

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7042739号

(P7042739)

(45)発行日 令和4年3月28日(2022.3.28)

(24)登録日 令和4年3月17日(2022.3.17)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/4745(2006.01)

A 6 1 K 31/4745

Z M D

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 9/127(2006.01)

A 6 1 K 9/127

A 6 1 K 31/4184(2006.01)

A 6 1 K 31/4184

A 6 1 K 31/454(2006.01)

A 6 1 K 31/454

請求項の数 64 (全77頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2018-506592(P2018-506592)

(86)(22)出願日 平成28年8月19日(2016.8.19)

(65)公表番号 特表2018-528184(P2018-528184  
A)

(43)公表日 平成30年9月27日(2018.9.27)

(86)国際出願番号 PCT/US2016/047814

(87)国際公開番号 WO2017/031442

(87)国際公開日 平成29年2月23日(2017.2.23)

審査請求日 令和1年8月19日(2019.8.19)

(31)優先権主張番号 62/207,709

(32)優先日 平成27年8月20日(2015.8.20)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/269,756

(32)優先日 平成27年12月18日(2015.12.18)

最終頁に続く

(73)特許権者 510186018

イプセン バイオファーム リミティド  
イギリス国, レクサム エルエル139  
ユーエフ, レクサム インダストリアル  
エステイト, アッシュ ロード

(74)代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(74)代理人 100181674

弁理士 飯田 貴敏

(74)代理人 100181641

弁理士 石川 大輔

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 癌処置のためのリボソーム型イリノテカン及びP A R P阻害薬を使用する併用療法

## (57)【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

患者における固形腫瘍または癌の処置のための抗悪性腫瘍薬療法における使用のための、ポリ(A D P - リボース)ポリメラーゼ(P A R P)阻害薬及びリボソーム型イリノテカンを含む組み合わせ物であって、(a)前記リボソーム型イリノテカンが、2週毎に1回反復投与されること、(b)前記P A R P阻害薬が、前記リボソーム型イリノテカンの連続投与の間の3~10日間に毎日投与されること、及び(c)前記P A R P阻害薬が、前記リボソーム型イリノテカンの投与の少なくとも2、3、4、または5日後に開始し、かつ前記リボソーム型イリノテカンの次の投与の少なくとも2、3、4、または5日前に終了するように投与されることを特徴とする、前記組み合わせ物。

## 【請求項2】

前記使用が少なくとも1回の28日抗悪性腫瘍療法処置サイクルを含むことを特徴とする、請求項1に記載の組み合わせ物。

## 【請求項3】

初回の前記28日抗悪性腫瘍薬療法処置サイクル中に許容できない毒性が存在しない場合、1回またはそれより多くのその後の28日処置サイクルが前記患者に施され得ることを特徴とする、請求項2に記載の組み合わせ物。

## 【請求項4】

前記P A R P阻害薬が、リボソーム型イリノテカンの前記投与後の少なくとも3日間投与されないことを特徴とする、請求項1~3のいずれか1項に記載の組み合わせ物。

## 【請求項 5】

前記 P A R P 阻害薬が、リポソーム型イリノテカンの次の投与前の少なくとも 3 日間に投与されないことを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

## 【請求項 6】

前記 P A R P 阻害薬が、前記 28 日抗悪性腫瘍薬療法処置サイクルの、3 日目、4 日目、5 日目、6 日目、7 日目、8 日目、9 日目、10 日目、11 日目、及び 12 日目、ならびに 17 日目、18 日目、19 日目、20 日目、21 日目、22 日目、23 日目、24 日目、及び 25 日目の 1 日以上で投与されることを特徴とする、請求項 2 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

## 【請求項 7】

前記 P A R P 阻害薬が、前記 28 日抗悪性腫瘍薬療法処置サイクルの 3 日目 ~ 12 日目の 1 日以上で投与されることを特徴とする、請求項 2 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

## 【請求項 8】

前記 P A R P 阻害薬が、前記 28 日抗悪性腫瘍薬療法処置サイクルの 4 日目 ~ 12 日目の 1 日以上で投与されることを特徴とする、請求項 2 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

## 【請求項 9】

前記 P A R P 阻害薬が、前記 28 日抗悪性腫瘍薬療法処置サイクルの 5 日目 ~ 12 日目の 1 日以上で投与されることを特徴とする、請求項 2 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

## 【請求項 10】

前記 P A R P 阻害薬が、前記 28 日抗悪性腫瘍薬療法処置サイクルの 17 日目 ~ 25 日目の 1 日以上で投与されることを特徴とする、請求項 2 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

## 【請求項 11】

前記 P A R P 阻害薬が、前記 28 日抗悪性腫瘍薬療法処置サイクルの 18 日目 ~ 25 日目の 1 日以上で投与されることを特徴とする、請求項 2 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

## 【請求項 12】

前記 P A R P 阻害薬が、前記 28 日抗悪性腫瘍薬療法処置サイクルの 19 日目 ~ 25 日目の 1 日以上で投与されることを特徴とする、請求項 2 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

## 【請求項 13】

前記リポソーム型イリノテカンが、26 . 8 時間のイリノテカン終末相排泄半減期及び 38 . 0 マイクログラム / m l の最大イリノテカン血漿濃度を有する、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

## 【請求項 14】

前記 P A R P 阻害薬が、前記リポソーム型イリノテカンの前記投与の前または後の 3 日以内に投与されないことを特徴とする、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

## 【請求項 15】

リポソーム型イリノテカンの各投与が、80 m g / m<sup>2</sup> (塩) または 70 m g / m<sup>2</sup> (遊離塩基) の用量で投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

## 【請求項 16】

前記 P A R P 阻害薬の各投与が、約 20 m g / 日 ~ 約 800 m g / 日の用量で投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

## 【請求項 17】

前記 P A R P 阻害薬の各投与が、約 20 m g / 日 ~ 約 400 m g / 日の用量で 1 日 1 回ま

10

20

30

40

50

たは2回投与されることを特徴とする、請求項1～16のいずれか1項に記載の組み合わせ物。

【請求項18】

前記前記PARP阻害薬が、ニラパリブ、オラパリブ、ベリパリブ、ルカパリブ、及びタラゾパリブからなる群より選択される、請求項1～17のいずれか1項に記載の組み合わせ物。

【請求項19】

前記固形腫瘍を有する患者または前記癌を有する患者が、子宮頸癌、卵巣癌、トリプルネガティブ乳癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、消化管間質腫瘍、胃癌、膵癌、結腸直腸癌、または神経内分泌癌から選択される癌を有する、請求項1～18のいずれか1項に記載の組み合わせ物。

10

【請求項20】

前記患者がBRCA1変異もBRCA2変異も有さない、請求項19に記載の組み合わせ物。

【請求項21】

前記固形腫瘍を有する患者または前記癌を有する患者が、子宮頸癌を有し、かつ前記PARP阻害薬が、ベリパリブである、請求項1～20のいずれか1項に記載の組み合わせ物。

【請求項22】

前記固形腫瘍を有する患者または前記癌を有する患者が、子宮頸癌を有し、かつ前記PARP阻害薬が、オラパリブである、請求項1～21のいずれか1項に記載の組み合わせ物。

20

【請求項23】

前記リポソーム型イリノテカンが、静脈内用途のためにリポソームにカプセル化されたイリノテカンスクロソファート塩を含む、請求項1～22のいずれか1項に記載の組み合わせ物。

【請求項24】

前記リポソーム型イリノテカンが、1, 2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン6.81mg/mL; コレステロール2.22mg/mL; 及びメトキシ末端ポリエチレングリコール(MW2000)-ジステアロイルホスファチジルエタノールアミン0.12mg/mLを含む単層脂質二分子膜小胞を有するリポソームにカプセル化されたイリノテカンスクロソオクトサルフェートを含む、請求項1～23のいずれか1項に記載の組み合わせ物。

30

【請求項25】

前記リポソーム型イリノテカンが、90分間にわたり静脈内注入により投与されることを特徴とする、請求項1～24のいずれか1項に記載の組み合わせ物。

【請求項26】

患者における固形腫瘍または癌の処置のための抗悪性腫瘍薬療法における、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)阻害薬と組み合わせた使用のための、リポソーム型イリノテカンを含む組成物であって、(a)前記組成物が、2週毎に1回反復投与されること、(b)前記PARP阻害薬が、前記組成物の連続投与の間の3～10日間に毎日投与されること、及び(c)前記PARP阻害薬が、前記組成物の投与の少なくとも2、3、4、または5日後に開始し、かつ前記組成物の次の投与の少なくとも2、3、4、または5日前に終了するように投与されることを特徴とする、前記組成物。

40

【請求項27】

前記使用が少なくとも1回の28日抗悪性腫瘍療法処置サイクルを含むことを特徴とする、請求項26に記載の組成物。

【請求項28】

患者における固形腫瘍または癌の処置のための抗悪性腫瘍薬療法における、リポソーム型イリノテカンと組み合わせた使用のための、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)阻害薬を含む組成物であって、(a)前記リポソーム型イリノテカンが、2週毎に1回反復投与されること、(b)前記組成物が、前記リポソーム型イリノテカンの連続

50

投与の間の3～10日間に毎日投与されること、及び(c)前記組成物が、前記リポソーム型イリノテカンの投与の少なくとも2、3、4、または5日後に開始し、かつ前記リポソーム型イリノテカンの次の投与の少なくとも2、3、4、または5日前に終了するように投与されることを特徴とする、前記組成物。

【請求項29】

前記使用が少なくとも1回の28日抗悪性腫瘍療法処置サイクルを含むことを特徴とする、請求項28に記載の組成物。

【請求項30】

初回の前記28日抗悪性腫瘍療法処置サイクル中に許容できない毒性が存在しない場合、1回またはそれより多くのその後の28日処置サイクルが前記患者に施され得ることを特徴とする、請求項27に記載の組成物。

10

【請求項31】

前記PARP阻害薬が、前記組成物の前記投与後の少なくとも3日間投与されないことを特徴とする、請求項26、27及び30のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項32】

前記PARP阻害薬が、前記組成物の次の投与前の少なくとも3日間に投与されないことを特徴とする、請求項26、27、30及び31のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項33】

前記PARP阻害薬が、前記28日抗悪性腫瘍療法処置サイクルの、3日目、4日目、5日目、6日目、7日目、8日目、9日目、10日目、11日目、及び12日目、ならびに17日目、18日目、19日目、20日目、21日目、22日目、23日目、24日目、及び25日目の1日以上で投与されることを特徴とする、請求項27及び30～32のいずれか1項に記載の組成物。

20

【請求項34】

前記PARP阻害薬が、前記28日抗悪性腫瘍療法処置サイクルの3日目～12日目の1日以上で投与されることを特徴とする、請求項27及び30～33のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項35】

前記PARP阻害薬が、前記28日抗悪性腫瘍療法処置サイクルの4日目～12日目の1日以上で投与されることを特徴とする、請求項27及び30～34のいずれか1項に記載の組成物。

30

【請求項36】

前記PARP阻害薬が、前記28日抗悪性腫瘍療法処置サイクルの5日目～12日目の1日以上で投与されることを特徴とする、請求項23及び30～35のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項37】

前記PARP阻害薬が、前記28日抗悪性腫瘍療法処置サイクルの17日目～25日目の1日以上で投与されることを特徴とする、請求項27及び30～36のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項38】

前記PARP阻害薬が、前記28日抗悪性腫瘍療法処置サイクルの18日目～25日目の1日以上で投与されることを特徴とする、請求項27及び30～37のいずれか1項に記載の組成物。

40

【請求項39】

前記PARP阻害薬が、前記28日抗悪性腫瘍療法処置サイクルの19日目～25日目の1日以上で投与されることを特徴とする、請求項27及び30～38のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項40】

前記PARP阻害薬が、前記組成物の前記投与の前または後の3日以内に投与されないことを特徴とする、請求項26、27及び30～39のいずれか1項に記載の組成物。

50



**【請求項 4 1】**

前記組成物が、90分間にわたり静脈内注入により投与されることを特徴とする、請求項26、27及び30～40のいずれか1項に記載の組成物。

**【請求項 4 2】**

初回の前記28日抗悪性腫瘍薬療法処置サイクル中に許容できない毒性が存在しない場合、1回またはそれより多くのその後の28日処置サイクルが前記患者に施され得ることを特徴とする、請求項29に記載の組成物。

**【請求項 4 3】**

前記組成物が、リポソーム型イリノテカンの前記投与後の少なくとも3日間投与されないことを特徴とする、請求項28、29および42のいずれか1項に記載の組成物。

10

**【請求項 4 4】**

前記組成物が、リポソーム型イリノテカンの次の投与前の少なくとも3日間に投与されないことを特徴とする、請求項28、29、42および43のいずれか1項に記載の組成物。

**【請求項 4 5】**

前記組成物が、前記28日抗悪性腫瘍薬療法処置サイクルの、3日目、4日目、5日目、6日目、7日目、8日目、9日目、10日目、11日目、及び12日目、ならびに17日目、18日目、19日目、20日目、21日目、22日目、23日目、24日目、及び25日目の1日以上で投与されることを特徴とする、請求項29および42～44のいずれか1項に記載の組成物。

**【請求項 4 6】**

前記組成物が、前記28日抗悪性腫瘍薬療法処置サイクルの3日目～12日目の1日以上で投与されることを特徴とする、請求項29および42～45のいずれか1項に記載の組成物。

20

**【請求項 4 7】**

前記組成物が、前記28日抗悪性腫瘍薬療法処置サイクルの4日目～12日目の1日以上で投与されることを特徴とする、請求項29および42～46のいずれか1項に記載の組成物。

**【請求項 4 8】**

前記組成物が、前記28日抗悪性腫瘍薬療法処置サイクルの5日目～12日目の1日以上で投与されることを特徴とする、請求項29および42～47のいずれか1項に記載の組成物。

30

**【請求項 4 9】**

前記組成物が、前記28日抗悪性腫瘍薬療法処置サイクルの17日目～25日目の1日以上で投与されることを特徴とする、請求項29および42～48のいずれか1項に記載の組成物。

**【請求項 5 0】**

前記組成物が、前記28日抗悪性腫瘍薬療法処置サイクルの18日目～25日目の1日以上で投与されることを特徴とする、請求項29および42～49のいずれか1項に記載の組成物。

**【請求項 5 1】**

前記組成物が、前記28日抗悪性腫瘍薬療法処置サイクルの19日目～25日目の1日以上で投与されることを特徴とする、請求項29および42～50のいずれか1項に記載の組成物。

40

**【請求項 5 2】**

前記組成物が、前記リポソーム型イリノテカンの前記投与の前または後の3日以内に投与されないことを特徴とする、請求項28、29および42～51のいずれか1項に記載の組成物。

**【請求項 5 3】**

前記リポソーム型イリノテカンが、90分間にわたり静脈内注入により投与されることを特徴とする、請求項28、29および42～52のいずれか1項に記載の組成物。

50

## 【請求項 5 4】

前記リポソーム型イリノテカンが、26.8時間のイリノテカン終末相排泄半減期及び38.0マイクログラム/ｍｌの最大イリノテカン血漿濃度を有する、請求項26～53のいずれか1項に記載の組成物。

## 【請求項 5 5】

リポソーム型イリノテカンの各投与が、80mg/ｍ<sup>2</sup>（塩）または70mg/ｍ<sup>2</sup>（遊離塩基）の用量で投与されることを特徴とする、請求項26～54のいずれか1項に記載の組成物。

## 【請求項 5 6】

前記PARP阻害薬の各投与が、約20mg/日～約800mg/日の用量で投与されることを特徴とする、請求項26～55のいずれか1項に記載の組成物。

10

## 【請求項 5 7】

前記PARP阻害薬の各投与が、約20mg/日～約400mg/日の用量で1日1回または2回投与されることを特徴とする、請求項26～56のいずれか1項に記載の組成物。

## 【請求項 5 8】

前記前記PARP阻害薬が、ニラパリブ、オラパリブ、ベリパリブ、ルカパリブ、及びタラゾパリブからなる群より選択される、請求項26～57のいずれか1項に記載の組成物。

## 【請求項 5 9】

前記固形腫瘍を有する患者または前記癌を有する患者が、子宮頸癌、卵巣癌、トリプルネガティブ乳癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、消化管間質腫瘍、胃癌、膵癌、結腸直腸癌、または神経内分泌癌から選択される癌を有する、請求項26～58のいずれか1項に記載の組成物。

20

## 【請求項 6 0】

前記患者がBRCA1変異もBRCA2変異も有さない、請求項59に記載の組成物。

## 【請求項 6 1】

前記固形腫瘍を有する患者または前記癌を有する患者が、子宮頸癌を有し、かつ前記PARP阻害薬が、ベリパリブである、請求項26～60のいずれか1項に記載の組成物。

## 【請求項 6 2】

前記固形腫瘍を有する患者または前記癌を有する患者が、子宮頸癌を有し、かつ前記PARP阻害薬が、オラパリブである、請求項26～61のいずれか1項に記載の組成物。

30

## 【請求項 6 3】

前記リポソーム型イリノテカンが、静脈内用途のためにリポソームにカプセル化されたイリノテカンスクロソファート塩を含む、請求項26～62のいずれか1項に記載の組成物。

## 【請求項 6 4】

前記リポソーム型イリノテカンが、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン6.81mg/mL；コレステロール2.22mg/mL；及びメトキシ末端ポリエチレングリコール（MW2000）-ジステアロイルホスファチジルエタノールアミン0.12mg/mLを含む単層脂質二分子膜小胞を有するリポソームにカプセル化されたイリノテカンスクロソオクトサルフェートを含む、請求項26～63のいずれか1項に記載の組成物。

40

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2016年8月20日に出願された米国仮特許出願第62/207,709号；2015年8月20日に出願された同第62/207,760号；2015年12月18日に出願された同第62/269,756号；2015年12月18日に出願された同第62/269,511号；2016年4月15日に出願された同第62/323,422号；及び2016年3月16日に出願された同第62/308,924号の利益を主張し、この開示は、本明細書に全体として参照により組み込まれる。

50

## 【 0 0 0 2 】

本発明は、ポリ（ＡＤＰ－リボース）ポリメラーゼ（ＰＡＲＰ）阻害薬及びトポイソメラーゼ阻害薬による癌の処置、例えば、イリノテカンリポソーム製剤（ＭＭ－３９８）ならびにＰＡＲＩＰ阻害薬、例えば、ベリパリブの組み合わせによる癌の処置に関する。

## 【背景技術】

## 【 0 0 0 3 】

トポイソメラーゼⅠ（Ｔｏｐ１）阻害薬は、子宮頸部、卵巣、及び小細胞肺癌のトポテカンならびに結腸直腸癌のイリノテカンについて規制当局の承認を得た抗癌剤として価値があることを証明している。１型トポイソメラーゼは、ＤＮＡ複製及び修復中に１つのＤＮＡ鎖を切断してほくことを可能にする酵素である。この阻害薬は、ＤＮＡ損傷を誘発するＤＮＡ及びＴｏｐ１の安定な複合体を生成する。Ｔｏｐ１阻害薬の活性を改善する前臨床方策は、細胞死を促進するためにＤＮＡ損傷のレベルを増加させることを目的としている。

10

## 【 0 0 0 4 】

ナノリポソーム型イリノテカン（ｎａｌ－ＩＲＩ）は、腫瘍中で細胞周期の感受性が高いＳ期の高い割合の細胞に、イリノテカン及び活性代謝産物ＳＮ－３８の持続的曝露を提供するイリノテカンの高度に安定化されたリポソーム製剤である。Ｎａｌ－ＩＲＩは、癌型の範囲内で有望な前臨床及び臨床活性を示しており、最近、ゲムシタビンベースの治療後の疾患増悪後の脾臓転移性腺癌患者用に５－ＦＵ／ＬＶと組み合わせて米国で承認された。

## 【 0 0 0 5 】

20

ポリ（ＡＤＰ－リボース）ポリメラーゼ（ＰＡＲＰ）阻害薬は、種々の癌型の処置のために現在開発中の新しいクラスの化学療法剤である。ＰＡＲＰは、ＤＮＡ修復に関与する酵素のファミリーである。修復経路の阻害は、細胞死をもたらす。

## 【 0 0 0 6 】

ＰＡＲＰ及びＴｏｐ１阻害薬を組み合わせると、インビトロアッセイにおいて相乗的であることが示されている。しかし、ＰＡＲＰ阻害薬及びＴｏｐ１阻害薬の組み合わせの臨床開発は、毒性の増加及び結果としての用量低減に起因して制限されており、それにより、組み合わせの潜在的な臨床的有用性が制限される。例えば、ベリパリブ及びトポテカンの用量漸増試験において、有意な骨髄抑制が見られ、最大耐量は、最初に計画された用量レベルを超過した。ほとんどのＰＡＲＰ阻害薬は、単独療法として単独で現在までに開発されている。

30

## 【 0 0 0 7 】

その結果、ＰＡＲＰ阻害薬をＴｏｐ１阻害薬と安全かつ効果的に組み合わせる癌を処置する方法が必要とされている。本開示は、この必要性に対処し、さらなる利益を提供する。

## 【発明の概要】

## 【課題を解決するための手段】

## 【 0 0 0 8 】

本開示は、末梢毒性が低減した、腫瘍にＴｏｐ１阻害薬及びＰＡＲＰ阻害薬の組み合わせを投与する方法を提供する。一態様では、癌、例えば、悪性腫瘍を処置する方法が提供され、この方法は、Ｔｏｐ１阻害薬及びＰＡＲＰ阻害薬の同時投与の１つ以上の例を含む治療レジメンを含み、同時投与の各例は、（ａ）有効量のイリノテカンリポソーム製剤を、それを必要とする患者に投与すること；及び（ｂ）Ｔｏｐ１阻害薬の投与が完了した後に、患者に有効量のＰＡＲＰ阻害薬を投与することを含み、ＰＡＲＰ阻害薬は、Ｔｏｐ１阻害薬及びＰＡＲＰ阻害薬の同時投与と比較して、末梢毒性の低減を可能にする間隔の後に患者に投与される。

40

## 【 0 0 0 9 】

本開示は、低減された末梢毒性を有するトポイソメラーゼ阻害薬及びＰＡＲＰ阻害薬を投与することにより癌を処置する方法を提供する。これは、腫瘍外部の部位と比較して、腫瘍においてトポイソメラーゼ阻害薬の蓄積を延長する形態（例えば、リポソーム型イリノテカン）のトポイソメラーゼ阻害薬を投与し、次に、トポイソメラーゼ阻害薬の投与及び

50

P A R P 阻害薬の投与の間の間隔の後に、患者に P A R P 阻害薬（複数可）をその後に投与することにより達成することができる。この間隔は、トポイソメラーゼ阻害薬（例えば、イリノテカン及び/またはその代謝産物 S N - 3 8 ）が、腫瘍内部よりも広い範囲に腫瘍外部の血漿または組織をクリアランスするのに十分な時間を提供するように選択することができる。好ましくは、間隔は、有効なトポイソメラーゼ - 1 阻害薬の血漿クリアランス間隔である。本明細書中で使用される場合、用語「有効なトポイソメラーゼ - 1 阻害薬の血漿クリアランス間隔」（例えば、イリノテカンの血漿クリアランス間隔）は、トポイソメラーゼ - 1 阻害薬製剤（例えば、リボソーム型イリノテカン）の投与の終了及び1つ以上の P A R P 阻害薬の投与の開始の間のその間隔であり、時間間隔は、トポイソメラーゼ - 1 阻害薬（例えば、イリノテカンまたはその活性代謝産物 S N - 3 8 ）の、血漿（または末梢組織）からの十分なクリアランスを可能にするように選択されるが、腫瘍に所望の効果（例えば、腫瘍内に局在する複合毒性の増強）を提供するために、有効量のトポイソメラーゼ - 1 阻害薬（例えば、イリノテカン及び/または S N 3 8 ）が、有効量の P A R P 阻害薬の後続の投与中の患者内の1つ以上の腫瘍に残留することを可能にする。好ましくは、P A R P 阻害薬は、1つ以上の28日処置サイクルのそれぞれの間の1日目及び15日目にリボソーム型イリノテカンの投与を完了した後の、3～5日（例えば、3、4、または5日）のイリノテカンの血漿クリアランス間隔の後に投与される。

10

#### 【0010】

本明細書に開示の癌を処置する方法は、固形腫瘍の処置を含む。特定の実施例では、治療される癌は、子宮頸癌、卵巣癌、トリプルネガティブ乳癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、消化管間質腫瘍、胃癌、膵癌、結腸直腸癌、及び神経内分泌癌からなる群より選択することができる。好ましくは、癌は、子宮頸癌である。

20

#### 【0011】

トポイソメラーゼ阻害薬は、リボソーム製剤として提供することができる。好ましくは、トポイソメラーゼ阻害薬は、リボソーム型イリノテカンである。リボソーム型イリノテカンは、26～8時間のイリノテカン終末相排泄半減期及び38～0マイクログラム/mlの最大イリノテカン血漿濃度を提供することができる。いくつかの例では、リボソーム型イリノテカンは、約110nmのサイズを有するリン脂質小胞内にカプセル化されたイリノテカンスクロースオクトサルフェートを含むことができる。例えば、リボソーム型イリノテカンは、以前に「MM-398」と称された製品ONIVYDE（登録商標）（イリノテカンリボソーム注射剤）（Merriamack Pharmaceuticals, Inc.、マサチューセッツ州ケンブリッジ）とすることができる。P A R P 阻害薬は、ニラパリブ、オラパリブ、ベリパリブ、及びルカパリブ、好ましくは、ベリパリブまたはオラパリブからなる群より選択される1つ以上の化合物を含むことができる。

30

#### 【0012】

トポイソメラーゼ - 1 阻害薬は、好ましくは、リボソーム型イリノテカン（例えばMM-398）であり、これは、リボソーム型イリノテカンが投与される日にP A R P 阻害薬を投与することなく（例えば、次のリボソーム型イリノテカンの投与の1、2、または3日前にP A R P 阻害薬を投与することなく）、リボソーム型イリノテカンの投与の3～5日後に開始する各2週間サイクル中に毎日投与されるP A R P 阻害薬（例えば、ベリパリブ、オラパリブ、ニラパリブ、またはルカパリブ）と組み合わせて、80mg/m<sup>2</sup>（塩）の用量のイリノテカンに2週間毎に1回投与することができる。好ましくは、P A R P 阻害薬は、リボソーム型イリノテカンの投与の3日以内（すなわち、3日後でも3日前でもない）に投与されない。

40

#### 【0013】

本明細書で提供される癌を処置する具体的な方法は、2週間毎に（例えば、28日処置サイクルの1日目及び15日目に）リボソーム型イリノテカンに投与すること、ならびに抗悪性腫瘍療法中に、他の抗悪性腫瘍薬を投与することなく、リボソーム型イリノテカンの各投与の少なくとも3日（例えば、3、4、または5日）後に開始して、1日以上（例えば、7～9日）の間、1日1回以上（例えば、1日2回）、P A R P 阻害薬を投与する

50

ことからなる抗悪性腫瘍薬療法を投与することを含む。例えば、1つの抗腫瘍治療は、1日目及び15日目にONIVYDE/MM-398リポソーム型イリノテカン（遊離塩基）70mg/m<sup>2</sup>を投与すること、ならびに処置サイクルの5日目～12日目及び19日目～25日目の各日に治療的有効量のPARP阻害薬（例えば、ペリパリブの場合、1日2回50～400mg）を投与することからなる28日処置サイクルであり、他の抗悪性腫瘍薬は、処置サイクル中に投与される。別の抗腫瘍療法は、1日目及び15日目に、70mg/m<sup>2</sup>のONIVYDE/MM-398リポソーム型イリノテカン（遊離塩基）を投与すること、ならびに処置サイクルの3日目～12日目及び17日目～25日目の各日で、治療的有効量のPARP阻害薬（例えば、ペリパリブの場合、1日2回50～400mg）を投与することからなる28日処置サイクルであり、他の抗悪性腫瘍薬は、処置サイクル中に投与されない。

10

#### 【0014】

一部の実施形態では、リポソーム型イリノテカン及びPARP阻害薬を、固形腫瘍の処置のための抗悪性腫瘍薬療法において組み合わせることができ、これは、処置サイクルの1日目及び15日目にリポソーム型イリノテカンを投与すること、ならびにリポソーム型イリノテカンの少なくとも3日後から開始し、かつ追加のリポソーム型イリノテカンの投与の少なくとも1日前に終了する1日以上において、PARP阻害薬を投与することからなる28日抗悪性腫瘍薬療法処置サイクルを含む。一部の実施形態では、PARP阻害薬は、リポソーム型イリノテカンの投与後の少なくとも3日間に投与されない。例えば、PARP阻害薬は、抗悪性腫瘍薬療法の処置サイクルの5日目～12日目の1日以上で投与し、抗悪性腫瘍薬療法の処置サイクルの19日目～25日目の1日以上で投与することができる。一部の実施形態では、PARP阻害薬は、抗悪性腫瘍薬療法の処置サイクルの3日目～12日目の1日以上で投与され、抗悪性腫瘍薬療法の処置サイクルの17日目～25日目の1日以上で投与される。一部の実施形態では、PARP阻害薬は、リポソーム型イリノテカンの投与前または後の3日以内には投与されない。さらに、治療的有効用量のトポイソメラーゼ阻害薬及びPARP阻害薬化合物は、本明細書に提供される。一部の実施形態では、リポソーム型イリノテカンの各投与は、ONIVYDE/MM-398の80mg/m<sup>2</sup>（塩）の用量で投与される。一部の実施形態では、PARP阻害薬の各投与は、約20mg/日～約800mg/日の用量で投与される。PARP阻害薬の各投与は、約20mg/日～約400mg/日の用量で、1日1回または2回投与することができる。

20

30

#### 【0015】

任意の特定の動作理論に束縛されることを望むものではないが、このような間隔は、Top1阻害薬（例えば、イリノテカン及びSN-38のいずれかまたは両方）の、血漿からの十分なクリアランスの時間が、Top1阻害薬及びPARP阻害薬の組み合わせの相乗的な毒性効果に起因する末梢毒性を回避することを可能にする一方、所望の相乗的治療効果を有する、後続のPARP阻害薬投与のために、有効量のTop1阻害薬が、患者内の1つ以上の腫瘍に残留することを可能にすると考えられる。

#### 【0016】

本処置レジメンは、単剤処置と比較した組み合わせの有効性の増加；副作用の低減を含み得る1つ以上の属性を提供して、PARP阻害薬及び非リポソーム型Top1阻害薬の組み合わせの投与と比較してより高い用量で薬物を投与する。

40

#### 【0017】

さらなる態様は、患者に既存の標準的なケア療法を提供することを含み、これは、適切な単剤による処置を含んでも含まなくてもよい。一部の 경우에는、標準的なケアは、PARP阻害薬化合物の投与を含んでもよい。

#### 【0018】

従って、一態様では、本開示は、癌患者及び腫瘍を有する患者を処置する方法を提供し、この方法は、

i. 有効量のイリノテカンリポソーム製剤を患者に非経口的に（例えば、静脈内に）投与すること；及び

50

i i . 有効量の P A R P 阻害薬を患者に投与すること  
を含み、P A R P 阻害薬は、有効なイリノテカンの血漿クリアランス間隔の後に投与される。

【 0 0 1 9 】

本明細書中に開示されるように、P A R P 阻害薬の投与は、癌性腫瘍の処置を可能にするために、リボソーム型イリノテカンの投与後の一定期間にリボソーム型イリノテカン投与した後に遅延させることができる。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 2 0 】

【図 1 A】トポイソメラーゼ 1 阻害薬 S N - 3 8 及び種々の P A R P 阻害薬で処置した M E - 1 8 0 ヒト子宮頸癌細胞の細胞生存率のインビトロ測定の結果を示すグラフである。

10

【図 1 B】トポイソメラーゼ 1 阻害薬 S N - 3 8 及び種々の P A R P 阻害薬で処置した M S - 7 5 1 ヒト子宮頸癌細胞の細胞生存率のインビトロ測定の結果を示すグラフである。

【図 1 C】トポイソメラーゼ 1 阻害薬 S N - 3 8 及び種々の P A R P 阻害薬で処置した C - 3 3 A ヒト子宮頸癌細胞の細胞生存率のインビトロ測定の結果を示すグラフである。

【図 1 D】トポイソメラーゼ 1 阻害薬 S N - 3 8 及び種々の P A R P 阻害薬で処置した S W 7 5 6 ヒト子宮頸癌細胞の細胞生存率のインビトロ測定の結果を示すグラフである。

【図 1 E】トポイソメラーゼ 1 阻害薬 S N - 3 8 及び種々の P A R P 阻害薬で処置した S i H a ヒト子宮頸癌細胞の細胞生存率のインビトロ測定の結果を示すグラフである。

【図 2 A】トポイソメラーゼ阻害薬 S N - 3 8 及び P A R P 阻害薬ルカパリブで処置した D M S - 1 1 4 小細胞肺癌細胞の経時的な % 細胞数のインビトロ測定の結果を示すグラフである。

20

【図 2 B】トポイソメラーゼ阻害薬 S N - 3 8 及び P A R P 阻害薬ルカパリブで処置した N C I - H 1 0 4 8 小細胞肺癌細胞の経時的な % 細胞数のインビトロ測定の結果を示すグラフである。

【図 2 C】トポイソメラーゼ阻害薬 S N - 3 8 及び P A R P 阻害薬ルカパリブで処置した C F P A C - 1 膀胱癌細胞の経時的な % 細胞数のインビトロ測定の結果を示すグラフである。

【図 2 D】トポイソメラーゼ阻害薬 S N - 3 8 及び P A R P 阻害薬ルカパリブで処置した B x P C - 3 膀胱癌細胞の経時的な % 細胞数のインビトロ測定の結果を示すグラフである。

【図 2 E】トポイソメラーゼ阻害薬 S N - 3 8 及び P A R P 阻害薬ルカパリブで処置した M D A - M B - 2 3 1 トリプルネガティブ乳癌 ( T N B C ) 癌細胞の経時的な % 細胞数のインビトロ測定の結果を示すグラフである。

30

【図 3 A】トポイソメラーゼ阻害薬 S N - 3 8 及び P A R P 阻害薬ルカパリブで処置した B T - 2 0 トリプルネガティブ乳癌 ( T N B C ) 癌細胞の細胞生存のインビトロ測定の結果を示すグラフである。

【図 3 B】トポイソメラーゼ阻害薬 S N - 3 8 及び P A R P 阻害薬ルカパリブで処置した H C C 3 8 トリプルネガティブ乳癌 ( T N B C ) 癌細胞の細胞生存のインビトロ測定の結果を示すグラフである。

【図 4 A】図 4 A 及び B は、他の器官と比較して、M M - 3 9 8 投与後の腫瘍において見られる S N - 3 8 の長い蓄積を示すグラフである。( A ) H T - 2 9 結腸直腸癌 ( C R C ) 腫瘍異種移植片を有するマウスに、2 0 m g / k g の用量の M M - 3 9 8 を静脈内 ( I V ) 注射し、単回注射後に、組織試料を種々の時点 ( 1、4、8、2 4、4 8、7 2、1 6 8 時間 ) で収集した。H P L C 分析を使用して、これらの試料中の S N - 3 8 のレベルを測定した。( B ) 2 0 m g / k g の M M - 3 9 8 の後の腫瘍及び正常組織における S N - 3 8 の薬物動態学的プロファイルから、1 2 0 n m o l / L の閾値を超える S N - 3 8 の持続の時間を計算した。

40

【図 4 B】図 4 A 及び B は、他の器官と比較して、M M - 3 9 8 投与後の腫瘍において見られる S N - 3 8 の長い蓄積を示すグラフである。( A ) H T - 2 9 結腸直腸癌 ( C R C ) 腫瘍異種移植片を有するマウスに、2 0 m g / k g の用量の M M - 3 9 8 を静脈内 ( I V ) 注射し、単回注射後に、組織試料を種々の時点 ( 1、4、8、2 4、4 8、7 2、1

50

68時間)で収集した。HPLC分析を使用して、これらの試料中のSN-38のレベルを測定した。(B)20mg/kgのMM-398の後の腫瘍及び正常組織におけるSN-38の薬物動態学的プロファイルから、120nmol/Lの閾値を超えるSN-38の持続の時間を計算した。

【図5A】図5A～5Dは、マウスHT-29結腸直腸癌(CRC)の異種移植試験におけるMM-398PKパラメータを示すグラフである。種々の用量のMM-398または遊離イリノテカンのIV注射後の血漿CPT-11レベル(A)またはSN-38レベル(B)。同等の用量の遊離イリノテカン(赤色)またはMM-398(青色)のいずれかを投与した後の種々の時点で、腫瘍CPT-11レベル(C)またはSN-38レベル(D)を計算した。HPLC分析を使用して、これらの試料中のCPT-11及びその代謝産物SN-38のレベルを測定した。

10

【図5B】図5A～5Dは、マウスHT-29結腸直腸癌(CRC)の異種移植試験におけるMM-398PKパラメータを示すグラフである。種々の用量のMM-398または遊離イリノテカンのIV注射後の血漿CPT-11レベル(A)またはSN-38レベル(B)。同等の用量の遊離イリノテカン(赤色)またはMM-398(青色)のいずれかを投与した後の種々の時点で、腫瘍CPT-11レベル(C)またはSN-38レベル(D)を計算した。HPLC分析を使用して、これらの試料中のCPT-11及びその代謝産物SN-38のレベルを測定した。

【図5C】図5A～5Dは、マウスHT-29結腸直腸癌(CRC)の異種移植試験におけるMM-398PKパラメータを示すグラフである。種々の用量のMM-398または遊離イリノテカンのIV注射後の血漿CPT-11レベル(A)またはSN-38レベル(B)。同等の用量の遊離イリノテカン(赤色)またはMM-398(青色)のいずれかを投与した後の種々の時点で、腫瘍CPT-11レベル(C)またはSN-38レベル(D)を計算した。HPLC分析を使用して、これらの試料中のCPT-11及びその代謝産物SN-38のレベルを測定した。

20

【図5D】図5A～5Dは、マウスHT-29結腸直腸癌(CRC)の異種移植試験におけるMM-398PKパラメータを示すグラフである。種々の用量のMM-398または遊離イリノテカンのIV注射後の血漿CPT-11レベル(A)またはSN-38レベル(B)。同等の用量の遊離イリノテカン(赤色)またはMM-398(青色)のいずれかを投与した後の種々の時点で、腫瘍CPT-11レベル(C)またはSN-38レベル(D)を計算した。HPLC分析を使用して、これらの試料中のCPT-11及びその代謝産物SN-38のレベルを測定した。

30

【図6A】図6A～6Dは、種々の癌モデルにおけるMM-398の有効性を示すグラフである。癌細胞をマウスの皮下に移植した。腫瘍が十分に確立され、平均体積が200mm<sup>3</sup>に達した時に、遊離イリノテカン、MM-398、または対照による処置IVを開始した。各試験に使用された遊離及びナノリポソーム型イリノテカンの用量を上にし、投与時点は矢印で示す。(A)対照(o)、薬物不含ビヒクル、及びリポソーム不含ビヒクルのみ；遊離CPT-11(黒丸)；またはナノリポソームCPT-11(黒四角)で処置したBT474乳癌モデル。(B)対照(黒色)またはMM-398(青色)で処置したOVCA8卵巣癌モデル。(C)対照(黒色)、遊離イリノテカン(赤色)、またはMM-398(青色)で処置したHT-29CRCモデル。(D)対照(PBS、黒色)、遊離イリノテカン(赤色)、またはMM-398(青色)を投与した同所性膵腫瘍異種移植モデル。

40

【図6B】図6A～6Dは、種々の癌モデルにおけるMM-398の有効性を示すグラフである。癌細胞をマウスの皮下に移植した。腫瘍が十分に確立され、平均体積が200mm<sup>3</sup>に達した時に、遊離イリノテカン、MM-398、または対照による処置IVを開始した。各試験に使用された遊離及びナノリポソーム型イリノテカンの用量を上にし、投与時点は矢印で示す。(A)対照(o)、薬物不含ビヒクル、及びリポソーム不含ビヒクルのみ；遊離CPT-11(黒丸)；またはナノリポソームCPT-11(黒四角)で処置したBT474乳癌モデル。(B)対照(黒色)またはMM-398(青色)で処置し

50

たOVCAR8 卵巣癌モデル。(C) 対照(黒色)、遊離イリノテカン(赤色)、またはMM-398(青色)で処置したHT-29CRCモデル。(D) 対照(PBS、黒色)、遊離イリノテカン(赤色)、またはMM-398(青色)を投与した同所性膵腫瘍異種移植モデル。

【図6C】図6A～6Dは、種々の癌モデルにおけるMM-398の有効性を示すグラフである。癌細胞をマウスの皮下に移植した。腫瘍が十分に確立され、平均体積が $200\text{ mm}^3$ に達した時に、遊離イリノテカン、MM-398、または対照による処置IVを開始した。各試験に使用された遊離及びナノリポソーム型イリノテカンの用量を上にし、投与時点は矢印で示す。(A) 対照(o)、薬物不含ビヒクル、及びリポソーム不含ビヒクルのみ；遊離CPT-11(黒丸)；またはナノリポソームCPT-11(黒四角)で処置したBT474乳癌モデル。(B) 対照(黒色)またはMM-398(青色)で処置したOVCAR8 卵巣癌モデル。(C) 対照(黒色)、遊離イリノテカン(赤色)、またはMM-398(青色)で処置したHT-29CRCモデル。(D) 対照(PBS、黒色)、遊離イリノテカン(赤色)、またはMM-398(青色)を投与した同所性膵腫瘍異種移植モデル。

10

【図6D】図6A～6Dは、種々の癌モデルにおけるMM-398の有効性を示すグラフである。癌細胞をマウスの皮下に移植した。腫瘍が十分に確立され、平均体積が $200\text{ mm}^3$ に達した時に、遊離イリノテカン、MM-398、または対照による処置IVを開始した。各試験に使用された遊離及びナノリポソーム型イリノテカンの用量を上にし、投与時点は矢印で示す。(A) 対照(o)、薬物不含ビヒクル、及びリポソーム不含ビヒクルのみ；遊離CPT-11(黒丸)；またはナノリポソームCPT-11(黒四角)で処置したBT474乳癌モデル。(B) 対照(黒色)またはMM-398(青色)で処置したOVCAR8 卵巣癌モデル。(C) 対照(黒色)、遊離イリノテカン(赤色)、またはMM-398(青色)で処置したHT-29CRCモデル。(D) 対照(PBS、黒色)、遊離イリノテカン(赤色)、またはMM-398(青色)を投与した同所性膵腫瘍異種移植モデル。

20

【図7A】図7A及び7Bは、第II相臨床試験のPK分析を示すグラフである。胃癌患者は、3週間毎に、 $120\text{ mg/m}^2$ の用量のMM-398(濃い灰色の線)または $300\text{ mg/m}^2$ の用量の遊離イリノテカン(明るい灰色線)のいずれかを投与された。CPT-11(A)及びその活性代謝産物SN-38(B)をサイクル1中に測定した。図7C～7Eは、腫瘍組織におけるSN-38の局所活性化及び蓄積についての臨床所見を示す。(C)  $\text{naI-IRI}$ の機序的腫瘍PKモデルは、血漿と比較して、腫瘍において、より高いSN-38レベルを予測した。進行した固形腫瘍を有する患者( $n=12$ )の第II相試験から収集された実際のデータの範囲は、黒色(腫瘍)または灰色(血漿)の縦棒で示す。MM-398注入の72時間後に収集した患者の腫瘍(黒色)及び血漿(灰色)試料から測定した場合の(D) CPT-11レベル及び(E) SN-38レベル。

30

【図7B】図7A及び7Bは、第II相臨床試験のPK分析を示すグラフである。胃癌患者は、3週間毎に、 $120\text{ mg/m}^2$ の用量のMM-398(濃い灰色の線)または $300\text{ mg/m}^2$ の用量の遊離イリノテカン(明るい灰色線)のいずれかを投与された。CPT-11(A)及びその活性代謝産物SN-38(B)をサイクル1中に測定した。図7C～7Eは、腫瘍組織におけるSN-38の局所活性化及び蓄積についての臨床所見を示す。(C)  $\text{naI-IRI}$ の機序的腫瘍PKモデルは、血漿と比較して、腫瘍において、より高いSN-38レベルを予測した。進行した固形腫瘍を有する患者( $n=12$ )の第II相試験から収集された実際のデータの範囲は、黒色(腫瘍)または灰色(血漿)の縦棒で示す。MM-398注入の72時間後に収集した患者の腫瘍(黒色)及び血漿(灰色)試料から測定した場合の(D) CPT-11レベル及び(E) SN-38レベル。

40

【図7C】図7A及び7Bは、第II相臨床試験のPK分析を示すグラフである。胃癌患者は、3週間毎に、 $120\text{ mg/m}^2$ の用量のMM-398(濃い灰色の線)または $300\text{ mg/m}^2$ の用量の遊離イリノテカン(明るい灰色線)のいずれかを投与された。CPT-11(A)及びその活性代謝産物SN-38(B)をサイクル1中に測定した。図7

50



C ~ 7 E は、腫瘍組織における S N - 3 8 の局所活性化及び蓄積についての臨床所見を示す。(C) n a l - I R I の機序的腫瘍 P K モデルは、血漿と比較して、腫瘍において、より高い S N - 3 8 レベルを予測した。進行した固形腫瘍を有する患者 ( n = 1 2 ) の第 I 相試験から収集された実際のデータの範囲は、黒色 (腫瘍) または灰色 (血漿) の縦棒で示す。M M - 3 9 8 注入の 7 2 時間後に収集した患者の腫瘍 (黒色) 及び血漿 (灰色) 試料から測定した場合の (D) C P T - 1 1 レベル及び (E) S N - 3 8 レベル。

【図 7 D】図 7 A 及び 7 B は、第 I 相臨床試験の P K 分析を示すグラフである。胃癌患者は、3 週間毎に、1 2 0 m g / m<sup>2</sup> の用量の M M - 3 9 8 (濃い灰色の線) または 3 0 0 m g / m<sup>2</sup> の用量の遊離イリノテカン (明るい灰色線) のいずれかを投与された。C P T - 1 1 (A) 及びその活性代謝産物 S N - 3 8 (B) をサイクル 1 中に測定した。図 7 C ~ 7 E は、腫瘍組織における S N - 3 8 の局所活性化及び蓄積についての臨床所見を示す。(C) n a l - I R I の機序的腫瘍 P K モデルは、血漿と比較して、腫瘍において、より高い S N - 3 8 レベルを予測した。進行した固形腫瘍を有する患者 ( n = 1 2 ) の第 I 相試験から収集された実際のデータの範囲は、黒色 (腫瘍) または灰色 (血漿) の縦棒で示す。M M - 3 9 8 注入の 7 2 時間後に収集した患者の腫瘍 (黒色) 及び血漿 (灰色) 試料から測定した場合の (D) C P T - 1 1 レベル及び (E) S N - 3 8 レベル。

10

【図 7 E】図 7 A 及び 7 B は、第 I 相臨床試験の P K 分析を示すグラフである。胃癌患者は、3 週間毎に、1 2 0 m g / m<sup>2</sup> の用量の M M - 3 9 8 (濃い灰色の線) または 3 0 0 m g / m<sup>2</sup> の用量の遊離イリノテカン (明るい灰色線) のいずれかを投与された。C P T - 1 1 (A) 及びその活性代謝産物 S N - 3 8 (B) をサイクル 1 中に測定した。図 7 C ~ 7 E は、腫瘍組織における S N - 3 8 の局所活性化及び蓄積についての臨床所見を示す。(C) n a l - I R I の機序的腫瘍 P K モデルは、血漿と比較して、腫瘍において、より高い S N - 3 8 レベルを予測した。進行した固形腫瘍を有する患者 ( n = 1 2 ) の第 I 相試験から収集された実際のデータの範囲は、黒色 (腫瘍) または灰色 (血漿) の縦棒で示す。M M - 3 9 8 注入の 7 2 時間後に収集した患者の腫瘍 (黒色) 及び血漿 (灰色) 試料から測定した場合の (D) C P T - 1 1 レベル及び (E) S N - 3 8 レベル。

20

【図 8】マウスにおける M M - 3 9 8 + ペリパリブの組み合わせの耐量試験を示す。全てのマウスに、ペリパリブを 1 日目に週 1 回 1 回長期投与し、続いて、2 ~ 4 日目 (A)、3 ~ 5 日目 (B)、4 ~ 6 日目 (C)、のいずれかに連続 3 日間投与した。マウスを毎日体重測定し、% 体重増加を Y 軸上に示した。体重減少は、その組み合わせの不耐性を示している。より詳細には、図 8 A は、リポソーム型イリノテカン (週 1 回、1 5 m g / k g、2 8 m g / k g、または 5 0 m g / k g の M M 3 9 8 (塩)) を投与し、続いて、M M - 3 9 8 投与後 2、3、及び 4 日目に、5 0 m g / k g のペリパリブを毎日投与した後の体重の % 変化を測定したマウス忍容性試験の結果を示すグラフである。図 8 B は、異なる用量のリポソーム型イリノテカン (週 1 回、1 5 m g / k g、2 8 m g / k g、または 5 0 m g / k g の M M 3 9 8 (塩)) を投与し、続いて、M M - 3 9 8 投与後 3、4、及び 5 日目に、5 0 m g / k g のペリパリブを毎日投与した後の体重の % 変化を測定したマウス忍容性試験の結果を示すグラフである。図 8 C は、異なる用量のリポソーム型イリノテカン (週 1 回、1 5 m g / k g、2 8 m g / k g、または 5 0 m g / k g の M M 3 9 8 (塩)) を投与し、続いて、M M - 3 9 8 投与後 4、5、及び 6 日目に、5 0 m g / k g のペリパリブを毎日投与した後の体重の % 変化を測定したマウス忍容性試験の結果を示すグラフである。

30

40

【図 9】異なる群について種々の投与スケジュールを用いて、単独療法として、または固定用量の M M - 3 9 8 及び変動する用量のオラパリブを使用する組み合わせで、M M - 3 9 8 及びオラパリブを比較するマウス忍容性試験デザインのグラフ表示である。

【図 1 0 A】図 1 0 A ~ 1 0 D は、リポソーム型イリノテカン (1 0 m g / k g)、オラパリブ単独、及び M M - 3 9 8 の異なる投与スケジュールのオラパリブとの組み合わせを投与した後に体重の % 変化を測定したマウス忍容性試験の結果を示す一連のグラフである。

【図 1 0 B】図 1 0 A ~ 1 0 D は、リポソーム型イリノテカン (1 0 m g / k g)、オラパリブ単独、及び M M - 3 9 8 の異なる投与スケジュールのオラパリブとの組み合わせを

50

投与した後に体重の%変化を測定したマウス忍容性試験の結果を示す一連のグラフである。

【図10C】図10A～10Dは、リポソーム型イリノテカン（10 mg / kg）、オラパリブ単独、及びMM - 398の異なる投与スケジュールのオラパリブとの組み合わせを投与した後に体重の%変化を測定したマウス忍容性試験の結果を示す一連のグラフである。

【図10D】図10A～10Dは、リポソーム型イリノテカン（10 mg / kg）、オラパリブ単独、及びMM - 398の異なる投与スケジュールのオラパリブとの組み合わせを投与した後に体重の%変化を測定したマウス忍容性試験の結果を示す一連のグラフである。

【図11A】MM - 398 + ベリパリブの組み合わせが相乗的であることを示す。2つの異なる子宮頸癌異種移植モデルを利用して、1日目に週に1回投与したMM - 398（青色矢印）、毎週4日目～6日目に連続3日間、1日1回、経口的に50 mg / kgで投与したベリパリブ、または組み合わせた単剤処置と同じスケジュールで投与した組み合わせの有効性を試験した。（A）5 mg / kgで投与したMM - 398を使用したMS751子宮頸癌異種移植モデル及び（B）2 mg / kgで投与したMM - 398を使用したC33A子宮頸癌異種移植モデル。

10

【図11B】MM - 398 + ベリパリブの組み合わせが相乗的であることを示す。2つの異なる子宮頸癌異種移植モデルを利用して、1日目に週に1回投与したMM - 398（青色矢印）、毎週4日目～6日目に連続3日間、1日1回、経口的に50 mg / kgで投与したベリパリブ、または組み合わせた単剤処置と同じスケジュールで投与した組み合わせの有効性を試験した。（A）5 mg / kgで投与したMM - 398を使用したMS751子宮頸癌異種移植モデル及び（B）2 mg / kgで投与したMM - 398を使用したC33A子宮頸癌異種移植モデル。

20

【図12A】下限を調整した、ベリパリブと組み合わせたMM - 398のインビボ忍容性の結果を示し、バーはSEMである。特に、MM - 398の投与後1日目、2日目、3日目、または2日目、3日目、4日目、または3日目、4日目、5日目に与えられた50 mg / kgのベリパリブと組み合わせた50 mg / kgの用量のMM - 398のインビボ忍容性を示す。

【図12B】ベリパリブと組み合わせたMM - 398のインビボ忍容性の結果を示す。特に、MM - 398の投与後1日目、2日目、3日目、または2日目、3日目、4日目、または3日目、4日目、5日目に与えられた28 mg / kgのベリパリブと組み合わせた50 mg / kgの用量のMM - 398のインビボ忍容性を示す。

30

【図13A】MM - 398（nal - IRI）投与の72時間後に、ベリパリブを投与したMS751異種移植モデルにおける、ベリパリブと組み合わせたMM - 398の抗腫瘍有効性を示す。特に、グラフは、MM398の投与後から3日目～5日目に、リポソーム型イリノテカン（5 mg / kgのMM398）及び/またはPARP阻害薬ベリパリブ（50 mpk）で処置したマウスモデルにおいてMS751子宮頸癌細胞を使用したマウス異種移植試験のデータを示す。

【図13B】MS751異種移植片モデルにおいてベリパリブと組み合わせたMM - 398の、動物の生存への効果を示す。特に、グラフは、MM398の投与後から3日目～5日目に、リポソーム型イリノテカン（5 mg / kgのMM398）及び/またはPARP阻害薬ベリパリブ（50 mpk）で処置したマウスモデルにおいてMS751子宮頸癌細胞を使用したマウス異種移植試験の生存データを示す。

40

【図13C】MS751異種移植モデルにおけるベリパリブと組み合わせたMM - 398の体重への効果を示す。MM - 398（nal - IRI）の投与の72時間後に、ベリパリブを投与した。特に、グラフは、MM398の投与後から3日目～5日目に、リポソーム型イリノテカン（5 mg / kgのMM398）及び/またはPARP阻害薬ベリパリブ（50 mpk）で処置したMS751異種移植マウスモデルにおける、ベリパリブと組み合わせたMM - 398の効果を示す。

【図14】C33A異種移植モデルにおける、ベリパリブと組み合わせたMM - 398の抗腫瘍有効性を示す。MM - 398（nal - IRI）の投与の72時間後に、ベリパリブを投与した。C33子宮頸癌細胞を使用したマウス異種移植試験は、MM398の投与

50

後から 3 ~ 5 日目に、リポソーム型イリノテカン ( 2 m g / k g の M M 3 9 8 ) 及び / または P A R P 阻害薬ベリパリブ ( 5 0 m p k ) で処置したマウスモデルにおける試験である。

【図 1 5】C 3 3 A 異種移植モデルにおける、ベリパリブと組み合わせた M M - 3 9 8 の動物の生存への効果を示す。C 3 3 子宮頸癌細胞を使用したマウス異種移植試験では、マウスモデルは、M M 3 9 8 の投与後から 3 ~ 5 日目に、リポソーム型イリノテカン ( 5 m g / k g の M M 3 9 8 ) 及び / または P A R P 阻害薬ベリパリブ ( 5 0 m p k ) で処置した。

【図 1 6】C 3 3 A 異種移植モデルにおける、ベリパリブと組み合わせた M M - 3 9 8 の体重への効果を示す。M M - 3 9 8 ( n a l - I R I ) の投与の 7 2 時間後に、ベリパリブを投与した。M M 3 9 8 の投与後の 3 日目 ~ 5 日目の ( 5 m g / k g の M M 3 9 8 ) 及び / または P A R P 阻害薬ベリパリブ ( 5 0 m p k ) 。

10

【図 1 7 A】図 1 7 A 及び 1 7 B は、子宮頸部モデルにおける S N - 3 8 のインビトロ活性 ( A ) 及び腫瘍含有量 ( B ) を示す。( A ) 子宮頸部細胞株を、同時またはベリパリブが S N - 3 8 の 2 4 時間後に添加されたスケジューリングのいずれかで、ベリパリブ及び S N - 3 8 で処置し、C T G アッセイを使用して、細胞生存率を測定した。複数の子宮頸癌細胞株について、インビトロ活性 ( I C 5 0 ) を測定する。( B ) 子宮頸部腫瘍を持つヌードマウスに、1 0 m g / k g の n a l - I R I の単回用量を注射し、C P T - 1 1 及び S N - 3 8 の腫瘍含有量を、L C - M S で測定した。

【図 1 7 B】図 1 7 A 及び 1 7 B は、子宮頸部モデルにおける S N - 3 8 のインビトロ活性 ( A ) 及び腫瘍含有量 ( B ) を示す。( A ) 子宮頸部細胞株を、同時またはベリパリブが S N - 3 8 の 2 4 時間後に添加されたスケジューリングのいずれかで、ベリパリブ及び S N - 3 8 で処置し、C T G アッセイを使用して、細胞生存率を測定した。複数の子宮頸癌細胞株について、インビトロ活性 ( I C 5 0 ) を測定する。( B ) 子宮頸部腫瘍を持つヌードマウスに、1 0 m g / k g の n a l - I R I の単回用量を注射し、C P T - 1 1 及び S N - 3 8 の腫瘍含有量を、L C - M S で測定した。

20

【図 1 8】M M - 3 9 8 ( n a l - I R I ) 及びベリパリブの組み合わせを用いる第 I 相試験デザインのグラフ表示である。プライマリエンドポイント読み取りは、M T D / R P 2 D を同定するためのものであり、セカンダリーエンドポイント読み取りは、A E プロファイル、P K パラメータ、ならびにナノ粒子腫瘍送達及び有効性を測定するための処置前 M R I を含むバイオマーカー分析である。

30

【図 1 9 A】F M X M R I が、M M - 3 9 8 の腫瘍奏効の予測ツールであり得ることを示す。( A ) M M - 3 9 8 及び F M X は、1 ) 拡張 P K、2 ) E P R 効果 ( すなわち、漏出性脈管構造 ) を介して腫瘍組織に沈着する能力、及び 3 ) マクロファージによる取り込みを含む類似の特性を有する。従って、M R I での F M X の視覚化は、M M - 3 9 8 の沈着を予測することができ得る。図 1 9 A は、リポソーム型イリノテカン ( 例えば、M M - 3 9 8 ) での癌処置のための予測バイオマーカーとしてのフェルモキシトール ( F M X ) の使用を示す略図である。( B ) F M X 注射の 2 4 時間後に得られた M R 画像からの標準曲線を使用して、個々の患者病変の F M X 濃度を算出した。( C ) 2 4 時間での病変からの F M X シグナルを、F M X の M R I 評価可能病変で観察された中央値に対してグループ化し、C T スキャンに基づく病変サイズの最良の変化と比較した ( 9 人の患者から入手可能なデータ ; 合計 3 1 病変 ) ことを示すグラフである。

40

【図 1 9 B】F M X M R I が、M M - 3 9 8 の腫瘍奏効の予測ツールであり得ることを示す。( A ) M M - 3 9 8 及び F M X は、1 ) 拡張 P K、2 ) E P R 効果 ( すなわち、漏出性脈管構造 ) を介して腫瘍組織に沈着する能力、及び 3 ) マクロファージによる取り込みを含む類似の特性を有する。従って、M R I での F M X の視覚化は、M M - 3 9 8 の沈着を予測することができ得る。図 1 9 A は、リポソーム型イリノテカン ( 例えば、M M - 3 9 8 ) での癌処置のための予測バイオマーカーとしてのフェルモキシトール ( F M X ) の使用を示す略図である。( B ) F M X 注射の 2 4 時間後に得られた M R 画像からの標準曲線を使用して、個々の患者病変の F M X 濃度を算出した。( C ) 2 4 時間での病変から

50

の F M X シグナルを、F M X の M R I 評価可能病変で観察された中央値に対してグループ化し、C T スキャンに基づく病変サイズの最良の変化と比較した（9 人の患者から入手可能なデータ；合計 31 病変）ことを示すグラフである。

【図 19 C】F M X M R I が、M M - 398 の腫瘍奏効の予測ツールであり得ることを示す。（A）M M - 398 及び F M X は、1）拡張 P K、2）E P R 効果（すなわち、漏出性脈管構造）を介して腫瘍組織に沈着する能力、及び 3）マクロファージによる取り込みを含む類似の特性を有する。従って、M R I での F M X の視覚化は、M M - 398 の沈着を予測することができ得る。図 19 A は、リボソーム型イリノテカン（例えば、M M - 398）での癌処置のための予測バイオマーカーとしてのフェルモキシトール（F M X）の使用を示す略図である。（B）F M X 注射の 24 時間後に得られた M R 画像からの標準曲線を使用して、個々の患者病変の F M X 濃度を算出した。（C）24 時間での病変からの F M X シグナルを、F M X の M R I 評価可能病変で観察された中央値に対してグループ化し、C T スキャンに基づく病変サイズの最良の変化と比較した（9 人の患者から入手可能なデータ；合計 31 病変）ことを示すグラフである。

10

【図 20 A】M M - 398（5 m g / k g、10 m g / k g、または 20 m g / k g）の投与と比較した、50 m g / k g または 100 m g / k g の遊離（非リボソーム型）イリノテカン（C P T - 11）投与後の腫瘍において測定した腫瘍 S N - 38（n m o l / L）を示すグラフである。

【図 20 B】腫瘍奏効を生じるのに必要な S N - 38 濃度の時間関数としての腫瘍成長阻害のレベルを示すグラフである。

20

【図 21 A】単剤として S N - 38 またはオラパリブで、または組み合わせて処置した後の細胞生存率を示す折れ線グラフを示す。C - 33 A（子宮頸癌、A T C C（登録商標）H T B - 31（商標）；A）細胞、または O V C A R - 8（卵巣癌、N C I - 60 パネル；B）細胞、S K - O V - 3（卵巣癌、A T C C H T B - 77 T M；C）細胞、O V C A R - 3（卵巣腺癌、A T C C（登録商標）H T B - 161（商標）；D）細胞を、348 ウェルプレートに 1000 細胞 / ウェルでプレーティングし、S N - 38 及びオラパリブでそれぞれ単独でまたは組み合わせて 24 時間処理し、次に、新しい培地と、さらに 72 時間インキュベーションし、この後に、細胞生存率を評価した。

【図 21 B】単剤として S N - 38 またはオラパリブで、または組み合わせて処置した後の細胞生存率を示す折れ線グラフを示す。C - 33 A（子宮頸癌、A T C C（登録商標）H T B - 31（商標）；A）細胞、または O V C A R - 8（卵巣癌、N C I - 60 パネル；B）細胞、S K - O V - 3（卵巣癌、A T C C H T B - 77 T M；C）細胞、O V C A R - 3（卵巣腺癌、A T C C（登録商標）H T B - 161（商標）；D）細胞を、348 ウェルプレートに 1000 細胞 / ウェルでプレーティングし、S N - 38 及びオラパリブでそれぞれ単独でまたは組み合わせて 24 時間処理し、次に、新しい培地と、さらに 72 時間インキュベーションし、この後に、細胞生存率を評価した。

30

【図 21 C】単剤として S N - 38 またはオラパリブで、または組み合わせて処置した後の細胞生存率を示す折れ線グラフを示す。C - 33 A（子宮頸癌、A T C C（登録商標）H T B - 31（商標）；A）細胞、または O V C A R - 8（卵巣癌、N C I - 60 パネル；B）細胞、S K - O V - 3（卵巣癌、A T C C H T B - 77 T M；C）細胞、O V C A R - 3（卵巣腺癌、A T C C（登録商標）H T B - 161（商標）；D）細胞を、348 ウェルプレートに 1000 細胞 / ウェルでプレーティングし、S N - 38 及びオラパリブでそれぞれ単独でまたは組み合わせて 24 時間処理し、次に、新しい培地と、さらに 72 時間インキュベーションし、この後に、細胞生存率を評価した。

40

【図 21 D】単剤として S N - 38 またはオラパリブで、または組み合わせて処置した後の細胞生存率を示す折れ線グラフを示す。C - 33 A（子宮頸癌、A T C C（登録商標）H T B - 31（商標）；A）細胞、または O V C A R - 8（卵巣癌、N C I - 60 パネル；B）細胞、S K - O V - 3（卵巣癌、A T C C H T B - 77 T M；C）細胞、O V C A R - 3（卵巣腺癌、A T C C（登録商標）H T B - 161（商標）；D）細胞を、348 ウェルプレートに 1000 細胞 / ウェルでプレーティングし、S N - 38 及びオラパリブで

50

それぞれ単独でまたは組み合わせて24時間処理し、次に、新しい培地と、さらに72時間インキュベーションし、この後に、細胞生存率を評価した。

【発明を実施するための形態】

【0021】

本開示は、癌患者及び腫瘍を有する患者を処置する方法を提供し、この方法は、1週以上の間隔（例えば、2週間毎、3週間毎、または4週間毎）で繰り返し得る処置レジメンを含み、処置の各例は、

i. イリノテカン、トポテカン、ルルトテカン、インドネカン、及びインジミテカン（indimitecan）などのTop1阻害薬の有効量のイリノテカンリポソーム製剤を患者に静脈内投与すること、ならびに

ii. 有効量のPARP阻害薬を患者に投与すること  
を含み、PARP阻害薬は、Top1阻害薬の投与の完了後の間隔、例えば、有効なイリノテカンの血漿クリアランス間隔、の後に投与される。

【0022】

さらなる実施形態では、この方法は、

i. 約26.8時間の終末相排泄半減期及び約38.0マイクログラム/mlの最大イリノテカン血漿濃度を有する有効量のイリノテカンリポソーム製剤を患者に静脈内投与すること、ならびに

ii. 有効量のPARP阻害薬を患者に投与すること  
を含み、PARP阻害薬は、イリノテカンの投与の完了後24時間または多くとも3日の間隔の後に投与される。

【0023】

上記2つの方法の一部の実施形態では、有効な血漿クリアランス間隔は、約24～約240時間であり、例えば、有効な血漿クリアランス間隔は、約48～約168時間、例えば、約48～約90時間である。上記2つの方法、上記実施形態、または本明細書の他の箇所に開示されているような一部の実施形態では、有効な血漿クリアランス間隔は、2、3、4、または5日である。上記2つの方法、上記実施形態、または本明細書の他の箇所に開示されているような一部の実施形態では、有効量のMM-398は、約60mg/m<sup>2</sup>～約120mg/m<sup>2</sup>である。上記2つの方法、上記実施形態、または本明細書の他の箇所に開示されているような一部の実施形態では、有効量のMM-398は、約80mg/m<sup>2</sup>である。上記2つの方法、上記実施形態、または本明細書の他の箇所に開示されているような一部の実施形態では、PARP阻害薬は、約20mg/日～約800mg/日の用量で投与される。上記2つの方法、上記実施形態、または本明細書の他の箇所に開示されているような一部の実施形態では、PARP阻害薬は、最大耐量の約10パーセント～100パーセントの用量で投与される。上記2つの方法、上記実施形態、または本明細書の他の箇所に開示されているような一部の実施形態では、PARP阻害薬は、約20mg～約400mgの用量で1日1回または2回投与される。一部の実施形態では、PARP阻害薬は、タラゾパリブ、ニラパリブ、オラパリブ、ベリパリブ、イニパリブ、ルカパリブ、CEP-9722、タラゾパリブ、及びBGB-290からなる群より選択され、例えば、ベリパリブである。上記2つの方法、上記実施形態、または本明細書の他の箇所に開示されているような一部の実施形態では、癌は、子宮頸癌、卵巣癌、トリプルネガティブ乳癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、消化管間質腫瘍、胃癌、膵癌、結腸直腸癌、または神経内分泌癌である。

【0024】

本発明は、固形腫瘍の処置のための抗悪性腫瘍薬療法におけるポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ（PARP）阻害薬と組み合わせて、リポソーム型イリノテカンの使用も提供し、リポソーム型イリノテカンは、2週毎に1回反復投与され、PARP阻害薬は、リポソーム型イリノテカンから3日以内にPARP阻害薬を投与することなく、リポソーム型イリノテカンの連続投与の間の3～10日間毎日投与される。PARP阻害薬は、リポソーム型イリノテカンが投与された日の間の連続する3日目～10日目の各日に投与する

10

20

30

40

50

ことができる。

【0025】

本発明は、固形腫瘍の処置のための抗悪性腫瘍薬療法における、リポソーム型イリノテカン及びポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)阻害薬の使用も提供し、使用は、処置サイクルの1日目及び15日目にリポソーム型イリノテカンを投与すること、ならびにリポソーム型イリノテカンの少なくとも3日後から開始し、かつ追加のリポソーム型イリノテカンの投与の少なくとも1日前に終了する1日以上において、PARP阻害薬を投与することからなる28日抗悪性腫瘍薬療法処置サイクルを含む。一部の実施形態では、PARP阻害薬は、リポソーム型イリノテカンの投与後少なくとも3日間投与されず、例えば、PARP阻害薬が、リポソーム型イリノテカンの次の投与の前の少なくとも3日間投与されない。

10

【0026】

本明細書に記載の使用または方法のいずれかの一部の実施形態では、PARP阻害薬は、抗腫瘍療法処置サイクルの5日目～12日目のうちの1日以上において投与される。上記使用または方法のいずれかの一部の実施形態では、PARP阻害薬は、抗腫瘍療法処置サイクルの19日目～25日目のうちの1日以上において投与される。上記使用または方法のいずれかの一部の実施形態では、PARP阻害薬は、抗腫瘍療法処置サイクルの3日目～12日目のうちの1日以上において投与される。上記使用または方法のいずれかの一部の実施形態では、PARP阻害薬は、抗腫瘍療法処置サイクルの17日目～25日目のうちの1日以上において投与される。

20

【0027】

既に述べたように、このセクション内に記載される方法または使用などの一部の実施形態では、リポソーム型イリノテカンは、26.8時間のイリノテカン終末相排泄半減期及び38.0マイクログラム/mlの最大イリノテカン血漿濃度を有する。上記使用または方法のいずれかの一部の実施形態では、PARP阻害薬がリポソーム型イリノテカンの投与前または後の3日以内に投与されない。

【0028】

本明細書に記載の使用または方法のいずれかの一部の実施形態では、リポソーム型イリノテカンは、80mg/m<sup>2</sup>(塩)または70mg/m<sup>2</sup>(遊離塩基)の用量で投与される。本明細書に記載の使用または方法のいずれかの一部の実施形態では、PARP阻害薬の各投与は、約20mg/日～約800mg/日の用量で投与される。本明細書に記載の使用または方法のいずれかの一部の実施形態では、PARP阻害薬の各投与は、約20mg/日～約400mg/日の用量で、1日1回または2回投与される。

30

【0029】

本明細書に記載の使用または方法のいずれかの一部の実施形態では、リポソーム型イリノテカンは、80mg/m<sup>2</sup>(塩)または70mg/m<sup>2</sup>(遊離塩基)の用量で投与され、PARP阻害薬は、約20mg/日～約800mg/日の用量で投与される。

【0030】

本明細書に記載の使用または方法のいずれかの一部の実施形態では、リポソーム型イリノテカンは、80mg/m<sup>2</sup>(塩または70mg/m<sup>2</sup>(遊離塩基)の用量で投与され、PARP阻害薬は、約20mg/日～約400mg/日の用量で、1日1回または2回投与される。

40

【0031】

本明細書に記載の使用または方法のいずれかの一部の実施形態では、PARP阻害薬が、ニラパリブ、オラパリブ、ベリパリブ、ルカパリブ、及びタラゾパリブからなる群より選択される。本明細書に記載の使用または方法のいずれかの一部の実施形態では、癌は、子宮頸癌、卵巣癌、トリプルネガティブ乳癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、消化管間質腫瘍、胃癌、膵癌、結腸直腸癌、または神経内分泌癌である。

【0032】

本明細書に記載の使用または方法のいずれかの一部の実施形態では、癌は、子宮頸癌であ

50

り、PARP阻害薬は、ベリパリブである。本明細書に記載の使用または方法のいずれかの一部の実施形態では、癌は、子宮頸癌であり、PARP阻害薬は、オラパリブである。

#### 【0033】

本明細書に記載の使用または方法のいずれかの一部の実施形態では、癌は、子宮頸癌であり、PARP阻害薬は、ベリパリブであり、リボソーム型イリノテカン<sup>®</sup>は、 $80\text{ mg/m}^2$  (塩)または $70\text{ mg/m}^2$  (遊離塩基)用量で投与され、PARP阻害薬は、約 $20\text{ mg/日}$ ～約 $800\text{ mg/日}$ の用量で投与される。本明細書に記載の使用または方法のいずれかの一部の実施形態では、癌は、子宮頸癌であり、PARP阻害薬は、オラパリブであり、リボソーム型イリノテカン<sup>®</sup>は、 $80\text{ mg/m}^2$  (塩)または $70\text{ mg/m}^2$  (遊離塩基)の用量で投与され、PARP阻害薬は、約 $20\text{ mg/日}$ ～約 $800\text{ mg/日}$ の用量で投与される。本明細書に記載の使用または方法のいずれかの一部の実施形態では、癌は、子宮頸癌であり、PARP阻害薬は、ベリパリブであり、リボソーム型イリノテカン<sup>®</sup>は、 $80\text{ mg/m}^2$  (塩)または $70\text{ mg/m}^2$  (遊離塩基)の用量で投与され、PARP阻害薬は、約 $20\text{ mg/日}$ ～約 $400\text{ mg/日}$ の用量で1日1回または2回投与される。本明細書に記載の使用または方法のいずれかの一部の実施形態では、癌は、子宮頸癌であり、PARP阻害薬は、オラパリブであり、リボソーム型イリノテカン<sup>®</sup>は、 $80\text{ mg/m}^2$  (塩)または $70\text{ mg/m}^2$  (遊離塩基)の用量で投与され、PARP阻害薬は、約 $20\text{ mg/日}$ ～約 $400\text{ mg/日}$ の用量で1日1回または2回投与される。

#### 【0034】

本明細書に記載の使用または方法のいずれかの一部の実施形態では、癌は、子宮頸癌であり、PARP阻害薬は、ベリパリブであり、リボソーム型イリノテカン<sup>®</sup>は、 $80\text{ mg/m}^2$  (塩)または $70\text{ mg/m}^2$  (遊離塩基)の用量で投与され、PARP阻害薬は、約 $20\text{ mg/日}$ ～約 $800\text{ mg/日}$ の用量で投与される。リボソーム型イリノテカン<sup>®</sup>は、2週毎に1回反復投与され、PARP阻害薬は、リボソーム型イリノテカンから3日以内にPARP阻害薬を投与することなく、リボソーム型イリノテカンの連続投与の間の3～10日間毎日投与される。本明細書に記載の使用または方法のいずれかの一部の実施形態では、癌は、子宮頸癌であり、PARP阻害薬は、オラパリブであり、リボソーム型イリノテカン<sup>®</sup>は、 $80\text{ mg/m}^2$  (塩)または $70\text{ mg/m}^2$  (遊離塩基)の用量で投与され、PARP阻害薬は、約 $20\text{ mg/日}$ ～約 $800\text{ mg/日}$ の用量で投与される。リボソーム型イリノテカン<sup>®</sup>は、2週毎に1回反復投与され、PARP阻害薬は、リボソーム型イリノテカンから3日以内にPARP阻害薬を投与することなく、リボソーム型イリノテカンの連続投与の間の3～10日間毎日投与される。本明細書に記載の使用または方法のいずれかの一部の実施形態では、癌は、子宮頸癌であり、PARP阻害薬は、ベリパリブであり、リボソーム型イリノテカン<sup>®</sup>は、 $80\text{ mg/m}^2$  (塩)または $70\text{ mg/m}^2$  (遊離塩基)の用量で投与され、PARP阻害薬は、約 $20\text{ mg/日}$ ～約 $400\text{ mg/日}$ の用量で1日1回または2回投与される。リボソーム型イリノテカン<sup>®</sup>は、2週毎に1回反復投与され、PARP阻害薬は、リボソーム型イリノテカンから3日以内にPARP阻害薬を投与することなく、リボソーム型イリノテカンの連続投与の間の3～10日間毎日投与される。本明細書に記載の使用または方法のいずれかの一部の実施形態では、癌は、子宮頸癌であり、PARP阻害薬は、オラパリブであり、リボソーム型イリノテカン<sup>®</sup>は、 $80\text{ mg/m}^2$  (塩)または $70\text{ mg/m}^2$  (遊離塩基)の用量で投与され、PARP阻害薬は、約 $20\text{ mg/日}$ ～約 $400\text{ mg/日}$ の用量で1日1回または2回投与される。リボソーム型イリノテカン<sup>®</sup>は、2週毎に1回反復投与され、PARP阻害薬は、リボソーム型イリノテカンから3日以内にPARP阻害薬を投与することなく、リボソーム型イリノテカンの連続投与の間の3～10日間毎日投与される。

#### 【0035】

一実施形態では、癌は、乳癌関連遺伝子BRCA1またはBRCA2のうちの1つに変異を含む乳癌、例えば、転移性乳癌である。別の実施形態では、癌は、BRCA1及びBRCA2に変異を含む卵巣癌である。腫瘍抑制遺伝子BRCA1及びBRCA2の変異は、乳癌のリスク増加 (BRCA変異を有しない人の約5倍のリスク) 及び/または卵巣癌の

リスクの増加（BRCA変異を有しない人の約10～30倍のリスク）と関連する。BRCA関連卵巣癌の統計は通常、卵巣自体の癌だけでなく、腹膜癌及び卵管癌も含まれ；BRCA変異を有する女性は、卵管癌の正常の割合の100倍を超える。BRCA変異は、男性では前立腺癌のリスクの増加も有する。正常のBRCA1若しくはBRCA2（またはATMなどの他のDNA修復酵素）を欠損する癌細胞は、代わりにPARP制御DNA修復に依存し、従って、PARP阻害に対して過敏性である。

#### 【0036】

本明細書に記載の使用または方法のいずれかの一部の実施形態では、リボソーム型イリノテカン及びPARP阻害薬を投与される患者を選択するためのイメージング剤としてのフェルモキシトールの使用をさらに含む方法の使用であり、例えば、方法は、フェルモキシトールを投与すること、次に、フェルモキシトール投与の24時間後に患者のMRI画像を得ることを含む。

10

#### 【0037】

イリノテカンはTop1阻害薬である。イリノテカンの化学名は、(S)-4,11-ジエチル-3,4,12,14-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ1H-ピラノ[3,4:6,7]-インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル-[1,4-ビペリジン]-1-カルボキシレートである。イリノテカンは、名称CPT-11及び商標名Camptosarとも呼ばれる。イリノテカンは、プロドラッグとして機能し、より活性な代謝産物SN-38にエステラーゼ酵素により変換される。

#### 【0038】

本開示は、トポイソメラーゼ-1（Top1）阻害薬（例えば、イリノテカン及び/またはその代謝産物SN-38）及びPARP阻害薬の組み合わせを、末梢毒性が低減した腫瘍に投与する方法も提供する。Top1阻害薬は、末梢血漿及び/または健康な器官と比較して、固形腫瘍において、Top1阻害薬の長い蓄積をもたらすリボソーム製剤で投与することができる。続いて、PARP阻害薬は、腫瘍内のTop1阻害薬の量に応じて、腫瘍外のTop1阻害薬の量の低減を可能にする期間後に投与することができる。好ましくは、Top1阻害薬は、固形腫瘍にSN-38を提供するリボソーム型イリノテカンとして投与される。

20

#### 【0039】

癌を処置する方法及び癌、特に、固形腫瘍を含む癌の処置のためのリボソーム型イリノテカン製剤と組み合わせたPARP阻害薬化合物の治療的使用が提供される。

30

本明細書で開示される使用及び方法は、部分的には、前臨床及びヒト臨床試験の両方におけるトポイソメラーゼ1阻害薬（例えば、リボソーム型イリノテカンまたはSN-38）及びPARP阻害薬の組み合わせを評価する実験に基づく。トポイソメラーゼ1阻害薬は、腫瘍外部の末梢組織及び血漿中よりも長い、固形腫瘍内部でのトポイソメラーゼ1阻害薬（例えば、イリノテカン及び/またはSN-38と称されるイリノテカン活性代謝産物）の曝露をもたらす製剤を使用して、特定のインビトロ動物モデルに投与された。トポイソメラーゼ1阻害薬SN38及び/またはイリノテカンとPARP阻害薬化合物との組み合わせは、種々のインビトロ実験で試験された。実施例2に詳述されるように、20を超える異なる癌細胞株（子宮頸部、乳房、卵巣、結腸直腸、膵臓、及び小細胞肺癌細胞株を含む）における、トポイソメラーゼ1阻害薬（SN38）及び種々のPARP阻害薬の複数の組み合わせのインビトロ試験は全て、（図1A、1B、1C、1D、1E、2A、2B、2C、2D、2E、及び17A）の減少した癌細胞株生存率の減少を実証した。リボソーム型イリノテカン（MM398）は、（乳癌、卵巣癌、結腸直腸癌、及び膵癌細胞株を含む）複数種の癌細胞株にわたるマウス異種移植試験において、非リボソーム型（遊離）イリノテカン（CPT11）よりも大きな、腫瘍体積の低減を実証した。

40

#### 【0040】

実施例3に詳述されるように、種々のPARP阻害薬と組み合わせて投与されるトポイソメラーゼ1阻害薬（リボソーム型イリノテカン）の忍容性は、種々の投与スケジュールを比較することにより複数のマウスモデルにおける動物（マウス）体重の変化を測定するこ

50



とにより評価された。一部の実験では、リボソーム型イリノテカン及びPARP阻害薬の両方は、同日（1日目）に一緒に投与された。他の実験では、PARP阻害薬は最初に、リボソーム型イリノテカンの各投与の2、3、または4日後から毎日投与された。PARP阻害薬は、複数の連続した日に（例えば、連続3日間）投与され、トポイソメラーゼ1阻害薬と同日に投与されなかった。本明細書の複数の実験で詳述されるように、リボソーム型イリノテカンの少なくとも1日後にPARP阻害薬を投与すると、動物の体重のパーセント変化で測定される場合、同等の併用用量のPARP阻害薬及びリボソーム型イリノテカン（MM-398）の忍容性の改善がもたらされた（例えば、図10A～図10D、図8A、図8B、図8C、図12A、及び図12B）。リボソーム型イリノテカンの投与の2、3、または4日後に、PARP阻害薬の投与を遅延させると、同日のリボソーム型イリノテカン及びPARP阻害薬の投与と比較して、リボソーム型イリノテカン及びPARP阻害薬の併用投与のより大きい全体的な忍容性がもたらされた。例えば、1日目にリボソーム型イリノテカン投与した後の2、3、及び4日目にベリパリブを投与すると、これら2つの薬物の組み合わせの忍容性（より高いパーセントマウス体重として測定された）が逐次的増加をもたらす（1日目の15 mg/kgのリボソーム型イリノテカン用量、続いて、2日目、3日目、及び4日目のベリパリブ投与で；図12Bの1日目の28 mg/kgのリボソーム型イリノテカン投与、続いて、3日目、4日目、及び5日目のベリパリブ投与、または続いて、図12Bの2日目、3日目、及び4日目のベリパリブ投与で；ならびに1日目の50 mg/kgのリボソーム型イリノテカン用量、続いて、4日目、5日目、及び6日目のベリパリブ投与、または続いて、図12Aの2日目、3日目、及び4日目のベリパリブ投与、若しくは続いて、3日目、4日目、及び5日目のベリパリブ投与で観察された）。同様に、MM398後の2日目または3日目からオラパリブを投与すると、1日目の両方の薬剤の投与と比較して、同等または改善された忍容性がもたらされた。例えば、1日目に10 mg/kgのMM398リボソーム型イリノテカン投与した後の2日目、3日目、4日目、及び5日目に、200 mg/kgの用量のオラパリブをマウスに投与すると、1日目、2日目、3日目、及び4日目に同用量のMM398及びオラパリブの両方を投与することよりも、体重低減の低下がもたらされた。

#### 【0041】

トポイソメラーゼ1阻害薬（SN38及び/またはイリノテカン）とPARP阻害薬化合物との組み合わせは、リボソーム型トポイソメラーゼ1阻害薬MM398の投与の3または4日後から、種々のPARP阻害薬を投与する有用性を評価するために、種々の前臨床インビボ実験で試験された。実施例4に詳述されるように、1日目にリボソーム型イリノテカン（MM398）、続いて、3日目、4日目、及び5日目、または4日目、5日目、及び6日目のいずれかでPARP阻害薬ベリパリブを投与すると、2つの異なる細胞株（MS751及びC33A）を使用する子宮頸癌のマウス異種移植モデルにおける腫瘍の減少及び生存率の延長がもたらされた（図11A、11B、13A、13B、14、及び15）。

#### 【0042】

これらの実験に部分的に基づいて、ヒト癌を処置する方法は、リボソーム型イリノテカンなどのリボソーム型トポイソメラーゼ阻害薬の投与の1日以上（好ましくは2、3、4、5、または6日）後に、PARP阻害薬を投与することを含む。好ましくは、PARP阻害薬及びリボソーム型イリノテカンは、同日に投与されない。実施例6は、ヒト癌、例えば、子宮頸癌、の処置のためのリボソーム型イリノテカン及び1つ以上のPARP阻害薬の使用のための好ましい実施形態を提供するが、他の実施形態（例えば、表3）も提供される。

#### 【0043】

リボソーム型イリノテカン及びカンプトテシンコンジュゲートを含むトポイソメラーゼ阻害薬

トポイソメラーゼ阻害薬は、トポイソメラーゼ阻害薬の投与後に、腫瘍外部と比較して、腫瘍内部において、トポイソメラーゼ-1阻害薬活性の長い保持を提供する任意の形態で

10

20

30

40

50

投与することができる。例えば、トポイソメラーゼ阻害薬は、トポイソメラーゼ阻害薬の投与後の一定期間に、腫瘍外部より、腫瘍内で高濃度のSN-38を提供する量及び仕方で投与される、インビボで腫瘍細胞にSN-38を送達する製剤とすることができる。トポイソメラーゼ阻害薬の好適な製剤は、トポイソメラーゼ阻害薬のコンジュゲート分子（例えば、ポリマー若しくは抗体にコンジュゲートされたカンプトテシン）、トポイソメラーゼ阻害薬を含有するリポソーム、または他の標的放出製剤技術を含む。Top 1 阻害薬は、腫瘍部位外部の健康な（非癌）組織（例えば、血漿ならびに/または健康な器官、例えば、結腸、十二指腸、腎臓、肝臓、肺、及び脾臓）における蓄積と比較して、腫瘍部位において、長い蓄積を提供するように製剤化されることが好ましい。種々のTop 1 阻害薬リポソーム製剤が、米国特許第8,147,867号及び米国特許出願公開第2015/0005354号に記載されており、これらの両方は、参照により本明細書に組み込まれる。

10

#### 【0044】

一実施形態では、トポイソメラーゼ阻害薬は、SN-38、カンプトテシン、またはイリノテカンなどの体内でSN-38に変換される化合物である。イリノテカン及びSN-38は、Top 1 阻害薬の例である。イリノテカンは、エステラーゼ酵素で、より活性な代謝産物であるSN-3に変換される。

#### 【0045】

トポイソメラーゼ阻害薬は、シクロデキストリンまたはシクロデキストリンアナログ（例えば、スルホン化シクロデキストリン）などの生体適合性ポリマーにコンジュゲートされたカンプトテシンであり得る。例えば、トポイソメラーゼ阻害薬は、カンプトテシン、イリノテカン、SN-38、または他のトポイソメラーゼ1阻害薬化合物に化学的に結合されたシクロデキストリン含有ポリマーとすることができる。シクロデキストリン-カンプトテシンがコンジュゲートされたトポイソメラーゼ1阻害薬は、6、12、若しくは18 mg/m<sup>2</sup>の週1回投与、または12、15、若しくは18 mg/m<sup>2</sup>回の隔週投与を含む薬学的に許容される用量で投与することができる。カンプトテシン-シクロデキストリンがコンジュゲートされたトポイソメラーゼ1阻害薬（例えば、「CRLX101」と称される、カンプトテシンを有するシクロデキストリン含有ポリマーコンジュゲート）及びそれを調製するための関連中間体は、例えば、Greenwald et al., Bioorg. Med. Chem., 1998, 6, 551-562、ならびに米国特許出願第2010/0247668号、米国特許出願第2011/0160159号、及び米国特許出願第2011/0189092号に開示されている。

20

30

#### 【0046】

トポイソメラーゼ阻害薬は、イリノテカン、カンプトテシン、またはトポテカンなどのトポイソメラーゼ阻害薬のリポソーム製剤とすることもできる。リポソーム型イリノテカン（例えば、「nal-IRI」とも呼ばれるMM-398）は、腫瘍中で細胞周期の感受性が高いS期の高い割合の細胞に、イリノテカン及び活性代謝産物SN-38の持続的曝露を提供するイリノテカンの高度に安定化されたりリポソーム製剤である。MM-398は、癌型の範囲内で有望な前臨床及び臨床活性を示しているリポソーム型イリノテカンであり、最近、ゲムシタビンベースの治療後の疾患増悪後の脾臓転移性腺癌患者用に5-FU/LVと組み合わせて米国で承認された。遊離イリノテカンと比較して、nal-IRIは、MM-398及びSN-38への局所腫瘍曝露が長い拡張PKプロファイルを有する。SN-38が、腫瘍からよりも、正常組織から迅速にクリアランスされるので、MM-398に対するベリパリブの遅延投与は、予想される最大のイリノテカン誘導毒性の時間帯が、同時のベリパリブ毒性の不存在下で経過することを可能にすると仮定される。しかし、SN-38の腫瘍レベルは、後続のベリパリブ投与時に持続すると予測され、従って、両方の薬剤が同時に腫瘍組織に作用し、相乗作用を維持する能力を維持する。

40

#### 【0047】

1つの好適なリポソームTop 1 阻害薬製剤は、FDAの承認前に、以前に「MM-398」と称された商標名ONIVYDE（登録商標）（イリノテカンリポソーム注射剤）（

50

Merrimack Pharmaceuticals, Inc、マサチューセッツ州ケンブリッジ)で入手できるリボソーム型イリノテカン、及びONIVYDEと生物学的に同等であるリボソーム型イリノテカン製品である。

【0048】

本明細書で使用される場合、用語「MM - 398」は、ナノリボソーム型イリノテカン組成物を指す。MM - 398の用量は、別途明示のない限り、イリノテカン塩酸塩三水和物の分子量を基準にしたイリノテカンの用量を指す。

【0049】

本明細書で使用される場合、ONIVYDE / MM - 398におけるイリノテカンの用量は、別途明示のない限り、イリノテカン塩酸塩三水和物の分子量(すなわち「(塩)」用量)を基準にしたイリノテカンの用量を指す。用量は、イリノテカン遊離塩基(すなわち、「(塩基)」用量)としても表されてもよい。イリノテカン塩酸塩三水和物に基づく用量を、イリノテカン遊離塩基に基づく用量に変換することは、イリノテカン塩酸塩三水和物を基準にした用量に、イリノテカン遊離塩基の分子量(586.68 g/mol)及びイリノテカン塩酸塩三水和物の分子量(677.19 g/mol)との比を掛け合わせるにより達成される。この比は、0.87であり、これは、換算係数として使用することができる。例えば、イリノテカン塩酸塩三水和物を基準にした80 mg/m<sup>2</sup>の用量は、イリノテカン遊離塩基に基づいた69.60 mg/m<sup>2</sup>の用量に相当する(80 × 0.87)。診療所では、潜在的な投与ミスを最小限にするために、これを70 mg/m<sup>2</sup>に四捨五入する。同様に、イリノテカン塩酸塩三水和物の120 mg/m<sup>2</sup>の用量は、イリノテカン遊離塩基100 mg/m<sup>2</sup>に相当する。

【0050】

MM - 398(イリノテカンリボソーム注射剤)は、静脈内用途のためにリボソームにカプセル化されたイリノテカンスクロソファート塩を含む。薬物製品であるリボソームは、直径約110 nmの小さな単層脂質二分子膜小胞であり、これは、スクオソファート塩として、ゲル化または沈殿状態のイリノテカンを含む水性空間をカプセル化する。リボソーム担体は、1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DSPC)6.81 mg/mL; コレステロール2.22 mg/mL; 及びメトキシ末端ポリエチレングリコール(MW2000)-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)0.12 mg/mLからなる。各mLは、緩衝液としての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(HEPES)4.05 mg/mL; 等張性試薬としての塩化ナトリウム8.42 mg/mLも含有する。溶液は、pH7.25で緩衝化される。

【0051】

ONIVYDE / MM - 398は、血漿中のイリノテカンの半減期を延長させることにより、リボソーム内のイリノテカン分子の高い保持を介して、遊離イリノテカンの薬物動態及び安全性プロファイルを改善することが示されており、他の器官と比較して、腫瘍細胞のイリノテカンへの曝露を増加させた。以下の表1は、2週毎に1回投与された80 mg/m<sup>2</sup>のイリノテカン(塩)の用量でONIVYDE / MM - 398を投与した後の、固形腫瘍を有する患者で観察された中央値(% IQR) \* 総イリノテカン及びSN - 38の薬物動態パラメータの概要を提示する。

【0052】

固形腫瘍を有する患者の中央値(% IQR) \* 総イリノテカン及びSN - 38薬物動態パラメータの概要。

10

20

30

40

【表 1】

用量 (mg/m <sup>2</sup> )	総イリノテカン					SN-38		
	C <sub>max</sub> [μg/ml]	t <sub>1/2</sub> [h] <sup>†</sup>	AUC <sub>0-∞</sub> [h·μg/ml] †	V <sub>d</sub> [L/m <sup>2</sup> ] †	CL [L/h/m <sup>2</sup> ] <sup>†</sup>	C <sub>max</sub> [ng/ml]	t <sub>1/2</sub> [h] <sup>†</sup>	AUC <sub>0-∞</sub> [h·ng/ml] †
80 (n=25)	38.0 (36%)	26.8 (110%)	1030 (169%)	2.2 (55%)	0.077 (143%)	4.7 (89%)	49.3 (103%)	587 (69%)

\*% I Q R : % 四分位率 =  $\frac{\text{四分位範囲}}{\text{中央値}} \cdot 100\%$

† t<sub>1/2</sub>、AUC<sub>0-∞</sub>、及びV<sub>d</sub>は、終末期の十分な数の試料を有する、患者のサブセットについてのみ計算された：総イリノテカンの場合、n = 23；SN-38の場合、n = 13。

C<sub>max</sub>：最大血漿濃度

t<sub>1/2</sub>：終末相排泄半減期

AUC<sub>0-∞</sub>：時間無限に外挿された血漿濃度曲線下面積

V<sub>d</sub>：分布容積

### 【0053】

MM-398の場合、60～180 mg/m<sup>2</sup>の用量範囲にわたって、総イリノテカン及びSN-38の両方の最大濃度は、用量と共に直線的に増加する。総イリノテカンのAUCは、用量と共に直線的に増加し；SN-38のAUCは、用量に比例して増加しない。総イリノテカン及びSN-38の両方の半減期は、用量と共に変化しない。353人の患者からプールされた分析では、より高い血漿SN-38 C<sub>max</sub>は、好中球減少症を経験する可能性の増加と関連し、より高い血漿の総イリノテカン C<sub>max</sub>は、下痢を経験する可能性の増加と関連した。リボソーム型イリノテカンの直接測定は、イリノテカンの95%が、循環中にリボソームカプセル化されたままであることを示す。80 mg/m<sup>2</sup>のMM-398の分布容積は、2.2 L/m<sup>2</sup>である。イリノテカンHCLの分布容積は、110 L/m<sup>2</sup>（用量 = 125 mg/m<sup>2</sup>）及び234 L/m<sup>2</sup>（用量 = 340 mg/m<sup>2</sup>）の間にある。MM-398の血漿タンパク質結合は、MM-398における総イリノテカンの0.44%未満である。イリノテカンHCLの血漿タンパク質結合は、30%～68%であり、SN-38の約95%は、ヒト血漿タンパク質に結合されている。80 mg/m<sup>2</sup>のMM-398からの総イリノテカンの血漿クリアランスは、0.077 L/h/m<sup>2</sup>であり、終末相半減期は26.8時間である。125 mg/m<sup>2</sup>のイリノテカンHCLの投与後に、イリノテカンの血漿クリアランスは、13.3 L/h/m<sup>2</sup>であり、終末相半減期は10.4時間である。MM398リボソーム型イリノテカンは、患者内部にイリノテカン及びその活性代謝産物SN-38を提供することができ、これは、それぞれ、ヒトシトクロムP450 3A4アイソザイム（CYP3A4）及びウリジン二リン酸-グルクロン酸トランスフェラーゼ1A1（UGT1A1）により代謝的にクリアランスされる。イリノテカンの活性代謝産物SN-38への代謝変換は、カルボキシエステラーゼ酵素により媒介される。インビトロ試験は、イリノテカン、SN-38及び別の代謝産物、アミノペンタンカルボン酸（APC）が、シトクロムP-450アイソザイムを阻害しないことを示す。続いて、SN-38は、グルクロニド代謝産物を形成するために、酵素UGT1A1により主にコンジュゲートされる。UGT1A1活性は、UGT1A1\*28多型などの酵素活性の低減をもたらす遺伝子多形を有する個体では減少する。北米人口の約10%は、UGT1A1\*28対立遺伝子（UGT1A1 7/7遺伝子型とも呼ばれる）についてホモ接合である。母集団薬物動態分析の結果に基づいて、UGT1A1\*28アレル（UGT1A1 7/7遺伝子型）についてホモ接合及び非ホモ接合である患者は、SN-38の曝露と同様である。イリノテカンHCLの尿中排泄は、11%～20%であり；SN-38の尿中排泄は、<1%であり；SN-38グルクロニドの尿中排

10

20

30

40

50

泄は、3%である。2人の患者においてイリノテカンHClの投与後48時間にわたるイリノテカンHCl及びその代謝産物(SN-38及びSN-38グルクロニド)の累積胆汁及び尿中排泄は、約25%(100mg/m<sup>2</sup>)~50%(300mg/m<sup>2</sup>)に及んだ。リポソームカプセル化<sup>14</sup>C-イリノテカンを使用したSprague-Dawleyラットのマスバランス試験は、イリノテカンがリポソームから放出されると、カプセル化されていないイリノテカンと同じ排泄経路をたどることを示した。糞便排泄は、168時間にわたりリポソームカプセル化<sup>14</sup>C-イリノテカンの施された全放射能線量のそれぞれ78.3%及び83.4%を占める雄及び雌ラットにおける主要な排泄経路であった。

#### 【0054】

種々のイリノテカンリポソーム製剤が、米国特許第8,147,867号及び米国特許出願公開第2015/0005354号に記載されており、これらの両方は、参照により本明細書に組み込まれる。MM-398は、約100nmの直径のリポソームにカプセル化されたスクオソファート塩として、ゲル化または沈殿状態の約80,000分子のイリノテカンを含むと考えられる。MM-398は、血漿中のイリノテカンの半減期を延長させることにより、リポソーム内のイリノテカン分子の高い保持を介して、遊離イリノテカンの薬物動態及び安全性プロファイルを改善することが示されており、他の器官と比較して、腫瘍細胞のイリノテカンへの曝露を増加させた。

#### 【0055】

本開示の方法では、有効量のリポソーム型イリノテカンは、約60mg/m<sup>2</sup>~約120mg/m<sup>2</sup>のMM-398として提供される。さらなる実施形態では、有効量のMM-398は、約80mg/m<sup>2</sup>であり、任意に、30分かけて400mg/m<sup>2</sup>のロイコボリンと組み合わせて投与され、続いて、46時間かけて2400mg/m<sup>2</sup>の5-フルオロウラシルを注入として静脈投与される。一部の実施形態では、用量は、(イリノテカン塩酸塩三水合物の重量を基準にした)70、80、90、100、110、または120mg/m<sup>2</sup>であり、(イリノテカン遊離塩基の重量を基準にした)50、60、70、80、95、及び100mg/m<sup>2</sup>の用量であり、それぞれは、2週間毎に1回(例えば、28日抗腫瘍薬処置サイクルの1日目及び15日目に)与えられる。一部の実施形態では、MM-398の有効量は、約90mg/m<sup>2</sup>(遊離塩基)である。

#### 【0056】

リポソーム型イリノテカンMM-398は、トポイソメラーゼ1阻害薬SN-38の腫瘍曝露を延長する。MM-398リポソーム型イリノテカンは、複数のマウス異種移植モデルにおいて、イリノテカンよりも活性が高いことが判明した。閾値最小濃度(例えば、120nM)を超えるトポイソメラーゼ1阻害薬SN-38への腫瘍曝露の持続時間は、リポソーム型イリノテカンの抗腫瘍活性と相関した。さらに、MM-398リポソーム型イリノテカンは、非リポソーム型イリノテカンにより提供されるものを超える延長されたSN-38腫瘍持続時間を提供することができる。例えば、図17Bは、複数のネズミ子宮頸癌モデルにおけるSN-38の腫瘍含有量を示す。子宮頸部腫瘍を持つヌードマウスは、10mg/kgのMM-398の単回用量を注射され、CPT-11及びSN-38の腫瘍含有量は、LC-MSで測定された。図20Aは、MM-398(5mg/kg、10mg/kg、または20mg/kg)の投与と比較した、50mg/kgまたは100mg/kgの遊離(非リポソーム型)イリノテカン(CPT-11)の投与後に、腫瘍において測定された腫瘍SN-38(nmol/L)を示すグラフである。グラフは、担HT-29結腸直腸癌(CRC)腫瘍異種移植片マウスを使用して得られた、他の器官と比較した、リポソーム型イリノテカン(MM-398)投与後の腫瘍において測定されたSN-38の長い蓄積(濃度)を示す。図20Bは、腫瘍奏効を生じるのに必要なSN-38濃度の時間関数としての腫瘍成長阻害のレベルを示すグラフである。120nMのSN-38のレベルは、腫瘍奏効を生じるのに必要なSN-38腫瘍濃度として特定された。細胞株へのSN-38の効果についてのインビトロIC<sub>50</sub>は、インビボ閾値として使用することができる(HT-29についてのGI<sub>50</sub>は、約60nMであることが観察された)。MM-398リポソーム型イリノテカンは、10mg/kg及び20mg/kgの

10

20

30

40

50

用量でのS N - 3 8 曝露の持続時間を延長させることが観察された。

【 0 0 5 7 】

P A R P 阻害薬

本開示の方法では、P A R P 阻害薬は、タラゾパリブ、ニラパリブ、オラパリブ、ベリパリブ、イニパリブ、ルカパリブ、C E P 9 7 2 2 またはB G B - 2 9 0 からなる群より選択される。さらなる実施形態では、P A R P 阻害薬は、ベリパリブである。

【 0 0 5 8 】

P A R P は、2つの機序：触媒阻害及びP A R P - D N A 複合体の捕獲、を介して作用するD N A 修復に関与する酵素のファミリーであり、この修復経路の阻害は、D N A 損傷後の細胞死をもたらす可能性がある。好ましい実施形態では、P A R P 阻害薬をT o p 1 阻害薬と組み合わせると、いずれかの薬剤単独と比較して、臨床における有効性の増加がもたらされる。P A R P 阻害薬及びT o p 1 阻害薬の相乗効果が、P A R P 触媒阻害によるものであり、P A R P トラップを伴わないことが実証されているが、この有望な前臨床活性は、これらの組み合わせの場合に、診療所において許容できない毒性を引き起こしている。

10

【 0 0 5 9 】

P A R P 阻害薬は、D N A 修復に関与する酵素のファミリーであるポリ( A D P - リボース)ポリメラーゼ( P A R P )を阻害する化合物から選択することができる。好ましくは、P A R P 阻害薬は、2つの機序：触媒阻害及びP A R P - D N A 複合体の捕捉、を介して作用する化合物である。P A R P 阻害薬は、異なる程度であるが、両方の機序を介して作用することができる化合物を含む、1つ以上の臨床的に利用可能なP A R P 阻害薬化合物(例えば、とりわけ、タラゾパリブ、ニラパリブ、オラパリブ、及びベリパリブ)とすることができる。例えば、ニラパリブは、ベリパリブよりも、P A R P 捕捉においてははるかに強力であるが、それらは双方ともに、同様のP A R P 触媒活性を示す。

20

【 0 0 6 0 】

さらなる実施形態では、P A R P 阻害薬は、ベリパリブ、オラパリブ、ルカパリブ、またはニラパリブである。別の実施形態では、P A R P 阻害薬は、ベリパリブまたはオラパリブである。P A R P 阻害薬は、リボソーム型イリノテカンの後に投与されるベリパリブとすることができる。P A R P 阻害薬は、リボソーム型イリノテカンの後に投与されるオラパリブとすることができる。

30

【 0 0 6 1 】

オラパリブは、事前の3ライン以上の化学療法で処置されている、( F D A 承認試験により検出されるように)有害なまたは起こりうる有害な生殖系列B R C A が変異した進行卵巣癌を有する患者における単独療法として示される。この適応症のためのオラパリブの推奨用量は、1日2回、4 0 0 m g ( 5 0 m g カプセル8 個)であり、1日の総用量は8 0 0 m g である。オラパリブを服用する患者は、強度及び中程度のC Y P 3 A 阻害薬の併用を避け、かつC Y P 3 A 阻害の少ない代替薬を検討するよう指示される。阻害薬が回避することができない場合は、L y n p a r z a の用量を、強度のC Y P 3 A 阻害薬の場合、1日2回服用される1 5 0 m g ( 5 0 m g のカプセル3 個)に、または中程度のC Y P 3 A 阻害薬の場合、1日2回服用される2 0 0 m g ( 5 0 m g のカプセル4 個)に低減させる。

40

【 0 0 6 2 】

P A R P 阻害薬は、P A R P 1 及び/またはP A R P 2 を阻害することができる。例えば、P A R P 阻害薬は、無細胞アッセイにおいて5 n M / 1 n M のI C 5 0 を有するP A R P 1 / 2 阻害薬とすることができ、タンキラーゼ - 1 (例えば、オラパリブ)に対して3 0 0 倍効果が薄い。P A R P 阻害薬は、無細胞アッセイにおいて、それぞれ5 . 2 n m 及び2 . 9 n m のK i を有するP A R P 1 及びP A R P 2 の阻害薬とすることができ、S I R T 2 (例えば、ベリパリブ)に対して不活性である。P A R P 阻害薬は、無細胞アッセイにおいて、1 . 4 n M のK i を有するP A R P 1 の阻害薬とすることができ、他のP A R P ドメイン(例えば、ルカパリブ)に対する結合親和性を示すこともできる。P A R P

50

阻害薬は、単独でまたは他の薬剤と組み合わせて、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）に有効である可能性がある。PARP阻害薬は、PARGを阻害せず、かつPTEN変異（例えば、タラゾパリブ）に感受性である無細胞アッセイにおいて、0.58 nMのIC50を有するPARP1阻害薬とすることができる。PARP阻害薬は、TNKS1/2（例えば、G007-LK）の場合、それぞれ46 nM及び25 nMのIC50を有する強力かつ選択的なタンキラーゼ阻害薬とすることができる。PARP阻害薬は、無細胞アッセイ（例えば、AG-14361）において、約5 nM未満のKiを有するPARP1の強力な阻害薬とすることができる。PARP阻害薬は、0.3マイクロモルのIC50を有するPARP2の選択的阻害薬とすることができ、PARP1（例えば、UPF-1069）に対して約27倍選択的である可能性がある。PARP阻害薬は、PARP3の場合、約0.89マイクロモルのIC50及びPARP1（例えば、ME0328）の約7倍の選択性を有する強力かつ選択的な阻害薬とすることができる。PARP阻害薬は、それぞれ1 nM及び1.5 nMのKi値を有するPARP1及びPARP2の阻害薬とすることができる。

【0063】

PARP阻害薬の好ましい例は、薬学的に許容されるプロドラッグ、塩（例えば、トシラート）、及びそのエステルに加えて、以下の表2Aで提供される。

10

20


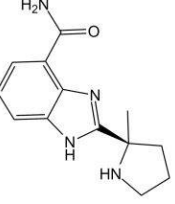
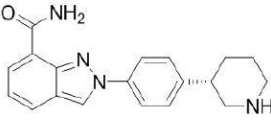
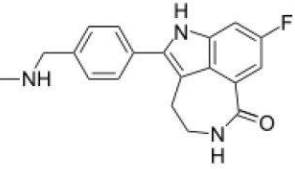
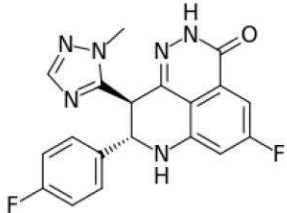
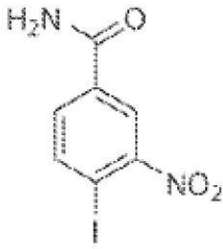
30

40

50

## 【表 2 A】

表 2 A : P A R P 阻害薬の例

オラパリブ (AZD-2281)	
ベリパリブ (ABT-888)	
ニラパリブ (MK04827)	
ルカパリブ (AG 014699)	
タラゾパリブ (BMN-673)	
イニパリブ (BSI-201)	

## 【 0 0 6 4 】

P A R P 阻害薬の用量及び投与頻度は、化合物の薬物動態特性（例えば、半減期）、事前投与レジメン、及び患者特性を含む、P A R P 阻害薬の種々の特性に基づいて選択することができる。P A R P 阻害薬の用量の選択に使用することができるパラメータは、以下の表 2 B に列挙されるものを含む。

## 【 0 0 6 5 】

さらに、患者は、トポイソメラーゼ阻害薬及びP A R P 阻害薬を組み合わせた処置を受けるように選択することができる。例えば、患者は、B R C A（例えば、B R C A 1、B R C A 2）、相同組換え修復不全（H R D）、B R O C A - H R、または患者の他の遺伝的



リスクパネル分析におけるそれらの状態に基づいて選択することができる。

【表 2 B】

表 2 B 一部の P A R P 阻害薬の特徴

特性	ベリパリ ブ	オラパリ ブ	ルカパリ ブ	ニラパリ ブ	タラゾ パリブ
分子量	244.3	434.5	323.4	320.4	380.4
PARP1 IC50	4.73～5.2	1.94～5	1.4～1.98	2.1～3.8	0.57～ 1.2
PAR EC50	5.9	3.6	4.7		2.5
単 独 療 法 投 与	200 ～ 400 mg 1 日 2 回	1 日 2 回 300mg	1 日 2 回 240 ～ 600mg	300mg QD	1 mg QD
CDx	BRCA	BRCA、HRD	HRD	BRCA、HR	HRD、HR

10

【 0 0 6 6 】

本開示の方法では、P A R P 阻害薬は、治療上有効な用量（例えば、ベリパリブの場合、P A R P 阻害薬単独療法のために選択される用量、例えば、約 2 0 0 m g / 日～約 8 0 0 m g / 日）で投与される。さらなる実施形態では、P A R P 阻害薬は、約 1 0 0 ～約 4 0 0 m g の用量で 1 日 2 回投与される。一部の実施形態では、ベリパリブ、ルカパリブ、またはオラパリブは、約 1 0 0 ～約 4 0 0 m g の用量で 1 日 2 回投与される。一部の実施形態では、1 日 2 回 2 0 0 m g の用量のベリパリブは、リポソーム型イリノテカンの各投与後（例えば、3 ～ 5 日後）に患者に投与される。

20

【 0 0 6 7 】

本開示の方法では、P A R P 阻害薬は、「有効なイリノテカンの血漿クリアランス間隔」の後に投与される。「有効なイリノテカンの血漿クリアランス間隔」は、血漿からのイリノテカン及び S N 3 8 の十分なクリアランスを可能にし、有効量のイリノテカン及び / または S N 3 8 が、所望の治療効果を有する P A R P 阻害薬の後続の投与のために患者内の 1 つ以上の腫瘍に残留することを可能にする、リポソーム型イリノテカンの投与及び P A R P 阻害薬の投与の間のその間隔である。本開示の方法における有効な血漿クリアランス間隔は、4 8 時間～約 1 6 8 時間を含む、約 2 4 ～約 1 6 8 時間である。さらなる実施形態では、有効な血漿クリアランス間隔は、約 4 8 ～約 9 6 時間である。さらなる実施形態では、有効な血漿クリアランス間隔は、2 4 時間または 2 日、3 日、4 日、若しくは 5 日である。

30

【 0 0 6 8 】

本開示の方法では、癌は、子宮頸癌、卵巣癌、トリプルネガティブ乳癌（T N B C）、非小細胞肺癌（N S C L C）、小細胞肺癌（S C L C）、胃癌、膵癌、結腸直腸癌、または神経内分泌腫瘍である。

【 0 0 6 9 】

一実施形態では、本発明による患者を処置する方法は、病理学的完全奏効（p C R）、完全奏効（C R）、部分奏効（P R）、または安定（S D）をもたらす。

40

【 0 0 7 0 】

本開示の方法は、5 - H T 3 アンタゴニストなどの抗嘔吐薬；ロペラミドなどの下痢を処置するための薬剤；デキサメタゾン；または他の化学療法薬を含むがこれらに限定されない 1 つ以上の追加の薬剤を患者に投与することをさらに含むことができる。

【 0 0 7 1 】

一実施形態では、本開示の方法は、病理学的完全奏効（p C R）、完全奏効（C R）、部分奏効（P R）、または安定（S D）をもたらす。別の実施形態では、M M - 3 9 8 及び P A R P 阻害薬、例えば、ベリパリブの併用療法は、治療上の相乗効果をもたらす。

50

## 【 0 0 7 2 】

特定の実施形態では、MM - 3 9 8 及びPARP 阻害薬は、少なくとも1 サイクルで投与される。サイクルは、第1の薬剤（例えば、第1の予防薬または治療薬）の一定期間の投与、続いて、第2の薬剤（例えば、第2の予防薬または治療薬）の一定期間の投与、任意に続いて、第3の薬剤（例えば、第3の予防薬または治療薬）の一定期間の投与など、及びこの連続投与、すなわち、サイクルを繰り返すことを含む。一実施形態では、MM - 3 9 8 及びPARP 阻害薬の組み合わせは、少なくとも1 サイクル投与される。一実施形態では、サイクルは、2 週間のサイクルである。別の実施形態では、サイクルは、3 週間のサイクルである。別の実施形態では、サイクルは、4 週間のサイクルである。一実施形態では、MM - 3 9 8 は、サイクルの開始時に投与され、PARP 阻害薬（例えば、ベリパリブ）の投与は、MM - 3 9 8 の投与の少なくとも約1 2、2 4、4 8、7 2、9 6、または1 2 0 時間後まで遅延させる。一実施形態では、MM - 3 9 8 は、サイクルの開始時に投与され、PARP 阻害薬（例えば、ベリパリブ）の投与は、MM - 3 9 8 の投与の少なくとも約2 4、4 8、7 2、9 6、または1 2 0 時間後まで遅延させる。一実施形態では、MM - 3 9 8 は、1 日目及び1 5 日目に、2 8 日サイクルの一部として投与され、PARP 阻害薬は、3 日目～1 2 日目及び1 7 日目～2 5 日目に投与される。別の実施形態では、MM - 3 9 8 は、1 日目及び1 5 日目に、2 8 日サイクルの一部として投与され、PARP 阻害薬は、5 日目～1 2 日目及び1 9 日目～2 5 日目に投与される。

10

## 【 0 0 7 3 】

表3のプロトコールを含む一部の実施例では、PARP 阻害薬は、トポイソメラーゼ1 阻害薬、例えば、MM - 3 9 8 リポソーム型イリノテカンの投与の3 日以内に投与されない（すなわち、PARP 阻害薬は、リポソーム型トポイソメラーゼ1 阻害薬の投与の少なくとも2、3、4、または5 日後、及びリポソーム型トポイソメラーゼ1 阻害薬の次の投与の2、3、4、または5 日前の両方の日に投与されるだけである）。表3は、2 8 日抗腫瘍薬処置サイクルの特定の日に、治療的有効量のPARP 阻害薬及びリポソーム型イリノテカン投与するための投与タイミングプロトコールを示す。

20

## 【表3 - 1】

表3：2 8 日処置サイクルの実施例

プロトコール	日に与えた PARP 阻害薬	日に与えたリポソーム型イリノテカン
1	3～12； 17～25	1、15
2	4～12； 17～25	1、15
3	5～12； 17～25	1、15

30

40

50

【表 3 - 2】

プロトコール	日に与えた PARP 阻害薬	日に与えたリボソーム型イリノテカン
4	6～12; 17～25	1、15
5	3～12; 18～25	1、15
6	4～12; 18～25	1、15
7	5～12; 18～25	1、15
8	6～12; 18～25	1、15
9	3～12; 19～25	1、15
10	4～12; 19～25	1、15
11	5～12; 19～25	1、15
12	6～12; 19～25	1、15

10

## 【0074】

一部の実施例では、PARP 阻害薬は、28 日抗腫瘍薬処置サイクルの日のうちの 1 日以上で投与される。例えば、リボソーム型イリノテカン（例えば、MM - 398）が、2 週間毎に 1 回、または 28 日抗腫瘍薬処置サイクルの 1 日目及び 15 日目に投与される時に、PARP 阻害薬は、28 日抗腫瘍薬処置サイクルの 3 日目、4 日目、5 日目、6 日目、7 日目、8 日目、9 日目、10 日目、11 日目、及び 12 日目、ならびに 19 日目、20 日目、21 日目、22 日目、23 日目、24 日目、及び 25 日目のうちの 1 日以上で投与することができる。

20

## 【0075】

PARP 阻害薬及びトポイソメラーゼ阻害薬の処置方法及び治療的使用。

## 【実施例】

## 【0076】

次の非限定例は、本開示の方法を例示する。

30

## 【0077】

実施例 1：

固形腫瘍バックグラウンドにおける MM - 398 及びベリパリブの組み合わせの第 I 相試験 - PARP 阻害薬及び Top 1 阻害薬

ポリ（ADP - リボース）ポリメラーゼ（PARP）阻害薬は、種々の癌型の処置のために現在開発中の新しいクラスの化学療法剤である。PARP は、DNA 修復に関与する酵素ファミリーであり、この修復経路の阻害は、細胞死をもたらす。それ故、PARP 阻害薬は、BRCA1 または BRCA2 変異を有する乳房及び卵巣腫瘍などの既知の他の DNA 修復経路欠損を有する腫瘍型において研究されており、これは、合成致死性をもたらす。PARP 阻害薬は、2 つの機序：触媒阻害及び PARP - DNA 複合体の捕捉、を介して作用する。臨床的に利用可能な PARP 阻害薬（例えば、とりわけ、タラゾパリブ、ニラパリブ、オラパリブ、及びベリパリブ）は、異なる程度であるが、両方の機序を介して作用する。例えば、ニラパリブは、ベリパリブよりも、PARP 捕捉においてはるかに強力であるが、それらは双方ともに、同様の PARP 触媒活性を示す。これは、ニラパリブまたはオラパリブのいずれと比較しても、ベリパリブで観察される毒性の減少につながると仮定される。しかし、ベリパリブが、ベリパリブ単独療法を受けている 88 人の患者（60 人の BRCA+ 及び 28 人の BRCA - wt）の第 I 相試験において臨床活性を実証しているので、毒性が減少しても、有効性を妨げない。BRCA+ 患者において、全奏効率（ORR；CR + PR）は 23%、臨床的有效率（CBR；CR + PR + 安定）は 58% であり、MTD 及び RP2D で、ORR は 40%、CBR は 68% であった。奏効を評

40

50

価できる B R C A - w t 患者における O R R は、4 % であり、C B R は 3 8 % であった [ 5 ]。

#### 【 0 0 7 8 】

単独療法処置が合成致死性を実証しない B R C A - w t 患者では、腫瘍奏効を改善する能力は、併用療法で達成され得る。したがって、D N A を損傷する他の抗癌薬での腫瘍細胞の前処置は、腫瘍細胞を P A R P 阻害薬に感作させると考えられている。T o p 1 阻害薬は、D N A の複製を阻害することを目的とした化学療法薬のクラスであり、その修復のための P A R P を伴う D N A 鎖切断を誘導することが知られている。P A R P 阻害薬を T o p 1 阻害薬と組み合わせると、いずれかの薬剤単独と比較して、診療所における有効性の増加をもたらすと仮定される。P A R P 阻害薬は依然として、開発されているが、T o p 1 阻害薬は、上記のように、既に種々の腫瘍型において最良の臨床活性を実証している。最近、P A R P 阻害薬及び T o p 1 阻害薬の相乗効果が、P A R P 触媒阻害によるもので、P A R P トラップを伴わないことが実証されている。それ故、2 つのクラスの薬物を組み合わせた時、あまり強力でない P A R P トラッパーであるベリパリブを T o p 1 阻害薬と組み合わせ使用すると、用量制限毒性を最小限にしながら最適な相乗効果を可能にすることが予測され、この試験 ( 図 1 ) のために選択された。2 つのクラスの薬物を組み合わせる時、T o p 1 阻害薬と組み合わせ、ベリパリブと比較してより強力な P A R P トラッパーであるオラパリブを使用すると、最適な相乗効果を可能にすると予想される ( 図 2 1 )。オラパリブ及び T o p 1 阻害薬の投与をずらすことにより、オラパリブ投与に関連する毒性を減少させた。さらに、T o p 1 誘導 D N A 損傷は、X P F - E R C C 1 経路などの代替エンドヌクレアーゼ修復経路を介して修復することもできる。従って、エンドヌクレアーゼ修復経路が欠損している腫瘍は、イリノテカン ( C P T - 1 1 ) による細胞死に対してより感受性であることも予測される。前臨床的に、ベリパリブ及び C P T - 1 1 の細胞傷害性を、X P F 欠損細胞においてさらに強化した。診療所では、イリノテカン及びベリパリブは、種々の D N A 損傷応答経路に欠陥を有する腫瘍を標的とする時に、有効性の増加をもたらすと予想される。

#### 【 0 0 7 9 】

##### T o p 1 阻害薬と組み合わせたベリパリブの臨床実験

P A R P 阻害薬及び T o p 1 阻害薬の組み合わせは、第 I 相臨床試験において試験されている。しかし、これらの化学療法併用レジメンの開発は、観察される毒性の増加により制限されており、有効性を制限され得る用量低減をもたらす。特に、ベリパリブ及びトポテカンの用量漸増試験において、有意な骨髄抑制が見られ、最大耐量を、最初に計画された用量レベルで超過した。結果は、トポテカンの用量の減少であり、1 日 2 回 1 0 m g の最終ベリパリブ投薬量で、ベリパリブを漸増しないと、1 日 2 回 4 0 0 m g の確立された単独療法の用量と比較して 4 0 分の 1 に減少した。イリノテカンと組み合わせたベリパリブの第 I 相試験では、用量制限毒性 ( D L T ) は、発熱性好中球減少症 ( グレード 3 )、白血球減少及び好中球減少 ( グレード 4 ) を含み、ベリパリブの単独療法と比較して 1 0 分の 1 のベリパリブ用量がもたらされた。別の第 I 相用量漸増試験では、進行した固形腫瘍患者において、ベリパリブを隔月で F O L F I R I と組み合わせた。重要なことに、この試験における 4 つの D L T のうち 3 つは、好中球減少事象であり、グレード 3 / 4 の好中球減少率は、4 7 % であった。さらに、これらの第 I 相試験では、個々の患者における一部の有効性が観察されている。例えば、ベリパリブ及びイリノテカンの試験において処置された患者 3 2 人中で 5 人の P R が観察されたが、F O L F I R I と組み合わせベリパリブを投与された合計 9 6 人の患者を登録する試験で、1 2 人の P R 及び 1 人の C R が観察された。以下の表 1 は、ベリパリブを T o p 1 阻害薬と組み合わせた試験のために利用できる臨床データの概要を提供し、併用処置に伴う 1 つ以上の薬物の用量低減ならびに多くの毒性を示す。それ故、課題は、これらの 2 つのクラスの薬物を安全に組み合わせる方法を決定することであり、組み合わせの潜在的有効性は依然として有望である。

10

20

30

40

50

【表 A - 1】

ベリパリブを T o p 1 阻害薬と組み合わせた離床試験の概要。

試験	Top1 阻 害薬	MTD／RP2D	DLT	最も一般 的な G3/4 AE	最も一般的 AE	参照
進行した 固形腫瘍 患者にお けるベリ パリブ (V)の隔 月の FOLFIRI と の第 I 相用 量漸増試 験	イリノ テカン (5-FU と の FOLFIRI レジメ ンの一 部とし て)	V:200mg 1 日 2 回、28 日毎 の 1～5 日目 及び 15～19 日目イリノ テカン ：150( 減 少)または 180( 標 準)mg/m <sup>2</sup> 週 1 回	好中球減 少 症 (n=3;P1、 1 日 2 回 160mg 及 び 270mg V;P2、1 日 2 回 100mg V); なら びに胃炎 及び嘔吐 (P1、1 日 2 回 270mg V)	30 人を超 える患者 はそれぞ れ:好中球 減少症 (47%)、悪 心(38%)、 及び下痢 (34%)	下痢(61%)、悪 心(60%)、好 中球減少症 (59%)、嘔吐 (48%)、疲労 (47%)、貧血及 び脱毛症(そ れぞれ 41%)	J Clin Oncol 32, 2014 (suppl 15S; abstr 2574)

10

20

30

40

50

【表 A - 2】

試験	Top1 阻 害薬	MTD／RP2D	DLT	最も一般 的な G3/4 AE	最も一般的 AE	参照
進行した 固形腫瘍 を有する 患者 (pts) における、 イリノテ カン (CPT- 11; Ir) と 組み合わ せたポリ (ADP-リ ボース) ポ リメラー ゼ (PARP) 阻害剤ベ リパリブ (ABT- 888; V) の 安全性、薬 物動態 (PK)、お よび薬力 学 (PD) の 第 I 相試 験。	イリノ テカン	V:40mg 1日 2回、15日間 オン／6日間 オフ (21日 サイクル) イリノテカ ン:21日サイ クルの1日 目及び8日 目に 100mg/m <sup>2</sup>	疲労、下 痢、発熱 性好中球 減少症 (グレード 3)、白血 球減少症、 及び好中 球減少症 (グレード 4)	提供され ない	下痢 (59%)、悪 心 (56%)、白血 球減少症 (50%)、疲労 (47%)、好中球 減少症 (47%)、 貧血 (34%)、及 び嘔吐 (31%)	J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr 3000)

10

20

30

40

50

【表 A - 3】

試験	Top1 阻害薬	MTD／RP2D	DLT	最も一般的な G3/4 AE	最も一般的 AE	参照
難治性固形腫瘍及びリンパ腫を有する成人におけるトポテカンと組み合わせた PARP 阻害薬 ABT-888(ベリパリブ)の第 I 相試験	トポテカン	V:21 日サイクルの 1～5 日目に 1 日 2 回 10mg トポテカン:21 日サイクルの 1～5 日目に 0.6(減少)mg/m <sup>2</sup> /日	グレード 4 の好中球減少症及び血小板減少症(1 人の患者)、5 日間を超えて続くグレード 4 の好中球減少症(2 人の患者)、発熱性好中球減少症(2 人の患者)、グレード 4 の血小板減少症(2 人の患者)	提供されない	提供されない	Cancer Res 2011;71:5626-5634.

10

20

## 【0080】

30

## MM-398 の作用機序

MM-398 は、直径約 100 nm のリポソーム中にカプセル化された約 80,000 分子のイリノテカンからなる、イリノテカン(nal-IRI)のナノリポソーム製剤である。この安定な製剤は、曝露を延長し、リポソーム内のイリノテカン分子を保護することにより、遊離薬物の薬物動態及び安全性プロファイルを改善するようにデザインされる。リポソームは、増強された透過性及び保持(EPR)効果により腫瘍組織に優先的に沈着することも知られており、これにより、巨大分子の流出を可能にする異常な腫瘍脈管構造、及び腫瘍微小環境内でのこれらの分子の保持を促進する、リンパ排水の減少がもたらされる。EPR 効果は、MM-398 への長い腫瘍組織の曝露を可能にし、それにより、細胞周期の感受性が高い S 期の高い割合の細胞への MM-398 曝露を可能にする。マウスの生体内分布試験では、MM-398 の投与後の種々の組織において、イリノテカン、SN-38 の活性代謝産物を測定し、腎臓及び肝臓を含む正常組織よりも長く、腫瘍組織において、SN-38 が持続していると判断した(図 4)。追加の前臨床薬物動態(PK)試験は、遊離イリノテカンの投与と比較して、MM-398 を投与した後に、血漿 PK の延長及び腫瘍 PK の延長の両方を示す(図 5)。イリノテカン及び SN-38 の両方は、遊離イリノテカン投与後に、血漿から非常に迅速に(8 時間以内に)クリアランスされる。しかし、図 5 A に示すように、MM-398 クリアランスは、かなり遅く、約 48 時間の半減期を有し; 90% を超えるイリノテカンは、血漿中でカプセル化されているので、イリノテカンレベルは、MM-398 濃度を反映している。MM-398 投与後の C<sub>max</sub> レベルは低減するが、SN-38 血漿曝露はさらに大きく、曝露及び半減期の延長にお

40

50

けるリポソーム製剤の利点が示唆される（図5B）。腫瘍組織では、CPT-11及びSN-38は、遊離イリノテカンの投与後の約2日でクリアランスされるが、CPT-11及びSN-38の両方が、等価用量のMM-398の後の少なくとも1週間、腫瘍組織に存続する。

#### 【0081】

腫瘍浸透性ならびにCPT-11のSN-38への酵素的変換に関与している腫瘍組織カルボキシエステラーゼ（CES）活性は、MM-398投与後のSN-38の局所腫瘍曝露の重要な因子であると予測される。インビボ腫瘍異種移植試験は、MM-398の有効性が、MM-398を投与した後の、CPT-11の高いCES活性及び/または高い腫瘍レベルに関連することを実証している。さらに、MM-398は、乳房、結腸、卵巣、及び脾臓腫瘍異種移植モデルを含むいくつかの前臨床モデルにおいて、遊離イリノテカンの等価投与と比較して優れた活性を実証している（図6）。

10

#### 【0082】

MM-398及びフェルモキシトールMRIによる臨床実験

臨床的に、MM-398は、SN-38の曝露の延長も実証している。胃癌患者の第II相試験からのPK結果は、遊離イリノテカンによる処置と比較して、MM-398による処置では、CPT-11及びSN-38の両方の血漿PKの延長を実証した（図7A/B）。さらに、第I相試験（プロトコル#MM-398-01-01-02）は、処置後生検を使用して、MM-398で処置した後のCPT-11及びSN-38の両方の腫瘍レベルを研究した。モデル予測に基づいて、腫瘍におけるSN-38レベルは、血漿中よりも高いことが予想され、MM-398を用いる腫瘍微小環境におけるCPT-11のSN-38への局所的変換を示唆した（図7C）。投与の72時間後の患者から収集した腫瘍生検試料中のCPT-11及びSN-38のレベルを測定して、血漿よりも腫瘍内のSN-38のレベルが5倍高いことを実証することにより、予測を確認した（図7D~E）。

20

#### 【0083】

一括して、証拠は、SN-38への曝露の延長が、DNA損傷の延長をもたらすことを示唆する。SN-38は、トポイソメラーゼ1切断複合体（「Top1cc」）に可逆的に結合する。従って、切断複合体-「捕捉された」SN-38は、遊離SN-38と平衡状態にある。IC<sub>50</sub>が高いナノモル範囲にあるため、結合親和性は比較的低い（が、全選択性により補われる）。要するに、細胞内遊離SN-38は、Top1cc結合SN-38の信頼できる反映である。SN-38代謝は、UGT1A1によるグルクロン酸抱合及びABCC2を介する肝臓からの排泄に依存する。UGT1A1は、（肝細胞癌を除く）他の組織及び腫瘍よりも、正常肝臓においてはるかに高いレベルで見出される。それ故、腫瘍組織中のSN-38は、任意の有意な程度まで代謝されない。図7は、持続的循環レベル及びより顕著で持続的な腫瘍レベルを示唆する臨床データを示す。従って、ここで、（その後急速に修復される最初のDNA損傷を引き起こす、迅速にクリアランスされた遊離イリノテカンと対照的に）MM-398による継続的なDNA損傷が起こっていることが発見されている。

30

#### 【0084】

MM-398の第II相試験は、腫瘍関連マクロファージ（TAM）含有量及びMM-398沈着を予測するために、磁気共鳴（MR）イメージングの可能性も調査した。TAMは、腫瘍微小環境内でのMM-398の沈着、保持、及び活性化において重要な役割を果たすようである。この臨床試験では、フェルモキシトール（FMX）（ポリグルコースソルビトールカルボキシメチルエーテルでコーティングされた超常磁性酸化鉄の微粒子調製物）イメージング造影剤として使用し、MR画像を、FMX注射の1時間後、24時間後、及び72時間後に得た。FMXは、慢性腎疾患を有する成人患者における鉄欠乏性貧血の処置に適応される承認された治療法であるが、ますます多くの鉄欠乏症のない癌患者に、マクロファージ含有量及び脈管構造を可視化する造影剤としてFMXが投与されている。MM-398のように、FMXも直径約17~31nmのナノ粒子である。MM-398の有効性において、腫瘍浸透性が重要な因子であると予測されたので、リポソーム沈着の

40

50



代用物としての使用のために、F M Xも研究した（図19A）。F M Xの利点は、この薬剤が、不十分な薬物摂取のために、M M - 398が奏効する可能性が低い患者を同定するのに役立つことである。診断試験としてのフェルモキシトールは、別の方法で分類されない、M M - 398から有意に恩恵を受ける患者集団の検出を可能にする。

#### 【0085】

F M X注入に伴うリスクに関しては、F e r a h e m e（登録商標）添付文書毎に、次の警告及び使用上の注意：過敏反応、低血圧、鉄過剰、及びM R Iの診断能に影響を与える能力は、F M Xに適応される。F M Xで処置した患者605人を登録した3つの無作為臨床試験で、次の有害事象が、フェルモキシトールで処置した患者の1%により報告された：悪心、めまい、低血圧、末梢浮腫、頭痛、浮腫、嘔吐、腹痛、胸痛、咳、かゆみ、発熱、背痛、筋痙攣、呼吸困難、及び発疹。全ての鉄（I V）製品は、潜在的に生命を脅かすアレルギー反応のリスクを伴う。主に慢性腎疾患を患者に行ったF e r a h e m e（登録商標）の初期臨床試験では、重篤な過敏反応は、F e r a h e m e（登録商標）を投与されている患者の0.2パーセント（3/1,726）で報告された。過敏症（例えば、かゆみ、発疹、蕁麻疹、または喘鳴）に潜在的に関連する他の有害反応が、これらの患者の3.7パーセント（63/1,726）で報告された。慢性腎疾患患者を含まない他の試験では、アナフィラキシーを含む中程度から重度の過敏反応が、F e r a h e m e（登録商標）で処置した患者の2.6パーセント（26/1,014）で報告された。2009年6月30日のF e r a h e m e（登録商標）の承認以来、死亡を含む重篤な過敏症の症例が生じている。試験M M - 398 - 01 - 01 - 02では、合計15人の患者は、現在までにフェルモキシトールを投与されており、13/15の患者は、M M - 398を投与される試験を継続した。フェルモキシトールに関連する過敏反応または有害事象は、これらの15人の患者について報告されなかった。M M - 398などの治験薬で処置されている進行した不治の癌患者は、処置選択肢が非常に限られ、かつ潜在的な疾患で死亡するリスクが非常に高い末期癌を有する。F M X、続いて、M M - 398で患者を処置する増加リスクは、転移性癌患者のM M - 398処置に伴う全体的なリスクと比較して小さいようである。M M - 398臨床試験の一環として投与された場合、F M Xがラベル指示に従って投与されることを確実にするために、フェルモキシトール注入中及びその後の30分間患者の慎重なモニタリングを含む予防措置がとられる。次の状態：鉄過剰の所見、フェルモキシトール若しくは他の鉄（I V）製品に対する既知の過敏症、複数の薬物アレルギーの既往歴、またはM R Iが別の理由で禁忌であるものの、のいずれかを有する患者にF M Xを投与しないように、さらなる予防措置がとられる。

#### 【0086】

試験M M - 398 - 01 - 01 - 02からのM R Iの結果は、腫瘍病変におけるF M Xの沈着の量を定量することができたことを実証し（図19B）、続いて、M R Iによる腫瘍病変のフェルモキシトールの取り込み及びM M - 398の奏効の間に、相関が存在することが示された（図19C）。ここで、この相関は、第I相試験の拡張でさらに試験されており、M M - 398 + ベリパリブの試験のための相補的なイメージング試験として含まれる。

#### 【0087】

最終的に、コンパニオン診断薬としてのF M Xの開発は、奏効し得る処置した患者の割合を増加させる強化ツールとしても機能しながら、非奏効者である患者に処置関連毒性への不必要な曝露を控える両方の可能性がある。

#### 【0088】

##### 処置計画

M M - 398は、2週間毎に80mg/m<sup>2</sup>の用量で90分間にわたり静脈内（I V）注入により投与される。5 - F U及びロイコボリンと組み合わせて、膀胱癌においてN A P O L I試験でうまく使用した用量として、80mg/m<sup>2</sup>でのM M - 398の開始用量を選択し、それ故、M M - 398用量は、一定に保たれ、漸増しない。ベリパリブは、在宅患者に1日2回経口投与される：薬物が投与された日の投薬量及び時間を記録するために、

日誌がつけられる。ベリパリブの投与日数は、以下の表の用量漸増スキームにより調査される。1日2回100mgのベリパリブの開始用量は、FOLFIRIの一部としてイリノテカンと組み合わせて投与される用量の半分であり、最近ASCO年次会議で報告された(J Clin Oncol 32, 2014 (suppl 15S; abstr 2574))。開始用量レベルでの安全性は、MM-398投与後5日目に開始するベリパリブの開始により確保される。これまでに得られたデータは、SN-38が、この時点までに血漿からクリアランスされるが、依然として腫瘍組織に蓄積されることを示唆する(図7Cを参照のこと)。用量レベル2、1日2回200mgのベリパリブは、FOLFIRIレジメンで使用されたベリパリブのMTDであった；それ故、用量レベル2が、評価期間の後に安全とみなされる場合、ベリパリブの投与日数を増加させることは、次の用量レベル(用量レベル3)のために計画された用量漸増ステップである。用量レベル3のベリパリブの用量及びスケジュールが安全であるとみられる場合は、次に、ベリパリブ用量の漸増が進行する。用量レベル3が安全とみられない場合は、ベリパリブの投与日数を漸減させる代替りの投与スケジュールが調査されてもよい。

【0089】

MM-398を、2週間毎に80mg/m<sup>2</sup>の用量で90分間かけて静脈内(IV)注入により投与する。以下のスケジュールに従って、ベリパリブを在宅患者に1日2回経口同時投与する：

【表B-1】

用量レベル <sup>1</sup>	ベリパリブ用量 (mg 1日2回)	ベリパリブ投与日	MM-398 用量 (mg/m <sup>2</sup> 2週間毎)
1	100	2、3、4、または5～12日目；16、	80、1、15日目

10

20

30

40

50

【表 B - 2】

		17、18、または 19 ～25 日目	
2	200	2、3、4、または 5～12 日目；16、 17、18、または 19 ～25 日目	80、1、15 日目
3	200	2、3、4、または 5～12 日目；16 ま たは 17～25 日目	80、1、15 日目
4	300	2、3、4、または 5～12 日目；16、 17、18、または 19 ～25 日目	80、1、15 日目
5	400	2、3、4、または 5～12 日目；16、 17、18、または 19 ～25 日目	80、1、15 日目

10

20

1 スポンサー、医療モニター、研究者の同意の際に、さらなる用量レベル及び代わりの投与スケジュールが調査されてもよい。

\* \* M T D に到達後、初回サイクルのためにのみ、本発明者らは、以下の相関セクションで概説された概要に従って腫瘍生検を得る約 18 人の患者を登録するように計画する。

【0090】

実施例 2：インビトロ試験

30

インビトロ試験を実施して、種々の P A R P 阻害薬及びトポイソメラーゼ阻害薬であるリポソーム型イリノテカン及び S N - 38 の組み合わせを試験した。

【0091】

図 1 A ～ 1 D は、S N - 38 及び / または種々の P A R P 阻害薬による処置後の子宮頸癌細胞生存率を示す折れ線グラフを示す。別途表記のない限り、24 時間、0.33 マイクログラム / m L で、S N - 38 (トポイソメラーゼ 1 阻害薬) 及び / または 3 つの異なる P A R P 阻害薬 (ベリパリブ、ニラパリブ、若しくはオラパリブ) で処理した 384 ウェルプレート中、1000 細胞 / ウェルで、5 つの異なる子宮頸癌細胞の細胞生存率 (図 1 A の M E - 180、図 1 B の M S - 751、図 1 C の C - 33A、図 1 D の S W 756、及び図 1 E の S i H a) を測定し、続いて、洗浄し、新しい培地でさらに 72 時間インキ

40

【0092】

トポイソメラーゼ 1 阻害薬 S N - 38 及び種々の P A R P 阻害薬 (ベリパリブ、オラパリブ、及びルカパリブ) の組み合わせを、種々の小細胞肺癌 (S C L C)、膀胱癌、及び乳癌細胞株を用いてインビトロで試験した。2 n M の S N - 38 濃度では、オラパリブ、ベリパリブ、及びルカパリブと (オラパリブ及びルカパリブよりも S N - 38 と組み合わせるわずかに強力でないことが観察されたベリパリブと) 組み合わせた癌細胞の相加的 / 相乗的成長阻害が観察された。試験した全ての濃度において、癌細胞集団の静的成長が達成された。図 2 A ～ 2 E は、以下の表 4 ～ 5 に従ってフォーマットされたトポイソメラーゼ 1 阻害薬 S N 38 の、種々の P A R P 阻害薬との組み合わせを評価するインビトロ実験の結

50

果を示すグラフである（5,000細胞/ウェル、1ウェル当たり100マイクロリットルのプレート；1薬物当たり10マイクロリットルの薬物を、20倍添加し、DMEEMで合計100マイクロリットルを上回る；次に、68時間まで4時間毎のスキャンを開始する）。

【表4】

表4

	小細胞肺癌		膵癌		TNBC
処置	DMS-114	NCI-H1048	CFPAC-1	BxPC-3	MDA-MB-231
SN-38 及びオラパリブ	プレート1	プレート2	プレート3	プレート4	プレート5
SN-38 及びルカパリブ	プレート1	プレート2	プレート3	プレート4	プレート5
SN-38 及びベリパリブ	プレート1	プレート2	プレート3	プレート4	プレート5

10

20

【表5】

表5

目標濃度				
薬物	XTC008 を基準にした活性範囲	推定腫瘍範囲 (nM)	用量レベル	濃度 (nM)
SN-38	1~50nM	3 ~ 163nM(398); IRI <200nM	S1	2
			S2	5
			S3	10
			S4	20
			S5	50
オラパリブ	1000~10000nM	8000nM	O1	2000
			O2	4000
			O3	8000
ベリパリブ	1000~10000nM	>2000nM	V1	2000
			V2	4000
			V3	8000
ルカパリブ	1 ~ 100nM(膵臓)	<6000nM	R1	2000
			R2	4000
			R3	8000

30

40

## 【0093】

DMS-114 SCLC細胞を用いた、試験したPARP阻害薬オラパリブ、ベリパリブ、及びルカパリブと組み合わせた2nMのSN-38の間に、相加的/相乗的效果が観察された。図2Aは、トポイソメラーゼ阻害薬SN-38及びPARP阻害薬ルカパリブで処置したDMS-114小細胞肺癌細胞の経時的な%細胞数のインピット測定の結果を

50

示すグラフである。

【 0 0 9 4 】

N C I - H 1 0 4 8 S C L C 細胞は、遅い成長を示し、オラパリブ及びルカパリブの 2 n M の S N - 3 8 との組み合わせに対して非常に感受性であった。図 2 B は、トポイソメラーゼ阻害薬 S N - 3 8 及び P A R P 阻害薬ルカパリブで処置した N C I - H 1 0 4 8 小細胞肺癌細胞の経時的な % 細胞数のインビトロ測定の結果を示すグラフである。

【 0 0 9 5 】

C F P A C - 1 膵癌細胞を用いた、試験した P A R P 阻害薬オラパリブ、ベリパリブ、及びルカパリブと組み合わせた 2 n M の S N - 3 8 の間に、相加的 / 相乗的效果が観察された。図 2 C は、トポイソメラーゼ阻害薬 S N - 3 8 及び P A R P 阻害薬ルカパリブで処置した C F P A C - 1 膵癌細胞の経時的な % 細胞数のインビトロ測定の結果を示すグラフである。

10

【 0 0 9 6 】

図 2 D は、トポイソメラーゼ阻害薬 S N - 3 8 及び P A R P 阻害薬ルカパリブで処置した B x P C - 3 膵癌細胞の経時的な % 細胞数のインビトロ測定の結果を示すグラフである。図 2 E は、トポイソメラーゼ阻害薬 S N - 3 8 及び P A R P 阻害薬ルカパリブで処置した M D A - M B - 2 3 1 トリプルネガティブ乳癌 ( T N B C ) 癌細胞の経時的な % 細胞数のインビトロ測定の結果を示すグラフである。

【 0 0 9 7 】

図 1 7 A は、子宮頸部モデルにおける S N - 3 8 のインビトロ活性を示す。子宮頸部細胞株を、同時または S N - 3 8 の 2 4 時間後にベリパリブを添加したスケジュールのいずれかで、ベリパリブ及び S N - 3 8 で処理し、C T G アッセイを使用して、細胞生存率を測定した。

20

【 0 0 9 8 】

実施例 3 : 前臨床耐量試験

前臨床耐量試験を含む、リポソーム型イリノテカンに対するベリパリブの遅延投与が全身毒性を緩和することができることを評価するための種々の前臨床インビボ実験を行った。ベリパリブ及びイリノテカンの組み合わせは、この組み合わせが各薬剤の高 ( 有効 ) 用量で投与されることを妨げた用量制限毒性により悩まされており、それにより、臨床の有用性が制限される。この問題に対処するために、前臨床試験は、トポイソメラーゼ 1 阻害薬のリポソーム調製物を投与し、続いて、リポソーム型トポイソメラーゼ 1 阻害薬を投与した日の少なくとも 1 日 ( 好ましくは 2 ~ 3 日 ) 後に P A R P 阻害薬を投与することを評価した。

30

【 0 0 9 9 】

遊離イリノテカンと比較して M M - 3 9 8 を投与する利点は、拡張 P K 及び M M - 3 9 8 への長い局所腫瘍曝露である。S N - 3 8 が、腫瘍からよりも、正常組織から迅速にクリアランスされるので、ベリパリブの遅延投与 ( 例えば、M M - 3 9 8 投与の数日後にベリパリブ投与を開始する ) は、最大のイリノテカン誘導毒性の時間帯が、同時のベリパリブ毒性の不存在下で経過することを可能にする。しかし、S N - 3 8 の腫瘍レベルは、健康な組織よりも長く持続する。その結果、リポソーム T o p 1 阻害薬 ( 例えば、M M - 3 9 8 ) 投与後の P A R P 阻害薬投与に際して、両方の薬物が同時に腫瘍組織に作用する。

40

【 0 1 0 0 】

n a l - I R I に対するベリパリブの遅延投与が、全身毒性を緩和することができることを実証するために、前臨床耐量試験を実施した。マウスに n a l - I R I を、1 日目に種々の用量で週 1 回、長期投与した一方、ベリパリブを、毎週連続 3 日間 ( 2 日目 ~ 4 日目、3 日目 ~ 5 日目、または 4 日目 ~ 6 日目のいずれか )、固定用量で、1 日 1 回投与し、毒性の肉眼的測定として、体重を追跡した。全てのマウスに、ベリパリブを 1 日目に週 1 回長期投与し、続いて、2 日目 ~ 4 日目 ( 8 A )、3 日目 ~ 5 日目 ( 8 B )、または 4 日目 ~ 6 日目 ( 8 C ) のいずれかの連続 3 日間投与した。マウスを毎日体重測定し、% 体重増加を Y 軸上に示した。体重減少は、その組み合わせの不耐性を示している。特に、最高

50

用量 ( 5 0 m g / k g ) の M M - 3 9 8 リボソーム型イリノテカン、ベリパリブを 4 日目、5 日目、及び 6 日目に投与した時に、最良の忍容性であった ( すなわち、実験にわたって観察された、最も低く測定された体重の % 低減 ) ( 図 8 C )。同様に、M M - 3 9 8 投与後 4 日目、5 日目、及び 6 日目にだけベリパリブを投与した場合、ベリパリブ及び M M - 3 9 8 の組み合わせは、低い M M - 3 9 8 リボソーム型イリノテカン用量で、最良の忍容性であった。組み合わせの毒性は、ベリパリブ用量に極めて接近して与えられた時の最高用量の M M - 3 9 8 で見られた ( 図 8 A )。しかし、M M - 3 9 8 を低減させる用量またはベリパリブの投与の開始を遅延させることのいずれかにより、この毒性を緩和することができ、それにより、M M - 3 9 8 を 1 日目に投与した後 4 日目 ~ 6 日目に与えられた場合のベリパリブと共に、最高用量の M M - 3 9 8 をうまく投与することができた ( 図 8 A ~ 8 C )。ベリパリブ単独では有効性がなく ( 図 1 1 A )、かつ第 2 のモデルでは M M - 3 9 8 またはベリパリブのいずれも単剤として有効性がなかった ( 図 1 1 B ) が、組み合わせが腫瘍成長阻害を実証した ( 図 1 1 B ) 2 つの子宮頸癌腫瘍異種移植モデルにおける組み合わせの相乗作用を実証した後続の有効性試験では、( 1 日目の M M 3 9 8 を投与した後 ) 4 日目 ~ 6 日目のベリパリブ投与スケジュールに従った。

#### 【 0 1 0 1 】

M M - 3 9 8 に対するオラパリブの遅延投与が全身毒性を緩和することができることを実証する実施形態を例示するために、前臨床耐量試験を行った。図 9 は、異なる群 : 群 1 : M M - 3 9 8 単独 I V ( 1 0 m g / k g ) ; 群 2 : オラパリブ単独経口 ( 2 0 0 m g / k g ) ; 群 3 : M M - 3 9 8 ( d 1 ) + オラパリブ ( 2 0 0 m g / k g , d 1 - 5 ) ; 群 4 : M M - 3 9 8 ( d 1 ) + オラパリブ ( 1 5 0 m g / k g , d 1 - 5 ) ; 群 5 : M M - 3 9 8 ( d 1 ) + オラパリブ ( 2 0 0 m g / k g , d 1 - 4 ) ; 群 6 : M M - 3 9 8 ( d 1 ) + オラパリブ ( 2 0 0 m g / k g , d 2 - 5 ) ; 群 7 : M M - 3 9 8 ( d 1 ) + オラパリブ ( 2 0 0 m g / k g , d 3 - 5 ) ; 群 8 : D M S O 単独経口について種々の投与スケジュールを用いて、単独療法として、または固定用量の M M - 3 9 8 及び変動する用量のオラパリブを使用する組み合わせで、M M - 3 9 8 及びオラパリブを比較するマウス忍容性試験デザインのグラフ表示である。図 1 0 A ~ 1 0 D は、変動する用量のオラパリブで、かつマウスモデルにおける M M - 3 9 8 の後の P A R P 阻害薬投与の変動するスケジュールで、単独療法または併用療法として与えられた M M - 3 9 8 及びオラパリブに関連する毒性を実証する折れ線グラフである。M M - 3 9 8、オラパリブの単独療法を受けたマウスに、週に 5 回投与した。一定濃度の M M - 3 9 8 ( 1 0 m g / k g ) 及び変動する濃度のオラパリブの組み合わせ : 群 3 : M M - 3 9 8 ( d 1 ) + オラパリブ ( 2 0 0 m g / k g , d 1 - 5 ) ; 群 4 : M M - 3 9 8 ( d 1 ) + オラパリブ ( 1 5 0 m g / k g , d 1 - 5 ) ; 群 5 : M M - 3 9 8 ( d 1 ) + オラパリブ ( 2 0 0 m g / k g , d 1 - 4 ) ; 群 6 : M M - 3 9 8 ( d 1 ) + オラパリブ ( 2 0 0 m g / k g , d 2 - 5 ) ; 群 7 : M M - 3 9 8 ( d 1 ) + オラパリブ ( 2 0 0 m g / k g , d 3 - 5 ) を投与されたマウスに、変動するスケジュールで投与した。( A ) 体重及び ( B ) 生存率をグラフ化することにより、処置依存毒性について、マウスを監視した。オラパリブの添加は、単独療法と比較してより毒性であるように見えたが、d 3 へのオラパリブ投与の開始を遅延させることは、併用療法と比較してオラパリブ特異的毒性を減少させるように見えた。マウスに M M - 3 9 8 を、1 日目に種々の用量で週 1 回、長期投与した一方、オラパリブを、各週の連続 5 日間、4 日間、または 3 日間 ( 1 日目 ~ 5 日目、1 日目 ~ 4 日目、2 日目 ~ 5 日目、または 3 日目 ~ 5 日目のいずれか )、週単位の固定用量で、1 日 1 回投与し、体重及び生存率を、毒性の肉眼的測定として追跡した。組み合わせの毒性は、オラパリブ用量に極めて接近して与えられた時の最高用量の M M - 3 9 8 で見られた ( 図 8 )。しかし、オラパリブの投与の開始を遅延させることのいずれかにより、この毒性を緩和することができ、それにより、M M - 3 9 8 を 1 日目に投与した後 3 日目 ~ 5 日目に与えられた場合のオラパリブと共に、最高用量の M M - 3 9 8 をうまく投与することができた ( 図 1 0 A ~ 1 0 D )。

#### 【 0 1 0 2 】

マウスに M M - 3 9 8 を、1 日目に種々の用量で週 1 回、長期投与した一方、ベリパリブ

を、各週の連続3日間（2日目～4日目、3日目～5日目、または4日目～6日目のいずれか）、固定用量で1日1回投与し、体重を、毒性の肉眼的測定として追跡した。組み合わせの毒性は、ベリパリブ投与に極めて接近して投与された時の最高用量のnaI-IRIで見られた。しかし、naI-IRIを低減させる用量またはベリパリブ投与の開始を遅延させることのいずれかにより、この毒性を緩和することができた。ベリパリブ単独では有効性がなく、かつ第2のモデルではnaI-IRIまたはベリパリブのいずれも単剤として有効性がなかったが、組み合わせが腫瘍成長阻害を実証した2つの子宮頸癌腫瘍異種移植モデルにおける組み合わせの相乗作用を実証した後続のマウス有効性試験では、本投与スケジュールに従った。

#### 【0103】

1日目～3日目、2日目～4日目、及び3日目～5日目のベリパリブの投与と組み合わせで、マウスモデルにおける1日目のMM-398の組み合わせの忍容性を評価した。ベリパリブの初回投与が2日目及び3日目に、初回ベリパリブ投与が3日目に起こり、最も忍容性である投与スケジュールを提供するので、（20日にわたって体重のパーセント変化を測定した）マウスにおける併用レジメンの忍容性は増加した。図12Aは、下限を調整した体重のパーセント変化に反映されるように、MM-398の投与後1日目、2日目、3日目、または2日目、3日目、4日目、または3日目、4日目、5日目に与えられた50mg/kgのベリパリブと組み合わせた1日目の50ミリグラム/キログラム（mpk）の用量のMM-398のインビボ忍容性をさらに示すグラフである。図12Bは、下限を調整した体重のパーセント変化に反映されるように、MM-398の投与後1日目、2日目、3日目、または2日目、3日目、4日目、または3日目、4日目、5日目に与えられた50mg/kgのベリパリブと組み合わせた1日目の28mpkの用量のMM-398のインビボ忍容性をさらに示すグラフである。

#### 【0104】

図16は、実施例5に記載のC33A異種移植モデルにおけるMM-398のベリパリブとの組み合わせによるマウスの処置が、いずれかの薬物単独の投与と比較して体重の減少も、もたらずことを示すグラフである。

#### 【0105】

これらの試験は、PARP阻害薬の投与の開始を、好ましくは、リボソーム型イリノテカンを投与した日の2～3日後まで遅延させることにより、この毒性を緩和することができると実証した。（ベリパリブ単独では有効性がなく、かつ第2のモデルではMM-398またはベリパリブのいずれも単剤として有効性がなかったが、組み合わせが、腫瘍成長阻害を実証した）2つの子宮頸癌腫瘍異種移植モデルにおけるPARP阻害薬及びリボソーム型イリノテカンの組み合わせの治療的相乗作用を実証するマウス有効性試験（実施例4）では、PARP阻害薬がリボソーム型イリノテカンの投与後の日にだけ投与された投与スケジュールに従った。

#### 【0106】

実施例4：リボソーム型イリノテカンの前臨床の有効性

インビボ腫瘍異種移植試験は、リボソーム型イリノテカンの有効性が、遊離イリノテカンよりも多いことを実証した。さらに、インビボ腫瘍異種移植試験は、MM-398が、MM-398を投与した後の、CPT-11の高いCES活性及び/または高い腫瘍レベルに関連することを実証した。さらに、MM-398は、乳房、結腸、卵巣、及び脾臓腫瘍異種移植モデルを含むいくつかの前臨床モデルにおいて、遊離イリノテカンの等価投与と比較して優れた活性を実証している。

#### 【0107】

リボソーム型イリノテカン（MM-398）は、非リボソーム型イリノテカンと比較して、種々の癌モデルでより大きい有効性を有する。癌細胞をマウスの皮下に移植した。腫瘍が十分に確立され、平均体積が200mm<sup>3</sup>に達した時に、遊離イリノテカン、MM-398、または対照による処置IVを開始した。各試験に使用された遊離及びナノリボソーム型イリノテカンの用量を上を示し、投与時点は矢印で示す。腫瘍浸透性ならびにCPT

10

20

30

40

50

- 11のSN-38への酵素的変換に関与している腫瘍組織カルボキシルエステラーゼ(CES)活性は、MM-398投与後のSN-38の局所腫瘍曝露の重要な因子であると予測される。インビボ腫瘍異種移植試験は、MM-398の有効性が、MM-398を投与した後の、CPT-11の高いCES活性及び/または高い腫瘍レベルに関連することを実証している。さらに、MM-398は、乳房、結腸、卵巣、及び膵臓腫瘍異種移植モデルを含むいくつかの前臨床モデルにおいて、遊離イリノテカンの等価投与と比較して優れた活性を実証している。

#### 【0108】

実施例5：リボソーム型イリノテカン及びPARP阻害薬の前臨床活性

図11A及び図11Bに関し、複数の子宮頸異種移植モデルにおいてベリパリブ(PARP*i*)と組み合わせて、MM-398の抗腫瘍活性を試験した。この試験では、子宮頸癌のMS-751及びC33A異種移植モデルを用いて、最適以下の用量のMM-398をPARP阻害薬のベリパリブと組み合わせて投与する効果を精査した。24時間及び72時間でのMM-398の異なる組織レベルは、MM-398及び活性代謝産物SN-38が、腫瘍よりも肝臓、脾臓、結腸、及び血漿から速くクリアランスしたことを示した。ベリパリブ及びMM-398の組み合わせは、ベリパリブまたはMM-398単独と比較した時に、重要なPDバイオマーカー(切断されたカスパーゼ及びyH2AX)の改善をもたらした。図11A及び11Bは、MM-398+ベリパリブの組み合わせが相乗的であることを示す。2つの異なる子宮頸癌異種移植モデルを利用して、1日目に週に1回投与したMM-398(矢印)、毎週4日目~6日目に連続3日間、1日1回、経口的に50mg/kgで投与したベリパリブ、または組み合わせた単剤処置と同じスケジュールで投与した組み合わせの有効性を試験した。(A)5mg/kgで投与したMM-398を使用したMS751子宮頸癌異種移植モデル及び(B)2mg/kgで投与したMM-398を使用したC33A子宮頸癌異種移植モデル。この試験では、対照マウスは同じ株であり、マウスを試験する前に採取した(わずかに若い)。体重減少のために試験から除外されたマウスまたは終了日前にマウスが間違えて除外されたマウスについては、データは提示しない。

#### 【0109】

子宮頸部MS-751異種移植モデル

表6に、MS-751異種移植片モデルの詳細をまとめる。

#### 【表6】

表6

マウス株:	ヌード(Tacoma)			
腫瘍	子宮頸部 MS-751、C33A			
接種:	30%の MG 中の $5 \times 10^6$ (皮下注射)			
薬物:	MM-398(静脈内)+ベリパリブ(経口)			
群:		群毎の動物:	用 量 (mpk)	
1	生理食塩水	10		
2	MM-398	10	5	
3	ベリパリブ/経口	10	50	3/4/5 日目
4	MM-398+ベリパリブ	10	5+50	3/4/5 日目

#### 【0110】

図13Aは、いずれの薬物単独の投与と比較しても、MS751異種移植モデル( $p = 0$



． 0 3 ) において、ベリパリブと組み合わせて MM - 3 9 8 ( 5 m p k 用量 ) を投与した時に、腫瘍体積が減少したことを示す。図 1 3 B は、MS 7 5 1 異種移植片モデルにおいて、単独で投与されたいずれの薬物による処置と比較しても、ベリパリブと組み合わせた MM - 3 9 8 ( 5 m p k の用量 ) で処置したマウスの生存率が良好であったことを示す。図 1 3 C は、MS 7 5 1 異種移植片モデルにおいて、MM - 3 9 8 のベリパリブとの組み合わせによる処置が、いずれの薬物単独の投与と比較しても、体重の減少をもたらすことを示す。

#### 【 0 1 1 1 】

C 3 3 A 子宮頸部異種移植モデル

表 7 に、C 3 3 A 異種移植モデルの詳細をまとめる。

10

#### 【表 7 - 1】

表 7

マウス:	雌、Ncr ノード (Taconic)、5~6 週間。	
細胞株:	C33 A	
腫瘍接種: 100 $\mu$ l のマトリゲル (30 体積%) 中の $5 \times 10^6$ 皮下注射		

#### 【表 7 - 2】

20

細胞株毎に 15 匹のマウス		
群:	用量、mpk:	
MM-398 単独	2	
ベリパリブ単独	50	
MM-398+ベリパリブ (3~4~5 日)	2+60	
エンドライフ採取; 初回注射の 72 時間後		
凍結 (腫瘍、肝臓、脾臓、血漿)		
FFPA (腫瘍)		
解析:		
$\gamma$ H2AX 及び切断されたカスパーゼ / FFPE 中の Tunnel (Lia)		
MM-398 瞬間凍結 (Roswell) された場合の全組織の CPT-11 及び SN-38		

30

#### 【 0 1 1 2 】

図 1 4 は、C 3 3 A 異種移植モデルにおいて、MM - 3 9 8 のベリパリブとの組み合わせが、単独で投与されたいずれの薬物単独と比較しても、腫瘍体積の減少をもたらすことを示す。図 1 5 は、C 3 3 A 異種移植モデルにおいて、単独で投与されたいずれの薬物と比較しても、ベリパリブと組み合わせたマウス MM - 3 9 8 ( 5 m p k の用量 ) の生存率がより良好であったことを示す。

40

#### 【 0 1 1 3 】

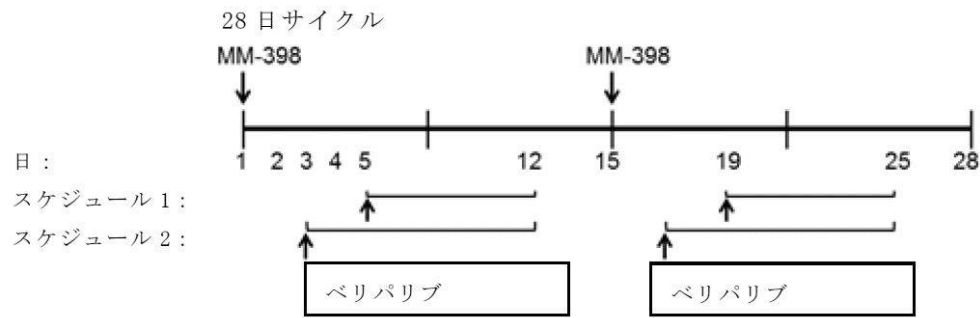
実施例 6 : リボソーム型イリノテカン及び P A R P 阻害薬の臨床的使用

リボソーム型イリノテカン及びベリパリブの臨床的使用

これは、推奨された第 I 相用量として同定される最適な組み合わせ用量及びスケジュールを決定するために、ベリパリブと組み合わせた MM - 3 9 8 の安全性、忍容性、MTD、及び PK を特徴づける第 I 相ヒト用量漸増試験である。次の模式図は、MM - 3 9 8 の隔週投与と組み合わせて検討されるベリパリブ投与の 2 つの異なるスケジュールを概説する :

50

## 【化 1】



10

## 【 0 1 1 4】

MM-398は、2週間毎に $80\text{ mg/m}^2$ の用量で90分間にわたり静脈内（IV）注入により投与される。2週1回（各28日処置サイクルの1日目及び15日目）、 $80\text{ mg/m}^2$ （塩）イリノテカンの用量で90分間かけて静脈内（IV）注入により、MM-398を投与する。以下のスケジュールに従って、ベリパリブを在宅患者に1日2回経口同時投与する：

## 【表 8 - 1】

表 8

用量レ	ベリパリブ	ベリパリブ投与	MM-398 用量
-----	-------	---------	-----------

20

## 【表 8 - 2】

ベル <sup>1</sup>	用量 (mg 1日2回)	日	(塩) ( $\text{mg/m}^2$ 2週に1回)
1	100	5～12日目；19～25日目	80、1、15日目
2	200	5～12日目；19～25日目	80、1、15日目
3	200	5～12日目；17～25日目	80、1、15日目
4	300	5～12日目；19～25日目	80、1、15日目
5	400	5～12日目；19～25日目	80、1、15日目

30

40

<sup>1</sup> スポンサー、医療モニター、研究者の同意の際に、さらなる用量レベル及び代替りの投与スケジュールが調査されてもよい。

\*\* MTDに到達後、初回サイクルのためにのみ、本発明者らは、以下の関連セクションで概説された概要に従って腫瘍生検を得る約18人の患者を登録するように計画する。

## 【 0 1 1 5】

試験には、従来の3+3用量漸増デザインの後、1用量コホート当たり3人の患者を登録する。MTDを決定するために、処置の初回サイクル（28日間）中に、用量制限毒性（DLT）を評価する。安全評価期間内にDLTがない場合、研究者及び医療モニターの間

50

の合意に後に、次のコホートを開始することができる。DLTが発生した場合、コホートを、6人の患者に拡大する。2人以上の患者が所定の用量レベル内にDLTを有する場合、用量をさらに漸増することはないが、より低い用量が調査されてもよい。観察された安全性、忍容性、及びPKに応じて、さらなる投与スケジュールも調査されてもよい。

【0116】

これらの個々の治療法が、以前の臨床試験で試験されていることを考えると、安全性評価が、標準用量レジメンの予想される安全性プロファイルを考慮に入れることが重要である。全ての処置レジメンでは、疾患増悪に関連する毒性は、DLTとは考えられない。試験組み合わせのサイクル1中に起こる次の事象は、薬物関連とみなされる場合、DLTと考えられる：

グレード3または4の38.5以上の発熱を併発する好中球減少症（すなわち、発熱性好中球減少）及び/または記録された感染；

（治験薬及びGCSF投与を控える）最適な治療にもかかわらず、7日以内に回復しないグレード4の好中球減少症；

7日以内に回復しないグレード4の血小板減少症または出血を併発する任意のグレード3～4の血小板減少症；

（治験薬及び赤血球輸血を控える）最適な治療にもかかわらず7日以内に回復しないグレード4の貧血；

治験薬の毒性のため、予定日から14日以内に後続の処置コースを開始することができない；

任意のグレード3～4の血液学的毒性（持続時間が2週間未満の疲労/無力症；最適な制吐薬若しくは下痢止めレジメンによる処置の有無に関わりなく、72時間未満の嘔吐若しくは下痢；またはアルカリホスファターゼの変化を除く）。

2年以上の発作。

【0117】

試験薬物の初回投与から8週間毎にCTスキャンで評価したRECIST v1.1基準により決定する場合、疾患増悪まで、患者を処置する。以下の表9に、臨床試験の包含基準及び除外基準をまとめる。

10

20

30

40

50

【表 9 - 1】

表 9

選択基準	除外基準
<ul style="list-style-type: none"> <li>・患者は、平均余命を延ばすことができる標準的な治療法が知られていない癌の組織学的または細胞学的な確認がなければならない。</li> <li>・ ECOG パフォーマンスステータス 0 または 1</li> <li>・ 複数パスの経皮生検をしやすい腫瘍病変（複数可）および必要な治療前および治療後の生検を受けたい患者</li> <li>・ 以下を適切に有しなければならない： <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 骨髄機能 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 造血成長因子を使用せずに、1,500 細胞/<math>\mu</math>l を超える ANC</li> <li>・ 100,000 細胞/<math>\mu</math>l を超える血小板数</li> <li>・ 9g/dL を超えるヘモグロビン</li> </ul> </li> <li>・ 肝臓機能 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 正常血清総ビリルビン</li> <li>・ 2.5×ULN 以下の AST 及び ALT (肝転移があれば、5×ULN 以下が許容される)</li> </ul> </li> <li>・ 腎機能 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 1.5×ULN 以下の血清クレアチニン</li> </ul> </li> <li>・ 正常 ECG</li> <li>・ 18 歳以上</li> <li>・ 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</li> <li>・ 事前の PARP 阻害薬療法が可能である</li> <li>・ 処置前フェルモキシトール MRI を受ける意思がある (患者は、鉄過剰の所見、フェルモキシトールまたは他の任意の鉄(IV)製品に対する既知の過敏症、複数</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 活性 CNS 転移</li> <li>・ 閉塞が外科的に処置された離れた症状の発現でない限り、小腸閉塞の病歴を含む臨床的に重要な消化器障害</li> <li>・ 事前のイリノテカン療法；または試験処置の初回投与から 6 ヶ月以内のトポテカン療法またはベパシツマブ療法</li> <li>・ 試験処置の初回投与前の 3 週間以内に、または薬剤の半減期の 5 分の 1 の時間間隔内の事前の化学療法または生物学的療法</li> <li>・ 試験処置の初回投与から 4 週間以内の事前の放射線療法</li> <li>・ 骨盤または他の骨髄保有部位への放射線を受けている患者は、骨髄予備能が適切でないと考えられる場合（すなわち、骨髄の 25%を超える放射線）、ケースバイケースで検討され、または除外され得る。</li> <li>・ MM-398 に対する既知の過敏症</li> <li>・ 活動性感染</li> <li>・ 妊娠または授乳中</li> </ul>

10

20

30

40

【表 9 - 2】

選択基準	除外基準
<p>の薬物アレルギーの既往歴、または MRI が、閉所恐怖症または MRI を受けることに関連する不安を含む他の理由で禁忌であるものがある場合、フェルモキシトールを受けることから除外される)</p>	

6 人の患者が、5 用量レベルのそれぞれで必要とされる場合、試験の用量漸増部分は、多くとも 30 人の患者を必要とし得る。追加の 18 人の患者を使用して、ペリパリブの生物学的相関性への効果を調査してもよい。従って、発生上限を、48 人の患者に設定する。

【0119】

この試験は、全ての固形腫瘍型を含むように提案されているが、この試験のために高い関心を示す特定の適応症には、次の：子宮頸癌、卵巣癌、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、非小細胞肺癌（NSCLC）、小細胞肺癌（SCLC）、胃癌、膵癌、及び神経内分泌腫瘍を含む。

【0120】

本明細書の方法及び使用は、PARP 阻害薬に感受性であると予測される散発性腫瘍において見出される、DNA 損傷応答（DDR）経路欠損（または「BRCAness」）の頻度の増加について指摘されているものを含む他の腫瘍の好適な型に適用することもできる。以前に言及したように、特にトリプルネガティブ乳癌及び高グレード漿液性卵巣癌において見出される BRCA1 または BRCA2 欠損は、細胞を PARP 阻害薬に感作させる。同様に、エンドヌクレアーゼ XPF-ERCC1、相同組換え修復タンパク質、減数分裂組換えタンパク質 11（MRE11）及び Fanconi 貧血経路（FANC）タンパク質を含む DDR 経路に関与する他の遺伝子及びタンパク質の機能喪失も、細胞を PARP 阻害薬に感作させる。Fanconi 貧血経路の欠損は、肺癌、子宮頸癌、ならびに乳癌及び卵巣癌において実証されている。これら及び他の DDR 経路の欠損は、PARP 阻害薬治療のための予測バイオマーカーであってよく、本試験では遡及的に検討される。ペリパリブは、具体的には、BRCA 陽性及び BRCA 野生型乳癌及び卵巣癌ならびに FOLFIRI と組み合わせた胃癌を含む、多くの適応症において臨床活性も実証している。提案した試験の場合、満たされていない高い医学的ニーズだけでなく、上述の前臨床及び/または臨床経験に基づくイリノテカン及び/またはペリパリブに対する潜在的な感受性のために、適応症を選択した。PARP 阻害薬のオラパリブが最近、BRCA + 卵巣癌における単独療法として FDA に承認されているが、本試験は、併用療法の第 I 相試験であり、BRCA に加えて他の DDR 経路の欠損で遡及的に患者を同定し得るので、卵巣患者集団の処置は、BRCA + 患者に限定されない。

【0121】

リポソーム型イリノテカン及びオラパリブの使用

2 週間毎に、（70 mg / m<sup>2</sup> のイリノテカン遊離塩基と同等の、対応量のイリノテカン塩酸塩三水和物を基準にした）80 mg / m<sup>2</sup> の用量で 90 分間かけて静脈内（IV）注入により、MM-398 を投与する。次のスケジュール（表 10）に従って、在宅患者に 1 日 2 回オラパリブを経口投与する。

10

20

30

40

50

【表 10】

表 10

用量レベル <sup>1</sup>	オラパリブ 用量 (mg 1日2 回)	オラパリブ投与 日	MM-398 用量 (mg/m <sup>2</sup> 2週に1回)*
1	100	5～12日目;19～ 25日目	80、1、15日目
2	200	5～12日目;19～ 25日目	80、1、15日目
3	200	5～12日目;17～ 25日目	80、1、15日目
4	300	5～12日目;19～ 25日目	80、1、15日目
5	400	5～12日目;19～ 25日目	80、1、15日目

\* = 80 mg / m<sup>2</sup> の MM - 398 用量は、(イリノテカン遊離塩基を基準にした 70 mg / m<sup>2</sup> と同等の) 対応量のイリノテカン塩酸塩三水和物を基準にする。

## 【0122】

実施例 7：腫瘍生検におけるリン酸化 H<sub>2</sub>A-X の測定

リン酸化された H<sub>2</sub>A-X ( - H<sub>2</sub>A-X ) は、BRCA1、MRE11 / RAD50 / NBS1 複合体、MDC1、及び 53BP1 などの DNA 修復及びチェックポイントタンパク質のリクルート及び / または保持に重要な役割を果たす。DNA 損傷は、カンプトテシンに曝露した後の癌細胞における H<sub>2</sub>A-X リン酸化を増加させることが示されている。PARP 阻害薬化合物 (複数可) が、MM - 398 由来のイリノテカンによる DNA 損傷の程度を増加させることができる場合、H<sub>2</sub>A-X リン酸化の測定により検出可能であり得る。以前の臨床試験で、免疫蛍光アッセイを使用した。容易に利用可能な疾患がある場合、患者の末梢血単核細胞 (PBMC)、毛包、及び / または腫瘍生検試料を採取する。 - H<sub>2</sub>A-X レベルで測定された薬力学的応答間の関連性は、必要に応じて、Fisher 検定または Wilcoxon 順位和検定で評価することができる：この評価は、2 用量レベルの最大値の MTD + / - で行われる (図 18)。

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 1】

表 1 1 . 生検及び代用試料のスケジュール

用量レベル		PARPi 用量 (mg 1 日 2 回)	PARPi 投与日	MM-398 用量 (mg/m <sup>2</sup> 2 週に 1 回)	PD マーカーに ついて午前中 に生検
1		100	5 ～ 12 日 目 ; 19 ～ 25 日 目	80、1、15 日目	--
2		200	5 ～ 12 日 目 ; 19 ～ 25 日 目	80、1、15 日目	--

10

【表 1 1 - 2】

			目		
3		200	3 ～ 12 日 目 ; 17 ～ 25 日 目	80、1、15 日目	1、5、19 日目
4		300	3 ～ 12 日 目 ; 17 ～ 25 日 目	80、1、15 日目	1、5、19 日目
5		400	3 ～ 12 日 目 ; 17 ～ 25 日 目	80、1、15 日目	1、5、19 日目
確認	A	MTD	3 ～ 12 日 目 ; 19 ～ 25 日 目	80、1、15 日目	1、5、19 日目
	B	MTD	5 ～ 12 日 目 ; 17 ～ 25 日 目	80、1、15 日目	1、5、19 日目

20

30

【 0 1 2 3 】

実施例 8 : リボソーム型イリノテカンからのトポイソメラーゼ阻害薬の沈着を予測するためのフェルモキシトールの投与及び検出

40

図 1 9 A ~ 1 9 C は、F M X M R I が、M M - 3 9 8 の腫瘍奏効の予測ツールであり得ることを示す。図 1 9 A は、M M - 3 9 8 及び F M X が、1 ) 拡張 P K、2 ) E P R 効果 (すなわち、漏出性脈管構造) を介して腫瘍組織に沈着する能力、及び 3 ) マクロファージによる取り込みを含む類似の特性を有することを示す概略図である。従って、M R I での F M X の視覚化は、M M - 3 9 8 の沈着を予測することができ得る。( B ) F M X 注射の 2 4 時間後に得られた M R 画像からの標準曲線を使用して、個々の患者病変の F M X 濃度を算出した。( C ) 2 4 時間における病変部からの F M X 信号は、F M X M R I 評価可能な病変で観察された中央値に対してグループ化され、C T スキャンに基づく病変サイズの最良の変化と比較される ( 9 人の患者から得られたデータ。合計 3 1 病変 )。

50

## 【 0 1 2 4 】

MM - 3 9 8 の第 I 相試験は、腫瘍関連マクロファージ ( T A M ) 含有量及び MM - 3 9 8 沈着を予測するために、磁気共鳴 ( M R ) イメージングの可能性も調査した。T A M は、腫瘍微小環境内での MM - 3 9 8 の沈着、保持、及び活性化において重要な役割を果たすようである。この臨床試験では、フェルモキシトール ( F M X ) ( ポリグルコースソルビトールカルボキシメチルエーテルでコーティングされた超常磁性酸化鉄の微粒子調製物 ) イメージング造影剤として使用し、M R 画像を、F M X 注射の 1 時間後、2 4 時間後、及び 7 2 時間後に得た。F M X は、慢性腎疾患を有する成人患者における鉄欠乏性貧血の処置に適応される承認された治療法であるが、ますます多くの鉄欠乏症のない癌患者に、マクロファージ含有量及び脈管構造を可視化する造影剤として F M X が投与されている。MM - 3 9 8 のように、F M X も直径約 1 7 ~ 3 1 n m のナノ粒子である。MM - 3 9 8 の有効性において、腫瘍浸透性が重要な因子であると予測されたので、リポソーム沈着の代用物としての使用のために、F M X も研究した ( 図 1 9 A ) 。F M X の利点は、この薬剤が、不十分な薬物摂取のために、MM - 3 9 8 が奏効する可能性が低い患者を同定するのに役立つことである。診断試験としてのフェルモキシトールは、別の方法で分類されない、MM - 3 9 8 から有意に恩恵を受ける患者集団の検出を可能にする。

10

## 【 0 1 2 5 】

ヒト臨床試験実験からの M R I の結果は、腫瘍病変における F M X の沈着の量を定量することができたことを実証し ( 図 1 9 B ) 、続いて、M R I による腫瘍病変フェルモキシトールの取り込み及び MM - 3 9 8 の奏効の間に、相関が存在することを示した ( 図 1 9 C ) 。ここで、この相関は、第 I 相試験の拡張でさらに試験されており、MM - 3 9 8 + ベリパリブの試験のための相補的なイメージング試験として含まれる。

20

## 【 0 1 2 6 】

F M X は、慢性腎疾患を有する成人患者における鉄欠乏性貧血の処置に適応する鉄代替品である。適応症として承認されていないが、フェルモキシトールは、癌患者における造影剤としても使用されており、本試験でそのように利用される。サイクル 1 の 1 日目の少なくとも 2 日前 ( 最大 8 日前 ) に、5 m g / k g の単回用量の F M X は、静脈内注射により投与される。総単回用量は、承認された F M X の最大単回用量である 5 1 0 m g を超えることはない。この投与スケジュールは承認されたラベルよりも強くなく、これは、3 ~ 8 日間隔で 5 1 0 m g の 2 回用量を推奨する ; しかし、F M X が鉄欠乏症の代替品ではなく、この試験で造影剤として使用されているので、より低い用量がより適切である。3 回の M R I は、2 日かけて各患者に対して実施される。全ての患者は、従来 F M X 注入前に取得した基準画像及び F M X 投与の終了の 1 ~ 4 時間後に取得したもう第 2 の画像を有する。全ての患者は、以前と同じようなプロトコール及びシーケンスを使用した 2 4 時間の F M X - M R I の場合、翌日には帰宅する。各患者は、スキャン間のばらつきを低減するために同じスキャナで F M X - M R I を完了する必要がある。スキャンされるべき身体領域は、患者の疾患の場所により決定される。各 M R I 試験は、T 1 強調シーケンス、T 2 強調シーケンス、及び T 2 \* 強調シーケンスでの腫瘍及び参照組織の画質及び信号特性について評価される。各患者からの完成した画像のセットが受信されると、定性的なレビューが実施され、解析のための定量研究室に送信される。データは、上記と同様の方法で解析される。

30

40



## 【表 1 2】

表 1 2. イメージング相関

相関目的	イメージング技術	スキャンした器官(複数可)及びスキャンのタイミング
フェルモキシトール (FMX) 取り込み	MRI	疾患の部位;3 回のスキャンは、サイクル 1 の 1 日目の約 2~6 日前に完了した。スキャン時点： -ベースライン (FMX 注入の直前) -1 時間 (FMX 注入後) -24 時間 (FMX 注入後)
ヒストン $\gamma$ H2AX (Pommier、DTB-CCR;Doroshov、Leidos)	免疫蛍光顕微鏡検査 ELISA(開発中)	-処置前及び処置中の腫瘍生検 -処置中の毛包 処置前及び処置中の PBMC

10

## 【 0 1 2 7】

## イメージング相関試験

患者は、次の基準のいずれかを満たしていない場合、F M X イメージング試験に参加するために適格である。

20

- ・以下で測定される場合の鉄過剰の徴候：
- ・45%を超える空腹時トランスフェリン飽和、及び/または
- ・1000 ng / ml を超える血清フェリチンレベル
- ・次のいずれかのアレルギー反応の病歴：
- ・フェルモキシトール注射用の完全な処方情報に記載されているようなフェルモキシトールまたはその構成成分のいずれかと類似する化合物
- ・鉄 (I V) 代替品 (例えば、非経口用鉄、デキストラン、鉄デキストラン、または非経口鉄多糖調製物)
- ・複数の薬物
- ・MRI を受けることができず、またはMRI が別の理由で禁忌である (例えば、規準をはずれた金属、心臓ペースメーカー、疼痛ポンプ、若しくは他のMRI 非適合装置の存在；またはMRI に関連する病歴の閉所恐怖若しくは不安)

30

## 【 0 1 2 8】

患者が、F M X - M R I に同意する場合、患者は、フェルモキシトール注入を投与され、M M - 3 9 8 処置 (F M X 期間) 開始の約 2 ~ 6 日前に必要な F M X - M R I スキャンを受けることになる。F M X は、最大の 5 1 0 m g まで 5 m g / k g の用量で投与される。投与の他の全ての態様は、最新のフェルモキシトール処方情報と一致する。詳細な F M X - M R I プロトコールは、試験イメージングマニュアルに含まれる。要約すると、各患者は、スキャン間のばらつきを低減するために同じスキャナで F M X - M R I を完了する必要がある。各 M R I 試験は、T 1 強調シーケンス、T 2 強調シーケンス、及び T 2 \* 強調シーケンスでの腫瘍及び参照組織の画質及び信号特性について評価される。各患者からの完成した画像のセットが受信されると、画像は、定性的レビューのために閲覧ワークステーションにロードされ、次に、解析のために (中央イメージング C R O により処理される) 定量研究室に送信される。

40

## 【 0 1 2 9】

複数の M R 画像は、1 日目と同じプロトコール及びシーケンスを使用して、種々の時点で F M X 期間の 1 日目 ~ 2 日目に収集される：F M X 注入の前に取得されたベースライン画像、F M X 投与の終了後 1 ~ 4 時間に生じる第 2 の画像、及び F M X の約 2 4 時間後の第 3 の画像。スキャンされるべき身体領域は、患者の疾患の場所により決定される；詳細な

50

使用説明書は、試験イメージングマニュアルに記載される。

【 0 1 3 0 】

実施例 9 : 5 - フルオロウラシル及びロイコボリンと組み合わせたリポソーム型イリノテカンの臨床的使用

MM - 3 9 8 の臨床的有効性は、ゲムシタピン耐性転移性膀胱癌患者においても実証されている：無作為化第Ⅲ相国際試験（NAPOLI - 1）において、5 - フルオロウラシル／ロイコボリン（5 - FU／LV）と組み合わせて、MM - 3 9 8 を投与し、5 - FU／LV 処置単独と比較して、全生存期間（OS）を有意に延長した。MM - 3 9 8 含有群のOSの中央値は、対照群の4.2ヶ月と比較して6.1ヶ月であった（HR = 0.67、p = 0.0122）。MM - 3 9 8 の活性医薬成分が、イリノテカンであるので、安全性プロファイルは、予想されるように、イリノテカンと質的に類似していた。最も一般的な有害事象（30%以上）は、悪心、嘔吐、腹痛、下痢、便秘、食欲不振、好中球減少症、白血球減少（リンパ球減少症を含む）、貧血、無力症、発熱、体重減少、及び脱毛症（イリノテカン添付文書）である。表14は、NAPOLI - 1試験から、MM - 3 9 8 及び5 - FU／LVで処置された患者のグレード3またはより高い安全性データの概要を提供する。表13は、比較のために第Ⅰ相単独療法試験で観察された毒性を示す。

【表13】

表13. 第Ⅰ相試験中の2週間毎に80mg/m<sup>2</sup>の用量のMM-398単独療法で処置した13人の患者の最も一般的な(>10%)なグレード3またはより大きい有害事象の概略

試験 MM-398-01-01-02 におけるグレード3以上の有害事象	
	n (%)
下痢	4 (30.8)
低カリウム血症	3 (23.1)
腹痛	2 (15.4)
貧血	2 (15.4)
悪心	2 (15.4)
好中球減少症	2 (15.4)

10

20

30

40

50

## 【表 1 4】

表 1 4. N A P O L I - 1 第 I I I 相試験のグレード3またはより高いA E の概要

	MM-398+ 5-FU/LV <sup>1</sup> (N=117)	5-FU/LV <sup>2</sup> (N=134)
5%を超える患者における 3 以上のグレードの非血液学的 AE、% <sup>3</sup>	%	%
疲労	14	4
下痢	13	5
嘔吐	11	3
悪心	8	3
無力症	8	7
腹痛	7	6
食欲減退	4	2
低カリウム血症	3	2
高ナトリウム血症	3	2
実験室値を基準にした 3 以上のグレードの血液学的 AE		
好中球数減少	20	2
ヘモグロビン減少	6	5
血小板数減少	2	0

<sup>1</sup> 用量：80 mg / m<sup>2</sup> の MM - 3 9 8 + 4 6 時間かけて 2 4 0 0 mg / m<sup>2</sup> の / 2 週間毎に 4 0 0 mg / m<sup>2</sup> の 5 - F U / L V

<sup>2</sup> 用量：2 4 時間かけて 2 0 0 0 mg / m<sup>2</sup> の / 6 週間毎に、2 0 0 mg / m<sup>2</sup> の 5 - F U / L V × 4

<sup>3</sup> C T C A E バージョン 4 毎に

4 少なくとも 1 つのベースライン後の評価が患者のみを含む

## 【 0 1 3 1】

実施例 1 0：S N - 3 8 及び P A R P 阻害薬組み合わせ処置後の種々の T N B C 細胞株の細胞生存。

表 1 5 及び 1 6 は、S N - 3 8 及び / または P A R P 阻害薬で処置した後の細胞生存度を決定するための種々のトリプルネガティブ乳癌 ( T N B C ) 癌細胞株についての細胞生存のインピトロ測定の結果を提供する。表 1 5 は、I C 5 0 データを提供し、表 1 6 は、最大死滅データを提供する。

## 【 0 1 3 2】

3 8 4 ウェルフォーマットにおいて、これらのデータを生成した実験を実施した。細胞を 1 0 0 0 細胞 / ウェルでプレーティングし、次に、2 4 時間インキュベーションした。S N - 3 8 及び / または 4 つの異なる P A R P 阻害薬 ( タラゾパリブ、ニラパリブ、オラパリブ、またはルカパリブ ) の 1 つを添加し、さらに 2 4 時間インキュベーションし、次に、ウェルを P B S で洗浄して薬物を除去し、新しい培地をウェルに添加した。次に、プレート を 7 2 時間インキュベーションした。7 2 時間のインキュベーション期間後、培地を除去し、製品使用説明書に従っての C e l l T i t e r - G l o ( 登録商標 ) 細胞生存率アッセイ ( P r o m e g a、ウィスコンシン州マジソン ) を使用して、細胞生存率を測定した。図 3 A 及び 3 B は、S N - 3 8 及び / またはタラゾパリブによる処置後の、それぞれ B T 2 0 及び H C C 3 8 乳癌細胞株における細胞生存率を示す折れ線グラフである。

10

20

30

40

50

## 【表 15 - 1】

表 15 I C 5 0 l o g 1 0 ( u M )

実 施 例 1	処置	細胞株					
		BT20	SUM159PT	HCC38	HCC1187	HCC1806	BT549
	SN38	-0.18	-2.35	-2.80	-0.68	-2.08	-0.10
	ニラパリブ	2.14	0.35	1.23	2.11	1.27	2.03
	SN38 及び ニラパリブ (3ug/ml)	-0.67	-3.99	-0.12	-1.58	-2.80	-0.39
	SN38 及び ニラパリブ (1ug/ml)	-0.70	-3.42	-4.09	-1.45	-2.62	-0.64
	SN38 及び ニラパリブ (0.3ug/ml)	-0.71	-2.85	-4.23	-1.61	-2.55	-0.74
	SN38 及び ニラパリブ (0.1ug/ml)	-0.61	-2.87	-4.05	-1.41	-2.52	-0.55
実 施 例 2	処置	細胞株					
		BT20	SUM149PT	SUM159PT	HCC70	HCC1187	BT549
	SN38	-0.69	0.24	-2.39	-0.07	-0.64	-0.04
	オラパリブ	1.24	2.40	0.18	-4.2 ×	2.41	2.04

10

20

30

40

50

【表 15 - 2】

実施例 1	処置	細胞株					
					$10^7$		
	SN38 及び オラパリブ (3ug/ml)	-1.48	-0.19	-3.70	-0.58	-1.77	-0.55
	SN38 及び オラパリブ (1ug/ml)	-1.49	-0.34	-3.31	-0.49	-1.67	-0.48
	SN38 及び オラパリブ (0.3ug/ml)	-1.44	-0.18	-2.92	-0.50	-1.35	-0.35
	SN38 及び オラパリブ (0.1ug/ml)	-1.29	-0.11	-2.92	-0.48	-1.56	-0.04
実施例 3	処置	細胞株					
		BT20	SUM149PT	SUM159PT	HCC38	HCC1954	BT549
	SN38	-0.37	0.27	-2.66	-2.89	-0.97	-0.05
	ルカパリブ	1.27	1.68	-0.07	-0.07	1.60	1.75
	SN38 及び ルカパリブ (3ug/ml)	-1.33	-0.16	-3.64	4.93	-1.22	-0.48
	SN38 及び ルカパリブ (1ug/ml)	-1.47	-0.23	-3.28	-3.88	-1.33	-0.57
	SN38 及び ルカパリブ (0.3ug/ml)	-1.48	-0.49	-3.23	-4.01	-1.51	-0.49
	SN38 及び ルカパリブ (0.1ug/ml)	-1.24	-0.10	-3.11	-3.29	-1.57	-0.52
実施例 4	処置	細胞株					
		BT20	SUM159PT	HCC38	HCC1187	HCC1954	SKBR3
	SN38	-0.24	-2.33	-2.75	-0.98	-0.65	-1.38
	タラゾパリブ	1.45	-1.03	-1.23	2.28	3.64	$-2.8 \times 10^4$
	SN38 及び タラゾパリブ (3ug/ml)	-1.88	-4.01	-3.41	-1.79	-1.64	-2.05
	SN38 及び	-1.70	-4.01	-4.01	-1.79	-1.51	-2.65

10

20

30

40

50

【表 15 - 3】

実施 例 1	処置	細胞株					
	タラゾパリ ブ (1ug/ml)						
	SN38 及 び タラゾパリ ブ (0.3ug/ml)	-1.10	-4.01	-5.46	-1.94	-1.45	-2.23
	SN38 及 び タラゾパリ ブ (0.1ug/ml)	-1.36	-4.01	-2.87	-1.92	-1.29	-2.41

10

20

30

40

50

【表 1 6 - 1】

表 1 6 最大死滅

実 施 例 1	処置	細胞株					
		BT20	SUM159PT	HCC38	HCC1187	HCC1806	BT549
	SN38	100	97	96	90	93	95
	ニラパリブ	100	97	100	98	100	100
	SN38 及 び ニラパリブ (3ug/ml)	100	100		89	91	94
	SN38 及 び ニラパリブ (1ug/ml)	100	100	93	93	92	92
	SN38 及 び ニラパリブ (0.3ug/ml)	100	99	100	89	92	92
	SN38 及 び ニラパリブ (0.1ug/ml)	100	100	100	89	93	94
実 施 例 2	処置	細胞株					
		BT20	SUM149PT	SUM159P T	HCC70	HCC1187	BT549
	SN38	100	96	97	97	100	93
	オラパリブ	98	100	94	50	87	100
	SN38 及 び オラパリブ (3ug/ml)	98	97	100	98	100	
	SN38 及 び オラパリブ (1ug/ml)	99	96	97	100	91	96

10

20

30

40

50

【表 1 6 - 2】

	SN38 及び オラパリブ (0.3ug/ml)	100	98	99	100	99	94
	SN38 及び オラパリブ (0.1ug/ml)	100	96	99	100	99	96
実 施 例 3	処置	細胞株					
		BT20	SUM149PT	SUM159P T	HCC38	HCC1954	BT549
	SN38	100	95	99	92	94	94
	ルカパリブ	100	99	97	87	100	100
	SN38 及び ルカパリブ (3ug/ml)	92	97	99		96	93
	SN38 及び ルカパリブ (1ug/ml)	100	97	99	98	94	92
	SN38 及び ルカパリブ (0.3ug/ml)	94	95	100	98	95	93
	SN38 及び ルカパリブ (0.1ug/ml)	96	100	97	97	93	94
実 施 例 4	処置	細胞株					
		BT20	SUM159PT	HCC38	HCC1187	HCC1954	SKBR3
	SN38	100	96	92	88	100	88
	タラゾパリ ブ	100	94	92		100	
	SN38 及び タラゾパリ ブ (3ug/ml)	100			89	93	90
	SN38 及び タラゾパリ ブ (1ug/ml)	90			89	94	89
	SN38 及び タラゾパリ ブ (0.3ug/ml)	93			89	94	100
	SN38 及び タラゾパリ	93			100	96	87

【表 1 6 - 3】

	ブ (0.1ug/ml)						
--	-----------------	--	--	--	--	--	--

## 【 0 1 3 3 】

本発明は、その具体的な実施形態に関連して記載されているが、それは、さらなる修正が可能になり、かつ本出願は、一般に、本発明の原理に従い、本発明が関連する技術分野内の既知のまたは慣習的な実施内に入り、かつ本明細書に記載の本質的な特徴に適用され得

10

20

30

40

50



るような本開示からの逸脱を含む、本発明の任意の変更、使用、または適応を網羅することが意図されると理解される。本明細書で言及した全ての米国、国際、若しくは他の特許若しくは特許出願の開示または刊行物は、本明細書で全体として参照により本明細書に組み込まれる。

本発明は、例えば、以下を提供する：

(項目1)

固形腫瘍の処置のための抗悪性腫瘍薬療法における、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)阻害薬と組み合わせたリボソーム型イリノテカンの使用であって、前記リボソーム型イリノテカンが、2週毎に1回反復投与され、前記リボソーム型イリノテカンから3日以内に前記PARP阻害薬を投与することなく、前記PARP阻害薬が、前記リボソーム型イリノテカンの連続投与の間の3～10日間に毎日投与される、前記使用。

10

(項目2)

前記PARP阻害薬が、前記リボソーム型イリノテカンが投与される日の間の連続3日目～10日目のそれぞれで投与される、項目1に記載の使用。

(項目3)

固形腫瘍の処置のための抗悪性腫瘍薬療法における、リボソーム型イリノテカン及びポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)阻害薬の使用であって、前記使用が、処置サイクルの1日目及び15日目に前記リボソーム型イリノテカン投与すること、ならびにリボソーム型イリノテカンの少なくとも3日後から開始し、かつ追加のリボソーム型イリノテカンの投与の少なくとも1日前に終了する、1日以上において、前記PARP阻害薬を投与すること、からなる28日抗悪性腫瘍薬療法処置サイクルを含む、前記使用。

20

(項目4)

前記PARP阻害薬が、リボソーム型イリノテカンの前記投与後の少なくとも3日間投与されない、項目3に記載の使用。

(項目5)

前記PARP阻害薬が、リボソーム型イリノテカンの次の投与前の少なくとも3日間に投与されない、項目3～4のいずれか1項に記載の使用。

(項目6)

前記PARP阻害薬が、前記抗悪性腫瘍薬療法処置サイクルの5日目～12日目の1日以上で投与される、項目1～5のいずれか1項に記載の使用。

30

(項目7)

前記PARP阻害薬が、前記抗悪性腫瘍薬療法処置サイクルの19日目～25日目の1日以上で投与される、項目1～6のいずれか1項に記載の使用。

(項目8)

前記PARP阻害薬が、前記抗悪性腫瘍薬療法処置サイクルの3日目～12日目の1日以上で投与される、項目1～7のいずれか1項に記載の使用。

(項目9)

前記PARP阻害薬が、前記抗悪性腫瘍薬療法処置サイクルの17日目～25日目の1日以上で投与される、項目1～8のいずれか1項に記載の使用。

(項目10)

前記リボソーム型イリノテカンが、26～8時間のイリノテカン終末相排泄半減期及び38～0マイクログラム/mlの最大イリノテカン血漿濃度を有する、項目1～9のいずれか1項に記載の使用。

40

(項目11)

前記PARP阻害薬が、前記リボソーム型イリノテカンの前記投与の前または後の3日以内に投与されない、項目1～10のいずれか1項に記載の使用。

(項目12)

リボソーム型イリノテカンの各投与が、80mg/m<sup>2</sup>(塩)または70(塩)または70mg/m<sup>2</sup>(遊離塩基)の用量で投与される、項目1～11のいずれか1項に記載の使用。

50

## (項目 1 3)

前記 P A R P 阻害薬の各投与が、約 2 0 m g / 日 ~ 約 8 0 0 m g / 日の用量で投与される、項目 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の使用。

## (項目 1 4)

前記 P A R P 阻害薬の各投与が、約 2 0 m g / 日 ~ 約 4 0 0 m g / 日の用量で 1 日 1 回または 2 回投与される、項目 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の使用。

## (項目 1 5)

前記前記 P A R P 阻害薬が、ニラパリブ、オラパリブ、ベリパリブ、ルカパリブ、及びタラゾパリブからなる群より選択される、項目 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の使用。

## (項目 1 6)

前記癌が、子宮頸癌、卵巣癌、トリプルネガティブ乳癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、消化管間質腫瘍、胃癌、膵癌、結腸直腸癌、または神経内分泌癌である、項目 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の使用。

## (項目 1 7)

前記癌が、子宮頸癌であり、かつ前記 P A R P 阻害薬が、ベリパリブである、項目 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の使用。

## (項目 1 8)

前記癌が、子宮頸癌であり、かつ前記 P A R P 阻害薬が、オラパリブである、項目 1 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の使用。

## (項目 1 9)

前記リポソーム型イリノテカン及び P A R P 阻害薬を投与されるべき患者を選択するための造影剤としてのフェルモキシトールの前記使用をさらに含む、項目 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の使用。

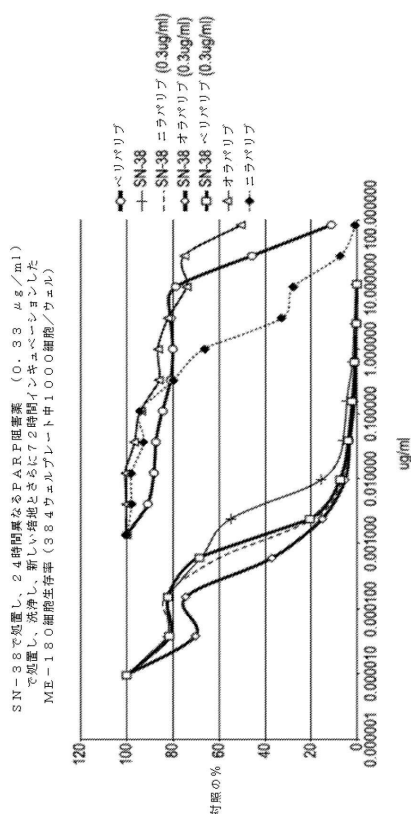
## (項目 2 0)

フェルモキシトールを投与すること、次に、フェルモキシトール投与の 2 4 時間後の前記患者の M R I 画像を得ることをさらに含む、項目 1 9 に記載の使用。

## 【図面】

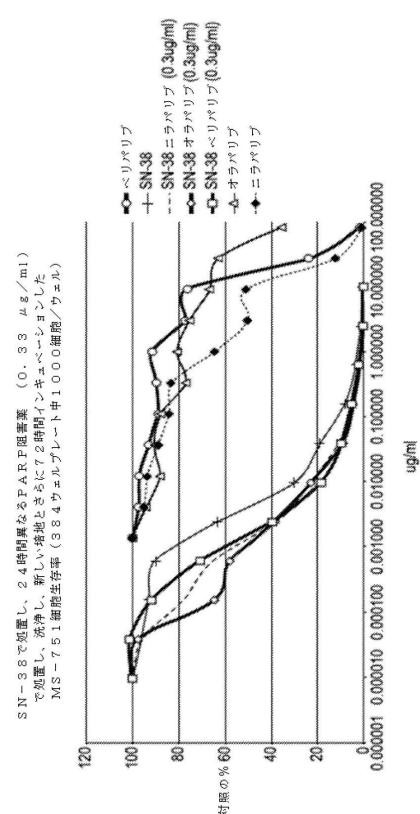
## 【図 1 A】

【図 1 A】



## 【図 1 B】

【図 1 B】



10

20

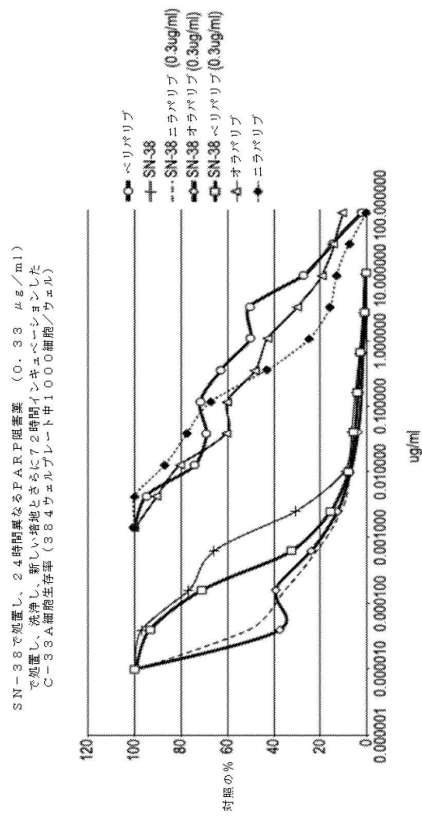
30

40

50

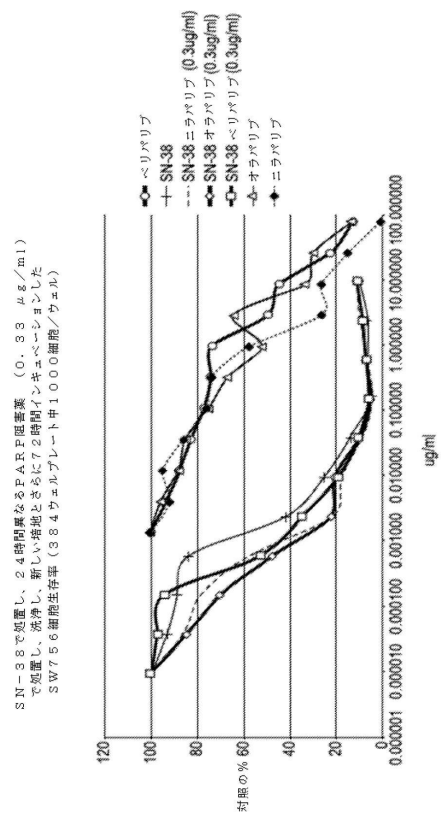
【図 1 C】

【図 1 C】



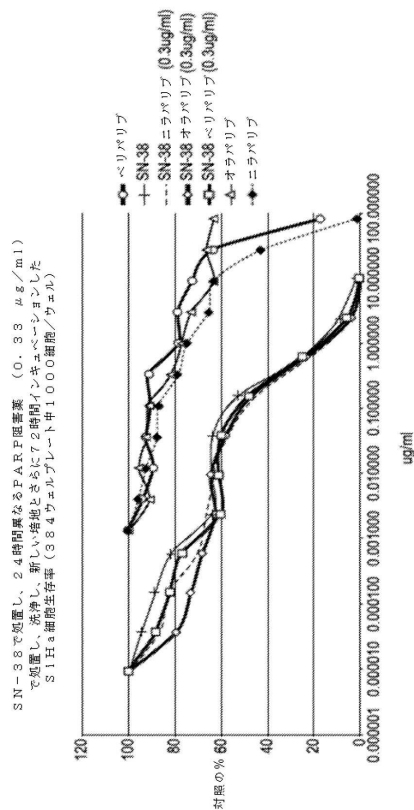
【図 1 D】

【図 1 D】



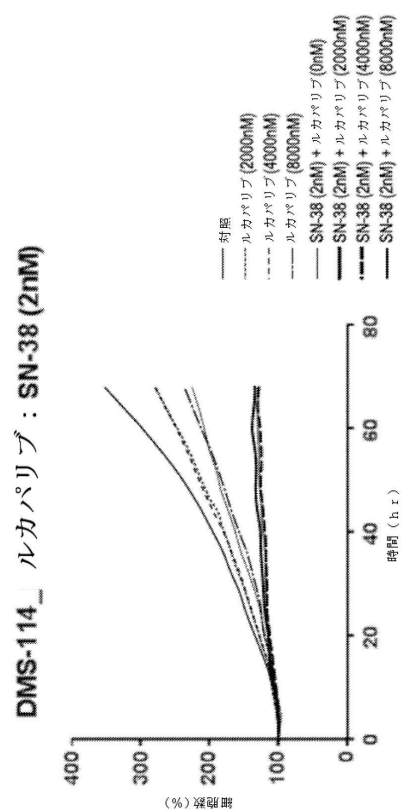
【図 1 E】

【図 1 E】



【図 2 A】

【図 2 A】



10

20

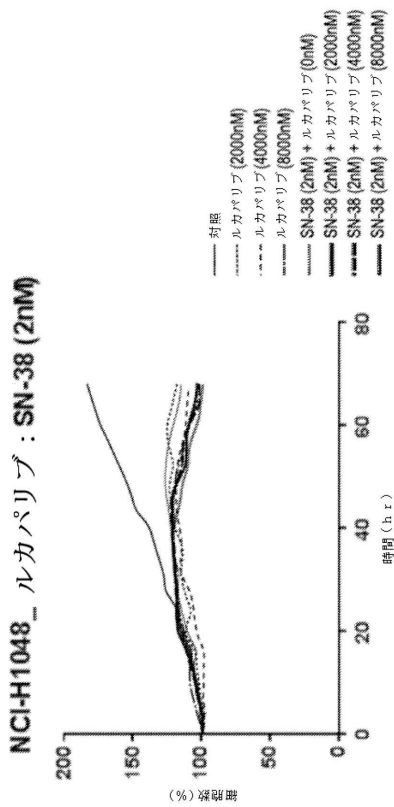
30

40

50

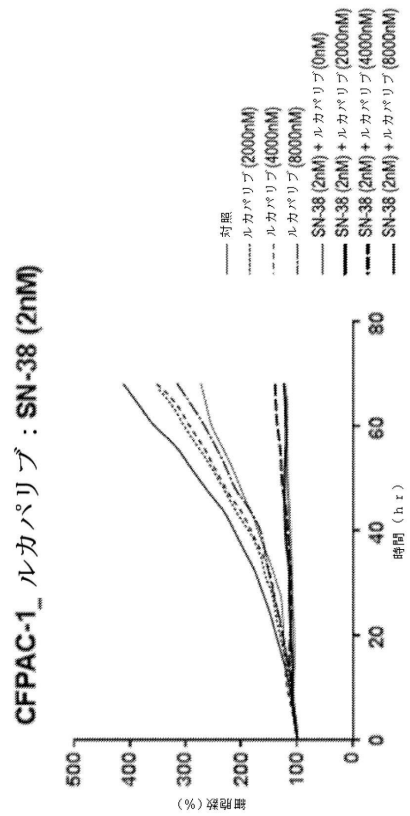
【図 2 B】

【図 2 B】



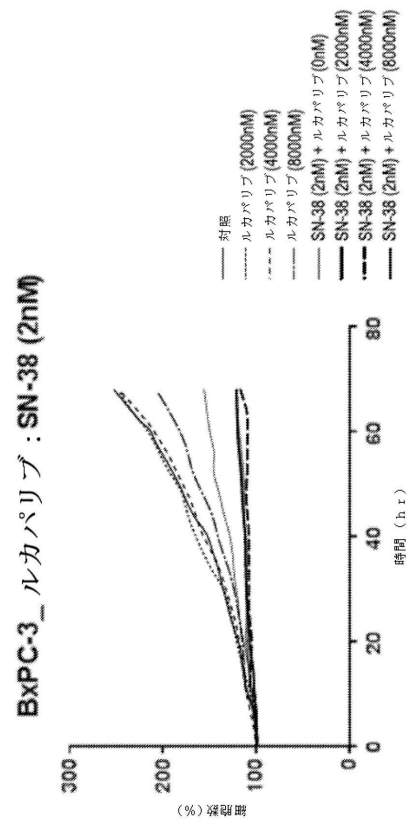
【図 2 C】

【図 2 C】



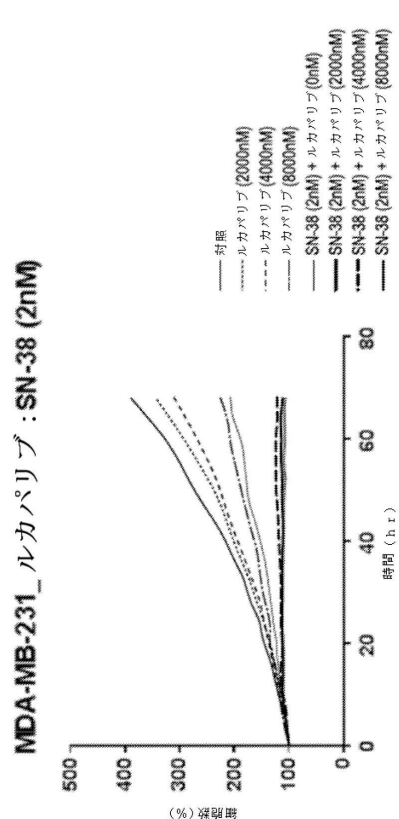
【図 2 D】

【図 2 D】



【図 2 E】

【図 2 E】



10

20

30

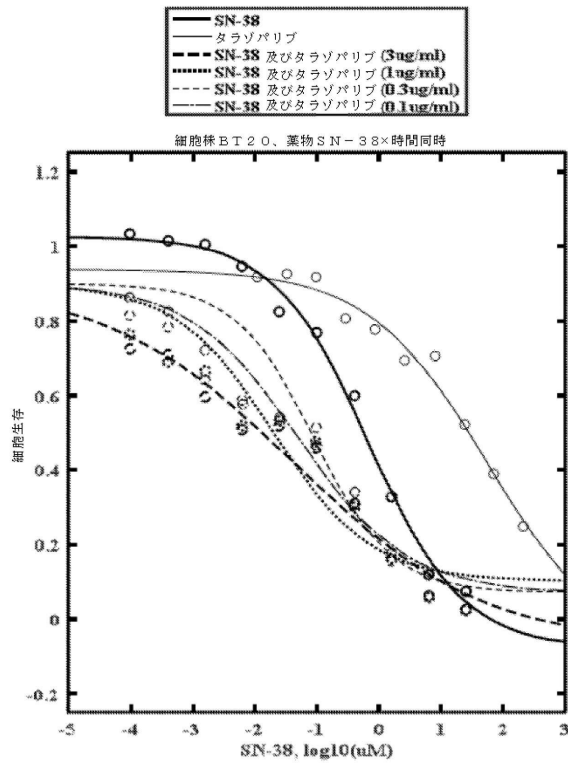
40

50

【図 3 A】

【図 3 A】

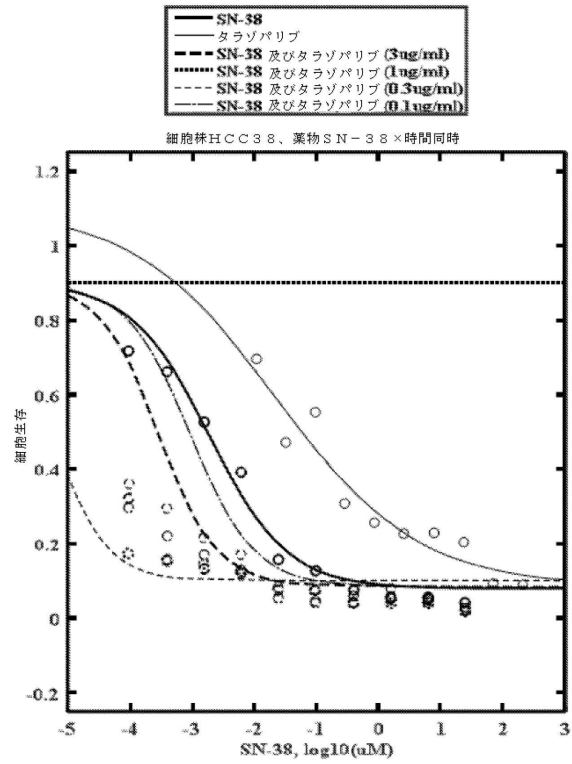
SN-38 及びタラゾパリブで処置した BT 20 細胞生存



【図 3 B】

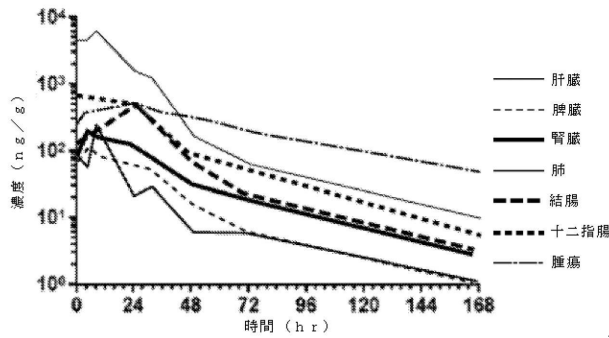
【図 3 B】

SN-38 及びタラゾパリブで処置した HCC38 細胞生存



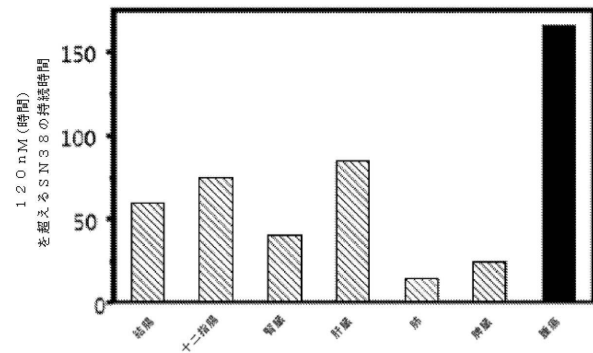
【図 4 A】

【図 4 A】



【図 4 B】

【図 4 B】



10

20

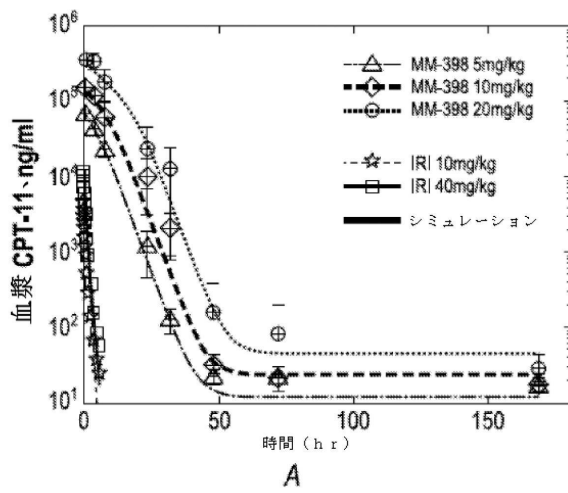
30

40

50

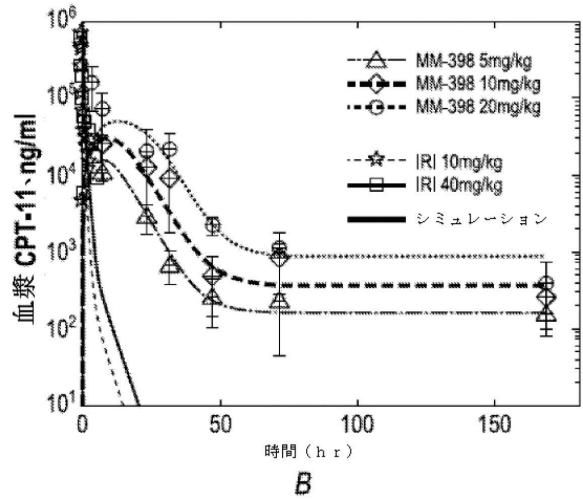
【図 5 A】

【図 5-1】



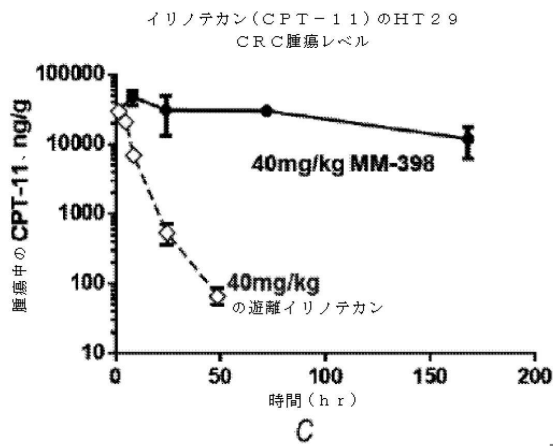
【図 5 B】

【図 5-2】



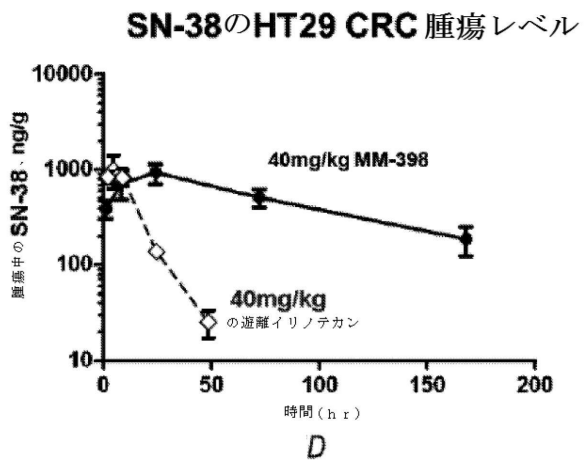
【図 5 C】

【図 5-3】



【図 5 D】

【図 5-4】



10

20

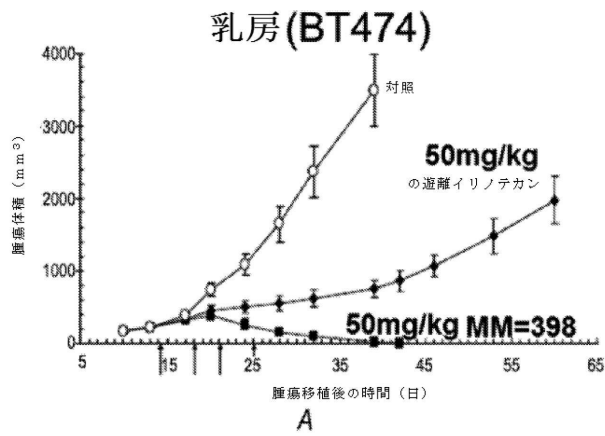
30

40

50

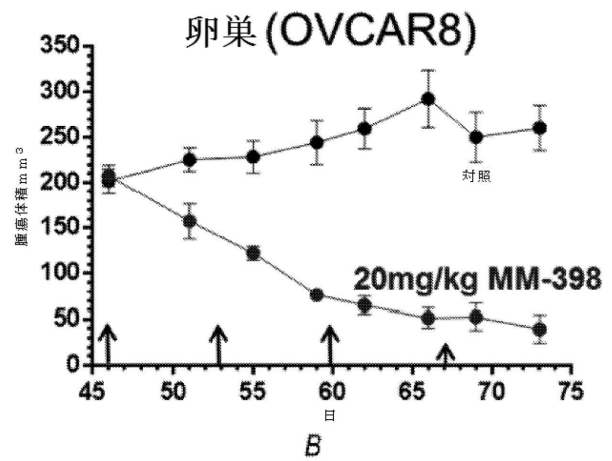
【図 6 A】

【図 6-1】



【図 6 B】

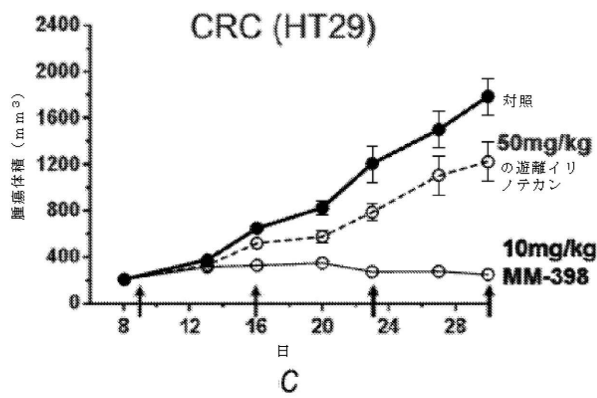
【図 6-2】



10

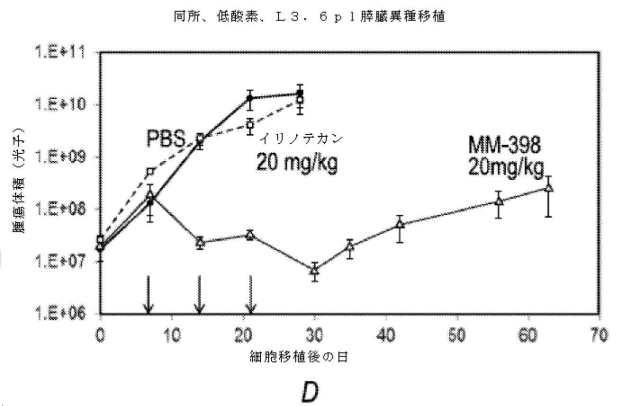
【図 6 C】

【図 6-3】



【図 6 D】

【図 6-4】



20

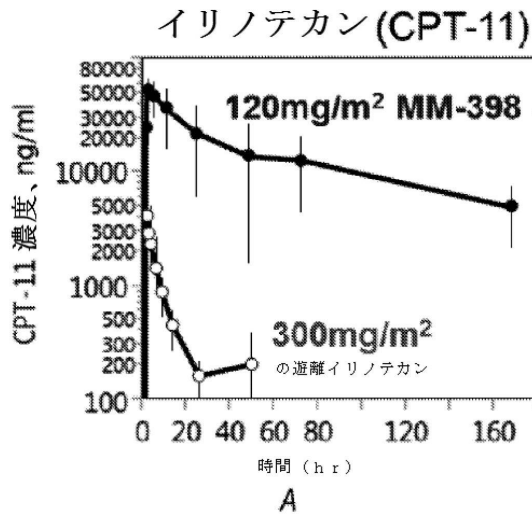
30

40

50

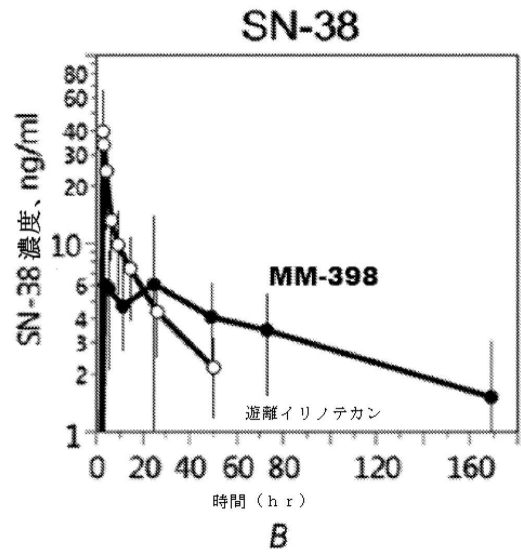
【図 7 A】

【図 7-1】



【図 7 B】

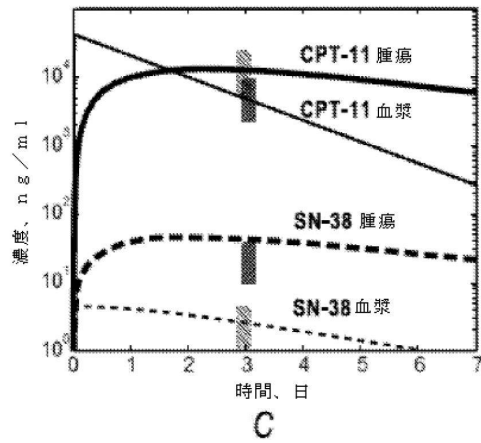
【図 7-2】



10

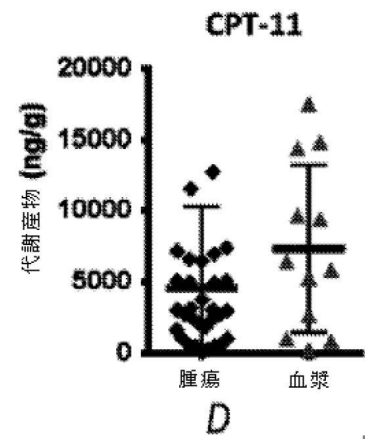
【図 7 C】

【図 7-3】



【図 7 D】

【図 7-4】



20

30

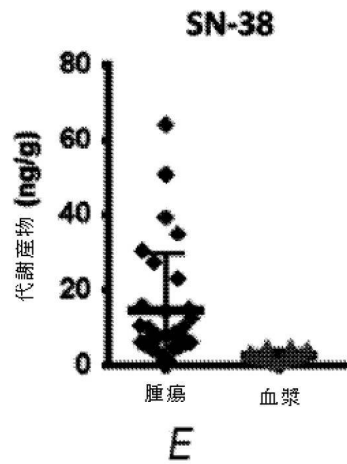
40

50



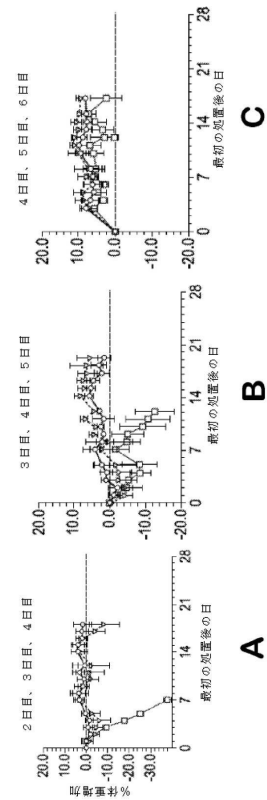
【図 7 E】

【図 7-5】



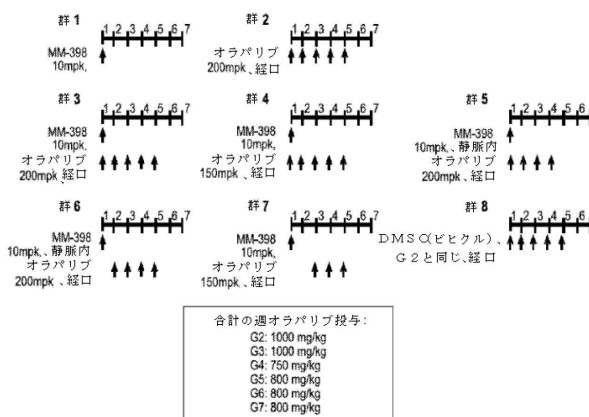
【図 8】

【図 8】



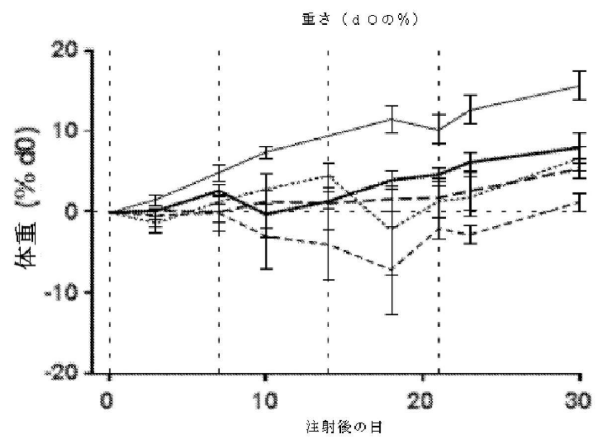
【図 9】

【図 9】



【図 10 A】

【図 10-1】



A

- ビヒクル (DMSO, 1-5)
- MM-398 (10mg/kg) (+PBS)
- オラパリブ (200mg/kg/日)
- MM398 (10) + オラパリブ (200, 1-4)
- ..... MM398 (10) + オラパリブ (200, 2-5)

10

20

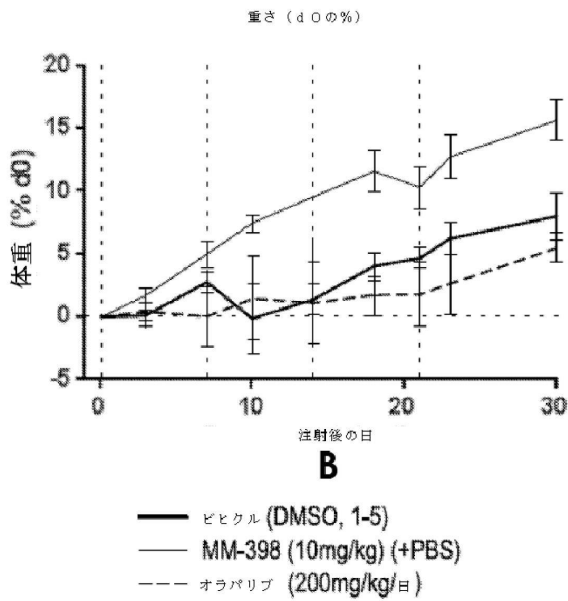
30

40

50

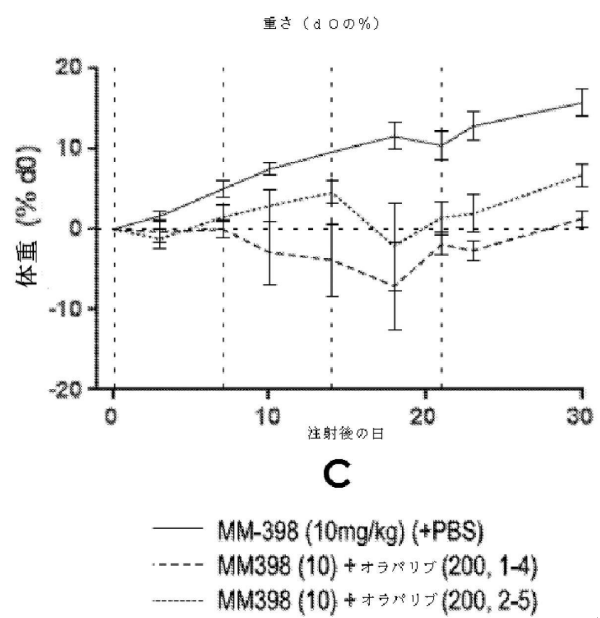
【図10B】

【図10-2】



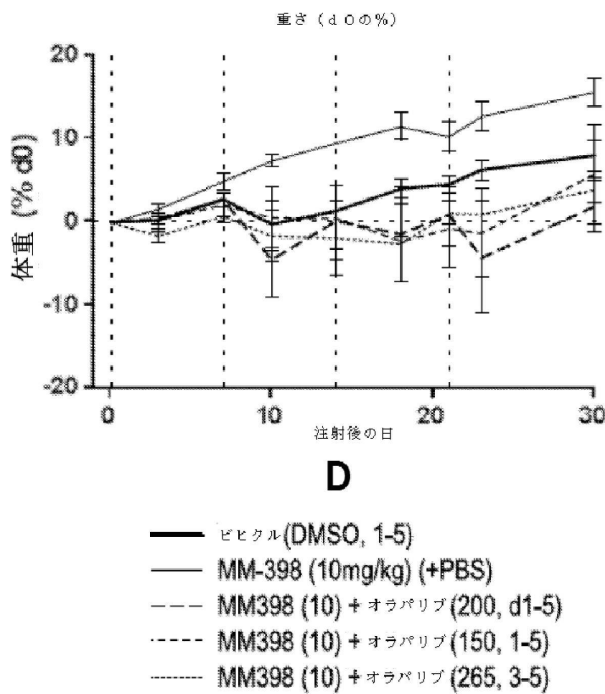
【図10C】

【図10-3】



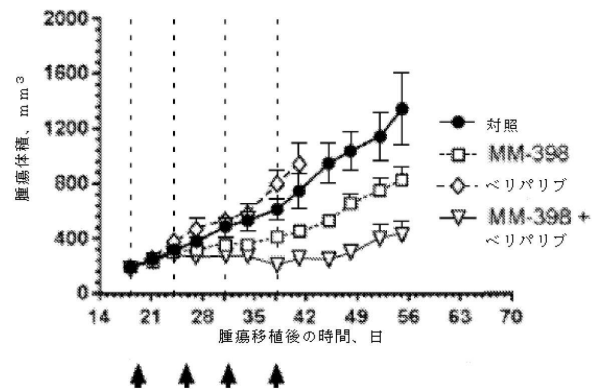
【図10D】

【図10-4】



【図11A】

【図11A】



10

20

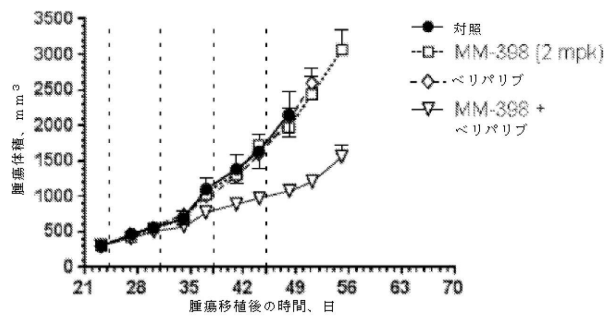
30

40

50

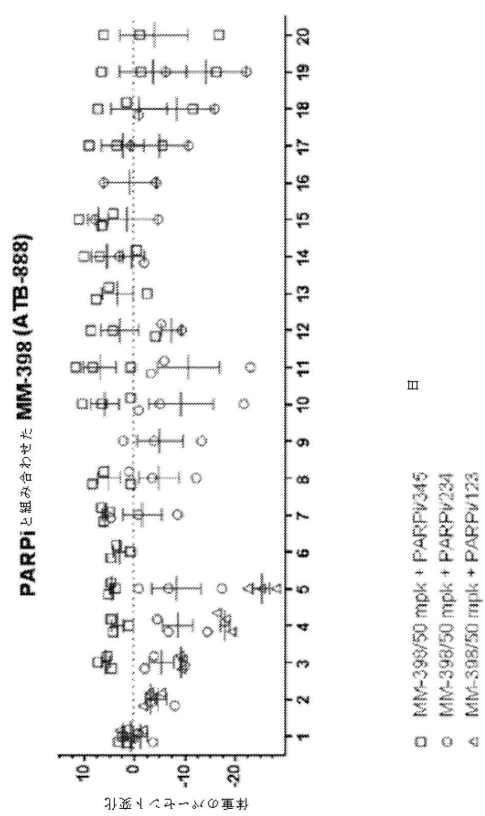
【図 1 1 B】

【図 1 1 B】



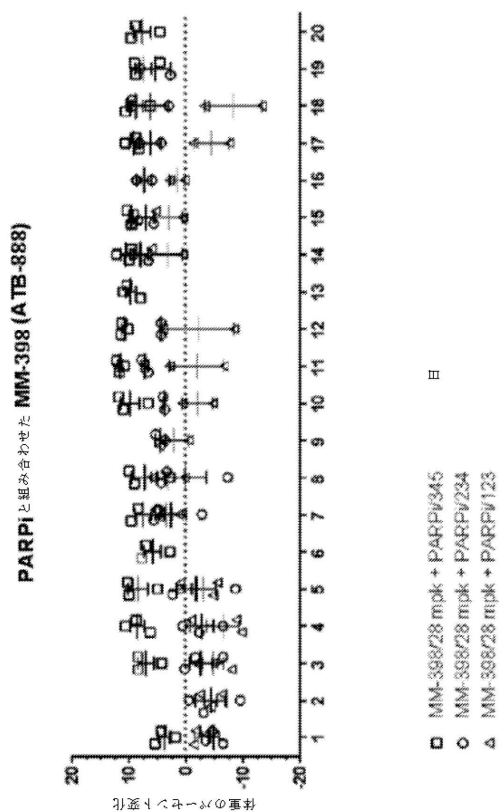
【図 1 2 A】

【図 1 2 A】



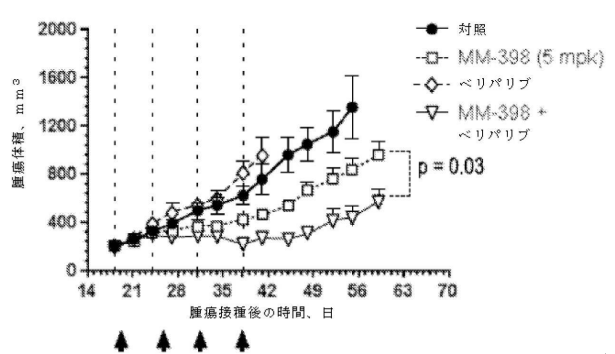
【図 1 2 B】

【図 1 2 B】



【図 1 3 A】

【図 1 3 A】



10

20

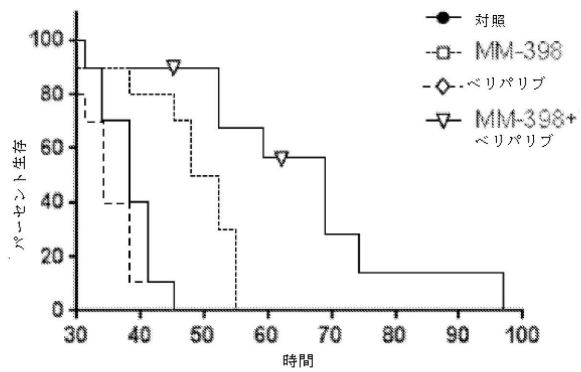
30

40

50

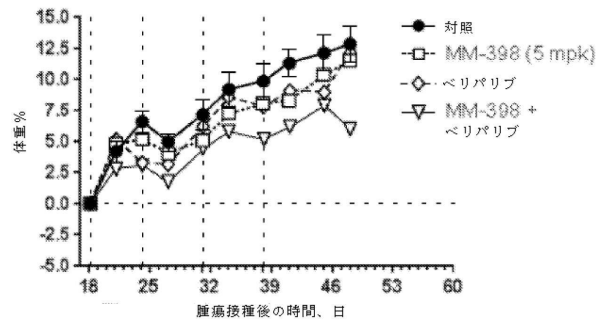
【図 13 B】

【図 13 B】



【図 13 C】

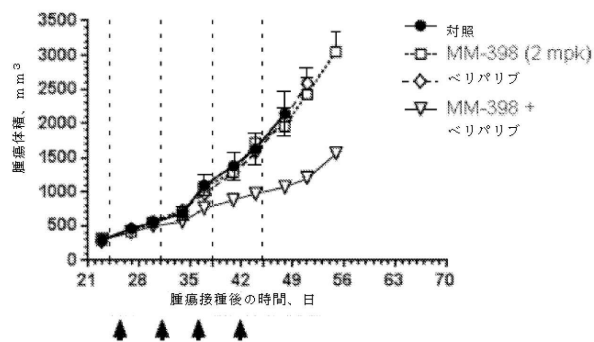
【図 13 C】



10

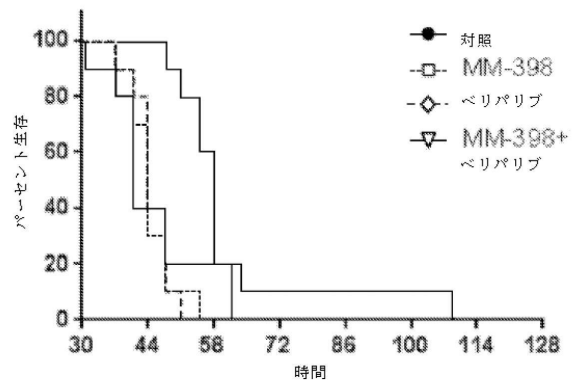
【図 14】

【図 14】



【図 15】

【図 15】



20

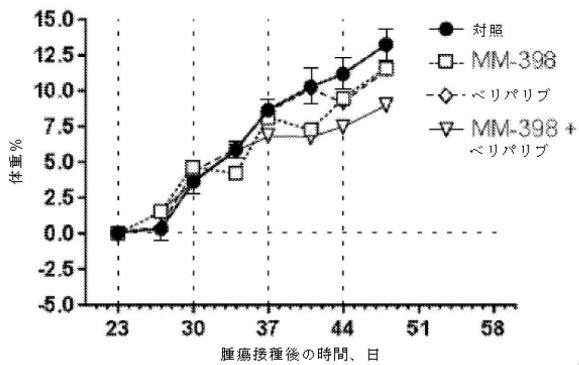
30

40

50

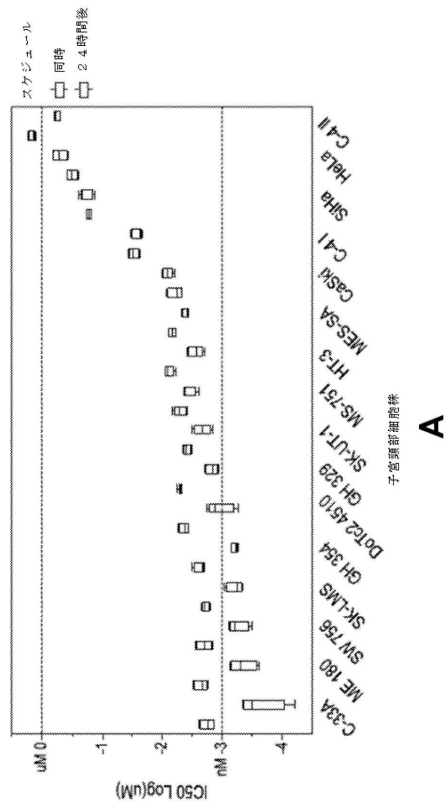
【図 16】

【図 16】



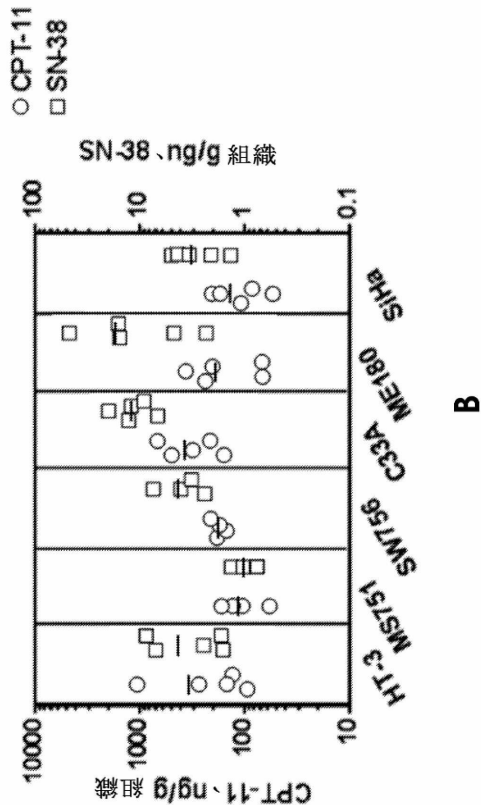
【図 17 A】

【図 17-1】



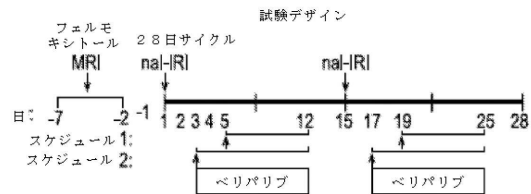
【図 17 B】

【図 17-2】



【図 18】

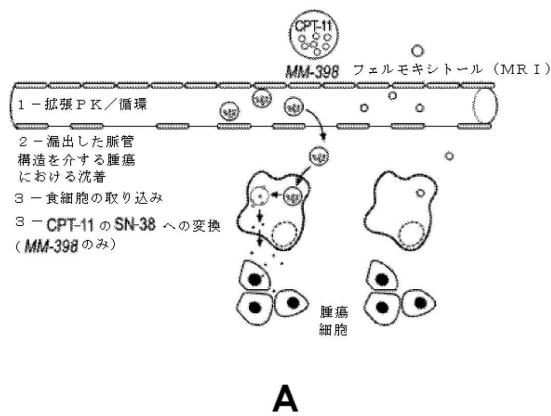
【図 18】



用量漸増コホート			
用量レベル	ペリパリブ投与 (mg 1日2回)	ペリパリブ 開始日	nal-IRI 投与 (塩) (mg/m <sup>2</sup> 2週間毎)
1	100	5日目	80
2	200	5日目	80
3	200	3日目	80
4	300	3日目	80
5	400	3日目	80

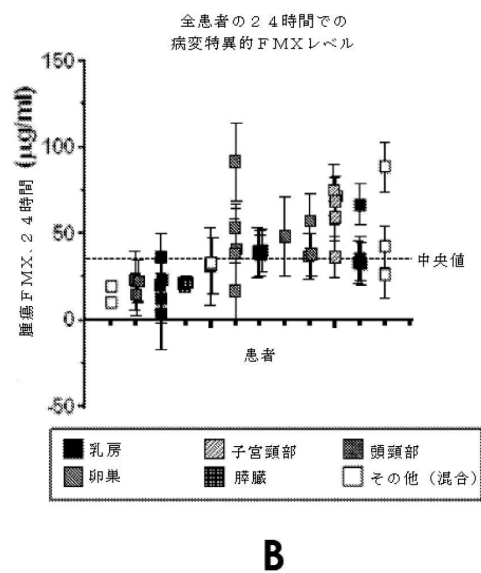
【図 19 A】

【図 19-1】



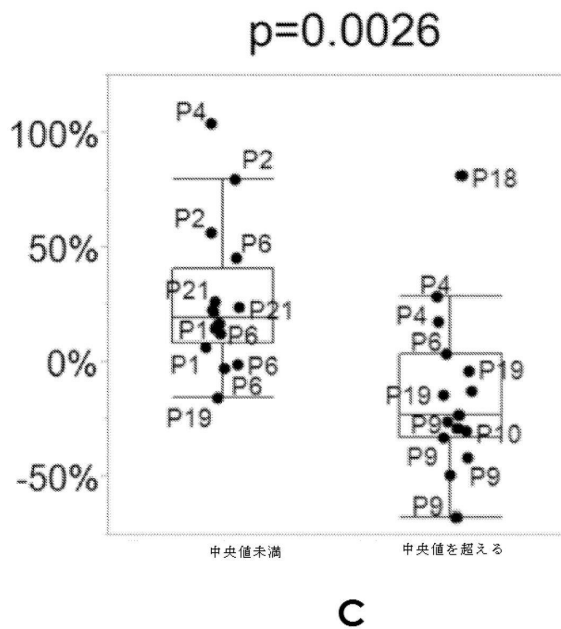
【図 19 B】

【図 19-2】



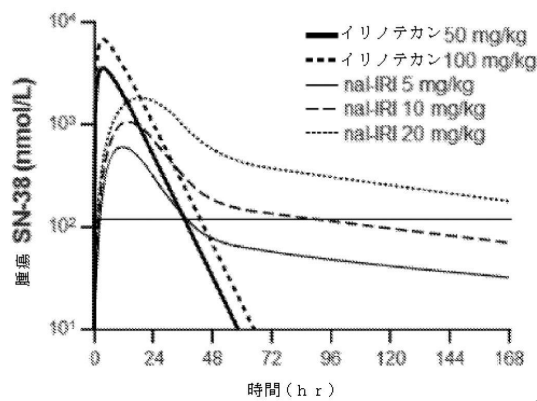
【図 19 C】

【図 19-3】



【図 20 A】

【図 20 A】



10

20

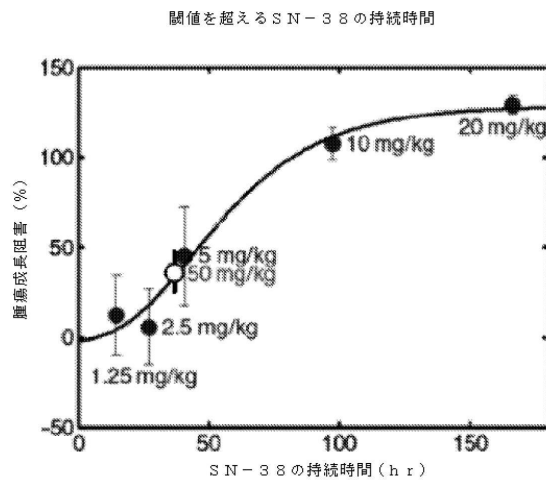
30

40

50

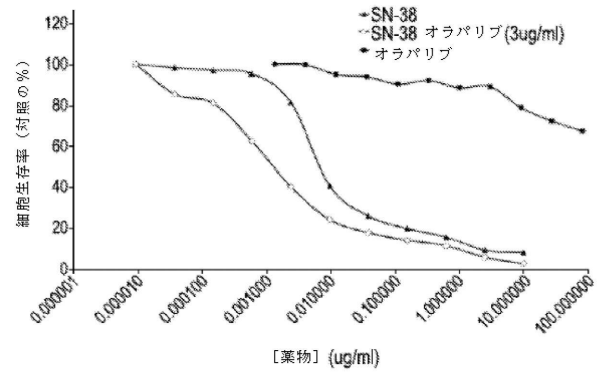
## 【図 20 B】

【図 20 B】



## 【図 21 A】

【図 21-1】

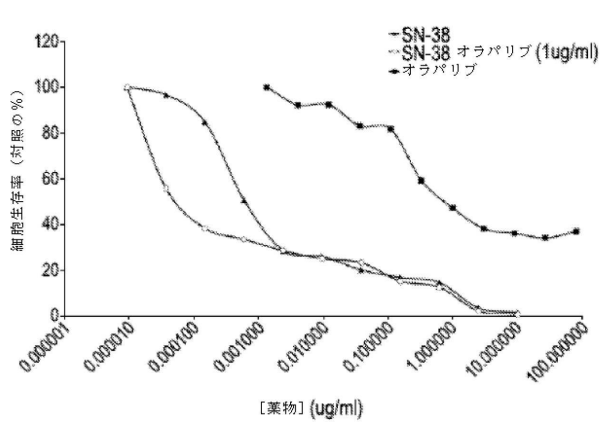


A

10

## 【図 21 B】

【図 21-2】

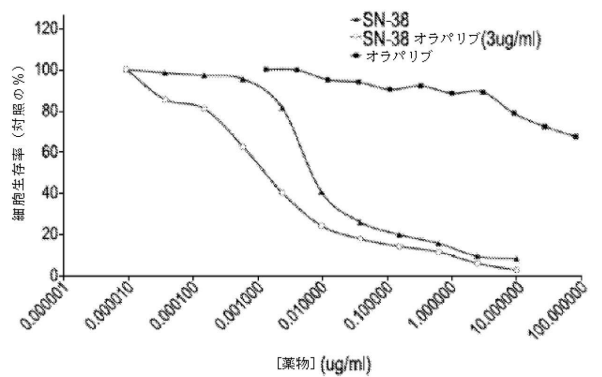


B

20

## 【図 21 C】

【図 21-3】



C

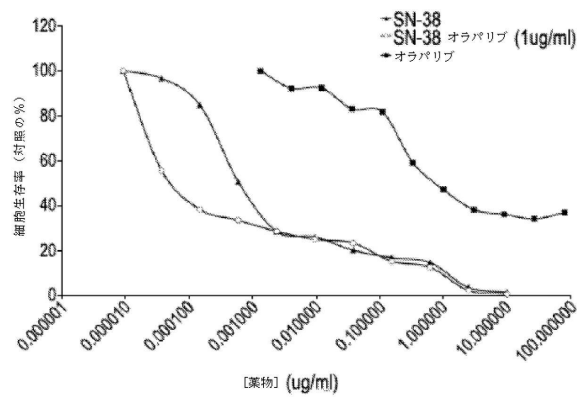
30

40

50

【 図 2 1 D 】

【 図 2 1 - 4 】



D

10

20

30

40

50



## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/502 (2006.01)	A 6 1 K	31/502	
A 6 1 K	31/5025 (2006.01)	A 6 1 K	31/5025	
A 6 1 K	31/55 (2006.01)	A 6 1 K	31/55	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1

## (33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

## (31)優先権主張番号 62/207,760

## (32)優先日 平成27年8月20日(2015.8.20)

## (33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

## (31)優先権主張番号 62/269,511

## (32)優先日 平成27年12月18日(2015.12.18)

## (33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

## (31)優先権主張番号 62/308,924

## (32)優先日 平成28年3月16日(2016.3.16)

## (33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

## (31)優先権主張番号 62/323,422

## (32)優先日 平成28年4月15日(2016.4.15)

## (33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

## (72)発明者 ブランチェット, サラ エフ.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 9 4 0, リンフィールド, エッジメア ロード 2 4

## (72)発明者 ドラモンド, ダリル シー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 7 3, リンカーン, ブルックス ロード 1

## (72)発明者 フィッツジェラルド, ジョナサン バジル

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 7 4, アーリントン, マグノリア ストリート 3 2

## (72)発明者 モヨ, ビクター

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 5 1, リンゴーズ, ネシャニック ドライブ 2

審査官 深草 亜子

## (56)参考文献 特表 2 0 1 5 - 5 2 3 3 5 5 ( J P , A )

特表 2 0 0 7 - 5 3 6 2 4 7 ( J P , A )

特表 2 0 1 1 - 5 0 6 3 4 3 ( J P , A )

国際公開第 2 0 1 4 / 0 3 6 4 7 0 ( W O , A 1 )

INVESTIGATIONAL NEW DRUGS, 2013年04月, V31 N2, P1-5(461-468), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23054213>CANCER CELL INTERNATIONAL, 2015年02月04日, VOL:15, NR:1, PAGE(S):1 - 11, <http://dx.doi.org/10.1186/s12935-015-0162-8>CLINICAL CANCER RESEARCH, 2004年10月01日, V10 N19, P6638-6649, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15475454>

## (58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4

C A / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )