

明 細 書

発明の名称：腫瘍治療用医薬組成物

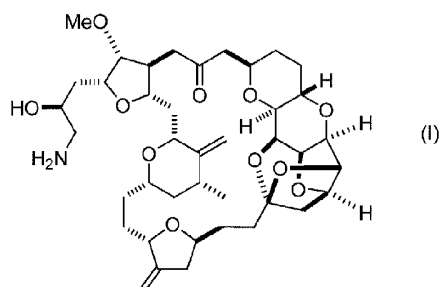
技術分野

[0001] 本発明は、腫瘍治療用医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] 下記式（I）で表されるエリブリンは、乳がん及び軟部腫瘍の治療剤として利用されている。

[化1]



[0003] 特許文献1には、エリブリン又はその薬剤学的に許容される塩及びその製造方法が開示されている。特許文献2及び3には、エリブリン及びそのメシル酸（メタンスルホン酸）塩であるエリブリンメシル酸塩の製造方法が開示されている。特許文献4には、エリブリン又はその薬剤学的に許容される塩を患者に投与することによる患者のがんの成長を抑制する方法が開示されている。また、特許文献5には、特定の第二の抗がん剤と併用してエリブリン又はその薬剤学的に許容される塩を患者に投与することによる患者のがんの治療方法が開示されている。さらに、特許文献6には、第二の治療手段と併用してエリブリン又はその薬剤学的に許容される塩を患者に投与することによる患者のがんの治療方法が開示されている。特許文献7及び8には、エリブリンメシル酸塩を含むリポソーム組成物が開示されている。特許文献9には、エリブリン又はその薬学的に許容される塩及びプログラム細胞死1タンパク質（PD-1）アンタゴニストを併用する乳がんの治療方法が開示されている。

[0004] PD-1は、免疫調節及び末梢性免疫寛容の維持における重要な因子として認識されている。PD-1は、ナイーブT細胞、B細胞及びNK細胞で適度に発現されており、リンパ球、単球及び骨髄系細胞でのT/B細胞受容体シグナル伝達によりアップレギュレートされる（非特許文献1）。一方、PD-L1は、種々のがん細胞、あるいはT/B細胞、マクロファージ、mDC、リンパ球系DC（plasmacytoid DC : pDC）、骨髄マスト細胞などに発現している。

[0005] 2種の既知のPD-1リガンド、PD-L1（B7-H1）及びPD-L2（B7-DC）が、各種組織で生じるヒトがんにおいて発現される。例えば卵巣がん、腎臓がん、結腸直腸がん、膵臓がん、肝がん及びメラノーマの大量の試料セットにおいて、PD-L1発現が、その後の治療に関係なく、予後不良及び全生存期間の減少と相関することが示された（非特許文献2～13）。同様に、腫瘍浸潤リンパ球でのPD-1発現が、乳がん及びメラノーマでの機能障害T細胞の特徴であり（非特許文献14～15）、腎がんでの予後不良と相関する（非特許文献16）ことが判明した。したがって、PD-L1を発現する腫瘍細胞がPD-1を発現するT細胞と相互作用するなど、がん細胞がもたらす免疫抑制機構を解除し、それにより腫瘍に対する免疫応答をもたらすことが提唱されている。

[0006] PD-1と、PD-1のリガンドPD-L1及びPD-L2の一方又は両方との間の相互作用を阻害する数種のモノクローナル抗体が、がんの治療用に臨床開発中である。このような抗体の有効性は、その他の承認済み又は実験的がん療法、例えば、放射線、外科手術、化学療法剤、標的療法、腫瘍において調節不全となるその他のシグナル伝達経路を阻害する薬剤、及びその他の免疫増強剤と組み合わせて投与された場合に増強されうることが提唱されている。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：国際公開第99／65894号

特許文献2：国際公開第2005／118565号

特許文献3：国際公開第2011／094339号

特許文献4：米国特許第6469182号明細書

特許文献5：米国公開2006／104984号明細書

特許文献6：米国特許第6653341号明細書

特許文献7：国際公開第2010／113984号

特許文献8：国際公開第2017／188350号

特許文献9：国際公開第2016／141209号

非特許文献

[0008] 非特許文献1：Sharpe, A.H, Wherry, E.J., Ahmed R., and Freeman G.J., The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection. *Nature Immunology* (2007); 8: 239-245.

非特許文献2：Dong H et al., Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med.* 2002 Aug; 8(8): 793-800.

非特許文献3：Yang et al., PD-1 interaction contributes to the functional suppression of T-cell responses to human uveal melanoma cells in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008 Jun; 49(6 (2008): 49: 2518-2525.

非特許文献4：Ghebeh et al., The B7-H1 (PD-L1) T lymphocyte-inhibitory molecule is expressed in breast cancer patients with infiltrating ductal carcinoma: correlation with important high-risk prognostic factors. *Neoplasia* (2006) 8: 190-198.

非特許文献5：Hamanishi J et al., Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer. *Proceeding of the National Academy of Sciences* (2007): 104: 3360-3365.

非特許文献6：Thompson RH et al., Significance of B7-H1 overexpression

in kidney cancer. *Clinical genitourin Cancer* (2006): 5: 206-211.

非特許文献7: Nomi, T. Sho, M., Akahori, T., et al., Clinical significance and therapeutic potential of the programmed death-1 ligand/programmed death-1 pathway in human pancreatic cancer. *Clinical Cancer Research* (2007) ;13: 2151-2157.

非特許文献8: Ohigashi Y et al., Clinical significance of programmed death-1 ligand-1 and programmed death-1 ligand 2 expression in human esophageal cancer. *Clin. Cancer Research* (2005): 11: 2947-2953.

非特許文献9: Inman et al., PD-L1 (B7-H1) expression by urothelial carcinoma of the bladder and BCG-induced granulomata: associations with localized stage progression. *Cancer* (2007): 109: 1499-1505.

非特許文献10: Shimauchi T et al., Augmented expression of programmed death-1 in both neoplastic and nonneoplastic CD4+ T-cells in adult T-cell Leukemia/ Lymphoma. *Int. J. Cancer* (2007): 121: 2585-2590.

非特許文献11: Gao et al., Overexpression of PD-L1 significantly associates with tumor aggressiveness and postoperative recurrence in human hepatocellular carcinoma. *Clinical Cancer Research* (2009) 15: 971-979.

非特許文献12: Nakanishi J., Overexpression of B7-H1 (PD-L1) significantly associates with tumor grade and postoperative prognosis in human urothelial cancers. *Cancer Immunol Immunother.* (2007) 56: 1173- 1182.

非特許文献13: Hino et al., Tumor cell expression of programmed cell death-1 is a prognostic factor for malignant melanoma. *Cancer* (2010): 116: 1757-1766.

非特許文献14: Ghebeh H., Foxp3+ tregs and B7-H1+/PD-1+ T lymphocytes co-infiltrate the tumor tissues of high-risk breast cancer patients: implication for immunotherapy. *BMC Cancer*. 2008 Feb 23; 8:57.

非特許文献15: Ahmadzadeh M. et al., Tumor antigen-specific CD8 T cells infiltrating the tumor express high levels of PD-1 and are functionally impaired. Blood (2009) 114: 1537-1544.

非特許文献16: Thompson RH et al., PD-1 is expressed by tumor infiltrating cells and is associated with poor outcome for patients with renal carcinoma. Clinical Cancer Research (2007) 15: 1757-1761.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0009] 本発明は、新たな腫瘍治療用医薬組成物を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0010] 本発明者らは、鋭意検討を進めた結果、エリブリン又はその薬剤学的に許容される塩を含むリポソーム組成物及びPD-1アンタゴニストの併用投与は、予想外の抗腫瘍効果を示すことを見出し、本発明を完成させた。

[0011] すなわち、本開示は以下のとおりである。

[1] PD-1アンタゴニストと組み合わせて投与されることを特徴とする、エリブリン又はその薬剤学的に許容される塩を含むリポソーム組成物を含有する腫瘍治療用医薬組成物。

[2] エリブリン又はその薬剤学的に許容される塩を含むリポソーム組成物と組み合わせて投与されることを特徴とする、PD-1アンタゴニストを含有する腫瘍治療用医薬組成物。

[3] エリブリン又はその薬剤学的に許容される塩を含むリポソーム組成物及びPD-1アンタゴニストが、それぞれ同時に、別々に、連続して、又は時間差をおいて投与される、上記[1]又は[2]に記載の医薬組成物。

[4-1] エリブリン又はその薬剤学的に許容される塩がエリブリンメシル酸塩である、上記[1]～[3]のいずれかに記載の医薬組成物。

[4-2] エリブリンメシル酸塩が、1週間、2週間又は3週間に1回、0.5～3mg/m²（体表面積）で投与される、上記[4-1]に記載の医薬組成物。

[4-3] エリブリンメシル酸塩が、1週間、2週間又は3週間に1回、 $0.5 \sim 2 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）で投与される、上記[4-1]に記載の医薬組成物。

[4-4] エリブリンメシル酸塩が、1週間、2週間又は3週間に1回、約 1.5 mg/m^2 （体表面積）で投与される、上記[4-1]に記載の医薬組成物。

[4-5] エリブリンメシル酸塩が、21日サイクルで1日目に $0.5 \sim 1.4 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）又は $0.5 \sim 3.0 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）で静脈投与される、あるいは28日サイクルで1日目及び15日目に、 $0.5 \sim 1.5 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）又は $0.5 \sim 3.0 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）で静脈投与される、上記[4-1]に記載の医薬組成物。

[5] PD-1アンタゴニストが抗PD-1抗体である、上記[1]～[4-5]のいずれかに記載の医薬組成物。

[6-1] 抗PD-1抗体がニボルマブ、ペムブロリズマブ、セミプリマブ、シンチリマブ、トリパリマブ、スパルタリズマブ、チスレリズマブ、ドスタリマブ、カムレリズマブ、Genolimzumab、Lodapolimab、Retifanlimab、Balstilimab、Serplulimab、Budigalimab、Prolgolimab、Sasanlimab、Cetrelimab、Zimberelimab、Penpulimab、AMP-514、STI-A1110、ENUM388D4、ENUM244C8、GLS010、CS1003、BAT-1306、AK103、BI754091、LZM009、CMAB819、Sym021、SSI-361、JY034、HX008、ISU106及びCX-188からなる群から選択される、上記[5]に記載の医薬組成物。

[6-2] 抗PD-1抗体がニボルマブ、ペムブロリズマブ、セミプリマブ、シンチリマブ及びトリパリマブからなる群から選択される、上記[5]に記載の医薬組成物。

〔6－3〕 抗PD－1抗体がニボルマブである、上記〔5〕に記載の医薬組成物。

〔6－4〕 ニボルマブが1回3mg/kg（体重）を2週間間隔、1回240mgを2週間間隔、1回360mgを3週間間隔又は1回480mgを4週間間隔にて投与される、上記〔6－3〕に記載の医薬組成物。

〔6－5〕 抗PD－1抗体がペムブロリズマブである、上記〔5〕に記載の医薬組成物。

〔6－6〕 ペムブロリズマブが1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔にて投与される、上記〔6－5〕に記載の医薬組成物。

〔6－7〕 エリブリン又はその薬剤学的に許容される塩がエリブリンメシル酸塩であり、抗PD－1抗体がニボルマブであり、21日サイクルで1日目にエリブリンメシル酸塩が1.7～2.1mg/m²（体表面積）静脈投与され、ニボルマブが360mg静脈投与される、上記〔5〕に記載の医薬組成物。

〔6－8〕 エリブリン又はその薬剤学的に許容される塩がエリブリンメシル酸塩であり、抗PD－1抗体がニボルマブであり、28日サイクルで1日目及び15日目にエリブリンメシル酸塩が1.1～1.4mg/m²（体表面積）静脈投与され、ニボルマブが240mg静脈投与される、上記〔5〕に記載の医薬組成物。

〔7－1〕 腫瘍が乳がん、胃がん、食道がん、小細胞肺癌、大腸がん、腎がん、胸腺がん又は肝内胆管がんである、上記〔1〕～〔6－8〕のいずれかに記載の医薬組成物。

〔7－2〕 腫瘍が乳がん、胃がん、食道がん、小細胞肺癌、大腸がん又は腎がんである、上記〔1〕～〔6－8〕のいずれかに記載の医薬組成物。

〔7－3〕 腫瘍が乳がんである、上記〔1〕～〔6－8〕のいずれかに記載の医薬組成物。

〔7－4〕 標準治療のない又は他に有効な治療のない進行、切除不能又は再発の固形がん患者用の、上記〔1〕～〔6－8〕のいずれかに記載の医薬

組成物。

〔7－5〕 確定診断され、一次化学療法期間中又は完了後（胃がんの場合は二次化学療法）に医師判断で疾患が進行し、進行・再発がんに対してその他の全身化学療法を投与されていない、切除不能な胃がん、食道がん又は小細胞肺がん患者であって、かつ、一次化学療法として白金製剤及びフッ化ピリミジン系薬剤を含む併用化学療法、二次化学療法としてタキサン系薬剤を含む化学療法を投与された胃がん患者、一次化学療法として白金製剤及びフッ化ピリミジン系薬剤を含む併用化学療法（ただしタキサン系薬剤を含まないこと）を投与された食道がん患者、又は一次化学療法として白金製剤を含む併用化学療法を投与された小細胞肺がん患者用である、上記〔1〕～〔6－8〕のいずれかに記載の医薬組成物。

〔7－6〕 前治療として、一次治療としてゲムシタビンとシスプラチンの併用療法、二次治療としてS－1とレミノスタットの併用療法が投与された肝内胆管がん患者、又は、前治療として、一次治療としてカルボプラチンとパクリタキセルの併用療法、二次治療としてS－1、3次治療としてゲムシタビンが投与された胸腺がん患者用である、上記〔1〕～〔6－8〕のいずれかに記載の医薬組成物。

〔8〕 PD－1 アンタゴニストと組み合わせて投与されることを特徴とする、エリブリン又はその薬剤学的に許容される塩を含むリポソーム組成物を含有する腫瘍治療剤。

〔9〕 エリブリン又はその薬剤学的に許容される塩を含むリポソーム組成物と組み合わせて投与されることを特徴とする、PD－1 アンタゴニストを含有する腫瘍治療剤。

〔10〕 エリブリン又はその薬剤学的に許容される塩を含むリポソーム組成物及びPD－1 アンタゴニストが、それぞれ同時に、別々に、連続して、又は時間差をおいて投与される、上記〔8〕又は〔9〕に記載の治療剤。

〔11－1〕 エリブリン又はその薬剤学的に許容される塩がエリブリンメシル酸塩である、上記〔8〕～〔10〕のいずれかに記載の治療剤。

[11-2] エリブリンメシル酸塩が、1週間、2週間又は3週間に1回、 $0.5 \sim 3 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）で投与される、上記[11-1]に記載の治療剤。

[11-3] エリブリンメシル酸塩が、1週間、2週間又は3週間に1回、 $0.5 \sim 2 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）で投与される、上記[11-1]に記載の治療剤。

[11-4] エリブリンメシル酸塩が、1週間、2週間又は3週間に1回、約 1.5 mg/m^2 （体表面積）で投与される、上記[11-1]に記載の治療剤。

[11-5] エリブリンメシル酸塩が、21日サイクルで1日目に $0.5 \sim 1.4 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）又は $0.5 \sim 3.0 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）で静脈投与される、あるいは28日サイクルで1日目及び15日目に、 $0.5 \sim 1.5 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）又は $0.5 \sim 3.0 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）で静脈投与される、上記[11-1]に記載の治療剤。

[12] PD-1アンタゴニストが抗PD-1抗体である、上記[8]～[11-5]のいずれかに記載の治療剤。

[13-1] 抗PD-1抗体がニボルマブ、ペムブロリズマブ、セミプリマブ、シンチリマブ、トリパリマブ、スパルタリズマブ、チスレリズマブ、ドスタリマブ、カムレリズマブ、Genolimzumab、Lodapolimab、Retifanlimab、Balstilimab、Serplulimab、Budigalimab、Prolgolimab、Sasanlimab、Cetrelimab、Zimberelimab、Penpulimab、AMP-514、STI-A1110、ENUM388D4、ENUM244C8、GLS010、CS1003、BAT-1306、AK103、BI754091、LZM009、CMAB819、Sym021、SSI-361、JY034、HX008、ISU106及びCX-188からなる群から選択される、上記[12]に記載の治療剤。

〔13-2〕 抗PD-1抗体がニボルマブ、ペムブロリズマブ、セミプリマブ、シンチリマブ及びトリパリマブからなる群から選択される、上記〔12〕に記載の治療剤。

〔13-3〕 抗PD-1抗体がニボルマブである、上記〔12〕に記載の治療剤。

〔13-4〕 ニボルマブが1回3mg/kg（体重）を2週間間隔、1回240mgを2週間間隔、1回360mgを3週間間隔又は1回480mgを4週間間隔にて投与される、上記〔13-3〕に記載の治療剤。

〔13-5〕 抗PD-1抗体がペムブロリズマブである、上記〔12〕に記載の治療剤。

〔13-6〕 ペムブロリズマブが1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔にて投与される、上記〔13-5〕に記載の治療剤。

〔13-7〕 エリ布林又はその薬剤学的に許容される塩がエリ布林メシル酸塩であり、抗PD-1抗体がニボルマブであり、21日サイクルで1日目にエリ布林メシル酸塩が1.7～2.1mg/m²（体表面積）静脈投与され、ニボルマブが360mg静脈投与される、上記〔12〕に記載の治療剤。

〔13-8〕 エリ布林又はその薬剤学的に許容される塩がエリ布林メシル酸塩であり、抗PD-1抗体がニボルマブであり、28日サイクルで1日目及び15日目にエリ布林メシル酸塩が1.1～1.4mg/m²（体表面積）静脈投与され、ニボルマブが240mg静脈投与される、上記〔12〕に記載の治療剤。

〔14-1〕 腫瘍が乳がん、胃がん、食道がん、小細胞肺癌、大腸がん、腎がん、胸腺がん又は肝内胆管がんである、上記〔8〕～〔13-8〕のいずれかに記載の治療剤。

〔14-2〕 腫瘍が乳がん、胃がん、食道がん、小細胞肺癌、大腸がん又は腎がんである、上記〔8〕～〔13-8〕のいずれかに記載の治療剤。

〔14-3〕 腫瘍が乳がんである、上記〔8〕～〔13-8〕のいずれか

に記載の治療剤。

〔14-4〕 標準治療のない又は他に有効な治療のない進行、切除不能又は再発の固形がん患者用の、上記〔8〕～〔13-8〕のいずれかに記載の治療剤。

〔14-5〕 確定診断され、一次化学療法期間中又は完了後（胃がんの場合は二次化学療法）に医師判断で疾患が進行し、進行・再発がんに対してその他の全身化学療法を投与されていない、切除不能な胃がん、食道がん又は小細胞肺がん患者であって、かつ、一次化学療法として白金製剤及びフッ化ピリミジン系薬剤を含む併用化学療法、二次化学療法としてタキサン系薬剤を含む化学療法を投与された胃がん患者、一次化学療法として白金製剤及びフッ化ピリミジン系薬剤を含む併用化学療法（ただしタキサン系薬剤を含まないこと）を投与された食道がん患者、又は一次化学療法として白金製剤を含む併用化学療法を投与された小細胞肺がん患者用である、上記〔8〕～〔13-8〕のいずれかに記載の治療剤。

〔14-6〕 前治療として、一次治療としてゲムシタピンとシスプラチンの併用療法、二次治療としてS-1とレミノスタットの併用療法が投与された肝内胆管がん患者、又は、前治療として、一次治療としてカルボプラチンとパクリタキセルの併用療法、二次治療としてS-1、3次治療としてゲムシタピンが投与された胸腺がん患者用である、上記〔8〕～〔13-8〕のいずれかに記載の治療剤。

〔15〕 エリブリン又はその薬剤学的に許容される塩を含むリポソーム組成物及びPD-1アンタゴニストを、それらを必要とする患者に投与する腫瘍の治療方法。

〔16〕 エリブリン又はその薬剤学的に許容される塩を含むリポソーム組成物及びPD-1アンタゴニストが、それぞれ同時に、別々に、連続して、又は時間差をおいて投与される、上記〔15〕に記載の方法。

〔17-1〕 エリブリン又はその薬剤学的に許容される塩がエリブリンメシル酸塩である、上記〔15〕又は〔16〕に記載の方法。

[17-2] エリブリンメシル酸塩が、1週間、2週間又は3週間に1回、 $0.5 \sim 3 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）で投与される、上記[17-1]に記載の方法。

[17-3] エリブリンメシル酸塩が、1週間、2週間又は3週間に1回、 $0.5 \sim 2 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）で投与される、上記[17-1]に記載の方法。

[17-4] エリブリンメシル酸塩が、1週間、2週間又は3週間に1回、約 1.5 mg/m^2 （体表面積）で投与される、上記[17-1]に記載の方法。

[17-5] エリブリンメシル酸塩が、21日サイクルで1日目に $0.5 \sim 1.4 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）又は $0.5 \sim 3.0 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）で静脈投与される、あるいは28日サイクルで1日目及び15日目に、 $0.5 \sim 1.5 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）又は $0.5 \sim 3.0 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）で静脈投与される、上記[17-1]に記載の方法。

[18] PD-1アンタゴニストが抗PD-1抗体である、上記[15]～[17-5]のいずれかに記載の方法。

[19-1] 抗PD-1抗体がニボルマブ、ペムブロリズマブ、セミプリマブ、シンチリマブ、トリパリマブ、スパルタリズマブ、チスレリズマブ、ドスタリマブ、カムレリズマブ、Genolimzumab、Lodapolimab、Retifanlimab、Balstilimab、Serplulimab、Budigalimab、Prolgolimab、Sasanlimab、Cetrelimab、Zimberelimab、Penpulimab、AMP-514、STI-A1110、ENUM388D4、ENUM244C8、GLS010、CS1003、BAT-1306、AK103、BI754091、LZM009、CMAB819、Sym021、SSI-361、JY034、HX008、ISU106及びCX-188からなる群から選択される、上記[18]に記載の方法。

[19-2] 抗PD-1抗体がニボルマブ、ペムブロリズマブ、セミプリ

マブ、シンチリマブ及びトリパリマブからなる群から選択される、上記〔18〕に記載の方法。

〔19-3〕 抗PD-1抗体がニボルマブである、上記〔18〕に記載の方法。

〔19-4〕 ニボルマブが1回3mg/kg（体重）を2週間間隔、1回240mgを2週間間隔、1回360mgを3週間間隔又は1回480mgを4週間間隔にて投与される、上記〔19-3〕に記載の方法。

〔19-5〕 抗PD-1抗体がペムブロリズマブである、上記〔18〕に記載の方法。

〔19-6〕 ペムブロリズマブが1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔にて投与される、上記〔19-5〕に記載の方法。

〔19-7〕 エリブリン又はその薬剤学的に許容される塩がエリブリンメシル酸塩であり、抗PD-1抗体がニボルマブであり、21日サイクルで1日目にエリブリンメシル酸塩が1.7～2.1mg/m²（体表面積）静脈投与され、ニボルマブが360mg静脈投与される、上記〔18〕に記載の方法。

〔19-8〕 エリブリン又はその薬剤学的に許容される塩がエリブリンメシル酸塩であり、抗PD-1抗体がニボルマブであり、28日サイクルで1日目及び15日目にエリブリンメシル酸塩が1.1～1.4mg/m²（体表面積）静脈投与され、ニボルマブが240mg静脈投与される、上記〔18〕に記載の方法。

〔20-1〕 腫瘍が乳がん、胃がん、食道がん、小細胞肺がん、大腸がん、腎がん、胸腺がん又は肝内胆管がんである、上記〔15〕～〔19-8〕のいずれかに記載の方法。

〔20-2〕 腫瘍が乳がん、胃がん、食道がん、小細胞肺がん、大腸がん又は腎がんである、上記〔15〕～〔19-8〕のいずれかに記載の方法。

〔20-3〕 腫瘍が乳がんである、上記〔15〕～〔19-8〕のいずれかに記載の方法。

〔20-4〕 標準治療のない又は他に有効な治療のない進行、切除不能又は再発の固形がん患者に投与する、上記〔15〕～〔19-8〕のいずれかに記載の方法。

〔20-5〕 確定診断され、一次化学療法期間中又は完了後（胃がんの場合は二次化学療法）に医師判断で疾患が進行し、進行・再発がんに対してその他の全身化学療法を投与されていない、切除不能な胃がん、食道がん又は小細胞肺がん患者であって、かつ、一次化学療法として白金製剤及びフッ化ピリミジン系薬剤を含む併用化学療法、二次化学療法としてタキサン系薬剤を含む化学療法を投与された胃がん患者、一次化学療法として白金製剤及びフッ化ピリミジン系薬剤を含む併用化学療法（ただしタキサン系薬剤を含まないこと）を投与された食道がん患者、又は一次化学療法として白金製剤を含む併用化学療法を投与された小細胞肺がん患者に投与する、上記〔15〕～〔19-8〕のいずれかに記載の方法。

〔20-6〕 前治療として、一次治療としてゲムシタビンとシスプラチンの併用療法、二次治療としてS-1とレミノスタットの併用療法が投与された肝内胆管がん患者、又は、前治療として、一次治療としてカルボプラチンとパクリタキセルの併用療法、二次治療としてS-1、3次治療としてゲムシタビンが投与された胸腺がん患者に投与する、上記〔15〕～〔19-8〕のいずれかに記載の方法。

〔21〕 PD-1アンタゴニストと組み合わせて投与されることを特徴とする腫瘍治療用医薬組成物を製造するための、エリブリン又はその薬剤学的に許容される塩の使用。

〔22〕 エリブリン又はその薬剤学的に許容される塩を含むリポソーム組成物と組み合わせて投与されることを特徴とする腫瘍治療用医薬組成物を製造するための、PD-1アンタゴニストの使用。

〔23〕 エリブリン又はその薬剤学的に許容される塩を含むリポソーム組成物及びPD-1アンタゴニストが、それぞれ同時に、別々に、連続して、又は時間差をおいて投与される、上記〔21〕又は〔22〕に記載の使用。

[24-1] エリ布林又はその薬剤学的に許容される塩がエリ布林メシル酸塩である、上記[21]～[23]のいずれかに記載の使用。

[24-2] エリ布林メシル酸塩が、1週間、2週間又は3週間に1回、 $0.5 \sim 3 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）で投与される、上記[24-1]に記載の使用。

[24-3] エリ布林メシル酸塩が、1週間、2週間又は3週間に1回、 $0.5 \sim 2 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）で投与される、上記[24-1]に記載の使用。

[24-4] エリ布林メシル酸塩が、1週間、2週間又は3週間に1回、約 1.5 mg/m^2 （体表面積）で投与される、上記[24-1]に記載の使用。

[24-5] エリ布林メシル酸塩が、21日サイクルで1日目に $0.5 \sim 1.4 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）又は $0.5 \sim 3.0 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）で静脈投与される、あるいは28日サイクルで1日目及び15日目に、 $0.5 \sim 1.5 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）又は $0.5 \sim 3.0 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）で静脈投与される、上記[24-1]に記載の使用。

[25] PD-1アンタゴニストが抗PD-1抗体である、上記[21]～[24-5]のいずれかに記載の使用。

[26-1] 抗PD-1抗体がニボルマブ、ペムブロリズマブ、セミプリマブ、シンチリマブ、トリパリマブ、スパルタリズマブ、チスレリズマブ、ドスタリマブ、カムレリズマブ、Genolimzumab、Lodapolimab、Retifanlimab、Balstilimab、Serplulimab、Budigalimab、Prolgolimab、Sasanlimab、Cetrelimab、Zimberelimab、Penpulimab、AMP-514、STI-A1110、ENUM388D4、ENUM244C8、GLS010、CS1003、BAT-1306、AK103、BI754091、LZM009、CMAB819、Sym021、SSI-361、JY034、HX008、ISU106

及びCX-188からなる群から選択される、上記〔25〕に記載の使用。

〔26-2〕 抗PD-1抗体がニボルマブ、ペムブロリズマブ、セミプリマブ、シンチリマブ及びトリパリマブからなる群から選択される、上記〔25〕に記載の使用。

〔26-3〕 抗PD-1抗体がニボルマブである、上記〔25〕に記載の使用。

〔26-4〕 ニボルマブが1回3mg/kg（体重）を2週間間隔、1回240mgを2週間間隔、1回360mgを3週間間隔又は1回480mgを4週間間隔にて投与される、上記〔26-3〕に記載の使用。

〔26-5〕 抗PD-1抗体がペムブロリズマブである、上記〔25〕に記載の使用。

〔26-6〕 ペムブロリズマブが1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔にて投与される、上記〔26-5〕に記載の使用。

〔26-7〕 エリ布林又はその薬剤学的に許容される塩がエリ布林メシル酸塩であり、抗PD-1抗体がニボルマブであり、21日サイクルで1日目にエリ布林メシル酸塩が1.7～2.1mg/m²（体表面積）静脈投与され、ニボルマブが360mg静脈投与される、上記〔25〕に記載の使用。

〔26-8〕 エリ布林又はその薬剤学的に許容される塩がエリ布林メシル酸塩であり、抗PD-1抗体がニボルマブであり、28日サイクルで1日目及び15日目にエリ布林メシル酸塩が1.1～1.4mg/m²（体表面積）静脈投与され、ニボルマブが240mg静脈投与される、上記〔25〕に記載の使用。

〔27-1〕 腫瘍が乳がん、胃がん、食道がん、小細胞肺癌、大腸がん、腎がん、胸腺がん又は肝内胆管がんである、上記〔21〕～〔26-8〕のいずれかに記載の使用。

〔27-2〕 腫瘍が乳がん、胃がん、食道がん、小細胞肺癌、大腸がん又は腎がんである、上記〔21〕～〔26-8〕のいずれかに記載の使用。

〔27-3〕 腫瘍が乳がんである、上記〔21〕～〔26-8〕のいずれかに記載の使用。

〔27-4〕 標準治療のない又は他に有効な治療のない進行、切除不能又は再発の固形がん患者用の、上記〔21〕～〔26-8〕のいずれかに記載の使用。

〔27-5〕 確定診断され、一次化学療法期間中又は完了後（胃がんの場合は二次化学療法）に医師判断で疾患が進行し、進行・再発がんに対してその他の全身化学療法を投与されていない、切除不能な胃がん、食道がん又は小細胞肺がん患者であって、かつ、一次化学療法として白金製剤及びフッ化ピリミジン系薬剤を含む併用化学療法、二次化学療法としてタキサン系薬剤を含む化学療法を投与された胃がん患者、一次化学療法として白金製剤及びフッ化ピリミジン系薬剤を含む併用化学療法（ただしタキサン系薬剤を含まないこと）を投与された食道がん患者、又は一次化学療法として白金製剤を含む併用化学療法を投与された小細胞肺がん患者用である、上記〔21〕～〔26-8〕のいずれかに記載の使用。

〔27-6〕 前治療として、一次治療としてゲムシタピンとシスプラチンの併用療法、二次治療としてS-1とレミノスタットの併用療法が投与された肝内胆管がん患者、又は、前治療として、一次治療としてカルボプラチンとパクリタキセルの併用療法、二次治療としてS-1、3次治療としてゲムシタピンが投与された胸腺がん患者用である、上記〔21〕～〔26-8〕のいずれかに記載の使用。

〔28〕 PD-1アンタゴニストと組み合わせて投与されることを特徴とする、腫瘍治療に使用するためのエリブリン又はその薬剤学的に許容される塩を含むリポソーム組成物。

〔29〕 エリブリン又はその薬剤学的に許容される塩を含むリポソーム組成物と組み合わせて投与されることを特徴とする、腫瘍治療に使用するためのPD-1アンタゴニスト。

〔30〕 エリブリン又はその薬剤学的に許容される塩を含むリポソーム組

成物及びPD-1 アンタゴニストが、それぞれ同時に、別々に、連続して、又は時間差をおいて投与される、上記〔28〕又は〔29〕に記載のリポソーム組成物又はPD-1 アンタゴニスト。

〔31-1〕 エリブリン又はその薬剤学的に許容される塩がエリブリンメシル酸である、上記〔28〕～〔30〕のいずれかに記載のリポソーム組成物又はPD-1 アンタゴニスト。

〔31-2〕 エリブリンメシル酸塩が、1週間、2週間又は3週間に1回、 $0.5 \sim 3 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）で投与される、上記〔31-1〕に記載のリポソーム組成物又はPD-1 アンタゴニスト。

〔31-3〕 エリブリンメシル酸塩が、1週間、2週間又は3週間に1回、 $0.5 \sim 2 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）で投与される、上記〔31-1〕に記載のリポソーム組成物又はPD-1 アンタゴニスト。

〔31-4〕 エリブリンメシル酸塩が、1週間、2週間又は3週間に1回、約 1.5 mg/m^2 （体表面積）で投与される、上記〔31-1〕に記載のリポソーム組成物又はPD-1 アンタゴニスト。

〔31-5〕 エリブリンメシル酸塩が、21日サイクルで1日目に $0.5 \sim 1.4 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）又は $0.5 \sim 3.0 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）で静脈投与される、あるいは28日サイクルで1日目及び15日目に、 $0.5 \sim 1.5 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）又は $0.5 \sim 3.0 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）で静脈投与される、上記〔31-1〕に記載のリポソーム組成物又はPD-1 アンタゴニスト。

〔32〕 PD-1 アンタゴニストが抗PD-1 抗体である、上記〔28〕～〔31-5〕のいずれかに記載のリポソーム組成物又はPD-1 アンタゴニスト。

〔33-1〕 抗PD-1 抗体がニボルマブ、ペムブロリズマブ、セミプリマブ、シンチリマブ、トリパリマブ、スパルタリズマブ、チスレリズマブ、ドスタリマブ、カムレリズマブ、Genolimzumab、Lodapolimab、Retifanlimab、Balstilimab、Se

rplulimab、Budigalimab、Prolgolimab、Sasanlimab、Cetrelimab、Zimberelimab、Penpulimab、AMP-514、STI-A1110、ENUM388D4、ENUM244C8、GLS010、CS1003、BAT-1306、AK103、BI754091、LZM009、CMAB819、Sym021、SSI-361、JY034、HX008、ISU106及びCX-188からなる群から選択される、上記〔32〕に記載のリポソーム組成物又はPD-1アンタゴニスト。

〔33-2〕 抗PD-1抗体がニボルマブ、ペムブロリズマブ、セミプリマブ、シンチリマブ及びトリパリマブからなる群から選択される、上記〔32〕に記載のリポソーム組成物又はPD-1アンタゴニスト。

〔33-3〕 抗PD-1抗体がニボルマブである、上記〔32〕に記載のリポソーム組成物又はPD-1アンタゴニスト。

〔33-4〕 ニボルマブが1回3mg/kg（体重）を2週間間隔、1回240mgを2週間間隔、1回360mgを3週間間隔又は1回480mgを4週間間隔にて投与される、上記〔33-3〕に記載のリポソーム組成物又はPD-1アンタゴニスト。

〔33-5〕 抗PD-1抗体がペムブロリズマブである、上記〔32〕に記載のリポソーム組成物又はPD-1アンタゴニスト。

〔33-6〕 ペムブロリズマブが1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔にて投与される、上記〔33-5〕に記載のリポソーム組成物又はPD-1アンタゴニスト。

〔33-7〕 エリブリン又はその薬剤学的に許容される塩がエリブリンメシル酸塩であり、抗PD-1抗体がニボルマブであり、21日サイクルで1日目にエリブリンメシル酸塩が1.7～2.1mg/m²（体表面積）静脈投与され、ニボルマブが360mg静脈投与される、上記〔32〕に記載のリポソーム組成物又はPD-1アンタゴニスト。

〔33-8〕 エリブリン又はその薬剤学的に許容される塩がエリブリンメ

シル酸塩であり、抗PD-1抗体がニボルマブであり、28日サイクルで1日目及び15日目にエリブリンメシル酸塩が $1.1 \sim 1.4 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）静脈投与され、ニボルマブが240mg静脈投与される、上記〔32〕に記載のリポソーム組成物又はPD-1アンタゴニスト。

〔34-1〕 腫瘍が乳がん、胃がん、食道がん、小細胞肺がん、大腸がん、腎がん、胸腺がん又は肝内胆管がんである、上記〔28〕～〔33-8〕のいずれかに記載のリポソーム組成物又はPD-1アンタゴニスト。

〔34-2〕 腫瘍が乳がん、胃がん、食道がん、小細胞肺がん、大腸がん又は腎がんである、上記〔28〕～〔33-8〕のいずれかに記載のリポソーム組成物又はPD-1アンタゴニスト。

〔34-3〕 腫瘍が乳がんである、上記〔28〕～〔33-8〕のいずれかに記載のリポソーム組成物又はPD-1アンタゴニスト。

〔34-4〕 標準治療のない又は他に有効な治療のない進行、切除不能又は再発の固形がん患者用の、上記〔28〕～〔33-8〕のいずれかに記載のリポソーム組成物又はPD-1アンタゴニスト。

〔34-5〕 確定診断され、一次化学療法期間中又は完了後（胃がんの場合は二次化学療法）に医師判断で疾患が進行し、進行・再発がんに対してその他の全身化学療法を投与されていない、切除不能な胃がん、食道がん又は小細胞肺がん患者であって、かつ、一次化学療法として白金製剤及びフッ化ピリミジン系薬剤を含む併用化学療法、二次化学療法としてタキサン系薬剤を含む化学療法を投与された胃がん患者、一次化学療法として白金製剤及びフッ化ピリミジン系薬剤を含む併用化学療法（ただしタキサン系薬剤を含まないこと）を投与された食道がん患者、又は一次化学療法として白金製剤を含む併用化学療法を投与された小細胞肺がん患者用である、上記〔28〕～〔33-8〕のいずれかに記載のリポソーム組成物又はPD-1アンタゴニスト。

〔34-6〕 前治療として、一次治療としてゲムシタビンとシスプラチンの併用療法、二次治療としてS-1とレミノスタットの併用療法が投与され

た肝内胆管がん患者、又は、前治療として、一次治療としてカルボプラチンとパクリタキセルの併用療法、二次治療としてS-1、3次治療としてゲムシタピンが投与された胸腺がん患者用である、上記〔28〕～〔33-8〕のいずれかに記載のリポソーム組成物又はPD-1アンタゴニスト。

〔35〕 エリブリン又はその薬剤学的に許容される塩を含むリポソーム組成物を含有する製剤及びPD-1アンタゴニストを含有する製剤を備えることを特徴とする腫瘍治療用キット。

〔36〕 エリブリン又はその薬剤学的に許容される塩を含むリポソーム組成物及びPD-1アンタゴニストが、それぞれ同時に、別々に、連続して、又は時間差をおいて投与される、上記〔35〕に記載のキット。

〔37-1〕 エリブリン又はその薬剤学的に許容される塩がエリブリンメシル酸塩である、上記〔35〕又は〔36〕に記載のキット。

〔37-2〕 エリブリンメシル酸塩が、1週間、2週間又は3週間に1回、 $0.5 \sim 3 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）で投与される、上記〔37-1〕に記載のキット。

〔37-3〕 エリブリンメシル酸塩が、1週間、2週間又は3週間に1回、 $0.5 \sim 2 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）で投与される、上記〔37-1〕に記載のキット。

〔37-4〕 エリブリンメシル酸塩が、1週間、2週間又は3週間に1回、約 1.5 mg/m^2 （体表面積）で投与される、上記〔37-1〕に記載のキット。

〔37-5〕 エリブリンメシル酸塩が、21日サイクルで1日目に $0.5 \sim 1.4 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）又は $0.5 \sim 3.0 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）で静脈投与される、あるいは28日サイクルで1日目及び15日目に、 $0.5 \sim 1.5 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）又は $0.5 \sim 3.0 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）で静脈投与される、上記〔37-1〕に記載のキット。

〔38〕 PD-1アンタゴニストが抗PD-1抗体である、上記〔35〕～〔37-5〕のいずれかに記載のキット。

[39-1] 抗PD-1抗体がニボルマブ、ペムブロリズマブ、セミプリマブ、シンチリマブ、トリパリマブ、スパルタリズマブ、チスレリズマブ、ドスタリマブ、カムレリズマブ、Genolimzumab、Lodapolimab、Retifanlimab、Balstilimab、Serplulimab、Budigalimab、Prolgolimab、Sasanlimab、Cetrelimab、Zimberelimab、Penpulimab、AMP-514、STI-A1110、ENUM388D4、ENUM244C8、GLS010、CS1003、BAT-1306、AK103、BI754091、LZM009、CMAB819、Sym021、SSI-361、JY034、HX008、ISU106及びCX-188からなる群から選択される、上記[38]に記載のキット。

[39-2] 抗PD-1抗体がニボルマブ、ペムブロリズマブ、セミプリマブ、シンチリマブ及びトリパリマブからなる群から選択される、上記[38]に記載のキット。

[39-3] 抗PD-1抗体がニボルマブである、上記[38]に記載のキット。

[39-4] ニボルマブが1回3mg/kg（体重）を2週間間隔、1回240mgを2週間間隔、1回360mgを3週間間隔又は1回480mgを4週間間隔にて投与される、上記[39-3]に記載のキット。

[39-5] 抗PD-1抗体がペムブロリズマブである、上記[38]に記載のキット。

[39-6] ペムブロリズマブが1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔にて投与される、上記[39-5]に記載のキット。

[39-7] エリブリン又はその薬剤学的に許容される塩がエリブリンメシル酸塩であり、抗PD-1抗体がニボルマブであり、21日サイクルで1日目にエリブリンメシル酸塩が1.7～2.1mg/m²（体表面積）静脈投与され、ニボルマブが360mg静脈投与される、上記[38]に記載のキ

ット。

〔３９－８〕 エリブリン又はその薬剤学的に許容される塩がエリブリンメシル酸塩であり、抗PD-1抗体がニボルマブであり、２８日サイクルで１日目及び１５日目にエリブリンメシル酸塩が $1.1 \sim 1.4 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）静脈投与され、ニボルマブが 240 mg 静脈投与される、上記〔３８〕に記載のキット。

〔４０－１〕 腫瘍が乳がん、胃がん、食道がん、小細胞肺がん、大腸がん、腎がん、胸腺がん又は肝内胆管がんである、上記〔３５〕～〔３９－８〕のいずれかに記載のキット。

〔４０－２〕 腫瘍が乳がん、胃がん、食道がん、小細胞肺がん、大腸がん又は腎がんである、上記〔３５〕～〔３９－８〕のいずれかに記載のキット。

〔４０－３〕 腫瘍が乳がんである、上記〔３５〕～〔３９－８〕のいずれかに記載のキット。

〔４０－４〕 標準治療のない又は他に有効な治療のない進行、切除不能又は再発の固形がん患者用の、上記〔３５〕～〔３９－８〕のいずれかに記載のキット。

〔４０－５〕 確定診断され、一次化学療法期間中又は完了後（胃がんの場合は二次化学療法）に医師判断で疾患が進行し、進行・再発がんに対してその他の全身化学療法を投与されていない、切除不能な胃がん、食道がん又は小細胞肺がん患者であって、かつ、一次化学療法として白金製剤及びフッ化ピリミジン系薬剤を含む併用化学療法、二次化学療法としてタキサン系薬剤を含む化学療法を投与された胃がん患者、一次化学療法として白金製剤及びフッ化ピリミジン系薬剤を含む併用化学療法（ただしタキサン系薬剤を含まないこと）を投与された食道がん患者、又は一次化学療法として白金製剤を含む併用化学療法を投与された小細胞肺がん患者用である、上記〔３５〕～〔３９－８〕のいずれかに記載のキット。

〔４０－６〕 前治療として、一次治療としてゲムシタビンとシスプラチン

の併用療法、二次治療としてS-1とレミノスタットの併用療法が投与された肝内胆管がん患者、又は、前治療として、一次治療としてカルボプラチンとパクリタキセルの併用療法、二次治療としてS-1、3次治療としてゲムシタピンが投与された胸腺がん患者用である、上記[35]～[39-8]のいずれかに記載のキット。

[41] さらに薬剤学的に許容される担体を含有する、上記[1]～[7-6]のいずれかに記載の医薬組成物又は上記[8]～[14-6]のいずれかに記載の治療剤。

[42] エリブリン又はその薬剤学的に許容される塩を含むリポソーム組成物を含む製剤とPD-1アンタゴニストを含む製剤が同時に、別々に、連続して、又は時間差をおいて投与される、腫瘍治療剤。

[43-1] エリブリン又はその薬剤学的に許容される塩がエリブリンメシル酸塩である、上記[42]に記載の腫瘍治療剤。

[43-2] エリブリンメシル酸塩が、1週間、2週間又は3週間に1回、 $0.5 \sim 3 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）で投与される、上記[43-1]に記載の腫瘍治療剤。

[43-3] エリブリンメシル酸塩が、1週間、2週間又は3週間に1回、 $0.5 \sim 2 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）で投与される、上記[43-1]に記載の腫瘍治療剤。

[43-4] エリブリンメシル酸塩が、1週間、2週間又は3週間に1回、約 1.5 mg/m^2 （体表面積）で投与される、上記[43-1]に記載の腫瘍治療剤。

[43-5] エリブリンメシル酸塩が、21日サイクルで1日目に $0.5 \sim 1.4 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）又は $0.5 \sim 3.0 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）で静脈投与される、あるいは28日サイクルで1日目及び15日目に、 $0.5 \sim 1.5 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）又は $0.5 \sim 3.0 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）で静脈投与される、上記[43-1]に記載の腫瘍治療剤。

[44] PD-1アンタゴニストが抗PD-1抗体である、上記[42]

又は〔43-5〕に記載の腫瘍治療剤。

〔45-1〕 抗PD-1抗体がニボルマブ、ペムブロリズマブ、セミプリマブ、シンチリマブ、トリパリマブ、スパルタリズマブ、チスレリズマブ、ドスタリマブ、カムレリズマブ、Genolimzumab、Lodapolimab、Retifanlimab、Balstilimab、Serplulimab、Budigalimab、Prolgolimab、Sasanlimab、Cetrelimab、Zimberelimab、Penpulimab、AMP-514、STI-A1110、ENUM388D4、ENUM244C8、GLS010、CS1003、BAT-1306、AK103、BI754091、LZM009、CMAB819、Sym021、SSI-361、JY034、HX008、ISU106及びCX-188からなる群から選択される、上記〔44〕に記載の腫瘍治療剤。

〔45-2〕 抗PD-1抗体がニボルマブ、ペムブロリズマブ、セミプリマブ、シンチリマブ及びトリパリマブからなる群から選択される、上記〔44〕に記載の腫瘍治療剤。

〔45-3〕 抗PD-1抗体がニボルマブである、上記〔44〕に記載の腫瘍治療剤。

〔45-4〕 ニボルマブが1回3mg/kg（体重）を2週間間隔、1回240mgを2週間間隔、1回360mgを3週間間隔又は1回480mgを4週間間隔にて投与される、上記〔45-3〕に記載の腫瘍治療剤。

〔45-5〕 抗PD-1抗体がペムブロリズマブである、上記〔44〕に記載の腫瘍治療剤。

〔45-6〕 ペムブロリズマブが1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔にて投与される、上記〔45-5〕に記載の腫瘍治療剤。

〔45-7〕 エリブリン又はその薬剤学的に許容される塩がエリブリンメシル酸塩であり、抗PD-1抗体がニボルマブであり、21日サイクルで1

日目にエリブリンメシル酸塩が $1.7 \sim 2.1 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）静脈投与され、ニボルマブが 360 mg 静脈投与される、上記〔44〕に記載の腫瘍治療剤。

〔45-8〕 エリブリン又はその薬剤学的に許容される塩がエリブリンメシル酸塩であり、抗PD-1抗体がニボルマブであり、28日サイクルで1日目及び15日目にエリブリンメシル酸塩が $1.1 \sim 1.4 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）静脈投与され、ニボルマブが 240 mg 静脈投与される、上記〔44〕に記載の腫瘍治療剤。

〔46-1〕 腫瘍が乳がん、胃がん、食道がん、小細胞肺がん、大腸がん、腎がん、胸腺がん又は肝内胆管がんである、上記〔42〕～〔45-8〕のいずれかに記載の腫瘍治療剤。

〔46-2〕 腫瘍が乳がん、胃がん、食道がん、小細胞肺がん、大腸がん又は腎がんである、上記〔42〕～〔45-8〕のいずれかに記載の腫瘍治療剤。

〔46-3〕 腫瘍が乳がんである、上記〔42〕～〔45-8〕のいずれかに記載の腫瘍治療剤。

〔46-4〕 標準治療のない又は他に有効な治療のない進行、切除不能又は再発の固形がん患者用の、上記〔42〕～〔45-8〕のいずれかに記載の腫瘍治療剤。

〔46-5〕 確定診断され、一次化学療法期間中又は完了後（胃がんの場合は二次化学療法）に医師判断で疾患が進行し、進行・再発がんに対してその他の全身化学療法を投与されていない、切除不能な胃がん、食道がん又は小細胞肺がん患者であって、かつ、一次化学療法として白金製剤及びフッ化ピリミジン系薬剤を含む併用化学療法、二次化学療法としてタキサン系薬剤を含む化学療法を投与された胃がん患者、一次化学療法として白金製剤及びフッ化ピリミジン系薬剤を含む併用化学療法（ただしタキサン系薬剤を含まないこと）を投与された食道がん患者、又は一次化学療法として白金製剤を含む併用化学療法を投与された小細胞肺がん患者用である、上記〔42〕～

〔４５－８〕のいずれかに記載の腫瘍治療剤。

〔４６－６〕 前治療として、一次治療としてゲムシタビンとシスプラチンの併用療法、二次治療としてＳ－１とレミノスタットの併用療法が投与された肝内胆管がん患者、又は、前治療として、一次治療としてカルボプラチンとパクリタキセルの併用療法、二次治療としてＳ－１、３次治療としてゲムシタビンが投与された胸腺がん患者用である、上記〔４２〕～〔４５－８〕のいずれかに記載の腫瘍治療剤。

〔４７〕 エリブリン又はその薬剤学的に許容される塩を含むリポソーム組成物及びＰＤ－１アンタゴニストを含む腫瘍治療用の組み合わせ。

〔４８〕 エリブリン又はその薬剤学的に許容される塩を含むリポソーム組成物とＰＤ－１アンタゴニストが同時に、別々に、連続して、又は時間差をおいて投与される、上記〔４９〕に記載の組み合わせ。

〔４９－１〕 エリブリン又はその薬剤学的に許容される塩がエリブリンメシル酸塩である、上記〔４９〕又は〔５０〕に記載の組み合わせ。

〔４９－２〕 エリブリンメシル酸塩が、１週間、２週間又は３週間に１回、 $0.5 \sim 3 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）で投与される、上記〔４９－１〕に記載の組み合わせ。

〔４９－３〕 エリブリンメシル酸塩が、１週間、２週間又は３週間に１回、 $0.5 \sim 2 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）で投与される、上記〔４９－１〕に記載の組み合わせ。

〔４９－４〕 エリブリンメシル酸塩が、１週間、２週間又は３週間に１回、約 1.5 mg/m^2 （体表面積）で投与される、上記〔４９－１〕に記載の組み合わせ。

〔４９－５〕 エリブリンメシル酸塩が、２１日サイクルで１日目に $0.5 \sim 1.4 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）又は $0.5 \sim 3.0 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）で静脈投与される、あるいは２８日サイクルで１日目及び１５日目に、 $0.5 \sim 1.5 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）又は $0.5 \sim 3.0 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）で静脈投与される、上記〔４９－１〕に記載の組み合わせ。

[50] PD-1 アンタゴニストが抗PD-1 抗体である、上記[47] ~ [49-5] のいずれかに記載の組み合わせ。

[51-1] 抗PD-1 抗体がニボルマブ、ペムブロリズマブ、セミプリマブ、シンチリマブ、トリパリマブ、スパルタリズマブ、チスレリズマブ、ドスタリマブ、カムレリズマブ、Genolimzumab、Lodapolimab、Retifanlimab、Balstilimab、Serplulimab、Budigalimab、Prolgolimab、Sasanlimab、Cetrelimab、Zimberelimab、Penpulimab、AMP-514、STI-A1110、ENUM388D4、ENUM244C8、GLS010、CS1003、BAT-1306、AK103、BI754091、LZM009、CMAB819、Sym021、SSI-361、JY034、HX008、ISU106 及びCX-188からなる群から選択される、上記[50] に記載の組み合わせ。

[51-2] 抗PD-1 抗体がニボルマブ、ペムブロリズマブ、セミプリマブ、シンチリマブ及びトリパリマブからなる群から選択される、上記[50] に記載の組み合わせ。

[51-3] 抗PD-1 抗体がニボルマブである、上記[50] に記載の組み合わせ。

[51-4] ニボルマブが1回3mg/kg（体重）を2週間間隔、1回240mgを2週間間隔、1回360mgを3週間間隔又は1回480mgを4週間間隔にて投与される、上記[51-3] に記載の組み合わせ。

[51-5] 抗PD-1 抗体がペムブロリズマブである、上記[50] に記載の組み合わせ。

[51-6] ペムブロリズマブが1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔にて投与される、上記[51-5] に記載の組み合わせ。

[51-7] エリブリン又はその薬剤学的に許容される塩がエリブリンメ

シル酸塩であり、抗PD-1抗体がニボルマブであり、21日サイクルで1日目にエリブリンメシル酸塩が $1.7 \sim 2.1 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）静脈投与され、ニボルマブが 360 mg 静脈投与される、上記[50]に記載の組み合わせ。

[51-8] エリブリン又はその薬剤学的に許容される塩がエリブリンメシル酸塩であり、抗PD-1抗体がニボルマブであり、28日サイクルで1日目及び15日目にエリブリンメシル酸塩が $1.1 \sim 1.4 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）静脈投与され、ニボルマブが 240 mg 静脈投与される、上記[50]に記載の組み合わせ。

[52-1] 腫瘍が乳がん、胃がん、食道がん、小細胞肺がん、大腸がん、腎がん、胸腺がん又は肝内胆管がんである、上記[47]～[51-8]のいずれかに記載の組み合わせ。

[52-2] 腫瘍が乳がん、胃がん、食道がん、小細胞肺がん、大腸がん又は腎がんである、上記[47]～[51-8]のいずれかに記載の組み合わせ。

[52-3] 腫瘍が乳がんである、上記[47]～[51-8]のいずれかに記載の組み合わせ。

[52-4] 標準治療のない又は他に有効な治療のない進行、切除不能又は再発の固形がん患者用の、上記[47]～[51-8]のいずれかに記載の組み合わせ。

[52-5] 確定診断され、一次化学療法期間中又は完了後（胃がんの場合は二次化学療法）に医師判断で疾患が進行し、進行・再発がんに対してその他の全身化学療法を投与されていない、切除不能な胃がん、食道がん又は小細胞肺がん患者であって、かつ、一次化学療法として白金製剤及びフッ化ピリミジン系薬剤を含む併用化学療法、二次化学療法としてタキサン系薬剤を含む化学療法を投与された胃がん患者、一次化学療法として白金製剤及びフッ化ピリミジン系薬剤を含む併用化学療法（ただしタキサン系薬剤を含まないこと）を投与された食道がん患者、又は一次化学療法として白金製剤を

含む併用化学療法を投与された小細胞肺癌患者用である、上記〔47〕～〔51-8〕のいずれかに記載の組み合わせ。

〔52-6〕 前治療として、一次治療としてゲムシタビンとシスプラチンの併用療法、二次治療としてS-1とレミノスタットの併用療法が投与された肝内胆管がん患者、又は、前治療として、一次治療としてカルボプラチンとパクリタキセルの併用療法、二次治療としてS-1、3次治療としてゲムシタビンが投与された胸腺がん患者用である、上記〔47〕～〔51-8〕のいずれかに記載の組み合わせ。

発明の効果

[0012] エリブリン又はその薬剤学的に許容される塩を含むリポソーム組成物及びPD-1アンタゴニストの併用投与は、予想外の抗腫瘍効果を示す。

図面の簡単な説明

[0013] [図1]エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤0.1mg/kgと抗PD-1抗体の併用治療による腫瘍増殖への影響を示すグラフである。

[図2]エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤0.1mg/kgと抗PD-1抗体の併用治療によるT×5への影響を示すグラフである。

[図3]エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤0.3mg/kgと抗PD-1抗体の併用治療による腫瘍増殖への影響を示すグラフである。

[図4]エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤0.3mg/kgと抗PD-1抗体の併用治療によるT×5への影響を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0014] 以下に本開示の実施の形態について説明する。以下の実施の形態は、本開示を説明するための例示であり、本開示をこの実施の形態にのみ限定する趣旨ではない。本開示は、その要旨を逸脱しない限り、さまざまな形態で実施をすることができる。

[0015] 本開示におけるリポソーム組成物は、エリブリン又はその薬剤学的に許容される塩（以下、「エリブリン等」と記載する）を含む。

[0016] 本開示において、「薬剤学的に許容される塩」は、無機酸塩、有機酸塩の

いずれであってもエリブリンと塩を形成するものであれば特に限定されないが、例えば、塩酸塩、硫酸塩、クエン酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、過リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酒石酸塩、パントテン酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、サッカリン酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メシル酸（メタンスルホン酸）塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩及びパモ酸塩（pamoate）等が挙げられ、一実施形態において、塩酸塩、硫酸塩、酢酸塩、リン酸塩、クエン酸塩及びメシル酸塩であり、特定の実施形態においてはメシル酸塩である。

[0017] エリブリンの薬剤学的に許容される塩としては、エリブリンと、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、ナトリウム、亜鉛又はジエタノールアミンとの塩であってもよい。

[0018] 本開示において、エリブリン等として、エリブリンメシル酸塩が挙げられる。

[0019] エリブリン等は、特許文献1又は米国特許第6214865号公報に記載される化合物又はその塩であり、抗腫瘍及び抗有糸分裂活性を含めて薬理学的活性を有する。特許文献1は、エリブリン等が、抗腫瘍剤として、メラノーマ、線維肉腫、単球性白血病、結腸がん、卵巣がん、乳がん、骨肉腫、前立腺がん、肺がん及びras-転換繊維芽細胞等に抗腫瘍活性を有することを開示する。エリブリン等は、特許文献1～3に記載の製造法で得られる。

[0020] 本開示において、「リポソーム」とは、脂質二重層により包囲された内相を有する微細閉鎖小胞を意味する。リポソームは、小さな1枚膜リポソーム（SUV:small unilamellar vesicle）、大きな1枚膜リポソーム（LUV:large unilamellar vesicle）、さらに大きな1枚膜リポソーム（GUV:giant unilamellar vesicle）、同心円状の複数の膜を有する多重膜リポソーム（MLV:multilamellar vesicle）

、同心円状でなく不規則に複数の膜を有するリポソーム（M V V : m u l t i v e s i c u l a r v e s i c l e）等を含む。

[0021] 本開示において、「リポソーム内相」とは、リポソームの脂質二重層に包囲された水性領域を意味し、「内水相」及び「リポソーム内水相」と同義で用いる。「リポソーム外相」とは、リポソームが液体中に分散している場合に、リポソームの脂質二重層に包囲されていない領域（すなわち、内相及び脂質二重層以外の領域）を意味する。

[0022] 本開示において、「リポソーム組成物」とは、リポソームを含み、リポソーム内相にエリブリン等をさらに含む組成物を意味する。本開示において、リポソーム組成物は、固体状及び液体状のものを含む。

[0023] 本開示において、「リポソーム分散液」とは、リポソームを含む組成物であって、リポソーム内相にエリブリン等が封入される前の組成物を意味する。

[0024] 本開示において、「リポソーム準備液」とは、リポソームを含む組成物であって、リポソーム内相にエリブリン等を封入するために、リポソーム外相を調整する前の組成物を意味する。

[0025] [脂質]

一実施形態において、リポソームは、膜構成成分として、リン脂質及び／又はリン脂質誘導体を含むことが好ましい。

[0026] リン脂質及び／又はリン脂質誘導体としては、例えば、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジルグリセロール、カルジオリピン、スフィンゴミエリン、セラミドホスホリルエタノールアミン、セラミドホスホリルグリセロール、セラミドホスホリルグリセロールホスファート、1，2-ジミリストイル-1，2-デオキシホスファチジルコリン、プラスマロゲン及びホスファチジン酸等が挙げられる。

[0027] リン脂質及び／又はリン脂質誘導体は、これらのうち1種又は2種以上の組み合わせであってもよい。

- [0028] リン脂質及び／又はリン脂質誘導体における脂肪酸残基は特に限定されないが、例えば、炭素数12～20の飽和又は不飽和の脂肪酸残基等が挙げられ、具体的には、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸及びリノール酸等の脂肪酸由来のアシル基が挙げられる。また、リン脂質及び／又はリン脂質誘導体として、卵黄レシチン及び大豆レシチン等の天然物由来のリン脂質ならびに不飽和脂肪酸残基に部分的に又は完全に水素添加した部分水素添加卵黄レシチン、（完全）水素添加卵黄レシチン、部分水素添加大豆レシチン及び（完全）水素添加大豆レシチン等を用いることもできる。
- [0029] リポソームを調製する際に用いるリン脂質及び／又はリン脂質誘導体の配合量（モル分率）は、特に限定されないが、一実施形態においてはリポソーム膜成分全体に対して、10～80％であり、特定の実施形態においては30～60％である。
- [0030] 本開示において、リポソームは、膜構成成分として、リン脂質及び／又はリン脂質誘導体以外に、膜安定化剤として、コレステロール及びコレスタノール等のステロール類、炭素数8～22の飽和又は不飽和のアシル基を有する脂肪酸類、ならびに α -トコフェロール等の酸化防止剤を含んでもよい。
- [0031] リポソームを調製する際に用いるステロール類の配合量（モル分率）は、特に限定されないが、一実施形態においてはリポソーム膜成分全体に対して、1～60％、10～50％、又は30～50％である。
- [0032] 脂肪酸類の配合量（モル分率）は、特に限定されないが、一実施形態においてはリポソーム膜成分全体に対して、0～30％、0～20％、又は0～10％である。
- [0033] 酸化防止剤の配合量（モル分率）は酸化防止効果が得られる量が添加されれば特に限定されないが、一実施形態においてはリポソーム膜成分全体に対して、0～15％、0～10％、又は0～5％である。
- [0034] 本開示において、リポソームは、膜構成成分として、機能性脂質又は修飾脂質を含んでもよい。

- [0035] 機能性脂質として、例えば、血中滞留性脂質誘導体、温度変化感受性脂質誘導体及びpH感受性脂質誘導体等が挙げられる。
- [0036] 修飾脂質として、例えば、PEG化脂質、糖脂質、抗体修飾脂質及びペプチド修飾脂質等が挙げられる。
- [0037] 血中滞留性脂質誘導体としては、例えば、ホスフォエタノールアミンとメトキシポリエチレングリコールの縮合体である、N- {カルボニル-メトキシポリエチレングリコール-2000} -1, 2-ジパルミトイル-s n-グリセロ-3-ホスフォエタノールアミン、N- {カルボニル-メトキシポリエチレングリコール-5000} -1, 2-ジパルミトイル-s n-グリセロ-3-ホスフォエタノールアミン、N- {カルボニル-メトキシポリエチレングリコール-750} -1, 2-ジステアロイル-s n-グリセロ-3-ホスフォエタノールアミン、N- {カルボニル-メトキシポリエチレングリコール-2000} -1, 2-ジステアロイル-s n-グリセロ-3-ホスフォエタノールアミン (MPEG2000-ジステアロイルホスファチジルエタノールアミン) 及びN- {カルボニル-メトキシポリエチレングリコール-5000} -1, 2-ジステアロイル-s n-グリセロ-3-ホスフォエタノールアミン等のポリエチレングリコール誘導体 (メトキシポリエチレングリコール縮合体など) 等が挙げられる。
- [0038] リポソームを調製する際に用いる血中滞留性脂質誘導体の配合量 (モル分率) は、特に限定されないが、一実施形態においては、リポソーム膜成分全体の0~50%、0~30%、又は0~20%である。
- [0039] 温度変化感受性脂質誘導体としては、例えば、ジパルミトイルホスファチジルコリン等が挙げられる。リポソームが温度変化感受性脂質誘導体を含有することにより、特定の温度においてリポソームを崩壊させる、リポソームの表面特性を変化させるなどが可能となる。さらに腫瘍等の標的部位の加温と組み合わせることで、標的部位でリポソームが崩壊し、標的部位に活性化物を放出させることなどが可能となる。
- [0040] pH感受性脂質誘導体としては、例えば、ジオレオイルホスファチジルエ

タノールアミン等が挙げられる。リポソームがpH感受性脂質誘導体を含有することにより、エンドサイトーシスによりリポソームが細胞へ取り込まれる際にリポソームとエンドソームとの膜融合を促し、活性化合物の細胞質への送達を改良することなどが可能となる。

[0041] 糖脂質、抗体修飾脂質及びペプチド修飾脂質としては、標的細胞又は標的組織に親和性のある糖、抗体又はペプチドを結合した脂質が挙げられる。修飾脂質を用いることで、能動的にリポソームを標的細胞又は標的組織に送達することができる。

[0042] 実用可能なレベルで膜透過性を有するリポソームのための膜構成成分の組成は、当業者であれば、活性化合物や標的組織などに応じて適宜設定することができる（菊池寛他、「リポソームⅠー調製法と検定法ー」、細胞工学、（1983）2（9）：pp. 1136－1149及び当該文献に引用される文献等参照）。また、リポソーム組成物は、固形がんなどの標的組織へのターゲティングばかりでなく、血液がんなどへの活性化合物の送達にも用いることができる。

[0043] リポソームの膜構成成分は、一実施形態においては、リン脂質、コレステロール及びメトキシポリエチレングリコール縮合体を含む。

[0044] [リポソーム組成物]

本開示におけるリポソーム組成物において、エリブリン等は脂質膜を有するリポソームに封入されている。リポソーム組成物において、エリブリン等は脂質二重層に分配されていてもよい。

[0045] 本開示に係るリポソーム組成物は、特許文献7に記載された方法によって得ることが可能である。

[0046] リポソーム組成物が固体状である場合、後述するように所定の溶媒に溶解又は懸濁することで、液体状のリポソーム組成物とすることができる。また、リポソーム組成物が凍結した固体の場合には室温放置等により融解させることで、液体状のリポソーム組成物とすることができる。

[0047] 本開示に係るリポソーム組成物は、（1）エリブリン等を含む限り、限定

されるものではない。本開示におけるリポソーム組成物は、さらに、(2) 少なくとも一つのアンモニウム塩ならびに(3) 少なくとも一つの酸、塩、塩基及び／又はアミノ酸を含んでいてもよい。

[0048] (2) の少なくとも一つのアンモニウム塩として、例えば、塩化アンモニウム、ホウ酸アンモニウム、硫酸アンモニウム、ギ酸アンモニウム、酢酸アンモニウム、クエン酸アンモニウム、酒石酸アンモニウム、コハク酸アンモニウム及びリン酸アンモニウム等が挙げられ、一実施形態においては、硫酸アンモニウム、クエン酸アンモニウム及び酒石酸アンモニウムである。

[0049] (3) の酸、塩、塩基及び／又はアミノ酸は、酸として、例えば、アスコルビン酸、安息香酸、コハク酸、クエン酸、グルタミン酸、リン酸、酢酸、プロピオン酸、酒石酸、炭酸、乳酸、ホウ酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、アジピン酸、塩酸及び硫酸、塩として、例えば、前記酸のナトリウム塩、前記酸のカリウム塩及び前記酸のアンモニウム塩、塩基として、例えば、トリスヒドロキシメチルアミノメタン、アンモニア、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウム、ならびにアミノ酸として、例えば、アルギニン、ヒスチジン及びグリシン等が挙げられる。

[0050] 本開示に係るリポソーム組成物の一実施形態においては、リポソーム内相の(3) の酸、塩、塩基及び／又はアミノ酸が、塩酸、酢酸、乳酸、酒石酸、コハク酸、クエン酸及びリン酸、前記酸のナトリウム塩、ならびに水酸化ナトリウム及びアンモニアであり、特定の実施形態においては、酢酸、乳酸、酒石酸、クエン酸及びリン酸、前記酸のナトリウム塩、ならびに水酸化ナトリウム及びアンモニアである。

[0051] リポソーム組成物の各成分の一例は、表 1 に記載される。別の具体例では、9 mg/mL 塩化ナトリウムの代わりに、96 mg/mL スクロースを浸透圧剤（リポソーム外相）として使用することができる。

[0052]

[表1]

成分	濃度	配合目的
エリ布林メシル酸塩	0.2 mg/mL	薬物
HSPC ^[1]	7.1 mg/mL	脂質膜成分
コレステロール	2.3 mg/mL	脂質膜成分
MPEG2000-DSPE ^[2]	2.7 mg/mL	脂質膜成分
硫酸アンモニウム	100 mM	リポソーム内相成分
クエン酸一水和物	30 mM	リポソーム内相成分
塩化ナトリウム	9 mg/mL	リポソーム外相成分
L-ヒスチジン	1.6 mg/mL	リポソーム外相成分
水酸化ナトリウム／塩酸	適量	pH調整剤

[1] 水素添加大豆ホスファチジルコリン (Hydrogenated soy phosphatidylcholine)

[2] N-〔カルボニル-メトキシポリエチレングリコール-2000〕-1,2-ジステアロイル-sn-グリセロール-3-ホスフォエタノールアミン (MPEG 2000-ジステアロイルホスファチジルエタノールアミン)

[表2]

成分	濃度	配合目的
エリ布林メシル酸塩	0.20 mg/mL	薬物
HSPC ^[1]	7.10 mg/mL	脂質膜成分
コレステロール	2.32 mg/mL	脂質膜成分
MPEG2000-DSPE ^[2]	2.69 mg/mL	脂質膜成分
硫酸アンモニウム	100 mM	リポソーム内相成分
クエン酸一水和物	30 mM	リポソーム内相成分
スクロース	96 mg/mL	リポソーム外相成分
L-ヒスチジン	1.55 mg/mL	リポソーム外相成分
水酸化ナトリウム／塩酸	適量	pH調整剤

[1] 水素添加大豆ホスファチジルコリン (Hydrogenated soy phosphatidylcholine)

[2] N-〔カルボニル-メトキシポリエチレングリコール-2000〕-1,2-ジステアロイル-sn-グリセロール-3-ホスフォエタノールアミン (MPEG 2000-ジステアロイルホスファチジルエタノールアミン)

[0053] 本開示に係るリポソーム組成物は、注射（静注、動注、局所注射）、経口、経鼻、経皮、経肺及び点眼等により投与することができ、例えば静脈注射、皮下注射、皮内注射、動脈内注射の他、標的とする細胞や臓器に対しての局所注射等の注射が挙げられる。経口投与する場合のリポソーム組成物の剤形としては、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤、カプセル剤及び内服液剤等が挙げられる。非経口投与する場合のリポソーム組成物の剤形としては、例えば、注射剤、点滴剤、点眼剤、軟膏剤、座剤、懸濁剤、パップ剤、ローション剤、エアゾール剤及びプaster剤等が挙げられ、一実施形態においては、注射剤又は点滴剤である。本開示に係るリポソーム組成物は、例えば、第十七改正日本薬局方（JP）、米国薬局方（USP）又は欧州薬局方（EP）に記載された方法で製剤化することができる。

[0054] リポソーム組成物が液剤である場合、そのまま使用に供することができる。リポソーム組成物を医薬として用いる場合、医者や患者により、例えば固

形製剤を封入したバイアルに溶媒を注入することで、このような用時調製を行うことができる。また、液体状のリポソーム組成物を凍結させた固形製剤の場合、凍結状態で保存し、使用時に室温で放置融解又は加温による急速融解により液体状に戻すことで液剤として使用に供することができる。

- [0055] リポソーム組成物の単剤投与時の投与量は、対象となる疾患の種類、患者の年齢、性別、体重、症状の程度等により著しく異なる。リポソーム組成物は、例えば、エリブリンメシル酸塩として、成人1日当たり、 $0.1 \sim 10 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）で投与される。一実施形態においては、リポソーム組成物は、エリブリンメシル酸塩として、1週間、2週間又は3週間に1回、 $0.5 \sim 3 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）の用量で投与される。特定の実施形態においては、リポソーム組成物は、エリブリンメシル酸塩として、1週間、2週間又は3週間に1回、 $0.5 \sim 2 \text{ mg/m}^2$ （体表面積）の用量で投与されることがより好ましい。
- [0056] 別の態様としては、リポソーム組成物は、エリブリンメシル酸塩として、1週間、2週間又は3週間に1回、約 1.5 mg/m^2 （体表面積）の用量で投与されることが好ましい。
- [0057] より具体的には、リポソーム組成物は、エリブリンメシル酸塩として、21日サイクルで1日目に $0.5 \sim 1.4 \text{ mg/m}^2$ 又は $0.5 \sim 3.0 \text{ mg/m}^2$ の静脈投与、あるいは28日サイクルで1日目及び15日目に、 $0.5 \sim 1.5 \text{ mg/m}^2$ 又は $0.5 \sim 3.0 \text{ mg/m}^2$ の静脈投与である。
- [0058] リポソーム組成物に含まれるエリブリン等は、1日1回で、あるいは1日用量を数回にわけて投与することができる。
- [0059] リポソーム組成物は、例えば、リポソーム内相にエリブリン等を $0.01 \sim 300 \text{ mg/mL}$ 含むリポソーム組成物とすることができる。
- [0060] リポソーム組成物は、例えば、HSPC、コレステロール及びMPEG2000-DSPEからなる脂質膜を有するリポソームに取り込まれた $0.2 \sim 0 \text{ mg/mL}$ エリブリンメシル酸塩（ 0.18 mg/mL エリブリン）を含む注射剤として製剤化される。また、かかる注射剤は、等張化剤としてのス

クロース又は塩化ナトリウム、硫酸アンモニウム、クエン酸及びL-ヒスチジン、pHを調整するための水酸化ナトリウム及び塩酸を含んでよい。上記注射剤は、患者に直接投与するか、あるいは、患者への投与前に、0.0035 mg/mL以上から0.2 mg/mL未満の濃度範囲に生理食塩水で希釈される。

[0061] 本開示におけるPD-1アンタゴニストは、がん細胞で発現されるPD-L1が、免疫細胞（T細胞、B細胞、又はナチュラルキラーT（NK）細胞）で発現されるPD-1に結合することを遮断し、あるいはがん細胞で発現されるPD-L2が、免疫細胞で発現されるPD-1に結合することも遮断する任意の化合物又は生体分子を含んでいてもよい。PD-1アンタゴニストは、ヒトPD-L1がヒトPD-1に結合することを遮断し、一実施形態においては、ヒトPD-L1及びPD-L2の両方がヒトPD-1に結合することを遮断する。ヒトPD-1アミノ酸配列は、NCBI Locus No. : NP_005009で見ることができる。ヒトPD-L1及びPD-L2アミノ酸配列は、それぞれNCBI Locus No. : NP_054862及びNP_079515で見ることができる。

[0062] 本開示において有用なPD-1アンタゴニストは、PD-1又はPD-L1に特異的に結合し、あるいはヒトPD-1又はヒトPD-L1に特異的に結合するモノクローナル抗体（mAb）、又はその抗原結合フラグメントを含んでいてもよい。mAbはヒト抗体、ヒト化抗体又はキメラ抗体とすることができ、ヒト定常領域を含んでいてもよい。ヒト定常領域は、IgG1、IgG2、IgG3及びIgG4定常領域からなる群から選択され、一実施形態においては、ヒト定常領域はIgG1又はIgG4定常領域である。抗原結合フラグメントは、Fab、Fab'-SH、F(ab')₂、scFv及びFvフラグメントからなる群から選択され得る。

[0063] 有用なPD-1アンタゴニストの一例は、抗PD-1抗体であり、一実施形態においては、抗ヒトPD-1抗体であり、特定の実施形態においては、抗ヒトPD-1モノクローナル抗体（抗ヒトPD-1 mAb）である。ヒト

PD-1に結合するmAbの例が、米国特許第7488802号、米国特許第7521051号、米国特許第8008449号、米国特許第8354509号、米国特許第8168757号、国際公開第2004/004771号、国際公開第2004/072286号、国際公開第2004/056875号、及び米国特許出願公開第2011/0271358号に記載されている。本開示におけるPD-1アンタゴニストとして有用な抗ヒトPD-1モノクローナル抗体には、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、セミプリマブ (Cemiplimab)、シンチリマブ (Sintilimab) 及びトリパリマブ (Toripalimab) が含まれる。本開示におけるPD-1アンタゴニストとして有用な抗PD-1抗体には、さらに、スパルタリズマブ (Spartalizumab)、チスレリズマブ (Tislelizumab)、ドスタルリマブ (Dostarlimab)、カムレリズマブ (Camrelizumab)、Genolimzumab、Lodapolimab、Retifanlimab、Balstilimab、Serpilulimab、Budigalimab、Prolgolimab、Sasanlimab、Cetrelimab、Zimberelimab、Penpulimab、AMP-514、STI-A1110、ENUM388D4、ENUM244C8、GLS010、CS1003、BAT-1306、AK103、BI754091、LZM009、CMAB819、Sym021、SSI-361、JY034、HX008、ISU106及びCX-188が含まれる。

[0064] 有用なPD-1アンタゴニストの別の一例は、抗PD-L1抗体であり、一実施形態においては、抗ヒトPD-L1抗体であり、特定の実施形態においては、抗ヒトPD-L1モノクローナル抗体 (抗ヒトPD-L1mAb) である。本開示におけるPD-1アンタゴニストとして有用な抗PD-L1抗体には、アテゾリズマブ (Atezolizumab)、アベルマブ (Avelumab)、デュルバルマブ (Durvalumab)、Manelimumab、Pacmilimumab、Envafolelimab、Cosibe

l i m a b、BMS-936559、STI-1014、KN035、LY
3300054、HLX20、SHR-1316、CS1001、MSB2
311、BGB-A333及びKL-A16が含まれる。

[0065] 本開示に係るPD-1アンタゴニストは、注射（静注、動注、局所注射）、経口、経鼻、経皮、経肺及び点眼等により投与することができ、例えば静脈注射、皮下注射、皮内注射、動脈内注射の他、標的とする細胞や臓器に対しての局所注射等の注射が挙げられる。経口投与する場合のPD-1アンタゴニストの剤形としては、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤、カプセル剤及び内服液剤等が挙げられる。非経口投与する場合のPD-1アンタゴニストの剤形としては、例えば、注射剤、点滴剤、点眼剤、軟膏剤、座剤、懸濁剤、パップ剤、ローション剤、エアゾール剤及びプラスター剤等が挙げられ、一実施形態においては、注射剤又は点滴剤である。本開示に係るPD-1アンタゴニストは、例えば、第十七改正日本薬局方（JP）、米国薬局方（USP）又は欧州薬局方（EP）に記載された方法で製剤化することができる。

[0066] 本開示に係るPD-1アンタゴニストが抗PD-1抗体である場合、抗PD-1抗体は液体製剤として提供されるか、使用前に注射用滅菌水で凍結乾燥散剤をもどすことにより調製されうる。

[0067] PD-1アンタゴニストとして抗ヒトPD-1 mAbを患者に単剤にて投与する場合、その投与量は対象となる疾患の種類、患者の年齢、性別、体重、症状の程度等により著しく異なる。抗ヒトPD-1 mAbは、例えば、約14日（±2日）又は約21日（±2日）又は約30日（±2日）の間隔を置いて、1、2、3、5又は10 mg/kgの用量で投与される。

[0068] PD-1アンタゴニストとしてペムブロリズマブを投与する場合、例えば、1 mg/kg Q2W、2 mg/kg Q2W、3 mg/kg Q2W、5 mg/kg Q2W、10 mg Q2W、1 mg/kg Q3W、2 mg/kg Q3W、3 mg/kg Q3W、5 mg/kg Q3W、及び10 mg/kg Q3Wからなる群から選択される用量で静脈内投与される。別

の態様として、ペムブロリズマブは、1回200mgをQ3W又は1回400mgをQ6Wで静脈内投与される。ペムブロリズマブは、例えば、10mMヒスチジン緩衝液pH5.5中に25mg/mlペムブロリズマブ、7% (w/v) スクロース、0.02% (w/v) ポリソルベート80を含む液体医薬として投与され、選択された用量の医薬が約30分間の時間期間をかけて点滴静注により投与される。

[0069] PD-1 アンタゴニストとしてニボルマブを投与する場合、例えば、1mg/kg Q2W、2mg/kg Q2W、3mg/kg Q2W、4mg/kg Q2W、5mg/kg Q2W及び6mg/kg Q2W、1mg/kg Q3W、2mg/kg Q3W、3mg/kg Q3W、4mg/kg Q3W、5mg/kg Q3W、6mg/kg Q3W、8mg/kg Q3W及び10mg/kg Q3Wからなる群から選択される用量で静脈内投与される。別の態様として、ニボルマブは、1回240mgをQ2W、1回360mgをQ3W又は1回480mgをQ4Wで静脈内投与される。ニボルマブは、例えば、さらに、D-マンニトール、クエン酸ナトリウム水和物、塩化ナトリウム、ジエチレントリアミン五酢酸、ポリソルベート80及びpH調節剤を含む液体医薬として、約30分以上かけて点滴静注により投与される。

[0070] PD-1 アンタゴニストとしてセミプリマブを投与する場合、例えば、1回350mgをQ3Wで静脈内投与される。

[0071] 本開示の併用投与におけるリポソーム組成物及びPD-1 アンタゴニストの投与量は、それぞれ、通常単独で投与される場合よりも低い投与量に設定することができる。具体的な投与量、投与経路、投与頻度、投与サイクルなどは、対象となる疾患の種類、患者の年齢、性別、体重、症状の程度等を考慮して適宜決定される。

[0072] 本開示におけるリポソーム組成物及びPD-1 アンタゴニストの投与形態は、特に限定されず、投与時に、リポソーム組成物及びPD-1 アンタゴニストが組み合わせて投与されていればよい。例えば、リポソーム組成物及び

PD-1 アンタゴニストは、それぞれ同時に、別々に、連続して、又は時間差をおいて患者に投与される。ここで、「同時に」とは、それぞれの成分が、同じ期間内もしくは厳密に同時に、又は同一の投与経路で投与されることを意味する。また、それぞれの成分が、相加的効果、好ましくは相乗的効果を奏することができるように、両者間で相当の間隔をおかずに投与されることを意味する。「別々に」とは、それぞれの成分が、異なる投与間隔もしくは投与頻度で、又は異なる投与経路で投与されることを意味する。「連続して」とは、それぞれの成分が、同一又は異なる投与経路で、一定期間内に任意の順序で投与されることを意味する。「時間差をおいて」とは、それぞれの成分が、同一又は異なる投与経路で、それぞれの成分の投与ごとに間隔をあけて投与されることを意味する。リポソーム組成物の投与の1サイクルの期間中又は当該サイクルが繰り返されている期間中にPD-1 アンタゴニストが投与された場合に、両者は組み合わせて投与されているものと判断される。

[0073] その組み合わせの態様は特に限定されず、当業者が様々な方法でリポソーム組成物とPD-1 アンタゴニストとを組み合わせることができる。

[0074] エリブリンメシル酸塩を含むリポソーム組成物及びニボルマブを組み合わせる場合、例えば、21日サイクルで1日目にエリブリンメシル酸塩が1.7~2.1 mg/m²（体表面積）静脈投与され、ニボルマブが360 mg 静脈投与される、あるいは、28日サイクルで1日目及び15日目にエリブリンメシル酸塩が1.1~1.4 mg/m²（体表面積）静脈投与され、ニボルマブが240 mg 静脈投与される。

[0075] 本開示において治療対象となる腫瘍は、例えば、乳がん、胃がん、食道がん、小細胞肺癌、大腸がん、腎がん、胸腺がん、肝内胆管がんなどである。

[0076] 本開示において治療対象となる患者は、例えば、前化学療法中又は完了後に疾患が進行した患者である。化学療法としては、例えば、白金製剤、フッ化ピリミジン系薬剤、タキサン系薬剤、及びこれらの併用が挙げられる。

[0077] 本開示において治療対象となる患者は、例えば、標準治療のない又は他に有効な治療のない進行、切除不能又は再発の固形がん患者（標準治療としてニボルマブ単剤の投与対象となる患者は許容する）である。別の態様では、患者は、例えば、確定診断され、一次化学療法期間中又は完了後（胃がんの場合は二次化学療法）に医師判断で疾患が進行し、進行・再発がんに対してその他の全身化学療法を投与されていない、切除不能な胃がん、食道がん又は小細胞肺がん患者であって、かつ、一次化学療法として白金製剤及びフッ化ピリミジン系薬剤を含む併用化学療法、二次化学療法としてタキサン系薬剤を含む化学療法を投与された胃がん患者、一次化学療法として白金製剤及びフッ化ピリミジン系薬剤を含む併用化学療法（ただしタキサン系薬剤を含まないこと）を投与された食道がん患者、又は一次化学療法として白金製剤を含む併用化学療法を投与された小細胞肺がん患者。より具体的には、患者は、例えば、前治療として、一次治療としてゲムシタビンとシスプラチンの併用療法、二次治療としてS-1とレミノスタットの併用療法が投与された肝内胆管がん患者であり、前治療として、一次治療としてカルボプラチンとパクリタキセルの併用療法、二次治療としてS-1、3次治療としてゲムシタビンが投与された胸腺がん患者である。

実施例

[0078] エリブリンメシル酸塩を含有するリポソーム組成物は、表1又は表2に記載された成分で、以下の方法に従って製造し、以下の実施例に使用した。

[0079] 表1のリポソーム組成物の調製方法

<リポソーム内相用水溶液の調製>

硫酸アンモニウム及びクエン酸一水和物を純水で溶解し、希釈して、200 mM 硫酸アンモニウム／60 mM クエン酸水溶液を作成した。200 mM 硫酸アンモニウム／60 mM クエン酸水溶液のpHをアンモニア水でpH 5.5に調整後、純水を用いて希釈し、100 mM 硫酸アンモニウム／30 mM クエン酸水溶液を得た。

[0080] <リポソーム準備液の調製>

水素添加大豆ホスファチジルコリン、コレステロール及びMPEG2000-ジステアロイルホスファチジルエタノールアミンを71:23:27の重量比に従い、それぞれ秤量した。それぞれクロロホルムに溶解し、これらの溶液を混合した後にロータリーエバポレーターでクロロホルムを減圧留去し、リピッドフィルムを作成した。得られたリピッドフィルムに、作成したリポソーム内相用水溶液を約80℃に加温して添加し、攪拌してリポソーム準備液を調製した。約80℃に加温したエクストルーダー (Lipex Biomembranes社製) を用いて整粒し、整粒したリポソーム準備液を得た。

[0081] <リポソーム分散液の調製>

Sephadex G-50カラムを用い、得られたリポソーム準備液を0.9%塩化ナトリウム/10mM ヒスチジン水溶液 (pH=7.6) で溶出することで、リポソーム外相を0.9%塩化ナトリウム/10mM ヒスチジン水溶液へと置換した。リポソーム外相を置換した後、400,000×gで30分間遠心した。遠心後、再分散し、0.9%塩化ナトリウム/10mM ヒスチジン水溶液を用いて液量を調整し、リポソーム分散液を得た。

[0082] <エリ布林メシル酸塩溶液の調製>

エリ布林メシル酸塩を0.9%塩化ナトリウム/10mM ヒスチジン水溶液で溶解し、エリ布林メシル酸塩溶液を得た。

[0083] <リポソーム組成物の調製>

ガラス容器中、リポソーム分散液とエリ布林メシル酸塩溶液をそれぞれ混合し、60℃の水浴中で3分間インキュベートすることにより、リポソーム内相にエリ布林メシル酸塩が導入されたリポソーム組成物を得た。リポソーム組成物に0.9%塩化ナトリウム/10mM ヒスチジン水溶液を添加し、0.22μmのポリフッ化ビニリデン (PVDF) フィルターを用いて濾過滅菌することで、エリ布林メシル酸塩のリポソーム組成物を得た。

[0084] 表2のリポソーム組成物の調製方法1

<リポソーム内相用水溶液の調製>

硫酸アンモニウム及びクエン酸一水和物を純水で溶解した。pHを1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液でpH 7.5に調整後、純水を用いて希釈し、100 mM 硫酸アンモニウム/30 mM クエン酸水溶液を得た。

[0085] <リポソーム準備液の調製>

水素添加大豆ホスファチジルコリン、コレステロール及びMPEG 2000-ジステアロイルホスファチジルエタノールアミンを710:232:269の重量比で含む脂質混合物に、作製したリポソーム内相用水溶液を約80℃に加温して添加し、攪拌してリポソーム準備液を調製した。約80℃に加温したエクストルーダー (Lipex Biomembranes社製) を用いて整粒し、整粒したリポソーム準備液を得た。

[0086] <リポソーム分散液の調製>

Tangential Flow Filtrationにより、リポソーム外相を96 mg/mL スクロース/10 mM ヒスチジン水溶液へと置換し、リポソーム分散液を得た。

[0087] <エリ布林メシル酸塩溶液の調製>

エリ布林メシル酸塩を96 mg/mL スクロース/10 mM ヒスチジン水溶液で溶解し、エリ布林メシル酸塩溶液を得た。

[0088] <リポソーム組成物の調製>

リポソーム分散液とエリ布林メシル酸塩溶液を混合し、塩酸または水酸化ナトリウムを用いてpHを10付近に調整後、60℃でインキュベートすることにより、リポソーム内相にエリ布林メシル酸塩を導入した。本溶液を塩酸または水酸化ナトリウムを用いてpHを7.5に調整後、9.6%スクロース/10 mM ヒスチジン水溶液を添加し、エリ布林メシル酸塩として0.2 mg/mLとすることで、エリ布林メシル酸塩のリポソーム組成物を得た。

[0089] 表2のリポソーム組成物の調製方法2

[0090] <リポソーム内相用水溶液の調製>

硫酸アンモニウム 105.68 g 及びクエン酸一水和物 50.40 g を注射用水で溶解し、塩酸または水酸化ナトリウムを用いて pH を 7.5 に調整することで、リポソーム内相用水溶液を得た。

[0091] <リポソーム準備液の調製>

水素添加大豆ホスファチジルコリン 106.5 g、コレステロール 34.8 g 及び MPEG 2000-ジステアロイルホスファチジルエタノールアミン 40.35 g をエタノールに溶解し、約 70℃ に加温したリポソーム内相用水溶液に混合した。本混合液に注射用水を添加し、総重量を 8.26 kg とした後、約 70℃ に加温したエクストルーダー (Northern Lipids 社製) を用いて粒子径約 80 nm に整粒し、リポソーム準備液を得た。

[0092] <リポソーム分散液の調製>

ペリコン2カセット限外ろ過モジュールバイオマックス (300 kDa) を用い、リポソーム準備液の外相を 9.6% スクロース / 10 mM ヒスチジン水溶液 (pH = 7.5) に置換することで、リポソーム分散液を得た。

[0093] <エリブリンメシル酸塩溶液の調製>

エリブリンメシル酸塩を 9.6% スクロース / 10 mM ヒスチジン水溶液で溶解し、エリブリンメシル酸塩溶液を得た。

[0094] <リポソーム組成物の調製>

リポソーム分散液とエリブリンメシル酸塩溶液を混合し、塩酸または水酸化ナトリウムを用いて pH を 10 付近に調整後、60℃ でインキュベートすることにより、リポソーム内相にエリブリンメシル酸塩を導入した。本溶液を塩酸または水酸化ナトリウムを用いて pH を 7.5 に調整後、9.6% スクロース / 10 mM ヒスチジン水溶液を添加し、エリブリンメシル酸塩として 0.2 mg / mL とすることで、エリブリンメシル酸塩のリポソーム組成物を得た。

[0095] [実施例 1] P 糖タンパク質をノックアウトしたマウス乳がん 4T1 細胞株 (Pgpr-KO 4T1) の移植モデルにおける低用量のエリブリンメシル

酸塩（ 0.1 mg/kg ）、あるいは低用量のエリブリンメシル酸塩リポソーム製剤（ 0.1 mg/kg ）と抗マウスPD-1抗体との併用投与による抗腫瘍効果

[0096] マウス乳がん4T1細胞（ATCCから購入）から作製したP糖たんぱく質ノックアウト細胞株を、 37°C の条件下で、5%炭酸ガスインキュベーター内で、10%のFBS（ウシ胎児血清）、 1 mM ピルビン酸ナトリウム及び抗生物質を含むRPMI 1640培地（SIGMA社）を使用して培養した。細胞が約80%コンフルエントな状態となった時に、トリプシン-EDTAを使用して、細胞を回収した。回収細胞に上記の培地を加え、 1.0×10^7 細胞/mLとなるように懸濁液を調製し、 0.1 mL を、対照群、エリブリンメシル酸塩単独投与群、エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤単独投与群、抗マウスPD-1抗体（Bio X cell社）単独投与群、エリブリンメシル酸塩と抗マウスPD-1抗体との併用投与群、及びエリブリンメシル酸塩リポソーム製剤と抗マウスPD-1抗体との併用投与群の各群6匹のマウス（BALB/cAJcl、日本クレア）の右体側皮下に移植した。移植後5日目から、エリブリンメシル酸塩（ 0.1 mg/kg 、1回/週、合計2回、尾静脈投与）、エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤（ 0.1 mg/kg 、1回/週、合計2回、尾静脈投与）及び抗マウスPD-1抗体（ $200 \mu\text{g}$ /マウス、1回/週、合計2回、尾静脈投与）を単独又は併用して、それぞれ単独投与群又は抗マウスPD-1抗体との併用投与群に投与した。対照群には薬剤を投与しなかった。なお、エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤のマウスにおける最大耐量は 2.5 mg/kg であり、本実験での投与量 0.1 mg/kg は、最大耐量の $1/25$ と極めて低用量を投与量として設定した。

[0097] なおP糖たんぱく質ノックアウト細胞株（Pgpr-KO 4T1細胞）は以下の通り作製した。ノックアウト目的の2種類のP糖タンパク質遺伝子（マウス、Abcb1a、およびAbcb1b）の情報よりsingle guide RNA（sgRNA）配列を設計し、各々の遺伝子を対象にしたsg

RNAを挿入した動物細胞発現用プラスミドDNA (U6プロモーター) を作製した (pRGEN_Mouse-Abcb1a_U6_SG_1、およびpRGEN_Mouse-Abcb1b_U6_SG_1)。また、Cas9発現プラスミドDNA (CMVプロモーター) を作製した (pRGEN_CMV_Cas9)。作製したプラスミドDNAはNucleoBond Xtra Midi EFにて精製し細胞導入に供した。まず、pRGEN_CMV_Cas9、およびpRGEN_Mouse-Abcb1a_U6_SG_1を用いて1つ目の遺伝子 (Abcb1a) に対する遺伝子編集を行った。マウス乳がん4T1細胞 (ATCCから購入) は、37℃の条件下で、5%炭酸ガスインキュベーター内で、10%のFBS (ウシ胎児血清)、抗生物質を含むRPMI 1640培地 (SIGMA社) を使用して培養後、Trypsin-EDTAを用いて剥離、回収し、エレクトロポレーター (ネッパジーン) を用いる常法にて上記のプラスミドDNAについて複数の混合比条件にて細胞導入を行った。導入細胞は6ウェルのマイクロプレートに播種し、3日間培養後、一部の細胞をゲノム編集の可否判断のために分取した。分取細胞から常法にて抽出したゲノムDNAを使用してT7 Endonuclease I (T7E1) Assayを用いてゲノムDNAの切断を確認した。T7E1 Assayの結果、より多くのゲノムDNAの切断が見られた混合比条件の細胞からクローニングを実施した。クローン細胞は適宜、拡大培養し冷凍保存すると同時に遺伝子塩基配列をシークエンス解析により測定し目的遺伝子の変異を確認した。変異の確認された複数のクローン細胞から、クローン細胞1株を選択し、上記と同様の方法にて2つ目の遺伝子 (Abcb1b) に対する遺伝子編集 (pRGEN_CMV_Cas9、およびpRGEN_Mouse-Abcb1b_U6_SG_1を使用) を行い、最終的に2種類のP糖タンパク質遺伝子 (マウス、Abcb1a、およびAbcb1b) をノックアウトした4T1細胞株 (Pg p-KO 4T1細胞) を樹立した。

[0098] 投与開始日を0日とし、以下3日、7日、10日、13日、16日、20

日、23日、27日、30日及び34日に、各マウスで増殖した腫瘍の長径及び短径を、デジマチックキャリパ（株式会社ミットヨ製）で測定した。

[0099] 以下の式に従って、腫瘍体積を算出した。

$$\text{腫瘍体積 (mm}^3\text{)} = \text{腫瘍長径 (mm)} \times \text{腫瘍短径}^2 \text{ (mm}^2\text{)} / 2$$

[0100] それぞれの群の腫瘍体積の測定結果を平均値と標準偏差（SD）として図1に示した。統計解析は、全群、全測定日の腫瘍体積について、対照群との比較として経時型分散分析後、Dunnett型多重比較を実施した（*： $p < 0.05$ 、***： $p < 0.001$ ）。また、エリブリンメシル酸塩と抗マウスPD-1抗体との併用投与群、及びエリブリンメシル酸塩リポソーム製剤と抗マウスPD-1抗体との併用投与群の2群間について、経時型分散分析にて統計比較した（#： $p < 0.05$ ）。

[0101] その結果、PgprKO-4T1腫瘍移植モデルにおいて、低用量のエリブリンメシル酸塩リポソーム製剤（0.1mg/kg）と抗マウスPD-1抗体との併用投与は、対照群と比較して顕著な抗腫瘍効果を示した。図1中の*及び***は、エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤と抗マウスPD-1抗体との併用投与が、対照群と比較し、統計学的に有意に腫瘍増殖を阻害したことを示す。また、#は、エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤と抗マウスPD-1抗体との併用投与が、エリブリンメシル酸塩と抗マウスPD-1抗体との併用投与に比し、統計学的に有意に腫瘍増殖を阻害したことを示す。一方、低用量の、エリブリンメシル酸塩（0.1mg/kg）単独投与、エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤（0.1mg/kg）単独投与、抗マウスPD-1抗体単独投与、さらにはエリブリンメシル酸塩（0.1mg/kg）と抗マウスPD-1抗体との併用投与では抗腫瘍効果は観察されなかった。

[0102] また、同実験において、腫瘍体積が投与開始日の5倍を超えるまでの期間（T×5）について各群比較した結果を図2に、各群におけるT×5の中央値とそれぞれ対照群との比（%）を表3に、示した。統計解析は、対照群との比較としてLog-rank testを実施しBonferroni調

整p値を算出した（*： $p < 0.05$ ）。

- [0103] その結果、Pgpr-KO 4T1腫瘍移植モデルにおいて、エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤（ 0.1 mg/kg ）と抗マウスPD-1抗体との併用投与は腫瘍増殖の抑制期間（Tx5）の延長効果（243%）を示した。一方、低用量の、エリブリンメシル酸塩（ 0.1 mg/kg ）単独投与、エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤（ 0.1 mg/kg ）単独投与、抗マウスPD-1抗体単独投与、さらには、エリブリンメシル酸塩と抗マウスPD-1抗体との併用投与では延長効果は見られなかった。表3中の*は、エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤（ 0.1 mg/kg ）と抗マウスPD-1抗体との併用投与が、対照群と比較し、統計学的に有意に腫瘍増殖の抑制期間を延長したことを示す。

[0104] [表3]

エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤（ 0.1 mg/kg ）と抗マウスPD-1抗体との併用投与によるTx5への影響

群	Tx5（日）	対照比
対照	10.5	100%
エリブリンメシル酸塩 単独	12.0	114%
エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤 単独	11.5	110%
抗マウスPD-1抗体 単独	14.5	138%
エリブリンメシル酸塩 + 抗マウスPD-1抗体 併用	14.5	138%
エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤 + 抗マウスPD-1抗体 併用	25.5 *	243%

- [0105] [実施例2] Pgpr-KO 4T1細胞株の移植モデルにおける低用量のエリブリンメシル酸塩（ 0.3 mg/kg ）、あるいは低用量のエリブリンメシル酸塩リポソーム製剤（ 0.3 mg/kg ）と抗マウスPD-1抗体との併用投与による抗腫瘍効果

Pgpr-KO 4T1細胞を、 37°C の条件下で、5%炭酸ガスインキュベーター内で、10%のFBS、1mMピルビン酸ナトリウム及び抗生物質

を含むRPMI 1640培地を使用して培養した。細胞が約80%コンフルエントな状態となった時に、トリプシン-EDTAを使用して、細胞を回収した。回収細胞に上記の培地を加え、 1.0×10^7 細胞/mLとなるように懸濁液を調製した。細胞懸濁液0.1 mLを、対照群、エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤単独投与群、抗マウスPD-1抗体(Bio X cell社)単独投与群、エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤と抗マウスPD-1抗体との併用投与群の各群6匹のマウス(BALB/c AJcl、日本クレア)の右体側皮下に移植した。移植後4日目から、エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤(0.3 mg/kg、1回/週、合計2回、尾静脈投与)及び抗マウスPD-1抗体(200 µg/マウス、1回/週、合計2回、尾静脈投与)を単独又は併用して、それぞれ単独投与群又は併用投与群に投与した。対照群には薬剤を投与しなかった。

[0106] 投与開始日を0日とし、以下3日、7日、9日、13日、17日、20日、24日、27日、31日、34日、38日、41日、44日、48日及び51日に、各マウスで増殖した腫瘍の長径及び短径を、デジマチックキャリパ(株式会社ミットヨ製)で測定した。

[0107] 以下の式に従って、腫瘍体積を算出した。

$$\text{腫瘍体積 (mm}^3\text{)} = \text{腫瘍長径 (mm)} \times \text{腫瘍短径}^2 \text{ (mm}^2\text{)} / 2$$

[0108] それぞれの群の腫瘍体積の測定結果の平均値と標準偏差(SD)を図3に、腫瘍消失マウスの頻度を表4に示した。統計解析は、エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤の単独投与群、又は抗マウスPD-1抗体の単独投与群に対して、エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤と抗マウスPD-1抗体との併用投与群の各々の2群間について、経時型分散分析にて統計比較した(†、#: $p < 0.05$)。

[0109] その結果、Pgpr-KO 4T1腫瘍移植モデルにおいて、低用量のエリブリンメシル酸塩リポソーム製剤(0.3 mg/kg)と抗マウスPD-1抗体との併用投与は、エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤の単独投与、又は抗マウスPD-1抗体の単独投与群に比べて、優れた抗腫瘍効果を示した。

。図3中の(†)は、エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤と抗マウスPD-1抗体との併用投与が、エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤の単独投与に比し統計学的に有意に腫瘍増殖を阻害したことを示し、(＃)は、エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤と抗マウスPD-1抗体との併用投与が、抗マウスPD-1抗体の単独投与に比し統計学的に有意に腫瘍増殖を阻害したことを示す。また、エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤(0.3mg/kg)と抗マウスPD-1抗体との併用投与群において、他群よりも高い頻度で腫瘍の消失が見られた。

[0110] [表4]

各群における腫瘍消失マウスの出現頻度

群	腫瘍消失マウスの頻度(%)
対照	0 / 6 (0%)
エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤 単独	1 / 6 (17%)
抗マウスPD-1抗体 単独	0 / 6 (0%)
エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤 + 抗マウスPD-1抗体 併用	4 / 6 (67%)

[0111] また、同実験において、腫瘍体積が投与開始日の5倍を超えるまでの期間(T×5)について各群比較した結果を図4に、各群におけるT×5の中央値とそれぞれ対照群との比(%)を表5に、示した。統計解析は、抗マウスPD-1抗体の単独投与群に対して、エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤と抗マウスPD-1抗体の併用投与群の2群間について、Log-rank testを実施した(＃: p<0.05)。

[0112] その結果、Pgpr-KO 4T1腫瘍移植モデルにおいて、エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤(0.3mg/kg)と抗マウスPD-1抗体との併用投与は、対照群、エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤単独投与群、抗マウスPD-1抗体単独投与群に比べて腫瘍増殖の抑制期間(T×5)の延長効果を示した。表5中の＃は、エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤と抗マウスPD-1抗体との併用投与が、抗マウスPD-1抗体単独投与に比較

して統計学的に有意に腫瘍増殖の抑制期間を延長したことを示す。

[0113] [表5]

エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤（ 0.3 mg/kg ）と抗マウスPD-1抗体との併用投与によるT×5への影響

群	T×5（日）	対 照 比
対 照	11.5	100%
エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤 単 独	33.0	287%
抗マウスPD-1抗体 単 独	18.0	157%
エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤 + 抗マウスPD-1抗体 併 用	> 51.0 #	> 443%

[0114] [実施例3] P糖タンパク質をノックアウトしたマウス大腸がんCT-26細胞株（Pg p-KO CT-26）の移植モデルにおける低用量のエリブリンメシル酸塩（ 0.3 mg/kg ）、あるいは低用量のエリブリンメシル酸塩リポソーム製剤（ 0.3 mg/kg ）と抗マウスPD-1抗体との併用投与による抗腫瘍効果

[0115] マウス大腸がんCT-26細胞（ATCCから購入）から、Pg p-KO 4T1細胞の作製と同じ材料と手順に従ってP糖たんぱく質ノックアウト細胞株（Pg p-KO CT-26）を作製した。Pg p-KO CT-26細胞は、 37°C の条件下で、5%炭酸ガスインキュベーター内で、10%のFBS（ウシ胎児血清）、抗生物質を含むRPMI 1640培地（富士フィルム和光純薬社）を使用して培養した。細胞が約80%コンフルエントな状態となった時に、トリプシン-EDTAを使用して、細胞を回収した。回収細胞にHBSを加え、 2.0×10^7 細胞/mLとなるように懸濁液を調製し、0.1 mLを、対照群、エリブリンメシル酸塩単独投与群、エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤単独投与群、抗マウスPD-1抗体（Bio X cell社）単独投与群、エリブリンメシル酸塩と抗マウスPD-1抗体との併用投与群、及びエリブリンメシル酸塩リポソーム製剤と抗マウスPD-1抗体との併用投与群の各群7匹のマウス（BALB/c AJcl、日本クレア）の右体側皮下に移植した。移植後15日目から、エリブリンメシ

ル酸塩（ 0.3 mg/kg 、1回/週、合計3回、尾静脈投与）、エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤（ 0.3 mg/kg 、1回/週、合計3回、尾静脈投与）及び抗マウスPD-1抗体（ $200 \mu\text{g/マウス}$ 、1回/週、合計3回、尾静脈投与）を単独又は併用して、それぞれ単独投与群又は抗マウスPD-1抗体との併用投与群に投与した。対照群には薬剤を投与しなかった。

[0116] 投与開始日を0日とし、18日まで経目的に、各マウスで増殖した腫瘍の長径及び短径を、デジマチックキャリパ（株式会社ミットヨ製）で測定した。

[0117] 以下の式に従って、腫瘍体積を算出した。

$$\text{腫瘍体積} (\text{mm}^3) = \text{腫瘍長径} (\text{mm}) \times \text{腫瘍短径}^2 (\text{mm}^2) / 2$$

[0118] それぞれの群の腫瘍体積の測定結果を平均値と標準偏差（SD）として表6に示した。統計解析は、全群の腫瘍体積について、対照群との比較として経時型分散分析後、Dunnett型多重比較を実施した（*： $p < 0.05$ ）。

[0119] その結果、Pgpr-KO CT-26腫瘍移植モデルにおいて、低用量のエリブリンメシル酸塩リポソーム製剤（ 0.3 mg/kg ）と抗マウスPD-1抗体との併用投与は、対照群と比較して顕著な抗腫瘍効果を示した。表6中の*は、エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤と抗マウスPD-1抗体との併用投与が、対照群と比較し、統計学的に有意に腫瘍増殖を阻害したことを示す。一方、低用量の、エリブリンメシル酸塩（ 0.3 mg/kg ）単独投与、エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤（ 0.3 mg/kg ）単独投与、抗マウスPD-1抗体単独投与、さらにはエリブリンメシル酸塩（ 0.3 mg/kg ）と抗マウスPD-1抗体との併用投与では、対照群と比較において有意差をもった抗腫瘍効果は観察されなかった。

[0120]

[表6]

P g p - K O C T - 2 6 腫瘍移植モデルにおけるエリブリンメシル酸塩リポソーム製剤 (0 . 3 m g / k g) と抗マウス P D - 1 抗体の併用治療による腫瘍増殖への影響

群	腫瘍体積
対照	1 8 5 1 ± 5 1 7 (m m ³)
エリブリンメシル酸塩 単独	1 1 3 9 ± 7 3 3 (m m ³)
エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤 単独	1 0 1 2 ± 5 7 5 (m m ³)
抗マウス P D - 1 抗体 単独	1 3 7 8 ± 6 3 2 (m m ³)
エリブリンメシル酸塩 + 抗マウス P D - 1 抗体 併用	1 1 7 0 ± 7 7 2 (m m ³)
エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤 + 抗マウス P D - 1 抗体 併用	7 7 0 ± 5 9 3 (m m ³) *

[0121] [実施例4] マウス腎がん R A G 細胞株の移植モデルにおける低用量のエリブリンメシル酸塩リポソーム製剤 (0 . 3 m g / k g) と抗マウス P D - 1 抗体との併用投与による抗腫瘍効果

[0122] 移植モデルに使用した R A G 細胞 (A T C C から購入) は事前にマウス (B A L B / c A n N C r l C r l j 、日本チャールズ・リバー) にて馴化処理をおこなった。 R A G 細胞を H B S S (和光純薬工業株式会社) に、 2×10^8 個 / m L の濃度となるように懸濁した。当該懸濁液に、同容量のマトリゲル T M マトリックス (日本ベクトン・ディッキンソン株式会社) を添加し、十分に混和した。その混和液をマウスの右脇腹皮下部に、 0 . 1 m L ずつ移植した。移植後 3 8 日にて、形成した腫瘍を摘出し細かく裁断し、 T u m o r D i s s o c i a t i o n K i t 、 M o u s e (ミリテリー) を加えて、 G e n t l e M A C S (ミリテリー) を使用して攪拌した。 70μ m セルストレイナーを通したあと、遠心し細胞を回収し、 1 0 % ウシ血清を含んだ E M E M 培地 (和光純薬工業株式会社) にて 3 7 ° C の条件下、 5 % 炭酸ガスインキュベーター内で培養し、凍結保存した。

上記処理により得られた細胞を、 1 0 % の F B S 、抗生物質を含む E M E

M培地を使用して培養し、細胞が約80%コンフルエントな状態となった時に、トリプシン-EDTAを使用して、細胞を回収した。回収細胞にHBSSを加え、 2.5×10^7 細胞/mLとなるように懸濁液を調製した。細胞懸濁液0.1 mLを、対照群、エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤単独投与群、抗マウスPD-1抗体(Bio X cell社)単独投与群、エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤と抗マウスPD-1抗体との併用投与群の各群10匹のマウス(BALB/cAnNCrI CrIj、日本チャールズ・リバー)の右体側皮下に移植した。移植後6日目から、エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤(0.3 mg/kg、1回/週、合計3回、尾静脈投与)及び抗マウスPD-1抗体(200 µg/マウス、1回/3日、合計10回、腹腔内投与)を単独又は併用して、それぞれ単独投与群又は併用投与群に投与した。対照群には薬剤を投与しなかった。

[0123] 投与開始日を0日とし、以下3日、7日、10日、14日、17日、21日、24日、28日、31日、35日、38日及び42日に、各マウスで増殖した腫瘍の長径及び短径を、デジマチックキャリパ(株式会社ミットヨ製)で測定した。

[0124] 以下の式に従って、腫瘍体積を算出した。

$$\text{腫瘍体積 (mm}^3\text{)} = \text{腫瘍長径 (mm)} \times \text{腫瘍短径}^2 \text{ (mm}^2\text{)} / 2$$

[0125] それぞれの群において最良50%以上の腫瘍縮小がみられたマウスの頻度を奏効率として表7に、腫瘍消失マウスの頻度を表7に示した。統計解析は、エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤の単独投与群、抗マウスPD-1抗体の単独投与群、エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤と抗マウスPD-1抗体との併用投与群について2-sided Fisher's exact testにて対照群と比較解析した(*: $p < 0.05$)。

[0126] その結果、RAG腫瘍移植モデルにおいて、低用量のエリブリンメシル酸塩リポソーム製剤(0.3 mg/kg)と抗マウスPD-1抗体との併用投与は、エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤の単独投与、又は抗マウスPD-1抗体の単独投与群に比べて、高い奏功を示した。表7中の(*)は、エ

リブリンメシル酸塩リポソーム製剤と抗マウスPD-1抗体との併用投与が、統計学的に有意に奏功したことを示す。一方、エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤（0.3 mg/kg）単独投与、抗マウスPD-1抗体単独投与、では、有意な奏功は観察されなかった。また、エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤（0.3 mg/kg）と抗マウスPD-1抗体との併用投与群において、他群よりも高い頻度で腫瘍の消失が見られた。

[0127] [表7]

各群における奏効率

群	奏功したマウス匹数／各群におけるマウス匹数（奏効率％）
対 照	0 / 10 （0％）
エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤 単 独	4 / 10 （40％）
抗マウスPD-1抗体 単 独	2 / 10 （20％）
エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤 ＋抗マウスPD-1抗体 併 用	5 / 10 （50％）＊

[0128] [表8]

各群における腫瘍消失マウスの出現頻度

群	腫瘍消失マウスの頻度（％）
対 照	0 / 10 （0％）
エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤 単 独	2 / 10 （20％）
抗マウスPD-1抗体 単 独	1 / 10 （10％）
エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤 ＋抗マウスPD-1抗体 併 用	4 / 10 （40％）

[0129] [実施例5]

固形がん患者を対象としたエリブリンメシル酸塩リポソーム製剤及びニボルマブ併用の非盲検第1b／2相試験

[0130] 本試験の第1b相パートは、標準治療のない又は他に有効な治療のない固形がん患者を対象とし、第2相パートは一次化学療法（白金製剤及びフッ化ピリミジン系薬剤を含む併用化学療法）中又は完了後に疾患が進行した食道

がん患者、一次化学療法（白金製剤を含む併用化学療法）中又は完了後に疾患が進行した小細胞肺がん患者、又は二次化学療法（一次化学療法として白金製剤及びフッ化ピリミジン系薬剤を含む併用化学療法、二次化学療法としてタキサン系薬剤を含む化学療法）中又は完了後に疾患が進行した胃がん患者を対象とする、多施設共同、単群、非盲検の試験である。

[0131] 本試験は投与前期、投与期、追跡期（第2相パートのみ）の3期で構成される。投与前期では、適格性確認のためのスクリーニングと疾患状態を確認するためのベースラインが含まれ、28日以内とした。投与期では、被験者がエリブリンメシル酸塩リポソーム製剤及びニボルマブの投与を受けた。腫瘍評価は投与開始時点から6週毎とした。追跡期（第2相パートのみ）は、エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤及びニボルマブの投与中止後に開始し、被験者の生存と後治療を調査する。

[0132] 第1b相パートではスケジュール1及びスケジュール2の2つの投与法を検討した。スケジュール1では、21日を1サイクルとしてDay 1にエリブリンメシル酸塩リポソーム製剤及びニボルマブを静注で投与し、ニボルマブの用量は360 mg、エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤の用量（メシル酸塩として）は1.7又は2.1 mg/m²とした。スケジュール2では、28日を1サイクルとしてDay 1及びDay 15にエリブリンメシル酸塩リポソーム製剤及びニボルマブを静注で投与し、ニボルマブの用量は240 mg、エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤の用量（メシル酸塩として）は1.1又は1.4 mg/m²とした。

[0133] 第2相パートでは、第1b相パートで決定した推奨用法用量を用いる。

[0134] 本試験の主要目的は、エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤及びニボルマブ併用の安全性及び忍容性を評価し、第2相の推奨用法用量を決定すること（第1b相パート）、及び当該推奨用法用量における客観的奏効率をがん腫ごとに評価すること（第2相パート）である。本試験の副次目的は、エリブリンメシル酸塩リポソーム製剤及びニボルマブ併用の安全性、薬物動態及び無増悪生存期間を評価することである。

[0135] 以下のすべての基準を満たす患者を本試験の対象となる。

選択基準

(1) 第1 b相パートのみ：

標準治療のない又は他に有効な治療のない進行、切除不能又は再発の固形がん患者（標準治療としてニボルマブ単剤の投与対象となる患者は許容する）

(2) 2相パートのみ：

確定診断され、一次化学療法期間中又は完了後（胃がんの場合は二次化学療法）に医師判断で疾患が進行し、進行・再発がんに対してその他の全身化学療法を投与されていない、切除不能な胃がん、食道がん又は小細胞肺癌患者

(3) 第2相パートのみ：

前化学療法として以下の化学療法を投与された患者

胃がん：一次化学療法として白金製剤及びフッ化ピリミジン系薬剤を含む併用化学療法、二次化学療法としてタキサン系薬剤を含む化学療法

食道がん：一次化学療法として白金製剤及びフッ化ピリミジン系薬剤を含む併用化学療法（ただしタキサン系薬剤を含まないこと）

小細胞肺癌：一次化学療法として白金製剤を含む併用化学療法

(4) 生検実施可能な腫瘍病変を有し、試験薬投与前後の腫瘍生検に同意する患者（安全性上の懸念により投与前の生検ができなかった場合、保存腫瘍検体の提出を許容する）

(5) 12週間以上の生存が見込まれる患者

(6) ECOG-PS 0～1の患者

(7) 同意取得時点で20歳以上の日本人

(8) がんに対する前治療による有害事象（脱毛及びGrade 2の末梢性ニューロパチーを除く）がGrade 0～1まで（腎／骨髄／肝／脾機能は選択基準を満たすまで）回復している患者

(9) 前治療終了からC1D1（サイクル1デイ1）まで以下の期間経過している患者

- a) 非殺細胞性抗がん剤：4週間（又は5半減期の短い方）以上
- b) 殺細胞性抗がん剤及び放射線療法：3週間以上
- c) 抗体製剤の抗がん剤による治療：4週間以上
- d) 治験薬又は治験中の医療機器：4週間以上
- e) 輸血、血小板輸血又はG-CSF製剤：2週間以上
- f) 生ワクチン又は弱毒化ワクチン：4週間以上

(10) 適切な腎機能を有する患者：血清クレアチニン $\leq 1.5 \times$ 施設基準値上限 (ULN) ($> 1.5 \times$ ULNの場合Cockcroft-Gault法によるクレアチニークリアランス $\geq 40 \text{ mL/min}$ であれば適格とする)

(11) 適切な骨髄機能を有する患者：

- a) 好中球数 $\geq 2,000/\text{mm}^3$
- b) 血小板数 $\geq 100,000/\text{mm}^3$
- c) ヘモグロビン $\geq 8.5 \text{ g/dL}$

(12) 適切な肝機能を有する患者：

- a) 抗凝固能として国際標準比 (INR) ≤ 1.5
- b) 総ビリルビン $\leq 1.5 \times$ ULN (Gilbert症候群の場合 $\leq 3.0 \times$ ULN)
- c) アルカリホスファターゼ (ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) $\leq 3 \times$ ULN (肝病変を有する場合 $\leq 5 \times$ ULN)

(13) 適切な膵機能を有する患者：アミラーゼ及びリパーゼ $\leq 1.5 \times$ ULN (膵臓病変を有する場合 $\leq 3 \times$ ULN)

(14) 第2相パートのみ：RECIST 1.1における測定可能病変を有する患者（放射線療法又は局所療法を受けた病変を測定可能病変とする場合、当該病変が増悪していること）

(15) 文書同意及び治験実施計画の遵守が可能な患者

[0136] 以下のいずれかに該当する患者は、本治験の対象から除外する。

除外基準

- (1) 以下の心疾患のいずれかに該当する患者
 - ・ New York Heart Association (NYHA) 分類で Class II 以上の心不全
 - ・ 不安定な虚血性心疾患 (C1D1 前 6 ヶ月以内の心筋梗塞、硝酸薬が週 2 回以上必要な狭心症)
 - ・ QTcF > 480ms の QT 間隔延長
- (2) リポソーム製剤による過敏症反応の既往を有する患者
- (3) C1D1 の 21 日以内に大手術を受けた患者
- (4) エリブリン又はニボルマブの投与歴を有する患者
- (5) 抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、抗 CD137 抗体、抗 CTLA-4 抗体又は T 細胞共刺激若しくはチェックポイントを標的とする他の抗体及び薬剤、又はがんワクチンによって Grade 3 以上の免疫関連有害事象を発現した又は治療を中止した患者
- (6) 治験薬若しくは添加物の成分、又は抗体製剤に忍容性が無いと判明している患者
- (7) ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 陽性又は後天性免疫不全症候群 (AIDS) と判明している患者
- (8) 活動性の B 型又は C 型ウイルス性肝炎 (B 型肝炎ウイルス表面 [HBs] 抗原陽性、HBs 抗原陰性の場合で HBs 抗体陽性若しくは HBc 抗体陽性かつ HBV-DNA 陽性、又は HCV-RNA 陽性) の患者
- (9) C1D1 の 14 日以内に全身治療を要した活動性の感染症の患者
- (10) 膜がん腫症の患者
- (11) 脳又は硬膜下転移・浸潤を有する患者。ただし、C1D1 の 4 週間前に局所の治療が完了し副腎皮質ステロイドの投与を中止している患者は除く。C1D1 前 4 週間は、徴候 (例えば放射線検査上) 及び症状が安定していなければならない。
- (12) 肺のリンパ管炎を有し、積極的な治療 (酸素吸入を含む) を要する

ような呼吸不全状態にある患者

(13) 活動性又は既知の自己免疫疾患、あるいはその疑いのある患者。ただし、以下を除く：

- ・ 尋常性白斑、Ⅰ型糖尿病、回復した小児喘息又はアトピー患者
- ・ 自己免疫性甲状腺障害の疑いがある患者のうち、現在の甲状腺機能が正常であるか、残存する甲状腺機能低下症に対してホルモン補充療法のみで甲状腺機能を正常に維持できる場合

(14) 臨床的又は画像上で診断された間質性肺疾患又は肺線維症を有する、あるいはその既往を有する患者（線維化の安定が確認され、再発の懸念がない放射線性肺臓炎は適格とする）

(15) 免疫抑制剤の投与が必要な臓器移植歴を有する患者

(16) C1D1の14日以内に副腎皮質ステロイド（プレドニゾロン10mg／日超に相当）又はその他の免疫抑制剤の全身投与を必要とする状態にある患者。吸入又は局所投与の副腎皮質ステロイド（体内吸収が少ない場合）を使用している患者は、活動性の自己免疫疾患がない場合に登録可能とする。

(17) 第2相パートのみ：C1D1の24ヵ月以内に活動性の悪性腫瘍を有する患者（原疾患、完全に処置された非浸潤性メラノーマ、皮膚の基底細胞がん／扁平上皮がん、非浸潤性子宮頸部がん／膀胱がん及び早期胃がん／大腸がんは除く）

(18) 被験者の安全性又は試験の評価に影響すると治験責任医師又は治験分担医師が判断した、臨床的に意義のある疾患／状態（例えば心臓、呼吸器、消化器、腎臓の疾患）を有する患者

(19) 女性の場合には、スクリーニング時又はベースライン時に授乳中である、あるいは妊娠している患者（ヒト絨毛性ゴナドトロピン[hCG]又はヒト絨毛性ゴナドトロピンβサブユニット[β-hCG]検査で陽性が確認された患者）。スクリーニング時に陰性であっても、C1D1の72時間以内に実施していない場合には、再度検査を実施すること。

(20) 生殖能力のある男性及び妊娠する可能性のある女性の場合、本人及びパートナーが治験期間及び治験薬投与終了後5ヵ月(男性の被験者の場合は7ヵ月)まで医学的に適切な避妊方法^{注)}を用いることに同意しない患者
注) 次のうち2つによる二重避妊: 精管切除、卵管結紮、コンドーム*、避妊用スポンジ**、避妊用フォーム**、避妊用ゼリー**、避妊用ペッサリー*、避妊リング*の使用、あるいは本治験薬投与開始の28日以上前から経口避妊薬*を使用(本邦における医薬品及び医療機器の承認又は認証の有無[* : 有、** : 無])

[0137] エリ布林メシル酸塩リポソーム製剤及びニボルマブの投与は、疾患の進行、忍容性のない副作用発現、被験者の中止希望、同意撤回又は治験依頼者による治験中止まで継続することとした。

[0138] 第1b相パートの中間結果

ケース1

肝内胆管がんの1例(スケジュール2、エリ布林メシル酸塩リポソーム製剤の用量は 1.1 mg/m^2)

前治療として、一次治療としてゲムシタビンとシスプラチンの併用療法、二次治療としてS-1とレミノスタットの併用療法、3次治療として治験薬(詳細不明)の投与がおこなわれていた患者において、スケジュール2において、エリ布林メシル酸塩リポソーム製剤を 1.1 mg/m^2 及びニボルマブ 240 mg を2週に1回投与した。投与後、Week 6/12/18/24/30/36の時点で、ベースラインからの標的病変の径和がそれぞれ10.3%、14.7%、23.5%、40.8%、46.2%、51.4%縮小し、部分奏効と判断された。

[0139] ケース2

胸腺がんの1例(スケジュール1、エリ布林メシル酸塩リポソーム製剤の用量は 1.7 mg/m^2)

前治療として、一次治療としてカルボプラチンとパクリタキセルの併用療法、二次治療としてS-1、3次治療としてゲムシタビン、4次治療として治

験薬（詳細不明及び抗PD-L1抗体の併用）、5次治療として治験薬（詳細不明）の投与がおこなわれていた患者において、スケジュール1において、エリ布林メシル酸塩リポソーム製剤を 1.7 mg/m^2 及びニボルマブ 360 mg を3週に1回投与した。投与後、Week 6/12/18の時点で、ベースラインからの標的病変の径和がそれぞれ17.8%、100%、100%縮小し、部分奏効と判断された。