



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202434243 A

(43)公開日：中華民國 113 (2024) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：112144902

(22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 11 月 21 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/4745(2006.01)

A61K9/127 (2006.01)

A61K47/24 (2006.01)

A61K47/28 (2006.01)

A61K47/34 (2017.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/11/21 日本

2022-185972

(71)申請人：日商富士軟片股份有限公司(日本)FUJIFILM CORPORATION (JP)

日本

(72)發明人：下山晉 SHIMOYAMA, SUSUMU (JP)；岡田健 OKADA, KEN (JP)；森幹永 MORI, MIKINAGA (JP)

(74)代理人：賴碧宏；蔡淑美

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：12 項 圖式數：21 共 65 頁

(54)名稱

含有內含拓普替康或其鹽之脂質體組成物及DNA損傷修復抑制劑之組合醫藥

(57)摘要

本發明的課題在於提供一種將內含拓普替康或其鹽之脂質體組成物及DNA損傷修復抑制劑進行組合而獲得之醫藥。依據本發明，提供一種醫藥，其組合含有(A)脂質體組成物及(B)DNA損傷修復抑制劑且同時或逐次投予上述脂質體組成物及DNA損傷修復抑制劑，該(A)脂質體組成物含有具有內水相之脂質體及作為分散脂質體之外水相的水溶液，其中脂質體內含拓普替康或其鹽，並且構成脂質體之脂質含有二氫鞘磷脂。



【發明摘要】

【中文發明名稱】

含有內含拓普替康或其鹽之脂質體組成物及 DNA 損傷修復抑制劑之組合醫藥

【中文】

本發明的課題在於提供一種將內含拓普替康或其鹽之脂質體組成物及 DNA 損傷修復抑制劑進行組合而獲得之醫藥。依據本發明，提供一種醫藥，其組合含有(A)脂質體組成物及(B)DNA 損傷修復抑制劑且同時或逐次投予上述脂質體組成物及 DNA 損傷修復抑制劑，該(A)脂質體組成物含有具有內水相之脂質體及作為分散脂質體之外水相的水溶液，其中脂質體內含拓普替康或其鹽，並且構成脂質體之脂質含有二氫鞘磷脂。

【指定代表圖】

無。

【代表圖之符號簡單說明】

無。

【特徵化學式】

無。

【發明說明書】

【中文發明名稱】

含有內含拓普替康或其鹽之脂質體組成物及 DNA 損傷修復抑制劑之組合醫藥

【技術領域】

【0001】本發明係有關一種將內含拓普替康 (topotecan) 或其鹽之脂質體組成物及 DNA 損傷修復抑制劑進行組合並同時或逐次投予之醫藥。

【先前技術】

【0002】在化學療法中，對利用脂質體組成物使藥物聚集在癌等病變部位並使其長時間暴露之療法進行了很多探討。

【0003】在非專利文獻 1 中記載有併用拓撲異構酶 I 抑制劑與 DNA 損傷修復抑制劑之內容。

【0004】在專利文獻 1 中記載有併用內含於脂質體中之拓撲異構酶 (topoisomerase) I (抗癌妥 (irinotecan)) 與作為 DNA 損傷修復抑制劑的 PARP 抑制劑之內容。

【0005】在專利文獻 2 中記載有內含有拓普替康或其鹽之脂質體組成物。在專利文獻 3 中記載有併用內含有拓普替康或其鹽之脂質體組成物與免疫檢查點抑制劑之內容。在專利文獻 4 中記載有併用內含有拓普替康或其鹽之脂質體組成物與鉑製劑之內容。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0006】

[專利文獻 1]日本特表 2018-528184 號公報

[專利文獻 2]國際公開第 2018/181963 號

[專利文獻 3]國際公開第 2019/244979 號

[專利文獻 4]國際公開第 2020/071349 號

【 0007 】

[非專利文獻]

[非專利文獻 1]CLINICAL CANCER RESEARCH
2019 年 25 號 6581 頁 ~ 6589 頁 : Targeting
Topoisomerase I in the Era of Precision Medicine. Anish
Thomas et al.

【 0008 】 在上述之非專利文獻 1 中記載有併用拓撲異構酶 I 與 DNA 損傷修復抑制劑之內容。然而，若組合該等，雖然可獲得強烈的抗腫瘤效果，但是對包括增殖活躍之造血幹細胞在內的正常細胞亦會造成強烈的損傷，因此安全性並不充分，需要進一步改善。

【 0009 】 在上述專利文獻 1 中記載有併用內含作為拓撲異構酶 I 抑制劑的抗癌妥之脂質體與 PARP 抑制劑之內容。然而，抗癌妥為前驅藥 (prodrug)(藉由體內的酶活化之前驅物)，其藥效各不相同。又，將其內含於脂質體中時的抗腫瘤效果較弱，存在會出現腹瀉等副作用之慮，因此需要進一步改善。

【發明內容】

[發明欲解決之課題]

【 0010 】 本發明的課題在於，在併用內含拓普替康或其鹽之脂質體組成物與 DNA 損傷修復抑制劑時，將

以不同機制發揮作用之兩種以上的抗癌劑進行組合而提供治療效果高、副作用少的兩種以上的抗癌劑的組合。

【0011】本發明人等為了解決上述課題而進行了深入探討，其結果發現，藉由將(A)脂質體組成物及(B)DNA 損傷修復抑制劑進行組合並同時或逐次投予之醫藥能夠解決上述課題，從而完成了本發明，該(A)脂質體組成物含有具有內水相之脂質體及作為分散脂質體之外水相的水溶液，其中脂質體內含拓普替康或其鹽，並且構成脂質體之脂質含有二氫鞘磷脂。

【0012】亦即，本發明提供下述內容。

[1]一種醫藥，其組合含有(A)脂質體組成物及(B)DNA 損傷修復抑制劑且同時或逐次投予上述脂質體組成物及 DNA 損傷修復抑制劑，該(A)脂質體組成物含有具有內水相之脂質體及作為分散脂質體之外水相的水溶液，其中脂質體內含拓普替康或其鹽，並且構成脂質體之脂質含有二氫鞘磷脂。

[2]如[1]所述之醫藥，其中

在投予(A)脂質體組成物之後，投予(B)DNA 損傷修復抑制劑。

[3]如[1]所述之醫藥，其中

在投予(B)DNA 損傷修復抑制劑之後，投予(A)脂質體組成物。

[4]如[1]至[3]之任一項所述之醫藥，其中

DNA 損傷修復抑制劑為選自 PARP 抑制劑、ATR 抑制劑、ATM 抑制劑、CHK1/2 抑制劑、WEE1 抑制劑及

DNA-PK 抑制劑和阻礙與它們相關之路徑 (pathways) 之抑制劑中之至少 1 種。

[5]如[1]至[4]之任一項所述之醫藥，其中構成脂質體之脂質進一步包括膽固醇及由聚乙二醇修飾之脂質。

[6]如[1]至[5]之任一項所述之醫藥，其中由聚乙二醇修飾之脂質相對於構成脂質體之脂質整體之摻合比率為 2 莫耳% ~ 10 莫耳%。

[7]如[1]至[6]之任一項所述之醫藥，其中由聚乙二醇修飾之脂質為由聚乙二醇或甲氧基聚乙二醇修飾之二醯基磷脂醯乙醇胺。

[8]如[1]至[7]之任一項所述之醫藥，其中膽固醇相對於構成脂質體之脂質整體之摻合比率為 35 ~ 43 莫耳%。

[9]如[1]至[8]之任一項所述之醫藥，其中脂質體的內水相含有銨鹽。

[10]如[1]至[9]之任一項所述之醫藥，其中DNA損傷修復抑制劑為 PARP 抑制劑。

[11]如[1]至[10]之任一項所述之醫藥，其中(A)脂質體組成物中所內含之拓普替康或其鹽的每 1 次投予量以拓普替康計為 $0.1\text{mg}/\text{m}^2$ 體表面積 ~ $10\text{mg}/\text{m}^2$ 體表面積的用量。

[12]如[1]至[11]之任一項所述之醫藥，其中(A)脂質體組成物每 1 週 ~ 8 週投予 1 次。

【0013】 [13]一種治療方法，其為對象疾病(較佳為

癌症)的治療方法，其中

在治療上對象顯示協同作用之有效投予量及投予期間，

將(A)脂質體組成物及(B)DNA 損傷修復抑制劑進行組合並同時或逐次投予，該(A)脂質體組成物含有具有內水相之脂質體及作為分散脂質體之外水相的水溶液，其中脂質體內含拓普替康或其鹽，並且構成脂質體之脂質含有二氫鞘磷脂。

[14]一種維持療法，其為對象疾病(較佳為癌症)的維持療法，其中

在為了防止對象疾病的復發而所需之有效投予量及投予期間，

將(A)脂質體組成物及(B)DNA 損傷修復抑制劑進行組合並同時或逐次投予，該(A)脂質體組成物含有具有內水相之脂質體及作為分散脂質體之外水相的水溶液，其中脂質體內含拓普替康或其鹽，並且構成脂質體之脂質含有二氫鞘磷脂。

[15]一種醫藥，其用於對象疾病(較佳為癌症)的治療中，其組合含有(A)脂質體組成物及(B)DNA 損傷修復抑制劑且同時或逐次投予上述脂質體組成物及 DNA 損傷修復抑制劑，該(A)脂質體組成物含有具有內水相之脂質體及作為分散脂質體之外水相的水溶液，其中脂質體內含拓普替康或其鹽，並且構成脂質體之脂質含有二氫鞘磷脂。

[16]一種(A)脂質體組成物及(B)DNA 損傷修復抑制

劑的用途，其用於製造組合含有(A)脂質體組成物及(B)DNA 損傷修復抑制劑且同時或逐次投予上述脂質體組成物及 DNA 損傷修復抑制劑之醫藥，其中

該(A)脂質體組成物含有具有內水相之脂質體及作為分散脂質體之外水相的水溶液，其中脂質體內含拓普替康或其鹽，並且構成脂質體之脂質含有二氫鞘磷脂。

[發明之效果]

【0014】本發明的醫藥藉由將內含拓普替康或其鹽之脂質體組成物及 DNA 損傷修復抑制劑組合並同時或逐次投予，能夠減少正常組織(正常器官、骨髓等)的副作用的增強，並能夠對癌症提供較強的藥效。因此，能夠提供增強對癌症的治療或預防以及抑制復發中的至少一種效果之醫藥。

又，本發明的醫藥即使為低投予量，在組織中亦具有顯著的細胞增殖抑制效果，因此對於包括患者在內的對象而言，能夠進行不僅安全性高且身體負擔少並且便利性亦高的理想的治療。

【圖式簡單說明】

【0015】

圖 1 表示作為有關試驗例 1 的藥效之資料的從投予日起的腫瘤體積的變化。

圖 2 表示有關試驗例 1 的安全性之資料的從投予日起的體重變化。

圖 3 表示作為有關試驗例 2 的藥效之資料的從投予日起的腫瘤體積的變化。

圖 4 表示有關試驗例 2 的安全性之資料的從投予日起的體重變化。

圖 5 表示有關與試驗例 3 的交互效應圖 (isobologram) 解析的 Capan-1(胰腺癌細胞株) 中的 Ceralasertib 併用之結果。

圖 6 表示有關與試驗例 3 的交互效應圖解析的 Capan-1(胰腺癌細胞株) 中的 M4076 併用之結果。

圖 7 表示有關與試驗例 3 的交互效應圖解析的 Capan-1(胰腺癌細胞株) 中的 M3814 併用之結果。

圖 8 表示有關與試驗例 3 的交互效應圖解析的 Capan-1(胰腺癌細胞株) 中的 Zn-C3 併用之結果。

圖 9 表示有關與試驗例 3 的交互效應圖解析的 Capan-1(胰腺癌細胞株) 中的 Olaparib 併用之結果。

圖 10 表示有關與試驗例 3 的交互效應圖解析的 ES-2(卵巢癌細胞株) 中的 Ceralasertib 併用之結果。

圖 11 表示有關與試驗例 3 的交互效應圖解析的 ES-2(卵巢癌細胞株) 中的 M4076 併用之結果。

圖 12 表示有關與試驗例 3 的交互效應圖解析的 ES-2(卵巢癌細胞株) 中的 Prexasertib 併用之結果。

圖 13 表示有關與試驗例 3 的交互效應圖解析的 ES-2(卵巢癌細胞株) 中的 M3814 併用之結果。

圖 14 表示有關與試驗例 3 的交互效應圖解析的 ES-2(卵巢癌細胞株) 中的 Zn-C3 併用之結果。

圖 15 表示有關與試驗例 3 的交互效應圖解析的 ES-2(卵巢癌細胞株) 中的 Olaparib 併用之結果。

圖 16 表示有關與試驗例 3 的交互效應圖解析的 DMS114(肺癌細胞株)中的 Ceralasertib 併用之結果。

圖 17 表示有關與試驗例 3 的交互效應圖解析的 DMS114(肺癌細胞株)中的 M4076 併用之結果。

圖 18 表示有關與試驗例 3 的交互效應圖解析的 DMS114(肺癌細胞株)中的 Prexasertib 併用之結果。

圖 19 表示有關與試驗例 3 的交互效應圖解析的 DMS114(肺癌細胞株)中的 M3814 併用之結果。

圖 20 表示有關與試驗例 3 的交互效應圖解析的 DMS114(肺癌細胞株)中的 Zn-C3 併用之結果。

圖 21 表示有關與試驗例 3 的交互效應圖解析的 DMS114(肺癌細胞株)中的 Olaparib 併用之結果。

【實施方式】

[用以實施發明的形態]

【0016】在本發明中，除了特別記載之情況以外，由“~”表示之範圍包括兩端的值。

【0017】對象包括人及人以外的哺乳動物。作為人以外的哺乳動物，例如，可以列舉猴子、狗、貓、牛、馬、小鼠、大鼠等。

【0018】處置可以為可實現所期望之治療效果(例如，抑制或延遲狀態進展)之任意的處置及療法，包括減慢進展速度、中斷進展速度、狀態的好轉、狀態的治癒或減緩(不管局部減緩還是完全減緩)、狀態中的 1 種或複數種症狀及/或體徵的預防、延遲、減輕或停止、或者對象或對象的存活相比未進行處置下所預測之存活

延長。

【0019】處置亦包括預防。例如，藉由對癌容易發作或復發或者有發作或復發之風險之對象進行處置，能夠預防或延遲對象中的癌症的發作或復發。

【0020】處置能夠包括(包括癌的完全減緩在內之)癌生長的抑制及/或癌轉移的抑制。癌的生長係指癌變為更發達之形態。作為用於測定癌生長的抑制之指標，可以列舉癌細胞存活的減少、腫瘤體積或形態的減小(例如，使用電腦斷層攝影(CT)、超音波檢查或其他圖像診斷方法來確定)、腫瘤生長的延遲、腫瘤脈管結構的破壞、延遲型過敏症皮膚試驗成績的改善、細胞溶解性 T-淋巴球活性的增加及腫瘤特異性抗原水平的降低等。

【0021】在本發明中，將腫瘤、惡性腫瘤、癌、惡性新生物、癌瘤、肉瘤等統稱而表現為“腫瘤”或“癌”。又，“腫瘤”或“癌”包括癌治療後復發者。“腫瘤”包括惡性或良性的所有新生物細胞生長及增殖、以及癌前性及癌性細胞及組織。

【0022】“有效量”係為了達成所期望之治療性或預防性結果而所需之投予量，包括投予之時間、量。本發明的醫藥的“有效量”可依據對象(或個體)的疾病狀態、年齡、性別及體重以及醫藥在對象(或個體)中引起所期望之反應之能力等而有所變動。

【0023】“同時投予”係指以約 10 分鐘、約 5 分鐘或約 1 分鐘以內中的任一種等約 15 分鐘以內的時間間隔

投予組合療法中的第 1 療法和第 2 療法。當同時投予第 1 療法和第 2 療法時，第 1 療法及第 2 療法能夠包含在相同的組成物(例如，包含第 1 療法及第 2 療法這兩者之組成物)中，亦能夠包含在不同的組成物中(例如，第 1 療法包含在 1 個組成物中，而第 2 療法包含在另一組成物中)。

【0024】“逐次投予”這一術語係指以約 20 分鐘、約 30 分鐘、約 40 分鐘、約 50 分鐘、約 60 分鐘或比其長的時間(1 天、2 天、3 天、1 週、2 週、3 週、4 週、8 週、12 週、16 週等)中的任一種等超過約 15 分鐘之時間間隔投予組合療法中的第 1 療法及第 2 療法。在本發明中，逐次投予能夠首先投予第 1 療法，亦包括首先投予第 2 療法之情形。又，在本發明中，逐次投予亦包括在實施第 1 療法之後(特定時間之後(例如，1 週後))實施第 2 療法之情形。將第 1 療法和第 2 療法包含在不同的組成物中，能夠將該等包含在相同的包裝(package)或試劑盒(kit)中，亦能夠包含在不同的包裝或試劑盒中。

【0025】“維持療法”係在藉由癌的手術或藥物療法獲得一定的效果之後，以預防癌的復發或進展為目的，盡可能繼續追加使用相同或不同的藥物來進行治療之治療法。

【0026】“血中滯留性”係指在投予了脂質體組成物之對象中被封裝於脂質體中之狀態的藥物存在於血液中之性質。

【0027】除非另有特別說明，“脂質體的平均粒徑”

係指使用動態光散射法測定之平均粒徑(較佳為累積(cumulant)平均粒徑)。作為使用動態光散射之市售的測定裝置，可以列舉濃厚系粒徑分析儀 FPAR-1000(Otsuka Electronics Co.,Ltd.製造)、NANOTRAC UPA(NIKKISO CO.,LTD.製造)及 Nanosizer(Malvern 公司製造)等。亦能夠利用各製造商的測定裝置固有的轉換式來計算脂質體的體積平均粒徑或數量平均粒徑。在測定 100nm 附近的粒子時，用靜態光散射法等無法準確地掌握粒子的分布，較佳為利用動態光散射法之測定。

【0028】以下，對本發明詳細地進行說明。

本發明為一種醫藥，其組合含有(A)脂質體組成物及(B)DNA 損傷修復抑制劑且同時或逐次投予上述脂質體組成物及 DNA 損傷修復抑制劑，該(A)脂質體組成物含有具有內水相之脂質體及作為分散脂質體之外水相的水溶液，其中脂質體內含拓普替康或其鹽，並且構成脂質體之脂質含有二氫鞘磷脂。

【0029】在上述之專利文獻 2 中記載有內含拓普替康或其鹽之脂質體組成物，但是並未記載關於與 DNA 損傷修復抑制劑的組合。因此，從專利文獻 2 的記載中無法容易想到本發明的醫藥。

【0030】在上述之專利文獻 3 中記載有併用內含有拓普替康或其鹽之脂質體組成物與免疫檢查點抑制劑之內容。藉由內含拓普替康或其鹽之脂質體的作用，腫瘤環境的免疫細胞的數量、種類等族群(population)發生變化。對於腫瘤環境的免疫細胞，免疫檢查點抑制劑所

作用之 T 細胞或抗原呈現細胞提高抗腫瘤效果，因此發揮抗腫瘤效果。此為經由 T 細胞或抗原呈現細胞之具有利用間接的協同效應而產生之抗腫瘤效果之技術。

另一方面，內含拓普替康或其鹽之脂質體組成物與 DNA 損傷修復抑制劑的組合具有對癌細胞的基因 (DNA) 的損傷及抑制該損傷修復這一直接的協同效應。因此，從專利文獻 3 的記載中無法容易想到本發明的醫藥。

【0031】 在上述之專利文獻 4 中記載有併用內含有拓普替康或其鹽之脂質體組成物與鉑製劑之內容。內含拓普替康或其鹽之脂質體組成物與鉑製劑均對癌細胞的基因 (DNA) 造成損傷。由於藉由類似機制獲得抗腫瘤效果，因此，從專利文獻 4 的記載中無法容易想到本發明的醫藥。

又，在對 DNA 損傷具有耐藥性之癌症 (腫瘤) 中，藉由內含拓普替康或其鹽之脂質體組成物與鉑製劑的組合可能會降低其效果。

【0032】

(脂質體)

脂質體係由使用了脂質之脂質雙層膜形成之封閉內質網 (endoplasmic reticulum)，在其封閉小胞 (vesicle) 的空間內具有水相 (內水相)。在內水相中含有水等。脂質體通常以分散於封閉小胞外的水溶液 (外水相) 中之狀態存在。脂質體可以為單層 (single lamella) (亦稱為單層層 (single-layer lamella) 或單片層 (uni-lamella)，雙層膜為單一層的結構。) ，亦可以為複數層 (亦稱為多片層，係

洋蔥狀形狀的雙層膜的結構。各個層被水層隔開。)，但在本發明中，就醫藥用途的安全性及穩定性的觀點而言，單層的脂質體為較佳。

【0033】脂質體只要為能夠內含藥物之脂質體，則其形態並無特別限定。“內含”係指，藥物包含在脂質體的內水相中之形態。例如，可以列舉將藥物封裝於由膜形成之封閉空間內之形態、內含於膜本身之形態等，亦可以為該等的組合。

【0034】脂質體的平均粒徑通常為 10nm ~ 1000nm，20nm ~ 500nm 為較佳，30nm ~ 300nm 為更佳，30nm ~ 200nm 為進一步較佳，30nm ~ 150nm 為更進一步較佳，50nm ~ 150nm 為尤佳。脂質體呈球形或與其相近之形態為較佳。

【0035】在期待 EPR(Enhanced permeability and retention：增強滲透性和保留性)效果之情況下，實質上直徑為 50 ~ 200nm 為較佳，實質上直徑為 50 ~ 150nm 為更佳，實質上直徑為 50 ~ 100nm 為進一步較佳。“實質上”這一術語係指，脂質體的數量中的至少 75%在所指定的直徑範圍內。關於前述“至少 75%”，至少 80%為更佳，至少 90%為進一步較佳。

另外，關於脂質體的平均粒徑，在本發明中，除非另有特別說明，“平均粒徑”係指使用動態光散射法測定之平均粒徑(較佳為累積平均粒徑)。“平均粒徑”能夠藉由使用能夠藉由光散射法來測定平均粒徑之裝置來測定。

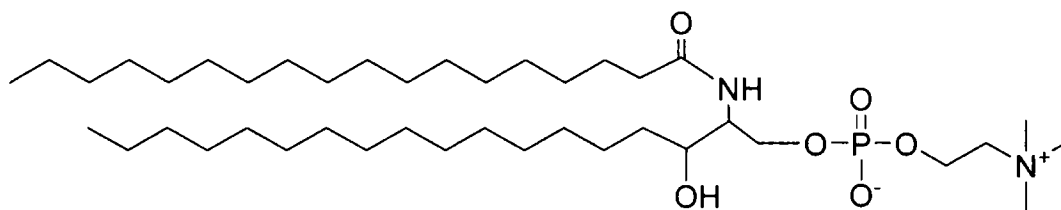
【0036】構成脂質體的脂質雙層之成分從脂質中選擇。本發明中的脂質體含有由親水性高分子修飾之二醯基磷脂醯乙醇胺、二氫鞘磷脂及膽固醇作為脂質體膜的構成成分為較佳。

【0037】本發明的脂質體含有二氫鞘磷脂。藉由使用二氫鞘磷脂，能夠提高血液中的脂質體的滯留性。又，能夠使該脂質體膜的隔壁性提高，從而能夠防止拓普替康或其鹽的滲漏。

二氫鞘磷脂通常在分子內具有 2 個長鏈烷基，可以列舉具有 2 個碳數 16 的長鏈烷基者、具有碳數 16 和碳數 18 的長鏈烷基者、具有碳數 16 和碳數 20~24 的長鏈烷基者。

就防止藥物從脂質體滲漏之觀點而言，作為二氫鞘磷脂，使用具有碳數 16 和碳數 18 的長鏈烷基之下述化合物為較佳。其原因在於，由於碳數越多，則熔點越高而能夠製作隔壁性高的脂質體膜。

【0038】[化學式 1]



【0039】作為二氫鞘磷脂，例如，可以使用藉由通常的方法將來自於天然物質之鞘磷脂還原而獲得之二氫鞘磷脂，亦可以使用藉由合成而獲得之二氫鞘磷脂。

來自於雞蛋等天然物質之二氫鞘磷脂通常具有 2 個

碳數 16 的長鏈烷基者佔多半，因此就能夠以高純度獲得具有碳數 16 和碳數 18 的長鏈烷基之二氫鞘磷脂之觀點而言，使用藉由化學合成而獲得者為較佳。

【0040】構成脂質體之所有脂質中的二氫鞘磷脂的比率較佳為 30~80 莫耳%，更佳為 40~70 莫耳%，進一步較佳為 50~60 莫耳%。

【0041】本發明的脂質體含有由聚乙二醇修飾之脂質(以下，稱為 PEG 修飾脂質。)為較佳。另外，聚乙二醇亦能夠使用其衍生物，作為衍生物，可以列舉甲氧基聚乙二醇等。以下，當稱為 PEG 修飾時，亦包括聚乙二醇的衍生物。

作為 PEG 修飾脂質，例如，可以列舉 PEG 修飾磷脂質、PEG 修飾單甘油酯、PEG 修飾二甘油酯、PEG 修飾山梨糖醇酐脂肪酸酯、PEG 修飾單烷基醚、PEG 修飾固醇等。上述親水性高分子能夠分別單獨使用或組合 2 種以上來使用。

【0042】聚乙二醇的分子量並無特別限定，為 500~10,000 道耳頓，較佳為 1,000~7,000 道耳頓，更佳為 2,000~5,000 道耳頓。

【0043】作為 PEG 修飾脂質，例如，可以列舉 1,2-二硬脂醯基-3-磷脂醯乙醇胺-PEG2000(NOF CORPORATION 製造)、二硬脂醯基甘油-PEG2000(Nippon Oil & Fats Co.,Ltd.製造)及 1,2-二硬脂醯基-3-磷脂醯乙醇胺-PEG5000(Nippon Oil & Fats Co.,Ltd.製造)等 1,2-二硬脂醯基-3-磷脂醯乙醇胺-聚乙

二醇、膽固醇-PEG 600(Merck.Ltd 製造)等膽固醇-聚乙二醇。

【0044】就通用性及血液中的滯留性的觀點而言，作為 PEG 修飾脂質，PEG 修飾磷脂質、PEG 修飾單烷基醚為較佳，PEG 修飾磷脂質為更佳。

在 PEG 修飾磷脂質中，PEG 修飾磷脂醯乙醇胺為較佳，由聚乙二醇或甲氧基聚乙二醇修飾之二醯基磷脂醯乙醇胺為更佳。

【0045】在構成脂質體之所有脂質中，PEG 修飾脂質的比率較佳為 1~15 莫耳%，更佳為 2~10 莫耳%。

【0046】本發明的脂質體含有膽固醇為較佳。在脂質體中，膽固醇的添加藉由填埋脂質體的膜の間隙等而期待降低脂質體的膜的流動性。

【0047】構成脂質體之脂質中的膽固醇的比率較佳為 20 莫耳%~50 莫耳%，更佳為 30 莫耳%~45 莫耳%，進一步較佳為 35~43 莫耳%。

【0048】

(拓普替康或其鹽)

本發明的脂質體內含拓普替康或其鹽。拓普替康的化學名稱為(10-[(二甲胺基)甲基]-4-乙基-4,9-二羥基-1H-吡喃并[3',4':6,7]吲哚并[1,2-b]喹啉-3,14(4H,12H)二酮，其為具有拓樸異構酶活性抑制作用之抗癌劑。在本發明中，拓普替康可以為拓普替康本身，亦可以為作為醫藥品可接受之鹽，亦可以為在生物體內釋放拓普替康之前驅藥。在本發明中，使用拓普替康鹽酸鹽為較佳。

【0049】脂質體中的拓普替康或其鹽的濃度例如能夠藉由液體層析法/紫外可見吸光度檢測法來測定。又，脂質體在內水相中的硫酸根離子濃度例如能夠藉由離子層析法來測定。

【0050】脂質體組成物中的拓普替康或其鹽的含量並無特別限定，相對於脂質體組成物，較佳為 0.025 ~ 20mg/mL，更佳為 0.25 ~ 10mg/mL。

【0051】就從脂質體的釋放速度、脂質體內部的滲透壓或由沉澱之藥物引起之脂質體形狀的觀點而言，內含在脂質體中之拓普替康或其鹽相對於形成脂質體膜之脂質的量，以莫耳比計，較佳為 0.1 ~ 1.5，更佳為 0.2 ~ 0.3。

【0052】當拓普替康或其鹽相對於脂質之莫耳比過低時，相對於單位藥物量之脂質體膜的面積變大，藉此藥物從脂質體的釋放速度變快，從而提高血中滯留性之功能受損。另一方面，當拓普替康或其鹽相對於脂質之莫耳比過高時，脂質體內部的滲透壓因藥物的溶解量的增加而上升，藉此脂質體被破壞，或者，當藥物在脂質體內部沉澱時，所沉澱之固體物質大量生長，從而脂質體形狀變形。

【0053】

(內水相)

本發明的脂質體組成物含有具有內水相之脂質體及作為分散脂質體之外水相的水溶液，脂質體內含拓普替康或其鹽。在脂質體的內水相中含有鉍鹽為較佳。作為

銨鹽，可以列舉硫酸銨鹽、檸檬酸銨、磷酸銨、酒石酸銨、琥珀酸銨、脂肪酸銨、氯化銨、蔗糖 8 硫酸銨等。其中，由於能夠藉由降低藥物在脂質體內的溶解度而使其析出來提高藥物的保留穩定性，因此硫酸銨鹽、檸檬酸銨鹽、磷酸銨鹽、蔗糖 8 硫酸銨鹽為較佳，硫酸銨鹽為尤佳。

【0054】 當在本發明的內水相中含有硫酸銨時，內水相的硫酸根離子相對於作為內含在本發明的脂質體組成物中之拓普替康或其鹽的拓普替康的莫耳總和之莫耳比為 0.36 以上為較佳，0.4 以上為更佳，0.4 以上且 1.8 以下為進一步較佳，0.6 以上且 1.8 以下為尤佳。藉由如上述設定硫酸根離子的莫耳比，能夠抑制拓普替康或其鹽從血液中的脂質體中的滲漏。

【0055】 又，當本發明的內水相中含有硫酸銨時，硫酸銨中所含之硫酸根離子相對於抗腫瘤劑整體的硫酸根離子之比率(硫酸根離子的內水相比率)為至少 80% 為較佳，90% 以上為更佳。同時，脂質體的內水相中所含之拓普替康或其鹽相對於抗腫瘤劑整體的拓普替康或其鹽的比率(藥物的內水相率)至少為 80% 為較佳，90% 以上為更佳。

【0056】

(外水相)

本發明的脂質體組成物含有具有內水相之脂質體及作為分散脂質體之外水相的水溶液，脂質體內含拓普替康或其鹽。脂質體組成物的外水相的 pH 較佳為中性，

具體而言，較佳為 pH5.5～8.5 左右。

【0057】

(脂質體組成物的製造方法)

本發明的脂質體並無特別限定，但例如能夠參閱專利文獻 1(國際公開第 2018/181963 號公報)來實施。

【0058】

(脂質體組成物)

本發明的脂質體組成物關於投予途徑，可以含有醫藥上可接受之等滲劑、穩定化劑、抗氧化劑及 pH 調節劑中的至少一種。亦即，本發明的脂質體組成物能夠作為醫藥組成物來提供。

【0059】 作為等滲劑並無特別限定，例如，可以列舉如氯化鈉、氯化鉀、磷酸氫鈉、磷酸二氫鈉、磷酸二氫鉀之類的無機鹽類、如甘油、甘露醇、山梨糖醇之类的多元醇類、如葡萄糖、果糖、乳糖或蔗糖之类的糖類。

【0060】 作為穩定化劑並無特別限定，例如，可以列舉如甘油、甘露醇、山梨糖醇、乳糖或蔗糖之类的糖類。

【0061】 作為抗氧化劑並無特別限定，例如，可以列舉抗壞血酸、尿酸、生育酚同源物(例如，維生素 E、生育酚 α 、 β 、 γ 、 δ 這 4 種異構物)半胱胺酸、EDTA(乙二胺四乙酸(ethylene diamine tetraacetic acid))等。穩定化劑及抗氧化劑能夠分別單獨使用或者組合 2 種以上來使用。

【0062】作為 pH 調節劑，可以列舉氫氧化鈉、檸檬酸、乙酸、三乙醇胺、磷酸氫鈉、磷酸二氫鈉、磷酸二氫鉀等。

【0063】本發明的脂質體組成物可以含有醫藥上可接受之有機溶劑、膠原蛋白、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮、羧乙烯基聚合物、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸鈉、海藻酸鈉、水溶性葡聚糖(dextran)、羧甲基澱粉鈉、果膠、甲基纖維素、乙基纖維素、黃原膠、阿拉伯膠、酪蛋白、明膠、瓊脂、二甘油、丙二醇、聚乙二醇、凡士林、石蠟、硬脂醇、硬脂酸、人血清白蛋白(HSA)、甘露醇、山梨糖醇、乳糖、磷酸鹽緩衝生理鹽水(PBS)、氯化鈉、糖類、生物可降解聚合物(biodegradable polymer)、無血清培養基、作為醫藥添加物而可接受之添加物。

【0064】填充本發明的脂質體組成物之容器並無特別限定，較佳為氧透過性低的材質。例如，可以列舉塑膠容器、玻璃容器、由具有鋁箔、鋁蒸鍍膜、氧化鋁蒸鍍膜、氧化矽蒸鍍膜、聚乙烯醇、乙烯-乙醇共聚物、聚對苯二甲酸乙二酯、聚萘二甲酸乙二酯、聚偏二氯乙烯等作為阻氣層之積層膜形成之袋子等，依據需要，亦能夠藉由採用使用著色玻璃、鋁箔或鋁蒸鍍膜等之袋子等來遮光。

【0065】在填充脂質體組成物之容器中，為了防止由存在於容器內的空間部之氧引起之氧化，用氮氣等非活性氣體來置換容器空間部及藥液中的氣體為較佳。例

如，可以列舉將注射液用氮氣鼓泡(bubbling)並在氮氣環境下將其填充到容器中。

【0066】作為本發明的脂質體組成物的投予途徑，較佳為非口服投予。例如，能夠列舉點滴等靜脈內注射(靜脈注射)、肌肉內注射、腹腔內注射、皮下注射、眼內注射及鞘內腔注射。作為投予方法，可以列舉利用注射器或點滴之投予。

【0067】

(脂質體組成物的用法及用量)

在本發明的脂質體組成物中，脂質體中所內含之拓普替康或其鹽的每 1 次投予量，以拓普替康計，較佳為 $0.1\text{mg}/\text{m}^2$ 體表面積 $\sim 10\text{mg}/\text{m}^2$ 體表面積的用量。更佳為 $0.5\text{mg}/\text{m}^2$ 體表面積 $\sim 5\text{mg}/\text{m}^2$ 體表面積，進一步較佳為 $1.0\text{mg}/\text{m}^2$ 體表面積 $\sim 3.5\text{mg}/\text{m}^2$ 體表面積。

【0068】本發明的脂質體組成物較佳為重複複數次每 1 週 ~ 8 週投予 1 次。更佳為重複複數次每 1 週 ~ 6 週投予 1 次，進一步較佳為重複複數次每 1 週 ~ 4 週投予 1 次，尤佳為重複複數次每 2 週投予 1 次。

【0069】本發明的脂質體組成物在進行 1 次投予時，藉由經 5 分鐘 ~ 360 分鐘的注入來投予為較佳。更佳為 5 分鐘 ~ 240 分鐘，進一步較佳為 10 分鐘 ~ 120 分鐘，尤佳為 30 分鐘 ~ 120 分鐘。

【0070】關於本發明的脂質體組成物中所含之拓普替康或其鹽的每 1 次的用量，例如，以拓普替康計為約 $0.1\text{mg}/\text{m}^2$ 體表面積、約 $0.5\text{mg}/\text{m}^2$ 體表面積、約

1.0mg/m² 體表面積、約 1.5mg/m² 體表面積、約
 2.0mg/m² 體表面積、約 2.5mg/m² 體表面積、約
 2.6mg/m² 體表面積、約 3.0mg/m² 體表面積、約
 3.5mg/m² 體表面積、約 4.0mg/m² 體表面積、約
 4.5mg/m² 體表面積、約 5.0mg/m² 體表面積、約
 5.5mg/m² 體表面積、約 6.0mg/m² 體表面積、約
 6.5mg/m² 體表面積、約 7.0mg/m² 體表面積、約
 7.5mg/m² 體表面積、約 8.0mg/m² 體表面積、約
 8.5mg/m² 體表面積、約 9.0mg/m² 體表面積、約
 9.5mg/m² 體表面積、約 10mg/m² 體表面積。較佳為約
 0.5mg/m²、約 1.0mg/m² 體表面積、約 1.5mg/m² 體表面
 積、約 2.0mg/m² 體表面積、約 2.5mg/m² 體表面積、約
 2.6mg/m² 體表面積、約 3.0mg/m² 體表面積、約
 3.5mg/m² 體表面積、約 5.0mg/m² 體表面積，更佳為約
 1.0mg/m² 體表面積、約 1.5mg/m² 體表面積、約
 2.0mg/m² 體表面積、約 2.5mg/m² 體表面積、約
 2.6mg/m² 體表面積、約 3.0mg/m² 體表面積、約
 3.5mg/m² 體表面積，尤佳為約 1.0mg/m² 體表面積、約
 1.5mg/m² 體表面積、約 2.0mg/m² 體表面積、約
 2.5mg/m² 體表面積、約 2.6mg/m² 體表面積、約
 3.5mg/m² 體表面積。

【0071】

(DNA 損傷修復抑制劑)

本發明的醫藥使用 DNA 損傷修復抑制劑 (DNA damage response inhibitor) 作為同時或逐次與內含拓普

替康或其鹽之脂質體組成物組合而投予之醫藥。DNA 損傷修復抑制劑為抗癌劑的一種。癌細胞藉由活躍地進行細胞分裂而迅速增殖。在增殖時，損傷基因(DNA)的情況發生得較多，但在癌症中，有時修復該損傷之生物分子會強烈地發揮作用。藉由抑制修復其 DNA 損傷之功能而使癌細胞死亡之抗癌劑為 DNA 損傷修復抑制劑。

【0072】作為 DNA 損傷修復抑制劑，可以列舉 PARP 抑制劑、ATR 抑制劑、ATM 抑制劑、DNA-PK 抑制劑、CHK1/2 抑制劑及 WEE1 抑制劑和阻礙與它們相關之路徑之抑制劑，該等具有阻礙修復癌症的 DNA 損傷之生物分子之功能。在 DNA 損傷修復抑制劑中，本發明的醫藥中的 PARP 抑制劑、ATR 抑制劑、ATM 抑制劑、CHK1/2 抑制劑、WEE1 抑制劑及 DNA-PK 抑制劑為較佳，ATR 抑制劑、ATM 抑制劑及 PARP 抑制劑為更佳，PARP 抑制劑為進一步較佳。

作為 PARP 抑制劑，可以列舉奧拉帕尼(Olaparib)、他拉唑帕尼(Talazoparib)、維利帕尼(Veliparib)、尼拉帕尼(Niraparib)、依尼帕尼(Iniparib)、如卡帕尼(Rucaparib)等，奧拉帕尼(Olaparib)為較佳。

作為 ATR 抑制劑，可以列舉 Ceralasertrib、貝佐替布(Berzosertib)、以利莫替布(Elimusertib)、M1774、RP-3500、ATRN-119、ART0380、IMP9064、HRS2398、M4344、BAY-1895344 等，Ceralasertib 為較佳。

作為 ATM 抑制劑，可以列舉 AZD0156、KU60019、

AZD1390、M3541、M4076，M4076 為較佳。

作為 CHK1/2 抑制劑，可以列舉 Prexasertib、MK-8776、AZD7762、LY2603618、GDC-0575、SRA-737、ACR-368 等，Prexasertib 為較佳。

作為 DNA-PK 抑制劑，可以列舉 M3814、CC-115、AZD7648 等，M3814 為較佳。

作為 WEE1 抑制劑，可以列舉 ZN-c3、Adavosertib、Debio0123、IMP7068、SY4835 等，ZN-c3 為較佳。

在本發明中，DNA 損傷修復抑制劑能夠使用 1 種或複數種。DNA 損傷修復抑制劑能夠藉由購買市售品來獲得。

【0073】本發明的 DNA 損傷修復抑制劑的投予量及投予次數依據藥物的種類、患者的狀態等適當地設定即可。例如，作為 DNA 損傷修復抑制劑的有效成分之 1 天的藥物質量，能夠設定在約 0.1mg~約 5000mg 的範圍內。又，DNA 損傷修復抑制劑的投予途徑可以列舉口服或非口服(例如，注射、點滴及向直腸部位的投予等)，能夠按照已知的臨床實踐進行投予。

【0074】當本發明的 DNA 損傷修復抑制劑為 PARP 抑制劑時，例如，作為 PARP 抑制劑的有效成分之 1 天的藥物質量，能夠設定在約 0.1mg~約 5000mg 的範圍內。當使用奧拉帕尼作為 PARP 抑制劑時，依據奧拉帕尼的附加文件中所記載之投予量及投予次數適當地設定即可。就奧拉帕尼而言，能夠以每 1 次 30~500mg 的範

圍口服。

【0075】當本發明的 DNA 損傷修復抑制劑為 ATR 抑制劑時，例如，作為 ATR 抑制劑的有效成分之 1 天的藥物質量，能夠設定在約 0.1mg~約 5000mg 的範圍內。當使用 Ceralasertib 作為 ATR 抑制劑時，依據臨床實績，適當設定投予量及投予次數即可。

【0076】當本發明的 DNA 損傷修復抑制劑為 ATM 抑制劑時，例如，作為 ATM 抑制劑的有效成分之 1 天的藥物質量，能夠設定在約 0.1mg~約 5000mg 的範圍內。當使用 M4076 作為 ATM 抑制劑時，依據臨床實績，適當設定投予量及投予次數即可。

【0077】當本發明的 DNA 損傷修復抑制劑為 CHK1/2 抑制劑時，例如，作為 CHK1/2 抑制劑的有效成分之 1 天的藥物質量，能夠設定在約 0.1mg~約 5000mg 的範圍內。當使用 Prexasertib 作為 CHK1/2 抑制劑時，依據臨床實績，適當設定投予量及投予次數即可。

【0078】當本發明的 DNA 損傷修復抑制劑為 DNA-PK 抑制劑時，例如，作為 DNA-PK 抑制劑的有效成分之 1 天的藥物質量，能夠設定在約 0.1mg~約 5000mg 的範圍內。當使用 M3814 作為 DNA-PK 抑制劑時，依據臨床實績，適當設定投予量及投予次數即可。

【0079】當本發明的 DNA 損傷修復抑制劑為 WEE1 抑制劑時，例如，作為 WEE1 抑制劑的有效成分之 1 天的藥物質量，能夠設定在約 0.1mg~約 5000mg 的範圍內。當使用 ZN-c3 作為 WEE1 抑制劑時，依據臨床實

績，適當設定投予量及投予次數即可。

【0080】本發明的醫藥為將內含拓普替康或其鹽之脂質體組成物及 DNA 損傷修復抑制劑進行組合並同時或逐次投予之醫藥，較佳為能夠用作抗癌劑。

【0081】作為本發明的醫藥的適用對象之癌症較佳為實質癌(solid carcinoma)。作為實質癌，可以列舉卵巢癌、子宮癌、肺癌、Merkel 氏細胞癌、皮膚癌、乳腺癌、惡性軟腫瘤、神經內分泌腫瘤、腦腫瘤、咽癌、喉癌、甲狀腺癌、食道癌、胃癌、大腸癌、肝癌、胰腺癌、膽囊癌、腎癌、膀胱癌、前列腺癌、睪丸癌、骨腫瘤，較佳為選自乳癌、子宮癌、卵巢癌、肺癌、Merkel 氏細胞癌、神經內分泌腫瘤、腦腫瘤中的至少一種。

作為卵巢癌，可以列舉漿液性卵巢癌、子宮內膜樣卵巢癌、透明細胞卵巢癌、黏液性卵巢癌，尤佳為漿液性卵巢癌、子宮內膜樣卵巢癌。又，作為卵巢癌，可以為鉑製劑(白金製劑)耐藥性卵巢癌。

作為子宮癌，可以列舉子宮頸癌、子宮癌、子宮肉瘤，尤佳為子宮頸癌、子宮肉瘤。

作為肺癌，可以列舉非小細胞性肺癌、小細胞性肺癌，尤佳為小細胞性肺癌。

【0082】可知，藉由將內含拓普替康或其鹽之脂質體組成物及 DNA 損傷修復抑制劑進行組合並同時或逐次投予，本發明的醫藥與各單劑(內含拓普替康或其鹽之脂質體組成物或 DNA 損傷修復抑制劑)相比，具有更強的抗腫瘤效果(例如，腫瘤增殖抑制效果等)。

本發明的脂質體組成物與 DNA 損傷修復抑制的併用的作用機制如下推測，但並不限定於以下。

本發明的脂質體組成物所內含之拓普替康或其鹽係已知為拓撲異構酶 I 抑制劑的藥劑。在細胞分裂時，拓撲異構酶 I 具有切斷/重組 DNA 的雙螺旋結構之一的功能。藉由抑制該拓撲異構酶 I，能夠主動對 DNA 造成損傷。

又，藉由使拓普替康或其鹽內含於脂質體中，能夠減少骨髓的損傷，同時不會減弱對癌細胞中的 DNA 的損傷效果。

【0083】 本發明的醫藥亦能夠在投予內含拓普替康或其鹽之脂質體組成物之後，投予 DNA 損傷修復抑制劑。藉由在投予本發明的脂質體組成物之後投予 DNA 損傷修復抑制劑，能夠維持治療效果，並且能夠防止癌症的復發及預防癌症的進展，從而能夠期待提高患者的 QOL。

【0084】 本發明的醫藥亦能夠在投予 DNA 損傷修復抑制劑之後，投予內含拓普替康或其鹽之脂質體組成物。藉由在投予本發明的脂質體組成物之後投予 DNA 損傷修復抑制劑，能夠維持治療效果，並且能夠防止癌症的復發及預防癌症的進展，從而能夠期待提高患者的 QOL。

【0085】 本發明的醫藥中的內含拓普替康或其鹽之脂質體組成物和 DNA 損傷修復抑制劑的投予量或摻合量的比率，只要在發揮對癌症的治療效果的增強效果之

範圍內，則並無特別限定。

例如，將本發明的脂質體組成物的拓普替康或其鹽的投予量設定為 DNA 損傷修復抑制劑的約 0.0000001~100 倍(質量比)，較佳為設定為 DNA 損傷修復抑制劑的約 0.000001~10 倍(質量比)，更佳為設定為 DNA 損傷修復抑制劑的約 0.00001~1 倍(質量比)，進一步較佳為設定為 DNA 損傷修復抑制劑的約 0.0001~0.1 倍(質量比)。

【0086】 當使用 PARP 抑制劑作為 DNA 損傷修復抑制劑時，將本發明的脂質體組成物的投予量設定為 PARP 抑制劑的約 0.0000001~100 倍(質量比)，較佳為設定為 PARP 抑制劑的約 0.000001~10 倍(質量比)，更佳為設定為 PARP 抑制劑的約 0.00001~1 倍(質量比)，進一步較佳為設定為 PARP 抑制劑的約 0.0001~0.1 倍(質量比)。

其中，當使用奧拉帕尼作為 PARP 抑制劑時，將本發明的脂質體組成物的投予量設定為奧拉帕尼的約 0.0000001~100 倍(質量比)，較佳為設定為奧拉帕尼的約 0.000001~10 倍(質量比)，更佳為設定為奧拉帕尼的約 0.00001~1 倍(質量比)，進一步較佳為設定為奧拉帕尼的約 0.0001~0.1 倍(質量比)。

【0087】 當使用 ATR 抑制劑作為 DNA 損傷修復抑制劑時，將本發明的脂質體組成物的投予量設定為 ATR 抑制劑的約 0.0000001~100 倍(質量比)，較佳為設定為 ATR 抑制劑的約 0.000001~10 倍(質量比)，更佳為設定

為 ATR 抑制劑的約 0.00001~1 倍(質量比)，進一步較佳為設定為 ATR 抑制劑的約 0.0001~0.1 倍(質量比)。

【0088】當使用 ATM 抑制劑作為 DNA 損傷修復抑制劑時，將本發明的脂質體組成物的投予量設定為 ATM 抑制劑的約 0.0000001~100 倍(質量比)，較佳為設定為 ATM 抑制劑的約 0.000001~10 倍(質量比)，更佳為設定為 ATM 抑制劑的約 0.00001~1 倍(質量比)，進一步較佳為設定為 ATM 抑制劑的約 0.0001~0.1 倍(質量比)。

【0089】當使用 CHK1/2 抑制劑作為 DNA 損傷修復抑制劑時，將本發明的脂質體組成物的投予量設定為 CHK1/2 抑制劑的約 0.0000001~100 倍(質量比)，較佳為設定為 CHK1/2 抑制劑的約 0.000001~10 倍(質量比)，更佳為設定為 CHK1/2 抑制劑的約 0.00001~1 倍(質量比)，進一步較佳為設定為 CHK1/2 抑制劑的約 0.0001~0.1 倍(質量比)。

【0090】當使用 DNA-PK 抑制劑作為 DNA 損傷修復抑制劑時，將本發明的脂質體組成物的投予量設定為 DNA-PK 抑制劑的約 0.0000001~100 倍(質量比)，較佳為設定為 DNA-PK 抑制劑的約 0.000001~10 倍(質量比)，更佳為設定為 DNA-PK 抑制劑的約 0.00001~1 倍(質量比)，進一步較佳為設定為 DNA-PK 抑制劑的約 0.0001~0.1 倍(質量比)。

【0091】當使用 WEE1 抑制劑作為 DNA 損傷修復抑制劑時，將本發明的脂質體組成物的投予量設定為 WEE1 抑制劑的約 0.0000001~100 倍(質量比)，較佳為

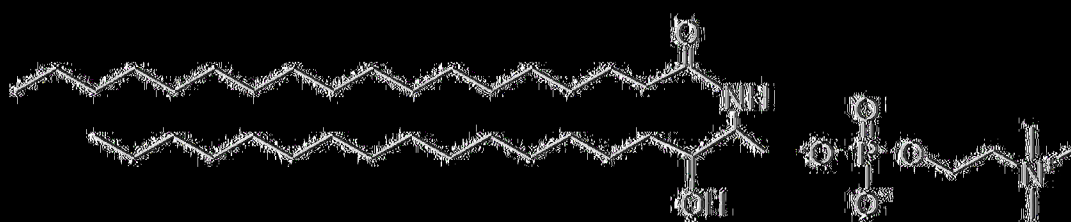
設定為 WEB1 抑制劑的約 0.000001~10 倍(質量比)，更佳為設定為 WEB1 抑制劑的約 0.00001~1 倍(質量比)，進一步較佳為設定為 WEB1 抑制劑的約 0.0001~0.1 倍(質量比)。

〔0092〕藉由以下實施例對本發明進一步詳細地進行說明，但本發明並不限於該等實施例。

〔實施例〕

〔0093〕總合成 DISM 表示藉由化學合成而製作之二氫鞘磷脂(Dihydrosphingomyelin)，該二氫鞘磷脂含有 98% 以上的具有碳數 16 和碳數 18 的長鏈烷基之下述化合物。

〔0094〕〔化學式 2〕



〔0095〕作為 PEG 磷脂質(在表中標記為 PEG)，使用了 NOF CORPORATION 製造之 SUNBRIGHT DSPH-PEG-020CN(以下，記為 DSPH-PEG)。

作為膽固醇(在表中標記為 Chol)，使用了 Cholesterol HP(NIPPON FINE CHEMICAL CO.,LTD.製造)。

〔0096〕

<參考例 1> 內含拓普替康或其鹽之脂質體組成物的製備

(a) 油相的製備

關於實施例 1，將總合成 DHSM、PEG 磷脂質 (SUNBRIGHT DSPE-020CN、NOF CORPORATION 製造，以下記為 DSPE-PEG)及膽固醇分別稱量了 28.63g、9.94g 及 9.94g。將該脂質與 711mL 的乙醇進行混合並在 68°C 下使其溶解而製成了油相。

【0097】

(b1)水相 1 的製備

將硫酸銨 58.0g 溶解於水 2573.0g 中而製備了水相 1。

(b2)水相 2 的製備

將硫酸銨 11.6g 溶解於水 514.5g 中而製備了水相 2。

【0098】

(c)利用乳化之脂質體粒子的形成

將在(b1)中所製備之水相 1 加溫至 68°C，並添加在(a)中所製備之油相全部之後，利用精密乳化分散機以圓周速度 26m/s 混合了 60 分鐘。接著，將液溫調整為 56°C，並混合了 30 分鐘。接著，添加室溫的水相 2 之後，一邊在 65°C 下加溫，一邊藉由旋覆浸沒緩慢地繼續攪拌，藉此使有機溶劑和水蒸發，並在濃縮至液體的滲透壓達到 0.8mS/cm 之時點停止加溫和攪拌而停止了蒸發。

【0099】

(e)利用透析之脂質體外水相液體的置換

作為透析液，使用了 3.15 質量%的 NaCl 水溶液。

使用該透析液，對在(c)中所獲得之液體，在室溫下藉由掃流過濾法(cross flow filtration)去除存在於外水相中之硫酸銨，獲得了用透析液置換了外水相之脂質體。

【0100】

(f)利用遙裝使拓普替康內含於脂質體粒子中

向拓普替康鹽酸鹽(ScinoPharm Taiwan Ltd 製造)添加注射用水，使其達到 5.9mg/mL。進而，一邊充分攪拌液體一邊添加 1mol/L 的 NaOH 溶液，將 pH 調整為約 3 並使拓普替康溶解。向該拓普替康溶液以 1/1 的容積比加入脂質體之後，在 62°C 下加溫了 30 分鐘。

【0101】

(g)利用透析之外水相拓普替康的去除

作為透析液，製備了由 9.4 質量%蔗糖、10mmol/L 組胺酸構成之蔗糖/組胺酸緩衝液。使用該透析液，對在(f)中所獲得之溶液，在室溫下使用掃流過濾法去除存在於外水相之拓普替康，獲得了用透析液置換了外水相之含有拓普替康之脂質體。

【0102】

[物性測定及評價]

< 平均粒徑 >

在本發明中，平均粒徑係指藉由動態光散射法測定之累積平均粒徑。藉由 ELSZ-2000ZS(Otsuka Electronics Co.,Ltd.製造)並用動態光散射法測定之累積平均粒徑為 114nm。

【0103】

(拓普替康濃度測定結果)

利用 HPLC(高效液相層析)裝置 1290DAD(Agilent 公司製造)測定樣品並定量拓普替康濃度之結果為 104.8%。又，相對於脂質體整體中所含之拓普替康的量，脂質體內部中所含之拓普替康為 99.9%。以下，記載測定方法的詳細內容。

【0104】

(脂質體製劑中的所有拓普替康量的測定)

使用將所製備之脂質體液體溶解於加入了 0.1%的三氟乙酸之甲醇中而得之試樣溶液、以及稀釋拓普替康鹽酸鹽而製備之校準曲線標準溶液，並藉由液相層析/紫外可見吸光度檢測法進行了測定。

從總水相拓普替康濃度減去外水相拓普替康濃度而算出了內水相拓普替康濃度。

(外水相的拓普替康濃度測定用試樣的調整)

量取 100 μ L 的脂質體分散液，並添加 1 \times PBS900 μ L 進行稀釋。稱取 500 μ L 的該分散液並用超濾過濾器進行處理(7400 \times g，5 $^{\circ}$ C，60分鐘)，將濾液作為 HPLC 分析樣品。離心機使用了 KUBOTA Corporation. 製造之 Universal 冷卻離心機 5922 型。

(校準曲線標準液的製備)

稱量約 15mg 的拓普替康鹽酸鹽，並加入 0.1%的三氟乙酸而得之甲醇中取 100mL 作為標準溶液的原液。稱取 2mL 的該原液，並加入 0.1%的三氟乙酸而得之甲醇中取 50mL 作為校準曲線標準液。

(測定)

藉由液相層析/紫外可見吸光度檢測法在以下條件下進行了測定。

測定波長：382nm，管柱：ACQUITY UPLC CSH Fluoro-Phenyl，粒徑 1.7 μ M，內徑 2.1mm，長度 10cm(Waters(水柱))

管柱溫度：40 $^{\circ}$ C附近的一定溫度

移動相為水/甲醇/三氟乙酸混合液，移動相的送液藉由改變各溶劑的混合比來控制了濃度梯度。

在流量：每分鐘 1.0mL、注入量：12 μ L、自動取樣器溫度：10 $^{\circ}$ C附近的一定溫度下進行了測定。

【0105】

< 硫酸根離子濃度測定 >

利用離子層析裝置 883 Basic IC plus(Metrohm 公司製造)測定樣品，並定量了硫酸根離子濃度。所內含之硫酸根離子顯示為 0.065w/v%。可知，存在於外水相中之硫酸根離子為 0.0003w/v%且大部分被內含。被內含之硫酸根離子量相對於總水相中所含之拓普替康量之莫耳比為 1.19。

從總水相硫酸根離子濃度減去外水相硫酸根離子濃度而算出了內水相硫酸根離子濃度。各水相的硫酸根離子濃度如下進行了測定。

(總水相硫酸根離子濃度)

量取 100 μ L 的脂質體分散液，加入甲醇使其準確地達到 10mL 並進行了混合。將該液體量取 1000 μ L，並用

由 3% 甘油 12mmol/L 碳酸氫鈉 0.6mmol/L 碳酸鈉構成之稀釋溶劑使其準確地達到 20mL。使該溶液通過固相萃取管柱 (solid phase extraction cartridge) oasis hlb plus light cartridge，每個管柱含 30mg 的吸附劑(水柱)，並且將餾分用於離子層析分析。

(外水相硫酸根離子濃度)

量取 100 μ L 的脂質體分散液，並加入 900 μ L 的上述稀釋溶劑進行了混合。將 500 μ L 的該液體用超濾過濾器 AmiconUltra-0.5(分子量截止 10k)(Merck Millipore)進行處理，將濾液作為離子層析分析樣品。

離心條件為 7400g、5 $^{\circ}$ C、30 分鐘。離心機使用了 KUBOTA Corporation.製造之 Universal 冷卻離心機 5922 型。

【0106】依據上述之實施例來製造了本發明的脂質體組成物。確認到內水相硫酸根離子相對於總水相藥物之莫耳比為 0.36 以上。

【0107】

[試驗例 1]

在已建立之胰腺癌細胞系 (Capan-1) 模型中的併用上述本發明的脂質體組成物與作為 PARP 抑制劑的奧拉帕尼時的藥效及安全性試驗

【0108】作為被檢物質，使用了參考例 1 中所製備之內含拓普替康之脂質體組成物(以下，亦稱為 Lipo)。Lipo 的稀釋中使用了 5% 葡萄糖注射液 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.製造)(以下，亦稱為 Lipo 稀釋

液)。

【0109】

< 實施例 1 >

將作為已建立之人類胰腺癌細胞系之 Capan-1 細胞 1×10^7 個移植到雌性小鼠 Balb/cAJcl-nu/nu 的右側腹部皮下，以形成了皮下腫瘤。對其進行了用 5% 葡萄糖注射液稀釋至 0.05 mg/mL 之 0.5 mg/kg 的 Lipo 的尾靜脈內投予 (i.v.)。將該投予每週 1 次重複進行了 4 週。將該初次投予日設為第 0 天。此外，進行了用含有 10% DMSO in 10% HP- β CYD 之 PBS 稀釋之 50 mg/kg 的奧拉帕尼 (MedChem Express) 的腹腔內投予 (i.p.)，以在第 0 天達到 5 mg/mL。將該投予每天 1 次重複進行 6 次，停藥 1 天之後，繼續重複相同的投予共 4 週。以腫瘤體積作為指標，評價了藉由本發明的投予之腫瘤的抑制效果。又，作為安全性的指標，測定了體重變化。

【0110】

< 比較例 1 >

未投予 Lipo 和奧拉帕尼而僅投予了相同容量的稀釋溶劑，除此以外，以與實施例 1 相同的方式來實施。亦即，未投予藥劑。

【0111】

< 比較例 2 >

未投予 Lipo 而僅投予了相同容量的稀釋溶劑，除此以外，以與實施例 1 相同的方式來實施。亦即，所投予之藥劑僅為奧拉帕尼。

【 0112】

< 比較例 3 >

未投予奧拉帕尼而僅投予了相同容量的稀釋溶劑，除此以外，以與實施例 1 相同的方式來實施。亦即，所投予之藥劑僅為 Lipo。

【 0113】

< 比較例 4 >

未投予 Lipo，而進行了用生理食鹽水 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.製造)稀釋至 0.5mg/mL 之拓普替康 (ScinoPharm Taiwan Ltd 製造)5mg/kg 的尾靜脈內投予 (i.v.)。將該投予每週 1 次重複進行了 4 週。又，未投予奧拉帕尼而僅投予了相同容量的稀釋溶劑。除了上述以外，以與實施例 1 相同的方式來實施。亦即，所投予之藥劑為未內含於脂質體中之拓普替康。

【 0114】

< 比較例 5 >

未投予 Lipo，而進行了用生理食鹽水 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.製造)稀釋至 0.5mg/mL 之拓普替康 (ScinoPharm Taiwan Ltd 製造)5mg/kg 的尾靜脈內投予 (i.v.)。將該投予每週 1 次重複進行了 4 週。除此以外，以與實施例 1 相同的方式來實施。亦即，所投予之藥劑為未內含於脂質體中之拓普替康和奧拉帕尼。

【 0115】

< 實施例 1、比較例 1~5 的投予條件 >

在表 1 中整理了實施例 1、比較例 1~5 的投予條

件。

【0116】 [表 1]

	所投予之藥劑	Lipo 或拓普替康		奧拉帕尼	
		投予量 mg/kg	投予日程	投予量 mg/kg	投予日程
實施例 1	Lipo+奧拉帕尼	0.5	每週 1 次 ×4 週	50	(每天 1 次×6 天，停藥 1 天)×4 週
比較例 1	無	-	-	-	-
比較例 2	奧拉帕尼	-	-	50	(每天 1 次×6 天，停藥 1 天)×4 週
比較例 3	Lipo	0.5	每週 1 次 ×4 週	-	-
比較例 4	拓普替康	5	每週 1 次 ×4 週	-	-
比較例 5	拓普替康+ 奧拉帕尼	5	每週 1 次 ×4 週	50	(每天 1 次×6 天，停藥 1 天)×4 週

【0117】

< 實施例 1、比較例 1~5 的藥效及安全性評價結果 >

在表 2、圖 1 及圖 2 中示出實施例 1、比較例 1~5 的藥效(腫瘤直徑)及安全性(體重)評價結果。

【0118】 [表 2]

	所投予之藥劑	藥效(腫瘤直徑 mm) 投予 28 天後 (括號內為相對於比較例 1 之比率)	安全性(體重 g) 投予 28 天後 (括號內為相對於比較例 1 之比率)
實施例 1	Lipo+奧拉帕尼	105 (7%)	105 (99%)
比較例 1	無	1415 (100%)	106 (100%)
比較例 2	奧拉帕尼	1143 (80%)	103 (97%)
比較例 3	Lipo	330 (23%)	107 (101%)
比較例 4	拓普替康	1126 (80%)	102 (96%)
比較例 5	拓普替康+ 奧拉帕尼	673 (48%)	90 (85%)

【0119】 與在投予 28 天後未投予藥劑之比較例 1 相比，在本發明的實施例 1 中腫瘤直徑為 7%，示出極強的抗腫瘤效果。另一方面，可知體重幾乎沒有差異，並

且該投予亦示出優異的安全性。

又，即使與僅投予 Lipo 之比較例 3 或併用未內含於脂質體中之拓普替康與奧拉帕尼之比較例 5 相比，實施例 1 的抗腫瘤效果亦高。進而，從體重變化成為指標之安全性的觀點考慮，與不投予藥劑之比較例 1 相比，在併用投予拓普替康與奧拉帕尼之比較例 5 中觀察到體重大幅減少了 15%。認為其原因在於，由於拓普替康和奧拉帕尼的組合產生了強毒性。另一方面，在經脂質體化之拓普替康(Lipo)與奧拉帕尼的併用中，未觀察到此種毒性增強。藉此可見，本發明的脂質體化拓普替康與奧拉帕尼等 DNA 損傷修復抑制劑的併用係能夠防止毒性增強並提高藥效之驚人的發明。

【0120】

[試驗例 2]

在已建立之胰腺癌細胞系(Capan-1)模型中的、上述本發明的脂質體組成物的投予結束之後逐次投予了作為 PARP 抑制劑的奧拉帕尼時的藥效及安全性試驗

【0121】作為被檢物質，與實施例 1 同樣地使用了參考例 1 中所製備之脂質體組成物(以下，亦稱為 Lipo)。Lipo 的稀釋中使用了 5%葡萄糖注射液(Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.製造)(以下，亦稱為 Lipo 稀釋液)。

【0122】

< 實施例 2 >

將作為已建立之人類胰腺癌細胞系之 Capan-1 細胞

3×10^6 個移植到雌性小鼠 Balb/cAJcl-nu/nu 的右側腹部皮下，以形成了皮下腫瘤。對其進行了用 5% 葡萄糖注射液稀釋至 0.05mg/mL 之 2mg/kg 的 Lipo 的尾靜脈內投予 (i.v.)。將該投予每週 1 次重複進行了 4 週。亦即，若將該初次投予日設為第 0 天，則在第 0 天、第 7 天、第 14 天、第 21 天進行了投予。此外，進行了用含有 10%DMSO in 10%HP- β CYD 之 PBS 稀釋之 50mg/kg 的奧拉帕尼 (MedChem Express) 的腹腔內投予 (i.p.)，以從投予結束 Lipo 3 天後的第 24 天達到 5mg/mL。將該投予每天 1 次重複進行 5 次，停藥 1 天之後，繼續重複相同的投予共 4 週。以腫瘤體積作為指標，評價了藉由本發明的投予之腫瘤的抑制效果。又，作為安全性的指標，測定了體重變化。

【0123】

< 實施例 3 >

進行了用含有 10%DMSO in 10%HP- β CYD 之 PBS 稀釋之 50mg/kg 的奧拉帕尼 (MedChem Express) 的腹腔內投予 (i.p.)，以在與 Lipo 的投予同時的第 0 天達到 5mg/mL。將該投予每天 1 次重複進行 5 次，停藥 1 天之後，繼續重複相同的投予共 4 週。除了上述以外，以與實施例 2 相同的方式來實施。

【0124】

< 比較例 6 >

未投予奧拉帕尼而僅投予了相同容量的稀釋溶劑，除此以外，以與實施例 2 相同的方式來實施。亦即，所

投予之藥劑僅為 Lipo。

【0125】

< 實施例 2~3、比較例 6 的投予條件 >

在表 3 中整理了實施例 2~3、比較例 6 的投予條件。

【0126】 [表 3]

	所投予之藥劑	Lipo 或拓普替康		奧拉帕尼	
		投予量 mg/kg	投予日程	投予量 mg/kg	投予日程
實施例 2	Lipo+奧拉帕尼	2.0	每週 1 次 ×4 週	50	投予結束 Lipo 3 天後起， (每天 1 次×6 天，停藥 1 天)×4 週
實施例 3	Lipo+奧拉帕尼	2.0	每週 1 次 ×4 週	50	與開始投予 Lipo 同時， (每天 1 次×6 天，停藥 1 天)×4 週
比較例 6	Lipo	2.0	每週 1 次 ×4 週	-	-

【0127】

< 實施例 2~3、比較例 6 的藥效及安全性評價結果 >

在表 4、圖 3 及圖 4 中示出實施例 2~3、比較例 6 的藥效(腫瘤直徑)及安全性(體重)評價結果。體重顯示將投予第一天設為 100%時的變化。

【0128】 [表 4]

	所投予之藥劑	藥效(腫瘤直徑 mm) 投予 99 天後	安全性(體重%) 投予 99 天後	安全性(體重%) 投予 25 天後
實施例 2	Lipo+奧拉帕尼	668	118	103
實施例 3	Lipo+奧拉帕尼	303	120	87
比較例 6	Lipo	1456	119	102

【0129】在僅投予 Lipo 之比較例 6 中，從投予結束 Lipo 之 21 天起，經過了長時間之第 99 天，腫瘤大幅生長。另一方面，在本發明的實施例 2 和 3 中，從投予結束 Lipo 21 天起，即使在經過了長時間之第 99 天，腫瘤直徑亦維持得較小，觀察到強烈的腫瘤增殖抑制效果。

認為其原因在於，由於含有奧拉帕尼的 DNA 損傷修復抑制劑抑制被拓普替康受到損傷之 DNA 的修復，並維持長期的腫瘤增殖抑制效果。

在 Lipo 和奧拉帕尼的投藥期間重疊之實施例 3 中，第 99 天的腫瘤直徑確實比實施例 2 的腫瘤直徑小且顯示出更強的抗腫瘤效果，但在投予第 25 天，體重相對大幅減少。另一方面，在實施例 2 中，未觀察到體重的大幅減少，相對地安全性比實施例 3 高。因此，可知，當重視安全性時，如實施例 2 所示，若在投藥結束 Lipo 之後，投予奧拉帕尼，則能夠進行控制。

【0130】

[試驗例 3]

併用上述本發明的脂質體組成物與 DNA 損傷修復抑制劑時的抗腫瘤活性的評價

【0131】為了評價藉由併用本發明的脂質體組成物與各種 DNA 損傷修復抑制劑而產生之協同效應，作為 *in vitro*(體外)細胞增殖抑制試驗，以表 5 所示之細胞類型、在孔(well)中接種之細胞數及培養條件下實施了試驗。作為活細胞檢測方法，使用 Cell Counting Kit-8(DOJINDO LABORATORIES)，並利用微盤分析儀(microplate reader)測定添加試劑 4 小時後的 460nm 吸光度，藉此求出了 IC₅₀ 值。

【0132】[表 5]

細胞類型	Capan-1 (胰腺癌細胞株)	ES-2 (卵巢癌細胞株)	DMS114 (肺癌細胞株)
細胞數	6.0×10 ³ cells/well	1.5×10 ³ cells/well	2.0×10 ³ cells/well
培養條件	添加藥劑後 6 天 37°C 5%CO ₂	添加藥劑後 3 天 37°C 5%CO ₂	添加藥劑後 5 天 37°C 5%CO ₂

【0133】作為與脂質體組成物併用之各種 DNA 損傷修復抑制劑，使用了 ATR 抑制劑 Ceralasertib(Selleck Biotech)、CHK1/2 抑制劑 Prexasertib(Selleck Biotech)、DNA-PK 抑制劑 M3814(Selleck Biotech)、ATM 抑制劑 M4076(Selleck Biotech)、WEE1 抑制劑 ZN-c3(Selleck Biotech)、PARP 抑制劑 Olaparib(Selleck Biotech)。將對於各細胞類型之參考例 1 中所製備之 Lipo 和各種 DNA 損傷修復抑制劑的添加濃度示於表 6 及表 7 中。

【0134】[表 6]

對 Capan-1(胰腺癌細胞株)及 DMS114(肺癌細胞株)

各種 DNA 損傷修復抑制劑 (nmol/L)				脂質體 (nmol/L*作為拓普替康濃度)
Ceralasertib	Lipo	Prexasertib	Zn-C3	Lipo
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
4.6	0.1	0.05	1.4	0.1
13.7	0.4	0.1	4.1	0.4
41.2	1.2	0.4	12.3	1.2
123.5	3.7	1.2	37.0	3.7
370.4	11.1	3.7	111.1	11.1
1111.1	33.3	11.1	333.3	33.3
3333.3	100.0	33.3	1000.0	100.0
10000.0	300.0	100.0	3000.0	300.0

【0135】[表 7]

對 ES-2(卵巢癌細胞株)

各種 DNA 損傷修復抑制劑 (nmol/L)				脂質體 (nmol/L*作為拓普替康濃度)
Ceralasertib、 Zn-C3	M4076、 Olaparib	Prexasertib	M3814	Lipo
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
23.4	45.7	0.23	781.3	2.3
46.9	137.2	0.47	1562.5	4.7
93.8	411.5	0.93	3125.0	9.4
187.5	1234.6	1.9	6250.0	18.8
375.0	3703.7	3.8	12500.0	37.5
750.0	11111.1	7.5	25000.0	75.0
1500.0	33333.3	15.0	50000.0	150.0
3000.0	100000.0	30.0	100000.0	300.0

【0136】關於藉由併用而產生之協同效應，藉由用於判斷併用效果中通用之交互效應圖解析進行了評價。首先，求出了 Lipo 單獨及各種 DNA 損傷修復抑制劑單獨的 IC_{50} 值。接著，在設定有 Lipo 之各濃度點上併用各種 DNA 損傷修復抑制劑，並求出了該 DNA 損傷修復抑制劑的 IC_{50} 值。將其除以 Lipo 單獨的 IC_{50} 值而得之值設為“Lipo FIC”，將其除以各種 DNA 損傷修復抑制劑單獨的 IC_{50} 值而得之值設為“各種 DNA 損傷修復抑制劑 FIC”，並將該 2 個值作為 1 組的值進行了記錄。作為其一部分，將併用 Capan-1 中的 Lipo 與 ATR 抑制劑 Ceralasertib 時的各 FIC 示於表 8 中。

【0137】又，在以相同的方式設定之各種 DNA 損傷修復抑制劑的各濃度點上併用 Lipo，並求出了該 Lipo 的 IC_{50} 值。將其除以 Lipo 單獨的 IC_{50} 值而得之值設為

“Lipo FIC”，將其除以各種 DNA 損傷修復抑制劑單獨的 IC₅₀ 值而得之值設為“各種 DNA 損傷修復抑制劑 FIC”，作為將該 2 個值作為 1 組的值而記錄之其一部分，將併用 Capan-1 中的 Lipo 與 ATR 抑制劑 Ceralasertib 時的各 FIC 示於表 9 中。

【 0138】 [表 8]

Lipo(nmol/L)	Lipo 各濃度點上的 DNA 損傷修復抑制劑 (Ceralasertib) 的 IC ₅₀ 值 (nmol/L)	DNA 損傷修復抑制劑 (Ceralasertib) FIC	Lipo FIC
11.1	14.9	0.02	1.3
3.7	181.3	0.2	0.4
1.23	798.5	0.9	0.1
0.41	809.4	0.9	0.05
0.14	634.4	0.7	0.02
0.0	893.0	1.0	0.0

【 0139】 [表 9]

DNA 損傷修復抑制劑 (Ceralasertib) (nmol/L)	各 DNA 損傷修復抑制劑 (Ceralasertib) 濃度點上的 Lipo 的 IC ₅₀ 值 (nmol/L)	DNA 損傷修復抑制劑 (Ceralasertib) FIC	Lipo FIC
370	2.8	0.4	0.3
123	7.3	0.1	0.8
41.2	8.7	0.05	1.0
13.7	9.0	0.02	1.0
4.57	9.4	0.01	1.1
0.0	8.7	0.0	1.0

【 0140】 如表 8 及表 9 所示，將該等成為一組之值分別繪製於各種 DNA 損傷修復抑制劑 FIC 與 Lipo FIC 的曲線圖上，藉此獲得了交互效應圖。在交互效應圖中，相比將各軸的 FIC 成為 1 之點連接之直線，繪製於左側時，示出“協同效應”，並被視為較佳的併用作用。

在直線上時，示出“累加效應”。當繪製於右側時，示出“拮抗效果”，並被視為不適當的併用作用。在圖 5～圖 21 中示出其結果。

【0141】

[Capan-1 的探討結果]

在圖 5 中示出 Ceralasertib 的試驗結果，在圖 6 中示出 M4076 的試驗結果，在圖 7 中示出 M3814 的試驗結果，在圖 8 中示出 ZN-c3 的試驗結果，以及在圖 9 中示出 Olaparib 的試驗結果。如圖 5、圖 7 及圖 9 所示，在 Ceralasertib、M3814、Olaparib 中觀察到明確的協同效應。又，如圖 6 及圖 8 所示，在 M4076、ZN-c3 中觀察到累加效應。

【0142】

[ES-2 的探討結果]

在圖 10 中示出 Ceralasertib 的試驗結果，在圖 11 中示出 M4076 的試驗結果，在圖 12 中示出 Prexasertib 的試驗結果，在圖 13 中示出 M3814 的試驗結果，在圖 14 中示出 ZN-c3 的試驗結果，以及在圖 15 中示出 Olaparib 的試驗結果。如圖 10、圖 11、圖 12、圖 14 及圖 15 所示，在 Ceralasertib、Prexasertib、M4076、ZN-c3、Olaparib 中觀察到明確的協同效應。又，如圖 13 所示，在 M3814 中觀察到累加效應。

【0143】

[DMS114 的探討結果]

在圖 16 中示出 Ceralasertib 的試驗結果，在圖 17

中示出 M4076 的試驗結果，在圖 18 中示出 Prexasertib 的試驗結果，在圖 19 中示出 M3814 的試驗結果，在圖 20 中示出 ZN-c3 的試驗結果，以及在圖 21 中示出 Olaparib 的試驗結果。如圖 16、圖 17、圖 18、圖 19 及圖 21 所示，在 Ceralasertib、Prexasertib、M3814、M4076、Olaparib 中觀察到明確的協同效應。又，如圖 20 所示，在 ZN-c3 中觀察到累加效應。

【0144】

[試驗例 4]

上述本發明的脂質體組成物與 DNA 損傷修復抑制劑在癌症患者中的併用效果試驗

【0145】作為被驗物質，參閱專利文獻 2(國際公開第 2018/181963 號公報)，製備了含有下述組成的內含拓普替康之脂質體之液態醫藥製劑(以下，稱為 A 製劑。)

拓普替康鹽酸鹽	3.0mg/mL(6.5mmol)
總合成 DHSM	10.4mg/mL
DSPE-MPEG2000	3.6mg/mL
膽固醇	3.6mg/mL
硫酸銨	0.9mg/mL(6.9mmol)
蔗糖	適量
L-組胺酸	適量
氯化鈉	適量
水(溶劑)	適量

【0146】

< A 製劑的物性值 >

A 製劑的 pH 為 7.4，A 製劑中所含之脂質體的粒徑以累積平均粒徑計為 91nm。又，內水相中所含之硫酸根離子相對於拓普替康鹽酸鹽之莫耳比為 1.05。

【0147】

< 投予及治療效果的判定 >

對癌症患者，每 1 週～8 週投予 1 次 A 製劑，以使得拓普替康計 1 次投予量達到 $0.1\text{mg}/\text{m}^2$ 體表面積～ $10\text{mg}/\text{m}^2$ 體表面積。又，在醫師的指導下，按照已知的臨床實踐投予 DNA 損傷修復抑制劑。例如，當 DNA 損傷修復抑制劑為奧拉帕尼時，每 1 次以 30～500mg 的範圍口服。

【0148】 治療效果能夠按照以下基準來判定。

藉由基於 MRI(磁振造影法；magnetic resonance imaging)之圖像診斷來確認評價對象，並按照以下基準進行判定。

CR(Complete Response：完全緩解)：腫瘤完全消失之狀態

PR(Partial Response：部分緩解)：腫瘤的大小之和減少 30%以上之狀態

SD(Stable Disease：病情穩定)：腫瘤的大小不發生變化之狀態

PD(Progressive Disease：病情發展)：腫瘤的大小之和增加了 20%以上且絕對值亦增加了 5mm 以上之狀態，或者出現新病變之狀態

【0149】本發明的醫藥可獲得優異的抗腫瘤效果。具體而言，其不會增加對正常器官、骨髓等的副作用，並且對癌症具有治療效果(癌症體積縮小效果或腫瘤大小不變等效果)。又，亦能夠期待藉由維持治療效果來防止癌症的復發以及預防癌症的進展等效果。

依據該等結果，本發明的醫藥可期待延長患者的無惡化存活期(Progression-free survival)或總存活期，就提高患者的QOL之觀點而言，具有非常有用的效果。

[產業上利用之可能性]

【0150】本發明的醫藥顯示出優異的對癌症的治療效果而有用。

【符號說明】

無。

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】一種醫藥，其組合含有(A)脂質體組成物及(B)DNA 損傷修復抑制劑且同時或逐次投予前述脂質體組成物及 DNA 損傷修復抑制劑，

前述(A)脂質體組成物含有具有內水相之脂質體及作為分散脂質體之外水相的水溶液，其中脂質體內含拓普替康(topotecan)或其鹽，並且構成脂質體之脂質含有二氫鞘磷脂。

【請求項 2】如請求項 1 之醫藥，其中

在投予(A)脂質體組成物之後，投予(B)DNA 損傷修復抑制劑。

【請求項 3】如請求項 1 之醫藥，其中

在投予(B)DNA 損傷修復抑制劑之後，投予(A)脂質體組成物。

【請求項 4】如請求項 1 至 3 中任一項之醫藥，其中

DNA 損傷修復抑制劑為選自 PARP 抑制劑、ATR 抑制劑、ATM 抑制劑、CHK1/2 抑制劑、WEE1 抑制劑及 DNA-PK 抑制劑和阻礙與它們相關之路徑之抑制劑中之至少 1 種。

【請求項 5】如請求項 1 至 3 中任一項之醫藥，其中

構成脂質體之脂質進一步包括膽固醇及由聚乙二醇修飾之脂質。

【請求項 6】如請求項 1 至 3 中任一項之醫藥，其中

由聚乙二醇修飾之脂質相對於構成脂質體之脂質整體之摻合比率為 2 莫耳%~10 莫耳%。

【請求項 7】如請求項 1 至 3 中任一項之醫藥，其中
由聚乙二醇修飾之脂質為由聚乙二醇或甲氧基聚乙
二醇修飾之二醯基磷脂醯乙醇胺。

【請求項 8】如請求項 1 至 3 中任一項之醫藥，其中
膽固醇相對於構成脂質體之脂質整體之摻合比率為
35～43 莫耳 %。

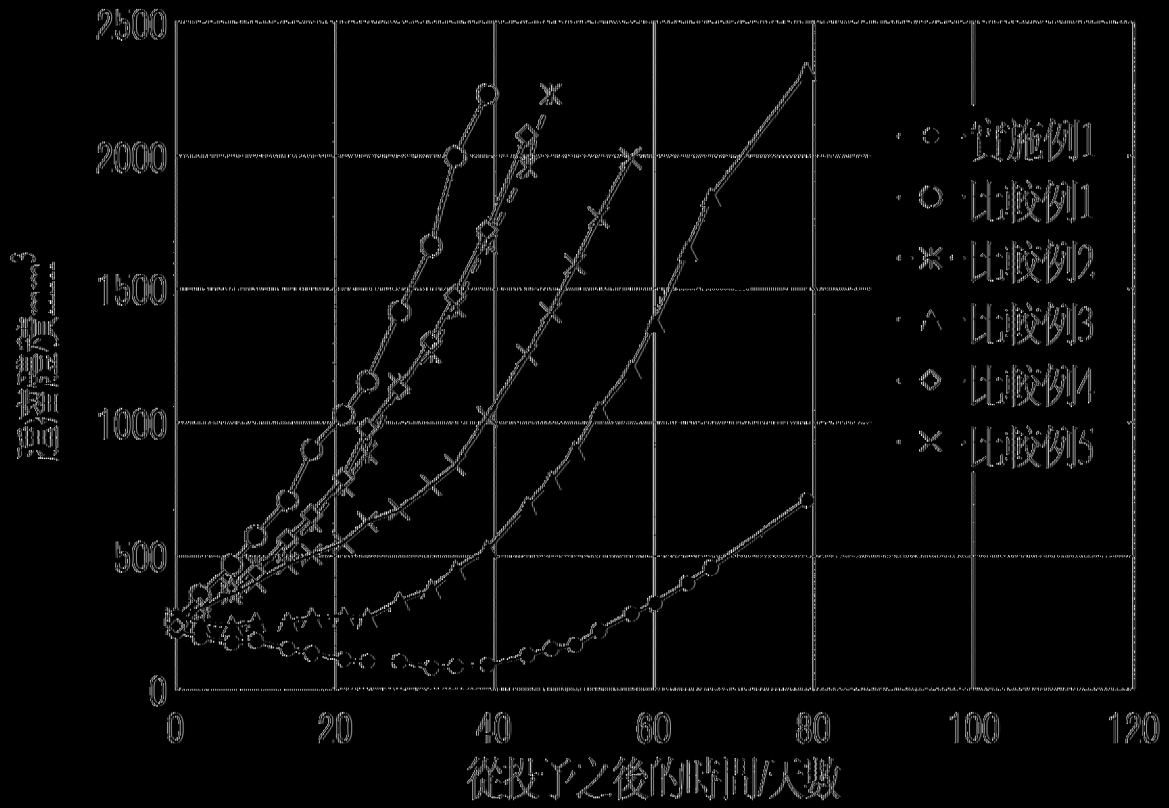
【請求項 9】如請求項 1 至 3 中任一項之醫藥，其中
脂質體的內水相含有銨鹽。

【請求項 10】如請求項 1 至 3 中任一項之醫藥，其中
DNA 損傷修復抑制劑為 PARP 抑制劑。

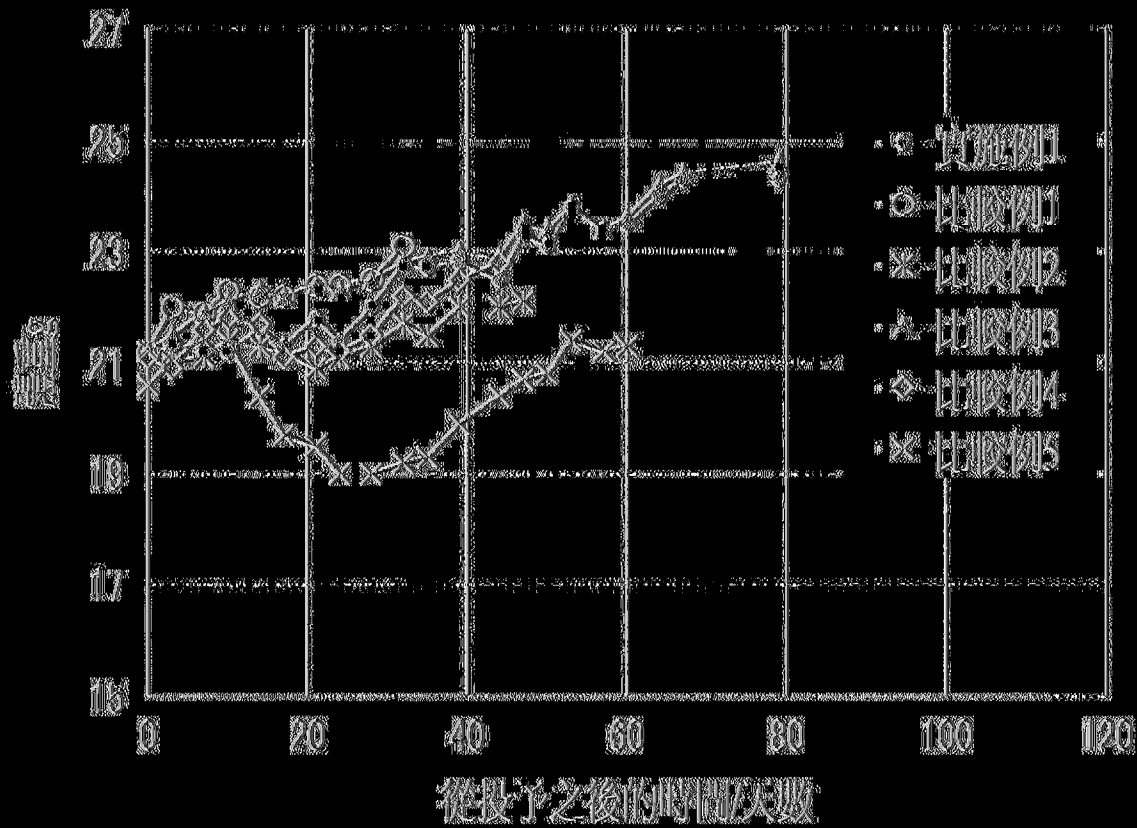
【請求項 11】如請求項 1 至 3 中任一項之醫藥，其中
(A)脂質體組成物中所內含之拓普替康或其鹽的每 1
次投予量以拓普替康計為 $0.1\text{mg}/\text{m}^2$ 體表面積 $\sim 10\text{mg}/\text{m}^2$
體表面積的用量。

【請求項 12】如請求項 1 至 3 中任一項之醫藥，其中
(A)脂質體組成物每 1 週～8 週投予 1 次。

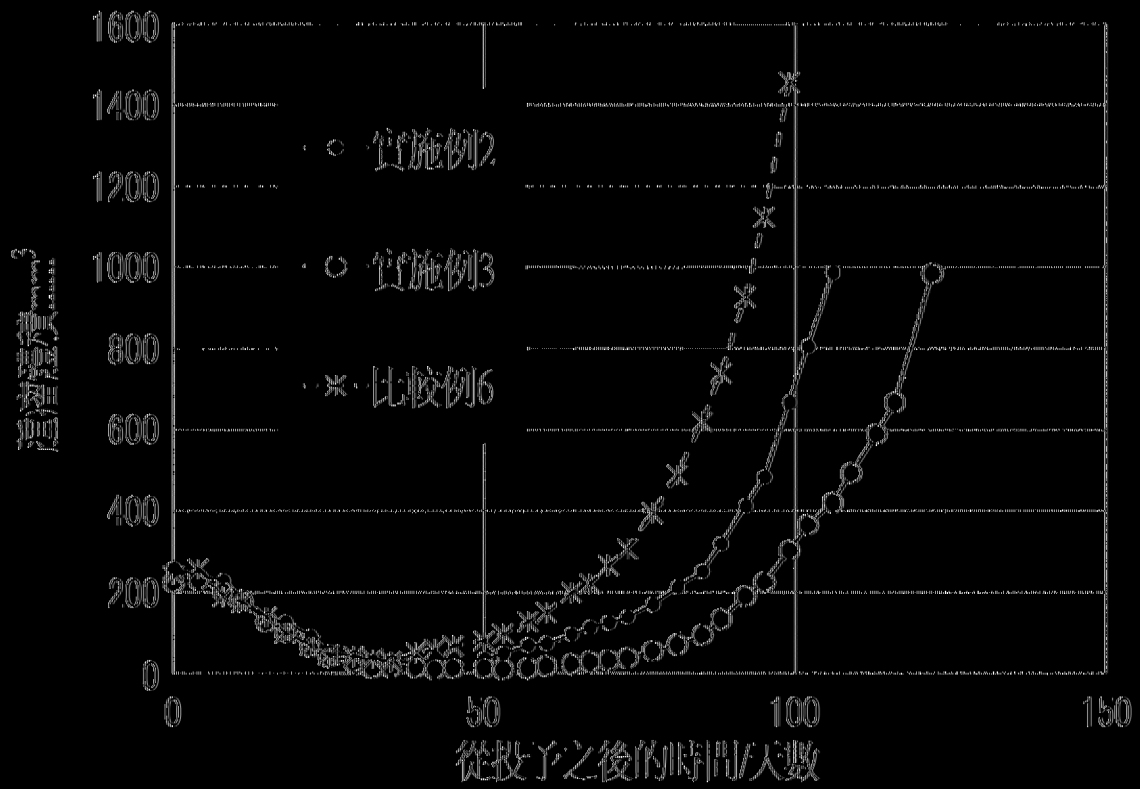
〔發明圖式〕



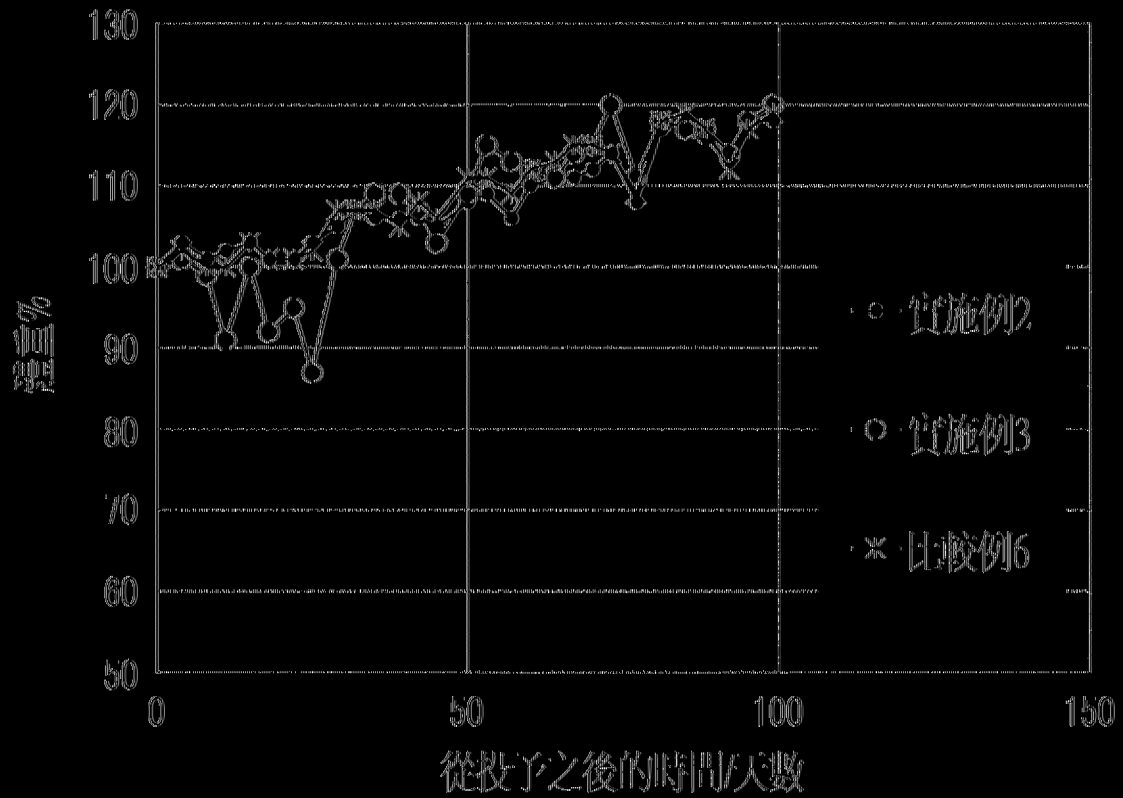
〔圖 1〕



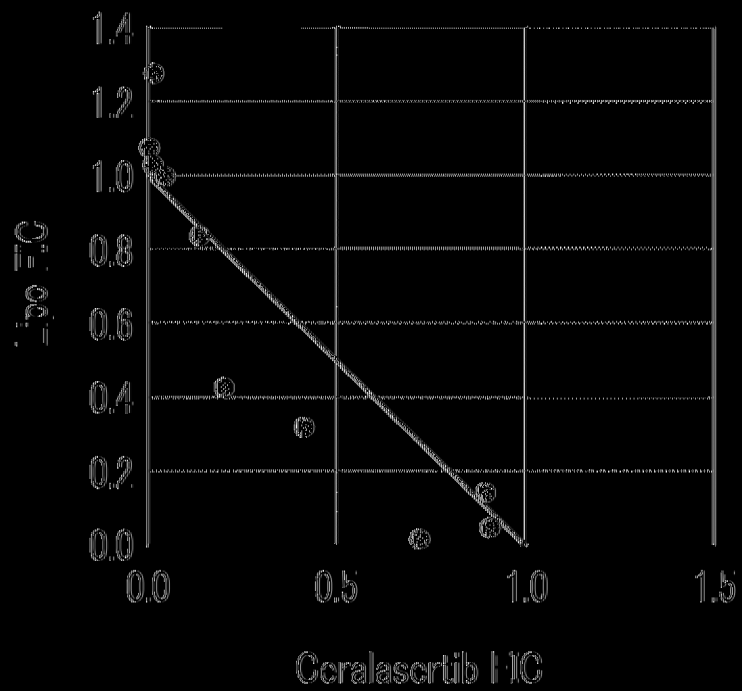
(圖 2)



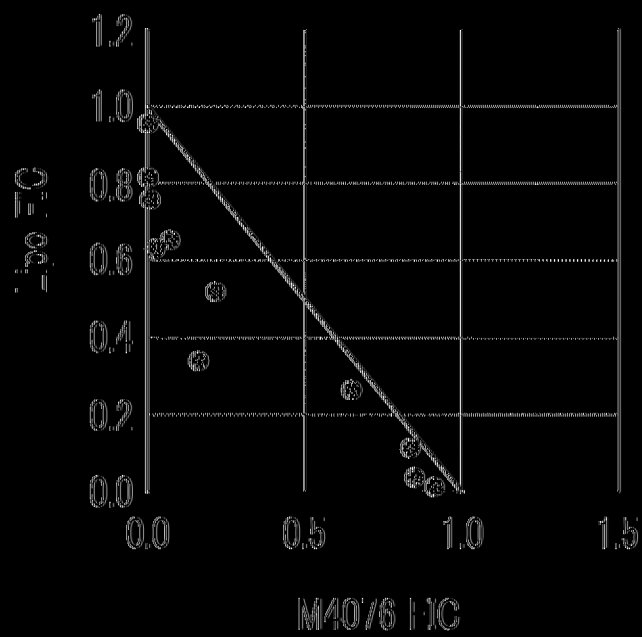
(圖3)



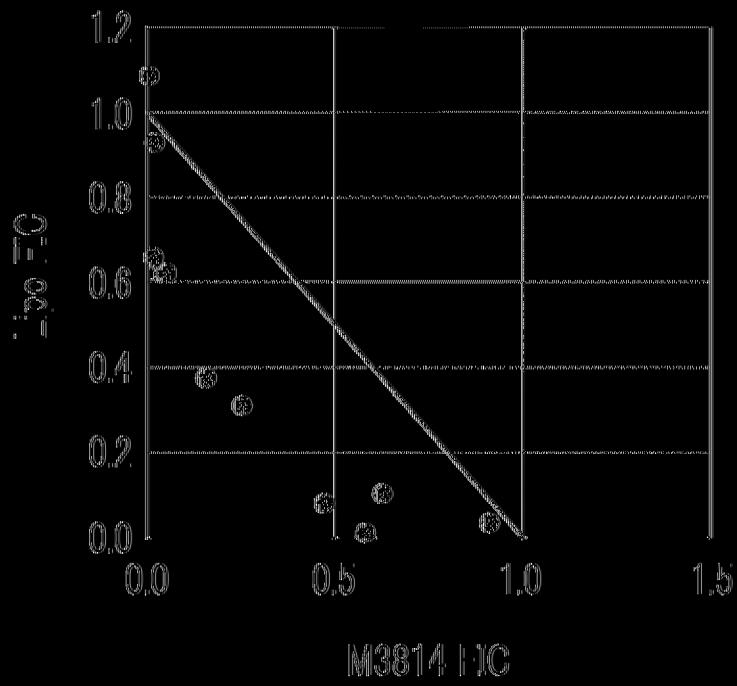
[圖 4]



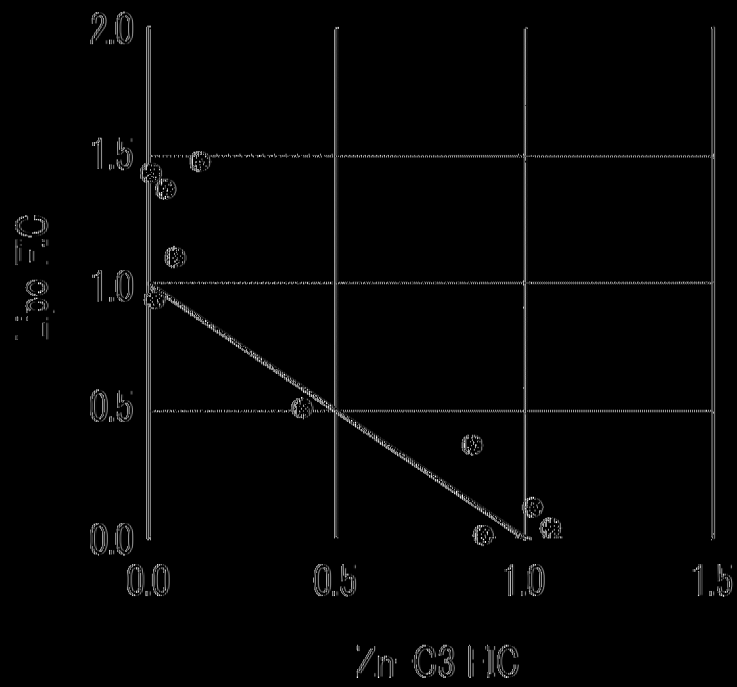
(图 5)



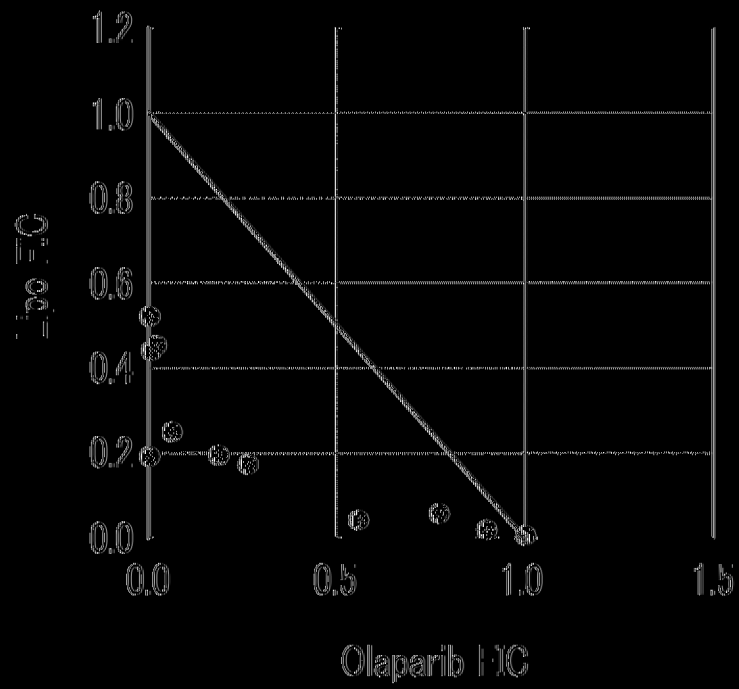
(图 6)



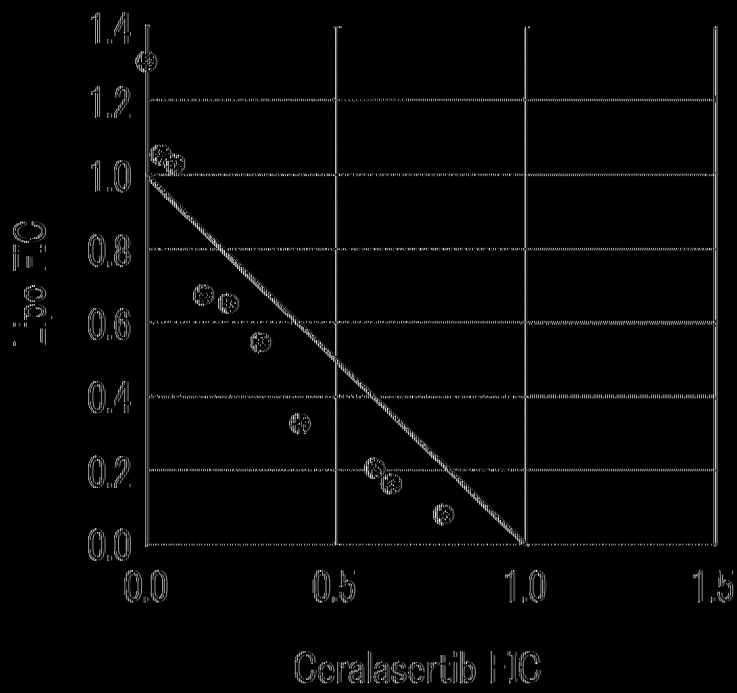
(図 7)



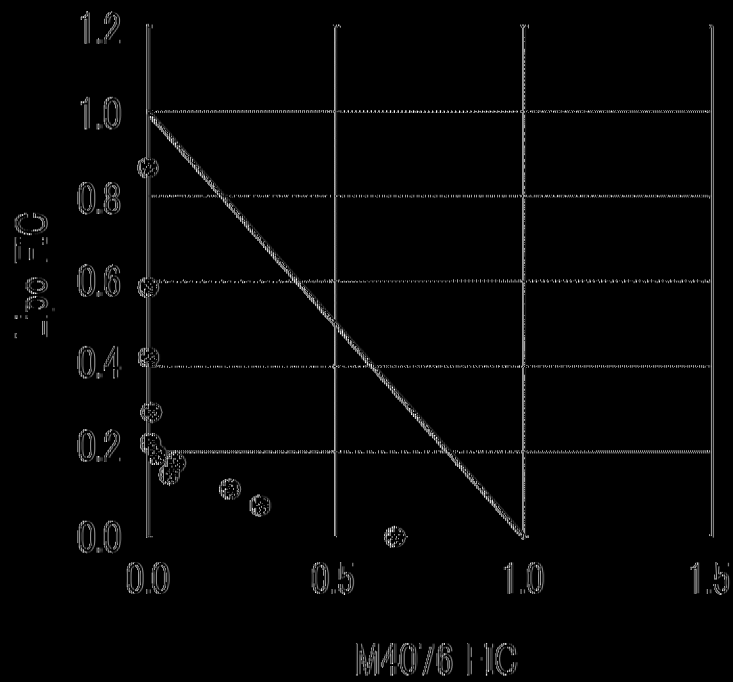
(図 8)



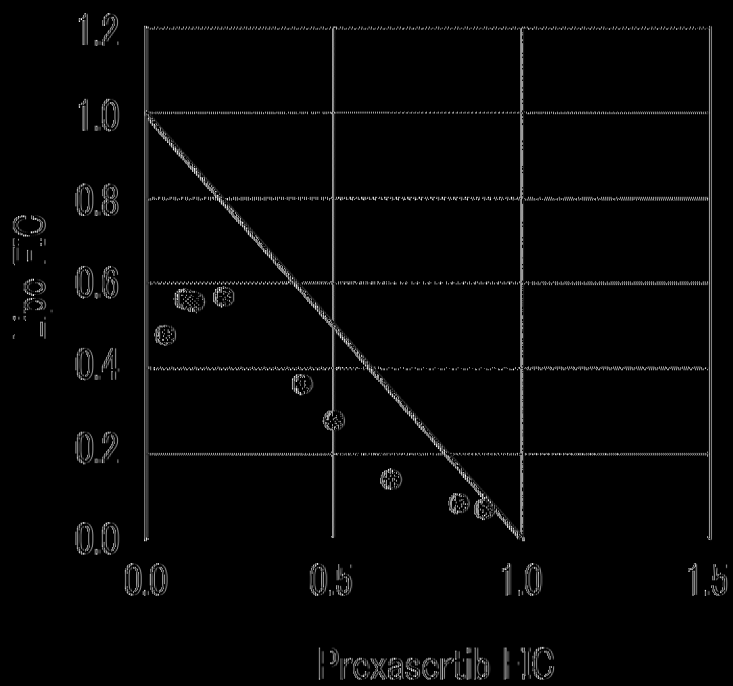
(图 9)



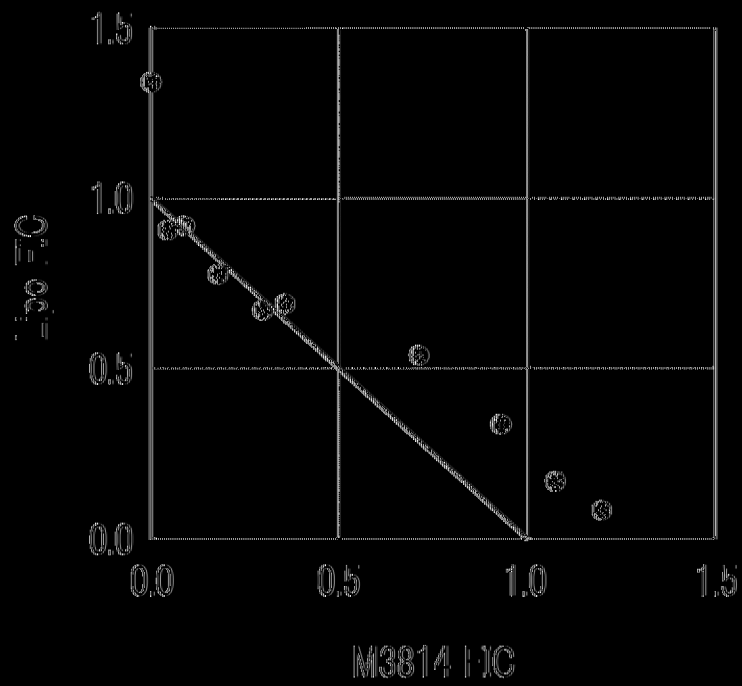
(图 10)



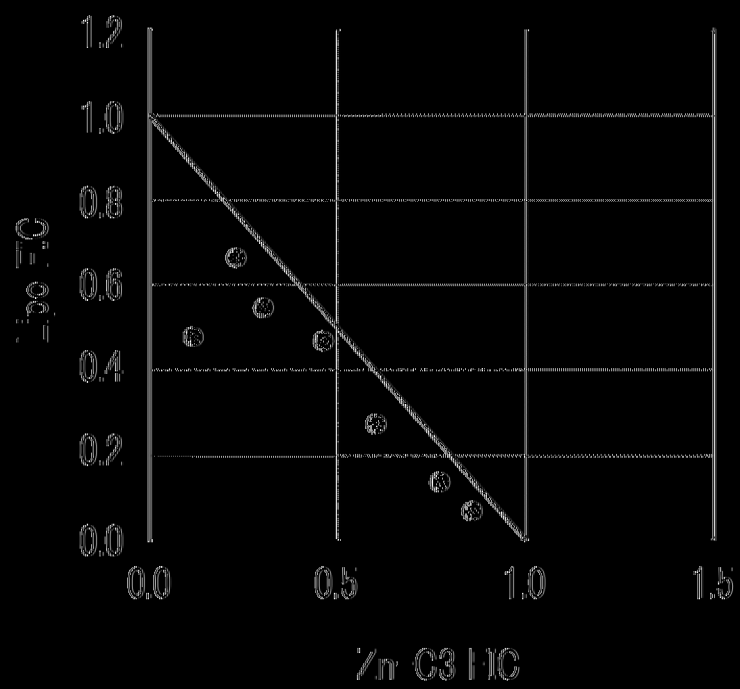
(同 11)



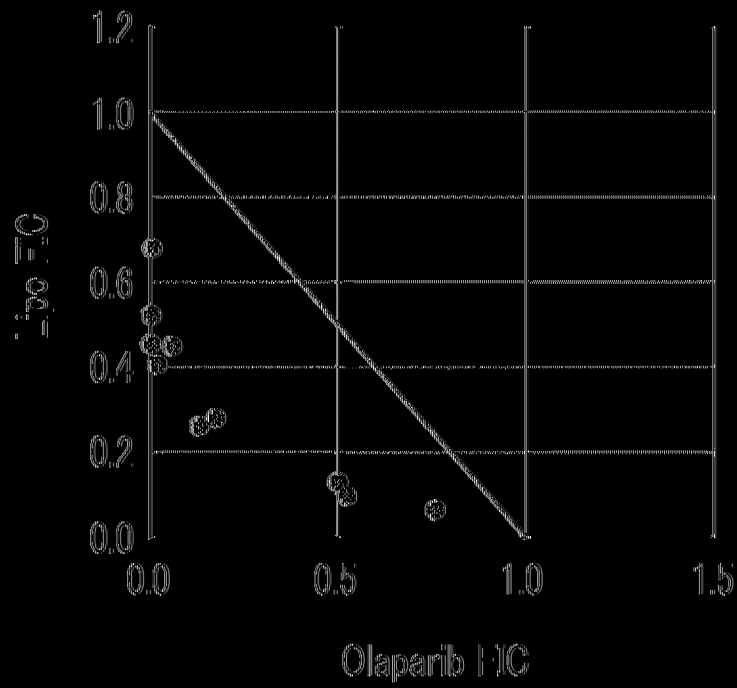
(同 12)



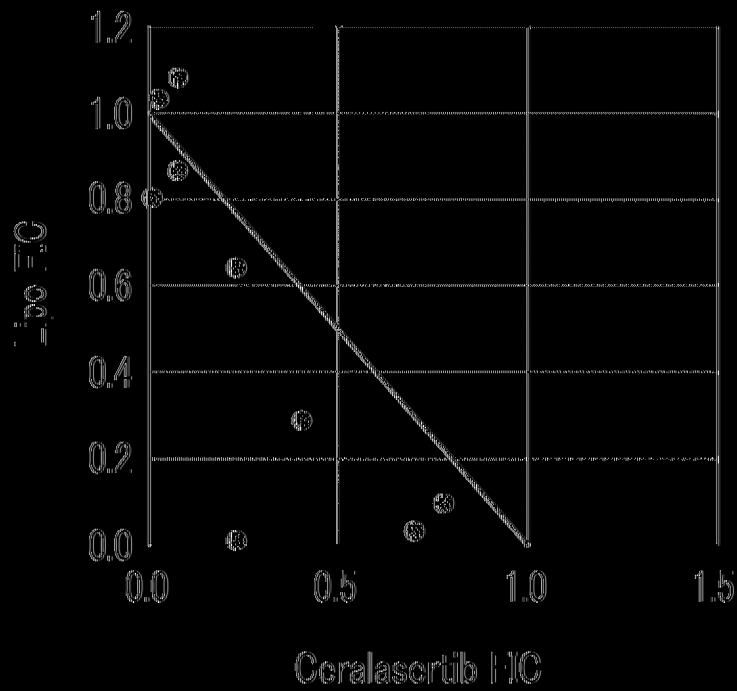
(圖 13)



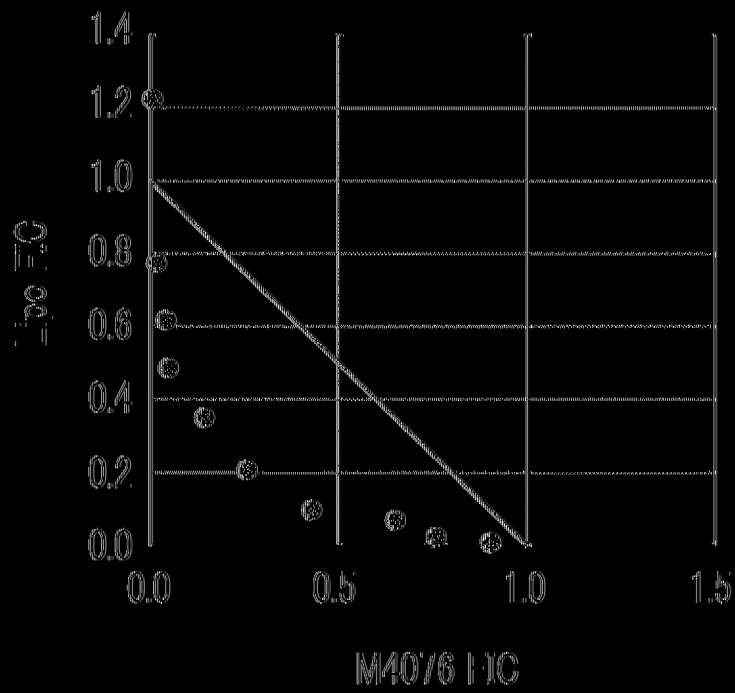
(圖 14)



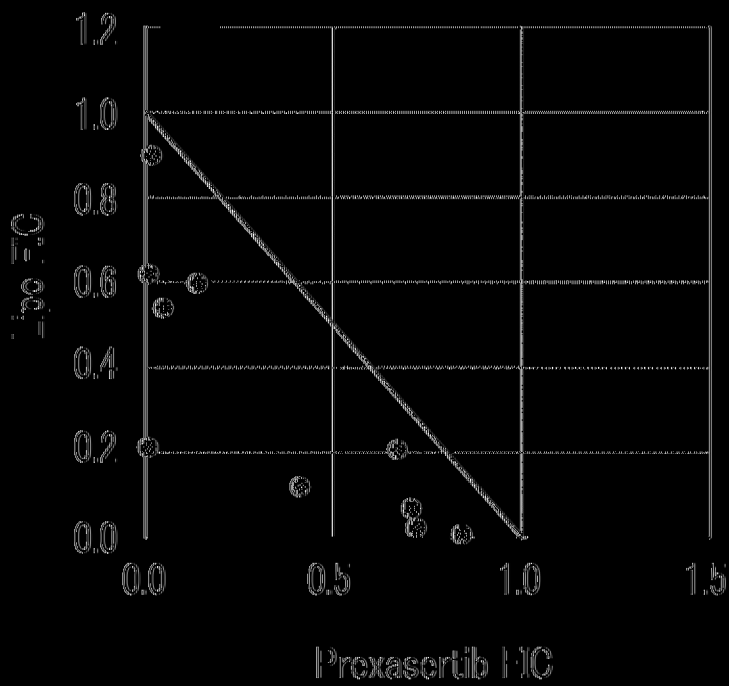
(図 15)



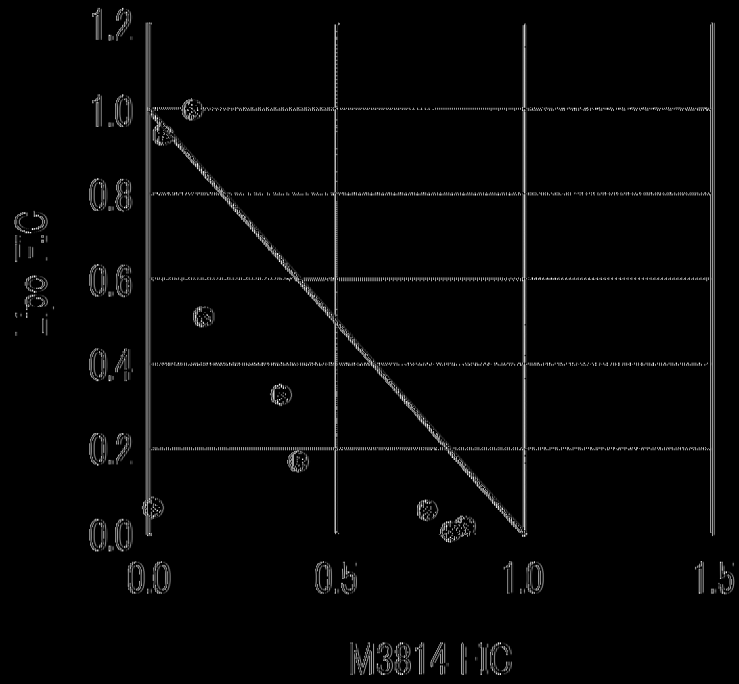
(図 16)



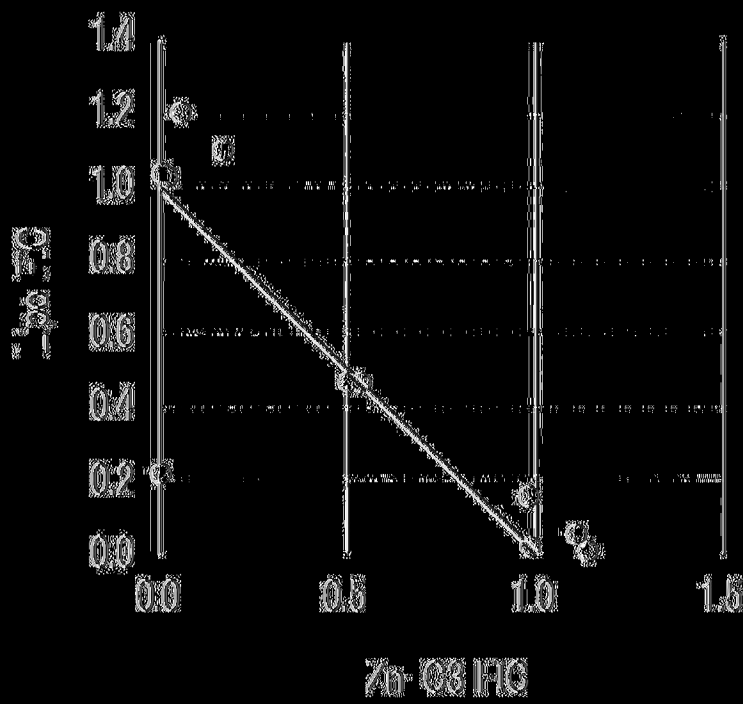
(図 17)



(図 18)



(图 19)



(图 20)

