

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象のがんを治療する方法であって、前記対象に、抗体またはその抗原結合断片であって、前記抗体は、プログラム死-1 (PD-1) に結合し、PD-1 活性を阻害する、前記抗体またはその抗原結合断片と、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物とを前記対象に投与することを含み、前記がんは、固形腫瘍である、前記方法。

【請求項 2】

前記抗 PD-1 抗体またはその抗原結合断片が、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、Amp-514、チスレリズマブ、セミプリマブ、TSR-042、JNJ-63723283、CBT-501、PF-06801591、JS-001、カムレリズマブ、PDR001、BCD-100、AGEN2034、IBI-308、BI-754091、GLS-010、LZM-009、AK-103、MGA-012、Sym-021 及び CSS1003、またはそのバイオシミラーからなる群から選択される抗体または抗原結合断片の相補性決定領域 (CDR) を含む、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

前記抗 PD-1 抗体またはその抗原結合断片が、ペンブロリズマブの抗体または抗原結合断片の相補性決定領域 (CDR) を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記抗 PD-1 抗体またはその抗原結合断片が、ニボルマブの抗体または抗原結合断片の相補性決定領域 (CDR) を含む、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 5】

前記抗 PD-1 抗体またはその抗原結合断片が、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、Amp-514、チスレリズマブ、セミプリマブ、TSR-042、JNJ-63723283、CBT-501、PF-06801591、JS-001、カムレリズマブ、PDR001、BCD-100、AGEN2034、IBI-308、BI-754091、GLS-010、LZM-009、AK-103、MGA-012、Sym-021 及び CSS1003、またはそのバイオシミラーからなる群から選択される抗体または抗原結合断片の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記抗 PD-1 抗体またはその抗原結合断片が、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、Amp-514、チスレリズマブ、セミプリマブ、TSR-042、JNJ-63723283、CBT-501、PF-06801591、JS-001、カムレリズマブ、PDR001、BCD-100、AGEN2034、IBI-308、BI-754091、GLS-010、LZM-009、AK-103、MGA-012、Sym-021 及び CSS1003 からなる群から選択される抗体または抗原結合断片の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 7】

前記抗 PD-1 抗体またはその抗原結合断片が、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、Amp-514、チスレリズマブ、セミプリマブ、TSR-042、JNJ-63723283、CBT-501、PF-06801591、JS-001、カムレリズマブ、PDR001、BCD-100、AGEN2034、IBI-308、BI-754091、GLS-010、LZM-009、AK-103、MGA-012、Sym-021 及び CSS1003、またはそのバイオシミラーからなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 8】

前記抗 PD-1 抗体またはその抗原結合断片が、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、Amp-514、チスレリズマブ、セミプリマブ、TSR-042、JNJ-63723283、CBT-501、PF-06801591、JS-001、カムレリズマブ、PDR001、BCD-100、AGEN2034、IBI-308、BI-754091、GLS-010、LZM-009、AK-103、MGA-012、Sym-021 及び C

50

S 1 0 0 3 からなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記抗 P D - 1 抗体またはその抗原結合断片が、ペンブロリズマブである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 0】

前記抗 P D - 1 抗体またはその抗原結合断片が、ニボルマブである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 1】

前記抗 P D - 1 抗体またはその抗原結合断片が、静脈内投与される、請求項 1 ～ 1 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 2】

前記対象における 1 つ以上の治療効果が、前記ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物、及び前記抗 P D - 1 抗体またはその抗原結合断片の投与後、ベースラインと比べて、改善される、請求項 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記 1 つ以上の治療効果が、がん由来する腫瘍の大きさ、客観的奏効率、奏効持続期間、奏効までの期間、無増悪生存期間、及び全生存期間からなる群から選択される、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記がん由来する腫瘍の大きさが、前記ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物、及び前記抗 P D - 1 抗体またはその抗原結合断片の投与前の前記がん由来する腫瘍の大きさと比べて、少なくとも約 1 0 %、少なくとも約 1 5 %、少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 2 5 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 3 5 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 4 5 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 7 0 %、または少なくとも約 8 0 % 減少する、請求項 1 ～ 1 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記客観的奏効率が、少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 2 5 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 3 5 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 4 5 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 7 0 %、または少なくとも約 8 0 % である、請求項 1 ～ 1 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記対象が、前記ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物、及び前記抗 P D - 1 抗体またはその抗原結合断片の投与後、少なくとも約 1 ヶ月、少なくとも約 2 ヶ月、少なくとも約 3 ヶ月、少なくとも約 4 ヶ月、少なくとも約 5 ヶ月、少なくとも約 6 ヶ月、少なくとも約 7 ヶ月、少なくとも約 8 ヶ月、少なくとも約 9 ヶ月、少なくとも約 1 0 ヶ月、少なくとも約 1 1 ヶ月、少なくとも約 1 2 ヶ月、少なくとも約 1 8 ヶ月、少なくとも約 2 年、少なくとも約 3 年、少なくとも約 4 年、または少なくとも約 5 年の無増悪生存期間を呈する、請求項 1 ～ 1 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記対象が、前記ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物、及び前記抗 P D - 1 抗体またはその抗原結合断片の投与後、少なくとも約 1 ヶ月、少なくとも約 2 ヶ月、少なくとも約 3 ヶ月、少なくとも約 4 ヶ月、少なくとも約 5 ヶ月、少なくとも約 6 ヶ月、少なくとも約 7 ヶ月、少なくとも約 8 ヶ月、少なくとも約 9 ヶ月、少なくとも約 1 0 ヶ月、少なくとも約 1 1 ヶ月、少なくとも約 1 2 ヶ月、少なくとも約 1 8 ヶ月、少なくとも約 2 年、少なくとも約 3 年、少なくとも約 4 年、または少なくとも約 5 年の全生存期間を呈する、請求項 1 ～ 1 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物、及び前記抗 P D - 1 抗体またはその抗原結合断片に対する前記奏効持続期間は、前記ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物、及び前記抗 P D - 1 抗体またはその抗原結合断片の投与後、少なくとも約 1 ヶ月、少な

10

20

30

40

50

くとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年である、請求項1～16のいずれか1項に記載の方法。

【請求項19】

対象のがんを治療する方法であって、前記対象に、抗体またはその抗原結合断片であって、前記抗体は、プログラム死リガンド-1 (PD-L1) に結合し、PD-L1 活性を阻害する、前記抗体またはその抗原結合断片と、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物とを前記対象に投与することを含み、前記がんは、固形腫瘍である、前記方法。

10

【請求項20】

前記抗PD-L1 抗体またはその抗原結合断片が、アテゾリズマブ、BMS-936559、デュルバルマブ、アベルマブ、エンパフォリマブ、CK-301、CS-1001、SHR-1316、CBT-502、及びBGB-A333、またはそのバイオシミラーからなる群から選択される抗体または抗原結合断片の相補性決定領域 (CDR) を含む、請求項19に記載の方法。

【請求項21】

前記抗PD-L1 抗体またはその抗原結合断片が、アテゾリズマブの抗体または抗原結合断片の相補性決定領域 (CDR) を含む、請求項19に記載の方法。

【請求項22】

前記抗PD-L1 抗体またはその抗原結合断片が、BMS936559の抗体または抗原結合断片の相補性決定領域 (CDR) を含む、請求項19に記載の方法。

20

【請求項23】

前記抗PD-L1 抗体またはその抗原結合断片が、デュルバルマブの抗体または抗原結合断片の相補性決定領域 (CDR) を含む、請求項19に記載の方法。

【請求項24】

前記抗PD-L1 抗体またはその抗原結合断片が、アベルマブの抗体または抗原結合断片の相補性決定領域 (CDR) を含む、請求項19に記載の方法。

【請求項25】

前記抗PD-L1 抗体またはその抗原結合断片が、アテゾリズマブ、BMS-936559、デュルバルマブ、アベルマブ、エンパフォリマブ、CK-301、CS-1001、SHR-1316、CBT-502、及びBGB-A333、またはそのバイオシミラーからなる群から選択される抗体または抗原結合断片の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む、請求項19に記載の方法。

30

【請求項26】

前記抗PD-L1 抗体またはその抗原結合断片が、アテゾリズマブ、BMS-936559、デュルバルマブ、アベルマブ、エンパフォリマブ、CK-301、CS-1001、SHR-1316、CBT-502、及びBGB-A333からなる群から選択される抗体または抗原結合断片の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む、請求項19に記載の方法。

40

【請求項27】

前記抗PD-L1 抗体またはその抗原結合断片が、アテゾリズマブ、BMS-936559、デュルバルマブ、アベルマブ、エンパフォリマブ、CK-301、CS-1001、SHR-1316、CBT-502、及びBGB-A333、またはそのバイオシミラーからなる群から選択される、請求項19に記載の方法。

【請求項28】

前記抗PD-L1 抗体またはその抗原結合断片が、アテゾリズマブ、BMS-936559、デュルバルマブ、アベルマブ、エンパフォリマブ、CK-301、CS-1001、SHR-1316、CBT-502、及びBGB-A333からなる群から選択される、請求項19に記載の方法。

50

【請求項 29】

前記抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片が、アテゾリズマブである、請求項19に記載の方法。

【請求項 30】

前記抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片が、BMS-936559である、請求項19に記載の方法。

【請求項 31】

前記抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片が、デュルバルマブである、請求項19に記載の方法。

【請求項 32】

前記抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片が、アベルマブである、請求項19に記載の方法。

【請求項 33】

前記抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片が、静脈内投与される、請求項19～32のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 34】

前記対象における1つ以上の治療効果が、前記ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物、及び前記抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片の投与後、ベースラインと比べて、改善される、請求項19～32のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 35】

前記1つ以上の治療効果が、がん由来する腫瘍の大きさ、客観的奏効率、奏効持続期間、奏効までの期間、無増悪生存期間、及び全生存期間からなる群から選択される、請求項34に記載の方法。

【請求項 36】

前記がん由来する腫瘍の大きさが、前記ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物、及び前記抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片の投与前の前記がん由来する腫瘍の大きさと比べて、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%減少する、請求項19～35のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 37】

前記客観的奏効率が、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%である、請求項19～36のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 38】

前記対象が、前記ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物、及び前記抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片の投与後、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年の無増悪生存期間を呈する、請求項19～37のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 39】

前記対象が、前記ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物、及び前記抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片の投与後、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年の全生存期間を呈する、

10

20

30

40

50

請求項 19～37 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 40】

前記ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物、及び前記抗 PD-L1 抗体またはその抗原結合断片に対する前記奏効持続期間は、前記ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物、及び前記抗 PD-L1 抗体またはその抗原結合断片の投与後、少なくとも約 1 ヶ月、少なくとも約 2 ヶ月、少なくとも約 3 ヶ月、少なくとも約 4 ヶ月、少なくとも約 5 ヶ月、少なくとも約 6 ヶ月、少なくとも約 7 ヶ月、少なくとも約 8 ヶ月、少なくとも約 9 ヶ月、少なくとも約 10 ヶ月、少なくとも約 11 ヶ月、少なくとも約 12 ヶ月、少なくとも約 18 ヶ月、少なくとも約 2 年、少なくとも約 3 年、少なくとも約 4 年、または少なくとも約 5 年である、請求項 19～39 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 41】

ナチュラルキラー（NK）細胞の浸潤が、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、前記固形腫瘍において増加する、請求項 1～40 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 42】

PD-1 を発現する CD8+T 細胞の浸潤が、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、前記固形腫瘍において増加する、請求項 1～41 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 43】

IFN γ を発現する CD8+T 細胞の浸潤が、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、前記固形腫瘍において増加する、請求項 1～42 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 44】

TIM3 を発現する CD8+T 細胞の浸潤が、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、前記固形腫瘍において増加する、請求項 1～43 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 45】

OX40 を発現する CD8+T 細胞の浸潤が、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、前記固形腫瘍において増加する、請求項 1～44 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 46】

FOXP3 を発現する CD4+T 細胞の浸潤が、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、前記固形腫瘍において増加する、請求項 1～45 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 47】

FOXP3 を発現しない CD4+T 細胞の浸潤が、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、前記固形腫瘍において増加する、請求項 1～46 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 48】

Ki67 を発現する CD4+T 細胞の浸潤が、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、前記固形腫瘍において増加する、請求項 1～47 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 49】

CD4+T 細胞と CD8+T 細胞の比が、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、前記固形腫瘍において増加する、請求項 1～48 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 50】

好中球の浸潤が、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、前記固形腫瘍において減少する、請求項 1～49 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 51】

CD11b 樹状細胞のパーセンテージが、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、前記固形腫瘍において増加する、請求項 1～50 のいずれか 1 項に記載の方法。

50

【請求項 5 2】

M H C - I I 高発現マクロファージのパーセンテージが、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、前記固形腫瘍において増加する、請求項 1 ～ 5 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 3】

M H C - I I 低発現マクロファージのパーセンテージが、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、前記固形腫瘍において減少する、請求項 1 ～ 5 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 4】

前記固形腫瘍が、H E R 2 + 固形腫瘍である、請求項 1 ～ 5 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 5 5】

前記がんが、H E R 2 の変異型を発現することが決定されている、請求項 1 ～ 5 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 6】

前記がんが、H E R 2 の変異型を発現する、請求項 1 ～ 5 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 7】

前記 H E R 2 の変異型が、D N A シークエンシングによって決定される、請求項 5 5 または請求項 5 6 に記載の方法。

20

【請求項 5 8】

前記 H E R 2 の変異型が、R N A シークエンシングを決定することによって決定される、請求項 5 5 または請求項 5 6 に記載の方法。

【請求項 5 9】

前記 H E R 2 の変異型が、核酸シークエンシングによって決定される、請求項 5 5 ～ 5 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6 0】

前記核酸シークエンシングが、次世代シークエンシング (N G S) である、請求項 5 9 に記載の方法。

【請求項 6 1】

前記 H E R 2 の変異型が、ポリメラーゼ連鎖反応 (P C R) によって決定される、請求項 5 5 または請求項 5 6 に記載の方法。

30

【請求項 6 2】

前記 H E R 2 の変異型が、前記対象から得られたサンプルを分析することによって決定される、請求項 5 5 ～ 6 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6 3】

前記対象から得られた前記サンプルが、無細胞血漿サンプルである、請求項 6 2 に記載の方法。

【請求項 6 4】

前記対象から得られた前記サンプルが、腫瘍生検である、請求項 6 2 に記載の方法。

40

【請求項 6 5】

前記 H E R 2 変異が、配列番号 1 のアミノ酸配列と比較して、少なくとも 1 つのアミノ酸置換、挿入、または欠失を含む、請求項 5 5 ～ 6 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6 6】

前記 H E R 2 変異が、活性化変異である、請求項 6 5 に記載の方法。

【請求項 6 7】

前記 H E R 2 変異が、細胞外ドメイン、キナーゼドメイン、もしくは膜貫通／膜近傍ドメイン、またはそれらの任意の組み合わせにおける変異である、請求項 6 5 または請求項 6 6 に記載の方法。

【請求項 6 8】

50

前記HER2変異が、G309A、G309E、S310F、S310Y、C311R、C311S、及びC334Sからなる群から選択される前記細胞外ドメインにおける変異である、請求項67に記載の方法。

【請求項69】

前記HER2変異が、Y772、G776、G778、及びT798からなる群から選択されるアミノ酸残基の前記キナーゼドメインにおける変異である、請求項67に記載の方法。

【請求項70】

前記HER2変異が、G776 YVMA挿入である、請求項67に記載の方法。

【請求項71】

前記HER2変異が、T733I、L755P、L755S、I767M、L768S、D769N、D769Y、D769H、V777L、V777M、L841V、V842I、N857S、T862A、L869R、H878Y、及びR896Cからなる群から選択される前記キナーゼドメインにおける変異である、請求項67に記載の方法。

【請求項72】

前記HER2変異が、アミノ酸残基V697での前記キナーゼドメインにおける変異である、請求項67に記載の方法。

【請求項73】

前記HER2変異が、S653C、I655V、V659E、G660D、及びR678Qからなる群から選択される前記膜貫通／膜近傍ドメインにおける変異である、請求項67に記載の方法。

【請求項74】

前記がんが、HER2増幅を有さず、HER2増幅がないことは、免疫組織化学（IHC）によって決定される、請求項55～73のいずれか1項に記載の方法。

【請求項75】

前記がんが、0または1+のHER2増幅スコアを有し、前記HER2増幅スコアは、免疫組織化学（IHC）によって決定される、請求項55～73のいずれか1項に記載の方法。

【請求項76】

前記がんが、2倍未満のHER2タンパク質レベルの増加を有する、請求項55～75のいずれか1項に記載の方法。

【請求項77】

前記固形腫瘍が、HER2の過剰発現／増幅を含むことが決定されている、請求項1～73のいずれか1項に記載の方法。

【請求項78】

前記固形腫瘍が、HER2過剰発現／増幅を含む、請求項1～73のいずれか1項に記載の方法。

【請求項79】

前記HER2過剰発現が、免疫組織化学（IHC）によって決定される場合、3+の過剰発現である、請求項77または請求項78に記載の方法。

【請求項80】

前記HER2増幅が、*in situ*ハイブリダイゼーションアッセイによって決定される、請求項77または請求項78に記載の方法。

【請求項81】

前記*in situ*ハイブリダイゼーションアッセイが、蛍光*in situ*ハイブリダイゼーション（FISH）アッセイである、請求項80に記載の方法。

【請求項82】

前記*in situ*ハイブリダイゼーションアッセイが、発色*in situ*ハイブリダイゼーションである、請求項80に記載の方法。

【請求項83】

10

20

30

40

50

前記 H E R 2 増幅が、N G S によって組織において決定される、請求項 7 7 または請求項 7 8 に記載の方法。

【請求項 8 4】

前記 H E R 2 増幅が、血液ベースの N G S アッセイによって循環腫瘍 D N A (c t D N A) において決定される、請求項 7 7 または請求項 7 8 に記載の方法。

【請求項 8 5】

前記固形腫瘍が、転移性固形腫瘍である、請求項 1 ～ 8 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8 6】

前記固形腫瘍が、局所進行している、請求項 1 ～ 8 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 8 7】

前記固形腫瘍が、切除不可能である、請求項 1 ～ 8 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8 8】

前記固形腫瘍が、子宮頸癌、子宮癌、胆嚢癌、胆管癌、尿路上皮癌、肺癌、乳癌、胃食道癌、及び大腸癌からなる群から選択される、請求項 1 ～ 8 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8 9】

前記乳癌が、H E R 2 + 乳癌である、請求項 8 8 に記載の方法。

【請求項 9 0】

前記乳癌が、ホルモン受容体陽性 (H R +) 乳癌である、請求項 8 8 または請求項 8 9 に記載の方法。

20

【請求項 9 1】

前記肺癌が、非小細胞肺癌である、請求項 8 8 に記載の方法。

【請求項 9 2】

前記固形腫瘍が、トラスツズマブに対して感受性である、請求項 1 ～ 9 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9 3】

前記固形腫瘍が、トラスツズマブに対して耐性がある、請求項 1 ～ 9 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9 4】

前記ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物が、約 1 5 0 m g ～約 6 5 0 m g の用量で前記対象に投与される、請求項 1 ～ 9 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 9 5】

前記ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物が、約 3 0 0 m g の用量で前記対象に投与される、請求項 9 4 に記載の方法。

【請求項 9 6】

前記ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物が、1 日 1 回または 2 回投与される、請求項 9 4 または 9 5 に記載の方法。

【請求項 9 7】

前記ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物が、1 日 2 回、約 3 0 0 m g の用量で前記対象に投与される、請求項 9 6 に記載の方法。

40

【請求項 9 8】

前記ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物が、前記対象に経口投与される、請求項 1 ～ 9 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9 9】

前記がんを治療するために、1 つ以上の追加の治療薬剤を前記対象に投与することを更に含む、請求項 1 ～ 9 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 0 0】

前記 1 つ以上の追加の治療薬剤が、抗 C T L A 4 抗体またはその抗原結合断片である、請求項 9 9 に記載の方法。

50

【請求項 101】

前記抗 C T L A 4 抗体またはその抗原結合断片が、イピリムマブまたはそのバイオシミラーの C D R を含む、請求項 100 に記載の方法。

【請求項 102】

前記抗 C T L A 4 抗体またはその抗原結合断片が、イピリムマブまたはそのバイオシミラーの重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む、請求項 100 に記載の方法。

【請求項 103】

前記抗 C T L A 4 抗体またはその抗原結合断片が、イピリムマブまたはそのバイオシミラーである、請求項 100 に記載の方法。

【請求項 104】

前記対象由来の T 細胞の少なくとも約 0.1 %、少なくとも約 1 %、少なくとも約 2 %、少なくとも約 3 %、少なくとも約 4 %、少なくとも約 5 %、少なくとも約 6 %、少なくとも約 7 %、少なくとも約 8 %、少なくとも約 9 %、少なくとも約 10 %、少なくとも約 15 %、少なくとも約 20 %、少なくとも約 25 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 35 %、少なくとも約 40 %、少なくとも約 45 %、少なくとも約 50 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 70 %、または少なくとも約 80 % が、C T L A 4 を発現する、請求項 100 ~ 103 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 105】

前記対象由来の T 細胞の少なくとも約 0.1 %、少なくとも約 1 %、少なくとも約 2 %、少なくとも約 3 %、少なくとも約 4 %、少なくとも約 5 %、少なくとも約 6 %、少なくとも約 7 %、少なくとも約 8 %、少なくとも約 9 %、少なくとも約 10 %、少なくとも約 15 %、少なくとも約 20 %、少なくとも約 25 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 35 %、少なくとも約 40 %、少なくとも約 45 %、少なくとも約 50 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 70 %、または少なくとも約 80 % が、P D - 1 を発現する、請求項 1 ~ 104 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 106】

前記対象由来のがん細胞の少なくとも約 0.1 %、少なくとも約 1 %、少なくとも約 2 %、少なくとも約 3 %、少なくとも約 4 %、少なくとも約 5 %、少なくとも約 6 %、少なくとも約 7 %、少なくとも約 8 %、少なくとも約 9 %、少なくとも約 10 %、少なくとも約 15 %、少なくとも約 20 %、少なくとも約 25 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 35 %、少なくとも約 40 %、少なくとも約 45 %、少なくとも約 50 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 70 %、または少なくとも約 80 % が、P D - L 1 を発現する、請求項 1 ~ 105 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 107】

前記対象を治療することにより、少なくとも約 85 % の腫瘍増殖抑制 (T G I) 指数がもたらされる、請求項 1 ~ 106 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 108】

前記対象を治療することにより、約 100 % の T G I 指数がもたらされる、請求項 1 ~ 107 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 109】

前記対象が、1 つ以上の有害事象を有し、前記 1 つ以上の有害事象の重症度を解消または低減するために、追加の治療薬剤が更に投与される、請求項 1 ~ 108 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 110】

前記対象が、1 つ以上の有害事象を生じるリスクがあり、前記 1 つ以上の有害事象を予防またはその重症度を低減するために、追加の治療薬剤が更に投与される、請求項 1 ~ 109 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 111】

前記 1 つ以上の有害事象が、グレード 3 またはそれ以上の有害事象である、請求項 109 または請求項 110 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 1 1 2】

前記 1 つ以上の有害事象が、重篤な有害事象である、請求項 1 0 9 または請求項 1 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 1 3】

前記対象が、ヒトである、請求項 1 ～ 1 1 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 1 4】

前記ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物が、前記ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物中にある、請求項 1 ～ 1 1 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 1 5】

前記抗 P D - 1 抗体またはその抗原結合断片が、前記抗 P D - 1 抗体またはその抗原結合断片と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物中にある、請求項 1 ～ 1 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 1 6】

前記抗 P D - L 1 抗体またはその抗原結合断片が、前記抗 P D - L 1 抗体またはその抗原結合断片と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物中にある、請求項 1 9 ～ 4 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 1 7】

前記抗 C T L A 4 抗体またはその抗原結合断片が、前記抗 C T L A 4 抗体またはその抗原結合断片と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物中にある、請求項 1 0 0 ～ 1 0 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 1 8】

(a) ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物と、

(b) 抗体またはその抗原結合断片であって、前記抗体は、プログラム死 - 1 (P D - 1) に結合し、P D - 1 活性を阻害する、前記抗体またはその抗原結合断片と、

(c) 請求項 1 ～ 1 8 のいずれか 1 項に記載の方法に従った、前記ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物及び前記抗 P D - 1 抗体またはその抗原結合断片の使用に関する説明書とを含む、キット。

【請求項 1 1 9】

(a) ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物と、

(b) 抗体またはその抗原結合断片であって、前記抗体は、プログラム死リガンド - 1 (P D - L 1) に結合し、P D - L 1 活性を阻害する、前記抗体またはその抗原結合断片と、

(c) 請求項 1 9 ～ 4 0 のいずれか 1 項に記載の方法に従った、前記ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物及び前記抗 P D - L 1 抗体またはその抗原結合断片の使用に関する説明書と、を含む、キット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は、2020年11月17日に出願された米国仮出願第63 / 114, 797号の優先権を主張するものであり、その開示は、全ての目的のために参照により本明細書に援用される。

【0 0 0 2】

本発明は、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物と抗 P D - 1 抗体またはその抗原結合断片との組み合わせにより、固形腫瘍を治療する方法に関する。本発明はまた、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物と抗 P D - L 1 抗体またはその抗原結合断片との組み合わせにより、固形腫瘍を治療する方法にも関する。

【背景技術】

【0003】

ツカチニブ（（N⁴－（4－（[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イルオキシ）-3-メチルフェニル）-N⁶－（4, 4-ジメチル-4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル）キナゾリン-4, 6-ジアミン）（TUKYSA（商標）；以前はARRY-380及びONT-380として知られていた）は、強力で選択性の高い経口（PO）投与可能なHER2の小分子チロシンキナーゼ阻害薬（TKI）である。ツカチニブは、*in vitro*においてHER2の強力な阻害薬であり、細胞シグナル伝達アッセイでは、密接に関連するEGFRキナーゼと比較して、HER2に対する選択性が1000倍以上である。ツカチニブのHER2に対する選択性により、HER2/EGFRデュアル阻害薬で見られることがあるEGFR関連毒性の可能性が低減する。ツカチニブは、HER2により駆動されるマイトジェン活性化タンパク質及びPI3キナーゼシグナル伝達経路を阻害することにより、腫瘍細胞の増殖、生存、及び転移を抑制する。

10

【0004】

ERBB2遺伝子によってコードされるヒト上皮成長因子受容体2（HER2）は、HER1（上皮成長因子受容体[EGFR]としても知られる）、HER2、HER3、及びHER4を含む、4つの関連する受容体チロシンキナーゼのファミリーの一員である。HER1～4は、細胞外のリガンド結合領域及び細胞内のシグナル伝達ドメインを含有する一回膜貫通糖タンパク質受容体である。HER2は、既知のリガンドは有さないが、他のHERファミリー受容体にとって好ましい二量体パートナーである。腫瘍で過剰発現している場合、HER2は、自己リン酸化を行うリガンド非依存性ホモ二量体複合体を形成する。HER2がホモ二量体化またはヘテロ二量体化すると、Ras/Raf/MEK/MAPK、PI3K/AKT、Src、及びSTAT経路を含む複数のシグナル伝達カスケードの活性化をもたらす。これらのシグナル伝達経路は、細胞増殖、アポトーシスの阻害、及び転移を招く。

20

【0005】

HER2は、複数の固形腫瘍において有効な標的であり、HER2が過剰発現／増幅した乳癌及び胃癌の患者に対して、抗HER2生物学的製剤及び抗HER2小分子薬物が承認されている。HER2遺伝子の増幅またはそのタンパク質の過剰発現は、乳癌のおよそ15%～20%で生じている。

【0006】

乳癌、胃癌、及び大腸癌を含む典型的なHER2+癌において、HER2が増幅することで、ホモ二量体化または別のErbBファミリーメンバーとのヘテロ二量体化のいずれかを介した強いシグナル伝達が生じる。これにより、下流のMAPキナーゼ及びホスファチジル-イノシトール-3（PI3）キナーゼの両経路が活性化し、分裂促進及び生存が増強される。

30

【0007】

しかしながら、いくつかのがんにおいては、HER2発現は増幅されておらず、むしろ、HER2は、キナーゼドメインに、シグナル伝達及び分裂促進を同様にもたらし得る活性化変異を含有している。WO2018/200505を参照されたい。HER2活性化変異は、様々ながん種で発がん性駆動因子として作用し得る。WO2018/200505を参照されたい。これらのHER2変異癌の大部分は、同時に生じるHER2遺伝子増幅とは関連がないため、HER2変化癌の重要なサブグループは、免疫組織化学（IHC）または*in situ*ハイブリダイゼーション（ISH）法によって検出されないということになる。臨床では、腫瘍生検または循環無細胞DNA（cfDNA）のいずれかにおける次世代シーケンシング（NGS）によって同定することができる。Annals of Oncol 28:136-141（2017）。前臨床データでは、HER2「ホットスポット」変異が構成的に活性であり得、*in vitro*及び*in vivo*で形質転換する能力を有し、抗HER2ベースの治療法に対して様々な感受性を示し得ることが示されている。J Mol Diagn, 17（5）:487-495（2015）, Nat Gen 51, 207-216（2019）。最近の臨床試験においても、H

40

50

HER2変異を有する様々な腫瘍に対して、HER2標的化薬物の潜在的な活性が明らかにされている。HER2標的化薬剤は、これらの活性化変異を有するがんの治療に潜在的に有用であり得る。ESMO Open 2017; 2: e000279。しかしながら、HER2変異を有するがんを標的にする試みは、おそらく、その頻度が低いこと、これらの変異の生物学的活性に対する理解が不十分であること、及びドライバー変異とパッセンジャー変異を区別する難しさから、臨床上の成功が限られている。The Oncologist 24 (12): e1303-e1314 (2019)。これらのHER2変異癌におけるHER2指向療法の位置づけは、積極的な探究対象である。

【0008】

免疫応答を制御する複数の非冗長性分子経路を標的とした治療法は、抗腫瘍免疫療法を強化することができる。しかしながら、全ての組み合わせが、許容される安全性及び／または有効性を持つわけではない。がんの治療、特に、乳癌及び子宮頸癌の治療に対して、許容される安全性プロファイル及び高い有効性を持つ組み合わせ療法が依然として必要とされている。免疫応答を制御する複数の非冗長性分子経路を標的とした治療法は、抗腫瘍免疫療法を強化することができる。しかしながら、全ての組み合わせが、許容される安全性及び／または有効性を持つわけではない。がんの治療、特に、HER2+固形腫瘍の治療に対して、許容される安全性プロファイル及び高い有効性を持つ組み合わせ療法が依然として必要とされている。

【0009】

本明細書において引用される全ての参考文献は、特許出願、特許公報、及び科学文献を含め、それぞれの個々の参考文献が参照により援用されることが具体的かつ個別に示される場合と同様に、その全体が参照により本明細書に援用される。

【発明の概要】

【0010】

本明細書で提供されるのは、対象のがんを治療する方法であって、対象に、抗体またはその抗原結合断片であって、当該抗体は、プログラム死-1 (PD-1) に結合し、PD-1活性を阻害する、抗体またはその抗原結合断片と、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物とを対象に投与することを含み、がんは、固形腫瘍である、方法である。いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体またはその抗原結合断片は、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、Amp-514、チスレリズマブ、セミプリマブ、TSR-042、JNJ-63723283、CBT-501、PF-06801591、JS-001、カムレリズマブ、PDR001、BCD-100、AGEN2034、IBI-308、BI-754091、GLS-010、LZM-009、AK-103、MGA-012、Sym-021及びCS1003、またはそのバイオシミラーからなる群から選択される抗体または抗原結合断片の相補性決定領域 (CDR) を含む。いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体またはその抗原結合断片は、ペンブロリズマブの抗体または抗原結合断片の相補性決定領域 (CDR) を含む。いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体またはその抗原結合断片は、ニボルマブの抗体または抗原結合断片の相補性決定領域 (CDR) を含む。いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体またはその抗原結合断片は、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、Amp-514、チスレリズマブ、セミプリマブ、TSR-042、JNJ-63723283、CBT-501、PF-06801591、JS-001、カムレリズマブ、PDR001、BCD-100、AGEN2034、IBI-308、BI-754091、GLS-010、LZM-009、AK-103、MGA-012、Sym-021及びCS1003、またはそのバイオシミラーからなる群から選択される抗体または抗原結合断片の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。

いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体またはその抗原結合断片は、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、Amp-514、チスレリズマブ、セミプリマブ、TSR-042、JNJ-63723283、CBT-501、PF-06801591、JS-001、カムレリズマブ、PDR001、BCD-100、AGEN2034、IBI-308、BI-754091、GLS-010、LZM-009、AK-103、MGA-012

10

20

30

40

50

、Sym-021及びCS1003からなる群から選択される抗体または抗原結合断片の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体またはその抗原結合断片は、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、Amp-514、チスレリズマブ、センプリマブ、TSR-042、JNJ-63723283、CBT-501、PF-06801591、JS-001、カムレリズマブ、PDR001、BCD-100、AGEN2034、IBI-308、BI-754091、GLS-010、LZM-009、AK-103、MGA-012、Sym-021及びCS1003、またはそのバイオシミラーからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体またはその抗原結合断片は、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、Amp-514、チスレリズマブ、センプリマブ、TSR-042、JNJ-63723283、CBT-501、PF-06801591、JS-001、カムレリズマブ、PDR001、BCD-100、AGEN2034、IBI-308、BI-754091、GLS-010、LZM-009、AK-103、MGA-012、Sym-021及びCS1003からなる群から選択される。

いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体またはその抗原結合断片は、ペンブロリズマブである。いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体またはその抗原結合断片は、ニボルマブである。いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体またはその抗原結合断片は、静脈内投与される。いくつかの実施形態において、対象における1つ以上の治療効果は、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物、及び抗PD-1抗体またはその抗原結合断片の投与後、ベースラインと比べて、改善される。いくつかの実施形態において、1つ以上の治療効果は、がん由来する腫瘍の大きさ、客観的奏効率、奏効持続期間、奏効までの期間、無増悪生存期間、及び全生存期間からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物、及び抗PD-1抗体またはその抗原結合断片の投与前のがん由来する腫瘍の大きさと比べて、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%減少する。いくつかの実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%である。

いくつかの実施形態において、対象は、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物及び抗PD-1抗体またはその抗原結合断片の投与後、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年の無増悪生存期間を呈する。いくつかの実施形態において、対象は、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物及び抗PD-1抗体またはその抗原結合断片の投与後、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年の全生存期間を呈する。いくつかの実施形態において、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物及び抗PD-1抗体またはその抗原結合断片に対する応答期間は、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物及び抗PD-1抗体またはその抗原結合断片の投与後、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、

10

20

30

40

50

または少なくとも約5年である。いくつかの実施形態において、ナチュラルキラー（NK）細胞の浸潤は、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、固形腫瘍において増加する。いくつかの実施形態において、PD-1を発現するCD8+T細胞の浸潤は、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、固形腫瘍において増加する。

いくつかの実施形態において、IFN γ を発現するCD8+T細胞の浸潤は、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、固形腫瘍において増加する。いくつかの実施形態において、TIM3を発現するCD8+T細胞の浸潤は、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、固形腫瘍において増加する。いくつかの実施形態において、OX40を発現するCD8+T細胞の浸潤は、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、固形腫瘍において増加する。いくつかの実施形態において、FOXP3を発現するCD4+T細胞の浸潤は、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、固形腫瘍において増加する。いくつかの実施形態において、FOXP3を発現しないCD4+T細胞の浸潤は、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、固形腫瘍において増加する。いくつかの実施形態において、Ki67を発現するCD4+T細胞の浸潤は、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、固形腫瘍において増加する。いくつかの実施形態において、CD4+T細胞とCD8+T細胞の比は、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、固形腫瘍において増加する。いくつかの実施形態において、好中球の浸潤は、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、固形腫瘍において減少する。いくつかの実施形態において、CD11b樹状細胞のパーセンテージは、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、固形腫瘍において増加する。

いくつかの実施形態において、MHC-II高発現マクロファージのパーセンテージは、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、固形腫瘍において増加する。いくつかの実施形態において、MHC-II低発現マクロファージのパーセンテージは、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、固形腫瘍において減少する。いくつかの実施形態において、固形腫瘍は、HER2+固形腫瘍である。いくつかの実施形態において、がんは、HER2の変異型を発現することが決定されている。いくつかの実施形態において、がんは、HER2の変異型を発現する。いくつかの実施形態において、HER2の変異型は、DNAシーケンシングによって決定される。いくつかの実施形態において、HER2の変異型は、RNAシーケンシングによって決定される。いくつかの実施形態において、HER2の変異型は、核酸シーケンシングによって決定される。いくつかの実施形態において、核酸シーケンシングは、次世代シーケンシング（NGS）である。いくつかの実施形態において、HER2の変異型は、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）によって決定される。

いくつかの実施形態において、HER2の変異型は、対象から得られたサンプルを分析することによって決定される。いくつかの実施形態において、対象から得られたサンプルは、無細胞血漿サンプルである。いくつかの実施形態において、対象から得られたサンプルは、腫瘍生検である。いくつかの実施形態において、HER2変異は、配列番号1のアミノ酸配列と比較して、少なくとも1つのアミノ酸置換、挿入、または欠失を含む。いくつかの実施形態において、HER2変異は、活性化変異である。いくつかの実施形態において、HER2変異は、細胞外ドメイン、キナーゼドメイン、もしくは膜貫通／膜近傍ドメイン、またはそれらの任意の組み合わせにおける変異である。いくつかの実施形態において、HER2変異は、G309A、G309E、S310F、S310Y、C311R、C311S、及びC334Sからなる群から選択される細胞外ドメインにおける変異である。いくつかの実施形態において、HER2変異は、Y772、G776、G778、及びT798からなる群から選択されるアミノ酸残基のキナーゼドメインにおける変異である。いくつかの実施形態において、HER2変異は、G776 YVMA挿入である。いくつかの実施形態において、HER2変異は、T733I、L755P、L755S、I767M、L768S、D769N、D769Y、D769H、V777L、V777M、L841V、V842I、N857S、T862A、L869R、H878Y、及びR896Cからなる群から選択されるキナーゼドメインにおける変異である。いくつかの実

10

20

30

40

50

施形態において、HER2変異は、アミノ酸残基V697でのキナーゼドメインにおける変異である。いくつかの実施形態において、HER2変異は、S653C、I655V、V659E、G660D、及びR678Qからなる群から選択される膜貫通／膜近傍ドメインにおける変異である。いくつかの実施形態において、がんは、HER2増幅を有さず、HER2増幅がないことは、免疫組織化学（IHC）によって決定される。

いくつかの実施形態において、がんは、0または1+のHER2増幅スコアを有し、HER2増幅スコアは、免疫組織化学（IHC）によって決定される。いくつかの実施形態において、がんは、2倍未満のHER2タンパク質レベルの増加を有する。いくつかの実施形態において、固形腫瘍は、HER2の過剰発現／増幅を含むことが決定されている。いくつかの実施形態において、固形腫瘍は、HER2過剰発現／増幅を含む。いくつかの実施形態において、HER2過剰発現は、免疫組織化学（IHC）によって決定される場合、3+の過剰発現である。いくつかの実施形態において、HER2増幅は、*in situ*ハイブリダイゼーションアッセイによって決定される。いくつかの実施形態において、*in situ*ハイブリダイゼーションアッセイは、蛍光*in situ*ハイブリダイゼーション（FISH）アッセイである。いくつかの実施形態において、*in situ*ハイブリダイゼーションアッセイは、発色*in situ*ハイブリダイゼーションである。いくつかの実施形態において、HER2増幅は、NGSによって組織において決定される。いくつかの実施形態において、HER2増幅は、血液ベースのNGSアッセイによって循環腫瘍DNA（ctDNA）において決定される。いくつかの実施形態において、固形腫瘍は、転移性固形腫瘍である。いくつかの実施形態において、固形腫瘍は、局所進行している。いくつかの実施形態において、固形腫瘍は、切除不可能である。いくつかの実施形態において、固形腫瘍は、子宮頸癌、子宮癌、胆嚢癌、胆管癌、尿路上皮癌、肺癌、乳癌、胃食道癌、及び大腸癌からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、乳癌は、HER2+乳癌である。いくつかの実施形態において、乳癌は、ホルモン受容体陽性（HR+）乳癌である。

いくつかの実施形態において、肺癌は、非小細胞肺癌である。いくつかの実施形態において、固形腫瘍は、トラスツズマブに対して感受性である。いくつかの実施形態において、固形腫瘍は、トラスツズマブに対して耐性がある。いくつかの実施形態において、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物は、約150mg～約650mgの用量で対象に投与される。いくつかの実施形態において、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物は、約300mgの用量で対象に投与される。いくつかの実施形態において、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物は、1日1回または2回投与される。いくつかの実施形態において、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物は、1日2回、約300mgの用量で対象に投与される。いくつかの実施形態において、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物は、対象に経口投与される。いくつかの実施形態において、方法は、がんを治療するために、1つ以上の追加の治療薬剤を対象に投与することを更に含む。いくつかの実施形態において、1つ以上の追加の治療薬剤は、抗CTLA4抗体またはその抗原結合断片である。いくつかの実施形態において、抗CTLA4抗体またはその抗原結合断片は、イピリムマブまたはそのバイオシミラーのCDRを含む。いくつかの実施形態において、抗CTLA4抗体またはその抗原結合断片は、イピリムマブまたはそのバイオシミラーの重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態において、抗CTLA4抗体またはその抗原結合断片は、イピリムマブまたはそのバイオシミラーである。

いくつかの実施形態において、対象由来のT細胞の少なくとも約0.1%、少なくとも約1%、少なくとも約2%、少なくとも約3%、少なくとも約4%、少なくとも約5%、少なくとも約6%、少なくとも約7%、少なくとも約8%、少なくとも約9%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%がCTLA4を発現する。いくつかの実施形態において、対象由来のT細胞の少なくとも約0.1%、少なくとも約1%、少なくとも約2%、少なくとも約3%、少なくとも約4%、少

10

20

30

40

50

なくとも約 5 %、少なくとも約 6 %、少なくとも約 7 %、少なくとも約 8 %、少なくとも約 9 %、少なくとも約 10 %、少なくとも約 15 %、少なくとも約 20 %、少なくとも約 25 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 35 %、少なくとも約 40 %、少なくとも約 45 %、少なくとも約 50 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 70 %、または少なくとも約 80 %が PD-1 を発現する。いくつかの実施形態において、対象由来のがん細胞の少なくとも約 0.1 %、少なくとも約 1 %、少なくとも約 2 %、少なくとも約 3 %、少なくとも約 4 %、少なくとも約 5 %、少なくとも約 6 %、少なくとも約 7 %、少なくとも約 8 %、少なくとも約 9 %、少なくとも約 10 %、少なくとも約 15 %、少なくとも約 20 %、少なくとも約 25 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 35 %、少なくとも約 40 %、少なくとも約 45 %、少なくとも約 50 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 70 %、または少なくとも約 80 %が PD-L1 を発現する。

10

いくつかの実施形態において、対象を治療することにより、少なくとも約 85 %の腫瘍増殖抑制 (TGI) 指数がもたらされる。いくつかの実施形態において、対象を治療することにより、約 100 %の TGI 指数がもたらされる。いくつかの実施形態において、対象は、1つ以上の有害事象を有し、1つ以上の有害事象の重症度を解消または低減するために、追加の治療薬剤が更に投与される。いくつかの実施形態において、対象は、1つ以上の有害事象を生じるリスクがあり、1つ以上の有害事象を予防またはその重症度を低減するために、追加の治療薬剤が更に投与される。いくつかの実施形態において、1つ以上の有害事象は、グレード 3 またはそれ以上の有害事象である。いくつかの実施形態において、1つ以上の有害事象は、重篤な有害事象である。いくつかの実施形態において、対象は、ヒトである。いくつかの実施形態において、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物は、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物中にある。いくつかの実施形態において、抗 PD-1 抗体またはその抗原結合断片は、抗 PD-1 抗体またはその抗原結合断片と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物中にある。いくつかの実施形態において、抗 CTLA4 抗体またはその抗原結合断片は、抗 CTLA4 抗体またはその抗原結合断片と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物中にある。

20

【0011】

また、本明細書で提供されるのは、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物と、抗体またはその抗原結合断片であって、当該抗体は、プログラム死-1 (PD-1) に結合し、PD-1 活性を阻害する、抗体またはその抗原結合断片と、本明細書の実施形態のいずれかに従った、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物及び抗 PD-1 抗体またはその抗原結合断片の使用に関する説明書とを含む、キットである。

30

【0012】

また、本明細書で提供されるのは、対象のがんを治療する方法であって、対象に、抗体またはその抗原結合断片であって、当該抗体は、プログラム死リガンド-1 (PD-L1) に結合し、PD-L1 活性を阻害する、抗体またはその抗原結合断片と、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物とを対象に投与することを含み、がんは、固形腫瘍である、方法である。いくつかの実施形態において、抗 PD-L1 抗体またはその抗原結合断片は、アテゾリズマブ、BMS-936559、デュルバルマブ、アベルマブ、エンバフォリマブ、CK-301、CS-1001、SHR-1316、CBT-502、及び BGB-A333、またはそのバイオシミラーからなる群から選択される抗体または抗原結合断片の相補性決定領域 (CDR) を含む。いくつかの実施形態において、抗 PD-L1 抗体またはその抗原結合断片は、アテゾリズマブの抗体または抗原結合断片の相補性決定領域 (CDR) を含む。いくつかの実施形態において、抗 PD-L1 抗体またはその抗原結合断片は、BMS-936559 の抗体または抗原結合断片の相補性決定領域 (CDR) を含む。いくつかの実施形態において、抗 PD-L1 抗体またはその抗原結合断片は、デュルバルマブの抗体または抗原結合断片の相補性決定領域 (CDR) を含む。いくつかの実施形態において、抗 PD-L1 抗体またはその抗原結合断片は、アベルマブの抗体または抗原結合断片の相補性決定領域 (CDR) を含む。

40

50

いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片は、アテゾリズマブ、BMS-936559、デュルバルマブ、アベルマブ、エンバフォリマブ、CK-301、CS-1001、SHR-1316、CBT-502、及びBGB-A333、またはそのバイオシミラーからなる群から選択される抗体または抗原結合断片の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片は、アテゾリズマブ、BMS-936559、デュルバルマブ、アベルマブ、エンバフォリマブ、CK-301、CS-1001、SHR-1316、CBT-502、及びBGB-A333からなる群から選択される抗体または抗原結合断片の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片は、アテゾリズマブ、BMS-936559、デュルバルマブ、アベルマブ、エンバフォリマブ、CK-301、CS-1001、SHR-1316、CBT-502、及びBGB-A333、またはそのバイオシミラーからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片は、アテゾリズマブである。いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片は、BMS-936559である。

いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片は、デュルバルマブである。いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片は、アベルマブである。いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片は、静脈内投与される。いくつかの実施形態において、対象における1つ以上の治療効果は、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物、及び抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片の投与後、ベースラインと比べて、改善される。いくつかの実施形態において、1つ以上の治療効果は、がん由来する腫瘍の大きさ、客観的奏効率、奏効持続期間、奏効までの期間、無増悪生存期間、及び全生存期間からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物、及び抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片の投与前のがんに由来する腫瘍の大きさと比べて、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%減少する。いくつかの実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%である。

いくつかの実施形態において、対象は、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物及び抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片の投与後、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年の無増悪生存期間を呈する。いくつかの実施形態において、対象は、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物及び抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片の投与後、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年の全生存期間を呈する。

いくつかの実施形態において、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物及び抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片に対する応答期間は、ツカチニブまたはその塩もしくは溶

10

20

30

40

50

媒和物及び抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片の投与後、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年である。いくつかの実施形態において、ナチュラルキラー（NK）細胞の浸潤は、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、固形腫瘍において増加する。いくつかの実施形態において、PD-1を発現するCD8+T細胞の浸潤は、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、固形腫瘍において増加する。いくつかの実施形態において、IFN γ を発現するCD8+T細胞の浸潤は、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、固形腫瘍において増加する。いくつかの実施形態において、TIM3を発現するCD8+T細胞の浸潤は、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、固形腫瘍において増加する。いくつかの実施形態において、OX40を発現するCD8+T細胞の浸潤は、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、固形腫瘍において増加する。いくつかの実施形態において、FOXP3を発現するCD4+T細胞の浸潤は、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、固形腫瘍において増加する。

10

いくつかの実施形態において、FOXP3を発現しないCD4+T細胞の浸潤は、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、固形腫瘍において増加する。いくつかの実施形態において、Ki67を発現するCD4+T細胞の浸潤は、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、固形腫瘍において増加する。いくつかの実施形態において、CD4+T細胞とCD8+T細胞の比は、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、固形腫瘍において増加する。いくつかの実施形態において、好中球の浸潤は、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、固形腫瘍において減少する。いくつかの実施形態において、CD11b樹状細胞のパーセンテージは、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、固形腫瘍において増加する。いくつかの実施形態において、MHC-II高発現マクロファージのパーセンテージは、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、固形腫瘍において増加する。いくつかの実施形態において、MHC-II低発現マクロファージのパーセンテージは、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、固形腫瘍において減少する。

20

いくつかの実施形態において、固形腫瘍は、HER2+固形腫瘍である。いくつかの実施形態において、がんは、HER2の変異型を発現することが決定されている。いくつかの実施形態において、がんは、HER2の変異型を発現する。いくつかの実施形態において、HER2の変異型は、DNAシーケンシングによって決定される。いくつかの実施形態において、HER2の変異型は、RNAシーケンシングを決定することによって決定される。いくつかの実施形態において、HER2の変異型は、核酸シーケンシングによって決定される。いくつかの実施形態において、核酸シーケンシングは、次世代シーケンシング（NGS）である。いくつかの実施形態において、HER2の変異型は、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）によって決定される。いくつかの実施形態において、HER2の変異型は、対象から得られたサンプルを分析することによって決定される。いくつかの実施形態において、対象から得られたサンプルは、無細胞血漿サンプルである。いくつかの実施形態において、対象から得られたサンプルは、腫瘍生検である。いくつかの実施形態において、HER2変異は、配列番号1のアミノ酸配列と比較して、少なくとも1つのアミノ酸置換、挿入、または欠失を含む。

30

40

いくつかの実施形態において、HER2変異は、活性化変異である。いくつかの実施形態において、HER2変異は、細胞外ドメイン、キナーゼドメイン、もしくは膜貫通／膜近傍ドメイン、またはそれらの任意の組み合わせにおける変異である。いくつかの実施形態において、HER2変異は、G309A、G309E、S310F、S310Y、C311R、C311S、及びC334Sからなる群から選択される細胞外ドメインにおける変異である。いくつかの実施形態において、HER2変異は、Y772、G776、G778、及びT798からなる群から選択されるアミノ酸残基のキナーゼドメインにおける変

50

異である。いくつかの実施形態において、HER2変異は、G776 YVMA挿入である。いくつかの実施形態において、HER2変異は、T733I、L755P、L755S、I767M、L768S、D769N、D769Y、D769H、V777L、V777M、L841V、V842I、N857S、T862A、L869R、H878Y、及びR896Cからなる群から選択されるキナーゼドメインの変異である。いくつかの実施形態において、HER2変異は、アミノ酸残基V697でのキナーゼドメインにおける変異である。いくつかの実施形態において、HER2変異は、S653C、I655V、V659E、G660D、及びR678Qからなる群から選択される膜貫通／膜近傍ドメインにおける変異である。いくつかの実施形態において、がんは、HER2増幅を有さず、HER2増幅がないことは、免疫組織化学（IHC）によって決定される。

10

いくつかの実施形態において、がんは、0または1+のHER2増幅スコアを有し、HER2増幅スコアは、免疫組織化学（IHC）によって決定される。いくつかの実施形態において、がんは、2倍未満のHER2タンパク質レベルの増加を有する。いくつかの実施形態において、固形腫瘍は、HER2の過剰発現／増幅を含むことが決定されている。いくつかの実施形態において、固形腫瘍は、HER2過剰発現／増幅を含む。いくつかの実施形態において、HER2過剰発現は、免疫組織化学（IHC）によって決定される場合、3+の過剰発現である。いくつかの実施形態において、HER2増幅は、*in situ*ハイブリダイゼーションアッセイによって決定される。いくつかの実施形態において、*in situ*ハイブリダイゼーションアッセイは、蛍光*in situ*ハイブリダイゼーション（FISH）アッセイである。いくつかの実施形態において、*in situ*ハイブリダイゼーションアッセイは、発色*in situ*ハイブリダイゼーションである。いくつかの実施形態において、HER2増幅は、NGSによって組織において決定される。いくつかの実施形態において、HER2増幅は、血液ベースのNGSアッセイによって循環腫瘍DNA（ctDNA）において決定される。

20

いくつかの実施形態において、固形腫瘍は、転移性固形腫瘍である。いくつかの実施形態において、固形腫瘍は、局所進行している。いくつかの実施形態において、固形腫瘍は、切除不可能である。いくつかの実施形態において、固形腫瘍は、子宮頸癌、子宮癌、胆嚢癌、胆管癌、尿路上皮癌、肺癌、乳癌、胃食道癌、及び大腸癌からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、乳癌は、HER2+乳癌である。いくつかの実施形態において、乳癌は、ホルモン受容体陽性（HR+）乳癌である。いくつかの実施形態において、肺癌は、非小細胞肺癌である。いくつかの実施形態において、固形腫瘍は、トラスツズマブに対して感受性である。いくつかの実施形態において、固形腫瘍は、トラスツズマブに対して耐性がある。いくつかの実施形態において、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物は、約150mg～約650mgの用量で対象に投与される。いくつかの実施形態において、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物は、約300mgの用量で対象に投与される。いくつかの実施形態において、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物は、1日1回または2回投与される。いくつかの実施形態において、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物は、1日2回、約300mgの用量で対象に投与される。いくつかの実施形態において、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物は、対象に経口投与される。いくつかの実施形態において、方法は、がんを治療するために、1つ以上の追加の治療薬剤を対象に投与することを更に含む。

30

40

いくつかの実施形態において、1つ以上の追加の治療薬剤は、抗CTLA4抗体またはその抗原結合断片である。いくつかの実施形態において、抗CTLA4抗体またはその抗原結合断片は、イピリムマブまたはそのバイオシミラーのCDRを含む。いくつかの実施形態において、抗CTLA4抗体またはその抗原結合断片は、イピリムマブまたはそのバイオシミラーの重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態において、抗CTLA4抗体またはその抗原結合断片は、イピリムマブまたはそのバイオシミラーである。いくつかの実施形態において、対象由来のT細胞の少なくとも約0.1%、少なくとも約1%、少なくとも約2%、少なくとも約3%、少なくとも約4%、少なくとも約5%、少なくとも約6%、少なくとも約7%、少なくとも約8%、少なくとも約9%、少なくと

50

も約 10 %、少なくとも約 15 %、少なくとも約 20 %、少なくとも約 25 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 35 %、少なくとも約 40 %、少なくとも約 45 %、少なくとも約 50 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 70 %、または少なくとも約 80 %が C T L A 4 を発現する。いくつかの実施形態において、対象由来の T 細胞の少なくとも約 0 . 1 %、少なくとも約 1 %、少なくとも約 2 %、少なくとも約 3 %、少なくとも約 4 %、少なくとも約 5 %、少なくとも約 6 %、少なくとも約 7 %、少なくとも約 8 %、少なくとも約 9 %、少なくとも約 10 %、少なくとも約 15 %、少なくとも約 20 %、少なくとも約 25 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 35 %、少なくとも約 40 %、少なくとも約 45 %、少なくとも約 50 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 70 %、または少なくとも約 80 %が P D - 1 を発現する。いくつかの実施形態において、対象由来のがん細胞の少なくとも約 0 . 1 %、少なくとも約 1 %、少なくとも約 2 %、少なくとも約 3 %、少なくとも約 4 %、少なくとも約 5 %、少なくとも約 6 %、少なくとも約 7 %、少なくとも約 8 %、少なくとも約 9 %、少なくとも約 10 %、少なくとも約 15 %、少なくとも約 20 %、少なくとも約 25 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 35 %、少なくとも約 40 %、少なくとも約 45 %、少なくとも約 50 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 70 %、または少なくとも約 80 %が P D - L 1 を発現する。

10

いくつかの実施形態において、対象を治療することにより、少なくとも約 85 %の腫瘍増殖抑制 (T G I) 指数がもたらされる。いくつかの実施形態において、対象を治療することにより、約 100 %の T G I 指数がもたらされる。いくつかの実施形態において、対象は、1つ以上の有害事象を有し、1つ以上の有害事象の重症度を解消または低減するために、追加の治療薬剤が更に投与される。いくつかの実施形態において、対象は、1つ以上の有害事象を生じるリスクがあり、1つ以上の有害事象を予防またはその重症度を低減するために、追加の治療薬剤が更に投与される。いくつかの実施形態において、1つ以上の有害事象は、グレード 3 またはそれ以上の有害事象である。いくつかの実施形態において、1つ以上の有害事象は、重篤な有害事象である。いくつかの実施形態において、対象は、ヒトである。いくつかの実施形態において、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物は、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物中にある。いくつかの実施形態において、抗 P D - L 1 抗体またはその抗原結合断片は、抗 P D - L 1 抗体またはその抗原結合断片と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物中にある。いくつかの実施形態において、抗 C T L A 4 抗体またはその抗原結合断片は、抗 C T L A 4 抗体またはその抗原結合断片と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物中にある。

20

30

【 0 0 1 3 】

また、本明細書で提供されるのは、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物と、抗体またはその抗原結合断片であって、当該抗体は、プログラム死リガントー 1 (P D - L 1) に結合し、P D - L 1 活性を阻害する、抗体またはその抗原結合断片と、本明細書の実施形態のいずれかに従った、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物及び抗 P D - L 1 抗体またはその抗原結合断片の使用に関する説明書とを含む、キットである。

【 0 0 1 4 】

本明細書に記載される様々な実施形態の特性のうちの 1 つ、いくつか、または全てを組み合わせて、本発明の他の実施形態を形成することができることを理解されたい。本発明のこれら及び他の態様は、当業者にとって明らかであろう。本発明のこれら及び他の実施形態は、以下の発明を実施するための形態によって更に説明される。

40

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 1 5 】

【 図 1 】 トラスツズマブ耐性 F o 5 マウス腫瘍モデルを使用した、腫瘍微小環境に対するツカチニブの効果を示す一連のグラフである。

【 図 2 A 】 トラスツズマブ感受性 H 2 N 1 1 3 腫瘍モデルを使用した、腫瘍微小環境に対するツカチニブの効果を示す一連のグラフである。

【 図 2 B 】 トラスツズマブ感受性 H 2 N 1 1 3 腫瘍モデルを使用した、腫瘍微小環境に対

50

するツカチニブの効果を示す一連のグラフである。

【図 2 C】トラスツズマブ感受性 H 2 N 1 1 3 腫瘍モデルを使用した、腫瘍微小環境に対するツカチニブの効果を示す一連のグラフである。

【図 2 D】トラスツズマブ感受性 H 2 N 1 1 3 腫瘍モデルを使用した、腫瘍微小環境に対するツカチニブの効果を示す一連のグラフである。

【図 2 E】トラスツズマブ感受性 H 2 N 1 1 3 腫瘍モデルを使用した、腫瘍微小環境に対するツカチニブの効果を示す一連のグラフである。

【図 2 F】トラスツズマブ感受性 H 2 N 1 1 3 腫瘍モデルを使用した、腫瘍微小環境に対するツカチニブの効果を示す一連のグラフである。

【図 2 G】トラスツズマブ感受性 H 2 N 1 1 3 腫瘍モデルを使用した、腫瘍微小環境に対するツカチニブの効果を示す一連のグラフである。

【図 2 H】トラスツズマブ感受性 H 2 N 1 1 3 腫瘍モデルを使用した、腫瘍微小環境に対するツカチニブの効果を示す一連のグラフである。

【図 2 I】トラスツズマブ感受性 H 2 N 1 1 3 腫瘍モデルを使用した、腫瘍微小環境に対するツカチニブの効果を示す一連のグラフである。

【図 2 J】トラスツズマブ感受性 H 2 N 1 1 3 腫瘍モデルを使用した、腫瘍微小環境に対するツカチニブの効果を示す一連のグラフである。

【図 2 K】トラスツズマブ感受性 H 2 N 1 1 3 腫瘍モデルを使用した、腫瘍微小環境に対するツカチニブの効果を示す一連のグラフである。

【図 2 L】トラスツズマブ感受性 H 2 N 1 1 3 腫瘍モデルを使用した、腫瘍微小環境に対するツカチニブの効果を示す一連のグラフである。

【図 3】ツカチニブまたはビヒクル対照で処置したトラスツズマブ耐性 F o 5 腫瘍のヒートマップ RNA プロファイルである。I F N γ 関連遺伝子シグネチャーが A に示され、拡張免疫シグネチャーが B に示されている。

【図 4】凡例に示される治療を使用した F o 5 腫瘍成長 (A) 及び生存 (B) に対するツカチニブ及び様々な組み合わせ治療の効果を示す一連のグラフである。N = 5 / 治療群。

【図 5】細胞株 (A) B T 4 7 4、(B) S K B R 3、及び (C) H 2 N 1 1 3 の細胞成長に対する様々な用量のツカチニブの *i n v i t r o* 効果を示す。

【図 6】腫瘍サイズ及びマウス生存に対するツカチニブの効果を評価するための H 2 N 1 1 3 トラスツズマブ感受性 H E R 2 陽性マウス腫瘍モデルのスキームを示す。

【図 7】腫瘍サイズ及びマウス生存に対するツカチニブの効果を評価するための F o 5 トラスツズマブ耐性 H E R 2 陽性マウス腫瘍モデルのスキームを示す。

【図 8】H 2 N 1 1 3 トラスツズマブ感受性 H E R 2 陽性マウス腫瘍モデルにおけるツカチニブの結果を示す。皮下注射によって H 2 N 1 1 3 を接種した B A L B / c M M T V マウスを、指定された用量のツカチニブまたはビヒクル対照で強制経口投与により処置し、(A) 腫瘍体積及び (B) 生存パーセントを指定された時点で評価した。腫瘍体積について示されるデータは、平均腫瘍体積 (mm^3) + / - S E M を示している。P 値は、二元配置 A N O V A 分析で腫瘍成長には事後検定の T u c k y 検定；生存比率にはログランク (M a n t e l - C o x) 検定を表す。* P < 0. 0 5、** P < 0. 0 1、*** P < 0. 0 0 1、**** P < 0. 0 0 0 1。

【図 9】F o 5 トラスツズマブ耐性 H E R 2 陽性マウス腫瘍モデルにおけるツカチニブの結果を示す。F o 5 腫瘍を移植した F V B マウスを、指定された用量のツカチニブまたはビヒクル対照で強制経口投与により処置し、(A) 腫瘍体積及び (B) 生存パーセントを指定された時点で評価した。腫瘍体積について示されるデータは、平均腫瘍体積 (mm^3) + / - S E M を示している。P 値は、二元配置 A N O V A 分析で腫瘍成長には事後検定の T u c k y 検定；生存比率にはログランク (M a n t e l - C o x) 検定を表す。* P < 0. 0 5、** P < 0. 0 1、*** P < 0. 0 0 1、**** P < 0. 0 0 0 1。

【図 1 0】トラスツズマブ耐性に関する F o 5 腫瘍モデルの検証を示す。F V B マウスに F o 5 腫瘍を移植し、トラスツズマブまたはビヒクル対照で処置し、次いで、(A) 腫瘍体積及び (B) 生存について評価した。

【図11】ウェスタンブロットによって評価した、(A) F o 5 腫瘍及び (B) H 2 N 1 1 3 腫瘍におけるツカチニブ (T) またはビヒクル対照 (V) による処置後の H E R 2 シグナル伝達経路の阻害を示す。

【図12】A ~ E は *ex vivo* F A C S 解析によって評価し、親集団に対する存在比率として示した、H 2 N 1 1 3 腫瘍におけるツカチニブ (T) またはビヒクル対照 (V) による処置後 1 4 日目の指定細胞集団に対する効果を示す。

【図13】A ~ B は *ex vivo* F A C S 解析によって評価し、親集団に対する存在比率として示した、ツカチニブ (T) またはビヒクル対照 (V) による処置後 1 4 日目の指定細胞集団に対する効果を示す。

【図14】*ex vivo* F A C S 解析によって評価し、親集団に対する存在比率として示した、ツカチニブ (T) またはビヒクル対照 (V) による処置後 1 4 日目の N K 細胞集団に対する効果を示す。

【図15】A ~ B は、ツカチニブ (T) またはビヒクル対照 (V) による処置後の C D 4 5 + T I L における P D - L 1 発現を示す。

【図16】*ex vivo* F A C S 解析によって評価し、親集団に対する存在比率として示した、F o 5 腫瘍におけるツカチニブ (T) またはビヒクル対照 (V) による処置後 1 0 日目の指定細胞集団に対する効果を示す。

【図17】ビヒクル対照で処置した腫瘍と比較した、ツカチニブで処置した F o 5 腫瘍の *ex vivo* R N A 抽出及び遺伝子発現解析の結果を示す。指定されたホールマーク遺伝子の正規化エンリッチメントスコア (N E S) を示す。

【図18】A ~ B は、ビヒクル対照で処置した腫瘍と比較した、ツカチニブで処置した F o 5 腫瘍の *ex vivo* R N A 抽出及び遺伝子発現解析の結果を示す。(A) ホールマークのインターフェロン- γ 及び (B) ホールマークのインターフェロン- α の N E S を示す。

【図19】ビヒクル対照で処置した腫瘍と比較した、ツカチニブで処置した F o 5 腫瘍の *ex vivo* R N A 抽出及び遺伝子発現解析の結果を示す。指定された遺伝子オントロジーの遺伝子セットの N E S を示す。

【図20】A ~ B は、ビヒクル対照で処置した腫瘍と比較した、ツカチニブで処置した F o 5 腫瘍の *ex vivo* R N A 抽出及び遺伝子発現解析の結果を示す。(A) 遺伝子オントロジーによる抗原結合に関する N E S ならびに (B) 遺伝子オントロジーによる抗原プロセッシング及び M H C I を介した外因性ペプチドの提示に関する N E S を示す。

【図21A】ツカチニブまたはビヒクル対照で処置した F o 5 腫瘍のヒートマップ R N A プロファイルを示す。指定された遺伝子の遺伝子シグネチャーを、ビヒクル対照処置と比較したツカチニブ処置 F o 5 細胞の N E S の観点から示す。

【図21B】ツカチニブまたはビヒクル対照で処置した F o 5 腫瘍のヒートマップ R N A プロファイルを示す。指定された遺伝子の遺伝子シグネチャーを、ビヒクル対照処置と比較したツカチニブ処置 F o 5 細胞の N E S の観点から示す。

【図21C】ツカチニブまたはビヒクル対照で処置した F o 5 腫瘍のヒートマップ R N A プロファイルを示す。指定された遺伝子の遺伝子シグネチャーを、ビヒクル対照処置と比較したツカチニブ処置 F o 5 細胞の N E S の観点から示す。

【図21D】ツカチニブまたはビヒクル対照で処置した F o 5 腫瘍のヒートマップ R N A プロファイルを示す。指定された遺伝子の遺伝子シグネチャーを、ビヒクル対照処置と比較したツカチニブ処置 F o 5 細胞の N E S の観点から示す。

【図22】(A) 腫瘍体積及び (B) 生存によって評価した、H 2 N 1 1 3 マウスモデルにおけるツカチニブ単独または抗 P D - L 1 との組み合わせの処置の効果を示す。示される腫瘍体積データは、平均腫瘍体積 (mm^3) + / - S E M を示している。群は、2 回の繰り返しの代表である ($n = 4 \sim 8$ / 群)。P 値は、二元配置 A N O V A 分析で腫瘍成長には事後検定の T u c k y 検定；生存比率にはロジック (M a n t e l - C o x) 検定を表す。* $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ 、*** $P < 0.001$ 、**** $P < 0.0001$ 。

10

20

30

40

50

【図 2 3】 (A) 腫瘍体積及び (B) 生存によって評価した、F o 5 マウスモデルにおけるツカチニブ単独の処置または抗 P D - 1 との組み合わせの処置の効果を示す。示される腫瘍体積データは、平均腫瘍体積 (mm³) + / - S E M を示している。群は、2 回の繰り返しの代表である (n = 4 ~ 8 / 群)。P 値は、二元配置 A N O V A 分析で腫瘍成長には事後検定の T u c k y 検定；生存比率にはログランク (M a n t e l - C o x) 検定を表す。* P < 0 . 0 5、** P < 0 . 0 1、*** P < 0 . 0 0 1、**** P < 0 . 0 0 0 1。

【図 2 4】 (A) 腫瘍体積及び (B) 生存によって評価した、F o 5 マウスモデルにおけるツカチニブ単独またはトラスツズマブとの組み合わせの処置の効果を示す。示される腫瘍体積データは、平均腫瘍体積 (mm³) + / - S E M を示している。群は、2 回の繰り返しの代表である (n = 4 ~ 8 / 群)。P 値は、二元配置 A N O V A 分析で腫瘍成長には事後検定の T u c k y 検定；生存比率にはログランク (M a n t e l - C o x) 検定を表す。* P < 0 . 0 5、** P < 0 . 0 1、*** P < 0 . 0 0 1、**** P < 0 . 0 0 0 1。

10

【発明を実施するための形態】

【0 0 1 6】

I. 定義

本開示をより容易に理解することができるように、まず、いくつかの用語について定義する。本出願で使用される場合、本明細書で別途明記される場合を除き、以下の用語のそれぞれは、以下に記載される意味を有するものとする。更なる定義は、本出願を通して記載される。

20

【0 0 1 7】

本明細書で使用される「a」、「an」、または「the」という用語は、1 つのメンバーを伴う態様を含むだけでなく、1 を超えるメンバーを伴う態様も含む。例えば、単数形の「a」、「an」、及び「the」は、文脈上、特に明確な指示のない限り、複数の指示対象を含む。したがって、例えば、「細胞」への言及は、複数のそのような細胞を含み、「薬剤」への言及は、当業者に知られている 1 つ以上の薬剤を含むなどとなる。

【0 0 1 8】

本明細書で使用される「または（もしくは）」という用語は、一般に、非排他的に解釈されるものとする。例えば、「A または B を含む組成物」という請求項は、典型的に、A と B の両方を含む組成物を伴う態様を提示することになる。しかしながら、「または」は、提示された態様で矛盾なく組み合わせることができないものは排除するものと解釈されるべきである（例えば、p H 9 ~ 1 0 または p H 7 ~ 8 である組成物）。

30

【0 0 1 9】

「A または B」というグループは、典型的に、「A 及び B からなる群から選択される」というグループと同等である。

【0 0 2 0】

本明細書で使用される「及び／または」という用語は、2 つの指定された特徴または構成成分のそれぞれが、他方の有無にかかわらず具体的に開示されているとみなされるものとする。したがって、本明細書において「A 及び／または B」などの文言中で使用される「及び／または」という用語は、「A 及び B」、「A または B」、「A」（単独）、及び「B」（単独）を含むことが意図される。同様に、「A、B、及び／または C」などの文言中で使用される「及び／または」という用語は、次の態様：A、B、及び C；A、B、または C；A または C；A または B；B または C；A 及び C；A 及び B；B 及び C；A（単独）；B（単独）；ならびに C（単独）のそれぞれを包含することが意図される。

40

【0 0 2 1】

本明細書に記載される本発明の態様及び実施形態は、態様及び実施形態を「含む」こと、態様及び実施形態「からなる」こと、ならびに態様及び実施形態「から本質的になる」ことを含むことを理解されたい。

【0 0 2 2】

50

本明細書で使用される「約」及び「およそ」という用語は、一般に、測定値の性質または精度を考慮した測定量に対する許容可能な誤差の程度を意味するものとする。典型的な誤差の程度の例は、所与の値または値の範囲の20パーセント(%)以内、好ましくは10%以内、より好ましくは5%以内である。「約X」へのあらゆる言及は、具体的には、少なくとも値X、0.95X、0.96X、0.97X、0.98X、0.99X、1.01X、1.02X、1.03X、1.04X、及び1.05Xを示す。したがって、「約X」は、例えば、「0.98X」という請求項の限定に対する明細書の裏付けを教示及び提供することが意図される。「約」及び「およそ」という用語は、特に所与の量に言及する場合、所与の量そのものを包含し、記載する。

【0023】

あるいは、生体系では、「約」及び「およそ」という用語は、所与の値の1桁以内、好ましくは5倍以内、より好ましくは2倍以内である値を意味し得る。本明細書に記載される数量は、特に指示のない限り、近似であり、「約」または「およそ」という用語は、明示されていない場合でも想定され得ることを意味する。

【0024】

「約」が数値範囲の最初に適用される場合、その範囲の両端に適用される。したがって、「約5~20%」は、「約5%~約20%」と同等である。「約」が一群の値の最初の値に適用される場合、その一群の全ての値に適用される。したがって、「約7、9、または11mg/kg」は、「約7、約9、または約11mg/kg」と同等である。

【0025】

本明細書で使用される「含む (comprising)」という用語は、一般に、追加の成分を除外しないものと解釈されるものとする。例えば、「Aを含む組成物」という請求項は、A及びB；A、B、及びC；A、B、C、及びD；A、B、C、D、及びEなどを含む組成物を包括することになる。

【0026】

別途の定義がない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本開示が関係する技術分野の当業者によって一般的に理解されている意味と同じ意味を有する。例えば、Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; 及びOxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Pressは、本開示で使用される用語の多くに関する一般的な辞書を当業者に提供するものである。

【0027】

単位、接頭辞、及び記号は、国際単位系(SI)に認められた形態で示される。数値範囲は、その範囲を定義する数を含む。本明細書で提供される見出しは、本開示の様々な態様を制限するものではなく、明細書全体を参照することによって理解され得る。したがって、以下に引き続き定義される用語は、明細書全体を参照することによって、より完全に定義される。

【0028】

本明細書で使用される場合、「共投与」という用語は、2つ以上の構造的に異なる化合物の逐次投与または同時投与を含む。例えば、2つ以上の構造的に異なる薬学的活性化合物は、2つ以上の構造的に異なる活性な薬学的活性化合物を含有する、経口投与に適合した医薬組成物を投与することによって共投与することができる。別の例として、2つ以上の構造的に異なる化合物は、一方の化合物を投与してから、他方の化合物を投与することによって共投与することができる。2つ以上の構造的に異なる化合物は、抗PD-1抗体及びツカチニブを含み得る。いくつかの場合において、共投与される化合物は、同じ経路で投与される。他の場合において、共投与される化合物は、異なる経路を介して投与され

10

20

30

40

50

る。例えば、一方の化合物は、経口投与することができ、他方の化合物は、例えば、静脈内、筋肉内、皮下、または腹腔内注射により、逐次的にまたは同時に投与することができる。同時投与または逐次投与される化合物または組成物は、抗PD-1抗体及びツカチニブが有効な濃度で対象または細胞内に同時に存在するように投与することができる。同時投与または逐次投与される化合物または組成物は、抗PD-L1抗体及びツカチニブが有効な濃度で対象または細胞内に同時に存在するように投与することができる。

【0029】

「がん」は、体内で異常な細胞が無秩序に成長することの特徴とする様々な疾患の広範な群を指す。「がん」または「がん組織」は、腫瘍を含み得る。細胞が無秩序に分裂及び成長することで、悪性腫瘍が形成され、それが近隣組織に侵入し、リンパ系または血流を介して身体の離れた部分に転移することもある。転移した後の遠位腫瘍は、転移前の腫瘍に「由来する」ということができる。例えば、乳癌に「由来する腫瘍」は、乳癌が転移した結果である腫瘍を指す。

【0030】

がんの文脈において、「病期（ステージ）」という用語は、がんの程度の分類を指す。がんの病期分類の際に考慮される要素には、腫瘍の大きさ、近傍組織への腫瘍浸潤、及び腫瘍が他の部位に転移しているかどうかが含まれるが、これらに限定されない。病期を識別するための具体的な基準及びパラメータ、がんの種類によって変わり得る。がんの病期分類は、例えば、予後の決定または最も適切な治療選択肢複数可)の特定を助けるために使用される。

【0031】

がんの病期分類系の非限定的な一例は、「TNM」システムと呼ばれるものである。TNMシステムにおいて、「T」は、主腫瘍の大きさ及び広がりを指し、「N」は、がんが広がった近傍リンパ節の数を指し、「M」は、がんの転移の有無を指す。「TX」は、主腫瘍が測定できないことを示し、「T0」は、主腫瘍が認められないことを示し、「T1」、「T2」、「T3」、及び「T4」は、主腫瘍の大きさまたは広がりを示し、数が大きいほどより大きな腫瘍または近傍組織まで成長した腫瘍となる。「NX」は、近傍リンパ節のがんが測定できないことを示し、「N0」は、近傍リンパ節にがんがないことを示し、「N1」、「N2」、「N3」、及び「N4」は、がんが広がったリンパ節の数及び位置を示し、数が大きいほどがんを含有するリンパ節の数が多いことになる。「MX」は、転移が測定できないことを示し、「M0」は、転移が生じていないことを示し、「M1」は、がんが身体の他の部分に転移していることを示す。

【0032】

がん病期分類システムの非限定的な別の例として、がんは、「ステージ0」、「ステージI」、「ステージII」、「ステージIII」、または「ステージIV」の5つのステージのうちの1つを有するものとして分類または等級付けされる。ステージ0は、異常な細胞が存在するが、近傍組織に広がっていないことを示す。これは、一般に上皮内腫瘍(CIS)とも呼ばれる。CISは、がんではないが、その後、がんに進展する場合がある。ステージI、II、及びIIIは、がんが存在することを示す。数が高いほどより大きな腫瘍の大きさまたは近傍組織に広がった腫瘍となる。ステージIVは、がんが転移していることを示す。当業者であれば、様々ながん病期分類システムに精通しており、それらを容易に適用または解釈することができるであろう。

【0033】

「HER2」(HER2/neu、ERBB2、CD340、受容体型チロシンタンパク質キナーゼerbB-2、がん原遺伝子Neu、及びヒト上皮成長因子受容体2としても知られている)という用語は、受容体型チロシンキナーゼのヒト上皮成長因子受容体(HER/EGFR/ERBB)ファミリーのメンバーを指す。HER2の増幅または過剰発現は、大腸癌、胃癌、肺癌(例えば、非小細胞肺癌(NSCLC))、胆道癌(例えば、胆管癌、胆嚢癌)、膀胱癌、食道癌、黒色腫、卵巣癌、肝臓癌、前立腺癌、膵臓癌、小腸癌、頭頸部癌、子宮癌、子宮頸癌、及び乳癌を含む、ある特定の進行性である種類のが

んの発生及び進行に重要な役割を果たしている。HER2ヌクレオチド配列の非限定的な例は、GenBank参照番号NP__001005862、NP__001289936、NP__001289937、NP__001289938、及びNP__004448に記載されている。HER2ペプチド配列の非限定的な例は、GenBank参照番号NP__001005862、NP__001276865、NP__001276866、NP__001276867、及びNP__004439に記載されている。

【0034】

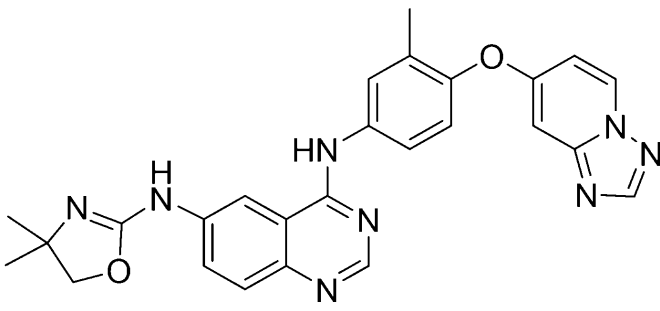
HER2が細胞内または細胞上で増幅または過剰発現している場合、細胞は、「HER2陽性」と称される。HER2陽性細胞におけるHER2の増幅または過剰発現のレベルは、一般的に0から3までの範囲のスコア（すなわち、HER2 0、HER2 1+、HER2 2+、またはHER2 3+）で表され、スコアが高いほど発現の程度が大きいことになる。Mol Biol Int. 2014: 852748 (2014)。スコアリング方法は、免疫組織化学によって決定される細胞膜の染色パターンに基づくことができ、以下のとおりである：

- i. 3+：陽性のHER2発現で、30%を超える侵襲性腫瘍細胞に均一で強い膜染色；
- ii. 2+：HER2タンパク質発現は境界域で、不均一か強度が弱い、少なくとも10%の細胞に全周性分布がある完全な膜染色；
- iii. 0または1+：HER2タンパク質発現は陰性。

【0035】

ONT-380及びARRY-380としても知られる「ツカチニブ」という用語は、HER2活性化を抑制または遮断する小分子チロシンキナーゼ阻害薬を指す。ツカチニブは、以下の構造を有する：

【化1】



【0036】

「免疫グロブリン」という用語は、1対の軽（L）低分子鎖と1対の重（H）鎖の2対のポリペプチド鎖からなり、4つ全てがジスルフィド結合によって相互に接続されている、構造的に関連する糖タンパク質のクラスを指す。免疫グロブリンの構造は、十分に特徴付けされている。例えば、Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N. Y. (1989))を参照されたい。簡潔に述べると、各重鎖は、典型的に、重鎖可変領域（本明細書ではV_HまたはV_Hと略される）及び重鎖定常領域（C_HまたはC_H）を含む。重鎖定常領域は、典型的に、C_{H1}、C_{H2}、及びC_{H3}の3つのドメインを含む。重鎖は、一般に、いわゆる「ヒンジ領域」でジスルフィド結合を介して相互に接続されている。各軽鎖は、典型的に、軽鎖可変領域（本明細書でV_LまたはV_Lと略される）及び軽鎖定常領域（C_LまたはC_L）を含む。軽鎖定常領域は、典型的に、C_Lの1つのドメインを含む。C_Lは、κ（カッパ）またはλ（ラムダ）のアイソタイプであり得る。「定常ドメイン」及び「定常領域」という用語は、本明細書中で区別なく使用される。免疫グロブリンは、限定するものではないが、IgA、分泌型IgA、IgG、及びIgMを含む、一般に知られているアイソタイプのいずれかに由来し得る。IgGのサブクラスも当業者によく知

られており、ヒト I g G 1、I g G 2、I g G 3 及び I g G 4 が含まれるが、これらに限定されない。「アイソタイプ」は、重鎖定常領域遺伝子によってコードされる抗体クラスまたはサブクラス（例えば、I g M または I g G 1）を指す。

【0037】

「可変領域」または「可変ドメイン」という用語は、抗体の抗原への結合に關与する抗体重鎖または軽鎖のドメインを指す。天然型抗体の重鎖及び軽鎖の可変領域（それぞれ V_H 及び V_L）は、相補性決定領域（CDR）とも呼ばれる超可変性の領域（すなわち、構造的に定義されたループの配列及び／または形態が超可変であり得る超可変領域）と、その間に点在するフレームワーク領域（FR）と呼ばれる保存性の高い領域に更に分けることができる。「超可変領域」または「HVR」と同義である「相補性決定領域」及び「CDR」という用語は、抗原特異性及び／または結合親和性を付与する抗体可変領域内のアミノ酸の非連続配列を指すことが当該技術分野において知られている。一般に、各重鎖可変領域に3つの CDR（CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3）及び各軽鎖可変領域に3つの CDR（CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3）がある。「フレームワーク領域」及び「FR」は、重鎖及び軽鎖の可変領域の CDR 以外の部分を指すことが当該技術分野において知られている。一般に、各完全長重鎖可変領域に4つの FR（FR-H1、FR-H2、FR-H3、及び FR-H4）、及び各完全長軽鎖可変領域に4つの FR（FR-L1、FR-L2、FR-L3、及び FR-L4）がある。各 V_H 及び V_L 内に、典型的に、アミノ末端からカルボキシ末端に向かって3つの CDR 及び4つの FR が次の順序：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4 で配置されている（Chothia and Lesk J. Mol. Biol., 195, 901-917（1987）も参照）。

10

20

【0038】

本発明の文脈における「抗体」（Ab）という用語は、免疫グロブリン分子、免疫グロブリン分子の断片、またはそのいずれかの誘導体であって、典型的な生理学的条件下で抗原に特異的に結合する能力を有し、少なくとも約30分、少なくとも約45分、少なくとも約1時間（h）、少なくとも約2時間、少なくとも約4時間、少なくとも約8時間、少なくとも約12時間（h）、約24時間以上、約48時間以上、約3、4、5、6、7日以上などの有意な期間の半減期または任意の他の關連する機能的に定義された期間（抗原への抗体結合に關連する生理学的応答を誘導、促進、増強、及び／または調節するのに十分な時間及び／または抗体がエフェクター活性を動員するのに十分な時間）を持つものを指す。免疫グロブリン分子の重鎖及び軽鎖の可変領域は、抗原と相互作用する結合ドメインを含有する。抗体（Ab）の定常領域は、免疫系の様々な細胞（エフェクター細胞など）及び補体活性化の古典的補体系の第1成分である C1q などの補体系の成分を含む、宿主の組織または因子への免疫グロブリンの結合を媒介することができる。抗体はまた、二重特異性抗体、ダイアボディ、多重特異性抗体または類似の分子であってもよい。

30

【0039】

本明細書で使用される「モノクローナル抗体」という用語は、単一の一次アミノ酸配列で組み換え生産される抗体分子の調製物を指す。モノクローナル抗体組成物は、特定のエピトープに対して単一の結合特異性及び親和性を呈する。したがって、「ヒトモノクローナル抗体」という用語は、ヒト生殖細胞系列の免疫グロブリン配列に由来する可変領域及び定常領域を有する、単一の結合特異性を呈する抗体を指す。ヒトモノクローナル抗体は、ヒト重鎖導入遺伝子及び軽鎖導入遺伝子を含むゲノムを有するトランスジェニックマウスなどのトランスジェニックまたはトランスクロモソーム非ヒト動物から得られた B 細胞を不死化細胞と融合させたハイブリドーマによって作製され得る。

40

【0040】

「単離された抗体」は、異なる抗原特異性を有する他の抗体を実質的に含まない抗体を指す（例えば、PD-1 に特異的に結合する単離された抗体は、PD-1 以外の抗原に特異的に結合する抗体を実質的に含まず、PD-L1 に特異的に結合する単離された抗体は、PD-L1 以外の抗原に特異的に結合する抗体を実質的に含まない）。しかしながら、

50

P D - 1 に特異的に結合する単離された抗体は、異なる種に由来する P D - 1 分子などの他の抗原に対して交差反応性を有し得る。更に、単離された抗体は、他の細胞物質及び／または化学物質を実質的に含み得ない。しかしながら、P D - L 1 に特異的に結合する単離された抗体は、異なる種に由来する P D - L 1 分子などの他の抗原に対して交差反応性を有し得る。更に、単離された抗体は、他の細胞物質及び／または化学物質を実質的に含み得ない。

【0041】

「ヒト抗体」(H u M A b) は、F R 及び C D R の両方がヒト生殖細胞系列の免疫グロブリン配列に由来する可変領域を有する抗体を指す。更に、抗体が定常領域を含有する場合、当該定常領域もまたヒト生殖細胞系列の免疫グロブリン配列に由来し得る。本開示のヒト抗体は、ヒト生殖細胞系列の免疫グロブリン配列によってコードされていないアミノ酸残基(例えば、i n v i t r o でのランダム変異導入もしくは部位特異的変異導入、または i n v i v o での体細胞変異によって導入される変異)を含み得る。しかしながら、「ヒト抗体」という用語は、本明細書で使用される場合、マウスなどの別の哺乳動物種の生殖細胞系列に由来する C D R 配列がヒトフレームワーク配列にグラフトされた抗体を含むことを意図していない。「ヒト抗体」及び「完全ヒト抗体」という用語は、同義に使用される。

【0042】

本明細書で使用される「ヒト化抗体」という用語は、ヒト抗体定常ドメインと、ヒト可変ドメインに対して高レベルの配列相同性を含有するように改変された非ヒト可変ドメインとを含有する、遺伝子組み換えされた非ヒト抗体を指す。これは、一緒になって抗原結合部位を形成する6つの非ヒト抗体相補性決定領域(C D R)を、相同なヒトアクセプターフレームワーク領域(F R)上にグラフトすることによって達成することができる(W O 9 2 / 2 2 6 5 3 及び E P 0 6 2 9 2 4 0 参照)。親抗体の結合親和性及び特異性を完全に再現するために、親抗体(すなわち、非ヒト抗体)由来のフレームワーク残基のヒトフレームワーク領域への置換(復帰変異)が必要となる場合もある。抗体の結合特性に重要なフレームワーク領域中のアミノ酸残基を特定するには、構造的ホモロジーモデリングが役立ち得る。したがって、ヒト化抗体は、非ヒト C D R 配列と、主にヒトフレームワーク領域(任意選択により非ヒトアミノ酸配列への1つ以上のアミノ酸復帰変異を含む)と、完全なヒト定常領域とを含み得る。任意選択により、親和性及び生化学的特性などの好ましい特徴を有するヒト化抗体を得るために、必ずしも復帰変異ではない追加のアミノ酸修飾が適用されてもよい。

【0043】

本明細書で使用される「キメラ抗体」という用語は、可変領域が非ヒト種(例えば、齧歯類由来)に由来し、定常領域がヒトなどの異なる種に由来する抗体を指す。キメラ抗体は、抗体工学によって作製され得る。「抗体工学」は、抗体の様々な種類の改変に対して総称的に使用される用語であり、当業者にはよく知られているプロセスである。特に、キメラ抗体は、S a m b r o o k e t a l . , 1 9 8 9 , M o l e c u l a r C l o n i n g : A L a b o r a t o r y M a n u a l , N e w Y o r k : C o l d S p r i n g H a r b o r L a b o r a t o r y P r e s s , C h . 1 5 に記載されているような標準的な D N A 技術を使用して作製され得る。したがって、キメラ抗体は、遺伝子学的または酵素学的に操作された組み換え抗体であり得る。キメラ抗体の作製は当業者の知識の範囲内であり、したがって、本発明によるキメラ抗体の作製は、本明細書に記載される以外の他の方法によって実施されてもよい。治療用途のキメラモノクローナル抗体は、抗体免疫原性を低下させるために開発されている。これらは、典型的に、目的の抗原に特異的な非ヒト(例えば、ネズミ)可変領域と、ヒト抗体重鎖及び軽鎖定常ドメインとを含有し得る。キメラ抗体の文脈において使用される「可変領域」または「可変ドメイン」という用語は、免疫グロブリンの重鎖及び軽鎖の両方の C D R 及びフレームワーク領域を含む領域を指す。

【0044】

「抗抗原抗体」は、抗原に結合する抗体を指す。例えば、抗PD-1抗体は、PD-1抗原に結合する抗体であり、抗PD-L1抗体は、PD-L1抗原に結合する抗体であり、抗CTLA4抗体は、CTLA4抗原に結合する抗体である。

【0045】

抗体の「抗原結合部分」または「抗原結合断片」は、全抗体が結合する抗原に特異的に結合する能力を保持している抗体の1つ以上の断片を指す。抗体断片（例えば、抗原結合断片）の例としては、Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab)₂；ダイアボディ；直鎖抗体；一本鎖抗体分子（例えば、scFv）；及び抗体断片から形成される多重特異性抗体が挙げられるが、これらに限定されない。抗体をパepsin消化すると、各々が単一の抗原結合部位を含む「Fab」断片と呼ばれる2つの同一の抗原結合断片と、容易に結晶化する能力を反映した名前を持つ残りの「Fc」断片とが生成される。ペプシン処理では、2つの抗原結合部位を有し、抗原に依然として架橋することができるF(ab')₂断片が得られる。

【0046】

参照ポリペプチド配列に対する「配列同一性パーセント(%)」は、配列を整列させ、必要に応じて最大配列同一性パーセントを達成するためにギャップを導入した後の、配列同一性の一部としていかなる保存的置換も考慮しない、参照ポリペプチド配列中のアミノ酸残基と同一の候補配列中のアミノ酸残基のパーセンテージとして定義される。アミノ酸配列同一性パーセントを決定する目的のためのアライメントは、当該技術分野における技術の範囲内である様々な方式で、例えば、BLAST、BLAST-2、ALIGN、またはMegalign (DNASTAR) ソフトウェアなどの一般に利用可能なコンピュータソフトウェアを使用して、達成することができる。当業者であれば、比較する配列の全長にわたって最大のアライメントを達成するために必要な任意のアルゴリズムを含む、配列を整列させるための適切なパラメータを決定することができる。例えば、所与のアミノ酸配列Bへの、当該配列Bとの、または当該配列Bに対する、所与のアミノ酸配列Aのアミノ酸配列同一性%（あるいは、所与のアミノ酸配列Bへ、当該配列Bと、または当該配列Bに対して、ある特定のアミノ酸配列同一性%を有するまたは含む所与のアミノ酸配列Aと表現することもできる）は、以下のように算出される。

$$100 \times \text{分数 } X / Y$$

式中、Xは、当該プログラムのAとBのアライメントで配列が完全な一致としてスコアリングされたアミノ酸残基の数であり、Yは、Bのアミノ酸残基の総数である。アミノ酸配列Aの長さがアミノ酸配列Bの長さとは等しくない場合、Bに対するAのアミノ酸配列同一性%は、Aに対するBのアミノ酸配列同一性%とは等しくないことが理解される。

【0047】

本明細書で使用される場合、予め決定された抗原への抗体の結合の文脈における「結合すること」、「結合する」または「特異的に結合する」という用語は、典型的に、例えば、抗体をリガンドとして使用し、抗原をアナライトとして使用するOctet HTX機器でのバイオレイヤー干渉(BLI)技術によって決定した場合、約 10^{-6} M以下、例えば、 10^{-7} M以下、例えば、約 10^{-8} M以下、例えば、約 10^{-9} M以下、約 10^{-10} M以下、もしくは約 10^{-11} Mまたは更にそれ以下のK_Dに対応する親和性での結合であり、抗体は、予め決定された抗原または密接に関連する抗原以外の非特異的抗原（例えば、BSA、カゼイン）に対する結合のK_Dよりも少なくとも10倍低い、例えば、少なくとも100倍低い、例えば、少なくとも1,000倍低い、例えば、少なくとも10,000倍低い、例えば、少なくとも100,000倍低いK_Dに対応する親和性で予め決定された抗原に結合する。結合のK_Dがより低くなる量は、抗体のK_Dに依存するため、抗体のK_Dが非常に低い（すなわち、抗体は高度に特異的である）場合、抗原に対する結合のK_Dが非特異的抗原に対する結合のK_Dよりも低くなる量は、少なくとも10,000倍になり得る。

【0048】

「K_D」(M)という用語は、本明細書で使用される場合、特定の抗体-抗原相互作用

の平衡解離定数を指す。本明細書で使用される親和性及び K_D は、逆相関しており、つまり、親和性が高いほど K_D が低いことを指すことが意図され、親和性が低いほど K_D が高いことを指すことが意図される。

【0049】

「プログラム死-1」（PD-1）は、CD28ファミリーに属する免疫抑制性受容体を指す。PD-1は、*in vivo*では既に活性化されたT細胞に主に発現し、PD-L1及びPD-L2の2つのリガンドに結合する。本明細書で使用される「PD-1」という用語は、ヒトPD-1（hPD-1）、hPD-1のバリエーション、アイソフォーム、及び種ホモログ、ならびにhPD-1と少なくとも1つの共通エピトープを有する類似体を含む。いくつかの実施形態において、hPD-1は、GenBankアクセッション番号U64863に見られるアミノ酸配列を含む。

10

【0050】

「プログラム死リガンド-1」（PD-L1）は、PD-1に結合すると、T細胞活性化及びサイトカイン分泌を下方制御するPD-1の2つの細胞表面糖タンパク質リガンドのうちの1つ（もう1つはPD-L2）である。本明細書で使用される「PD-L1」という用語は、ヒトPD-L1（hPD-L1）、hPD-L1のバリエーション、アイソフォーム、及び種ホモログ、ならびにhPD-L1と少なくとも1つの共通エピトープを有する類似体を含む。いくつかの実施形態において、hPD-L1は、GenBankアクセッション番号Q9NZQ7に見られるアミノ酸配列を含む。

20

【0051】

対象の「治療」または「治療法」は、疾患に関連する症状、合併症、状態、生化学的指標の発症、進行、進展、重症度、または再発を逆転、緩和、改善、抑制、減速、または予防する目的で、対象に実施されるあらゆる種類の介入もしくはプロセス、または対象への活性剤の投与を指す。いくつかの実施形態において、疾患は、がんである。

【0052】

「対象」は、任意のヒトまたは非ヒト動物を含む。「非ヒト動物」という用語は、非ヒト霊長類、ヒツジ、イヌ、ならびにマウス、ラット、及びモルモットなどの齧歯類などの脊椎動物を含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、対象は、ヒトである。「対象」及び「患者」及び「個体」という用語は、本明細書中で区別なく使用される。

30

【0053】

薬物または治療薬剤の「有効量」または「治療上有効な量」または「治療上有効な投薬量」は、単独で、または別の治療薬剤と組み合わせて使用された場合、対象を疾患の発症から保護し、または疾患症状の重症度の軽減、疾患症状のない期間の頻度及び期間の増加、もしくは疾患罹患による機能障害もしくは能力障害の防止によって示される疾患の退行を促進する、薬物の任意の量である。疾患の退行を促進する治療薬剤の能力は、臨床試験中のヒト対象、ヒトにおける有効性を予測する動物モデル系、または*in vitro*アッセイで薬剤の活性を評価することによることなどの当業者に知られた様々な方法を使用して評価することができる。

【0054】

腫瘍の治療のための例として、治療上有効な量の抗がん剤は、治療対象（複数可）（例えば、1以上の治療対象）の細胞成長または腫瘍成長を非治療対象（複数可）（例えば、1以上の非治療対象）と比べて、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、または少なくとも約99%阻害する。いくつかの実施形態において、治療上有効な量の抗がん剤は、治療対象（複数可）（例えば、1以上の治療対象）の細胞成長または腫瘍成長を非治療対象（複数可）（例えば、1以上の非治療対象）と比べて100%阻害する。

40

【0055】

50

本開示の他の実施形態において、腫瘍退縮は、少なくとも約20日、少なくとも約30日、少なくとも約40日、少なくとも約50日、または少なくとも約60日の期間にわたって観察され、継続し得る。これらの治療効果の最終的な測定値にかかわらず、免疫治療薬の評価には、「免疫関連応答パターン」を考慮する必要がある。

【0056】

薬物（例えば、ツカチニブもしくはその塩もしくは溶媒和物、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、または抗CTLA4抗体）の治療上有効な量は、がんを発生するリスクのある対象（例えば、前がん状態を有する対象）またはがんを再発するリスクのある対象に単独で、または抗がん剤と組み合わせて使用された場合、がんの発症または再発を阻害する薬物の任意の量である「予防上有効な量」を含む。いくつかの実施形態において、予防上有効な量は、がんの発生または再発を完全に防止する。がんの発生または再発を「阻害する」とは、がんの発生もしくは再発の可能性を低くすること、またはがんの発生もしくは再発を完全に予防することのいずれかを意味する。

10

【0057】

本明細書で使用される場合、「治療量以下の用量」とは、過剰増殖疾患（例えば、がん）の治療に単独で投与される場合の治療用化合物の通常または典型的な用量よりも少ない治療用化合物（例えば、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、または抗CTLA4抗体）の用量を意味する。

【0058】

「腫瘍増殖抑制（TGI）指数」という用語は、ある薬剤（例えば、ツカチニブ、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗CTLA4抗体、またはそれらの組み合わせ）が、非治療対照と比較した場合、腫瘍の増殖を抑制する程度を表すために使用される値を指す。TGI指数は、特定の時点（例えば、実験または臨床試験の特定の日数）について、次に従って算出される：

20

【数1】

$$TGI = 1 - \left(\frac{\text{体積}_{\text{治療群}(Tx \text{ X日目})} - \text{体積}_{\text{治療群}(Tx \text{ 0日目})}}{\text{体積}_{\text{対照群}(Tx \text{ X日目})} - \text{体積}_{\text{対照群}(Tx \text{ 0日目})}} \right) \times 100\%$$

30

式中「Tx 0日目」は、治療が実施された最初の日（すなわち、実験療法または対照療法（例えば、ビヒクルのみ）が実施された最初の日）を示し、「Tx X日目」は、0日目からの日数Xを示す。典型的に、治療群及び対照群の平均体積が使用される。非限定的な例として、試験0日目が「Tx 0日目」に対応し、TGI指数が試験28日目に（すなわち、「Tx 28日目」）に算出される実験において、試験0日目における両群の平均腫瘍体積が250mm³であり、28日目における実験群及び対照群の平均腫瘍体積がそれぞれ125mm³及び750mm³である場合、TGI指数は、125%である。

【0059】

40

本明細書で使用される場合、「相乗効果的」または「相乗効果」という用語は、成分または薬剤の組み合わせ（例えば、ツカチニブ及び抗PD-1抗体の組み合わせ、ツカチニブ及び抗PD-L1抗体の組み合わせ、ツカチニブ及び抗CTLA4抗体の組み合わせ、ツカチニブ、抗PD-1抗体、及び抗CTLA4抗体の組み合わせ、またはツカチニブ、抗PD-L1抗体、及び抗CTLA4抗体の組み合わせ）を投与することにより、個々の成分の相加的な特性または効果に基づいて期待される効果よりも大きい効果（例えば、腫瘍の増殖の阻害、生存期間の延長）が生じる場合に観察される結果を指す。いくつかの実施形態において、相乗作用は、ブリス分析を実施することによって決定される（例えば、Foucq et al. Pharmacol. Res. Perspect. (2015) 3 (3): e00149参照；全ての目的のためにその全体が参照により本明

50

細書に援用される)。ブリス独立性モデルは、薬物の効果が確率論的プロセスの結果であると仮定し、薬物が完全に独立して作用する(すなわち、薬物は互いに干渉しない(例えば、薬物は異なる作用部位を有する)が、それぞれが共通の結果に寄与する)ことを仮定する。ブリス独立性モデルにより、2つの薬物の組み合わせの予測効果は、次式を使用して算出される:

$$E_{AB} = E_A + E_B - E_A \times E_B$$

式中、 E_A 及び E_B は、薬物 A 及び B の効果をそれぞれ表し、 E_{AB} は、薬物 A 及び B の組み合わせの効果を表す。組み合わせにより観察された効果が予測効果 E_{AB} よりも大きい場合、2つの薬物の組み合わせは、相乗効果的であるとみなされる。組み合わせにより観察された効果が E_{AB} と同等である場合、2つの薬物の組み合わせの効果は、相加的であるとみなされる。あるいは、組み合わせにより観察された効果が E_{AB} より小さい場合、2つの薬物の組み合わせは、拮抗的であるとみなされる。

10

【0060】

薬物の組み合わせにより観察された効果は、例えば、対象もしくは対象の集団の TGI 指数、腫瘍サイズ(例えば、体積、質量)、2つ以上の時点の間(例えば、治療が実施された最初の日から、治療が最初に実施された後の特定の日数までの間)の腫瘍サイズ(例えば、体積、質量)の絶対変化、2つ以上の時点の間(例えば、治療が実施された最初の日から、治療が最初に実施された後の特定の日数までの間)の腫瘍サイズ(例えば、体積、質量)の変化率、または生存期間に基づき得る。薬物の組み合わせにより観察された効果の尺度として TGI 指数が採用される場合、TGI 指数は、1つ以上の時点で決定することができる。TGI 指数が2つ以上の時点で決定される場合、場合によっては、複数の TGI 指数の平均値または中央値を観察された効果の尺度として使用することができる。更に、TGI 指数は、単一の対象または対象の集団で決定することができる。TGI 指数が集団で決定される場合、集団の TGI 指数の平均値または中央値(例えば、1つ以上の時点)を観察された効果の尺度として使用することができる。観察された効果の尺度として腫瘍サイズまたは腫瘍成長速度が使用される場合、腫瘍サイズまたは腫瘍成長速度は、対象または対象の集団で測定することができる。いくつかの場合において、腫瘍サイズまたは腫瘍成長速度の平均値または中央値は、対象の場合は2つ以上の時点で、対象の集団の場合は1つ以上の時点で決定される。生存期間が集団で測定される場合、生存期間の平均値または中央値を観察された効果の尺度として使用することができる。

20

30

【0061】

予測される組み合わせ効果 E_{AB} は、組み合わせを構成する薬物(例えば、ツカチニブ及び抗 PD-1 抗体、ツカチニブ及び抗 PD-L1 抗体、またはツカチニブ及び抗 CTLA4 抗体)の単一投与または複数回投与のいずれかを使用して算出することができる。いくつかの実施形態において、予測される組み合わせ効果 E_{AB} は、各薬物 A 及び B(例えば、ツカチニブ及び抗 PD-1 抗体またはツカチニブ及び抗 PD-L1 抗体)の単回投与のみを使用して算出され、 E_A 及び E_B の値は、単剤として投与された場合に各薬物により観察された効果に基づく。 E_A 及び E_B の値が薬物 A 及び B を単剤として投与することにより観察された効果に基づく場合、 E_A 及び E_B は、例えば、各治療群の対象もしくは対象の集団の TGI 指数、1つ以上の時点で測定された腫瘍サイズ(例えば、体積、質量)、2つ以上の時点の間(例えば、治療が実施された最初の日から、治療が最初に実施された後の特定の日数までの間)の腫瘍サイズ(例えば、体積、質量)の絶対変化、2つ以上の時点の間(例えば、治療が実施された最初の日から、治療が最初に実施された後の特定の日数までの間)の腫瘍サイズ(例えば、体積、質量)の変化率、または生存期間に基づき得る。

40

【0062】

観察された効果の尺度として TGI 指数が採用される場合、TGI 指数は、1つ以上の時点で決定することができる。TGI 指数が2つ以上の時点で決定される場合、場合によっては、平均値または中央値を観察された効果の尺度として使用することができる。更に、TGI 指数は、各治療群の単一の対象または対象の集団で決定することができる。TGI

50

I 指数が対象の集団で決定される場合、各集団の T G I 指数の平均値または中央値（例えば、1 つ以上の時点）を観察された効果の尺度として使用することができる。観察された効果の尺度として腫瘍サイズまたは腫瘍成長速度が使用される場合、腫瘍サイズまたは腫瘍成長速度は、各治療群の対象または対象の集団で測定することができる。いくつかの場合において、腫瘍サイズまたは腫瘍成長速度の平均値または中央値は、対象の場合は 2 つ以上の時点で、対象の集団の場合は 1 つ以上の時点で決定される。生存期間が集団で測定される場合、生存期間の平均値または中央値を観察された効果の尺度として使用することができる。

【0063】

いくつかの実施形態において、予測される組み合わせ効果 E_{AB} は、用量の範囲を使用して算出される（すなわち、単剤として投与した場合の各薬物の効果を複数の用量で観察し、複数の用量で観察された効果を使用して特定の用量で予測される組み合わせ効果を決定する）。非限定的な例として、 E_{AB} は、次式に従って算出される E_A 及び E_B の値を使用して算出することができる：

【数 2】

$$E_A = E_{Amax} \times \frac{a^p}{A_{50}^p + a^p}$$

$$E_B = E_{Bmax} \times \frac{b^q}{B_{50}^q + b^q}$$

式中、 E_{Amax} 及び E_{Bmax} は、それぞれ薬物 A 及び B の最大効果であり、 A_{50} 及び B_{50} は、それぞれ薬物 A 及び B の半数最大有効量であり、 a 及び b は、それぞれ薬物 A 及び B の投与量であり、 p 及び q は、それぞれ薬物 A 及び B の用量反応曲線の形状から得られる係数である（例えば、Foucq et al. Pharmacol. Res. Perspect. (2015) 3 (3) : e00149 参照）。

【0064】

いくつかの実施形態において、2 つ以上の薬物の組み合わせは、その組み合わせが、薬物の組み合わせについて予想される T G I 指数よりも、大きい観察された T G I 指数をもたらす場合、相乗効果的であるとみなされる（例えば、予想される T G I 指数は、薬物が相加的な組み合わせ効果をもたらすという仮定に基づく場合）。いくつかの場合において、組み合わせは、観察された T G I 指数が薬物の組み合わせについて予想される T G I 指数よりも少なくとも約 1 %、2 %、3 %、4 %、5 %、6 %、7 %、8 %、9 %、10 %、11 %、12 %、13 %、14 %、15 %、16 %、17 %、18 %、19 %、20 %、25 %、30 %、35 %、40 %、45 %、50 %、55 %、60 %、65 %、70 %、75 %、または 80 % 大きい場合、相乗効果的とみなされる。

【0065】

いくつかの実施形態において、薬物の組み合わせが相乗効果的であるかどうかを決定するために、腫瘍成長速度（例えば、腫瘍の大きさ（例えば、体積、質量）の変化率）が使用される（例えば、腫瘍成長速度が、薬物の組み合わせが相加効果をもたらす場合に予想されるよりも遅い場合、薬物の組み合わせは、相乗効果的である）。他の実施形態において、薬物の組み合わせが相乗効果的であるかどうかを決定するために、生存期間が使用される（例えば、対象または対象の集団の生存期間が、薬物の組み合わせが相加効果をもたらす場合に予想されるよりも長い場合、薬物の組み合わせは、相乗効果的である）。

【0066】

「免疫関連応答パターン」は、がん特異的免疫応答を誘導することによって、または本来の免疫プロセスを改変することによって抗腫瘍作用をもたらす免疫治療薬剤で治療した

10

20

30

40

50

がん患者においてしばしば観察される臨床応答パターンを指す。この応答パターンは、従来の化学療法剤の評価では、疾患進行に分類され、薬物不応と同義である、最初の腫瘍組織量の増加または新しい病変の出現に次いで起こる有益な治療効果の特徴とする。したがって、免疫療法剤の適切な評価には、標的疾患に対するこれらの薬剤の効果を長期的にモニタリングすることを必要とすることがある。

【0067】

例として、「抗がん剤」は、対象において、がんの退縮を促進する。いくつかの実施形態において、薬物の治療上有効な量は、がんを排除するところまでがんの退縮を促進する。「がんの退縮を促進する」とは、有効量の薬物を単独で、または抗がん剤と組み合わせて投与することにより、腫瘍成長もしくは腫瘍サイズの減少、腫瘍の壊死、少なくとも1つの疾患症状の重症度の軽減、疾患症状のない期間の頻度及び期間の増加、または疾患罹患による機能障害もしくは能力障害の防止が生じることを意味する。加えて、治療に関する「有効的」及び「有効性」という用語は、薬理学的有効性と生理学的安全性の両方を含む。薬理学的有効性は、患者においてがんの退縮を促進する薬物の能力を指す。生理学的安全性は、薬物の投与に起因する細胞、器官及び／または生物レベルにおける毒性または他の有害な生理学的作用（有害作用）のレベルを指す。

10

【0068】

「持続的応答」は、治療終了後に腫瘍成長の低減が持続する効果を指す。例えば、腫瘍サイズは、投与期の開始時におけるサイズと比較して、同じか小さい状態を維持し得る。いくつかの実施形態において、持続的応答は、治療期間と少なくとも同じ期間か、治療期間の少なくとも1.5、2.0、2.5、または3倍の長さを有する。

20

【0069】

本明細書で使用される場合、「完全奏効」または「CR」は、全ての標的病変の消失を指し、「部分奏効」または「PR」は、ベースライン最長径和（SLD）を基準として、標的病変のSLDが少なくとも30%減少することを指し、「疾患の安定」または「SD」は、治療開始以降の最小SLDを基準として、PRの要件を満たす十分な標的病変の縮小がなく、かつPDの要件を満たす十分な増大がないことを指す。

【0070】

本明細書で使用される場合、「無増悪生存期間」または「PFS」は、治療中及び治療後の、治療されている疾患（例えば、がん）が悪化しない期間の時間の長さを指す。無増悪生存期間は、患者が完全奏効または部分奏効を経験した時間量、及び患者が安定を経験した時間量を含み得る。

30

【0071】

本明細書で使用される場合、「全体奏効率」または「ORR」は、完全奏効（CR）率及び部分奏効（PR）率の合計を指す。

【0072】

本明細書で使用される場合、「全生存期間」または「OS」は、特定の期間後に生存している可能性が高い個体の群における割合を指す。

【0073】

「体重に基づく用量」という用語は、本明細書において参照される場合、対象に投与される用量が対象の体重に基づいて算出されることを意味する。例えば、体重60kgの対象が2.0mg/kgの抗PD-1抗体を必要とする場合、当該対象への投与に適切な抗PD-1抗体の量を算出し、使用することができる（すなわち、120mg）。

40

【0074】

本開示の方法に関する「固定用量」という用語の使用は、2つ以上の異なる薬剤（例えば、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物及び抗PD-1抗体）が互いに特定の（固定の）比率で対象に投与されることを意味する。いくつかの実施形態において、固定用量は、ツカチニブもしくはその塩もしくは溶媒和物または抗体の量（例えば、mg）に基づく。ある特定の実施形態において、固定用量は、ツカチニブもしくはその塩もしくは溶媒和物または抗体の濃度（例えば、mg/ml）に基づく。例えば、抗PD-1抗体とツカ

50

チニブまたはその塩もしくは溶媒和物を 3 : 1 の比で対象に投与するということは、約 240 mg の抗 PD-1 抗体及び約 80 mg のツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物、または約 3 mg / ml の抗 PD-1 抗体及び約 1 mg / ml のツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物が対象に投与されることを意味し得る。

【0075】

本開示の方法及び投薬量に関する「一定用量」という用語の使用は、対象の体重または体表面積 (BSA) を考慮せずに対象に投与される用量を意味する。したがって、一定用量は、mg / kg 用量としてではなく、薬剤 (例えば、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物、及び／または抗 PD-1 抗体) の絶対量として提供される。例えば、体重 60 kg の対象及び体重 100 kg の対象は、同じ用量のツカチニブもしくはその塩もしくは溶媒和物、または抗体 (例えば、300 mg のツカチニブもしくはその塩もしくは溶媒和物、または例えば、240 mg の抗 PD-1 抗体) を服用することになる。

10

【0076】

「薬学的に許容される」という文言は、物質または組成物が、製剤に含まれる他の成分及び／または治療される哺乳動物と化学的及び／または毒物学的に適合性がなければならないことを示す。

【0077】

本明細書で使用される「薬学的に許容される塩」という文言は、本発明の化合物の薬学的に許容される有機塩または無機塩を指す。例示的な塩としては、硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、酸リン酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酸クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、糖酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩「メシル酸塩」、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、パモ酸塩 (すなわち、4, 4'-メチレンビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトアート)) 塩、アルカリ金属 (例えば、ナトリウム及びカリウム) 塩、アルカリ土類金属 (例えば、マグネシウム) 塩、及びアンモニウム塩が挙げられるが、これらに限定されない。薬学的に許容される塩は、酢酸イオン、コハク酸イオンまたは他の対イオンなどの別の分子の包含を含み得る。対イオンは、親化合物上の電荷を安定させる任意の有機部分または無機部分であり得る。更に、薬学的に許容される塩は、その構造内に 1 つを超える荷電原子を有し得る。複数の荷電原子が薬学的に許容される塩の一部である例では、複数の対イオンを有し得る。したがって、薬学的に許容される塩は、1 つ以上の荷電原子及び／または 1 つ以上の対イオンを有し得る。

20

30

【0078】

「投与すること」または「投与」は、当業者に知られている様々な方法及び送達系のいずれかを使用して、対象に治療薬剤を物理的に導入することを指す。ツカチニブもしくはその塩もしくは溶媒和物、及び／または抗 PD-1 抗体及び／または抗 PD-L1 抗体及び／または抗 CTLA4 抗体の例示的な投与経路としては、静脈内、筋肉内、皮下、腹腔内、脊髄または他の非経口の投与経路、例えば、注射または注入 (例えば、静脈内注入) によるものが挙げられる。本明細書で使用される「非経口投与」という文言は、経腸及び局所投与以外の、通常は注射による投与方式を意味し、限定するものではないが、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、リンパ管内、病巣内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、クモ膜下、髄腔内、硬膜外及び胸骨内の注射及び注入、ならびに in vivo エレクトロポレーションが含まれる。治療薬剤は、非経口以外の経路、すなわち、経口を介して投与することができる。他の非経口以外の経路には、局所、表皮または粘膜の投与経路、例えば、鼻腔内、経膈的、経直腸的、舌下または局所的な投与経路が含まれる。投与はまた、例えば、1 回、複数回、及び／または 1 回以上の長い期間にわたって行うことができる。

40

【0079】

50

本明細書中で区別なく使用される「ベースライン」または「ベースライン値」という用語は、治療法（例えば、本明細書に記載されるツカチニブもしくはその塩もしくは溶媒和物及び／または本明細書に記載される抗PD-1抗体及び／または本明細書に記載される抗PD-L1抗体）の実施前または治療法の実施開始時における症状の測定または特徴付けを指し得る。ベースライン値は、本明細書で企図されるツカチニブもしくはその塩もしくは溶媒和物、及び／またはPD-1及び／またはPD-L1関連疾患（例えば、固形腫瘍）の症状の軽減または改善を決定するために、参照値と比較することができる。本明細書中で区別なく使用される「参照」または「参照値」という用語は、治療法（例えば、本明細書に記載されるツカチニブもしくはその塩もしくは溶媒和物、及び／または本明細書に記載される抗PD-1抗体及び／または本明細書に記載される抗PD-L1抗体）の投与後の症状の測定または特徴付けを指し得る。参照値は、投与レジメンもしくは治療サイクル中に1回以上または投与レジメンもしくは治療サイクルの終了時に測定することができる。「参照値」は、絶対値；相対値；上限値及び／または下限値を有する値；値の範囲；平均値；中央値；中間値；またはベースライン値と比較した値であり得る。

10

【0080】

同様に、「ベースライン値」は、絶対値；相対値；上限値及び／または下限値を有する値；値の範囲；平均値；中央値；中間値；または参照値と比較した値であり得る。参照値及び／またはベースライン値は、1の個体、2の異なる個体または個体の群（例えば、2、3、4、5またはそれ以上の個体の群）から得ることができる。

【0081】

20

本明細書で使用される「単剤療法」という用語は、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物、抗PD-1抗体、または抗PD-L1抗体が、治療サイクル中に対象に投与される唯一の抗がん剤であることを意味する。しかしながら、他の治療薬剤が対象に投与されてもよい。例えば、基礎のがん自体そのものではないがんに関連する症状（例えば、炎症、疼痛、体重減少、及び全身の倦怠感を含む）を治療するためにがんの対象に投与される抗炎症薬または他の薬剤を単剤療法の期間中に投与することができる。

【0082】

本明細書で使用される「有害事象」（AE）は、医学的治療の使用に関連する、好ましくなく一般に意図されていないまたは望ましくないあらゆる徴候（異常な検査所見を含む）、症状、または疾患である。医学的治療は、1以上の関連AEを有する場合があります、各AEは、重症度が同じであるか、または異なり得る。「有害事象を変える」ことが可能な方法への言及は、異なる治療方式の使用に関連する1以上のAEの発生及び／または重症度を減少させる治療方式を意味する。

30

【0083】

本明細書で使用される「重篤な有害事象」または「SAE」は、以下の基準のうちの1つを満たす有害事象である：

- ・死に至るものまたは生命を脅かすもの（重篤な有害事象の定義で 사용되는場合、「生命を脅かすもの」とは、その事象の時点で患者が死亡する危険性がある事象を指し、仮により重度であれば死に至ったかもしれないという事象を指すのではない。
- ・永続的または顕著な障害／機能不全に陥るもの
- ・先天異常／先天的欠損を来すもの
- ・医学的に重要であるもの、すなわち、患者を危機にさらす事象または上記に列挙される結果の1つを防ぐために医学的もしくは外科的介入を必要とし得る事象と定義される。AEが「医学的に重要である」かどうかを判断するには、医学的及び科学的判断力を発揮する必要がある。
- ・入院患者の入院期間または既存の入院期間の延長が必要となるもの。以下を除く：1）基礎疾患の日常的な治療またはモニタリングで状態のいかなる悪化も伴わないもの；2）試験下の適応症とは無関係であり、インフォームドコンセントに署名してから悪化していない既往症に対する選択的または事前計画された治療；ならびに3）患者の全身状態のいかなる悪化もない社会的な理由及び休息介護。

40

50

【0084】

選択肢（例えば、「または」）の使用は、選択肢の一方、両方またはその任意の組み合わせのいずれかを意味することを理解されたい。本明細書で使用される場合、不定冠詞の「a」または「an」は、引用または列挙される任意の要素の「1つ以上」を指すことを理解されたい。

【0085】

「約」または「本質的に含む」という用語は、当業者により決定される特定の値または組成について許容される誤差範囲内内である値または組成を指し、部分的には、その値または組成を測定または決定する方法、すなわち、測定系の限界に依存する。例えば、「約」または「本質的に含む」は、当該技術分野における慣例に従って、1以内または1より大きい標準偏差を意味し得る。あるいは、「約」または「本質的に含む」は、最大20%の範囲を意味し得る。更に、特に生物学的系またはプロセスに関して、この用語は、最大1桁または最大5倍の値を意味し得る。特定の値または組成が本出願及び特許請求の範囲に記載される場合、特に指示のない限り、「約」または「本質的に含む」の意味は、その特定の値または組成について許容される誤差範囲内にあることを想定すべきである。

【0086】

本明細書で使用される「約1週間ごとに1回」、「約2週間ごとに1回」という用語または任意の他の類似の投与間隔の用語は、およそその数を意味する。「約1週間ごとに1回」は、7日±1日ごと、すなわち、6日ごと～8日ごとを含み得る。「約2週間ごとに1回」は、14日±2日ごと、すなわち、12日ごと～16日ごとを含み得る。「約3週間ごとに1回」は、21日±3日ごと、すなわち、18日ごと～24日ごとを含み得る。同様の近似が、例えば、約4週間ごとに1回、約5週間ごとに1回、約6週間ごとに1回、及び約12週間ごとに1回にも適用される。いくつかの実施形態において、約6週間ごとに1回または約12週間ごとに1回の投与間隔は、最初の投与が1週目の任意の日に投与され得、その後、次の投与がそれぞれ6週目または12週目の任意の日に投与され得ることを意味する。他の実施形態において、約6週間ごとに1回または約12週間ごとに1回の投与間隔は、最初の投与が1週目の特定の日（例えば、月曜日）に投与され、その後、次の投与がそれぞれ6週目または12週目の同じ日（例えば、月曜日）に投与されることを意味する。

【0087】

本明細書に記載されるように、任意の濃度範囲、パーセンテージ範囲、比率範囲または整数範囲は、特に指定のない限り、列挙される範囲内の任意の整数の値を含み、必要に応じて、その分数（整数の1/10及び1/100など）を含むものと理解される。

【0088】

本開示の様々な態様は、以下のサブセクションで更に詳細に説明される。

【0089】

II. 実施形態の説明

A. ツカチニブ及び抗PD-1または抗PD-L1抗体により固形腫瘍を治療するための方法

一態様において、本発明は、対象の固形腫瘍を治療するための方法であって、対象に、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物と、抗PD-1抗体またはその抗原結合断片との組み合わせを投与することを含む、方法を提供する。別の態様において、本発明は、対象の固形腫瘍を治療するための方法であって、対象に、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物と、抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片との組み合わせを投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態において、ナチュラルキラー（NK）細胞の浸潤は、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、固形腫瘍において増加する。いくつかの実施形態において、PD-1を発現するCD8+T細胞の浸潤は、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、固形腫瘍において増加する。いくつかの実施形態において、IFNγ3を発現するCD8+T細胞の浸潤は、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、固形腫瘍において増加する。いくつかの実施形態において、

TIM3を発現するCD8+T細胞の浸潤は、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、固形腫瘍において増加する。いくつかの実施形態において、OX40を発現するCD8+T細胞の浸潤は、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、固形腫瘍において増加する。いくつかの実施形態において、FOX P3を発現するCD4+T細胞の浸潤は、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、固形腫瘍において増加する。いくつかの実施形態において、FOX P3を発現しないCD4+T細胞の浸潤は、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、固形腫瘍において増加する。

いくつかの実施形態において、Ki67を発現するCD4+T細胞の浸潤は、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、固形腫瘍において増加する。いくつかの実施形態において、CD4+T細胞とCD8+T細胞の比は、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、固形腫瘍において増加する。いくつかの実施形態において、好中球の浸潤は、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、固形腫瘍において減少する。いくつかの実施形態において、CD11b樹状細胞のパーセンテージは、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、固形腫瘍において増加する。いくつかの実施形態において、MHC-II高発現マクロファージのパーセンテージは、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、固形腫瘍において増加する。いくつかの実施形態において、MHC-II低発現マクロファージのパーセンテージは、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与後、固形腫瘍において減少する。いくつかの実施形態において、方法は、がんを治療するために、1つ以上の追加の治療薬剤を対象に投与することを更に含む。いくつかの実施形態において、1つ以上の追加の治療薬剤は、本明細書に記載される抗CTLA4抗体またはその抗原結合断片である。いくつかの実施形態において、抗CTLA4抗体またはその抗原結合断片は、イピリムマブまたはそのバイオシミラーのCDRを含む。いくつかの実施形態において、抗CTLA4抗体またはその抗原結合断片は、イピリムマブまたはそのバイオシミラーの重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態において、抗CTLA4抗体またはその抗原結合断片は、イピリムマブまたはそのバイオシミラーである。いくつかの実施形態において、固形腫瘍は、HER2+固形腫瘍である。

【0090】

いくつかの実施形態において、固形腫瘍は、HER2の変異型を発現することが決定されている。いくつかの実施形態において、固形腫瘍は、HER2の変異型を発現する。いくつかの実施形態において、固形腫瘍は、1つ以上のHER2の変化を含む。いくつかの実施形態において、1つ以上のHER2の変化は、HER2変異である。いくつかにおいて、ヒト野生型HER2アミノ酸配列と比較して、少なくとも1つのアミノ酸置換、挿入、または欠失。

いくつかの実施形態において、ヒト野生型HER2は、MELAAALCRWG L L L A L L P P G A A S T Q V C T G T D M K L R L P A S P E T H L D M L R H L Y Q G C Q V V Q G N L E L T Y L P T N A S L S F L Q D I Q E V Q G Y V L I A H N Q V R Q V P L Q R L R I V R G T Q L F E D N Y A L A V L D N G D P L N N T T P V T G A S P G G L R E L Q L R S L T E I L K G G V L I Q R N P Q L C Y Q D T I L W K D I F H K N N Q L A L T L I D T N R S R A C H P C S P M C K G S R C W G E S S E D C Q S L T R T V C A G G C A R C K G P L P T D C C H E Q C A A G C T G P K H S D C L A C L H F N H S G I C E L H C P A L V T Y N T D T F E S M P N P E G R Y T F G A S C V T A C P Y N Y L S T D V G S C T L V C P L H N Q E V T A E D G T Q R C E K C S K P C A R V C Y G L G M E H L R E V R A V T S A N I Q E F A G C K K I F G S L A F L P E S F D G D P A S N T A P L Q P E Q L Q V F E T L E E I T G Y L Y I S A W P D S L P D L S V F Q N L Q V I R G R I L H N G A Y S L T L Q G L G I S W L G L R S L R E L G S G L A L I H H N T H L C F V H T V P W D Q L F R N P H Q A L L H T A N R P E D E C V G E G L A C H Q L C A R G H C W G P G P T Q C V N C S Q F L R G Q E C V E E C R V L Q G L P R E Y V N A R H C L P C H P E C Q P Q N G S V T C F G P E A D Q C V A C A H Y K D P P F C V A R C P S G V K P D L S Y M P I W K

F P D E E G A C Q P C P I N C T H S C V D L D D K G C P A E Q R A S P L T S I I
S A V V G I L L V V V L G V V F G I L I K R R Q Q K I R K Y T M R R L L Q E T E
L V E P L T P S G A M P N Q A Q M R I L K E T E L R K V K V L G S G A F G T V Y
K G I W I P D G E N V K I P V A I K V L R E N T S P K A N K E I L D E A Y V M A
G V G S P Y V S R L L G I C L T S T V Q L V T Q L M P Y G C L L D H V R E N R G
R L G S Q D L L N W C M Q I A K G M S Y L E D V R L V H R D L A A R N V L V K S
P N H V K I T D F G L A R L L D I D E T E Y H A D G G K V P I K W M A L E S I L
R R R F T H Q S D V W S Y G V T V W E L M T F G A K P Y D G I P A R E I P D L L
E K G E R L P Q P P I C T I D V Y M I M V K C W M I D S E C R P R F R E L V S E
F S R M A R D P Q R F V V I Q N E D L G P A S P L D S T F Y R S L L E D D D M G
D L V D A E E Y L V P Q Q G F F C P D P A P G A G G M V H H R H R S S S T R S G
G G D L T L G L E P S E E E A P R S P L A P S E G A G S D V F D G D L G M G A A
K G L Q S L P T H D P S P L Q R Y S E D P T V P L P S E T D G Y V A P L T C S P
Q P E Y V N Q P D V R P Q P P S P R E G P L P A A R P A G A T L E R P K T L S P
G K N G V V K D V F A F G G A V E N P E Y L T P Q G G A A P Q P H P P P A F S P
A F D N L Y Y W D Q D P P E R G A P P S T F K G T P T A E N P E Y L G L D V P V
(配列番号1)の amino 酸配列を含む。

いくつかの実施形態において、HER2変異は、活性化変異である。いくつかの実施形態において、HER2変異は、構成性HER2キナーゼドメイン活性化をもたらす。いくつかの実施形態において、HER2変異は、細胞外ドメイン、キナーゼドメイン、もしくは膜貫通／膜近傍ドメイン、またはそれらの任意の組み合わせにおける変異である。いくつかの実施形態において、HER2変異は、細胞外ドメインにおける変異である。いくつかの実施形態において、HER2変異は、G309A、G309E、S310F、S310Y、C311R、C311S、及びC334Sからなる群から選択される細胞外ドメインにおける変異である。いくつかの実施形態において、細胞外ドメインにおける変異は、G309Aである。いくつかの実施形態において、細胞外ドメインにおける変異は、G309Eである。いくつかの実施形態において、細胞外ドメインにおける変異は、S310Fである。いくつかの実施形態において、細胞外ドメインにおける変異は、S310Yである。いくつかの実施形態において、細胞外ドメインにおける変異は、C311Rである。いくつかの実施形態において、細胞外ドメインにおける変異は、C311Sである。いくつかの実施形態において、細胞外ドメインにおける変異は、C334Sである。いくつかの実施形態において、HER2変異は、キナーゼドメインにおける変異である。いくつかの実施形態において、HER2変異は、Y772、G776、G778、及びT798からなる群から選択される amino 酸残基のキナーゼドメインにおける変異である。いくつかの実施形態において、キナーゼドメインにおける変異は、Y772にある。いくつかの実施形態において、キナーゼドメインにおける変異は、G776にある。いくつかの実施形態において、G776における変異は、G776 YVMA挿入(G776 ins YVMA)である。

HER2のG776 ins YVMA変異型は、HER2タンパク質の位置772～775の amino 酸配列であるYVMA(チロシン、バリン、メチオニン、アラニン)がもう一度繰り返される変異である(「Y772_A775dup」または「A775_G776 ins YVMA」とも称される)。Nature. 2004 Sep 30; 431(7008): 525-6、及びCancer Res. 2005 Mar 1; 65(5): 1642-6。いくつかの実施形態において、キナーゼドメインにおける変異は、G778にある。いくつかの実施形態において、キナーゼドメインにおける変異は、T798にある。いくつかの実施形態において、HER2変異は、T733I、L755P、L755S、I767M、L768S、D769N、D769Y、D769H、V777L、V777M、L841V、V842I、N857S、T862A、L869R、H878Y、及びR896Cからなる群から選択されるキナーゼドメインにおける変異である。いくつかの実施形態において、キナーゼドメインにおける変異は、T733Iである。いく

つかの実施形態において、キナーゼドメインにおける変異は、L 7 5 5 Pである。いくつかの実施形態において、キナーゼドメインにおける変異は、L 7 5 5 Sである。いくつかの実施形態において、キナーゼドメインにおける変異は、I 7 6 7 Mである。いくつかの実施形態において、キナーゼドメインにおける変異は、L 7 6 8 Sである。いくつかの実施形態において、キナーゼドメインにおける変異は、D 7 6 9 Nである。

いくつかの実施形態において、キナーゼドメインにおける変異は、D 7 6 9 Yである。いくつかの実施形態において、キナーゼドメインにおける変異は、D 7 6 9 Hである。いくつかの実施形態において、キナーゼドメインにおける変異は、V 7 7 7 Lである。いくつかの実施形態において、キナーゼドメインにおける変異は、V 7 7 7 Mである。いくつかの実施形態において、キナーゼドメインにおける変異は、L 8 4 1 Vである。いくつかの実施形態において、キナーゼドメインにおける変異は、V 8 4 2 Iである。いくつかの実施形態において、キナーゼドメインにおける変異は、N 8 5 7 Sである。いくつかの実施形態において、キナーゼドメインにおける変異は、T 8 6 2 Aである。いくつかの実施形態において、キナーゼドメインにおける変異は、L 8 6 9 Rである。いくつかの実施形態において、キナーゼドメインにおける変異は、H 8 7 8 Yである。いくつかの実施形態において、キナーゼドメインにおける変異は、R 8 9 6 Cである。いくつかの実施形態において、HER2変異は、膜貫通／膜近傍ドメインにおける変異である。

いくつかの実施形態において、HER2変異は、アミノ酸残基V 6 9 7でのキナーゼドメインにおける変異である。いくつかの実施形態において、HER2変異は、S 6 5 3 C、I 6 5 5 V、V 6 5 9 E、G 6 6 0 D、及びR 6 7 8 Qからなる群から選択される膜貫通／膜近傍ドメインにおける変異である。いくつかの実施形態において、膜貫通／膜近傍ドメインにおける変異は、S 6 5 3 Cである。いくつかの実施形態において、膜貫通／膜近傍ドメインにおける変異は、I 6 5 5 Vである。いくつかの実施形態において、膜貫通／膜近傍ドメインにおける変異は、V 6 5 9 Eである。いくつかの実施形態において、膜貫通／膜近傍ドメインにおける変異は、G 6 6 0 Dである。いくつかの実施形態において、膜貫通／膜近傍ドメインにおける変異は、R 6 7 8 Qである。いくつかの実施形態において、がんは、HER2の増幅を有さない。いくつかの実施形態において、がんは、HER2増幅を含まないことが決定されている。いくつかの実施形態において、HER2の増幅は、IHCによって決定される。いくつかの実施形態において、がんは、0のHER2増幅スコアを有し、HER2増幅スコアは、IHCによって決定される。いくつかの実施形態において、がんは、1+のHER2増幅スコアを有し、HER2増幅スコアは、IHCによって決定される。いくつかの実施形態において、がんは、0または1+のHER2増幅スコアを有し、HER2増幅スコアは、IHCによって決定される。

いくつかの実施形態において、IHCによって決定される場合、がんが0のスコアを有する場合、HER2は増幅していない。いくつかの実施形態において、IHCによって決定される場合、がんが1+のスコアを有する場合、HER2は増幅していない。いくつかの実施形態において、がんは、非がん性組織と比較して、2倍未満のHER2タンパク質レベルの増加を有する。いくつかの実施形態において、HER2の変異は、DNAシーケンシングによって決定される。いくつかの実施形態において、HER2の変異は、RNAシーケンシングによって決定される。いくつかの実施形態において、HER2の変異は、次世代シーケンシング（NGS）を使用することによって決定される。いくつかの実施形態において、HER2変異は、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）によって決定される。

【0091】

いくつかの実施形態において、固形腫瘍は、1つ以上のHER2の変化を含む。いくつかの実施形態において、1つ以上のHER2の変化は、HER2の過剰発現／増幅である。いくつかの実施形態において、がんは、2+のHER2増幅スコアを有し、HER2増幅スコアは、免疫組織化学（IHC）によって決定される。いくつかの実施形態において、がんは、3+のHER2増幅スコアを有し、HER2増幅スコアは、IHCによって決定される。いくつかの実施形態において、IHCによって決定される場合、がんが2+の

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

けるHER2タンパク質レベルが少なくとも約100倍増加している場合、増幅している。

いくつかの実施形態において、HER2過剰発現は、免疫組織化学（IHC）によって決定される場合、3+の過剰発現である。いくつかの実施形態において、HER2増幅は、*in situ*ハイブリダイゼーションアッセイによって決定される。いくつかの実施形態において、*in situ*ハイブリダイゼーションアッセイは、蛍光*in situ*ハイブリダイゼーション（FISH）アッセイである。いくつかの実施形態において、*in situ*ハイブリダイゼーションアッセイは、発色*in situ*ハイブリダイゼーションである。いくつかの実施形態において、HER2増幅は、NGSによって組織において決定される。いくつかの実施形態において、HER2増幅は、血液ベースのNGSアッセイによって循環腫瘍DNA（ctDNA）において決定される。

10

【0092】

いくつかの実施形態において、固形腫瘍は、HER2+固形腫瘍である。いくつかの実施形態において、固形腫瘍は、転移性固形腫瘍である。いくつかの実施形態において、固形腫瘍は、局所進行している。いくつかの実施形態において、固形腫瘍は、切除不可能である。いくつかの実施形態において、対象は、固形腫瘍のための1つ以上の追加の治療薬剤で以前に治療されたことがある。いくつかの実施形態において、対象は、固形腫瘍のための1つ以上の追加の治療薬剤で以前に治療されたことがあり、その治療に応答しなかった。いくつかの実施形態において、対象は、固形腫瘍のための1つ以上の追加の治療薬剤で以前に治療されたことがあり、その治療後に再発した。いくつかの実施形態において、対象は、固形腫瘍のための1つ以上の追加の治療薬剤で以前に治療されたことがあり、その治療中に疾患の進行を経験した。いくつかの実施形態において、固形腫瘍は、トラスツズマブに対して感受性である。いくつかの実施形態において、固形腫瘍は、トラスツズマブに対して耐性がある。いくつかの実施形態において、固形腫瘍は、子宮頸癌、子宮癌、胆嚢癌、胆管癌、尿路上皮癌、肺癌、乳癌、胃食道癌、及び大腸癌からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、固形腫瘍は、子宮頸癌である。

20

いくつかの実施形態において、固形腫瘍は、子宮癌である。いくつかの実施形態において、固形腫瘍は、胆道癌、例えば、胆嚢癌または胆管癌である。いくつかの実施形態において、固形腫瘍は、胆嚢癌である。いくつかの実施形態において、固形腫瘍は、胆管癌である。いくつかの実施形態において、固形腫瘍は、尿路上皮癌である。いくつかの実施形態において、固形腫瘍は、肺癌である。いくつかの実施形態において、肺癌は、非小細胞肺癌（NSCLC）である。いくつかの実施形態において、NSCLCは、非扁平上皮NSCLCである。いくつかの実施形態において、固形腫瘍は、乳癌である。いくつかの実施形態において、乳癌は、HER2+乳癌である。いくつかの実施形態において、乳癌は、ホルモン受容体陽性（HR+）乳癌である。いくつかの実施形態において、乳癌は、ホルモン受容体陰性（HR-）乳癌である。いくつかの実施形態において、乳癌は、トリプルネガティブ乳癌である。いくつかの実施形態において、固形腫瘍は、胃食道癌である。いくつかの実施形態において、固形腫瘍は、大腸癌である。

30

いくつかの実施形態において、対象由来のT細胞の少なくとも約0.1%、少なくとも約1%、少なくとも約2%、少なくとも約3%、少なくとも約4%、少なくとも約5%、少なくとも約6%、少なくとも約7%、少なくとも約8%、少なくとも約9%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%がPD-1を発現する。いくつかの実施形態において、対象由来のがん細胞の少なくとも約0.1%、少なくとも約1%、少なくとも約2%、少なくとも約3%、少なくとも約4%、少なくとも約5%、少なくとも約6%、少なくとも約7%、少なくとも約8%、少なくとも約9%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なく

40

50

とも約 80 % が P D - L 1 を発現する。

いくつかの実施形態において、対象由来の T 細胞の少なくとも約 0.1 %、少なくとも約 1 %、少なくとも約 2 %、少なくとも約 3 %、少なくとも約 4 %、少なくとも約 5 %、少なくとも約 6 %、少なくとも約 7 %、少なくとも約 8 %、少なくとも約 9 %、少なくとも約 10 %、少なくとも約 15 %、少なくとも約 20 %、少なくとも約 25 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 35 %、少なくとも約 40 %、少なくとも約 45 %、少なくとも約 50 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 70 %、または少なくとも約 80 % が C T L A 4 を発現する。

【0093】

いくつかの実施形態において、サンプル細胞の H E R 2 状態が決定される。その決定は、治療（すなわち、ツカチニブの投与）の開始前、治療中、または治療が終了した後に行うことができる。いくつかの場合において、H E R 2 状態の決定により、治療法を変える（例えば、治療レジメンに抗 H E R 2 抗体を加える、ツカチニブの使用を中止する、治療法を完全に中止する、または別の治療法から本発明の方法に切り換える）という決定がなされる。

10

【0094】

いくつかの実施形態において、サンプル細胞は、がん細胞である。いくつかの場合において、サンプル細胞は、がんを有する対象から得られる。サンプル細胞は、外科的切除による生検標本として、または穿刺吸引（F N A）として得ることができる。いくつかの実施形態において、サンプル細胞は、循環腫瘍細胞（C T C）である。

20

【0095】

H E R 2 発現は、参照細胞と比較され得る。いくつかの実施形態において、参照細胞は、サンプル細胞と同じ対象から得られた非がん細胞である。他の実施形態において、参照細胞は、異なる対象または対象の集団から得られた非がん細胞である。いくつかの実施形態において、H E R 2 の発現を測定することは、例えば、H E R 2 遺伝子コピー数もしくは増幅の決定、核酸シーケンシング（例えば、ゲノム DNA のシーケンシングまたは c D N A もしくは R N A シーケンシング）、m R N A 発現の測定、タンパク質存在量の測定、またはそれらの組み合わせを含む。H E R 2 検査法には、免疫組織化学（I H C）、i n s i t u ハイブリダイゼーション、蛍光 i n s i t u ハイブリダイゼーション（F I S H）、発色 i n s i t u ハイブリダイゼーション（C I S H）、E L I S A、ならびに R T - P C R 及びマイクロアレイ分析などの技術を使用する R N A 定量（例えば、H E R 2 発現の定量）が含まれる。

30

【0096】

いくつかの実施形態において、H E R 2 変異の有無は、例えば、がん患者から腫瘍組織を採取し、リアルタイム定量 P C R（q R T - P C R）またはマイクロアレイ分析などの方法を実施することによって確認される。いくつかの実施形態において、腫瘍組織は、ホルマリン固定パラフィン包埋標本（F F P E）である。いくつかの実施形態において、H E R 2 変異の有無は、がん患者から細胞循環腫瘍 DNA（c t D N A）を収集し、次世代シーケンシング（N G S）などの方法を実施することによって確認される（J C l i n O n c o l 2013; 31: 1997-2003, C l i n C a n c e r R e s 2012; 18: 4910-8, J T h o r a c O n c o l 2012; 7: 85-9, L u n g C a n c e r 2011; 74: 139-44, C a n c e r R e s 2005; 65: 1642-6, C a n c e r S c i 2006; 97: 753-9, and E S M O O p e n 2017; 2: e000279）。

40

【0097】

本明細書に記載される方法のいずれかにおいて H E R 2 変異を検出するために使用される核酸には、ゲノム DNA、ゲノム DNA から転写された R N A、及び R N A から生成された c D N A が含まれる。核酸は、脊椎動物、例えば、哺乳動物に由来し得る。核酸は、特定の供給源に見出される核酸のコピーである場合、その特定の供給源に直接由来するまたは特定の供給源に「由来する」と言える。

50

【0098】

ある特定の実施形態において、核酸は、核酸のコピー、例えば、増幅から生じたコピーを含む。例えば、ある場合には、変異を検出するために所望の量の材料を得るために、増幅が望ましいことがある。次いで、アンプリコンを、以下に記載されるものなどの変異検出方法に供して、アンプリコン中に変異が存在するかどうかを決定することができる。

【0099】

体細胞変異 (mutation) または多様性 (variation) は、当業者に知られている特定の方法によって検出することができる。そのような方法には、DNAシーケンシング、体細胞変異特異的ヌクレオチド組み込みアッセイ及び体細胞変異特異的プライマー伸長アッセイ (例えば、体細胞変異特異的PCR、体細胞変異特異的ライゲーション連鎖反応 (LCR)、及びギャップ-LCR伸長アッセイ) を含むプライマー、変異特異的オリゴヌクレオチドハイブリダイゼーションアッセイ (例えば、オリゴヌクレオチドライゲーションアッセイ)、切断剤からの保護を使用して核酸二重鎖中のフッ素化塩基を検出する切断保護アッセイ、変異型及び野生型核酸分子の移動性を比較する電気泳動分析、変性剤濃度勾配ゲル電気泳動 (例えば、Myers et al. (1985) Nature 313: 495などのDGGE)、アンイチド (unincubated) 塩基対におけるRNase切断の分析、ヘテロ二本鎖DNAの化学的または酵素的切断による分析、質量分析 (例えば、MALDI-TOF) ; 遺伝的ビット分析 (GBA)、5'ヌクレアーゼアッセイ (例えば、TaqMan™)、及び分子経路ラベルを使用するアッセイが含まれるが、これらに限定されない。

【0100】

標的核酸における多様性の検出は、当該技術分野においてよく知られている技術を使用して、標的核酸の分子クロニング及びシーケンシングにより達成することができる。あるいは、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) などの増幅技術を使用して、腫瘍組織由来のゲノムDNA調製物から標的核酸配列を直接増幅してもよい。次に、増幅された配列の核酸配列を決定し、そこから多様性を同定することができる。増幅技術は、当該技術分野においてよく知られており、例えば、ポリメラーゼ連鎖反応は、Saiki et al., Science 239: 487, 1988; 米国特許第4,683,203号及び同第4,683,195号に記載されている。

【0101】

当該技術分野において知られているリガーゼ連鎖反応もまた標的の核酸配列を増幅するために使用することができる。例えばWu et al., Genomics 4: 560-569 (1989) を参照されたい。また、アレルト異的PCRとして知られる技術を使用して、体細胞変異 (例えば、置換) を検出することもできる。例えば、Ruano and Kidd (1989) Nucleic Acids Research 17: 8392; McClay et al. (2002) Analytical Biochem. 301: 200-206を参照されたい。この技術のある特定の実施形態において、プライマーの3'末端ヌクレオチドは、標的核酸の特定の多様性に相補的である (すなわち、塩基対を特異的に形成する)。変異特異的プライマーが使用される。特異的な変異が存在しない場合、増幅産物は観察されない。増幅抵抗性変異系 (ARMS) を使用して、多様性 (例えば、置換) を検出することもできる。ARMSは、例えば、欧州特許出願公開第0332435号、及びNewton et al., Nucleic Acids Research, 17: 7, 1989に記載されている。

【0102】

多様性 (例えば、置換) の検出に有用な他の方法には、(1) 変異特異的ヌクレオチド組み込みアッセイ、例えば、一塩基伸長アッセイ (例えば、Chen et al. (2000) Genome Res. 10: 549-557参照) ; (2) 変異特異的プライマー伸長アッセイ (例えば、Ye et al. (2001) Hum. Mut. 17: 305-316参照) ; (3) 5'ヌクレアーゼアッセイ (例えば、De La Vega et al. (2002) BioTechniques 32: S48-S54参照 (T

a q M a n（登録商標）アッセイについて記載）；（４）分子経路ラベルを使用するアッセイ（例えば、T y a g i e t a l.（１９９８）N a t u r e B i o t e c h. 16:49-53参照）；（５）オリゴヌクレオチドライゲーショナッセイ（例えば、G r o s s m a n e t a l.（１９９４）N u c. A c i d s R e s. 22:4527-4534参照）及び（６）アレル特異的P C Rが含まれるが、これらに限定されない。

【0103】

多様性は、ミスマッチ検出法によって検出することもできる。ミスマッチは、100%相補体ではないハイブリダイズされた核酸二重鎖である。全相補性の欠如は、欠失、挿入、逆位、または置換に起因し得る。ミスマッチ検出法の一例は、例えば、F a h a m e t a l., P r o c. N a t l. A c a d. S c i. U S A 102:14717-14722（2005）に記載されるミスマッチ修復検出（M R D）アッセイである。ミスマッチ切断技術の別の例は、M y e r s e t a l., S c i e n c e 230:1242, 1985に詳述されるR N a s e プロテクション法である。例えば、多様性を検出するために使用される方法は、ヒト野生型標的核酸に相補的な標識リボプローブの使用を含み得る。リボプローブ及び組織サンプル由来の標的核酸と一緒にアニーリング（ハイブリダイズ）し、その後、R N a s e A 酵素で消化することで、二重鎖RNA構造のいくつかのミスマッチを検出することができる。ミスマッチをR N a s e A によって検出する場合、ミスマッチの部位で切断される。したがって、ミスマッチが検出されてR N a s e A によって切断された場合、アニーリングされたRNA調製物を電気泳動ゲルマトリックス上で分離すると、DNA及びリボプローブのmRNAまたは全長二重鎖RNAよりも小さなRNA産物が観察されることになる。リボプローブは、全長の標的核酸である必要はなく、変異を有することが疑われる位置を含むのであれば、標的核酸の一部であってもよい。

【0104】

同様の方法で、DNAプローブを使用して、例えば、酵素的または化学的切断を介して、ミスマッチを検出することができる。例えば、C o t t o n e t a l., P r o c. N a t l. A c a d. S c i. U S A, 85:4397, 1988。あるいは、マッチする二本鎖に対して、ミスマッチの二重鎖の電気泳動移動度が変化することによって、不一致を検出することができる。例えば、C a r i e l l o, H u m a n G e n e t i c s, 42:726, 1988を参照されたい。リボプローブまたはDNAプローブのいずれかを用いて、変異を含有することが疑われる標的核酸をハイブリダイゼーションの前に増幅してもよい。特に、欠失及び挿入などの再構成が激しい変化である場合、標的核酸の変化は、サザンハイブリダイゼーションを使用して検出することもできる。

【0105】

標的核酸または周囲のマーカー遺伝子に対する制限断片長多型（R F L P）プローブを使用して、多様性、例えば、挿入または欠失を検出することもできる。挿入及び欠失は、標的核酸のクローニング、シーケンシング及び増幅によって検出することもできる。一本鎖多型（S S C P）アッセイを使用して、アレルの塩基変化バリエーションを検出することもできる。S S C Pは、E r b B 2 体細胞変異の検出のために改変してもよい。S S C Pは、一本鎖P C R産物の電気泳動シフトの変化に起因する塩基の違いを明らかにする。一本鎖P C R産物は、二本鎖P C R産物を加熱するか、または他の方法で変性させることによって生成することができる。一本鎖核酸は、再度フォールディングするか、または塩基配列に部分的に依存する二次構造を形成し得る。一本鎖増幅産物の電気泳動移動度の違いは、S N P 位置における塩基配列の違いに関係する。変性剤濃度勾配ゲル電気泳動（D G G E）は、多型DNAに固有の配列依存的な安定性及び融解特性の違いと、それに対応する変性剤濃度勾配ゲルでの電気泳動移動パターンの違いに基づき、S N P アレルを識別する。

【0106】

体細胞変異または修飾は、マイクロアレイを使用して検出することもできる。マイクロ

アレイは、典型的に、配置された一連の数千個の核酸プローブを使用して、例えば、cDNAまたはcRNAサンプルと高ストリンジエンシー条件下でハイブリダイズさせるマルチプレックス技術である。標的中の核酸配列の相対存在量を決定するために、プローブと標的のハイブリダイゼーションを、典型的に、蛍光色素標識、銀標識、または化学発光標識した標的の検出により検出及び定量する。典型的なマイクロアレイでは、プローブは、化学的マトリックスへの共有結合によって（エポキシシラン、アミノシラン、リシン、ポリアクリルアミドなどを介して）、硬い表面に結合している。硬い表面は、例えば、ガラス、シリコンチップ、または微小ビーズである。

【0107】

体細胞変異を検出するための別の方法は、質量分析に基づくものである。質量分析は、DNAの4つのヌクレオチドのそれぞれの固有の質量を使用する。潜在的な変異を含有するErbB2核酸は、体細胞変異を含む核酸との質量差を測定することによって、質量分析により明確に分析することができる。体細胞変異を含有する核酸などの分子量を極めて正確に測定するには、MALDI-TOF（マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型）質量分析技術が有用である。核酸分析に対する多くのアプローチが質量分析に基づいて開発されている。例示的な質量分析に基づく方法には、プライマー伸長アッセイも含まれ、従来のゲルベースフォーマット及びマイクロアレイなどの他のアプローチと組み合わせ使用することができる。

【0108】

配列特異的リボザイム（米国特許第5,498,531号）を使用して、リボザイム切断部位の発生または喪失に基づいて体細胞変異を検出することもできる。ヌクレアーゼ切断消化アッセイまたは融解温度の違いによって、完全にマッチする配列をミスマッチ配列と区別することができる。変異が制限酵素切断部位に影響する場合、変異は、制限酵素消化パターンの変化と、それに対応するゲル電気泳動によって決定される核酸断片長の変化によって特定することができる。

【0109】

本開示のある特定の実施形態において、本明細書で開示される遺伝子多様性を含む遺伝子によってコードされるバリエーションタンパク質を検出するために、タンパク質に基づく検出技術が使用される。タンパク質のバリエーション形態の存在の決定は、当該技術分野において知られている任意の好適な技術、例えば、電気泳動（例えば、変性または非変性ポリアクリルアミドゲル電気泳動、二次元ゲル電気泳動、キャピラリー電気泳動）によって行われ得る。電気泳動、及び等電点電気泳動、クロマトグラフィー（例えば、サイズクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、及びイオン交換HPLC）、質量分析法（例えば、MALDI-TOF質量分析法、エレクトロスプレー）、イオン化（ESI）質量分析法、及びタンデム質量分析法）によって実施することができる。例えば、Ahner and Jungbauer (2006) J. Chromatog. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. 841:110-122を参照されたい。検出される多様性の性質に部分的に基づいて、好適な技術を選択することができる。例えば、アミノ酸が置換されることで、元のアミノ酸とは異なる電荷を持つアミノ酸置換が生じる多様性は、等電点電気泳動によって検出することができる。ポリペプチドを高電圧でpH勾配のあるゲルに通す等電点電気泳動は、タンパク質をその等電点(pI)で分離するものであり、pH勾配ゲルは、同時に操作される野生型タンパク質を含有するゲルと比較することができる。変異が新しいタンパク質分解切断部位の生成または既存の切断部位の廃止をもたらす場合、タンパク質消化と、それに続く、適切な電気泳動、クロマトグラフィー、または質量分析技術を使用することによって、サンプルをペプチドマッピングすることができる。多様性の存在は、エドマン分解またはある特定の形態の質量分析法などのタンパク質シーケンシング技術を使用して検出することもできる。

【0110】

これらの技術の組み合わせを使用する当該技術分野において知られている方法もまた使

10

20

30

40

50

用することができる。例えば、HPLC-顕微鏡タンデム質量分析技術では、タンパク質に対してタンパク質消化を行い、得られたペプチド混合物を逆相クロマトグラフィー分離によって分離する。次いで、タンデム質量分析を実施し、そこから収集されたデータが解析される。別の例において、非変性ゲル電気泳動がMALDI質量分析と組み合わせられる。

【0111】

ある特定の実施形態において、タンパク質は、当該タンパク質に特異的に結合する抗体またはペプチドなどの試薬を使用してサンプルから単離し、次いで、上に開示される技術のいずれかを使用して更に分析して遺伝子多様性を示すことができる。

【0112】

あるいは、サンプル中のバリエーションタンパク質の存在は、遺伝子多様性を有するタンパク質に特異的な抗体、すなわち、変異を有するタンパク質に特異的に結合するが、変異のないタンパク質には結合しない抗体に対するものであってもよい。これは、イムノアフィニティーアッセイによって検出することができる。そのような抗体は、当該技術分野において知られている任意の好適な技術によって作製することができる。抗体を使用して、溶液サンプルから特定のタンパク質を免疫沈降させたり、例えば、ポリアクリルアミドゲルによって分離されたタンパク質をイムノブロットしたりすることができる。免疫細胞化学的方法を使用して、組織中または細胞中の特定のタンパク質バリエーションを検出することもできる。例えば、モノクローナル抗体またはポリクローナル抗体を使用する、酵素結合免疫吸着法（ELISA）、ラジオイムノアッセイ（RIA）、イムノラジオメトリック（IRMA）及びサンドイッチアッセイを含む免疫酵素アッセイ（IEMA）である。

【0113】

B. ツカチニブの用量及び投与

いくつかの実施形態において、ツカチニブの用量は、対象の体重1kgあたり約0.1mg～10mgの間（例えば、対象の体重1kgあたり約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、または10mg）である。他の実施形態において、ツカチニブの用量は、対象の体重1kgあたり約10mg～100mgの間（例えば、対象の体重1kgあたり約10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、または100mg）である。いくつかの実施形態において、ツカチニブの用量は、対象の体重1kgあたり少なくとも約100mg～500mg（例えば、対象の体重1kgあたり少なくとも約100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、または500mg）である。特定の実施形態において、ツカチニブの用量は、対象の体重1kgあたり約1mg～50mgの間（例えば、対象の体重1kgあたり約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、または50mg）である。いくつかの場合において、ツカチニブの用量は、対象の体重1kgあたり約50mgである。

【0114】

いくつかの実施形態において、ある用量のツカチニブは、約1mg～100mgの間（例えば、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、または100mg）のツカチニブを含む。他の実施形態において、ある用量のツカチニブは、約100mg～1,000mgの間（例えば、約100、105、110、115、120、125、130、135、140

、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、205、210、215、220、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975、または1,000mg)のツカチニブを含む。いくつかの実施形態において、ツカチニブの用量は、約150mg～約650mgである。いくつかの実施形態において、ツカチニブの用量は、約300mgである。特定の実施形態において、ツカチニブの用量は約300mgである(例えば、1日2回投与される場合)。

【0115】

いくつかの実施形態において、ある用量のツカチニブは、少なくとも約1,000mg～10,000mg(例えば、少なくとも約1,000、1,100、1,200、1,300、1,400、1,500、1,600、1,700、1,800、1,900、2,000、2,100、2,200、2,300、2,400、2,500、2,600、2,700、2,800、2,900、3,000、3,100、3,200、3,300、3,400、3,500、3,600、3,700、3,800、3,900、4,000、4,100、4,200、4,300、4,400、4,500、4,600、4,700、4,800、4,900、5,000、5,100、5,200、5,300、5,400、5,500、5,600、5,700、5,800、5,900、6,000、6,100、6,200、6,300、6,400、6,500、6,600、6,700、6,800、6,900、7,000、7,100、7,200、7,300、7,400、7,500、7,600、7,700、7,800、7,900、8,000、8,100、8,200、8,300、8,400、8,500、8,600、8,700、8,800、8,900、9,000、9,100、9,200、9,300、9,400、9,500、9,600、9,700、9,800、9,900、10,000mgまたはそれ以上)のツカチニブを含む。

【0116】

いくつかの実施形態において、ある用量のツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物は、治療上有効な量のツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物を含有する。他の実施形態において、ある用量のツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物は、治療上有効な量よりも少ないツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物を含有する(例えば、所望の臨床効果または治療効果を達成するために複数回投与がなされる場合)。

【0117】

ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物は、任意の好適な経路及び様式で投与することができる。本発明の小分子の投与に好適な経路は、当該技術分野においてよく知られており、当業者によって選択され得る。一実施形態において、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物は、非経口投与される。非経口投与は、経腸及び局所投与以外の、通常は注射による投与方式を意味し、表皮内、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、腱内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、クモ膜下、髄腔内、頭蓋内、胸腔内、硬膜外及び胸骨内の注射及び注入が含まれる。いくつかの実施形態において、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与経路は、静脈内注射または注入である。いくつかの実施形態において、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与経路は、静脈内注入である。いくつかの実施形態において、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与経路は、静脈内注射または注入である。いくつかの実施形態において、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物の投与経路は、経口である。

【0118】

本明細書で提供される方法もしくは使用または使用のための生成物の一実施形態において、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物は、対象に1日1回、1日2回、1日3回または1日4回投与される。いくつかの実施形態において、ツカチニブまたはその塩もし

10

20

30

40

50

くは溶媒和物は、対象に隔日、約1週間ごとに1回または約3週間ごとに1回投与される。いくつかの実施形態において、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物は、対象に1日1回投与される。いくつかの実施形態において、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物は、対象に1日2回投与される。いくつかの実施形態において、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物は、対象に約300mgの用量で1日2回投与される。いくつかの実施形態において、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物は、対象に300mgの用量で1日2回投与される。いくつかの実施形態において、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物は、対象に約600mgの用量で1日1回投与される。いくつかの実施形態において、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物は、対象に600mgの用量で1日1回投与される。いくつかの実施形態において、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物は、対象に21日の治療サイクルの各日に1日2回投与される。いくつかの実施形態において、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物は、対象に経口投与される。

10

【0119】

C. 抗PD-1抗体

一般に、本開示の抗PD-1抗体またはその抗原結合断片は、PD-1、例えば、ヒトPD-1に結合する。いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体またはその抗原結合断片は、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、Amp-514、チスレリズマブ、セミプリマブ、TSR-042、JNJ-63723283、CBT-501、PF-06801591、JS-001、カムレリズマブ、PDR001、BCD-100、AGEN2034、IBI-308、BI-754091、GLS-010、LZM-009、AK-103、MGA-012、Sym-021及びCS1003、またはそのバイオシミラーからなる群から選択される抗体または抗原結合断片の相補性決定領域(CDR)を含む。いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体またはその抗原結合断片は、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、Amp-514、チスレリズマブ、セミプリマブ、TSR-042、JNJ-63723283、CBT-501、PF-06801591、JS-001、カムレリズマブ、PDR001、BCD-100、AGEN2034、IBI-308、BI-754091、GLS-010、LZM-009、AK-103、MGA-012、Sym-021及びCS1003からなる群から選択される抗体または抗原結合断片のCDRを含む。いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体またはその抗原結合断片は、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、Amp-514、チスレリズマブ、セミプリマブ、TSR-042、JNJ-63723283、CBT-501、PF-06801591、JS-001、カムレリズマブ、PDR001、BCD-100、AGEN2034、IBI-308、BI-754091、GLS-010、LZM-009、AK-103、MGA-012、Sym-021及びCS1003からなる群から選択される抗体または抗原結合断片の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。

20

30

いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体またはその抗原結合断片は、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、Amp-514、チスレリズマブ、セミプリマブ、TSR-042、JNJ-63723283、CBT-501、PF-06801591、JS-001、カムレリズマブ、PDR001、BCD-100、AGEN2034、IBI-308、BI-754091、GLS-010、LZM-009、AK-103、MGA-012、Sym-021及びCS1003からなる群から選択される抗体または抗原結合断片の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体またはその抗原結合断片は、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、Amp-514、チスレリズマブ、セミプリマブ、TSR-042、JNJ-63723283、CBT-501、PF-06801591、JS-001、カムレリズマブ、PDR001、BCD-100、AGEN2034、IBI-308、BI-754091、GLS-010、LZM-009、AK-103、MGA-012、Sym-021及びCS1003、またはそのバイオシミラーからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体またはその抗原結合断片は、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、Amp-514、チスレリズマブ、セミプリマブ、TSR-042、JNJ-63723283、CBT-501

40

50

、PF-06801591、JS-001、カムレリズマブ、PDR001、BCD-100、AGEN2034、IBI-308、BI-754091、GLS-010、LZM-009、AK-103、MGA-012、Sym-021及びCS1003からなる群から選択される。

いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体またはその抗原結合断片は、ペンブロリズマブである。米国特許第8,354,509号及び同第8,900,587号を参照されたい。ペンブロリズマブ抗体は、KEYTRUDA（登録商標）としても知られている。

いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体またはその抗原結合断片は、ニボルマブである。例えば、米国特許第8,008,449号；WO2013/173223；WO2006/121168を参照されたい。ニボルマブ抗体は、OPDIVO（登録商標）として知られている。

いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体またはその抗原結合断片は、Amp-514である。例えば、Naing et al., *Annals of Oncology*, Volume 27, Issue suppl_6, 1 October 2016, 1072Pを参照されたい。Amp-514抗体は、MEDIO680としても知られている。

いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体またはその抗原結合断片は、チスレリズマブである。例えば、米国特許第9,834,606号を参照されたい。チスレリズマブ抗体は、BGB-A317としても知られている。

いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体またはその抗原結合断片は、センプリマブである。例えば、Burova et al., *Mol Cancer Ther.* 2017 May; 16(5): 861-870を参照されたい。センプリマブ抗体は、REGN2810としても知られている。

いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体またはその抗原結合断片は、TSR-042である（ワールド・ワイド・ウェブwww.ejcancer.com/article/S0959-8049(16)32902-1/pdfで容易に入手可能である）。いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体またはその抗原結合断片は、JNJ-63723283である。

例えば、Calvo et al., *Journal of Clinical Oncology* 36, no. 5_suppl (February 2018) 58-58を参照されたい。JNJ-63723283抗体は、JNJ-3283としても知られている。

いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体またはその抗原結合断片は、CBT-501である。例えば、Patel et al., *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 2017, 5 (Suppl 2): P242を参照されたい。CBT-501抗体は、ゲノリムズマブとしても知られている。

いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体またはその抗原結合断片は、PF-06801591である。例えば、Youssef et al., *Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting 2017; Cancer Res* 2017; 77(13 Suppl): Abstractを参照されたい。いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体またはその抗原結合断片は、JS-001である。

例えば、US2016/0272708を参照されたい。いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体またはその抗原結合断片は、カムレリズマブである。例えば、米国特許公開第US2016/376367号；Huang et al., *Clinical Cancer Research* 2018 Mar 15; 24(6): 1296-1304を参照されたい。

カムレリズマブ抗体は、SHR-1210及びINCSHR-1210としても知られている。いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体またはその抗原結合断片は、PDR001である。

例えば、WO2017/106656；Naing et al., *Journal of Clinical Oncology* 34, no. 15_suppl (May 2016) 3060-3060を参照されたい。いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体またはその抗原結合断片は、BCD-100である。

例えば、WO2018/103017を参照されたい。いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体またはその抗原結合断片は、BCD-100である。

例えば、WO2018/103017を参照されたい。いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体またはその抗原結合断片は、BCD-100である。

例えば、WO2018/103017を参照されたい。いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体またはその抗原結合断片は、BCD-100である。

例えば、WO2018/103017を参照されたい。いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体またはその抗原結合断片は、BCD-100である。

例えば、WO2018/103017を参照されたい。いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体またはその抗原結合断片は、BCD-100である。

例えば、WO2018/103017を参照されたい。いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体またはその抗原結合断片は、BCD-100である。

例えば、WO2018/103017を参照されたい。いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体またはその抗原結合断片は、BCD-100である。

例えば、WO2018/103017を参照されたい。いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体またはその抗原結合断片は、BCD-100である。

10

20

30

40

50

合断片は、A G E N 2 0 3 4である。例えばW O 2 0 1 7 / 0 4 0 7 9 0を参照されたい。いくつかの実施形態において、抗P D - 1抗体またはその抗原結合断片は、I B I - 3 0 8である。例えば、W O 2 0 1 7 / 0 2 4 4 6 5 ; W O 2 0 1 7 / 1 3 3 5 4 0を参照されたい。いくつかの実施形態において、抗P D - 1抗体またはその抗原結合断片は、B I - 7 5 4 0 9 1である。例えば、米国特許公開第U S 2 0 1 7 / 3 3 4 9 9 5号 ; J o h n s o n e t a l . , J o u r n a l o f C l i n i c a l O n c o l o g y 3 6 , n o . 5 _ s u p p l (F e b r u a r y 2 0 1 8) 2 1 2 - 2 1 2を参照されたい。いくつかの実施形態において、抗P D - 1抗体またはその抗原結合断片は、G L S - 0 1 0である。例えば、W O 2 0 1 7 / 0 2 5 0 5 1を参照されたい。いくつかの実施形態において、抗P D - 1抗体またはその抗原結合断片は、L Z M - 0 0 9である。例えば、米国特許公開第U S 2 0 1 7 / 2 1 0 8 0 6号を参照されたい。いくつかの実施形態において、抗P D - 1抗体またはその抗原結合断片は、A K - 1 0 3である。例えば、W O 2 0 1 7 / 0 7 1 6 2 5 ; W O 2 0 1 7 / 1 6 6 8 0 4 ; W O 2 0 1 8 / 0 3 6 4 7 2を参照されたい。いくつかの実施形態において、抗P D - 1抗体またはその抗原結合断片は、M G A - 0 1 2である。例えば、W O 2 0 1 7 / 0 1 9 8 4 6を参照されたい。いくつかの実施形態において、抗P D - 1抗体またはその抗原結合断片は、S y m - 0 2 1である。例えば、W O 2 0 1 7 / 0 5 5 5 4 7を参照されたい。いくつかの実施形態において、抗P D - 1抗体またはその抗原結合断片は、C S 1 0 0 3である。例えば、C N 1 0 7 8 4 0 8 8 7を参照されたい。

10

20

【0120】

本開示の抗P D - 1抗体は、好ましくは、モノクローナルであり、多重特異性、ヒト、ヒト化またはキメラ抗体、一本鎖抗体、F a b断片、F (a b ')断片、F a b発現ライブラリーによって生産される断片、及び上記のいずれかのP D - 1結合断片であり得る。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗P D - 1抗体は、P D - 1（例えば、ヒトP D - 1）に特異的に結合する。本開示の免疫グロブリン分子は、免疫グロブリン分子の任意のタイプ（例えば、I g G、I g E、I g M、I g D、I g A及びI g Y）、クラス（例えば、I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g A 1及びI g A 2）またはサブクラスのものであり得る。

【0121】

本開示のある特定の実施形態において、抗体は、本明細書に記載される抗原結合断片（例えば、ヒト抗原結合断片）であり、限定するものではないが、F a b、F a b ' 及びF (a b ')₂、F d、一本鎖F v (s c F v)、一本鎖抗体、ジスルフィド結合F v (s d F v)ならびにV_LまたはV_Hドメインのいずれかを含む断片を含む。一本鎖抗体を含む抗原結合断片は、可変領域（複数可）を単独で、または次の全部もしくは一部：ヒンジ領域、C H 1、C H 2、C H 3及びC Lドメインと組み合わせて含み得る。また、可変領域（複数可）と、ヒンジ領域、C H 1、C H 2、C H 3及びC Lドメインとの任意の組み合わせを含む抗原結合断片も本開示に含まれる。いくつかの実施形態において、抗P D - 1抗体またはその抗原結合断片は、ヒト、ネズミ（例えば、マウス及びラット）、ロバ、ヒツジ、ウサギ、ヤギ、モルモット、ラクダ、ウマ、またはニワトリである。

30

【0122】

本開示の抗P D - 1抗体は、一重特異性、二重特異性、三重特異性またはそれ以上の多重特異性であり得る。多重特異性抗体は、P D - 1の異なるエピトープに対して特異的であってもよいし、P D - 1だけでなく異種タンパク質の両方に特異的であってもよい。例えば、P C T公開W O 9 3 / 1 7 7 1 5 ; W O 9 2 / 0 8 8 0 2 ; W O 9 1 / 0 0 3 6 0 ; W O 9 2 / 0 5 7 9 3 ; T u t t , e t a l . , 1 9 9 1 , J . I m m u n o l . 1 4 7 : 6 0 6 9 ; 米国特許第4, 4 7 4, 8 9 3号 ; 同第4, 7 1 4, 6 8 1号 ; 同第4, 9 2 5, 6 4 8号 ; 同第5, 5 7 3, 9 2 0号 ; 同第5, 6 0 1, 8 1 9号 ; K o s t e l n y e t a l . , 1 9 9 2 , J . I m m u n o l . 1 4 8 : 1 5 4 7 1 5 5 3を参照されたい。

40

【0123】

50

本開示の抗PD-1抗体は、当該抗体に含まれる特定のCDRの観点から記載または特定することができる。所与のCDRまたはFRの正確なアミノ酸配列の境界は、Kabata et al. (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (「Kabata」ナンバリングスキーム); Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273, 927-948 (「Chothia」ナンバリングスキーム); MacCallum et al., J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996), "Antibody-antigen interactions: Contact analysis and binding site topography," J. Mol. Biol. 262, 732-745. (「Contact」ナンバリングスキーム); Lefranc MP et al., "IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains," Dev Comp Immunol, 2003 Jan; 27 (1): 55-77 (「IMGT」ナンバリングスキーム); Honegger A and Pluckthun A, "Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains: an automatic modeling and analysis tool," J Mol Biol, 2001 Jun 8; 309 (3): 657-70, (「Aho」ナンバリングスキーム); 及び Martin et al., "Modeling antibody hypervariable loops: a combined algorithm," PNAS, 1989, 86 (23): 9268-9272 (「AbM」ナンバリングスキーム)によって記載されるものを含む、多くのよく知られたスキームのいずれかを使用して容易に決定することができる。

10

20

30

所与のCDRの境界は、識別に使用されるスキームによって異なり得る。いくつかの実施形態において、所与の抗体またはその領域（例えば、その可変領域）の「CDR」もしくは「相補性決定領域」、または個々の特定のCDR（例えば、CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3）は、上記のスキームのいずれかによって定義される1つの（または特定の）CDRを包含することを理解されたい。例えば、特定のCDR（例えば、CDR-H3）が所与のV_HまたはV_L領域アミノ酸配列中の対応するCDRのアミノ酸配列を含有することが記述されている場合、かかるCDRは、上記のスキームのいずれかによって定義される、可変領域内の対応するCDR（例えば、CDR-H3）の配列を有することが理解される。特定のCDRまたは複数の特定のCDRを識別するためのスキームは、Kabata、Chothia、AbMまたはIMGT法によって定義されるCDRのように指定され得る。

40

【0124】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される抗PD-1抗体またはその抗原結合断片のCDR配列中のアミノ酸残基のナンバリングは、Lefranc, M. P. et al., Dev. Comp. Immunol., 2003, 27, 55-77に記載されるIMGTナンバリングスキームに従う。

【0125】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される抗PD-1抗体またはその抗原結合断片のCDR配列中のアミノ酸残基のナンバリングは、Kabata, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U. S. Department of Health and Human Services, NTH Publication No. 91-3242に記載されるKabataナンバリングスキームに従う。

50

【0126】

いくつかの実施形態において、本開示の抗PD-1抗体は、ニボルマブ抗体のCDRを含む。WO2006/121168を参照されたい。いくつかの実施形態において、ニボルマブ抗体のCDRは、Kabattナンバリングスキームを使用して記述される（Kabatt, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U. S. Department of Health and Human Services, NTH Publication No. 91-3242）。本開示は、重鎖または軽鎖可変ドメインを含む抗PD-1抗体またはその誘導体を包含し、当該可変ドメインは、（a）3つのCDRのセットであって、当該CDRのセットは、モノクローナル抗体ニボルマブに由来するCDRのセットと、（b）4つのフレームワーク領域のセットであって、当該フレームワーク領域のセットは、モノクローナル抗体ニボルマブのフレームワーク領域のセットとは異なるフレームワーク領域のセットとを含み、当該抗PD-1抗体またはその誘導体は、PD-1に結合する。ある特定の実施形態において、抗PD-1抗体は、ニボルマブである。ニボルマブ抗体は、OPDIVO（登録商標）としても知られている。

10

【0127】

いくつかの実施形態において、本開示の抗PD-1抗体は、ペンブロリズマブ抗体のCDRを含む。米国特許第8,354,509号及び同第8,900,587号を参照されたい。いくつかの実施形態において、ペンブロリズマブ抗体のCDRは、Kabattナンバリングスキームを使用して記述される（Kabatt, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U. S. Department of Health and Human Services, NTH Publication No. 91-3242）。本開示は、重鎖または軽鎖可変ドメインを含む抗PD-1抗体またはその誘導体を包含し、当該可変ドメインは、（a）3つのCDRのセットであって、当該CDRのセットは、モノクローナル抗体ペンブロリズマブに由来するCDRのセットと、（b）4つのフレームワーク領域のセットであって、当該フレームワーク領域のセットは、モノクローナル抗体ペンブロリズマブのフレームワーク領域のセットとは異なるフレームワーク領域のセットとを含み、当該抗PD-1抗体またはその誘導体は、PD-1に結合する。ある特定の実施形態において、抗PD-1抗体は、ペンブロリズマブである。ペンブロリズマブ抗体は、KEYTRUDA（登録商標）としても知られている。（Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA）。

20

30

【0128】

いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、モノクローナル抗体である。

【0129】

いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、WO2006/121168に記載されているOPDIVO（登録商標）抗体としても知られているニボルマブである。

【0130】

いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、米国特許第8,354,509号及び同第8,900,587号に記載されているKEYTRUDA（登録商標）抗体としても知られているペンブロリズマブである。

40

【0131】

本発明の抗PD-1抗体は、PD-1（例えば、ヒトPD-1）に対する結合親和性の観点から記載または特定することもできる。好ましい結合親和性には、 $5 \times 10^{-2} \text{ M}$ 、 10^{-2} M 、 $5 \times 10^{-3} \text{ M}$ 、 10^{-3} M 、 $5 \times 10^{-4} \text{ M}$ 、 10^{-4} M 、 $5 \times 10^{-5} \text{ M}$ 、 10^{-5} M 、 $5 \times 10^{-6} \text{ M}$ 、 10^{-6} M 、 $5 \times 10^{-7} \text{ M}$ 、 10^{-7} M 、 $5 \times 10^{-8} \text{ M}$ 、 10^{-8} M 、 $5 \times 10^{-9} \text{ M}$ 、 10^{-9} M 、 $5 \times 10^{-10} \text{ M}$ 、 10^{-10} M 、 $5 \times 10^{-11} \text{ M}$ 、 10^{-11} M 、 $5 \times 10^{-12} \text{ M}$ 、 10^{-12} M 、 $5 \times 10^{-13} \text{ M}$ 、 10^{-13} M 、 $5 \times 10^{-14} \text{ M}$ 、 10^{-14} M 、 $5 \times 10^{-15} \text{ M}$ 、または 10^{-15} M 未満の解

50

離定数または K_d を有するものが含まれる。

【0132】

免疫グロブリンには、IgA、IgD、IgE、IgG、及びIgMの5つのクラスが存在し、それぞれ、 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 、及び μ と表記される重鎖を有する。 γ 及び α のクラスは、サブクラスに更に分類され、例えば、ヒトは、次のサブクラス：IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及びIgA2を発現する。IgG1抗体は、アロタイプと呼ばれる複数の多型バリエーションが存在し得（Jefferys and Lefranc 2009. mAbs Vol 1 Issue 4 1-7に概説されている）、そのいずれも、本明細書の実施形態のいくつかでの使用に好適である。ヒト集団における一般的なアロタイプバリエーションは、a、f、n、zの文字またはそれらの組み合わせで指定されるものである。本明細書の実施形態のいずれかにおいて、抗体は、ヒトIgG Fc領域を含む重鎖Fc領域を含み得る。更なる実施形態において、ヒトIgG Fc領域は、ヒトIgG1を含む。

10

【0133】

抗体はまた、修飾された誘導体、すなわち、任意の種類の分子が抗体に共有結合され、その共有結合が抗体のPD-1への結合を阻害しないように修飾された誘導体を含む。例えば、限定するものではないが、抗体誘導体は、例えば、グリコシル化、アセチル化、PEG化、リン酸化、アミド化、既知の保護基／ブロック基による誘導体化、タンパク質分解による切断、細胞リガンドまたは他のタンパク質への連結などによって修飾されている抗体を含む。多数の化学修飾のいずれも、限定するものではないが、特定の化学的な切断、アセチル化、ホルミル化、ツニカマイシンの代謝合成などを含む、既知の技術によって実施することができる。更に、誘導体は、1つ以上の非典型的なアミノ酸を含有し得る。

20

【0134】

本明細書に記載される抗PD-1抗体またはその抗原結合断片は、任意の好適な経路及び様式で投与することができる。本発明の抗体またはその抗原結合断片の投与に好適な経路は、当該技術分野においてよく知られており、当業者によって選択され得る。一実施形態において、本明細書に記載される抗PD-1抗体またはその抗原結合断片は、非経口投与される。非経口投与は、経腸及び局所投与以外の、通常は注射による投与方式を意味し、表皮内、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、腱内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、クモ膜下、髄腔内、頭蓋内、胸腔内、硬膜外及び胸骨内の注射及び注入が含まれる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗PD-1抗体またはその抗原結合断片の投与経路は、静脈内注入である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗PD-1抗体またはその抗原結合断片の投与経路は、静脈内注射または注入である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗PD-1抗体またはその抗原結合断片の投与経路は、経口である。

30

【0135】

D. 抗PD-L1抗体

一般に、本開示の抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片は、PD-L1、例えば、ヒトPD-L1に結合する。いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片は、アテゾリズマブ、BMS-936559、デュルバルマブ、アベルマブ、エンパフォリマブ、CK-301、CS-1001、SHR-1316、CBT-502、及びBGB-A333、またはそのバイオシミラーからなる群から選択される抗体または抗原結合断片の相補性決定領域(CDR)を含む。いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片は、アテゾリズマブ、BMS-936559、デュルバルマブ、アベルマブ、エンパフォリマブ、CK-301、CS-1001、SHR-1316、CBT-502、及びBGB-A333からなる群から選択される抗体または抗原結合断片のCDRを含む。いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片は、アテゾリズマブ、BMS-936559、デュルバルマブ、アベルマブ、エンパフォリマブ、CK-301、CS-1001、SHR-1316、CBT-502、及びBGB-A333、またはそのバイオシミラーからなる群から選択される抗

40

50

体または抗原結合断片の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片は、アテゾリズマブ、BMS-936559、デュルバルマブ、アベルマブ、エンバフォリマブ、CK-301、CS-1001、SHR-1316、CBT-502、及びBGB-A333からなる群から選択される抗体または抗原結合断片の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。

いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片は、アテゾリズマブ、BMS-936559、デュルバルマブ、アベルマブ、エンバフォリマブ、CK-301、CS-1001、SHR-1316、CBT-502、及びBGB-A333、またはそのバイオシミラーからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片は、アテゾリズマブ、BMS-936559、デュルバルマブ、アベルマブ、エンバフォリマブ、CK-301、CS-1001、SHR-1316、CBT-502、及びBGB-A333からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片は、アテゾリズマブである。米国特許第8,217,149号を参照されたい。アテゾリズマブ抗体は、TECENTRIQ（登録商標）としても知られている。いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片は、BMS-936559である。米国特許第7,943,743号（12A4とも称される）を参照されたい。いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片は、デュルバルマブである。デュルバルマブ抗体は、IMFINZI（登録商標）としても知られている。Akinleye and Rasool, J. Hematol. Oncol., 2019, 12:92を参照されたい。いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片は、アベルマブである。アベルマブ抗体は、BAVENCIO（登録商標）としても知られている。Akinleye and Rasool, J. Hematol. Oncol., 2019, 12:92を参照されたい。いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片は、エンバフォリマブである。Akinleye and Rasool, J. Hematol. Oncol., 2019, 12:92を参照されたい。いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片は、CK-301である。Akinleye and Rasool, J. Hematol. Oncol., 2019, 12:92を参照されたい。いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片は、CS-1001である。Akinleye and Rasool, J. Hematol. Oncol., 2019, 12:92を参照されたい。いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片は、SHR-1316である。Akinleye and Rasool, J. Hematol. Oncol., 2019, 12:92を参照されたい。いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片は、CBT-502である。Akinleye and Rasool, J. Hematol. Oncol., 2019, 12:92を参照されたい。いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片は、BGB-A333である。Akinleye and Rasool, J. Hematol. Oncol., 2019, 12:92を参照されたい。

【0136】

本開示の抗PD-L1抗体は、好ましくは、モノクローナルであり、多重特異性、ヒト、ヒト化またはキメラ抗体、一本鎖抗体、Fab断片、F(ab')断片、Fab発現ライブラリーによって生産される断片、及び上記のいずれかのPD-L1結合断片であり得る。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗PD-L1抗体は、PD-L1（例えば、ヒトPD-L1）に特異的に結合する。本開示の免疫グロブリン分子は、免疫グロブリン分子の任意のタイプ（例えば、IgG、IgE、IgM、IgD、IgA及びIgY）、クラス（例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及びIgA2）またはサブクラスのものであり得る。

【0137】

本開示のある特定の実施形態において、抗体は、本明細書に記載される抗原結合断片（

10

20

30

40

50

例えば、ヒト抗原結合断片)であり、限定するものではないが、Fab、Fab'及びF(ab')₂、Fd、一本鎖Fv(scFv)、一本鎖抗体、ジスルフィド結合Fv(sdFv)ならびにV_LまたはV_Hドメインのいずれかを含む断片を含む。一本鎖抗体を含む抗原結合断片は、可変領域(複数可)を単独で、または次の全部もしくは一部：ヒンジ領域、CH1、CH2、CH3及びCLドメインと組み合わせて含み得る。また、可変領域(複数可)と、ヒンジ領域、CH1、CH2、CH3及びCLドメインとの任意の組み合わせを含む抗原結合断片も本開示に含まれる。いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片は、ヒト、ネズミ(例えば、マウス及びラット)、ロバ、ヒツジ、ウサギ、ヤギ、モルモット、ラクダ、ウマ、またはニワトリである。

【0138】

本開示の抗PD-L1抗体は、一重特異性、二重特異性、三重特異性またはそれ以上の多重特異性であり得る。多重特異性抗体は、PD-L1の異なるエピトープに対して特異的であってもよいし、PD-L1だけでなく異種タンパク質の両方に特異的であってもよい。例えば、PCT公開WO93/17715;WO92/08802;WO91/00360;WO92/05793;Tutt, et al., 1991, J. Immunol. 147:6069;米国特許第4,474,893号;同第4,714,681号;同第4,925,648号;同第5,573,920号;同第5,601,819号;Kostelny et al., 1992, J. Immunol. 148:15471553を参照されたい。

【0139】

本開示の抗PD-L1抗体は、当該抗体に含まれる特定のCDRの観点から記載または特定することができる。所与のCDRまたはFRの正確なアミノ酸配列の境界は、Kabata et al. (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD(「Kabata」ナンバリングスキーム);Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273, 927-948(「Chothia」ナンバリングスキーム);MacCallum et al., J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996), "Antibody-antigen interactions: Contact analysis and binding site topography," J. Mol. Biol. 262, 732-745."(「Contact」ナンバリングスキーム);Lefranc MP et al., "IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains," Dev Comp Immunol, 2003 Jan;27(1):55-77(「IMGT」ナンバリングスキーム);Honegger A and Pluckthun A, "Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains: an automatic modeling and analysis tool," J Mol Biol, 2001 Jun 8;309(3):657-70, (「Aho」ナンバリングスキーム);及びMartin et al., "Modeling antibody hypervariable loops: a combined algorithm," PNAS, 1989, 86(23):9268-9272(「AbM」ナンバリングスキーム)によって記載されるものを含む、多くのよく知られたスキームのいずれかを使用して容易に決定することができる。

所与のCDRの境界は、識別に使用されるスキームによって異なり得る。いくつかの実施形態において、所与の抗体またはその領域(例えば、その可変領域)の「CDR」もしくは「相補性決定領域」、または個々の特定のCDR(例えば、CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3)は、上記のスキームのいずれかによって定義される1つの(または特

10

20

30

40

50

定の) CDRを包含することを理解されたい。例えば、特定のCDR(例えば、CDR-H3)が所与のV_HまたはV_L領域アミノ酸配列中の対応するCDRのアミノ酸配列を含有することが記述されている場合、かかるCDRは、上記のスキームのいずれかによって定義される、可変領域内の対応するCDR(例えば、CDR-H3)の配列を有することが理解される。特定のCDRまたは複数の特定のCDRを識別するためのスキームは、Kabata、Chothia、AbMまたはIMGT法によって定義されるCDRのように指定され得る。

【0140】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片のCDR配列中のアミノ酸残基のナンバリングは、Lefranc, M. P. et al., Dev. Comp. Immunol., 2003, 27, 55-77に記載されるIMGTナンバリングスキームに従う。

10

【0141】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片のCDR配列中のアミノ酸残基のナンバリングは、Kabata, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U. S. Department of Health and Human Services, NTH Publication No. 91-3242に記載されるKabataナンバリングスキームに従う。

20

【0142】

いくつかの実施形態において、本開示の抗PD-L1抗体は、アテゾリズマブ抗体のCDRを含む。米国特許第8,217,149号を参照されたい。いくつかの実施形態において、アテゾリズマブ抗体のCDRは、Kabataナンバリングスキームを使用して記述される(Kabata, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U. S. Department of Health and Human Services, NTH Publication No. 91-3242)。本開示は、重鎖または軽鎖可変ドメインを含む抗PD-L1抗体またはその誘導体を包含し、当該可変ドメインは、(a)3つのCDRのセットであって、当該CDRのセットは、モノクローナル抗体アテゾリズマブに由来するCDRのセットと、(b)4つのフレームワーク領域のセットであって、当該フレームワーク領域のセットは、モノクローナル抗体アテゾリズマブのフレームワーク領域のセットとは異なるフレームワーク領域のセットとを含み、当該抗PD-L1抗体またはその誘導体は、PD-L1に結合する。ある特定の

30

【0143】

いくつかの実施形態において、本開示の抗PD-L1抗体は、BMS-936559抗体のCDRを含む。米国特許第7,943,743号(12A4とも称される)を参照されたい。いくつかの実施形態において、BMS-936559抗体のCDRは、Kabataナンバリングスキームを使用して記述される(Kabata, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U. S. Department of Health and Human Services, NTH Publication No. 91-3242)。本開示は、重鎖または軽鎖可変ドメインを含む抗PD-L1抗体またはその誘導体を包含し、当該可変ドメインは、(a)3つのCDRのセットであって、当該CDRのセットは、モノクローナル抗体BMS-936559に由来するCDRのセットと、(b)4つのフレームワーク領域のセットであって、当該フレームワーク領域のセットは、モノクローナル抗体BMS-936559のフレームワーク領域のセットとは異なるフレームワーク領域のセットとを含み、当該抗PD-L1抗体

40

50

またはその誘導体は、PD-L1に結合する。ある特定の実施形態において、抗PD-L1抗体は、BMS-936559である。

【0144】

いくつかの実施形態において、本開示の抗PD-L1抗体は、デュルバルマブ抗体のCDRを含む。いくつかの実施形態において、デュルバルマブ抗体のCDRは、Kabataナンバリングスキームを使用して記述される(Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U. S. Department of Health and Human Services, NTH Publication No. 91-3242)。本開示は、重鎖または軽鎖可変ドメインを含む抗PD-L1抗体またはその誘導体を包含し、当該可変ドメインは、(a) 3つのCDRのセットであって、当該CDRのセットは、モノクローナル抗体デュルバルマブに由来するCDRのセットと、(b) 4つのフレームワーク領域のセットであって、当該フレームワーク領域のセットは、モノクローナル抗体デュルバルマブのフレームワーク領域のセットとは異なるフレームワーク領域のセットとを含み、当該抗PD-L1抗体またはその誘導体は、PD-L1に結合する。ある特定の実施形態において、抗PD-L1抗体は、デュルバルマブである。デュルバルマブ抗体は、IMFINZI（登録商標）としても知られている。

10

【0145】

いくつかの実施形態において、本開示の抗PD-L1抗体は、アベルマブ抗体のCDRを含む。いくつかの実施形態において、アベルマブ抗体のCDRは、Kabataナンバリングスキームを使用して記述される(Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U. S. Department of Health and Human Services, NTH Publication No. 91-3242)。本開示は、重鎖または軽鎖可変ドメインを含む抗PD-L1抗体またはその誘導体を包含し、当該可変ドメインは、(a) 3つのCDRのセットであって、当該CDRのセットは、モノクローナル抗体アベルマブに由来するCDRのセットと、(b) 4つのフレームワーク領域のセットであって、当該フレームワーク領域のセットは、モノクローナル抗体アベルマブのフレームワーク領域のセットとは異なるフレームワーク領域のセットとを含み、当該抗PD-L1抗体またはその誘導体は、PD-L1に結合する。ある特定の実施形態において、抗PD-L1抗体は、アベルマブである。アベルマブ抗体は、BAVENCIO（登録商標）としても知られている。

20

30

【0146】

いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体は、モノクローナル抗体である。

【0147】

本発明の抗PD-L1抗体は、PD-L1（例えば、ヒトPD-L1）に対する結合親和性の観点から記載または特定することもできる。好ましい結合親和性には、 $5 \times 10^{-2} \text{ M}$ 、 10^{-2} M 、 $5 \times 10^{-3} \text{ M}$ 、 10^{-3} M 、 $5 \times 10^{-4} \text{ M}$ 、 10^{-4} M 、 $5 \times 10^{-5} \text{ M}$ 、 10^{-5} M 、 $5 \times 10^{-6} \text{ M}$ 、 10^{-6} M 、 $5 \times 10^{-7} \text{ M}$ 、 10^{-7} M 、 $5 \times 10^{-8} \text{ M}$ 、 10^{-8} M 、 $5 \times 10^{-9} \text{ M}$ 、 10^{-9} M 、 $5 \times 10^{-10} \text{ M}$ 、 10^{-10} M 、 $5 \times 10^{-11} \text{ M}$ 、 10^{-11} M 、 $5 \times 10^{-12} \text{ M}$ 、 10^{-12} M 、 $5 \times 10^{-13} \text{ M}$ 、 10^{-13} M 、 $5 \times 10^{-14} \text{ M}$ 、 10^{-14} M 、 $5 \times 10^{-15} \text{ M}$ 、または 10^{-15} M 未満の解離定数またはKdを有するものが含まれる。

40

【0148】

免疫グロブリンには、IgA、IgD、IgE、IgG、及びIgMの5つのクラスが存在し、それぞれ、 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 、及び μ と表記される重鎖を有する。 γ 及び α のクラスは、サブクラスに更に分類され、例えば、ヒトは、次のサブクラス：IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及びIgA2を発現する。IgG1抗体は、アロタイプと呼ばれる複数の多型バリエーションが存在し得(Jefferys and Lefra

50

nc 2009.mAbs Vol 1 Issue 4 1-7に概説されている)、そのいずれも、本明細書の実施形態のいくつかでの使用に好適である。ヒト集団における一般的なアロタイプバリエーションは、a、f、n、zの文字またはそれらの組み合わせで指定されるものである。本明細書の実施形態のいずれかにおいて、抗体は、ヒトIgG Fc領域を含む重鎖Fc領域を含み得る。更なる実施形態において、ヒトIgG Fc領域は、ヒトIgG1を含む。

【0149】

抗体はまた、修飾された誘導体、すなわち、任意の種類の分子が抗体に共有結合され、その共有結合が抗体のPD-L1への結合を阻害しないように修飾された誘導体を含む。例えば、限定するものではないが、抗体誘導体は、例えば、グリコシル化、アセチル化、PEG化、リン酸化、アミド化、既知の保護基／ブロック基による誘導体化、タンパク質分解による切断、細胞リガンドまたは他のタンパク質への連結などによって修飾されている抗体を含む。多数の化学修飾のいずれも、限定するものではないが、特定の化学的な切断、アセチル化、ホルミル化、ツニカマイシンの代謝合成などを含む、既知の技術によって実施することができる。更に、誘導体は、1つ以上の非典型的なアミノ酸を含有し得る。

10

【0150】

本明細書に記載される抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片は、任意の好適な経路及び様式で投与することができる。本発明の抗体またはその抗原結合断片の投与に好適な経路は、当該技術分野においてよく知られており、当業者によって選択され得る。一実施形態において、本明細書に記載される抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片は、非経口投与される。非経口投与は、経腸及び局所投与以外の、通常は注射による投与方式を意味し、表皮内、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、腱内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、クモ膜下、髄腔内、頭蓋内、胸腔内、硬膜外及び胸骨内の注射及び注入が含まれる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片の投与経路は、静脈内注入である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片の投与経路は、静脈内注射または注入である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片の投与経路は、経口である。

20

【0151】

E. 抗CTLA4抗体

一般に、本開示の抗CTLA4抗体またはその抗原結合断片は、細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質4 (CTLA4)、例えば、ヒトCTLA4に結合する。いくつかの実施形態において、抗CTLA4抗体またはその抗原結合断片は、イピリムマブまたはそのバイオシミラーの相補性決定領域 (CDR) を含む。いくつかの実施形態において、抗CTLA4抗体またはその抗原結合断片は、イピリムマブのCDRを含む。いくつかの実施形態において、抗CTLA4抗体またはその抗原結合断片は、イピリムマブまたはそのバイオシミラーの重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態において、抗CTLA4抗体またはその抗原結合断片は、イピリムマブの重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態において、抗CTLA4抗体または抗原結合断片イピリムマブまたはそのバイオシミラー。いくつかの実施形態において、抗CTLA4抗体またはその抗原結合断片は、イピリムマブである。イピリムマブ抗体は、YERVOY (登録商標) としても知られている。

30

40

【0152】

本開示の抗CTLA4抗体は、好ましくは、モノクローナルであり、多重特異性、ヒト、ヒト化またはキメラ抗体、一本鎖抗体、Fab断片、F(ab')断片、Fab発現ライブラリーによって生産される断片、及び上記のいずれかのCTLA4結合断片であり得る。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗CTLA4抗体は、CTLA4 (例えば、ヒトCTLA4) に特異的に結合する。本開示の免疫グロブリン分子は、免疫グロブリン分子の任意のタイプ (例えば、IgG、IgE、IgM、IgD、IgA及

50

びIgY)、クラス(例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及びIgA2)またはサブクラスのものであり得る。

【0153】

本開示のある特定の実施形態において、抗体は、本明細書に記載される抗原結合断片(例えば、ヒト抗原結合断片)であり、限定するものではないが、Fab、Fab'及びF(ab')₂、Fd、一本鎖Fv(scFv)、一本鎖抗体、ジスルフィド結合Fv(sdFv)ならびにV_LまたはV_Hドメインのいずれかを含む断片を含む。一本鎖抗体を含む抗原結合断片は、可変領域(複数可)を単独で、または次の全部もしくは一部：ヒンジ領域、CH1、CH2、CH3及びCLドメインと組み合わせて含み得る。また、可変領域(複数可)と、ヒンジ領域、CH1、CH2、CH3及びCLドメインとの任意の組み合わせを含む抗原結合断片も本開示に含まれる。いくつかの実施形態において、抗CTLA4抗体またはその抗原結合断片は、ヒト、ネズミ(例えば、マウス及びラット)、ロバ、ヒツジ、ウサギ、ヤギ、モルモット、ラクダ、ウマ、またはニワトリである。

10

【0154】

本開示の抗CTLA4抗体は、一重特異性、二重特異性、三重特異性またはそれ以上の多重特異性であり得る。多重特異性抗体は、CTLA4の異なるエピトープに対して特異的であってもよいし、CTLA4だけでなく異種タンパク質の両方に特異的であってもよい。例えば、PCT公開WO93/17715;WO92/08802;WO91/00360;WO92/05793;Tutt, et al., 1991, J. Immunol. 147:6069;米国特許第4,474,893号;同第4,714,681号;同第4,925,648号;同第5,573,920号;同第5,601,819号;Kostelny et al., 1992, J. Immunol. 148:15471553を参照されたい。

20

【0155】

本開示の抗CTLA4抗体は、当該抗体に含まれる特定のCDRの観点から記載または特定することができる。所与のCDRまたはFRの正確なアミノ酸配列の境界は、Kabata et al. (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD(「Kabata」ナンバリングスキーム);Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273, 927-948(「Chothia」ナンバリングスキーム);MacCallum et al., J. Mol. Biol. 262:732-745(1996), "Antibody-antigen interactions: Contact analysis and binding site topography," J. Mol. Biol. 262, 732-745."(「Contact」ナンバリングスキーム);Lefranc MP et al., "IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains," Dev Comp Immunol, 2003 Jan;27(1):55-77(「IMGT」ナンバリングスキーム);Honegger A and Pluckthun A, "Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains: an automatic modeling and analysis tool," J Mol Biol, 2001 Jun 8;309(3):657-70, (「Aho」ナンバリングスキーム);及びMartin et al., "Modeling antibody hypervariable loops: a combined algorithm," PNAS, 1989, 86(23):9268-9272(「AbM」ナンバリングスキーム)によって記載されるものを含む、多くのよく知られたスキームのいずれかを使用して容易に決定することができる。

30

40

50

所与のCDRの境界は、識別に使用されるスキームによって異なり得る。いくつかの実施形態において、所与の抗体またはその領域（例えば、その可変領域）の「CDR」もしくは「相補性決定領域」、または個々の特定のCDR（例えば、CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3）は、上記のスキームのいずれかによって定義される1つの（または特定の）CDRを包含することを理解されたい。例えば、特定のCDR（例えば、CDR-H3）が所与のV_HまたはV_L領域アミノ酸配列中の対応するCDRのアミノ酸配列を含有することが記述されている場合、かかるCDRは、上記のスキームのいずれかによって定義される、可変領域内の対応するCDR（例えば、CDR-H3）の配列を有することが理解される。特定のCDRまたは複数の特定のCDRを識別するためのスキームは、Kabatt、Chothia、AbMまたはIMGT法によって定義されるCDRのように指定され得る。

10

【0156】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される抗CTLA4抗体またはその抗原結合断片のCDR配列中のアミノ酸残基のナンバリングは、Lefranc, M. P. et al., Dev. Comp. Immunol., 2003, 27, 55-77に記載されるIMGTナンバリングスキームに従う。

【0157】

いくつかの実施形態において、本開示の抗CTLA4抗体は、イピリムマブ抗体のCDRを含む。いくつかの実施形態において、イピリムマブ抗体のCDRは、Kabattナンバリングスキームを使用して記述される（Kabatt, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U. S. Department of Health and Human Services, NTH Publication No. 91-3242）。本開示は、重鎖または軽鎖可変ドメインを含む抗CTLA4抗体またはその誘導体を包含し、当該可変ドメインは、（a）3つのCDRのセットであって、当該CDRのセットは、モノクローナル抗体イピリムマブに由来するCDRのセットと、（b）4つのフレームワーク領域のセットであって、当該フレームワーク領域のセットは、モノクローナル抗体イピリムマブのフレームワーク領域のセットとは異なるフレームワーク領域のセットとを含み、当該抗CTLA4抗体またはその誘導体は、CTLA4に結合する。ある特定の実施形態において、抗CTLA4抗体は、イピリムマブである。抗体イピリムマブは、YERVOY（登録商標）としても知られている。

20

30

【0158】

いくつかの実施形態において、抗CTLA4抗体は、モノクローナル抗体である。

【0159】

本発明の抗CTLA4抗体は、CTLA4（例えば、ヒトCTLA4）に対する結合親和性の観点から記載または特定することもできる。好ましい結合親和性には、 5×10^{-2} M、 10^{-2} M、 5×10^{-3} M、 10^{-3} M、 5×10^{-4} M、 10^{-4} M、 5×10^{-5} M、 10^{-5} M、 5×10^{-6} M、 10^{-6} M、 5×10^{-7} M、 10^{-7} M、 5×10^{-8} M、 10^{-8} M、 5×10^{-9} M、 10^{-9} M、 5×10^{-10} M、 10^{-10} M、 5×10^{-11} M、 10^{-11} M、 5×10^{-12} M、 10^{-12} M、 5×10^{-13} M、 10^{-13} M、 5×10^{-14} M、 10^{-14} M、 5×10^{-15} M、または 10^{-15} M未満の解離定数またはK_dを有するものが含まれる。

40

【0160】

免疫グロブリンには、IgA、IgD、IgE、IgG、及びIgMの5つのクラスが存在し、それぞれ、 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 、及び μ と表記される重鎖を有する。 γ 及び α のクラスは、サブクラスに更に分類され、例えば、ヒトは、次のサブクラス：IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及びIgA2を発現する。IgG1抗体は、アロタイプと呼ばれる複数の多型バリエーションが存在し得（Jefferys and Lefranc 2009. mAbs Vol 1 Issue 4 1-7に概説されている）、そのいずれも、本明細書の実施形態のいくつかでの使用に好適である。ヒト集団における

50

一般的なアロタイプバリエーションは、a、f、n、zの文字またはそれらの組み合わせで指定されるものである。本明細書の実施形態のいずれかにおいて、抗体は、ヒトIgG Fc領域を含む重鎖Fc領域を含み得る。更なる実施形態において、ヒトIgG Fc領域は、ヒトIgG1を含む。

【0161】

抗体はまた、修飾された誘導体、すなわち、任意の種類分子が抗体に共有結合され、その共有結合が抗体のCTLA4への結合を阻害しないように修飾された誘導体を含む。例えば、限定するものではないが、抗体誘導体は、例えば、グリコシル化、アセチル化、PEG化、リン酸化、アミド化、既知の保護基／ブロック基による誘導体化、タンパク質分解による切断、細胞リガンドまたは他のタンパク質への連結などによって修飾されている抗体を含む。多数の化学修飾のいずれも、限定するものではないが、特定の化学的な切断、アセチル化、ホルミル化、ツニカマイシンの代謝合成などを含む、既知の技術によって実施することができる。更に、誘導体は、1つ以上の非典型的なアミノ酸を含有し得る。

10

【0162】

本明細書に記載される抗CTLA4抗体またはその抗原結合断片は、任意の好適な経路及び方式で投与することができる。本発明の抗体またはその抗原結合断片の投与に好適な経路は、当該技術分野においてよく知られており、当業者によって選択され得る。一実施形態において、本明細書に記載される抗CTLA4抗体またはその抗原結合断片は、非経口投与される。非経口投与は、経腸及び局所投与以外の、通常は注射による投与方式を意味し、表皮内、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、腱内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、クモ膜下、髄腔内、頭蓋内、胸腔内、硬膜外及び胸骨内の注射及び注入が含まれる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗CTLA4抗体またはその抗原結合断片の投与経路は、静脈内注入である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗CTLA4抗体またはその抗原結合断片の投与経路は、静脈内注射または注入である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗CTLA4抗体またはその抗原結合断片の投与経路は、経口である。

20

【0163】

F. 核酸、宿主細胞及び産生方法

いくつかの態様において、本明細書で提供されるのはまた、本明細書に記載される抗PD-1抗体もしくはその抗原結合断片、本明細書に記載される抗PD-L1抗体もしくはその抗原結合断片、または本明細書に記載される抗CTLA4抗体もしくはその抗原結合断片をコードする核酸である。更に、本明細書で提供されるのは、本明細書に記載される抗PD-1抗体もしくはその抗原結合断片、本明細書に記載される抗PD-L1抗体もしくはその抗原結合断片、または本明細書に記載される抗CTLA4抗体もしくはその抗原結合断片をコードする核酸を含むベクターである。更に、本明細書で提供されるのは、本明細書に記載される抗PD-1抗体もしくはその抗原結合断片、本明細書に記載される抗PD-L1抗体もしくはその抗原結合断片、または本明細書に記載される抗CTLA4抗体もしくはその抗原結合断片をコードする核酸を発現する宿主細胞である。更に、本明細書で提供されるのは、本明細書に記載される抗PD-1抗体もしくはその抗原結合断片、本明細書に記載される抗PD-L1抗体もしくはその抗原結合断片、または本明細書に記載される抗CTLA4抗体もしくはその抗原結合断片をコードする核酸を含むベクターを含む宿主細胞である。

30

40

【0164】

本明細書に記載される抗PD-1抗体、本明細書に記載される抗PD-L1抗体、または本明細書に記載される抗CTLA4抗体は、よく知られた発現ベクター系及び宿主細胞を使用するよく知られた組み換え技術によって調製され得る。一実施形態において、抗体は、De la Cruz Edmunds et al., 2006, Molecular Biotechnology 34; 179-190、EP216846、米国特許第5,981,216号、WO87/04462、EP323997、米国特許第5,

50

591, 639号、米国特許第5, 658, 759号、EP338841、米国特許第5, 879, 936号、及び米国特許第5, 891, 693号に開示されているGS発現ベクター系を使用してCHO細胞で調製される。

【0165】

モノクローナルである本明細書に記載される抗PD-1抗体、本明細書に記載される抗PD-L1抗体、または本明細書に記載される抗CTLA4抗体は、例えば、Kohler et al., Nature, 256, 495 (1975) によって最初に記載されたハイブリドーマ法によって産生されてもよいし、組み換えDNA法によって産生されてもよい。モノクローナル抗体はまた、例えば、Clackson et al., Nature, 352, 624-628 (1991) 及びMarks et al., J. Mol. Biol., 222 (3): 581-597 (1991) に記載される技術を使用して、ファージ抗体ライブラリーから単離することもできる。モノクローナル抗体は、任意の好適な供給源から得ることができる。したがって、例えば、モノクローナル抗体は、目的の抗原で、例えば、抗原を表面上に発現する細胞または目的の抗原をコードする核酸の形態である抗原で免疫したマウスから得られたマウス脾臓B細胞から調製したハイブリドーマから得ることができる。モノクローナル抗体はまた、免疫したヒトまたは非ヒト哺乳動物、例えば、ラット、イヌ、霊長類の抗体発現細胞に由来するハイブリドーマから得ることもできる。

10

【0166】

一実施形態において、本発明の抗体（例えば、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、または抗CTLA4抗体）は、ヒト抗体である。PD-1、PD-L1、またはCTLA4に対するヒトモノクローナル抗体は、マウス系ではなく、ヒト免疫系の一部を有するトランスジェニックマウスまたはトランスクロモソームマウスを使用して作製されてもよい。そのようなトランスジェニックマウス及びトランスクロモソミックマウスには、本明細書においてそれぞれHuMAbマウス及びKMマウスと称されるマウスが含まれ、本明細書では、これを総称して「トランスジェニックマウス」と呼ぶ。

20

【0167】

HuMAbマウスは、内因性 μ 鎖及び κ 鎖の遺伝子座を不活性化する標的変異とともに、再構成されていないヒト重鎖（ μ 及び γ ）及び κ 軽鎖の免疫グロブリン配列をコードするヒト免疫グロブリン遺伝子のミニ遺伝子座を含有する（Lonberg, N. et al., Nature, 368, 856-859 (1994)）。したがって、これらのマウスは、マウスIgMまたは κ の発現の低下を示し、免疫化に応答して、導入されたヒト重鎖及び軽鎖導入遺伝子がクラススイッチ及び体細胞変異を受け、高親和性のヒトIgG、 κ モノクローナル抗体が生成される（Lonberg, N. et al. (1994), supra; reviewed in Lonberg, N. Handbook of Experimental Pharmacology 113, 49-101 (1994), Lonberg, N. and Huszar, D., Intern. Rev. Immunol., Vol. 13 65-93 (1995) 及びHarding, F. and Lonberg, N. Ann, N. Y. Acad. Sci 764: 536-546 (1995)）。HuMAbマウスの作製は、Taylor, L. et al., Nucleic Acids Research. 20: 6287-6295 (1992)、Chen, J. et al., International Immunology. 5: 647-656 (1993)、Tuailon et al., J. Immunol, 152: 2912-2920 (1994)、Taylor, L. et al., International Immunology, 6: 579-591 (1994)、Fishwild, D. et al., Nature Biotechnology, 14: 845-851 (1996) に詳述されている。

30

40

米国特許第5, 545, 806号、米国特許第5, 569, 825号、米国特許第5, 625, 126号、米国特許第5, 633, 425号、米国特許第5, 789, 650号、米国特許第5, 877, 397号、米国特許第5, 661, 016号、米国特許第5, 8

50

14, 318号、米国特許第5, 874, 299号、米国特許第5, 770, 429号、米国特許第5, 545, 807号、WO98/24884、WO94/25585、WO93/1227、WO92/22645、WO92/03918及びWO01/09187も参照されたい。

【0168】

HCo7マウスは、内因性軽鎖（カッパ）遺伝子のJKD破壊（Chen et al, EMBO J. 12:821-830 (1993)に記載されるとおり）、内因性重鎖遺伝子のCMD破壊（WO01/14424の実施例1に記載されるとおり）、KC05ヒトカッパ軽鎖導入遺伝子（Fishwild et al., Nature Biotechnology, 14:845-851 (1996)に記載されるとおり）、及びHCo7ヒト重鎖導入遺伝子（米国特許第5, 770, 429に記載されるとおり）を有する。

10

【0169】

HCo12マウスは、内因性軽鎖（カッパ）遺伝子のJKD破壊（Chen et al, EMBO J. 12:821-830 (1993)に記載されるとおり）、内因性重鎖遺伝子のCMD破壊（WO01/14424の実施例1に記載されるとおり）、KC05ヒトカッパ軽鎖導入遺伝子（Fishwild et al., Nature Biotechnology, 14:845-851 (1996)に記載されるとおり）、及びHCo12ヒト重鎖導入遺伝子（WO01/14424の実施例2に記載されるとおり）を有する。

20

【0170】

HCo17トランスジェニックマウス系統（US2010/0077497も参照）は、80kbのpHC2インサート（Taylor et al. (1994) Int. Immunol., 6:579-591）、KbのpVX6インサート、及びyIGH24染色体の-460kbの酵母菌人工染色体断片を同時注射することによって作製された。この系統は、（HCo17）25950と命名された。次いで、（HCo17）25950系統を、CMD変異（PCT公開WO01109187の実施例1に記載）、JKD変異（Chen et al, (1993) EMBO J. 12:811-820）、及び（KC05）9272導入遺伝子（Fishwild et al. (1996) Nature Biotechnology, 14:845-851）を含むマウスと交配させた。結果として生じるマウスは、内因性マウス重鎖及びカッパ軽鎖遺伝子座が破壊されたホモ接合体バックグラウンドで、ヒト免疫グロブリン重鎖及びカッパ軽鎖導入遺伝子を発現する。

30

【0171】

HCo20トランスジェニックマウス系統は、ミニ遺伝子座30重鎖導入遺伝子pHC2、生殖細胞系列可変領域（Vh）を含有するYAC yIGH10、及びミニ遺伝子座コンストラクトpVx6（WO09097006に記載）を同時注射した結果である。次いで、（HCo20）系統を、CMD変異（PCT公開01/09187の実施例1に記載）、JKD変異（Chen et al, (1993) EMBO J. 12:811-820）、及び（KC05）9272導入遺伝子（（Fishwild et al. (1996) Nature Biotechnology, 14:845-851）を含むマウスと交配させた。結果として生じるマウスは、内因性マウス重鎖及びカッパ軽鎖遺伝子座が破壊されたホモ接合体バックグラウンドで、ヒト10免疫グロブリン重鎖及びカッパ軽鎖導入遺伝子を発現する。

40

【0172】

Balb/c系統の有益な作用を有するHuMabマウスを作製するために、HuMabマウスを、KC05系統（Fishwild et al (1996) Nature Biotechnology, 14:845-851に記載されるとおり）を野生型Balb/cマウスと戻し交配することによって作製されたKC005 [MIK] (Balb) マウスと交配させて、WO09097006に記載されるようなマウスが作製された。この交

50

配を使用して、H C o 1 2、H C o 1 7、及び H C o 2 0 系統の B a l b / c ハイブリッドが作製された。

【0173】

K M マウス系統において、内因性マウスカップ軽鎖遺伝子は、Chen et al., EMBO J. 12: 811-820 (1993) に記載されるようにホモ接合的に破壊されており、内因性マウス重鎖遺伝子は、W O O 1 / 0 9 1 8 7 の実施例 1 に記載されるようにホモ接合的に破壊されている。このマウス系統は、Fishwild et al., Nature Biotechnology, 14: 845-851 (1996) に記載されるようにヒトカップ軽鎖導入遺伝子 K C o 5 を有する。このマウス系統はまた、W O O 2 / 4 3 4 7 8 に記載されるように、14 番染色体断片 h C F (S C 2 0) からなるヒト重鎖トランスクロモソームも有する。

10

【0174】

これらのトランスジェニックマウスに由来する脾細胞を使用することで、ヒトモノクローナル抗体を分泌するハイブリドーマを既知の技術に従って作製することができる。本発明のヒトモノクローナル抗体もしくはポリクローナル抗体、または他の種に由来する本発明の抗体は、目的の免疫グロブリン重鎖及び軽鎖配列に対してトランスジェニックである別の非ヒト哺乳動物または植物を作製し、そこから回収可能な形態で抗体を産生させることにより、トランスジェニック的に作製することもできる。哺乳動物におけるトランスジェニック産生に関して、抗体は、ヤギ、ウシ、または他の哺乳動物で産生し、その乳から回収することができる。例えば、米国特許第 5, 827, 690 号、米国特許第 5, 756, 687 号、米国特許第 5, 750, 172 号及び米国特許第 5, 741, 957 号を参照されたい。

20

【0175】

更に、本発明のヒト抗体または他の種に由来する本発明の抗体は、限定するものではないが、ファージディスプレイ、レトロウイルスディスプレイ、リボソームディスプレイ、及び他の技術を含む、当該技術分野においてよく知られている技術を使用したディスプレイタイプの技術により作製することができ、得られた分子は、親和性成熟などの更なる成熟に供されてもよく、そのような技術は、当該技術分野においてよく知られている（例えば、Hoogenboom et al., J. Mol. Biol. 227 (2): 381-388 (1992) (ファージディスプレイ)、Vaughan et al., Nature Biotech, 14: 309 (1996) (ファージディスプレイ)、Hanes and Plucthau, PNAS USA 94: 4937-4942 (1997) (リボソームディスプレイ)、Parmley and Smith, Gene, 73: 305-318 (1988) (ファージディスプレイ)、Scott, TIBS. 17: 241-245 (1992)、Cwirla et al., PNAS USA, 87: 6378-6382 (1990)、Russell et al., Nucl. Acids Research, 21: 1081-4085 (1993)、Hogenboom et al., Immunol. Reviews, 130: 43-68 (1992)、Chiswell and McCafferty, TIBTECH, 10: 80-84 (1992)、及び米国特許第 5, 733, 743 号参照)。非ヒトではない抗体を作製するためにディスプレイ技術が利用される場合、かかる抗体は、ヒト化され得る。

30

40

【0176】

G. 治療の結果

いくつかの実施形態において、対象を治療することは、がん細胞の成長を阻害すること、がん細胞の増殖を阻害すること、がん細胞の移動を阻害すること、がん細胞の浸潤を阻害すること、1つ以上のがんの徴候もしくは症状を減少もしくは排除すること、がん腫瘍の大きさ（例えば、体積）を減少させること、がん腫瘍の数を減少させること、がん細胞の数を減少させること、がん細胞の壊死、パイロトーシス、オネーシス、アポトーシス、オートファジー、もしくは他の細胞死を誘導すること、対象の生存期間を延ばすこと、または別の薬物もしくは治療法の治療効果を高めることを含む。

50

【0177】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるように対象を治療することにより、約10%~70%の間（例えば、約10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、または70%）の腫瘍増殖抑制（TGI）指数がもたらされる。好ましくは、対象を治療することにより、少なくとも約70%（例えば、約70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%）のTGI指数がもたらされる。より好ましくは、対象を治療することにより、少なくとも約85%（例えば、約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%）のTGI指数がもたらされる。更により好ましくは、対象を治療することにより、少なくとも約95%（例えば、約95%、96%、97%、98%、99%、または100%）のTGI指数がもたらされる。最も好ましくは、対象を治療することにより、約100%以上（例えば、約100%、101%、102%、103%、104%、105%、106%、107%、108%、109%、110%、111%、112%、113%、114%、115%、116%、117%、118%、119%、120%、125%、130%、135%、140%、145%、150%以上）のTGI指数がもたらされる。

10

【0178】

特定の実施形態において、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物及び抗PD-1抗体またはその抗原結合断片で対象を治療することにより、ツカチニブもしくはその塩もしくは溶媒和物または抗PD-1抗体もしくはその抗原結合断片を単独で使用した場合に観察されるTGI指数よりも大きいTGI指数がもたらされる。いくつかの場合において、対象を治療することにより、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物を単独で使用した場合に観察されるTGI指数よりも大きいTGI指数がもたらされる。他の場合において、対象を治療することにより、抗PD-1抗体またはその抗原結合断片を単独で使用した場合に観察されるTGI指数よりも大きいTGI指数がもたらされる。いくつかの実施形態において、対象を治療することにより、ツカチニブもしくはその塩もしくは溶媒和物または抗PD-1抗体もしくはその抗原結合断片を単独で使用した場合に観察されるTGI指数よりも少なくとも約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、または80%大きいTGI指数がもたらされる。

20

30

【0179】

特定の実施形態において、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物及び抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片で対象を治療することにより、ツカチニブもしくはその塩もしくは溶媒和物または抗PD-L1抗体もしくはその抗原結合断片を単独で使用した場合に観察されるTGI指数よりも大きいTGI指数がもたらされる。いくつかの場合において、対象を治療することにより、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物を単独で使用した場合に観察されるTGI指数よりも大きいTGI指数がもたらされる。他の場合において、対象を治療することにより、抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片を単独で使用した場合に観察されるTGI指数よりも大きいTGI指数がもたらされる。いくつかの実施形態において、対象を治療することにより、ツカチニブもしくはその塩もしくは溶媒和物または抗PD-L1抗体もしくはその抗原結合断片を単独で使用した場合に観察されるTGI指数よりも少なくとも約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、または80%大きいTGI指数がもたらされる。

40

【0180】

50

いくつかの実施形態において、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物と抗PD-1抗体またはその抗原結合断片の組み合わせは、相乗効果的である。特定の実施形態において、相乗効果的な組み合わせに関して、対象を治療することにより、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物と抗PD-1抗体またはその抗原結合断片との組み合わせが相加効果をもたらす場合に予想されるTGI指数よりも大きいTGI指数がもたらされる。いくつかの場合において、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物、抗PD-1抗体またはその抗原結合断片の組み合わせを投与した場合に観察されるTGI指数は、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物と抗PD-1抗体またはその抗原結合断片との組み合わせが相加効果をもたらす場合に予想されるTGI指数よりも少なくとも約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、または80%大きい。

10

【0181】

いくつかの実施形態において、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物と抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片の組み合わせは、相乗効果的である。特定の実施形態において、相乗効果的な組み合わせに関して、対象を治療することにより、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物と抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片との組み合わせが相加効果をもたらす場合に予想されるTGI指数よりも大きいTGI指数がもたらされる。いくつかの場合において、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物、抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片の組み合わせを投与した場合に観察されるTGI指数は、ツカチニブまたはその塩もしくは溶媒和物と抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片との組み合わせが相加効果をもたらす場合に予想されるTGI指数よりも少なくとも約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、または80%大きい。

20

【0182】

一態様において、本明細書に記載されるツカチニブ及び本明細書に記載される抗PD-1抗体によるがんを治療する方法は、本明細書に記載されるツカチニブ及び本明細書に記載される抗PD-1抗体の投与後の対象において、ベースラインと比べて1つ以上の治療効果の改善をもたらす。いくつかの実施形態において、1つ以上の治療効果は、固形腫瘍に由来する腫瘍の大きさ、客観的奏効率、奏効持続期間、奏効までの期間、無増悪生存期間、全生存期間、またはそれらの任意の組み合わせである。一実施形態において、1つ以上の治療効果は、固形腫瘍に由来する腫瘍の大きさである。一実施形態において、1つ以上の治療効果は、腫瘍の大きさの減少である。一実施形態において、1つ以上の治療効果は、疾患の安定である。一実施形態において、1つ以上の治療効果は、部分奏効である。一実施形態において、1つ以上の治療効果は、完全奏効である。一実施形態において、1つ以上の治療効果は、客観的奏効率である。一実施形態において、1つ以上の治療効果は、奏効持続期間である。一実施形態において、1つ以上の治療効果は、奏効までの期間である。一実施形態において、1つ以上の治療効果は、無増悪生存期間である。一実施形態において、1つ以上の治療効果は、全生存期間である。一実施形態において、1つ以上の治療効果は、がんの退縮である。

30

40

【0183】

本明細書で提供される方法または使用または使用のための生成物の一実施形態において、本明細書に記載されるツカチニブ及び本明細書に記載される抗PD-1抗体による治療に対する応答は、以下の基準（RECIST基準1.1）を含み得る：

【表 1】

	分類	基準
標的病変に基づく	完全奏効（C R）	全ての標的病変の消失。あらゆる病的なリンパ節は、短径で10mm未満に縮小しなくてはならない。
	部分奏効（P R）	標的病変の最長径（L D）の和がベースラインのL Dの和を基準として30%以上減少。
	疾患の安定（S D）	試験中の最小のL Dの和を基準としてP Rの要件を満たす十分な縮小がなく、かつP Dの要件を満たす十分な増大がない。
	疾患の進行（P D）	試験中に記録された標的L Dの最小和を基準として標的病変のL Dsの和が20%以上（及び5mm以上）増加または1つ以上の新しい病変の出現。
非標的病変に基づく	C R	全ての非標的病変の消失及び腫瘍マーカーレベルの正常化。全てのリンパ節が非病的な大きさ（短径10mm未満）にならなければならない。
	S D	1つ以上の非標的病変（複数可）の残存または／及び正常値を上回る腫瘍マーカーレベルの維持。
	P D	1つ以上の新しい病変の出現及び／または既存の非標的病変の明らかな進行。

10

20

【0184】

本明細書で提供される方法もしくは使用または使用のための生成物の一実施形態において、本明細書に記載されるツカチニブ及び本明細書に記載される抗PD-1抗体による治療の有効性は、客観的奏効率を測定することによって評価される。いくつかの実施形態において、客観的奏効率は、予め定義された量の腫瘍サイズの減少を最小期間で有する患者の割合である。いくつかの実施形態において、客観的奏効率は、RECIST v1.1に基づく。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも約20%～80%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも約30%～80%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも約40%～80%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも約50%～80%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも約60%～80%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも約70%～80%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも約80%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも約85%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも約90%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも約95%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも約98%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも約99%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、

30

40

50

または少なくとも80%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも20%~80%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも30%~80%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも40%~80%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも50%~80%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも60%~80%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも70%~80%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも80%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも85%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも90%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも95%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも98%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも99%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも100%である。

10

【0185】

本明細書で提供される方法もしくは使用または使用のための生成物の一実施形態において、本明細書に記載されるツカチニブ及び本明細書に記載される抗PD-1抗体による治療に対する応答は、本明細書に記載されるがん（例えば、固形腫瘍）に由来する腫瘍の大きさを測定することによって評価される。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-1抗体の投与前のがんに由来する腫瘍の大きさと比べて、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも約10%~80%減少する。

20

一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも約20%~80%減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも約30%~80%減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも約40%~80%減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも約50%~80%減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも約60%~80%減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも約70%~80%減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも約80%減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも約85%減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも約90%減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも約95%減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも約98%減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも約99%減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-1抗体の投与前のがんに由来する腫瘍の大きさと比べて、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、または少なくとも80%減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも10%~80%減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも20%~80%減少する。

30

40

一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも30%~80%減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも40%~80%減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも50%~80%減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも60%~80%減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも70%~80%減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも80%減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも85%減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも90%減

50

少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも95%減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも98%減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも99%減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、100%減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、磁気共鳴画像法(MRI)によって測定される。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、コンピュータ断層撮影(CT)によって測定される。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、陽電子放射断層撮影(PET)によって測定される。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、マンモグラフィーによって測定される。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、超音波検査によって測定される。Gruber et. al., 2013, BMC Cancer. 13:328を参照されたい。

10

【0186】

本明細書に提供記載される方法もしくは使用または使用のための生成物の一実施形態において、本明細書に記載されるツカチニブ及び本明細書に記載される抗PD-1抗体による治療に対する応答は、本明細書に記載されるがん(例えば、固形腫瘍)由来する腫瘍の退縮を促進する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-1抗体の投与前のがん由来する腫瘍の大きさと比べて、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%減少する。

20

一実施形態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも約10%～約80%退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも約20%～約80%退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも約30%～約80%退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも約40%～約80%退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも約50%～約80%退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも約60%～約80%退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも約70%～約80%退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも約80%退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも約85%退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも約90%退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも約95%退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも約98%退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも約99%退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-1抗体の投与前のがん由来する腫瘍の大きさと比べて、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、または少なくとも80%退縮する。

30

一実施形態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも10%～80%退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも20%～80%退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも30%～80%退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも40%～80%退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも50%～80%退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも60%～80%退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも70%～80%退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも80%退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも85%退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも90%退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも95%退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも98%退縮する。一実施形

40

50

態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも99%退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、100%退縮する。一実施形態において、腫瘍の退縮は、磁気共鳴画像法(MRI)によって決定される。一実施形態において、腫瘍の退縮は、コンピュータ断層撮影(CT)によって決定される。一実施形態において、腫瘍の退縮は、陽電子放射断層撮影(PET)によって決定される。一実施形態において、腫瘍の退縮は、マンモグラフィーによって決定される。一実施形態において、腫瘍の退縮は、超音波検査によって決定される。Gruber et. al., 2013, BMC Cancer. 13: 328を参照されたい。

【0187】

本明細書に記載される方法もしくは使用または使用のための生成物の一実施形態において、記載されるツカチニブ及び本明細書に記載される抗PD-1抗体による治療に対する応答は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-1抗体の投与後の無増悪生存期間の時間を測定することによって評価される。いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-1抗体の投与後、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年の無増悪生存期間を呈する。いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-1抗体の投与後、少なくとも約6ヶ月の無増悪生存期間を呈する。いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-1抗体の投与後、少なくとも約1年の無増悪生存期間を呈する。いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-1抗体の投与後、少なくとも約2年の無増悪生存期間を呈する。いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-1抗体の投与後、少なくとも約3年の無増悪生存期間を呈する。いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-1抗体の投与後、少なくとも約4年の無増悪生存期間を呈する。いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-1抗体の投与後、少なくとも約5年の無増悪生存期間を呈する。いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-1抗体の投与後、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年の無増悪生存期間を呈する。

いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-1抗体の投与後、少なくとも約6ヶ月の無増悪生存期間を呈する。いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-1抗体の投与後、少なくとも約1年の無増悪生存期間を呈する。いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-1抗体の投与後、少なくとも約2年の無増悪生存期間を呈する。いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-1抗体の投与後、少なくとも約3年の無増悪生存期間を呈する。いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-1抗体の投与後、少なくとも約4年の無増悪生存期間を呈する。いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-1抗体の投与後、少なくとも約5年の無増悪生存

10

20

30

40

50

期間を呈する。

【0188】

本明細書に記載される方法もしくは使用または使用のための生成物の一実施形態において、本明細書に記載されるツカチニブ及び本明細書に記載される抗PD-1抗体による治療に対する応答は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-1抗体の投与後の全生存期間の時間を測定することによって評価される。いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-1抗体の投与後、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年の全生存期間を呈する。いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-1抗体の投与後、少なくとも約6ヶ月の全生存期間を呈する。

10

いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-1抗体の投与後、少なくとも約1年の全生存期間を呈する。いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-1抗体の投与後、少なくとも約2年の全生存期間を呈する。いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-1抗体の投与後、少なくとも約3年の全生存期間を呈する。いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-1抗体の投与後、少なくとも約4年の全生存期間を呈する。いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-1抗体の投与後、少なくとも約5年の全生存期間を呈する。いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-1抗体の投与後、少なくとも1ヶ月、少なくとも2ヶ月、少なくとも3ヶ月、少なくとも4ヶ月、少なくとも5ヶ月、少なくとも6ヶ月、少なくとも7ヶ月、少なくとも8ヶ月、少なくとも9ヶ月、少なくとも10ヶ月、少なくとも11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも2年、少なくとも3年、少なくとも4年、または少なくとも5年の全生存期間を呈する。いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-1抗体の投与後、少なくとも6ヶ月の全生存期間を呈する。

20

30

いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-1抗体の投与後、少なくとも1年の全生存期間を呈する。いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-1抗体の投与後、少なくとも2年の全生存期間を呈する。いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-1抗体の投与後、少なくとも3年の全生存期間を呈する。いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-1抗体の投与後、少なくとも4年の全生存期間を呈する。いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-1抗体の投与後、少なくとも5年の全生存期間を呈する。

40

【0189】

本明細書に記載される方法もしくは使用または使用のための生成物の一実施形態において、本明細書に記載されるツカチニブ及び本明細書に記載される抗PD-1抗体による治療に対する応答は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-1抗体の投与後の本明細書に記載されるツカチニブ及び本明細書に記載される抗PD-1抗体に対する奏効持続期間を測定することによって評価される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるツカチニブ及び本明細書に記載される抗PD-1抗

50

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるツカチニブ及び本明細書に記載される抗PD-1抗体に対する奏効持続期間は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-1抗体の投与後、少なくとも約6ヶ月である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるツカチニブ及び本明細書に記載される抗PD-1抗体に対する奏効持続期間は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-1抗体の投与後、少なくとも約1年である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるツカチニブ及び本明細書に記載される抗PD-1抗体に対する奏効持続期間は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-1抗体の投与後、少なくとも約2年である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるツカチニブ及び本明細書に記載される抗PD-1抗体に対する奏効持続期間は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-1抗体の投与後、少なくとも約3年である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるツカチニブ及び本明細書に記載される抗PD-1抗体に対する奏効持続期間は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-1抗体の投与後、少なくとも約4年である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるツカチニブ及び本明細書に記載される抗PD-1抗体に対する奏効持続期間は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-1抗体の投与後、少なくとも約5年である。

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるツカチニブ及び本明細書に記載される抗PD-1抗体に対する奏効持続期間は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-1抗体の投与後、少なくとも4年である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるツカチニブ及び本明細書に記載される抗PD-1抗体に対する奏効持続期間は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-1抗体の投与後、少なくとも5年である。

【 0 1 9 0 】

一態様において、本明細書に記載されるツカチニブ及び本明細書に記載される抗 P D - L 1 抗体によるがんを治療する方法は、本明細書に記載されるツカチニブ及び本明細書に記載される抗 P D - L 1 抗体の投与後の対象において、ベースラインと比べて 1 つ以上の治療効果の改善をもたらす。いくつかの実施形態において、1 つ以上の治療効果は、固形腫瘍に由来する腫瘍の大きさ、客観的奏効率、奏効持続期間、奏効までの期間、無増悪生存期間、全生存期間、またはそれらの任意の組み合わせである。一実施形態において、1 つ以上の治療効果は、固形腫瘍に由来する腫瘍の大きさである。一実施形態において、1 つ以上の治療効果は、腫瘍の大きさの減少である。一実施形態において、1 つ以上の治療効果は、疾患の安定である。一実施形態において、1 つ以上の治療効果は、部分奏効である。一実施形態において、1 つ以上の治療効果は、完全奏効である。一実施形態において、1 つ以上の治療効果は、客観的奏効率である。一実施形態において、1 つ以上の治療効果は、奏効持続期間である。一実施形態において、1 つ以上の治療効果は、奏効までの期間である。一実施形態において、1 つ以上の治療効果は、無増悪生存期間である。一実施形態において、1 つ以上の治療効果は、全生存期間である。一実施形態において、1 つ以上の治療効果は、がんの退縮である。

10

【0191】

本明細書で提供される方法または使用または使用のための生成物の一実施形態において、本明細書に記載されるツカチニブ及び本明細書に記載される抗 P D - L 1 抗体による治療に対する応答は、以下の基準（R E C I S T 基準 1. 1）を含み得る：

20

【表 2】

	分類	基準
標的病変に基づく	完全奏効（C R）	全ての標的病変の消失。あらゆる病的なリンパ節は、短径で 1 0 m m 未満に縮小しなくてはならない。
	部分奏効（P R）	標的病変の最長径（L D）の和がベースラインの L D の和を基準として 3 0 % 以上減少。
	疾患の安定（S D）	試験中の最小の L D の和を基準として P R の要件を満たす十分な縮小がなく、かつ P D の要件を満たす十分な増大がない。
	疾患の進行（P D）	試験中に記録された標的 L D の最小和を基準として標的病変の L D s の和が 2 0 % 以上（及び 5 m m 以上）増加または 1 つ以上の新しい病変の出現。
非標的病変に基づく	C R	全ての非標的病変の消失及び腫瘍マーカーレベルの正常化。全てのリンパ節が非病的な大きさ（短径 1 0 m m 未満）にならなければならない。
	S D	1 つ以上の非標的病変（複数可）の残存または／及び正常値を上回る腫瘍マーカーレベルの維持。
	P D	1 つ以上の新しい病変の出現及び／または既存の非標的病変の明らかな進行。

30

40

【0192】

本明細書で提供される方法もしくは使用または使用のための生成物の一実施形態において、本明細書に記載されるツカチニブ及び本明細書に記載される抗 P D - L 1 抗体による治療の有効性は、客観的奏効率を測定することによって評価される。いくつかの実施形態において、客観的奏効率は、予め定義された量の腫瘍サイズの減少を最小期間で有する患者の割合である。いくつかの実施形態において、客観的奏効率は、R E C I S T v 1 .

50

1に基づく。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも約20%~80%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも約30%~80%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも約40%~80%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも約50%~80%である。

一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも約60%~80%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも約70%~80%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも約80%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも約85%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも約90%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも約95%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも約98%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも約99%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも約20%~80%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも約30%~80%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも約40%~80%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも約50%~80%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも約60%~80%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも約70%~80%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも約80%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも約85%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも約90%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも約95%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも約98%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも約99%である。一実施形態において、客観的奏効率は、少なくとも約100%である。

【0193】

本明細書で提供される方法もしくは使用または使用のための生成物の一実施形態において、本明細書に記載されるツカチニブ及び本明細書に記載される抗PD-L1抗体による治療に対する応答は、本明細書に記載されるがん（例えば、固形腫瘍）に由来する腫瘍の大きさを測定することによって評価される。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-L1抗体の投与前のがん由来する腫瘍の大きさと比べて、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、または少なくとも約80%減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも約10%~80%減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも約20%~80%減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも約30%~80%減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも約40%~80%減少する。

一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも約50%~80%減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも約60%~80%減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも約70%~80%減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも約80%減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも約85%減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも約90%減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも約95%減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも約98%減

少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも約 99% 減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗 PD-L1 抗体の投与前のがん由来する腫瘍の大きさと比べて、少なくとも 10%、少なくとも 15%、少なくとも 20%、少なくとも 25%、少なくとも 30%、少なくとも 35%、少なくとも 40%、少なくとも 45%、少なくとも 50%、少なくとも 60%、少なくとも 70%、または少なくとも 80% 減少する。

一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも 10%～80% 減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも 20%～80% 減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも 30%～80% 減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも 40%～80% 減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも 50%～80% 減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも 60%～80% 減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも 70%～80% 減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも 80% 減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも 85% 減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも 90% 減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも 95% 減少する。

一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも 98% 減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、少なくとも 99% 減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、100% 減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、磁気共鳴画像法 (MRI) によって測定される。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、コンピュータ断層撮影 (CT) によって測定される。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、陽電子放射断層撮影 (PET) によって測定される。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、マンモグラフィーによって測定される。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、超音波検査によって測定される。Gruber et. al., 2013, BMC Cancer. 13:328 を参照されたい。

【0194】

本明細書に提供記載される方法もしくは使用または使用のための生成物の一実施形態において、本明細書に記載されるツカチニブ及び本明細書に記載される抗 PD-L1 抗体による治療に対する応答は、本明細書に記載されるがん (例えば、固形腫瘍) に由来する腫瘍の退縮を促進する。一実施形態において、がん由来する腫瘍の大きさは、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗 PD-L1 抗体の投与前のがん由来する腫瘍の大きさと比べて、少なくとも約 10%、少なくとも約 15%、少なくとも約 20%、少なくとも約 25%、少なくとも約 30%、少なくとも約 35%、少なくとも約 40%、少なくとも約 45%、少なくとも約 50%、少なくとも約 60%、少なくとも約 70%、または少なくとも約 80% 減少する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも約 10%～約 80% 退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも約 20%～約 80% 退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも約 30%～約 80% 退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも約 40%～約 80% 退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも約 50%～約 80% 退縮する。

一実施形態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも約 60%～約 80% 退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも約 70%～約 80% 退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも約 80% 退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも約 85% 退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも約 90% 退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも約 95% 退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は

、少なくとも約 98% 退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも約 99% 退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗 PD-L1 抗体の投与前のがんに由来する腫瘍の大きさと比べて、少なくとも 10%、少なくとも 15%、少なくとも 20%、少なくとも 25%、少なくとも 30%、少なくとも 35%、少なくとも 40%、少なくとも 45%、少なくとも 50%、少なくとも 60%、少なくとも 70%、または少なくとも 80% 退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも 10%～80% 退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも 20%～80% 退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも 30%～80% 退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも 40%～80% 退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも 50%～80% 退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも 60%～80% 退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも 70%～80% 退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも 80% 退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも 85% 退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも 90% 退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも 95% 退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも 98% 退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、少なくとも 99% 退縮する。一実施形態において、がん由来する腫瘍は、100% 退縮する。一実施形態において、腫瘍の退縮は、磁気共鳴画像法 (MRI) によって決定される。一実施形態において、腫瘍の退縮は、コンピュータ断層撮影 (CT) によって決定される。一実施形態において、腫瘍の退縮は、陽電子放射断層撮影 (PET) によって決定される。一実施形態において、腫瘍の退縮は、マンモグラフィーによって決定される。一実施形態において、腫瘍の退縮は、超音波検査によって決定される。Gruber et. al., 2013, BMC Cancer. 13:328 を参照されたい。

10

20

30

40

50

【0195】

本明細書に記載される方法もしくは使用または使用のための生成物の一実施形態において、記載されるツカチニブ及び本明細書に記載される抗 PD-L1 抗体による治療に対する応答は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗 PD-L1 抗体の投与後の無増悪生存期間の時間を測定することによって評価される。いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗 PD-L1 抗体の投与後、少なくとも約 1 ヶ月、少なくとも約 2 ヶ月、少なくとも約 3 ヶ月、少なくとも約 4 ヶ月、少なくとも約 5 ヶ月、少なくとも約 6 ヶ月、少なくとも約 7 ヶ月、少なくとも約 8 ヶ月、少なくとも約 9 ヶ月、少なくとも約 10 ヶ月、少なくとも約 11 ヶ月、少なくとも約 12 ヶ月、少なくとも約 18 ヶ月、少なくとも約 2 年、少なくとも約 3 年、少なくとも約 4 年、または少なくとも約 5 年の無増悪生存期間を呈する。いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗 PD-L1 抗体の投与後、少なくとも約 6 ヶ月の無増悪生存期間を呈する。いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗 PD-L1 抗体の投与後、少なくとも約 1 年の無増悪生存期間を呈する。いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗 PD-L1 抗体の投与後、少なくとも約 2 年の無増悪生存期間を呈する。いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗 PD-L1 抗体の投与後、少なくとも約 3 年の無増悪生存期間を呈する。いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗 PD-L1 抗体の投与後、少なくとも約 4 年の無増悪生存期間を呈する。いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗 PD-L1 抗体の投与後、少なくとも約 5 年の無増悪生存期間を呈する。

いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本

明細書に記載される抗PD-L1抗体の投与後、少なくとも1ヶ月、少なくとも2ヶ月、少なくとも3ヶ月、少なくとも4ヶ月、少なくとも5ヶ月、少なくとも6ヶ月、少なくとも7ヶ月、少なくとも8ヶ月、少なくとも9ヶ月、少なくとも10ヶ月、少なくとも11ヶ月、少なくとも12ヶ月、少なくとも18ヶ月、少なくとも2年、少なくとも3年、少なくとも4年、または少なくとも5年の無増悪生存期間を呈する。いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-L1抗体の投与後、少なくとも6ヶ月の無増悪生存期間を呈する。いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-L1抗体の投与後、少なくとも1年の無増悪生存期間を呈する。いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-L1抗体の投与後、少なくとも2年の無増悪生存期間を呈する。いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-L1抗体の投与後、少なくとも3年の無増悪生存期間を呈する。いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-L1抗体の投与後、少なくとも4年の無増悪生存期間を呈する。いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-L1抗体の投与後、少なくとも5年の無増悪生存期間を呈する。

10

【0196】

本明細書に記載される方法もしくは使用または使用のための生成物の一実施形態において、本明細書に記載されるツカチニブ及び本明細書に記載される抗PD-L1抗体による治療に対する応答は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-L1抗体の投与後の全生存期間の時間を測定することによって評価される。いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-L1抗体の投与後、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年の全生存期間を呈する。いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-L1抗体の投与後、少なくとも約6ヶ月の全生存期間を呈する。いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-L1抗体の投与後、少なくとも約1年の全生存期間を呈する。

20

30

いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-L1抗体の投与後、少なくとも約2年の全生存期間を呈する。いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-L1抗体の投与後、少なくとも約3年の全生存期間を呈する。いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-L1抗体の投与後、少なくとも約4年の全生存期間を呈する。いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-L1抗体の投与後、少なくとも約5年の全生存期間を呈する。いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-L1抗体の投与後、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも2年、少なくとも3年、少なくとも4年、または少なくとも5年の全生存期間を呈する。いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-L1抗体の投与後、少なくとも6ヶ月の全生存期間を呈する。いくつかの実

40

50

施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-L1抗体の投与後、少なくとも1年の全生存期間を呈する。いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-L1抗体の投与後、少なくとも2年の全生存期間を呈する。いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-L1抗体の投与後、少なくとも3年の全生存期間を呈する。いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-L1抗体の投与後、少なくとも4年の全生存期間を呈する。いくつかの実施形態において、対象は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-L1抗体の投与後、少なくとも5年の全生存期間を呈する。

10

【0197】

本明細書に記載される方法もしくは使用または使用のための生成物の一実施形態において、本明細書に記載されるツカチニブ及び本明細書に記載される抗PD-L1抗体による治療に対する応答は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-L1抗体の投与後の本明細書に記載されるツカチニブ及び本明細書に記載される抗PD-L1抗体に対する奏効持続期間を測定することによって評価される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるツカチニブ及び本明細書に記載される抗PD-L1抗体に対する奏効持続期間は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-L1抗体の投与後、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるツカチニブ及び本明細書に記載される抗PD-L1抗体に対する奏効持続期間は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-L1抗体の投与後、少なくとも約6ヶ月である。

20

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるツカチニブ及び本明細書に記載される抗PD-L1抗体に対する奏効持続期間は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-L1抗体の投与後、少なくとも約1年である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるツカチニブ及び本明細書に記載される抗PD-L1抗体に対する奏効持続期間は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-L1抗体の投与後、少なくとも約2年である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるツカチニブ及び本明細書に記載される抗PD-L1抗体に対する奏効持続期間は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-L1抗体の投与後、少なくとも約3年である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるツカチニブ及び本明細書に記載される抗PD-L1抗体に対する奏効持続期間は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-L1抗体の投与後、少なくとも約4年である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるツカチニブ及び本明細書に記載される抗PD-L1抗体に対する奏効持続期間は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-L1抗体の投与後、少なくとも約5年である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるツカチニブ及び本明細書に記載される抗PD-L1抗体に対する奏効持続期間は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-L1抗体の投与後、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約4ヶ月、少なくとも約5ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約7ヶ月、少なくとも約8ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約10ヶ月、少なくとも約11ヶ月、少なくとも約12ヶ月、少なくとも約18ヶ月、少なくとも約20年、少なくとも約3年、少なくとも約4年、または少なくとも約5年である。

30

40

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるツカチニブ及び本明細書に記載される抗PD-L1抗体に対する奏効持続期間は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／ま

50

たは本明細書に記載される抗PD-L1抗体の投与後、少なくとも6ヶ月である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるツカチニブ及び本明細書に記載される抗PD-L1抗体に対する奏効持続期間は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-L1抗体の投与後、少なくとも1年である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるツカチニブ及び本明細書に記載される抗PD-L1抗体に対する奏効持続期間は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-L1抗体の投与後、少なくとも2年である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるツカチニブ及び本明細書に記載される抗PD-L1抗体に対する奏効持続期間は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-L1抗体の投与後、少なくとも3年である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるツカチニブ及び本明細書に記載される抗PD-L1抗体に対する奏効持続期間は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-L1抗体の投与後、少なくとも4年である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるツカチニブ及び本明細書に記載される抗PD-L1抗体に対する奏効持続期間は、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-L1抗体の投与後、少なくとも5年である。

10

【0198】

H. 組成物

別の態様において、本発明は、本明細書に記載されるツカチニブと、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物を提供する。別の態様において、本発明は、本明細書に記載される抗PD-1抗体と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物を提供する。別の態様において、本発明は、本明細書に記載される抗CTLA4抗体と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物を提供する。別の態様において、本発明は、本明細書に記載されるツカチニブと、本明細書に記載される抗PD-1抗体と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、Amp-514、チスレリズマブ、セミプリマブ、TSR-042、JNJ-63723283、CBT-501、PF-06801591、JS-001、カムレリズマブ、PDR001、BCD-100、AGEN2034、IBI-308、BI-754091、GLS-010、LZM-009、AK-103、MGA-012、Sym-021及びCS1003からなる群から選択されるメンバーである。いくつかの場合において、抗PD-1抗体は、ペンブロリズマブである。いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、ニボルマブである。いくつかの実施形態において、抗CTLA4抗体は、イピリムマブである。

20

30

【0199】

別の態様において、本発明は、本明細書に記載されるツカチニブと、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物を提供する。別の態様において、本発明は、本明細書に記載される抗PD-L1抗体と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物を提供する。別の態様において、本発明は、本明細書に記載される抗CTLA4抗体と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物を提供する。別の態様において、本発明は、本明細書に記載されるツカチニブと、本明細書に記載される抗PD-L1抗体と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体は、アテゾリズマブ、BMS-936559、デュルバルマブ、アベルマブ、エンバフォリマブ、CK-301、CS-1001、SHR-1316、CBT-502、及びBGB-A333からなる群から選択されるメンバーである。いくつかの場合において、抗PD-L1抗体は、アテゾリズマブである。いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体は、BMS-936559である。いくつかの場合において、抗PD-L1抗体は、アテゾリズマブである。いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体は、デュルバルマブである。いくつかの場合において、抗PD-L1抗体は、アベルマブである。いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体は、アベルマブである。いくつかの実施形態において、抗CTLA4抗体は、イピリムマブである。

40

50

【0200】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるツカチニブは、 $0.1 \text{ nM} \sim 10 \text{ nM}$ の間（例えば、約 0.1 、 0.2 、 0.3 、 0.4 、 0.5 、 0.6 、 0.7 、 0.8 、 0.9 、 1.0 、 1.5 、 2 、 2.5 、 3 、 3.5 、 4 、 4.5 、 5 、 5.5 、 6 、 6.5 、 7 、 7.5 、 8 、 8.5 、 9 、 9.5 、または 10 nM ）の濃度で存在する。他の実施形態において、本明細書に記載されるツカチニブは、約 $10 \text{ nM} \sim 100 \text{ nM}$ の間（例えば、約 10 、 15 、 20 、 25 、 30 、 35 、 40 、 45 、 50 、 55 、 60 、 65 、 70 、 75 、 80 、 85 、 90 、 95 、または 100 nM ）の濃度で存在する。いくつかの他の実施形態において、本明細書に記載されるツカチニブは、約 $100 \text{ nM} \sim 1,000 \text{ nM}$ の間（例えば、約 100 、 150 、 200 、 250 、 300 、 350 、 400 、 450 、 500 、 550 、 600 、 650 、 700 、 750 、 800 、 850 、 900 、 950 、または $1,000 \text{ nM}$ ）の濃度で存在する。更に他の実施形態において、本明細書に記載されるツカチニブは、少なくとも約 $1,000 \text{ nM} \sim 10,000 \text{ nM}$ （例えば、少なくとも約 $1,000$ 、 $1,100$ 、 $1,200$ 、 $1,300$ 、 $1,400$ 、 $1,500$ 、 $1,600$ 、 $1,700$ 、 $1,800$ 、 $1,900$ 、 $2,000$ 、 $2,100$ 、 $2,200$ 、 $2,300$ 、 $2,400$ 、 $2,500$ 、 $2,600$ 、 $2,700$ 、 $2,800$ 、 $2,900$ 、 $3,000$ 、 $3,100$ 、 $3,200$ 、 $3,300$ 、 $3,400$ 、 $3,500$ 、 $3,600$ 、 $3,700$ 、 $3,800$ 、 $3,900$ 、 $4,000$ 、 $4,100$ 、 $4,200$ 、 $4,300$ 、 $4,400$ 、 $4,500$ 、 $4,600$ 、 $4,700$ 、 $4,800$ 、 $4,900$ 、 $5,000$ 、 $5,100$ 、 $5,200$ 、 $5,300$ 、 $5,400$ 、 $5,500$ 、 $5,600$ 、 $5,700$ 、 $5,800$ 、 $5,900$ 、 $6,000$ 、 $6,100$ 、 $6,200$ 、 $6,300$ 、 $6,400$ 、 $6,500$ 、 $6,600$ 、 $6,700$ 、 $6,800$ 、 $6,900$ 、 $7,000$ 、 $7,100$ 、 $7,200$ 、 $7,300$ 、 $7,400$ 、 $7,500$ 、 $7,600$ 、 $7,700$ 、 $7,800$ 、 $7,900$ 、 $8,000$ 、 $8,100$ 、 $8,200$ 、 $8,300$ 、 $8,400$ 、 $8,500$ 、 $8,600$ 、 $8,700$ 、 $8,800$ 、 $8,900$ 、 $9,000$ 、 $9,100$ 、 $9,200$ 、 $9,300$ 、 $9,400$ 、 $9,500$ 、 $9,600$ 、 $9,700$ 、 $9,800$ 、 $9,900$ 、 $10,000 \text{ nM}$ またはそれ以上）で存在する。

【0201】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗PD-1抗体は、約 $0.1 \text{ nM} \sim 10 \text{ nM}$ の間（例えば、約 0.1 、 0.2 、 0.3 、 0.4 、 0.5 、 0.6 、 0.7 、 0.8 、 0.9 、 1.0 、 1.5 、 2 、 2.5 、 3 、 3.5 、 4 、 4.5 、 5 、 5.5 、 6 、 6.5 、 7 、 7.5 、 8 、 8.5 、 9 、 9.5 、または 10 nM ）の濃度で存在する。他の実施形態において、本明細書に記載される抗PD-1抗体は、約 $10 \text{ nM} \sim 100 \text{ nM}$ の間（例えば、約 10 、 15 、 20 、 25 、 30 、 35 、 40 、 45 、 50 、 55 、 60 、 65 、 70 、 75 、 80 、 85 、 90 、 95 、または 100 nM ）の濃度で存在する。いくつかの他の実施形態において、抗PD-1抗体は、約 $100 \text{ nM} \sim 1,000 \text{ nM}$ の間（例えば、約 100 、 150 、 200 、 250 、 300 、 350 、 400 、 450 、 500 、 550 、 600 、 650 、 700 、 750 、 800 、 850 、 900 、 950 、または $1,000 \text{ nM}$ ）の濃度で存在する。更に他の実施形態において、抗PD-1抗体は、少なくとも約 $1,000 \text{ nM} \sim 10,000 \text{ nM}$ （例えば、少なくとも約 $1,000$ 、 $1,100$ 、 $1,200$ 、 $1,300$ 、 $1,400$ 、 $1,500$ 、 $1,600$ 、 $1,700$ 、 $1,800$ 、 $1,900$ 、 $2,000$ 、 $2,100$ 、 $2,200$ 、 $2,300$ 、 $2,400$ 、 $2,500$ 、 $2,600$ 、 $2,700$ 、 $2,800$ 、 $2,900$ 、 $3,000$ 、 $3,100$ 、 $3,200$ 、 $3,300$ 、 $3,400$ 、 $3,500$ 、 $3,600$ 、 $3,700$ 、 $3,800$ 、 $3,900$ 、 $4,000$ 、 $4,100$ 、 $4,200$ 、 $4,300$ 、 $4,400$ 、 $4,500$ 、 $4,600$ 、 $4,700$ 、 $4,800$ 、 $4,900$ 、 $5,000$ 、 $5,100$ 、 $5,200$ 、 $5,300$ 、 $5,400$ 、 $5,500$ 、 $5,600$ 、 $5,700$ 、 $5,800$ 、 $5,900$ 、 $6,000$ 、 $6,100$ 、 $6,200$ 、 $6,300$ 、 $6,400$ 、 $6,500$ 、 $6,600$ 、 $6,700$ 、 $6,800$ 、 $6,900$ 、 $7,000$ 、 $7,100$ 、 $7,200$ 、 $7,300$ 、 $7,400$ 、 $7,500$ 、 $7,600$ 、 $7,700$ 、 $7,800$ 、 $7,900$ 、 $8,000$ 、 $8,100$ 、 $8,200$ 、 $8,300$ 、 $8,400$ 、 $8,500$ 、 $8,600$ 、 $8,700$ 、 $8,800$ 、 $8,900$ 、 $9,000$ 、 $9,100$ 、 $9,200$ 、 $9,300$ 、 $9,400$ 、 $9,500$ 、 $9,600$ 、 $9,700$ 、 $9,800$ 、 $9,900$ 、 $10,000 \text{ nM}$ またはそれ以上）で存在する。

0、7、100、7、200、7、300、7、400、7、500、7、600、7、700、7、800、7、900、8、000、8、100、8、200、8、300、8、400、8、500、8、600、8、700、8、800、8、900、9、000、9、100、9、200、9、300、9、400、9、500、9、600、9、700、9、800、9、900、10、000 nMまたはそれ以上)の濃度で存在する。

【0202】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗PD-L1抗体は、約0.1 nM~10 nMの間(例えば、約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、または10 nM)の濃度で存在する。他の実施形態において、本明細書に記載される抗PD-L1抗体は、約10 nM~100 nMの間(例えば、約10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、または100 nM)の濃度で存在する。いくつかの他の実施形態において、抗PD-L1抗体は、約100 nM~1,000 nMの間(例えば、約100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、または1,000 nM)の濃度で存在する。更に他の実施形態において、抗PD-L1抗体は、少なくとも約1,000 nM~10,000 nM(例えば、少なくとも約1,000、1,100、1,200、1,300、1,400、1,500、1,600、1,700、1,800、1,900、2,000、2,100、2,200、2,300、2,400、2,500、2,600、2,700、2,800、2,900、3,000、3,100、3,200、3,300、3,400、3,500、3,600、3,700、3,800、3,900、4,000、4,100、4,200、4,300、4,400、4,500、4,600、4,700、4,800、4,900、5,000、5,100、5,200、5,300、5,400、5,500、5,600、5,700、5,800、5,900、6,000、6,100、6,200、6,300、6,400、6,500、6,600、6,700、6,800、6,900、7,000、7,100、7,200、7,300、7,400、7,500、7,600、7,700、7,800、7,900、8,000、8,100、8,200、8,300、8,400、8,500、8,600、8,700、8,800、8,900、9,000、9,100、9,200、9,300、9,400、9,500、9,600、9,700、9,800、9,900、10,000 nMまたはそれ以上)の濃度で存在する。

【0203】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される抗CTLA4抗体は、約0.1 nM~10 nMの間(例えば、約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、または10 nM)の濃度で存在する。他の実施形態において、本明細書に記載される抗CTLA4抗体は、約10 nM~100 nMの間(例えば、約10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、または100 nM)の濃度で存在する。いくつかの他の実施形態において、抗CTLA4抗体は、約100 nM~1,000 nMの間(例えば、約100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、または1,000 nM)の濃度で存在する。更に他の実施形態において、抗CTLA4抗体は、少なくとも約1,000 nM~10,000 nM(例えば、少なくとも約1,000、1,100、1,200、1,300、1,400、1,500、1,600、1,700、1,800、1,900、2,000、2,100、2,200、2,300、2,400、2,500、2,600、2,700、2,800、2,900、

3, 000、3, 100、3, 200、3, 300、3, 400、3, 500、3, 600、3, 700、3, 800、3, 900、4, 000、4, 100、4, 200、4, 300、4, 400、4, 500、4, 600、4, 700、4, 800、4, 900、5, 000、5, 100、5, 200、5, 300、5, 400、5, 500、5, 600、5, 700、5, 800、5, 900、6, 000、6, 100、6, 200、6, 300、6, 400、6, 500、6, 600、6, 700、6, 800、6, 900、7, 000、7, 100、7, 200、7, 300、7, 400、7, 500、7, 600、7, 700、7, 800、7, 900、8, 000、8, 100、8, 200、8, 300、8, 400、8, 500、8, 600、8, 700、8, 800、8, 900、9, 000、9, 100、9, 200、9, 300、9, 400、9, 500、9, 600、9, 700、9, 800、9, 900、10, 000 nMまたはそれ以上)の濃度で存在する。

10

【0204】

本発明の医薬組成物は、薬学分野でよく知られている方法のいずれかによって調製され得る。本発明での使用に好適な薬学的に許容される担体には、標準的な薬学的担体、緩衝液、及び賦形剤のいずれか、例えば、リン酸緩衝生理食塩水、水、及び乳濁液（油／水または水／油乳濁液など）、ならびに様々な種類の湿潤剤またはアジュバントが含まれる。好適な薬学的担体及びその製剤は、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, 19th ed. 1995)に記載されている。好ましい薬学的担体は、活性剤の意図される投与方式に依存する。

20

【0205】

本発明の医薬組成物は、有効成分として薬物（例えば、本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-1抗体及び／または本明細書に記載される抗PD-L1抗体及び／または本明細書に記載される抗CTLA4抗体）、またはその任意の薬学的に許容される塩の組み合わせと、薬学的に許容される担体または賦形剤または希釈剤とを含み得る。医薬組成物は、任意選択により、他の治療用成分を含有してもよい。

【0206】

組成物（例えば、本明細書に記載されるツカチニブ、本明細書に記載される抗PD-1抗体、本明細書に記載される抗PD-L1抗体、本明細書に記載される抗CTLA4抗体、またはそれらの組み合わせを含む）は、従来の医薬配合技術に従って、好適な薬学的担体または賦形剤と十分に混合して（in intimate admixture）、有効成分として組み合わせることができる。投与に望まれる調製形態に好適なあらゆる担体または賦形剤が本明細書で開示される化合物との使用に企図される。

30

【0207】

医薬組成物には、経口、局所、非経口、肺、鼻腔、または直腸の投与に好適なものが含まれる。最も好適な投与経路は、いかなる場合においても、がん状態の性質及び重症度に依存し、また任意選択により、HER2状態またはがんのステージにも依存する。

【0208】

他の医薬組成物には、全身（例えば、経腸または非経口）投与に好適なものが含まれる。全身投与には、経口、直腸、舌下、または唇下の投与が含まれる。非経口投与には、例えば、静脈内、筋肉内、細動脈内、皮内、皮下、腹腔内、脳室内、及び頭蓋内が含まれる。他の送達方式には、リポソーム製剤、静脈内注入、経皮パッチの使用などが含まれるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、本発明の医薬組成物は、腫瘍内投与されてもよい。

40

【0209】

肺投与用の組成物には、本明細書に記載される化合物（例えば、本明細書に記載されるツカチニブ、本明細書に記載される抗PD-1抗体、本明細書に記載される抗PD-L1抗体、本明細書に記載される抗CTLA4抗体、またはそれらの組み合わせ）、またはそ

50

の塩の粉末と、好適な担体または滑沢剤の粉末とからなるドライパウダー組成物が含まれるが、これらに限定されない。肺投与用の組成物は、当業者に知られている任意の好適なドライパウダー吸入器デバイスから吸入することができる。

【0210】

全身投与用の組成物には、本明細書に記載される組成物（例えば、本明細書に記載されるツカチニブ、本明細書に記載される抗PD-1抗体、本明細書に記載される抗PD-L1抗体、本明細書に記載される抗CTLA4抗体、またはそれらの組み合わせ）と、好適な担体または賦形剤の粉末とからなるドライパウダー組成物が含まれるが、これらに限定されない。全身投与用の組成物は、限定するものではないが、錠剤、カプセル剤、丸剤、シロップ剤、液剤、及び懸濁剤で提示することができる。

10

【0211】

いくつかの実施形態において、組成物（例えば、本明細書に記載されるツカチニブ、本明細書に記載される抗PD-1抗体、本明細書に記載される抗PD-L1抗体、本明細書に記載される抗CTLA4抗体、またはそれらの組み合わせ）は、薬学的な界面活性剤を更に含む。他の実施形態において、組成物は、凍結保護剤を更に含む。いくつかの実施形態において、凍結保護剤は、グルコース、スクロース、トレハロース、ラクトース、グルタミン酸ナトリウム、PVP、HP β CD、CD、グリセロール、マルトース、マンニトール、及びサッカロースからなる群から選択される。

【0212】

本発明に使用するための医薬組成物または医薬品は、1つ以上の生理学的に許容される担体または賦形剤を使用して標準的な技術によって製剤化することができる。好適な薬学的担体は、本明細書及びRemington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., University of the Sciences in Philadelphia, Lippencott Williams & Wilkins (2005)に記載される。

20

【0213】

組成物（例えば、本明細書に記載されるツカチニブ、本明細書に記載される抗PD-1抗体、本明細書に記載される抗PD-L1抗体、本明細書に記載される抗CTLA4抗体、またはそれらの組み合わせ）の非経口制御放出製剤は、インプラント、油性注射として、または粒子系として作製することができる。送達系の広範な概要については、Bang, A. J., Therapeutic Peptides and Proteins: Formulation, Processing, and Delivery Systems, Technomic Publishing Company, Inc., Lancaster, PA, (1995)を参照されたい。これは、参照により本明細書に援用される。粒子系には、ミクロスフェア、マイクロ粒子、マイクロカプセル、ナノカプセル、ナノスフェア、及びナノ粒子が含まれる。

30

【0214】

本発明の組成物のイオン制御放出には、ポリマーを使用することができる。制御された薬物送達に使用される様々な分解性及び非分解性ポリマーマトリックスは、当該技術分野において知られている(Langer R., Accounts Chem. Res., 26: 537-542 (1993))。例えば、ブロックコポリマーであるポロキサマー407は、低温では粘稠な流動性液体として存在するが、体温では半固体状のゲルを形成する。これは、組み換えインターロイキン2及びウレアーゼの製剤化及び持続的な送達に効果的なビヒクルであることが示されている(Johnston et al., Pharm. Res., 9: 425-434 (1992); and Pec et al., J. Parent. Sci. Tech., 44(2): 58-65 (1990))。あるいは、タンパク質の制御放出のマイクロキャリアとしては、ヒドロキシアパタイトが使用されている(Ijntema et al., Int. J. Pharm., 112: 215-224 (1994))。更に別の態様において、脂質カプセル化薬物の制御放出及び薬物標的化には、リポソームが使用される(Betageri et al., LIPOS

40

50

OME DRUG DELIVERY SYSTEMS, Technomic Publishing Co., Inc., Lancaster, PA (1993))。治療用タンパク質を制御送達するための多数の更なる系が知られている。例えば、米国特許第5,055,303号、同第5,188,837号、同第4,235,871号、同第4,501,728号、同第4,837,028号、同第4,957,735号及び同第5,019,369号、同第5,055,303号；同第5,514,670号；同第5,413,797号；同第5,268,164号；同第5,004,697号；同第4,902,505号；同第5,506,206号、同第5,271,961号；同第5,254,342号及び同第5,534,496号を参照されたい。このそれぞれは、参照により本明細書に援用される。

10

【0215】

本明細書に記載されるツカチニブ及び／または本明細書に記載される抗PD-1抗体及び／または本明細書に記載される抗PD-L1抗体及び／または本明細書に記載される抗CTLA4抗体の組み合わせの経口投与の場合、医薬組成物または医薬品は、例えば、薬学的に許容される賦形剤とともに従来の手段で調製された錠剤またはカプセル剤の形態を取り得る。本発明は、本明細書に記載されるツカチニブ、本明細書に記載される抗PD-1抗体、本明細書に記載される抗PD-L1抗体、本明細書に記載される抗CTLA4抗体、またはそれらの組み合わせ、またはそれらの薬物の乾燥固形粉末を、(a)希釈剤もしくは増量剤、例えば、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース（例えば、エチルセルロース、微結晶セルロース）、グリシン、ペクチン、ポリアクリレートもしくはリン酸水素カルシウム、硫酸カルシウム、(b)滑沢剤、例えば、シリカ、タルカム、ステアリン酸、マグネシウム塩もしくはカルシウム塩、金属ステアリン酸塩、コロイド状二酸化ケイ素、硬化植物油、トウモロコシデンプン、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウムもしくはポリエチレングリコール；錠剤の場合にはまた(c)結合剤、例えば、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、デンプンペースト、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドンもしくはヒドロキシプロピルメチルセルロース；所望により、(d)崩壊剤、例えば、デンプン（例えば、ジャガイモデンプンまたはデンプンナトリウム）、グリコール酸塩、寒天、アルギン酸もしくはそのナトリウム塩、もしくは発泡性混合物；(e)湿潤剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、または(f)吸収剤、着色剤、香料及び甘味料とともに含む、錠剤及びゼラチンカプセル剤を提供する。

20

30

【0216】

錠剤は、当該技術分野において知られている方法に従って、フィルムコーティングまたは腸溶性コーティングのいずれかを行うことができる。経口投与用の液体調製物は、例えば、液剤、シロップ剤、もしくは懸濁剤の形態を取ることができ、または使用前に水もしくは他の好適なビヒクルにより再構成される乾燥製品として提示され得る。そのような液体調製物は、薬学的に許容される添加剤、例えば、懸濁化剤、例えば、ソルビトールシロップ、セルロース誘導体、または水素添加食用油脂；乳化剤、例えば、レシチンまたはアラビアゴム；非水性ビヒクル、例えば、アーモンド油、油性エステル、エチルアルコール、または分留植物油；及び保存剤、例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチルもしくはプロピルまたはソルビン酸とともに、従来の手段によって調製することができる。調製物は、適宜、緩衝塩、矯味矯臭剤、着色剤、または甘味剤を含有し得る。所望により、経口投与用調製物は、活性化合物（複数可）の制御放出を与えるように好適に製剤化され得る。

40

【0217】

本明細書に記載されるツカチニブ、本明細書に記載される抗PD-1抗体、本明細書に記載される抗PD-L1抗体、本明細書に記載される抗CTLA4抗体、またはそれらの組み合わせの典型的な局所投与用製剤には、クリーム剤、軟膏剤、スプレー剤、ローション剤、及びパッチ剤が含まれる。しかしながら、医薬組成物は、あらゆる種類の投与、例えば、シリンジまたは他のデバイスによる皮内、真皮下、静脈内、筋肉内、皮下、鼻腔内、脳内、気管内、動脈内、腹腔内、膀胱内、胸膜内、冠動脈内または腫瘍内注射用に製剤

50

化され得る。吸入による投与（例えば、エアロゾル）、または経口もしくは経直腸投与用の製剤も企図される。

【0218】

経皮適用に好適な製剤は、有効量の本明細書に記載される1つ以上の化合物を、任意選択により、担体とともに含む。好ましい担体には、宿主の皮膚の通過を助ける吸収性の薬理的に許容される溶媒が含まれる。例えば、経皮デバイスは、バックング材と、化合物を任意選択により担体とともに含有するリザーバーと、化合物を長期間にわたって制御された所定の速度で宿主の皮膚に送達するための任意選択による速度制御バリアと、皮膚にデバイスを固定する手段とを備える包帯の形態である。マトリックス型の経皮製剤も使用することができる。

10

【0219】

本明細書に記載される組成物及び製剤（例えば、本明細書に記載されるツカチニブ、本明細書に記載される抗PD-1抗体、本明細書に記載される抗PD-L1抗体、本明細書に記載される抗CTLA4抗体、またはそれらの組み合わせ）は、注射、例えば、ボラス注射または持続注入による非経口用に製剤化され得る。注射用製剤は、保存剤を添加した単位剤形、例えば、アンプルまたは複数回用量の容器で提供することができる。注射用組成物は、好ましくは、水性等張液または懸濁液であり、坐剤は、好ましくは、脂肪性乳濁液または懸濁液から調製される。組成物は、滅菌されてもよく、保存剤、安定化剤、湿潤剤もしくは乳化剤、溶解促進剤、浸透圧を調整する塩または緩衝液などの補助剤を含有してもよい。あるいは、有効成分（複数可）は、使用前に、好適なビヒクル、例えば、無菌パイロジェンフリー水で再構成される粉末形態であり得る。加えて、他の治療上価値のある物質を含有してもよい。組成物は、従来の混合法、造粒法またはコーティング法にそれぞれ従って調製される。

20

【0220】

吸入による投与の場合、組成物（例えば、本明細書に記載されるツカチニブ、本明細書に記載される抗PD-1抗体、本明細書に記載される抗PD-L1抗体、本明細書に記載される抗CTLA4抗体、またはそれらの組み合わせを含む）は、好適な噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、または他の好適なガスの使用による加圧パックまたはネブライザーからのエアロゾルスプレー放出の形態で簡便に送達され得る。加圧エアロゾルの場合、用量単位は、定量を送達するバルブを設けることによって決定することができる。吸入器または吹入器に使用するためのカプセル及びカートリッジ、例えば、ゼラチンカプセル及びカートリッジは、化合物（複数可）と好適な粉末基剤、例えば、ラクトースまたはデンプンの混合粉末を含有するように製剤化され得る。

30

【0221】

組成物（例えば、本明細書に記載されるツカチニブ、本明細書に記載される抗PD-1抗体、本明細書に記載される抗PD-L1抗体、本明細書に記載される抗CTLA4抗体、またはそれらの組み合わせを含む）は、直腸組成物、例えば、従来の坐剤基剤、例えば、カカオ脂または他のグリセリドを含有する、例えば、坐剤または停留浣腸に製剤化することができる。

40

【0222】

更に、有効成分（複数可）は、デポー調製物として製剤化され得る。そのような長時間作用型製剤は、埋め込みによって（例えば、皮下または筋肉内）または筋肉内注射によって投与することができる。したがって、例えば、本明細書に記載される化合物のうちの1つ以上は、好適なポリマー材料もしくは疎水性材料（例えば、許容される油中の乳濁液として）もしくはイオン交換樹脂を用いて、またはやや難溶の誘導体、例えば、やや難溶の塩として製剤化され得る。

【0223】

I. 製造品及びキット

別の態様において、本発明は、対象の固形腫瘍を治療するまたはその作用を改善するた

50

めの製造品またはキットを提供し、製造品またはキットは、本発明の医薬組成物（例えば、本明細書に記載されるツカチニブ、本明細書に記載される抗PD-1抗体、本明細書に記載される抗PD-L1抗体、本明細書に記載される抗CTLA4抗体、またはそれらの組み合わせを含む医薬組成物）を含む。いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、Amp-514、チスレリズマブ、セミプリマブ、TSR-042、JNJ-63723283、CBT-501、PF-06801591、JS-001、カムレリズマブ、PDR001、BCD-100、AGEN2034、IBI-308、BI-754091、GLS-010、LZM-009、AK-103、MGA-012、Sym-021またはCS1003である。いくつかの場合において、抗PD-1抗体は、ペンブロリズマブである。いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、ニボルマブである。いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体は、アテゾリズマブ、BMS-936559、デュルバルマブ、アベルマブ、エンパフォリマブ、CK-301、CS-1001、SHR-1316、CBT-502、またはBGB-A333である。いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体は、アテゾリズマブである。いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体は、BMS-936559である。いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体は、デュルバルマブである。いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体は、アベルマブである。いくつかの場合において、抗CTLA4抗体は、イピリムマブである。

10

【0224】

製造品またはキットは、がん、特に、固形腫瘍の治療またはその作用の改善に好適である。いくつかの実施形態において、がんは、進行癌である。

20

【0225】

本発明の様々な方法を実施するための材料及び試薬は、方法の実施を容易にするために、製造品またはキットに提供することができる。本明細書で使用される場合、「キット」という用語は、プロセス、アッセイ、分析、または操作を容易にする物品の組み合わせを含む。特に、本発明のキットは、例えば、診断、予後、治療法などを含む、広範囲の用途に有用性が見出される。

【0226】

製造品またはキットは、化学試薬だけでなく、他の構成要素も含有し得る。加えて、本発明の製造品またはキットは、限定するものではないが、使用者への説明書、本明細書に記載されるツカチニブ及び本明細書に記載される抗PD-1抗体の組み合わせもしくはその医薬組成物を投与するための装置及び試薬、サンプルチューブ、ホルダー、トレイ、ラック、ディッシュ、プレート、溶液、緩衝液、または他の化学試薬を含み得る。加えて、本発明の製造品またはキットは、限定するものではないが、使用者への説明書、本明細書に記載されるツカチニブ及び本明細書に記載される抗PD-L1抗体の組み合わせもしくはその医薬組成物を投与するための装置及び試薬、サンプルチューブ、ホルダー、トレイ、ラック、ディッシュ、プレート、溶液、緩衝液、または他の化学試薬を含み得る。いくつかの実施形態において、製造品またはキットは、サンプル中の遺伝子（例えば、HER2、KRAS、NRAS、BRAF）の遺伝子型を決定するもしくはHER2の発現を決定するための説明書、装置、または試薬を備える。本発明の製造品またはキットは、保存及び安全な輸送が簡便なように、例えば、蓋付きの箱に包装することができる。

30

40

【0227】

III. 結合アッセイ及び他のアッセイ

一態様において、本発明の抗体は、その抗原結合活性について、例えば、酵素結合免疫吸着法（ELISA）、免疫ブロット法（例えば、ウェスタンブロット）、フローサイトメトリー（例えば、FACS（商標））、免疫組織化学、免疫蛍光法などの既知の方法によって試験される。

【0228】

別の態様において、PD-1、PD-L1、またはCTLA4への結合について、本明細書に記載される抗体のいずれか1つと競合する抗体を同定するために競合アッセイが使

50

用され得る。交差競合する抗体は、B i a c o r e 分析、E L I S A アッセイまたはフローサイトメトリーなどの標準的な P D - 1、P D - L 1、または C T L A 4 結合アッセイにおいて、その交差競合する能力に基づいて容易に同定することができる（例えば、W O 2 0 1 3 / 1 7 3 2 2 3 参照）。ある特定の実施形態において、そのような競合抗体は、本明細書で開示される抗体のいずれか 1 つが結合するのと同じエピトープ（例えば、線状または高次構造エピトープ）に結合する。抗体が結合するエピトープをマッピングするための例示的な方法の詳細は、M o r r i s “ E p i t o p e M a p p i n g P r o t o c o l s , ” i n M e t h o d s i n M o l e c u l a r B i o l o g y V o l . 6 6 (H u m a n a P r e s s , T o t o w a , N J , 1 9 9 6) に提供されている。

10

【0229】

例示的な競合アッセイにおいて、固定化した P D - 1 を、P D - 1 に結合する第 1 の標識抗体と、P D - 1 への結合について第 1 の抗体と競合する能力について試験する第 2 の非標識抗体とを含む溶液中でインキュベートする。第 2 の抗体は、ハイブリドーマ上清中に存在してもよい。対照として、固定化した P D - 1 を、第 1 の標識抗体を含むが、第 2 の非標識抗体を含まない溶液中でインキュベートする。第 1 の抗体の P D - 1 への結合を許容する条件下でインキュベーションした後、過剰な非結合抗体を除去し、固定化した P D - 1 に関連する標識の量を測定する。固定化した P D - 1 に関連する標識の量が試験サンプル中で対照サンプルと比べて実質的に低下している場合、第 2 の抗体が P D - 1 への結合について第 1 の抗体と競合していることを示す。例えば、H a r l o w e t a l . A n t i b o d i e s : A L a b o r a t o r y M a n u a l . C h . 1 4 (C o l d S p r i n g H a r b o r L a b o r a t o r y , C o l d S p r i n g H a r b o r , N Y , 1 9 8 8) を参照されたい。いくつかの実施形態において、抗 P D - 1 抗体は、P D - 1 への結合について、当該抗体が競合アッセイにおいて他方の抗体の P D - 1 への結合を 2 0 % 超、2 5 % 超、3 0 % 超、3 5 % 超、4 0 % 超、4 5 % 超、5 0 % 超、5 5 % 超、6 0 % 超、6 5 % 超、7 0 % 超、7 5 % 超、8 0 % 超、8 5 % 超、9 0 % 超、9 5 % 超で阻害する場合、別の P D - 1 抗体（例えば、ペンブロリズマブ）と競合する。いくつかの実施形態において、抗 P D - 1 抗体は、P D - 1 への結合について、当該抗体が競合アッセイにおいて他方の抗体の P D - 1 への結合を 2 0 % 未満、1 5 % 未満、1 0 % 未満、9 % 未満、8 % 未満、7 % 未満、6 % 未満、5 % 未満、4 % 未満、3 % 未満、2 % 未満、1 % 未満で阻害する場合、別の P D - 1 抗体（例えば、ペンブロリズマブ）と競合しない。いくつかの実施形態において、P D - 1 は、ヒト P D - 1 である。

20

30

【0230】

同様の競合アッセイを実施して、抗 P D - L 1 抗体が、P D - L 1 への結合について、本明細書に記載される抗 P D - L 1 抗体と競合するかどうかを決定することができる。いくつかの実施形態において、抗 P D - L 1 抗体は、P D - L 1 への結合について、当該抗体が競合アッセイにおいて他方の抗体の P D - L 1 への結合を 2 0 % 超、2 5 % 超、3 0 % 超、3 5 % 超、4 0 % 超、4 5 % 超、5 0 % 超、5 5 % 超、6 0 % 超、6 5 % 超、7 0 % 超、7 5 % 超、8 0 % 超、8 5 % 超、9 0 % 超、9 5 % 超で阻害する場合、別の P D - L 1 抗体と競合する。いくつかの実施形態において、抗 P D - L 1 抗体は、P D - L 1 への結合について、当該抗体が競合アッセイにおいて他方の抗体の P D - L 1 への結合を 2 0 % 未満、1 5 % 未満、1 0 % 未満、9 % 未満、8 % 未満、7 % 未満、6 % 未満、5 % 未満、4 % 未満、3 % 未満、2 % 未満、1 % 未満で阻害する場合、別の P D - L 1 抗体と競合しない。いくつかの実施形態において、P D - L 1 は、ヒト P D - L 1 である。

40

【0231】

同様の競合アッセイを実施して、抗 C T L A 4 抗体が、C T L A 4 への結合について、本明細書に記載される抗 C T L A 4 抗体と競合するかどうかを決定することができる。いくつかの実施形態において、抗 C T L A 4 抗体は、C T L A 4 への結合について、当該抗体が競合アッセイにおいて他方の抗体の C T L A 4 への結合を 2 0 % 超、2 5 % 超、3 0 % 超、3 5 % 超、4 0 % 超、4 5 % 超、5 0 % 超、5 5 % 超、6 0 % 超、6 5 % 超、7 0

50

%超、75%超、80%超、85%超、90%超、95%超で阻害する場合、別のCTLA4抗体と競合する。いくつかの実施形態において、抗CTLA4抗体は、CTLA4への結合について、当該抗体が競合アッセイにおいて他方の抗体のCTLA4への結合を20%未満、15%未満、10%未満、9%未満、8%未満、7%未満、6%未満、5%未満、4%未満、3%未満、2%未満、1%未満で阻害する場合、別のCTLA4抗体と競合しない。いくつかの実施形態において、CTLA4は、ヒトCTLA4である。

【0232】

本発明は、以下の実施例を参照することによってより完全に理解される。しかしながら、それらは、本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。本明細書に記載される実施例及び実施形態は、例示のみを目的とするものであり、それらを考慮した様々な変形または変更が当業者に想起され、本出願の趣旨及び範囲ならびに添付の特許請求の範囲内に含まれることが理解される。

【実施例】

【0233】

実施例1：腫瘍微小環境に対するツカチニブのex vivoにおける効果

本試験は、トラスツズマブ感受性及びトラスツズマブ耐性であるマウスHER2陽性腫瘍モデルを使用して、腫瘍微小環境に対するツカチニブのex vivoにおける効果を評価するために設計した。トラスツズマブ感受性モデルは、雌のMMTV-Balb/cマウスにH2N113腫瘍を皮下注射により投与したものを利用した。トラスツズマブ耐性モデルは、FVBマウスに乳腺脂肪パッド移植体としてFo5腫瘍を移植したものを利用した。

【0234】

トラスツズマブ耐性モデルの場合、マウスをビヒクル対照（メチルセルロース0.5%）またはツカチニブ50mg/kgを1日1回経口投与することで処置した。Fo5腫瘍に対するツカチニブ50mg/kgの処置から10～14日後に腫瘍を採取し、FACSによって解析した。図1A及び図1Bに示されるように、ツカチニブにより、PD-1及びIFN γ を発現するCD8+T細胞の浸潤が腫瘍において増加した。図1Cに示されるように、ツカチニブにより、FOXP3を発現するCD8+T細胞の浸潤も腫瘍において増加した。最後に、図1Dに示されるように、ツカチニブにより、腫瘍におけるCD4+とCD8+T細胞の比が中程度増加した。

【0235】

トラスツズマブ感受性モデルの場合、マウスをビヒクル対照（メチルセルロース0.5%）またはツカチニブ100mg/kgを1日1回経口投与することで処置した。H2N113腫瘍に対するツカチニブ100mg/kgの処置から14日後に腫瘍を採取し、FACSによって解析した。図2Aに示されるように、ツカチニブにより、CD8+T細胞の浸潤が腫瘍において増加した。図2B及び図2Cに示されるように、ツカチニブにより、FOXP3を発現しないCD4+T細胞及びFOXP3を発現するCD4+T細胞のそれぞれの浸潤が腫瘍において増加した。図2D～2Hに示されるように、ツカチニブにより、Ki67、IFN γ 、PD-1、OX40、及びTIM3を発現するCD8+T細胞のそれぞれの浸潤も腫瘍において増加した。図2Iに示されるように、ツカチニブにより、ナチュラルキラー（NK）細胞の浸潤も腫瘍において増加した。図2Jに示されるように、ツカチニブにより、好中球の浸潤が腫瘍において減少した。図2Kに示されるように、ツカチニブにより、CD11b樹状細胞のパーセンテージが腫瘍において増加した。図2Lに示されるように、ツカチニブにより、腫瘍において、MHC-II高のパーセンテージが増加し、MHC-II低のパーセンテージが低下した。これらの結果は、ツカチニブの投与後における抗腫瘍免疫の増加を示唆している。

【0236】

実施例2：腫瘍サンプルのRNA発現プロファイルに対するツカチニブのex vivoにおける効果

実施例1に記載されるように、トラスツズマブ耐性Fo5を移植し、マウスをビヒクル

10

20

30

40

50

対照またはツカチニブで処置し、採取した。次いで、採取した腫瘍を、鎖状ポリA RNAシーケンシングのために処理した。図3A及び3Bに示されるように、Fo5腫瘍は、IFN γ 遺伝子発現シグネチャー（図3A）及び拡張免疫シグネチャー（図3B）のしており、免疫療法への応答を予測する遺伝子の発現が増加したことを示した。列は個々の腫瘍サンプルを示し、行は個々の遺伝子である。

【0237】

実施例3：腫瘍成長及び生存に対するツカチニブの*in vivo*における効果

トラスツズマブ耐性Fo5腫瘍を、FVBマウスに乳腺脂肪パッド移植体として埋め込んだ。マウスを、ビヒクル対照（メチルセルロース0.5%）、ツカチニブ（25mg/kg、50mg/kg、もしくは100mg/kgを1日1回経口投与、または抗PD-1抗体、抗CTLA4、もしくはアイソタイプ2A3の組み合わせで処置した。ツカチニブは、用量依存的に腫瘍成長を有意に阻害し、25mg/kg、50mg/kg及び100mg/kg（ $p < 0.05$ ）で観察された。同様の結果がH2N113トラスツズマブ感受性腫瘍モデルでも得られた。更に、ツカチニブ50mg/kgとPD-1阻害の組み合わせは、ツカチニブ単独と比較して有意に高い抗腫瘍効果を示し（図4A、 $p = 0.0079$ ）、生存が増加した（図4B、 $p = 0.05$ ）。

【0238】

実施例4：ツカチニブによるHER2+陽性乳癌における免疫活性化の促進及びPD-1/PD-L1阻害との相乗効果

細胞株及びマウス患者由来異種移植モデル。マウス細胞株H2N113を、10%FBSを含むRPMI培地で培養した。このHER2陽性マウス細胞株は、BALB/C MMTV ErbB2/Neuバックグラウンドのトランスジェニック雌マウスから作製した。Fo5（MMTV-ヒトHER2）腫瘍を得た。HER2を発現する2つのヒト細胞株：BT474（ATCCカタログ番号：HTB-20）及びSKBR3（ATCCカタログ番号：HTB-30）を*in vitro*実験に使用した。BT474細胞は、エストロゲン及びプロゲステロン受容体が陽性で、HER2が増幅しており、10%FBSを含むRPMI培地に維持されている。SKBR3細胞は、エストロゲン及びプロゲステロン受容体が陰性で、HER2が増幅しており、10%FBSを含むDMEM培地に維持されている。

【0239】

薬物。*in vitro*実験の場合、ツカチニブを10mMの濃度でDMSOに溶解した。*in vivo*実験の場合、ツカチニブを必要な濃度で0.5%メチルセルロースに溶解し、4℃で最大2ヶ月保存した。ツカチニブは、指定のとおり、*in vivo*で1日1回、25、50、または100mg/kgの用量で強制経口投与した。トラスツズマブは、4℃で保存し、滅菌PBSで希釈し、30mg/kgの投与量を腹腔内注射により投与し、その後、毎週15mg/kgとした。抗PD-1、抗PD-L1、及びアイソタイプコントロール（2A3、LTF2）に対するマウス特異的抗体をBioXcellから購入し、マウスあたり200 μ gを腹腔内注射により週2回、2週間投与した。*in vivo*試験において、抗体は全て滅菌PBSで希釈した。

【0240】

増殖抑制アッセイ。各細胞株に対するツカチニブのGI₅₀値を得るために、広範囲の用量にわたって、細胞の生存率を評価した。細胞を白壁96ウェルプレートにプレーティングし、対数的に漸増する用量のツカチニブで処置した。細胞を37℃で72時間インキュベートし、1:3の希釈でのCellTitre-Glo（登録商標）アッセイ（Promega）の定量及びCytation（商標）（BioTek）を使用した発光量の読み取りに基づいて、細胞生存率を決定した。用量反応曲線は、macOS（登録商標）用のGraphPad Prismバージョン8.1.0を使用して算出した。全ての実験は、少なくともトリPLICATEで実施し、GI₅₀の算出には平均値を使用した。

【0241】

CFSE増殖アッセイ。ヒトPBMCを単離し、RPMI及び10%FBS中で一晚静

10

20

30

40

50

置した。次いで、細胞を製造元のプロトコルに従ってCFSEで染色し(Thermo Fisher)、 1×10^5 個の細胞を、抗CD3(OKT3; 1:1000)/抗CD28ビーズ(Thermo Fisher)と、漸増量のツカチニブ(ゼロ~4 μ M)とを含むまたは含まない96ウェルプレートに播種した。96時間後、細胞を抗CD3(UCTH1; 500 ng/mL)、抗CD4(クローンOKT4、Biolegend; 500 ng/mL)及び抗CD8a(クローンHIT8a、Biolegend; 500 ng/mL)で染色した。染色された非刺激細胞を対照として使用し、CFSE+ピークを積分することによって、CD4及びCD8 T細胞の細胞集団倍加数を求めた。解析は、FlowJo(商標)ソフトウェアを使用して行った。

[0242]

ウェスタンブロット解析。ウェスタンブロット解析のために、CD8+及びCD4+T細胞をヒトPBMCから単離した。条件ごとに 5×10^6 個のT細胞を、抗CD3(1 μ g/mL)をプレコーティングした6ウェルプレートに加え、抗CD28(0.5 μ g/mL)、抗CD28及びツカチニブ(10 nM)または抗CD28及びツカチニブ(1.6 μ M)のいずれかで処置した。放射性免疫沈降アッセイ(RIPA)緩衝液を使用して処置してから15分または1時間後にペレットを溶解した。免疫ブロット法に使用した一次抗体は、Cell Signaling Technologies(Danvers, MA, USA)またはInvitrogen(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA)から購入した:p-ERK1/2(Thr202/Tyr204; #9101, 1:1000, 42/44 kDa)、p-AKT(Ser473; D9E #4060, 1:1000, 65 kDa)、p-PI3K(Tyr458/Tyr199; #4228, 1:1000, 85/55 kDa)、p-ZAP70、p-ITK(Tyr512, #PA5-64523, 1:1000, 72 kDa)、p-Src(Tyr416, #2101, 1:1000, 60 kDa)、p-Lck(Tyr505, #2752, 1:1000, 56 kDa)及びGAPDHローディングコントロール(ab-9484, 1:10,000, 40 kDa; Abcam, Cambridge, UK)。HER2陽性ヒト細胞株BT474及びSKBR3ならびにマウス細胞株H2N113をツカチニブ(それぞれ7 nM、35 nMまたは50 nM)で1、3、6、24及び72時間処置した。化学発光シグナル検出に使用した二次抗体は、 α -ウサギHRP IgG(Santa Cruz; sc-2005, 1:3000)であった。

[0243]

マウスサンプルのゲノム解析。TRIzol(登録商標)ReagentをPureLink(登録商標)RNA Mini Kit(Invitrogen(商標)、Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA)とともに使用して、ツカチニブ50 mg/kgまたはビヒクル(メチルセルロース、0.5%)で10日間in vivo処置したFo5腫瘍からRNAを抽出した。トータルRNAの量及び完全性を、TapeStation 2200(Agilent Technologies)を使用して確認し、標準プロトコルに従って500 ngをライブラリー調製に使用した(NEBNext Ultra II Directional RNA Library Prep Kit for Illumina及びNEBNext Poly(A)mRNA Magnetic Isolation Module、NEB)。インデックスされたライブラリーをプールし、NextSeq500フローセル(Illumina)でシーケンシングし、サンプルあたり2500~5000万個のペアエンド75 bpリードを生成した。マイクロアレイデータの前処理及びクオンタイル正規化をRのAFFYパッケージで実施した。正規化されたRNA強度から、RのLIMMAパッケージにより、バイアスのない発現差異解析及び短い遺伝子リスト(FDR<0.05)を生成した。発現に差異のある遺伝子を使用して、パスウェイ及び分子機能エンリッチメント解析をMetCore GeneCoで行った。遺伝子セットエンリッチメント解析には、GSEAソフトウェアを正規化されたRNA強度とともに使用した。偽発見率は、10%未満に設定した。P値<0.05及び倍率変化>1.5に基づいて、上位遺伝子パ

10

20

30

40

50

スウェイを選択した。全ての解析は、Rバージョン3.5.0を使用して行った。発現差異ヒートマップの遺伝子セットは、インターフェロン- γ 10 遺伝子、予備的拡張免疫28 遺伝子、T細胞炎症18 遺伝子、及びT-エフェクター6 遺伝子シグネチャーセットを含み、これらは全て乳癌を含む様々な腫瘍タイプでPD-1またはPD-L1 遮断に関連している。

【0244】

in vivo マウス試験。6～8 週齢の雌のMMTV/Balb/c 及びFVBマウスを実験に使用した。治療群は、 $n=5\sim8$ マウス/群から構成された。H2N113 HER2 陽性トラスツズマブ感受性腫瘍モデルを使用する *in vivo* 実験の場合、 5×10^5 個の細胞をリン酸緩衝生理食塩水中に懸濁し、単一細胞懸濁液として100 μ L の体積で雌のMMTV-Balb/c マウスの右脇腹に皮下注射した。Fo5 HER2 陽性トラスツズマブ耐性腫瘍モデルを使用する *in vivo* 実験の場合、およそ1 mm³ の腫瘍断片を雌のFVBマウスの4 番目の乳腺脂肪パッドに外科的に移植した。無作為化及び治療は、腫瘍サイズが40～80 mm³ のH2N113 腫瘍モデルでは接種後およそ10 日目に、腫瘍サイズが60～120 mm³ のFo5 腫瘍モデルではおよそ14 日目に開始した。腫瘍体積は、式(長さ $\times$ 幅²)/2を使用して算出した。ここで、長さ及び幅は、各測定で収集された大きい寸法及び小さい寸法を指す。腫瘍の確立及び治療群への無作為化の後、(1) ビヒクル対照(メチルセルロース0.5%)、(2) ツカチニブ(25、50、または100 mg/kg を1日1回経口投与)、(3) トラスツズマブ単独(30 mg/kg の投与量、その後毎週15 mg/kg、腹腔内注射)、(4) 抗PD-1 単独(200 μ g、腹腔内注射)、(5) アイソタイプ2A3 単独(200 μ g、腹腔内注射)、(6) 抗PD-L1 単独(200 μ g、腹腔内注射)、(7) アイソタイプLTF2 単独(200 μ g、腹腔内注射)、または(8) ツカチニブと、トラスツズマブ、抗PD-1、アイソタイプ2A3、抗PD-1、もしくはアイソタイプLTF2 のいずれかの2 剤組み合わせでマウスを処置した。免疫療法剤及びアイソタイプコントロールは、両モデルとも、0、4、8、及び12 日目に送達した。腫瘍体積をノギスで週2 回測定した。生存をモニタリングし、倫理的限界である1500 mm³ に到達した時点で決定した。

【0245】

フローサイトメトリー解析。*ex vivo* 試験の場合、腫瘍を解剖し、機械的に細分し、70 μ m フィルターに通した。次いで、細胞を30 μ g/mL のDNAse (Sigma-Aldrich) に、続いて、Fc ブロック(クローン2.4g2) に再懸濁した。次いで、単一細胞懸濁液を様々なTIL サブセットの抗体カクテルで染色した。一部の実験では、フローサイトメトリー解析の前に、単離細胞を、Golgi Plug (BD Biosciences; 1:1000) 及びGolgi Stop (BD Biosciences; 1:1500) の存在下、ホルボール12-ミリストート13-アセート(PMA; 50 ng/mL) 及びイオノマイシン(1 μ g/mL; Sigma-Aldrich) で3～4 時間刺激した。Fixable Yellow またはZombie Red のいずれかをを用いてサンプルをFACS によって解析し、生死細胞を判別した。サンプル実行前に、BD 蛍光球状計数用ビーズをカクテルに加えた。

【0246】

統計解析。全ての統計解析は、Prism (バージョン9、GraphPad Software, Inc.) を使用して行った。データは、+/- SEM で示される。

【0247】

結果。図5A～5C に示されるように、*in vitro* のHER2 陽性ヒト(BT474、図5A 及びSKBR3、図5B) 及びマウス(H2N113、図5C) トラスツズマブ感受性乳房腫瘍細胞株において、ツカチニブは、用量依存的な細胞成長阻害を示し、72 時間でのGI₅₀ は、ナノモル範囲であった(図5A～5C に示されるデータは+/- SEM である)。

【0248】

図6は、ツカチニブの効果を評価するためのH2N113トラスツズマブ感受性HER2陽性マウス腫瘍モデルを示す。図7は、ツカチニブの効果を評価するためのF05トラスツズマブ耐性HER2陽性マウス腫瘍モデルを示す。漸増量でのツカチニブの処置は、両モデル系において、ビヒクルと比較して有意な用量依存的腫瘍増殖抑制をもたらし、生存が改善した。H2N113マウスモデルの結果を図8A～8Bに示す。F05マウスモデルの結果を図9A～9Bに示す。両モデルにおいて、ツカチニブ処置は、腫瘍体積及び生存に用量依存的な改善をもたらした。図10A～10Bに示されるように、トラスツズマブ耐性をF05モデルで検証したところ、この系は、トラスツズマブ耐性環境でツカチニブを使用するのに臨床的に関連する腫瘍モデルであることが追認された。ツカチニブによるHER2シグナル伝達経路の阻害は、ツカチニブで処置したH2N113細胞及びF05腫瘍の蛍光HER2及び総HER2に対するウェスタンブロット解析を使用して確認した(図11A～11B; T=ツカチニブ、V=ビヒクル)。

10

【0249】

トラスツズマブ感受性及びトラスツズマブ耐性腫瘍モデルの両方で、広範な*ex vivo* FACS分析を行った。ツカチニブ処置から14日後のH2N113腫瘍は、CD8+の割合及びCD8+全体のパーセンテージにおけるCD8+エフェクターメモリー(CD44+CD62L-)T細胞存在比率の存在比率の増加を示した。CD8+エフェクターメモリーT細胞は、有意に高いPD-1+及びTIM3+発現を示した。図12A～12Eは、H2N113細胞に対するビヒクル対照(V)またはツカチニブ(T)による処置後の様々な細胞集団に対する効果を示す。これらの細胞はまたKi67の発現増加を示し(図13Aは、細胞増殖の増加を示す)、更に、ビヒクル処置対照と比較して有意に高いインターフェロン-γ発現によって裏付けられるエフェクター機能の増加も示した(図13B)。加えて、ツカチニブ処置により、CD45+CD3-リンパ球のうち、CD49b+ナチュラルキラー細胞集団の割合も有意に増加した(図14)。更に、ツカチニブ処置したH2N113腫瘍は、CD45.2+リンパ球の割合で好中球(CD11c-F4/80-CD11b+Ly6G+Ly6C+)抑制性MHC II低マクロファージ、及び顆粒球性MDSCの有意な減少と、及びMHC II+マクロファージであるCD103+樹状細胞の有意な増加を示した。TIL全体でのPD-L1の発現を評価したところ、ビヒクル(V)処置TILと比較して、ツカチニブ(T)処置TILでは、CD45+細胞上のPD-L1の発現強度の増加が示された(図15A～15B)。

20

30

【0250】

先の段落のH2N113の結果と同様に、ツカチニブで処置した10日後のトラスツズマブ耐性F05マウス腫瘍においても、*ex vivo* FACS分析により、CD4+及びCD8+の両方のエフェクターメモリーT細胞サブセットでインターフェロン-γの発現増加が示された(図16A～16B)。CD8+エフェクターメモリーT細胞は、グランザイムB及びPD-1+の発現増加も示した(図16C～16D)。まとめると、ツカチニブは、トラスツズマブ感受性(H2N113)及びトラスツズマブ耐性(F05)HER2+マウス腫瘍モデルの両方において、CD8+及びCD4+エフェクター細胞の存在比率及び数、ならびにエフェクター機能及びPD-1+免疫チェックポイント発現の両方を増加させた。

40

【0251】

腫瘍微小環境に対するツカチニブの*in vivo*における作用を更に理解するために、ツカチニブで処置したF05トラスツズマブ耐性腫瘍に関するバイアスのない遺伝子発現解析を行った。腫瘍解析の時点は、処置後10日目とし、FACSによって特定した。この時点で、エフェクターメモリーT細胞の機能がビヒクル処置群とツカチニブ処置群で有意に異なることが観察された。免疫細胞機能(図17及び図18A～18B)及び抗原提示(図19及び図20A～20B)に関する遺伝子の有意な上方制御が、ビヒクル対照と比較して、ツカチニブ処置腫瘍で観察された(NES=正規化エンリッチメントスコア)。更に、遺伝子差異発現により、ツカチニブ処置腫瘍において、チェックポイント阻害薬に対する好ましい臨床応答と関連する遺伝子に上方制御が示された(図21A～21D)

50

）。これらの遺伝子セットは、臨床試験で検証され、アテゾリズマブ（図 2 1 A）及びペンブロリズマブ（図 2 1 B 及び図 2 1 C）に対する応答と関連する。これらの遺伝子セットのうち、高い発現差異を示す特定の遺伝子には、CD 8 A、CD 3 D、CD 3 Eなどの免疫関連遺伝子；サイトカイン産生に関連する遺伝子：IFNG、GZMB、GZMA、CXCL 9、CXCL 10、CXCL 13、CXCR 6、STAT 1、TBX 21、IDO 1；免疫チェックポイントに関連する遺伝子：CD 27 4、PDCD 1 LG 2、TIGIT；ならびにT細胞及びNK細胞毒性に関する遺伝子：PRF 1、NKG 7が含まれる（図 2 1 A～2 1 D）。これらのデータは、ツカチニブが、トラスツズマブ耐性モデルにおいて、抗原提示及びサイトカイン産生の増強により、TMEの免疫原性を増加させ得ることを示唆している。

10

【0252】

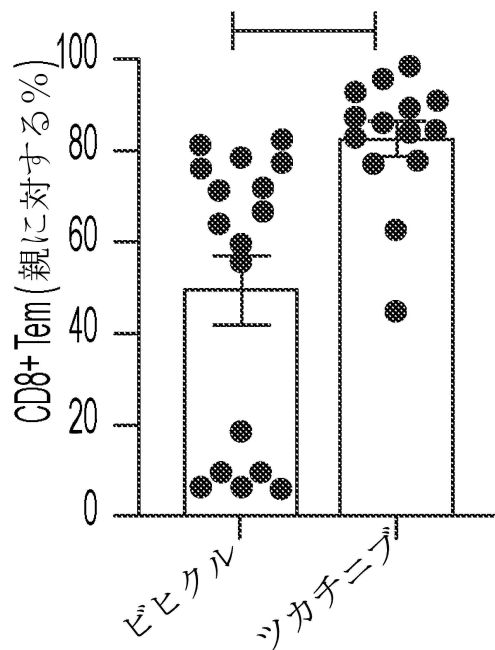
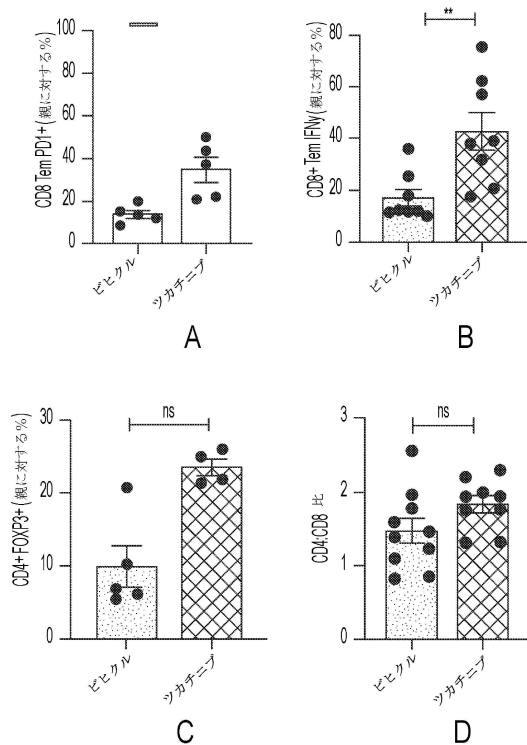
IFN- γ の発現は、PD-1/PD-L1の発現を増加させるため、ツカチニブと免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを*in vivo*で評価した。トラスツズマブ感受性H2N113腫瘍担持マウスにおけるPD-L1阻害薬とツカチニブの組み合わせは、ツカチニブ単独と比較して有意に増強された腫瘍増殖抑制を示し、組み合わせ処置群において有意に改善された生存を示すことが判明した（図 2 2 A～2 2 B）。同様に、トラスツズマブ耐性Fo5腫瘍を有するマウスにおいても、ツカチニブと抗PD-1阻害薬の組み合わせは、ツカチニブ単独処置よりも有意に増強された抗腫瘍効果を有し、有意に良好な生存を有することも判明した（図 2 3 A～2 3 B）。Fo5モデルにおけるツカチニブ及びトラスツズマブの組み合わせについても調査したところ、ツカチニブは、トラスツズマブに対する腫瘍の生来の耐性を克服し、強力な抗腫瘍効果及び有意に改善した生存をもたらすことが示された（図 2 4 A～2 4 B）。これらのデータは、PD-1またはPD-L1チェックポイント阻害薬とツカチニブの組み合わせにより、HER2陽性乳癌の患者の転帰が改善される可能性を示唆している。臨床的には、これは、トラスツズマブ耐性HER2陽性疾患の患者に特に意義がある。

20

【図面】

【図 1】

【図 2 A】

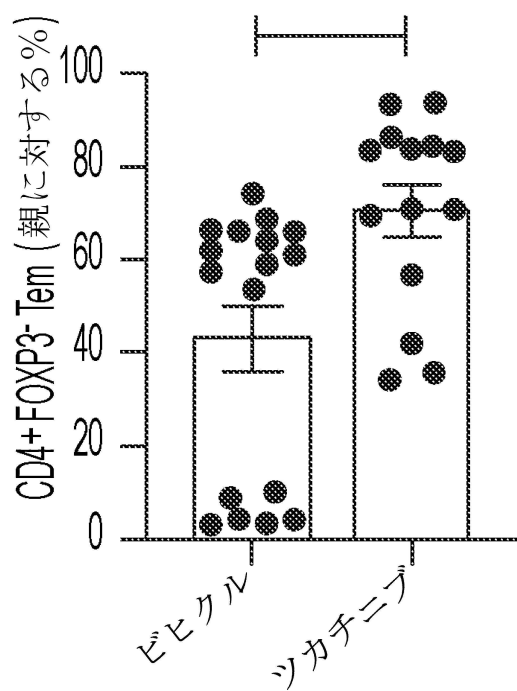


30

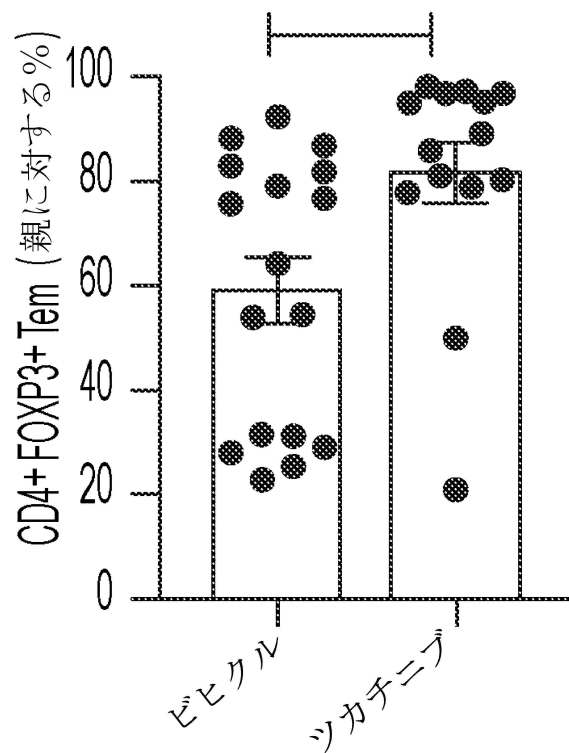
40

50

【図 2 B】



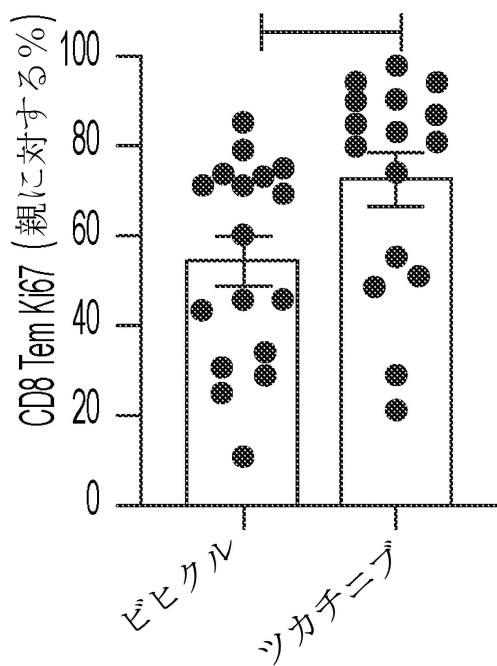
【図 2 C】



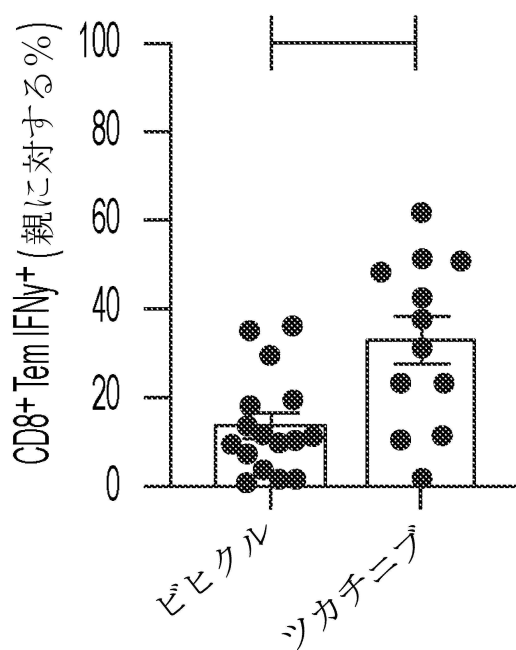
10

20

【図 2 D】



【図 2 E】

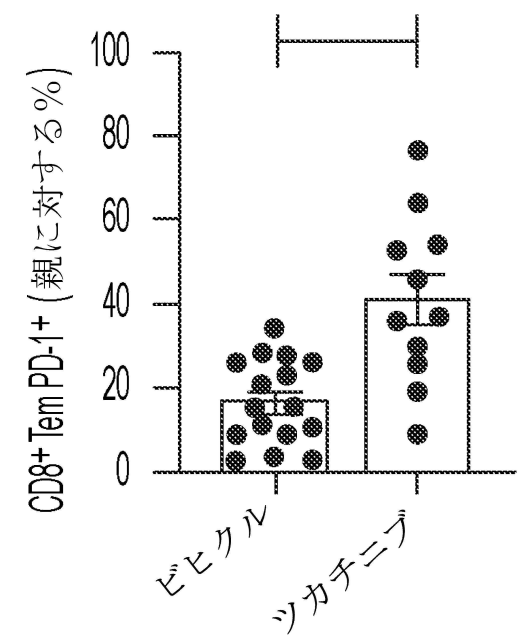


30

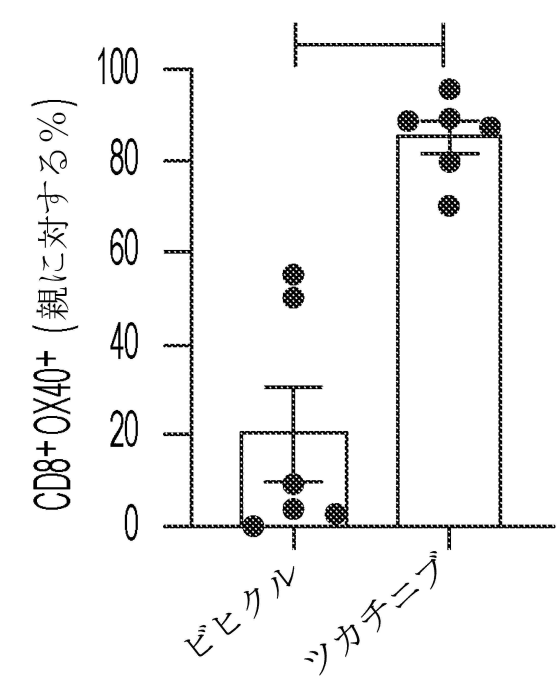
40

50

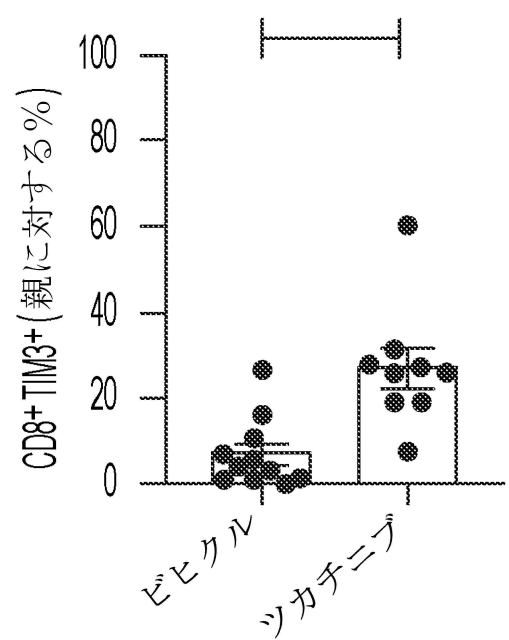
【図 2 F】



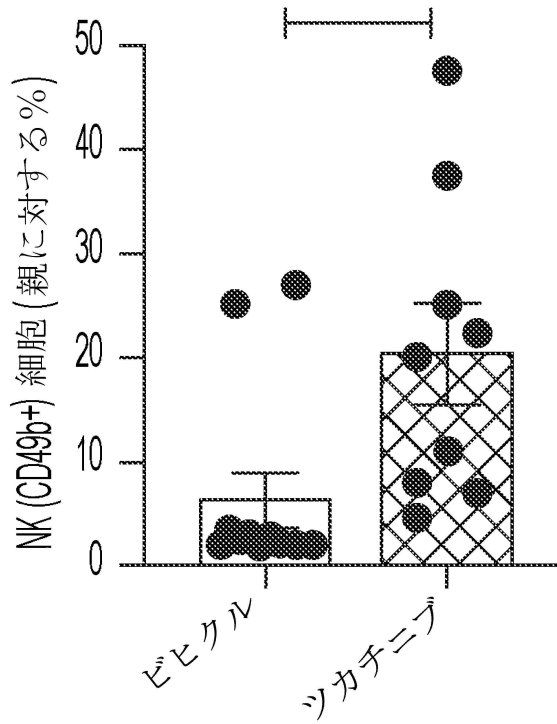
【図 2 G】



【図 2 H】



【図 2 I】



10

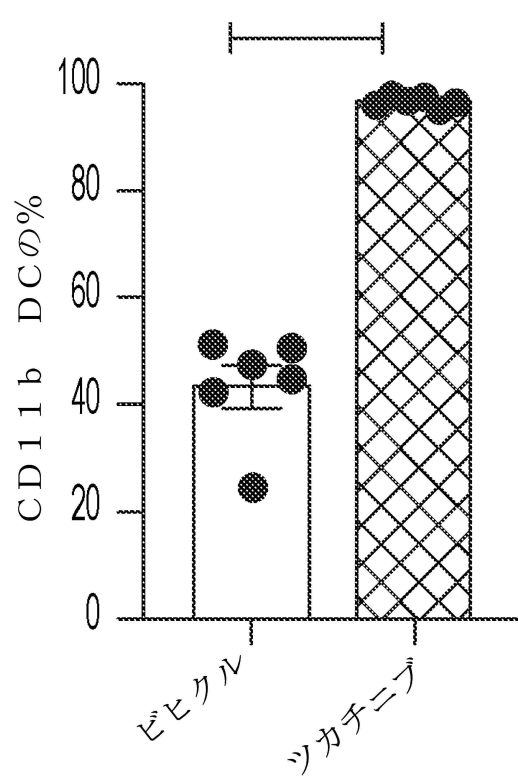
20

30

40

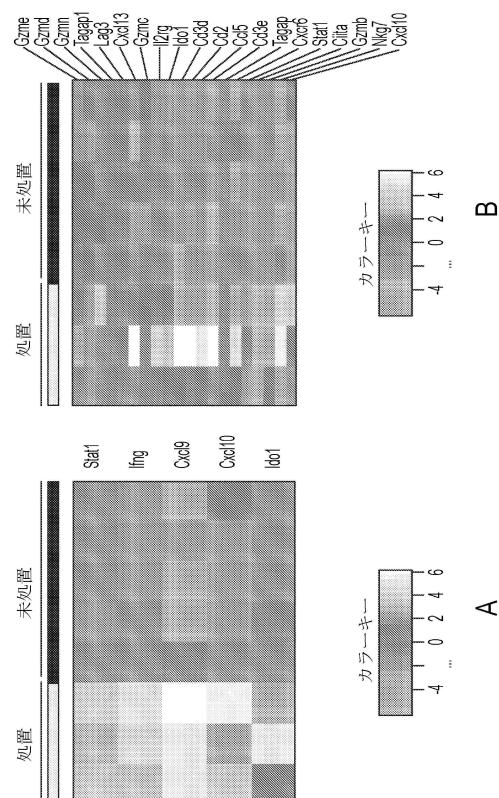
50

【図 2 K】

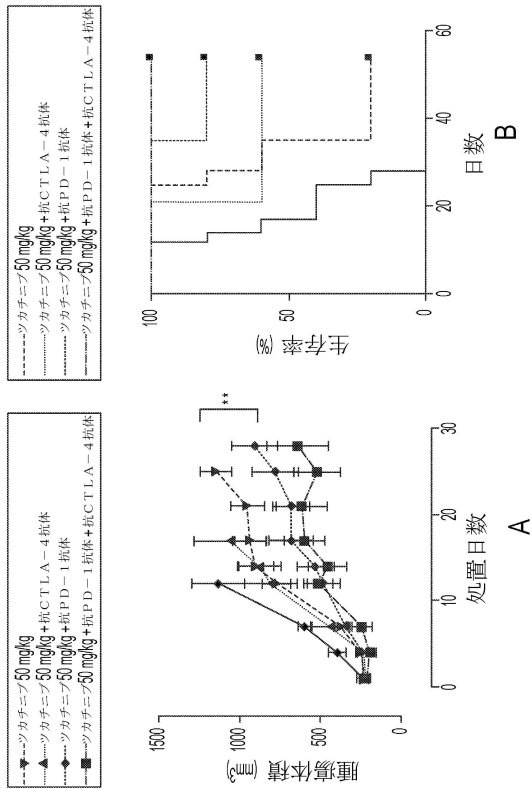


【図 2 L】

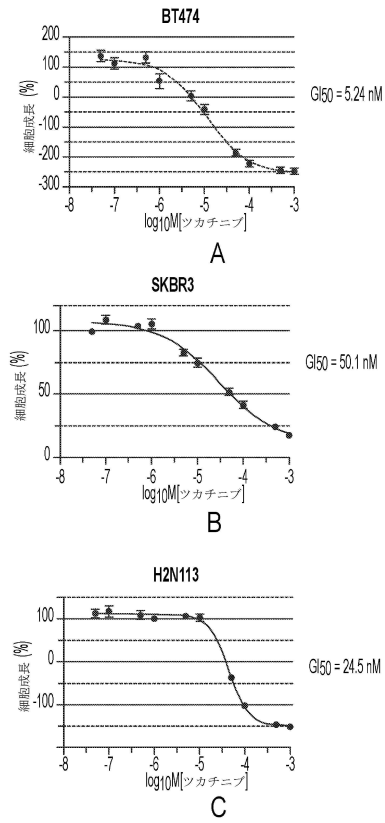
【図 3】



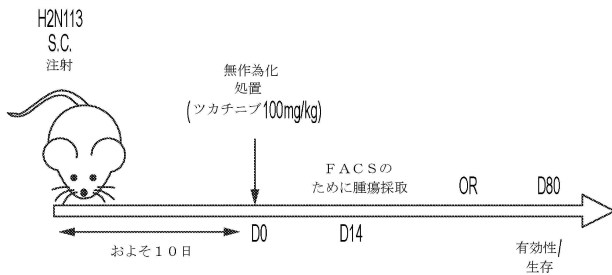
【図 4】



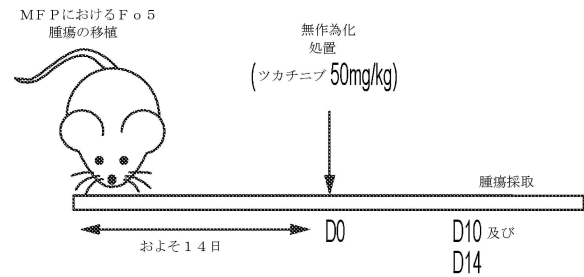
【図 5】



【図 6】



【図 7】



10

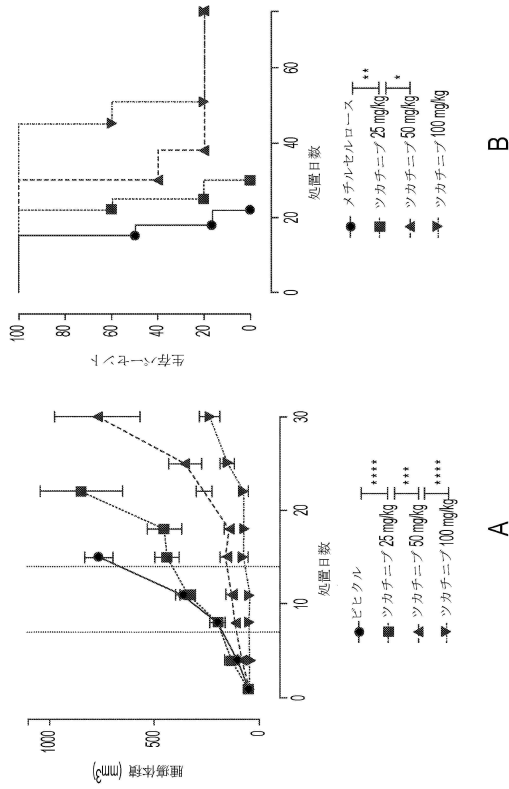
20

30

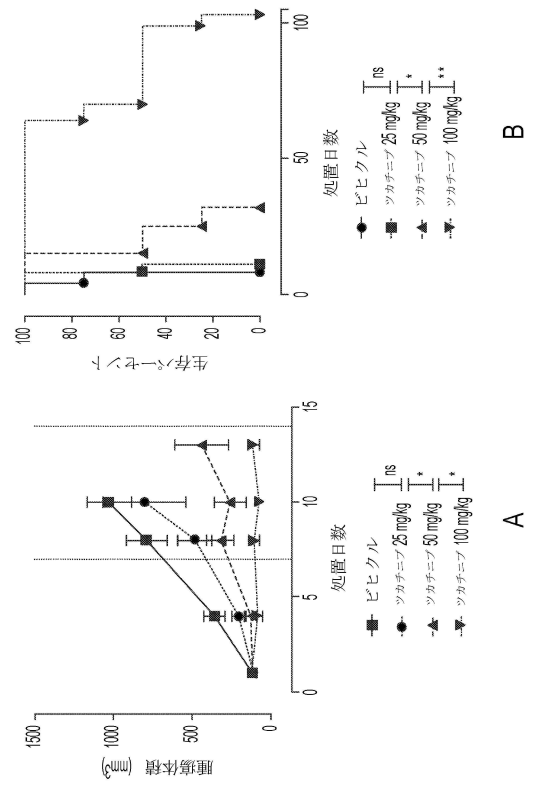
40

50

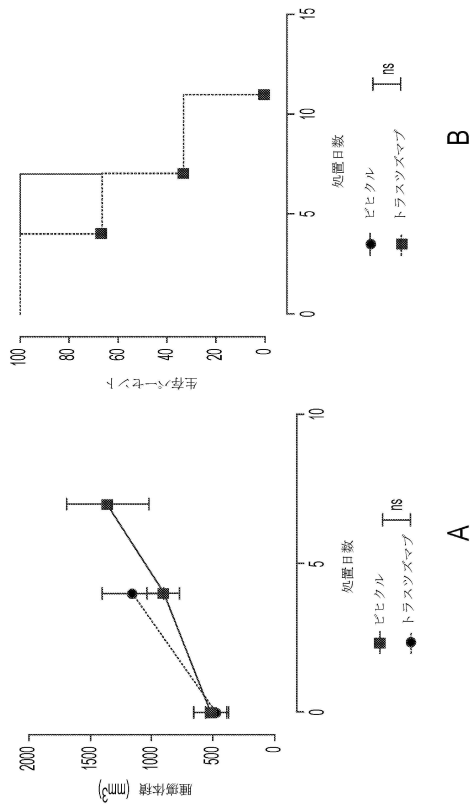
【図 8】



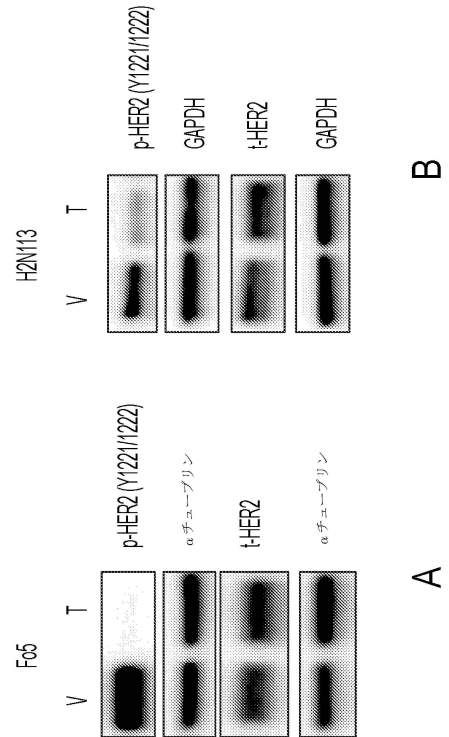
【図 9】



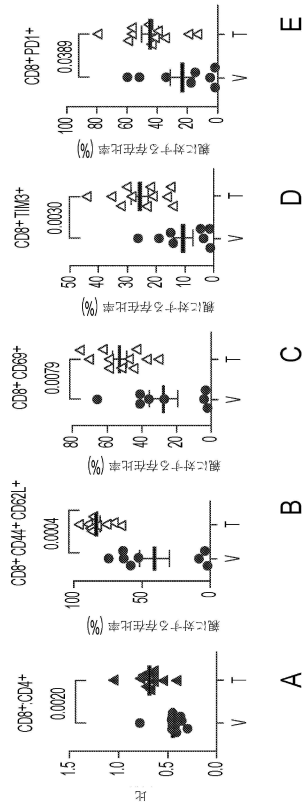
【図 10】



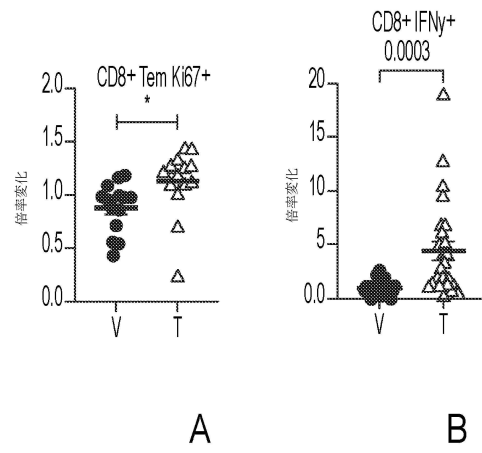
【図 11】



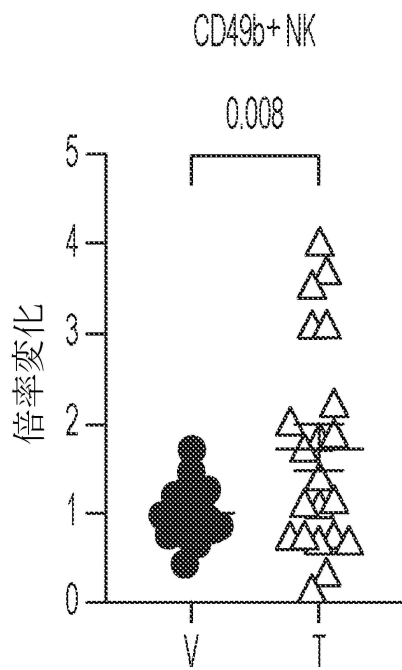
【図 1 2】



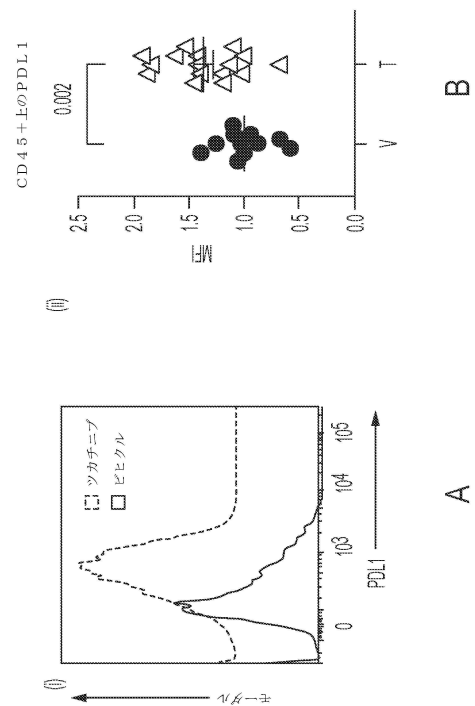
【図 1 3】



【図 1 4】



【図 1 5】



10

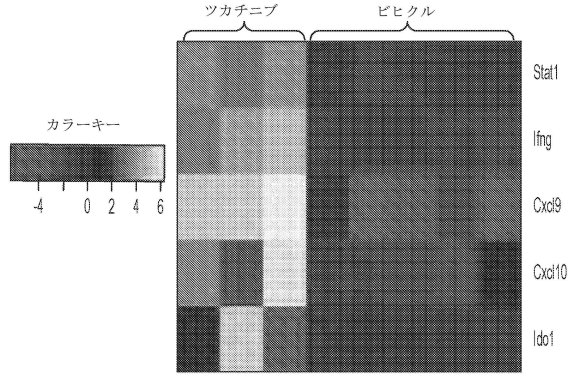
20

30

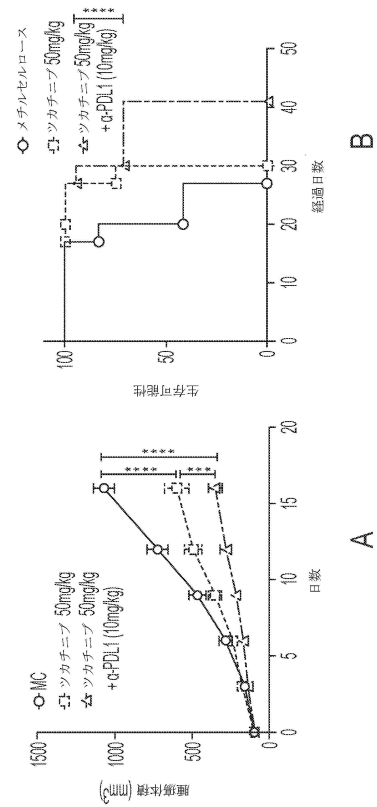
40

50

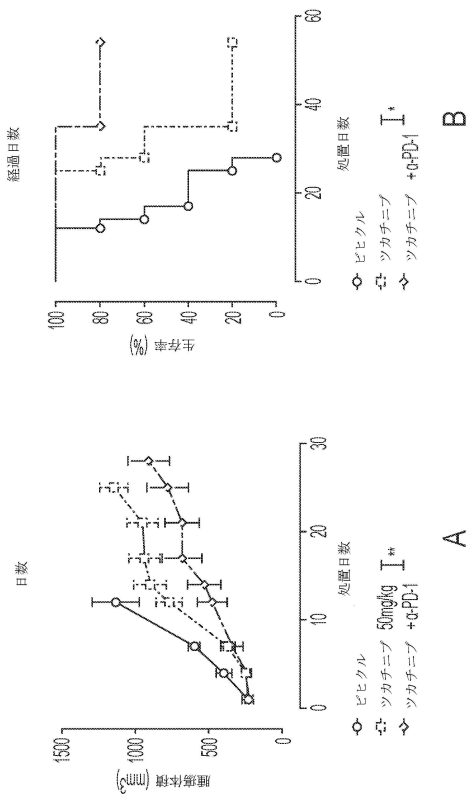
【図 2 1 D】



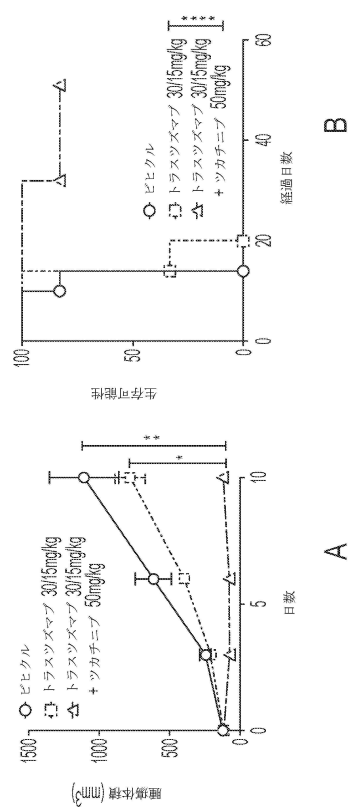
【図 2 2】



【図 2 3】



【図 2 4】



【配列表】

2023549581000001.app

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US2021/059534
Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)	
1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing: a. ☐ forming part of the international application as filed: ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file. ☐ on paper or in the form of an image file. b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file. c. ☒ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only: ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)). ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713). 10 2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished. 20 3. Additional comments: 30 40 50	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/059534

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07K16/28 A61K31/517 A61K39/395 A61P35/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07K A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Anonymous: "TOPAZ: Tucatinib in Combination With Pembrolizumab And Trastuzumab in Patients With HER2-Positive Breast Cancer Brain Metastases - Full Text View - ClinicalTrials.gov", clinicalTrials.gov, 13 August 2020 (2020-08-13), pages 1-8, XP055897803, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC T04512261 [retrieved on 2022-03-04]	118
A	the whole document page 4 ----- -/--	1-117, 119

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 March 2022

Date of mailing of the international search report

17/03/2022

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Siaterli, Maria

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/059534

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EMENS LEISHA A ET AL: "Trastuzumab emtansine plus atezolizumab versus trastuzumab emtansine plus placebo in previously treated, HER2-positive advanced breast cancer (KATE2): a phase 2, multicentre, randomised, double-blind trial", THE LANCET ONCOLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 21, no. 10, 28 September 2020 (2020-09-28), pages 1283-1295, XP086271675, ISSN: 1470-2045, DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30465-4 the whole document page 1291, left-hand column, paragraph 3 page 1293, left-hand column, paragraph 2 -----	1-119
X,P	SNEHA SANT: "Abstract PS10-04: Tucatinib favourably modulates the immune microenvironment and synergises with anti-PD1 therapy in a trastuzumab resistant HER2+ murine model Cancer Research American Association for Cancer Research", AACR, vol. 81(s4), 15 February 2021 (2021-02-15), pages 1-5, XP055897802, DOI: doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS20-PS10-04 Retrieved from the Internet: URL:https://aacrjournals.org/cancerres/article/81/4_Supplement/PS10-04/648168/Abstract-PS10-04-Tucatinib-favourably-modulates> the whole document -----	1-19, 41-119

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P 15/00 (2006.01)
 A 6 1 P 1/16 (2006.01)
 A 6 1 P 13/02 (2006.01)
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/517 (2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 C 0 7 K 16/28 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 43/00 1 0 5
 A 6 1 P 35/04
 A 6 1 P 15/00
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 13/02
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 K 31/517
 A 6 1 K 45/00
 C 0 7 K 16/28

Z N A

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
 E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
 CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K
 E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N
 G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,
 TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

州, ボセル, サーティース ドライブ エスイー 2 1 8 2 3, シージェン インコーポレイテッド

(72)発明者 ロイ, シェリーン

オーストラリア国 3 1 2 4 ビクトリア, キャンバーウェル, セント ジョンズ アベニュー 4 2

F ターム (参考)

4C084 AA22 NA05 ZC412
 4C085 AA13 AA14 AA16 CC23 EE03 GG02
 4C086 AA01 AA02 CB05 MA02 MA03 MA04 MA52 NA05 NA14 ZA59
 ZA66 ZA75 ZA81 ZB26 ZC20 ZC75
 4H045 AA10 AA11 AA30 BA10 CA40 DA75 DA76 EA20