

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-506402
(P2025-506402A)

(43)公表日 令和7年3月11日(2025.3.11)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/58 (2006.01)	A 6 1 K	31/58	4 C 0 7 6	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	4 C 0 8 4	1 2 1
A 6 1 P	35/04 (2006.01)	A 6 1 P	35/04	4 C 0 8 6	
A 6 1 P	13/08 (2006.01)	A 6 1 P	13/08		
A 6 1 K	31/573 (2006.01)	A 6 1 K	31/573		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全74頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-546063(P2024-546063)	(71)出願人	397060175		
(86)(22)出願日	令和5年2月3日(2023.2.3)		ヤンセン ファーマシューティカ エヌ.		
(85)翻訳文提出日	令和6年9月30日(2024.9.30)		ベー.		
(86)国際出願番号	PCT/EP2023/052718		ベルギー国 ベー. - 2 3 4 0		
(87)国際公開番号	WO2023/148345		トルンハウッサーヴェヒ 3 0		
(87)国際公開日	令和5年8月10日(2023.8.10)	(74)代理人	100092783		
(31)優先権主張番号	63/306,801		弁理士 小林 浩		
(32)優先日	令和4年2月4日(2022.2.4)	(74)代理人	100095360		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 片山 英二		
(31)優先権主張番号	22162765.6	(74)代理人	100093676		
(32)優先日	令和4年3月17日(2022.3.17)		弁理士 小林 純子		
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)	(74)代理人	100120134		
(31)優先権主張番号	63/330,890		弁理士 大森 規雄		
		(74)代理人	100178685		
			弁理士 田浦 弘達		
		最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 転移性去勢抵抗性前立腺癌及びH R R変化を有する患者における臨床アウトカムを改善するためのニラパリブ及び酢酸アビラテロン+プレドニゾン

(57)【要約】
本開示は、DNA修復異常を有する患者における転移性去勢抵抗性前立腺癌（mC R P C）の治療の有効性を改善する方法において使用するための、特に、X線検査的無増悪生存期間中央値（r P F S）を改善するために使用するための、ニラパリブ及び酢酸アビラテロン+プレドニゾン又はプレドニゾンに関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

100mg のナラパリブと500mg の酢酸アビラテロンとの二剤併用を含み、任意で、前記二剤併用は、薬学的に許容される担体と共にフィルムコーティング錠剤中で製剤化され、

生殖細胞系及び／又は体細胞相同組換え修復（HRR）遺伝子変化（複数可）について陽性である転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）の患者におけるX線検査的無増悪生存期間中央値（rPFS）を改善する方法において、プレドニゾン又はプレドニゾロンと組み合わせて使用するための製剤であって、

前記HRR遺伝子変化（複数可）が、

- a) BRCA2（乳癌遺伝子2）又はBRCA1（乳癌遺伝子1）、
- b) BRCA2、
- c) BRCA2、BRCA1、PALB2（BRCA2遺伝子のパートナー及びローカライザー）、若しくはCHEK2（チェックポイントキナーゼ2遺伝子）、又は
- d) BRCA2、BRCA1、CHEK2、HDAC2（ヒストンデアセチラーゼ2）、BRIP1（BRCA1相互作用タンパク質C末端ヘリカーゼ1遺伝子）、FANCA（ファンコニー貧血相補群A遺伝子）若しくはPALB2；

から選択される群のいずれか1つにおける1つ又は複数の変化から選択され、

rPFSを改善する方法の前記1日投与量が、任意で2錠のフィルムコーティング錠剤に相当する、200mg のナラパリブ及び1000mg の酢酸アビラテロンの単一用量；並びに10mg のプレドニゾン又はプレドニゾロンの用量である、製剤。

【請求項 2】

mCRPCが第1選択（L1）mCRPCであり、L1 mCRPCは、i）アンドロゲン除去療法（ADT）、及び／又はii）酢酸アビラテロン＋プレドニゾン若しくはプレドニゾロンへの2ヶ月若しくは4ヶ月までの事前の曝露を除いて、前記転移性去勢抵抗性の状況でいかなる療法によっても治療されていない患者に関して定義される、請求項1に記載の使用するための製剤。

【請求項 3】

前記mCRPC患者が無症状若しくは軽症であるか、又は前記mCRPC患者がmCRPCに進行した前立腺癌患者であるか、又は化学療法は、前記患者に臨床的に示されていない、請求項1又は2に記載の使用するための製剤。

【請求項 4】

前記HRR遺伝子変化（複数可）が、BRCA2、BRCA1、CHEK2、HDAC2、BRIP1、FANCA、又はPALB2から選択され、前記改善されたrPFS中央値が約16.7ヶ月であり、rPFSのハザード比（HR）が0.760に等しく、95%信頼区間（95%CI）が（0.595、0.972）であり、名目p値が0.0280である、請求項1～3のいずれか一項に記載の使用するための製剤。

【請求項 5】

前記HRR遺伝子変化（複数可）がBRCA2及び／又はBRCA1から選択され、前記改善されたrPFS中央値が約19.5ヶ月であり、rPFSのHRが0.553に等しく、95%CI（0.3921、0.782）であり、名目p値が0.0007である、請求項1～3のいずれか一項に記載の使用するための製剤。

【請求項 6】

前記患者が、以前にゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）アナログ療法を受けたことがあるか、又は両側精巣摘除を受けたことがある、請求項1～5のいずれか一項に記載の使用するための製剤。

【請求項 7】

前記患者が、外科的に去勢されていない場合、GnRHアナログ療法を受け続ける、請求項6に記載の使用するための製剤。

【請求項 8】

前記患者が、エンザルタミド、アパルタミド、ニルタミド、フルタミド、ピカルタミド、ダロルタミド、又は酢酸アビラテロンから選択される抗アンドロゲンで以前に投与されていてもよい、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の使用するための製剤。

【請求項 9】

前記患者が、タキサン化学療法、任意でドセタキセル又はカバジタキセルから選択される化学療法を以前に投与されている、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の使用するための製剤。

【請求項 10】

ニラパリブが、トシル酸塩一水和物、硫酸塩、ベンゼン硫酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、樟脳酸塩、マンデル酸塩、カンシル酸塩、ラウリル硫酸塩、又はトシル酸塩一水和物とラウリル硫酸塩との混合物から選択される塩形態である、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の使用するための製剤。

【請求項 11】

前記フィルムコーティング錠剤が、i) 以下の賦形剤：コロイド状無水シリカ、クロスボビドン、ヒプロメロース、ラクトース一水和物、ステアリン酸マグネシウム、ケイ化微結晶セルロース、ラウリル硫酸ナトリウムを含む錠剤コア、及び ii) 以下の賦形剤：赤色酸化鉄（E 172）、黄色酸化鉄（E 172）、ラウリル硫酸ナトリウム、グリセロールモノカプリロカプレート、ポリビニルアルコール、タルク、及び二酸化チタン（E 171）を含むフィルムコーティングから成る、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の使用するための製剤。

【請求項 12】

前記錠剤が、以下の組成：

【表 1】

錠剤成分	量 (mg)
顆粒組成：	
結合剤溶液：	
HPMC 2910 15mPa.s	24.00
ラウリル硫酸ナトリウム	5.60
精製水 ^a	<800.00 ^a >
粒内相：	
酢酸アビラテロン	500.00
ニラパリブトシル酸塩一水和物 ^b	159.40 ^b
ラクトース一水和物	253.20
クロスボビドン	32.00
粒外相：	
シリカ化微結晶セルロース	461.80
クロスボビドン	80.00
ラウリル硫酸ナトリウム	56.00
コロイド状無水シリカ	12.00
ステアリン酸マグネシウム	16.00
錠剤重量：	
	1600.00

^a 前記精製水が処理中に除去され；

^b 塩係数が 1.594 であり；159.40 mg のニラパリブトシル酸塩は、100.00 mg 用量のニラパリブと同等であり；

前記錠剤は、約 64 mg のコーティング粉末 Opadry（登録商標）AMB II 88 A 170010 Beige 及び 256 mg の精製水でフィルムコーティングされており、後者の精製水は処理中に除去される、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の使用するための製剤。

【請求項 13】

前記二剤併用が、カプセル中で薬学的に許容される担体と共に製剤化される、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の使用するための製剤。

【請求項 14】

生殖細胞系及び／又は体細胞相同組換え修復（HRR）遺伝子変化（複数可）について陽性である転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）の患者におけるX線検査的無増悪生存期間中央値（rPFS）を改善する方法であって、前記方法が、100mgのニラパリブと500mgの酢酸アビラテロンとの二剤併用を含む製剤を前記患者に投与することであって、任意で、前記二剤併用がフィルムコーティング錠剤中で薬学的に許容される担体と共に製剤化される、投与することを含み、

前記HRR遺伝子変化（複数可）が、

a) BRCA2、又はBRCA1

b) BRCA2、

c) BRCA2、BRCA1、PALB2、若しくはCHEK2、又は

d) BRCA2、BRCA1、CHEK2、HDAC2、BRIP1、FANCA若しくはPALB2から選択される群のいずれか1つにおける1つ又は複数の変化から選択され；

rPFS中央値を改善する方法の前記1日投与量が、任意で2錠のフィルムコーティング錠剤に相当する、200mgのニラパリブ及び1000mgの酢酸アビラテロンの単一用量；並びに10mgのプレドニゾン又はプレドニゾロンの用量である、X線検査的無増悪生存期間中央値（rPFS）を改善する方法。

【請求項 15】

mCRPCが第1選択（L1）mCRPCであり、L1 mCRPCは、i) アンドロゲン除去療法（ADT）、及び／又はii) 酢酸アビラテロン+プレドニゾン若しくはプレドニゾンへの2ヶ月若しくは4ヶ月までの事前の曝露を除いて、前記転移性去勢抵抗性の状況でいかなる療法によっても治療されていない患者に関して定義される、請求項14に記載の方法。

【請求項 16】

前記mCRPC患者が無症状若しくは軽症であるか、又は前記mCRPC患者がmCRPCに進行した前立腺癌患者であるか、又は化学療法は、前記患者に臨床的に示されていない、請求項14に記載の方法。

【請求項 17】

前記HRR遺伝子変化（複数可）が、BRCA2、BRCA1、CHEK2、HDAC2、BRIP1、FANCA、又はPALB2から選択され、改善されたrPFS中央値が約16.7ヶ月であり、rPFSのハザード比（HR）が0.760に等しく、95%信頼区間（95%CI）が（0.595、0.972）であり、名目p値が0.0280である、請求項14～16のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

前記HRR遺伝子変化（複数可）がBRCA2及び／又はBRCA1から選択され、前記改善されたrPFS中央値が約19.5ヶ月であり、rPFSのHRが0.553に等しく、95%CI（0.3921、0.782）であり、名目p値が0.0007である、請求項14～16のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

前記患者が、以前にゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）アナログ療法を受けたことがあるか、又は両側精巣摘除を受けたことがある、請求項14～18のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

前記患者が、外科的に去勢されていない場合、GnRHアナログ治療を受け続ける、請求項19に記載の方法。

【請求項 21】

前記患者が、エンザルタミド、アパルタミド、ニルタミド、フルタミド、ピカルタミド、ダロルタミド、又は酢酸アビラテロンから選択される抗アンドロゲンを以前に投与されている、請求項14～20のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 2 2】

前記患者が、タキサン化学療法、任意でドセタキセル又はカバジタキセルから選択される化学療法を以前に投与されている、請求項 1 4～2 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 3】

ニラパリブが、トシル酸塩一水和物、硫酸塩、ベンゼン硫酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、樟脳酸塩、マンデル酸塩、カンシル酸塩、ラウリル硫酸塩、又はトシル酸塩一水和物とラウリル硫酸塩との混合物から選択される塩形態である、請求項 1 4～2 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記フィルムコーティング錠剤が、i) 以下の賦形剤：コロイド状無水シリカ、クロスボビドン、ヒプロメロース、ラクトース一水和物、ステアリン酸マグネシウム、ケイ化微結晶セルロース、ラウリル硫酸ナトリウムを含む錠剤コア、及び ii) 以下の賦形剤：赤色酸化鉄（E 1 7 2）、黄色酸化鉄（E 1 7 2）、ラウリル硫酸ナトリウム、グリセロールモノカプリロカプレート、ポリビニルアルコール、タルク、及び二酸化チタン（E 1 7 1）を含むフィルムコーティングから成る、請求項 1 4～2 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記錠剤は、以下の組成：

【表 2】

錠剤成分	量 (mg)
顆粒組成：	
結合剤溶液：	
HPMC 2910 15mPa. s	24. 00
ラウリル硫酸ナトリウム	5. 60
精製水 ^a	<800. 00 ^a >
粒内相：	
酢酸アビラテロン	500. 00
ニラパリブトシル酸塩一水和物 ^b	159. 40 ^b .
ラクトース一水和物	253. 20
クロスボビドン	32. 00
粒外相：	
シリカ化微結晶セルロース	461. 80
クロスボビドン	80. 00
ラウリル硫酸ナトリウム	56. 00
コロイド状無水シリカ	12. 00
ステアリン酸マグネシウム	16. 00
錠剤重量：	
	1600. 00

^a 前記精製水が処理中に除去され；

^b 塩係数が 1. 594 であり；159. 40 mg のニラパリブトシル酸塩は、100. 00 mg 用量のニラパリブと同等であり；

前記錠剤は、約 64 mg のコーティング粉末 Opadry（登録商標）AMB II 88 A 170010 Beige 及び 256 mg の精製水でフィルムコーティングされており、後者の精製水は処理中に除去される、請求項 1 4～2 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記二剤併用が、カプセル中で薬学的に許容される担体と共に製剤化される、請求項 1 4～2 3 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）及び HRR 遺伝子変化（複数含む

）を有する患者の臨床アウトカムを改善するための製品及び方法に関する。

【背景技術】

【0002】

世界中で、前立腺癌は、2番目に一般的な癌であり、男性の癌死の5番目の主要原因であり、2020年には140万人（14.1%）の新規癌症例及び375304人（6.8%）の癌死を占める。

【0003】

限局性前立腺癌を有する患者は、現在の治療で治療されてもよいが、転移の発生は、致死的疾患を予知する。mCRPCを有する男性の治療の進歩にもかかわらず、これらの患者における全生存期間（OS）中央値は3年未満であり、5年生存率はわずか約30%である。

10

【0004】

疾患の範囲にわたって、前立腺癌は、癌の増殖及び生存についてアンドロゲン媒介性シグナル伝達に依存する。何十年もの間、転移性前立腺癌の初期（第1選択）治療は、両側精巣摘除による外科的去勢又はアンドロゲン除去療法（ADT）による化学的去勢であった。一般に、ADTには初期の利益があるが、ADTに対する耐性が必然的に生じる。

【0005】

アンドロゲン依存性に加えて、転移性前立腺癌を有する患者の約25～30%において、DNA修復異常が同定されている。これらの相同組換え修復（HRR）遺伝子変化としては、限定されるものではないが、乳癌[BRC A] 1、BRC A 2、サイクリン依存性キナーゼ12[CDK-12]、毛細血管拡張性運動失調症変異遺伝子[ATM]、ファンコニー貧血相補群A[FANCA]、BRC A 2のパートナー及びローライザー[PALB2]、チェックポイントキナーゼ2[CHK2]、BRC A 1相互作用タンパク質C末端ヘリカーゼ1[BRI P1]、ヒストンデアセチラーゼ2[HDAC2]が挙げられる。

20

【0006】

いくつかの証拠系統は、これらの患者のより悪い腫瘍学的転帰によって証明されるように、HRR遺伝子変化が、mCRPCを有する患者において第2の発癌性ドライバーとして作用することを示唆する。mCRPC及びHRR遺伝子欠損を有する患者は、mCRPCを有し、HRR遺伝子欠損を有さない患者（mCRPCからの原因特異的生存期間[CSS]中央値33.2ヶ月）と比較して、より短い平均余命（mCRPCからのCSS中央値23.3ヶ月）を有する。

30

【0007】

患者が以前に精巣摘除を受けていない場合、mCRPCはこれまでADTで治療されてきた。臨床試験では、mCRPCのための追加の療法を研究してきたが、全ての参加者集団における区別はなく、すなわち、バイオマーカー濃縮はなかった。これまでに臨床で研究されてきたこれらの他の治療法は、以下の通りである：

ドセタキセル：試験では、TAX-327ドセタキセル（D）をミトキサントロン（M）と比較し、全生存（OS）利益は2.4ヶ月であった（Mで16.5ヶ月からDで18.9ヶ月）；PSA₅₀奏功は、Mでは32%、Dでは45%であった；腫瘍奏功は、Mでは7%及びDでは12%であり；生活の質（QoL）応答は、Mでは13%及びDでは22%であった。

40

酢酸アピラテロン+プレドニゾン（AAP）：試験COU-301において、比較対象はプラセボ+プレドニゾン（PP）であり、試験は、後に言及するように、第二選択mCRPC患者又は「ドセタキセル後」mCRPC患者に対して実施された。OS利益は、10.9ヶ月（PP）から14.8ヶ月（AAP）までの3.9ヶ月であった。X線検査的無増悪生存期間（rPFS）が3.6ヶ月（PP）から5.6ヶ月（AAP）に増加した；前立腺特異抗原（TTPSA）進行までの時間が6.6ヶ月（PP）から10.2ヶ月（AAP）に遅延した；PSA₅₀応答は、PPについて6%及びAAPについて29%であり；疼痛応答率は、PPについて27%及びAAPについて44%であった。試験C

50

OU-302では、活性比較対象もプラセボ+プレドニゾン（PP）であったが、今回は、試験を第一選択mCRPC患者又はドセタキセル前mCRPC患者に対して行った。COU-302の重要な結果には、8.3ヶ月（PP）から16.5ヶ月（AAP）までのrPFS利益；30.3ヶ月（PP）から34.7ヶ月（AAP）の4.4ヶ月のOS利益；23.4ヶ月（PP）から33.4ヶ月（AAP）までのオピエート使用までの時間の中央値の遅延；10.9ヶ月（PP）から12.3ヶ月（AAP）までの18%のパフォーマンスステータスの低下のリスクの減少；16.8ヶ月（PP）から25.2ヶ月（AAP）までの細胞毒性化学療法までの時間の延長；PSA進行までの時間は、5.6ヶ月（PP）から11.1ヶ月（AAP）へと本質的に倍増した。

エンザルタミド（E）：試験Affirmにおいて、比較対象は、ドセタキセル後mCRPC患者でのlabrasolからなるプラセボであった。重要な結果は：13.6ヶ月（P）から18.4ヶ月（E）までの4.8ヶ月のOS利益；2.9ヶ月（P）から8.3ヶ月（E）までのrPFSの増加；3ヶ月（P）から8.3ヶ月（E）までのTTPSA進行の遅延；2%（P）から54%（E）までのPSA50応答；18%（P）から43%（E）までのQoL応答率。試験Prevailでは、比較対象はまた、labrasolからなるプラセボであり、今回、試験は、第一選択mCRPC患者、別名ドセタキセル前mCRPC患者に対して実施された。重要な結果は：12ヶ月rPFSマイルストーン、すなわち14%（P）対65%（E）；rPFS中央値3.9ヶ月（P）対「未達」（E）；BICRハザード比によるrPFS利益は0.32（68%減少）であり；治験責任医師が評価したrPFSは、5.4ヶ月（P）対20ヶ月（E）であり；31.3ヶ月（P）から35.3ヶ月（E）へのOS中央値改善；客観的奏効率（ORR）5%（P）対59%（E）。

【0008】

1つの臨床試験のみが、mCRPCを有し、特定のHRR遺伝子変化を有する患者を含んでいた。この試験は、Galahaad研究であり、2つ以上の系統の以前の治療（例えば、AR標的療法、タキサンベースの化学療法、細胞毒性化学療法）を受けたmCRPC HRR陽性患者をニラパリブで治療した。進行した疾患段階及び複数回の事前治療での進行にもかかわらず、34.2%の全奏効率（ORR）がL2+mCRPC BRCA患者で測定された一方で、10.6%のORRがL2+mCRPC非BRCA患者で見出された；L2+mCRPCのBRCA患者について測定されたOS中央値は13.01ヶ月であったのに対して、非BRCA患者については9.63ヶ月であった；L2+mCRPCのBRCA患者のrPFS中央値は8.08ヶ月であったのに対し、非BRCA患者のrPFS中央値は3.71ヶ月であった；5.13ヶ月のPSA進行までの時間の中央値が、L2+mCRPC BRCA患者については測定されたのに対して、非BRCA患者については3.65ヶ月であった；症候性骨格事象までの時間の中央値13.80ヶ月を、L2+mCRPC BRCA患者について計算し、10.35ヶ月を非BRCA患者について計算した。

【0009】

現在、第1選択（L1）mCRPC治療状況において、すなわち、ADT及び潜在的に4ヶ月までのAAPへの限定された曝露を除いて、いかなる全身療法もまだ受けていない患者において、HRR遺伝子変化を特異的に標的とする承認された療法はない。

【0010】

承認された標的療法がない場合、HRR遺伝子変化を有する患者は現在、L1 mCRPCを有する他の患者と同じ様式で管理されている。参加者全員において、欧州連合（EU）におけるL1 mCRPC状況において承認されている治療選択肢には、ドセタキセル、酢酸アピラテロン [AA]（Zytiga（登録商標））+プレドニゾン/プレドニゾン（P）、及びエンザルタミド（Xtandi（登録商標））が含まれる。AR系を標的とする療法（AA及びエンザルタミド）は、rPFS及び生存利益、並びにL1 mCRPCを有する患者の生活の質（QoL）の改善と関連付けられている；しかしながら、いくつかの研究は、mCRPC及びHRR遺伝子変化を有する患者は予後が悪く、これ

らの治療に対してmCRPCを有する他の患者ほど良好に応答しないことを示唆している。

【0011】

したがって、mCRPC及びHRR遺伝子変化を有する患者のためのより有効な治療選択肢を開発して、これらの患者における臨床アウトカムを改善する、満たされていない必要性が存在する。

【0012】

ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)阻害剤は、前立腺癌及びHRR遺伝子変化の治療に対する新規な標的化治療アプローチを表す。最近、2つのPARP阻害剤-オラパリブ及びルカパリブが、L2 mCRPCの治療のために承認された。オラパリブは、有害なHRR突然変異(US)又はBRCA突然変異(EU)を有し、エンザルタミド又はAAPによる以前の治療後に進行した患者に対して承認され、ルカパリブは、AR標的療法及びタキサンベースの化学療法による以前の治療を受けた有害なBRCA突然変異(US)を有する患者に対して承認された。

【0013】

最近の臨床データは、転移性前立腺癌におけるAR標的療法とPARP阻害剤との組合せにおいて異なる有効性結果を示しており、この組合せに対して最も感受性の高い患者集団は、この研究の開始時にはまだ知られていなかった。オラパリブ及びAAPを投与された患者は、AAPを単独で投与した患者と比較して、rPFSが改善した。しかし、この利益は、DNA修復遺伝子欠損(DRD)を有する患者及び有さない患者において見られた。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0014】

本発明の目的は、患者において、HRR遺伝子変化を有するmCRPCの治療の有効性を改善することである。

【0015】

本発明の目的は、1000mgの酢酸アピラテロンの1日1回経口投与及び10mgのプレドニゾン又はプレドニゾロンの1日1回経口投与と比較して、HRR遺伝子変化を有するmCRPCの治療の有効性を改善することである。

【0016】

本発明の目的は、腫瘍がHRR遺伝子変化を有するmCRPC患者におけるX線検査的無増悪生存期間(rPFS)を改善することである。

【0017】

本発明の目的は、腫瘍がHRR遺伝子変化を有するmCRPC患者における細胞毒性化学療法(TCC)までの時間を遅延させることである。

【0018】

本発明の目的は、腫瘍がHRR遺伝子変化を有するmCRPC患者における症候性進行までの時間(TSP)を遅延させることである。

【0019】

本発明の目的は、腫瘍がHRR遺伝子変化を有するmCRPC患者におけるPSA進行までの時間(TPP)を延長することである。

【0020】

本発明の目的は、腫瘍がHRR遺伝子変化を有するmCRPC患者における客観的奏効率(ORR)を増加させることである。

【0021】

本発明の目的は、腫瘍がHRR遺伝子変化を有し、管理可能な安全性プロファイルを有するmCRPC患者の全生存期間(OS)を改善することである。

【0022】

本発明の目的は、患者におけるHRR遺伝子変化を有するmCRPCの治療を改善する

10

20

30

40

50

一方で、疼痛負荷を最小限に抑え、健康に関連する生活の質（H R Q o L）を全般的にプラスにすることである。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 2 3 】

【図 1】 H R R + 患者（コホート 1）の中央判定によって評価した r P F S のカプラン・マイヤープロットであり、一方のアームにはニラパリブ及び酢酸アビラテロン+プレドニゾンを投与し、他方のアームにはプラセボ及び酢酸アビラテロン+プレドニゾンを投与した。

【図 2】 B R C A 1 / 2 突然変異患者の中央判定によって評価した r P F S のカプラン・マイヤープロットであり、一方のアームには、ニラパリブ及び酢酸アビラテロン+プレドニゾンを投与し、他方のアームには、プラセボ及び酢酸アビラテロン+プレドニゾンを投与した。

10

【図 3】 ベースライン臨床疾患特徴によって定義されたサブグループの中央判定による X 線検査的無増悪生存期間のフォレストプロットであり；コホート 1 全 H R R 無作為化解析セット（試験 6 4 0 9 1 7 4 2 P C R 3 0 0 1）

【図 4】 H R R + 患者（コホート 1）についての細胞毒性化学療法（T C C）の開始までの時間のカプラン・マイヤープロットであり、一方のアームには、ニラパリブ及び酢酸アビラテロン+プレドニゾンを投与し、他方のアームには、プラセボ及び酢酸アビラテロン+プレドニゾンを投与した。N E = 推定不能。

【図 5】 H R R + 患者（コホート 1）の症候性進行までの時間（T S P）のカプラン・マイヤープロットであり、一方のアームにはニラパリブ及び酢酸アビラテロン+プレドニゾンを投与し、他方のアームにはプラセボ及び酢酸アビラテロン+プレドニゾンを投与した。ニラパリブ及び酢酸アビラテロン+プレドニゾンを投与された患者は、T S P が遅延した。

20

【図 6】 H R R + 患者（コホート 1）の全生存率のカプラン・マイヤープロットであり、一方のアームには、ニラパリブ及び酢酸アビラテロン+プレドニゾンを投与し、他方のアームには、プラセボ及び酢酸アビラテロン+プレドニゾンを投与した。

【図 7】 H R R + 患者（コホート 1）の P S A 進行までの時間のカプラン・マイヤープロットであり、一方のアームには、ニラパリブ及び酢酸アビラテロン+プレドニゾンを投与し、他方のアームには、プラセボ及び酢酸アビラテロン+プレドニゾンを投与した。ニラパリブ及び酢酸アビラテロン+プレドニゾンを投与された患者は、P S A 進行までの時間が長かった。

30

【図 8】 H R R + 患者（コホート 1）及び B R C A 1 / 2 突然変異患者の客観的奏効率（O R R）であり；一方のアームには、ニラパリブ及び酢酸アビラテロン+プレドニゾンを投与し、他方のアームには、プラセボ及び酢酸アビラテロン+プレドニゾンを投与した。結果から、ニラパリブ及び酢酸アビラテロン+プレドニゾンを投与された患者では、より高い O R R を示す。

【図 9】 M A G N I T U D E 研究における遺伝子ごとの分析の研究デザイン。A A P、酢酸アビラテロン+プレドニゾン／プレドニゾロン；A R i、アンドロゲン受容体阻害剤；B M、バイオマーカー；B P I - S F、簡易疼痛質問票－縮小版；E C O G P S、米国東海岸癌臨床試験グループパフォーマンスステータス、H R R、相同組換え修復；L 1、第一選択；m C R P C、転移性去勢抵抗性前立腺癌；m C S P C、転移性去勢感受性前立腺癌；n m C R P C、非転移性去勢抵抗性前立腺癌；O R R、全奏効率、O S、全生存率；P F S：無増悪生存期間；P S A、前立腺特異的抗原；r P F S、X 線検査的無増悪生存期間。

40

【図 10】 中間解析 2（I A 2）におけるコホート 1（それぞれ全 H R R 及び B R C A）の症候性進行までの時間のカプラン・マイヤープロットを示す。

【図 11】 I A 2 のコホート 1（それぞれ全 H R R 及び B R C A）の T C C のカプラン・マイヤープロットを示す。

【図 12】 コホート 1（全 H R R）の全生存率のカプラン・マイヤープロットを示す。

50

【図 1 3】コホート 1 (B R C A) の全生存率のカプラン・マイヤープロットを示す。

【図 1 4】コホート 1 (B R C A 単一遺伝子) の全生存率のカプラン・マイヤープロットを示す。

【発明を実施するための形態】

【0024】

本発明は、本開示の一部を形成する、添付の実施例に関連して解釈される以下の発明を実施するための形態を参照することにより、より容易に理解することができる。これらの発明は、本明細書に記載する、かつ／又は示す特定の製品、方法、条件、又はパラメータに限定されるものではなく、本明細書で使用される専門用語は、ほんの一例として具体的な実施形態に記載する目的のためのものであり、特許請求した発明を制限することを意図するものではないことを、理解されたい。

10

【0025】

本明細書に引用又は説明されている各特許、特許出願、及び刊行物の全開示は、参照として本明細書に組み込まれる。

【0026】

定義

上記で用いられる際に、また本開示全体を通して、以下の用語及び略語は、特に指示のない限り、以下の意味を有するものと、理解されたい。

【0027】

本開示では、特に明示しない限り、単数形「a」、「an」、及び「the」は、複数形の言及を包含し、所与の数値への言及は、少なくともその所与の値を包含する。したがって、例えば、「材料 (an ingredient)」に対する参照は、1 種以上のこのような材料、及び当業者に周知であるその等価物等に対する参照である。更に、特定の要素が、X、Y、又は Z で「あってもよい (may be)」ことを示す場合、このような使用は、全ての場合において、その要素に関するその他の選択肢を除外することを、意図するものではない。

20

【0028】

値が、先行詞「約」を用いて近似値として表現される場合、その特定の値は、別の一実施形態を形成すると、理解されたい。本明細書で使用される場合、「約 X (about X)」(ここで、X は、数値である) とは、好ましくは、記載の値の $\pm 10\%$ を包括的に指す。例えば、「約 8」という語句は、包括的に、7.2 ~ 8.8 の値を指し、別の例として、「約 8 %」という語句は、包括的に、7.2 % ~ 8.8 % の値を指す。存在する場合、全ての範囲は、包括的であり、組合せ可能である。例えば、「1 ~ 5」の範囲を列挙する場合、列挙した範囲は「1 ~ 4」、「1 ~ 3」、「1 ~ 2」、「1 ~ 2 及び 4 ~ 5」、「1 ~ 3 及び 5」等の範囲を含むと解釈すべきである。なお、代替物のリストが明確に提供される場合、このようなリストはまた、代替物のいずれかが除外されてもよい実施形態を含み得る。例えば、「1 ~ 5」の範囲が説明されている場合、このような説明は、1、2、3、4、又は 5 のいずれかが除外される状況を支持し得る。したがって、「1 ~ 5」という記述は、「1 及び 3 ~ 5 であるが、2 ではない」又は単に「2 は含まれない」を支持してもよい。

30

40

【0029】

移行句「備える／含む (comprising)」、「から本質的になる (consisting essentially of)」、及び「からなる (consisting)」は、特許専門用語において一般的に受け入れられている意味を含意することを意図している。すなわち、(i) 「備える／含む (comprising)」は、「含む」、「含有する」、又は「特徴とする」と同義であり、包括的又は非制限的なものであり、その他の列挙されていない要素又は方法工程を除外するものではなく、(ii) 「からなる (consisting of)」は、特許請求の範囲において特定されていないあらゆる要素、工程、又は成分を除外し、並びに (iii) 「から本質的になる」は、特定される材料又は工程、及び、特許請求される発明の「基本的かつ新しい特徴 (複数可) に実質的に影響しないもの」に、特許請求の範囲を制限する。「備

50

える／含む (comprising)」という用語（又はその均等語）で記載される実施形態はまた、実施形態として、「からなる」及び「から本質的になる」という用語で独立して記載されるものを提供する。

【0030】

リストが提示される場合、別途記載されない限り、そのリストの各個々の要素及びそのリストの全ての組合せは別個の実施形態であることを、理解されたい。例えば、「A、B、又はC」として提示される実施形態のリストは、実施形態「A」、「B」、「C」、「A又はB」、「A又はC」、「B又はC」、又は「A、B、又はC」を含むと解釈されるべきである。

【0031】

本明細書で使用する時、用語「癌」は、制御なく増殖する傾向があり、場合によっては浸潤（拡散）する傾向がある、細胞の異常な増殖を指す。

【0032】

本明細書で使用する時、用語「前立腺癌」は、前立腺の組織学的又は細胞学的に確認された腺癌を指す。

【0033】

用語「アンドロゲン除去療法 (ADT)」は、医学的又は外科的去勢を指す。これは、進行した前立腺癌に対する第一選択治療であり、高リスク疾患の局所治療に対するアジュバントとしても使用される。内科的去勢は、GnRH受容体のダウンレギュレーションを介して、又はGnRH受容体を直接阻害することによって、下垂体前葉においてLHの放出を減少させるように作用するGnRHアゴニスト又はGnRHアンタゴニストを使用して達成される。外科的去勢は、精巣摘除によって達成される。両方の場合において、テストステロンレベルは去勢レベルまで急速に減少し、これは現在、 $< 50 \text{ ng/dL}$ (1.7 nmol/L) の血清テストステロンレベルとして定義されている。ADTに使用される一般的なGnRHアゴニスト／アンタゴニストの例としては、アバレリックス、ロイプロリド、ゴセレリン、デガレリクス、及びレルゴリクスが挙げられる。

【0034】

本明細書で使用する時、用語「CRPC」は、去勢抵抗性前立腺癌を指す。CRPCは、前立腺癌細胞の増殖を刺激する男性ホルモンの抑制にもかかわらず、増殖を継続する前立腺癌である。

【0035】

用語「転移性去勢抵抗性前立腺癌」又は「mCRPC」は、人体の他の部分に転移した去勢抵抗性前立腺癌を指す。

【0036】

用語「非転移性去勢抵抗性前立腺癌」又は「nmCRPC」は、以下の要素を特徴とする：(a) 前立腺の組織学的又は細胞学的に確認された腺癌、尿路上皮癌、扁平上皮癌、基底細胞癌又は神経内分泌腫瘍（複数含む）；(b) ADT又は精巣摘除後（血清テストステロンが $\leq 1.7 \text{ nmol/L}$ 又は $\leq 50 \text{ ng/mL}$ ）にも関わらず、血清PSAレベルが上昇し、これは1週間間隔で3回連続してPSAが上昇し、2回最下点に対して50%増加し、最後のPSA $> 2 \text{ ng/mL}$ であると証明される (Prostate Cancer Working Group 2 Criteria, 2007に基づく)；そして(c) 骨スキャン、CT、又はMRIスキャンにより検出可能な遠隔転移がない。

【0037】

用語「化学療法で未治療の転移性去勢抵抗性前立腺癌」は、それまでに化学療法薬により治療されていない転移性去勢抵抗性前立腺癌を指す。

【0038】

「治療する」、「治療すること」及び「治療」という用語は、腫瘍又は原発性、局所性若しくは転移性癌細胞若しくは組織、特に前立腺癌細胞若しくは組織の根絶、除去、変更、管理又は制御、及び癌、特に前立腺癌の広がり、最小化又は遅延を指す。癌の広がり、最小化又は遅延は、癌の進行の阻害、癌の進行速度の低下、又は癌の進行速度の停止を含

10

20

30

40

50

む。

【0039】

「無作為化」という用語は、臨床治験について言う場合、患者が臨床治験に適格であることが確認され、治療群に割り当てられる時点を目指す。

【0040】

「キット」及び「製造物品」という用語は、同義語として使用される。

【0041】

「対象」及び「患者」、並びに「ヒト」という用語は、互換的に使用される。通常、対象、患者、又はヒトは、男性の対象、患者、又はヒトである。

【0042】

「製剤」という用語は、ニラパリブ及び酢酸アビラテロンを含有する医薬製剤を意味する。

【0043】

「販売」又は「販売する」という用語は、販売元から購入者への対等当事者間取引において、製剤、例えば、医薬組成物又は経口剤形に対する権利を移転することを意味する。

【0044】

用語「販売の申し出を行う」とは、製剤、例えば、医薬組成物及び経口剤形について、販売元による購入者への販売の提案を意味する。

【0045】

本明細書中で使用される場合、特に定義されない限り、「臨床有効量」という用語は、臨床治験を通して確保された効力データによって確認されるような、患者の前立腺癌の予防、発症の遅延、又は症状若しくは増殖の改善の達成を提供する、1つ以上の有効医薬成分の量を意味する。

【0046】

「薬学的に許容される」という用語は、一般に安全で、非毒性であり、生物学的にもその他の点でも望ましくないものではないことを意味し、ヒトへの薬学的使用に許容されるものを含む。

【0047】

「製剤」及び「組成物」という用語は、本開示において互換的に使用され得る。「製剤」及び「組成物」は両方とも、固定用量配合剤又は自由用量配合剤のいずれかとして、2つの有効医薬成分（API）を組み合わせることを指す。換言すれば、「製剤」又は「組成物」は、二剤併用を指す。したがって、「医薬製剤」という用語は、固定用量配合剤及び自由用量配合剤を指す。2つ以上の成分は、本明細書では、少なくとも1）酢酸アビラテロン；2）ニラパリブ、並びにその任意の薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び水和物形態、例えばニラパリブトシル酸塩一水和物；及び3）追加の薬学的に許容される成分を包含する。追加の成分には、薬学的に許容される担体及び賦形剤が含まれる。

【0048】

本明細書で使用される場合、「固定用量配合剤」（FDC）は、単一の経口剤形中で、酢酸アビラテロン並びにニラパリブ及びその任意の薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び水和物形態、例えば、ニラパリブトシル酸塩一水和物を含む製剤又は組成物である。

【0049】

対照的に、「自由用量配合剤」（FrDC）は、別々の剤形で組み合わされた2つ以上の有効成分を含む製剤又は組成物である。例えば、1）酢酸アビラテロンを含む剤形；並びに2）ニラパリブ、並びにその任意の薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び水和物形態、例えば、ニラパリブトシル酸塩一水和物を含む別個の剤形。

【0050】

「賦形剤」及び「担体」という用語は、本開示において互換的に使用される。欧州薬局方（Ph. Eur.）は、賦形剤を「医薬製品中に存在するか、又は製品の製造に使用される、活性物質（複数可）以外の任意の成分」として定義している。賦形剤の意図された機能は、担体（ビヒクル若しくは主成分）又は活性物質（複数可）の担体の成分として作

10

20

30

40

50

用することであり、そうすることで、安定性、生物製剤プロファイル、外観及び患者の受容性などの製品属性、並びに製品を製造することができる容易さに寄与することである。通常、2つ以上の賦形剤が医薬製品の製剤に使用される。ビヒクル及び主成分という用語は、同じ薬局方の「ビヒクルとは、液体調製物中の活性物質（複数可）での、1つ以上の賦形剤から構成される担体である」及び「基準とは、半固体及び固体調製物中の活性物質（複数可）での、1つ以上の賦形剤から構成される担体である」により更に定義される。

【0051】

「顆粒（granules）」、「造粒物（granulate）」、又は「造粒粒子（granulated particles）」は、本明細書では、造粒によって形成される、1つ以上の有効医薬成分（API）及び少なくとも1つの薬学的に許容される担体を含む粒子として定義される。本開示による顆粒組成物は、2つのAPI及び少なくとも1つの薬学的に許容される担体を含む。顆粒組成物の一部、すなわち、顆粒の第1の部分は、1つのAPI及び少なくとも1つの薬学的に許容される担体から本質的になってもよく、顆粒組成物の別の部分、すなわち、顆粒の第2の部分は、別のAPI及び少なくとも1つの薬学的に許容される担体から本質的になってもよい。別の態様では、顆粒組成物の部分の各々及び全て、すなわち、顆粒の各々及び全ては、2つのAPI及び少なくとも1つの薬学的に許容される担体を含む。

10

【0052】

X線検査的無増悪生存期間（rPFS）は、無作為化の日からX線検査的進行の最初の日又は何らかの原因による死亡の最初の日いずれか早い方までの時間間隔として定義される。X線検査的進行は、骨スキャンによる（PCWG3基準による）又はCT若しくはMRIによる軟組織病変の進行（RECIST 1.1基準による）の最初の発生によって決定される。

20

【0053】

X線検査的進行は、以下のように評価されるべきである：

- ・RECIST 1.1によって定義されるCT又はMRIによって測定される、軟組織病変の進行。

- ・骨スキャンによって観察され、PCWG3に基づく、骨病変による進行。これらの基準下では、骨増悪は、6週以上後の後続のスキャンによって確認されなければならない。8週目のスキャン（最初の治療後スキャン）は、全ての後続のスキャンが進行を決定するために比較されるベースラインとして使用されるべきである。骨増悪は、以下のうちの1つとして定義される。

30

1. 1) 8週目のスキャンで、2つ以上の新しい骨病変を有することが観察された対象ならば、以下の2つのカテゴリのうちの1つに分類される：

- a. 確認スキャン（6週以上後に実行される）が8週目のスキャンと比較して2つ以上の新しい病変（すなわち、ベースラインスキャンと比較して、合計4個以上の新しい病変）を示す対象は、8週目に骨スキャン進行を有すると見なされる。

- b) 確認スキャンが8週目のスキャンと比較して2以上の新しい病変を示さなかった対象は、骨スキャンの進行があるとは見なされない。8週目のスキャンは、後続のスキャンが比較されるベースラインと見なされる。8週目のスキャンと比較して2つ以上の新しい病変を示す第1のスキャン時点は、これらの新しい病変が6週以上後の後続のスキャンによって確認された場合に、骨スキャン進行時点と見なされる。

40

2. 8週目のスキャンがベースラインスキャンと比較して2つ以上の新しい骨病変を有しない対象については、8週目と比較して2つ以上の新しい病変を示す第1のスキャン時点は、これらの新しい病変が6週以上後の後続のスキャンによって確認される場合、骨スキャン進行時点と見なされる。

【0054】

X線検査的進行又は死亡を伴わない対象は、後続の抗癌療法を開始しない場合、最後の疾患評価日に打ち切られ、又は後続の抗癌療法を開始した場合、後続の抗癌療法の開始前の最後の疾患評価日に打ち切られる。重要な打ち切り規則を以下に要約する。

50

【 0 0 5 5 】

【 表 1 】

シナリオ	打ち切りルール
ベースラインで疾患評価なし 又は ベースライン後に疾患評価なし	無作為化日に打ち切る
経過観察に失敗した、又は試験から離脱した対象	最後の疾患評価日に打ち切る
実証された疾患進行又は死亡の前に、試験中にmCRPCの治療のために公知であるか又は意図されている新しい全身性抗癌療法を受けている対象	新しい全身性抗癌療法の開始前の最後の疾患評価日に打ち切る
X線検査的進行疾患又は死亡の証拠がない対象	最後の疾患評価日に打ち切る
進行又は死亡前に、2回以上の連続した計画されたX線スキャンを見逃すか、又は2回以上の連続した評価不能スキャンを有する対象	見逃された／評価不能スキャンの前の最後の病気評価日に打ち切る
ベースライン後評価はなく、2回以上の計画された疾患評価を見逃した後に死亡した	無作為化日に打ち切る

10

20

30

40

50

用語「全生存」は、任意の原因による死亡日までの、無作為化からの時間として定義される。解析時に生きている対象についての生存データは、生存が判明している中で最も直近の日付で打ち切ることとした。加えて、ベースライン情報後に生存していない対象について、無作為化の日付でデータを打ち切ることとし、居所がわからず追跡できなくなる対象、又は同意を撤回する対象については、データを、対象の生存が判明している中で最も直近の日付で打ち切ることとした。安全及び有効量の本発明の二剤併用の投与は、全生存によって測定される改善された抗腫瘍活性を提供する。

【 0 0 5 6 】

「症候性進行までの時間」という用語は、無作為化からの、以下のいずれかにおける（いずれが先に起きるにせよ）、症例報告書（CRF）の文書作成までの時間として定義される：（１）骨関連事象（SRE）の発症：病的骨折、脊髄圧迫、又は骨への外科的介入若しくは放射線療法の必要性；（２）新たな全身抗癌療法の開始を必要とする疾患関連症状の疼痛の進行又は悪化；又は（３）手術による介入又は放射線療法を必要とする局所領域的な腫瘍の進行に起因する臨床的に重大な症状の発症。いくつかの実施形態では、安全及び有効量の本発明の二剤併用の投与は、症候性進行までの時間によって測定される抗腫瘍活性を改善する。

【 0 0 5 7 】

症候性進行までの時間（TSP）はまた、開始の必要性としても定義される：骨格症状に対する体外放射線療法（EBRT）、腫瘍関連整形外科的介入、他の癌関連手順（例えば：腎瘻造設挿入、膀胱カテーテル挿入、EBRT、又は骨格以外の腫瘍症状に対する手術）、癌疼痛のための又は癌関連病的な事象（例えば：骨折、症候性及び／又は病的、脊髄圧迫、尿路閉塞事象）を有するための新しい全身抗癌療法。

【 0 0 5 8 】

「細胞毒性化学療法の開始までの時間」又は「細胞毒性化学療法までの時間」（TCC）という用語は、無作為化から、対象に施される新しい細胞毒性化学療法の文書作成（例えば、生存経過観察CRF）までの時間として定義される。細胞毒性化学療法を始めていない対象について、細胞毒性化学療法の開始までの時間は、直前の問い合わせ日で打ち切る。いくつかの実施形態では、安全及び有効量の本発明の二剤併用の投与は、細胞毒性化学療法までの時間によって測定される改善された抗腫瘍活性を提供する。

【 0 0 5 9 】

PSA進行までの時間は、無作為化から、PCWG3基準によるPSA進行が実証された最初の日までの時間を意味する。PSA進行があるのは、ベースラインからの低下後：PSA増加 $\geq 25\%$ 及び最下点を超える $\geq 2\text{ ng/mL}$ であり、これは3週間以上後の第2の値によって確認され（すなわち、確認された上昇傾向）；及びベースラインからの減少がない：12週を超えてPSAがベースラインから 25% 以上及び 2 ng/mL 以上増

加する、場合である。

【0060】

分析時にP S A進行がない対象は、進行がないことが既知となった最後の日に打ち切られる。ベースラインP S Aを有さない又はベースライン後値を有さない対象は、無作為化日に打ち切られる。

【0061】

P S A奏功率は、50%以上のP S A低下を達成し、12週目まで及び治療期間中にP C W G 3基準により3～4週間後に確認された対象の割合である。

【0062】

疼痛進行までの時間は、無作為化の日から疼痛進行の最初の観察の日までの時間として定義される。疼痛進行は、3週以上間隔を空けた2回連続評価で観察されたB P I－S Fアンケートの最悪疼痛強度（項目3）におけるベースラインからの2ポイントの増加として定義される。解析時に疼痛進行がない対象は、B P I－S F疼痛スコア収集の最終日に打ち切られる。

10

【0063】

後続の治療の開始までの時間は、無作為化の日から前立腺癌に対する後続の抗癌治療の開始の日までの時間として定義される。解析時に後続の抗癌療法を開始しなかった対象は、最後の既知の生存日の前の最後の来診日に、又は最後の既知の生存日に打ち切られる。前立腺癌に対する後続の抗癌療法は、化学療法、ホルモン療法、P A R P i、及び前立腺癌に対する任意の他の種類の療法のカテゴリを含む。

20

【0064】

客観的奏効率（O R R）は、最良効果が、P C W G 3基準による骨進行の証拠がない、R E C I S T 1.1によって定義されるB I C Rによる完全奏効（C R）又は部分奏効（P R）のいずれかである測定可能疾患を有する対象の割合として定義される。

【0065】

測定可能疾患を有する対象における奏効期間（改定R E C I S T 1.1に基づく）は、実証された奏効の時点から実証された疾患進行の初日までと定義される。この評価項目は、（1）R E C I S T 1.1によるベースラインで測定可能病変を有し（すなわち、標的データセットに記録を有する）、（2）ベースライン後及びR E C I S Tによって同定された薬力学的（P D）前にC R又はP Rの腫瘍応答を有した対象のみを考慮する。R E C I S T病変については、所与の来院に関連付けられたスキャン日が1日超に及んでもよいので、P D日が来院の最も早いスキャン日となり、他の全ての奏効は、来院の最後のスキャン日にリンクされる。P Dの定義及び打ち切り規則は、B I C Rによるr P F Sのものと同じである。

30

【0066】

第1の後続療法における無増悪生存期間（P F S 2）は、無作為化から、第1の後続療法における進行（放射線学的、臨床的、又はP S A進行）又はいずれかの原因による死亡のうちのいずれ最初に起こった日までの時間として定義される。P F S 2イベント及び打ち切りの一般規則：

1. 後続の抗癌療法を開始した対象について：

40

a. 第1の後続の抗癌療法又は死亡時に疾患進行がある場合、これはP F S 2事象であり、P F S 2の日付＝疾患進行日及び死亡日の最小値である。

b. 第1の後続の抗癌療法で疾患進行がなく、第2の後続の抗癌療法の開始前に死亡がない場合、これはP F S 2事象ではなく、対象は、第2の後続の抗癌療法の開始日－1日に打ち切られる。

c. 第1の後続の抗癌療法で疾患進行がなく、死亡もなく、第2の後続の抗癌療法の開始もない場合、これはP F S 2事象ではなく、対象は最後の既知の生存日に打ち切られる。

2. いかなる後続の抗癌療法も受けなかった対象について：

a. 対象が死亡した場合、これは、死亡日がP F S 2の日であるP F S 2事象である

50

。

ｂ．対象が死亡しなかった場合、これはPFS2事象ではなく、対象は最後の既知の生存日に打ち切られる。

【0067】

本明細書で使用される「PSA50奏功」という用語は、血清前立腺特異的抗原がベースラインから50%低下することを意味する。

【0068】

本明細書で使用する時、用語「生存利益」は、投与される薬物の治験における無作為化の時点から死亡までの、患者の生存時間の増加を意味する。いくつかの実施形態では、生存利益は、約1ヶ月、約2ヶ月、約3ヶ月、約4ヶ月、約5ヶ月、約6ヶ月、約7ヶ月、約8ヶ月、約9ヶ月、約10ヶ月、約15ヶ月、約20ヶ月、約25ヶ月、約30ヶ月、約35ヶ月、約40ヶ月、約45ヶ月、約50ヶ月、約55ヶ月、約60ヶ月、約80ヶ月、約100ヶ月、又は100ヶ月超である。

【0069】

本明細書で使用される「疾患進行に関連する症状の遅延」という用語とは、投与された薬物の治験での無作為化時からの、疼痛、尿路閉塞、及び生活の質に関する検討事項などの症状の発症までの時間の増加を意味する。

【0070】

本発明の実施形態

本発明は、100mgのニラパリブと500mgの酢酸アビラテロンとの二剤併用を含み、任意で、二剤併用は薬学的に許容される担体と共にフィルムコーティング錠剤中で製剤化され、

生殖細胞系及び／又は体細胞相同組換え修復（HRR）遺伝子変化（複数可）について陽性である転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）の患者におけるX線検査的無増悪生存期間中央値（rPFS）を改善する方法において、プレドニゾン又はプレドニゾンと組み合わせて使用するための製剤であって、

HRR遺伝子変化（複数可）が、

a) BRCA2（乳癌遺伝子2）又はBRCA1（乳癌遺伝子1）、

b) BRCA2；

c) BRCA2、BRCA1、PALB2（BRCA2遺伝子のパートナー及びローライザー）、若しくはCHEK2（チェックポイントキナーゼ2遺伝子）、又は

d) BRCA2、BRCA1、CHEK2、HDAC2（ヒストンデアセチラーゼ2）、BRIP1（BRCA1相互作用タンパク質C末端ヘリカーゼ1遺伝子）、FANCA（ファンコニー貧血相補群A遺伝子）若しくはPALB2；

から選択される群のいずれか1つにおける1つ又は複数の変化から選択され；

rPFS中央値を改善する方法の1日投与量が、任意で2錠のフィルムコーティング錠剤に相当する、200mgのニラパリブ及び1000mgの酢酸アビラテロンの単一用量；並びに10mgのプレドニゾン又はプレドニゾロンの用量である、製剤に関する。

【0071】

本発明は、50mgのニラパリブと500mgの酢酸アビラテロンとの二剤併用を含み、任意で、二剤併用は薬学的に許容される担体と共にフィルムコーティング錠剤中で製剤化され、

生殖細胞系及び／又は体細胞HRR遺伝子変化（複数可）について陽性であるmCRPCの患者におけるrPFS中央値を改善する方法において、プレドニゾン又はプレドニゾンと組み合わせて使用するための製剤であって、

HRR遺伝子変化（複数可）が、

a) BRCA2、又はBRCA1

b) BRCA2；

c) BRCA2、BRCA1、PALB2、若しくはCHEK2、又は

d) BRCA2、BRCA1、CHEK2、HDAC2、BRIP1、FANCA若し

くは P A L B 2 から選択される群のいずれか 1 つにおける 1 つ又は複数の変化から選択され；

r P F S 中央値を改善する方法の 1 日投与量が、任意で 2 錠のフィルムコーティング錠剤に相当する、1 0 0 m g のニラパリブ及び 1 0 0 0 m g の酢酸アビラテロンの単一用量；並びに 1 0 m g のプレドニゾン又はプレドニゾロンの用量である、製剤に関する。

【0 0 7 2】

本発明は、生殖細胞系及び／又は体細胞 H R R 遺伝子変化（複数可）について陽性である m C R P C の患者における r P F S 中央値を改善する方法であって、方法が、1 0 0 m g のニラパリブと 5 0 0 m g の酢酸アビラテロンとの二剤併用を含む製剤を患者に投与することであって、任意で、二剤併用がフィルムコーティング錠剤中で薬学的に許容される担体と共に製剤化される、投与することを含み、

H R R 遺伝子変化（複数可）が、

a) B R C A 2、又は B R C A 1

b) B R C A 2；

c) B R C A 2、B R C A 1、P A L B 2、若しくは C H E K 2、又は

d) B R C A 2、B R C A 1、C H E K 2、H D A C 2、B R I P 1、F A N C A 若しくは P A L B 2 から選択される群のいずれか 1 つにおける 1 つ又は複数の変化から選択され；

r P F S 中央値を改善する方法の 1 日投与量が、任意で 2 錠のフィルムコーティング錠剤に相当する、2 0 0 m g のニラパリブ及び 1 0 0 0 m g の酢酸アビラテロンの単一用量；並びに 1 0 m g のプレドニゾン又はプレドニゾロンの用量である、r P F S 中央値を改善する方法に関する。

【0 0 7 3】

本発明は、生殖細胞系及び／又は体細胞 H R R 遺伝子変化（複数可）について陽性である m C R P C の患者における r P F S 中央値を改善する方法であって、方法が、5 0 m g のニラパリブと 5 0 0 m g の酢酸アビラテロンとの二剤併用を含む製剤を患者に投与することであって、任意で、二剤併用がフィルムコーティング錠剤中で薬学的に許容される担体と共に製剤化される、投与することを含み、

H R R 遺伝子変化（複数可）が、

a) B R C A 2、又は B R C A 1

b) B R C A 2；

c) B R C A 2、B R C A 1、P A L B 2、若しくは C H E K 2、又は

d) B R C A 2、B R C A 1、C H E K 2、H D A C 2、B R I P 1、F A N C A 若しくは P A L B 2 から選択される群のいずれか 1 つにおける 1 つ又は複数の変化から選択され；

r P F S 中央値を改善する方法の 1 日投与量が、任意で 2 錠のフィルムコーティング錠剤に相当する、1 0 0 m g のニラパリブ及び 1 0 0 0 m g の酢酸アビラテロンの単一用量；並びに 1 0 m g のプレドニゾン又はプレドニゾロンの用量である、製剤に関する。

【0 0 7 4】

m C R P C は好ましくは、第 1 選択（L 1）m C R P C であり；L 1 m C R P C は、i) アンドロゲン除去療法（A D T）、及び／又は i i) 酢酸アビラテロン＋プレドニゾン若しくはプレドニゾロンへの 2 ヶ月若しくは 4 ヶ月までの事前の曝露を除いて、転移性去勢抵抗性の状況でいかなる療法によっても治療されていない患者に関して定義される。

【0 0 7 5】

m C R P C 患者は好ましくは、無症状又は軽症である。

【0 0 7 6】

m C R P C 患者はまた、m C R P C に進行した前立腺癌を有する患者として定義されてもよい。

【0 0 7 7】

一実施形態では、m C R P C を有する患者は、化学療法が臨床的に示されない患者であ

10

20

30

40

50

る。

【0078】

一実施形態では、プレドニゾン又はプレドニゾロンと組み合わせた製剤で治療されたHRR+患者における改善されたrPFS中央値は約16.5ヶ月であり、rPFSのハザード比は0.729に等しく、95%信頼区間(95%CI)は(0.556、0.956)、両側p値は0.0217である。これは、X線検査的進行又は死亡のリスクの27.1%の低下である。200mgのニラパリブ、1000mgの酢酸アビラテロンの1日1回経口投与及び10mgのプレドニゾン又はプレドニゾロン(治験薬)の1日経口用量で治療された212人の患者のrPFS中央値は16.5ヶ月であったのに対して、1000mgの酢酸アビラテロン+10mgのプレドニゾン/プレドニゾロン(プラセボ)で連日治療された211人の患者のrPFS中央値は13.7ヶ月であった。

10

【0079】

本明細書で使用される「治験薬」という用語は、200mgのニラパリブ、1000mgの酢酸アビラテロンの1日1回経口投与、及び10mgのプレドニゾン又はプレドニゾロンの連日経口投与を指す。

【0080】

「詳細な説明」、「図面」、及び「実施例」の章で使用される「プラセボ」という用語は、1000mgの酢酸アビラテロン+10mgのプレドニゾン/プレドニゾロンを指す。mCRPCの治療の状況において、プラセボを投与されている男性は、GnRHアゴニスト/アンタゴニストの同時投与又は精巣摘除のいずれかによって、去勢レベルのテストステロンを継続して維持する必要があってもよい。

20

【0081】

一実施形態では、BRCA2及び/又はBRCA1から選択されたHRR遺伝子変化(複数可)を有する患者のサブグループでは、改善されたrPFS中央値が約16.6ヶ月であり、rPFSのHRが0.533に等しく、95%CIが(0.361、0.789)であり、両側p値が0.0014である。これは、X線検査的進行又は死亡のリスクの47%の低下である。治験薬で連日治療されたBRCA2及び/又はBRCA1陽性の113人の患者は、プラセボで連日治療されたBRCA2及び/又はBRCA1陽性の112人の患者における10.9ヶ月のrPFS中央値と比較して、16.6ヶ月のrPFS中央値を有していた。

30

【0082】

一実施形態では、BRCA2、BRCA1、CHEK2、HDAC2、BRIP1、FANCA、又はPALB2から選択されるHRR遺伝子変化(複数可)を有する患者のサブグループでは、改善されたrPFS中央値が約16.7ヶ月であり、rPFSのHRが0.760に等しく、95%CIが(0.595、0.972)であり、名目p値が0.0280である。

【0083】

一実施形態では、BRCA2及び/又はBRCA1から選択されるHRR遺伝子変化(複数可)を有する患者のサブグループでは、改善されたrPFS中央値が約19.5ヶ月であり、rPFSのHRが0.553に等しく、95%CIが(0.3921、0.782)であり、名目p値が0.0007である。

40

【0084】

一実施形態では、BRCA2、BRCA1、BRIP1、CHEK2、FANCA、HDAC2、PALB2、又はCDK12における1つ以上の変化から選択されるHRR遺伝子変化(複数可)を有する患者のサブグループでは、改善されたrPFS中央値は約16.5ヶ月であり、rPFSのHRは0.663に等しく、95%CIが(0.489、0.900)であり、名目p値が0.0079である。治験薬で連日治療されたBRCA2、BRCA1、BRIP1、CHEK2、FANCA、HDAC2、PALB2、又はCDK12における1つ以上の変化に対して陽性の169人の患者は、プラセボで連日治療された同じ1つ以上の変化に対して陽性の169人の患者における11.2ヶ月のrP

50

F S 中央値と比較して、16.5ヶ月のr P F S 中央値を有した。

【0085】

一実施形態では、BRCA2、BRCA1、BRIP1、CHEK2、FANCA、HDAC2又はPALB2における1つ以上の変化から選択されるHRR遺伝子変化（複数可）を有する患者のサブグループでは、改善されたr P F S 中央値は約16.5ヶ月であり、r P F SのHRは0.640に等しく、95%CIが（0.469, 0.872）であり、名目p値が0.0044である。治験薬で連日治療されたBRCA2、BRCA1、BRIP1、CHEK2、FANCA、HDAC2又はPALB2における1つ以上の変化に対して陽性の162人の患者は、プラセボで連日治療された同じ1つ以上の変化に対して陽性の160人の患者における11.2ヶ月のr P F S 中央値と比較して、16.5ヶ月のr P F S 中央値を有した。

10

【0086】

一実施形態では、非BRCA集団である、ATM、BRIP1、CHEK2、FANCA、HDAC2、PALB2、又はCDK12における1つ以上の変化から選択されるHRR遺伝子変化（複数可）を有する患者のサブグループでは、r P F S 中央値は約14.8ヶ月であり、r P F SのHRは0.986に等しく、95%CIが（0.675, 1.442）であり、名目p値が0.9437である。治験薬で連日治療されたATM、BRIP1、CHEK2、FANCA、HDAC2、PALB2、又はCDK12（非BRCA集団）における1つ以上の変化に対して陽性の99人の患者は、プラセボで連日治療された同じ1つ以上の変化に対して陽性の99人の患者における16.4ヶ月のr P F S 中央値と比較して、14.8ヶ月のr P F S 中央値を有した。

20

【0087】

一実施形態では、100mgのニラパリブと500mgの酢酸アビラテロンとの二剤併用を含み、任意で、二剤併用は、薬学的に許容される担体と共にフィルムコーティング錠剤中で製剤化され、

製剤が、生殖細胞系及び／又は体細胞相同組換え修復（HRR）遺伝子変化（複数可）について陽性である、mCRPCを有する患者における細胞毒性化学療法までの時間（TCC）を延長する方法において、プレドニゾン又はプレドニゾロンと組み合わせて、更に使用され、

HRR遺伝子変化（複数可）は、BRCA2、BRCA1、ATM、BRIP1、CHEK2、FANCA、HDAC2、PALB2、又はCDK12における1つ以上の変化から選択され；好ましくはHRR遺伝子変化（複数可）は、BRCA2、BRCA1、ATM、BRIP1、CHEK2、FANCA、HDAC2、又はPALB2における1つ以上の変化から選択され；

30

TCCを延長する方法の1日投与量が、任意で2錠のフィルムコーティング錠剤に相当する、200mgのニラパリブ及び1000mgの酢酸アビラテロンの単一用量；並びに10mgのプレドニゾン又はプレドニゾロンの用量であり、

TCCのHRは0.588に等しく、95%CIが（0.389, 0.889）であり、両側p値が0.0108であった。

【0088】

治験薬で連日治療された212人の患者では、プラセボで連日治療された211人の患者の26ヶ月の中央値と比較して、TCC中央値にはまだ達していなかった。

40

【0089】

一実施形態では、50mgのニラパリブと500mgの酢酸アビラテロンとの二剤併用を含み、任意で、二剤併用は、薬学的に許容される担体と共にフィルムコーティング錠剤中で製剤化され、

製剤が、生殖細胞系及び／又は体細胞相同組換え修復（HRR）遺伝子変化（複数可）について陽性である、mCRPCを有する患者における細胞毒性化学療法までの時間（TCC）を延長する方法において、プレドニゾン又はプレドニゾロンと組み合わせて、更に使用され、

50

HRR遺伝子変化（複数可）は、BRCA2、BRCA1、ATM、BRIP1、CHEK2、FANCA、HDAC2、PALB2、又はCDK12における1以上の変化から選択され；好ましくはHRR遺伝子変化（複数可）は、BRCA2、BRCA1、ATM、BRIP1、CHEK2、FANCA、HDAC2、又はPALB2における1以上の変化から選択され；

TCCを延長する方法の1日投与量が、任意で2錠のフィルムコーティング錠剤に相当する、100mgのニラパリブ及び1000mgの酢酸アビラテロンの単一用量；並びに10mgのプレドニゾン又はプレドニゾロンの用量である。

【0090】

一実施形態では、製剤が、BRCA2及び／又はBRCA1から選択されるHRR遺伝子変化（複数可）を有するmCRPCを有する患者のサブグループにおけるTCCを延長する方法において、プレドニゾン又はプレドニゾロンと組み合わせて、更に使用され、TCCのHRが0.578に等しく、95%CIが（0.332、1.006）であり、名目p値が0.0495である。治験薬で連日治療されたBRCA2及び／又はBRCA1陽性の113人の患者では、プラセボで連日治療されたBRCA2及び／又はBRCA1陽性の112人の患者における26ヶ月のTCC中央値と比較して、TCC中央値にはまだ達していなかった。

10

【0091】

一実施形態では、製剤が、BRCA2、BRCA1、BRIP1、CHEK2、FANCA、HDAC2、PALB2、又はCDK12における1つ以上の変化から選択されるHRR遺伝子変化（複数可）を有するmCRPCを有する患者のサブグループにおけるTCCを延長する方法において、プレドニゾン又はプレドニゾロンと組み合わせて、更に使用され、TCCのHRが0.728に等しく、95%CIが（0.468、1.133）であり、名目p値が0.1582である。治験薬で連日治療されたBRCA2、BRCA1、BRIP1、CHEK2、FANCA、HDAC2、PALB2、又はCDK12における1つ以上の変化に対して陽性の169人の患者では、プラセボで連日治療された同じ1つ以上の変化に対して陽性の169人の患者における26ヶ月のTCC中央値と比較して、TCC中央値にはまだ達していなかった。

20

【0092】

一実施形態では、製剤が、BRCA2、BRCA1、BRIP1、CHEK2、FANCA、HDAC2、又はPALB2における1つ以上の変化から選択されるHRR遺伝子変化（複数可）を有するmCRPCを有する患者のサブグループにおけるTCCを延長する方法において、プレドニゾン又はプレドニゾロンと組み合わせて、更に使用され、TCCのHRが0.678に等しく、95%CIが（0.433、1.064）であり、名目p値が0.0888である。治験薬で連日治療されたBRCA2、BRCA1、BRIP1、CHEK2、FANCA、HDAC2、又はPALB2における1つ以上の変化に対して陽性の162人の患者では、プラセボで連日治療された同じ1つ以上の変化に対して陽性の160人の患者における26ヶ月のTCC中央値と比較して、TCC中央値にはまだ達していなかった。

30

【0093】

一実施形態では、製剤が、非BRCA集団である、ATM、BRIP1、CHEK2、FANCA、HDAC2、PALB2、又はCDK12における1つ以上の変化から選択されるHRR遺伝子変化（複数可）を有するmCRPCを有する患者のサブグループにおけるTCCを延長する方法において、プレドニゾン又はプレドニゾロンと組み合わせて、更に使用され、TCCのHRが0.601に等しく、95%CIが（0.324、1.116）であり、名目p値が0.1033である。治験薬で連日治療されたATM、BRIP1、CHEK2、FANCA、HDAC2、PALB2、又はCDK12における1つ以上の変化に対して陽性の99人の患者、すなわち非BRCA患者集団では、プラセボで連日治療された同じ1つ以上の変化に対して陽性の99人の患者においても達していなかったTCC中央値と比較して、TCC中央値にはまだ達していなかった。

40

50

【0094】

一実施形態では、100mgのニラパリブと500mgの酢酸アビラテロンとの二剤併用を含み、任意で、二剤併用は、薬学的に許容される担体と共にフィルムコーティング錠剤中で製剤化され、

製剤が、生殖細胞系及び／又は体細胞相同組換え修復（HRR）遺伝子変化（複数可）について陽性である、mCRPCを有する患者における症候性進行までの時間（TSP）を遅延させる方法において、プレドニゾン又はプレドニゾロンと組み合わせて、更に使用され、

HRR遺伝子変化（複数可）は、BRCA2、BRCA1、ATM、BRIP1、CHEK2、FANCA、HDAC2、PALB2、又はCDK12における1以上の変化から選択され；好ましくはHRR遺伝子変化（複数可）は、BRCA2、BRCA1、ATM、BRIP1、CHEK2、FANCA、HDAC2、又はPALB2における1以上の変化から選択され；

TSPを遅延させる方法の1日投与量が、任意で2錠のフィルムコーティング錠剤に相当する、200mgのニラパリブ及び1000mgの酢酸アビラテロンの単一用量；並びに10mgのプレドニゾン又はプレドニゾロンの用量であり、

TSPのHRは0.686に等しく、95%CIが（0.474，0.993）であり、両側p値が0.0444であった。

【0095】

治験薬で連日治療された212人の患者では、TSP中央値にはまだ達しておらず、プラセボで連日治療された211人の患者でも、TSP中央値には達していなかった。

【0096】

一実施形態では、50mgのニラパリブと500mgの酢酸アビラテロンとの二剤併用を含み、任意で、二剤併用は、薬学的に許容される担体と共にフィルムコーティング錠剤中で製剤化され、

製剤が、生殖細胞系及び／又は体細胞相同組換え修復（HRR）遺伝子変化（複数可）について陽性である、mCRPCを有する患者における症候性進行までの時間（TSP）を遅延させる方法において、プレドニゾン又はプレドニゾロンと組み合わせて、更に使用され、

HRR遺伝子変化（複数可）は、BRCA2、BRCA1、ATM、BRIP1、CHEK2、FANCA、HDAC2、PALB2、又はCDK12における1以上の変化から選択され；好ましくはHRR遺伝子変化（複数可）は、BRCA2、BRCA1、ATM、BRIP1、CHEK2、FANCA、HDAC2、又はPALB2における1以上の変化から選択され；

TSPを遅延させる方法の1日投与量が、任意で2錠のフィルムコーティング錠剤に相当する、100mgのニラパリブ及び1000mgの酢酸アビラテロンの単一用量；並びに10mgのプレドニゾン又はプレドニゾロンの用量である。

【0097】

一実施形態では、製剤が、BRCA2及び／又はBRCA1から選択されるHRR遺伝子変化を有するmCRPCを有する患者のサブグループにおけるTSPを遅延させる方法において、プレドニゾン又はプレドニゾロンと組み合わせて、更に使用され、TSPのHRが0.683に等しく、95%CIが（0.420，1.111）であり、名目p値が0.1224である。治験薬で連日治療されたBRCA2及び／又はBRCA1陽性の113人の患者では、プラセボで連日治療されたBRCA2及び／又はBRCA1陽性の112人の患者における19.8ヶ月のTSP中央値と比較して、TSP中央値にはまだ達していなかった。

【0098】

一実施形態では、製剤が、BRCA2、BRCA1、BRIP1、CHEK2、FANCA、HDAC2、PALB2、又はCDK12における1つ以上の変化から選択されるHRR遺伝子変化（複数可）を有するmCRPCを有する患者のサブグループにおけるT

10

20

30

40

50

S Pを遅延させる方法において、プレドニゾン又はプレドニゾロンと組み合わせて、更に使用され、T S PのHRが0.687に等しく、95%CIが(0.462, 1.021)であり、名目p値が0.0615である。治験薬で連日治療されたBRCA2、BRCA1、BRIP1、CHEK2、FANCA、HDAC2、PALB2、又はCDK12における1つ以上の変化に対して陽性の169人の患者では、プラセボで連日治療された同じ1つ以上の変化に対して陽性の169人の患者における24.2ヶ月のT S P中央値と比較して、T S P中央値にはまだ達していなかった。

【0099】

一実施形態では、製剤が、BRCA2、BRCA1、BRIP1、CHEK2、FANCA、HDAC2、又はPALB2における1つ以上の変化から選択されるHRR遺伝子変化(複数可)を有するmCRPCを有する患者のサブグループにおけるT S Pを遅延させる方法において、プレドニゾン又はプレドニゾロンと組み合わせて、更に使用され、T S PのHRが0.720に等しく、95%CIが(0.480, 1.080)であり、名目p値が0.1107である。治験薬で連日治療されたBRCA2、BRCA1、BRIP1、CHEK2、FANCA、HDAC2、又はPALB2における1つ以上の変化に対して陽性の162人の患者では、T S P中央値にはまだ達しておらず、プラセボで連日治療された同じ1つ以上の変化に対して陽性の160人の患者でも、T S P中央値にはまだ達していなかった。

【0100】

一実施形態では、製剤が、非BRCA集団である、ATM、BRIP1、CHEK2、FANCA、HDAC2、PALB2、又はCDK12における1つ以上の変化から選択されるHRR遺伝子変化(複数可)を有するmCRPCを有する患者のサブグループにおけるT S Pを遅延させる方法において、プレドニゾン又はプレドニゾロンと組み合わせて、更に使用され、T S PのHRが0.690に等しく、95%CIが(0.391, 1.218)であり、名目p値が0.1982である。治験薬で連日治療されたATM、BRIP1、CHEK2、FANCA、HDAC2、PALB2、又はCDK12における1つ以上の変化に対して陽性の99人の患者、すなわち非BRCA患者集団では、T S P中央値にはまだ達しておらず、プラセボで連日治療された同じ1つ以上の変化に対して陽性の99人の患者でも、T S P中央値にはまだ達していなかった。

【0101】

一実施形態では、100mgのニラパリブと500mgの酢酸アビラテロンとの二剤併用を含み、任意で、二剤併用は、薬学的に許容される担体と共にフィルムコーティング錠剤中で製剤化され、

製剤が、生殖細胞系及び／又は体細胞相同組換え修復(HRR)遺伝子変化(複数可)について陽性である、mCRPCを有する患者におけるPSA進行までの時間(TPP)を約18.5ヶ月まで遅延させる方法において、プレドニゾン又はプレドニゾロンと組み合わせて、更に使用され、

HRR遺伝子変化(複数可)は、BRCA2、BRCA1、ATM、BRIP1、CHEK2、FANCA、HDAC2、PALB2、又はCDK12における1つ以上の変化から選択され；好ましくはHRR遺伝子変化(複数可)は、BRCA2、BRCA1、ATM、BRIP1、CHEK2、FANCA、HDAC2、又はPALB2における1つ以上の変化から選択され；

TPPを遅延させる方法の1日投与量が、任意で2錠のフィルムコーティング錠剤に相当する、200mgのニラパリブ及び1000mgの酢酸アビラテロンの単一用量；並びに10mgのプレドニゾン又はプレドニゾロンの用量であり、

TPPのHRは0.569に等しく、95%CIが(0.425, 0.760)であり、名目p値が0.0001であった。

【0102】

治験薬で連日治療された212人の患者は、プラセボで連日治療された211人の患者の9.3ヶ月のTPPの遅延と比較して、18.5ヶ月のTPPの遅延を有していた。

10

20

30

40

50

【0103】

一実施形態では、50mgのニラパリブと500mgの酢酸アビラテロンとの二剤併用を含み、任意で、二剤併用は、薬学的に許容される担体と共にフィルムコーティング錠剤中で製剤化され、

製剤が、生殖細胞系及び／又は体細胞相同組換え修復（HRR）遺伝子変化（複数可）について陽性である、mCRPCを有する患者におけるPSA進行までの時間（TPP）を約18.5ヶ月まで遅延させる方法において、プレドニゾン又はプレドニゾロンと組み合わせて、更に使用され、

HRR遺伝子変化（複数可）は、BRCA2、BRCA1、ATM、BRIP1、CHEK2、FANCA、HDAC2、PALB2、又はCDK12における1以上の変化から選択され；好ましくはHRR遺伝子変化（複数可）は、BRCA2、BRCA1、ATM、BRIP1、CHEK2、FANCA、HDAC2、又はPALB2における1以上の変化から選択され；

TPPを遅延させる方法の1日投与量が、任意で2錠のフィルムコーティング錠剤に相当する、100mgのニラパリブ及び1000mgの酢酸アビラテロンの単一用量；並びに10mgのプレドニゾン又はプレドニゾロンの用量である。

【0104】

一実施形態では、製剤が、BRCA2及び／又はBRCA1から選択されるHRR遺伝子変化を有するmCRPCを有する患者のサブグループにおけるTPPを遅延させる方法において、プレドニゾン又はプレドニゾロンと組み合わせて、更に使用され、TPPのHRが0.455に等しく、95%CIが（0.299, 0.692）であり、名目p値が0.0002である。治験薬で連日治療されたBRCA2及び／又はBRCA1陽性の113人の患者では、プラセボで連日治療されたBRCA2及び／又はBRCA1陽性の112人の患者における9.2ヶ月のTPPの遅延と比較して、TPPの遅延にはまだ達していなかった。

【0105】

一実施形態では、製剤が、BRCA2、BRCA1、BRIP1、CHEK2、FANCA、HDAC2、PALB2、又はCDK12における1つ以上の変化から選択されるHRR遺伝子変化（複数可）を有するmCRPCを有する患者のサブグループにおけるTPPを約18.4ヶ月まで遅延させる方法において、プレドニゾン又はプレドニゾロンと組み合わせて、更に使用され、TPPのHRが0.566に等しく、95%CIが（0.411, 0.780）であり、名目p値が0.0004である。治験薬で連日治療されたBRCA2、BRCA1、BRIP1、CHEK2、FANCA、HDAC2、PALB2、又はCDK12における1つ以上の変化に対して陽性の169人の患者は、プラセボで連日治療された同じ1つ以上の変化に対して陽性の169人の患者における9.23ヶ月のTPP中央値の遅延と比較して、18.4ヶ月のTPP中央値の遅延を有した。

【0106】

一実施形態では、製剤が、BRCA2、BRCA1、BRIP1、CHEK2、FANCA、HDAC2、又はPALB2における1つ以上の変化から選択されるHRR遺伝子変化（複数可）を有するmCRPCを有する患者のサブグループにおいてTPPを約18.4ヶ月に遅延させる方法において、プレドニゾン又はプレドニゾロンと組み合わせて、更に使用され、TPPのHRが0.554に等しく、95%CIが（0.399, 0.769）であり、名目p値が0.0003である。治験薬で連日治療されたBRCA2、BRCA1、BRIP1、CHEK2、FANCA、HDAC2、又はPALB2における1つ以上の変化に対して陽性の162人の患者は、プラセボで連日治療された同じ1つ以上の変化に対して陽性の160人の患者における9.23ヶ月のTPP中央値の遅延と比較して、18.4ヶ月のTPP中央値の遅延を有した。

【0107】

一実施形態では、100mgのニラパリブと500mgの酢酸アビラテロンとの二剤併用を含み、任意で、二剤併用は、薬学的に許容される担体と共にフィルムコーティング錠

10

20

30

40

50

剤中で製剤化され、

製剤が、生殖細胞系及び／又は体細胞相同組換え修復（HRR）遺伝子変化（複数可）について陽性である、mCRPCを有する患者における客観的奏効率（ORR）を約59.8%に改善する方法において、プレドニゾン又はプレドニゾロンと組み合わせて、更に使用され、

HRR遺伝子変化（複数可）は、BRCA2、BRCA1、ATM、BRIP1、CHEK2、FANCA、HDAC2、PALB2、又はCDK12における1以上の変化から選択され；好ましくはHRR遺伝子変化（複数可）は、BRCA2、BRCA1、ATM、BRIP1、CHEK2、FANCA、HDAC2、又はPALB2における1以上の変化から選択され；

10

ORRを改善する方法の1日投与量が、任意で2錠のフィルムコーティング錠剤に相当する、200mgのニラパリブ及び1000mgの酢酸アピラテロンの単一用量；並びに10mgのプレドニゾン又はプレドニゾロンの用量であり、

ORRの相対リスク（RR）は2.131に等しく、95%CIが（1.450，3.132）であり、カイ二乗検定名目p値は0.001未満である。

【0108】

治験薬で連日治療された92人の患者は、プラセボで連日治療された82人の患者における28%のORRと比較して、59.8%のORRを有した。

【0109】

一実施形態では、50mgのニラパリブと500mgの酢酸アピラテロンとの二剤併用を含み、任意で、二剤併用は、薬学的に許容される担体と共にフィルムコーティング錠剤中で製剤化され、

20

製剤が、生殖細胞系及び／又は体細胞相同組換え修復（HRR）遺伝子変化（複数可）について陽性である、mCRPCを有する患者における客観的奏効率（ORR）を約59.8%に改善する方法において、プレドニゾン又はプレドニゾロンと組み合わせて、更に使用され、

HRR遺伝子変化（複数可）は、BRCA2、BRCA1、ATM、BRIP1、CHEK2、FANCA、HDAC2、PALB2、又はCDK12における1以上の変化から選択され；好ましくはHRR遺伝子変化（複数可）は、BRCA2、BRCA1、ATM、BRIP1、CHEK2、FANCA、HDAC2、又はPALB2における1以上の変化から選択され；

30

ORRを改善する方法の1日投与量が、任意で2錠のフィルムコーティング錠剤に相当する、100mgのニラパリブ及び1000mgの酢酸アピラテロンの単一用量；並びに10mgのプレドニゾン又はプレドニゾロンの用量である。

【0110】

一実施形態では、製剤が、BRCA2及び／又はBRCA1から選択されるHRR遺伝子変化を有するmCRPCを有する患者のサブグループにおけるORRを約51.8%に改善する方法において、プレドニゾン又はプレドニゾロンと組み合わせて、更に使用され、ORRのRRが1.657に等しく、95%CIが（1.015，2.705）であり、カイ二乗検定p値が0.035である。

40

【0111】

治験薬で連日治療されたBRCA2及び／又はBRCA1陽性の56人の患者は、プラセボで治療されたBRCA2及び／又はBRCA1陽性の48人の患者における31.3%のORRと比較して、51.8%のORRを有していた。

【0112】

製剤の医学的使用又は製剤による治療方法に関して本明細書に提示される実施形態のいずれにおいても、患者は、以前にゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）アナログ療法を受けたことがあるか、又は両側精巣摘除を受けたことがある。

【0113】

患者が、外科的に去勢されていない場合、好ましくはGnRHアナログ療法を受け続け

50

る。

【0114】

製剤の医学的使用又は製剤による治療方法に関して本明細書に提示される実施形態のいずれにおいても、患者は、エンザルタミド、アパルタミド、ニルタミド、フルタミド、ピカルタミド、ダロルタミド、又は酢酸アビラテロンから選択される抗アンドロゲンに以前に受けている。

【0115】

以前に受けた抗アンドロゲン剤は、好ましくは休薬される。

【0116】

製剤の医学的使用又は製剤による治療方法に関して本明細書に提示される実施形態のいずれにおいても、患者は、以前にタキサン化学療法、任意でドセタキセル又はカバジタキセルから選択される化学療法を受けたことがある。

【0117】

製剤の医学的使用又は製剤による治療方法に関して本明細書に提示される実施形態のいずれにおいても、ニラパリブが、トシル酸塩一水和物、硫酸塩、ベンゼン硫酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、樟脳酸塩、マンデル酸塩、カンシル酸塩、ラウリル硫酸塩、又はトシル酸塩一水和物とラウリル硫酸塩との混合物から選択される塩形態である。

【0118】

製剤の医学的使用又は製剤による治療方法に関して本明細書に提示される実施形態のいずれにおいても、100mgのニラパリブと500mgの酢酸アビラテロンとの二剤併用を含む、製剤は、i)以下の賦形剤：コロイド状無水シリカ、クロスポビドン、ヒプロメロース、ラクトース一水和物、ステアリン酸マグネシウム、ケイ化微結晶セルロース、ラウリル硫酸ナトリウムを含む錠剤コア、及びii)以下の賦形剤：赤色酸化鉄(E172)、黄色酸化鉄(E172)、ラウリル硫酸ナトリウム、グリセロールモノカプリロカプレート、ポリビニルアルコール、タルク、及び二酸化チタン(E171)を含むフィルムコーティングから成る、フィルムコーティング錠剤の形態である。

【0119】

好ましい実施形態では、錠剤は以下の組成を有する：

【0120】

【表2】

錠剤成分	量(mg)
顆粒組成：	
結合剤溶液：	
HPMC 2910 15mPa.s	24.00
ラウリル硫酸ナトリウム	5.60
精製水 ^a	<800.00 ^a >
粒内相：	
酢酸アビラテロン	500.00
ニラパリブトシル酸塩一水和物 ^b	159.40 ^b
ラクトース一水和物	253.20
クロスポビドン	32.00
粒外相：	
シリカ化微結晶セルロース	461.80
クロスポビドン	80.00
ラウリル硫酸ナトリウム	56.00
コロイド状無水シリカ	12.00
ステアリン酸マグネシウム	16.00
錠剤重量：	1600.00

^a 精製水が処理中に除去され；

^b 塩係数が1.594であり；159.40mgのニラパリブトシル酸塩は、100.00mg用量のニラパリブと同等であり；

錠剤は、約 64 mg のコーティング粉末 Opadry (登録商標) AMB II 88 A 170010 Beige 及び 256 mg の精製水でフィルムコーティングされており、後者の精製水は処理中に除去される。

【0121】

製剤の医学的使用又は製剤による治療方法に関して本明細書に提示される実施形態のいずれにおいても、100 mg のニラパリブと 500 mg の酢酸アビラテロンの二剤併用を含む製剤は、カプセルの形態である。

【0122】

カプセルは、i) 100 mg のニラパリブと 500 mg の酢酸アビラテロンの二剤併用、及び ii) クロスボidon、ヒプロメロース、ラウリル硫酸ナトリウム、ラクトース水和物、及びステアリン酸マグネシウムを含む薬学的に許容される担体を含む。

10

【0123】

好ましくは、2つのフィルムコーティング錠剤又は2つのカプセルを、毎日、食事の少なくとも2時間後に投与し、食物は、投与後少なくとも1時間は食べてはならない。

【0124】

製剤の医学的使用又は製剤による治療方法に関して本明細書に提示される実施形態のいずれにおいても、生殖細胞系及び／又は体細胞 HRR 遺伝子変化(複数可)は、検証された試験方法を使用することによって決定される。

【0125】

前立腺癌のための市販の生殖細胞系遺伝子検査及び体細胞検査の例を本明細書に以下に提供する：

20

【0126】

30

40

50

【表 3】

A) 生殖細胞系試験			
試験	会社	試料の種類	前立腺特異的パネル又は遺伝性癌パネル
ProstateNext(登録商標)	Ambry Genetics(A liso Viejo, CA, US A)	血液／唾液	多重遺伝子前立腺パネル: 14個の遺伝子(ATM、BRCA1、BRCA2、CHEK2、EPCAM、HOXB13、MLH1、MSH2、MSH6、NBN、PALB2、PMS2、RAD51D、及びTP53)
Color Hereditary Cancer Test	Color Genomics(B urlingame, CA, US A)	血液	BRCA1、BRCA2、MLH1、MSH2、MSH6、PMS2、EPCAM、CHEK2、TP53、ATM、及びNBNを含む30遺伝子パネル
Invitae Prostate Cancer Panel	Invitae Corporation(San Francisco, CA, USA)	血液／唾液	多重遺伝子前立腺パネル: 12個の遺伝子(ATM、BRCA1、BRCA2、CHEK2、EPCAM、HOXB13、MLH1、MSH2、MSH6、NBN、PMS2、及びTP53)
Prostate Gene	GeneHealth(Cambridge, UK)	血液	多重遺伝子前立腺パネル: 11個の遺伝子BRCA1、BRCA2、HOXB13、MLH1、MSH2、MSH6、PMS2、EPCAM、ATM、CHEK2)
Myriad myRisk(登録商標) Hereditary Cancer Test	Myriad Genetics, Inc. (Salt Lake City, UT, USA)	血液	BRCA1、BRCA2、MLH1、MSH2、MSH6、PMS2、EPCAM、TP53、NBN、HOXB13、ATM、CHEK2を含む35遺伝子パネル
B) 進行性／転移性疾患の体細胞試験			
試験	会社	試料の種類	前立腺特異的パネル
FoundationOne CDx	Foundation Medicine Inc. (Cambridge, MA)	腫瘍生検	324遺伝子パネル内の14個のHRR経路遺伝子
FoundationOne Liquid CDx	Foundation Medicine Inc. (Cambridge, MA)	血液	324遺伝子パネル内の14個の前立腺特異的遺伝子
Caris Molecular Intelligence	Caris Life Sciences(Irving, TX)	腫瘍生検	NA
Guardant360	Guardant Health Inc. (Redwood City, CA)	血液／循環腫瘍DNA	70+個の遺伝子

【0127】

本発明は、本明細書に提示される方法のいずれかに更に関し、方法は、このような製剤を販売することを更に含み、このような製剤の参照リスト薬の製剤ラベルが、mC R P Cを治療するための指示を含む。

【0128】

一実施形態では、製剤ラベルは、r P F S、T C C、T S P、T P P、又はO R Rデータを含む。

【0129】

本発明は更に、このような製剤を販売することに関し、このような承認製剤の参照リスト薬の製剤ラベルは、r P F S、T C C、T S P、T P P、又はO R Rデータを含む。

【0130】

ニラパリブ

ニラパリブは、ポリ（アデノシンニリン酸 [A D P] ーリボース）ポリメラーゼ（P A R P）P A R P ー1及びP A R P ー2デオキシリボ核酸（D N A）修復ポリメラーゼに対する活性を有する、経口利用可能な高選択性P A R P阻害剤である。ニラパリブの調製は、米国特許第8,071,623号及び同第8,436,185号に記載されており、これらの両方が参照により本明細書に組み込まれる。

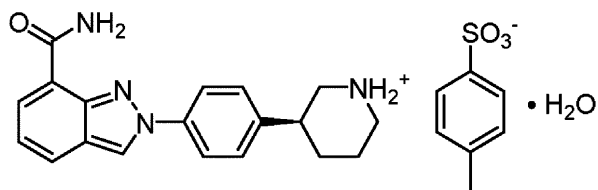
【0131】

ニラパリブは現在、有効成分として159.4mgのニラパリブトシル酸一水和物（100mgのニラパリブ遊離塩基に相当（当量））を含有するカプセル製剤としてZ E J U

L A（登録商標）ブランドで市販されている。

【0132】

【化1】



【0133】

本明細書で使用される場合、「ニラパリブ（niraparib）」という用語は、遊離塩基化合物（2-〔4-〔（3S）-ピペリジン-3-イル〕フェニル〕-2H-インダゾール-7-カルボキサミド）、2-〔4-〔（3S）-ピペリジン-3-イル〕フェニル〕-2H-インダゾール-7-カルボキサミドの薬学的に許容される塩を含む塩形態（例えば、4-メチルベンゼンスルホン酸、2-〔4-〔（3S）-ピペリジン-3-イル〕フェニル〕-2H-インダゾール-7-カルボキサミド）、及び／又はその水和形態を含む溶媒和形態（例えば、2-〔4-〔（3S）-ピペリジン-3-イル〕フェニル〕-2H-インダゾール-7-カルボキサミドトシル酸塩一水和物）のいずれかを意味する。このような形態は、個々に、それぞれ、「ニラパリブ遊離塩基」、「ニラパリブトシル酸塩」及び「ニラパリブトシル酸塩一水和物」と称されてもよい。

【0134】

「ニラパリブ当量（niraparib eq.）」又は「ニラパリブ当量（niraparib equivalent）」という用語は、ニラパリブの遊離塩基用量を指す。

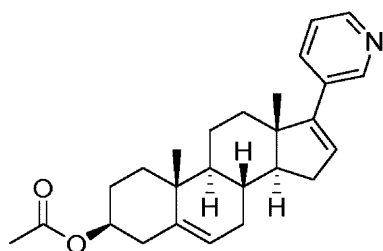
【0135】

酢酸アビラテロン

酢酸アビラテロンは、式：

【0136】

【化2】



の化合物であり、テストステロン合成における重要な酵素である、ステロイド17 α -モノオキシゲナーゼ阻害剤又はヒトシトクロムP45017 α としても知られている17 α -ヒドロキシラーゼ-C17、20-リアーゼの強力な選択的経口活性阻害剤であるアビラテロンのプロドラッグである。テストステロン合成の抑制は、前立腺癌患者において酢酸アビラテロンを用いて実証されている。この化合物は国際公開第93／20097（A1）号に開示されている。

【0137】

酢酸アビラテロン+プレドニゾンとは、転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）又は転移性ホルモン感受性前立腺癌（mHSPC）の患者における使用が承認されている。酢酸アビラテロン錠剤は現在、250又は500mgの経口錠剤として市販されている。

【0138】

治療及び医学的利用の方法

前立腺癌を治療する方法、又は医薬製剤の医学的使用は、それを必要とする患者に、臨床的有効量のニラパリブ、臨床的有効量の酢酸アビラテロン、及び任意で臨床的有効量の

10

20

30

40

50

別の製剤、例えばグルココルチコイド、例えばプレドニゾン又はプレドニゾロンを投与することを含む、それからなる及び／又はそれから本質的になる。

【0139】

前立腺癌を治療する方法、又は医薬製剤の医学的使用は、それを必要とする患者に、単一経口剤形に製剤化され、臨床的有効量で投与される、ニラパリブ及び酢酸アピラテロンを投与することを含む、それからなる、及び／又はそれから本質的になる。前立腺癌を治療する方法、又は医薬製剤の医学的使用は、それを必要とする患者に、上記の組合せに加えて、グルココルチコイド、例えば、プレドニゾン又はプレドニゾロンを臨床的有効量で投与することを含む、それからなる、及び／又はそれから本質的になる。

【0140】

また、本明細書に開示される経口剤形の投薬レジメンが開示され、投薬レジメンは、ニラパリブ及び酢酸アピラテロンの二剤併用 (two-drug combination)、二剤併用 (dual combination)、又はFDC、並びに任意でグルココルチコイド、例えばプレドニゾン又はプレドニゾロンを、ヒトの前立腺癌の治療に臨床的に有効な総量で投与することを含む、それからなる、及び／又はそれから本質的になる。

【0141】

本開示はまた、ニラパリブ及び酢酸アピラテロンを含む二剤併用 (a two-drug combination)、二剤併用 (dual combination)、又はFDCと、前立腺癌を有するヒト患者に組合せを投与するための指示書とを含む、それからなる、及び／又はそれから本質的になるキットも開示する。

【0142】

キットは、ニラパリブ及び酢酸アピラテロンを含む二剤併用 (two-drug combination)、二剤併用 (dual combination)、又はFDC、グルココルチコイド、例えばプレドニゾン又はプレドニゾロンを含む別個の組成物；並びに前立腺癌を有するヒト患者に組合せを投与するための指示書を含んでもよい、それからなってもよい、及び／又はそれから本質的になってもよい。

【0143】

本開示において「プレドニゾン」に特定の言及がなされる場合、当業者は、プレドニゾンが、プレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、又はデキサメタゾンなどの異なるグルココルチコイドで置換されてもよいことを認識するであろう。当業者は、プレドニゾンをこれらの他の薬物と交換し、必要に応じてそれらの用量を調整する方法を知っているであろう。

【0144】

特定の好適なグルココルチコイドとしては、限定されないが、(1) デキサメタゾン (例えば、デカドロン、経口；デカドロン-LA注射薬など)、(2) プレドニゾロン (例えば、Delta-CORTEF (登録商標)、酢酸プレドニゾロン (ECONOPRED (登録商標))、プレドニゾロンリン酸ナトリウム (HYDELTRASOL (登録商標))、テプト酸プレドニゾロン (HYDELTRA-TBA (登録商標) など))、(3) プレドニゾン (DELTASONE (登録商標) など)、又は(4) メチルプレドニゾロン (例えば、MEDROL (登録商標))、及びそれらの組合せを含む。例えば、GOODMAN & GILMAN'S THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, 10th EDITION 2001を参照されたい。

【0145】

本明細書に記載される製剤は、相同組換え欠損 (HRD) 陽性バイオマーカー状態を有する前立腺癌患者を治療する方法において使用される。HRDはまた、相同組換え修復 (HRR) 遺伝子欠損又は変化とも呼ばれ、DNA修復遺伝子欠損 (DRD) から生じることができる。HRD又はHRR遺伝子変化は、DRDを包含し、DNA修復経路以外の遺伝子突然変異又は変化も包含する。HRD若しくはHRR遺伝子欠損又は変化陽性状態は、体細胞又は生殖細胞系変化を評価することによって、又はゲノムワイドヘテロ接合性喪

10

20

30

40

50

失（LOH）、又はDNA修復遺伝子のホモ接合性有害変化を評価することによって検出してもよい。HRD又はHRR遺伝子欠損又は変化陽性状態も、PARPバイオマーカー陽性状態の同義語である。

【0146】

陽性バイオマーカー状態は、HRR陽性状態であってもよい。HRR陽性状態は、BRCA2（乳癌遺伝子2）、BRCA1（乳癌遺伝子1）、ATM（血管拡張性失調症変異）、BRIP1（BRCA1相互作用タンパク質C末端ヘリカーゼ1遺伝子）、CHEK2（チェックポイントキナーゼ2遺伝子）、FANCA（ファンコニー貧血相補性グループA遺伝子）、HDAC2（ヒストンデアセチラーゼ2）、PALB2（BRCA2遺伝子のパートナー及びローカライザー）、又はCDK12（サイクリン依存性キナーゼ12）における変化を含むがこれらに限定されない、1つ以上のDNA修復遺伝子における単一对立遺伝子又は二対立遺伝子、生殖細胞系及び／又は体細胞変化を有するものとして定義されてもよい。

【0147】

生殖細胞系及び／又は体細胞HRR遺伝子変化は、検証された試験方法を使用することによって決定される。HRR状態は、好ましくは血漿（Resolution Bioscience）又は組織ベースの試験（Foundation Medicine）のいずれかによって、特に循環血漿DNA又は循環腫瘍細胞を検出することによって評価してもよい。生殖細胞系及び／又は体細胞HRR遺伝子変化を決定するための試験のリストは、本明細書で上記に提供される。

【0148】

遺伝子発現プロファイル分析及びタンパク質バイオマーカーはまた、前立腺癌を有する患者をリスク層別化して治療決定を導くために使用されてもよい。市販の試験としては、Prolaris（登録商標）（Myriad Genetics, Salt Lake City, UT）；OncotypeDx（登録商標）前立腺癌アッセイ（Genomic Health, Redwood City, CA）；ProMark（商標）Protein Biomarker Test／ProMark（商標）Risk Score（Metamark Genetics, Cambridge, MA）；FoundationOne（登録商標）CdX（Foundation Medicine, Cambridge, MA）；FoundationOne（登録商標）Liquid CdX（Foundation Medicine, Cambridge, MA）；Caris Molecular Intelligence（Caris Life Sciences, Irving, TX）；Guardant360（Guardant Health Inc., Redwood City, CA）；ProstateNext（登録商標）（Ambry Genetics, Aliso Viejo, CA）；Color Hereditary Cancer Test（Color Genomics, Burlingame, CA）；Invitae Prostate Cancer Panel（Invitae Corp., San Francisco, CA）；Prostate Gene（GeneHealth, Cambridge, UK）；Myriad myRisk（登録商標）Hereditary Cancer Test（Myriad Genetics Inc., Salt Lake City, UT）及びDecipher（登録商標）Prostate Cancer Test（GenomeDx Biosciences, San Diego, CA）が挙げられ、後者は、生検又は根治的前立腺摘除標本における22個のRNAマーカーの発現パターンに基づく。Prolaris（登録商標）、OncotypeDx（登録商標）、及びDecipher（登録商標）は、組織ベースの遺伝子発現試験である。

【0149】

本明細書に記載される製剤は、検出可能な循環腫瘍細胞（CTC）、循環DNA、又は血漿DNAの減少を有する患者における前立腺癌を治療する方法において使用されてもよい。本明細書に記載される製剤は、検出可能なCTC並びに／又は測定可能及び測定不能な骨疾患若しくは病変を有する患者における転移性前立腺癌を治療する方法において使用

10

20

30

40

50

されてもよい。転移性前立腺癌を有する患者におけるCTCクリアランスは、ベースラインで血液7.5mL当たり5個以上の細胞を検出し、最下点で血液7.5mL当たり5個未満の細胞を検出する場合に確立されてもよく、4週間以上後に得られた第2の連続値によって更に確認される。

【0150】

対象は、外科的に去勢されてもよく、又は化学的に去勢されてもよい。

【0151】

患者は、ニラパリブ及び酢酸アビラテロンの第1の用量の二剤併用 (two-drug combination)、二剤併用 (dual combination) 又はFDC前に、前立腺癌の1つ以上の他の種類の治療を受けていてもよい。例えば、患者は、ニラパリブ及び酢酸アビラテロンの組合せを投与する前に、タキサンベースの化学療法を受けていてもよい。更に又はあるいは、患者は、ニラパリブ及び酢酸アビラテロンの組合せを投与する前に、アパルタミド及び／又はエンザルタミドなどのアンドロゲン受容体標的療法の少なくとも1つのラインを受けていてもよい。一態様では、患者は、ニラパリブ及び酢酸アビラテロンの組合せを投与する前に、最初に反応しないか、又は以前の治療に対して抵抗性になる。任意で、グルココルチコイド、例えばプレドニゾン又はプレドニゾロンもまた、ニラパリブ及び酢酸アビラテロンの組合せに加えて投与することができる。

【0152】

ニラパリブ及び酢酸アビラテロンの二剤併用 (two-drug combination)、二剤併用 (dual combination) 又はFDCを含む2つの錠剤又はカプセルを、1日1回、食事の少なくとも1時間前又は食事の少なくとも2時間後に投与する。一態様では、ニラパリブ及び酢酸アビラテロンの二剤併用 (two-drug combination)、二剤併用 (dual combination) 又はFDCを含む2つの錠剤又はカプセルを、1日1回、食事の少なくとも1時間前又は食事の少なくとも2時間後の空腹時に水により投与する。

【0153】

一態様では、グルココルチコイドは、1日1回又は2回投与される。一態様では、プレドニゾン又はプレドニゾロン錠剤又はカプセルは、1日1回又は2回投与される。

【0154】

一態様では、ニラパリブ及び酢酸アビラテロンの二剤併用 (two-drug combination)、二剤併用 (dual combination)、又はFDCを含む1つ又は2つの錠剤又はカプセルが1日1回投与され、グルココルチコイド、例えばプレドニゾンの1つの錠剤又はカプセルが1日1回又は2回投与される。

【0155】

ニラパリブ及び酢酸アビラテロンの二剤併用 (two-drug combination)、二剤併用 (dual combination) 又はFDCを患者に投与する際、各々の薬剤に選択される用量レベルは、限定されるものではないが、特定の化合物の活性、個人の症状の重症度、投与経路、投与時間、化合物の排出速度、治療の継続期間、併用される他の薬剤、化合物、及び／又は材料、並びに患者の年齢、性別、体重、状態、一般的健康状態、及び既往歴を含む様々な因子に依存する。ニラパリブの量、酢酸アビラテロンの量、及び任意でプレドニゾン又はプレドニゾロンの量は、最終的には医師の判断に委ねられるが、用量は一般的に、顕著な有害又は有毒の副作用を生じることなく作用部位において所望の効果を得る局所濃度を実現するようなものである。

【0156】

二剤併用 (two-drug combination)、二剤併用 (dual combination)、又はFDCは、例えば、約33～約350mgのニラパリブ、約100～約1500mgの酢酸アビラテロンを含んでもよい。好ましくは、FDCは100mgのニラパリブ及び500mgの酢酸アビラテロンを含む。あるいは、FDCは、50mgのニラパリブ及び500mgの酢酸アビラテロンを含む。

【0157】

臨床的有效量のニラパリブ、酢酸アビラテロン、及び任意で別個に投与されるグルココ

ルチコイド、例えばプレドニゾン、プレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、及びデキサメタゾンを、それを必要とする患者などの患者に、抗癌剤（例えば、ドセタキセル、ミトキサントロン、カバジタキセル、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン及びエトポシド）、免疫療法剤（例えば、ペンブロリズマブ、シプロイセルーＴ）、骨標的療法（例えば、デノスマブ、ゾレドロン酸、アレンドロネート、ラジウム-223、ストロンチウム-89、サマリウム-153）、ゴナドトロピン放出ホルモンアゴニスト（限定されないが、トリプトレリン、ナファレリン、ゴセレリン、ロイプロレリン又はロイプロリド、ヒストレリン、ゴナドレリン及びブセレリンを含む GnRH a）、及びホルモン療法（例えば、ニルタミド、フルタミド、ビカルタミド、ゴセレリン、ヒストレリン、ロイプロリド、トリプトレリン、デガレリクス、エンザルタミド、アパルタミド、ダロルタミド、ジエチルスチルベストロール、エストロゲン）を含むがこれらに限定されない臨床的有効量の少なくとも1つの追加の治療剤と組み合わせて投与する、癌を治療する方法が本明細書に記載される。したがって、本方法は、患者における化学療法抵抗性前立腺癌を治療することを対象としてもよく、臨床有効量のニラパリブ及び酢酸アピラテロンを、抗癌剤を現在受けている患者に投与する。

10

20

30

40

50

【0158】

更に、本明細書に記載の癌を治療する方法は、ADTと組み合わせられてもよい。本明細書に記載の癌を治療する方法は、好ましくはHRR+患者において、放射線療法と組み合わせられてもよい。一態様では、本明細書に記載の癌を治療する方法は、ADT及び体外放射線療法（EBRT）と組み合わせられてもよい。本明細書に記載の癌を治療する方法は、強力集束超音波（HIFU）、凍結手術、及びレーザー治療などの代替エネルギー源と組み合わせられてもよい。

【0159】

本発明の二剤併用（two-drug combination）、二剤併用（dual combination）、又はFDC、及び別個に投与されるグルココルチコイド（例えば、プレドニゾン、プレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、又はデキサメタゾン；好ましくはプレドニゾン又はプレドニゾロン）は、転移性前立腺癌を有する患者に投与されてもよい。特に、本発明の二剤併用（two-drug combination）、二剤併用（dual combination）、又はFDC、及び別個に投与されるグルココルチコイド（例えば、プレドニゾン、プレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、又はデキサメタゾン；好ましくは、プレドニゾン又はプレドニゾロン）は、第1選択（L1）mCRPCなどのmCRPCを有する患者（例えば、ADT及び酢酸アピラテロン+プレドニゾンへの限定された曝露を除いて、転移性去勢抵抗性の状況でいかなる療法でも治療されたことがない対象）に投与されてもよい。患者は、HRR変化について陽性である。転移性前立腺癌は、コンピュータ断層撮影（CT）又は磁気共鳴映像法（MRI）上での陽性骨スキャン又は転移性病変によって確認されてもよい。患者は、50 ng/dL以下の去勢レベルのテストステロンを有してもよく、ADT下にあってもよい。患者はADTを継続してもよい。患者は、0又は1の米国東海岸癌臨床試験グループパフォーマンススコア（ECOG PS）グレードを有してもよい。

【0160】

本発明の二剤併用（two-drug combination）、二剤併用（dual combination）、又はFDC、及び別個に投与されるグルココルチコイド（例えば、プレドニゾン、プレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、又はデキサメタゾン；好ましくはプレドニゾン又はプレドニゾロン）は、HRR変化を伴い、任意でサイクリン依存性キナーゼ12（CDK12）病理性変化を伴う転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）を有する患者に投与されてもよい。FDCは低強度であってもよい：改変された絶食条件下で単一用量として経口投与される、2 x FDC錠剤（50 mg 当量ニラパリブ／500 mg 酢酸アピラテロン）として与えられる100 mg 当量ニラパリブ／1000 mg 酢酸アピラテロン。FDCは通常の強度であってもよい：

改変された絶食条件下で1回1日用量として経口投与される、2 x FDC錠剤（100

mg 当量ニラパリブ／500mg 酢酸アビラテロン)として与えられる200mg 当量ニラパリブ／1000mg 酢酸アビラテロン。患者は、外科的に去勢されてない場合(すなわち、両側精巣摘除を受けていない対象)、FDC+プレドニゾン(又はプレドニゾロン)治療の間、GnRHα療法を継続することができてよい。患者は、1以下の米国東海岸癌臨床試験グループパフォーマンスステータス(ECOG PS)を有してもよい。FDC+プレドニゾン(又はプレドニゾロン)治療の前に、患者は、ニルタミド、フルタミド、ピカルタミド、エンザルタミド、アパルタミド、ダロルタミド、又は酢酸アビラテロンを含む抗アンドロゲンに曝露されていてもよく、好ましくは、以前の抗アンドロゲン療法は、最初の用量のFDC+プレドニゾン又はプレドニゾロンを投与する前に適切に休薬される。ピカルタミド、フルタミド及びニルタミドの場合、休薬期間は約2週間である。エンザルタミドについては、休薬期間は約8週間である。アパルタミドについては、休薬期間は約6週間である。

10

【0161】

また、ニラパリブ及び酢酸アビラテロンを含む組成物、並びに任意でプレドニゾン又はプレドニゾロンを含む別個の組成物、並びに前立腺癌を有するヒト患者に組成物を投与するための指示書と、を含むキットも開示される。指示書は、それぞれの組成物を1日1回投与するための指示を提供してもよい。例えば、指示書は、ニラパリブ及び酢酸アビラテロンを含む組成物を、1日1回、前立腺癌を有するヒト患者に投与するための指示と、任意で、プレドニゾン又はプレドニゾロンを含む組成物を、1日1回又は2回、ヒト患者に投与するための指示とを提供してもよい。

20

【0162】

本開示は更に、本開示の経口剤形に対する、ニラパリブ及び酢酸アビラテロンの試験固定用量配合剤(FDC)製剤の生物学的同等性を決定するための方法であって、方法は、i)試験FDC製剤の生物学的同等性パラメータを測定し、任意で、本開示の経口剤形の生物学的同等性パラメータを測定することと、ii)試験FDC製剤の生物学的同等性パラメータを、本開示の経口剤形の対応する生物学的同等性パラメータと比較することを含む方法に関する。

【0163】

一態様では、生物学的同等性パラメータは、 $AUC(0 \sim t)$ 、 $AUC(0 \sim \infty)$ 、残留面積、 C_{max} 及び t_{max} 、 $AUC(0 \sim 72h)$ 、消失速度定数(λ_z)、 $t_{1/2}$ 、 $AUC(0 \sim \tau)$ 、 $C_{max,ss}$ 、 $t_{max,ss}$ 、 $Ae(0 \sim t)$ 、並びに R_{max} から選択され、これらの生物学的同等性パラメータは、生物学的同等性及び薬物動態の当業者に周知である。

30

【0164】

販売方法

別の態様では、本明細書に記載されるのは、本発明の二剤併用を販売する方法であって、二剤併用を商業の流れに入れることを含む、それからなる、又はそれから本質的になる方法であり、二剤併用は、二剤併用を使用して前立腺癌を安全及び有効に治療するための指示書を含む添付文書を伴う。

【0165】

更なる態様では、本明細書に記載されるのは、二剤併用をFDCとして含有する医薬組成物を販売する方法であって、このような医薬組成物を商業の流れに入れることを含み、それからなり、又はそれから本質的になり、このような医薬組成物が、二剤併用を使用して前立腺癌を安全及び有効に治療するための指示書を含む添付文書を伴う。

40

【0166】

更なる態様では、本明細書に記載されるのは、自由用量配合剤(FrDC)として二剤併用を販売する方法であって、このようなニラパリブ及び酢酸アビラテロンを別々に商業の流れに入れることを含み、それからなり、又はそれから本質的になり、そのようなニラパリブ及び酢酸アビラテロンは、各々独立して、二剤併用を使用して前立腺癌を安全及び有効に治療するための指示書を含む添付文書を伴う。

50

【0167】

また更なる態様では、本明細書に記載されるのは、二剤併用の販売を申し出る方法であって、二剤併用を商業の流れに入れることを申し出ることを含み、それからなり、又はそれから本質的になり、二剤併用が、二剤併用を使用して前立腺癌を安全及び有効に治療するための指示書を含む添付文書を伴う。

【0168】

本発明は、予想外の有利な結果を含む以下の実施例において更に定義される。これらの実施例が、本発明の好ましい実施形態を示している一方で、実例としてのみ提供され、添付の特許請求の範囲を限定するものと解釈すべきでないことを理解されたい。上記の考察及びこれらの実施例から、当業者は、本発明の必須の特徴が、その趣旨及び範囲を逸脱することなく、様々な使用及び条件に適合するように、本発明を様々な変更及び修正することができることを確認することができる。

【実施例】

【0169】

実施例1－製剤の組成

【0170】

【表4】

表1：実施例2. 1及び2. 2の手順に従って調製された、酢酸アビラテロン：ニラパリブトシル酸塩一水和物、500／当量50mgコア錠剤の組成。

構成要素	品質基準	機能	単位当たりの分量(mg)
顆粒組成：			
結合剤溶液：			
HPMC 2910 15mPa.s	Ph. Eur	結合剤	22.50
ラウリル硫酸ナトリウム	Ph. Eur	湿潤剤	5.60
精製水 ^a	Ph. Eur	溶媒 ^a	<750.00 ^a >
粒内相：			
酢酸アビラテロン	会社の規格	アクティブ	500.00
ニラパリブトシル酸塩一水和物 ^b	会社の規格	アクティブ	79.70 ^b
ラクトース一水和物	Ph. Eur	希釈剤	253.20
クロスポビドン	Ph. Eur	崩壊剤	30.00
粒外相：			
シリカ化微結晶セルロース	NF	希釈剤	451.70
クロスポビドン	Ph. Eur	崩壊剤	75.00
ラウリル硫酸ナトリウム	Ph. Eur	湿潤剤	56.00
コロイド状無水シリカ	Ph. Eur	滑剤	11.30
ステアリン酸マグネシウム	Ph. Eur	滑沢剤	15.00
コア錠剤重量：			1500.00

^a 処理中に除去

^b 塩係数 = 1.594；79.70mgのニラパリブトシル酸塩は、50.00mg用量のニラパリブ（塩基）と同等である

【0171】

【表5】

表2：実施例2. 3の手順に従って調製された、表1の酢酸アビラテロン：ニラパリブトシル酸塩一水和物、500／当量50mg経口フィルムコーティング錠の組成。

構成要素	品質基準	機能	単位当たりの分量(mg)
表1の酢酸アビラテロン：ニラパリブトシル酸塩一水和物500／当量50mgの経口錠剤			1500.00
精製水 ^a	Ph. Eur	処理剤 ^a	<240.00 ^a >
Opadry(登録商標)AMB II 88A620004 Yellow	会社の規格	コーティング粉末	60.00
総重量：			1560.00

^a 処理中に除去

【0172】

【表6】

表3：実施例2. 1及び2. 2の手順に従って調製された、酢酸アビラテロン：ニラパリブトシル酸塩一水和物、500／当量100mgコア錠剤の組成

構成要素	品質基準	機能	単位当たりの分量(mg)	
顆粒組成:				
結合剤溶液:				
HPMC 2910 15mPa. s	Ph. Eur	結合剤	24. 00	10
ラウリル硫酸ナトリウム	Ph. Eur	湿潤剤	5. 60	
精製水 ^a	Ph. Eur	溶媒 ^a	<800. 00 ^a >	
粒内相:				
酢酸アビラテロン	会社の規格	アクティブ	500. 00	20
ニラパリプトシル酸塩一水和物 ^b	会社の規格	アクティブ	159. 40 ^b .	
ラクトース一水和物	Ph. Eur	希釈剤	253. 20	
クロスポビドン	Ph. Eur	崩壊剤	32. 00	
粒外相:				
シリカ化微結晶セルロース	NF	希釈剤	461. 80	20
クロスポビドン	Ph. Eur	崩壊剤	80. 00	
ラウリル硫酸ナトリウム	Ph. Eur	湿潤剤	56. 00	
コロイド状無水シリカ	Ph. Eur	滑剤	12. 00	
ステアリン酸マグネシウム	Ph. Eur	滑沢剤	16. 00	
コア錠剤重量:			1600. 00	

^a 処理中に除去

^b 塩係数 = 1.594；159.40mgのニラパリブトシル酸塩は、100.00mg用量のニラパリブ（塩基）と同等である。

【0173】

【表7】

表4：実施例2. 3の手順に従って調製された、表3の酢酸アビラテロン：ニラパリブトシル酸塩一水和物、500／当量100mgの経口フィルムコーティング錠の組成。

構成要素	品質基準	機能	単位当たりの分量(mg)	
表3の酢酸アビラテロン：ニラパリブトシル酸塩一水和物500／当量100mg経口錠剤			1600.00	30
精製水 ^a	Ph. Eur	処理剤 ^a	<256.00 ^a >	
Opadry(登録商標)AMB II 88A170010 Beige	会社の規格	コーティング粉末	64.00	
総重量：			1664.00	

^a 処理中に除去

【0174】

40

50

【表 8】

表 5：実施例 3. 1、3. 2 及び 3. 3 の手順に従って調製された、酢酸アビラテロン：ニラパリプトシル酸塩一水和物、333/当量 33 mg コア錠剤の組成。

構成要素	品質基準	機能	単位当たりの分量 (mg)
内部相：			
ニラパリプトシル酸塩一水和物 ^a	会社の規格	アクティブ	53.13 ^a
ラクトース一水和物	Ph. Eur	希釈剤	11.56
微結晶セルロース PH101	Ph. Eur	希釈剤	37.25
ポビドン K30	Ph. Eur	結合剤	2.22
クロスポビドン	Ph. Eur	崩壊剤	1.11
コロイド状無水シリカ	Ph. Eur	滑剤	2.78
ステアリン酸マグネシウム	Ph. Eur	滑沢剤	0.56
酢酸アビラテロン顆粒 ^b	会社の規格	アクティブ	531.99
外相：			
ケイ化微結晶セルロース (HD90)	NF	希釈剤	533.30
クロスポビドン	Ph. Eur	崩壊剤	65.50
ラウリル硫酸ナトリウム	Ph. Eur	湿潤剤	37.30
コロイド状無水シリカ	Ph. Eur	滑剤	10.00
ステアリン酸マグネシウム	Ph. Eur	滑沢剤	13.30
コア錠剤重量：			1300.00

10

^a 塩係数 = 1.594；53.13 mg のニラパリプトシル酸塩は、33.00 mg 用量のニラパリブ（塩基）と同等である

20

【0175】

【表 9】

表 6：実施例 3. 4 の手順に従って調製された、表 5 の酢酸アビラテロン：ニラパリプトシル酸塩一水和物、333/当量 33 mg の経口フィルムコーティング錠の組成。

構成要素	品質基準	機能	単位当たりの分量 (mg)
表 5 の酢酸アビラテロン：ニラパリプトシル酸塩一水和物 333/当量 33 mg の経口錠剤			1300.00
精製水 ^a	Ph. Eur	処理剤 ^a	<221.00 ^a >
Opadry (登録商標) AMB II 88A220039 Yellow	会社の規格	コーティング粉末	39.00
総重量：			1339.00

30

^a 処理中に除去

【0176】

40

50

【表 10】

表 7：実施例 3. 1、3. 2 及び 3. 3 の手順に従って調製された、酢酸アビラテロン：ニラパリブトシル酸塩一水和物、333/当量 67 mg コア錠剤の組成。

構成要素	品質基準	機能	バッチ当たりの量(kg)
内部相：			
ニラパリブトシル酸塩一水和物 ^a	会社の規格	アクティブ	1.063
ラクトース一水和物	Ph. Eur	希釈剤	0.231
微結晶セルロース PH101	Ph. Eur	希釈剤	0.745
ポビドンK30	Ph. Eur	結合剤	0.045
クロスポビドン	Ph. Eur	崩壊剤	0.022
コロイド状無水シリカ	Ph. Eur	滑剤	0.056
ステアリン酸マグネシウム	Ph. Eur	滑沢剤	0.011
酢酸アビラテロン顆粒	会社の規格	アクティブ	5.320
外相：			
ケイ化微結晶セルロース(HD90)	NF	希釈剤	6.109
クロスポビドン	Ph. Eur	崩壊剤	0.755
ラウリル硫酸ナトリウム	Ph. Eur	湿潤剤	0.373
コロイド状無水シリカ	Ph. Eur	滑剤	0.116
ステアリン酸マグネシウム	Ph. Eur	滑沢剤	0.155
コア錠剤重量：			15.001

10

^a 塩係数 = 1.594

20

【0177】

【表 11】

表 8：実施例 3. 4 の手順に従って調製された、表 7 の酢酸アビラテロン：ニラパリブトシル酸塩一水和物、333/当量 67 mg の経口フィルムコーティング錠の組成。

構成要素	品質基準	機能	バッチ当たりの量(kg) (11539錠)
表 7 の酢酸アビラテロン：ニラパリブトシル酸塩一水和物 333/当量 67 mg の経口錠剤			15.00
精製水 ^a	Ph. Eur	処理剤 ^a	<2.55 ^a >
Opadry(登録商標)AMB II 88A220039 Yellow	会社の規格	コーティング粉末	0.45
総重量：			15.45

30

^a 処理中に除去

【0178】

40

50

【表 1 2】

表 9：実施例 4. 1 及び 4. 2 の手順に従って調製された、酢酸アビラテロン：ニラパリブトシル酸塩一水和物、500／当量100mg コア錠剤の組成。

構成要素	品質基準	機能	mg／錠剤
粒内相：			
酢酸アビラテロン	会社の規格	アクティブ	500
ニラパリブトシル酸塩一水和物 ^a	会社の規格	アクティブ	159.40
ラクトース一水和物	Ph. Eur	希釈剤	110.0
クロスボドン	Ph. Eur	崩壊剤	40.0
ラウリル硫酸ナトリウム	Ph. Eur	湿潤剤	5.6
コロイド状無水シリカ	Ph. Eur	滑剤	8.0
微結晶セルロース PH101	NF	希釈剤	349.00
ステアリン酸マグネシウム	Ph. Eur	滑沢剤	4.0
粒外相：			
シリカ化微結晶セルロース	NF	希釈剤	308.0
クロスボドン	Ph. Eur	崩壊剤	40.0
ラウリル硫酸ナトリウム	Ph. Eur	湿潤剤	56.0
コロイド状無水シリカ	Ph. Eur	滑剤	8.0
ステアリン酸マグネシウム	Ph. Eur	滑沢剤	12.0
コア錠剤重量：			1600

10

^a 塩係数 = 1.594

20

【0179】

【表 1 3】

表 10：実施例 4. 3 の手順に従って調製された、表 9 の酢酸アビラテロン：ニラパリブトシル酸塩一水和物、500／当量100mg の経口フィルムコーティング錠の組成。

構成要素	品質基準	機能	単位当たりの分量 (mg)
表5の酢酸アビラテロン：ニラパリブトシル酸塩一水和物500／当量100mgの経口錠剤			1600.00
精製水 ^a	Ph. Eur	処理剤 ^a	<256.00 ^a >
Opadry(登録商標)AMB II 88A170010 Beige	会社の規格	コーティング粉末	64.00
総重量：			1664.00

30

^a 処理中に除去

【0180】

40

50

【表 1 4】

表 1 1：実施例 4. 1 及び 4. 2 の手順に従って調製された、酢酸アビラテロン：ニラパリプトシル酸塩一水和物、500/当量 50 mg コア錠剤の組成。

構成要素	品質基準	機能	mg/錠剤
粒内相:			
酢酸アビラテロン	会社の規格	アクティブ	500
ニラパリプトシル酸塩一水和物 ^a	会社の規格	アクティブ	79.70
ラクトース一水和物	Ph. Eur	希釈剤	130.0
クロスポビドン	Ph. Eur	崩壊剤	40.0
ラウリル硫酸ナトリウム	Ph. Eur	湿潤剤	5.6
コロイド状無水シリカ	Ph. Eur	滑剤	8.0
微結晶セルロース PH101	NF	希釈剤	408.70
ステアリン酸マグネシウム	Ph. Eur	滑沢剤	4.0
粒外相:			
シリカ化微結晶セルロース	NF	希釈剤	308.0
クロスポビドン	Ph. Eur	崩壊剤	40.0
ラウリル硫酸ナトリウム	Ph. Eur	湿潤剤	56.0
コロイド状無水シリカ	Ph. Eur	滑剤	8.0
ステアリン酸マグネシウム	Ph. Eur	滑沢剤	12.0
コア錠剤重量:			1600

10

^a 塩係数 = 1.594

20

【0181】

【表 1 5】

表 1 2：実施例 4. 3 の手順に従って調製された、表 9 の酢酸アビラテロン：ニラパリプトシル酸塩一水和物、500/当量 50 mg の経口フィルムコーティング錠の組成。

構成要素	品質基準	機能	単位当たりの分量 (mg)
表 5 の酢酸アビラテロン：ニラパリプトシル酸塩一水和物 500/当量 100 mg の経口錠剤			1600.00
精製水 ^a	Ph. Eur	処理剤 ^a	<256.00 ^a >
Opadry (登録商標) AMB II 88A620004 Yellow	会社の規格	コーティング粉末	64.00
総重量:			1664.00

30

^a 処理中に除去

【0182】

実施例 2 - 湿式造粒によって調製された酢酸アビラテロン及びニラパリプトシル酸塩一水和物の共顆粒を含むコーティング錠剤の調製

2. 1 酢酸アビラテロン及びニラパリプトシル酸塩一水和物の湿式造粒

結合剤溶液は、HPMC 2910 15 mPa.s 及びラウリル硫酸ナトリウムを透明な溶液が得られるまで精製水中に溶解することによって作製された。成分の酢酸アビラテロン、ニラパリプトシル酸塩一水和物、ラクトース一水和物、及びクロスポビドンを選別し、事前に混合し、好適な湿式造粒装置である流動床造粒機 GPCG30 に移した。これらの成分を流動化させながら温めた。完全な結合剤溶液を、湿式造粒技術を用いて成分上に噴霧した。噴霧後、顆粒を流動化させながら乾燥させた。乾燥した粉末を集め、アルミニウムバッグに充填した。

40

【0183】

2. 2 顆粒外相及び圧縮

ケイ化微結晶セルロース、クロスポビドン、ラウリル硫酸ナトリウム、及びコロイド状無水シリカを選別し、流動床顆粒に添加した。全ての材料を選別し、適切なブレンダーで混合した。ステアリン酸マグネシウムを選別し、容器に加え、全ての材料を適切なブレンダー中で再度混合した。次いで、このブレンドを、打錠モジュール S (KC11) を使用

50

してコア錠剤に圧縮した。

【0184】

錠剤を収集し、好適な容器に包装した。

【0185】

2.3 フィルムコーティング

懸濁液が得られるまで、精製水中にコーティング粉末を分散させてコーティング懸濁液を調製した。コア錠剤を好適なコーティングパンへと移した。次いで、コーティング溶液を、フィルムコーティング技術を用いてコア錠剤に噴霧した。フィルムコート錠を、噴霧後、同じコーティングパン中で乾燥させた。コーティング錠剤を収集し、好適な容器に包装した。

10

【0186】

得られた表2のフィルムコーティング錠剤はスカuffingを示さず、他の欠陥は観察されなかった。

【0187】

得られた表4のフィルムコーティング錠剤は、スカuffing欠陥及びそれらの表面上の白色斑点を示さなかった。

【0188】

要約すると、表2及び表4のフィルムコーティング錠剤は、欠陥なく首尾よく製造された。

20

【0189】

実施例3－流動床造粒によって調製された酢酸アビラテロン、及び乾式造粒によって調製されたニラパリブトシル酸塩一水和物との顆粒を含むコーティング錠剤の調製

3.1 ニラパリブトシル酸塩一水和物の乾式造粒

ニラパリブトシル酸塩一水和物、ラクトース一水和物、微結晶セルロース、ポビドンK30、クロスポビドン、コロイド状無水シリカ、及びステアリン酸マグネシウムを選別し、適切なブレンダーを使用して混合した。続いて、ブレンドを粉砕し、粉砕された材料を適切なブレンダーで更に混合した。適切な圧縮技術、例えばローラー圧縮機を使用して乾燥顆粒を作製し、適切な乾式粉砕機を使用して乾燥顆粒を更に粉砕した。

【0190】

3.2 酢酸アビラテロンの湿式造粒

酢酸アビラテロン、ラクトース一水和物、及びクロスカルメロースナトリウムを混合し、任意で篩い分けた。ヒプロメロース、ラウリル硫酸ナトリウム(SLS)及び精製水を含む結合剤溶液を調製し、酢酸アビラテロン、ラクトース一水和物及びクロスカルメロースナトリウムの混合物に添加した。次いで、顆粒を流動床造粒によって形成し、続いて乾燥させた。

30

【0191】

3.3 顆粒外相及び圧縮

得られた酢酸アビラテロン顆粒及びニラパリブトシル酸塩一水和物顆粒を選別し、適切なブレンダー中で、ケイ化微結晶セルロース、クロスポビドン、ラウリル硫酸ナトリウム、及びコロイド状無水シリカと混合した。ステアリン酸マグネシウムを選別し、容器に加え、全ての材料を適切なブレンダー中で再度混合した。

40

【0192】

次に、ニラパリブトシル酸塩一水和物顆粒及び酢酸アビラテロン顆粒を含有する混合物を、適切な打錠機を使用してコア錠剤に圧縮した。錠剤を収集し、好適な容器に包装した。

【0193】

3.4 フィルムコーティング

懸濁液が得られるまで、精製水中にコーティング粉末を分散させてコーティング懸濁液を調製した。コア錠剤を好適なコーティングパンへと移した。次いで、コーティング溶液を、フィルムコーティング技術を用いてコア錠剤に噴霧した。フィルムコート錠を、噴霧

50

後、同じコーティングパン中で乾燥させた。コーティング錠剤を収集し、好適な容器に包装した。

【0194】

実施例4－乾式造粒によって調製された酢酸アビラテロンとニラパリブトシル酸塩一水和物との共顆粒を含むコーティング錠剤の調製

4.1 ニラパリブトシル酸塩一水和物及び酢酸アビラテロンの乾式造粒

酢酸アビラテロン、ニラパリブトシル酸塩一水和物、ラクトース一水和物、クロスポビドン、ラウリル硫酸ナトリウム、コロイド状無水シリカ、微結晶セルロース、及びステアリン酸マグネシウムを選別し、好適なブレンダーを使用して混合した。続いて、ブレンドを粉碎し、粉碎した材料を適切なブレンダーで更に混合した。適切な圧縮技術、例えばローラー圧縮機を使用して乾燥顆粒を作製し、適切な乾式粉碎機を使用して乾燥顆粒を更に粉碎した。

10

【0195】

4.2 顆粒外相及び圧縮

得られた酢酸アビラテロン及びニラパリブトシル酸一水和物共顆粒を選別し、適切なブレンダー中で、ケイ化微結晶セルロース、クロスポビドン、ラウリル硫酸ナトリウム、及びコロイド状無水シリカと混合した。ステアリン酸マグネシウムを選別し、容器に加え、全ての材料を適切なブレンダー中で再度混合した。

【0196】

次いで、好適な打錠機を使用して混合物を錠剤に圧縮した。錠剤を収集し、好適な容器に包装した。

20

【0197】

4.3 フィルムコーティング

懸濁液が得られるまで、精製水中にコーティング粉末を分散させてコーティング懸濁液を調製した。コア錠剤を好適なコーティングパンへと移した。次いで、コーティング溶液を、フィルムコーティング技術を用いてコア錠剤に噴霧した。フィルムコート錠を、噴霧後、同じコーティングパン中で乾燥させた。コーティング錠剤を収集し、好適な容器に包装した。

【0198】

実施例5－転移性前立腺癌、重度を有する対象の治療のための酢酸アビラテロン及びプレドニゾンに対する酢酸アビラテロン及びプレドニゾンと組み合わせたニラパリブの第3相無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験

30

この試験の目的は、転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）を有する対象において、1日1回1000mgの酢酸アビラテロン（AA）+10mgのプレドニゾンと組み合わせた1日200mgのニラパリブの有効性及び安全性を、プラセボ+酢酸アビラテロン+プレドニゾン（AAP）と比較して評価することであった。対象は、相同組換え修復（HRR）遺伝子変化の有無に基づいて、コホート1又はコホート2に前向きに登録された。更に、コホート1及び2への登録の完了後、ニラパリブ及びAAの固定用量配合（FDC）錠剤製剤による臨床経験を得るために、別の非盲検コホートであるコホート3に登録した。

40

【0199】

試験母集団

AAPへの限定された曝露及び進行中のADTを除いて、転移性去勢抵抗性状況で治療されることがない、HRR遺伝子変化を有するか又は有さないmCRPCを有する、18歳を超える男性対象を、本試験に適格とした。

1. コホート1：BRCA1、BRCA2、CDK12、FANCA、PALB2、CHEK2、BRIP1、HDAC2、又はATM遺伝子におけるHRR遺伝子変化を有する対象

2. コホート2：HRR遺伝子変化がない、すなわち、コホート1について列挙された遺伝子における変化が陰性の対象。

50

3. コホート3：HRR遺伝子変化を有する対象：コホート1について列挙したものと
同じ遺伝子変化

【0200】

試験を設計した時点で、mCRPCを有し、HRR遺伝子変化を有さない対象におけるAR標的療法と組み合わせたPARP阻害剤の使用を支持する決定的ではないデータがあった。したがって、明確な利益がなかった場合に、HRR遺伝子変化を有さないコホート2の対象が、ニラパリブ+AAPの組合せに不必要に曝露されないことを確実にするために、約200人の対象がコホート2に登録され、約125件の進行事象（X線検査的進行生存及びPSA進行の複合）がこのコホートで起こった後に、無益性分析を計画した。

【0201】

試験外のデータにより、ATM変化を有する対象の利益が限定されることが示唆された後、ATM変化を有する対象の登録は、プロトコル修正3の実装により停止された。注目すべきことに、CDK12遺伝子変化は、本試験外のデータ（deBono, 2020）に基づくプロトコル修正4によりHRR遺伝子変化として再分類された。CDK12変化を有するその後の対象を、コホート1に前向きに無作為化した。修正4の前に、CDK12変化を有する対象をコホート2に登録した。

【0202】

FoundationOne CDX組織アッセイResolution HRD 血漿アッセイ、AmoyDx組織アッセイ、Invitae血液又は唾液アッセイを使用してHRR変化を試験した後、全ての対象に登録した。

【0203】

無作為化

コホート1及び2については、対象を、置換ブロックスキームを使用して、1:1の比で無作為化して、ニラパリブ+AAP又はプラセボ+AAPを投与した。対象を、以前のタキサン化学療法（はい対いいえ）、以前のAR標的療法（以前の新規抗アンドロゲン療法、例えばエンザルタミド、アパルタミド、ダロルタミド対以前の新規抗アンドロゲン療法なし）、及び以前のAAP使用（はい対いいえ）によって層別化した。更に、コホート1については、遺伝子突然変異群（BRCA1又はBRCA2対全ての他のHRR遺伝子変化）による層別化を行った。無作為化は、集中型双方向Web自動応答システム（IWRIS）を使用して、全ての研究施設で行った。

【0204】

コホート3は、非無作為化、非盲検であり、全ての対象が、ニラパリブ+AA、+プレドニゾンのFDC製剤を受けていた。

【0205】

治療持続期間／試験持続期間

試験は、バイオマーカー評価のみの事前スクリーニング期、スクリーニング期、治療期、及び二次評価項目の収集の経過観察期の4期からなる。

【0206】

対象は、連続的に毎日治療を受けた。治療サイクルは28日間として定義される。イメージング（胸部、腹部、及び骨盤のイメージングを含むテクネチウム骨スキャン及びCT／MRI）を、スクリーニング、サイクル3の1日目、サイクル5の1日目、サイクル7の1日目、及びその後は12週間ごとに行った。全ての対象を、事前スクリーニング、スクリーニング及び治療期の間、並びにいずれかの試験治療の最後の投与後30日間まで安全性についてモニターした。治療は、明確な臨床的進行、許容できない毒性、死亡、又は試験のスポンサー終了まで継続した。試験は、試験に参加した最後の対象についての最後の試験評価で完了したと見なした。

【0207】

試験薬情報

全ての試験治療は、スポンサーによって直接提供された。

【0208】

10

20

30

40

50

コホート1及び2については、ニラパリブを経口投与用の100mgカプセルとして提供した。ニラパリブのプラセボを錠剤製剤として提供し、試験の盲検性を維持するためにサイズ、色、及び形状を一致させた。AAは経口投与用の250mg錠剤として提供され、プレドニゾンは経口投与用の5mg錠剤として提供された。

【0209】

コホート3については、ニラパリブ／AA FDCを、錠剤あたり100mgのニラパリブ／500mgのAAを含有する通常強度の錠剤として提供した。プレドニゾンは経口投与用の5mg錠剤として提供された。錠剤あたり50mg／500mgのニラパリブ／AAを含有する低強度（LS）FDC錠剤もまた、ニラパリブの用量変更が必要な場合に入手可能であった。毒性のために薬物のうちの1つを中止する必要がある対象については、単一用量のニラパリブは100mgカプセルとして入手可能であり、AAは250mg錠剤として利用可能であり、両方とも経口投与用であった。

【0210】

用量及び投与

コホート1及び2の対象を1：1の比で無作為化して、200mgのニラパリブ、1,000mgのAA、及び10mgのプレドニゾン（nira+AAP）、並びに／又は対応するプラセボ、1,000mgのAA、及び10mgのプレドニゾン（PBO+AAP）のいずれかを毎日投与した。コホート3の対象は、200mgのニラパリブ／1,000mgのAAP（以下、FDCと呼ぶ）及び10mgのプレドニゾン（FDC+P）を毎日投与した。

【0211】

試験治療は、投与前の少なくとも2時間及び投与後の少なくとも1時間、食物を摂取せずに、空腹時に朝に行うものとした。試験治療は、水と共に完全に嚥下した。1日2回服用するプレドニゾンを除いて、試験治療と一緒に投与した。対象が通常の時間に試験治療（複数可）を服用することを忘れた場合、忘れた用量（複数可）は、同じ日内に思い出した場合にのみ交換することとした。

【0212】

以前に外科的去勢を受けていない患者に対するGnRHaによるバックグラウンド治療は、テストステロンの去勢濃度（ $\leq 50 \text{ ng/dL}$ ）を維持するために必須であった。GnRHaの選択は試験責任医師の裁量であった。用量及び投与スケジュール（中断なし）は、使用されたGnRHa剤についての処方情報と一致するものとし、テストステロンの去勢濃度を維持することが臨床的に示された場合にのみ調整した。

【0213】

禁止される併用薬剤

以下の薬剤／療法を、試験中に禁止した。

- ・試験治療以外の試験薬
- ・他の抗癌療法
- ・アンドロゲン系を標的とする他の薬剤（例えば、エンザルタミド及びアパルタミドなどの抗アンドロゲン、又はケトコナゾールなどのCYP17阻害剤）
- ・テストステロン
- ・腫瘍進行のために放射線療法。対象は、スポンサーとの議論の後に、選択された場合において緩和的放射線療法を受けていてもよい。
- ・化学療法
- ・免疫療法
- ・ジェチルスチルベストロール又は類似のエストロゲン受容体アゴニスト
- ・ザクロ及びザクロジュース
- ・スピロノラクトン
- ・ラジウム-223、ストロンチウム、又はサマリウムなどの放射性医薬品
- ・CYP3A4の強力な誘導物質（例えば、リファンピン）

【0214】

禁止される併用薬剤

ニラパリブ／A A Pの薬物相互作用の可能性に基づいて、以下の薬物の使用を制限した：

・CYP2D6の基質：A Aを、CYP2D6によって活性化又は代謝される医薬品と共に、特に狭い治療指数を有する医薬品と共に投与する場合、注意を促した。CYP2D6によって代謝された狭い治療指数を有する医薬品の用量減少を考慮した。

・CYP2C8の基質：健康な対象におけるCYP2C8薬物－薬物相互作用試験では、ピオグリタゾンを単一用量の1,000mgのA Aと共に投与した場合、ピオグリタゾンのAUCが46%増加した。A Aを、主にCYP2C8によって排除される薬物と組み合わせた場合、臨床的に有意な曝露の増加は実証されなかったが、A Aと同時に使用した場合、対象は、狭い治療指数を有するCYP2C8基質に関連する毒性の徴候についてモニターするものとした。

10

【0215】

組み入れ基準

対象は、以下の重要な組み入れ基準を満たすことが必要とされた。

1. 以下のようなHRR遺伝子変化状態（HRR遺伝子変化についてのスポンサーの必要とされるアッセイ又は局所試験によって同定される）を有した：

a. コホート1：HRR遺伝子変化について陽性

b. コホート2：HRR遺伝子変化について陽性でない（すなわち、HRR遺伝子変化がない）

20

c. コホート3：HRR遺伝子変化について陽性

2. CT又はMRIでの陽性骨スキャン又は転移性病変によって実証された転移性疾患を有していた。

3. PSA進行又はX線検査的進行によって証明されるように、GnRHa又は両側精巣摘除においてテストステロン $\leq 50\text{ ng/dL}$ の去勢レベルの状態で転移性前立腺癌を有していた。

4. 外科的に去勢されない場合、試験の間、GnRHaを継続することが可能である。

5. 0又は1のECOGパフォーマンススコアグレードを有した。

6. BPI-SF質問#3で3以下のスコアを有した（最後の24時間で最悪疼痛）。

7. スクリーニング時の臨床検査値：

a. ANC $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ 。

b. 少なくとも30日間の輸血とは無関係に、ヘモグロビン $\geq 9.0\text{ g/dL}$ 。

c. 血小板数 $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ 。

30

【0216】

除外基準

対象は、予備試験時に、以下の重要な除外基準のいずれかを満たすと判定された場合、試験に組み入れられなかった：

1. PARP阻害剤による以前の治療。

2. mCRPC状況において全身療法（すなわち、エンザルタミド、アパルタミド、又はダロルタミドなどの新規な第2世代のAR標的療法；タキサンベースの化学療法、又は無作為化前の4ヶ月を超えるA A P）、又はmCRPC状況外でA A Pを受けた。

40

3. mCRPCの治療のための無作為化の前に2～4ヶ月のA A Pを受けた対象は、スクリーニング中にPSA（PCWG3による）による進行の証拠を有していなかったはずである。これらの潜在的な対象は、事前スクリーニング及びスクリーニング中に2つのPSA値を有することが必要であった。第2のPSA値は無作為化の2週間以内であるべきであり、PSA上昇はフレアによるものと考えられ、治験責任医師は、X線検査的進行がないことを確認するべきである。

4. 制御されない高血圧（持続性収縮期血圧（BP） $\geq 160\text{ mmHg}$ 又は拡張期BP $\geq 100\text{ mmHg}$ ）が存在した。高血圧の病歴を有する対象は、BPが抗高血圧治療によってこれらの限界内に制御された場合に許可された。

50

5. 無作為化前28日以内に以下を有した対象：

- a. 輸血（血小板又は赤血球）。
- b. 造血成長因子。
- c. 前立腺癌用の治験薬。
- d. 大手術（大手術を構成するものに関してはスポンサーに相談するべきである）。
- e. 放射線治療

【0217】

試料サイズの決定

コホート1：約220件のrPFS事象を観察し、HRを0.65と仮定して、両側有意水準0.05で差を検出するための87%の検出力を提供するために、mCRPC及びHRR遺伝子変化を有する約400人の対象を、1：1に無作為化して、nira+AAP又はPBO+AAPを投与した。対象の約50%は、BRCA1又はBRCA2（BRCA）変化を有して、BRCAサブグループにおいて約102件のrPFS事象を生じさせ、両側有意水準0.05でHRを0.50と仮定して、差を検出するための93%の検出力を提供した。

10

【0218】

コホート2：無益性が満たされなかった場合、mCRPCを有し、HRR遺伝子変化を有さない約600人の対象を、1：1に無作為化して、nira+AAP又はPBO+AAPを投与することとした。このコホートについての事前に計画された無益性分析を、登録された247人の対象で行った（CDK12変化を有する14人の対象は、無益性分析から除外した）。無益性が満たされた場合、コホート2への登録を停止した。対象は、盲検化されておらず（CDK12変化を有する14人の対象を除く）、利益及びリスク評価に基づく治験責任医師の裁量により、nira+AAP、ニラパリブ（毒性のためにAAPが中止された場合）を継続するか、又はnira+AAPを中止してAAPのみを投与するかのいずれかの機会を与えられた。

20

【0219】

コホート3：HRR遺伝子変化を有する約100人の対象（約半分がBRCA変化を有する）をコホート3に登録することとした。

【0220】

コホート2の無益性分析

コホート2についての事前に計画された無益性分析は、247人の対象が登録され、113件の複合進行事象（PSA進行又はX線検査的進行又は死亡のいずれかの最初）が観察された（40件のrPFS事象及び73件のPSA事象）2020年8月13日に行われた。複合進行評価項目についてHR=1.087、95%CI（0.751、1.571）で、HR>1の無益性についての予め指定された基準が満たされ、このコホートについて無益性が宣言された。無益性分析の時点で、PSA進行までの時間分析（83件のPSA事象、HR=1.032、95%CI（0.671、1.588））及びrPFS分析も実施した（65件のrPFS事象、HR=1.027、95%CI（0.631、1.671））。独立データモニタリング委員会（IDMC）は、「この対象コホートに対する治療／登録を中断してもよい」と推奨した。スポンサー委員会は、IDMCの推奨を受け入れ、登録を停止し、コホートを非盲検とした。CDK12変異を有するコホート2の対象は、無益性分析から除外され、盲検のままであった。これらの対象は、修正3の一部としてコホート1に前向きに無作為化された対象と共に、感度分析に含められるものとした。盲検化されなかった対象には、ニラパリブを継続するか、又はAAP単独で継続するかの選択肢を与えた。対象の安全性を追跡し続けた。

30

40

【0221】

一次評価項目の統計的試験戦略

試験の一次評価項目であるrPFSは、無作為化の日から盲検独立中央判定（BICR）によって評価されるX線検査的進行の最初の日又は何らかの原因による死亡のいずれか早い方までの時間間隔として定義される。BICRは、胸部、腹部、及び骨盤のCT又は

50

M R I スキャン、並びに全身骨スキャン (^{99m}Tc) を使用して評価した。コホート 2 が無益性を満たしたことを考慮すると、全体的な統計的アプローチは、コホート 1 の全 α が 0.05 である r P F S の一次評価項目を試験することとした。コホート 1 内で、r P F S は、最初に $\alpha = 0.05$ (両側) でコホート 1 の B R C A サブグループにおいて試験した。結果が統計的に有意であった場合、完全コホート 1 の r P F S は、予め定義された試験階層に基づいて $\alpha = 0.05$ (両側) で試験することとした。コホート 1 における非 B R C A サブグループについての r P F S の分析は、S A P において事前に計画されたが、この分析へのアルファ割り当てを伴う正式な統計的検定手順は実施されなかった。

【0222】

二次評価項目の中間解析

2つの中間解析 (I A) 及び 1つの最終解析を、グループ逐次デザイン法により主要な二次的評価項目について計画した：コホート 1 の全生存率 (O S)、開始の必要性としても定義される症候性進行までの時間 (T S P)：骨格症状に対する E B R T、腫瘍関連整形外科的介入、他の癌関連手順 (例えば：腎瘻造設挿入、膀胱カテーテル挿入、E B R T、又は骨格以外の腫瘍症状に対する手術)、癌疼痛のための又は癌関連病的事象 (例えば：骨折、症候性及び／又は病的、脊髄圧迫、尿路閉塞事象) を有するための新しい全身抗癌療法及び細胞毒性化学療法までの時間。コホート 1 における r P F S の結果が統計的に有意であった場合、3つの二次的評価項目を同時に試験して、グループ逐次デザイン法によるアルファ再利用を可能にすることとした。

【0223】

主目的：

- ・ A A P 及びプラセボと比較した、ニラパリブ及び A A P の有効性を評価するため

【0224】

副次的目的：

- ・ A A P 及びプラセボと比較した、ニラパリブ及び A A P の臨床的利益を評価するため
- ・ プラセボと共に A A P と比較して、A A P と共に投与された場合の、ニラパリブの安全性プロファイルを特徴付けるため

【0225】

分析方法

生存分布の K a p l a n - M e i e r 推定値を使用して事象までの時間評価項目の推定値を得て、層別化 C o x モデルを使用して、関連する 95% 信頼区間と共に H R を得た。これらの他の有効性評価項目の試験は、層別ログランク検定に基づいた。

【0226】

O R R 及び P S A 奏効率を、治療群による記述統計 (カウント及びパーセンテージ) によって要約した。相対リスクを、対応する両側 95% C I と共に報告する。カイ二乗検定を用いることにより、2つの治療群を比較した。細胞の一部において予測されるカウントが 5 未満である場合、フィッシャーの正確確率検定を使用することもある。

【0227】

最重要結果概要

人口統計

コホート 1 では、H R R 遺伝子変化を有する 423 人の対象を無作為化し (212 人の対象をニラパリブ + A A P 群に、211 人の対象をプラセボ + A A P 群に)、それらのうち 225 人の対象 (ニラパリブ + A A P 群の 113 人の対象、プラセボ + A A P 群の 112 人の対象) が B R C A サブグループを構成した。

【0228】

E C O G スコア 1 が、プラセボ + A A P 群における 30.8% と比較して、ニラパリブ + A A P アームにおいて 38.7% であったことを除いて、対象の人口統計及びベースラインの疾患特徴は、2つの群の間で概して均衡がとれていた。無作為化 H R R コホート集団は、69 歳の中央値を有し、ニラパリブ + A A P の 29.7% 及びプラセボ + A A P の 23.2% は、75 歳以上であった。試験登録時に、ニラパリブ + A A P の 86.3% 及

10

20

30

40

50

びプラセボ+AAPの80.6%が骨転移を有し、ニラパリブ+AAPの24.1%及びプラセボ+AAPの18.5%が内臓疾患を有していた。ほとんどの対象(95.7%)は、以前にホルモン療法を受けており、ニラパリブ+AAPアームの23.6%及びプラセボ+AAPアームの22.7%は、以前にAAPを受けており、これは、無作為化の前に進行なしで4ヶ月まで許容された。

【0229】

2021年10月8日の臨床カットオフ(CCO)では、コホート1の全対象の経過観察の中央値は18.6ヶ月であった。ニラパリブ+AAP群の対象は、プラセボ+AAP群の治療の中央値12.1ヶ月に対して、治療の中央値13.8ヶ月を受けた。ニラパリブ群の対象の45.8%及びプラセボ群の対象の58.3%が治療を中止し、治療中止の最も一般的な理由は進行性疾患であった(ニラパリブ+AAP群の対象の34.0%及びプラセボ+AAP群の対象の51.2%)。

10

【0230】

有効性

一次評価項目：中央判定によるrPFS

一次評価項目は、盲検独立中央判定(BICR)によって評価されたrPFSであり、最初にBRCAサブグループで分析され、次いで、SAPで事前定義された試験手順に基づいてコホート1で全てのHRRと一緒に分析した。

【0231】

BRCAサブグループでは、ニラパリブ+AAP群において、rPFSの統計的に有意及び臨床的に意味のある改善が観察され、プラセボ+AAP群と比較して、X線検査的進行又は死亡のリスクが47%減少した(HR=0.533; 95%CI: [0.361, 0.789]、両側p=0.0014)。rPFS中央値は、ニラパリブ+AAP群では16.6ヶ月であり、プラセボ+AAP群では10.9ヶ月であった。

20

【0232】

次いで、コホート1(全HRR)のrPFSを試験し、プラセボ+AAP群と比較して、ニラパリブ+AAP群では、X線検査的進行又は死亡のリスクが27.1%減少した統計的に有意な改善が実証された(HR=0.729; 95%CI: [0.556, 0.956]、両側p=0.0217)。rPFS中央値は、ニラパリブ+AAP群では16.5ヶ月であり、プラセボ+AAP群では13.7ヶ月であった。rPFSについての事前に指定されたサブグループ分析結果は、全体的な結果と概して一致した。

30

【0233】

図1は、コホート1(全HRR)についての中央判定によるrPFSのカプラン・マイヤープロットを示す。

【0234】

【表16】

表13：中央判定分析結果によるrPFS：コホート1(全HRR)についての層別分析

rPFS分析 (コホート1)	プラセボ+AAP (N=211) 中央値(月数)	ニラパリブ+AAP (N=212) 中央値(月数)	HR(95%CI) (層別化Coxモデル)	P値(層別化ログランク 検定)
中央判定による	13.7	16.5	0.729(0.556、 0.956)	0.0217

40

【0235】

図2は、中央判定(BRCAサブグループ)によるrPFSのカプラン・マイヤープロットを示す

【0236】

50

【表 1 7】

表 1 4：中央判定分析結果による r P F S：層別分析（B R C A サブグループ）

rPFS分析(BRCA サブグループ)	プラセボ+AAP (N=112) 中央値(月数)	ニラパリブ+AAP (N=113) 中央値(月数)	HR(95%CI)(層別 化Coxモデル)	P値(層別化ログラン ク検定)
中央判定による	10.9	16.6	0.533(0.361、 0.789)	0.0014

【0 2 3 7】

図 3 は、ベースライン臨床疾患特徴によって定義されたサブグループについての中央判定による X 線検査的無増悪生存期間のフォレストプロットを示し、コホート 1 全 H R R 無作為化解析セット（試験 6 4 0 9 1 7 4 2 P C R 3 0 0 1）

10

【0 2 3 8】

キー：A A P = 酢酸アビラテロン + プレドニゾン。

【0 2 3 9】

注：遺伝子突然変異カテゴリは、遺伝子変化による I W R S 層別化に関する。ハザード比は、非層別化 C o x 比例ハザードモデルを用いて得られた。

【0 2 4 0】

治験責任医師による r P F S に対する感度分析

治験責任医師が決定した r P F S を用いた感度分析を、B R C A サブグループ及びコホート 1 の両方の r P F S について行った。これらの分析から、B I C R による r P F S の一次分析と一致した結果が示された。

20

【0 2 4 1】

B R C A サブグループについて、治験責任医師によって評価された r P F S は、0.499 の H R、95% C I (0.334、0.748) 及び p 値 = 0.0006 を示し、中央値は、ニラパリブ + A A P 群では 19.3 ヶ月及びプラセボ + A A P 群では 12.4 ヶ月であった。コホート 1（全 H R R）では、治験責任医師による r P F S は、0.644 の H R、95% C I (0.486、0.855) 及び 0.0022 の対応する p 値を有し、中央値は、ニラパリブ + A A P 群では 19.0 ヶ月、プラセボ + A A P 群では 13.9 ヶ月であった。

30

【0 2 4 2】

選択された遺伝子変化を評価する中央判定による r P F S の感度分析：

遺伝子変化にわたるニラパリブ + A A P に対する応答の一貫性を評価するために、コホート 1（全 H R R）対象の r P F S に対する A T M 変化の影響を、A T M 変化を除く全 H R R を有する対象の予め指定された分析において評価し、r P F S については 0.663 の H R、95% C I (0.489、0.900)、名目 p = 0.0079 を示し、プラセボ + A A P 群での 11.2 ヶ月と比較して、ニラパリブ + A A P 群では 16.5 ヶ月の中央値を有した。

【0 2 4 3】

別の事前に指定された分析においてコホート 1（全 H R R）から A T M 及び C D K 1 2 の両方の変化を除外すると、0.640 の H R、95% C I (0.469、0.872) が示された。

40

【0 2 4 4】

非 B R C A H R R サブグループはまた、予め指定されたサブグループ分析に基づいて評価され、r P F S について 0.986 の H R、95% C I (0.675、1.442)、名目 p = 0.9437 を有することが見出され、r P F S 中央値は、ニラパリブ + A A P 群では 14.8 ヶ月、プラセボ + A A P 群では 16.4 ヶ月であった。

【0 2 4 5】

全体として、全 H R R の r P F S において臨床的利益が観察されたが、A T M 及び C D K 1 2 変化、P A R P i の活性が確立されていない遺伝子を除去すると、残りの非 B C R

50

A 遺伝子の有利さが観察され、コホート 1 の残りについて HR の改善につながった。単一突然変異及び同時発生突然変異、並びに他の遺伝子変化（例えば、p 53）の影響を完全に理解するための更なる分析が正当化される。

【0246】

【表18】

表 15：中央判定コホート 1（HRR サブグループ）による rPFS

rPFS分析N(事象の数)	プラセボ+AAP 中央値(月数)	ニラパリブ+AAP 中央値(月数)	HR(95%CI)	P値(ログランク検定)
全てのHRR 423(217)	13.7	16.5	0.729 (0.556, 0.956)	0.0217
全てのHRR-ATM 変化 338(170)	11.2	16.5	0.663 (0.489, 0.900)	0.0079**
全てのHRR-ATM /CDK12変化 322(165)	11.2	16.5	0.640 (0.469, 0.872)	0.0044**
BRCAサブグループ 225(109)	10.9	16.6	0.533(0.361, 0.789)	0.0014

10

** 非層別ログランク検定からの名目 p 値

【0247】

中間分析 2（IA2）での BICR による一次有効性評価項目 rPFS の更新（臨床カットオフ CCO 日：2022 年 6 月 17 日）

20

【0248】

統計的有意性は、一次分析で BRCA サブグループ及び全 HRR（コホート 1）集団の両方について rPFS について宣言されたので、二次評価項目 IA2 の時点から本明細書に提示される更新された rPFS データは、正式に統計的に試験されなかった。

【0249】

一次分析後に更に 8.2 ヶ月経過観察すると、全 HRR 集団及び BRCA サブグループの両方の rPFS は、PBO+AAP 群と比較して、ニラパリブ+AAP 群において一貫した臨床的に意味のある改善を示した。特に、BRCA サブグループでは、rPFS 推定値の中央値は、追加の経過観察でより安定し、BRCA サブグループにおけるニラパリブ+AAP 治療対象について rPFS 中央値が 8.6 ヶ月改善し、標準治療（SOC）AAP 療法では不十分である対象のこのサブグループにおけるニラパリブ+AAP の利益が更に強調された（表 16 参照）。

30

【0250】

【表19】

表 16：一次評価項目結果：コホート 1 についての rPFS

rPFS分析N (事象の数)	プラセボ+AAP 中央値(月数)	ニラパリブ+AAP 中央値(月数)	HR(95%CI)	P値(ログランク検定)
全てのHRR 423(217)	13.7	16.5	0.729 (0.556, 0.956)	0.0217#
全てのHRR IA2で更新 423(264)	13.7	16.7	0.760 (0.595, 0.972)	0.0280*
BRCA 一次分析 225(109)	10.9	16.6	0.533 (0.361, 0.789)	0.0014#
BRCA IA2で更新 225(135)	10.9	19.5	0.553 (0.3921, 0.782)	0.0007*

40

* 名目 p 値

統計的に有意

50

【0251】

B R C A サブグループ内であっても、特に同時に起こる変化を有する患者における不均一性に注目して、同時に起こる変化を有する対象を除外して更なる分析を行った。B R C A 1 又は B R C A 2 のみにおいて遺伝子変化を有し、同時に起こる遺伝子変化を含まない対象では、より堅牢で臨床的に意味のある改善が r P F S において実証され、H R = 0 . 4 6 5 (9 5 % C I : 0 . 3 2 0 , 0 . 6 7 4) 、名目 p 値 = < 0 . 0 0 0 1 であった (表 2 4 参照) 。治験責任医師によって評価された r P F S を評価する事前に計画された感度分析もまた、全 H R R についてニラパリブ + A A P による治療の利益を示し続け、ニラパリブ + A A P 治療対象の生存期間中央値が、P B O + A A P 治療対象の生存期間中央値の 2 倍を超えた B R C A サブグループにおいて、特定の利益が再び観察された。

10

【0252】

副次的有効性エンドポイント

全ての二次評価項目を、コホート 1 の全体 (全 H R R) について正式に試験した。この分析での事象の数が少ないと予想されたため、B R C A サブグループにおける二次評価項目について正式な統計的検定は計画されていなかったが、最終的に全てのサブグループについて感度分析を行った。

【0253】

二次評価項目のこの第 1 の中間分析は、有意性について非常に保存的な境界 (T S P 及び T C C について 0 . 0 0 0 1 で、O S について 0 . 0 0 0 5) を使用して、最終分析に必要とされる予測事象数の半分未満で行った。

20

【0254】

二次評価項目のいずれも中間分析 1 (I A 1) で統計的有意性に達しなかったため、全ての二次評価項目を、2 0 2 2 年 6 月 1 7 日の C C O で I A 2 でコホート 1 の全体 (全 H R R) について正式に試験した。

【0255】

細胞毒性化学療法までの期間 (T C C)

コホート 1 (全 H R R) では、ニラパリブ + A A P による治療は、細胞毒性化学療法までの時間を延長し、H R = 0 . 5 8 8 、9 5 % C I (0 . 3 8 9 、0 . 8 8 9) 、p 値 0 . 0 1 0 8 であった。この最初の中間分析での T C C の有意性の境界は 0 . 0 0 0 1 であったが、T C C の改善は早期に見られ、K M 曲線の分離を維持し、ニラパリブ + A A P による治療の T C C 中央値には達しなかったが、プラセボ + A A P 治療対象の中央値は 2 6 . 0 ヶ月であった。

30

【0256】

T C C の改善は遺伝子変化にわたって一貫しており、B R C A サブグループは 0 . 5 7 8 の H R 、9 5 % C I : (0 . 3 3 2 、1 . 0 0 6) を示した。

【0257】

A T M 変化を除く全 H R R を有する対象の事前に指定された分析から、T C C について 0 . 7 2 8 の H R 、9 5 % C I (0 . 4 6 8 、1 . 1 3 3) を示し、ニラパリブ + A A P が有利であった。

【0258】

全 H R R を有するが、A T M 及び C D K 1 2 の両方の変化を除外した対象の別の事前に指定された分析では、T C C について 0 . 6 7 8 の H R 、9 5 % C I (0 . 4 3 3 、1 . 0 6 4) を示し、ニラパリブ + A A P に有利であった。

40

【0259】

非 B R C A サブグループでは、T C C は同様に、0 . 6 0 1 の H R 、9 5 % C I : (0 . 3 2 4 、1 . 1 1 6) を示し、A T M 及び C D K 1 2 変化を含めても、全ての H R R 変化にわたる T C C の改善の一貫性を示した。

【0260】

コホート 1 (全 H R R) についての細胞毒性化学療法の開始までの時間の Kaplan ・ M e i e r プロットを示す図 4 を参照されたい。

50

【0261】

【表20】

表17：二次評価項目結果：TCC（HRRサブグループ）

TCC分析N (事象の数)	プラセボ+AAP 中央値(月数)	ニラパリブ+AAP 中央値(月数)	HR(95%CI)	P値(ログランク検定)
全てのHRR 423(97)	26.0	NE	0.588 (0.389, 0.889)	0.0108
全てのHRR-ATM 変化 338(80)	26.0	NE	0.728 (0.468, 1.133)	0.1582**
全てのHRR-ATM /CDK12変化 322(78)	26.0	NE	0.678 (0.433, 1.064)	0.0888**
BRCAサブグループ 225(55)	26.0	NE	0.578 (0.332, 1.006)	0.0495*

10

* 名目 p 値

** 非層別ログランク検定からの名目 p 値

【0262】

中間分析2（IA2）では、コホート1（全HRR）において、ニラパリブ+AAPによる治療は、細胞毒性化学療法までの時間を延長し、HR=0.666、95%CI（0.471、0.942）、及びp値0.0206であった。p値は統計学的有意性に近づき、IA2有効性境界は $p \leq 0.0183$ であり、 α はTSPから再利用された。図11は、このIA2のコホート1についてのTCC（それぞれ全HRR及びBRCA）のカプラン・マイヤープロットを示す。TCCの臨床的に意味のある改善がBRCAサブグループにおいて見られ、0.558のHR、95%CI：（0.346、0.900）、名目 $p = 0.0152$ を示し、KM曲線において明確で広範な分離を有した（表18参照）。

20

【0263】

【表21】

表18：二次評価項目結果：コホート1のTCC

TCC分析N (事象の数)	プラセボ+AAP 中央値(月数)	ニラパリブ+AAP 中央値(月数)	HR(95%CI)	P値(ログランク検定)
全てのHRR IA1 423(97)	26.0	NE	0.588 (0.389, 0.889)	0.0108
全てのHRR IA2 423(134)	NE	NE	0.666 (0.471, 0.942)	0.0206
BRCA IA1 225(55)	26.0	NE	0.578 (0.332, 1.006)	0.0495*
BRCA IA2 225(72)	27.3	NE	0.558 (0.346, 0.900)	0.0152*

30

* 名目 p 値

【0264】

症候性進行までの時間（TSP）

TSPのコホート1（全HRR）についても改善が見られ、症候性進行までの時間が延長され、HR=0.686であり、95%CI：（0.474、0.993）、p値は0.0444であった。この最初の中間分析でのTSPの有意性の境界も0.0001であった。TCCと同様に、KM曲線の分離は早期に見られ、維持された。いずれの治療アームにおいても中央値に達しなかった。

40

【0265】

TSPの改善はまた、遺伝子変化にわたって一貫しており、BRCAサブグループは、HR 0.683 95%CI：（0.420、1.111）を示した。

50

【0266】

A T M変化を除く全てのH R Rを有する対象の予め指定された分析は、T S Pについて0.687のH R、95% C I (0.462、1.021)を示した。

【0267】

全てのH R R変化を有するが、A T M及びC D K 1 2変化の両方を除外した対象の別の事前に指定された分析では、T S Pについて0.720のH R、95% C I (0.480、1.080)を示し、ニラパリブ+ A A Pに有利であった。

【0268】

非B R C Aサブグループも同様に、0.690のH R 95% C I : (0.391, 1.218)を示し、T S Pが全てのH R R変化にわたって一貫して改善されたことを示唆している。

【0269】

図5は、コホート1 (全H R R) についての症候性進行までの時間の Kaplan・マイヤープロットを示す。

【0270】

【表22】

表19：二次評価項目結果：T S P (H R Rサブグループ)

TSP分析N (事象の数)	プラセボ+AAP 中央値(月数)	ニラパリブ+AAP 中央値(月数)	HR(95%CI)	P値(ログランク検定)
全てのHRR 423(116)	NE	NE	0.686 (0.474、0.993)	0.0444
全てのHRR-ATM 変化 338(100)	24.2	NE	0.687 (0.462、1.021)	0.0615**
全てのHRR-ATM /CDK12変化 322(95)	NE	NE	0.720 (0.480、1.080)	0.1107**
BRCAサブグループ 225(67)	19.8	NE	0.683 (0.420、1.111)	0.1224*

* 名目 p 値

** 非層別ログランク検定からの名目 p 値

【0271】

I A 2では、T S Pの統計的に有意な延長がコホート1 (全H R R) において観察され、H R = 0.596 95% C I : (0.422, 0.841)、両側 p 値 = 0.0029であり、これは、このI A 2におけるT S Pについての0.012の事前に指定された有意性境界を超えた。K M曲線の分離は早期に見られ、経時的に拡大し、T S P中央値は、ニラパリブ+ A A P群ではまだ達せず、P B O + A A P治療対象では30.6ヶ月の中央値であった(図10参照)。

【0272】

全H R R群で観察されたものと一致するT S Pの強力な改善が、B R C Aサブグループで見られ、0.544のH R、95% C I : (0.347, 0.853)、名目 p = 0.0071が観察された。再度、K M曲線は早期に分離し、経時的に拡大した(表20参照)。

【0273】

10

20

30

40

50

【表 2 3】

表 2 0 : 二次評価項目結果 : コホート 1 についての I A 2 での T S P

TSP分析N (事象の数)	プラセボ+AAP 中央値(月数)	ニラパリブ+AAP 中央値(月数)	HR(95%CI)	P値(ログランク検定)
全てのHRR IA1 423(116)	NE	NE	0.686 (0.474、0.993)	0.0444
全てのHRR IA2 423(137)	30.6	NE	0.596 (0.422、0.841)	0.0029#
BRCA IA1 225(67)	19.8	NE	0.683 (0.420、1.111)	0.1224*
BRCA IA2 225(82)	23.6	NE	0.544 (0.347、0.853)	0.0071*

10

* 名目 p 値

統計的に有意

【0 2 7 4】

全生存 (OS)

OS に対する有害な効果は、この最初の中間分析では、ニラパリブ+AAPでの治療を有するコホート1において観察されず、約46.3%の死亡(ニラパリブ+AAPでは55件の事象及びプラセボ+AAPでは59件の事象)が最終OS分析に必要とされ、HR = 0.938、95%CI (0.648、1.358)、p = 0.7333であった。この最初の中間分析におけるOSの有意性の境界は、0.0005であった。いずれの治療群についても中央値に達しなかった。注目すべきことに、プラセボ+AAP群の16%がPARPiを受けたことと比較して、後続の療法を受けたニラパリブ+AAP対象の2%がPARPiを受けた。

20

【0 2 7 5】

ATM変化を除く全てのHRRを有する対象の予め指定された分析では、OSについて0.910のHR、95%CI (0.608、1.362)を示した。

【0 2 7 6】

全てのHRR変化を有するが、ATM及びCDK12変化の両方を除外した対象の別の予め指定された分析では、OSについて0.883のHR、95%CI (0.586、1.330)を示し、ニラパリブ+AAPに有利であった。

30

【0 2 7 7】

非BRCAサブグループについてのOS分析では、0.917のHR、95%CI (0.547、1.536)及び名目p = 0.7407を示した。

【0 2 7 8】

OSの更なる経過観察及び更なる分析は、個々の遺伝子及び同時に発生する突然変異に関して、その後の治療の影響を完全に理解するために正当化される。

【0 2 7 9】

図6 : コホート1 (全HRR) の全生存率のカプラン・マイヤープロット。

40

【0 2 8 0】

【表 2 4】

表 2 1：二次評価項目結果：OS（HRRサブグループ）

OS分析 N(事象の数)	プラセボ+AAP 中央値(月数)	ニラパリブ+AAP 中央値(月数)	HR(95%CI)	P値(ログランク検定)
全てのHRR 423(114)	NE	NE	0.938 (0.648, 1.358)	0.7333
全てのHRR-ATM 変化 338(95)	24.7	NE	0.910 (0.608, 1.362)	0.6456**
全てのHRR-ATM /CDK12変化 322(92)	24.7	NE	0.883 (0.586, 1.330)	0.5504**
BRCAサブグループ 225(56)	NE	NE	0.961 (0.565, 1.633)	0.8819*

10

* 名目 p 値

** 非層別ログランク検定からの名目 p 値

【0281】

全HRRの全生存期間（OS）

IA2では、OSの経過観察期間中央値は、IA1での18.6ヶ月に対して26.8ヶ月であった。IA2では、コホート1は、HR=1.010、95%CIを有した（0.751, 1.357）、p=0.9480（IA1：HR=0.938、95%CI（0.648, 1.358）、p=0.7333）（コホート1（全HRR）についての全生存率のカプラン・マイヤープロットを有する図12を参照されたい）。ニラパリブ+AAPでの治療のOS中央値は、95%CI（24.87、NE）で29.3ヶ月であり、PBO+AAP治療対象の中央値は、95%CI（27.7、NE）で32.2ヶ月であったが、これらの中央値は依然として不安定であると考えられ、高度の打ち切りを考慮するとデータは未成熟であり、OSデータの更なる成熟が全HRR集団において必要とされたことを示唆する。

20

【0282】

BRCAの全生存期間

IA2では、OSの経過観察期間中央値は、BRCAサブグループにおいて24.8ヶ月であった。OSの改善が、BRCA変化を有する対象において観察され、HR=0.881、95%CI（0.582, 1.335）であった（IA1：HR=0.961；95%CI：0.565, 1.633）（コホート1（BRCA）についての全生存率のカプラン・マイヤープロットを有する図13を参照されたい）。ニラパリブ+AAPでの治療のOS中央値は、95%CI（27.7、NE）で29.27ヶ月であり、PBO+AAP治療対象の中央値は、95%CI（23.8、32.95）で28.6ヶ月であった。更に、IA2では多数の打ち切り対象が依然として存在したので、データは未熟なままである。

30

【0283】

BRCA単一遺伝子変化を有する対象は、OSの改善に向かう傾向を示し〔HR=0.786（95%CI：0.505, 1.225）〕、名目p=0.2868であった（コホート1（BRCA単一遺伝子）についての全生存期間のカプラン・マイヤープロットを有する図14を参照されたい）。

40

【0284】

安全性

仮説されるように、プラセボ+AAPよりも高い割合の有害事象が、ニラパリブ+AAPで見られ、これらの差は、ニラパリブに関連することが知られている血液学的有害事象によって主に引き起こされた。プラセボ+AAPと比較して、ニラパリブ+AAPアームにおける最も一般的なTEAEは、貧血、高血圧、便秘、疲労、悪心、及び血小板減少症であった。

50

【0285】

コホート3の結果

コホート3は、コホート1及び2の登録を完了した後に登録され、HRR遺伝子変化を有する（約50%がBRCA遺伝子変化を有する）95人の対象からなり、全員が非盲検FDC錠剤（ニラパリブ+酢酸アピラテロン）+プレドニゾンを受けた。ATM遺伝子変化を有する対象は、プロトコル修正4に従ってコホート3に登録しなかった。コホート3は、FDC錠剤製剤による臨床経験を提供し、コホート3について正式な仮説は試験されなかった。

【0286】

ベースライン人口統計は、コホート1と一致した。FDCコホート集団の年齢の中央値は70.0歳であり、対象の23.2%が75歳以上であった。ほとんどの対象（86.2%）は骨転移を有し、13.8%は試験開始時に内臓疾患を有していた。コホート1におけるニラパリブ+AAPと比較して、治療下で発生した有害事象の同様のプロファイルがコホート3において観察されたが、一般的に、コホート3のFDCへの曝露が短いほど発生率が低かった。

【0287】

IA2の結論

全HRR群及びBRCA群の両方についての一次分析では、rPFSの一次評価項目は統計的に有意性に達した。IA2で更新されたrPFSデータは、追加の曝露及び追跡調査で利益が維持されることを示す。BRCA遺伝子変化を有する対象では、X線検査的進行又は死亡のリスクの45%減少（HR=0.553；95%CI：0.3921、0.782、名目p=0.0007）が観察され、これは、IA2のrPFS中央値の約8.5ヶ月の延長と関連しており、IA1よりもほぼ3ヶ月長い。注目すべきことに、BRCAサブグループの対照アームにおけるrPFS中央値は10.9ヶ月で安定したままであり、これらの対象がSOC治療で特に予後不良であることが強化された。しかしながら、ニラパリブ+AAPの組合せでは、rPFS中央値は19.5ヶ月に改善し、これは、選択されていないmCRPC患者集団におけるAAP単独の予測中央値（約16.5ヶ月）を超える。

【0288】

IA2では、統計的に有意で臨床的に意味のある改善が、全HRR集団におけるTSPに観察され（HR=0.596；95%CI：0.422，0.841、p=0.0029）、BRCA変化を有する対象における一貫した効果である（HR=0.544；95%（0，347.0／853）（名目p=0.0071）。臨床的に意味のある改善はまた、全てのHRR及びBRCA集団の両方についてそれぞれ、TCCでも観察された（全てのHRRでHR=0.666；95%CI：0.471、0.942、p=0.0206；BRCAではHR=0.558；95%CI：0.346，0.900、名目p=0.0152）。TSP及びTCC評価項目の両方についてのKM曲線における明確な分離は、早期に観察され、全HRR及びBRCA集団の両方についてのより長い経過観察によって強化された。これらの評価項目は両方とも、mCRPCにおいて十分に確立されており、患者の経験に影響を及ぼすことが知られている重大な症状、例えば、緩和的放射線若しくは外科的介入の必要性、又は化学療法に関連する病的状態などの発症に対する治療の影響を説明する、高度に患者に関連する評価項目である。

【0289】

全HRR集団の全生存期間における利益は、中間解析2では実証されなかった（HR=1.010；95%CI：0.751，1.357、p=0.9480）。しかしながら、予め指定された多変量解析（HR=0.815；95%CI：0.603，1.101）及びその後の治療の影響を評価する分析（IPCW分析HR=0.696；95%CI：0.492，0.986）は、全HRR集団における潜在的なOS利益を示唆する。

【0290】

OSの改善傾向がBRCAサブグループで観察され、HR=0.881、95%CI：

10

20

30

40

50

0.582, 1.335であった。ベースライン特性における不均衡を調整すると、予め指定された多変量解析は、BRCAサブグループにおいてHR=0.682 (95%CI: 0.445, 1.046)のOSにおける治療利益を示した。

【0291】

BRCA群内で、BRCA単一遺伝子変化を有する対象は、全ての一次及び二次評価項目において臨床的に意味のある強固な利益を経験し、rPFS、TCC、及びTSPについてのHRは全て0.5未満であり、95%信頼区間は全て1をはるかに除外し、ニラパリブ+AAPで治療した場合、全生存期間の改善に対する明確な傾向を有した(HR=0.786; 95%CI: 0.505, 1.225)。治療アーム間のBRCA1遺伝子変化を有する対象の登録の不均衡は、単一BRCA1突然変異を有する対象における有効性結果の解釈を制限する。不均一な群ではあるが、BRCAが同時に起こる変化を有する対象では利益は明らかではなかった。

【0292】

BRCA以外の遺伝子変化を有する対象の中で、遺伝子分析によって予め指定されたものは、PALB2及びCHEK2並びに機能的分類: HRR-ファンコニー経路(BRIP1、FANCA、及びPALB2)及びHRR関連(CHEK2及びHDAC2)における全ての一次及び二次評価項目にわたって明確な利益を強化する。これらの対象では、ニラパリブ+AAPの組合せは、満たされていない要求を満たすこともある。注目すべきことに、CDK12、ATM、及び非BRCAの同時に起こる変化を有する対象は、ニラパリブ+AAPによる治療から利益を受けなかった。

【0293】

更に、全HRRコホートにおいて、ニラパリブ+AAPによる治療では、HRQoLの有害性は観察されなかった。BRCA遺伝子変化を有する対象の中で、ニラパリブ+AAPによる治療は、BPI-SF最悪疼痛強度進行及び疼痛干渉進行までの時間の改善と関連していた。

【0294】

データ全体に基づいて、BRCA変化、特にBRCA2変化を有する対象は、他のHRR遺伝子変化の選択サブグループを有する対象と同様に、ニラパリブ+AAPによる治療から強い利益を得る。

【0295】

より長い曝露期間では、IA2でのニラパリブ+AAPの安全性プロファイルは、IA1と一致し、より長い曝露期間及び8.2ヶ月の追加の追跡調査に関連する新たな安全性シグナルはなかった。この組合せは、26.5%が75歳を超えた高齢者集団における高いベースライン疾患負荷にもかかわらず耐用性であった。ニラパリブ+AAPでの治療は、用量中断、低減、及び支持療法で管理可能であった。対象の大部分は、疾患進行まで治療を継続することができ、COVID-19が最も一般的な中止に至るAEであるPBO+AAP群における7.1%と比較して、15.1%がAEに起因して治療を中止した。FDCを受けた対象(コホート3)における有害事象プロファイルは、コホート1において観察されたものと一致するようである。

【0296】

腫瘍がBRCA変化、特にBRCA単一遺伝子変化を有するmCRPC患者にとって、ニラパリブ+AAPの組合せは、有利な利益を伴う新しい治療選択肢を表す: rPFSの統計的に有意で臨床的に意味のある改善をもたらし、細胞毒性化学療法の必要性の遅延と共に症候性進行までの時間を延長し、管理可能な毒性を有するOSに損害を与えない、リスクプロファイル、を有する新しい治療選択肢である。更に、BRCA以外の遺伝子(例えば、HRR-ファンコニー及びHRR関連機能群、特にPALB2及びCHEK2遺伝子変化を有するもの)において選択されたHRR単一遺伝子変化を有する患者もまた、一次評価項目及び全ての二次評価項目における改善に反映されるように、ニラパリブ+AAPによる治療から恩恵を得る。

【0297】

マグニチュード研究からの主要患者報告アウトカム（PRO）所見

●試験来院と整合させた評価の強力なPROコンプライアンス及び完了率

●患者は、ベースラインで最小の疼痛負荷及び一般的に陽性のHRQoLを有していた（アーム間で差異なし）

●治療時分析は以下を示した：

○ほとんどの患者は、経時的に低レベルの疼痛強度及び干渉を維持した。長期の経過観察が必要である。

○アーム間又は経時的に全HRQoLに臨床的に意味のある差がない。

○アーム間又は経時的に前立腺癌症状に臨床的に意味のある差がない。

○既知の症候性副作用によって引き起こされるニラパリブによる身体的健康の適度な低下がある。

○ニラパリブは、副作用の悪化、活力の欠如、吐き気、及び病気／病気を感ずるより大きなリスクに関連する。

○しかしながら、ほとんどの患者は最小の症候性副作用／副作用負担を報告した。

○経時的に又は治療アーム間で患者の身体機能及び役割機能に変化がない。

【0298】

実施例6－転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）及び相同組換え修復（HRR）遺伝子変化を有する患者（pts）における酢酸アピラテロン及びプレドニゾン（AAP）を用いたニラパリブ（NIRA）のMAGNITUDE研究における遺伝子ごとの解析
重要事項

・BRCAの予後への影響及びPARPiに対する応答は十分に特徴付けられているが、他のHRR遺伝子変化におけるPARP阻害剤（PARPi）活性はあまりよく理解されていない。

・BRCA1／2以外の遺伝子変化を有する対象における遺伝子ごとの解析は、一次評価項目及び二次評価項目についてNIRA＋AAPによる治療に対する利益を示した。

【0299】

結論

・NIRA＋AAPによる治療に対する利益は、一次評価項目及び二次評価項目について見られた。

・X線検査的無増悪生存期間（rPFS）の改善に加えて、細胞毒性化学療法までの時間の遅延及び症候性進行までの時間の遅延などの二次評価項目の改善は、患者経験の改善に特に関連する。

・これらのデータは、MAGNITUDE一次解析の全体的な結論を支持し、BRCA1／2を超えるHRR突然変異を有するptsにおけるNIRA＋AAPの利益を支持する。

【0300】

導入

・NIRA＋AAPは、第3相MAGNITUDE研究において、mCRPC及びHRR遺伝子変化を有するptsにおける一次、二次及び他の評価項目を有意に改善した。

・BRCA1／2以外のHRR遺伝子変化を有するptsにおけるPARP阻害剤の使用を支持するデータが不足している。

・本発明者らは、mCRPC及びBRCA1／2以外の適格単一遺伝子HRR変化を有するptsにおけるNIRA＋AAPの有効性について報告する。

・BRCA遺伝子と同時に起こる突然変異は、BRCAサブグループの一部として以前に報告されている（Chikawa et al., J Clin Oncol. 2022; 40: suppl 6; 12）が、他の同時に起こる突然変異は、各組み合わせ当たりのサンプルサイズが小さく、意味のある結論を導くことができないため、ここでは報告されていない。

【0301】

目的

・ m C R P C 及び B R C A 1 / 2 以外の適格単一遺伝子 H R R 変化を有する p t s における N I R A + A A P の有効性。

【 0 3 0 2 】

方法

・ 一次評価項目 (B I C R による r P F S)、二次評価項目 (細胞毒性化学療法までの時間 [T C C]、症候性進行までの時間 [T S P]、全生存期間 [O S])、並びに P S A 進行までの時間 (T P S A) 及び全奏効率 (O R R) について、 A T M、B R I P 1、C D K 1 2、C H E K 2、F A N C A、H D A C 2、又は P A L B 2 遺伝子の変化 (同時に起こる変化を除く) を有する 1 8 6 人の p t s (N I R A + A A P に対して 9 1 人、P B O + A A P に対して 9 5 人の無作為化) にわたって、事前に指定された分析を行った (図 9)。

10

・ 個々の変化のこの解析は、正式な統計的推論のために検出力を与えられなかった。

・ いくつかの変化の希少性を考慮して、機能的類似性に基づく群も提示される。

【 0 3 0 3 】

結果

・ P A L B 2 又は C H E K 2 変化を有する患者は、全ての評価項目にわたって一貫した改善を有していた (表 2 1 ~ 2 3)。

・ A T M 変化を有する患者では、T C C、T S P、T P S A、及び O R R において利益が観察された (表 2 1 及び 2 3)。

・ C D K 1 2 変化を有する患者については、T P S A 及び O R R にのみ利益があった (表 2 2 ~ 2 3)。

20

・ 機能群に組み合わせた場合、H R R - ファンコニー経路 (B R I P 1、F A N C A、及び P A L B 2) に変化を有する患者、並びに H R R 関連変化 (C H E K 2 又は H D A C 2) を有する患者は、全ての評価項目において改善を示した (表 2 1 ~ 2 3)。

・ C D K 1 2 を除いて、全ての個々の遺伝子は、一次評価項目及び二次評価項目にわたって改善を示した (表 2 1 ~ 2 3)。

【 0 3 0 4 】

30

40

50

【表 2 5】

表 2 1. 一次及び二次評価項目の組み合わされた機能群。

単一遺伝子変化、 HR(95%CI)	PBO+ AAP (N)	Nira+ AAP (N)	rPFS	TCC	TSP	OS
HRR－ファンコニ 一群	14	17	0.59 (0.23、 1.45)	0.68 (0.17、 2.74)	0.90 (0.24、 3.37)	0.43 (0.12、 1.50)
BRIP1	4	4	0.23 (0.02、 2.26)	NE	1.14 (0.10、 13.27)	NE
FANCA	6	5	1.07 (0.18、 6.44)	0.51 (0.05、 5.16)	1.23 (0.17、 8.74)	NE
PALB2	4	8	0.59 (0.15、 2.22)	0.39 (0.02、 6.19)	0.41 (0.03、 6.62)	0.27 (0.05、 1.66)
HRR関連群	23	20	0.64 (0.26、 1.58)	0.72 (0.19、 2.69)	0.58 (0.17、 2.00)	0.43 (0.13、 1.38)
CHEK2	20	18	0.66 (0.25、 1.75)	0.36 (0.07、 1.88)	0.54 (0.14、 2.25)	0.44 (0.12、 1.71)
HDAC2	3	2	0.71 (0.06、 8.02)	NE	0.71 (0.04、 11.79)	0.440 (0.04、 5.13)
ATM	42	43	1.11 (0.63、 1.99)	0.26 (0.08、 0.80)	0.75 (0.28、 2.00)	1.07 (0.44、 2.65)
CDK12	16	11	1.32 (0.43、 3.92)	1.13 (0.27、 5.70)	1.05 (0.28、 3.94)	1.61 (0.49、 5.33)

10

20

30

HRR、相同組換え修復；PBO、プラセボ；AAP、酢酸アビラテロン＋プレドニゾン／プレドニゾロン；rPFS、X線検査的無増悪生存期間、TCC、細胞毒性療法までの時間；TSP、症候性進行までの時間；OS、全生存率

【0305】

40

50

【表 2 6】

表 2 2. P S A 進行までの時間を組み合わせた機能群。

単一遺伝子変化、 HR(95%CI)	PBO+AAP (N)	Nira+AAP (N)	TPSA
HRR－ファンコニー群	14	17	0.65 (0.27、1.59)
BRIP1	4	4	0.98 (0.14、7.00)
FANCA	6	5	0.66 (0.13、3.47)
PALB2	4	8	0.59 (0.16、2.20)
HRR関連群	23	20	0.43 (0.17、1.10)
CHEK2	20	18	0.37 (0.14、0.99)
HDAC2	3	2	NE
ATM	42	43	0.73 (0.39、1.36)
CDK12	16	11	0.66 (0.24、1.80)

HRR、相同組換え修復；PBO、プラセボ；AAP、酢酸アビラテロン＋プレドニゾン／プレドニゾン；TPSA、前立腺特異的抗原進行までの時間
【0306】

10

20

30

40

50

【表 2 7】

表 2 3. 全奏効率事象及びリスク比の組み合わせられた機能群。

単一遺伝子変化、 HR(95%CI)		(N)	ORR (事象)	ORR (リスク比)
HRR-ファンコニー群	PBO+AAP	14		1.5 (0.38, 6.00)
	Nira+AAP	17		
BRIP1	PBO+AAP	4	1/1(100%)	0.5 (0.13, 2.00)
	Nira+AAP	4	1/2(50%)	
FANCA	PBO+AAP	6	0/2(0%)	NE
	Nira+AAP	5	0/1(0%)	
PALB2	PBO+AAP	4	1/3(33.3%)	2 (0.33, 11.97)
	Nira+AAP	8	2/3(66.6%)	
HRR関連群	PBO+AAP	23		6.4 (0.96, 43.25)
	Nira+AAP	20		
CHEK2	PBO+AAP	20	0/6 (0%)	NE
	Nira+AAP	18	5/7 (72%)	
HDAC2	PBO+AAP	3	1/3(33.3%)	NE
	Nira+AAP	2	0/0(0%)	
ATM	PBO+AAP	42	3/11(25.7%)	3 (1.12, 8.13)
	Nira+AAP	43	14/17 (82%)	
CDK12	PBO+AAP	16	2/6(33.3%)	2.25 (0.64, 7.97)
	Nira+AAP	11	3/4 (75%)	

HRR、相同組換え修復；PBO、プラセボ；AAP、酢酸アビラテロン+プレドニゾン/プレドニゾン；ORR、全奏効率

【0307】

IA2：rPFS、TCC、TSP及びOS評価項目についての遺伝子ごとの解析

表 2 4 では、遺伝子又は遺伝子群（rPFS 分析のための BRCA サブグループ以外）のいずれも、ある特定の遺伝子の変化が特に稀であるため、正式な統計的検定のために検出力を提供されなかった。したがって、結果は、機能的及び生物学的に類似の役割に基づいて分類された遺伝子について、並びに各遺伝子変化について個別に提供される（表 2 4 を参照）。

【 0 3 0 8 】
【 表 2 8 - 1 】

表 2 4 : コホート 1 についての遺伝子変化による重要な有効性評価項目。
遺伝子変化による重要な有効性評価項目: コホート 1 全 HRR 無作為化解析

遺伝子変化による重要な有効性評価項目: コホート1全HRR無作為化解析																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
遺伝子		rPFS_一次解析																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
		処置群					TCC					TSP					OS																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
		N(事象)		HR (95%CI)		N(事象)		HR (95%CI)		N(事象)		HR (95%CI)		N(事象)		HR (95%CI)		N(事象)		HR (95%CI)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
全BRCA (層別化)	PBO+AAP	112(64)	0.533	112(78)	0.553	112(44)	0.558	112(51)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)	0.544	112(49)

【 0 3 0 9 】

10

20

30

40

50

【表 28 - 2】

(表 24 の続き)

遺伝子変化による重要な有効性評価項目:コホート1全HRR無作為化解析

		rPFS_一次解析		rPFS		TCC		TSP		OS	
遺伝子	処置群	N(事象)	HR (95%CI)	N(事象)	HR (95%CI)	N(事象)	HR (95%CI)	N(事象)	HR (95%CI)	N(事象)	HR (95%CI)
FANCA	PBO+AAP nira+AAP	6(4) 5(2)	1.066 (0.176, 6.439)	6(4) 5(2)	0.734 (0.133, 4.057)	6(4) 5(1)	0.417 (0.043, 4.027)	6(3) 5(2)	1.225 (0.172, 8.739)	6(2) 5(1)	1.414 (0.088, 22.822)
HRR関連(CHE K2+HDAC2)	PBO+AAP nira+AAP	23(12) 20(8)	0.643 (0.261, 1.581)	23(14) 20(12)	0.774 (0.356, 1.684)	23(7) 20(6)	0.761 (0.255, 2.271)	23(7) 20(4)	0.546 (0.159, 1.876)	23(12) 20(8)	0.632 (0.257, 1.554)
CHEK2	PBO+AAP nira+AAP	20(10) 18(7)	0.660 (0.250, 1.747)	20(11) 18(11)	0.865 (0.372, 2.009)	20(7) 18(4)	0.491 (0.143, 1.687)	20(6) 18(3)	0.482 (0.120, 1.938)	20(10) 18(7)	0.664 (0.252, 1.753)
HDAC2	PBO+AAP nira+AAP	3(2) 2(1)	0.712 (0.063, 8.022)	3(3) 2(1)	0.712 (0.063, 8.022)	3(0) 2(2)	NE(NE)	3(1) 2(1)	0.707 (0.042, 11.786)	3(2) 2(1)	0.440 (0.038, 5.131)
ATM	PBO+AAP nira+AAP	42(21) 43(26)	1.114 (0.625, 1.985)	42(25) 43(32)	1.255 (0.738, 2.134)	42(16) 43(9)	0.467 (0.206, 1.058)	42(11) 43(9)	0.788 (0.326, 1.901)	42(14) 43(17)	1.132 (0.557, 2.300)
CDK12	PBO+AAP nira+AAP	16(7) 11(7)	1.315 (0.433, 3.992)	16(10) 11(7)	0.890 (0.336, 2.357)	16(6) 11(5)	1.317 (0.381, 4.557)	16(5) 11(4)	1.053 (0.281, 3.943)	16(9) 11(6)	1.302 (0.445, 3.809)
非BRCA同時に 起こる	PBO+AAP nira+AAP	9(6) 13(12)	2.436 (0.872, 6.801)	9(6) 13(12)	2.436 (0.872, 6.801)	9(2) 13(6)	3.489 (0.657, 18.536)	9(4) 13(3)	0.574 (0.128, 2.582)	9(3) 13(12)	3.858 (1.063, 14.000)

キー: AAP = 酢酸アビラテロン + プレドニゾン; ATM = 毛細血管拡張性運動失調症の変異遺伝子; BRCA = 乳癌遺伝子; BRIP1 = BRCA1 相互作用タンパク質 C 末端ヘリカーゼ 1; CDK12 = サイクリン依存性キナーゼ 12; CHEK2 = チェックポイントキナーゼ 2; CI = 信頼区間; FANCA = ファンコニー貧血相補群 A 遺伝子; HDAC2 = ヒストンデアセチラーゼ 2; HR = ハザード比; HRR = 相同組換え修復; N = 数; NE = 推定不能; nira = ニラパリブ; ORR = 客観的奏効率; OS = 全生存率; PALB2 = BRCA2 のパートナー及びローライザー; PBO = プラセボ; PSA = 前立腺特異的抗原; rPFS = X 線検査的無増悪生存期間; RR = リスク比; TCC = 細胞毒性化学療法の開始までの期間; TPSA = PSA 進行までの時間 TSP = 症候性進

行までの時間注：推定不能なHRは、事象がほとんど又は全くないためである。

【0310】

B R C A 変化を有する対象

M A G N I T U D E 研究では、B R C A 遺伝子変化を有する対象は、前立腺癌からの予後が特に悪いことが知られているので、B R C A 対他のH R R 遺伝子変化によって対象を層別化した。上記のように、r P F S は、一次分析でB R C A サブグループにおいて有意であり、T C C 及びT S P は、明らかな改善を示し、利益への傾向は、ニラパリブ + A A P の組合せを有するO S において観察される。

【0311】

B R C A 単一遺伝子変化群は、全ての一次及び二次評価項目にわたって強力な改善を示す。

10

【0312】

B R C A 単一遺伝子変化を有する対象

B R C A 単一遺伝子変化を有する191人の対象をコホート1に登録した。これらの対象において、一次評価項目及び全ての二次評価項目にわたって明らかな臨床的に関連する利益があった。r P F S、T C C、及びT S P についてのHRの点推定値は全て < 0.5 であった。O S の改善傾向（ $HR = 0.786$ ；95%CI： 0.505 、 1.225 ）が、ニラパリブ + A A P で治療されたB R C A 単一遺伝子変化を有する対象において観察された。これらのうち、単一遺伝子B R C A 2 変化を有する175人の対象が、B R C A コホートに登録された対象の大部分を構成した。B R C A 2 変化を有する対象において、一次評価項目及び全ての二次評価項目にわたって明確な臨床的に関連する利益があった。r P F S、T C C、及びT S P のHRは全て < 0.5 であり、これらの95%信頼区間の3つ全てが1を除外した。また、O S の明確な改善傾向（ $HR = 0.772$ ；95%CI： 0.488 、 1.220 ）が、B R C A 2 単一遺伝子変化を有する対象において観察された。B R C A 1 変化を有する登録された16人の対象は、治療群の中で不均等に分布しており、4人の対象はP B O + A A P で治療され、12人の対象はニラパリブ + A A P で治療された。P B O + A A P を受けている対象がほとんどいないこの不均衡は、この集団におけるニラパリブ + A A P の組合せの効果の解釈を制限する。一次評価項目及び全ての二次評価項目のHRは > 1.0 であった。

20

【0313】

H R R - ファンコニー貧血経路遺伝子変化（B R I P 1、F A N C A、又はP A L B 2）を有する対象

30

F A N C A、B R I P 1、及びP A L B 2を含むH R R / ファンコニー貧血経路遺伝子は、H R R 経路を介して細胞周期に関与する。これらの変異を有する前立腺癌腫瘍は、B R C A n e s s シグネチャーを示す（C h u n g 2019）。全体として、これらのタイプの遺伝子変化を有する31人の対象が登録された（B R I P 1を有する8人の対象、F A N C Aを有する11人の対象、及びP A L B 2 改変を有する12人の対象）。機能群として一緒に分析した場合、r P F S、T C C、T S P、O S の試験評価項目の全てにわたって臨床的利益が実証された。これらのデータは、H R R / ファンコニー貧血経路遺伝子変化を有する対象が、ニラパリブ + A A P 治療から利益を得ることを示唆する。

40

【0314】

個々の遺伝子の中で、P A L B 2 遺伝子変化を有する対象は、全ての評価項目についての点推定値がニラパリブ + A A P を支持したので、ニラパリブ + A A P 治療で特に強力な利益を示した。

【0315】

H R R 関連遺伝子変化（C H E K 2 及びH D A C 2）を有する対象

H R R 関連遺伝子、C H E K 2 及びH D A C 2 は、H R R 修復を間接的に調節する。群としてH R R 関連遺伝子変化を有する対象はまた、r P F S、T C C、T S P、及びO S を含む全ての評価項目において臨床的利益を示した。これらのデータは、C H E K 2 及びH D A C 2 遺伝子変化を有する対象が、ニラパリブ + A A P 治療から利益を得ることを示

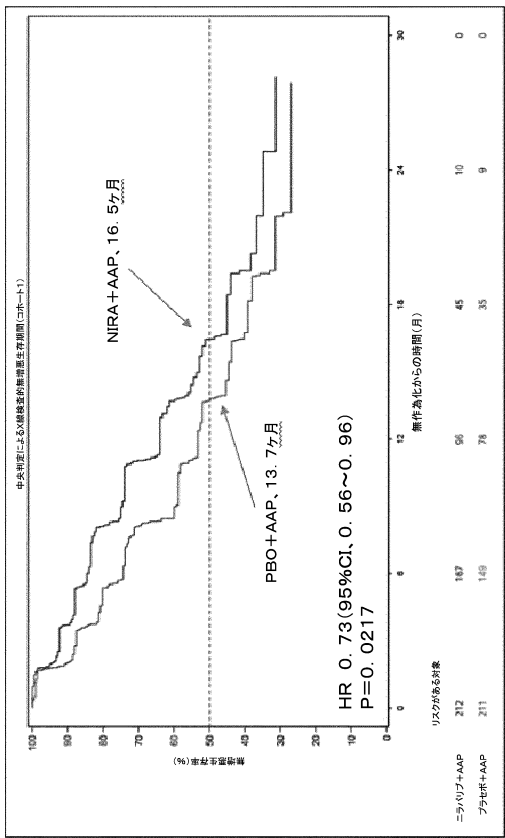
50

唆する。

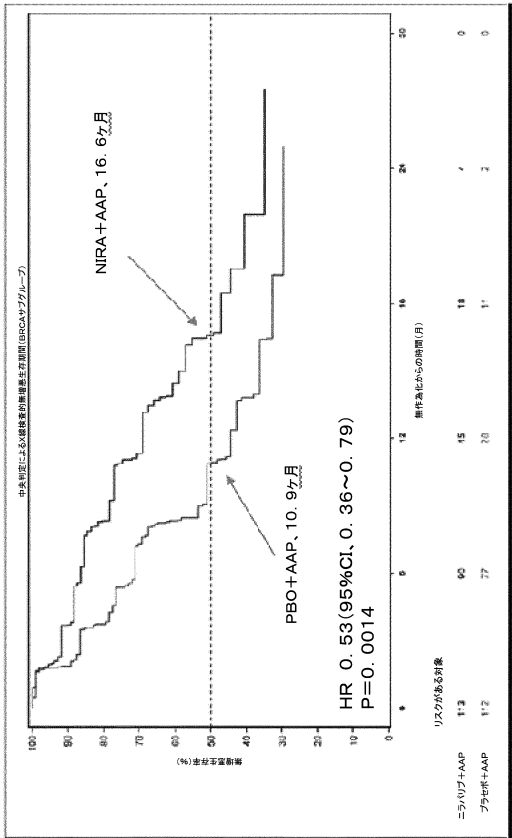
個々の遺伝子の中で、CHEK2変化を有する対象は、全ての評価項目についての点推定値がニラバリブ+AAPによる治療を支持したので、特に強力な利益を示した。

【図面】

【図 1】



【図 2】



10

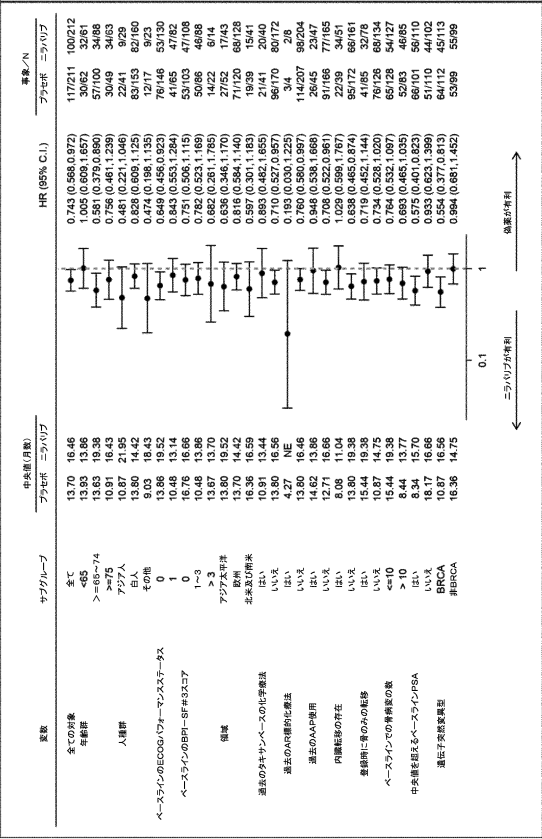
20

30

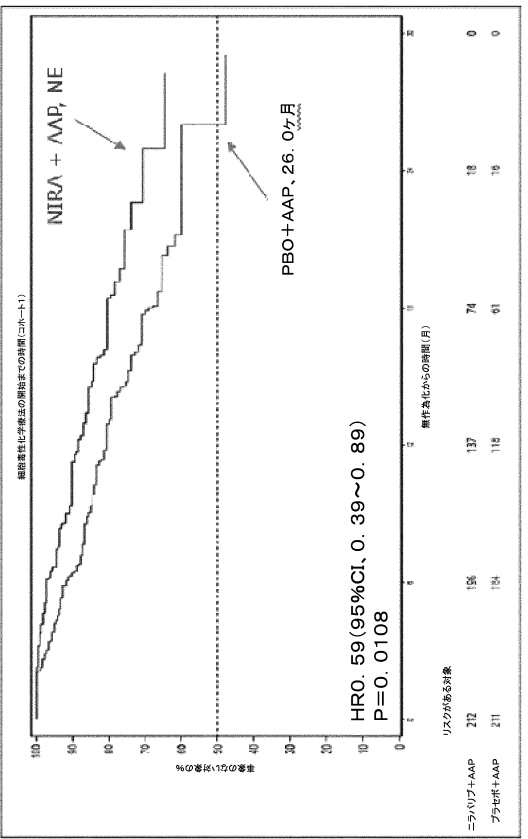
40

50

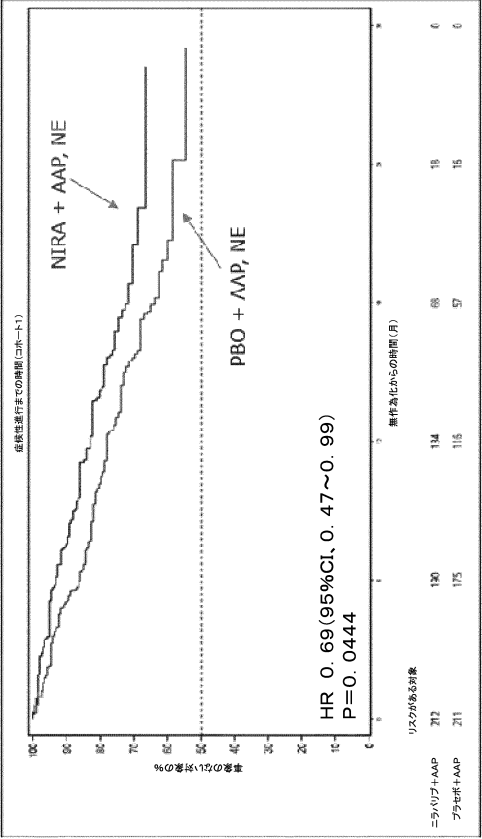
【図 3】



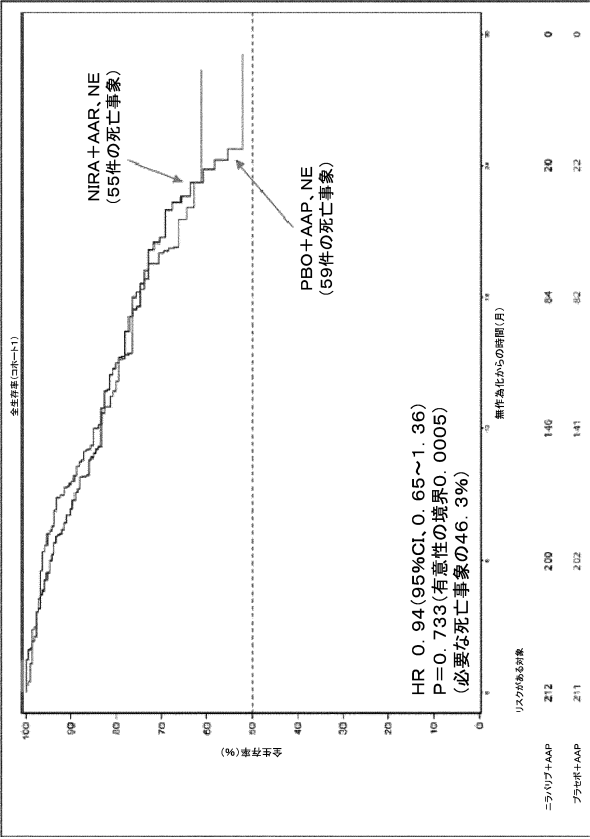
【図 4】



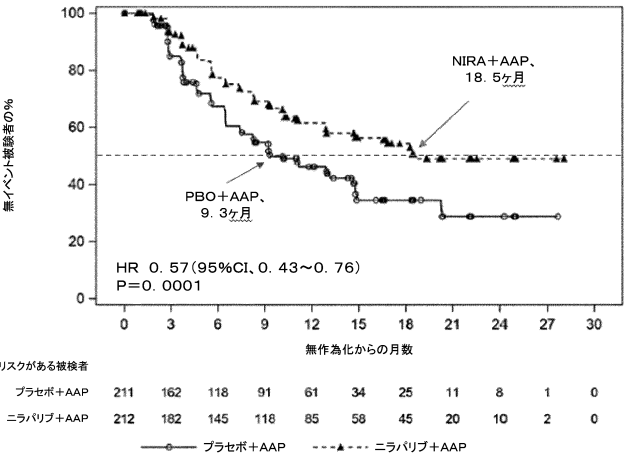
【図 5】



【図 6】



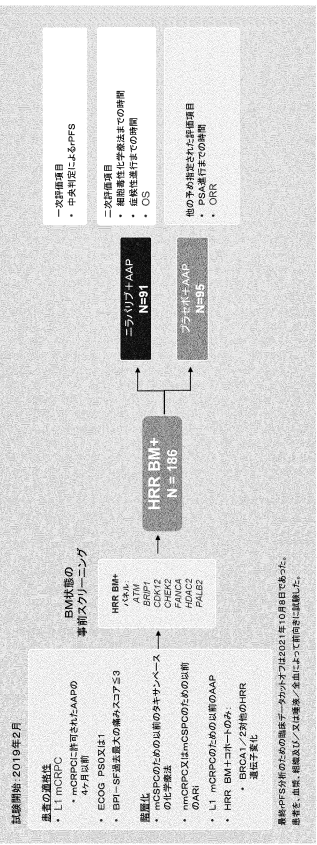
【図 7】



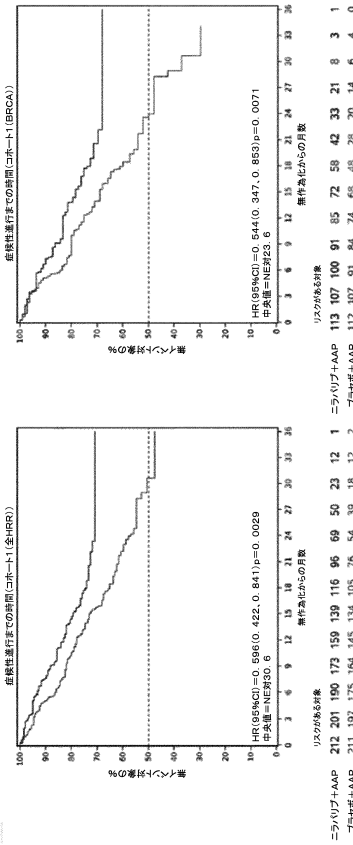
【図 8】

ORR分析群	ニラバリブ+AAP	プラセボ+AAP	RR (95% CI)	P値
全てのHRR	n=92	n=82		
	ORR 55 (59.8%)	ORR 23 (28.0%)	2.13 (1.45, 3.13)	< 0.001
	CR 20 (21.7%)	CR 9 (11.0%)		
	PR 35 (38.0%)	PR 14 (17.1%)		
BRCAサブグループ	n=56	n=48		
	ORR 29 (51.8%)	ORR 15 (31.3%)	1.66 (1.02, 2.71)	0.035
	CR 10 (17.9%)	CR 7 (14.6%)		
	PR 19 (33.9%)	PR 8 (16.7%)		

【図 9】



【図 10】



10

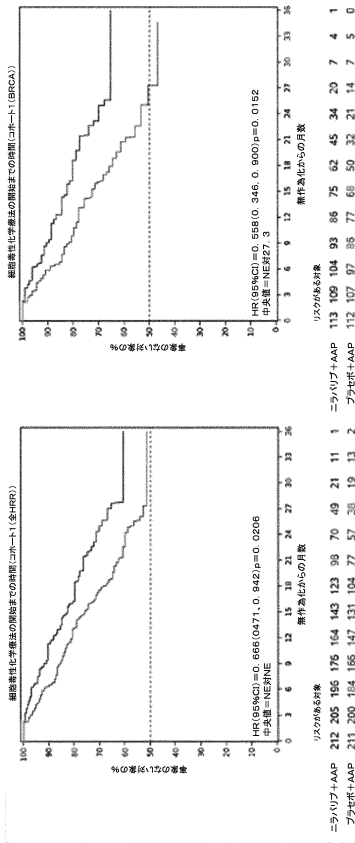
20

30

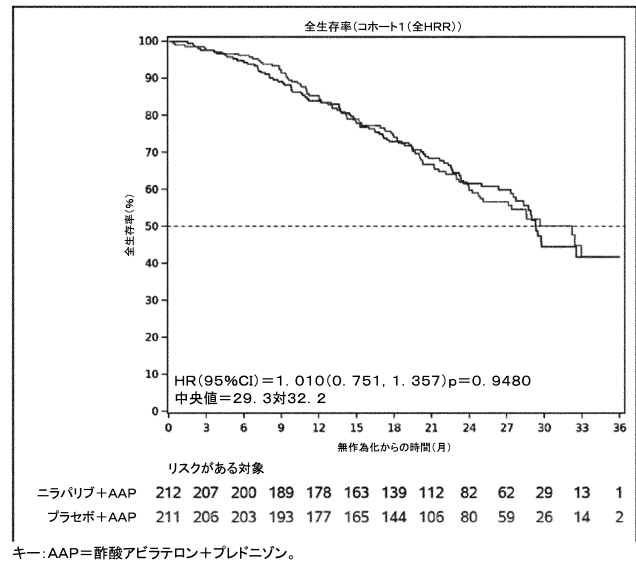
40

50

【図 1 1】

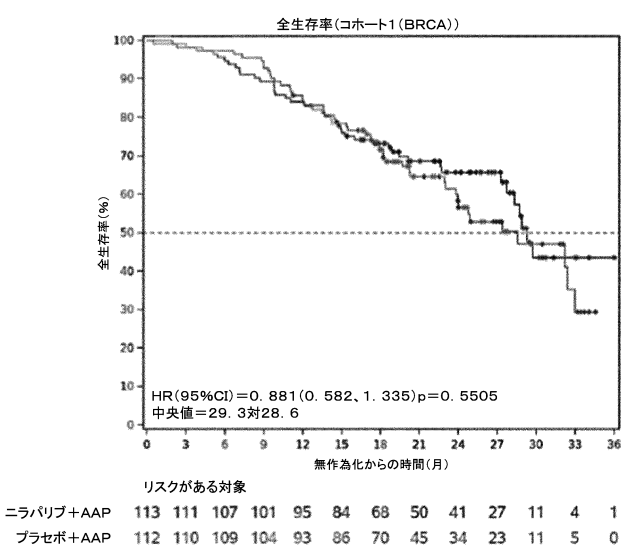


【図 1 2】

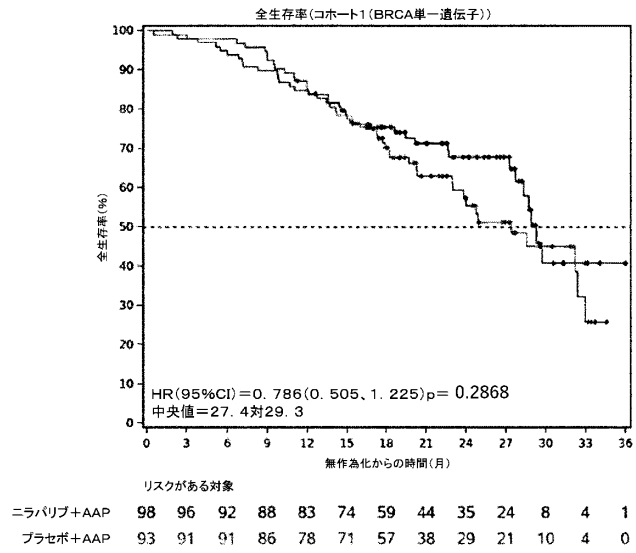


キー:AAP=酢酸アビラテロン+プレドニゾン。

【図 1 3】



【図 1 4】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/052718

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/454 A61K31/573 A61K31/58 A61K47/32 A61K47/38 A61P35/04 ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	Anonymous: "Phase 3 MAGNITUDE study: First results of niraparib (NIRA) with abiraterone acetate and prednisone (AAP) as first-line therapy in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with and without homologous recombination repair (HRR) gene alterations. Journal of Clinical", 16 February 2022 (2022-02-16), XP093009905, Retrieved from the Internet: URL:https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.012 [retrieved on 2022-12-20] the whole document	1-4, 14-17
Y,P	----- --/--	1-26
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "TT" 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 31 March 2023		Date of mailing of the international search report 24/04/2023
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Venturini, Francesca

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/052718

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2021/224467 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]) 11 November 2021 (2021-11-11)	1-26
Y	claims; table 3	1-26
Y	----- Anonymous: "A Study of Niraparib in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone for the Treatment of Participants With Deleterious Germline or Somatic Homologous Recombination Repair (HRR) Gene-Mutated Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer (mCSPC) - Fu", , 4 August 2020 (2020-08-04), XP055810470, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC T04497844 [retrieved on 2021-06-04] abstract	1-26
Y	----- JANSSEN RESEARCH & DEVELOPMENT ET AL: "A Safety and Pharmacokinetics Study of Niraparib Plus an Androgen Receptor-Targeted Therapy in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (BEDIVERE)", INTERNET CITATION, 5 October 2016 (2016-10-05), XP002782025, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC T02924766 abstract	1-26
X	----- Saad F ET AL: "Interim results of a phase Ib study of niraparib plus androgen receptor-targeted therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer", , 1 October 2018 (2018-10-01), XP055809465, Retrieved from the Internet: URL:https://www.annalsofncology.org/actio n/showPdf?pii=S0923-7534(19)49364-2 [retrieved on 2021-06-01] abstract	1-26
Y	----- -/--	1-26

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

page 2 of 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/052718

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	RATTA RAFFAELE ET AL: "PARP inhibitors as a new therapeutic option in metastatic prostate cancer: a systematic review", PROSTATE CANCER AND PROSTATIC DISEASE, STOCKON PRESS, BASINGSTOKE , GB, vol. 23, no. 4, 4 May 2020 (2020-05-04), pages 549-560, XP037290684, ISSN: 1365-7852, DOI: 10.1038/S41391-020-0233-3 [retrieved on 2020-05-04] niraparib, conclusions and future perspectives -----	1-26
Y	SAAD FRED ET AL: "Niraparib with androgen receptor-axis-targeted therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: safety and pharmacokinetic results from a phase 1b study (BEDIVERE)", CANCER CHEMOTHERAPY AND PHARMACOLOGY, SPRINGER VERLAG , BERLIN, DE, vol. 88, no. 1, 22 March 2021 (2021-03-22) , pages 25-37, XP037463617, ISSN: 0344-5704, DOI: 10.1007/S00280-021-04249-7 [retrieved on 2021-03-22] results, discussion -----	1-26
Y	Anonymous: "A Study of Niraparib in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone for Treatment of Participants With Metastatic Prostate Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov", , 21 November 2018 (2018-11-21), XP093009918, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC T03748641?term=NCT03748641&draw=2&rank=1 [retrieved on 2022-12-20] the whole document -----	1-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2023/052718

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2021224467 A1	11-11-2021	AU 2021266409 A1	19-01-2023
		AU 2021267146 A1	19-01-2023
		AU 2021269115 A1	19-01-2023
		BR 112022021732 A2	06-12-2022
		BR 112022022534 A2	13-12-2022
		BR 112022022590 A2	13-12-2022
		CA 3177094 A1	11-11-2021
		CA 3177123 A1	11-11-2021
		CA 3177137 A1	11-11-2021
		CN 115515583 A	23-12-2022
		CN 115515584 A	23-12-2022
		CN 115551506 A	30-12-2022
		EC SP22085983 A	30-12-2022
		EP 4146209 A1	15-03-2023
		EP 4146210 A1	15-03-2023
		EP 4146211 A1	15-03-2023
		IL 297984 A	01-01-2023
		IL 297990 A	01-01-2023
		IL 297991 A	01-01-2023
		KR 20230008780 A	16-01-2023
		KR 20230008782 A	16-01-2023
		KR 20230008783 A	16-01-2023
		TW 202207925 A	01-03-2022
		TW 202207926 A	01-03-2022
		TW 202211921 A	01-04-2022
		UY 39201 A	30-11-2021
		UY 39203 A	30-11-2021
		UY 39204 A	30-11-2021
		WO 2021224467 A1	11-11-2021
		WO 2021224469 A1	11-11-2021
		WO 2021224471 A1	11-11-2021

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	31/454 (2006.01)	A 6 1 K	31/454
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 K	47/04 (2006.01)	A 6 1 K	47/04
A 6 1 K	9/32 (2006.01)	A 6 1 K	9/32
A 6 1 K	47/32 (2006.01)	A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	47/38 (2006.01)	A 6 1 K	47/38
A 6 1 K	47/26 (2006.01)	A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	47/12 (2006.01)	A 6 1 K	47/12
A 6 1 K	47/20 (2006.01)	A 6 1 K	47/20
A 6 1 K	47/14 (2017.01)	A 6 1 K	47/14
A 6 1 K	47/02 (2006.01)	A 6 1 K	47/02
A 6 1 K	9/48 (2006.01)	A 6 1 K	9/48
A 6 1 K	38/22 (2006.01)	A 6 1 K	38/22

(32)優先日 令和4年4月14日(2022.4.14)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/416,200

(32)優先日 令和4年10月14日(2022.10.14)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(81)指定国・地域 AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,R
U,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,ME,
MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,J
M,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,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,T
J,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. LABRASOL

(72)発明者 フランシス、ピーター

アメリカ合衆国 08869 ニュージャージー州、ラリタン、700 ユーエス ルート 202
サウス、ヤンセン グローバル サービスーズ、エルエルシー内

(72)発明者 ロペツ、ギットリッツ、アンジェラ メニッケ

アメリカ合衆国 08869 ニュージャージー州、ラリタン、ピーオー ボックス 300、920
ユーエス ルート 202、ヤンセン リサーチ アンド デベロップメント、エルエルシー内

(72)発明者 ワン、グイリン

アメリカ合衆国 08869 ニュージャージー州、ラリタン、ピーオー ボックス 300、920
ユーエス ルート 202、ヤンセン リサーチ アンド デベロップメント、エルエルシー内

(72)発明者 リ、スーザン シューメイ

アメリカ合衆国 08869 ニュージャージー州、ラリタン、ピーオー ボックス 300、920
ユーエス ルート 202、ヤンセン リサーチ アンド デベロップメント、エルエルシー内

(72)発明者 ツァン、キ

アメリカ合衆国 08869 ニュージャージー州、ラリタン、ピーオー ボックス 300、920
ユーエス ルート 202、ヤンセン リサーチ アンド デベロップメント、エルエルシー内

(72)発明者 デル コーラル、アダム エー

アメリカ合衆国 08869 ニュージャージー州、ラリタン、ピーオー ボックス 300、920
ユーエス ルート 202、ヤンセン リサーチ アンド デベロップメント、エルエルシー内

(72)発明者 ハットニック、ナタリー エー

アメリカ合衆国 08869 ニュージャージー州, ラリタン, ピーオー ボックス 300, 920
ユーエス ルート 202, ヤンセン リサーチ アンド デベロップメント, エルエルシー内
(72)発明者 ゴルムリー, マイケル ピー
アメリカ合衆国 08869 ニュージャージー州, ラリタン, ピーオー ボックス 300, 920
ユーエス ルート 202, ヤンセン リサーチ アンド デベロップメント, エルエルシー内
(72)発明者 ウルティシャック, カレン アン
アメリカ合衆国 08869 ニュージャージー州, ラリタン, ピーオー ボックス 300, 920
ユーエス ルート 202, ヤンセン リサーチ アンド デベロップメント, エルエルシー内
(72)発明者 トーマス, シブ
アメリカ合衆国 08869 ニュージャージー州, ラリタン, ピーオー ボックス 300, 920
ユーエス ルート 202, ヤンセン リサーチ アンド デベロップメント, エルエルシー内
F ターム (参考) 4C076 AA44 AA53 BB01 CC17 CC27 DD28H DD29 DD29H DD41 DD46H
DD55 DD55H DD67 EE06H EE16 EE16H EE31 EE31H EE32 EE45 EE45H
FF04 FF05
4C084 AA02 AA22 BA44 DB10 MA02 NA05 ZA811 ZB261 ZC042 ZC751
4C086 AA01 AA02 BC37 DA10 DA12 GA13 GA14 GA16 MA03 MA04
MA05 MA35 MA37 MA52 NA05 ZA81 ZB26 ZC75