匹は FOLFIRINOX 投与開始時 乳癌発症時)	(8匹のうち 6匹、2匹は FOLFIRINOX 投与開始時 乳癌発症時)	(8匹のうち 6匹、2匹は FOLFIRINOX 投与開始時 乳癌発症時)	(7匹のうち 7匹、0匹は FOLFIRINOX 投与開始時 乳癌発症時)	(8匹のうち 8匹、0匹は FOLFIRINOX 投与開始時 乳癌発症時)	(8匹のうち 8匹、0匹は FOLFIRINOX 投与開始時 乳癌発症時)
疾患の安定 (-30% ~ +30%)	0	3	1	2	3	2	4
PR (≥ 5% ~ 30%の低減)	0	0	0	3	0	4	0
CR (≥ 35%低減)	0	0	0	0	0	0	0
奏効率 (≥ 30%低減)	0%	0%	0%	38%	0%	50%	0%
疾患制御 (≥ 30%低減)	0%	38%	13%	63%	38%	75%	50%
率 (ORR + SD)							
無進行生存の 中央値 (日)	5	12	3	36.5	10	47	14
OSの中央値 (日)	80	83	68	100	80	105	80

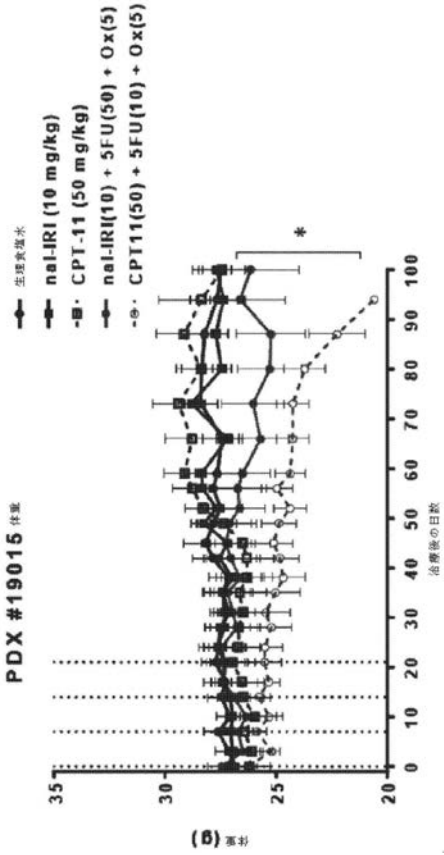
【 図 1 0 A 】

【図10A】



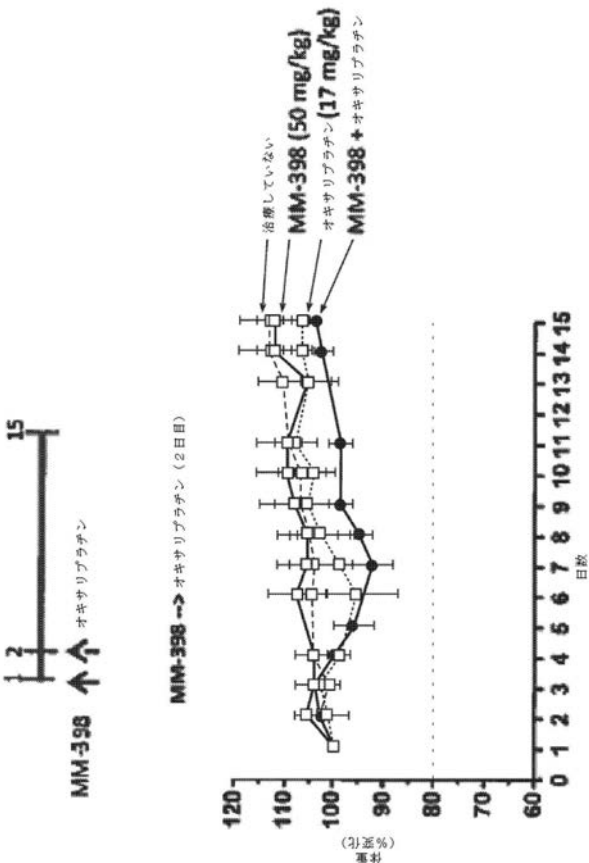
【 図 9 】

【図9】



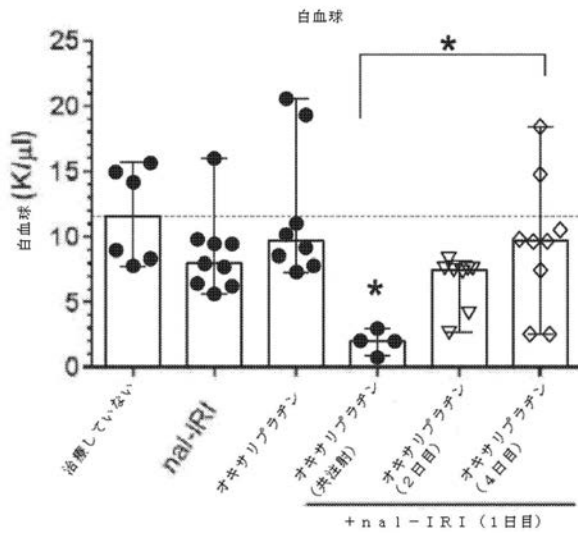
【 図 1 0 B 】

【図10B】



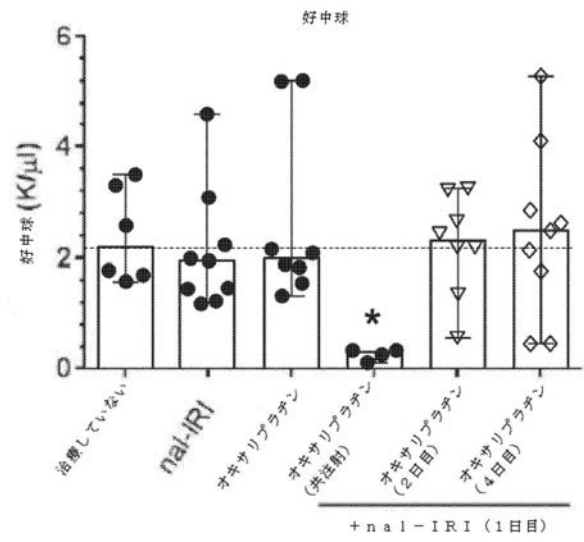
【図11A】

【図11A】



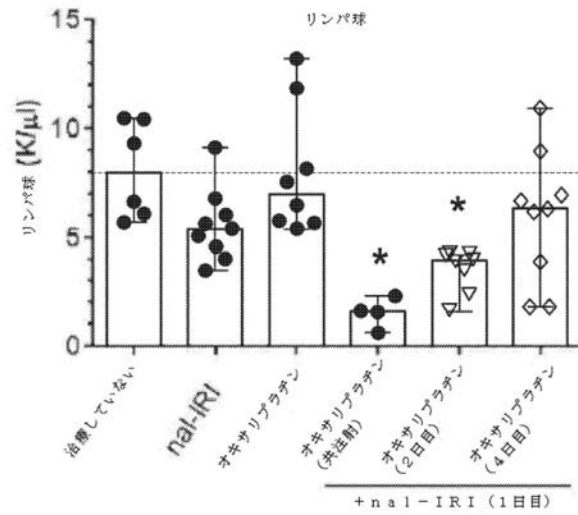
【図11B】

【図11B】



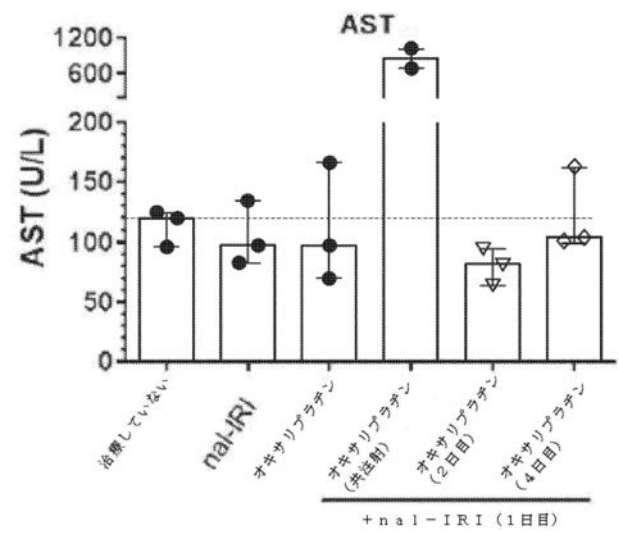
【図11C】

【図11C】



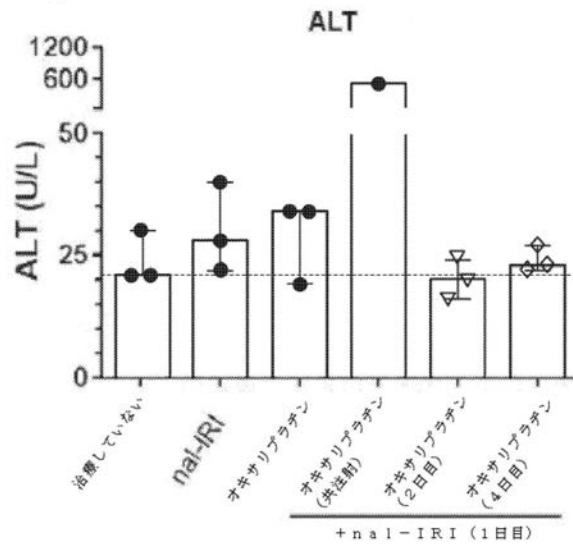
【図11D】

【図11D】



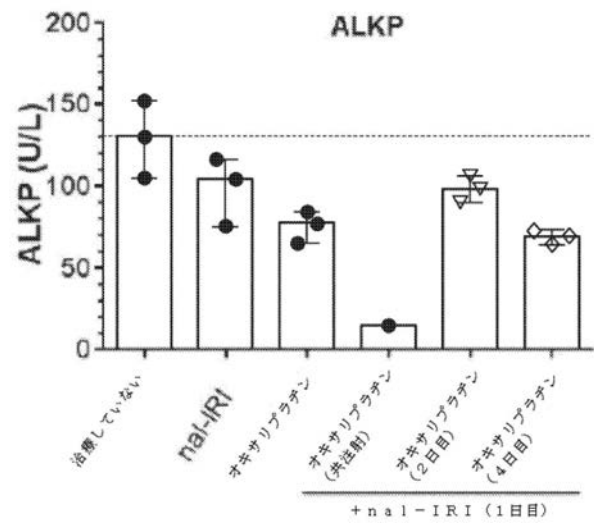
【図 1 1 E】

【図 1 1 E】



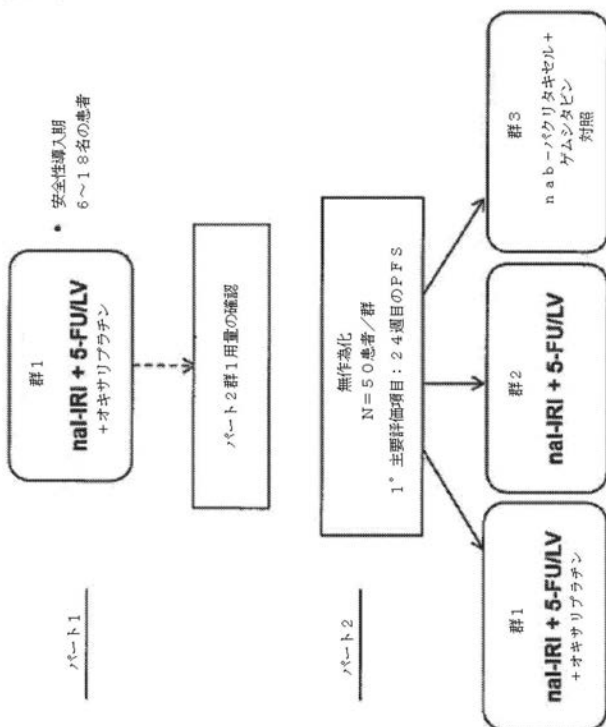
【図 1 1 F】

【図 1 1 F】



【図 1 2】

【図 1 2】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2016/047727

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/436 A61K9/127 A61K31/282 A61K31/4745 A61K31/475
A61K31/513 A61K31/519 A61P35/04

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

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, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>CHANG T C ET AL: "Phase I study of nanoliposomal irinotecan (PEP02) in advanced solid tumor patients", CANCER CHEMOTHERAPY AND PHARMACOLOGY, SPRINGER VERLAG, BERLIN, vol. 75, no. 3, 11 January 2015 (2015-01-11), pages 579-586, XP035456963, ISSN: 0344-5704, DOI: 10.1007/S00280-014-2671-X [retrieved on 2015-01-11] the whole document</p> <p>----- -/--</p>	1-15

☒ 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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 November 2016

Date of mailing of the international search report

16/11/2016

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

Engl, Brigitte

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2016/047727

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	L. Chen, H. Shiah, T. Chao, R. K. Hsieh, G. Chen, J. Chang, G. Yeh: "Phase I study of liposome irinotecan (PEP02) in combination with weekly infusion of 5-FU/LV in advanced solid tumors", Journal of Clinical Oncology, vol. 28, no. 15 Suppl., E13024, 2010, XP002763720, DOI: 10.1200/jco.2010.28.15_suppl.e13024 Retrieved from the Internet: URL:http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.e13024 [retrieved on 2016-11-02] abstract	1-15
Y	----- K O A H ET AL: "A multinational phase 2 study of nanoliposomal irinotecan sucrosfate (PEP02, MM-398) for patients with gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer", BRITISH JOURNAL OF CANCER 20 AUG 2013, vol. 109, no. 4, 20 August 2013 (2013-08-20), pages 920-925, XP002763721, ISSN: 1532-1827 page 920, left-hand column, line 1 - page 921, left-hand column, line 43 page 923, right-hand column, line 12 - page 924, left-hand column, line 67	1-15
Y	----- PETER J HOSEIN ET AL: "A retrospective study of neoadjuvant FOLFIRINOX in unresectable or borderline-resectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma", BMC CANCER, BIOMED CENTRAL, LONDON, GB, vol. 12, no. 1, 29 May 2012 (2012-05-29), page 199, XP021126474, ISSN: 1471-2407, DOI: 10.1186/1471-2407-12-199 the whole document -----	1-15

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 2 1	
A 6 1 K 47/24 (2006.01)		A 6 1 K 47/24		
A 6 1 K 47/28 (2006.01)		A 6 1 K 47/28		
A 6 1 K 9/127 (2006.01)		A 6 1 K 9/127		

- (31)優先権主張番号 62/343,313
 (32)優先日 平成28年5月31日(2016.5.31)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 62/302,341
 (32)優先日 平成28年3月2日(2016.3.2)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 62/281,473
 (32)優先日 平成28年1月21日(2016.1.21)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 62/323,245
 (32)優先日 平成28年4月15日(2016.4.15)
 (33)優先権主張国 米国(US)

(81)指定国 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,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,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,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

- (72)発明者 ベイバー, エリエル
 アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 0 0 2 3, ニューヨーク, ウエスト 6 0 ティーエイチ
 ストリート 2 2 5 ナンバーピーエイチ1ディー
 (72)発明者 ブランチェット, サラ エフ.
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 9 4 0, リンフィールド, エッジメア ロード 2
 4
 (72)発明者 フィッツジェラルド, ジョナサン バジル
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 7 4, アーリントン, マグノリア ストリート
 3 2
 (72)発明者 ガディ, ダニエル エフ.
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 4 1, ケンブリッジ, ケンダル ストリート 2
 5 0
 (72)発明者 ヘンドリクス, パート エス.
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 7 8, ベルモント, クロス ストリート 2 2 5
 (72)発明者 カルラ, アシシュ
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 7 8, ベルモント, バーナム ストリート 1 9
 , ユニット ディー 2
 (72)発明者 リー, ヘレン
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 4 0, ケンブリッジ, リンジ アベニュー 1 2
 0, アpartment 1 0 0

Fターム(参考) 4C076 AA12 AA19 AA53 AA95 BB17 CC27 DD63M DD70M FF32 FF68

4C086	AA01	AA02	BC43	CB09	CB22	MA03	MA05	MA17	MA24	MA37
	MA66	NA05	NA10	NA12	NA13	ZB26	ZC75			
4C206	AA01	AA02	JB16	MA05	MA17	MA37	MA44	MA57	MA86	NA05
	NA10	NA12	NA13	ZB26	ZC75					