

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7504106号  
(P7504106)

(45)発行日 令和6年6月21日(2024.6.21)

(24)登録日 令和6年6月13日(2024.6.13)

(51)国際特許分類	F I	
A 6 1 K 31/395 (2006.01)	A 6 1 K	31/395
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P	35/04
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
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00
請求項の数 14 (全43頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2021-541485(P2021-541485)	(73)特許権者	500586679 デビオファーム・インターナショナル・ エス・アー スイス・1 0 0 6・ローザヌ・シュマ ン・メシドール・5 - 7・フォルム・“ア プレ・ドゥマン”
(86)(22)出願日	令和2年1月17日(2020.1.17)	(74)代理人	100108453 弁理士 村山 靖彦
(65)公表番号	特表2022-522994(P2022-522994 A)	(74)代理人	100110364 弁理士 実広 信哉
(43)公表日	令和4年4月21日(2022.4.21)	(74)代理人	100133400 弁理士 阿部 達彦
(86)国際出願番号	PCT/EP2020/051179	(72)発明者	セルジョ・アドリアン・ツィルダーゲマ イン・アルトマン スイス・1 1 6 2・サン・プレクス・シ 最終頁に続く
(87)国際公開番号	WO2020/148447		
(87)国際公開日	令和2年7月23日(2020.7.23)		
審査請求日	令和4年12月13日(2022.12.13)		
(31)優先権主張番号	19152384.4		
(32)優先日	平成31年1月17日(2019.1.17)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		

(54)【発明の名称】 がんの処置のための組合せ物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

- (i) Debio 1143;及び
- (ii) ニボルマブ

を含む、がんを処置する方法に使用するための組合せ物。

【請求項 2】

前記組合せ物が、医薬的組合せ物であり、薬学的に許容される担体、希釈剤、賦形剤及び/又はアジュバントを更に含む、請求項1に記載の組合せ物。

【請求項 3】

- (i) Debio 1143;
- (ii) ニボルマブ;及び
- (iii) 薬学的に許容される担体、希釈剤、賦形剤及び/又はアジュバント

を含む、がんを処置する方法に使用するための医薬組成物。

【請求項 4】

ニボルマブ及びDebio 1143が、単一又は別々の単位剤形で提供される、請求項1若しくは2に記載の組合せ物又は請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

医薬として使用するための、請求項1若しくは2若しくは4のいずれか一項に記載の組合せ物又は請求項3若しくは4に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記がんが、進展した、切除不能な及び/又は転移性固形悪性腫瘍である、請求項1若しくは2若しくは4若しくは5のいずれか一項に記載の組合せ物又は請求項3から5のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項7】

前記がんが、小細胞肺癌(SCLC);頭頸部扁平上皮細胞癌(SCCHN);胃腸(GI)がんにおいて公知の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-H)、ミスマッチ修復欠損(MMRd)又は相同組換え欠損(HRD)を含む他の公知のDNA損傷修復(DDR)異常を伴う、食道、胃、結腸直腸若しくは膵胆腫瘍を含むGIがん;公知のMSI-H/MMRd、BRCA1及びBRCA2遺伝子の遺伝性/体細胞突然変異又は他のDNA DDR異常(HRDを含む)を伴う、プラチナ抵抗性上皮卵巣がん(EOC)、子宮体がん、原発性腹膜がん(PPC)及び子宮頸がんからなる群から選択される、請求項6に記載の組合せ物又は医薬組成物。

10

【請求項8】

前記方法が、1日当たり約75～約250mgのDebio 1143及び14日毎に約240mgのニボルマブ、好ましくは1日当たり100mg、150mg又は200mgのDebio 1143及び14日毎に240mgのニボルマブを投与する工程を含む、請求項6又は7に記載の組合せ物又は医薬組成物。

【請求項9】

前記処置の方法が、

- (a) 最初の連続した10日間Debio 1143を投与する工程と;
- (b) 最初の連続した4日間Debio 1143を投与しない工程と;
- (c) 第2の連続した10日間Debio 1143を投与する工程と;
- (d) 第2の連続した4日間Debio 1143を投与しない工程と;
- (e) 28日サイクルの1日目にニボルマブを投与する工程と;
- (f) 28日サイクルの15日目にニボルマブを投与する工程と

20

を含む28日間サイクルを含む、請求項6から8のいずれか一項に記載の組合せ物又は医薬組成物。

【請求項10】

前記組合せ物又は医薬組成物を投与される患者が、少なくとも1ラウンドのがん療法を先に受けており;任意選択で、前記がんが、先の療法に対して抵抗性であった又は抵抗性になったがんである、請求項6から9のいずれか一項に記載の組合せ物又は医薬組成物。

30

【請求項11】

前記組合せ物又は医薬組成物を投与される患者が、これまでにプラチナに基づく療法を受けており、好ましくは前記患者が、前記プラチナに基づく療法を受けた後に再発又は進行した患者である、請求項9又は10に記載の組合せ物又は医薬組成物。

【請求項12】

患者においてがんを処置する又はがんの増悪を遅延させるための、ニボルマブ及びDebio 1143、並びにニボルマブ及びDebio 1143を使用するための説明書を含む添付文書を含むキットであって、任意選択で、

前記キットが、第1の容器、第2の容器及び添付文書を含み、前記第1の容器が、ニボルマブを含む医薬の少なくとも1用量を含み、前記第2の容器が、Debio 1143を含む医薬の少なくとも1用量を含み、前記添付文書が、前記医薬を使用して対象のがんを処置するための説明書を含む、がんを処置する方法に使用するためのキット。

40

【請求項13】

ニボルマブを含む、がんを処置する方法に使用するための組成物であって、Debio 1143と組み合わせて投与される組成物。

【請求項14】

Debio 1143を含む、がんを処置する方法に使用するための組成物であって、ニボルマブと組み合わせて投与される組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

## 【0001】

本発明は、がんの処置に使用するための組合せ物(combination product)に関する。特に、本発明は、がん患者を処置するための(5S,8S,10aR)-N-ベンズヒドリル-5-((S)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド)-3-(3-メチルブタノイル)-6-オキソデカヒドロピロロ[1,2-a][1,5]ジアゾシン-8-カルボキサミド(別名Debio 1143、AT-406、及びSM-406)と特異的免疫チェックポイント阻害剤であるニボルマブとの組合せに関する。本発明の更なる態様は、がんの処置のためのDebio 1143以外のIAPアンタゴニストとニボルマブとの組合せに関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

アポトーシスに対する腫瘍細胞の抵抗性は、現在のがん処置における主要な問題である。アポトーシス機構の機能不全が、がんの特質であることは認識されている。この機構の欠陥が、アポトーシス抵抗性をもたらし、現在の抗がん療法をあまり有効でなくする又は無効にする。悪性のがん細胞表現型は、細胞内シグナル伝達経路の脱制御に至る複数の遺伝子的及び後成的変化の結果である。新たな、分子標的の特異的抗がん療法の開発に向けた今後の取り組みは、アポトーシスに対するがん細胞の抵抗性を特異的に標的とする新たな戦略を含まなければならない。

## 【0003】

IAPは、BIRとして公知である1つ~3つのタンパク質ドメインの存在によって特徴付けられるアポトーシスの鍵となる調節因子のクラスである。cIAP1及びcIAP2は、細胞死受容体媒介性アポトーシス及びNF- $\kappa$ Bシグナル伝達経路の調節に重大な役割を果たし、炎症及び免疫に関連する遺伝子の発現を駆動し; XIAPは、細胞死受容体媒介性とミトコンドリア媒介性アポトーシス経路の両方の中心的な調節因子である。XIAP及びcIAP1/2は、種々の抗がん薬物に対するがん細胞の抵抗性において鍵となる役割を果たしており、従って有望な薬物標的である。

## 【0004】

ミトコンドリアから放出されるSmacは、XIAP、cIAP1、cIAP2、及びML-IAPの内在性阻害剤である。そのアミノ末端テトラペプチドAla-Val-Pro-Ileは、XIAPのBIR-3ドメイン中の明確に定義された表面溝に結合する。更に、Smacタンパク質は、ホモ二量体を形成することができ、XIAPのBIR-3とBIR-2ドメインの両方と相互作用して、イニシエーターカスパーゼとエフェクターカスパーゼの両方を放出し、それによりアポトーシスを促進する。

## 【0005】

1つ又は2ついずれかのテトラペプチドAla-Val-Pro-Ile Smac結合モチーフを模倣するために一連の一価及び二価Smac模倣体が設計され、合成された。Smac模倣体の両方の型は、XIAP、cIAP1/2に対して高い結合親和性を示す。これらSmac模倣体も、腫瘍細胞に対するアポトーシス誘導と細胞成長阻害の両方の優れた活性を示し、NF- $\kappa$ Bシグナル伝達モジュレーションにより免疫腫瘍薬剤と組み合わせると抗腫瘍免疫を促進する潜在性を有する。

## 【0006】

Debio 1143は、ヒトがん、即ち膀胱、乳、頭頸部、肺、卵巣、膵臓及び前立腺の複数のモデルにおいて強力な単剤抗腫瘍活性を実証しているIAPの一価の、経口投与可能な小分子アンタゴニストである。

## 【0007】

免疫チェックポイントは、免疫活性化の調節因子である。そのような調節因子の例は、プログラム細胞死タンパク質1(PD-1)及びプログラム死リガンド1(PD-L1)を含む。PD-1が、T細胞の表面で発現されるのに対して、PD-L1は、多くの細胞の表面で発現される。PD-1受容体へのPD-L1の結合は、IL-2産生及びT細胞増殖のTCR媒介性活性化を阻害する。

## 【0008】

がん細胞が、PD-L1を過剰発現して宿主の免疫系を逃れることは公知であった。従って

10

20

30

40

50

、PD-L1/PD-1阻害剤は、がんに対する可能性がある療法として宣伝されてきた。抗PD-1抗体は、がんの処置に一層有望であると見なされてきた[Youら、2018、J Cancer. 9(7):1200~1206]。更に、最近、扁平上皮と非扁平上皮の両方の非小細胞肺癌(NSCLC)の処置のためのニボルマブ単独の又は化学療法と組み合わせるフェーズIII臨床試験が、PD-L1陽性と陰性の両方の腫瘍患者において統計的に有意な全生存期間の改善を示すことに成功し、米国、EU、日本、カナダ及び他の国において規制承認に至った(Brahmer Jら NEJM 2015;Borghaeiら NEJM 2015)。

【0009】

Beugら、2014. Oncoimmunology. 3: e28541は、様々な免疫療法とSmac模倣体の組合せが、有効ながん療法をもたらす可能性があることを示唆している。しかしながら、Debio 1143とニボルマブの組合せは、開示も、暗示も、示唆もされていない。

10

【0010】

国際公開第2016/054555 A2号パンフレットは、がんの処置のための異なる併用療法について開示している。一部の実施形態において、刊行物は、IAP阻害剤を抗PD-1又は抗PD-L1抗体と組み合わせることを示唆している。特に、LCL-161は、可能性があるIAP阻害剤として挙げられており、LCL-161は、1週間に1回又は2週間毎に1回投与されなければならないことが示唆されるが、データは提供されていない。更に、国際公開第2016/054555 A2号パンフレットは、抗PD-1抗体と組み合わせたLCL-161のマウスモデルのデータを提供する。国際公開第2016/054555 A2号パンフレットは、Debio 1143及び抗PD-L1との組合せについて開示しておらず、また国際公開第2016/054555 A2号パンフレットは、ニボルマブとIAP阻害剤の組合せが試験されるいかなるデータも提供していない。

20

【0011】

国際公開第2017/143449 A1号パンフレットも、がんの処置に対する異なる併用療法を開示している。一部の実施形態において、刊行物は、IAP阻害剤を抗PD-1又は抗PD-L1抗体等の免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせることを示唆している。がんの処置に対する抗PD-1抗体と組み合わせたLCL-161の有効性を主張するマウスモデルのデータも提供されている。Debio 1143とニボルマブの組合せについては開示されておらず、IAP阻害剤とニボルマブの組合せに関するデータは全く提供されていない。

【0012】

国際公開第2019/077132 A1号パンフレットは、Debio 1143と免疫チェックポイント阻害剤、特にアベルマブのような抗PD-L1抗体を含めた、がん患者の併用療法について記載している。この特許出願の内容は、その全体において本明細書に組み込まれる。

30

【0013】

本明細書に引用される先行技術文書のいずれも、Debio 1143と抗PD-1抗体の組合せが試験されるいかなるデータも提供していない。更に、先行技術文書のいずれも、ヒトにおいてDebio 1143と抗PD-1抗体の組合せの有効性を試験してこなかった。

【0014】

PD-1及びIAPを別々に標的とする療法は、前臨床研究及び病院において抗腫瘍効果を示したが、その抗腫瘍有効性及び応答者の割合の改善は、重要な目標のままである。従って、がんの処置のための新規の治療選択肢を開発するニーズが、残っている。特に、1つ若しくは複数の型のがんにおいてDebio 1143又は抗PD-1抗体の有効性を改善するがんを処置する方法に対するニーズが存在する。本発明は、上記ニーズを解決するためのがんの処置に使用するための組合せ物を提供する。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0015】

【文献】国際公開第2016/054555 A2号パンフレット

【文献】国際公開第2017/143449 A1号パンフレット

【文献】国際公開第2019/077132 A1号パンフレット

【文献】国際公開第2008/128171号パンフレット

50

- 【文献】米国特許出願公開第2013/005663号
- 【文献】国際公開第2014/121178 A号パンフレット
- 【文献】米国特許出願公開第2014/243276 A号
- 【文献】国際公開第2010/142994 A号パンフレット
- 【文献】欧州特許出願公開第3 083 616 A号
- 【文献】国際公開第2014/085489 A号パンフレット
- 【文献】国際公開第2011/059763 A号パンフレット
- 【非特許文献】
- 【0016】
- 【文献】Youら、2018、J Cancer. 9(7):1200 ~ 1206 10
- 【文献】Brahmer Jら NEJM 2015
- 【文献】Borghaeiら NEJM 2015
- 【文献】Beugら、2014. Oncoimmunology. 3: e28541
- 【文献】Caiら、2011. J Med Chem. 54(8):2714 ~ 26
- 【文献】Rustinら、int J Gynecol Cancer.2011; 21(2):419 ~ 23
- 【文献】J. Silke及びP. Meier、Cold Spring Harb Perspect Biol 2013;5:a008730
- 【文献】Caiら J Med Chem. 2011, 54(8):2714 ~ 26
- 【文献】Seymourら、Lancet Oncol. 2017;18(3)
- 【文献】[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-e-par-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-e-par-product-information_en.pdf). 20
- 【文献】<https://en.wikipedia.org/wiki/Nivolumab>
- 【文献】Remington's Pharmaceutical Sciences 第16版、Osol, A.編(1980)
- 【文献】Ph. Eur. 01/2010:1267
- 【文献】Dubey & Schiller、2004. Hematol Oncol Clin N Am. 18:101 ~ 114
- 【文献】Du & Morgensztern、2015. Cancer J. 21(5):366 ~ 370
- 【文献】Huら、2016. Medicine (Baltimore). 95(28):e4183
- 【文献】European Journal of Cancers 45 (2009) 228 ~ 247
- 【文献】Weber、2009. J Nucl Med. 50 Suppl 1:1S-10S
- 【文献】Johnsonら、(2003) J. Clin. Oncol. 21(7):1404 ~ 1411
- 【文献】D. Finlayら F1000Research 2017、6(F1000 Faculty Rev):587(<https://doi.org/10.12688/f1000research.10625.1>) 30
- 【文献】Z. Chenら Front Pharmacol. 2018; 9: 1298; doi: 10.3389/fphar.2018.01298
- 【文献】B. Liら J Exp Clin Cancer Res. 2018 Mar 12;37(1):53. doi: 10.1186/s13046-018-0703-9
- 【文献】Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WHら Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. J Clin Oncol. 2010;28(19):3167 ~ 75
- 【文献】Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DFら Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. The New England journal of medicine. 2012;366(26):2443 ~ 54 40
- 【文献】Antonia SJ, Lopez-Martin JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JPら Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(7):883 ~ 95
- 【文献】European Medicine Agency. Nivolumab - Annex I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. 2018. 1 ~ 80頁
- 【文献】Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel Fら Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a coll 50

aborative position paper. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology. 2016;27(4):559 ~ 74

【文献】Tie Y, Ma X, Zhu C, Mao Y, Shen K, Wei Xら Safety and efficacy of nivolumab in the treatment of cancers: A meta-analysis of 27 prospective clinical trials. Int J Cancer. 2017;140(4):948 ~ 58

【文献】Okenら、1982. Am J Clin Oncol. 5(6):649 ~ 55

【文献】Bobekら、2010. Anticancer Res. 30(12):4799 ~ 803

【文献】Rouits E, Csajka C. Debio 1143 population pharmacokinetic analysis. Debiopharm studies Debio 1143-101, Debio 1143-102 and Debio 1143 ~ 103; 2016

【文献】Bajaj G, Wang X, Agrawal S, Gupta M, Roy A, Feng Y. Model-Based Population Pharmacokinetic Analysis of Nivolumab in Patients With Solid Tumors. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2017;6(1):58 ~ 66

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】皮下のB16F10マウス黒色腫同系モデルにおけるDebio 1143、抗PD-1抗体及びその組合せの抗腫瘍活性を示す図である。(A)組合せの抗腫瘍有効性に対するDebio 1143の用量の効果を示す図である。(B)組合せの抗腫瘍有効性に対するDebio 1143の用量スケジュールの効果を示す図である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0018】

本発明の範囲を限定することなく、Debio 1143又は別のIAPアンタゴニストと抗PD-1抗体ニボルマブとの組合せは、以下の機序によってがん細胞を標的とし得ると仮定される:

1)抗PD-1抗体は、CD8+T細胞のTCRとMHC-I分子を介してがん細胞によって提示される関連抗原とのシグナル伝達を可能にするPD-1/PD-L1軸を遮断する。Debio 1143又は他のIAPアンタゴニスト処置によるIAPの同時枯渇は、おそらく腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー(TNFRSF)の共刺激応答(4-1BB又はOX40活性化と類似する)を生じることによってT細胞活性化を増強させ、その結果腫瘍特異的CD8+T細胞の活性化及び拡大が増強される。その結果、グランザイムB(GrzB)及びパーフォリンが分泌されて、標的細胞を死滅させる。

2)casp-3阻害剤、XIAPのDebio 1143媒介性拮抗作用は、GrzBによる腫瘍細胞の死の増強をもたらす。同じ効果が、他のIAPアンタゴニストにも期待され得る。

3)Debio 1143又は他のIAPアンタゴニストによるcIAP1及びcIAP2の枯渇は、腫瘍微環境におけるT細胞によるTNF $\alpha$ の局所生産の増大、別のNF $\kappa$ B経路の活性化によって媒介される可能性がある効果を導く。

4) cIAP1/2消失の結果、Debio 1143処置されたがん細胞又は別のIAPアンタゴニストによって処置されたがん細胞は、TNF $\alpha$ 等の炎症誘発性サイトカインの存在下で細胞死誘導に対して感作される。

【0019】

増強は、付加的であってもよく、又は相乗的でもよい。併用療法の増強効果は少なくとも付加的である。本発明者らは、Debio 1143と抗PD-1抗体の組合せの結果、処置が改善されることを驚くべきことに発見した。

【0020】

初期の研究では、週1回~2回通常投与されるLCL-161(国際公開第2016/054555 A2号パンフレット:14頁、4~5行目)とは異なり、Debio 1143は、より頻繁に投与される場合、併用療法においてより有効であることを示唆した(国際公開第2019/077132 A1号パンフレットの実施例3を参照のこと)。

【課題を解決するための手段】

【0021】

10

20

30

40

50

従って進行中の臨床試験において、Debio 1143は、10日間連続して投与される。従って、本発明は、Debio 1143又は別のIAPアンタゴニスト及び抗PD-1抗体ニボルマブを含む組合せ物及び医薬組成物を提供し、その組合せ物及び医薬組成物はがんの処置に適している。

#### 【0022】

本発明は、Debio 1143及びニボルマブを含む又は別法として別のIAPアンタゴニスト及びニボルマブを含む組合せ物を投与する方法も提供する。ニボルマブ及びDebio 1143又は別法としてニボルマブ及び別のIAPアンタゴニストは、がんの第1選択、第2選択又はその後の処置選択において投与され得る。一部の実施形態において、がんは、先のがん療法に抵抗性である。特定の実施形態において、本方法は、それを必要とする患者にDebio 1143又は別のIAPアンタゴニストの治療上有効な量及びニボルマブの治療上有効な量を投与する工程を含む、がんを有するヒト患者を処置するためのものである。一部の実施形態において、ニボルマブは、静脈内(例えば、静脈注入として)又は皮下に投与される。好ましくは、ニボルマブは静脈注入として投与される。より好ましくは、阻害剤は、20~80分間、最も好ましくは、30分間又は60分間の静脈注入として投与される。一部の実施形態において、ニボルマブは、用量約240mgで隔週(即ち、2週間毎、又は「Q2W」)又は用量約480mgで4週間毎に投与される。他の実施形態において、ニボルマブ及びDebio 1143は、化学療法(CT)、放射線療法(RT)又は化学放射線療法(CRT)と組み合わせて使用される。

10

#### 【0023】

ニボルマブ、Debio 1143又は別のIAPアンタゴニスト並びに少なくとも薬学的に許容される担体、希釈剤、賦形剤及び/若しくはアジュバントを含む医薬組成物も、本明細書に提供される。ニボルマブ及びDebio 1143又は別のIAPアンタゴニストは、単一で又は別々の単位剤形で提供され得る。Debio 1143及び他のほとんどのIAPアンタゴニストに好ましい投与の様式は経口投与であり、ニボルマブは静脈注入によって好ましくは投与されるので、別々の単位剤形が好ましい。医薬組成物は、医薬として使用する、特にがんを処置する方法に使用するためのものであり得る。

20

#### 【0024】

医薬として使用する、特にがんを処置する方法に使用するためにDebio 1143又は別のIAPアンタゴニストと組み合わせるニボルマブも本明細書に提供される。同様に、医薬として使用する、特にがんを処置する方法に使用するためにDebio 1143又は別のIAPアンタゴニストが、ニボルマブと組み合わせられて提供される。また、ニボルマブ及びDebio 1143又は別のIAPアンタゴニストを含む組合せ物が、あらゆる目的、医薬として使用するため、又はがんを処置する方法に提供される。ニボルマブ及びDebio 1143又は別のIAPアンタゴニストの組合せは、単一又は別々の単位剤形で提供され得、別々の剤形が好ましい。ニボルマブ及びDebio 1143又は別のIAPアンタゴニストを含む、がんの処置のための医薬を製造するための組合せ物の使用も提供される。

30

#### 【0025】

がんを処置する方法に使用するための、ニボルマブを含む組成物も提供され、組成物は、Debio 1143又は別のIAPアンタゴニストと組み合わせられて投与される。同様に、がんを処置する方法に使用するための、Debio 1143又は別のIAPアンタゴニストを含む組成物も提供され、組成物は、ニボルマブと組み合わせられて投与される。いずれの組成物も、薬学的に許容される担体、希釈剤、賦形剤及び/又はアジュバントを更に含む医薬組成物であり得る。

40

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0026】

##### 定義

以下の定義は、読者を助けるために提供される。別段の規定がない限り、本明細書に使用される専門用語、表記、及び他の科学若しくは医学用語又は術語の全ては、化学及び医学技術者によって一般に理解される意味を有するものとする。一部の場合において、一般

50

に理解される意味を持つ用語は、明快さ及び/又は即座の参照のために本明細書において定義され、本明細書におけるそのような定義の包含は、当技術分野において一般に理解される用語の定義に対して実質的な差異を表すものと解釈されるべきではない。

【0027】

一部の実施形態において、用語「約」は、列挙された値から±10%の偏差のことを指す。単語「約」が、数を参照して本明細書において使用される場合、本発明の更に別の実施形態が、単語「約」の存在によって修飾されない数を含むことは、理解されるべきである。

【0028】

患者に薬物「を投与する」又は「の投与」(及びこの句の文法的同義語)とは、医療専門家による患者への投与でもよく若しくは自己投与でもよい直接の投与、及び/又は薬物を処方する行為でもよい間接的な投与のことを指す。例えば、患者に薬物を自己投与するように指示する、又は患者に薬物の処方箋を提供する医師は、患者に薬物を投与している。

【0029】

「抗体」は、免疫グロブリン分子の可変領域に位置する少なくとも1つの抗原認識部位により、炭水化物、ポリヌクレオチド、脂質、ポリペプチド等の標的へ特異的に結合できる免疫グロブリン分子である。本明細書では、用語「抗体」は、完全ポリクローナル若しくはモノクローナル抗体だけでなく、特に明記しない限り、特異的結合に対して完全抗体と競合する任意の抗原結合性断片又はその抗体断片、抗原結合部分を含む融合タンパク質(例えば、抗体-薬物コンジュゲート)、抗原認識部位を含む免疫グロブリン分子の他の任意の改変された構成、ポリエピトープ特異性を持つ抗体組成物、及び多重特異性抗体(例えば、二重特異性抗体)も包含する。しかしながら、完全な、即ち非断片化モノクローナル抗体が、好ましい。

【0030】

用語「がん」とは、一群の疾患のことを指し、生理的機能を保有せず、制御の効かない通常急速な細胞増殖から発生し、身体の他の部分に侵入又は伝播する潜在性を有する任意の異常な良性若しくは悪性の組織の新生物と定義され得る。非限定的な例には:急性顆粒性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、腺癌、副腎がん、未分化神経膠星状細胞腫、血管肉腫、虫垂がん、星状細胞腫、基底細胞癌、B細胞リンパ腫、胆管がん、膀胱がん、骨がん、骨髄がん、腸がん、脳がん、脳幹グリオーマ、脳腫瘍、乳がん、カルチノイド腫瘍、子宮頸がん、胆管癌、軟骨性肉腫、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、大腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、皮膚リンパ腫、皮膚黒色腫、びまん性星状細胞腫、乳管上皮内癌、子宮体がん、上衣細胞腫、類上皮肉腫、食道がん、ユーイング肉腫、肝臓外胆管がん、眼がん、ファロピウス管がん、線維肉腫、胆嚢がん、胃がん、胃腸がん、胃腸カルチノイドがん、消化管間質腫瘍、胚細胞腫瘍、多形性神経膠芽細胞腫、神経膠腫、有毛細胞白血病、頭頸部がん、血管内皮腫、ホジキンリンパ腫、下咽頭がん、浸潤性管癌、小葉癌、炎症性乳がん、腸がん、肝内胆管がん、侵襲性/浸潤性乳がん、島細胞がん、顎がん、カボジ肉腫、腎臓がん、喉頭がん、平滑筋肉腫、軟膜髄膜転移、白血病、口唇がん、脂肪肉腫、肝臓がん、上皮内小葉癌、低悪性度星状細胞腫、肺がん、リンパ節がん、リンパ腫、男性乳がん、髄様癌、髄芽細胞腫、黒色腫、髄膜腫、メルケル細胞癌、間葉性軟骨肉腫、間葉性癌、中皮腫、転移性乳がん、転移性黒色腫、転移性扁平上皮頸部がん、混合性神経膠腫、口腔がん、粘液性癌、粘膜黒色腫、多発性骨髄腫、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、鼻腔がん、鼻咽頭がん、頸部がん、神経芽細胞腫、神経内分泌腫瘍、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺がん、燕麦細胞がん、眼がん、眼黒色腫、乏突起細胞腫、口がん、口腔がん、口腔咽頭がん、骨原性肉腫、骨肉腫、卵巣がん、卵巣上皮がん、卵巣胚細胞腫瘍、卵巣原発性腹膜癌、卵巣性索間質腫瘍、膵臓がん、乳頭癌、副鼻腔がん、副甲状腺がん、骨盤がん、陰茎がん、末梢神経がん、腹膜がん、咽頭がん、クロム親和性細胞腫、毛様細胞性星状細胞腫、松果体部腫瘍、下垂体がん、原発性中枢神経系リンパ腫、前立腺がん、直腸がん、腎細胞がん、腎盂がん、横紋筋肉腫、唾液腺がん、肉腫、骨肉腫、軟部組織肉腫、子宮肉腫、副鼻腔がん、皮膚がん、小細胞肺がん、小腸がん、脊髄性がん、脊柱がん、脊髄がん、脊髄腫瘍、扁平上皮癌、胃がん、滑液膜肉腫、T細胞性リンパ腫

10

20

30

40

50

、精巣がん、咽喉がん、胸腺腫/胸腺癌、甲状腺がん、舌がん、扁桃腺がん、移行細胞がん、トリプルネガティブ乳がん、卵管がん、管状癌、尿道がん、子宮腺癌、子宮がん、経膈がん及び外陰部がんが含まれる。

#### 【 0 0 3 1 】

好ましい実施形態において、本発明は、がんの処置に関し、用語「がん」とは、以下の基準のうちの一つ又は複数を満たすがんのことを指す：

(i) がんが、進展した、切除不能な並びに/又は転移性の固形悪性腫瘍及び/若しくはがんである；

(ii) がんが、

a. 小細胞肺がん(SCLC)；

b. 頭頸部扁平上皮細胞癌(SCCHN)；

c. 胃腸(GI)がんにおいて公知の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-H)、ミスマッチ修復欠損(MMRd)又は相同組換え欠損(HRD)を含めた他の公知のDNA損傷修復(DDR)異常を伴う食道、胃、結腸直腸若しくは膵胆腫瘍を含めたGIがん；

d. 公知のMSI-H/MMRd、BRCA1及びBRCA2遺伝子の遺伝性/体細胞突然変異又は他のDNA DDR異常(HRDを含む)を伴う、プラチナ抵抗性上皮卵巣がん(EOC)、子宮体がん、原発性腹膜がん(PPC)及び子宮頸がんからなる群から選択される。

(iii) がんが、進展した/切除不能ながん環境において標準的な全身的化学療法少なくとも1つの先の選択によりこれまでに処置されている。

(iv) がんが、プラチナ抵抗性、再発性、若しくは難治性又はプラチナ感受性である。

(v) がんが、単剤としてか又は標準的な/承認された化学療法、チロシンキナーゼ阻害剤(TKI)、放射線療法(RT)若しくは免疫チェックポイントをモジュレート/阻害する(CPI)ことが公知でない他のモノクローナル抗体(mAb)と組み合わせるかいずれかで与えられる抗プログラム細胞死1(PD-1)/プログラム細胞死リガンド1(PD-L1)に基づく先の処置の間若しくは後に進行若しくは再発した。

本発明は、上記基準(i)~(v)のうち2つ以上、好ましくは3つ以上、より好ましくは全てを満たすがんの処置に特に関する。本発明の併用療法、複合薬、組合せ物、医薬組成物、処置方法、等に関する先の及び以下の開示の全ては、上の項目(i)~(v)の一つ又は複数の下で定義されるこれら特定のがん型に特に適用する。

#### 【 0 0 3 2 】

用語「組合せ物(combination product)」とは、(i')物理的、化学的、又はそれ以外の方法で組合せ若しくは混合され、単一の実体として生産される2つ以上の規制成分から構成される物；(ii')単一の包装又は単位として一緒に包装され、薬物及びデバイスproduct、デバイス並びに生物学的product、又は生物学的及び薬物productから構成される2つ以上の別々の物；(iii')治験計画又は提案された表示によれば、承認されている個々に指定された薬物、デバイス又は生物学的productとのみ使用することが意図されており、意図される使用、適応又は効果を達成するには両方が必要とされ、提案された物が承認された場合には承認された物の表示を変更して、例えば、意図される使用、剤形、強度、投与経路の変更、又は用量の有意な変更を反映することが必要になる、別々に包装された薬物、デバイス又は生物学的product；或いは(iv')提案された表示によれば、個々に指定された別の治験薬、デバイス、又は生物学的productとのみ使用するためのものであり、意図される使用、適応又は効果を達成するには両方が必要とされる、別々に包装された任意の治験薬、デバイス又は生物学的productのことを指し得る。

#### 【 0 0 3 3 】

本明細書では「併用療法」、「と組み合わせる」又は「と併せて」は、少なくとも2つの別個の処置モダリティ(即ち、化合物、成分、標的薬剤又は治療薬剤)による併行、並列、同時、順次又は断続的な処置の任意の形態を意味する。従って、本用語は、対象への他の処置モダリティの投与前、中、又は後における1つの処置モダリティの投与のことを指す。組み合わせるモダリティは、任意の順序で投与され得る。治療的に活性なモダリティ

10

20

30

40

50

は、医療管理人によって既定される様式及び与薬レジメンで若しくは管理機関に従って一緒に(例えば、同じ若しくは別々の組成物、製剤又は単位剤形で同時に)又は別々に(例えば、同日に又は異なる日に及び別々の組成物、製剤若しくは単位剤形に適切な与薬手順に従った任意の順序で)投与される。一般に、各処置モダリティは、その処置モダリティのために決定された用量及び/又は時間スケジュールで投与されることになる。任意選択で、3つ以上のモダリティが、併用療法に使用されてもよい。加えて、本明細書に提供される併用療法は、他の型の処置と併せて使用されてもよい。例えば、他の抗がん処置は、対象に対する現在の標準ケアに関連する他の処置の中でも、化学療法、手術、放射線療法(放射線)及び/又はホルモン療法からなる群から選択され得る。

#### 【0034】

RECIST v1.1ガイドラインに定義されるように、「完全奏効」又は「完全寛解」又は「CR」は、全ての標的病変の消失を示す。これは、がんが治癒したことを必ずしも意味しない。

#### 【0035】

用語「Debio 1143」、「AT-406」又は「SM-406」とは、(5S,8S,10aR)-N-ベンズヒドリル-5-((S)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド)-3-(3-メチルブタノイル)-6-オキシデカヒドロピロロ[1,2-a][1,5]ジアゾシン-8-カルボキサミド(CAS登録番号:1071992-99-8)及び/又は薬学的に許容されるその塩のことを指す。好ましくは、Debio 1143の遊離塩基形態が、本発明の任意の態様に使用される。その合成については、これまでに記載されてきた(Caiら、2011. J Med Chem. 54(8):2714~26、及び国際公開第2008/128171号パンフレット-実施例16)。

#### 【0036】

「無病生存期間」(DFS)とは、処置中及び後に患者が、無疾患のままの期間のことを指す。

#### 【0037】

「用量」及び「投薬量」は、投与のための活性又は治療薬剤の特定の量のことを指す。そのような量は「剤形」に含まれており、剤形とは、単一の投薬量としてヒト対象及び他の哺乳動物に適した物理的に分離された単位のことを指し、各単位は、所望の効果発現、忍容性及び治療効果をもたらすように算出された既定量の活性薬剤を、担体等1つ又は複数の適切な医薬賦形剤と共に含有する。

#### 【0038】

用語「GCIG CA-125基準」又は「GCIGラスティン改変基準」とは、無増悪生存期間及び血清マーカーCA-125を使用する、処置に対する奏効を定義するために使用されるべきであり、Gynecological Cancer intergroup(GCIG)によって合意されている基準のことを指す(Rustinら、int J Gynecol Cancer.2011; 21(2):419~23)。患者が、CA-125レベルにおいて前処置サンプルから少なくとも50%の減少があることを必要とするGCIGラスティン改変基準を満たす場合、患者は、CA-125奏効を実現したとして評点される。

#### 【0039】

用語「IAPアンタゴニスト」は、IAPタンパク質の機能を阻害、遮断、減速又は減少させる能力がある物質を特徴付けるために本明細書において使用される。「IAP阻害剤」と同じ意味を有するように本明細書において使用される。IAPタンパク質は、アポトーシスを調節(阻害)するタンパク質である。IAPタンパク質は、XIAP、cIAP1、cIAP2、Cp-IAP、NAIP及びOp-IAP等の少なくとも1つのBIRドメインの存在によって特徴付けられる。IAPタンパク質は、例えば、J. Silke及びP. Meier、Cold Spring Harb Perspect Biol 2013;5:a008730及びその中の引用文献に記載されている。本発明の意味においてIAPアンタゴニストは、これらIAPタンパク質の少なくとも1つ、好ましくは2つ以上のIAPタンパク質、最も好ましくはcIAP1及び/又はcIAP2を阻害する能力がある物質である。Smac(ディアプロ)タンパク質は、IAPタンパク質の内在性アンタゴニストである。従ってIAPアンタゴニストは、場合によってはSmac模倣体と称される。そのようなSmac模倣体は、「IAPアンタゴニスト」という用語に包含されることを意味する。しかしながら、例えばIAPア

10

20

30

40

50

ンタゴニストは明らかに異なる構造を有するので、本発明は、Smac模倣体ではないIAPアンタゴニストでも成功裏に実施され得る。IAPアンタゴニストとIAPタンパク質のBIR3ドメインの間には相互作用がある。本発明の目的において、IAPアンタゴニストとcIAP1及び/又はcIAP2との相互作用が、これらタンパク質の分解及びその後のNF- $\kappa$ Bモジュレーションを引き起こすことは特に興味深い。Caiら J Med Chem. 2011, 54(8):2714~26による刊行物の図4の根拠をなす実験を実施する場合、IAPアンタゴニストは、XIAP BIR3、cIAP1 BIR3及び/又はcIAP2 BIR3に対して 1  $\mu$ MのK<sub>i</sub>を有する化合物として同定され得る。

#### 【0040】

用語「個体」、「患者」又は「対象」は、本出願において互換的に使用され、どんな形であれ制限的であることを意図しない。「個体」、「患者」又は「対象」は、任意の年齢、性別及び健康状態であり得る。好ましくは、本発明の処置の方法及び組合せ物は、ヒト患者に使用するためのものである。言い換えれば、個体、患者又は対象は、好ましくはヒトである。

10

#### 【0041】

「注入」又は「注入する」は、治療目的で静脈を通して身体に薬物を含む溶液を導入することを指す。一般に、これは、静脈バッグによって達成される。

#### 【0042】

用語「iRECIST」とは、免疫治療法を試験する成人及び小児がんの臨床試験に使用するための、固形腫瘍の測定のための標準的な手法並びに腫瘍サイズの変化の客観的判定のための定義について記載したガイドライン、基準又は標準のことを指し、Seymourら、Lancet Oncol. 2017;18(3)に公開されている。用語iRECISTとは、免疫治療法用に改変された新規のRECIST v1.1ガイドラインのことを指す。iRECISTに従って無症状であるが、放射線学的にPDが観察された患者は、iRECISTに従ってPDが確認される、若しくは病徴が発生する、又は治験責任医師/患者が処置の中止を決定する、のいずれかが最初に起こるまで試験処置を続けることができる。iRECISTの下で、奏効は、iCR、iPR又はiSDの前にiUPDであり得る。「i」は、iRECISTを使用して指定される免疫応答を示す。RECIST=固形腫瘍における奏効評価基準。iUPD=未確認の増悪。iCPD=確認された増悪。iCR=完全奏効。iPR=部分奏効。iSD=安定な疾患である。

20

#### 【0043】

「ニボルマブ」は、完全ヒト免疫グロブリンG4(IgG4)モノクローナル抗体であり、PD-1受容体に結合し、PD-1受容体とPD-L1及びPD-L2との相互作用を遮断する。ニボルマブは、商品名Opdivo(登録商標)で注入用の濃縮物としてプリストルマイヤーズスクイブ社によって販売されている。認可された製剤、医学的適応及び投与の詳細は、[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_en.pdf)でSmPCに提供されている。ニボルマブの更なる情報は、<https://en.wikipedia.org/wiki/Nivolumab>(2018年1月16日のバージョン)の下で対応するウィキペディア見出し及びその中の引用文献に見られる。

30

#### 【0044】

「全生存期間」(OS)とは、患者の登録から死亡又は最後に生存を知った日付で打ち切るまでの期間のことを指す。OSは、naive又は無処置の個体若しくは患者と比較した寿命の延長を含む。全生存期間とは、患者が、例えば、診断又は処置した時間から1年、5年、等の定義された期間生存し続けている状況のことを指す。

40

#### 【0045】

「部分奏効」又は「PR」とは、RECIST v1.1ガイドラインに定義されている、処置にตอบสนองした、ベースラインの合計直径を参照と見なして標的病変の直径の合計における少なくとも30%の減少のことを指す。

#### 【0046】

用語「薬学的に許容されるアジュバント」とは、抗原に対する身体の免疫応答を増強させるあらゆる物質のことを指す。薬学的に許容されるアジュバントの非限定的な例は:ミョ

50

ウバン、フロイント不完全アジュバント、MF59、ポリ(I:C)等のdsRNAの合成類似体、細菌LPS、細菌フラジェリン、イミダゾキノリン、特定のCpGのモチーフを含有するオリゴデオキシヌクレオチド、ムラミールジペプチド等の細菌細胞壁の断片及びQuil-A(登録商標)である。

【0047】

本明細書では、「薬学的に許容される担体」又は「薬学的に許容される希釈剤」は、あらゆる溶媒、分散媒、コーティング剤、抗菌及び抗真菌剤、等張剤並びに吸収遅延剤を意味し、薬務行政に適合している。薬学的に活性な物質に対するそのような媒体及び薬剤の使用は、当技術分野において周知である。許容される担体、賦形剤又は安定化剤は、利用される投薬量及び濃度においてレシピエントに対して無毒であり、本発明の範囲を限定することなく：追加の緩衝剤；保存剤；共溶媒；アスコルビン酸及びメチオニンを含めた酸化防止剤；EDTA等のキレート化剤；金属錯体（例えば、Znタンパク質錯体）；ポリエステル等の生分解性ポリマー；ナトリウム、多価糖アルコール等の塩形成対イオン；アラニン、グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、リジン、オルニチン、ロイシン、2-フェニルアラニン、グルタミン酸及びトレオニン等のアミノ酸；ラクチトール、スタキオース、マンノース、ソルボース、キシロース、リボース、リビトール、ミオイニシトース、ミオイニシトール、ガラクトース、ガラクトール、グリセロール、シクリトール（例えば、イノシトール）、ポリエチレングリコール等の有機糖又は糖アルコール；尿素、グルタチオン、チオクト酸、チオグリコレートナトリウム、チオグリセロール、[アルファ]-モノチオグリセロール及びナトリウムチオ硫酸等の含硫黄還元剤；ヒト血清アルブミン、ウシ血清アルブミン、ゼラチン又は他の免疫グロブリン等の低分子量タンパク質；並びにポリビニルピロリドン等の親水性ポリマーが含まれる。Remington's Pharmaceutical Sciences 第16版、Osol, A.編(1980)に記載されるもの等他の薬学的に許容される担体、賦形剤又は安定化剤は、医薬組成物の所望の特徴に悪影響を与えないならば、本明細書に記載される医薬組成物に含まれてもよい。Debio 1143を含む医薬組成物は、薬学的に許容される賦形剤としてデンプン1500(品質標準：Ph. Eur. 01/2010:1267を参照)を好ましくは含む。

10

20

【0048】

「プラチナに基づく療法」とは、がんの処置のためにシスプラチン、カルボプラチン及びオキサリプラチン等のプラチナに基づく薬剤の使用を含む任意の療法のことを指す。プラチナに基づく薬剤は、DNAに共有結合的に結合し、DNA鎖を架橋するアルキル化剤であり、DNA合成及び機能の阻害並びに転写の阻害をもたらす。プラチナに基づく化学療法の組合せは、進展したNSCLCにおいて単剤療法に勝る改善を実証した(Dubey & Schiller, 2004. Hematol Oncol Clin N Am. 18:101~114を参照のこと)。従って、一部の実施形態において、プラチナに基づく療法は、プラチナに基づく2剤併用化学療法である(Du & Morgensztern, 2015. Cancer J. 21(5):366~370)。現在のガイドラインによると、進展したNSCLCに対する第1選択処置戦略は、患者の年齢、組織学、分子病理学、共存疾患及びパフォーマンスステータスを考慮するべきであり、プラチナに基づく2剤併用化学療法(PT-DC)は、そのような個体、特に上皮成長因子受容体(EGFR)突然変異を含まない個体に対する標準的な第1選択処置として推奨されてきた[Huら、2016. Medicine (Baltimore). 95(28):e4183]。

30

40

【0049】

用語「プラチナに基づく療法サイクル」とは、間に休止期間を含む規則的なスケジュールで繰り返される処置の過程のことを指す。例えば、1週間与え、その後3週間休止する処置が、1つの処置サイクルである。

【0050】

「プラチナ抵抗性」は、含プラチナ化学療法後1~6カ月(180日間)以内に起こる再発又は進行性疾患(PD)と定義される。

【0051】

RECIST v1.1ガイドラインに定義されるように、「進行性疾患」又は「進行した疾患」

50

とは、更に1つの新たな病変若しくは腫瘍の出現及び/又は既存の非標的病変の明確な増悪のことを指す。進行性疾患又は進行した疾患とは、腫瘍の質量又は伝播のいずれかの増大による、処置が始まって以降の20パーセントを超える腫瘍成長のことを指し得る。

【0052】

「無増悪生存期間」(PFS)とは、登録から疾患の増悪又は死亡までの期間のことを指す。PFSは、カプランマイアー法及び固形腫瘍における奏効評価基準(RECIST) 1.1標準を使用して一般に測定される。一般に、無増悪生存期間とは、患者が、がんが悪化することなく生存し続けている状況のことを指す。CA-125に基づくPFSは、第1の治験薬注入から増悪のGCIGラスティン改変基準が満たされるまで、又は死亡日まで(疾患の増悪を含む又は含まない)の時間と定義されることになる。CA-125奏効の持続期間は、CA-125奏効に対してGCIGラスティン改変基準の全てを満たす患者においてCA-125が50%減少したと最初に記録されたときから、CA-125が、患者が疾患の増悪のGCIG基準を満たすまで上昇したと最初に記録される時間までの間の期間と定義されることになる。

10

【0053】

用語「RECIST」は、固形腫瘍における奏効評価基準を意味する。RECISTガイドライン、基準又は標準は、成人及び小児がんの臨床試験に使用するための、固形腫瘍の測定のための標準的な手法並びに腫瘍サイズの変化の客観的判定のための定義について記載している。RECIST v1.1は、改正されたRECISTガイドラインのバージョン1.1を意味し、European Journal of Cancers 45 (2009) 228 ~ 247に公開されている。

【0054】

用語「有利に応答する」とは、対象に有益な状態を引き起こすことを一般に指す。がん処置に関連しては、用語は、対象に治療効果を提供することを指す。がんにおける正の治療効果は、いくつかの方法で測定され得る(Weber, 2009. J Nucl Med. 50 Suppl 1:1 S-10Sを参照のこと)。例えば、抗がん治療の治療有効性を査定するには、腫瘍成長阻害、分子マーカー発現、血清マーカー発現及び分子画像化技術が全て使用され得る。腫瘍成長阻害に関しては、NCI標準によると、T/C 42%が、抗腫瘍活性の最小レベルである。T/C 10%は、高抗腫瘍活性レベルと考えられ、 $T/C(\%) = \text{処置した腫瘍容積の中央値} / \text{対照の腫瘍容積の中央値} \times 100$ とする。好ましい奏効は、例えば、無増悪生存期間(PFS)、無病生存期間(DFS)、若しくは全生存期間(OS)の増大、完全奏効(CR)、部分奏効(PR)、場合によっては安定疾患(SD)、進行性疾患(PD)の減少、増悪までの期間(TTP)の減少又はその任意の組合せによって査定され得る。

20

30

【0055】

RECIST v1.1ガイドラインに定義されるように、「安定疾患」とは、増悪又は再発のない疾患のことを指す。安定疾患においては、部分奏効と見なす十分な腫瘍縮小も、進行性疾患と見なす十分な腫瘍増大もない。

【0056】

用語「治療上有効な量」とは、治療効果を有し、がんを処置することができる、Debio 1143若しくは別のIAPアンタゴニスト及び/又はニボルマブの量のことを指す。がん、例えば、進展した固形悪性腫瘍の場合、薬物の治療上有効な量は、がん細胞の数を減少させ;腫瘍サイズ又は負担を減少させ;末梢器官へのがん細胞の浸潤を阻害し(即ち、ある程度減速させる、特定の実施形態において、停止させる);腫瘍転移を阻害し(即ち、ある程度減速させる、特定の実施形態において、停止させる);ある程度腫瘍成長を阻害し;がんに関連する病徴の1つ又は複数がある程度軽減し;及び/又は無増悪生存期間(PFS)、無病生存期間(DFS)、若しくは全生存期間(OS)の増大、完全奏効(CR)、部分奏効(PR)、場合によっては安定疾患(SD)、進行性疾患(PD)の減少、増悪までの期間(TTP)の減少若しくはその任意の組合せ等の好ましい奏効をもたらすことができる。薬物が、既存のがん細胞の成長を防止及び/又は死滅させ得る程度に、それは、細胞増殖抑制及び/又は細胞傷害性であり得る。「予防的に有効な量」とは、所望の予防的結果を達成するために必要な投薬量及び期間の有効な量のことを指す。一般的であるものの、必ずしもそうではないが、予防的用量は、疾患の前又は初期段階で対象に使用されるので、予防的に有効な量は、治療上有効な量より

40

50

少なくなる。

【0057】

「腫瘍増悪までの期間」(TTP)は、登録から疾患の増悪までの時間と定義される。TTPは、RECIST v1.1基準を使用して、一般に測定される。

【0058】

本出願に使用される用語「処置」及び「療法」は、健康問題を復旧することを目的として疾患及び/若しくは病徴を治癒及び/若しくは軽減する意図で使用される一組の衛生的、薬理的、外科的並びに/又は物理的手段のことを指す。用語「処置」及び「療法」は、両方とも個体又は動物の健康の維持及び/若しくは快復を対象とするので、予防的及び治癒的方法を含む。病徴、疾患及び障害の原因にかかわらず、健康問題を軽減及び/又は治癒させるための適切な医薬の投与は、本出願の文脈において処置又は療法の形態と解釈されるべきである。

10

【0059】

本明細書では「単位剤形」は、処置される対象に適切な物理的に分離した単位の治療製剤のことを指す。しかしながら、本発明の組成物の1日の総使用量が、堅実な医学的判断の範囲内で主治医によって決定されることになることは理解されよう。任意の特定の対象又は生物に対する特定の有効用量レベルは、処置される障害及び障害の重症度;利用される特定の活性薬剤の活性;利用される特定の組成物;対象の年齢、体重、全体的な健康、性別及び食習慣;投与の時間及び利用される特定の活性薬剤の排出率;処置の持続時間;利用される特定の化合物と組み合わせて又は同時に使用される薬物及び/若しくは追加の療法を含めた種々の因子、並びに医学技術分野において周知の因子等によって決まることになる。

20

【0060】

PFS、DFS及びOSは、新たな薬物の認可のための国立がん研究所及び米国食品医薬品局による標準設定によって測定され得る。Johnsonら、(2003) J. Clin. Oncol. 21(7):1404~1411を参照のこと。

【0061】

本発明は、併用療法におけるDebio 1143又は別のIAPアンタゴニストとニボルマブとの組合せ、組合せ物、複合薬を含有する医薬組成物、別々の容器にそのような複合薬を含有するキット、それぞれの他の薬物と組み合わせて使用するためにこれら薬物のうちの1つを含有する医薬組成物(逆の場合も同じ)、及びこれら物のうち少なくとも1つを投与する工程を含む処置の方法に関する。文脈が指図しない限り、本発明の上述の態様いずれか1つへの言及の全ては、上で挙げた本発明の他の態様への言及としても理解されるべきである。例えば、本発明の方法への言及は、これらの方法に使用されるべき本発明の医薬組成物の開示としても理解されるべきである。同様に、本発明の医薬組成物への言及は、これらの医薬組成物を使用する本発明の方法の開示としても理解されるべきである。

30

【0062】

本発明は、本発明の「特定の実施形態」について記載する(又は「ある特定の実施形態」等、類似の用語を使用することによって以下で主に記載されるが、文脈が指図しない限り、複数の実施形態のそのような開示は、それぞれの特徴の組合せの開示としても理解されるべきである。

40

【0063】

IAPアンタゴニスト

本発明の主要な態様は、Debio 1143とニボルマブの組合せ、及び本明細書に記載されるこの組合せの医学的な使用に関する。しかしながら、本発明の他の態様によると、Debio 1143の代わりにDebio 1143以外のIAPアンタゴニストを使用することが可能である。

【0064】

その最も広い態様において、本発明は、上記の定義の範囲に分類される任意のIAPアンタゴニストを使用して実行されてもよい。特定のより好ましい態様において、IAPアンタゴニストは、

・LCL-161(Novartis社、CAS番号:1005342-46-0)及びCUDC 427/GDC 0917(Cur

50

is/Genentec社、CAS番号1446182-94-0)等、Debio 1143以外の一価のIAPアンタゴニスト;

- ・ TL-32711/ピリナパント(Medivir社、CAS番号:1260251-31-7)、AZD5582(AstraZeneca社; CAS番号1258392-53-8)及びAPG-1387(Ascentage Pharma社、SM-1387、CAS番号1570231-89-8)等二価のIAPアンタゴニスト;並びに

- ・ ASTX660(Astex社、CAS番号1799328-86-1)、SBP-0636457(Sandford Burnham Prebys Medical Discovery Institute、CAS番号1422180-49-1)、及びJP1201(Joyant Pharmaceuticals社)等の更なるIAPアンタゴニストから選択されてもよい。

#### 【 0 0 6 5 】

作用機序、投薬量、製剤、投与スケジュール等、主要な態様の発明の概念に関して本明細書に提供される関連情報は、適切に適合した形態で本発明に使用され得る別のIAPアンタゴニストに適用する。例えば、IAPアンタゴニストであるピリナパントは、IV注入によって有利に投与され得る(clinicaltrials.gov、研究NCT02288208及びNCT01681368を参照のこと)。結果によると、ピリナパントとニボルマブの組合せに関する本発明の態様は、静脈内投与によってピリナパントを投与することによって好ましくは実行される(対照的に、Debio 1143は、好ましくは経口投与されると本明細書に記載されている)。

#### 【 0 0 6 6 】

他のIAPアンタゴニストのための適切な投薬量、投与の形態等に関する更なる情報は、国際公開第2017/143449 A号パンフレット及びD. Finlayら F1000Research 2017、6(F1000 Faculty Rev):587(<https://doi.org/10.12688/f1000research.10625.1>)等の文献並びにそこで引用されている参考文献、より具体的には、

- ・ LCL-161に関しては米国特許出願公開第2013/005663号及び国際公開第2016/054555 A号パンフレット;

- ・ CUDC 427に関しては米国特許出願公開第2013/0005663 A号;

- ・ ピリナパントに関しては国際公開第2014/121178 A号パンフレット及び米国特許出願公開第2014/243276 A号;

- ・ AZD5582に関しては国際公開第2010/142994 A号パンフレット;

- ・ APG-1387に関してはZ. Chenら Front Pharmacol. 2018; 9: 1298; doi: 10.3389/fphar.2018.01298及びB. Liら J Exp Clin Cancer Res. 2018 Mar 12;37(1):53. doi: 10.1186/s13046-018-0703-9並びにそこで引用されている文献;

- ・ ASTX660に関しては欧州特許出願公開第3 083 616 A号;

- ・ SBP-0636457に関しては国際公開第2014/085489 A号パンフレット;及び

- ・ JP1201に関しては国際公開第2011/059763 A号パンフレット

に見ることができる。

#### 【 0 0 6 7 】

IAP阻害剤による単独療法又は併用療法のための文献内の投薬量指示が、文献に記載の通り、例えば上で引用した通り採用されてもよい。別法として、適切な投薬量は、用量漸増試験によって決定されてもよい。後者の選択肢により、ニボルマブとの組合せ効果による投薬量要件の変化を考慮することが可能になる。

#### 【 0 0 6 8 】

使用の方法及び医薬組成物

本発明は、Debio 1143又は別のIAPアンタゴニスト及びニボルマブを含む、がんを処置する方法に使用するための組合せ物を提供する。

#### 【 0 0 6 9 】

本発明は、ニボルマブを投与する工程を含むがんを処置する方法に使用するためのDebio 1143又は別のIAPアンタゴニストを含む組成物も提供する。別法として本発明は、Debio 1143又は別のIAPアンタゴニストを投与する工程を含むがんを処置する方法に使用するためのニボルマブを提供する。

#### 【 0 0 7 0 】

10

20

30

40

50

本発明は、Debio 1143又は別のIAPアンタゴニスト及びニボルマブを含む組合せ物を投与する方法も提供する。更に、本発明は、Debio 1143又は別のIAPアンタゴニスト及びニボルマブを投与する方法を提供する。特定の実施形態において、本方法は、それを必要とする患者にDebio 1143又は別のIAPアンタゴニストの治療上有効な量及びニボルマブの治療上有効な量を投与する工程を含む、がんを有するヒト患者を処置するためのものである。

【0071】

特定の実施形態において、がんを処置するための方法は、それを必要とする患者にDebio 1143又は別のIAPアンタゴニストの治療上有効な量及びニボルマブの治療上有効な量を投与する工程を含む、がんを有するヒト患者を処置するための方法である。

10

【0072】

以下の情報は、ニボルマブとDebio 1143の組合せに関する主要な態様に特に適用する。しかしながら、この情報は、本発明の更なる態様による、ニボルマブと他のIAPアンタゴニストとの組合せに適切な療法を開発するための出発点として使用されてもよい。

【0073】

一部の実施形態において、Debio 1143の治療上有効な量は、1日当たり約75～約250mgである。好ましくは、Debio 1143の治療上有効な量は、1日当たり約75～100、75～125、75～150、75～175、75～200、75～225、100～125、100～150、100～175、100～200、100～225、125～150、125～175、125～200、125～225、150～175、150～200、150～225、175～200、175～225又は200～225mgである。好ましい実施形態において、Debio 1143の治療上有効な量は、1日当たり100、150又は200mgである。一般に、本明細書に提供されるDebio 1143の量の全ての指示は、1日当たりに投与されるDebio 1143の総量のことを指す。

20

【0074】

一部の実施形態において、Debio 1143は経口投与される。一部の実施形態において、Debio 1143は、カプセル形態又は錠剤形態で投与される。一部の実施形態において、Debio 1143は、Debio 1143 75、100、125、150、175、200、225又は250mg、特にDebio 1143 75mg、100mg、150mg又は200mgを含有するカプセルとして経口投与される。一部の実施形態において、Debio 1143は、Debio 1143 75、100、125、150、175、200、225又は250mg、特にDebio 1143 100、150mg又は200mgを含有する錠剤として経口投与される。好ましくは、Debio 1143は、Debio 1143 200mgを含有するカプセルとして経口投与される。

30

【0075】

特定の実施形態において、Debio 1143の治療上有効な量は、1日当たり1回、1用量として投与される。特定の実施形態において、Debio 1143の治療上有効な量は、1日当たり2、3又は4回の複数回用量として投与される複数回用量に分割される。

【0076】

一部の実施形態において、Debio 1143は、10日間連続して毎日投与される。一部の実施形態において、Debio 1143は、10日間連続して1日1回投与される。一部の実施形態において、処置の方法は、10日間連続してDebio 1143を投与し、続いて4日間連続してDebio 1143を投与せず、続いて10日間連続してDebio 1143を投与し、続いて4日間連続してDebio 1143を投与しない工程を含む28日間サイクルを含む。

40

【0077】

上記の通り、ニボルマブは、完全ヒト免疫グロブリンG4(IgG4)モノクローナル抗体であり、PD-1受容体に結合し、PD-1受容体とPD-L1及びPD-L2との相互作用を遮断する。腫瘍細胞上に見られるPD-L1が、免疫系細胞上に見られるPD-1に結合すると、PD-1シグナル伝達経路が活性化され、免疫応答を阻害する。この相互作用を遮断することによって、ニボルマブは、免疫系が腫瘍細胞を認識し、攻撃することを可能にする。進展した固形腫瘍における重要な2つのフェーズI臨床試験においてニボルマブは有意な臨床的抗腫瘍活性を示し、単独療法として又は他の薬剤(非CPI)との組合せで2週間毎に1回(q2w) 10mg/k

50

gで比較的忍容性が高かった。(Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WHら Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol*. 2010;28(19):3167 ~ 75; Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DFら Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *The New England journal of medicine*. 2012;366(26):2443 ~ 54)これは、黒色腫、非小細胞肺癌(NSCLC)、腎細胞癌(RCC)、古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部扁平上皮細胞癌(SCCHN)、その他を含めた進展したがんにおけるニボルマブ単独療法のいくつかの無作為フェーズIII臨床試験に至った。(Antonia SJ, Lopez-Martin JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JPら Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):883 ~ 95)。これらのフェーズIII臨床試験に登録され、腫瘍型を問わず単独療法としてニボルマブ3~10mg/kg q2wを受けた全患者(n=2578)の2.3~28カ月間の最小追跡調査のプールされたデータセットにおいて、最も高頻度の有害反応(10%)は、疲労感(30%)、発疹(17%)、かゆみ(13%)、下痢(13%)及び悪心(12%)であった。大多数の有害反応は、中軽度であった(等級1又は2)。NSCLCにおける最低24カ月間の追跡調査で、いかなる新たな安全性シグナルも同定されなかった。(European Medicine Agency. Nivolumab - Annex I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. 2018. 1~80頁; Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel Fら Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2016;27(4):559 ~ 74)。

#### 【0078】

ニボルマブ単独療法の有効性が、27件の世界的な臨床試験(n=5,551)を含む最近のメタ分析において査定された。プールされた客観的奏効率(ORR)、6カ月間のPFS及び1年間のOS率は、それぞれ26%[95%信頼区間(CI) 21~31]、40%(95% CI 34~46)及び52%(95% CI: 43~62)であった。(Tie Y, Ma X, Zhu C, Mao Y, Shen K, Wei Xら Safety and efficacy of nivolumab in the treatment of cancers: A meta-analysis of 27 prospective clinical trials. *Int J Cancer*. 2017;140(4):948 ~ 58)。ヨーロッパにおいて、単独療法としての又はイピリムマブと組み合わせたニボルマブ[OPDIVO(登録商標)]が、進展した黒色腫、NSCLC、RCC、古典的ホジキンリンパ腫、SCCHN及び尿路上皮癌の処置に対して現在示されている。抗体特異的動態のため、固定用量は、3mg/kg q2w用量に平均体重80kgを掛け算することによって得られ、従って現在の処方情報に基づいて、240mg(固定用量) q2w又は4週間毎(q4w)に480mg(第3サイクルから開始する)のいずれかにおけるニボルマブ注入が、推奨されるフェーズII用量(RP2D)として同定された。ニボルマブ等のIgG4抗体の終末相半減期の延長及び潜在的相互作用の相対的な不足を考慮して、2つの処置スケジュールが、日常の腫瘍診療に現在使用されている。(EMA、ニボルマブ、物の特徴の概要)。

#### 【0079】

治療上有効な量は、ニボルマブ及びDebio 1143又はニボルマブ及び別のIAPアンタゴニストにそれぞれ関連する疾患若しくは障害の1つ若しくは複数の病徴を処置するのに充分である。併用療法にニボルマブを利用する一部の実施形態において、与薬レジメンは、処置の過程全体を通じてニボルマブを、用量約240mgで約14日間(±2日間)間隔又は用量約480mgで約28日間(±2日間)間隔で投与する工程を含むことになる。一部の実施形態において、ニボルマブは、静脈内投与される。一部の実施形態において、ニボルマブは、28日間サイクルの1日目及び15日目に投与される。特定の実施形態において、ニボルマブは、用量約240mgで2週間毎に約30分間静脈内投与される。別の実施形態において、ニボルマブ用量は、28日間毎に1時間の静脈注入として投与される480mgになる。一部の実施形態において、マイナス10分間及びプラス20分間の時間窓が容認される。他の実施形態に

10

20

30

40

50

において、注入時間のいかなる有意な変動も、容認されない。

【0080】

ニボルマブは、管理上の理由のため、各サイクルの投与のスケジュール日の前後3日間まで投与されてもよい。

【0081】

一部の実施形態において、本方法は、患者にニボルマブを投与する前に抗ヒスタミン剤(抗H1)及びアセトアミノフェンを投与する工程を更に含む。一部の実施形態において、抗ヒスタミン剤(抗H1)及びアセトアミノフェンは、ニボルマブを投与する約30分～約60分前に患者に投与される。一部の実施形態において、抗ヒスタミン剤(抗H1)及びアセトアミノフェンは、ニボルマブの最初の4回の投与のそれぞれの前に投与される。一部の実施形態において、抗ヒスタミン剤(抗H1)は、ジフェンヒドラミンである。一部の実施形態において、ジフェンヒドラミン約25～約50mgが、本方法において投与される。

10

【0082】

様々な実施形態において、本発明の方法は、第1、第2、第3又はその後の処置の選択として利用される。好ましくは、本発明の方法は、第2、第3又はその後の処置の選択として利用される。処置の選択とは、患者によって受けられる異なる医薬品又は他の療法による処置の順番における位置を指す。第1選択療法レジメンは、最初に行われる処置であり、第2選択又は第3選択療法は、それぞれ第1選択療法後又は第2選択療法後に行われる。従って、第1選択療法は、疾患又は症状に対する初回処置である。がんの患者において、一次療法又は一次処置と称される場合もある第1選択療法は、手術、化学療法、放射線療法又はこれらの療法の組み合わせであり得る。一般に、患者が、前向きな臨床的予後を示さなかった又は第1選択若しくは第2選択療法に対して不顕性奏功しか示さなかった或いは前向きな臨床的奏功を示したが、初期の前向きな奏功を引き出した初期の療法に対して現在は抵抗性である疾患による場合もある再発を後に経験したかいずれかの理由で、患者は次の化学療法レジメン(第2選択又は第3選択療法)を受ける。

20

【0083】

本発明の別の実施形態において、本発明の治療的組合せは、処置のその後の選択、特にがんの第2選択又はより高い処置に適用される。第2選択、第3選択、第4選択及び第5選択処置が好ましいが、対象が、少なくとも1ラウンドの先のがん療法を受けたならば療法の事前の数にいかなる制限もない。先のがん療法のラウンドとは、例えば、1つ若しくは複数の免疫治療薬(例えば、ニボルマブ)、化学治療薬、放射線療法又は化学放射線療法で対象を処置するための定義されたスケジュール/フェーズのことを指し、対象はそのような先行する処置に失敗しており、その処置は、完了されているかスケジュールより早く打ち切られたかのいずれかである。理由の1つは、がんが、先の療法に対して抵抗性であった可能性がある。Debio 1143又は別のIAPアンタゴニストの追加は、抵抗性のこの機序を抑制し、免疫療法による効果を復元し得る。抵抗性がある患者の組が処置可能になり、奏功の改善を示す。

30

【0084】

Debio 1143又は他のIAPアンタゴニストの作用機序は、抗PD-1抗体のそれと異なるので、両方の薬剤が免疫系を標的としているが、免疫関連有害事象(irAE)を増強させる可能性は小さい。非臨床的所見又は公開されている臨床的結果において重複する免疫学的特徴が無いことから、本発明の併用療法が、PD-1標的薬剤のクラスにおいて一般に観察される上の増強された有害事象を示す危険性は低くなる。ニボルマブ及びDebio 1143又は他のIAPアンタゴニストのいずれの場合にも、単剤として同定された潜在的危険性は、同様に組合せ処置の潜在的危険性も表すと見なされる。

40

【0085】

がん患者を処置するための現在の標準的ケア(SoC)は、有毒で古い化学療法レジメンの投与をしばしば含む。SoCは、生活の質(二次がん等)と干渉する可能性がある強い有害事象の高い危険性と関連する。ニボルマブ/Debio 1143の組合せ、又はニボルマブと他のIAPアンタゴニストの組合せの毒性プロファイルは、SoC化学療法より非常に良いようであ

50

る。一実施形態において、ニボルマブ/Debio 1143の組合せ、又はニボルマブと他のIAPアンタゴニストの組合せは、モノ及び/若しくはポリ化学療法、放射線療法又は化学放射線療法に抵抗性のがんの患者におけるSoC化学療法と同等に有効であり、より良好に認容性である。

【0086】

本発明の方法で処置される患者は、上で定義したがんを有する患者であり、特に上記の項目(i)~(v)で定義した基準の1つ又は複数を満たすがんである。これらの患者は、好ましくは、以下の追加の基準の1つ又は複数、より好ましくは以下の基準の2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、最も好ましくは全てを更に満たす患者である：

1. 患者が、先の療法から処置開始まで最短の休薬期間(C1D1)で前療法を受けている(2つ以上の型の先の処置の場合、最も長い最短期間を有するいずれかが適用される)；

a. 化学療法の場合3週間(特にニトロソ尿素又はマイトマイシンC含有レジメンの場合6週間)；

b. mAb(以前のPD-1/PD-L1以外)、又は生ワクチンの場合4週間

c. 先のRTの場合3週間(局所的な鎮痛性/止血性の少分割RTフラッシュの場合は1週間)

d. TKI、ホルモン療法、これまでに指定されていない他の抗がん処置若しくは治験薬又は以前の抗PD-1/PD-L1 mAbの場合2週間

e. 何らかの大手術の場合4週間

f. 免疫抑制医薬品:2週間以内、ただし鼻腔内及び吸入コルチコステロイド又は生理的/置きかえ用量の全身性コルチコステロイドを除き、10mg/dプレドニゾン、又は同等のコルチコステロイドを決して超えるべきでない

2. RECIST v1.1及び/又はGCIC基準(該当する場合)に従って測定可能な疾患であり、PD-1/PD-L1に基づく先の療法の間若しくは後に立証されたPDである

3. ECOGパフォーマンスステータス=0又は1である

4. 血液学的腎臓及び肝機能が適切である：

a. 絶対好中球数(ANC)  $1.5 \times 10^9$ 個/L、

b. 血小板数  $100 \times 10^9$ 個/L、

c. ヘモグロビン量 9.0g/dL、

d. AST及びALT  $3 \times$  ULN(肝転移が存在する場合  $5 \times$  ULN)、

e. 総ビリルビン  $1.5 \times$  ULN、

f. 血清クレアチニン  $1.5 \times$  ULN、

g. 血清アルブミン 30g/L

5. 公知の中樞神経系(CNS)及び/又は髄膜病変がある参加者は、臨床的に無症状であり、処置開始前に4週間を超える一次CNS療法(全脳RT、定位放射線手術又は完全な外科的切除等)を完了しており、少なくとも2週間ステロイド(テーパリング用量を含める)を休止している

6. 妊娠可能な女性(WOCBP)の場合：

a. スクリーニング時に血清妊娠試験が陰性であり；

b. 試験参加から試験処置最終日後の最長5カ月間非常に有効な避妊方法を使用することに合意しており

c. 避妊方法を使用する女性の男性パートナーの合意がある

7. WOCBPパートナーが試験参加から試験処置最終日後の最長5カ月間非常に有効な避妊方法を使用することに同意する、男性患者

8. 患者は、C1D1前6週間以内に  $30\text{Gy}$ の胸部又は頭頸部放射線を受けていない

9. 患者は、合計で3回又は4回より多く全身的処置の選択を先に受けていない(C1D1前6カ月間以内に再発する場合アジュバント又はネオアジュバントレジメンを含む)

10. 患者は、女性/男性患者それぞれに1週間当たり100/140グラムより多いアルコールの積極的な中等度のアルコール摂取がない

11. 患者は、肝硬変チャイルドピュースコアB又はCでない

12. 患者は、PD-1/PD-L1 CPIと組み合わせて抗CTLA-4又は抗LAG3による先の処置

10

20

30

40

50

を受けていない

13. 患者は、SMAC模倣体による前処置を受けていない

14. 患者は、適切なステロイド/免疫抑制薬処置により解決しなかった重篤な免疫関連毒性による先のPD-1/PD-L1の中断が無い

15. 患者は、全身的コルチコステロイド、TNF阻害剤、等等の免疫抑制薬から選択される医薬品と併存する処置にいかなる要件もない。加えて、処置の間又は本発明の処置の少し前に本発明の薬物との相互作用が可能になるようなグレープフルーツジュース及びグレープフルーツ含有製品、セントジョーンズワート(=セイヨウオトギリ)及びセントジョーンズワート含有製品、アミオダロン、アトルバスタチン、ボセプレビル、カンナビジオール、カルバマゼピン、クラリスロマイシン、シクロスポリン、コピシスタット、ダクラタスビル、ジルチアゼム、ドロネダロン、ジピリダモール、エンザルタミド、エリスロマイシン、フィダキソマイシン、ヒドロキニジン、イトラコナゾール、イヴァカフトール、ケトコナゾール、ランソプラゾール、レジパスビル、ミラベグロン、プロパフェノン、キニーネ、キニジン、ラノラジン、レチガピン、リファブチン、リファンピン、リルピピリン、リトナビル、サキナビル、シメプレビル、テラプレビル、テリスロマイシン、チカグレロル、チプラナビル、トルバプタン、ウリプリスタル、ベラパミル、アルフゾシン、アピキサバン、アボキセチン、アルテメテル、アタザナビル、アトルバスタチン、アバナフィル、ボセンタン、プロモクリプチン、シナカルセット、エルゴタミン二水和物、ドルテグラビル、ドンペリドン、エバスチン、エファビレンツ、エレトリプタン、エプレレノン、エルゴタミン、フェソテロジン、ホスアンブレナビル、ハロファントリン、インジナビル、イバプラジン、ロピナビル、ルメファントリン、マラビロク、ミゾラスチン、マニジピン、ネビラピン、ピペラキン、ブラジカンテル、クエチアピン、レバグリニド、リバロキサバン、ルパタジン、シルデナフィル、シンバスタチン、シロリムス、ソリフェナシン、タクロリムス、タダラフィル、タムスロシン、トルテロジン、バルデナフィルのいずれかのいかなる投与もあってはならない

10

20

16. 患者は、Debio 1143、若しくは他のIAPアンタゴニスト若しくはニボルマブ又はそれらの構成要素に類似の化学的若しくは生物学的組成の化合物に起因するアレルギー反応の既往歴が無い

17. 患者は、経口医薬品を嚥下又は保持することができる

【0087】

30

特定の実施形態において、本明細書に定義されるがんを有するヒト患者を処置する方法は、それを必要とする患者に以下のスケジュールのうちの1つに従って14日間毎にニボルマブ約240mg又は28日間毎にニボルマブ約480mgと一緒にDebio 1143約100、150若しくは200mg/日を投与する工程を含む:

- (i) 4日間の投与後に3日間の無投与
- (ii) 5日間の投与後に2日間の無投与
- (iii) 6日間の投与後に1日間の無投与
- (iv) 8日間の投与後に6日間の無投与
- (v) 9日間の投与後に5日間の無投与
- (vi) 10日間の投与後に4日間の無投与
- (vii) 11日間の投与後に3日間の無投与
- (viii) 12日間の投与後に2日間の無投与
- (ix) 13日間の投与後に1日間の無投与
- (x) 中断なく連日投与。

40

【0088】

状況次第で、医学的な理由のため薬物のいずれかの投与が、一時的に保留になる場合がある。

【0089】

一部の実施形態において、処置の方法は、以下の段階:

(a) 9、10又は11日間連続してDebio 1143を投与する工程;及び

50

(b) それぞれ、5、4又は3日間連続してDebio 1143を投与しない工程の連続、(a)-(b)-(a)-(b)を含む28日間サイクルを含む。

【0090】

特定の実施形態において、14日間毎のニボルマブ約240mg又は28日間毎のニボルマブ約480mgと合わせて、患者にDebio 1143約100、150又は200mgを10日間毎日投与し、その後4日間投与しない工程を含む、進展した、切除不能な及び/又は転移性がんを有するヒト患者を処置する方法が本明細書に提供される。一部の実施形態において、進展した、切除不能な及び/又は転移性がんの患者は、プラチナに基づく療法を以前に受けている。一部の実施形態において、患者は、Debio 1143を経口投与される。一部の実施形態において、Debio 1143はカプセル形態で提供される。一部の実施形態において、患者は、10日間連続してDebio 1143を経口投与される。

10

【0091】

一部の実施形態において、処置の方法は、10日間連続してDebio 1143を投与し、続いて4日間連続してDebio 1143が投与されない工程を含む。

【0092】

Debio 1143は、より頻繁に投与される場合、併用療法においてより有効である(実施例2を参照のこと)。従って、Debio 1143を10日間連続して投与することは、より低頻度、例えば、Debio 1143を1週間に1~2回投与するより有効であるべきである。更に、患者が処置から回復できることを確実にするために、例えば10日間の連続した処置後にDebio 1143が4日間連続して投与されない期間を続ける。

20

【0093】

一部の実施形態において、ニボルマブは、2週間毎に1回投与される。一部の実施形態において、ニボルマブは、28日間サイクルの1日目及び15日目に投与される。一部の実施形態において、ニボルマブは静脈内投与される。一部の実施形態において、本方法は、患者にニボルマブを投与する前に抗ヒスタミン剤(抗H1)及びアセトアミノフェンを投与する工程を含む。一部の実施形態において、抗ヒスタミン剤(抗H1)及びアセトアミノフェンは、ニボルマブを投与する約30分~約60分前に患者に投与される。一部の実施形態において、抗ヒスタミン剤(抗H1)及びアセトアミノフェンは、ニボルマブの最初の4回の投与のそれぞれの前に投与される。一部の実施形態において、抗ヒスタミン剤(抗H1)は、ジフェンヒドラミンである。一部の実施形態において、ジフェンヒドラミン約25~約50mgが投与される。

30

【0094】

特定の実施形態において、段階(a)-(b)-(c)-(d):

- (a) 最初の連続した10日間Debio 1143を投与する工程と;
- (b) 最初の連続した4日間Debio 1143を投与しない工程と;
- (c) 第2の連続した10日間Debio 1143を投与する工程と;
- (d) 第2の連続した4日間Debio 1143を投与しない工程と

を含む28日間サイクルを少なくとも1つ含む処置の方法が本明細書において提供される。一部の実施形態において、ニボルマブは、2週間毎に1回投与される。一部の実施形態において、ニボルマブは、28日間サイクルの1日目及び15日目に投与される。一部の他の実施形態において、ニボルマブは、28日間サイクルの1日目にだけに投与される。一部の実施形態において、ニボルマブは静脈内投与される。一部の実施形態において、本方法は、患者にニボルマブを投与する前に抗ヒスタミン剤(抗H1)及びアセトアミノフェンを投与する工程を更に含む。一部の実施形態において、抗ヒスタミン剤(抗H1)及びアセトアミノフェンは、ニボルマブを投与する約30分~約60分前に患者に投与される。一部の実施形態において、抗ヒスタミン剤(抗H1)及びアセトアミノフェンは、ニボルマブの最初の4回の投与のそれぞれの前に投与される。一部の実施形態において、抗ヒスタミン剤(抗H1)は、ジフェンヒドラミンである。一部の実施形態において、ジフェンヒドラミン約25~約50mgが投与される。

40

【0095】

50

特定の実施形態において、処置の方法は、

- (a) 最初の連続した10日間Debio 1143を投与する工程と；
- (b) 最初の連続した4日間Debio 1143を投与しない工程と；
- (c) 第2の連続した10日間Debio 1143を投与する工程と；
- (d) 第2の連続した4日間Debio 1143を投与しない工程と；
- (e) 28日間サイクルの1日目にニボルマブを投与する工程と；
- (f) 28日間サイクルの15日目にニボルマブを投与する工程とを含む28日間サイクルを含む。

【0096】

特定の実施形態において、それを必要とする患者にDebio 1143約100mg、150mg又は約200mgを経口的に及びニボルマブ約240mgを静脈内に投与する工程を含む、小細胞肺がん(SCLC)を有するヒト患者を処置する方法であって、処置の方法が、

- (a) 最初の連続した10日間Debio 1143を投与する工程と；
- (b) 最初の連続した4日間Debio 1143を投与しない工程と；
- (c) 第2の連続した10日間Debio 1143を投与する工程と；
- (d) 第2の連続した4日間Debio 1143を投与しない工程と；
- (e) 28日間サイクルの1日目にニボルマブを投与する工程と；
- (f) 28日間サイクルの15日目にニボルマブを投与する工程とを含む28日間サイクルを含む方法が、本明細書に提供される。

【0097】

特定の他の実施形態において、それを必要とする患者にDebio 1143約100、150mg又は約200mgを経口的に及びニボルマブ約480mgを静脈内に投与する工程を含む、小細胞肺がんを有するヒト患者を処置する方法であって、処置の方法が、

- (a) 最初の連続した10日間Debio 1143を投与する工程と；
- (b) 最初の連続した4日間Debio 1143を投与しない工程と；
- (c) 第2の連続した10日間Debio 1143を投与する工程と；
- (d) 第2の連続した4日間Debio 1143を投与しない工程と；
- (e) 28日間サイクルの1日目にニボルマブを投与する工程とを含む28日間サイクルを含む方法が、本明細書に提供される。

【0098】

上記の処置プロトコールに従って、SCLCの有効な処置が達成され得る。

【0099】

特定の実施形態において、それを必要とする患者にDebio 1143約100、150mg又は約200mgを経口的に及びニボルマブ約240mgを静脈内に投与する工程を含む、頭頸部扁平上皮細胞癌(SCCHN)を有するヒト患者を処置する方法であって、処置の方法が、

- (a) 最初の連続した10日間Debio 1143を投与する工程と；
- (b) 最初の連続した4日間Debio 1143を投与しない工程と；
- (c) 第2の連続した10日間Debio 1143を投与する工程と；
- (d) 第2の連続した4日間Debio 1143を投与しない工程と；
- (e) 28日間サイクルの1日目にニボルマブを投与する工程と；
- (f) 28日間サイクルの15日目にニボルマブを投与する工程とを含む28日間サイクルを含む方法が、本明細書において提供される。

【0100】

特定の他の実施形態において、それを必要とする患者にDebio 1143約100、150mg又は約200mgを経口的に及びニボルマブ約480mgを静脈内に投与する工程を含む、頭頸部扁平上皮細胞癌(SCCHN)を有するヒト患者を処置する方法であって、処置の方法が、

- (a) 最初の連続した10日間Debio 1143を投与する工程と；
- (b) 最初の連続した4日間Debio 1143を投与しない工程と；
- (c) 第2の連続した10日間Debio 1143を投与する工程と；
- (d) 第2の連続した4日間Debio 1143を投与しない工程と；

10

20

30

40

50

(e) 28日間サイクルの1日目にニボルマブを投与する工程とを含む28日間サイクルを含む方法が、本明細書に提供される。

【0101】

上記の処置プロトコールに従って、頭頸部扁平上皮細胞癌(SCCHN)の有効な処置が達成され得る。

【0102】

特定の実施形態において、それを必要とする患者にDebio 1143約100、150mg又は約200mgを経口的に及びニボルマブ約240mgを静脈内に投与する工程を含む、胃腸(GI)がんにおいて公知の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-H)、ミスマッチ修復欠損(MMRd)又は相同組換え欠損(HRD)を含めた他の公知のDNA損傷修復(DDR)異常を伴う食道、胃、結腸直腸若しくは膵臓腫瘍を含めたGIがんを有するヒト患者を処置する方法であって、処置の方法が、

- (a) 最初の連続した10日間Debio 1143を投与する工程と;
- (b) 最初の連続した4日間Debio 1143を投与しない工程と;
- (c) 第2の連続した10日間Debio 1143を投与する工程と;
- (d) 第2の連続した4日間Debio 1143を投与しない工程と;
- (e) 28日間サイクルの1日目にニボルマブを投与する工程と;
- (f) 28日間サイクルの15日目にニボルマブを投与する工程とを含む28日間サイクルを含む方法が、本明細書において提供される。

【0103】

特定の他の実施形態において、それを必要とする患者にDebio 1143約100、150mg又は約200mgを経口的に及びニボルマブ約480mgを静脈内に投与する工程を含む、胃腸(GI)がんにおいて公知の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-H)、ミスマッチ修復欠損(MMRd)又は相同組換え欠損(HRD)を含めた他の公知のDNA損傷修復(DDR)異常を伴う食道、胃、結腸直腸若しくは膵臓腫瘍を含めたGIがんを有するヒト患者を処置する方法であって、処置の方法が、

- (a) 最初の連続した10日間Debio 1143を投与する工程と;
- (b) 最初の連続した4日間Debio 1143を投与しない工程と;
- (c) 第2の連続した10日間Debio 1143を投与する工程と;
- (d) 第2の連続した4日間Debio 1143を投与しない工程と;
- (e) 28日間サイクルの1日目にニボルマブを投与する工程とを含む28日間サイクルを含む方法が、本明細書において提供される。

【0104】

上記の処置プロトコールに従って、胃腸(GI)がんにおいて公知の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-H)、ミスマッチ修復欠損(MMRd)又は相同組換え欠損(HRD)を含めた他の公知のDNA損傷修復(DDR)異常を伴う食道、胃、結腸直腸若しくは膵臓腫瘍を含めたGIがんの有効な処置は、達成され得る。

【0105】

特定の実施形態において、それを必要とする患者にDebio 1143約100、150mg又は約200mgを経口的に及びニボルマブ約240mgを静脈内に投与する工程を含む、公知のMSI-H/MMRd、BRCA1及びBRCA2遺伝子の遺伝性/体細胞突然変異又は他のDNA DDR異常(HRDを含む)を伴う、プラチナ抵抗性上皮卵巣がん(EOC)、子宮体がん、原発性腹膜がん(PPC)及び子宮頸がんを有するヒト患者を処置する方法であって、処置の方法が、

- (a) 最初の連続した10日間Debio 1143を投与する工程と;
- (b) 最初の連続した4日間Debio 1143を投与しない工程と;
- (c) 第2の連続した10日間Debio 1143を投与する工程と;
- (d) 第2の連続した4日間Debio 1143を投与しない工程と;
- (e) 28日間サイクルの1日目にニボルマブを投与する工程と;
- (f) 28日間サイクルの15日目にニボルマブを投与する工程とを含む28日間サイクルを含む方法が、本明細書において提供される。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 0 6 】

特定の他の実施形態において、それを必要とする患者にDebio 1143約100mg、約150mg又は約200mgを経口的に及びニボルマブ約480mgを静脈内に投与する工程を含む、公知のMSI-H/MMRd、BRCA1及びBRCA2遺伝子の遺伝性/体細胞突然変異又は他のDNA DDR異常(HRDを含む)を伴う、プラチナ抵抗性上皮卵巣がん(EOC)、子宮体がん、原発性腹膜がん(PPC)及び子宮頸がんを有するヒト患者を処置する方法であって、処置の方法が、

- (a) 最初の連続した10日間Debio 1143を投与する工程と;
- (b) 最初の連続した4日間Debio 1143を投与しない工程と;
- (c) 第2の連続した10日間Debio 1143を投与する工程と;
- (d) 第2の連続した4日間Debio 1143を投与しない工程と;
- (e) 28日間サイクルの1日目にニボルマブを投与する工程とを含む28日間サイクルを含む方法が、本明細書において提供される。

10

## 【 0 1 0 7 】

上記の処置プロトコール後に、公知のMSI-H/MMRd、BRCA1及びBRCA2遺伝子の遺伝性/体細胞突然変異又は他のDNA DDR異常(HRDを含む)を伴う、プラチナ抵抗性上皮卵巣がん(EOC)、子宮体がん、原発性腹膜がん(PPC)及び子宮頸がんの有効な処置が、達成され得る。

## 【 0 1 0 8 】

Debio 1143は、空腹の患者に好ましくは投与される(即ち、患者は、与薬前2時間及び与薬後少なくとも1時間絶食することになる)。患者は、毎日およそ同じ時間(±60分間、より好ましくは±30分間)にDebio 1143を服用することが好ましい。

20

## 【 0 1 0 9 】

特定の実施形態において、Debio 1143若しくは別のIAPアンタゴニスト、及びニボルマブを投与する工程に加えて、処置の方法は、患者に抗ヒスタミン剤(抗H1)(例えば、ジフェンヒドラミン)及び/又はアセトアミノフェンを投与する工程を更に含む。一部の実施形態において、本方法は、患者にニボルマブを投与する前に抗ヒスタミン剤(抗H1)を投与する工程を更に含む。特定の実施形態において、本方法は、患者にニボルマブを投与する前にアセトアミノフェンを投与する工程を更に含む。一部の実施形態において、本方法は、患者にニボルマブを投与する前に抗ヒスタミン剤(抗H1)及びアセトアミノフェンを投与する工程を更に含む。特定の実施形態において、抗ヒスタミン剤(抗H1)は、ニボルマブを投与する約30分~60分前に患者に投与される。特定の実施形態において、アセトアミノフェンは、ニボルマブを投与する約30分~60分前に患者に投与される。特定の実施形態において、抗ヒスタミン剤(抗H1)及びアセトアミノフェンは、ニボルマブを投与する約30分~約60分前に患者に投与される。特定の実施形態において、抗ヒスタミン剤(抗H1)は、ジフェンヒドラミンである。特定の実施形態において、ジフェンヒドラミン約25~約50mgが投与される。特定の実施形態において、Debio 1143又は別のIAPアンタゴニストの治療上有効な量は、1日当たり1回、1用量として投与される。特定の実施形態において、Debio 1143又は別のIAPアンタゴニストの治療上有効な量は、1日当たり2、3又は4回の複数回用量として投与される複数回用量に分割される。

30

## 【 0 1 1 0 】

一部の実施形態において、プラチナに基づく療法は、シスプラチン、カルボプラチン及びオキサリプラチンからなる群から選択されるプラチナに基づく薬剤の1つ又は複数を含む。一部の実施形態において、患者は、プラチナに基づく療法を投与された後、Debio 1143又は別のIAPアンタゴニストを投与される前に再発又は進行した。一部の実施形態において、患者は、プラチナに基づく療法サイクルを少なくとも1回これまでに経験した。一部の実施形態において、患者は少なくとも2、3、4、5又は6回のプラチナに基づく療法サイクルをこれまでに受けた。一部の実施形態において、プラチナに基づく療法にもかかわらず疾患が進行したので、プラチナに基づく療法は、少なくとも1回のサイクル後に停止された。一部の実施形態において、プラチナに基づく療法は、毒性のため少なくとも1回のサイクル後に停止され、毒性は、プラチナに基づく療法に関連する。

40

50

## 【0111】

一部の実施形態において、Debio 1143、又は別のIAPアンタゴニスト、及びニボルマブの治療上有効な量が、PD-L1の発現レベルの増大を伴う患者に投与される。一部の実施形態において、PD-L1発現レベルは、免疫組織化学(IHC)によって測定される。抗PD-L1一次抗体による免疫組織化学は、ニボルマブ及びDebio 1143又は別のIAPアンタゴニストで処置した患者由来の、ホルマリン固定され、パラフィン包埋された検体の連続切片に対して実行され得る。一部の実施形態において、細胞の少なくとも1%は、PD-L1発現を呈する。好ましくは、がん細胞の少なくとも1%は、PD-L1発現を呈する。

## 【0112】

本開示は、患者から単離されるサンプル中のPD-L1のタンパク質レベル又はそのRNAの発現レベルを決定するための手段及び使用説明書を含む、本発明の組合せが、がん患者の治療的処置に適切かどうか決定するためのキットも提供する。別の態様において、本キットは、免疫療法のためのニボルマブ又はDebio 1143を更に含む。本発明の一態様において、患者が、本発明の治療的組合せで処置される場合、高いPD-L1レベルの決定は、PFS又はOSの増大を示す。キットの一実施形態において、PD-L1ペプチドレベルを決定するための手段は、それぞれPD-L1に対する特異的結合を有する抗体である。

10

## 【0113】

一部の実施形態において、組合せ物は、医薬的組合せ物であり、薬学的に許容される担体、希釈剤、賦形剤及び/又はアジュバントを更に含む。一部の実施形態において、ニボルマブ及び/又はDebio 1143若しくは別のIAPアンタゴニストは、薬学的に許容される担体、希釈剤、賦形剤及び/又はアジュバントを更に含む1つ若しくは複数の医薬組成物に含まれる。

20

## 【0114】

一実施形態において、ニボルマブは、静脈内投与のための無菌で透明な無色の溶液である。ニボルマブバイアルの内容物は、非発熱性であり、静菌保存剤を含有しない。ニボルマブは、10mg/mL溶液として処方され、4mL、10mL又は24mLの使い捨てガラスバイアル中に供給され、ゴム隔膜で栓をされ、アルミニウム製フリップオフシールで密封される。投与目的のために、ニボルマブは、0.9%塩化ナトリウム(規定食塩液)又は5%グルコース溶液で希釈されてもよい。ポリエーテルスルホン(PES)製の低タンパク質結合0.2~1.2ミクロンフィルターがインラインで付いた管が投与中に使用される。

30

## 【0115】

一部の実施形態において、米国東海岸癌臨床試験グループパフォーマンスステータス(ECOG-PS)スケールの、処置の方法の開始前の等級が4以下、好ましくは2以下の場合、処置の方法は、処置の方法開始前のECOG-PS等級と比較して少なくとも1等級の減少をもたらす。ECOG-PSスケールの評価基準は、当技術分野において周知である[Okenら、1982. *Am J Clin Oncol.* 5(6):649~55を参照のこと]。

## 【0116】

一部の実施形態において、処置の方法は、処置の方法の開始前の病変のサイズと比較して、がんに関連する病変のサイズの減少をもたらす。一部の実施形態において、処置の方法は、処置の方法の開始前の同じ病変のサイズと比較して、がん病変のサイズを少なくとも30%以上減少させる。病変のサイズは、患者のコンピュータ断層撮影(CT)若しくは磁気共鳴画像スキャンを実行することによって又は妥当な場合(即ち、皮膚病変)臨床的に決定され得る。婦人科系のがん、特に卵巣がんの場合、GCIG-ラスティン改変基準を適用し、CA-125レベルは50%減少する。

40

## 【0117】

更なる態様において、ニボルマブ及びDebio 1143又は別のIAPアンタゴニストは、いずれかの順序で順次又は実質的に同時に投与される。一部の実施形態において、併用レジメンは: (a)医師の指導又は監督下で、対象が、Debio 1143若しくは別のIAPアンタゴニストを最初に受ける前にニボルマブを受ける工程と; (b)医師の指導又は監督下で、対象が、Debio 1143若しくは別のIAPアンタゴニストを受ける工程とを含む。一部の実施形態

50

において、併用レジメンは: (a)医師の指導又は監督下で、対象が、ニボルマブを最初に受ける前にDebio 1143又は別のIAPアンタゴニストを受ける工程と; (b)医師の指導又は監督下で、対象が、ニボルマブを受ける工程とを含む。一部の実施形態において、併用レジメンは: (a)対象に自己投与を処方し、対象が、Debio 1143又は別のIAPアンタゴニストの最初の投与の前にニボルマブを自己投与したことを確かめる工程と; (b)対象にDebio 1143又は別のIAPアンタゴニストを投与する工程とを含む。一部の実施形態において、併用レジメンは: (a)対象に自己投与を処方し、対象が、ニボルマブの最初の投与の前にDebio 1143又は別のIAPアンタゴニストを自己投与したことを確かめる工程と; (b)対象にニボルマブを投与する工程とを含む。一部の実施形態において、併用レジメンは、対象が、Debio 1143又は別のIAPアンタゴニストの最初の投与の前にニボルマブを受けた後に、対象に、Debio 1143又は別のIAPアンタゴニストを投与する工程を含む。一部の実施形態において、併用レジメンは、対象が、ニボルマブの最初の投与の前にDebio 1143又は別のIAPアンタゴニストを受けた後に、対象にニボルマブを投与する工程を含む。

10

## 【0118】

Debio 1143又は別のIAPアンタゴニストと組み合わせて医薬として使用するためのニボルマブも本明細書において提供される。同様に、ニボルマブと組み合わせて医薬として使用するためのDebio 1143又は別のIAPアンタゴニストが提供される。Debio 1143又は別のIAPアンタゴニストと組み合わせてがんの処置に使用するためのニボルマブも提供される。同様に、ニボルマブと組み合わせてがんの処置に使用するためのDebio 1143又は別のIAPアンタゴニストが提供される。医薬として使用するための、ニボルマブ及びDebio 1143又は別のIAPアンタゴニストを含む組合せ物も提供される。ニボルマブ及びDebio 1143又は別のIAPアンタゴニストを含むがんの処置のための医薬を製造するための組合せ物の使用も提供される。上述した配合物及び組合せ物は、単一又は別々の単位剤形で提供される。

20

## 【0119】

更なる態様において、本発明は、対象においてがんを処置する又はがんの増悪を遅延させるための、ニボルマブ、及びニボルマブをDebio 1143又は別のIAPアンタゴニストと組み合わせて使用するための説明書を含む添付文書を含むキットに関する。また、対象においてがんを処置する又はがんの増悪を遅延させるための、Debio 1143又は別のIAPアンタゴニスト、及びDebio 1143又は別のIAPアンタゴニストをニボルマブと組み合わせて使用するための説明書を含む添付文書を含むキットも提供される。対象においてがんを処置する又はがんの増悪を遅延させるための、ニボルマブ及びDebio 1143又は別のIAPアンタゴニスト、並びにニボルマブ及びDebio 1143又は別のIAPアンタゴニストを使用するための説明書を含む添付文書を含むキットも提供される。キットは、第1の容器、第2の容器及び添付文書を含むことができ、第1の容器は、ニボルマブを含む医薬の少なくとも1用量を含み、第2の容器は、Debio 1143又は別のIAPアンタゴニストを含む医薬の少なくとも1用量を含み、添付文書は、医薬を使用して対象のがんを処置するための説明書を含む。第1及び第2の容器は、同じ若しくは異なる形状(例えば、バイアル、注射器及び瓶)及び/又は材料(例えば、プラスチック又はガラス)から構成されてもよい。キットは、希釈剤、フィルター、IVバッグとライン、注射針と注射器等、医薬を投与するのに有用であり得る他の材料を更に含んでもよい。説明書は、医薬が、PD-L1発現に陽性反応を示すがんを有する対象の処置に使用することを意図することを記載し得る。

30

40

## 【0120】

本発明の項目

本発明は、以下の項目も含む:

## 【0121】

1. それを必要とする患者にDebio 1143の治療上有効な量及びニボルマブの治療上有効な量を投与する工程を含む、進展した又は転移性の固形悪性腫瘍を有するヒト患者を処置するための方法。

## 【0122】

50

2. Debio 1143の治療上有効な量が、1日当たり約75～約250mgである、項目1に記載の方法。

【0123】

3. Debio 1143の治療上有効な量が、1日当たり約75mgである、項目1又は2に記載の方法。

【0124】

4. Debio 1143の治療上有効な量が、1日当たり約100mgである、項目1又は2に記載の方法。

【0125】

5. Debio 1143の治療上有効な量が、1日当たり約150mgである、項目1又は2に記載の方法。

10

【0126】

6. Debio 1143の治療上有効な量が、1日当たり約200mgである、項目1又は2に記載の方法。

【0127】

7. Debio 1143の治療上有効な量が、1日当たり約250mgである、項目1又は2に記載の方法。

【0128】

8. Debio 1143が、経口投与される、項目1から7のいずれか一項に記載の方法。

【0129】

20

9. Debio 1143が、カプセル形態で投与される、項目1から8のいずれか一項に記載の方法。

【0130】

10. Debio 1143が、Debio 1143 75mgを含有するカプセルとして経口投与される、項目1から9のいずれか一項に記載の方法。

【0131】

11. Debio 1143が、Debio 1143 100mgを含有するカプセルとして経口投与される、項目1から9のいずれか一項に記載の方法。

【0132】

12. Debio 1143の治療上有効な量が、1日当たり1回、1用量として投与される、項目1から11のいずれか一項に記載の方法。

30

【0133】

13. Debio 1143の治療上有効な量が、1日当たり2、3又は4回の複数回用量として投与される複数回用量に分割される、項目1から11のいずれか一項に記載の方法。

【0134】

14. Debio 1143が、10日間連続して1日1回投与される、項目1から13のいずれか一項に記載の方法。

【0135】

15. 処置の方法が、10日間連続してDebio 1143を投与し、続いて4日間連続してDebio 1143を投与しない2つの期間を含む28日間サイクルを含む、項目1から13のいずれか一項に記載の方法。

40

【0136】

16. ニボルマブの治療上有効な量が、約240mg又は約480mgである、項目1から15のいずれか一項に記載の方法。

【0137】

17. ニボルマブが、用量240mgの場合は2週間毎に1回又は用量480mgの場合は4週間毎に1回投与される、項目16に記載の方法。

【0138】

18. ニボルマブが、28日間サイクルの1日目及び15日目に投与される、項目16又は17に記載の方法。

50

## 【0139】

19. ニボルマブが静脈内投与される、項目1から20のいずれか一項に記載の方法。

## 【0140】

20. 患者にニボルマブを投与する前に抗ヒスタミン剤(抗H<sub>1</sub>)及びアセトアミノフェンを投与する工程を更に含む、項目16から19のいずれか一項に記載の方法。

## 【0141】

21. 抗ヒスタミン剤(抗H<sub>1</sub>)及びアセトアミノフェンが、ニボルマブを投与する約30分～約60分前に患者に投与される、項目20に記載の方法。

## 【0142】

22. 抗ヒスタミン剤(抗H<sub>1</sub>)及びアセトアミノフェンが、ニボルマブの最初の4回の投与のそれぞれの前に投与される、項目20又は21に記載の方法。

10

## 【0143】

23. 抗ヒスタミン剤(抗H<sub>1</sub>)が、ジフェンヒドラミンである、項目20から22のいずれか一項に記載の方法。

## 【0144】

24. ジフェンヒドラミン約25～約50mgが投与される、項目23に記載の方法。

## 【0145】

25. 固形悪性腫瘍が、小細胞肺癌(SCLC);頭頸部扁平上皮細胞癌(SCCHN);胃腸(GI)がんにおいて公知の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-H)、ミスマッチ修復欠損(MMRd)又は相同組換え欠損(HRD)を含めた他の公知のDNA損傷修復(DDR)異常を伴う食道、胃、結腸直腸若しくは膵胆腫瘍を含めたGIがん;公知のMSI-H/MMRd、BRCA1及びBRCA2遺伝子の遺伝性/体細胞突然変異又は他のDNA DDR異常(HRDを含む)を伴う、プラチナ抵抗性上皮卵巣がん(EOC)、子宮体がん、原発性腹膜がん(PPC)及び子宮頸がんからなる群から選択される1つ又は複数である、項目1から24のいずれか一項に記載の方法。

20

## 【0146】

26. 進展した固形悪性腫瘍が小細胞肺癌である、項目1から25のいずれか一項に記載の方法。

## 【0147】

27. 進展した固形悪性腫瘍が、進展した又は転移性の小細胞肺癌である、項目1から26のいずれか一項に記載の方法。

30

## 【0148】

28. 患者が、進展した固形悪性腫瘍を処置するために先のPD-1/PD-L1を含めた標準療法を事前に受けている、項目1から27のいずれか一項に記載の方法。

## 【0149】

29. 患者が、進展した/切除不能な固形がんを有する、項目1から28に記載の方法。

## 【0150】

30. 固形悪性腫瘍、即ち、小細胞肺癌(SCLC);頭頸部扁平上皮細胞癌(SCCHN);胃腸(GI)がんにおいて公知の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-H)、ミスマッチ修復欠損(MMRd)又は相同組換え欠損(HRD)を含めた他の公知のDNA損傷修復(DDR)異常を伴う食道、胃、結腸直腸若しくは膵胆腫瘍を含めたGIがん;公知のMSI-H/MMRd、BRCA1及びBRCA2遺伝子の遺伝性/体細胞突然変異又は他のDNA DDR異常(HRDを含む)を伴う、プラチナ抵抗性上皮卵巣がん(EOC)、子宮体がん、原発性腹膜がん(PPC)及び子宮頸がんからなる群から選択される1つ又は複数を含む患者を処置する方法であって、それを必要とする患者に28日間の処置サイクルのうち約20日間Debio 1143約75mg～約250mgを毎日、及び28日間の処置サイクルのうち1又は2用量でニボルマブ約480mgを投与する工程を含む、方法。

40

## 【0151】

31. 患者が、Debio 1143を経口投与される、項目30に記載の方法。

## 【0152】

32. Debio 1143が、カプセル形態で提供される、項目31に記載の方法。

50

## 【 0 1 5 3 】

33. 患者が、10日間連続して毎日Debio 1143を経口投与される、項目30に記載の方法。

## 【 0 1 5 4 】

34. 処置の方法が、  
(a) Debio 1143を10日間連続して投与する工程(ON);と  
(b) Debio 1143を4日間連続して投与しない工程(OFF)と  
を含む28日間サイクルを含む、項目33に記載の方法。

## 【 0 1 5 5 】

35. ニボルマブが、2週間毎に1回投与される、項目30から34のいずれか一項に記載の方法。 10

## 【 0 1 5 6 】

36. ニボルマブが、28日間サイクルの1日目及び15日目に投与される、項目30又は36に記載の方法。

## 【 0 1 5 7 】

37. ニボルマブが、28日間サイクルの1日目及び15日目に投与される、項目34に記載の方法。

## 【 0 1 5 8 】

38. ニボルマブが静脈内投与される、項目35に記載の方法。

## 【 0 1 5 9 】

39. ニボルマブが静脈内投与される、項目36に記載の方法。 20

## 【 0 1 6 0 】

40. ニボルマブが静脈内投与される、項目37に記載の方法。

## 【 0 1 6 1 】

41. 患者にニボルマブを投与する前に抗ヒスタミン剤(抗H<sub>1</sub>)及びアセトアミノフェンを投与する工程を更に含む、項目35に記載の方法。

## 【 0 1 6 2 】

42. 患者にニボルマブを投与する前に抗ヒスタミン剤(抗H<sub>1</sub>)及びアセトアミノフェンを投与する工程を更に含む、項目36に記載の方法。

## 【 0 1 6 3 】

43. 患者にニボルマブを投与する前に抗ヒスタミン剤(抗H<sub>1</sub>)及びアセトアミノフェンを投与する工程を更に含む、項目37に記載の方法。 30

## 【 0 1 6 4 】

44. 抗ヒスタミン剤(抗H<sub>1</sub>)及びアセトアミノフェンが、ニボルマブを投与する約30分~約60分前に患者に投与される、項目41に記載の方法。

## 【 0 1 6 5 】

45. 抗ヒスタミン剤(抗H<sub>1</sub>)及びアセトアミノフェンが、ニボルマブを投与する約30分~約60分前に患者に投与される、項目42に記載の方法。

## 【 0 1 6 6 】

46. 抗ヒスタミン剤(抗H<sub>1</sub>)及びアセトアミノフェンが、ニボルマブを投与する約30分~約60分前に患者に投与される、項目43に記載の方法。 40

## 【 0 1 6 7 】

47. 抗ヒスタミン剤(抗H<sub>1</sub>)及びアセトアミノフェンが、ニボルマブの最初の4回の投与のそれぞれの前に投与される、項目44に記載の方法。

## 【 0 1 6 8 】

48. 抗ヒスタミン剤(抗H<sub>1</sub>)及びアセトアミノフェンが、ニボルマブの最初の4回の投与のそれぞれの前に投与される、項目45に記載の方法。

## 【 0 1 6 9 】

49. 抗ヒスタミン剤(抗H<sub>1</sub>)及びアセトアミノフェンが、ニボルマブの最初の4回の投与のそれぞれの前に投与される、項目46に記載の方法。 50

## 【 0 1 7 0 】

50. 抗ヒスタミン剤(抗H<sub>1</sub>)が、ジフェンヒドラミンである、項目47に記載の方法。

## 【 0 1 7 1 】

51. 抗ヒスタミン剤(抗H<sub>1</sub>)が、ジフェンヒドラミンである、項目48に記載の方法。

## 【 0 1 7 2 】

52. 抗ヒスタミン剤(抗H<sub>1</sub>)が、ジフェンヒドラミンである、項目49に記載の方法。

## 【 0 1 7 3 】

53. ジフェンヒドラミン約25～約50mgが投与される、項目50に記載の方法。

## 【 0 1 7 4 】

54. ジフェンヒドラミン約25～約50mgが投与される、項目51に記載の方法。

10

## 【 0 1 7 5 】

55. ジフェンヒドラミン約25～約50mgが投与される、項目52に記載の方法。

## 【 0 1 7 6 】

56. 処置の方法が、

(a) 最初の連続した10日間Debio 1143を投与する工程と；

(b) 最初の連続した4日間Debio 1143を投与しない工程と；

(c) 第2の連続した10日間Debio 1143を投与する工程と；

(d) 第2の連続した4日間Debio 1143を投与しない工程と

を含む28日間サイクルを含む、項目31に記載の方法。

## 【 0 1 7 7 】

57. ニボルマブが2週間毎に1回投与される、項目56に記載の方法。

20

## 【 0 1 7 8 】

58. ニボルマブが、28日間サイクルの1日目及び15日目に投与される、項目56に記載の方法。

## 【 0 1 7 9 】

59. ニボルマブが静脈内投与される、項目57に記載の方法。

## 【 0 1 8 0 】

60. ニボルマブが静脈内投与される、項目58に記載の方法。

## 【 0 1 8 1 】

61. 患者にニボルマブを投与する前に抗ヒスタミン剤(抗H<sub>1</sub>)及びアセトアミノフェンを投与する工程を更に含む、項目59に記載の方法。

30

## 【 0 1 8 2 】

62. 患者にニボルマブを投与する前に抗ヒスタミン剤(抗H<sub>1</sub>)及びアセトアミノフェンを投与する工程を更に含む、項目60に記載の方法。

## 【 0 1 8 3 】

63. 抗ヒスタミン剤(抗H<sub>1</sub>)及びアセトアミノフェンが、ニボルマブを投与する約30分～約60分前に患者に投与される、項目61に記載の方法。

## 【 0 1 8 4 】

64. 抗ヒスタミン剤(抗H<sub>1</sub>)及びアセトアミノフェンが、ニボルマブを投与する約30分～約60分前に患者に投与される、項目62に記載の方法。

40

## 【 0 1 8 5 】

65. 抗ヒスタミン剤(抗H<sub>1</sub>)及びアセトアミノフェンが、ニボルマブの最初の4回の投与のそれぞれの前に投与される、項目63に記載の方法。

## 【 0 1 8 6 】

66. 抗ヒスタミン剤(抗H<sub>1</sub>)及びアセトアミノフェンが、ニボルマブの最初の4回の投与のそれぞれの前に投与される、項目64に記載の方法。

## 【 0 1 8 7 】

67. 抗ヒスタミン剤(抗H<sub>1</sub>)が、ジフェンヒドラミンである、項目65に記載の方法。

## 【 0 1 8 8 】

68. 抗ヒスタミン剤(抗H<sub>1</sub>)が、ジフェンヒドラミンである、項目66に記載の方法。

50

## 【 0 1 8 9 】

69. ジフェンヒドラミン約25～約50mgが投与される、項目67に記載の方法。

## 【 0 1 9 0 】

70. ジフェンヒドラミン約25～約50mgが投与される、項目68に記載の方法。

## 【 0 1 9 1 】

71. 固形悪性腫瘍、即ち小細胞肺癌(SCLC);頭頸部扁平上皮細胞癌(SCCHN);胃腸(GI)がんにおいて公知の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-H)、ミスマッチ修復欠損(MMRd)又は相同組換え欠損(HRD)を含めた他の公知のDNA損傷修復(DDR)異常を伴う食道、胃、結腸直腸若しくは膵臓腫瘍を含めたGIがん;公知のMSI-H/MMRd、BRCA1及びBRCA2遺伝子の遺伝性/体細胞突然変異又は他のDNA DDR異常(HRDを含む)を伴う、プラチナ抵抗性上皮卵巣がん(EOC)、子宮体がん、原発性腹膜がん(PPC)及び子宮頸がんからなる群から選択される1つ又は複数を有するヒト患者を処置する方法であって、それを必要とする患者に、1日当たりDebio 1143約75mg～約250mgを経口的に及び投与当たりニボルマブ約240mgを静脈内に投与する工程を含む方法であり、処置の方法が、

- (a) 最初の連続した10日間Debio 1143を投与する工程と;
  - (b) 最初の連続した4日間Debio 1143を投与しない工程と;
  - (c) 第2の連続した10日間Debio 1143を投与する工程と;
  - (d) 第2の連続した4日間Debio 1143を投与しない工程と;
  - (e) 28日間サイクルの1日目にニボルマブを投与する工程と;
  - (f) 28日間サイクルの15日目にニボルマブを投与する工程と
- を含む28日間サイクルを含む、方法。

## 【 0 1 9 2 】

72. Debio 1143が、カプセル形態で投与される、項目71に記載の方法。

## 【 0 1 9 3 】

73. 患者にニボルマブを投与する前に抗ヒスタミン剤(抗H<sub>1</sub>)を投与する工程を更に含む、項目71に記載の方法。

## 【 0 1 9 4 】

74. 患者にニボルマブを投与する前にアセトアミノフェンを投与する工程を更に含む、項目71に記載の方法。

## 【 0 1 9 5 】

75. 患者にニボルマブを投与する前に抗ヒスタミン剤(抗H<sub>1</sub>)及びアセトアミノフェンを投与する工程を更に含む、項目71に記載の方法。

## 【 0 1 9 6 】

76. 抗ヒスタミン剤(抗H<sub>1</sub>)が、ニボルマブを投与する約30分～60分前に患者に投与される、項目73に記載の方法。

## 【 0 1 9 7 】

77. アセトアミノフェンが、ニボルマブを投与する約30分～60分前に患者に投与される、項目74に記載の方法。

## 【 0 1 9 8 】

78. 抗ヒスタミン剤(抗H<sub>1</sub>)及びアセトアミノフェンが、ニボルマブを投与する約30分～約60分前に患者に投与される、項目75に記載の方法。

## 【 0 1 9 9 】

79. 抗ヒスタミン剤(抗H<sub>1</sub>)が、ジフェンヒドラミンである、項目76に記載の方法。

## 【 0 2 0 0 】

80. 抗ヒスタミン剤(抗H<sub>1</sub>)が、ジフェンヒドラミンである、項目78に記載の方法。

## 【 0 2 0 1 】

81. ジフェンヒドラミン約25～約50mgが投与される、項目79に記載の方法。

## 【 0 2 0 2 】

82. ジフェンヒドラミン約25～約50mgが投与される、項目80に記載の方法。

## 【 0 2 0 3 】

10

20

30

40

50

83. Debio 1143の治療上有効な量が、1日当たり1回、1用量として投与される、項目30から82のいずれか一項に記載の方法。

【0204】

84. Debio 1143の治療上有効な量が、1日当たり2、3又は4回の複数回用量として投与される複数回用量に分割される、項目30から82のいずれか一項に記載の方法。

【0205】

85. 患者が、プラチナに基づく療法を以前に受けている、項目30から84のいずれか一項に記載の方法。

【0206】

86. プラチナに基づく療法が、シスプラチン、カルボプラチン及びオキサリプラチンからなる群から選択されるプラチナに基づく薬剤の1つ又は複数投与する工程を含んだ、項目28及び85のいずれか一項に記載の方法。

10

【0207】

87. 患者が、プラチナに基づく療法を投与された後、Debio 1143を投与される前に再発又は進行した、項目28、85及び86のいずれか一項に記載の方法。

【0208】

本発明の他の態様は、項目別の形態で以下に挙げられる：

2-1.それを必要とする患者にDebio 1143以外のIAP阻害剤の治療上有効な量及びニボルマブの治療上有効な量を投与する工程を含む、進展した又は転移性の固形悪性腫瘍を有するヒト患者を処置するための方法。

20

2-2. Debio 1143以外のIAP阻害剤が、経口投与される、項目2-1に記載の方法。

2-3. Debio 1143以外のIAP阻害剤が、カプセル形態で投与される、項目2-1又は2-2に記載の方法。

2-4. Debio 1143以外のIAP阻害剤の治療上有効な量が、1日当たり1回、1用量として投与される、項目2-1から2-3のいずれか一項に記載の方法。

2-5. Debio 1143以外のIAP阻害剤の治療上有効な量が、1日当たり2、3又は4回の複数回用量として投与される複数回用量に分割される、項目2-1から2-4のいずれか一項に記載の方法。

2-6. ニボルマブの治療上有効な量が、約240mg又は約480mgである、項目2-1から2-5のいずれか一項に記載の方法。

30

2-7. ニボルマブが、用量240mgの場合は2週間毎に1回又は用量480mgの場合は4週間毎に1回投与される、項目2-6に記載の方法。

2-8. ニボルマブが、28日間サイクルの1日目及び15日目に投与される、項目2-5又は2-6に記載の方法。

2-9. ニボルマブが、静脈内投与される、項目2-1から2-8のいずれか一項に記載の方法。

2-10. 患者にニボルマブを投与する前に抗ヒスタミン剤(抗H<sub>1</sub>)及びアセトアミノフェンを投与する工程を更に含む、項目2-6から2-9のいずれか一項に記載の方法。

2-11. 抗ヒスタミン剤(抗H<sub>1</sub>)及びアセトアミノフェンが、ニボルマブを投与する約30分～約60分前に患者に投与される、項目2-10に記載の方法。

2-12. 抗ヒスタミン剤(抗H<sub>1</sub>)及びアセトアミノフェンが、ニボルマブの最初の4回の投与のそれぞれの前に投与される、項目2-10又は2-11に記載の方法。

40

2-13. 抗ヒスタミン剤(抗H<sub>1</sub>)が、ジフェンヒドラミンである、項目2-10から2-12のいずれか一項に記載の方法。

2-14. ジフェンヒドラミン約25～約50mgが投与される、項目2-13に記載の方法。

2-15. 固形悪性腫瘍が、小細胞肺癌(SCLC);頭頸部扁平上皮細胞癌(SCCHN);胃腸(GI)がんにおいて公知の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-H)、ミスマッチ修復欠損(MMRd)又は相同組換え欠損(HRD)を含めた他の公知のDNA損傷修復(DDR)異常を伴う食道、胃、結腸直腸若しくは膵臓腫瘍を含めたGIがん;公知のMSI-H/MMRd、BRCA1及びBRCA2遺伝子の遺伝性/体細胞突然変異又は他のDNA DDR異常(HRDを含む)を伴う、プラチナ抵抗性上皮卵巣がん(EOC)、子宮体がん、原発性腹膜がん(PPC)及び子宮頸がんからなる

50

群から選択される1つ又は複数である、項目2-1から2-14のいずれか一項に記載の方法。

2-16.進展した固形悪性腫瘍が小細胞肺癌である、項目2-1から2-15のいずれか一項に記載の方法。

2-17.進展した固形悪性腫瘍が、進展した又は転移性の小細胞肺癌である、項目2-1から2-16のいずれか一項に記載の方法。

2-18.患者が、進展した固形悪性腫瘍を処置するために先のPD-1/PD-L1を含めた標準療法を事前に受けている、項目2-1から2-17のいずれか一項に記載の方法。

2-19.患者が、進展した/切除不能な固形がんを有する、項目2-1から2-18に記載の方法。

2-20.固形悪性腫瘍、即ち小細胞肺癌(SCLC);頭頸部扁平上皮細胞癌(SCCHN);胃腸(GI)がんにおいて公知の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-H)、ミスマッチ修復欠損(MMRd)又は相同組換え欠損(HRD)を含めた他の公知のDNA損傷修復(DDR)異常を伴う食道、胃、結腸直腸若しくは膵臓腫瘍を含めたGIがん;公知のMSI-H/MMRd、BRCA1及びBRCA2遺伝子の遺伝性/体細胞突然変異又は他のDNA DDR異常(HRDを含む)を伴う、プラチナ抵抗性上皮卵巣がん(EOC)、子宮体がん、原発性腹膜がん(PPC)及び子宮頸がんからなる群から選択される1つ又は複数を含むヒト患者を処置する方法であって、それを必要とする患者に28日間の処置サイクルのうち約20日間Debio 1143以外のIAP阻害剤約75mg~約250mgを毎日、及び28日間の処置サイクルのうち1又は2用量でニボルマブ約480mgを投与する工程を含む、方法。

2-21.患者が、Debio 1143以外のIAP阻害剤を経口投与される、項目2-20に記載の方法。

2-22.Debio 1143以外のIAP阻害剤が、カプセル形態で提供される、項目2-21に記載の方法。

2-23.患者が、10日間連続して毎日Debio 1143を経口投与される、項目2-20に記載の方法。

2-24.ニボルマブが、2週間毎に1回投与される、項目2-20から2-23のいずれか一項に記載の方法。

2-25.ニボルマブが、28日間サイクルの1日目及び15日目に投与される、項目2-20から2-24に記載の方法。

2-26.ニボルマブが、28日間サイクルの1日目及び15日目に投与される、項目2-25に記載の方法。

2-27.ニボルマブが静脈内投与される、項目2-24に記載の方法。

2-28.ニボルマブが静脈内投与される、項目2-25に記載の方法。

2-29.ニボルマブが静脈内投与される、項目2-26に記載の方法。

2-30.患者にニボルマブを投与する前に抗ヒスタミン剤(抗H<sub>1</sub>)及びアセトアミノフェンを投与する工程を更に含む、項目2-24に記載の方法。

2-31.患者にニボルマブを投与する前に抗ヒスタミン剤(抗H<sub>1</sub>)及びアセトアミノフェンを投与する工程を更に含む、項目2-25に記載の方法。

2-32.患者にニボルマブを投与する前に抗ヒスタミン剤(抗H<sub>1</sub>)及びアセトアミノフェンを投与する工程を更に含む、項目2-25に記載の方法。

2-33.抗ヒスタミン剤(抗H<sub>1</sub>)及びアセトアミノフェンが、ニボルマブを投与する約30分~約60分前に患者に投与される、項目2-30に記載の方法。

2-34.抗ヒスタミン剤(抗H<sub>1</sub>)及びアセトアミノフェンが、ニボルマブを投与する約30分~約60分前に患者に投与される、項目2-31に記載の方法。

2-35.抗ヒスタミン剤(抗H<sub>1</sub>)及びアセトアミノフェンが、ニボルマブを投与する約30分~約60分前に患者に投与される、項目2-32に記載の方法。

2-36.抗ヒスタミン剤(抗H<sub>1</sub>)及びアセトアミノフェンが、ニボルマブの最初の4回の投与のそれぞれの前に投与される、項目2-33に記載の方法。

2-37.抗ヒスタミン剤(抗H<sub>1</sub>)及びアセトアミノフェンが、ニボルマブの最初の4回の投与のそれぞれの前に投与される、項目2-34に記載の方法。

10

20

30

40

50

2-38.抗ヒスタミン剤(抗H<sub>1</sub>)及びアセトアミノフェンが、ニボルマブの最初の4回の投与のそれぞれの前に投与される、項目2-35に記載の方法。

2-39.抗ヒスタミン剤(抗H<sub>1</sub>)が、ジフェンヒドラミンである、項目2-36に記載の方法。

2-40.抗ヒスタミン剤(抗H<sub>1</sub>)が、ジフェンヒドラミンである、項目2-37に記載の方法。

2-41.抗ヒスタミン剤(抗H<sub>1</sub>)が、ジフェンヒドラミンである、項目2-38に記載の方法。

2-42.ジフェンヒドラミン約25～約50mgが投与される、項目2-39に記載の方法。

2-43.ジフェンヒドラミン約25～約50mgが投与される、項目2-40に記載の方法。

2-44.ジフェンヒドラミン約25～約50mgが投与される、項目2-41に記載の方法。

2-45. Debio 1143以外のIAP阻害剤の治療上有効な量が、1日当たり2、3又は4回の複数回用量として投与される複数回用量に分割される、項目2-20から2-44のいずれか一項に記載の方法。

10

2-46.患者が、プラチナに基づく療法を以前に受けている、項目2-20から2-45のいずれか一項に記載の方法。

2-47.プラチナに基づく療法が、シスプラチン、カルボプラチン及びオキサリプラチンからなる群から選択されるプラチナに基づく薬剤の1つ又は複数投与する工程を含んだ、項目2-46に記載の方法。

2-48.患者が、プラチナに基づく療法を投与された後、Debio 1143以外のIAP阻害剤を投与される前に再発又は進行した、項目2-46又は2-47に記載の方法。

#### 【実施例】

##### 【0209】

20

本明細書に記載される例及び実施形態は、単なる例示目的であり、その観点から様々な修正又は変更が、当業者に示唆されることになり、本出願の精神及び権限の範囲に含まれるものと理解される。

##### 【0210】

(実施例1)

Debio 1143と抗CTLA4抗体及びIDO阻害剤の組合せ

抗CTLA4抗体と組み合わせたDebio 1143の治療有効性を、TS/A乳がんマウス同系モデルで試験した。更に、IDO阻害剤(INCB024360)と組み合わせたDebio 1143の治療有効性を、CT-26結腸直腸がんマウス同系モデルで試験した。これらの場合の両方において、併用療法は、それぞれの単独療法と比較して統計的に有意な改善をもたらさなかった。

30

##### 【0211】

従って、相加又は相乗効果をもたらすDebio 1143を含む併用療法の提供は、特定の免疫チェックポイント調節因子標的が明らかでない選択を必要とし得る。Debio 1143をいずれかの免疫療法と組み合わせただけでは、有効性の改善又は任意のがんを処置するために使用され得る有効な併用療法を得るには十分でない。

##### 【0212】

(実施例2)

併用療法におけるDebio 1143の用量依存性

Debio 1143が、抗PD1抗腫瘍活性を用量依存的に増強させたかどうか試験するために、200及び300mg/kgの経口Debio 1143を5日間/週と10mg/kg抗PD1を1週間に2回との組合せの忍容性を、腫瘍のない雌のC57BL/6マウスにおいて2週間の総継続期間で試験した。300mg/kg用量とは対照的に、200mg/kg用量での組合せ処置は、処置時の体重減少が僅かしかなく、与薬完了時に全てのマウスが良好に回復し、忍容性が高かった。従って、200mg/kgを、s.c. B16F10黒色腫瘍があるマウスにおいて組合せを評価する有効性研究のための最高用量レベルに選択した。

40

##### 【0213】

C57BL/6マウスに、 $2 \times 10^5$ 個B16F10腫瘍細胞をs.c.注入し[例えば、Bobekら、2010. Anticancer Res. 30(12):4799～803を参照のこと]、処置を、平均群腫瘍サイズ94 mm<sup>3</sup>で開始した(n=8/群)。100及び200mg/kg、p.o.のDebio 1143を、10mg/kg、i.p.で1週間に2回の抗PD1と組み合わせて5日間/週で与え、ビヒクル+アイソタイプ抗体に

50

よる処置と比較した。加えて、10mg/kg、i.p.で1週間に2回の抗PD1と組み合わせて1週間に2回与えられる100mg/kg用量を試験した。

【0214】

腫瘍接種から19日目までに、10mg/kg抗PD-1と組み合わせた100mg/kg Debio 1143 QD1-5による処置も、平均腫瘍容積 $1049\text{mm}^3$  (TGI=31%、 $P=0.155$ )で、ピヒクル群と比較して有意な抗腫瘍活性を示さなかった(平均腫瘍容積 $1529\text{mm}^3$ ;図1A)。しかしながら、10mg/kg抗PD-1と組み合わせた200mg/kg Debio 1143は、有意な抗腫瘍活性を呈した( $594\text{mm}^3$ ; TGI =61%;  $P=0.005$ ;図1A)。10mg/kg抗PD-1と組み合わせた100mg/kgで週2回のDebio 1143(平均腫瘍容積:  $1396\text{mm}^3$ 、TGI=9%、 $P=0.757$ )も、ピヒクル群と比較していかなる抗腫瘍活性も呈しなかった(図1B)。10mg/kg抗PD-1と組み合わせた場合、100mg/kgで5日間/週にわたるDebio 1143の投与は、週2回の投与より優れていると見なされた。

10

【0215】

(実施例3)

固形腫瘍があるヒト患者におけるDebio 1143と薬臨床試験

ニボルマブと組み合わせたDebio 1143を、組織学的及び/又は細胞学的に確認された進展した/切除不能な若しくは転移性固形腫瘍がある患者において以下の適応のうちの1つに対して試験する:小細胞肺癌(SCLC);頭頸部扁平上皮細胞癌(SCCHN);胃腸(GI)がんにおいて公知の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-H)、ミスマッチ修復欠損(MMRd)又は相同組換え欠損(HRD)を含めた他の公知のDNA損傷修復(DDR)異常を伴う食道、胃、結腸直腸若しくは膵胆腫瘍を含めたGIがん;公知のMSI-H/MMRd、BRCA1及びBRCA2遺伝子の遺伝性/体細胞突然変異又は他のDNA DDR異常(HRDを含む)を伴う、プラチナ抵抗性上皮卵巣がん(EOC)、子宮体がん、原発性腹膜がん(PPC)及び子宮頸がん。

20

【0216】

本臨床試験のパートAは、古典的な3+3方法を適用する多施設共同非盲検用量最適化設計であり、標準用量のニボルマブ[OPDIVO(登録商標)]と組み合わせるDebio 1143の用量を最適化して安全で推奨されるフェーズII用量(RP2D)を定義し、その安全性を査定することを意図しており、実行可能性は、以下で規定した選択基準及び除外基準を満たす患者である。当該試験は、3~12名の患者であって、選択した進展した/切除不能な又は転移性固形腫瘍を有し、単剤として又は標準的な/承認済みの化学療法、チロシンキナーゼ阻害剤若しくは他の標的薬剤、放射線療法、ホルモン療法若しくは他の任意の非チェックポイント阻害剤モノクローナル抗体と組み合わせて与えられた抗PD-1/PD-L1による先の処置に対する増悪を含めるが、T細胞同時刺激若しくは免疫チェックポイント経路(即ち、CTLA-4)を特異的に標的とする他の抗体若しくは薬物による先の処置に対する増悪を除外する標準療法に失敗した患者の登録を含む。

30

【0217】

3+3用量最適化設計によると、開始用量コホートにおける3名の患者のいずれもサイクル1の間にDLTを経験しない場合、更に3名の患者が次の用量レベルで処置されることになる。しかしながら、最初の3名の患者のうち1名がDLTを経験した場合、更なる3名の患者は、同じ用量レベルで処置されることになる。6名の評価可能な患者のうち1名が、開始用量レベルで第1サイクルの間にDLTを経験する場合、用量増加は、第2用量レベルまで進行することになる。初回用量レベルで処置された3又は6名の評価可能な患者の中で第1サイクルの間に2名のDLTが観察される場合、その後この発見の理由が明らかになるまで、募集は一時又は確定的に停止されることになる。用量が第2用量レベルに増大される場合、3~6名の評価可能な患者が含まれることになり、3+3設計規則が、再び適用されることになる。6名の評価可能な患者のうち1名が、第2用量レベルでの第1サイクルの間にDLTを経験する場合、この用量は至適用量レベルであると見なされることになる。第2用量レベルで、第1のサイクルの間に3又は6名の評価可能な患者のうち2名がDLTを経験した場合、評価可能な患者の33%が第1サイクルの間にDLTを経験し、この用量レベルで処置された評価可能な患者が少なくとも6名存在すると仮定すると、その後初回用量レベル

40

50

は、至適用量と言明されることになる。コホート内の患者は全員、同時に処置を開始してもよい。

【0218】

パートBは、選択された進展した/切除不能な固形腫瘍がある患者において、パートAで先に定義されたRP2Dでニボルマブと組み合わせてDebio 1143を使用する多施設共同非盲検バスケット臨床試験である。適格患者は、腫瘍型に従って4つのコホートに同時に含まれることになる：

コホート1:SCLC

コホート2:SCCHN

コホート3:公知のMSI-H/MMRd若しくは他の公知のDDR異常(HRDを含む)を伴う、食道、胃、結腸直腸又は膵胆腫瘍を含めたGIがん。

コホート4:公知のMSI-H/MMRd、BRCA1及びBRCA2遺伝子の遺伝性/体細胞突然変異又は他のDNA DDR異常(HRDを含む)を伴う、プラチナ抵抗性上皮卵巣がん(EOC)、子宮体がん、原発性腹膜がん(PPC)及び子宮頸がん。

【0219】

パートBの目的は、Debio 1143とニボルマブの組合せが、全体及び各コホートにおいて活性であるかどうか査定することである。客観的奏功(確証はない)率(ORR)に基づいて初期の無益性停止規則が使用されることになる。各コホートにおいて、固形腫瘍における奏効評価基準(RECIST v1.1)又はGynecologic Cancer Intergroup (GCIG)基準(コホート4)に従って確証のない奏功が全く観察されない場合、最初の8名の評価可能な患者が、ベースライン後に少なくとも2回査定された又はより早くに処置を中断されたならば、そのコホートにおける無益性が結論されることになり、募集は停止されることになる。少なくとも1名の奏功(確証はない)が、最初の8名の評価可能な患者内に記録される場合、募集は、11名の評価可能な患者まで続けるものとする。そのコホートにおいて15名まで評価可能な患者の募集を続けるには少なくとも2名の確証のない奏功が、これら11名の評価可能な患者においてその後観察されなければならない。

【0220】

均一性試験は、少なくとも15%の確認された奏功率を示す任意の無益ではないコホートにおいて行われることになる。均一な奏功率が、コホート全体にわたって見られる場合、有効性データがプールされることになり、コホートによる分析に加えて全体的な有効性分析が行われることになる。最終的な分析については、15名の評価可能な患者において少なくとも4名の客観的奏功(確認済み)が報告される場合に、有効性の第1の証明が、所与のコホートにおいて主張されることになる。

【0221】

募集の増大を意図する具体的な測定にもかかわらずいずれかのコホートにおいて増加分が不十分である(例えば、6カ月間に2名未満の患者)場合、そのコホートにおいて登録は停止されてもよい。

【0222】

データ安全性モニタリング委員会(DSMC)は、投票メンバーとして少なくとも積極的に従事している全ての治験責任医師(又はその被指名人)、治験依頼責任者及び開発業務受託機関(CRO)の医学的監視者で構成されており、定期的に集まって研究パートAとBの両方において患者及び検査データの臨床的安全性並びに研究の運営を概観することになる。臨時のメンバーが、必要に応じて招待されてもよい。

【0223】

パートAの間、呼び出しは、毎月又は必要に応じて患者募集によりスケジュールされることになる。認可証は、別々の文書として提供されることになる。

【0224】

パートBの間、DSMCは、およそ3カ月毎、急な募集が生じた場合は必要に応じてより頻繁に会うことになる。認可証は、別々に提供されることになる。

【0225】

10

20

30

40

50

患者選択基準は、患者が以下の基準の全てを満たさなければならないものである(特に明記しない限り、パートA及びBの両方において):

1. 自発的であり書面による同意書形態に署名可能である;
2. 18歳の男性又は女性である。
3. 以下の適応のうち1つについて組織学及び/又は細胞学的に確認される進展した/切除不能な又は転移性固形腫瘍がある。
  - a. 肺外小細胞癌又は大細胞神経内分泌系肺癌を含めたSCLC
  - b. SCCHN(上咽頭癌を除く)
  - c. 公知のMSI-H/MMRd若しくはHRDを含めた他の任意の公知のDDR異常を伴う、食道、胃、結腸直腸又は膵胆を含めたGIがん
  - d. 公知のMSI-H/MMRd、BRCA1及びBRCA2遺伝子の遺伝性/体細胞突然変異又は他の公知のDNA DDR異常(HRDを含む)を伴うプラチナ抵抗性\*EOC、子宮体がん、PPC又は子宮頸がん

\*プラチナ抵抗性は、プラチナ含有化学療法後の1~6カ月(180日)以内に起こる再発又は進行性疾患(PD)として定義される。

4. 進展した/切除不能ながん環境において標準的な全身的化学療法の少なくとも1つの選択を先に受けている(再発が、処置終了の6カ月以内に起こった場合、標準的なアジュバント/ネオアジュバント処置は許容される)

5. 単剤として、又は標準的な/承認された化学療法、チロシンキナーゼ阻害剤(TKI)、放射線療法(RT)若しくは免疫チェックポイントをモジュレート/阻害する(CPI)ことが公知でない他のモノクローナル抗体(mAb)と組み合わせるかいずれかで与えられる抗プログラム細胞死1(PD-1)/プログラム細胞死リガンド1(PD-L1)に基づく先の処置の間若しくは後に進行若しくは再発した。

6. 先の療法から処置開始まで最短の休薬期間(C1D1)である(2つ以上の型の先の処置の場合、最も長い最短期間を有するいずれかが適用される):

- a. 化学療法の場合3週間(特にニトロソ尿素又はマイトマイシンC含有レジメンの場合6週間);
- b. mAb(以前のPD-1/PD-L1以外)、又は生ワクチンの場合4週間
- c. 先のRTの場合3週間(局所的な鎮痛性/止血性の低分画RTフラッシュの場合は1週間)
- d. TKI、ホルモン療法、これまでに指定されていない他の抗がん処置若しくは治験薬又は以前の抗PD-1/PD-L1 mAbの場合2週間
- e. 何らかの大手術の場合4週間
- f. 免疫抑制医薬品:2週間以内、ただし鼻腔内及び吸入コルチコステロイド又は生理的/置きかえ用量の全身性コルチコステロイドを除き、10mg/dプレドニゾン、又は同等のコルチコステロイドを決して超えるべきでない

7. コホート4(該当する場合)においてRECIST v1.1及び/又はGCIC基準に従って測定可能な疾患(パートBのみ)があり、PD-1/PD-L1に基づく先の療法の間若しくは後に立証されたPDである

8. ECOGパフォーマンスステータス=0又は1である

9. 血液学的腎臓及び肝機能が適切である:

- a. 絶対好中球数(ANC)  $1.5 \times 10^9$ 個/L、
- b. 血小板数  $100 \times 10^9$ 個/L、
- c. ヘモグロビン量 9.0g/dL、
- d. AST及びALT  $3 \times$  ULN
- e. 総ビリルビン  $1.5 \times$  ULN、
- f. 血清クレアチニン  $1.5 \times$  ULN (肝転移が存在する場合  $5 \times$  ULN)、
- g. 血清アルブミン 30g/L

10. 先のPD-1/PD-L1処置の失敗後に得られたバイオマーカー分析用に保管されている腫瘍サンプルが利用可能である、又は保管されている腫瘍サンプルが利用できない場合、患者は、試験処置を開始する前に容認し難い大きな危険性の無い経皮的若しくは内視鏡的

10

20

30

40

50

生検を受けるのに適しており、自発的でなければならない

11. 臨床的に無症状であり、処置開始前に4週間を超える一次CNS療法(全脳RT、定位放射線手術又は完全な外科的切除等)を完了しており、少なくとも2週間ステロイド(テーパーリング用量を含める)を休止している場合に、公知の中樞神経系(CNS)及び/又は髄膜病変がある参加者は資格があることになる

12. 妊娠可能な女性(WOCBP)の場合:

a. スクリーニング時に血清妊娠試験が陰性であり;

b. 試験参加から試験処置最終日後の最長5カ月間非常に有効な避妊方法を使用することに合意しており

c. 避妊方法を使用する女性の男性パートナーの合意がある

10

13. WOCBPパートナーが試験参加から試験処置最終日後の最長5カ月間非常に有効な避妊方法を使用することに同意しなければならない男性患者

【0226】

除外基準は以下の通りであり、患者は、次のどの基準も満たしてはならない(特に明記しない限り、パートA及びBの両方において):

14. C1D1前6週間以内に 30Gyの胸部又は頭頸部放射線を受けた

15. 合計で3回(即ちコホート1及び2)又は4回(即ちコホート3及び4)より多く先の全身処置の選択を受けた(C1D1前6カ月間以内に再発する場合アジュバント又はネオアジュバントレジメンを含む)

16. スクリーニング時に、女性/男性患者それぞれ1週間当たり100/140グラムを超えるアルコールの積極的な中等度のアルコール摂取がある

20

17. 肝硬変チャイルドピュースコアB又はCである

18. 治験依頼者と協議の上合意した場合を除いて、PD-1/PD-L1 CPIと組み合わせて抗CTLA-4又は抗LAG3による先の処置を受けた

19. SMAC模倣体による先の処置を受けた

20. 適切なステロイド/免疫抑制薬処置により解決しなかった重篤な免疫関連毒性により先のPD-1/PD-L1を中断した

21. 何らかの禁止された医薬品と併存する処置の要件がある(付録B:禁止医薬品及び特別な警告を参照のこと)

22. 処置開始前に他の任意の治験薬の事前投与及び/又は抗がん処置の継続的な毒性、グレード1 NCI-CTCAE v5.0がある(グレード2脱毛症、安定した感覚性ニューロパシー、白斑又はホルモン補充療法によって適切に管理されている任意の内分泌障害を除く)

30

23. 以下の公知の既往歴がある患者:

a. C1D1前の過去12カ月以内に制御の効かない又は症候性のアンギナ若しくは心筋梗塞

b. スクリーニング中に上昇した( ULN)トロポニン(T又はI)又はクレアチンホスホキナーゼ(CPK) 1.5 x ULN

c. 症候性の腸垂閉塞

d. ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、B型肝炎ウイルス(HBV)及びC型肝炎ウイルス(HCV)による活動性若しくは潜伏性感染

40

e. フリデリシア(F)によって修正した無症状QTc間隔 480ミリ秒を含め、処置を必要とする継続中の不整脈

f. アントラサイクリン含有化学療法又は胸部RTでこれまでに処置された患者において、組織標準の通り心エコー図(ECHO)又はマルチゲート収集(MUGA)によって測定した左室駆出率(LVEF) 50%の不適切な心機能

g. 活動性関節リウマチ、活動性炎症性腸疾患(IBD)、原発性硬化性胆管炎、自己免疫性肝炎、全身性エリテマトーデス(SLE)、多発性硬化症又は全身的処置を必要とする他の任意の継続中の自己免疫性疾患(白斑、軽度の皮膚乾癬及びホルモン補充療法下でよく制御されている無症状自己免疫性内分泌障害を除外する)

h. 活動性、非感染性間質性肺炎の所見又は間質性肺疾患の既往歴

50

24. C1D1前4週間以内に活動性出血若しくは赤血球(RBC)輸血の要件の所見又は臨床的疑いがある

25. Debio 1143若しくはニボルマブ又はそれらの構成要素に類似の化学若しくは生物学的組成の化合物に起因するアレルギー反応の既往歴がある

26. C1D1前の過去3年以内に原発腫瘍以外の別の非転移性、低悪性度悪性腫瘍の既往歴があり:コホート3又は4のいずれかに含まれる患者の場合に、完全に切除された非黒色腫皮膚がん、第2のSCCHN腫瘍、完全に切除された侵襲の少ない膀胱がん、完全に切除されたpT1N0乳がん、PSA 10ng/mLの場合の低悪性度前立腺がん、非転移性局所性低悪性度RCC又はMSI-High-(リンチ症候群)若しくはBRCA-1/2遺伝性がん症候群のいずれかと連鎖している生殖細胞突然変異と関係する場合の任意の以前の(非同期的)悪性腫瘍を除く。これらの適応の場合、C1D1前の発症に時間的制限はない。

10

27. 妊娠又は授乳中の女性

28. 経口医薬品を嚥下又は保持することができない

29. 造影剤増強MRI及びCTに対する公知の禁忌がある

30. 研究診察/判定に応ずる気がない又はできない患者

#### 【0227】

パートAとパートBの両方において、薬物は、以下の通りに投与される: Debio 1143は、150mgの開始用量で2週間毎に10日間連続して(即ち、10日間続け、4日間休み)1日1回投与される。以降の用量群に対する用量増分は、50mgである(即ち100、150、200、250mg)。患者は、与薬2時間前に絶食するべきであり、与薬後少なくとも1時間絶食するべきである。水は、自由に許可される。薬物動態学的(「PK」)分析により、Debio 1143又はニボルマブのいずれかのより低い薬物曝露が同定される場合、更なる用量レベルが考慮されてもよい。

20

#### 【0228】

ニボルマブは、Q2W(即ち28日間サイクルの1日目及び15日目)に少なくとも30分間かけるi.v.注入によって240mgで投与される。サイクル3から、治験責任医師の判断及び治験依頼者の合意に基づいてQ4W(各28日間サイクルの1日目)に少なくとも60分間かけるi.v.注入によるニボルマブ480mgへの切り替えが、患者ごとに可能になる。ニボルマブ用量は、増加されないことになる。ニボルマブのより低用量は調査されないことになり;用量減少は、許可されないことになる。

30

#### 【0229】

ニボルマブは、地域で承認された標識に従って投与される。i.v.注入の継続時間は、用量240mgの場合30分間以上又は用量480mgの場合60分間以上(-10/+20分間、即ち50~80分間)である。投与は、用量240mgの場合2週間毎に1回、各サイクルの1日目及び15日目に又は用量480mgの場合4週間毎に1回、各サイクルの1日目に行われる。調製の手引きは、希釈液の調製及びその後の投与に使用される注入バッグ及び医学デバイスについて詳細に記載している。

#### 【0230】

各用量のニボルマブに先立つ抗ヒスタミン剤(抗H1)及びアセトアミノフェン(パラセタモール)によるおよそ30~60分間の前投薬は、任意である[例えばi.v.又は経口相当でジフェンヒドラミン25~50mg及びアセトアミノフェン(パラセタモール)500~650mg]。このレジメンは、必要に応じて、局所処置標準及びガイドラインに基づいて修正されてもよい。前投薬は、臨床的判断及び以前の注入反応の存在/重症度に基づいて以降のニボルマブ用量のために投与されるべきである。

40

#### 【0231】

本研究の第1の態様の主要評価項目は、全身性の標準前処置を受け、PD-1/PD-L1を含有する先の処置に失敗した進展した固形悪性腫瘍がある患者において標準用量のニボルマブと組み合わせた場合のDebio 1143の推奨されるフェーズII用量(RP2D)であり、RP2D用量レベルで、評価可能な処置された患者の1/3未満に用量制限毒性(DLT)が発生した。DLTは、処置に関連すると考えられる場合、第1の処置サイクル中(即ち、与薬遅延の場合は

50

4週間又はより長い)の次の有害事象(AE)のいずれかと定義される:

- ・ 任意のグレード4又は5の血液学的毒性、臨床又は検査的非血液学的毒性
- ・ 出血と関連する又は血小板輸血を必要とする場合、あらゆるグレードの発熱性好中球減少症、グレード3血小板減少症
- ・ グレード2若しくはより高い心臓若しくは神経学的毒性、適切な用量でステロイドを開始した後3日以内に解決しない又はステロイドのテーパリング若しくは離脱と同時に再発した間質性肺炎、重症筋無力症、筋炎、多発性筋炎、ギランバレー症候群(末梢性純粋感覚性ニューロパシーを除く)

・ 明らかな疾患関連原因による胆管閉塞の客観的な原因がない場合に、グレード2又はより高いアラントランスアミナーゼ(ALT)/アスパラギン酸トランスアミナーゼ(AST)の増大、同時に総ビリルビンの増大  $2 \times$  正常上限(ULN)、同時にアルカリホスファターゼ(ALP)  $2 \times$  ULN(Hy's law)

・ 最適な支持ケアにもかかわらず3日間若しくはより長く持続し、又は適切な医学的管理のために入院を必要とする他の任意のグレード3の非血液学的な処置関連臨床毒性;適切な前投薬及び/又は注入時間を延長した後に再発生しない場合、過敏症及び/又は注入関連の反応は除外される

・ グレード3の非血液学的検査値であり(リパーゼ、アミラーゼ及び/又は補充療法によって対処可能な自己免疫性内分泌障害を除く)、以下の場合:

- a. 症候性である、
- b. 患者を処置するために医学的介入が直ちに必要とされた、又は
- c. 異常が原因で入院した、又は
- d. 適切な医学的介入/処置にもかかわらず異常性が、2週間以内(ステロイドテーパリング期間を含む)に少なくともグレード1へと解決しなかった

・ サイクル2開始において薬物関連毒性による 2週間の遅延

・ スケジュールされた処置の少なくとも70%を完了できない、即ち、処置関連毒性のためサイクル1において6回を超えてDebio 1143用量をスキップした

・ 処置関連毒性による、サイクル1において若しくはサイクル2の1日目において必要とされる用量減少又は処置離脱の必要性(他のDLT基準を満たさないとしても)

#### 【0232】

この研究の第2の態様の主要評価項目は、RECIST v1.1及び/又GCIG基準[該当する場合、公知のMSI-H/MMRd、BRCA1及びBRCA2遺伝子の遺伝性/体細胞突然変異又は他のDNA DDR異常(HRDを含む)を伴う、プラチナ抵抗性上皮卵巣がん(EOC)、子宮体がん、原発性腹膜がん(PPC)及び子宮頸がんの患者]により確認される客観的奏効率(ORR)である。

#### 【0233】

この研究の副次的評価項目は、以下の通りである:

・ NCI-CTCAEバージョン5.0基準に従って等級を定めた、処置中に発生したAE及び検査異常の発生率並びに重症度;

・ バイタルサイン:収縮期/拡張期血圧、心拍数(両方とも少なくとも5分間の仰臥位安静後)、体温、並びに体重; ECG及びECOG-PSの変化

・ AE及び検査異常による中途での処置中断及び処置修正の発生率(即ち、処置服薬順守)

・ RECIST v1.1及び/又はGCIG基準に従って決定される腫瘍奏功[適用可能な場合、公知のMSI-H/MMRd、BRCA1及びBRCA2遺伝子の遺伝性/体細胞突然変異又は他のDNA DDR異常(HRDを含む)を伴う、プラチナ抵抗性上皮卵巣がん(EOC)、子宮体がん、原発性腹膜がん(PPC)及び子宮頸がんの患者]:

- ・ 確認された(パートA)及び確認されていない(パートA及びB)ORR
- ・ 任意の奏功、部分的又は完全(PR又はCR)+安定疾患(SD)と定義される病勢コントロール率(DCR)

・ 奏功までの時間の中央値、DORの中央値、PFSの中央値、6、12及び18カ月時点でのPFS率、OSの中央値、12カ月時点でのOS率及び長期OS(所与のコホートに含まれる患者の少なくとも80%がなお経過観察される限り測定されるOSとして定義される)である時

10

20

30

40

50

## 間関連の評価項目

・利用可能な集団PKモデルにおいて定義されるDebio 1143及びDebio 1143-MET1のPKパラメータ(Rouits E, Csajka C. Debio 1143 population pharmacokinetic analysis. Debiopharm studies Debio 1143-101, Debio 1143-102 and Debio 1143 ~ 103; 2016)、及び適切な場合、曲線下面積(AUC)、Cmax及びCminの事後推定値;ニボルマブの血清中濃度対時間プロファイル、並びに適切と考えられる場合、集団PKモデルから得られる関連するニボルマブPKパラメータ。(Bajaj G, Wang X, Agrawal S, Gupta M, Roy A, Feng Y. Model-Based Population Pharmacokinetic Analysis of Nivolumab in Patients With Solid Tumors. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2017; 6(1):58 ~ 66)

10

## 【0234】

特許請求の範囲を解釈するには発明の概要及び要約書ではなく詳細な説明が使用されることを意図することが認識されるべきである。発明の概要及び要約書は、1つ又は複数であるが、全てではない本発明者らによって考えられる本発明の典型的な実施形態を述べており、従っていかなる形であれ本発明及び添付の請求項を限定することを目的としない。

## 【0235】

本発明は、指定された機能の実現及びその関係を例示する機能的構成単位の助けを借りて上述されている。これら機能的構成単位の境界は、本説明の利便性のために本明細書において任意に定義されてきた。指定された機能とその関係が適切に実行される限り、代わりの境界が定義され得る。

20

## 【0236】

特定の実施形態の前述の説明により、本発明の一般的な性質が十分に明らかになり、他者は、当技術分野の技術範囲にある知見を適用することによって必要以上の実験を行うことなく、本発明の一般的な概念から逸脱することなくそのような特定の実施形態を様々な適用のために容易に修正及び/又は適合させ得る。従って、そのような適合及び修正は、本明細書に示される教示並びに指針に基づいて、開示された実施形態と同等の意味及び範囲内にあることを目的とする。本明細書の用語又は語法が、教示及び指針に照らして当業者によって解釈されるべきものであるように、本明細書における語法又は用語は、説明のためのものであり、限定のためのものでないことは理解されるべきである。

## 【0237】

本発明の幅及び範囲は、上記の例示的な実施形態のいずれによっても限定されるべきでなく、以下の請求項及びその同等物によってのみ定義されるべきである。

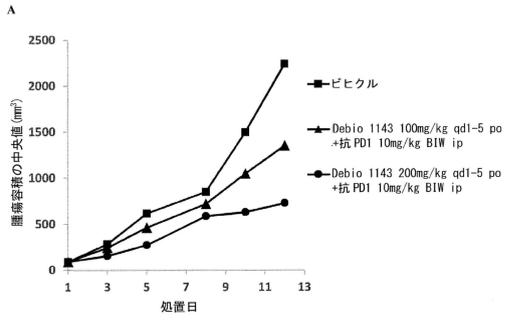
30

40

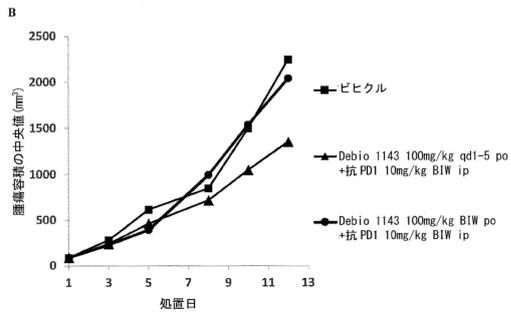
50

【図面】

【図 1】



10



20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

F I

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 39/395 N

ユマン・デ・ジロンドル・10

(72)発明者 グレゴワール・ビューアーニオー

スイス・1005・ローザンヌ・リュ・オリヨン・ヴィル・8

(72)発明者 ノルベルト・ヴィーデマン

スイス・1006・ローザンヌ・アヴニユ・ファンテジ・6

(72)発明者 ダニエラ・プルセア

スイス・1018・ローザンヌ・シュマン・デュ・ボワ・ジャンティ・118

審査官 伊藤 幸司

## (56)参考文献

特表2017-535528(JP, A)

特表2019-506438(JP, A)

国際公開第2018/178250(WO, A1)

Cancer Res, 2018年, 78(13\_Supplement), Abstract 4703, <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2018-4703>

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K

A 6 1 P

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )