



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113993545 A

(43) 申请公布日 2022. 01. 28

(21) 申请号 202080042486.9

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所  
11256

(22) 申请日 2020.07.27

代理人 牛蔚然

(30) 优先权数据

2019-138041 2019.07.26 JP  
16/835,719 2020.03.31 US

(51) Int.Cl.

A61K 45/00 (2006.01)  
A61K 31/357 (2006.01)  
A61K 39/395 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2021.12.09

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/JP2020/028663 2020.07.27

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02021/020336 JA 2021.02.04

(71) 申请人 卫材R&D管理有限公司  
地址 日本东京都  
申请人 小野药品工业株式会社

(72) 发明人 仙波太郎 船桥泰博 铃木拓也

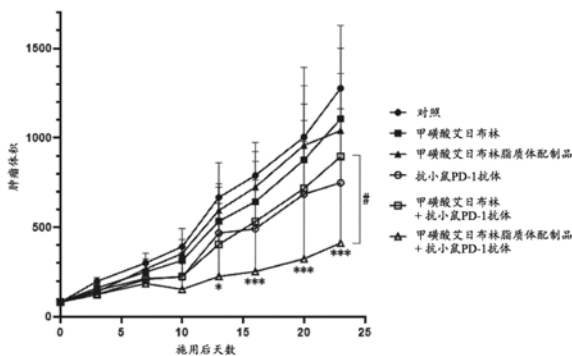
权利要求书1页 说明书34页 附图4页

(54) 发明名称

用于治疗肿瘤的药物组合物

(57) 摘要

包含艾日布林或其药学上可接受的盐的脂质体组合物与PD-1拮抗剂的组合施用表现出意料之外的抗肿瘤效果。



1. 一种用于治疗肿瘤的药物组合物,其含有包含艾日布林或其药学上可接受的盐的脂质体组合物,其中该药物组合物与程序性细胞死亡蛋白1 (PD-1) 拮抗剂组合施用。
2. 一种用于治疗肿瘤的药物组合物,其含有程序性细胞死亡蛋白1 (PD-1) 拮抗剂,其中该药物组合物与包含艾日布林或其药学上可接受的盐的脂质体组合物组合施用。
3. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,其中将该包含艾日布林或其药学上可接受的盐的脂质体组合物与该PD-1拮抗剂同时、分开、连续、或隔一段时间施用。
4. 根据权利要求1至3中任一项所述的药物组合物,其中艾日布林或其药学上可接受的盐是甲磺酸艾日布林。
5. 根据权利要求1至4中任一项所述的药物组合物,其中该PD-1拮抗剂是抗PD-1抗体。
6. 根据权利要求5所述的药物组合物,其中该抗PD-1抗体选自由纳武单抗、派姆单抗、西普利单抗、信迪利单抗和特瑞普利单抗组成的组。
7. 根据权利要求5所述的药物组合物,其中该抗PD-1抗体是纳武单抗,并且其中将纳武单抗每2周施用3mg/kg (体重)、每2周施用240mg、每3周施用360mg或每4周施用480mg。
8. 根据权利要求5所述的药物组合物,其中艾日布林或其药学上可接受的盐是甲磺酸艾日布林,并且该抗PD-1抗体是纳武单抗,其中以21天为周期在第1天将甲磺酸艾日布林静脉内施用1.7至2.1mg/m<sup>2</sup> (体表面积),并且将纳武单抗静脉内施用360mg。
9. 根据权利要求5所述的药物组合物,其中艾日布林或其药学上可接受的盐是甲磺酸艾日布林,并且该抗PD-1抗体是纳武单抗,其中以28天为周期在第1天和第15天将甲磺酸艾日布林静脉内施用1.1至1.4mg/m<sup>2</sup> (体表面积),并且将纳武单抗静脉内施用240mg。
10. 根据权利要求1至9中任一项所述的药物组合物,其中该肿瘤是乳癌、胃癌、食道癌、小细胞肺癌、结直肠癌、肾癌、胸腺癌或肝内胆管癌。
11. 根据权利要求1至9中任一项所述的药物组合物,其中该肿瘤是乳癌、胃癌、食道癌、小细胞肺癌、结直肠癌或肾癌。
12. 根据权利要求1至9中任一项所述的药物组合物,其中该肿瘤是乳癌。

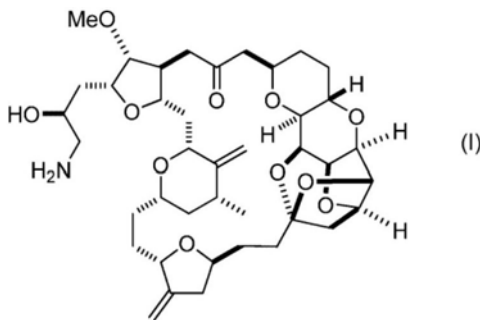
## 用于治疗肿瘤的药物组合物

## 技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于治疗肿瘤的药物组合物。

## 背景技术

[0002] 式(I)所表示的艾日布林(Eribulin)被用作乳癌和软组织肿瘤的治疗剂。



[0003] 专利文献1披露了艾日布林或其药学上可接受的盐以及其生产方法。专利文献2和3披露了艾日布林和作为其甲磺酸盐(甲烷磺酸盐)的甲磺酸艾日布林的生产方法。专利文献4披露了通过向患者施用艾日布林或其药学上可接受的盐来抑制该患者的癌症生长的方法。专利文献5披露了通过与特定的第二抗癌剂组合向患者施用艾日布林或其药学上可接受的盐来治疗该患者的癌症的方法。专利文献6披露了通过与第二治疗手段组合向患者施用艾日布林或其药学上可接受的盐来治疗该患者的癌症的方法。专利文献7和8披露了包含甲磺酸艾日布林的脂质体组合物。专利文献9披露了用于治疗乳癌的方法,该方法包括施用艾日布林或其药学上可接受的盐以及程序性细胞死亡蛋白1(PD-1)拮抗剂的组合。

[0004] PD-1被认为是维持免疫调节和外周耐受的重要因子。PD-1在初始T细胞、B细胞和NK T细胞中适度地表达,通过淋巴细胞、单核细胞和骨髓细胞中的T/B细胞受体信号转导而被上调(非专利文献1)。同时,PD-L1在各种癌细胞、或T/B细胞、巨噬细胞、mDC、浆细胞样DC(pDC)、骨髓肥大细胞等中表达。

[0005] 两种已知的PD-1配体,即PD-L1(B7-H1)和PD-L2(B7-DC)在各种组织中产生的人癌症中表达。例如在卵巢癌、肾癌、结直肠癌、胰腺癌、肝癌和黑色素瘤的大量样品组中,在不考虑随后治疗的情况下,PD-L1表达显示出与预后不良和总存活期减少有关(非专利文献2至13)。类似地,已发现肿瘤浸润淋巴细胞中PD-1表达的特征在于乳癌和黑色素瘤中具有功能受损的T细胞(非专利文献14至15),并且与肾脏癌的预后不良有关(非专利文献16)。因此,提出了阻断癌细胞带来的免疫抑制机制,如表达PD-L1的肿瘤细胞与表达PD-1的T细胞相互作用,从而对肿瘤产生免疫应答。

[0006] 抑制PD-1与PD-1的配体PD-L1和PD-L2中的一个或两个之间的相互作用的几种单克隆抗体正在进行临床开发用于癌症治疗。已经提出,这种抗体的功效在与另一种获得许可或实验性的癌症疗法(例如放射、手术、化疗剂、靶向疗法、抑制肿瘤中失调的另一种信号传导通路的药剂、以及另一种免疫刺激剂)组合施用可能增强。

引用列表

## 专利文献

- [0007] 专利文献1:WO 99/65894  
专利文献2:WO 2005/118565  
专利文献3:WO 2011/094339  
专利文献4:美国专利号6469182  
专利文献5:美国申请公开号2006/104984  
专利文献6:美国专利号6653341  
专利文献7:WO 2010/113984  
专利文献8:WO 2017/188350  
专利文献9:WO 2016/141209

## 非专利文献

[0008] 非专利文献1:Sharpe,A.H,Wherry,E.J.,Ahmed R.,and Freeman G.J.,The function of programmed cell death and its ligands in regulating autoimmunity and infection.[程序性细胞死亡1及其配体在调节自身免疫和感染中的功能]Nature Immunology[自然免疫学](2007);8:239-245。

非专利文献2:Dong H等人,Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis:a potential mechanism of immune evasion.[肿瘤相关B7-H1促进T细胞凋亡:免疫逃避的潜在机制]Nat Med.[自然医学]2002年8月;8(8):793-800。

非专利文献3:Yang等人,PD-1interaction contributes to the functional suppression of T-cell responses to human uveal melanoma cells in vitro.[PD-1相互作用有助于在体外抑制T细胞对人葡萄膜黑色素瘤细胞的反应]Invest Ophthalmol Vis Sci.[眼科研究与视光学]2008年6月;49(6(2008)):49:2518-2525。

非专利文献4:Ghebeh等人,The B7-H1(PD-L1)Tlymphocyte-inhibitory molecule is expressed in breast cancer patients with infiltrating ductal carcinoma:correlation with important high-risk prognostic factors.[B7-H1(PD-L1)T淋巴细胞抑制分子在浸润性导管癌患者中表达:与重要的高危预后因素相关]Neoplasia[瘤形成](2006)8:190-198。

非专利文献5:Hamanishi J等人,Programmed cell death 1ligand and tumor-infiltrating CD8+T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer.[程序性细胞死亡1配体1和肿瘤浸润CD8+T淋巴细胞是人类卵巢癌的预后因素]Proceeding of the National Academy of Sciences[美国国家科学院院刊](2007):104:3360-3365。

非专利文献6:Thompson RH等人,Significance of B7-H1overexpression in kidney cancer.[B7-H1在肾脏癌中过表达的意义]Clinical genitourin Cancer[临床泌尿生殖系统癌症](2006):5:206-211。

非专利文献7:Nomi,T,Sho,M.,Akahori,T.,等人,Clinical significance and therapeutic potential of the programmed death-1ligand/programmed death-1pathway in human pancreatic cancer.[程序性死亡-1配体/程序性死亡-1通路在人类胰腺癌中的临床意义和治疗潜力]Clinical Cancer Research[临床癌症研究](2007);13:

2151-2157。

非专利文献8:Ohigashi Y等人,Clinical significance of programmed death-1ligand-1and programmed death-1ligand 2expression in human esophageal cancer. [程序性死亡1配体1和程序性死亡1配体2表达在人食道癌中的临床意义]Clin.Cancer Research[临床癌症研究] (2005) :11:2947-2953。

非专利文献9:Inman等人,PD-L1 (B7-H1) expression by urothelial carcinoma of the bladder and BCG-induced granulomata:associations with localized stage progression. [膀胱尿路上皮癌和BCG诱导的肉芽肿的PD-L1 (B7-H1) 表达:与局部阶段进展相关]Cancer[癌症] (2007) :109:1499-1505。

非专利文献10:Shimauchi T等人,Augmented expression of programmed death-1in both neoplastic and nonneoplastic CD4+T-cells in adult T-cell Leukemia/Lymphoma. [在成人T细胞白血病/淋巴瘤中,程序性死亡1在肿瘤性和非肿瘤性CD4+T细胞中的增强表达]Int.J.Cancer[国际癌症杂志] (2007) :121:2585-2590。

非专利文献11:Gao等人,Overexpression of PD-L1 significantly associates with tumor aggressiveness and postoperative recurrence in human hepatocellular carcinoma. [PD-L1的过表达与人肝细胞癌的肿瘤侵袭性和术后复发显著相关]Clinical Cancer Research[临床癌症研究] (2009) 15:971-979。

非专利文献12:Nakanishi J.,Overexpression ofB7-H1 (PD-L1) significantly associates with tumor grade and postoperative prognosis in human urothelial cancers. [B7-H1 (PD-L1) 的过表达与人尿路上皮癌的肿瘤分级和术后预后显著相关]Cancer Immunol Immunother. [癌症免疫学免疫疗法] (2007) 56:1173-1182。

非专利文献13:Hino等人,Tumor cell expression of programmed cell death-1is a prognostic factor for malignant melanoma. [程序性细胞死亡-1的肿瘤细胞表达是恶性黑色素瘤的预后因素]Cancer[癌症] (2010) :116:1757-1766。

非专利文献14:Ghebeh H.,Foxp3+tregs and B7-H1+/PD-1+Tlymphocytes co-infiltrate the tumor tissues of high-risk breast cancer patients:implication for immunotherapy. [Foxp3+treg和B7-H1+/PD-1+T淋巴细胞共浸润高危乳腺癌患者的肿瘤组织:免疫疗法的意义]BMC Cancer. [BMC癌症]2008年2月23日;8:57。

非专利文献15:Ahmadzadeh M.等人,Tumor antigen-specific CD8 T cells infiltrating the tumor express high levels of PD-1and are functionally impaired. [浸润肿瘤的肿瘤抗原特异性CD8 T细胞表达高水平的PD-1并且功能受损]Blood [血液] (2009) 114:1537-1544。

非专利文献16:Thompson RH等人,PD-1is expressed by tumor infiltrating cells and is associated with poor outcome for patients with renal carcinoma. [PD-1由肿瘤浸润细胞表达,并且与肾癌患者的不良预后相关]Clinical Cancer Research [临床癌症研究] (2007) 15:1757-1761。

## 发明内容

### 技术问题

[0009] 本发明涉及提供用于治疗肿瘤的新药物组合物。

问题的解决方案

[0010] 本发明人进行了努力研究,结果发现包含艾日布林或其药学上可接受的盐的脂质体组合物和PD-1拮抗剂的组合施用表现出意料之外的抗肿瘤效果,从而完成本发明。

[0011] 因此,本披露如下所述。

[1]一种用于治疗肿瘤的药物组合物,其含有包含艾日布林或其药学上可接受的盐的脂质体组合物,其中该药物组合物与PD-1拮抗剂组合施用。

[2]一种用于治疗肿瘤的药物组合物,其含有PD-1拮抗剂,其中该药物组合物与包含艾日布林或其药学上可接受的盐的脂质体组合物组合施用。

[3]根据上述[1]或[2]所述的药物组合物,其中将该包含艾日布林或其药学上可接受的盐的脂质体组合物与该PD-1拮抗剂同时、分开、连续、或隔一段时间施用。

[4-1]根据上述[1]至[3]中任一项所述的药物组合物,其中艾日布林或其药学上可接受的盐是甲磺酸艾日布林。

[4-2]根据上述[4-1]所述的药物组合物,其中将甲磺酸艾日布林以1周、2周或3周一次,施用0.5至3mg/m<sup>2</sup>(体表面积)。

[4-3]根据上述[4-1]所述的药物组合物,其中将甲磺酸艾日布林以1周、2周或3周一次,施用0.5至2mg/m<sup>2</sup>(体表面积)。

[4-4]根据上述[4-1]所述的药物组合物,其中将甲磺酸艾日布林以1周、2周或3周一次,施用药1.5mg/m<sup>2</sup>(体表面积)。

[4-5]根据上述[4-1]所述的药物组合物,其中将甲磺酸艾日布林以21天为周期在第1天静脉内施用0.5至1.4mg/m<sup>2</sup>(体表面积)或0.5至3.0mg/m<sup>2</sup>(体表面积),或以28天为周期在第1天和第15天静脉内施用0.5至1.5mg/m<sup>2</sup>(体表面积)或0.5至3.0mg/m<sup>2</sup>(体表面积)。

[5]根据上述[1]至[4-5]中任一项所述的药物组合物,其中该PD-1拮抗剂是抗PD-1抗体。

[6-1]根据上述[5]所述的药物组合物,其中该抗PD-1抗体选自由以下组成的组:纳武单抗(Nivolumab)、派姆单抗(Pembrolizumab)、西普利单抗(Cemiplimab)、信迪利单抗(Sintilimab)、特瑞普利单抗(Toripalimab)、斯巴达珠单抗(Spartalizumab)、替雷利珠单抗(Tislelizumab)、多斯塔利单抗(Dostarlimab)、卡瑞利珠单抗(Camrelizumab)、杰诺单抗(Genolimzumab)、洛达利单抗(Lodapolimab)、瑞弗利单抗(Retifanlimab)、巴替利单抗(Balstilimab)、斯鲁利单抗(Serplulimab)、布格利单抗(Budigalimab)、帕洛利单抗(Prolgolimab)、萨善利单抗(Sasanlimab)、西利单抗(Cetrelimab)、赛帕利单抗(Zimberelimab)、派安普利单抗(Penpulimab)、AMP-514、STI-A1110、ENUM388D4、ENUM244C8、GLS010、CS1003、BAT-1306、AK103、BI754091、LZM009、CMAB819、Sym021、SSI-361、JY034、HX008、ISU106和CX-188。

[6-2]根据上述[5]所述的药物组合物,其中该抗PD-1抗体选自由纳武单抗、派姆单抗、西普利单抗、信迪利单抗和特瑞普利单抗组成的组。

[6-3]根据上述[5]所述的药物组合物,其中该抗PD-1抗体是纳武单抗。

[6-4]根据上述[6-3]所述的药物组合物,其中将纳武单抗每2周施用3mg/kg(体重)、每2周施用240mg、每3周施用360mg或每4周施用480mg。

[6-5]根据上述[5]所述的药物组合物,其中该抗PD-1抗体是派姆单抗。

[6-6]根据上述[6-5]所述的药物组合物,其中将派姆单抗每3周施用200mg或每6周施用400mg。

[6-7]根据上述[5]所述的药物组合物,其中艾日布林或其药学上可接受的盐是甲磺酸艾日布林,并且该抗PD-1抗体是纳武单抗,其中以21天为周期在第1天将甲磺酸艾日布林静脉内施用1.7至2.1mg/m<sup>2</sup>(体表面积),并且将纳武单抗静脉内施用360mg。

[6-8]根据上述[5]所述的药物组合物,其中艾日布林或其药学上可接受的盐是甲磺酸艾日布林,并且该抗PD-1抗体是纳武单抗,其中以28天为周期在第1天和第15天将甲磺酸艾日布林静脉内施用1.1至1.4mg/m<sup>2</sup>(体表面积),并且将纳武单抗静脉内施用240mg。

[7-1]根据上述[1]至[6-8]中任一项所述的药物组合物,其中该肿瘤是乳癌、胃癌、食道癌、小细胞肺癌、结直肠癌、肾癌、胸腺癌或肝内胆管癌。

[7-2]根据上述[1]至[6-8]中任一项所述的药物组合物,其中该肿瘤是乳癌、胃癌、食道癌、小细胞肺癌、结直肠癌或肾癌。

[7-3]根据上述[1]至[6-8]中任一项所述的药物组合物,其中该肿瘤是乳癌。

[7-4]根据上述[1]至[6-8]中任一项所述的药物组合物,用于无标准疗法或无其他有效疗法的晚期、无法切除或复发的实体瘤患者。

[7-5]根据上述[1]至[6-8]中任一项所述的药物组合物,用于经确诊且在初始化疗(在胃癌的情况下为二次化疗)期间或结束后由医生判断为疾病进展以及针对晚期或复发癌症未接受其他全身化疗的无法切除的胃癌、食道癌或小细胞肺癌患者,其中该患者是被施用了包含基于铂的药物和基于氟化嘧啶的药物的组合化疗作为初始化疗、以及包含基于紫杉烷的药物的化疗作为二次化疗的胃癌患者,被施用了包含基于铂的药物和基于氟化嘧啶的药物(但不包含基于紫杉烷的药物)的组合化疗作为初始化疗的食道癌患者,以及被施用了包含基于铂的药物的组合化疗作为初始化疗的小细胞肺癌患者。

[7-6]根据上述[1]至[6-8]中任一项所述的药物组合物,用于在治疗前被施用了吉西他滨(Gemcitabine)与顺铂的组合疗法作为初始疗法、以及S-1与瑞米司他(Resminostat)的组合疗法作为二次疗法的肝内胆管癌患者,或用于在治疗前被施用了卡铂与紫杉醇的组合疗法作为初始疗法、S-1作为二次疗法以及吉西他滨作为三次疗法的胸腺癌患者。

[8]一种肿瘤治疗剂,其含有包含艾日布林或其药学上可接受的盐的脂质体组合物,其中该治疗剂与PD-1拮抗剂组合施用。

[9]一种肿瘤治疗剂,其含有PD-1拮抗剂,其中该治疗剂与包含艾日布林或其药学上可接受的盐的脂质体组合物组合施用。

[10]根据上述[8]或[9]所述的治疗剂,其中将该包含艾日布林或其药学上可接受的盐的脂质体组合物与该PD-1拮抗剂同时、分开、连续、或隔一段时间施用。

[11-1]根据上述[8]至[10]中任一项所述的治疗剂,其中艾日布林或其药学上可接受的盐是甲磺酸艾日布林。

[11-2]根据上述[11-1]所述的治疗剂,其中将甲磺酸艾日布林以1周、2周或3周一次,施用0.5至3mg/m<sup>2</sup>(体表面积)。

[11-3]根据上述[11-1]所述的治疗剂,其中将甲磺酸艾日布林以1周、2周或3周一

次,施用0.5至2mg/m<sup>2</sup>(体表面积)。

[11-4]根据上述[11-1]所述的治疗剂,其中将甲磺酸艾日布林以1周、2周或3周一次,施用约1.5mg/m<sup>2</sup>(体表面积)。

[11-5]根据上述[11-1]所述的治疗剂,其中将甲磺酸艾日布林以21天为周期在第1天静脉内施用0.5至1.4mg/m<sup>2</sup>(体表面积)或0.5至3.0mg/m<sup>2</sup>(体表面积),或以28天为周期在第1天和第15天静脉内施用0.5至1.5mg/m<sup>2</sup>(体表面积)或0.5至3.0mg/m<sup>2</sup>(体表面积)。

[12]根据上述[8]至[11-5]中任一项所述的治疗剂,其中该PD-1拮抗剂是抗PD-1抗体。

[13-1]根据上述[12]所述的治疗剂,其中该抗PD-1抗体选自由以下组成的组:纳武单抗、派姆单抗、西普利单抗、信迪利单抗、特瑞普利单抗、斯巴达珠单抗、替雷利珠单抗、多斯塔利单抗、卡瑞利珠单抗、杰诺单抗、洛达利单抗、瑞弗利单抗、巴替利单抗、斯鲁利单抗、布格利单抗、帕洛利单抗、萨善利单抗、西利单抗、赛帕利单抗、派安普利单抗、AMP-514、STI-A1110、ENUM388D4、ENUM244C8、GLS010、CS1003、BAT-1306、AK103、BI754091、LZM009、CMAB819、Sym021、SSI-361、JY034、HX008、ISU106和CX-188。

[13-2]根据上述[12]所述的治疗剂,其中该抗PD-1抗体选自由纳武单抗、派姆单抗、西普利单抗、信迪利单抗和特瑞普利单抗组成的组。

[13-3]根据上述[12]所述的治疗剂,其中该抗PD-1抗体是纳武单抗。

[13-4]根据上述[13-3]所述的治疗剂,其中将纳武单抗每2周施用3mg/kg(体重)、每2周施用240mg、每3周施用360mg或每4周施用480mg。

[13-5]根据上述[12]所述的治疗剂,其中该抗PD-1抗体是派姆单抗。

[13-6]根据上述[13-5]所述的治疗剂,其中将派姆单抗每3周施用200mg或每6周施用400mg。

[13-7]根据上述[12]所述的治疗剂,其中艾日布林或其药学上可接受的盐是甲磺酸艾日布林,并且该抗PD-1抗体是纳武单抗,其中以21天为周期在第1天将甲磺酸艾日布林静脉内施用1.7至2.1mg/m<sup>2</sup>(体表面积),将该纳武单抗静脉内施用360mg。

[13-8]根据上述[12]所述的治疗剂,其中艾日布林或其药学上可接受的盐是甲磺酸艾日布林,并且该抗PD-1抗体是纳武单抗,其中以28天为周期在第1天和第15天将甲磺酸艾日布林静脉内施用1.1至1.4mg/m<sup>2</sup>(体表面积),并且将纳武单抗静脉内施用240mg。

[14-1]根据上述[8]至[13-8]中任一项所述的治疗剂,其中该肿瘤是乳癌、胃癌、食道癌、小细胞肺癌、结直肠癌、肾癌、胸腺癌或肝内胆管癌。

[14-2]根据上述[8]至[13-8]中任一项所述的治疗剂,其中该肿瘤是乳癌、胃癌、食道癌、小细胞肺癌、结直肠癌或肾癌。

[14-3]根据上述[8]至[13-8]中任一项所述的治疗剂,其中该肿瘤是乳癌。

[14-4]根据上述[8]至[13-8]中任一项所述的治疗剂,用于无标准疗法或无其他有效疗法的晚期、无法切除或复发的实体瘤患者。

[14-5]根据上述[8]至[13-8]中任一项所述的治疗剂,用于经确诊且在初始化疗(在胃癌的情况下为二次化疗)期间或结束后由医生判断为疾病进展以及针对晚期或复发癌症未接受其他全身化疗的无法切除的胃癌、食道癌或小细胞肺癌患者,其中该患者是被施用了包含基于铂的药物和基于氟化嘧啶的药物的组合化疗作为初始化疗、以及包含基于

紫杉烷的药物的化疗作为二次化疗的胃癌患者,被施用了包含基于铂的药物和基于氟化嘧啶的药物(但不包含基于紫杉烷的药物)的组合化疗作为初始化疗的食道癌患者,以及被施用了包含基于铂的药物的组合化疗作为初始化疗的小细胞肺癌患者。

[14-6]根据上述[8]至[13-8]中任一项所述的治疗剂,用于在治疗前被施用了吉西他滨与顺铂的组合疗法作为初始疗法、以及S-1与瑞米司他的组合疗法作为二次疗法的肝内胆管癌患者,或用于在治疗前被施用了卡铂与紫杉醇的组合疗法作为初始疗法、S-1作为二次疗法以及吉西他滨作为三次疗法的胸腺癌患者。

[15]一种治疗肿瘤的方法,该方法包括向有需要的患者施用包含艾日布林或其药学上可接受的盐的脂质体组合物和PD-1拮抗剂。

[16]根据上述[15]所述的方法,其中将该包含艾日布林或其药学上可接受的盐的脂质体组合物与该PD-1拮抗剂同时、分开、连续、或隔一段时间施用。

[17-1]根据上述[15]或[16]所述的方法,其中艾日布林或其药学上可接受的盐是甲磺酸艾日布林。

[17-2]根据上述[17-1]所述的方法,其中将甲磺酸艾日布林以1周、2周或3周一次,施用0.5至3mg/m<sup>2</sup>(体表面积)。

[17-3]根据上述[17-1]所述的方法,其中将甲磺酸艾日布林以1周、2周或3周一次,施用0.5至2mg/m<sup>2</sup>(体表面积)。

[17-4]根据上述[17-1]所述的方法,其中将甲磺酸艾日布林以1周、2周或3周一次,施用药1.5mg/m<sup>2</sup>(体表面积)。

[17-5]根据上述[17-1]所述的方法,其中将甲磺酸艾日布林以21天为周期在第1天静脉内施用0.5至1.4mg/m<sup>2</sup>(体表面积)或0.5至3.0mg/m<sup>2</sup>(体表面积),或以28天为周期在第1天和第15天静脉内施用0.5至1.5mg/m<sup>2</sup>(体表面积)或0.5至3.0mg/m<sup>2</sup>(体表面积)。

[18]根据上述[15]至[17-5]中任一项所述的方法,其中该PD-1拮抗剂是抗PD-1抗体。

[19-1]根据上述[18]所述的方法,其中该抗PD-1抗体选自由以下组成的组:纳武单抗、派姆单抗、西普利单抗、信迪利单抗、特瑞普利单抗、斯巴达珠单抗、替雷利珠单抗、多斯塔利单抗、卡瑞利珠单抗、杰诺单抗、洛达利单抗、瑞弗利单抗、巴替利单抗、斯鲁利单抗、布格利单抗、帕洛利单抗、萨善利单抗、西利单抗、赛帕利单抗、派安普利单抗、AMP-514、STI-A1110、ENUM388D4、ENUM244C8、GLS010、CS1003、BAT-1306、AK103、BI754091、LZM009、CMAB819、Sym021、SSI-361、JY034、HX008、ISU106和CX-188。

[19-2]根据上述[18]所述的方法,其中该抗PD-1抗体选自由纳武单抗、派姆单抗、西普利单抗、信迪利单抗和特瑞普利单抗组成的组。

[19-3]根据上述[18]所述的方法,其中该抗PD-1抗体是纳武单抗。

[19-4]根据上述[19-3]所述的方法,其中将纳武单抗每2周施用3mg/kg(体重)、每2周施用240mg、每3周施用360mg或每4周施用480mg。

[19-5]根据上述[18]所述的方法,其中该抗PD-1抗体是派姆单抗。

[19-6]根据上述[19-5]所述的方法,其中将派姆单抗每3周施用200mg或每6周施用400mg。

[19-7]根据上述[18]所述的方法,其中艾日布林或其药学上可接受的盐是甲磺酸

艾日布林,并且该抗PD-1抗体是纳武单抗,其中以21天为周期在第1天将甲磺酸艾日布林静脉内施用1.7至2.1mg/m<sup>2</sup>(体表面积),将该纳武单抗静脉内施用360mg。

[19-8]根据上述[18]所述的方法,其中艾日布林或其药学上可接受的盐是甲磺酸艾日布林,并且该抗PD-1抗体是纳武单抗,其中以28天为周期在第1天和第15天将甲磺酸艾日布林静脉内施用1.1至1.4mg/m<sup>2</sup>(体表面积),并且将纳武单抗静脉内施用240mg。

[20-1]根据上述[15]至[19-8]中任一项所述的方法,其中该肿瘤是乳癌、胃癌、食道癌、小细胞肺癌、结直肠癌、肾癌、胸腺癌或肝内胆管癌。

[20-2]根据上述[15]至[19-8]中任一项所述的方法,其中该肿瘤是乳癌、胃癌、食道癌、小细胞肺癌、结直肠癌或肾癌。

[20-3]根据上述[15]至[19-8]中任一项所述的方法,其中该肿瘤是乳癌。

[20-4]根据上述[15]至[19-8]中任一项所述的方法,该方法包括施用于无标准疗法或无其他有效疗法的晚期、无法切除或复发的实体瘤患者。

[20-5]根据上述[15]至[19-8]中任一项所述的方法,该方法包括施用于经确诊且在初始化疗(在胃癌的情况下为二次化疗)期间或结束后由医生判断为疾病进展以及针对晚期或复发癌症未接受其他全身化疗的无法切除的胃癌、食道癌或小细胞肺癌患者,其中该患者是被施用了包含基于铂的药物和基于氟化嘧啶的药物的组合化疗作为初始化疗、以及包含基于紫杉烷的药物的化疗作为二次化疗的胃癌患者,被施用了包含基于铂的药物和基于氟化嘧啶的药物(但不包含基于紫杉烷的药物)的组合化疗作为初始化疗的食道癌患者,以及被施用了包含基于铂的药物的组合化疗作为初始化疗的小细胞肺癌患者。

[20-6]根据上述[15]至[19-8]中任一项所述的方法,其包括在治疗前向肝内胆管癌患者施用吉西他滨与顺铂的组合疗法作为初始疗法、以及S-1与瑞米司他的组合疗法作为二次疗法,或用于在治疗前被施用了卡铂与紫杉醇的组合疗法作为初始疗法、S-1作为二次疗法以及吉西他滨作为三次疗法的胸腺癌患者。

[21]艾日布林或其药学上可接受的盐在制造用于治疗肿瘤的药物组合物中的用途,其中该药物组合物与PD-1拮抗剂组合施用。

[22]PD-1拮抗剂在制造用于治疗肿瘤的药物组合物中的用途,其中该药物组合物与包含艾日布林或其药学上可接受的盐的脂质体组合物组合施用。

[23]根据上述[21]或[22]所述的用途,其中将该包含艾日布林或其药学上可接受的盐的脂质体组合物与该PD-1拮抗剂同时、分开、连续、或隔一段时间施用。

[24-1]根据上述[21]至[23]中任一项所述的用途,其中艾日布林或其药学上可接受的盐是甲磺酸艾日布林。

[24-2]根据上述[24-1]所述的用途,其中将甲磺酸艾日布林以1周、2周或3周一次,施用0.5至3mg/m<sup>2</sup>(体表面积)。

[24-3]根据上述[24-1]所述的用途,其中将甲磺酸艾日布林以1周、2周或3周一次,施用0.5至2mg/m<sup>2</sup>(体表面积)。

[24-4]根据上述[24-1]所述的用途,将甲磺酸艾日布林以1周、2周或3周一次,施用约1.5mg/m<sup>2</sup>(体表面积)。

[24-5]根据上述[24-1]所述的用途,将甲磺酸艾日布林以21天为周期在第1天静脉内施用0.5至1.4mg/m<sup>2</sup>(体表面积)或0.5至3.0mg/m<sup>2</sup>(体表面积),或以28天为周期在第1天

和第15天静脉内施用0.5至1.5mg/m<sup>2</sup>(体表面积)或0.5至3.0mg/m<sup>2</sup>(体表面积)。

[25]根据上述[21]至[24-5]中任一项所述的用途,其中该PD-1拮抗剂是抗PD-1抗体。

[26-1]根据上述[25]所述的用途,其中该抗PD-1抗体选自由以下组成的组:纳武单抗、派姆单抗、西普利单抗、信迪利单抗、特瑞普利单抗、斯巴达珠单抗、替雷利珠单抗、多斯塔利单抗、卡瑞利珠单抗、杰诺单抗、洛达利单抗、瑞弗利单抗、巴替利单抗、斯鲁利单抗、布格利单抗、帕洛利单抗、萨善利单抗、西利单抗、赛帕利单抗、派安普利单抗、AMP-514、STI-A1110、ENUM388D4、ENUM244C8、GLS010、CS1003、BAT-1306、AK103、BI754091、LZM009、CMAB819、Sym021、SSI-361、JY034、HX008、ISU106和CX-188。

[26-2]根据上述[25]所述的用途,其中该抗PD-1抗体选自由纳武单抗、派姆单抗、西普利单抗、信迪利单抗和特瑞普利单抗组成的组。

[26-3]根据上述[25]所述的用途,其中该抗PD-1抗体是纳武单抗。

[26-4]根据上述[26-3]所述的用途,其中将纳武单抗每2周施用3mg/kg(体重)、每2周施用240mg、每3周施用360mg或每4周施用480mg。

[26-5]根据上述[25]所述的用途,其中该抗PD-1抗体是派姆单抗。

[26-6]根据上述[26-5]所述的用途,其中将派姆单抗每3周施用200mg或每6周施用400mg。

[26-7]根据上述[25]所述的用途,其中艾日布林或其药学上可接受的盐是甲磺酸艾日布林,并且该抗PD-1抗体是纳武单抗,其中以21天为周期在第1天将甲磺酸艾日布林静脉内施用1.7至2.1mg/m<sup>2</sup>(体表面积),将该纳武单抗静脉内施用360mg。

[26-8]根据上述[25]所述的用途,其中艾日布林或其药学上可接受的盐是甲磺酸艾日布林,并且该抗PD-1抗体是纳武单抗,其中以28天为周期在第1天和第15天将甲磺酸艾日布林静脉内施用1.1至1.4mg/m<sup>2</sup>(体表面积),并且将纳武单抗静脉内施用240mg。

[27-1]根据上述[21]至[26-8]中任一项所述的用途,其中该肿瘤是乳癌、胃癌、食道癌、小细胞肺癌、结直肠癌、肾癌、胸腺癌或肝内胆管癌。

[27-2]根据上述[21]至[26-8]中任一项所述的用途,其中该肿瘤是乳癌、胃癌、食道癌、小细胞肺癌、结直肠癌或肾癌。

[27-3]根据上述[21]至[26-8]中任一项所述的用途,其中该肿瘤是乳癌。

[27-4]根据上述[21]至[26-8]中任一项所述的用途,用于无标准疗法或无其他有效疗法的晚期、无法切除或复发的实体瘤患者。

[27-5]根据上述[21]至[26-8]中任一项所述的用途,用于经确诊且在初始化疗(在胃癌的情况下为二次化疗)期间或结束后由医生判断为疾病进展以及针对晚期或复发癌症未接受其他全身化疗的无法切除的胃癌、食道癌或小细胞肺癌患者,其中该患者是被施用了包含基于铂的药物和基于氟化嘧啶的药物的组合化疗作为初始化疗、以及包含基于紫杉烷的药物的化疗作为二次化疗的胃癌患者,被施用了包含基于铂的药物和基于氟化嘧啶的药物(但不包含基于紫杉烷的药物)的组合化疗作为初始化疗的食道癌患者,以及被施用了包含基于铂的药物的组合化疗作为初始化疗的小细胞肺癌患者。

[27-6]根据上述[21]至[26-8]中任一项所述的用途,用于在治疗前被施用了吉西他滨与顺铂的组合疗法作为初始疗法、以及S-1与瑞米司他的组合疗法作为二次疗法的肝

内胆管癌患者,或用于在治疗前被施用了卡铂与紫杉醇的组合疗法作为初始疗法、S-1作为二次疗法以及吉西他滨作为三次疗法的胸腺癌患者。

[28]一种包含艾日布林或其药学上可接受的盐的脂质体组合物,用于在肿瘤治疗中使用,其中该脂质体组合物与PD-1拮抗剂组合施用。

[29]一种PD-1拮抗剂,用于在肿瘤治疗中使用,其中该PD-1拮抗剂与包含艾日布林或其药学上可接受的盐的脂质体组合物组合施用。

[30]根据上述[28]或[29]所述使用的脂质体组合物或PD-1拮抗剂,其中将该包含艾日布林或其药学上可接受的盐的脂质体组合物与该PD-1拮抗剂同时、分开、连续、或隔一段时间施用。

[31-1]根据上述[28]至[30]中任一项所述使用的脂质体组合物或PD-1拮抗剂,其中艾日布林或其药学上可接受的盐是甲磺酸艾日布林。

[31-2]根据上述[31-1]所述使用的脂质体组合物或PD-1拮抗剂,其中将甲磺酸艾日布林以1周、2周或3周一次,施用0.5至3mg/m<sup>2</sup>(体表面积)。

[31-3]根据上述[31-1]所述使用的脂质体组合物或PD-1拮抗剂,其中将甲磺酸艾日布林以1周、2周或3周一次,施用0.5至2mg/m<sup>2</sup>(体表面积)。

[31-4]根据上述[31-1]所述使用的脂质体组合物或PD-1拮抗剂,其中将甲磺酸艾日布林以1周、2周或3周一次,施用约1.5mg/m<sup>2</sup>(体表面积)。

[31-5]根据上述[31-1]所述使用的脂质体组合物或PD-1拮抗剂,其中将甲磺酸艾日布林以21天为周期在第1天静脉内施用0.5至1.4mg/m<sup>2</sup>(体表面积)或0.5至3.0mg/m<sup>2</sup>(体表面积),或以28天为周期在第1天和第15天静脉内施用0.5至1.5mg/m<sup>2</sup>(体表面积)或0.5至3.0mg/m<sup>2</sup>(体表面积)。

[32]根据上述[28]至[31-5]中任一项所述使用的脂质体组合物或PD-1拮抗剂,其中该PD-1拮抗剂是抗PD-1抗体。

[33-1]根据上述[32]所述使用的脂质体组合物或PD-1拮抗剂,其中该抗PD-1抗体选自由以下组成的组:纳武单抗、派姆单抗、西普利单抗、信迪利单抗、特瑞普利单抗、斯巴达珠单抗、替雷利珠单抗、多斯塔利单抗、卡瑞利珠单抗、杰诺单抗、洛达利单抗、瑞弗利单抗、巴替利单抗、斯鲁利单抗、布格利单抗、帕洛利单抗、萨善利单抗、西利单抗、赛帕利单抗、派安普利单抗、AMP-514、STI-A1110、ENUM388D4、ENUM244C8、GLS010、CS1003、BAT-1306、AK103、BI754091、LZM009、CMAB819、Sym021、SSI-361、JY034、HX008、ISU106和CX-188。

[33-2]根据上述[32]所述使用的脂质体组合物或PD-1拮抗剂,其中该抗PD-1抗体选自由纳武单抗、派姆单抗、西普利单抗、信迪利单抗和特瑞普利单抗组成的组。

[33-3]根据上述[32]所述使用的脂质体组合物或PD-1拮抗剂,其中该抗PD-1抗体是纳武单抗。

[33-4]根据上述[33-3]所述使用的脂质体组合物或PD-1拮抗剂,其中将纳武单抗每2周施用3mg/kg(体重)、每2周施用240mg、每3周施用360mg或每4周施用480mg。

[33-5]根据上述[32]所述使用的脂质体组合物或PD-1拮抗剂,其中该抗PD-1抗体是派姆单抗。

[33-6]根据上述[33-5]所述使用的脂质体组合物或PD-1拮抗剂,其中将派姆单抗每3周施用200mg或每6周施用400mg。

[33-7]根据上述[32]所述使用的脂质体组合物或PD-1拮抗剂,其中艾日布林或其药学上可接受的盐是甲磺酸艾日布林,并且该抗PD-1抗体是纳武单抗,其中以21天为周期在第1天将甲磺酸艾日布林静脉内施用1.7至2.1mg/m<sup>2</sup>(体表面积),将该纳武单抗静脉内施用360mg。

[33-8]根据上述[32]所述使用的脂质体组合物或PD-1拮抗剂,其中艾日布林或其药学上可接受的盐是甲磺酸艾日布林,并且该抗PD-1抗体是纳武单抗,其中以28天为周期在第1天和第15天将甲磺酸艾日布林静脉内施用1.1至1.4mg/m<sup>2</sup>(体表面积),并且将纳武单抗静脉内施用240mg。

[34-1]根据上述[28]至[33-8]所述使用的脂质体组合物或PD-1拮抗剂,其中该肿瘤是乳癌、胃癌、食道癌、小细胞肺癌、结直肠癌、肾癌、胸腺癌或肝内胆管癌。

[34-2]根据上述[28]至[33-8]所述使用的脂质体组合物或PD-1拮抗剂,其中该肿瘤是乳癌、胃癌、食道癌、小细胞肺癌、结直肠癌或肾癌。

[34-3]根据上述[28]至[33-8]所述使用的脂质体组合物或PD-1拮抗剂,其中该肿瘤是乳癌。

[34-4]根据上述[28]至[33-8]中任一项所述使用的脂质体组合物或PD-1拮抗剂,用于无标准疗法或无其他有效疗法的晚期、无法切除或复发的实体瘤患者。

[34-5]根据上述[28]至[33-8]中任一项所述使用的脂质体组合物或PD-1拮抗剂,用于经确诊且在初始化疗(在胃癌的情况下为二次化疗)期间或结束后由医生判断为疾病进展以及针对晚期或复发癌症未接受其他全身化疗的无法切除的胃癌、食道癌或小细胞肺癌患者,其中该患者是被施用了包含基于铂的药物和基于氟化嘧啶的药物的组合化疗作为初始化疗、以及包含基于紫杉烷的药物的化疗作为二次化疗的胃癌患者,被施用了包含基于铂的药物和基于氟化嘧啶的药物(但不包含基于紫杉烷的药物)的组合化疗作为初始化疗的食道癌患者,以及被施用了包含基于铂的药物的组合化疗作为初始化疗的小细胞肺癌患者。

[34-6]根据上述[28]至[33-8]中任一项所述使用的脂质体组合物或PD-1拮抗剂,用于在治疗前被施用了吉西他滨与顺铂的组合疗法作为初始疗法、以及S-1与瑞米司他的组合疗法作为二次疗法的肝内胆管癌患者,或用于在治疗前被施用了卡铂与紫杉醇的组合疗法作为初始疗法、S-1作为二次疗法以及吉西他滨作为三次疗法的胸腺癌患者。

[35]一种用于治疗肿瘤的试剂盒,该试剂盒包含:含有包含艾日布林或其药学上可接受的盐的脂质体组合物的配制品,以及含有PD-1拮抗剂的配制品。

[36]根据上述[35]所述的试剂盒,其中将该包含艾日布林或其药学上可接受的盐的脂质体组合物与该PD-1拮抗剂同时、分开、连续、或隔一段时间施用。

[37-1]根据上述[35]或[36]所述的试剂盒,其中艾日布林或其药学上可接受的盐是甲磺酸艾日布林。

[37-2]根据上述[37-1]所述的试剂盒,其中将甲磺酸艾日布林以1周、2周或3周一一次,施用0.5至3mg/m<sup>2</sup>(体表面积)。

[37-3]根据上述[37-1]所述的试剂盒,其中将甲磺酸艾日布林以1周、2周或3周一一次,施用0.5至2mg/m<sup>2</sup>(体表面积)。

[37-4]根据上述[37-1]所述的试剂盒,其中将甲磺酸艾日布林以1周、2周或3周一

次,施用约 $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面积)。

[37-5]根据上述[37-1]所述的试剂盒,其中将甲磺酸艾日布林以21天为周期在第1天静脉内施用 $0.5$ 至 $1.4\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面积)或 $0.5$ 至 $3.0\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面积),或以28天为周期在第1天和第15天静脉内施用 $0.5$ 至 $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面积)或 $0.5$ 至 $3.0\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面积)。

[38]根据上述[35]至[37-5]中任一项所述的试剂盒,其中该PD-1拮抗剂是抗PD-1抗体。

[39-1]根据上述[38]所述的试剂盒,其中该抗PD-1抗体选自由以下组成的组:纳武单抗、派姆单抗、西普利单抗、信迪利单抗、特瑞普利单抗、斯巴达珠单抗、替雷利珠单抗、多斯塔利单抗、卡瑞利珠单抗、杰诺单抗、洛达利单抗、瑞弗利单抗、巴替利单抗、斯鲁利单抗、布格利单抗、帕洛利单抗、萨善利单抗、西利单抗、赛帕利单抗、派安普利单抗、AMP-514、STI-A1110、ENUM388D4、ENUM244C8、GLS010、CS1003、BAT-1306、AK103、BI754091、LZM009、CMAB819、Sym021、SSI-361、JY034、HX008、ISU106和CX-188。

[39-2]根据上述[38]所述的试剂盒,其中该抗PD-1抗体选自由纳武单抗、派姆单抗、西普利单抗、信迪利单抗和特瑞普利单抗组成的组。

[39-3]根据上述[38]所述的试剂盒,其中该抗PD-1抗体是纳武单抗。

[39-4]根据上述[39-3]所述的试剂盒,其中将纳武单抗每2周施用 $3\text{mg}/\text{kg}$ (体重)、每2周施用 $240\text{mg}$ 、每3周施用 $360\text{mg}$ 或每4周施用 $480\text{mg}$ 。

[39-5]根据上述[38]所述的试剂盒,其中该抗PD-1抗体是派姆单抗。

[39-6]根据上述[39-5]所述的试剂盒,其中将派姆单抗每3周施用 $200\text{mg}$ 或每6周施用 $400\text{mg}$ 。

[39-7]根据上述[38]所述的试剂盒,其中艾日布林或其药学上可接受的盐是甲磺酸艾日布林,并且该抗PD-1抗体是纳武单抗,其中以21天为周期在第1天将甲磺酸艾日布林静脉内施用 $1.7$ 至 $2.1\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面积),将该纳武单抗静脉内施用 $360\text{mg}$ 。

[39-8]根据上述[38]所述的试剂盒,其中艾日布林或其药学上可接受的盐是甲磺酸艾日布林,并且该抗PD-1抗体是纳武单抗,其中以28天为周期在第1天和第15天将甲磺酸艾日布林静脉内施用 $1.1$ 至 $1.4\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面积),并且将纳武单抗静脉内施用 $240\text{mg}$ 。

[40-1]根据上述[35]至[39-8]中任一项所述的试剂盒,其中该肿瘤是乳癌、胃癌、食道癌、小细胞肺癌、结直肠癌、肾癌、胸腺癌或肝内胆管癌。

[40-2]根据上述[35]至[39-8]中任一项所述的试剂盒,其中该肿瘤是乳癌、胃癌、食道癌、小细胞肺癌、结直肠癌或肾癌。

[40-3]根据上述[35]至[39-8]中任一项所述的试剂盒,其中该肿瘤是乳癌。

[40-4]根据上述[35]至[39-8]中任一项所述的试剂盒,用于无标准疗法或无其他有效疗法的晚期、无法切除或复发的实体瘤患者。

[40-5]根据上述[35]至[39-8]中任一项所述的试剂盒,用于经确诊且在初始化疗(在胃癌的情况下为二次化疗)期间或结束后由医生判断为疾病进展以及针对晚期或复发癌症未接受其他全身化疗的无法切除的胃癌、食道癌或小细胞肺癌患者,其中该患者是被施用了包含基于铂的药物和基于氟化嘧啶的药物的组合化疗作为初始化疗、以及包含基于紫杉烷的药物的化疗作为二次化疗的胃癌患者,被施用了包含基于铂的药物和基于氟化嘧啶的药物(但不包含基于紫杉烷的药物)的组合化疗作为初始化疗的食道癌患者,以及被施

用了包含基于铂的药物的组合化疗作为初始化疗的小细胞肺癌患者。

[40-6]根据上述[35]至[39-8]中任一项所述的试剂盒,用于在治疗前被施用了吉西他滨与顺铂的组合疗法作为初始疗法、以及S-1与瑞米司他的组合疗法作为二次疗法的肝内胆管癌患者,或用于在治疗前被施用了卡铂与紫杉醇的组合疗法作为初始疗法、S-1作为二次疗法以及吉西他滨作为三次疗法的胸腺癌患者。

[41]根据上述[1]至[7-6]中任一项所述的药物组合物或根据上述[8]至[14-6]中任一项所述的治疗剂,其还含有药学上可接受的载体。

[42]一种肿瘤治疗剂,其中将含有包含艾日布林或其药学上可接受的盐的脂质体组合物的配制品与含有PD-1拮抗剂的配制品同时、分开、连续、或隔一段时间施用。

[43-1]根据上述[42]所述的肿瘤治疗剂,其中艾日布林或其药学上可接受的盐是甲磺酸艾日布林。

[43-2]根据上述[43-1]所述的肿瘤治疗剂,其中将甲磺酸艾日布林以1周、2周或3周一,施用 $0.5$ 至 $3\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面积)。

[43-3]根据上述[43-1]所述的肿瘤治疗剂,其中将甲磺酸艾日布林以1周、2周或3周一,施用 $0.5$ 至 $2\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面积)。

[43-4]根据上述[43-1]所述的肿瘤治疗剂,其中将甲磺酸艾日布林以1周、2周或3周一,施用于 $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面积)。

[43-5]根据上述[43-1]所述的肿瘤治疗剂,其中将甲磺酸艾日布林以21天为周期在第1天静脉内施用 $0.5$ 至 $1.4\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面积)或 $0.5$ 至 $3.0\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面积),或以28天为周期在第1天和第15天静脉内施用 $0.5$ 至 $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面积)或 $0.5$ 至 $3.0\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面积)。

[44]根据上述[42]至[43-5]所述的肿瘤治疗剂,其中该PD-1拮抗剂是抗PD-1抗体。

[45-1]根据上述[44]所述的肿瘤治疗剂,其中该抗PD-1抗体选自由以下组成的组:纳武单抗、派姆单抗、西普利单抗、信迪利单抗、特瑞普利单抗、斯巴达珠单抗、替雷利珠单抗、多斯塔利单抗、卡瑞利珠单抗、杰诺单抗、洛达利单抗、瑞弗利单抗、巴替利单抗、斯鲁利单抗、布格利单抗、帕洛利单抗、萨善利单抗、西利单抗、赛帕利单抗、派安普利单抗、AMP-514、STI-A1110、ENUM388D4、ENUM244C8、GLS010、CS1003、BAT-1306、AK103、BI754091、LZM009、CMAB819、Sym021、SSI-361、JY034、HX008、ISU106和CX-188。

[45-2]根据上述[44]所述的肿瘤治疗剂,其中该抗PD-1抗体选自由纳武单抗、派姆单抗、西普利单抗、信迪利单抗和特瑞普利单抗组成的组。

[45-3]根据上述[44]所述的肿瘤治疗剂,其中该抗PD-1抗体是纳武单抗。

[45-4]根据上述[45-3]所述的肿瘤治疗剂,其中将纳武单抗每2周施用 $3\text{mg}/\text{kg}$ (体重)、每2周施用 $240\text{mg}$ 、每3周施用 $360\text{mg}$ 或每4周施用 $480\text{mg}$ 。

[45-5]根据上述[44]所述的肿瘤治疗剂,其中该抗PD-1抗体是派姆单抗。

[45-6]根据上述[45-5]所述的肿瘤治疗剂,其中将派姆单抗每3周施用 $200\text{mg}$ 或每6周施用 $400\text{mg}$ 。

[45-7]根据上述[44]所述的肿瘤治疗剂,其中艾日布林或其药学上可接受的盐是甲磺酸艾日布林,并且该抗PD-1抗体是纳武单抗,其中以21天为周期在第1天将甲磺酸艾日布林静脉内施用 $1.7$ 至 $2.1\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面积),将该纳武单抗静脉内施用 $360\text{mg}$ 。

[45-8]根据上述[44]所述的肿瘤治疗剂,其中艾日布林或其药学上可接受的盐是甲磺酸艾日布林,并且该抗PD-1抗体是纳武单抗,其中以28天为周期在第1天和第15天将甲磺酸艾日布林静脉内施用1.1至1.4mg/m<sup>2</sup>(体表面积),并且将纳武单抗静脉内施用240mg。

[46-1]根据上述[42]至[45-8]中任一项所述的肿瘤治疗剂,其中该肿瘤是乳癌、胃癌、食道癌、小细胞肺癌、结直肠癌、肾癌、胸腺癌或肝内胆管癌。

[46-2]根据上述[42]至[45-8]中任一项所述的肿瘤治疗剂,其中该肿瘤是乳癌、胃癌、食道癌、小细胞肺癌、结直肠癌或肾癌。

[46-3]根据上述[42]至[45-8]中任一项所述的肿瘤治疗剂,其中该肿瘤是乳癌。

[46-4]根据上述[42]至[45-8]中任一项所述的肿瘤治疗剂,用于无标准疗法或无其他有效疗法的晚期、无法切除或复发的实体瘤患者。

[46-5]根据上述[42]至[45-8]中任一项所述的肿瘤治疗剂,用于经确诊且在初始化疗(在胃癌的情况下为二次化疗)期间或结束后由医生判断为疾病进展以及针对晚期或复发癌症未接受其他全身化疗的无法切除的胃癌、食道癌或小细胞肺癌患者,其中该患者是被施用了包含基于铂的药物和基于氟化嘧啶的药物的组合化疗作为初始化疗、以及包含基于紫杉烷的药物的化疗作为二次化疗的胃癌患者,被施用了包含基于铂的药物和基于氟化嘧啶的药物(但不包含基于紫杉烷的药物)的组合化疗作为初始化疗的食道癌患者,以及被施用了包含基于铂的药物的组合化疗作为初始化疗的小细胞肺癌患者。

[46-6]根据上述[42]至[45-8]中任一项所述的肿瘤治疗剂,用于在治疗前被施用了吉西他滨与顺铂的组合疗法作为初始疗法、以及S-1与瑞米司他的组合疗法作为二次疗法的肝内胆管癌患者,或用于在治疗前被施用了卡铂与紫杉醇的组合疗法作为初始疗法、S-1作为二次疗法以及吉西他滨作为三次疗法的胸腺癌患者。

[47]一种用于治疗肿瘤的组合,其含有包含艾日布林或其药学上可接受的盐的脂质体组合物和PD-1拮抗剂。

[48]根据上述[47]所述的组合,其中将该包含艾日布林或其药学上可接受的盐的脂质体组合物与该PD-1拮抗剂同时、分开、连续、或隔一段时间施用。

[49-1]根据上述[48]至[49]所述的组合,其中艾日布林或其药学上可接受的盐是甲磺酸艾日布林。

[49-2]根据上述[49-1]所述的组合,其中将甲磺酸艾日布林以1周、2周或3周一一次,施用0.5至3mg/m<sup>2</sup>(体表面积)。

[49-3]根据上述[49-1]所述的组合,其中将甲磺酸艾日布林以1周、2周或3周一一次,施用0.5至2mg/m<sup>2</sup>(体表面积)。

[49-4]根据上述[49-1]所述的组合,其中将甲磺酸艾日布林以1周、2周或3周一一次,施用约1.5mg/m<sup>2</sup>(体表面积)。

[49-5]根据上述[49-1]所述的组合,其中将甲磺酸艾日布林以21天为周期在第1天静脉内施用0.5至1.4mg/m<sup>2</sup>(体表面积)或0.5至3.0mg/m<sup>2</sup>(体表面积),或以28天为周期在第1天和第15天静脉内施用0.5至1.5mg/m<sup>2</sup>(体表面积)或0.5至3.0mg/m<sup>2</sup>(体表面积)。

[50]根据上述[47]至[49-5]中任一项所述的组合,其中该PD-1拮抗剂是抗PD-1抗体。

[51-1]根据上述[50]所述的组合,其中该抗PD-1抗体选自由以下组成的组:纳武

单抗、派姆单抗、西普利单抗、信迪利单抗、特瑞普利单抗、斯巴达珠单抗、替雷利珠单抗、多斯塔利单抗、卡瑞利珠单抗、杰诺单抗、洛达利单抗、瑞弗利单抗、巴替利单抗、斯鲁利单抗、布格利单抗、帕洛利单抗、萨善利单抗、西利单抗、赛帕利单抗、派安普利单抗、AMP-514、STI-A1110、ENUM388D4、ENUM244C8、GLS010、CS1003、BAT-1306、AK103、BI754091、LZM009、CMAB819、Sym021、SSI-361、JY034、HX008、ISU106和CX-188。

[51-2]根据上述[50]所述的组合,其中该抗PD-1抗体选自由纳武单抗、派姆单抗、西普利单抗、信迪利单抗和特瑞普利单抗组成的组。

[51-3]根据上述[50]所述的组合,其中该抗PD-1抗体是纳武单抗。

[51-4]根据上述[51-3]所述的组合,其中将纳武单抗每2周施用3mg/kg(体重)、每2周施用240mg、每3周施用360mg或每4周施用480mg。

[51-5]根据上述[50]所述的组合,其中该抗PD-1抗体是派姆单抗。

[51-6]根据上述[51-5]所述的组合,其中将派姆单抗每3周施用200mg或每6周施用400mg。

[51-7]根据上述[50]所述的组合,其中艾日布林或其药学上可接受的盐是甲磺酸艾日布林,并且该抗PD-1抗体是纳武单抗,其中以21天为周期在第1天将甲磺酸艾日布林静脉内施用1.7至2.1mg/m<sup>2</sup>(体表面积),将该纳武单抗静脉内施用360mg。

[51-8]根据上述[50]所述的组合,其中艾日布林或其药学上可接受的盐是甲磺酸艾日布林,并且该抗PD-1抗体是纳武单抗,其中以28天为周期在第1天和第15天将甲磺酸艾日布林静脉内施用1.1至1.4mg/m<sup>2</sup>(体表面积),并且将纳武单抗静脉内施用240mg。

[52-1]根据上述[47]至[51-8]中任一项所述的组合,其中该肿瘤是乳癌、胃癌、食道癌、小细胞肺癌、结直肠癌、肾癌、胸腺癌或肝内胆管癌。

[52-2]根据上述[47]至[51-8]中任一项所述的组合,其中该肿瘤是乳癌、胃癌、食道癌、小细胞肺癌、结直肠癌或肾癌。

[52-3]根据上述[47]至[51-8]中任一项所述的组合,其中该肿瘤是乳癌。

[52-4]根据上述[47]至[51-8]中任一项所述的组合,用于无标准疗法或无其他有效疗法的晚期、无法切除或复发的实体瘤患者。

[52-5]根据上述[47]至[51-8]中任一项所述的组合,用于经确诊且在初始化疗(在胃癌的情况下为二次化疗)期间或结束后由医生判断为疾病进展以及针对晚期或复发癌症未接受其他全身化疗的无法切除的胃癌、食道癌或小细胞肺癌患者,其中该患者是被施用了包含基于铂的药物和基于氟化嘧啶的药物的组合化疗作为初始化疗、以及包含基于紫杉烷的药物的化疗作为二次化疗的胃癌患者,被施用了包含基于铂的药物和基于氟化嘧啶的药物(但不包含基于紫杉烷的药物)的组合化疗作为初始化疗的食道癌患者,以及被施用了包含基于铂的药物的组合化疗作为初始化疗的小细胞肺癌患者。

[52-6]根据上述[47]至[51-8]中任一项所述的组合,用于在治疗前被施用了吉西他滨与顺铂的组合疗法作为初始疗法、以及S-1与瑞米司他的组合疗法作为二次疗法的肝内胆管癌患者,或用于在治疗前被施用了卡铂与紫杉醇的组合疗法作为初始疗法、S-1作为二次疗法以及吉西他滨作为三次疗法的胸腺癌患者。

本发明的有益效果

[0012] 包含艾日布林或其药学上可接受的盐的脂质体组合物与PD-1拮抗剂的组合施用

表现出意料之外的抗肿瘤效果。

### 附图说明

[0013] 图1是示出了0.1mg/kg剂量包含甲磺酸艾日布林的脂质体配制品与抗PD-1抗体的组合治疗对肿瘤生长的影响的图。

图2是示出了0.1mg/kg剂量包含甲磺酸艾日布林的脂质体配制品与抗PD-1抗体的组合治疗对T×5的影响的图。

图3是示出了0.3mg/kg剂量包含甲磺酸艾日布林的脂质体配制品与抗PD-1抗体的组合治疗对肿瘤生长的影响的图。

图4是示出了0.3mg/kg剂量包含甲磺酸艾日布林的脂质体配制品与抗PD-1抗体的组合治疗对T×5的影响的图。

### 具体实施方式

[0014] 以下对本披露的实施例进行说明。以下实施例是出于描述本披露的目的而进行说明,并非旨在将本披露仅限于这些实施例。本披露只要不脱离其主旨,便能够以各种形态实施。

[0015] 本披露中的脂质体组合物包含艾日布林或其药学上可接受的盐(以下称为“艾日布林等”)。

[0016] 在本披露中,“药学上可接受的盐”只要与艾日布林形成盐则可以是无机酸盐或有机酸盐中的任一种并且无特别限定,并且其实例包括盐酸盐、硫酸盐、柠檬酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、重硫酸盐、磷酸盐、过磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酒石酸盐、泛酸盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、糖精酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐(甲烷磺酸盐)、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐等。在一个实施例中,药学上可接受的盐是盐酸盐、硫酸盐、乙酸盐、磷酸盐、柠檬酸盐和甲磺酸盐。在特定的实施例中,药学上可接受的盐是甲磺酸盐。

[0017] 艾日布林的药学上可接受的盐可以是艾日布林与铝、钙、锂、镁、钠、锌或二乙醇胺的盐。

[0018] 在本披露中,艾日布林等的实例包括甲磺酸艾日布林。

[0019] 艾日布林等是专利文献1或美国专利号6214865中描述的化合物或其盐,并且具有包含抗肿瘤和抗有丝分裂活性的药理活性。专利文献1披露了:艾日布林等作为抗肿瘤剂对黑色素瘤、纤维肉瘤、单核细胞白血病、结肠癌、卵巢癌、乳腺癌、骨肉瘤、前列腺癌、肺癌和ras-转化纤维母细胞等具有抗肿瘤活性。艾日布林等能够通过专利文献1至3中所描述的生产方法来获得。

[0020] 在本披露中,“脂质体”意指具有由脂质双层所包围的内相的封闭微泡。脂质体包含:小的单层脂质体(SUV:小型单层囊泡)、大的单层脂质体(LUV:大型单层囊泡)、更大的单层脂质体(GUV:巨型单层囊泡)、具有同心圆状的多个膜的多层脂质体(MLV:多层囊泡)、具有非同心的圆状且不规则的多个膜的脂质体(MVV:多泡囊泡)等。

[0021] 在本披露中,“脂质体内相”意指由脂质体的脂质双层所包围的水性区域,并且与“内水相”和“脂质体内水相”同含义地使用。“脂质体外相”意指在脂质体分散在液体中的情

况下,未被脂质体的脂质双层包围的区域(也就是内相和脂质双层以外的区域)。

[0022] 在本披露中,“脂质体组合物”意指包含脂质体,且在脂质体内相中还包含艾日布林等的组合物。在本披露中,脂质体组合物包括固体组合物和液体组合物。

[0023] 在本披露中,“脂质体分散液”意指包含脂质体的组合物,其中艾日布林等尚未封装入脂质体内相中。

[0024] 在本披露中,“脂质体制备液”意指包含脂质体的组合物,其中尚未进行脂质体外相的调节以将艾日布林等封装入脂质体内相中。

[0025] [脂质]

在一个实施例中,脂质体优选包含磷脂质和/或磷脂质衍生物作为膜组分。

[0026] 磷脂质和/或磷脂质衍生物的实例包括:磷脂酰乙醇胺、磷脂酰胆碱、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇、磷脂酰甘油、心磷脂、神经鞘磷脂、神经酰胺磷脂酰乙醇胺、神经酰胺磷脂酰甘油、神经酰胺磷脂酰甘油磷酸酯、1,2-二肉豆蔻酰基-1,2-脱氧磷脂酰胆碱、缩醛磷脂和磷脂酸。

[0027] 磷脂质和/或磷脂质衍生物也可以是它们中的一种或两种以上的组合。

[0028] 磷脂质和/或磷脂质衍生物中的脂肪酸残基没有特别限定,并且其实例包括具有12至20个碳原子的饱和或不饱和脂肪酸残基,并且其具体实例包括源自脂肪酸(例如月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸和亚油酸)的酰基基团。作为磷脂质和/或磷脂质衍生物,也可使用源自天然产物的磷脂质(例如蛋黄卵磷脂和大豆卵磷脂)和部分氢化的蛋黄卵磷脂、(完全)氢化的蛋黄卵磷脂、部分氢化的大豆卵磷脂和(完全)氢化的大豆卵磷脂(其中不饱和脂肪酸残基部分地或完全地氢化)。

[0029] 用于制备脂质体的磷脂质和/或磷脂质衍生物的共混量(摩尔分数)没有特别限定,并且在一个实施例中为基于总核糖体膜组分的10%至80%,以及在特定的实施例中为30%至60%。

[0030] 在本披露中,脂质体除了包含磷脂质和/或磷脂质衍生物作为膜组分以外,还可包含固醇类(例如胆固醇和胆固醇)、具有8至22个碳原子的饱和或不饱和酰基基团的脂肪酸类、和抗氧化剂(例如 $\alpha$ -生育酚)作为膜稳定剂。

[0031] 制备脂质体所用的固醇类的共混量(摩尔分数)没有特别限定,并且在一个实施例中为基于总脂质体膜组分的1%至60%、10%至50%、或30%至50%。

[0032] 脂肪酸的共混量(摩尔分数)没有特别限定,并且在一个实施例中为基于总脂质体膜组分的0%至30%、0%至20%、或0%至10%。

[0033] 抗氧化剂的共混量(摩尔分数)只要添加能够提供抗氧化效果的量便无特别限定,并且在一个实施例中为基于总脂质体膜组分的0%至15%、0%至10%、或0%至5%。

[0034] 在本披露中,脂质体也可包含功能性脂质或修饰脂质作为膜组分。

[0035] 功能性脂质的实例包括:血中滞留性脂质衍生物、温度变化敏感性脂质衍生物和pH敏感性脂质衍生物。

[0036] 修饰脂质的实例包括:PEG化脂质、糖脂质、抗体修饰脂质和肽修饰脂质。

[0037] 血中滞留性脂质衍生物的实例包括:聚乙二醇衍生物(如甲氧基聚乙二醇缩合物),例如磷酸乙醇胺和甲氧基聚乙二醇的缩合产物:N-{羰基-甲氧基聚乙二醇-2000}-1,2-二棕榈酰基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺、N-{羰基-甲氧基聚乙二醇-5000}-1,2-二棕榈酰

基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺、N- {羰基-甲氧基聚乙二醇-750} -1,2-二硬脂酰基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺、N- {羰基-甲氧基聚乙二醇-2000} -1,2-二硬脂酰基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺、(MPEG2000-二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺)、和N- {羰基-甲氧基聚乙二醇-5000} -1,2-二硬脂酰基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺。

[0038] 制备脂质体所用的血中滞留性脂质衍生物的共混量(摩尔分数)没有特别限定,并且在一个实施例中为基于总脂质体膜组分的0%至50%、0%至30%、或0%至20%。

[0039] 温度变化敏感性脂质衍生物的实例包括二棕榈酰基磷脂酰胆碱。通过脂质体含有温度变化敏感性脂质衍生物,能够在特定的温度下使脂质体崩解、使脂质体的表面特性发生变化等。此外,通过与肿瘤等靶部位的加热进行组合,能够在靶部位处使脂质体崩解,以及在靶部位处释出活性化合物等。

[0040] pH敏感性脂质衍生物的实例包括二油酰磷脂酰乙醇胺。通过脂质体含有pH敏感性脂质衍生物,能够在通过内吞作用而将脂质体向细胞引入时促进脂质体与内体的膜融合,以及改善活性化合物向细胞质的递送等。

[0041] 糖脂质、抗体修饰脂质和肽修饰脂质的实例包括结合有对靶细胞或靶组织具有亲和性的糖、抗体或肽的脂质。使用修饰脂质能够主动地将脂质体递送到靶细胞或靶组织。

[0042] 本领域技术人员可以根据活性化合物、靶组织等适当地设定具有实用上可接受水平的膜通透性的脂质体的膜组分的组成(参见:Hiroshi Kikuchi等人“Liposome I-How to prepare and assay-[脂质体I-制备法与测定法-]”Cell technology[细胞技术](1983)2(9):pp.1136-1149和该文献所引用的文献等)。脂质体组合物不仅可用于靶向实体癌等靶组织,还可用于向血癌等递送活性化合物。

[0043] 脂质体的膜组分在一个实施例中包含磷脂质、胆固醇和甲氧基聚乙二醇缩合物。

[0044] [脂质体组合物]

在本披露中的脂质体组合物中,将艾日布林等包封入具有脂质膜的脂质体中。在脂质体组合物中,艾日布林等也可分配在脂质双层中。

[0045] 根据本披露的脂质体组合物能够通过专利文献7中所描述的方法来获得。

[0046] 在脂质体组合物为固体的情况下,可以将其溶解或悬浮于下述特定溶剂中以制备液体脂质体组合物。在脂质体组合物呈冷冻固体形式的情况下,可以通过室温放置等使其融解,以制备液体脂质体组合物。

[0047] 根据本披露的脂质体组合物只要包含(1)艾日布林等,便无限定。根据本披露的脂质体组合物可进一步包含(2)至少一种铵盐和(3)至少一种酸、盐、碱基和/或氨基酸。

[0048] (2)的至少一种铵盐的实例包括:氯化铵、硼酸铵、硫酸铵、甲酸铵、乙酸铵、柠檬酸铵、酒石酸铵、琥珀酸铵和磷酸铵,并且其一个实施例为硫酸铵、柠檬酸铵和酒石酸铵。

[0049] 对于(3)的酸、盐、碱基和/或氨基酸,酸的实例包括抗坏血酸、苯甲酸、琥珀酸、柠檬酸、谷氨酸、磷酸、乙酸、丙酸、酒石酸、碳酸、乳酸、硼酸、马来酸、富马酸、苹果酸、己二酸、盐酸和硫酸;盐的实例包括所述酸的钠盐、所述酸的钾盐和所述酸的铵盐;碱基的实例包括三羟甲基氨基甲烷、氨、氢氧化钠和氢氧化钾;并且氨基酸的实例包括精氨酸、组氨酸和甘氨酸。

[0050] 在根据本披露的脂质体组合物的一个实施例中,脂质体内相中(3)的酸、盐、碱基

和/或氨基酸为盐酸、乙酸、乳酸、酒石酸、琥珀酸、柠檬酸及磷酸、所述酸的钠盐、和氢氧化钠及氨,并且在特定的实施例中,(3)的酸、盐、碱基和/或氨基酸为乙酸、乳酸、酒石酸、柠檬酸和磷酸、所述酸的钠盐、以及氢氧化钠和氨。

[0051] 将脂质体组合物的各组分的实例描述于表1。在另一具体实例中,可使用96mg/mL蔗糖代替9mg/mL氯化钠作为渗透剂(脂质体外相)。

[0052] [表1]

组分	浓度	调配目的
甲磺酸艾日布林	0.2mg/mL	药物
HSPC <sup>[1]</sup>	7.1mg/mL	脂质膜组分
胆固醇	2.3mg/mL	脂质膜组分
MPEG2000-DSPE <sup>[2]</sup>	2.7mg/mL	脂质膜组分
硫酸铵	100mM	脂质体内相组分
一水柠檬酸	30mM	脂质体内相组分
氯化钠	9mg/mL	脂质体外相组分
L-组氨酸	1.6mg/mL	脂质体外相组分
氢氧化钠/盐酸	适量	pH调节剂

[1]氢化大豆磷脂酰胆碱

[2]N- {羰基-甲氧基聚乙二醇-2000} -1,2-二硬脂酰基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺(MPEG2000-二硬脂酰基磷酸乙醇胺)

[表2]

组分	浓度	调配目的
甲磺酸艾日布林	0.20mg/mL	药物
HSPC <sup>[1]</sup>	7.10mg/mL	脂质膜组分
胆固醇	2.32mg/mL	脂质膜组分
MPEG2000-DSPE <sup>[2]</sup>	2.69mg/mL	脂质膜组分
硫酸铵	100mM	脂质体内相组分
一水柠檬酸	30mM	脂质体内相组分
蔗糖	96mg/mL	脂质体外相组分
L-组氨酸	1.55mg/mL	脂质体外相组分
氢氧化钠/盐酸	适量	pH调节剂

[1]氢化大豆磷脂酰胆碱

[2]N- {羰基-甲氧基聚乙二醇-2000} -1,2-二硬脂酰基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺(MPEG2000-二硬脂酰基磷酸乙醇胺)

[0053] 根据本披露的脂质体组合物可通过注射(静脉内注射、动脉内注射、局部注射)、经口、经鼻、经皮、经肺、滴眼等进行施用,并且其实例包括静脉内注射、皮下注射、皮内注射、动脉内注射、以及针对靶细胞和器官的局部注射等注射。用于经口施用的脂质体组合物的剂型的实例包括片剂、粉末、颗粒、糖浆、胶囊和口服溶液。用于肠胃外施用的脂质体组合物的剂型的实例包括注射剂、滴剂、滴眼剂、软膏剂、栓剂、悬浮剂、糊剂、洗剂、气雾剂和硬膏剂,并且在一个实施例中其为注射剂或滴剂。根据本披露的脂质体组合物例如可通过日本

药典 (JP) 第17版、美国药典 (USP) 或欧洲药典 (EP) 中所描述的方法进行配制。

[0054] 在脂质体组合物为液体配制品的情况下,可直接供使用。在使用脂质体组合物作为药物的情况下,可由医生或患者,例如通过向包封入有固体配制品的小瓶中注入溶剂而进行这种用时制备。在通过使液体脂质体组合物冷冻而获得固体配制品的情况下,在冷冻状态下储存,并且在使用时通过以室温进行放置融解或利用加热进行急速融解来恢复成液体,由此可作为液体配制品供使用。

[0055] 脂质体组合物单独施用时的剂量根据目标疾病的种类,或患者的年龄、性别、体重,症状的严重程度等而明显不同。将脂质体组合物例如以甲磺酸艾日布林计,对成人每天施用0.1至10mg/m<sup>2</sup>(体表面积)。在一个实施例中,将脂质体组合物以甲磺酸艾日布林计,以每1周、2周或3周一次,施用0.5至3mg/m<sup>2</sup>(体表面积)的剂量。在特定的实施例中,更优选将脂质体组合物以甲磺酸艾日布林计,以每1周、2周或3周一次,施用0.5至2mg/m<sup>2</sup>(体表面积)的剂量。

[0056] 在另一实施例中,优选将脂质体组合物以甲磺酸艾日布林计,以每1周、2周或3周一次,施用药约1.5mg/m<sup>2</sup>(体表面积)的剂量。

[0057] 更具体地,将脂质体组合物以甲磺酸艾日布林计,以21天为周期在第1天静脉内施用0.5至1.4mg/m<sup>2</sup>或0.5至3.0mg/m<sup>2</sup>,或以28天为周期在第1天和第15天静脉内施用0.5至1.5mg/m<sup>2</sup>或0.5至3.0mg/m<sup>2</sup>。

[0058] 脂质体组合物中所含的艾日布林等可每天施用一次、或将一天剂量分为几次进行施用。

[0059] 脂质体组合物可以是在脂质体内相中包含例如0.01至300mg/mL的艾日布林等的脂质体组合物。

[0060] 脂质体组合物被配制例如注射剂,该注射剂包含被掺入到脂质体中的0.20mg/mL甲磺酸艾日布林(0.18mg/mL艾日布林),该脂质体具有由HSPC、胆固醇和MPEG2000-DSPE所构成的脂质膜。这样的注射剂可包含作为等张剂的蔗糖或氯化钠、硫酸铵、柠檬酸和L-组氨酸、以及用于调节pH的氢氧化钠和盐酸。将注射剂直接施用给患者,或在对患者进行施用之前利用生理盐水稀释到0.0035mg/mL以上至小于0.2mg/mL的浓度范围。

[0061] 本披露中的PD-1拮抗剂也可包含如下任意化合物或生物分子,该化合物或生物分子阻断癌细胞中所表达的PD-L1与免疫细胞(T细胞、B细胞、或自然杀伤T(NKT)细胞)中所表达的PD-1结合,或也阻断癌细胞中所表达的PD-L2与免疫细胞中所表达的PD-1结合。PD-1拮抗剂阻断人PD-L1与人PD-1结合,并且在一个实施例中阻断人PD-L1和PD-L2两者与人PD-1结合。人PD-1的氨基酸序列可以在NCBI Locus No.:NP\_005009中找到。人PD-L1和PD-L2的氨基酸序列可分别在NCBI Locus No.:NP\_054862和NP\_079515中找到。

[0062] 在本披露中有用的PD-1拮抗剂也可包含与PD-1或PD-L1特异性地结合、或与人PD-1或人PD-L1特异性地结合的单克隆抗体(mAb)、或其抗原结合片段。mAb可以是人抗体、人源化抗体或嵌合抗体,并且可包含人恒定区。人恒定区选自由IgG1、IgG2、IgG3和IgG4恒定区组成的组,并且在一个实施例中,人恒定区是IgG1或IgG4恒定区。抗原结合片段可选自由Fab、Fab'-SH、F(ab')<sub>2</sub>、scFv和Fv片段组成的组。

[0063] 有用的PD-1拮抗剂的实例是抗PD-1抗体,在一个实施例中,是抗人PD-1抗体,并且在特定的实施例中,是抗人PD-1单克隆抗体(抗人PD-1mAb)。美国专利号7488802、美国专利

号7521051、美国专利号8008449、美国专利号8354509、美国专利号8168757、WO 2004/004771、WO 2004/072286、WO 2004/056875、和美国专利申请公开号2011/0271358描述了人PD-1结合mAb结合的实例。可用作根据本披露的PD-1拮抗剂的抗人PD-1单克隆抗体包含纳武单抗、派姆单抗、西普利单抗、信迪利单抗和特瑞普利单抗。可用作根据本披露的PD-1拮抗剂的抗PD-1抗体还包含斯巴达珠单抗、替雷利珠单抗、多斯塔利单抗、卡瑞利珠单抗、杰诺单抗、洛达利单抗、瑞弗利单抗、巴替利单抗、斯鲁利单抗、布格利单抗、帕洛利单抗、萨善利单抗、西利单抗、赛帕利单抗、派安普利单抗、AMP-514、STI-A1110、ENUM388D4、ENUM244C8、GLS010、CS1003、BAT-1306、AK103、BI754091、LZM009、CMAB819、Sym021、SSI-361、JY034、HX008、ISU106和CX-188。

[0064] 有用的PD-1拮抗剂的另一实例是抗PD-L1抗体，在一个实施例中是抗人PD-L1抗体，并且在特定的实施例中是抗人PD-L1单克隆抗体（抗人PD-L1 mAb）。可用作根据本披露的PD-1拮抗剂的抗PD-L1抗体包含阿特殊单抗（Atezolizumab）、阿维鲁单抗（Avelumab）、度伐鲁单抗（Durvalumab）、玛奈利单抗（Manelimumab）、帕克米利单抗（Pacmilimumab）、恩沃利单抗（Envafolimab）、科西贝利单抗（Cosibelimab）、BMS-936559、STI-1014、KN035、LY3300054、HLX20、SHR-1316、CS1001、MSB2311、BGB-A333和KL-A16。

[0065] 根据本披露的PD-1拮抗剂可通过注射（静脉内注射、动脉内注射、局部注射）、经口、经鼻、经皮、经肺、滴眼等进行施用，并且其实例包括静脉内注射、皮下注射、皮内注射、动脉内注射、以及针对靶细胞和器官的局部注射等注射。用于经口施用的PD-1拮抗剂的剂型的实例包括片剂、粉末、颗粒、糖浆、胶囊和口服溶液。用于肠胃外施用的PD-1拮抗剂的剂型的实例包括注射剂、滴剂、滴眼剂、软膏剂、栓剂、悬浮剂、糊剂、洗剂、气雾剂和硬膏剂，并且在一个实施例中其为注射剂或滴剂。根据本披露的PD-1拮抗剂例如可通过日本药典（JP）第17版、美国药典（USP）或欧洲药典（EP）中所描述的方法进行配制。

[0066] 在根据本披露的PD-1拮抗剂为抗PD-1抗体的情况下，抗PD-1抗体作为液体制剂而提供，或可通过在使用前利用注射用无菌水使冷冻干燥粉末再水合来制备。

[0067] 在抗人PD-1mAb作为PD-1拮抗剂单独施用给患者的情况下，其剂量根据目标疾病的种类，或患者的年龄、性别、体重，症状的严重程度等而明显不同。将抗人PD-1mAb例如间隔约14天（±2天）、约21天（±2天）或约30天（±2天）以1、2、3、5或10mg/kg的剂量进行施用。

[0068] 在施用派姆单抗作为PD-1拮抗剂的情况下，例如以选自由1mg/kg Q2W、2mg/kg Q2W、3mg/kg Q2W、5mg/kg Q2W、10mg Q2W、1mg/kg Q3W、2mg/kg Q3W、3mg/kg Q3W、5mg/kg Q3W、和10mg/kg Q3W组成的组的剂量进行静脉内施用。在另一实施例中，将派姆单抗以200mg Q3W或400mg Q6W的剂量进行静脉内施用。将派姆单抗例如作为在10mM组氨酸缓冲液（pH 5.5）中包含25mg/ml派姆单抗、7%（w/v）蔗糖、和0.02%（w/v）聚山梨醇酯80的液体药物进行施用，并且将所选择的剂量的药物经约30分钟通过静脉内滴注进行施用。

[0069] 在施用纳武单抗作为PD-1拮抗剂的情况下，例如以选自由1mg/kg Q2W、2mg/kg Q2W、3mg/kg Q2W、4mg/kg Q2W、5mg/kg Q2W及6mg/kg Q2W、1mg/kg Q3W、2mg/kg Q3W、3mg/kg Q3W、4mg/kg Q3W、5mg/kg Q3W、6mg/kg Q3W、8mg/kg Q3W和10mg/kg Q3W组成的组的剂量进行静脉内施用。在另一实施例中，将纳武单抗以240mg Q2W、360mg Q3W或480mg Q4W的剂量进行静脉内施用。例如，纳武单抗作为还包含D-甘露醇、柠檬酸钠水合物、氯化钠、二亚乙基三胺五乙酸、聚山梨醇酯80和pH调节剂的液体药物，经约30分钟以上通过静脉内滴注进行

施用。

[0070] 在施用西普利单抗作为PD-1拮抗剂的情况下,例如以350mg Q3W的剂量进行静脉内施用。

[0071] 本披露的组合施用中的脂质体组合物和PD-1拮抗剂的剂量分别可设定为比通常单独施用更低的剂量。具体的剂量、施用途径、施用频率、施用周期等是考虑目标疾病的种类,或患者的年龄、性别、体重,症状的严重程度等而适当确定的。

[0072] 本披露中的脂质体组合物和PD-1拮抗剂的施用方式没有特别限定,只要在施用时将脂质体组合物和PD-1拮抗剂组合施用即可。例如将脂质体组合物和PD-1拮抗剂同时、分开、连续、或隔一段时间向患者施用。此处,“同时”意指将各种组分在相同时间段或严密地同时施用,或经由同一施用途径进行施用。它还意指以各种组分能够起到累加效应、优选为协同效应的方式,在两者间不空出相当的间隔地施用。“分开”意指将各种组分以不同的剂量间隔或频率、或经由不同的施用途径进行施用。“连续”意指将各种组分经由同一或不同的施用途径、在一定时间段内以任意顺序进行施用。“隔一段时间”意指将各种组分经由同一或不同的施用途径、在每次施用各组分时空开间隔地施用。在脂质体组合物施用的1个周期的期间或重复该周期的期间施用了PD-1拮抗剂的情况下,判断两者被组合施用。

[0073] 该组合的方式没有特别限定,并且本领域技术人员能够通过各种方法将脂质体组合物与PD-1拮抗剂进行组合。

[0074] 在将包含甲磺酸艾日布林的脂质体组合物和纳武单抗进行组合的情况下,例如以21天为周期在第1天将甲磺酸艾日布林静脉内施用1.7至2.1mg/m<sup>2</sup>(体表面积),并且将纳武单抗静脉内施用360mg;或以28天为周期在第1天和第15天将甲磺酸艾日布林静脉内施用1.1至1.4mg/m<sup>2</sup>(体表面积),并且将纳武单抗静脉内施用240mg。

[0075] 本披露中待治疗的肿瘤例如为乳癌、胃癌、食道癌、小细胞肺癌、结直肠癌、肾癌、胸腺癌、肝内胆管癌等。

[0076] 本披露中待治疗的患者例如为前期化疗期间或结束后疾病进展的患者。化疗的实例包括基于铂的药物、基于氟化嘧啶的药物、基于紫杉烷的药物及其组合。

[0077] 本披露中待治疗的患者例如为无标准疗法或无其他有效疗法的晚期、无法切除或复发的实体瘤患者(接受纳武单抗单一疗法作为标准疗法的患者视为合适)。在另一实施例中,患者是经确诊且在初始化疗(在胃癌的情况下为二次化疗)期间或结束后由医生判断为疾病进展以及针对其晚期或复发癌症未接受其他全身化疗的无法切除的胃癌、食道癌或小细胞肺癌患者,其中该患者还是被施用了包含基于铂的药物和基于氟化嘧啶的药物的组合化疗作为初始化疗、以及包含基于紫杉烷的药物的化疗作为二次化疗的胃癌患者,被施用了包含基于铂的药物和基于氟化嘧啶的药物(但不包含基于紫杉烷的药物)的组合化疗作为初始化疗的食道癌患者,以及被施用了包含基于铂的药物的组合化疗作为初始化疗的小细胞肺癌患者。更具体地,患者是在治疗前被施用了吉西他滨与顺铂的组合疗法作为初始疗法、以及S-1与瑞米司他的组合疗法作为二次疗法的肝内胆管癌患者,或在治疗前被施用了卡铂与紫杉醇的组合疗法作为初始疗法、S-1作为二次疗法以及吉西他滨作为三次疗法的胸腺癌患者。

#### 实例

[0078] 含有甲磺酸艾日布林的脂质体组合物是以表1或表2中所描述的组分,依据以下方

法进行制备,而用于以下实例。

[0079] 表1的脂质体组合物的制备方法

〈脂质体内相用水溶液的制备〉

利用纯水来溶解并稀释硫酸铵和一水柠檬酸,而制备200mM硫酸铵/60mM柠檬酸水溶液。利用氨水将200mM硫酸铵/60mM柠檬酸水溶液调节到pH 5.5后,使用纯水进行稀释,以获得100mM硫酸铵/30mM柠檬酸水溶液。

[0080] 〈脂质体制备液的制备〉

将氢化大豆磷脂酰胆碱、胆固醇和MPEG2000-二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺依据71:23:27的重量比分别进行称量。分别溶解于氯仿中,将它们的溶液进行混合后,利用旋转蒸发器对氯仿进行减压蒸发以制备脂质膜。将所制备的脂质体内相用水溶液(加热到约80℃)添加到所获得的脂质膜中,并且将所得混合物搅拌以制备脂质体制备液。使用加热到约80℃的挤出机(Lipex Biomembranes公司(Lipex Biomembranes Inc.)制造的产品)进行整粒以获得经整粒的脂质体制备液。

[0081] 〈脂质体分散液的制备〉

使用Sephadex G-50柱,将所获得的脂质体制备液以0.9%氯化钠/10mM组氨酸水溶液(pH=7.6)进行洗脱,由此将脂质体外相置换为0.9%氯化钠/10mM组氨酸水溶液。在置换脂质体外相后,以400,000×g进行30分钟离心。在离心后再次分散,并且使用0.9%氯化钠/10mM组氨酸水溶液调节液量以获得脂质体分散液。

[0082] 〈甲磺酸艾日布林溶液的制备〉

将甲磺酸艾日布林溶解于0.9%氯化钠/10mM组氨酸水溶液中,以获得甲磺酸艾日布林溶液。

[0083] 〈脂质体组合物的制备〉

在玻璃容器中将脂质体分散液与甲磺酸艾日布林溶液分别混合,并且在60℃的水浴中孵育3分钟,以获得在脂质体内相中导入有甲磺酸艾日布林的脂质体组合物。向脂质体组合物中添加0.9%氯化钠/10mM组氨酸水溶液,并使用0.22μm聚偏二氟乙烯(PVDF)过滤器进行过滤杀菌,以获得甲磺酸艾日布林的脂质体组合物。

[0084] 表2的脂质体组合物的制备方法1

〈脂质体内相用水溶液的制备〉

将硫酸铵和一水柠檬酸溶解于纯水中。将溶液用1mol/L氢氧化钠水溶液调节到pH 7.5后,用纯水进行稀释以获得100mM硫酸铵/30mM柠檬酸水溶液。

[0085] 〈脂质体制备液的制备〉

将所制备的脂质体内相用水溶液加热到约80℃并添加到以710:232:269的重量比包含氢化大豆磷脂酰胆碱、胆固醇和MPEG2000-二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺的脂质混合物中,并且将所得混合物搅拌以制备脂质体制备液。使用加热到约80℃的挤出机(Lipex Biomembranes公司制造的产品)进行整粒以获得经整粒的脂质体制备液。

[0086] 〈脂质体分散液的制备〉

通过切向流过滤将脂质体外相置换成96mg/mL蔗糖/10mM组氨酸水溶液,以获得脂质体分散液。

[0087] 〈甲磺酸艾日布林溶液的制备〉

将甲磺酸艾日布林溶解于96mg/mL蔗糖/10mM组氨酸水溶液中,以获得甲磺酸艾日布林溶液。

[0088] <脂质体组合物的制备>

将脂质体分散液与甲磺酸艾日布林溶液进行混合,并且将所得溶液用盐酸或氢氧化钠调节到约pH 10,在60℃的水浴中进行温育,由此向脂质体内相中导入了甲磺酸艾日布林。用盐酸或氢氧化钠将溶液调节到pH 7.5后,向其中添加9.6%蔗糖/10mM组氨酸水溶液,使甲磺酸艾日布林达到0.2mg/ml,以获得甲磺酸艾日布林的脂质体组合物。

[0089] 表2的脂质体组合物的制备方法2

[0090] <脂质体内相用水溶液的制备>

将105.68g硫酸铵和50.40g一水柠檬酸溶解于注射用水中,并且将所得溶液用盐酸或氢氧化钠调节到pH 7.5,由此获得脂质体内相用水溶液。

[0091] <脂质体制备液的制备>

将氢化大豆磷脂酰胆碱106.5g、胆固醇34.8g和MPEG2000-二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺40.35g溶解于乙醇中,并且将溶液与加热到约70℃的脂质体内相用水溶液进行混合。向所得混合物中添加注射用水,使总重量达到8.26kg。使用加热到约70℃的挤出机(LipexBiomembranes公司制造的产品)进行整粒以达到粒径约80nm,从而获得脂质体制备液。

[0092] <脂质体分散液的制备>

使用Pellicon 2盒式超滤组件Biomax (300kDa),将脂质体制备液的外相置换为9.6%蔗糖/10mM组氨酸水溶液(pH=7.5),由此获得脂质体分散液。

[0093] <甲磺酸艾日布林溶液的制备>

将甲磺酸艾日布林溶解于9.6%蔗糖/10mM组氨酸水溶液中,以获得甲磺酸艾日布林溶液。

[0094] <脂质体组合物的制备>

将脂质体分散液与甲磺酸艾日布林溶液进行混合,并且将所得溶液用盐酸或氢氧化钠调节到约pH 10,在60℃的水浴中进行温育,由此向脂质体内相中导入了甲磺酸艾日布林。用盐酸或氢氧化钠将溶液调节到pH 7.5后,向其中添加9.6%蔗糖/10mM组氨酸水溶液,使甲磺酸艾日布林达到0.2mg/ml,以获得甲磺酸艾日布林的脂质体组合物。

[0095] [实例1]敲除了P糖蛋白的鼠乳癌4T1细胞系(Pgp-K04T1)的移植模型中低剂量的甲磺酸艾日布林(0.1mg/kg)、或低剂量的甲磺酸艾日布林脂质体配制品(0.1mg/kg)与抗小鼠PD-1抗体的组合施用的抗肿瘤效果

[0096] 将由鼠乳癌4T1细胞(从ATCC购买)制备的P糖蛋白敲除细胞系在37℃条件下、在5%二氧化碳气体培养箱内使用包含10%的FBS(胎牛血清)、1mM丙酮酸钠和抗生素的RPMI1640培养基(SIGMA公司)进行培养。在细胞达到约80%汇合时,使用胰蛋白酶-EDTA收集细胞。向收集的细胞中添加上述培养基(RPMI1640),以 $1.0 \times 10^7$ 个细胞/mL制备悬浮液,并且将0.1mL该悬浮液皮下移植到对照组、甲磺酸艾日布林单独施用组、甲磺酸艾日布林脂质体配制品单独施用组、抗小鼠PD-1抗体(Bio X cell公司)单独施用组、甲磺酸艾日布林与抗小鼠PD-1抗体的组合施用组、以及甲磺酸艾日布林脂质体配制品与抗小鼠PD-1抗体的组合施用组的各组6只小鼠(BALB/cAJc1,CLEA日本公司(CLEA Japan, Inc.))的右体侧皮

下。从移植后第5天开始,单独或组合地将甲磺酸艾日布林(0.1mg/kg,每周一次,总计两次,尾静脉注射)、甲磺酸艾日布林脂质体配制品(0.1mg/kg,每周一次,总计两次,尾静脉注射)和抗小鼠PD-1抗体(200 $\mu$ g/小鼠,每周一次,总计两次,尾静脉注射)分别施用给单独施用组或与抗小鼠PD-1抗体的组合施用组。不向对照组施用药物。此外,甲磺酸艾日布林脂质体配制品在小鼠中的最大耐受剂量为2.5mg/kg,并且在本实验中的剂量设定非常低,为0.1mg/kg,是最大耐受剂量的1/25。

[0097] P糖蛋白敲除细胞系(Pgp-KO 4T1细胞)制备如下。基于用于敲除的两种类型P糖蛋白基因(小鼠、Abcb1a和Abcb1b)的信息设计单指导RNA(sgRNA)序列,并且制备插入有针对每种基因的sgRNA的动物细胞表达用质粒DNA(U6启动子)(pRGEN\_Mouse-Abcb1a\_U6\_SG\_1和pRGEN\_Mouse-Abcb1b\_U6\_SG\_1)。另外,制备Cas9表达质粒DNA(CMV启动子)(pRGEN\_CMV\_Cas9)。将所制备的质粒DNA通过NucleoBond Xtra Midi EF进行纯化并且用于转染。首先,使用pRGEN\_CMV\_Cas9和pRGEN\_Mouse-Abcb1a\_U6\_SG\_1对第一个基因(Abcb1a)进行基因编辑。在37 $^{\circ}$ C条件下、在5%二氧化碳气体培养箱内使用包含10%FBS(胎牛血清)和抗生素的RPMI1640培养基(SIGMA公司)对小鼠乳癌4T1细胞(从ATCC购买)进行培养。培养后,使用胰蛋白酶-EDTA进行解离和收集,并通过使用电穿孔(neopagan)的常规方法在多个混合比条件下将上述质粒DNA进行转染。将用于转染的细胞接种在6孔微量板上,培养3天后,收集一部分细胞以判断能否进行基因组编辑。使用通过常规方法从收集的细胞中提取的基因组DNA,使用T7核酸内切酶I(T7E1)测定法确认基因组DNA的切割。基于T7E1测定法的结果,由可见更多的基因组DNA的切割的混合比条件的细胞实施克隆。对于克隆细胞,在适当地放大培养、进行冻存的同时,通过序列分析来确定基因序列,以确认目标基因的突变。从确认突变的多个克隆细胞中选择一株克隆细胞系,通过与上述相同的方式对第二个基因(Abcb1b)进行基因编辑(使用pRGEN\_CMV\_Cas9和pRGEN\_Mouse-Abcb1b\_U6\_SG\_1)。最终建立敲除了两种P糖蛋白基因类型(小鼠Abcb1a和Abcb1b)的4T1细胞系(Pgp-KO 4T1细胞)。

[0098] 将施用开始日作为0天,在施用后3天、7天、10天、13天、16天、20天、23天、27天、30天和34天,利用电子数显卡尺(Mitutoyo公司(Mitutoyo Corporation)制造的产品)测量各小鼠中生长的肿瘤的长径和短径。

[0099] 依据以下式计算肿瘤体积。

$$\text{肿瘤体积}(\text{mm}^3) = \text{肿瘤长径}(\text{mm}) \times \text{肿瘤短径}^2(\text{mm}^2) / 2$$

[0100] 将各个组的肿瘤体积的测量结果以平均值与标准偏差(SD)计示于图1。统计分析是对于所有组、所有测量日的肿瘤体积,以与对照组的比较进行重复测量的方差分析后,实施Dunnett型多重比较(\*:p<0.05,\*\*\*:p<0.001)。通过重复测量的方差分析对甲磺酸艾日布林与抗小鼠PD-1抗体的组合施用组、和甲磺酸艾日布林脂质体配制品与抗小鼠PD-1抗体的组合施用组的两组间进行统计比较(#:p<0.05)。

[0101] 结果在Pgp-KO 4T1肿瘤移植模型中,相较于对照组,低剂量的甲磺酸艾日布林脂质体配制品(0.1mg/kg)与抗小鼠PD-1抗体的组合施用显示出显著的抗肿瘤效果。图1中的\*和\*\*\*表示相较于对照组,甲磺酸艾日布林脂质体配制品与抗小鼠PD-1抗体的组合施用,在统计学上有意义地阻碍了肿瘤生长。#表示相较于甲磺酸艾日布林与抗小鼠PD-1抗体的组合施用,甲磺酸艾日布林脂质体配制品与抗小鼠PD-1抗体的组合施用在统计学上有意义地阻碍了肿瘤生长。相比之下,在低剂量的甲磺酸艾日布林(0.1mg/kg)单独施用和甲磺酸艾

日布林脂质体配制品 (0.1mg/kg) 单独施用、以及抗小鼠PD-1抗体单独施用、和甚至甲磺酸艾日布林 (0.1mg/kg) 与抗小鼠PD-1抗体的组合施用中未观察到抗肿瘤效果。

[0102] 在实验中,对肿瘤体积超过施用开始日的5倍之前的期间 (Tx5) 进行各组比较,将结果示于图2;并且将各组中的Tx5的中值和各自与对照组的百分比 (%) 示于表3。统计分析是以与对照组的比较实施对数秩检验,以计算Bonferroni校正p值 (\*:p<0.05)。

[0103] 结果在Pgp-K0 4T1肿瘤移植模型中,甲磺酸艾日布林脂质体配制品 (0.1mg/kg) 与抗小鼠PD-1抗体的组合施用表现出肿瘤生长的抑制期间 (Tx5) 的延长效果 (243%)。相比之下,在低剂量的甲磺酸艾日布林 (0.1mg/kg) 单独施用和甲磺酸艾日布林脂质体配制品 (0.1mg/kg) 单独施用、以及抗小鼠PD-1抗体单独施用、和甚至甲磺酸艾日布林与抗小鼠PD-1抗体的组合施用中未观察到延长效果。表3中的\*表示相较于对照组,甲磺酸艾日布林脂质体配制品 (0.1mg/kg) 与抗小鼠PD-1抗体的组合施用在统计学上有意义地延长了肿瘤生长的抑制期间。

[0104] [表3]

甲磺酸艾日布林脂质体配制品 (0.1mg/kg) 与抗小鼠PD-1抗体的组合施用对Tx5的影响

组	Tx5 (天)	对照百分比
对照	10.5	100%
甲磺酸艾日布林 (单独)	12.0	114%
甲磺酸艾日布林脂质体配制品 (单独)	11.5	110%
抗小鼠 PD-1 抗体 (单独)	14.5	138%
甲磺酸艾日布林 +抗小鼠 PD-1 抗体组合施用	14.5	138%
甲磺酸艾日布林脂质体配制品 +抗小鼠 PD-1 抗体组合施用	25.5*	243%

[0105] [实例2]Pgp-K0 4T1细胞系移植模型中低剂量的甲磺酸艾日布林 (0.3mg/kg)、或低剂量的甲磺酸艾日布林脂质体配制品 (0.3mg/kg) 与抗小鼠PD-1抗体的组合施用的抗肿瘤效果

将Pgp-K0 4T1细胞在37℃的条件下,在5%二氧化碳气体培养箱内使用包含10% FBS、1mM丙酮酸钠和抗生素的RPMI1640培养基进行培养。在细胞达到约80%汇合时,使用胰蛋白酶-EDTA收集细胞。向收集的细胞中添加上述培养基,以制备 $1.0 \times 10^7$ 个细胞/mL的悬浮液。将0.1mL细胞悬浮液皮下移植到对照组、甲磺酸艾日布林脂质体配制品单独施用组、抗小鼠PD-1抗体 (Bio X cell公司) 单独施用组、以及甲磺酸艾日布林脂质体配制品与抗小鼠PD-1抗体的组合施用组的各组6只小鼠 (BALB/cAJc1, CLEA日本公司) 的右体侧皮下。从移植后第4天开始,单独或组合地将甲磺酸艾日布林脂质体配制品 (0.3mg/kg, 每周一次,总计两次,尾静脉注射) 和抗小鼠PD-1抗体 (200μg/小鼠, 每周一次,总计两次,尾静脉注射) 分别施用给单独施用组或组合施用组。不向对照组施用药物。

[0106] 将施用开始日作为0天,在施用后3天、7天、9天、13天、17天、20天、24天、27天、31天、34天、38天、41天、44天、48天和51天,利用电子数显卡尺 (Mitutoyo公司制造的产品) 测

量各小鼠中生长的肿瘤的长径和短径。

[0107] 依据以下式计算肿瘤体积。

$$\text{肿瘤体积 (mm}^3\text{)} = \text{肿瘤长径 (mm)} \times \text{肿瘤短径}^2 \text{ (mm}^2\text{)} / 2$$

[0108] 将各个组的肿瘤体积的测量结果的平均值与标准偏差 (SD) 示于图3, 并且将肿瘤消失小鼠的频率示于表4。统计分析是通过重复测量的方差分析对甲磺酸艾日布林脂质体配制品单独施用组或抗小鼠PD-1抗体单独施用组、以及甲磺酸艾日布林脂质体配制品与抗小鼠PD-1抗体的组合施用组的两组间进行统计比较(†、#:p<0.05)。

[0109] 结果在Pgp-KO 4T1肿瘤移植模型中, 相较于甲磺酸艾日布林脂质体配制品单独施用组、或抗小鼠PD-1抗体单独施用组, 低剂量的甲磺酸艾日布林脂质体配制品(0.3mg/kg)与抗小鼠PD-1抗体的组合施用表现出优异的抗肿瘤效果。图3中的(†)表示相较于甲磺酸艾日布林脂质体配制品单独施用, 甲磺酸艾日布林脂质体配制品与抗小鼠PD-1抗体的组合施用在统计学上有意义地阻碍了肿瘤生长, 并且(#)表示相较于抗小鼠PD-1抗体单独施用, 甲磺酸艾日布林脂质体配制品与抗小鼠PD-1抗体的组合施用在统计学上有意义地阻碍了肿瘤生长。在甲磺酸艾日布林脂质体配制品(0.3mg/kg)与抗小鼠PD-1抗体的组合施用组中, 以比其他组更高的频率可见肿瘤消失。

[0110] [表4]

各组中的肿瘤消失小鼠的出现频率

组	肿瘤消失小鼠的频率(%)
对照	0/6 (0%)
甲磺酸艾日布林脂质体配制品(单独)	1/6 (17%)
抗小鼠 PD-1 抗体(单独)	0/6 (0%)
甲磺酸艾日布林脂质体配制品 +抗小鼠 PD-1 抗体组合施用	4/6 (67%)

[0111] 在实验中, 对肿瘤体积超过施用开始日的5倍之前的期间(Tx5)进行各组比较, 将结果示于图4; 并且将各组中的Tx5的中值以及其与对照组的百分比(%)示于表5。统计分析是相对于抗小鼠PD-1抗体单独施用组, 对甲磺酸艾日布林脂质体配制品与抗小鼠PD-1抗体的组合施用组的两组间进行对数秩检验(#:p<0.05)。

[0112] 结果在Pgp-KO 4T1肿瘤移植模型中, 相较于对照组、甲磺酸艾日布林脂质体配制品单独施用组、抗小鼠PD-1抗体单独施用组, 甲磺酸艾日布林脂质体配制品(0.3mg/kg)与抗小鼠PD-1抗体的组合施用表现出肿瘤生长的抑制期间(Tx5)的延长效果。表5中的#表示相较于抗小鼠PD-1抗体单独施用, 甲磺酸艾日布林脂质体配制品与抗小鼠PD-1抗体的组合施用在统计学上有意义地延长了肿瘤生长的抑制期间。

[0113] [表5]

甲磺酸艾日布林脂质体配制品(0.3mg/kg)与抗小鼠PD-1抗体的组合施用对Tx5的影响

组	Tx5 (天)	对照比
对照	11.5	100%
甲磺酸艾日布林脂质体配制品 (单独)	33.0	287%
抗小鼠 PD-1 抗体 (单独)	18.0	157%
甲磺酸艾日布林脂质体配制品 +抗小鼠 PD-1 抗体组合施用	> 51.0#	> 443%

[0114] [实例3]敲除了P糖蛋白的鼠结直肠癌CT-26细胞系(Pgp-KO CT-26)的移植模型中低剂量的甲磺酸艾日布林(0.3mg/kg)、或低剂量的甲磺酸艾日布林脂质体配制品(0.3mg/kg)与抗小鼠PD-1抗体的组合施用的抗肿瘤效果

[0115] 依据与Pgp-KO 4T1细胞的制备相同的材料与程序,由小鼠结直肠癌CT-26细胞(从ATCC购买)制备P糖蛋白敲除细胞系(Pgp-KO CT-26)。在37℃的条件下,在5%二氧化碳气体培养箱内使用包含10%的FBS(胎牛血清)和抗生素的RPMI1640培养基(FUJIFILM和光纯药公司(FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation))培养Pgp-KO CT-26细胞。在细胞达到约80%汇合时,使用胰蛋白酶-EDTA收集细胞。向收集的细胞中添加HBSS培养基,以 $2.0 \times 10^7$ 个细胞/mL制备悬浮液,并且将0.1mL该悬浮液皮下移植到对照组、甲磺酸艾日布林单独施用组、甲磺酸艾日布林脂质体配制品单独施用组、抗小鼠PD-1抗体(Bio X cell公司)单独施用组、甲磺酸艾日布林与抗小鼠PD-1抗体的组合施用组、以及甲磺酸艾日布林脂质体配制品与抗小鼠PD-1抗体的组合施用组的各组7只小鼠(BALB/cAJcl,CLEA日本公司)的右体侧皮下。从移植后第15天开始,单独或组合地将甲磺酸艾日布林(0.3mg/kg,每周一次,总计三次,尾静脉注射)、甲磺酸艾日布林脂质体配制品(0.3mg/kg,每周一次,总计三次,尾静脉注射)和抗小鼠PD-1抗体(200 $\mu$ g/小鼠,每周一次,总计三次,尾静脉注射)分别施用给单独施用组或与抗小鼠PD-1抗体的组合施用组。不向对照组施用药物。

[0116] 将施用开始日作为0天,利用电子数显卡尺(Mitutoyo公司制造的产品)测量各小鼠中生长的肿瘤的长径和短径直到18天为止。

[0117] 依据以下式计算肿瘤体积。

$$\text{肿瘤体积 (mm}^3\text{)} = \text{肿瘤长径 (mm)} \times \text{肿瘤短径}^2 \text{(mm}^2\text{)} / 2$$

[0118] 将各个组的肿瘤体积的测量结果以平均值与标准偏差(SD)计示于表6。统计分析是对于所有组的肿瘤体积,以与对照组的比较进行重复测量的方差分析后,实施Dunnett型多重比较(\*:p<0.05)。

[0119] 结果在Pgp-KO CT-26肿瘤移植模型中,相较于对照组,低剂量的甲磺酸艾日布林脂质体配制品(0.3mg/kg)与抗小鼠PD-1抗体的组合施用显示出显著的抗肿瘤效果。表6中的\*表示相较于对照组,甲磺酸艾日布林脂质体配制品与抗小鼠PD-1抗体的组合施用在统计学上有意义地阻碍了肿瘤生长。相比之下,在低剂量的甲磺酸艾日布林(0.3mg/kg)单独施用、甲磺酸艾日布林脂质体配制品(0.3mg/kg)单独施用、抗小鼠PD-1抗体单独施用、甚至甲磺酸艾日布林(0.3mg/kg)与抗小鼠PD-1抗体的组合施用中,未观察到在与对照组进行比较中存在有意义差的抗肿瘤效果。

[0120] [表6]

Pgp-KO CT-26肿瘤移植模型中甲磺酸艾日布林脂质体配制品(0.3mg/kg)与抗小

鼠PD-1抗体的组合治疗对肿瘤生长的影响

组	肿瘤体积
对照	1851 ± 517 (mm <sup>3</sup> )
甲磺酸艾日布林 (单独)	1139 ± 733 (mm <sup>3</sup> )
甲磺酸艾日布林脂质体配制品 (单独)	1012 ± 575 (mm <sup>3</sup> )
抗小鼠 PD-1 抗体 (单独)	1378 ± 632 (mm <sup>3</sup> )
甲磺酸艾日布林 +抗小鼠 PD-1 抗体组合施用	1170 ± 772 (mm <sup>3</sup> )
甲磺酸艾日布林脂质体配制品 +抗小鼠 PD-1 抗体组合施用	770 ± 593 (mm <sup>3</sup> ) *

[0121] [实例4] 小鼠肾癌RAG细胞系的移植模型中低剂量的甲磺酸艾日布林脂质体配制品 (0.3mg/kg) 与抗小鼠PD-1抗体的组合施用的抗肿瘤效果

[0122] 用于移植模型的RAG细胞 (从ATCC购买) 事先在小鼠 (BALB/cAnNCr1Cr1j, 查尔斯河实验室 (Charles River Laboratories), 日本) 中进行了适应处理。以 $2 \times 10^8$ 个细胞/mL的浓度使RAG细胞悬浮在HBSS (和光纯药工业股份有限公司) 中。向该悬浮液添加相同体积的Matrigel™基质 (日本贝克顿-迪金森股份有限公司 (Nippon Becton Dickinson Co., Ltd.)), 并充分地混合。将混合物以0.1mL植入每只小鼠的右侧皮下区域。在移植后38天, 摘除所形成的肿瘤并细细地切断, 添加到小鼠肿瘤细胞分离试剂盒 (美天旋公司 (Miltenyi)) 中, 并使用Gentle MACS (美天旋公司) 进行搅拌。通过70μm细胞过滤器后, 通过离心收集细胞, 利用包含10%牛血清的EMEM培养基 (和光纯药工业股份有限公司) 在37°C的条件下、在5%二氧化碳气体培养箱内进行培养, 并进行冻存。

使用包含10%FBS和抗生素的EMEM培养基来培养通过上述处理获得的细胞, 在细胞达到约80%汇合时, 使用胰蛋白酶-EDTA收集细胞。向收集的细胞中添加HBSS, 以制备 $2.5 \times 10^7$ 个细胞/mL的悬浮液。将细胞悬浮液0.1mL皮下移植到对照组、甲磺酸艾日布林脂质体配制品单独施用组、抗小鼠PD-1抗体 (Bio X cell公司) 单独施用组、甲磺酸艾日布林脂质体配制品与抗小鼠PD-1抗体的组合施用组的各组10只小鼠 (BALB/cAnNCr1Cr1j, 查尔斯河实验室, 日本) 的右体侧皮下。从移植后第6天开始, 单独或组合地将甲磺酸艾日布林脂质体配制品 (0.3mg/kg, 每周一次, 总计三次, 尾静脉注射) 和抗小鼠PD-1抗体 (200μg/小鼠, 每3天一次, 总计十次, 腹腔内施用) 分别施用给单独施用组或组合施用组。不向对照组施用药物。

[0123] 将施用开始日作为0天, 在施用后3天、7天、10天、14天、17天、21天、24天、28天、31天、35天、38天和42天, 利用电子数显卡尺 (Mitutoyo公司制造的产品) 测量各小鼠中生长的肿瘤的长径和短径。

[0124] 依据以下式计算肿瘤体积。

$$\text{肿瘤体积 (mm}^3\text{)} = \text{肿瘤长径 (mm)} \times \text{肿瘤短径}^2 \text{ (mm}^2\text{)} / 2$$

[0125] 各个组中可见最优50%以上的肿瘤缩小的小鼠的频率以缓解率计示于表7, 并且

将肿瘤消失小鼠的频率示于表8。统计分析是针对甲磺酸艾日布林脂质体配制品单独施用组、抗小鼠PD-1抗体单独施用组、或甲磺酸艾日布林脂质体配制品与抗小鼠PD-1抗体的组合施用组,通过双侧费希尔精确检验(2-sided Fisher's exact test),与对照组进行比较分析(#:p<0.05)。

[0126] 结果在RAG肿瘤移植模型中,相较于甲磺酸艾日布林脂质体配制品单独施用组、或抗小鼠PD-1抗体单独施用组,低剂量的甲磺酸艾日布林脂质体配制品(0.3mg/kg)与抗小鼠PD-1抗体的组合施用表现出高度缓解。表7中的(\*)表示甲磺酸艾日布林脂质体配制品与抗小鼠PD-1抗体的组合施用在统计学上有意义地缓解了。另一方面,在甲磺酸艾日布林脂质体配制品(0.3mg/kg)单独施用或抗小鼠PD-1抗体单独施用中未观察到有意义的缓解。在甲磺酸艾日布林脂质体配制品(0.3mg/kg)与抗小鼠PD-1抗体的组合施用组中,以比其他组更高的频率可见肿瘤消失。

[0127] [表7]

各组中的缓解率

组	已缓解的小鼠只数/ 各组中的小鼠只数 (缓解率%)
对照	0/10 (0%)
甲磺酸艾日布林脂质体配制品 (单独)	4/10 (40%)
抗小鼠 PD-1 抗体 (单独)	2/10 (20%)
甲磺酸艾日布林脂质体配制品 +抗小鼠 PD-1 抗体组合施用	5/10 (50%)

[0128] [表8]

各组中的肿瘤消失小鼠的出现频率

组	肿瘤消失小鼠的频率 (%)
对照	0/10 (0%)
甲磺酸艾日布林脂质体配制品 (单独)	2/10 (20%)
抗小鼠 PD-1 抗体 (单独)	1/10 (10%)
甲磺酸艾日布林脂质体配制品 +抗小鼠 PD-1 抗体组合施用	4/10 (40%)

[0129] 实例5

以实体瘤患者作为对象的甲磺酸艾日布林脂质体配制品和纳武单抗组合的开放标签1b/2期研究

[0130] 本研究是多中心、单组、开放标签的研究。本研究的1b期部分以无标准疗法或无其他有效疗法的实体瘤患者作为对象,2期部分以在初始化疗(包含基于铂的药物和基于氟化嘧啶的药物的组合化疗)期间或结束后疾病进展的食道癌患者、在初始化疗(包含基于铂的药物的组合化疗)期间或结束后疾病进展的小细胞肺癌患者、或在二次化疗(包含基于铂的

药物和基于氟化嘧啶的药物的组合化疗作为初始化疗,以及包含基于紫杉烷的药物的化疗作为二次化疗)期间或结束后疾病进展的胃癌患者作为对象。

[0131] 本研究是由施用前期、施用期、随访期(仅2期部分)这三期所构成。在施用前期,包含用于确认合适性的筛选及用于确认疾病状态的基线,设为28天以内。在施用期,受试者接受甲磺酸艾日布林脂质体配制品和纳武单抗的施用。肿瘤评价设为从开始施用时间点开始每隔6周。随访期(仅2期部分)是在甲磺酸艾日布林脂质体配制品和纳武单抗的施用中止后开始,以调查受试者的存活与后期治疗。

[0132] 在1b期部分,研究出计划1和计划2这两个施用方法。在计划1中,将21天设为一个周期,在第1天通过静脉内施用甲磺酸艾日布林脂质体配制品和纳武单抗,纳武单抗的剂量设为360mg,甲磺酸艾日布林脂质体配制品的剂量(以甲磺酸盐计)设为1.7或2.1mg/m<sup>2</sup>。在计划2中,将28天设为一个周期,在第1天和第15天通过静脉内施用甲磺酸艾日布林脂质体配制品和纳武单抗,纳武单抗的剂量设为240mg,甲磺酸艾日布林脂质体配制品的剂量(以甲磺酸盐计)设为1.1或1.4mg/m<sup>2</sup>。

[0133] 在2期部分中,使用1b期部分中所确定的推荐用法剂量。

[0134] 本研究的主要目的是:对甲磺酸艾日布林脂质体配制品和纳武单抗组合的安全性和耐受性进行评价,以确定2期的推荐用法剂量(1b期部分);和针对每种癌评价该推荐用法剂量下的客观缓解率(2期部分)。本研究的次要目的是对甲磺酸艾日布林脂质体配制品和纳武单抗组合的安全性、药物代谢动力和无进展生存期进行评价。

[0135] 满足以下所有标准的患者符合参与本研究的条件。

#### 纳入标准

##### (1) 仅1b期部分:

无标准疗法或无其他有效疗法的晚期、无法切除或复发的实体瘤患者(接受纳武单抗单一疗法作为标准疗法的患者视为合适)

##### (2) 仅2期部分:

经确诊且在初始化疗(在胃癌的情况下为二次化疗)期间或结束后由医生判断为疾病进展以及针对晚期或复发癌症未接受其他全身化疗的无法切除的胃癌、食道癌或小细胞肺癌患者

##### (3) 仅2期部分:

接受以下化疗作为前期化疗的患者

胃癌:包含基于铂的药物和基于氟化嘧啶的药物的组合化疗作为初始化疗,以及包含基于紫杉烷的药物的化疗作为二次化疗  
食道癌:包含基于铂的药物和基于氟化嘧啶的药物的组合化疗(但不包含基于紫杉烷的药物)作为初始化疗

小细胞肺癌:包含基于铂的药物的组合化疗作为初始化疗

(4) 具有能够实施活组织检查的肿瘤病变并且同意试验药施用前后的肿瘤活组织检查的患者(在因安全性上的顾虑而未能进行施用前的活组织检查的情况下,容许提出保管肿瘤检体)

(5) 预计存活12周以上的患者

(6) ECOG-PS 0-1的患者

(7) 在获得同意时间点为20岁以上的日本患者

(8) 由针对癌的预防治疗导致的不良事件(脱发和级别2的周围神经病变除外)恢复到级别0至1(直到肾/骨髓/肝/胰腺功能满足选择标准为止)的患者

(9) 从预防治疗结束到C1D1(第1周期第1天)为止经过了以下期间的患者

- a) 非细胞毒性抗癌药物:4周(或半衰期较短的5周)以上
- b) 细胞毒性抗癌药物和放射疗法:3周以上
- c) 利用抗体制剂的抗癌药物进行的治疗:4周以上
- d) 研究新药或研究中的医疗设备:4周以上
- e) 输血、血小板输血或G-CSF制剂:2周以上
- f) 活疫苗或减毒疫苗:4周以上

(10) 具有适当的肾功能的患者:血清肌酐 $\leq 1.5 \times$ 正常值上限(ULN)(在 $>1.5 \times$ ULN的情况下,只要为通过Cockcroft-Gault法所获得的肌酐清除率 $\geq 40\text{mL}/\text{min}$ 便视为合适)

(11) 具有适当的骨髓功能的患者:

- a) 中性白细胞计数 $\geq 2,000/\text{mm}^3$
- b) 血小板计数 $\geq 100,000/\text{mm}^3$
- c) 血红蛋白 $\geq 8.5\text{g}/\text{dL}$

(12) 具有适当的肝功能的患者:

- a) 作为抗凝能力,国际标准化比率(INR) $\leq 1.5$
- b) 总胆红素 $\leq 1.5 \times$ ULN(在Gilbert综合征的情况下, $\leq 3.0 \times$ ULN)
- c) 碱性磷酸酶(ALP)、丙氨酸转氨酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST) $\leq 3 \times$ ULN(在具有肝病变的情况下, $\leq 5 \times$ ULN)

(13) 具有适当的胰腺功能的患者:淀粉酶和脂肪酶 $\leq 1.5 \times$ ULN(在具有胰腺病变的情况下, $\leq 3 \times$ ULN)

(14) 仅2期部分:具有RECIST 1.1中可测量病变的患者(在将接受了放射疗法或局部疗法的病变设为可测量病变的情况下,该病变已恶化)

(15) 能够同意文件且遵守临床试验方案的患者

[0136] 将符合以下标准中任一个的患者排除在本研究之外。

排除标准

(1) 符合以下心脏疾病的任一个的患者

在纽约心脏协会(NYHA)分类中为级别II以上的心力衰竭

不稳定的缺血性心脏病(C1D1前6个月以内的心肌梗塞、每周需要2次以上硝基血管扩张剂的心绞痛)

QTcF $>480\text{ms}$ 的QT间隔延长

(2) 有因脂质体制剂导致过敏反应的过往的患者

(3) 在C1D1的21天以内接受过大手术的患者

(4) 具有艾日布林或纳武单抗的施用经历的患者

(5) 因抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗PD-L2抗体、抗CD137抗体、抗CTLA-4抗体、或以T细胞共同刺激或检查点作为靶的其他抗体和药剂、或癌症疫苗,而表达了级别3以上的免疫相关不良事件或中止了治疗的患者

(6) 已判明对试验药或添加物的成分、或抗体制剂无耐受性的患者  
(7) 已判明为人免疫缺陷病毒 (HIV) 阳性或获得性免疫缺陷综合征 (AIDS) 的患者  
(8) 活动性的B型或C型病毒性肝炎 (B型肝炎病毒表面 [HBs] 抗原阳性、在HBs抗原阴性的情况下为HBs抗体阳性或HBc抗体阳性且HBV-DNA阳性、或HCV-RNA阳性) 的患者  
(9) 在C1D1的14天以内需要全身治疗的活动性传染病患者  
(10) 脑膜癌病的患者  
(11) 具有脑或硬膜下转移或浸润的患者。其中,在C1D1的4周前局部治疗已结束且已中止施用皮质类固醇的患者除外。在C1D1前4周,体征 (例如放射线检查上) 和症状必须稳定。

(12) 具有肺淋巴管炎以及要求积极治疗 (包含吸氧) 的呼吸衰竭的患者  
(13) 活动性或已知的自身免疫性疾病、或有该嫌疑的患者。其中,以下除外:  
寻常性白癜风、I型糖尿病、已恢复的儿童哮喘或遗传性过敏症患者  
有自身免疫性甲状腺疾病的嫌疑的患者中当前的甲状腺功能正常,或对于所残存的甲状腺功能减退症,仅通过激素补充疗法便能够将甲状腺功能维持正常的情况

(14) 具有在临床或图像上诊断出的间质性肺疾病或肺纤维化症、或有该过往的患者 (将确认纤维化稳定且无复发顾虑的放射性肺炎视为合适)

(15) 具有需要施用免疫抑制药物的器官移植经历的患者

(16) 需要在C1D1的14天以内进行皮质类固醇 (相当于超过泼尼松龙10mg/天) 或其他免疫抑制药物的全身施用的患者。使用了吸入或局部施用的皮质类固醇 (在内吸收较少的情况下) 的患者在无活动性的自身免疫性疾病的情况下可登记。

(17) 仅2期部分:在C1D1的24个月以内具有活动性的恶性肿瘤的患者 (原发病、已得到完全治疗的非浸润性黑色素瘤、皮肤的基底细胞癌/鳞状细胞癌、非浸润性子宫颈癌/膀胱癌和早期胃癌/结直肠癌除外)

(18) 具有由研究者或助理研究者判断为对受试者的安全性或试验的评价产生影响的在临床上有意义的疾病/状态 (例如心脏、呼吸器官、消化器官、肾脏的疾病) 的患者

(19) 在女性的情况下,在筛选时或基线时处于哺乳中、或已怀孕的患者 (在人体绒毛膜促性腺激素 [hCG] 或人体绒毛膜促性腺激素β亚单位 [β-hCG] 检查中被确认为阳性的患者)。即使在筛选时是阴性,在C1D1的72小时以内未实施的情况下,也要再次实施检查。

(20) 在具有生育能力的男性和可能怀孕的女性的情况下,本人和配偶不同意在研究期间和试验药施用结束后5个月 (在男性受试者的情况下为7个月) 之前使用医学上适当的避孕方法<sup>注)</sup> 的患者

注) 通过以下中的两种进行的双重避孕:使用输精管切除、输卵管结扎、避孕套\*、避孕海绵\*\*、避孕泡沫\*\*、避孕胶冻\*\*、避孕子宫帽\*、节育环\*,或从本试验药施用开始的28日以上之前开始使用口服避孕药\* (在日本,有无医药品和医疗设备的许可或认证[\*:有,\*\*:无])

[0137] 甲磺酸艾日布林脂质体配制品和纳武单抗的施用在因疾病进展、表现无耐受性副作用、受试者请求中止、撤回同意或申办方导致研究中止之前继续。

[0138] 1b期部分的中期结果

病例1

肝内胆管癌一例(计划2,甲磺酸艾日布林脂质体制剂的剂量为 $1.1\text{mg}/\text{m}^2$ )

对于在治疗前接受吉西他滨与顺铂的组合疗法作为初始疗法、S-1与瑞米司他的组合疗法作为二次疗法、以及试验药(详情不明)作为三次疗法的患者,在计划2中以每两周一次,施用 $1.1\text{mg}/\text{m}^2$ 甲磺酸艾日布林脂质体制剂和240mg纳武单抗。施用后,在第6/12/18/24/30/36周的时间点,由基线所得的靶病变的直径和分别缩小10.3%、14.7%、23.5%、40.8%、46.2%、51.4%,而判断为部分缓解。

[0139] 病例2

胸腺癌一例(计划1,甲磺酸艾日布林脂质体制剂的剂量为 $1.7\text{mg}/\text{m}^2$ )

对于在治疗前接受卡铂与紫杉醇的组合疗法作为初始疗法、S-1作为二次疗法、吉西他滨作为三次疗法、试验药(未知药物与抗PD-L1抗体的组合)作为四次疗法、以及试验药(详情不明)作为五次疗法的患者,在计划1中以每三周一次,施用 $1.7\text{mg}/\text{m}^2$ 甲磺酸艾日布林脂质体制剂和360mg纳武单抗。施用后,在第6/12/18周的时间点,由基线所得的靶病变的直径和分别缩小17.8%、100%、100%,而判断为部分缓解。

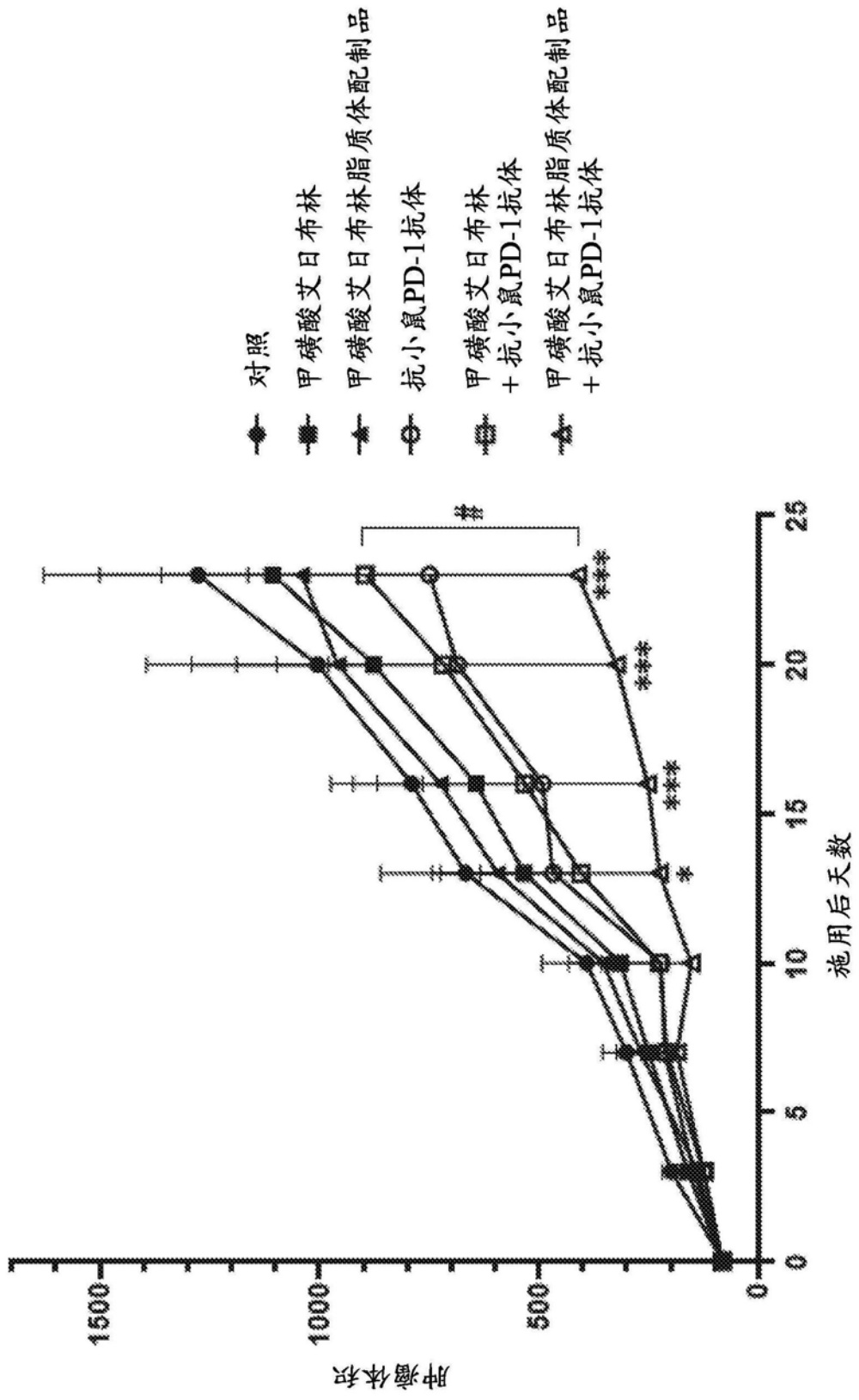


图1

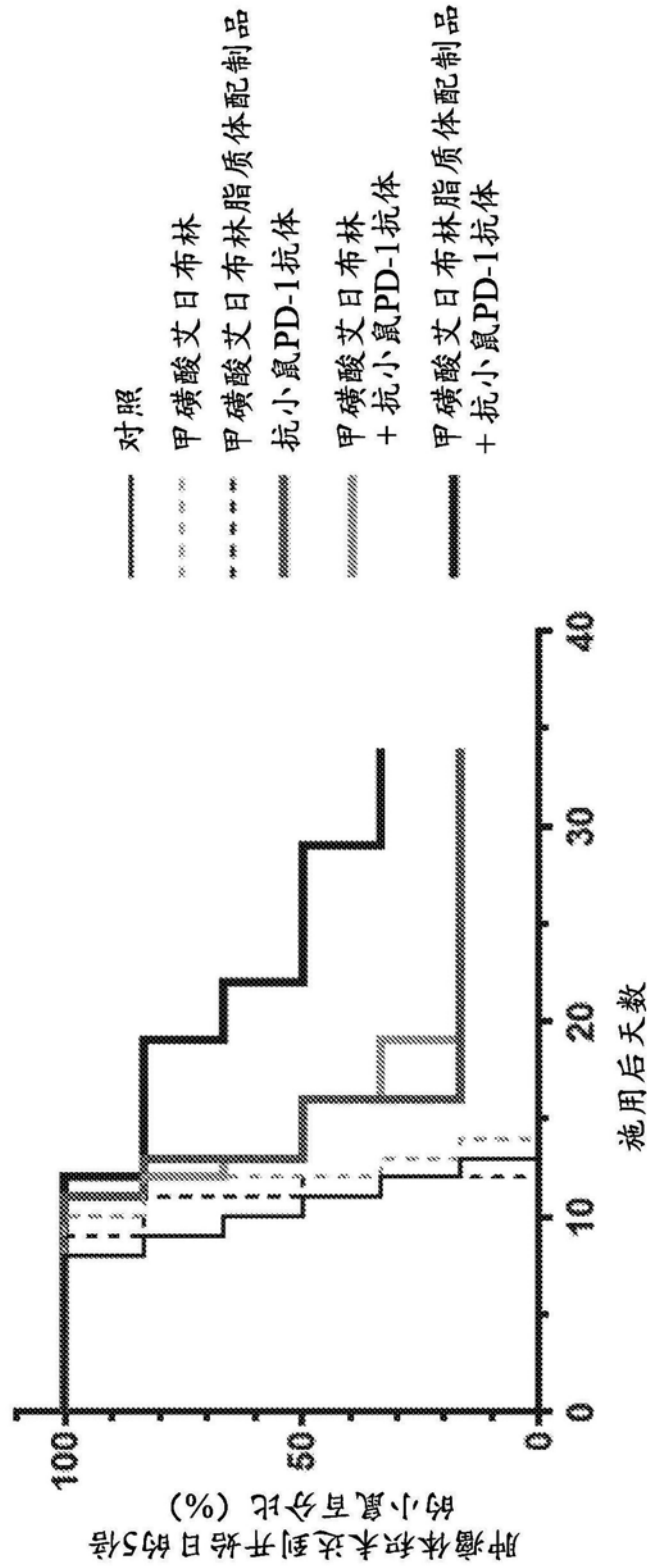


图2

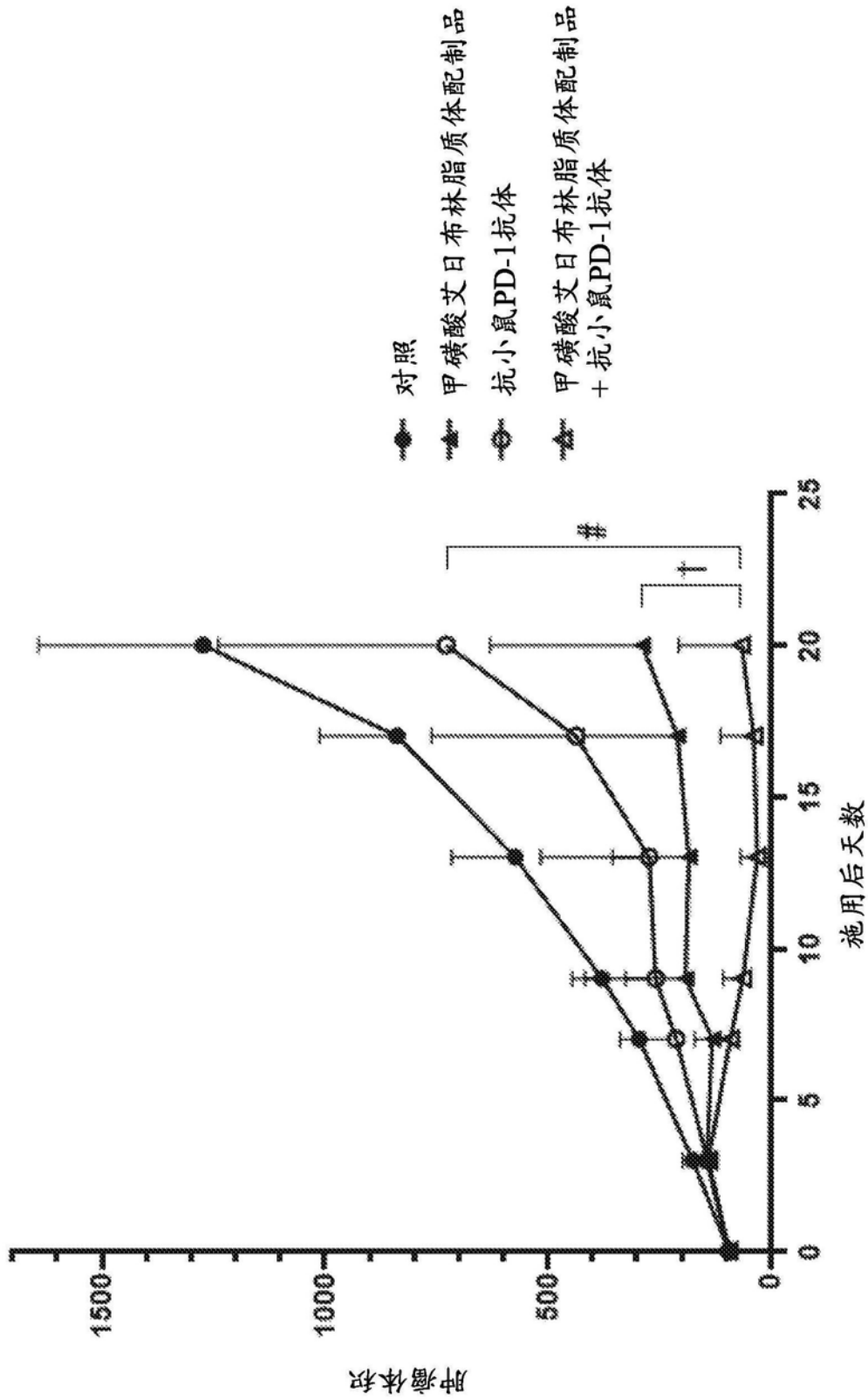


图3

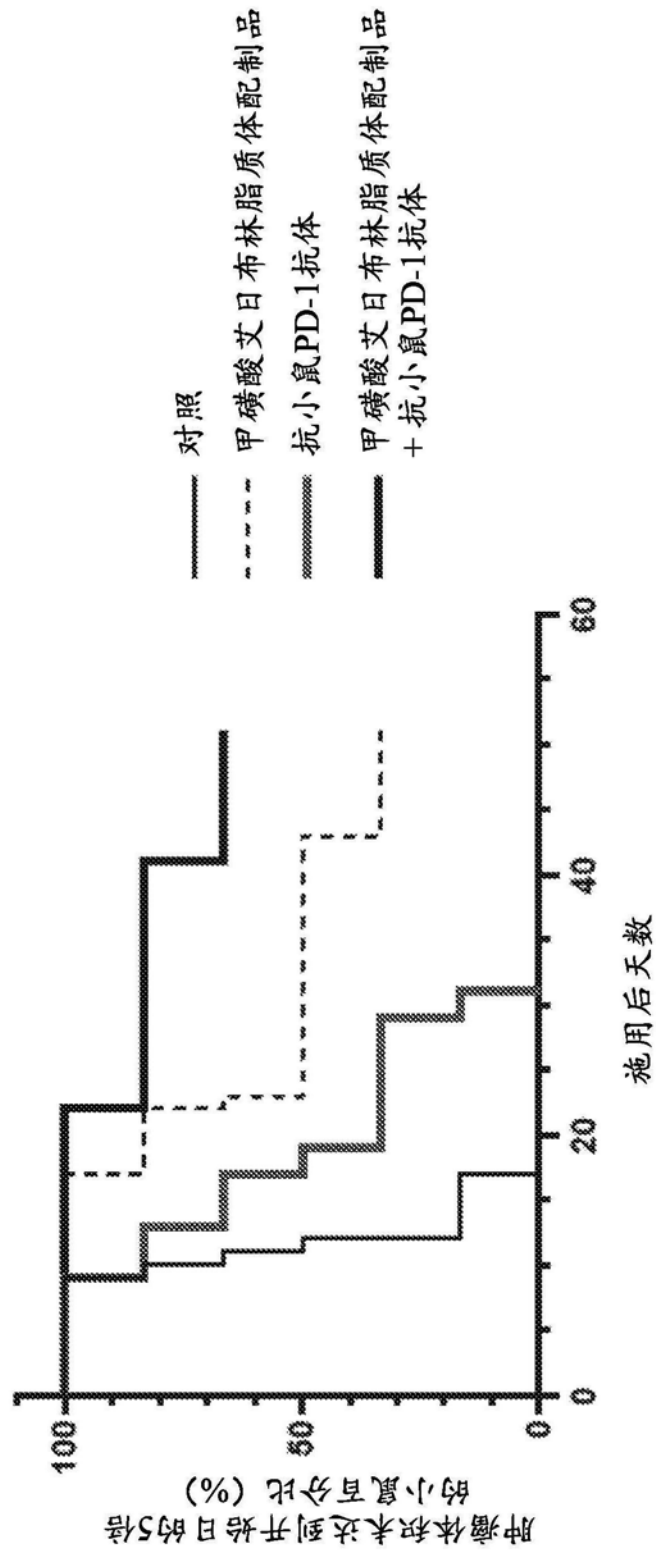


图4