

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-533684

(P2019-533684A)

(43) 公表日 令和1年11月21日 (2019. 11. 21)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/519 (2006. 01)	A 6 1 K 31/519	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/4745 (2006. 01)	A 6 1 K 31/4745	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/282 (2006. 01)	A 6 1 K 31/282	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/513 (2006. 01)	A 6 1 K 31/513	
A 6 1 K 9/127 (2006. 01)	A 6 1 K 9/127	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 79 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2019-522381 (P2019-522381)	(71) 出願人	510186018
(86) (22) 出願日	平成29年11月1日 (2017. 11. 1)		イブセン バイオファーム リミティド
(85) 翻訳文提出日	令和1年6月12日 (2019. 6. 12)		イギリス国, レクサム エルエル1 3 9
(86) 国際出願番号	PCT/GB2017/053293		ユーエフ, レクサム インダストリアル
(87) 国際公開番号	W02018/083470		エステイト, アッシュ ロード
(87) 国際公開日	平成30年5月11日 (2018. 5. 11)	(74) 代理人	100078282
(31) 優先権主張番号	62/416, 317		弁理士 山本 秀策
(32) 優先日	平成28年11月2日 (2016. 11. 2)	(74) 代理人	100113413
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		弁理士 森下 夏樹
		(74) 代理人	100181674
			弁理士 飯田 貴敏
		(74) 代理人	100181641
			弁理士 石川 大輔
		(74) 代理人	230113332
			弁護士 山本 健策
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 リポソームイリノテカン、オキサリプラチン、5-フルオロウラシル（およびロイコボリン）を含む併用療法を用いる胃がんの処置

(57) 【要約】

リポソームイリノテカン、オキサリプラチン、および5-フルオロウラシルを含む併用療法レジメンは、これまで未処置の胃がんと診断された患者の処置を含む胃がんの処置に有用である。併用療法は、2週間に1回、リポソームイリノテカン、オキサリプラチン、ロイコボリン、および5-フルオロウラシルを投与することを含むことができる。本開示は、これまで未処置の胃がんと診断された患者の（ファーストライン）処置用に、5-フルオロウラシルおよびオキサリプラチンと組み合わせたリポソームイリノテカンの使用を含む、胃がんの処置に有用な新規の療法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

胃がんを処置するためにこれまで抗腫瘍剤を受けたことがないヒト患者の該胃がんを処置する方法であって、合計で 2 週間に 1 回、該患者に抗腫瘍療法を施行することを含み、該抗腫瘍療法が、合計で、

- a . 50 または $55 \text{ mg} / \text{m}^2$ のリボソームイリノテカン、
- b . 60、70、または $85 \text{ mg} / \text{m}^2$ のオキサリプラチン、
- c . $200 \text{ mg} / \text{m}^2$ の (1) 型ロイコボリンをまたは $400 \text{ mg} / \text{m}^2$ の (1 + d) ラセミ体ロイコボリン、および
- d . 2 , $400 \text{ mg} / \text{m}^2$ の 5 - フルオロウラシル

を該患者に投与して該ヒト患者の該胃がんを処置することからなる、方法。

10

【請求項 2】

合計で $50 \text{ mg} / \text{m}^2$ のリボソームイリノテカンが、2 週間に 1 回、前記抗腫瘍療法中に前記患者に投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

合計で $55 \text{ mg} / \text{m}^2$ のオキサリプラチンが、2 週間に 1 回、前記抗腫瘍療法中に前記患者に投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

合計で $60 \text{ mg} / \text{m}^2$ のオキサリプラチンが、2 週間に 1 回、前記抗腫瘍療法中に前記患者に投与される、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 5】

合計で $70 \text{ mg} / \text{m}^2$ のオキサリプラチンが、2 週間に 1 回、前記抗腫瘍療法中に前記患者に投与される、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

合計で $85 \text{ mg} / \text{m}^2$ のオキサリプラチンが、2 週間に 1 回、前記抗腫瘍療法中に前記患者に投与される、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

合計で $50 \text{ mg} / \text{m}^2$ のリボソームイリノテカン、および合計で $60 \text{ mg} / \text{m}^2$ のオキサリプラチンが、2 週間に 1 回、前記抗腫瘍療法中に前記患者に投与される、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 8】

合計で $55 \text{ mg} / \text{m}^2$ のリボソームイリノテカン、および合計で $70 \text{ mg} / \text{m}^2$ のオキサリプラチンが、2 週間に 1 回、前記抗腫瘍療法中に前記患者に投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

合計で $50 \text{ mg} / \text{m}^2$ のリボソームイリノテカン、および合計で $85 \text{ mg} / \text{m}^2$ のオキサリプラチンが、2 週間に 1 回、前記抗腫瘍療法中に前記患者に投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

前記オキサリプラチンの各投与が、前記リボソームイリノテカンの各投与の終了から 2 時間後に開始される、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 11】

前記 5 - フルオロウラシルが、46 時間にわたり注入物として投与される、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記ロイコボリンが、前記 5 - フルオロウラシルの直前に投与される、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

前記リボソームイリノテカン、オキサリプラチン、5 - フルオロウラシル、およびロイコボリンが、28 日処置サイクルの 1 および 15 日目に投与される、請求項 1 から 12 の

50

いずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

前記リボソームイリノテカンが、合計で約 90 分間にわたり注入物として投与される、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

前記リボソームイリノテカンが投与され、その後、前記オキサリプラチンが投与され、その後、前記ロイコボリンが投与され、その後、前記 5 - フルオロウラシルが投与される、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

前記リボソームイリノテカンが、リボソームに封入されたイリノテカンスクロースオクタスルフェートを含む、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 17】

前記リボソームイリノテカンが、1, 2 - ジステアロイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン (DSPC)、コレステロール、および N - (カルボニルメトキシポリエチレングリコール - 2000) - 1, 2 - ジステアロイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン (MP EG - 2000 - DSPE) からなるリボソーム小胞に封入されたイリノテカンを含む、請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

前記リボソームイリノテカンが、リボソームに封入されたイリノテカンスクロースオクタスルフェートを含み、該リボソームイリノテカンが、1, 2 - ジステアロイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン (DSPC)、コレステロール、および N - (カルボニルメトキシポリエチレングリコール - 2000) - 1, 2 - ジステアロイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン (MP EG - 2000 - DSPE) からなるリボソーム小胞に封入されたイリノテカンを含む、請求項 2 に記載の方法。

20

【請求項 19】

前記リボソームイリノテカン、オキサリプラチン、5 - フルオロウラシル、およびロイコボリンが、28 日処置サイクルの 1 および 15 日目に投与され、該リボソームイリノテカンの各投与が、該ロイコボリンの前に投与され、該ロイコボリンが、該 5 - フルオロウラシルの各投与の直前に投与され、5 - フルオロウラシルの各投与が、46 時間にわたり注入物として投与される、請求項 18 に記載の方法。

30

【請求項 20】

前記リボソームイリノテカンが、リボソームに封入されたイリノテカンスクロースオクタスルフェートを含み、該リボソームイリノテカンが、1, 2 - ジステアロイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン (DSPC)、コレステロール、および N - (カルボニルメトキシポリエチレングリコール - 2000) - 1, 2 - ジステアロイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン (MP EG - 2000 - DSPE) からなるリボソーム小胞に封入されたイリノテカンを含む、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 21】

前記リボソームイリノテカン、オキサリプラチン、5 - フルオロウラシル、およびロイコボリンが、28 日処置サイクルの 1 および 15 日目に投与され、該リボソームイリノテカンの各投与が、該ロイコボリンの前に投与され、該ロイコボリンが、該 5 - フルオロウラシルの各投与の直前に投与され、5 - フルオロウラシルの各投与が、46 時間にわたり注入物として投与される、請求項 20 に記載の方法。

40

【請求項 22】

胃がんを処置するためにこれまでゲムシタピンを受けたことがないヒト患者の該胃がんを処置する方法であって、合計で 2 週間に 1 回、該患者に抗腫瘍療法を施行することを含み、該抗腫瘍療法が、合計で、

- a. 50 mg / m² のリボソームイリノテカン、
- b. 85 mg / m² のオキサリプラチン、
- c. 200 mg / m² の (1) 型ロイコボリンまたは 400 mg / m² の (1 + d) ラ

50

セミ体ロイコボリン、および

d. 2, 400 mg / m² の 5 - フルオロウラシル

を該患者に投与して該ヒト患者の該胃がんを処置することからなる、方法。

【請求項 23】

胃がんを処置するためにこれまでゲムシタピンを受けたことがないヒト患者の該胃がんを処置する方法であって、合計で 2 週間に 1 回、該患者に抗腫瘍療法を施行することを含み、該抗腫瘍療法が、合計で、

a. 55 mg / m² のリボソームイリノテカン、

b. 70 mg / m² のオキサリプラチン、

c. 200 mg / m² の (1) 型ロイコボリンまたは 400 mg / m² の (1 + d) ラ 10

セミ体ロイコボリン、および

d. 2, 400 mg / m² の 5 - フルオロウラシル

を該患者に投与して該ヒト患者の該胃がんを処置することからなる、方法。

【請求項 24】

胃がんを処置するためにこれまでゲムシタピンを受けたことがないヒト患者の該胃がんを処置する方法であって、合計で 2 週間に 1 回、該患者に抗腫瘍療法を施行することを含み、該抗腫瘍療法が、合計で、

a. 50 mg / m² のリボソームイリノテカン、

b. 60 mg / m² のオキサリプラチン、

c. 200 mg / m² の (1) 型ロイコボリンまたは 400 mg / m² の (1 + d) ラ 20

セミ体ロイコボリン、および

d. 2, 400 mg / m² の 5 - フルオロウラシル

を該患者に投与して該ヒト患者の該胃がんを処置することからなる、方法。

【請求項 25】

胃がんを処置するためにこれまでゲムシタピンを受けたことがないヒト患者の該胃がんを処置する方法であって、合計で 2 週間に 1 回、前記患者に抗腫瘍療法を施行することを含み、該抗腫瘍療法が、合計で、

a. 55 mg / m² のリボソームイリノテカン、

b. 85 mg / m² のオキサリプラチン、

c. 200 mg / m² の (1) 型ロイコボリンまたは 400 mg / m² の (1 + d) ラ 30

セミ体ロイコボリン、および

d. 2, 400 mg / m² の 5 - フルオロウラシル

を該患者に投与して該ヒト患者の該胃がんを処置することからなる、方法。

【請求項 26】

a. 前記リボソームイリノテカンが、1, 2 - ジステアロイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン (DSPC)、コレステロール、および N - (カルボニルメトキシポリエトリエングリコール - 2000) - 1, 2 - ジステアロイル (distearoly) - sn - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン (MPEG - 2000 - DSPE) を含む、イリノテカンスクロスオクタスルフェート封入リボソーム小胞を含み、

b. 該リボソームイリノテカン、オキサリプラチン、5 - フルオロウラシル、および 40
ロイコボリンが、28 日処置サイクルの 1 および 15 日目に投与され、

c. 該リボソームイリノテカンの各投与が、該ロイコボリンの前に投与され、

d. 該ロイコボリンが、該 5 - フルオロウラシルの各投与の直前に投与され、

e. 5 - フルオロウラシルの各投与が、46 時間にわたり注入物として投与される、

請求項 22 から 25 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 27】

前記オキサリプラチンの各投与が、前記リボソームイリノテカンの各投与の終了後に開始され、コルチコステロイドおよび抗嘔吐薬を前記抗腫瘍療法の前に前記患者に投与することをさらに含む、請求項 26 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、これまで未処置の胃がんと診断された患者の（ファーストライン）処置用に、5 - フルオロウラシルおよびオキサリプラチンと組み合わせたりボソームイリノテカンの使用を含む、胃がんの処置に有用な新規の療法に関する。

【背景技術】

【0002】

胃がんは、世界中のがんに関連した死亡率の、最も一般的な原因の1つである。約18,000名の転移性胃がん患者が、2015年に米国で医薬レジメンにより処置されると予測された。この集団の中で、約7000名の患者が、HER2 - 陰性のフロントライン処置カテゴリーに含まれる。HER2 - 陰性胃がんは高度異質性疾患であり、ペバシズマブ、リロツムマブ、およびセツキシマブなどの標的療法は不首尾に終わっていた。予後を難しくすることには、多くの胃がん患者は、診断時に進行期疾患を示す。現在のところ、限られた有効性（5年生存率が約4%）のいくつかの処置レジメンが調査されているという事実にも関わらず、進行性胃がんの処置のために世界的に受け入れられている標準化学療法レジメンはない。疾患は、一般に、化学療法、外科手術、および放射線療法で処置される。胃がんの患者の予後が良好でなく生存率中央値が低いことを考慮して、新しい処置の選択肢が依然求められている。

10

【0003】

多剤レジメンの耐容性は、がん処置に重要である。管理可能な処置の期間が長いほど、より長い薬物曝露に起因して、改善された結果をもたらすはずである。胃がんを有する患者の、1つの広く使用されるファーストライン処置は、オキサリプラチンに、注入5 - フルオロウラシル（5 - FU）およびロイコボリン（LV）を加えたものである。特に、修正されたFOLFFOX6レジメン（mFOLFFOX6）は、5 - FU / LV（400 mg / m² IVボラス + 2400 mg / m²、46時間注入 / 400 mg / m²として） + オキサリプラチン（85 mg / m²）、q2wを含む。処置は一般に十分耐容されるが、全生存は増加しない。

20

【0004】

ここ5年間にわたり、胃がんのファーストライン処置として登場した別の併用化学療法レジメンは、5 - フルオロウラシル（5-fluorouracil）（5 - FU） / ロイコボリン（LV） + イリノテカン + オキサリプラチン（FOLFIRINOX）の併用療法である。しかし、FOLFIRINOXは著しい毒性を有することが公知であり、使用は、より良好なパフォーマンスステータス（即ち、ECOGパフォーマンススコアが0または1）を有する患者に限定される。長期にわたるFOLFIRINOX処置では、オキサリプラチンは、毒性に起因してレジメンにおいてしばしば中止される。したがって、等しく有効な二剤レジメン（double regimen）を特定することができるならば、患者は、長期にわたる処置に、より良好に耐容することができる可能性があり、パフォーマンスステータスが良好でない患者ですら利益を受ける可能性がある。FOLFIRINOXレジメンが、2011年以来、ファーストライン転移性疾患に対する好ましい選択肢として全米総合がん情報ネットワーク（NCCN）により推奨されてきたが、FOLFIRINOXに関連した毒性に関するいくつかの懸念がある。FOLFIRINOXの、1つの用量レジメンは、85 mg / m²のオキサリプラチン、180 mg / m²のイリノテカン、および400 mg / m²の用量でIVボラスにより投与され、その後、2400 mg / m²が連続注入されるフルオロウラシルである。さらに毒性に起因して、修正されたスケジュールの有効性および安全性に対する効果は未知である、修正されたFOLFIRINOXレジメンがしばしば使用される（例えば、5 - FUボラスの排除）。

30

40

【0005】

CPT - 11は、結腸もしくは直腸の転移性癌を有する患者、またはその疾患が初期のフルオロウラシルをベースにした療法の後に再発もしくは進行した結腸もしくは直腸の転移性癌を有する患者のファーストライン療法として、5 - フルオロウラシルおよびロイコ

50

ボリンと組み合わせた使用が承認された、米国でC a m p t o s a r（登録商標）として販売される塩酸イリノテカン三水和物である。

【0006】

MM - 398は、リボソームイリノテカンであり、ゲムシタピンをベースにした療法の後の疾患の進行後に、ある特定の形態の膵がんを有する患者の処置のために、5 - フルオロウラシルおよびロイコボリンと組み合わせたFDAに承認された製品ONIVYDE（登録商標）として米国で販売されている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

胃がんを処置するために改善された抗腫瘍療法は、これまで未処置の胃がんを有する患者への、オキサリプラチンおよび5 - フルオロウラシルと組み合わせたリボソームイリノテカンの投与を提供する。5 - フルオロウラシルは、ロイコボリンと組み合わせて投与することができる。改善された抗腫瘍療法は、以前のFOLFIRINOXレジメンに比べ改善された治療指数（例えば、改善された毒性プロファイル）を提供することができる。

【0008】

胃がんを処置する方法は、患者に対する2週間に1回のリボソームイリノテカン（例えば、MM - 398）、オキサリプラチン、および5 - フルオロウラシルの抗腫瘍療法の施行を含むことができる。必要に応じて、ロイコボリンは、5 - フルオロウラシルの各投与の前に投与することもできる。リボソームイリノテカンの各投与は、 50 mg/m^2 もしくは 55 mg/m^2 （ 56 mg/m^2 として言及されることもある）のリボソームイリノテカン（用量は、本明細書に定義されるように、遊離塩基に基づく）、または 60 mg/m^2 もしくは 65 mg/m^2 のリボソームイリノテカン（用量は、本明細書に定義されるように、塩酸塩三水和物に基づく）の合計用量で投与されてもよい。合計で $2,400\text{ mg/m}^2$ の5 - フルオロウラシルは、リボソームイリノテカンが投与される各日に開始して46時間にわたり投与することができる。合計で60、70、75、または 85 mg/m^2 のオキサリプラチンは、リボソームイリノテカンが投与される各日に投与することができる。合計で 200 mg/m^2 の（1）ロイコボリンを、5 - フルオロウラシルの各投与前に投与することができる（例えば、必要に応じて 400 mg/m^2 の（1 + d）ロイコボリンとして投与される）。抗腫瘍療法は、28日処置サイクルの1および15日目に開始して施行することができ、リボソームイリノテカン、オキサリプラチン、および必要に応じてロイコボリンが、1および15日目に投与され、1および15日目に5 - フルオロウラシルの46時間投与が開始される。リボソームイリノテカンおよび5 - フルオロウラシルの各投与の合計用量は、抗腫瘍療法の以前の用量に対してグレード3または4の有害反応を経験する患者を含むある特定の患者に関して、25%低減させることができる。

【0009】

本発明は、部分的には、いくつかの前臨床の発見に基づく。第1に、リボソームイリノテカンは、曝露用量を一致させた非リボソームイリノテカンと比べて、トポイソメラーゼ1阻害剤SN - 38（イリノテカンの活性代謝物）の抗腫瘍活性を改善した。第2に、5 - フルオロウラシルおよびオキサリプラチンと組み合わせたリボソームイリノテカンは、これら薬剤のベースラインの毒性を悪化させることなく、非リボソームイリノテカンと比べて、胃がんのマウス異種移植モデルでの腫瘍成長の阻害および生存を一貫して改善した。

【0010】

さらに本発明は、部分的には、 70 mg/m^2 のリボソームイリノテカン（遊離塩基）からなるヒトに対する初期抗腫瘍療法の用量の投与が、 60 mg/m^2 のオキサリプラチン、 2400 mg/m^2 の5 - フルオロウラシル、および 400 mg/m^2 の（1 + d）ロイコボリンと組み合わせて投与したときに、ヒトにおいて十分耐容されなかったという発見に基づく。特に、この初期抗腫瘍療法の施行は、予期せぬ胃腸の有害事象をもたらした。しかし、 50 mg/m^2 のリボソームイリノテカン、 60 mg/m^2 のオキサリプラ

10

20

30

40

50

チン、 2400 mg/m^2 の5 - フルオロウラシル、および 400 mg/m^2 の(1 + d)ロイコボリンの新規の組合せからなる後続の抗腫瘍療法は、初期抗腫瘍療法で観察された胃腸の有害事象のいずれももたらさなかった。

【0011】

SN - 38は、リボソームイリノテカンの強力な活性代謝物である。平均的な非封入SN - 38 (uSN38 Cavg)は、リボソームイリノテカンの有効性の増大に関連付けられ、一方、より高いレベルのその他のPKパラメーターは、リボソームイリノテカンの低減した耐容性に関連付けられる。例えば、より高い総イリノテカン最大血漿中濃度 (tIRI Cmax)は下痢に関連付けられ、SN38 (uSN38 Cmax)のより高い非封入最大血漿中濃度は、好中球減少症に関連付けられる。これらの薬物動態パラメーターは、naI用量に比例する。

10

【0012】

60 mg のオキサリプラチンおよび 80 mg/m^2 のリボソームイリノテカンの用量レベルでの、リボソームイリノテカン、オキサリプラチン、5 - フルオロウラシル、およびロイコボリンの投与は、非封入uSN38 Cmaxの血漿中の平均濃度の、100%よりも大きい増加をもたらし、一方、オキサリプラチン 60 mg およびリボソームイリノテカン 60 mg/m^2 (表2の用量レベル - 1を参照)の用量レベルでの、これら4種の薬剤の投与は、約9%の増加をもたらした。さらに、低減した耐容性に関連付けられるPKパラメーター (tIRI CmaxまたはuSN38 Cmax)は、 $60\text{ mg}/80\text{ mg/m}^2$ (それぞれ)に関して約15%および44%増加したが、用量レベル - 1に関しては3%および27% (それぞれ)減少した。したがって予想外に、より低い量のリボソームイリノテカンの投与は、より高い耐容用量をもたらし、それと同時に有効性が保持された。本出願において、オキサリプラチン、リボソームイリノテカン、オキサリプラチン、5 - フルオロウラシル、およびロイコボリンの、用量レベル - 1または - 3 (表2)での投与は、tIRI CmaxまたはuSN38 Cmaxを有意に増加させることなく、血漿中のuSN38 Cavgを増加させ、より大きい耐容性でこれら用量の投与を可能する。

20

【0013】

したがって、(これまで未処置の)胃がんを処置する好ましい方法は、2週間に1回のヒト耐容抗腫瘍療法の施行を提供し、抗腫瘍療法の各施行は、本明細書で提供される抗腫瘍剤であるリボソームイリノテカン、オキサリプラチン、および5 - フルオロウラシルの組合せである。好ましくは、2週間に1回施行される抗腫瘍療法は：(a)合計用量が 50 mg/m^2 のリボソームイリノテカン (用量は、本明細書に定義されるように、遊離塩基に基づく)、(b)合計用量が $60 \sim 85\text{ mg/m}^2$ のオキサリプラチン (例えば、60、70、または 85 mg/m^2 を含む)、および(c)必要に応じてロイコボリンと組み合わせて投与される合計で $2,400\text{ mg/m}^2$ の5 - フルオロウラシル；または(a)合計用量が 55 mg/m^2 のリボソームイリノテカン (用量は、本明細書に定義されるように、遊離塩基に基づく)、(b)合計用量が $60 \sim 85\text{ mg/m}^2$ のオキサリプラチン (例えば、60、70、または 85 mg/m^2 を含む)、および(c)必要に応じてロイコボリンと組み合わせて投与される合計で $2,400\text{ mg/m}^2$ の5 - フルオロウラシルからなる。必要に応じて、組合せは、合計で 200 mg/m^2 の(1)ロイコボリンの投与 (必要に応じて、 400 mg/m^2 の(1 + d)ロイコボリンとして投与される)を、5 - フルオロウラシルの投与を開始する前に含むことができる。好ましくは、リボソームイリノテカンの投与後、リボソームイリノテカンから患者内で生成されたSN - 38の量以外、抗腫瘍療法中にはその他の抗腫瘍剤は投与されない。例えば、抗腫瘍療法は、(非リボソーム)CPT - 11イリノテカンなしで施行することができる。好ましくは、リボソームイリノテカン、オキサリプラチン、および(必要に応じて)ロイコボリンは、1日(1日目)における個別の注入として連続して投与され、5 - フルオロウラシルは、ロイコボリン (投与される場合)の投与後1日目に開始して、次の日に継続して投与される (例えば、合計で46時間にわたり)。

30

40

50

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】図1Aは、胃腫瘍モデルMKN-45におけるnal-IRI活性を示すグラフであり；図1Bは、胃腫瘍モデルKATO I I Iにおけるnal-IRI活性を示すグラフである。

【0015】

【図2】図2Aおよび2Bは、胃がんの異種移植モデルにおける、遊離イリノテカン単剤療法と比較したMM-398の抗腫瘍活性を示すグラフである。MKN-45腫瘍を有するマウスを、食塩液、12.5mg/kgの遊離イリノテカン、もしくは2.5mg/kgのMM-398で毎週、3週間（図2A）、または食塩液、25mg/kgの遊離イリノテカン、および5mg/kgのMM-398で毎週、3週間（図2B）にわたり処置した（投薬の日は、水平破線により示され；n=X（マウス群当たり）である）。

10

【0016】

【図3】図3Aは、5-FUおよびオキサリプラチンとの併用療法との関連で遊離イリノテカンと比較したMM-398の抗腫瘍活性を示すグラフであり；図3Bは、5-FUおよびオキサリプラチンとの三剤併用療法との関連で遊離イリノテカンと比較したMM-398の抗腫瘍活性を示すグラフである。

【0017】

【図4-1】図4A～4Hは、MM-398が、オキサリプラチン、5-FU、および遊離イリノテカン（等しい曝露）に対してそれほど応答しない腫瘍モデルにおいて優れた抗腫瘍活性を表すことを示すグラフである（胃モデル（MKN-45）における有効性試験-単剤療法）。図4A MM-398腫瘍体積；図4B MM-398体重；図4C オキサリプラチン腫瘍体積；図4D オキサリプラチン体重；図4E 5-FU腫瘍体積；図4F 5-FU体重；図4G 遊離イリノテカン腫瘍体積、および図4H 遊離イリノテカン体重。5mg/kgでのMM-398は、試験したその他全ての処置よりも良好な抗腫瘍活性を有する。

20

【図4-2】同上。

【図4-3】同上。

【図4-4】同上。

【0018】

【図5A】図5AはFOLFIRIレジメンを示し、図5BはFOLFOXレジメンを、MKN45におけるMM-398に対して示す。MM-398単剤療法は、試験した用量で、FOLFIRIおよびFOLFOXよりも良好な抗腫瘍活性を有する。

30

【図5B】同上。

【0019】

【図6A】図6A～6Cは、図6A 単剤療法レジメン、図6B 二剤レジメン、および図6C 三剤レジメンへの応答としての体重変化を示す。全ての群で、許容される体重損失があった。

【図6B】同上。

【図6C】同上。

40

【0020】

【図7A】図7Aおよび7Bは、低用量での、（A）MM-398と、（B）遊離イリノテカンの抗腫瘍活性の比較を示すグラフである。

【図7B】同上。

【0021】

【図8A】図8Aおよび8Bは、高用量での、（A）MM-398と、（B）遊離イリノテカンの抗腫瘍活性の比較を示すグラフである。

【図8B】同上。

【0022】

【図9】図9は、胃がんにおける臨床試験の概略を示す図である。

50

【 0 0 2 3 】

【図 1 0】図 1 0 A および 1 0 B は、維持された S N - 3 8 腫瘍レベルの持続時間を示すグラフである：図 1 0 A 腫瘍 S N - 3 8 濃度；図 1 0 B 時間 S N - 3 8 濃度は、6 週サイクルの範囲外で閾値を上回っていることが予測される。

【 0 0 2 4 】

【図 1 1】図 1 1 は、様々な試験における選択されたファーストライン胃がんレジメンの、過去の O S 中央値の成績 (h i s t o r i c a l m e d i a n O S p e r f o r m a n c e) を示すグラフである。

【 0 0 2 5 】

【図 1 2】図 1 2 は、用量レベル 1 および用量レベル - 1 の安全性を示すグラフである。

10

【 0 0 2 6 】

【図 1 3】図 1 3 は、用量レベル 1 および用量レベル - 1 の有効性を示すグラフである。

【 0 0 2 7 】

【図 1 4】図 1 4 は、用量レベル - 1 および用量レベル 1 での処置への応答としての有害事象を示す表である。

【 発 明 を 実 施 す る た め の 形 態 】

【 0 0 2 8 】

一部の試験における n a l - I R I の用量は、等価用量の塩酸イリノテカン三水和物 (塩) に基づいて計算し；本明細書では、他に指定しない限り、用量は遊離塩基としてのイリノテカンに基づく。

20

【 0 0 2 9 】

塩酸イリノテカン三水和物のグラム当たり約 8 6 6 m g のイリノテカンがある。例えば、塩酸イリノテカン三水和物出発材料の量に基づく $80\text{ mg} / \text{m}^2$ のリボソームイリノテカンの用量は、実際に、約 $0.866 \times (80\text{ mg} / \text{m}^2) = 69.38\text{ mg} / \text{m}^2$ のイリノテカン遊離塩基を含有し、この値は、投薬誤差を回避するために整数に丸められてもよい。例えば $69.38\text{ mg} / \text{m}^2$ は、表 A に示されるように $70\text{ mg} / \text{m}^2$ に丸められてもよい。

【 0 0 3 0 】

別の例は、三水和物塩に基づく $65\text{ mg} / \text{m}^2$ のリボソームイリノテカンの用量であり、この値は、投薬誤差を回避するために $55\text{ mg} / \text{m}^2 \sim 57\text{ mg} / \text{m}^2$ 、例えば $55\text{ mg} / \text{m}^2$ 、 $56\text{ mg} / \text{m}^2$ 、または $57\text{ mg} / \text{m}^2$ の用量に丸められてもよいリボソームイリノテカン遊離塩基の用量 $56.29\text{ mg} / \text{m}^2$ に等しい、リボソーム塩酸イリノテカン三水和物 (liposomal irinotecan hydrochloride trihydrate) $65\text{ mg} / \text{m}^2$ で存在する、同量のリボソーム封入イリノテカンを提供するリボソームイリノテカン遊離塩基の量を指す。別の例は、三水和物塩に基づく $60\text{ mg} / \text{m}^2$ の用量のリボソームイリノテカンであり、この値は、 $60\text{ mg} / \text{m}^2$ の塩酸イリノテカン三水和物に存在しかつ投薬誤差を回避するためにリボソームイリノテカン遊離塩基約 $50\text{ mg} / \text{m}^2 \sim 52\text{ mg} / \text{m}^2$ 、例えば $50\text{ mg} / \text{m}^2$ 、 $51\text{ mg} / \text{m}^2$ 、または $52\text{ mg} / \text{m}^2$ の用量に丸めることができる用量 $51.96\text{ mg} / \text{m}^2$ に等しい、同量のリボソーム封入イリノテカンを提供するリボソームイリノテカン遊離塩基の量を指す。同様に、リボソーム塩酸イリノテカン三水和物の用量 $50\text{ mg} / \text{m}^2$ は、リボソームイリノテカン遊離塩基 $43.30\text{ mg} / \text{m}^2$ に変換することができ、この値は、投薬誤差を回避するために、 $43\text{ mg} / \text{m}^2$ または $44\text{ mg} / \text{m}^2$ に丸めることができる。同様に、リボソーム塩酸イリノテカン三水和物の用量 $49\text{ mg} / \text{m}^2$ は、リボソームイリノテカン遊離塩基 $42.22\text{ mg} / \text{m}^2$ に変換することができ、この値は、投薬誤差を回避するために、 $42\text{ mg} / \text{m}^2$ または $43\text{ mg} / \text{m}^2$ に丸めることができる。別の実施形態は、リボソーム塩酸イリノテカン三水和物の $45\text{ mg} / \text{m}^2$ の用量であり、この値はリボソームイリノテカン遊離塩基 $38.97\text{ mg} / \text{m}^2$ に変換することができ、この値は、投薬誤差を回避するために $38\text{ mg} / \text{m}^2$ または $39\text{ mg} / \text{m}^2$ に丸めることができる。別の例では、リボソーム塩酸イリノテカン三水和物の $40\text{ mg} / \text{m}^2$ の用量は、リボソームイリノテカン遊離塩基 $34.64\text{ mg} / \text{m}^2$ に

30

40

50

変換することができ、この値は、投薬誤差を回避するために 34 mg/m^2 または 35 mg/m^2 に丸めることができる。別の例では、リボソーム塩酸イリノテカン三水和物の 33 mg/m^2 の用量は、リボソームイリノテカン遊離塩基 28.15 mg/m^2 に変換することができ、この値は、投薬誤差を回避するために 28 mg/m^2 または 29 mg/m^2 に丸めることができる。別の例では、リボソーム塩酸イリノテカン三水和物の用量 30 mg/m^2 は、リボソームイリノテカン遊離塩基 32.5 mg/m^2 に変換することができ、この値は、投薬誤差を回避するために 32 mg/m^2 または 33 mg/m^2 に丸めることができる。

【0031】

追加の例を表 A に示す。

10

【0032】

【表 A】

表 A

塩酸イリノテカン三水 和物塩 mg/m^2	イリノテカン遊離 塩基 mg/m^2	0.866 の換算係数を使用した塩 酸三水和物塩から遊離塩基への 変換
120	100	103.92
80	70	69.38
65	55	56.29
60	50	51.96
50	43	43.30
49	42	42.22
45	39	38.97
40	35	34.64
33	28	28.15
30	33	32.50

20

30

【0033】

他に指示しない限り、本明細書で使用される場合、「nal-IRI」（ナノリボソームイリノテカン）および「MM-398」という用語は、リボソームイリノテカンの形態を指す。「CPT-11」という用語は、（非リボソーム）塩酸イリノテカン三水和物を指す。

40

【0034】

本明細書で使用される場合、「5-FU」および「5FU」は交換可能に使用され、5-フルオロウラシルを指す。

【0035】

全ての引用される文書は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0036】

本明細書で使用される場合、表された範囲の端点は、その範囲に含まれる。例えば、 $30 \text{ mg} \sim 70 \text{ mg}$ の範囲は、30 および 70（および端点間の全ての数値）を含む。

【0037】

実施例 2 で胃がんの異種移植モデルの試験により、曝露用量を一致させた非リボソーム

50

イリノテカンと比べて、リボソームイリノテカンの改善された抗腫瘍活性が実証された。実施例 2 のマウス動物試験では、用量「 x 」 mg / kg のリボソームイリノテカンが、用量「 $5x$ 」の非リボソームイリノテカン（CPT-11）と、トポイソメラーゼ 1 阻害剤（イリノテカンおよび / または SN-38）へのほぼ同じ曝露を提供する。リボソームイリノテカンは、単剤療法としても 5-FU およびオキサリプラチンとの併用においても、前臨床モデルにおける非リボソームイリノテカンと比べ腫瘍成長阻害および生存を一貫して改善した。これらの知見は、5-FU / LV およびオキサリプラチンと組み合わせたリボソームイリノテカンの治療上の潜在性を示し、ファーストライン胃癌におけるこの三剤レジメンの臨床試験を支持する（実施例 4）。

【0038】

FOLFIRINOX レジメンの動物モデルを、胃腫瘍異種移植マウスモデルにおいて、MM-398 + 5-FU / LV + オキサリプラチンレジメンに対して試験した。リボソームイリノテカン（MM-398）は、胃異種移植がんモデル（実施例 2）において、単独で（例えば、図 2A）またはオキサリプラチンおよび / もしくは 5-FU と組み合わせ（例えば、図 2B）、等価曝露用量（ $5 \text{mg} / \text{kg}$ MM-398 対 $25 \text{mg} / \text{kg}$ 遊離 IRI）で従来の（非リボソーム）イリノテカン（CPT-11）よりも良好に機能した。

【0039】

これらの前臨床の知見は、5-FU / LV およびオキサリプラチンと組み合わせたリボソームイリノテカンの治療上の使用、ならびにファーストライン胃癌におけるこの三剤レジメンの臨床試験を支持する（実施例 4）。図 3A および 3B は、本明細書に記載される MM-398 + 5-FU / LV + オキサリプラチンの組合せを用いる試験デザインのグラフ表示を示す。

【0040】

例えば、胃癌を処置するためにこれまで化学療法を受けたことがないヒト患者の胃癌を処置する際のリボソームイリノテカン、オキサリプラチン、および 5-フルオロウラシルの組合せの使用であって、合計で 2 週間毎に 1 回、患者に抗腫瘍療法を施行することを含み、抗腫瘍療法が、（a）ヒト患者の胃癌を処置するための、 $50 \text{mg} / \text{m}^2$ のリボソームイリノテカン、 $60 \text{mg} / \text{m}^2$ のオキサリプラチン、 $200 \text{mg} / \text{m}^2$ の（1）型ロイコボリンもしくは $400 \text{mg} / \text{m}^2$ の（1 + d）ラセミ体ロイコボリン、および 2, $400 \text{mg} / \text{m}^2$ の 5-フルオロウラシル；（b）ヒト患者の胃癌を処置するための、 $50 \text{mg} / \text{m}^2$ のリボソームイリノテカン、 $85 \text{mg} / \text{m}^2$ のオキサリプラチン、 $200 \text{mg} / \text{m}^2$ の（1）型ロイコボリンもしくは $400 \text{mg} / \text{m}^2$ の（1 + d）ラセミ体ロイコボリン、および 2, $400 \text{mg} / \text{m}^2$ の 5-フルオロウラシル；（c）ヒト患者の胃癌を処置するための、 $55 \text{mg} / \text{m}^2$ のリボソームイリノテカン、 $70 \text{mg} / \text{m}^2$ のオキサリプラチン、 $200 \text{mg} / \text{m}^2$ の（1）型ロイコボリンもしくは $400 \text{mg} / \text{m}^2$ の（1 + d）ラセミ体ロイコボリン、および 2, $400 \text{mg} / \text{m}^2$ の 5-フルオロウラシル；（d）ヒト患者の胃癌を処置するための、 $50 \text{mg} / \text{m}^2$ のリボソームイリノテカン、 $60 \text{mg} / \text{m}^2$ のオキサリプラチン、 $200 \text{mg} / \text{m}^2$ の（1）型ロイコボリンもしくは $400 \text{mg} / \text{m}^2$ の（1 + d）ラセミ体ロイコボリン、および 2, $400 \text{mg} / \text{m}^2$ の 5-フルオロウラシルであって、リボソームイリノテカン、オキサリプラチン、5-フルオロウラシル、およびロイコボリンが、28 日処置サイクルの 1 および 15 日目に投与されるもの；（e）ヒト患者の胃癌を処置するための、 $50 \text{mg} / \text{m}^2$ のリボソームイリノテカン、 $85 \text{mg} / \text{m}^2$ のオキサリプラチン、 $200 \text{mg} / \text{m}^2$ の（1）型ロイコボリンもしくは $400 \text{mg} / \text{m}^2$ の（1 + d）ラセミ体ロイコボリン、および 2, $400 \text{mg} / \text{m}^2$ の 5-フルオロウラシルであって、リボソームイリノテカン、オキサリプラチン、5-フルオロウラシル、およびロイコボリンが、28 日処置サイクルの 1 および 15 日目に投与されるもの；（f）ヒト患者の胃癌を処置するための、 $55 \text{mg} / \text{m}^2$ のリボソームイリノテカン、 $70 \text{mg} / \text{m}^2$ のオキサリプラチン、 $200 \text{mg} / \text{m}^2$ の（1）型ロイコボリンもしくは $400 \text{mg} / \text{m}^2$ の（1 + d）ラセミ体ロイコボリン、および 2, 4

10

20

30

40

50

00 mg / m² の 5 - フルオロウラシルであって、リボソームイリノテカン、オキサリプラチン、5 - フルオロウラシル、およびロイコボリンが、28 日処置サイクルの 1 および 15 日目に投与されるもの；(g) ヒト患者の胃がんを処置するための、50 mg / m² のリボソームイリノテカン、60 mg / m² のオキサリプラチン、200 mg / m² の (1) 型ロイコボリンもしくは 400 mg / m² の (1 + d) ラセミ体ロイコボリン、および 2, 400 mg / m² の 5 - フルオロウラシルであって、リボソームイリノテカンが投与され、その後にオキサリプラチンが投与され、その後にロイコボリンが投与され、その後に 5 - フルオロウラシルが投与されるもの；(h) ヒト患者の胃がんを処置するための、50 mg / m² のリボソームイリノテカン、85 mg / m² オキサリプラチン、200 mg / m² の (1) 型ロイコボリンもしくは 400 mg / m² の (1 + d) ラセミ体ロイコボリン、および 2, 400 mg / m² の 5 - フルオロウラシルであって、リボソームイリノテカンが投与され、その後、オキサリプラチンが投与され、その後、ロイコボリンが投与され、その後、5 - フルオロウラシルが投与されるもの；(i) ヒト患者の胃がんを処置するための、55 mg / m² のリボソームイリノテカン、70 mg / m² のオキサリプラチン、200 mg / m² の (1) 型ロイコボリンもしくは 400 mg / m² の (1 + d) ラセミ体ロイコボリン、および 2, 400 mg / m² の 5 - フルオロウラシルであって、リボソームイリノテカンが投与され、その後、オキサリプラチンが投与され、その後、ロイコボリンが投与され、その後、5 - フルオロウラシルが投与されるもの；または (j) ヒト患者の胃がんを処置するための、50 mg / m² ~ 55 mg / m² のリボソームイリノテカン、60 mg / m² ~ 85 mg / m² のオキサリプラチン、200 mg / m² の (1) 型ロイコボリンもしくは 400 mg / m² の (1 + d) ラセミ体ロイコボリン、および 2, 400 mg / m² の 5 - フルオロウラシルであって、リボソームイリノテカン、オキサリプラチン、5 - フルオロウラシル、およびロイコボリンが、28 日処置サイクルの 1 および 15 日目に投与され、リボソームイリノテカンが投与され、その後、オキサリプラチンが投与され、その後、ロイコボリンが投与され、その後、5 - フルオロウラシルが投与され、オキサリプラチンの投与が、リボソームイリノテカンの各投与終了後 2 時間に開始するものからなる。これら例示的な使用のそれぞれは、これら特定の成分に関して本明細書の下記のくだりで開示されるリボソームイリノテカン、オキサリプラチン、ロイコボリン、および 5 - フルオロウラシルの用量を置き換えるように修正することができる。時々、リボソームイリノテカンは、リボソームに封入されたイリノテカンスクロースオクタスルフェートを含む。時々、リボソームイリノテカンは、1, 2 - ジステアロイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン (DSPC)、コレステロール、および N - (カルボニルメトキシボリエチレングリコール - 2000) - 1, 2 - ジステアロイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン (MPEG - 2000 - DSPE) からなるリボソーム小胞に封入されたイリノテカンを含む。

【0041】

本明細書で提供されるように、イリノテカンは、イリノテカンリボソーム調製物として投与することができる。好ましくは、リボソームイリノテカンは、イリノテカンスクローススルフェートリボソーム注射剤（そうでない場合には、「イリノテカンスクロースオクタスルフェートソルトリボソーム注射剤 (irinotecan sucrose octasulfate salt liposome injection)」または「イリノテカンスクロソフェートリボソーム注射剤 (irinotecan sucrosolate liposome injection)」と呼ばれる）であり、「MM - 398」と本明細書で呼ばれる製剤（PEP02 としても公知であり、米国特許第 8, 147, 867 号を参照）は、「ナノリボソームイリノテカン」（「イリノテカンリボソーム」または「リボソームイリノテカン」とも呼ばれる）の形態である。MM - 398 は、ナノリボソーム薬物送達系に封入されたイリノテカンスクロースオクタスルフェートソルトとしてのイリノテカンである。

【0042】

リボソームイリノテカンは、ヒト静脈内投与用に調製された医薬組成物にすることができる。例えば、リボソームイリノテカンは、静脈内注射のための滅菌注射用非経口液体と

10

20

30

40

50

して提供してもよい。リポソームイリノテカンの必要量を、例えば500 mLの5%デキストロース注射液USPに希釈して、様々な濃度、例えば5 mg/mLを提供してもよく、90分の期間にわたり注入してもよい。

【0043】

MM-398注射剤の活性成分、イリノテカン、トポイソメラーゼⅠ阻害剤クラスの薬物のメンバーであり、天然に生ずるアルカロイド、カンプトテシンの、半合成で水溶性の類似体である。トポイソメラーゼⅠ阻害剤は、DNAの巻き戻しを防止し、したがって複製を防止することによって、制御されない細胞成長を停止させるように働く。イリノテカンの薬理作用は複雑であり、大規模な代謝変換が、薬物の活性化、不活性化、および排除に関わっている。イリノテカンは、非特異的カルボキシルエステラーゼによって100 ~ 1000倍高い活性代謝物、SN-38に変換されるプロドラッグである。SN-38は、グルクロン酸抱合（それによって主要な薬理遺伝的相違が示される）および胆汁排泄を介して取り除かれる。これらの薬物の性質は、イリノテカンによる臨床試験で観察される有効性および毒性の顕著な相違に関与する。

10

【0044】

リポソームイリノテカンは、スクロースオクタスルフェートとの塩としてゲル化したまたは沈殿した状態で複合体形成したイリノテカンを含む水性空間を封入する、直径約80 ~ 140 nmの単層脂質二重層小胞にすることができる。リポソームの脂質膜は、200のリン脂質分子ごとに約1つのポリエチレングリコール（PEG）分子の量において、ホスファチジルコリン、コレステロール、およびポリエチレングリコール誘導体化ホスファチジル-エタノールアミンから構成される。

20

【0045】

ヒト患者に投与されるリポソームイリノテカンの量は、胃がんの処置のためにオキサリプラチンおよび5-フルオロウラシルと組み合わせて投与したとき、約30 mg/m² ~ 約170 mg/m²の範囲であり得、好ましくは50 mg/m²または55 mg/m²または56 mg/m²にすることができる（用量は、遊離塩基に関して表される）。

【0046】

総イリノテカンおよび総SN-38の血漿薬物動態を、50 ~ 155 mg/m²の間の用量（イリノテカン遊離塩基の量、これは塩酸イリノテカン三水合物塩の量に関して表された60 ~ 180 mg/m²の用量に等しい）で、単剤としてまたは併用化学療法の一部としてMM-398を受けたがんを有する患者、およびがんを有する353名の患者で、母集団薬物動態分析を使用して評価した。50 ~ 155 mg/m²の用量範囲にわたり、総イリノテカンのC_{max}およびAUCは用量と共に増加する。さらに、総SN-38のC_{max}は、用量に比例して増加し；しかし総SN-38のAUCは、用量との比例関係を下回って増加する。

30

【0047】

MM-398の50 mg/m²（遊離塩基）を、単剤または併用化学療法の一部として投与した後の、総イリノテカンおよび総SN-38の薬物動態パラメーターを、表Bに提示する。

【0048】

表B：総イリノテカンおよび総SN-38

40

【0049】

【表 B】

固形腫瘍を有する患者における薬物動態パラメーター

用量 (mg/m ²) 遊離塩 基	総イリノテカン			総 SN-38	
	C _{max} [μg/mL]	AUC _{0-∞} [時間 ·μg/mL]	t _{1/2} [時間]	C _{max} [ng/mL]	t _{1/2} [時 間]
最大 (125%)	32.5	1193.5	25.8	4.8	67.8
50	26	954.8	25.8	3.8	67.8
最小 (80%)	20.8	763.8	25.8	3.0	67.8

10

【0050】

SN-38のC_{max}は、リボソームイリノテカン用量に比例して増加するが、SN-38のAUCは、用量との比例関係を下回って増加し、投薬調整の新しい方法を可能にする。例えば、有害作用に関連付けられたパラメーターの値(C_{max})は、処置の有効性に関連付けられたパラメーターの値(AUC)よりも比較的大きく減少する。したがって、有害作用が見られる場合、リボソームイリノテカンの投薬の低減を実施することができ、それがC_{max}の低減とAUCの低減との間の差を最大にする。この発見は、処置レジメンにおいて、所与のSN-38 AUCが、驚くほど低いSN-38 C_{max}で実現できることを意味する。同様に、所与のSN-38 C_{max}は、驚くほど高いSN-38 AUCで実現することができる。

20

【0051】

イリノテカンリボソームの直接測定は、イリノテカンの95%が封入されたりボソームのままであることを示し、総(total)形態と封入された形態との間の比は、投薬後0から169.5時間まで変化しなかった。

30

【0052】

一部の実施形態では、リボソームイリノテカンは、表Bのパラメーターによって特徴付けることができる。一部の実施形態では、リボソームイリノテカンは、MM-398、またはMM-398と生物学的に同等な生成物であってよい。一部の実施形態では、リボソームイリノテカンは、表Bの対応する値の80~125%であるC_{max}および/またはAUC値を含む、表Cのパラメーターによって特徴付けることができる。2週間に1回、50mg/m²のイリノテカン遊離塩基を投与する、様々な代替のリボソームイリノテカン製剤に関する総イリノテカンの薬物動態パラメーターを、表Cに提示する。

40

【0053】

表C

【0054】

【表 C】

代替のリボソームイリノテカン製剤における総イリノテカン薬物動態パラメーター

用量 (mg/m ²) 遊離塩基	総イリノテカン	
	C _{max} [μg/mL] (n=25)	AUC _{0-∞} [時間・μg/mL] (n=23)
50	20.8-32.5	763.8-1193.5

C_{max}:最大血漿中濃度

AUC_{0-∞}:時間無限大に外挿された血漿中濃度曲線下面積

t_{1/2}:最終消失半減期

10

【0055】

本明細書に記載される併用処置は、本明細書に記載される転移性の状況で、従来の化学療法剤でこれまで処置されることがない胃がんを有するヒト患者に、いくつかの用量およびスケジュールで、複数の追加の活性剤：オキサリプラチン、ロイコボリン、および5 - フルオロウラシルと組み合わせたMM - 398リボソームイリノテカンを投与することを包含する。

20

【0056】

5 - フルオロウラシルは、核酸の生合成を妨げるピリミジンアンタゴニストである。薬物のデオキシリボヌクレオチドはチミジル酸シンターゼを阻害し、したがって、デオキシウリジル酸からのチミジル酸の形成を阻害し、したがってDNAの合成を妨げる。これはRNA合成も妨げる。ヒト患者に投与される5 - フルオロウラシルの例示的な有効量は、約2,000 mg/m² ~ 約3,000 mg/m² に及ぶことができる。一部の実施形態では、ヒト患者に投与される5 - フルオロウラシルの量は、2,400 mg/m² である。

30

【0057】

ロイコボリンは、5 - フルオロウラシルの前に必要に応じて投与される。ロイコボリンは、プリンおよびピリミジンの合成における1 - 炭素転移反応の生化学的補因子として作用する。ロイコボリンは、テトロヒドロ葉酸に変換するのに、酵素ジヒドロ葉酸レダクターゼ(DHFR)を必要としない。メトトレキサートおよびその他のDHFR - アンタゴニストの作用は、ロイコボリンによって阻害される。ロイコボリンは、フッ素化ピリミジン(即ち、フルオロウラシルおよびフロクスウリジン)の細胞毒性作用を増強することができる。5 - FUが細胞内で活性化された後、これは葉酸補因子を伴い、酵素チミジル酸シンターゼを阻害し、したがってピリミジン合成を阻害する。ロイコボリンは、葉酸プールを増加させ、それによってチミジル酸シンターゼによる葉酸補因子と活性5 - FUとの結合を増加させる。ロイコボリンは、右旋性および左旋性異性体を有し、後者の異性体のみが薬理的に有用である。したがって、生物活性左旋性異性体(「左旋性ロイコボリン」)も、がんの処置のためFDAにより承認されてきた。ロイコボリンの投薬量は、右旋性(d)および左旋性(l)の両方の異性体を含むラセミ混合物のもの、または必要に応じて、(1 + d)ラセミ体の投薬量の半分の(1)型ロイコボリンのものである。ヒト患者に投与されるロイコボリンの例示的な有効量は、約100 mg/m² ~ 約300 mg/m² に及ぶ(1)型ロイコボリンの量を含むことができる。一部の実施形態では、ヒト患者に投与される(1)型ロイコボリンの量は、200 mg/m² である。他の実施形態では、投与されるロイコボリンは、約200 mg/m² ~ 約600 mg/m² に及ぶ量の(1 + d)型ロイコボリンである。一部の実施形態では、投与される(1 + d)型

40

50

ロイコボリンの量は、 400 mg/m^2 である。

【0058】

オキサリプラチンは、細胞周期非特异的である細胞毒性をもたらす、DNA複製および転写を効果的に阻害するDNA架橋剤として作用する白金ベースの薬物である。オキサリプラチンは、典型的には注入5-FU/LVと組み合わせて使用され、進行結腸直腸がんでの使用が承認されている（より詳細については、添付文書を参照されたい）。ヒト患者に投与されるオキサリプラチンの有効量は、約 30 mg/m^2 ～約 150 mg/m^2 、例えば約 40 mg/m^2 ～約 100 mg/m^2 に及ぶことができ、またはオキサリプラチンの量は、 50 mg/m^2 、 55 mg/m^2 、 60 mg/m^2 、 65 mg/m^2 、 70 mg/m^2 、 75 mg/m^2 、 80 mg/m^2 、 85 mg/m^2 、 90 mg/m^2 、または 95 mg/m^2 であってよい。

10

【0059】

用量の修正は、血液学のおよび非血液学的有害事象を含む有害事象の結果として、本明細書に記載される併用処置を施行する方法に対して行ってもよい。

【0060】

一部の実施形態では、1つまたは複数の特徴を有する患者に、本明細書に記載される併用処置を施行する方法は、本明細書の実施形態により投与されるMM-398の用量を低減させまたはそうでない場合には修正することを含むことができる。一部の実施形態では、MM-398の用量は、表1Aに従い修正される。

【0061】

20

【表 1 A】

表 1A: MM-398(塩)に関する用量修正の例

毒性 NCI CTCAE v4.0	出現	60mg/m ^{2†} (塩) 50mg/m ² (遊離塩基) を受けた患者におけ る MM-398 の調整	60mg/m ² (塩) 50mg/m ² (遊離塩基) への以前の増加がな い、UGT1A1*28 にホ モ接合の患者
グレード 3 また は 4 有害反応	MM-398 を与えない。 任意の重症度の遅発性下痢に関してロペラミドを開始する。 任意の重症度の早発性下痢に関して静脈内または皮下アトロピ ン 0.25～1mg(臨床上禁忌でない限り)を投与する。 グレード 1 以下またはベースライングレードまで回復後、MM- 398 を下記の内容で再開する:		
	1 回目	45 mg/m ² (塩)	45 mg/m ² (塩)
	2 回目	30 mg/m ² (塩)	30 mg/m ² (塩)
	3 回目	MM-398 を中止する	MM-398 を中止する
間質性肺疾患	1 回目	MM-398 を中止する	MM-398 を中止する
アナフィラキシ ー反応	1 回目	MM-398 を中止する	MM-398 を中止する

【 0 0 6 2 】

一部の実施形態では、MM - 3 9 8 の第 1、第 2、および任意の後続の用量を、MM - 3 9 8 および / またはその他の抗腫瘍剤の第 1 のまたは後続の用量に対する有害反応などの患者の耐容性の懸念により、2 0 ~ 3 0 % 低減させることができ (2 0 %、2 5 %、および / または 3 0 % の用量低減を含む)、および / または患者を U G T 1 A 1 * 2 8 対立遺伝子にホモ接合であると同定することができる。一部の実施形態では、MM - 3 9 8 の第 2 または後続の用量は、別に約 2 0 %、2 5 %、または 3 0 % 低減させる (当初の用量の約 4 0 %、5 0 %、または 6 0 % の用量低減)。例えば、2 5 % 低減させた 6 0 m g / m² の MM - 3 9 8 の用量は、4 5 m g / m² であり、別の 2 5 % の第 2 の低減は、3 0 m g / m² である。一部の実施形態では、MM - 3 9 8 の用量は、2 5 % 低減される。一部の実施形態では、MM - 3 9 8 の用量は、3 0 % 低減される。一部の実施形態では、MM - 3 9 8 の低減した用量は、3 0 m g / m² から開始して 5 5 m g / m² (を含む) までの範囲にある。一部の実施形態では、MM - 3 9 8 の用量は、5 0 m g / m² に低減される。一部の実施形態では、MM - 3 9 8 の用量は、4 5 m g / m² に低減される。一部の実施形態では、MM - 3 9 8 の用量は、3 5 m g / m² に低減される。

【 0 0 6 3 】

その他の用量低減スケジュールを、以下の表 1 B ~ 1 E に提示する。MM - 3 9 8 の開始（初期）用量が、 50 mg/m^2 、5FU 2400 mg/m^2 、LV（1 + d） 400 mg/m^2 、およびオキサリプラチンが 85 mg/m^2 または 60 mg/m^2 であるとき、グレード III または IV の血液毒性による第 1 の用量の低減は、好ましくは、抗腫瘍療法の各施行について、MM - 3 9 8、5 - FU、およびオキサリプラチンの用量のそれぞれに関して 25 % の用量低減である。第 1 の用量低減にも関わらず持続的な毒性では、MM - 3 9 8、5 - フルオロウラシル、およびオキサリプラチンの抗腫瘍剤のそれぞれにおける追加の 25 % の用量低減が好ましい。次いでさらなる毒性は、一部の場合では処置の中止をもたらす。非血液学的毒性の場合、患者にとって医学的に適切な用量に基づいて選択することができる、薬物に関連付けられた特異的毒性（即ち、5FU の手足症候群、およびオキサリプラチンのニューロパシー）を除き、血液毒性の場合と同じ用量低減スキーマに従うことができる。

10

【 0 0 6 4 】

【表 1 B】

表 1B MM-398 およびオキサリプラチンの低減用量の例

用量	MM-398 (mg/m^2) (塩)	オキサリプラチン (mg/m^2)	5-フルオロウラシル(5FU) (mg/m^2)
初期	60	60	2400
第 1 の低減	45	45	1800
第 2 の低減	30	30	1350

20

【 0 0 6 5 】

【表 1 C】

表 1C MM-398 およびオキサリプラチンの低減用量の例

用量	MM-398 (mg/m^2) (塩)	オキサリプラチン (mg/m^2)	5-フルオロウラシル(5FU) (mg/m^2)
初期	60	80	2400
第 1 の低減	45	60	1800
第 2 の低減	30	40	1350

30

【 0 0 6 6 】

40

【表 1 D】

表 1D MM-398 およびオキサリプラチンの低減用量の例

用量	MM-398 (mg/m ²) (塩)	オキサリプラチン (mg/m ²)	5-フルオロウラシル(5FU) (mg/m ²)
初期	60	60	2400
第 1 の低減	45	45	2400
第 2 の低減	30	30	1800

10

【 0 0 6 7 】

【表 1 E】

表 1E MM-398 およびオキサリプラチンの低減用量の例

用量	MM-398 (mg/m ²) (塩)	オキサリプラチン (mg/m ²)	5-フルオロウラシル(5FU) (mg/m ²)
初期	60	80	2400
第 1 の低減	45	60	2400
第 2 の低減	30	40	1800

20

【 0 0 6 8 】

一部の実施形態では、1つまたは複数の特徴を有する患者に、本明細書に記載される併用処置を施行する方法は、本明細書の実施形態により投与されたオキサリプラチンの用量を低減させまたはそうでない場合には修正することを含むことができる。一部の実施形態では、オキサリプラチンの用量は20～30%低減される。一部の実施形態では、オキサリプラチンの用量は20%低減される。一部の実施形態では、オキサリプラチンの用量は25%低減される。一部の実施形態では、オキサリプラチンの用量は30%低減される。一部の実施形態では、オキサリプラチンの低減用量は、30 mg / m² ～ 75 mg / m² の範囲にある。一部の実施形態では、オキサリプラチンの用量は、75 mg / m² に低減される。一部の実施形態では、オキサリプラチンの用量は、65 mg / m² に低減される。一部の実施形態では、オキサリプラチンの用量は、60 mg / m² に低減される。一部の実施形態では、オキサリプラチンの用量は、45 mg / m² に低減される。一部の実施形態では、オキサリプラチンの用量は、45 mg / m² に低減される。一部の実施形態では、オキサリプラチンの用量は、34 mg / m² に低減される。

30

【 0 0 6 9 】

一部の実施形態では、1つまたは複数の特徴を有する患者に、本明細書に記載される併用処置を施行する方法は、本明細書の実施形態により投与された5-フルオロウラシルの用量を低減させまたはそうでない場合には修正することを含むことができる。一部の実施形態では、5-フルオロウラシルの用量は、20～30%低減される。一部の実施形態では、5-フルオロウラシルの用量は、20%低減される。一部の実施形態では、5-フルオロウラシルの用量は、25%低減される。一部の実施形態では、5-フルオロウラシルの用量は、30%低減される。一部の実施形態では、5-フルオロウラシルの低減用量は、1000 mg / m² ～ 1800 mg / m² の範囲にある。一部の実施形態では、5-フルオロウラシルの用量は、1800 mg / m² に低減される。一部の実施形態では、5-フルオロウラシルの用量は、1350 mg / m² に低減される。一部の実施形態では、5

40

50

- フルオロウラシルの用量は、 1400 mg/m^2 に低減される。一部の実施形態では、
5 - フルオロウラシルの用量は、 1200 mg/m^2 に低減される。

【0070】

一部の実施形態では、1つまたは複数の特徴を有する患者に、本明細書に記載される併用処置を施行する方法は、本明細書の実施形態により投与されるMM - 398、オキサリプラチン、および/または5 - フルオロウラシルの用量をさらに低減しまたはそうでない場合に修正することを含むことができる。

【0071】

一部の実施形態では、1つまたは複数の特徴を有する患者に、本明細書に記載される併用処置を施行する方法は、本明細書の実施形態により投与されるMM - 398、オキサリプラチン、および5 - フルオロウラシルのうちの複数の用量を低減しまたはそうでない場合に修正することを含むことができる。

10

【0072】

MM - 398、オキサリプラチン、および/または5 - フルオロウラシルに関する追加の用量の修正は、参照により本明細書に組み込まれるそれぞれの添付文書に見出すことができる。

【0073】

一部の実施形態では、併用処置を施行する方法は、ヒト患者の胃がんを処置するため、30、40、50、または 55 mg/m^2 のリボソームイリノテカン、30、36、42、45、53、60、64、70、または 85 mg/m^2 のオキサリプラチン、 200 mg/m^2 の(1)型ロイコボリン、または 400 mg/m^2 の(1 + d)ラセミ体ロイコボリン、および1, 200、1, 350、1, 800、または2, 400 mg/m^2 の5 - フルオロウラシルを含む。

20

【0074】

したがって、一部の実施形態では、ヒト患者の胃がんを処置するため併用処置を施行する方法は、以下の表1Fに示される、下記の用量のリボソームイリノテカン、オキサリプラチン、およびロイコボリンを投与することを含む。ロイコボリンは、一般に、(1)型ロイコボリンが 200 mg/m^2 で、または(1 + d)ラセミ体が 400 mg/m^2 で投与されるが、この用量は、主治医が変えてもよい。表中の実施形態のいずれかは、 200 mg/m^2 の(1)型ロイコボリン、または 400 mg/m^2 の(1 + d)ラセミ体、または異なる医師の処方用量で投与されてもよい。

30

【0075】

【表 1 F - 1】

表 1F 本発明の実施形態

用量 塩酸イリノテカン 三水和物 mg/m ² (塩)	用量 オキサリプラ チン mg/m ²	5-フルオロ ウラシル mg/m ²	ロイコボリン
30	30	1,200	投与する
30	30	1,350	投与する
30	30	1,400	投与する
30	30	1,800	投与する
30	30	2,400	投与する
30	36	1,200	投与する
30	36	1,350	投与する
30	36	1,400	投与する
30	36	1,800	投与する
30	36	2,400	投与する
30	42	1,200	投与する
30	42	1,350	投与する
30	42	1,400	投与する
30	42	1,800	投与する
30	42	2,400	投与する
30	45	1,200	投与する
30	45	1,350	投与する
30	45	1,400	投与する
30	45	1,800	投与する
30	45	2,400	投与する
30	53	1,200	投与する
30	53	1,350	投与する
30	53	1,400	投与する
30	53	1,800	投与する
30	53	2,400	投与する
30	60	1,200	投与する

10

20

30

40

【表 1 F - 2】

30	60	1,350	投与する
30	60	1,400	投与する
30	60	1,800	投与する
30	60	2,400	投与する
30	64	1,200	投与する
30	64	1,350	投与する
30	64	1,400	投与する
30	64	1,800	投与する
30	64	2,400	投与する
30	70	1,200	投与する
30	70	1,350	投与する
30	70	1,400	投与する
30	70	1,800	投与する
30	70	2,400	投与する
30	85	1,200	投与する
30	85	1,350	投与する
30	85	1,400	投与する
30	85	1,800	投与する
30	85	2,400	投与する
33	30	1,200	投与する
33	30	1,350	投与する
33	30	1,400	投与する
33	30	1,800	投与する
33	30	2,400	投与する
33	36	1,200	投与する
33	36	1,350	投与する
33	36	1,400	投与する
33	36	1,800	投与する
33	36	2,400	投与する
33	42	1,200	投与する
33	42	1,350	投与する

10

20

30

40

【表 1 F - 3】

33	42	1,400	投与する
33	42	1,800	投与する
33	42	2,400	投与する
33	45	1,200	投与する
33	45	1,350	投与する
33	45	1,400	投与する
33	45	1,800	投与する
33	45	2,400	投与する
33	53	1,200	投与する
33	53	1,350	投与する
33	53	1,400	投与する
33	53	1,800	投与する
33	53	2,400	投与する
33	60	1,200	投与する
33	60	1,350	投与する
33	60	1,400	投与する
33	60	1,800	投与する
33	60	2,400	投与する
33	64	1,200	投与する
33	64	1,350	投与する
33	64	1,400	投与する
33	64	1,800	投与する
33	64	2,400	投与する
33	70	1,200	投与する
33	70	1,350	投与する
33	70	1,400	投与する
33	70	1,800	投与する
33	70	2,400	投与する
33	85	1,200	投与する
33	85	1,350	投与する
33	85	1,400	投与する

10

20

30

40

【表 1 F - 4】

33	85	1,800	投与する
33	85	2,400	投与する
36	30	1,200	投与する
36	30	1,350	投与する
36	30	1,400	投与する
36	30	1,800	投与する
36	30	2,400	投与する
36	36	1,200	投与する
36	36	1,350	投与する
36	36	1,400	投与する
36	36	1,800	投与する
36	36	2,400	投与する
36	42	1,200	投与する
36	42	1,350	投与する
36	42	1,400	投与する
36	42	1,800	投与する
36	42	2,400	投与する
36	45	1,200	投与する
36	45	1,350	投与する
36	45	1,400	投与する
36	45	1,800	投与する
36	45	2,400	投与する
36	53	1,200	投与する
36	53	1,350	投与する
36	53	1,400	投与する
36	53	1,800	投与する
36	53	2,400	投与する
36	60	1,200	投与する
36	60	1,350	投与する
36	60	1,400	投与する
36	60	1,800	投与する

10

20

30

40

【表 1 F - 5】

36	60	2,400	投与する
36	64	1,200	投与する
36	64	1,350	投与する
36	64	1,400	投与する
36	64	1,800	投与する
36	64	2,400	投与する
36	70	1,200	投与する
36	70	1,350	投与する
36	70	1,400	投与する
36	70	1,800	投与する
36	70	2,400	投与する
36	85	1,200	投与する
36	85	1,350	投与する
36	85	1,400	投与する
36	85	1,800	投与する
36	85	2,400	投与する
40	30	1,200	投与する
40	30	1,350	投与する
40	30	1,400	投与する
40	30	1,800	投与する
40	30	2,400	投与する
40	36	1,200	投与する
40	36	1,350	投与する
40	36	1,400	投与する
40	36	1,800	投与する
40	36	2,400	投与する
40	42	1,200	投与する
40	42	1,350	投与する
40	42	1,400	投与する
40	42	1,800	投与する
40	42	2,400	投与する

10

20

30

40

【表 1 F - 6】

40	45	1,200	投与する
40	45	1,350	投与する
40	45	1,400	投与する
40	45	1,800	投与する
40	45	2,400	投与する
40	53	1,200	投与する
40	53	1,350	投与する
40	53	1,400	投与する
40	53	1,800	投与する
40	53	2,400	投与する
40	60	1,200	投与する
40	60	1,350	投与する
40	60	1,400	投与する
40	60	1,800	投与する
40	60	2,400	投与する
40	64	1,200	投与する
40	64	1,350	投与する
40	64	1,400	投与する
40	64	1,800	投与する
40	64	2,400	投与する
40	70	1,200	投与する
40	70	1,350	投与する
40	70	1,400	投与する
40	70	1,800	投与する
40	70	2,400	投与する
40	85	1,200	投与する
40	85	1,350	投与する
40	85	1,400	投与する
40	85	1,800	投与する
40	85	2,400	投与する
45	30	1,200	投与する

10

20

30

40

【表 1 F - 7】

45	30	1,350	投与する
45	30	1,400	投与する
45	30	1,800	投与する
45	30	2,400	投与する
45	36	1,200	投与する
45	36	1,350	投与する
45	36	1,400	投与する
45	36	1,800	投与する
45	36	2,400	投与する
45	42	1,200	投与する
45	42	1,350	投与する
45	42	1,400	投与する
45	42	1,800	投与する
45	42	2,400	投与する
45	45	1,200	投与する
45	45	1,350	投与する
45	45	1,400	投与する
45	45	1,800	投与する
45	45	2,400	投与する
45	53	1,200	投与する
45	53	1,350	投与する
45	53	1,400	投与する
45	53	1,800	投与する
45	53	2,400	投与する
45	60	1,200	投与する
45	60	1,350	投与する
45	60	1,400	投与する
45	60	1,800	投与する
45	60	2,400	投与する
45	64	1,200	投与する
45	64	1,350	投与する

10

20

30

40

【表 1 F - 8】

45	64	1,400	投与する
45	64	1,800	投与する
45	64	2,400	投与する
45	70	1,200	投与する
45	70	1,350	投与する
45	70	1,400	投与する
45	70	1,800	投与する
45	70	2,400	投与する
45	85	1,200	投与する
45	85	1,350	投与する
45	85	1,400	投与する
45	85	1,800	投与する
45	85	2,400	投与する
49	30	1,200	投与する
49	30	1,350	投与する
49	30	1,400	投与する
49	30	1,800	投与する
49	30	2,400	投与する
49	36	1,200	投与する
49	36	1,350	投与する
49	36	1,400	投与する
49	36	1,800	投与する
49	36	2,400	投与する
49	42	1,200	投与する
49	42	1,350	投与する
49	42	1,400	投与する
49	42	1,800	投与する
49	42	2,400	投与する
49	45	1,200	投与する
49	45	1,350	投与する
49	45	1,400	投与する

10

20

30

40

【表 1 F - 9】

49	45	1,800	投与する
49	45	2,400	投与する
49	53	1,200	投与する
49	53	1,350	投与する
49	53	1,400	投与する
49	53	1,800	投与する
49	53	2,400	投与する
49	60	1,200	投与する
49	60	1,350	投与する
49	60	1,400	投与する
49	60	1,800	投与する
49	60	2,400	投与する
49	64	1,200	投与する
49	64	1,350	投与する
49	64	1,400	投与する
49	64	1,800	投与する
49	64	2,400	投与する
49	70	1,200	投与する
49	70	1,350	投与する
49	70	1,400	投与する
49	70	1,800	投与する
49	70	2,400	投与する
49	85	1,200	投与する
49	85	1,350	投与する
49	85	1,400	投与する
49	85	1,800	投与する
49	85	2,400	投与する
50	30	1,200	投与する
50	30	1,350	投与する
50	30	1,400	投与する
50	30	1,800	投与する

10

20

30

40

【表 1 F - 1 0】

50	30	2,400	投与する
50	36	1,200	投与する
50	36	1,350	投与する
50	36	1,400	投与する
50	36	1,800	投与する
50	36	2,400	投与する
50	42	1,200	投与する
50	42	1,350	投与する
50	42	1,400	投与する
50	42	1,800	投与する
50	42	2,400	投与する
50	45	1,200	投与する
50	45	1,350	投与する
50	45	1,400	投与する
50	45	1,800	投与する
50	45	2,400	投与する
50	53	1,200	投与する
50	53	1,350	投与する
50	53	1,400	投与する
50	53	1,800	投与する
50	53	2,400	投与する
50	60	1,200	投与する
50	60	1,350	投与する
50	60	1,400	投与する
50	60	1,800	投与する
50	60	2,400	投与する
50	64	1,200	投与する
50	64	1,350	投与する
50	64	1,400	投与する
50	64	1,800	投与する
50	64	2,400	投与する

10

20

30

40

【表 1 F - 1 1】

50	70	1,200	投与する
50	70	1,350	投与する
50	70	1,400	投与する
50	70	1,800	投与する
50	70	2,400	投与する
50	85	1,200	投与する
50	85	1,350	投与する
50	85	1,400	投与する
50	85	1,800	投与する
50	85	2,400	投与する
60	30	1,200	投与する
60	30	1,350	投与する
60	30	1,400	投与する
60	30	1,800	投与する
60	30	2,400	投与する
60	36	1,200	投与する
60	36	1,350	投与する
60	36	1,400	投与する
60	36	1,800	投与する
60	36	2,400	投与する
60	42	1,200	投与する
60	42	1,350	投与する
60	42	1,400	投与する
60	42	1,800	投与する
60	42	2,400	投与する
60	45	1,200	投与する
60	45	1,350	投与する
60	45	1,400	投与する
60	45	1,800	投与する
60	45	2,400	投与する
60	53	1,200	投与する

10

20

30

40

【表 1 F - 1 2】

60	53	1,350	投与する
60	53	1,400	投与する
60	53	1,800	投与する
60	53	2,400	投与する
60	60	1,200	投与する
60	60	1,350	投与する
60	60	1,400	投与する
60	60	1,800	投与する
60	60	2,400	投与する
60	64	1,200	投与する
60	64	1,350	投与する
60	64	1,400	投与する
60	64	1,800	投与する
60	64	2,400	投与する
60	70	1,200	投与する
60	70	1,350	投与する
60	70	1,400	投与する
60	70	1,800	投与する
60	70	2,400	投与する
60	85	1,200	投与する
60	85	1,350	投与する
60	85	1,400	投与する
60	85	1,800	投与する
60	85	2,400	投与する
65	30	1,200	投与する
65	30	1,350	投与する
65	30	1,400	投与する
65	30	1,800	投与する
65	30	2,400	投与する
65	36	1,200	投与する
65	36	1,350	投与する

10

20

30

40

【表 1 F - 1 3】

65	36	1,400	投与する
65	36	1,800	投与する
65	36	2,400	投与する
65	42	1,200	投与する
65	42	1,350	投与する
65	42	1,400	投与する
65	42	1,800	投与する
65	42	2,400	投与する
65	45	1,200	投与する
65	45	1,350	投与する
65	45	1,400	投与する
65	45	1,800	投与する
65	45	2,400	投与する
65	53	1,200	投与する
65	53	1,350	投与する
65	53	1,400	投与する
65	53	1,800	投与する
65	53	2,400	投与する
65	60	1,200	投与する
65	60	1,350	投与する
65	60	1,400	投与する
65	60	1,800	投与する
65	60	2,400	投与する
65	64	1,200	投与する
65	64	1,350	投与する
65	64	1,400	投与する
65	64	1,800	投与する
65	64	2,400	投与する
65	70	1,200	投与する
65	70	1,350	投与する
65	70	1,400	投与する

10

20

30

40

【表 1 F - 1 4】

65	70	1,800	投与する
65	70	2,400	投与する
65	85	1,200	投与する
65	85	1,350	投与する
65	85	1,400	投与する
65	85	1,800	投与する
65	85	2,400	投与する

10

【 0 0 7 6 】

リボソームイリノテカン、オキサリプラチン、5 - フルオロウラシル（5 - F U）、およびロイコボリンと組み合わせて、好ましくは静脈内投与される。一実施形態では、リボソームイリノテカンは、オキサリプラチン、5 - F U、およびロイコボリンの前に投与される。別の実施形態では、ロイコボリンは、5 - F Uの前に投与される。別の実施形態では、MM - 3 9 8 リボソームイリノテカンが投与され、その後、オキサリプラチンが投与され、その後、ロイコボリンが投与され、その後、5 - フルオロウラシルが投与される。ある特定の実施形態では、リボソームイリノテカンは、9 0 分にわたり患者に静脈内投与される。別の実施形態では、オキサリプラチンは、1 2 0 分にわたり患者に静脈内投与される。別の実施形態では、5 - F Uは、4 6 時間にわたり静脈内投与される。一実施形態では、オキサリプラチンは、リボソームイリノテカンの投与の約 6 ~ 約 7 2 時間後に投与される。別の実施形態では、オキサリプラチンは、リボソームイリノテカンの投与の例えば 6 時間、1 2 時間、2 4 時間、3 6 時間、4 8 時間、6 0 時間、または 7 2 時間後に投与される。別の実施形態では、ロイコボリンは、3 0 分にわたり静脈内投与される。様々な実施形態では、リボソームイリノテカンは MM - 3 9 8 である。様々な実施形態では、胃がんを有するヒト患者に、MM - 3 9 8 リボソームイリノテカンおよびその他の活性剤を投与する前に、デキサメタゾンおよび 5 - H T 3 アンタゴニストまたはその他の抗嘔吐薬を前投薬する。

20

30

【 0 0 7 7 】

本発明のさらなる実施形態

【 0 0 7 8 】

下記の方法および実施形態は、単独で、このセクションの他の実施形態と組み合わせて、または上記開示された方法と組み合わせて考慮することができる。本発明は、転移性の状況で、化学療法剤でこれまで処置されることがない患者などの、ヒト患者の胃がんを処置するための方法であって、オキサリプラチン、ロイコボリン、および 5 - F U と組み合わせて、MM - 3 9 8 と呼ばれるリボソームイリノテカンに患者に投与すること（例えば、イリノテカンスクロースオクタスルフェートソルトリボソーム注射剤）を含む方法を提供する。

40

【 0 0 7 9 】

1 . 胃がんを処置するためにこれまで化学療法を受けたことがないヒト対象の、胃がんを処置するための方法であって、ヒト対象の胃がんを処置するために、治療有効量の MM - 3 9 8 リボソームイリノテカンを、オキサリプラチン、ロイコボリン、および 5 - F U と組み合わせて対象に投与することを含む、方法。

【 0 0 8 0 】

2 . 投与される MM - 3 9 8 リボソームイリノテカンの量が、 $50 \text{ mg} / \text{m}^2$ （遊離塩基）または $55 \text{ mg} / \text{m}^2$ （遊離塩基）である、実施形態 1 の方法。

50

【 0 0 8 1 】

3. 胃がんを処置するためにこれまで化学療法を受けたことがないヒト対象の胃がんを処置するための方法であって、ヒト対象の胃がんを処置するために、 60 mg/m^2 (塩) または 65 mg/m^2 (塩) の MM - 398 リボソームイリノテカン、オキサリプラチン、ロイコボリン、および 5 - FU と組み合わせて、対象に投与することを含む、方法。

【 0 0 8 2 】

4. 投与されるオキサリプラチンの量が、約 50 mg/m^2 ~ 約 100 mg/m^2 、例えば約 60 mg/m^2 ~ 約 85 mg/m^2 、例えば 60 mg/m^2 、 70 mg/m^2 、 75 mg/m^2 、または 85 mg/m^2 である、実施形態 1 ~ 3 のいずれか 1 つの方法。

10

【 0 0 8 3 】

5. ロイコボリンが、 400 mg/m^2 の (1 + d) ラセミ体で、または 200 mg/m^2 の (1) 型で投与される、実施形態 1 ~ 4 のいずれか 1 つの方法。

【 0 0 8 4 】

6. 投与される 5 - FU の量が 2, 400 mg/m^2 である、実施形態 1 ~ 5 のいずれか 1 つの方法。

【 0 0 8 5 】

7. MM - 398 リボソームイリノテカン、オキサリプラチン、ロイコボリン、および 5 - FU が、少なくとも 1 回投与され、例えば MM - 398、オキサリプラチン、ロイコボリン、および 5 - FU が、28 日サイクルの 1 および 15 日目に投与される、実施形態 1 ~ 6 のいずれか 1 つの方法。

20

【 0 0 8 6 】

8. 複数のサイクルが施行される、実施形態 1 ~ 7 のいずれか 1 つの方法。

【 0 0 8 7 】

9. オキサリプラチンがロイコボリンの前に患者に投与され、例えばロイコボリンが、5 - FU の前に患者に投与され、必要に応じて MM - 398 リボソームイリノテカンが、オキサリプラチン、ロイコボリン、および 5 - FU の前に患者に投与される、実施形態 1 ~ 8 のいずれか 1 つの方法。

【 0 0 8 8 】

10. MM - 398 が 90 分にわたり投与され、その後、オキサリプラチンが 120 分にわたり投与され、その後、ロイコボリンが 30 分にわたり投与され、その後、5 - FU が 46 時間にわたり投与される、実施形態 9 の方法。

30

【 0 0 8 9 】

特定の実施形態では、転移性の状況で、これまでいかなる化学療法剤でも処置されることがない、胃がんを有するヒト患者を、本開示の併用レジメンで処置し、この方法は、2 週サイクルの 1 日目に開始して、 50 mg/m^2 の MM - 398 リボソームイリノテカン を 90 分にわたり、その後、 $60 \sim 85 \text{ mg/m}^2$ のオキサリプラチンを、その後、 200 mg/m^2 の (1) 型ロイコボリン、または 400 mg/m^2 の (1 + d) ラセミ体ロイコボリンを、その後、2, 400 mg/m^2 の 5 - FU を、患者に静脈内投与することであって、このヒト患者が、1 回または複数回のサイクルで処置される、ことを含む。別の特定の実施形態では、転移性の状況で、これまでいかなる化学療法剤でも処置されることがない、胃がんを有するヒト患者を、本開示の併用レジメンで処置し、この方法は、2 週サイクルの 1 日目に開始して、 55 mg/m^2 の MM - 398 リボソームイリノテカン を 90 分にわたり、その後、 $60 \sim 85 \text{ mg/m}^2$ のオキサリプラチンを、その後、 200 mg/m^2 の (1) 型ロイコボリン、または 400 mg/m^2 の (1 + d) ラセミ体ロイコボリンを、その後、2, 400 mg/m^2 の 5 - FU を、患者に静脈内投与することであって、このヒト患者が、1 回または複数回のサイクルで処置される、ことを含む。本明細書に開示される実施形態では、ヒト患者に投与される MM - 398 リボソームイリノテカンの有効量は、約 30 mg/m^2 ~ 約 60 mg/m^2 、例えば約 40 mg/m^2 ~ 約 50 mg/m^2 、または約 50 mg/m^2 ~ 約 55 mg/m^2 に及ぶことができる。様々

40

50

な実施形態では、ヒト患者に投与されるMM - 398リボソームイリノテカンの量は、 $50 \text{ mg} / \text{m}^2$ である。様々な実施形態では、ヒト患者に投与されるMM - 398リボソームイリノテカンの量は、 $55 \text{ mg} / \text{m}^2$ である。本明細書に開示される実施形態では、ヒト患者に投与されるオキサリプラチンの有効量は、約 $40 \text{ mg} / \text{m}^2$ ～約 $100 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、例えば約 $60 \text{ mg} / \text{m}^2$ ～約 $85 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、または例えば約 $60 \text{ mg} / \text{m}^2$ ～約 $70 \text{ mg} / \text{m}^2$ に及ぶことができる。様々な実施形態では、ヒト患者に投与されるオキサリプラチンの量は、 $60 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、 $70 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、または $85 \text{ mg} / \text{m}^2$ である。この実施形態の一変形例では、オキサリプラチンが120分にわたり投与され、ロイコボリンは30分にわたり投与され、5 - FUは46時間にわたり投与される。

【0090】

10

[実施例]

【0091】

(実施例 1)

胃腫瘍モデルにおけるnal - IRIのin vivo 耐容性および有効性の評価

【0092】

MM - 398の抗腫瘍活性を、MKN - 45およびKATO III胃腫瘍モデルで評価した。異種移植腫瘍を担持するマウスに、食塩液、 $25 \text{ mg} / \text{kg}$ の遊離イリノテカン、 $5 \text{ mg} / \text{kg}$ のMM - 398、 $10 \text{ mg} / \text{kg}$ のMM - 398、または $20 \text{ mg} / \text{kg}$ のMM - 398を毎週、4週間にわたり与えて処置した(図1Aおよび1B)。全ての用量は、十分耐容された。nal - IRIは、10および $20 \text{ mg} / \text{kg}$ で腫瘍退縮を伴う抗腫瘍活性を示す。

20

【0093】

(実施例 2)

動物モデルにおける併用療法のin vivo 耐容性および有効性の評価

【0094】

5 - FUおよびオキサリプラチンとの三剤併用療法との関連で、遊離イリノテカンと比較したMM - 398の抗腫瘍活性を、評価した。MKN - 45異種移植腫瘍を担持するマウスに、食塩液、 $100 \text{ mg} / \text{kg}$ の5 - FU + $5 \text{ mg} / \text{kg}$ のオキサリプラチン、 $25 \text{ mg} / \text{kg}$ の遊離イリノテカン、 $5 \text{ mg} / \text{kg}$ のMM - 398、遊離イリノテカン + 5 - FU + オキサリプラチンまたはMM - 398 + 5 - FU + オキサリプラチンの三剤を、毎週、3週間にわたり与えて処置した。全ての群を、同じ試験で実施したが、視覚化の目的で2つのパネルに分離する。5 - FUを腹腔内投与し、一方、その他全ての薬剤は静脈内投与し；投薬日を水平破線により示し； $n = X$ (マウス群当たり)であった(図2Aおよび2B)。

30

【0095】

(実施例 3)

ヒト臨床試験における抗腫瘍療法の耐容性

【0096】

リボソームイリノテカン、5 - FU / ロイコボリン、およびオキサリプラチンを組み合わせる抗腫瘍療法の耐容性を、2つの異なる用量： $80 \text{ mg} / \text{m}^2$ (塩)のリボソームイリノテカン (MM - 398) および $60 \text{ mg} / \text{m}^2$ (塩)のリボソームイリノテカン (MM - 398) を使用して、ヒト臨床試験で評価した。表2は、28日処置サイクルにわたる、ヒトにおいてこれまで未処置の(フロントライン) 膵がんの処置のための4つの投薬レジメンをまとめる。

40

【0097】

【表 2】

表 2 用量表(MM-398+5-FU/LV+オキサリプラチン)

レベル	オキサリプラチン		5-FU/LV		MM-398 (nal-IRI)	
	用量 (mg/m ²) ^a	投薬日 ^c	用量 (mg/m ²) ^b	投薬日 ^c	用量 (mg/m ²) (塩)	投薬日 ^c
1	60	1, 15	2400/400	1, 15	80	1, 15
2	85	1, 15	2400/400	1, 15	60	1, 15
-2A	75	1, 15	2400/400	1, 15	60	1, 15
3	70	1, 15	2400/400	1, 15	65	1, 15

^a第 1 の用量の nal-IRI と併せた、第 1 の用量の投与;オキサリプラチンは、nal-IRI 注入の終了の 2 時間後に投与される。

^b46 時間注入、ボラス投与なし;オキサリプラチン注入の終了後にロイコボリン および 5-FU を最後に投与する。

^c示される日は、28 日サイクルの部分である。

注記:上記用量レベル 1 および 2 における nal-IRI および 5-FU/LV の用量は、NAPOLI-1 第 3 相試験で既に使用されたものと同じ用量およびスケジュールである。

【0098】

最初に、オキサリプラチン、MM-398 リボソームイリノテカン、ロイコボリン、および 5-フルオロウラシルの組合せを、上記表 2 の用量レベルで評価した。結果を、上記表 2 の用量レベル 1 に関して (80 mg/m² (塩) MM-398 用量に関して) 表 3 にまとめており、用量レベル 1 のオキサリプラチンおよび 5-フルオロウラシル/ロイコボリンと組み合わせた 80 mg/m² (塩) 用量のリボソームイリノテカン (MM-398) が、ヒトにおいて耐容されなかったことを示している。

【0099】

10

20

30

【表 3】

表 3: ヒト臨床試験において、 $80\text{mg}/\text{m}^2$ のリポソームイリノテカン(塩)をオキサリプラチン/5FU/ロイコボリンと組み合わせた、抗腫瘍療法

患者	サイクル ル 1 1 日目	サイクル ル 1 15 日目	サイクル ル 2 1 日目	サイクル ル 2 15 日目	サイ クル 3 1 日目	サイク ル 3 15 日目	サイク ル 4 1 日目	サイク ル 4 15 日目
1	✓	✓	X	X	X	X	X	X
2	✓	R*	R2*	R2*	X	X	X	X
3	✓	X	X	X	X	X	X	X
4	✓	✓	X	X	X	X	X	X
5	✓	X	X	X	X	X	X	X
6	✓	✓	R1*	R1	X	R1	R1	X
7	✓	X	X	X	X	X	X	X

*投薬は、試験処置に係る毒性からの回復が可能になるよう、持続した。

【0100】

表 3 は、膵がんと診断された合計で 7 名の患者の処置からの結果をまとめる。

【0101】

表 3 の「チェックマーク」(レ)は、上記表 2 の用量レベル 1 の抗腫瘍療法を受けた患者を示し、この療法は、3 回連続する 28 日処置サイクルの、示される日に開始され、実施例 4 のプロトコルに記載されるように、 $80\text{mg}/\text{m}^2$ のリポソームイリノテカン (MM-398、用量は、塩酸イリノテカン三水合物塩の対応する量に基づく)、 $60\text{mg}/\text{m}^2$ のオキサリプラチン、 $400\text{mg}/\text{m}^2$ の (1+d) ロイコボリン、および 2, 400 mg/m^2 の 5-フルオロウラシルが与えられる。

【0102】

表 3 の「R」は、実施例 4 のプロトコルに記載されるように、対応するサイクルおよび日における、表 2 の用量レベル - 1 である、低減用量の抗腫瘍療法： $60\text{mg}/\text{m}^2$ のリポソームイリノテカン (MM-398、用量は、塩酸イリノテカン三水合物塩の対応する量に基づく)、 $60\text{mg}/\text{m}^2$ のオキサリプラチン、 $400\text{mg}/\text{m}^2$ の (1+d) ロイコボリン、および 2, 400 mg/m^2 の 5-フルオロウラシルを受けた患者を示す。

【0103】

表 3 の「R1」は、実施例 3 のプロトコルに記載されるように、対応するサイクルおよび日における、表 2 (上記実施例 3) の用量レベル - 1 である、低減用量の抗腫瘍療法： $60\text{mg}/\text{m}^2$ のリポソームイリノテカン (MM-398、用量は、塩酸イリノテカン三水合物塩の対応する量に基づく)、 $60\text{mg}/\text{m}^2$ のオキサリプラチン、 $400\text{mg}/\text{m}^2$ の (1+d) ロイコボリン、および 2, 400 mg/m^2 の 5-フルオロウラシルを受けた患者を示す。

【0104】

表 3 の「R2」は、実施例 3 のプロトコルに記載されるように、対応するサイクルおよび日における用量である、低減用量の抗腫瘍療法： $50\text{mg}/\text{m}^2$ のリポソームイリノテカン (MM-398、用量は、塩酸イリノテカン三水合物塩の対応する量に基づく)、 $60\text{mg}/\text{m}^2$ のオキサリプラチン、 $400\text{mg}/\text{m}^2$ の (1+d) ロイコボリン、および 1, 200 mg/m^2 の 5-フルオロウラシル (用量レベル - 1 の用量に比べて 50 %

の低減)を受けた患者を示す。

【0105】

表3の「X」は、リボソームイリノテカン、オキサリプラチン、5-フルオロウラシル、およびロイコボリンを組み合わせる、またはリボソームイリノテカン、オキサリプラチン、および5-フルオロウラシルを組み合わせる抗腫瘍療法を受けなかった患者を示す。サイクル1、1日目の後、およびサイクル1、15日目の前に、患者2は、UGT1A1*28対立遺伝子に対してホモ接合であることが決定され、後続の低減用量の抗腫瘍療法は、実施例4のプロトコールに基づいて、表3に示される日に施行された。患者1および3~7は、UGT1A1*28対立遺伝子に対してホモ接合ではなかった。

【0106】

表2(実施例3)の用量レベル1の抗腫瘍療法は、これら7名の患者のうち3名にのみ、(28日)サイクル1の15日目に施行し、患者は、2回超の連続用量に関して用量レベル1を受けず、この療法をサイクル1後に受けた患者はいなかった。

【0107】

したがって、表3に示されるように、用量80mg/m²のリボソームイリノテカン(塩)を、60mg/m²のオキサリプラチンならびに用量2,400および400mg/m²の5-フルオロウラシルおよび(1+d)ロイコボリンと組み合わせる抗腫瘍療法は、ヒト臨床試験において十分耐容されなかった(用量制限毒性をもたらした)。用量80mg/m²のリボソームイリノテカン(塩)と、60mg/m²のオキサリプラチン、ならびに用量2,400および400mg/m²の5-フルオロウラシルおよび(1+d)ロイコボリンとを組み合わせる抗腫瘍療法の例は、表2の療法を含む。

【0108】

対照的に、以下の表4に示されるように、用量60mg/m²のリボソームイリノテカン(塩)を、60mg/m²のオキサリプラチンならびに用量2,400および400mg/m²の5-フルオロウラシルおよび(1+d)ロイコボリンと組み合わせる抗腫瘍療法は、ヒト臨床試験において耐容された。特に、表4の用量レベル-1(60mg/m²(塩)のM-398用量)は、2回またはそれよりも多くの連続する回数で、実施例4に記載される臨床試験で複数のヒト患者に投与した。低減された60mg/m²(塩)のリボソームイリノテカン(MM-398)を、オキサリプラチンおよび5-フルオロウラシル/ロイコボリンと組み合わせるこれらの抗腫瘍療法は、用量レベル1よりも、ヒトにおいて良好に耐容された(図12~14)。他の実施形態では、表4の用量レベル-2Bまたは-3の療法を患者に施行した。

【0109】

10

20

30

【表 4】

表 4 オキサリプラチン用量表

レベル	オキサリプラチン		5-FU/LV		MM-398 (nal-IRI)	
	用量 (mg/m ²) ^a	投薬日 ^c	用量 (mg/m ²) ^b	投薬日 ^c	用量 (mg/m ²)	投薬日 ^c
-1	60	1, 15	2400/400	1, 15	60	1, 15
1	60	1, 15	2400/400	1, 15	80	1, 15
-2B	85	1, 15	2400/400	1, 15	60	1, 15
-3	70	1, 15	2400/400	1, 15	65	1, 15

^a第 1 の用量の MM-398 と併せた、第 1 の用量の投与;オキサリプラチンは、nal-IRI の終了の 2 時間後に投与される。

^b46 時間注入、ボーラス投与なし;オキサリプラチン注入の終了後にロイコボリン および 5-FU を最後に投与する。

^c示される日は、28 日サイクルの部分である。

【 0 1 1 0 】

10

20

【表 5】

表 5: ヒト臨床試験での、オキサリプラチン/5FU/ロイコボリンと組み合わせた

60mg/m² のリポソームイリノテカン(塩)による、抗腫瘍療法

患者	サイ クル 1 1 日目	サイ クル 1 15 日 目	サイ クル 2 1 日目	サイ クル 2 15 日 目	サイ クル 3 1 日 目	サイ クル 3 15 日 目	サイ クル 4 1 日 目	サイク ル 4 15 日 目	追加のサイク ル
1	✓	✓	X	R3	R3	R3	R3	X	R3 で 4 回
2	✓^	X	X	X	X	X	X	X	-
3	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓*	✓	いくらかの用 量遅延で 11 回 (当初の用量)
4	✓	✓	✓	✓*	✓	✓	✓	✓	1(当初の用量); いくらかの用 量遅延で 11 回 (R4)
5	✓	✓	X	X	X	R5	R6	R6	2 (R6)
6	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	いくらかの用 量遅延で 5 回 (当初の用量)
7	✓	✓	✓	✓	X	X	X	X	-

*投薬は、試験処置に係る毒性から回復が可能になるよう、持続した。

^対象死亡(疾患関連)。

【 0 1 1 1 】

表 5 は、膵がんと診断された合計 7 名の患者の処置からの結果をまとめる。表 5 の「チェックマーク」(レ)は、上記表 4 の用量レベル - 1 の抗腫瘍療法を受けた患者を示し、この療法は、3 回連続する 28 日処置サイクルの、示される日に開始され、実施例 4 のプロトコルに記載されるように、60 mg / m² のリポソームイリノテカン (MM - 398、用量は、塩酸イリノテカン三水合物塩の対応する量に基づく)、60 mg / m² のオキサリプラチン、400 mg / m² の (1 + d) ロイコボリン、および 2, 400 mg / m² の 5 - フルオロウラシルが与えられる。

【 0 1 1 2 】

表 2 の用量レベル 1 の抗腫瘍療法とは対照的に、表 2 (実施例 3) の用量レベル - 1 の抗腫瘍療法では、患者 3、4、および 6 に、少なくとも 3 回連続投与 (患者 6 に関する 14 回連続投与を含む) が繰り返し施行された。

【 0 1 1 3 】

10

20

30

40

50

表 4 (実施例 3) の用量レベル - 1 の抗腫瘍療法は、7 名の患者のうち 6 名に対して (28 日) サイクル 1 の 1 および 15 日目、ならびに (28 日) サイクル 2 の 1 および 15 日目に施行し、試験の 7 名の患者のうち少なくとも 4 名には用量制限毒性がなかった。

【 0 1 1 4 】

表 5 の「チェックマーク」(レ) は、上記表 4 の用量レベル - 1 の抗腫瘍療法を受けた患者を示し、この療法は、3 回連続する 28 日処置サイクルの、示される日に開始され、実施例 4 のプロトコールに記載されるように、 $80\text{ mg} / \text{m}^2$ のリボソームイリノテカン (MM - 398、用量は、塩酸イリノテカン三水合物塩の対応する量に基づく)、 $60\text{ mg} / \text{m}^2$ のオキサリプラチン、 $400\text{ mg} / \text{m}^2$ の (1 + d) ロイコボリン、および 2 , $400\text{ mg} / \text{m}^2$ の 5 - フルオロウラシルが与えられる。

10

【 0 1 1 5 】

表 5 の「R 3」は、実施例 4 のプロトコールに記載されるように、対応するサイクルおよび日における用量である、低減用量の抗腫瘍療法： $50\text{ mg} / \text{m}^2$ のリボソームイリノテカン (MM - 398、用量は、塩酸イリノテカン三水合物塩の対応する量に基づく)、 $60\text{ mg} / \text{m}^2$ のオキサリプラチン、 $400\text{ mg} / \text{m}^2$ の (1 + d) ロイコボリン、および 1 , $800\text{ mg} / \text{m}^2$ の 5 - フルオロウラシル (用量レベル - 1 の用量に比べて 25 % の低減) を受けた患者を示す。表 5 の 1 名の患者は、グレード II の症状 (非血液学的) によりこの低減用量を受けたが、用量制限毒性はなかった。

【 0 1 1 6 】

表 5 の「R 4」は、実施例 3 のプロトコールに記載されるように、対応するサイクルおよび日における用量である、低減用量の抗腫瘍療法： $60\text{ mg} / \text{m}^2$ のリボソームイリノテカン (MM - 398、用量は、塩酸イリノテカン三水合物塩の対応する量に基づく)、 $45\text{ mg} / \text{m}^2$ のオキサリプラチン、 $400\text{ mg} / \text{m}^2$ の (1 + d) ロイコボリン、および 2 , $400\text{ mg} / \text{m}^2$ の 5 - フルオロウラシル (用量レベル - 1 の用量に比べて 50 % の低減) を受けた患者を示す。

20

【 0 1 1 7 】

表 5 の「R 5」は、実施例 3 のプロトコールに記載されるように、対応するサイクルおよび日における用量である、低減用量の抗腫瘍療法： $30\text{ mg} / \text{m}^2$ のリボソームイリノテカン (MM - 398、用量は、塩酸イリノテカン三水合物塩の対応する量に基づく) (用量レベル - 1 の用量に比べて 50 % の低減)、 $30\text{ mg} / \text{m}^2$ のオキサリプラチン (用量レベル - 1 の用量に比べて 50 % の低減)、1 , $97\text{ mg} / \text{m}^2$ の (1 + d) ロイコボリン、および 1 , $200\text{ mg} / \text{m}^2$ の 5 - フルオロウラシル (用量レベル - 1 の用量に比べて 50 % の低減) を受けた患者を示す。

30

【 0 1 1 8 】

表 5 の「R 6」は、実施例 4 のプロトコールに記載されるように、対応するサイクルおよび日における用量である、低減用量の抗腫瘍療法： $36\text{ mg} / \text{m}^2$ のリボソームイリノテカン (MM - 398、用量は、塩酸イリノテカン三水合物塩の対応する量に基づく)、 $36\text{ mg} / \text{m}^2$ のオキサリプラチン、 $240\text{ mg} / \text{m}^2$ の (1 + d) ロイコボリン、および 1 , $440\text{ mg} / \text{m}^2$ の 5 - フルオロウラシルを受けた患者を示す。

【 0 1 1 9 】

したがって、表 5 に示されるように、用量 $60\text{ mg} / \text{m}^2$ のリボソームイリノテカン (塩) と、 $60\text{ mg} / \text{m}^2$ のオキサリプラチン、ならびに用量 2 , 400 および $400\text{ mg} / \text{m}^2$ の 5 - フルオロウラシルおよび (1 + d) ロイコボリンを組み合わせる抗腫瘍療法は、ヒト臨床試験において十分耐容された。

40

【 0 1 2 0 】

用量 $60\text{ mg} / \text{m}^2$ のリボソームイリノテカンを、 $85\text{ mg} / \text{m}^2$ のオキサリプラチン、ならびに用量 2 , 400 および $400\text{ mg} / \text{m}^2$ の 5 - フルオロウラシルおよび (1 + d) ロイコボリンと組み合わせる抗腫瘍療法の例は、表 2 の療法を含む。

【 0 1 2 1 】

【表 6】

表 6: ヒト臨床試験において、 $60\text{mg}/\text{m}^2$ のリポソームイリノテカンをオキサリプラチン/5FU/ロイコボリンと組み合わせた抗腫瘍療法。

患者	サイクル 1 1日目	サイクル 1 15日目	サイクル2 1日目	サイクル2 15日目	サイクル3 1日目	サイクル3 15日目	サイクル 4 1日目	サイクル 4 15日目	追加のサイ クル (用量)
1	✓ [△]	X	X	X	X	X	X	X	-
2	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	いくつかの 遅延で5回 (当初の用 量); 低減さ れたオキサ リプラチン で2回追加
3	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	
4	✓ [△]	X	X	X	X	X	X	X	-
5	✓	X	X	X	X	X	X	X	-
6	✓	✓	R7*	R7	X	R7	R7	R7	いくつかの 遅延で3回 (当初の用 量)
7	✓	X	X	X	X	X	X	X	-
8	✓	R7*	R7	R7	X	X	X	X	-
9	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	いくつかの 遅延で2回 (当初の用 量)
10	✓	X	R8	R8	X	X	X	X	-

*投薬は、試験処置に関係した毒性から回復が可能になるよう、持続した。

△対象死亡(疾患関連)。

表 6 は、腓がん と 診断 された 合計 で 10 名 の 患者 の 処置 から の 予備 臨床 結果 を まとめる。

【 0 1 2 3 】

表 6 の「チェックマーク」(レ)は、上記表 4 の用量レベル - 2 B の抗腫瘍療法を受けた患者を示し、この療法は、3 回連続する 28 日処置サイクルの、示される日に開始され、実施例 3 のプロトコールに記載されるように、 $60 \text{ mg} / \text{m}^2$ のリボソームイリノテカン (MM - 398、用量は、塩酸イリノテカン三水合物塩の対応する量に基づく)、 $85 \text{ mg} / \text{m}^2$ のオキサリプラチン、 $400 \text{ mg} / \text{m}^2$ の (1 + d) ロイコボリン、および 2、 $400 \text{ mg} / \text{m}^2$ の 5 - フルオロウラシルが与えられる。

【 0 1 2 4 】

表 6 の「R 7」は、実施例 3 のプロトコールに記載されるように、対応するサイクルおよび日における用量である、低減用量の抗腫瘍療法： $50 \text{ mg} / \text{m}^2$ のリボソームイリノテカン (MM - 398、用量は、塩酸イリノテカン三水合物塩の対応する量に基づく)、 $85 \text{ mg} / \text{m}^2$ のオキサリプラチン、 $400 \text{ mg} / \text{m}^2$ の (1 + d) ロイコボリン、および 1、 $800 \text{ mg} / \text{m}^2$ の 5 - フルオロウラシル (用量レベル - 2 B の用量に比べて 25 % の低減) を受けた患者を示す。

【 0 1 2 5 】

表 6 の「R 8」は、実施例 3 のプロトコールに記載されるように、対応するサイクルおよび日における用量である、低減用量の抗腫瘍療法： $50 \text{ mg} / \text{m}^2$ のリボソームイリノテカン (MM - 398、用量は、塩酸イリノテカン三水合物塩の対応する量に基づく)、 $60 \text{ mg} / \text{m}^2$ のオキサリプラチン、 $400 \text{ mg} / \text{m}^2$ の (1 + d) ロイコボリン、および 1、 $800 \text{ mg} / \text{m}^2$ の 5 - フルオロウラシル (用量レベル - 2 B の用量に比べて 25 % の低減) を受けた患者を示す。

【 0 1 2 6 】

表 6 の「X」は、リボソームイリノテカン、オキサリプラチン、5 - フルオロウラシル、およびロイコボリンを組み合わせる、またはリボソームイリノテカン、オキサリプラチン、および 5 - フルオロウラシルを組み合わせる抗腫瘍療法を患者が受けなかったことを示す。

【 0 1 2 7 】

(実施例 4)

胃がんの処置

【 0 1 2 8 】

図 9 に概略的に示されるように、本試験は、化学療法を受けたことがない胃がんを有する患者において、その他の抗がん療法と組み合わせた MM - 398 の安全性、耐容性、および有効性を、m F O L F O X 6 と比べて評価する非盲検第 3 相比較試験である。この試験は、下記のレジメン：(1) MM - 398 + 5 - F U / L V + オキサリプラチン (A r m 1)、および (2) 5 - F U / L V + オキサリプラチン (A r m 2) を評価する。

【 0 1 2 9 】

この第 3 相試験は、これまで未処置の胃がんを有する患者において、MM - 398 を含むまたは含まないオキサリプラチン + 5 - F U / L V の有効性を評価する。この試験は、患者 H R Q L に対する MM - 398 併用処置の影響に関する重要な情報も提供し、応答の潜在的バイオマーカーも同定し得る。

【 0 1 3 0 】

試験において、MM - 398 は、F O L F I R I N O X レジメンの安全性、耐容性、および最終的には有効性を改善するために、従来のイリノテカン代わりに投与される。N A P O L I - 1 レジメンへのオキサリプラチンの追加は、D N A 損傷を増加させかつ有効性を増強させるために含まれる。さらに、MM - 398 の長期 P K 特性および持続する腫瘍曝露に起因して、従来のイリノテカンの代わりに MM - 398 を使用することが、F O L F I R I N O X の有効性をさらに改善するためにデザインされる。

【 0 1 3 1 】

リボソームイリノテカン、オキサリプラチン、5 - フルオロウラシル (5 - F U) / ロイコボリンの、修正された三剤併用レジメンが、本明細書に提供され、それによって5 - F U のボーナスは投与されない。オキサリプラチンの目標用量、60、70、または85 mg / m² は、連続注入用量の5 - F U (ボーナスは除外する)、ならびに5 - F U との組合せで耐容性でありかつ有効であることがこれまで示されたMM - 398の2週ごとの用量による、Arm 1 併用レジメンで評価される。MM - 398 投薬により、SN - 38のC_{max} は、遊離イリノテカンによる標準投薬で予測され得るよりも低いことが予測される。

【0132】

イリノテカンによるこれまでの経験に基づいて、UGT1A1*28対立遺伝子に対してホモ接合である個体 (UGT1A1 7 / 7 遺伝子型) は、イリノテカン処置の開始後に好中球減少症のリスクが増加する。イリノテカンに関する処方情報によれば、単剤イリノテカンを受けた (350 mg / m² を3週間ごとに1回) 66名の患者の試験では、UGT1A1*28対立遺伝子にホモ接合である患者におけるグレード4の好中球減少症の発生率は、50%程度の高さであり、この対立遺伝子に対してヘテロ接合の患者では (UGT1A1 6 / 7 遺伝子型)、発生率は12.5%であった。重要なのは、グレード4の好中球減少症が、野生型 (WT) 対立遺伝子とホモ接合の患者 (UGT1A1 6 / 6 遺伝子型) で観察されなかったことである。その他の試験では、生命を脅かす好中球減少症を伴う有病率がより低いことが、記載される (詳細については、イリノテカンに関する処方情報を参照されたい)。MM - 398の母集団PK試験は、UGT1A1*28ホモ接合性と、増加したSN - 38曝露との間の関係を明らかにしていない (治験薬概要書を参照)。第I相試験では、ヘテロ接合またはWT患者のコホートで毒性の差は見られず、付随する脱水または疲労を伴うまたは伴わない下痢のDLTは、両方のコホートで見られなかった。これらの理由で、およびUGT1A1*28ホモ接合性の有病率が比較的低いので、検査結果は、この試験でMM - 398の第1の用量の前に必要とされず、全ての患者に関する開始用量は、50 mg / m² (遊離塩基) と等価の60 mg / m² (塩) である。しかし、患者がUGT1A1*28についてホモ接合であることが公知である場合、MM - 398の用量は、本明細書に記載されるよう低減され得る。

【0133】

患者は、MM - 398 + 5 - F U / L V + オキサリプラチンまたは5 - F U / L V + オキサリプラチンのいずれかへの処置 (1 : 1 : 1) のために無作為化される。無作為化は、地域 (東アジア対世界の残りの部分) およびパフォーマンスステータス (ECOG 0対1) に基づいて階層化される。

【0134】

下記の有害事象は、5 - F U / L V と組み合わせた過去のオキサリプラチン処置では一般的 (40%) であり、MM - 398 含有併用レジメンで予測される：末梢感覚神経障害、好中球減少症、血小板減少症、貧血、吐き気、トランスアミナーゼおよびアルカリホスファターゼの増加、下痢、疲労、嘔吐 (emesis)、および口内炎。アレルギー反応およびアナフィラキシー反応を含む追加の有害事象が、オキサリプラチンに関する添付文書に記載されるように予想され得る。FOLFIRINOXの組合せの第3相試験において、最も一般的な (> 5%) グレード3 ~ 4の有害事象は：好中球減少症、疲労、嘔吐 (vomiting)、下痢、血小板減少症、感覚神経障害、貧血、高アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) レベル、血栓塞栓症、および発熱性好中球減少症であった。これらの予測される毒性を考慮し、Arm 1 を、安全性および耐容性について評価する。

【0135】

オキサリプラチンの用量70 mg / m² または85 mg / m² は、この試験の目標用量である。試験は、従来のイリノテカンの代わりにMM - 398を使用したときに、これらの用量が適合可能であるかどうかを確認することである。任意の予測できない毒性がある場合、患者は、より低い用量のオキサリプラチン (60 mg / m²) で処置され得る。

【0136】

10

20

30

40

50

【表 7】

表 7 Arm1(MM-398+5-FU/LV+オキサリプラチン)の投薬

オキサリプラチン		5-FU/LV		MM-398 (nal-IRI)	
用量 (mg/m ²) ^a	投薬日 ^c	用量 (mg/m ²) ^b	投薬日 ^c	用量 (mg/m ²)	投薬日 ^c
60	1, 15	2400/400	1, 15	50	1, 15
85	1, 15	2400/400	1, 15	50	1, 15
70	1, 15	2400/400	1, 15	55	1, 15

10

^a第 1 の用量の MM-398 と併せた、第 1 の用量の投与;オキサリプラチンを、nal-IRI 注入の終了の 2 時間後に投与する。

^b46 時間注入、ボラス投与なし;オキサリプラチン注入の終了後にロイコボリン および 5-FU を最後に投与する

^c示される日は、28 日サイクルの部分である

20

【0137】

Arm 1 : MM - 398 + 5 - FU / LV + オキサリプラチン

【0138】

クリニックで投与される注入の順序は、下記の通りである：最初に MM - 398、その後、オキサリプラチン、次いで LV、その後、5 - FU を投与する。

【0139】

患者は、MM - 398 注入の終了から 2 時間後にオキサリプラチンの注入を受ける。輸液反応が見られない場合、患者は、MM - 398 注入の終了後に直接オキサリプラチンを受けることができる。任意のグレード 3 またはそれよりも高い輸液反応が患者に見られる場合、DSMB は、MM - 398 注入の終了から 2 時間後にオキサリプラチンの投与に戻すことを選択し得る。

30

【0140】

Arm 2 : 5 - FU / LV + オキサリプラチン

【0141】

患者は、オキサリプラチン (85 mg / m²) の注入、その後、ロイコボリンおよび 5 - FU (400 mg / m² の IV ボラス + 2400 mg / m² (46 時間注入 / 400 mg / m² として)) を受ける。

【0142】

前投薬

【0143】

全ての患者に、イリノテカン、5 - FU、およびオキサリプラチン投与に関する標準的な施設診療、または欧州連合 (EU) 内に置かれた場所での製品概要 (SmPC) に従って、標準用量のデキサメタゾンおよび 5 - HT3 アンタゴニスト、または等価のその他の抗嘔吐薬を、MM - 398 注入、5 - FU / LV 注入、およびオキサリプラチン注入の前に、前投薬しなければならない。アトロピンは、以前のサイクルで急性コリン作用性症状を経験した患者に対して予防的に処方され得る。

40

【0144】

MM - 398 の用量および投与 (Arm 1)

【0145】

MM - 398 は、2 週ごとの 90 分 (± 10 分) にわたる静脈内 (IV) 注入によって

50

投与される。第 1 のサイクルの 1 日目は固定された日であり；後続の用量は、各サイクルの第 1 日 ± 2 日に投与されるべきである。

【 0 1 4 6 】

投与前に、適切な用量の MM - 3 9 8 を、5 % デキストロース注射液 (D 5 W) またはノーマルセーラインに希釈して、5 0 0 m L の最終体積にしなければならない。インラインフィルター、または D 5 W もしくはノーマルセーライン以外の任意の希釈剤を使用しないように、注意を払うべきである。MM - 3 9 8 は、1 m L / 秒 (3 0 m g / 秒) までの速度で投与することができる。

【 0 1 4 7 】

投与される MM - 3 9 8 の実際の用量は、各サイクルの開始のときの患者の体表面積を計算することによって決定される。計算された合計用量の ± 5 % の変動が、用量の投与を容易にするために認められる。MM - 3 9 8 バイアルは単回使用バイアルであるので、現場のスタッフは、将来使用するためにバイアルのいかなる未使用部分も保存してはならず、製品の未使用部分を廃棄しなければならない。

10

【 0 1 4 8 】

5 - F U およびロイコボリンの用量および投与 (A r m 1 および 2)

【 0 1 4 9 】

ロイコボリンは、3 0 分 (± 5 分) にわたる I V 注入として、(1 + d) ラセミ体が 4 0 0 m g / m ² または (1) 型が 2 0 0 m g / m ² の用量で、各 2 8 日サイクルの 1 および 1 5 日目に投与される。

20

【 0 1 5 0 】

5 - F U は、4 6 時間 (± 6 0 分) の I V 注入として、各 2 8 日サイクルの 1 および 1 5 日目に、2 4 0 0 m g / m ² の用量で投与される。A r m 2 では、4 6 時間注入に加えて 5 - F U の 4 0 0 m g / m ² の I V ボーラスを投与する。

【 0 1 5 1 】

ロイコボリンは、添付文書、S m P C、またはロイコボリンを復元するための標準的な施設の指針の指示により復元されるべきである。

【 0 1 5 2 】

ロイコボリンは、5 - F U 注入の前に投与されるべきであり、オキサリプラチンと同時に与えられてもよい。投与される 5 - F U およびロイコボリンの実際の用量は、各サイクルの前に患者の体表面積を計算することによって決定される。計算された合計用量の ± 5 % の変動が、用量の投与を容易にするために認められる。

30

【 0 1 5 3 】

オキサリプラチンの用量および投与 (A r m 1 および 2)

【 0 1 5 4 】

オキサリプラチンは、用量 7 0 m g / m ² または 8 5 m g / m ² の I V で、1 2 0 分 (± 1 0 分) にわたり、各 2 8 日サイクルの 1 および 1 5 日目に投与される (目標用量が、本明細書に記載される方法により確認される場合) 。目標用量が耐容されない場合、オキサリプラチンの投薬量を 6 0 m g / m ² に調整することができる。

40

【 0 1 5 5 】

オキサリプラチンは、添付文書、S m P C、またはオキサリプラチンの調製および投与のための標準的な施設の指針の指示に従い、調製されるべきである。

【 0 1 5 6 】

オキサリプラチンは、A r m 1 で、MM - 3 9 8 注入の後に投与されるべきである。投与されるオキサリプラチンの実際の用量は、各サイクルの前に患者の体表面積を計算することによって決定される。計算された合計用量の ± 5 % の変動が、用量の投与を容易にするために認められる。

【 0 1 5 7 】

用量制限毒性 (D L T)

【 0 1 5 8 】

50

5 - F U / L V およびオキサリプラチンと組み合わせて投与された M M - 3 9 8 では、下記の有害事象が処置の第 1 のサイクル中に生じ、それらが試験処置レジメンに係るとみなされる場合に用量制限毒性 (D L T) と考えられる：

【 0 1 5 9 】

最適な療法に関わらず 7 日以内に解消しないグレード 4 の好中球減少症または血小板減少症（治験薬は差し控え、併用薬を投与し、例えば G - C S F を好中球減少症に対して投与する）；

【 0 1 6 0 】

3 8 . 5 以上の発熱が併発したグレード 4 の好中球減少症（即ち、発熱性好中球減少症）、および / または感染を伴うグレード 3 の好中球減少症；

10

【 0 1 6 1 】

薬物関連毒性に起因して、計画された日の 1 4 日以内に後続の処置コースを開始できない場合；ならびに

【 0 1 6 2 】

2 週間未満の持続する疲労 / 無力症、アルカリホスファターゼレベルの増加、3 日以下の持続期間の吐き気および嘔吐（最適な抗嘔吐レジメンによる処置後、7 2 時間を超えて続く場合のみ用量制限とみなされる）、および 3 日以下の持続期間の下痢（最適な抗下痢レジメンによる処置後、下痢が 7 2 時間を超えて続く場合のみ用量制限とみなされる）の、特定の排除を含む、任意のグレード 4 の非血液学的毒性

20

【 0 1 6 3 】

疾患の進行に関する任意の毒性は、D L T とみなされない。

【 0 1 6 4 】

D L T 評価および用量漸増決定を目的とする安全性評価期間は、処置の 1 サイクルである（即ち、2 8 日；または本明細書に記載されるように処置遅延がある場合、試験処置の第 2 の用量後、1 4 日）。用量は、現行の用量レベルでの安全性データが評価された後（コホートに登録された最後の患者が処置の第 1 のサイクルを終了したら）、および最適な用量の安全性および耐容性に関する基準を超えていない場合のみ、次のレベルに漸増することができる。さらに、サイクル 1（適用可能な場合）後に生ずる、グレード 3 またはそれよりも高い任意の薬物関連毒性を、それらの累積 M M - 3 9 8 または併用療法用量との潜在的な関係に関して評価し、その決定において用量を漸増することを検討する。P K データは、利用可能であり得るが、用量漸増の決定のためには必要とされない。

30

【 0 1 6 5 】

【表 8 - 1】

表 8

組み入れ基準	除外基準
試験への組み入れのために、患者は、下記を有していなければならない/下記でなければならない: 転移性の状況でこれまで処置されることがない、病理学的に確認された胃がん RECIST v1.1により定義された測定可能なまたは測定不能な疾患 0または1の ECOG パフォーマンスステータス 下記の血球数により明らかにされるような、適切な生物学的パラメーター: ANC>1,500細胞/ μ l (造血成長因子の使用なしで) 血小板数>100,000細胞/ μ l、 <u>および</u> ヘモグロビン>9g/dL 下記により明らかにされるような、適切な肝機能: 血清総ビリルビン \leq ULN(胆管ドレナージは、胆管閉塞の場合に認められる)、 <u>および</u> AST および ALT \leq 2.5 \times ULN(\leq 5 \times ULNは、肝転移が存在する場合に許容される) 施設の正常値よりも高いまたは低い血清クレアチニンレベルを有する患者に関し、血清クレアチニン \leq 1.5 \times ULN、および計算されたクリアランス \geq 60mL/分/1.72m ² によって明らかにされるような、適切な腎機能。 実際の体重は、Cockcroft-Gault 方程	患者は、全ての組み入れ基準を満たさなければならず、かつ下記の除外基準が存在してはならない: 外科手術、放射線療法、化学療法、または治験療法による、転移性の状況における胃がんの先行する処置 細胞毒性用量の化学療法による、胃がんの先行する処置(放射線増感剤として化学療法による先行する処置を受けた患者は、 \geq 6カ月が療法終了から経過している場合は適格である) 中枢神経系への既知の転移 肝障害、出血、炎症、閉塞、下痢>グレード1、吸収不良症候群、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、または部分腸閉塞を含む、臨床上有意な胃腸障害 過去3年における任意の第2の悪性腫瘍の病歴;in-situがんまたは基底もしくは扁平上皮皮膚がんの以前の病歴を有する患者は適格である。その他の悪性腫瘍の病歴を有する患者は、少なくとも3年間、継続して疾患がなかった場合に適格である。 MM-398、その他のリポソーム生成物の成分のいずれか、または5-FU、ロイコボリン、もしくはオキサリプラチンの任意の成分に対する既知の過敏症 nab-パクリタキセルまたはゲムシタビンの成分のいずれかに対する既知の過敏症(パート2のみ) 下記を含む、活動性の心疾患または肝疾患など、治験参加への相対的禁忌となり得る併発症: 組み入れ前、6カ月未満の、重症動脈血栓塞栓事象(心筋梗塞、不安定狭心症、卒中) NYHA クラス III または IV うっ血性心不全、心室性不整脈、または制御されない血圧 HIV、B型肝炎、またはC型肝炎による、既知の病歴または活動性感染 スクリーニング訪問中の、または投薬の最初の計画された日の、活動性感染または説明できない熱>38.5°C(治

10

20

30

40

【表 8 - 2】

組み入れ基準	除外基準	
式($\text{CreatClear} = \text{性別} \times ((140 - \text{年齢}) / (\text{SerumCreat})) \times (\text{体重} / 72)$)を使用してクレアチニークリアランスを計算するのに使用されるべきである; ボディマス指数(BMI)>30kg/m ² の患者の場合、除脂肪体重を代わりに使用すべきである。 正常な ECG または任意の臨床的に有意な知見がない ECG 年齢 ≥ 18 才での、任意の以前の外科手術または放射線療法の影響からの回復 利用可能な場合には、非染色アーカイブ腫瘍組織を分析のために提出することへの同意 インフォームドコンセントを理解しサインすることができる(または、そのようにできる法定代理人を有する)	<p>試験担当医師の裁量で、腫瘍熱を有する患者は登録してもよい)、これは治験担当医師の意見では、治験への患者の参加を損ないまたは試験結果に影響を及ぼす可能性がある</p> <p>強力な CYP3A4 阻害剤もしくは誘発剤の使用、またはイリノテカンに関する任意のその他の禁忌の存在</p> <p>5-FU、ロイコボリン、またはオキサリプラチンに関する任意の禁忌の存在</p> <p>強力な CYP2C8 阻害剤もしくは誘発剤の使用、または nab-パクリタキセルもしくはゲムシタビンに関する任意のその他の禁忌の存在(パート 2 のみ)</p> <p>インフォームドコンセントにサインし、試験に協力し参加する患者の能力を妨げ、または結果の解釈を妨げる可能性がある」と治験担当医師によってみなされる、任意のその他の病状または社会的状態</p> <p>妊娠または胸部出血;子供を持つ可能性がある女性は、尿または血清妊娠検査に基づいて、登録の時点で妊娠に関する検査で陰性でなければならない。生殖可能な男性および女性の両方の患者は、試験中、および試験薬の最後の投薬から 3 カ月間は、非常に有効な避妊方法の使用に同意しなければならない。</p>	<p>10</p> <p>20</p> <p>30</p>

【 0 1 6 6 】

用量の修正

【 0 1 6 7 】

各サイクルの毒性は、後続のサイクルの施行前に記録し、国立がん研究所の有害事象共通用語規準 (NCI CTCAE) (バージョン 4.0.3) に従いグレード付けしなければならない。全てのアームに関する全ての用量低減は、最悪の先行する毒性をベースにすべきである。

【 0 1 6 8 】

投薬は、試験処置に係る毒性からの回復を可能にすることになったときから、2 週間まで持続され得る。毒性から回復するのに必要な時間が 2 週間よりも長い場合、患者は、試験処置から利益を得ていない限り試験を中止すべきであり、その場合、患者の試験の継続は、継続することのリスクおよび利益に関して治験担当医師と治験依頼者との間で論じられるべきである。オキサリプラチンが、Arm 1 に登録された患者において十分に耐容されない場合、オキサリプラチンを中止してもよく、患者は、治験担当医師の裁量で MM-398 + 5-FU / LV を受け続けてもよい。

【 0 1 6 9 】

10

20

30

40

50

毒性に起因して試験中に患者の用量が低減される場合、その用量は、試験の継続期間にわたり低減されたままであるべきであり；用量の、以前の用量への再漸増は認められない。2回の用量低減を受け、第3の用量低減が必要と考えられる有害事象を経験した任意の患者は、試験処置を中止しなければならない。

【0170】

用量の修正

【0171】

各投薬の前に、患者は：ANC $1500 / \text{mm}^3$ 、WBC $3500 / \text{mm}^3$ 、血小板数 $100,000 / \text{mm}^3$ 、および下痢 グレード1を有していなければならない。

【0172】

処置は、上述のレベルまで回復するのに十分な時間が得られるまで遅延させるべきであり、回復したら、処置は、以下の表の指針に従い施行されるべきである。患者が発熱性好中球減少症を有していた場合、ANCは、 $1500 / \text{mm}^3$ 以上に解消されていなければならない。患者は、感染から回復していなければならない。グレード3または4の非血液学的毒性の場合、処置は、グレード1またはベースラインに解消されるまで遅延させるべきである。レジメンの範囲内での個々の処置それぞれの用量調整に関する指針は、以下の表に見出される。患者が輸液反応を経験する場合、施設の指針または輸液反応管理に関して提供された指針のいずれかに従うべきである。

【0173】

以下の全ての表に関し、患者は、2回よりも多くの用量低減が必要である場合または $30 \text{ mg} / \text{m}^2$ よりも低いMM - 398の低減が必要である場合、試験処置から撤退すべきである。毒性に関する用量調整は、ロイコボリンの場合必要ではない。ロイコボリンは、各5 - FU用量の直前に与えられなければならない；したがって、5 - FU用量が持続される場合、ロイコボリン用量も同様に持続されるべきである。

【0174】

MM - 398または5 - FUの毒性に起因して必要とされる処置中止は、試験の中止をもたらす。しかし、Arm 1の場合、オキサリプラチンのみの中止を必要とする毒性（例えば、ニューロパシー）は、全ての将来の投薬に関してMM - 398 + 5 - FU / LVのみでの試験処置を継続する選択肢をもたらす。

【0175】

ONIVYDEの開始用量は、 $50 \text{ mg} / \text{m}^2$ または $55 \text{ mg} / \text{m}^2$ のいずれか、5FU $2400 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、LV $400 \text{ mg} / \text{m}^2$ であり、オキサリプラチンは、 $85 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、 $70 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、または $60 \text{ mg} / \text{m}^2$ である。用量低減は、任意のグレードIII～IVの血液毒性に関して全ての薬剤で25%の低減である。第1の用量低減にも関わらず持続的な毒性では、全ての薬剤でさらに25%の用量低減を行う。次いでさらなる毒性は、治験の中止をもたらす。

【0176】

非血液学的毒性の場合、用量低減は、表3に示される薬物に関連した特異的毒性（即ち、5 - FUの手足症候群、およびオキサリプラチンのニューロパシー）を除き、血液毒性に関するものと同じ用量低減スキームになる。

【0177】

10

20

30

40

【表 9 - 1】

表 9: Arm 1 用量修正

CTCAE グレードによる最悪毒性	Nal-IRI (MM-398)	5-FU	オキサリプラチン
血液学的毒性			
グレード 2 の血液毒性	先の用量の 100%		
グレード 3 または 4 の好中球減少症 (ANC ≤ 1000/mm ³) または発熱性好中球減少症および/または血小板減少症 ^a	第 1 の出現:用量を 25%低減させる 第 2 の出現:用量をさらに 25%低減させる(当初の用量の 50%)		
上記に特に列挙されていないその他のグレード 3 または 4 の血液学的毒性	第 1 の出現:用量を 25%低減させる 第 2 の出現:用量をさらに 25%低減させる(当初の用量の 50%)		
無力症およびグレード 3 の摂食障害以外の非血液学的毒性			
グレード 1 または 2、下痢を含む	先の用量の 100%	グレード 2 の手足症候群、グレード 2 の心毒性、または任意のグレードの神経小脳毒性を除き、先の用量の 100%	グレード 2 の感覚神経障害を除き、先の用量の 100%
グレード 3 または 4、下痢を含む(吐き気および嘔吐を除く) ^d	第 1 の出現:用量を 25%低減させる 第 2 の出現:用量をさらに 25%低減させる(当初の用量の 50%)	第 1 の出現:用量を 25%低減させる 第 2 の出現:用量をさらに 25%低減させる(当初の用量の 50%) *グレード 3 または	第 1 の出現:用量を 25%低減させる 第 2 の出現:用量をさらに 25%低減させる(当初の用量の 50%)

10

20

30

40

【表 9 - 2】

CTCAE グレードによる最悪毒性	Nal-IRI (MM-398)	5-FU	オキサリプラチン
		4 の手足症候群を除く	
抗嘔吐療法にも関わらずグレード 3 または 4 の吐き気および嘔吐 ^d	抗嘔吐療法の最適化および 第 1 の出現:用量を 25%低減させる 第 2 の出現:用量をさらに 25%低減させる(当初の用量の 50%)		
グレード 2 の手足症候群	先の用量の 100%	第 1 の出現:用量を 25%低減させる 第 2 の出現:用量をさらに 25%低減させる(当初の用量の 50%)	先の用量の 100%
グレード 3 または 4 の手足症候群	先の用量の 100%	療法を中止する	先の用量の 100%
任意のグレードの神経小脳毒性または \geq グレード 2 の心毒性	先の用量の 100%	療法を中止する	先の用量の 100%
感覚神経障害	先の用量の 100% 用量修正は必要なし	先の用量の 100% 用量修正は必要なし	<u>グレード 2、持続的:用量を 85mg/m² から 60mg/m² にまたは 60mg/m² から 45mg/m² に 25%低減させる</u> <u>グレード 3、次のサイクル前に回復:</u> 用量を 85mg/m ² から 60mg/m ² にまたは 60mg/m ² から 45mg/m ² に 25%低

10

20

30

40

【表 9 - 3】

CTCAE グレードによる最悪毒性	Nal-IRI (MM-398)	5-FU	オキサリプラチン
			減させる <u>グレード3、持続的療法を中止する</u> <u>グレード4療法を中止する</u>

10

^a ≥グレード3の好中球減少症または発熱性好中球減少症を経験する患者に、G-CSFの使用を考える。

^b 無力症およびグレード3の摂食障害は、用量修正を必要としない

^c グレード1の下痢:2〜3回の便通/日>前処置;グレード2の下痢:4〜6回の便通/日>前処置

20

^d グレード3の下痢:7〜9回の便通/日>前処置;グレード4の下痢:>10回の便通/日>前処置

【0178】

輸液反応は、モニターされる。輸液反応は、以下に定義されるように、アレルギー反応/輸液反応およびアナフィラキシーの、国立がん研究所のCTCAE（バージョン4.0）の定義に従い定義される：

30

【0179】

【表10】

表 10

グレード1:一時的な潮紅または発疹、薬物熱<38°C(<100.4°F);介入は必要とされず
グレード2:介入または注入の中断が必要とされる;対症療法に即座に応答する(例えば、抗ヒスタミン剤、NSAIDs、麻酔剤);予防的薬物療法は<24時間必要とされる
グレード3:症候性気管支痙攣、蕁麻疹を伴うまたは伴わない;非経口介入が必要とされる;アレルギー関連の浮腫/血管浮腫;低血圧
グレード4:生命を脅かす結果;緊急介入が必要とされる

40

【0180】

試験現場のポリシーまたは下記の処置指針が、輸液反応の管理に使用されるものとする。

50

【 0 1 8 1 】

【 表 1 1 】

表 11

<p><u>グレード 1</u></p> <p>注入速度を 50%遅くする</p> <p>状態の悪化に関して 15 分ごとに患者をモニターする</p>	
<p><u>グレード 2</u></p> <p>注入を停止する</p> <p>塩酸ジフェンヒドラミン 50mg を IV で、アセトアミノフェン 650mg を経口で、および酸素を投与する</p> <p>輸液反応が解消されたら、以前の速度の 50%で注入を再開する</p> <p>状態の悪化に関して 15 分ごとに患者をモニターする</p> <p>全ての後続の注入のため、塩酸ジフェンヒドラミン 25～50mg を IV で前投与する</p>	<p>10</p> <p>20</p>
<p><u>グレード 3</u></p> <p>注入を停止し、患者から輸液チューブを外す</p> <p>塩酸ジフェンヒドラミン 50mg を IV で、デキサメタゾン 10mg を IV で、気管支痙攣用に気管支拡張薬、およびその他の医薬または酸素を医学的に必要な場合投与する</p> <p>MM-398 によるさらなる処置は認められない</p>	30
<p><u>グレード 4</u></p> <p>注入を停止し、患者から輸液チューブを外す</p> <p>エピネフリン、気管支拡張薬、または酸素を、気管支痙攣に対して必要な場合投与する</p> <p>塩酸ジフェンヒドラミン 50mg を IV で、デキサメタゾン 10mg を IV で投与する</p> <p>観察のため入院を考慮する</p> <p>MM-398 によるさらなる処置は認められない</p>	40

【 0 1 8 2 】

グレード 1 またはグレード 2 の輸液反応を経験する患者では、将来の注入は、低減速度（120 分にわたる）で慎重に施行してもよい。

【 0 1 8 3 】

第 2 のグレード 1 または 2 の輸液反応を経験する患者では、デキサメタゾン 10 mg を IV 投与する。全ての後続の注入は、塩酸ジフェンヒドラミン 50 mg を IV で、デキサメタゾン 10 mg を IV で、およびアセトアミノフェン 650 mg を経口で前投与されるべきである。

【 0 1 8 4 】

血液学的毒性に関する MM - 398 の用量修正

【 0 1 8 5 】

新しいサイクルの療法を開始する前に、患者は下記を有していなければならない：

【 0 1 8 6 】

A N C 1 5 0 0 / m m ³

【 0 1 8 7 】

血小板数 1 0 0 , 0 0 0 / m m ³

【 0 1 8 8 】

処置は、回復のため十分な時間が得られるように遅延させるべきであり、回復したら、処置は、以下の表の指針に従い施行されるべきである。患者が発熱性好中球減少症を有していた場合、A N C は 1 5 0 0 / m m ³ 以上に解消されなければならない、患者は感染から回復していなければならない。

【 0 1 8 9 】

【 表 1 2 】

表 12:好中球数に関する MM-398 用量修正

ANC:細胞/mm ³ (最悪 CTCAE グレード)	次のサイクルに関する MM-398 用量		
	Arm A:患者は UGT1A1*28 に関してホモ接合ではない	Arm A:患者は UGT1A1*28 に関してホモ接合である Arm C:患者は UGT1A1*28 に関してホモ接合ではない	Arm C:患者は UGT1A1*28 に関してホモ接合である
≥1000～1999 (グレード 1 または 2)	先の用量の 100%	先の用量の 100%	先の用量の 100%
<1000 (グレード 3/4)または発熱性好中球減少症	用量を 20mg/m ² 低減させて、最小用量 30mg/m ² にする	用量を、第 1 の出現に関して 40mg/m ² に低減させ、第 2 の出現に関して 30mg/m ² に低減させる	用量を、第 1 の出現に関して 40mg/m ² に低減させ、第 2 の出現に関して 30mg/m ² に低減させる

【 0 1 9 0 】

【表 13】

表 13:その他の血液学的毒性に関する MM-398 用量修正

最悪毒性 CTCAE グ レード	次のサイクルに関する MM-398 用量		
	Arm A:患者は UGT1A1*28 に関し てホモ接合ではな い	Arm A:患者は UGT1A1*28 に関してホモ接合である Arm C:患者は UGT1A1*28 に関してホモ接合ではな い	Arm C:患者は UGT1A1*28 に関して ホモ接合である
≤グレード 2	先の用量の 100%	先の用量の 100%	先の用量の 100%
グレード 3/4	用量を 20mg/m ² 低 減させて、最小用 量 30mg/m ² にする	用量を、第 1 の出現に関 して 40mg/m ² に低減さ せ、第 2 の出現に関して 30mg/m ² に低減させる	用量を、第 1 の出現に関 して 40mg/m ² に低減 させ、第 2 の出現に関 して 30mg/m ² に低減さ せる

10

20

【0191】

非血液学的毒性に関する MM - 398 用量修正

【0192】

処置は、下痢がグレード 1 以下に解消するまで、およびその他のグレード 3 または 4 の非血液学的毒性では、グレード 1 またはベースラインに解消するまで遅延させるべきである。薬物に関係した下痢およびその他のグレード 3 または 4 の非血液学的毒性に関する MM - 398 の用量調整に関する指針を、以下に提示する。輸液反応は、上記のように取り扱われるべきである。

30

【0193】

【表 1 4】

表 14:下痢に関する MM-398 用量修正

最悪毒性 CTCAE グレード	次のサイクルに関する MM-398 用量 ^a		
	Arm A:患者は UGT1A1*28 に関してホモ接合ではない	Arm A:患者は UGT1A1*28 に関してホモ接合である Arm C:患者は UGT1A1*28 に関してホモ接合ではない	Arm C:患者は UGT1A1*28 に関してホモ接合である
グレード 1 または 2(2～3 回の便通/日>前処置または 4～6 回の便通/日>前処置)	先の用量の 100%	先の用量の 100%	先の用量の 100%
グレード 3(7～9 回の便通/日>前処置)またはグレード 4(>10 回の便通/日>前処置)	用量を 20mg/m ² 低減させて、最小用量 30mg/m ² にする	用量を、第 1 の出現に関して 40mg/m ² に低減させ、第 2 の出現に関して 30mg/m ² に低減させる	用量を、第 1 の出現に関して 40mg/m ² に低減させ、第 2 の出現に関して 30mg/m ² に低減させる

10

20

【 0 1 9 4 】

【表 15】

表 15:下痢、無力症、およびグレード 3 の摂食障害以外の非血液学的毒性に関する

MM-398 用量修正

最悪毒性 CTCAE グレード	次のサイクルに関する MM-398 用量			
	Arm A:患者は UGT1A1*28 に関してホモ接合ではない	Arm A:患者は UGT1A1*28 に関してホモ接合である Arm C:患者は UGT1A1*28 に関してホモ接合ではない	Arm C:患者は UGT1A1*28 に関してホモ接合である	
グレード 1 または 2	先の用量の 100%	先の用量の 100%	先の用量の 100%	10
グレード 3 または 4(吐き気および嘔吐を除く)	用量を 20mg/m ² 低減させて、最小用量 30mg/m ² にする	用量を、第 1 の出現に関して 40mg/m ² に低減させ、第 2 の出現に関して 30mg/m ² に低減させる	用量を、第 1 の出現に関して 40mg/m ² に低減させ、第 2 の出現に関して 30mg/m ² に低減させる	20
抗嘔吐療法にも関わらず、グレード 3 または 4 の吐き気および/または嘔吐	抗嘔吐療法を最適化し、かつ用量を 20mg/m ² 低減させて最小用量 30mg/m ² にする	抗嘔吐療法を最適化し、 <u>かつ</u> 用量を 30mg/m ² に低減させる	抗嘔吐療法を最適化し、 <u>かつ</u> 用量を 30mg/m ² に低減させる	30

【0195】

5 - F U およびロイコボリンの用量修正：

【0196】

5 - F U の用量修正に関する指針を以下に提示する。毒性に関する用量調整は、ロイコボリンの場合必要ではない。ロイコボリンは、各 5 - F U 用量の直前に与えなければならない；したがって、5 - F U 用量が持続される場合、ロイコボリン用量も同様に持続されるべきである。患者が輸液反応を経験する場合、施設の指針または MM - 398 輸液反応管理のために提供される指針のいずれかを、使用すべきである。

【0197】

血液学的毒性に関する 5 - F U 用量修正

【0198】

サイクル中の次の用量の前に、または療法の新しいサイクルを開始する前に、患者は下記を有していなければならない：

【0199】

ANC 1500 / mm³

【0200】

WBC 3500 / mm³

【0201】

10

20

30

40

50

血小板数 $75,000/\text{mm}^3$ (5-FUに関する欧州製品概要によると、血小板は、療法を開始する前に $100,000/\text{mm}^3$ まで回復しているべきである)

【0202】

処置は、回復するのに十分な時間が得られるまで遅延させるべきであり、回復したら、処置は、以下の表に提示される指針に従い施行されるべきである。

【0203】

【表16】

表 16 血液学的毒性に関する 5-FU 用量修正(Arm B&C)

ANC (細胞/ mm^3)		血小板 (細胞/ mm^3)	D8、D15、D22 に 関する 5-FU 用量 ^a	次のサイクルに 関する 5-FU 用量 ^a
≥ 1000	およ び	$\geq 50,000$	先の用量の 100%	先の用量の 100%
500 - 999	また は	$<50,000 - 25,000$	持続する;解消さ れたとき、用量を 25%低減させる ^b	用量を 25%低減 させる ^b
<500 または発 熱性好中球減 少症	また は	$<25,000$ または 出血を伴う血小 板減少症	用量を持続する; 解消されたとき、 用量を 25%低減さ せる ^b	用量を 25%低減 させる ^b

^a全ての用量修正は、最悪の先行する毒性に基づくべきである

^b2 回よりも多くの用量低減を必要とする患者は、試験から撤退しなければならない

【0204】

非血液学的毒性に関する 5 - F U 用量修正

【0205】

処置は、全てのグレード 3 または 4 の非血液学的毒性がグレード 1 またはベースラインに解消されるまで、遅延させるべきである。5 - F U 関連の毒性の用量調整に関する指針を、以下に提示する。

【0206】

10

20

30

【表 17】

表 17:無力症およびグレード 3 の摂食障害以外の非血液学的毒性に関する 5-FU 用量修正^c

最悪毒性 CTCAE グレード	D8、D15、D22 に関する 5-FU 用量 ^a	次のサイクルに関する 5-FU 用量 ^a
グレード 1 または 2	グレード 2 の手足症候群、グレード 2 の心毒性、または任意のグレードの神経小脳毒性を除き、先の用量の 100%	グレード 2 の手足症候群、グレード 2 の心毒性、または任意のグレードの神経小脳毒性を除き、先の用量の 100%
グレード 2 の手足症候群	用量を 25%低減させる ^b	用量を 25%低減させる ^b
任意のグレードの神経小脳毒性または ≥ グレード 2 の心毒性	療法を中止する	療法を中止する
グレード 3 または 4	持続する;グレード 3 または 4 の手足症候群は除き、解消したとき、用量を 25%低減させる ^b	グレード 3 または 4 の手足症候群は除き、用量を 25%低減させる ^b
グレード 3 または 4 の手足症候群	療法を中止する	療法を中止する

^a全ての用量修正は、最悪の先行する毒性に基づくべきである

^b2 回よりも多くの用量低減を必要とする患者は、試験から撤退しなければならない

^c無力症およびグレード 3 の摂食障害は修正を必要としない

【0207】

UGT1A1*28 陽性患者に関する MM-398 用量修正 (Arm1)

【0208】

患者を、スクリーニング中に UGT1A1*28 状態に関して検査したが、検査の結果は、MM-398 の初回投与 (initial dose) の前に必要ではない。全ての患者は、50 mg/m² (遊離塩基) で投薬を開始するが、しかし将来の用量は、UGT1A1*28 7/7 遺伝子型に関して陽性 (即ち、ホモ接合) である患者に関して低減させてもよい。UGT1A1*28 ホモ接合性に起因してサイクル 1 中に低減用量を受ける任意の患者は、コホートに関して評価可能ではなくなり、交換される。

【0209】

10

20

30

40

【表 18】

表 18:パート 2 Arm 2(nal-IRI+5-FU/LV)血液学的毒性に関する用量修正

CTCAE グレードによる最悪毒性	Nal-IRI	5-FU
グレード 2 の好中球減少症($ANC < 1500 \sim 1000$ 細胞/ mm^3)	先の用量の 100%	
グレード 3 または 4 の好中球減少症($ANC \leq 1000/mm^3$)または発熱性好中球減少症 ^a	第 1 の出現:用量を $60mg/m^2$ に低減させる 第 2 の出現:用量を $50mg/m^2$ に低減させる	第 1 の出現:用量を 25%低減させる 第 2 の出現:用量をさらに 25%低減させる (当初の用量の 50%)
≥グレード 2 の血小板減少症(グレード 2:血小板 $\leq 75,000/mm^3 \sim 50,000/mm^3$ 、またはグレード 3~4:血小板 $< 50,000/mm^3$)	グレード 2 の場合: 先の用量の 100% ≥グレード 3 の場合: 第 1 の出現:用量を $60mg/m^2$ に低減させる 第 2 の出現:用量を $50mg/m^2$ に低減させる	グレード 2 の場合: 先の用量の 100% ≥グレード 3 の場合: 第 1 の出現:用量を 25%低減させる 第 2 の出現:用量をさらに 25%低減させる (当初の用量の 50%)
上記にて特に列挙されていないその他の血液学的毒性	グレード 2 の場合: 先の用量の 100% ≥グレード 3 の場合: 第 1 の出現:用量を $60mg/m^2$ に低減させる 第 2 の出現:用量を $50mg/m^2$ に低減させる	グレード 2 の場合: 先の用量の 100% ≥グレード 3 の場合: 第 1 の出現:用量を 25%低減させる 第 2 の出現:用量をさらに 25%低減させる (当初の用量の 50%)

^a ≥グレード 3 の好中球減少症または発熱性好中球減少症を経験する患者に関して G-CSF の使用を考慮する。

【表 19 - 1】

表 19: パート 2 Arm 2(nal-IRI+5-FU/LV)無力症およびグレード 3 の摂食障害以外の
非血液学的毒性に関する用量修正^{a,d,e}

CTCAE グレードによる最悪毒性	Nal-IRI	5-FU
グレード 1 または 2、下痢を含む ^b	先の用量の 100%	グレード 2 の手足症候群、グレード 2 の心毒性、または任意のグレードの神経小脳毒性を除き、先の用量の 100%
グレード 3 または 4、下痢を含む ^c (吐き気および嘔吐を除く)	第 1 の出現: 用量を $60\text{mg}/\text{m}^2$ に低減させる 第 2 の出現: 用量を $50\text{mg}/\text{m}^2$ に低減させる	第 1 の出現: 用量を 25% 低減させる 第 2 の出現: 用量をさらに 25% 低減させる (当初の用量の 50%) 注記: グレード 3 または 4 の手足症候群を除く
抗嘔吐療法にも関わらず、グレード 3 または 4 の吐き気および/または嘔吐	抗嘔吐療法を最適化し、かつ用量を $60\text{mg}/\text{m}^2$ に低減させ; 患者が既に $60\text{mg}/\text{m}^2$ を受けている場合には、用量を $50\text{mg}/\text{m}^2$ に低減させる	抗嘔吐療法を最適化し、かつ用量を 25% 低減させ; 患者が既に低減用量を受けている場合には、用量をさらに 25% 低減させる
グレード 2 の手足症候群	先の用量の 100%	第 1 の出現: 用量を 25% 低減させる 第 2 の出現: 用量をさらに 25% 低減させる (当初の用量の 50%)
グレード 3 または 4 の手足症候群	先の用量の 100%	療法を中止する
任意のグレードの神経小脳毒性または \geq グレード	先の用量の 100%	療法を中止する

10

20

30

40

【表 19 - 2】

2 の心毒性		
--------	--	--

^a無力症およびグレード 3 の摂食障害は、用量修正を必要としない。

^bグレード 1 の下痢:2~3 回の便通/日>前処置;グレード 2 の下痢:4~6 回の便通/日>前処置。

^cグレード 3 の下痢:7~9 回の便通/日>前処置;グレード 4 の下痢:>10 回の便通/日>

^d任意の毒性 \geq グレード 2、貧血および脱毛症以外、医学的に示される場合には用量低減を判断することができる。

^e2 回よりも多くの低減を必要とする患者は、試験から撤退しなければならない。

10

【0211】

疾患評価

【0212】

腫瘍応答を、固形がん効果判定基準 (RECIST) バージョン 1.1 に従い評価して、CT または MRI による疾患進行を確立させる。さらに、治験担当医師により適切と考えられるその他のイメージング手順を行って、新生物関与の部位を評価する。同じ評価方法を、試験の全体を通して使用しなければならない。治験担当医師は、RECIST v1.1 指針に従い、標的病変および非標的病変を選択すべきである。フォローアップ測定および全体的な応答も、これらの指針に従うべきである。

20

【0213】

腫瘍評価は、患者が進行性疾患を有することが決定されるまでに終了すべきである (RECIST v1.1 に従う)。処置終了のときに RECIST v1.1 に従う記録された疾患進行を有していない患者では、疾患の進行が記録されるまで、8 週ごとのフォローアップ期間へとイメージング試験を継続して行うべきである。予定通りの継続イメージングフォローアップは、疾患に対する実験的処置の影響の評価において潜在的なバイアスを低減させるため、推奨される。

30

【0214】

EORTC - QLQ - C30 および EQ - 5D - 5L

【0215】

健康関連のクオリティオブライフ (HRQL) を、EORTC - QLQ - C30 および EQ - 5D - 5L の手段により評価する。EORTC - QLQ - C30 は、多文化臨床研究の場における、がん患者のクオリティオブライフの信頼性ある有効な尺度である。これは 9 つのマルチアイテムスケール: 5 つの機能的スケール (身体、役割、認知、感情、および社会); 3 つの症状スケール (疲労、疼痛、ならびに吐き気および嘔吐); ならびにグローバルヘルスおよびクオリティオブライフスケールを組み込む。いくつかの単一アイテム症状の尺度も含まれる。EQ - 5D は、HRQL の総合的な好みに基づく測定である。EQ - 5D - 5L 記述システムは、下記の 5 つの次元: 移動性、セルフケア、通常の活動、疼痛 / 不快感、および不安 / うつ病を含む。各次元は、5 つのレベル: 問題なし、僅かに問題あり、中程度の問題あり、重大な問題あり、および行うことができない、というレベルを有する。

40

【0216】

患者は、評価スケジュール (Schedule of Assessment) で概説した時点で両方のアンケートを完成する必要がある。患者が治験薬を受けようとする日、治験薬投与の前に評価は完了すべきである。アンケートの検証済みの解釈が利用可能であるような患者のみ、アンケートを完成することが必要になる。

50

【0217】

有効性分析

【0218】

有効性の評価では、MM-398含有アームを対照アームと比較する。有効性の比較は、ランダム化階層を組み込む階層化分析を使用する。各比較は、0.10レベルの片側検定を使用して、MM-398含有アームが有効性パラメータを改善するかどうかを評価する。信頼区間は、記述目的で、両側95%レベルで提示される。仮説検定および信頼区間は、多重比較について調整されない。主要な有効性比較は、全てのランダム化された患者を含むITT母集団をベースにする。

【0219】

腫瘍評価を、RECIST v1.1に従い測る。各患者について、無増悪生存時間は、ランダム化から、RECIST 1.1を使用する治験担当医師による、最初に記録された射線画像による疾患の増悪(PD)、または任意の原因による死亡のいずれか先に起きた方までの時間として決定される。増悪または死亡が、非PDの最後の腫瘍評価から12週間後よりも長い時点で生じる場合、無増悪生存時間は、最後の非PD腫瘍評価のときに打ち切られる。

【0220】

一次分析は、全てのランダム化された患者に関して24週無増悪状態を決定できるときに実施され、最後の患者がランダム化されてから約24週間後が見込まれる。PFSおよびその他の端点に関する後続の分析は、PFS事象が少なくとも120名(即ち、ランダム化された患者の80%)の患者で生じたときに行われる。

【0221】

一次有効性分析

【0222】

処置企図(ITT)解析では、患者が24週でまだ増悪していないことを示すデータを患者が有する場合、患者は、24週で無増悪生存を達成したとみなされる。即ち患者は、24週またはそれ以降で、増悪または新しい抗がん療法の前に少なくとも1つの非PD評価がある場合、応答者とみなされる。

【0223】

24週無増悪達成基準を満たさない患者(例えば、最長24週で増悪/死亡した患者、24週の前に打ち切られた患者)、増悪または死亡が、非PDの最後の腫瘍評価から12週間後よりも長い時点で生ずる場合。

【0224】

各アームについて、24週での無増悪生存達成率は、アームにおける、24週達成基準を満たす患者の数をITT患者の数で割ることにより推定する。この率の推定は、対応する95%信頼区間で提示される。MM-398含有アームは、片側Cochran-Mantel-Haenszel検定を使用し、0.10の有意水準でランダム化階層化因子を組み込んで、対照アームに対する率の増加に関して評価する。

【0225】

二次有効性分析

【0226】

無増悪生存(PFS)を、Kaplan-Meier法を使用して、各アームについて記述的にまとめる。メジアンPFS時間および対応する95%信頼限界が提示される。MM-398含有アームの場合、PFSを対照アームと比較する。仮説検定は、片側階層化ロジック検定を使用して、PFSの差に関して実施する。PFSに関するハザード比(95%信頼区間を有する)を、階層化Coxモデルを使用して推定する。

【0227】

最良総合効果(BOR)は、疾患増悪まで、治験薬の開始から記録されるような最良の応答と定義される。ベースライン後の腫瘍評価がない患者は、BORに関して評価可能ではないとみなされる。BORを安定な疾患(SD)として分類するには、ランダム化から

10

20

30

40

50

少なくとも6週間に認定SD評価があるべきである。客観的奏効率(ORR)は、評価可能な患者の総数に対する、完全奏効(CR)または部分奏効(PR)のいずれかとして特徴付けられたBORを有する患者の割合と定義される。ベースラインで測定可能な疾患を有する患者のみが、客観的奏効の分析に含まれる。客観的奏効率およびその対応する95%CIの推定は、各処置アームについて計算される。各MM-398含有アームの場合、ORRを対照アームと比較する。MM-398含有アームと対照アームとの間の客観的奏効率の差は、95%CIで提供される。ランダム化階層により調整されるCochran-Mantel-Haenszel検定が、客観的奏効率を比較するのに使用される。

【0228】

全生存(OS)は、ランダム化から、任意の原因による死亡日までの時間である。分析時点で生きている、またはフォローアップされていない患者は、最後の既知の生存日に打ち切られる。OSを、Kaplan-Meier法を使用して、各アームについて記述的にまとめる。MM-398含有アームの場合、OSを、対照アームと比較する。仮説検定を、片側階層化ログランク検定を使用して、OSの差に関して実施する。PFSに関するハザード比(95%の信頼区間を有する)を、階層化Coxモデルを使用して推定する。

10

【0229】

クオリティオブライフ分析

【0230】

クオリティオブライフ分析は、クオリティオブライフのそれぞれの手段(EORTC-QLC-C30、EQ-5D-5L)について、分析母集団中の患者を使用して行う。EORTC-QLQ-30およびEQ-5D-5Lの結果は、処置群により、来診ごとにまとめる。

20

【0231】

施行される各EORTC QLQ-C30の場合、下記のスケール：全身健康状態、身体機能、役割機能、感情機能、認知機能、社会機能、疲労、吐き気および嘔吐、疼痛、呼吸困難、不眠症、食欲不振、便秘、下痢、金銭的困難に関してスコアを算出する。

【0232】

スコアリングは、EORTC QLQ-C30スコアリングマニュアル(Fayers、Aaronson、Bjorndal、Curran、およびGroenvald、2001年)に記載されるように実施する。報告されたスコアが全てのスケールで0~100の範囲を有するように、線形変換を生のスコアに適用する。要約統計量は、各サブスケールに関して提示される。要約健康状態指数値(summary health state index value)は、各EQ-5D-5L評価ごとに算出する。要約統計量は、要約健康状態指数に関して提示される。各EQ-5D-5L属性(移動性、セルフケア、通常の活動、疼痛/不快感、および不安/うつ病)について、応答を表にする。

30

【0233】

安全性分析

【0234】

安全性分析(有害事象および実験室分析)は、安全性母集団を使用して行われる。有害事象は、MedDRAバージョン17.1またはそれ以降のバージョンにより報告される。毒性は、NCI CTC AEバージョン4.03に従いグレード付けされる。

40

【0235】

処置中に発生した有害事象および安全性の知見についての期間は、第1の治験薬投与のときから最後の治験薬投与日の30日後までである。有害事象が、時間の記録なしに第1の治験薬投与日に開始する場合、その事象は、処置中に発生したとみなされる。

【0236】

表にまとめた概要は、全ての有害事象、前処置の有害事象、処置中に発生した有害事象(TEAE)、深刻な有害事象、治験薬中止に至る有害事象、治験薬に関連したTEAE、およびTEAEグレード3/4に関して示される。有害事象は、器官別大分類および好ましい用語によってまとめられる。全ての有害事象データは、患者により列挙される。

50

【 0 2 3 7 】

実験室データはサイクルにより示される。異常な実験室値は、全ての利用可能なデータを使用して評価され、毒性グレード付けは、N C I C T C A E 毒性スケールに従い割り当てられ、ここで、基準は、そのようにするのに利用可能である。連続する実験室データにおける最大および最小の減少 / 増加が報告される。異常な実験室値の頻度およびパーセント (L / U L N 、 2 × L / U L N) が評価される。最も深刻な毒性グレードへのシフトがまとめられる。

【 0 2 3 8 】

バイタルサインおよび E C G は、時点によるベースラインからの変化に関して表にされる。追加の分析は、S A P 内で詳細に記載されるように行ってもよい。

10

【 0 2 3 9 】

バイタルサインは、時点によるベースラインからの変化に関して表にされる。追加の分析は、S A P 内で詳細に記載されるように行ってもよい。

【 0 2 4 0 】

バイオマーカーサブグループ分析

【 0 2 4 1 】

分析は、潜在的なバイオマーカー (血漿およびアーカイブされた組織から) と有効性パラメーター (O R R 、 標的病変サイズの変化パーセント、および P F S 、または適宜) との間の関連付けを評価するために行う。グラフ表示は、適切なときに行う。

【 0 2 4 2 】

20

薬物動態分析

【 0 2 4 3 】

M M - 3 9 8 およびオキサリプラチンの血漿中濃度を使用して、P K パラメーターを特徴付けることができる。散在的な P K サンプリングスケジュールに起因して、個々の患者に関する P K パラメーターは、以前に推定された (M M - 3 9 8) または公開された (オキサリプラチン) 母集団 P K モデルパラメーターからの事前確率 (priors) を用い経験ベイズ推定法に基づいて推定することができる。モデルでシミュレートした曝露、例えば C_{max} 、AUC (曲線下面積) は、薬物曝露の最小二乗幾何平均比 (L S - G M R) を比較することにより、M M - 3 9 8 とオキサリプラチンとの間の任意の可能性ある相互作用を検査するのに使用される。N O N M E M (登録商標)、バージョン 7 . 3 は、個々の P K パラメーターを推定し血漿曝露をシミュレートするのに使用される。

30

【 0 2 4 4 】

(実施例 5)

O N I V Y D E (登録商標) (イリノテカンリボソーム注射) リボソームイリノテカン

【 0 2 4 5 】

本明細書に記載されるイリノテカンリボソームの 1 つの好ましい例は、O N I V Y D E (登録商標) (イリノテカンリボソーム注射) として販売される製品である。O N I V Y D E (登録商標) は、静脈内使用のためにリボソーム分散液中のイリノテカンで製剤化されたトポイソメラーゼ阻害剤である。

【 0 2 4 6 】

40

完成した O N I V Y D E (登録商標) 製品は、注入用の白色から僅かに黄色の不透明な滅菌濃縮物である。この製品は、塩酸イリノテカン三水和物を含有するリボソームの等張性分散体からなる。リボソームは、スクロソフェート塩 (sucrosofate salt) としてゲル化または沈殿状態にあるイリノテカンを含む水性区画を囲む、直径約 1 1 0 n m の小さい単層脂質二重層小胞である。小胞は、1 , 2 - ジステアロイル - s n - グリセロ - 3 - ホスホコリン (D S P C) 6 . 8 1 m g / m L 、コレステロール 2 . 2 2 m g / m L 、およびメトキシ末端ポリエチレングリコール (M W 2 0 0 0) - ジステアロイルホスファチジルエタノールアミン (M P E G - 2 0 0 0 - D S P E) 0 . 1 2 m g / m L から構成される。各 m L は、2 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] エタンスルホン酸 (H E P E S) を緩衝剤 4 . 0 5 m g / m L として、および塩化ナトリウム

50

を等張性試薬 8.42 mg/mL としても含有する。リボソームは、水性緩衝溶液中に分散される。

【0247】

ONIVYDE（登録商標）製品は、塩酸イリノテカン三水合物出発材料から得られる、リボソームに封入されたイリノテカンスクロソフェートを含有する。イリノテカンの化学名は、(S)-4,11-ジエチル-3,4,12,14-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ1H-ピラノ[3',4':6,7]-インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル-[1,4'-ビペリジン]-1'-カルボキシレートである。ONIVYDE（登録商標）の投薬量は、イリノテカンリボソームを調製するのに使用される、等量の塩酸イリノテカン三水合物出発材料量に基づいて、またはリボソーム中のイリノテカンの量に基づいて、計算することができる。塩酸イリノテカン三水合物のグラム当たり、約 866 mg のイリノテカンがある。例えば、塩酸イリノテカン三水合物出発材料の量に基づく ONIVYDE（登録商標）の用量 80 mg は、最終生成物中に約 $0.866 \times (80 \text{ mg})$ のイリノテカンを実際に含有する（即ち、塩酸イリノテカン出発材料の重量に基づく ONIVYDE（登録商標）の用量 80 mg / m² は、最終生成物中のイリノテカン約 70 mg / m² と臨床上等価である）。各 10 mL の単回用量バイアルは、43 mg のイリノテカン遊離塩基を、4.3 mg/mL の濃度で含有する。

10

【図 1】

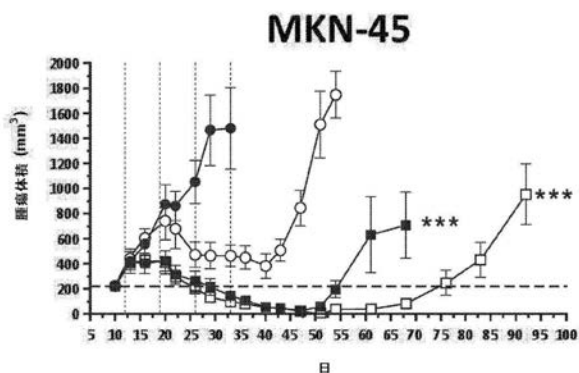
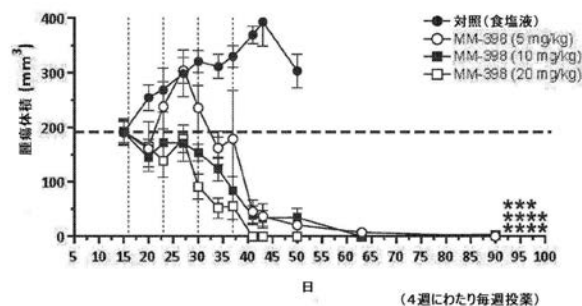


FIG. 1B

KATO III



【図 2】

FIG. 2A

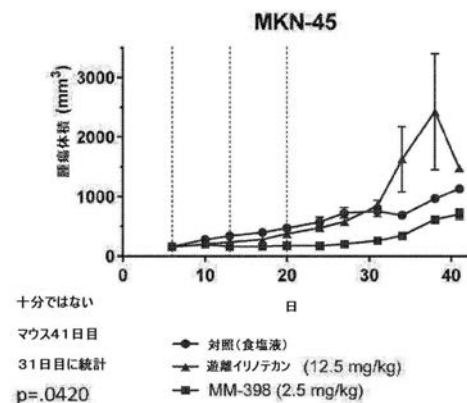
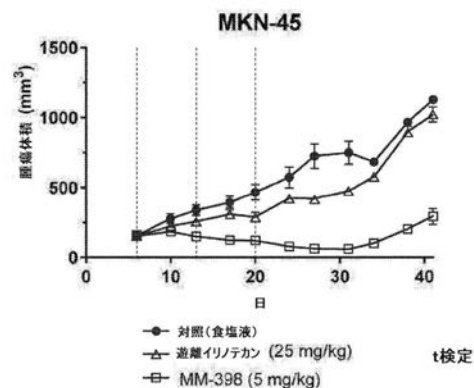
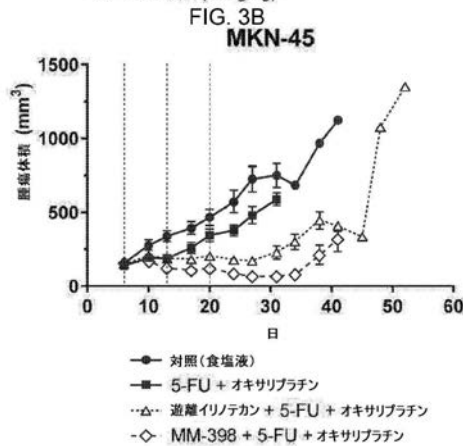
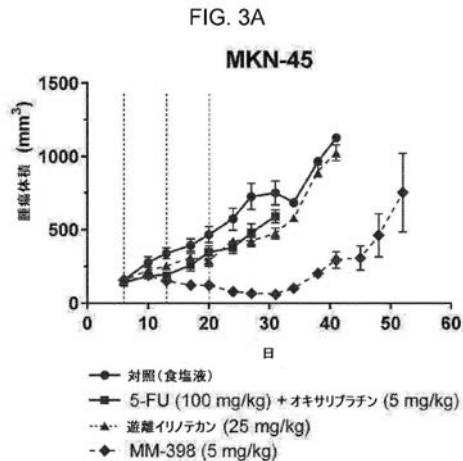


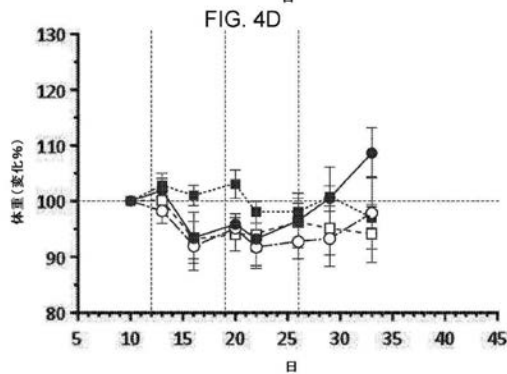
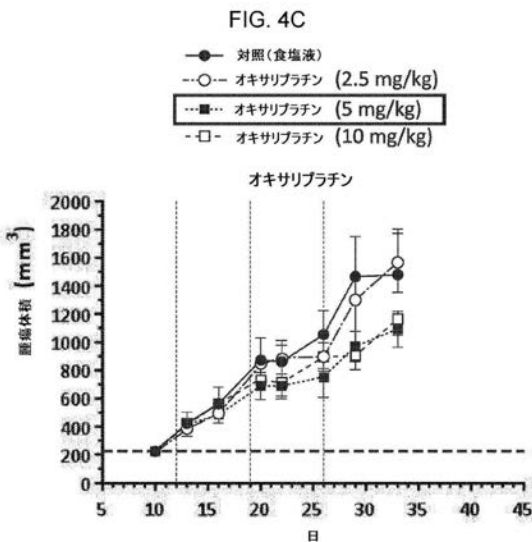
FIG. 2B



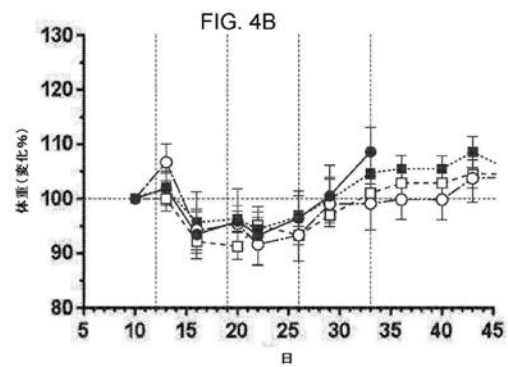
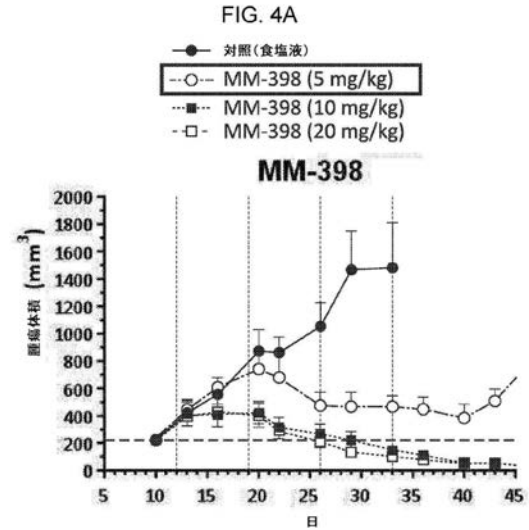
【図3】



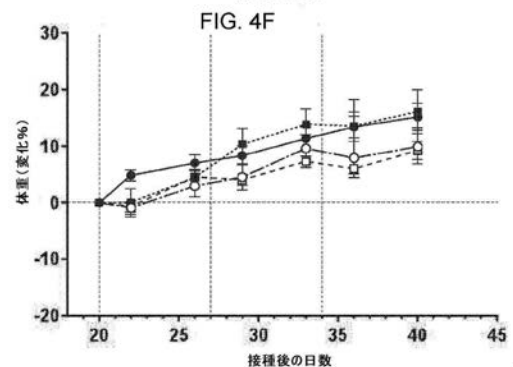
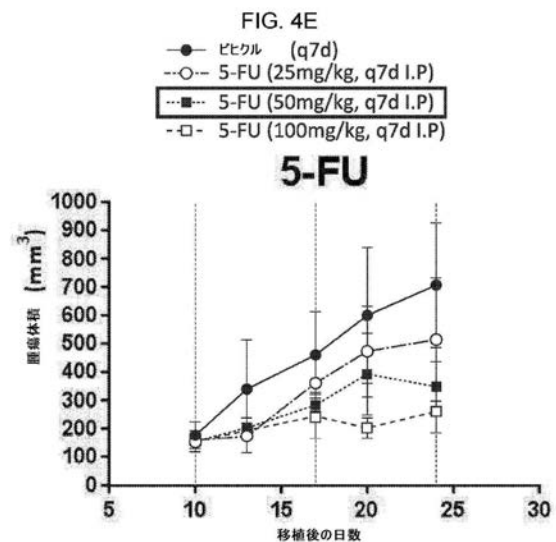
【図4-2】



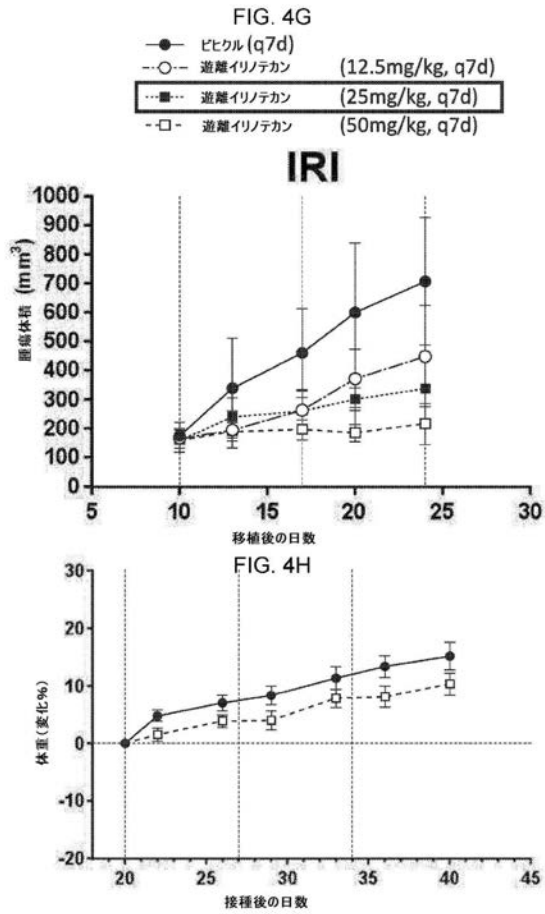
【図4-1】



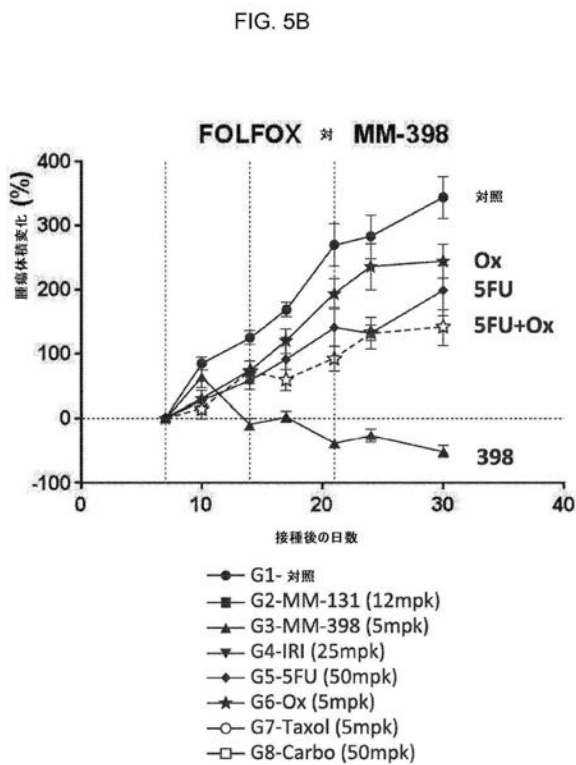
【図4-3】



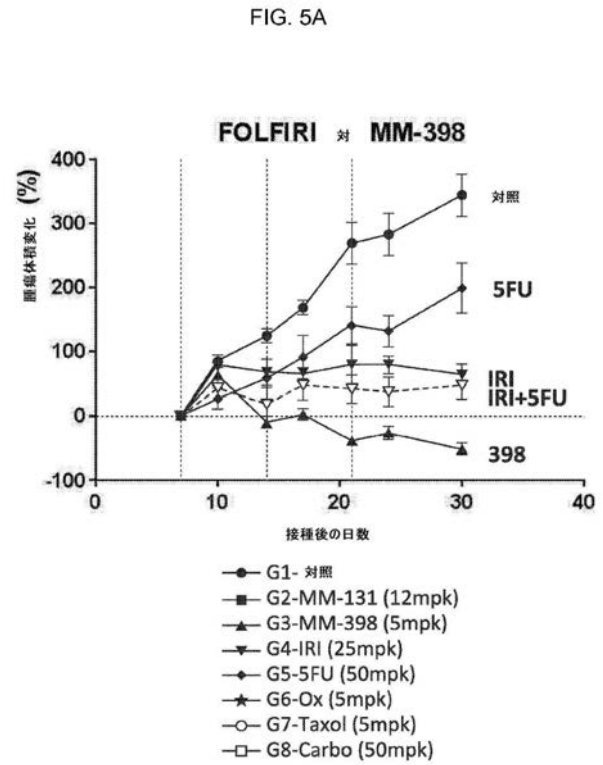
【 図 4 - 4 】



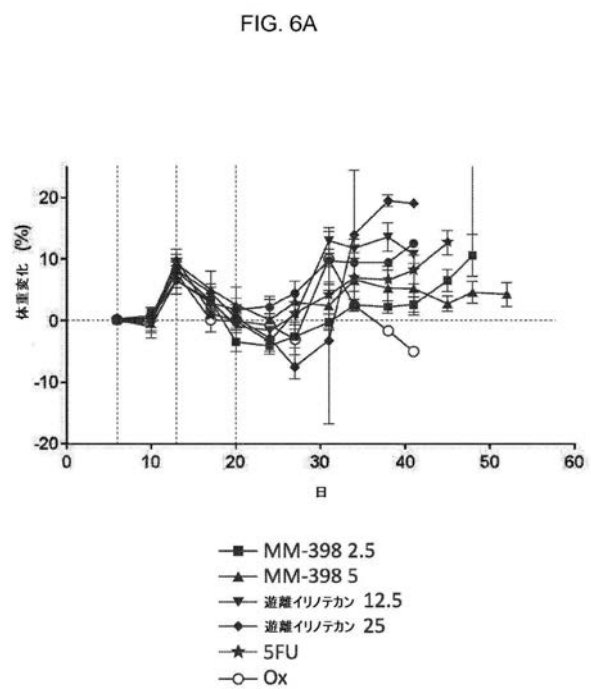
【 図 5 B 】



【 図 5 A 】

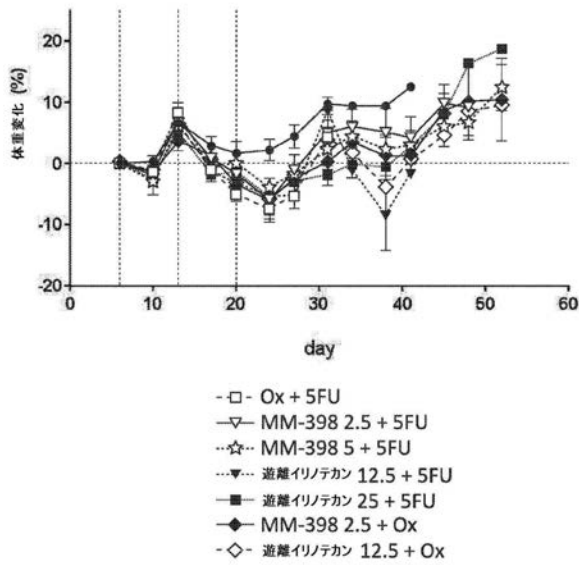


【 図 6 A 】



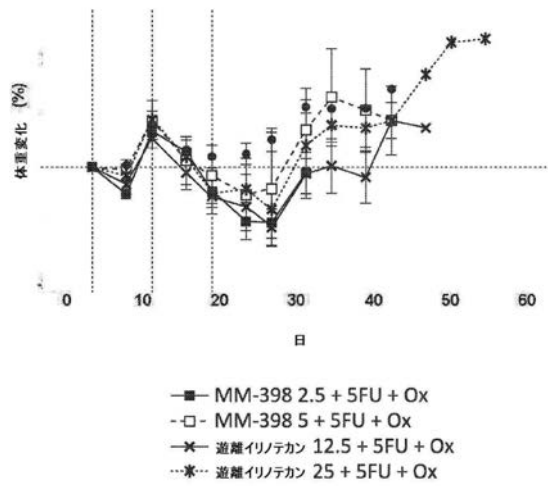
【図 6 B】

FIG. 6B

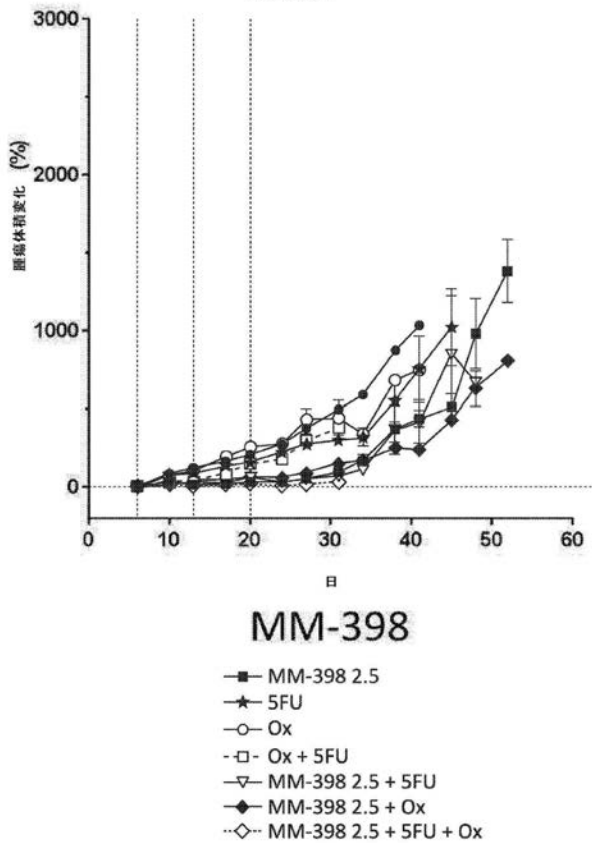


【図 6 C】

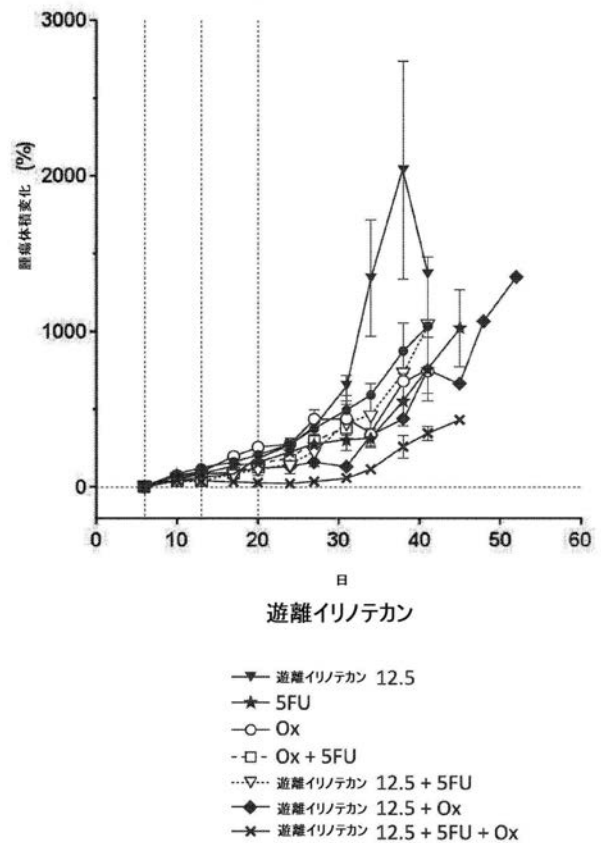
FIG. 6C



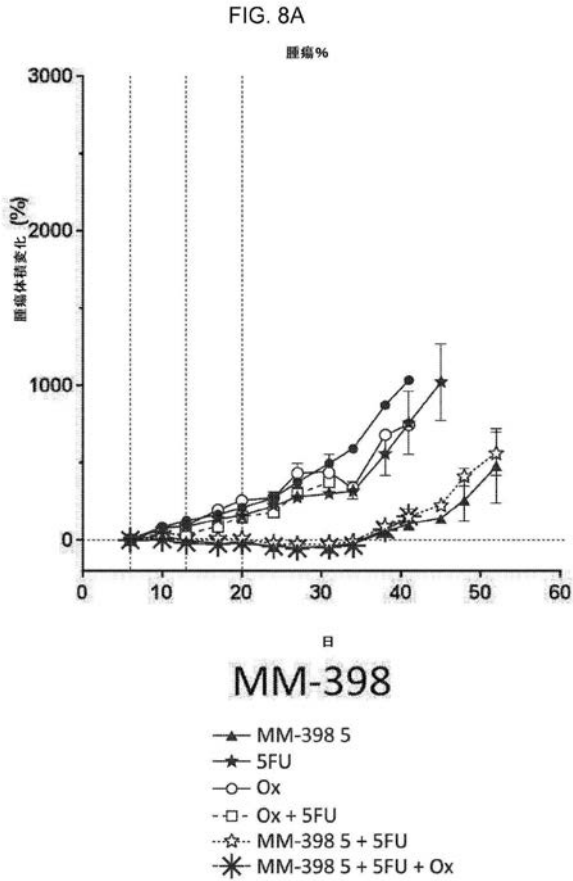
【図 7 A】

FIG. 7
腫瘍%低用量

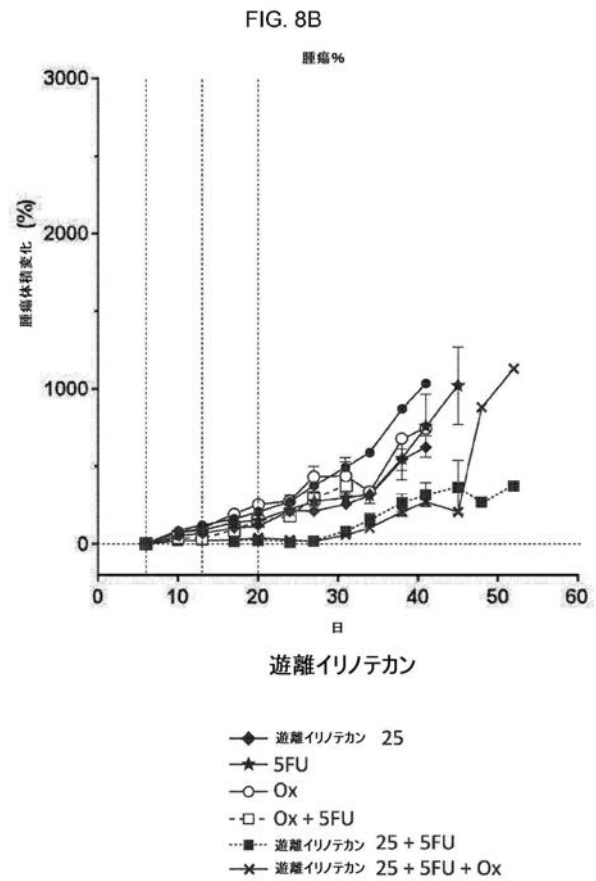
【図 7 B】

FIG. 7B
腫瘍%低用量

【図 8 A】



【図 8 B】



【図 9】

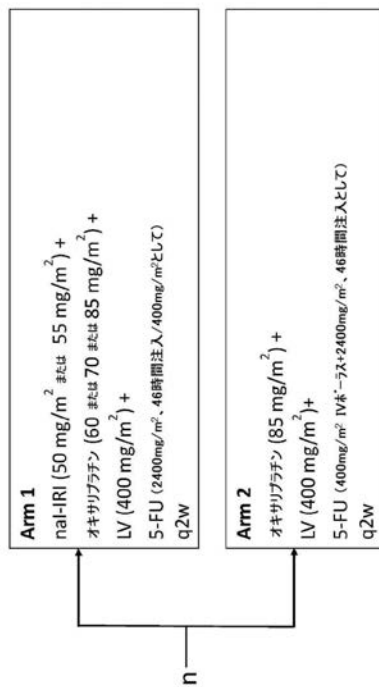


FIG. 9

【図 10】

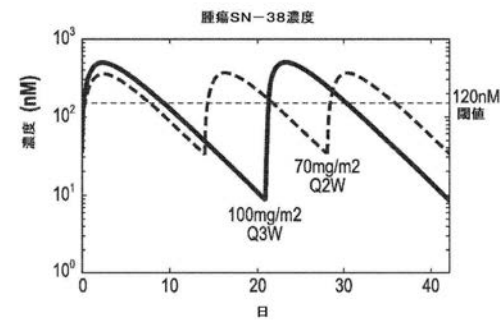


FIG. 10A

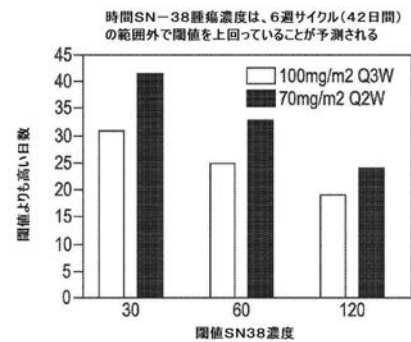
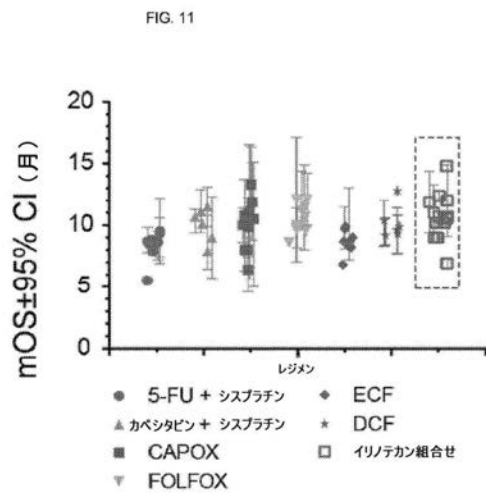
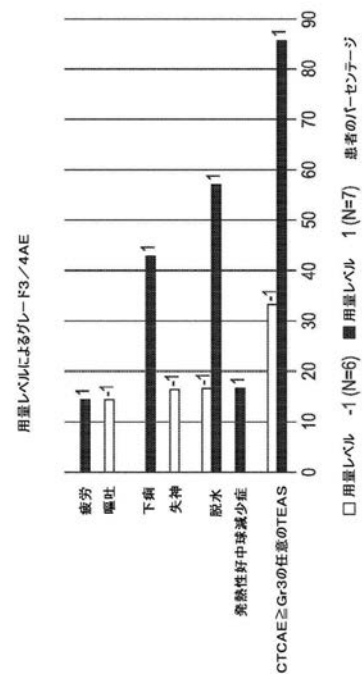


FIG. 10B

【 図 1 1 】



【 図 1 2 】

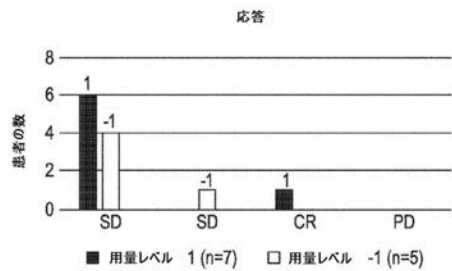


【 図 1 3 】

患者の傾向
・用量レベル-1の全ての患者は、依然として処置中

処置終了の理由	用量レベル 1 (N=7)	用量レベル -1 (N=6)
完全な中止	7	0
治験担当医師の決定	2	0
AE	1	0
症状の悪化	1	0
pCR	1	0

FIG. 13



【 図 1 4 】

FIG. 14

一次器官別大分類	用量レベル -1 (N=6)	用量レベル 1 (N=7)	合計 (N=13)
好ましい用語			
CTCAE ≥ G-3の任意のTEAEを有する対象	2 (33.3)	6 (85.7)	8 (61.5)
血液およびリンパ系障害	1 (16.7)	0	1 (7.7)
発熱性好中球減少症	1 (16.7)	0	1 (7.7)
代謝および栄養障害	1 (16.7)	5 (71.4)	6 (46.2)
脱水	1 (16.7)	4 (57.1)	5 (38.5)
食欲不振	0	2 (28.6)	2 (15.4)
低カルシウム血症	0	2 (28.6)	2 (15.4)
低アルブミン血症	0	1 (14.3)	1 (7.7)
神経系障害	1 (16.7)	0	1 (7.7)
失神	1 (16.7)	0	1 (7.7)
胃腸障害	0	4 (57.1)	4 (30.8)
下痢	0	3 (42.9)	3 (23.1)
腸炎	0	1 (14.3)	1 (7.7)
便秘	0	1 (14.3)	1 (7.7)
大腸閉塞	0	1 (14.3)	1 (7.7)
嘔吐	0	1 (14.3)	1 (7.7)
全身障害および投与部位状態	0	1 (14.3)	1 (7.7)
疲労	0	1 (14.3)	1 (7.7)
感染および外寄生	0	2 (28.6)	2 (15.4)
Clostridium difficile 腸炎	0	1 (14.3)	1 (7.7)
好中球減少性放血症	0	1 (14.3)	1 (7.7)
肺炎	0	1 (14.3)	1 (7.7)
血管障害	0	1 (14.3)	1 (7.7)
起立性低血圧症	0	1 (14.3)	1 (7.7)
未コード化SOC	1 (16.7)	2 (28.6)	3 (23.1)
未コード化: 上部GI出血	1 (16.7)	0	1 (7.7)
未コード化: 高血圧症	0	1 (14.3)	1 (7.7)
未コード化: 小腸浮腫	0	1 (14.3)	1 (7.7)

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2017/053293

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61P35/00 A61K31/4453 A61K31/4178 A61K31/513 A61K31/519 A61K9/127 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) A61P A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, SCISEARCH, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MATTEO DALLA CHIESA ET AL: "Sequential chemotherapy with dose-dense docetaxel, cisplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (TCF-dd) followed by combination of oxaliplatin, folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan (COFFI) in metastatic gastric cancer: results of a phase II trial", CANCER CHEMOTHERAPY AND PHARMACOLOGY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 67, no. 1, 5 March 2010 (2010-03-05), pages 41-48, XP019855948, ISSN: 1432-0843, DOI: 10.1007/S00280-010-1281-5 the whole document, in particular the abstract 'Patients and Methods' 'Results' 'Discussion' -/--	1-27
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 25 January 2018		Date of mailing of the international search report 02/02/2018
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 6818 Patentleer 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Hornich-Paraf, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2017/053293

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>-----</p> <p>STEFAN PEINERT ET AL: "Safety and efficacy of weekly 5-fluorouracil/ folinic acid/oxaliplatin/irinotecan in the first-line treatment of gastrointestinal cancer", THERAPEUTIC ADVANCES IN MEDICAL ONCOLOGY ENGLAND JAN 2016, vol. 2, no. 3, 1 May 2010 (2010-05-01), pages 161-174, XP055443480, UK ISSN: 1758-8340, DOI: 10.1177/1758834010365061 the whole document, in particular the abstract 'Patients and Methods' 'Results' 'Discussion'</p>	1-27
Y	<p>-----</p> <p>Chung-Tzu Hsueh: "Nanovectors for anti-cancer drug delivery in the treatment of advanced pancreatic adenocarcinoma", 21 August 2016 (2016-08-21), XP055444354, Retrieved from the Internet: URL: https://www.wjnet.com/1007-9327/full/v22/i31/7080.htm [retrieved on 2018-01-25] the whole document, in particular the abstract page 7081, column 2, paragraph 1 Table 1, last entry 'Nanoliposomal irinotecan (NAL-IRI, PEP02, MM-398)': page 7084 et seq., in particular page 7085, column 1, paragraph 2 - page 7086, column 1, paragraph 1</p>	1-27
Y	<p>-----</p> <p>ANDREW KO: "Nanomedicine developments in the treatment of metastatic pancreatic cancer: focus on nanoliposomal irinotecan", INTERNATIONAL JOURNAL OF NANOMEDICINE, 1 March 2016 (2016-03-01), page 1225, XP055443469, AUCKLAND, NZ ISSN: 1176-9114, DOI: 10.2147/IJN.S88084 the whole document, in particular table 1 page 1233, column 2, paragraph 2</p> <p>-----</p> <p>-/--</p>	1-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2017/053293

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WO 2013/138371 A1 (MERRIMACK PHARMACEUTICALS INC [US]) 19 September 2013 (2013-09-19) in particular page 3, line 10 - line 15 page 5, line 11 - line 15 page 10, line 25 - page 11, line 2 page 11, line 28 - page 12, line 9 Claims, in particular claims 43-45, 72, 73, 97-99 -----</p>	1-27
A	<p>WO 2013/188586 A1 (MERRIMACK PHARMACEUTICALS INC [US]) 19 December 2013 (2013-12-19) the whole document, in particular Background Summary IV. Administration VII. Treatment Protocols examples 5, 6 Claims -----</p>	1-27
A	<p>WO 2011/066684 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO [CN]; SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO L) 9 June 2011 (2011-06-09) the whole document, in particular also the claims -----</p>	1-27
X,P	<p>WO 2017/034957 A1 (MERRIMACK PHARMACEUTICALS INC [US]) 2 March 2017 (2017-03-02) the whole document -----</p>	1-27
Y,P	<p>WO 2017/031442 A1 (MERRIMACK PHARMACEUTICALS INC [US]) 23 February 2017 (2017-02-23) in particular paragraph [0005] paragraph [0077] paragraphs [0114], [0115] example 8 -----</p>	1-27
Y,P	<p>WO 2017/172678 A1 (MERRIMACK PHARMACEUTICALS INC [US]) 5 October 2017 (2017-10-05) the whole document, in particular Background Summary V. Administration VII. Treatment Protocols examples 5-7 examples 9-15 Claims -----</p>	1-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2017/053293

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013138371 A1	19-09-2013	AU 2013201584 A1 WO 2013138371 A1	26-09-2013 19-09-2013
WO 2013188586 A1	19-12-2013	AU 2013202947 A1 AU 2013274287 A1 CA 2875824 A1 CN 104717961 A DK 2861210 T3 EP 2861210 A1 EP 3266456 A1 ES 2632915 T3 HK 1209627 A1 JP 2015523355 A JP 2017149783 A KR 20150021565 A KR 20170104638 A NZ 702469 A PL 2861210 T3 PT 2861210 T RU 2015100529 A SI 2861210 T1 TW 201412345 A US 2015182521 A1 US 2015328156 A1 US 2015374682 A1 US 2016074382 A1 US 2016228428 A1 US 2017065578 A1 US 2017368056 A1 WO 2013188586 A1 ZA 201408804 B	16-01-2014 29-01-2015 19-12-2013 17-06-2015 24-07-2017 22-04-2015 10-01-2018 18-09-2017 08-04-2016 13-08-2015 31-08-2017 02-03-2015 15-09-2017 25-08-2017 29-12-2017 26-07-2017 10-08-2016 30-10-2017 01-04-2014 02-07-2015 19-11-2015 31-12-2015 17-03-2016 11-08-2016 09-03-2017 28-12-2017 19-12-2013 28-06-2017
WO 2011066684 A1	09-06-2011	AU 2009356132 A1 BR 112012012151 A2 CA 2782911 A1 CN 102271659 A CY 1116811 T1 DK 2508170 T3 EP 2508170 A1 ES 2547698 T3 HK 1159482 A1 HR P20150911 T1 HU E027467 T2 JP 5645954 B2 JP 2013512262 A KR 20120089754 A KR 20160140992 A PT 2508170 E RU 2012123875 A SI 2508170 T1 SM T201500245 B US 2012282325 A1 US 2017189392 A1 WO 2011066684 A1 ZA 201203316 B	21-06-2012 12-04-2016 09-06-2011 07-12-2011 15-03-2017 21-09-2015 10-10-2012 08-10-2015 17-04-2014 23-10-2015 28-10-2016 24-12-2014 11-04-2013 13-08-2012 07-12-2016 16-10-2015 20-01-2014 31-12-2015 30-10-2015 08-11-2012 06-07-2017 09-06-2011 27-11-2013
WO 2017034957 A1	02-03-2017	TW 201717933 A US 2017049775 A1	01-06-2017 23-02-2017

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2017/053293

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		WO 2017034957 A1	02-03-2017
-----		-----	-----
WO 2017031442 A1	23-02-2017	TW 201713312 A	16-04-2017
		US 2017049767 A1	23-02-2017
		WO 2017031442 A1	23-02-2017
		WO 2017031445 A1	23-02-2017
-----		-----	-----
WO 2017172678 A1	05-10-2017	NONE	
-----		-----	-----

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1

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

(72)発明者 ジャン, ビン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 7 8, ベルモント, ヒル ロード 5 5, アパートメント 3 0 7

(72)発明者 ブラウン, シュテファン
フランス国 エフ - 7 5 1 1 6 パリ, リュ ポール ヴァレリー, 3 7

(72)発明者 フィッツジェラルド, ジョナサン バジル
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 7 4, アーリントン, マグノリア ストリート 3 2

(72)発明者 カルラ, アシシュ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 7 8, ベルモント, バーナム ストリート 1 9, アpartment ディー 2

(72)発明者 レオナルド, シャノン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 9 6 0, ピーボディ, ハイランド パーク 2 8

F ターム(参考) 4C076 AA19 BB11 CC27 DD15F DD63F DD70F EE23F FF43 FF67
4C086 AA01 AA02 BC43 CB09 CB22 GA13 GA16 MA03 MA04 MA24
MA66 NA05 NA06 ZA66 ZB26 ZC75
4C206 AA01 AA02 JB15 MA03 MA04 MA86 NA05 NA06 ZA66 ZB26
ZC75