

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-527794

(P2023-527794A)

(43)公表日 令和5年6月30日(2023.6.30)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/517 (2006.01)	A 6 1 K	31/517	4 C 0 8 4	
A 6 1 K	31/519 (2006.01)	A 6 1 K	31/519	4 C 0 8 5	
A 6 1 K	31/513 (2006.01)	A 6 1 K	31/513	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	45/08 (2006.01)	A 6 1 K	45/08		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全73頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2022-572329(P2022-572329)		(71)出願人	505314468	
(86)(22)出願日	令和3年5月28日(2021.5.28)			シージェン インコーポレイテッド	
(85)翻訳文提出日	令和4年11月24日(2022.11.24)			アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 0 2 1	
(86)国際出願番号	PCT/US2021/034715			, ボセル, エス. イー., 3 0 ティ	
(87)国際公開番号	WO2021/243123			ーエイチ ドライブ - 2 1 8 2 3	
(87)国際公開日	令和3年12月2日(2021.12.2)		(74)代理人	100078282	
(31)優先権主張番号	63/032,223			弁理士 山本 秀策	
(32)優先日	令和2年5月29日(2020.5.29)		(74)代理人	100113413	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)			弁理士 森下 夏樹	
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く		(74)代理人	100181674	
				弁理士 飯田 貴敏	
			(74)代理人	100181641	
				弁理士 石川 大輔	
			(74)代理人	230113332	
				弁護士 山本 健策	
				最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 トラスツズマブ及びオキサリプラチン系化学療法と組み合わせたツカチニブによるHER2陽性癌を治療する方法

(57)【要約】

本開示は、HER2陽性癌の治療を、それを必要とする対象において行う方法に関し、本方法は、対象に、ツカチニブ、トラスツズマブ、及びオキサリプラチン系化学療法を含む治療有効量の併用療法を投与することを含む。がんの治療を、それを必要とする対象において行う方法が本明細書に提供され、本方法は、対象がHER2陽性癌を有すると特定することと、対象に、ツカチニブ、トラスツズマブ、及びオキサリプラチン系化学療法を含む治療有効量の併用療法を投与することと、を含む。HER2陽性癌の治療を、それを必要とする対象において行う方法も本明細書に提供され、本方法は、対象に、ツカチニブ、トラスツズマブ、及びオキサリプラチン系化学療法を含む治療有効量の併用療法を投与することを含む。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

HER2 陽性癌の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、前記方法が、前記対象に、ツカチニブ、トラスツズマブ、及びオキサリプラチン系化学療法を含む治療有効量の併用療法を投与することを含む、前記方法。

【請求項 2】

がんの治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、前記方法が、

(a) 前記対象が HER2 陽性癌を有すると特定することと、

(b) 前記対象に、ツカチニブ、トラスツズマブ、及びオキサリプラチン系化学療法を含む治療有効量の併用療法を投与することと、を含む、前記方法。

10

【請求項 3】

前記オキサリプラチン系化学療法が、オキサリプラチンを、ロイコボリン (LV)、フルオロウラシル、ウラシルーテガフル (UTF)、イリノテカン、及びペバシズマブ、またはそれらの組み合わせから選択される化合物と組み合わせたものである、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記オキサリプラチン系化学療法が、FOLFOX4、mFOLFOX4、FOLFOX6、mFOLFOX6、mFOLFOX7、FOLFOXIRI、bFOL、PVIFOX、IROX、FUOX、FuFOX、CapeOx、XELOX、及びCAPOX からなる群から選択されるレジメンとして投与される、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 5】

前記オキサリプラチン系化学療法が、mFOLFOX7 レジメンとして投与される、オキサリプラチン、ロイコボリン、及びフルオロウラシルを含む、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記 HER2 陽性癌が、胃腺癌、胃食道接合部 (GEJ) 腺癌、食道腺癌、大腸癌 (CRC)、胆管癌、胆嚢癌、胃癌、肺癌、胆道癌、膀胱癌、食道癌、黒色腫、卵巣癌、肝臓癌、前立腺癌、膵臓癌、小腸癌、非小細胞肺癌、頭頸部癌、子宮癌、子宮頸癌、脳腫瘍、及び乳癌からなる群から選択される、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 7】

前記 HER2 陽性癌が、胃腺癌である、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記 HER2 陽性癌が、胃食道接合部 (GEJ) 腺癌である、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記 HER2 陽性癌が、食道腺癌である、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記 HER2 陽性癌が、大腸癌 (CRC) である、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 11】

前記 HER2 陽性癌が、胆管癌である、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記 HER2 陽性癌が、胆嚢癌である、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

前記 HER2 陽性癌が、切除不能または転移性である、請求項 1～12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

前記対象が、ツカチニブで以前に治療されていない、請求項 1～13 のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 15】

前記対象が、トラスツズマブで以前に治療されていない、請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

前記対象が、オキサリプラチン系化学療法で以前に治療されていない、請求項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

前記対象が、オキサリプラチン系化学療法を受ける候補である、請求項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

前記対象が、オキサリプラチン系化学療法で以前に治療されたまたは現在治療されている、請求項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

前記対象が、少なくとも 1 つの抗がん療法で以前に治療された、請求項 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

前記少なくとも 1 つの抗がん療法が、抗HER2抗体または抗HER2抗体－薬物コンジュゲートである、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

前記少なくとも 1 つの抗がん療法が、トラスツズマブ、トラスツズマブ及びタキサン、ペルツズマブ、アドートラスツズマブ（T-DM1）、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 22】

前記対象が、前記少なくとも 1 つの抗がん療法に不応性である、請求項 19 ～ 21 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

前記対象が、前記少なくとも 1 つの抗がん療法による以前の治療中に脳転移を発生した、請求項 19 ～ 22 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 24】

前記対象が、過去 12 か月以内に別の抗がん療法で治療されていない、請求項 1 ～ 23 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 25】

前記ツカチニブが、約 100 mg ～ 約 1000 mg の用量で前記対象に投与される、請求項 1 ～ 24 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 26】

前記ツカチニブが、1 日 2 回投与される、請求項 1 ～ 25 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 27】

前記ツカチニブが、前記対象に経口投与される、請求項 1 ～ 26 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 28】

前記トラスツズマブが、約 6 mg / kg の用量で前記対象に投与される、請求項 1 ～ 27 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 29】

前記トラスツズマブが、約 4 mg / kg の用量で前記対象に投与される、請求項 1 ～ 28 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 30】

ツカチニブ、トラスツズマブ、及びオキサリプラチン系化学療法を含む併用療法による治療を初期投薬量レベルで開始した後に有害事象を呈した対象においてHER2陽性癌を治療するための方法であって、前記対象に、前記併用療法の前記少なくとも 1 つの構成要

10

20

30

40

50

素を低減投薬量レベルで投与することを含む、前記方法。

【請求項 3 1】

前記ツカチニブが、約 1 0 0 m g ～ 約 1 0 0 0 m g の用量で前記対象に投与される、請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記トラスツズマブが、約 6 m g ／ k g の用量で前記対象に投与される、請求項 3 0 または 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記トラスツズマブが、約 4 m g ／ k g の用量で前記対象に投与される、請求項 3 0 または 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 4】

対象における H E R 2 陽性癌の影響を治療または改善するためのキットであって、前記キットが、ツカチニブ、トラスツズマブ、及びオキサリプラチン系化学療法を含む、前記キット。

【請求項 3 5】

H E R 2 陽性癌の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、前記方法が、

(a) 前記対象に、ツカチニブ、トラスツズマブ、及びオキサリプラチン系化学療法を含む治療有効量の併用療法を投与することと、

(b) 有効量の止瀉薬を投与することと、を含む、前記方法。

【請求項 3 6】

H E R 2 陽性癌を有し、ツカチニブ、トラスツズマブ、及びオキサリプラチン系化学療法を含む有効量の併用療法で治療されている対象における下痢の重症度もしくは発生を低減する、または下痢を予防する方法であって、前記方法が、予防的に、有効量の止瀉薬を投与することを含む、前記方法。

【請求項 3 7】

対象が下痢を発生する可能性を低減する方法であって、前記対象が、H E R 2 陽性癌を有し、ツカチニブ、トラスツズマブ、及びオキサリプラチン系化学療法を含む有効量の併用療法で治療されており、前記方法が、予防的に、有効量の止瀉薬を投与することを含む、前記方法。

【請求項 3 8】

前記併用療法及び前記止瀉薬が、同時に投与される、請求項 3 6 または 3 7 に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記止瀉薬が、前記併用療法の投与前に投与される、請求項 3 6 または 3 7 に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記対象が、下痢の症状を呈している、請求項 3 6 ～ 3 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 1】

前記対象が、下痢の症状を呈していない、請求項 3 6 ～ 3 9 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0 0 0 1】

E R B B 2 遺伝子によってコードされる、ヒト表皮成長因子受容体 2 (H E R 2) は、H E R 1 (表皮成長因子受容体 [E G F R] としても知られる)、H E R 2、H E R 3、及び H E R 4 を含む 4 つの関連受容体チロシンキナーゼのファミリーの一部である。H E R 1 ～ 4 は、細胞外リガンド結合領域及び細胞内シグナル伝達ドメインを含有する 1 回膜貫通糖タンパク質受容体である。H E R 2 は、既知のリガンドを有しないが、他の H E R

10

20

30

40

50

ファミリー受容体にとって好ましい二量体化パートナーである。腫瘍で過剰発現されると、HER2は、自己リン酸化するリガンド非依存性ホモ二量体複合体を形成する。HER2ホモまたはヘテロ二量体化により、Ras/Raf/MEK/MAPK、PI3K/AKT、Src、及びSTAT経路を含む複数のシグナル伝達カスケードの活性化が生じる。これらのシグナル伝達経路は、細胞増殖、アポトーシスの阻害、及び転移を引き起こす。

【0002】

HER2陽性癌の治療及び予防は、まだ満たされていないニーズである。HER2の過剰発現を特徴とするがん（HER2陽性癌と呼ばれる）は、多くの場合、予後不良と相関しているか、または多くの標準的治療に耐性がある。したがって、HER2陽性癌または転移性HER2陽性癌などのがんの治療に有効な新しい療法が必要とされている。

10

【0003】

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

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

がんの治療を、それを必要とする対象において行う方法が本明細書に提供され、本方法は、対象がHER2陽性癌を有すると特定することと、対象に、ツカチニブ、トラスツズマブ、及びオキサリプラチン系化学療法を含む治療有効量の併用療法を投与することと、を含む。HER2陽性癌の治療を、それを必要とする対象において行う方法も本明細書に提供され、本方法は、対象に、ツカチニブ、トラスツズマブ、及びオキサリプラチン系化学療法を含む治療有効量の併用療法を投与することを含む。

20

【0005】

本明細書に記載される方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、オキサリプラチン系化学療法は、オキサリプラチンを、ロイコボリン（LV）、フルオロウラシル、ウラシルテガフル（UTF）、イリノテカン、及びペバシズマブ、またはそれらの組み合わせから選択される化合物と組み合わせたものである。

【0006】

本明細書に記載される方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、オキサリプラチン系化学療法は、FOLFOX4、mFOLFOX4、FOLFOX6、mFOLFOX6、FOLFOX7、mFOLFOX7、FOLFOXIRI、bFOL、PVIFOX、IROX、FUOX、FuFOX、CapeOx、XELOX、及びCAPOXからなる群から選択されるレジメンとして投与される。

30

【0007】

本明細書に記載される方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、オキサリプラチン系化学療法は、mFOLFOX7レジメンにより、オキサリプラチン、ロイコボリン、及びフルオロウラシルを投与することを含む。

【0008】

本明細書に記載される方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、HER2陽性癌は、胃腺癌、胃食道接合部（GEJ）腺癌、食道腺癌、大腸癌（CRC）、胆管癌、胆嚢癌、胃癌、肺癌、胆道癌、膀胱癌、食道癌、黒色腫、卵巣癌、肝臓癌、前立腺癌、膵臓癌、小腸癌、非小細胞肺癌、頭頸部癌、子宮癌、子宮頸癌、脳腫瘍、及び乳癌からなる群から選択される。

40

【0009】

本明細書に記載される方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、HER2陽性癌は、胃腺癌、胃食道接合部（GEJ）腺癌、食道腺癌、大腸癌（CRC）、胆管癌、または胆嚢癌である。いくつかの実施形態では、HER2陽性癌は、切除不能または転移性である。

50

【 0 0 1 0 】

本明細書に記載される方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、がん療法で以前に治療されていない。本明細書に記載される方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、ツカチニブで以前に治療されていない。本明細書に記載される方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、トラスツズマブで以前に治療されていない。本明細書に記載される方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、オキサリプラチン系化学療法で以前に治療されていない。

【 0 0 1 1 】

本明細書に記載される方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、オキサリプラチン系化学療法を受ける候補である。

10

【 0 0 1 2 】

本明細書に記載される方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、以前に治療されたか、または抗がん療法を受ける候補である。本明細書に記載される方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、オキサリプラチン系化学療法で以前に治療されたまたは現在治療されている。本明細書に記載される方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、少なくとも1つの抗がん療法で以前に治療された。本明細書に記載される方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、少なくとも1つの抗がん療法は、抗HER2抗体または抗HER2抗体-薬物コンジュゲートである。本明細書に記載される方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、少なくとも1つの以前の抗がん療法は、トラスツズマブ、トラスツズマブ及びタキサン、ペルツズマブ、アドー

20

【 0 0 1 3 】

本明細書に記載される方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、以前の抗がん療法で以前に不応性である。本明細書に記載される方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、以前の抗がん療法中に脳転移を発生した。

【 0 0 1 4 】

本明細書に記載される方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、過去12か月以内に別の抗がん療法で治療されていない。

【 0 0 1 5 】

本明細書に記載される方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、ツカチニブは、約100mg～約1000mgの用量で対象に投与される。本明細書に記載される方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、ツカチニブは、1日2回投与される。本明細書に記載される方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、ツカチニブは、対象に経口投与される。本明細書に記載される方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、トラスツズマブは、約6mg/kgの用量で対象に投与される。本明細書に記載される方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、トラスツズマブは、約4mg/kgの用量で対象に投与される。

30

【 0 0 1 6 】

ツカチニブ、トラスツズマブ、及びオキサリプラチン系化学療法を初期投薬量レベルで含む併用療法による治療を開始した後に有害事象を呈した対象においてHER2陽性癌を治療するための方法も本明細書に提供され、本方法は、対象に、併用療法の少なくとも1つの構成要素を低減投薬量レベルで投与することを含む。

40

【 0 0 1 7 】

本明細書に記載される方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、ツカチニブは、約100mg～約1000mgの用量で対象に投与される。本明細書に記載される方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、トラスツズマブは、約6mg/kgの用量で対象に投与される。本明細書に記載される方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、トラスツズマブは、約4mg/kgの用量で対象に投与される。

【 0 0 1 8 】

対象におけるHER2陽性癌の影響を治療または改善するためのキットも本明細書に提

50

供され、本キットは、ツカチニブ、トラスツズマブ、及びオキサリプラチン系化学療法を含む。

【0019】

HER2陽性癌の治療を、それを必要とする対象において行う方法も本明細書に提供され、本方法は、対象に、ツカチニブ、トラスツズマブ、及びオキサリプラチン系化学療法を含む治療有効量の併用療法を投与することと、有効量の止瀉薬を投与することと、を含む。

【0020】

HER2陽性癌を有し、ツカチニブ、トラスツズマブ、及びオキサリプラチン系化学療法を含む有効量の併用療法で治療されている対象における下痢の重症度もしくは発生を低減する、または下痢を予防する方法も本明細書に提供され、本方法は、予防的に、有効量の止瀉薬を投与することを含む。

【0021】

対象が下痢を発生する可能性を低減する方法も本明細書に提供され、これにおいて、対象は、HER2陽性癌を有し、ツカチニブ、トラスツズマブ、及びオキサリプラチン系化学療法を含む有効量の併用療法で治療されており、本方法は、予防的に、有効量の止瀉薬を投与することを含む。

【0022】

本明細書に記載される方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、併用療法及び止瀉薬は、同時に投与される。本明細書に記載される方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、止瀉薬は、併用療法の投与前に投与される。本明細書に記載される方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、下痢の症状を呈している。本明細書に記載される方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、下痢の症状を呈していない。

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図1】実施例1に関して本明細書に記載されるHER2+陽性癌を対象としたトラスツズマブ及びオキサリプラチン系化学療法と組み合わせたツカチニブの第1b相用量漸増試験と関連付けられる用量漸増コホートを示す。

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

【図3A】HER2増幅大腸癌（CRC）患者由来の異種移植（PDX）モデルにおいて、ツカチニブとトラスツズマブとの組み合わせが活性であったことを示す。データは、群平均+/-S.E.Mとして示される。図3Aは、CTG-0121 CRC PDXモデルにおける腫瘍成長に対するツカチニブ及びトラスツズマブの単独または組み合わせの効果を示す。

【図3B】HER2増幅大腸癌（CRC）患者由来の異種移植（PDX）モデルにおいて、ツカチニブとトラスツズマブとの組み合わせが活性であったことを示す。データは、群平均+/-S.E.Mとして示される。図3Bは、CTG-0784 CRC PDXモデルにおける腫瘍成長に対するツカチニブ及びトラスツズマブの単独または組み合わせの効果を示す。

【図3C】HER2増幅大腸癌（CRC）患者由来の異種移植（PDX）モデルにおいて、ツカチニブとトラスツズマブとの組み合わせが活性であったことを示す。データは、群平均+/-S.E.Mとして示される。図3Cは、CTG-0383 CRC PDXモデルにおける腫瘍成長に対するツカチニブ及びトラスツズマブの単独または組み合わせの効果を示す。

【図4A】図4A及び4Bは、HER2増幅食道癌患者由来の異種移植（PDX）モデルにおいて、ツカチニブとトラスツズマブとの組み合わせが活性であったことを示す。データは、群平均+/-S.E.Mとして示される。Aは、CTG-0137食道癌PDXモ

10

20

30

40

50

デルにおける腫瘍成長に対するツカチニブ及びトラスツズマブの単独または組み合わせの効果を示す。Bは、CTG-0138食道癌PDXモデルにおける腫瘍成長に対するツカチニブ及びトラスツズマブの単独または組み合わせの効果を示す。

【図4B】同上。

【図5A】HER2陽性胃癌患者由来の異種移植（PDX）モデルにおいて、ツカチニブとトラスツズマブとの組み合わせが活性であったことを示す。データは、群平均+/-S.Dとして示される。図5Aは、GXA3038胃癌PDXモデルにおける腫瘍成長に対するツカチニブ及びトラスツズマブの単独または組み合わせの効果を示す。

【図5B】HER2陽性胃癌患者由来の異種移植（PDX）モデルにおいて、ツカチニブとトラスツズマブとの組み合わせが活性であったことを示す。データは、群平均+/-S.Dとして示される。図5Bは、GXA3039胃癌PDXモデルにおける腫瘍成長に対するツカチニブ及びトラスツズマブの単独または組み合わせの効果を示す。

【図5C】HER2陽性胃癌患者由来の異種移植（PDX）モデルにおいて、ツカチニブとトラスツズマブとの組み合わせが活性であったことを示す。データは、群平均+/-S.Dとして示される。図5Cは、GXA3054胃癌PDXモデルにおける腫瘍成長に対するツカチニブ及びトラスツズマブの単独または組み合わせの効果を示す。

【図6】CTG-0927 HER2陽性胆管癌患者由来の異種移植（PDX）モデルにおいて、ツカチニブとトラスツズマブとの組み合わせが活性であったことを示す。データは、平均+/-S.E.Mとして示される。

【図7A】図7A及び7Bは、HER2陽性非小細胞肺癌（NSCLC）モデルにおいて、ツカチニブとトラスツズマブとの組み合わせが活性であったことを示す。データは、群平均+/-S.E.Mとして示される。Aは、Calu-3 NSCLC異種移植モデルにおける腫瘍成長に対するツカチニブ及びトラスツズマブの単独または組み合わせの効果を示す。Bは、NCI-H2170 NSCLC異種移植モデルにおける腫瘍成長に対するツカチニブ及びトラスツズマブの単独または組み合わせの効果を示す。

【図7B】同上。

【発明を実施するための形態】

【0024】

I. 定義

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

【0025】

別途定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語及び科学用語は、本開示が属する当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。例えば、Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press、The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press、及びOxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Pressは、この開示で使用される多くの用語の一般的な辞書を当業者に提供する。本開示の目的のために、以下の用語が定義される。

【0026】

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

【0027】

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

【0028】

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

【0029】

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

【0030】

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

【0031】

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

【0032】

本明細書で使用される場合、「同時投与」という用語は、ツカチニブ、トラスツズマブ、及びオキサリプラチン系化学療法 of 連続または同時投与を含む。例えば、同時投与される化合物は、同じ経路で投与され得る。他の例では、同時投与される化合物は、異なる経路により投与される。例えば、1つまたは2つの化合物を経口投与することができ、他の化合物は、例えば、静脈内、筋肉内、皮下、または腹腔内注射により、連続的または同時に投与することができる。トラスツズマブ及び／またはオキサリプラチン系化学療法とツ

10

20

30

40

50

カチニブとが対象または細胞内に有効濃度で同時に存在するように、同時または連続的に投与される化合物または組成物が投与され得る。

【0033】

本明細書で使用される場合、「組み合わせ」、「治療的組み合わせ」、「併用療法」、または「薬学的組み合わせ」という用語は、本明細書で使用される場合、1つの用量単位形態の固定された組み合わせ、または併用投与のためのパーツもしくは説明書のキットのいずれかを定義し、ツカチニブ、トラスツズマブ、及びオキサリプラチン系化学療法は、独立して同時に投与されてもよく、組み合わせのパートナーが協働的、例えば相乗的な効果を示すことを可能にする時間間隔内で別々に投与されてもよい。

【0034】

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

【0035】

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

【0036】

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

【0037】

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

【0038】

「HER2」(HER2/neu、ERBB2、CD340、受容体チロシンプロテインキナーゼerbB-2、がん原遺伝子Neu、及びヒト上皮成長因子受容体2としても知られる)という用語は、受容体チロシンキナーゼのヒト上皮成長因子受容体(HER/EGFR/ERBB)ファミリーのメンバーを指す。HER2の増幅または過剰発現は、大腸癌、胃癌、胃腺癌、胃食道接合部(GEJ)腺癌、肺癌(例えば、非小細胞肺癌(NSCLC))、胆道癌(例えば、胆管細胞癌、胆嚢癌)、膀胱癌、食道癌、黒色腫、卵巣癌、肝臓癌、前立腺癌、膵臓癌、小腸癌、頭頸部癌、子宮癌、子宮頸部癌、及び乳癌を含むある特定の悪性度が高いがんの種類の発達及び進行に重要な役割を果たす。HER2

10

20

30

40

50

カルシウム)などの薬学的に許容されるその塩、フルオロウラシル(例えば、5-フルオロウラシル、例えば、5-FU)、ウラシル-テガフル(UFT)、イリノテカン、及びベバシズマブなどの他の化学療法剤と組み合わせて、オキサリプラチンを含み得る(例えば、すべての目的のために全体が参照により本明細書に組み込まれる、Rosati et al. Cancers 2019, 11, 578; doi:10.3390/cancers11040578及びYaffee et al. Journal of Gastrointestinal Oncology 2015, 6(2):185-200. doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2014.112を参照されたい)。オキサリプラチン系化学療法は、オキサリプラチンの特定のレジメンを他の化学療法剤と組み合わせて使用して投与することができる。いくつかの実施形態では、オキサリプラチン系化学療法は、オキサリプラチンの投与からなる。

10

【0045】

オキサリプラチン系化学療法の非限定的な例としては、FOLFOX4(オキサリプラチン 85 mg/m^2 、LV 200 mg/m^2 /日またはL-LV 100 mg/m^2 /日、及びフルオロウラシルのボーラス 400 mg/m^2 /日、続いて連続注入 600 mg/m^2 /日)、修正したFOLFOX4(mFOLFOX4)(オキサリプラチン 85 mg/m^2 IV注入、LV 50 mg IVボーラス、フルオロウラシル 400 mg/m^2 IV、及びフルオロウラシル1, 200 mg/m^2 CIV ポンプ経由)、FOLFOX6(オキサリプラチン 100 mg/m^2 、LV 400 mg/m^2 、静脈内ボーラス注射として与えるフルオロウラシル 400 mg/m^2 、続いて46時間のcivとしてのフルオロウラシル2, $400\sim 3,000\text{ mg/m}^2$)、修正したFOLFOX6(mFOLFOX6)(オキサリプラチン 100 mg/m^2 、ロイコボリン 400 mg/m^2 、及びフルオロウラシル 400 mg/m^2)、FOLFOX7(オキサリプラチン 130 mg/m^2 、LV 400 mg/m^2 、フルオロウラシル 400 mg/m^2)、修正したFOLFOX7(mFOLFOX7)(オキサリプラチン 85 mg/m^2 、ロイコボリン 200 mg/m^2 、及びフルオロウラシル 2400 mg/m^2)、FOLFOXIRI(イリノテカン 165 mg/m^2 IV、オキサリプラチン 85 mg/m^2 IV、LV 400 mg/m^2 、フルオロウラシル1, 600 mg/m^2 /日 $\times 2$ 日(48時間で合計3, 200 mg/m^2)、bFOL(オキサリプラチン 85 mg/m^2 IV、LV 20 mg/m^2 IV、フルオロウラシル 500 mg/m^2 IV)、PVIFOX(デキサメタゾン 20 mg 、グラニセトロン 3 mg 、オキサリプラチン 130 mg/m^2 、フルオロウラシル 250 mg/m^2 /連日)、IROX(イリノテカン 150 mg/m^2 、及びオキサリプラチン 85 mg/m^2)、FUOX(オキサリプラチン 85 mg/m^2 、フォリン酸 2250 mg/m^2 、フルオロウラシル 2000 mg/m^2)、FuFOX(フルオロウラシル2, 250 mg/m^2 、オキサリプラチン 85 mg/m^2)、CapeOx(オキサリプラチン 130 mg/m^2 、カペシタビン 1000 mg/m^2)、XELOX(オキサリプラチン 130 mg/m^2 、カペシタビン 1000 mg/m^2)、及びCAPOX(オキサリプラチン 70 mg/m^2 、カペシタビン1, 000 mg/m^2)が挙げられる。

20

30

【0046】

いくつかの実施形態では、オキサリプラチン系化学療法は、FOLFOX4、mFOLFOX4、FOLFOX6、mFOLFOX6、FOLFOX7、mFOLFOX7、FOLFOXIRI、bFOL、PVIFOX、IROX、FUOX、FuFOX、CapeOx、XELOX、及びCAPOXからなる群から選択されるレジメンとして投与される。

40

【0047】

いくつかの実施形態では、mFOLFOX7レジメンは、オキサリプラチン 85 mg/m^2 、ロイコボリン 200 mg/m^2 、及びフルオロウラシル 2400 mg/m^2 を含み、これらは、サイクル1の1日目以降、2週間ごとにIVにより投与され、フルオロウラシルは持続注入として投与される。

50

【0048】

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

【0049】

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

10

【0050】

T-DM1としても知られる「アドートラスツズマブエムタンシン」という用語は、トラスツズマブ、チオエーテルリンカー、及び抗有糸分裂剤マイタンシン（DM1としても知られる）の誘導体で構成される抗体－薬物コンジュゲートを指す。アドートラスツズマブエムタンシンは、KADCYCLA（登録商標）の商品名で米国で販売されている。本明細書で使用される場合、「アドートラスツズマブエムタンシン」は、トラスツズマブのバイオシミラー、例えば、Kanjinti（トラスツズマブ－アンス（trastuzumab－anns））も含む。

20

【0051】

本明細書で使用される場合、「バイオシミラー」は、参照抗体（例えば、トラスツズマブ）と比較して同じ一次アミノ酸配列を有し、任意選択で、参照抗体（例えば、異なるグリコフォーム）と比較して、翻訳後修飾（例えば、グリコシル化及び／またはリン酸化）において検出可能な差異を有し得る抗体または抗体結合断片を指す。参考として、トラスツズマブの重鎖のアミノ酸配列は、配列番号1として提供され、トラスツズマブの軽鎖は、配列番号2として提供され、軽鎖可変ドメイン（配列番号3）及び重鎖可変ドメイン（配列番号4）（図2、及び全体が本明細書に組み込まれる米国特許第5,821,337号も参照されたい）。

30

【0052】

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

40

【0053】

「腫瘍成長阻害（TGI）指数」という用語は、未治療の対照と比較した場合、薬剤（例えば、ツカチニブ、トラスツズマブ、及びオキサリプラチン系化学療法、またはそれらの組み合わせ）が腫瘍の成長を阻害する程度を表すために使用される値を指す。TGI指数は、次式により、特定の時点（例えば、実験または臨床試験の特定の日数）に対して計算される。

【数1】

50

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

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

10

【0054】

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

20

【0055】

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

30

40

【0056】

観察された効果の尺度として TGI 指数を利用する場合、TGI 指数は、1 つ以上の時点で決定することができる。TGI 指数が 2 つ以上の時点で決定される場合、場合によっては、平均値または中央値を、観察された効果の尺度として使用することができる。さらに、TGI 指数は、各治療群の単一の対象または対象集団において決定することができる。対象集団において TGI 指数が決定される場合、各集団の平均または中央の TGI 指数（例えば、1 つ以上の時点で）を、観察された効果の尺度として使用することができる。

50

観察された効果の尺度として腫瘍サイズまたは腫瘍成長速度を使用する場合、腫瘍サイズまたは腫瘍成長速度を、各治療群の対象または対象集団において測定することができる。場合によっては、平均または中央の腫瘍サイズまたは腫瘍成長速度は、2つ以上の時点での対象について、または1つ以上の時点での対象集団間で決定される。集団で生存時間を測定する場合、平均または中央の生存時間を、観察された効果の尺度として使用することができる。

【0057】

いくつかの実施形態では、ツカチニブ、トラスツズマブ、及びオキサリプラチン系化学療法の組み合わせは、組み合わせが薬物の組み合わせに対して予測されたTGI指数よりも大きい観察されたTGI指数をもたらす場合（例えば、予測されたTGI指数が、薬物が相加的である複合効果をもたらしたという仮定に基づく場合）、相乗的であるとみなされる。場合によっては、観察されたTGI指数が、薬剤の組み合わせの予測されたTGI指数よりも、少なくとも約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、または80%大きい場合、相乗的であるとみなされる。

【0058】

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

【0059】

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

【0060】

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

【0061】

「対象」には、任意のヒトまたは非ヒト動物が含まれる。「非ヒト動物」という用語に

10

20

30

40

50

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

【0062】

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

10

【0063】

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

20

【0064】

本開示の他の実施形態では、腫瘍退縮（例えば、脳転移退縮）が観察され、少なくとも約20日、少なくとも約30日、少なくとも約40日、少なくとも約50日、または少なくとも約60日の期間継続し得る。

【0065】

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

30

【0066】

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

【0067】

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

40

【0068】

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

【0069】

50

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

10

【0070】

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

【0071】

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

20

【0072】

本明細書で使用される場合、「無増悪生存期間」または「PFS」は、治療中及び治療後の治療される疾患（例えば、乳癌）が悪化しない時間の長さを指す。無増悪生存期間には、患者が完全奏効または部分奏効を経験した時間の量、及び患者が安定した疾患を経験した時間の量が含まれ得る。

【0073】

本明細書で使用される場合、「全奏功率」または「ORR」は、完全奏功（CR）率及び部分奏功（PR）率の合計を指す。

30

【0074】

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

【0075】

本明細書で言及される場合、「体重ベースの用量」という用語は、対象に投与される用量が対象の体重に基づいて計算されることを意味する。例えば、体重が60kgの対象が、ツカチニブ、トラスズマブ、及び／またはオキサリプラチン系化学療法などの3.6mg/kgの薬剤を必要とする場合、該対象への投与に適切な薬剤の量（すなわち、216mg）を計算して使用することができる。

40

【0076】

本開示の方法に関する「固定用量」という用語の使用は、2つ以上の異なる薬剤（例えば、ツカチニブ、トラスズマブ、及び／またはオキサリプラチン系化学療法）が、互いに特定（固定）の比率で対象に投与されることを意味する。いくつかの実施形態では、固定用量は、薬剤の量（例えば、mg）に基づく。ある特定の実施形態では、固定用量は、薬剤の濃度（例えば、mg/ml）に基づく。

【0077】

本開示の方法及び投薬量に関する「均一用量」という用語の使用は、対象の体重または体表面積（BSA）に関係なく対象に投与される用量を意味する。したがって、均一用量は、mg/kg用量としてではなく、薬剤（例えば、ツカチニブ、トラスズマブ、及び

50

／またはオキサリプラチン系化学療法)の絶対量として提供される。例えば、体重が60 kgの対象及び体重が100 kgの対象には、同じ用量のツカチニブ(例えば、300 mg)を投与することができる。

【0078】

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

【0079】

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

【0080】

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

【0081】

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

【0082】

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

【0083】

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

10

【0084】

本明細書で使用される場合、「分散体ポリマー」という用語は、固体分散体が形成され得るように、ツカチニブを全体に分散させることを可能にするポリマーを意味する。分散体ポリマーは、好ましくは中性または塩基性である。分散体ポリマーは、2つ以上のポリマーの混合物を含み得る。分散体ポリマーの例としては、ビニルポリマー及びコポリマー、ビニルピロリジンビニルアセテートコポリマー（「PVP-VA」）、ポリビニルアルコール、ポリビニルアルコールポリビニルアセテートコポリマー、ポリビニルピロリジン（「PVP」）、アクリレート及びメタクリレートコポリマー、メチルアクリル酸メタクリル酸メチルコポリマー（Eudragit（登録商標）など）、ポリエチレンポリビニルアルコールコポリマー、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマー（ポロキサマーとも呼ばれる）、ポリエチレングリコール、ポリビニルカプロラクタム、及びポリ酢酸ビニルで構成されるグラフトコポリマー（Soluplus（登録商標）など）、セルロースポリマー、例えば、酢酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（「HPMCA」）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（「HPMC」）、ヒドロキシプロピルセルロース（「HPC」）、メチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、酢酸ヒドロキシエチルセルロース、及びヒドロキシエチルエチルセルロース、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（「HPMCAS」）、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（「HPMCP」）、カルボキシメチルエチルセルロース（「CMEC」）、酢酸フタル酸セルロース（「CAP」）、酢酸コハク酸セルロース（「CAS」）、酢酸フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（「HPMCAP」）、酢酸トリメリット酸セルロース（「CAT」）、酢酸トリメリット酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（「HPMCAT」）、ならびに酢酸酪酸カルボキシメチルセルロース（「CMCAB」）などが挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

【0085】

本明細書で使用される場合、「噴霧乾燥」という用語は、液体混合物を小さな液滴に分解し（噴霧化）、液滴から溶媒を蒸発させる強い駆動力がある噴霧乾燥装置で混合物から溶媒を迅速に除去するのに関与するプロセスを意味する。噴霧乾燥という句は、従来から

40

【0086】

本明細書で使用される場合、「多形」は、同じ分子式を共有する別個の固体を指すが、各多形は、別個の固体状態の物理的特性を有し得る。単一の化合物は、様々な多形形態を生じ得、各形態は、異なる溶解度プロファイル、融点温度、流動性、溶解速度、及び／または異なるX線回折ピークなどの異なる別個の固体状態の物理特性を有する。これらの実際の物理的特徴は、物質の特定の多形形態を定義する単位格子内の分子の立体構造及び配

50

向によって影響を受ける。化合物の多形形態は、実験室で、X線粉末回折（「XRPD」）などのX線回折分光法、及び赤外線分光法などの他の方法によって区別することができる。加えて、同じ原薬または医薬品有効成分の多形形態は、それ自体で投与されるか、または医薬品（医薬組成物）として製剤化することができ、例えば、原薬の溶解度、安定性、流動性、取り扱いやすさ、及び圧縮性、ならびに医薬品の安全性及び有効性に影響を与えることが製薬分野でよく知られている。詳細については、Hilfiker, Rolf (ed.), Polymorphism in the Pharmaceutical Industry. Weinheim, Germany: Wiley-VCH 2006を参照されたい。

【0087】

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

【0088】

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

【0089】

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

【0090】

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

【0091】

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

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

10

20

30

40

50

●永続的または重大な能力障害／機能不全をもたらす

●先天性異常／先天性欠損をもたらす

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

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

10

【0092】

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

20

【0093】

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

30

【0094】

本開示の様々な態様は、以下のサブセクションでさらに詳細に説明される。

【0095】

II. 実施形態の説明

A. トラスツズマブ及びオキサリプラチン系化学療法と併用したツカチニブによるがんの治療方法

HER2は、複数の固形腫瘍において有効な標的であり、抗HER2生物学的薬剤及び小分子薬が、HER2+乳癌及び胃癌を有する患者に対して承認されている。HER2遺伝子の増幅またはそのタンパク質の過剰発現は、乳癌の約15%～20%ならびに胃癌及び食道癌の6%～30%で生じる。最近、HER2の過剰発現が患者の約3%～5%で生じることが分かっている不応性転移性大腸癌（CRC）を有する患者のためのHER2標的化戦略への関心が高まっている。HER2は、胆管癌及び胆嚢癌などの他の消化管癌においても過剰発現することがあり、研究により、ERBB2増幅は1%～6%の範囲であることが示唆される。

40

【0096】

HER2+転移性疾患の患者に対する現在の標準治療は、転移性疾患の第一選択治療としてのペルツズマブ+トラスツズマブ及びタキサンによる治療と、それに続く第二選択のT-DM1からなる。ペルツズマブ及びT-DM1の両方による治療後に進行する患者の治療選択肢は、比較的限られたままである。患者は、概して、カペシタビンなどの細胞傷害性化学療法と併用して、抗HER2療法（トラスツズマブまたはラパチニブの形態で）

50

を継続することにより治療される。トラスツズマブ及びラパチニブとの組み合わせHER2療法も考慮され得る。一部のHER2陽性消化管癌では、標準的なケアは、トラスツズマブ及び化学療法による治療である一方、ラパチニブによる治療は、消化管癌に対して比較的効果がなかった。胃食道癌、大腸癌、胆道癌、及び胆嚢癌などの他のHER2陽性癌では、標準的なケアは、オキサリプラチン、フルオロウラシル、及びロイコボリンの組み合わせを含むオキサリプラチン系化学療法（例えば、FOLFOX及び／または修正したFOLFOXレジメン）である。しかしながら、この状況では単一のレジメンが標準治療とはみなされず、これらの患者のためのより良い選択肢が必要である。HER2陽性癌の治療及び予防は、まだ満たされていないニーズである。

【0097】

いくつかの態様では、本開示は、HER2陽性癌の治療を、それを必要とする対象において行う方法を提供し、本方法は、対象に、ツカチニブ、トラスツズマブ、及びオキサリプラチン系化学療法を含む治療有効量の併用療法を投与することを含む。

【0098】

いくつかの態様では、本開示は、がんの治療を、それを必要とする対象において行う方法を提供し、本方法は、対象がHER2陽性癌を有すると特定することを含む。例えば、対象は、組織学的または細胞学的に確認されるHER2陽性癌を有し得る。いくつかの実施形態では、HER2陽性癌は、胃腺癌、胃食道接合部（GEJ）腺癌、食道腺癌、大腸癌（CRC）、胆管癌、胆嚢癌、胃癌、肺癌、胆道癌、膀胱癌、食道癌、黒色腫、卵巣癌、肝臓癌、前立腺癌、膵臓癌、小腸癌、非小細胞肺癌、頭頸部癌、子宮癌、子宮頸癌、脳腫瘍、及び乳癌からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、HER2陽性癌は、切除不能または転移性である。いくつかの実施形態では、本方法は、対象に、ツカチニブ、トラスツズマブ、及びオキサリプラチン系化学療法を含む治療有効量の併用療法を投与することをさらに含む。

【0099】

いくつかの実施形態では、オキサリプラチン系化学療法は、オキサリプラチンを、ロイコボリン、フルオロウラシル、ウラシルーテガフル（UTF）、フォリン酸、及びペバシズマブから選択される化合物と組み合わせたものである。いくつかの実施形態では、本方法は、mFOLFOX7レジメンにより、オキサリプラチン、ロイコボリン、及びフルオロウラシルを投与することを含む。例えば、mFOLFOX7レジメンには、オキサリプラチン 85 mg/m^2 、ロイコボリン 200 mg/m^2 、及びフルオロウラシル 2400 mg/m^2 が含まれる。いくつかの例では、対象は、オキサリプラチン系レジメンを受けるべきであるか、または受ける資格がある。

【0100】

いくつかの実施形態では、対象は、以前に治療されていない。例えば、いくつかの実施形態では、対象は、過去12か月以内に別の抗がん療法で治療されていない。いくつかの実施形態では、対象は、ツカチニブで以前に治療されていない場合がある。いくつかの実施形態では、対象は、トラスツズマブで以前に治療されていない場合がある。他の実施形態では、対象は、オキサリプラチン系化学療法で以前に治療されていない場合がある。

【0101】

他の実施形態では、対象は、オキサリプラチン系化学療法（例えば、mFOLFOX7などのFOLFOXレジメン）を受ける候補である。いくつかの例では、対象は、オキサリプラチン系化学療法で、以前に治療された場合も、現在治療されている場合もある。いくつかの実施形態では、対象は、2週のサイクル当たり 85 mg/m^2 の用量でオキサリプラチンを受けているか、または対象は、自身の標準治療の一部としてオキサリプラチン系化学療法を受ける候補である。いくつかの実施形態では、胃またはGEJ腺癌を有する対象は、オキサリプラチン系化学療法が第一選択療法の一部である場合、トラスツズマブを自身の標準ケアレジメンの一部として受けることもできる。

【0102】

いくつかの実施形態では、対象は、14日のサイクルで与えられるオキサリプラチン系

10

20

30

40

50

化学療法、トラスツズマブ、及びツカチニブで治療される。例えば、対象は、14日のサイクルで与えられる、mFOLFOX7レジメンとして投与されるオキサリプラチン、ロイコボリン、及びフルオロウラシル、トラスツズマブ、及びツカチニブで治療され得る。いくつかの実施形態では、対象は、併用療法を受ける前に、最大28日間のオキサリプラチン系化学療法バックボーンを（例えば、2週のサイクルあたり85mg/m²の用量で）受けていてもよい。いくつかの実施形態では、対象は、7日間のツカチニブなしのオキサリプラチン系化学療法（例えば、mFOLFOX7レジメンを使用して投与されるオキサリプラチン系化学療法）及びトラスツズマブを受けることになる。ツカチニブは、いくつかの実施形態では、14日のサイクルの8日目に治療として提供され得る。いくつかの実施形態では、ツカチニブの開始用量は、1日2回経口による150mgである。

10

【0103】

いくつかの実施形態では、対象は、少なくとも1つの他の抗がん療法で以前に治療されていてもよい。いくつかの実施形態では、対象は、HER2陽性癌のための少なくとも1つの抗がん療法で以前に治療されていてもよい。抗がん療法の非限定的な例としては、抗HER2抗体、抗HER2抗体-薬物コンジュゲート、トラスツズマブ、トラスツズマブ及びタキサン、ペルツズマブ、アド-トラスツズマブ（T-DM1）、ならびにそれらの組み合わせが挙げられる。

【0104】

いくつかの実施形態では、対象は、がんに対する1つ以上の追加の治療薬で以前に治療されており、治療に応答しなかった。いくつかの実施形態では、対象は、がんに対する1つ以上の追加の治療薬で以前に治療されており、治療後に再発した。いくつかの実施形態では、対象は、以前の抗がん療法中に不応性であり得るか、または脳転移を発生し得る。

20

【0105】

いくつかの実施形態では、対象は、がんに対する1つ以上の追加の治療薬で以前に治療されており、治療中に疾患の進行を経験している。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の治療薬は、抗HER2抗体または抗HER2抗体-薬物コンジュゲートである。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の治療薬は、抗HER2抗体である。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の治療薬は、抗HER2抗体-薬物コンジュゲートである。いくつかの実施形態では、対象は、トラスツズマブ、トラスツズマブ及びタキサン、ペルツズマブ、ならびに／またはT-DM1で以前に治療されている。いくつかの実施形態では、対象は、トラスツズマブで以前に治療されている。いくつかの実施形態では、対象は、ペルツズマブで以前に治療されている。いくつかの実施形態では、対象は、T-DM1で以前に治療されている。いくつかの実施形態では、対象は、トラスツズマブ及びペルツズマブで以前に治療されている。いくつかの実施形態では、対象は、トラスツズマブ及びT-DM1で以前に治療されている。いくつかの実施形態では、対象は、ペルツズマブ及びT-DM1で以前に治療されている。いくつかの実施形態では、対象は、トラスツズマブ、ペルツズマブ、及びT-DM1で以前に治療されている。いくつかの実施形態では、対象は、トラスツズマブ及びタキサンで治療されている。いくつかの実施形態では、対象は、トラスツズマブ及びタキサンで治療され、ペルツズマブでも治療されている。

30

【0106】

いくつかの実施形態では、1つ以上の追加の治療薬は、ドキソルビシン及びシクロホスファミド（例えば、ACTHレジメン）などの化学療法剤；タキサン（例えば、パクリタキセル）；ドセタキセル；ドセタキセル及びカルボプラチン（例えば、TCHレジメン）；シスプラチン；フルオロウラシル（例えば、5-FU）；エピルビシン；アントラサイクリン（例えば、ドキソルビシン）；シクロホスファミド；ビノレルビン；ゲムシタピン；ラパチニブなどのキナーゼ阻害剤；ネラチニブ；ピロチニブ；アフアチニブ；ポジオチニブ；アベマシクリブ；及びパゾパニブ；例えばタモキシフェンを含むホルモン療法；トレミフェン；フルベストラント；アロマターゼ阻害剤（例えば、アナストロゾール、エキセメスタン、レトロゾール）；及び卵巣抑制（例えば、ゴセレリンまたはリュープロリドを用いる）；顆粒球マクロファージコロニー刺激因子と組み合わせたネリペピムト-Sま

40

50

たは E 7 5 ペプチドなどのワクチン；及び E T B X - 0 2 1 ；化学療法剤及びトラスツズマブ（及び任意選択でペルツズマブ）などの併用療法；トラスツズマブを伴うタキサン（例えば、パクリタキセル）；トラスツズマブ及びペルツズマブを伴うタキサン（例えば、パクリタキセル）；トラスツズマブを伴うシスプラチン及びフルオロピリミジン；トラスツズマブ及びペルツズマブを伴うドセタキセル及びカルボプラチン；トラスツズマブを伴うドセタキセル及びカルボプラチン；トラスツズマブ及びペルツズマブを伴うドセタキセル；トラスツズマブを伴うドセタキセル；トラスツズマブを伴うドセタキセル及びシクロホスファミド；アントラサイクリン及び／またはシクロホスファミドとそれに続くトラスツズマブを含むパクリタキセル；ドセタキセルを伴うペルツズマブ；フルオロウラシル（例えば、5-FU）、エピルビシン、ならびにトラスツズマブ及び／またはペルツズマブを伴うシクロホスファミド；トラスツズマブを伴うビノレルビンまたはゲムシタビン；アントラサイクリン、タキサン、及びトラスツズマブ；トラスツズマブを伴うドキソルビシン；カペシタビンを伴うラパチニブ；トラスツズマブを伴うラパチニブ；ラパチニブ及び／またはトラスツズマブによる内分泌療法；ラパチニブを伴うパゾパニブ；トラスツズマブを伴うアベマシクリブなどの C D K 4 / 6 阻害剤（例えば、アベマシクリブまたはパルボシクリブ）を伴う抗 H E R 2 剤（例えば、トラスツズマブ）；トラスツズマブ、ペルツズマブ、及びアロマターゼ阻害剤を伴うパルボシクリブ；パルボシクリブ、トラスツズマブ（及び任意選択でレトロゾール）；パルボシクリブ及び T - D M 1 ；トラスツズマブ、ペルツズマブ、及びアナストロゾールを伴うパルボシクリブ；トラスツズマブまたは T - D M 1 を伴うリボシクリブ；ツカチニブ及びレトロゾールを伴うパルボシクリブ；免疫療法（例えば、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ、またはニボルマブとの）を伴う抗 H E R 2 剤（例えば、トラスツズマブ、ペルツズマブ、T - D M 1 ）；P I 3 K / A K T / m T O R 阻害剤を伴う抗 H E R 2 剤（例えば、トラスツズマブ、ペルツズマブ、T - D M 1 ）；例えば、トラスツズマブ及びパクリタキセルを伴うエベロリムス；トラスツズマブ及びビノレルビンを伴うエベロリムス；L J M 7 1 6 及びトラスツズマブを伴うアルペリシブ；アルペリシブ及び T - D M 1 ；抗 H E R 2 剤（例えば、トラスツズマブ、トラスツズマブエムタンシン、ペルツズマブ（及び任意選択でパクリタキセル））を伴うタセリシブ；ならびにトラスツズマブを伴うコパンリシブからなる群から選択される。

10

20

30

40

50

【0107】

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

【0108】

いくつかの実施形態では、試料細胞の H E R 2 状態が決定される。決定は、治療（すなわち、ツカチニブ、トラスツズマブ、及びオキサリプラチン系化学療法の組み合わせの投与）が始まる前、治療中、または治療が完了した後に行うことができる。場合によっては、H E R 2 の状態を決定することにより、療法の変更が決定される（例えば、ツカチニブ、トラスツズマブ、及びオキサリプラチン系化学療法の組み合わせの使用を追加する、変

更する、もしくは中止する、療法を完全に中止する、または別の治療方法から本開示の方法に切り替える)。

【0109】

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

【0110】

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

【0111】

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

【0112】

いくつかの実施形態では、HER2が参照細胞と比較して、試料細胞においてより高いレベルで発現される場合、試料細胞は、HER2陽性であると決定される。いくつかの実施形態では、HER2が、参照細胞と比較して、少なくとも約1.5倍(例えば、約1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、5.5倍、6倍、6.5倍、7倍、7.5倍、8倍、8.5倍、9倍、9.5倍、10倍、11倍、12倍、13倍、14倍、15倍、16倍、17倍、18倍、19倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、55倍、60倍、65倍、70倍、75倍、80倍、85倍、90倍、95倍、100倍以上)過剰発現される場合、細胞は、HER2陽性であると決定される。特定の実施形態では、HER2が、参照細胞と比較して、少なくとも約1.5倍過剰発現される場合、細胞は、HER2陽性であると決定される。

【0113】

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

【0114】

一態様では、HER2陽性癌の治療または改善を、それを必要とする対象において行うための方法も本明細書に提供され、本方法は、対象に、ツカチニブ、トラスツズマブ、及びオキサリプラチン系化学療法を含む治療有効量の併用療法を投与することを含む。

【0115】

一態様では、ツカチニブ、トラスツズマブ、及びオキサリプラチン系化学療法を初期投薬量レベルで含む併用療法による治療を開始した後に有害事象を呈した対象においてHER2陽性癌を治療するための方法も本明細書に提供され、本方法は、対象に、併用療法のうちの少なくとも1つを低減投薬量レベルで投与することを含む。例えば、併用療法に含まれる構成要素のうちの1つ、2つ、またはすべてを低減することができる。そのような実施形態では、併用療法の個々の構成要素(例えば、ツカチニブ、トラスツズマブ、またはオキサリプラチン系化学療法のうちの1つ)は、化合物療法の他の構成要素をそれらの

10

20

30

40

50

初期投薬量レベルに留めながら、対象が経験する有害反応の後に低減することができる。別のそのような実施形態では、併用療法の構成要素のうちの2つ（例えば、ツカチニブ、トラスツズマブ、またはオキサリプラチン系化学療法のうちの2つ）は、化合物療法の残りの構成要素をその初期投薬量レベルに留めながら、対象が経験する有害反応の後に低減することができる。別のそのような実施形態では、併用療法の構成要素のすべて（例えば、ツカチニブ、トラスツズマブ、及びオキサリプラチン系化学療法）は、対象が経験する有害反応の後に低減することができ、化合物療法を構成する構成要素のいずれも、初期投薬量レベルに留めない。例えば、本方法は、ツカチニブ、トラスツズマブ、ならびにm F O L F O X 7 レジメンとして投与されるオキサリプラチン、ロイコボリン、及びフルオロウラシルを含む併用療法のうちの少なくとも1つにより治療を開始した後に有害事象を呈した対象におけるH E R 2 陽性癌を治療する方法を含み得る。

10

【0116】

本明細書に記載される方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、本方法は、H E R 2 陽性癌の治療を、それを必要とする対象において行うことをさらに含むことができ、本方法は、対象に、ツカチニブ、トラスツズマブ、及びオキサリプラチン系化学療法を含む治療有効量の併用療法を投与することと、有効量の止瀉薬を投与することと、を含む。

【0117】

いくつかの実施形態では、止瀉薬は、予防的に投与される。本明細書に記載される方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、本方法は、H E R 2 陽性癌を有し、ツカチニブ、トラスツズマブ、及びオキサリプラチン系化学療法を含む有効量の併用療法で治療されている対象における下痢の重症度もしくは発生を低減する、または下痢を予防することを含むことができ、本方法は、予防的に、有効量の止瀉薬を投与することを含む。

20

【0118】

本明細書に記載される方法のうちのいずれかの別の実施形態では、本方法は、対象が下痢を発生する可能性を低減することを含むことができ、対象は、H E R 2 陽性癌を有し、ツカチニブ、トラスツズマブ、及びオキサリプラチン系化学療法を含む有効量の併用療法で治療されており、本方法は、予防的に、有効量の止瀉薬を投与することを含む。

【0119】

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

30

【0120】

止瀉薬の非限定的な例としては、ロペラミド、ブデソニド（例えば、ロペラミドとの併用）、予防的抗生物質（例えば、ドキシサイクリン）、プロバイオティクス、電解質補充溶液、コレスチポール、ロペラミドと併用したコレスチポール、オクトレオチド、クロフェレマー、T J 1 4、B a c i l l u s C e r e u s、アルミノケイ酸カルシウム、スルファサラジン、セフポドキシム、エルシグルチド、グルタミン、コデイン、ジフェノキシレート、アトロピン、次サリチル酸ビスマス、ジフェノキシレート、アトロピン、アタパルジャイト、活性化チャコール、ベントナイト、s a c c h a r o m y c e s b o u l a r d i i l y o、リファキシミン、ネオマイシン、アロセトロン、オクトレオチド、クロフェレマー、オピウム、コレスチラミン、及びコレセベラムが挙げられる。

40

【0121】

いくつかの実施形態では、併用療法及び止瀉薬は、連続して投与される。いくつかの実施形態では、併用療法及び止瀉薬は、同時に投与される。いくつかの実施形態では、止瀉薬は、併用療法の投与前に投与される。例えば、1時間前、2時間前、4時間前、6時間前、12時間前、1日前、2日前、3日前、4日前、5日前、または1週間前。場合によ

50

っては、対象は、制吐薬の投与前に下痢の症状を呈している。他の場合では、対象は、制吐薬の投与前に下痢の症状を呈していない。

【0122】

B. ツカチニブの用量及び投与

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

10

20

【0123】

いくつかの実施形態では、ツカチニブの用量は、約1 mg ~ 100 mg (例えば、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、または100 mg) のツカチニブを含む。他の実施形態では、ツカチニブの用量は、約100 mg ~ 1,000 mg (例えば、約100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、205、210、215、220、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975、または1,000 mg) のツカチニブを含む。特定の実施形態では、ツカチニブの用量は、約300 mg である(例えば、1日2回投与される場合)。これらの実施形態のいくつかでは、ツカチニブの用量は、300 mg (例えば、6 × 50 mg の錠剤または2 × 150 mg の錠剤) であり、1日2回投与される。

30

40

【0124】

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

【0125】

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

50

実施形態では、ツカチニブの投与経路は、静脈内注射または注入である。いくつかの実施形態では、ツカチニブは、静脈内注入である。いくつかの実施形態では、ツカチニブの投与経路は、経口である。

【0126】

本明細書に提供される方法または使用または使用のための製品の一実施形態では、ツカチニブは、約100mg～約1000mg（例えば、約100mg、約150mg、約200mg、約250mg、約300mg、約350mg、約400mg、約450mg、約500mg、約550mg、約600mg、約650mg、約700mg、約750mg、約800mg、約850mg、約900mg、または約1000mg）の用量で、対象に投与される。

10

【0127】

本明細書で提供される方法または使用または使用のための製品の一実施形態では、ツカチニブは、毎日、1日2回、1日3回、または1日4回、対象に投与される。いくつかの実施形態では、ツカチニブは、隔日、約1週間ごとに1回、または約3週間ごとに1回、対象に投与される。いくつかの実施形態では、ツカチニブは、1日1回、対象に投与される。いくつかの実施形態では、ツカチニブは、1日2回、対象に投与される。いくつかの実施形態では、ツカチニブは、1日2回約100mg～1日2回約500mg（例えば、1日2回約100mg、1日2回約200mg、1日2回約300mg、1日2回約400mg、または1日2回約500mg）の用量で、対象に投与される。いくつかの実施形態では、ツカチニブは、1日2回300mgの用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、ツカチニブは、1日1回約100mg～1日1回約1000mg（例えば、1日1回100mg、1日1回200mg、1日1回300mg、1日1回400mg、1日1回500mg、1日1回600mg、1日1回700mg、1日1回800mg、1日1回900mg、または1日1回1000mg）の用量で、対象に投与される。いくつかの実施形態では、ツカチニブは、1日1回600mgの用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、ツカチニブは、21日の治療サイクルの各日に1日2回対象に投与される。いくつかの実施形態では、ツカチニブは、対象に経口投与される。

20

【0128】

C. 併用療法

ツカチニブ、トラスツズマブ、及びオキサリプラチン系化学療法を含む併用療法を対象に投与することを含む治療方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、併用療法は、ツカチニブ、トラスツズマブ、及びオキサリプラチン系化学療法から本質的になる。

30

【0129】

いくつかの実施形態では、ツカチニブ、トラスツズマブ、及びオキサリプラチン系化学療法は、治療サイクルで対象に投与される。いくつかの実施形態では、ツカチニブ、トラスツズマブ、及びオキサリプラチン系化学療法は、14日の治療サイクルで対象に投与される。いくつかの実施形態では、対象は、トラスツズマブ、ツカチニブ、ならびに14日のサイクルで与えられる、FOLFFOX4、mFOLFFOX4、FOLFFOX6、mFOLFFOX6、FOLFFOX7、mFOLFFOX7、FOLFFOXIRI、bFOL、PVIFOX、IROX、FUOX、FuFOX、CapeOx、XELOX、及びCAPOXからなる群から選択されるレジメンとして投与されるオキサリプラチン系化学療法で治療されることになる。例えば、対象は、ツカチニブ、トラスツズマブ、ならびに14日のサイクルで与えられる、mFOLFFOX7レジメンとして投与されるオキサリプラチン、ロイコボリン、及びフルオロウラシルで治療され得る。適格な対象は、併用治療を受ける前に、最大28日間のオキサリプラチン系化学療法バックボーンを（2週のサイクルあたり85mg/m²の用量で）受けていてもよい。いくつかの実施形態では、対象は、ツカチニブを含まず、mFOLFFOX7レジメンとして投与される7日間のオキサリプラチン、ロイコボリン、及びフルオロウラシル、ならびにトラスツズマブを受けることになる。ツカチニブの開始用量は、150mg経口（PO）BIDであり、最初の用量は、サイク

40

50

ル 1 の 8 日目に投与され、その後継続することになる。

【 0 1 3 0 】

いくつかの実施形態では、ツカチニブは、1 日 2 回、約 2 0 0 m g の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、ツカチニブは、1 日 2 回、約 2 5 0 m g の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、ツカチニブは、1 日 2 回、約 3 0 0 m g の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、ツカチニブは、1 日 1 回、約 6 0 0 m g の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、ツカチニブは、1 日 1 回、6 0 0 m g の用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、ツカチニブは、1 4 日の治療サイクルの各日に 1 日 2 回対象に投与される。いくつかの実施形態では、ツカチニブは、1 4 日のサイクルの 8 日目に開始して、1 日 2 回、対象に投与される。いくつかの実施形態では、ツカチニブは、対象に経口投与される。いくつかの実施形態では、トラスツズマブは、約 6 m g / k g の用量で対象に投与される。

10

【 0 1 3 1 】

D. ツカチニブの組成物

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

【 0 1 3 2 】

固体分散体は、概して、原薬及び分散ポリマーを好適な溶媒に溶解して供給溶液を形成することによって調製され、次いで、供給溶液を噴霧乾燥して固体分散体を形成する（そして溶媒を除去する）ことができる。噴霧乾燥は既知のプロセスである。噴霧乾燥は、概して、ツカチニブ及び分散体ポリマーを好適な溶媒に溶解して、供給溶液を調製することによって行われる。供給溶液は、噴霧器を介して乾燥チャンバーにポンプで送ることができる。供給溶液は、2 流体超音波処理ノズル、圧力ノズル、回転ノズル、及び 2 流体非超音波処理ノズルなどの当技術分野で既知の従来の手段によって噴霧化することができる。次に、溶媒を乾燥チャンバー内で除去して、固体分散体を形成する。典型的な乾燥チャンバーでは、強制空気、窒素、窒素富化空気、またはアルゴンなどの高温ガスを使用して粒子を乾燥させる。乾燥チャンバーのサイズは、粒子の特性または処理量を達成するために調整することができる。固体分散体は、好ましくは従来の噴霧乾燥技法によって調製されるが、溶融押出、凍結乾燥、回転蒸発、ドラム乾燥、または他の溶媒除去プロセスなどの当技術分野で既知の他の技法を使用することができる。

20

30

【 0 1 3 3 】

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

【 0 1 3 4 】

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

40

【 0 1 3 5 】

ある特定の実施形態では、分散体ポリマーは、PVP-V A、メチルアクリル酸メタクリル酸メチルコポリマー、HPMCP、CAP、及びHPMCAS、ならびにそれらの混合物から選択される。ある特定の実施形態では、分散体ポリマーは、PVP-V A、メチ

50

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

【0136】

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

10

【0137】

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

20

【0138】

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

30

【0139】

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

【0140】

ある特定の実施形態では、分散体ポリマーは、CAPである。

【0141】

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

【0142】

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

40

【0143】

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

【0144】

好適な溶媒は、ツカチニブ及び分散体ポリマーの両方が適切な溶解度（1mg/mLを超える溶解度）を有する溶媒または溶媒の混合物である。固体分散体の各構成要素（すなわち、ツカチニブ及び分散体ポリマー）が所望の溶解度を得るために異なる溶媒を必要とする場合、溶媒の混合物を使用することができる。溶媒は、揮発性であり得、沸点が150℃以下である。加えて、溶媒は毒性が比較的低く、The International

50

ICH Committee on Harmonization (「ICH」) のガイドラインに受け入れられるレベルまで分散液から除去する必要がある。このレベルまで溶媒を除去するには、トレイ乾燥などの後続の処理ステップが必要になる場合がある。好適な溶媒の例には、メタノール (「MeOH」)、エタノール (「EtOH」)、n-プロパノール、イソプロパノール (「IPA」)、及びブタノールなどのアルコール、アセトン、メチルエチルケトン (「MEK」)、及びメチルイソブチルケトンなどのケトン、酢酸エチル (「EA」) 及び酢酸プロピルなどのエステル、ならびにテトラヒドロフラン (「THF」)、アセトニトリル (「ACN」)、塩化メチレン、トルエン、及び1,1,1-トリクロロエタンなどの様々な他の溶媒が含まれるが、これらに限定されない。酢酸ジメチルまたはジメチルスルホキシド (「DMSO」) などの低揮発性溶媒を使用することができる。ポリマー及びツカチニブが噴霧乾燥プロセスを実行可能にするのに十分に可溶性である限り、溶媒と水との混合物を使用することもできる。概して、低溶解度の薬物の疎水性のため、非水溶媒が使用されてもよく、これは、溶媒が約10重量%未満の水を含むことを意味する。

10

【0145】

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

【0146】

ある特定の実施形態では、好適な溶媒は、MeOH、THF、及び水、ならびにそれらの混合物から選択される。ある特定の実施形態では、好適な溶媒は、MeOH、THF、及び水から選択される。ある特定の実施形態では、好適な溶媒は、約80:10:10のTHF:MeOH:水溶媒系である。ある特定の実施形態では、好適な溶媒は、80:10:10のTHF:MeOH:水溶媒系である。ある特定の実施形態では、好適な溶媒は、約82:8:10のTHF:MeOH:水溶媒系である。ある特定の実施形態では、好適な溶媒は、82:8:10のTHF:MeOH:水溶媒系である。ある特定の実施形態では、好適な溶媒は、約82.2:8.2:9.6のTHF:MeOH:水溶媒系である。ある特定の実施形態では、好適な溶媒は、82.2:8.2:9.6のTHF:MeOH:水溶媒系である。

20

【0147】

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

【0148】

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

【0149】

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

30

40

【0150】

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

【0151】

50

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

【0152】

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

10

【0153】

ある特定の実施形態では、固体分散体は、非晶質固体分散体である。

【0154】

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

【0155】

好適な担体及び賦形剤は当業者に公知であり、例えば、Ansel, Howard C., et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004、Gennaro, Alfonso R., et al. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000、及びRowe, Raymond C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005に詳細に記載されている。

20

【0156】

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

30

【0157】

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

40

【0158】

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

【0159】

ある特定の実施形態は、(a) 約25～約60重量%の固体分散体のツカチニブ、(b)

50

）約 5 ～ 約 15 重量 % の崩壊剤、（c）約 15 ～ 約 25 重量 % のオスモゲン、（d）約 0.1 ～ 約 3 重量 % の流動促進剤、（e）約 0.1 ～ 約 3 重量 % の滑沢剤、及び（f）約 10 ～ 約 25 重量 % の結合剤／希釈剤を含む医薬組成物を提供する。

【0160】

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

【0161】

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

10

【0162】

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

【0163】

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

20

【0164】

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

【0165】

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

30

【0166】

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

【0167】

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

40

【0168】

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

【0169】

ある特定の実施形態では、オスモゲンは、NaCl 及び KCl、ならびにそれらの混合

50

物から選択される。

【0170】

ある特定の実施形態では、滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウムである。

【0171】

ある特定の実施形態では、流動促進剤は、コロイド状二酸化ケイ素である。

【0172】

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

【0173】

ある特定の実施形態では、結合剤は、微結晶性セルロースである。

10

【0174】

ある特定の実施形態では、希釈剤は、微結晶性セルロースである。

【0175】

ある特定の実施形態では、充填剤は、ラクトースである。

【0176】

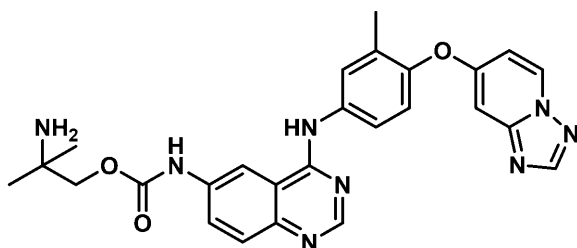
ある特定の実施形態では、崩壊剤は、クロスボビドン及び重炭酸ナトリウム（ NaHCO_3 ）、ならびにそれらの混合物から選択される。ある特定の実施形態では、崩壊剤は、クロスボビドン及び重炭酸ナトリウムから選択される。ある特定の実施形態では、崩壊剤は、重炭酸ナトリウムである。ある特定の実施形態では、崩壊剤は、クロスボビドンである。

20

【0177】

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

【化2】



30

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

【0178】

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

【0179】

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

40

【0180】

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

【0181】

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

【0182】

50

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

【0183】

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

【0184】

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

【0185】

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

【0186】

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

【0187】

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

【0188】

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

【0189】

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

【0190】

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

【0191】

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

【0192】

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

【0193】

ある特定の実施形態は、(a) 約40～約60重量%の固体分散体のツカチニブ、(b) 約1～約10重量%の崩壊剤（クロスポビドン、重炭酸ナトリウム（ NaHCO_3 ）、

10

20

30

40

50

及びそれらの混合物の群から選択される)、(c) 約 15～約 25 重量%のオスモゲン (NaCl、KCl、及びそれらの混合物からなる群から選択される)、(d) 約 0.1～約 3 重量%の流動促進剤 (コロイド状二酸化ケイ素である)、(e) 約 0.1～約 3 重量%の滑沢剤 (ステアリン酸マグネシウムである)、及び (f) 約 10～約 25 重量%の充填剤 (ラクトースである) を含む医薬組成物を提供する。

【0194】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、(a) 40～60 重量%の固体分散体のツカチニブ、(b) 1～10 重量%の崩壊剤 (クロスポビドン、重炭酸ナトリウム (NaHCO₃))、及びそれらの混合物の群から選択される)、(c) 15～25 重量%のオスモゲン (NaCl、KCl、及びそれらの混合物からなる群から選択される)、(d) 0.1～3 重量%の流動促進剤 (コロイド状二酸化ケイ素である)、(e) 0.1～3 重量%の滑沢剤 (ステアリン酸マグネシウムである)、及び (f) 10～25 重量%の充填剤 (ラクトースである) を含む。

10

【0195】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、以下からなる群から選択される：

【表 A】

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

20

30

40

50

【表 B】

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

10

20

30

40

50

【表 C】

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

10

20

【0196】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、以下からなる群から選択される：

30

40

50

【表 D】

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

10

20

30

40

50

【表 E】

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

10

20

30

40

50

【表 F】

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

10

20

【0197】

医薬組成物は、好ましくは、治療有効量のツカチニブを含む。しかしながら、いくつかの実施形態では、各個々の用量は、治療有効量のツカチニブの一部を含み、そのため、組成物の複数の用量が必要とされ得る（例えば、2つ以上の錠剤が治療有効量に必要な）。したがって、この用途において、医薬組成物が治療有効量を含むと述べている場合、それは、組成物が1用量（例えば、1錠）または複数の用量（例えば、2錠）であり得ることを意味する。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、1～500mgのツカチニブを含む。

30

【0198】

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

【0199】

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

40

【0200】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、約100～約300mg（例えば、約100

50

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

10

20

30

40

50

【0201】

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

【0202】

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

【0203】

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

【0204】

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

【0205】

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

【0206】

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

【0207】

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

【0208】

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

【0209】

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

【0210】

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

【0211】

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

【0212】

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

【0213】

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

【0214】

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

【0215】

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

【0216】

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

【0217】

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

【0218】

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

【0219】

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

【0220】

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

【0221】

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

【0222】

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

【0223】

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

【0224】

E. 製造物品及びキット

別の態様では、本開示は、対象における HER2 陽性癌の影響を治療または改善するための製造物品またはキットを提供し、本キットは、ツカチニブ、トラスツズマブ、及びオキサリプラチン系化学療法を含む。

【0225】

本製造物品またはキットは、対象における HER2 陽性及び／または転移性がんの影響を治療または改善するのに好適である。いくつかの実施形態では、がんは、進行性がんである。いくつかの他の実施形態では、がんは、薬物耐性がんである。場合によっては、がんは、多剤耐性がんである。

【0226】

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

【0227】

製造品またはキットは、化学試薬及び他の構成要素を含み得る。加えて、本開示の製造物品またはキットは、ユーザに対する説明書、ツカチニブ、トラスツズマブ、及びオキサリプラチン系化学療法またはそれらの医薬組成物の組み合わせを投与するための装置及び試薬、試料管、ホルダ、トレイ、ラック、皿、プレート、溶液、緩衝液、または他の化学試薬を含み得るが、これらに限定されない。本開示の製造品またはキットはまた、便利な保管及び安全な輸送のために、例えば、蓋のある箱に梱包され得る。

【0228】

例示的な実施形態

本明細書に記載の実施例及び実施形態は、単に例示を目的としており、それに照らして

10

20

30

40

50

様々な修正または変更が当業者に提案され、本出願及び添付の特許請求の範囲の趣旨及び範囲内に含まれるべきであることが理解される。本明細書で引用されるすべての刊行物、特許、特許出願、及び配列受入番号は、すべての目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0229】

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

【実施例】

【0230】

実施例1：HER2+陽性癌を対象としたトラスツズマブ及びオキサリプラチン系化学療法と組み合わせたツカチニブの第1b相用量漸増試験。

試験の目的

主要目的

ヒト表皮成長因子受容体2（HER2）+の消化管癌を有する対象において、トラスツズマブ及び修正したFOLFOX7（mFOLFOX7；すなわち、mFOLFOX7レジメンとして投与される、オキサリプラチン、ロイコボリン、及びフルオロウラシル）と組み合わせたときのツカチニブの推奨用量を決定すること。

【0231】

副次目的

トラスツズマブ及びmFOLFOX7と組み合わせたツカチニブの安全性及び忍容性を評価すること。

【0232】

可能性のある腎毒性について、ツカチニブ、トラスツズマブ、及びmFOLFOX7の組み合わせを評価すること。

【0233】

ツカチニブの薬物動態（PK）を評価すること。

【0234】

ツカチニブの存在下及び非存在下でのオキサリプラチンのPKを評価すること。

【0235】

探索的目的

トラスツズマブ及びmFOLFOX7と組み合わせて与えたツカチニブの抗腫瘍活性を評価すること。

【0236】

組織及び血液に基づくバイオマーカーと臨床転帰との相関関係を探索すること。

【0237】

試験対象集団

本試験には、切除不能または転移性HER2+の胃腺癌、胃食道接合部（GEJ）腺癌、食道腺癌、大腸癌（CRC）、胆管癌、及び胆嚢癌を有する対象が登録される。対象は、登録前の自身の標準治療の一部としてオキサリプラチン系レジメンを受けているか、またはその候補であるものとする。

【0238】

対象は、本試験に適格となるためには以下の基準のすべてを満たさなくてはならない：適格基準は、治験責任医師によって免除されず、医薬品の臨床試験の実施の基準の監査及び衛生規制当局の検査の際に審査の対象となる。

【0239】

予定されている対象の数

約15～30名を対象を登録し、治療する。

10

20

30

40

50

【0240】

試験設計

これは、切除不能または転移性HER2+消化管癌を有する対象のための、トラスツズマブ及びオキサリプラチン系化学療法（例えば、mFOLFOX7）と組み合わせたツカチニブの第1b相用量漸増試験である。

【0241】

胆管癌、胆嚢癌、またはCRCを有する対象は、新鮮なまたは過去の腫瘍組織におけるHER2過剰発現もしくは増幅、または血液系NGSを介して検出されたHER2増幅の根拠を有するものとする。胃、食道、またはGEJ腺癌を有する対象は、胃食道癌のためのFDAに承認されたHER2テストに基づいて、HER2+疾患を有するものとする。

10

【0242】

対象は、2週のサイクル当たり85mg/m²の用量でオキサリプラチンを受けるものとし、または登録前の自身の標準治療の一部としてオキサリプラチン系化学療法を受ける候補であるものとする。対象は、切除不能または転移性疾患のためにいずれの選択治療（第1選択治療以上）でこのレジメンを受けている場合にも適格である。胃またはGEJ腺癌を有する対象は、第一選択療法の一部として与えられる場合、トラスツズマブも自身の標準ケアレジメンの一部として受けているものとする。試験中は、抗VEGF抗体による同時治療は禁止されている。対象がオキサリプラチンに起因するグレード3以上の過感受性を経験していないことを条件に、以前の治療ラインの数に上限はなく、オキサリプラチンへの以前の暴露は許可される。

20

【0243】

登録された対象は、14日のサイクルで与えられるmFOLFOX7、トラスツズマブ、及びツカチニブで治療される。適格な対象は、試験への登録前に、最大28日間のオキサリプラチン系化学療法バックボーンを（2週のサイクルあたり85mg/m²の用量で）受けていてもよい。試験への登録後、対象は、7日間のツカチニブなしのmFOLFOX7及びトラスツズマブを受ける。ツカチニブの開始用量は、150mg経口（PO）1日2回（BID）であり、最初の用量は、サイクル1の8日目に投与され、その後、対象が試験から外れるまで継続することになる。対象は、疾患の進行、許容できない毒性、同意の撤回、死亡、または試験の終了まで療法を継続する。

【0244】

用量漸増は、3+3設計を使用する。最初に3名の対象を登録し、150mg BID用量レベルで治療する。150mg BID用量レベルで腎臓用量制限毒性（DLT）が観察されない場合、Safety Monitoring Committee（SMC）により、300mg BID用量レベルへの漸増が推奨され得る。腎臓DLTは、ツカチニブの1回目の投与とサイクル3の終了との間に生じる血清シスタチンCの増加（ベースラインの1.5倍超）である。300mg BID用量レベルで治療した3名の対象において腎臓DLTが観察されない場合、これが、mFOLFOX7を用いたツカチニブの推奨用量であると確定される。最初の150mg BID用量レベルで1名の腎臓DLTが観察された場合、追加の3名の対象（合計で6名の評価可能な対象）をこの用量レベルで治療し、さらなる腎臓DLTが観察されない場合、SMCにより、200または250mg BIDへの用量漸増が評価される。初回の150mg BID用量レベルで治療した最初の3名または6名の対象において2名以上の腎臓DLTが観察された場合、150mg BID未満の代替用量レベル及び／またはレジメンがSMCにより検討され得る。

30

40

【0245】

推奨用量レベルがSMCにより確定されたら、推奨用量レベルで治療された対象の総数が（漸増中にそのレベルで治療した3～6名の対象を含めて）12名のDLT評価可能な対象となるように、追加の対象を登録する。推奨用量を確立したら、追加の有効性コホート及び代替のオキサリプラチン系化学療法によるコホートを追加し得る。

【0246】

主要評価項目は、腎臓DLTの発生率であり、副次的安全性評価項目には、有害事象（

50

A E) 及び臨床検査異常の評価、ベースラインからの G F R の変化 (血清シスタチン C を使用して推定)、バイタルサイン、及び用量変更の頻度が含まれる。P K 評価には、血中のツカチニブ濃度の分析、ならびに血中及び尿中のオキサリプラチン濃度の分析が含まれる。

【0247】

試験薬、用量、及び投与様式

ツカチニブ 150 mg を、サイクル 1 の 8 日目以降、P O B I D で投与する。ツカチニブ 200、250、及び 300 mg の用量漸増レベルは、観察された腎臓 D L T の発生率に基づいて評価し得る。

【0248】

トラスツズマブ 6 mg / kg を、サイクル 1 の 1 日目に静脈内 (I V) 投与し、次いでサイクル 2 の 1 日目に開始して 2 週間毎に 4 mg / kg で投与する。

【0249】

オキサリプラチン 85 mg / m²、ロイコボリン 200 mg / m²、及びフルオロウラシル 2400 mg / m² を、サイクル 1 の 1 日目以降、2 週間ごとに I V 投与する。フルオロウラシルは持続注入として投与する。

【0250】

治療期間

試験治療は、許容できない毒性、疾患の進行、同意の撤回、死亡、または試験終了まで継続する。

【0251】

有効性評価

疾患応答は、R E C I S T v 1.1 に従って、試験責任医師が評価する。治療の決定は、放射線スキャンの局所的評価に基づいて行う。X 線撮影による疾患評価により、好ましくは高画質スパイラル造影コンピュータ断層撮影 (C T) を使用し、少なくとも胸部、腹部、及び骨盤を網羅して、すべての既知の疾患部位を評価する。また、陽電子放出断層撮影 - C T スキャン (高画質 C T スキャンが含まれる場合) 及び / または磁気共鳴画像化スキャン、ならびに任意の他の既知の疾患部位の追加の画像化 (例えば、骨病変の骨核スキャン画像化) を、必要に応じて使用してもよい。各対象について、スクリーニング / ベースライン時に使用したものと同一画像化モダリティを試験全体を通じて使用するものとする。疾患評価は、スクリーニング / ベースライン時、最初の 24 週間は 8 週間ごと、次に投与中断に関係なく 12 週間ごとに行う。

【0252】

薬物動態評価

P K 評価のための血液 (オキサリプラチン及びツカチニブ) 及び尿 (オキサリプラチン) 試料を、プロトコルで定義されている時点で収集する。ツカチニブの血漿濃度を、有効な質量分析法を使用して分析する。血漿中の総白金、血漿限外濾過物中の遊離白金、及び尿中の白金の濃度を、有効な方法を使用して決定する。残りの P K 試料は、アーカイブし、探索的かつ非確証的なアッセイを用いた投与された化合物または関連種の分析に使用してもよい。

【0253】

P K パラメータを、標準的な非コンパートメント法を使用して計算する。推定される P K パラメータには、最後の定量可能な濃度の時間までの血漿濃度 - 時間曲線下面積 (A U C l a s t)、最大観察濃度 (C m a x)、血漿中の観察トラフ濃度 (C t r o u g h ; ツカチニブのみ)、及び C m a x の時間 (T m a x) が含まれるが、これらに限定されない。

【0254】

【0255】

バイオマーカー評価

H E R 2 状態を、過去の N G S、I H C、F I S H、または細胞を含まない D N A に基

10

20

30

40

50

づくNGSによって決定する。追加のバイオマーカー評価には、IHCによるHER2状態、インサイチュハイブリダイゼーション、及び組織または血液系NGS、ならびに応答の潜在的バイオマーカーとしてのHER2変異または他の変異の探索的評価が含まれ得る。この評価により、追加のバイオマーカーと治療転帰との相関が可能になり得、また最終的には、将来的にツカチニブレジメンを腫瘍表現型／遺伝子型とより良好に一致させるための患者選択戦略を誘導または精緻化し得る。

【0256】

安全性評価

安全性評価には、AEの監視及び記録、身体検査所見、及び臨床検査が含まれる。心臓駆出率の評価を、マルチゲート捕捉（MUGA）スキャンまたは心エコー図（ECHO）によって行う。

10

【0257】

統計手法

DLT評価可能分析セットには、以下の基準のうちの1つを満たすすべての対象が含まれる：（1）腎臓DLTを有したか、または（2）計画されたフルオロウラシル、オキサリプラチン、及びツカチニブ用量の少なくとも75%を服用し、用量遅延を含めて少なくとも2サイクルの試験治療（サイクル3の終了まで）の追跡を受けた。

【0258】

安全性及び有効性を、観察結果の数、平均、中央値、標準偏差、連続変数の最小値及び最大値、ならびにカテゴリ変数のカテゴリ当たりの（非欠損値の）数及び割合を含む、記述統計を使用して評価する。試験責任医師1人当たりの確認された客観的奏効率を、RECIST v1.1に従い、完全奏効または部分奏効を確認した対象の割合として定義した。奏効率について、Clopper-Pearson法を使用して両側90%の正確な信頼区間を計算する。

20

【0259】

目的及び評価項目

本試験では、切除不能または転移性HER2+の消化管癌を有する対象における、トラスツマブ及びmFOLFOX7と組み合わせたツカチニブの安全性及びPKを評価する。本試験の具体的な目的及び対応する評価項目を以下に要約する。

30

40

50

【表 1】

表 1：目的及び対応する評価項目

主要目的	対応する主要評価項目	
●HER2+の消化管癌を有する対象において、トラスツズマブ及びmFOLFOX7と組み合わせたときのツカチニブの推奨用量を決定すること	●腎臓用量制限毒性(DLT)の発生率	
副次的目的	対応する副次的評価項目	10
●トラスツズマブ及びmFOLFOX7と組み合わせたツカチニブの安全性及び忍容性を評価すること	●AE及び臨床検査異常の種類、発生率、重症度、深刻度、及び関連性 ●バイタルサイン及びその他の関連する安全性変数	
●可能性のある腎毒性について、ツカチニブ、トラスツズマブ、及びmFOLFOX7の組み合わせを評価すること	●2サイクルの併用療法を通したベースラインからのGFRの変化(血清シスタチンCを使用して推定)	
●ツカチニブのPKを評価すること	●ツカチニブのPKパラメータ(AUC_{last} 、 C_{max} 、 C_{trough} 、及び T_{max} を含むがこれらに限定されない)	20
●ツカチニブの存在下及び非存在下でのオキサリプラチンのPKを評価すること	●オキサリプラチンのPKパラメータ(AUC_{last} 、 C_{max} 、 T_{max} を含むがこれらに限定されない)	
探索的目的	対応する探索的評価項目	
●トラスツズマブ及びmFOLFOX7と組み合わせて与えたツカチニブの抗腫瘍活性を評価すること	●治験責任医師当たりのORR(RECIST v1.1)	
●組織及び血液に基づくバイオマーカーと臨床転帰との相関関係を探索すること	●応答、耐性、または毒性の潜在的バイオマーカーを、組織及び血液において評価し得る	30

【0260】

治験計画

試験設計の概要

これは、切除不能または転移性HER2+消化管癌を有する対象のための、トラスツズマブ及びmFOLFOX7と組み合わせたツカチニブの第1b相用量漸増試験である。合計約15～30人の対象を、約10の臨床施設にわたって登録する。対象は、以下のがんのうちの1つを有する場合に適格とする：

- CRC
- 胃腺癌
- 食道またはGEJ腺癌
- 胆管癌
- 胆嚢癌

【0261】

胆管癌、胆嚢癌、またはCRCを有する対象は、新鮮なまたは過去の腫瘍組織におけるHER2過剰発現もしくは増幅、または血液系次世代シーケンシング(NGS)を介して検出されたHER2増幅の根拠を有するものとする。胃、食道、またはGEJ腺癌を有する対象は、胃食道癌のためのFDAに承認されたHER2テストに基づいて、HER2+

10

20

30

40

50

疾患を有するものとする。

【0262】

対象は、2週のサイクル当たり85mg/m²の用量でオキサリプラチンを受けるものとし、または登録前の自身の標準治療の一部としてオキサリプラチン系化学療法を受ける候補であるものとする。対象は、切除不能または転移性疾患のためにいずれの選択治療（第1選択治療以上）でこのレジメンを受けている場合にも適格である。胃またはG E J腺癌を有する対象は、第一選択療法の一部として与えられる場合、トラスツズマブも自身の標準ケアレジメンの一部として受けているものとする。試験中は、抗V E G F抗体による同時治療は禁止されている。対象がオキサリプラチンに起因するグレード3以上の過感受性を経験していないことを条件に、以前の治療ラインの数に上限はなく、オキサリプラチンへの以前の暴露は許可される。

10

【0263】

登録された対象は、14日のサイクルで与えられる修正F O L F O X 7（m F O L F O X 7）、トラスツズマブ、及びツカチニブで治療される。適格な対象は、試験への登録前に、最大28日間のオキサリプラチン系化学療法バックボーンを（2週のサイクルあたり85mg/m²の用量で）受けていてもよい。試験への登録後、対象は、7日間のツカチニブなしのm F O L F O X 7及びトラスツズマブを受ける。ツカチニブの開始用量は、150mg 経口（P O）B I Dであり、最初の用量は、サイクル1の8日目に投与され、その後、対象が試験から外れるまで継続することになる。対象は、試験責任医師の施設基準に従って、化学療法誘発性の悪心及び嘔吐の予防を受けるものとする。対象は、疾患の進行、許容できない毒性、同意の撤回、死亡、または試験の終了まで療法を継続する。

20

【0264】

用量漸増は、3.1.1節に記載した3+3設計を使用する。最初に3名の対象を登録し、150mg B I D用量レベルで治療する。150mg B I D用量レベルで腎臓用量制限毒性（D L T）が観察されない場合、S a f e t y M o n i t o r i n g C o m m i t t e e（S M C）により、300mg B I D用量レベルへの漸増が推奨され得る。300mg B I D用量レベルで治療した3名の対象において腎臓D L Tが観察されない場合、これが、m F O L F O X 7を用いたツカチニブの推奨用量であると確定される。最初の150mg B I D用量レベルで1名の腎臓D L Tが観察された場合、追加の3名の対象（合計で6名の評価可能な対象）をこの用量レベルで治療し、さらなる腎臓D L Tが観察されない場合、S M Cにより、200または250mg B I Dへの用量漸増が評価される。初回の150mg B I D用量レベルで治療した最初の3名または6名の対象において2名以上の腎臓D L Tが観察された場合、150mg B I D未満の代替用量レベル及び／またはレジメンがS M Cにより検討され得る。

30

【0265】

推奨用量レベルがS M Cにより確定されたら、推奨用量レベルで治療された対象の総数が（漸増中にそのレベルで治療した3～6名の対象を含めて）12名のD L T評価可能な対象となるように、追加の対象を登録する。推奨用量を確立したら、追加の有効性コホート及び代替のオキサリプラチン系化学療法によるコホートを追加し得る。

【0266】

主要評価項目は、腎臓D L Tの発生率であり、副次的安全性評価項目には、有害事象（A E）及び臨床検査異常の評価、ベースラインからの糸球体濾過量（G F R）の変化（血清シスタチンCを使用して推定）、バイタルサイン、及び用量変更の頻度が含まれる。P K評価には、血中のツカチニブ濃度の分析、ならびに血中及び尿中のオキサリプラチン濃度の分析が含まれる。

40

【0267】

用量漸増コホート

最初に3名の対象を登録し、150mg B I D用量レベルで治療する（図1）。3名の対象が腎臓D L Tについて評価可能となったら（3.1.3節）、登録を一時停止し、S M Cによる安全性評価を実施する。

50

【0268】

150mg B I D用量レベルで腎臓D L Tが観察されない場合、S M Cにより、300mg B I D用量レベルへの漸増が推奨され得、3名の対象をこの用量で治療する。

【0269】

300mg B I D用量レベルで治療した3名の対象において腎臓D L Tが観察されない場合、これが、m F O L F O X 7を用いたツカチニブの推奨用量であると確定される。

【0270】

300mg B I D用量レベルで治療した3名の対象において1名の腎臓D L Tが観察された場合、追加の3名の対象（合計で6名の評価可能な対象）をこの用量レベルで治療する。6名の対象が300mg B I Dで腎臓D L Tについて評価可能となったら、登録を一時停止し、S M Cによる安全性評価を実施する。

10

【0271】

6名の評価可能な対象において観察された腎臓D L Tが1名以下である場合、これが、m F O L F O X 7を用いたツカチニブの推奨用量であると確定される。

【0272】

300mgの用量レベルで6名の対象において観察された腎臓D L Tが2名以上である場合、250及び／または200mgの用量レベル、またはS M Cによって推奨される代替用量レベル／スケジュールを探索してもよい。

【0273】

150mg B I D用量レベルで観察された腎臓D L Tが1名である場合、追加の3名の対象（合計で6名の評価可能な対象）をこの用量レベルで治療する。6名の対象が腎臓D L Tについて評価可能となったら、登録を一時停止し、S M Cによる安全性評価を実施する。150mg B I Dで治療した6名の対象において観察された腎臓D L Tが1名以下である場合、S M Cにより、200mg B I Dまたは250mg B I D用量レベルへの漸増が推奨され得る。S M Cにより、累積安全性データによって保証される代替用量レベル／スケジュールが推奨されてもよい。

20

【0274】

150mg B I D用量レベルで治療した最初の3名または6名の対象において2名以上の腎臓D L Tが観察された場合、150mg B I D未満の代替用量レベル及び／またはレジメンがS M Cにより検討され得る。

30

【0275】

いずれの中間用量レベル（200または250mg B I D）でも、漸増は、3+3設計を使用して、50mg単位で、300mg B I Dの用量に達するまで、または推奨用量が代替レベルで確定されるまで、継続する。腎臓D L Tを評価し、S M Cミーティングを可能にするために、3名及び／または6名の対象を各レベルに登録した後、登録を一時停止する。用量漸増を150mgから250mgに進め、このレベルで治療した最大6名の評価可能な対象において2名以上の腎臓D L Tが観察された場合、S M Cにより、200mgの用量レベルへの用量漸減が推奨され得る。

【0276】

推奨用量は、6名の評価可能な対象において観察された腎臓D L Tが1名以下である最大の用量レベルである。いずれの時点でも、腎臓D L Tの数が33%を超える場合には、その用量レベルは、推奨用量を超えるものと確定される。推奨用量を確認する際には、後のサイクルでの追加の安全性経験も考慮される。

40

【0277】

腎臓D L Tに加えて、S M Cは、推奨用量レベルを漸増させる、漸減させる、または認定する決定を行う際に、他のA Eを考慮に入れる。

【0278】

拡張コホート

トラスツズマブ及びm F O L F O X 7と組み合わせたツカチニブの推奨用量レベルがS M Cにより確定されたら、推奨レベルで治療された対象の総数が（漸増中にそのレベルで

50

治療した3～6名の対象を含めて) 12名のDLT評価可能な対象となるように、追加の対象を登録する。

【0279】

腎臓用量制限毒性

腎臓DLTは、血清シスタチンCのベースラインの1.5倍超の増加として定義され、これは、事前の腎臓病変または事後の腎臓病変（疾患の進行、脱水症、及び併発疾病を含む）に関連せず、トラスツズマブ及びmFOLFOLX7と組み合わせたツカチニブによる治療期間中に、ツカチニブの最初の投与とサイクル3の終了との間に生じるものである。

【0280】

別様に臨床的に説明される（例えば、併存疾病または疾患の進行に明らかに関連する）血清シスタチンCの増加は、腎臓DLTとはみなされない。血清シスタチンCの増加と試験治療との関係は、治験責任医師が決定する。臨床検査異常が腎臓DLTの基準を満たしているかどうかは明らかでない場合は、試験医療監視者に連絡し、必要に応じてSMCに相談する。

【0281】

対象は、以下の基準のうちの1つを満たしている場合、DLT評価可能とみなされる：
（1）腎臓DLTを有したか、または（2）計画されたフルオロウラシル、オキサリプラチン、及びツカチニブ用量の少なくとも75%を服用し、用量遅延を含めて少なくとも2サイクルの試験治療（サイクル3の終了まで）の追跡を受けた。DLT評価可能でない対象は交代させる。

【0282】

ツカチニブの開始用量レベルは、150mg PO BIDである。この用量は、サイクル1の8日目に開始し（これにより、ツカチニブの非存在下でのオキサリプラチンPKの評価が可能となる）、許容できない毒性、疾患の進行、同意の撤回、死亡、または試験終了まで、その後の各14日間の治療サイクルで継続的に与える。

【0283】

試験対象集団

対象は、本試験に適格となるためには以下の基準のすべてを満たさなくてはならない。適格基準は、治験責任医師によって免除されず、医薬品の臨床試験の実施の基準の監査及び衛生規制当局の検査の際に審査の対象となる。

【0284】

組み入れ基準

1. 対象は、以下に列挙される腫瘍タイプのうちの1つであることが組織学的または細胞学的に確認される切除不能または転移性固形悪性腫瘍を有すること：

- CRC
- 胃腺癌
- 食道及びGEJ腺癌
- 胆管癌
- 胆嚢癌

2. 対象は、自身の標準治療の一部としてオキサリプラチン系化学療法を受けているか、またはその候補であること

●対象が登録時にオキサリプラチンを投与されている場合、自身の現行のレジメンにおけるオキサリプラチン用量は、2週サイクル当たり85mg/m²であること。

3. 以下のうちの1つに基づく臨床検査によって決定したHER2+疾患：

●大腸癌、胆管癌、及び胆嚢癌の場合：

○以下のClinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) 認可試験のうちの1つを利用した、新鮮または過去の腫瘍組織からのHER2増幅または過剰発現：

－HER2過剰発現（3+免疫組織化学[IHC]）

－インサイチュハイブリダイゼーションアッセイによるHER2（ERBB2）増

10

20

30

40

50

幅（蛍光インサイチュハイブリダイゼーション〔FISH〕または発色インサイチュハイブリダイゼーションシグナル比2.0以上または遺伝子コピー数6超）

ーNGSアッセイによるHER2（ERBB2）増幅

○CLIA認可血液系NGSアッセイにおけるHER2増幅

●胃、GEJ、及び食道腺癌は、以下の基準を使用すること：

○添付文書の胃腺癌の解釈マニュアルに従って評価した、新たに得られた生検または外科検体からのFDA承認アッセイによるHER2+過剰発現（IHC3+）。腫瘍がFDA承認インサイチュハイブリダイゼーションアッセイによってHER2増幅される場合、IHC2+は適格である

4. 治験責任医師により決定されたRECIST v1.1に従って測定可能または測定不可能な疾患。

5. 年齢18歳以上。

6. 米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）のパフォーマンスステータスコアが0または1であること。

7. 治験責任医師の意見で、寿命は3か月以上であること

8. 以下により定義される適切な肝機能：

●ギルバート病が分かっている対象を除き（抱合ビリルビンが $1.5 \times \text{ULN}$ 以下である場合は登録することができる）、総ビリルビンが $1.5 \times \text{ULN}$ 以下であること

●トランスアミナーゼ（AST及びALT）が $2.5 \times \text{ULN}$ 以下（肝臓転移が存在する場合は $5 \times \text{ULN}$ 以下）であること

9. 以下により定義される適切なベースラインの血液学的パラメータ：

● $1.5 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 以上のANC

● $100 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 以上の血小板数；血小板数が $75 \sim 100 \times 10^3 / \mu\text{L}$ で安定している対象は、医療監視者の承認を得て、含めることができる

●8 g/dL以上のヘモグロビン

●試験登録前に輸血を受けた対象では、輸血補助とは無関係の適切な血液学的パラメータを確立するために、輸血は療法開始の14日以上前であること

10. 推定GFR：

●用量コホート#1：該当する場合、腎臓疾患における食事の変更（MDRD）方程式を使用して $90 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ 以上。

●推定GFRが $60 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ 以上～ $90 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ 未満である対象は、医療監視者の承認を得て、後続の用量コホートに登録され得る。

11. 国際標準化比（INR）及び部分トロンボプラスチン時間（PTT）／活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）が $1.5 \times \text{ULN}$ 以下であること（INR及びPTT／aPTTが変化することが確認されている薬物治療を受けている場合を除く）。

●12. 試験治療の初回用量前4週間以内に記録された心エコー図（ECHO）またはマルチゲート捕捉（MUGA）スキャンによって評価した左心室駆出率（LVEF）が50%以上であること

13. 以下の条件下で、4.3節に定義する妊娠可能な対象：

a. 血清または尿妊娠検査（最低感度 $25 \text{ mIU} / \text{mL}$ またはベータヒト絨毛性ゴナドトロピン〔 $\beta\text{-hCG}$ 〕の同等単位）結果が、試験治療の初回投与前7日以内に陰性であること。結果が偽陽性であり、対象が妊娠していないことの書面による証明が確認された対象は、参加に適格である。

b. 試験中及び試験薬の最終投与後7か月以上は妊娠しようとしないうことに同意すること

c. インフォームドコンセントの時点から開始し、試験薬の最終投与後7か月まで継続して、授乳または卵子提供しないことに同意すること

d. 妊娠につながる可能性のある方法で性的活動を行う場合、インフォームドコンセントの時点から開始し、試験全体を通じて、及び試験薬の最終投与後少なくとも7か月間継続して、2種類の効果の高い避妊法を一貫して使用すること

10

20

30

40

50

14. 次の条件下で、子どもをもうけることができる対象：

a. インフォームドコンセントの時点から開始し、試験期間全体を通じて、及び試験薬の最終投与後少なくとも7か月間継続して、精子提供しないことに同意すること

b. 妊娠につながる可能性のある方法で妊娠可能な人と性的活動を行う場合、インフォームドコンセントの時点から開始し、試験全体を通じて、及び試験薬の最終投与後少なくとも7か月間継続して、2種類の効果の高い避妊法を一貫して使用すること。

c. 妊娠中または授乳中の人と性的活動を行う場合、インフォームドコンセントの時点から開始し、試験全体を通じて、及び試験薬の最終投与後少なくとも7か月間継続して、2種類の避妊法のうちの1つを一貫して使用すること。

15. 対象は、書面によるインフォームドコンセントを提供すること。

16. 対象は、試験手順、臨床検査、及び試験の他の要件を遵守する意思があり、それを遵守できること

【0285】

除外基準

1. 良好に管理されたオキサリプラチンもしくはトラスツズマブに対するグレード1もしくは2の注入関連反応、または試験薬中の賦形剤のうちのいずれかに対する既知のアレルギーを除く、オキサリプラチン、フルオロウラシル、ロイコボリン、トラスツズマブ、またはツカチニブと化学的または生物学的に類似した化合物に対するアレルギー反応の病歴

2. 登録前28日を超えて開始された、2週サイクル当たり85 mg/m²超のオキサリプラチン用量による、または2週サイクル当たり85 mg/m²のオキサリプラチン用量による現行の治療レジメン

3. 登録前28日以内の大手術

4. 活動性中枢神経系転移が分かっている対象（照射または切除された病変は認められるが、病変が完全に治療され、非活動性であり、対象は無症候性であり、ステロイドが少なくとも30日間投与されていないことを条件とする）

5. 以下の例外を除き、グレード1以下に消散していない以前のがん療法に関連する何らかの毒性：

●脱毛症；

●臨床的に意義のない重要でない電解質異常

6. 以下のような臨床的に意義のある心肺疾患：

●療法5を必要とする心室性不整脈。以下の例外を除き、グレード1以下に消散していない以前のがん療法に関連する何らかの毒性：

●療法を必要とする心室性不整脈

●症候性高血圧、または試験責任医師が判断した制御されていない無症候性高血圧

●症候性CHF、左室収縮機能障害、または駆出率の減少の何らかの既往

●進行性悪性腫瘍の合併症または酸素補給療法を必要とする低酸素症に起因する重度の安静時呼吸困難（有害事象共通用語基準〔CTCAE〕グレード3以上）

●スクリーニング心電図（ECG）におけるグレード2以上のQTc延長

7. 試験治療の初回投与前6か月以内に心筋梗塞または不安定狭心症が分かっている

8. B型肝炎またはC型肝炎のキャリアであることが分かっている、または他の既知の慢性肝疾患を有する

9. ヒト免疫不全ウイルスについて陽性であることが分かっている

10. インフォームドコンセントの時点から試験薬の最終投与後7か月までに、妊娠中、授乳中、または妊娠予定である対象

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

14. 試験責任医師の意見で、試験手順の安全性または遵守に影響を与える可能性のある他の医学的、社会的、または心理社会的要因

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

10

20

30

40

50

16. 治験薬の初回投与前2週間以内の何らかの制御されていないグレード3以上（National Cancer Institute [NCI] CTCAE v5.0による）のウイルス感染、細菌感染、または真菌感染。定期的な抗菌予防は認められる。

【0286】

投与される治療

本試験の対象は、トラスツズマブ及びmFOLFOX7とのツカチニブの14日サイクルの併用療法を受ける（表2）。対象は、トラスツズマブ及びmFOLFOX7をサイクル1の1日目に開始して、ツカチニブの初回用量を、サイクル1の8日目に投与する。ツカチニブの開始用量は150mg PO BIDである。

【表2】

表2：14日のサイクルで投与したmFOLFOX7及びトラスツズマブ

薬物	用量/経路	投与	日
オキサリプラチン	85 mg/m ² IV	2時間かけて投与	1日目
Leucovorina	200 mg/m ² IV	オキサリプラチンと同時に2時間かけて投与	1日目
フルオロウラシル	2400 mg/m ² IV	46時間かけて投与	1日目
トラスツズマブ	6 mg/kg IV(負荷用量)	90分かけて投与	1日目(サイクル1のみ)
トラスツズマブ	4 mg/kg IV	30分かけて投与	以降のすべてのサイクルの1日目

【0287】

レボロイコボリンは、供給不足の場合には、治験責任医師の選択に基づいて置き換えることができる。レボロイコボリンは、ラセミ体d, l-ロイコボリンの通常用量の半分の用量で投薬する。試験担当者は、サイクル1の8日目の前に、対象にツカチニブ投与技法及び薬物日誌について指示し、対象がこれらの指示を理解していることを確認してから、自主治療を認める。

【0288】

治験試験薬（ツカチニブ）

ツカチニブ薬物製品は、150mgの投薬強度のコーティングされた黄色の楕円形錠剤と、50mgの投薬強度のコーティングされた黄色の丸形凸状錠剤との両方として供給される。錠剤は、ポリビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー中のツカチニブの薬物製品中間体非晶質分散体から製造され、これを次に、薬学的賦形剤（微結晶セルロース、塩化ナトリウム、塩化カリウム、重炭酸ナトリウム、二酸化ケイ素、クロスポビドン、及びステアリン酸マグネシウム）と組み合わせ、錠剤に圧縮する。

【0289】

用量及び投与

治験試験薬（ツカチニブ）は、PO BIDで投与する。対象は、各用量に必要な錠剤の具体的な数について、薬剤師または治験責任医師から指示を受ける。試験治療中の各来院において、対象に、次の予定来院前に服用する用量回数に適切な数の錠剤を供給する。

【0290】

対象には、同じ暦日の投薬間で約8～12時間あけて、各日2回（朝1回、夕1回）ツカチニブ錠を服用するように指示する。対象が予定されたツカチニブの投薬を怠り、予定された投薬時間から6時間未満が経過した場合は、直ちに投与を行うことが推奨される。

予定された投薬時間から6時間超が経過した場合、対象は、服用し忘れた投薬を行わず、次の定期的な予定された投薬を行うことが推奨される。錠剤は、食事とともに服用しても、食事なしで服用してもよい。錠剤は丸ごと飲み込まなければならず、砕いたり、噛んだり、液体に溶かしたりしてはならない。投薬当日、ツカチニブ錠剤の個々の単位用量は、投与前最大6時間、周囲温度に曝露してもよい。

【0291】

完全な投薬指示は、試験開始前に薬剤師に提供される。完全な投薬指示は、試験対象にも提供され、投薬間の最短時間、食事との関連における投薬、及び投薬を忘れた際の指示が含まれる。対象には、PK分析のために試料を収集する日は、ツカチニブの朝の用量をクリニックでオキサリプラチン注入の開始時に服用するように指示する（7.3節）。対象の治験試験薬投薬指示の遵守は、対象の日誌及び治験薬報告義務を使用して評価する。

【0292】

mFOLFOX7

用量、調製、及び投与

FOLFOX化学療法剤の調製及び完全な処方情報については、最新の添付文書を参照されたい。

mFOLFOX7の投与は、各治療サイクルの1日目に開始し、表2に記載されるように2週間ごとに投与する。オキサリプラチン 85 mg/m^2 及びロイコボリン 200 mg/m^2 は、120分かけてIV投与する。ロイコボリン及びオキサリプラチン注入の完了後、フルオロウラシル 2400 mg/m^2 を46時間かけてIV投与する。体重の変化がベースラインから10%超である場合は、用量を再計算すること。

【0293】

mFOLFOX7用量修正

フルオロウラシル、オキサリプラチン、及びロイコボリンの用量は、個々の対象の忍容性に応じて調整することができる。表4、表5、及び表6は、非神経学的及び神経学的毒性に関するオキサリプラチン及びフルオロウラシルの推奨用量レベル及び修正ガイドラインを示す。

【表3】

表3：mFOLFOX7用量低減レベル（非神経学的毒性）

	開始用量	用量レベル-1	用量レベル-2
オキサリプラチン	85 mg/m^2	65 mg/m^2	50 mg/m^2
フルオロウラシル注入	2400 mg/m^2	2000 mg/m^2	1600 mg/m^2

10

20

30

40

50

【表 4】

表 4：有害事象に関する m F O L F O X 7 用量修正

毒性 CTCAE グレード(v5.0)	インターバルの毒性に基づく後続サイクル	各治療サイクルの前
好中球減少症(ANC)		
●グレード1	●用量レベルを維持する	●サイクル開始時に ANC<
●グレード2	●用量レベルを維持する	1.5×10 ⁹ /L の場合は、保留して毎
●グレード3	●5-FU とオキサリプラチンの両方を1用量レベル減少させる	週確認を行った後、インターバルの毒性に基づいて治療する
●グレード4	●5-FU とオキサリプラチンの両方を1用量レベル減少させる	●4週間後に ANC<1.5×10 ⁹ /L の場合、療法を中止する
血小板減少症		
●グレード1	●用量レベルを維持する	●サイクル開始時に PLT<
●グレード2	●用量レベルを維持する	75×10 ⁹ /L の場合は、保留して毎
●グレード3	●5-FU とオキサリプラチンの両方を1用量レベル減少させる	週確認を行った後、インターバルの毒性に基づいて治療する
●グレード4	●5-FU とオキサリプラチンの両方を1用量レベル減少させる	●4週間後に PLT<75×10 ⁹ /L の場合、療法を中止する
白血球減少症		
●グレード1	●用量レベルを維持する	●サイクル開始時に WBC<
●グレード2	●用量レベルを維持する	3.0×10 ⁹ /L の場合は、保留して毎
●グレード3	●5-FU とオキサリプラチンの両方を1用量レベル減少させる	週確認を行った後、インターバルの毒性に基づいて治療する
●グレード4	●5-FU とオキサリプラチンの両方を1用量レベル減少させる	●4週間後に WBC<3.0×10 ⁹ /L の場合、療法を中止する
発熱性好中球減少症	5-FU とオキサリプラチンの両方を1用量レベル減少させる	
下痢		
●グレード1	●用量レベルを維持する	サイクル開始時に下痢のグレードが2以上である場合は、保留
●グレード2	●用量レベルを維持する	して毎週確認を行った後、インターバルの毒性に基づいて治療
●グレード3	●5-FU とオキサリプラチンの両方を1用量レベル減少させる	する
●グレード4	●5-FU とオキサリプラチンの両方を1用量レベル減少させる	
その他の非血液学的毒性	後続過程の開始時及び再治療時に観察される療法に関連するその他の非血液学的 AE のための用量修正は、CTCAE v5.0 に基づき、上記の下痢と同じ基準に従う。	
ロイコボリン用量修正は、治験責任医師の裁量及び施設の基準に従って行われ得る。		

10

20

30

40

50

【表 5】

表 5：オキサリプラチン関連神経毒性に関する用量修正

	神経毒性の持続時間		
	1~7 日	>7 日	持続性(サイクル間で消散しない)
消散し、機能を妨げない短時間の錯感覚/知覚異常(グレード 1)	変更なし	変更なし	変更なし
手段的日常生活動作を妨げる錯感覚/知覚異常(グレード 2)	変更なし	変更なし	65 mg/m ² に減少させる
セルフケア ADL を妨げる、疼痛を伴うまたは機能障害を伴う錯感覚/知覚異常(グレード 3)	2 回目:40 mg/m ²	停止	停止
生命を脅かす持続的な錯感覚/知覚異常(グレード 4)	停止	停止	停止
咽頭喉頭感覚異常	変更なし	注入時間を 6 時間に延長する	注入時間を 6 時間に延長する

10

20

a NCI CTCAE v5.0 を使用して等級付けした AE 重症度。

【0294】

mFOLFOLX7 の新しいサイクルは 2 週間ごとに繰り返すが、ANC が $1.5 \times 10^9 / L$ 未満であるか、血小板が $75.0 \times 10^9 / L$ 未満であるか、白血球が $3.0 \times 10^9 / L$ 未満であるか、または下痢がグレード 1 以下に回復していない場合は、投与しない場合がある。毒性の消散のために新しい治療サイクルの開始には、最大 4 週間の遅延を許容する。mFOLFOLX7 レジメンの 1 つの構成要素（すなわち、フルオロウラシル／ロイコボリン、またはオキサリプラチン）の治療遅延により、他の構成要素の同様の遅延が生じ、これにより、両方の療法が各 2 週サイクルの 1 日目に一緒に行われるようになる。

30

【0295】

疾患の進行前に何らかの理由でオキサリプラチン投与を中止する場合、フルオロウラシル／ロイコボリン、トラスツズマブ、及びツカチニブ療法は、疾患の進行まで継続してもよい。疾患の進行前に何らかの理由で mFOLFOLX7 化学療法投与を中止する場合、トラスツズマブ及びツカチニブ療法は、疾患の進行まで継続してもよい。

【0296】

mFOLFOLX7 化学療法の中断が前サイクルから 6 週間以下であり、対象が上記で指定した毒性から回復しており、対象の疾患が進行していない場合、mFOLFOLX7 を上の表に従う用量で再開すること。mFOLFOLX7 化学療法の中断が 6 週間超であるが、対象が毒性から回復しており、対象の疾患が進行していない場合には、対象は治験依頼者の医療監視者モニターと協議し、承認を受けた後に、mFOLFOLX7 療法を継続してもよい。

40

【0297】

トラスツズマブ

用量、調製、及び投与

トラスツズマブは、負荷用量として $6 \text{ mg} / \text{kg}$ IV（90 分間で投与）、続いて 2 週間ごとに $4 \text{ mg} / \text{kg}$ （30 分間で投与）を投与する（表 2）。トラスツズマブの注入速度は、施設のガイドラインに従う。トラスツズマブの投薬が 4 週間超保留されている場

50

合、承認された投薬指示に従い $6 \text{ mg} / \text{kg}$ の IV 負荷用量を投与すること。

【0298】

再構成のための凍結乾燥滅菌粉末としての単回用量バイアル（ $150 \text{ mg} / \text{バイアル}$ ）は、市販されており、トラスツズマブ（Herseptin（登録商標））添付文書の説明に従って調製及び投与すること。トラスツズマブは、治験責任医師の指示の下、 IV 投与する（試験中、皮下投与は認められない）。

【0299】

トラスツズマブは、添付文書に従って保管すること。

【0300】

トラスツズマブ用量修正

注入関連反応（IRR）以外のグレード3以上のトラスツズマブ関連AEの場合（5.5.4節）、AEがグレード1以下または治療前のレベルに消散するまでトラスツズマブを保留し、必要に応じて、適用できる医学的療法を開始または強化する。トラスツズマブを同じ用量で再開する；トラスツズマブの用量は減少させなくてもよい。トラスツズマブの投薬を4週間超保留し、医療監視者がトラスツズマブを再開することに同意した場合、 $6 \text{ mg} / \text{kg}$ の IV 負荷用量を、承認された投薬指示に従って与えること。治療に関連する毒性に起因して6週間を超える遅延が必要な場合、試験医療監視者によってより長期の遅延が承認されない限り、トラスツズマブを中止すること。

【0301】

左心室機能不全のための用量修正

トラスツズマブは、左心室の心機能障害、不整脈、高血圧、障害をもたらす心不全、心筋症、及び心臓死を引き起こし得る。トラスツズマブはまた、LVEFの無症候性の低下を引き起こし得る。

【0302】

試験薬との関係にかかわらない左心室機能不全に関するトラスツズマブ用量修正ガイドラインを表7に提供する。

【表6】

表6：左心室機能障害のための用量修正ガイドライン

症候性鬱血性心不全	LVEF<40%	LVEF が 40%~≤45%で、減少がベースラインから ≥10%ポイント	LVEF が 40%~≤45%で、減少がベースラインから <10%ポイント	LVEF>45%
トラスツズマブを中止する	トラスツズマブを投与しない。 4週間以内に lvef 評価を繰り返す。 LVEF が <40%であることが確認される場合	トラスツズマブを投与しない。 4週間以内に lvef 評価を繰り返す。 LVEF がベースラインから 10%ポイント以内に回復していない場合、トラスツズマブを中止する。	トラスツズマブによる治療を継続する。4週間以内に LVEF 評価を繰り返す	トラスツズマブによる治療を継続する

【0303】

注入関連反応

トラスツズマブ、オキサリプラチン、ロイコボリン、またはフルオロウラシルの投与後に生じるIRRの症状には、発熱及び悪寒が含まれ、ときには、悪心、嘔吐、疼痛（場合によっては腫瘍部位において）、頭痛、めまい、呼吸困難、低血圧、発疹、及び無力症が含まれる。重度の場合、症状には、気管支痙攣、アナフィラキシー、血管浮腫、低酸素症、及び重度の低血圧が含まれており、通常、最初の注入中または注入直後に報告される。しかしながら、発症及び臨床過程は様々であり、進行性の増悪、初期改善に続いて臨床的悪化、または急速な臨床的悪化を伴う注入後事象の遅延を含む。致命的な事象としては、重篤な注入反応の数時間から数日以内に死亡が発生した。呼吸困難または臨床的に意義のある低血圧が見られるすべての対象において注入を中断し、支持療法（エピネフリン、コルチコステロイド、ジフェンヒドラミン、気管支拡張剤、及び酸素を含み得る）を投与する。対象を、兆候及び症状が完全に消散するまで、評価し、慎重に監視すること。その後の注入では、対象に、抗ヒスタミン薬及び／またはコルチコステロイド剤を前投与する。

10

【0304】

グレード3～4の注入反応を有する対象には、試験薬を中止する。

【0305】

併用療法

投与したすべての併用薬、血液製品、及び放射線療法は、1日目（投薬前）から安全性報告期間まで記録する。試験実施計画書に関連するAEに対して投与したすべての併用薬を、インフォームドコンセントの時点から記録すること。

【0306】

認められている併用療法

対象は、組み入れ／除外基準によって禁止されていないいずれの服用中の医薬品も使用し続けることができる。しかしながら、試験治療の過程の間は、併用薬の安定した用量を維持するように努めること。試験治療投与の初日からあらゆる試験薬の最終投薬日の30日後までに投与したすべての血液製剤及び併用薬を、医療記録に記録すること。

20

【0307】

スクリーニング／ベースライン評価

スクリーニング／ベースライン評価を実施して、試験ベースライン状態を確立し、試験適格性を決定する。4節で規定したすべての組み入れ基準及び除外基準を満たす対象のみを、本試験に登録する。

30

【0308】

対象の既往歴には、重要な既往歴、現在の状態、以前の悪性腫瘍に対するあらゆる治療及び以前の治療に対する応答、ならびにあらゆる併用薬の徹底的なレビューが含まれる。

【0309】

身体検査、身長、バイタルサイン、体重、ベースライン応答有効性評価のための疾患評価（CT、PET-CT、またはMRIスキャン）、最後の採血の確認、鑑別によるCBC、尿検査、ECHO／MUGA、B及びC型肝炎スクリーニング、血清化学パネル、血清シスタチンC、凝固試験、ECOGパフォーマンスステータス、ECG、バイオマーカー分析のための血液試料、過去の病変生検の収集（利用可能な場合）、ならびに血清妊娠検査（妊娠可能な女性の場合）が、スクリーニング及び／またはベースライン時にすべての対象に求められる。

40

【0310】

薬物動態評価

各サンプリング時間の個々のツカチニブ血漿濃度及びオキサリプラチン血漿（総白金及び遊離白金）濃度ならびに尿（白金）濃度を列挙し、記述統計を用いて要約する。

【0311】

計算されるツカチニブ及びオキサリプラチンのPKパラメータ（可能な場合）には、以下が含まれ得るが、これらに限定されない：AUClast、Cmax、Tmax、及びCtrough。

【0312】

50

ツカチニブ及びオキサリプラチンの曝露、有効性、及び安全性の評価項目間の関係を調査する探索的分析を含む、追加の探索的PK分析を実施してもよい。

【0313】

バイオマーカー試験

バイオマーカーパラメータ（例えば、ベースライン値、ベースラインからの絶対的及び相対的变化）と、有効性、安全性、及びPKパラメータとの関係を探索してもよい。関心対象であると判断された関係及び関連データを要約する。詳細は、SAPまたはバイオマーカー分析計画で別に説明する。

【0314】

有害事象

AEの概要は、すべてのAE、治療中に発生したAE、治療に関連するAE、グレード3以上のAE、SAE、治療に関連するSAE、死亡、及び試験治療中止につながるAEの発生率の集計を提供する。AEは、試験治療後に新たに発生または悪化した場合、治療中に発生したものと定義する。

【0315】

AEは、MedDRAの優先使用語、重症度、及び試験薬との関係により一覧化し、要約する。1名の対象において同じ優先使用語の同じAEが複数回発生した場合、AEは1回発生としてカウントされる。AEの発生率は、優先使用語及び治療群別に集計する。試験薬の早期中止につながるAEを要約し、同様に一覧化する。

【0316】

収集したすべてのAEデータを、治療群、試験施設、対象数、及びサイクルごとに一覧化する。別途、すべての重篤なAE及び特別な関心対象であるAE（例えば、任意のDILI、無症候性左室収縮機能障害、及び／または脳浮腫）を同様に一覧化する。

【0317】

実施例2：大腸癌PDXモデルにおけるツカチニブ及びトラスツズマブの組み合わせ

この実施例では、ツカチニブ及びトラスツズマブの有効性を、HER2陽性CRCのPDXモデルで評価した。マウスに、CTG-0121、CTG-0784、またはCTG-0383細胞を皮下接種し、その後、ツカチニブ、トラスツズマブ、またはこれら2つの薬物の組み合わせで処理した（1群当たりn=10）。ツカチニブを、28日間（試験0～27日目）1日2回、50mg/kgの用量で経口投与した。トラスツズマブを、3日に1回、20mg/kgの用量で腹腔内投与した。試験0日目に開始して、9用量のトラスツズマブを投与した。ビヒクルのみの群を陰性対照として含めた。

【0318】

図3A～3Cに示すように、ツカチニブ及びトラスツズマブの両方で、3つすべてのCRC PDXモデルにおいて、腫瘍成長が阻害された。さらに、2つの薬物を組み合わせると、いずれかの薬剤を個々に使用するときよりも腫瘍成長の阻害が顕著であった。CTG-0121モデルでは、ツカチニブ、トラスツズマブ、及び2つの薬物の組み合わせにより、試験29日目に、それぞれ、104%、109%、及び124%の腫瘍成長阻害（TGI）指標が得られた（表8）。CTG-0784モデルでは、ツカチニブ、トラスツズマブ、及び2つの薬物の組み合わせにより、試験29日目に、それぞれ、50%、36%、及び103%のTGI指標が得られた。CTG-0383モデルでは、ツカチニブ、トラスツズマブ、及び2つの薬物の組み合わせにより、試験29日目に、それぞれ、117%、80%、及び137%のTGI指標が得られた。驚くべきことに、3つすべてのモデルで、2つの薬物の組み合わせを投与すると、相乗効果が観察された。注目すべきことに、各HER2陽性CRC PDXモデルにおけるツカチニブ及びトラスツズマブの組み合わせの活性は、HER2陽性乳癌モデル（BT-474）で観察される活性と同等であった。

【0319】

実施例3：食道癌PDXモデルにおけるツカチニブ及びトラスツズマブの組み合わせ

この実施例では、ツカチニブ及びトラスツズマブの有効性を、HER2陽性食道癌のP

10

20

30

40

50

D Xモデルで評価した。マウスに、C T G - 0 1 3 7またはC T G - 0 1 3 8細胞を皮下接種し、その後、ツカチニブ、トラスツズマブ、またはこれら2つの薬物の組み合わせで処理した（1群当たりn = 10）。ツカチニブを、28日間（試験0～27日目）1日2回、50mg / kgの用量で経口投与した。トラスツズマブを、3日に1回、20mg / kgの用量で腹腔内投与した。試験0日目に開始して、9用量のトラスツズマブを投与した。ビヒクルのみの群を陰性対照として含めた。

【0320】

C T G - 0 1 3 7モデルでは、ツカチニブ及びトラスツズマブの両方で腫瘍成長が阻害され、試験15日目で、それぞれ、49%及び55%のT G I指標を示した（図4A及び表8）。さらに、2つの薬物の組み合わせを投与すると、相乗効果が観察され、85%のT G I指標が得られた。

10

【0321】

C T G - 0 1 3 8モデルでは、ツカチニブは、単剤として投与されたときに腫瘍成長を阻害し、試験30日目で69%のT G I指標が得られた（図4B）。しかしながら、ツカチニブ及びトラスツズマブを組み合わせで投与したときに相乗効果が観察され、120%のT G I指標が得られた（表8）。

【0322】

実施例4：胃癌P D Xモデルにおけるツカチニブ及びトラスツズマブの組み合わせ

この実施例では、ツカチニブ及びトラスツズマブの有効性を、H E R 2陽性胃癌のP D Xモデルで評価した。マウスに、G X A 3 0 3 8、G X A 3 0 3 9、またはG X A 3 0 5 4細胞を皮下接種し、その後、ツカチニブ、トラスツズマブ、またはこれら2つの薬物の組み合わせで処理した（1群当たりn = 10）。ツカチニブを、28日間（試験0～27日目）1日2回、50mg / kgの用量で経口投与した。トラスツズマブを、3日に1回、20mg / kgの用量で腹腔内投与した。試験0日目に開始して、9用量のトラスツズマブを投与した。ビヒクルのみの群を陰性対照として含めた。

20

【0323】

図5A～5Cに示すように、ツカチニブ及びトラスツズマブの両方で、3つすべての胃癌P D Xモデルにおいて、腫瘍成長が阻害された。さらに、2つの薬物を組み合わせで投与すると、いずれかの薬剤を個々に使用するときよりも腫瘍成長の阻害が顕著であった。G X A - 3 0 3 8モデルでは、ツカチニブ、トラスツズマブ、及び2つの薬物の組み合わせにより、試験28日目に、それぞれ、110%、50%、及び116%のT G I指標が得られた（表8）。G X A - 3 0 3 9モデルでは、ツカチニブ、トラスツズマブ、及び2つの薬物の組み合わせにより、試験29日目に、それぞれ、48%、38%、及び103%のT G I指標が得られた。G X A - 3 0 5 4モデルでは、ツカチニブ、トラスツズマブ、及び2つの薬物の組み合わせにより、試験17日目に、それぞれ、65%、93%、及び136%のT G I指標が得られた。驚くべきことに、3つすべてのモデルで、2つの薬物の組み合わせを投与すると、相乗効果が観察された。

30

【0324】

実施例5：胆管癌P D Xモデルにおけるツカチニブ及びトラスツズマブの組み合わせ

この実施例では、ツカチニブ及びトラスツズマブの有効性を、H E R 2陽性胆管癌のP D Xモデルで評価した。マウスに、C T G - 0 9 2 7細胞を皮下接種し、その後、ツカチニブ、トラスツズマブ、またはこれら2つの薬物の組み合わせで処理した（1群当たりn = 10）。ツカチニブを、28日間（試験0～27日目）1日2回、50mg / kgの用量で経口投与した。トラスツズマブを、3日に1回、20mg / kgの用量で腹腔内投与した。試験0日目に開始して、9用量のトラスツズマブを投与した。ビヒクルのみの群を陰性対照として含めた。

40

【0325】

図6及び表8に示すように、ツカチニブ及びトラスツズマブの両方が、腫瘍成長を阻害した。さらに、2つの薬物を組み合わせで投与すると、いずれかの薬剤を個々に使用するときよりも腫瘍成長の阻害が顕著であった。試験28日目に、ツカチニブ、トラスツズマ

50

ブ、及び併用療法群の T G I 指標は、それぞれ、48%、63%、及び86%であった。

【0326】

実施例6：NSCLCモデルにおけるツカチニブ及びトラスツズマブの組み合わせ

この実施例では、ツカチニブ及びトラスツズマブの有効性を、HER2陽性NSCLCの2つの異なるモデルで評価した。これらの2つの試験では、Calu-3及びNCI-H2170細胞を使用し、これらの細胞はいずれも、高レベルのHER2を発現し、BT-474乳癌細胞のものと同等の遺伝子増幅を有し、インビトロでツカチニブに対する良好な応答がすでに示されている。

【0327】

マウスに、Calu-3またはNCI-H2170細胞を皮下接種し、その後、ツカチニブ、トラスツズマブ、またはこれら2つの薬物の組み合わせで処理した（1群当たりn=10）。Calu-3試験のため、ツカチニブを、試験7日目に開始して、21日間1日2回、50mg/kgの用量で経口投与した。トラスツズマブを、試験7日目に開始して、3日に1回、20mg/kgの用量で腹腔内投与した。7用量のトラスツズマブを投与した。ビヒクルのみの群を陰性対照として含めた。3個体に休薬日を与えた（1体は陰性対照群、2体は併用療法群）。

【0328】

NCI-H2170試験のため、ツカチニブを、試験18日目に開始して、21日間1日2回、50mg/kgの用量で経口投与した。トラスツズマブを、試験18日目に開始して、週に2回、20mg/kgの用量で腹腔内投与した。ビヒクルのみの群を陰性対照として含めた。

【0329】

図7A及び7Bならびに表8に示すように、ツカチニブ及びトラスツズマブの両方が、両方のNSCLCモデルにおいて、腫瘍成長を阻害した。さらに、2つの薬物を組み合わせて投与すると、いずれかの薬剤を個々に使用するときよりも腫瘍成長の阻害が顕著であった。Calu-3モデルについて、ツカチニブ、トラスツズマブ、及び2つの薬物の組み合わせにより、試験28日目に、それぞれ、63%、86%、及び100%の腫瘍成長阻害（TGI）指標が得られた。驚くべきことに、併用療法群において相乗効果が観察された。NCI-H2170モデルについて、ツカチニブ、トラスツズマブ、及び2つの薬物の組み合わせにより、試験39日目に、それぞれ、91%、61%、及び98%のTGI指標が得られた。

10

20

30

40

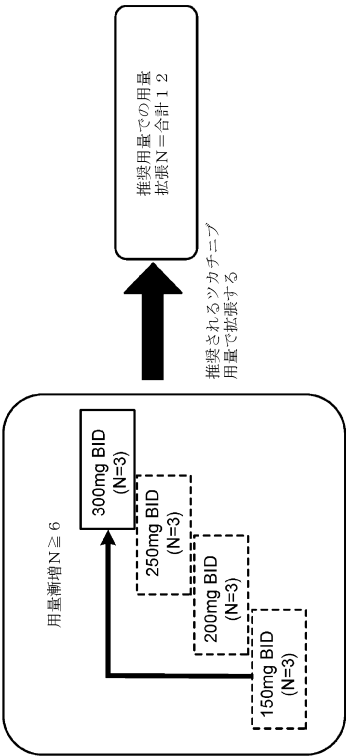
50

【表 8】

表 8

腫瘍名	がん種	異種移植 の種類	供給業者	観察された TGI(%)			予測 %TGI
				ツカチニ ブ	トラスツ ズマブ	ツカチ ニブ+ト ラスツ ズマブ	ツカチニ ブ+トラス ツズマブ
Calu-3	NSCLC	CDX	BioDuro	63	86	100	95
NCH- H2170	NSCLC	CDX	社内	91	61	98	97
CTG- 0121	CRC	PDX	Champions Oncology	104	109	124	100
CTG- 0784	CRC	PDX	Champions Oncology	50	36	103	68
CTG- 0383	CRC	PDX	Champions Oncology	117	80	137	103
CTG- 0137	食道	PDX	Champions Oncology	49	55	85	77
CTG- 0138	食道	PDX	Champions Oncology	69	-34	120	59
CTG- 0927	胆管癌	PDX	Champions Oncology	48	63	86	81
GXA- 3038	胃癌(アジ ア系)	PDX	Oncotest	110	50	116	105
GXA- 3039	胃癌(アジ ア系)	PDX	Oncotest	48	38	103	68
GXA- 3054	胃癌(アジ ア系)	PDX	Oncotest	65	93	136	98

【図面】
【図 1】



【図 2】

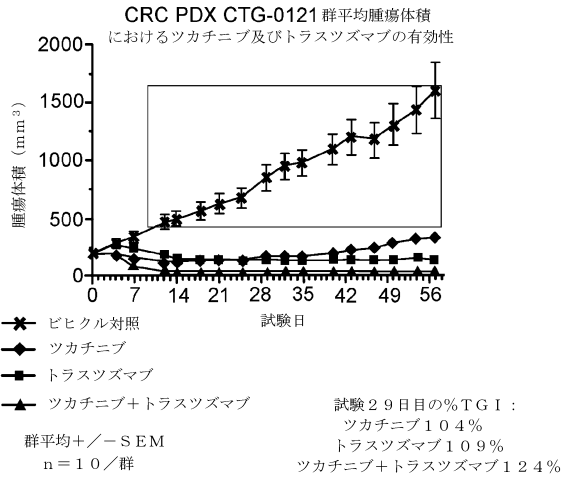
配列番号 1 (トラスツズマブ重鎖) :
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIKDTYIHWVRQAPGKGLFWVARIYPTNGYT
RYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRRAEDTA VYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT
LVTVSSASTKGPSVPLAPSSKSTGGTAAALVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
AVLQSSGLYSLSVVTVPSSTLGQTQYICNVNHPKSTNKKVDKKVEPKSCDKTHTCPCPA
PELLGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVKSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSRREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFCSCSVNHEALHNHYTQKSLSLSPG

配列番号 2 (トラスツズマブ軽鎖) :
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVVP
SRFGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQOHYTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS
DEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSITYSLSTL
TLKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

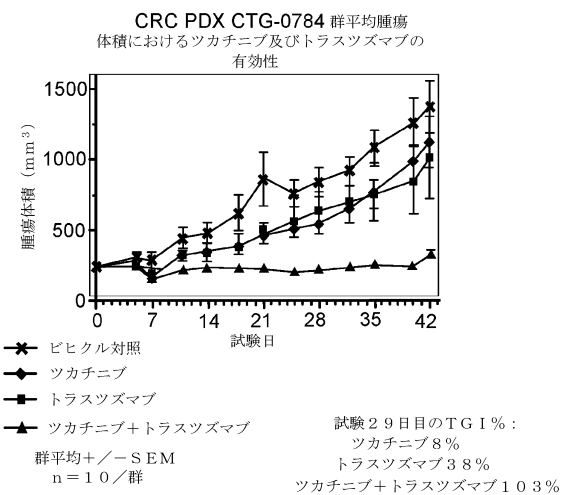
配列番号 3 (トラスツズマブ重鎖可変ドメイン) :
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLESGVPS
RFGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQOHYTPPTFGQGTKVEIKRT

配列番号 4 (トラスツズマブ重鎖可変ドメイン) :
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIKDTYIHWVRQAPGKGLFWVARIYPTNGYT
RYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRRAEDTA VYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT
LVTVSS

【図 3 A】



【図 3 B】



10

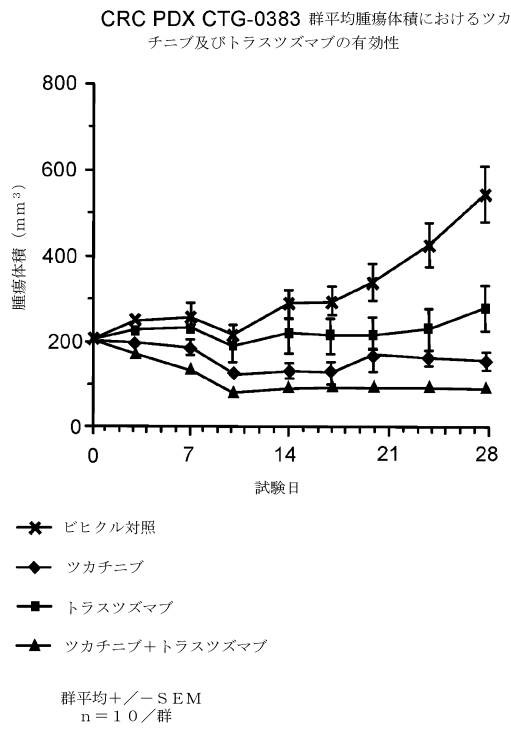
20

30

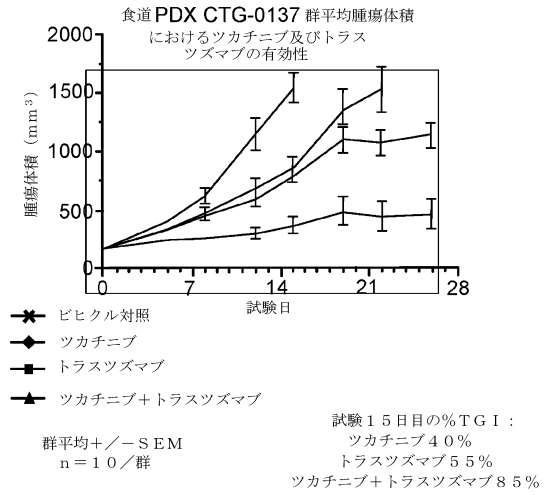
40

50

【図 3 C】



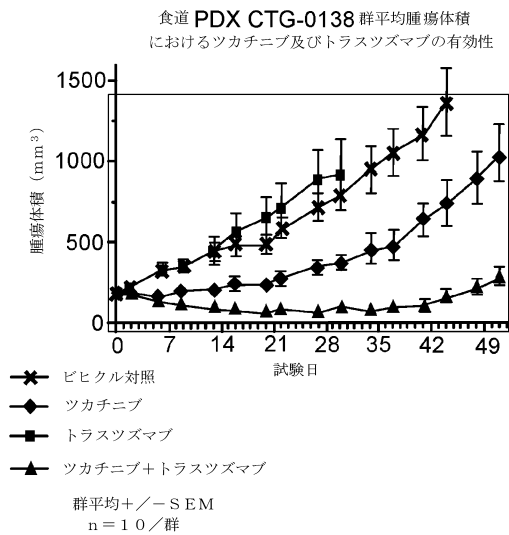
【図 4 A】



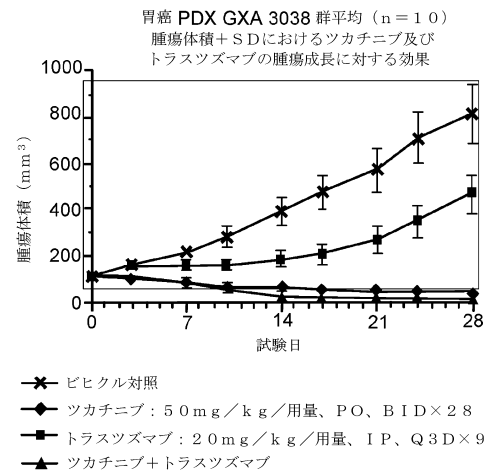
10

20

【図 4 B】



【図 5 A】

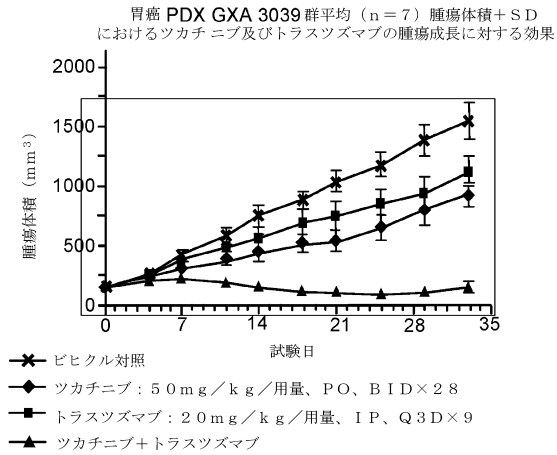


30

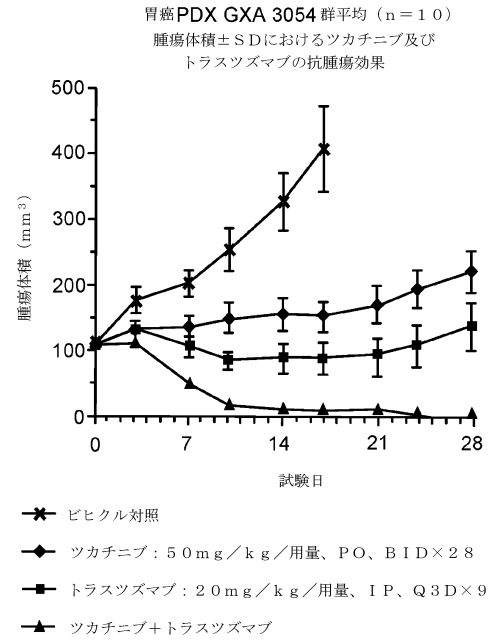
40

50

【図 5 B】



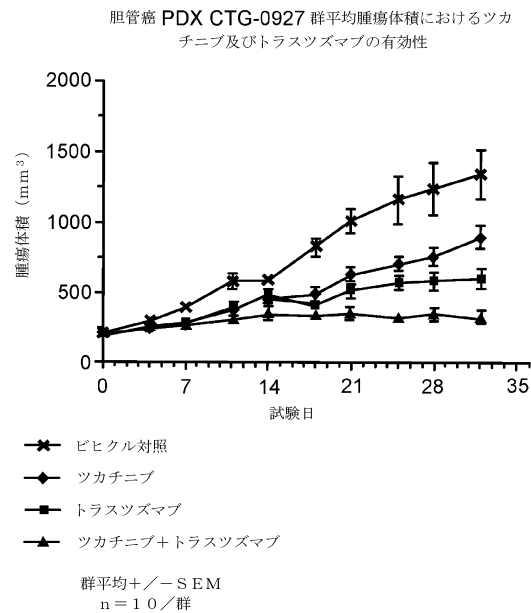
【図 5 C】



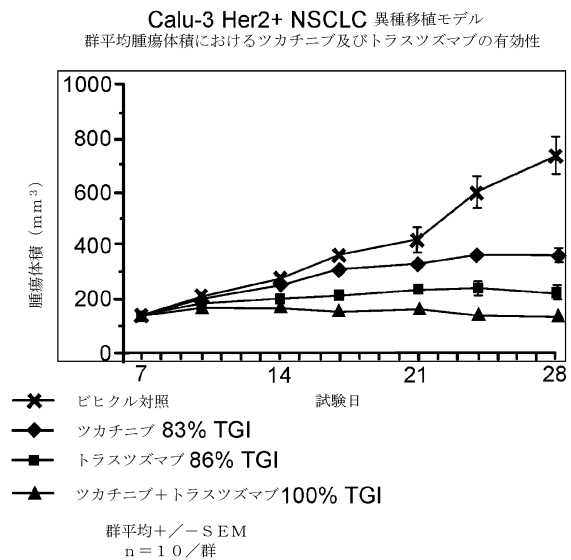
10

20

【図 6】



【図 7 A】

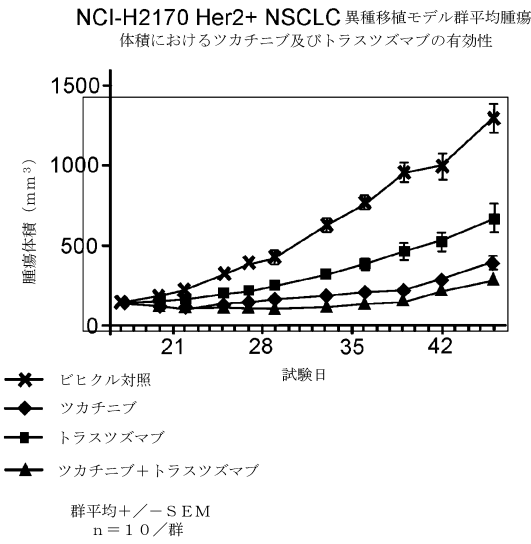


30

40

50

【図 7 B】



10

【配列表】

2023527794000001.app

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/034715

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/282 A61K31/517 A61K39/395 A61P35/00 C07K16/32
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 A61P C07K

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, WPI Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2018/201016 A1 (CASCADIAN THERAPEUTICS INC [US]) 1 November 2018 (2018-11-01) claims 1-68; examples 1-6 -----	1-41
X	MURTHY RASHMI ET AL: "Tucatinib with capecitabine and trastuzumab in advanced HER2-positive metastatic breast cancer with and without brain metastases: a non-randomised, open-label, phase 1b study", THE LANCET ONCOLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 19, no. 7, 24 May 2018 (2018-05-24), pages 880-888, XP085413824, ISSN: 1470-2045, DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30256-0 abstract ----- -/--	1-41

☒ 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

18 August 2021

Date of mailing of the international search report

31/08/2021

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Le Flao, Katell

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/034715

Q(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	RASHMI K. MURTHY ET AL: "Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer", THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, vol. 382, no. 7, 13 February 2020 (2020-02-13), pages 597-609, XP055768473, US ISSN: 0028-4793, DOI: 10.1056/NEJMoa1914609 abstract	1-41
X	----- FARES JAWAD ET AL: "Landscape of combination therapy trials in breast cancer brain metastasis", INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER, vol. 147, no. 7, 22 February 2020 (2020-02-22), pages 1939-1952, XP055832145, US ISSN: 0020-7136, DOI: 10.1002/ijc.32937 Retrieved from the Internet: URL:https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full-xml/10.1002/ijc.32937> the whole document -----	1-41

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2021/034715

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☒ forming part of the international application as filed:
- ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- ☐ on paper or in the form of an image file.
- b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
- ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
- ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No
PCT/US2021/034715

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
W0 2018201016 A1	01-11-2018	AU 2018258663 A1	14-11-2019
		BR 112019022280 A2	19-05-2020
		CA 3060407 A1	01-11-2018
		CN 111032082 A	17-04-2020
		EA 201992573 A1	06-04-2020
		EP 3615067 A1	04-03-2020
		JP 2020517696 A	18-06-2020
		KR 20200014298 A	10-02-2020
		SG 11201909676W A	28-11-2019
		US 2020188401 A1	18-06-2020
		W0 2018201016 A1	01-11-2018

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/00		
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16		
A 6 1 P	1/18 (2006.01)	A 6 1 P	1/18		
A 6 1 P	1/12 (2006.01)	A 6 1 P	1/12		
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00		
A 6 1 P	13/10 (2006.01)	A 6 1 P	13/10		
A 6 1 P	13/08 (2006.01)	A 6 1 P	13/08		
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	15/00		
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5	
A 6 1 K	39/395(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	
A 6 1 K	31/4745(2006.01)	A 6 1 K	39/395	N	
A 6 1 P	35/04 (2006.01)	A 6 1 K	31/4745		
		A 6 1 P	35/04	Z N A	

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,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K
E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N
G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ウォーカー, ルーク

アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 0 2 1, ボセル, 3 0 ティーエイチ ドライブ エスイー 2 1
8 2 3

F ターム (参考) 4C084 AA22 MA02 MA52 NA05 NA06 ZA591 ZA592 ZA661 ZA662 ZA751
ZA752 ZA811 ZA812 ZB261 ZB262 ZC751 ZC752
4C085 AA14 BB11 CC23 DD61 DD62 EE03 GG08
4C086 AA01 AA02 BC22 BC43 BC69 CB05 GA02 GA07 GA09 MA03
MA04 MA52 NA05 ZA59 ZA66 ZA75 ZA81 ZB26 ZC75
4C206 AA01 AA02 JB16 KA01 MA03 MA04 MA72 NA05 ZA59 ZA66
ZA75 ZA81 ZB26 ZC75