

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2023-514056
(P2023-514056A)

(43)公表日 令和5年4月5日(2023.4.5)

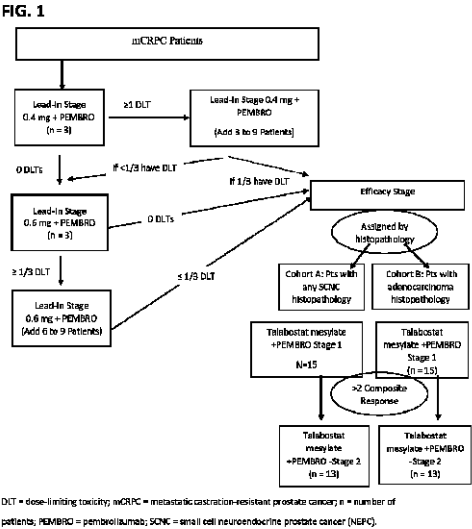
(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/69 (2006.01)	A 6 1 K	31/69	4 C 0 8 5	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	4 C 0 8 6	
A 6 1 P	13/08 (2006.01)	A 6 1 P	13/08		
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	
A 6 1 K	39/395(2006.01)	A 6 1 K	39/395	N	
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全103頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2022-544294(P2022-544294)	(71)出願人	518014933
(86)(22)出願日	令和3年2月5日(2021.2.5)		バイオエクスセル セラピューティクス、
(85)翻訳文提出日	令和4年9月2日(2022.9.2)		インコーポレイテッド
(86)国際出願番号	PCT/US2021/016764		アメリカ合衆国、コネチカット州 0 6
(87)国際公開番号	WO2021/158884		5 1 1, ニュー ヘイブン, ロング ワー
(87)国際公開日	令和3年8月12日(2021.8.12)		フ ドライブ 5 5 5
(31)優先権主張番号	62/971,548	(74)代理人	100079108
(32)優先日	令和2年2月7日(2020.2.7)		弁理士 稲葉 良幸
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100109346
			弁理士 大貫 敏史
(31)優先権主張番号	63/029,066	(74)代理人	100117189
(32)優先日	令和2年5月22日(2020.5.22)		弁理士 江口 昭彦
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100134120
			弁理士 内藤 和彦
(31)優先権主張番号	63/069,405	(72)発明者	オニール, ヴィンセント ジェイ.
最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 免疫調節を使用した癌の治療レジメン

(57)【要約】

本開示は、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩及びペムブロリズマブを投与することによる、前立腺癌を患っている対象を治療するためのレジメンを提供し、ここで、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩は、治療サイクルの1日以上1日2回、約0.3mgの用量で投与される。本開示はさらに、治療レジメンに、又は1つ以上の固形腫瘍を治療するための前記組み合わせを含む方法に関する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象の前立腺癌を治療するための方法であって、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩を、治療有効量のペムブロリズマブと組み合わせて投与することを含み、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩が、治療サイクルの1日以上、1日2回、約0.3 mgの用量で投与され、前記前立腺癌が、小細胞神経内分泌前立腺癌（SCNC）、神経内分泌前立腺癌（NEPC）、治療下で発生した神経内分泌前立腺癌（tNEPC）、去勢抵抗性前立腺癌（CrPC）、転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCrPC）、及び腺癌タイプの前立腺癌からなる群から選択される、方法。

【請求項 2】

前記治療サイクルが21日間であり、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩が1～14日目のそれぞれにおいて投与され、ペムブロリズマブが1日目に投与される、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

前記対象が、最初の治療サイクルの1日目から始まる1日又は連続した複数の日の間、1日2回、約0.2 mgの用量でタラボスタット又はその薬学的に許容される塩を投与される、請求項1又は請求項2に記載の方法。

【請求項 4】

前記対象が、最初の治療サイクルの1～7日目に1日2回約0.2 mg、続いて最初の治療サイクルの8～14日目に1日2回約0.3 mgの用量で、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩を投与される、請求項3に記載の方法。

【請求項 5】

1つ以上のさらなる治療サイクルを含む、請求項1～4のいずれかに記載の方法。

【請求項 6】

タラボスタット又はその薬学的に許容される塩が、朝及び夜に経口投与される、請求項1～4のいずれかに記載の方法。

【請求項 7】

タラボスタット又はその薬学的に許容される塩が、メシル酸タラボスタットとして存在する、請求項1～6のいずれかに記載の方法。

【請求項 8】

ペムブロリズマブが、約200 mgの総用量で静脈内投与される、請求項1又は請求項2に記載の方法。

【請求項 9】

前記前立腺癌が、腺癌タイプの前立腺癌である、請求項1～8のいずれかに記載の方法。

【請求項 10】

前記対象が、0.6 mgの1日用量のタラボスタットを単回投与された同じ癌を有する対象と比較して、少ない治療関連有害事象（TRAE）を経験する、請求項1～9のいずれかに記載の方法。

【請求項 11】

前記対象がTRAEを経験しない、請求項1～9のいずれかに記載の方法。

【請求項 12】

前記TRAEが、低血圧、めまい（dizziness）、頭痛、失神、呼吸困難、寒気、発熱、倦怠感、脱力感、浮腫／末梢のむくみ、血液量減少、低体温、疲労、悪心、嘔吐、発汗、紅潮、片頭痛、下痢、便秘、脱毛症、咽頭炎、胸痛、食欲不振、体重増加、体重減少、めまい（vertigo）、失神、結膜炎、かすみ目、蒼白、掻痒、発疹、膺真菌症、高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症、嚔声、呼吸困難、無酸素症、深部静脈血栓症、上気道感染症、血便、めまい（dizziness）、悪寒、敗血症、疼痛、好酸球増加症、脱水症、電解質平衡異常、関節痛、横紋筋融解症、筋肉痛、便秘、低カルシウム血症、好中球減少症、発熱性好中球減少症、貧血、白血球減少症、汎血球減少症、リンパ球減少症、傾眠

10

20

30

40

50

、不眠症、鼻血、消化不良、味覚異常、血小板減少症、末梢性チアノーゼ、血液量減少性ショック、呼吸不全、咳、肺炎、心タンポナーデ、アシドーシス、腎不全及び心停止の1つ以上である、請求項10又は請求項11に記載の方法。

【請求項13】

前記対象が、RECIST1.1で測定される安定疾患応答又はそれより良好な応答を達成する、請求項1～12のいずれか1項に記載の方法。

【請求項14】

前記対象が、RECIST1.1で測定される部分応答又はそれより良好な応答を達成する、請求項1～13のいずれかに記載の方法。

【請求項15】

前記対象が、RECIST1.1で測定される完全応答を達成する、請求項1～14のいずれかに記載の方法。

【請求項16】

前記対象が、治療の12週目までにベースラインから50%以上の前立腺特異的抗原（PSA）の低下を達成する、請求項1～15のいずれかに記載の方法。

【請求項17】

前記対象が、タラボスタットの1日1回0.6mg用量を単回投与された対象と比較して、炎症誘発性サイトカインの増加を経験する、請求項1～16のいずれかに記載の方法。

【請求項18】

前記炎症誘発性サイトカインが、IL-18及びIFN- γ の1つ以上である、請求項17に記載の方法。

【請求項19】

サイトカインの最大増加が、連続投与の14日目に観察される、請求項17又は請求項18に記載の方法。

【請求項20】

対象の進行性固形癌を治療するための方法であって、当該方法が、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩を、治療有効量のペムブロリズマブと組み合わせて投与することを含み、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩が、治療サイクルの1日以上1日2回、約0.3mgの用量で投与され、前記進行性固形癌が、去勢抵抗性前立腺癌、子宮内膜癌、脱分化型脂肪肉腫、基底細胞癌、平滑筋肉腫、原発不明の扁平上皮癌、粘膜黒色腫、皮膚黒色腫、多形肉腫、結腸直腸癌／結腸癌、星細胞腫、トリプルネガティブ乳癌、子宮肉腫及びブドウ膜黒色腫から選択される、方法。

【請求項21】

前記対象が、以前にPD-1／PD-L1又はCTLA-4抗体で治療されていない、請求項20に記載の方法。

【請求項22】

前記対象が、PD-1／PD-L1又はCTLA-4抗体で再発又は進行した、請求項20に記載の方法。

【請求項23】

前記治療サイクルが、21日間の治療サイクルであり、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩が1～14日目のそれぞれにおいて投与され、ペムブロリズマブが1日目に投与される、請求項20～22のいずれかに記載の方法。

【請求項24】

前記対象が、最初の治療サイクルの1日目から始まる1日又は連続した複数の日の間、1日2回、約0.2mgの用量でタラボスタット又はその薬学的に許容される塩を投与される、請求項20～23のいずれかに記載の方法。

【請求項25】

前記対象が、最初の治療サイクルの1～7日目に1日2回約0.2mg、続いて最初の治療サイクルの8～14日目に1日2回約0.3mgの用量で、タラボスタット又はその

10

20

30

40

50

薬学的に許容される塩を投与される、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

1 つ以上のさらなる治療サイクルを含む、請求項 20 ～ 25 のいずれかに記載の方法。

【請求項 27】

タラボスタット又はその薬学的に許容される塩が、朝及び夜に経口投与される、請求項 20 ～ 26 のいずれかに記載の方法。

【請求項 28】

タラボスタット又はその薬学的に許容される塩が、メシル酸タラボスタットとして存在する、請求項 20 ～ 27 のいずれかに記載の方法。

【請求項 29】

ペムブロリズマブが、約 200 mg の総用量で静脈内投与される、請求項 20 ～ 28 のいずれかに記載の方法。

【請求項 30】

前記対象が、同じ癌を有する 0.6 mg の 1 日用量のタラボスタットを単回投与された対象と比較して、少ない治療関連有害事象 (TRA E) を経験する、請求項 20 ～ 29 のいずれかに記載の方法。

【請求項 31】

前記対象が TRA E を経験しない、請求項 20 ～ 29 のいずれかに記載の方法。

【請求項 32】

前記 TRA E が、低血圧、めまい (dizziness)、頭痛、失神、呼吸困難、寒気、発熱、倦怠感、脱力感、浮腫／末梢のむくみ、血液量減少、低体温、疲労、悪心、嘔吐、発汗、紅潮、片頭痛、下痢、便秘、脱毛症、咽頭炎、胸痛、食欲不振、体重増加、体重減少、めまい (vertigo)、失神、結膜炎、かすみ目、蒼白、掻痒、発疹、膺真菌症、高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症、嗄声、呼吸困難、無酸素症、深部静脈血栓症、上気道感染症、血便、めまい (dizziness)、悪寒、敗血症、疼痛、好酸球増加症、脱水症、電解質平衡異常、関節痛、筋肉痛、便秘、低カルシウム血症、好中球減少症、発熱性好中球減少症、貧血、白血球減少症、汎血球減少症、リンパ球減少症、傾眠、不眠症、鼻血、消化不良、味覚異常、血小板減少症、末梢性チアノーゼ、血液量減少性ショック、呼吸不全、咳、肺炎、心タンポナーデ、アシドーシス、腎不全及び心停止の 1 つ以上である、請求項 30 又は請求項 31 に記載の方法。

【請求項 33】

前記対象が、RECIST 1.1 で測定される安定疾患応答又はそれより良好な応答を達成する、請求項 20 ～ 32 のいずれかに記載の方法。

【請求項 34】

前記対象が、RECIST 1.1 で測定される部分応答又はそれより良好な応答を達成する、請求項 20 ～ 33 のいずれかに記載の方法。

【請求項 35】

前記対象が、RECIST 1.1 で測定される完全応答を達成する、請求項 20 ～ 34 のいずれかに記載の方法。

【請求項 36】

前記対象が、治療の 12 週目までにベースラインから 50 % 以上の前立腺特異的抗原 (PSA) の低下を達成する、請求項 20 ～ 35 のいずれかに記載の方法。

【請求項 37】

前記対象が、タラボスタットの 1 日 1 回 0.6 mg 用量を単回投与された対象と比較して、炎症誘発性サイトカインの増加を経験する、請求項 20 ～ 36 のいずれかに記載の方法。

【請求項 38】

前記炎症誘発性サイトカインが、IL-18 及び IFN- γ の 1 つ以上である、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

サイトカインの最大増加が、連続投与の14日目に観察される、請求項37又は請求項38に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

【0001】 本出願は、2020年2月7日に出願された米国仮特許出願第62/971,548号、2020年5月22日に出願された米国仮特許出願第63/029,066号、2020年8月24日に出願された米国仮特許出願第63/069,405号、2020年10月6日に出願された米国仮特許出願第63/088,038号、2020年10月15日に出願された米国仮特許出願第63/092,039号、2020年10月26日に出願された米国仮特許出願第63/105,679号、2020年10月29日に出願された米国仮特許出願第63/107,053号、及び2021年1月20日に出願された米国仮特許出願第63/139,594号に対する優先権の利益を主張し、これらはそれぞれ、全体が参照により本明細書援用される。

10

【0002】

技術分野

【0002】 本開示は、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩及びペムブロリズマブを投与することを含む、癌を治療するための治療レジメンに関する。

20

【背景技術】

【0003】

背景

【0003】 癌は、小さな前腫瘍性変化から始まる複数ステップのプロセスであり、これは腫瘍形成に進行し得、この腫瘍性病変は、浸潤、増殖、転移、及び不均一性の能力増加を発達させる可能性がある。癌の治療のための現在の治療法には、手術、ホルモン療法、放射線療法、化学療法、及び免疫療法が含まれる。癌の治療のための免疫療法は、免疫系の理解の向上と共に進化してきた。特に、抗腫瘍免疫応答を破壊する癌細胞の能力の評価は、腫瘍が免疫系による検出及び破壊を回避する原因となる免疫チェックポイントを標的とする新規免疫療法の開発に関する理論的根拠を提供してきた。

30

【0004】

【0004】 このような免疫回避メカニズムは、腫瘍細胞又は腫瘍微小環境によって直接媒介される。腫瘍細胞は、膜タンパク質、分泌産生物、酵素、抗炎症性サイトカイン、及びケモカインを発現して、免疫回避及び免疫阻害を補助するそのゲノム内での変化を生み出すことが知られている。同時に、腫瘍微小環境により重要な役割が果たされる。

【0005】

【0005】 PD-1、PD-L1、CTLA-4などの免疫チェックポイント分子は、腫瘍微小環境におけるT細胞応答の調節において重要な役割を果たす細胞表面シグナル伝達受容体である。腫瘍細胞は、発現及び活性をアップレギュレートすることにより、これらのチェックポイントを利用して利益を得ることが示されている。したがって、免疫系の癌破壊特性を解放することができる免疫チェックポイント阻害剤が開発されてきた。最近の発見では、免疫系の「ブレーキ」として作用する、免疫回避の原因となるタンパク質として、PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA4、TIM3、LAG3、CCR4、OX40、OX40L、IDO、及びA2ARのような免疫チェックポイント又は標的が同定されている。CTLA-4、PD-1受容体及びそのリガンドPD-L1に対する抗体を含む、特異的免疫チェックポイント阻害剤は、クリニックで優れた結果を出し、複数の腫瘍適応症におけるYervoy（登録商標）（イピリムマブ；CTLA-4アンタゴニスト）、Opdivo（登録商標）（ニボルマブ；PD-1アンタゴニスト）、及びKEYTRUDA（登録商標）（ペムブロリズマブ；PD-1アンタゴニスト）に対するFDAの承認につながり、さらに多くの適応症において治験が進行中である。

40

【0006】

50

【0006】 残念ながら、チェックポイント阻害剤はいくつかの制限を受ける。チェックポイント阻害剤で治療された患者の少数のみが強力な抗腫瘍応答を示し、ほとんどの応答は部分的且つ一時的なものである。多くの場合、患者は最初に応答するが、耐性経路の発現により再発し、これは主に、非免疫許容性微小環境の腫瘍細胞による生成により生じる。

【0007】

【0007】 2つのチェックポイント阻害剤イピリマブ及びニボルマブの組み合わせは、それぞれの単剤療法で見られた11%及び32%から組み合わせによる60%への、黒色腫患者における応答率の増加を示した。残念ながら、この組み合わせは、過剰な免疫応答に関連する高い毒性という著しい欠点を有し、肺炎、肝炎、大腸炎及び他の免疫関連障害をもたらす。

10

【0008】

【0008】 PT-100 (Val-boroPro; L-バリニル-L-ボロプロリン)としても知られるタラボスタットは、2000~2007年の間に、Point Therapeuticsによって最初に開発された。これは、FAP及びDPP8及びDPP9などのジペプチジルペプチダーゼの経口利用可能な合成選択的阻害剤である。タラボスタット分子の立体異性体は米国特許第6,825,169号に開示されており、錠剤、カプセル、ロゼンジンなどのその経口製剤は、米国特許第7,265,118号に開示されている。

【0009】

【0009】 タラボスタットは免疫回避において重要な役割を果たし、自然免疫及び／又は獲得免疫の両方を調節する。しかし、タラボスタットは、治療有効用量で多数の副作用を示すことが報告されており、最も一般的な有害事象は、浮腫／末梢性腫脹、低血圧、血液量減少、及びめまいである。これらの報告された有害事象、並びに特定の癌臨床試験における不十分な一次的及び二次的結果は、タラボスタットの抗癌剤としての使用の制限につながる。

20

【0010】

【0010】 米国特許出願公開第2017/0266280A1号(全ての目的のためにその全体が参照により本明細書援用される)において、タラボスタットなどの選択的ジペプチジルペプチダーゼ(DPP)阻害剤の、免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせが、癌の治療において効果的であるという新規発見が開示されている。しかし、改善された癌の治療法及びレジメンに対する満たされていないニーズが依然として存在する。本発明はそのニーズを満たすものである。

30

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0011】

概要

【0011】 本開示は、治療サイクルの1日以上、1日2回、約0.3mgの用量でタラボスタット又はその薬学的に許容される塩を投与し、治療サイクルの1日目にペムブロリズマブを投与することを含む特定の治療レジメンにおける、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩とペムブロリズマブの組み合わせが、前立腺癌又は進行性固形腫瘍を患っている対象を治療するための安全で効果的な治療法であるという発見に基づく。治療レジメンは忍容性が高く、1日1回0.6mg用量のタラボスタットを投与された同じ癌を有する対象と比較して、生じる重篤な有害作用が少なくなる。

40

【0012】

【0012】 したがって、一態様では、本開示は、前記対象に、治療サイクルの1日以上、1日2回、約0.3mgの用量でタラボスタット又はその薬学的に許容される塩を投与し、治療サイクルの1日目に有効量のペムブロリズマブを投与することを含む、それを必要とする対象において前立腺癌を治療するためのレジメン又は方法を提供する。

【0013】

【0013】 いくつかの実施形態では、方法は、少なくとも1回の投与サイクル(例えば

50

、1、2、3、4、5、6又はそれを超えるサイクル)を含み、各治療サイクルは約21日間である。いくつかの実施形態では、前記治療は、少なくとも12週間、又は少なくとも24週間にわたって投与される。いくつかの実施形態では、患者は、治療後2～4週間以内に完全応答を達成する。

【0014】

【0014】 いくつかの実施形態では、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩とペムブロリズマブの別個の医薬製剤は、それらの組み合わせ免疫治療効果を最大化するために、約21日間の1回以上の治療サイクル中に、適切な時間に適切な量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩は、1日2回、0.3mgの用量で(例えば、錠剤製剤として)経口投与される。いくつかの実施形態では、ペムブロリズマブは、約200mgの総用量で静脈内投与される。

10

【0015】

【0015】 いくつかの実施形態では、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩は、最初の治療サイクルの1～7日目に1日2回約0.2mg、続いて最初の治療サイクルの8～14日目に1日2回約0.3mgの用量で経口投与される。

【0016】

【0016】 いくつかの実施形態では、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩は、最初の治療サイクルの1～3日目に1日2回約0.3mg、続いて4日間の休薬期間があり、その後、最初の治療サイクルの8～11日目に1日2回約0.3mgの用量で経口投与される。

20

【0017】

【0017】 いくつかの実施形態では、前立腺癌を患っている対象は、1日0.6mgのタラボスタットの単回投与で用量制限有害作用(又はDLT)を経験したことがある。

【0018】

【0018】 いくつかの実施形態では、前立腺癌は、小細胞神経内分泌前立腺癌(SCNC)、神経内分泌前立腺癌(NEPC)、治療下で発生した神経内分泌前立腺癌(tNEPC)、去勢抵抗性前立腺癌(CrPC)、転移性去勢抵抗性前立腺癌(mCrPC)、及び腺癌タイプの前立腺癌からなる群から選択される。好ましい実施形態では、前立腺癌は腺癌タイプの前立腺癌である。別の実施形態では、前立腺癌は、小細胞神経内分泌前立腺癌である。別の実施形態では、前立腺癌は、治療下で発生した神経内分泌前立腺癌(tNEPC)である。別の実施形態では、前立腺癌は転移性である。別の実施形態では、前立腺癌は進行性ステージにある。

30

【0019】

【0019】 別の態様では、本開示は、対象に、治療サイクルの1日以上、1日2回、約0.3mgの用量でタラボスタット又はその薬学的に許容される塩を投与し、治療サイクルの1日目にペムブロリズマブを投与することを含む、それを必要とする前記対象において1つ以上の固形腫瘍(例えば、進行性固形腫瘍)を治療する方法を提供する。

【0020】

【0020】 いくつかの実施形態では、固形癌は、去勢抵抗性前立腺癌、子宮内膜癌、脱分化型脂肪肉腫、基底細胞癌、平滑筋肉腫、原発不明の扁平上皮癌、皮膚黒色腫、粘膜黒色腫、多形肉腫、結腸直腸/結腸癌、星細胞腫、トリプルネガティブ乳癌、子宮肉腫及びブドウ膜黒色腫からなる群から選択される。

40

【0021】

【0021】 いくつかの実施形態では、対象が、以前にPD-1/PD-L1又はCTLA-4抗体で治療されていなかった(又は治療未経験)。

【0022】

【0022】 いくつかの実施形態では、対象は、PD-1/PD-L1又はCTLA-4抗体で再発した(又は治療経験を有する)。

【0023】

【0023】 いくつかの実施形態では、対象は、PD-1/PD-L1又はCTLA-4

50

抗体で進行した。

【0024】

【0024】 いくつかの実施形態では、そのような治療レジメンで投与された対象は、治療の12週目までにベースラインから50%以上の前立腺特異的抗原（PSA）の低下を達成する。

【0025】

【0025】 いくつかの実施形態では、そのような治療レジメンで投与された対象は、RECIST 1.1で測定される安定疾患応答又はそれより良好な応答を達成する。

【0026】

【0026】 いくつかの実施形態では、そのような治療レジメンで投与された対象は、RECIST 1.1で測定される部分疾患応答又はそれより良好な応答を達成する。

【0027】

【0027】 いくつかの実施形態では、そのような治療レジメンで投与された対象は、RECIST 1.1で測定される完全疾患応答又はそれより良好な応答を達成する。

【0028】

【0028】 一態様では、本開示は、前立腺癌（例えば、小細胞神経内分泌前立腺癌（SCNC）、神経内分泌前立腺癌（NEPC）、治療下で発生した神経内分泌前立腺癌（tNEPC）、去勢抵抗性前立腺癌（CrPC）、転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCrPC）、腺癌タイプの前立腺癌）を患っている対象の自然免疫応答を強化する方法を提供し、方法は、前記対象に、治療サイクルの1日以上、1日2回、約0.3mgの用量でタラボスタット又はその薬学的に許容される塩を投与し、治療サイクルの1日目にペムブロリズマブを投与することを含み、ここで、強化された自然免疫応答は、殺腫瘍性ナチュラルキラー細胞及びマクロファージの増加、並びにNK細胞及びCD8+T細胞の活性と関連している。特定の態様において、強化された自然免疫応答は、T制御性細胞の抑制に関連している。

【0029】

【0029】 別の態様では、本開示は、対象に、治療サイクルの1日以上（例えば、1～14日目）で、1日2回、約0.3mgの用量でタラボスタット又はその薬学的に許容される塩を投与し、治療サイクルの1日目にペムブロリズマブを投与することを含む、1つ以上の固形腫瘍（例えば、進行性固形腫瘍）を患っている前記対象の自然免疫応答を強化する方法を提供し、ここで、強化された自然免疫応答は、殺腫瘍性ナチュラルキラー細胞及びマクロファージの増加、並びにNK細胞及びCD8+T細胞の活性と関連している。特定の態様において、強化された自然免疫応答は、T制御性細胞の抑制に関連している。

【0030】

【0030】 さらに態様では、本開示は、前立腺癌を患っている対象において炎症性サイトカインの放出を強化する方法を提供し、方法は、前記対象に、治療サイクルの1日以上、1日2回、約0.3mgの用量でタラボスタット又はその薬学的に許容される塩を投与し、治療サイクルの1日目にペムブロリズマブを投与することを含み、ここで、炎症誘発性サイトカイン放出の強化は、ナチュラルキラー（NK）細胞及びT細胞の活性化に関連し、抗腫瘍応答の増加をもたらす。

【0031】

【0031】 一実施形態では、炎症誘発性サイトカインは、IL-18、IL-1β及びIFN-γの1つ以上である。別の実施形態では、対象は、タラボスタットの1日用量0.6mgを単回投与された対象と比較して、炎症誘発性サイトカインの増加を経験する。

【0032】

【0032】 いくつかの実施形態では、連続投与の14日目に最大の増加を伴うIL-18レベルの時間依存的増加が観察される。

【0033】

【0033】 別の態様では、対象は、1つ以上の固形腫瘍（例えば、進行性固形腫瘍）を患っている。

10

20

30

40

50

【0034】

【0034】さらなる態様では、本開示は、対象に、治療サイクルの1日以上、1日2回、約0.3mgの用量でタラボスタット又はその薬学的に許容される塩を投与し、1日目にペムブロリズマブを投与することを含む、前立腺癌を患っている前記対象における治療関連有害作用（TRA E）を軽減する方法を提供する。特定の態様では、対象は、1日1回0.6mg用量のタラボスタットを単回投与された同じ癌を有する対象と比較して、少ない治療関連有害事象（TRA E）又は（DLTなし）を経験する。

【0035】

【0035】いくつかの実施形態では、TRA Eは、低血圧、めまい（dizziness）、頭痛、失神、呼吸困難、寒気、発熱、倦怠感、脱力感、浮腫／末梢のむくみ、血液量減少、低体温、疲労、悪心、嘔吐、発汗、紅潮、片頭痛、下痢、便秘、脱毛症、咽頭炎、胸痛、食欲不振、体重増加、体重減少、めまい（vertigo）、失神、結膜炎、かすみ目、蒼白、掻痒、発疹、膈真菌症、高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症、嚔声、呼吸困難、無酸素症、深部静脈血栓症、上気道感染症、血便、めまい（dizziness）、悪寒、敗血症、疼痛、好酸球増加症、脱水症、電解質平衡異常、関節痛、横紋筋融解症、筋肉痛、便秘、低カルシウム血症、好中球減少症、発熱性好中球減少症、貧血、白血球減少症、汎血球減少症、リンパ球減少症、傾眠、不眠症、鼻血、消化不良、味覚異常、血小板減少症、末梢性チアノーゼ、血液量減少性ショック、呼吸不全、咳、肺炎、心タンポナーデ、アシドーシス、腎不全及び心停止の1つ以上から選択される。

10

【0036】

【0036】他の実施形態では、対象はTRA Eを経験しない。他の実施形態では、対象は、サイトカイン放出と一致するTRA Eを経験する。

20

【0037】

【0037】特定の一実施形態では、前立腺癌は、小細胞神経内分泌前立腺癌（SCNC）、神経内分泌前立腺癌（NEPC）、治療下で発生した神経内分泌前立腺癌（tNEPC）、去勢抵抗性前立腺癌（CrPC）、転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCrPC）、腺癌タイプの前立腺癌から選択される。別の実施形態では、固形癌は、去勢抵抗性前立腺癌、子宮内膜癌、脱分化型脂肪肉腫、基底細胞癌、平滑筋肉腫、原発不明の扁平上皮癌、皮膚黒色腫、粘膜黒色腫、多形肉腫、結腸直腸／結腸癌、星細胞腫、トリプルネガティブ乳癌、子宮肉腫、及びブドウ膜黒色腫を含む群から選択される。

30

【0038】

【0038】本開示の他の特徴、目的、及び利点は、説明及び図面から、並びに特許請求の範囲から明らかになる。

【図面の簡単な説明】

【0039】

図面の簡単な説明：

【図1】【0039】実施例1に従って治療の導入ステージ及び有効性ステージ中にmCrPCを有する対象にメシル酸タラボスタット及びペムブロリズマブを投与するためのスキームを示す。

【図2】【0040】実施例1による、10人の対象における前立腺特異的抗原（PSA）レベルを示す。

40

【図3】【0041】実施例2に従って治療の導入ステージ中に進行性固形癌を有する対象にメシル酸タラボスタット及びペムブロリズマブを投与するためのスキームを示す。

【図4】【0042】実施例1による、フェーズ1b／2スキームを示す。

【図5】【0043】実施例1による、0.4mg又は0.6mgの1日総用量のメシル酸タラボスタット【個別プロット】後の複数回投与サイクルにわたる個々の対象の血漿濃度を示す。

【図6】【0044】実施例1による、0.4mg又は0.6mg投与後の3サイクルの血漿濃度プロファイルを示す。

【図7】【0045】実施例1による、0.4mg QD（メシル酸タラボスタット）＋ペム

50

ブロリズマブ (n = 3) の投与後の血清中の I L - 1 8 変化を示す。

【図 8】[0046]実施例 1 による、0.6 mg Q D (メシル酸タラボスタット) + ペム
ブロリズマブ (n = 1) の投与後の血清中の I L - 1 8 変化を示す。

【図 9】[0047]実施例 1 による、0.6 mg 分割投与 (0.3 mg B I D - メシル酸
タラボスタット) + ペムブロリズマブ (n = 4) の投与後の血清中の I L - 1 8 変化を示
す。

【図 10】[0048]実施例 1 による、0.4 mg Q D (メシル酸タラボスタット) + ペ
ムブロリズマブ (n = 3) の投与後の血清中の I F N - γ 変化を示す。

【図 11】[0049]実施例 1 による、0.6 mg Q D (メシル酸タラボスタット) + ペ
ムブロリズマブ (n = 1) の投与後の血清中の I F N - γ 変化を示す。

【図 12】[0050]実施例 1 による、0.6 mg 分割投与 (0.3 mg B I D - メシル
酸タラボスタット) + ペムブロリズマブ (n = 4) の投与後の血清中の I F N - γ 変化を
示す。

【図 13】[0051]実施例 1 による、0.4 mg Q D (メシル酸タラボスタット) + ペ
ムブロリズマブ (n = 3) の投与後の血清中の I L - 1 β 変化を示す。

【図 14】[0052]実施例 1 による、0.6 mg Q D (メシル酸タラボスタット) + ペ
ムブロリズマブ (n = 1) の投与後の血清中の I L - 1 β 変化を示す。

【図 15】[0053]実施例 1 による、0.6 mg 分割投与 (0.3 mg B I D - メシル
酸タラボスタット) + ペムブロリズマブ (n = 4) の投与後の血清中の I L - 1 β 変化を
示す。

【図 16】[0054]実施例 1 による、0.6 mg 分割投与 (0.3 mg B I D - メシル
酸タラボスタット) + ペムブロリズマブ (n = 4) の投与後の血清中の I L - 6 変化を示
す。

【図 17】[0055]実施例 1 による、0.6 mg 分割投与 (0.3 mg B I D - メシル
酸タラボスタット) + ペムブロリズマブ (n = 4) の投与後の血清中の I L - 8 変化を示
す。

【図 18】[0056]実施例 2 による、R E C I S T 1. 1 に従う標的病変の合計の最良の
変化を示す。

【図 19 A】[0057]実施例 2 による、M S S、P D L - 1 陰性子宮内膜癌、及び P D -
1 / P D - L 1 又は C T L A 4 阻害剤を含まない 2 つの以前の全身療法を有する患者にお
ける部分応答 (- 6 4 %) を示す。患者は、4 ヶ月を超えて研究に参加している。

【図 19 B】[0058]実施例 2 による、高グレードの多形性肉腫、M S S、P D L - 1 陰
性、及び P D - 1 抗体を含む 3 つの以前の全身療法 (最良応答: P D) を有する患者にお
ける安定疾患 (- 2 3 %) を示す。患者は、5 ヶ月を超えて研究に参加している。

【図 20】[0059]実施例 1 によるフェーズ 1 b 及びフェーズ 2 の患者における経時的な
ベースラインからの血清 P S A % 変化を示す。

【図 21】[0060]実施例 1 によるフェーズ 1 b 及びフェーズ 2 の患者における P S A 最
良 (Best Overall) 応答を示す。

【発明を実施するための形態】

【0040】

詳細な説明:

【0061】以下の節において、本開示の異なる態様がより詳細に定義される。そのよう
に定義された各態様は、反対のことが明示されていない限り、任意の他の態様と組み合わ
せられ得る。特に、好ましい又は有利であると示される任意の特徴は、好ましい又は有利
であると示される任意の他の特徴と組み合わせられ得る。

【0041】

略称:

【0062】本明細書で使用される場合、以下の略語は以下の意味を有する:

【0063】A 2 A R: A 2 A アデノシン受容体

【0064】A D T: アンドロゲン除去療法

10

20

30

40

50

[0065]	ALK：未分化リンパ腫キナーゼ	
[0066]	ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ	
[0067]	ANC：絶対好中球数	
[0068]	AR：アンドロゲン受容体	
[0069]	AST：アスパルテートアミノトランスフェラーゼ	
[0070]	AUC：血漿濃度－時間曲線下面積	
[0071]	AUC 0－last：測定可能な最終濃度に対する血漿濃度時間曲線下面積	
[0072]	BS：骨シンチグラフィー	
[0073]	BUN：血中尿素窒素	
[0074]	C AF：癌関連線維芽細胞	10
[0075]	CLL：慢性リンパ性白血病	
[0076]	CR：完全応答	
[0077]	CRPC：去勢抵抗性前立腺癌	
[0078]	CT：コンピューター断層撮影	
[0079]	CTC：循環腫瘍細胞	
[0080]	ctDNA：循環腫瘍DNA	
[0081]	CTLA4：細胞毒性Tリンパ球関連タンパク質4	
[0082]	CPS：陽性スコアの合計	
[0083]	DPP：ジペプチジルペプチダーゼ	
[0084]	DKA：糖尿病性ケトアシドーシス	20
[0085]	DLT：用量制限毒性	
[0086]	DOR：奏効期間	
[0087]	DSRC：データ安全性審査委員会	
[0088]	EGFR：上皮成長因子受容体	
[0089]	ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group	
[0090]	eCRF：電子症例報告フォーム	
[0091]	EOT：治療の終了	
[0092]	FAP：線維芽細胞活性化タンパク質	
[0093]	GM-CSF：顆粒球マクロファージコロニー刺激因子	
[0094]	G-CSF：顆粒球コロニー刺激因子	30
[0095]	GCP：臨床試験実施基準（Good Clinical Practice）	
[0096]	HER2：ヒト上皮成長因子受容体2	
[0097]	HCC：肝細胞癌	
[0098]	ICI：免疫チェックポイント阻害剤	
[0099]	IC50：半数阻害濃度	
[0100]	ICH：医薬品規制調和国際会議	
[0101]	IEC：独立倫理委員会	
[0102]	IL：インターロイキン	
[0103]	IDO：インドールアミン2，3－ジオキシゲナーゼ	
[0104]	IMT：炎症性筋線維芽細胞腫瘍	40
[0105]	irCR：免疫関連完全疾患	
[0106]	irPR：免疫関連部分応答	
[0107]	irSD：免疫関連安定疾患	
[0108]	IND：治験新薬（申請）	
[0109]	IRB：治験審査委員会	
[0110]	iRECIST：固形腫瘍の免疫応答評価基準	
[0111]	ITT：治療意図	
[0112]	LAG3：リンパ球活性化遺伝子3タンパク質	
[0113]	LDH：乳酸脱水素酵素	
[0114]	LHRH：黄体形成ホルモン放出ホルモン	50

[0115]	mCrPC：転移性去勢抵抗性前立腺癌	
[0116]	MSI-H：マイクロサテライト不安定性－高	
[0117]	MDSC：骨髄由来サプレッサー細胞	
[0118]	MeDDR A：医薬品規制用語集	
[0119]	MRI：磁気共鳴画像法	
[0120]	mRNA：メッセンジャーリボ核酸	
[0121]	NK：ナチュラルキラー	
[0122]	NCI CTCAE：米国国立癌研究所の有害事象共通用語規準	
[0123]	NEPC：神経内分泌性前立腺癌	
[0124]	NHL：非ホジキンリンパ腫	10
[0125]	NSCLC：非小細胞肺癌	
[0126]	OS：全生存期間	
[0127]	PCWG3：前立腺癌作業群3	
[0128]	PD：進行性疾患	
[0129]	PD-1：プログラム細胞死1	
[0130]	PD-L1：プログラム死リガンド1	
[0131]	PD-L2：プログラム死リガンド2	
[0132]	PFS：無増悪生存期間	
[0133]	PR：部分応答	
[0134]	PD-1：プログラム細胞死1	20
[0135]	Q-D：1日1回	
[0136]	QTcB：バゼットの式を使用して心拍数に対して補正されたQT間隔	
[0137]	RECIST：固形腫瘍の応答評価基準	
[0138]	rPFS：X線検査による無増悪生存期間	
[0139]	SD：安定疾患	
[0140]	SAE：重篤な有害事象	
[0141]	SAP：統計分析計画	
[0142]	SJS：スティーヴンス・ジョンソン症候群	
[0143]	SCNC：小細胞神経内分泌前立腺癌	
[0144]	sHASEGP：可溶性中性活性ヒアルロニダーゼ糖タンパク質	30
[0145]	TIM3：T細胞免疫グロブリン及びムチンドメイン含有－3	
[0146]	Treg：制御性T細胞又はT制御性細胞	
[0147]	tNEPC：治療下で発生した神経内分泌前立腺癌	
[0148]	TPS：腫瘍比率スコア	
[0149]	TRAE：治療関連有害事象	
[0150]	TEN：中毒性表皮壊死症	
[0151]	T1DM：1型糖尿病	
[0152]	Tmax：最大観察濃度の時間	
[0153]	ULN：正常上限	
[0042]		40
[0154]	本開示における使用が意図される治療剤タラボスタット及びペムブロリズマブを以下に説明する。	
[0043]	治療剤	
[0155]	タラボスタット又はその薬学的に許容される塩：タラボスタットはPT-100、タラボスタット(USAN)、及び[(2R)-1-[(2S)-2-アミノ-3-メチル-1-オキソブチル]-2-ピロリジニル]ボロン酸として互換的に呼ばれる。タラボスタットのCAS登録番号は149682-77-9である。Val-boro-pro(L-バリニル-L-ボロプロリン)としても知られるタラボスタットは、国際公開第1989/003223号に開示されている。タラボスタットのIUPAC名は、[	50

(2R)-1-[(2S)-2-amino-3-methylbutanoyl]pyrrolidine-2-yl boronic acid. タラボスタット (PubChemID: 6918572)、又は例えばメシル酸タラボスタット (PubChemID: 11522448) などの、その薬学的に許容される塩。いくつかの態様では、遊離塩基が使用され得る。他の態様では、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩は、溶媒和物であり得る。大部分の臨床製剤において、タラボスタットは、塩形態、例えば、メシル酸タラボスタットとして提供される。タラボスタットは、R、S 配置で2つのキラル中心を有する。タラボスタット又はその薬学的に許容される塩は、直鎖及び環状形態の両方として存在することができる (R.J. Snow et al., J. Am. Chem. Soc., 1994, 116(24), pp 10860-10869)。

【0044】

10

【0156】 タラボスタット又はその薬学的に許容される塩は、複数の細胞内及び細胞外ジペプチジルペプチダーゼを調節することにより、癌の治療に有効である。より具体的には、細胞内及び細胞外のジペプチジルペプチダーゼは、線維芽細胞活性化タンパク質、DPP8/9、CD26/DPP4、及びDPP2を含む。タラボスタット又はその薬学的に許容される塩は、FAP阻害による間質標的活性、及びDPP8/9阻害による標的免疫刺激活性を含む、二重の作用機序を有する。タラボスタットは、FAP酵素活性を阻害し、それにより、腫瘍増殖を抑制する。タラボスタット又はその薬学的に許容される塩はまた、DPP8/9を阻害し、それにより、腫瘍及びリンパ節の間質においてIL1β応答(カスパーゼ-1を介する)を誘発する。タラボスタットの二重の作用機序は、単一の薬剤で腫瘍標的活性と免疫刺激活性の両方を組み合わせるため、癌の治療に対する新規アプローチを導入する。

20

【0045】

【0157】 ペムブロリズマブ：ペムブロリズマブ(MK-3475、ランブロリツマブ、KEYTRUDA(登録商標)、及びSCH-900475としても知られる)は、ヒト化抗体であり、これは、リンパ球のPD-1受容体を標的とし、それにより、PD-1の阻害性シグナル伝達を遮断する。ペムブロリズマブは市場から容易に入手され得る。

【0046】

使用方法：

【0158】 本開示は、部分的に、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩を、治療有効量のペムブロリズマブと組み合わせて投与することを含む、前立腺癌(例えば、SCNC、NEPC、tNEPC、CrPC、mCrPC、腺癌)の治療のための改善されたレジメンに基づき、ここで、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩は、治療サイクルの1日以上1日2回、約0.3mgの用量で投与され、ペムブロリズマブは、治療サイクルの1日目に投与される。タラボスタット又はその薬学的に許容される塩、及びペムブロリズマブの投与は、T細胞プライミングの改善、T細胞刺激の増加、腫瘍微小環境全体への好中球及びマクロファージの浸潤の増加、腫瘍体積の減少、ナチュラルキラー細胞の活性化の増加、樹状細胞の活性化の強化、炎症誘発性サイトカイン(IL1、IL2、IL18、IFNγ、IL6、IL12p40、IL15、IL7、G-CSF及びGM-CSF)の相乗的な増加、抗腫瘍メモリー応答の強化、転移の減少、並びに毒性の低下などの、全体的な抗癌効果の強化を生み出し得る。

30

40

【0047】

【0159】 いくつかの実施形態では、本開示は、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩を、治療有効量のペムブロリズマブと組み合わせて投与することを含む、1つ以上の固形腫瘍(例えば、進行性固形腫瘍)を患っている対象を治療する方法を提供し、ここで、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩は、治療サイクルの1日以上1日2回、約0.3mgの用量で投与され、ペムブロリズマブは、治療サイクルの1日目に投与される。別の実施形態では、方法は、1回以上の治療サイクルを含み、ここで、各サイクルは約21日間である。

【0048】

【0160】 本開示のタラボスタット又はその薬学的に許容される塩及びペムブロリズマ

50

ブの特定のレジメンを使用する利点は、対象における前立腺癌（例えば、SCNC、NEPC、tNEPC、CrPC、mCrPC、腺癌）の進行の軽減、腫瘍量の減少、転移の減少及び／又は腫瘍退縮の誘導にある。

【0049】

【0161】 いくつかの実施形態では、本開示は、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩を、治療有効量のペムブロリズマブと組み合わせて投与することを含む、前立腺癌（例えば、SCNC、NEPC、tNEPC、CrPC、mCrPC、腺癌）を患っている対象における腫瘍再発、腫瘍増殖、又は腫瘍の拡大の進行遅延、予防又は遅延方法を提供し、ここで、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩は、治療サイクルの1日以上1日2回、約0.3mgの用量で投与され、ペムブロリズマブは、治療サイクルの1日目に投与される。

10

【0050】

【0162】 いくつかの実施形態では、本開示は、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩を、治療有効量のペムブロリズマブと組み合わせて投与することを含む、1つ以上の固形腫瘍（例えば、進行性固形腫瘍）を患っている対象における腫瘍再発、腫瘍増殖、又は腫瘍の拡大の進行を遅延又は予防する方法を提供し、ここで、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩は、治療サイクルの1日以上1日2回、約0.3mgの用量で投与され、ペムブロリズマブは、治療サイクルの1日目に投与される。

【0051】

【0163】 いくつかの実施形態では、前立腺癌（例えば、SCNC、NEPC、tNEPC、CrPC、mCrPC、腺癌）を患っている対象の抗腫瘍免疫応答を開始、維持、又は強化するための方法が本明細書で提供され、方法は、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩を、治療有効量のペムブロリズマブと組み合わせて投与することを含み、ここで、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩は、治療サイクルの1日以上1日2回、約0.3mgの用量で投与され、ペムブロリズマブは、治療サイクルの1日目に投与される。別の態様では、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩を、治療有効量のペムブロリズマブと組み合わせて投与することを含む、1つ以上の固形腫瘍（例えば、進行性固形腫瘍）を患っている対象の抗腫瘍免疫応答を開始、維持又は強化する方法が本明細書で提供され、ここで、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩は、治療サイクルの1日以上1日2回、約0.3mgの用量で投与され、ペムブロリズマブは、治療サイクルの1日目に投与される。

20

30

【0052】

【0164】 いくつかの実施形態では、本明細書に記載の治療レジメンは、治療の休止後に対象に持続性応答をもたらす。

【0053】

【0165】 いくつかの実施形態では、対象は、初期ステージ又は後期ステージであり得る前立腺癌を有する。いくつかの実施形態では、前立腺癌は転移性である。

【0054】

【0166】 いくつかの実施形態では、癌は、進行性悪性固形新生物又は癌である。いくつかの実施形態では、癌は再発性悪性固形新生物である。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。

40

【0055】

【0167】 いくつかの実施形態では、固形癌は、去勢抵抗性前立腺癌、子宮内膜癌、脱分化型脂肪肉腫、基底細胞癌、平滑筋肉腫、原発不明の扁平上皮癌、粘膜黒色腫、皮膚黒色腫、多形肉腫、結腸直腸／結腸癌、星細胞腫、トリプルネガティブ乳癌、子宮肉腫、ブドウ膜黒色腫を含む群から選択される。

【0056】

【0168】 いくつかの実施形態では、患者は、PD-1／PD-L1又はCTLA-4抗体で前治療される。いくつかの実施形態では、患者は、PD-1／PD-L1又はCTLA-4ナイーブである。いくつかの実施形態では、対象は、PD-1／PD-L1又は

50

C T L A - 4 抗体で再発進行した。

【 0 0 5 7 】

【 0 1 6 9 】 いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に記載の治療レジメンにおいて、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩及びペムブロリズマブを投与することを含む、前立腺癌（例えば、S C N C、N E P C、t N E P C、C r P C、m C r P C、腺癌）を患っている対象における治療関連有害作用（T R A E）を軽減する方法を提供する。驚くべきことに、1日2回0.3mg用量のタラボスタットを分割して投与された対象は、1日1回0.6mg用量のタラボスタットを投与された同じ癌を有する対象と比較して、忍容性が向上し、治療関連有害事象（T R A E）が大幅に減少することが見出された。

10

【 0 0 5 8 】

【 0 1 7 0 】 本発明の範囲内で企図されるT R A Eは、当業者には容易に明らかであり、低血圧、めまい（dizziness）、頭痛、失神、呼吸困難、寒気、発熱、倦怠感、脱力感、浮腫／末梢のむくみ、血液量減少、低体温、疲労、悪心、嘔吐、発汗、紅潮、片頭痛、下痢、便秘、脱毛症、咽頭炎、胸痛、食欲不振、体重増加、体重減少、めまい（vertigo）、失神、結膜炎、かすみ目、蒼白、掻痒、発疹、膺真菌症、高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症、嘔声、呼吸困難、無酸素症、深部静脈血栓症、上気道感染症、血便、めまい（dizziness）、悪寒、敗血症、疼痛、好酸球増加症、脱水症、電解質平衡異常、関節痛、筋肉痛、便秘、低カルシウム血症、好中球減少症、発熱性好中球減少症、貧血、白血球減少症、汎血球減少症、リンパ球減少症、傾眠、不眠症、鼻血、消化不良、味覚異常、血小板減少症、末梢性チアノーゼ、血液量減少性ショック、呼吸不全、咳、肺炎、心タンポナーデ、アシドーシス、腎不全及び心停止を含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、対象はT R A Eを経験しない。

20

【 0 0 5 9 】

【 0 1 7 1 】 いくつかの実施形態では、1つ以上の固形腫瘍（例えば、進行性固形腫瘍）を有する対象は、0.6mgの1日用量のタラボスタットを単回投与された同じ癌を有する対象と比較して、少ないT R A Eを経験する。いくつかの実施形態では、対象はT R A Eを経験しない。

【 0 0 6 0 】

【 0 1 7 2 】 いくつかの実施形態では、本開示の治療レジメンは、対象にタラボスタットを単独で投与した場合の自然免疫応答と比較して、自然免疫応答の増加をもたらす。自然免疫応答は、自然免疫細胞の、特に血液中へのマクロファージ、及び腫瘍内へのN K細胞の浸潤により、増加し得る。さらに、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩及びペムブロリズマブを含む本治療レジメンは、タラボスタットのみを使用して得られるものよりも大きいT r e g機能の抑制をもたらすことができる。

30

【 0 0 6 1 】

【 0 1 7 3 】 いくつかの実施形態では、前立腺癌は、小細胞神経内分泌前立腺癌（S C N C）、神経内分泌前立腺癌（N E P C）、治療下で発生した神経内分泌前立腺癌（t N E P C）、去勢抵抗性前立腺癌（C r P C）、腺癌タイプの前立腺癌から選択される。別の実施形態では、固形癌は、去勢抵抗性前立腺癌、子宮内膜癌、脱分化型脂肪肉腫、基底細胞癌、平滑筋肉腫、原発不明の扁平上皮癌、粘膜黒色腫、皮膚黒色腫、多形肉腫、結腸直腸／結腸癌、星細胞腫、トリプルネガティブ乳癌、子宮肉腫、及びブドウ膜黒色腫を含む群から選択される。

40

【 0 0 6 2 】

【 0 1 7 4 】 タラボスタット又はその薬学的に許容される塩及びペムブロリズマブを含む本治療レジメンはまた、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩及びペムブロリズマブを使用する単独療法と比較して、N K細胞及びマクロファージなどの免疫亜集団の腫瘍浸潤を著しく増加させることができる。

【 0 0 6 3 】

治療レジメン：

50

【0175】 いくつかの実施形態では、各治療サイクルは21日間であり、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩は1～14日目のそれぞれにおいて投与され、ペムブロリズマブは1日目に投与される。前記レジメンは、様々な形態の前立腺癌（例えば、SCNC、NEPC、tNEPC、CrPC、mCrPC、腺癌）を患っている対象を治療するのに有効である。前立腺癌象において前立腺癌（例えば、SCNC、NEPC、tNEPC、CrPC、mCrPC、腺癌）を治療するために開示される本明細書のレジメンは、固形腫瘍（例えば、進行性固形腫瘍）を有する対象を治療するためにも、より一般的に使用され得る。

【0064】

【0176】 ペムブロリズマブは、前立腺癌（例えば、SCNC、NEPC、tNEPC、CrPC、mCrPC、腺癌）を患っている対象、又は固形腫瘍、例えば、進行性固形腫瘍を患っている対象を効果的に治療するために、本開示のレジメンで単回用量として好都合に投与され得る。

【0065】

【0177】 いくつかの実施形態では、ペムブロリズマブは、好都合には注射（例えば静脈内）により、最も好ましくは持続注入として、30分間、約1mg/kg～約10mg/kgの総用量で投与され得る。いくつかの実施形態では、本開示の治療レジメンで静脈内投与されるペムブロリズマブの適切な用量は、好都合には、約100mg～約500mg、例えば、約200mgであり得る。いくつかの実施形態では、ペムブロリズマブは、各治療レジメンの1日目に約200mgの総用量で静脈内投与される。

【0066】

【0178】 いくつかの実施形態では、ペムブロリズマブ（MK-3475）は、10mMのヒスチジン緩衝液（pH5.5）中、25mg/mlのMK-3475、7%（w/v）スクロース、0.02%（w/v）ポリソルベート80を含む、液体薬剤として投与され、選択された用量の薬剤は、約30分の期間にわたり、IV注入により投与される。

【0067】

【0179】 いくつかの実施形態では、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩は、1日2回投与される。いくつかの実施形態では、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩は、1日2回、0.3mgの用量で投与される。いくつかの実施形態では、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩は、用量0.2mgで1日2回、十分な期間（例えば、1～30日間）投与され、その後、0.3mgが1日2回投与される。例えば、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩は、1日2回、0.2mgの用量で、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、又は30日間にわたって投与され、その後、0.3mgが1日2回投与される（すなわち、治療サイクルの残りの間、及びその後の各治療サイクルの間）。いくつかの実施形態では、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩は、最初の治療サイクルの1～7日目に1日2回約0.2mg、続いて最初の治療サイクルの8～14日目に1日2回約0.3mgの用量で投与される。いくつかの実施形態では、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩は、朝の用量として0.3mg（例えば、午前5時頃、午前6時頃、午前7時頃、午前8時頃、午前9時頃、午前10時頃、又は午前11時頃）、及び夜の用量として0.3mg（例えば、午後5時頃、午後6時頃、午後7時頃、午後8時頃、午後9時頃、午後10時頃、又は午後11時頃）で投与され得る。

【0068】

【0180】 いくつかの実施形態では、各治療サイクルは、1～30日間の期間である。例えば、各治療サイクルは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、又は30日間である。いくつかの実施形態では、各治療サイクルは、21日間の期間である。いくつかの実施形態では、対象は、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩及びペムブロリズマブを1回以上の治療サイクルで投与される。例え

ば、いくつかの実施形態では、対象は、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩及びペムプロリズマブを1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20回の治療サイクルで投与される。いくつかの実施形態では、対象は、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩及びペムプロリズマブを、1回を超える治療サイクルで投与される。

【0069】

【0181】 いくつかの実施形態では、タラボスタット及びペムプロリズマブは、断続的な投与レジメンに従って投与される。「断続的な投与レジメン」という用語は、薬剤が1日以上連続して投与される薬剤投与（「オンの日」）と、それに続く薬剤が1日以上連続して投与されない休薬（「オフの日」）のサイクルを繰り返すことを指す。サイクルは、各サイクルでオンの日とオフの日パターンが同じである規則的な場合もあれば、又は不規則な場合もある。いくつかの実施形態では、サイクルは21日であり、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20日間連続して投与され、その後、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20日間、患者はタラボスタットを摂取しない。いくつかの実施形態では、この断続的な投与スケジュールは、同じサイクル内で複数回行われる。例えば、いくつかの実施形態では、サイクルは21日間であり、ペムプロリズマブは1日目に静脈内投与され、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩は連続3日間投与され、その後、4日間、患者はタラボスタットを摂取せず、この7日間のパターンは、1回（すなわち、15～21日目はタラボスタットが投与されない）又は2回繰り返される。いくつかの実施形態では、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩は、1～14日目のそれぞれにおいて経口投与（例えば、錠剤によって）され、ペムプロリズマブは1日目に静脈内投与され、15～21日目には薬物は投与されない。

【0070】

【0182】 いくつかの実施形態では、対象は、タラボスタットの1日用量0.6mgを単回投与された対象と比較して、炎症誘発性サイトカインの増加を経験する。本発明の範囲内で企図される炎症誘発性サイトカインは、当業者には容易に明らかであり、IL-6、IL-8、IL-18、IFN- γ 、及びIL-1 β を含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、炎症誘発性サイトカインは、IL-18及びIFN- γ の1つ以上である。いくつかの実施形態では、サイトカインの最大増加は、連続投与の14日目に観察される。

【0071】

【0183】 前立腺癌（例えば、SCNC、NEPC、tNEPC、CrPC、mCrPC、腺癌）を患っているヒト患者を治療するための好適な治療レジメンは、例えば、1日2回0.3mgの用量でタラボスタット又はその薬学的に許容される塩を、有効量のペムプロリズマブと組み合わせて投与することを含む。いくつかの実施形態では、レジメンは、1つ以上の投与サイクル（例えば、1、2、3、4、5、6又はそれを超えるサイクル）を含む。いくつかの実施形態では、各サイクルは約21日間である。いくつかの実施形態では、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩は、1～14日目のそれぞれにおいて経口投与（例えば、錠剤によって）され、ペムプロリズマブは1日目に静脈内投与され、15～21日目には薬物は投与されない。一般に、1つ以上の固形腫瘍（例えば、進行した固形腫瘍）を患っているヒト患者を治療するために、同じレジメン治療が使用され得る。

【0072】

【0184】 いくつかの実施形態では、約21日間の1回以上の治療サイクルの間、タラボスタットは、約0.4mg～約0.6mgの1日総用量で1～14日目に投与され、ペムプロリズマブは、1日あたり約100mg～約500mg、例えば、1日あたり約200mgの総用量で、1日目に投与される。

【0073】

10

20

30

40

50

【0185】 いくつかの実施形態では、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩の1日用量は、経時的に変化し得る。例えば、最初のサイクル（導入ステージを含む）中、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩は、後続のサイクル（例えば、有効性ステージ）中よりも低い1日用量で投与され得る。例えば、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩は、好都合には、導入ステージ中、約0.4 mgの1日用量で投与され得、副作用又はさらなる治療を妨げる他の基準が存在しない場合、対象は有効性ステージに参加することが許され、有効性ステージ中、約0.6 mgの1日総用量が分割用量で投与される。いくつかの実施形態では、導入ステージ及び有効性ステージは同じサイクルで行われる（例えば、導入ステージにおけるタラボスタットの用量は、1～7日目に1日2回0.2 mgであり、その後、有効性ステージ中に1日2回0.3 mgの用量である）。別の実施形態では、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩は、導入ステージ中に約0.6 mgの1日総用量で、及び、有効性ステージ中に約0.4 mgの1日用量で、分割用量で投与され得る。別の実施形態では、患者は、約0.4 mg又は約0.6 mgの1日用量を使用して、有効性ステージ中に直接治療される。別の実施形態では、患者は、約0.6 mgの1日総用量を使用して、有効性ステージ中に直接治療される。別の実施形態では、患者は、1日2回0.3 mgの分割用量として投与される約0.6 mgの1日総用量を使用して、有効性ステージ中に直接治療される。

10

【0074】

【0186】 いくつかの実施形態では、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩及びペムブロリズマブは、臨床的利益が観察される限り、又は、完全応答、確認された進行性疾患若しくは管理不能な毒性があるまで、任意の所望の回数の治療サイクルで、前立腺癌（例えば、SCNC、NEPC、tNEPC、CrPC、mCrPC）を患っている対象に投与される。いくつかの実施形態では、治療レジメンは、臨床的利益が観察される限り、又は完全応答、確認された進行性疾患若しくは管理不能な毒性があるまで、任意の所望の回数の治療サイクルで、1つ以上の固形腫瘍（例えば、進行性固形腫瘍）を患っている対象に投与される。

20

【0075】

【0187】 いくつかの実施形態では、本開示の治療レジメンに従って使用されるタラボスタット又はその薬学的に許容される塩及びペムブロリズマブの1日投与量は、前立腺癌（例えば、SCNC、NEPC、tNEPC、CrPC、mCrPC、腺癌）を患っている対象を治療するための単剤として投与されるタラボスタット又はその薬学的に許容される塩及びペムブロリズマブの一方又は両方の1日投与量よりも低いものであり得る。いくつかの実施形態では、対象は、1つ以上の固形腫瘍（例えば、進行性固形腫瘍）を患っている。

30

【0076】

【0188】 いくつかの実施形態では、1日2回0.3 mgの用量のタラボスタット又はその薬学的に許容される塩と200 mgのペムブロリズマブを含む組み合わせ療法は、少なくとも12週間（3回の4週間サイクル又は4回の3週間サイクル）又は少なくとも24週間6回の4週間サイクル又は8回の3週間サイクル）投与される。いくつかの実施形態では、併用療法は、患者が完全応答を達成した後、少なくとも1～4週間投与される。

40

【0077】

【0189】 いくつかの実施形態では、1回の投与サイクルは21日間を含む（21日サイクル）。いくつかの実施形態では、メシル酸タラボスタットは、21日サイクルの1～14日目に1日1回（QD）投与され、さらに各21日間の1日目にペムブロリズマブ200 mgが静脈内（IV）投与される。いくつかの実施形態では、タラボスタットもペムブロリズマブも15～21日目に送達されない。

【0078】

【0190】 いくつかの実施形態では、1回の投与サイクルは21日間を含む（21日サイクル）。特定の実施形態では、メシル酸タラボスタットは、21日サイクルの1～14日目に0.3 mgの用量で1日2回投与され、さらに各21日間の1日目にペムブロリズ

50

マブ 200 mg が静脈内 (IV) 投与される。別の実施形態では、メシル酸タラボスタットは、21 日サイクルの 1～14 日目の朝に約 0.3 mg、夜に約 0.3 mg の用量で投与され、さらに各 21 日間の 1 日目にペムブロリズマブ 200 mg が静脈内 (IV) 投与される。別の実施形態では、メシル酸タラボスタットは、21 日サイクルの 1～14 日目に約 0.2 mg の用量で 1 日 3 回投与され、さらに各 21 日間の 1 日目にペムブロリズマブ 200 mg が静脈内 (IV) 投与される。別の実施形態では、メシル酸タラボスタットは、21 日サイクルの 1～14 日目の朝に約 0.4 mg、夜に約 0.2 mg の用量で投与され、さらに各 21 日間の 1 日目にペムブロリズマブ 200 mg が静脈内 (IV) 投与される。別の実施形態では、メシル酸タラボスタットは、21 日サイクルの 1～14 日目の朝に約 0.2 mg、夜に約 0.4 mg の用量で投与され、さらに各 21 日間の 1 日目にペムブロリズマブ 200 mg が静脈内 (IV) 投与される。別の実施形態では、メシル酸タラボスタットは、21 日サイクルの 1～7 日目に約 0.2 mg の用量で 1 日 2 回投与され、さらに各 21 日間の 1 日目にペムブロリズマブ 200 mg が静脈内 (IV) 投与され、その後、メシル酸タラボスタットは、21 日サイクルの 8～14 日目に約 0.3 mg の用量で 1 日 2 回投与される。いくつかの実施形態では、メシル酸タラボスタットは、21 日サイクルの 1～3 日目に約 0.3 mg の用量で 1 日 2 回投与され、さらに各 21 日間の 1 日目にペムブロリズマブ 200 mg が静脈内 (IV) 投与され、その後、4～7 日目の休薬期間があり (タラボスタットは投与されない)、その後、メシル酸タラボスタットは、21 日サイクルの 8～11 日目に約 0.3 mg の用量で 1 日 2 回投与される。

10

20

【0079】

【0191】 いくつかの実施形態では、本開示の組み合わせ療法は、以前に生物療法剤又は化学療法剤で治療されていない (すなわち、治療未経験の) 患者に投与される。他の実施形態では、組み合わせ療法は、生物療法剤又は化学療法剤による以前の治療後に持続性応答を達成できなかった (すなわち、治療経験がある) 患者に投与される。

【0080】

【0192】 いくつかの実施形態では、対象は、メシル酸タラボスタットの 1 日 1 回 0.6 mg 用量で治療され、用量制限副作用を経験した。

【0081】

【0193】 適切な治療期間は、当業者 (例えば、医師) が決定できる。当技術分野において理解できるように、適切な期間は、患者の疾患のステージ、患者の体重及び性別、治療ガイドライン (例えば、fda.gov ウェブサイトにおけるもの)、並びに承認された薬剤ラベルの情報のうちの 1 つ以上に基づいて、当業者が決定することができる。例えば、適切な治療期間は、例えば、1 週間～2 年、1 週間～22 ヶ月、1 週間～20 ヶ月、1 週間～18 ヶ月、1 週間～16 ヶ月、1 週間～14 ヶ月、1 週間～12 ヶ月、1 週間～10 ヶ月、1 週間～8 ヶ月、1 週間～6 ヶ月、1 週間～4 ヶ月、1 週間～2 ヶ月、1 週間～1 ヶ月、2 週間～2 年、2 週間～22 ヶ月、2 週間～20 ヶ月、2 週間～18 ヶ月、2 週間～16 ヶ月、2 週間～14 ヶ月、2 週間～12 ヶ月、2 週間～10 ヶ月、2 週間～8 ヶ月、2 週間～6 ヶ月、2 週間～4 ヶ月、2 週間～2 ヶ月、2 週間～1 ヶ月、1 ヶ月～2 年、1 ヶ月～22 ヶ月、1 ヶ月～20 ヶ月、1 ヶ月～18 ヶ月、1 ヶ月～16 ヶ月、1 ヶ月～14 ヶ月、1 ヶ月～12 ヶ月、1 ヶ月～10 ヶ月、1 ヶ月～8 ヶ月、1 ヶ月～6 ヶ月、1 ヶ月～4 ヶ月、1 ヶ月～2 ヶ月、2 ヶ月～2 年、2 ヶ月～22 ヶ月、2 ヶ月～20 ヶ月、2 ヶ月～18 ヶ月、2 ヶ月～16 ヶ月、2 ヶ月～14 ヶ月、2 ヶ月～12 ヶ月、2 ヶ月～10 ヶ月、2 ヶ月～8 ヶ月、2 ヶ月～6 ヶ月、2 ヶ月～4 ヶ月、3 ヶ月～2 年、3 ヶ月～22 ヶ月、3 ヶ月～20 ヶ月、3 ヶ月～18 ヶ月、3 ヶ月～16 ヶ月、3 ヶ月～14 ヶ月、3 ヶ月～12 ヶ月、3 ヶ月～10 ヶ月、3 ヶ月～8 ヶ月、3 ヶ月～6 ヶ月、4 ヶ月～2 年、4 ヶ月～22 ヶ月、4 ヶ月～20 ヶ月、4 ヶ月～18 ヶ月、4 ヶ月～16 ヶ月、4 ヶ月～14 ヶ月、4 ヶ月～12 ヶ月、4 ヶ月～10 ヶ月、4 ヶ月～8 ヶ月、4 ヶ月～6 ヶ月、6 ヶ月～2 年、6 ヶ月～22 ヶ月、6 ヶ月～20 ヶ月、6 ヶ月～18 ヶ月、6 ヶ月～16 ヶ月、6 ヶ月～14 ヶ月、6 ヶ月～12 ヶ月、6 ヶ月～10 ヶ月、6 ヶ月～8 ヶ月、8 ヶ月～2 年、8 ヶ月～22 ヶ月、8 ヶ月～20 ヶ月、8 ヶ月～18 ヶ月、8 ヶ月～1

30

40

50

6ヶ月、8ヶ月～14ヶ月、8ヶ月～12ヶ月、8ヶ月～10ヶ月、10ヶ月～2年、10ヶ月～22ヶ月、10ヶ月～20ヶ月、10ヶ月～18ヶ月、10ヶ月～16ヶ月、10ヶ月～14ヶ月、10ヶ月～12ヶ月、12ヶ月～2年、12ヶ月～22ヶ月、12ヶ月～20ヶ月、12ヶ月～18ヶ月、12ヶ月～16ヶ月、又は12ヶ月～14ヶ月（両端含む）であり得る。

【0082】

医薬製剤

【0194】 いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書の治療レジメンにおける使用のために、1つ以上の薬学的に許容される担体又はアジュバントと共に有効量のタラボスタット又はその薬学的に許容される塩及び有効量のペムブロリズマブを含む、医薬製剤を提供する。本明細書に記載の、又は当技術分野で公知の、薬学的に許容される担体又はアジュバントのうちのいずれかが使用され得る。本明細書で使用される場合、「医薬製剤」という用語は、タラボスタット若しくはその薬学的に許容される塩を含む製剤、又はペムブロリズマブを含む製剤を指し、ここで、各製剤は、1つ以上の薬学的に許容される担体又はアジュバントも含む。薬学的に許容される担体又はアジュバントは当業者に周知であり、通常、選択された投与経路に依存する。

10

【0083】

【0195】 いくつかの実施形態では、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩と1つ以上の薬学的に許容される担体又はアジュバントとを含む第1の製剤、及びペムブロリズマブと1つ以上の薬学的に許容される担体又はアジュバントとを含む第2の製剤は、前立腺癌（例えば、SCNC、NEPC、tNEPC、CrPC、腺癌）を患っている対象の治療において相乗効果を生じるように、本明細書に開示される治療レジメンに従って投与される。いくつかの実施形態では、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩と1つ以上の薬学的に許容される担体又はアジュバントとを含む第1の製剤、及びペムブロリズマブと1つ以上の薬学的に許容される担体又はアジュバントとを含む第2の製剤は、1つ以上の固形腫瘍、例えば、進行性固形腫瘍を患っている対象を治療する際に相乗効果を生じるように、本明細書に開示される治療レジメンに従って投与される。

20

【0084】

【0196】 医薬製剤は、例えば、液体、半固体及び固体剤形、溶液（例えば、注射可能及び注入可能な溶液）、分散液又は懸濁液、錠剤、丸薬、粉末、リポソーム並びに座剤を含む、様々な方法で製剤化され得る。いくつかの実施形態では、組成物は、注射可能又は注入可能な溶液として製剤化され得る。製剤は、経口、静脈内、動脈内、筋肉内、皮下、非経口、経粘膜、経皮、又は局所投与に適した形態である。製剤は、即時放出、制御放出、徐放性、又は遅延放出組成物として製剤化され得る。

30

【0085】

【0197】 いくつかの実施形態では、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩を含む製剤は、経口投与され得る。いくつかの実施形態では、ペムブロリズマブを含む製剤は非経口投与され得る。本明細書で使用される場合、「非経口」という用語は、皮下、静脈内、動脈内、腹腔内、心臓内、くも膜下内、及び筋肉内注射、並びに輸液注入を含む。

40

【0086】

【0198】 非経口投与用の液体医薬製剤は、注射又は持続注入による投与用に製剤化され得る。いくつかの実施形態では、非経口製剤は、予め充填されたシリンジ、バイアル、再構成用の注入用粉末、送達前に希釈される（希釈準備済）注入用濃縮物、溶液（使用準備済）を含み得る。

【0087】

【0199】 注射可能な医薬製剤は、水性等張性溶液又は懸濁液であり得、座薬は脂肪性エマルジョン又は懸濁液から調製することができる。

【0088】

【0200】 非経口投与（例えば、静脈内注射による）用に製剤化される医薬製剤は、好都合には、液体担体を含み得るか、又は非経口投与用に溶液若しくは懸濁液中に再構成さ

50

れ得る。

【0089】

[0201] 一般的に、そのような製剤は、典型的には、薬学的に許容される担体又はアジュバントを含む。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される」という用語は、動物、特にヒトにおける使用について、政府の規制機関によって承認されているか、又は米国薬局方若しくは別の一般的に認められている薬局型にリストされていることを意味する。

【0090】

[0202] 静脈内投与のためのペムプロリズマブの医薬製剤は、市場から購入するか、又は従来の製剤技術を使用して調製され得る。薬学的に許容される担体は、一般的に、使用される投与量及び濃度でレシピエントにとって無毒であり、限定されないが、リン酸塩、クエン酸塩、及び他の有機酸塩の緩衝液；アスコルビン酸及びメチオニンを含む酸化防止剤；防腐剤（塩化オクタデシルジメチルベンジルアンモニウム、塩化ヘキサメトニウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、フェノール、ブチル若しくはベンジルアルコール、クロロブタノール、チメロサル、メチル若しくはプロピルパラベンなどのアルキルパラベン、カテコール、レゾルシノール、シクロヘキサノール、3-ペンタノール、及びm-クレゾールなど）；低分子量（約10残基未満）ポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチン、若しくは免疫グロブリンなどのタンパク質；ポリビニルピロリドンなどの疎水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、若しくはリジンなどのアミノ酸；EDTAなどのキレート剤；単糖類、二糖類、及びスクロース、マンニトール、トレハロース若しくはソルビトール、グルコース、マンノース、又はデキストリンなどの糖類を含む他の炭水化物；ナトリウムなどの塩生成対イオン；金属錯体（例えば亜鉛-タンパク質錯体）；及び／又はポリエチレングリコール（PEG）などの非イオン界面活性剤が含まれる。本明細書における例示的な薬学的に許容される担体は、可溶性中性活性ヒアルロニダーゼ糖タンパク質（SHASEGP）、例えば、rHuPH20（HYLENEX（登録商標）、Baxter International, Inc.）などのヒト可溶性PH-20ヒアルロニダーゼ糖タンパク質などの間質性薬物分散剤をさらに含む。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、及び液体ポリエチレングリコールなど）、及びそれらの適切な混合物を含有する、溶媒又は再構成媒体又は分散媒であり得る。より具体的には、注射用途に適した医薬組成物には、無菌水溶液（水溶性の場合）又は分散液、及び無菌注射液又は分散液を即時調製するための無菌粉末が含まれる。このような場合、組成物は無菌でなければならず、容易に注射できる程度の流動性を有する必要がある。組成物は、製造及び保管条件下において安定であるべきであり、好ましくは、細菌及び真菌などの微生物の汚染作用から保護される。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど）、及びそれらの適切な混合物を含有する、溶媒又は分散媒であり得る。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用によって、分散剤の場合は必要とされる粒径の維持によって、及び界面活性剤の使用によって、維持することができる。本明細書に開示される治療方法における使用に適した製剤は、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., 16th ed. (1980)に記載されている。

【0091】

[0203] いくつかの実施形態では、製剤は、等張剤、例えば、糖類、マンニトール、ソルビトールなどのポリアルコール、又は塩化ナトリウムを含む。静脈内投与について、適切な担体としては、生理食塩水、静菌水、Cremophor EL（BASF, Parsippany, N.J.）、又はリン酸緩衝生理食塩水（PBS）が挙げられる。注射可能な組成物の持続的吸収は、組成物中に吸収を遅延させる薬剤、例えばモノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンを含めることによってもたらしことができる。

【0092】

[0204] 無菌の注射可能な溶液は、必要に応じて、分子を単独で、又は他の活性剤と

10

20

30

40

50

組み合わせて、本明細書に列挙された成分の1つ又は組み合わせを含む適切な溶媒に必要な量で組み込み、続いて過滅菌することによって調製することができる。一般的に、分散剤は、活性化合物を無菌ビヒクルに組み込むことによって調製され、このビヒクルは、基本的な分散媒と、上に列挙したものからの必要な他の成分とを含む。無菌の注射可能な溶液を調製するための無菌粉末の場合、調製方法の1つは、真空乾燥及び凍結乾燥であり、これにより、事前に滅菌ろ過されたその溶液から、活性成分の粉末に加えて、任意の追加の所望の成分が得られる。注射用調製物は、当技術分野で公知の方法に従って、処理され、アンプル、バッグ、ボトル、シリンジ、又はバイアルなどの容器に充填され、無菌条件下で密封される。このような製品は、好ましくは、関連組成物が、自己免疫性又は腫瘍性疾患に罹患しているか、又はこれに罹患しやすい対象を治療するのに有用であることを示すラベル又は添付文書を有する。医薬製剤は滅菌されていてもよく、及び／又は保存剤、安定化剤、湿潤剤又は乳化剤、溶液促進剤、浸透圧を調節するための塩及び／又は緩衝剤などのアジュバントを含み得る。さらに、これらは他の治療上価値のある物質も含有し得る。

10

【0093】

【0205】 皮下投与に使用される溶液又は懸濁液製剤は、典型的には、以下の成分：注射用水、食塩水溶液、不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、又は他の合成溶媒などの滅菌担体；ベンジルアルコール又はメチルパラベンなどの抗菌剤；アスコルビン酸又は亜硫酸水素ナトリウムなどの酸化防止剤；エチレンジアミン四酢酸などのキレート剤；酢酸塩緩衝液、クエン酸塩緩衝液又はリン酸塩緩衝液等の緩衝液；及び塩化ナトリウム又はデキストロースなどの張度調節剤の1つ以上を含む。pHは、塩酸又は水酸化ナトリウムなどの酸又は塩基により調整できる。このような調製物は、ガラス又はプラスチック製のアンプル、使い捨てシリンジ、又は複数用量バイアルに封入され得る。

20

【0094】

【0206】 本明細書における経口使用のためのタラボスタット又はその薬学的に許容される塩の医薬製剤は、例えば錠剤、カプセル、粉末、分散性顆粒、サシェなどの形態で、又は、水溶液若しくは懸濁液として、好ましくは錠剤として、投与され得る。経口組成物は、一般的に、不活性担体（例えば、希釈剤）又は食用担体を含む。製剤は、ゼラチンカプセルに封入され得、又は錠剤に圧縮され得る。製剤の一部として、薬学的に適合する結合剤、及び／又はアジュバントを含めることができる。錠剤、丸薬、カプセル、顆粒、サッシェ、トローチなどは、以下の成分：微結晶セルロース、トラガカントゴム若しくはゼラチンなどの結合剤；デンプン若しくはラクトースなどの賦形剤、アルギン酸、プリモゲル（primogel）、若しくはコーンスターチなどの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウム若しくはステアレートなどの潤沢剤；コロイド状二酸化ケイ素などの潤滑剤；スクロース若しくはサッカリンなどの甘味剤；又は、ペパーミント、サリチル酸メチル、若しくはオレンジフレーバリングなどの香味剤、又は類似の性質を持つ化合物のいずれかを含有することができる。

30

【0095】

【0207】 いくつかの実施形態では、本明細書に記載のタラボスタット又はその薬学的に許容される塩を含む経口医薬製剤は、充填剤、緩衝剤、界面活性剤、及びpH調整剤を含む群から選択される1つ以上の薬学的に許容される担体又はアジュバントを含み得る。医薬製剤は、適切なpHを与えるように調整され得る。

40

【0096】

【0208】 特定の実施形態では、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩は、本開示の治療レジメンに従って、経口投与用錠剤として製剤化される。医薬錠剤は、即時放出又は改変放出錠剤であり得る。錠剤は、マトリックス形態又はコーティング形態であってもよい。

【0097】

【0209】 特定の実施形態では、上述の製剤又は組成物を作製する様々なプロセスが含

50

まれ、そのような製剤は、当技術分野で公知のプロセスのいずれかによって製造することができる。

【0098】

【0210】 例示的な即時放出錠剤は、有効量のタラボスタット又はその薬学的に許容される塩、並びに希釈剤、結合剤、崩壊剤、滑剤、潤滑剤、pH 改变剤、及びこれらの組み合わせから選択される1つ以上の薬学的に許容される担体を含む。

【0099】

【0211】 希釈剤：1つ以上の希釈剤は、二塩基性リン酸カルシウム、プルラン、マルトデキストリン、イソマルト、糖ペレット、マンニトール、スプレー乾燥マンニトール、微結晶セルロース、二塩基性リン酸カルシウム二水和物、ラクトース、糖類、ソルビトール、微結晶セルロースとグアーガムの混合物（AvicelCE-15）、マンニトールとポリブラスドンとシロイドの混合物（Pharmaburst）、マンニトールとクロスポビドンとポリ酢酸ビニルの混合物（Ludiflash）、イソマルト、Panexcea、F-Melt、スクロース、カルシウム塩及び類似の無機塩、重炭酸マグネシウムなど、並びにこれらの混合物を含むが、これらに限定されない。好ましくは、ラクトース又は微結晶セルロースである。

10

【0100】

【0212】 結合剤：1つ以上の結合剤は、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、キサンタンガム、ポリビニルピロリドン（ポビドン）、ゼラチン、糖類、グルコース、天然ゴム、ゴム、合成セルロース、ポリメタクリレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、及び他のセルロース誘導体類など、並びにこれらの混合物を含むが、これらに限定されない。好ましくは、結合剤は、ポリビニルピロリドン又はヒドロキシプロピルセルロース又はヒドロキシプロピルメチルセルロースである。

20

【0101】

【0213】 崩壊剤：1つ以上の結合剤は、グリコール酸ナトリウムデンプン、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、アルギン酸ナトリウム、ゴム、デンプン、及びケイ酸マグネシウムアルミニウムのうちの少なくとも1つ又はこれらの混合物を含むが、これらに限定されない。好ましくは、崩壊剤は、デンプングリコール酸ナトリウムである。

【0102】

【0214】 潤滑剤：1つ以上の潤滑剤は、フマル酸ステアрилナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、金属ステアレート、硬化ヒマシ油など、及びこれらの混合物を含むが、これらに限定されない。好ましくは、潤滑剤は、ステアリン酸マグネシウムである。

30

【0103】

【0215】 滑剤：1つ以上の滑剤は、ステアリン酸、コロイド状二酸化ケイ素、タルク、ケイ酸アルミニウムなど、及びこれらの混合物を含むが、これらに限定されない。好ましくは、タルクである。

【0104】

【0216】 pH 改变剤：1つ以上のpH 改变剤は、有機酸、又はリン酸、クエン酸などのその塩を含むが、これらに限定されない。

40

【0105】

【0217】 一実施形態では、タラボスタットの錠剤製剤中の成分の相対パーセンテージを以下の表1に示す。

【0106】

【表 1】

表1:

製剤内容	量(w/w%)
API としてのタラボスタット(メシル酸 タラボスタットとして入手可能)	0.01-2
結合剤	1-50
崩壊剤	1-15
潤滑剤	0.1-5
希釈剤	30-98
pH 改变剤	0-15

10

【0107】

メシル酸タラボスタットの例示的な即時放出錠剤を以下の表2に示す。

【0108】

20

【表 2】

表2:

製剤内容	好ましい範囲(w/w%)	量(w/w%)
メシル酸タラボスタット(69%遊離 塩基)	0.01-2	0.145
結合剤としてのポリビニルピロリドン 又はヒドロキシプロピルセルロース 又はヒドロキシプロピルメチルセル ロース又は α 化デンプン	1-50	1.00
崩壊剤としてのデンプングリコール 酸ナトリウム又はクロスポビドン	1-15	2.5
潤滑剤としてのステアリン酸	0.1-5	1.5
希釈剤としてのラクトース	30-90	85.315
希釈剤としての微結晶セルロース	5-20	9.480
pH 改变剤としてのリン酸ナトリウム 一塩基性一水和物	0-15	0.060
pH 改变剤としてのリン酸	pH 調整用	pH 調整用

30

40

【0109】

【0218】 いくつかの実施形態では、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩は、
、改变放出マトリックス錠剤として製剤化され得る。例示的な徐放性錠剤は、有効量のタ

50

ラボスタット又はその薬学的に許容される塩を含み、薬学的に許容される担体又はアジュバントは、希釈剤、結合剤、改変放出材料、滑剤、潤滑剤、着色剤、及びこれらの組み合わせから選択される。或いは、改変放出錠剤は即時放出コア及びコーティングを含み、前記コーティングは、改変放出材料及び他の医薬賦形剤を含む。

【0110】

【0219】 改変放出材料は、ポリビニルピロリドン（K90）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（K4M、K10）、ヒドロキシプロピルセルロース（高粘性グレード）、カルナウバワックス、グリセリルベヘネート、ヒマシワックス、ポリ酢酸ビニル、カルボキシメチルエチルセルロース、エチルセルロース、セルロースフタレート又はセルロースサクシネート、特に、セルロースアセテートフタレート及びヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースサクシネート、又はヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート；ポリエチレンオキシド及びポリプロピレンオキシドなどの高分子ポリアルキレンオキシド、及びエチレンオキシドとプロピレンオキシドなどとのコポリマーを含むが、これらに限定されない。具体的な改変放出材料としては、ポリビニルピロリドン（K90）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（K4M、K10）、ヒドロキシプロピルセルロース（高粘性グレード-HF）、ポリエチレンオキシドなどが挙げられる。改変放出材料は、好都合には、錠剤の10～50重量%の範囲で存在し得る。

10

【0111】

タラボスタット又はその薬学的に許容される塩の例示的な改変放出錠剤を、以下の表3に示す。

20

【0112】

【表3】

表3:

製剤内容	量(w/w%)
APIとしてのタラボスタット(メシル酸 タラボスタットとして入手可能)	0.01-2
ポリビニルピロリドン(K90)又はヒドロキシ プロピルメチルセルロース(K4M、K10)又は ヒドロキシプロピルセルロース(高粘度 グレード-HF)又は放出調節物質としての ポリエチレンオキシド	10-50
崩壊剤としてのデンプングリコール酸 ナトリウム又はクロスボビドン	0-10
潤滑剤としてのステアリン酸マグネシウム 又はステアリン酸	0.1-10
pH 改変剤としてのクエン酸又はリン酸	0-15
充填剤としてのラクトース	30-90

30

40

【0113】

【0220】 いくつかの好ましい実施形態では、単位用量中のタラボスタットの量は、1

50

錠あたり約 50 マイクログラム、1 錠あたり約 100 マイクログラム、1 錠あたり約 200 マイクログラム、1 錠あたり約 300 マイクログラム、1 錠あたり約 400 マイクログラム、1 錠あたり約 500 マイクログラム、1 錠あたり約 600 マイクログラム、1 錠あたり約 700 マイクログラム、1 錠あたり約 800 マイクログラムである。

【0114】

【0221】 本開示の治療レジメンにおける使用のためのタラボスタット又はその薬学的に許容される塩の錠剤を製造するために、様々な方法を使用することができる。一プロセスは、適切な溶媒にタラボスタットを溶解させる（結合剤を含む又は含まない）ことを含み、この溶液は、フィラー粒子（他の材料を含み得る）上に均一に分散され、凝集粒子／顆粒を形成する。湿式造粒、コーティング又は噴霧プロセスも使用できる。顆粒は、適切なサイズにされ得るか、又は乾燥造粒法／スラッグ法／ローラー圧縮法と、それに続く粉碎ステップによりさらに処理して、特定の粒子サイズ分布の適切な顆粒が達成され得る。サイズ形成された顆粒を他の成分とさらにブレンドし、及び／又は、その後適切なブレンダー内で潤滑化し、適切なツールを使用して、特定の寸法の錠剤に圧縮され得る。錠剤のコーティングは、必要に応じて、従来方法及び標準的な装置を用いて実施することができる。

10

【0115】

キット

【0222】 いくつかの実施形態では、キットは、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩を含む製剤、及びペムブロリズマブを含む製剤を、使用説明書付き又は使用説明書なしで含む。組み合わせ治療剤は、同一又は異なる製造業者によって製造及び／又は製剤化することができる。したがって、組み合わせ治療は、全体として、互いに独立しても販売される、完全に別個の薬学的剤形又は薬学的組成物であり得る。実施形態では、それらの組み合わせ使用のための取扱説明書は、（i）医師へのリリース前に（例えば、第1の治療剤及び他の治療剤を含む「パーツのキット」の場合）；（ii）投与直前に医師自身により（又は、医師の指導の下で）；（iii）医師又は医療スタッフにより患者自身に提供される。

20

【0116】

【0223】 一実施例では、単回ボラス用量が投与され得る。別の例では、いくつかの分割用量が経時的に投与され得る。さらに別の例では、治療状況の緊急性によって示されるように、用量が比例的に減少又は増加され得る。本明細書で使用される場合、単位剤形は、哺乳動物対象を治療するための一体型剤形として適した、物理的に別個の単位を指す。各単位は、所望の治療効果を生むように計算された所定量の活性化化合物を含有し得る。いくつかの実施形態では、本開示の単位剤形は、活性化化合物特有の特徴及び達成されるべき特定の治療又は予防効果によって決定され、それに直接依存する。

30

【0117】

【0224】 いくつかの実施形態では、キットは、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩及びペムブロリズマブを使用して、対象における癌を治療するか若しくは進行を遅延させるか、又は癌を有する対象の免疫機能を強化するための取扱説明書を含む、添付文書を含む。いくつかの実施形態では、キットは、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩及びペムブロリズマブ、並びに対象における癌を治療するか若しくは進行を遅延させるか、又は癌を有する対象の免疫機能を強化するための、これらの使用のための取扱説明書を含む、添付文書を含む。いくつかの実施形態では、キットは、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩及びペムブロリズマブ、並びに対象における癌を治療するか若しくは進行を遅延させるか、又は癌を有する対象の免疫機能を強化するための、これらの使用のための取扱説明書を含む、添付文書を含む。

40

【0118】

【0225】 いくつかの実施形態では、キットは、ボトル、バイアル（例えば、二重チャンバーバイアル）、シリンジ（一重又は二重チャンバーシリンジなど）及び試験管を含むがこれらに限定されない容器を含む。容器は、ガラス又はプラスチックなどの様々な材料

50

から形成され得る。いくつかの実施形態では、キットは、ラベル（例えば、容器上又は容器に付随）又は添付文書を含み得る。ラベル又は添付文書は、そこに含まれる化合物が、対象における癌の治療若しくは進行の遅延、又は癌を有する対象の免疫機能の強化に有用であり得るか又はそれが意図され得ることを示し得る。キットは、他の緩衝剤、希釈剤、フィルター、針、及びシリンジを含む、商業的観点及び使用者の観点から望ましい他の材料をさらに含んでもよい。

【0119】

結果

【0226】 前立腺癌（例えば、SCNC、NEPC、tNEPC、CrPC、mCrPC）を患っている患者は、本明細書に開示される治療レジメンに従って、0.3mgの1日2回用量のタラボスタット又はその薬学的に許容される塩及び有効量のペムブロリズマブを投与され、好ましくは、少なくとも1つの癌の徴候の改善を経験する。いくつかの実施形態では、改善は、測定可能な腫瘍病変の量及び／又はサイズの減少によって測定され得る。別の実施形態では、病変は、X線又はCT又はMRIスキャンを使用して測定することができる。別の実施形態では、細胞診又は組織診を使用して、治療に対する応答性を評価することができる。別の実施形態では、無増悪生存期間及び／又は全生存期間の延長が、前立腺癌（例えば、SCNC、NEPC、tNEPC、CrPC）を患っている患者に提供され得る。別の実施形態では、無増悪生存期間及び／又は全生存期間の延長が、進行性固形癌を患っている患者に提供され得る。

10

【0120】

【0227】 いくつかの実施形態では、抗腫瘍応答は、腫瘍特異的応答、臨床応答、腫瘍サイズ／体積の減少、腫瘍特異的バイオマーカーの減少、抗腫瘍サイトカインの増加、又はこれらの組み合わせである。

20

【0121】

【0228】 いくつかの実施形態では、臨床応答は、腫瘍増殖の減少及び／又は腫瘍サイズの減少である。いくつかの実施形態では、抗腫瘍免疫応答を開始、維持又は強化することは、癌の治療のためのものである。

【0122】

【0229】 いくつかの実施形態では、抗腫瘍応答は、腫瘍増殖の阻害、腫瘍細胞死の誘導、腫瘍退縮、腫瘍の除去、又は腫瘍再発、腫瘍増殖若しくは腫瘍拡大の防止若しくは遅延である。

30

【0123】

【0230】 いくつかの実施形態では、抗腫瘍応答は、転移の減少、転移の遅延、又は転移の予防である。いくつかの実施形態では、抗腫瘍応答は転移の予防である。

【0124】

【0231】 いくつかの実施形態では、腫瘍応答は、腫瘍細胞の数の減少である。いくつかの実施形態では、腫瘍応答は腫瘍増殖速度の低下である。いくつかの実施形態では、腫瘍応答は、ジペプチジルペプチダーゼ酵素活性の遮断である。いくつかの実施形態では、腫瘍応答は、炎症誘発性サイトカイン応答及び細胞毒性T細胞応答の誘導である。

【0125】

【0232】 本明細書に記載の治療レジメンは、約10%超、約20%超、約21%超、約22%超、約23%超、約24%超、約25%超、約26%超、約27%超、約28%超、約29%超、約30%超、約31%超、約32%超、約33%超、約34%超、約35%超、約36%超、約37%超、約38%超、約39%超、約40%超、約41%超、約42%超、約43%超、約44%超、約45%超、約46%超、約47%超、約48%超、約49%超、約50%超、約51%超、約52%超、約53%超、約54%超、約55%超、約56%超、約57%超、約58%超、約59%超、約60%超、約61%超、約62%超、約63%超、約64%超、約65%超、約66%超、約67%超、約68%超、約69%超、約70%超、約71%超、約72%超、約73%超、約74%超、約75%超、約76%超、約77%超、約78%超、約79%超、約80%超、約81%超、約82%超、

40

50

超、約 83% 超、約 84% 超、約 85% 超、約 86% 超、約 87% 超、約 88% 超、約 89% 超、約 90% 超、約 91% 超、約 92% 超、約 93% 超、約 94% 超、約 95% 超、約 96% 超、約 97% 超、約 98% 超、約 99% 超、最大約 100% の腫瘍サイズの抑制をもたらし得る。

【0126】

〔0233〕 いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるレジメン及び方法は、1日～2年（例えば、1日～22ヶ月、1日～20ヶ月、1日～18ヶ月、1日～16ヶ月、1日～14ヶ月、1日～12ヶ月、1日～10ヶ月、1日～9ヶ月、1日～8ヶ月、1日～7ヶ月、1日～6ヶ月、1日～5ヶ月、1日～4ヶ月、1日～3ヶ月、1日～2ヶ月、1日～1ヶ月、1週間～2年、1週間～22ヶ月、1週間～20ヶ月、1週間～18ヶ月、1週間～16ヶ月、1週間～14ヶ月、1週間～12ヶ月、1週間～10ヶ月、1週間～9ヶ月、1週間～8ヶ月、1週間～7ヶ月、1週間～6ヶ月、1週間～5ヶ月、1週間～4ヶ月、1週間～3ヶ月、1週間～2ヶ月、1週間～1ヶ月、2週間～2年、2週間～22ヶ月、2週間～20ヶ月、2週間～18ヶ月、2週間～16ヶ月、2週間～14ヶ月、2週間～12ヶ月、2週間～10ヶ月、2週間～9ヶ月、2週間～8ヶ月、2週間～7ヶ月、2週間～6ヶ月、2週間～5ヶ月、2週間～4ヶ月、2週間～3ヶ月、2週間～2ヶ月、2週間～1ヶ月、1ヶ月～2年、1ヶ月～22ヶ月、1ヶ月～20ヶ月、1ヶ月～18ヶ月、1ヶ月～16ヶ月、1ヶ月～14ヶ月、1ヶ月～12ヶ月、1ヶ月～10ヶ月、1ヶ月～9ヶ月、1ヶ月～8ヶ月、1ヶ月～7ヶ月、1ヶ月～6ヶ月、1ヶ月～5ヶ月、1ヶ月～4ヶ月、1ヶ月～3ヶ月、1ヶ月～2ヶ月、2ヶ月～2年、2ヶ月～22ヶ月、2ヶ月～20ヶ月、2ヶ月～18ヶ月、2ヶ月～16ヶ月、2ヶ月～14ヶ月、2ヶ月～12ヶ月、2ヶ月～10ヶ月、2ヶ月～9ヶ月、2ヶ月～8ヶ月、2ヶ月～7ヶ月、2ヶ月～6ヶ月、又は2ヶ月～5ヶ月、2ヶ月～4ヶ月、3ヶ月～2年、3ヶ月～22ヶ月、3ヶ月～20ヶ月、3ヶ月～18ヶ月、3ヶ月～16ヶ月、3ヶ月～14ヶ月、3ヶ月～12ヶ月、3ヶ月～10ヶ月、3ヶ月～8ヶ月、3ヶ月～6ヶ月、4ヶ月～2年、4ヶ月～22ヶ月、4ヶ月～20ヶ月、4ヶ月～18ヶ月、4ヶ月～16ヶ月、4ヶ月～14ヶ月、4ヶ月～12ヶ月、4ヶ月～10ヶ月、4ヶ月～8ヶ月、4ヶ月～6ヶ月、6ヶ月～2年、6ヶ月～22ヶ月、6ヶ月～20ヶ月、6ヶ月～18ヶ月、6ヶ月～16ヶ月、6ヶ月～14ヶ月、6ヶ月～12ヶ月、6ヶ月～10ヶ月、又は6ヶ月～8ヶ月）の期間の組み合わせ療法による治療後に、患者の1つ以上の固形腫瘍の体積を（例えば、治療前の患者の1つ以上の固形腫瘍のサイズと比較して）1%～99%（例えば、1%～98%、1%～95%、1%～90%、1%～85%、1%～80%、1%～75%、1%～70%、1%～65%、1%～60%、1%～55%、1%～50%、1%～45%、1%～40%、1%～35%、1%～30%、1%～25%、1%～20%、1%～15%、1%～10%、1%～5%、2%～99%、2%～95%、2%～90%、2%～85%、2%～80%、2%～75%、2%～70%、2%～65%、2%～60%、2%～55%、2%～50%、2%～45%、2%～40%、2%～35%、2%～30%、2%～25%、2%～20%、2%～15%、2%～10%、2%～5%、4%～99%、4%～95%、4%～90%、4%～85%、4%～80%、4%～75%、4%～70%、4%～65%、4%～60%、4%～55%、4%～50%、4%～45%、4%～40%、4%～35%、4%～30%、4%～25%、4%～20%、4%～15%、4%～10%、6%～99%、6%～95%、6%～90%、6%～85%、6%～80%、6%～75%、6%～70%、6%～65%、6%～60%、6%～55%、6%～50%、6%～45%、6%～40%、6%～35%、6%～30%、6%～25%、6%～20%、6%～15%、6%～10%、8%～99%、8%～95%、8%～90%、8%～85%、8%～80%、8%～75%、8%～70%、8%～65%、8%～60%、8%～55%、8%～50%、8%～45%、8%～40%、8%～35%、8%～30%、8%～25%、8%～20%、8%～15%、10%～99%、10%～95%、10%～90%、10%～85%、10%～80%、10%～75%、10%～70%、10%～65%、10%～60%、10%～55%、10%～50%、10

10

20

30

40

50

%～45%、10%～40%、10%～35%、10%～30%、10%～25%、10%～20%、10%～15%、15%～99%、15%～95%、15%～90%、15%～85%、15%～80%、15%～75%、15%～70%、15%～65%、15%～60%、15%～55%、15%～50%、15%～45%、15%～40%、15%～35%、15%～30%、15%～25%、15%～20%、20%～99%、20%～95%、20%～90%、20%～85%、20%～80%、20%～75%、20%～70%、20%～65%、20%～60%、20%～55%、20%～50%、20%～45%、20%～40%、20%～35%、20%～30%、20%～25%、25%～99%、25%～95%、25%～90%、25%～85%、25%～80%、25%～75%、25%～70%、25%～65%、25%～60%、25%～55%、25%～50%、25%～45%、25%～40%、25%～35%、25%～30%、30%～99%、30%～95%、30%～90%、30%～85%、30%～80%、30%～75%、30%～70%、30%～65%、30%～60%、30%～55%、30%～50%、30%～45%、30%～40%、30%～35%、35%～99%、35%～95%、35%～90%、35%～85%、35%～80%、35%～75%、35%～70%、35%～65%、35%～60%、35%～55%、35%～50%、35%～45%、35%～40%、40%～99%、40%～95%、40%～90%、40%～85%、40%～80%、40%～75%、40%～70%、40%～65%、40%～60%、40%～55%、40%～50%、40%～45%、45%～99%、45%～95%、45%～90%、45%～85%、45%～80%、45%～75%、45%～70%、45%～65%、45%～60%、45%～55%、45%～50%、50%～99%、50%～95%、50%～90%、50%～85%、50%～80%、50%～75%、50%～70%、50%～65%、50%～60%、50%～55%、50%～50%、55%～99%、55%～95%、55%～90%、55%～85%、55%～80%、55%～75%、55%～70%、55%～65%、55%～60%、60%～99%、60%～95%、60%～90%、60%～85%、60%～80%、60%～75%、60%～70%、60%～65%、60%～60%、60%～55%、60%～50%、60%～45%、60%～40%、60%～35%、60%～30%、60%～25%、60%～20%、60%～15%、60%～10%、60%～5%、65%～99%、65%～95%、65%～90%、65%～85%、65%～80%、65%～75%、65%～70%、65%～65%、65%～60%、65%～55%、65%～50%、65%～45%、65%～40%、65%～35%、65%～30%、65%～25%、65%～20%、65%～15%、65%～10%、65%～5%、70%～99%、70%～95%、70%～90%、70%～85%、70%～80%、70%～75%、70%～70%、70%～65%、70%～60%、70%～55%、70%～50%、70%～45%、70%～40%、70%～35%、70%～30%、70%～25%、70%～20%、70%～15%、70%～10%、70%～5%、75%～99%、75%～95%、75%～90%、75%～85%、75%～80%、75%～75%、75%～70%、75%～65%、75%～60%、75%～55%、75%～50%、75%～45%、75%～40%、75%～35%、75%～30%、75%～25%、75%～20%、75%～15%、75%～10%、75%～5%、80%～99%、80%～95%、80%～90%、80%～85%、80%～80%、80%～75%、80%～70%、80%～65%、80%～60%、80%～55%、80%～50%、80%～45%、80%～40%、80%～35%、80%～30%、80%～25%、80%～20%、80%～15%、80%～10%、80%～5%、85%～99%、85%～95%、85%～90%、85%～85%、85%～80%、85%～75%、85%～70%、85%～65%、85%～60%、85%～55%、85%～50%、85%～45%、85%～40%、85%～35%、85%～30%、85%～25%、85%～20%、85%～15%、85%～10%、85%～5%、又は95%～100%)減少させることができる。

【0127】

【0234】いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるレジメン又は方法は、前立腺癌(例えば、SCNC、NEPC、tNEPC、CrPC、mCrPC及び腺癌)を有する患者において、転移を発症するリスク又はさらなる転移を発症するリスクの1%～99%(例えば、1%～98%、1%～95%、1%～90%、1%～85%、1%～80%、1%～75%、1%～70%、1%～65%、1%～60%、1%～55%、1%～50%、1%～45%、1%～40%、1%～35%、1%～30%、1%～25%、1%～20%、1%～15%、1%～10%、1%～5%、2%～99%、2%～95%、2%～90%、2%～85%、2%～80%、2%～75%、2%～70%、2%～65%、2%～60%、2%～55%、2%～50%、2%～45%、2%～40%、2%～35%、2%～30%、2%～25%、2%～20%、2%～15%、2%～10%、2%～5%、4%～99%、4%～95%、4%～90%、4%～85%、4%～80%、4%～75%、4%～70%、4%～65%、4%～60%、4%～55%、4%～50%、4%～45%、4%～40%、4%～35%、4%～30%、4%～25%、4%～20%、4%～15%、4%～10%、6%～99%、6%～95%、6%～90%、6%～85%、6%～80%、6%～75%、6%～70%、6%～65%、6%～60%、6

%～55%、6%～50%、6%～45%、6%～40%、6%～35%、6%～30%、6%～25%、6%～20%、6%～15%、6%～10%、8%～99%、8%～95%、8%～90%、8%～85%、8%～80%、8%～75%、8%～70%、8%～65%、8%～60%、8%～55%、8%～50%、8%～45%、8%～40%、8%～35%、8%～30%、8%～25%、8%～20%、8%～15%、10%～99%、10%～95%、10%～90%、10%～85%、10%～80%、10%～75%、10%～70%、10%～65%、10%～60%、10%～55%、10%～50%、10%～45%、10%～40%、10%～35%、10%～30%、10%～25%、10%～20%、10%～15%、15%～99%、15%～95%、15%～90%、15%～85%、15%～80%、15%～75%、15%～70%、15%～65%、15%～60%、15%～55%、15%～50%、15%～45%、15%～40%、15%～35%、15%～30%、15%～25%、15%～20%、20%～99%、20%～95%、20%～90%、20%～85%、20%～80%、20%～75%、20%～70%、20%～65%、20%～60%、20%～55%、20%～50%、20%～45%、20%～40%、20%～35%、20%～30%、20%～25%、25%～99%、25%～95%、25%～90%、25%～85%、25%～80%、25%～75%、25%～70%、25%～65%、25%～60%、25%～55%、25%～50%、25%～45%、25%～40%、25%～35%、25%～30%、30%～99%、30%～95%、30%～90%、30%～85%、30%～80%、30%～75%、30%～70%、30%～65%、30%～60%、30%～55%、30%～50%、30%～45%、30%～40%、30%～35%、35%～99%、35%～95%、35%～90%、35%～85%、35%～80%、35%～75%、35%～70%、35%～65%、35%～60%、35%～55%、35%～50%、35%～45%、35%～40%、40%～99%、40%～95%、40%～90%、40%～85%、40%～80%、40%～75%、40%～70%、40%～65%、40%～60%、40%～55%、40%～50%、40%～45%、45%～99%、45%～95%、45%～90%、45%～85%、45%～80%、45%～75%、45%～70%、45%～65%、45%～60%、45%～55%、45%～50%、45%～45%、50%～99%、50%～95%、50%～90%、50%～85%、50%～80%、50%～75%、50%～70%、50%～65%、50%～60%、50%～55%、50%～50%、50%～45%、55%～99%、55%～95%、55%～90%、55%～85%、55%～80%、55%～75%、55%～70%、55%～65%、55%～60%、55%～55%、55%～50%、55%～45%、55%～40%、55%～35%、55%～30%、55%～25%、55%～20%、55%～15%、55%～10%、55%～5%、60%～99%、60%～95%、60%～90%、60%～85%、60%～80%、60%～75%、60%～70%、60%～65%、60%～60%、60%～55%、60%～50%、60%～45%、60%～40%、60%～35%、60%～30%、60%～25%、60%～20%、60%～15%、60%～10%、60%～5%、70%～99%、70%～95%、70%～90%、70%～85%、70%～80%、70%～75%、70%～70%、70%～65%、70%～60%、70%～55%、70%～50%、70%～45%、70%～40%、70%～35%、70%～30%、70%～25%、70%～20%、70%～15%、70%～10%、70%～5%、75%～99%、75%～95%、75%～90%、75%～85%、75%～80%、75%～75%、75%～70%、75%～65%、75%～60%、75%～55%、75%～50%、75%～45%、75%～40%、75%～35%、75%～30%、75%～25%、75%～20%、75%～15%、75%～10%、75%～5%、80%～99%、80%～95%、80%～90%、80%～85%、80%～80%、80%～75%、80%～70%、80%～65%、80%～60%、80%～55%、80%～50%、80%～45%、80%～40%、80%～35%、80%～30%、80%～25%、80%～20%、80%～15%、80%～10%、80%～5%、85%～99%、85%～95%、85%～90%、85%～85%、85%～80%、85%～75%、85%～70%、85%～65%、85%～60%、85%～55%、85%～50%、85%～45%、85%～40%、85%～35%、85%～30%、85%～25%、85%～20%、85%～15%、85%～10%、85%～5%、又は95%～100%）の低減を提供することができる。

【0128】

【0235】いくつかの実施形態では、本明細書に記載の治療レジメン又は方法は、（例えば、同様の癌を有し、異なる治療を受けた患者又は治療を受けていない患者と比較して）患者の生存期間の延長（例えば、1%～400%、1%～380%、1%～360%、1%～340%、1%～320%、1%～300%、1%～280%、1%～260%、1%～240%、1%～220%、1%～200%、1%～180%、1%～160%、1%～140%、1%～120%、1%～100%、1%～95%、1%～90%、1%～85%、1%～80%、1%～75%、1%～70%、1%～65%、1%～60%、1%～55%、1%～50%、1%～45%、1%～40%、1%～35%、1%～30%

%、1%～25%、1%～20%、1%～15%、1%～10%、1%～5%、5%～400%、5%～380%、5%～360%、5%～340%、5%～320%、5%～300%、5%～280%、5%～260%、5%～240%、5%～220%、5%～200%、5%～180%、5%～160%、5%～140%、5%～120%、5%～100%、5%～90%、5%～80%、5%～70%、5%～60%、5%～50%、5%～40%、5%～30%、5%～20%、5%～10%、10%～400%、10%～380%、10%～360%、10%～340%、10%～320%、10%～300%、10%～280%、10%～260%、10%～240%、10%～220%、10%～200%、10%～180%、10%～160%、10%～140%、10%～120%、10%～100%、10%～90%、10%～80%、10%～70%、10%～60%、10%～50%、10%～40%、10%～30%、10%～20%、20%～400%、20%～380%、20%～360%、20%～340%、20%～320%、20%～300%、20%～280%、20%～260%、20%～240%、20%～220%、20%～200%、20%～180%、20%～160%、20%～140%、20%～120%、20%～100%、20%～90%、20%～80%、20%～70%、20%～60%、20%～50%、20%～40%、20%～30%、30%～400%、30%～380%、30%～360%、30%～340%、30%～320%、30%～300%、30%～280%、30%～260%、30%～240%、30%～220%、30%～200%、30%～180%、30%～160%、30%～140%、30%～120%、30%～100%、30%～90%、30%～80%、30%～70%、30%～60%、30%～50%、30%～40%、40%～400%、40%～380%、40%～360%、40%～340%、40%～320%、40%～300%、40%～280%、40%～260%、40%～240%、40%～220%、40%～200%、40%～180%、40%～160%、40%～140%、40%～120%、40%～100%、40%～90%、40%～80%、40%～70%、40%～60%、40%～50%、50%～400%、50%～380%、50%～360%、50%～340%、50%～320%、50%～300%、50%～280%、50%～260%、50%～240%、50%～220%、50%～200%、50%～180%、50%～160%、50%～140%、50%～120%、50%～100%、50%～90%、50%～80%、50%～70%、50%～60%、60%～400%、60%～380%、60%～360%、60%～340%、60%～320%、60%～300%、60%～280%、60%～260%、60%～240%、60%～220%、60%～200%、60%～180%、60%～160%、60%～140%、60%～120%、60%～100%、60%～90%、60%～80%、60%～70%、70%～400%、70%～380%、70%～360%、70%～340%、70%～320%、70%～300%、70%～280%、70%～260%、70%～240%、70%～220%、70%～200%、70%～180%、70%～160%、70%～140%、70%～120%、70%～100%、70%～90%、70%～80%、80%～400%、80%～380%、80%～360%、80%～340%、80%～320%、80%～300%、80%～280%、80%～260%、80%～240%、80%～220%、80%～200%、80%～180%、80%～160%、80%～140%、80%～120%、80%～100%、80%～90%、90%～400%、90%～380%、90%～360%、90%～340%、90%～320%、90%～300%、90%～280%、90%～260%、90%～240%、90%～220%、90%～200%、90%～180%、90%～160%、90%～140%、90%～120%、90%～100%、100%～400%、100%～380%、100%～360%、100%～340%、100%～320%、100%～300%、100%～280%、100%～260%、100%～240%、100%～220%、100%～200%、100%～180%、100%～160%、100%～140%、100%～120%、120%～400%、120%～380%、120%～360%、120%～340%、120%～320%、120%～300%、120%～280%、120%～260%、120%～240%、120%～220%、120%～200%、120%～180%、120%～160%、120%～140%、120%～120%	10
	20
	30
	40
	50

20

30

40

50

ばならない。

【0134】

【0241】 本明細書で使用される「部分応答」という用語は、ベースライン合計直径を基準として、標的病変の直径の合計の少なくとも30%の減少を指す。

【0135】

【0242】 本明細書で使用される「安定疾患」という用語は、研究における最小合計直径を基準として、PRと認定されるのに十分なベースライン研究からの収縮も、PDと認定されるのに十分な増加もないことを指す。本明細書で使用される「進行性疾患」という用語は、研究における最小の合計（これは、研究における最小の合計である場合、ベースラインの合計を含む）を基準として、標的病変の直径の合計の少なくとも20%の増加を指す。20%の相対的な増加に加え、合計は少なくとも5mmの絶対的な増加も示さなければならない。（注記：1つ以上の新しい病変の出現も進行と見なされる）。

10

【0136】

【0243】 別の実施形態では、治療レジメンに従って投与された進行性固形腫瘍を患っている患者は、RECIST 1.1によって測定される完全若しくは部分疾患応答又はそれより良好な応答を達成する。

【0137】

【0244】 別の実施形態では、治療レジメンに従って投与された進行性固形腫瘍を患っている患者は、RECIST 1.1によって測定される完全応答又はそれより良好な応答を達成する。

20

【0138】

【0245】 別の態様では、対象は、0.6mgの1日用量のタラボスタットを単回投与された同じ癌を有する対象と比較して、少ない治療関連有害事象（TRAE）を経験する。本発明の範囲内で企図されるTRAEは、当業者には容易に明らかであり、低血圧、めまい（dizziness）、頭痛、失神、呼吸困難、寒気、発熱、倦怠感、脱力感、浮腫／末梢のむくみ、血液量減少、低体温、疲労、悪心、嘔吐、発汗、紅潮、片頭痛、下痢、便秘、脱毛症、咽頭炎、胸痛、食欲不振、体重増加、体重減少、めまい（vertigo）、失神、結膜炎、かすみ目、蒼白、掻痒、発疹、膈真菌症、高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症、嘔声、呼吸困難、無酸素症、深部静脈血栓症、上気道感染症、血便、めまい（dizziness）、悪寒、敗血症、疼痛、好酸球増加症、脱水症、電解質平衡異常、関節痛、横紋筋融解症、筋肉痛、便秘、低カルシウム血症、好中球減少症、発熱性好中球減少症、貧血、白血球減少症、汎血球減少症、リンパ球減少症、傾眠、不眠症、鼻血、消化不良、味覚異常、血小板減少症、末梢性チアノーゼ、血液量減少性ショック、呼吸不全、咳、肺炎、心タンポナーデ、アシドーシス、腎不全及び心停止を含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、対象はTRAEを経験しない。

30

【0139】

【0246】 いくつかの実施形態では、対象は、治療の約12週目までにベースラインから約50%以上の前立腺特異的抗原（PSA）の低下を達成する。例えば、対象は、治療の12週目までにベースラインから約50%、約51%、約52%、約53%、約54%、約55%、約56%、約57%、約58%、約59%、約60%、約61%、約62%、約63%、約64%、約65%、約66%、約67%、約68%、約69%、約70%、約71%、約72%、約73%、約74%、約75%、約76%、約77%、約78%、約79%、約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、又は約100%のPSAの低下を達成する。ベースラインからの約50%以上のPSAの低下は、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約7週間、約8週間、約9週間、約10週間、約11週間、又は約12週間以内に発生し得る。

40

【0140】

【0247】 いくつかの実施形態では、対象は、タラボスタットの1日用量0.6mgを

50

単回投与された対象と比較して、炎症誘発性サイトカインの増加を経験する。本発明の範囲内で企図される炎症誘発性サイトカインは、当業者には容易に明らかであり、IL-6、IL-8、IL-18、IFN- γ 、及びIL-1 β を含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、炎症誘発性サイトカインは、IL-18及びIFN- γ の1つ以上である。いくつかの実施形態では、サイトカインの最大増加は、連続投与の14日目に観察される。

【0141】

【0248】 いくつかの実施形態では、本明細書に開示される治療レジメンに従って、治療サイクルの1日以上0.3mgの1日2回用量のタラボスタット又はその薬学的に許容される塩、及び治療サイクルの1日目に有効量のペムブロリズマブを投与された、前立腺癌（例えば、SCNC、NEPC、tNEPC、CrPC、腺癌）を患っている患者は、腫瘍の収縮及び／又は増殖速度の低下、すなわち腫瘍増殖の抑制を経験し得る。別の実施形態では、望ましくない細胞増殖が低下又は阻害され得る。

10

【0142】

【0249】 いくつかの実施形態では、本明細書に開示される治療レジメンに従って、治療サイクルの1日以上0.3mgの1日2回用量のタラボスタット又はその薬学的に許容される塩、及び治療サイクルの1日目に有効量のペムブロリズマブを投与された、進行性固形癌を患っている患者は、腫瘍の収縮及び／又は増殖速度の低下、すなわち腫瘍増殖の抑制を経験し得る。別の実施形態では、望ましくない細胞増殖が低下又は阻害され得る。

20

【0143】

【0250】 「進行性固形癌」という用語は、利用可能な治療法では治癒が期待されない癌を指す。進行癌の治療の目的は、可能な限り長く疾患を制御することである。

【0144】

【0251】 さらに別の実施形態では、本明細書に開示される治療レジメンに従って、治療サイクルの1日以上0.3mgの1日2回用量のタラボスタット又はその薬学的に許容される塩、及び治療サイクルの1日目に約200mgのペムブロリズマブを投与された、前立腺癌（例えば、SCNC、NEPC、tNEPC、CrPC、腺癌）を患っている患者において、以下のうちの1つ以上が発生し得る：腫瘍細胞数が減少し得る；腫瘍サイズが減少し得る；癌細胞の末梢器官への浸潤が阻害、遅延、低速化、又は停止され得る；腫瘍転移が低速化又は阻害され得る；腫瘍増殖が阻害され得る；腫瘍の再発が予防又は遅延され得る；癌に関連する1つ以上の症状が緩和され得る。

30

【0145】

【0252】 いくつかの実施形態では、進行性固形癌を患っている患者は、タラボスタット及びペムブロリズマブの投与後に、以下のうちの1つ以上を経験し得る：腫瘍細胞数が減少し得る；腫瘍サイズが減少し得る；癌細胞の末梢器官への浸潤が阻害、遅延、低速化、又は停止され得る；腫瘍転移が低速化又は阻害され得る；腫瘍増殖が阻害され得る；腫瘍の再発が予防又は遅延され得る；癌に関連する1つ以上の症状が緩和され得る。

【0146】

【0253】 いくつかの実施形態では、本明細書に開示される治療レジメンに従って、治療サイクルの1日以上、0.3mgの1日2回用量のタラボスタット又はその薬学的に許容される塩、及び治療サイクルの1日目に約200mgのペムブロリズマブを投与された、前立腺癌（例えば、SCNC、NEPC、tNEPC、CrPC、腺癌）を患っている患者は、腫瘍サイズの減少、経時的に現れる転移性病変の数の低下、完全寛解、部分寛解、又は安定疾患からなる群から選択される少なくとも1つの治療効果を示し得る。

40

【0147】

【0254】 いくつかの実施形態では、本明細書に開示される治療レジメンに従って、治療サイクルの1日以上0.3mgの1日2回用量のタラボスタット又はその薬学的に許容される塩、及び治療サイクルの1日目に約200mgのペムブロリズマブを投与された、1つ以上の固形癌（進行性固形癌）を患っている患者は、腫瘍サイズの減少、経時的に現れる転移性病変の数の低下、完全応答、部分応答、又は安定疾患からなる群から選択され

50

る少なくとも1つの治療効果を示し得る。

【0148】

【0255】 いくつかの実施形態では、本明細書の治療レジメンは、タラボスタット若しくはその薬学的に許容される塩、又はペムブロリズマブのみによって達成されるものよりも良好な、類似の臨床的利益評価（ $CBR = CR + PR + SD \geq 6$ ヶ月）を生じ得る。

【0149】

【0256】 いくつかの実施形態では、本開示の治療レジメンを使用して達成される臨床的利益評価の改善は、タラボスタット又はペムブロリズマブのみを使用する治療と比較して、約20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%又はそれ以上であり得る。

【0150】

【0257】 いくつかの実施形態では、本開示の治療レジメンは、タラボスタット若しくはその薬学的に許容される塩、又はペムブロリズマブのみの投与と比較して、プライミング、活性化、増殖、及び／又は細胞溶解活性が強化した対象で、CD8+T細胞を生じ得る。

【0151】

【0258】 いくつかの実施形態では、CD4+及び／又はCD8+T細胞の数は、本明細書に記載の治療レジメンに従って、組み合わせの投与前と比較して上昇している。

【0152】

【0259】 いくつかの実施形態では、活性化されたCD4+及び／又はCD8+T細胞は、CD4+及び／又はCD8+T細胞を産生する γ -IFN+、及び／又は本明細書に記載の治療レジメンによる組み合わせの投与前と比べて強化された細胞溶解活性によって特徴付けられる。

【0153】

【0260】 いくつかの実施形態では、CD4+及び／又はCD8+T細胞は、G-CSF、MCP-1、エオタキシン、IFN- γ 、KC、TNF- α 、及びインターロイキン（IL-5、IL-6、IL-1 β 、IL-12p70、IL18）からなる群から選択されるサイトカインの放出の増加を示す。

【0154】

【0261】 いくつかの実施形態では、CD4+及び／又はCD8+T細胞は、エフェクターメモリーT細胞である。いくつかの実施形態では、CD4+及び／又はCD8+エフェクターメモリーT細胞は、 γ -IFN+産生CD4+及び／又はCD8+T細胞、及び／又は細胞溶解活性の強化を特徴とする。

【0155】

【0262】 いくつかの実施形態では、対象におけるサイトカインIL-18及び／又はケモカインGM-CSF、G-CSFの血清濃度は、本明細書に記載される治療レジメンに従って使用される場合、単剤投与と比較して、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩とペムブロリズマブの組み合わせの存在下で増加する。

【0156】

【0263】 いくつかの実施形態では、タラボスタット又はペムブロリズマブのみの投与と比較した場合、癌は、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩とペムブロリズマブの組み合わせが本明細書に記載の治療レジメンに従って使用されるときに、T細胞浸潤のレベルが上昇する。

【0157】

【0264】 いくつかの実施形態では、タラボスタット若しくはその薬学的に許容される塩又はペムブロリズマブのみの投与と比較した場合、癌は、本明細書に記載の治療レジメンに従って使用されるとき、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩とペムブロリズマブの組み合わせの存在下で、T制御性細胞のレベルが抑制される／低下する。いくつかの実施形態では、タラボスタット若しくはその薬学的に許容される塩又はペムブロリズマブのみの投与と比較した場合、癌は、本明細書に記載の治療レジメンに従って使用され

10

20

30

40

50

るとき、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩とペムブロリズマブの組み合わせの存在下で、NK細胞及びマクロファージのレベルが増加する。

【0158】

【0265】 標的病変に関して、本明細書に記載の治療レジメンに対する応答には、以下が含まれ得る：完全応答（CR）、部分応答（PR）、進行性疾患（PD）、安定疾患（SD）、免疫関連完全応答（irCR）、免疫関連部分応答（irPR）、免疫関連進行性疾患（irPD）及び免疫関連安定疾患（irSD）。

【0159】

【0266】 非標的病変に関して、本明細書に記載の治療レジメンに対する応答には、以下が含まれ得る：完全応答（CR）、進行性疾患（PD）、免疫関連完全応答（irCR）及び免疫関連進行性疾患（irPD）。

10

【0160】

【0267】 一実施形態では、治療される患者は、完全応答（CR）、部分応答（PR）、安定疾患（SD）、免疫関連完全疾患（irCR）、免疫関連部分応答（irPR）、又は免疫関連安定疾患（irSD）を示す。別の実施形態では、治療された患者は、腫瘍の収縮及び／又は増殖速度の低下、すなわち腫瘍増殖の抑制を経験する。別の実施形態では、望ましくない細胞増殖が減少又は阻害される。さらに他の実施形態では、以下のうちの1つ以上が生じ得る：腫瘍細胞数が減少し得る；腫瘍サイズが減少し得る；癌細胞の末梢器官への浸潤が阻害、遅延、低速化、又は停止され得る；腫瘍転移が低速化又は阻害され得る；腫瘍増殖が阻害され得る；腫瘍の再発が予防又は遅延され得る；癌に関連する1つ以上の症状がある程度軽減され得る。

20

【0161】

【0268】 腫瘍応答評価は、次のRECIST定義を使用して実行される。

【0162】

【0269】 本明細書で使用される「測定可能な疾患」という用語は、少なくとも1つの測定可能な病変の存在を指す。測定可能な病変は、少なくとも1次元（記録される測定面の最長直径）で正確に測定され、最小サイズが次のとおりでなくてはならない：

- ・CTスキャンで10mm（CTスキャンのスライス厚5mm以下）。
- ・臨床検査による10mmキャリパー測定（キャリパーで正確に測定できない病変は、測定不能として記録する必要がある）。
- ・胸部X線で20mm。

30

【0163】

【0270】 「悪性リンパ節」という用語は、CTスキャンで評価したときのリンパ節の短軸が15mm以上である場合に、病理学的に拡大し、測定可能であると定義される（CTスキャンのスライス厚は5mm以下であることが推奨される）。ベースライン時及びフォローアップでは、短軸のみが測定され、フォローされた。

【0164】

【0271】 測定不能な病変は、小病変（最長直径が10mm未満、又は短軸が10mm以上15mm未満の病理学的リンパ節）を含む他の全ての病変、及び測定不能な病変であった。

40

【0165】

【0272】 「標的病変」という用語は、ベースラインに2つ以上の病変が存在する場合、関連する全ての器官を代表する最大5つまでの全ての病変が標的病変として識別されることを指す。病理学的リンパ節を含む他の全ての病変は「非標的病変」として識別され、ベースラインでも記録される。

【0166】

【0273】 全応答の期間は、CR／PR（最初に記録された方）の測定基準が最初に満たされた時点から、再発又はPDが客観的に記録された最初の日まで測定される（研究で記録された最小の測定値をPDの参照として使用）。

【0167】

50

【0274】 全CRの期間は、CRの測定基準が最初に満たされた時点から、再発性疾患が客観的に記録された最初の日まで測定される。

【0168】

【0275】 安定疾患は、治療開始から進行の基準が満たされるまで測定され、研究の最小合計を参照として取った（ベースライン合計が最小の場合、これはPDの計算の参照であった）。

【0169】

【0276】 非標的病変の評価では、以下の基準の定義を使用して腫瘍応答を決定した：

【0170】

【0277】 本明細書で使用される「完全応答」又は（CR）という用語は、全ての非標的病変の消失及び腫瘍マーカーレベルの正常化を指す。全てのリンパ節のサイズは、非病理的でなければならない（＜10mm短軸）。

【0171】

【0278】 本明細書で使用される「非CR／非PD」という用語は、1つ以上の非標的病変の持続及び／又は正常限界を超える腫瘍マーカーレベルの維持を指す。本明細書で使用する「進行性疾患」という用語は、既存の非標的病変の明白な進行を指す。

【0172】

【0279】 本明細書で使用される「明白な進行」という用語は、標的疾患にSD又はPRが存在する場合でも、全負担が治療の中止に値するほど十分に増加したような、非標的疾患の実質的な悪化の全レベルを指す。

【0173】

【0280】 「評価不能又はNE」又は「評価不能（inevaluable）」という用語は、特定の時点でイメージング／測定が全く行われていない場合を指す。

【0174】

【0281】 X線検査PFSは、プロトコル療法の開始日から、RECIST1.1／PCWG3基準によるPDの測定基準が最初に満たされた日又は何らかの原因による死亡日のいずれか早い方までの時間として定義される。

【0175】

【0282】 無増悪生存期間（PFS）は、プロトコル療法の開始日から、PCWG3基準によるPSA進行の測定基準が最初に満たされた日までの時間として定義される。全生存期間：生存期間は、死亡日と研究治療の最初の日との間の日数差（＋1日）であった。

【0176】

【0283】 本明細書で使用される「約」という用語は、言及された値より最大1%、より具体的には5%、より具体的には10%、より具体的には15%、場合によっては最大20%の高さ又は低さまで逸脱し得る値を示し、偏差範囲は整数値を含み、該当する場合は非整数値も含み、連続的範囲を構成する。本明細書で 사용되는場合、「約」という用語は、±10%を指す。

【0177】

【0284】 「含む（comprises）」、「含んでいる（comprising）」、「含む（includes）」、「含んでいる（including）」、「有する（having）」という用語及びそれらの活用形は、「含むが、それらに限定されない」を意味する。この用語は、「からなる」及び「から本質的になる」という用語を包含する。「から本質的になる」という語句は、組成物又は方法が追加の成分及び／又はステップを含み得ることを意味するが、追加の成分及び／又はステップが請求された組成物又は方法の基本的及び新規な特徴を実質的に変更しない場合に限る。本明細書及び以下の実施例及び特許請求の範囲を通じて、文脈上別段の要求がない限り、「含む（comprise）」という語、並びに「含む（comprises）」及び「含んでいる（comprising）」などの変形は、記載された整数若しくはステップ又は整数若しくはステップの群を含むことを意味すると理解されるが、他のいかなる整数若しくはステップ又は整数若しくはステップの群も除外することを意味するものではない。

10

20

30

40

50

【0178】

【0285】 本明細書で使用される場合、「方法」という用語は、所与のタスクを達成するための方法、手段、技術、及び手順を指し、これには、化学、薬理学、生物学、生化学及び医療技術の実務家に知られているか、又は既知の方法、手段、技術、及び手順から実務家によって容易に開発される方法、手段、技術、及び手順が含まれるが、これらに限定されない。

【0179】

【0286】 明確性のため、別個の実施形態に関して説明される本発明の特定の特徴は、単一の実施形態において組み合わせで提供され得ることが理解される。逆に、簡潔にするために、単一の実施形態に関して説明される本発明の様々な特徴は、別々に、又は任意の適切な部分的組み合わせで、又は他の任意の説明された本発明の実施形態で適切に、提供され得る。実施形態がそれらの要素なしでは機能しない場合を除き、様々な実施形態に関して説明される特定の特徴は、それらの実施形態の必須の特徴と見なされるべきではない。

10

【0180】

【0287】 上記で説明し、以下の特許請求の範囲で請求する本発明の様々な実施形態及び態様は、以下の実施例で実験的裏付けが見出される。

【0181】

【0288】 開示及び説明されるが、本発明は、本明細書に開示される特定の実施例、方法ステップ、及び組成物に限定されず、そのような方法ステップ及び組成物は多少異なる場合があることを理解されたい。また、本明細書で使用される用語は、特定の実施形態を説明する目的でのみ使用され、本発明の範囲は添付の特許請求の範囲及びその均等物によってのみ限定されるため、限定を意図するものではないことも理解されたい。

20

【0182】

【0289】 本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形「a」、「an」及び「the」は、内容が明確に他のことを指さない限り、複数の指示対象を含むことに注意しなければならない。

【0183】

【0290】 以下の実施例は、本発明の態様を実施する際に発明者によって採用された技術を代表するものである。これらの技法は、本発明の実施のための好ましい実施形態の例示であるが、当業者は、本開示に照らして、本発明の精神及び意図された範囲から逸脱することなく、多数の変更を行うことができることを認識するであろう。

30

【0184】

【0291】 本明細書の様々な箇所で、本開示の化合物の置換基は、群又は範囲で開示されている。本開示は、そのような群及び範囲のメンバーの個々の部分的組み合わせを全て含むことを具体的に意図している。

【0185】

本開示の特定の実施形態

【0292】 実施形態1：それを必要とする対象において前立腺癌を治療するための治療レジメンであって、前記対象に、治療サイクルの1日以上約0.3mg 1日2回用量のタラボスタット又はその薬学的に許容される塩、及び治療サイクルの1日目に有効量のペムプロリズマブを投与することを含む、治療レジメン。

40

【0186】

【0293】 実施形態2：対象の前立腺癌を治療するための方法であって、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩を、治療有効量のペムプロリズマブと組み合わせで投与することを含み、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩が、治療サイクルの1日以上1日2回、約0.3mgの用量で投与され、前立腺癌が、小細胞神経内分泌前立腺癌(SCNC)、神経内分泌前立腺癌(NEPC)、治療下で発生した神経内分泌前立腺癌(tNEPC)、去勢抵抗性前立腺癌(CrPC)、転移性去勢抵抗性前立腺癌(mCrPC)、及び腺癌タイプの前立腺癌からなる群から選択される、方法。

50

【0187】

【0294】 実施形態3：前立腺癌（例えば、SCNC、NEPC、tNEPC、CrPC、mCrPC、腺癌）に罹患している対象における免疫応答を強化する方法であって、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩を、治療有効量のペムブロリズマブと組み合わせて前記対象に投与することを含み、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩が、治療サイクルの1日以上1日2回、約0.3mgの用量で投与される、方法。

【0188】

【0295】 実施形態4：前立腺癌（例えば、SCNC、NEPC、tNEPC、CrPC、mCrPC、腺癌）を患っている対象における自然免疫応答を強化する方法であって、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩を、治療有効量のペムブロリズマブと組み合わせて前記対象に投与することを含み、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩が、治療サイクルの1日以上1日2回、約0.3mgの用量で投与され、強化された自然免疫応答が、殺腫瘍性ナチュラルキラー細胞及びマクロファージの増加、並びにNK細胞及びCD8+T細胞の活性と関連している、方法。

【0189】

【0296】 実施形態5：前立腺癌（例えば、SCNC、NEPC、tNEPC、CrPC、mCrPC、腺癌）を有する対象における自然免疫応答を強化する方法であって、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩を、治療有効量のペムブロリズマブと組み合わせて前記対象に投与することを含み、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩が、治療サイクルの1日以上1日2回、約0.3mgの用量で投与され、強化された自然免疫応答が、T制御性細胞の抑制に関連している、方法。

【0190】

【0297】 実施形態6：前立腺癌（例えば、SCNC、神経内分泌前立腺癌（NEPC）、治療下で発生した神経内分泌前立腺癌（tNEPC）、去勢抵抗性前立腺癌（CrPC）、転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCrPC）、腺癌タイプの前立腺癌）を患っている対象における腫瘍再発、腫瘍増殖又は腫瘍の拡大の治療、進行の遅延又は予防又は遅延のための方法であって、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩を、治療有効量のペムブロリズマブと組み合わせて対象に投与することを含み、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩が、治療サイクルの1日以上1日2回、約0.3mgの用量で投与される、方法。

【0191】

【0298】 実施形態7：前立腺癌（例えば、SCNC、神経内分泌前立腺癌（NEPC）、治療下で発生した神経内分泌前立腺癌（tNEPC）、去勢抵抗性前立腺癌（CrPC）、転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCrPC）、腺癌タイプの前立腺癌）を患っている対象の免疫機能を強化する方法であって、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩を、治療有効量のペムブロリズマブと組み合わせて対象に投与することを含み、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩が、治療サイクルの1日以上1日2回、約0.3mgの用量で投与される、方法。

【0192】

【0299】 実施形態8：前立腺癌（例えば、SCNC、神経内分泌前立腺癌（NEPC）、治療下で発生した神経内分泌前立腺癌（tNEPC）、去勢抵抗性前立腺癌（CrPC）、転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCrPC）、腺癌タイプの前立腺癌）を患っている対象の抗腫瘍免疫応答を開始、維持、又は強化するための方法であって、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩を、治療有効量のペムブロリズマブと組み合わせて対象に投与することを含み、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩が、治療サイクルの1日以上1日2回、約0.3mgの用量で投与される、方法。

【0193】

【0300】 実施形態9：前立腺癌（例えば、SCNC、神経内分泌前立腺癌（NEPC）、治療下で発生した神経内分泌前立腺癌（tNEPC）、去勢抵抗性前立腺癌（CrPC）、転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCrPC）、腺癌タイプの前立腺癌）を患っている

対象における治療関連有害作用（T R A E）を軽減するための方法であって、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩を、治療有効量のペムブロリズマブと組み合わせて投与することを含み、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩が、治療サイクルの1日以上1日2回、約0.3mgの用量で投与される、方法。

【0194】

【0301】 実施形態10：それを必要とする対象における進行性固形腫瘍（例えば、去勢抵抗性前立腺癌、子宮内膜癌、脱分化型脂肪肉腫、基底細胞癌、平滑筋肉腫、原発不明の扁平上皮癌、皮膚黒色腫、粘膜黒色腫、多形肉腫、結腸直腸／結腸癌、星細胞腫、トリプルネガティブ乳癌、子宮肉腫、ブドウ膜黒色腫）の治療方法であって、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩を、治療有効量のペムブロリズマブと組み合わせて対象に投与することを含み、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩が、治療サイクルの1日以上1日2回、約0.3mgの用量で投与される、治療方法。

10

【0195】

【0302】 実施形態11：進行性固形腫瘍（例えば、去勢抵抗性前立腺癌、子宮内膜癌、脱分化型脂肪肉腫、基底細胞癌、平滑筋肉腫、原発不明の扁平上皮癌、皮膚黒色腫、粘膜黒色腫、多形肉腫、結腸直腸／結腸癌、星細胞腫、トリプルネガティブ乳癌、子宮肉腫、ブドウ膜黒色腫）に罹患している対象の免疫応答を強化する方法であって、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩を含むレジメンを、治療有効量のペムブロリズマブと組み合わせて前記対象に投与することを含み、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩が、治療サイクルの1日以上1日2回、約0.3mgの用量で投与される、方法。

20

【0196】

【0303】 実施形態12：進行性固形腫瘍（例えば、去勢抵抗性前立腺癌、子宮内膜癌、脱分化型脂肪肉腫、基底細胞癌、平滑筋肉腫、原発不明の扁平上皮癌、皮膚黒色腫、粘膜黒色腫、多形肉腫、結腸直腸／結腸癌、星細胞腫、トリプルネガティブ乳癌、子宮肉腫、ブドウ膜黒色腫）を患っている対象の自然免疫応答を強化する方法であって、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩を、治療有効量のペムブロリズマブと組み合わせて前記対象に投与することを含み、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩が、治療サイクルの1日以上1日2回、約0.3mgの用量で投与され、強化された自然免疫応答が、殺腫瘍性ナチュラルキラー細胞及びマクロファージの増加、並びにNK細胞及びCD8+T細胞の活性と関連している、方法。

30

【0197】

【0304】 実施形態13：進行性固形腫瘍（例えば、去勢抵抗性前立腺癌、子宮内膜癌、脱分化型脂肪肉腫、基底細胞癌、平滑筋肉腫、原発不明の扁平上皮癌、皮膚黒色腫、粘膜黒色腫、多形肉腫、結腸直腸／結腸癌、星細胞腫、トリプルネガティブ乳癌、子宮肉腫、ブドウ膜黒色腫）を有する対象の自然免疫応答を強化する方法であって、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩を、治療有効量のペムブロリズマブと組み合わせて前記対象に投与することを含み、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩が、治療サイクルの1日以上1日2回、約0.3mgの用量で投与され、強化された自然免疫応答が、T制御性細胞の抑制に関連している、方法。

【0198】

40

【0305】 実施形態14：進行性固形腫瘍（例えば、去勢抵抗性前立腺癌、子宮内膜癌、脱分化型脂肪肉腫、基底細胞癌、平滑筋肉腫、原発不明の扁平上皮癌、皮膚黒色腫、粘膜黒色腫、多形肉腫、結腸直腸／結腸癌、星細胞腫、トリプルネガティブ乳癌、子宮肉腫、ブドウ膜黒色腫）を患っている対象における腫瘍再発、腫瘍増殖又は腫瘍の拡大の治療、進行の遅延又は予防又は遅延のための方法であって、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩を、治療有効量のペムブロリズマブと組み合わせて対象に投与することを含み、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩が、治療サイクルの1日以上1日2回、約0.3mgの用量で投与される、方法。

【0199】

【0306】 実施形態15：進行性固形腫瘍（例えば、去勢抵抗性前立腺癌、子宮内膜癌

50

、脱分化型脂肪肉腫、基底細胞癌、平滑筋肉腫、原発不明の扁平上皮癌、皮膚黒色腫、粘膜黒色腫、多形肉腫、結腸直腸／結腸癌、星細胞腫、トリプルネガティブ乳癌、子宮肉腫、ブドウ膜黒色腫）を患っている対象の免疫機能を強化する方法であって、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩を、治療有効量のペムブロリズマブと組み合わせて前記対象に投与することを含み、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩が、治療サイクルの1日以上1日2回、約0.3mgの用量で投与される、方法。

【0200】

【0307】 実施形態16：進行性固形腫瘍（例えば、去勢抵抗性前立腺癌、子宮内膜癌、脱分化型脂肪肉腫、基底細胞癌、平滑筋肉腫、原発不明の扁平上皮癌、皮膚黒色腫、粘膜黒色腫、多形肉腫、結腸直腸／結腸癌、星細胞腫、トリプルネガティブ乳癌、子宮肉腫、ブドウ膜黒色腫）を患っている対象の抗腫瘍免疫応答を開始、維持、又は強化するための方法であって、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩を、治療有効量のペムブロリズマブと組み合わせて対象に投与することを含み、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩が、治療サイクルの1日以上1日2回、約0.3mgの用量で投与される、方法。

10

【0201】

【0308】 実施形態17：進行性固形腫瘍（例えば、去勢抵抗性前立腺癌、子宮内膜癌、脱分化型脂肪肉腫、基底細胞癌、平滑筋肉腫、原発不明の扁平上皮癌、皮膚黒色腫、粘膜黒色腫、多形肉腫、結腸直腸／結腸癌、星細胞腫、トリプルネガティブ乳癌、子宮肉腫、ブドウ膜黒色腫）を患っている対象における治療関連有害作用（TRAE）を軽減するための方法であって、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩を、治療有効量のペムブロリズマブと組み合わせて対象に投与することを含み、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩が、治療サイクルの1日以上1日2回、約0.3mgの用量で投与される、方法。

20

【0202】

【0309】 実施形態18：タラボスタット又はその薬学的に許容される塩及びペムブロリズマブが、1回以上（例えば、1、2、3、4、5、6回又はそれを超える）の治療サイクルで対象に投与され、各治療サイクルが約21日間である、実施形態1～17のいずれかに記載の治療レジメン又は治療方法。

【0203】

【0310】 実施形態19：治療の中止後、対象が、前立腺癌又は進行性固形腫瘍の進行に対し持続性応答を維持する、実施形態1～18のいずれかに記載の治療レジメン又は治療方法。

30

【0204】

【0311】 実施形態20：各治療サイクルにつき、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩が1～14日目のそれぞれにおいて投与され、ペムブロリズマブが1日目に投与される、実施形態18又は19に記載の治療レジメン又は治療方法。

【0205】

【0312】 実施形態21：タラボスタット又はその薬学的に許容される塩が、（例えば、錠剤製剤として）経口投与される、実施形態1～20のいずれかに記載の治療レジメン又は治療方法。

40

【0206】

【0313】 実施形態22：ペムブロリズマブが注射（例えば、静脈内）により投与される、実施形態1～20のいずれかに記載の治療レジメン又は治療方法。

【0207】

【0314】 実施形態23：ペムブロリズマブが、1日あたり約1mg/kg～約10mg/kgの用量で投与される、実施形態1～22のいずれかに記載の治療レジメン又は治療方法。

【0208】

【0315】 実施形態24：タラボスタット又はその薬学的に許容される塩が、朝に約0

50

． 3 m g 及び夜に約 0 . 3 m g の用量で投与される、実施形態 1 ～ 2 3 のいずれかに記載の治療レジメン又は治療方法。

【 0 2 0 9 】

【 0 3 1 6 】 実施形態 2 5 : ペムブロリズマブが、1 日あたり約 1 0 0 m g ～約 5 0 0 m g (例えば、1 日あたり約 2 0 0 m g) の総用量で投与される、実施形態 1 ～ 2 4 のいずれかに記載の治療レジメン又は治療方法。

【 0 2 1 0 】

【 0 3 1 7 】 実施形態 2 6 : サイクル 1 におけるタラボスタット又はその薬学的に許容される塩の 1 日総用量が、その後の 1 つ以上のサイクルにおけるタラボスタット又はその薬学的に許容される塩の 1 日総用量よりも低い、実施形態 1 ～ 2 4 のいずれかに記載の治療レジメン又は治療方法。

【 0 2 1 1 】

実施形態 2 7 : 対象が、最初の治療サイクルの 1 日目から始まる 1 日又は連続した複数の日の間、1 日 2 回、約 0 . 2 m g の用量で、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩を投与される、実施形態 1 ～ 1 7 のいずれかに記載の治療レジメン又は方法。

【 0 2 1 2 】

実施形態 2 8 : 対象が、最初の治療サイクルの 1 ～ 7 日目に 1 日 2 回約 0 . 2 m g 、続いて最初の治療サイクルの 8 ～ 1 4 日目に 1 日 2 回約 0 . 3 m g の用量で、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩を投与される、実施形態 1 ～ 1 7 のいずれかに記載の治療レジメン又は方法。

【 0 2 1 3 】

【 0 3 1 8 】 実施形態 2 9 : 対象が、最初の治療サイクルの 1 ～ 3 日目に 1 日 2 回約 0 . 3 m g 、続いて休薬期間 (4 ～ 7 日目) があり、その後、最初の治療サイクルの 8 ～ 1 1 日目に 1 日 2 回約 0 . 3 m g の用量で、タラボスタット又はその薬学的に許容される塩を投与される、実施形態 1 ～ 1 7 のいずれかに記載の治療レジメン又は方法。

【 0 2 1 4 】

実施形態 3 0 : 前立腺癌が、腺癌タイプの前立腺癌である、実施形態 1 ～ 9 に記載の治療レジメン又は方法。

【 0 2 1 5 】

実施形態 3 1 : 腺癌前立腺癌を有する対象が、少なくとも 1 つであるが 2 つ以下の第 2 世代 A R 経路標的阻害剤で治療された、実施形態 3 0 に記載の治療レジメン又は治療方法。

【 0 2 1 6 】

実施形態 3 2 : 患者が、0 ～ 2 の Eastern Cooperative Oncology Group (E C O G) パフォーマンス状態を有する、実施形態 1 ～ 9 のいずれかに記載の治療レジメン又は治療方法。

【 0 2 1 7 】

実施形態 3 3 : 腺癌前立腺癌を有する対象が、スクリーニング中に 5 0 n g / d L 未満の血清テストステロンを有する、実施形態 1 ～ 9 のいずれかに記載の治療レジメン又は治療方法。

【 0 2 1 8 】

実施形態 3 4 : 対象が、同じ癌を有し、1 日 1 回 0 . 6 m g 用量のタラボスタットを単回投与された対象と比較して、少ない治療関連有害事象 (T R A E) を経験する、実施形態 1 ～ 1 7 のいずれかに記載の治療レジメン又は方法。

【 0 2 1 9 】

実施形態 3 5 : 対象が T R A E を経験しない、実施形態 3 4 に記載の治療レジメン又は方法。

【 0 2 2 0 】

実施形態 3 6 : T R A E が、低血圧、めまい (dizziness) 、頭痛、失神、呼吸困難、寒気、発熱、倦怠感、脱力感、浮腫 / 末梢のむくみ、血液量減少、低体温、疲労、悪心、嘔吐、発汗、紅潮、片頭痛、下痢、便秘、脱毛症、咽頭炎、胸痛、食欲不振、体重増加、

10

20

30

40

50

体重減少、めまい（vertigo）、失神、結膜炎、かすみ目、蒼白、掻痒、発疹、膣真菌症、高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症、嘔声、呼吸困難、無酸素症、深部静脈血栓症、上気道感染症、血便、めまい（dizziness）、悪寒、敗血症、疼痛、好酸球増加症、脱水症、電解質平衡異常、関節痛、横紋筋融解症、筋肉痛、便秘、低カルシウム血症、好中球減少症、発熱性好中球減少症、貧血、白血球減少症、汎血球減少症、リンパ球減少症、傾眠、不眠症、鼻血、消化不良、味覚異常、血小板減少症、末梢性チアノーゼ、血液量減少性ショック、呼吸不全、咳、肺炎、心タンポナーデ、アシドーシス、腎不全及び心停止の1つ以上である、実施形態34又は35に記載の治療レジメン又は方法。

【0221】

実施形態37：対象が、RECIST1.1で測定される安定疾患応答又はそれより良好な応答を達成する、実施形態1～36のいずれかに記載の治療レジメン又は方法。

10

【0222】

実施形態38：対象が、RECIST1.1で測定される部分応答又はそれより良好な応答を達成する、実施形態1～37のいずれかに記載の治療レジメン又は方法。

【0223】

実施形態39：対象が、RECIST1.1で測定される完全応答を達成する、実施形態1～38のいずれかに記載の治療レジメン又は方法。

【0224】

実施形態40：対象が、治療の12週目までにベースラインから50%以上の前立腺特異的抗原（PSA）の低下を達成する、実施形態1～29のいずれかに記載の治療レジメン又は方法。

20

【0225】

実施形態41：対象が、タラボスタットの1日1回0.6mg用量を単回投与された対象と比較して、炎症誘発性サイトカインの増加を経験する、実施形態1～40のいずれかに記載の治療レジメン又は方法。

【0226】

実施形態42：炎症誘発性サイトカインが、IL-18及びIFN-γの1つ以上である、実施形態41に記載の方法。

【0227】

実施形態43：サイトカインの最大増加が、連続投与の14日目に観察される、実施形態41に記載の治療レジメン又は方法。

30

【0228】

実施形態44：対象が、以前にPD-1/PD-L1又はCTLA-4抗体で治療されていなかった、実施形態10～17のいずれかに記載の治療レジメン又は方法。

【0229】

実施形態45：対象が、PD-1/PD-L1又はCTLA-4抗体で再発又は進行した、実施形態10～16のいずれかに記載の治療レジメン又は方法。

【0230】

実施形態46：メシル酸タラボスタットを投与することを含む、実施形態1～27のいずれかに記載の治療レジメン又は治療方法。

40

【0231】

実施形態47：それを必要とする対象において前立腺癌（例えば、SCNC、NEPC、tNEPC、CrPC、mCrPC、腺癌）を治療するための治療レジメンであって、対象にメシル酸タラボスタット及びペムブロリズマブを1回以上の治療サイクルで投与することを含み、各治療サイクルが約21日間であり、各治療サイクルにつき、タラボスタットが1～14日目のそれぞれにおいて投与され、ペムブロリズマブが1日目に投与され、メシル酸タラボスタットが、約0.6mgの1日総用量のタラボスタットを分割用量で提供するために、1つ以上の錠剤として経口投与され、ペムブロリズマブが、1日あたり約100mg～約500mgの用量を提供するために、単回静脈内注射として投与される、治療レジメン。

50

【0232】

実施形態48．タラボスタット又はその薬学的に許容される塩が、朝及び夜に経口投与される、実施形態47に記載の治療レジメン。

【0233】

実施形態49．対象が、1日1回0.6mg用量のタラボスタットを単回投与された対象と比較して、少ない治療関連有害事象（TRAE）を経験する、実施形態47に記載の治療レジメン。

【0234】

実施形態50．対象がTRAEを経験しない、実施形態47に記載の治療レジメン。

【0235】

実施形態51．対象が小細胞神経内分泌前立腺癌を有し、以前に細胞毒性化学療法を少なくとも1回受けていた、実施形態47に記載の治療レジメン。

【0236】

実施形態52．対象が、RECIST1.1又はiRECISTに従って測定可能な疾患を有する、実施形態47に記載の治療レジメン。

【0237】

実施形態53．対象が、全身骨シンチグラフィーによって検出可能な骨転移を有する、実施形態47に記載の治療レジメン。

【0238】

実施形態54．投与後の対象が、VeridexアッセイによるCTC応答を満たす、実施形態47に記載の治療レジメン。

【0239】

実施形態55．対象が、RECIST1.1による安定疾患応答又はそれより良好な応答を達成する、実施形態47に記載の治療レジメン。

【0240】

実施形態56．対象が、RECIST1.1による完全若しくは部分応答又はそれより良好な応答を達成する、実施形態47に記載の治療レジメン。

【実施例】

【0241】

実施例

実施例1：小細胞神経内分泌前立腺癌（SCNC；NEPC）又は腺癌表現型を有する患者における、抗プログラム細胞死1（PD-1）モノクローナル抗体ペムブロリズマブ（PEMBRO；Keytruda（登録商標））と組み合わせて投与される、ジペプチジルペプチダーゼ（DPP）の低分子阻害剤であるメシル酸タラボスタットのフェーズ1b／2研究。

【0242】

【0319】 研究目的：研究の目的は、転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）を有する患者におけるペムブロリズマブと組み合わせたメシル酸タラボスタットの安全性及び有効性を評価することであった。フェーズ1b部分では、組織診にかかわらず、mCRPCを有する患者におけるメシル酸タラボスタットの用量レベルの増加が連続的に探索された。研究の有効性部分では、2つのコホートのうちの1つへの患者の割り当ては、組織病理学に基づいていた。

【0243】

【0320】 コホートA：混合SCNCを含む、新規又は治療下で発生した、何らかの小細胞／神経内分泌（SCNC）の特徴を有する患者。

【0244】

【0321】 コホートB：腺癌を有し、最近の組織病理学で小細胞又は神経内分泌の特徴の証拠を有しない患者。

【0245】

【0322】 以下の目的は両方のコホートに適用されたが、コホートAの患者の疾患のよ

10

20

30

40

50

り高悪性度な性質のため、有効性関連の主目的及び副次的目的は、コホートごとに別個に評価された。

【0246】

【0323】 研究の主目的は、以下のとおりであった。

【0247】

【0324】 コホートA及びBにおけるメシル酸タラボスタット+ペムブロリズマブの組み合わせの複合応答率をそれぞれ推定すること。複合応答率は、以下のうちの1つ以上を達成するものとして定義された：

- 固形腫瘍の応答評価基準（RECIST）1.1基準による客観的応答
- プロトコル療法の12週目の完了までに、Veridexアッセイによる循環腫瘍細胞（CTC）が5/7.5mL超から5/7.5mL未満に転換
- プロトコル療法の12週目の完了までに前立腺特異的抗原（PSA）がベースラインから50%を超えて低下。

10

【0248】

【0325】 研究の副次的目的は、以下のとおりであった。

- ・コホートA及びBにおけるメシル酸タラボスタットとペムブロリズマブの組み合わせのX線検査による無増悪生存期間（rPFS）の中央値を推定すること。
- ・コホートA及びBにおけるメシル酸タラボスタットとペムブロリズマブの組み合わせのPSA無増悪生存期間（PSA PFS）の中央値を推定すること。
- ・コホートA及びBにおけるメシル酸タラボスタットとペムブロリズマブの組み合わせの全生存期間（OS）の中央値を推定すること。
- ・コホートA及びBにおけるメシル酸タラボスタットとペムブロリズマブの組み合わせの奏効期間（DOR）の中央値を推定すること。
- ・ペムブロリズマブと組み合わせたメシル酸タラボスタットの安全性プロファイルの特徴付けを継続すること。
- ・薬物動態スパスサンプリングを使用して、メシル酸タラボスタットの集団薬物動態を評価すること。
- ・ヒトにおいてメシル酸タラボスタットによって調節されることが以前に示されたサイトカインに対する関連効果を測定することにより、メシル酸タラボスタットとペムブロリズマブの組み合わせの薬力学的プロファイルの評価すること。

20

30

【0249】

【0326】 探索目的：

- ・ペムブロリズマブと組み合わせたメシル酸タラボスタットでの固形腫瘍の免疫応答評価基準（iRECIST）による応答率を測定すること。
- ・血中、及び実行可能な場合は腫瘍組織における、関連する免疫エフェクターサイトカイン及び様々な免疫エフェクター細胞に対する、ペムブロリズマブと組み合わせたメシル酸タラボスタットの定量的及び定性的効果を評価すること。
- ・転移性腫瘍組織及びCTCにおけるベースラインプログラム死リガンド1（PD-L1）腫瘍発現の予測値を、その後の臨床的結果と共に探索すること。
- ・ベースラインの腫瘍メッセンジャーリボ核酸（mRNA）免疫プロファイリングパネルと臨床的結果との関係を探ること。

40

【0250】

【0327】 研究デザイン：これは、SCNC（コホートA）又は腺癌表現型（コホートB）のいずれかを有する、ステージ2に登録されたmCRPCを有する患者において、ペムブロリズマブと組み合わせて経口で毎日投与されるメシル酸タラボスタットの複合応答率を決定した、非盲検、多施設、フェーズ1b/2研究であった。研究は、rPFS、PSA、PFS、OS及びDORなどの他の有効性パラメーター、並びに組み合わせ治療の安全性を評価した。

【0251】

【0328】 研究は、次の2つのステージで構成されていた。

50

【0252】

【0329】 導入ステージ：21日サイクルの1～14日目に投与されるメシル酸タラボスタット+各21日間の1日目に静脈内（IV）投与されるペムブロリズマブ200mgの組み合わせの、安全性及び忍容性を、転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）を有する患者で評価し、確認した。コホート1では、メシル酸タラボスタットの初期用量レベルは0.4mgであった。安全上の懸念がない場合、これは0.6mgの1日総用量に漸増された。メシル酸タラボスタットの最後の投与と後続のサイクルの1日目の後に、7日間の休薬期間があった。

【0253】

【0330】 有効性ステージ（Simon2ステージ）－患者がペムブロリズマブと組み合わせたメシル酸タラボスタットで治療された。患者は、表現型に基づいて2つのコホートのうちの1つに割り当てられた。

○コホートA：混合SCNCを含む、新規又は治療下で発生した、何らかの小細胞／神経内分泌（SCNC）の特徴を有する患者。

○コホートB：腺癌を有し、小細胞又は神経内分泌の特徴の証拠を有しない患者

【0254】

【0331】 導入ステージの間、患者はサイクル1中に用量制限毒性（DLT）について観察された。3人の患者は、最初に0.4mgメシル酸タラボスタット+ペムブロリズマブで治療された。

－ サイクル1でDLTがなかった場合、メシル酸タラボスタットの用量は、3人の患者の次のコホートで0.6mgの1日総用量に漸増した。

－ サイクル1で元の患者3人のうち1人以上がDLTを有する場合、スポンサーと治験責任医師との協議の後、3人の患者（1人の患者がDLTを経験した場合）、又は6～9人の患者（2又は3人の患者がDLTを経験した場合）のいずれかを、0.4mgメシル酸タラボスタットの用量レベルに追加した。

－ この拡大0.4mgコホートについて：

－ 患者の3分の1未満がDLTを経験した場合、0.6mgメシル酸タラボスタット+ペムブロリズマブへの用量漸増が検討された。

－ 患者の3分の1がDLTを経験した場合、有効性ステージを開始することができた。

－ 3分の1を超える患者がDLTを経験した場合、どのように勧めるかについて治験責任医師とスポンサーとの間で協議が行われた。

【0255】

【0332】 3人の患者における、0.6mgメシル酸タラボスタット+ペムブロリズマブへの用量漸増後、

－ この用量レベルでDLTがない場合、有効性ステージを開始することができた。

－ サイクル1で1／3以上の患者がDLTを有する場合、スポンサーと治験責任医師との協議の後、6～9人の患者が0.6mgメシル酸タラボスタットの用量レベルで追加され；別の投与スケジュール（例えば、分割投与）の検討がなされ得る。

－ 6～9人の患者のこの追加コホートについて、

－ ○患者の3分の1以下がDLTを経験した場合、有効性ステージを開始することができた。

－ ○患者の3分の1超がDLTを経験した場合、有効性ステージでの0.4mgのメシル酸タラボスタットの1日総用量、又は中間用量+ペムブロリズマブの使用が検討された。

【0256】

【0333】 中止の基準を満たさなかった導入ステージの患者は、治療の継続が許可された。有効性ステージのメシル酸タラボスタットの推奨投与レジメンが決定されると、メシル酸タラボスタットの低用量コホートで依然として治療を忍容している患者は、治験責任医師の裁量で、次のサイクルを開始して、メシル酸タラボスタットの用量を推奨投与レジメンまで漸増した。

10

20

30

40

50

【0257】

【0334】 研究スキームを図1に示す。

【0258】

【0335】 治験責任医師とスポンサーの代表者の両方で構成される安全性審査委員会は、導入ステージ中、及び有効性ステージが始まる前の治験中に安全性を審査した。有効性ステージで中間用量が選択された場合、委員会は有効性ステージに登録された最初の6人の患者を、サイクル1を通してモニタリングした。

【0259】

【0336】 各コホートに登録された全ての患者からの全ての安全性データを審査して、経験されたあらゆるDLTを確認し、次のコホートへの登録、及び有効性ステージで使用するメシル酸タラボスタット投与レジメンを決定した。有害事象(AE)のために投与が保留されない限り、患者は、DLT評価に適格であるために、サイクル1におけるメシル酸タラボスタット用量の70%超(例えば、14の計画用量のうち10以上)と、サイクル1の1日目に投与されるペムブロリズマブを受けていなければならない。

【0260】

【0337】 毒性は、米国国立癌研究所の有害事象共通用語規準(NCI CTCAE)バージョン5を使用して治験責任医師により評価された。AEと組み合わせ療法との関係(すなわち、メシル酸タラボスタット及び／又はペムブロリズマブの寄与)は、プロトコルの基準を使用して治験責任医師によって評価することとなっていた。

【0261】

【0338】 主任治験責任医師PIによって、AEが明らかに議論の余地なく外来性の原因(例えば、PD)に帰属される可能性のない限り、治験責任医師の研究治療への帰属にかかわらず、DLTは、サイクル1中に発生する以下のAEのいずれかとして定義される：

- － 期間にかかわらず、あらゆるグレード4の臨床検査値異常
- － あらゆるグレード3の非血液学的AE、ただし、最適な医療管理により、72時間以内にグレード2以下に回復する、グレード3の悪心、嘔吐、下痢、便秘、発熱、疲労、皮膚発疹、又は臨床的に重要でない臨床検査値異常を除く。
- － グレード1を超える出血又は血小板輸血の必要性を伴う、グレード3の血小板減少症。
- － グレード3の発熱性好中球減少症。
- － グレード3の発熱。
- － グレード3の皮膚発疹。
- － Hyの法則(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ[AST]又はアラニンアミノトランスフェラーゼ[ALT] > 3 × 正常上限[ULN]、同時に総ビリルビン > 2 × ULN)を満たす臨床検査値異常。
- － グレード3のトランスアミナーゼ(AST/ALT)上昇。
- － サイクル1中にメシル酸タラボスタットの用量が30%以上保留／スキップされた何らかの毒性。
- － 毒性による、サイクル2の14日以上の変延。
- － 治験責任医師及びスポンサーの医療担当者が用量制限的であると見なした、何らかの他の著しい毒性。

【0262】

【0339】 有効性ステージ：後のステージで使用するメシル酸タラボスタット／ペムブロリズマブ用量レジメンの安全性評価及び確認後、有効性ステージを開始した。適格なSCNC患者は、21日サイクルの1～14日目にメシル酸タラボスタット＋各21日間の1日目にIV投与ペムブロリズマブ200mgを受けた。

【0263】

【0340】 研究デザインの特徴(両ステージ)：導入及び有効性ステージの両方において、書面によるインフォームドコンセントの提供後、最初の治験薬投与の前28日以内に治験適格性について患者をスクリーニングした。スクリーニング評価に基づいて適格であ

10

20

30

40

50

ると決定された患者は、サイクル 1 (C) の 1 日目 (D) (ベースライン、メシル酸タラボスタットの最初の投与前) に、研究に登録された。

【0264】

【0341】 治療中、患者は、研究センター来診に出席し、評価スケジュール (表 15) に詳述されているように研究評価を行った。全ての研究来診は外来ベースで実施されたが、治験責任医師の判断により入院ベースで実施され得た。

【0265】

【0342】 全ての患者は、治療前 (研究治療投与前) 画像検査 (ベースライン腫瘍測定のための胸部／腹部／骨盤のコンピューター断層撮影 [CT] スキャン又は磁気共鳴画像法 [MRI]、及び骨シンチグラフィ [BS]) を受けた。皮膚、皮下、又はリンパ節転移を有する患者は、身体検査により、腫瘍評価 (定規による測定を含む) を受け得た。中枢神経系 (CNS) 悪性関与又は CNS 症状の病歴を有する患者は、脳の CT 又は MRI 画像検査のいずれかを実施して、活性 CNS 悪性腫瘍を評価した。

【0266】

【0343】 腫瘍測定及び疾患応答評価 (CT 又は MRI ; BS) はまた、サイクル 3 の終了時 (最初の研究治療用量のおよそ 9 週間後)、次いでその後およそ 9 週間ごとに、進行性疾患 (PD) が発生するまで実施された。27 週目に病勢コントロールの証拠 (安定疾患又はそれより良好) を有する患者について、その後は腫瘍測定及び疾患応答評価の頻度を減らすことができた (およそ 12 週間ごと)。腫瘍測定及び疾患応答評価も治療終了 (EOT) 来診時に実施された。

【0267】

【0344】 さらに、血清 PSA の測定は、各治療サイクルの 1 日目に実行された。図 2 を参照されたい。

【0268】

【0345】 Veridex アッセイによる CTC の計数は、C1D1、C2D1、C4D1 の投与前 (～2 時間)、及びその後 EOT 来診まで 3 サイクルごとに実施された。

【0269】

【0346】 メシル酸タラボスタットの集団薬学動態は、薬物動態スパースサンプリングを使用して評価された。

【0270】

【0347】 患者は、RECIST 1.1 / 前立腺癌作業群 3 (PCWG3) 基準による、X 線検査による進行、明白な臨床的進行、許容できない毒性、別の中止基準が満たされるか、又は研究の終了まで、治療を受け続けた。治療の最大期間は設定されていなかった。X 線検査又は臨床的進行の非存在下において、PSA 進行を有する患者は、プロトコル療法を受け続ける必要がある。

【0271】

【0348】 臨床的利益があった場合、治療は最初の X 線検査による進行を超えて継続され得た。

【0272】

【0349】 研究の終了時に残っている全ての患者サンプルは、患者に関して匿名化され、将来の分析のために最大 5 年間にわたって長期保管庫に移され、その後、サンプルは破棄された。

【0273】

【0350】 研究集団

【0351】 mCRPC を有するおよそ 13 人の患者が研究の導入ステージに登録された。合計 30～56 人の患者が、本研究の有効性ステージの 2 つの別個のコホートに登録され、およそ 15～28 人の SCNC を有する患者とおよそ 15～28 人の腺癌表現型を有する患者が登録された。

【0274】

【0352】 適格基準：全ての患者は、治験への参加に適格であるために、以下の選択基

10

20

30

40

50

準及び除外基準を満たさなければならない。

【 0 2 7 5 】

[0 3 5 3] 選択基準

1. PCWG 3 基準で定義されているように、患者は進行性 mCRPC の証拠を有していた。

a. 新規小細胞前立腺癌を有する患者は、アンドロゲン除去療法 (ADT) を受ける必要はなかった。

2. 局所進行性又は転移性前立腺癌に対する以前の少なくとも 1 回の一連の全身療法中又はその完了後の進行。

3. 有効性ステージのみ：

コホート A (SCNC) について：

a. 患者は、アーカイブ組織又はスクリーニング中に得られた新鮮な腫瘍生検のいずれかで、SCNC の組織学的証拠を有していた。アーカイブ又は新鮮な腫瘍生検組織は、中央研究所病理審査のために提出しなければならない。ただし、SCNC が地方病理審査によって決定された場合、登録を進めることができた。(導入ステージに登録された患者の中央病理審査は任意選択であった。)

b. スクリーニング中に転移性腫瘍生検を受ける意志がなければならない。安全にアクセスできる病変を有しない患者、又は評価可能なアーカイブ転移性腫瘍組織を有する患者においては、要件が免除され得た。

c. 患者は、以前に一連の細胞毒性化学療法を少なくとも 1 回受けていた。化学療法を拒否したか、又は化学療法に適さないと考えられた患者は、スポンサーとの協議の後に適格となり得た。

d. RECIST 1.1 基準に従って測定可能な疾患を有していた。

コホート B (腺癌) について：

a. 患者は、組織学的又は細胞学的に確認された前立腺の腺癌を有し、小細胞神経内分泌の特徴は有していなかった。

b. 軟部組織疾患を有する患者は、中央病理審査のために以前に照射されていない部位から研究開始の 3 ヶ月前以内に得られた新鮮なコア若しくは切除生検又はアーカイブ組織を提供しなければならない。ただし、小細胞神経内分泌機能のない優勢な腺癌が地方病理審査によって決定された場合、登録が進められ得た。

c. 少なくとも 1 つであるが 2 つ以下の第 2 世代 AR 経路標的剤 (例えば、酢酸アピラテロン及び／又はエンザルタミド又は他の次世代薬剤) と、mCSPC 又は mCRPC 状況での化学療法を含むタキサン of 少なくとも 1 つのレジメン／ラインとで治療されていた。既知のアクショナブル変異を有する患者は、適用可能な標準治療の標的療法で進行したか、又はそのような療法に不耐性又は不適切であることが確認されている必要があった。

d. RECIST 1.1 の測定可能な疾患又は全身骨シンチグラフィーによる検出可能な骨転移。

4. 新規小細胞前立腺癌を有する患者を除いて、患者は、スクリーニング中に 50 ng / dL 未満の血清テストステロンを有していた。

a. 両側睾丸摘除術の履歴を有しない、治療下で発現した SCNC を有する患者は、新規小細胞前立腺癌を有する患者に対するものを除いて、プロトコル療法の過程の間に、黄体形成ホルモン放出ホルモン (LHRH) 類似体を継続する必要があった。

5. 患者は 0 ～ 2 の Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) パフォーマンス状態を有していた。

6. 患者は 18 歳以上であった。

7. 以前の抗癌療法による患者の急性毒性作用は、グレード 2 ～ 3 の末梢神経障害又は全グレードの脱毛症を除き、グレード 1 以下まで回復した。

8. 患者は、以下によって証明されるように、十分なベースライン器官機能を有していた：

a. 施設内正常上限 ULN の 1.5 倍以下の血清クレアチニン、又は 50 mL / 分を超え

10

20

30

40

50

る算定クレアチニークリアランス；

b. 血清アルブミン $\geq 2.5 \text{ g/dL}$ ；

c. 総ビリルビン $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ ；

d. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びALT $\leq 2.5 \times$ 施設内ULN（肝転移を有する患者は、AST/ALT $\leq 5 \times \text{ULN}$ でなければならない）；

9. 患者は、以下によって証明されるように、十分なベースライン血液機能を有していた；

a. 絶対好中球数（ANC） $\geq 1.5 \times 10^9 / \text{L}$ 。

b. ヘモグロビンが 8 g/dL 以上であり、過去14日間に赤血球輸血を受けていない。

c. 血小板数が $100 \times 10^9 / \text{L}$ であり、過去14日間に血小板輸血を受けていない。

10. 男性患者及び妊娠の可能性を有するその女性パートナーは、女性パートナーが、子宮内装置又はホルモン避妊のいずれかを用い、治験薬の最後の投与後少なくとも6ヶ月まではこれを継続することに加えて、治験薬の最後の投与後少なくとも6ヶ月までは、研究期間を通してバリア避妊（例えば、殺精子性のフォーム／ゲル／フィルム／クリーム／座剤を備えたコンドーム）を使用することに同意し、これにコミットしなければならない。この基準は、インフォームドコンセントフォームに署名する6ヶ月より前に精管切除を受けた男性患者においては免除され得た。米国では、研究参加者の女性パートナーは、そのパートナーの適格性の条件として避妊を使用する必要はなかったが、妊娠の可能性を有する女性パートナーは、男性パートナーの研究参加期間中及び治験薬の最後の投与から少なくとも6ヶ月は有効な避妊法を使用することを検討する必要がある。]

11. 患者は、全ての研究固有の手順又は治療を開始する前に、インフォームドコンセントに署名した。

12. 患者は、OSのフォローアップを含む、研究来診スケジュール及び他のプロトコル要件を遵守することができた。

【0276】

【0354】 除外基準

1. 患者は、CRPCについて、2回を超える細胞毒性化学療法レジメンで治療を受けていた。ホルモン感受性環境での化学療法は、最後の投与が研究参加の6ヶ月より前の場合、この評価ではカウントしなかった。短期間の曝露後の不耐性による化学療法剤の変更は、メディカルモニターによる審査中であり、この評価ではカウントされない可能性があった。

2. 患者は、研究治療の前に、14日以内又は5半減期以内のいずれか短い方で、外照射又は別の全身性抗癌療法を受けた。

3. 患者は、治験薬投与前14日以内に治験中の全身性抗癌剤による治療を受けていた。

4. 患者は、治療前に、抗PD-1、抗PD-L1、抗プログラム細胞死リガンド2（PD-L2）剤、又は別の同時阻害性T細胞受容体に指向される薬剤（例えば、細胞毒性Tリンパ球関連抗原4 [CTLA-4]、OX-40、CD137）を受けた。又はDPP-4阻害剤（例えば、グリプチン）による同時治療が必要であった。

5. 患者は、研究のエンドポイントの評価を混乱させ得るさらなる活性悪性腫瘍を有していた。患者が、再発の実質的な可能性を有する過去の癌の病歴（研究参加前2年以内の活性悪性腫瘍）を有していた場合、これは研究に参加する前にスポンサーと協議しなければならなかった。以下の随伴性腫瘍：非黒色腫皮膚癌及び上皮内癌（移行上皮癌、肛門癌、及び上皮内黒色腫を含む）の診断を有する患者が適格であった。

6. 患者は、臨床的に重大な心血管疾患（例えば、制御されていない、又はニューヨーク心臓病学会のクラス3又は4のうっ血性心不全、制御されていない狭心症、心筋梗塞の病歴、研究参加前6ヶ月以内の不安定性狭心症又は脳卒中、制御されていない高血圧又は臨床的に重大な不整脈）を有していた。

7. 患者は、スクリーニング時にバゼットの式（QTcB） > 480 ミリ秒を使用して心拍数を補正したQT間隔を有していた。

8. 患者は、治験責任医師の意見で患者が研究中に肺合併症の重大なリスクに置かれ得る

、非制御性の、臨床的に重大な肺疾患（例えば、慢性閉塞性肺疾患、肺高血圧症）を有していた。

9．患者は、画像で症候性及び進行性である脳又は軟髄膜転移を有していた。CNS転移の病歴を有する患者は、適切な治療を受けていなければならない。CNSの関与する病歴、又はCNSの関与する臨床的疑いがない限り、研究参加前にCNS画像検査は必要とされなかった。CNS転移の病歴を有する患者の画像は、PDを識別するために以前の画像と比較する必要がある。

10．患者は、過去2年間で全身治療（すなわち、疾患改変剤、コルチコステロイド、又は免疫抑制剤の使用による）を必要とした、活性自己免疫疾患、又はグレード3以上の非感染性肺炎を有していた。甲状腺の機能亢進（例えば、グレーブス病における）により、甲状腺ホルモンの生成を低下させるように機能する補充療法（例えば、副腎若しくは下垂体の機能不全に対する、チロキシン、インスリン、若しくは生理的コルチコステロイド補充療法）、又は薬剤（例えば、ネオメルカゾール、カルビマゾールなど）による治療は、自己免疫疾患の全身治療の一形態とは見なされなかった。

11．患者は、免疫不全の診断を有するか、又は、少なくとも1週間、10mg／日を超えるプレドニゾン等価用量で、若しくは、サイクル1の1日目（C1D1）の前7日以内に、他の形態の免疫抑制療法で、全身性ステロイド療法を受けていた。

12．患者は、非制御性感染症、SARS-CoV-2（Covid-19）感染症の疑い若しくはその活性、播種性血管内凝固、又は研究要件によるコンプライアンスを制限し得る、精神疾患／社会的状況を含むがこれらに限定されない、非制御性の併発性疾患を有していた。

13．患者は、ヒト免疫不全ウイルス活性又は慢性B型肝炎又はC型肝炎につき既知の陽性状態を有していた。スクリーニングは要しなかった。

14．患者は、治験責任医師の意見で、患者を毒性の許容されない高リスクにさらす何らかの医学的状态を有していた。

15．経口投与された治験薬の吸収を著しく変化させる可能性のある、嚥下障害、嚥下痛、食道の運動障害又は狭窄、既知の胃腸管吸収不良症候群、又は難治性下痢。

16．登録前3ヶ月以内に症候性起立性低血圧の病歴を有する患者。起立性低血圧は、直立姿勢を仮定した収縮期血圧（BP）が20mmHg以上又は拡張期血圧が10mmHg以上低下することと定義される。

【0277】

研究方法論

【0355】 mCRPCを有するおよそ13人の患者が研究の導入ステージに登録された。

【0278】

【0356】 有効性ステージでは、適格な参加者は、組織診／細胞診に基づいてコホートA（SCNC）又はコホートB（小細胞組織診のない腺癌）に割り当てられ、およそ15～28人のSCNCを有する患者が各コホートに登録された。ミニマックス2ステージSimonデザインは、コホートごとに個別に適用された。第1のステージでは15人の患者が集められた。これらの15人の患者で複合応答が2件以下である場合、研究群への追加が停止された。それ以外の場合、合計28人となるよう13人の追加の患者が集められた。複合応答は、以下のうちの1つ以上として定義された：

- － RECIST 1.1基準による客観的応答
- － プロトコル療法の12週目の完了までに、VeridexアッセイによるCTCが5／7．5mL超から5／7．5mL未満に転換
- － プロトコル療法の12週目の完了までにPSAがベースラインから50％を超えて低下

【0279】

【0357】 評価の表形式の研究スケジュールは表15に示される。

【0280】

【0358】 スクリーニング期間中、同意書に署名した患者は、彼らが選択基準及び除外基準を満たすことを確認するために評価された。患者の人口統計、パフォーマンス状態、

10

20

30

40

50

及び疾患の病期分類が収集された。バイタルサイン（座位及び立位両方の血圧、心拍数、体温、呼吸数）、身体検査、心電図（ECG）、及び臨床検査評価（全血球計算＋微分、血清化学、肝機能検査、及び尿検査）はスクリーニング時及びベースライン時に実施され、治療期間を通してモニタリングされた。研究参加基準を満たす患者は、スクリーニング来診から4週間以内に研究治療を開始した。治験責任医師の裁量により、スクリーニング時の臨床検査評価値が範囲外であった患者は、治験責任医師が、再検査値が範囲内にあり、研究への包含を許可し得ると信じた場合、スクリーニング期間内に再検査され得た。

【0281】

【0359】 患者は腫瘍評価を受け、これは、胸部／腹部／骨盤の断面イメージング（可能なときにIV造影剤によるMRI又はCTスキャン）＋全身骨スキャンを含まなければならない。臨床的に必要であれば他の体部（例えば、首）も含んだ。スクリーニング時、C4D1（±7日）、C7D1（±7日）、C10D1（±7日）、及びその後各3サイクル目の1日目（±7日）に腫瘍評価を行った。

10

【0282】

【0360】 ベースラインでの指標病変サイズを決定するために使用されるものと同一の画像診断方法を使用して、研究全体を通して病変サイズをフォローしなければならない。表15に記載されているように、治療フェーズを通して評価を行った。

【0283】

【0361】 研究期間全体を通して、有害事象、臨床検査評価、PSA、及び併用薬をモニタリングし、記録した。

20

【0284】

【0362】 患者は、X線検査によるか又は臨床的な進行の発生、許容できない毒性、別の中止基準が満たされる、又はスポンサー研究の終了まで、研究治療を受け続け得た。治療の最大期間は設定されていなかった。進行を超えた治療が許可された。

【0285】

【0363】 研究治療の中止後、患者は、治験薬の最後の投与後21日以内に、EOT来診を完了する。安全性フォローアップは、治験薬の最後の投与後30日間（±7日間）及び薬物関連AEがその時に回復していない場合はその後の追加の時点でも実施した。患者はまた、研究療法中止がPD以外の理由であった状況でのPDの臨床的証拠について（プロトコルで指定された腫瘍測定はEOT来診後には必要でなかった）、及び生存状況の評価について、およそ90日ごとに電話で連絡を受けた。研究治療の中止後の疾患状態及び生存に関するこの延長されたフォローアップは、研究治療が中止された後、最大12ヶ月間継続された。

30

【0286】

【0364】 有効性評価

【0365】 一次有効性パラメーター：

－ 一次有効性パラメーターは、以下のうちの1つ以上を達成するものとして定義された複合応答率であった：

○RECIST1.1基準による客観的応答

○プロトコル療法の12週目の完了までに、Veridexアッセイによる循環腫瘍細胞（CTC）が5/7.5mL超から5/7.5mL未満に転換

40

○プロトコル療法の12週目の完了までに前立腺特異的抗原（PSA）がベースラインから50%を超えて低下

【0287】

【0366】 二次有効性パラメーター：

－ X線検査による無増悪生存期間（rPFS）

－ 前立腺特異的抗原（PFS）

－ 全生存期間（OS）

－ 奏効期間（DOR）

－ ヒトでタラボスタットによって調節されることが以前に示されたサイトカインのレベ

50

ル。

【0288】

【0367】 探索的有効性分析：

- ー ペムブロリズマブと組み合わせたメシル酸タラボスタットでの i R E C I S T 基準による応答率を測定すること。
- ー 血中、及び実行可能な場合は腫瘍組織における、関連する免疫エフェクターサイトカイン及び様々な免疫エフェクター細胞に対する、ペムブロリズマブと組み合わせたメシル酸タラボスタットの定量的及び定性的効果を評価すること。
- ー 転移性腫瘍組織及び C T C におけるベースライン P D - L 1 腫瘍発現の予測値を、その後の臨床的結果と共に探索すること
- ー ベースラインの腫瘍 m R N A 免疫プロファイリングパネルと臨床的結果との関係を探索すること。

10

【0289】

【0368】 安全性評価

【0369】 重篤でない有害事象

【0370】 治験責任医師は、各来診時に A E を評価した。観察された、若しくは自発的な問題、愁訴、又は症状を含む全ての A E は、e C R F に記録された。各 A E は、期間、強度、及び研究治療又は他の因子との因果関係について評価されることとなっていた。

【0290】

重篤な有害事象の報告

20

【0371】 治療期間の間、及び／又は、治験薬の最後の投与後 30 日以内に生じるあらゆる S A E 又は死亡は、発生を最初に知ったときから 24 時間以内に、スポンサー、又はスポンサーの代理人に報告しなければならない。何らかの S A E が発生した場合、治験責任医師の裁量で研究治療を中断又は中止する必要がある。

【0291】

【0372】 有害事象フォローアップ

【0373】 患者は、治療期間を通して、及びメシル酸タラボスタットの最後の投与後最低 30 日間、A E についてモニタリングされた。

【0292】

薬物動態評価

30

【0374】 メシル酸タラボスタットの濃度を分析するために、表 15 に記載されている時点で薬物動態スパースサンプリングを実施した。トラフサンプルは、サイクル 1、2 及び 3 の 1 日目に投与前（～24 時間）に採取した。サンプルは、サイクル 1、2、及び 3 の 14 日目の朝の投与前 30 分以内に採取された。サイクル 1 についてのみ、4 日目（+1 日）の朝の投与前 30 分以内に投与前サンプルを採取した。サイクル 3 のみについて、サンプルは、14 日目の朝の用量の投与前 30 分以内、及び 2 時間（±15 分）、6 時間（±30 分）、及び可能であれば 10～12 時間に採取された（患者又は部位が対応できない場合は任意選択による採取）。追加のサンプルは、14 日目の夕方の投与後、およそ次の時間に採取された：10～14 時間、60 時間（±24 時間）、108 時間（±24 時間）、156 時間。156 時間サンプルは、C 4 D 1 の投与前 30 分以内に採取された。C 4 が投与されない場合、最後の投与から 156 時間後（±5 時間）にサンプルが採取された（患者がサイクル中に摂取した用量数を記録するために患者日誌を保持する）。予定外の P K 評価は、特定の条件下、例えば、有害事象の状況で、追加情報を収集するために、スポンサーによって要求され得た。集団薬物動態アプローチを用いて薬物動態データを分析した。

40

【0293】

薬力学評価

【0375】 血液及び腫瘍組織中の関連する免疫エフェクターサイトカイン及び様々な免疫学的エフェクター細胞の分析のために、表 15 に記載の時点で全血サンプルを採取した。予定外の地方サイトカイン評価は、可能であれば、特定の条件下、臨床的判断に基づい

50

て実施され得たか、又は、例えば、有害事象の状況で、追加情報を収集するために、スポンサーによって要求され得た。

【0294】

【0376】

進行性疾患

【0377】 前立腺癌の徴候及び症状の悪化は、疾患評価が行われている間、治験責任医師によって検討される必要がある。PDは、この研究において有効性結果として評価され、AEとして報告されるべきではない。ただし、メシル酸タラボスタットの最後の投与の30日以内に発生するPDのみが原因であると考えられる死亡は、「悪性新生物進行」として報告されるAE用語と共にAE結果として報告される必要がある。

10

【0295】

研究完了

【0378】 全ての患者が、疾患進行のフォローを受けていたか；フォローアップ、死亡、又は毒性による離脱で失われたか；患者の要求があったか；又は治験責任医師の裁量により；且つ全ての研究終了時の治療手順を完了していた場合に、研究は完了したと見なされた。

【0296】

治験薬

【0379】 治験薬は21日サイクルで投与された。メシル酸タラボスタット又はペムブロリズマブのいずれかが最初に投与され得る。ただし、治験薬に対する任意のAEの関係を決定することがより容易となるよう、サイクル1の1日目は、ペムブロリズマブを最初に投与すること、及びメシル酸タラボスタットの投与まで1時間以上空けることが推奨された。

20

【0297】

メシル酸タラボスタットの投与量及び投与

【0380】 現在の用量強度には、経口投与用のメシル酸タラボスタットの0.05mg、0.1mg及び0.2mg錠剤が含まれていた。

【0298】

【0381】 メシル酸タラボスタットの開始用量レジメン（すなわち、コホート1における用量レジメン）は、各21日間の1～14日目における0.4mg（QD）であった。任意の患者に対するメシル酸タラボスタット用量レジメンは、患者が導入ステージに登録されたコホートに依存していた。導入ステージの間にさらなる投与スケジュールも評価された。

30

【0299】

【0382】 低血圧のリスクを最小限に抑えるために、患者は、電解質を有する液体を含む1日あたり少なくとも2リットルの液体を飲むなど、治療中に十分な水分補給を維持するようにアドバイスされた。激しい運動、熱、湿度、発熱、胃腸障害などの要因は、水分補給の必要性を高め得た。サイクル1の1日目に、少なくとも1LのIV輸液の投与を要した。サイクル1の1日目以降の対面のクリニック来診中にIV水分補給を提供することは、治験責任医師の裁量によるものであった。

40

【0300】

【0383】 治験責任医師の裁量で、患者は一晩モニタリングされ得る。終夜のモニタリングが何らかのグレード2以上のAE又はその他のSAE基準に関連していなかった場合、入院はSAEとは見なされなかった。治験責任医師の裁量により、より長期間の入院モニタリングが実施され得た。

【0301】

【0384】 メシル酸タラボスタットの推奨用量が決定されると、メシル酸タラボスタットの低用量コホートで依然として治療を忍容している患者は、治験責任医師の裁量で、次のサイクルを開始して、タラボスタットの用量を推奨用量レジメンまで漸増し得た。

【0302】

50

【0385】 メシル酸タラボスタットは、0.2 mg、0.1 mg又は0.05 mg錠剤として経口投与した。患者は、各サイクルの1～14日目に処方された数の錠剤を1日1回、0.4 mg、0.6 mg、又は中間用量の1日総用量で摂取した。メシル酸タラボスタットは、PD又は許容できない毒性が生じるまで継続された。メシル酸タラボスタットは、空腹時に摂取してはならない。

【0303】

【0386】 薬力学研究が実施されている日は、メシル酸タラボスタットは研究センターで投与する必要がある、サイクル中の各治療日において、1日の（ほぼ）同じ時間に投与する必要があった。薬力学が評価されなかったサイクルでは、メシル酸タラボスタットはまた、サイクル中の各治療日において、1日のうち（およそ）同時刻に投与する必要があった。

10

【0304】

【0387】 サイクル1投与

【0388】 サイクル1の1～7日目に、患者は0.2 mg B I Dのメシル酸タラボスタットを摂取するように指示された。サイクル1の8日目に、患者は予定された来診のためにクリニックに戻った。来診中、患者の臨床検査、バイタルサイン、及び有害事象報告の審査に基づいて、患者のメシル酸タラボスタットの用量は0.3 mg B I Dに漸増される可能性があった。患者は、メシル酸タラボスタットに関連すると見なされるグレード1を超える有害事象を経験した場合、又は治療の最初の1週間に低血圧又は起立効果のために投与をスキップした場合、0.3 mg B I Dメシル酸タラボスタットに漸増すべきではなかった。

20

【0305】

【0389】 サイクル1の投与期間中、患者は、2日目及び4日目（+1日）にクリニックに戻った。これらの来診中に、薬物動態及び薬力学パラメーターのために採血を行い、有害事象を評価し、投与前にバイタルサインを測定した。患者は、バイタルサインが測定され、治験担当医によって審査されるまで、メシル酸タラボスタットの朝の用量を摂取しないように指示された。

【0306】

【0390】 サイクル1の投与期間中、毎日、患者は少なくとも1日2回、朝に1回、午後遅く／夕方に1回、自宅で血圧モニタリングを行った。患者には、血圧測定を記録するためのログが提供され、サイクル1中の全てのクリニック来診時にログを持参するように求められた。研究チームは、サイクル1の治療期間中から14日目まで毎日患者に連絡を取り、患者に経口水分補給のガイドラインをリマインドし、副作用をレビューし、患者の自己管理血圧測定値をレビューした。患者は、朝及び夜の投与前に血圧を測定しなければならない。患者は、血圧が収縮期100 mmHg又は拡張期50 mmHg未満の場合は投与しないように指示された。患者は、これを下回るいかなる数値も、直ちに治験医師に報告しなければならない。治験担当医師は、必要に応じて患者にさらなる指示を与えた。

30

【0307】

【0391】 患者がサイクル1中に用量を0.3 mg B I Dに増量する基準を満たさなかった場合、治験責任医師が患者の用量を0.3 mg B I Dに漸増することを決定するまで、患者は0.2 mg B I Dで治療を続けることができた。0.3 mg B I Dでの治療の第1週は、患者は少なくとも1日2回、投与前に、朝に1回、午後遅く／夕方に1回、自宅で血圧モニタリングを行った。患者は血圧測定値をログに記録し、用量が0.3 mg B I Dに漸増された最初のサイクルの間、クリニック来診ごとにログを持参するように求められた。患者は、血圧が収縮期100 mmHg又は拡張期50 mmHg未満の場合は投与しないように指示された。患者は、これを下回るいかなる数値も、直ちに治験医師に報告しなければならない。治験担当医師は、必要に応じて患者にさらなる指示を与えた。研究チームは、0.3 mg B I D用量レベルでの治療の最初の週の間、毎日患者に連絡を取り、患者に経口水分補給のガイドラインをリマインドし、副作用をレビューし、患者の自己管理血圧測定値をレビューした。

40

50

【0308】

【0392】 毒性に続発するメシル酸タラボスタットの用量調整：治療サイクル中のメシル酸タラボスタットの用量変更は、DLTの非存在下のサイクル1では許可されなかった。サイクル2以降において、治療サイクル中の用量変更は、治験責任医師の裁量に委ねられた。用量は、毎日ほぼ同じ時間に摂取した。AEが原因で保留された用量は、サイクル中又はサイクル後の翌日に補われるべきではない。AE以外の理由（すなわち、患者が用量の摂取を忘れた）で摂取し損なった場合、次に予定された用量の少なくとも6時間前に摂取し得た。そうでなければ、摂取し損なった用量は、予定された用量の後続の日に投与され得た。追加の調整については、メディカルモニター又は被指名人と協議する必要がある。投与後およそ10分以内に用量が嘔吐された場合、患者は再投与され得る。患者が投与後10分を超えて嘔吐した場合、その特定用量をそれ以上投与しようとしてはならない。投与は次の用量で再開する必要がある。いかなる状況においても、患者がすでに計画された用量を摂取している日に、摂取し損なった用量を補ってはならない（すなわち、摂取し損なった用量を埋め合わせるために「倍増」しない）。

10

【0309】

【0393】 治療期間中にメシル酸タラボスタットに関連すると考えられるSAEが発生した場合、メシル酸タラボスタットの投与は、SAEが回復するまで、その患者において中断された。治験責任医師がメシル酸タラボスタットを患者に継続することを希望した場合、メディカルモニターに連絡をとり、同じ用量又は減少用量でメシル酸タラボスタットを継続することを協議した。

20

【0310】

【0394】 メシル酸タラボスタットに特徴的であると考えられる最も頻繁に観察されたAEは、浮腫／末梢性腫脹、低血圧、めまい、及び血液量減少であった。浮腫を含むこれらの事象は、管理可能で可逆的である傾向にあり、通常は、薬物を保留した後に回復する。メシル酸タラボスタットは、これらのAEが回復するまで、グレード2以上のそのような事象のエピソードについて保留する必要がある。メシル酸タラボスタットは、浮腫を含むこれらのAEの回復後、全用量で再開することができた。メシル酸タラボスタットに関連すると見なされたグレード2以上の他のAEについて、又は薬剤保留に応答しなかった浮腫について、メシル酸タラボスタットの用量は、治験責任医師の裁量で、1日総用量の0.2mgの減少量で減少することができた。

30

【0311】

【0395】 メシル酸タラボスタットの中止は、生命を脅かすあらゆるAEについて、又は、0.2mgの1日総用量への用量減少に応答しないグレード2以上の治療関連AEについて行う必要があった。メシル酸タラボスタットがAEのために中止される場合、治療手順及び評価の全ての終了を行わなければならなかった。

【0312】

【0396】 メシル酸タラボスタット治験薬の患者コンプライアンスのモニタリング

【0397】 患者は、プロトコルごとの有効性分析に含めるために、サイクル1及び2でメシル酸タラボスタットの摂取を少なくとも70%遵守していなければならない。

【0313】

【0398】 メシル酸タラボスタットの説明及び保管

【0399】 メシル酸タラボスタットは、乾燥剤及びチャイルドレジスタントキャップを備えた高密度ポリエチレンボトル中に、0.2mg錠剤、0.1mg錠剤及び0.05mg錠剤として供給された。0.2mg力価は、ボトルあたり30錠の錠剤として供給された。0.1mg錠は、ボトルあたり90錠の錠剤として供給された。0.05mg力価は、ボトルあたり90錠の錠剤として供給された。

40

【0314】

【0400】 メシル酸タラボスタットの供給物は、治験材料として適切にラベル付けした。メシル酸タラボスタットは、使用するまで2℃～8℃（36°F～46°F）の冷蔵条件下で保管する必要がある。使用期間中、つまり患者に調剤されると、メシル酸タラボス

50

タットの錠剤は元の容器に入れ、室温 15 ° ～ 25 °C (59 ° ～ 77 ° F) で最大 30 日間保存され得た。

【0315】

ペムブロリズマブ (PEMBRO) :

ペムブロリズマブ用量は 200 mg であり、各 21 日サイクルの 1 日目に 30 分かけて IV 注入として投与された。標準的な現地の慣行に従って、前投薬が許可された。

【0316】

データ分析及び統計的考察

【0401】 分析集団

【0402】 修正された治療意図 (mITT) 分析集団は、適格基準を満たし、少なくとも 1 用量のメシル酸タラボスタットとペムブロリズマブを投与された、有効性ステージに登録された患者で構成されていた。応答評価可能な患者集団は、メシル酸タラボスタットとペムブロリズマブの組み合わせによる治療を少なくとも 2 サイクル完了し、治験責任医師によりベースライン後の応答評価が少なくとも 1 回行われた、有効性ステージに登録された患者で構成されていた。

【0317】

【0403】 安全性集団は、研究の導入又は有効性ステージのいずれかにおいて、いずれかの用量のメシル酸タラボスタット／ペムブロリズマブを投与された全ての患者で構成されていた。

【0318】

【0404】 薬力学分析集団は、いずれかの用量のメシル酸タラボスタット／ペムブロリズマブを投与され、少なくとも 1 回サイトカイン濃度を測定した全ての患者で構成されていた。

【0319】

【0405】 薬物動態集団には、少なくとも 1 用量のメシル酸タラボスタットの投与を受け、投与後の予定された薬物動態時点で少なくとも 1 回の定量可能なメシル酸タラボスタット血漿濃度を有する全ての患者が含まれる。

【0320】

【0406】 人口統計及びベースライン特性の分析

【0407】 人口統計及びベースライン疾患特性を要約し、安全性分析集団についてリストした。安全性分析集団の患者数が、応答評価可能集団又は mITT 分析集団の患者数と実質的に異なる場合、これらの分析集団の人口統計及びベースライン特性が提示され得た。

【0321】

【0408】 有効性データ分析：一次及び二次有効性パラメーターは、本明細書で定義された。

【0322】

【0409】 ステージ 1 分析：ステージ 1 の分析は、コホート A とコホート B に対して別々に行われた。各コホートで、15 人の患者がおよそ 6 サイクルの治療を完了し、ベースライン後の腫瘍評価及び PSA 又は CTC 測定を 2 回行ったとき、以下：1) RECIST 1.1 基準による客観的応答、2) 治療の 12 週目までにベースラインから 50 % 以上の血清 PSA の低下、又は 3) プロトコル療法の 12 週目の完了までに、Veridex アッセイによる CTC が 5 / 7.5 mL 超から 5 / 7.5 mL 未満に転換、の 1 つ以上を達成する複合応答基準を満たした患者の数が評価された。

【0323】

【0410】 ミニマックス 2 ステージ Simon デザインを使用して、ステージ 1 の患者 15 人のうち 2 人以下が少なくとも 1 つの複合応答基準を満たした場合、登録は中止された。これは、現在までのデータが、複合応答率が 15 % 以下であるという帰無仮説と一致しており、それにより複合応答率が 35 % であるという対立仮説が却下されることを示した。15 人の患者のうち 3 人以上が複合応答基準の少なくとも 1 つを満たした場合、さらに 1

10

20

30

40

50

3人の患者が登録され、治療されてステージ2に進み、両ステージで患者は合計28人となった。

【0324】

【0411】 ステージ2分析：ステージ2で登録する各コホートで、登録され治療されたステージ2の追加の13人の患者が、およそ6サイクルの治療、2回のベースライン後の腫瘍評価、並びにPSA及びCTC測定を完了したとき、複合エンドポイントについて3つの基準のうちの少なくとも1つを満たす患者の数を評価した。両方のステージにおいて、28人の患者のうち、複合エンドポイントを満たす患者の総数が7人以下である場合、データは、わずか0.05の片側有意レベルを有する、15%以下の複合エンドポイント率の帰無仮説と一致している。複合エンドポイントを満たした患者の数が8人以上である場合、データは少なくとも35%の複合エンドポイント率と一致した。2つのステージにわたる複合エンドポイント率及びその正確な95%信頼区間(CI)は、データが単一のステージで収集されたかのように計算された。連続的統計試験を無視したこのアプローチは、複合エンドポイント率の偏った点推定につながる可能性があり、CIは規定のカバレージ確率を提供しない可能性があったが、事象率が比較的小さい場合は一般的に受け入れられた。

10

【0325】

【0412】 感度分析：複合エンドポイント率は、mITT分析集団に対しても計算された。複合エンドポイントが欠落しているmITT集団の患者は、非応答者と見なされた(例えば、複合エンドポイントの3つの基準のうち1つも満たされなかった)。

20

【0326】

【0413】 二次パラメーターの分析：事象までの時間の応答。rPFS、PSA、PFS、DOR、及びOSを含む、事象までの時間の応答分布は、カプラン・マイヤー法により推定された。入手可能な場合、これらの事象までの時間の有効性応答の中央値、及びその両側95%CIが報告された。さらに、選択した時点で事象を有する患者の割合がその両側95%CIと共に提示された。計算は、固定サンプル・単一ステージデザインに基づいて行われた。

【0327】

【0414】 一次分析は、mITT分析集団を使用して実行された。補足として、応答評価可能な分析集団を使用して、事象までの時間の分析を行った。

30

【0328】

【0415】 確認されたPR又はCRを達成したmITT分析集団の全ての患者に対して、全客観的応答の期間の分析が行われた。CR及びPR患者の数は少ない可能性があったため、信頼できる情報を提供するためのカプラン・マイヤー法の使用は制限されていた。この場合、記述統計又はリストが提供された。

【0329】

【0416】 治験薬の中止後、患者はさらなる療法で治療され得た。患者がさらなる療法で治療された後に収集されたデータは、客観的応答の期間を評価するために使用されなかった。

【0330】

40

【0417】 副次的エンドポイントの分析：サイトカインレベル。サイトカイン濃度を含む副次的有効性エンドポイントの分析は、PD分析集団に対して報告された。ヒトにおいてメシル酸タラボスタットによって調節されることが以前に示されたサイトカインのレベルに関する記述統計が報告された。

【0331】

【0418】 探索的エンドポイントの分析：探索的エンドポイントは、応答評価可能な分析集団を使用して分析した。

【0332】

【0419】 iRECIST基準を満たした患者の割合が示された。

【0333】

50

【0420】 少なくとも、臨床的利益（P R、C R）及びO Sを経験した人の割合が報告された。

【0334】

【0421】 実行可能な場合は常に、血液又は腫瘍組織における関連する免疫エフェクターサイトカイン及び様々な免疫エフェクター細胞の存在／非存在による臨床的結果のクロス集計表が提示された。

【0335】

【0422】 転移性腫瘍組織及びC T C中におけるベースラインP D－L 1腫瘍発現は、その後の臨床的結果と共にクロス集計された。ベースライン腫瘍m R N A免疫プロファイリングパネルは、応答及び安全性に関する臨床的結果とクロス集計された。

【0336】

【0423】 治療曝露の分析：サイクルの総数、用量、平均投与量、及び治療期間について、記述要約統計が提供された。

【0337】

【0424】 患者研究内訳の分析：m I T T分析、安全性、評価可能な応答、及び薬力学集団の基準を満たす登録患者数が報告された。

【0338】

【0425】 経時的に研究を中止した患者の数を安全性集団について要約した。

【0339】

【0426】 検出力及びサンプルサイズの考察：各コホートについて、ステージ1の患者15人及びステージ2の患者13人の合計28人のサンプルサイズを、80%の検出力で、35%の複合エンドポイント対15%の割合の帰無仮説を満たす患者の対立仮説割合を検出するために、メシル酸タラボスタットとペムブロリズマブを組み合わせで治療し、0.05の有意水準（実際の値は0.0461）で、片側検定において、ステージ1において無益性のために初期中止をした。ステージ1で複合エンドポイントを満たした2人以下の患者は、早期停止をトリガーした。両ステージの28人の患者のうち7人以下の患者は、複合エンドポイント率が少なくとも35%であるという対立仮説の却下につながる。

【0340】

【0427】 安全性分析：安全性集団の全ての患者は、コホートに分類された導入患者とは別に、安全性データの最終要約及びリストに含まれていた。A E及び他の安全性パラメーターの概要が適宜提供された。A Eの分析では、メシル酸タラボスタット／ペムブロリズマブの最後の投与後30日間を通して治療下で発現した有害事象に重点が置かれた。少なくとも1つのA Eを経験している患者の頻度は、医薬品規制用語集（M e d D R A）の用語に従う器官分類及び基本語によって示された。A Eの強度（重症度）は、N C I C T C A Eに従って等級付けされた。

【0341】

【0428】 患者の交替：導入ステージでは、患者番号が割り当てられ、D L Tを経験せずにD L T期間の完了前に治療を中止した患者は、D L T評価の目的で交替された。

【0342】

【0429】 有効性ステージでは、患者番号が割り当てられ、メシル酸タラボスタットの少なくとも2サイクルを受ける前に、有害事象又は進行性疾患以外の理由で治療を中止した患者は、交替され、応答評価可能な患者集団から排除された。治療中止及び研究中止の理由も、代替患者について収集された。

【0343】

【0430】 概要及び結果：

【0431】 中間データ：合計13人のm C R P Cを有する患者が、現在の臨床試験のフェーズ1b－導入ステージでメシル酸タラボスタットとペムブロリズマブで治療された。最新の病理学における混合を含む、腺癌及び6 S C／t－N E P Cを有する7人の患者。以前の治療には、アンドロゲン除去療法（A D T）（n＝10）、第2世代アンドロゲンシグナル伝達阻害剤（A S I）（n＝9）、化学療法（n＝11）、放射線療法（n＝1

10

20

30

40

50

1) が含まれていた (表 4 を参照)。

【0344】

【0432】 最初に、3 人の患者が、21 日サイクルの 14 日間、0.4 mg QD の初期用量レベルのメシル酸タラボスタット+各サイクルの 1 日目のペムブロリズマブ 200 mg IV の標準用量で治療された。2 人の患者が疾患進行のために中止した：それぞれ 1 人は 6 サイクル後、もう 1 人は 16 サイクルであった。患者の 1 人は、研究治療とは無関係の有害事象のためにサイクル 17 で中止した。治療関連 (TR) DLT 又は TR-SAE は報告されなかった (表 5)。グレード 3 以上の TRAE は、2 人の患者におけるグレード 3 の貧血に限定されていた。

【0345】

【0433】 次に、0.6 mg QD のメシル酸タラボスタット用量レベルで治療された 3 人の患者のうち、1 人の患者はグレード 3 の失神 (C1D6) の用量制限毒性を有し、1 人の患者は心停止を伴うグレード 5 のアシドーシス (C3) の SAE を有した (表 5)。次に、以前の研究における客観的応答に関連する 1 日総用量を維持しながら、忍容性を改善するために、分割用量戦略を使用して 0.6 mg 用量レベルを拡大した (n=7)。0.6 mg の分割投与を受けた患者の間で、DLT 期間中に DLT 又は TR-SAE は報告されなかった (表 5)。オンターゲット臨床効果の用量依存的な増加が観察された。0.4 mg QD コホートでは、TR のオンターゲット臨床効果を経験した患者はいなかったが、0.6 mg QD コホートでは、全ての患者にサイトカイン放出と一致する事象があり、3/3 の患者に低血圧 (1 つのグレード 3 失神 (DLT) を含む) があり、2 人の患者にそれぞれめまいと LE 浮腫があった (表 8)。分割投与戦略により、忍容性が改善され、サイトカイン放出と一致する事象を経験する患者が少なくなり、ほとんど全ての事象が低グレードで発生し (3/7 の患者は疲労 [ベースラインから存在する疲労のある患者ではグレード 3] を有し、各 1 人の患者は低グレードの低血圧、呼吸困難、寒気、筋肉痛を有した)、以前客観的応答に関連していた TDD (0.6 mg) を維持していた。

【0346】

【0434】 治療の過程で、RECIST 1.1 で定義される測定可能な疾患を有する患者は、RECIST 1.1 応答についてモニタリングされ、治療前の PSA が 0 ng/ml を超える患者は、PSA 応答についてモニタリングされる。予備データに基づくと、RECIST 評価可能な 8 人の患者のうち 4 人が、RECIST 1.1 の安定疾患の最良応答を達成し、CR/PR は報告されなかった (表 6)。10 人の PSA 応答評価可能な患者のうちの 1 人が、50% の減少として定義される PSA 応答を達成した (表 6)。対象の配置は表 7 に含まれている。メシル酸タラボスタットのフェーズ 1b 安全性評価の結果は、ペムブロリズマブと組み合わせて使用する場合の推奨用量として、1 日あたり合計 0.6 mg の分割用量 (午前と午後) の使用をサポートしている。

【0347】

【0435】 この研究では：

- ・サイトカイン活性化と一致するオンターゲット副作用は試験した最高の 1 日用量で見られた。
- ・1 日用量 (0.6 mg) の分割は、DLT の報告がなく、低血圧及び末梢性浮腫などの他の重要な副作用の発生率が低いことから明らかであるように、忍容性の改善と関連していた。
- ・低用量レベルで長期的な安全性が実証された。データは、毎日 0.6 mg の分割用量レジメンを継続している患者から蓄積される。
- ・0.6 mg の分割用量で観察された IL-18 レベルの一貫した用量及び時間依存性の増加、最大変化は、14 日間の連続投与後に記録された。最小限、短期の変化は、AE に多くの場合関連するサイトカインに認められた。
- ・研究の安全性導入部分からの抗腫瘍活性の予備評価には、PSA 応答及び RECIST 1.1 部分応答を有する 1 人の患者、及び RECIST 1.1 による安定疾患を有する 3 人の患者が含まれ、そのうち 1 人の患者は未だ治療中である。

10

20

30

40

50

【0348】

【0436】 この研究のフェーズ2有効性部分では、チェックポイント阻害剤単独療法が限定的な臨床的利益を示している状況で、SC/t-NEPC又は腺癌表現型のmCRPCを有する患者における組み合わせの抗腫瘍活性を評価した。

【0349】

【0437】 フェーズ1Bにおける1件の確認されたRECIST1.1及びPSA応答者の詳細－

【0438】 フェーズ1b PID-112-207: RECIST1.1及びPSA応答:

【0439】 患者の人口統計及び病歴: 73歳

- － 73歳、2006年に腺癌と診断
- － その他の病歴: 冠動脈疾患、高血圧、MI（2003年）、四肢浮腫、
- － 研究参加時の疾患部位: 複数のリンパ節及び骨病変
- － ベースラインPSA 163.1 ng/ml
- － 以前の全身療法には、ビカルタミド; アピラテロン+プレドニゾン; エンザルタミド; シプロイセル; ドセタキセル/カバジタキセルが含まれた。
- － Tempus分子検査cfDNA末梢血-MSE-highは検出されず; 報告可能な治療オプションは発見されなかった。治療中の疾患の状態: メシル酸タラボスタット+ペムプロリズマブの投与期間: 16+サイクル。6週間までのPSA50応答、最大減少84%。RECIST1.1ステータス: 12週間までの部分応答: 標的病変の35%減少、非標的リンパ節及び非PD/非CR骨疾患の2/5の消失。

【0350】

【表4】

表4: フェーズ1b - 安全性導入ステージ - 患者の病歴

ベースライン特徴		対象数			
		メシル酸 タラボスタット(0.4 mg)+ ペムプロリズマブ N=3	メシル酸 タラボスタット(0.6 mg)+ ペムプロリズマブ N=3	メシル酸 タラボスタット(0.6 mg 分割投与)+ ペムプロリズマブ N=7	全て (N=13)
年齢	平均 (範囲)、歳	70 (61-75)	71 (62-86)	73 (62-84)	72 (61-86)
ECOG PS 0/1/2 (n)	PS 0/1/2 (n)	2/1/0	2/1/0	1/6/0	5/8/0
最新の組織 病理	腺癌	3	2	2	7
	混合を含む SC/t-NEPC	-	1	5	6
以前の全身 療法**	任意の ADT 療法	2	3	5	10
	第1世代 ADT 療法	1	2	3	6
	第2世代 ASI	2	2	5	9
	化学療法	3	1	7	11
	放射線 療法	2	3	6	11

ADT – アンドロゲン除去療法; ASI – アンドロゲンシグナル伝達阻害剤; *SC/t-NEPCを有する患者の平均年齢は72歳(62~84歳の範囲)

【 0 3 5 1 】

【 表 5 】

表 5: フェーズ 1b - 安全性導入ステージ - 安全性データ概要

安全性	患者数		
	メシル酸 タラボスタット(0.4 mg)+ ペムプロリズマブ N=3	メシル酸 タラボスタット(0.6 mg)+ ペムプロリズマブ N=3	メシル酸 タラボスタット(0.6 mg 分割投与)+ ペムプロリズマブ N=7
サイクル 1 における任意の DLT	0	1	0
任意の SAE	2	1	4
任意の処置関連 SAE*	0	1	1
中止につながる処置関連 AE	0	1	1
任意のメシル酸タラボスタット処置関連 AE*	3	3	5
任意のペムプロリズマブ処置関連 AE*	2	2	5
任意のメシル酸タラボスタット又は ペムプロリズマブ処置に関連するグレード 3 又は 4 の AE*			
非血液学的	-	2#	3^
血液学的	3**	1##	1^^

* 関連事象及び関連する可能性のある事象を含む

** 2 人の患者: グレード 3 の貧血; 1 人の患者 グレード 4 の血小板減少症

各 1 人の患者: グレード 3 の失神(DLT C1D6)及びグレード 5 のアシドーシス(C3)

グレード 3 の Hgb 及び WBC の増加を有する 1 人の患者

^ 1 人の患者: グレード 3 の疲労、ベースラインで存在する疲労、1 人の患者 グレード 3 の肺炎、SOB、疲労、低ナトリウム血症、1 人の患者 グレード 3 の乳酸増加

^^ 1 人の患者: グレード 3 の貧血

【 0 3 5 2 】

10

20

30

40

50

【 表 6 】

表 6: フェーズ 1b - 予備の有効性

応答	メシル酸タラボスタット (0.4 mg qd)+ ペムブロリズマブ N=3	メシル酸タラボスタット (0.6 mg qd)+ ペムブロリズマブ N=3	メシル酸タラボスタット (0.6 mg 分割投与)+ ペムブロリズマブ N=7
RECIST 1.1 評価可能 [†]	応答		
SD	2	1	1
非 CR/非 PD	1	-	1
PD	-	1	2
NE	-	1*	3**
PSA 評価可能	3	2	5
PSA 応答 [‡]	0	0	1

[†] ベースラインで測定可能な疾患

[‡]12 週目までに 50%以上の減少

*フォローアップ疾患評価なしの早期死亡又は DC、**両方の患者につき早期すぎる

表 7: フェーズ 1b - 安全導入ステージ - 対象の配置

【 表 7 】

患者番号	C1 D1	C2 D1	C3 D1	C4 D1	C5 D1	C6 D1	C7 D1	C8 D1	C9 D1	C10 D1	C11 D1	C12 D1	C13 D1	C14 D1	C15 D1	C16 D1	C17 D1	オフ Tx 理由
コホート#1: メシル酸タラボスタット 0.4 mg qd + ペムブロリズマブ(N=3)																		
103-101	X	X	X	X	X	X	DC											進行
103-102	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	DC		進行
103-103	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	DC	非関連有害事象
コホート#2a: メシル酸タラボスタット 0.6 mg qd + ペムブロリズマブ(N=3)																		
106-201	X	X	X	DC														有害事象
101-202	X	X	X	X	X	DC												治験責任医師の 決定
101-203*	X	X	X	X	X	DC												進行
コホート#2b: メシル酸タラボスタット 0.6 mg TDD 分割投与 + ペムブロリズマブ(N=7)																		
101-204	X	DC																WC
112-205	X	X	DC															進行
112-207	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X							継続
128-208	X	X	DC															進行
115-209	X	X	DC															AE
106-210	X	X	X	X	X	X	X	X	X	DC								進行
101-211	X	X	DC															進行

C = 21 日として定義されたサイクル: メシル酸タラボスタット PO 1～14 日目 + ペムブロリズマブ 200mg IV 1 日目

DC = 処置中止

AE: 有害事象

WC: 同意撤回

Inv Dec: 治験責任医師の決定

サイクル 1 後の患者*101-203 は、DLT のため 0.2 mg BID の低減用量を投与されていた。患者は疾患進行により中止

患者 103～103 - 非関連 AE により中止

患者 106～201- 関連 AE(グレード 5 のアシドーシス)により中止

患者 101～202 臨床疾患の進行及び治験責任医師の決定により中止

患者 101～204 同意撤回(進行性疾患。それ以上の処置の拒否)により中止。DLT につき評価不能。

患者 112～205 治験責任医師の決定により中止(臨床疾患の進行)

患者 115～209 関連 AE(ペンブロ誘発性肺炎)により中止

【表 8】

表 8 – サイトカイン活性化と一致するタラボスタットのオンターゲット副作用は最高用量で見られた

基本語	メシル酸タラボスタット (0.4 mg qd)+ ペムブロリズマブ N=3				メシル酸タラボスタット (0.6 mg qd)+ ペムブロリズマブ N=3				メシル酸タラボスタット (0.6 mg 分割投与)+ ペムブロリズマブ N=7			
	グレード n											
タラボスタット 関連事象#	い ず れ か	1	2	3	い ず れ か	1	2	3	い ず れ か	1	2	3
低血圧*	-	-	-	-	3	2	1	-	1	1	-	-
めまい	-	-	-	-	2	2	-	-	-	-	-	-
頭痛	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-
失神	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-
呼吸困難	-	-	-	-	1	1	-	-	1	-	1	-
寒気	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-
浮腫	-	-	-	-	2	1	1	-	-	-	-	-
疲労	-	-	-	-	1	-	1	-	3	2	-	1 [†]
筋肉痛	-	-	-	-	1	1	-	-	1	1	-	-

治験責任医師によって評価される関連性

*起立性低血圧を含む

† ベースラインで存在する疲労

タラボスタット関連のその他の有害事象グレード 3 以上(アシドーシス 1 件)又は 2 人以上の患者における低グレード(関節痛、血液学的、食欲減退)

【0355】

[0440] 薬物動態：メシル酸タラボスタットは血漿中で定量可能であり、図 5 及び図 6 に示した。患者に与えられた投与スケジュールは次のとおりであった。

・ 0.4 mg QD メシル酸タラボスタット+ペムブロリズマブが対象番号 103-101 / 103-102 / 103-103 に投与された。

・ 0.6 mg QD メシル酸タラボスタット+ペムブロリズマブが対象番号 106-201 に投与された。

・ 0.6 mg TTD (分割) メシル酸タラボスタット+ペムブロリズマブが対象番号 106-210 / 112-205 / 112-207 / 115-209 に投与された。

【0356】

[0441] サンプル採取は次の時点で行われ、表 9 でさらに定義された。

ー C1、C2、C3：14 日目投与前

ー C3、14 日目：投与後 2、6、12、24～96 時間

ー C4：1 日目投与前。

【0357】

10

20

30

40

50

【表 9】

表 9: 患者の薬物動態サンプリング記録

時点	時間 (サイクル)	対象番号							
		103-101	103-102	103-103	106-201	106-210	112-205	112-207	115-209
C1 14 日目 投与前	C1	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓
C2 14 日目 投与前	C2	✓	✓	x	✓	✓	x	x	✓
C3 14 日目 投与前	C3	✓	x	✓	x	✓	x	x	x
C4 1 日目 投与前	C4	✓	✓	✓	x	BLQ	x	x	x
C3 14 日目 投与前	0	✓	x	✓	x	✓	x	x	x
C3 14 日目 2 時間	2	✓	x	✓	x	✓	x	x	x
C3 14 日目 6 時間	6	✓	x	✓	x	✓	x	x	x
C3 14 日目 12 時間	12	x	x	x	x	x	x	x	x
C3 14 日目 24~96 時間	24	x	x	✓	x	✓	x	x	x

10

20

【0358】

サイトカイン放出：

【0442】 投与後の IL-18 変化：血清中の IL-18 レベルの一貫した用量及び時間依存性の増加が、全ての用量コホートで観察された（表 10 及び図 7～9）。0.6 mg 分割投与（0.3 mg B I D-メシル酸タラボスタット）+ペムブロリズマブは、投与後 14 日目に IL-18 の一貫した増加（8～24 倍）が示された。患者番号 106-201（0.6 mg Q D+ペムブロリズマブ）は、最大の IL-18 レベル（45 倍）を示した。0.6 mg の分割用量で観察された IL-18 レベルの一貫した用量及び時間依存性の増加、最大変化は、14 日目に記録された。

30

【0359】

【0443】 投与後の IFN-γ 変化：IFN-γ は、活性化された T 細胞及び NK 細胞によって産生され；高レベルは、効果的な宿主防御及び抗腫瘍免疫に関連している。IFN-γ レベルの時間依存的増加が、0.6 mg q d 及び分割用量コホートで観察された（図 10～12）。

40

【0360】

【0444】 投与後の IL-1β 変化：IL-1β は、自然免疫細胞によって産生される炎症誘発性サイトカインである。IL-1β は安全性に関連しており、腫瘍形成促進性である。IL-1β レベルは、0.4 mg q d + ペムブロリズマブ用量群においても、0.6 mg q d 及び分割用量コホートにおいても投与中にあまり変化しなかった（図 13～15）。

【0361】

【0445】 IL-6（0.6 mg 分割投与メシル酸タラボスタット+ペムブロリズマブ）：IL-6 は多面的サイトカインである。IL-6 は腫瘍細胞の増殖を助ける。サイトカイン放出症候群に関連する IL-6 の増加。大多数の患者において、IL-6 の増加は急速にベースラインに戻った（図 16）。

50

【0362】

【0446】 IL-8 (0.6 mg 分割投与メシル酸タラボスタット+ペムブロリズマブ) : IL-8、好中球走化性因子は、好中球と顆粒球の走化性を誘導する。安全性有害事象に関連するIL-8の増加。治療後のIL-8レベルは、ベースラインレベルと同様のままであった(図17)。

【0363】

【表10】

表10: タラボスタット及びペムブロリズマブの投与後の血清中のIL-18変化(pg/ml)を示す

投与時間	投与後の血清レベル(pg/ml)									
	0.4 mg QD(メシル酸タラボスタット)+ ペムブロリズマブ(n=3)				0.6 mg QD(メシル 酸タラボスタット)+ ペムブロリズマブ (n=1)	0.6 mg 分割投与(0.3 mg BID-メシル酸 タラボスタット)+ ペムブロリズマブ(n=4)				
	103- 101	103- 102	103- 103	平均 ±SD	106-201	112- 205	112- 207	115- 209	106- 210	平均 ±SD
投与前	194	366	400	320±110.43	255	244	84	244	426	249.5±139.76
6時間	194	388	QNS	291±137.17	432	270	97	230	361	239.5±109.67
24時間	164	322	478	321.33±157.00	542	309	151	250	413	280.75±109.64
投与前	285	1010	582	625.66±364.46	6360	2060	723	2720	3360	2215.75±1127.84
6時間	299	148	646	364.33±255.34	11500	2090	2040	2490	3850	2617.5±845.98
24時間	270	916	704	630±329.29	7150	2420	1410	2340	3510	2420±859.18
投与前	247	520	607	458±187.83	1480	781	355	788	968	723±260.15
6時間	240	462	485	395.66±135.30	2230	698	446	749	878	692.75±181.10
24時間	240	491	452	394.33±135.07	2070	775	498	691	801	691.25±137.11
投与前	403	823	NS	613±296.98	5880	NS	NS	3110	4230	3670±791.95
6時間	506	838	NS	672±234.75	9370	NS	NS	3370	2790	3080±410.12
24時間	432	665	NS	548.5±164.75	6380	NS	1190	3020	4570	2926.66±1691.93

NS: サンプル採取されず; QNS: 数量不足

概要: メシル酸タラボスタット 0.3mg BID(0.6mg TDD)を1~14日目に投与し、ペムブロリズマブを200mgで21日ごとに投与した。TDDの分割(合計0.6 mg)は、DLTの報告がなく、低血圧及び末梢性浮腫などの他の注目すべき有害事象の発生率が低いことから明らかであるように、忍容性の改善と関連していた。

【0364】

【0447】 フェーズ2-有効性フェーズ-コホートB-腺癌-

【0448】 この研究のフェーズ2有効性部分では、チェックポイント阻害剤単独療法が限定的な臨床的利益を示している状況で、腺癌を有する患者における組み合わせの抗腫瘍活性を評価し、予備結果を表11~14に作表し、図20及び21に示す。この研究は、mCRPC腺癌のコホートを含むように拡大された。確認済みPSA応答者の詳細。

【0365】

【0449】 フェーズ2の応答者の詳細-

【0450】 応答者1の詳細(PID 908)-フェーズ2の標的病変における微応答を伴うPSA/CTC応答

患者の人口統計及び治療歴:

- ・68歳初期Dx 2017、mCRPC 2019
- ・疾患部位: 肝臓、リンパ節及び骨
- ・ベースラインPSA 25.0 ng/mL
- ・以前の全身療法には、ロイプロリド、シプロイセル、エンザルタミド、ドセタキセル、カバジタキセルが含まれていた

治療中の疾患の状態

- ・メシル酸タラボスタット+ペムブロリズマブの投与期間: 5+サイクル

- － 3 週間での P S A 応答、1 5 週間で継続 (0 . 2 n g / m L - 9 9 % の減少)
- ・ 3 週間での C T C 転換
- ・ R E C I S T 1 . 1 ステータス：微応答 (進行中)
 - － 標的病変 (肝臓、リンパ) の 1 9 % 減少

【 0 3 6 6 】

【 0 4 5 1 】 応答者 2 の詳細 (P I D 9 0 9) - フェーズ 2 の標的病変における微応答 - 患者の人口統計及び治療歴：

- ・ 7 3 歳初期 D x 2 0 0 7、m C R P C 2 0 1 6
- ・ 疾患部位：リンパ節
- ・ ベースライン P S A 1 1 1 . 4 n g / m L
- ・ 以前の全身療法には、ビカルタミド、ロイプロリド、エンザルタミド、ドセタキセル、アビラテロン+プレドニゾンが含まれていた

10

治療中の疾患の状態

- ・ メシル酸タラボスタット+ペムブロリズマブの投与期間：4 サイクル
 - － 1 2 週で P S A 低下が進行中 (6 6 . 9 n g / m L - 4 0 % 低下)
- ・ R E C I S T 1 . 1 ステータス：微応答 (進行中)
 - － 標的病変 (リンパ) の 2 7 % 減少

【 0 3 6 7 】

【 表 1 1 】

20

表 11: フェーズ 2 - 有効性ステージ(コホート B - 腺癌) - 患者の病歴

ベースライン特徴		フェーズ 2 腺癌 コホート N(%)
登録		15
年齢(歳) (n=12)	平均(範囲)	70 (58-80)
ECOG パフォーマンス 状態	0	7 (47%)
	1	7 (47%)
	該当なし	1 (6%)
以前の全身 療法(n=13)	第 1 世代アンドロゲン除去療法	6 (46%)
	第 2 世代アンドロゲンシグナル伝達阻害剤	12 (92%)
	化学療法	13 (100%)
	その他の全身療法	
	PSMA ベースの療法	1 (8%)
	シプロイセル-T	5 (38%)

30

40

【 0 3 6 8 】

50

【表 1 2】

表 12: 腺癌集団で観察された予備的活性:

最良応答	フェーズ 1b 集団 合計=7 n(%)	フェーズ 2 集団 合計=15 n(%)
治験責任医師の評価による RECIST 1.1 ^a		
評価可能	7	5
測定可能	4 (57%)	4 (80%)
最良 RECIST 応答		
PR	1 (14%)	0
SD(任意の期間) 微応答を含む	3 (43%)	3 (60%) 2 (40%)
非 CR/非 PD	3 (43%)	1 (20%)
PD	0	1(20%)
病勢コントロール率 PR+SD+非 CR/非 PD	7 (100%)	4 (80%)
PSA		
PSA 評価可能 ^b	7	10
PSA50 応答	1 (14%)	1 (10%)
CTC		
CTC 評価可能 ^c	3	4
CTC 応答 ^d	0	1 (25%)
複合応答	7 件中 1 件 評価可能	10 件中 1 件 現在までに評価可能

^a 1 用量以上の治験薬及び 1 回の処置中腫瘍評価を受けた患者;^b ベースライン値>4ng/mL 且つ 1 回の処置中 PSA 評価^c ベースライン CTC 値 $\geq 5/7.5$ mL 且つ 1 回の測定可能な処置中評価^d 5/7.5 mL 以上~5/7.5 mL 未満の CTC 転換

【 0 3 6 9】

10

20

30

40

50

【表 1 3】

表 13: フェーズ 2 - 有効性ステージ - コホート B - 暴露期間及び対象の配置

Pt #	C1D1	C2D1	C3D1	C4D1	C5D1	C6D1
フェーズ 2 腺癌コホート(N=15)						
111-905	X	X	DC			
106-908	X	X	X*	X*	X*	X*
112-907	X	X	X	X	X	
112-909	X	X	X	X*	DC	
103-911	X	X	X	X		
112-912	X	DC				
112-913	X	X	X	DC		
106-914	X					
106-915	X	X	X			
112-916	X	DC				
106-920	X	X				
108-921	X	X				
108-922	X	X				
101-923	X	X				
101-924	X	X				

* 3 日間オン/2 日間オフの投薬

臨床的な又は疾患の進行以外の理由による中止:

患者 112~909 同意を撤回しさらなる処置を拒否

患者 112~912 同意を撤回しさらなる処置を拒否

患者 112~916 治験責任医師の決定

処置期間の中央値: 8 週間+(2.7 サイクル以上)、1 週間+~18 週間+の範囲(1~6 サイクル)

10 人の患者が処置を継続し、3 人の患者が 3 サイクルを超えて処置中

【0 3 7 0】

10

20

30

40

50

【表 1 4】

表 14: 腺癌集団におけるフェーズ 2 の安全性:

基本語	グレード N=13			
	グレード 1	グレード 2	グレード 3	合計
タラボスタット関連事象#				
いずれかの事象のある対象	12	7	4	13
低血圧*	2	2	1	5
疲労	4	1	-	5
悪心	4	1	-	5
めまい	1	2	1	4
嘔吐	4	-	-	4
発疹	3	-	-	3
食欲減退	3	-	-	3
血小板数減少	3	-	-	3
血中乳酸値上昇	-	-	2	2
筋肉痛	1	-	1	2
寒気	2	-	-	2
発熱	2	-	-	2
便秘	2	-	-	2
口渇	2	-	-	2

治験責任医師によって評価された関連性、*起立性低血圧を含む

- 事象の大半は低グレードであった。
- サイトカイン活性化と一致する AE が観察された
- グレード 3 の低血圧は、0.3 mg BID で投与を開始した患者で処置の第 1 週に観察された。
 - その後、1 日目から 7 日目まで、メシル酸タラボスタット 0.2 mg BID で全ての新規患者に対してステップアップ投与が実施された。グレード 1 を超える処置関連 AE 又は低血圧若しくは起立性低血圧による投与のスキップが処置の第 1 週に発生しなかった場合、0.3mg BID への漸増が許可された。
 - その他のタラボスタット関連有害事象は、各 2 人の患者におけるグレード 1 の低アルブミン血症、AST の上昇、LDH の上昇、低ナトリウム血症に限られていた

【0 3 7 1】

【0452】 フェーズ 2 概要：ペムブロリズマブと組み合わせて経口投与されたメシル酸タラボスタットは、腺癌表現型を有する重度の前治療を受けた難治性の mCRPC で抗腫瘍活性を示した。これは、チェックポイント阻害剤単剤療法が限定的な臨床的利益を示し、患者が限られた治療選択肢を有する状況である。このデータカットオフ時の研究のフェーズ 2 部分での限られた有効性のフォローアップにもかかわらず、進行中の 1 人の患者が PSA₅₀ 応答 + CTC 応答を達成し、標的病変が 19% 減少した。2 人目の患者は、PSA が 40% 減少し、標的病変が 27% 減少した。PR + SD + 非 CR / 非 PD として定義される病勢コントロール率は、RECIST 評価可能な患者中 80% である。フェーズ 1b では、腺癌を有する進行中の 1 人の患者が PSA₅₀ 応答及び RECIST 1.1 部分応答を有する。潜在的な予測バイオマーカーを特定する取り組みが進行中である。

【0 3 7 2】

【0453】 メシル酸タラボスタットの BID 投与スケジュールは、ペムブロリズマブと組み合わせて投与された場合、サイトカイン活性化と一致する低グレードのオンターゲット

ト有害事象を主に伴う許容可能な安全性プロファイルを引き続き示している。この研究は、プロトコルに従って、腺癌及びSC／t-NEPCを有する患者の登録を継続する。

【0373】

【表15】

表 15: 評価の研究スケジュール -

	スクリーニング 期間	サイクル 1 ^u						サイクル 2						サイクル 2 超				EOT 来診 ^a	FU 来診 ^b
		D1 ^e	D2	D4 (+1)	D8	D14	D15	D1 ^d	D2	D8	D14	D15	D1 ^d	D8	D14	D15			
スクリーニング/サイクルH(D):	D28~D1																		
インフォームドコンセント	X																		
選択及び除外基準	X	X																	
人口統計	X																		
有害事象評価	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X ^e		X ^e	X	X	X
併用薬	X	X			X	X	X	X		X	X	X	X	X ^e		X ^e	X	X	X
前立腺癌の病歴及び処置 ^f	X																		
アーカイブ腫瘍採取	X																		
原発性又は転移性前立腺癌 組織の中央病理レビュー ^g	X																		
イメージング及びその他																			
骨シンチグラフィ	X												X ^h				X ^h		
CT/MRI	X												X ^h				X ^h		
腫瘍評価	X												X ^h				X ^h		
治験薬投与																			
タラボスタット投与																			
PEMBRO 投与 ⁱ		X							X								X		

10

20

30

40

【0374】

50

- h. 腫瘍評価は、胸部/腹部/骨盤の断面イメージング(可能なときに IV 造影剤による MRI 又は CT スキャン)+全身骨スキャンを含まなければならない。臨床上に必要であれば他の体部(例えば、首も含んだ。スクリーニング時、C4D1(±7 日)、C7D1(±7 日)、C10D1(±7 日)、及びその後各 3 サイクル目の 1 日目(±7 日)に腫瘍評価を行った。
- i. メシル酸タラボスタット又は PEMBRO のいずれかが最初に投与された。ただし、治験薬に対する任意の AE の関係を決定することがより容易となるよう、サイクル 1 の 1 日目は、PEMBRO を最初に投与すること、及びメシル酸タラボスタットの投与まで 1 時間以上空けることが推奨された。
- j. サイクル 1 の投与期間中毎日、及び 0.3 mg BID での処置(これがサイクル 1 より後のサイクルで発生する場合の第 1 週は、患者は少なくとも 1 日 2 回、投与前に、朝に 1 回、午後遅く夕方方に 1 回、自宅で血圧モニタリングを行った。患者は血圧測定値をログに記録し、サイクル 1 の間及び用量が 0.3 mg BID に漸増された最初のサイクルの間(これがサイクル 1 より後のサイクルで発生する場合)、クリニック来診ごとに口グを持参するように求められた。患者は、血圧が収縮期 100 mmHg 又は拡張期 50 mmHg 未満の場合は投与しないように指示された。患者は、これを下回るいかなる数値も、直ちに治験医師に報告しなければならない。
- k. サイクル 1 の処置の第 1 週の間、14 日目まで、研究チームは患者との定期的な毎日の連絡を維持し、経口水分補給のガイドラインをリマインドし、副作用をレビューし、自宅での血圧測定をレビューした。
- l. 腫瘍生検は導入ステージでは任意選択であり、有効性ステージでは必須である。安全にアクセスできる病変がない場合、又は患者が入手可及なアークタイプ転移性腫瘍組織を有する場合、要件は免除された。
- m. 地域の標準的な慣行に従って、全ての ECG は、血液サンプルを採取する前に 3 回行った。スクリーニング時のみ、QTcB が測定された。
- n. サイクル 1 の 1 日目に、少なくとも 1 L の IV 輸液の投与を要した。サイクル 1 の 1 日目以降の対面のクリニック来診中に IV 水分補給を提供することは、治験責任医師の裁量によるものであった。
- o. サイクル 3 及びその後の後のサイクル、8 日目、及び 15 日目処置開始以来臨床検査値異常を経験していないか、又はベースライン検査値異常グレードの悪化がなかった患者については、各サイクルの 8 日目及び 15 日目の臨床検査評価(血液学、血清化学、及び肝機能検査)を要しなかった。これらの患者は、必要に応じて各サイクルの 1 日目に臨床検査評価を継続した。サイクル 3 以降の任意のサイクルの 1 日目に処置を開始した後、グレード 3 を超える臨床検査値異常を経験した患者については、これらの患者は、臨床検査値異常が解消されるまで 8 日目及び 15 日目の臨床検査評価を継続した。
- p. 含まれる血清化学:Na、K、Cl、重炭酸塩、Ca、Mg、リン酸塩、BUN/Cr、及び LDH。スクリーニング時及び各サイクル来診の D1 に、血中乳酸及びグルコース検査を行った。
- q. 肝機能検査には、アスパラギン酸 AST、ALT、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、及びアルブミンが含まれていた。
- r. TSH、遊離 T3 及び遊離 T4 はスクリーニング時のみ。TSH(TSH が異常な場合は反射的な遊離 T3 及び遊離 T4 を伴う)は、隔周期(2、4、6 など)及び EOT 来診ごとに実施
- s. サイトカインについて血清採取は、C1D1、C2D1、及び C2D14 の投与前(投与前 30 分以内が推奨される)並びに投与後 6 時間(±1 時間)及び 24 時間(±4 時間)、C3D14 の投与前(投与前 30 分以内が推奨される)並びに朝の投与から 6 時間(±1 時間)後に行われた。1 日目の 24 時間サンプルは、2 日目の朝の投与前に採取された。1 日目の 24 時間サンプルは、2 日目の朝の投与前に採取された。サイクル 1 の 4 日目(+1)のみ、投与前(投与前 30 分以内が推奨される)にサイトカインにつき血清採取を行った。

【表 1 9】

- t. サイクル 1 の 1 日目、サイクル 1 の 14 日目、サイクル 2 の 1 日目、及びサイクル 2 の 14 日目の投与前に全血を採取し、フローサイトメトリで白血球につき評価した(投与前 30 分以内が推奨される)。
- u. CTC の計数は、C1D1、C2D1、及び C4D1 の投与前(-2 時間)、その後、各 3 サイクル目の D1、及び EOT 来診時(常に)に行った。
- v. PK サンプルは、C1D1、C2D1、及び C3D1 の投与前(投与前 24 時間以内)に採取された。C1D14 及び C2D14 の朝の用量の投与前 30 分以内にサンプルを採取した(患者がサイクル中に摂取した用量を記録するために患者日誌が保持された)。サイクル 1 の 4 日目(+1)のみ、投与前の PK サンプルを採取した(投与前 30 分以内が推奨される)。
- w. サイクル 3 のみ; サンプルは、14 日目の朝の用量の投与前 30 分以内、及び 2 時間(±15 分)、6 時間(±30 分)、及び可能であれば 10~12 時間に採取された*(*患者又は部位が対応できない場合は任意選択による採取)。追加のサンプルは、14 日目の夕方の投与前、およびその次の時間に採取された: 10~14 時間、60 時間、108 時間、156 時間。156 時間サンプルは、C4D1 の投与前 30 分以内に採取された。C4 が投与前されなかった場合、最後の投与前から 156 時間後(±5 時間)にサンプルが採取された(患者がサイクル中に摂取した用量を記録するため患者日誌が保持された)。

10

20

30

40

【0 3 7 8】

実施例 2：進行性固形癌を有する患者における、ペムブロリズマブと組み合わせて投与される、ジペプチジルペプチダーゼ（DPP）の低分子阻害剤であるメシル酸タラボスタットのフェーズ 2 バスケット研究。

【0454】 研究目的：研究の主目的は、以下のとおりであった。

- ・ コホート A で治療された患者及びコホート B で治療された患者において、固形腫瘍の応答評価基準（RECIST）及び免疫 iRECIST に従って、応答率を評価するため。腫瘍測定は QIAC で行った。
- ・ 研究に登録された最初の 6 人の患者における用量制限毒性（DLT）を評価するため。

50

【0379】

【0455】 コホート A 及びコホート B に対する研究の副次的目的としては、以下が挙げられる：

- ・無増悪生存期間（PFS）を評価するため
- ・奏効期間（DOR）を評価するため
- ・全生存期間（OS）を評価するため
- ・全安全性及び忍容性を評価するため。

【0380】

【0456】 探索的目的：

- ・ペムブロリズマブと組み合わせたメシル酸タラボスタットの、腫瘍及び血液中の関連する免疫エフェクター細胞及びサイトカインに対する定量的及び定性的な効果をそれぞれ評価すること。
- ・ペムブロリズマブと組み合わせたメシル酸タラボスタットの、好中球、骨髄由来サプレッサー細胞（MDS C）、樹状細胞、癌関連線維芽細胞（CAF）、T細胞、及び投与前の腫瘍生検及び実行可能な場合投与後の腫瘍組織におけるマクロファージ密度を含む様々な免疫エフェクター細胞に対する定量的及び定性的な効果を評価すること。
- ・ベースラインのPD-L1腫瘍発現及び腫瘍変異量（TMB）の予測値を臨床的結果と共に探索すること
- ・腫瘍応答及びクローン進化を評価するために、連続的に収集された血液循環腫瘍DNA（ctDNA）の変化を評価すること
- ・治療有効性の予測ツールとして、治療前及び治療後のPD-L1 PET/CTを評価すること。

【0381】

【0457】 研究デザイン：これは、進行性固形癌を有する患者における、ペムブロリズマブと組み合わせた、毎日経口投与されるメシル酸タラボスタットの応答率を決定するための、非盲検の単一施設フェーズ2研究であった。研究は、PFS、OS及びDORなどの他の有効性パラメーター、並びに組み合わせ治療の安全性も評価した。有効性をモニタリングするために、ベイズ式最適フェーズ2（BOP2）デザインが採用された。この研究は2つのステージで構成されていた。

【0382】

【0458】 1）導入ステージ（最初の6人の患者が登録）－21日サイクルの1～14日目に1日2回経口投与されるメシル酸タラボスタット＋各21日間の1日目に30分間静脈内（IV）投与されるペムブロリズマブ200mgの組み合わせの、安全性及び忍容性を、進行性固形癌を有する患者で評価し、確認した。メシル酸タラボスタットの用量は、0.6mgを2用量に分割した（0.3mgを1日2回（BID））。

【0383】

【0459】 2）有効性ステージ（BOP2ステージ）－進行性固形癌を有する患者がペムブロリズマブと組み合わせたメシル酸タラボスタットで治療された。導入ステージに登録された患者は、有効性ステージでも評価された。登録された新たな患者には、最初の7日間、開始用量0.2mgのメシル酸タラボスタットが1日2回経口投与された。忍容性が良好で、臨床的に重大な低血圧の徴候及び症状がない場合、用量は1日2回経口で0.3mgに漸増された。

【0384】

【0460】 導入ステージの間、患者はサイクル1中に用量制限毒性（DLT）について観察された。6人の患者は、最初に毎日の0.3mg BIDメシル酸タラボスタット（1～14日目）＋ペムブロリズマブ200mgで治療された。

- ・サイクル1で元の患者6人のうち1人超がDLTを発症した場合、その用量は最大耐用量（MTD）を超えていると見なされ、追加の6人の患者は1～14日目に毎日0.4mgメシル酸タラボスタットの用量レベルで治療された。

○DLTを経験した患者が1人以下の場合、有効性ステージを開始することができた

○ 1人を超える患者がDLTを経験した場合、どのように進めるかについて治験責任医師とサポーターとの間で協議が行われた。

【0385】

【0461】 研究スキームを図3に示す。

【0386】

【0462】 安全性分析には、少なくとも1用量の治験薬を投与された全ての患者からの全ての安全性データが含まれていた。DLTのために投与が保留されない限り、患者は、DLT評価に適格であるために、サイクル1におけるメシル酸タラボスタットの70%超（すなわち、42の計画用量のうち30以上）と、サイクル1の1日目に投与されるペムブロリズマブを受けていなければならない。

【0387】

【0463】 毒性は、米国国立癌研究所の有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）バージョン5を使用して治験責任医師により評価された。AEと組み合わせ療法との関係（すなわち、メシル酸タラボスタット及び／又はペムブロリズマブの寄与）は、プロトコルの基準を使用して治験責任医師によって評価された。

【0388】

【0464】 主任治験責任医師によって、AEが明らかに議論の余地なく外来性の原因（例えば、疾患進行）に帰属される可能性のない限り、治験責任医師の研究治療への帰属にかかわらず、DLTは、サイクル1中に発生する以下のAEのいずれかとして定義された：

- ・ 期間にかかわらず、あらゆるグレード4の臨床検査値異常
- ・ 期間にかかわらず、臨床症状に関連する場合のグレード3の臨床検査値異常
- ・ あらゆるグレード3の非血液学的AE、ただし、最適な医療管理及び／又は支持的手段により、72時間以内にグレード1以下に回復する、グレード3の悪心、嘔吐、下痢、便秘、発熱、疲労を除く。
- ・ グレード1を超える出血又は血小板輸血の必要性を伴う、グレード3以上の血小板減少症。
- ・ グレード3以上の発熱性好中球減少症。
- ・ グレード3以上の発熱。
- ・ グレード3以上の皮膚発疹。
- ・ Hyの法則（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ〔AST〕又はアラニンアミノトランスフェラーゼ〔ALT〕 $> 3 \times$ 正常上限〔ULN〕、同時に総ビリルビン $> 2 \times$ ULN）を満たす臨床検査値異常。
- ・ サイクル1中にメシル酸タラボスタットの用量が30%以上保留／スキップされた何らかの毒性。
- ・ 毒性による、サイクル2の14日以上の変延。
- ・ 治験責任医師及びサポーターの医療担当者が用量制限的であると見なした、何らかの他の著しい毒性。

【0389】

【0465】 有効性ステージ：

【0466】 後のステージで使用されるメシル酸タラボスタット／ペムブロリズマブ用量スケジュールの安全性評価及び確認後、有効性ステージを開始した。適格な患者は、21日サイクルの1～14日目に毎日の経口メシル酸タラボスタット＋各21日間の1日目にIV投与ペムブロリズマブ200mgを受けた。

【0390】

【0467】 研究デザインの特徴（両ステージ）：

【0468】 導入及び有効性ステージの両方において、書面によるインフォームドコンセントの提供後、最初の治験薬投与の前28日以内に治験適格性について患者をスクリーニングした。スクリーニング評価に基づいて適格であると決定された患者は、サイクル（C）1の1日目（D）（ベースライン、メシル酸タラボスタットの最初の投与前）に、研究

10

20

30

40

50

に登録された。

【0391】

【0469】 治療中、患者は、研究センター来診に出席し、評価スケジュール（表18）に詳述されているように研究評価を行った。全ての研究来診は外来ベースで実施されたが、治験責任医師の判断により入院ベースで実施され得た。

【0392】

【0470】 全ての患者は、治療前（研究治療投与前）画像検査（ベースライン腫瘍測定のための胸部／腹部／骨盤のコンピューター断層撮影〔CT〕スキャン又は磁気共鳴画像法〔MRI〕、及び骨シンチグラフィ〔BS〕）を受けた。皮膚、皮下、又はリンパ節転移を有する患者は、身体検査により、腫瘍評価（定規による測定を含む）を受け得た。中枢神経系（CNS）悪性関与又はCNS症状の病歴を有する患者は、脳のCT又はMRI画像検査のいずれかを実施して、活性CNS悪性腫瘍を評価した。

【0393】

【0471】 腫瘍測定及び疾患応答評価（CT又はMRI；BS）はまた、サイクル3の終了時（最初の研究治療用量のおよそ9週間後）、次いでその後およそ9週間ごとに、進行性疾患（PD）が発生するまで実施されることとなっていた。治療する医師によって臨床的に必要とされる場合は、間隔を6週間に短縮することができた。27週目に病勢コントロールの証拠（安定疾患又はそれより良好）を有する患者について、その後は腫瘍測定及び疾患応答評価の頻度を減らすことができた（およそ12週間ごと）。腫瘍測定及び疾患応答評価も治療終了（EOT）来診時に実施することとなっていた。

【0394】

【0472】 研究集団

【0473】 プロトコルの適格基準を満たした、およそ6～12人、及び24～48人の患者が、プロトコルの導入ステージと有効性ステージ中にそれぞれ登録された。導入ステージに登録された患者は評価され、有効性ステージに使用された。

【0395】

適格基準

【0474】 全ての患者は、治験への参加に適格であるために、以下の選択基準及び除外基準を満たさなければならない。

【0396】

選択基準

1. 標準治療にPD1又はPD-L1抗体が含まれていない限り、生存利益を提供することが知られている標準治療に失敗したか、又は不耐性であった、組織診又は細胞診で証明された固形進行性癌を有する患者。

a. 導入ステージ：PD1／PD-L1及び／又はCTLA-4標的療法による以前の治療を有する又は有しない、上記基準を満たす進行癌を有する患者。PD1／PD-L1標的療法による以前の治療を受けた患者は再発すると考えられた。

b. 有効性ステージコホートA：PD1／PD-L1又はCTLA-4標的療法で以前に治療されていない、進行癌を有する患者。

c. 有効性ステージコホートB：PD1／PD-L1又はCTLA-4標的療法で再発又は進行した進行癌を有する患者。

2. 治験責任医師の所見で3ヶ月を超える平均余命を有する患者。

3. 患者は0～2のEastern Cooperative Oncology Group（ECOG）パフォーマンス状態を有していた。

4. 患者は12歳以上であった。18歳未満の患者は、体重が40kg以上でなければならなかった

5. 患者は、RECIST1.1及びiRECISTによって測定可能な疾患を有している必要があった。生検に適した疾患は必須でなかった。ただし、有効性ステージのステージ2（BOP2）に進んだアームに対して医学的に安全であり実行可能であると判断された場合は、治療前及び治療後の生検が必須であった。

6. 以前の抗癌療法による患者の急性毒性作用は、グレード2の末梢神経障害又は全グレードの脱毛症を除き、グレード1以下まで回復した。

7. 患者は、以下によって証明されるように、十分なベースライン器官機能を有していた：

a. 施設内正常上限 (ULN) の1.5倍以下の血清クレアチニン、又は40 mL / 分を超える算定クレアチンクリアランス；

b. 血清アルブミン ≥ 2.5 g / dL；

c. 総ビリルビン $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ (既知のギルバート症候群を有する患者については $< 3 \times \text{ULN}$)；

d. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) $\leq 3 \times$ 施設内ULN (肝転移を有する患者は、AST / ALT $\leq 5 \times \text{ULN}$ でなければならない)。

8. 患者は、以下によって証明されるように、十分なベースライン血液機能を有していた：

a. 絶対好中球数 (ANC) $\geq 1.0 \times 10^9 / \text{L}$ 。

b. ヘモグロビン ≥ 8 g / dLであり、過去7日間に赤血球輸血を受けていない。

c. 血小板数 $\geq 75 \times 10^9 / \text{L}$ 。

9. 妊娠の可能性を有する女性は、治療開始前14日以内の血清又は尿妊娠検査 (最低感度25 IU / L又は等価単位のヒト絨毛性ゴナドトロピン [HCG]) が陰性でなければならない、及び／又は閉経女性は、妊娠の可能性がないと考えられるためには少なくとも12ヶ月間無月経でなければならない。妊娠の可能性を有する女性は、研究期間を通して治験薬の最後の投与後少なくとも4ヶ月まで、2つの非常に効果的な避妊方法の使用に同意し、これにコミットしなければならない。許容される方法は、外科的滅菌、子宮内装置、又は、バリア法と組み合わせたホルモン避妊などの、一貫して正しく使用された場合に、単独で又は組み合わせて低い失敗率 (すなわち、1年あたり1%未満) をもたらすものとして定義された。メシル酸タラボスタット又はペムブロリズマブが、全身的に作用するホルモン避妊の有効性を低下させ得るかどうかは、現時点では不明であった。したがって、全身的に作用するホルモン避妊を使用している女性は、バリア法を追加する必要がある。特定の国では (法律により許可される場合)、WOCBPは、この研究に参加している間、異性との性的禁欲を遵守することを同意し得る。

10. 男性患者及び妊娠の可能性を有するその女性パートナーは、女性パートナーが、子宮内装置又はホルモン避妊のいずれかを用い、治験薬の最後の投与後少なくとも60日まではこれを継続することに加えて、治験薬の最後の投与後少なくとも4ヶ月までは、研究期間を通してバリア避妊 (例えば、殺精子性のフォーム／ゲル／フィルム／クリーム／座剤を備えたコンドーム) を使用することに同意し、これにコミットしなければならない。この基準は、ICFに署名する6ヶ月より前に精管切除を受けた男性患者においては免除され得た。

11. 患者は、全ての研究固有の手順又は治療を開始する前に、インフォームドコンセントに署名した。

12. 患者は、研究来診スケジュール及び他のプロトコル要件を遵守することができた。
【0397】

【0475】 除外基準

1. 患者は経口薬を嚥下できなかった。

2. 患者はグリブチンを使用していた。

3. 患者は、以前の手術又は放射線療法によって制御されなかった活性中枢神経系 (CNS) 転移を有していた (患者はステロイドを使用していない必要がある)。脳転移が示唆される徴候又は症状を有する患者は、脳転移が脳MRI / CTにより除外されない限り、適格性を有しない。

4. 患者は、研究治療の前に、14日以内又は5半減期以内のいずれか短い方で、外照射又は別の全身性抗癌療法を受けた。

5. 患者は、治験薬投与前14日以内に治験中の全身性抗癌剤による治療を受けていた。
6. 患者は、研究のエンドポイントの評価を混乱させ得るさらなる活性悪性腫瘍を有していた。以下の随伴性腫瘍：非黒色腫皮膚癌及び上皮内癌（移行上皮癌、肛門癌、及び上皮内黒色腫を含む）の診断を有する患者が適格であった。活性でなく、治療を要しない併発癌を有する患者は、PI及びサポーターとの協議次第で適格となり得る。
7. 患者は、臨床的に重大な心血管疾患（例えば、制御されていない、又はニューヨーク心臓病学会のクラス3又は4のうっ血性心不全、制御されていない狭心症、心筋梗塞の病歴、研究参加前6ヶ月以内の不安定性狭心症又は脳卒中、医薬で制御できない制御されていない高血圧又は臨床的に重大な不整脈）を有していた。
8. 過去3ヶ月以内の臨床的に重大な低血圧の病歴を有する患者。
9. 1日2リットル以上の十分な水分補給を維持できなかった患者。
10. 患者は、免疫不全の診断を有するか、又は、少なくとも1週間、10mg／日を超えるプレドニゾン等価用量で、若しくは、サイクル1の1日目（C1D1）の前7日以内に、他の形態の免疫抑制療法で、全身性ステロイド療法を受けていた。
11. 患者は、非制御性感染症、播種性血管内凝固、又は研究要件によるコンプライアンスを制限する、精神疾患／社会的状況を含むがこれらに限定されない、非制御性の併発性疾患を有していた。
12. 患者は、ヒト免疫不全ウイルス活性又は慢性B型肝炎又はC型肝炎につき既知の陽性状態を有していた。B型又はC型肝炎の病歴を有し、ウイルス量が検出できない患者は適格である。スクリーニングは要しなかった。
13. 治験薬の吸収に影響を及ぼし得る、臨床的に重大な上部胃腸管閉塞、異常な生理学的機能、又は吸収不良症候群を有していた。
14. 患者は、治験責任医師の意見で、患者を毒性の許容されない高リスクにさらす何らかの医学的状态を有していた。
15. 患者は妊娠していたか、又は母乳哺育をしていた。

【0398】

研究方法論

【0476】 許可される医薬／治療法

【0477】 増殖因子（例えば、顆粒球コロニー刺激因子〔G-CSF〕）の使用は、グレード3以上の血球減少症の治療について臨床的に必要であれば許可された。

【0399】

【0478】 潜在的な免疫学的病因を有するAEの管理のために示される支持療法の方法を以下に概説した。必要に応じて、これらのガイドラインは、コルチコステロイドの投与により症状が改善しない場合、コルチコステロイドによる経口又はIV治療、及びさらなる抗炎症剤の使用を含んだ。ステロイドの量を減らすと症状が悪化し得るため、数コースのステロイド漸減が必要であり得ることに留意されたい。各AEについて、追加の支持療法を要し得る転移性疾患又は細菌性若しくはウイルス性感染などの他の原因を除外する試みがなされた。

【0400】

【0479】 禁止される医薬／治療法

【0480】 登録される患者は、細胞毒性化学療法剤、抗癌チロシンキナーゼ阻害剤、又は治療用モノクローナル抗体を含む、治験中又は承認済みの抗癌剤を受けることができなかった。

【0401】

【0481】 限られた数の分離された孤立性病変の緩和照射を除いて、同時照射は許可されなかった。

【0402】

【0482】 前臨床試験は、メシル酸タラボスタットが以下の主なヒト肝臓CYPアイソザイム：CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、及びCYP3A4を阻害する可能性が低いことを示していた。さらに、適切な濃度のメシ

10

20

30

40

50

ル酸タラボスタットは、CYP3A4又はCYP1A2を誘導しなかった。したがって、CYPアイソザイムに基づく禁止医薬は存在しなかった。

【0403】

【0483】 有効性評価

【0484】 RECIST 1.1及びiRECISTを9週間ごと（3サイクルごと）に使用して、治療中に有効性を評価した。治療する医師によって臨床的に必要とされる場合は、間隔を6週間に短縮することができた（2サイクルごと）。腫瘍測定はQIACで行った。

【0404】

【0485】 安全性評価

【0486】 重篤でない有害事象

【0487】 治験責任医師は、各来診時にAEを評価する必要がある。観察された、若しくは自発的な問題、愁訴、又は症状を含む全てのAEは、eCRFに記録されることとなっていた。各AEは、期間、強度、及び研究治療又は他の因子との因果関係について評価されることとなっていた。この研究では、eCRFのためにMOCRIAを使用した。

【0405】

【0488】 治験責任医師は、研究に参加した患者の安全性をモニタリングする責任があった。治療期間中に生じる、及び／又はメシル酸タラボスタット及び／又はペムブロリズマブ（治験中品、IP）の最後の投与から30日以内に生じる、あらゆるAEは、研究の終了まで、又は回復するまでフォローされた。AEは、改訂NCICTCAE、バージョン5.0に従って等級付けされた（<http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html>を参照）。IPの最後の投与後30日間で生じるAEは、治験責任医師がその事象がIPに関連していると思えない限り、報告する必要はなかった。

【0406】

【表20】

表 16: 推奨される有害事象記録ガイドライン

属性	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5
非関連	フェーズI	フェーズI	フェーズI フェーズII	フェーズI フェーズII フェーズIII	フェーズI フェーズII フェーズIII
可能性が低い	フェーズI	フェーズI	フェーズI フェーズII	フェーズI フェーズII フェーズIII	フェーズI フェーズII フェーズIII
可能	フェーズI フェーズII	フェーズI フェーズII フェーズIII	フェーズI フェーズII フェーズIII	フェーズI フェーズII フェーズIII	フェーズI フェーズII フェーズIII
可能性が高い	フェーズI フェーズII	フェーズI フェーズII フェーズIII	フェーズI フェーズII フェーズIII	フェーズI フェーズII フェーズIII	フェーズI フェーズII フェーズIII
確定	フェーズI フェーズII	フェーズI フェーズII フェーズIII	フェーズI フェーズII フェーズIII	フェーズI フェーズII フェーズIII	フェーズI フェーズII フェーズIII

【0407】

【0489】 重篤な有害事象の報告

【0490】 治験責任医師の見解で、以下の結果のいずれかをもたらす場合、有害事象又は疑いのある有害反応は「重篤」とであると見なされた。

・死亡

- ・生命を脅かす有害な薬物経験－最初の報告者の見解で、生じた有害経験から患者が直ちに死のリスクにさらされた、あらゆる有害経験。より重篤な形態で発生した場合に死をもたらし得る有害経験は含まれなかった。
- ・患者の入院、又は既存の入院の延長
- ・通常的生活機能を遂行する能力の持続的又は重大な不能又は実質的な崩壊。
- ・先天性異常／先天性欠損。

【0408】

【0491】 死をもたらし得ない、命を脅かし得る、又は入院を必要とし得る、重要な医学的事象は、適切な医学的判断に基づいて、それらの事象が患者又は対象を危険にさらし得る場合、重篤な有害薬剤経験と見なされ得、この定義に列挙した結果のうちの1つを防止するために、医学的又は外科的介入が必要となり得た。

10

【0409】

【0492】 重篤な有害事象は、最初のプロトコル特異的介入の時点から薬剤の最後の投与後30日まで、又は参加者が同意を撤回するか若しくは新しく抗癌療法を開始する場合はそれ以前まで記録された。重篤な有害事象は、臨床的回復が完了し臨床検査値がベースラインに戻るまで、事象の進行が安定するまで、又は、事象の許容される回復があるまで、追跡されなければならなかった。

【0410】

【0493】 さらに、研究治療に関連する30日間の期間後に発生した全ての重篤な有害事象は、INDオフィスに報告された。これには二次悪性腫瘍の発生が含まれていた。

20

【0411】

有害事象フォローアップ

【0494】 患者は、治療期間を通して、及びメシル酸タラボスタットの最後の投与後最低30日間、AEについてモニタリングされることとなっていた。

【0412】

【0495】 治験薬が新たなAEに寄与したと見なされない限り、その後の化学療法の開始後、又は治験薬の最後の投与から30日超経過した後は、新たなAEのさらなる報告は必要とされなかった。

【0413】

薬物動態評価／薬力学評価

30

【0496】 表18に記載の時点で、全血サンプル（導入ステージ及び有効性ステージのステージ1〔BOP1〕では任意選択により；有効性ステージのステージ2〔BOP2〕では必須）を採取した（分析の例には、関連する免疫エフェクターサイトカイン、標的結合、循環腫瘍DNA（ctDNA）の検査が含まれた。

【0414】

疾患進行

研究からの患者の排除

【0497】 各患者が研究の治療期間を完了するよう、安全性及び患者選択の範囲内であらゆる努力がなされた。PDにより治療が中止された患者は、治験責任医師により適切と見なされる任意のさらなる治療法で治療され得た。RECIST及び／又はiRECISTによる疾患進行を有する患者は、治験責任医師により適切と見なされた場合、臨床的利益のために治療を継続することができる。

40

【0415】

【0498】 患者は、以下の理由のいずれかにより、研究を中止する可能性があった：

- ・治験責任医師が中止を推奨し、その理由を示した
- ・プロトコルで許可されていない何らかの治療が必要であった
- ・何らかの理由による、同意を撤回する、又は中止するという患者の決定
- ・治験薬に関連すると考えられる、許容されないAEが存在した。

【0416】

【0499】 治療期間中に中断する患者は全員、安全性及び疾患の評価を完了するために

50

再来診する必要がある（表 18）。

【0417】

研究完了

【0500】 全ての患者が、疾患進行のフォローを受けていたか；フォローアップ、死亡、又は毒性による離脱で失われたか；患者の要求があったか；又は治験責任医師の裁量により；且つ全ての研究終了時の治療手順を完了していた場合に、研究は完了したと見なされた。

【0418】

治験薬

【0501】 治験薬は 21 日サイクルで投与された。メシル酸タラボスタット又はペムプロリズマブのいずれかが最初に投与され得る。ただし、治験薬に対する任意の A E の関係を決定することがより容易となるよう、サイクル 1 の 1 日目は、ペムプロリズマブを最初に投与すること、及びメシル酸タラボスタットの投与まで 1 時間以上空けることが推奨された。

10

【0419】

メシル酸タラボスタットの投与量及び投与

【0502】 メシル酸タラボスタット錠剤は、メタンスルホン酸塩として製剤化されたバリネープロリンボロン酸を含んでいた。

【0420】

【0503】 現在の用量強度には、経口投与用のメシル酸タラボスタットの 0.05 mg 及び 0.2 mg 錠剤が含まれていた。

20

【0421】

【0504】 メシル酸タラボスタットは、0.2 mg 及び 0.05 mg 錠剤として経口投与した。0.3 mg の用量では、患者は、1 x 0.2 mg の錠剤と 2 x 0.05 mg の錠剤と一緒に摂取した。患者は、0.3 mg の治験薬を 1 日 2 回、各サイクルの 1 ~ 14 日目に摂取し、1 日総用量は 0.6 mg であった。

【0422】

【0505】 メシル酸タラボスタットは、疾患の進行又は許容できない毒性が生じるまで継続された。新たに登録された患者には、開始用量 0.2 mg のメシル酸タラボスタットが 1 日 2 回経口投与された。忍容性が良好で、臨床的に重大な低血圧の徴候及び症状がない場合、用量は 1 日 2 回経口で 0.3 mg に漸増された。

30

【0423】

【0507】 薬力学研究が実施されている日は、メシル酸タラボスタットは研究センターで投与され、サイクル中の各治療日において、1 日の（ほぼ）同じ時間に投与された。薬力学が評価されなかったサイクルでは、メシル酸タラボスタットはまた、サイクル中の各治療日において、1 日のうち（およそ）同時刻、好ましくは 8 : 00 に投与された。患者が治験薬の摂取を忘れた場合、その投与はスキップされた。

【0424】

毒性に続発するメシル酸タラボスタットの用量調整

【0508】 治療サイクル中のメシル酸タラボスタットの用量変更は、A E 及び／又は D L T によって必要とされない限り、サイクル 1 では推奨されなかった。サイクル 2 以降において、治療サイクル中の用量変更は、治験責任医師の裁量に委ねられた。A E が原因で保留された用量は、サイクル中又はサイクル後の翌日に補われるべきではない。A E 以外の理由で摂取し損なった用量（すなわち、患者が用量の摂取を忘れた）は、予定された用量の後続の日に投与され得た。そのような調整は、治験責任医師と協議された。いかなる状況においても、患者がすでに計画された用量を摂取している日に、摂取し損なった用量を補ってはならない（すなわち、摂取し損なった用量を埋め合わせるために「倍増」しない）。

40

【0425】

【0509】 メシル酸タラボスタットの用量変更に関する推奨事項は以下のとおりであっ

50

た：

- ・投与前に得られた収縮期血圧が100 mmHg未満の場合は、メシル酸タラボスタットを投与してはならない。
- ・グレード2以上の浮腫／末梢性腫脹、低血圧、めまい、及び血液量減少のAE：
- ・グレード3のAEについては、これらのAEがグレード1以下又はベースラインに回復するまで、メシル酸タラボスタットを保留した。その後、タラボスタットを0.2 mg 減少した用量で再開した（0.1 mgを1日2回から0.2 mgを1日2回に減量；1用量レベルの減量）。
- ・グレード2のAEについては、これらのAEがグレード1以下又はベースラインに回復するまで、メシル酸タラボスタットを保留した。その後、治験責任医師の裁量により、全用量又は0.2 mg 減少した用量（0.1 mgを1日2回から0.2 mgを1日2回に減量；1用量レベルの減少）でメシル酸タラボスタットを再開した。グレード3以上の浮腫又はグレード2の浮腫が7日以内に改善しなかった場合は、浮腫がグレード1以下又はベースラインに回復した後、メシル酸タラボスタットを0.2 mg 減らした用量（1用量レベルの減少）で再開した。グレード2以上の浮腫が次の投与期間中（2週間オン／1週間オフ）に再発しなかった場合、メシル酸タラボスタットの用量は、治験責任医師の裁量で再漸増することができた。
- ・メシル酸タラボスタットに関連すると考えられる、他のグレード2以上のAEについて：
- ・これらのAEがグレード1以下又はベースラインに回復するまで、メシル酸タラボスタットを保留した。
- ・グレード2のAEの場合、治験責任医師の裁量により、全用量又は0.2 mg 減少した用量（1用量レベルの減少）でメシル酸タラボスタットを再開した。
- ・グレード3のAEの場合、メシル酸タラボスタットを0.2 mg 減量した用量で再開した（0.1 mgを1日2回から0.2 mgを1日2回に減量；1用量レベルの減量）。
- ・メシル酸タラボスタットの用量が一旦漸減されると、再漸増することはできない。
- ・メシル酸タラボスタット関連のAEについては、参加者1人あたり最大2回の用量減少が許可され、その後、治験薬は恒久的に中止される。
- ・発症から6週間以内にグレード1以下又はベースラインに回復しない、メシル酸タラボスタットに関連すると見なされる有害事象は、メシル酸タラボスタットの恒久的な中止が必要であった。
- ・生命を脅かすAEのためメシル酸タラボスタットを中止した。

10

20

30

40

50

【0426】

【0510】 治療期間中にメシル酸タラボスタットに関連すると考えられるSAEが発生した場合、メシル酸タラボスタットの投与は、SAEが回復するまで、その患者において中断された。治験責任医師がメシル酸タラボスタットを患者に継続することを希望した場合、サポーターに連絡をとり、同じ用量又は減少用量でメシル酸タラボスタットを継続することを協議した。

【0427】

【0511】 メシル酸タラボスタットがAEのために中止される場合、治療手順及び評価の全ての終了を行わなければならない。

【0428】

メシル酸タラボスタット治験薬の患者コンプライアンスのモニタリング

【0512】 全てのメシル酸タラボスタットの投与容器は、各来診時にクリニックに返却しなければならない。投与レジメンのコンプライアンスについて患者に質問する必要がある。各来診で医薬容器を確認して、摂取し損なったメシル酸タラボスタットの用量がないか判断し、摂取し損なった回数を記録する必要がある。患者は、プロトコルごとの有効性分析に含めるために、サイクル1及び2でメシル酸タラボスタットの摂取を少なくとも70%遵守していなければならない。

【0429】

【0513】 メシル酸タラボスタットの説明及び保管

【0514】 メシル酸タラボスタットは、乾燥剤及びチャイルドレジスタントキャップを備えた高密度ポリエチレンボトル中に、0.2 mg 及び 0.05 mg 錠剤として供給された。0.2 mg 力価は、ボトルあたり 30 錠の錠剤として供給された。0.05 mg 力価は、ボトルあたり 90 錠の錠剤として供給された。

【0430】

【0515】 メシル酸タラボスタットの供給物は、治験材料として適切にラベル付けした。メシル酸タラボスタットは、2℃～8℃（36°F～46°F）の冷蔵条件下で保管された。

【0431】

【0516】 ペムブロリズマブの投与、用量変更及び中止

【0517】 ペムブロリズマブは、現在の完全な処方情報に従って調製、保存、及び投与された。ペムブロリズマブは市販品から入手し、200 mg を 0.2～5 ミクロンの無菌、非発熱性、低タンパク結合のオンライン又はアドオンフィルターを通して 30 分間にわたって静脈内投与した。他の薬剤は注入ラインから注入されなかった。注入は、グレード 1 又は 2 の注入関連反応については中断及び減速し、グレード 3 又は 4 の注入関連反応については恒久的に中止した。ペムブロリズマブは、疾患の進行、許容できない毒性、又は同意の撤回まで投与された。

【0432】

【0518】 ペムブロリズマブ曝露に関連する AE は、免疫介在性であり得る。免疫関連 AE は、ペムブロリズマブ投与後いつでも発生し得、複数の器官分類に影響を与え得る。合併症を減少させるために、早期発見及び治療が重要であった。大部分の免疫関連 AE は可逆性であり、ペムブロリズマブの中止及びステロイドの開始で管理できた。ペムブロリズマブの投与を 42 日間以上保留する必要がある患者は、研究が中止された。

【0433】

【0519】 ペムブロリズマブは、ペムブロリズマブに関連すると考えられる免疫反応を制御するために投与されるコルチコステロイド以外の他の免疫抑制剤と共に使用してはならない。

【0434】

【0520】 データ分析及び統計的考察

【0521】 これは、進行性で難治性の悪性腫瘍を有する対象における、21 日サイクルの 1 日目の PD1 / PDL1 抗体の静脈内投与と組み合わせた、1～14 日目の毎日の経口メシル酸タラボスタットの経口投与の、フェーズ 2、単一施設、バスケット研究であった。導入コホートには 6 人の患者が登録された。安全性導入中に選択用量で治療された 6 人の患者のみが、必要に応じてコホート A 又は B に割り当てられた。すなわち、安全性導入中に用量漸減があった場合、より高用量で治療される 6 人の患者は、フェーズ II コホートに割り当てられなかった。コホート A 及び B には、9～17 人の患者が登録された。CT 及び / 又は MRI による応答評価は、RECIST 及び iRECIST 基準に従い、9 週間（3 サイクル）ごとに行われた。治療する医師によって臨床的に必要とされる場合は、間隔を 6 週間に短縮することができた（2 サイクル）。

【0435】

【0522】 研究は、以下の動作特性を有する BOP2 デザインに従った。検出力：0.80；タイプ I エラー：0.05；P0：0.05；及び P1：0.25。

【0436】

【0523】 各コホートには 9 人の患者が登録された。最初の 9 人の患者において完全応答（CR）又は部分応答（PR）がなかった場合、そのコホートへの登録は停止された。最初の 9 人の患者において 1 件を超える PR 又は CR があった場合、登録が続けられて、合計で 17 人の患者が登録された。17 人の患者において、3 件を超える CR 又は PR が観察された場合、治療はさらなる探索に有望であると見なされた。予想されるサンプルサイズは、9 人（安全性導入の後に終了した場合）～34 人の患者の範囲であった。有効性

10

20

30

40

50

を評価できない患者が約 20 % を占めるため、治験に採用される実際の患者数は、11 人～42 人の範囲であった。

【0437】

【表 21】

表 17: 動作特性:

シナリオ (PA, PB)	Pr(コホート A の H0 を拒否)	Pr(コホート B の H0 を拒否)	コホート A の平均 サンプルサイズ	コホート B の平均 サンプルサイズ
(0.05,0.05)	0.046	0.046	12.0	12.0
(0.05,0.25)	0.046	0.813	12.0	16.4
(0.25,0.25)	0.813	0.813	16.4	16.4
(0.05,0.15)	0.046	0.455	12.0	15.1
(0.15,0.15)	0.455	0.455	15.1	15.1
(0.15,0.25)	0.455	0.813	15.1	16.4

10

【0438】

【0524】 注記：PA はコホート A の応答率であり、PB はコホート B の応答率であった。

【0525】 治験責任医師は、毒性／有効性要約レポートの完了、並びにそれらを審査のために IND オフィスの医務安全性グループ (Medical Affairs and Safety Group) に提出する責任を負っていた。これらは次のように提出する必要がある：

20

・導入ステージ：

最初の 6 人の評価可能な患者の後、サイクル 1 の研究治療を完了した。有効性ステージに進む前に、IND オフィスの承認が得られた。

・有効性ステージ：

コホートあたり 9 人の最初の評価可能な患者の後、9 週間の研究治療が完了し、コホートあたり合計 17 人の患者の後、9 週間の研究治療が完了した。

【0439】

毒性モニタリングもこのステージで実施された。

30

【0440】

安全性分析

【0526】 安全性集団の全ての患者は、導入患者の安全性データの最終要約及びリストに含まれていた。AE 及び他の安全性パラメーターの概要が適宜提供された。AE の分析では、パンプロリズマブを伴うメシル酸タラボスタットの最後の投与後 30 日間を通して治療下で発現した AE に重点が置かれた。

【0441】

【0527】 少なくとも 1 つの AE を経験している患者の頻度は、医薬品規制用語集 (MedDRA) の用語に従う器官分類及び基本語によって示された。各 AE に対して収集される詳細情報には、事象の説明、期間、AE が重篤であるか、事象の性質 (単一エピソード対複数エピソード)、強度 (すなわち、NCI CTCAE バージョン 5 のグレード)、治験薬との関係、取られる行動、臨床的結果、及び、AE が手術又は代替手順をもたらすかが含まれた。AE の強度 (重症度) は、NCI CTCAE に従って等級付けされた。最新版の MedDRA 及び NCI CTCAE を使用した。

40

【0442】

【0528】 要約表を作成して、AE を報告している患者の数、患者報告の頻度、及び対応するパーセンテージを示した。パーセンテージは、分母として安全性集団の患者数を使用して計算した。各表内で、AE は、MedDRA の器官分類及び基本語により分類された。さらなるサブカテゴリーは、事象の強度及び治験薬との関係に基づいていた。AE データは、全てのサイクル及び各サイクルで示された。各サイクルについての分母は、その

50

サイクルでメシル酸タラボスタットの投与を受けた、サイクルの開始時に利用可能な患者であった。

【0443】

【0529】 可能な限り、いずれか又はペムブロリズマブに対するA Eの関係が特定された。

【0444】

【0530】 全てのA Eデータについて、個別の患者リストが作成された。バイタルサイン及びECOGパフォーマンス状態は、これらのさらなる安全性データの連続又はカテゴリ測定に適用可能な記述統計を使用して、来診／サイクルごとに要約された。導入及び有効性ステージの概要が提示された。

【0445】

10

20

30

40

50

【表 2 2】

表 18: 評価の研究スケジュール

スクリーニング/ サイクル日(D):	スクリーン 期間	サイクル 1					サイクル 2					サイクル 2 超				EOT 来診 ^a	FU 来診 ^b
		D1 ⁱ	D2	D5 ^t	D8 ^r	D14	D15 ^r	D1 ^c	D2	D8 ^r	D14	D15 ^r	D1 ^e	D8	D14		
インフォームド コンセント	X																
選択及び除外 基準	X	X															
人口統計	X																
有害事象評価	X	X	X	X	X		X	X		X	X	X	X	X		X	X
併用薬	X	X	X	X	X		X	X		X	X	X	X	X		X	X
癌処置歴	X																
アーカイブ腫瘍 採取 ¹	X																
イメージング 及びその他																	
CT/MRI	X															X ^d	X ^d
腫瘍評価	X															X ^d	X ^d
治験薬投与																	
タラボスタット 投与																	

【 0 4 4 6】

10

20

30

40

50

【表 2 3】

スクリーニング/ サイクル日(D):	スクリーン 期間	サイクル 1						サイクル 2						サイクル 2 超				EOT 来診	FU 来診 ^b		
		D1 ⁱ	D2	D5 ^t	D8 ^e	D14	D15 ^r	D1 ^e	D2	D8 ^e	D14	D15 ^r	D1 ^e	D8	D14	D15					
タラボスタットの 各投与前の 血圧の外来 モニタリング				1~14 日目						1~14 日目						1~14 日目					
経口水分補給 モニタリング				1~14 日目						1~14 日目						1~14 日目					
毎日の安全性 電話			3~4 日目、6~14 日目																		
ペムプロリズマ ブ投与 ¹		X							X							X					
臨床手順																					
身体検査	X	X	X	X	X		X		X			X				X				X	
病歴/現在の 病状	X	X	X	X	X		X		X			X				X				X	
ECOG パフォーマンス 状態		X	X	X	X		X					X				X					
バイタルサイン (BP、HR、 体温、RR、O2 飽和度)	X	X	X	X	X		X		X			X				X				X	
身長	X	X	X	X	X		X		X			X				X				X	
体重	X	X	X	X	X		X		X			X				X				X	

【 0 4 4 7 】

10

20

30

40

50

【表 2 4】

スクリーニング/ サイクルH(D): 臨床検査 ^q	スクリーン 期間 D-28～D-1	サイクル 1					サイクル 2					サイクル 2 超				EOT 来診 ^b	FU 来診 ^b
		D1 ⁱ	D2	D5 ^t	D8 ^r	D14	D15 ^r	D1 ^e	D2	D8 ^r	D14	D15 ^r	D1 ^e	D8	D14	D15	
血液学(CBC + 分画 [5 部 又は自動 分析器])	X	X			X		X	X				X	X	X		X	
血清化学	X	X			X		X	X		X		X	X	X		X	
肝機能検査 ^t	X	X			X		X	X		X		X	X	X		X	
T3、FT4、TSH	X ^u												X ^u			X ^u	
サイトカイン-12 パネル		X	X														
尿検査	X	X						X					X			X	
血清採取 ^g		X						X				X					
免疫 パラメーターに つき全血採取 ^k		X						X				X				X	
腫瘍生検 ^m	X ^m															X ^m	
ctDNA につき	X	X ^h	X ^h		X ^h		X ^h	X ^h					X ^h			X	
血液採取 ^s								X ^o					X ^o				
妊娠検査	X ⁿ	X ^{o,p}															

略称:BP = 血圧; CxDx = サイクル(数)日(数); CBC = 全血球数; CT = コンピューター断層撮影; ECOG = Eastern Cooperative
Oncology Group; EOT = 処置の終了; FU = フォローアップ; HR = 心拍数; MRI = 磁気共鳴画像法; RR = 呼吸数。

【 0 4 4 8】

- a. 治験薬の中止後、患者は、最後の治験薬の投与後 21 日以内に、EOT 来診を完了した。
- b. 安全性フォローアップ来診は、治験薬の最後の投与後 30 日間(±7 日間)及び薬剤関連 AE がその時に回復していない場合はそれ以降も実施した。その後、確認された疾患進行(PD)を有しない患者は、PD の確認まで、疾患評価のため 90 日ごとにフォローした。PD の確認後、生存状態につき 90 日ごとに患者をフォローした。このようなフォローアップは電話により実施される可能性が高かった。
- c. サイクル 2 の 1 日目及びその後の全てのサイクルは、先の治験薬の投与後、21 日間(±3 日間)であった。
- d. 腫瘍評価は、胸部/腹部/骨盤の断面イメージング(可能なときに IV 造影剤による MRI 又は CT スキャン)+全身骨スキャンを含まなければならない。臨床的に必要であれば他の体部(例えば、首)も含んだ。スクリーニング時、C4D1(±7 日)、C7D1(±7 日)、C10D1(±7 日)、及びその後各 3 サイクル目の 1 日目(±7 日)及び EOT 時に腫瘍評価を行った。処置する医師によって臨床的に必要とされる場合は、スキーンの間隔を 6 週間に短縮することができた(例えば、C3D1、C5D1 など)。
- e. 含まれる血清化学: ナトリウム(Na)、カリウム(K)、塩化物(Cl)、重炭酸塩、カルシウム(Ca)、マグネシウム(Mg)、リン酸塩、血中尿素窒素(BUN)/クレアチニン(Cr)、及び乳酸脱水素酵素(LDH)。
- f. 肝機能検査には、アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ、アラニンアミトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、及びアルブミンが含まれていた。
- g. 血清は、C1D1 の投与前(1 時間±30 分以内)、その後、投与後 6 時間(±1 時間)及び 24 時間(±3 時間)に採取された。C1D15(±1 日)及び C2D1(±1 日)、及び C2D15(±1 日)でも採取された。
- h. サンプルは投与前に採取する必要があった。
- i. サイクル 1 の 1 日目がスクリーニング後 72 時間未満で発生する場合、身体検査及び臨床検査を繰り返す必要はない。
- j. タラボスタット又はペムブロリズマブのいずれかが最初に投与され得る。ただし、治験薬に対する任意の AE の関係を決定することがより容易となるよう、サイクル 1 の 1 日目は、ペムブロリズマブを最初に投与すること、及びメシル酸タラボスタットの投与まで 1 時間以上空けることが推奨された。サイクル 1 の 1 日目に、医学的に禁忌でない場合は、少なくとも 1L の IV 輸液を投与することが推奨された。サイクル 1 の 1 日目の以降の対面のクリニック来診中に IV 水分補給を提供することは、治験責任医師の裁量によるものである。
- k. 全血は、C1D1、C1D15(±1 日)、C2D1、C2D15(±1 日)、及び EOT 時に採取され、フローサイトメトリーによる白血球の評価については C1D1、C1D15(±1 日)、C2D1、C2D15(±1 日)、及び EOT 時及びその他の研究で行われた。
- l. 入手可能な場合は、アーカイブ組織が採取された。
- m. 任意選択による腫瘍生検は、スクリーニング中及びサイクル 2 の 8 日目から 14 日目の間、及び EOT 時に得られた。医学的に実現可能なインコホート(incohort)が BOP2 ステージに進む場合、処置前及び処置後の生検が必須であった
- n. 妊娠検査は、妊娠可能な女性のみを対象とした。スクリーニング期間(D-28~D-1)に実施した妊娠検査では全血のみ採取した

【表 2 6】

- o. 追加の妊娠検査は、妊娠可能な女性に対してのみ、各サイクルの D1 で行われた。検査のために全血又は尿を採取することができた。
- p. 第 1 サイクルの D1 の妊娠検査は、スクリーニング期間の検査が第 1 サイクルの近くで実行された場合、スキップすることができた。
- q. 免疫関連毒性の臨床検査評価は、患者の毒性に従って、また治療責任医師の裁量で必要に応じて追加された。
- r. サイクル 1 及び 2 の 8 日目及び 15 日目は、 ± 2 日の枠を有し得た。これらの来診は、適用される規制に同意しているのであれば、COVID-19 パンデミックなどの予期せぬ事象が発生した場合に、遠隔医療を使用して実行することもできた。
- s. 採取及び処理に関する詳細は、臨床検査マニュアル(Laboratory Manual)に記載されていた。
 - t. CID5 の来診には -1 日の枠があり、CID4 に行っても良い。
- u. ベースライン時、C4D1(± 7 H)、C7D1(± 7 H)、C10D1(± 7 H)、及びその後各 3 サイクル目の 1 日目(± 7 H)及び EOT 時に T3、FT4 及び TSH 検査を行った。

10

20

30

40

【0 4 5 0】

結果：

【0531】 患者の特徴：

【0532】 男性 9 人（64%）及び女性 5 人（36%）を含む、年齢の中央値が 63 歳（36～86 歳の範囲）の 14 人の患者が治療された。

【0 4 5 1】

【0533】 4 人の患者（去勢抵抗性前立腺癌、子宮内膜癌、脱分化型脂肪肉腫、基底細胞癌）は、PD-1/PD-L1 又は CTLA-4 ナイーブコホート A に登録され、10 人の患者（平滑筋肉腫、原発不明の扁平上皮癌、皮膚黒色腫、多形肉腫、結腸直腸／結腸

50

癌、星細胞腫、TNBC、子宮肉腫及びブドウ膜黒色腫）は、PD-1／PD-L1又はCTLA-4で前治療されたコホートBに登録された（表19を参照）。

【0452】

【表27】

表19: 患者の特徴を示す(現在までに登録された14人の患者)

特徴	患者数(%)
年齢(歳)	
中央値(範囲)	63(36-86)
性別	
男性	9 (64)
女性	5 (36)
コホートA(PD-1/PD-L1又はCTLA-4ナীব)	4
コホートB(PD-1/PD-L1又はCTLA-4前処理済)	10
腫瘍タイプ	
去勢抵抗性前立腺癌	2
結腸癌	1
子宮内膜癌	1
脱分化型脂肪肉腫	1
基底細胞癌	1
原発不明の扁平上皮癌	1
ブドウ膜黒色腫	1
平滑筋肉腫	1
皮膚黒色腫	1
子宮肉腫	1
TNBC	1
多形肉腫	1
星細胞腫	1

10

20

30

40

【0453】

【0534】 安全性：

【0535】 導入ステージの安全性概要：

【0536】 14人の患者全員の中で、子宮内膜癌を有する患者におけるタラボスタットに関連するサイクル1の6日目の唯一のDLTとして、失神を伴うグレード4の低血圧のエピソードが1つあった。患者は、適切な医療治療により完全に回復した。

【0454】

有効性ステージの安全性概要：

・タラボスタットに関連するグレード4の低血圧と、その後のサイクル1の5日目の心停

50

止及び死亡

・患者の5%超に存在するその他の有害作用には、管理可能なグレード1又は2の浮腫、インフルエンザ様症状、発熱、疲労、悪心、嘔吐及び斑状丘疹状皮疹が含まれていた。

【0455】

【0537】 有効性：

【0538】 PD-1/PD-L1及び/又はCTLA-4ナীবコホート（コホートA；n=4）では、PD-L1陰性（CPS<1）のマイクロサテライト安定（MSS）子宮内膜癌を有する患者で1件がPR（-64%）を示した。基底細胞癌、PD-L1陰性の患者における1SD（-7%）（図18及び19Aを参照）。

【0456】

【0539】 PD-1/PD-L1及び/又はCTLA-4で前処理されたコホート（コホートB；n=10）では、PD-L1陰性のブドウ膜黒色腫を有する患者で1件がPR（-31%）であった。多形性肉腫、MSS、PD-L1陰性の患者では1SD（-23%）。原発不明の扁平上皮癌（+4%）及び子宮肉腫（+5%）を有する患者において追加のSDが観察された（図18及び19B）。

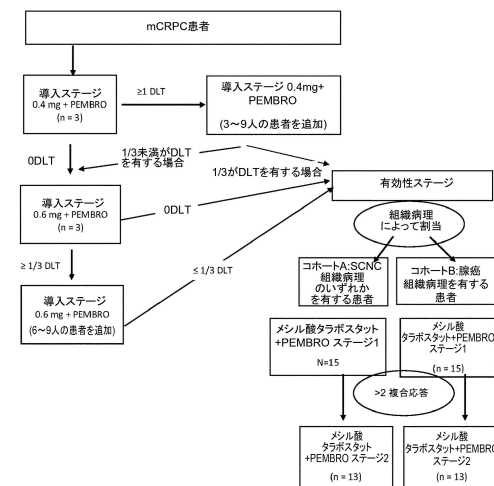
【0457】

【0540】 結論：ペムブロリズマブと組み合わせたメシル酸タラボスタットは、PD-1/PD-L1及び/又はCTLA-4阻害剤による前治療を伴い及び伴わず、選択された治療困難な癌において有望な活性シグナルを示した。プロトコルの修正によって、治療の最初の週に高グレードの低血圧の事象を防ぐための緩和戦略（例えば、メシル酸タラボスタットの患者内用量漸増投与スケジュール；携帯式血圧モニタリングなど）が実施されている。

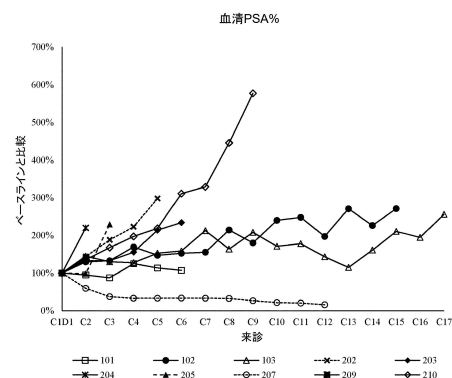
【図面】

【図1】

【図2】



DLT=用量制限毒性;mCRPC=転移性去勢抵抗性前立腺癌;n=患者数;PEMBRO=ペムブロリズマブ; SCNC=小細胞神経内分泌性前立腺癌(NEPC)。



10

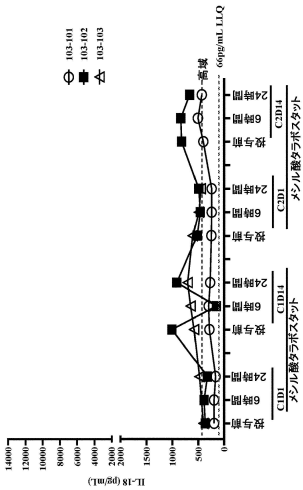
20

30

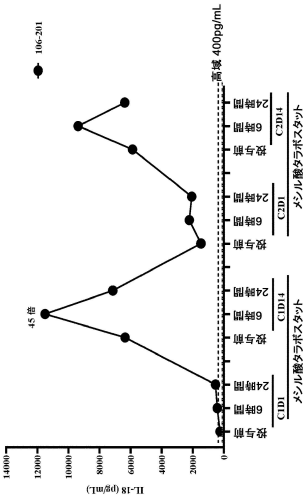
40

50

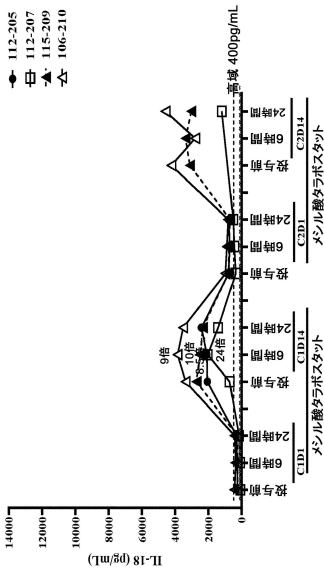
【図 7】



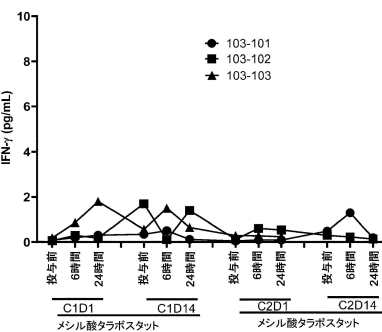
【図 8】



【図 9】



【図 10】



10

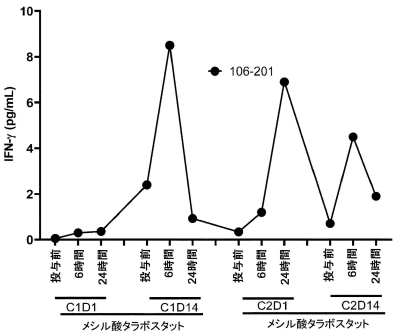
20

30

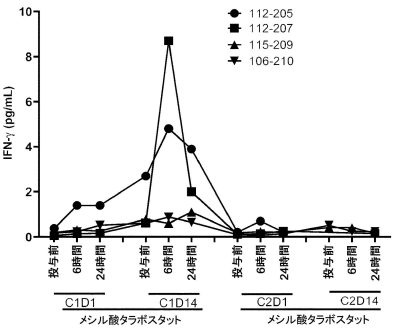
40

50

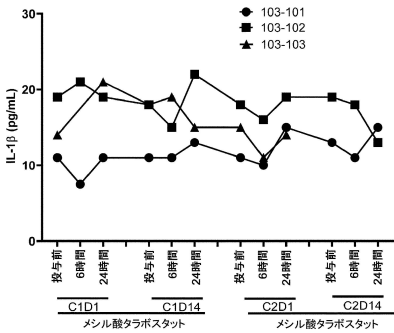
【図 1 1】



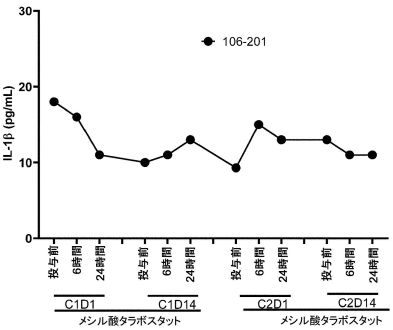
【図 1 2】



【図 1 3】



【図 1 4】



10

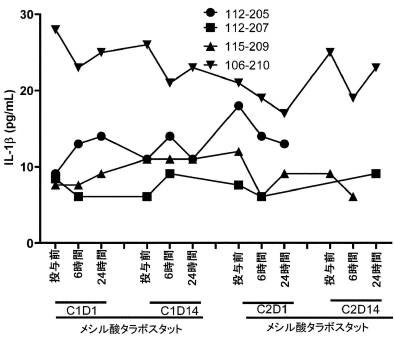
20

30

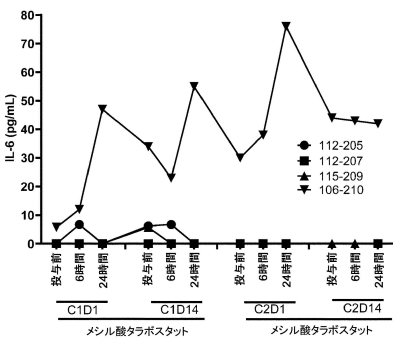
40

50

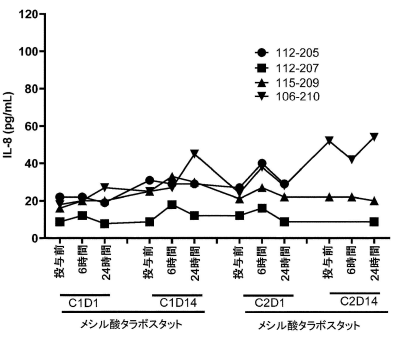
【図 1 5】



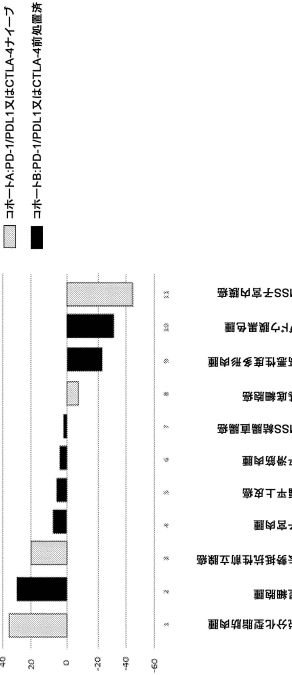
【図 1 6】



【図 1 7】



【図 1 8】



10

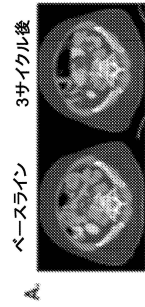
20

30

40

50

【図 19 A】



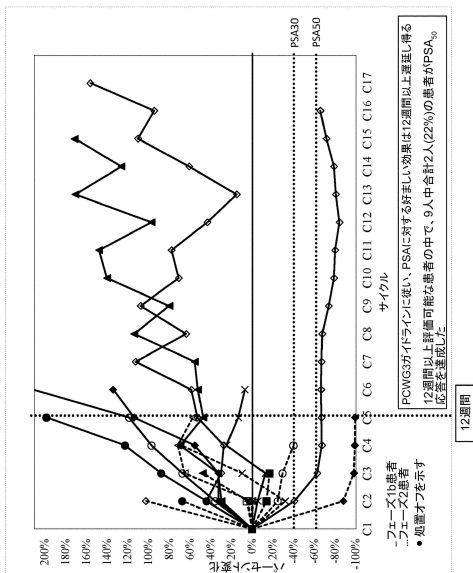
【図 19 B】



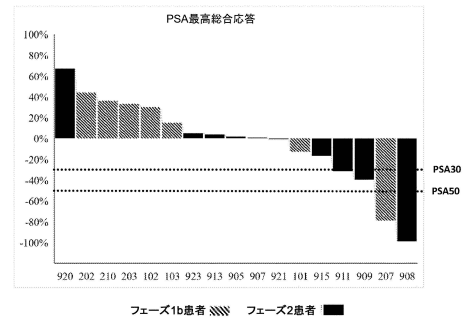
10

20

【図 20】



【図 21】



30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/16764

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - A61K 31/135; A61K 31/137; A61K 31/138 (2021.01)

CPC - A61K 31/135; A61K 31/137; A61K 31/138

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)

See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	✓ BioXcel Corporation. A Trial of BXCL701 and Pembrolizumab in Patients With mCRPC. April 10, 2019, ClinicalTrials.gov title, pg1, ln3 under Brief Summary; pg1, ln1, 3-4, 10-13 under Intervention/treatment; pg2, ln10 under Exclusion Criteria; pg2, ln5-6	1-4, 8, 20-23
X	US 2017/0266280 A1 (BioXcel Corporation) 21 September 2017 (21.09.2017) abstract	1, 20
Y	US 2018/0148513 A1 (AbbVie Biotherapeutics Inc) 31 May 2018 (31.5.2018) abstract	21-23
X/P	WO 2020/123496 A1 (BioXcel Corporation) 18 June 2020 (18.06.2020) abstract	1-4, 8, 20-23

☐ 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

"D" document cited by the applicant in the international application

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 March 2021

Date of mailing of the international search report

APR 16 2021

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents

P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Lee Young

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/16764

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 5-7, 9-19, 24-39
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K

39/395

T

テーマコード (参考)

(32)優先日 令和2年8月24日(2020.8.24)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 63/088,038

(32)優先日 令和2年10月6日(2020.10.6)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 63/092,039

(32)優先日 令和2年10月15日(2020.10.15)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 63/105,679

(32)優先日 令和2年10月26日(2020.10.26)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 63/107,053

(32)優先日 令和2年10月29日(2020.10.29)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 63/139,594

(32)優先日 令和3年1月20日(2021.1.20)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,T,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

アメリカ合衆国, コネチカット州 0 6 5 1 1, ニュー ヘイヴン, ロング ワーフ ドライブ 5 5 5, バイオエクセル セラピューティクス, インコーポレイテッド内

F ターム (参考) 4C085 AA14 CC23 DD62 EE03 GG02

4C086 AA01 AA02 DA43 GA13 MA02 MA04 MA52 NA05 NA14 ZA81

ZB26 ZC75