

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7304287号  
(P7304287)

(45)発行日 令和5年7月6日(2023.7.6)

(24)登録日 令和5年6月28日(2023.6.28)

(51)国際特許分類

A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	T Z N A
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/04 (2006.01)	A 6 1 P	35/04	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
C 0 7 K	16/28 (2006.01)	C 0 7 K	16/28	

請求項の数 7 (全41頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-534209(P2019-534209)  
 (86)(22)出願日 平成29年12月20日(2017.12.20)  
 (65)公表番号 特表2020-502231(P2020-502231  
 A)  
 (43)公表日 令和2年1月23日(2020.1.23)  
 (86)国際出願番号 PCT/EP2017/083696  
 (87)国際公開番号 WO2018/115051  
 (87)国際公開日 平成30年6月28日(2018.6.28)  
 審査請求日 令和1年8月27日(2019.8.27)  
 審判番号 不服2021-14048(P2021-14048/J  
 1)  
 審判請求日 令和3年10月15日(2021.10.15)  
 (31)優先権主張番号 16206066.9  
 (32)優先日 平成28年12月22日(2016.12.22)  
 (33)優先権主張国・地域又は機関  
 最終頁に続く

(73)特許権者 514099673  
 エフ・ホフマン・ラ・ロシュ・アクチエ  
 ンゲゼルシャフト  
 スイス国 シーエイチ-4070 バーゼ  
 ル グレンツアッハーシュトラーセ 124  
 110002077  
 園田・小林弁理士法人  
 カナリール, ミヒヤエル  
 ドイツ国 82377 ベンツベルク,  
 ノンネンヴァルト 2, シー/オー 口  
 シュ ダイアグノスティックス ゲーエム  
 ベーハー  
 イエッグ, アナ-マリア  
 ドイツ国 82377 ベンツベルク,  
 ノンネンヴァルト 2, シー/オー 口  
 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 抗PD-L1 / PD1治療の不成功後の、抗PD-L1抗体との組み合わせでの抗CSF-1R抗体を用いた腫瘍の治療

## (57)【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

ヒトCSF-1Rに結合する抗体を含む医薬であって、該医薬は、  
 a)アンタゴニストPD-L1抗体又はアンタゴニストPD1抗体の群から選択される  
 PD-L1 / PD1阻害剤でのがんの前治療が不成功であったがんを、アンタゴニストPD-L1抗体との組み合わせで治療するためのものであるか、

又は

b)アンタゴニストPD-L1抗体又はアンタゴニストPD1抗体の群から選択される  
 PD-L1 / PD1阻害剤での患者の前治療が不成功であった、CSF-1Rを発現する  
 マクロファージ浸潤を有するがんを患う患者を、アンタゴニストPD-L1抗体との組み  
 合わせで治療するためのものであり、

抗CSF-1R抗体がエマクシズマブであり、アンタゴニストPD-L1抗体がアテゾリ  
 ズマブ又はデュルバルマブであり、  
 不成功であった前治療が、アテゾリズマブ又はデュルバルマブ治療、あるいはペンブロリ  
 ズマブ又はニボルマブ治療であった、医薬。

## 【請求項2】

組み合わせて使用されるアンタゴニストPD-L1抗体が、各サイクル1100~13  
 00mgの用量で投与される、請求項1に記載の医薬。

## 【請求項3】

抗CSF-1R抗体が各サイクル900~1100mgの用量で投与される、請求項1

又は2に記載の医薬。

【請求項4】

併用療法が、腫瘍増殖の治療又は進行遅延における使用のためのものである、請求項1から3のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項5】

がんが、メラノーマ、膀胱がん（U C B）又は非小細胞肺（N S C L）がんである、請求項1から4のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項6】

がんが、膀胱がん（U C B）又は非小細胞肺（N S C L）がんである、請求項1から4のいずれか一項に記載の医薬。

10

【請求項7】

がんが、腎細胞癌（R C C）又は頭頸部扁平上皮癌（H N S C C）である、請求項1から4のいずれか一項に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、抗C S F - 1 R抗体（特にC S F - 1 R二量体化阻害剤）の抗P D - L 1抗体との組み合わせでの併用療法であって、そのような併用療法を使用する薬学的組成物又は医薬に相当する、P D 1 / P D - L 1阻害剤治療の疾患進行後の、併用療法に関する。

【背景技術】

20

【0002】

C S F - 1 R抗体とC S F - 1 R抗体

ヒトC S F - 1受容体（C S F - 1 R；コロニー刺激因子1受容体；同義語：M - C S F受容体；マクロファージコロニー刺激因子1受容体、F m sがん原遺伝子、c - f m s）が、1986年以来知られている（Coussens, L., et al., Nature 320(1986)277-280）。C S F - 1 Rは、増殖因子であり、c - f m sがん原遺伝子によりコードされる（例えば、Roth, P. and Stanley, E.R., Curr. Top. Microbiol. Immunol. 181(1992)141-167に総説あり）。

【0003】

C S F - 1 Rは、C S F - 1（コロニー刺激因子1、M - C S F、マクロファージコロニー刺激因子とも呼ばれる）の受容体であり、このサイトカインの生物学的效果を媒介する（Sherr, C.J., et al., Cell 41(1985)665-676）。コロニー刺激因子-1受容体（C S F - 1 R）（c - f m sとも呼ばれる）のクローニングは、Roussel, M.F., et al., Nature 325(1987)549-552に初めて記載された。この文献において、C S F - 1 Rが、C b 1に結合することにより受容体の下方制御を調節する抑制性のチロシン969リン酸化の欠損を含むタンパク質のC末端鎖における変化に依存する、形質転換能を有することが示された（Lee, P.S., et al., Embo J. 18(1999)3616-3628）。最近、インターロイキン-34（I L - 3 4）と命名されたC S F - 1 Rの第2のリガンドが同定された（Lin, H., et al., Science 320(2008)807-811）。

30

【0004】

現在、C S F - 1 Rの細胞外ドメインに結合する二つのC S F - 1 Rリガンドが既知である。そのうち第1のリガンドは、C S F - 1（コロニー刺激因子1、M - C S Fとも呼ばれる、マクロファージ；配列番号28）であり、ジスルフィドに結合したホモダイマーとして細胞外に見られる（Stanley, E.R. et al., Journal of Cellular Biochemistry 21(1983)151-159; Stanley, E.R. et al., Stem Cells 12 Suppl. 1(1995)15-24）。第2のリガンドは、I L - 3 4（ヒトI L - 3 4；配列番号29）（Hume, D. A., et al., Blood 119(2012)1810-1820）である。C S F - 1 Rシグナル伝達の主な生物学的效果は、マクロファージ系（破骨細胞を含む）への、造血性前駆細胞の分化、増殖、遊走、及び生存である。C S F - 1 Rの活性化は、そのC S F - 1 RリガンドであるC S F - 1（M - C S F）及びI L - 3 4により媒介される。C S F - 1（M - C S F）のC S F

40

50

-1Rに対する結合は、チロシンリン酸化によるキナーゼの活性化及びホモダイマーの形成を誘導する (Li, W., et al, EMBO Journal.10(1991)277-288; Stanley, E.R., et al., Mol. Reprod. Dev. 46(1997)4-10)。

#### 【0005】

生物学的に活性のホモダイマー-CSF-1は、CSF-1受容体の細胞外ドメイン(CSF-1R-ECM)のサブドメインD1からD3内でCSF-1Rに結合する。CSF-1R-ECMは、五つの免疫グロブリン様サブドメイン(D1~D5)を含む。細胞外ドメイン(CSF-1R-ECM)のD4~D5は、CSF-1の結合に関与していない (Wang, Z., et al Molecular and Cellular Biology 13(1993)5348-5359)。サブドメインD4は、二量体化に関与している (Yeung, Y-G., et al Molecular & Cellular Proteomics 2(2003)1143-1155; Pixley, F. J., et al., Trends Cell Biol. 14 (2004)628-638)。

10

#### 【0006】

更なるシグナル伝達は、Ras / MAPK経路及びPI3K / AKT経路にそれぞれ接続するGrb2及びPI3Kのp85サブユニットにより媒介される。これら二つの重要なシグナル伝達経路は、増殖、生存及びアポトーシスを調節することができる。CSF-1Rのリン酸化細胞内ドメインに結合する他のシグナル伝達分子は、STAT1、STAT3、PLCγ、及びCb1を含む (Bourette, R.P. and Rohrschneider, L.R., Growth Factors 17(2000)155-166)。

20

#### 【0007】

CSF-1Rシグナル伝達は、骨リモデリング及び生殖器系において、免疫応答に生理的役割を有する。CSF-1 (Pollard, J.W., Mol. Reprod. Dev. 46(1997)54-61)又はCSF-1R (Dai, X.M., et al., Blood 99(2002)111-120)のノックアウト動物は、それぞれの細胞型において、CSF-1Rのための役割と一致する、大理石骨病表現型、造血性表現型、組織マクロファージ表現型、及び生殖表現型を有することが示されている。

#### 【0008】

Sherr, C. J., et al., Blood 73 (1989) 1786-1793は、CSF-1活性を阻害するCSF-1Rに対するいくつかの抗体に関連している。Ashmun, R. A., et al., Blood 73 (1989) 827-837はCSF-1R抗体に関連する。Lenda, D., et al., Journal of Immunology 170 (2003) 3254-3262は、CSF-1-欠乏マウスにおけるマクロファージ動員、増殖、及び活性化の低減が、腎臓の炎症の間の管状アポトーシスの減少を招くことに関連している。Kitaura, H., et al., Journal of Dental Research 87 (2008) 396-400は、歯の矯正移動を阻害する抗CSF-1抗体に言及している。国際公開第2001/030381号は、アンチセンスヌクレオチド及び抗体を含むCSF-1活性阻害剤に言及しているが、CSF-1アンチセンスヌクレオチドを開示しているのみである。国際公開第2004/045532号は、CSF-1アンタゴニストによる腫瘍転移及び骨損失の予防と転移性がんの治療とに関連しており、アンタゴニスト抗CSF-1-抗体として開示しているのみである。国際公開第2005/046657号は、抗CSF-1抗体による炎症性腸疾患の治療に関連している。米国特許公開第2002/0141994号は、コロニー刺激因子の阻害剤に関連している。国際公開第2006/096489号は、抗CSF-1抗体による関節リウマチの治療に関連している。国際公開第2009/026303号及び国際公開第2009/112245号は、細胞外ドメイン(CSF-1R-ECM)のうち最初の三つのサブドメイン(D1~D3)内においてCSF-1Rに結合する特定の抗CSF-1R抗体に関連している。国際公開第2011/123381号、同第2011/140249号、同第2012/110360号は、CSF-1Rに対する抗体に関連している。国際公開第2011/070024号は、二量体化ドメイン(D4~D5)内においてCSF-1Rに結合する特定の抗CSF-1R抗体に関連している。

40

50

## 【0009】

国際公開第2013/132044号及び同第2015/036511号は、特に、抗CSF-1R抗体のがん免疫療法との併用療法に関連している。

## 【0010】

今日、驚くべきことに、抗CSF1R抗体と抗PD-L1抗体の併用療法が、抗PD-L1/PD1軸治療が不成功である腫瘍に非常に効果的であることがわかっている。

## 【発明の概要】

## 【0011】

がんと闘うために増幅する細胞傷害性T細胞を抑止するためのがん免疫療法の組み合わせは、患者の治療において最も重要視されてきた。腫瘍中のT細胞抑制腫瘍関連マクロファージ(TAM)を排除するCSF-1Rプロッキング剤は、コンビナトリアル免疫療法の新規のプレイヤーを表す。

10

## 【0012】

驚くべきことに、我々は、抗CSF1R抗体と抗PD-L1抗体の併用療法が、抗PD-L1/PD1軸治療が前治療不成功であったか又はその治療後である腫瘍に非常に効果的であることを発見した。

## 【0013】

本発明の一態様は、以下における使用のための、ヒトCSF-1Rに結合する抗体である。

a) アンタゴニストPD-L1抗体又はアンタゴニストPD1抗体の群から選択されるPD-L1/PD1阻害剤でのがんの前治療が不成功であった、アンタゴニストPD-L1抗体との組み合わせでのがんの治療、

20

又は

b) アンタゴニストPD-L1抗体又はアンタゴニストPD1抗体の群から選択されるPD-L1/PD1阻害剤での患者の前治療が不成功であった、アンタゴニストPD-L1抗体との組み合わせでのCSF-1Rを発現するマクロファージ浸潤を有するがんを患う患者の治療。

## 【0014】

本発明の一実施態様では、CSF-1R抗体は、CSF-1Rの細胞外ドメイン(ECD)のD4又はD5に結合する。

30

## 【0015】

本発明の一実施態様では、抗CSF-1R抗体は、

配列番号1の重鎖可変ドメインVH及び配列番号2の軽鎖可変ドメインVLを含む。

## 【0016】

本発明の一実施態様では、抗CSF-1R抗体は、

配列番号1の重鎖可変ドメインVH及び配列番号2の軽鎖可変ドメインVLを含み、アンタゴニストPD-L1抗体は、

a) 配列番号3の重鎖可変ドメインVH及び配列番号4の軽鎖可変ドメインVL、又は  
b) 配列番号5の重鎖可変ドメインVH及び配列番号6の軽鎖可変ドメインVLを含む。

40

## 【0017】

本発明の一実施態様では、抗CSF-1R抗体は、

配列番号1の重鎖可変ドメインVH及び配列番号2の軽鎖可変ドメインVLを含み、アンタゴニストPD-L1抗体は、

配列番号3の重鎖可変ドメインVH及び配列番号4の軽鎖可変ドメインVLを含む。

## 【0018】

本発明の一実施態様では、併用治療において、抗CSF-1R抗体はエマクツズマブであり、アンタゴニストPD-L1抗体は、アテゾリズマブ又はデュルバルマブである。

## 【0019】

50

本発明の一実施態様では、併用治療において、抗 C S F - 1 R 抗体はエマクツズマブであり、アンタゴニスト P D - L 1 抗体は、アテゾリズマブ又はデュルバルマブである。

【 0 0 2 0 】

本発明の一実施態様では、抗 C S F - 1 R 抗体は、  
配列番号 2 5 の重鎖可変ドメイン V H 及び配列番号 2 6 の軽鎖可変ドメイン V L を含み、  
アンタゴニスト P D - L 1 抗体は、  
配列番号 5 の重鎖可変ドメイン V H 及び配列番号 6 の軽鎖可変ドメイン V L  
を含む。

【 0 0 2 1 】

本発明の一実施態様では、不成功であった前治療は、アテゾリズマブ又はデュルバルマ  
ブ治療であった。 10

【 0 0 2 2 】

本発明の一実施態様では、不成功であった前治療は、アテゾリズマブ治療であった。

【 0 0 2 3 】

本発明の一実施態様では、不成功であった前治療は、デュルバルマブ治療であった。

【 0 0 2 4 】

本発明の一実施態様は、併用療法が腫瘍免疫等の免疫関連疾患の治療又は進行遅延における使用を目的とする、上記の治療の一つにおける使用のための記載されている抗 C S F - 1 R 抗体である。

【 0 0 2 5 】

本発明の一実施態様は、併用療法が T 細胞活性等の免疫応答又は機能の刺激における使用を目的とする、上記の治療の一つにおける使用のための記載されている抗 C S F - 1 R 抗体である。 20

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 2 6 】

【図 1】アテゾリズマブ単剤療法での治療不成功後のアテゾリズマブとの組み合わせでのエマクツズマブ：R E C I S T 1 . 1 . 基準に従って読み出し。最長径の和 ( S L D ) を示す。アテゾリズマブ単剤療法を以前受けていた U B C ( 膀胱がん ) 患者において、完全寛解を決定することができた。

【図 2】抗 P D - L 1 抗体での治療不成功後のアテゾリズマブとの組み合わせでのエマクツズマブ( 詳述なし )：R E C I S T 1 . 1 . 基準に従って読み出し。最長径の和 ( S L D ) を示す。抗 P D - L 1 単剤療法を以前受けていた膀胱がん患者において、部分寛解を決定することができた。 30

【図 3】ニボルマブ単剤療法での治療不成功後のアテゾリズマブとの組み合わせでのエマクツズマブ：R E C I S T 1 . 1 . 基準に従って読み出し。最長径の和 ( S L D ) を示す。ニボルマブ単剤療法を以前受けていた非小細胞肺がん患者において、部分寛解を決定することができた。

【図 4】ベンプロリズマブ単剤療法での治療不成功後のアテゾリズマブとの組み合わせでのエマクツズマブ：R E C I S T 1 . 1 . 基準に従って読み出し。最長径の和 ( S L D ) を示す。ベンプロリズマブ単剤療法を以前受けていた非小細胞肺がん患者において、部分寛解を決定することができた。 40

【発明を実施するための形態】

【 0 0 2 7 】

本明細書で使用される場合、用語「...がんの前治療が不成功であった」とは、前治療時( 及び / 又は前治療後 ) に、がんが疾患進行を示した( 例えば、全体応答が固形腫瘍に関する R E C I S T 1 . 1 基準に従った進行性疾患 ( P D ) であるとき ) 状況を指す。本明細書で使用される場合、用語「( がんを患う ) 患者の前治療が不成功であった」とは、前治療時( 及び / 又は前治療後 ) に、( がんを患う ) 患者が疾患進行( 例えば、固形腫瘍に関する R E C I S T 1 . 1 基準に従った進行性疾患 ( P D ) ) を示した状況を指す。がんを患うそのような患者又はそのようながんは、前治療に非応答性である。 50

## 【0028】

「CSF-1Rを発現するマクロファージ浸潤を有する腫瘍」とは、腫瘍細胞と、浸潤するCSF-1R-発現腫瘍関連マクロファージ(TAM)又は組織定住マクロファージと、を含む、不均一性腫瘍を指す。

## 【0029】

これらのRECIST 1.1基準によれば、固体腫瘍に関する腫瘍応答(Eisenhauer E.A., et al, Eur. J. Cancer 45(2009)228-247)は、(例えばCTを介して測定される)腫瘍及び病変の進行又は後退の容積に応じて、四つのレベル:完全寛解(CR)又は部分寛解(PR)、安定(SD)及び進行(PD)に分類される。

## 【0030】

CSF-1Rは、CSF-1R遺伝子によってコードされたタンパク質である。CSF-1Rは、M2マクロファージの生成、分化及び機能を制御し、これは、次に、腫瘍増殖及び転移形成をサポートし、免疫抑制サイトカインを分泌して、患者の予後を悪化させる。さらに、いくつかのヒトのがん(卵巣癌及び乳癌等)におけるCSF-1R陽性マクロファージの存在は、増加した欠陥密度だけでなく、悪化した臨床転帰とも相関することを示している。M2様TAMを選択的に阻害するCSF-1R阻害剤は、前臨床モデルにおける活性を実証した(DeNardo, D. et al., Cancer Discovery 1(2011)54-67; Lin, E. et al., J. Exp. Med. 193(2001)727-740)。CSF-1R活性の遮断は、TAMのリクルートの減少をもたらし、且つ、化学療法との組み合わせで、相乗作用は、腫瘍増殖及び転移の負荷の減少をもたらす。最近のデータは、PVNS及びTGCCTを有する患者において、CSF-1の過剰発現が検出され、それは部分的にCSF-1R遺伝子の転座により媒介されることを示している(West, R.B. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 3(2006)690-695)。乳がんにおいて、CSF-1応答遺伝子特性の存在は、再発及び転移のリスクを予測する(Beck, A. et al., Clin. Cancer Res. 3(2009)778-787)。

10

## 【0031】

多くの腫瘍は、マクロファージを含む、顕著な免疫細胞浸潤によって特徴付けられる。当初、免疫細胞は腫瘍に対する防御機構の一部と考えられていたが、最近のデータは、マクロファージを含む複数の免疫細胞集団が、実は腫瘍の進行を促進しているかもしれないという見解をサポートするものである。マクロファージはその可塑性によって特徴付けられる。サイトカインの微小環境に応じて、マクロファージはいわゆるM1又はM2サブタイプを呈することができる。M2マクロファージは、腫瘍免疫の抑制に関与している。M2マクロファージは、増殖を援助するために腫瘍によって取り込まれる血管新生及び組織リモデリングといった組織修復機能にも重要な役割を果たしている。腫瘍を促進するM2マクロファージとは対照的に、M1マクロファージは、炎症性サイトカイン及びそれらの抗原提示及び食作用への関与を介して抗腫瘍活性を呈する(Mantovani, A. et al., Curr. Opin. Immunol. 2(2010)231-237)。

20

## 【0032】

コロニー刺激因子1(CSF-1)及びIL-10といった様々なサイトカインを分泌することにより、腫瘍細胞は、マクロファージをリクルートしてM2サブタイプに形成することができ、一方、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)といったサイトカインを分泌することにより、腫瘍細胞は、IFN-γとMHC-II+、又はCD68+/CD80+免疫表現型を示すサブセット(M1マクロファージを含みうる)とを区別することができる。CD68及びCD163陽性マクロファージの細胞の形状、大きさ、及び空間分布は、例えば腫瘍と交差する基質及び重要な腫瘍領域におけるその優先的位置により、M2マクロファージの腫瘍を促進する役割に関する既文献の仮説と一致している。対照的に、CD68+/MHCクラスII+マクロファージは、遍在的に見られる。食作用におけるそれらの仮説的役割は、CD68+/MHCクラスII+のクラスターにより反映され

30

40

50

るが、アポトーシス細胞及び壊死腫瘍領域に近い C D 1 6 3 免疫表現型には反映されない。

【 0 0 3 3 】

種々のマクロファージ部分母集団のサブタイプ及びマーカー発現は、それらの機能状態にリンクしている。M 2 マクロファージは腫瘍発生を：

a ) V E G F 又は b F G F といった血管新生因子の分泌を介して血管新生を増進すること、

b ) 腫瘍細胞を血流に導き、転移性ニッチを構築するマトリックスメタロプロテアーゼ (M M P) 、増殖因子及び遊走因子の分泌を介して転移形成を援助すること (Wyckoff, J. et al., *Cancer Res.* 67(2007)2649-2656) 、

c ) I L - 4 、 I L - 1 3 、 I L - 1 r a 及び I L - 1 0 といった免疫抑制的サイトカインを分泌することにより免疫抑制的環境の構築に参画し、これにより制御性 T 細胞機能を調節すること

により援助することができる。反対に、C D 4 ポジティブ T 細胞は、前臨床モデルにおいて腫瘍促進マクロファージの活性を増強することが示されている (Mantovani, A. et al., *Eur. J. Cancer* 40(2004)1660-1667; DeNardo, D. et al., *Cancer Cell* 16(2009)91-102)。

【 0 0 3 4 】

したがって、複数の種類のがん (乳癌、卵巣がん、ホジキンリンパ腫など) では、M 2 サブタイプの腫瘍関連マクロファージ (T A M) は、予後不良に関連付けられている (Bingle, L. et al., *J. Pathol.* 3(2002)254-265; Orre, M., and Rogers, P.A., *Gynecol. Oncol.* 1(1999)47-50; Steidl, C. et al., *N. Engl. J. Med.* 30 2010 - 875 -885)。最近のデータは、腫瘍における C D 1 6 3 ポジティブマクロファージ浸潤と腫瘍悪性度の相関を示している (Kawamura, K. et al., *Pathol. Int.* 59(2009)300-305)。患者の腫瘍から単離された T A M は、耐性表現型を有し、腫瘍細胞に対して細胞傷害性ではなかった (Mantovani, A. et al., *Eur. J. Cancer* 40(2004)1660-1667)。しかしながら、細胞傷害性 T 細胞の存在下における T A M の浸潤は、非小細胞肺がんにおける生存率の改善と相関し、したがってこの腫瘍型において更に顕著な M 1 マクロファージ浸潤を反映している (Kawai, O. et al., *Cancer* 6(2008)1387-1395)。

【 0 0 3 5 】

C S F - 1 R は、受容体チロシンキナーゼのクラス I I I サブファミリーに属し、c - f m s がん原遺伝子によりコードされる。C S F - 1 又は I L - 3 4 の結合は、受容体の二量体化を誘導し、続いて下流のシグナル伝達カスケードの自己リン酸化及び活性化を誘導する。C S F - 1 R の活性化は、単球及びマクロファージの生存、増殖及び分化を調節する (Xiong, Y. et al., *J. Biol. Chem.* 286(2011)952-960)。

【 0 0 3 6 】

マクロファージと同じ造血性前駆体から得られる単球系統の細胞及び破骨細胞に加えて、C S F - 1 R / c - f m s は、複数のヒト上皮がん、例えば卵巣がん及び乳がんにより、平滑筋肉腫及び T G C T / P V N S に、マクロファージと比較して低い発現レベルであるものの、発現することも分かっている。T G C T / P V N S の場合、卵巣がん患者の血清及び腹水中における C S F - 1 、 C S F - 1 R のリガンドのレベルの上昇が予後の不良に相関していた (Scholl, S. et al., *Br. J. Cancer* 62(1994)342-346; Price, F. et al., *Am. J. Obstet. Gynecol.* 168(1993)520-527)。更に、C S F - 1 R の構造的に活性の変異型は、N I H 3 T 3 細胞を形質転換することができ、これはがん遺伝子の特性の一つである (Chambers, S., *Future Oncol* 5(2009)1429-1440)。

【 0 0 3 7 】

腫瘍関連マクロファージ (T A M) の代わりとして、血清中の前駆体ヒト C D 1 4 + C D 1 6 + (陽性) 単球が、この血液単球の回収が腫瘍関連マクロファージ (T A M) の続く回収に相関するように、測定される。本明細書で使用される用語「血清中の C D 1 4 + C D 1 6 + 陽性単球の有意な回収後 (一実施態様では、回収は 6 0 % 超、一実施態様では、8 0 % 超) 」とは、抗 C S F R 抗体治療により初めに枯渇された後、且つ抗 C S F R 抗

10

20

30

40

50

体治療がそれ以上投与されない時期（抗 C S F - 1 R 休薬期間）があるときは、血清中の C D 1 4 + C D 1 6 + 陽性単球の細胞集団が、この集団が抗 C S F R 抗体治療前に有した値の 5 0 % 超に再度成長した後（一実施態様では、回収は 6 0 % 超、一実施態様では 8 0 % 超）の血清中の C D 1 4 + C D 1 6 + 陽性単球の再生を指す。薬力学的モデルは、ヒト C D 1 4 + C D 1 6 + 単球データにフィットさせることができ。予備集団分析に基づき、7 5 0 m g の用量で投与された Q 6 W は、C D 1 4 + C D 1 6 + 単球の有意な回収を示す。

#### 【 0 0 3 8 】

一実施態様では、異なる治療スケジュールが適用され得る。例えば、抗 C S F - 1 R 抗体での第 1 の治療が、腫瘍関連マクロファージ（T A M）及び血清中のそれらの前駆体ヒト C D 1 4 + C D 1 6 +（陽性）単球の強力な減少／枯渇をもたらすため、治療サイクルは、このヒト C D 1 4 + C D 1 6 +（陽性）単球の有意な回収が腫瘍関連マクロファージ（T A M）の続く回収に相關するのに十分な時間を提供し、T A M が継続して枯渇しないように選択され得る。また、アンタゴニスト P D - L 1 抗体又はアンタゴニスト P D 1 抗体の群から選択される P D - L 1 / P D 1 阻害剤との併用治療は、その強力な相乗効果の抗腫瘍効果を発揮することができる。

10

#### 【 0 0 3 9 】

ヒト C S F - 1 R（C S F - 1 受容体；同義語：M - C S F 受容体；マクロファージコロニー刺激因子 1 受容体、F m s がん原遺伝子、c - f m s、配列番号 2 4 ）は、1 9 8 6 年以来既知である（Coussens, L., et al., *Nature* 320(1986)277-280）。C S F - 1 R は、増殖因子であり、c - f m s がん原遺伝子によりコードされる（例えば、Roth, P. and Stanley, E.R., *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 181(1992)141-167 に総説あり）。

20

#### 【 0 0 4 0 】

C S F - 1 R は、C S F - 1 R リガンド C S F - 1（マクロファージコロニー刺激因子、M - C S F とも呼ばれる）（配列番号 2 8 ）及び I L - 3 4（配列番号 2 9 ）の受容体であり、これらサイトカインの生物学的效果を媒介する（Sherr, C.J., et al., *Cell* 41(1985)665-676; Lin, H., et al., *Science* 320(2008)807-811）。コロニー刺激因子 - 1 受容体（c - f m s とも呼ばれる）のクローニングは、R ou s s e l , M . F . , et al . , *Nature* 325 (1987) 549 - 552 に初めて記載された。この文献において、C S F - 1 R が、C b 1 に結合することにより受容体の下方制御を調節する抑制性のチロシン 9 6 9 リン酸化の欠損を含むタンパク質の C 末端鎖における変化に依存する変換能を有することが示された（Lee, P.S., et al., *Embo J.* 18(1999)3616-3628）。

30

#### 【 0 0 4 1 】

C S F - 1 R は、一本鎖の膜貫通型受容体チロシンキナーゼ（R T K）であり、R T K を含有する免疫グロブリン（I g）モチーフのファミリーのメンバーであり、受容体の細胞外ドメイン（E C D）における 5 つの反復 I g 様サブドメイン D 1 ~ D 5 によって特徴付けられる（Wang, Z., et al *Molecular and Cellular Biology* 13(1993)5348-5359）。ヒト C S F - 1 R 細胞外ドメイン（C S F - 1 R - E C D）（配列番号 1 2 ）は、五つすべての細胞外 I g 様サブドメイン D 1 ~ D 5 を含む。ヒト C S F - 1 R 断片 D 1 ~ D 3（配列番号 1 3 ）は、対応するサブドメイン D 1 ~ D 3 を含む。配列はシグナルペプチドなしで列挙される。ヒト C S F - 1 R 断片 D 4 ~ D 5（配列番号 1 4 ）は、対応するサブドメイン D 4 ~ D 5 を含む。ヒト C S F - 1 R 断片 d e 1 D 4（配列番号 1 5 ）は、E C D サブドメイン D 1 、D 2 、D 3 及び D 5 を含む。

40

#### 【 0 0 4 2 】

現在、C S F - 1 R の細胞外ドメインに結合する二つの C S F - 1 R リガンドが既知である。そのうち第 1 のリガンドは、C S F - 1（コロニー刺激因子 1、M - C S F とも呼ばれる、マクロファージ；ヒト C S F - 1、配列番号 1 6 ）であり、ジスルフィドに結合したホモダイマーとして細胞外に見られる（Stanley, E.R. et al., *Journal of Cellular*

50

Biochemistry 21(1983)151-159; Stanley, E.R. et al., Stem Cells 12 Suppl. 1(1995)15-24)。第2のリガンドは、IL-34(ヒトIL-34;配列番号17)(Hume, D. A., et al, Blood 119(2012)1810-1820)である。したがって、一実施態様では、用語「CSF-1Rリガンド」とは、ヒトCSF-1(配列番号16)及び/又はヒトIL-34(配列番号17)を指す。

【0043】

実験のために、ヒトCSF-1の活性149アミノ酸(aa)断片(配列番号16のaa33-181)が使用される。ヒトCSF-1のこの活性149aa断片(配列番号16のaa33-181)は、CSF-1の3つの主要形態すべてに含まれており、CSF-1Rへの結合を媒介するために十分である(Hume, D. A., et al, Blood 119(2012)1810-1820)。

【0044】

CSF-1Rシグナル伝達の主な生物学的效果は、マクロファージ系(破骨細胞を含む)への、造血性前駆細胞の分化、増殖、遊走、及び生存である。CSF-1Rの活性化は、そのCSF-1RリガンドであるCSF-1(M-CSF)及びIL-34により媒介される。CSF-1(M-CSF)のCSF-1Rへの結合は、チロシンリン酸化によるキナーゼの活性化及びホモダイマーの形成を誘導する(Li, W. et al, EMBO Journal 10(1991)277-288; Stanley, E.R., et al., Mol. Reprod. Dev. 46(1997)4-10)。

【0045】

本明細書で使用される「ヒトCSF-1Rに結合」又は「ヒトCSF-1Rに特異的に結合」又は「ヒトCSF-1Rに結合する」又は「抗CSF-1R抗体」は、KD値 $1.0 \times 10^{-8}$ モル/1以下、一実施態様ではKD値 $1.0 \times 10^{-9}$ モル/1以下の結合親和性でヒトCSF-1R抗原に特異的結合する抗体を指す。結合親和性は、例えば表面プラズモン共鳴法(スウェーデン、ウプサラのGE-HealthcareのBIACore(登録商標))などの標準的な結合アッセイで決定される。したがって、本明細書で使用される「ヒトCSF-1Rに結合する抗体」は、KD値 $1.0 \times 10^{-8}$ モル/1以下(一実施態様では、 $1.0 \times 10^{-8}$ モル/1~ $1.0 \times 10^{-13}$ モル/1)、一実施態様ではKD値 $1.0 \times 10^{-9}$ モル/1以下(一実施態様では、 $1.0 \times 10^{-9}$ モル/1~ $1.0 \times 10^{-13}$ モル/1)の結合親和性でヒトCSF-1R抗原に特異的に結合する抗体を指す。

【0046】

一実施態様では、本明細書に記載の併用療法において使用されるヒトCSF-1Rに結合する抗体は、以下からなる群より選択される。

【0047】

hMab 2F11-c11、hMab 2F11-d8、hMab 2F11-e7、hMab 2F11-f12、及びhMab 2F11-g1。これらの抗体は、国際公開第2011/070024号に記載されている。

【0048】

一実施態様では、本明細書に記載の併用療法において使用されるヒトCSF-1Rに結合する抗体は、エマクツズマブであり、本明細書に記載される以下のVH及びVLを含むことを特徴とする。

表1:

抗CSF-1R抗体	重鎖可変ドメインVHのアミノ酸配列、配列番号	軽鎖可変ドメインVLのアミノ酸配列、配列番号
エマクツズマブ	1	2

【0049】

本発明に記載されるこれらの抗CSF-1R抗体は、ヒトCSF-1Rの細胞外ドメインに結合する。好ましい一実施態様では、抗CSF-1R抗体は、受容体二量体形成面を

10

20

30

40

50

構成する膜の近位のドメインD4及びD5に結合する。そのため、CSF-1Rに結合し、ヒトCSF-1Rの細胞外ドメイン(ECD)のドメインD4及びD5に結合する抗体は、抗CSF1R抗体が、ヒトCSF-1Rの細胞外ドメイン(ECD)のドメインD1、D2及びD3に結合しないことを特徴とする。

【0050】

別の実施態様では、抗CSF1R抗体はドメインD1からD3に結合する。一実施態様では、本明細書に記載の併用療法において使用されるヒトCSF-1Rに結合する抗体は、国際公開第2009/026303号、同第2009/112245号、同第2011/123381号及び米国特許第8263079号、国際公開第2011/140249号、及び同第2012/110360号に開示されている(それら全ては参照により援用される)。

10

【0051】

本発明に記載の抗CSF-1R抗体は、CSF-1をブロックし、受容体のIL-34媒介並びにリガンド非依存的活性化は、M1様GM-CSF分化マクロファージをスペアしながら、CSF-1の存在下、*in vitro*で分化したM2様マクロファージのアポトーシスの誘導をもたらす。ヒト乳がん組織において、M2(CD68+/CD163+)マクロファージ及びCSF-1R発現マクロファージは、共局在化する。

【0052】

PD-1/PD-L1/PD-L2経路:

T細胞活性化を調節する重要なネガティブ共刺激シグナルは、プログラム死-1受容体(PD-1)(CD279)、そのリガンド結合パートナーPD-L1(B7-H1、CD274;配列番号18)及びPD-L2(B7-DC、CD273)によって提供される。PD-1のネガティブな調節の役割は、自己免疫を生じさせる傾向のあるPD-1のノックアウト(Pdcld1-/-)によって明らかになった。Nishimura et al., *Immunity* 11:141-51 (1999); Nishimura et al., *Science* 291:319-22 (2001)。PD-1は、CD28及びCTLA-4に関連しているが、ホモ二量体化を可能にする、膜に近いシステインを欠いている。PD-1の細胞質ドメインは、免疫受容体チロシン-ベース阻害モチーフ(IFTIM、V/IXYxxL/V)を含む。PD-1はPD-L1とPD-L2にのみ結合する。Freeman et al., *J. Exp. Med.* 192:1-9 (2000); Dong et al., *Nature Med.* 5:1365-1369 (1999); Latchman et al., *Nature Immunol.* 2:261-268 (2001); Tseng et al., *J. Exp. Med.* 193:839-846 (2001)。

20

【0053】

PD-1は、T細胞、B細胞、ナチュラルキラーT細胞、活性化された単球及び樹状細胞(DC)上に発現しうる。PD-1は、活性化されているが刺激されてはいないヒトCD4+及びCD8+T細胞、B細胞及び骨髄によって発現する。これは、CD28とCTLA-4のもっと制限された発現とは対照的である。Nishimura et al., *Int. Immunol.* 8:773-80 (1996); Boettler et al., *J. Virol.* 80:3532-40 (2006)。活性化されたヒトT細胞からクローニングされた、少なくとも4つのPD-1変異体が存在し、それには(i)エクソン2、(ii)エクソン3、(iii)エクソン2及び3又は(iv)エクソン2~4を欠く転写が含まれる。Nielsen et al., *Cell. Immunol.* 235:109-16 (2005)。PD-1 ex3を例外として、すべての変異体は、静止未梢血単核細胞(PBMC)中において完全長PD-1と同様のレベルで発現する。すべての変異体の発現は、抗CD3及び抗CD28によるヒトT細胞の活性化により有意に誘発された。PD-1 ex3変異体は、膜貫通ドメインを欠き、自己免疫において重要な役割を果たす可溶型CTLA-4に類似している。Ueda et al., *Nature* 423:506-11 (2003)。この変異体は、関節リウマチ患者の滑液及び漿液中

30

40

50

において濃縮される。Wan et al., J. Immunol. 177: 8844-50 (2006)。

#### 【0054】

二つのPD-1リガンドは、発現パターンを異にしている。PD-L1は、マウスト及びB細胞、CD、マクロファージ、間葉系幹細胞及び骨髄由来のマスト細胞に恒常に発現する。Yamazaki et al., J. Immunol. 169: 5538-45 (2002)。PD-L1は、広い範囲の非造血細胞（例えば、角膜細胞、肺細胞、血管上皮細胞、肝臓非実質細胞、間葉系幹細胞、臍島、胎盤のシンシチウム栄養芽層、ケラチノサイトなど）に発現され [Keir et al., Annu. Rev. Immunol. 26:677-704(2008) ]、活性化後複数の細胞型において上方制御される。I型及びII型両方のインターフェロンIFNがPD-L1を上方制御する。Eppihimer et al., Microcirculation 9: 133-45 (2002) ; Schreiner et al., J. Neuroimmunol. 155: 172-82 (2004)。細胞株におけるPD-L1の発現は、MyD88、TRAF6及びMEKが抑制されると低下する。Liu et al., Blood 110: 296-304 (2007)。JAK2は、PD-L1誘発にも関係するとされている。Lee et al., FEBS Lett. 580: 755-62 (2006) ; Liu et al., Blood 110: 296-304 (2007)。ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ(PI3K)及びAktシグナル伝達を修飾する細胞ホスファターゼであるホスホターゼテンシンホモログ(PTEN)の欠失又は抑制は、がんにおける転写後のPD-L1発現を増加させた。Parsa et al., Nat. Med. 13: 84-88 (2007)。

10

20

30

#### 【0055】

PD-L2の発現は、PD-L1より制限されている。PD-L2は、DC、マクロファージ、及び骨髄由来のマスト細胞に誘導的に発現する。PD-L2は、静止腹膜B1細胞の約半分から三分の二にも発現するが、一般的なB2B細胞には発現しない。Zhang et al., Eur. J. Immunol. 37: 2405-10 (2007)。PD-L2+B1細胞は、ホスファチジルコリンに結合し、細菌抗原に対する自然免疫応答にとって重要であると思われる。IFN-ガンマによるPD-L2の誘発は、部分的にNF-Bに依存する。Liang et al., Eur. J. Immunol. 33: 2706-16 (2003)。PD-L2は、GM-CF、IL-4及びIFN-ガンマにより単球及びマクロファージにも誘発されうる。Yamazaki et al., J. Immunol. 169: 5538-45 (2002) ; Loke et al., PNAS 100: 5336-41 (2003)。

40

#### 【0056】

PD-1シグナル伝達は、典型的には、細胞増殖よりサイトカイン生成に大きな影響を有し、IFN-ガンマ、TNF-アルファ及びIL-2生成に大きな影響を有する。PD-1が媒介する抑制性シグナル伝達も、TCRシグナル伝達の強度に依存しており、低レベルのTCR刺激においてより大きな阻害が送達される。このような低減は、CD28による共刺激により [Freeman et al., J. Exp. Med. 192: 1027-34(2000) ] 又はIL-2の存在により [Carter et al., Eur. J. Immunol. 32: 634-43(2002) ] 克服されうる。

40

#### 【0057】

PD-L1及びPD-L2によるシグナル伝達が二方向性であるという証拠が蓄積されている。即ち、TCR又はBCRシグナル伝達の調節に加えて、シグナル伝達は、PD-L1及びPD-L2を発現する細胞に戻るようにも送達される。ワルデンシュトーレム型ガンマグロブリン血症患者から単離された、天然にヒトの抗PD-L2抗体による樹状細胞の処置は、MHC II又はB7共刺激分子を上方制御しなかつたが、このような細胞は、より多量の炎症誘発性サイトカイン、特にTNF-アルファ及びIL-6を生成し、T細胞の増殖を刺激した。Nguyen et al., J. Exp. Med. 196: 1393-98 (2002)。また、この抗体によるマウスの治療は、(1)移植されたb16メラノーマに対する耐性を亢進させ、腫瘍特異的CTLを急速に誘発し (Radhakris

50

hnan et al., *J. Immunol.* 170:1830-38(2003); Radhakrishnan et al., *Cancer Res.* 64:4965-72(2004); Heckman et al., *Eur. J. Immunol.* 37:1827-35(2007) ; (2)アレルギー性喘息のマウスモデルにおける気道炎症性疾患の発生をブロックした ( Radhakrishnan et al., *J. Immunol.* 173:1360-65(2004); Radhakrishnan et al., *J. Allergy Clin. Immunol.* 116:668-74(2005) )。

#### 【0058】

樹状細胞 ( 「 D C 」 ) への逆シグナル伝達の更なる証拠は、可溶性 P D - 1 と共に培養された骨髓由来の D C の研究により得られたものである ( Ig 定常領域に融合した P D - 1 E C ドメイン - 「 s - P D - 1 」 ) 。 Kuipers et al., *Eur. J. Immunol.* 36 : 2472 - 82 ( 2006 ) 。この s P D - 1 は、抗 P D - 1 の投与により可逆的に、 D C 活性化を阻害し、 I L - 10 の生成を増大させた。 10

#### 【0059】

加えて、複数の研究は、 P D - 1 とは無関係な、 P D - L 1 又は P D - L 2 の受容体を示している。 B 7 . 1 は、既に P D - L 1 の結合パートナーとして同定されている。 Butt et al., *Immunity* 27 : 111 - 22 ( 2007 ) 。化学的架橋の研究は、 P D - L 1 及び B 7 . 1 がそれらの Ig V 様ドメインを介して相互作用しうることを示唆している。 B 7 . 1 : P D - L 1 相互作用は、阻害シグナルを T 細胞中に誘導することができる。 B 7 . 1 による C D 4 + T 細胞上での P D - L 1 のライゲーション又は P D - L 1 による C D 4 + T 細胞上での B 7 . 1 のライゲーションは、阻害シグナルを送達する。 C D 2 8 及び C T L A - 4 を欠く T 細胞は、抗 C D 3 + B 7 . 1 でコーティングされたビーズにより刺激したとき、増殖及びサイトカイン生成の低減を示す。 B 7 . 1 の受容体のすべて ( 即ち、 C D 2 8 、 C T L A - 4 及び P D - L 1 ) を欠く T 細胞では、 T 細胞の増殖とサイトカインの生成はもはや抗 C D 3 + B 7 . 1 コーティングビーズによって阻害されない。これは、 B 7 . 1 が、 C D 2 8 及び C T L A - 4 の非存在下において T 細胞上の P D - L 1 により特異的に作用することを示唆している。同様に、 P D - 1 を欠く T 細胞は、抗 C D 3 + P D - L 1 コーティングビーズの存在下において刺激したとき、増殖とサイトカイン生成の低減を示した。これは、 T 細胞上での B 7 . 1 に対する P D - L 1 ライゲーションの抑制効果を実証するものである。 T 細胞が P D - L 1 の既知の受容体のすべて ( 即ち、 P D - 1 B 7 . 1 ) を欠くとき、 T 細胞の増殖は、抗 C D 3 + P D - L 1 コーディングビーズによってもはや減じられなかった。したがって、 P D - L 1 は、 B 7 . 1 又は P D - 1 により、 T 細胞に対し抑制効果を発揮することができる。 20

#### 【0060】

B 7 . 1 と P D - L 1 の直接的相互作用は、共刺激に対する現行の理解は不十分であり、 T 細胞上におけるこれら分子の発現に対する重要性を過小評価していることを示唆する。 P D - L 1 - / - T 細胞の研究は、 T 細胞上の P D - L 1 が、 T 細胞のサイトカイン生成を下方制御できることを示す。 Latchman et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101 : 10691 - 96 ( 2004 ) 。 P D - L 1 と B 7 . 1 の両方が T 細胞、 B 細胞、 D C 及びマクロファージに発現することから、これら細胞型において B 7 . 1 と P D - L 1 とが方向性相互作用を有している可能性がある。加えて、非造血細胞上の P D - L 1 は、 T 細胞上の B 7 . 1 並びに P D - 1 と相互作用することができ、それらの調節に P D - L 1 が関与しているかという疑問を投げかけている。 B 7 . 1 : P D - L 1 相互作用の阻害効果の一つの可能な説明は、 T 細胞 P D - L 1 が、 C D 2 8 との相互作用に基づいて A P C B 7 . 1 を捕獲又は分離させうるということである。 40

#### 【0061】

結果として、 P D - L 1 が P D - 1 、 B 7 . 1 又はこれらの両方と相互作用することをブロックすることにより、 P D - L 1 がネガティブな共刺激シグナルを T 細胞及び他の抗原提示細胞に送ることを防ぐことを含む P D - L 1 によるシグナル伝達の拮抗作用は、感染症 ( 例えは、急性及び慢性 ) に対する免疫性及び腫瘍免疫を亢進させると思われる。例示的な P D - L 1 アンタゴニストは、抗 P D - L 1 抗体アテゾリズマブである。

#### 【0062】

10

20

30

40

50

別の実施態様では、抗 P D - L 1 / P D 1 相互作用は、抗 P D 1 抗体ペンプロリズマブ又はニボルマブのようなアンタゴニスト抗 P D - 1 によりブロックされ得る。

【 0 0 6 3 】

用語「ヒト P D - L 1」は、ヒトタンパク質 P D - L 1（配列番号 1 8、典型的には P D - 1 シグナル伝達）を指す。本明細書で使用される「ヒト P D - L 1 への結合」又は「ヒト P D - L 1 に特異的に結合」又は「ヒト P D - L 1 に結合する」又は「抗 P D - L 1 抗体」又は「アンタゴニスト抗 P D - L 1」は、K D 値  $1.0 \times 10^{-8}$  モル / 1 以下、一実施態様では、K D 値  $1.0 \times 10^{-9}$  モル / 1 以下の結合親和性でヒト P D - L 1 抗原に特異的に結合する抗体を指す。結合親和性は、例えば表面プラズモン共鳴法（スウェーデン、ウプサラの G E - H e a l t h c a r e の B I A c o r e (登録商標) )などの標準的な結合アッセイで決定される。したがって、本明細書で使用される「ヒト P D - L 1 に結合する抗体」は、K D 値  $1.0 \times 10^{-8}$  モル / 1 以下（一実施態様では、 $1.0 \times 10^{-8}$  モル / 1 ~  $1.0 \times 10^{-13}$  モル / 1 ）、一実施態様では K D 値  $1.0 \times 10^{-9}$  モル / 1 以下（一実施態様では、 $1.0 \times 10^{-9}$  モル / 1 ~  $1.0 \times 10^{-13}$  モル / 1 ）の結合親和性でヒト P D - L 1 抗原に特異的に結合する抗体を指す。  
10

【 0 0 6 4 】

用語「ヒト P D 1」は、ヒトタンパク質 P D 1（配列番号 1 9、典型的には P D - 1 シグナル伝達）を指す。本明細書で使用される「ヒト P D 1 への結合」又は「ヒト P D 1 に特異的に結合」又は「ヒト P D 1 に結合する」又は「抗 P D 1 抗体」又は「アンタゴニスト抗 P D 1」は、K D 値  $1.0 \times 10^{-8}$  モル / 1 以下、一実施態様では、K D 値  $1.0 \times 10^{-9}$  モル / 1 以下の結合親和性でヒト P D 1 抗原に特異的に結合する抗体を指す。結合親和性は、例えば表面プラズモン共鳴法（スウェーデン、ウプサラの G E - H e a l t h c a r e の B I A c o r e (登録商標) )などの標準的な結合アッセイで決定される。したがって、本明細書で使用される「ヒト P D 1 に結合する抗体」は、K D 値  $1.0 \times 10^{-8}$  モル / 1 以下（一実施態様では、 $1.0 \times 10^{-8}$  モル / 1 ~  $1.0 \times 10^{-13}$  モル / 1 ）、一実施態様では K D 値  $1.0 \times 10^{-9}$  モル / 1 以下（一実施態様では、 $1.0 \times 10^{-9}$  モル / 1 ~  $1.0 \times 10^{-13}$  モル / 1 ）の結合親和性でヒト P D 1 抗原に特異的に結合する抗体を指す。  
20

【 0 0 6 5 】

一実施態様では、本明細書に記載の併用療法において使用されるヒト P D - L 1 に結合する抗体は、アテゾリズマブ又はデュルバルマブであり、本明細書に記載される以下の V H 及び V L を含むことを特徴とする。  
30

表2 :

抗 P D - L 1 抗体	重鎖可変ドメイン V H のアミノ酸配列、配列番号	軽鎖可変ドメイン V L のアミノ酸配列、配列番号
アテゾリズマブ	3	4
デュルバルマブ	5	6

【 0 0 6 6 】

本発明の好ましい一実施態様では、併用療法に使用されるヒト C S F - 1 R に結合する抗体は、  
40

配列番号 1 の重鎖可変ドメイン V H 及び配列番号 2 の軽鎖可変ドメイン V L を含み、本併用療法に使用されるヒト P D - L 1 に結合する抗体は、

配列番号 3 の重鎖可変ドメイン V H 及び配列番号 4 の軽鎖可変ドメイン V L 、又は配列番号 5 の重鎖可変ドメイン V H 及び配列番号 6 の軽鎖可変ドメイン V L を含む。

【 0 0 6 7 】

本発明の別の実施態様では、本明細書に記載の併用療法に使用されるヒト C S F - 1 R に結合する抗体は、  
50

配列番号 1 の重鎖可変ドメイン V H 及び配列番号 2 の軽鎖可変ドメイン V L を含み、本併用療法に使用されるヒト P D - L 1 に結合する抗体は、

配列番号 3 の重鎖可変ドメイン V H 及び配列番号 4 の軽鎖可変ドメイン V L を含む。

【 0 0 6 8 】

本発明の別の好ましい実施態様では、本明細書に記載の併用療法に使用されるヒト C S F - 1 R に結合する抗体はエマクツズマブであり、本併用療法に使用されるヒト P D - L 1 に結合する抗体はアテゾリズマブ又はデュルバルマブである。

【 0 0 6 9 】

本発明の別の好ましい実施態様では、本明細書に記載の併用療法に使用されるヒト C S F - 1 R に結合する抗体はエマクツズマブであり、本併用療法に使用されるヒト P D - L 1 に結合する抗体はアテゾリズマブである。

【 0 0 7 0 】

本発明の好ましい一実施態様では、本明細書に記載の併用療法に使用されるヒト C S F - 1 R に結合する抗体は、

配列番号 1 の重鎖可変ドメイン V H 及び配列番号 2 の軽鎖可変ドメイン V L を含み、本併用療法に使用されるヒト P D - L 1 に結合する抗体は、

配列番号 3 の重鎖可変ドメイン V H 及び配列番号 4 の軽鎖可変ドメイン V L 、又は

配列番号 5 の重鎖可変ドメイン V H 及び配列番号 6 の軽鎖可変ドメイン V L を含み、

不成功であったがんの前治療は、アンタゴニスト P D - L 1 抗体を用いたものであった。

【 0 0 7 1 】

本発明の好ましい一実施態様では、本明細書に記載の併用療法に使用されるヒト C S F - 1 R に結合する抗体は、

配列番号 1 の重鎖可変ドメイン V H 及び配列番号 2 の軽鎖可変ドメイン V L を含むことを特徴とし、

本併用療法に使用されるヒト P D - L 1 に結合する抗体は、

配列番号 3 の重鎖可変ドメイン V H 及び配列番号 4 の軽鎖可変ドメイン V L 、又は

配列番号 5 の重鎖可変ドメイン V H 及び配列番号 6 の軽鎖可変ドメイン V L を含み、

不成功であったがんの前治療は、アンタゴニスト P D 1 抗体を用いたものであった。

【 0 0 7 2 】

本発明の別の好ましい実施態様では、本明細書に記載の併用療法に使用されるヒト C S F - 1 R に結合する抗体は、

配列番号 1 の重鎖可変ドメイン V H 及び配列番号 2 の軽鎖可変ドメイン V L を含むことを特徴とし、

本併用療法に使用されるヒト P D - L 1 に結合する抗体は、

配列番号 3 の重鎖可変ドメイン V H 及び配列番号 4 の軽鎖可変ドメイン V L を含み、

不成功であったがんの前治療は、アンタゴニスト P D - L 1 抗体を用いたもの（アテゾリズマブを用いる一実施態様）であった。

【 0 0 7 3 】

本発明の別の好ましい実施態様では、本明細書に記載の併用療法に使用されるヒト C S F - 1 R に結合する抗体は、

配列番号 1 の重鎖可変ドメイン V H 及び配列番号 2 の軽鎖可変ドメイン V L を含むことを特徴とし、

本併用療法に使用されるヒト P D - L 1 に結合する抗体は、

配列番号 3 の重鎖可変ドメイン V H 及び配列番号 4 の軽鎖可変ドメイン V L を含み、

不成功であったがんの前治療は、アンタゴニスト P D 1 抗体を用いたものであった。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 7 4 】

本発明の別の好ましい実施態様では、本明細書に記載の併用療法に使用されるヒト C S F - 1 R に結合する抗体はエマクツズマブであり、本併用療法に使用されるヒト P D - L 1 に結合する抗体はアテゾリズマブ又はデュルバルマブであり；不成功であったがんの前治療はアンタゴニスト P D - L 1 抗体を用いたものであった。

## 【 0 0 7 5 】

本発明の別の好ましい実施態様では、本明細書に記載の併用療法に使用されるヒト C S F - 1 R に結合する抗体はエマクツズマブであり、本併用療法に使用されるヒト P D - L 1 に結合する抗体はアテゾリズマブであり；不成功であったがんの前治療はアンタゴニスト P D - L 1 抗体又はデュルバルマブを用いたもの（アテゾリズマブ又はデュルバルマブを用いる一実施態様）であった。

10

## 【 0 0 7 6 】

本発明の別の好ましい実施態様では、本明細書に記載の併用療法に使用されるヒト C S F - 1 R に結合する抗体はエマクツズマブであり、本併用療法に使用されるヒト P D - L 1 に結合する抗体はアテゾリズマブ又はデュルバルマブであり；不成功であったがんの前治療はアンタゴニスト P D - L 1 抗体を用いたものであった。

## 【 0 0 7 7 】

本発明の別の好ましい実施態様では、本明細書に記載の併用療法に使用されるヒト C S F - 1 R に結合する抗体はエマクツズマブであり、本併用療法に使用されるヒト P D - L 1 に結合する抗体はアテゾリズマブであり；不成功であったがんの前治療はアンタゴニスト P D - L 1 抗体を用いたもの（ベンプロリズマブ又はニボルマブを用いる一実施態様）であった。

20

## 【 0 0 7 8 】

用語「エピトープ」は、抗体に特異的に結合することができるタンパク質決定基を意味する。エピトープは通常、アミノ酸又は糖側鎖などの分子の化学的に活性な表面基からなり、特定の三次元構造特性及び特定の電荷特性を通常有する。立体構造エピトープと非立体構造エピトープは、変性溶媒の存在下で後者でなく前者への結合が失われるという点で区別される。

## 【 0 0 7 9 】

本明細書で使用される場合、「可変ドメイン」（軽鎖可変ドメイン（V L）、重鎖可変ドメイン（V H））は、抗原への抗体の結合に直接関与する軽鎖ドメイン及び重鎖ドメインの対の各々を意味する。可変軽鎖ドメイン及び可変重鎖ドメインは、同じ一般構造を有し、各ドメインは、三つの「超可変領域」（又は相補性決定領域、CDR）によって接続された、配列が広く保存されている四つのフレームワーク（FR）領域を含む。フレームワーク領域は、ベータ-シートコンフォメーションを取り、CDRは、フレームワーク領域によりその三次元構造に保持され、もう一方の鎖に由来するCDRと共に抗原結合部位を形成する。抗体の重鎖及び軽鎖のCDR3領域は、本発明による抗体の結合特異性／親和性において特に重要な役割を果たし、それ故、本発明のさらなる目的を提供する。

30

## 【 0 0 8 0 】

本明細書において使用される場合、「抗体の抗原結合部分」という用語は、抗原結合に関与する、抗体のアミノ酸残基を指す。抗体の抗原結合部分は、「相補性決定領域」すなわち「CDR」のアミノ酸残基を含む。「フレームワーク」すなわち「FR」領域は、本明細書で定義される超可変領域残基以外の可変ドメイン領域である。したがって、抗体の軽鎖及び重鎖の可変ドメインは、N末端からC末端に向かって、ドメインFR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、及びFR4を含む。特に、重鎖のCDR3は、抗原結合に最も寄与する領域であり、抗体の特性を定義する。CDR及びFR領域は、Kabat, et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th ed., Public Health Service, National Institutes of Health, Bet

40

50

h e s d a , M D ( 1 9 9 1 ) の標準定義によって決定される、及び / 又は「超可変ループ」由来のそれら残留物である。

【 0 0 8 1 】

本明細書で使用される場合、用語「核酸」又は「核酸分子」は、D N A 分子及びR N A 分子を含むことが意図される。核酸分子は、一本鎖又は二本鎖であり得るが、好ましくは二本鎖D N A である。

【 0 0 8 2 】

本願内で使用される場合、用語「アミノ酸」は、アラニン ( 3 文字コード : a l a 、 1 文字コード : A ) 、アルギニン ( a r g 、 R ) 、アスパラギン ( a s n 、 N ) 、アスパラギン酸 ( a s p 、 D ) 、システイン ( c y s 、 C ) 、グルタミン ( g l n 、 Q ) 、グルタミン酸 ( g l u 、 E ) 、グリシン ( g l y 、 G ) 、ヒスチジン ( h i s 、 H ) 、イソロイシン ( i l e 、 I ) 、ロイシン ( l e u 、 L ) 、リジン ( l y s 、 K ) 、メチオニン ( m e t 、 M ) 、フェニルアラニン ( p h e 、 F ) 、プロリン ( p r o 、 P ) 、セリン ( s e r 、 S ) 、スレオニン ( t h r 、 T ) 、トリプトファン ( t r p 、 W ) 、チロシン ( t y r 、 Y ) 、及びバリン ( v a l 、 V ) を含む天然に存在するカルボキシアルファ - アミノ酸の群を意味する。

【 0 0 8 3 】

抗体の「F c 部分」は、抗体の抗原への結合には直接関与しないが、様々なエフェクター機能を発揮する。「抗体のF c 部分」は、当業者によく知られており、抗体のパパイン切断に基づいて定められる用語である。抗体又は免疫グロブリンは、その重鎖定常領域のアミノ酸配列に応じて、I g A 、I g D 、I g E 、I g G 、及びI g M のクラスに分類され、これらのうちいくつかは、サブクラス ( アイソタイプ ) 、例えばI g G 1 、I g G 2 、I g G 3 、及びI g G 4 、I g A 1 及びI g A 2 にさらに分類されることがある。重鎖定常領域に応じて、免疫グロブリンの異なるクラスは、それぞれa 、b 、c 、d 、及びμと呼ばれる。抗体のF c 部分は、補体活性化、C 1 q 結合、及びF c 受容体結合に基づいて、A D C C ( 抗体依存性細胞媒介性細胞傷害性 ) 及びC D C ( 補体依存性細胞傷害性 ) に直接関与する。補体活性化 ( C D C ) は、ほとんどのI g G 抗体サブクラスのF c 部分への補体因子C 1 q の結合により開始される。補体系に対する抗体の影響は特定の条件に依存するが、C 1 q への結合は、F c 部分に規定された結合部位により引き起こされる。そのような結合部位は当該技術分野で既知であり、例えばBoackle, R. J. , et al. , Nature 282 ( 1979 ) 742 - 743 , Lukas, T. J. , et al. , J. Immunol. 127 ( 1981 ) 2555 - 2560 , Brunhouse, R. 及びCebray, J. J. , Mol. Immunol. 16 ( 1979 ) 907 - 917 , Burton, D. R. , et al. , Nature 288 ( 1980 ) 338 - 344 , Thommesen, J. E. , et al. , Mol. Immunol. 37 ( 2000 ) 995 - 1004 , Idusogie, E. E. , et al. , J. Immunol. 164 ( 2000 ) 4178 - 4184 , Hezareh, M. , et al. , J. Virology 75 ( 2001 ) 12161 - 12168 , Morgan, A. , et al. , Immunology 86 ( 1995 ) 319 - 324 、E P 0 3 0 7 4 3 4 により記載されている。そのような結合部位は、例えばL 2 3 4 、L 2 3 5 、D 2 7 0 、N 2 9 7 、E 3 1 8 、K 3 2 0 、K 3 2 2 、P 3 3 1 、及びP 3 2 9 ( Kabat , E. A のE U インデックスに従い番号付け、下記参照 ) である。通常、サブクラスI g G 1 、I g G 2 、及びI g G 3 の抗体は、補体活性化並びにC 1 q 及びC 3 結合を示すが、一方I g G 4 は補体系を活性化せず、C 1 q 及びC 3 に結合しない。

【 0 0 8 4 】

一実施態様において、本発明による抗体はヒト起源由来のF c 部分、好ましくはヒト定常領域の他のすべての部分を含む。本明細書で使用される場合、用語「ヒト起源由来のF c 部分」は、サブクラスI g G 1 、I g G 2 、I g G 3 又はI g G 4 のヒト抗体のF c 部分、好ましくは、ヒトI g G 1 サブクラスのF c 部分、ヒトI g G 1 サブクラスの変異F c 部分 ( L 2 3 4 A + L 2 3 5 A に変異を有する一実施態様 ) 、ヒトI g G 4 サブクラス

10

20

30

40

50

の Fc 部分、又はヒト IgG4 サブクラスの変異 Fc 部分 (S228P に変異を有する一実施態様) のいずれかである Fc 部分を指す。好ましい一実施態様では、ヒト重鎖定常領域は、ヒト IgG1 サブクラスのものであり、別の好ましい実施態様ではヒト重鎖定常領域は、変異 L234A、L235A 及び P329 を有するヒト IgG1 サブクラスのものであり、別の好ましい実施態様ではヒト重鎖定常領域は、ヒト IgG4 サブクラスのものであり、別の好ましい実施態様ではヒト重鎖定常領域は、変異 S228P を有するヒト IgG4 サブクラスのものである。一実施態様では、前記抗体は、低下した又は最少のエフェクター機能を有する。一実施態様では、最少のエフェクター機能は、エフェクターを有さない (effectorless) Fc 変異に起因する。一実施態様では、エフェクターを有さない Fc 変異は、L234A / L235A 又は L234A / L235A / P329G 又は N297A 又は D265A / N297A である。一実施態様では、エフェクターを有さない Fc 変異は、抗体の各々のために、L234A / L235A、L234A / L235A / P329G、N297A 及び D265A / N297A を含む (からなる) グループから互いに独立して選択される。10

#### 【0085】

一実施態様では、本明細書に記載の抗体は、ヒト IgG クラスの (即ち、IgG1、IgG2、IgG3 又は IgG4 サブクラスの) 抗体である。

#### 【0086】

好ましい一実施態様では、本明細書に記載の抗体は、ヒト IgG1 サブクラス又はヒト IgG4 サブクラスの抗体である。一実施態様では、本明細書に記載されるのは、ヒト IgG1 サブクラスのものである。一実施態様では、本明細書に記載される抗体は、ヒト IgG4 サブクラスの抗体である。20

#### 【0087】

一実施態様において、本明細書に記載の抗体は、定常鎖がヒト起源であることを特徴とする。そのような定常鎖は、当該技術分野でよく知られており、例えば Kabat, E. A. により記載されている (例えば Johnson, G. and Wu, T.T., Nucleic Acids Res. 28(2000)214-218 参照)。例えば、有用なヒト重鎖定常領域は、配列番号 21 のアミノ酸配列を含む。例えば、有用なヒト軽鎖定常領域は、配列番号 20 のカッパ軽鎖定常領域のアミノ酸配列を含む。

#### 【0088】

本発明は、患者に対して治療的有効量の本発明による抗体を投与することを特徴とする、治療法を必要とする患者の治療のための方法を含む。30

#### 【0089】

本発明は、記載の治療法のための、本発明による抗体の使用を含む。

#### 【0090】

本発明の一実施態様は、本明細書に記載されるアンタゴニスト抗 PD-L1 抗体との組み合わせでのがんの治療に使用するための、本明細書に記載される CSF-1R 抗体である。

#### 【0091】

本明細書で使用される用語「がん」は、例えば、肺がん、非小細胞肺 (NSCL) がん、細気管支肺胞上皮細胞肺がん、骨がん、脾臓がん、皮膚がん、頭頸部がん、皮膚黒色腫又は眼球内黒色腫、子宮がん、卵巣がん、直腸がん、肛門領域のがん、胃がん (stomach cancer)、胃がん (gastric cancer)、結腸がん、乳がん、子宮がん、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣癌、外陰癌、ホジキン病、食道がん、小腸がん、内分泌系のがん、甲状腺がん、副甲状腺がん、副腎がん、軟組織の肉腫、尿道がん、陰茎がん、前立腺がん、膀胱がん、腎臓又は尿管のがん、腎細胞癌、腎孟癌、中皮腫、肝細胞がん、胆道がん、中枢神経系 (CNS) の腫瘍、脊椎腫瘍、脳幹神経膠腫、多形神経膠芽腫、星状細胞腫、シュワン腫、上衣腫、髓芽腫、髓膜腫、扁平上皮癌、下垂体腺腫、リンパ腫、リンパ性白血病 (上記がんのいずれかの難治性型、又は上記がんの一又は複数の組合せを含む) でありうる。好ましい一実施態様では、そのようながんは、乳がん、40

結腸直腸がん、メラノーマ、頭頸部がん、肺がん又は前立腺がんである。好ましい一実施態様では、このようながんは、乳がん、卵巣がん、子宮頸がん、頭頸部がん、肺がん又は前立腺がんである。別の好ましい実施態様では、このようながんは、乳がん、肺がん、結腸がん、卵巣がん、メラノーマがん、膀胱がん、腎がん、腎臓がん、肝臓がん、頭頸部がん、結腸直腸がん、肺がん、胃がん、食道がん、中皮腫、前立腺がん、白血病、リンパ腫、骨髄腫である。好ましい一実施態様では、このようながんは、更に C S F - 1 又は C S F - 1 R 発現又は過剰発現によって特徴付けられる。本発明の更なる実施態様は、原発腫瘍及び新規転移の同時治療に使用するための本発明の C S F - 1 R 抗体である。したがって本発明の別の実施態様は、歯周炎、ヒスチオサイトーシス X、骨粗鬆症、骨ページエット病 ( P D B )、がん治療に起因する骨損失、人工関節周囲骨溶解、グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症、関節リウマチ、乾癬性関節炎、変形性関節症、炎症性関節炎、及び炎症の治療に使用するための本発明の C S F - 1 R 抗体である。

#### 【 0 0 9 2 】

本発明の好ましい一実施態様では、がんは、リンパ腫 ( 好ましくは B 細胞非ホジキンリンパ腫 ( N H L ) ) 及びリンパ性白血病である。このようなリンパ腫及びリンパ性白血病は、例えば a ) 濾胞性リンパ腫、 b ) 小型非開裂性細胞リンパ腫 / バーキットリンパ腫 ( 地方病性バーキットリンパ腫、散発性バーキットリンパ腫及び非バーキットリンパ腫を含む ) c ) 迂縁帯リンパ腫 ( 節外性辂縁帯 B 細胞リンパ腫 ( 粘膜関連リンパ組織リンパ腫、 M A L T ) 、節性辂縁帯 B 細胞リンパ腫及び脾性辂縁帯リンパ腫 ) 、 d ) マントル細胞リンパ腫 ( M C L ) 、 e ) 大細胞リンパ腫 ( B 細胞びまん性大細胞リンパ腫 ( D L C L ) 、びまん性混合型細胞リンパ腫、免疫芽球性リンパ腫、縦隔原発 B 細胞リンパ腫、血管中心性肺 B 細胞リンパ腫を含む ) f ) 毛様細胞白血病、 g ) リンパ球性リンパ腫、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、 h ) 急性リンパ球性白血病 ( A L L ) 、慢性リンパ球性白血病 ( C L L ) / 小リンパ球性リンパ腫 ( S L L ) 、 B 細胞前リンパ球性白血病、 i ) 形質細胞腫、形質細胞骨髄腫、多発性骨髄腫、骨髄腫、 j ) ホジキン病を含む。

#### 【 0 0 9 3 】

さらなる一実施態様では、がんは B 細胞非ホジキンリンパ腫 ( N H L ) である。さらなる実施態様では、がんは、マントル細胞リンパ腫 ( M C L ) 、急性リンパ球性白血病 ( A L L ) 、慢性リンパ球性白血病 ( C L L ) 、 B 細胞びまん性大細胞リンパ腫 ( D L C L ) 、バーキットリンパ腫、毛様細胞白血病、濾胞性リンパ腫、多発性骨髄腫、辂縁帯リンパ腫、移植後リンパ増殖性疾患 ( P T L D ) 、 H I V 関連リンパ腫、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、又は中枢神経系原発リンパ腫である。

#### 【 0 0 9 4 】

好ましい一実施態様では、がんは、非ホジキンリンパ腫であり、一実施態様では B 細胞びまん性大細胞リンパ腫 ( D L C L ) である。一実施態様では、方法は、 D L B L C を有する個体に、本明細書に記載されるようなアンタゴニスト P D - L 1 抗体と組み合わせて有効量の C S F - 1 R 抗体を投与することを含み、アンタゴニスト P D - L 1 抗体又はアンタゴニスト P D 1 抗体の群から選択される P D - L 1 / P D 1 阻害剤での患者の前治療が不成功であった。一実施態様では、方法は、個体に対して後述するような少なくとも一の追加的な治療剤の有効量を投与することをさらに含む。本明細書に記載されるようなアンタゴニスト P D - L 1 抗体と組み合わせた C S F - 1 R 抗体は、抗 C S F - 1 R / 抗 P D - L 1 組み合わせ単独として、又は治療における他の薬剤との組み合わせに追加して、使用することができる。一実施態様では、一又は複数の追加の治療剤は、リツキシマブ、オビヌツズマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチシン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、イホスファミド、カルボプラチニン、エトポシド、デキサメタゾン、高用量シタラビン、シスプラチニン及びベンダムスチニンから選択される。

#### 【 0 0 9 5 】

本発明の別の好ましい実施態様では、がんは多発性骨髄腫である。一実施態様では、方法は、多発性骨髄腫を有する個体に、本明細書に記載されるようなアンタゴニスト P D - L 1 抗体と組み合わせて有効量の C S F - 1 R 抗体を投与することを含み、ここで、アン

10

20

30

40

50

タゴニスト P D - L 1 抗体又はアンタゴニスト P D 1 抗体の群から選択される P D - L 1 / P D 1 阻害剤でのがんの前治療は不成功であった。

【 0 0 9 6 】

本発明の別の好ましい実施態様では、がんは固形腫瘍である。

【 0 0 9 7 】

本発明の別の好ましい実施態様では、がんは、メラノーマ、膀胱がん ( U C B ) 、又は肺がん ( 例えは非小細胞肺 ( N S C L ) がん ) である。本発明の別の好ましい実施態様では、がんは、腎細胞癌 ( R C C ) 又は頭頸部扁平上皮癌 ( H N S C C ) である。

【 0 0 9 8 】

本発明の別の好ましい実施態様では、がんは膀胱がん ( U C B ) である。さらなる態様では、本発明は、本明細書に記載されるようなアンタゴニスト P D - L 1 抗体と組み合わせて本明細書に記載の有効量の C S F - 1 R 抗体を投与することによって膀胱がん又は尿路上皮癌、例えは移行上皮癌 ( T C C ) を治療するための方法を提供し、ここで、アンタゴニスト P D - L 1 抗体又はアンタゴニスト P D 1 抗体の群から選択される P D - L 1 / P D 1 阻害剤でのがんの前治療は不成功であった。本実施態様のさらなる態様では、膀胱がんは、扁平上皮癌である。さらなる態様では、膀胱がんは、腺癌、小細胞癌及び肉腫からなる群より選択される。一実施態様では、方法は、膀胱がんを有する個体に、本明細書に記載されるようなアンタゴニスト P D - L 1 抗体と組み合わせて有効量の C S F - 1 R 抗体を投与することを含み、ここで、アンタゴニスト P D - L 1 抗体又はアンタゴニスト P D 1 抗体の群から選択される P D - L 1 / P D 1 阻害剤でのがんの前治療は不成功であった。このような一実施態様では、方法は更に、個体に対し、後述するような少なくとも一の追加的な治療剤の有効量を投与することを含む。本明細書に記載されるようなアンタゴニスト P D - L 1 抗体と組み合わせた C S F - 1 R 抗体は、抗 C S F - 1 R / 抗 P D - L 1 組み合わせ単独として、又は治療における他の薬剤との組み合わせに追加して、使用することができる。例えは、ゲムシタビン、シスプラチニン、メトトレキサート、ビンプラスチニン、ドキソルビシン、カルボプラチニン、ビンフルニン、パクリタキセル及びドセタキセルから選択される一又は複数の追加の治療剤が共投与されてもよい。

【 0 0 9 9 】

本発明の別の好ましい実施態様では、がんはメラノーマである。さらなる態様では、本発明は、それを必要とする患者に、本明細書に記載されるようなアンタゴニスト P D - L 1 抗体と組み合わせて本明細書に記載の有効量の C S F - 1 R 抗体を投与することによってメラノーマを治療するための方法を提供し、ここで、アンタゴニスト P D - L 1 抗体又はアンタゴニスト P D 1 抗体の群から選択される P D - L 1 / P D 1 阻害剤でのがんの前治療は不成功であった。このような一実施態様では、方法は更に、個体に対し、後述するような少なくとも一の追加的な治療剤の有効量を投与することを含む。本明細書に記載されるようなアンタゴニスト P D - L 1 抗体と組み合わせた C S F - 1 R 抗体は、抗 C S F - 1 R / 抗 P D - L 1 組み合わせ単独として、又は治療における他の薬剤との組み合わせに追加して、使用することができる。例えは、B R A F 変異メラノーマ ( 例えは V 6 0 0 変異メラノーマ ) について B R A F 阻害剤 ( ベムラフェニブ及びダブラフェニブ ) 及び M E K 阻害剤 ( トラメチニブ及びコビメチニブ ) から選択される一又は複数の追加の治療剤が、共投与されてもよい。

【 0 1 0 0 】

本発明の別の好ましい実施態様では、がんは肺がんである。一実施態様では、肺がんは小細胞肺がん ( S C L C ) である。一実施態様では、S C L C は、小細胞癌 ( 燕麦細胞がん ) 、混合小細胞 / 大細胞癌又は混合小細胞癌である。さらなる態様では、本発明は、それを必要とする患者に、本明細書に記載されるようなアンタゴニスト P D - L 1 抗体と組み合わせて本明細書に記載の有効量の C S F - 1 R 抗体を投与することによって小細胞肺がん ( S C L C ) を治療するための方法を提供し、ここで、アンタゴニスト P D - L 1 抗体又はアンタゴニスト P D 1 抗体の群から選択される P D - L 1 / P D 1 阻害剤でのがんの前治療は不成功であった。このような一実施態様では、方法は更に、個体に対し、後述

10

20

30

40

50

するような少なくとも一の追加的な治療剤の有効量を投与することを含む。本明細書に記載されるようなアンタゴニスト P D - L 1 抗体と組み合わせた C S F - 1 R 抗体は、抗 C S F - 1 R / 抗 P D - L 1 組み合わせ単独として、又は治療における他の薬剤との組み合わせに追加して、使用することができる。例えば、エトポシド、白金化合物（シスプラチニン又はカルボプラチニン）、イリノテカン、トポテカン、ピンカアルカロイド（ピンプラスチニン、ピンクリスチニン又はビノレルビン）、アルキル化剤（シクロホスファミド又はイホスファミド）、ドキソルビシン、タキサン（ドセタキセル又はパクリタキセル）、及びゲムシタビンから選択される一又は複数の追加の治療剤が共投与されてもよい。一実施態様では、肺がんは非小細胞肺がん（N S C L C）である。一実施態様では、S C L C は、小細胞癌（燕麦細胞がん）、混合小細胞 / 大細胞癌又は混合小細胞癌である。さらなる態様では、本発明は、それを必要とする患者に、本明細書に記載されるようなアンタゴニスト P D - L 1 抗体と組み合わせて本明細書に記載の有効量の C S F - 1 R 抗体を投与することによって非小細胞肺がん（N S C L C）を治療するための方法を提供し、ここで、アンタゴニスト P D - L 1 抗体又はアンタゴニスト P D 1 抗体の群から選択される P D - L 1 / P D 1 阻害剤でのがんの前治療は不成功であった。このような一実施態様では、方法は更に、個体に対し、後述するような少なくとも一の追加的な治療剤の有効量を投与することを含む。本明細書に記載されるようなアンタゴニスト P D - L 1 抗体と組み合わせた C S F - 1 R 抗体は、抗 C S F - 1 R / 抗 P D - L 1 組み合わせ単独として、又は治療における他の薬剤との組み合わせに追加して、使用することができる。例えば、シスプラチニン、カルボプラチニン、パクリタキセル、パクリタキセルタンパク質結合、ドセタキセル、ゲムシタビン、ビノレルビン、エトポシド、ニンテダニブ、ピンプラスチニン、ペメトレキセド、アファチニブ、ベバシズマブ、カボザンチニブ、セリチニブ、クリゾチニブ、エルロチニブ塩酸塩、オシメルチニブ、ラムシルマブ、ゲフィチニブ、ネシツムマブ、アレクチニブ、トラスツズマブ、セツキシマブ、イビリムマブ、トラメチニブ、ダブラフェニブ、ベムラフェニブ、ダコミチニブ、チパンチニブ、オナルツズマブ、特に E G F R チロシンキナーゼ阻害剤、例えば E G F R 陽性がんのためのエルロチニブ、及び A L K 阻害剤、例えば A L K 陽性がんのためのクリゾチニブ、アレクチニブから選択される一又は複数の追加の治療剤が共投与されてもよい。

#### 【 0 1 0 1 】

本発明の別の好ましい実施態様では、がんは、頭頸部扁平上皮癌（H N S C C）である。さらなる態様では、本発明は、それを必要とする患者に、本明細書に記載されるようなアンタゴニスト P D - L 1 抗体と組み合わせて本明細書に記載の有効量の C S F - 1 R 抗体を投与することによって頭頸部扁平上皮癌（H N S C C）を治療するための方法を提供し、ここで、アンタゴニスト P D - L 1 抗体又はアンタゴニスト P D 1 抗体の群から選択される P D - L 1 / P D 1 阻害剤でのがんの前治療は不成功であった。このような一実施態様では、方法は更に、個体に対し、後述するような少なくとも一の追加的な治療剤の有効量を投与することを含む。本明細書に記載されるようなアンタゴニスト P D - L 1 抗体と組み合わせた C S F - 1 R 抗体は、抗 C S F - 1 R / 抗 P D - L 1 組み合わせ単独として、又は治療における他の薬剤との組み合わせに追加して、使用することができる。例えば、メトレキサート、セツキシマブ、シスプラチニン、カルボプラチニン、パクリタキセル、パクリタキセルタンパク質結合、ドセタキセル及び 5 - フルオロウラシルから選択される一又は複数の追加の治療剤が、共投与されてもよい。

#### 【 0 1 0 2 】

本発明の好ましい別の実施態様では、がんは腎細胞癌（R C C）である。一実施態様では、方法は、腎細胞癌（R C C）を有する個体に、本明細書に記載されるようなアンタゴニスト P D - L 1 抗体と組み合わせて有効量の C S F - 1 R 抗体を投与することを含み、ここで、アンタゴニスト P D - L 1 抗体又はアンタゴニスト P D 1 抗体の群から選択される P D - L 1 / P D 1 阻害剤でのがんの前治療は不成功であった。本明細書に記載されるようなアンタゴニスト P D - L 1 抗体と組み合わせた C S F - 1 R 抗体は、抗 C S F - 1 R / 抗 P D - L 1 組み合わせ単独として、又は治療における他の薬剤との組み合わせに追

10

20

30

40

50

加して、使用することができる。例えば、ベバシズマブなどから選択される一又は複数の追加の治療剤が、共投与されてもよい。

【0103】

本明細書に記載の抗体は、好ましくは組み換え手段により生成される。そのような方法は当該技術分野において広く知られており、原核細胞及び真核細胞におけるタンパク質の発現、それに続く抗体ポリペプチドの単離、及び通常は薬学的に許容される純度への精製を含む。タンパク質発現について、軽鎖及び重鎖又はその断片をコードする核酸は、標準的な方法により発現ベクターに挿入される。発現は、適切な原核宿主細胞又は真核宿主細胞、例えばCHO細胞、NS0細胞、SP2/0細胞、HEK293細胞、COS細胞、酵母、又は大腸菌細胞において実施され、抗体は、その細胞から（上清から又は細胞溶解後に）回収される。

10

【0104】

抗体の組み換え生成は、当該技術分野でよく知られており、例えば総説 Makrider S, S. C., Protein Expr. Purif. 17 (1999) 183-202; Geisse, S., et al., Protein Expr. Purif. 8 (1996) 271-282; Kaufman, R. J., Mol. Biotechnol. 16 (2000) 151-161; Werner, R. G., Drug Res. 48 (1998) 870-880に記載がある。

【0105】

抗体は、細胞全体に、細胞溶解物に、又は部分的に精製された形態若しくは実質的に純粋な形態で存在しうる。精製は、他の細胞成分又は他の夾雑物、例えば他の細胞核酸又はタンパク質を、アルカリ/SDS処理、CsClバンディング、カラムクロマトグラフィー、アガロースゲル電気泳動、及び当該技術分野で知られるその他の技術を含む標準的な技術により除去するために実施される。Ausubel, F., et al., ed. Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing and Wiley Interscience, New York (1987) 参照。

20

【0106】

NS0細胞における発現は、例えば Barnes, L. M., et al., Cytotechnology 32 (2000) 109-123; Barnes, L. M., et al., Biotech. Bioeng. 73 (2001) 261-270に記載されている。一過性発現は、例えば Durocher, Y., et al., Nucl. Acids. Res. 30 (2002) E9に記載されている。可変ドメインのクローニングは、Orlandi, R., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86 (1989) 3833-3837; Carter, P., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89 (1992) 4285-4289; Nordrehaug, L., et al., J. Immunol. Methods 204 (1997) 77-87に記載されている。好ましい一過性発現系(HEK 293)は、Schlaeger, E. - J. 及び Christensen, K., Cytotechnology 30 (1999) 71-83、並びに Schlaeger, E. - J., J. Immunol. Methods 194 (1996) 191-199に記載されている。

30

【0107】

本発明の重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインは、発現ベクター構造が形成されるように、プロモーター配列、翻訳開始配列、定常領域配列、3'非翻訳領域配列、ポリアデニル化配列及び転写終結配列と組み合わせたものである。重鎖発現構造及び軽鎖発現構造を单一のベクターに組み込み、宿主細胞にコトランスフェクション、連続トランスフェクション又は別々のトランスフェクションを行い、次いでその宿主細胞を融合させて、両方の鎖を発現させる单一の宿主細胞を形成することができる。

40

【0108】

原核生物に適切な制御配列は、例えばプロモーター、任意選択的にオペレーター配列、

50

及びリボソーム結合部位を含む。真核細胞は、プロモーター、エンハンサー、及びポリアデニル化シグナルを利用することができている。

【0109】

核酸は、別の核酸配列と機能的関係に置かれる場合、「動作可能に連結」されている。例えば、プレ配列又は分泌リーダーのDNAは、ポリペプチドの分泌に関するプレタンパク質として発現するならば、ポリペプチドのDNAに動作可能に連結されており；プロモーター又はエンハンサーは、配列の転写に影響を及ぼすならば、コード配列に動作可能に連結されており；又はリボソーム結合部位は、翻訳を容易にするように配置されているならば、コード配列に動作可能に連結されている。通常、「動作可能に連結」とは、連結されるDNA配列が連続しており、分泌リーダーの場合には、連続していて、かつリーディングフレームにあることを意味する。しかしながら、エンハンサーは必ずしも連続している必要はない。連結は、簡便な制限部位におけるライゲーションによって達成される。そのような部位が存在しない場合は、慣行に従って、合成オリゴヌクレオチドアダプター又はリンカーが使用される。

【0110】

モノクローナル抗体は、例えばプロテインA - セファロース、ヒドロキシルアパタイトクロマトグラフィー、ゲル電気泳動、透析又はアフィニティーコロマトグラフィーといった一般的な免疫グロブリン精製手順により、培地から適切に分離される。モノクローナル抗体をコードするDNA及びRNAは、一般的な手順を使用し、容易に単離及び配列決定される。ハイブリドーマ細胞は、そのようなDNA及びRNAの供給源としての機能を果たし得る。単離したら、DNAを発現ベクター内に挿入し、次いでこれらの発現ベクターを、そうしなければ免疫グロブリンタンパク質を産生しない宿主細胞、例えばHEK293細胞、CHO細胞又は骨髄腫細胞内にトランスフェルし、宿主細胞において組換えモノクローナル抗体の合成を得る。

【0111】

本明細書で使用される場合、「細胞」、「細胞株」、及び「細胞培養物」という表現は互換的に用いられ、すべてのそのような名称は子孫を含む。したがって、「形質転換体」及び「形質転換細胞」という語は、初代の対象細胞と、導入回数に関係なく、これに由来する培養物とを含む。また、すべての子孫が、計画的な又は意図しない突然変異の影響で、DNA量において正確に同一であるわけではない。元々の形質転換細胞においてスクリーニングしたものと同じ機能又は生物活性を有する変異体子孫が含まれる。

【0112】

別の態様において、本発明は、組成物、例えば薬学的に許容される担体と共に製剤化された、本発明のモノクローナル抗体若しくはその抗原結合部分のうちの一つ又はそれらの組み合わせを含有する薬学的組成物を提供する。

【0113】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」は、生理学的に適合する、あらゆるすべての溶媒、分散媒、コーティング剤、抗細菌剤及び抗真菌剤、等張剤、並びに吸収/再吸収遅延剤等を含む。好ましくは、担体は、注射又は注入に適している。

【0114】

本発明の組成物は、当該技術分野において知られている多様な方法により投与され得る。当業者により認識されているように、投与経路及び/又は投与様式は、所望の結果に応じて変化するものである。

【0115】

薬学的に許容される担体は、滅菌水溶液又は分散液、及び滅菌注射溶液若しくは分散液の調製用の滅菌粉末を含む。薬学的に活性な物質のためのこのような媒体及び薬剤の使用は、当該技術分野で知られている。水の他に、担体は、例えば等張緩衝生理食塩水とすることができる。

【0116】

選択された投与経路に関わらず、適切な水和形態で使用され得る本発明の化合物及び/

10

20

30

40

50

又は本発明の薬学的組成物は、当業者に知られている一般的な方法により薬学的に許容される剤形に製剤化される。

【 0 1 1 7 】

本発明の薬学的組成物中の有効成分の実際の用量レベルは、患者に対して毒性でなく（有効量）、特定の患者、組成物、及び投与様式に関して所望の治療的応答を達成するために効果的な有効成分の量を得るために、多様であってよい。選択された用量レベルは、使用される本発明の特定の組成物又はそのエステル、塩若しくはアミドの活性、投与経路、投与時間、使用される特定の化合物の排泄速度、使用される特定の組成物と併用で用いられる他の薬物、化合物、及び／又は物質、治療される患者の年齢、性別、体重、状態、全身健康状態、及び既往歴、並びに医学の技術分野において周知である同様の要因を含む多様な薬物動態因子に依存するであろう。

10

【 0 1 1 8 】

用語「治療方法」又はこれと同義の用語は、例えばがんに適用される場合、患者におけるがん細胞の数を減少若しくは消滅せしめるように、又はがんの症状を緩和するように設計された手順又は一連の行為を指す。がん又は他の増殖性疾患の「治療方法」は、がん細胞若しくは他の疾患が実際に取り除かれること、細胞の数若しくは疾患が実際に低減されること、又はがん若しくは他の疾患の症状が実際に緩和されることを必ずしも意味しない。がんを治療する方法はしばしば、成功の可能性が低くても実施されるが、患者の病歴及び推定余命を考慮すると、それでも全体的に有利な作用過程を誘導するとみなされている。

20

【 0 1 1 9 】

用語「との組み合わせ投与」又は「共投与」、又は「併用療法」又は「併用治療」は、例えば別個の製剤／用法としての（又は単一の製剤／用法としての）、本明細書に記載される抗 C S F - 1 R と、本明細書に記載される抗 P D - L 1 抗体とを指す。共投与は、同時であっても又は任意の順序で逐次的であってもよいが、両方（又はすべて）の活性剤がそれらの生物活性を同時に発揮する期間がある。共投与は、同時であるか又は逐次的（例えば連続的注入を通じて静脈内（i . v . ））である。一実施態様では、共投与は同時である。一実施態様では、共投与は逐次的である。共投与は、同時であるか又は逐次的（例えば連続的注入を通じて静脈内（i . v . ））である。

20

【 0 1 2 0 】

それぞれの化合物の量又は併用量が研究者、獣医、医師又は他の臨床家が求める組織、系、動物又はヒトの生物学的又は医学的奏功を引き出す量である「治療的有効量」（又は単に「有効量」）で抗体が患者に投与されることは、自明である。

30

【 0 1 2 1 】

共投与の量及び共投与のタイミングは、治療される患者のタイプ（人種、性別、年齢、体重など）及び状態、並びに治療される疾患又は状態の重症度に依存する。前記抗 C S F - 1 R 抗体及び更なる薬剤は、単回で、又は一連の治療にわたって、例えば同日又は後日、患者に対して適切に共投与される。

【 0 1 2 2 】

一実施態様では、このような追加の化学療法剤は、本明細書に記載される抗 C S F - 1 R 抗体及び本明細書に記載されるアンタゴニスト P D - L 1 抗体と共に投与することができ、限定しないが、アルキル化剤を含む抗腫瘍性薬剤を含み、これには、ナイトロジエンマスター、例えばメクロレタミン、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン及びクロラムブシリル；ニトロソウレア類、例えばカルムスチン（B C N U）、ロムスチン（C C N U）、及びセムスチン（メチル - C C N U）；テモダール（T M）（テモゾロマイド）、エチレンイミン／メチルメラミン、例えばトリエチレンメラミン（T E M）、トリエチレン、チオホスホルアミド（チオテパ）、ヘキサメチルメラミン（H M M、アルトレタミン）；スルホン酸アルキル、例えばブスルファン；トリアジン、例えばダカルバジン（D T I C）；葉酸アナログ、例えばメトトレキサート及びトリメトレキサート、ピリミジンアナログ、例えば 5 - フルオロウラシル（5 F U）、フルオロデオキシウリジン、ゲムシタビン、シトシンアラビノシド（A r a C、シタラビン）、5 - アザシチジン、

40

50

2, 2' -ジフルオロデオキシシチジン、プリンアナログ、例えば；6 - メルカプトプリン、6 - チオグアニン (thioguanine)、アザチオプリン、T - デオキシコホルマイシン (ペントスタチン)、エリトロヒドロキシノニルアデニン (EHN A)、リン酸フルダラビン、及び2 - クロロデオキシアデノシン (クラドリビン、2 - C d A) を含む代謝拮抗薬；抗有糸分裂薬、例えばパクリタキセル、ビンプラスチン (VLB)、ビンクリスチン、及びビノレルビンを含むビンカアルカロイド、タキソテール、エストラムスチン、及びリン酸エストラムスチンを含む天然物；ピポドフィロトキシン、例えばエトポシド及びテニポシド；抗生物質、例えばアクチノマイシンD、ダウノマイシン (ルビドマイシン)、ドキソルビシン、ミトキサントロン、イダルビシン、ブレオマイシン、ブリカマイシン (ミトラマイシン)、マイトマイシンC、及びアクチノマイシン；酵素、例えばL - アスパラギナーゼ；生物学的応答修飾剤、例えばインターフェロン - アルファ、IL - 2、G - CSF 及びGM - CSF；白金配位錯体、例えばオキサリプラチン、シスプラチン及びカルボプラチン、アントラセンジオン、例えばミトキサントロン、置換尿素、例えばヒドロキシウレア、N - メチルヒドラジン (MIH) 及びプロカルバジンを含むメチルヒドラジン誘導体、副腎皮質抑制剤、例えばミトタン (o, p - DDD) 及びアミノグルテミドを含む様々な薬剤；副腎皮質ステロイドアンタゴニスト、例えばプレドニゾンとその等価物、デキサメタゾン及びアミノグルテミドを含むホルモン及びアンタゴニスト；ジェムザール (TM) (ゲムシタビン)、プロゲスチン、例えばカプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、メドロキシプロテステロンアセテート及び酢酸メゲストロール；エストロゲン、例えばジエチルスチルベストロール及びエチニルエストラジオール等価物；抗エストロゲン、例えばタモキシフェン；テストステロンプロピオナート及びフルオキシメステロン / 等価物を含むアンドロゲン；抗アンドロゲン、例えばフルタミド、ゴナドトロピン放出ホルモンアナログ及びロイプロリド；及び非ステロイド性抗アンドロゲン、例えばフルタミドが含まれる。ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、脱メチル化剤 (例えばビダーザ) 及び転写抑制解除 (ATRA) 療法を含むがこれらに限定されないエピジェネティックなメカニズムを標的とする療法も、抗原結合タンパク質と組み合わせることができる。一実施態様では、化学療法剤は、タキサン (例えばパクリタキセル (タキソール))、ドセタキセル (タキソテール)、修飾されたパクリタキセル (例えばアブラキサン及びオパキシオ)、ドキソルビシン、スニチニブ (ステント)、ソラフェニブ (ネクサバール)、及び他の多種キナーゼ阻害剤、オキサリプラチン、シスプラチン及びカルボプラチン、エトポシド、ゲムシタビン、並びにビンプラスチンからなる群より選択される。一実施態様では、化学療法剤は、タキサン (例えばタキソール (パクリタキセル))、ドセタキセル (タキソテール)、修飾されたパクリタキセル (例えばアブラキサン及びオパキシオ) からなる群より選択される。一実施態様では、追加的化学療法剤は、5 - フルオロウラシル (5 - FU)、ロイコボリン、イリノテカン又はオキサリプラチンから選択される。一実施態様では、化学療法剤は、5 - フルオロウラシル、ロイコボリン、及びイリノテカン (FOLETRI) である。一実施態様では、化学療法剤は、5 - フルオロウラシル及びオキサリプラチン (FOLFOX) である。

## 【0123】

好みしい一実施態様では、PD1 / PD-L1阻害剤と組み合わせた抗CSF - 1R抗体と一緒に追加の化学療法剤は投与されない。

## 【0124】

## アミノ酸配列の記載

- 配列番号1 重鎖可変ドメイン、抗CSF - 1R抗体 エマクツズマブ
- 配列番号2 軽鎖可変ドメイン、抗CSF - 1R抗体 エマクツズマブ
- 配列番号3 抗PD - L1抗体 アテゾリズマブの重鎖可変ドメイン
- 配列番号4 抗PD - L1抗体 アテゾリズマブの軽鎖可変ドメイン
- 配列番号5 抗PD - L1抗体 デュルバルマブの重鎖可変ドメイン
- 配列番号6 抗PD - L1抗体 デュルバルマブの軽鎖可変ドメイン
- 配列番号7 抗PD1抗体 ペンプロリズマブの重鎖可変ドメイン

10

20

30

40

50

配列番号 8 抗 P D 1 抗体 ペンプロリズマブペンプロリズマブの軽鎖可変ドメイン  
 配列番号 9 抗 P D 1 抗体 ニボルマブの重鎖可変ドメイン  
 配列番号 10 抗 P D 1 抗体 ニボルマブの軽鎖可変ドメイン  
 配列番号 11 例示的なヒト C S F - 1 R ( w t C S F - 1 R )  
 配列番号 12 ヒト C S F - 1 R 細胞外ドメイン ( ドメイン D 1 ~ D 5 )  
 配列番号 13 ヒト C S F - 1 R 断片ドメイン D 1 ~ D 3  
 配列番号 14 ヒト C S F - 1 R 断片ドメイン D 4 ~ D 5  
 配列番号 15 ヒト C S F - 1 R 断片 d e 1 D 4 ( 細胞外ドメインのドメイン 1 , 2 , 3 及び 5 )  
 配列番号 16 例示的なヒト C S F - 1 10  
 配列番号 17 例示的なヒト I L - 3 4  
 配列番号 18 例示的なヒト P D - L 1  
 配列番号 19 例示的なヒト P D 1  
 配列番号 20 ヒトカッパ軽鎖定常領域  
 配列番号 21 I g G 1 に由来するヒト重鎖定常領域  
 配列番号 22 L 2 3 4 A 及び L 2 3 5 A で変異した I g G 1 に由来するヒト重鎖定常領域  
 配列番号 23 I g G 4 に由来するヒト重鎖定常領域  
 配列番号 24 S 2 2 8 P で変異した I g G 4 由来のヒト重鎖定常領域  
 配列番号 25 重鎖可変ドメイン、米国特許第 8 2 6 3 0 7 9 号の抗 C S F - 1 R 抗体 1  
 配列番号 26 軽鎖可変ドメイン、米国特許第 8 2 6 3 0 7 9 号の抗 C S F - 1 R 抗体 1 20  
 配列番号 27 重鎖、米国特許第 8 2 6 3 0 7 9 号の抗 C S F - 1 R 抗体 1  
 配列番号 28 軽鎖、米国特許第 8 2 6 3 0 7 9 号の抗 C S F - 1 R 抗体 1  
 配列番号 29 抗 P D - L 1 抗体 アベルマブの重鎖  
 配列番号 30 抗 P D - L 1 抗体 アベルマブの軽鎖

## 【 0 1 2 5 】

本発明の特定の実施態様を以下に記載する。

## 【 0 1 2 6 】

1 A .

a ) アンタゴニスト P D - L 1 抗体又はアンタゴニスト P D 1 抗体の群から選択される P D - L 1 / P D 1 阻害剤でのがんの前治療が不成功であった、アンタゴニスト P D - L 1 抗体との組み合わせでのがんの治療、

又は

b ) アンタゴニスト P D - L 1 抗体又はアンタゴニスト P D 1 抗体の群から選択される P D - L 1 / P D 1 阻害剤での患者の前治療が不成功であった、アンタゴニスト P D - L 1 抗体との組み合わせでの C S F - 1 R を発現するマクロファージ浸潤を有するがんを患う患者の治療

における使用のための、ヒト C S F - 1 R に結合する抗体。

## 【 0 1 2 7 】

1 B .

a ) がんが、アンタゴニスト P D - L 1 抗体又はアンタゴニスト P D 1 抗体の群から選択される P D - L 1 / P D 1 阻害剤でのがんの前治療時 ( 及び / 又は前治療後 ) に、疾患進行 ( 一実施態様では、固形腫瘍に関する R E C I S T 1 . 1 基準による進行性疾患 ( P D ) ) を示した、アンタゴニスト P D - L 1 抗体との組み合わせでのがんの治療、

又は

b ) ( がんを患う ) 患者が、アンタゴニスト P D - L 1 抗体又はアンタゴニスト P D 1 抗体の群から選択される P D - L 1 / P D 1 阻害剤での患者の前治療時 ( 及び / 又は前治療後 ) に、疾患進行を示した、アンタゴニスト P D - L 1 抗体との組み合わせでの C S F - 1 R を発現するマクロファージ浸潤を有するがんを患う患者の治療

における使用のための、ヒト C S F - 1 R に結合する抗体。

## 【 0 1 2 8 】

10

20

30

40

50

2. C S F - 1 R 抗体が、C S F - 1 R の細胞外ドメイン (E C D) のドメイン D 4 又は D 5 に結合する、実施態様 1 に記載の治療における使用のための抗 C S F - 1 R 抗体。

【 0 1 2 9 】

3. 抗 C S F - 1 R 抗体が、

配列番号 1 の重鎖可変ドメイン V H 及び配列番号 2 の軽鎖可変ドメイン V L を含む、

実施態様 1 から 6 のいずれか一つに記載の治療における使用のための抗 C S F - 1 R 抗体。

【 0 1 3 0 】

4.

抗 C S F - 1 R 抗体が、

配列番号 1 の重鎖可変ドメイン V H 及び配列番号 2 の軽鎖可変ドメイン V L を含み、

アンタゴニスト P D - L 1 抗体が、

a) 配列番号 3 の重鎖可変ドメイン V H 及び配列番号 4 の軽鎖可変ドメイン V L、又は b)

) 配列番号 5 の重鎖可変ドメイン V H 及び配列番号 6 の軽鎖可変ドメイン V L を含む、

実施態様 1 に記載の治療における使用のための抗 C S F - 1 R 抗体。

【 0 1 3 1 】

5.

抗 C S F - 1 R 抗体が

配列番号 1 の重鎖可変ドメイン V H 及び配列番号 2 の軽鎖可変ドメイン V L を含み、

アンタゴニスト P D - L 1 抗体が、

配列番号 3 の重鎖可変ドメイン V H 及び配列番号 4 の軽鎖可変ドメイン V L を含む、

実施態様 1 に記載の治療における使用のための抗 C S F - 1 R 抗体。

【 0 1 3 2 】

6. 併用治療において、抗 C S F - 1 R 抗体がエマクツズマブであり、アンタゴニスト P D - L 1 抗体がアテゾリズマブ又はデュルバルマブ又はアベルマブである、実施態様 1 から 5 のいずれか一つに記載の治療における使用のための抗 C S F - 1 R 抗体。

【 0 1 3 3 】

7. 併用治療において、抗 C S F - 1 R 抗体がエマクツズマブであり、アンタゴニスト P D - L 1 抗体がアテゾリズマブ又はデュルバルマブ又はアベルマブである、実施態様 1 から 5 のいずれか一つに記載の治療における使用のための抗 C S F - 1 R 抗体。

【 0 1 3 4 】

8.

抗 C S F - 1 R 抗体が

配列番号 2 5 の重鎖可変ドメイン V H 及び配列番号 2 6 の軽鎖可変ドメイン V L を含み、

アンタゴニスト P D - L 1 抗体が、

配列番号 5 の重鎖可変ドメイン V H 及び配列番号 6 の軽鎖可変ドメイン V L を含む、

実施態様 1 に記載の治療における使用のための抗 C S F - 1 R 抗体。

【 0 1 3 5 】

9. 不成功であった前治療が、アテゾリズマブ又はデュルバルマブ又はアベルマブ治療であった (一実施態様では、アテゾリズマブ又はデュルバルマブ又はアベルマブ単剤療法)、実施態様 1 から 8 のいずれか一つに記載の治療における使用のための抗 C S F - 1 R 抗体。

【 0 1 3 6 】

10. 不成功であった前治療が、アテゾリズマブ治療であった (一実施態様では、アテゾリズマブ単剤療法)、実施態様 1 から 8 のいずれか一つに記載の治療における使用のための抗 C S F - 1 R 抗体。

【 0 1 3 7 】

11. 不成功であった前治療が、デュルバルマブ又はアベルマブ治療であった (一実施

10

20

30

40

50

態様では、デュルバルマブ又はアベルマブ単剤療法)、実施態様1から8のいずれか一つに記載の治療における使用のための抗CSF-1R抗体。

【0138】

12. 不成功であった前治療が、ペンプロリズマブ又はニボルマブ治療であった(一実施態様では、ペンプロリズマブ又はニボルマブ単剤療法)、実施態様1から8のいずれか一つに記載の治療における使用のための抗CSF-1R抗体。

【0139】

13. 組み合わせて使用されるアンタゴニストPD-L1抗体が、各サイクル1100~1300mgの用量(一実施態様では1200mgの用量)で投与される、実施態様1から12のいずれか一つに記載の治療における使用のための抗CSF-1R抗体。

【0140】

14. 抗CSF-1R抗体が各サイクル900~1100mgの用量(一実施態様では1000mgの用量)で投与される、実施態様1から13のいずれか一つに記載の治療における使用のための抗CSF-1R抗体。

10

【0141】

15. 併用治療が、腫瘍増殖(又は腫瘍免疫などの免疫関連疾患)の治療又は進行遅延における使用のためのものである、実施態様1から14のいずれか一つに記載の抗CSF-1R抗体。

【0142】

16. 併用療法が、T細胞活性などの免疫応答又は機能の刺激における使用のためのものである、実施態様1から14のいずれか一つに記載の治療における使用のための抗CSF-1R抗体。

20

【0143】

本発明の特定の実施態様を以下に記載する。

【0144】

1A.

a) アンタゴニストPD-L1抗体又はアンタゴニストPD1抗体の群から選択されるPD-L1/PD1阻害剤でのがんの前治療が不成功であった、アンタゴニストPD-L1抗体との組み合わせでのがんの治療、

又は

30

b) アンタゴニストPD-L1抗体又はアンタゴニストPD1抗体の群から選択されるPD-L1/PD1阻害剤での患者の前治療が不成功であった、アンタゴニストPD-L1抗体との組み合わせでのCSF-1Rを発現するマクロファージ浸潤を有するがんを患う患者の治療

における使用のための、ヒトCSF-1Rに結合する抗体を含む薬学的組成物又は医薬。

【0145】

1B.

a) がんが、アンタゴニストPD-L1抗体又はアンタゴニストPD1抗体の群から選択されるPD-L1/PD1阻害剤でのがんの前治療時(及び/又は前治療後)に、疾患進行(一実施態様では、固形腫瘍に関するRECIST1.1基準による進行性疾患(PD))を示した、アンタゴニストPD-L1抗体との組み合わせでのがんの治療、

又は

40

b) (がんを患う)患者が、アンタゴニストPD-L1抗体又はアンタゴニストPD1抗体の群から選択されるPD-L1/PD1阻害剤での患者の前治療時(及び/又は前治療後)に、疾患進行を示した、アンタゴニストPD-L1抗体との組み合わせでのCSF-1Rを発現するマクロファージ浸潤を有するがんを患う患者の治療

における使用のための、ヒトCSF-1Rに結合する抗体を含む薬学的組成物又は医薬。

【0146】

2. CSF-1R抗体が、CSF-1Rの細胞外ドメイン(ECD)のドメインD4又はD5に結合する、実施態様1に記載の薬学的組成物又は医薬。

50

## 【0147】

3. 抗 C S F - 1 R 抗体が、  
配列番号 1 の重鎖可変ドメイン V H 及び配列番号 2 の軽鎖可変ドメイン V L  
を含む、

実施態様 1 から 6 のいずれか一つに記載の薬学的組成物又は医薬。

## 【0148】

4.

抗 C S F - 1 R 抗体が

配列番号 1 の重鎖可変ドメイン V H 及び配列番号 2 の軽鎖可変ドメイン V L を含み、  
アンタゴニスト P D - L 1 抗体が、

a) 配列番号 3 の重鎖可変ドメイン V H 及び配列番号 4 の軽鎖可変ドメイン V L、又は b)  
配列番号 5 の重鎖可変ドメイン V H 及び配列番号 6 の軽鎖可変ドメイン V L を含む、  
実施態様 1 に記載の薬学的組成物又は医薬。

## 【0149】

5.

抗 C S F - 1 R 抗体が

配列番号 1 の重鎖可変ドメイン V H 及び配列番号 2 の軽鎖可変ドメイン V L を含み、  
アンタゴニスト P D - L 1 抗体が、

配列番号 3 の重鎖可変ドメイン V H 及び配列番号 4 の軽鎖可変ドメイン V L  
を含む、

実施態様 1 に記載の薬学的組成物又は医薬。

10

20

## 【0150】

6. 併用治療において、抗 C S F - 1 R 抗体がエマクツズマブであり、アンタゴニスト  
P D - L 1 抗体がアテゾリズマブ又はデュルバルマブ又はアベルマブである、実施態様 1  
から 5 のいずれか一つに記載の薬学的組成物又は医薬。

## 【0151】

7. 併用治療において、抗 C S F - 1 R 抗体がエマクツズマブであり、アンタゴニスト  
P D - L 1 抗体がアテゾリズマブ又はデュルバルマブ又はアベルマブである、実施態様 1  
から 5 のいずれか一つに記載の薬学的組成物又は医薬。

## 【0152】

30

8.

抗 C S F - 1 R 抗体が

配列番号 25 の重鎖可変ドメイン V H 及び配列番号 26 の軽鎖可変ドメイン V L を含み、  
アンタゴニスト P D - L 1 抗体が、

配列番号 5 の重鎖可変ドメイン V H 及び配列番号 6 の軽鎖可変ドメイン V L  
を含む、

実施態様 1 に記載の薬学的組成物又は医薬。

## 【0153】

9. 不成功であった前治療が、アテゾリズマブ又はデュルバルマブ又はアベルマブ治療  
であった（一実施態様では、アテゾリズマブ又はデュルバルマブ又はアベルマブ単剤療法  
）、実施態様 1 から 8 のいずれか一つに記載の薬学的組成物又は医薬。

40

## 【0154】

10. 不成功であった前治療が、アテゾリズマブ治療であった（一実施態様では、アテ  
ゾリズマブ単剤療法）、実施態様 1 から 8 のいずれか一つに記載の薬学的組成物又は医薬。

## 【0155】

11. 不成功であった前治療が、デュルバルマブ又はアベルマブ治療であった（一実施  
態様では、デュルバルマブ又はアベルマブ単剤療法）、実施態様 1 から 8 のいずれか一つ  
に記載の薬学的組成物又は医薬。

## 【0156】

12. 不成功であった前治療が、ペンブロリズマブ又はニボルマブ治療であった（一実

50

施設様では、ペンプロリズマブ又はニボルマブ単剤療法)、実施態様1から8のいずれか一つに記載の薬学的組成物又は医薬。

【0157】

13. 組み合わせて使用されるアンタゴニストPD-L1抗体が、各サイクル1100～1300mgの用量(一実施態様では1200mgの用量)で投与される、実施態様1から12のいずれか一つに記載の薬学的組成物又は医薬。

【0158】

14. 抗CSF-1R抗体が各サイクル900～1100mgの用量(一実施態様では1000mgの用量)で投与される、実施態様1から13のいずれか一つに記載の治療における薬学的組成物又は医薬。

10

【0159】

15. 併用療法が、腫瘍増殖(又は腫瘍免疫などの免疫関連疾患)の治療又は進行遅延における使用のためのものである、実施態様1から14のいずれか一つに記載の薬学的組成物又は医薬。

【0160】

16. 併用療法が、T細胞活性などの免疫応答又は機能の刺激における使用のためのものである、実施態様1から14に記載の薬学的組成物又は医薬。

【0161】

17. がんが、メラノーマ、膀胱がん(UCB)又は非小細胞肺(NSCL)がんである、実施態様1から16のいずれか一つに記載の薬学的組成物又は医薬。

20

【0162】

18. がんが、膀胱がん(UCB)又は非小細胞肺(NSCL)がんである、実施態様1から16のいずれか一つに記載の薬学的組成物又は医薬。

【0163】

19. がんが、腎細胞癌(RCC)又は頭頸部扁平上皮癌(HNSCC)である、実施態様1から16のいずれか一つに記載の薬学的組成物又は医薬。

【0164】

本発明の特定の実施態様を以下に記載する。

【0165】

1A.

30

a) アンタゴニストPD-L1抗体又はアンタゴニストPD1抗体の群から選択されるPD-L1/PD1阻害剤でのがんの前治療が不成功であった、アンタゴニストPD-L1抗体との組み合わせでのがんの治療、

又は

b) アンタゴニストPD-L1抗体又はアンタゴニストPD1抗体の群から選択されるPD-L1/PD1阻害剤での患者の前治療が不成功であった、アンタゴニストPD-L1抗体との組み合わせでのCSF-1Rを発現するマクロファージ浸潤を有するがんを患う患者の治療

における使用のための医薬の製造におけるヒトCSF-1Rに結合する抗体の使用。

【0166】

1B.

40

a) がんが、アンタゴニストPD-L1抗体又はアンタゴニストPD1抗体の群から選択されるPD-L1/PD1阻害剤でのがんの前治療時(及び/又は前治療後)に、疾患進行(一実施態様では、固形腫瘍に関するRECIST1.1基準による進行性疾患(PD))を示した、アンタゴニストPD-L1抗体との組み合わせでのがんの治療、

又は

b) (がんを患う)患者が、アンタゴニストPD-L1抗体又はアンタゴニストPD1抗体の群から選択されるPD-L1/PD1阻害剤での患者の前治療時(及び/又は前治療後)に、疾患進行を示した、アンタゴニストPD-L1抗体との組み合わせでのCSF-1Rを発現するマクロファージ浸潤を有するがんを患う患者の治療

50

における使用のための医薬の製造におけるヒト C S F - 1 R に結合する抗体の使用。

【 0 1 6 7 】

2 . C S F - 1 R 抗体が、C S F - 1 R の細胞外ドメイン ( E C D ) のドメイン D 4 又は D 5 に結合する、実施態様 1 に記載の使用。

【 0 1 6 8 】

3 . 抗 C S F - 1 R 抗体が、

配列番号 1 の重鎖可変ドメイン V H 及び配列番号 2 の軽鎖可変ドメイン V L を含む、

実施態様 1 から 6 のいずれか一つに記載の使用。

【 0 1 6 9 】

10

4 .

抗 C S F - 1 R 抗体が、

配列番号 1 の重鎖可変ドメイン V H 及び配列番号 2 の軽鎖可変ドメイン V L を含み、

アンタゴニスト P D - L 1 抗体が、

a ) 配列番号 3 の重鎖可変ドメイン V H 及び配列番号 4 の軽鎖可変ドメイン V L 、又は b ) 配列番号 5 の重鎖可変ドメイン V H 及び配列番号 6 の軽鎖可変ドメイン V L を含む、  
実施態様 1 に記載の使用。

【 0 1 7 0 】

5 .

抗 C S F - 1 R 抗体が、

配列番号 1 の重鎖可変ドメイン V H 及び配列番号 2 の軽鎖可変ドメイン V L を含み、

アンタゴニスト P D - L 1 抗体が、

配列番号 3 の重鎖可変ドメイン V H 及び配列番号 4 の軽鎖可変ドメイン V L を含む、

実施態様 1 に記載の使用。

【 0 1 7 1 】

20

6 . 併用治療において、抗 C S F - 1 R 抗体がエマクツズマブであり、アンタゴニスト P D - L 1 抗体がアテゾリズマブ又はデュルバルマブ又はアベルマブである、実施態様 1 から 5 のいずれか一つに記載の使用。

【 0 1 7 2 】

30

7 . 併用治療において、抗 C S F - 1 R 抗体がエマクツズマブであり、アンタゴニスト P D - L 1 抗体がアテゾリズマブ又はデュルバルマブ又はアベルマブである、実施態様 1 から 5 のいずれか一つに記載の使用。

【 0 1 7 3 】

8 .

抗 C S F - 1 R 抗体が、

配列番号 2 5 の重鎖可変ドメイン V H 及び配列番号 2 6 の軽鎖可変ドメイン V L を含み、

アンタゴニスト P D - L 1 抗体が、

配列番号 5 の重鎖可変ドメイン V H 及び配列番号 6 の軽鎖可変ドメイン V L を含む、

実施態様 1 に記載の使用。

40

【 0 1 7 4 】

9 . 不成功であった前治療が、アテゾリズマブ又はデュルバルマブ又はアベルマブ治療であった（一実施態様では、アテゾリズマブ又はデュルバルマブ又はアベルマブ単剤療法）、実施態様 1 から 8 のいずれか一つに記載の使用。

【 0 1 7 5 】

10 . 不成功であった前治療が、アテゾリズマブ治療であった（一実施態様では、アテゾリズマブ単剤療法）、実施態様 1 から 8 のいずれか一つに記載の使用。

【 0 1 7 6 】

11 . 不成功であった前治療が、デュルバルマブ又はアベルマブ治療であった（一実施

50

態様では、デュルバルマブ又はアベルマブ単剤療法)、実施態様1から8のいずれか一つに記載の使用。

【0177】

12. 不成功であった前治療が、ペンプロリズマブ又はニボルマブ治療であった(一実施態様では、ペンプロリズマブ又はニボルマブ単剤療法)、実施態様1から8のいずれか一つに記載の使用。

【0178】

13. 組み合わせて使用されるアンタゴニストPD-L1抗体が、各サイクル1100~1300mgの用量(一実施態様では1200mgの用量)で投与される、実施態様1から12のいずれか一つに記載の使用。

10

【0179】

14. 抗CSF-1R抗体が各サイクル900~1100mgの用量(一実施態様では1000mgの用量)で投与される、実施態様1から13のいずれか一つに記載の使用。

【0180】

15. 併用療法が、腫瘍増殖(又は腫瘍免疫などの免疫関連疾患)の治療又は進行遅延における使用のためのものである、実施態様1から14のいずれか一つに記載の使用。

【0181】

16. 併用療法が、T細胞活性などの免疫応答又は機能の刺激における使用のためのものである、実施態様1から14のいずれか一つに記載の使用。

20

【0182】

17. がんが、メラノーマ、膀胱がん(UCB)又は非小細胞肺(NSCL)がんである、実施態様1から16のいずれか一つに記載の使用。

【0183】

18. がんが、膀胱がん(UCB)又は非小細胞肺(NSCL)がんである、実施態様1から16のいずれか一つに記載の使用。

【0184】

19. がんが、腎細胞癌(RCC)又は頭頸部扁平上皮癌(HNSCC)である、実施態様1から16のいずれか一つに記載の使用。

【0185】

本発明の特定の実施態様を以下に記載する。

30

【0186】

1A.

a) アンタゴニストPD-L1抗体又はアンタゴニストPD1抗体の群から選択されるPD-L1/PD1阻害剤でのがんの前治療が不成功であった、アンタゴニストPD-L1抗体との組み合わせでのがんの治療、

又は

b) アンタゴニストPD-L1抗体又はアンタゴニストPD1抗体の群から選択されるPD-L1/PD1阻害剤での患者の前治療が不成功であった、アンタゴニストPD-L1抗体との組み合わせでのCSF-1Rを発現するマクロファージ浸潤を有するがんを患う患者の治療

40

のための、ヒトCSF-1Rに結合する(有効量の)抗体を投与することを含む、治療方法。

【0187】

1B.

a) がんが、アンタゴニストPD-L1抗体又はアンタゴニストPD1抗体の群から選択されるPD-L1/PD1阻害剤でのがんの前治療時(及び/又は前治療後に、疾患進行(一実施態様では、固形腫瘍に関するRECIST1.1基準による進行性疾患(PD))を示した、アンタゴニストPD-L1抗体との組み合わせでのがんの治療、

又は

b) (がんを患う)患者が、アンタゴニストPD-L1抗体又はアンタゴニストPD1

50

抗体の群から選択される P D - L 1 / P D 1 阻害剤での患者の前治療時（及び／又は前治療後）に、疾患進行を示した、アンタゴニスト P D - L 1 抗体との組み合わせでの、C S F - 1 R を発現するマクロファージ浸潤を有するがんを患う患者の治療のための、ヒト C S F - 1 R に結合する（有効量の）抗体を投与することを含む、治療方法。

## 【0188】

2. C S F - 1 R 抗体が、C S F - 1 R の細胞外ドメイン（E C D）のドメイン D 4 又は D 5 に結合する、実施態様 1 に記載の方法。

## 【0189】

3. 抗 C S F - 1 R 抗体が、

配列番号 1 の重鎖可変ドメイン V H 及び配列番号 2 の軽鎖可変ドメイン V L を含む、

実施態様 1 から 6 のいずれか一つに記載の方法。

## 【0190】

4.

抗 C S F - 1 R 抗体が、

配列番号 1 の重鎖可変ドメイン V H 及び配列番号 2 の軽鎖可変ドメイン V L を含み、

アンタゴニスト P D - L 1 抗体が、

a) 配列番号 3 の重鎖可変ドメイン V H 及び配列番号 4 の軽鎖可変ドメイン V L、又は b)

配列番号 5 の重鎖可変ドメイン V H 及び配列番号 6 の軽鎖可変ドメイン V L、又は c)

配列番号 5 の重鎖可変ドメイン V H 及び配列番号 6 の軽鎖可変ドメイン V L を含む、

実施態様 1 に記載の方法。

## 【0191】

5.

抗 C S F - 1 R 抗体が、

配列番号 1 の重鎖可変ドメイン V H 及び配列番号 2 の軽鎖可変ドメイン V L を含み、

アンタゴニスト P D - L 1 抗体が、

配列番号 3 の重鎖可変ドメイン V H 及び配列番号 4 の軽鎖可変ドメイン V L を含む、

実施態様 1 に記載の方法。

## 【0192】

6. 併用治療において、抗 C S F - 1 R 抗体がエマクツズマブであり、アンタゴニスト P D - L 1 抗体がアテゾリズマブ又はデュルバルマブ又はアベルマブである、実施態様 1 から 5 のいずれか一つに記載の方法。

## 【0193】

7. 併用治療において、抗 C S F - 1 R 抗体がエマクツズマブであり、アンタゴニスト P D - L 1 抗体がアテゾリズマブ又はデュルバルマブ又はアベルマブである、実施態様 1 から 5 のいずれか一つに記載の方法。

## 【0194】

8.

抗 C S F - 1 R 抗体が、

配列番号 25 の重鎖可変ドメイン V H 及び配列番号 26 の軽鎖可変ドメイン V L を含み、

アンタゴニスト P D - L 1 抗体が、

配列番号 5 の重鎖可変ドメイン V H 及び配列番号 6 の軽鎖可変ドメイン V L を含む、

実施態様 1 に記載の方法。

## 【0195】

9. 不成功であった前治療が、アテゾリズマブ又はデュルバルマブ又はアベルマブ治療であった（一実施態様では、アテゾリズマブ又はデュルバルマブ又はアベルマブ単剤療法）、実施態様 1 から 8 のいずれか一つに記載の方法。

10

20

30

40

50

## 【0196】

10. 不成功であった前治療が、アテゾリズマブ治療であった（一実施態様では、アテゾリズマブ単剤療法）、実施態様1から8のいずれか一つに記載の方法。

## 【0197】

11. 不成功であった前治療が、デュルバルマブ又はアベルマブ治療であった（一実施態様では、デュルバルマブ又はアベルマブ単剤療法）、実施態様1から8のいずれか一つに記載の方法。

## 【0198】

12. 不成功であった前治療が、ペンプロリズマブ又はニボルマブ治療であった（一実施態様では、ペンプロリズマブ又はニボルマブ単剤療法）、実施態様1から8のいずれか一つに記載の方法。

10

## 【0199】

13. 組み合わせて使用されるアンタゴニストPDL1抗体が、各サイクル1100～1300mgの用量（一実施態様では1200mgの用量）で投与される、実施態様1から12のいずれか一つに記載の方法。

## 【0200】

14. 抗CSF-1R抗体が各サイクル900～1100mgの用量（一実施態様では1000mgの用量）で投与される、実施態様1から13のいずれか一つに記載の方法。

20

## 【0201】

15. 併用療法が、腫瘍増殖（又は腫瘍免疫などの免疫関連疾患）の治療又は進行遅延における使用のためのものである、実施態様1から14のいずれか一つに記載の方法。

## 【0202】

16. 併用療法が、T細胞活性などの免疫応答又は機能の刺激における使用のためのものである、実施態様1から14のいずれか一つに記載の方法。

## 【0203】

17. がんが、メラノーマ、膀胱がん（UCB）又は非小細胞肺（NSCL）がんである、実施態様1から16のいずれか一つに記載の方法。

## 【0204】

18. がんが、膀胱がん（UCB）又は非小細胞肺（NSCL）がんである、実施態様1から16のいずれか一つに記載の方法。

30

## 【0205】

19. がんが、腎細胞癌（RCC）又は頭頸部扁平上皮癌（HN SCC）である、実施態様1から16のいずれか一つに記載の方法。

## 【0206】

本発明の特定の実施態様を以下に記載する。

## 【0207】

1A.

a) アンタゴニストPDL1抗体又はアンタゴニストPD1抗体の群から選択されるPDL1/PD1阻害剤でのがんの前治療が不成功であった、ヒトCSF-1Rに結合する抗体との組み合わせでのがんの治療、

40

又は

b) アンタゴニストPDL1抗体又はアンタゴニストPD1抗体の群から選択されるPDL1/PD1阻害剤での患者の前治療が不成功であった、ヒトCSF-1Rに結合する抗体との組み合わせでの、CSF-1Rを発現するマクロファージ浸潤を有するがんを患う患者の治療

における使用のためのアンタゴニストPDL1抗体。

## 【0208】

1B.

a) がんが、アンタゴニストPDL1抗体又はアンタゴニストPD1抗体の群から選択されるPDL1/PD1阻害剤でのがんの前治療時（及び／又は前治療後）に、疾患

50

進行（一実施態様では、固形腫瘍に関するRECIST 1.1基準による進行性疾患（PD））を示した、ヒトCSF-1Rに結合する抗体との組み合わせでのがんの治療、又は

b)（がんを患う）患者が、アンタゴニストPD-L1抗体又はアンタゴニストPD1抗体の群から選択されるPD-L1/PD1阻害剤での患者の前治療時（及び/又は前治療後）に、疾患進行を示した、ヒトCSF-1Rに結合する抗体との組み合わせでのCSF-1Rを発現するマクロファージ浸潤を有するがんを患う患者の治療における使用のためのアンタゴニストPD-L1抗体。

【0209】

2. CSF-1R抗体が、CSF-1Rの細胞外ドメイン（ECD）のドメインD4又はD5に結合する、実施態様1に記載の治療における使用のためのアンタゴニストPD-L1抗体。

【0210】

3. 抗CSF-1R抗体が、

配列番号1の重鎖可変ドメインVH及び配列番号2の軽鎖可変ドメインVLを含む、

実施態様1から6のいずれか一つに記載の治療における使用のためのアンタゴニストPD-L1抗体。

【0211】

4.

抗CSF-1R抗体が、

配列番号1の重鎖可変ドメインVH及び配列番号2の軽鎖可変ドメインVLを含み、

アンタゴニストPD-L1抗体が、

a) 配列番号3の重鎖可変ドメインVH及び配列番号4の軽鎖可変ドメインVL、又はb) 配列番号5の重鎖可変ドメインVH及び配列番号6の軽鎖可変ドメインVLを含む、実施態様1に記載の治療における使用のためのアンタゴニストPD-L1抗体。

【0212】

5.

抗CSF-1R抗体が、

配列番号1の重鎖可変ドメインVH及び配列番号2の軽鎖可変ドメインVLを含み、

アンタゴニストPD-L1抗体が、

配列番号3の重鎖可変ドメインVH及び配列番号4の軽鎖可変ドメインVLを含む、

実施態様1に記載の治療における使用のためのアンタゴニストPD-L1抗体。

【0213】

6. 併用治療において、抗CSF-1R抗体がエマクツズマブであり、アンタゴニストPD-L1抗体がアテゾリズマブ又はデュルバルマブ又はアベルマブである、実施態様1から5のいずれか一つに記載の治療における使用のためのアンタゴニストPD-L1抗体。

【0214】

7. 併用治療において、抗CSF-1R抗体がエマクツズマブであり、アンタゴニストPD-L1抗体がアテゾリズマブ又はデュルバルマブ又はアベルマブである、実施態様1から5のいずれか一つに記載の治療における使用のためのアンタゴニストPD-L1抗体。

【0215】

8.

抗CSF-1R抗体が、

配列番号25の重鎖可変ドメインVH及び配列番号26の軽鎖可変ドメインVLを含み、

アンタゴニストPD-L1抗体が、

配列番号5の重鎖可変ドメインVH及び配列番号6の軽鎖可変ドメインVLを含む、

実施態様1に記載の治療における使用のためのアンタゴニストPD-L1抗体。

10

20

30

40

50

## 【0216】

9. 不成功であった前治療が、アテゾリズマブ又はデュルバルマブ又はアベルマブ治療であった（一実施態様では、アテゾリズマブ又はデュルバルマブ又はアベルマブ単剤療法）、実施態様1から8のいずれか一つに記載の治療における使用のためのアンタゴニストPDL1抗体。

## 【0217】

10. 不成功であった前治療が、アテゾリズマブ治療であった（一実施態様では、アテゾリズマブ単剤療法）、実施態様1から8のいずれか一つに記載の治療における使用のためのアンタゴニストPDL1抗体。

## 【0218】

11. 不成功であった前治療が、デュルバルマブ又はアベルマブ治療であった（一実施態様では、デュルバルマブ又はアベルマブ単剤療法）、実施態様1から8のいずれか一つに記載の治療における使用のためのアンタゴニストPDL1抗体。

10

## 【0219】

12. 不成功であった前治療が、ペンプロリズマブ又はニボルマブ治療であった（一実施態様では、ペンプロリズマブ又はニボルマブ単剤療法）、実施態様1から8のいずれか一つに記載の治療における使用のためのアンタゴニストPDL1抗体。

## 【0220】

13. 組み合わせて使用されるアンタゴニストPDL1抗体が、各サイクル1100～1300mgの用量（一実施態様では1200mgの用量）で投与される、実施態様1から12のいずれか一つに記載の治療における使用のためのアンタゴニストPDL1抗体。

20

## 【0221】

14. 抗CSF-1R抗体が各サイクル900～1100mgの用量（一実施態様では1000mgの用量）で投与される、実施態様1から13のいずれか一つに記載の治療における使用のためのアンタゴニストPDL1抗体。

## 【0222】

15. 併用療法が、腫瘍増殖（又は腫瘍免疫などの免疫関連疾患）の治療又は進行遅延における使用のためのものである、実施態様1から14のいずれか一つに記載のアンタゴニストPDL1抗体。

30

## 【0223】

16. 併用療法が、T細胞活性などの免疫応答又は機能の刺激における使用のためのものである、実施態様1から14のいずれか一つに記載の治療における使用のためのアンタゴニストPDL1抗体。

## 【0224】

17. がんが、メラノーマ、膀胱がん（UCB）又は非小細胞肺（NSCL）がんである、実施態様1から16のいずれか一つに記載の治療における使用のためのアンタゴニストPDL1抗体。

## 【0225】

18. がんが、膀胱がん（UCB）又は非小細胞肺（NSCL）がんである、実施態様1から16のいずれか一つに記載の治療における使用のためのアンタゴニストPDL1抗体。

40

## 【0226】

19. がんが、腎細胞癌（RCC）又は頭頸部扁平上皮癌（HNCC）である、実施態様1から16のいずれか一つに記載の治療における使用のためのアンタゴニストPDL1抗体。

## 【実施例】

## 【0227】

抗CSF-1R抗体のヒトCSF-1R断片de1D4及びヒトCSF-1R細胞外ドメイン（CSF-1R-ECID）への結合の決定

50

国際公開第 2011 / 070024 号の実施例 4 に記載されている通りに、抗 C S F - 1 R 抗体のヒト C S F - 1 R 断片 d e l D 4 (配列番号 15) 及びヒト C S F - 1 R 細胞外ドメイン (C S F - 1 R - E C D) (配列番号 12) への結合を測定した。相対ユニット (R U) における結合シグナルの結果を以下に示す。

表：S P R により測定した < C S F - 1 R > M a b のヒト C S F - 1 R 断片 d e l D 4 及び C S F - 1 R - E C D への結合

	d e l D 4 への結合 [R U]	C S F - 1 R - E C D への結合 [R U]
エマクツズマブ	0	237

10

### 【 0 2 2 8 】

抗 C S F - 1 R エマクツズマブは、ヒト C S F - 1 R 細胞外ドメイン (C S F - 1 R - E C D) への結合を示したが、C S F - 1 R 断片 d e l D 4 への結合は検出されなかった。

### 【 0 2 2 9 】

抗 C S F - 1 R 抗体のヒト C S F - 1 R 断片 D 1 - D 3 への結合の決定

国際公開第 2011 / 070024 号の実施例 10 に記載されている通りに、抗 C S F - 1 R 抗体の f 抗 C S F - 1 R 抗体及びヒト C S F - 1 R 断片 D 1 - D 3 (配列番号 13) への結合を測定した。結果を以下に示す。

表：S P R により測定したヒト C S F - 1 R 断片 D 1 - D 3 の結合

20

C S F - 1 R M a b	サブドメイン	K <sub>D</sub> [nM]
エマクツズマブ	D 1 - D 3	結合なし

### 【 0 2 3 0 】

P D 1 / P D - L 1 治療不成功後の抗 C S F - 1 R 抗体とアンタゴニスト抗 P D - L 1 抗体の組み合わせ：

抗腫瘍活性の意味での臨床的有効性を以下の通り評価する / 評価した。

### 【 0 2 3 1 】

30

最良総合結果。

### 【 0 2 3 2 】

部分寛解 + 完全寛解率として規定される、当初の実証の 4 週間以上後に繰り返し評価によって確定された全奏効率 (O R R)。

### 【 0 2 3 3 】

最初の研究治療から最初の疾患進行又は死のどちらか先に生じるまでの期間として規定される、無増悪生存期間 (P F S)。

### 【 0 2 3 4 】

実証された客観的奏功が初めに生じる時からあらゆる原因による進行又は死のどちらか先に生じる時までの期間として規定される、奏功機関 (D O R)。

40

### 【 0 2 3 5 】

部分寛解率 + 完全寛解率 + 疾患安定率として規定される、臨床的有用率 (C B R)。

### 【 0 2 3 6 】

最良総合結果、客観的奏功及び疾患進行は、治験担当者評価により、且つ従来の R E C I S T v 1.1 及び修正された R E C I S T 基準の両方を使用した中央判定により決定される。最新 (サイクル 1 第 1 日の前 6 か月以内) の予備研究のコンピュータ断層撮影 (C T) (履歴 C T スキャン) の任意の提出は、入手可能である場合、非常に推奨される。このスキャンは、長期的な腫瘍増殖動態を決定するために、研究中に収集されたものと比較される。

### 【 0 2 3 7 】

50

実施例 1 . 1 : 尿路上皮膀胱がん ( U B C ) における抗 P D L 1 抗体治療不成功後の抗 C S F - 1 R 抗体と抗 P D L 1 抗体の組み合わせ

本実施例は、2013年10月に U B C と診断された52歳の男性患者の場合を示す。患者は、メトトレキサート、ビンプラスチン、アドリアマイシン及び C D D P の6サイクルを受けた。

【 0 2 3 8 】

この治療下での進行性疾患により、患者は、臨床治験 G O 2 9 2 9 4 ( I M v i g o r 2 1 1 ) に含まれられ、合計7回の抗 P D - L 1 抗体アテゾリズマブ ( T E C E N T R I Q ) ( 3 週間毎に 1 2 0 0 m g ) の点滴を受けた。患者は、継続した疾患進行 ( R E C I S T 1 . 1 ) による進行性疾患 ( P D ) を示し、治療を中断した。その後、患者は、臨床研究 B P 2 9 4 2 8 に入り、3週間毎に抗 C S F 1 R 抗体エマクツズマブ ( 1 0 0 0 m g ) とアテゾリズマブ ( 1 2 0 0 m g ) の併用治療を受けた。このレジメンの下、抗 P D - L 1 単剤療法には以前応答しなかった患者は、当初に部分寛解 ( R E C I S T 1 . 1 による P R ) を示し、続いて完全寛解 ( C R ) を示した。結果を図 1 に示す。

10

【 0 2 3 9 】

実施例 1 . 2 : 尿路上皮膀胱がん ( U B C ) における抗 P D L 1 抗体治療不成功後の抗 C S F - 1 R 抗体と抗 P D L 1 抗体の組み合わせ

本実施例は、2013年2月に U B C と診断された64歳の女性患者の場合を示す。この患者は、ゲムシタビン及びシスプラチンでのネオアジュvant治療；続く根治的膀胱切除術及びリンパ節除去；膀胱のアジュvant放射線両方 ( 総累積線量 : 4 5 G y ) を3サイクル；転移性疾患の一次治療としてのメトトレキサートを6サイクル ( 最良 R E C I S T 応答 : 不明 ) ；及び転移性疾患の二次治療としての抗 P D - L 1 抗体 ( 詳述なし ) を25サイクル受け、患者は完全寛解 ( R E C I S T 1 . 1 による C R ) となつたが、最終的には進行性疾患を発症した。

20

【 0 2 4 0 】

その後、患者は、臨床研究 B P 2 9 4 2 8 に入り、3週間毎に抗 C S F 1 R 抗体エマクツズマブ ( 1 0 0 0 m g ) とアテゾリズマブ ( 1 2 0 0 m g ) の併用治療を受けた。このレジメンの下、患者は当初安定 ( S D ) を示し、これは、続く腫瘍評価中に P R へさらに改善した。今日現在、患者は依然として研究 B P 2 9 4 2 8 を続けている。結果を図 2 に示す。

30

【 0 2 4 1 】

その後、患者は、臨床研究 B P 2 9 4 2 8 に入り、3週間毎に抗 C S F 1 R 抗体エマクツズマブ ( 1 0 0 0 m g ) とアテゾリズマブ ( 1 2 0 0 m g ) の併用治療を受けた。このレジメンの下、患者は当初安定 S D を示し、これは、続く腫瘍評価中に P R へさらに改善した。今日現在、患者は依然として研究 B P 2 9 4 2 8 を続けている。結果を図 4 に示す。

【 0 2 4 2 】

実施例 2 : メラノーマにおける抗 P D - L 1 抗体治療不成功後の抗 C S F - 1 R 抗体と抗 P D - L 1 抗体の組み合わせ

実施例 1 から 4 の記載に類似して、抗 P D - L 1 治療 ( アテゾリズマブ ( 3 週間ごとに 1 2 0 0 m g ) ) 下の進行を示す ( R E C I S T 1 . 1 による進行性疾患 P D ) メラノーマを患う患者は、3週間毎に抗 C S F 1 R 抗体エマクツズマブ ( 1 0 0 0 m g ) 及びアテゾリズマブ ( 1 2 0 0 m g ) の併用治療を受ける。実施例 1 に記載のように、応答を決定する。

40

【 0 2 4 3 】

実施例 3 : 膀胱がん ( U B C ) 、肺がん又はメラノーマにおける抗 P D - L 1 抗体治療不成功後の抗 C S F - 1 R 抗体と抗 P D - L 1 抗体の組み合わせ

実施例 1 から 4 の記載に類似して、抗 P D - L 1 治療 ( デュルバルマブ又はアベルマブ ) 下の進行を示す ( R E C I S T 1 . 1 による進行性疾患 P D ) 膀胱がん ( U B C ) 、肺がん又はメラノーマを患う患者は、3週間毎に抗 C S F 1 R 抗体エマクツズマブ ( 1 0 0 0 m g ) 及びアテゾリズマブ ( 1 2 0 0 m g ) の併用治療を受ける。実施例 1 から 2 に

50

記載のように、応答を決定する。

【0244】

実施例4：膀胱がん（U B C）、肺がん又はメラノーマにおける抗P D 1抗体治療不成功後の抗C S F - 1 R抗体と抗P D - L 1抗体の組み合わせ

実施例1から4の記載に類似して、抗P D 1治療（ペンプロリズマブ又はニボルマブ）下の進行を示す（R E C I S T 1.1による進行性疾患P D）膀胱がん（U B C）、肺がん又はメラノーマを患有患者は、3週間毎に抗C S F 1 R抗体エマクツズマブ（1000m g）及びアテゾリズマブ（1200m g）の併用治療を受ける。実施例1から3に記載のように、応答を決定する。

【0245】

実施例4.1：非小細胞肺がん（N S C L C）における抗P D 1抗体治療不成功後の抗C S F - 1 R抗体と抗P D L 1抗体の組み合わせ

本実施例は、2016年1月にN S C L Cと診断された62歳の男性患者の場合を示す。患者は、転移性疾患の一次治療としてのシスプラチニン又はカルボプラチニンとゲムシタビンを6サイクル（最良R E C I S T応答：P R）；及び転移性疾患の二次治療としてのニボルマブを12サイクル受け、患者はS Dとなつたが、最終的には進行性疾患を発症した。

【0246】

その後、患者は、臨床研究B P 2 9 4 2 8に入り、3週間毎に抗C S F 1 R抗体エマクツズマブ（1000m g）とアテゾリズマブ（1200m g）の併用治療を受けた。このレジメンの下、患者はP Rを示した。結果を図3に示す。

【0247】

実施例4.2：非小細胞肺がん（N S C L C）における抗P D 1抗体治療不成功後の抗C S F - 1 R抗体と抗P D L 1抗体の組み合わせ

本実施例は、2014年1月にN S C L Cと診断された62歳の女性患者の場合を示す。当初、患者は脳及び肺の放射線療法を受けた。患者は、転移性疾患の一次治療としてのカルボプラチニン及びペメトレキセドを16サイクル及びペメトレキセドのみを14サイクル（最良R E C I S T応答：S D）；及び転移性疾患の二次治療としてのペンプロリズマブを12サイクル受け、患者はS Dとなつたが、最終的には進行性疾患を発症した。患者は、脳転移のための緩和的な放射線手術も受けた。

【0248】

実施例5：腎細胞癌（R C C）、頭頸部扁平上皮癌（H N S C C）又はリンパ腫（例えばB細胞びまん性大細胞型リンパ腫（D L C L））における抗P D - L 1抗体治療不成功後の抗C S F - 1 R抗体と抗P D - L 1抗体の組み合わせ

実施例1から4の記載に類似して、抗P D - L 1治療（アテゾリズマブ又はデュルバルマブ又はアベルマブ）下で進行を示す腎細胞癌（R C C）、頭頸部扁平上皮癌（H N S C C）又はリンパ腫（例えばB細胞びまん性大細胞型リンパ腫（D L C L））を患有患者は、3週間毎に抗C S F 1 R抗体エマクツズマブ（1000m g）及びアテゾリズマブ（1200m g）の併用治療を受ける。実施例1から4に記載のように、応答を決定する。

【0249】

実施例6：腎細胞癌（R C C）、頭頸部扁平上皮癌（H N S C C）又はリンパ腫（例えばB細胞びまん性大細胞型リンパ腫（D L C L））における抗P D 1抗体治療不成功後の抗C S F - 1 R抗体と抗P D - L 1抗体の組み合わせ

実施例1から4の記載に類似して、抗P D 1治療（ペンプロリズマブ又はニボルマブ）下で進行を示す腎細胞癌（R C C）、頭頸部扁平上皮癌（H N S C C）又はリンパ腫（例えばB細胞びまん性大細胞型リンパ腫（D L C L））を患有患者は、3週間毎に抗C S F 1 R抗体エマクツズマブ（1000m g）及びアテゾリズマブ（1200m g）の併用治療を受ける。実施例1から5に記載のように、応答を決定する。

10

20

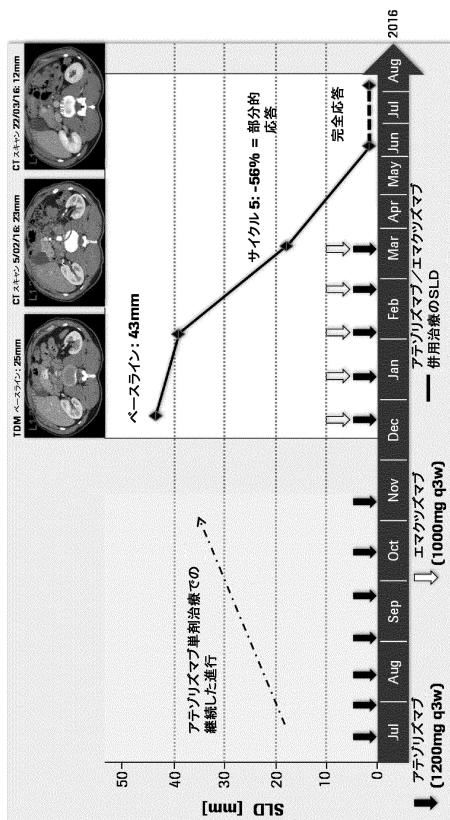
30

40

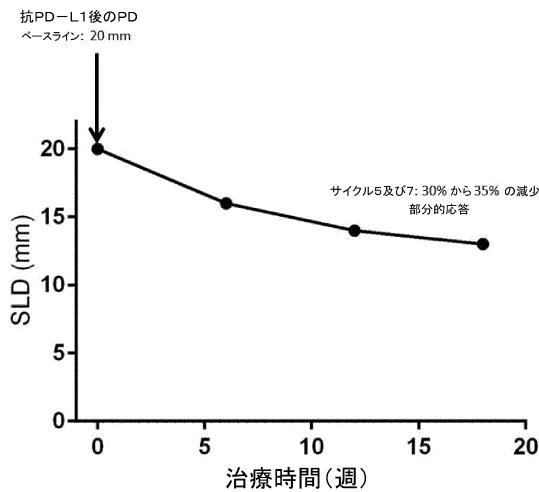
50

【図面】

【図 1】



【図 2】

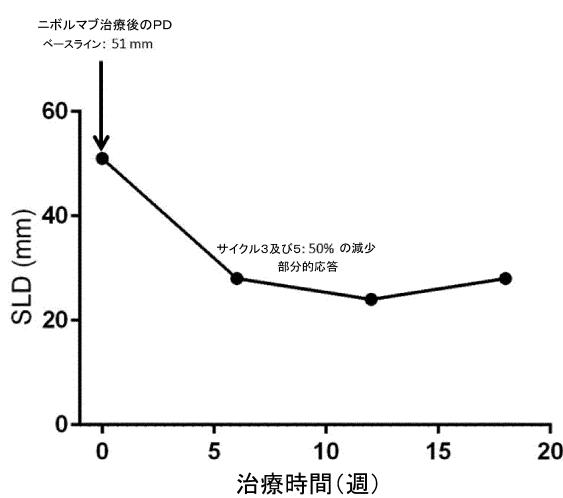


10

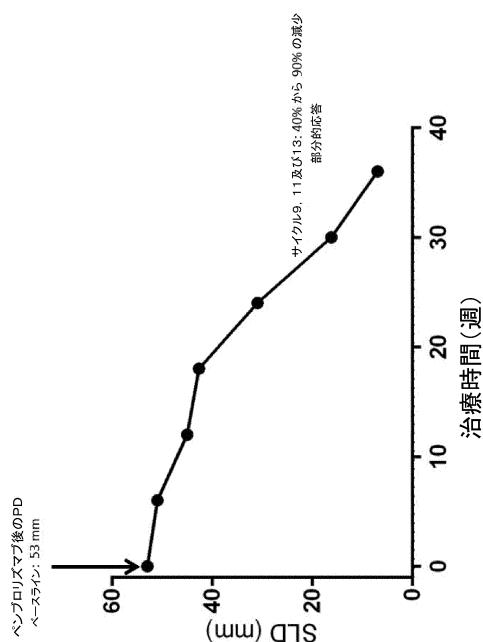
20

30

【図 3】



【図 4】



40

50

【配列表】

0007304287000001.app

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

C 12 N	15/13	(2006.01)	F I	C 12 N	15/13
C 12 P	21/08	(2006.01)		C 12 P	21/08

欧洲特許庁(EP)

シユ ダイアグノスティックス ゲーエムベーハー

## (72)発明者

ミキエリン， フランチェスカ

　　スイス国 4 0 7 0 バーゼル， グレンツァッハーシュトラーセ 1 2 4， シー／オー エフ．ホ  
　　フマン - ラ ロシュ アクチングゼルシャフト

## (72)発明者

リース， カロラ

　　ドイツ国 8 2 3 7 7 ペンツベルク， ノンネンヴァルト 2， シー／オー ロシュ ダイアグノス  
　　ティックス ゲーエムベーハー

## (72)発明者

リュッティンガー， ドミニク

　　ドイツ国 8 2 3 7 7 ペンツベルク， ノンネンヴァルト 2， シー／オー ロシュ ダイアグノス  
　　ティックス ゲーエムベーハー

## (72)発明者

ヴァイサー， マルティン

　　ドイツ国 8 2 3 7 7 ペンツベルク， ノンネンヴァルト 2， シー／オー ロシュ ダイアグノス  
　　ティックス ゲーエムベーハー

## 合議体

審判長 森井 隆信

審判官 岡崎 美穂

審判官 星 功介

## (56)参考文献

特表 2 0 1 6 - 5 3 1 1 5 0 ( J P , A )

国際公開第 2 0 1 6 / 0 1 1 1 6 0 ( WO , A 1 )

C l i n C a n c e r R e s , 2 0 1 6 . 0 8 . 0 1 , 2 2 ( 1 5 ) , p 3 8 4 9 - 3

8 5 9

## (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A61K39

P u b M e d