

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6885869号  
(P6885869)

(45) 発行日 令和3年6月16日 (2021.6.16)

(24) 登録日 令和3年5月17日 (2021.5.17)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 Z N A T
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00
C O 7 K 16/28 (2006.01)	C O 7 K 16/28

請求項の数 6 (全 51 頁)

(21) 出願番号	特願2017-545299 (P2017-545299)	(73) 特許権者	591032596
(86) (22) 出願日	平成28年2月23日 (2016.2.23)		メルク パテント ゲゼルシャフト ミッ ト ベシュレンクテル ハフツング
(65) 公表番号	特表2018-508512 (P2018-508512A)		Merck Patent Gesell schaft mit beschrae nkter Haftung
(43) 公表日	平成30年3月29日 (2018.3.29)		ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダ ルムシュタット フランクフルター シュ トラーセ 250
(86) 国際出願番号	PCT/US2016/019120		Frankfurter Str. 25
(87) 国際公開番号	W02016/137985		O, D-64293 Darmstadt
(87) 国際公開日	平成28年9月1日 (2016.9.1)		, Federal Republic o f Germany
審査請求日	平成31年2月4日 (2019.2.4)		
(31) 優先権主張番号	62/121,025		
(32) 優先日	平成27年2月26日 (2015.2.26)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	62/133,721		
(32) 優先日	平成27年3月16日 (2015.3.16)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 がんを治療するためのPD-1/PD-L1阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

PD-1 受容体とそのリガンドPD-L1との相互作用を阻害する抗PD-L1抗体の  
治療上有効量を含む、対象における非小細胞肺癌を治療するための薬学的組成物であっ  
て、

前記抗PD-L1抗体が、その重鎖に配列番号1、2および3に従う3つの相補性決定  
領域(CDR)を含み、その軽鎖に配列番号4、5、および6に従う3つの相補性決定領  
域(CDR)を含み、

前記対象が、転移性または再発性疾患に関して過去に治療を受けていない、  
前記薬学的組成物。

【請求項 2】

前記対象がヒトであり、PD-1 受容体がヒトPD-1 受容体であり、およびPD-L  
1がヒトPD-L1である、請求項1に記載の組成物。

【請求項 3】

前記がんがPD-L1 陽性がんとして同定される、請求項1または2に記載の組成物。

【請求項 4】

前記抗PD-L1抗体が、配列番号7または8に従う重鎖配列と、配列番号9に従う軽  
鎖配列とを有するアベルマブである、請求項1～3のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 5】

前記抗PD-L1抗体が、1時間の静脈内注入として、10mg/kg体重の用量で、

隔週で投与される、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 6】

治療により、客観的奏効、好ましくは完全奏効または部分奏効が得られる、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、PD-1 受容体とそのリガンド PD-L1 との相互作用の阻害剤の治療上有効量を対象に投与することを含む、対象におけるがんを治療する方法に関する。

10

【背景技術】

【0002】

がん

がんは、制御されずに増殖する傾向があり、場合によっては転移する（広がる）傾向がある細胞の異常な増殖である。がんは 1 つの疾患ではない。がんは、100 超の異なる特有の疾患の集団である。がんには、体の任意の組織が関わり、それぞれの体の領域において多くの異なる型があり得る。ほとんどのがんは、それらが発生する細胞または臓器のタイプによって名付けられる。がんが広がる（転移する）場合、新しい腫瘍は当初の（原発）腫瘍と同じ名称を有する。特定のがんの頻度は性別に依存し得る。皮膚がんは、男女共に最も一般的なタイプの悪性がんであり、男性において次に最も一般的なタイプは前立腺がんであり、女性では乳がんである。

20

【0003】

肺がん

肺がんは、米国において男女共にがんによる死因の第 1 位であり、肺がんによる死亡例は、乳がん、前立腺がん、および結腸直腸がんを合わせた死亡例より多い。全米がん学会は、2014 年に米国だけでも肺がんの新規症例が 224,210 例であり、159,260 人が肺がんのために死亡するであろうと推定した（www.cancer.org: American Cancer Society Fact Sheet for 2014）。

【0004】

世界全体では、2012 年に推定で 180 万人の肺がんの新規症例が診断されたが、これは診断された全ての新規がんの全体のおよそ 13% を占める（Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v 1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013）。

30

【0005】

非小細胞肺がん（NSCLC）は、肺がんの全ての症例のおよそ 80% を占める。NSCLC では、手術および / または併用モダリティ治療が小さい割合の患者に治癒をもたらすことができる最も局所に限定されたがんを除き、標準治療の結果は不良である。

【0006】

ステージが進行した疾患の場合、化学療法は適度の恩典を提供するが、全生存は不良である（Chemotherapy for non-small cell lung cancer. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Cochrane Database Syst Rev (2): CD002139, 2000; Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer. BMJ 1995;311 (7010):899-909）。セカンドラインの設定で進行 NSCLC の治療に適応される 5 つの薬剤、すなわちドセタキセル、ペメトレキセド、ならびにチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）エルロチニブ、ゲフィチニブ、およびクリゾチニブが存在する。これらの薬剤の非選択患者集団での全奏効率は 10% 未満であり（Taxotere 処方情報、sanofi-aventis U.S. LLC; Alimta 処方情報、Eli Lilly and Company; Tarceva 処方情報、OSI Pharmaceuticals, Inc. および Genentech, Inc.; Iressa 処方

40

50

情報、AstraZeneca Pharmaceuticals LP)、特にその腫瘍が上皮増殖因子受容体(EGFR)活性化変異を有しない患者では、エルロチニブおよびゲフィチニブより化学療法が好ましいことを示唆するエビデンスが数多く存在する(Carnio S, Novelo S, Mele T, Levra MG, Scagliotti GV. Extending survival of Stage I V non-small cell lung cancer. Semin Oncol 2014;41:69-92)。

#### 【0007】

プログラムされた細胞死1(PD-1)受容体ならびにPD-1リガンド1および2(PD-L1、PD-L2)は、免疫の調節において必須の役割を有する。活性化T細胞において発現されると、PD-1は、間質細胞、腫瘍細胞、またはその両方によって発現されるPD-L1およびPD-L2によって活性化されて、T細胞死および局所的な免疫抑制を開始させ(Dong H, Zhu G, Tamada K, Chen L. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. Nat Med 1999;5:1365-69; Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. J Exp Med 2000;192:1027-34; Dong H, Strome SE, Salomao DR, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. Nat Med 2002; 8:793-800. [Erratum, Nat Med 2002;8:1039; Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1 (PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. Curr Opin Immunol 2012;24:207-12)、腫瘍が発生および増殖するための免疫寛容の環境をおそらくもたらす。逆に、この相互作用を阻害すると、非臨床動物モデルにおいて局所T細胞応答を増強して、抗腫瘍活性を媒介することができる(Dong H, Strome SE, Salomao DR, et al. Nat Med 2002; 8:793-800. [Erratum, Nat Med 2002;8:1039; Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, et al. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99:12293-97)。臨床の設定では、PD-1-PD-L1相互作用を遮断する抗体による治療は、進行性または転移性の固形腫瘍を有する患者において7%~38%の客観的奏効率を生じ、安全性プロファイルが忍容可能であることが報告されている(Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (Anti-PD-1) in melanoma. N Engl J Med 2013;369:134-44; Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. N Engl J Med 2012;366(26):2455-65; Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med 2012;366(26):2443-54; Herbst RS, Soria J-C, Kowanetz M, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. Nature 2014;515:563-67)。特に、反応は持続するよう  
に思われ、患者の大多数において1年またはそれより長く持続する。

#### 【0008】

NSCLCにおいてPD-L1発現を調べた試験は比較的少なく、PD-L1陽性(PD-L1<sup>+</sup>)腫瘍を有する患者の割合の推定値は、25%から60%近くまで大きく変動する(Velcheti V, Schalper KA, Carvajal DE, et al. Programmed death ligand-1 expression in nonsmall cell lung cancer. Lab Invest 2014;94:107-16; Chen YB, Mu CY, Huang JA. Clinical significance of programmed death-1 ligand-1 expression in patients with non-small cell lung cancer: a 5-year-follow-up study. Tumori 2012;98(6):751-55);しかし、NSCLCを有する非選択患者集団をPD-1またはPD-L1に対する抗体によって治療すると、何らかの臨床活性を示し、患者188人において30例の反応が記録された(Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. N Engl J Med 2012;366(26):2455-65; Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. N Engl J Med 2012;366(26):2443-54; Herbst RS, Soria J-C, Kowanetz M, et al. Nature 2014;515:563-67)。

#### 【0009】

メルケル細胞癌

メルケル細胞癌は、まれで非常に侵襲性の強い皮膚がんであり、ほとんどの場合、2008年にピッツバーグ大学の科学者によって発見されたメルケル細胞ポリオーマウイルス(MCV)によって引き起こされる。メルケル細胞癌はまた、皮膚アブドーマ、皮膚の原発性神経内分泌癌、皮膚の原発性小細胞癌、皮膚の柱状細胞癌としても知られる。メルケル細胞癌の治療選択肢は最適ではない(Rabinowits G. Cancers 2014;6:1180-94)。

#### 【0010】

メルケル細胞癌のおよそ80%がMCVによって引き起こされる。このウイルスは、がん様のメルケル細胞にクローン性に組み込まれる。さらに、ウイルスは、がん細胞において見出される場合に限って特定の変異を有し、健康な皮膚細胞において検出される場合には、変異を有しない。この腫瘍形成メカニズムに関する直接的なエビデンスは、MCVタンパク質の産生を阻害するとMCV感染メルケル癌細胞を死滅させるが、このウイルスに感染していない悪性メルケル細胞には効果を有しないことを示す研究に由来する。MCV非感染腫瘍は、メルケル細胞癌のおよそ20%を占め、個別の、現時点では未知の原因を有すると思われる。これまでのところ、このウイルスによって引き起こされることが確認されている他のがんはない。このがんは、神経内分泌型であると考えられている。所属リンパ節にまだ転移していない小さい腫瘍(2cm未満)を有する患者は、80%超の予想5年生存率を有するが、病変が局所転移すると、生存率は約50%に低下する。おそらく治療が成功したと思われる(すなわち、当初は癌を有しないように思われる)患者の半数までが、その後この疾患を再発する。最近の論評は、全てのMCCを合わせた5年全生存率は約60%であると引用している。

#### 【0011】

##### 胃がん

胃がん(GC)は、最も一般的な悪性疾患の第5位であるが、世界での癌による死因の第3位である(Globocan Cancer Fact Sheet 2012)。GCの地域発生率が最も高いのは東アジアおよび東南アジアである。日本では、年齢標準化罹患率は男性および女性に関してそれぞれ、45.7および16.5である。歴史的に、GCは2つの主要なタイプ(ローレン分類)、すなわち腸型および未分化型からなる。腸型は、血液およびリンパ経路の両方に広がる傾向があるが、未分化型は、癌性腹膜炎またはリンパ節転移を示す傾向がある。

#### 【0012】

プラチナ製剤であるシスプラチン、またはフルオロピリミジンは、GCの治療のための化学療法レジメンに主として含まれる。米国および中国における5年相対生存率はそれぞれ、29%および30%であるが、日本では、病院および診療所へのアクセスが容易であることから早期診断が可能であることにより64%という5年相対生存率が達成されている。

#### 【0013】

転移性疾患に関して観察された5年全生存(OS)は不良である(およそ4~5%)。

#### 【0014】

##### 中皮腫

中皮腫は、胸膜および腹膜などの漿膜表面の侵襲性のがんであり、不良な予後に関連する(Robinson BW, Lake RA., N Engl J Med 2005; 353: 1591-1603)。胸膜中皮腫はしばしば、肺および隣接する胸腔構造に浸潤して、大多数の患者において胸膜滲出液を呈するが、腹膜中皮腫はしばしば腹水を呈する。切除不能胸膜中皮腫を有する患者に関して、シスプラチンとペメトレキセドの併用レジメンを使用する化学療法は標準治療であり、全生存の中央値は1年である。

#### 【0015】

##### 尿路上皮癌

移行上皮癌(TCC、同様に尿路上皮癌またはUCCとも呼ばれる)は、典型的に尿路系、すなわち腎臓、膀胱および付属器官に発生するタイプのがんである。尿路上皮癌は膀胱がん、ならびに尿管、尿道、および尿管管のがんの最も一般的なタイプである。これは

、腎臓がんの最も一般的なタイプの第2位のがんであるが、全ての原発性の腎悪性腫瘍の5～10%を占めるに過ぎない(en.wikipedia.org)。

【0016】

ＴＣＣは、これらの中空の臓器の内表面を覆う組織である移行上皮から生じる。ＴＣＣは、腎集合系から膀胱まで拡がり得る。移行上皮癌（ＴＣＣ）は、治療が非常に難しい癌であり得る。限局ステージＴＣＣの治療は、腫瘍の外科的切除であるが、再発が一般的である。何人かの患者には、術直後の期間（24時間以内）に1回限りまたは術後数週間の間の6回投与レジメンとしてマイトマイシン（化学療法剤）を膀胱内に投与する。

【0017】

卵巣がん

10

女性の場合、世界全体で卵巣がんは、最も一般的ながんの第7位であり、がんによる死因の第8位である（Globocan Population Fact Sheet 2012）。米国において、2007～2011年の症例に基づく年齢標準化罹患率（ASR）は、女性100,000人あたり12.3人であり、これは2000年～2009年の症例に基づく100,000人あたり8.1人という推定ASRから増加している。疾患は、初期段階では認識可能な症状を有しないことから、患者は典型的に進行疾患を呈する。

【0018】

5年生存率は、およそ30%～50%の範囲である（SEER Stat Fact Sheet Ovary Cancer 2014）。プラチナベースの化学療法にパクリタキセルを追加すると、進行疾患を有する患者において無増悪生存（PFS）および全生存（OS）の両方を改善した。ペバシズマブおよびパゾパニブなどの抗血管新生剤は、PFSを延長させることが示されているが、OSは延長しない。PARP阻害剤（例えば、オラパリブ）を化学療法に追加すると、有望であることが示されているが、主に維持の設定で使用される。患者の大多数は、典型的にプラチナ耐性に関連する再発を経験し、このため卵巣がんは、しばしば、承認されたまたは有効な治療選択肢がほとんどない致死的な疾患である（Luvero D, et al. Ther Adv Med Oncol. 2014;6(5):229-239）。

20

【0019】

乳がん

乳がんは、先進国および発展途上国のいずれにおいても女性の最も一般的ながんである。2011年に世界全体で508,000人超の女性が乳がんのために死亡したと推定されている（Global Health Estimates, WHO 2013）。乳がんは、先進国の疾患であると考えられているが、乳がんの症例のほぼ50%および死亡の58%は、発展途上国で起こっている（GLOBOCAN 2008）。

30

【0020】

乳がんの主な治療は、手術、放射線療法、化学療法、ホルモン療法、および生物療法（標的化療法）である。

【0021】

局所ならびに転移性乳がん（MBC）の治療では、アントラサイクリンまたはタキサンベースの化学療法レジメンが使用される。より最近では、これらの2剤は、MBCのファーストライン療法として併用されている。アントラサイクリンおよびタキサン療法が成功しなかった場合、進行またはMBCを有する患者が利用可能な治療の選択肢は非常に少ない。ゲムシタピン、カペシタピン、およびビノレルピンなどのより新規の薬剤による化学療法は、有効な緩和およびより長い生存に関して試験中である。

40

【0022】

胸腺腫

胸腺腫（胸腺上皮腫瘍、TET）は、胸腺の上皮細胞を起源とする腫瘍である。胸腺腫は、神経筋障害である重症筋無力症に関連することがよく知られている珍しい腫瘍である；胸腺腫は、重症筋無力症患者の20%に見出される。

【0023】

副腎皮質癌

50

副腎皮質癌は、副腎皮質癌 (adrenal cortical carcinoma) (ACC) および副腎皮質がんとも呼ばれ、副腎皮質 (ステロイドホルモン産生組織) を起源とする侵襲性のがんである。副腎皮質癌は、まれな腫瘍であり、その発生率は年間で100万人の集団に対し1~2人である。副腎皮質癌は、年齢による二相性の分布を有し、症例は5歳未満の幼児と30~40歳の成人に集中する。

【図面の簡単な説明】

【0024】

【図1】図1a: (配列番号7) は、アベルマブの完全長の重鎖配列を示す図である。図1b: (配列番号8) は、C-末端リジンを有しないアベルマブの重鎖配列を示す図である。

10

【図2】(配列番号9) は、アベルマブの軽鎖配列を示す図である。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0025】

したがって、本発明の1つの態様は、PD-1受容体とそのリガンドPD-L1との相互作用の阻害剤の治療上有効量を対象に投与することを含む、対象におけるがんを治療する方法を提供することである。

【0026】

本発明に従って治療されるがんの特異的タイプには、肺がん、膀胱がん、頭頸部の扁平上皮癌、腎細胞癌、胃がん、メルケル細胞癌、胃/食道胃接合部がん、乳がん、結腸直腸がん、去勢抵抗性前立腺がん、黒色腫、卵巣がん、副腎皮質癌、中皮腫、食道扁平上皮癌 (ESCC)、胸腺腫、副腎皮質癌および尿路上皮癌が含まれるがこれらに限定されるわけではなく、がんは、未治療であってもまたは既治療であってもよく、原発性または転移性、難治性、または再発性であってもよい。

20

【0027】

本発明の1つの実施形態において、対象はヒトであり、PD-1受容体はヒトPD-1受容体であり、およびPD-L1はヒトPD-L1である。

【0028】

本発明の好ましい実施形態において、阻害剤はPD-L1に結合する。より好ましい実施形態において、阻害剤は、抗PD-L1抗体である。いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体は、図1a (配列番号7) および1b (配列番号8) に示される重鎖アミノ酸配列からの3つの相補性決定領域 (CDR) (配列番号1、2および3)、ならびに図2 (配列番号9) に示される軽鎖アミノ酸配列からの3つのCDR (配列番号4、5、および6) を含み、これらは下線で強調され、国際公開第2013079174号パンフレットにさらに詳しく記載されている。いくつかの好ましい実施形態において、抗PD-L1抗体は、図1aまたは1b、および2 (配列番号7または8および9) に示される重鎖および軽鎖配列を有するアベルマブである。

30

【0029】

図1a (配列番号7) は、アベルマブの完全長の重鎖配列を示す。しかし、抗体産生の過程において、重鎖のC-末端リジン (K) が切断されて除去されることがしばしば観察される。この修飾は、抗体-抗原結合に影響を及ぼさない。したがって、いくつかの実施形態において、アベルマブの重鎖配列のC-末端リジン (K) は存在しない。C-末端リジンを有しないアベルマブの重鎖配列を図1b (配列番号8) に示す。

40

【0030】

本発明のもう1つの実施形態において、抗PD-L1抗体は、) 10mg/kg体重の用量で、隔週で (すなわち2週間毎にまたは「Q2W」で) 投与される。

【0031】

1つの実施形態において、方法によって、対象において客観的奏効、好ましくは完全奏効または部分奏効が起こる。

【0032】

50

1つの実施形態において、阻害剤は、静脈内投与される（例えば、静脈内注入として）。好ましくは、阻害剤は、1時間の静脈内注入として投与される。

【0033】

1つの態様において、がんは、PD-L1陽性がんとして同定される。

【0034】

1つの態様において、がんは、局所進行切除不能、転移性、または再発性のがんである。

【0035】

1つの実施形態において、局所進行切除不能、転移性、または再発性の非小細胞肺がんは、好ましくはプラチナ含有化学療法剤を含む化学療法、より好ましくはプラチナ含有ダブルット化学療法後に増悪している。

10

【0036】

さらなる態様において、治療されるがんは、非小細胞肺がんである。

【0037】

1つの実施形態において、非小細胞肺がんを有する対象は、過去に化学療法を受けている。好ましい実施形態において、化学療法は、プラチナ含有化学療法剤を含む。より好ましい実施形態において、化学療法はプラチナ含有ダブルット化学療法である。

【0038】

もう1つの実施形態において、非小細胞肺がんは、化学療法後に増悪している。好ましい実施形態において、化学療法は、プラチナ含有化学療法剤を含む。より好ましい実施形態において、化学療法はプラチナ含有ダブルット化学療法である。

20

【0039】

さらなる態様において、治療されるがんは、転移性であるかおよび/または化学療法後に増悪したメルケル細胞癌である。

【0040】

なおもう1つの特定の態様において、治療されるがんは、進行して切除不能である中皮腫である。

【0041】

なおもう1つの態様において、治療されるがんは、多様な治療歴のある、再発性、または難治性の卵巣がんである。

30

【0042】

なおもう1つの特定の態様において、治療されるがんは、化学療法後に増悪した胃がんまたは食道胃接合部がんである。

【0043】

なおもう1つの特定の態様において、治療されるがんは、局所進行または転移性の尿路上皮癌である。

【0044】

なおもう1つの特定の態様において、治療されるがんは、乳がんである。なおもう1つの特定の態様において、治療されるがんは、局所進行または転移性の乳がんである。

【0045】

40

個体におけるがんの治療のための薬剤の製造における抗PD-L1抗体の使用も同様に提供される。同様に、がんの治療に使用するための抗PD-L1抗体も提供される。

【0046】

「抗体」は、免疫グロブリン分子の可変領域に位置する少なくとも1つの抗原認識部位を通して、炭水化物、ポリヌクレオチド、脂質、ポリペプチド等などの標的に対して特異的に結合することができる免疫グロブリン分子である。本明細書において使用される用語「抗体」は、インタクトのポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体を包含するのみならず、特に明記していない限り、特異的結合に関してインタクト抗体と競合するその任意の抗原結合断片、抗原結合部分を含む融合タンパク質（例えば、抗体-薬物コンジュゲート）、抗原認識部位を含む他の任意の改変された立体配置の免疫グロブリン分子、多数

50

のエピトープ特異性を有する抗体組成物、多重特異性抗体（例えば二重特異性抗体）を包含する。

#### 【0047】

抗原結合断片には、例えば Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、Fd、Fv、ドメイン抗体（dAb、例えばサメおよびラクダ抗体）、相補性決定領域（CDR）を含む断片、一本鎖可変断片抗体（scFv）、マキシボディ、ミニボディ、イントラボディ、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、v-NAR、およびビス-scFv、ならびにポリペプチドに対する特異的抗原結合を付与するために十分な免疫グロブリンの少なくとも一部を含有するポリペプチドが含まれる。

#### 【0048】

用語「免疫グロブリン」（Ig）は、本明細書において「抗体」と互換的に使用される。基本的な鎖4本の抗体単位は、2つの同一の軽（L）鎖と2つの同一の重（H）鎖で構成されるヘテロ4量体の糖タンパク質である。IgM抗体は、J鎖と呼ばれる追加のポリペプチドと共に基本的なヘテロ4量体単位の5個からなり、抗原結合部位10個を含有するが、IgA抗体は、基本的な鎖4本の単位2～5個を含み、これらは重合化してJ鎖と共に多価集合体を形成することができる。IgGの場合、鎖4本の単位は一般的に約150,000ダルトンである。それぞれのL鎖は、1つの共有ジスルフィド結合によってH鎖に結合するが、2つのH鎖は、H鎖のアイソタイプに応じて、1つまたは複数のジスルフィド結合によって互いに結合する。それぞれのHおよびL鎖はまた、鎖内ジスルフィド架橋によって規則的に離れている。それぞれのH鎖は、N末端で可変ドメイン（V<sub>H</sub>）の後に および 鎖に関してそれぞれ3つの定常ドメイン（C<sub>H</sub>）を有し、μおよび アイソタイプに関して4つのC<sub>H</sub>ドメインを有する。それぞれのL鎖は、N末端で可変ドメイン（V<sub>L</sub>）の後に他の末端で定常ドメインが続く。V<sub>L</sub>は、V<sub>H</sub>と整列し、C<sub>L</sub>は、重鎖の第1の定常ドメイン（C<sub>H1</sub>）と整列する。特定のアミノ酸残基が軽鎖可変ドメインと重鎖可変ドメインとの間の境界部を形成すると考えられている。V<sub>H</sub>とV<sub>L</sub>が対を形成すると、共に1つの抗原結合部位を形成する。抗体の異なるクラスの構造および特性に関しては、例えば、Basic and Clinical Immunology, 8th Edition, Daniel P. Sties, Abba I. Terr and Tristram G. Parslow (eds), Appleton & Lange, Norwalk, CT, 1994, page 71 and Chapter 6を参照されたい。任意の脊椎動物種のL鎖は、その定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、2つの明らかに異なるタイプ、すなわち および の1つに割付することができる。その重鎖の定常ドメイン（C<sub>H</sub>）のアミノ酸配列に基づいて、免疫グロブリンを異なるクラスまたはアイソタイプに割付することができる。免疫グロブリンには5つのクラス、すなわち IgA、IgD、IgE、IgGおよびIgMが存在し、それぞれ 、 、 、 および μ と呼ばれる重鎖を有する。 および クラスはさらに、C<sub>H</sub>配列の相対的に軽微な差および機能に基づいてサブクラスに分けられ、例えばヒトは以下のサブクラス：IgG1、IgG2A、IgG2B、IgG3、IgG4、IgA1、およびIgK1を発現する。

#### 【0049】

「単離」抗体は、その産生環境（例えば、天然または組み換え）の成分から同定、分離、および/または回収されている抗体である。好ましくは、単離ポリペプチドは、その産生環境の他の全ての成分との会合を有しない。組み換えトランスフェクト細胞に起因する成分などのその産生環境の混入成分は、典型的に抗体的研究的、診断的または治療的使用を妨害する材料であり、これには酵素、ホルモン、および他のタンパク質様または非タンパク質様の溶質が含まれ得る。好ましい実施形態において、ポリペプチドは、（1）例えばローリー法によって決定した場合に95重量%超の抗体となるように、（2）スピニングカップシーケネーターの使用によりN-末端もしくは内部アミノ酸配列の少なくとも15残基を得るために十分な程度に、または（3）クーマシーブルーもしくは好ましくは銀染色を使用して非還元もしくは還元条件下のSDS-PAGEによって均一となるまで、精製される。単離抗体は、抗体の天然の環境の少なくとも1つの成分が存在しないことから、組み換え細胞内の本来の場所の抗体を含む。しかし、通常、単離ポリペプチドまたは

10

20

30

40

50



抗体は、少なくとも1つの精製ステップによって調製される。

【0050】

抗体の「可変領域」または「可変ドメイン」は、抗体の重鎖または軽鎖のアミノ末端ドメインを指す。重鎖および軽鎖の可変ドメインはそれぞれ、「V<sub>H</sub>」および「V<sub>L</sub>」と称され得る。これらのドメインは一般的に、抗体の最も可変の部分（同じクラスの他の抗体と比較して）であり、抗原結合部位を含有する。

【0051】

用語「可変」は、可変ドメインの特定のセグメントが、抗体間で配列が広範囲に異なるという事実を指す。Vドメインは、抗原結合を媒介して、その特定の抗原に対する特定の抗体の特異性を定義する。しかし、可変性は、可変ドメイン全体に均一に分布しているわけではない。そうではなくて、可変性は、軽鎖および重鎖可変ドメインの両方において超可変領域（HVR）と呼ばれる3つのセグメントに集中している。可変ドメインのより高度に保存された部分は、フレームワーク領域（FR）と呼ばれる。ネイティブの重鎖および軽鎖の可変ドメインはそれぞれ、4つのFR領域を含み、これらはほとんどがβ-シート立体配置をとり、3つのHVRで接続され、これらはβ-シート構造を接続するループ、いくつかの場合ではβ-シート構造の一部を形成するループを形成する。それぞれの鎖におけるHVRは、FR領域によって非常に近接して結合し、他の鎖からのHVRと共に、抗体の抗原結合部位の形成に寄与する（Kabat et al, Sequences of Immunological Interest, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, MD (1991)を参照されたい）。定常ドメインは、抗原に対する抗体の結合に直接関係しないが、抗体依存性細胞障害性における抗体の関与などの様々なエフェクター機能を示す。

【0052】

本明細書において使用される用語「モノクローナル抗体」は、実質的に均一な抗体の集団から得られた抗体、すなわち微量で存在し得る天然で起こり得る変異および/または翻訳後改変（例えば、異性化、アミド化）を除き、集団を構成する個々の抗体が同一であることを指す。モノクローナル抗体は、非常に特異的で、1つの抗原性部位に対するものである。典型的に種々の決定基（エピトープ）に対する種々の抗体を含むポリクローナル抗体調製物とは対照的に、それぞれのモノクローナル抗体は、抗原上の1つの決定基に対するものである。その特異性に加えて、モノクローナル抗体は、それらがハイブリドーマ培養物から合成され、他の免疫グロブリンが混入していないという点において有利である。修飾語「モノクローナル」は、実質的に均一な抗体集団から得られているという抗体の特徴を示しており、任意の特定の方法による抗体の産生を必要とすると解釈すべきではない。例えば、本発明に従って使用されるモノクローナル抗体は、例えばハイブリドーマ法（例えば、Kohler and Milstein., Nature, 256:495-97 (1975); Hongo et al, Hybridoma, 14 (3): 253-260 (1995), Harlow et al, Antibodies: A Laboratory Manual, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2<sup>nd</sup> ed. 1988); Hammerling et al, in: Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas 563-681 (Elsevier, N. Y., 1981))、組み換えDNA法（例えば、米国特許第4,816,567号明細書を参照されたい）、ファージディスプレイ技術（例えば、Clackson et al, Nature, 352: 624-628 (1991); Marks et al, J. Mol Biol. 222: 581-597 (1992); Sidhu et al, J. Mol Biol. 338(2): 299-310 (2004); Lee et al, J. Mol Biol. 340(5): 1073-1093 (2004); Fellouse, Proc. Natl. Acad. Sci USA 101 (34): 12467-12472 (2004);およびLee et al, J. Immunol. Methods 284(1-2): 119-132 (2004)を参照されたい）、およびヒト免疫グロブリン座の一部もしくは全てまたはヒト免疫グロブリン配列をコードする遺伝子を有する動物におけるヒトまたはヒト様の抗体を産生する技術（例えば、国際公開第1998/24893号パンフレット；国際公開第1996/34096号パンフレット；国際公開第1996/33735号パンフレット；国際公開第1991/10741号パンフレット；Jakobovits et al, Proc. Natl. Acad. Sci USA 90: 2551 (1993); Jakobovits et al, Nature 362: 255-258 (1993); Bruggemann et al, Year in Immunol. 7:33 (1993); 米国特許第5,545,807号明細書；第5,545,806号明細書；第5,569,825号明細書；第5,62

10

20

30

40

50

5, 126号明細書;第5, 633, 425号明細書;および第5, 661, 016号明細書; Marks et al, Bio/Technology 10: 779-783 (1992); Lonberg et al, Nature 368: 856-859 (1994); Morrison, Nature 368: 812-813 (1994); Fishwild et al, Nature Biotechnol 14: 845-851 (1996); Neuberger, Nature Biotechnol. 14: 826 (1996);および Lonberg and Huszar, Intern. Rev. Immunol. 13: 65-93 (1995)を参照されたい)を含む多様な技術によって作製され得る。

#### 【0053】

抗体の「抗原結合断片」または「抗体断片」は、抗原に結合することができるインタクト抗体の一部、および/またはインタクト抗体の可変領域を含む。抗体断片の例には、F a b、F a b'、F (a b')<sub>2</sub>、およびF v断片;ダイアボディ;リニア抗体(米国特許第5, 641, 870号明細書、実施例2; Zapata et al, Protein Eng. 8H0): 1057-1062 [1995]を参照されたい);一本鎖抗体分子および抗体断片から形成された多重特異性抗体が含まれる。抗体のパパイン消化は、「F a b」断片と呼ばれる2つの同一の抗原結合断片と残りの「F c」断片とを産生し、F cという名称は容易に結晶化できることを表す。F a b断片は、H鎖(V<sub>H</sub>)の可変領域ドメインと共に完全なL鎖と、1つの重鎖の第1の定常ドメイン(C<sub>H</sub>1)とからなる。それぞれのF a b断片は、抗原結合に関して1価であり、すなわち1つの抗原結合部位を有する。抗体のペプシン処理は、1つの大きいF (a b')<sub>2</sub>断片を生じ、これは異なる抗原結合活性を有する2つのジスルフィド結合したF a b断片にほぼ対応し、抗原をなおも架橋することができる。F a b'断片は、C<sub>H</sub>1ドメインのカルボキシ末端で抗体ヒンジ領域からの1つまたは複数のシステインを含むいくつかの追加の残基を有するという点で、F a b断片とは異なる。F a b'-S Hは、定常ドメインのシステイン残基が遊離のチオール基を有するF a b'に関する本明細書での呼称である。F (a b')<sub>2</sub>抗体断片は当初、それらの間にヒンジシステインを有するF a b'断片の対として産生された。抗体断片の他の化学カップリングも同様に公知である。

#### 【0054】

F c断片は、ジスルフィドによって結合された両方のH鎖のカルボキシ末端部分を含む。抗体のエフェクター機能は、特定のタイプの細胞に見出されるF c受容体(F c R)によっても認識されるF c領域の配列によって決定される。

#### 【0055】

「F v」は、完全な抗原認識および結合部位を含有する最小の抗体断片である。この断片は、堅固に非共有結合した1つの重鎖と1つの軽鎖可変領域ドメインの二量体からなる。これらの2つのドメインのフォールディングにより、6個の超可変ループ(それぞれH鎖およびL鎖に由来する3つのループ)が生成され、これらは、抗原結合のためのアミノ酸残基を与え、抗体に抗原結合特異性を付与する。しかし、1つの可変ドメイン(または抗原に対して特異的な3つのみのH V Rを含むF vの半分)であっても、結合部位全体より親和性が低いものの、抗原の認識および結合能を有する。「s F v」または「s c F v」とも省略される「一本鎖F v」は、1つのポリペプチド鎖に接続されたV<sub>H</sub>およびV<sub>L</sub>抗体ドメインを含む抗体断片である。好ましくは、s F vポリペプチドはさらに、V<sub>H</sub>とV<sub>L</sub>ドメインとの間にポリペプチドリッカーを含み、それによってs F vは抗原結合にとって望ましい構造を形成することができる。s F vの論評に関しては、Pluckthun in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994)を参照されたい。本発明の抗体の「機能的断片」は、一般的にインタクト抗体の抗原結合もしくは可変領域、または改変されたF c R結合能を保持もしくは有する抗体のF c領域を含む、インタクト抗体の一部を含む。抗体断片の例には、リニア抗体、一本鎖抗体分子、および抗体断片から形成された多重特異性抗体が含まれる。

#### 【0056】

用語「ダイアボディ」は、Vドメインの鎖間対形成が起こるが鎖内対形成が起こらないようにV<sub>H</sub>とV<sub>L</sub>ドメインとの間の短いリンカー(約5~10残基)によってs F v断片

10

20

30

40

50

(先の段落を参照されたい)を構築して、それによって二価の断片、すなわち2つの抗原結合部位を有する断片を得ることによって調製された小さい抗体断片を指す。二重特異性ダイアボディは、2つの抗体の $V_H$ および $V_L$ ドメインが異なるポリペプチド鎖に存在する2つの「交叉」 $sFv$ 断片のヘテロ二量体である。ダイアボディは、例えば欧州特許第404,097号明細書;国際公開第93/11161号パンフレット;Hollinger et al, Proc. Natl. Acad. Sci USA 90: 6444-6448 (1993)にかなり詳細に記述されている。

#### 【0057】

用語「ナノボディ」は、1つの単量体可変抗体ドメインからなる断片であるシングルドメイン抗体を指す。抗体全体と同様に、それらは特異的抗原に選択的に結合することができる。分子量はわずか12~15kDaであり、シングルドメイン抗体は、一般的な抗体(150~160kDa)よりかなり小さい。最初のシングルドメイン抗体は、ラクダに見出される重鎖抗体から工学操作された。Gibbs, W. Wayt (August 2005). "Nanobodies". Scientific American Magazine.

#### 【0058】

本明細書におけるモノクローナル抗体は、具体的には、重鎖および/または軽鎖の一部が、特定の種に由来するまたは特定の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体の対応する配列と同一もしくは相同であるが、鎖の残りは別の種に由来するまたは別の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体の対応する配列と同一もしくは相同である、「キメラ」抗体(免疫グロブリン)、ならびにそれらが所望の生物活性を示す限りそのような抗体の断片を含む(米国特許第4,816,567号明細書;Morrison et al, Proc. Natl. Acad. Sci USA, 81:6851-6855 (1984))。本明細書において使用される「ヒト化抗体」は、「キメラ抗体」のサブセットとして使用される。

#### 【0059】

非ヒト(例えば、マウス)抗体の「ヒト化」型は、非ヒト免疫グロブリンに由来する最小の配列を含有するキメラ抗体である。1つの実施形態において、ヒト化抗体は、レシピエントのHVR(本明細書において後に定義する)からの残基が、所望の特異性、親和性、および/または能力を有する、マウス、ラット、ウサギ、または非ヒト霊長類などの非ヒト種(ドナー抗体)のHVRからの残基に交換されているヒト免疫グロブリン(レシピエント抗体)である。いくつかの例において、ヒト免疫グロブリンのフレームワーク(「FR」)残基は、対応する非ヒト残基に交換されている。さらに、ヒト化抗体は、レシピエント抗体またはドナー抗体に見出されない残基を含み得る。これらの改変は、結合親和性などの抗体の性能をさらに精密化するために行われ得る。一般的に、ヒト化抗体は、少なくとも1つ、典型的に2つの可変ドメインの実質的に全てを含み、超可変ループの全てまたは実質的に全てが非ヒト免疫グロブリン配列の超可変ループに対応し、FR領域の全てまたは実質的に全てがヒト免疫グロブリン配列のFR領域であるが、FR領域は、結合親和性、異性化、免疫原性等などの抗体の性能を改善する1つまたは複数の個々のFR残基の置換を含み得る。FRにおけるこれらのアミノ酸置換の数は、典型的にH鎖では6個以下であり、L鎖では3個以下である。ヒト化抗体は任意選択により、免疫グロブリン、典型的にヒト免疫グロブリンの定常領域の少なくとも一部(Fc)を含む。さらなる詳細に関しては、例えば、Jones et al, Nature 321:522-525 (1986); Riechmann et al, Nature 332:323-329 (1988);およびPresta, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-596 (1992)を参照されたい。同様に例えば、Vaswani and Hamilton, Ann. Allergy, Asthma & Immunol. 1:105-115 (1998); Harris, Biochem. Soc. Transactions 23:1035-1038 (1995); Hurlle and Gross, Curr. Op. Biotech. 5:428-433 (1994);および米国特許第6,982,321号明細書および第7,087,409号明細書も参照されたい。

#### 【0060】

「ヒト抗体」は、ヒトによって産生された抗体のアミノ酸配列に対応するアミノ酸配列を保有する抗体、および/または本明細書に開示されるヒト抗体を作製するための任意の技術を使用して作製されている抗体である。ヒト抗体のこの定義は、具体的には、非ヒト抗原結合残基を含むヒト化抗体を除外する。ヒト抗体は、ファージディスプレイライブラ

リを含む当技術分野で公知の様々な技術を使用して産生することができる。Hoogenboom and Winter, J. Mol. Biol, 227:381 (1991); Marks et al, J. Mol. Biol, 222:581 (1991)。同様に、Cole et al, Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, p. 77 (1985); Boerner et al, J. Immunol, 147(1):86-95 (1991)に記述される方法も、ヒトモノクローナル抗体の調製に利用可能である。Dijk and van de Winkel, Curr. Opin. Pharmacol, 5: 368-74 (2001)もまた参照されたい。

【0061】

ヒト抗体は、抗原チャレンジに応答してその抗体を産生するように改変されているが、その内因性の座が無能力化されているトランスジェニック動物、例えば免疫された X e n o m i c e (例えば、X E N O M O U S E (商標)技術に関する米国特許第6,075,181号明細書および第6,150,584号明細書を参照されたい)に抗原を投与することによって調製することができる。同様に、例えばヒトB細胞ハイブリドーマ技術によって生成されたヒト抗体に関する、Li et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103:3557-3562 (2006)も参照されたい。

【0062】

アベルマブ(これまでMSB0010718Cと呼ばれていた)は、免疫グロブリン(Ig)G1アイソタイプの完全なヒトモノクローナル抗体である。アベルマブは、PD-L1に選択的に結合して、PD-1とのその相互作用を競合的に遮断する。

【0063】

T細胞を標的とする抗PD-1抗体と比較すると、アベルマブは、腫瘍細胞を標的とし、したがってPD-L1が遮断されてもPD-L2-PD-1経路は無傷のままであり、末梢の自己寛容を促進することから、自己免疫に関連する安全性の問題のリスクがより低いことを含む、より少ない副作用を有すると予想される(Latchman Y, Wood CR, Chernova T, et al. PD-L1 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. Nat Immunol 2001 ;2(3):261-68)。

【0064】

アベルマブ、その配列、およびその特性の多くは、国際公開第2013079174号パンフレットに記述されており、ここではアベルマブはA09-246-2と呼ばれており、本特許出願の図1(配列番号7)および図2(配列番号9)に示されているように、配列番号32および33に従う重鎖および軽鎖配列を有する。国際公開第2013079174号パンフレットに示されるように、アベルマブの特性の1つは、抗体依存性細胞媒介性細胞障害性(ADCC)を発揮するその能力であり、それによって、いかなる有意な毒性も示すことなく腫瘍細胞の溶解を誘導することによってPD-L1を有する腫瘍細胞に直接作用する。

【0065】

典型的に、阻害剤、例えば本発明に従う抗体または抗体断片は、対象に投与するために適した薬学的組成物に組み入れられ、薬学的組成物は、阻害剤、例えば抗体または抗体断片と薬学的に許容される担体とを含む。本明細書において使用される「薬学的に許容される担体」は、生理的に適合性であるあらゆる溶媒、分散媒体、コーティング、抗菌および抗真菌剤、等張および吸収遅延剤などを含む。薬学的に許容される担体の例には、水、食塩水、リン酸緩衝食塩水、デキストロース、グリセロール、エタノールなどの1つまたは複数、ならびにそれらの組み合わせが含まれる。

【0066】

多くの場合、等張剤、例えば糖、マンニトール、ソルビトールなどの多価アルコール、または塩化ナトリウムを組成物に含めることが好ましい。薬学的に許容される担体はさらに、有効期限を延長する、または阻害剤、例えば抗体もしくは抗体断片の有効性を増強する、湿潤剤または乳化剤、保存剤、または緩衝剤などの補助物質の微量を含み得る。

【0067】

本発明の組成物は、多様な剤形であり得る。これらには、例えば液体溶液(例えば、注射可能および注入可能溶液)、分散剤または懸濁剤、錠剤、丸剤、散剤、リポソーム、お

10

20

30

40

50

よび坐剤などの、液体、半固体、および固体投与剤が含まれる。好ましい剤形は、意図される投与方法および治療応用に依存する。典型的な好ましい組成物は、ヒトの受動免疫のために使用される組成物と類似の組成物などの、注射可能または注入可能溶液の剤形である。好ましい投与方法は、非経口（例えば、静脈内、皮下、腹腔内、筋肉内）である。好ましい実施形態において、阻害剤、例えば抗体または抗体断片は、静脈内注入または注射によって投与される。もう1つの好ましい実施形態において、阻害剤、例えば抗体または抗体断片は、筋肉内または皮下注射によって投与される。

#### 【0068】

治療組成物は典型的に、製造および保存の条件で無菌的で安定でなければならない。組成物は、液剤、マイクロ乳剤、分散剤、リポソーム、または高い薬物濃度に適した他の規則構造として処方され得る。滅菌注射可能溶液は、活性化合物（すなわち、阻害剤、例えば抗体または抗体断片）の必要量を、上記で列挙した成分の1つまたは組み合わせと共に適切な溶媒に組み入れて、必要に応じてその後濾過滅菌することによって調製され得る。一般的に、分散剤は、活性化合物を、基本の分散媒体と上記で列挙した成分からの必要な他の成分とを含有する滅菌媒体に組み入れることによって調製される。滅菌注射可能溶液を調製するための滅菌粉末の場合、好ましい調製方法は、その予め濾過滅菌した溶液から、活性成分に加えて任意の追加の所望の成分の粉末を生じる真空乾燥およびフリーズドライである。溶液の適切な流動性は、例えばレシチンなどのコーティングを使用することによって、分散剤の場合には必要な粒径を維持することによって、および界面活性剤を使用することによって維持することができる。注射可能組成物の持続的な吸収は、吸収を遅らせる物質、例えばモノステアリン酸塩およびゼラチンを組成物に含めることによってもたらされ得る。

#### 【0069】

阻害剤、例えば本発明の抗体または抗体断片の「治療有効量」は、所望の治療結果を達成するために必要な用量および期間で有効な量を指す。そのような治療上有効量は、個体の疾患状態、年齢、性別、および体重、ならびに阻害剤、例えば抗体または抗体断片が個体において所望の応答を誘発する能力などの要因に従って変動し得る。治療上有効量はまた、阻害剤、例えば抗体または抗体断片の任意の毒性または有害な効果を、治療上有益な効果が上回る量でもある。

#### 【0070】

「化学療法」は、がんの治療において有用な化学化合物である「化学療法剤」を含む治療である。化学療法剤の例には、アルキル化剤、例えばチオテパおよびシクロホスファミドなど；アルキルスルホン酸塩、例えばブスルファン、イムブスルファン、およびビブスルファンなど；アジリジン、例えばベンゾドーパ、カルボコン、メツレドーパ、およびウレドーパなど；エチレンイミン、ならびにアルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミドおよびトリメチロールメラミンを含むメチルメラミン；アセトゲニン（特に、プラタシンおよびプラタシノン）；  
 - 9 - テトラヒドロカンナビノール（ドロナビノール）； - ラパコン；ラパコール；コルヒチン；ベツリン酸；カンプトテシン（合成アナログであるトポテカン（CPT-11（イリノテカン））、アセチルカンプトテシン、スコボレクチン、および9 - アミノカンプトテシンを含む）；プリオスタチン；ペメトレキセド；カリスタチン；CC-1065（そのアドゼレシン、カルゼレシンおよびビゼレシン合成アナログを含む）；ポドフィロトキシシン；ポドフィリン酸；テニボシド；クリプトフィシン（特に、クリプトフィシン1およびクリプトフィシン8）；ドラスタチン；デュオカルマイシン（合成アナログ、KW-2189およびCB1-TM1を含む）；エリユテロピン；パンクラチスタチン；TLK-286；CDP323、経口 - 4 インテグリン阻害剤；サルコジクチン；スポンジスタチン；ナイトロジェンマスタード、例えばクロラムブシル、クロルナファジン、コロフォスファミド（chlorophosphamide）、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、塩酸メクロレタミンオキシド、メルファラン、ノベムビシン（novembichin）、フェネスチリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタードなど；ニ

トロソウレア、例えばカルムスチン、クロロゾトシン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、およびラニムスチンなど；抗生物質、例えばエネジイン系抗生物質（例えば、カリケアミシン、特にカリケアミシン 1 I、カリケアミシン I 1（例えば、Nicolaou et al, Angew. Chem Intl. Ed. Engl., 33: 183-186 (1994)を参照されたい）；ダイネミシン A を含むダイネミシン；エスペラミシン；ならびにネオカルジノスタチン発色団および関連色素タンパク質エンジイン系抗生物質発色団）、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、オースラマイシン（authrarmycin）、アザセリン、プレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン、カルミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、デトルピシン、6 - ジアゾ - 5 - オキソ - L - ノルロイシン、ドキシソルピシン（モルホリノ - ドキシソルピシン、シアノモルホリノ - ドキシソルピシン、2 - ピロリノ - ドキシソルピシン、塩酸ドキシソルピシンリポソーム注射剤およびデオキシドキシソルピシンを含む）、エビルピシン、エソルピシン、イダルピシン、マルセロマイシン、マイトマイシン、例えば、マイトマイシン C など、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、クエラマイシン、ロドルピシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルピシン；代謝拮抗剤、例えばメトトレキサート、ゲムシタビン、テガフル、カペシタビン、エボチロン、および 5 - フルオロウラシル（5 - FU）など；葉酸アナログ、例えばデノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトレキサートなど；プリンアナログ、例えばフルダラビン、6 - メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニンなど；ピリミジンアナログ、例えば、アンシタビン、アザシチジン、6 - アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジン、およびイマチニブ（2 - フェニルアミノピリミジン誘導体）、ならびに他の c - K i t 阻害剤；抗副腎皮質ホルモン剤、例えば、アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン；葉酸補給剤、例えば、フォリン酸；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレプリン酸；エニルウラシル；アムサクリン；ベストラブシル；ピサントレン；エダトラキサート；デフォファミン；デメコルシン；ジアジコン；エルフォルニチン；酢酸エリプチニウム；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシウレア；レンチナン；ロニダイニン；メイタンシノイド、例えば、メイタンシンおよびアンサミトシン；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モビダンモール；ニトラエリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルピシン；ロソキサントロン；2 - エチルヒドラジド；プロカルバジン；P S K 多糖複合体（JHS Natural Products, Eugene, OR）；ラゾキサン；リゾキシン；ジゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジコン；2 , 2 ' - 2 ' ' - トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン（特に、T - 2 トキシン、ベラクリン A、ロリジン A およびアングイジン）；ウレタン；ピンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトプロニトール；ミトラクトール；ピボプロマン；ガシトシン；アラビノシド（「A r a - C」）；チオテバ；タキソイド、例えば、パクリタキセル、パクリタキセルのアルブミン結合ナノ粒子製剤、およびドセタキセル；クロラムブシル；6 - チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキサート；プラチナアナログ、例えば、シスプラチンおよびカルボプラチン；ピンブラスチン；プラチナ；エトポシド（V P - 16）；イホスファミド；ミトキサントロン；ピンクリスチン；オキサリプラチン；ロイコボリン；ピノレルピン；ノバントロン；エダトレキサート；ダウノマイシン；アミノプテリン；イバンドロネート；トポイソメラーゼ阻害剤 R F S 2 0 0 0；ジフルオロメチルオルニチン（D M F O）；レチノイド、例えばレチン酸；上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸または誘導体、ならびにシクロホスファミド、ドキシソルピシン、ピンクリスチン、およびブレドニゾロンの併用療法の略語である C H O P、ならびに 5 - F U およびロイコボリンと併用したオキサリプラチンの治療レジメンの略語である F O L F O X などの、上記の 2 つまたはそれより多くの組み合わせが含まれる。

【0071】

本明細書において使用される「プラチナベースの化学療法」は、任意選択により 1 つまたは複数の他の化学療法剤と併用した 1 つまたは複数のプラチナベースの化学療法剤によ

10

20

30

40

50

る治療を指す。

【0072】

本明細書において使用される「プラチナ含有ダブルレット化学療法」は、シスプラチンまたはカルボプラチンなどのプラチナ含有化学療法と、ゲムシタピン、ピノレルピン、イリノテカン、パクリタキセル、またはドセタキセルなどの第2の化学療法剤とからなる併用療法である。

【0073】

本明細書において使用される「ペメトレキセドベースの化学療法」は、任意選択により1つまたは複数の他の化学療法剤と併用した1つまたは複数のペメトレキセドベースの化学療法剤による治療を指す。

10

【0074】

語句「化学療法後に増悪した」とは、化学療法を受けている間の癌の増悪（すなわち、難治性）、または化学療法レジメンの終了後12ヶ月以内（例えば、6ヶ月以内）の癌の増悪を指す。

【0075】

「客観的奏効」は、完全奏効（CR）または部分奏効（PR）を含む測定可能な反応を指す。

【0076】

「完全奏効」または「完全寛解」は、治療に反応してがんの全ての兆候が消失することを指す。これは、がんが治癒していることを必ずしも意味しない。

20

【0077】

「部分奏効」は、治療に反応した、1つもしくは複数の腫瘍または病変のサイズの減少、または体におけるがんの程度の減少を指す。

【0078】

「PD-L1陽性」がんは、その細胞表面にPD-L1が存在する細胞を含むがんである。好ましくは、がんの細胞の少なくとも0.1%から少なくとも10%の細胞表面にPD-L1が存在する場合、がんは、本発明に従う「PD-L1陽性」である。より好ましくは、がんの細胞の少なくとも0.5%から5%の細胞表面にPD-L1が存在する場合、がんは「PD-L1陽性」である。最も好ましくは、がんの細胞の少なくとも1%の細胞表面にPD-L1が存在する場合、がんは「PD-L1陽性」である。

30

【0079】

用語「PD-L1陽性」はまた、抗PD-L1阻害剤（例えば、抗体）が、前記抗PD-L1阻害剤（例えば、抗体）のPD-L1に対する結合によって媒介される治療効果を有するように、その細胞表面にPD-L1の十分なレベルを産生するがんも指す。

【0080】

好ましい実施形態において、PD-L1発現は、免疫組織化学（IHC）によって決定される。

【0081】

「化学療法後に増悪」した非小細胞肺癌を有する対象は、化学療法を受けている間に非小細胞肺癌が増悪した対象、または化学療法レジメンの終了後、例えば化学療法の終了後12ヶ月（または6ヶ月）以内に非小細胞肺癌が増悪した対象を含む。

40

【0082】

「進行」がんは、局所浸潤または転移のいずれかによって起源の部位または臓器の外部に広がったがんである。したがって、用語「進行」がんは、局所進行疾患と転移性疾患の両方を含む。

【0083】

「再発性の」がんは、手術などの初回治療に対する反応後に原発部位または遠位部位のいずれかで再増殖したがんである。「局所再発」がんは、治療後に、既治療のと同じ場所に戻るがんである。

【0084】

50

「切除不能」がんは、手術によって除去（切除）することができない。

【0085】

「転移性」がんは、体の1つの部分（例えば、肺）から体の別の部分へと広がったがんを指す。

【0086】

「局所進行」がんは、近位の組織またはリンパ節に広がっているが転移していないがんを指す。

【0087】

「進行した切除不能」がんは、局所浸潤または転移のいずれかによって起源の部位または臓器の外部に広がって、手術によって除去（切除）することができないがんである。

10

【0088】

「対象」は、ヒト患者を含む。患者は、「がん患者」であり得て、すなわちがん、特に非小細胞肺癌の1つまたは複数の症状に罹患している、または罹患するリスクを有する患者であり得る。

【0089】

「注入」または「注入する」は、治療目的のために静脈を通して体に薬物含有溶液を導入することを指す。一般的に、これは静注用（IV）バッグによって行われる。

【0090】

「治療する」または「治療」という言及は、病態の確立された症状の予防ならびに軽減を含むと認識されるべきである。状態、障害、または病態を「治療する」または「治療」は、（1）状態、障害、もしくは病態に罹り得るもしくは素因を有し得るが、まだ状態、障害、もしくは病態の臨床症状もしくは臨床下症状を経験もしくは示していないヒトに発生する状態、障害、もしくは病態の臨床症状の出現を予防もしくは遅延させること、（2）状態、障害、もしくは病態を阻害すること、すなわち疾患の発生もしくはその再発（維持療法の場合）、またはその少なくとも1つの臨床もしくは臨床下症状を停止、低減、もしくは遅らせること、または（3）疾患を軽減、もしくは減少させる、すなわち状態、障害、もしくは病態、またはその臨床もしくは臨床下症状の少なくとも1つの後退を引き起こすことを含む。

20

【0091】

「抗体依存性細胞媒介性細胞障害性」またはADCCは、分泌されたIgが特定の細胞障害性の細胞（例えば、ナチュラルキラー（NK）細胞、好中球、およびマクロファージ）に存在するFc受容体（FcR）に結合して、これらの細胞障害性エフェクター細胞を、抗原を有する標的細胞に特異的に結合させて、その後細胞毒によって標的細胞を死滅させることができる細胞障害性の型を指す。抗体は、細胞障害性細胞を「武装」させ、この作用機序による標的細胞の殺細胞にとって必要である。ADCCを媒介する主要な細胞であるNK細胞は、FcγRIIのみを発現するが、単球はFcγRI、FcγRII、およびFcγRIIIを発現する。造血細胞上でのFcγ発現は、Ravetch and Kinet, Annu. Rev. Immunol. 9: 457-92 (1991)の464ページの表3に要約されている。

30

【発明を実施するための形態】

【0092】

非小細胞肺癌

1つの特定の態様において、本発明は、PD-1受容体とそのリガンドPD-L1との相互作用の阻害剤の治療上有効量を対象に投与することを含む、対象における非小細胞肺癌を治療する方法を提供する。

【0093】

この態様の1つの実施形態において、非小細胞肺癌が治療される対象はヒトであり、PD-1受容体はヒトPD-1受容体であり、およびPD-L1はヒトPD-L1である。

【0094】

1つの実施形態において、阻害剤は、PD-L1に結合する。好ましくは、阻害剤は、

50



抗 P D - L 1 抗体またはその抗原結合断片である。より好ましくは、抗 P D - L 1 抗体またはその抗原結合断片は、その重鎖に配列番号 1、2 および 3 に従う 3 つの相補性決定領域 ( C D R ) を含み、その軽鎖に配列番号 4、5、および 6 に従う 3 つの相補性決定領域 ( C D R ) を含む。最も好ましくは、抗 P D - L 1 抗体は、図 1 a または 1 b および 2 (配列番号 7 または 8 および 9 ) に示される重鎖および軽鎖配列を有するアベルマブ、またはその抗原結合断片である。

【 0 0 9 5 】

1 つの実施形態において、非小細胞肺がんは、扁平上皮癌である。あるいは、非小細胞肺がんは、非扁平上皮癌である。

【 0 0 9 6 】

1 つの実施形態において、非小細胞肺がんは、再発性の非小細胞肺がんである。あるいはまたはさらに、非小細胞肺がんは、ステージ I V の非小細胞肺がんである。

【 0 0 9 7 】

N S C L C は、ステージ I ~ I V に従って分類され、I は初期段階であり、I V は最も進行している。N S C L C の治療は、がんのステージ分類に依存する。本明細書において使用される語句「ステージ I V 非小細胞肺がん」は、以下の特徴の 1 つまたは複数を有する非小細胞肺がんを指す： i ) 両方の肺に 1 つまたは複数の腫瘍が存在する； i i ) がんが肺または心臓の周囲の液体に見出される；および / または i i i ) がんが脳、肝臓、副腎、腎臓、または骨などの体の他の部分に広がっている。さらに、腫瘍はいかなる大きさであってもよく、がんはリンパ節に広がっていてもよい。

【 0 0 9 8 】

1 つの実施形態において、対象は転移性または再発性疾患に関して過去に治療を受けていない。あるいはまたはさらに、対象は過去に自己免疫疾患の診断を受けていない。あるいはまたはさらに、対象は過去に免疫チェックポイント療法による治療を受けていない。

【 0 0 9 9 】

本明細書において使用される語句「自己免疫疾患」は、リウマチ性関節炎、多発性硬化症、全身性紅斑性狼瘡 ( S L E )、強皮症、糖尿病、炎症性腸疾患、乾癬、およびアテローム性動脈硬化症を含むがこれらに限定されるわけではない、自己免疫成分を有する疾患または障害を指す。

【 0 1 0 0 】

本明細書において使用される語句「免疫チェックポイント療法」は、C T L A - 4、L A G - 3、B 7 - H 3、B 7 - H 4、T i m 3、B T L A、K I R、A 2 a R、C D 2 0 0 および / または P D - 1 経路を含む免疫チェックポイントの機能を変化させることができる 1 つまたは複数の薬剤による治療を指す。例示的な免疫チェックポイント調節剤には、抗 C T L A - 4 抗体 (例えば、イピリムマブ)、抗 L A G - 3 抗体、抗 B 7 - H 3 抗体、抗 B 7 - H 4 抗体、抗 T i m 3 抗体、抗 B T L A 抗体、抗 K I R 抗体、抗 A 2 a R 抗体、抗 C D 2 0 0 抗体、抗 P D - 1 抗体、抗 P D - L 1 抗体、抗 C D 2 8 抗体、抗 C D 8 0 または抗 C D 8 6 抗体、抗 B 7 R P I 抗体、抗 B 7 - H 3 抗体、抗 H V E M 抗体、抗 C D 1 3 7 または抗 C D 1 3 7 L 抗体、抗 O X 4 0 または抗 O X 4 0 L 抗体、抗 C D 4 0 または抗 C D 4 0 L 抗体、抗 G A L 9 抗体、抗 I L - 1 0 抗体、および A 2 a R 薬が含まれる。

【 0 1 0 1 】

1 つの実施形態において、非小細胞肺がんは、P D - L 1 陽性がんとして同定される。あるいはまたはさらに、非小細胞肺がんは、活性化 E G F R 変異に関して陰性として同定される。あるいはまたはさらに、非小細胞肺がんは A L K 再配列に関して陰性として同定される。

【 0 1 0 2 】

活性化変異の存在または非存在は、患者の試料において決定することができる。この点において、N S C L C の E G F R のステータスは、当技術分野で周知のアッセイを使用して容易に決定することができる。E G F 受容体 ( E G F R ) は、肺の特定のタイプのがん

10

20

30

40

50

(気管支肺癌(ＢＡＣ)および非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ)を含む腺癌)において過剰発現されることが示されている。腫瘍細胞の膜におけるＥＧＦ受容体の増幅および／または過剰発現は、予後不良に関連する。

【０１０３】

本明細書において使用される用語「ＡＬＫ再配列」は、未分化リンパ腫キナーゼ(ＡＬＫ)遺伝子の任意の再配列または融合を指す。この点において、ＮＳＣＬＣのＡＬＫ遺伝子のステータスは、当技術分野で周知の技術(例えば、ＦＩＳＨおよびＰＣＲ分析)を使用して容易に決定することができる。

【０１０４】

１つの実施形態において、阻害剤は、およそ１０ｍｇ／ｋｇ体重の用量で、隔週で投与される抗ＰＤ－Ｌ１抗体である。

10

【０１０５】

１つの実施形態において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は静脈内注入として投与される。好ましくは、抗体は、１時間の静脈内注入として投与される。

【０１０６】

１つの実施形態において、方法によって、客観的奏効、好ましくは完全奏効または部分奏効が得られる。

【０１０７】

尿路上皮癌

１つの特異的態様において、本発明は、ＰＤ－１受容体とそのリガンドＰＤ－Ｌ１との相互作用の阻害剤の治療上有効量を対象に投与することを含む、対象における尿路上皮癌を治療する方法を提供する。

20

【０１０８】

この態様の１つの実施形態において、尿路上皮癌が治療される対象はヒトであり、ＰＤ－１受容体はヒトＰＤ－１受容体であり、およびＰＤ－Ｌ１はヒトＰＤ－Ｌ１である。

【０１０９】

１つの実施形態において、阻害剤は、ＰＤ－Ｌ１に結合する。好ましくは、阻害剤は、抗ＰＤ－Ｌ１抗体またはその抗原結合断片である。より好ましくは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体またはその抗原結合断片は、その重鎖に配列番号１、２および３に従う３つの相補性決定領域(ＣＤＲ)を含み、その軽鎖に配列番号４、５、および６に従う３つの相補性決定領域(ＣＤＲ)を含む。最も好ましくは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、図１ａまたは１ｂおよび２(配列番号７または８および９)に示される重鎖および軽鎖配列を有するアベルマブ、またはその抗原結合断片である。

30

【０１１０】

１つの実施形態において、尿路上皮癌は、局所進行または転移性である。

【０１１１】

１つの実施形態において、癌は、膀胱癌、尿道癌、腎盂癌、または尿管癌である。

【０１１２】

１つの実施形態において、対象は化学療法既治療である。

【０１１３】

１つの実施形態において、尿路上皮癌は、化学療法後に増悪している。

40

【０１１４】

１つの実施形態において、局所進行または転移性尿路上皮癌は、ファーストライン化学療法の間または終了後に増悪していない。

【０１１５】

１つの実施形態において、尿路上皮癌は、ＰＤ－Ｌ１陽性がんとして同定される。

【０１１６】

１つの実施形態において、阻害剤は、およそ１０ｍｇ／ｋｇ体重の用量で、隔週で投与される抗ＰＤ－Ｌ１抗体である。

【０１１７】

50

1つの実施形態において、抗PD-L1抗体は、静脈内注入として投与される。

【0118】

1つの実施形態において、抗PD-L1抗体は、1時間の静脈内注入として投与される。

【0119】

1つの実施形態において、方法によって客観的奏効、好ましくは完全奏効または部分奏効が起こる。

【0120】

中皮腫

1つの特異的態様において、本発明は、PD-1受容体とそのリガンドPD-L1との相互作用の阻害剤の治療上有効量を対象に投与することを含む、対象における中皮腫を治療する方法を提供する。

【0121】

この態様の1つの実施形態において、中皮腫が治療される対象はヒトであり、PD-1受容体はヒトPD-1受容体であり、およびPD-L1はヒトPD-L1である。

【0122】

1つの実施形態において、阻害剤は、PD-L1に結合する。好ましくは、阻害剤は、抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片である。より好ましくは、抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片は、その重鎖に配列番号1、2および3に従う3つの相補性決定領域(CDR)を含み、その軽鎖に配列番号4、5、および6に従う3つの相補性決定領域(CDR)を含む。最も好ましくは、抗PD-L1抗体は、図1aまたは1bおよび2(配列番号7または8および9)に示される重鎖および軽鎖配列を有するアベルマブ、またはその抗原結合断片である。

【0123】

1つの実施形態において、対象は過去に化学療法を受けている。1つの実施形態において、化学療法はプラチナベースの化学療法を含む。1つの実施形態において、化学療法はペメトレキセドベースの化学療法を含む。1つの実施形態において、化学療法はプラチナベースの化学療法を含み、ペメトレキセドベースの化学療法を含む。例えば、化学療法レジメンはプラチナ-ペメトレキセドの併用レジメンを含み得る。あるいは、化学療法レジメンは、プラチナベースの化学療法とペメトレキセドベースの化学療法の連続投与、例えばプラチナベースの化学療法の投与後ペメトレキセドベースの化学療法の投与を含み得る。

【0124】

1つの実施形態において、中皮腫は化学療法後に増悪している。

【0125】

1つの実施形態において、中皮腫は、胸膜中皮腫である。1つの実施形態において、中皮腫は腹膜中皮腫である。

【0126】

1つの実施形態において、中皮腫は進行切除不能中皮腫である。

【0127】

1つの実施形態において、中皮腫はPD-L1陽性がんとして同定される。

【0128】

1つの実施形態において、阻害剤は、およそ10mg/kg体重の用量で、隔週で投与される抗PD-L1抗体である。

【0129】

1つの実施形態において、抗PD-L1抗体は、静脈内注入として投与される。

【0130】

1つの実施形態において、抗PD-L1抗体は、1時間の静脈内注入として投与される。

【0131】

10

20

30

40

50

1つの実施形態において、方法によって客観的奏効、好ましくは完全奏効または部分奏効が起こる。

【0132】

メルケル細胞癌

1つの特異的態様において、本発明は、PD-1受容体とそのリガンドPD-L1との相互作用の阻害剤の治療上有効量を対象に投与することを含む、対象におけるメルケル細胞癌を治療する方法を提供する。

【0133】

この態様の1つの実施形態において、メルケル細胞癌が治療される対象はヒトであり、PD-1受容体はヒトPD-1受容体であり、およびPD-L1はヒトPD-L1である。

10

【0134】

1つの実施形態において、阻害剤は、PD-L1に結合する。好ましくは、阻害剤は、抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片である。より好ましくは、抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片は、その重鎖に配列番号1、2および3に従う3つの相補性決定領域(CDR)を含み、その軽鎖に配列番号4、5、および6に従う3つの相補性決定領域(CDR)を含む。最も好ましくは、抗PD-L1抗体は、図1aまたは1bおよび2(配列番号7または8および9)に示される重鎖および軽鎖配列を有するアベルマブ、またはその抗原結合断片である。

【0135】

20

1つの実施形態において、対象は過去に化学療法を受けている。

【0136】

1つの実施形態において、メルケル細胞癌は化学療法後に増悪している。

【0137】

1つの実施形態において、メルケル細胞癌はPD-L1陽性がんとして同定される。

【0138】

1つの実施形態において、メルケル細胞癌は、転移性である。

【0139】

1つの実施形態において、阻害剤は、およそ10mg/kg体重の用量で、隔週で投与される抗PD-L1抗体である。

30

【0140】

1つの実施形態において、抗PD-L1抗体は、静脈内注入として投与される。

【0141】

1つの実施形態において、抗PD-L1抗体は、1時間の静脈内注入として投与される。

【0142】

1つの実施形態において、方法によって客観的奏効、好ましくは完全奏効または部分奏効が起こる。

【0143】

胃がんまたは食道胃接合部がん

40

1つの態様において、本発明は、PD-1受容体とそのリガンドPD-L1との相互作用の阻害剤の治療上有効量を対象に投与することを含む、対象における胃がんまたは食道胃接合部がんを治療する方法を提供する。

【0144】

この態様の1つの実施形態において、胃がんまたは食道胃接合部がんが治療される対象はヒトであり、PD-1受容体はヒトPD-1受容体であり、およびPD-L1はヒトPD-L1である。

【0145】

1つの実施形態において、阻害剤は、PD-L1に結合する。好ましくは、阻害剤は、抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片である。より好ましくは、抗PD-L1抗体ま

50

たはその抗原結合断片は、その重鎖に配列番号 1、2 および 3 に従う 3 つの相補性決定領域 (CDR) を含み、その軽鎖に配列番号 4、5、および 6 に従う 3 つの相補性決定領域 (CDR) を含む。最も好ましくは、抗 PD-L1 抗体は、図 1 a または 1 b および 2 (配列番号 7 または 8 および 9) に示される重鎖および軽鎖配列を有するアベルマブ、またはその抗原結合断片である。

【0146】

1 つの実施形態において、対象は過去に化学療法を受けている。

【0147】

1 つの実施形態において、胃がんまたは食道胃接合部がんは化学療法後に増悪している。あるいは、胃がんまたは食道胃接合部がんは化学療法後に増悪しておらず、阻害剤は、維持療法として、好ましくはスイッチ維持療法として投与される。

10

【0148】

対象が過去に化学療法を受けており、胃がんまたは食道胃接合部がんが化学療法後に増悪していない場合、阻害剤は維持療法として投与され得る。本明細書において使用される語句「維持療法」は、対象が安定なまたは反応性のがん様疾患 (すなわち、非進行性) のいずれかを有する場合に、ファーストラインレジメン後に受ける治療を指す。維持療法は、ファーストラインの設定で使用されたレジメンの成分ではない維持療法に切り替えることを伴う「スイッチ維持」、またはファーストラインの設定で使用された治療の継続を伴う「継続的維持」のいずれかであり得る。

【0149】

1 つの実施形態において、胃がんまたは食道胃接合部がんは、PD-L1 陽性がんとして同定される。

20

【0150】

1 つの実施形態において、胃がんまたは食道胃接合部がんは、局所進行切除不能または転移性の胃がんまたは食道胃接合部がんである。

【0151】

1 つの実施形態において、がんの治療は、切除不能、再発性、または転移性の胃または食道胃接合部の腺癌のサードライン治療である。

【0152】

1 つの実施形態において、阻害剤は、およそ 10 mg / kg 体重の用量で、隔週で投与される抗 PD-L1 抗体である。

30

【0153】

1 つの実施形態において、抗 PD-L1 抗体は、静脈内注入として投与される。

【0154】

1 つの実施形態において、抗 PD-L1 抗体は、1 時間の静脈内注入として投与される。

【0155】

1 つの実施形態において、方法によって客観的奏効、好ましくは完全奏効または部分奏効が起こる。

【0156】

卵巣がん

40

1 つの態様において、本発明は、PD-1 受容体とそのリガンド PD-L1 との相互作用の阻害剤の治療上有効量を対象に投与することを含む、対象における卵巣がんを治療する方法を提供する。

【0157】

この態様の 1 つの実施形態において、卵巣がんが治療される対象はヒトであり、PD-1 受容体はヒト PD-1 受容体であり、および PD-L1 はヒト PD-L1 である。

【0158】

1 つの実施形態において、阻害剤は、PD-L1 に結合する。好ましくは、阻害剤は、抗 PD-L1 抗体またはその抗原結合断片である。より好ましくは、抗 PD-L1 抗体ま

50

たはその抗原結合断片は、その重鎖に配列番号 1、2 および 3 に従う 3 つの相補性決定領域 (CDR) を含み、その軽鎖に配列番号 4、5、および 6 に従う 3 つの相補性決定領域 (CDR) を含む。最も好ましくは、抗 PD-L1 抗体は、図 1 a または 1 b および 2 (配列番号 7 または 8 および 9) に示される重鎖および軽鎖配列を有するアベルマブ、またはその抗原結合断片である。

【0159】

1 つの実施形態において、対象は過去に化学療法を受けている。

【0160】

1 つの実施形態において、対象は、多様な治療歴を有する。

【0161】

本明細書において使用される語句「多様な治療歴を有する」は、3 つまたはそれ超の治療を過去に受けている患者を指す。より詳しくは、語句「多様な治療歴を有する」は、プラチナもしくはアルキル化剤を含有する化学療法の 6 回もしくはそれ超のコース、またはニトロソウレアもしくはマイトマイシンの少なくとも 2 コースを受けた患者を指す。

【0162】

1 つの実施形態において、卵巣がんは化学療法後に増悪している。

【0163】

1 つの実施形態において、卵巣がんは、ステージ III ~ IV のがんである。

【0164】

1 つの実施形態において、卵巣がんは、再発性または難治性卵巣がんである。

【0165】

1 つの実施形態において、卵巣がんは、再発性または難治性卵巣がんのステージ III ~ IV のがんである。

【0166】

卵巣がんは、ステージ I ~ IV に従って分類され、I は初期段階であり、IV は最も進行している。卵巣がんの治療は、がんのステージ分類に依存する。本明細書において使用される語句「ステージ III 卵巣がん」は、がんが 1 つまたは両方の卵巣またはファロピ管に存在し、以下の 1 つまたは両方が存在する卵巣がんを指す：i) がんが骨盤を超えて腹部の内壁に広がっている；および / または ii) がんが腹部後部のリンパ節（後腹膜リンパ節）に広がっている。本明細書において使用される語句「ステージ IV 卵巣がん」は、がんが脾臓、肝臓、肺、または腹腔外部に位置する他の臓器の内部へと広がっている卵巣がんを指す。

【0167】

1 つの実施形態において、阻害剤は、およそ 10 mg / kg 体重の用量で、隔週で投与される抗 PD-L1 抗体である。

【0168】

1 つの実施形態において、阻害剤は抗 PD-L1 抗体であり、抗 PD-L1 抗体は、静脈内注入として投与される。

【0169】

1 つの実施形態において、抗 PD-L1 抗体は、1 時間の静脈内注入として投与される。

【0170】

1 つの実施形態において、方法によって客観的奏効、好ましくは完全奏効または部分奏効が起こる。

【0171】

乳がん

1 つの態様において、本発明は、PD-1 受容体とそのリガンド PD-L1 との相互作用の阻害剤の治療上有効量を対象に投与することを含む、対象における乳がんを治療する方法を提供する。

【0172】

この態様の1つの実施形態において、乳がんが治療される対象はヒトであり、PD-1受容体はヒトPD-1受容体であり、およびPD-L1はヒトPD-L1である。

【0173】

1つの実施形態において、阻害剤は、PD-L1に結合する。好ましくは、阻害剤は、抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片である。より好ましくは、抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片は、その重鎖に配列番号1、2および3に従う3つの相補性決定領域(CDR)を含み、その軽鎖に配列番号4、5、および6に従う3つの相補性決定領域(CDR)を含む。最も好ましくは、抗PD-L1抗体は、図1aまたは1bおよび2(配列番号7または8および9)に示される重鎖および軽鎖配列を有するアベルマブ、またはその抗原結合断片である。

10

【0174】

1つの実施形態において、対象は過去に化学療法を受けている。好ましい実施形態において、前記化学療法は、タキサンおよび/またはアントラサイクリンの使用を含む。

【0175】

1つの実施形態において、乳がんは局所進行または転移性である。

【0176】

1つの実施形態において、乳がんは化学療法後に増悪している。

【0177】

1つの実施形態において、乳がんは再発性または難治性乳がんである。

【0178】

1つの実施形態において、阻害剤は、およそ10mg/kg体重の用量で、隔週で投与される抗PD-L1抗体である。

20

【0179】

1つの実施形態において、阻害剤は抗PD-L1抗体であり、抗PD-L1抗体は、静脈内注入として投与される。

【0180】

1つの実施形態において、抗PD-L1抗体は、1時間の静脈内注入として投与される。

【0181】

1つの実施形態において、方法によって客観的奏効、好ましくは完全奏効または部分奏効が起こる。

30

【0182】

胸腺腫

1つの態様において、本発明は、PD-1受容体とそのリガンドPD-L1との相互作用の阻害剤の治療上有効量を対象に投与することを含む、対象における胸腺腫を治療する方法を提供する。

【0183】

この態様の1つの実施形態において、胸腺腫が治療される対象はヒトであり、PD-1受容体はヒトPD-1受容体であり、およびPD-L1はヒトPD-L1である。

【0184】

40

1つの実施形態において、阻害剤は、PD-L1に結合する。好ましくは、阻害剤は、抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片である。より好ましくは、抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片は、その重鎖に配列番号1、2および3に従う3つの相補性決定領域(CDR)を含み、その軽鎖に配列番号4、5、および6に従う3つの相補性決定領域(CDR)を含む。最も好ましくは、抗PD-L1抗体は、図1aまたは1bおよび2(配列番号7または8および9)に示される重鎖および軽鎖配列を有するアベルマブ、またはその抗原結合断片である。

【0185】

1つの実施形態において、対象は、過去に化学療法および/または放射線療法を受けている。好ましい実施形態において、対象は過去に化学療法を受けている。もう1つの好ま

50

しい実施形態において、対象は過去に放射線療法を受けている。第3の好ましい実施形態において、対象は過去に化学療法および放射線療法を受けている。

【0186】

1つの実施形態において、阻害剤は、およそ10mg/kg体重の用量で、隔週で投与される抗PD-L1抗体である。

【0187】

1つの実施形態において、阻害剤は抗PD-L1抗体であり、抗PD-L1抗体は、静脈内注入として投与される。

【0188】

1つの実施形態において、抗PD-L1抗体は、1時間の静脈内注入として投与される。 10

【0189】

1つの実施形態において、方法によって客観的奏効、好ましくは完全奏効または部分奏効が起こる。

【0190】

副腎皮質癌

1つの態様において、本発明は、PD-1受容体とそのリガンドPD-L1との相互作用の阻害剤の治療上有効量を対象に投与することを含む、対象における副腎皮質癌を治療する方法を提供する。

【0191】

20

この態様の1つの実施形態において、副腎皮質癌が治療される対象はヒトであり、PD-1受容体はヒトPD-1受容体であり、およびPD-L1はヒトPD-L1である。

【0192】

1つの実施形態において、阻害剤は、PD-L1に結合する。好ましくは、阻害剤は、抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片である。より好ましくは、抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片は、その重鎖に配列番号1、2および3に従う3つの相補性決定領域(CDR)を含み、その軽鎖に配列番号4、5、および6に従う3つの相補性決定領域(CDR)を含む。最も好ましくは、抗PD-L1抗体は、図1aまたは1bおよび2(配列番号7または8および9)に示される重鎖および軽鎖配列を有するアベルマブ、またはその抗原結合断片である。 30

【0193】

1つの実施形態において、対象は過去に化学療法を受けている。好ましい実施形態において、前記化学療法はプラチナベースである。

【0194】

1つの実施形態において、副腎皮質癌は、局所進行または転移性である。

【0195】

1つの実施形態において、副腎皮質癌は、化学療法後に増悪している。

【0196】

1つの実施形態において、副腎皮質癌は、再発性または難治性副腎皮質癌である。

【0197】

40

1つの実施形態において、阻害剤は、およそ10mg/kg体重の用量で、隔週で投与される抗PD-L1抗体である。

【0198】

1つの実施形態において、阻害剤は抗PD-L1抗体であり、抗PD-L1抗体は、静脈内注入として投与される。

【0199】

1つの実施形態において、抗PD-L1抗体は、1時間の静脈内注入として投与される。

【0200】

1つの実施形態において、方法によって客観的奏効、好ましくは完全奏効または部分奏 50



効が起こる。

【 0 2 0 1 】

省略語

A E	有害事象	
A U C	曲線下面積	
A v	アベルマブ	
B O R	最良総合効果	
C R	完全奏効	
C T C A E	有害事象共通用語規準	
E C O G	米国東海岸癌臨床試験グループ	10
E G F R	上皮増殖因子受容体	
E O R T C	欧州がん研究治療機関	
E Q - 5 D	欧州 Q O L 5 項目質問票	
I E R C	独立エンドポイント審査委員会	
I H C	免疫組織化学	
I V	静脈内	
I T T	治療企図	
L A	局所進行	
N S C L C	非小細胞肺癌	
O R R	客観的奏効率	20
O S	全生存	
P D	進行	
P F S	無増悪生存	
P R	部分奏効	
Q L Q - L C 1 3	クオリティオブライフ質問票 - 肺癌	
R E C I S T 1 . 1	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン	
S A E	重篤な有害事象	
S D	不変	
S O C	標準治療	
T E A E	治療下で発現した有害事象	30

【実施例】

【 0 2 0 2 】

[実施例 1]

【 0 2 0 3 】

本実施例は、プラチナベースの化学療法後に増悪した転移性または再発性の非小細胞肺癌を有する患者においてアベルマブを試験するフェーズ I b 治験に関する。

【 0 2 0 4 】

患者を、進行確定、許容できない毒性、または任意の中止基準が起こるまでアベルマブ 10 mg / kg の 2 週間毎の投与によって治療した。腫瘍を 6 週間毎に評価した ( R E C I S T 1 . 1 )。未確定最良総合効果 ( B O R )、無増悪生存 ( P F S )、および全生存 ( O S ) を評価した。免疫組織化学によって評価したベースラインでの組織学および腫瘍の P D - L 1 発現に基づいて、サブグループ解析を実施した。

【 0 2 0 5 】

プラチナベースのダブルット化学療法後に増悪した転移性または再発性 N S C L C を有する患者 184 人を、アベルマブ 10 mg / kg の 1 時間注入としての 2 週間毎の投与によって治療して、6 ヶ月以上追跡した。治療期間の中央値は 12 . 2 週間 ( 範囲 2 ~ 64 週間 ) であった。年齢の中央値は 65 歳 ( 範囲 31 ~ 83 歳 ) であり、E C O G パフォーマンスステータスは、0 [ 29 . 9 % ]、1 [ 69 . 6 % ]、または 1 超 [ 0 . 5 % ] であった。組織学は、腺癌 ( 62 % )、扁平上皮癌 ( 29 % )、またはその他 ( 9 % ) であった。腫瘍は、評価可能患者 ( n = 142 ; 1 % 腫瘍発現カットオフ ) の 86 % において

50

PD-L1<sup>+</sup>であった。発生率が10%超の、治療関連の治療下で出現したAE (TEAE; 全てのグレード)は、疲労(25.0%)、注入に伴う反応(IRR; 20.7%) ; および悪心(13.0%)であった。治療関連のグレード3以上のTEAEは、患者23人(12.5%)に起こり、このうちグレード3/4のIRRは4人およびグレード5の事象(放射線肺炎、急性呼吸不全)は2人であった。客観的奏効は、患者25人(13.6%)(95%CI: 9.0、19.4)において観察され、CRは1人およびPRは24人であり、これらの患者では、30%超の腫瘍の退縮が観察され、19人の反応が、データカットオフ時進行中であった。反応は、全ての組織学において報告された: 腺癌(患者13人; ORR、11.4%[95%CI: 6.2、18.7])、扁平上皮細胞(患者7人; 13.2%[5.5、25.3])、およびその他(患者5人; 29.4%[10.3、56.0])。不変は、患者68人(37.0%)に観察された。PFSの中央値は、11.6週間(95%CI: 8.4、13.7)であり、1年PFS率は18.1%(95%CI: 12.0、25.2)であった。OSの中央値は、8.4ヶ月であった。PD-L1<sup>+</sup>患者(n=122)におけるORRは15.6%(95%CI: 9.6、23.2)であり、PD-L1<sup>-</sup>患者(n=20)では10.0%(95%CI: 1.2、31.7)であった。PD-L1<sup>+</sup>患者のPFS中央値は、12.0週間であったが、PD-L1<sup>-</sup>患者では5.9週間であった。PD-L1<sup>+</sup>集団のOSの中央値は、8.6ヶ月(95%CI: 8.1、推定不能)であり、PD-L1<sup>-</sup>患者では4.9ヶ月(95%CI: 2.76、推定不能)であった。

10

#### 【0206】

20

結論: アベルマブは、腫瘍の組織学とは無関係に、進行したNSCLC患者において管理可能な安全性プロファイルおよび予備的な臨床活性を示した。PD-L1の腫瘍での発現は、PD-L1<sup>-</sup>腫瘍と比較してより高いRRおよびより長いPFS中央値に関連した(1%腫瘍発現カットオフを使用して)。

#### [実施例2]

#### 【0207】

本実施例は、プラチナダブレット後に増悪した局所進行切除不能、転移性、または再発性NSCLCを有する対象においてアベルマブとドセタキセルを比較する多施設国際無作為非盲検フェーズIII試験に関する。本試験において、うち522人がPD-L1アッセイ陽性対象である対象約650人を1:1の比率に無作為化して、アベルマブ10mg/kgの用量を2週間毎に1回、または開始用量75mg/m<sup>2</sup>のドセタキセルを3週間毎に1回投与した。PD-L1アッセイステータス(腫瘍細胞における発現陽性と陰性を比較)、ならびにNSCLC組織学およびEGFRステータス(扁平上皮細胞と、非扁平上皮細胞EGFR正常と、非扁平上皮細胞EGFR活性化変異とを比較する)に従って対象を層化した。

30

#### 【0208】

対象は、評価のために定期的に診療所で診察を受ける。コンピューター断層撮影(CT)スキャンまたは磁気共鳴イメージング(MRI)による腫瘍の測定を、6週間毎に実施して、治療に対する反応を決定する。集中画像診断サービス(Central Imaging laboratory)を使用して、全てのCT/MRIデータを読み取って解釈する。反応を、RECIST 1.1を使用して評価して、盲検のIERCが判定する。治療は、病勢進行、有意な臨床的悪化(臨床的進行)、許容できない毒性まで、または試験もしくは試験薬の任意の中止基準を満たすまで、継続する。

40

#### 【0209】

アベルマブを投与されてCRを経験した対象は、少なくとも6ヶ月間治療して、試験責任医師の裁量に従って、確定後最大で12ヶ月間治療する。

#### 【0210】

ドセタキセルに割付された対象は、病勢進行、許容できない毒性まで、または試験治療の任意の中止基準を満たすまで治療する。

#### 【0211】

50

対象は、定期的に診療所で診察を受け、治験治療ならびに有効性および安全性の評価を受ける。

【0212】

治験の主要エンドポイントは、無作為化から死亡までの期間として定義されるOS時間である。

【0213】

副次的エンドポイントには、RECIST 1.1に従ってIERCが判定するPFS時間、RECIST 1.1に従ってIERCが判定するBOR、EQ-5D、EORTC QLQ-C30、およびモジュールQLQ-LC13質問票によって評価する対象報告アウトカム/クオリティオブライフの変化、ならびにAE、SAE、死亡、および臨床検査値異常の発生によって測定する治験薬の安全性および忍容性が含まれる。

10

【0214】

探索的エンドポイントには、RECIST 1.1に従ってIERCが判定する奏効期間、ベースラインからの時点毎の標的病変における腫瘍の退縮、抗アベルマブ抗体の血清中力価、抗薬物抗体の中和効果、アベルマブのPKプロファイル、すなわち投与-安全性および投与-有効性関係の決定、腫瘍細胞および腫瘍の微小環境の細胞（例えば、浸潤リンパ球）におけるPD-L1発現レベルと、OS、PFS、およびORRとの関係、可溶性因子（例えば、サイトカインプロファイル）の変化、および遺伝子発現の変化（遺伝子発現プロファイリング）が含まれる。

【0215】

20

アベルマブは、静脈内投与として企図される無菌的で透明無色の溶液である。これは、ゴム栓で蓋をして、アルミニウムポリプロピレン製のフリップオフシールで密封された1回使用のガラスバイアル中に濃度20mg/mLとして提供される。ドセタキセルは、白色からほぼ白色の粉末である。ドセタキセルは、ポリソルベート80/無水アルコール懸濁液中に20mg/mLおよび160/16mLとして市販されている（Hospira, Lake Forest, Illinois）。

【0216】

この治験において、治療は、PD、有意な臨床的悪化（臨床的進行）、許容できない毒性まで、または治験もしくは治験薬の任意の中止基準を満たすまで行われる。

[実施例3]

30

【0217】

本実施例は、過去に1回または複数回の化学療法を受けている、転移性メルケル細胞癌を有する患者におけるアベルマブの有効性および安全性を評価するための多施設国際シングルアーム非盲検フェーズII治験に関する。

【0218】

84人までの適格な対象に、アベルマブ10mg/kgの用量を1時間の静脈内注入として2週間毎に1回投与する。治療は、病勢進行、許容できない毒性、または任意の中止基準が起こるまで継続する。

【0219】

治験の主要目的は、独立エンドポイント審査委員会がRECIST 1.1に従って客観的奏効率によって決定したアベルマブの臨床活性を評価することである。反応を決定するための腫瘍の測定を、6週間毎に実施する。副次的目的には、奏効期間、無増悪生存期間、全生存、および安全性の評価が含まれる。探索的目的には、免疫関連反応の評価、ならびにPD-L1発現およびその可能性がある反応との関連の評価が含まれる。

40

[実施例4a]

【0220】

本実施例は、転移性または再発性疾患の治療を過去に受けていない組織学的に確認されたステージIV（IASLCに従う）または再発性NSCLCを有する患者を登録する治験に関する。加えて、このコホートは、活性化EGFR変異またはALK再配列を有しない患者に限定される。EGFRまたはALKのステータスが不明である患者は、スクリー

50

ニングの際に試験して、参加のためには陰性のステータスを有することが必要である。適格患者もまた、保管した腫瘍材料または新しい生検、治験登録時の E C O G パフォーマンスステータス 0 または 1、および R E C I S T 1 . 1 に従う少なくとも 1 つの測定可能な病変を有する疾患、を有しなければならない。

#### 【 0 2 2 1 】

除外基準は、免疫チェックポイント薬による過去の治療または自己免疫疾患の公知の既往を含む。

#### 【 0 2 2 2 】

150 人までの適格患者に、アベルマブ 10 mg / kg を注入として 2 週間毎に投与する。治療は、病勢進行、許容できない毒性、または任意の中止基準が起こるまで継続する。治療は、患者の臨床状況が安定である場合には R E C I S T 1 . 1 に従って、およびサルベージ療法を開始する必要がある場合には治験責任医師の意見に従って、増悪していても継続され得る。治験の主要な目的は、ファーストライン治療としてのアベルマブの安全性および忍容性を評価することである。選択される副次的目的には： R E C I S T 1 . 1 に従う最良総合効果 ( B O R ) および無増悪生存 ( P F S ) の評価；免疫関連 B O R および免疫関連 P F S ( 改変免疫関連効果判定基準を使用して ) ；および全生存の評価が含まれる。腫瘍の P D - L 1 発現と有効性との関連を評価する。細胞マーカーおよび可溶性マーカーの免疫学的モニタリングおよび腫瘍内細胞監視も同様に行う。治療相での各診察時に、有害事象を評価して、N C I - C T C A E v 4 . 0 に従って評点する。腫瘍の評価は、増悪まで 6 週間毎に実施する。

#### [ 実施例 4 b ]

#### 【 0 2 2 3 】

本実施例は、アベルマブをファーストラインのプラチナベース化学療法と比較する、化学療法未治療の ( ファーストラインの ) 転移性または再発性の P D - L 1 陽性 N S C L C 対象における多施設国際無作為非盲検フェーズ I I I 治験に関する。本治験は、北米、南米、アジア、アフリカ、およびヨーロッパにおいて全世界でおおよそ 243 箇所の施設で実施される。

#### 【 0 2 2 4 】

本治験は、28 日間のスクリーニング期間の後に、治療相 ( 無作為化後 4 日間 ) からなる。診察は、アベルマブに割付された対象では 2 週間毎 ( - 3 / + 1 日 ) に、および化学療法を受けるように割付された対象では 3 週間毎 ( - 3 / + 1 日 ) に行う。

#### 【 0 2 2 5 】

おおよそ 570 人の対象をスクリーニングして、そのうち 420 人を 1 : 1 の比率で無作為化して、以下のいずれかを投与する：

アベルマブ 10 mg / kg の用量を 1 時間の静脈内 ( I V ) 注入として 2 週間毎に 1 回を、病勢進行もしくは許容できない毒性まで、または

以下の 1 つからなる治験責任医師が選択するプラチナ含有化学療法レジメンを、病勢進行または許容できない毒性まで、3 週間のサイクルで最大で 6 サイクルの静脈内注射によって投与する：

その腫瘍が非扁平上皮組織学の腫瘍である患者では：ペメトレキセド ( 500 mg / m<sup>2</sup> ) と、シスプラチン ( 75 mg / m<sup>2</sup> を各サイクルの 1 日目に投与する ) またはカルボプラチン ( A U C 6 mg / mL \* 分を各サイクルの 1 日目に投与する ) との併用

その腫瘍が扁平上皮組織学の腫瘍である患者では：

- ・ パクリタキセル ( 200 mg / m<sup>2</sup> ) とカルボプラチン ( A U C 6 mg / mL \* 分を各サイクルの 1 日目に投与 ) の併用；または

- ・ ゲムシタピン ( 1250 mg / m<sup>2</sup> を 1 日目および 8 日目に投与 ) とシスプラチン ( 75 mg / m<sup>2</sup> ) の併用、または

- ・ ゲムシタピン ( 1000 mg / m<sup>2</sup> を 1 日目および 8 日目に投与 ) とカルボプラチン ( A U C 5 mg / mL \* 分 ) の併用。

#### 【 0 2 2 6 】

対象を、NSCLC組織学（扁平上皮細胞と非扁平上皮細胞の比較）に従って層化する。コンピューター断層撮影（CT）スキャンまたは磁気共鳴イメージング（MRI）による腫瘍の測定を6週間毎に実施して、治療に対する反応を決定する。反応は、固形がんの治療効果判定のためのガイドラインバージョン1.1（RECIST1.1）を使用して評価する。

#### 【0227】

アベルマブによる治療は、病勢進行または許容できない毒性まで継続する。化学療法による治療は、病勢進行もしくは許容できない毒性まで、または化学療法の6サイクルの終了後まで継続する。非扁平上皮組織学を有する患者は、たとえばプラチナ塩とペメトレキセドの併用療法の6サイクルを終了していない場合であっても、維持療法としてペメトレキセドの投与を継続することが認められる。

10

#### 【0228】

プラチナベースの化学療法に割付された患者は、独立した放射線医によって病勢進行が確定された後に限って、アベルマブ（10mg/kgの2週間毎を病勢進行または許容できない毒性まで）の投与を受ける選択肢を有する。

#### 【0229】

対象の医学的管理に関する決定は、治験責任医師が行う；しかし、副次的エンドポイントの決定（奏効および進行[PD]）は、集中画像診断サービスの評価に従い、盲検の独立審査委員会（IRC）によって審査される。

20

#### 【0230】

有害事象（AE）は、治験を通して評価して、米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準バージョン4.03（CTCAE v4.03）を使用して評価する。

#### 【0231】

独立データモニタリング委員会（IDMC）が治験データの定期的評価を行って、対象の安全性、治験の妥当性および科学的利点を確定する。

#### 【0232】

中止時の診察：AEのために治験治療を中止する対象は全員、中止時に完全な安全性評価を行わなければならない（中止時の診察）。

#### 【0233】

追跡相：追跡相は、治験薬治療を中止する決定を行った時から始まる。対象は：

- ・ 治験治療の最後の投与の28日（±5日）後または他の任意の抗がん剤治療の開始前に治療終了時診察を受ける、および
- ・ 治験治療の最後の投与の12週間（±2週間）後に安全性追跡診察を受ける。

30

#### 【0234】

計画対象人数：およそ570人の対象をスクリーニングする。目標人数420人の対象を登録するまで登録数を増加させる。

#### 【0235】

主要エンドポイント：治験の主要エンドポイントは、無作為化の日から独立効果判定委員会/放射線医によって決定された（RECIST1.1に従って）PDの最初の報告日までの期間として定義されるPFS、またはPDの報告がない任意の原因による死亡のいずれか早いほうである。

40

#### 【0236】

副次的エンドポイント：副次的エンドポイントには、以下が含まれる：

- ・ PD-L1++対象におけるPFS時間、
- ・ RECIST1.1に従ってIRCが判定するBOR、
- ・ OS時間（無作為化から死亡日までの期間として定義される）、
- ・ 対象報告アウトカム/クオリティオブライフの変化（EQ-5DおよびEORTC QLQ-C30、ならびにモジュールQLQ-LC13質問票によって評価）、
- ・ 安全性エンドポイント（AE、臨床検査評価、バイタルサイン、身体検査、心電図[ECG]パラメータ、およびECOG PSを含む）。

50

## 【0237】

探索的エンドポイント：探索的エンドポイントには、以下が含まれる：

- ・ R E C I S T 1 . 1 に従う反応の持続、
- ・ R E C I S T 1 . 1 に従う反応までの期間（無作為化から C R または P R を示す最初の評価日までの期間）、
- ・ ベースラインからの時点毎の標的病変における腫瘍の退縮、
- ・ ベースラインでの腫瘍細胞および腫瘍の微小環境の細胞における P D - L 1 発現レベルと、選択された臨床反応パラメータとのその関連、
- ・ アベルマブの P K プロファイル、
- ・ アベルマブの免疫原性、
- ・ アベルマブの作用機序に関連し得る、またはアベルマブの反応 / 耐性に関連し得る、末梢血および / または腫瘍組織における分子、細胞、および可溶性マーカー

10

## 【0238】

選択基準：年齢 18 歳以上の男女対象で、治験登録時の E C O G P S が 0 または 1 であり、腫瘍組織を含有するホルマリン固定パラフィン包埋ブロックまたは P D - L 1 + の非染色の腫瘍のスライドガラス 7 枚（好ましくは 10 枚）を利用でき、少なくとも 1 つの測定可能な腫瘍病変、および組織学的に確認された転移性または再発性 N S C L C を有する対象。対象は肺がんのいかなる全身治療も受けていてはならず、推定余命が 12 週間超でなければならない。

20

## 【0239】

除外基準：疾患が活性化 E G F R 変異を有する対象、または疾患が未分化リンパ腫キナーゼ（A L K）再配列を有する非扁平上皮 N S C L C を有する対象は不適格である。他の除外基準には、T 細胞共調節タンパク質を標的とする任意の抗体または薬物による過去の治療、同時の抗がん剤による治療、または免疫抑制剤、モノクローナル抗体に対する公知の重度の過敏反応（N C I - C T C A E v 4 . 03 のグレード 3 以上）、アナフィラキシーの既往、またはコントロール不十分な喘息（すなわち、部分的にコントロールされた喘息の 3 つまたはそれ超の特徴）、および過去の治療に関連する N C I - C T C A E v 4 . 03 のグレード 1 超の持続性の毒性（ニューロパシーを除く）が含まれる。脳転移を有する対象は、以下の基準を満たしている対象を除き、除外される：局所で治療されていて、治療終了後少なくとも 2 ヶ月間増悪しておらず、ステロイド維持療法を必要とせず、疾患の脳局在に関連する進行中の神経学的症状を有しない脳転移。

30

## 【0240】

治験薬：用量 / 投与方法 / 投与スケジュール：アベルマブは、進行または許容できない毒性まで、10 mg / kg の 1 時間の静脈内注入として 2 週間に 1 回投与される。注入に伴う反応を和らげるために、全ての対象に、毎回のアベルマブ注入の 30 ~ 60 分前に、ヒスタミン H 1 受容体（H 1）遮断剤およびアセトアミノフェンによる前処置を行う。アベルマブの各用量のおよそ 30 ~ 60 分前の抗ヒスタミン剤およびパラセタモール（アセトアミノフェン）による前投薬（例えば、25 ~ 50 mg ジフェンヒドラミンおよび 500 ~ 650 mg パラセタモール [アセトアミノフェン] の静脈内または経口同等量）は必須である。このレジメンは、それがコルチコステロイドの全身投与を含まないことを条件として、必要に応じて地域の治療標準およびガイドラインに基づいて修正してもよい。

40

## 【0241】

対照治療：用量 / 投与方法 / 投与スケジュール：化学療法に無作為化された対象は、治験責任医師が選択した化学療法レジメンを、最大で 6 サイクルのプロトコルに従って、または進行もしくは許容できない毒性まで投与される。ラベル表示および地域の診療に従って、用量の調節を行うことができる。

## 【0242】

対象毎の予定治験および治療期間：本治験において、アベルマブによる治療は、病勢進行または許容できない毒性まで継続する。加えて、アベルマブを投与されて C R を経験した対象は、治験責任医師の裁量に基づいて確定後最大 24 ヶ月間治療すべきである。化学

50

療法は、病勢進行もしくは許容できない毒性まで、または最大6サイクルの化学療法まで投与される。

#### 【0243】

統計学的方法：治験の主要エンドポイントであるPFS時間を、ITT集団において無作為化の階層を考慮に入れて、片側2.5%の有意水準で片側の層別ログランク検定を使用して分析する。無作為化を、組織学（扁平上皮/非扁平上皮）によって層化する。256例の事象を観察した後、分析を行って、対象420人の症例数を計画する。ITT集団におけるPFSの分析により、プラチナベースのダブルットと比較してアベルマブの優越性が証明される場合、片側0.025で全体の有意水準を制御するために、階層試験技法を使用して、ITT集団のPD-L1++サブセットにおけるPFS、BOR、およびOSの確認分析を計画する。安全性データを要約して、AEを、発生率、重症度、重篤度、および治験薬との関連性によって要約する。

10

#### [実施例4c]

#### 【0244】

本実施例は、進行NSCLC患者においてアベルマブを試験するフェーズIb治験に関する。進行したNSCLCを有し、転移性または再発性疾患に関して過去に治療されておらず、活性化EGFR変異またはALK再配列を有しておらず、PD-L1発現に関して選択されていない患者を、増悪、許容できない毒性、または中止まで、アベルマブ10mg/kgの2週間毎の静脈内投与によって治療した。反応を6週間毎に評価した（RECIST1.1）。有害事象（AE）を、NCI-CTCAE v4.0によって評点した。PD-L1発現はIHCが評価した。

20

#### 【0245】

2015年10月23日現在、患者145人にアベルマブ（中央値10週間〔範囲2～30週間〕）を投与した。年齢の中央値は70歳（範囲41～90歳）であり、ECOG PSは0（31.0%）または1（69.0%）であり、組織学は、腺癌（63.4%）、扁平上皮癌（26.9%）、その他（3.4%）、または不明（6.2%）であった。治療関連（TE）AEは、患者82人（56.6%、全てのグレード）に起こり、発生率が10%以上のAEは、注入に伴う反応（IRR；24人〔16.6%〕）および疲労（21人〔14.5%〕）であった。グレード3以上のTRAEが患者13人（9.0%）に報告され、IRRおよび疲労のみが患者1人超に起こった（それぞれ3人〔2.1%〕）。治療関連死は認められなかった。3ヶ月以上追跡した患者75人において、未確定ORRは、CR1人およびPR13人に基づき、18.7%（95%CI：10.6、29.3）であり、カットオフ時進行中は12人であった。不変は、患者34人（45.3%）に報告された；疾患制御率は、64.0%であった。PD-L1発現は、患者75人中45人（60.0%）において評価可能であった。腫瘍細胞染色の1%以上のカットオフに基づくと、45人中35人（77.8%）がPD-L1+であり、ORRは、PD-L1+において20.0%（35人中7人；95%CI：8.4、36.9）であったのに対し、PD-L1-患者では10人中0人（0.0、30.8）であった。PFSの中央値は、全ての治療患者に関して11.6週間（95%CI：6.7、17.9）であった。

30

40

#### 【0246】

結論：単剤としてのアベルマブは、EGFR野生型およびALK陰性で、進行疾患に関して過去に治療されておらず、PD-L1発現に関して選択されていないNSCLC患者において、許容可能な安全性プロファイルおよび臨床活性を示した。PD-L1+腫瘍においてORRがより高い傾向が示唆される。

#### [実施例5]

#### 【0247】

中皮腫患者の腫瘍試料、およびIFN- $\gamma$ 産生PD-1+T細胞によって誘導された悪性の滲出液由来の腫瘍細胞における高いPD-L1発現は、中皮腫の免疫抑制環境の維持におけるPD-1/PD-L1経路の顕著な役割を示している。

50

## 【 0 2 4 8 】

本実施例は、進行した切除不能中皮腫を有する患者においてアベルマブを試験するフェーズⅡb試験に関する。

## 【 0 2 4 9 】

患者に、アベルマブ 10 mg / kg を 1 時間の注入として 2 週間に 1 回、増悪、完全奏効 (CR) の確定、または許容できない毒性、または他の中止基準が起こるまで投与した。腫瘍を 6 週間毎に評価した (RECIST 1.1)。予め指示された反応の分析を、20 番目の患者の最初の治療後 13 週目に実施した。未確定最良総合効果 (BOR) および無増悪生存 (PFS) を評価した。有害事象 (AE) は、NCI-CTCAE v4.0 によって評点した。

10

## 【 0 2 5 0 】

プラチナ - ペメトレキセド含有レジメンまたはプラチナベースのレジメン後にペメトレキセドの投与を行った後に増悪した、組織学または細胞学により確認された切除不能中皮腫 (胸膜または腹膜) を有する患者全体で 20 人をアベルマブで治療した。2015 年 2 月 13 日現在、治療期間の中央値は 12 週間 (範囲 4 ~ 24 週間) であり、患者 8 人が治療中であった。年齢の中央値は 67 歳 (範囲 32 ~ 84 歳) であった。ECOG パフォーマンスステータスは、0 (15%) または 1 (85%) であり、患者は、中央値で 2 回の過去の治療 (範囲、1 ~ 4 回以上) を受けていた。組織学は、上皮 (65%)、混合 (15%)、または肉腫様 (5%) であった。任意のグレードの治療関連の治療下で出現した有害事象 (TEAE) は、患者 17 人 (85%) に起こり、最も一般的 (10% 超) な AE は、注入に伴う反応 (9 人 [45%])、疲労 (3 人 [15%])、発熱 (3 人 [15%])、および掻痒症 (3 人 [15%]) であった。患者 3 人 (15%) が、治療関連のグレード 3 以上の TEAE (下痢、大腸炎、リンパ球数の減少、および血中クレアチニンホスホキナーゼの増加; 各 1 事象) を経験したが、致死のアウトカムを有した治療関連 TEAE はなかった。客観的奏効は患者 3 人 (15%) (95% CI: 3.2、37.9) に観察された; 全てが部分奏効であり、データカットオフ時に進行中であった。不変 (SD) はさらに 9 人の患者 (45%) に観察された。全疾患制御率 (PR + SD) は、60.0% (患者 20 人中 12 人) であった。RECIST による PFS の中央値は、16.3 週間 (95% CI: 6.1、推定不能) であり、12 週において PFS 率は 66.7% (95% CI: 40.4、83.4) であった。

20

30

## 【 0 2 5 1 】

結論: アベルマブは、腫瘍の PD-L1 陽性に関して選択されていない進行切除不能中皮腫を有する過去に治療を受けた患者において予備的な臨床活性および管理可能な安全性プロファイルを示した。

## 【 0 2 5 2 】

更新: 2015 年 10 月 23 日現在、患者 53 人をアベルマブで治療した。年齢の中央値は 66 歳 (範囲 32 ~ 84 歳) であり、ECOG PS は、0 (26.4%) または 1 (73.6%) であり、LA/M 疾患の過去の治療回数の中央値は 1.5 回 (範囲 0 ~ 7 回) であった。組織学は、上皮 (81.1%)、混合 (11.3%)、肉腫様 (3.8%)、または不明 (3.8%) であった。治療関連 (TRA) E は、患者 41 人 (77.4%) に起こり、最も一般的な (10% 超) AE は、グレード 1/2 の注入に伴う反応 (20 人 [37.7%])、疲労 (8 人 [15.1%])、悪寒 (8 人 [15%])、および発熱 (6 人 [11.3%]) であった。グレード 3 以上の TRAE は、患者 4 人 (7.5%; 大腸炎、リンパ球の減少、および GGT または CPK の増加 [各 1 事象]) に起こったが、治療関連死は認められなかった。未確定 ORR は、9.4% (PR 5 人; 95% CI: 3.1、20.7)、カットオフ時に進行中 4 例であった。不変は、患者 25 人 (47.2%) に観察され、疾患制御率は 56.6% であった。PFS の中央値は 17.1 週間 (95% CI: 6.1、30.1) であり、24 週において PFS 率は、38.4% (95% CI: 23.3、53.4) であった。腫瘍細胞染色に関して 5% 以上のカットオフを使用して、評価可能な患者 39 人中 14 人 (35.9%) が PD-L1+ であり、O

40

50



RRは、PD-L1<sup>+</sup>において14.3% (14人中2人)であったのに対し、PD-L1<sup>-</sup>患者では8.0% (25人中2人)であり、PFSの中央値はPD-L1<sup>+</sup>患者では17.1週間 (95%CI: 5.4、推定不能)であったのに対し、PD-L1<sup>-</sup>患者では7.4週間 (95%CI: 6.0、30.1)であった。

#### 【0253】

結論：アベルマブは、進行切除不能中皮腫を有するPD-L1<sup>+</sup>およびPD-L1<sup>-</sup>患者において許容可能な安全性プロファイルおよび臨床活性を示した。

#### [実施例6]

#### 【0254】

本実施例は、多様な治療歴のある再発性または難治性の卵巣がんを有する患者においてアベルマブを試験するフェーズIb試験に関する。

10

#### 【0255】

再発性または難治性のステージIII~IV卵巣がんを有する女性75人を、アベルマブで治療した。2015年2月13日現在、治療期間の中央値は12週間 (範囲、2~54週間)であり、患者8人は治療中であった。年齢の中央値は62歳 (範囲38~84歳)であり、ECOGパフォーマンスステータスは0 [41.3%]または1 [58.7%]であり、患者は、過去の治療を中央値で4回 (範囲1~5回以上)受けていた。任意のグレードの治療関連の治療下で出現した有害事象 (TEAE)は、患者52人 (69.3%)に起こり、最も一般的な (10%超) AEは、疲労 (12人 [16.0%])、悪寒 (9人 [12.0%])、悪心 (8人 [10.7%])、および下痢 (8人 [10.7%])であった。患者6人 (8.0%)がグレード3/4の治療関連TEAE (患者1人超に起こったものはなかった)を報告したが、グレード5の治療関連TEAEを報告した患者はなかった。客観的奏効は患者8人 (10.7%) (95%CI: 4.7、19.9)に観察された。全てが部分奏効であり、5人 (6.7%)はデータカットオフ時に進行中であった。標的病変における30%以上の腫瘍の退縮がさらに患者3人 (4.0%)に観察されたが、これらの患者は、試験責任医師によりRECIST基準による奏効基準を満たしていなかった。不変は患者さらに33人 (44.0%)に観察された。PFSの中央値は11.4週間 (95%CI: 6.3、12.0)であり、24週目でのPFS率は、17.2% (95%CI: 8.1、29.2)であった。腫瘍は、評価可能な患者 (n=67; 1%腫瘍発現カットオフ)の74.6%においてPD-L1<sup>+</sup>であった。PD-L1<sup>+</sup>患者 (n=50)におけるORRは12.0%であり、PD-L1<sup>-</sup>患者 (n=17)では5.9%であった。OSデータはこの時点では不完全である。

20

30

#### 【0256】

結論：アベルマブは、抗PD-(L)1治療によって治療した、多様な治療歴のある進行卵巣がんを有する患者のこの今日まで最大の cohorts において許容可能な安全性プロファイルおよび有望な臨床活性を示した。PD-L1発現の分析により、PD-L1<sup>+</sup>腫瘍では反応がより良好である傾向が示される。

#### [実施例7]

#### 【0257】

本実施例は、進行した胃がんまたは食道胃接合部がんを有する患者においてアベルマブを試験する、セカンドラインおよびスイッチ維持療法 (SwM) の設定でのフェーズIb試験に関する。

40

#### 【0258】

患者に、アベルマブ10mg/kgを1時間の注入として2週間毎に、増悪、完全奏効 (CR) の確定、または許容できない毒性まで投与した。腫瘍は、6週間毎 (RECIST 1.1)に評価した。未確定最良総合効果 (BOR) および無増悪生存 (PFS) を評価した。有害事象 (AE)は、NCI-CTCAE v4.0によって評点した。

#### 【0259】

2015年2月13日現在、切除不能LA/M (局所進行または転移性GGJC)を有する患者75人：セカンドラインの設定の患者20人およびSwM群の患者55人をア

50

ベルマブで治療した。追跡期間の中央値は6ヶ月（範囲3～11ヶ月）であり、治療期間の中央値は12週間（範囲2～36週間）であった。年齢の中央値は57歳（範囲29～85歳）であり、ECOGパフォーマンスステータスは0（40%）または1（60%）であり、患者は過去の化学療法を中央値で1回（範囲1～4回以上）受けていた。任意のグレードの治療関連の治療下で出現した有害事象（TEAE）は、患者47人（62.7%）に起こり、最も一般的な（9%超）AEは、注入に伴う反応（12人[16.0%]）、悪心（7人[9.3%]）、ASTの増加（7人[9.3%]）、およびALTの増加（7人[9.3%]）であった。患者9人（12.0%）がグレード3以上の治療関連TEAEを報告し、最も頻繁なものは疲労、血小板減少症、および貧血（それぞれ、患者2人[2.7%]）であった。グレード5の治療関連TEAEが1人に認められた（自己免疫性肝炎に関連した肝不全）。セカンドライン群の患者では、奏効率（ORR）は15%（患者20人中3人；95%CI：3.2、37.9；3人全てが部分奏効[PR]であり；1人はカットオフ時進行中）であった。SwM集団では、ORRは7.3%（患者55人中4人；95%CI：2.0、17.6；CR1人、PR3人；3人はカットオフ時進行中）であった。不変（SD）は、セカンドライン群の患者でさらに7人（35.0%）において観察され、SwM患者ではさらに26人（47.3%）において観察された。PFS期間の中央値および24週においてPFS率はそれぞれ、セカンドライン群の患者に関して11.6週間（95%CI：6.0、21.9）および19.3%（95%CI：3.7、44.1）であった。SwM群では、これらの値は14.1週間（9.9、18.0）、および34.0%（19.8、48.6）であった。

【0260】

結論：アベルマブは、セカンドラインおよびSwMの設定のいずれにおいても管理可能な安全性プロファイルを示した。客観的奏効および疾患の安定化が、PD-L1発現レベルに基づいて選択されていない両方の群で観察された。

[実施例8]

【0261】

本実施例は、転移性の尿路上皮癌を有する患者においてアベルマブを試験するフェーズIb試験に関する。

【0262】

PD-L1発現に関して選択していない患者に、アベルマブ10mg/kgを1時間注入として2週間毎に、進行の確定、許容できない毒性または他の中止基準が起こるまで投与した。腫瘍を6週間毎に評価した（RECIST1.1）。最良総合効果および無増悪生存（PFS）を評価した。有害事象（AE）は、NCI-CTCAE v4.0によって評点した。PD-L1発現は、様々なカットオフ基準を使用して免疫組織化学によって評価した。

【0263】

2015年3月19日現在、UCを有する患者44人をアベルマブで治療して（中央値13週間[範囲2～28週間]）、中央値で3.5ヶ月間（範囲3.0～5.0ヶ月）追跡した。年齢の中央値は68歳（範囲30～84歳）であり、ECOGパフォーマンスステータスは、0（43.2%）または1（56.8%）であり、全員が、過去の治療を中央値で2回（範囲1～4回以上）受けていた。任意のグレードの治療関連の治療下で出現したAE（TR-TEAE）は、患者26人（59.1%）に起こり、発生率10%以上のAEは、注入に伴う反応（8人[18.2%]）および疲労（7人[15.9%]）であった。治療関連死は認められなかった：グレード3以上のTR-TEAE（無力症）が1人に観察された。全ORRは15.9%（患者7人；95%CI：6.6、30.1）であり、CRは1人およびPRは6人であった。6人の反応がカットオフ時進行中であった。不変は、患者19人（42.3%）に観察され、疾患制御率は59.1%であった。PD-L1発現は、反応者7人中6人を含む患者32人において評価可能であった。5%以上/1以上の強度カットオフ（腫瘍細胞の5個以上が任意の強度（1+以上）の染色を示す）を使用すると、ORRは、PD-L1+患者において40.0%（10人中4人）

であったのに対し、PD-L1<sup>+</sup>患者では9.1% (22人中2人;  $p = 0.060$ )であった。12週においてPFSは、PD-L1<sup>+</sup>腫瘍では70.0% (95% CI: 32.9、89.2)であったのに対し、PD-L1<sup>-</sup>腫瘍では45.5% (95% CI: 22.7、65.8)であった。

#### 【0264】

結論：アベルマブは、UCを有する患者において許容可能な安全性プロファイルを示し、臨床活性を有した。PD-L1<sup>+</sup>腫瘍を有する患者では、12週においてORRがより高い傾向があり、PFSがより長い傾向があった。

#### [実施例9]

#### 【0265】

本実施例は、標準治療に難治性のまたは標準治療後に増悪した局所進行または転移性乳がん(MBC)を有する患者においてアベルマブを試験するフェーズIb試験に関する。

#### 【0266】

患者に、アベルマブ10mg/kgを2週間毎に、進行確定、許容できない毒性、または他の任意の中止基準が起こるまで投与した。腫瘍を6週間毎に評価した(RECIST 1.1)。未確定最良総合効果を評価した。有害事象(AE)を、NCI-CTCAE v4.0によって評点した。バイオマーカー分析のために、生検または外科標本をアベルマブの初回投与前の90日以内に得た。腫瘍のPD-L1発現を様々なカットオフ基準を使用して免疫組織化学によって評価した。

#### 【0267】

2015年2月27日現在、乳がん(56.5%)、特定不能の癌(9.5%)、小葉がん(3.6%)、またはその他(30.4%)を含むMBCを有する患者168人(女性167人、男性1人)をアベルマブで治療した後、中央値で10ヶ月間(範囲6~15ヶ月)追跡した。年齢の中央値は55歳(範囲31~81歳)であり、ECOGパフォーマンスステータスは0(49.4%)または1(50.6%)であり、患者は、LA疾患に関して過去の治療を中央値で3回(範囲0~10回; 患者は禁忌である場合を除き、タキサンおよびアントラサイクリンによる過去の治療を受けていなければならない)受けていた。患者はHER2-/ER+またはPR+(69人[41.1%])、トリプルネガティブ(TNBC=HER2-/ER-/PR-; 57人[33.9%])、HER2+(26人[15.5%])であったか、またはバイオマーカーステータスが不明(16人[9.5%])であった。治療期間の中央値は8週間(範囲、2~50週間)であり、患者9人(5.4%)は、アベルマブによる治療中であった。任意のグレードの治療関連の治療下で出現したAE(TEAE)が患者120人(71.4%)に起こり、最も一般的な(10%超)AEは、疲労(33人[19.6%])、悪心(24人[14.3%])、および注入に伴う反応(20人[11.9%])であった。グレード3以上の治療関連TEAEは、患者24人(14.3%)に起こり、これには(1%以上)疲労、貧血、GGTの上昇、および自己免疫性肝炎(各3人[1.8%])、および関節痛(2人[1.2%])が含まれた。2例の治療関連死(急性肝不全、呼吸促進)が認められた。コホート全体での未確定客観的奏効率(ORR)は5.4%(患者9人: 95% CI: 2.5、9.9)であり、CRは1人およびPRは8人であった。反応9例中5例がカットオフ時進行中であった。不変は、さらに患者40人(23.8%)に観察され、全疾患制御率は29.2%であった。腫瘍の30%以上の低減のエビデンスが患者15人(8.9%)に認められた。TNBCにおけるPR5人( $n = 57$  [8.8%; 95% CI: 2.9、19.3])を含む、全てのバイオマーカーサブグループにおいて反応者が認められた。PD-L1発現は患者136人において評価可能であった。腫瘍内にPD-L1発現免疫細胞を有する全ての患者において、33.3%(12人中4人)がPRを示した。腫瘍内にPD-L1<sup>+</sup>免疫細胞を有するTNBCを有する患者では、44.4%(9人中4人)がPRを示したのに対し、PD-L1<sup>-</sup>免疫細胞を有するTNBCではPRを示したのは2.6%(39人中1人)であった。

#### 【0268】

結論：アベルマブは、MBCを有する患者のサブセットにおいて許容可能な安全性プロファイルを示し、臨床活性を有する。TNBCを有する患者では、腫瘍内のPD-L1発現免疫細胞の存在は、アベルマブに対する臨床反応に関連し得る。

[実施例10]

【0269】

本実施例は、切除不能、局所進行または転移性の胃または食道胃接合部（GEJ）の腺癌を有する対象において、アベルマブによる維持療法をファーストライン化学療法の継続と比較する、多施設国際無作為化非盲検フェーズIII試験に関する。およそ629人の対象を登録して、オキサリプラチンと5-FUまたはカペシタビン（導入相）のいずれかで構成される12週間のファーストライン治療を行う。

10

【0270】

導入相の後、12週間後にCR、PR、またはSDを経験した対象（対象およそ440人）を無作為化して、アベルマブ、または導入相と同じ化学療法レジメンの継続（維持相）のいずれかを投与する。

【0271】

導入相の化学療法の用量およびスケジュールは以下の通りである：

- ・ オキサリプラチン  $85 \text{ mg/m}^2$  を1日目に静脈内注射し、5-FU  $2600 \text{ mg/m}^2$  を1日目に24時間持続的静脈内注入し、これに加えてロイコボリン  $200 \text{ mg/m}^2$  を1日目に静脈内注射し、これを2週間毎に（最大12週間）行う、または
- ・ オキサリプラチン  $130 \text{ mg/m}^2$  を1日目に静脈内注射して、カペシタビン  $1000 \text{ mg/m}^2$  を1日2回2週間投与後に1週間の休薬期間を空けて3週間毎に（最大12週間）行う。導入相の化学療法の終了後、病勢進行が認められない対象（SD、PRまたはCRを示す対象）は、アベルマブを投与するかまたは導入相と同じ化学療法レジメンを継続する、維持相に無作為化するために適格である。

20

【0272】

維持相の治療は以下の通りである：

1. アベルマブに無作為化した対象に関して：アベルマブ  $10 \text{ mg/kg}$  の用量を1時間の静脈内注入として2週間毎に1回投与する。
2. 化学療法に無作為化された対象に関して：導入相と同じオキサリプラチン - フルオロピリミジンダブレットのレジメンをさらに2サイクル継続する。
  - ・ 維持相でのオキサリプラチン - フルオロピリミジンダブレットの終了後、患者全員が最善の支持療法（BSC）を受け続ける。
  - ・ S1単剤療法が治験責任医師の施設で標準治療（SOC）としての使用が承認されている限り、患者は、オキサリプラチン - フルオロピリミジンダブレット2サイクル後に維持療法としてS1単剤療法を受けてもよい。
  - ・ 化学療法を受ける患者に関しては、オキサリプラチン - フルオロピリミジンダブレットが毒性により継続できない場合、開始用量後の用量の改変が許容される。

30

【0273】

対象は、評価のために定期的な間隔で、診療所で診察を受ける。コンピューター断層撮影（CT）スキャンまたは磁気共鳴イメージング（MRI）による腫瘍の測定を、6週間毎に実施して、治療に対する反応を決定する。臨床判断は、治験責任医師によるスキャンの評価に基づく。しかし、集中画像診断サービスを使用して全てのCT/MRIスキャンを収集し、独立審査委員会（IRC）が、試験エンドポイントの目的に関して、RECIST v1.1を使用して反応を評価する。

40

【0274】

試験治療は：

- ・ 病勢進行
- ・ 治験責任医師の意見による有意な臨床上的悪化（臨床的進行）
- ・ 治験責任医師の意見による許容できない毒性
- ・ 治験または治験治療からの任意の中止基準を満たす

50

まで継続する。

【 0 2 7 5 】

アベルマブを投与される対象に関しては、治療は、以下の基準を満たす限り、RECISTバージョン1.1に従って病勢進行が最初に決定された後も継続する：

- ・ いかなる急速な病勢進行も伴わない、治験責任医師が評価した臨床上の恩典
- ・ 治験治療に対する忍容性
- ・ 安定な米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）パフォーマンスステータス（PS = 0 または 1）
- ・ 増悪後に治療を継続しても、病勢進行の重篤な合併症（例えば、中枢神経系の転移）を防止するための緊急の介入は直ちに行う。

10

【 0 2 7 6 】

アベルマブを投与されてCRを経験した対象は、反応の確定後、少なくとも12ヶ月および/または病勢進行もしくは許容できない毒性が起こるまで治療すべきである。確定されたCRを有する対象が治療の中止後に再発したが、治験終了前であった場合、治験責任医師の裁量により、メディカルモニターの同意を得て、治療の再開が1回認められる。再治療に適格となるためには、対象は初回のアベルマブ治療で治療中止に至るいかなる毒性も経験してはならない。治療を再開した対象は、治験に留まり、プロトコルおよび評価スケジュールの「増悪まで」のスケジュールに従って治療およびモニターされる。維持相の対象は、RECIST v 1.1に従って進行（PD）、有意な臨床上的悪化（臨床的進行）、許容できない毒性、同意の撤回、または治験もしくは治験治療の任意の中止基準が満たされるまで治験治療を受ける。

20

【 0 2 7 7 】

試験中の対象の管理は、治験責任医師の評価に基づくが、試験のエンドポイントはIRCの評価に基づく。対象は、定期的に診療所で診察を受け、治験治療を受けて有効性および安全性評価を受ける。維持相の終了後、対象は、追跡相に入る。

【 0 2 7 8 】

計画対象人数：対象およそ629人が化学療法導入相に登録すると計画して、対象440人が維持相に無作為化されると計画する。

【 0 2 7 9 】

主要エンドポイント：治験の主要エンドポイントは、対象の実際の死因によらず、無作為化から死亡日時までの期間（月数）として定義されるOSである。

30

【 0 2 8 0 】

副次的エンドポイント：副次的エンドポイントは、RECIST v 1.1に従ってIRCが判定するPFSおよび最良総合効果（BOR）を含む。他の副次的エンドポイントは、対象報告アウトカム/クオリティオブライフ（EQ-5D-5L、EORTC QLQ-C30、およびEORTCモジュールQLQ-STO22質問票によって評価する）を含む。

【 0 2 8 1 】

探索的エンドポイント：

- ・ ベースラインからの各時点での標的病変における腫瘍の退縮
- ・ 選択した臨床反応パラメータと関連させた、ベースラインでの腫瘍細胞および腫瘍微小環境の細胞におけるPD-L1発現レベル
- ・ アベルマブの作用機序またはアベルマブに対する反応/耐性に関連し得る末梢血および/または腫瘍組織における分子、細胞、および可溶性マーカー
- ・ アベルマブの反応持続時間
- ・ アベルマブの反応までの時間
- ・ 回数の少ないPKサンプリングに基づくアベルマブおよび個々の薬物投与の集団のPK
- ・ 選択された安全性および有効性エンドポイントに関するアベルマブの投与反応（投与の安全性および投与の有効性）

40

50

・ アベルマブの免疫原性

【0282】

安全性エンドポイント：安全性エンドポイントには、治験を通して評価され、米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準バージョン4.03（CTCAE v4.03）を使用して評価される有害事象（AE）、身体検査、臨床検査評価、併用薬、バイタルサイン、心電図パラメータおよびECOG PSが含まれる。

【0283】

選択基準：年齢18歳以上の男女対象で、治験登録時のECOG PSが0または1であり、腫瘍組織を含有するホルマリン固定パラフィン包埋ブロックまたはPD-L1発現評価に適した非染色の腫瘍のスライドガラス7枚（好ましくは10枚）を利用でき、少なくとも1つの測定可能な腫瘍病変、および胃またはGEJの組織学的に確認された切除不能、局所進行または転移性の腺癌を有する対象。

【0284】

除外基準：T-細胞共調節タンパク質を標的とする任意の抗体または薬物による過去の治療、同時の抗がん剤治療、または免疫抑制剤。他の除外基準は、モノクローナル抗体に対する重度の過敏反応（グレードクルージョン（clusion）基準は、アナフィラキシーの既往またはコントロール不十分な喘息（すなわち、部分的にコントロールされた喘息の3つまたはそれ超の特徴）、過去の治療に関連するグレードreference TCAEv4.03の持続性の毒性、および胃またはGEJの切除不能局所進行または転移性腺癌に関する過去の化学療法を含む。

【0285】

治験薬：用量／投与方法／投与スケジュール：アベルマブは、10mg/kgの1時間の静脈内注入として2週間毎に1回の治療サイクルでPDまたは許容できない毒性まで投与される。注入に伴う反応を和らげるために、対象に、毎回のアベルマブ注入の30～60分前に、ヒスタミンH1受容体（H1）遮断剤およびアセトアミノフェンによる前処置を行う。アベルマブの各用量のおよそ30～60分前の抗ヒスタミン剤およびパラセタモール（アセトアミノフェン）による前投薬（例えば、25～50mgジフェンヒドラミンおよび500～650mgパラセタモール〔アセトアミノフェン〕の静脈内または経口同等量）は必須である。このレジメンは、それがコルチコステロイドの全身投与を含まないことを条件として、必要に応じて地域の治療標準およびガイドラインに基づいて修正してもよいが、併用薬として記録しなければならない。

【0286】

対照治療：維持相の間の化学療法は、以下の決まりに従って投与される：

1. アベルマブに無作為化された対象に関しては、アベルマブを10mg/kgの用量の1時間静脈内注入として2週間毎に1回投与する
2. 化学療法に無作為化された対象に関しては、導入相と同じオキサリプラチン - フルオロピリミジンダブレットのレジメンをさらに2サイクル継続する：

・ 維持相でのオキサリプラチン - フルオロピリミジンダブレットの終了後、全ての患者がBSCを継続して受ける。

・ S1単剤療法が治験責任医師の施設でSOCとしての使用が承認されている限り、患者は、オキサリプラチン - フルオロピリミジンダブレットの2サイクル後に維持療法としてS1単剤療法を受けてもよい。

・ 化学療法を受ける患者に関しては、オキサリプラチン - フルオロピリミジンダブレットが毒性により継続できない場合、開始用量後の用量の改変が許容される。

【0287】

治療は、病勢進行、許容できない毒性まで、または選択された薬剤の容認される最大期間、投与される。

【0288】

対象あたりの計画される治験および治療期間：本治験において、導入相の間の化学療法による治療は、12週間持続し、その後、アベルマブまたは導入相と同じ化学療法レジメ

10

20

30

40

50

ンの継続のいずれかによる維持相が続き、これは病勢進行または許容できない毒性まで継続する。アベルマブを投与されてCRを経験した対象は、反応の確定後、少なくとも12ヶ月間および/または病勢進行または許容できない毒性まで治療すべきである。

#### 【0289】

統計学的方法：主要エンドポイントはOSであり、有効性の確証的エビデンスとして考えられている。主たる解析セットは、ITT分析セットであろう。主要エンドポイント(OS)および2つの副次的エンドポイント(PFSおよびBOR)の第一種過誤の確率は、階層試験技法を使用して2.5%(片側)の水準で制御される。主要エンドポイント(OS)の仮説に関連する検定が有意である場合に限って、副次的エンドポイントPFSを検定する。同様に、副次的エンドポイントPFSの仮説に関連する検定が有意である場合に限って、副次的エンドポイントBORを検定する。層化因子は地域(アジアと非アジアの比較)である。

10

#### 【0290】

症例数：本試験の症例数は、主要エンドポイント - OSによって駆動される。試験はイベント駆動である。OSに関する主たる解析は、維持相および長期追跡相の間に336例の死亡が起こった後に行われる。同様に、252例の死亡(すなわち、OS事象の計画された最大数の75%)が観察された後に、O'Brien-Flemingの有効性境界値のLan-DeMets消費関数を使用して有効性の中間分析を行う。336例の死亡により、試験は、主要エンドポイント解析に関して約90%の検定力を提供する。名目上の片側の値は、中間分析および最終分析に関してそれぞれ、0.0096および0.0221である。導入相に登録した対象のおよそ70%が導入相の終了後に維持相に関して適格であると仮定すると、およそ629人の対象が導入相に登録され、それによって440人の適格対象が維持相に無作為化されて336例のOS事象を観察することとなる。

20

#### [実施例11]

#### 【0291】

本実施例は、切除不能、再発性、または転移性の胃または食道胃接合部腺癌のサードライン治療としてのアベルマブのフェーズIII非盲検多施設試験に関する。本試験の目的は、医師が選択した治療と最善の支持化学療法の併用と比較して、アベルマブによる治療と最善の支持療法の併用の優越性を証明することである。

#### 【0292】

30

PD-L1発現に関して予め選択していないおよそ330人の適格患者(他にも選択/除外基準はあるが、中でもとりわけ、ECOGパフォーマンスステータス0~1、組織学的に確認された切除不能で局所進行または転移性の胃または食道胃接合部[G EJ]の腺癌、PD-L1発現評価のための新たなまたは保管された組織、切除不能、再発性または転移性の胃またはG EJの腺癌に関する過去2回の全身治療、T細胞共調節タンパク質を標的とする抗体または薬物による過去の治療なし、および同時の抗がん剤治療または免疫抑制剤なし)を無作為化して、BSC+アベルマブ10mg/kg用量の1時間静脈内注入を2週間毎またはBSC±化学療法(化学療法を受けることが適格である患者において、医師が選択したイリノテカン[150mg/m<sup>2</sup>]またはパクリタキセル[80mg/m<sup>2</sup>])のいずれかを投与する。化学療法に適格でない患者には、BSCを3週間毎に投与する。

40

#### 【0293】

第1群：実験群：アベルマブ+最善の支持療法(BSC)

アベルマブ10mg/kgを1時間の静脈内(IV)注入として2週間毎に1回の治療サイクルで、進行の確定または許容できない毒性が起こるまで、最善の支持療法(BSC)と共に投与する。

#### 【0294】

最善の支持療法は、特異的な抗がん剤レジメンを行わずにクオリティオブライフを最大限にすることを意図して投与される治療として定義され、試験責任医師の裁量に基づく。

#### 【0295】

50

## 第2群：活性対照群：医師が選択する化学療法

医師が選択する化学療法は以下を含む：

- ・ パクリタキセル + B S C または
  - ・ イリノテカン + B S C または
  - ・ B S C 単独：明記された用量およびスケジュールでのパクリタキセルまたはイリノテカン
- を投与されるには適格でないように思われる対象には、治験責任医師の裁量に従って3週間毎に1回B S Cを投与する。

## 【0296】

イリノテカンは、1日目および15日目に $150\text{ mg/m}^2$ の用量で4週間の治療サイクルで、病勢進行または許容できない毒性までB S Cと共に投与される。パクリタキセルは、1、8、および15日目に $80\text{ mg/m}^2$ の用量で4週間の治療サイクルで、進行または許容できない毒性が起こるまでB S Cと共に投与される。最善の支持療法は、特異的な抗がん剤レジメンを行わずにクオリティオブライフを最大限にすることを意図して投与される治療として定義され、治験責任医師の裁量に基づく。

## 【0297】

アウトカム測定：

- 1．全生存：対象の実際の死因によらず、無作為化から死亡日までの期間（月数）。
- 2．無増悪生存（P F S）：P F Sは、無作為化日から進行（P D）の最初の報告日またはP Dの報告がない中での任意の原因による死亡のいずれか早いほうの日までの期間として定義される。P F Sは、固形がんの治療効果判定のための新ガイドラインバージョン1.1（R E C I S T v 1.1）に従って評価される。P Dは、ベースラインで記録された最小のS L Dを参照として長径の合計（S L D）の少なくとも20%の増加、または1つもしくは複数の新規病変の出現として定義される。
- 3．最良総合効果（B O R）：B O Rは、R E C I S T 1.1に従って決定され、独立審査委員会（I R C）が判定する。B O Rは、無作為化日から病勢進行または再発までの間に記録された（治療開始以降に記録された最小の測定を参照とする）、完全奏効（C R）、部分奏効（P R）、不変（S D）および進行（P D）のいずれかの最善の反応として定義される。C R：標的および非標的病変の全てのエビデンスの消失。P R：全ての病変の長径の合計（S L D）のベースラインからの少なくとも30%低減。不変（S D）= P Dであるとするほど十分な増加がなく、P Rであるとするほど十分な退縮がない。P Dは、ベースラインで記録された最小のS L Dを参照としてS L Dの少なくとも20%の増加、または1つもしくは複数の新規病変の出現として定義される。
- 4．欧州クオリティオブライフ5項目（E Q - 5 D - 5 L）健康アウトカム質問票のベースラインからの変化：E Q - 5 D - 5 L健康アウトカム質問票は、単純な記述式プロフィールおよび1つの指標値を提供する健康状況の測定である。E Q - 5 D - 5 Lは、可動性、自己管理、日常活動、疼痛／不快感および不安／抑うつに関して健康を定義する。5項目を併せて、健康プロフィールを作成する。1対1のマッチングを使用して、これらのプロフィールを連続する1つの指標スコアに変換する。起こりうる最低スコアは-0.59（歩行できない、自己管理できない、日常活動ができない、極度の疼痛または不快感、極度の不安または抑うつ）であり、最高は1.00（5項目全てに問題なし）である。
- 5．欧州がん研究治療機関のクオリティオブライフ（E O R T C Q L Q - C 3 0）の全身健康状況のベースラインからの変化：E O R T C Q L Q - C 3 0は、がんの対象における全体的なクオリティオブライフ（Q O L）を評価するために使用される30項目の質問ツールである。これは15のドメイン：1つの全身健康状況（G H S）尺度、5つの機能的尺度（身体、役割、認知、感情、社会）、および9つの症状尺度／項目（疲労、悪心および嘔吐、疼痛、呼吸困難、睡眠障害、食欲喪失、便秘、下痢、財務的影響）からなる。E O R T C Q L Q - C 3 0 G H S / Q O Lスコアは0～100の範囲である。高いスコアは良好なG H S / Q O Lを示している。スコア0は、非常に不良な身体状態およびQ O Lを表す。スコア100は、優れた全身状態およびQ O Lを表す。
- 6．欧州がん研究治療機関のクオリティオブライフ質問票 - 胃がん特異的（E O R T C

10

20

30

40

50



S T O 2 2 ) 質問票スコアのベースラインからの変化 : Q L Q - S T O 2 2 は、胃がんのクオリティオブライフの質問票である。疾患、治療関連症状、副作用、嚥下障害、栄養局面および胃がんの情緒面の問題 (嚥下障害、疼痛、逆流、摂食制限、不安、ドライマウス、身体像、および脱毛) に関する 2 2 の質問がある。症状の尺度または単一項目に関して、参加者は 4 点尺度 ( 1 = 全くない ; 2 = 少しある ; 3 = かなりある ; 4 = 非常にある ) を使用して評価する。全ての尺度および単一項目スコアは 0 ~ 1 0 0 の範囲であった。症状尺度または単一項目に関して、高スコアは、高レベルの症状および問題を示しており、すなわち、0 = 症状なし、1 0 0 = 最も重度の症状である。

#### 【 0 2 9 8 】

選択基準 :

- ・ 年齢 1 8 歳以上の男女対象
- ・ 疾患は R E C I S T 1 . 1 によって測定可能でなければならない
- ・ 組織学的に確認された切除不能局所進行または転移性の胃または食道胃接合部 ( G E J ) の腺癌を有する対象
- ・ 試験登録時の米国東海岸癌臨床試験グループ ( E C O G ) パフォーマンスステータス ( P S ) が 0 または 1 である
- ・ 推定余命が 1 2 週間超である
- ・ プロトコルによって定義される適切な血液、肝、および腎機能
- ・ 妊娠可能年齢の女性の場合、スクリーニング時に妊娠血液検査陰性
- ・ 男女対象に関して有効な避妊、妊娠のリスクがある場合には、他のプロトコル定義基準を適用する。

10

20

#### 【 0 2 9 9 】

除外基準

- ・ T - 細胞共調節タンパク質を標的とする任意の抗体または薬物による過去の治療
- ・ 同時の抗がん治療
- ・ 大手術
- ・ 任意の理由で免疫抑制剤 (ステロイドなど) を投与されている対象は、治験治療の開始前にこれらの薬剤を漸減させなければならない (但し、1 日 1 0 m g 未満のプレドニゾンに等しい生理的な補充用量のコルチコステロイドを継続してもよい副腎不全の対象を除く)
- ・ 脳転移を有する全ての対象、但し以下の基準を満たす対象を除く : a . 脳転移が局所で治療されている ; および b . 疾患の脳局在に関連する進行中の神経学的症状がない (脳転移の治療の結果である続発症は許容可能である)
- ・ 過去 5 年以内の悪性疾患 (胃がん以外) の既往、但し、皮膚基底細胞癌もしくは扁平上皮癌、または上皮内癌 (膀胱、子宮頸部、結腸直腸、乳房) を除く
- ・ 同種異系幹細胞移植を含む過去の臓器移植
- ・ 有意な急性または慢性感染症
- ・ 免疫刺激剤を投与すると悪化し得る活動性の自己免疫疾患
- ・ モノクローナル抗体に対する公知の重度の過敏反応、アナフィラキシーの任意の既往、またはコントロール不十分な喘息 (すなわち、部分的にコントロールされた喘息の 3 つまたはそれ超の特徴)
- ・ 脱毛を除く過去の治療に関連する持続性の毒性
- ・ グレード 3 超のニューロパシー
- ・ 妊娠または授乳
- ・ 公知のアルコールまたは薬物乱用
- ・ 高血圧症、活動性感染症、糖尿病を含むコントロール不十分な併発疾患の既往
- ・ 臨床的に有意な (すなわち、活動性の) 心血管疾患
- ・ 治験治療に対する対象の忍容性を障害し得る他の全ての有意な疾患
- ・ インフォームドコンセントの理解または提出を妨げる、および試験の要件の遵守を制限する任意の精神状態

30

40

50

- ・ アベルマブの初回用量の4週間以内および治験中のワクチン接種は、不活化ワクチンの投与を除き、禁止される
- ・ 法的無能力または法的行為能力制限

## [実施例12]

## 【0300】

本実施例は、ファーストラインプラチナ含有化学療法の終了後に疾患が増悪しなかった局所進行または転移性尿路上皮がんを有する患者において、維持療法としてのBSC単独と比較したアベルマブと最善の支持療法(BSC)の併用に関するフェーズIII多施設多国間無作為非盲検平行アーム試験に関する。本治験の主目的は、ファーストライン化学療法の間または終了後に悪化しなかった局所進行または転移性尿路上皮がんを有する患者の生存に対してアベルマブが効果を有するか否かを決定するために、アベルマブと最善の支持療法(BSC)との併用による維持療法をBSC単独と比較することである。

10

## 【0301】

主要アウトカム測定：

- ・ 全生存：全生存は、無作為化日から任意の原因による死亡日までの期間として定義される。生存していないことがわかった患者は最後の診察日で観察打ち切りとする。

## 【0302】

副次的アウトカム測定

- ・ 無増悪生存(PFS)：PFSは、無作為化から客観的進行(PD)の最初の報告日または任意の原因による死亡日のいずれか早いほうの日までの期間として定義される。

20

- ・ 客観的奏効(OR)：客観的奏効は、無作為化日から病勢進行または任意の原因による死亡が起こるまでに記録されたRECIST v1.1に従う完全奏効(CR)または部分奏効(PR)として定義される。

- ・ 奏効期間：奏効期間(DR)は、RECIST v1.1に従って客観的奏効を示す患者に関して、客観的腫瘍反応(CRまたはPR)の最初の報告から、客観的腫瘍進行の最初の報告または任意の原因による死亡のいずれか早いほうまでの時間として定義される。

- ・ 疾患コントロール：疾患コントロール(DC)は、無作為化から病勢進行または任意の原因による死亡までに記録されたRECIST v1.1に従うCR、PR、または不変(SD)として定義される。

30

- ・ 悪化するまでの時間(TTD)：TTDは、ベースラインから、FACT膀胱がん患者用疾患関連症状サブセット-身体(FBI SI-DRS-P)における患者のスコアが、3ポイントまたはそれ超の増加を示す最初の日までの期間として定義される。

- ・ 欧州QoL EQ-5D：欧州クオリティオブライフ6項目患者記入質問表は、1つの指標値または有用性スコアに関して健康状態を評価するために設計された。欧州QoL EQ-5Dには2つの成分、すなわち個人が5つのエリア(可動性、自己管理、日常活動、疼痛/不快感、および不安/抑うつ)での自身の問題のレベル(なし、いくらか、中等度、極度)を採点する健康状態プロファイル、および患者が自身の全身健康状態を0(考えられる最悪)から100(考えられる最善)まで採点する視覚的アナログ尺度(VAS)がある。

40

- ・ Cmax：Cmaxは、アベルマブの最高血漿中濃度として定義される。
- ・ Ctrough：Ctroughは、アベルマブの投与間隔の終了時での谷の血漿中濃度として定義される。

- ・ 抗薬物抗体(ADA)の発生率：アベルマブを投与されている患者のADA陽性および中和抗体陽性の百分率

- ・ 腫瘍組織バイオマーカー：PD-L1発現を含むがこれらに限定されるわけではないアベルマブに対する感受性または耐性の候補予測バイオオマーカーを評価するための分析

- ・ 有害事象発生率：NCI CTCAE v4.0.3に従って評点した、治療下で出現した有害事象を経験した患者の発生率。

50

・ 臨床検査異常の発生率：NCI CTCAE v4.03に従って評点した、臨床検査異常を有する患者の発生率。

【0303】

他の予め明記されたアウトカム測定：

・ irRECISTに従う抗腫瘍活性：客観的奏効およびPFSを、免疫関連奏効基準(irRECIST)に従って評価する。

【0304】

推定登録者数：668人

【0305】

A群：アベルマブと最善の支持療法(BSC)の併用

10

生物製剤：ワクチン：アベルマブ

10mg/kgを1時間の静脈内注入として2週間毎(Q2W)に4週間サイクル。

【0306】

その他：最善の支持療法

BSCは、治療担当医が適切と考える場合に投与され、抗生物質、栄養支持、代謝障害の修正、最適な症状コントロールおよび疼痛管理(緩和的放射線治療を含む)等による治療を含み得る。BSCは、いかなる活性な抗腫瘍治療も含まないが、緩和を意図した孤立性病変の局所放射線治療は許容される。

【0307】

B群：最善の支持療法(BSC)単独

20

その他：最善の支持療法

BSCは、治療担当医が適切と考える場合に投与され、抗生物質、栄養支持、代謝障害の修正、最適な症状コントロールおよび疼痛管理(緩和的放射線治療を含む)等による治療を含み得る。BSCは、いかなる活性な抗腫瘍治療も含まないが、緩和を意図した孤立性病変の局所放射線治療は許容される。

[実施例13]

【0308】

本実施例は、PD-L1発現レベルに基づく進行した胃または食道胃接合部の腺癌(GC/GEJ)を有する日本人患者におけるアベルマブのフェーズIb試験に関する。本試験の目的は、安全性および臨床活性を証明することである。

30

【0309】

患者に、アベルマブ10mg/kgの静脈内注入を2週間毎に、進行の確定、許容できない毒性、または中止まで投与する。腫瘍を6週間毎に評価する(RECIST1.1)。最良総合効果(ORR)および無増悪生存(PFS)を評価した。有害事象(AE)は、NCI-CTCAE v4.0によって評点した。試験前の6ヶ月までに採取した新たな組織試料および保管試料でのPD-L1発現を、様々なカットオフ基準を使用して免疫組織化学によって評価した。2015年3月11日現在、患者20人を治療して、追跡期間の中央値は6ヶ月間であった。任意のグレードの治療関連AE(TRAE)が患者20人中18人(90%)に起こり、患者1人(5%)はグレード3のTRAE(アラニンアミノトランスフェラーゼの増加)を報告した。治療関連の死亡は認められなかった。確定ORRは、部分奏効(PR)3人に基づいて15.0%であり、疾患制御率(PR+不変)は65.0%であった。腫瘍細胞染色に関して1%以上のカットオフに基づく、PD-L1<sup>+</sup>試料を有する患者(n=6[30.0%])は、PD-L1<sup>-</sup>試料を有する患者(n=14[70.0%])における奏効なしと比較して50.0%のORRを示した。PFSの中央値は、PD-L1<sup>+</sup>に関して12.3週間(95%CI: 3.1、推定不能)、およびPD-L1<sup>-</sup>に関して11.1週間(6.0、12.1)であった(同様に1%以上のカットオフ)。12週においてPFS率は、PD-L1<sup>+</sup>およびPD-L1<sup>-</sup>患者に関してそれぞれ、66.7%(95%CI: 19.5、90.4)および32.1%(10.2、56.9)であった。PD-L1陽性は、腫瘍内の浸潤免疫細胞において観察されなかった(10%以上のカットオフ)。

40

50

## 【0310】

結論：単剤のアベルマブは、GC/G EJ患者において許容可能な安全性プロファイルおよび臨床活性を示した。この小さいコホートでは、PD-L1<sup>+</sup>患者ではPD-L1<sup>-</sup>患者と比較してORRがより高い傾向が観察された。解析は進行中であり、このコホートの患者40人への拡大が進行中である。

## [実施例14]

## 【0311】

本実施例は、進行した胸腺上皮腫瘍（TET、胸腺腫）におけるアベルマブのフェーズI試験に関する。本試験の目的は、フェーズI試験で登録した再発したTETを有する患者における安全性および有効性を証明することである。

10

## 【0312】

適格基準：1回超の過去の標準治療、過去の免疫チェックポイント阻害剤の使用なし、自己免疫（AI）疾患の既往なし。治療：増悪または許容できない毒性まで、アベルマブ10～20mg/kgの1時間の注入を2週間毎。反応は免疫関連RECIST1.1によって6週間毎に評価した。相関試験：腫瘍試料および末梢血免疫サブセット分析におけるPD-1、PD-L1 IHC。

## 【0313】

胸腺腫（T；B1 1人、B2 3人、B3 2人、B2/B3 1人）を有する患者7人および胸腺癌（TC）を有する患者1人を登録した。年齢の中央値は53歳（39～76歳）であった。T（B3 2人、B2/B3 1人）を有する患者3人に、アベルマブ20mg/kgを投与して、T（B1 1人、B2 3人）を有する患者4人およびTCを有する患者1人にアベルマブ10mg/kgを投与した。

20

## 【0314】

反応：Tを有する患者4人（57%）がPR（20mg/kgで2人、10mg/kgで2人）を示し、2人（29%）がSDを示し、1人（14%）がPDを示した：TCを有する患者1人はSDを有した。PRを示した患者4人中3人では、アベルマブの1回投与後に奏効が観察された。15人超の患者における治療関連有害事象（AE、全てのグレード）は、患者5人（63%）におけるA1障害および患者4人（50%）における疲労であった。グレード3以上のAEは、A1障害（患者3人（38%）においてグレード3、患者2人（25%）においてグレード4）、および低カリウム血症（患者1人（13%）においてグレード4）であった。A1 AEは、以下の1つまたは複数を含んだ：筋力低下、筋痛、筋炎、呼吸筋不全、嚥れ声、感覚異常、嚥下障害、呼吸困難、下痢、およびクレアチニンキナーゼ上昇。A1 AEは、患者3人において経口ステロイドによって急速におよび完全に可逆的であり、患者1人では経口ステロイドによる消散は不完全であり、患者1人では追加の投薬（IVIg、シクロスポリンA）によって徐々に消散した。反応者は全員、A1 AE（患者3人において筋炎、全てアベルマブの1回投与後、および患者1人において腸炎）を経験し、反応は患者3人においてステロイドの開始前または開始後まもなく認められ、反応がアベルマブに関連することを示唆した。CTLA4+調節性T細胞の低減および顆粒球性骨髓由来サプレッサー細胞（MDSC）の単球性MDSCに対する比率の減少が治療後に観察された。

30

40

## 【0315】

結論：アベルマブは胸腺腫において活性である。反応は、A1 AEの発生を伴うが、これらは一般的に経口ステロイドにより可逆的である。

## [実施例15]

## 【0316】

本実施例は、切除不能、局所進行または転移性胃がんを有する患者における、アベルマブによる維持療法をファーストライン化学療法の継続と比較するフェーズIII国際多施設試験に関する。

## 【0317】

本国際多施設非盲検試験の主目的は、ファーストライン化学療法の継続と比較して、ア

50

ベルマブによる維持療法の、全生存または無増悪生存によって定義される優越性を証明することである。およそ666人の適格患者に導入化学療法を行い、終了後、病勢進行がないおよそ466人の患者を無作為化して、維持相の治療を投与する。

【0318】

主たる適格基準は：組織学的に確認された切除不能局所進行または転移性（LA/M）の胃または食道胃接合部の腺癌（AS/G EJ）、ECOG PS 0～1、LA/M疾患に対する過去の化学療法なし、T細胞共調節タンパク質を標的とする任意の薬物による過去の治療なし、および同時の抗がん治療または免疫抑制剤なし、を含む。患者はPD-L1発現に関して予め選択されていない；HER2+患者は除外する。

【0319】

導入相の間、患者に化学療法（オキサリプラチン+5-フルオロウラシル+ロイコボリンまたはオキサリプラチン+カペシタピン）を12週間行う。維持相に入る患者を無作為化して、アベルマブ10mg/kgの1時間の静脈内注入として2週間毎、またはファーストライン化学療法を継続のいずれかを投与する。

【0320】

病勢進行、許容できない毒性、または同意の撤回まで治療を行う。副次的エンドポイントは、最良総合効果、クオリティオブライフ（EQ-5D-5L、EORTC QLQ-C30、およびEORTC QLQ-ST022によって評価）、NCI-CTCAE v4.03に従う安全性、および腫瘍バイオマーカーを含む。反応は、RECIST1.1に従って評価して、盲検の独立審査委員会が判定した。治験の登録は2015年12月に開始した。

[実施例16]

【0321】

本実施例は、ステージIIIb/IVまたは再発性の非小細胞肺がんのセカンドライン治療としてアベルマブとドセタキセルを比較する、フェーズIII国際多施設無作為非盲検治験に関する。

【0322】

治験の主要エンドポイントは、プラチナ含有ダブレットによる治療後に疾患が増悪した、および腫瘍がPD-L1を発現する、局所進行切除不能、転移性、または再発性NSCLC患者（主たる解析集団）において、ドセタキセルと比較して、全生存によって定義されるアベルマブの優越性を証明することである。およそ650人の患者を無作為化する。

【0323】

適格性基準は、組織学的に確認されたNSCLC、PD-L1発現を評価するための新しいまたは保管された腫瘍組織、EGFR変異/ALK再配列ステータスの公知の陰性、およびECOGパフォーマンスステータス0～1が含まれる。患者に、アベルマブ10mg/kgの2週間毎の静脈内投与、またはドセタキセルの開始用量75mg/m<sup>2</sup>（ラベルに従って）の3週間毎の静脈内投与のいずれかを行う。患者はPD-L1ステータスおよびNSCLC組織学（扁平上皮と非扁平上皮の比較）に従って層化する。

【0324】

治療は、病勢進行、許容できない毒性、または同意の撤回まで行う。

【0325】

副次的エンドポイントは、無増悪生存期間、客観的奏効率、クオリティオブライフ（EQ-5D、EORTC QLQ-C30、およびQLQ-LC13によって評価）、およびNCI-CTCAE v4.03に従う安全性を含む。反応は、RECIST1.1に従って評価して、盲検の独立エンドポイント審査委員会が判定する。主要エンドポイントが、予定される分析において満たされていない間は、ドセタキセルで治療した患者をアベルマブ群に交叉させてはならない。治験の登録は2015年4月に開始した。

[実施例17]

【0326】

本実施例は、転移性副腎皮質癌患者においてアベルマブを試験するフェーズIb治験に

10

20

30

40

50

関する。

【 0 3 2 7 】

プラチナベースの治療後に増悪し、PD-L1発現に関して選択されていないmACCを有する患者を、アベルマブ10mg/kgの2週間毎の静脈内投与によって増悪、許容できない毒性、または試験中止まで治療した。ミトタンによる過去のおよび進行中の治療は許容された。腫瘍を6週間毎に評価した(RECIST1.1)。客観的奏効率(ORR)および無増悪生存(PFS)を評価した。有害事象(AE)をNCI-CTCAE v4.0によって評価した。

【 0 3 2 8 】

2015年10月23日現在、ITT集団の患者37人をアベルマブで治療した(中央値8週間[範囲2~48週間])。治療した全患者の中で、年齢の中央値は50歳(範囲23~71歳)であり、ECOG PSは0(37.8%)または1(62.2%)であり、転移性疾患に関する過去の治療回数の中央値は1回(範囲0~5回)であった。治療関連(TRAE)は患者23人(62.2%)に起こり、最も一般的な(10%超)AEは、グレード1/2の悪心(6人[16.2%])、疲労(5人[13.5%])、発熱(5人[13.5%])、および注入に伴う反応(5人[13.5%])であった。グレード3以上のTRAEは、患者5人(13.5%;各1事象)に起こり:低カリウム血症、ALT、GGT、またはトランスアミナーゼの増加、敗血症、脊髄感染症、および肺炎であった。可能性がある免疫関連TRAEは、消散したグレード3の肺炎を有する患者1人を含む患者4人(10.8%)に起こった。治療関連死は認められなかった。13週以上追跡した患者19人において、未確定ORRは10.5%(PR 2人;95%CI:1.3、33.1)であった。不変(SD)は、患者5人(26.3%)に観察され;疾患制御率は36.8%(19人中7人)であった。PFSの中央値は7.6週間(95%CI:5.9、23.9)であり、12週においてPFS率は、30.3%(95%CI:12.3、50.7)であった。

【 0 3 2 9 】

結論:アベルマブは、mACCを有する患者において許容可能な安全性プロファイルおよび臨床活性を示し、データセットは、このまれな腫瘍タイプにおける抗PD-(L)1剤の今日までにおける最初の試験を表している。

本発明は以下の態様を含み得る。

[ 1 ]

PD-1受容体とそのリガンドPD-L1との相互作用の阻害剤の治療上有効量を対象に投与することを含む、対象におけるがんを治療する方法。

[ 2 ]

前記がんが、肺がん、膀胱がん、頭頸部の扁平上皮癌、腎細胞癌、胃がん、メルケル細胞癌、胃/食道胃接合部がん、乳がん、結腸直腸がん、去勢抵抗性前立腺がん、黒色腫、卵巣がん、副腎皮質癌、中皮腫、食道扁平上皮癌(ESCC)、胸腺腫、副腎皮質癌、または尿路上皮癌である、請求項1に記載の方法。

[ 3 ]

前記対象がヒトであり、PD-1受容体がヒトPD-1受容体であり、およびPD-L1がヒトPD-L1である、請求項1または2のいずれか1項に記載の方法。

[ 4 ]

前記阻害剤がPD-L1に結合する、請求項1~3のいずれか1項に記載の方法。

[ 5 ]

前記がんがPD-L1陽性がんとして同定される、請求項1~4のいずれか1項に記載の方法。

[ 6 ]

前記阻害剤が抗PD-L1抗体である、請求項4または5に記載の方法。

[ 7 ]

前記抗 P D - L 1 抗体が、その重鎖に配列番号 1、2 および 3 に従う 3 つの相補性決定領域 ( C D R ) を含み、その軽鎖に配列番号 4、5、および 6 に従う 3 つの相補性決定領域 ( C D R ) を含む、請求項 6 に記載の方法。

[ 8 ]

前記抗 P D - L 1 抗体が、配列番号 7 または 8 に従う重鎖配列と、配列番号 9 に従う軽鎖配列とを有するアベルマブである、請求項 6 または 7 に記載の方法。

[ 9 ]

前記抗 P D - L 1 抗体が、10 mg / kg 体重の用量で、隔週で投与される、請求項 6、7、または 8 に記載の方法。

10

[ 10 ]

前記抗 P D - L 1 抗体が静脈内注入として投与される、請求項 6 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 11 ]

前記抗 P D - L 1 抗体が、1 時間の静脈内注入として投与される、請求項 10 に記載の方法。

[ 12 ]

客観的奏効、好ましくは完全奏効または部分奏効が得られる、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

[ 13 ]

前記対象が過去に化学療法を受けている、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 14 ]

前記化学療法がプラチナ含有化学療法剤を含む、請求項 13 に記載の方法。

[ 15 ]

前記化学療法がプラチナ含有ダブレット化学療法である、請求項 14 に記載の方法。

[ 16 ]

前記がんが非小細胞肺癌である、請求項 2 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 17 ]

前記非小細胞肺癌が化学療法後に増悪している、請求項 16 に記載の方法。

30

[ 18 ]

前記がんが、局所進行切除不能、転移性、または再発性の非小細胞肺癌である、請求項 16 または 17 に記載の方法。

[ 19 ]

前記がんがメルケル細胞癌である、請求項 2 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 20 ]

前記メルケル細胞癌が転移性である、請求項 19 に記載の方法。

[ 21 ]

前記メルケル細胞癌が化学療法後に増悪している、請求項 19 または 20 に記載の方法。

40

[ 22 ]

前記がんが中皮腫である、請求項 2 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 23 ]

前記中皮腫が進行して切除不能である、請求項 22 に記載の方法。

[ 24 ]

前記がんが卵巣がんである、請求項 2 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 25 ]

前記卵巣がんが多様な治療歴を有する、再発性、または難治性である、請求項 24 に記載の方法。

[ 26 ]

50

前記がんが胃がんまたは食道胃接合部がんである、請求項 2 ～ 15 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 27 ]

前記胃がんまたは食道胃接合部がんが、化学療法後に増悪している、請求項 26 に記載の方法。

[ 28 ]

前記がんが尿路上皮癌である、請求項 2 ～ 15 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 29 ]

前記尿路上皮癌が局所進行、または転移性である、請求項 28 に記載の方法。

[ 30 ]

前記がんが乳がんである、請求項 2 ～ 15 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 31 ]

前記乳がんが局所進行または転移性である、請求項 30 に記載の方法。

[ 32 ]

前記対象が、過去に化学療法を受けている、請求項 30 または 31 に記載の方法。

[ 33 ]

前記化学療法が、タキサンおよび / またはアントラサイクリンの使用を含んでいた、請求項 32 に記載の方法。

[ 34 ]

前記癌治療が切除不能、再発性、または転移性の胃または食道胃接合部の腺癌のサードライン治療である、請求項 26 または 27 に記載の方法。

[ 35 ]

前記局所進行または転移性の尿路上皮がんがファーストライン化学療法の間または終了後に増悪していない、請求項 29 に記載の方法。

[ 36 ]

前記がんが胸腺腫である、請求項 2 ～ 15 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 37 ]

前記対象が、過去に化学療法および / または放射線療法を受けている、請求項 36 に記載の方法。

[ 38 ]

前記がんが副腎皮質癌である、請求項 2 ～ 15 のいずれか 1 項に記載の方法。

[ 39 ]

前記副腎皮質癌が転移性である、請求項 38 に記載の方法。

[ 40 ]

前記転移性の副腎皮質癌がプラチナベースの化学療法後に増悪している、請求項 39 に記載の方法。

10

20

30

40



## 【図 1】

図 1a

アベルマブの重鎖配列 - 配列番号 7:

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYIMMWVRQAPGKGLEWVSSIYPSG  
GITFYADTVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWG  
QGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT  
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC  
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLS  
LSPGK

図 1b

C-末端 K を欠如するアベルマブの重鎖配列 - 配列番号 8:

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYIMMWVRQAPGKGLEWVSSIYPSG  
GITFYADTVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWG  
QGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT  
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC  
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA  
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP  
ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLS  
LSPG

## 【図 2】

図 2

アベルマブの軽鎖配列 - 配列番号 9:

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSN  
RPSGVSNNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSTRVFGTGKVTVLG  
QPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTK  
PSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRYSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

## 【配列表】

0006885869000001.app

## フロントページの続き

(31)優先権主張番号 62/160,291

(32)優先日 平成27年5月12日(2015.5.12)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/215,394

(32)優先日 平成27年9月8日(2015.9.8)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/254,424

(32)優先日 平成27年11月12日(2015.11.12)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

(73)特許権者 510069249

ファイザー・インコーポレイテッド

アメリカ合衆国 1 0 0 1 7 ニューヨーク州ニューヨーク市イースト・フォーティセカンド・ストリート 2 3 5

(74)代理人 100092783

弁理士 小林 浩

(74)代理人 100120134

弁理士 大森 規雄

(74)代理人 100147131

弁理士 今里 崇之

(74)代理人 100104282

弁理士 鈴木 康仁

(72)発明者 クイラーロット, ジャン - マリー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 4 5, サマービル, タワー コート 5

(72)発明者 ハイデブレック, アンジャ ボン

ドイツ連邦共和国 ダルムシュタット 6 4 2 9 3, フランクフルテルシュトラッセ 6 6

(72)発明者 ユアン, グオジュン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 1 8 9 0, ウィンチェスター, ボカホンタス ドライブ 4

審査官 佐々木 大輔

(56)参考文献 特表 2 0 1 5 - 5 0 0 2 0 7 ( J P , A )

Nature, 2014, Vol.515, pp.558-562

JULIE R BRAHMER; ET AL, SAFETY AND ACTIVITY OF ANTI-PD-L1 ANTIBODY IN PATIENTS WITH ADVANCED CANCER, NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, 米国, MASSACHUSETTS MEDICAL SOCIETY, 2 0 1 2 年 6 月 2 8 日, VOL:366, NR:26, PAGE(S):2455 - 2465, U R L, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1200694>

癌と化学療法, 2013, Vol.40, No.9, pp.1145-1149

Annual Review 呼吸器 2015, 2015.01.25, pp.195-201

J. Oncol. Pharm. Practice, 2015, Vol.21, No.6, pp.451-467, Electronic Publication date : 2014.06.09

第51回日本肺癌学会総会, 2010, 一般演題(ポスター)66 分子標的治療6, P-516. チロシンキナーゼインヒビターPD173955による非小細胞肺癌細胞株の増殖抑制効果の検討, [retrieved on 2020.08.24], retrieved from the internet:<URL: <https://www.haigan.gr.jp/journal/am/201>

0a/10a\_gpl66000P-516.html> , U R L , [https://www.haigan.gr.jp/journal/am/2010a/10a\\_gpl66000P-516.html](https://www.haigan.gr.jp/journal/am/2010a/10a_gpl66000P-516.html)

科学研究費助成事業 研究成果報告書, 課題番号 2 3 5 9 1 1 3 2 , 核内転写因子 c J u n 阻害  
を利用した非小細胞肺癌の癌幹細胞を標的にした治療法の検討, 2014, [retrieved on 2020.08.  
24], retrieved from the internet:<URL: <https://kaken.nii.ac.jp/ja/file/KAKENHI-PROJECT-23591132/23591132seika.pdf>> , U R L , <https://kaken.nii.ac.jp/ja/file/KAKENHI-PROJECT-23591132/23591132seika.pdf>

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 3 9 / 0 0 - 3 9 / 4 4

A 6 1 K 3 8 / 0 0 - 3 8 / 5 8

C 0 7 K 1 / 0 0 - 1 9 / 0 0

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )

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

R E G I S T R Y ( S T N )