

(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2019-516693

(P2019-516693A)

(43) 公表日 令和1年6月20日(2019.6.20)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4745 (2006.01)	A 6 1 K 31/4745	4 C 0 7 6
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	4 C 0 8 4
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 C 2 0 6
A 6 1 K 33/24 (2019.01)	A 6 1 K 33/24	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 65 頁) 最終頁に続く		

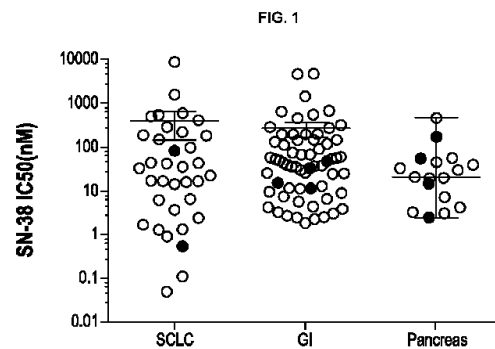
(21) 出願番号	特願2018-559186 (P2018-559186)	(71) 出願人	510186018
(86) (22) 出願日	平成29年5月17日 (2017.5.17)		イブセン バイオファーム リミティド
(85) 翻訳文提出日	平成30年12月28日 (2018.12.28)		イギリス国, レクサム エルエル13 9
(86) 国際出願番号	PCT/IB2017/000681		ユーエフ, レクサム インダストリアル
(87) 国際公開番号	W02017/199093		エステイト, アッシュ ロード
(87) 国際公開日	平成29年11月23日 (2017.11.23)	(74) 代理人	100078282
(31) 優先権主張番号	62/415, 821		弁理士 山本 秀策
(32) 優先日	平成28年11月1日 (2016.11.1)	(74) 代理人	100113413
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 森下 夏樹
(31) 優先権主張番号	62/345, 178	(74) 代理人	100181674
(32) 優先日	平成28年6月3日 (2016.6.3)		弁理士 飯田 貴敏
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100181641
(31) 優先権主張番号	62/370, 449		弁理士 石川 大輔
(32) 優先日	平成28年8月3日 (2016.8.3)	(74) 代理人	230113332
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁護士 山本 健策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 小細胞肺がんの治療に使用するためのナノリポソームイリノテカン

(57) 【要約】

小細胞肺がん (SCLC) の治療のための新規の療法は、2週毎に1回投与されるリポソームイリノテカンからなる抗新生物療法の投与を含み、任意選択で、イリノテカンリポソームの投与の前に患者へのコルチコステロイドおよび制吐剤の投与などのその他の非抗新生物剤の患者への投与を含む。一局面では、小細胞肺がん (SCLC) のための第一選択の白金ベースの療法にある間またはその後の疾患進行後にSCLCを有すると診断されたヒト患者を治療する方法が提供され、この方法は、2週毎に1回、上記ヒト患者に抗新生物療法を投与することを含み、上記抗新生物療法が、 90 mg/m^2 (遊離塩基) の用量のMM-398リポソームイリノテカンからなる。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

小細胞肺癌（SCLC）のための第一選択の白金ベースの療法にある間またはその後の疾患進行後にSCLCを有すると診断されたヒト患者を治療する方法であって、2週毎に1回、前記ヒト患者に抗新生物療法を投与することを含み、前記抗新生物療法が、 90 mg/m^2 （遊離塩基）の用量のMM-398リボソームイリノテカンからなる、方法。

【請求項 2】

前記白金ベースの療法が、SCLCを有すると診断された前記ヒト患者を治療するためのシスプラチンまたはカルボプラチンの、以前の中止された投与を含む、請求項1に記載の方法。

10

【請求項 3】

前記ヒト患者が、前記MM-398リボソームイリノテカンの前記投与の前に、造血増殖因子の使用を伴わずに $1,500$ 細胞/マイクロリットルより多い血液ANCを有する、請求項1に記載の方法。

【請求項 4】

前記ヒト患者が、前記MM-398リボソームイリノテカンの前記投与の前に $100,000$ 細胞/マイクロリットルより多い血液血小板数を有する、請求項1から3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記ヒト患者が、前記MM-398リボソームイリノテカンの前記投与の前に 9 g/dL より多い血液ヘモグロビンを有する、請求項1から3のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 6】

前記ヒト患者が、前記MM-398リボソームイリノテカンの前記投与の前に、 $1.5 \times \text{ULN}$ 未満のまたは $1.5 \times \text{ULN}$ に等しい血清クレアチニンおよび 40 mL/分 より大きいまたは 40 mL/分 に等しいクレアチンクリアランスを有する、請求項1から3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記ヒト患者が、前記MM-398リボソームイリノテカンの投与の前にトポイソメラーゼⅠ阻害剤を与えられていない、請求項1から7のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記ヒト患者が、前記MM-398リボソームイリノテカンの投与の前に1つより多くの白金ベースの療法を与えられていない、請求項1から8のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 9】

前記抗新生物療法が、

(a) 分散物 1 mL あたり 4.3 mg のイリノテカン遊離塩基を含有するMM-398リボソームイリノテカンの分散物を5%のデキストロース注射液(D5W)または0.9%の塩化ナトリウム注射液と合わせて、 500 mL の最終体積および 90 mg/m^2 （遊離塩基）の前記MM-398リボソームイリノテカン（ $\pm 5\%$ ）を有する薬学的に許容される注射用組成物を得ることによって、前記注射用組成物を調製するステップ、ならびに

(b) 前記MM-398イリノテカンリボソームを含有するステップ(a)の前記注射用組成物を90分の注入で前記患者に投与するステップを含む、請求項1から9のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 10】

前記抗新生物療法の各投与の前に前記ヒト患者にデキサメタゾンおよび5-HT₃遮断薬を投与すること、および任意選択で前記ヒト患者に制吐剤をさらに投与することをさらに含む、請求項1から9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

UTG1A1*28対立遺伝子についてホモ接合でなく、かつ小細胞肺癌（SCLC）のための第一選択の白金ベースの療法にある間またはその後の疾患進行後にSCLCを有すると診断されたヒト患者を治療する方法であって、6週間のサイクルにおいて2週毎

50

に1回、前記ヒト患者に抗新生物療法を投与することを含み、前記抗新生物療法が、 90 mg/m^2 （遊離塩基）の用量のMM-398リボソームイリノテカンからなる、方法。

【請求項12】

前記白金ベースの療法が、SCLCを有すると診断された前記ヒト患者を治療するためのシスプラチンまたはカルボプラチンの、以前の中止された投与を含む、請求項11に記載の方法。

【請求項13】

前記ヒト患者が、前記MM-398リボソームイリノテカンの前記投与の前に、以下：

（a）造血増殖因子の使用を伴わずに $1,500$ 細胞/マイクロリットルより多い血液ANC、

（b） $100,000$ 細胞/マイクロリットルより多い血液血小板数、

（c） 9 g/dL より多い血液ヘモグロビン、および

（d） $1.5\times\text{ULN}$ 未満のまたは $1.5\times\text{ULN}$ に等しい血清クレアチニンおよび 40 mL/分 より大きいまたは 40 mL/分 に等しいクレアチンクリアランス

のうちの1つまたは複数を有する、請求項12に記載の方法。

【請求項14】

前記ヒト患者が、前記MM-398リボソームイリノテカンの投与の前にトポイソメラーゼI阻害剤を与えられておらず、かつ前記ヒト患者が、前記MM-398リボソームイリノテカンの投与の前に1つより多くの白金ベースの療法を与えられていない、請求項13に記載の方法。

【請求項15】

少なくとも3回の6週間のサイクルの間、前記抗新生物療法を投与することを含む、請求項13に記載の方法。

【請求項16】

前記抗新生物療法が、

（a）分散物 1 mL あたり 4.3 mg のイリノテカン遊離塩基を含有するMM-398リボソームイリノテカンの分散物を5%のデキストロース注射液（D5W）または0.9%の塩化ナトリウム注射液と合わせて、 500 mL の最終体積および 90 mg/m^2 （遊離塩基）の前記MM-398リボソームイリノテカン（ $\pm 5\%$ ）を有する薬学的に許容される注射用組成物を得ることによって、前記注射用組成物を調製するステップ、ならびに

（b）前記MM-398イリノテカンリボソームを含有するステップ（a）の前記注射用組成物を90分の注入で前記患者に投与するステップ

を含む、請求項11に記載の方法。

【請求項17】

前記抗新生物療法の各投与の前に前記ヒト患者にデキサメタゾンおよび5-HT₃遮断薬を投与すること、および任意選択で前記ヒト患者に制吐剤をさらに投与することをさらに含む、請求項16に記載の方法。

【請求項18】

シスプラチンまたはカルボプラチンからなる群より選択される小細胞肺癌（SCLC）のための第一選択の白金ベースの療法にある間またはその後の疾患進行後にSCLCを有すると診断されたヒト患者を治療する方法であって、合計で少なくとも3回の6週間のサイクルにわたって2週毎に1回、前記ヒト患者に抗新生物療法を投与することを含み、前記抗新生物療法が、 90 mg/m^2 （遊離塩基）の用量のMM-398リボソームイリノテカンからなり、

前記ヒト患者が、UTG1A1*28対立遺伝子についてホモ接合でなく、かつMM-398リボソームイリノテカンの各抗新生物療法の前記投与の前に、以下：

（a）造血増殖因子の使用を伴わずに $1,500$ 細胞/マイクロリットルより多い血液ANC、

（b） $100,000$ 細胞/マイクロリットルより多い血液血小板数、

（c） 9 g/dL より多い血液ヘモグロビン、および

10

20

30

40

50

(d) 1.5 x ULN未満のまたは1.5 x ULNに等しい血清クレアチニンおよび40 mL / 分より大きいまたは40 mL / 分に等しいクレアチンクリアランスを有する、方法。

【請求項19】

(a) 前記ヒト患者が、前記MM - 398リボソームイリノテカンの投与の前にトポイソメラーゼI阻害剤を与えられておらず、かつ前記MM - 398リボソームイリノテカンの投与の前に1つより多くの白金ベースの療法を与えられておらず、かつ

(b) 前記抗新生物療法の各投与の前に前記ヒト患者にデキサメタゾンおよび5 - HT3遮断薬を投与すること、および任意選択で前記ヒト患者に制吐剤をさらに投与することをさらに含む、

10

請求項18に記載の方法。

【請求項20】

前記抗新生物療法が、

(a) 分散物1 mLあたり4.3 mgのイリノテカン遊離塩基を含有するMM - 398リボソームイリノテカンの分散物を5%のデキストロス注射液(D5W)または0.9%の塩化ナトリウム注射液と合わせて、500 mLの最終体積および90 mg / m² (遊離塩基)の前記MM - 398リボソームイリノテカン(±5%)を有する薬学的に許容される注射用組成物を得ることによって、前記注射用組成物を調製するステップ、ならびに

(b) 前記MM - 398イリノテカンリボソームを含有するステップ(a)の前記注射用組成物を90分の注入で前記患者に投与するステップを含む、請求項19に記載の方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

この出願は、米国仮出願第62 / 337, 961号(2016年5月18日出願)、米国仮出願第62 / 345, 178号(2016年6月3日出願)、米国仮出願第62 / 362, 735号(2016年7月15日出願)、米国仮出願第62 / 370, 449号(2016年8月3日出願)、米国仮出願第62 / 394, 870号(2016年9月15日出願)、米国仮出願第62 / 414, 050号(2016年10月28日出願)、米国仮出願第62 / 415, 821号(2016年11月1日出願)、米国仮出願第62 / 422, 807号(2016年11月16日出願)、米国仮出願第62 / 433, 925号(2016年12月14日出願)、米国仮出願第62 / 455, 823号(2017年2月7日出願)、および米国仮出願第62 / 474, 661号(2017年3月22日出願)(これらの各々は、それらの全体が参考として本明細書に援用される)の優先権の利益を主張する。

30

【0002】

本発明は、白金ベースの療法での治療後に小細胞肺がん(SCLC)の疾患進行を伴う患者などのSCLCを有すると診断された患者の治療に関する。

【背景技術】

40

【0003】

小細胞肺がん(SCLC)は、他の身体部位にも生じ得るが最も一般には肺内に生じる高度に悪性のがんである。SCLCは、通常、中心に位置する気管気管支の気道より生じて縦隔に侵入する、迅速に進行する大きな病変となる。典型的に、患者は、咳もしくは呼吸困難、喘鳴、および/または胸部の疼痛を呈する。患者の3分の1までで体重減少、疲労、および食欲不振が起こる。診断時において、SCLC患者の3分の2は、1つまたは複数の臨床的に検出可能な遠隔転移を有する。

SCLCの初回(第一選択(first line))の治療は、エトポシドまたはイリノテカンと組み合わせた4~6治療サイクルのシスプラチンまたはカルボプラチンなどの白金ベースの療法の投与を含むことがある。(Owonioko, TKら、J Th

50

orac Oncol. 2012年5月; 7巻(5号): 866~72頁)によれば、SCLCの疾患進行(第一選択の療法後)に対する現行のその後(第二選択(second line))の療法は、約7.7ヶ月(感受性患者)および5.4ヶ月(無反応性患者)の全生存を提供すると報告されている。一つの第二選択の療法はトポテカンの投与(例えば、ハイカムチン、塩酸トポテカンの注射)であり、これはある特定のレジメンにおいて7.8ヶ月(感受性患者で9.9ヶ月、無反応性患者で5.7ヶ月)の全生存を提供すると報告されている(Owonikoko, TKら、J Thorac Oncol.

2012年5月; 7巻(5号): 866~72頁)。例えば、3週間の治療サイクルにおける1~5日目に1回投与される 1.5 mg/m^2 のトポテカンによる第二選択のSCLCの治療は、約7~24%の全奏効率、約3.1~3.7ヶ月の無増悪生存(PFS)、および5.0~8.9ヶ月の全生存(OS)を提供した(28~88%のグレード3またはそれより高いグレードの好中球減少症率および約5%未満のグレード3またはそれより高いグレードの下痢を伴った)(PMID 16481389、17135646、17513814、9164222、10080612、25385727)。別の報告されたSCLCの第二選択の療法は、3週毎に1回の 300 mg/m^2 の非リボソームのイリノテカンの投与であり、これは0~33%の全奏効率、1.7~2.8ヶ月のPFS、および4.6~6.9ヶ月のOSの組み合わせを提供する(21~23%のグレード3またはそれより高いグレードの好中球減少症率および約0~13%未満のグレード3またはそれより高いグレードの下痢を伴う)(PMID 19100647、1321891)

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0004】

【非特許文献1】Owonikoko, TKら、J Thorac Oncol. (2012年5月) 7巻(5号): 866~72頁

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

イリノテカンはSCLCの治療における活性剤であるが(例えば、NCCNおよびESMOのガイドラインに挙げられている)、米国またはEUにおいて承認されていない。さらには、それは第一選択のSCLCにおいて白金と組み合わせた第III相承認申請試験に失敗した(PMID: 16648503)。患者の転帰の有意な改善に成功した標準化治療はこれまでに存在しない。したがって、この疾患に対する新規治療の研究が差し迫って必要とされている。

【0006】

本開示は、治療有効量のリボソームイリノテカンを投与することによる、白金ベースの療法に引き続く疾患進行後の小細胞肺癌を有する患者を治療する方法を提供する。具体的には、白金ベースの療法に引き続く疾患進行後のSCLCを有すると診断された患者に2週毎に1回、MM-398(ONIVYDE)などのリボソームイリノテカンを投与することができる。一部の実施形態では、リボソームイリノテカンは、限局期(limited stage)または進展期(extensive stage)のSCLCの治療のための第一選択の白金ベースの化学療法(カルボプラチンまたはシスプラチン)、免疫療法、および/または白金ベースの化学療法を含む放射線化学療法にある間またはその後SCLCの疾患進行を有すると診断された患者に投与され得る。

【0007】

小細胞肺癌(SCLC)のための白金ベースの療法に引き続く疾患進行後のSCLCを有すると診断されたヒト患者は、イリノテカンリボソーム中にカプセル化された単回用量の 90 mg/m^2 のイリノテカン(遊離塩基)からなる抗新生物療法により2週毎に1回治療され得る。別の実施形態では、UGT1A1*28対立遺伝子についてホモ接合であることが既知であり、かつ小細胞肺癌(SCLC)のための白金ベースの療法に引き

10

20

30

40

50

続く疾患進行後のSCLCを有すると診断されたヒト患者は、2週毎に1回投与される、リポソーム中にカプセル化された減少させた単回用量（例えば、 $50 \sim 70 \text{ mg/m}^2$ ； 50 mg/m^2 または 70 mg/m^2 など）のイリノテカン（遊離塩基）からなる抗新生物療法により治療され得る。別の実施形態では、小細胞肺がん（SCLC）を有すると診断された後にリポソームイリノテカンを与えられている間またはその後に、およびSCLCのための白金ベースの療法に引き続く疾患進行後にグレード3+の有害事象を以前に経験したヒト患者は、2週毎に1回投与される、リポソーム中にカプセル化された減少させた単回用量（例えば、 $50 \sim 70 \text{ mg/m}^2$ ； 50 mg/m^2 または 70 mg/m^2 など）のイリノテカン（遊離塩基）からなる抗新生物療法により治療され得る。

【0008】

リポソームイリノテカンは、リポソームイリノテカンなどの約100nmの直径を有する送達形態でイリノテカンを含む、イリノテカンの薬学的に許容されるリポソーム製剤であり得る（実施例1）。様々な好適なリポソームイリノテカン調製物を本明細書中に開示するようにして製造することができる（実施例8）。好ましくは、リポソームイリノテカンは、製品MM-398（ONIVYDE（登録商標））である（実施例9）。本開示中でMM-398はMM-398リポソームイリノテカンと交換可能に使用される。

【図面の簡単な説明】

【0009】

【図1】図1は、SangerデータベースからのSN-38に対する薬物感受性データをSCLC、胃腸、および膵臓がんの細胞株についてプロットしたものを示すグラフである（実施例2）。

【0010】

【図2】図2Aおよび図2Bは、様々なSN-38の濃度において88時間にわたってIncucyte機器上で得たDMS114およびNCI-H1048 SCLC細胞株の速度論的な増殖曲線である。

【0011】

【図3】図3は、SCLCのDMS114異種移植モデルにおけるMM-398の抗腫瘍活性を示すグラフである。23日目を開始して4週間にわたって毎週与える10または20mg/kgの塩酸イリノテカン三水合物にてIVでMM-398を投与し、食塩水対照（黒丸）と比較した。

【0012】

【図4】図4は、NAPOLI-1のMM-398+5FU/LVアームにおける閾値を上回る非カプセル化SN-38（uSN38）の時間の四分位数による全生存のカプランマイヤープロットである。Q1～Q4は、閾値を上回るuSN38の時間の四分位数を表す。Q1は最短の時間を表し、Q4は最長の時間を表す。

【0013】

【図5】図5は、NAPOLI-1のMM-398+5FU/LVアームについての最良奏効（best response）とuSN38>0.03ng/mLの継続時間との関連性を示すグラフである。

【0014】

【図6A】図6Aは、MM-398で治療した患者における非カプセル化SN-38のCmaxとグレード3の好中球減少症との関連性を示すグラフである。

【0015】

【図6B】図6Bは、MM-398で治療した患者における総イリノテカンのCmaxとグレード3の下痢との関連性を示すグラフである。

【0016】

【図7A】図7Aは、カルボキシルエステラーゼ（CES）の活性を示すグラフであり、腫瘍のSN-38レベルの増加は、SCLCマウス異種移植モデルにおける投与の24時間後の腫瘍CPT-11による評価で、腫瘍沈積の増加と関連していた。

【0017】

10

20

30

40

50

【図 7 B】図 7 B は、カルボキシルエステラーゼ (C E S) の活性を示すグラフであり、S C L C の P D X 腫瘍は、イリノテカンが活性である他の適応症と同等に C E S 活性を有する。

【 0 0 1 8 】

【図 7 C】図 7 C は、細胞の感受性を示すグラフであり、N a l - I R I の腫瘍沈積は、H 1 0 4 8 S C L C 細胞における S N - 3 8 感受性の範囲と合致している。

【 0 0 1 9 】

【図 7 D】図 7 D は、細胞の感受性を示すグラフであり、T o p o 1 阻害剤の細胞毒性は曝露と共に増加する。

【 0 0 2 0 】

【図 7 E】図 7 E は、トポテカン投与は毒性によって著しく制限され、したがって O n i v y d e 媒介性の長期の S N - 3 8 曝露と比べて t o p o 1 の持続した阻害は制限されることを示すチャートである。

【 0 0 2 1 】

【図 8 A】図 8 A は、S C L C の D M S - 5 3 異種移植モデルにおける M M - 3 9 8 の抗腫瘍活性を示す。

【 0 0 2 2 】

【図 8 B】図 8 B は、S C L C の H C 1 - H 1 0 4 8 異種移植モデルにおける M M - 3 9 8 の抗腫瘍活性を示す。

【 0 0 2 3 】

【図 8 C】図 8 C は、接種後の日において対照、O n i v y d e (3 0 または 5 0 m g / k g の塩)、イリノテカン (2 5 m g / k g)、またはトポテカン (4 m g / k g) で治療された S C L C の H 8 4 1 ラット同所異種移植モデルにおけるラットの生存パーセントを示す。

【 0 0 2 4 】

【図 9 A】図 9 A および図 9 B は、M M - 3 9 8 および非リボソームのイリノテカンで治療された S C L C 異種移植モデルにおける腫瘍代謝物レベルを示すグラフである。注射の 2 4 時間後、腫瘍中の (図 9 A) C P T - 1 1 および (図 9 B) 活性代謝物 S N - 3 8 は、3 0 m g / k g (塩) の非リボソームのイリノテカンと比べて 1 6 m g / k g (塩) の M M - 3 9 8 で治療されたマウスについて有意に高かった。

【 0 0 2 5 】

【図 9 B】図 9 A および図 9 B は、M M - 3 9 8 および非リボソームのイリノテカンで治療された S C L C 異種移植モデルにおける腫瘍代謝物レベルを示すグラフである。注射の 2 4 時間後、腫瘍中の (図 9 A) C P T - 1 1 および (図 9 B) 活性代謝物 S N - 3 8 は、3 0 m g / k g (塩) の非リボソームのイリノテカンと比べて 1 6 m g / k g (塩) の M M - 3 9 8 で治療されたマウスについて有意に高かった。

【 0 0 2 5 】

【図 1 0】図 1 0 A および図 1 0 B は、治療ナীব S C L C 異種移植モデルにおける全ての比較用治療アームに対して N a l - I R I が優れていることを示すグラフであり、図 1 0 A は、治療ナীব S C L C モデル N C 1 - H 1 0 4 8 を示すグラフであり (N a l - I R I 1 6 m g / k g B S A あたりの臨床的に同等の用量 = 1 x 約 9 0 m g / m² の M M - 3 9 8 ; トポテカン 0 . 8 3 m g / k g / 週、D 1 ~ 2、2 週毎 B S A あたりの臨床的に同等の用量 = 1 x 約 1 . 5 m g / m² のトポテカン、3 週毎、D 1 ~ 5)、図 1 0 B は完全奏効の数を示す (N a l - I R I)。N C I - H 1 0 4 8 は化学的感受性モデルである (S C L C の胸水転移より確立)。全ての n a l - I R I 治療動物は 2 ~ 3 用量後に完全奏効 (C R) を有したが、用量応答は早い時点で観察される。I R I 治療動物は、治療に最初に応答した後に進行するが、n a l - I R I 治療動物は今まで C R のままである。

【 0 0 2 6 】

【図 1 1 A】図 1 1 A および図 1 1 B は、カルボプラチン + エトポシドでの治療を通じて作製した 2 L の S C L C 異種移植モデルを記載する。図 1 1 C は、治療ナীব S C L C

10

20

30

40

50

モデルNC1-H1048を示すグラフであり(トポテカン 0.83 mg/kg/週、D1~2、2週毎 BSAあたり臨床的に同等の用量 = 1 × 約 1.5 mg/m² のトポテカン、3週毎、D1~5; 1L エトポシド(25 mg/kg) & カルボ(Carbo; 30 mg/kg)はBSAあたり臨床的に同等の用量 = 1 × 約 100 mg/m² のエトポシド D1~3 + AUC6 カルボ D1、4週毎)、11Bは1Lおよび2Lの治療の図式である。1Lのレジメンは、臨床的に妥当な用量(BSA/BWの計算に基づく)でトポテカン治療と類似の抗腫瘍活性を生じさせる。3サイクルの1Lの治療後、さらなる2Lの治療のためにマウスを無作為化した。

【図11B】図11Aおよび図11Bは、カルボプラチン+エトポシドでの治療を通じて作製した2LのSCLC異種移植モデルを記載する。図11Cは、治療ナীবSCLCモデルNC1-H1048を示すグラフであり(トポテカン 0.83 mg/kg/週、D1~2、2週毎 BSAあたり臨床的に同等の用量 = 1 × 約 1.5 mg/m² のトポテカン、3週毎、D1~5; 1L エトポシド(25 mg/kg) & カルボ(Carbo; 30 mg/kg)はBSAあたり臨床的に同等の用量 = 1 × 約 100 mg/m² のエトポシド D1~3 + AUC6 カルボ D1、4週毎)、11Bは1Lおよび2Lの治療の図式である。1Lのレジメンは、臨床的に妥当な用量(BSA/BWの計算に基づく)でトポテカン治療と類似の抗腫瘍活性を生じさせる。3サイクルの1Lの治療後、さらなる2Lの治療のためにマウスを無作為化した。

【0027】

【図12】図12は、白金で治療したSCLC腫瘍においてNaI-IRIは有効なままであり、トポテカンおよびイリノテカンより優れていることを示すグラフである: 2LのSCLCモデル: NC1-H1048。白金で治療したSCLC腫瘍においてNaI-IRIは活性のままであり、完全奏効に向かう傾向があり、IRIでの治療は活性であるが、3回目のサイクルの後に一部の腫瘍は再増殖の傾向があり、トポテカン(2 × 臨床的に妥当な用量)は1~2サイクルの後に活性ではあるが3回目の用量後に迅速に進行するようであり、エトポシド+カルボプラチンは5回目のサイクルまで忍容できない。

【0028】

【図13A】図13Aおよび図13Bは、別のSCLC異種移植モデル(DMS-114)においてもNaI-IRIがトポテカンおよびイリノテカンより優れていることを示すグラフであり、図13AはDMS-114 SCLCマウス異種移植(s.c.)を示すグラフであり、図13BはNaI-IRI(74日目)の腫瘍体積変化を示すチャートである。NaI-IRIは、臨床的に妥当な用量でイリノテカンおよびトポテカンより優れている。SCLC腫瘍は初期にはイリノテカンに応答するが、2~3サイクル後に応答性がより低くなる。

【図13B】図13Aおよび図13Bは、別のSCLC異種移植モデル(DMS-114)においてもNaI-IRIがトポテカンおよびイリノテカンより優れていることを示すグラフであり、図13AはDMS-114 SCLCマウス異種移植(s.c.)を示すグラフであり、図13BはNaI-IRI(74日目)の腫瘍体積変化を示すチャートである。NaI-IRIは、臨床的に妥当な用量でイリノテカンおよびトポテカンより優れている。SCLC腫瘍は初期にはイリノテカンに応答するが、2~3サイクル後に応答性がより低くなる。

【0029】

【図14A】図14A~4Cは、TOP1阻害剤で治療されたSCLC腫瘍がNaI-IRIに対して応答性のままであることを示すグラフである。図14A。DMS-114: 治療ナীব; 図14B。DMS-114: トポテカン治療; 図14C。DMS-114: イリノテカン治療。トポテカンで治療されたDMS-114腫瘍はNaI-IRI(16 mg/kg)に対して応答性であるが、イリノテカン(33 mg/kg)に対しては応答性でない。

【図14B】図14A~4Cは、TOP1阻害剤で治療されたSCLC腫瘍がNaI-IRIに対して応答性のままであることを示すグラフである。図14A。DMS-114:

治療ナীব; 図 1 4 B。DMS - 1 1 4 : トポテカン治療; 図 1 4 C。DMS - 1 1 4 : イリノテカン治療。トポテカンで治療された DMS 1 1 4 腫瘍は nal - IRI (1 6 mg / kg) に対して応答性であるが、イリノテカン (3 3 mg / kg) に対しては応答性でない。

【図 1 4 C】図 1 4 A ~ 4 C は、TOP 1 阻害剤で治療された SCLC 腫瘍が nal - IRI に対して応答性のままであることを示すグラフである。図 1 4 A。DMS - 1 1 4 : 治療ナীব; 図 1 4 B。DMS - 1 1 4 : トポテカン治療; 図 1 4 C。DMS - 1 1 4 : イリノテカン治療。トポテカンで治療された DMS 1 1 4 腫瘍は nal - IRI (1 6 mg / kg) に対して応答性であるが、イリノテカン (3 3 mg / kg) に対しては応答性でない。

10

【0030】

【図 1 5 - 1】図 1 5 A ~ 1 5 C は、曝露の継続時間が TOP 1 阻害剤の活性にとって極めて重要である可能性を示すグラフである。図 1 5 A は DMS - 1 1 4 SCLC マウス異種移植 (s . c .) であり、図 1 5 B は仮定される腫瘍曝露であり、図 1 5 C は NCI - H 1 0 4 8 マウス異種移植である。同一の用量強度において、ボラス (1 日目に与えた) のトポテカンは、細分化したトポテカン (1 日目および 2 日目) と比べて抗腫瘍活性が低い。イリノテカンはプロドラッグ (CPT - 1 1) であり、活性代謝物 SN - 3 8 はトポテカンより長い継続時間を有し得るので、治療閾値を上回る TOP 1 阻害剤の長期の曝露は高い C_{max} よりも有益であることをこれは示し得る。

【図 1 5 - 2】図 1 5 A ~ 1 5 C は、曝露の継続時間が TOP 1 阻害剤の活性にとって極めて重要である可能性を示すグラフである。図 1 5 A は DMS - 1 1 4 SCLC マウス異種移植 (s . c .) であり、図 1 5 B は仮定される腫瘍曝露であり、図 1 5 C は NCI - H 1 0 4 8 マウス異種移植である。同一の用量強度において、ボラス (1 日目に与えた) のトポテカンは、細分化したトポテカン (1 日目および 2 日目) と比べて抗腫瘍活性が低い。イリノテカンはプロドラッグ (CPT - 1 1) であり、活性代謝物 SN - 3 8 はトポテカンより長い継続時間を有し得るので、治療閾値を上回る TOP 1 阻害剤の長期の曝露は高い C_{max} よりも有益であることをこれは示し得る。

20

【0031】

【図 1 6 - 1】図 1 6 A ~ 1 6 D は、NCI - H 1 0 4 8 SCLC マウス異種移植 (s . c .) を示す。図 1 6 A。腫瘍体積; 図 1 6 B。生存; 図 1 6 C。体重変化; 図 1 6 D。9 8 日目における応答。

30

【図 1 6 - 2】図 1 6 A ~ 1 6 D は、NCI - H 1 0 4 8 SCLC マウス異種移植 (s . c .) を示す。図 1 6 A。腫瘍体積; 図 1 6 B。生存; 図 1 6 C。体重変化; 図 1 6 D。9 8 日目における応答。

【図 1 6 - 3】図 1 6 A ~ 1 6 D は、NCI - H 1 0 4 8 SCLC マウス異種移植 (s . c .) を示す。図 1 6 A。腫瘍体積; 図 1 6 B。生存; 図 1 6 C。体重変化; 図 1 6 D。9 8 日目における応答。

【0032】

【図 1 7 - 1】図 1 7 A ~ 7 C は、NDMC - 5 3 SCLC マウス異種移植 (s . c .) を示す。図 1 7 A。腫瘍体積; 図 1 7 B。生存; 図 1 7 C 対照、NaI - IRI (1 6 mg / kg の塩)、またはトポテカン (0 . 8 3 mg / kg / 週、D 1 ~ 2) の接種後 9 8 日目における応答。

40

【図 1 7 - 2】図 1 7 A ~ 7 C は、NDMC - 5 3 SCLC マウス異種移植 (s . c .) を示す。図 1 7 A。腫瘍体積; 図 1 7 B。生存; 図 1 7 C 対照、NaI - IRI (1 6 mg / kg の塩)、またはトポテカン (0 . 8 3 mg / kg / 週、D 1 ~ 2) の接種後 9 8 日目における応答。

【0033】

【図 1 8】図 1 8 A および図 1 8 B は、NaI - IRI が BxPC - 3 マウス異種移植腫瘍においてイリノテカンおよび SN - 3 8 (活性代謝物) の曝露を増加させ、その送達を持続させることを示すグラフである: 図 1 8 A。血漿; 図 1 8 B。腫瘍。

50

【0034】

【図19】図19は、Na1-IRIがSCLCの前臨床モデルにおいて腫瘍にイリノテカンを有効に送達することを示すグラフである。

【0035】

【図20】図20Aおよび図20Bは、TOP1阻害剤で治療されたSCLC腫瘍がna1-IRIに対して応答性のままであることを示すグラフである：図20A。DMS-114：トポテカン治療；図20B。DMS-114：治療ナイーブ。トポテカンで治療されたDMS114腫瘍はna1-IRI(16mg/kg)に対して応答性であるが、イリノテカン(33mg/kg)に対して応答性でない。

【0036】

【図21】図21Aおよび図21Bは、2LのSCLCモデル：NC1-H1048における白金で治療されたSCLC腫瘍においてNa1-IRIは有効なままであり、トポテカンおよびイリノテカンよりも優れていることを示すグラフである。図21Aは腫瘍体積の変化を示し、図21Bは生存のグラフである。

【0037】

【図22-1】図22A~22Dは、MM-398がHT29CRC異種移植モデルにおいて循環および腫瘍循環の改善を有することの前臨床のエビデンスを示すグラフである
- MM-398 40mg/kg：図22A CPT-11血漿(持続した血漿レベル)、図22B。SN-38血漿(中等度に持続した血漿レベル)、図22C CPT-11腫瘍(持続した腫瘍内レベル)、および図22D SN-38腫瘍(SN38への増進された腫瘍内活性化)。

【図22-2】図22A~22Dは、MM-398がHT29CRC異種移植モデルにおいて循環および腫瘍循環の改善を有することの前臨床のエビデンスを示すグラフである
- MM-398 40mg/kg：図22A CPT-11血漿(持続した血漿レベル)、図22B。SN-38血漿(中等度に持続した血漿レベル)、図22C CPT-11腫瘍(持続した腫瘍内レベル)、および図22D SN-38腫瘍(SN38への増進された腫瘍内活性化)。

【0038】

【図23-1】図23A~23Fは、Na1-IRIがイリノテカンおよびトポテカンより強い抗腫瘍活性を有することを示すグラフである。NOD/SCIDマウスは、皮下に(図23A)DMS-53、(図23B)DMS-114、または(図23C)NC1-H1048を有する。SCLC異種移植腫瘍をIVのna1-IRI(16mg/kg；三角)、IVのイリノテカン(33mg/kg；菱形)、IPのトポテカン(0.83mg/kg/週 1~2日目；四角)、またはビヒクル対照(丸)で治療した。DMS-114およびNC1-H1048について全ての群はn=10；DMS-53についてn=4、5、そして対照、トポテカン、およびna1-IRIはそれぞれ5である。皮下に患者由来異種移植片(図23D)LUN-182、(図23E)LUN-081、および(図23F)LUN-164を持つBalb/cヌードマウスをIVのna1-IRI(16mg/kg；三角)、IVのイリノテカン(33mg/kg；菱形)、IPのトポテカン(0.83mg/kg/週 1~2日目；四角)、またはビヒクル対照(丸)で治療した。全てのPDXモデルについて全ての群はn=5である。垂直方向の点線は週毎の投薬の開始を示し、エラーバーは平均の標準誤差を示す。

【図23-2】図23A~23Fは、Na1-IRIがイリノテカンおよびトポテカンより強い抗腫瘍活性を有することを示すグラフである。NOD/SCIDマウスは、皮下に(図23A)DMS-53、(図23B)DMS-114、または(図23C)NC1-H1048を有する。SCLC異種移植腫瘍をIVのna1-IRI(16mg/kg；三角)、IVのイリノテカン(33mg/kg；菱形)、IPのトポテカン(0.83mg/kg/週 1~2日目；四角)、またはビヒクル対照(丸)で治療した。DMS-114およびNC1-H1048について全ての群はn=10；DMS-53についてn=4、5、そして対照、トポテカン、およびna1-IRIはそれぞれ5である。皮下に患

10

20

30

40

50

者由来異種移植片（図23D）LUN-182、（図23E）LUN-081、および（図24F）LUN-164を持つBalb/cヌードマウスをIVのnal-IRI（16mg/kg；三角）、IVのイリノテカン（33mg/kg；菱形）、IPのトポテカン（0.83mg/kg/週 1～2日目；四角）、またはビヒクル対照（丸）で治療した。全てのPDXモデルについて全ての群はn=5である。垂直方向の点線は週毎の投薬の開始を示し、エラーバーは平均の標準誤差を示す。

【図23-3】図23A～23Fは、Nal-IRIがイリノテカンおよびトポテカンより強い抗腫瘍活性を有することを示すグラフである。NOD/SCIDマウスは、皮下に（図23A）DMS-53、（図23B）DMS-114、または（図23C）NCI-H1048を有する。SCLC異種移植腫瘍をIVのnal-IRI（16mg/kg；三角）、IVのイリノテカン（33mg/kg；菱形）、IPのトポテカン（0.83mg/kg/週 1～2日目；四角）、またはビヒクル対照（丸）で治療した。DMS-114およびNCI-H1048について全ての群はn=10；DMS-53についてn=4、5、そして対照、トポテカン、およびnal-IRIはそれぞれ5である。皮下に患者由来異種移植片（図23D）LUN-182、（図23E）LUN-081、および（図24F）LUN-164を持つBalb/cヌードマウスをIVのnal-IRI（16mg/kg；三角）、IVのイリノテカン（33mg/kg；菱形）、IPのトポテカン（0.83mg/kg/週 1～2日目；四角）、またはビヒクル対照（丸）で治療した。全てのPDXモデルについて全ての群はn=5である。垂直方向の点線は週毎の投薬の開始を示し、エラーバーは平均の標準誤差を示す。

【発明を実施するための形態】

【0039】

MM-398は、イリノテカンのリボソームでのカプセル化であり、これはSN-38の持続的な腫瘍曝露を提供し、したがって非リボソームのイリノテカンに優る特定の利点を提供する。膵臓がんを有する患者におけるMM-398の承認されたレジメンは、5-FU/LVと組み合わせたものである。しかしながら、5-FUはSCLCの治療において使用される活性剤ではない。今まで、MM-398でのSCLCを有する患者の治療は開示されていない。出願人は、本明細書中に開示する方法および使用などの、SCLCを有する患者におけるMM-398の単剤療法のある特定の方法および使用を発見した。

【0040】

SCLCを有する患者における使用のためのMM-398のこれらの方法および使用の発見は、本明細書中に記載する前臨床データおよび臨床薬理学解析に部分的に基づくものであった。方法および使用は、効能の増加をより高い用量で予測される毒性の増加と均衡させるように設計されている。本明細書中の前臨床データは、SCLCのモデルにおけるMM-398の活性を説明する。臨床薬理学解析は、増加した用量での毒性の増加を支持し、具体的には90mg/m²の用量の安全性プロファイルをサポートする。最後に、ヒトにおける90mg/m²に相当するマウス用量レベルでの前臨床効能データは、トポテカンよりも優れていることを示す。

【0041】

小細胞肺癌（SCLC）のための白金ベースの療法に引き続く疾患進行後のSCLCを有すると診断されたヒト患者は、リボソーム中にカプセル化された単回用量の治療有効量のイリノテカンからなる抗新生物療法により治療され得る。リボソームイリノテカンは、PEG化リボソームなどのリボソームイリノテカン（実施例1）などの、約100nmの直径を有する送達形態でイリノテカンを含む、イリノテカンの薬学的に許容されるリボソーム製剤であり得る。様々な好適なリボソームイリノテカン調製物を本明細書中に開示するようにして製造することができる（実施例8）。好ましくは、リボソームイリノテカンは製品MM-398（ONIVYDE）である（実施例9）。

【0042】

本明細書中で使用する場合、90mg/m²のイリノテカンは、リボソーム中にカプセル化された遊離塩基（イリノテカン遊離塩基の量に基づく用量）を指し、100mg/m

10

20

30

40

50

² の塩酸イリノテカン無水塩に相当する。塩酸イリノテカン三水和物に基づく用量のイリノテカン遊離塩基に基づく用量への変換は、塩酸イリノテカン三水和物に基づく用量に、イリノテカン遊離塩基の分子量 (586.68 g/mol) 対塩酸イリノテカン三水和物の分子量 (677.19 g/mol) の比を掛けることによって達成される。この比は0.87であり、これを変換係数として使用することができる。例えば、塩酸イリノテカン三水和物に基づく80 mg/m²の用量は、イリノテカン遊離塩基に基づく69.60 mg/m²の用量に相当する(80 × 0.87)。診療所ではこれを70 mg/m²に丸めて、任意の投薬過誤の可能性を最小化する。

【0043】

一部の研究でのnal-IRIの用量は同等の用量の塩酸イリノテカン三水和物(塩)に基づいて計算されたが、本明細書では、別段の記載がなければ、用量は遊離塩基としてのイリノテカンに基づく。したがって、表1によれば、遊離塩基としてのイリノテカンに基づく50 mg/m²は塩酸塩三水和物としてのイリノテカンに基づく60 mg/m²に相当し、遊離塩基としてのイリノテカンに基づく70 mg/m²は塩酸塩三水和物としてのイリノテカンに基づく80 mg/m²に相当し、遊離塩基としてのイリノテカンに基づく90 mg/m²は塩酸塩三水和物としてのイリノテカンに基づく100 mg/m²に相当し、遊離塩基としてのイリノテカンに基づく100 mg/m²は塩酸塩三水和物としてのイリノテカンに基づく120 mg/m²に相当する。

【表1】

表1

塩	遊離塩基
180	150
120	100
100	90
80	70
60	50
50	45
40	35

【0044】

単剤または併用化学療法の部分として90 mg/m²のMM-398の投与後の総イリノテカンおよび総SN-38の薬物動態のパラメーターを表2に提示する。

【表 2】

表 2:総イリノテカンおよび総 SN-38 の
固形腫瘍を有する患者における薬物動態のパラメーター。

用量 (mg/m ²)	総イリノテカン			総 SN-38	
	C _{max} [μg/mL]	AUC _{0-∞} [h·μg/mL]	t _{1/2} [h]	C _{max} [ng/mL]	t _{1/2} [h]
最大 (125%)	60.5	2216.5	25.8	8.8	67.8
90	48.4	1773.2	25.8	7.0	67.8
最小 (80%)	38.7	1418.6	25.8	5.6	67.8

10

【 0 0 4 5 】

50 ~ 150 mg / m² の用量範囲にわたって、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するが、総 SN - 38 の AUC の増加は、用量に比例したものより小さい。より高い血漿の SN - 38 の C_{max} は、好中球減少症を経験する可能性の増加に関連した。

20

【 0 0 4 6 】

SN - 38 の C_{max} はリボソームイリノテカンの用量に比例して増加するが、SN - 38 の AUC の増加は用量に比例したものより小さく、投与量の調整の新たな方法を可能とする。例えば、有害作用に関連するパラメーター (C_{max}) の値は、治療の有効性に関連するパラメーター (AUC) の値よりも比較的大きい程度で減少する。したがって、有害作用が見られる場合、C_{max} の減少と AUC の減少との差を最大化するリボソームイリノテカンの投与量の減少を実行することができる。治療レジメンにおいて、所与の SN - 38 の AUC を驚くべき低さの SN - 38 の C_{max} で達成できることをこの発見は意味する。同様に、所与の SN - 38 の C_{max} を驚くべき高さの SN - 38 の AUC で達成することができる。

30

【 0 0 4 7 】

イリノテカンリボソームの直接測定は、95 % のイリノテカンがリボソームにカプセル化されたままであり、全ての形態対カプセル化形態の比は、用量後 0 ~ 169 . 5 時間の時間と共に変化しないことを示した。

【 0 0 4 8 】

一部の実施形態では、リボソームイリノテカンは、表 2 中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 に生物学的に同等な製品であり得る。一部の実施形態では、リボソームイリノテカンは、表 2 中の対応する値の 80 ~ 125 % である C_{max} 値および / または AUC 値などの、表 3 中のパラメーターによって特徴付けることができる。2 週毎に 1 回、90 mg / m² のイリノテカン遊離塩基を投与する様々な代替的なリボソームイリノテカン製剤用の総イリノテカンの薬物動態のパラメーターを表 3 に提供する。

40

【表 3】

表 3

代替的なリボソームイリノテカン製剤における総イリノテカンの薬物動態のパラメーター

用量(mg/m ²)	総イリノテカン	
	C _{max} [μg/mL] (n=25)	AUC _{0-∞} [h·μg/mL] (n=23)
90	38.7-60.5	1418.6-2216.5

C_{max}: 最大血漿濃度AUC_{0-∞}:無限時間に外挿した血漿濃度曲線下の面積t_{1/2}:最終排出半減期

10

【0049】

様々なSCLC細胞株に対するイリノテカンの活性代謝物SN-38の活性をin vitroでの増殖および生存度アッセイにおいて調べた(実施例2)。このデータの解析は、SCLC細胞株が膵臓および胃腸のがん細胞株と類似のSN-38への感受性を有することを示した(図1)。加えて、SN-38は、テストした4つのSCLC細胞株において90%を超える細胞生存度の減少を誘発し、IC50は不定で数桁に及んだ。図2Aおよび図2Bは、実施例2に記載するような、2つのSCLC細胞株におけるSN-38の細胞増殖阻害動態を示す。

20

【0050】

単剤としてのMM-398の活性をSCLCの異種移植モデルにおいて調べた(実施例3)。図3に示す通り、DMS-114モデルにおいてテストした全ての用量レベルで抗腫瘍活性が見られた。

【0051】

MM-398の曝露と効能との推定される関連性を膵臓がん患者において評価した(実施例4)。MM-398+5FU/LVについてのOSと時間(USN38>0.03ng/mL)の四分位数との関係を図4に提供する。

30

【0052】

実施例6および実施例7に記載する通り、薬学的に許容される注射形態のリボソームイリノテカンからなる抗新生物療法は、以前に抗新生物療法(例えば、単独でのまたは他の化学療法剤との以前の白金ベースの療法)を与えられた後に進行したSCLC疾患を有する患者に2週毎に1回投与され得る。リボソームイリノテカンの用量(例えば、イリノテカンリボソーム中にカプセル化された50~90mg/m²のイリノテカン(遊離塩基))およびリボソームイリノテカンの用量頻度(例えば、2週毎に1回)は、ある特定の患者について選択または変更することができる。用量は、実施例6に記載するようなグレード3またはそれより高いグレードの好中球減少症(図6A)および/または下痢(図6B)の許容可能に低いレベルを提供する用量などの、忍容性の患者用量を提供するように選択され得る。抗新生物療法の間、患者は、制吐剤などの抗新生物剤ではない他の薬剤を与えられてもよい。抗新生物療法は、トポテカン無しで投与され得る。

40

【0053】

一部の実施形態では、本発明は、小細胞肺がん(SCLC)のための白金ベースの療法に引き続く疾患進行後のSCLCを有すると診断されたヒト患者を治療する方法であって、方法は、2週毎に1回、ヒト患者に抗新生物療法を投与することを含み、抗新生物療法は、イリノテカンリボソーム中にカプセル化された90mg/m²(遊離塩基)のイリノテカンを提供する単回用量のリボソームイリノテカンからなる。一部の実施形態では、本発明は、小細胞肺がん(SCLC)のための白金ベースの療法に引き続く疾患進行後のS

50

CLCを有すると診断されたヒト患者を治療する方法であって、方法は、2週毎に1回、ヒト患者に抗新生物療法を投与することを含み、抗新生物療法は、イリノテカンリポソーム中にカプセル化された 70 mg/m^2 （遊離塩基）のイリノテカンを提供する単回用量のリポソームイリノテカンからなる。一部の実施形態では、本発明は、小細胞肺癌（SCLC）のための白金ベースの療法に引き続く疾患進行後のSCLCを有すると診断されたヒト患者を治療する方法であって、方法は、2週毎に1回、ヒト患者に抗新生物療法を投与することを含み、抗新生物療法は、イリノテカンリポソーム中にカプセル化された 50 mg/m^2 （遊離塩基）のイリノテカンを提供する単回用量のリポソームイリノテカンからなる。

【0054】

治療方法は、実施例7に特定する1つまたは複数の組み入れ基準（inclusion criteria）を患者が満たすかどうかを決定すること、および次いでリポソームイリノテカンからなる抗新生物療法を投与することを含み得る。例えば、抗新生物療法は、白金ベースの療法（例えば、単独でのまたはエトポシドと組み合わせたシスプラチンおよび/またはカルボプラチン）でのSCLCの治療を受けた患者に治療有効用量（例えば、リポソーム中にカプセル化された $50\sim 90\text{ mg/m}^2$ のイリノテカン（遊離塩基））および用量頻度（例えば、2週毎に1回）のリポソームイリノテカンを投与することからなり得る。

【0055】

加えて、治療方法は、実施例7に特定する1つまたは複数の除外基準（exclusion criteria）を患者が満たすかどうかを決定すること、およびリポソームイリノテカンからなる抗新生物療法を投与しないことを含み得る。本明細書中に開示するSCLCを治療する方法は、実施例7における1つまたは複数の除外基準を満たさない患者に抗新生物療法を投与することを含み得る。例えば、抗新生物療法は、イリノテカンまたはトポテカンでのSCLCの治療を受けていない患者に治療有効用量（例えば、リポソーム中にカプセル化された $50\sim 90\text{ mg/m}^2$ のイリノテカン（遊離塩基））および用量頻度（例えば、2週毎に1回）のリポソームイリノテカンを投与することからなり得る。

【0056】

ビリルビンのレベルがより高い患者またはUGT1A1*28 7/7ホモ接合対立遺伝子を有する患者などの、SCLCを有すると診断された患者のある特定のサブグループは、任意選択で、減少させた用量のリポソームイリノテカンで治療され得る。減少させた用量は、減少させた用量を与えられる患者への、2週毎に1回投与されるリポソーム中にカプセル化された 90 mg/m^2 未満のイリノテカン（遊離塩基）の用量を指す。一部の例では、減少させた用量は、SCLCを有すると診断され、減少させた用量を与えられる患者に2週毎に1回投与されるイリノテカン（遊離塩基）の $50\sim 90\text{ mg/m}^2$ の用量（ 50 mg/m^2 の減少させた用量、 60 mg/m^2 の減少させた用量、 70 mg/m^2 の減少させた用量、または 80 mg/m^2 の減少させた用量など）であり得る。 70 mg/m^2 で開始した患者の場合、最初の用量減少は 50 mg/m^2 へ、次いで 43 mg/m^2 へとすべきである。適切な用量の正確な決定は、そのサブ集団において観察された薬物動態、効能、および安全性に依存する。

【0057】

一部の例では、リポソームイリノテカンは、限局期または進展期のSCLCの治療のための免疫療法にある間もしくはその後、および/または第一選択の白金ベースの化学療法（カルボプラチンまたはシスプラチン）もしくは白金ベースの化学療法を含む放射線化学療法の後にSCLCの疾患進行を有すると診断された患者に投与され得る。一部の例では、患者は、リポソームイリノテカンの投与の前に、SCLCのための何らかの形態の免疫療法を与られてもよい。免疫療法の例としては、アテゾリズマブ、アベリムマブ（avelumab）、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、イピリムマブ、トレメリムマブ、および/またはデュルバルマブを挙げることができる。一例では、患者は、本明細書中に開示するようなリポソームイリノテカンを与えられる前に、（例えば、NCT0248

10

20

30

40

50

1830の治療レジメンにしたがって) SCLCのためにニボルマブを与えられる。一例では、患者は、本明細書中に開示するようなりボソームイリノテカンを与えられる前に、(例えば、NCT01331525、NCT02046733、NCT01450761、NCT02538666、またはNCT01928394の治療レジメンにしたがって) SCLCのためにイピリムマブを与えられる。免疫療法は、下記の表4にある市販の化合物などのCTLA4、PDL1、PD1、41BB、および/またはOX40に結合する分子、あるいは同一のエピトープに結合するか、または同一もしくは類似の生物学的機能を有する他の化合物を含み得る。

【表4】

表4

10

抗体	抗体の配列(文献を参照)
α -PDL1	10F.9G2, Bioxcell
α -41BB	LOB12.3, Bioxcell
α -CTLA4	9H10, Bioxcell
α -OX40	OX-86, Bioxcell

【0058】

リボソームイリノテカンと免疫療法との組み合わせの使用は、がんの治療において治療的に相乗的な量および投与スケジュールにおいて、それを必要とする宿主における前記がんの治療のために使用され得る。免疫療法は、アルファ-PDL1、アルファ-41BB、アルファ-CTLA4、アルファ-OX40、および/またはPD1に結合するおよび/または作用する抗体もしくは抗体の組み合わせであり得る。

20

【0059】

一部の実施形態では、それを必要とする宿主におけるがんの治療は、ステロイドの投与を伴わずにMM-398を投与することを含む。

【0060】

治療スケジュールは、2週毎もしくは3週毎に1回または3週のうちの2週に、免疫療法と組み合わせ(例えば、アルファ-PDL1、PD1、アルファ-41BB、アルファ-CTLA4、および/またはアルファ-OX40に対する抗体と組み合わせ)、43、50、70、80、または90mg/m²のリボソームイリノテカン(遊離塩基)にてMM-398を投与することを含むことができる。例えば、治療スケジュールは、SCLCを有すると診断されたヒト宿主に(例えば、28日の)治療サイクルを投与することを含むことができ、ここで治療サイクルは、2週毎に1回、合計で43、50、70、80、または90mg/m²のリボソームイリノテカン(遊離塩基)を投与すること、その後3mg/kgのニボルマブを投与すること、および進行または許容できない毒性が観察されるまで前記治療サイクルを繰り返すことを含む。別の例では、治療スケジュールは、SCLCを有すると診断されたヒト宿主に(例えば、28日の)治療サイクルを投与することを含むことができ、ここで治療サイクルは、2週毎もしくは3週毎に1回または3週 40
のうちの2週に、合計で43、50、70、80、または90mg/m²のリボソームイリノテカン(遊離塩基)を投与すること、その後2週毎または3週毎に1回、2mg/kgのペムブロリズマブを投与すること(リボソームイリノテカンおよびペムブロリズマブの最初の用量は同日に与えられる)、および進行または許容できない毒性が観察されるまで前記治療サイクルを繰り返すことを含む。治療スケジュールは、2週毎に1回、90mg/m²のリボソームイリノテカン(遊離塩基)にてMM-398を投与することを含むことができる。

30

40

【0061】

小細胞肺癌(SCLC)のための白金ベースの療法に引き続く疾患進行後のSCLCを有すると診断されたヒト患者を治療する方法は、2週毎に1回、ヒト患者に抗新生物療

50

法を投与することからなることができ、抗新生物療法は、イリノテカンリポソーム中にカプセル化された50、70、または90 mg/m²（遊離塩基）のイリノテカンを提供する単回用量のリポソームイリノテカンからなる。患者がUGT1A1*28対立遺伝子についてホモ接合であることが既知である場合、イリノテカンリポソームの各用量を減少させることができる（例えば、50または70 mg/m²）。患者がUGT1A1*28対立遺伝子についてホモ接合でなく、かつ他の点で減少されない場合、イリノテカンリポソームの各用量は90 mg/m²であり得る。方法は、イリノテカンリポソームの投与の前に患者にコルチコステロイドおよび制吐剤を投与することをさらに含むことができる。

【0062】

UGT1A1*28対立遺伝子についてホモ接合でなく、かつ小細胞肺癌（SCLC）のための以前の療法に引き続く疾患進行後のSCLCを有すると診断されたヒト患者を治療する方法は、2週毎に1回、ヒト患者に抗新生物療法を投与することを含むことができ、抗新生物療法は、イリノテカンリポソーム中にカプセル化された90 mg/m²のイリノテカン（遊離塩基）を提供する単回用量のリポソームイリノテカンからなる。方法は、イリノテカンリポソームの投与の前に患者にコルチコステロイドおよび制吐剤を投与することをさらに含むことができる。

【0063】

リポソームイリノテカンの抗新生物療法を与えられる前に、患者は、白金ベースのレジメンにおいて進行し、かつ維持または2Lの状況のいずれかにおいて単一ラインの免疫療法も（任意選択で）与えられた患者であり得る。患者は、リポソームイリノテカンの抗新生物療法を与えられる前に、SCLCのためのトポテカンでの治療を受けなかった患者であり得る。患者は、リポソームイリノテカンの投与の前に免疫療法誘導、それに続くおよび/またはそれに伴う1つまたは複数の維持用量の化学療法を以前に与えられていてもよい。

【0064】

治療スケジュールは、免疫療法と組み合わせて（例えば、アルファ-PDL1、PD1、アルファ-41BB、アルファ-CTLA4、および/またはアルファ-OX40に対する抗体と組み合わせて）、3週毎に1回、100~130 mg/m²のリポソームイリノテカン（遊離塩基）にてMM-398を投与することを含むことができる。例えば、治療スケジュールは、SCLCを有すると診断されたヒト宿主に治療サイクルを投与することを含むことができ、ここで治療サイクルは、3週毎に1回、合計で100、110、120、または130 mg/m²のリポソームイリノテカン（遊離塩基）を投与すること、その後3 mg/kgのニボルマブを投与すること、および進行または許容できない毒性が観察されるまで前記治療サイクルを繰り返すことを含む。治療スケジュールは、SCLCを有すると診断されたヒト宿主に治療サイクルを投与することを含むことができ、ここで治療サイクルは、2週毎または3週毎に1回の3 mg/kgのニボルマブの投与と組み合わせて、3週毎に1回、合計で100、110、120、または130 mg/m²のリポソームイリノテカン（遊離塩基）を投与すること（リポソームイリノテカンおよびニボルマブの最初の用量は同日に与えられる）、および進行または許容できない毒性が観察されるまで前記治療サイクルを繰り返すことを含む。別の例では、治療スケジュールは、SCLCを有すると診断されたヒト宿主に治療サイクルを投与することを含むことができ、ここで治療サイクルは、3週毎に1回、合計で100、110、120、または130 mg/m²のリポソームイリノテカン（遊離塩基）を投与すること、その後2 mg/kgのペムブロリズマブを投与すること、および進行または許容できない毒性が観察されるまで前記治療サイクルを繰り返すことを含む。治療スケジュールは、SCLCを有すると診断されたヒト宿主に治療サイクルを投与することを含むことができ、ここで治療サイクルは、2週毎または3週毎に1回の2 mg/kgのペムブロリズマブの投与と組み合わせて、3週毎に1回、合計で100、110、120、または130 mg/m²のリポソームイリノテカン（遊離塩基）を投与すること（リポソームイリノテカンおよびペムブロリズマブの最初の用量は同日に与えられる）、および進行または許容できない毒性が観察され

10

20

30

40

50

るまで前記治療サイクルを繰り返すことを含む。治療スケジュールは、SCLCを有すると診断されたヒト宿主に治療サイクルを投与することを含むことができ、ここで治療サイクルは、2週毎または3週毎に1回の2mg/kgのペムブロリズマブの投与と組み合わせて、3週のうちの2週毎に1回、合計で100、110、120、または130mg/m²のリボソームイリノテカン（遊離塩基）を投与すること（リボソームイリノテカンおよびペムブロリズマブの最初の用量は同日に与えられる）、および進行または許容できない毒性が観察されるまで前記治療サイクルを繰り返すことを含む。治療スケジュールは、治療有効量の免疫療法と組み合わせて（例えば、アルファ-PDL1、PD1、アルファ-41BB、アルファ-CTLA4、および/またはアルファ-OX40に対する抗体と組み合わせて）、3週毎に1回、110mg/m²のリボソームイリノテカン（遊離塩基）にてMM-398を投与することを含むことができる。治療スケジュールは、治療有効量の免疫療法と組み合わせて（例えば、アルファ-PDL1、PD1、アルファ-41BB、アルファ-CTLA4、および/またはアルファ-OX40に対する抗体と組み合わせて）、3週毎に1回、100mg/m²のリボソームイリノテカン（遊離塩基）にてMM-398を投与することを含むことができる。治療スケジュールは、治療有効量の免疫療法と組み合わせて（例えば、アルファ-PDL1、PD1、アルファ-41BB、アルファ-CTLA4、および/またはアルファ-OX40に対する抗体と組み合わせて）、3週毎に1回、120mg/m²のリボソームイリノテカン（遊離塩基）にてMM-398を投与することを含むことができる。治療スケジュールは、治療有効量の免疫療法と組み合わせて（例えば、アルファ-PDL1、PD1、アルファ-41BB、アルファ-CTLA4、および/またはアルファ-OX40に対する抗体と組み合わせて）、3週毎に1回、130mg/m²のリボソームイリノテカン（遊離塩基）にてMM-398を投与することを含むことができる。

10

20

30

40

50

【0065】

一部の実施形態では、リボソームイリノテカンは、プレキサセルチブ（prexasertib）、アルドキシソルビシン（aldoxorubicin）、ルルビネクテジン（lurbinectedin）、およびRova-Tのうちの1つまたは複数と組み合わせてSCLCのための白金ベースの療法に引き続く疾患進行の後に投与される。一部の実施形態では、リボソームイリノテカンは、SCLCのための第一選択（1L）の療法としてPD-1を対象とする治療薬（例えば、ニボルマブ、ペムブロリズマブ）、PD-L1を対象とする治療薬（例えば、アテゾリズマブまたはデュルバルマブ）、またはNotch ADC化合物（例えば、Rova-T）を以前に与えられた患者に投与され得る。一部の実施形態では、リボソームイリノテカンは、Chk1を対象とする治療薬（例えば、プレキサセルチブ）、Topo-2を対象とする治療薬（例えば、アルドキシソルビシン（aldozorubicin）、DNA阻害剤（例えば、ルルビネクテジン）、またはNotch ADC化合物（例えば、Rova-T）と組み合わせて投与され得る。その他の実施形態では、リボソームイリノテカンは、Chk1を対象とする治療薬（例えば、プレキサセルチブ）、Topo-2を対象とする治療薬（例えば、アルドキシソルビシン）、DNA阻害剤（例えば、ルルビネクテジン）、またはNotch ADC化合物（例えば、Rova-T）無しで（すなわち、伴わずに）投与され得る。一部の実施形態では、リボソームイリノテカンは、SCLCのためにシスプラチンまたはカルボプラチンを以前に与えられた患者に投与されてよく、かつリボソームイリノテカンは、（第二選択またはその次の選択の療法のために）シスプラチンまたはカルボプラチン無しで（すなわち、伴わずに）投与される。

【0066】

一部の実施形態では、SCLCを治療する方法は、SCLCを有すると診断されたヒト宿主に治療サイクルを投与することを含むことができ、ここで治療サイクルは、リボソームイリノテカンの最初の投与と同じ日に開始する2週毎に1回の3mg/kgのニボルマブの投与と組み合わせて、3週毎に1回、合計で90mg/m²のリボソームイリノテカン（遊離塩基）または120mg/m²のリボソームイリノテカン（遊離塩基）を投与す

ること、および進行または許容できない毒性が観察されるまで前記治療サイクルを繰り返すことを含む。別の例では、治療スケジュールは、SCLCを有すると診断されたヒト宿主に治療サイクルを投与することを含むことができ、ここで治療サイクルは、リボソームイリノテカンの最初の投与と同じ日に開始する3週毎に1回の 2 mg/kg のペムブロリズマブの投与と組み合わせて、3週毎に1回、合計で 90 mg/m^2 のリボソームイリノテカン（遊離塩基）または 120 mg/m^2 のリボソームイリノテカン（遊離塩基）を投与すること、および進行または許容できない毒性が観察されるまで前記治療サイクルを繰り返すことを含む。

【0067】

患者は、別の抗新生物剤の投与を伴わずに（例えば、トボテカンの投与を伴わずに）2週毎に1回、 90 mg/m^2 のリボソームイリノテカンを含むSCLCの治療のための抗新生物療法を投与され得る。

【0068】

好ましくは、以前に治療（例えば、第二選択）されたSCLCのための抗新生物療法は、1未満、好ましくは0.7、0.6、または0.5未満のハザード比（例えば、約0.6～0.7のハザード比など）で、15週より長い（例えば、少なくとも約20～25週；約21～24週、約22～24週、約23週、または約24週など）無増悪生存の、進行までの時間の中央値（median time to progression of progression free survival）、30週より長い（例えば、少なくとも約30～50週；約40～50週、約44～48週、約45～47週、約46週、または約47週など）全生存時間中央値（median overall survival）を提供する。好ましくは、抗新生物療法は、好中球減少症については50%未満（例えば、約10～50%；約20%など）、血小板減少症については50%未満（例えば、10%未満；1～10%、1～5%、5%未満、ならびに約2%、約3%、および約4%など）、および貧血については30%未満（例えば、10%未満；1～10%、1～8%、8%未満、ならびに約5～7%、約6%、および約5%など）の主要有害事象（グレード3+）が集団の5%より多くにおいて起こることを提供する。

【0069】

小細胞肺癌（SCLC）のための白金ベースの療法に引き続く疾患進行後のSCLCを有すると診断されたヒト患者を治療する方法は、2週毎に1回、ヒト患者に抗新生物療法を投与することからなることができ、抗新生物療法は、イリノテカンリボソーム中にカプセル化された 90 mg/m^2 （遊離塩基）のイリノテカン（または、以前のリボソームイリノテカンの投与の間またはその後に有害事象を経験した患者、および/またはUGT1A1*28対立遺伝子についてホモ接合であることが既知である患者に対して、リボソームイリノテカンとして減少させた用量の $50\sim70\text{ g/m}^2$ （遊離塩基）のイリノテカン）を提供する単回用量のリボソームイリノテカンからなり、少なくとも300人の患者（例えば、約400～450人の患者）の臨床試験において抗新生物療法は、少なくとも300人の患者（例えば、約400～450人の患者）の臨床試験において抗新生物療法は、好中球減少症については50%未満（例えば、約10～50%；約20%など）、血小板減少症については50%未満（例えば、10%未満；1～10%、1～5%、5%未満、ならびに約2%、約3%、および約4%など）、および貧血については30%未満（例えば、10%未満；1～10%、1～8%、8%未満、ならびに約5～7%、約6%、および約5%など）の主要有害事象（グレード3+）が集団の5%より多くにおいて起こることをもたらす。

【0070】

小細胞肺癌（SCLC）のための白金ベースの療法に引き続く疾患進行後のSCLCを有すると診断されたヒト患者を治療する方法は、2週毎に1回、ヒト患者に抗新生物療法を投与することからなることができ、抗新生物療法は、イリノテカンリボソーム中にカプセル化された 90 mg/m^2 （遊離塩基）のイリノテカン（または、以前のリボソームイリノテカンの投与の間またはその後に有害事象を経験した患者、および/またはUGT

10

20

30

40

50

1 A 1 * 2 8 対立遺伝子についてホモ接合であることが既知である患者に対して、リボソームイリノテカンとして減少させた用量の $50 \sim 70 \text{ g/m}^2$ (遊離塩基) のイリノテカン) を提供する単回用量のリボソームイリノテカンからなり、少なくとも 300 人の患者 (例えば、約 400 ~ 450 人の患者) の臨床試験において抗新生物療法の、以下: 1 未満、好ましくは 0.7、0.6、または 0.5 未満のハザード比 (例えば、約 0.6 ~ 0.7 のハザード比など) で、15 週より長い (例えば、少なくとも約 20 ~ 25 週、約 21 ~ 24 週、約 22 ~ 24 週、約 23 週、または約 24 週など) 無増悪生存の、進行までの時間の中央値、30 週より長い (例えば、少なくとも約 30 ~ 50 週、約 40 ~ 50 週、約 44 ~ 48 週、約 45 ~ 47 週、約 46 週、または約 47 週など) 全生存時間中央値のうちの 1 つまたは複数を生じさせる。

10

【0071】

患者が UGT1A1 * 2 8 対立遺伝子についてホモ接合であることが既知である場合、イリノテカンリボソームの各用量を減少させることができる (例えば、50 または 70 mg/m^2)。患者が UGT1A1 * 2 8 対立遺伝子についてホモ接合でなく、かつ他の点で減少されない場合、イリノテカンリボソームの各用量を 90 mg/m^2 とすることができる。方法は、イリノテカンリボソームの投与の前に患者にコルチコステロイドおよび制吐剤を投与することをさらに含むことができる。

【0072】

一部の実施形態では、リボソームイリノテカンは、1 つまたは複数のカンプトテシン化合物またはトポイソメラーゼ I (Topo - 1) 阻害剤での治療に引き続いて小細胞肺がん (SCLC) の疾患進行を有すると診断された患者に投与され得る。カンプトテシン化合物またはトポイソメラーゼ I (Topo - 1) 阻害剤の例としては、カンプトテシン、9 - アミノカンプトテシン、7 - エチルカンプトテシン、10 - ヒドロキシカンプトテシン、7 - エチル 10 - ヒドロキシカンプトテシン、9 - ニトロカンプトテシン、10, 11 - メチレンジオキシカンプトテシン、9 - アミノ - 10, 11 - メチレンジオキシカンプトテシン、9 - クロロ - 10, 11 - メチレンジオキシカンプトテシン、イリノテカン (CPT - 11)、トポテカン、ルルトテカン、シラテカン (silatecan)、エチリノテカンペゴル (etirinotecan pegol)、ルビテカン (rubitecan)、エキサテカン (exatecan)、FL118、ベロテカン (belotecan)、ギマテカン (gimatecan)、インドテカン (indotecan)、インジミテカン (indimitecan)、(7 - (4 - メチルピペラジノメチレン) - 10, 11 - エチレンジオキシ - 20 (S) - カンプトテシン、7 - (4 - メチルピペラジノメチレン) - 10, 11 - メチレンジオキシ - 20 (S) - カンプトテシン、および 7 - (2 - N - イソプロピルアミノ) エチル) - (20S) - カンプトテシンが挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

【0073】

一部の実施形態では、リボソームイリノテカンは、イリノテカン (CPT - 11)、トポテカン、または両方での治療後に SCLC の疾患進行を有すると診断された患者に投与され得る。一部の実施形態では、リボソームイリノテカンは、イリノテカン (CPT - 11) での治療後に SCLC の疾患進行を有すると診断された患者に投与され得る。一部の実施形態では、リボソームイリノテカンは、トポテカンでの治療後に SCLC の疾患進行を有すると診断された患者に投与され得る。一部の実施形態では、リボソームイリノテカンは、非リボソームのイリノテカンでの治療後に SCLC の疾患進行を有すると診断された患者に投与され得る。

40

【0074】

一部の実施形態では、白金ベースの療法がエトポシドまたは非リボソームのイリノテカンと組み合わせて投与される。一部の実施形態では、白金ベースの療法がエトポシドと組み合わせて投与される。一部の実施形態では、白金ベースの療法が非リボソームのイリノテカンと組み合わせて投与される。一実施形態は、小細胞肺がん (SCLC) のためのカンプトテシンベースの療法にある間またはその後の疾患進行後に SCLC を有すると診断

50

されたヒト患者を治療する方法であって、方法は、2週毎に1回、ヒト患者に抗新生物療法を投与することを含み、抗新生物療法は、 90 mg/m^2 （遊離塩基）の用量のMM-398リボソームイリノテカンからなる。一部の実施形態では、カンプトテシンベースの療法は、SCLCを有すると診断されたヒト患者を治療するためのトポテカンまたは非リボソームのイリノテカンの、以前の中止された投与を含む。一部の実施形態では、カンプトテシンベースの療法は、3週毎に1回、 300 mg/m^2 の用量でヒト患者に投与された非リボソームのイリノテカンの、以前の中止された投与を含む。一部の実施形態では、カンプトテシンベースの療法は、3週間の治療サイクルにおける1、2、3、4、および5日目に 1.5 mg/m^2 の用量のトポテカンにてヒト患者に投与された非リボソームのイリノテカンの、以前の中止された投与を含む。

10

【0075】

一部の実施形態では、SCLCを有すると診断されたヒト患者は白金感受性である。一部の実施形態では、SCLCを有すると診断されたヒト患者は白金耐性である。

【0076】

本開示の第1の態様は、小細胞肺癌（SCLC）のための第一選択の白金ベースの療法にある間またはその後の疾患進行後にSCLCを有すると診断されたヒト患者を治療する方法である。第1の態様の一実施形態は、小細胞肺癌（SCLC）のための第一選択の白金ベースの療法にある間またはその後の疾患進行後にSCLCを有すると診断されたヒト患者を治療する方法であって、方法は、2週毎に1回、ヒト患者に抗新生物療法を投与することを含み、抗新生物療法は、 90 mg/m^2 （遊離塩基）の用量のMM-398リボソームイリノテカンからなる。

20

【0077】

第1の態様の一実施形態では、白金ベースの療法は、SCLCを有すると診断されたヒト患者を治療するためのシスプラチンまたはカルボプラチンの、以前の中止された投与を含む。別の実施形態では、ヒト患者は、MM-398リボソームイリノテカンの投与の前に、造血増殖因子の使用を伴わずに $1,500$ 細胞/マイクロリットルより多い血液ANCを有する。別の実施形態は、小細胞肺癌（SCLC）のための第一選択の白金ベースの療法にある間またはその後の疾患進行後にSCLCを有すると診断されたヒト患者を治療する方法である。また別の実施形態は、小細胞肺癌（SCLC）のための第一選択の白金ベースの療法にある間またはその後の疾患進行後にSCLCを有すると診断されたヒト患者を治療する方法であって、方法は、2週毎に1回、ヒト患者に抗新生物療法を投与することを含み、抗新生物療法は、 90 mg/m^2 （遊離塩基）の用量のMM-398リボソームイリノテカンからなり、ヒト患者は、MM-398リボソームイリノテカンの投与の前に $100,000$ 細胞/マイクロリットルより多い血液血小板数を有する。

30

【0078】

第1の態様の一部の実施形態では、ヒト患者は、MM-398リボソームイリノテカンの投与の前に 9 g/dL より多い血液ヘモグロビンを有する。一部の実施形態では、ヒト患者は、MM-398リボソームイリノテカンの投与の前に、 $1.5 \times \text{ULN}$ 未満のまたは $1.5 \times \text{ULN}$ に等しい血清クレアチニンおよび 40 mL/分 より大きいまたは 40 mL/分 に等しいクレアチンクリアランスを有する。

40

【0079】

第1の態様の実施形態の一部では、ヒト患者は、MM-398リボソームイリノテカンの投与の前にトポイソメラーゼI阻害剤を与えられていない。第1の態様のさらに他の実施形態では、ヒト患者は、MM-398リボソームイリノテカンの投与の前に一つより多くの白金ベースの療法を与えられていない。

【0080】

第1の態様の実施形態は、抗新生物療法が、(a)分散物 1 mL あたり 4.3 mg のイリノテカン遊離塩基を含有するMM-398リボソームイリノテカンの分散物を5%のデキストロース注射液（D5W）または0.9%の塩化ナトリウム注射液と合わせて、 500 mL の最終体積および 90 mg/m^2 （遊離塩基）のMM-398リボソームイリノテ

50

カン（±5%）を有する薬学的に許容される注射用組成物を得ることによって、注射用組成物を調製するステップ、ならびに（b）MM-398イリノテカンリボソームを含有するステップ（a）の注射用組成物を90分の注入で患者に投与するステップを含む方法を含み得る。

【0081】

第1の態様の任意の実施形態では、方法は、抗新生物療法の各投与の前にヒト患者にデキサメタゾンおよび5-HT3遮断薬を投与すること、および任意選択でヒト患者に制吐剤をさらに投与することをさらに含み得る。

【0082】

本開示の第2の態様は、UTG1A1*28対立遺伝子についてホモ接合でなく、かつ小細胞肺癌（SCLC）のための第一選択の白金ベースの療法にある間またはその後の疾患進行後にSCLCを有すると診断されたヒト患者を治療する方法である。第2の態様の一実施形態は、UTG1A1*28対立遺伝子についてホモ接合でなく、かつ小細胞肺癌（SCLC）のための第一選択の白金ベースの療法にある間またはその後の疾患進行後にSCLCを有すると診断されたヒト患者を治療する方法であって、方法は、6週間のサイクルにおいて2週毎に1回、ヒト患者に抗新生物療法を投与することを含み、抗新生物療法は、90mg/m²（遊離塩基）の用量のMM-398リボソームイリノテカンからなる。

10

【0083】

第2の態様の一部の実施形態では、白金ベースの療法は、SCLCを有すると診断されたヒト患者を治療するためのシスプラチンまたはカルボプラチンの、以前の中止された投与を含む。

20

【0084】

第2の態様の一実施形態は、UTG1A1*28対立遺伝子についてホモ接合でなく、かつ小細胞肺癌（SCLC）のための第一選択の白金ベースの療法にある間またはその後の疾患進行後にSCLCを有すると診断されたヒト患者を治療する方法であって、方法は、6週間のサイクルにおいて2週毎に1回、ヒト患者に抗新生物療法を投与することを含み、抗新生物療法は、90mg/m²（遊離塩基）の用量のMM-398リボソームイリノテカンからなり、ヒト患者は、MM-398リボソームイリノテカンの投与の前に、以下：（a）造血増殖因子の使用を伴わずに1,500細胞/マイクロリットルより多い血液ANC、（b）100,000細胞/マイクロリットルより多い血液血小板数、（c）9g/dLより多い血液ヘモグロビン、および（d）1.5×ULN未満のまたは1.5×ULNに等しい血清クレアチニンおよび40mL/分より大きいまたは40mL/分に等しいクレアチンクリアランスのうちの1つまたは複数を有する。

30

【0085】

第2の態様の一部の実施形態では、ヒト患者は、MM-398リボソームイリノテカンの投与の前にトポイソメラーゼI阻害剤を与えられておらず、かつヒト患者は、MM-398リボソームイリノテカンの投与の前に1つより多くの白金ベースの療法を与えられていない。一部の実施形態では、方法は、少なくとも3回の6週間のサイクルにわたって抗新生物療法を投与することを含む。

40

【0086】

第2の態様の一部の実施形態では、抗新生物療法は、（a）分散物1mLあたり4.3mgのイリノテカン遊離塩基を含有するMM-398リボソームイリノテカンの分散物を5%のデキストロス注射液（D5W）または0.9%の塩化ナトリウム注射液と合わせて、500mLの最終体積および90mg/m²（遊離塩基）のMM-398リボソームイリノテカン（±5%）を有する薬学的に許容される注射用組成物を得ることによって、注射用組成物を調製するステップ、ならびに（b）MM-398イリノテカンリボソームを含有するステップ（a）の注射用組成物を90分の注入で患者に投与するステップを含む。この実施形態は、抗新生物療法の各投与の前にヒト患者にデキサメタゾンおよび5-HT3遮断薬を投与すること、および任意選択でヒト患者に制吐剤をさらに投与すること

50

をさらに含み得る。

【0087】

本開示の第3の態様は、シスプラチンまたはカルボプラチンからなる群より選択される小細胞肺癌（SCLC）のための第一選択の白金ベースの療法にある間またはその後の疾患進行後にSCLCを有すると診断されたヒト患者を治療する方法を提供する。第3の態様の一実施形態は、シスプラチンまたはカルボプラチンからなる群より選択される小細胞肺癌（SCLC）のための第一選択の白金ベースの療法にある間またはその後の疾患進行後にSCLCを有すると診断されたヒト患者を治療する方法であって、方法は、合計で少なくとも3回の6週間のサイクルにわたって2週毎に1回、ヒト患者に抗新生物療法を投与することを含み、抗新生物療法は、90mg/m²（遊離塩基）の用量のMM-398リボソームイリノテカンからなり、ヒト患者は、UTG1A1*28対立遺伝子についてホモ接合でなく、かつMM-398リボソームイリノテカンの各抗新生物療法の投与の前に、以下：（a）造血増殖因子の使用を伴わずに1,500細胞/マイクロリットルより多い血液ANC、（b）100,000細胞/マイクロリットルより多い血液血小板数、（c）9g/dLより多い血液ヘモグロビン、および（d）1.5×ULN未満のまたは1.5×ULNに等しい血清クレアチニンおよび40mL/分より大きいまたは40mL/分に等しいクレアチンクリアランスを有する。第3の態様の一部の実施形態では、ヒト患者は、MM-398リボソームイリノテカンの投与の前にトポイソメラーゼI阻害剤を与えられておらず、かつMM-398リボソームイリノテカンの投与の前に1つより多くの白金ベースの療法を与えられておらず、かつ方法は、抗新生物療法の各投与の前にヒト患者にデキサメタゾンおよび5-HT₃遮断薬を投与すること、および任意選択でヒト患者に制吐剤をさらに投与することをさらに含む。

10

20

【0088】

第3の態様の一実施形態では、抗新生物療法は、（a）分散物1mLあたり4.3mgのイリノテカン遊離塩基を含有するMM-398リボソームイリノテカンの分散物を5%のデキストロス注射液（D5W）または0.9%の塩化ナトリウム注射液と合わせて、500mLの最終体積および90mg/m²（遊離塩基）のMM-398リボソームイリノテカン（±5%）を有する薬学的に許容される注射用組成物を得ることによって、注射用組成物を調製するステップ、ならびに（b）MM-398イリノテカンリボソームを含有するステップ（a）の注射用組成物を90分の注入で患者に投与するステップを含む。

30

【0089】

実施例

【実施例】

【0090】

（実施例1：リボソームイリノテカン）

【0091】

リボソームイリノテカン組成物は、好ましくは、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-エタノールアミンを含むまたはこれらからなる。リボソームイリノテカンは、イリノテカンスクロースオクタスルフェートをカプセル化しているホスファチジルコリンおよびコレステロールを含む単層脂質二重層の小胞を含み得る。リボソームイリノテカン組成物中のイリノテカンリボソームは、110nm（±20%）の直径を有する。リボソームイリノテカンは、単層脂質二重層の小胞を有するリボソーム中にカプセル化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ことができ、小胞は概ね110nmの直径で、スクロースオクタスルフェート塩としてゲル化または沈殿した状態のイリノテカンを含む水性空間をカプセル化しており、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン（DSPC）（例えば、約6.8mg/mL）、コレステロール（例えば、約2.2mg/mL）、およびメトキシ末端ポリエチレングリコール（MW 2000）-ジステアロイルホスファチジルエタノールアミン（MPEG-2000-DSPC）（例えば、約0.1mg/mL）から構成される。各mLは、緩衝液として2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン

40

50

- 1 - イル] エタンスルホン酸 (H E P E S) (例えば、約 4 . 1 m g / m L) および等張試薬として塩化ナトリウム (例えば、約 8 . 4 m g / m L) も含有する。

【 0 0 9 2 】

リボソームイリノテカンの脂質膜は、好適なモル比の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得る (例えば、約 3 : 2 : 0 . 0 1 5、および / または 2 0 0 個のリン脂質分子に対して概ね 1 個のポリエチレングリコール (P E G) 分子の量)。O N I V Y D E (登録商標) (本明細書中で M M - 3 9 8 または n a l - I R I と称される) は好ましいリボソームイリノテカンであり、小さい単層脂質二重層の小胞 (S U V) を含み、小胞は概ね 1 1 0 n m の直径で、スクロースオクタスルフェート塩 (s u c r o s o f a t e s a l t) としてゲル化または沈殿した状態のイリノテカンを含む水性空間をカプセル化している。O N I V Y D E リボソームイリノテカンは、単層脂質二重層の小胞を有するリボソーム中にカプセル化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、小胞は概ね 1 1 0 n m の直径で、スクロースオクタスルフェート塩としてゲル化または沈殿した状態のイリノテカンを含む水性空間をカプセル化しており、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 m g / m L)、コレステロール (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 m g / m L) から構成される。各 m L は、緩衝液として 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) (4 . 1 m g / m L) および等張試薬として塩化ナトリウム (8 . 4 m g / m L) も含有する。O N I V Y D E は、無菌の白色からわずかに黄色の不透明な等張性リボソーム分散物である。

【 0 0 9 3 】

リボソームイリノテカンは、4 3 m g / 1 0 m L のイリノテカン遊離塩基を含む 1 0 m L の使い捨てのガラスバイアル中の無菌の白色からわずかに黄色の不透明なリボソーム分散物として供給され得る。バイアル中のリボソーム分散物は、9 0 分にわたる静脈内注入の前に希釈され得る。

【 0 0 9 4 】

本開示は、2 週毎 (好ましくは、6 週間のサイクル) の 9 0 分にわたる I V によるリボソーム中にカプセル化された 9 0 m g / m² の合計用量のイリノテカン (遊離塩基) (イリノテカン遊離塩基量に基づく用量; 1 0 0 m g / m² の塩酸イリノテカン無水塩に相当する) での 2 週毎に 1 回の S C L C の治療のための、リボソームイリノテカン (例えば、実施例 9 に記載する O N I V Y D E) の使用を提供する。U G T 1 A 1 * 2 8 対立遺伝子についてホモ接合であることが既知である患者における O N I V Y D E の推奨される開始用量は、9 0 分にわたる静脈内注入により投与される 5 0 m g / m² (遊離塩基) である。O N I V Y D E の用量は、その後のサイクルにおいて忍容される場合、7 0 m g / m² まで増加させてもよい。正常の上限を上回る血清ビリルビンを含む患者にとっての推奨される O N I V Y D E の用量はない。

【 0 0 9 5 】

(実施例 2)

【 0 0 9 6 】

トポイソメラーゼ I 阻害は、広範ながん細胞株に対して強力な効果を有する。W e l l c o m e T r u s t S a n g e r I n s t i t u t e の「G e n o m i c s o f D r u g S e n s i t i v i t y i n C a n c e r」プロジェクトのデータベース中の参照データが S N - 3 8 への感受性についてスクリーニングされた 6 6 3 個のがん細胞株について利用可能である (U R L w w w . c a n c e r r x g e n e . o r g / t r a n s l a t i o n / D r u g / 1 0 0 3)。このデータの解析は、S C L C 細胞株が脾臓および胃腸のがん細胞株と類似の S N - 3 8 への感受性を有することを示した (図 1)。このデータセット内で、M M - 3 9 8 の有意な i n v i v o での抗腫瘍効能が観察されている胃腸 (H T - 2 9、H C T - 1 1 6、L o V o、M K N 4 5) または脾臓 (

A s P C - 1、B x P C 3、C F P A C - 1、M i a P a C a - 2) 起源のがん細胞株を黒丸で強調している。S C L C 細胞株 D M S 1 1 4 および N C I - H 1 0 4 8 (下記を参照) も黒丸で示している。

【 0 0 9 7 】

様々な S C L C 細胞株に対するイリノテカンの活性代謝物 S N - 3 8 の活性を i n v i t r o での増殖および生存度アッセイにおいて調べた。S N - 3 8 は、テストした 4 つの S C L C 細胞株 (D M S 5 3、D M S 1 1 4、N C I - H 1 0 4 8、S W 1 2 7 1) において 9 0 % を超える細胞生存度の減少を誘発し、I C 5 0 は不定かつ数桁に及んだ。図 2 A および図 2 B は、8 8 時間の時間経過にわたって I n c u C y t e (登録商標) Z O O M S y s t e m を使用した 2 つの S C L C 細胞株 (D M S - 1 1 4 および N C I - H 1 0 4 8) における S N - 3 8 の細胞増殖阻害動態を示す。有効な細胞増殖阻害が 1 ~ 1 0 n M の間で観察されたが、1 0 n M 以上の濃度における長くしたインキュベーション時間後に細胞殺傷が観察された。S N - 3 8 治療閾値のこの範囲は、M M - 3 9 8 投与の 7 2 時間後の患者腫瘍生検で測定された S N - 3 8 の量と合致する (範囲 : 3 ~ 1 6 3 n M) 。これらのデータは、M M - 3 9 8 の薬理学的特徴の結果として腫瘍中で長くなった S N - 3 8 の継続時間が S C L C において有効な活性を提供することを示唆する。M M - 3 9 8 は腫瘍における S N - 3 8 の利用可能性を大きく増加させ、非リボソームのイリノテカンよりはるかに低い用量で用量依存的な抗腫瘍効能を示したことが前臨床実験により実証された。

10

【 0 0 9 8 】

20

(実施例 3)

【 0 0 9 9 】

単剤としての M M - 3 9 8 の活性を S C L C の異種移植モデルにおいて調べた。D M S 1 1 4 細胞を N C R n u / n u マウスの皮下に接種した。腫瘍が約 3 0 0 m m ³ の体積に達した時に、4 週間にわたる週毎の静脈内投与で 1 0 または 2 0 m g / k g の M M - 3 9 8 塩酸イリノテカンによりマウスを処置した。P K モデリングおよび臨床の P K データとの比較に基づいて、臨床的に妥当なマウスでの用量と思われるものに対応する用量レベルを選択した。図 3 に示すように、D M S 1 1 4 モデルにおいてテストした全ての用量レベルにおいて抗腫瘍活性が見られた。1 0 または 2 0 m g / k g を与えられた腫瘍を有する動物は腫瘍退縮を示し、これは M M - 3 9 8 の最後の用量後に概ね 2 0 ~ 2 7 日間持続した (1 0 および 2 0 m g / k g の用量でそれぞれ 2 / 5 および 4 / 5 の完全な退縮) 。

30

【 0 1 0 0 】

(実施例 4 : 曝露と効能との関連性)

【 0 1 0 1 】

M M - 3 9 8 への曝露と効能との関連性を S C L C において研究するべきであるが、膵臓がん患者でのデータ解析は、S N - 3 8 への曝露の増加の利益を示す。N A P O L I - 1 の M M - 3 9 8 + 5 F U / L V 治療アームにおいて、より長い全生存 (O S) および無増悪生存 (P F S) は、より長い時間の u S N 3 8 > 0 . 0 3 n g / m L ならびにより高い t I R I、t S N 3 8、および u S N 3 8 の C a v g に関連しており、最も高い関連性は u S N 3 8 > 0 . 0 3 n g / m L の場合での時間について観察された。t I R I、t S N 3 8、または u S N 3 8 の C _{m a x} は O S を予測しない (P = 0 . 8 1 ~ 0 . 9 2) 。M M - 3 9 8 + 5 F U / L V について O S と時間 (u S N 3 8 > 0 . 0 3 n g / m L) の四分位数との関係を図 4 に提供する。u S N 3 8 > 0 . 0 3 n g / m L のより長い継続時間は、M M - 3 9 8 + 5 F U / L V アームにおいて客観的奏効を達成するより高い確率に関連した (図 5) 。この関連性は、3 週毎に 1 0 0 m g / m ² で投薬した M M - 3 9 8 単剤療法アームにおいては観察されなかった (P = 0 . 6 2) 。単剤療法アームにおいて関連性が無いことは、用量間隔の差に部分的には帰せられ得る (単剤療法アームにおける M M - 3 9 8 の用量は 3 週毎に 1 0 0 m g / m ² であり、M M - 3 9 8 + 5 - F U / L V アームにおける M M - 3 9 8 の用量は 2 週毎に 7 0 m g / m ² である) 。

40

【 0 1 0 2 】

50

(実施例 5 : MM - 398 での曝露と安全性との関連性)

【0103】

曝露と安全性との関連性を Onivyde で治療された 353 人の患者のデータに基づいて評価した。より高い非カプセル化 SN - 38 の C_{max} は、治療下で発現した有害事象の好中球減少症の発生および重篤度の両方のより高い確率に関連した (図 6 A)。より高い総イリノテカンの C_{max} は、グレード 3 + の下痢を観察するより高い確率に関連した (図 6 B)。さらに、グレード 3 + の好中球減少症を観察する異なる確率が 5FU/LV の共投与を伴う場合および伴わない場合で見られた。これらの関連性を使用して、SCLC においてテストする代替的な用量レジメンでの予測される安全性を評価した。

【0104】

(実施例 6 : 90 mg / m² の用量についての安全性の予測)

【0105】

好中球減少症 (図 6 A) および下痢 (図 6 B) についてのこれらの曝露と安全性との関連性に基づいて、グレード 3 + の好中球減少症および下痢の予測される率を表 5 に提供する。単剤療法としての 70 mg / m² (遊離塩基) の用量と比べて、90 mg / m² (遊離塩基) の用量は、グレード 3 + の好中球減少症を 8.4% から 11.1% へ、および下痢を 14.3% から 20.0% へ増加させることが予測される。これらの率は、SCLC を有する患者と比べてより高い下痢のリスクを有し得る脾臓がん疾患を有する患者の大部分 (73%) でのデータに基づいて導出した。

【表 5】

表 5

イリノテカンリポソーム注射剤用量によるグレード 3 またはより高いグレードの予測され

る好中球減少症および下痢

有害事象コード	用量(mg/m ²)	予測される率
好中球減少症 グレード ≥ 3	70	8.4%
	90	11.1%
	100	13.9%
下痢 グレード ≥ 3	70	14.3%
	90	20.0%
	100	25.8%

【0106】

(実施例 7 : 白金ベースの第一選択療法にある間またはその後に進行した小細胞肺癌を有する患者における nal - IRI (ONIVYDE (登録商標) または MM - 398) の無作為化第 3 相オープンラベル試験)

【0107】

試験設計の概要。これは、白金ベースの第一選択療法にある間またはその後に進行した小細胞肺癌を有する患者におけるイリノテカンリポソーム注射剤 対 IV のトポテカンのオープンラベルの無作為化第 3 相試験である。試験は 2 つのパートで実行される。

【0108】

パート 1 :

【0109】

パート 1 a パート 1 a の目的は、1) 2 週毎に投与したイリノテカンリポソーム注射剤単剤療法の安全性および忍容性を記述すること、および 2) この試験のパート 1 b およびパート 2 のためにイリノテカンリポソーム注射剤単剤療法の用量 (2 週毎に投与した 90 mg / m² または 70 mg / m²) を決定することである。

【0110】

パート1bは、イリノテカンリボソーム注射剤およびIVのトポテカンの予備的効果および安全性を特徴付ける目的のnal-IRI (N=25) およびIVのトポテカン (N=25) の並行試験である。パート1bの目的は、1) 12週での無増悪生存率、2) 客観的奏効率 (ORR)、3) 無増悪生存 (PFS)、4) 全生存 (OS)、および5) 安全性プロファイルを記述することである。

【0111】

パート2: nal-IRI (N=210) 対 トポテカン (N=210) の無作為化効果試験。パート2の主目的は、イリノテカンリボソーム注射剤での治療後の全生存をIVのトポテカンでの治療後の全生存と比較することである。

10

【0112】

パート2の副次的な目的は、治療アーム間で以下を比較することである: 1) 無増悪生存 (PFS)、2) 客観的奏効率 (ORR)、3) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) および Lung Cancer 13 (LC13) による測定で咳、呼吸困難、および疲労の症状の改善を伴う患者の割合、および4) 安全性プロファイル。

【0113】

探索的目的 (パート1およびパート2) は、1) イリノテカンリボソーム注射剤での治療後のQTcFを記述すること (パート1のみ)、2) イリノテカンリボソーム注射剤での治療後の効果および安全性に関連するバイオマーカーを探索すること、3) UGT1A1 遺伝子型、SN-38 濃度 (イリノテカンリボソーム注射剤で治療された患者のみ)、および安全性の間の関連性を記述すること、4) この患者集団におけるイリノテカンリボソーム注射剤の血漿薬物動態と効果および安全性との関係性を評価すること、5) 発生率/時間をCNS進行の発生および新たなCNS転移の発生と比較すること、6) 治療アーム間で治療継続期間 (time to treatment failure) (TTF) を比較すること、および7) EORTC-QLQ-C30、EORTC-QLQ-LC13、およびEQ-5D-5Lを使用して治療アーム間で患者報告転帰 (PRO) を比較することを含む。

20

【0114】

パート1およびパート2の両方は、スクリーニング相、治療/積極的フォローアップ相、および長期フォローアップ相の3相からなる。治療/積極的フォローアップ相は、試験薬物治療を恒久的に中止する決定までの試験薬物の最初の用量のための期間である。長期フォローアップ相は、全生存についての月毎のフォローアップである。

30

【0115】

パート1a

【0116】

パート1aの安全性の議論 (run-in) に登録される患者の初期人数は、安全性について評価可能な6患者である。この初期患者コホートを2週毎に70 mg/m² のイリノテカンリボソーム注射剤で治療する。治療の最初の28日間 (または治療遅延があれば試験治療の2回目の用量から14日後) に用量制限毒性 (DLT) を評価して用量が忍容できるものであるかどうかを決定する。2週毎に70 mg/m² のイリノテカンリボソーム注射剤を与えられている2人またはそれより多くの患者がDLTを有する場合、用量は忍容できるものではないとされる。全てのその他の場合には、90 mg/m² で開始するイリノテカンリボソーム注射剤で治療される6患者の追加のコホートを登録する。90 mg/m² の用量がパート1の研究者およびスポンサーの評価において忍容できるものと合理的に予測するのに十分に安全であると、70 mg/m² のコホートにおいて治療された初期の6患者における全体的な経験が判断される場合にのみ、90 mg/m² のコホートを登録する。DLTの評価は最初のコホートと同じガイドラインに従う。2人またはそれより多くの患者が90 mg/m² の用量においてDLTを有する場合、その用量は最適な

40

50

安全性および忍容性基準を超えていると考えられ、 $70 \text{ mg} / \text{m}^2$ をパート 1 b についての用量として指定し、パート 1 b を $70 \text{ mg} / \text{m}^2$ のイリノテカンリボソーム注射剤の投与で開始する。 $90 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で安全性評価期間内に 0 または 1 つの DLT である場合、パート 1 b のためにいずれの用量を使用するか決定が、両コホートの安全性の経験全体に基づいてパート 1 の研究者およびスポンサーによって為される。

・試験薬物を与えられた全ての患者は DLT および安全性について評価可能である。治療の最初の 28 日間（またはセクション 6.2 にしたがって治療遅延がある場合、試験治療の 2 回目の投薬の 14 日後）にそれらが起こった場合、以下の有害事象を DLT と考えるべきであり、研究者によって試験治療に関するものとみなされる：7 日以内に消散しないグレード 4 の好中球減少症または血小板減少症および任意の継続時間のグレード 4 の貧血。

・薬物関連毒性により予定した日の 14 日以内にその後の治療過程を開始できないこと
・ 38.5 以上の熱（すなわち、熱性好中球減少症）および / または感染症を併発するグレード 3 ~ 4 の好中球減少症

・以下：

・ 2 週間未満の疲労 / 無力症

・ 3 日以下の継続時間続く吐き気および嘔吐（最適な制吐剤処置での治療の後 72 時間より長く続く場合のみ用量制限と考える）

・ 3 日以下の継続時間の下痢（最適な下痢止めレジメンでの治療の後 72 時間より長く下痢が続く場合のみ用量制限と考える）

を例外とする任意のグレード 4 の非血液学的毒性

・以下：

・最適な医学的管理にもかかわらずグレード 3 の毒性が 72 時間より長く持続する場合のほか、任意の胃腸障害および脱水（関連する徴候および症状を有する）、

・最適な医学的管理にもかかわらずグレード 3 の毒性が持続する場合のほか、疼痛、

・疲労、熱、インフルエンザ様症状、感染症、および外寄生

・ステロイド準備投薬後に起こる場合のほか、注入反応（および関連する症状）

・最適な医学的管理にもかかわらず持続する場合、肝臓および腎臓機能の異常ならびに電解質異常

を例外とするグレード 3 の非血液学的毒性

【0117】

有害事象が DLT と考えられるかどうかの決定は、研究者とスポンサーとの考察後に為され、安全性審査委員会（すなわち、パート 1 a の研究者およびスポンサーの医学的モニター）によって確認される。試験治療に関するものとみなされるその他の有害事象もまた、安全性審査委員会の判断で DLT 事象と考えることができる。研究者とスポンサーとの安全性審査会合を少なくとも毎月、または必要に応じてより頻繁な会合で試験のパート 1 a の間に定期的に行う。

【0118】

パート 1 b

【0119】

パート 1 a での nal-IRI の用量の決定にしたがって、試験のパート 1 b を開始する。パート 1 b では、実験アーム（アーム 1 a： 2 週毎に $90 \text{ mg} / \text{m}^2$ の nal-IRI ）と対照アーム（アーム 1 b： 21 日毎に 5 日間の IV での $1.5 \text{ mg} / \text{m}^2$ のトボテカン）との比を $1:1$ として概ね 50 人の適格患者を無作為化する。中央の施設にある $\text{Interactive Web Response System}$ (IWRS) を使用して患者を治療アームに無作為化する。パート 2 の無作為化における層化のために使用する予後因子に関する不均衡を減少させるため、パート 1 b での無作為化ではパート 2 の層化因子を考慮する最小化手順を使用する。

【0120】

白金耐性患者を、第一選択の白金含有療法にある間またはその完了の 90 日以内のいず

10

20

30

40

50

れかに進行した疾患を有する患者と定義する。白金感受性患者を、第一選択の白金含有療法 of 完了の 90 日後に進行した疾患を有する患者と定義する。以前に公開された試験 (von Pawel、2014 年) による第一選択治療群に対する白金感受性の分布を保持するために、パート 1b における白金感受性または白金耐性のいずれかの患者から 30 人以下の患者を無作為化する。

【0121】

パート 1b の安全性および効能の結果により、試験をパート 2 に進める (または進めない) かどうかを決定する。以下の両方の中止基準を満たす場合は試験を中止する:

【0122】

イリノテカンリボソーム注射剤について 12 週での PFS (研究者の評価に基づく) 率が 50% 未満であり、かつ IV のトポテカンについて 12 週での PFS (研究者の評価に基づく) 率がイリノテカンリボソーム注射剤のそれを少なくとも 5 パーcentage ポイント上回る。

10

【0123】

中止基準を満たさない場合、パート 2 に進める最終決定は、試験のパート 1 での全ての利用可能な効能および安全性データの検討後に試験の学内運営委員会 (academic steering committee) との相談においてスポンサーによって為される。

【0124】

パート 2:

20

【0125】

パート 1b の中止基準が満たされず、かつ試験のパート 2 に進める決定が為された場合、実験アーム (アーム 2a: 90 mg/m² のイリノテカンリボソーム注射剤) と対照アーム (アーム 2b: IV のトポテカン) との比を 1:1 として概ね 420 人の適格患者を無作為化する。中央の施設にある Interactive Web Response System (IWRS) を使用して患者を治療アームに無作為化する。以下の因子:

- ・診断時の疾患期 (限局 対 進展)
- ・地域 (北米 対 アジア 対 その他)
- ・白金感受性 (感受性 対 耐性)
- ・パフォーマンスステータス (ECOG 0 対 1)
- ・以前の免疫療法 (有り 対 無し)

30

に基づいて無作為化を層化する。

【0126】

地域および白金感受性 対 耐性のみを効能解析のために使用する。

【0127】

RECIST ガイドライン (バージョン 1.1) を使用することにより、6 週毎 (+/- 1 週) に腫瘍応答を測定し、記録する。ベースラインでの腫瘍評価は、造影 CT (胸部/腹部が必要であり、臨床的に示される場合、骨盤) および脳の造影 MRI (脳の CT が許容される) である。各フォローアップの腫瘍評価では、医療上の禁忌がなければ、ベースラインで行ったものと同じ評価を使用すべきである。全ての患者は、ベースラインおよび各評価において脳を画像化される。客観的疾患進行以外の理由で試験治療を中止する患者は、進行性疾患の放射線学的記録までフォローアップを継続すべきである。試験全体の全ての患者に対する全ての腫瘍測定画像をスポンサーは収集し、保管するが、地域の放射線科医および/または PI の評価により疾患進行を決定する。スキャンの審査は、PFS および/または ORR の解析などの独立の解析についてスポンサーによって行われ得る。死亡または試験の終了のいずれか早い方まで、全ての患者は少なくとも毎月追跡される。

40

【0128】

パート 1b およびパート 2 においてのみ、EORTC - QLQ - C30、EORTC - QLQ - LC13、および Euro QoL five - dimension, five

50

level health status questionnaire (EQ-5D-5L) を使用してクオリティオブライフの評価を行う。無作為化の前および治療の開始後の6週間隔での投薬前および治療中止時および30日のフォローアップ訪問において両方の手段 (instrument) が施される。

【0129】

国立がん研究所の有害事象共通用語規準バージョン4.03 (CTCAE v4.03) にしたがって有害事象 (AE) を評価する。AEの要約のために、最新のバージョンのMedDRA辞典を使用して事象をコード化する。

【0130】

少なくとも333のOS事象が起こった時に一次解析を計画する。少なくとも100のOS事象が起こった後に、無益性 (futility) についての中間解析が30%の情報時間 (information time) で起こるように計画する。治験を続ける場合、少なくとも210のOS事象 (63%の情報時間、予期される死亡の事象の50%) が起こった時に中間解析を実行して、実験治療レジメンの効能による早期の中止の可能性を評価する。

10

【0131】

独立のデータモニタリング委員会 (DMC) によって、安全性データの定期的な審査をパート2のために実行する。DMCは、スポンサーとは独立した腫瘍学および統計学の専門家からなる。DMCの最初の安全性審査は、30人目の患者が少なくとも1サイクルにわたり治療された後または30人目の患者が試験薬物を中止した後のいずれか早い方でパート2において行われる。その後のデータ審査のタイミングおよび詳細はDMCの許可で詳細化される。定期的に審査される項目には、安全性事象、PKテストの結果、および中央でのテストから得たUGT1A1*28遺伝子型が含まれ (しかし、これらに限定されない)、UGT1A1*28についてホモ接合の患者について任意の試験手順を改変する必要があるかどうかの決定に特に注目する。

20

【0132】

薬物動態

【0133】

PK用の血漿試料をサイクル1においてのみ以下の時点で収集する：

【0134】

パート1a、およびパート1b、アーム1a (nal-IRIアーム；サイクル1のみ)：

30

【0135】

- 1日目：用量前

【0136】

- 1日目：nal-IRI注入の終了時

【0137】

- 2日目：注入終了から概ね24時間後

【0138】

- 8日目：サイクル1、8日目 (+/-1日)、一日の任意の時間

40

【0139】

- 15日目：用量前

【0140】

- 15日目：nal-IRI注入の終了時

【0141】

パート1b、アーム1b (トボテカンアーム；サイクル1のみ)：

【0142】

- 1日目：用量前

【0143】

- 1日目：トボテカン注入の終了時

50

【 0 1 4 4 】

- 1、2、または3日目：注入開始の1．5～4時間後に2つの追加の試料。各試料は少なくとも1時間離して収集しなければならない。これらの試料を1日目に収集することが好ましいが、これらの2つの追加の試料を2日目または3日目に収集することができる。

【 0 1 4 5 】

パート2、アーム2 a（イリノテカンリボソーム注射剤アーム；サイクル1のみ）：

【 0 1 4 6 】

- 1日目：用量前

【 0 1 4 7 】

- 1日目：イリノテカンリボソーム注射剤の注入の終了時

【 0 1 4 8 】

- 1日目：注入開始の2．5～6時間後

【 0 1 4 9 】

- 2～6日目（任意選択）：注入開始の1～5日後の任意の時間

【 0 1 5 0 】

- 8日目：サイクル1の8日目（+/-1日）、一日の任意の時間。

【 0 1 5 1 】

試験集団

【 0 1 5 2 】

組み入れ基準

【 0 1 5 3 】

疾患特異的組み入れ基準 1）世界肺癌学会議（IASLC）の組織病理学的分類にしたがって組織病理学的または細胞学的に確認された小細胞肺癌。IASLCによる混合または複合のサブタイプは認めない；2）RECISTのv1．1ガイドラインによる定義で評価可能な疾患（非標的病変のみを有する患者は適格である）3）限局期または進展期のSCLCの治療のための第一選択の白金ベースの化学療法（カルボプラチンまたはシスプラチン）または白金ベースの化学療法を含む放射線化学療法にある間またはその後の進行；および4）任意の以前の化学療法、手術、放射線療法、またはその他の抗新生物療法の作用からの回復（グレード1またはより良好なグレードへの回復；脱毛症を例外とする）。

【 0 1 5 4 】

血液学的、生化学的、および臓器機能による組み入れ基準：

- ・造血増殖因子の使用を伴わずにANC > 1,500細胞/μl、および
- ・血小板数 > 100,000細胞/μl、および
- ・ヘモグロビン > 9 g/dL；輸血が認められる

を証拠とする十分な骨髄の蓄積

【 0 1 5 5 】

・施設にとって正常範囲内の血清総ビリルビン

・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）およびアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT） 2．5 × ULN（肝臓転移がある場合、5 × ULNが許容される）

を証拠とする十分な肝臓機能

【 0 1 5 6 】

血清クレアチニン 1．5 × ULNおよびクレアチニークリアランス 40 mL / 分を証拠とする十分な腎臓機能。コッククロフト - ゴールトの式を使用してクレアチニークリアランスを計算するために実際の体重を使用すべきである（ボディマス指数（BMI） > 30 kg / m²の患者を除く；この場合、代わりに除脂肪体重（lean body weight）を使用すべきである）。

10

20

30

40

【化 1】

$$\text{血清クレアチニン(mg/分)} = \frac{(140 - \text{年齢(年)}) \times (\text{体重(kg)})}{72 \times \text{血清クレアチニン(mg/dL)}} \times \text{性別}$$

【0157】

式中、性別 = 男性については1、そして女性については0.85

【0158】

任意の臨床的に有意な所見を伴わないECG

【0159】

任意の以前の化学療法、手術、放射線療法、またはその他の抗新生物療法の作用からの回復

【0160】

地方条例によって禁止されない限り、治験のトランスレーショナルリサーチの成分に参加し、保管した腫瘍組織（利用可能であれば）を提供することが必要とされる。

【0161】

少なくとも18歳

【0162】

インフォームドコンセントを理解し、署名することができる（またはそうすることができる法的代理人を有する）

【0163】

患者は、上に挙げた全ての組み入れ基準を満たさなければならず、かつ以下の除外基準のいずれも満たしてはならない：

【0164】

一般的除外基準

【0165】

1) インフォームドコンセントに署名し、試験に協力し参加する患者の能力を妨げるまたは結果の解釈を妨げる可能性があるとして研究者によってみなされる任意の医学的または社会的状態

【0166】

2) 妊娠または授乳；子供を持つ可能性がある女性、尿または血清による妊娠テストに基づいて登録時に妊娠について陰性であることをテストしなければならない。生殖の可能性のある患者は男女共に、試験の間および試験薬物の最後の用量後4ヶ月間、非常に有効な産児制限の方法を使用することに同意しなければならない。

【0167】

疾患特異的除外基準

【0168】

1) イリノテカン、トポテカン、または治験用トポイソメラーゼI阻害剤などの任意のその他のトポイソメラーゼI阻害剤での以前の治療レジメン、

【0169】

2) 大細胞神経内分泌癌を有する患者、

【0170】

3) 1つより多くの細胞毒性化学療法レジメンを以前に受けた患者

【0171】

4) 1つより多くのラインの免疫療法（例えば、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、イピリムマブ、アテゾリズマブ、トレメリムマブ、および/またはデュルバルマブ）。1ラインの免疫療法は以下の通りに定義される：単剤療法、あるいは(i)化学療法とその後の第一選択の状況での免疫療法維持の組み合わせ、(ii)第一選択の化学療法への応答後の維持としてのみ、または(iii)進行後の第二選択の治療として与えられる免疫療法のいずれかとして与えられる免疫療法剤の組み合わせ、

10

20

30

40

50

【0172】

5) 免疫療法誘発性大腸炎の病歴を有する患者、

【0173】

6) 上記したような1ラインの白金含有レジメンまたは免疫療法以外の任意の以前の全身治療、

【0174】

7) 以下のCNS転移を有する患者：

【0175】

i) 予防的および/または治療的な頭蓋照射（全脳定位照射）後に新たなまたは進行性の脳転移を発症した患者。

10

【0176】

ii) 症候性のCNS転移を有する患者（頭蓋放射線療法を与えられた脳転移を有する患者は、頭蓋放射線療法後2週間以上にわたって神経学的症状について非症候性であり、かつCNS転移の治療のためにコルチコステロイドを使っていない場合に、適格である。非症候性の脳転移を有する患者は試験に直接登録するのに適格である）。

【0177】

iii) 癌性髄膜炎を有する患者、

【0178】

8) イリノテカンリボソーム注射剤の最初の用量を与えられる少なくとも1週間前に強いCYP3A4もしくはUGT1A1阻害剤または少なくとも2週間前に強いCYP3A4誘導剤の使用を中止することができない、

20

【0179】

9) 別の活動性悪性疾患の存在、または

【0180】

10) この試験の最初の投薬予定日前の4週間以内または治験薬の少なくとも5半減期末満の時間間隔内のうちのいずれか短い方において治験的療法を投与された。

【0181】

血液学的、生化学的、および臓器機能による除外基準

【0182】

1) 組み入れ前6ヶ月未満の重篤な動脈血栓塞栓事象（例えば、心筋梗塞、不安定狭心症、卒中）、2) NYHAクラスIIIまたはIVの鬱血性心不全、心室性不整脈、または血圧コントロール不良、3) 研究者の見解において、患者が試験に参加するのに支障をきたすまたは試験の転帰に影響する可能性がある活動性感染症（例えば、急性細菌感染症、結核、活動性B型肝炎、または活動性HIV）、4) イリノテカンリボソーム注射剤、その他のリボソーム製品、もしくはトポテカンの成分のいずれかに対する既知の過敏症；または1より大きいグレードの肝臓障害、出血、炎症、閉塞、または下痢などの臨床的に重大な胃腸障害。

30

【0183】

試験の長さ

【0184】

疾患進行または許容できない毒性となるまで患者が治療されることが意図される。治療の中止後、患者は30日のフォローアップの訪問のために試験の現場へ戻って来る。この訪問後、死亡または試験の終了のいずれか早く起こる方まで、毎月1回の電話または試験の現場への訪問によって、患者に対して、全生存の状態についての追跡を続ける。

40

【0185】

患者を治療群に割り当てる方法

【0186】

パート1a：

【0187】

全てのスクリーニング評価が完了し、最初の患者報告転帰の評価が完了した後、適格の

50

患者はパート 1 a に入る。

【0188】

パート 1 b :

【0189】

パート 1 b はパート 1 a での用量選択にしたがって開始される。

【0190】

全てのスクリーニング評価が完了し、最初の患者報告転帰の評価が完了した後、適格の患者は、コンピュータによる対話式ウェブ応答システム (I W R S) を使用して 1 : 1 の比で以下の治療アームの一つに無作為化される: パート 1 b での無作為化は、パート 2 の層化因子を考慮する最小化手順 (M c E n t e g a r t 、 2 0 0 3 年) を使用する。

10

【0191】

アーム 1 a (実験アーム) : イリノテカンリボソーム注射剤

【0192】

アーム 1 b (対照アーム) : I V のトポテカン

【0193】

無作為化は計画した投薬の 7 日以内に行わなければならない。

【0194】

パート 2 :

【0195】

パート 2 は中止基準を通過した際に開始され、学内運営委員会との相談においてスポンサーの決定に基づく。

20

【0196】

全てのスクリーニング評価が完了し、最初の患者報告転帰の評価が完了した後、適格の患者は、コンピュータによる対話式ウェブ応答システム (I W R S) を使用して 1 : 1 の比で以下の治療アームの一つに無作為化される:

【0197】

アーム 2 a (実験アーム) : イリノテカンリボソーム注射剤

【0198】

アーム 2 b (対照アーム) : I V のトポテカン

【0199】

無作為化は計画した投薬の 7 日以内に行わなければならない。無作為化は、以下の予後因子に基づいて層化される:

30

【0200】

- 地域 (北米 対 アジア 対 その他)

【0201】

- 白金感受性 (感受性 対 耐性)

【0202】

- 診断時の疾患期 (限局 対 進展)

【0203】

- パフォーマンスステータス (E C O G 0 対 1)

40

【0204】

- 以前の免疫療法 (有り 対 無し)

【0205】

白金耐性患者を、第一選択の白金含有療法にある間またはその完了の 90 日以内のいずれかに進行した疾患を有する患者と定義する。白金感受性患者を、第一選択の白金含有療法の完了の 90 日後に進行した疾患を有する患者と定義する。

【0206】

イリノテカンリボソーム注射剤の投与

【0207】

パート 1 a :

50

【0208】

6週間のサイクルで2週毎に90分にわたってIVで70mg/m²の用量（イリノテカン遊離塩基に基づいて表した強度；80mg/m²の無水塩に概ね相当する）のイリノテカンリポソーム注射剤を投与する。70mg/m²の用量が忍容できるとみなされ、かつ90mg/m²が探索されていれば、6週間のサイクルで2週毎に90分にわたってIVで90mg/m²（イリノテカン遊離塩基に基づいて表した強度；100mg/m²の無水塩に概ね相当する）のイリノテカンリポソーム注射剤を投与するべきである。

【0209】

パート1bおよび2：

【0210】

（パート1で許容できないとみなされていないならば）6週間のサイクルで2週毎に90分にわたってIVで90mg/m²の用量（イリノテカン遊離塩基に基づいて表した強度；100mg/m²の無水塩に概ね相当する）のイリノテカンリポソーム注射剤を投与する。

【0211】

投与の前に、適切な用量のイリノテカンリポソーム注射剤を500mLの最終体積まで5%のデキストロス注射液（D5W）または0.9%の塩化ナトリウム注射液で希釈しなければならない。D5Wまたは0.9%の塩化ナトリウム以外のいかなる希釈剤も使用しないように注意するべきである。

【0212】

UGT1A1*28のモニタリング

【0213】

UGT1A1*28遺伝子型を全ての患者について収集し、中心的に評価する。結果を現場およびスポンサーに提供する。現場は、SAE報告形態でUGT1A1*28遺伝子型決定の結果を含めることも求められる。

【0214】

UGT1A1*28遺伝子型の結果にかかわらず、イリノテカンリポソーム注射剤で治療する全ての患者をイリノテカンリポソーム注射剤の同じ開始用量で治療し、同じ用量減少ルールに従う。スポンサーの医学的モニターおよびDMC（パート2において）によって実行されるような試験の間の患者の定期的な安全性のモニタリングの間に、UGT1A1*28ホモ接合患者の安全性およびPKをUGT1A1*28についてホモ接合でない患者と比較して、任意の異なる投薬戦略（イリノテカンリポソーム注射剤についてより低い開始用量および/または異なる用量減少など）がUGT1A1*28についてホモ接合の患者にとって必要かどうかを決定する。30人目の患者が治療サイクルを1回完了したか、または治療を中止したかのいずれか早い方の後に、最初の安全性DMC会合を行う。UGT1A1*28と安全性との関連性はトポテカンで治療した患者において予測されない。

【0215】

試験治療

【0216】

イリノテカンリポソーム注射剤：

【0217】

パート1a：（安全性の議論）

【0218】

6週間のサイクルで2週毎に90分にわたってIVで70mg/m²（イリノテカン遊離塩基として表した強度；80mg/m²の無水塩に概ね相当する）のイリノテカンリポソーム注射剤、または6週間のサイクルで2週毎に90分にわたってIVで90mg/m²（イリノテカン遊離塩基として表した強度；100mg/m²の無水塩に概ね相当する）のイリノテカンリポソーム注射剤。

【0219】

パート 1 b および パート 2 :

【 0 2 2 0 】

アーム 1 a および 2 a (実験アーム) :

【 0 2 2 1 】

(パート 1 において許容できないとみなされていなければ) 6 週間のサイクルで 2 週毎に 90 分にわたって I V で $90 \text{ mg} / \text{m}^2$ (イリノテカン遊離塩基として表した強度 ; $100 \text{ mg} / \text{m}^2$ の無水塩に概ね相当する) のイリノテカンリボソーム注射剤。

【 0 2 2 2 】

アーム 1 b および 2 b (対照アーム) :

【 0 2 2 3 】

6 週間のサイクルで 3 週毎に 5 日連続で毎日 30 分にわたって I V で $1.5 \text{ mg} / \text{m}^2$ のトポテカン。

【 0 2 2 4 】

イリノテカンリボソーム注射剤 :

【 0 2 2 5 】

パート 1 a、パート 1 b のアーム 1 a および パート 2 のアーム 2 a :

【 0 2 2 6 】

支持療法措置は ONIVYDE (登録商標) についての処方情報に概説されるガイドラインに従うべきである。毒性に関して、イリノテカンリボソーム注射剤の 2 回までの用量減少が許可される。イリノテカンリボソーム注射剤の 2 回目またはその後の用量と共に予防的 G - C S F の使用 (研究者の選好に基づいて、短い作用および長い作用の両方の増殖因子が許容される) が、研究者の判断に基づいて認められる。

【 0 2 2 7 】

トポテカン :

【 0 2 2 8 】

パート 1 b のアーム 1 b および パート 2 のアーム 2 b (I V のトポテカン)

【 0 2 2 9 】

トポテカンについて意図される用量は、3 週毎に 5 日連続で I V で $1.5 \text{ mg} / \text{m}^2$ である。用量、投与、および用量減少は、I V のトポテカンについての処方情報に概説されるガイダンスに従うべきである。

【 0 2 3 0 】

トポテカンでの治療に無作為化された患者は、最後の用量の 24 時間後に開始する全てのサイクルにおける予防的 G - C S F について検討されるべきである (研究者の選好に基づいて、短い作用および長い作用の両方の増殖因子が許容される)。毒性に関して、患者あたり 2 回までのトポテカンの用量減少が許可される。用量遅延は治療関連毒性から回復させるために許可される。感染性合併症のリスクが高い患者のために予防的抗生物質が推奨される。

【 0 2 3 1 】

治験製品 :

【 0 2 3 2 】

イリノテカンリボソーム注射剤 (nal - IRI、PEG 化リボソーム塩酸イリノテカン三水和物、MM - 398、PEP02、BAX2398、および ONIVYDE (登録商標) としても公知である) は、無菌の白色からわずかに黄色の不透明な等張性リボソーム分散物である。各 10 mL の単回用量のバイアルは、 $4.3 \text{ mg} / \text{mL}$ の濃度で 43 mg のイリノテカン遊離塩基を含有する。リボソームは単層脂質二重層の小胞であり、小胞は概ね 110 nm の直径で、スクロースオクタスルフェート塩としてゲル化または沈殿した状態のイリノテカンを含む水性空間をカプセル化している。それは、 $4.3 \text{ mg} / \text{mL}$ の濃度で 43 mg のイリノテカン遊離塩基を含む無菌の使い捨てのバイアルとして供給される。イリノテカンリボソーム注射剤は、光から保護して冷蔵保管しなければならない ($2 \sim 8$ 、 $36 \sim 46^\circ \text{F}$)。凍らせない。

10

20

30

40

50

【 0 2 3 3 】

パート 1 a

【 0 2 3 4 】

D L T を有する患者数が 6 患者のコホートにおいて 1 を超えていなければ、用量はパート 1 b に進めるために許容されるものと決定される。このルールに基づいて、真の D L T の確率の関数として、ある用量でパート 1 b に進める確率を表 6 に示す。

【表 6】

表 6

許容できない毒性の真の率	無作為化に進む確率
0.05	0.97
0.10	0.89
0.15	0.77
0.20	0.65
0.25	0.53
0.30	0.42
0.35	0.32
0.40	0.23

10

20

【 0 2 3 5 】

パート 1 b

【 0 2 3 6 】

パート 1 b の目的は、無作為化した状況での安全性および効能データのパイロット試料を提供することである。パート 1 b のための試料サイズは、イリノテカンリボソーム注射剤が、ベネフィット/リスクに関してトポテカンに実質的に劣ることが観察された場合に試験を縮小することを可能にするという実際の目的のために選択した。

【 0 2 3 7 】

1 2 週で観察された P F S 率に基づく効能ルールを正式な中止ルールとしてこのプロトコールにおいて実行するが、追加のデータも検討してパート 2 に進まないと決定することもある。パート 1 b での試験設計を考慮した正式な中止ルールの運用上の特徴を以下に記載する。

30

【 0 2 3 8 】

二項分布を使用して対照群内の 1 2 週での無増悪患者の真の割合を 0 . 5 5 と近似および想定して、試験を中止する確率をイリノテカンリボソーム注射剤アームについての真の率の関数として表 7 に示す。

【表 7】

表 7

イリノテカンリポソーム注射剤 12 週での PFS 率	対照に対する絶対的 な Δ	ルールを考慮した中止の確率
0.75	0.20	0.002
0.70	0.15	0.011
0.65	0.10	0.038
0.60	0.05	0.101
0.55	0	0.211
0.50	-0.05	0.363
0.45	-0.10	0.536
0.40	-0.15	0.698
0.35	-0.20	0.827

10

【 0 2 3 9 】

20

PFS の最終の治療比較は、腫瘍評価がパート 1 b において全ての患者について完了した時にログランク検定を介して実行する。打ち切り率が 10 % と想定される場合、最終解析の時点で 45 の事象が起こったと予測される。PFS ハザード比が 0.64 の場合（例えば、イリノテカンリポソーム注射剤は、3.5 ヶ月から 5.5 ヶ月へと PFS 中央値を伸ばす）、この解析は、片側水準 0.20 の検定で治療の差を検出する概ね 75 % の検出力を有する。

【 0 2 4 0 】

パート 2

【 0 2 4 1 】

主要なエンドポイントは全生存（OS）である。

30

【 0 2 4 2 】

計 420 人の患者を 2 つの治療アームに 1 : 1 の比で無作為化する。2 つの治療アームにわたって少なくとも 333 の OS 事象が観察されるまでのフォローアップは、層化ログランク検定（地域（北米 対 アジア 対 その他）および白金感受性（感受性 対 耐性）により層化）を使用して、0.025 の全体的な片側有意水準（中間解析のために調整）で 0.714 以下の HR の真のハザード比（mOS : 7.5 ヶ月 対 10.5 ヶ月）を検出する少なくとも 85 % の検出力を提供する。

【 0 2 4 3 】

両治療アームにわたって 1 ヶ月あたり 21 患者の増加および 5 % の追跡不能率で 25 ヶ月にわたる登録を想定して、一次解析のタイミングは、39 ヶ月と予測される。

40

【 0 2 4 4 】

OS 事象の計画した最終的な数の概ね 30 %（すなわち、333 の OS 事象のうちの 100）が、治療企図（intent-to-treat; ITT）集団において観察された時に、無益性のための中間解析を実行する。試験を進める場合、概ね 210 の OS 事象（計画した OS 事象の 63 % および試験集団全体で予測される事象の 50 %）が起こった時に、2 回目の中間解析を行って無益性および効能の両方について評価する。

【 0 2 4 5 】

一般：

【 0 2 4 6 】

カテゴリーの変数は、頻度分布（患者の数およびパーセンテージ）によって要約され、

50

連続的な変数は記述統計（平均、標準偏差、中央値、最小、最大）によって要約される。

【0247】

パート1でのna1 - IRIの効能および安全性は、パート2と同じ転帰の尺度を使用して記述的に報告される。加えて、試験のパート1で起こった有害事象が詳細に記載される。

【0248】

パート1に登録して試験薬物で治療された患者は、パート1の安全性集団を構成する。これらの患者の安全性および効能が記述的に提示される。

【0249】

パート2において無作為化された患者は治療企図（ITT）集団を構成する。これは、実験アームの効能を評価するために比較として評価される集団である。効能のITT解析において、各患者は、無作為化された治療割当てにしたがって検討される。任意の試験薬物の任意のパートを与えられた患者は、パート2の安全性集団を規定する。

10

【0250】

層化解析のために、層化因子は、地域（北米、アジア、その他）および白金感受性（感受性、耐性）の無作為化層化因子である。層化因子の分類は無作為化にしたがう。

【0251】

一次効能解析（パート2）：

【0252】

OSは、無作為化の日から死亡日までの月数として定義される。一次解析の時点で死亡が観察されない患者は、最後に記録された生存日にしたがって打ち切られたOSを有する。

20

【0253】

一次解析は、0.025を有意とする片側水準で2つの治療アーム間のOSの差を比較する層化ログランク検定を使用して行う。層化因子は、無作為化層化因子を含み、分類は無作為化に従う。カプランマイヤー法を使用してOS中央値（95%の信頼区画）を推定し、OS時間をグラフで提示する。層化コックス比例ハザードモデルを使用してハザード比およびその対応する95%信頼区画を推定する。OSの感受性解析は統計解析計画（Statistical Analysis Plan; SAP）で記載する。

【0254】

30

鍵となる二次解析（パート2）：

【0255】

鍵となる二次的なエンドポイントは、PFS、ORR、呼吸困難、咳、および疲労において症状が改善した患者の割合である。

【0256】

鍵となる二次的なエンドポイントを1回だけ検定する。OSの一次的なエンドポイントが中間時に統計的に有意な場合、二次的なエンドポイントの検定を中間時に検定する。そうでなければ、OSが最終のOS解析で統計的に有意であると判明したら、二次的なエンドポイントをその解析で検定する。鍵となる二次的なエンドポイントの仮説検定を、ステージ毎の階層的様式で実行する（Glimm, Eら、Statistics in Medicine 2010年 29巻：219～228頁）。

40

【0257】

PFSの比較用の名目水準は、検定が中間時または計画した最終の解析で行われるののかわりに依存し、OSのために使用されるものと類似の消費関数（spending function）を組み込む。OSおよびPFSが共に有意であれば、4つの計画的比較（planned comparisons）の片側水準検定のためにベンジャミニ・ホフバーグ修正（Benjamini-Hochberg correction; BenjaminiおよびHochberg, J. Royal Statistical Soc. B 2005年 57巻：289～300頁）を使用して調整した各p値を用いて片側0.025の水準（PFSについて記載されるような消費関数に基づいて調整

50

した名目) で O R R および E O R T C - Q L Q 症状を検定する。F D R オプションを用いる S A S P R O C M U L T T E S T または同等のアルゴリズムを使用して、調整された p 値を報告する。統計的に有意でないあらゆるパラメーターを記述的および探索的のみなす。

【 0 2 5 8 】

無増悪生存：

【 0 2 5 9 】

無増悪生存は、無作為化から、R E C I S T v 1 . 1 を使用する最初の記録される客観的疾患進行 (P D) または任意の原因による死亡のうちのいずれか早い方までの時間である。P F S の決定は研究者の評価による。死亡も進行も観察されなければ、最後に観察された腫瘍評価の日でデータを打ち切る。無作為化時に有効な腫瘍応答評価のない患者は、無作為化の日で打ち切る。記録される P D の前に新たな抗がん治療を開始した患者は、新たな治療の開始前の最後に観察された腫瘍評価の日で打ち切る。許容できない長い間隔 (すなわち、2 回またはそれより多くの徒過したまたは不定スケジュールの評価) の後で記録された P D または死亡を伴う患者は、進行または死亡の前に最後に観察された非 P D 腫瘍評価の日の時点で打ち切る。

10

【 0 2 6 0 】

層化ログランク検定を使用して治療間の P F S の差を評価する。カプランマイヤー法を使用して P F S 中央値 (9 5 % の信頼区画) を推定し、P F S の時間をグラフで提示する。層化コックス比例ハザードモデルを使用して P F S のハザード比およびその対応する 9 5 % 信頼区画を推定する。

20

【 0 2 6 1 】

層化ログランク検定 (地域および白金感受性によって層化) をを使用して治療間の P F S の差を評価する。カプランマイヤー法を使用して P F S 中央値 (9 5 % の信頼区画) を推定し、P F S の時間をグラフで提示する。層化コックス比例ハザードモデルを使用して P F S のハザード比およびその対応する 9 5 % 信頼区画を推定する。P F S の感受性解析は S A P で記載する。

【 0 2 6 2 】

客観的奏効：

【 0 2 6 3 】

客観的奏効率 (O R R) は、R E C I S T v 1 . 1 ガイドラインによる部分奏効または完全奏効を達成する患者の割合である。O R R およびその 9 5 % C I の推定値を計算する。治療群間の O R R の差をコ克蘭 - マンテル - ヘンツェル法を使用して比較し、地域および白金感受性によって層化する。

30

【 0 2 6 4 】

肺がん症状の改善を伴う患者の割合：

【 0 2 6 5 】

この二次解析は、咳、呼吸困難、および疲労について患者が報告した E O R T C - Q L Q - L C 1 3 の症状スケールを検討する。なぜなら、改善を伴う患者の割合に関する治療の影響についてこれらが最も明確に疾患に関係しかつ評価可能であると考えられるためである。残りの E O R T C - Q L Q 症状ドメインを探索的解析において評価する。

40

【 0 2 6 6 】

症状の改善は、ベースラインよりスケールにして少なくとも 1 0 パーセンテージポイント低い症状サブスケールスコア (0 ~ 1 0 0 のスケールに変換後) の達成および 6 週間の維持として定義される。奏効の分類は治療群によって表にされ、統計解析により所与の症状についてレスポナーの割合を比較する。

【 0 2 6 7 】

各症状について改善を伴う患者の割合を正規近似に基づく 9 5 % の信頼区画で治療群によって表にする。症状の改善を伴う患者の割合の差を対応する 9 5 % の信頼区画で提示する。症状の改善を伴う患者の割合をコ克蘭 - マンテル - ヘンツェル法を使用して治療レ

50

ジメン間で比較し、地域および白金感受性によって層化する。

【0268】

安全性解析：

【0269】

任意の試験薬物を与えられた全ての患者として定義される安全性集団を使用して安全性解析（有害事象および試験室解析）を行う。治療割当ては与えられた実際の治療に従う。最新のMedDRA辞典を使用して有害事象をコード化する。NCI CTCAEバージョン4.0.3にしたがって重篤度をグレード化する。

【0270】

治療下で発現した有害事象（TEAE）は、最初の試験薬物への曝露の日から、試験薬物への曝露の最終日から30日後までに報告された任意の有害事象として定義される。任意のグレードのTEAE、グレード3またはより高いグレードのTEAE、試験薬物に関係するTEAE、重篤なTEAE、用量変化に繋がるTEAE、および試験薬物の中止に繋がるTEAEについて、患者の頻度およびパーセンテージを要約する。器官別大分類（System Organ Class）および好ましい用語によって有害事象を要約する。全ての有害事象データを患者によってリストする。

【0271】

試験室データは、パラメーターの種類にしたがって要約する。適用できる場合、試験室安全性パラメーターについての毒性のグレード化はNCI CTCAEバージョン4.0.3の基準に基づいて割り当てられる。

【0272】

QTcF解析：

イリノテカンリボソーム注射剤治療によるQTcFの長期化の可能性を本研究のパート1においてイリノテカンリボソーム注射剤を与えられた患者において評価する。一次QTcF長期化解析のために、QTcFにおいて予測される変化を、混合作用（mixed effect）モデリングを使用する曝露-QTcF関係から得る。時点およびカテゴリー解析によって評価することにより、感受性解析を実行する。

【0273】

EORTC - QLQの転帰

【0274】

EORTCガイドライン（Fayers、2001年）にしたがってEORTC - QLQ - C30質問票の解析を行う。EORTC QLQ - C30およびQLQ - LC13のサブスケールを、EORTCのスコア付けマニュアルに基づいてスコア付けする。EORTC QLQ - C30またはQLQ - LC13でのより高いスコアがより高い（「より良好な」）レベルの機能および/またはより高い（「より悪い」）レベルの症状を表すようにスコアを標準化する。

【0275】

症状の改善を伴う患者の割合についての解析方法は、鍵となる二次的解析（セクション11.5.2.3）に記載されている通りである。

【0276】

治療群による頻度表を各QLQ - C30およびQLQ - LC13のサブスケールについて症状の改善を伴う患者の割合について報告する。追加のEORTC - QLQ解析の詳細をStatistical Analysis Planで提供する。

【0277】

生の標準化したサブスケールスコアおよび経時的なベースラインからの変化を報告する。平均の変化スコアを治療群間で記述的に比較し、縦断的モデリング（longitudinal modeling）（すなわち、共変量解析および反復測定モデリング（repeated measures modeling））を介して探索され得る。

【0278】

EQ - 5D - 5L：

10

20

30

40

50

【0279】

生のスコアおよび経時的なベースラインからの変化を報告する。平均の変化スコアを治療群間で記述的に比較し、縦断的モデリング（すなわち、共変量解析および反復測定モデリング）を介して探索される。

【0280】

CNS進行までの時間：

【0281】

無作為化から、RANO-BM作業グループ（Linら Lancet Oncology 2015年）による定義でのCNS進行の発生までの時間として定義される。CNS進行までの時間をカプランマイヤー法により記載し、層化ログランク検定を使用して治療を比較する。

10

【0282】

薬物動態（PK）および薬力学（PD）の解析：

【0283】

総イリノテカン、SN-38、およびトポテカンの血漿薬物動態（PK）を非線形混合作用モデリングを使用して濃度試料から定量化する。初期PK解析では経験的ベイズ推定を使用するが、追加の共変量解析を行ってSCLCに特異的な代替的なベースライン因子を評価する。生じるPK推定値を使用してPKとPDとの関連性（効能および安全性のエンドポイント）を評価する。トポテカンのPKを使用して、PKの分布および本研究における効能/安全性へのPKの関連性を従来値と比較することによって、パート1bからの結果を理解するための追加のデータを提供する。

20

【0284】

用量改変

【0285】

全ての用量改変は、最悪の先行する毒性に基づくべきである。

【0286】

【表 8】

表 8:イリノテカンリボソーム注射剤について推奨される用量の変更

毒性 NCI CTCAE v4.03 グレード ^b	発生	開始用量	
		70 mg/m ²	90 mg/m ²
好中球減少症、白血球減少症、または血小板減少症 グレード3または4 好中球減少性発熱	1 回目の発生	50 mg/m ²	70 mg/m ²
	2 回目の発生	43 mg/m ²	50 mg/m ²
	3 回目の発生	治療の中止	
<ul style="list-style-type: none">絶対好中球数が$\geq 1500/\text{mm}^3$ ($1.5 \times 10^9/\text{L}$)となるまで新たな治療サイクルを始めるべきではない血小板数が$\geq 100,000/\text{mm}^3$ ($100 \times 10^9/\text{L}$)となるまで新たな治療サイクルを始めるべきではない			
非血液学的毒性:			
全ての非血液学的毒性(無力症および食欲不振を除く):グレード3または4	ONIVYDE を差し控える。任意の重篤度の遅発性の下痢に対してロペラミドを開始する。任意の重篤度の早発性の下痢に対して(臨床的に禁忌でなければ)0.25～1mg のアトロピンを静脈内または皮下投与する。グレード1未満に回復したら下記の通りに ONIVYDE を再開する:		
	1 回目の発生	50 mg/m ²	70 mg/m ²
	2 回目の発生	43 mg/m ²	50 mg/m ²
	3 回目の発生	治療の中止	
<ul style="list-style-type: none">血清化学のパラメーターがグレード1以下まで消散するまで新たな治療サイクルを始めるべきではない非血液学的毒性がグレード1以下まで消散するまで新たな治療サイクルを始めるべきではないグレード3以上の吐き気および嘔吐に対して、最適な制吐剤での療法にもかかわらず起こる場合のみ用量を減少させる無力症およびグレード3の食欲不振にはいかなる用量改変も必要ない			
間質性肺疾患	1 回目の発生	治療の中止	
重篤な過敏症反応	1 回目の発生	治療の中止	

^a 言及された全ての用量はイリノテカン遊離塩基に基づく^b 国立がん研究所の有害事象共通用語規準、バージョン 4.03

【0287】

注射用のトポテカン

【0288】

トポテカンは、 $1,500/\text{mm}^3$ ($1.5 \times 10^9/\text{L}$) より多いまたはそれに等し

10

20

30

40

50

いベースラインの好中球数および $100,000/\text{mm}^3$ ($100 \times 10^9/\text{L}$) より多いまたはそれに等しい血小板数を有する患者においてのみ開始するべきである。

【0289】

好中球数が $1 \times 10^9/\text{L}$ 以上、血小板数が $100 \times 10^9/\text{L}$ 以上、かつヘモグロビンレベルが 9 g/dL 以上とならない限り（必要であれば輸血後）、その後のサイクルにおいてトポテカンを投与するべきではない。回復のための十分な時間を可能とするために治療を遅らせるべきであり、回復したら下記表9のガイドラインにしたがって治療を投与するべきである。

【0290】

以下の毒性の場合にトポテカンの用量減少を行うべきである：

10

【0291】

- グレード4の好中球減少症 ($\text{ANC} < 500/\text{mm}^3$ または $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$)；

【0292】

- グレード4の血小板減少症 (血小板数 $< 25,000/\text{mm}^3$ または $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$)

【0293】

- 吐き気および嘔吐以外のグレード3または4の非血液学的毒性。吐き気および嘔吐の場合、最適な医学的管理にもかかわらずグレード3または4の毒性が起こった場合に用量減少を行うべきである

20

【0294】

用量減少の決定は最悪の先行する毒性に基づくべきである。用量レベル0から用量レベル2への移動は許可される。感染性合併症のリスクが高い患者のために予防的抗生物質が推奨される。

【0295】

患者あたり2回までのトポテカンの用量減少が表9に示される毒性について許可される。毒性を管理するために3回目の用量減少が必要な場合、トポテカン治療を中止するべきである。

【表9】

30

表9:その後のサイクルのための推奨されるトポテカン用量改変スキーム

用量レベル	用量改変
0	$1.5\text{ mg/m}^2\text{ IV}$ 1～5日目
-1	$1.25\text{ mg/m}^2\text{ IV}$ 1～5日目
-2	$1.0\text{ mg/m}^2\text{ IV}$ 1～5日目

【0296】

クレアチニンクリアランスが $20 \sim 39\text{ mL/分}$ の間である場合、患者におけるトポテカンの用量を、5連続日にわたり $0.75\text{ mg/m}^2/\text{日}$ に減少するべきである。

40

【0297】

間質性肺疾患の新たな診断が確認された場合、トポテカンを中止するべきである。

【0298】

(実施例8：リボソームイリノテカンの製造)

【0299】

リボソームイリノテカンは複数ステップのプロセスで調製することができる。最初に、加熱したエタノール中に脂質を溶解する。脂質は、3：2：0.015のモル比で合わせたDSPC、コレステロール、およびMPEG-2000-DSPCを含むことができる。好ましくは、リボソームは、3：2：0.015のモル比で合わせたDSPC、コレス

50

テロール、および M P E G - 2 0 0 0 - D S P E からなる小胞中にカプセル化されたイリノテカンスクロースオクタスルフェート (S O S) をカプセル化することができる。溶解された脂質から形成された小胞内にカプセル化された置換アミン (アンモニウム形態) およびポリアニオンを含有する適切なサイズ (例えば、80 ~ 120 nm) の本質的に単層のリボソームを形成するのに有効な条件下で置換アミンおよびポリアニオンを含有する水性媒体中に、生じたエタノール - 脂質溶液を分散する。分散は、例えば、脂質の転移温度より高い温度 (例えば、60 ~ 70) で置換アミンおよびポリアニオンを含有する水溶液とエタノール脂質溶液を混合し、生じた含水脂質懸濁物 (多層リボソーム) を圧力下で、規定された孔径 (例えば、50 nm、80 nm、100 nm、または200 nm) を有する1つまたは複数の飛跡をエッチングした (t r a c k - e t c h e d) 例えばポリカーボネート膜のフィルターを通して押し出すことによって行うことができる。置換アミンはトリエチルアミン (T E A) であってよく、ポリアニオンは、約0.4 ~ 0.5 Nの濃度において化学量論比で合わせたスクロースオクタスルフェート (S O S) (例えば、T E A 8 S O S) であってよい。次いで、リボソームを離れるT E Aと交換してイリノテカンがリボソームに入るのを可能とするのに有効な条件下でリボソームをイリノテカンと接触させる前に、全てのまたは実質的に全ての捕捉されていないT E AまたはS O Sを (例えば、ゲル濾過、透析、または限外濾過によって) 除去する。条件は、リボソームの外部媒体に浸透圧剤 (o s m o t i c a g e n t) (例えば、5%デキストロース) を加えて、捕捉されたT E A - S O S 溶液の質量オスモル濃度を均衡させるかつ / または負荷を行う間のリボソームの浸透圧による破裂を防止すること、p Hを (例えば、6.5に) 調整および / または選択して、負荷ステップの間の薬物および / または脂質の分解を減少させること、および温度をリボソーム脂質の転移温度より高い温度に (例えば、60 ~ 70) へ上昇させて、膜を通じてのT E Aおよびイリノテカンの交換を加速させることからなる群より選択される1つまたは複数の条件を含むことができる。リボソームを横切るT E Aとの交換によるイリノテカンの負荷は、好ましくは、全てのまたは実質的に全てのT E Aがリボソームから除去されて、リボソームを横切るその濃度勾配を使い果たすまで続けられる。好ましくは、イリノテカンリボソーム負荷プロセスは、スクロースオクタスルフェート (s u c r o o c t a s u l f a t e) に対するイリノテカンのグラム当量比が少なくとも0.9、少なくとも0.95、0.98、0.99、または1.0 (または約0.9 ~ 1.0、0.95 ~ 1.0、0.98 ~ 1.0、または0.99 ~ 1.0の範囲) となるまで続けられる。好ましくは、イリノテカンリボソーム負荷プロセスは、T E Aが、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、またはそれより多くのT E Aがリボソーム内部から除去されるまで続けられる。イリノテカンは、約8 : 1のモル比のイリノテカンおよびスクロースオクタスルフェートなどの、イリノテカンスクロースオクタスルフェートをリボソーム内で形成することができる。次に、例えば、ゲル (サイズ排除) クロマトグラフィー、透析、イオン交換、または限外濾過法を使用して、あらゆる残っているリボソーム外イリノテカンおよびT E Aを除去してイリノテカンリボソームを得る。リボソーム外部媒体を注射用の薬理学的に許容される流体 (例えば、緩衝等張性食塩水) と交換する。最後に、リボソーム組成物を例えば0.2ミクロンの濾過によって滅菌し、用量バイアルに分注し、ラベルし、そして使用まで例えば2 ~ 8の冷蔵で保管する。残っているリボソーム外イリノテカンおよびT E Aを除去すると同時に、リボソーム外部媒体を薬理学的に許容される流体と交換することができる。例えば、約6.5 ~ 8.0のp H、またはその間の任意の好適なp H値 (例えば、7.0 ~ 8.0、および7.25など) の組成物を調製することによって、組成物のリボソーム外のp Hを調整または他の方法で選択して、望ましい保管安定性特性 (例えば、180日を超える4での保管の間にリボソーム内に溶解 (l y s o) P Cが形成されるのを減少する) を提供することができる。リボソーム外のp H値、イリノテカン遊離塩基の濃度 (m g / m L)、および様々な濃度のスクロースオクタスルフェートを有するイリノテカンリボソームを、本明細書に記載されるようにより詳細に提供する通りに調製することができる。

【0300】

それぞれ3:2:0.015のモル比(例えば、1264mg/412.5mg/22.44mg)に対応する量でDSPC、コレステロール(Chol)、およびPEG-DSPCを秤量した。脂質をクロロホルム/メタノール(4/1v/v)中に溶解し、十分に混合し、4つのアリコート(A~D)に分割した。60でロータリーエバポレーターを使用して、乾燥まで各試料を蒸発させた。室温で12時間真空(180μトル)下に置くことによって脂質から残留クロロホルムを除去した。乾燥した脂質を60のエタノール中に溶解し、適切な濃度の予備加温したTEASOSを加えて最終アルコール含有量を10%(v/v)とした。脂質濃度は75mMであった。Lipexサーモバレル押出機(Northern Lipids, Canada)を使用して2つ重ねた0.1μmのポリカーボネート膜(Nucleopore)を10回通して脂質分散物を約65で押し出して、95~115nmの典型的な平均直径(準弾性光散乱(quasielastic light scattering)による決定)を有するリボソームを生成した。必要に応じて、押し出したリボソームのpHを1NのNaOHを用いてpH 6.5に調整した。イオン交換クロマトグラフィーとサイズ排除クロマトグラフィーとの組み合わせによってリボソームを精製した。最初に、Dowex(商標)IRA 910樹脂を1NのNaOHで処理した後、脱イオン水で3回洗浄し、3NのHClで3回洗浄し、次いで水で複数回洗浄した。調製した樹脂にリボソームを通し、溶出した画分の導電率をフローセル導電率計(Pharmacia, Uppsalla, Sweden)を使用することによって測定した。導電率が15μS/cm未満であれば、画分をさらに精製することが許容されるとみなした。次いで、脱イオン水で平衡化したSephadex G-75(Pharmacia)カラムにリボソーム溶出液を加え、収集したリボソーム画分の導電率(通常、1μS/cm未満)を測定した。5%(w/w)の最終濃度の40%デキストロース溶液、およびストック溶液(0.5M、pH 6.5)から加えた10mMの最終濃度の緩衝液(Hepes)を加えることによって、膜を横断する等張性を達成した。

10

20

【0301】

各バッチの解析の証明書から得られる水含有量および不純物レベルを考慮に入れて、脱イオン水中のイリノテカンHCl三水和物の粉末を、15mg/mLの無水イリノテカンHClとなるように溶解することによってイリノテカンのストック溶液を調製した。リボソームリン脂質1molあたり500gのイリノテカンを加え、湯浴中で30分間60±0.1に加熱することによって薬物の負荷を開始させた。氷冷水中に浸すことによって、水浴からの除去の際に溶液を迅速に冷却した。平衡化したSephadex G75カラムを使用してリボソーム外の薬物をサイズ排除クロマトグラフィーによって除去し、Hepes緩衝食塩水(10mM Hepes、145mM NaCl、pH 6.5)を用いて溶出した。HPLCによってイリノテカン、パートレットの方法によってリン酸塩について(リン酸塩の決定を参照)、試料を解析した。保管のために試料を4mLのアリコートに分割し、1NのHClまたは1NのNaOHを使用して結果に示す通りにpHを調整し、無菌条件下で滅菌濾過し、Teflon(登録商標)で裏打ちされたネジ式キャップを用いてアルゴン下で密封した無菌の透明ガラスバイアル中に充填し、サーモスタット制御された冷蔵庫中に4で置いた。定めた時点にアリコートを各試料から取り出し、外観、大きさ、薬物/脂質の比、ならびに薬物および脂質の化学的安定性についてテストした。90度の角度でCoulter Nano-Sizerを使用する動的光散乱によって希釈試料中でリボソームの大きさを決定し、キュムラントの方法によって得られる平均±標準偏差(nm)として提示した。

30

40

【0302】

(実施例9: ONIVYDE(MM-398)リボソームイリノテカン)

【0303】

本明細書中に記載する保管安定なリボソームイリノテカンの一つの好ましい例は、ONIVYDE(イリノテカンリボソーム注射剤)として市販される製品である。ONIVY

50

D E は、静脈内使用のための、塩酸イリノテカン三水和物を用いてリボソーム分散物として製剤化されたトポイソメラーゼ阻害剤である。O N I V Y D E は、ゲムシタピンベースの療法に引き続く疾患進行後の脾臓の転移性腺癌の治療について適応される。

【 0 3 0 4 】

O N I V Y D E は、約 7 . 2 5 の p H を有する保管安定化されたりリボソームである。O N I V Y D E 製品は、塩酸イリノテカン三水和物出発材料から得られる、リボソーム中にカプセル化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有する。イリノテカンの化学名は、(S) - 4 , 1 1 - ジエチル - 3 , 4 , 1 2 , 1 4 - テトラヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 3 , 1 4 - ジオキソ 1 H - 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。O N I V Y D E の投与量は、イリノテカンリボソームを調製するために使用された塩酸イリノテカン三水和物出発材料の当量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。1 グラムの塩酸イリノテカン三水和物あたり約 8 6 6 m g のイリノテカンが存在する。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 8 0 m g の O N I V Y D E 用量は、最終生成物中に約 $0 . 8 6 6 \times (8 0 m g)$ のイリノテカン遊離塩基を実際に含有する（すなわち、塩酸イリノテカン出発材料の重量に基づく 8 0 m g / m ² の O N I V Y D E の用量は、最終生成物中の約 7 0 m g / m ² のイリノテカン遊離塩基に相当する）。O N I V Y D E は、無菌の、白色からわずかに黄色の不透明な等張性リボソーム分散物である。各 1 0 m L の単回用量バイアルは 4 . 3 m g / m L の濃度で 4 3 m g のイリノテカン遊離塩基を含有する。リボソームは単層脂質二重層の小胞であり、小胞は概ね 1 1 0 n m の直径で、スクロースオクタスルフェート塩としてゲル化または沈殿した状態のイリノテカンを含む水性空間をカプセル化している。小胞は、6 . 8 1 m g / m L の 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) 、 2 . 2 2 m g / m L のコレステロール、および 0 . 1 2 m g / m L の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) から構成される。各 m L は、緩衝液として 4 . 0 5 m g / m L の 2 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] エタンサルホン酸 (H E P E S) 、および等張試薬として 8 . 4 2 m g / m L の塩化ナトリウムも含有する。O N I V Y D E の各バイアルは、単回用量バイアル中の白色からわずかに黄色の不透明なリボソーム分散物として 4 3 m g / 1 0 m L のイリノテカン遊離塩基を含有する。

【 0 3 0 5 】

一例では、O N I V Y D E の単位剤形は、約 9 0 m g / m ² の総量のイリノテカン遊離塩基または 1 0 0 m g / m ² の塩酸イリノテカン三水和物に相当する量のイリノテカンを提供する量のリボソーム中にカプセル化されたイリノテカンを含む医薬組成物である。単位剤形は、注射可能な流体 1 m L あたり約 4 . 3 m g のイリノテカン遊離塩基の濃度での単位剤形（例えば、バイアル）を約 5 0 0 m L の総体積に希釈することによって得られる静脈内製剤であり得る。O N I V Y D E は、以下の通りにバイアルから等張性リボソーム分散物を希釈することによって投与するために調製される：バイアルから計算された体積の O N I V Y D E を引く。O N I V Y D E は、5 0 0 m L の 5 % デキストロース注射液、U S P 、または 0 . 9 % の塩化ナトリウム注射液、U S P に希釈され、穏やかに反転させることによって希釈溶液を混合し、光から希釈溶液を保護し、室温で保管した時には調製の 4 時間以内、または冷蔵条件 [2 ~ 8 (3 6 ° F ~ 4 6 ° F)] 下で保管した時には調製の 2 4 時間以内に希釈溶液を投与する。

【 0 3 0 6 】

実施例 1 0 : イリノテカンおよび S N - 3 8 を腫瘍に送達する N a l - I R I の能力を、患者由来異種移植 (P D X) モデル (C R C 、 S C L C 、および脾臓) と比較して S C L C 細胞株由来異種移植 (C D X) モデル (N C I - H 1 0 4 8 、 D M S - 1 1 4 、 H 8 4 1) において評価した。異種移植腫瘍を持つマウスにイリノテカンリボソーム注射剤を静脈内投与した。投与の 2 4 時間後、マウスを屠殺し、腫瘍を回収した。腫瘍中のイリノ

10

20

30

40

50

テカンおよびSN-38を高速液体クロマトグラフィー（HPLC）によって測定した。腫瘍重量あたりの注射した用量にデータを正規化した。図7Aは、腫瘍のSN-38レベルの増加は、SCLCマウス異種移植モデル（H841、H1048、およびDMS-53）における投与の24時間後の腫瘍CPT-11による評価で、腫瘍沈積の増加に関連したことを示す。図7Bは、CRC、SCLC、および脾臓のPDX腫瘍におけるカルボキシルエステラーゼ（CES）の活性を示し、これは、SCLCのPDX腫瘍が、イリノテカンが活性のその他の適応症と同等のCES活性を有することを示す。SN-38での治療は、SCLC細胞株（DMS114、NCI-H1048）において90%を超えて細胞生存度を減少させた。図7C（NCI-H1048細胞について）に示すように、有効な細胞増殖阻害が1~10nMの間で観察され、88時間まで経時的に曝露時間を増加させることにより細胞の殺傷が増加した。細胞殺傷が起こり始めるSN-38の濃度範囲は、時間依存的なSN-38増殖阻害曲線（破線内の面積で示される）に重ね合わせた、イリノテカンリポソーム注射剤の投与の72時間後に様々な固形腫瘍を有する患者から採取した腫瘍生検で測定されたSN-38の量（範囲：3~163nM；Ramanathanら、Eur. J. Cancer、2014年11月；50巻：87頁）に合致する。DMS-114細胞において類似の効果が見られた。細胞株におけるSN-38の細胞増殖阻害動態をIncucyte（登録商標）Zoom Systemを使用して決定した。図7Dは細胞の感受性を示すグラフであり、Topo1阻害剤の細胞毒性は曝露と共に増加する。図7Eは、トポテカン投与が毒性によって著しく制限され、したがってOnivyde媒介性の長期のSN-38曝露と比べてtopo1の持続的阻害は制限されることを示すチャートである。

【0307】

（実施例11：小細胞肺がんを有する患者におけるイリノテカンリポソーム注射剤（nal-IRI、MM-398）の評価に対する前臨床での支持）

【0308】

単剤療法としてのnal-IRIの抗腫瘍活性をDMS-53およびNCI-H1048異種移植モデルにおいて評価した。NOD-SCIDマウスの右の脇腹に細胞を皮下移植し、腫瘍が概ね280mm³に達した時に治療を開始した。Nal-IRIを16mg/kgの塩で1週毎に投薬し、これは90mg/m²の遊離塩基での2週毎の提案される臨床用量に相当する。トポテカンを7日毎に1~2日目に0.83mg/kg/週で投薬し、これは1.5mg/m²の臨床的な用量強度（21日毎に1~5日目）に近似する。以前に確立された高速液体クロマトグラフィー法を使用して、nal-IRIおよび非リポソームのイリノテカンの腫瘍代謝物レベルを注射の24時間後に測定した。DMS-53における単剤療法治療の結果を図8Aに示し、NCI-H1048における結果を図8Bに示す。図8Aおよび図8Bにおける垂直方向の点線は投薬の日を示し、奏効率は、ベースラインからの腫瘍体積変化に基づいて決定する：CR：腫瘍体積の変化（TV）<-95%；PR：-95% TVの変化<-30%；SD：-30% TVの変化<30%；PD：TVの変化>30%。腫瘍増殖動態および全生存に基づいて、Nal-IRIはトポテカンより有意に大きい抗腫瘍活性を示した。さらには、トポテカンで治療した7匹のマウスのうちの0匹であったことと比べて、nal-IRIで治療したNCI-H1048モデルの7匹のマウス中の7匹が、4サイクルの治療後に完全な腫瘍退縮を経験し、最後の用量後に少なくとも50日間維持した。

【0309】

SCLCモデルにおけるカルボキシルエステラーゼ活性およびSN-38に対する感受性は、nal-IRIまたはイリノテカンHClが臨床的に効能があると証明されている適応症（例えば、脾臓がん、結腸直腸がん）の場合と同等であった。Nal-IRIはSCLC腫瘍において腫瘍にイリノテカンをその他の腫瘍種と類似するかまたはより大きい程度で送達することが分かった。nal-IRI（16mg/kgの塩）の腫瘍イリノテカンおよびSN-38のレベルは、非リポソームのイリノテカン（30mg/kgの塩）よりもそれぞれ12~57倍および5~20倍高かった。制限された腫瘍増殖の制御を有

するトポテカンと比べて、Nal - IRIは、臨床的に妥当な用量レベルでSCLCの両方の異種移植モデルにおいて抗腫瘍活性を実証し、4サイクルの治療後に完全または部分的な奏効を生じさせた。

【0310】

SCLCのH841ラット同所異種移植モデルにおけるMM-398 (Onivyde)の抗腫瘍活性を図8Cに示す。図8Cは、対照、Onivyde (30または50 mg / kgの塩)、イリノテカン (25 mg / kg)、またはトポテカン (4 mg / kg)で治療されたラットの生存パーセントを接種後の日数にわたり示したグラフである。30および50 mg / kgの両方においてOnivydeで治療されたラットは、対照、イリノテカン、またはトポテカンで治療されたラットよりも長い生存時間を示した。MM-398は複数のSCLC異種移植モデルにおいて抗腫瘍活性を有する。臨床的に妥当な用量 (16 mg / kg / 週のMM-398、0.8 mg / kg / 週のトポテカン)において、MM-398はトポテカンよりも大きい抗腫瘍活性および長期生存を有していた。

10

【0311】

これらの研究は、SCLC前臨床モデルにおいて臨床的に妥当な用量でnal - IRIはトポテカンよりも活性であり、したがって以前の白金ベースの療法にある間に進行したSCLC患者において、nal - IRI 対 トポテカンの提案された無作為化3相試験を支持する。

【0312】

(実施例12)

20

【0313】

SCLC腫瘍を持つ異種移植モデルDMS-53およびNCI-H1048においてnal - IRIの腫瘍代謝物レベルを非リボソームのイリノテカンと比較した (図9Aおよび図9B)。身体 - 表面積投薬に基づいておよび体重に換算して、マウスにおけるnal - IRIおよび非リボソームのイリノテカンHClの臨床的に妥当な用量はそれぞれ概ね16 mg / kg (塩)および30 mg / kg (塩)である。16 mg / kgの塩 (1週毎)で投薬されるNal - IRIは、2週毎の90 mg / m²の遊離塩基の提案される臨床的な用量に相当する。1週毎に30 mg / kgで投薬されるイリノテカンHClは、3週毎の300 mg / m²の臨床的な用量強度に近似し、これは第二選択のSCLC患者においてトポテカン (現在の標準治療)と類似の効能を生じさせた (Zhao ML、Bi Q、Ren HX、Tian Q、Bao ML、Clinical observation of irinotecan or topotecan as second-line chemotherapy on treating 43 patients with small-cell lung cancer. Chin Oncol. 2011年; 21巻: 156 ~ 158頁)。

30

【0314】

高速液体クロマトグラフィー法を使用して、CPT-11 (図9A)および活性代謝物SN-38 (図9B)の腫瘍レベルを (尾静脈を介した静脈内)注射の24時間後に測定した。両方のSCLCモデルにおいて、nal - IRIは非リボソームのイリノテカンHClよりも大きい程度で腫瘍にイリノテカンを送達した。nal - IRI (16 mg / kgの塩)の腫瘍CPT-11およびSN-38レベルは、非リボソームのイリノテカン (30 mg / kgの塩)よりそれぞれ12 ~ 57倍および5 ~ 20倍高かった。nal - IRIによって送達された増加した腫瘍CPT-11およびSN-38は、腫瘍におけるリボソームイリノテカンの局所的活性化に加えて、リボソームによるカプセル化の結果としての延長した循環に帰せられる (PMID 25273092: Preclinical activity of nanoliposomal irinotecan is governed by tumor deposition and intratumor prodrug conversion. Kalra AV1、Kim J1、Klinz SG1、Paz N1、Cain J1、Drummond DC1、Nielsen UB1、Fitzgerald JB)。

40

50

【0315】

【0316】

(実施例13: *in vivo*でのイリノテカンおよびSN-38のイリノテカンリボソーム注射剤媒介性の腫瘍送達)

【0317】

イリノテカンおよびSN-38を腫瘍に送達するMM-398の能力を、SCLC細胞株由来異種移植(CDX)モデル(NCI-H1048、DMS-114、H841)においてその他の腫瘍種のCDXおよび患者由来異種移植(PDX)モデルと比較して評価した。異種移植腫瘍を持つマウスにイリノテカンリボソーム注射剤を静脈内投与した。投与の24時間後、マウスを屠殺し、腫瘍を回収した。腫瘍中のイリノテカンおよびSN-38を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によって測定した。腫瘍重量あたりの注射した用量にデータを正規化した。図19に示すように、SCLC細胞株に由来する腫瘍は、イリノテカン含有量による評価で、その他の腫瘍種と比べて類似のまたはより高いレベルのイリノテカンリボソーム注射剤の沈積を有する。さらには、SN-38レベルの解析は、イリノテカン送達の増加はSN-38レベルの増加に関連したことを示す。これらの所見は、リボソーム沈積の提案される機序および腫瘍内でのSN-38へのイリノテカンの局所的転換に合致する。

10

【0318】

(実施例14: 第二選択のSCLCの前臨床モデルにおけるイリノテカンリボソーム注射剤、非リボソームのイリノテカン、およびトポテカンの抗腫瘍活性)

20

【0319】

Na1-IRIは、非リボソームのイリノテカンと比べて延長した循環のために設計されており、かつ腫瘍への増進した薬物送達のために漏出性の腫瘍血管系を活用するように設計されている。腫瘍沈積後にNa1-IRIは食細胞に取り込まれ、その後、イリノテカンを放出し、腫瘍中でその活性代謝物SN-38に転換される。SN-38送達の延長によるトポイソメラーゼ1(TOP1)の持続的な阻害は、従来のTOP1阻害剤と比べて優れた抗腫瘍活性を可能とすると仮定される。TOP1阻害剤であるトポテカンは現在、小細胞肺癌(SCLC)の第二選択の治療のための標準治療である。

【0320】

以下に記載するように、SCLCにおける第一選択レジメンであるカルボプラチン+エトポシドでNCI-H1048 SCLC腫瘍を持つマウスを治療した。カルボプラチン+エトポシドによる増殖制御を腫瘍が免れたら、カルボプラチン+エトポシドでの治療の継続、またはイリノテカンリボソーム注射剤、非リボソームのイリノテカン、もしくはトポテカンでの第二選択の治療への切換えのいずれかにマウスを無作為化した。

30

【0321】

NCI-H1048 SCLC異種移植腫瘍を有するNOD/SCIDマウスを30 mg/kgのカルボプラチンと25 mg/kgのエトポシドとの組み合わせで毎週治療した。腫瘍が概ね1200 mm³に達した時に、マウスを無作為化して、トポテカン(1.66 mg/kg/週を1日目および2日目に等しい画分でIP投与)、非リボソームのイリノテカン(33 mg/kg/週を1日目にIV投与)、イリノテカンリボソーム注射剤(1.66 mg/kg/週を1日目にIV投与)での治療を毎週与えるか、カルボプラチン+エトポシドでの治療を継続するか、またはビヒクル対照を与えた。垂直方向の点線は毎週の投薬の開始を示す。イリノテカンリボソーム注射剤の用量はイリノテカンHClに基づいて示す。腫瘍がカルボプラチン+エトポシドでの第一選択の治療で進行した後、イリノテカンリボソーム注射剤は、トポテカンおよびイリノテカン(トポテカンおよびイリノテカンについてそれぞれ70日目にp=0.0002および84日目にp=0.0002)と比べて有意な抗腫瘍活性を示した。カルボプラチン+エトポシドで治療されたSCLC腫瘍においてNa1-IRIは活性のままであり、完全奏効に向かう傾向があり、非リボソームのイリノテカンでの治療は活性であるが、3回目のサイクルの後に一部の腫瘍は再増殖の傾向があり、トポテカン(2×臨床的に妥当な用量)は1~2サイクルの後に活性では

40

50

あるが3回目の用量後に迅速に進行するようであり、カルボプラチン+エトポシドは5回目のサイクルまで忍容できない。図2 1 Aに示すように、イリノテカンリボソーム注射剤は第二選択の状況において抗腫瘍活性を有し、さらには非リボソームのイリノテカンおよびトポテカンの両方よりも有意に大きい抗腫瘍活性を有していた。図2 1 Bは、各治療におけるマウスの生存グラフである。

【0322】

(実施例15:イリノテカンリボソーム注射剤は*in vivo*で非リボソームのイリノテカンHCLおよびトポテカンと比べて改善した抗腫瘍活性を有する)

【0323】

イリノテカンリボソーム注射剤、非リボソームのイリノテカン、およびトポテカンの活性を2つのCDXモデル(DMS-114およびNCI-H1048)において、およびイリノテカンリボソーム注射剤およびトポテカンの活性を1つのCDXモデル(DMS-53)において臨床的に妥当な用量で直接的に比較した。NCIガイドラインによる標準的な表面積対重量比の変換を使用することによって臨床的に妥当な用量を計算した。

10

【0324】

図23は、イリノテカンリボソーム注射剤、トポテカン、および非リボソームのイリノテカン(3つのうちの2つ)で毎週治療されたSCLC異種移植腫瘍を持つマウスの腫瘍増殖動態を示す。DMS-114およびNCI-H1048モデルにおいて、イリノテカンリボソーム注射剤は、非リボソームのイリノテカンおよびトポテカンの両方よりも有意に大きい抗腫瘍活性を示した。DMS-53モデルにおいて、イリノテカンリボソーム注射剤は、トポテカンよりも有意に大きい抗腫瘍活性を示した。さらには、イリノテカンリボソーム注射剤で治療されたNCI-H1048モデルにおいて治療された10匹のマウスのうちの10匹が、トポテカンで治療された10匹のマウスのうち0匹であったのと比べて、腫瘍の完全な退縮を経験した。

20

【0325】

図23は、皮下の(図23A)DMS-53、(図23B)DMS-114、または(図23C)NCI-H1048を有するNOD/SCIDマウスから得られたデータを示す。SCLC異種移植腫瘍をIVのnal-IRI(16mg/kg;三角)、IVのイリノテカン(33mg/kg;菱形)、IPのトポテカン(0.83mg/kg/週1~2日目;四角)またはビヒクル対照(丸)で治療した。DMS-114およびNCI-H1048について全ての群はn=10であり、DMS-53についてn=4、5、そして対照、トポテカン、およびnal-IRIについてそれぞれ5である。垂直方向の点線は週毎の投薬の開始を示し、エラーバーは平均の標準誤差を示す。イリノテカンリボソーム注射剤の用量はイリノテカンHCLに基づいて示している。治療後、イリノテカンリボソーム注射剤は、トポテカン(DMS-114について52日目に $p < 0.0001$ およびNCI-H1048について59日目に $p < 0.0001$;ノンパラメトリックt検定)およびイリノテカン(DMS-114について65日目に $p < 0.0001$ およびNCI-H1048について84日目に $p < 0.0001$;ノンパラメトリックt検定)と比べて有意な抗腫瘍活性を示した。

30

【0326】

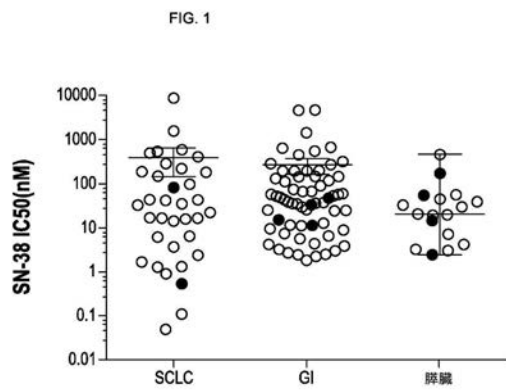
CDXモデルに加えて、皮下の患者由来異種移植片を使用してPDXモデルも調べた。

40

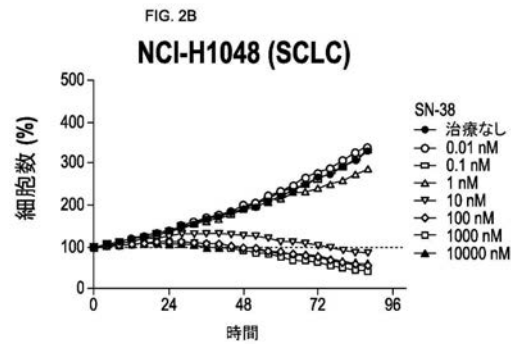
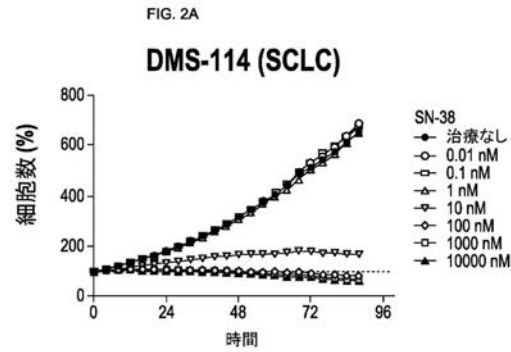
【0327】

皮下に患者由来異種移植片(図23D)LUN-182、(図23E)LUN-081、および(図24F)LUN-164を持つBalb/cヌードマウスをIVのnal-IRI(16mg/kg;三角)、IVのイリノテカン(33mg/kg;菱形)、IPのトポテカン(0.83mg/kg/週1~2日目;四角)、またはビヒクル対照(丸)で治療した。全てのPDXモデルについて全ての群はn=5である。垂直方向の点線は週毎の投薬の開始を示し、エラーバーは平均の標準誤差を示す。

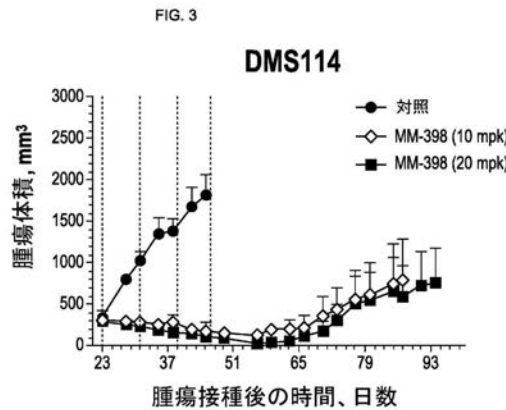
【 図 1 】



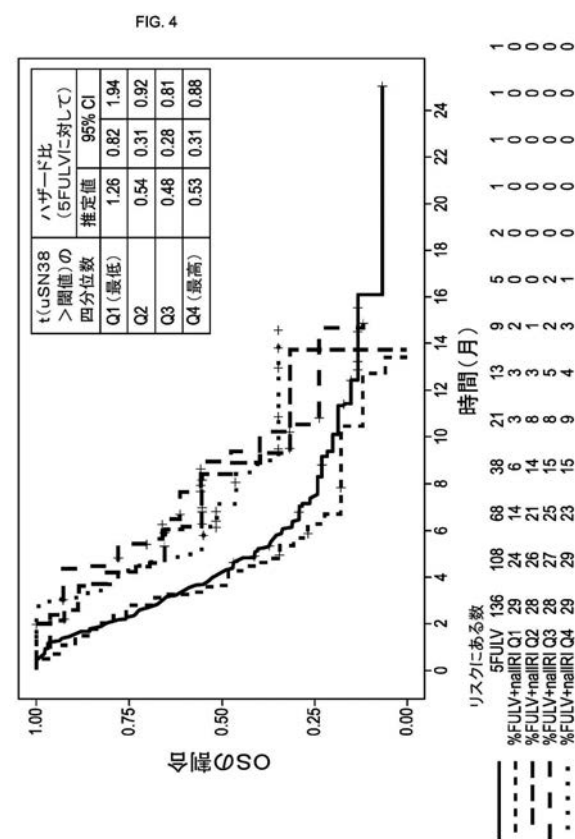
【 図 2 】



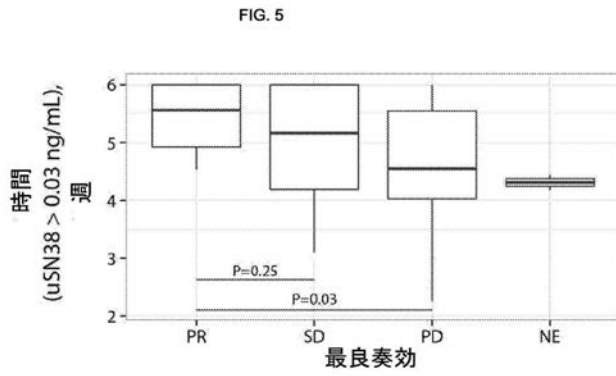
【 図 3 】



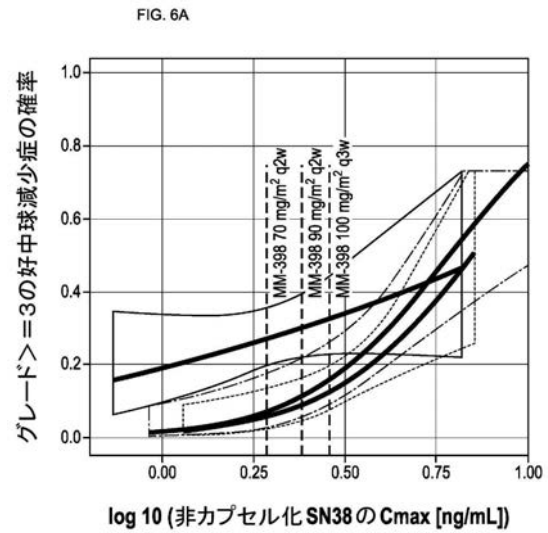
【 図 4 】



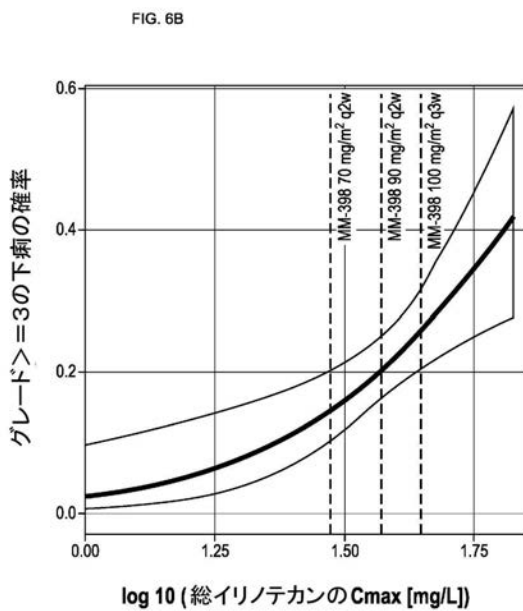
【 図 5 】



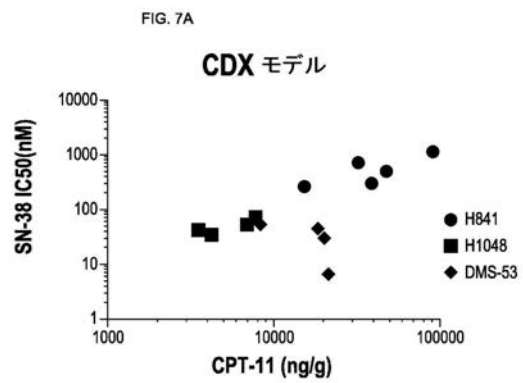
【 図 6 A 】



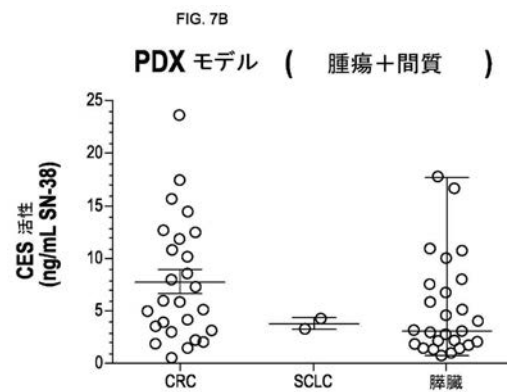
【 図 6 B 】



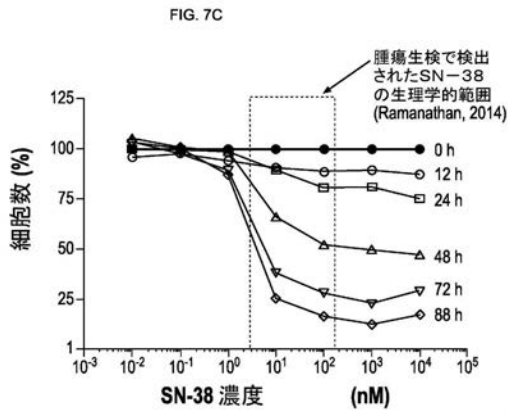
【 図 7 A 】



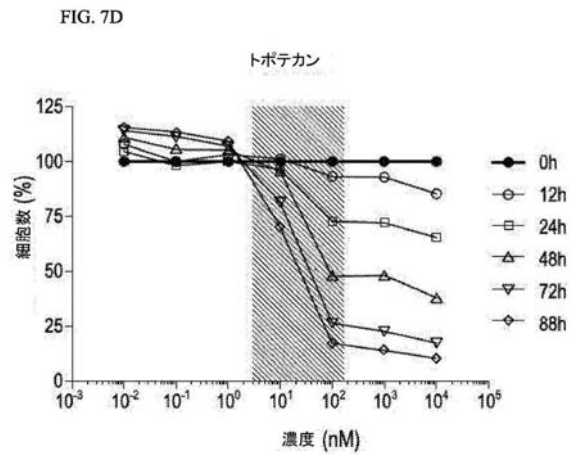
【 図 7 B 】



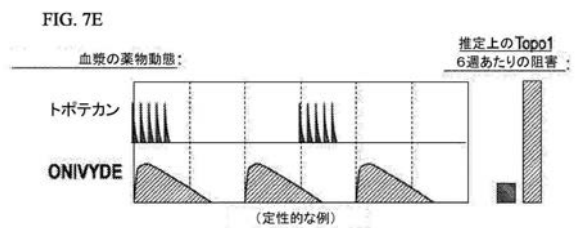
【 図 7 C 】



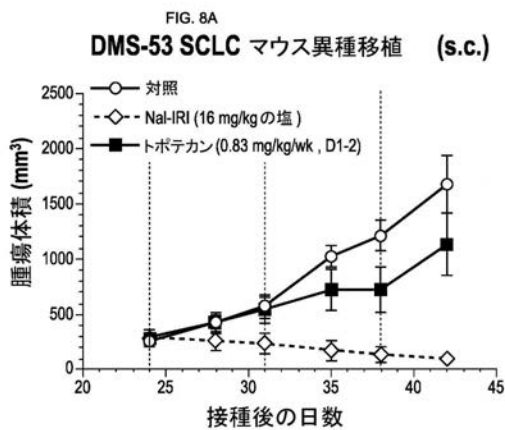
【 図 7 D 】



【 図 7 E 】

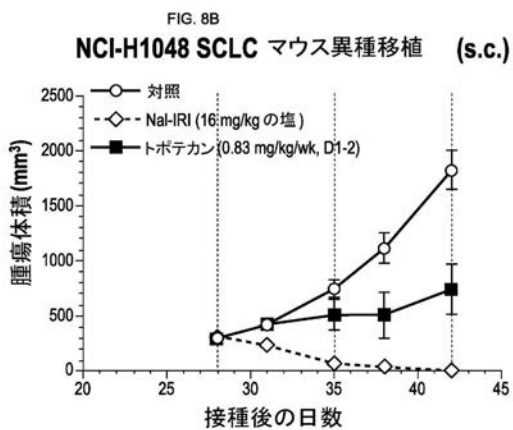


【 図 8 A 】



応答 @ 42日目**	PD	SD	PR	CR
対照	100% (5/5)	0% (0/5)	0% (0/5)	0% (0/5)
Nal-IRI	0% (0/5)	0% (0/5)	100% (5/5)	0% (0/5)
トポテカン	100% (5/5)	0% (0/5)	0% (0/5)	0% (0/5)

【 図 8 B 】

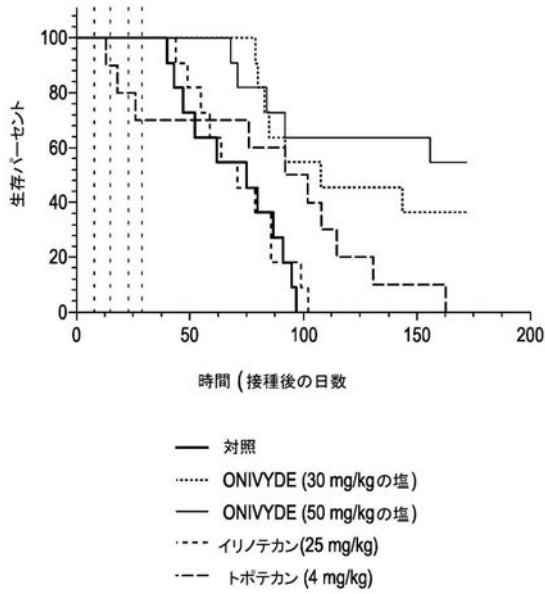


応答 @ 42日目**	PD	SD	PR	CR
対照	100% (6/6)	0% (0/6)	0% (0/6)	0% (0/6)
Nal-IRI	0% (0/7)	0% (0/7)	0% (0/7)	100% (7/7)
トポテカン	86% (6/7)	14% (1/7)	0% (0/7)	0% (0/7)

【 図 8 C 】

FIG. 8C

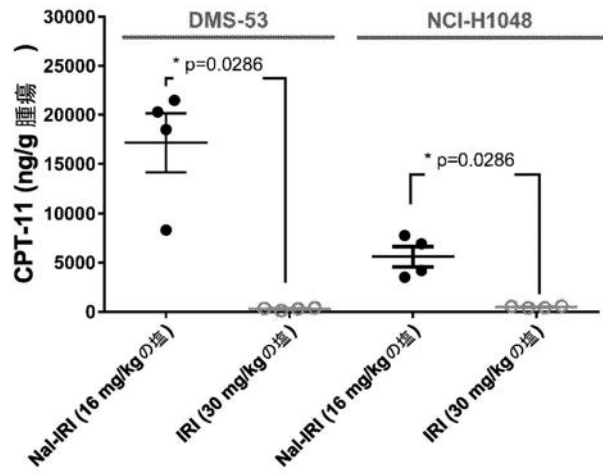
ラット同所性SCLCモデル (H841)



【 図 9 A 】

FIG. 9A

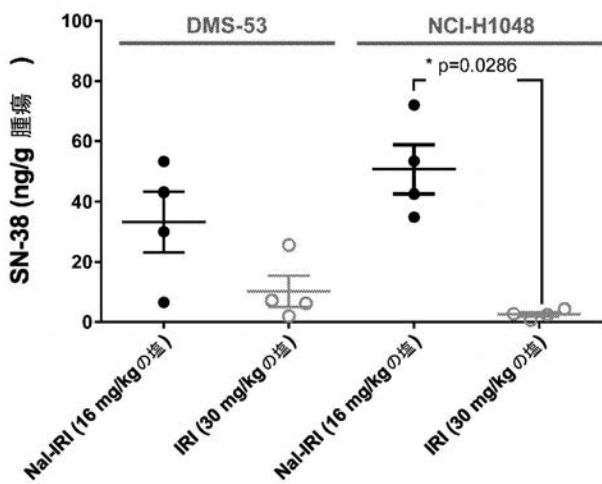
腫瘍 CPT-11 (24 h.p.i.)



【 図 9 B 】

FIG. 9B

腫瘍 SN-38 (24 h.p.i.)



【 図 10 】

FIG. 10A

治療ナイーブSCLCモデル: NCI-H1048

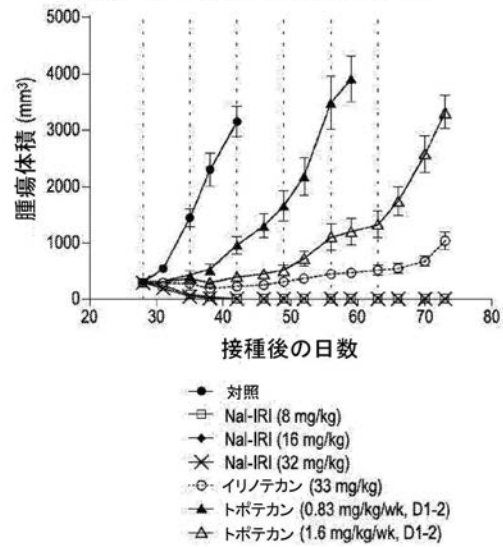
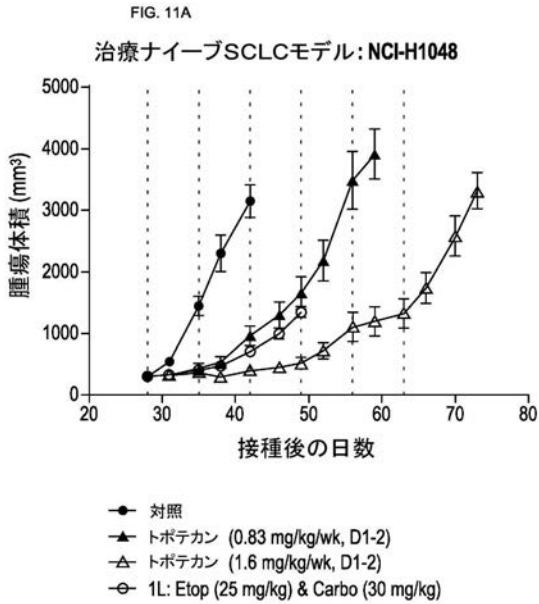


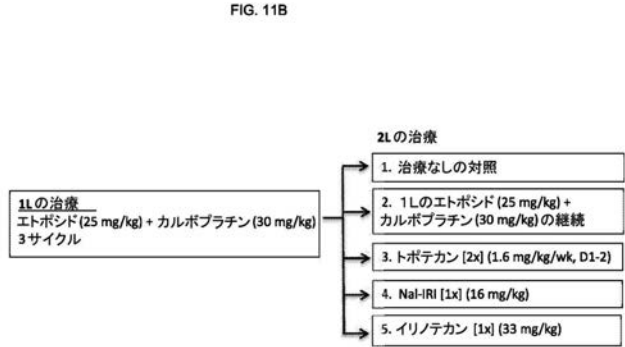
FIG. 10B

完全奏効の数 (Nal-IRI)			
Nal-IRIの用量:	8 mg/kg	16 mg/kg	32 mg/kg
38日目	0/10 (0%)	1/10 (10%)	5/10 (50%)
42日目	8/10 (80%)	9/10 (90%)	9/10 (90%)
46日目	10/10 (100%)	10/10 (100%)	10/10 (100%)

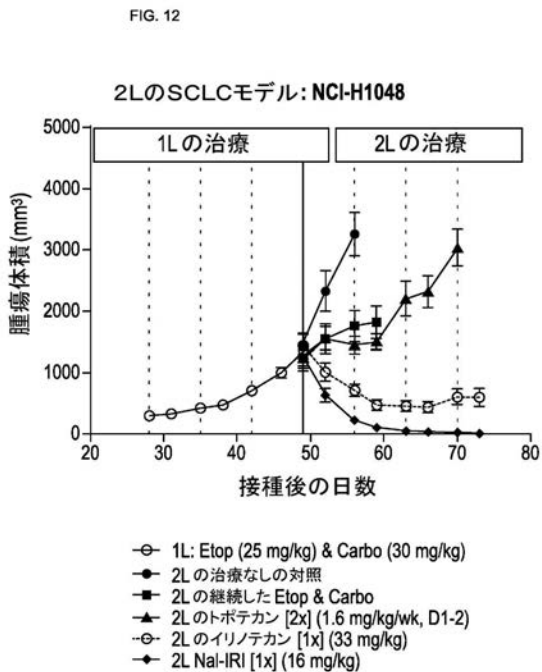
【図 1 1 A】



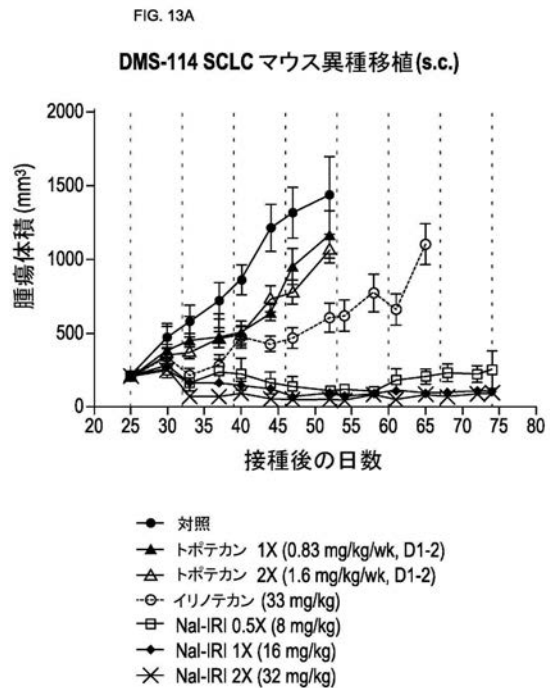
【図 1 1 B】



【図 1 2】

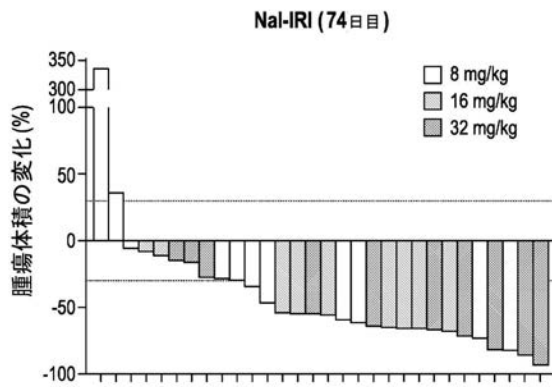


【図 1 3 A】



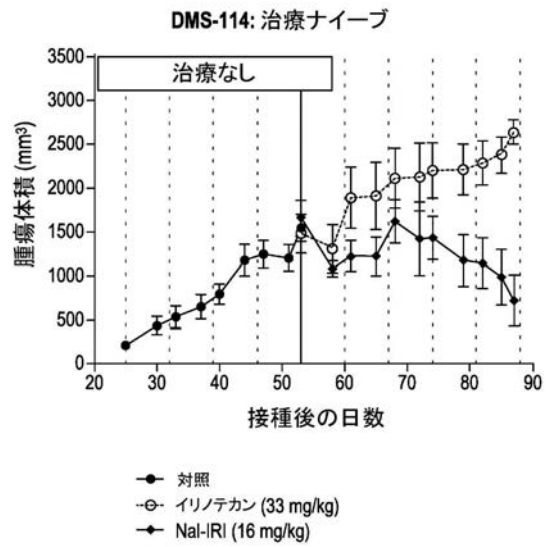
【図 1 3 B】

FIG. 13B



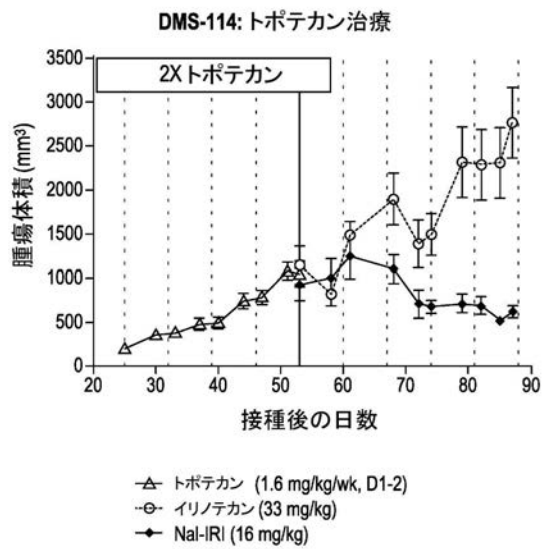
【図 1 4 A】

FIG. 14A



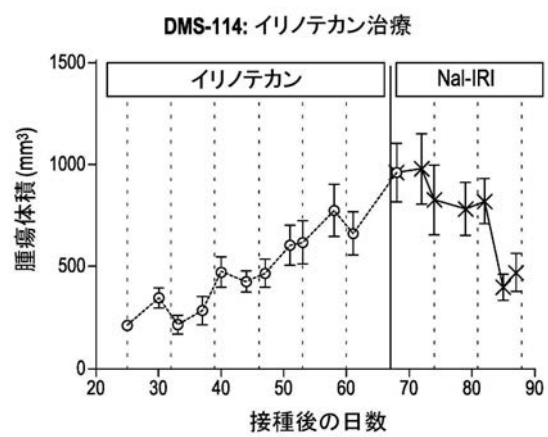
【図 1 4 B】

FIG. 14B



【図 1 4 C】

FIG. 14C



【図 15 - 1】

FIG. 15A

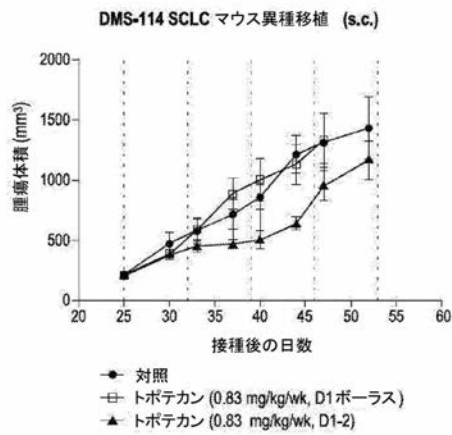
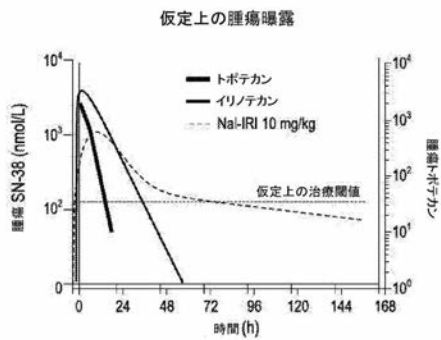


FIG. 15B



【図 16 - 1】

FIG. 16A

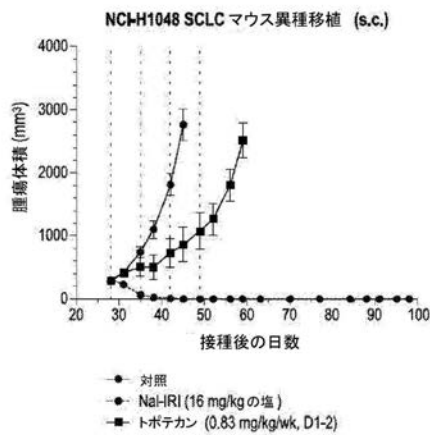
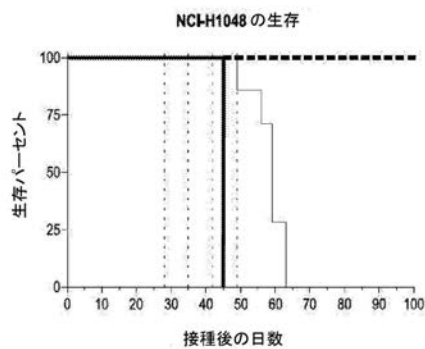
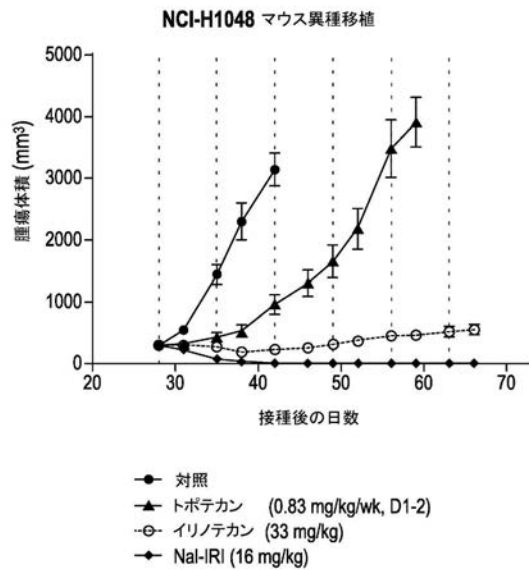


FIG. 16B



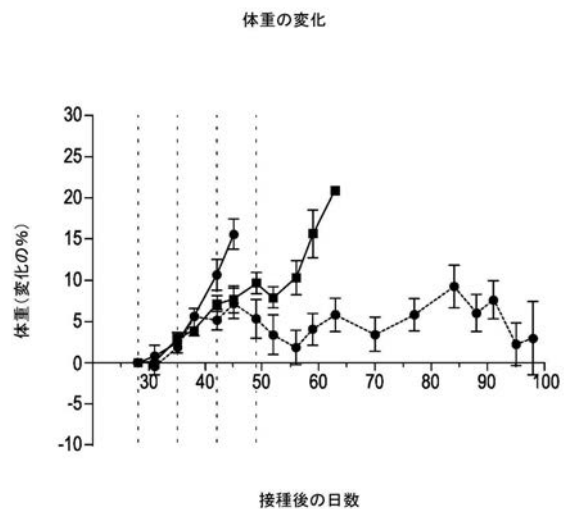
【図 15 - 2】

FIG. 15C



【図 16 - 2】

FIG. 16C



【図 16 - 3】

FIG. 16D

98日目における応答 **	CR	PR	SD	PD
対照	0% (0/6)	0% (0/6)	0% (0/6)	100% (6/6)
Nal-IRI	100% (7/7)	0% (0/7)	0% (0/7)	0% (0/7)
トボテカン	0% (0/7)	0% (0/7)	0% (0/7)	100% (7/7)

** ベースラインからの腫瘍体積変化に基づいて決定した奏効率:

CR: $\Delta TV < -95\%$

PR: $-95\% \leq \Delta TV < -30\%$

SD: $-30\% \leq \Delta TV < 30\%$

PD: $\Delta TV \geq 30\%$

【図 17 - 1】

FIG. 17A

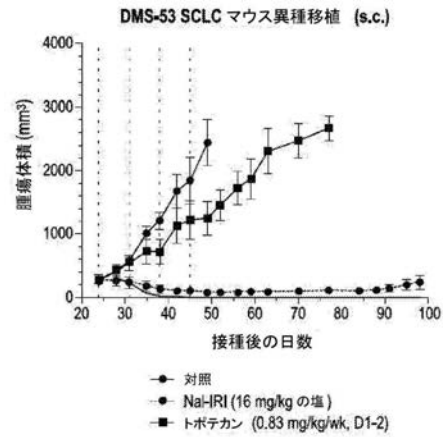
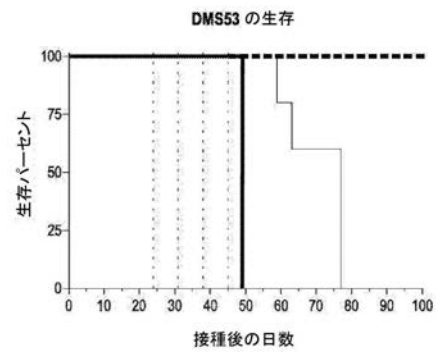


FIG. 17B



【図 17 - 2】

FIG. 17C

98日目における応答 **	CR	PR	SD	PD
対照	0% (0/5)	0% (0/5)	0% (0/5)	100% (5/5)
Nal-IRI	0% (0/5)	60% (3/5)	40% (2/5)	0% (0/5)
トボテカン	0% (0/5)	0% (0/5)	0% (0/5)	100% (5/5)

** ベースラインからの腫瘍体積変化に基づいて決定した奏効率:

CR: $\Delta TV < -95\%$

PR: $-95\% \leq \Delta TV < -30\%$

SD: $-30\% \leq \Delta TV < 30\%$

PD: $\Delta TV \geq 30\%$

【図 18】

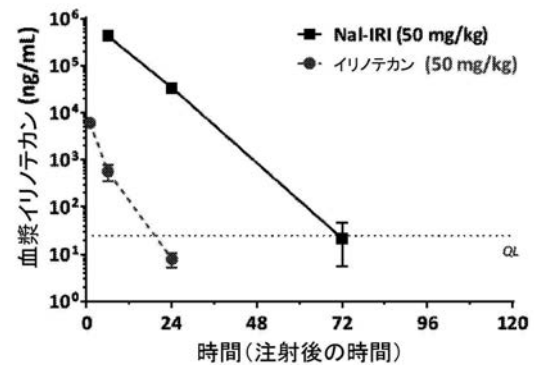


FIG. 18A

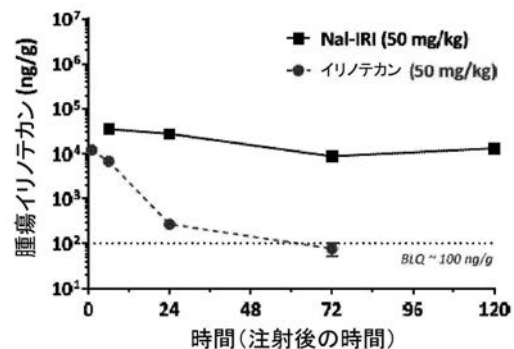
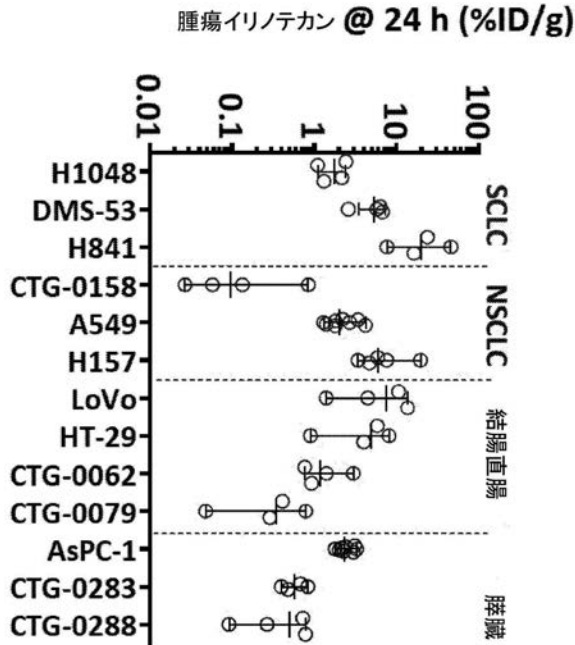
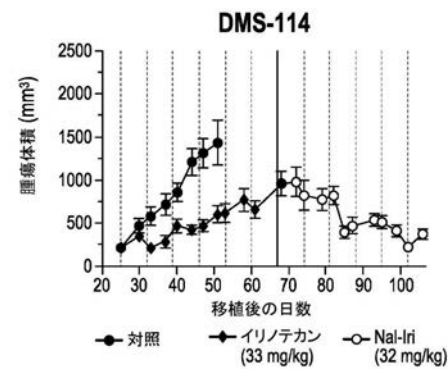
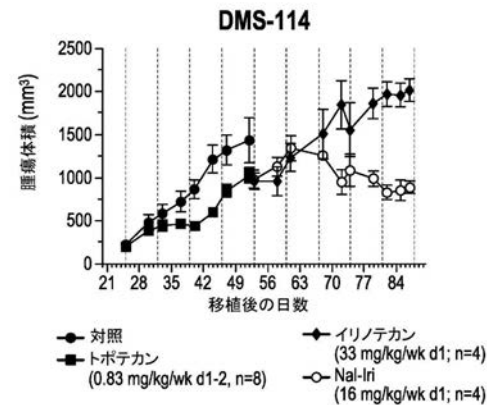


FIG. 18B

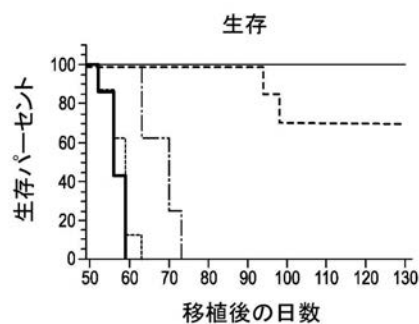
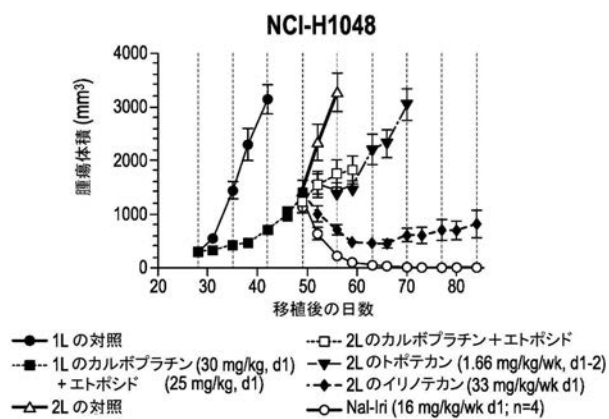
【図 19】



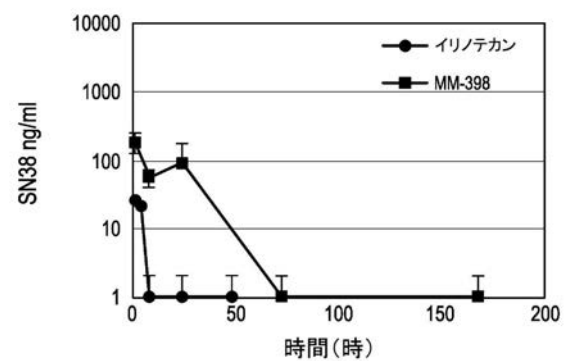
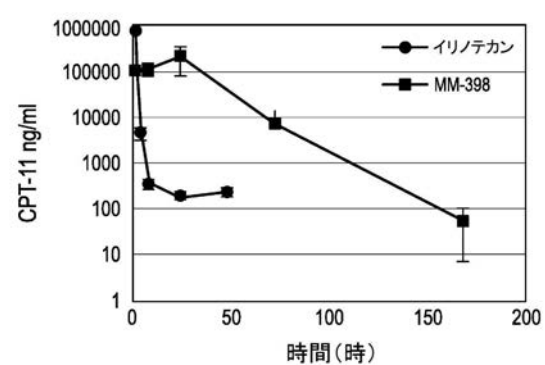
【図 20】



【図 21】



【図 22 - 1】



【図 22 - 2】

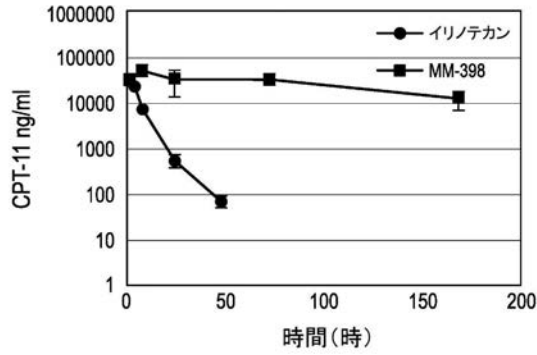


FIG. 22C

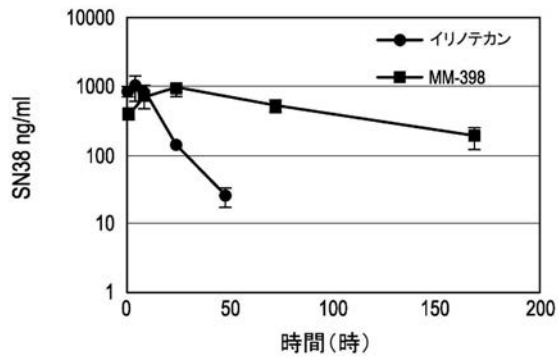


FIG. 22D

【図 23 - 2】

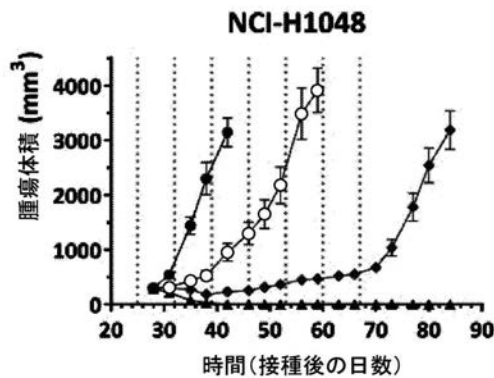


FIG. 23C

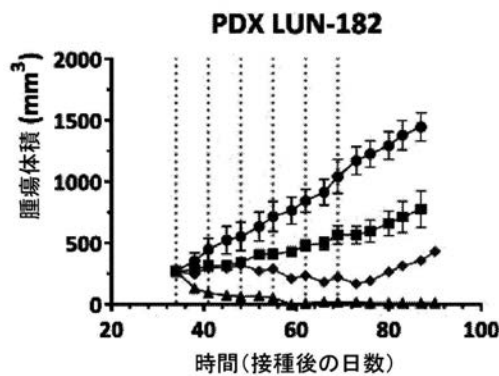


FIG. 23D

【図 23 - 1】

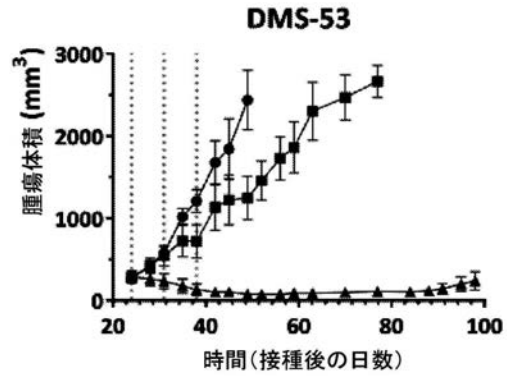


FIG. 23A

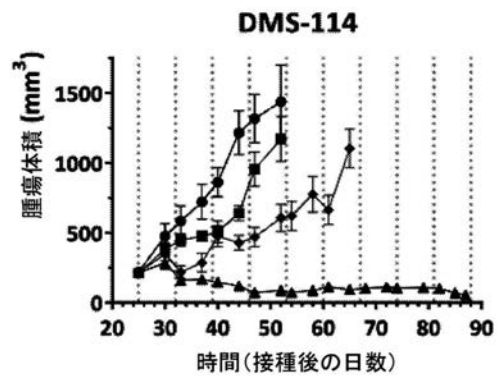


FIG. 23B

【図 23 - 3】

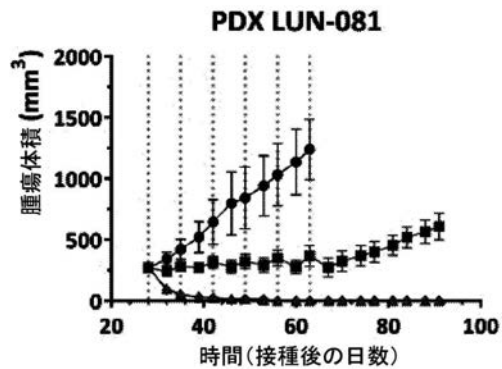


FIG. 23E

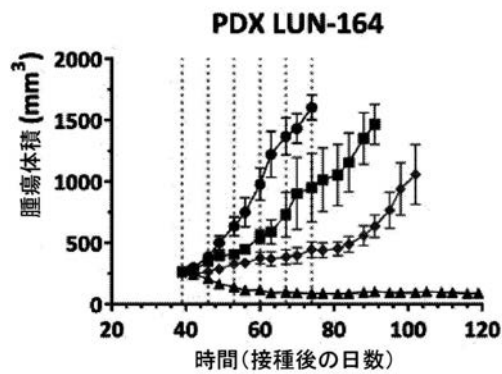


FIG. 23F

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2017/000681

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/4745 A61P35/00 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) 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, EMBASE, FSTA, INSPEC, 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	CHAN DANIEL C ET AL: "Abstract 4626: Evaluating the pharmacodynamics and pharmacokinetic effects of MM-398, a nanoliposomal irinotecan (nal-IRI) in subcutaneous xenograft tumor models of human squamous cell carcinoma and small cell lung cancers", CANCER RESEARCH , vol. 74 1 October 2014 (2014-10-01), XP002772684, & 105TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-ASSOCIATION-FOR-CANCER-RESEARCH (AACR); SAN DIEGO, CA, USA; APRIL 05 -09, 2014 DOI: 10.1158/1538-7445.AM2014-4626 Retrieved from the Internet: URL:http://cancerres.aacrjournals.org/cont ent/74/19_Supplement/4626 -/-	1-20
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input 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		Date of mailing of the international search report
2 August 2017		25/08/2017
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Baurand, Petra

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2017/000681

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	[retrieved on 2017-07-31] abstract -----	
Y	KALRA ASHISH V ET AL: "Preclinical Activity of Nanoliposomal Irinotecan Is Governed by Tumor Deposition and Intratumor Prodrug Conversion", CANCER RESEARCH, vol. 74, no. 23, December 2014 (2014-12), pages 7003-7013, XP002772685, ISSN: 0008-5472 page 7004, right-hand column, "Antitumor activity studies" page 7004, right-hand column, "Characterizing tumors" figure 6C -----	1-20
Y	Anonymous: "Merrimack Pharmaceuticals Initiates Cross-Tumor Study to Investigate Potential Predictive Response Markers for a Developmental Nanotherapeutic Chemotherapy", Internet 19 December 2012 (2012-12-19), XP002772686, Retrieved from the Internet: URL:http://files.shareholder.com [retrieved on 2017-07-31] page 1, paragraph 4 - paragraph 5 -----	1-20
Y	TARDI PAUL G ET AL: "Drug ratio-dependent antitumor activity of irinotecan and cisplatin combinations in vitro and in vivo", MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS, vol. 8, no. 8, August 2009 (2009-08), pages 2266-2275, XP002772687, ISSN: 1535-7163 figure 2A page 2266, abstract -----	1-20

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 K 31/282 (2006.01)	A 6 1 K 31/282	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/573 (2006.01)	A 6 1 K 31/573	
A 6 1 K 9/127 (2006.01)	A 6 1 K 9/127	
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	

- (31)優先権主張番号 62/422,807
 (32)優先日 平成28年11月16日(2016.11.16)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 62/394,870
 (32)優先日 平成28年9月15日(2016.9.15)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 62/337,961
 (32)優先日 平成28年5月18日(2016.5.18)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 62/455,823
 (32)優先日 平成29年2月7日(2017.2.7)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 62/362,735
 (32)優先日 平成28年7月15日(2016.7.15)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 62/474,661
 (32)優先日 平成29年3月22日(2017.3.22)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 62/414,050
 (32)優先日 平成28年10月28日(2016.10.28)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 62/433,925
 (32)優先日 平成28年12月14日(2016.12.14)
 (33)優先権主張国 米国(US)

(81)指定国 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,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,TZ

- (72)発明者 アディウィジャヤ, バンバン
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02478, ベルモント, ブライトン ストリート 16
 (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 02474, アーリントン, マグノリア ストリート 32
 (72)発明者 リー, ヘレン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02140, ケンブリッジ, リンジ アベニュー 12
0, アpartment 100

F ターム(参考) 4C076 AA19 BB13 CC27 DD23 DD23D DD60 DD60Z DD63 DD67 DD67D
DD70 EE23 FF11
4C084 AA22 MA24 NA05 ZA591 ZA592 ZB261 ZB262 ZC082 ZC422 ZC751
4C086 AA01 AA02 CB22 DA10 GA16 HA12 HA24 HA26 MA02 MA03
MA04 MA05 MA24 NA05 ZA59 ZB26 ZC75
4C206 AA01 AA02 JB16 KA01 MA02 MA03 MA04 MA05 MA44 NA05
ZA59 ZB26 ZC75