

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7641704号
(P7641704)

(45)発行日 令和7年3月7日(2025.3.7)

(24)登録日 令和7年2月27日(2025.2.27)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395 U
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 K	39/395 T
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/02
		A 6 1 P	43/00 1 2 1
請求項の数 9 (全52頁)			
(21)出願番号	特願2018-563009(P2018-563009)	(73)特許権者	391015708
(86)(22)出願日	平成29年6月1日(2017.6.1)		ブリistol - マイヤーズ スクイブ カン
(65)公表番号	特表2019-517505(P2019-517505		パニー
	A)		B R I S T O L - M Y E R S S Q U I
(43)公表日	令和1年6月24日(2019.6.24)		B B C O M P A N Y
(86)国際出願番号	PCT/US2017/035521		アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャー
(87)国際公開番号	WO2017/210473		ジー州 プリンストン、ルート 2 0 6 ア
(87)国際公開日	平成29年12月7日(2017.12.7)		ンド・プロビンス・ライン・ロード
審査請求日	令和2年5月29日(2020.5.29)	(73)特許権者	505314468
審判番号	不服2022-12985(P2022-12985/J		シージェン インコーポレイテッド
	1)		アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 0 2 1
審判請求日	令和4年8月18日(2022.8.18)		, ボセル, エス・イー・, 3 0 ティ
(31)優先権主張番号	62/344,866		ーエイチ ドライブ - 2 1 8 2 3
(32)優先日	平成28年6月2日(2016.6.2)	(74)代理人	100145403
(33)優先権主張国・地域又は機関			弁理士 山尾 憲人
最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 リンパ腫処置における抗CD30抗体と組み合わせた抗PD-1抗体の使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

ホジキンリンパ腫を有する対象を処置するための、ニボルマブを含む組成物であって、対象は

(a) 3mg/kgの用量のニボルマブ；および

(b) 1.8mg/kgの用量のブレンツキシマブ ベドチン、

の組み合わせを投与されるものであり、ここで、(i)ブレンツキシマブ ベドチンがヒト対象に最初の21日サイクルの1日目に投与され、(ii)ニボルマブがヒト対象に最初の21日サイクルの8日目に投与されるものであり、

ブレンツキシマブ ベドチンとニボルマブの組み合わせが第二21日サイクル、第三21日サイクルおよび第四21日サイクルの各々の1日目に投与される、ここで、第二21日サイクル、第三21日サイクルおよび第四21日サイクルが最初の21日サイクルの後に連続して続く、組成物。

【請求項2】

ホジキンリンパ腫が古典的ホジキンリンパ腫(cHL)または再発性もしくは難治性ホジキンリンパ腫である、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

腫瘍がCD30を発現する1以上の細胞を含む、請求項1または2に記載の組成物。

【請求項4】

少なくとも0.1%の腫瘍細胞がCD30を発現する、請求項3に記載の組成物。

【請求項 5】

少なくとも 5 % の腫瘍細胞が C D 3 0 を発現する、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 6】

ニボルマブおよびブレンツキシマブ ベドチンが逐次的に投与される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

腫瘍が P D - L 1、P D - L 2 または P D - L 1 および P D - L 2 両方を発現する 1 以上の細胞を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8】

対象が投与開始後少なくとも 1 か月、無進行生存を示す、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の組成物。

10

【請求項 9】

(a) 4 m g ~ 5 0 0 m g のニボルマブ；

(b) 0 . 1 m g ~ 5 0 0 m g のブレンツキシマブ ベドチン；および

(c) 請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の組成物およびブレンツキシマブ ベドチンを組み合わせて使用するための指示、

を含む、ホジキンリンパ腫を有する対象を処置するためのキットであって、

ここで、組み合わせが以下の (i) ~ (i i i) のスケジュールで投与される：

(i) 1 . 8 m g / k g の用量のブレンツキシマブ ベドチンがヒト対象に最初の 2 1 日サイクルの 1 日目に投与され、

20

(i i) 3 m g / k g の用量のニボルマブがヒト対象に最初の 2 1 日サイクルの 8 日目に投与され、

(i i i) ブレンツキシマブ ベドチンとニボルマブの組み合わせが第二 2 1 日サイクル、第三 2 1 日サイクルおよび第四 2 1 日サイクルの各々の 1 日目に投与される、ここで、第二 2 1 日サイクル、第三 2 1 日サイクルおよび第四 2 1 日サイクルが最初の 2 1 日サイクルの後に連続して続く、

キット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

30

発明の分野

本発明は、対象に抗プログラム死 - 1 (P D - 1) 抗体および抗 C D 3 0 抗体を投与することを含む、対象における腫瘍を処置する方法に関する。ある実施態様において、腫瘍はリンパ腫に由来する。ある実施態様において、腫瘍はホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫またはそれらの組み合わせに由来する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

ヒト癌は多数の遺伝的および後成的変化を抱え、免疫系により認識可能である可能性のあるネオ抗原を産生する (Sjoberg et al., (2006) Science 314:268-74)。T および B リンパ球からなる適応免疫系は、多様な腫瘍抗原に応答する広い能力および精巧な特異性を備え、強力な抗癌能を有する。さらに、免疫系は、相当な柔軟性および記憶成分を提示する。適応免疫系の全てのこれらの特質の利用の成功は、免疫療法を全癌処置モダリティの中で特別のものとする。

40

【0003】

最近まで、癌免疫療法は、実質的な努力を活性化エフェクター細胞の養子移植、関連抗原に対する免疫化またはサイトカインなどの非特異的免疫刺激剤の提供により、抗腫瘍免疫応答を増強するアプローチに対して向けてきた。また一方、過去 1 0 年、特異的免疫チェックポイント経路阻害剤の開発に対する集中的な努力が癌処置のための新規免疫療法的アプローチを提供し始めており、進行型黒色腫の患者の処置のための C T L A - 4 に結合

50

し、阻害する抗体、イピリムマブ(ヤーボイ(登録商標))の開発(Hodi et al., 2010 N Engl J Med 363:711-23)およびプログラム死 - 1 (PD - 1)受容体に結合し、阻害性 PD - 1 / PD - 1 リガンド経路を遮断するニボルマブおよびペンブロリズマブ(以前はランブロリズマブ; USAN Council Statement, 2013)などの抗体の開発を含む(Topalian et al., N Engl J Med 366:2443-54 (2012a); Topalian et al., Curr Opin Immunol 24:207-12 (2012b); Topalian et al., J Clin Oncol 32(10):1020-30 (2014); Hamid et al., N Engl J Med 369:134-144 (2013); Hamid and Carvajal, Expert Opin Biol Ther 13(6):847-61 (2013);およびMcDermott and Atkins, Cancer Med 2(5):662-73 (2013))。

【発明の概要】

10

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

免疫応答を制御する複数の重複しない分子経路の標的化治療は、抗腫瘍免疫療法を増強し得る。しかしながら、全ての組み合わせが許容される安全性および/または有効性を有するわけではない。単剤療法および他の免疫療法組み合わせと比較して、抗腫瘍免疫応答を増強する許容される安全性プロファイルおよび高い有効性を有する、組み合わせ治療に対する要請が残されている。

【課題を解決するための手段】

【0005】

発明の概要

20

本発明は、対象に、(a)プログラム死 - 1 (PD - 1)受容体に特異的に結合し、PD - 1 活性を阻害する抗体またはその抗原結合部分(“抗PD - 1 抗体”)および(b)CD30 に特異的に結合する抗体またはその抗原結合部分(“抗CD30 抗体”)を投与することを含む、非ホジキンリンパ腫に由来する腫瘍を有する対象を処置する方法に関する。ある実施態様において、非ホジキンリンパ腫は再発性または難治性非ホジキンリンパ腫である。ある実施態様において、非ホジキンリンパ腫は、汎発性大B細胞リンパ腫(DLBCL)、末梢T細胞リンパ腫(PTCL)、皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)およびこれらの任意の組み合わせからなる群から選択される。

【0006】

本発明は、さらに対象に(a)抗PD - 1 抗体および(b)抗CD30 抗体を投与することを含む、ホジキンリンパ腫に由来する腫瘍を有する対象を処置する方法に関する。ある実施態様において、ホジキンリンパ腫は古典的ホジキンリンパ腫(cHL)である。

30

【0007】

ある実施態様において、腫瘍は、CD30を発現する1個以上の細胞を含む。ある実施態様において、少なくとも腫瘍細胞の1%がCD30を発現する。

【0008】

ある実施態様において、抗CD30 抗体は、CD30との結合についてcAC10と交差競合する。ある実施態様において、抗CD30 抗体はcAC10を含む。ある実施態様において、抗CD30 抗体は、治療剤にコンジュゲートした抗CD30 抗体(“抗CD30 抗体 - 薬物コンジュゲート”)である。ある実施態様において、治療剤はモノメチルアウリスタチンE(MMAE)を含む。ある特定の実施態様において、抗CD30 抗体はブレンツキシマブ ベドチンである。

40

【0009】

ある実施態様において、抗PD - 1 抗体は、ヒトPD - 1 への結合についてニボルマブと交差競合する。ある実施態様において、抗PD - 1 抗体は、ニボルマブと同じエピトープに結合する。ある特定の実施態様において、抗PD - 1 抗体はニボルマブである。

【0010】

ある実施態様において、抗PD - 1 抗体は、少なくとも約3 mg / kg体重の用量で、約2週に1回投与される。ある実施態様において、抗CD30 抗体は、1.8 mg / kg体重の用量で、約3週に1回投与される。

50

【 0 0 1 1 】

ある実施態様において、腫瘍は、PD - L 1、PD - L 2または両方を発現する1以上の細胞を含む。

【 0 0 1 2 】

ある実施態様において、対象は、少なくとも1種の化学療法剤の前処置を受けていた。
ある実施態様において、対象は化学療法剤の前処置に応答しなかった。

【 0 0 1 3 】

ある実施態様において、方法は、さらに、抗PD - 1抗体および抗CD 3 0抗体投与後、患者に幹細胞移植を適用することを含む。

【 0 0 1 4 】

本発明は、さらに癌を有する対象を処置するためのキットに関し、キットは、(a)約4mg～約500mgの範囲の投与量の抗PD - 1抗体、(b)約0.1mg～約500mgの範囲の投与量の抗CD 3 0抗体および(c)該方法における抗PD - 1抗体および抗CD 3 0抗体の使用の指示を含む。

【 0 0 1 5 】

本発明は、さらにリンパ腫を有する対象を処置するためのキットに関し、キットは、(a)約4mg～約500mgの範囲の投与量の抗PD - 1抗体、(b)約0.1mg～約500mgの範囲の投与量のブレントキシマブ ベドチンおよび(c)該方法における抗PD - 1抗体およびブレントキシマブ ベドチンの使用の指示を含む。

【 0 0 1 6 】

実施態様

E 1. 対象に(a)プログラム死 - 1(PD - 1)受容体に特異的に結合し、PD - 1活性を阻害する抗体またはその抗体結合部分(“抗PD - 1抗体”)および(b)CD 3 0に特異的に結合する抗体またはその抗体結合部分(“抗CD 3 0抗体”)を投与することを含む、非ホジキンリンパ腫に由来する腫瘍を有する対象を処置する方法。

【 0 0 1 7 】

E 2. 非ホジキンリンパ腫が再発性または難治性非ホジキンリンパ腫である、実施態様E 1の方法。

【 0 0 1 8 】

E 3. 非ホジキンリンパ腫が汎発性大B細胞リンパ腫(DLBCL)、末梢T細胞リンパ腫(PTCL)、皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)およびこれらの任意の組み合わせからなる群から選択される、実施態様E 1またはE 2の方法。

【 0 0 1 9 】

E 4. 対象に(a)抗PD - 1抗体および(b)抗CD 3 0抗体を投与することを含む、ホジキンリンパ腫に由来する腫瘍を有する対象を処置する方法。

【 0 0 2 0 】

E 5. ホジキンリンパ腫が古典的ホジキンリンパ腫(cHL)である、実施態様E 4の方法。

【 0 0 2 1 】

E 6. 腫瘍がCD 3 0を発現する1個以上の細胞を含む、実施態様E 1～E 5の何れかの方法。

【 0 0 2 2 】

E 7. 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%の腫瘍細胞がCD 3 0を発現する、実施態様E 6の方法。

【 0 0 2 3 】

E 8. 少なくとも約1%の腫瘍細胞がCD 3 0を発現する、実施態様E 6またはE 7の方法。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 4 】

E 9. 投与が腫瘍を処置する、実施態様 E 1 ~ E 8 の何れかの方法。

【 0 0 2 5 】

E 1 0. 抗 C D 3 0 抗体が C D 3 0 との結合について c A C 1 0 と交差競合する、実施態様 E 1 ~ E 9 の何れかの方法。

【 0 0 2 6 】

E 1 1. 抗 C D 3 0 抗体が c A C 1 0 を含む、実施態様 E 1 ~ E 9 の何れかの方法。

【 0 0 2 7 】

E 1 2. 抗 C D 3 0 抗体が治療剤にコンジュゲートした抗 C D 3 0 抗体(“抗 C D 3 0 抗体 - 薬物コンジュゲート”)である、実施態様 E 1 ~ E 1 1 の何れかの方法。

10

【 0 0 2 8 】

E 1 3. 治療剤が抗新生物剤を含む、実施態様 E 1 2 の方法。

【 0 0 2 9 】

E 1 4. 抗新生物剤が有糸分裂阻害剤である、実施態様 E 1 3 の方法。

【 0 0 3 0 】

E 1 5. 治療剤がモノメチルアウリスタチン E (M M A E)を含む、実施態様 E 1 2 ~ E 1 4 の何れかの方法。

【 0 0 3 1 】

E 1 6. 抗 C D 3 0 抗体 - 薬物コンジュゲートがさらに治療剤と抗体の間のリンカーを含む、実施態様 E 1 2 ~ E 1 5 の何れかの方法。

20

【 0 0 3 2 】

E 1 7. リンカーが切断可能リンカーである、実施態様 E 1 6 の方法。

【 0 0 3 3 】

E 1 8. 抗 C D 3 0 抗体がブレンツキシマブ ベドチンである、実施態様 E 1 ~ E 1 7 の何れかの方法。

【 0 0 3 4 】

E 1 9. 抗 P D - 1 抗体がヒト P D - 1 への結合についてニボルマブと交差競合する、実施態様 E 1 ~ E 1 8 の何れかの方法。

【 0 0 3 5 】

E 2 0. 抗 P D - 1 抗体がニボルマブと同じエピトープに結合する、実施態様 E 1 ~ E 1 9 の何れかの方法。

30

【 0 0 3 6 】

E 2 1. 抗 P D - 1 抗体がキメラ抗体、ヒト化抗体、ヒトモノクローナル抗体またはその一部である、実施態様 E 1 ~ E 2 0 の何れかの方法。

【 0 0 3 7 】

E 2 2. 抗 P D - 1 抗体がヒト I g G 1 または I g G 4 アイソタイプのものである重鎖定常領域を含む、実施態様 E 1 ~ E 2 1 の何れかの方法。

【 0 0 3 8 】

E 2 3. 抗 P D - 1 抗体がニボルマブである、実施態様 E 1 ~ E 2 2 の何れかの方法。

【 0 0 3 9 】

E 2 4. 抗 P D - 1 抗体がペンブロリズマブである、実施態様 E 1 ~ E 2 2 の何れかの方法。

40

【 0 0 4 0 】

E 2 5. 抗 P D - 1 抗体が少なくとも約 0.1 mg / kg ~ 少なくとも約 10.0 mg / kg 体重の範囲の用量で、約 1 週、2 週または 3 週に 1 回投与される、実施態様 E 1 ~ E 2 4 の何れかの方法。

【 0 0 4 1 】

E 2 6. 抗 P D - 1 抗体が少なくとも約 3 mg / kg 体重の用量で、約 2 週に 1 回投与される、実施態様 E 2 5 の方法。

【 0 0 4 2 】

50

E 2 7. 抗 P D - 1 抗体が均一用量で投与される、実施態様 E 1 ~ E 2 4 の何れかの方法。

【 0 0 4 3 】

E 2 8. 抗 P D - 1 抗体が少なくとも約 2 0 0 mg、少なくとも約 2 2 0 mg、少なくとも約 2 4 0 mg、少なくとも約 2 6 0 mg、少なくとも約 2 8 0 mg、少なくとも約 3 0 0 mg、少なくとも約 3 2 0 mg、少なくとも約 3 4 0 mg、少なくとも約 3 6 0 mg、少なくとも約 3 8 0 mg、少なくとも約 4 0 0 mg、少なくとも約 4 2 0 mg、少なくとも約 4 4 0 mg、少なくとも約 4 6 0 mg、少なくとも約 4 8 0 mg、少なくとも約 5 0 0 mg または少なくとも約 5 5 0 mg の均一用量で投与される、実施態様 E 1 ~ E 2 4 および E 2 7 の何れかの方法。

【 0 0 4 4 】

E 2 9. 抗 P D - 1 抗体が約 1 週、2 週、3 週または 4 週に 1 回均一用量で投与される、実施態様 E 1 ~ E 2 4、E 2 7 および E 2 8 の何れかの方法。

【 0 0 4 5 】

E 3 0. 抗 P D - 1 抗体が、臨床的利益が観察される限りまたは管理不可能な毒性もしくは疾患進行が生じるまで投与される、実施態様 E 1 ~ E 2 9 の何れかの方法。

【 0 0 4 6 】

E 3 1. 抗 C D 3 0 抗体が少なくとも約 0 . 1 mg / kg ~ 少なくとも約 1 8 0 mg / kg 体重の範囲の用量で、約 1 週、2 週または 3 週に 1 回投与される、実施態様 E 1 ~ E 3 0 の何れかの方法。

【 0 0 4 7 】

E 3 2. 抗 C D 3 0 抗体が少なくとも約 1 . 0 mg / kg ~ 少なくとも約 1 0 mg / kg 体重の用量で、約 1 週、2 週または 3 週に 1 回投与される、実施態様 E 1 ~ E 3 1 の何れかの方法。

【 0 0 4 8 】

E 3 3. 抗 C D 3 0 抗体が少なくとも約 2 mg / kg 体重の用量で約 3 週に 1 回投与される、実施態様 E 1 ~ E 3 2 の何れかの方法。

【 0 0 4 9 】

E 3 4. 抗 C D 3 0 抗体が 1 . 8 mg / kg 体重の用量で、約 3 週に 1 回投与される、実施態様 E 1 ~ E 3 2 の何れかの方法。

【 0 0 5 0 】

E 3 5. 抗 C D 3 0 抗体が、臨床的利益が観察される限りまたは管理不可能な毒性もしくは疾患進行が生じるまで投与される、実施態様 E 1 ~ E 3 4 の何れかの方法。

【 0 0 5 1 】

E 3 6. 抗 P D - 1 および抗 C D 3 0 抗体が静脈内投与用に製剤化される、実施態様 E 1 ~ E 3 5 の何れかの方法。

【 0 0 5 2 】

E 3 7. 抗 P D - 1 および抗 C D 3 0 抗体が逐次的に投与される、実施態様 E 1 ~ E 3 6 の何れかの方法。

【 0 0 5 3 】

E 3 8. 抗 P D - 1 および抗 C D 3 0 抗体が相互に 3 0 分以内に投与される、実施態様 E 1 ~ E 3 7 の何れかの方法。

【 0 0 5 4 】

E 3 9. 抗 P D - 1 抗体が抗 C D 3 0 抗体の前に投与される、実施態様 E 1 ~ E 3 8 の何れかの方法。

【 0 0 5 5 】

E 4 0. 抗 C D 3 0 抗体が抗 P D - 1 抗体の前に投与される、実施態様 E 1 ~ E 3 9 の何れかの方法。

【 0 0 5 6 】

E 4 1. 抗 P D - 1 抗体および抗 C D 3 0 抗体が別々の組成物で同時に投与される、実施態様 E 1 ~ E 3 6 の何れかの方法。

【 0 0 5 7 】

10

20

30

40

50

E 4 2. 抗 P D - 1 抗体および抗 C D 3 0 抗体が同時投与用の単一組成物として混合される、実施態様 E 1 ~ E 3 6 の何れかの方法。

【 0 0 5 8 】

E 4 3. 抗 P D - 1 抗体が治療量以下の用量で投与される、実施態様 E 1 ~ E 4 2 の何れかの方法。

【 0 0 5 9 】

E 4 4. 抗 C D 3 0 抗体が治療量以下の用量で投与される、実施態様 E 1 ~ E 4 3 の何れかの方法。

【 0 0 6 0 】

E 4 5. 抗 P D - 1 抗体および抗 C D 3 0 抗体が各々治療量以下の用量で投与される、実施態様 E 1 ~ E 4 4 の何れかの方法。

10

【 0 0 6 1 】

E 4 6. 腫瘍が P D - L 1、P D - L 2 または両方を発現する 1 個以上の細胞を含む、実施態様 E 1 ~ E 4 5 の何れかの方法。

【 0 0 6 2 】

E 4 7. 対象が投与開始後少なくとも約 1 か月、少なくとも約 2 か月、少なくとも約 3 か月、少なくとも約 4 か月、少なくとも約 5 か月、少なくとも約 6 か月、少なくとも約 7 か月、少なくとも約 8 か月、少なくとも約 9 か月、少なくとも約 1 0 か月、少なくとも約 1 1 か月、少なくとも約 1 年、少なくとも約 1 8 か月、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 年無進行生存を示す、実施態様 E 1 ~ E 4 6 の何れかの方法。

20

【 0 0 6 3 】

E 4 8. 抗 C D 3 0 抗体がアドセトリス(登録商標)である、実施態様 E 1 ~ E 4 7 の何れかの方法。

【 0 0 6 4 】

E 4 9. 抗 P D - 1 抗体がオブジーボ(登録商標)である、実施態様 E 1 ~ E 4 8 の何れかの方法。

【 0 0 6 5 】

E 5 0. 対象が少なくとも 1 種の前化学療法剤処置を受けた、実施態様 E 1 ~ E 4 9 の何れかの方法。

30

【 0 0 6 6 】

E 5 1. 対象が少なくとも 2 種の前化学療法剤処置を受けた、実施態様 E 1 ~ E 5 0 の何れかの方法。

【 0 0 6 7 】

E 5 2. 対象が前化学療法剤処置に応答しなかった、実施態様 E 1 ~ E 5 1 の何れかの方法。

【 0 0 6 8 】

E 5 3. 抗 P D - 1 抗体および抗 C D 3 0 抗体を投与後患者に幹細胞移植を適用することをさらに含む、実施態様 E 1 ~ E 5 2 の何れかの方法。

【 0 0 6 9 】

E 5 4. 幹細胞移植が自己幹細胞を含む、実施態様 E 5 3 の方法。

40

【 0 0 7 0 】

E 5 5. (a) 約 4 mg ~ 約 5 0 0 mg の範囲の投与量の抗 P D - 1 抗体、(b) 約 0 . 1 mg ~ 約 5 0 0 mg の範囲の投与量の抗 C D 3 0 抗体および(c) 実施態様 E 1 ~ E 5 4 の何れかの方法における抗 P D - 1 抗体および抗 C D 3 0 抗体の使用の指示を含む、癌を有する対象を処置するためのキット。

【 0 0 7 1 】

E 5 6. (a) 約 4 mg ~ 約 5 0 0 mg の範囲の投与量の抗 P D - 1 抗体、(b) 約 0 . 1 mg ~ 約 5 0 0 mg の範囲の投与量のプレントキシマブ ベドチンの一および(c) 実施態様 E 1 ~ E 5 4 の何れかの方法における抗 P D - 1 抗体およびプレントキシマブ ベドチンの使用の指

50

示を含む、リンパ腫を有する対象を処置するためのキット。

【 0 0 7 2 】

E 5 7. ホジキンリンパ腫が再発性または難治性ホジキンリンパ腫である、実施態様 E 4 ~ E 5 4 の何れかの方法。

【 0 0 7 3 】

E 5 8. 抗 P D - 1 抗体が少なくとも約 3 mg / kg 体重の用量で約 3 週に 1 回投与される、実施態様 E 2 5 の方法。

【 0 0 7 4 】

E 5 9. 抗 C D 3 0 抗体が対象に最初の 2 1 日サイクルの 1 日目に投与され、抗 P D - 1 抗体が対象に最初の 2 1 日サイクルの 8 日目に投与される、実施態様 E 1 ~ E 2 4 の何れかの方法。

10

【 0 0 7 5 】

E 6 0. 第二 2 1 日サイクル、第三 2 1 日サイクルおよび第四 2 1 日サイクルが最初の 2 1 日サイクルの後に連続して続き、さらに抗 C D 3 0 抗体と抗 P D - 1 抗体の組み合わせを第二 2 1 日サイクル、第三 2 1 日サイクルおよび第四 2 1 日サイクルの各々の 1 日目に投与することを含む、実施態様 E 5 9 の方法。

【 0 0 7 6 】

E 6 1. 抗 C D 3 0 抗体が約 1 . 8 mg / kg の用量で投与される、実施態様 E 5 9 または E 6 0 の方法。

【 0 0 7 7 】

E 6 2. 抗 P D - 1 抗体が約 3 mg / kg の用量で投与される、実施態様 E 5 9 ~ E 6 1 の何れかの方法。

20

【 0 0 7 8 】

E 6 3. 抗 C D 3 0 抗体、抗 P D - 1 抗体または抗 C D 3 0 抗体と抗 P D - 1 抗体の両方が対象に静脈内投与される、実施態様 E 5 9 ~ E 6 2 の何れかの方法。

【 0 0 7 9 】

E 6 4. 抗 C D 3 0 抗体がブレンツキシマブ ベドチンを含む、実施態様 E 5 9 ~ E 6 3 の何れかの方法。

【 0 0 8 0 】

E 6 5. 抗 P D - 1 抗体がニボルマブを含む、実施態様 E 5 9 ~ E 6 4 の何れかの方法。

30

【図面の簡単な説明】

【 0 0 8 1 】

【図 1】図 1 は、P D - 1 経路およびニボルマブの作用機序の概略図を示す。M H C = 主要組織適合抗原；N F K B = 核因子カッパ B；P I 3 K = ホスホイノシチド - 3 キナーゼ；S h p 2 = S r c 相同性 2 ドメイン含有チロシンホスファターゼ。

【 0 0 8 2 】

【図 2】図 2 は、ブレンツキシマブ ベドチンの作用機序および副次効果の概略図を示す。

【 0 0 8 3 】

【図 3】図 3 は、ニボルマブと組み合わせたブレンツキシマブ ベドチン(B V)のフェーズ I / II 治験の治験設計および処置スケジュールを示す。

40

【 0 0 8 4 】

【図 4】図 4 は、ニボルマブと組み合わせたブレンツキシマブ ベドチン(B V)のフェーズ I / II 治験の処置スケジュールを示す。

【 0 0 8 5 】

【図 5】図 5 A および 5 B は、ニボルマブと組み合わせたブレンツキシマブ ベドチン(B V)で処置した患者の腫瘍応答を示す。C R は完全奏効を意味する；P R は部分奏効を意味する；S D は代謝応答無しを意味する；そして P D は疾患進行を意味する。

【 0 0 8 6 】

【図 6】図 6 A ~ 6 D は、ニボルマブと組み合わせたブレンツキシマブ ベドチン(B V)で処置した患者の免疫系のプライミングを示す。血清 T A R C レベルは、単剤 B V 投与およ

50

びB Vとニボルマブ投与後、ベースラインと比較して有意に低かった(図6 A)。T細胞ケモカインIP10レベルは、C1D1 B Vと続くC1D8ニボルマブ投与後有意に高かった(図6 B)。炎症誘発性サイトカインIL-18レベルは、C1D1 B V投与後有意に高く、B Vおよびニボルマブ投与で安定なままであった(図6 C)。IFNなどの炎症誘発性サイトカインは、ベースラインと比較してB Vおよびニボルマブ投与(C1D15)後有意に高かった(図6 D)。

【0087】

【図7】図7 A～7 Cは末梢血免疫表現型検査を示す。単剤B V投与後減少したTreg(図7 A)、活性化CD4⁺T細胞(図7 B)および増殖性CD4⁺T細胞(図7 C)などのTヘルパーサブセットは、B Vおよびニボルマブ組み合わせ投与後増大した。

10

【0088】

【図8】図8は、B Vおよびニボルマブ投与に関連する有害事象を示す。

【0089】

【図9】図9は、B Vおよびニボルマブ投与に関連する輸注反応(IRR)を示す。

【0090】

【図10】図10は、ニボルマブと組み合わせたブレンツキシマブ ベドチン(B V)のフェーズIII治験の治験設計および処置スケジュールを示す。

【0091】

【図11】図11は、B V死滅A20マウスリンパ腫免疫化が抗腫瘍保護を提供することを示す。

20

【0092】

【図12】図12 Aおよび12 Bは、B V死滅細胞で免疫化したマウスから移したT細胞が防御免疫を提供することを示す。

【0093】

【図13】図13は、B Vおよびニボルマブ組み合わせ治療に関連する腫瘍クリアランスおよび生存改善を示す。

【0094】

【図14】図14 A～14 Dは、B Vおよびニボルマブ組み合わせ治療後の自己腫瘍への免疫細胞浸潤を示す。腫瘍体積(図14 A)および総細胞数(図14 B)に対するCD8⁺T細胞およびNK細胞数は、B Vおよびニボルマブ組み合わせ投与後増加した。CD8⁺T細胞およびLCL腫瘍細胞は、PD-1(図14 C)およびPD-L1(図14 D)の発現レベルが増加した。TIL = 腫瘍浸潤性リンパ球；PBMC = 末梢血単核細胞。

30

【0095】

【図15】図15 A～15 Bは、B Vが単独およびニボルマブとの組み合わせで免疫介在腫瘍クリアランスを増強することを示す。相対的腫瘍体積は処置後経時的に減少し(図15 A)、平均腫瘍体積はB Vおよびニボルマブとの組み合わせでの処置後、実質的に減少した(図15 B)。B V = ブレンツキシマブ ベドチン；Nivo = ニボルマブ；PBMC = 末梢血単核細胞；hIgG-MMAE = 対照。

【発明を実施するための形態】

【0096】

40

発明の詳細な記載

本発明は、対象に抗プログラム死-1(PD-1)抗体および抗CD30抗体を投与することを含む、対象における腫瘍を処置する方法に関する。ある実施態様において、腫瘍はリンパ腫に由来する。ある実施態様において、腫瘍はホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫またはそれらの組み合わせに由来する。

【0097】

用語

本発明がより容易に理解され得るために、いくつかの用語をまず定義する。本明細書で使用する限り、本明細書において他に明示的に示されていない限り、次の用語の各々は下記の意味を有する。さらなる定義は本明細書を通して示される。

50

【 0 0 9 8 】

ここで使用する用語“ および / または ”は、2つの特定した性質または要素の各々を、他方を伴いまたは伴わずに具体的に開示すると解釈されるべきである。それ故に、“ A および / または B ”などの表現において使用する用語“ および / または ”は、“ A および B ”、“ A または B ”、“ A ”(単独)および“ B ”(単独)を包含することを意図する。同様に、“ A、B および / または C ”などの表現において使用する用語“ および / または ”は、次の態様の各々を包含することを意図する：A、B および C；A、B または C；A または C；A または B；B または C；A および C；A および B；B および C；A (単独)；B (単独)；および C (単独)。

【 0 0 9 9 】

用語“ 含む ”により態様がここに記載されている限り、“ からなる ”および / または“ 本質的 10 からなる ”の用語で記載されている他の点で類似する態様も提供されることは理解される。

【 0 1 0 0 】

特に断らない限り、ここに使用する全ての技術的および科学的用語は、本発明が関連する分野の当業者により一般に理解されるの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; and the Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Pressは、本明細書に使用する用語の大部分の一般的な辞書を当業者に提供する。

20

【 0 1 0 1 】

単位、接頭語および記号は国際単位系(SI)が認める形態で示す。数字範囲はその範囲を規定する数字を含む。ここに提供するヘディングは本発明の種々の態様の限定ではなく、本明細書全体として参照して解釈され得る。従って、直ぐ下の用語の定義は、本明細書をその全体を参照することより、より完全に定義される。

【 0 1 0 2 】

“ 投与 ”は、当業者に知られる種々の方法および送達系の何れかを使用して、対象に治療剤を物理的に導入することをいう。抗PD-1抗体の投与経路の例は、例えば注射または点滴による、静脈内、筋肉内、皮下、腹腔内、脊髄または他の非経腸投与経路を含む。ここで使用する用語“ 非経腸投与 ”は、通常、注射による、経腸および局所投与以外の投与方式を意味し、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、リンパ内、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、嚢下、くも膜下、脊髄内、硬膜外および胸骨内注射および点滴、ならびにインビボエレクトロポレーションを含むが、これらに限定されない。治療剤は、非経腸ではない経路または経口で投与し得る。他の非経腸ではない経路は、局所、上皮または粘膜投与経路、例えば、鼻腔内、膣、直腸、舌下または局所を含む。投与はまた、例えば、一回、複数回および / または長期にわたり1回以上実施し得る。

30

【 0 1 0 3 】

ここで使用する“ 有害事象 ”(AE)は、医学的処置の使用と関連する、何らかの好ましくない、一般に意図しないまたは望ましくない徴候(以上検査所見を含む)、症状または疾患である。医学的処置は1以上の関連AEを有し得て、各AEの重症度レベルは同一または異なり得る。“ 有害事象を変える ”ことができる方法の記載は、異なる処置レジメの使用に関連する1以上のAEの発生率および / または重症度を低減する処置レジメを意味する。

40

【 0 1 0 4 】

“ 抗体 ”(Ab)は、抗原に特異的に結合し、ジスルフィド結合により相互接続された少なくとも2つの重(H)鎖および2つの軽(L)鎖を含む、糖タンパク質免疫グロブリンまたはその抗原結合部分を含むべきであるが、これに限定されない。各H鎖は、重鎖可変領域(ここではV_Hと略す)および重鎖定常領域を含む。重鎖定常領域は、少なくとも3定常ドメイン、C_{H1}、C_{H2}およびC_{H3}を含む。各軽鎖は、軽鎖可変領域(ここではV_Lと略す)および軽鎖定常領域を含む。軽鎖定常領域は1定常ドメイン、C_Lを含む。V_HおよびV_L領

50

域は、フレームワーク領域(FR)と称されるより保存的な領域が点在する、超可変性の領域にさらに細分され得る。各V_HおよびV_Lは3CDRおよび4FRを含み、アミノ末端からカルボキシ末端に次の順番で配置される：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3およびFR4。重鎖およ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む。抗体の定常領域は、免疫系の種々の細胞(例えば、エフェクター細胞)および古典的補体経路の第一成分(C1q)を含む、宿主組織または因子への免疫グロブリンの結合を介在し得る。

【0105】

免疫グロブリンは、IgA、分泌型IgA、IgGおよびIgMを含むが、これらに限定されない一般的に知られるアイソタイプの何れかに由来し得る。IgGサブクラスも当業者に周知であり、ヒトIgG1、IgG2、IgG3およびIgG4を含むが、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りコードされる抗体クラスまたはサブクラス(例えば、IgMまたはIgG1)をいう。用語“抗体”は、例として、天然に存在するおよび天然に存在しない両方の抗体；モノクローナルおよびポリクローナル抗体；キメラおよびヒト化抗体；ヒトまたは非ヒト抗体；完全合成抗体；および一本鎖抗体を含む。非ヒト抗体は、ヒトでの免疫原性を低減するために組み換え方法によりヒト化し得る。明示しない限りかつ文脈から他のことが示されない限り、用語“抗体”は前記免疫グロブリンの何れかの抗原結合フラグメントまたは抗原結合部分も含み、一価および二価フラグメントまたは部分および一本鎖抗体を含む。

【0106】

“単離抗体”は、異なる抗原特異性を有する他の抗体が実質的にない抗体をいう(例えば、PD-1に特異的に結合する単離抗体は、PD-1以外の抗原に特異的に結合する抗体が実質的にない)。PD-1に特異的に結合する単離抗体は、しかしながら、異なる種からのPD-1分子などの他の抗原と交差反応性を有し得る。さらに、単離抗体は、他の細胞物質および/または化学物質を実質的に含み得ない。ある実施態様において、抗体は、他の薬剤(例えば、小分子薬物)に結合したコンジュゲートを含む。ある実施態様において、抗CD30抗体は、抗CD30抗体の小分子薬物(例えば、MMAE)とのコンジュゲートを含む。

【0107】

用語“モノクローナル抗体”(mAb)は、天然に存在しない単一分子組成の抗体分子、すなわち、一次配列が本質的に同一であり、特定のエピトープに対して単一結合特異性および親和性を示す抗体分子の調製物をいう。モノクローナル抗体は単離抗体の例である。モノクローナル抗体は、ハイブリドーマ、組み換え、トランスジェニックまたは当業者に知られる他の技法により産生され得る。

【0108】

“ヒト抗体”(HuMAb)は、FRおよびCDRの両方がヒト生殖系列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いう。さらに、抗体が定常領域を含むならば、定常領域もヒト生殖系列免疫グロブリン配列に由来する。本発明のヒト抗体は、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列によりコードされないアミノ酸残基を含み得る(例えば、変異は、インビトロで無作為または部位特異的変異誘発によりまたはインビボで体細胞変異により導入される)。しかしながら、ここで使用する用語“ヒト抗体”は、マウスなどの他の哺乳動物種由来のCDR配列がヒトフレームワーク配列に移植されている抗体を含むことは意図しない。用語“ヒト抗体”および“完全ヒト抗体”は、同義的に使用する。

【0109】

“ヒト化抗体”は、非ヒト抗体のCDR外のアミノ酸の一部、大部分または全てがヒト免疫グロブリンに由来する対応するアミノ酸に置き換えられている抗体をいう。抗体のヒト化形態のある実施態様において、CDR外のアミノ酸の一部、大部分または全てはヒト免疫グロブリンで置き換えられており、一方1以上のCDR内のアミノ酸の一部、大部分または全ては変わらない。アミノ酸の小さな付加、欠失、挿入、置換または修飾は、抗体が特定の抗原に結合する能力を無効にしない限り、許容される。“ヒト化抗体”は、元の抗体

に類似する抗原特異性を維持する。ある実施態様において、ヒト化抗体のCDRは、非ヒト哺乳動物抗体のCDRを含む。他の実施態様において、ヒト化抗体のCDRは、操作された合成抗体からのCDRを含む。

【0110】

“キメラ抗体”は、可変領域がマウス抗体由来であり、定常領域がヒト抗体に由来するような、可変領域がある種由来であり、定常領域が他の種に由来する抗体をいう。

【0111】

“抗抗原抗体”は、抗原に特異的に結合する抗体をいう。例えば、抗PD-1抗体はPD-1に特異的に結合し、抗CD30抗体はCD30に特異的に結合する。

【0112】

抗体の“抗原結合部分”(“抗原結合フラグメント”とも称する)は、抗体全体により結合される抗原に特異的に結合する能力を保持した、抗体の1以上のフラグメントをいう。

【0113】

“癌”は、体内の異常細胞の制御されない増殖により特徴付けられる、種々の疾患の広い群をいう。“癌”または“癌組織”は腫瘍を含み得る。無制御の細胞分裂および増殖は、近隣組織を侵襲し、リンパ系または血流を介して遠位部位に転移もできる悪性腫瘍の形成をもたらす。転移後、遠位腫瘍を転移前腫瘍に“由来する”ということができる。例えば、非ホジキンリンパ腫に“由来する腫瘍”は、非ホジキンリンパ腫の転移に起因する腫瘍をいう。遠位腫瘍が転移腫瘍に由来するため、腫瘍に“由来する”は転移前腫瘍も含み得て、例えば、非ホジキンリンパ腫に由来する腫瘍は非ホジキンリンパ腫を含み得る。

【0114】

“CD30”または“TNFRSF8”は、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーのメンバーである受容体をいう。CD30は、活性化CD4⁺およびCD8⁺T細胞およびB細胞およびウイルス感染リンパ球に発現される膜貫通糖タンパク質である。CD30はTRAF2およびTRAF3と相互作用して、NF- κ Bの活性化を導くシグナル伝達に介在する。CD30はアポトーシスの正のレギュレーターとして作用し、自己反応性CD8エフェクターT細胞の増殖能を制限することが示されている。CD30は、ホジキンリンパ腫(CD30はリード・シュテルンベルク細胞により発現される)および非ホジキンリンパ腫(例えば、汎発性大B細胞リンパ腫(DLBCL)、末梢T細胞リンパ腫(PTCL)および皮膚T細胞リンパ腫(CTCL))を含む、種々の形態のリンパ腫でも発現される。

【0115】

用語“免疫療法”は、免疫応答の誘発、増強、抑制または他の修飾を含む方法による、疾患を有する、再発するリスクにあるまたは再発を有する対象の処置をいう。

【0116】

対象の“処置”または“治療”は対象に、疾患と関連する症状、合併症、状態または生化学的兆候の発症、進行、発生、重症度または再発の回復、軽減、寛解、阻止、遅延または防止を目的として実施するあらゆるタイプの介入または手順または活性剤の投与をいう。

【0117】

“プログラム死-1”(PD-1)は、CD28ファミリーに属する免疫阻害性受容体をいう。PD-1は、インビボで主に活性化T細胞に存在し、2つのリガンド、PD-L1およびPD-L2に結合する。ここで使用する用語“PD-1”は、ヒトPD-1(hPD-1)、hPD-1のバリエーション、アイソフォームおよび種ホモログおよびhPD-1と少なくとも1つの共通エピトープを有するアナログを含む。完全hPD-1配列は、GenBank Accession No. U64863に見ることができる。

【0118】

“プログラム死リガンド-1”(PD-L1)は、PD-1への結合によりT細胞活性化およびサイトカイン分泌を下方制御する、PD-1に対する2つの細胞表面糖タンパク質リガンドの一方である(他方はPD-L2)。ここで使用する用語“PD-L1”は、ヒトPD-L1(hPD-L1)、hPD-L1のバリエーション、アイソフォームおよび種ホモログおよびhPD-L1と少なくとも1つの共通エピトープを有するアナログを含む。完全hP

D - L 1 配列は、GenBank Accession No. Q9NZQ7下に見ることができる。

【 0 1 1 9 】

“ 対象 ” はあらゆるヒトまたは非ヒト動物を含む。用語 “ 非ヒト動物 ” は、非ヒト霊長類、ヒツジ、イヌおよびマウス、ラットおよ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。ある実施態様において、対象はヒトである。用語 “ 対象 ” および “ 患者 ” は、ここでは相互交換可能に使用される。

【 0 1 2 0 】

薬物または治療剤の “ 治療有効量 ” または “ 治療有効投与量 ” は、単独でまたは他の治療剤と組み合わせで使用したとき、疾患症状の重症度の低減、無疾患症状期の頻度および期間の増大または疾患罹患による機能障害または能力障害の予防により証明される、疾患発症 10
に対して対象を保護するまたは疾患退縮を促進する、薬物の任意の量である。治療剤が疾患退縮を促進する能力は、治験中ヒト対象において、ヒトにおける有効性を予測する動物モデル系においてまたはインビトロアッセイにおける薬剤の活性のアッセイによるなど、当業者に知られる多様な方法を使用して評価できる。

【 0 1 2 1 】

ここで使用する “ 治療量以下の用量 ” は、治療化合物(例えば、抗体)の、過増殖性疾患(例えば、癌)の処置に単独で使用したときの該治療化合物の通常のまたは典型的用量より低い用量を意味する。

【 0 1 2 2 】

例として、 “ 抗癌剤 ” は、対象における癌退縮を促進する。ある実施態様において、治療 20
有効量の薬物は、癌退縮を、癌を排除する点まで促進する。 “ 癌退縮を促進 ” は、単独でまたは抗癌剤と組み合わせて、有効量の薬物投与が、腫瘍増殖またはサイズの減少、腫瘍壊死、少なくとも1つの疾患症状の重症度低減、無疾患症状期の頻度および期間の増大または疾患罹患による機能障害または能力障害の予防をもたらすことを意味する。さらに、処置に関連する用語 “ 有効 ” および “ 有効性 ” は、薬理学的有効性および生理学的安全性の両方を含む。薬理学的有効性は、薬物が患者における癌退縮を促進する能力をいう。生理学的安全性は、薬物投与に由来する、細胞、臓器および/または生物レベルでの毒性または他の有害生理学的作用(有害作用)のレベルをいう。

【 0 1 2 3 】

腫瘍処置の例として、治療有効量の抗癌剤は、未処置対象と比較して、細胞増殖または 30
腫瘍増殖を少なくとも約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%または少なくとも約100%阻止する。

【 0 1 2 4 】

本発明の他の実施態様において、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日の期間観察され、かつ継続し得る。治療有効性のこれらの最終的評価があっても、免疫治療剤の評価は、 “ 免疫関連応答パターン ” も参酌しなければならない。

【 0 1 2 5 】

“ 免疫関連応答パターン ” は、癌特異的免疫応答誘発または自然免疫過程の修飾により、抗腫瘍効果を生ずる免疫療法剤で処置された癌患者でしばしば観察される臨床的応答パターンをいう。この応答パターンは、従来の化学療法剤の評価では、疾患進行として分類され、薬物無効と同義であって、当初の腫瘍負荷増加または新規病変出現後の有益な治療効果により特徴付けられる。従って、免疫療法剤の適切な評価は、標的疾患に対するこれら薬剤の効果の長期モニタリングを必要とし得る。

【 0 1 2 6 】

治療有効量の薬物は、癌を発症するリスクにある(例えば、前悪性状態を有する対象)または癌の再発を有する対象に単独でまたは抗癌剤と組み合わせて投与したとき、癌の発症または再発を阻止する薬物のあらゆる量、すなわち “ 予防有効量 ” を含む。ある実施態様に 50

において、予防有効量は癌の発症または再発を完全に阻止する。癌の発症または再発の“阻止”は、癌発症もしくは再発の可能性の低減または癌の発症もしくは再発の完全な阻止を意味する。

【0127】

ここで使用する用語“体重に基づく用量”は、患者に投与される用量が患者の体重に基づき計算されることを意味する。例えば、体重60kgの患者が3mg/kgの抗PD-1抗体を必要とするとき、投与のための抗PD-1抗体の適切な量(すなわち、180mg)を計算し、使用できる。

【0128】

本発明の方法に関する用語“固定用量”の使用は、単一組成物中の2種以上の異なる抗体(例えば、抗PD-1抗体および抗CD30抗体)が、互いに組成物に特定の(固定)比で存在することを意味する。ある実施態様において、固定用量は、抗体の重量(例えば、mg)に基づく。ある実施態様において、固定用量は抗体の濃度(例えば、mg/ml)に基づく。ある実施態様において、比は、少なくとも約1:1、約1:2、約1:3、約1:4、約1:5、約1:6、約1:7、約1:8、約1:9、約1:10、約1:15、約1:20、約1:30、約1:40、約1:50、約1:60、約1:70、約1:80、約1:90、約1:100、約1:120、約1:140、約1:160、約1:180、約1:200、約200:1、約180:1、約160:1、約140:1、約120:1、約100:1、約90:1、約80:1、約70:1、約60:1、約50:1、約40:1、約30:1、約20:1、約15:1、約10:1、約9:1、約8:1、約7:1、約6:1、約5:1、約4:1、約3:1または約2:1mg第一抗体(例えば、抗PD-1抗体)対mg第二抗体(例えば、抗CD30抗体)である。例えば、3:1比の抗PD-1抗体と抗CD30抗体は、バイアルに約240mgの抗PD-1抗体および80mgの抗CD30抗体または約3mg/mlの抗PD-1抗体および1mg/mlの抗CD30抗体が含まれ得ることを意味し得る。

【0129】

本発明の方法および投与量に関する用語“均一用量”の使用は、患者の体重または体表面積(BSA)と無関係に患者に投与される用量を意味する。従って、均一用量はmg/kg用量としてではなく、薬剤の絶対量として提供される(例えば、抗CD30抗体および/または抗PD-1抗体)。例えば、60kgのヒトと100kgのヒトは同じ用量の抗体を受ける(例えば、240mgの抗PD-1抗体)。

【0130】

選択肢(例えば、“または”)の使用は、該選択肢の一方、両方またはこれらの任意の組み合わせを意味すると解釈すべきである。ここで使用する単数表現は、任意の言及されるまたは列挙される成分の“1以上”をいうと解釈されるべきである。

【0131】

用語“約”または“本質的に含む”は、当業者により決定される、特定の値または組成の許容される誤差範囲内の値または組成をいい、これは、一部どのように値または組成が測定または決定されたか、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、当分野の実務による1または1を超える標準偏差内を意味する。あるいは、“約”または“本質的に含む”は20%までの範囲を意味し得る。さらに、特に生物学的系または過程に関し、本用語は値の1桁までまたは5倍までを意味し得る。特定の値または組成が本明細書および特許請求の範囲に提供されるとき、特に断らない限り、“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であると仮定すべきである。

【0132】

ここで使用する用語“約1週に1回”、“約2週に1回”または任意の他の類似の投与間隔は、大凡の数を意味する。“約1週に1回”は、7日±1日毎、すなわち、6日毎～8日毎を含み得る。“約2週に1回”は、14日±3日毎、すなわち、11日毎～17日毎を含み得る。同様の近似が、例えば、約3週に1回、約4週に1回、約5週に1回、約6週に1

回および約 12 週に 1 回に適用される。ある実施態様において、約 6 週に 1 回または約 12 週に 1 回の投与間隔は、最初の投与を、第一週目の任意の曜日にしてよく、次いで次の投与を、それぞれ第 6 週目または第 12 週目の任意の曜日に投与してよいことを意味する。他の実施態様において、約 6 週に 1 回または約 12 週に 1 回の投与間隔は、最初の用量を第一週目の特定の曜日(例えば、月曜日)に投与し、次いで、次の用量をそれぞれ第 6 週目または第 12 週目の特定の曜日(すなわち、月曜日)に投与することを意味する。

【0133】

特に断らない限り、ここに記載するあらゆる濃度範囲、パーセンテージ範囲、比率範囲または整数範囲は、記載範囲内のあらゆる整数の値および適切であるならばその分数(例えば、整数の $1/10$ および $1/100$)を含むと解釈すべきである。

【0134】

本発明の種々の態様を、次のサブセクションでさらに詳述する。

【0135】

本発明の方法

本発明は、腫瘍または腫瘍を有する対象を処置する方法は、対象に治療有効量のプログラム死-1(PD-1)受容体に特異的に結合し、PD-1 活性を阻害する抗体またはその抗体結合部分(“抗 PD-1 抗体”)またはプログラム死リガンド 1(PD-L1)受容体に特異的に結合し、PD-L1 活性を阻害する抗体またはその抗体結合部分(“抗 PD-L1 抗体”)および治療有効量の CD30 に特異的に結合する抗体またはその抗体結合部分(“抗 CD30 抗体”)を投与することを含む。

【0136】

ある実施態様において、腫瘍は、ホジキンリンパ腫(HL)、非ホジキンリンパ腫(NHL)またはそれらの組み合わせに由来する。ある実施態様において、対象は、1、2、3、4、5 またはそれ以上の先行癌処置を受けている。他の実施態様において、対象は処置に無感応ある。ある実施態様において、対象は、他の癌処置で進行している。ある実施態様において、腫瘍が再発している。ある実施態様において、腫瘍は転移性である。他の実施態様において、腫瘍は転移性ではない。

【0137】

ある実施態様において、腫瘍は HL(例えば、HL 含有腫瘍)に由来する。ある実施態様において、HL は古典的 HL(cHL; 例えば、結節性硬化性 HL、混合細胞型 HL、リンパ球富 HL またはリンパ球枯渇 HL)である。他の実施態様において、HL は結節性リンパ球優勢型 HL である。

【0138】

他の実施態様において、腫瘍は NHL に由来する。ある実施態様において、腫瘍は NHL を含む。ある実施態様において、NHL は再発性または難治性 NHL である。ある実施態様において、NHL は B 細胞リンパ腫、例えば、汎発性大 B 細胞リンパ腫(DLBCL)、濾胞性リンパ腫(FL)、バーキットリンパ腫、免疫芽球性大細胞リンパ腫、前駆体 B リンパ芽球性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫またはこれらの任意の組み合わせである。ある実施態様において、NHL は T 細胞リンパ腫、例えば、皮膚 T 細胞リンパ腫(CTCL)、末梢 T 細胞リンパ腫(PTCL)、菌状息肉症、未分化大細胞リンパ腫、前駆体 T リンパ芽球性リンパ腫またはこれらの任意の組み合わせである。ある実施態様において、NHL は DLBCL、PTCL、CTCL およびこれらの任意の組み合わせから選択される。

【0139】

他の実施態様において、本方法は、有効量の抗 PD-1 抗体および有効量の抗 CD30 抗体の投与を含む。有効量の抗 PD-1 抗体および/または抗 CD30 抗体は、均一用量でも体重に基づく用量でもよい。

【0140】

ある実施態様において、本発明は、癌を処置するために、抗 PD-1 アンタゴニストと抗 CD30 抗体を組み合わせで投与することを含む、癌または癌を有する対象を処置する方法を含む。ここで使用する“抗 PD-1 アンタゴニスト”は、PD-1/PD-L1 のシ

10

20

30

40

50

グナル経路が遮断されるように、PD-1(受容体)とPD-L1(リガンド)の相互作用を阻害するあらゆる分子を含む。他の実施態様において、抗PD-1アンタゴニストはPD-1-Fc融合タンパク質である。ある実施態様において、抗PD-1アンタゴニストは、PD-1とPD-L1の相互作用を阻害または阻止する、抗PD-1融合タンパク質、アンチセンス分子、小分子、リボザイムまたはナノボディを含む。

【0141】

ある実施態様において、本発明の治療(例えば、抗PD-1抗体抗CD30抗体の投与)は、対象の生存期間を効果的に延長させる。例えば、対象の生存期間は、他の治療のみまたは、組み合わせ治療の2成分のうち一方のみ単独(例えば、抗PD-1抗体単独)または別の組み合わせ治療で処置されている他の対象と比較して、少なくとも約1か月、少なくとも約2か月、少なくとも約3か月、少なくとも約4か月、少なくとも約5か月、少なくとも約6か月、少なくとも約7か月、少なくとも約8か月、少なくとも約9か月、少なくとも約10か月、少なくとも約11か月または少なくとも約1年またはそれ以上延長する。他の実施態様において、抗PD-1抗体と抗CD30抗体の組み合わせ治療は、抗PD-L1抗体とブレンツキシマブ ベドチン(抗CD30抗体)の組み合わせ治療を使用したときの対象の生存期間と同等レベルまで対象の生存期間を延長させる。さらに他の実施態様において、抗PD-1抗体(例えば、ニボルマブまたはペンブロリズマブ)と抗CD30抗体(例えば、ブレンツキシマブ ベドチン)の組み合わせ治療は、抗PD-L1抗体(例えば、MPDL3280Aまたはアテゾリズマブ)とブレンツキシマブ ベドチン(抗CD30抗体)の組み合わせ治療を使用した対象の生存期間より長いレベルで(約1か月長く、約2か月長く、約3か月長く、約4か月長く、約5か月長く、約6か月長く、約7か月長く、約8か月長く、約9か月長く、約10か月長く、約11か月長くまたは約1年長く)、対象の生存期間を延長できる。

【0142】

ある実施態様において、本発明の治療は、対象の無進行生存の期間を効果的に延長させる。例えば、対象の無進行生存は、他の治療のみまたは組み合わせ治療の2成分のうち一方のみ単独(例えば、抗PD-1抗体単独)または別の組み合わせ治療で処置された他の対象と比較して、少なくとも約1か月、少なくとも約2か月、少なくとも約3か月、少なくとも約4か月、少なくとも約5か月、少なくとも約6か月、少なくとも約7か月、少なくとも約8か月、少なくとも約9か月、少なくとも約10か月、少なくとも約11か月または少なくとも約1年延長する。

【0143】

ある実施態様において、本発明の治療は、対象群の応答率を効果的に増加させる。例えば、対象群の応答率は、他の治療のみまたは、組み合わせ治療の2成分のうち一方のみ単独(例えば、抗PD-1抗体単独)または別の組み合わせ治療で処置された他の群の対象と比較して、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55%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約99%または少なくとも約100%増加する。

【0144】

ある実施態様において、本発明の方法は、ベースライン(投与なしまたは投与前)または抗PD-1抗体または抗CD30抗体単独(単剤療法)投与後の血清胸腺ケモカインおよび活性化制御ケモカイン(TARC)レベルと比較して、抗PD-1抗体および抗CD30抗体の組み合わせでの投与後、対象の血清TARCレベルを低下させる。ある実施態様において、血清TARCレベルは、ベースライン(投与なしまたは投与前)または単剤療法投与後の血清TARCレベルと比較して、投与後、少なくとも1倍、少なくとも1.5倍、少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも6倍、少なくとも7倍、少なくとも8倍、少なくとも9倍、少なくとも10倍、少なくとも11倍、

少なくとも12倍、少なくとも13倍、少なくとも14倍、少なくとも15倍、少なくとも16倍、少なくとも17倍、少なくとも18倍、少なくとも19倍または少なくとも20倍低下する。他の実施態様において、本発明の方法は、ベースライン(投与なしまたは投与前)または抗PD-1抗体または抗CD30抗体単独(単剤療法)投与後の炎症誘発性サイトカイン、例えば、インターロイキン-18(IL-18)および/またはインターフェロン- γ レベルと比較して、抗PD-1抗体および抗CD30抗体の組み合わせでの投与後の対象における炎症誘発性サイトカインレベルを増加させる。炎症誘発性サイトカインレベルは、組み合わせ治療投与後、少なくとも1倍、少なくとも1.5倍、少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも5倍、少なくとも6倍、少なくとも7倍、少なくとも8倍、少なくとも9倍、少なくとも10倍、少なくとも11倍、少なくとも12倍、少なくとも13倍、少なくとも14倍、少なくとも15倍、少なくとも16倍、少なくとも17倍、少なくとも18倍、少なくとも19倍または少なくとも20倍増加し得る。さらに他の実施態様において、本発明の方法は、ベースライン(投与なしまたは投与前)または抗PD-1抗体または抗CD30抗体単独(単剤療法)投与後のT細胞ケモカイン、例えば、IP10のレベルと比較して、抗PD-1抗体および抗CD30抗体の組み合わせでの投与後の対象におけるT細胞ケモカインレベルを増加させる。ある実施態様において、T細胞ケモカインレベルは、組み合わせ治療投与後、少なくとも1倍、少なくとも1.5倍、少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも5倍、少なくとも6倍、少なくとも7倍、少なくとも8倍、少なくとも9倍、少なくとも10倍、少なくとも11倍、少なくとも12倍、少なくとも13倍、少なくとも14倍、少なくとも15倍、少なくとも16倍、少なくとも17倍、少なくとも18倍、少なくとも19倍または少なくとも20倍増加する。

10

20

【0145】

他の実施態様において、本方法は、対象に治療有効量の抗PD-1抗体および抗CD30抗体を投与することを含む、ホジキンリンパ腫に由来する腫瘍(HL)、非ホジキンリンパ腫(NHL)またはそれらの組み合わせを有する対象におけるTARCの血清レベルを減少させる方法を提供する。ある実施態様において、血清TARCレベルは、ベースライン(投与なしまたは投与前)または単剤療法投与後の血清TARCレベルと比較して、投与後少なくとも1倍、少なくとも1.5倍、少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも6倍、少なくとも7倍、少なくとも8倍、少なくとも9倍、少なくとも10倍、少なくとも11倍、少なくとも12倍、少なくとも13倍、少なくとも14倍、少なくとも15倍、少なくとも16倍、少なくとも17倍、少なくとも18倍、少なくとも19倍または少なくとも20倍減少する。

30

【0146】

ある実施態様において、本方法は、対象に治療有効量の抗PD-1抗体および抗CD30抗体を投与することを含む、ホジキンリンパ腫に由来する腫瘍(HL)、非ホジキンリンパ腫(NHL)またはそれらの組み合わせを有する対象における、炎症誘発性サイトカイン(例えば、IL-18および/またはIFN γ)および/またはT細胞ケモカイン(例えば、IP10)のレベルを増加させる方法を提供する。ある実施態様において、炎症誘発性サイトカインレベルおよび/またはT細胞ケモカインは、組み合わせ治療投与後、少なくとも1倍、少なくとも1.5倍、少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも5倍、少なくとも6倍、少なくとも7倍、少なくとも8倍、少なくとも9倍、少なくとも10倍、少なくとも11倍、少なくとも12倍、少なくとも13倍、少なくとも14倍、少なくとも15倍、少なくとも16倍、少なくとも17倍、少なくとも18倍、少なくとも19倍または少なくとも20倍増加する。

40

【0147】

ある実施態様において、本方法(例えば、抗PD-1抗体と抗CD30抗体の組み合わせ治療)は、抗CD30抗体単独投与またはベースライン(投与なしまたは投与前)と比較して、T細胞、例えば、CD4⁺T細胞、例えば、濾胞性ヘルパーCD4⁺T細胞(Tfh)、Tヘルパー細胞(Th1および/またはTh2)、Tヘルパー17(Th17)細胞および/または制御性T細胞(Treg)またはCD8⁺T細胞も活性化および/または増殖させる。あ

50

る実施態様において、本方法は、抗CD30抗体単独投与またはベースライン(投与なしまたは投与前)と比較して、T細胞、例えば、CD4⁺T細胞、制御性T細胞(Treg)の数を増加させる。

【0148】

ある実施態様において、抗PD-1および抗CD30抗体が静脈内投与用に製剤化される。ある実施態様において、抗PD-1および抗CD30抗体が逐次的に投与される。ある実施態様において、抗PD-1および抗CD30抗体が互いに30分以内に投与される。ある実施態様において、抗PD-1抗体またはその抗体結合部分は抗CD30抗体またはその抗体結合部分の前に投与される。他の実施態様において、抗CD30抗体またはその抗体結合部分は抗PD-1抗体またはその抗体結合部分の前に投与される。他の実施態様において、抗PD-1抗体またはその抗体結合部分および抗CD30抗体またはその抗体結合部分が別々の組成物で同時に投与される。さらなる実施態様において、抗PD-1抗体またはその抗体結合部分および抗CD30抗体またはその抗体結合部分が同時投与用の単一組成物として混合されている。

10

【0149】

ある実施態様において、抗PD-1抗体および抗CD30抗体は、固定用量で投与される。

【0150】

抗PD-1および抗PD-L1抗体

本発明の組み合わせ治療は、抗PD-1抗体またはその抗原結合フラグメントを利用し得る。PD-1は、活性化TおよびB細胞により発現される重要な免疫チェックポイント受容体であり、免疫抑制に介在する。PD-1は、CD28、CTLA-4、ICOS、PD-1およびBTLAを含む受容体のCD28ファミリーのメンバーである。PD-1に対する2つの細胞表面糖タンパク質リガンド、プログラム死リガンド-1(PD-L1)およびプログラム死リガンド-2(PD-L2)が同定されており、これらは抗原提示細胞ならびに多くのヒト癌で発現され、PD-1への結合により、T細胞活性化およびサイトカイン分泌を下方制御することが示されている。PD-1/PD-L1相互作用の阻害は、前臨床モデルで強力な抗腫瘍活性に介在する。

20

【0151】

高親和性でPD-1に特異的に結合するヒトモノクローナル抗体は、米国特許8,008,449に開示されている。他の抗PD-1 mAbは、米国特許6,808,710、7,488,802、8,168,757および8,354,509およびPCT公開WO2012/145493に開示されている。米国特許8,008,449に開示の抗PD-1ヒトモノクローナル抗体の各々は、次の特徴の1以上を示すことが示されている：(a) Biacoreバイオセンサーシステムを使用する表面プラズモン共鳴により決定して、ヒトPD-1に 1×10^{-7} M以下の K_D で結合する、(b)ヒトCD28、CTLA-4またはICOSに実質的に結合しない；(c)混合リンパ球反応(MLR)アッセイにおいてT細胞増殖を増加させる；(d)MLRアッセイにおいてインターフェロン- γ 産生を増加させる；(e)MLRアッセイにおいてIL-2分泌を増加させる；(f)ヒトPD-1およびカニクイザルPD-1に結合する；(g)PD-L1および/またはPD-L2のPD-1への結合を阻害する；(h)抗原特異的記憶応答を刺激する；(i)抗体応答を刺激する；および/または(j)インビボで腫瘍細胞増殖を阻害する。本発明において使用可能な抗PD-1抗体は、ヒトPD-1に特異的に結合し、前記特徴の少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つまたは少なくとも5つを示す、モノクローナル抗体を含む。

30

40

【0152】

ある実施態様において、抗PD-1抗体はニボルマブである。ニボルマブ(“オプジーボ登録商標”)としても知られる；以前は5C4、BMS-936558、MDX-1106またはONO-4538と命名)は、PD-1リガンド(PD-L1およびPD-L2)との相互作用を選択的に阻害し、それにより、抗腫瘍T細胞機能の下方制御を遮断する、完全ヒトIgG4(S228P)PD-1免疫チェックポイント阻害剤抗体である(米国特許8,00

50

8,449; Wang et al., 2014 Cancer Immunol Res. 2(9):846-56)。ニボルマブは、腎細胞癌(腎腺癌または副腎腫)、黒色腫および非小細胞性肺癌(NSCLC)を含む種々の進行固形腫瘍において活性が示されている(Topalian et al., 2012a; Topalian et al., 2014; Drake et al., 2013; WO 2013/173223)。他の実施態様において、抗PD-1抗体またはそのフラグメントは、ニボルマブと交差競合する。ある実施態様において、抗PD-1抗体は、ニボルマブと同じエピトープに結合する。ある実施態様において、抗PD-1抗体は、ニボルマブと同じCDRを有する。

【0153】

他の実施態様において、抗PD-1抗体(またはその抗体結合部分)は、ペンブロリズマブと交差競合する。ある実施態様において、抗PD-1抗体は、ペンブロリズマブと同じエピトープに結合する。ある実施態様において、抗PD-1抗体は、ペンブロリズマブと同じCDRを有する。他の実施態様において、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(“キイトルーダ登録商標”)、ランブロリズマブおよびMK-3475としても知られる)は、ヒト細胞表面受容体PD-1(プログラム死-1またはプログラム細胞死-1)に対するヒト化モノクローナルIgG4抗体である。ペンブロリズマブは、例えば、米国特許8,900,587に記載されている; <http://www.cancer.gov/drugdictionary?cdrid=695789>もまた参照のこと(最終アクセス: 2014年12月14日)。ペンブロリズマブは、再発性または難治性黒色腫および進行型NSCLCの処置について、FDAにより承認されている。

【0154】

他の実施態様において、抗PD-1抗体(またはその抗体結合部分)は、MED10680と交差競合する。ある実施態様において、抗PD-1抗体は、MED10680と同じエピトープに結合する。ある実施態様において、抗PD-1抗体は、MED10680と同じCDRを有する。他の実施態様において、抗PD-1抗体は、PD-1受容体に対するモノクローナル抗体であるMED10680(以前はAMP-514)である。MED10680は、例えば、米国特許8,609,089B2または<http://www.cancer.gov/drugdictionary?cdrid=756047>(最終アクセス: 2014年12月14日)に記載されている。

【0155】

ある実施態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、B7-DCFc融合タンパク質であるAMP-224である。AMP-224は、米国公開2013/0017199または<http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug?cdrid=700595>(最終アクセス: 2015年7月8日)に記載されている。

【0156】

他の実施態様において、抗PD-1抗体(またはその抗体結合部分)は、BGB-A317と交差競合する。ある実施態様において、抗PD-1抗体は、BGB-A317と同じエピトープに結合する。ある実施態様において、抗PD-1抗体は、BGB-A317と同じCDRを有する。ある実施態様において、抗PD-1抗体は、ヒト化モノクローナル抗体であるBGB-A317である。BGB-A317は米国公開2015/0079109に記載される。

【0157】

他の実施態様において、抗PD-1抗体(またはその抗体結合部分)は、INCSHR1210(SHR-1210)と交差競合する。ある実施態様において、抗PD-1抗体は、INCSHR1210(SHR-1210)と同じエピトープに結合する。ある実施態様において、抗PD-1抗体は、INCSHR1210(SHR-1210)と同じCDRを有する。ある実施態様において、抗PD-1抗体は、ヒトモノクローナル抗体であるINCSHR1210(SHR-1210)である。INCSHR1210(SHR-1210)は、WO2015/085847に記載される。

【0158】

他の実施態様において、抗PD-1抗体(またはその抗体結合部分)は、REGN-28

10

20

30

40

50

10と交差競合する。ある実施態様において、抗PD-1抗体は、REGN-2810と同じエピトープに結合する。ある実施態様において、抗PD-1抗体は、REGN-2810と同じCDRを有する。ある実施態様において、抗PD-1抗体は、ヒトモノクローナル抗体であるREGN-2810である。REGN-2810はWO2015/112800に記載される。

【0159】

他の実施態様において、抗PD-1抗体(またはその抗体結合部分)は、PDR001と交差競合する。ある実施態様において、抗PD-1抗体は、PDR001と同じエピトープに結合する。ある実施態様において、抗PD-1抗体は、PDR001と同じCDRを有する。ある実施態様において、抗PD-1抗体は、ヒトモノクローナル抗体であるPDR001である。PDR001は、WO2015/112900に記載される。

10

【0160】

他の実施態様において、抗PD-1抗体(またはその抗体結合部分)は、TSR-042(ANB011)と交差競合する。ある実施態様において、抗PD-1抗体は、TSR-042(ANB011)と同じエピトープに結合する。ある実施態様において、抗PD-1抗体は、TSR-042(ANB011)と同じCDRを有する。ある実施態様において、抗PD-1抗体は、ヒトモノクローナル抗体であるTSR-042(ANB011)である。TSR-042(ANB011)は、WO2014/179664に記載される。

【0161】

他の実施態様において、抗PD-1抗体(またはその抗体結合部分)は、STI-1110と交差競合する。ある実施態様において、抗PD-1抗体は、STI-1110と同じエピトープに結合する。ある実施態様において、抗PD-1抗体は、STI-1110と同じCDRを有する。ある実施態様において、抗PD-1抗体は、ヒトモノクローナル抗体であるSTI-1110である。STI-1110はWO2014/194302に記載される。

20

【0162】

本発明の方法において使用可能な抗PD-1抗体は、ヒトPD-1に特異的に結合し、ヒトPD-1への結合についてニボルマブと交差競合する単離抗体も含む(例えば、米国特許8,008,449; WO2013/173223参照)。抗原への結合について抗体が交差競合する能力は、これらの抗体が抗原の同じエピトープ領域に結合し、その特定のエピトープ領域への他方の交差競合抗体の結合を立体的に妨害することを示す。これらの交差競合抗体は、PD-1の同じエピトープ領域への結合により、ニボルマブと極めて類似する機能的性質を有すると予測される。交差競合抗体は、Biacore解析、ELISAアッセイまたはフローサイトメトリーなどの標準PD-1結合アッセイにおいて、ニボルマブと交差競合する能力に基づき、容易に同定され得る(例えば、WO2013/173223参照)。

30

【0163】

ある実施態様において、ニボルマブのヒトPD-1への結合と交差競合するまたはヒトPD-1の同じエピトープ領域に結合する抗体はモノクローナル抗体である。ヒト対象への投与のために、これらの交差競合抗体はキメラ抗体でも、ヒト化またはヒト抗体でもあり得る。このようなキメラ、ヒト化またはヒトモノクローナル抗体は、当分野で周知の方法により製造および単離し得る。

40

【0164】

本発明の方法において使用可能な抗PD-1抗体はまた上記抗体の抗原結合部分も含む。抗体の抗原結合機能が、完全長抗体のフラグメントにより発揮され得ることは、十分に証明されている。抗体の“抗原結合部分”なる用語に包含される結合フラグメントの例は、(i)VL、VH、CLおよびCH1ドメインからなる一価フラグメントであるFabフラグメント; (ii)ヒンジ領域のジスルフィド架橋により連結された2Fabフラグメントを含む二価フラグメントであるF(ab')₂フラグメント; (iii)VHおよびCH1ドメインからなるFdフラグメント; (iv)抗体の単アームのVLおよびVHドメインからなるFvフラグメン

50

トまたはこれらの任意の組み合わせを含む。

【 0 1 6 5 】

ある実施態様において、抗 P D - 1 抗体またはその抗体結合部分はヒト I g G 1 または I g G 4 アイソタイプのものである重鎖定常領域を含む。ある他の実施態様において、抗 P D - 1 抗体またはその抗体結合部分の I g G 4 重鎖定常領域の配列は、ヒンジ領域におけるセリン残基を I g G 1 アイソタイプ抗体における対応する位置で通常見られるプロリン残基に置き換える、S 2 2 8 P 変異を含む。ニボルマブに存在するこの変異は、野生型 I g G 4 抗体に付随する F c 受容体活性化について低親和性を維持しなはら、内因性 I g G 4 抗体との F a b アーム交換を阻止する(Wang et al., 2014)。さらに他の実施態様において、抗体は、ヒトカッパまたはラムダ定常領域である軽鎖定常領域を含む。他の実施態様において、抗 P D - 1 抗体またはその抗体結合部分はモノクローナル抗体またはその抗体結合部分である。抗 P D - 1 抗体の投与を含む、ここに記載する治療方法の何れかのある実施態様において、抗 P D - 1 抗体はニボルマブである。他の実施態様において、抗 P D - 1 抗体はペンプロリズマブである。他の実施態様において、抗 P D - 1 抗体は、米国特許 8,008,449 に記載されるヒト抗体 17D8、2D3、4H1、4A11、7D3 および 5F4 から選択されるさらに他の実施態様において、抗 P D - 1 抗体は M E D I 0 6 8 0 (以前は A M P - 5 1 4)、A M P - 2 2 4 または B G B - A 3 1 7 である。

10

【 0 1 6 6 】

他の実施態様において、抗 P D - 1 抗体またはその抗体結合部分は、キメラ、ヒト化またはヒトモノクローナル抗体またはその一部である。ヒト対象処置のためのある実施態様において、抗体はヒト化抗体である。ヒト対象処置のための他の実施態様において、抗体はヒト抗体である。I g G 1、I g G 2、I g G 3 または I g G 4 アイソタイプの抗体が使用され得る。

20

【 0 1 6 7 】

ある実施態様において、本方法において使用される抗 P D - 1 抗体を他の P D - 1 または抗 P D - L 1 アンタゴニストと置き換え得る。例えば、抗 P D - L 1 抗体が P D - 1 と P D - L 1 の相互作用を阻止し、それにより P D - 1 のシグナル伝達経路に類似の効果を発揮するため、抗 P D - L 1 抗体をここに開示する方法における抗 P D - 1 抗体の使用に置き換え得る。それ故に、ある実施態様において、本発明は、対象に治療有効量の抗 P D - L 1 抗体および抗 C D 3 0 抗体を投与することによる、腫瘍を有する対象を処置する方法に関する。

30

【 0 1 6 8 】

ある実施態様において、抗 P D - L 1 抗体は、B M S - 9 3 6 5 5 9 (以前は 1 2 A 4 または M D X - 1 1 0 5) である(例えば、米国特許 7,943,743 ; W O 2 0 1 3 / 1 7 3 2 2 3 参照)。

【 0 1 6 9 】

他の実施態様において、抗 P D - L 1 抗体は、M P D L 3 2 8 0 A (別名 R G 7 4 4 6 およびアテゾリズマブ) である(例えば、Herbst et al. (2013) J Clin Oncol 31(suppl):3000. Abstract. ; 米国特許 8,217,149 参照)。

【 0 1 7 0 】

他の実施態様において、抗 P D - L 1 抗体は M E D I 4 7 3 6 (別名デュルバルマブ ; K h l e i f (2013) In: Proceedings from the European Cancer Congress 2013; September 27-October 1, 2013; Amsterdam, The Netherlands. Abstract 802、米国特許 8,779,108 または 2 0 1 4 年 5 月 6 日出願の U S 2 0 1 4 / 0 3 5 6 3 5 3 参照) である。

40

【 0 1 7 1 】

さらなる実施態様において、抗 P D - L 1 抗体は M S B 0 0 1 0 7 1 8 C (別名アベルマブ ; U S 2 0 1 4 / 0 3 4 1 9 1 7 参照) である。

【 0 1 7 2 】

他の実施態様において、抗 P D - L 1 抗体は C X - 0 7 2 (別名 C y t o m X ; W O 2 0 1 6

50

/ 1 4 9 2 0 1 参照)である。

【 0 1 7 3 】

ある実施態様において、抗 P D - L 1 抗体は、上記 P D - L 1 抗体とヒト P D - L 1 への結合について交差競合するか、またはヒト P D - L 1 の同じエピトープに結合する。他の実施態様において、抗 C D 3 0 抗体との組み合わせ治療に有用な抗 P D - L 1 抗体はモノクローナル抗体である。ヒト対象への投与のために、これらの交差競合抗体はキメラ抗体でも、ヒト化またはヒト抗体でもあり得る。このようなキメラ、ヒト化またはヒトモノクローナル抗体は、当分野で周知の方法により製造および単離し得る。

【 0 1 7 4 】

抗 C D 3 0 抗体

本発明の組み合わせ治療は、抗 C D 3 0 抗体またはその抗原結合フラグメントも利用する。C D 3 0 受容体は、自己反応性 C D 8 エフェクター T 細胞の増殖能限定に關与する腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーのメンバーである。C D 3 0 をターゲティングする抗体は、C D 3 0 活性のアゴニストまたはアンタゴニストである可能性があり得る。

【 0 1 7 5 】

ある実施態様において、抗 C D 3 0 抗体は c A C 1 0 である。c A C 1 0 は、C D 3 0 に特異的に結合するキメラ I g G 1 モノクローナル抗体である。c A C 1 0 は、インビトロで C D 3 0 ⁺ 細胞株の増殖を停止させ、ホジキン病の重症複合免疫不全 (S C I D) マウス異種移植モデルにおける明白な抗腫瘍活性を有する。Francisco et al., Blood 102(4):1458-64 (2003) 参照。

【 0 1 7 6 】

ある実施態様において、抗 C D 3 0 抗体は治療剤にコンジュゲートしており、例えば、抗 C D 3 0 抗体抗 C D 3 0 抗体 - 薬物コンジュゲートを含む。ある実施態様において、治療剤は抗新生物剤(例えば、有糸分裂阻害剤)を含む。ある実施態様において、治療剤は、モノメチルアウリスタチン E (M M A E)、アウリスタチン薬物類似体、タンシノイド(マイタンシン; D M)、ドラスタチン、クリプトフィシン、デュオカルマイシン、デュオカルマイシン誘導体、エスペラミシン、カリケアミシン、ピロロベンゾジアゼピン(P B D)およびこれらの任意の組み合わせからなる群から選択される。ある特定の実施態様において、抗 C D 3 0 抗体は M M A E にコンジュゲートされる。抗体は、治療剤少なくとも 1、少なくとも 2、少なくとも 3、少なくとも 4、少なくとも 5、少なくとも 6、少なくとも 7、少なくとも 8、少なくとも 9 または少なくとも 1 0 分子にコンジュゲートされ得る。ある実施態様において、抗 C D 3 0 抗体は 4 分子の治療剤、例えば、4 分子の M M A E にコンジュゲートされる。

【 0 1 7 7 】

ある実施態様において、抗 C D 3 0 抗体 - 薬物コンジュゲートがさらに治療剤と抗体の間のリンカーを含む。ある実施態様において、リンカーは、1 以上の天然に存在するアミノ酸、1 以上の天然に存在しない(例えば、合成)アミノ酸、化学的リンカーまたはこれらの任意の組み合わせを含む。ある実施態様において、リンカーは切断可能リンカー、例えば、プロテアーゼ切断可能リンカーである。ある実施態様において、リンカーは、標的細胞に取り込まれたら、例えば、C D 3 0 発現細胞に取り込まれたら、特異的に開裂される。ある実施態様において、リンカーの開裂は、治療剤の細胞毒性活性を活性化する。

【 0 1 7 8 】

ある実施態様において、抗 C D 3 0 抗体がブレンツキシマブ ベドチンを含む。ある特定の実施態様において、抗 C D 3 0 抗体はブレンツキシマブ ベドチンである。ブレンツキシマブ ベドチン(B V ; “アドセトリス^{登録商標}”)としても既知)は、キメラ抗 C D 3 0 抗体(c A C 1 0)、治療剤(M M A E)および c A C 1 0 と M M A E 間にプロテアーゼ - 切断可能リンカーを含む、C D 3 0 指向抗体 - 薬物コンジュゲート(A D C)である。B V は、各 c A C 1 0 抗体分子に結合した約 4 分子の M M A E を含む。ある実施態様において、抗 C D 3 0 抗体がアドセトリス(登録商標)である。アドセトリス(登録商標)は、自己幹細胞移植(A S C T)不成功後または A S C T 候補ではない患者における少なくとも 2 種の先の複数薬剤

10

20

30

40

50

化学療法剤レジメン不成功後のホジキンリンパ腫の患者の処置および少なくとも１つの先の複数薬剤化学療法剤レジメン不成功後の全身性未分化大細胞リンパ腫の患者の処置について、FDAにより承認されている。

【０１７９】

ある実施態様において、抗CD30抗体は、cAC10と同じエピトープ、例えば、プレッツキシマブ ベドチンと同じエピトープに結合する抗CD30抗体またはそのフラグメントである。ある実施態様において、抗CD30抗体は、cAC10と同じCDR、例えば、プレッツキシマブ ベドチンと同じCDRを有する抗体である。同じエピトープに結合する抗体は、CD30の同じエピトープ領域への結合により、cAC10と極めて類似する機能的性質を有すると予測される。これらの抗体は、Biacore解析、ELISAアッセイまたはフローサイトメトリーなどの標準的CD30結合アッセイにおいて、cAC10と交差競合する能力に基づき、容易に同定され得る。

10

【０１８０】

ある実施態様において、cAC10のヒトCD30への結合と交差競合するまたはヒトCD30の同じエピトープ領域に結合する抗体はモノクローナル抗体である。ヒト対象への投与のために、これらの交差競合抗体はキメラ抗体でも、ヒト化またはヒト抗体でもあり得る。このようなキメラ、ヒト化またはヒトモノクローナル抗体は、当分野で周知の方法により製造および単離し得る。本発明の方法において使用可能な抗CD30抗体はまた上記抗体の抗原結合部分も含む。

【０１８１】

他の実施態様において、抗CD30抗体またはその抗体結合部分は、キメラ、ヒト化またはヒトモノクローナル抗体またはその一部である。ヒト対象処置のためのある実施態様において、抗体はヒト化抗体である。ヒト対象処置のための他の実施態様において、抗体はヒト抗体である。IgG1、IgG2、IgG3またはIgG4アイソタイプの抗体が使用され得る。

20

【０１８２】

癌および標準的治療処置

ある実施態様において、ここに記載する方法は、標準的治療処置に替えて使用される。ある実施態様において、標準的治療処置は、ここに開示する何れかの方法と組み合わせて使用される。種々のタイプの癌に対する標準的治療処置は、当業者に周知である。例えば、米国の21の主要癌センターの連合体である全米総合癌センターネットワーク(NCCN)は、多様な癌の標準的治療処置に関する詳細な最新情報を提供するNCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology(NCCN GUIDELINES(登録商標))を発行している(NCCN GUIDELINES(登録商標), 2014, www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.aspから利用可能、最終アクセス2014年5月14日参照)。

30

【０１８３】

リンパ腫

本発明の組み合わせ治療を、リンパ腫由来の腫瘍の処置に使用し得る。リンパ腫は、免疫系に影響する癌の形態である。リンパ腫の大部分は、ホジキンリンパ腫(HL)および非ホジキンリンパ腫(NHL)の2カテゴリーに入る。NHLはリンパ腫の最も一般的形態であり、リンパ腫の全症例の約90%を占め、一方HLはリンパ腫の全症例の約10%しか占めない。従って、ある実施態様において、リンパ腫はHLである。他の実施態様において、リンパ腫はNHLである。

40

【０１８４】

NHLは、米国で2017年に概算で72,000新規症例(全新規癌症例の4.3%)および20,000死(全癌関連死の3.4%)を占める。Howlader N et al., SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, based on November 2016 SEER data submission。最も一般的NHLサブタイプである汎発性大B細胞リンパ腫(DLBCL)は、10%までの原発性縦隔B細胞リンパ腫(PMBL)を含み、7.14 / 100,000名/年(P-Y)の発生率を有する。Dunleavy K et al., Blood 2015;125:33-39。末梢T細胞リンパ腫

50

(P T C L)および菌状息肉症 / セザリー症候群(M F / S S)の発生率は、0.60および0.52 / 100,000 P - Yである。Morton LM et al., Blood 2006; 107:265-276。リンパ腫の2つの主カテゴリー、H LおよびN H L内にリンパ腫のいくつかの特定のサブグループがある。ホジキンリンパ腫は、古典的H L(c H L;例えば、結節性硬化性H L、混合細胞型H L、リンパ球富H Lおよびリンパ球枯渇H L)および結節性リンパ球優勢型H Lを含み得るが、これらに限定されない。非ホジキンリンパ腫は、B細胞リンパ腫(例えば、汎発性大B細胞リンパ腫(D L B C L)、濾胞性リンパ腫(F L)、パーキットリンパ腫、免疫芽球性大細胞リンパ腫、前駆体Bリンパ芽球性リンパ腫およびマントル細胞リンパ腫)およびT細胞リンパ腫(例えば、皮膚T細胞リンパ腫(C T C L)、末梢T細胞リンパ腫(P T C L)、菌状息肉症、未分化大細胞リンパ腫および前駆体Tリンパ芽球性リンパ腫)を含み得るが、これらに限定されない。

10

【0185】

再発性 / 難治性(R / R)N H Lの処置ガイドラインは、複数薬剤化学療法剤(B細胞リンパ腫の標的化治療と組み合わせた)、ブレンツキシマブ ベドチン(B V)、自己または同種造血幹細胞移植(H S C T)および / または放射線療法と、M F / S Sの局所治療の負荷を推奨した。全米総合癌センターネットワーク、非ホジキンリンパ腫(version 3.2016)。5年相対生存率は、D L B C L、P T C LおよびM F / S Sでそれぞれ48%、44%および86%である。Han X et al., Cancer Causes Control 2008;19:841-858。

【0186】

ある態様において、本発明は、対象に(a)抗P D - 1抗体および(b)抗C D 30抗体を投与することを含む、ホジキンリンパ腫に由来する腫瘍を有する対象を処置する方法(H L)に関する。ある実施態様において、腫瘍はH Lを含む。ある特定の態様において、H Lは古典的H L(c H L)である。

20

【0187】

ある態様において、本発明は、対象に(a)抗P D - 1抗体および(b)抗C D 30抗体を投与することを含む、非ホジキンリンパ腫に由来する腫瘍を有する対象を処置する方法(N H L)に関する。ある実施態様において、腫瘍はN H Lを含む。ある実施態様において、N H Lは再発性または難治性N H Lである。ある実施態様において、N H LはB細胞リンパ腫、例えば、汎発性大B細胞リンパ腫(D L B C L)、濾胞性リンパ腫(F L)、パーキットリンパ腫、免疫芽球性大細胞リンパ腫、前駆体Bリンパ芽球性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫またはこれらの任意の組み合わせである。ある実施態様において、N H LはT細胞リンパ腫、例えば、皮膚T細胞リンパ腫(C T C L)、末梢T細胞リンパ腫(P T C L)、菌状息肉症、未分化大細胞リンパ腫、前駆体Tリンパ芽球性リンパ腫またはこれらの任意の組み合わせである。特定の態様において、N H Lは、D L B C L、P T C L、C T C Lおよびこれらの任意の組み合わせからなる群から選択される。

30

【0188】

種々のリンパ腫がC D 30を発現することが知られる。例えば、C D 30はH Lの典型であるリード・シュテルンベルク細胞により発現され、C D 30発現は、汎発性大B細胞リンパ腫(D L B C L)、末梢T細胞リンパ腫(P T C L)および皮膚T細胞リンパ腫(C T C L)を含むが、これらに限定されない種々の形態のN H Lで観察されている。従って、ある実施態様において、腫瘍は、C D 30を発現する1以上の細胞を含む。ある実施態様において、少なくとも約0.01%、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55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%または少なくとも約95%の腫瘍細胞がC D 30を発現する。ある特定の態様において、少なくとも約1%の腫瘍細胞がC D 30を発現する。他の実施態様において、少なくとも約10

40

50

%の腫瘍細胞がCD30を発現する。他の実施態様において、少なくとも約20%の腫瘍細胞がCD30を発現する。他の実施態様において、少なくとも約30%の腫瘍細胞がCD30を発現する。他の実施態様において、少なくとも約40%の腫瘍細胞がCD30を発現する。他の実施態様において、少なくとも約50%の腫瘍細胞がCD30を発現する。

【0189】

対象の腫瘍(例えば、NHLおよび/またはHL由来腫瘍)におけるPD-L1の状態は、ここに開示する何れかの組成物の投与前または何れかの方法の使用前に測定され得る。PD-L1の発現は、当分野で知られる任意の方法により決定され得る。

【0190】

PD-L1発現を評価するために、ある実施態様において、試験組織サンプルを治療を必要とする患者から得ることができる。他の実施態様において、PD-L1発現の評価を、試験組織サンプルを得ることなく達成し得る。ある実施態様において、適当な患者の選択は、(i)所望により癌を有する患者の組織から得た試験組織サンプルを用意し、該試験組織サンプルは腫瘍細胞および/または腫瘍浸潤性炎症性細胞を含み；そして(ii)試験組織サンプルにおける細胞表面にPD-L1を発現する細胞の割合を、試験組織サンプルにおける細胞表面にPD-L1を発現する細胞の割合が、予め決定した閾値レベルより高いことに基づき、評価することを含む。

【0191】

しかしながら、測定を含む方法の何れにおいても、患者から得た試験組織サンプルの供給を含む段階が、任意段階であることが理解されるべきである。ある実施態様において、試験組織サンプルにおける細胞表面にPD-L1を発現する細胞の数または比率を同定または決定するための“測定”または“評価”段階は、例えば、逆転写酵素-重合酵素の連続反応(RT-PCR)アッセイまたはIHCアッセイの実施により、PD-L1発現をアッセイする形質転換の方法により実施されることが理解されるべきである。ある他の実施態様において、形質転換法の段階は含まれず、PD-L1発現は、例えば、検査室からの試験結果報告のレビューにより、評価される。ある実施態様において、PD-L1発現の評価までのおよびそれを含む方法の段階は、医師または他の医療従事者に抗PD-1抗体または抗PD-L1抗体治療の適当な候補の選択に使用するために提供され得る、中間結果を提供する。ある実施態様において、中間報告を提供する段階は、医師または医師の指揮下にある従業者により実施される。他の実施態様において、これらの段階は、独立した試験所または独立した試験技師などにより実施される。

【0192】

本方法の何れかのある実施態様において、PD-L1を発現する細胞の割合は、PD-L1 RNAの存在を決定するアッセイの実施により評価される。さらなる実施態様において、PD-L1 RNAの存在は、RT-PCR、インサイチュハイブリダイゼーションまたはRNase保護により決定される。他の実施態様において、PD-L1を発現する細胞の比率は、PD-L1ポリペプチドの存在を決定するアッセイの実施により評価される。さらなる実施態様において、PD-L1ポリペプチドの存在は、免疫組織化学(IHC)、酵素結合免疫吸着検定法(ELISA)、インビボ造影またはフローサイトメトリーにより決定される。ある実施態様において、PD-L1発現は、IHCによりアッセイされる。これらの全ての方法の他の実施態様において、PD-L1の細胞表面発現は、例えば、IHCまたはインビボ造影を使用してアッセイされる。Chen et al., (2013) Clin Cancer Res 19(13): 3462-3473。

【0193】

造影技法は、癌研究および処置における重要なツールを提供している。陽電子放出断層撮影(PET)、単光子放射型コンピュータ断層撮影法(SPECT)、蛍光造影法(FRI)、蛍光介在断層撮影法(FMT)、生物発光造影法(BLI)、共焦点レーザー走査型顕微鏡試験(LSCM)および多光子顕微鏡試験(MPM)を含む分子造影系の最近の発展は、癌研究におけるこれら技法のさらに広い使用の到来を告げる可能性がある。これら分子造影系の一部は、医師が体のどこに腫瘍があるかを見るだけでなく、腫瘍の変化および/または治

療剤に対する応答に影響する特定の分子、細胞および生物学的過程の発現および活性も可視化することを可能とする(Condeelis and Weissleder, "In vivo imaging in cancer," Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2(12):a003848 (2010)). P E Tの感受性および解像度と結びついた抗体特異性は、組織サンプルにおける抗原の発現のモニタリングおよびアッセイに特に魅力的な、免疫P E T造影となる(McCabe and Wu, "Positive progress in immunoPET-not just a coincidence," Cancer Biother. Radiopharm. 25(3):253-61 (2010); Olafsen et al., "ImmunoPET imaging of B-cell lymphoma using 124I-anti-CD20 scFv dimers (diabodies)," Protein Eng. Des. Sel. 23(4):243-9 (2010)). 本方法の何れかのある実施態様において、P D - L 1発現は免疫P E T造影によりアッセイされる。本方法の何れかのある実施態様において、試験組織サンプルにおけるP D - L 1を発現する細胞の割合を、試験組織サンプルにおける細胞表面のP D - L 1ポリペプチドの存在を決定するためのアッセイの実施により評価する。ある実施態様において、試験組織サンプルはF F P E組織サンプルである。他の実施態様において、P D - L 1ポリペプチドの存在を、I H Cアッセイにより決定する。さらなる実施態様において、I H Cアッセイは、自動化工程により実施される。ある実施態様において、I H Cアッセイは、P D - L 1ポリペプチドに結合する抗P D - L 1モノクローナル抗体を使用し、実施される。

【0194】

本方法のある実施態様において、自動化I H C方法を、F F P E組織検体における細胞表面のP D - L 1の発現のアッセイに使用する。本発明は、試験組織サンプルにおけるヒトP D - L 1抗原の存在を検出するまたはヒトP D - L 1抗原のレベルもしくは抗原を発現するサンプルにおける細胞の割合を定量する方法を提供し、この方法は、試験サンプルおよび陰性対照サンプルと、ヒトP D - L 1に特異的に結合するモノクローナル抗体を、抗体またはその一部とヒトP D - L 1の複合体の形成を可能とする条件下で接触させることを含む。ある実施態様において、試験および対照組織サンプルはF F P Eサンプルである。次いで、複合体形成を検出し、ここで、試験サンプルと陰性対照サンプルの間の複合体形成の差異が、サンプルにおけるヒトP D - L 1抗原の存在の指標である。種々の方法を、P D - L 1発現の定量に使用する。

【0195】

特定の実施態様において、自動化I H C方法は、(a)自動染色装置にマウントした組織切片を脱パラフィン処理および再水和し、(b)デクロッキングチャンバーおよびp H 6緩衝液を使用して、110で10分加熱して、抗原を回収し、(c)自動染色装置に試薬を設定し、そして(d)自動染色装置を、組織検体内在性ペルオキシダーゼ中和；スライド上の非特異的タンパク質結合部位遮断；スライドと一次抗体のインキュベーション；自動染色装置を、組織検体内在性ペルオキシダーゼ中和；スライド上の非特異的タンパク質結合部位遮断；スライドと一次抗体のインキュベーション；一次後遮断剤とのインキュベーション；NovoLinkポリマーとのインキュベーション；色素原基質添加および展開；およびヘマトキシリンでの対比染色の段階を含むように、起動させることを含む；NovoLinkポリマーとのインキュベーション；色素原基質添加および展開；およびヘマトキシリンでの対比染色の段階を含むように、起動させることを含む。

【0196】

腫瘍組織サンプルでP D - L 1発現を評価するために、病理学者は、顕微鏡各視野における膜P D - L 1+腫瘍細胞数を試験し、思想的に陽性である細胞のパーセンテージを推定し、次いで最終パーセンテージを得るために平均化する。種々の染色強度を、0/陰性、1+/弱、2+/中および3+/強と規定する。一般に、パーセンテージ値はまず0および3+パッケージに割り当てられ、次いで、中間の1+および2+強度が考慮される。高度に不均一な組織について、検体をゾーンに分け、各ゾーンを別々に点数化し、次いで、パーセンテージ値の1つのセットに合わせる。種々の染色強度の陰性および陽性細胞のパーセンテージを各領域から決定し、中央値を各ゾーンに与える。最終パーセンテージ値を、陰性、1+、2+および3+の各染色強度カテゴリーについて、組織に付与する。全染

10

20

30

40

50

色強度の合成は100%である必要がある。ある実施態様において、PD-L1陽性とするのに必要な細胞数の閾値は少なくとも約100、少なくとも約125、少なくとも約150、少なくとも約175または少なくとも約200細胞である。ある実施態様において、PD-L1陽性とするのに必要な細胞数の閾値は少なくとも約100細胞である。

【0197】

染色を、マクロファージおよびリンパ球などの腫瘍浸潤性炎症性細胞でも評価する。ほとんどの場合、マクロファージは、染色が大部分のマクロファージで観察されるため、内部陽性対照として働く。3+強度で染色される必要はないが、マクロファージが染色されないのは、何らかの技術的欠陥を排除するために考慮すべきである。マクロファージおよびリンパ球は、原形質膜染色について評価され、各細胞カテゴリーについて陽性または陰性であるとしてのみ全サンプルについて記録される。染色はまた外側/内側腫瘍免疫細胞指定によっても特徴付けされる。“内側”は、免疫細胞が腫瘍組織内および/または腫瘍細胞間で物理的に介入されることなく腫瘍領域境界上にあることを意味する。“外側”は、腫瘍と物理的結合がなく、免疫細胞は結合組織または何らかの関連隣接組織に付随する末梢に見られることを意味する。

10

【0198】

これらの点数化方法のある実施態様において、サンプルは、独立して作業する2名の病理学者により点数化され、点数がその後固定される。ある他の実施態様において、陽性および陰性細胞の同定を、適切なソフトウェアを使用して点数化する。

【0199】

ヒストスコアは、IHCデータのより定量的手段として使用される。ヒストスコアは、次のとおり計算される。

ヒストスコア = [(%腫瘍 × 1 (低強度)) + (%腫瘍 × 2 (中強度)) + (%腫瘍 × 3 (高強度))]

20

【0200】

ヒストスコア決定のために、病理学者は検体内の各強度カテゴリーの染色細胞のパーセンテージを概算する。大部分のバイオマーカーの発現が不均一であるため、ヒストスコアは発現全体の真の表現である。最終ヒストスコア範囲は0(無発現)~300(最大発現)である。

【0201】

試験組織サンプルIHCにおけるPD-L1発現を定量する別の手段は、腫瘍浸潤性炎症性細胞によるPD-L1発現パーセントで乗算した炎症の密度として規定されるスコアである、適合炎症スコア(AIS)の決定である(Taube et al., "Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape," Sci. Transl. Med. 4(127):127ra37 (2012))。

30

【0202】

ある実施態様において、腫瘍(例えば、NHLおよび/またはHL由来腫瘍)のPD-L1発現レベルは、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11%、少なくとも約12%、少なくとも約13%、少なくとも約14%、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40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%または約100%である。他の実施態様において、腫瘍のPD-L1状態は、少なくとも約1%である。他の実施態様において、腫瘍のPD-L1状態は、少なくとも約5%である。ある実施態様において、腫瘍のPD-L1状態は、少なくとも約10%である。ある実施態様において、腫瘍のPD-L1状態は、少なくとも約25%である。特定の実施態様において、腫瘍のPD-L1状態は、少なくとも約50%である。

40

【0203】

50

ここで使用する“PD-L1陽性”は、“少なくとも約1%のPD-L1発現”と相互交換可能に使用し得る。ある実施態様において、PD-L1陽性腫瘍は、それ故に、自動化IHCにより測定して、PD-L1発現腫瘍細胞を少なくとも約1%、少なくとも約2%、少なくとも約5%、少なくとも約10%、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40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%または約100%有し得る。ある実施態様において、“PD-L1陽性”は、細胞表面にPD-L1を発現する少なくとも100細胞があることを意味する。

【0204】

10

医薬組成物および投与量

本発明の治療剤は、抗体および薬学的に許容される担体を含む組成物、例えば、医薬組成物を構成し得る。ここで使用する“薬学的に許容される担体”は、生理学的に適合性である、任意かつ全ての溶媒、分散媒体、コーティング、抗細菌および抗真菌剤、等張および吸収遅延剤などを含む。ある実施態様において、抗体含有組成物のための担体は、静脈内、筋肉内、皮下、非経腸、脊髄または上皮投与(例えば、注射または点滴による)に適する。本発明の医薬組成物は、1以上の薬学的に許容される塩、抗酸化剤、水性および非水性担体および/または防腐剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤などのアジュバントを含み得る。

【0205】

投与量レジメンは、最適な所望の応答、例えば、最大治療応答および/または最小有害作用を提供するように調節される。ある実施態様において、抗PD-1抗体は、体重に基づく用量で投与される。抗PD-1抗体投与のために、投与量は、少なくとも約0.01mg/kg~少なくとも約20mg/kg、少なくとも約0.1mg/kg~少なくとも約10mg/kg、約0.01mg/kg~約5mg/kg、約1mg/kg~約5mg/kg、約2mg/kg~約5mg/kg、約1mg/kg~約3mg/kg、約7.5mg/kg~約12.5mg/kgまたは約0.1mg/kg~約30mg/kg対象kgの範囲であり得る。例えば、投与量は、少なくとも約0.1mg/kg、少なくとも約0.3mg/kg、少なくとも約1mg/kg、少なくとも約2mg/kg、少なくとも約3mg/kg、少なくとも約5mg/kgまたは少なくとも約10mg/kg体重であり得る。ある実施態様において、抗PD-1抗体の投与量は、3mg/kg体重である。

20

【0206】

ある実施態様において、抗PD-1抗体の投与量レジメンは、静脈内投与で約0.3~1mg/kg体重、約5mg/kg体重、1~5mg/kg体重または約1~3mg/kg体重を含み、抗体は、約6週までまたは約12週サイクルで完全奏功または疾患進行が確認されるまで、約14~21日毎に投与される。ある実施態様において、ここに開示する抗体処置または任意の組み合わせ処置を、少なくとも約1か月、少なくとも約3か月、少なくとも約6か月、少なくとも約9か月、少なくとも約1年、少なくとも約18か月、少なくとも約24か月、少なくとも約3年、少なくとも約5年または少なくとも約10年続ける。

30

【0207】

投与スケジュールは、一般に、抗体の典型的薬物動態に基づき、持続する受容体占有(RO)をもたらす暴露を達成するために設計される。処置レジメンの例は、週に1回、2週に1回、3週に1回、4週に1回、1か月に1回、3~6か月に1回またはそれより長い間隔での投与を含む。ある実施態様において、などの抗PD-1抗体を、対象に2週に1回投与する。他の実施態様において、抗体を、対象に3週に1回投与する。投与量およびスケジュールを、処置の経過中に変えてよい。抗PD-1抗体は、少なくとも2回投与でき、各投与は約0.01mg/kg~約5mg/kg、例えば、3mg/kgであり、2投与の間に2週毎の投与間隔がある。ある実施態様において、抗PD-1抗体を少なくとも3、4、5、6または7回(すなわち、複数回)投与し、各投与は約0.01mg/kg~約5mg/kg、例えば、3mg/kgの量であり、2つの連続する投与の間は2週間毎の投与間隔がある。投与量およびスケジュールは、処置の経過中に変えてよい。例えば、抗PD-1単剤療法の投与スケジュールは、抗体の(i)2週毎に6週サイクル；(ii)6回4週毎、次いで3か月毎；

40

50

(iii) 3週毎；または(iv) 1回3～10 mg/kg、続いて2～3週毎に1 mg/kgの投与を含み得る。IgG4抗体が一般に2～3週の半減期を有することを考慮して、本発明の抗PD-1抗体の投与量レジメンは、0.3～10 mg/kg体重、例えば、1～5 mg/kg体重、例えば、1～3 mg/kg体重の静脈内投与を含み、抗体は、約6週までまたは約12週サイクルで完全奏功または疾患進行が確認されるまで、14～21日毎に投与される。

【0208】

特定の実施態様において、抗PD-1抗体を、約1週、2週または3週に1回、少なくとも約0.1 mg/kg～少なくとも約10.0 mg/kg体重の範囲の用量で投与する。さらなる実施態様において、抗PD-1抗体(例えば、ニボルマブ)は、少なくとも約3 mg/kg体重の用量で、約2週に1回投与される。他の実施態様において、抗PD-1抗体(例えば、

10

【0209】

ある実施態様において、抗PD-1抗体が均一用量で投与される。ある実施態様において、抗PD-1抗体の均一用量は、少なくとも約100～600 mg、少なくとも約400～500 mg、例えば、少なくとも約480 mgまたは少なくとも約100～300 mg、例えば、少なくとも約200～300 mg、少なくとも約220～260 mg、少なくとも約230～250 mgまたは少なくとも約240 mg、例えば少なくとも約60 mg、少なくとも約80 mg、少なくとも約100 mg、少なくとも約120 mg、少なくとも約140 mg、

20

【0210】

ある実施態様において、抗PD-1抗体が均一用量で投与される。ある実施態様において、抗PD-1抗体の均一用量は、約100～600 mg、約400～500 mg、例えば、約480 mgまたは約100～300 mg、例えば、約200～300 mg、約220～260 mg、約230～250 mgまたは約240 mg、例えば約60 mg、約80 mg、約100 mg、約120 mg、約140 mg、約160 mg、約180 mg、約200 mg、約220 mg、約240 mg、約260 mg、約280 mg、約300 mg、約320 mg、約360 mg、約400 mg、約440 mg、約480 mg、約500 mg、約550 mg、約600 mg、約650 mg、約720 mg、約750 mgまたは約800 mgの用量(例えば、均一用量)である。ある実施態様において、抗PD-1抗体は、約240 mgまたは約480 mg、例えば、240 mg～480 mg、約2～4週に1回の用量(例えば、均一用量)である。他の実施態様において、抗PD-1抗体またはその抗体結合部分は、約240 mgより高用量で、投与される。特定の実施態様において、抗PD-1抗体は、約3週に1回約360 mgの均一用量で投与される。

30

【0211】

ある実施態様において、抗PD-1抗体は、抗CD30抗体と共に固定用量で投与される。ある実施態様において、比は、少なくとも約1：1、約1：2、約1：3、約1：4、約1：5、約1：6、約1：7、約1：8、約1：9、約1：10、約1：15、約1：20、約1：30、約1：40、約1：50、約1：60、約1：70、約1：80、

40

50

約 1 : 90、約 1 : 100、約 1 : 120、約 1 : 140、約 1 : 160、約 1 : 180、約 1 : 200、約 200 : 1、約 180 : 1、約 160 : 1、約 140 : 1、約 120 : 1、約 100 : 1、約 90 : 1、約 80 : 1、約 70 : 1、約 60 : 1、約 50 : 1、約 40 : 1、約 30 : 1、約 20 : 1、約 15 : 1、約 10 : 1、約 9 : 1、約 8 : 1、約 7 : 1、約 6 : 1、約 5 : 1、約 4 : 1、約 3 : 1 または約 2 : 1 mg 抗 PD - 1 抗体対抗 CD 30 抗体である。

【 0 2 1 2 】

他の抗癌剤と組み合わせて使用するとき、抗 PD - 1 抗体の投与量は、単剤療法用量と比較して低減され得る。例えば、典型的には 3 mg / kg より顕著に低い、0.001 mg / kg を下回らない、例えば 0.1 mg / kg または 3 週または 4 週毎より少ないニボルマブの投与量は、治療量以下の投与量と見なされる。ここでの方法において使用される抗 PD - 1 抗体の治療量以下の用量は、0.001 mg / kg より高く、3 mg / kg より低い。ある実施態様において、治療量以下の用量は、約 0.001 mg / kg ~ 約 1 mg / kg、約 0.01 mg / kg ~ 約 1 mg / kg、約 0.1 mg / kg ~ 約 1 mg / kg または約 0.001 mg / kg ~ 約 0.1 mg / kg 体重である。ある実施態様において、治療量以下の用量は、少なくとも約 0.001 mg / kg、少なくとも約 0.005 mg / kg、少なくとも約 0.01 mg / kg、少なくとも約 0.05 mg / kg、少なくとも約 0.1 mg / kg、少なくとも約 0.5 mg / kg または少なくとも約 1.0 mg / kg 体重である。ニボルマブ 0.3 mg / kg ~ 10 mg / kg 投与を受けた 15 対象からの受容体占拠データは、PD - 1 占拠率がこの投与範囲で用量非依存であると考えられることを示す。全投与量にわたり、平均占有率は 85 % (範囲、70 % ~ 97 %) であり、平均プラトー占有率は 72 % (範囲、59 % ~ 81 %) であった (Brahmer et al., J Clin Oncol 28:3167-75 2010)。ある実施態様において、0.3 mg / kg 投与は、最大生物活性に至るのに十分な暴露を可能とし得る。特定の実施態様において、抗 CD 30 抗体、例えば、BV は、3 週に 1 回 1.8 mg / kg の用量で投与される。

【 0 2 1 3 】

2 週毎、10 mg / kg まで投与される高ニボルマブ単剤療法が最大耐用量 (MTD) に達することなく達成されるが、相当な毒性が、チェックポイント阻害剤と抗血管形成治療の他の治験で報告されており (例えば、Johnson et al., 2013; Rini et al., 2011 参照) 10 mg / kg より低いニボルマブ用量の選択を支持する。

【 0 2 1 4 】

ある実施態様において、抗 CD 30 抗体 (例えば、ブレンツキシマブ ベドチン) は、体重に基づく用量で投与される。抗 CD 30 抗体 (例えば、ブレンツキシマブ ベドチン) の投与について、投与量は、約 0.01 mg / kg ~ 約 20 mg / kg、約 0.05 mg / kg ~ 約 20 mg / kg、約 0.1 mg / kg ~ 約 20 mg / kg、約 0.1 mg / kg ~ 約 15 mg / kg、約 0.1 mg / kg ~ 約 10 mg / kg、約 0.1 mg / kg ~ 約 5 mg / kg、約 0.1 mg / kg ~ 約 4 mg / kg、約 0.1 mg / kg ~ 約 3 mg / kg、約 0.1 ~ 約 2 mg / kg、約 1 ~ 約 10 mg / kg、約 1 ~ 約 10 mg / kg、約 1 ~ 約 8 mg / kg、約 1 ~ 約 5 mg / kg、約 1 ~ 約 3 mg / kg、約 1 ~ 約 2 mg / 患者体重 kg の範囲であり得る。例えば、投与量は、約 0.05 mg / kg、約 0.1 mg / kg、約 0.2 mg / kg、約 0.3 mg / kg、約 0.4 mg / kg、約 0.5 mg / kg、約 0.6 mg / kg、約 0.7 mg / kg、約 0.8 mg / kg、約 0.9 mg / kg、約 1.0 mg / kg、約 1.1 mg / kg、約 1.2 mg / kg、約 1.3 mg / kg、約 1.4 mg / kg、約 1.5 mg / kg、約 1.6 mg / kg、約 1.7 mg / kg、約 1.8 mg / kg、約 1.9 mg / kg、約 2.0 mg / kg、約 2.1 mg / kg、約 2.2 mg / kg、約 2.3 mg / kg、約 2.4 mg / kg、約 2.5 mg / kg、約 2.6 mg / kg、約 2.7 mg / kg、約 2.8 mg / kg、約 2.9 mg / kg、約 3 mg / kg、約 4 mg / kg、約 5 mg / kg、約 6 mg / kg、約 7 mg / kg、約 8 mg / kg、約 9 mg / kg、約 10 mg / kg、約 11 mg / kg、約 12 mg / kg、約 13 mg / kg、約 14 mg / kg、約 15 mg / kg または約 20 mg / 患者体重 kg であり得る。

【 0 2 1 5 】

ある実施態様において、抗 CD 30 抗体 (例えば、ブレンツキシマブ ベドチン) の投与量は、0.1 mg / kg 体重である。他の実施態様において、抗 CD 30 抗体 (例えば、ブレンツ

30

50

g、少なくとも約600mg、少なくとも約700mg、少なくとも約800mg、少なくとも約900mg、少なくとも約1000mg、少なくとも約1100mg、少なくとも約1200mg、少なくとも約1300mg、少なくとも約1400mgまたは少なくとも約1500mgの用量(例えば、均一用量)である。

【0217】

ある実施態様において、抗CD30抗体(例えば、ブレンツキシマブ ペドチン)が均一用量で投与される。ある実施態様において、抗CD30抗体の均一用量は、約1~1500mg、約10~1000mg、例えば、約50~800mg、約100~600mg、約100~400mgまたは約100~200mg、例えば約1mg、約3mg、約5mg、約8mg、約10mg、約20mg、約30mg、約40mg、約50mg、約60mg、約70mg、約80mg、約90mg、約100mg、約110mg、約120mg、約130mg、約140mg、約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mg、約200mg、約220mg、約240mg、約260mg、約280mg、約300mg、約320mg、約340mg、約360mg、約380mg、約400mg、約420mg、約440mg、約460mg、約480mg、約500mg、約600mg、約700mg、約800mg、約900mg、約1000mg、約1100mg、約1200mg、約1300mg、約1400mgまたは約1500mgの用量(例えば、均一用量)である。

10

【0218】

処置レジメの例は、週に1回、約2週に1回、約3週に1回、約4週に1回、約1か月に1回、約3~6か月に1回またはそれより長い間隔での投与を含む。ある実施態様において、抗CD30抗体(例えば、ブレンツキシマブ ペドチン)は、約3週に1回投与される。

20

【0219】

ある実施態様において、抗CD30抗体(例えば、ブレンツキシマブ ペドチン)の治療量以下の用量が本方法において使用される。ここでの方法において使用する抗CD30抗体(例えば、ブレンツキシマブ ペドチン)の治療量以下の投与量は、0.001mg/kgより高く、10mg/kgより低い。ある実施態様において、治療量以下の用量は、約0.001mg/kg - 約10mg/kg、約0.01mg/kg - 約10mg/kg、約0.01mg/kg - 約1mg/kg、約0.1mg/kg - 約1mg/kgまたは約0.001mg/kg - 約0.1mg/kg体重である。ある実施態様において、治療量以下の用量は、少なくとも約0.001mg/kg、少なくとも約0.005mg/kg、少なくとも約0.01mg/kg、少なくとも約0.05mg/kg、少なくとも約0.1mg/kg、少なくとも約0.2mg/kg、少なくとも約0.3mg/kg、少なくとも約0.4mg/kg、少なくとも約0.5mg/kg、少なくとも約0.6mg/kg、少なくとも約0.7mg/kg、少なくとも約0.8mg/kg、少なくとも約0.9mg/kg、少なくとも約1mg/kg、少なくとも約1.1mg/kg、少なくとも約1.2mg/kg、少なくとも約1.3mg/kg、少なくとも約1.4mg/kg、少なくとも約1.5mg/kg、少なくとも約1.6mg/kgまたは少なくとも約1.7mg/kg体重である。

30

【0220】

ある実施態様において、少なくとも約0.1mg/kg~約5mg/kgの抗CD30抗体(例えば、ブレンツキシマブ ペドチン)および少なくとも約240mgの抗PD-1抗体が、約3週に1回対象に投与される。ある実施態様において、少なくとも約0.1mg/kgの抗CD30抗体(例えば、ブレンツキシマブ ペドチン)および少なくとも約240mgの抗PD-1抗体が、約3週に1回対象に投与される。ある実施態様において、少なくとも約0.2mg/kgの抗CD30抗体(例えば、ブレンツキシマブ ペドチン)および少なくとも約240mgの抗PD-1抗体が、約3週に1回対象に投与される。ある実施態様において、少なくとも約0.3mg/kgの抗CD30抗体(例えば、ブレンツキシマブ ペドチン)および少なくとも約240mgの抗PD-1抗体が、約3週に1回対象に投与される。ある実施態様において、少なくとも約0.4mg/kgの抗CD30抗体(例えば、ブレンツキシマブ ペドチン)および少なくとも約240mgの抗PD-1抗体が、約3週に1回対象に投与される。ある実施態様において、少なくとも約0.5mg/kgの抗CD30抗体(例えば、ブレンツキシ

40

50

クルが実施される。ある実施態様において、対象は、抗PD-1抗体(例えば、ニボルマブ)と抗CD30抗体(例えば、ブレンツキシマブ ベドチン)の組み合わせで3週毎、計9週処置され、4回の9週サイクルが実施される。ある実施態様において、対象は、12回の9週サイクルの抗PD-1抗体で処置される。

【0222】

ある実施態様において、抗CD30抗体(例えば、ブレンツキシマブ ベドチン)は、対象に第一サイクルの1日目に投与(例えば、静脈内)される(サイクル1、1日目);抗PD-1抗体(例えば、ニボルマブ)は、対象に該サイクルの8日目に投与(例えば、静脈内)される(サイクル1、8日目);そして抗CD30抗体(例えば、ブレンツキシマブ ベドチン)と抗PD-1抗体(例えば、ニボルマブ)の組み合わせは、サイクル2~4の各々の1日目に投与(例えば、静脈内)される。ある実施態様において、各サイクルは2週、15日、3週、4週、一月、5週または6週である。ある特定の実施態様において、対象を、サイクル1、1日目に約1.8 mg/kgの抗CD30抗体(例えば、ブレンツキシマブ ベドチン)(例えば、21日サイクル);サイクル1、8日目の約3 mg/kgの抗PD-1抗体(例えば、ニボルマブ);および抗CD30抗体(例えば、ブレンツキシマブ ベドチン)と抗PD-1抗体(例えば、ニボルマブ)の組み合わせをサイクル2~4の各々の1日目で処置する。ある特定の実施態様において、抗CD30抗体(例えば、ブレンツキシマブ ベドチン)と抗PD-1抗体(例えば、ニボルマブ)の組み合わせは、約1.8 mg/kg用量の抗CD30抗体(例えば、ブレンツキシマブ ベドチン)および約3 mg/kg用量の抗PD-1抗体(例えば、ニボルマブ)からなる。

【0223】

処置は、臨床的有用性が観察される限りまたは許容されない毒性または疾患進行が生じるまで継続する。ある実施態様において、抗PD-1抗体は、治験において単剤療法として最高有効性を生じることが示されている投与量で投与でき、例えば、約3 mg/kgのニボルマブが約3週に1回(Topalian et al., 2012 N Engl J Med 366:2443-54; Topalian et al., 2012 Curr Opin Immunol 24:207-12)、240 mgの均一用量または顕著に低い用量、すなわち、治療量以下の用量で投与される。

【0224】

ある実施態様において、対象を、抗PD-1抗体と抗CD30抗体の組み合わせで約3週に1回、一定期間、続いて抗PD-1抗体の単剤療法または抗CD30抗体の単剤療法で処置する。ある実施態様において、対象を、抗PD-1抗体と抗CD30抗体の組み合わせで約3週に1回、約6週、続いて抗PD-1抗体の単剤療法または抗CD30抗体の単剤療法で処置する。ある実施態様において、対象を、抗PD-1抗体と抗CD30抗体の組み合わせで約3週に1回、約9週、続いて抗PD-1抗体の単剤療法または抗CD30抗体の単剤療法で処置する。ある実施態様において、対象を、抗PD-1抗体と抗CD30抗体の組み合わせで約3週に1回、約12週、続いて抗PD-1抗体の単剤療法または抗CD30抗体の単剤療法で処置する。ある実施態様において、対象を、抗PD-1抗体と抗CD30抗体の組み合わせで約3週に1回、約24週、続いて抗PD-1抗体の単剤療法または抗CD30抗体の単剤療法で処置する。ある実施態様において、対象を、抗PD-1抗体と抗CD30抗体の組み合わせで約3週に1回、約48週、続いて抗PD-1抗体の単剤療法または抗CD30抗体の単剤療法で処置する。抗PD-1抗体の単剤療法は、ここに開示する任意の用量で、ここに開示する任意の経路により投与され得る。ある実施態様において、抗PD-1抗体の単剤療法は、240 mgの均一用量で静脈内投与される。他の実施態様において、抗PD-1抗体の単剤療法は、3 mg/kgまたは6 mg/kgで静脈内投与される。抗CD30抗体の単剤療法は、ここに開示する任意の用量で、ここに開示する任意の経路により投与され得る。ある実施態様において、抗CD30抗体、例えば、ブレンツキシマブ ベドチンの単剤療法は、1.8 mg/kgで静脈内投与される。

【0225】

投与量および頻度は、対象における抗体の半減期により変わる。一般に、ヒト抗体が最長半減期を示し、ヒト化抗体、キメラ抗体および非ヒト抗体が続く。投与量および投与頻

10

20

30

40

50

度は、処置が予防的か治療的かにより変わり得る。予防適用において、比較的低用量が、一般に、比較的小さい頻度で、長期間にわたり投与される。一部患者は、処置を生涯受け続ける。治療適用において、比較的小さい間隔での比較的高用量が、疾患進行が低減または停止するまで、および患者が疾患症状の部分的または完全な改善を示すまで、必要とされることがある。その後、患者に予防レジメで投与し得る。

【0226】

本発明の医薬組成物における活性成分の実際の投与量レベルは、患者に過度の毒性とならずに、特定の患者、組成物および投与方式について所望の治療効果を達成するのに有効である活性成分の量を得るために、変わり得る。選択投与量は、用いる本発明の特定の組成物の活性、投与経路、投与時間、用いる特定の化合物の排泄速度、処置の期間、用いる特定の組成物と組み合わせて使用される他の薬物、化合物および/または物質、処置する患者の年齢、性別、体重、状態、一般的健康および先の病歴および医薬分野で周知の同様の因子を含む多様な薬物動態因子による。本発明の組成物を、当分野で周知の多様な方法の1以上を使用する、1以上の投与経路により投与し得る。当業者には周知のとおり、投与経路および/または方式は、所望の結果により変わる。

【0227】

キット

また本発明の範囲内であるのは、治療使用のための抗PD-1抗体および抗CD30抗体を含むキットである。キットは、一般に、キット収容物の意図される用途および使用上の指示を示すラベルを含む。用語ラベルは、キット上にまたはキットと共にまたは他の方法でキットに付随するあらゆる書面または記録媒体を含む。従って、本発明は癌を有する対象を処置するためのキットを提供し、該キットは(a)約4mg~約500mgの範囲の抗PD-1抗体またはその抗体結合部分の一投与量、(b)約0.1mg~約500mgの範囲の抗CD30抗体またはその抗体結合部分の一投与量および(c)ここに記載する組み合わせ治療方法の何れかにおける抗PD-1抗体および抗CD30抗体の使用指示を含む。ある実施態様において、抗PD-1抗体、抗CD30は、単位投与量形態で共包装され得る。ヒト患者処置のためのある実施態様において、キットは、ここに開示する抗ヒトPD-1抗体、例えば、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、MED10680(以前はAMP-514)、AMP-224またはBGB-A317を含む。他の実施態様において、キットは、ここに開示する抗ヒトCD30抗体、例えば、ブレンツキシマブ ベドチンを含む。

【0228】

本発明を、さらに次の実施例により説明し、これは、さらに限定するものと解釈してはならない。本明細書を通して引用した全ての引用文献の内容は、その内容を明示的に本明細書に包含させる。

【実施例】

【0229】

実施例1

フェーズ1/2オープンラベル、国際的、多施設試験(NCT02581631)が、再発性/難治性NHLを有する患者において、BVと組み合わせたニボルマブの安全性および有効性を調査するために進行中である

【0230】

背景

再発性、難治性非ホジキンリンパ腫(NHL)患者の処置選択肢は限られている。ニボルマブは、腫瘍に対する活性T細胞免疫応答を回復させるためにプログラム死受容体-1(PD-1)を標的とする完全ヒトIgG4モノクローナル抗体免疫チェックポイント阻害剤である(図1)。ニボルマブは、米国で転移黒色腫、転移非小細胞性肺癌および進行型腎細胞癌の処置について承認されている。ニボルマブの安全性および忍容性は、固形および血液腫瘍タイプの両方にわたり一貫している。PD-1遮断は、攻撃的B細胞およびT細胞NHLにおいて励みになる活性を示しているが、フェーズ1試験は、再発性、難治性汎発性大B細胞リンパ腫(DLBCL)を有する重度に前処置された患者で36%の客観的奏効

率(ORR)を示した - 患者の大部分は、最初の応答後は応答しないか、進行する。抗体 - 薬物コンジュゲートなどの治療剤での組み合わせ治療が応答の頻度および期間を、直接細胞死滅および細胞死の免疫学的帰結の両方により、増加させ得る。

【0231】

ブレンツキシマブ ベドチン(BV)は、一定範囲のリンパ系悪性腫瘍に抗腫瘍活性を示しているCD30指向抗体 - 薬物コンジュゲートである。BVは、主に、CD30発現細胞の細胞周期停止およびアポトーシス死誘発により働く。BVは、免疫原性細胞死、バースタンダー細胞死効果および抗体依存性細胞食作用も介在し得る(図2)。Gardai SJ, et al. Cancer Res 2015;75(Suppl. 15):2469 [abstract]; Li F et al. Cancer Res 2016;76:2710-2719; and Oflazoglu E, et al. Blood 2007;110:4370-4372。

10

【0232】

BVで処置されたCD30 + 再発性、難治性DLBCL、CD30 + 再発性、難治性末梢T細胞リンパ腫(PTCL)およびCD30 + 皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)の患者の治療において、観察されたORRはそれぞれ44%、41%および73%であった。BVは、自己幹細胞移植(ASCT)不成功または非ASCT候補における2以上の先の化学療法剤レジメン不成功後のcHLおよび1以上の化学療法剤レジメン不成功後の全身性未分化大細胞リンパ腫の処置として米国で承認されている。BVは、その効果をCD30発現細胞における細胞周期停止およびアポトーシス死誘導により発揮し、免疫原性細胞死、バースタンダー効果および抗体依存性細胞食作用にも介在し得る。BVが免疫原性細胞死に介在し得るため、PD-1遮断と相乗作用するはずである。我々は、ニボルマブとBVが、CD30 + 再発性、難治性T細胞NHLおよび汎発性大B細胞リンパ腫(DLBCL)を有する患者で高頻度かつ持続性の応答を誘発できるとの仮説を立てた。

20

【0233】

治験の根拠

全身性治療後進行後の再発性、難治性NHLを有する患者は、実質的アンメット・メディカル・ニーズの領域を代表する。BVは、腫瘍微小環境における抗原提示細胞上の共刺激性分子CD86およびMHCクラスII抗原の発現を情報制御し得、免疫原性細胞死誘発により免疫チェックポイント阻害剤と相乗性を提供できる。我々は、BVと組み合わせたニボルマブの相補的作用機序が、CD30 + 再発性、難治性NHLを有する患者について高頻度かつ持続性の応答を提供できるとの仮説を立てた。

30

【0234】

治験設計

本シングルアーム、フェーズ1/2多施設治験の設計は、図3に示される。処置は、疾患進行または許容されない毒性まで続ける。ニボルマブおよびBVの両方を、30分IV点滴として投与する。両処置が同日に与えられるサイクルについて、スケジュールは次のとおりである。BV点滴、30分安静、ニボルマブ点滴。予定された登録は96患者、6名フェーズ1および90名フェーズ2であり；募集は3タイプで等しい。重要な編入基準および除外基準は、表1に示される。

40

【表 1】

表 1 重要な編入／除外基準	
編入	除外
DLBCL、PTCL、CTCL、PMBLおよびMGZLを含む再発性、難治性NHLを有する患者	CNSが関与するNHL
免疫組織化学的解析により確認して、 $\geq 1\%$ の腫瘍細胞におけるCD30の発現	進行性多巣性白質脳症の既往
PMBLの患者について15歳以上、他の組織学について18歳以上	BVの最初の投与前2週間以内に何らかの活性グレード3+感染
0または1のECOG PSスコア	グレード > 2 の既存ニューロパシー
バイオマーカー解析のための腫瘍組織(生検)	先のBV暴露
DLBCL、PTCL、PMBLおよびMGZLを有する患者についてルガーノ分類2014年版により測定可能な疾患	免疫チェックポイント阻害剤への先の暴露
	自己免疫性疾患が疑われるまたは知られる
CNS＝中枢神経系；ECOG PS＝米国東海岸癌臨床試験グループ活動指標；IHC＝免疫組織化学	

10

20

【0235】

目標

本治験の主要目標は2倍である。まず、BVと組み合わせたニボルマブの安全性および忍容性を、再発性、難治性NHLを有する患者で評価する。第二に、BVと組み合わせたニボルマブの臨床的有用性を、再発性、難治性NHLを有する患者で、客観的奏効率(ORR；部分奏効または完全奏功の最良全奏効を達成する患者)により測定して評価する。

【0236】

副次目標は応答の期間、完全奏功(CR)率およびCRの期間ならびに無進行生存(PFS)および全生存率の測定である。さらに、探索目標は、(i)Lymphoma Response to Immunomodulatory therapy基準(LYRIC)に従う未定応答(IR)；(ii)CD30発現およびPD-L1/2状態および応答との関連の評価および(iii)BVおよびニボルマブ組み合わせレジメンに対する応答または抵抗性のバイオマーカーの同定を含む。

30

【0237】

BVおよびニボルマブ投与後、患者は、全奏効率改善、全生存期間増加、無進行生存増加、腫瘍負荷減少、薬物関連有害事象減少またはこれらの任意の組み合わせを示す。

【0238】

実施例2

フェーズ1/2治験(NCT02572167)は、再発性または難治性ホジキンリンパ腫(HL)を有する患者におけるニボルマブとの組み合わせで投与したBVの安全性プロファイルおよび抗腫瘍活性を評価するために、進行中である。患者を、4回までの21日サイクルで、BV 1.8 mg/kgおよびニボルマブ3 mg/kgで処置する。患者に、1.8 mg/kg BVをサイクル1、1日目および3 mg/kgニボルマブをサイクル1、8日目に投与する。サイクル2～4について、BVおよびニボルマブを、各サイクルの1日目に同用量で、例えば、1.8 mg/kg BVおよび3 mg/kgニボルマブで投与する。BVおよびニボルマブの両方を、IV注射で投与する。サイクル4、応答評価(EOT)完了後、患者は、ASCTを受ける適格者となる。応答ルガーノ分類2014年版を使用して評価した(Cheson et al., J Clin Oncol 2014;32(27):3059-68)。

40

【0239】

50

本治験には2パートある。パート1において、組み合わせ処置の安全性が、処置効果評価のためのパート2の登録拡大前に、安全性評価委員会(SMC)により評価される。治験のパート2は、パート1において決定した推奨用量スケジュールでの患者の登録により、さらにニボルマブと組み合わせたBVの安全性を特徴付け、抗腫瘍活性を評価する。重要な編入基準および除外基準は、表2に示される。患者は、先に1系統を超える抗癌治療；BVまたはPD-1、CTLA4またはCD137経路に影響するあらゆる免疫腫瘍学的治療剤；および/または同種または自己幹細胞移植(ASCT)を受けていたならば、除外した。

【表2】

表2. 重要な編入／除外基準

編入	除外
古典的ホジキンリンパ腫の処置のための標準的第一線化学療法剤不成功後の再発性または難治性ホジキンリンパ腫	BV、免疫腫瘍剤で先に処置または同種もしくは自己幹細胞移植を受けた
	脳血管事象の文書化された病歴
米国東海岸癌臨床試験グループ(ECOG)活動指標0または1	寛解して少なくとも3年経っていない他の侵襲性悪性腫瘍の病歴
18歳以上	進行性多巣性白質脳症(PML)の病歴

10

【0240】

本治験の主要評価項目尺度は2倍である。まず、BVと組み合わせたニボルマブの安全性および忍容性を、再発性または難治性HLを有する患者で評価する。第二に、BVと組み合わせたニボルマブの臨床的有用性を、再発性または難治性HLを有する患者で、治験処置後の完全奏功(CR)率(CRR；完全奏功の最良全奏効を達成する患者)、AE事象および重症度により測定して評価する。

【0241】

副次評価項目尺度は、自己幹細胞移植後客観的奏効率(ORR)、応答の期間、完全奏功(CR)および客観的応答の期間および無進行生存(PFS)の測定のためである。さらに、探索目標は、CD30発現および応答との相関の評価およびBVおよびニボルマブ組み合わせレジメンに対する応答または抵抗性のバイオマーカーの同定である。

20

30

【0242】

BVおよびニボルマブ投与後、患者は、全奏効率改善、全生存期間増加、無進行生存増加、腫瘍負荷減少、薬物関連有害事象減少またはこれらの任意の組み合わせを示す。

【0243】

結果

再発したまたは第一線化学療法剤に対して難治性(RR)であった、古典的ホジキンリンパ腫(cHL)を有する約55名の成人患者の目標登録数が合い、患者情報を下記表3および4に示す。

40

50

【表 3】

表 3. 患者概要

患者人口統計学および疾患特性	N = 62
年齢中央値、歳(範囲)	36(18～69)
性別(M/F)	30/32
第一線 tx に対する疾患状態、n(%)	
一次難治性	28(45)
再発性、寛解期間 ≤ 1 年	19(31)
ベースラインでの巨大腫瘍病変、n(%)	8(13)
ベースラインでの節外性疾患、n(%)	16(26)
初期診断時の疾患ステージ、n(%)	
I/II	37(60)
III/IV	24(39)
不明	1(2)
前治療の中央値 ^a (範囲)	1(1-3)
前化学療法剤レジメン、n(%)	
ABVD	56(90)
BEACOPP	2(3)
スタンフォードV	2(3)
その他 ^b	6(10)
前放射線治療	9(15)

10

20

【0244】

【表 4】

表 4. 患者内訳

患者内訳 ^c	N = 62
n(%)	
両治験薬 ≥ 1 用量投与、n(%)	61(98)
tx のまま	0
tx 完了	58(94)
tx 中断理由 ^d	
患者決定	2(3)
有害事象	1(2)
治験医決定	1(2)
投与された代替救援レジメン	12(19)
ICE ^e	9(15)
GEMOX	1(2)
BeGEV	1(2)
ニボルマブ	1(2)

30

40

a 放射線治療を含む

b ABVD + AVD (3 患者)、ABVE - PC (2 患者)、R - ABVD (1 患者)

c 1 患者治験薬投与前に中断

d 治験薬を受けなかったが、なお tx 中断理由があった患者

e ICE を受けた 9 患者中 2 患者が他のレジメンも受けた； 1 患者は 3 つの他の救援レ

50

ジメンを受けた：カルボプラチン／ゲムシタピン／デカドロン(評価せず)、続いてB V(P D)、続いてゲムシタピン／オキサリプラチン(P D)および1患者はH LおよびF Lを有し、ベンダムスチン／リツキシマブを受けた

【0245】

最初に、年齢中央値32歳(範囲、18～69)の25患者(60%女性)が治験日までに登録された。60%の患者は再発性疾患を有し、36%は一次難治性疾患(第一線治療で完全奏功(CR)の達成不成功または第一線治療完了後3か月以内に再発)および1患者(4%)は状態不明であった。登録時、32%の患者がリンパ節外病変を有し、16%が腫瘤状病変を有した。

【0246】

現時点で、年齢中央値36歳(範囲、18～69)の62患者(52%女性)が今日までに登録している。31%の患者は再発性疾患を有し、45%の患者は一次難治性疾患を有する。登録時、26%の患者はリンパ節外病変を示し、13%が腫瘤状病変を有した。

【0247】

先のデータ抽出時、23患者は処置を受けていた。輸注反応(IRR)の事象増加が、サイクル2の組み合わせ処置開始時、B V点滴中に見られ、1回遅らせることとなった。サイクル2～4でのコルチコステロイド(ヒドロコルチゾン100mgまたは当量)および抗ヒスタミン剤の前投与を、プロトコール補正をとおして開始した。

【0248】

先のデータ抽出時、6患者は組み合わせ処置を完了しており、全員客観的奏効率(ORR、100%)を達成し、6名中3名は完全代謝応答(CmR、50%)を達成した。全6患者は直接ASCTに進んだ。平均数1.7のアフェレーシスセッション(範囲、1～2)において、回収したCD34⁺細胞数の中央値は 12.9×10^6 細胞/kg(範囲、5～26)であった。

【0249】

現在までに、59患者(95%)が組み合わせ処置を完了しており、63%完全奏効率を含む高い客観的奏効率(85%)を得ている(図5Aおよび5B)。患者応答に関するさらなる情報を下の表5に提供する。37患者がASCTに進んでいる。

【表5】

表5.	
	N = 59 n (%)
完全応答(CR)	37(63)
ドーヴィル ≤ 2	29(49)
ドーヴィル3	7(12)
ドーヴィル5 ^a	1(2)
部分応答(PR)	13(22)
ドーヴィル4	7(12)
ドーヴィル5	6(10)
無代謝応答(SD)	5(8)
ドーヴィル5	5(8)
疾患進行(PD)	3(5)
ドーヴィル5	2(3)
不明	1(2)
臨床的進行(CP)	1(2)

^a 1患者はリンパ節に取り込まれていたが、生検で病変の証拠は見つからなかった

【0250】

免疫系のプライミングは、B V 投与後の炎症誘発性サイトカインおよびケモカインレベル増加により示され、高レベルが同時 B V およびニボルマブ投与後維持された(図 6 A ~ 6 D)。

【0251】

さらに、単剤 B V 投与後の一部 T ヘルパーサブセット(T r e g を含む)(図 7 A)の最初の減少ならびに C D 4 + T 細胞の活性化および増殖(図 7 B および 7 C)後、組み合わせ投与後の増大がある。

【0252】

B V およびニボルマブの組み合わせは、再発性難治性 c H L の患者で良好な忍容性を示した。ステロイドを必要とする潜在的免疫介在 A E は、< 10 % の患者で生じた(図 8)。そして、I R R は比較的高頻度で生じたが(41 % の患者)、サイクル 2 B V 点滴中に最も高頻度であり、25 % の患者で投与中断が必要であり、最高重症度は 5 % 未満の患者で生じたグレード 3 であった(図 9)。

【0253】

サイクル 2 ~ 4 での低用量コルチコステロイド(ヒドロコルチゾン 100 mg または相当量)および抗ヒスタミンの強制的前投薬が開始された。サイクル 2 での I R R 率は、前投薬開始前後で等しく、すなわち、15 患者中 5 名(33 %)が前投薬無しで I R R を発症し、45 患者中 15 名(33 %)が前投薬有りで I R R を発症した。サイクル 3 ~ 4 での I R R 率は、前投薬要求に係わらず、低かった。

【0254】

A S C T 前処置緊急 A E が、98 % の患者で次の頻度で生じた：グレード 1 (25 %)、グレード 2 (36 %)、グレード 3 (33 %；貧血が 8 % で最も高頻度)およびグレード 4 (5 %)。処置関連 S A E が 5 患者(8 %)で生じた：間質性肺炎および発熱は各々 2 患者で生じた；そして大腸炎、倦怠感、悪心、肺炎、呼吸不全および敗血症は各々 1 患者で生じた。異常 A S C T 後毒性は報告されなかった。

【0255】

潜在的免疫介在 A E に対する全身性ステロイドが 7 % の患者で必要であった。次の各々が 1 患者により経験された：グレード 4 間質性肺炎および大腸炎(B V およびニボルマブに関連、2 患者または 3 %)、グレード 2 間質性肺炎(i d.)、グレード 3 下痢およびグレード 2 大腸炎およびグレード 3 A S T 上昇。

【0256】

予備的バイオマーカーデータは、増殖性 C D 8 + T 細胞に効果を伴わない、サイクル 1、8 日目での C D 4 + T 制御性(T r e g)細胞のパーセンテージの B V 誘発減少を示す。サイクル 1 で、ニボルマブは投与 1 週間後(B V 投与 2 週間後)の T 細胞の強固な増大を誘発し、大部分の患者(6 中 5、83 %)でベースラインと比較して C D 4 + T h 1 細胞のパーセンテージに顕著な変化は観察されなかった。

【0257】

早期データは、B V とニボルマブの組み合わせは再発性または難治性(R / R)ホジキンリンパ腫(H L)を有する患者において、活性であり、かつ良好な忍容性を示す救援治療であることを示唆する。I R R 事象上昇が観察されたが、このレジメンでの毒性は、全体として許容できると考えられる。予備的抗腫瘍活性は、この組み合わせが R / R H L 患者のための有望な選択肢であり得ることを示唆する。

【0258】

B V およびニボルマブ組み合わせの有望な活性は、R R c H L 患者に対するこの新規レジメンのさらなる調査を支持する。

【0259】

実施例 3

再発性難治性または自己幹細胞移植(A S C T)不適格進行期古典的ホジキンリンパ腫の参加者のニボルマブ + プレンツキシマブ ベドチン対 プレンツキシマブ ベドチン単独の無作為化、オープンラベル、フェーズ 3 治験が計画される。

10

20

30

40

50

【0260】

背景

プログラム死 - 1 (PD - 1) 細胞表面膜受容体は、T 細胞共刺激性受容体の CD 28 ファミリーのメンバーである。PD - 1 発現は T 細胞疲弊のマーカーであり、腫瘍の免疫回避に関連する。ホジキンリンパ腫 (HL) は、プログラム死 (PD) - 1 リガンドの過発現の遺伝的素因により特徴付けられる。HL における PD - L 1 および PD - L 2 上方制御を同定する複数の機構がある。さらに CD 30 は、腫瘍壊死因子ファミリーの細胞膜タンパク質である。CD 30 は、HL においてリード・シュテルンベルク細胞で高度に発現される。HL における PD - 1 リガンドおよび CD 30 の豊富な発現を考慮して、これら 2 タンパク質は、腫瘍増殖および進行に関連する特異的分を標的とする機会を提供する。進行中のブレンツキシマブ ベドチン (BV) とニボルマブの組み合わせでの治験は有望であるように見える。ニボルマブおよび BV は、再発性 HL 処置において励みになる単剤活性が示されている。両薬物が単剤として有効であるため、組み合わせが何れか単独と比較して良好な有効性を有し得る可能性がある。BV およびニボルマブ組み合わせのフェーズ 1 / 2 治験は、第一選択治療不成功後の再発性 / 難治性ホジキンリンパ腫を有する成人で進行中である。この治験において、患者は、組み合わせレジメンで計 4 サイクル処置されている。全体として、組み合わせ良好な忍容性を示しており、毒性により投与中止が必要となった参加者はいなかった。全患者は、4 サイクルの組み合わせレジメンを許容できた。免疫関連有害事象を含む有害事象の大部分は低グレード (1 および 2) であった。予備的結果は、サンプルサイズ $n = 20$ で高度に効果的なレジメンを示し、90% の客観的全奏効率および 62% の完全代謝応答であった。他の進行中の治験で同等の所見が観察されている。再発性 / 難治性患者でのサンプルサイズ ($N = 10$) の E 4 4 1 2 治験からの予備的データは、100% の ORR および 63% の CR を示す。治験は進行中であり、数は少ないが、予備的所見はまだ満たされていない高いニーズの難治性患者集団における有効かつ許容できるレジメンを示唆する。

10

20

【0261】

それ故に組み合わせ治療が、救援処置設定で何れかの薬剤単独の投与よりも有効である可能性が期待される。組み合わせは、成果が悪い患者集団における疾患制御改善に言い換え得る、高い臨床的有用性の証明に至り得る。さらに、両剤は、良好な忍容性を示し、重複毒性はなく、外来設定で点滴できる。

30

【0262】

治験集団

再発性 / 難治性 cHL を有し、かつ次の 1 つを有する男性および女性、18 歳以上。

【0263】

a) 自己幹細胞移植 (ASCT) 不適格患者

化学療法剤抵抗性疾患 (救援化学療法剤に対して CR または PR を達成できない) または何らかの顕著な併存する医学的状態 (心臓、腎臓、肺または肝機能不全) は、ASCT の忍容性に負の影響を有する可能性がある。注: スポンサーレビューおよび ASCT 候補ではない < 65 歳の参加者の承認が無作為化前必要である。参加者は、少なくとも 2 つの先の化学療法剤レジメンを受けていなければならない (BV は、1 レジメンとして含まれ得る)。

40

b) ASCT 不成功後の患者:

- ・直近の ASCT について、幹細胞点滴 90 日後の CR の文書化された不在
- ・文書化された再発性疾患 (CR 後) または疾患進行 (PR または SD 後)

【0264】

a) および b) 両方について、BV 未処置または直近の BV 処置に感受性であった参加者が適格である。参加者は、診療記録に基づき、直近の BV 処置からの文書化された PR または CR により、および直近の BV 処置中疾患進行なしまたは直近の BV の最後の投与後 3 か月以内の早期再発がないことにより定義して BV 感受性でなければならない。b) について、BV での先の処置は、単剤としてでも化学療法剤との組み合わせでもよく、単剤としてでも化学療法剤との組み合わせでもよく、あらゆるラインの治療の間に投与されてい

50

てよい(例えば、A S C T後の誘導、救援または統合)。注目すべきは、B Vでの強化治療後の応答の文書化は、患者が統合時に寛解していると考えられるため、不要である。

【 0 2 6 5 】

他の重要な編入基準は、治験薬開始前のE C O G P S 0 ~ 1およびc H Lの生検での確認を含む。重要な除外基準は、既知C N Sリンパ腫、結節性リンパ球優勢H Lおよび活動性間質性間質性肺炎またはグレード1間質性肺炎のC T証明を含む。

【 0 2 6 6 】

目標およびエンドポイント

本治験の主要目標および副次目標ならびに本治験のエンドポイントを、下の表6に示す。本治験の主要目標は、B I C Rにより評価されるP F Sのプライマリーエンドポイントにより測定する。本治験の副次目標は、(1)B I C Rにより評価されるC R R、O R R、D O RおよびD O C R、(2)治験医により評価されるP F Sおよび(3)O Sにより測定される。

【表6】

表6. 目標／エンドポイント

目標	エンドポイント
主要 <ul style="list-style-type: none"> B I C R評価に基づき、ニボルマブ+B V対B Vの無進行生存を比較するため 	<ul style="list-style-type: none"> 無進行生存(P F S)：無作為化の日から死亡または疾患進行までの時間と定義される。
副次 <ul style="list-style-type: none"> B I C R評価に基づくニボルマブ+B V対B Vの完全奏効率比較のため B I C Rに基づき客観的奏効率および応答の期間を評価するため B I C Rに基づき完全奏功の期間を評価するため ニボルマブ+B V対B Vで処置した参加者の全生存期間を評価するため 治験医評価に基づくP F S評価のため 	<ul style="list-style-type: none"> 完全応答率(C R R)：完全奏功を達成した参加者の割合として定義される(ルガーノ2014年会議)。 客観的奏効率(O R R)：完全奏功または部分奏功を達成した参加者の割合として定義される(ルガーノ分類2014年版) 応答の期間または完全奏功の期間(D O RまたはD O C R)：ルガーノ分類2014年版を使用して決定して、最初の応答または完全奏功から最初の客観的に文書化された進行までまたは何らかの理由による死亡までの時間として定義される。 全生存期間(O S)：無作為の日から死亡の日までの時間として定義される。 P F Sは治験医による以外、上記定義のとおり。

【 0 2 6 7 】

B I C R評価に基づくプライマリーエンドポイントP F Sを、無作為化に使用した同じ因子により相加した両側ログ・ランク検定による2無作為化アームで比較する。進行の報告なしに死亡した参加者は、死亡の日に進行了と見なす。

【 0 2 6 8 】

全体的設計

これは、再発性難治性または自己幹細胞移植(A S C T)に不適格である、18歳の進行型c H L参加者の1：1無作為化、オープンラベルフェーズ3治験である。患者を、先の治療に関して、2群でバランスを取る。約340参加者は、2アームで処置される：(1)進行または許容されない毒性まで(2年で中断し得るC R患者以外)ニボルマブ360mg

I V 3 週毎 + B V 1.8 mg / kg I V 3 週毎を 1 6 サイクルまたは進行もしくは許容されない毒性の早く生じる方までまたは(2) B V 単独 1.8 mg / kg 3 週毎を 1 6 サイクルまたは進行もしくは許容されない毒性の早く生じる方まで。処置はまた参加者がプロトコールのセクション 8.1 に概説する治験薬の中止の他の基準に合うならば、中止すべきである。C R を達成したニボルマブを受けている患者は、禁止毒性が出現しない限り、最長 2 年治療後処置を中止してよい。参加者は B V 未処置であり得るか、または先の B V 処置を単剤としてまたはあらゆるラインの治療と組み合わせて投与されていてよい。無作為化層化は、次の 2 因子で行う：(1) 先の A S C T 状態 (Y E S / N O) ; (2) 先の B V 使用 (Y E S / N O)。参加者をアーム毎に層化因子に基づきバランスを取る。

【 0 2 6 9 】

参加者は、最初の投与前 2 8 日以内に適格性を決定するためのスクリーニング評価を受ける。各 2 1 日投与期間が 1 サイクルを構成する。

【 0 2 7 0 】

進行前に治験を中断した参加者は、治験のフォローアップフェーズにおいて進行、次いで生存について追跡される。

【 0 2 7 1 】

約 4 0 0 名の参加者をスクリーニングし、次いで、1 5 % をスクリーニング不成功と推定して、この治験の計画サンプルサイズは無作為化参加者約 3 4 0 名である。治験のサンプルサイズは、一次有効性エンドポイント、P F S のためである。P F S は、9 0 % 検出力で全体的アルファレベル 0.0 5 (両側) で処置効果について評価する。

【 0 2 7 2 】

P F S のためのサンプルサイズ決定は、約 3 4 0 名の参加者を提供し、ニボルマブ + B V および B V アームに 1 : 1 比で、すなわち、1 7 0 名の参加者がニボルマブ + B V アームに割り当てられ、1 7 0 名の参加者が B V アームに割り当てられるように、無作為化する。2 処置アーム間の P F S 比較のために、治験は、ニボルマブ + B V および B V アームについてそれぞれ 1 5 か月対 9.3 か月の P F S 中央値に対応するハザード比 (H R) 0.6 2 を検出するための両側 5 % 第 I 種過誤シーケンシャル検定法が 9 0 % 検出力を有することを確実にするために、少なくとも 1 8 7 P F S 事象を必要とする。

【 0 2 7 3 】

1 つの公式 P F S 中間解析を、少なくとも 1 3 1 P F S 事象 (最終 P F S 事象の 7 0 %) が観察されたときに実施し、最終患者の初診 (L P F V) から最小 9 か月のフォローアップも必要とする。

【 0 2 7 4 】

一月あたり 1 0 名の参加者の登録増加を仮定して、全登録には約 3 0.5 か月かかる。P F S の最終解析は、最初の患者の無作為化日後 4 6 か月かかると予測される (3 0.5 か月の自然増加 + 1 5.5 か月のフォローアップ)。この予測は、無進行生存率が、B V アームおよびニボルマブ + B V アームで 2 4 か月で 2 8 % および 4 5.4 % であり、両アームで処置 2 年後ほとんど事象が起こらないとの仮定に基づく。P F S の中間解析は、最初の患者の無作為化日後 4 0 か月かかると予測される。

【 0 2 7 5 】

East version 6.3 をサンプルサイズ / 検出力計算に使用した。

【 0 2 7 6 】

処置アームおよび期間を図 1 0 に示す。治験処置は、(1) 無作為化治験アーム：ニボルマブ (3 6 0 mg 均一用量) 3 週毎、進行または許容されない毒性まで + B V (1.8 mg / kg) 3 週毎を 1 6 サイクルまたは進行もしくは許容されない毒性の早く生じる方まで；および(2) 無作為化対照アーム：B V (1.8 mg / kg) 3 週毎を 1 6 サイクルまたは進行もしくは許容されない毒性の早く生じる方まで。参加者ならびにニボルマブおよび B V の投与経路のさらなる情報を下の表 7 に提供する。

10

20

30

40

50

【表 7】

表 7.

治験薬		
処方	用量	I P / 非 I P
注射用ニボルマブ(BMS-936558)溶液	100mg(10mg/mL)および40mg(10mg/mL)	I P
注射溶液用ブレンツキシマブ ベドチン粉末	50mg	I P

10

【0277】

ある診断についての標準治療の成分として、予防、診断または治療目的で支持処方として使用される他の処方は、非治験製品と見なし得る。

【0278】

実施例 4

B V 死亡 A 2 0 マウスリンパ腫免疫化は抗腫瘍保護を提供する

A 2 0 マウスリンパ腫細胞をヒトTNFRSF8(NM_001243.4)およびマウスTnfrsf8の内因性プロモーター下の生後のためのsgRNA/Cas9をコードするプラスミド構築物でトランスフェクトした。蛍光活性化細胞選別(FACS)により、ブレンツキシマブ ベドチン処置に感受性となるために、ヒトCD30を安定に発現するA 2 0 細胞のクローン集団が生じ、A 2 0^{hCD30}と称した。

20

【0279】

A 2 0^{hCD30}細胞を10%FBS、10mM HEPES、1mM ビルビン酸ナトリウム、ペニシリン(100U/ml)およびストレプトマイシン(100μg/ml)添加RPMI 1640で培養した。A 2 0^{hCD30}細胞を1μg/ml BVまたは100nM mc-v c - MMAEで4日処理した。免疫化のための瀕死の細胞を調製するために、処置A 2 0^{hCD30}細胞をHistopaqueの上に重層し、2000gで30分遠心分離した。死滅および瀕死の細胞を、Histopaque層の下にペレット化し、生存能を評価して、トリパンブルー排除により<20%生存と評価された。急速凍結したA 2 0^{hCD30}細胞を、細胞を液体窒素に10秒浸すことにより調製し、続いて37℃水で完全に解凍するまで浸漬した。液体窒素凍結 - 解凍工程を5回繰り返した。死滅および瀕死のA 2 0^{hCD30}細胞をPBSに再懸濁し、2×10⁶細胞を免疫適格性Balb/cマウスの腹膜に注入した。7日後、マウスは、同じ方法で調製した死滅および瀕死の細胞の二回目の免疫化を受けた。

30

【0280】

最初の免疫化14後、マウスに5×10⁶野生型A 2 0細胞を皮下的にインプラントし、腫瘍増殖をモニターした。図11に示すとおり、BV死亡またはmc-v c - MMAE死亡A 2 0^{hCD30}細胞で免疫化したマウスは腫瘍増殖が遅れ、腫瘍担持マウスの生存が延長した。これらの効果が治療剤を何も投与せずに生じたため、BVまたはMMAEで死滅させた細胞の存在は、その後のA 2 0リンパ腫攻撃に対する持続性保護的免疫記憶の産生に十分であった。

40

【0281】

T細胞移入は防御免疫を提供する

免疫適格性Balb/cマウスを、先に記載のとおりBV死亡または急速凍結死亡A 2 0^{hCD30}細胞で免疫化した。最初の免疫化16週後、脾臓を免疫化マウスまたは未処置Balb/cマウスから回収し、手動で均質化した。脾臓ホモジネートを、免疫化あたり4マウス分合わせ、CD3⁺T細胞をEasySep Mouse T cell Enrichment Kit(Stem Cell Technologies)を使用して単離した。1×10⁶ CD3⁺T細胞を、A 2 0腫瘍担持マウスに静脈内投与した。

【0282】

50

4×10^6 野生型 A20 細胞を、免疫不全 NOD / SCID / 鎖欠損 (NSG) マウスに皮下的にインプラントした。インプラント 5 日後、約 100 mm^3 の腫瘍を担持するマウスを無作為化し、上記のとおり、マウスからの 1×10^6 T 細胞を受けた。図 12 A に示すとおり、BV 死亡細胞で免疫化したマウスからの T 細胞を受けた NSG マウスは、腫瘍増殖が遅延し、同時に腫瘍内の CD8⁺ T 細胞が増加した(図 12 B)。免疫化後長期の T 細胞が強固な抗腫瘍免疫を提供する能力は、BV からの腫瘍死が、T 細胞が介在する強力な免疫記憶を誘発することを示す。

【0283】

PD-1 阻害は BV により付与された防御免疫を増強する

Balb/c マウスを、上記のとおり BV - または MMAE 死亡 A20^hCD3⁰ 細胞で免疫化した。最初の免疫化 14 後、マウスに 5×10^6 野生型 A20 細胞を皮下的にインプラントした。抗マウス PD-1 (1 mg/kg、BioLegend) を、A20 腫瘍攻撃後 6 日目、9 日目、14 日目および 17 日目に静脈内投与した。BV または MMAE 死亡 A20^hCD3⁰ 細胞での免疫化は、保護的抗腫瘍免疫を提供した。図 13 に示すとおり、抗 PD-1 治療との組み合わせは防御免疫を増強し、腫瘍クリアランスおよび生存を改善した。

【0284】

ヒト化マウスモデルにおける自己腫瘍への T 細胞および NK 細胞浸潤

エプスタイン・バーウイルス (EBV) トランスフォームリンパ芽球様細胞株 (LCL) を NSG マウスに皮下的に移植した。LCL 腫瘍体積が 250 mm^3 に達したとき、マウスは、単回最適以下用量の BV または対照 hIgG - MMAE (1 mg/kg、i.p.) を受けた。投与 3 日後、 2.0×10^6 自己末梢血単核細胞 (PBMC) を、尾静脈注射によりマウスに養子性に移入した。PBMC 移入 11 日後、腫瘍を回収し、秤量し、 $70 \mu\text{m}$ セルストレイナーを通して、手動で解離させた。遠心分離後、個々の腫瘍細胞ペレットを 4 ml の RPMI + 10% FCS に再懸濁し、 $200 \mu\text{l}$ の細胞懸濁液を染色およびフローサイトメトリー (FACS) による解析に使用した。腫瘍細胞懸濁液を、Zombie Aqua Viability Dye (BioLegend) で染色し、続いて染色緩衝液 (SB: PBS、2% FCS、1% NRS、0.05% NaN₃) 中、4℃ で 30 分、ヒト CD19、CD2、CD8、CD4、CD56、ヒト CD45、PD-L1、PD-1 およびマウス CD45.1 (1:50 希釈、BioLegend) を標的とする蛍光標識抗体で染色した。細胞を洗浄し、Attune NXT フローサイトメーターを使用するプレートベースの FACS のために $120 \mu\text{l}$ の SB に再懸濁した。全事象を、 $80 \mu\text{l}$ のサンプルから集め、FACS 測定細胞濃度を使用して、浸潤性免疫細胞数を計算した。CD8⁺ T 細胞は、生存能色素^{neg}、hCD45⁺、mCD45.1⁻、CD2⁺、CD8⁺ 細胞として同定した。NK 細胞は、生存能色素^{neg}、hCD45⁺、mCD45.1⁻、CD2⁺、CD56⁺ 細胞として同定した。図 14 A は、腫瘍体積に対して計算した細胞数、あるいは、計算総細胞数として示す(図 14 B)。図 14 C は、増加したレベルの PD-1 を発現する腫瘍および安静時 / 正常 PBMC 対応物と比較して、高められたレベルの PD-L1 を発現する LCL 腫瘍細胞から回収した CD8⁺ T 細胞を示す(図 14 D)。最適以下用量の BV での確立された LCL 腫瘍を有するマウスの処置は、抗腫瘍炎症性応答の誘発と一致するヒト細胞毒性細胞の腫瘍内蓄積を増強させた。

【0285】

BV は、単独およびニボルマブとの組み合わせでヒト化 LCL 腫瘍モデルにおける免疫介在腫瘍クリアランスを増強する

エプスタイン・バーウイルス (EBV) トランスフォームリンパ芽球様細胞株 (LCL) を NSG マウスに皮下的にインプラントした。LCL 腫瘍が平均 250 mm^3 に達したとき、マウスは、単回最適以下用量の BV または対照 hIgG - MMAE (1 mg/kg、i.p.) を受けた。投与 3 日後、 2×10^6 自己 PBMC を、尾静脈注射によりマウスに養子的に移入した。マウスは、PBMC 養子移入 2 日および 7 日後に 2 回ニボルマブ (10 mg/kg、i.p.) を受けた。図 15 A は、未処置 (無薬物) 対照と比較した、経時的処置群腫瘍体積を示す。顕著なことに、PBMC 付加なく最適以下用量の BV を受けたマウス (実線、上部) は腫瘍を拒絶せず、腫瘍が 2000 mm^3 を超えたとき試験から外した。その他の処置群全

10

20

30

40

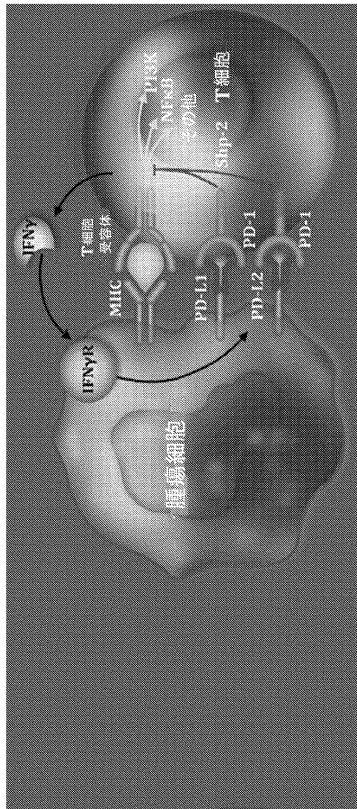
50

て自己P B M Cを受け、腫瘍退縮を示し、このモデルにおける免疫介在腫瘍クリアランスの役割を強調する。P B M C移入3日前に投与した単回の最適以下用量のB Vは、対照h I g G - M M A Eまたはニボルマブ単独を受けたマウスと比較して、免疫介在腫瘍クリアランスの増強をもたらした。重要なことに、B Vとニボルマブの組み合わせを受けたマウスは、あらゆる処置群の最も迅速な腫瘍クリアランスを示した。これらの差異の有意性は、能動的腫瘍クリアランス中の50日目の平均腫瘍体積の比較に反映される(図15B)。合わせて、このヒト化モデルから得た結果は、直接腫瘍細胞死滅に加えて、B Vは、免疫介在細胞性細胞毒性を増強する炎症性応答を駆動し、ニボルマブと良好に合わせられることを示す。

【図面】

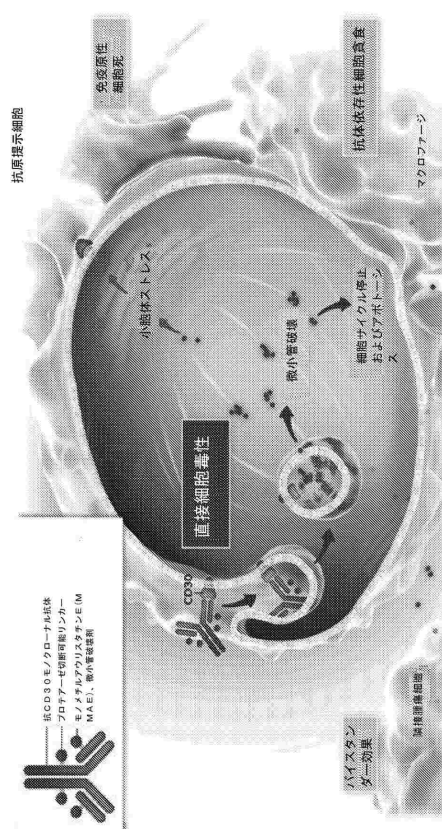
【図1】

FIG. 1



【図2】

FIG. 2



10

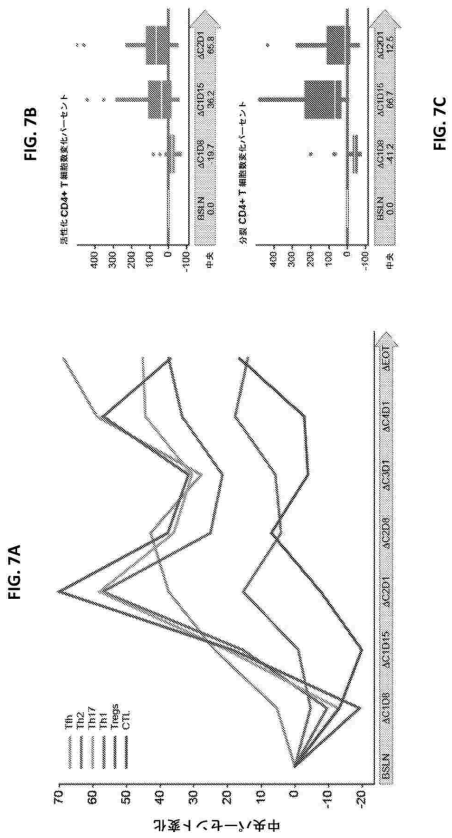
20

30

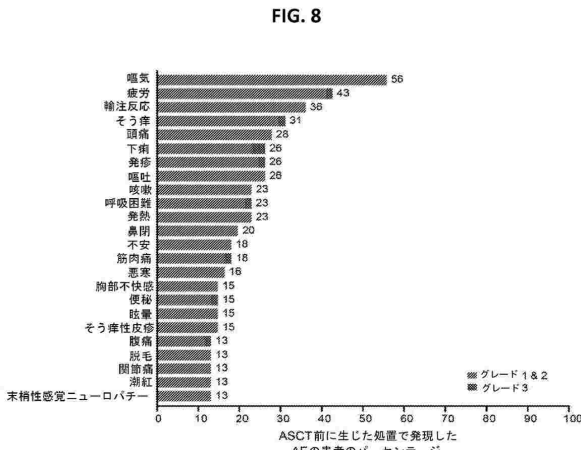
40

50

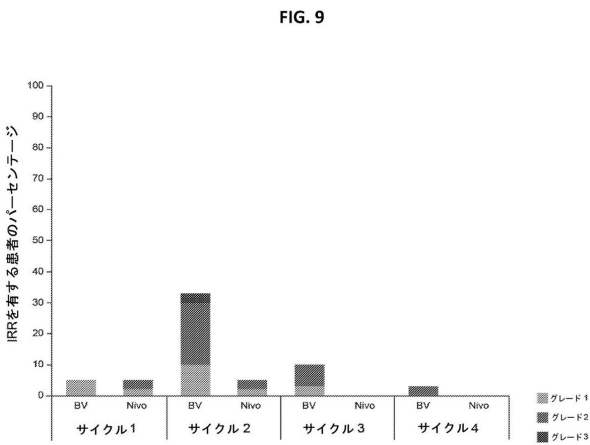
【図 7】



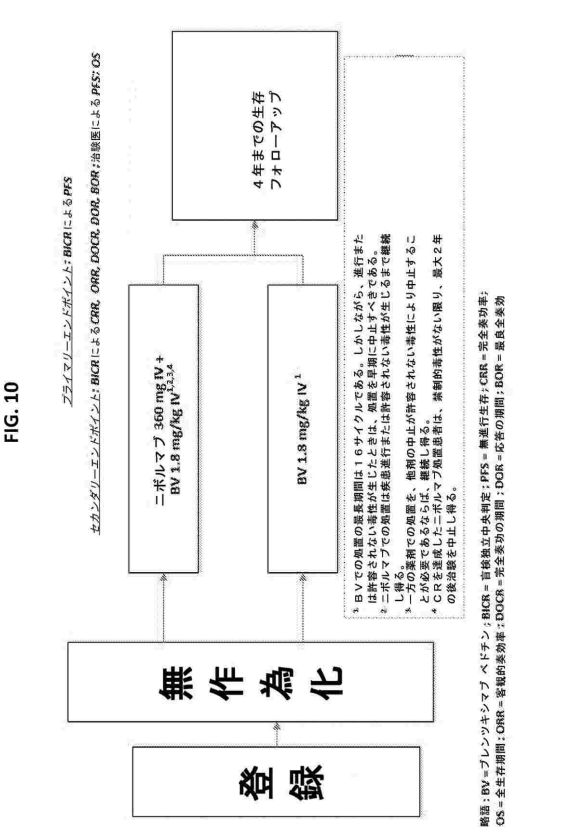
【図 8】



【図 9】



【図 10】



10

20

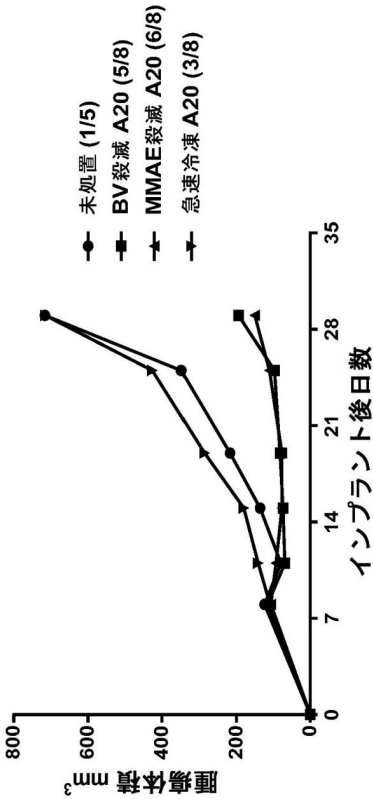
30

40

50

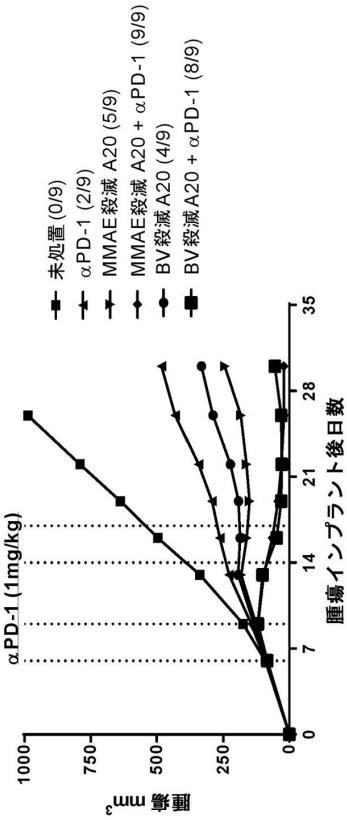
【図 1 1】

FIG. 11



【図 1 3】

FIG. 13



【図 1 2】

FIG. 12B

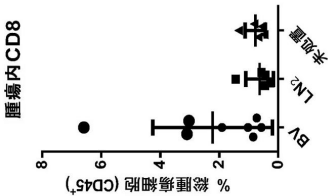
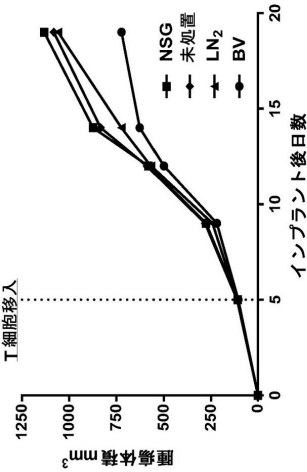


FIG. 12A



【図 1 4 - 1】

FIG. 14B

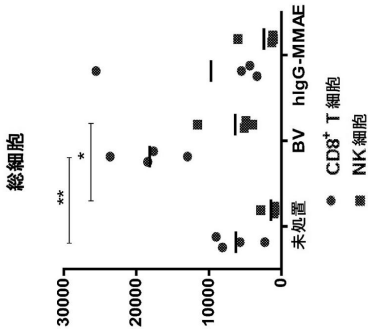
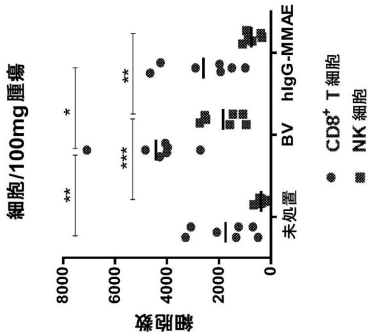


FIG. 14A



10

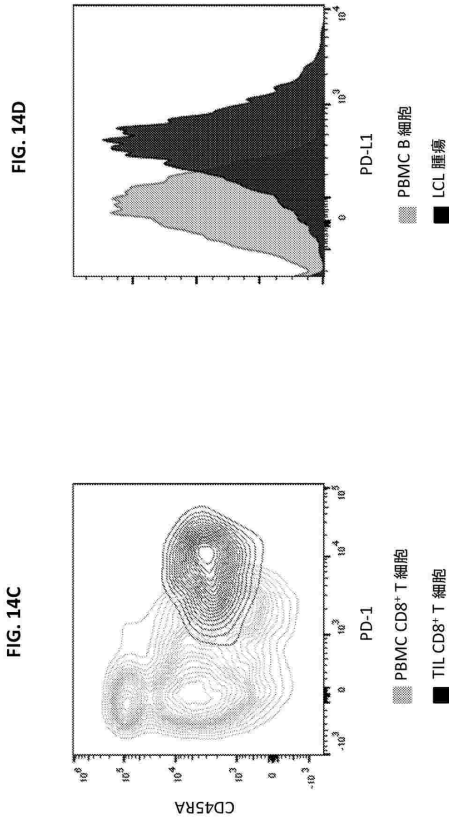
20

30

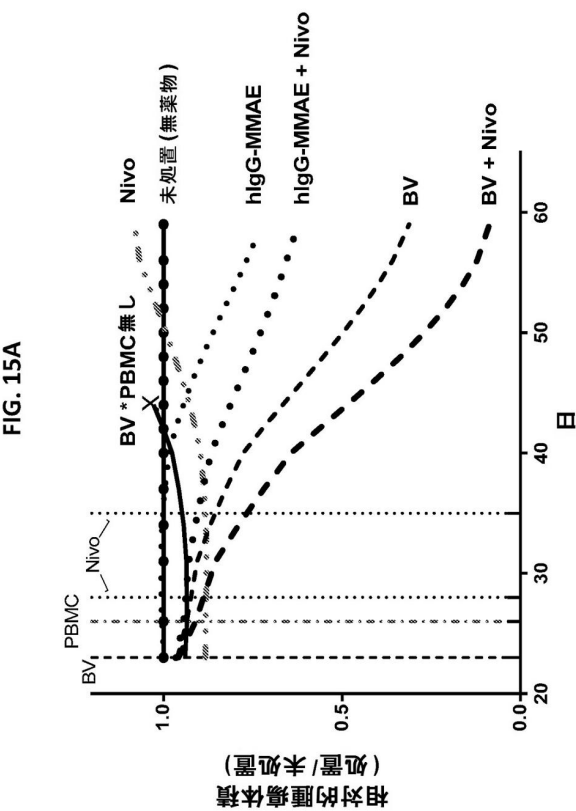
40

50

【図 14 - 2】



【図 15 A】



【図 15 B】

FIG. 15B

群	50日目平均 \pm SEM 腫瘍体積 (mm ³)	p値 (片側t 検定)	未処置	hlgG-MMAE	ニボルマブ	hlgG-MMAE + Nivo	BV
未処置	694 \pm 77	0.44					
hlgG-MMAE	669 \pm 154	0.19					
ニボルマブ	792 \pm 68	0.23					
hlgG-MMAE + Nivo	531 \pm 81	0.09			0.02		
BV	345 \pm 95	0.008		0.05	0.003	0.08	
BV + Nivo	160 \pm 49	0.0001	0.003	0.0001	0.0001	0.002	0.06

フロントページの続き

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/382,839

(32)優先日 平成28年9月2日(2016.9.2)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(74)代理人 100122301

弁理士 富田 憲史

(74)代理人 100170520

弁理士 笹倉 真奈美

(72)発明者 ベネデット・ファルサチ

アメリカ合衆国08543 ニュージャージー州プリンストン、ルート206 アンド・プロビンス・ライン・ロード

(72)発明者 ニール・ジョセフソン

アメリカ合衆国98021 ワシントン州ボセル、サーティース・ドライブ・サウスイースト218 23番、シアトル・ジェネティックス・インコーポレイテッド内

(72)発明者 アンソニー・ツァオ

アメリカ合衆国98074 ワシントン州サマミッシュ、ノースイースト・トゥウェンティフィフス・ウェイ23707番

(72)発明者 ライアン・ハイザー

アメリカ合衆国98258 ワシントン州レイク・ステイブンス、ワンハンドレッドアンドシックス・ステイブンス・アベニュー・サウスイースト1032番

合議体

審判長 富永 みどり

審判官 吉田 佳代子

審判官 松波 由美子

(56)参考文献 History of Changes for Study: NCT02572167、ClinicalTrials.gov archive、2015.10.08
History of Changes for Study: NCT01896999、ClinicalTrials.gov archive、2016.05.02
History of Changes for Study: NCT02581631、ClinicalTrials.gov archive、2016.05.27
Eur. J. Hematol.、2016.05.30、Vol. 97、p. 219 - 227

日薬理誌、2015、Vol. 146、p. 106 - 114

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C12N 15/00-15/90

C07K 1/00-19/00

CaPlus / BIOSIS / MEDLINE / EMBASE (STN)