

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6840127号
(P6840127)

(45) 発行日 令和3年3月10日(2021.3.10)

(24) 登録日 令和3年2月18日(2021.2.18)

(51) Int.Cl.	F 1		
A 61 K 39/395	(2006.01)	A 61 K	39/395
A 61 P 35/00	(2006.01)	A 61 P	35/00
A 61 P 43/00	(2006.01)	A 61 P	43/00
A 61 K 45/00	(2006.01)	A 61 K	39/395
C 07 K 16/28	(2006.01)	A 61 K	45/00

請求項の数 23 (全 53 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2018-504105 (P2018-504105)	(73) 特許権者	504389991
(86) (22) 出願日	平成28年7月27日 (2016.7.27)	ノバルティス アーゲー	
(65) 公表番号	特表2018-525367 (P2018-525367A)	スイス国 バーゼル リヒトシュトーレセ	
(43) 公表日	平成30年9月6日 (2018.9.6)	35	
(86) 國際出願番号	PCT/IB2016/054487	(74) 代理人	100092783
(87) 國際公開番号	W02017/017623	弁理士	小林 浩
(87) 國際公開日	平成29年2月2日 (2017.2.2)	(74) 代理人	100095360
審査請求日	令和1年7月23日 (2019.7.23)	弁理士	片山 英二
(31) 優先権主張番号	62/198,384	(74) 代理人	100120134
(32) 優先日	平成27年7月29日 (2015.7.29)	弁理士	大森 規雄
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74) 代理人	100104282
(31) 優先権主張番号	62/352,637	弁理士	鈴木 康仁
(32) 優先日	平成28年6月21日 (2016.6.21)		
(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】がんの治療における抗P D - 1 抗体および抗M - C S F 抗体の併用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

がんを治療するための医薬組成物であって、

i) 表2で記載したB A P 0 4 9 - クローン - B またはB A P 0 4 9 - クローン - E のV H C D R 1 、V H C D R 2 およびV H C D R 3 アミノ酸配列を含む重鎖可変領域 (V H) ならびに表2で記載したB A P 0 4 9 - クローン - B またはB A P 0 4 9 - クローン - E のV L C D R 1 、V L C D R 2 およびV L C D R 3 アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 (V L) を含む、ヒトプログラム細胞死 - 1 (P D - 1) に結合することができる単離された抗体分子 (抗P D - 1 抗体分子) を含み、

i i) (a) 配列番号3のV H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号4のV H C D R 2 アミノ酸配列および配列番号5のV H C D R 3 アミノ酸配列を含むV H ; ならびに配列番号6のV L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号7のV L C D R 2 アミノ酸配列および配列番号8のV L C D R 3 アミノ酸配列を含むV L を含む、マクロファージコロニー刺激因子1 (M - C S F) に結合することができる単離された抗体分子 (抗M - C S F 抗体分子) と組み合わせて使用される、医薬組成物。

【請求項 2】

がんを治療するための医薬組成物であって、

i i) (a) 配列番号3のV H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号4のV H C D R 2 アミノ酸配列および配列番号5のV H C D R 3 アミノ酸配列を含むV H ; ならびに配列番号6のV L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号7のV L C D R 2 アミノ酸配列および配列番号8

10

20

の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む V L を含む、マクロファージコロニー刺激因子 1 (M - C S F) に結合することができる単離された抗体分子 (抗 M - C S F 抗体分子) を含み、

i) 表 2 で記載した B A P 0 4 9 - クローン - B または B A P 0 4 9 - クローン - E の V H C D R 1 、 V H C D R 2 および V H C D R 3 アミノ酸配列を含む重鎖可変領域 (V H) ならびに表 2 で記載した B A P 0 4 9 - クローン - B または B A P 0 4 9 - クローン - E の V L C D R 1 、 V L C D R 2 および V L C D R 3 アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 (V L) を含む、ヒトプログラム細胞死 - 1 (P D - 1) に結合することができる単離された抗体分子 (抗 P D - 1 抗体分子)

と組み合わせて使用される、医薬組成物。

10

【請求項 3】

抗 P D - 1 抗体分子が、

(a) 配列番号 1 3 の V H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 1 4 の V H C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 1 5 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む V H ならびに配列番号 1 6 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 1 7 の V L C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 1 8 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む V L 、

(b) 配列番号 2 1 の V H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 2 2 の V H C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 2 3 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む V H ならびに配列番号 2 6 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 2 7 の V L C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 2 8 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む V L 、

20

(c) 配列番号 3 1 の V H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 3 2 の V H C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 3 3 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む V H ならびに配列番号 4 1 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 4 2 の V L C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 4 3 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む V L 、または

(d) 配列番号 3 4 の V H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 3 5 の V H C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 3 6 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む V H ならびに配列番号 4 4 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 4 5 の V L C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 4 6 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む V L

を含む、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

30

ヒトプログラム細胞死 - 1 (P D - 1) に結合することができる単離された抗体分子が、配列番号 2 5 の重鎖 (H C) 配列および配列番号 3 0 の軽鎖 (L C) 配列を有し、かつ、

マクロファージコロニー刺激因子 1 (M - C S F) に結合することができる単離された抗体分子が、配列番号 1 の H C 配列および配列番号 2 の L C 配列を有する、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

抗 P D - 1 抗体分子または抗 M - C S F 抗体分子を、別々にまたは一緒に含む、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 6】

40

抗 P D - 1 抗体分子および抗 M - C S F 抗体分子を独立して同時にまたは時間間隔内で別々に投与する、医薬品として使用するための請求項 1 から 4 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 7】

時間間隔によって組み合わせ相手を活性化させることができる、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

トリプルネガティブ乳がん (T N B C) の治療のために治療上有効な量の抗 P D - 1 抗体分子および / または抗 M - C S F 抗体分子を含む、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の医薬組成物。

50

【請求項 9】

卵巣がんの治療のために治療上有効な量の抗 P D - 1 抗体分子および / または抗 M - C S F 抗体分子を含む、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 10】

メラノーマの治療のために治療上有効な量の抗 P D - 1 抗体分子および / または抗 M - C S F 抗体分子を含む、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 11】

膵臓がんの治療のために治療上有効な量の抗 P D - 1 抗体分子および / または抗 M - C S F 抗体分子を含む、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 12】

P D - 1 または P D - L 1 療法に抵抗性または難治性になったがんの治療のために治療上有効な量の抗 P D - 1 抗体分子および / または抗 M - C S F 抗体分子を含む、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記がんが T N B C またはメラノーマである、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

トリプルネガティブ乳がん、卵巣がん、メラノーマ、膵臓がんまたは P D - 1 もしくは P D - L 1 療法に抵抗性もしくは難治性になったがんの治療のための医薬品を製造するための抗 P D - 1 抗体分子の使用であって、前記医薬品は、M - C S F 阻害剤と組み合わせて使用され、

前記抗 P D - 1 抗体分子は、表 2 で記載した B A P 0 4 9 - クローン - B または B A P 0 4 9 - クローン - E の V H C D R 1 、 V H C D R 2 および V H C D R 3 アミノ酸配列を含む重鎖可変領域 (V H) ならびに表 2 で記載した B A P 0 4 9 - クローン - B または B A P 0 4 9 - クローン - E の V L C D R 1 、 V L C D R 2 および V L C D R 3 アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 (V L) を含み、

前記 M - C S F 阻害剤は、配列番号 3 の V H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 4 の V H C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 5 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む V H ; ならびに配列番号 6 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 7 の V L C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 8 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む V L を含む抗 M - C S F 抗体分子である、使用。

【請求項 15】

トリプルネガティブ乳がん、卵巣がん、メラノーマ、膵臓がんまたは P D - 1 もしくは P D - L 1 療法に抵抗性もしくは難治性になったがんの治療のための医薬品を製造するための M - C S F 阻害剤の使用であって、前記医薬品は、抗 P D - 1 抗体分子と組み合わせて使用され、

前記抗 P D - 1 抗体分子は、表 2 で記載した B A P 0 4 9 - クローン - B または B A P 0 4 9 - クローン - E の V H C D R 1 、 V H C D R 2 および V H C D R 3 アミノ酸配列を含む重鎖可変領域 (V H) ならびに表 2 で記載した B A P 0 4 9 - クローン - B または B A P 0 4 9 - クローン - E の V L C D R 1 、 V L C D R 2 および V L C D R 3 アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 (V L) を含み、

前記 M - C S F 阻害剤は、配列番号 3 の V H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 4 の V H C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 5 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む V H ; ならびに配列番号 6 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 7 の V L C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 8 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む V L を含む抗 M - C S F 抗体分子である、使用。

【請求項 16】

乳がんを治療するための、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 17】

卵巣がんを治療するための、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 18】

10

20

30

40

50

脾臓がんを治療するための、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 19】

がんを治療するための、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の医薬組成物であって、前記がんが P D - 1 または P D - L 1 療法に抵抗性または難治性である、医薬組成物。

【請求項 20】

前記がんが T N B C である、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

前記がんがメラノーマである、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

抗 P D - 1 抗体分子および抗 M - C S F 抗体分子を同時または順次投与する、請求項 1 10 9 から 2 1 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 23】

化学療法剤を投与することをさらに含む方法において用いられる、請求項 1 9 から 2 2 のいずれかに記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0 0 0 1】

発明の分野

本発明は、一つには、P D - 1 アンタゴニストおよびM - C S F アンタゴニストを含む医薬組成物に関する。本組み合わせ（併用（combination））は、がんを治療するために治療上有効な量で、独立して、または別々に投与する。本発明はさらに、薬剤（medicament）を製造するためのこのような組み合わせの使用、医薬品（medicine）としてのこのような組み合わせの使用、このような組み合わせを含む部分のキットおよび組み合わせが関与する治療方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

30

発明の背景

がんの固形腫瘍のより有効な治療法が必要とされている。がん療法において、近年、免疫チェックポイントを標的とする免疫療法が重要な手段となってきている。チェックポイント阻害剤としても知られる細胞傷害性 T リンパ球関連タンパク質 4 (C T L A - 4) およびプログラム細胞死 - 1 (P D - 1) を阻害する抗体は、一部のがん患者において有効であることが示されたことがある。患者および腫瘍の種類によって応答は大きく変動し、進行性メラノーマにおいて最も高い奏効率が認められた。チェックポイント阻害に対する非応答性および初期応答後の進行の両方が認められ、本来備わっている抵抗性および治療によって誘導された後天的な抵抗性があることが指摘された。C T L A - 4 、 P D - 1 または P D - L 1 チェックポイント阻害剤に対しても疾患が進行するメラノーマ患者は、疾患の進行を安定化させるか、または逆行させることができるその他の治療選択肢を必要とする。

【0 0 0 3】

チェックポイントを阻害する抗体による治療によって利益を得ることができる 1 つのがんは乳がんで、乳がんは世界的に見て女性に最も一般的ながんであり、2 0 0 8 年に新たに推定 1 3 8 万人が罹患しており、女性がん死亡者の最も一般的な原因であり、その死亡者数は 4 5 8 0 0 0 人である。トリプルネガティブ乳がん (T N B C) は、新たに診断された乳がんの約 1 5 % を占めるが、その侵襲性のため、T N B C の不釣り合いなほど多数 (2 5 %) が転移型であると報告されている。T N B C は、エストロゲン (E R) およびプロゲステロン (P R) 受容体の発現が欠如しており、ヒト上皮成長因子受容体 2 (H E 50

R 2) の過剰発現が欠如していることが特徴である。

【 0 0 0 4 】

T N B C の臨床経過は、遠位、特に肺および脳への転移率が高いことに関係する。現在のところ、この乳がんサブタイプを標的とした療法はなく、唯一の治療選択肢は化学療法である。T N B C は化学感受性が高い疾患であることを示唆する研究はいくつかあるが、予後は依然として悪く、初期療法後の無病期間は短く、転移型では侵襲性のより高い臨床経過をたどる。ほとんどの患者は、アジュvant療法としてアントラサイクリンおよびタキサンを投与されており、転移型T N B C の患者にはこれ以上の標準治療法はない。しかし、新たに得られたデータによって、白金塩（すなわち、シスプラチンおよびカルボプラチ）10ン）が早期および進行型T N B C において活性が高いことが示唆され、したがって、臨床の場において広く使用されている。転移型T N B C の生存期間中央値は約1年で、T N B C は未だ満たされていない医療ニーズが高い疾患となっている。未だ満たされていない患者のニーズが高い他のがんにはまた、膵臓がん（特に、膵臓腺癌の患者）または子宮内膜癌の患者が含まれる。がんの治療に使用することができる新規組み合わせ療法を開発することが必要とされている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 5 】

発明の要旨

本発明は、一つには、がんの治療のために有利な効果をもたらすことができるマクロファージコロニー刺激因子（M - C S F ）アンタゴニストとプログラム細胞死1（P D - 1 ）アンタゴニストとの組み合わせを対象とする。M - C S F アンタゴニストとP D - 1 アンタゴニストとの組み合わせは、トリプルネガティブ乳がん（T N B C ）、皮膚がん、卵巣がん、膵臓がん、神経膠芽腫（G B M ）、肺がん、腎細胞癌、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（D L B C L ）、中皮腫、子宮内膜がんおよび上咽頭癌（N P C ）を含むがんまたはT N B C もしくはメラノーマなどのP D - 1 もしくはP D - L 1 療法に抵抗性もしくは難治性になったがんの治療に使用する。20

【 0 0 0 6 】

別の態様では、本発明は、トリプルネガティブ乳がん（T N B C ）、皮膚がん、卵巣がん、膵臓がん、神経膠芽腫（G B M ）、肺がん、腎細胞癌、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（D L B C L ）、中皮腫および上咽頭癌（N P C ）を含むがんまたはT N B C もしくはメラノーマなどのその他の療法、特にP D - 1 もしくはP D - L 1 療法に抵抗性、再発性もしくは難治性になったがんの治療に使用するための前述の医薬的組み合わせを含む。30
本発明の組み合わせは、非小細胞肺がんおよび肺扁平上皮がんを含む肺がんを治療するために使用することができる。本明細書で記載した医薬的組み合わせは、治療上有効な量を含む。乳がんには、内分泌受容体（エストロゲンまたはプロゲステロン受容体）陽性、H E R 2 陽性、トリプルネガティブ（エストロゲン、プロゲステロンまたはH E R 2 の受容体は陽性ではない）またはトリプルポジティブ（エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体およびH E R 2 は陽性である）が含まれ、本発明の組み合わせは特にトリプルネガティブ乳がんに対して有用である。膵臓がんは、ほとんどが腺癌または細胞癌型で、外分泌がんである。膵外分泌がんには、膵臓腺癌、膵臓の腺房細胞癌、囊胞腺癌、膵芽腫、腺扁平上皮癌、印鑑細胞癌、肝様癌、コロイド癌、未分化型癌、破骨細胞様巨細胞を有する未分化癌、充実性偽乳頭状腫瘍および膵粘液性囊胞腫瘍が含まれる。40

【 0 0 0 7 】

一実施形態では、本明細書で記載した医薬的組み合わせは、内分泌受容体（エストロゲンまたはプロゲステロン受容体）陽性、H E R 2 陽性、トリプルネガティブ（エストロゲン、プロゲステロンまたはH E R 2 の受容体は陽性ではない）またはトリプルポジティブ（エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体およびH E R 2 は陽性である）などの乳がんの治療に治療上有効な量を含む。別の実施形態では、本明細書で記載した医薬的組み合わせは、卵巣がんの治療のために治療上有効な量を含む。さらに別の実施形態では、本明50

細書で記載した医薬的組み合わせは、メラノーマを含むメラノーマの治療のために治療上有効な量を含む。さらに別の実施形態では、本明細書で記載した医薬的組み合わせは、膵臓がんの治療のために治療上有効な量を含む。さらに別の実施形態では、本明細書で記載した医薬的組み合わせは、非小細胞肺がんおよび肺扁平上皮がんを含む肺がんの治療のために治療上有効な量を含む。別の実施形態では、本明細書で記載した医薬的組み合わせは、TNBCまたはメラノーマなどのPD-1またはPD-L1療法に抵抗性または難治性になったがんの治療のために治療上有効な量を含む。さらに別の実施形態では、本明細書で記載した医薬的組み合わせは、の治療のために治療上有効な量を含む。

【0008】

別の態様では、本発明は、トリプルネガティブ乳がん(TNBC)を含む乳がん、皮膚がん、卵巣がん、膵臓がん、神経膠芽腫(GBM)、肺がん、腎細胞癌、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、中皮腫および上咽頭癌(NPC)などのがんまたはTNBCもしくはメラノーマなどのPD-1もしくはPD-L1療法に抵抗性もしくは難治性になったがんの治療に使用するための本明細書で記載した医薬的組み合わせを含む。 10

【0009】

別の態様では、本発明は、トリプルネガティブ乳がん(TNBC)を含む乳がん、皮膚がん、卵巣がん、膵臓がん、神経膠芽腫(GBM)、肺がん、腎細胞癌、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、中皮腫および上咽頭癌(NPC)などのがんまたはTNBCもしくはメラノーマなどのPD-1もしくはPD-L1療法に抵抗性もしくは難治性になったがんの治療のための薬剤を製造するための本明細書で記載した医薬的組み合わせの使用を含む。 20

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】図1は、最高レベルのPD1発現(四角)によって定義された特定の患者集団内における、M2マクロファージの代用マーカー、CD163の高レベルの発現を示すTCGAおよび内部のデータベースから得られたRnaseqデータを示す。

【発明を実施するための形態】

【0011】

本発明の具体的な説明

がんを治療するために使用することができる新規な組み合わせが必要である。本発明は、がんを治療するために使用され得る抗M-CSF抗体分子などのM-CSFアンタゴニストおよび抗PD-1抗体分子などのPD-1アンタゴニストの組み合わせを対象とする。理論に縛られることは望まないが、特定のがんを治療するために本明細書で開示した新規な組み合わせの使用は、T細胞抗腫瘍応答をレスキューし、T細胞の内在性抗腫瘍応答を拡大する免疫応答に影響を及ぼすので、有利であると考えられる。図1に示したように、T細胞は活性化されると表面上でのPD-1の発現が増加し、ネガティブなシグナルを受けることができるようになり、それによってT細胞応答が阻害される。腫瘍細胞は、腫瘍に対するT細胞応答を早々に停止させるPD-L1などのPD-1の結合相手を発現することによってこの系を利用する。本発明の組み合わせでは、抗PD1抗体分子はT細胞上のPD-1を認識して結合し、それによって腫瘍細胞がPD-1に結合するのを妨害し、T細胞活性を抑制する。抗PD-1抗体分子はT細胞に結合するがT細胞機能は妨害せず、したがって、T細胞が腫瘍殺滅効果(killing affect)を保持していることは確かである。次に、抗M-CSF抗体は、様々な細胞軸に影響を及ぼすことによってT細胞活性を増大させる。腫瘍部位では、腫瘍関連マクロファージ(TAMs)は、パラクリンとしてIL-2産生およびT細胞増殖を阻害するサイトカインを分泌する。抗M-CSF抗体を使用すると、免疫調節サイトカインを産生することによってT細胞機能および増殖を抑制することができるM2マクロファージを枯渇させ、T細胞区画のブレーキを開放する。こうして、抗M-CSF抗体分子および抗PD1抗体分子の組み合わせは、腫瘍細胞によって損なわれ消耗したT細胞、および腫瘍を有する患者において治療上有利な影響を及ぼすM2マクロファージの機能をレスキューすると考えられる。本発明の新規な組み合わせは 30

40

50

、P D - 1 マーカーおよび C D 1 6 3 (マクロファージマーカー) が発現または過剰発現する適応症において有用であり得る。この組み合わせが有利な影響を及ぼすがんの例には、卵巣がん、乳がん、例えば、T N B C 、脾臓がん、メラノーマ、非小細胞肺がんおよび肺扁平上皮がんなどの肺がん、上咽頭癌 (N P C) 、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (D L B C L) 、中皮腫、腎細胞癌または神経膠芽腫が含まれる。さらに、本組み合わせは、メラノーマおよびトリプルネガティブ乳がん (T N B C) を含む P D 1 / P D L - 1 治療に抵抗性または難治性のがんを治療するために有用である。

【 0 0 1 2 】

したがって、本発明は、組成物、例えば、医薬的に許容される担体、賦形剤または安定化剤および本明細書で記載した抗 P D - 1 抗体分子および本明細書で記載したような抗 M - C S F 抗体を含む医薬組成物ならびにがんを治療するためのそれらの使用を提供する。一実施形態では、組成物、例えば、医薬組成物には、抗 P D - 1 および抗 M - C S F 抗体分子および 1 つまたは複数の薬剤、例えば、本明細書で記載したような治療剤またはその他の抗体分子の組み合わせが含まれる。

【 0 0 1 3 】

定義

用語「プログラム細胞死 1 」または「 P D - 1 」には、アイソフォーム、ホモ類、例えば、ヒト P D - 1 、ヒト P D - 1 の種相同体および P D - 1 と少なくとも 1 つの共通エピトープを含む類似体が含まれる。 P D - 1 、例えば、ヒト P D - 1 のアミノ酸配列は、当技術分野では公知である、例えば、Shinohara T et al. (1994) Genomics 23 (3) :704 -6; Finger LR, et al. Gene (1997) 197 (1-2) :177-87。

【 0 0 1 4 】

用語「共同して治療上有効な (jointly therapeutically effective) 」とは、 P D - 1 アンタゴニスト、例えば、抗 P D - 1 抗体分子および M - C S F アンタゴニスト、例えば、抗 M - C S F 抗体分子を同時に (単一剤形 (one dosage form) で、もしくは反復剤形 (multiple dosage form) で) または別々に (時間的にずらした方法で、特に配列特異的な方法で) 、治療する対象、特にヒトにおいて好ましく、 (好ましくは、改善された、もしくは相乗的な) 相互作用も示す時間間隔で投与すると、単剤療法としてがんを有する対象に投与したときの治療応答と比較して改善された治療応答が示される。

【 0 0 1 5 】

本明細書では、冠詞「 a 」および「 a n 」は、冠詞の文法上の対象の 1 つまたは 2 つ以上 (例えば、少なくとも 1 つ) を意味する。

【 0 0 1 6 】

用語「または (or) 」は、本明細書では、文脈で明らかに他の場合が示されていない限り、用語「および / または (and/or) 」と同義に使用される。

【 0 0 1 7 】

「約 (about) 」および「約 (approximately) 」は全般的に、所与の測定値の性質または精度の測定された量の誤差の許容される程度を意味する。誤差の程度の例は、所与の値または値の範囲の 20 パーセント (%) 以内、典型的には 10 % 以内、より典型的には 5 % 以内である。

【 0 0 1 8 】

本発明の組成物および方法は、特定の配列を有するポリペプチドおよび核酸、またはそれらと実質的に同一もしくは類似の配列、例えば、特定の配列に対して少なくとも 85 % 、 90 % 、 95 % またはそれ以上同一の配列を包含する。アミノ酸配列の文脈では、用語「実質的に同一」は、本明細書では、第 1 および第 2 のアミノ酸配列が共通の構造ドメインおよび / または共通の機能的活性を有することができるよう、第 2 のアミノ酸配列において整列したアミノ酸残基と i) 同一であるか、または i i) 保存的置換である、十分な、または最小限の数のアミノ酸残基を含有する第 1 のアミノ酸を意味する。例えば、参照配列、例えば、本明細書で提供した配列に少なくとも約 85 % 、 90 % 、 91 % 、 92

10

20

30

40

50

%、93%、94%、95%、96%、97%、98%もしくは99%同一性を有する共通の構造ドメインを含有するアミノ酸配列である。

【0019】

スクレオチド配列の文脈では、用語「実質的に同一」は、本明細書では、第1および第2のスクレオチド配列が、共通の機能的活性を有するポリペプチドをコードするか、または共通の構造ポリペプチドドメインまたは共通の機能的ポリペプチド活性をコードするように、第2の核酸配列において整列したスクレオチドに同一である、十分な、または最小限の数のスクレオチドを含有する第1の核酸配列を意味する。例えば、参照配列、例えば、本明細書で提供した配列に少なくとも約85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%もしくは99%同一性を有するスクレオチド配列である。

10

【0020】

用語「機能的バリエント」とは、天然に生じる配列に実質的に同一なアミノ酸配列を有する、または実質的に同一なスクレオチド配列によってコードされ、天然に生じる配列の1つまたは複数の活性を有することができるポリペプチドを意味する。

【0021】

用語「抗原結合部位」とは、P D - 1 または M - C S F ポリペプチド、またはそれらのエピトープに結合する境界面を形成する決定基を含む抗体分子の部分を意味する。タンパク質（またはタンパク質様物質）に関して、抗原結合部位は典型的に、M - C S F または P D - 1 ポリペプチドに結合する境界面を形成する（少なくとも4つのアミノ酸またはアミノ酸様物質の）1つまたは複数のループを含む。典型的に、抗体分子の抗原結合部位は、少なくとも1個または2個の C D R および / または超可変ループ、より典型的には、少なくとも3、4、5または6個の C D R および / または超可変ループを含む。

20

【0022】

本明細書では、用語「モノクローナル抗体」または「モノクローナル抗体組成物」は、単一分子組成物である抗体分子の調製物を意味する。モノクローナル抗体組成物は、特定のエピトープに单一の結合特異性および親和性を示す。モノクローナル抗体は、ハイブリドーマ技術またはハイブリドーマ技術を使用しない方法（例えば、組換え法）によって作製することができる。

【0023】

30

「効率的なヒト（effectively human）」タンパク質とは、抗体応答、例えば、ヒト抗マウス抗体（H A M A）応答の中和を惹起しないタンパク質である。

【0024】

「組み合わせ（併用（combination））」とは、組み合わせ使用または組み合わせ製品のための指示がある、または指示がない別々の相手の製剤（formulation）を意味する。したがって、組み合わせ相手は、販売も互いに独立している全く別々の医薬剤形または医薬組成物であってもよく、この場合、共同して活性があるので、同時に、または順次使用するために使用を組み合わせる指示だけが包装装置、例えば、パンフレットなどにおいて、または、例えば、医師および医療従事者に提供されたその他の情報（例えば、口頭伝達、書面による伝達など）において提供されている。

40

【0025】

「組み合わせ製品（combination product）」には、抗 P D - 1 抗体および抗 M - C S F 抗体が同時に、または時間間隔内に別々に独立して投与することができる、特に、これらの時間間隔によって、組み合わせ相手が協同的な（=共同的な）、例えば、改善された、増強された、または相乗的な効果を示すことができる、組み合わせ投与のための部分のキットが含まれる。本明細書では、「同時投与（co-administration）」または「組み合わせ投与（combined administration）」などの用語は、それらを必要とする単一の対象（例えば、患者）に選択された組み合わせ相手の投与を包含することを意味し、薬剤を同じ投与経路で、および / または同時に投与する必要はない治療レジメンを含むものとする。

50

【0026】

用語「固定していない組み合わせ (non-fixed combination)」とは、活性成分がいずれも別々の実体として、特に時間制限なく、同時に、並行して、または順次患者に投与され、このような投与が患者の体内に2つの抗体の治療上有効なレベルをもたらすことを意味する。後者は、カクテル療法、例えば、3つ以上の活性成分の投与にも適用される。したがって、用語「固定していない組み合わせ」は、本明細書で定義したような組み合わせ相手 (i) 抗 P D - 1 抗体および (i i) 抗 M - C S F 抗体を、互いに独立して、または組み合わせ相手の明確に異なる量との様々な固定された組み合わせの使用によって、すなわち、同時に、または異なる時点で、投与することができるという意味で、特に「部分のキット」を規定し、組み合わせ相手はまた、販売も互いに独立している、それらの組み合わせ使用の可能性の指示だけが、包装装置、例えば、パンフレットなど、または、例えば、医師および医療従事者に提供されたその他の情報において提供されている、全く別々の医薬剤形または医薬組成物として使用することができる。独立した製剤または部分のキットの部分は次に、例えば、同時に、または時間的にずらして、すなわち、様々な時点で、部分のキットのいかなる部分についても同じ、または異なる時間間隔で、投与することができる。非常に好ましくは、部分の組み合わせ使用において治療する疾患に対する効果が、組み合わせ相手 (i) および (i i) のいずれか1つだけの使用によって得られる効果よりも大きくて、したがって、共同して活性があるように、時間間隔を選択する。組み合わせ調製物における組み合わせ相手 (i) の全量の投与する組み合わせ相手 (i i) に対する比は、例えば、治療する患者小集団の必要性または、例えば、患者の年齢、性別、体重などによって必要性が異なる可能性がある単一の患者の必要性に対処するために、変化させることができる。10

【0027】

本明細書では、「非経口投与」および「非経口的に投与した」という表現は、腸内および局所投与以外の、通常、注射による投与様式を意味し、限定はしないが、静脈内、筋肉内、動脈内、くも膜下腔内、関節内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節腔内、囊下、くも膜下、脊髄内、硬膜外および胸骨内注射および注入を含む。20

【0028】

本明細書では、「単離した」という用語は、本来の、または天然の環境（例えば、天然に生じるのであれば、天然の環境）から取り出された物質を意味する。例えば、生きた動物に存在する天然に生じるポリヌクレオチドまたはポリペプチドは単離しないが、天然系に共存する物質のいくらかまたは全てからヒトの介入によって分離された同じポリヌクレオチドまたはポリペプチドを単離する。このようなポリヌクレオチドは、ベクターの一部であってもよく、かつ/またはこのようなポリヌクレオチドまたはポリペプチドは、組成物の一部であってもよく、さらにこのようなベクターまたは組成物はそれが天然に認められる環境の一部でなくても単離される。30

【0029】

本明細書では、用語「抗体分子」とは、タンパク質、例えば、イムノグロブリン鎖または少なくとも1個のイムノグロブリン可変ドメイン配列を含むその断片を意味する。用語「抗体分子」には、例えば、モノクローナル抗体（イムノグロブリン F c 領域を有する完全長抗体を含む）が含まれる。ある実施形態では、抗体分子は完全長抗体または完全長イムノグロブリン鎖を含む。ある実施形態では、抗体分子は完全長抗体の抗原結合もしくは機能的断片、または完全長イムノグロブリン鎖を含む。別の例では、抗体分子は2個の重 (H) 鎖可変ドメイン配列および2個の軽 (L) 鎖可変ドメイン配列を含み、それによって、F a b、F a b'、F (a b')₂、F c、F d、F d'、F v、1本鎖抗体（例えば、s c F v）、1個の可変ドメイン抗体、ダイアボディ (D a b)（2価および2特異的）および完全な抗体もしくは組換えDNA技術を使用して新規に合成された抗体の改変によって生成することができるキメラ（例えば、ヒト化）抗体などの、2個の抗原結合部位を形成する。これらの機能的抗体断片は、それぞれの抗原または受容体と選択的に結合する能力を保持する。抗体および抗体断片は、限定はしないが、I g G、I g A、I g M40

、IgDおよびIgEを含む抗体の任意のクラス、および抗体の任意のサブクラス（例えば、IgG1、IgG2、IgG3およびIgG4）に由来するものであり得る。抗体分子の調製は、モノクローナルまたはポリクローナルであってもよい。抗体分子はまた、ヒト、ヒト化、CDRグラフト、またはインビトロ生成抗体であってもよい。抗体は、例えば、IgG1、IgG2、IgG3またはIgG4から選択された重鎖定常領域を有することができる。抗体はまた、例えば、カッパまたはラムダから選択された軽鎖を有することができる。用語「イムノグロブリン」（Ig）は、本明細書の「抗体」という用語と同義に使用される。

【0030】

抗体分子の抗原結合断片の例には、（i）Fab断片、VL、VH、CLおよびCH1ドメインから構成される1価断片、（ii）F(ab')2断片、ヒンジ領域でジスルフィド架橋によって連結した2個のFab断片を含む2価断片、（iii）VHおよびCH1ドメインから構成されるFd断片、（iv）抗体の1腕のVLおよびVHドメインから構成されるFv断片、（v）VHドメインから構成されるダイアボディ（dAb）断片、（vi）ラクダまたはラクダ化可変ドメイン、（vii）1本鎖Fv（scFv）、（viii）1ドメイン抗体が含まれる。これらの抗体断片は、当業者には公知の従来の技術を使用して得られ、断片は、有用性のためにインタクトな抗体と同じ方法でスクリーニングする。用語「抗体」には、インタクトな分子およびそれらの機能的断片が含まれる。抗体の定常領域は、抗体の特性を変更するために（例えば、Fc受容体結合、抗体糖鎖付加、システイン残基の数、エフェクター細胞機能または補体機能の1つまたは複数を増加、または減少させるために）変化、例えば、変異させることができる。

【0031】

VHおよびVL領域は、「フレームワーク領域」（FRまたはFW）と称される、より保存された領域が組み込まれた「相補性決定領域」（CDR）と称する超可変領域に細分することができる。

【0032】

フレームワーク領域およびCDRの範囲は、いくつかの方法によって正確に定義された（Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242; Chothia, C. et al. (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917; and the AbM definition used by Oxford Molecular's AbM antibody modeling softwareを参照のこと。全般的に、例えば、Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains. In: Antibody Engineering Lab Manual (Ed.: Duebel, S. and Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg)を参照のこと）。

【0033】

本明細書では、用語「相補性決定領域」および「CDR」は、抗原特異性および結合親和性を付与する抗体可変領域内のアミノ酸の配列を意味する。一般的に、各重鎖可変領域には3つのCDR（HCDR1、HCDR2、HCDR3）があり、各軽鎖可変領域には3つのCDR（LCDR1、LCDR2、LCDR3）がある。

【0034】

所与のCDRの正確なアミノ酸配列範囲は、Kabat et al. (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD（「Kabat」番号付けスキーム）、AI-Lazikani et al., (1997) JMB 273, 927-948（「Chothia」番号付けスキーム）に記載されているものを含むいくつかの周知のスキームのいずれかを使用して判定することができる。本明細書では、「Chothia」番号付けスキームに従って定義されたCDRはまた、時々「超可変ループ」と称される。

【0035】

例えば、Kabatでは、重鎖可変ドメイン（VH）のCDRアミノ酸残基は31～35（HCDR1）、50～65（HCDR2）および95～102（HCDR3）に番号

10

20

30

40

50

付けられ、軽鎖可変ドメイン（V L）の C D R アミノ酸残基は 2 4 ~ 3 4 (L C D R 1) 、 5 0 ~ 5 6 (L C D R 2) および 8 9 ~ 9 7 (L C D R 3) に番号付けられる。 C h o t h i a では、 V H の C D R アミノ酸は 2 6 ~ 3 2 (H C D R 1) 、 5 2 ~ 5 6 (H C D R 2) および 9 5 ~ 1 0 2 (H C D R 3) に番号付けられ、 V L のアミノ酸残基は 2 6 ~ 3 2 (L C D R 1) 、 5 0 ~ 5 2 (L C D R 2) および 9 1 ~ 9 6 (L C D R 3) に番号付けられる。 K a b a t および C h o t h i a の両方の C D R 定義を組み合わせることによって、 C D R は、ヒト V H におけるアミノ酸残基 2 6 ~ 3 5 (H C D R 1) 、 5 0 ~ 6 5 (H C D R 2) および 9 5 ~ 1 0 2 (H C D R 3) ならびにヒト V L におけるアミノ酸残基 2 4 ~ 3 4 (L C D R 1) 、 5 0 ~ 5 6 (L C D R 2) および 8 9 ~ 9 7 (L C D R 3) から構成される。

10

【 0 0 3 6 】

全般的に、特に指定しなければ、抗 P D - 1 抗体分子は、例えば、表 2 で記載した 1 つまたは複数の K a b a t C D R および / または C h o t h i a 超可変ループのいずれかの組み合わせを含むことができる。一実施形態では、以下の定義： K a b a t および C h o t h i a の両方を組み合わせた C D R 定義による H C D R 1 ならびに K a b a t の C D R 定義による H C C D R 2 ~ 3 および L C C D R 1 ~ 3 は、表 2 で記載した抗 P D - 1 抗体分子のために使用する。定義全てに基づいて、各 V H および V L は典型的に、アミノ末端からカルボキシ末端まで、以下の順番： F R 1 、 C D R 1 、 F R 2 、 C D R 2 、 F R 3 、 C D R 3 、 F R 4 で配置された 3 個の C D R および 4 個の F R を含む。

【 0 0 3 7 】

20

ある実施形態では、抗体分子は単一特異的抗体分子であり、単一のエピトープに結合する。例えば、単一特異的抗体分子は複数のイムノグロブリン可変ドメイン配列を有し、それぞれは同じエピトープに結合する。

【 0 0 3 8 】

ある実施形態では、抗体分子は、多特異的抗体分子であり、例えば、複数のイムノグロブリン可変ドメイン配列を含み、複数のうち第 1 のイムノグロブリン可変ドメイン配列は第 1 のエピトープに結合特異性を有し、複数のうち第 2 のイムノグロブリン可変ドメイン配列は第 2 のエピトープに結合特異性を有する。ある実施形態では、第 1 および第 2 のエピトープは同じ抗原、例えば、同じタンパク質（または多量体タンパク質のサブユニット）上にある。ある実施形態では、第 1 および第 2 のエピトープは重なっている。ある実施形態では、第 1 および第 2 のエピトープは重なっていない。ある実施形態では、第 1 および第 2 のエピトープは異なる抗原、例えば、異なるタンパク質（または多量体タンパク質の異なるサブユニット）上にある。ある実施形態では、多特異的抗体分子は第 3 、第 4 または第 5 のイムノグロブリン可変ドメインを含む。ある実施形態では、多特異的抗体分子は 2 特異的抗体分子、 3 特異的抗体分子または 4 特異的抗体分子である。

30

【 0 0 3 9 】

ある実施形態では、多特異的抗体分子は 2 特異的抗体分子である。2 特異的抗体は 2 つ以下の抗原に特異性を有する。2 特異的抗体分子は、第 1 のエピトープに結合特異性を有する第 1 のイムノグロブリン可変ドメイン配列および第 2 のエピトープに結合特異性を有する第 2 のイムノグロブリン可変ドメイン配列が特徴である。ある実施形態では、第 1 および第 2 のエピトープは同じ抗原、例えば、同じタンパク質（または多量体タンパク質のサブユニット）上にある。ある実施形態では、第 1 および第 2 のエピトープは重なっている。ある実施形態では、第 1 および第 2 のエピトープは重なっていない。ある実施形態では、第 1 および第 2 のエピトープは異なる抗原、例えば、異なるタンパク質（または多量体タンパク質の異なるサブユニット）上にある。ある実施形態では、2 特異的抗体分子は、第 1 のエピトープに結合特異性を有する重鎖可変ドメイン配列および軽鎖可変ドメイン配列ならびに第 2 のエピトープに結合特異性を有する重鎖可変ドメイン配列および軽鎖可変ドメイン配列を含む。ある実施形態では、2 特異的抗体分子は、第 1 のエピトープに結合特異性を有する半抗体および第 2 のエピトープに結合特異性を有する半抗体を含む。ある実施形態では、2 特異的抗体分子は、第 1 のエピトープに結合特異性を有する半抗体ま

40

50

たはその断片および第2のエピトープに結合特異性を有する半抗体またはその断片を含む。ある実施形態では、2特異的抗体分子は、第1のエピトープに結合特異性を有するs c F vまたはその断片および第2のエピトープに結合特異性を有するs c F vまたはその断片を含む。ある実施形態では、第1のエピトープはP D - 1上に位置し、第2のエピトープはT I M - 3、L A G - 3、C E A C A M (例えれば、C E A C A M - 1 および / またはC E A C A M - 5) 、P D - L 1 またはP D - L 2 上に位置する。

【 0 0 4 0 】

ヒト化またはC D R グラフト抗体は、ドナーC D R と置換された (イムノグロブリン重鎖および軽鎖の) 少なくとも1個または2個の、しかし一般的には3個全てのレシピエントC D R を有する。抗体は、非ヒトC D R の少なくとも一部分と置換されていてもよく、またはC D R のいくつかのみが非ヒトC D R と置換されていてもよい。必要なのは、ヒト化抗体のP D - 1への結合に必要なC D R の数を置換することだけである。好ましくは、ドナーは齧歯類の抗体、例えれば、ラットまたはマウスの抗体で、レシピエントはヒトフレームワークまたはヒトコンセンサスフレームワークである。典型的には、C D R をもたらすイムノグロブリンは「ドナー」と呼ばれ、フレームワークをもたらすイムノグロブリンは「アクセプター」と呼ばれる。一実施形態では、ドナーアイムノグロブリンは非ヒト (例えれば、齧歯類) である。アクセプターフレームワークは天然に生じる (例えれば、ヒト) フレームワークもしくはコンセンサスフレームワーク、またはそれらに約85%以上、好ましくは90%、95%、99%以上同一の配列である。

【 0 0 4 1 】

本明細書では、用語「コンセンサス配列」とは、関連する配列のファミリーにおいて、最も頻繁に生じるアミノ酸 (またはヌクレオチド) から形成される配列を意味する。タンパク質のファミリーでは、コンセンサス配列におけるそれぞれの位置は、ファミリーにおいてその位置で最も頻繁に生じるアミノ酸によって占有されている。2つのアミノ酸が同じ頻度で生じるならば、いずれもコンセンサス配列に含めることができる。「コンセンサスフレームワーク」とは、コンセンサスイムノグロブリン配列におけるフレームワーク領域を意味する。

【 0 0 4 2 】

本発明の医薬組成物は、「治療有効量」または「予防有効量」の本発明の抗体または抗体部分を含むことができる。「治療有効量」または「共同して治療有効量」とは、所望する治療結果を実現するために、投薬量および必要な期間中における有効な量を意味する。改变された抗体または抗体断片の治療上有効な量は、個体の病状、年齢、性別および体重、ならびに個体において所望する応答を惹起する抗体または抗体部分の能力などの要素によって変動し得る。治療有効量はまた、改变された抗体または抗体断片のいかなる毒性効果または有害な効果よりも治療上有益な効果が上回る量である。開示した組み合わせの治療上有効な投薬量は、好ましくは測定可能なパラメーター、例えれば、腫瘍増殖速度を未治療の対象に対して少なくとも約20%、より好ましくは少なくとも約40%、さらにより好ましくは少なくとも約60%、さらにより好ましくは少なくとも約80%阻害する。本明細書で開示した組み合わせが測定可能なパラメーター、例えれば、がんを阻害する能力は、臨床試験において評価することができ、熟練の医師が評価することができる。

【 0 0 4 3 】

「予防有効量」とは、所望する予防結果を実現するために、投薬量および必要な期間中における有効な量を意味する。典型的には、予防用量は疾患の前または初期段階において対象に使用するので、予防有効量は治療有効量よりも少ない。

【 0 0 4 4 】

本明細書で記載したような抗P D - 1抗体分子および抗M - C S F 抗体分子を含むキットも本発明の範囲内である。このキットには、使用指示書、その他の試薬、例えれば、標識、治療剤またはキレートもしくはその他の方法の結合に有用な薬剤、標識もしくは治療剤に対する抗体、または放射線防御組成物、投与用の抗体を調製するための装置またはその他の材料、医薬的に許容される担体および対象に投与するための装置またはその他の材料

10

20

30

40

50

を含む、1つまたは複数のその他の要素を含めることができる。

【0045】

配列リスト

本出願は、A S C I I 形式で電子的に提出され、全体を参考として本明細書に組み込んだ配列リストを含む。2016年7月11日に作成された前記A S C I I 文書の名称はP A T 0 5 7 0 0 0 _ S L . t x t で、55243 バイトの大きさである。

【0046】

マクロファージコロニー刺激因子 (M - C S F) 抗体アンタゴニストの例

以下に記載したような様々な形態のM - C S F は、標的細胞上の受容体 (M - C S F R) に結合することによって機能を果たす。M - C S F R は、5 個の細胞外イムノグロブリン様ドメイン、膜貫通ドメインおよび細胞内断続的S r c 関連チロシンキナーゼドメインを有する膜貫通分子である。M - C S F R は、c - f m s 癌原遺伝子によってコードされる。M - C S F のM - C S F R の細胞外ドメインへの結合は、受容体の二量体化を導き、細胞質キナーゼドメインを活性化し、自己リン酸化およびその他の細胞タンパク質のリン酸化を生じさせる (Hamilton J. A., J Leukoc Biol., 62(2):145-55 (1997); Hamilton J, A., Immuno Today., 18(7): 313-7(1997)。

【0047】

完全長ヒトM - C S F (コロニー刺激因子 (C S F - 1) としても知られる) m R N A は、554 個のアミノ酸の前駆タンパク質をコードする。選択的m R N A スプライシングおよび異なる翻訳後タンパク質分解プロセシングを通じて、M - C S F は糖タンパク質もしくはコンドロイチン硫酸含有プロテオグリカンとして循環中に分泌されるか、またはM - C S F 産生細胞の表面に膜貫通糖タンパク質として発現され得る。完全なインピトロ生物活性のために必要な最小配列である、細菌において発現されたヒトM - C S F のアミノ末端の150 個のアミノ酸の3次元構造は、このタンパク質が、それぞれの単量体が4 個のアルファヘリックス束および逆平行ベータシートからなるジスルフィド結合二量体であることを示す (Pandit et al., Science 258: 1358-62 (1992))。3つの明確に区別できるM - C S F 種が選択的m R N A スプライシングによって生成される。3つのポリペプチド前駆体は、256 個のアミノ酸のM - C F S 、554 個のアミノ酸のM - C S F および438 個のアミノ酸のM - C S F である。M - C S F は、膜結合型では生じない分泌型タンパク質である。M - C S F は、タンパク質分解切断によってゆっくり放出される内在性膜タンパク質として発現する。M - C S F は、アミノ酸191 ~ 197で切断される。膜結合型のM - C S F は、近くの細胞の受容体と相互作用することができ、したがって、特定の細胞 - 細胞接触を媒介する。用語「M - C S F 」はまた、アミノ酸36 ~ 438 を含むことができる。

【0048】

M - C S F アンタゴニストについては記載されたことがある。組み合わせのM - C S F アンタゴニストは低分子、抗体もしくはその他の抗原結合タンパク質、低分子、核酸 (s i R N A など) またはM - C S F 活性化もしくは機能を妨害する任意のこのような他の分子であってもよい。

【0049】

一例では、M - C S F アンタゴニストは抗M - C S F 抗体分子である。本発明に有用であり得る抗M - C S F 抗体には、M - C S F 抗体に関するその教示のために全体を参考として本明細書に組み込んだ国際公開第2005/068503号パンフレットで開示された抗M - C S F 抗体が含まれる。国際公開第2005/068503号パンフレットは、例えば、抗体R X 1、5 H 4、M C 1 および / またはM C 3 と同じエピトープに結合する抗体、前記の抗体の抗M - C S F 特異的抗体Human Engineered (商標) 型を含む医薬製剤およびこの医薬製剤の調製方法を開示している。用語「抗体」は広義に使用され、完全に組み立てられた抗体、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、多特異的抗体 (例えば、2特異的抗体) 、抗原に結合することができる抗体断片 (例えば、F a b '、F ' (a b) 2、F v、1本鎖抗体、ダイアボディ) および所望する生物学的活

10

20

30

40

50

性を示す限り前記を含む組換えペプチドを含む。

【0050】

本発明において有用であり得るその他の抗M-CSF抗体には、それぞれM-CSF抗体分子に関するその教示のために全体を参考として本明細書に組み込んだ国際公開第2003/028752号パンフレット、米国特許出願公開第2009117103号および米国特許出願公開第2005059113号で開示された抗M-CSF抗体が含まれる。

【0051】

一実施形態では、本発明の方法に有用な抗体分子には、RFRDNTPN (配列番号42) またはRFRDNTAN (配列番号43) によって表される直鎖状エピトープに結合する抗体分子が含まれる。このような抗体は、国際公開第2005/068503号パンフレットで開示されたヒトの遺伝子操作RX1 (H-RX1) 抗体である。別の実施形態では、抗体は、ITFEFVDQE (配列番号44) によって表される直鎖状エピトープに結合する抗体分子であってもよい。このような抗体は、国際公開第2005/068503号パンフレットで開示された5H4である。

【0052】

一実施形態では、H-RX1は本発明の組み合わせにおいて使用される。H-RX1抗体の重鎖および軽鎖定常、可変領域および相補性決定領域 (CDR) またはそれらの抗原結合断片を表1に示す。

【0053】

【表1】

表1 H-RX1, 抗M-CSF抗体

(H-RX1) HC 由来タンパク質	QVQLQESGPGLVKPSQLTSLTCTVSDYSITSVDYAWNWIRQFPGKG LEWMGYISYSGSTSYPNPSLKSRTISRDTSKNQFSLQLNSVTAADT AVYYCASFDYAHAMDYWGQGTTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPALQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号1)
(H-RX1) LC 由来タンパク質	DIVLTQSPAFLSVTPGEKVTFTCQASQSIGTSIHWYQQKTDQAPKL LIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLTISSEVAEDAADYYCQQINSW

10

20

30

40

	PTTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTSKAD YEHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号 2)
重鎖 CDR1 (Kabat)	SDYAWN (配列番号 3)
重鎖 CDR2 (Kabat)	YISYSGSTSYPNPSLKS (配列番号 4)
重鎖 CDR3 (Kabat)	FDYAHAMDY (配列番号 5)
軽鎖 CDR1 (Kabat)	QASQSIGTSIH (配列番号 6)
軽鎖 CDR2 (Kabat)	YASESIS (配列番号 7)
軽鎖 CDR3 (Kabat)	QQINSWPTT (配列番号 8)
(H-RX1) HC 由来タンパク質 (リーダーペプチド を含む)	MGWSCIILFLVATATGVHSQVQLQESGPGLVKPSQLSLTCTVSDYI TSDYAWNWRQFPKGLEWMGYISYSGSTSYPNPSLKSRTISRDT KNQFSQLQLNSVTAADTAVYYCASFDYAHAMDYWGQGTTVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGAL TSGVHTFPALQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNWKPSNT KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPN NYKTPPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NYHTQKSLSLSPGK (配列番号 9)

(H-RX1) LC	MVSTPQFLVFLLFWIPASRGDIVLTQSPAFLSVPGEKVTFTCQASQS
------------	---

由来タンパク質 (リーダーペプチド を含む)	IGTSIHWFYQQKTDQAPKLIKYASESISGIPSRFSGSGTDFTLTISS VEAEDAADYYCQQINSWPTTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTSKADYEHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC (配列番号 10)
------------------------------	---

一実施形態では、M - C S F アンタゴニスト抗体は、配列番号 1 で記載した重鎖可変領域配列および配列番号 2 で記載した軽鎖可変領域配列を有するヒト化抗体分子である。別の実施形態では、抗体分子は C D R 1 、 C D R 2 および C D R 3 ドメインを含む重鎖可変領域ならびに C D R 1 、 C D R 2 および C D R 3 ドメインを含む軽鎖可変領域を含み、重鎖可変領域 C D R 3 は配列番号 5 で記載した配列を有するアミノ酸を含み、軽鎖可変領域 C D R 3 は配列番号 8 で記載した配列を有するアミノ酸を含み、抗体またはその抗原結合部分は約 10^{-7} M の結合親和性でヒト M - C S F に結合する。抗体またはその断片はさらに、配列番号 4 で記載した配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 2 および配列番号 7 で記載した配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 2 を含むことができる。抗体またはその断片はさらに、配列番号 3 で記載した配列を有するアミノ酸を含む重鎖可変領域 C D R 1 および配列番号 6 で記載した配列を有するアミノ酸を含む軽鎖可変領域 C D R 1 を含むことができる。
10

【 0 0 5 5 】

さらに別の例では、本発明の方法で有用なヒト化抗体またはヒトの遺伝子操作された抗体もしくはその断片はヒト M - C S F に結合し、前記抗体は、 R F R D N T P N (配列番号 42) または R F R D N T A N (配列番号 43) の少なくとも 4 個の近接した残基を含む M - C S F のエピトープに結合し、前記抗体のヒト M - C S F に関する親和性 K d (解離平衡定数) は少なくとも 10^{-7} M で、前記抗体は上記で特定したような 3 つの重鎖 C D R 全てを含む。
20

【 0 0 5 6 】

本明細書で開示した抗体は、 1 本鎖抗体、ダイアボディ、ドメイン抗体、ナノボディおよびユニボディの誘導体であってもよい。例えば、本発明は、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む単離されたモノクローナル抗体 (またはその機能的断片) を提供し、前述した配列で示した可変領域と比較したとき、重鎖可変領域は、配列番号 1 のアミノ酸配列に少なくとも 80 % 、少なくとも 90 % または少なくとも 95 % 同一なアミノ酸配列を含み、軽鎖可変領域は、配列番号 2 のアミノ酸配列に少なくとも 80 % 、少なくとも 90 % または少なくとも 95 % 同一なアミノ酸配列を含み、抗体は M - C S F (例えば、ヒトおよび / またはカニクイザル M - C S F) に結合し、 M - C S F のシグナル伝達活性を中和する。
30

【 0 0 5 7 】

その他の実施形態では、可変重鎖 (V H) および / または可変軽鎖 (V L) アミノ酸配列は、上記の表 1 で記載した配列と 50 % 、 60 % 、 70 % 、 80 % 、 90 % 、 95 % 、 96 % 、 97 % 、 98 % または 99 % 同一であってもよい。
30

【 0 0 5 8 】

ある特定の実施形態では、本発明の抗体は、 C D R 1 、 C D R 2 および C D R 3 配列を含む重鎖可変領域および C D R 1 、 C D R 2 および C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域を有し、これらの C D R 配列の 1 つまたは複数は本明細書で記載した抗体をベースにした特定のアミノ酸配列またはそれらの保存的改変を有し、この抗体は表 1 で記載した M - C S F 結合抗体の所望する機能的特性を保持している。
40

【 0 0 5 9 】

したがって、本発明は、 C D R 1 、 C D R 2 および C D R 3 配列を含む重鎖可変領域および C D R 1 、 C D R 2 および C D R 3 配列を含む軽鎖可変領域から構成される、単離された M - C S F モノクローナル抗体またはその断片を提供し、重鎖可変領域 C D R 1 アミノ酸配列は配列番号 3 およびその保存的改変を含み、重鎖可変領域 C D R 2 アミノ酸配列は配列番号 4 およびその保存的改変を含み、重鎖可変領域 C D R 3 アミノ酸配列は配列番号 5 およびその保存的改変を含み、軽鎖可変領域 C D R 1 アミノ酸配列は配列番号 6 およびその保存的改変を含み、軽鎖可変領域 C D R 2 アミノ酸配列は配列番号 7 およびその保存的改変を含み、 C D R 3 アミノ酸配列の軽鎖可変領域は配列番号 8 およびその保存的改変を含み、抗体分子は特異的に M - C S F に結合し、 M - C S F 活性を中和する。
50

【 0 0 6 0 】

本発明で使用した抗体は、F a b、F (a b ₂) '、F (a b) ₂ '、s c F v、V H H、V H、V L、d A b からなる群から選択される、M - C S F に結合する抗体の断片であってもよい。M - C S F 抗体を產生する方法は、国際公開第2005/068503号パンフレットに記載されている。

【0061】

抗体 P D - 1 アンタゴニストの例

本発明に有用な P D - 1 分子は、いかなる P D - 1 アンタゴニストであってもよい。一例では、抗 P D - 1 抗体分子などの P D - 1 アンタゴニスト分子は、P D - 1 の 1 つまたは複数の活性を阻害、抑制または中和することができ、免疫チェックポイントの遮断または抑制を引き起こす。一実施形態では、抗 P D - 1 抗体などの P D - 1 アンタゴニスト分子は、腫瘍浸潤性リンパ球の増加、T 細胞受容体媒介性増殖の増加、がん細胞による免疫回避の減少、エフェクター細胞機能の復活（例えば、T 細胞増殖、I F N - アルファ分泌または細胞溶解性機能の 1 つまたは複数）、制御性 T 細胞機能の阻害または制御性 T 細胞、エフェクター T 細胞および N K 細胞などの多数の細胞種の活性に対する効果の 1 つまたは複数を生じる。

10

【0062】

本発明に有用な P D - 1 分子は表 1 に示し、全体を参考として本明細書に組み込んだ国際出願 P C T / U S 2 0 1 5 / 0 1 2 7 5 4 に記載された通りである。

【0063】

一実施形態では、抗 P D - 1 抗体分子はヒト化抗 P D - 1 抗体で、重鎖可変ドメインおよび定常領域、軽鎖可変ドメインおよび定常領域またはその両方を含み、表 2 で記載したような B A P 0 4 9 - クローン - B または B A P 0 4 9 - クローン - E のアミノ酸配列を含むか、または表 2 のヌクレオチド配列によってコードされる。抗 P D - 1 抗体分子は、場合によって、表 3 に示したように重鎖、軽鎖またはその両方のリーダー配列あるいはそれらと実質的に同一の配列を含む。

20

【0064】

さらに別の実施形態では、抗 P D - 1 抗体分子は、本明細書で記載した抗体、例えば、表 2 で記載した B A P 0 4 9 - クローン - B または B A P 0 4 9 - クローン - E のいずれかから選択される、または表 2 のヌクレオチド配列によってコードされる抗体の重鎖可変領域の少なくとも 1 個、2 個または 3 個の相補性決定領域 (C D R) を含む。

30

【0065】

ある実施形態、例えば、可変領域、C D R (例えば、C h o t h i a C D R もしくは K a b a t C D R)、または本明細書で、例えば、表 2 で述べたその他の配列を含む実施形態では、抗体分子は单一特異的抗体分子、2 特異的抗体分子であるか、または抗体の抗原結合断片、例えば、半抗体または半抗体の抗原結合断片を含む抗体分子である。

【0066】

【表2】

表 2: PD-1 抗体の重鎖および軽鎖、CDR ならびに重鎖および軽鎖可変ドメイン

BAP049- クローン-B			
配列番号 11	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSG YTFETYWMHWVRQATGQGLEWMG NIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKS TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT TGTGAYWGQGTTVTVSS	10
配列番号 12	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQ SLLDSGNQKNFLT WYQQKPGKAPKL LIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFT FTISSLQPEDIATYYCQNDYSYPYTFG QGTKVEIK	
配列番号 13 (Kabat)	HCDR1	TYWMH	20
配列番号 14 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN	
配列番号 15 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY	
配列番号 16 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLDSGNQKNFLT	
配列番号 17 (Kabat)	LCDR2	WASTRES	
配列番号 18 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPY	
配列番号 19	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSG YTFETYWMHWVRQATGQGLEWMG NIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKS TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT TGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSV FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTKYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG	30 40

		VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS RLTVDKSRWQEGNVFCSVVMHEAL HNHYTQKSLSLSLG	
配列番号 20	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQ SLLDSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKL LIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFT FTISSLQPEDIATYYCQNDYSYPYTFG QGTVKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC	10
BAP049- クロ-ン -E HC			20
配列番号 21 (Kabat)	HCDR1	TYWMH	
配列番号 22 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKRNVTITADKS	
配列番号 23 (Kabat)	HCDR3	WTGTTGAY	
配列番号 24	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSG YTFDTTYWMHWVRQATGQGLEWMG NIYPGTGGSNFDEKFKRNVTITADKS TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT TGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSV	30
配列番号 25	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSG YTFDTTYWMHWVRQATGQGLEWMG NIYPGTGGSNFDEKFKRNVTITADKS TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT TGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSV FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTWSWNSGALTSGVHTFPALQSS SGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCP	40

		APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
		10
BAP049- クロ-ン -E LC		
配列番号 26 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLDSGNQKNFLT
配列番号 27 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
配列番号 28 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
配列番号 29	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLT WYQQKPGQAPRL LIYWASTRESGVPSRFSGS GSGTDFFTISSL EADAATYYCQNDYSYPYT GQGTKVEIK
配列番号 30	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLT WYQQKPGQAPRL LIYWASTRESGVPSRFSGS GSGTDFFTISSL EADAATYYCQNDYSYPYT GQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC

【 0 0 6 7 】

【表3】

表3 ヒト化mAb BAP049-クローン-BおよびBAP049-クローン-Eの重鎖および軽鎖リーダー配列のアミノ酸配列

BAP049- クローン -B	HC	MAWWWTLPFLMAAAQSVQA
配列番号 31		
配列番号 32	LC	MSVLTQVLALLLLWLTGTRC
BAP049- クローン -E	HC	MAWWWTLPFLMAAAQSVQA
配列番号 33		
配列番号 34	LC	MSVLTQVLALLLLWLTGTRC

10

20

【0068】

【表4】

表4 ヒトIgG重鎖およびヒトカッパ軽鎖の定常領域アミノ酸配列

HC 配列番号 35	IgG4 (S228P) 変異定常領域アミノ酸配列 ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPPVLD DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK	(EU番号付け)
LC 配列番号 36	ヒトカッパ定常領域アミノ酸配列 RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLSKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC	30 40

HC 配列番号 37	C末端にリシン(K)が付いた IgG4 (S228P) 変異定常領域アミノ酸配列 (EU 番号付け) ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPVY LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLD DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLG	10
HC 配列番号 38	IgG1 野生型 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTI KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTPPV LSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK	20
HC 配列番号 39	IgG1 (N297A) 変異定常領域アミノ酸配列 (EU 番号付け) ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYA STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTI KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTPPV LSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK	30
HC 配列番号 40	IgG1 (D265A, P329A) 変異定常領域アミノ酸配列 (EU 番号付け) ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP	40

	KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVA HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LAAPIEKTIKAKGQP VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK
HC 配列番号 41	IgG1 (L234A, L235A) 変異定常領域アミノ酸配列 (EU 番号付け) ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPEAAGG PSVFLPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIKAKGQP VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK

10

20

【0069】

ヒト化 B A P 0 4 9 - クローン - B および B A P 0 4 9 - クローン E の生成およびそれ
の特徴付け

マウス抗 P D - 1 モノクローナル抗体 B A P 0 4 9 をヒト化した。特有の可変領域配列
を有する 16 個のヒト化 B A P 0 4 9 クローンの配列および試験試料が得られた。これら
のクローンの生物学的機能 (例えは、抗原結合およびリガンドブロック) 、構造特性およ
び C H O 細胞における一過性発現をさらに分析した。

【0070】

結合親和性および特異性

ヒト P D - 1 タンパク質に対するヒト化抗 P D - 1 抗体の一例の結合を、 B i a c o r
e 法を使用して測定した。結果は、 $K_a = 2.78 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$; $K_d = 2.13 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$; $K_D = 0.0827 \pm 0.005505 \text{ nM}$ である。

30

【0071】

ヒト化技術および方法

B A P 0 4 9 のヒト化は、ヒト生殖系列可変領域フレームワーク (F W) のコンビナト
リアルライブラリーを使用して実施した。この技術は、ヒト生殖系列 F W 1 、 F W 2 お
よび F W 3 配列を無作為に組み合わせることによって構築したヒト可変領域 (V R) のライ
ブラリーにインフレームでマウス C D R を移動させることが必要である。重鎖 (H C) (K a b a t ヒト H C サブグループ I) 用に W G Q G T T V T V S S (配列番号 45) 、 軽
鎖 (L C) (K a b a t ヒト サブグループ I) 用に F G Q G T K V E I K (配列番号 4
6) の 1 個だけの F W 4 配列を使用した。 V R 配列のライブラリーをヒト定常領域 (C R)
配列、 H C のヒト I g G 4 (S 2 2 8 P) および L C のヒト C R に融合させ、得られ
た完全な I g G のライブラリーをスクリーニングのために C H O 細胞で発現させた。スクリ
ーニングは、組織培養上清を用いて実施し、完全な細胞の E L I S A 法または F A C S
で抗原発現細胞に対する結合力を測定した。

40

【0072】

ヒト化方法は、ヒト化クローンのスクリーニングのための比較対象として役立ち得る、
適切なキメラ m A b (マウス V R 、 I g G 4 (S 2 2 8 P) 、ヒト) の構築および発現
から開始するステップワイズ法で実施した。 L C および H C の V R のヒト化は、 2 つの独
立したステップで実施した。ヒト化 L C (h u L C) のライブラリーをキメラ H C (マウ
50

ス V R、I g G 4 (S 2 2 8 P))と組み合わせ、得られた「半ヒト化」m A b の結合活性を E L I S A によってスクリーニングした。適切な結合活性(キメラm A b の結合)を備えたクローンの h u L C を選択した。同様に、ヒト化 H C (h u H C) のライブラリーをキメラ L C (マウス V R、ヒト) と組み合わせ、結合活性を E L I S A によってスクリーニングした。適切な結合活性(キメラm A b の結合)を備えたクローンの h u H C を選択した。

【 0 0 7 3 】

次に、選択した h u L C および h u H C の可変領域の配列を決定して、特有の配列を有する h u L C および h u H C を同定した(最初の選択方法から得られたいくつかのクローンは同じ L C または H C を共有し得る)。次に、特有の h u L C および h u H C を無作為に組み合わせてヒト化 m A b (h u m A b) の小さなライブラリーを作製し、C H O 細胞で発現させ、抗原発現細胞において E L I S A および F A C S 法でスクリーニングした。キメラ比較対象 m A b の結合と同じかまたは優れた結合活性を有するクローンがヒト化方法の最終生成物である。

【 0 0 7 4 】

キメラ抗体の構築

L C 配列の 1 0 2 位に C y s 、 T y r または S e r 残基のいずれかを有するキメラ抗体の 3 つのバリアントを調製した。3 つのキメラ抗体、すなわち、 B A P 0 4 9 - c h i (C y s) 、 B A P 0 4 9 - c h i (T y r) および B A P 0 4 9 - c h i (S e r) (それぞれ B A P 0 4 9 - c h i 、 B A P 0 4 9 - c h i - Y および B A P 0 4 9 - c h i - S としても知られている) を C H O 細胞で発現させ、 P D - 1 発現 J u r k a t 細胞に対する結合について標識したマウス抗体と競合する能力を試験した。3 つのバリアントは競合実験で区別がつかなかった。結果は、3 つのキメラ m A b (C y s 、 T y r 、 S e r) が同様に、標識したマウス m A b B A P 0 4 9 の結合と十分に競合することを示している。キメラ m A b 曲線とマウス m A b 曲線の間のわずかな差は、おそらく m A b 濃度を判定するために使用した方法の違いによるものだろう。マウス m A b の濃度は、 O D 2 8 0 測定値によって判定し、一方、上清中のキメラ m A b 濃度は E L I S A で I g G 4 標準物を使用して判定した。生殖系列残基 T y r は、ヒト化抗体のために選択した。

【 0 0 7 5 】

ヒト化抗体クローン

ヒト化の方法によって、キメラ抗体の結合親和性と同程度の結合親和性を備えた 1 6 個のクローンが生成した。各クローンについて、結合データに加えて V R 配列を m A b の試料と共に提供した。試料は、C H O 細胞の一過性トランスフェクションによって調製し、組織培養上清を濃縮した。溶液中の抗体濃度は、 I g G 4 特異的 E L I S A によって判定した。

【 0 0 7 6 】

1 6 個の特有のクローンは、4 個の特有の H C 配列および 9 個の特有の L C 配列の組み合わせである。H C F W 領域については、H C 配列は 2 個の異なる V H F W 1 の 1 個、3 個の異なる V H F W 2 の 1 個および 2 個の異なる V H F W 3 配列の 1 個の組み合わせである。L C F W 領域については、L C 配列は 5 個の異なる V L F W 1 の 1 個、3 個の異なる V L F W 2 の 1 個および 4 個の異なる V L F W 3 配列の 1 個の組み合わせである。ヒト化 B A P 0 4 9 クローン B および E の重鎖および軽鎖可変ドメインのアミノ酸およびヌクレオチド配列を表 2 に示す。ヒト化 B A P 0 4 9 クローンの重鎖および軽鎖 C D R のアミノ酸およびヌクレオチド配列も表 2 に示す。

【 0 0 7 7 】

ヒト化クローンの選択

クローン B および E を含む選択したクローンはさらに、 P D - L 1 および P D - L 2 の P D - 1 への結合をブロックする能力およびヒト P B M C によるインピトロアッセイにおける T 細胞活性の増強を試験した。

【 0 0 7 8 】

10

20

30

40

50

ヒト化抗 P D - 1 抗体、 B A P 0 4 9 の発現

チャイニーズハムスター卵巣 (C H O) 細胞における発現を評価するために 5 個のヒト化クローニングを選択した。

【 0 0 7 9 】

Lonza's GS Xceedベクター (重鎖については IgG4 pro k および軽鎖についてはカッパ) を使用して、単一遺伝子ベクター (S G V) を構築した。 S G V を増幅して、容量 2 . 8 L で発現させるために C H O K 1 S V GS - K O 細胞に一過性同時トランスフェクションした。

【 0 0 8 0 】

発現培養物をトランスフェクションの 6 日後に収集し、遠心および滅菌濾過によって清澄にした。清澄にした細胞培養物上清は、1ステップタンパク質 A クロマトグラフィーを使用して精製した。精製した物質を 1 mg / m l の濃度で使用して、対照試料である抗体を含めて、 S E - H P L C 、 S D S - P A G E 、 I E F および L A L の形態の生成物品質分析を実施した。 10

【 0 0 8 1 】

ベクター構築

軽鎖および重鎖可変ドメインをコードする領域の配列は、 G e n e A r t A G によって合成された。 N 末端制限部位 H i n d I I I および C 末端制限部位 B s i W I (軽鎖) および A p a I (重鎖) を使用して、軽鎖可変ドメインをコードする領域は p X C - K a p p a に、重鎖可変ドメインをコードする領域は p X C - I g G 4 p r o K ベクターにそれぞれサブクローニングした。陽性クローンは P C R 増幅 (プライマー 1 0 5 3 : G C T G A C A G A C T A A C A G A C T G T T C C (配列番号 4 7) および 1 0 7 2 : C A A A T G T G G T A T G G C T G A (配列番号 4 8)) によってスクリーニングし、制限酵素消化 (E c o R I - H F および H i n d I I I - H F の 2 重消化を使用する) および関心のある遺伝子のヌクレオチド配列決定によって確認した。 20

【 0 0 8 2 】

D N A 増幅

単一の細菌コロニーをアンピシリン 5 0 μ g / m l を含有する L u r i a B e r t a n i (L B) 培地 (L B B r o t h 、 S i g m a - A l d r i c h 、 L 7 2 7 5) 1 5 m l に採取し、 2 2 0 r p m で震盪しながら 3 7 で一晩インキュベートした。得られた開始培養物を使用して、アンピシリン 5 0 μ g / m l を含有する L u r i a B e r t a n i (L B) 培地 1 L に接種し、 2 2 0 r p m で震盪しながら 3 7 で一晩インキュベートした。ベクター D N A は Q I A G E N P l a s m i d P l u s G i g a p r e p s y s t e m (Q I A G E N 、 1 2 9 9 1) を使用して単離した。いずれの場合も、 D N A 濃度は N a n o d r o p 1 0 0 0 分光光度計 (T h e r m o - S c i e n t i f i c) を使用して測定し、 E B 緩衝液 (T r i s - C l 1 0 m M 、 p H 8 . 5) で 1 m g / m l に調節した。単一遺伝子ベクターの D N A 品質は、吸光度比 A 2 6 0 / A 2 8 0 を測定することによってアセスメントした。これは、 1 . 8 8 と 1 . 9 0 の間であることが確認された。 30

【 0 0 8 3 】

C H O K 1 S V GS - K O 細胞の培養

C H O K 1 S V GS - K O 細胞は、グルタミン (I n v i t r o g e n 、 2 5 0 3 0 - 1 2 3) 6 m M を補給した C D - C H O 培地 (I n v i t r o g e n 、 1 0 7 4 3 - 0 2 9) で培養した。細胞は震盪培養器で 3 6 . 5 、 5 % C O ₂ 、 8 5 % 湿度、 1 4 0 r p m でインキュベートした。細胞は、常法通り $2 \times 1 0^5$ 細胞 / m l を接種して 3 ~ 4 日毎に継代培養して、トランスフェクションに利用するために十分な細胞を得るために増殖させた。 2 0 回継代した細胞は廃棄した。 40

【 0 0 8 4 】

C H O K 1 S V GS - K O 細胞の一過性トランスフェクション

一過性トランスフェクションは、最短 2 週間培養した C H O K 1 S V GS - K O 細胞

50

を使用して実施した。トランスフェクションの24時間前に細胞を継代培養し、細胞の生存能はトランスフェクト時に>99%であった。

【0085】

トランスフェクトは全て、プレートをベースにしたエレクトロポレーションシステム、Gene Pulse MX Cell (Bio-Rad) を使用してエレクトロポレーションによって実施した。各トランスフェクションでは、生細胞を予め温めた培地に 2.86×10^7 細胞 / ml になるように再懸濁した。DNA (重鎖および軽鎖 SGV の比 1 : 1) 80 µg および細胞懸濁液 700 µl を各キュベット / ウェルに分注した。細胞を 300V、1300 µF でエレクトロポレーションした。トランスフェクトした細胞をエルレンマイヤーフラスコ内の予め温めた培地に移し、キュベット / ウェルを予め温めた培地で2回濯ぎ、これもフラスコに移した。トランスフェクトした細胞培養物は震盪培養器で 36.5 、5% CO₂ 、85% 湿度、140 rpm で 6 日間インキュベートした。細胞生存能および生細胞濃度は、Cedex HiRes 自動細胞計数機 (Roché) を使用して収集時に測定した。

【0086】

ヒト化抗 PD - 1 抗体の特徴

結合親和性および特異性

表2に示したようなクローンBおよびクローンEを含むヒト化抗PD-1抗体の一例のヒトPD-1タンパク質に対する結合は、Biacore法を使用して測定した。結果は、 $K_a = 2.78 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$; $K_d = 2.13 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$; $K_D = 0.0827 \pm 0.005505 \text{ nM}$ である。

【0087】

ヒトPD-1発現300.19細胞に対する同じヒト化抗PD-1抗体の結合は、FACS分析を使用して測定した。その結果は、抗PD-1抗体(ヒトIgG4)がヒトIgG4アイソタイプ対照と比較してヒトPD-1に対して高い親和性で結合することを示す。

【0088】

例示されたヒト化抗PD-1抗体は、カニクイザルPD-1タンパク質およびカニクイザルPD-1発現300.19細胞に対して高い親和性を表すことが見いだされた。Biacore法によって測定したように、抗PD-1抗体はカニクイザルPD-1に $0.093 \pm 0.015 \text{ nM}$ の K_D で結合する。カニクイザルPD-1に対する結合親和性は、ヒトPD-1に対する結合親和性と同程度である。

【0089】

さらに結合を分析することによって、例示されたヒト化抗PD-1抗体は、マウスPD-1と交差反応しないか、または親細胞系と交差反応することが示される。

【0090】

PD-1とそのリガンドとの相互作用のブロック

例示されたヒト化抗PD-1抗体がPD-1とその公知のリガンド、PD-L1およびPD-L2の両方との相互作用をブロックする能力を調べた。その結果は、抗PD-1抗体がヒトIgG4アイソタイプ対照および抗体を含まない対照と比較して、ヒトPD-1を発現する300.19細胞上のPD-L1およびPD-L2の結合をブロックすることを示す。抗PD-1抗体は、300.19細胞上のPD-L1結合を $0.94 \pm 0.15 \text{ nM}$ のIC50でブロックした。同抗体は、300.19細胞上のPD-L2結合を $1.3 \pm 0.25 \text{ nM}$ のIC50でブロックした。

【0091】

抗PD-1抗体の生物学的活性および機能

その他の実施形態では、前記抗体分子は、ヒトPD-1に約0.2 nM未満の解離定数(K_D)で結合することができる。

【0092】

一部の実施形態では、前記抗体分子は、例えば、Biacore法によって測定すると

10

20

30

40

50

、ヒトPD-1に約0.2nM未満、0.15nM、0.1nM、0.05nM、または0.02nM、例えば、約0.13nMから0.03nM、例えば、約0.077nMから0.088nM、例えば、約0.083nMのK_Dで結合する。

【0093】

その他の実施形態では、前記抗体分子は、例えば、Biacore法によって測定すると、カニクイザルPD-1に約0.2nM未満、0.15nM、0.1nM、0.05nM、または0.02nM、例えば、約0.11nMから0.08nM、例えば、約0.093nMのK_Dで結合する。

【0094】

ある特定の実施形態では、前記抗体分子は、例えば、Biacore法によって測定すると、ヒトPD-1およびカニクイザルPD-1の両方に類似のK_D、例えば、nMの範囲で結合する。一部の実施形態では、前記抗体分子は、例えば、ELISAによって測定すると、ヒトPD-1-Ig融合タンパク質に約0.1nM未満、0.075nM、0.05nM、0.025nMまたは0.025nMまたは0.01nM、例えば、約0.04nMのK_Dで結合する。

【0095】

一部の実施形態では、前記抗体分子は、例えば、FACS分析によって測定すると、ヒトPD-1を発現するJurkat細胞（例えば、ヒトPD-1をトランスフェクトしたJurkat細胞）に約0.1nM未満、0.075nM、0.05nM、0.025nMまたは0.01nM、例えば、約0.06nMのK_Dで結合する。

【0096】

一部の実施形態では、前記抗体分子は、例えば、FACS分析によって測定すると、カニクイザルT細胞に約1nM未満、0.75nM、0.5nM、0.25nMまたは0.1nM、例えば、約0.4nMのK_Dで結合する。

【0097】

一部の実施形態では、前記抗体分子は、例えば、FACS分析によって測定すると、カニクイザルPD-1を発現する細胞（例えば、カニクイザルPD-1をトランスフェクトした細胞）に約1nM未満、0.75nM、0.5nM、0.25nMまたは0.01nM、例えば、約0.6nMのK_Dで結合する。

【0098】

他の実施形態では、前記抗体分子はPD-1のPD-L1、PD-L2もしくはその両方、またはPD-L1、PD-L2もしくはその両方を発現する細胞への結合を抑制することができる。一部の実施形態では、前記抗体分子はPD-1を発現する細胞（例えば、ヒトPD-1発現300.19細胞）へのPD-L1結合を約1.5nM未満、1nM、0.8nM、0.6nM、0.4nM、0.2nMもしくは0.1nM、例えば、約0.79nMと約1.09nMの間、例えば、約0.94nMまたは約0.78nMもしくはそれ未満、例えば、約0.3nMのIC50で抑制する（例えば、ブロックする）。一部の実施形態では、前記抗体はPD-1を発現する細胞（例えば、ヒトPD-1発現300.19細胞）へのPD-L2結合を約2nM未満、1.5nM、1nM、0.5nMもしくは0.2nM、例えば、約1.05nMと約1.55nMの間、または約1.3nMもしくはそれ未満、例えば、約0.9nMのIC50で抑制する（例えば、ブロックする）。

【0099】

他の実施形態では、前記抗体分子は抗原特異的T細胞応答を増強することができる。

【0100】

一部の実施形態では、前記抗体分子は、例えば、SEB-T細胞活性化アッセイまたはヒト全血エクスピボアッセイで測定すると、アイソタイプ対照（例えば、IgG4）を使用したときのIL-2の発現と比較して、ブドウ球菌性(staphylococcal)エンテロトキシンB(SEB)（例えば、25μg/mLで）によって活性化した細胞のIL-2の発

10

20

30

40

50

現を、少なくとも約2、3、4、5倍、例えば、約2から3倍、例えば、約2から2.6倍、例えば、約2.3倍増加させる。

【0101】

一部の実施形態では、前記抗体分子は、例えば、IFN-活性アッセイで測定する、アイソタイプ対照（例えば、IgG4）を使用したときのINF-の発現と比較して、抗CD3（例えば、0.1 μg/mLで）によって刺激したT細胞のIFN-の発現を少なくとも約2、3、4、5倍、例えば、約1.2から3.4倍、例えば、約2.3倍増加させる。

【0102】

一部の実施形態では、前記抗体分子は、例えば、IFN-活性アッセイで測定する、アイソタイプ対照（例えば、IgG4）を使用したときのIFN-の発現と比較して、SEB（例えば、3pg/mLで）によって活性化したT細胞のIFN-の発現を少なくとも約2、3、4、5倍、例えば、約0.5から4.5倍、例えば、約2.5倍増加させる。

10

【0103】

一部の実施形態では、前記抗体分子は、例えば、IFN-活性アッセイで測定する、アイソタイプ対照（例えば、IgG4）を使用したときのIFN-の発現と比較して、CMVペプチドで活性化したT細胞のIFN-の発現を少なくとも約2、3、4、5倍、例えば、約2から3.6倍、例えば、約2.8倍増加させる。

【0104】

20

一部の実施形態では、前記抗体分子は、例えば、少なくともn（例えば、n=2または4）細胞分裂を経過したCD8⁺T細胞のパーセンテージによって測定すると、アイソタイプ対照（例えば、IgG4）を使用したときのCD8⁺T細胞の増殖と比較して、CMVペプチドで活性化したCD8⁺T細胞の増殖を少なくとも約1、2、3、4、5倍、例えば、約1.5倍増加させる。

【0105】

ある特定の実施形態では、前記抗体分子は、例えば、サルで測定すると、Cmaxが約100 μg/mLと約500 μg/mLの間、約150 μg/mLと約450 μg/mLの間、約250 μg/mLと約350 μg/mLの間、または約200 μg/mLと約400 μg/mLの間、例えば、約292.5 μg/mLである。

30

【0106】

ある特定の実施形態では、前記抗体分子は、例えば、サルで測定すると、T_{1/2}が約250時間と約650時間の間、約300時間と約600時間の間、約350時間と約550時間の間、または約400時間と約500時間の間、例えば、約465.5時間である。

【0107】

一部の実施形態では、前記抗体分子は、例えば、Biacore法によって測定する、PD-1に 5×10^{-4} より小さい、 1×10^{-4} 、 5×10^{-5} または 1×10^{-5} s⁻¹、例えば、約 2.13×10^{-4} s⁻¹Kdで結合する。一部の実施形態では、前記抗体分子は、例えば、Biacore法によって測定すると、PD-1に 1×10^{-4} より速い、 5×10^{-4} 、 1×10^{-5} または 5×10^{-5} M⁻¹s⁻¹、例えば、約 2.78×10^{-5} M⁻¹s⁻¹のKaで結合する。

40

【0108】

さらなる組み合わせ相手

任意の実施形態における抗PD-1抗体および抗M-CSF抗体の組み合わせ相手は、好ましくは共同して治療上活性があるように製剤化または使用する。これは特に、少なくとも1つの有益な効果、例えば、組み合わせ相手の効果の相互増強、特に、例えば、相加効果を上回る相乗作用、さらに有利な効果（例えば、単一の抗体のいずれにおいても見いだされないさらなる治療効果）、少ない副作用、および/または組み合わせ相手の1つまたは両方の効力のない投薬量での組み合わせ治療効果があることを意味する。例えば、「

50

共同して（治療上）活性がある」という用語は、化合物は、好ましくは治療する温血動物、特にヒトにおいて、まだ（好ましくは、相加的を上回って、または相乗的に増強した）相互作用（共同治療効果）を示すような時間間隔で、別々に、または順次（時間的にずらした方法、特に、配列特異的な方法で）投与してもよいことを意味する。共同治療効果は、特に、腫瘍量の縮小または症状の低減によって、以下に記載したように判定することができる。

【0109】

一態様では、本発明は、本明細書で記載したがん性腫瘍の増殖が阻害または抑制されるように、抗P D - 1抗体分子および抗M - C S F抗体分子の組み合わせを使用して、インビボにおいて対象を治療することに関する。抗P D - 1抗体および抗M - C S F抗体分子の組み合わせは、単独で使用してがん性腫瘍の増殖を阻害するか、あるいは標準治療（例えば、がん用）、別の抗体もしくはその抗原結合断片、免疫調節因子（例えば、共刺激分子の活性化因子または阻害分子の阻害剤）またはワクチン、例えば、細胞免疫療法のその他の形態である治療用がんワクチンの1つまたは複数と組み合わせて使用することができる。

10

【0110】

一例では、本明細書で記載した組み合わせは、内分泌受容体（エストロゲンまたはプロゲステロン受容体）陽性、H E R 2陽性、トリプルネガティブ（エストロゲン、プロゲステロンの受容体またはH E R 2が陽性ではない）またはトリプルポジティブ（エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体およびH E R 2が陽性である）などの乳がんの治療のために使用することができる。組み合わせを投与されているがん対象者は、以前に標準治療（乳がんの病期に応じている）で治療されたことがある、または標準治療で治療されている患者、またはいかなる治療もまだ受けていない患者であってもよい。一例では、本明細書で記載した組み合わせは、標準治療で治療した、または標準治療を受けているが、疾患進行を示す進行型のトリプルネガティブ乳がんの患者を治療するために使用する。

20

【0111】

別の例では、本明細書で記載した組み合わせは、メラノーマの治療のために使用することができる。組み合わせを投与されているがん対象者は、以前に標準治療（例えば、カルボプラチニンおよびパクリタキセルまたはカルボプラチニン/ゲムシタビン、またはパクリタキセル）で治療されたことがある、または治療されている、またはその他の免疫調節チェックポイント阻害剤（P D - 1またはP D - L 1）に抵抗または難治性である患者、またはいかなる治療もまだ受けたことがない患者であってもよい。一例では、本明細書で記載した組み合わせは、P D - 1またはP D - L 1で治療された、このような治療に抵抗性もしくは難治性の、または標準治療を受けているが疾患進行を示すメラノーマ患者を治療するために使用する。

30

【0112】

別の例では、本明細書で記載した組み合わせは、卵巣がんの治療のために使用することができる。組み合わせを投与されているがん対象者は、以前に標準治療（例えば、カルボプラチニンおよびパクリタキセルまたはカルボプラチニン/ゲムシタビンまたはパクリタキセル）で治療されたことがある、または治療されている患者、またはいかなる治療もまだ受けたことがない患者であってもよい。一例では、本明細書で記載した組み合わせは、標準治療で治療されたことがある、または標準治療を受けているが、疾患進行を示す進行型の卵巣がんの患者を治療するために使用する。

40

【0113】

一例では、本明細書で記載した組み合わせは、膵臓がんの治療のために使用することができる。組み合わせを投与されているがん対象者は、以前に標準治療（例えば、ゲムシタビン）で治療されたことがある、または標準治療で治療されている、またはいかなる治療もまだ受けたことがない膵臓がんの患者であってもよい。一例では、本明細書で記載した組み合わせは、標準治療で治療されたことがある、または標準治療を受けているが、疾患進行を示す進行型の膵臓がんの患者を治療するために使用する。本明細書で記載した組み

50

合わせは、標準治療を受けている、または標準治療を受けたことがある患者に投与することができる。

【0114】

別の例では、本明細書で記載した組み合わせは、神経膠芽腫の治療のために使用することができる。組み合わせを投与されているがん対象者は、以前に標準治療で治療されたことがある、または標準治療で治療されている、またはいかなる治療もまだ受けたことがない患者であってもよい。一例では、本明細書で記載した組み合わせは、標準治療で治療されたことがあるが、疾患進行を示す神経膠芽腫の患者を治療するために使用する。

【0115】

別の例では、本明細書で記載した組み合わせは、非小細胞肺がん（NSCLC）、肺腺癌または扁平上皮細胞肺がんなどの肺がんの治療のために使用することができる。組み合わせを投与されているがん対象者は、以前に標準治療（例えば、カルボプラチナム/ゲムシタビンまたはパクリタキセル）で治療されたことがある、または標準治療で治療されている、またはいかなる治療もまだ受けたことがない肺がんの患者であってもよい。一例では、本明細書で記載した組み合わせは、標準治療で治療されたことがあるが、疾患進行を示す肺がんの患者を治療するために使用する。

10

【0116】

別の例では、本明細書で記載した組み合わせは、腎細胞癌の治療のために使用することができる。組み合わせを投与されているがん対象者は、以前に標準治療で治療されたことがある、または標準治療で治療されている、またはいかなる治療もまだ受けたことがない患者であってもよい。一例では、本明細書で記載した組み合わせは、標準治療で治療されたことがあるが、疾患進行を示す腎細胞癌の患者を治療するために使用する。

20

【0117】

別の例では、本明細書で記載した組み合わせは、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の治療のために使用することができる。組み合わせを投与されているがん対象者は、以前に標準治療で治療されたことがある、または標準治療で治療されている、またはいかなる治療もまだ受けたことがない患者であってもよい。一例では、本明細書で記載した組み合わせは、標準治療で治療されたことがあるが、疾患進行を示すびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の患者を治療するために使用する。

【0118】

30

別の例では、本明細書で記載した組み合わせは、中皮腫の治療のために使用することができる。組み合わせを投与されているがん対象者は、以前に標準治療で治療されたことがある、または標準治療で治療されている、またはいかなる治療もまだ受けたことがない患者であってもよい。一例では、本明細書で記載した組み合わせは、標準治療で治療されたことはあるが、疾患進行を示す中皮腫の患者を治療するために使用する。

【0119】

別の例では、本明細書で記載した組み合わせは、上咽頭癌の治療のために使用することができる。組み合わせを投与されているがん対象者は、以前に標準治療で治療したことがある、または標準治療で治療されている、またはいかなる治療もまだ受けたことがない患者であってもよい。一例では、本明細書で記載した組み合わせは、標準治療で治療されたことがあるが、疾患進行を示す上咽頭癌の患者を治療するために使用する。

40

【0120】

さらに別の例では、本明細書で記載した組み合わせは、免疫チェックポイント分子の阻害剤などの免疫調節因子に抵抗性または難治性のがんの治療のために使用することができる。一実施形態では、免疫調節因子は、PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA4、TIM3、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4および/またはTGF- β ベータの阻害剤である。別の例では、免疫調節因子は抗PD-1または抗PD-L1である。この例では、本明細書で記載した組み合わせは、以前に抗PD-1または抗PD-L1で治療されたことがあるが、疾患進行を示す進行型のトリプルネガティブ乳がんの患者を治療するために使用する。別の例では、本明細書で記載し

50

た組み合わせは、以前に抗 P D - 1 または抗 P D L 1 で治療されたことがあるが、疾患進行を示すメラノーマの患者を治療するために使用する。

【 0 1 2 1 】

したがって、本発明の組み合わせは、本明細書で記載した組み合わせの治療有効量を対象に投与することを含む、対象における腫瘍細胞の増殖を阻害する方法を提供する。別の実施形態では、本発明の組み合わせは、単独で、または1つもしくは複数のその他の薬剤と組み合わせて投与することができ、この組み合わせは、いずれかの順番で、または同時に投与することができる。一例では、本明細書で開示した併用治療は、1つまたは複数のさらなる治療剤、例えば、1つまたは複数の抗がん剤、細胞傷害性薬剤もしくは細胞分裂阻害剤、ホルモン治療薬、ワクチンおよび／またはその他の免疫療法薬と同時に製剤化された、および／または同時に投与された本発明の組成物を含むことができる。その他の実施形態では、本明細書で記載した組み合わせは、手術、照射、凍結療法および／または温熱療法を含むその他の治療処置様式と組み合わせて投与することができる。このような併用療法によって、投与治療剤のより少ない投薬量を有利に利用することができ、したがって、様々な単独療法に伴う毒性または合併症の可能性を回避することができる。

10

【 0 1 2 2 】

「と組み合わせた」とは、療法または治療剤を、同時に投与および／または一緒に送達するために製剤化しなければならないことを意味するものではないが、これらの送達方法は本明細書で記載した範囲内である。抗 P D - 1 抗体および抗 M - C S F 分子は、1つまたは複数のその他のさらなる療法もしくは治療剤と平行して、または前に、または後で投与することができる。抗 P D - 1 抗体および抗 M - C S F 分子およびその他の薬剤または治療プロトコールは、いかなる順番で投与してもよい。全般的に、各薬剤は、その薬剤のために決定された用量および／または時間スケジュールで投与する。使用したさらなる治療剤は、単一の組成物と一緒に投与するか、様々な組成物と別々に投与することができることはさらに理解されるだろう。全般的に、組み合わせて使用したさらなる治療剤のレベルは、それらを個々に使用するときのレベルを超えないレベルで使用されることが予測される。一部の実施形態では、組み合わせて使用するレベルは、個々の使用するレベルよりも低くなる。

20

【 0 1 2 3 】

ある特定の実施形態では、本発明の組み合わせは、当技術分野で公知の P D - 1 、 P D - L 1 および／または P D - L 2 の1つまたは複数のその他の阻害剤と組み合わせて投与する。アンタゴニストは、抗体、それらの抗原結合断片、イムノアドヘシン、融合タンパク質またはオリゴペプチドであってもよい。一部の実施形態では、その他の抗 P D - 1 抗体は、 M D X - 1 1 0 6 、 M e r c k 3 4 7 5 または C T - 0 1 1 から選択する。一部の実施形態では、 P D - 1 阻害剤は、イムノアドヘシン（例えば、定常領域（例えば、イムノグロブリン配列の F c 領域）に融合した P D - L 1 もしくは P D - L 2 の細胞外もしくは P D - 1 結合部分を含むイムノアドヘシン）である。一部の実施形態では、 P D - 1 阻害剤は A M P - 2 2 4 である。一部の実施形態では、 P D - L 1 阻害剤は抗 P D - L 1 抗体である。一部の実施形態では、抗 P D - L 1 結合アンタゴニストは、 Y W 2 4 3 . 5 5 . S 7 0 、 M P D L 3 2 8 0 A 、 M E D I - 4 7 3 6 、 M S B - 0 0 1 0 7 1 8 C または M D X - 1 1 0 5 から選択する。 B M S - 9 3 6 5 5 9 としても知られている M D X - 1 1 0 5 は、国際公開第 2 0 0 7 / 0 0 5 8 7 4 号パンフレットに記載された抗 P D - L 1 抗体である。抗体 Y W 2 4 3 . 5 5 . S 7 0 （それぞれ配列番号 2 0 および 2 1 で示された重鎖および軽鎖可変領域配列）は、国際公開第 2 0 1 0 / 0 7 7 6 3 4 号パンフレットで記載された抗 P D - L 1 である。

30

【 0 1 2 4 】

M D X - 1 1 0 6 - 0 4 、 O N O - 4 5 3 8 または B M S - 9 3 6 5 5 8 としても知られている M D X - 1 1 0 6 は、国際公開第 2 0 0 6 / 1 2 1 1 6 8 号パンフレットに記載された抗 P D - 1 抗体である。 M K - 3 4 7 5 または S C H - 9 0 0 4 7 5 としても知られている M e r c k 3 7 4 5 は、国際公開第 2 0 0 9 / 1 1 4 3 3 5 号パンフレットに記

40

50

載された抗 P D - 1 抗体である。ピリディズマブ (C T - 0 1 1 ; C u r e T e c h) は、 P D - 1 に結合するヒト化 I g G 1 k モノクローナル抗体である。ピリディズマブおよびその他のヒト化抗 P D - 1 モノクローナル抗体は国際公開第 2 0 0 9 / 1 0 1 6 1 1 号パンフレットに開示されている。その他の実施形態では、抗 P D - 1 抗体はベンプロリズマブである。ベンプロリズマブ (M K - 3 4 7 5 として知られている商品名キイトルーダ、以前はランプロリズマブ) は、例えば、 Hamid, O. et al. (2013) New England Journal of Medicine 369 (2): 134-44において開示されている。 A M P - 2 2 4 (例えば、国際公開第 2 0 1 0 / 0 2 7 8 2 7 号パンフレットおよび国際公開第 2 0 1 1 / 0 6 6 3 4 2 号パンフレットにおいて開示された B 7 - D C I g ; A m p l i m m u n e) は、 P D - 1 と B 7 - H 1 との間の相互作用をブロックする P D - L 2 F c 融合可溶性受容体である。その他の抗 P D - 1 抗体には、 A M P 5 1 4 (A m p l i m m u n e) 、特に、 例えば、米国特許第 8 6 0 9 0 8 9 号明細書、米国特許出願公開第 2 0 1 0 0 2 8 3 3 0 号明細書および / または米国特許出願公開第 2 0 1 2 0 1 1 4 6 4 9 号明細書で開示された抗 P D - 1 抗体が含まれる。

【 0 1 2 5 】

本発明の組み合わせと組み合わせができる他の薬剤の例には、標準治療の化学療法剤を含めることができ、限定はしないが、アナストロゾール (A r i m i d e x (登録商標)) 、ビカルタミド (C a s o d e x (登録商標)) 、硫酸ブレオマイシン (B l e n o x a n e (登録商標)) 、ブスルファン (M y l e r a n (登録商標)) 、ブスルファン注入 (B u s u l f e x (登録商標)) 、カペシタビン (X e l o d a (登録商標)) 、 N 4 - ペントキシカルボニル - 5 - デオキシ - 5 - フルオロシチジン、カルボプラチニン (P a r a p l a t i n (登録商標)) 、カルムスチン (B i C N U (登録商標)) 、クロランプシル (L e u k e r a n (登録商標)) 、シスプラチニン (P l a t i n o l (登録商標)) 、クラドリビン (L e u s t a t i n (登録商標)) 、シクロホスファミド (C y t o x a n (登録商標) または N e o s a r (登録商標)) 、シタラビン、シトシンアラビノシド (C y t o s a r - U (登録商標)) 、シタラビンリポソーム注入 (D e p o C y t (登録商標)) 、ダカルバジン (D T I C - D o m e (登録商標)) 、ダクチノマイシン (アクチノマイシン D 、 C o s m e g a n) 、塩酸ダウノルビシン (C e r u b i d i n e (登録商標)) 、クエン酸ダウノルビシンリポソーム注入 (D a u n o X o m e (登録商標)) 、デキサメタゾン、ドセタキセル (T a x o t e r e (登録商標)) 、塩酸ドキソルビシン (A d r i a m y c i n (登録商標) 、 R u b e x (登録商標)) 、エトポシド (V e p e s i d (登録商標)) 、リン酸フルダラビン (F l u d a r a (登録商標)) 、 5 - フルオロウラシル (A d r u c i l (登録商標) 、 E f u d e x (登録商標)) 、フルタミド (E u l e x i n (登録商標)) 、テザシチビン、ゲムシタビン (ジフルオロデオキシチジン) 、ヒドロキシウレア (H y d r e a (登録商標)) 、イダルビシン (I d a m y c i n (登録商標)) 、イホスファミド (I F E X (登録商標)) 、イリノテカン (C a m p t o s a r (登録商標)) 、 L - アスパラギナーゼ (E L S P A R (登録商標)) 、ロイコボリンカルシウム、メルファラン (A l k e r a n (登録商標)) 、 6 - メルカブトプリン (P u r i n e t h o l (登録商標)) 、メトトレキサート (F o l e x (登録商標)) 、ミトキサントロン (N o v a n t r o n e (登録商標)) 、マイロターグ、パクリタキセル (T a x o l (登録商標)) 、フェニックス (Y t t r i u m 9 0 / M X - D T P A) 、ペントスタチン、カルムスチンインプラント (G l i a d e l (登録商標)) を伴うポリフェプロザン 2 0 、クエン酸タモキシフェン (N o l v a d e x (登録商標)) 、テニポシド (V u m o n (登録商標)) 、 6 - チオグアニン、チオテバ、チラバザミン (T i r a z o n e (登録商標)) 、注入用塩酸トボテカン (H y c a m p t i n (登録商標)) 、ビンプラスチン (V e l b a n (登録商標)) 、ビンクリスチン (O n c o v i n (登録商標)) 、ビノレルビン (N a v e l b i n e (登録商標)) 、イブリチニブ、イデラリシブおよびブレンツキシマブベドチンが含まれる。

【 0 1 2 6 】

10

20

30

40

50

アルキル化剤の例には、限定はしないが、ナイトロジエンマスター^ド、エチレンイミン誘導体、アルキルスルホン酸塩、ニトロソウレアおよびトリアゼン) : ウラシルマスター^ド(Aminouracil Mustard(登録商標)、Chlorethaminacil(登録商標)、Demethyl dopan(登録商標)、Desmethyl dopan(登録商標)、Haemanthamine(登録商標)、Nordopan(登録商標)、Uracil nitrogen mustard(登録商標)、Uracillost(登録商標)、Uracilmostaza(登録商標)、Uramustine(登録商標)、Uramustine(登録商標)、クロルメチ^ン(Mustargen(登録商標))、シクロホスファミド(Cytoxan(登録商標)、Neosar(登録商標)、Clafen(登録商標)、Endoxan(登録商標)、Procytox(登録商標)、Revimmune(商標))、イホスファミド(Mitoxana(登録商標))、メルファラン(Alkeran(登録商標))、クロラムブシル(Leukeran(登録商標))、ピポブロマン(Amedel(登録商標)、Verctype(登録商標))、トリエチレンメラミン(Hemel(登録商標)、Hexalen(登録商標)、Hexastat(登録商標))、トリエチレンチオホスホラミン、テモゾロミド(Temodar(登録商標))、チオテパ(Thioplex(登録商標))、ブスルファン(Busilvex(登録商標)、Myleran(登録商標))、カルムスチン(BiCNU(登録商標))、ロムスチン(CeeNU(登録商標))、ストレプトゾシン(Zanosar(登録商標))およびダカルバジン(DTIC-Dome(登録商標))が含まれる。さらなる例示的なアルキル化剤には、限定はしないが、オキサリプラチン(Eloxatin(登録商標))；テモゾロミド(Temodar(登録商標))およびTemodal(登録商標))；ダクチノマイシン(アクチノマイシン-Dとしても知られる、Cosmegen(登録商標))；メルファラン(L-PAM、L-サルコリシンおよびフェニルアラニンマスター^ドとしても知られる、Alkeran(登録商標))；アルトレタミン(ヘキサメチルメラミン(HMM)としても知られる、Hexalen(登録商標))；カルムスチン(BiCNU(登録商標))；ベンダムスチン(Treanda(登録商標))；ブスルファン(Busulfe^x(登録商標)およびMyleran(登録商標))；カルボプラチン(Paraplatin(登録商標))；ロムスチン(CCNUとしても知られる、CeeNU(登録商標))；シスプラチン(CDDPとしても知られる、Platinol(登録商標)およびPlatinol(登録商標)-AQ)；クロラムブシル(Leukeran(登録商標))；シクロホスファミド(Cytoxan(登録商標)およびNeosar(登録商標))；ダカルバジン(DTIC、DICおよびイミダゾールカルボキサミドとしても知られる、DTIC-Dome(登録商標))；アルトレタミン(ヘキサメチルメラミン(HMM)としても知られる、Hexalen(登録商標))；イホスファミド(Ifex(登録商標))；プレニムスチン；プロカルバジン(Matulane(登録商標))；メクロレタミン(ナイトロジエンマスター^ド、ムスチンおよびメクロロエタミン塩酸塩としても知られる、Mustargen(登録商標))；ストレプトゾシン(Zanosar(登録商標))；チオテパ(チオホスホラミド、TESPAおよびTSPAとしても知られる、Thioplex(登録商標))；シクロホスファミド(Endoxan(登録商標)、Cytoxan(登録商標)、Neosar(登録商標)、Procytox(登録商標)、Revimmune(登録商標))；およびベンダムスチンHCl(Treanda(登録商標))が含まれる。

【0127】

アントラサイクリンの例には、例えば、ドキソルビシン(Adriamycin(登録商標)およびRubex(登録商標))；ブレオマイシン(Lenoxane(登録商標))；ダウノルビシン(ダウノルビシン塩酸塩、ダウノマイシンおよびルビドマイシン塩酸塩、Cerubidine(登録商標))；ダウノルビシンリポソーム型(ダウノルビシンクエン酸塩リポソーム、DaunoXome(登録商標))；ミトキサントロン(DHAD、Novantrone(登録商標))；エピルビシン(Ellence(商標))

) ; イダルビシン (Idamycin (登録商標) 、 Idamycin PFS (登録商標)) ; マイトマイシン C (Mutamycin (登録商標)) ; ゲルダナマイシン ; ハービマイシン ; ラビドマイシン ; およびデスマセチルラビドマイシンが含まれる。

【0128】

単独の、または別の免疫調節剤 (例えば、抗LAG-3、抗PD-L1または抗TIM-3抗体分子) と組み合わせた抗PD-1抗体分子と組み合わせて使用することができるビンカアルカロイドの例には、限定はしないが、ビノレルビン酒石酸塩 (Navelbine (登録商標)) 、ビンクリスチン (Oncovin (登録商標)) およびビンデシン (Eldisine (登録商標)) ; ビンプラスチン (ビンプラスチン硫酸塩、ビンカロイコプラスチンおよびVLBとしても知られる、Alkaban-AQ (登録商標) およびVeban (登録商標)) ; ならびにビノレルビン (Navelbine (登録商標)) が含まれる。

10

【0129】

組成物および使用

本発明は、がんの治療において、(特に、共同して活性を有するように)特に、それらを同時に、別々に、または順次使用するための指示と一緒に、本明細書で記載した本発明による組み合わせ製品を含む医薬製品または包装商品に関する。一態様では、本発明は、医薬的に許容される担体と一緒に製剤化された、本明細書で記載したようなPD-1抗体分子および本明細書で記載したようなM-CSF抗体分子を含む組成物、例えば、医薬的に許容される組成物を提供する。本明細書では、「医薬的に許容される担体」には、生理学的に適合した、ありとあらゆる溶媒、分散媒、等張剤および吸収遅延剤などが含まれる。担体は、(例えば、注射または注入による)静脈内、筋肉内、皮下、非経口、直腸内、脊髄内または表皮投与に適することができる。

20

【0130】

本発明の組成物は、様々な形態であってもよい。これらには、例えば、液体、半固体および固体剤形、例えば、液体溶液 (例えば、注射可能および注入可能な溶液) 、分散剤または懸濁剤、リポソームおよび坐剤が含まれる。好ましい形態は、企図する投与様式および治療用途によって決まる。典型的に好ましい組成物は、注射可能または注入可能な溶液の形態である。好ましい投与様式は非経口 (例えば、静脈内、皮下、腹腔内、筋肉内) である。好ましい実施形態では、本明細書で開示した組み合わせは、静脈内注入または注射によって投与する。別の好ましい実施形態では、本明細書で開示した組み合わせは、筋肉内または皮下注射によって投与する。

30

【0131】

治療用組成物は典型的には製造および保存条件下において無菌かつ安定でなければならない。組成物は、溶液、マイクロエマルジョン、分散液、リポソームまたは高い抗体濃度に適したその他の秩序構造物として製剤化することができる。滅菌した注射可能溶液は、上記に列記した成分の1つまたは組み合わせを含む適切な溶媒に必要な量で活性化合物 (すなわち、抗体または抗体部分) を組み込み、必要ならば、濾過滅菌することによって調製することができる。一般的に、分散剤は、基本的な分散媒体および前記で列記した成分以外の必要な成分を含有する滅菌媒体に活性成分を組み込むことによって調製する。滅菌した注射可能な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、前もって滅菌濾過したそれらの溶液から活性成分および任意の追加的な所望の成分の粉末を生成する真空乾燥および凍結乾燥である。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の使用によって、分散剤の場合は必要な粒径の維持によって、および界面活性剤の使用によって維持することができる。注射可能な組成物の吸収の持続は、組成物に吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸塩およびゼラチンを含めることによってもたらすことができる。

40

【0132】

開示した方法で使用するための医薬組成物は、従来の方法で製造することができる。医薬品の活性成分としての抗体の使用は今では広く普及しており、製品Herceptin

50

(登録商標) (トラスツズマブ)、Rituxan (登録商標) (リツキシマブ)、Synagis (登録商標) (パリビズマブ) などが含まれる。水性製剤の凍結乾燥、調製および抗体の医薬品グレードへの精製の技術は、当技術分野では周知である。

【0133】

抗体は典型的に、非経口投与のために準備された水性形態か、または投与前に適切な希釈剤で再構成するための凍結乾燥物として製剤化される。開示した方法および使用の一部の実施形態では、本発明の抗体は凍結乾燥物として製剤化する。適切な凍結乾燥製剤は、皮下投与を可能にするために、少量の液体(例えば、2ml以下)で再構成することができ、抗体凝集レベルの低い溶液を提供することができる。すぐに投与するために、適切な水性担体、例えば、注射用滅菌水または滅菌緩衝生理食塩水中に溶解する。ボーラス注射ではなく注入によって投与するために大量の溶液を作製することができる。ならば、製剤化と同時に生理食塩水にヒト血清アルブミンまたは患者自身のヘパリン化血液を組み込むことが有利であり得る。このような生理学的に不活性なタンパク質が過剰に存在すると、注入溶液で使用した容器およびチューブの壁に吸着することによる抗体の損失が防がれる。アルブミンを使用する場合、生理食塩水溶液の適切な濃度は0.5から4.5重量%である。

10

【0134】

投与方法および速度 (Rate)

本明細書で開示した組み合わせの抗体分子は、当技術分野で公知の様々な方法によって投与することができ、治療的適用は多いが、好ましい投与経路 / 様式は静脈内注射または注入である。例えば、Sachs et al., Optimal Dosing for Targeted Therapies in Oncology: Drug Development Cases Leading by Example, Clin. Cancer Res; 22(6) 2016; Bait et al, A Guide to Rational Dosing of Monoclonal Antibodies, Clin. Pharmacokinetic. 2012; 51 (2) 119-135; Le Tourneau, J., Dose Escalation Methods in Phase I Cancer Clinical Trials, J Natl Cancer Inst 2009; 101:708-720; Wang, D. et al., Fixed Dosing Versus Body Size-Based Dosing of Monoclonal Antibodies in Adult Clinical Trials, J Clin Pharmacol 2009;29:1012-1024; Hempel, G. et al., Flat-Fixed Dosing Versus Body Surface Area-Based Dosing of Anticancer Drugs: There Is a Difference, The Oncologist 2007; 12:924-926, Mathijssen, R., Flat-Fixed Dosing Versus Body Surface Area-Based Dosing of Anticancer Drugs in Adults: Does It Make a Difference?, The Oncologist, 2007;12:913-923; Leveque, Evaluation of Fixed Dosing of New Anticancer Agents in Phase I Studies, Anticancer Research 28:300275-2078 (2008), Gurney, How to calculate the dose of chemotherapy, British Journal of Cancer (2002) 86, 1297-1302を参照のこと。例えば、抗体分子は、用量が約35から440mg / m²、典型的に約70から310mg / m²、より典型的に約110から130mg / m²に達するように、20mg / 分超、例えば、20 ~ 40mg / 分、典型的には40mg / 分以上の速度で静脈注入によって投与することができる。実施形態では、抗体分子は、用量が約1から100mg / m²、好ましくは約5から50mg / m²、約7から25mg / m²、より好ましくは約10mg / m²に達するように、10mg / 分未満、好ましくは5mg / 分以下の速度で静脈注入によって投与することができる。投与経路および / または様式は、所望する結果に応じて変化する。

20

30

40

【0135】

投薬レジメン (dosage regimen)

投薬レジメンは、最適な所望する応答(例えば、治療応答)を実現するために調節する。例えば、単回でボーラス投与してもよく、数回に分けた用量を徐々に投与してもよく、または治療状況の緊急性によって適応となれば、用量を比例的に低減または増加させてよい。投与を簡単にするために、および投薬を均一にするために、非経口用組成物を単位投与形態で製剤化することが特に有利である。本明細書では、単位投与形態 (dosage unit form) とは、治療する対象のための単位投薬として適した物理的に分離された単位を意味し、各単位は、必要な医薬担体と関連して所望する治療効果を生じるように計算された活

50

性化合物の予め決定された量を含有する。本発明の単位投与形態の詳細は、(a)活性化合物の特有の特性および実現する特定の治療効果、ならびに(b)個々の感受性を治療するためにこのような活性化合物の調合の当技術分野固有の制限によって決定され、直接左右される。

【0136】

体重による投薬量 (weight dosage)

抗体は、患者の体重に応じて投与することができる。抗体分子の治療または予防有効量の非限定的な範囲の一例は、0.1～30 mg / kg、より好ましくは1～25 mg / kgである。本細書で開示した組み合わせの投薬量および治療レジメンは、当業者が決定することができる。別々に、または同時に送達することができる。ある特定の実施形態では、抗PD-1抗体は、注射によって(例えば、皮下または静脈内)約1から40 mg / kg、例えば、1から30 mg / kg、例えば、約3から25 mg / kg、約3から20 mg / kg、約1から5 mg / kg、1から10 mg / kg、3から10 mg / kg、5から15 mg / kg、10から20 mg / kg、15から25 mg / kgまたは約3 mg / kgの用量で投与し、抗M-CSF抗体は注射によって(例えば、皮下または静脈内)約1から40 mg / kg、例えば、1から30 mg / kg、例えば、約3から25 mg / kg、約10から20 mg / kg、約1から5 mg / kg、3から10 mg / kg、1から10 mg / kg、5から15 mg / kg、10から20 mg / kg、15から25 mg / kgまたは約3 mg / kgの用量で投与する。

【0137】

一定用量 (flat dosage)

抗体はまた、各患者に固定された、または予め決定された投薬量を投与する、一定用量で患者に投与することができる。一定用量および固定用量という用語は同義に使用される。一定または固定用量投与は、例えば、薬物供給を節約したり薬局による過誤を低減したりするために、患者にとって有益であり得る。

【0138】

一部の実施形態では、抗PD-1抗体分子は注射(例えば、皮下または静脈内)によって、約200 mgから500 mg、例えば、約250 mgから450 mg、約300 mgから400 mg、約250 mgから350 mg、約350 mgから450 mgまたは約300 mgもしくは約400 mgの用量(例えば、一定用量)で投与する。投与スケジュール(例えば、一定用量投与スケジュール)は、例えば、週1回から2、3、4、5または6週間に1回まで変化させることができる。一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、約300 mgから400 mgまでの用量で3週間に1回または4週間に1回投与する。一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、約300 mgの用量で3週間に1回投与する。一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、約400 mgの用量で4週間に1回投与する。一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、約300 mgの用量で4週間に1回投与する。一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、約400 mgの用量で3週間に1回投与する。

【0139】

抗M-CSF抗体は、同様に一定用量で投与することができる。一部の実施形態では、抗M-CSF抗体分子は注射(例えば、皮下または静脈内)によって、約200 mgから500 mg、例えば、約250 mgから450 mg、約300 mgから400 mg、約250 mgから350 mg、約350 mgから450 mgまたは約300 mgもしくは約400 mgの用量(例えば、一定用量)で投与する。さらに、抗M-CSF抗体分子はまた、約800 mgを含む約300 mgから800 mgの一定用量で注射によって投与することができる。投与スケジュール(例えば、一定用量投与スケジュール)は、例えば、週1回から2、3、4、5または6週間に1回まで変化させることができる。一実施形態では、抗M-CSF抗体分子は、約300 mgから400 mgまでの用量で3週間に1回または4週間に1回投与する。一実施形態では、抗M-CSF抗体分子は、約300 mgの用量で3週間に1回投与する。一実施形態では、抗M-CSF抗体分子は、約400 mgの用量で4週間に1回投与する。一実施形態では、抗M-CSF抗体分子は、約300 mgの用量で4週間に1回投与する。

10

20

30

40

50

の用量で4週間に1回投与する。一実施形態では、抗M-CSF抗体分子は、約400mgの用量で3週間に1回投与する。

【0140】

投与スケジュール

投与スケジュールは、例えば、週1回から2、3または4週間に1回まで変化させることができる。一実施形態では、抗PD-1抗体および抗M-CSF抗体または両分子は、1週間おきに約3から10mg/kgの用量で投与する。投薬量の値は、軽減する病状の種類および重症度によって変化させてもよいことに注意されたい。任意の特定の対象では、具体的な投薬レジメンは個体の必要性および組成物を投与者または監督者の専門的な判断に応じて時間と共に調整するべきであり、本明細書で記載した投薬範囲は例示に過ぎず、特許請求した組成物の範囲および実施を制限するものではないことをさらに理解されたい。

10

【0141】

3つ（またはそれ以上）の薬剤のレジメンにおける用量の例は以下の通りである。抗PD-1抗体および抗M-CSF抗体または両分子は、例えば、約1から40mg/kg、例えば、1から30mg/kg、例えば、約5から25mg/kg、約10から20mg/kg、約1から5mg/kg、または約3mg/kgの用量で投与することができる。M-CSF抗体は、例えば、約1から40mg/kg、例えば、1から30mg/kg、例えば、約5から25mg/kg、約10から20mg/kg、約1から5mg/kg、または約3mg/kgの用量で投与することができる。

20

【0142】

バイオマーカー

本発明はさらに、抗PD-1抗体分子および抗M-CSF抗体分子の組み合わせで治療することによって最も利益を得ることができる患者を選択することを含む。患者の選択は、PD-1の存在または腫瘍関連マクロファージ（TAMS）の存在を判定することによって実現することができる。理論に縛られることは望まないが、一部の実施形態では、患者がPD-L1の発現が高いがんを有している、および/またはがんに抗腫瘍免疫細胞、例えば、TILが浸潤している、および/または以下に記載したCD163もしくはCD163/CD8を検索することによって判定されたTAMSレベルが高い場合、患者は本発明の組み合わせによる治療に応答しやすい。

30

【0143】

さらに、組み合わせの潜在的有効性を予測し得るその他の予測変数には、ベースラインでのFoxP3、PD-L1およびCD68発現レベル（TAMおよびTIL表現型の変化型）および抗腫瘍活性評価項目（例えば、全体の応答速度）が含まれる。本発明の一実施形態では、患者の血液は、組み合わせの有効性の1つの予測変数としてCD163またはCD163/CD8のいずれかをアッセイすることができる。

【0144】

組み合わせの薬力学的効果は、ベースラインおよびベースライン後のCD8、CD163、FoxP3、PD-L1、CD68発現レベル（TAMおよびTIL表現型の変化型）、CD4、LAG3またはTIM3（ならびに、利用可能ならば、CD80、LKB2、CCL2）によってアセスメントすることが可能であり得る。さらに、ベースラインおよびベースライン後の全身サイトカインレベルは、薬力学（例えば、GM-CSF、IFN-、IL-10、IL-18、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、MCP-1、MIP-1、MIP-1、TNF-またはTNF-）をアセスメントするために測定することができる。

40

【0145】

BRCA1/BRCA2が変異した、および変異していないTNBC患者におけるRECIST v1.1によるORRはそれぞれ、BRCA1およびBRCA2状態がTNBC患者の治療に対する応答に影響を及ぼすかどうかを評価するために使用することができる。MSI状態および変異負荷によるRECIST v1.1によるORRは、マイクロ

50

サテライト不安定性状態および変異負荷が全体応答率に影響を及ぼすかどうかを評価する。P D - 1 / P D L - 1 標的化療法に対して本来または後天的に抵抗性を有するメラノーマ患者におけるM C S 1 1 0 とP D R 0 0 1との組み合わせの抗腫瘍活性はそれぞれ、(臨床歴に示された)P D - 1 に対して本来または後天的に抵抗性を有するメラノーマ患者におけるR E C I S T v 1 . 1 によるO R Rで評価することができる。

【 0 1 4 6 】

P D - 1 を有する患者の選択

一例では、P D - 1 の存在の判定は、C D 8、P D - L 1 および / またはI F N - が陽性の細胞をアッセイすることによって抗腫瘍免疫細胞を判定することであってもよく、したがって、C D 8、P D - L 1 および / またはI F N - のレベルは、微小環境におけるT I L レベルの表示として役立ち得る。ある特定の実施形態では、がんの微小環境とは、P D - L 1 / C D 8 / I F N - のトリプルポジティブを意味する。

【 0 1 4 7 】

したがって、特定の態様では、本出願は、腫瘍試料のP D - L 1、C D 8 およびI F N - の1つまたは複数が陽性であるかどうかを判定する方法を提供し、腫瘍試料のマーカーの1つまたは複数、例えば、2つ、または3つ全てが陽性であるならば、場合によって、1つまたは複数のその他の免疫調節剤または抗がん剤と組み合わせて、治療有効量の抗P D - 1 抗体分子を患者に投与する。

【 0 1 4 8 】

以下の適応症において、患者の大部分は、P D - L 1 / C D 8 / I F N - についてトリプルポジティブ : T N 乳がんである。患者の大部分または一部がこれらのマーカーについてトリプルポジティブであるかどうかにかかわらず、これらのマーカーについて患者をスクリーニングすることによって、M - C S F - 1 および場合によっては1つまたは複数のその他の免疫調節剤(例えば、抗T I M - 3 抗体分子、抗L A G - 3 抗体分子または抗P D - L 1 抗体分子)および / または抗がん剤と組み合わせたP D - 1 抗体(例えば、P D - 1 ブロッキング抗体)による療法にうまく応答する可能性が特に高い一部の患者を同定することが可能である。

【 0 1 4 9 】

一部の実施形態では、がん試料は、P D - L 1 / C D 8 / I F N - のトリプルポジティブとして分類される。この測定は、おおまかに、2つの閾値、1個の細胞が陽性に分類されるかどうか、およびその試料が全体として陽性に分類されるかどうかに分けることができる。第1に、1個の細胞内で、P D - L 1、C D 8 および / またはI F N - のレベルを測定することができる。一部の実施形態では、これらのマーカーの1つまたは複数が陽性の細胞は、対照細胞または参照値と比較して、マーカーのレベルがより高い細胞である。例えば、一部の実施形態では、所与の細胞において高いP D - L 1 レベルとは、患者の対応する非がん性組織におけるP D - L 1 のレベルよりも高いレベルのことである。別の例では、一部の実施形態では、所与の細胞において高いC D 8 またはI F N - レベルとは、典型的にT I L で認められるタンパク質レベルのことである。第2に、試料においてP D - L 1、C D 8 および / またはI F N - が陽性の細胞のパーセンテージを測定することができる。(1個の細胞が3つのマーカー全てを発現する必要はない)。一部の実施形態では、トリプルポジティブ試料とは、これらのマーカーが陽性の細胞のパーセンテージが、例えば、参照値よりも高い、または対照試料よりも高い試料のことである。

【 0 1 5 0 】

その他の実施形態では、試料中のP D - L 1、C D 8 および / またはI F N - 全体のレベルを測定することができる。この場合、試料中の高いC D 8 またはI F N - レベルとは、T I L が浸潤した腫瘍において典型的に認められるタンパク質のレベルであってもよい。同様に、高いP D - L 1 レベルとは、腫瘍試料、例えば、腫瘍微小環境において典型的に認められるタンパク質のレベルであってもよい。

【 0 1 5 1 】

P D - L 1 / C D 8 / I F N - がトリプルポジティブの患者のサブセットを同定する

10

20

30

40

50

ことによって、PD-1抗体療法に応答しやすい患者の特定の小集団を明らかにする。例えば、多くのIM-TN（免疫調節性トリプルネガティブ）乳がん患者は、PD-L1/CD8/IFN- γ についてトリプルポジティブである。IM-TN乳がんは、例えば、Brian D. Lehmann et al., "Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies", J Clin Invest. Jul 1, 2011; 121(7): 2750-2767に記載されている。トリプルネガティブ乳がんは、エストロゲン受容体（ER）、プロゲステロン受容体（PR）およびHer2/neuを発現しないがんである。これらのがんは典型的に、ER、PRおよびHer2/neuを標的とする薬剤に応答しないので、治療が困難である。トリプルネガティブ乳がんはさらに様々なクラスに分類することができ、その1つは免疫調節性である。Lehmann等によって記載されたように、IM-TN乳がんは、免疫細胞プロセスに関与する因子、例えば、1つまたは複数の免疫細胞シグナル伝達（例えば、TH1/TH2経路、NK細胞経路、B細胞受容体シグナル伝達経路、DC経路およびT細胞受容体シグナル伝達）、サイトカインシグナル伝達（例えば、サイトカイン経路、IL-12経路およびIL-7経路）、抗原プロセシングおよび提示、核となる免疫シグナル伝達経路によるシグナル伝達（例えば、NFKB、TNFおよびJAK/STATシグナル伝達）、T細胞機能、免疫転写、インターフェロン（IFN）応答および抗原プロセシングに関与する遺伝子が豊富である。したがって、一部の実施形態では、治療するがんは、IM-TN乳がんの1つまたは複数のマーカー、例えば、1つまたは複数の免疫細胞シグナル伝達（例えば、TH1/TH2経路、NK細胞経路、B細胞受容体シグナル伝達経路、DC経路およびT細胞受容体シグナル伝達）、サイトカインシグナル伝達（例えば、サイトカイン経路、IL-12経路およびIL-7経路）、抗原プロセシングおよび提示、核となる免疫シグナル伝達経路によるシグナル伝達（例えば、NFKB、TNFおよびJAK/STATシグナル伝達）、T細胞機能、免疫転写、インターフェロン（IFN）応答および抗原プロセシングに関与する遺伝子を促進する因子が陽性である、または陽性であることが判定されたがんである。

【0152】

TAMを使用した患者の選択

本発明は、トリプルネガティブ乳がんなどのがんの治療のために、表1に記載した抗M-CSF抗体と表2に記載したPD-1抗体との組み合わせの使用を対象とする。現在のところ、この乳がんサブタイプを標的とした療法はなく、唯一の治療の選択肢は化学療法である。本発明は、M-CSF治療による治療の前にうまく応答しやすい患者を同定することによって、がん集団における抗M-CSF抗体分子の使用の利益を最大限にし、危険性を最小限にする個別化療法を提供する。一例では、本発明には、患者がM-CSFアンタゴニストによる治療に応答しやすいことを示す腫瘍関連マクロファージ（TAM）レベルを有する、トリプルネガティブ乳がん患者などのがんを有する患者を同定することが含まれる。具体的には、患者のTAMのレベルは、患者の試料中におけるCD163（例えば、mRNAまたはタンパク質）のレベルを判定することによって測定し、次に患者のCD163レベルは、患者がM-CSF治療にうまく応答しやすいかどうかを示すために使用する。一例では、患者のCD163レベルが対照と比較して増加しているならば、その患者はM-CSFアンタゴニストに対して応答しやすい患者として同定される。別の例では、患者のCD163レベルが予め決定したCD163レベル（カットオフ）以上であるならば、その患者はM-CSFアンタゴニストに対して応答しやすい患者として同定される。がん患者から得られた試料でアッセイしたCD163発現のレベルは、例えば、mRNA発現および/またはタンパク質であってもよい。

【0153】

試料の調製

がんを有する個体から採取した任意の適切な試料または細胞の試験試料を使用することができる。一般的に、細胞または組織試料の試験試料は、がんを有する対象から、生検または手術による切除によって得られる。細胞、組織または液体の試料は、針穿刺吸引生検

10

20

30

40

50

によって取り出してもよい。このために、シリンジに取り付けた微細針を皮膚から関心のある組織に挿入する。針は、典型的に、超音波またはコンピューター断層撮影（CT）画像処理を使用して関心のある領域に誘導する。一旦針が組織に挿入されたら、細胞または液体が針から吸い込まれ、シリンジ内に収集されることができるよう、シリンジで真空にする。細胞または組織の試料はまた、切開生検またはコア生検によって取り出してもよい。このために、組織の円錐、円柱または小さな小片を関心のある領域から取り出す。この種の生検を誘導するために、全般的にCT画像、超音波、または内視鏡を使用する。より詳細には、がん病変全体を切除生検または手術切除によって取り出してもよい。本発明では、試験試料は典型的に、手術切除の一部として取り出した細胞の試料である。

【0154】

10

例えば、組織の試験試料はまた、後で使用するために、例えば、RNA later (Ambion; Austin Tex.) 中で保存するか、または急速冷凍して -80°で保存してもよい。生検の組織試料はまた、固定液、例えば、ホルムアルデヒド、パラホルムアルデヒドまたは酢酸 / エタノールで固定してもよい。固定した組織試料は、ワックス（パラフィン）または可塑性樹脂に包埋してもよい。包埋した組織試料（または凍結した組織試料）は、薄い切片に切断することができる。RNAまたはタンパク質はまた、固定した、もしくはワックスに包埋した組織試料または凍結した組織試料から抽出することができる。一旦細胞の試料または組織の試料をがんを有する対象から取り出したら、RNAまたはタンパク質を単離するために、当技術分野で周知の、以下に記載したような技術を使用して処理することができる。

【0155】

20

がん患者から採取した生検からRNAを抽出する一例は、例えば、チオシアノ酸グアニン溶解およびその後のCsCl遠心分離を含むことができる。単一細胞のRNAは、単一細胞からcDNAライブラリーを調製するための方法で記載したように得ることができる。一実施形態では、RNA集団はCD163が豊富であってもよい。例えば、ランダムヘキサマーおよびプライマー特異的cDNA合成によって、またはcDNA合成および鑄型特異的なインビトロ転写をベースにした直線的増幅を複数回繰り返して、濃縮を実現することができる。

【0156】

30

腫瘍またはがんを有する対象は一般的に、靈長類などのほ乳類対象である。例示的実施形態では、対象はヒトである。

【0157】

TAMの存在は、CD163+の存在を検出することによってアセスメントすることができる

本明細書で開示した方法は、特に、CD163レベルの判定を使用する。CD163レベルによって、個体がM-CSFアンタゴニストに応答しやすいかどうかが予測される。一例では、予測に用いられるCD163レベルは、がんにおけるCD163発現の中央値レベル（対照）よりも高いか、予め決定したカットオフ値よりも大きい発現レベルのことである。

【0158】

40

一実施形態では、CD163タンパク質発現のレベルは、M-CSFアンタゴニストで治療する患者を選択するために、対照またはカットオフに対して比較し、例えば、対照と比較したCD163発現のレベルで、患者がH-RX1などのM-CSFアンタゴニストに応答しやすいか、または応答しにくいかを予測することができる。一実施形態では、閾値レベルを10%、15%、20%、30%、40%またはそれ以上上回るCD163タンパク質発現（「TAM密度」とも称する）の発現レベルを有する患者を、M-CSFアンタゴニストで治療するために選択する。CD163の対照レベルは、CD163発現の測定と本質的に同時に判定することができ、または前もって判定しておいてもよい。

【0159】

CD163核酸発現の検出

50

患者の生物学的試料は、任意の適用可能な手段によって、mRNAなどのCD163発現の存在をアッセイすることができる。CD163発現のレベルが高いと、がん、例えば、TBNcの患者のM-CSFアンタゴニズムに対する応答の改善を予測するために有用であり得る。

【0160】

CD163タンパク質の検出

場合によっては、CD163の存在は、CD163ポリペプチド生成物を分析することによって判定することができる。ポリペプチド生成物の検出は、限定はしないが、免疫化学染色、ELISA、フローサイトメトリー、ウェスタンプロット、分光光度法、HPLCおよび質量分析を含む当技術分野で公知の任意の方法を使用して実施することができる。

10

【0161】

対照

本明細書では、比較の対照は、当業者が決定することができる。一例では、対照は、カットオフ値を定義するTAM密度値を有する対照試料を選択することによって決定する。例えば、値は、例えば、個体のCD163（もしくはTAM密度）が15%未満の試験試料間、または個体のCD163（もしくはTAM密度）が15%CD163（もしくはTAM密度）以上の試験試料間、または個体がM-CSFアンタゴニスト療法によって利益を得やすい試験試料と利益を得にくい試験試料との間を区別する値であってもよい。

【0162】

20

別の例では、対照は、健康なボランティアの試料またはCD163発現（mRNAもしくはタンパク質）が低いことが知られているがん患者の試料であってもよく、判定したCD163値が対照よりも大きい場合、患者を治療のために選択する。

【0163】

さらに別の例では、対照値は、数学的モデルをベースとした歴史的対照によって予め決定した値であってもよい。分類器(classifier)とも呼ばれるモデルは、がん患者（例えば、TBNc）の集まりの発現レベル（例えば、mRNAもしくはタンパク質）を使用することによって作製することができる。数学的モデルは、例えば、任意のクラス予測方法またはその変種であってもよく、得られた対照値は閾値として使用することができる。発現レベルが閾値またはそれを上回る場合、患者はM-CSFアンタゴニストによる治療に応答しやすい。一実施形態では、CD163発現レベルが閾値以上、例えば、15%、20%、30%、40%またはそれ以上である個体を選択する。

30

【0164】

がん患者の選択および治療

CD163核酸発現またはCD163タンパク質のレベルによって、医師はTBNc、臍臓がん、卵巣がん、メラノーマ、上咽頭癌、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、中皮腫、腎細胞癌または神経膠芽腫などのがん患者の個別化療法を提供することができ、すなわち、M-CSFアンタゴニストで患者を選択的に治療することができるかどうかを判定することができる。このようにして、医師はがんに罹患した患者集団全体においてM-CSFアンタゴニズムの利益を最大限にして、危険性を最小限にすることができる。本発明の様々な態様をさらに詳細に以下に記載する。さらなる定義は明細書全体にわたって記載する。

40

【0165】

実施例1

第Ib相臨床試験は、i.v.注入によってMCs110を30分間、PDR001を1時間3週間毎に1回投与して実施する。薬物は、2つの抗体の間を少なくとも30分間あけて別々に投与する。各抗体の注入は、臨床的に適応となれば最高2時間延長することができる。以下の投与レジメンは、以下の表10で使用する。

【0166】

【表5】

表5. 投与レジメン例

試験治療	剤形 (pharmaceutical form) および投与経路	用量	頻度および/またはレジメン
MCS110	バイアル中の濃縮液 静脈注入	3 mg/kg (開始用量)	3週間毎
PDR001	バイアル中の凍結乾燥物 静脈注入	100 mg (開始用量)	3週間毎

10

【0167】

いずれの試験薬物も同じ静脈投与部位を使用して注入することができる。患者全てに対して同じ投与順で行い、すなわち、PDR001を最初に注入すべきである。PDR001投与後に注入反応が生じるならば、治験責任医師の臨床判断に基づいて患者に対するMCS110の投与が安全になるまで、その後のMCS110注入は延期する。PDR001およびMCS110注入の間の遅れは、臨床的に適応となれば、最高4時間にすることができる。

【0168】

現行の試験薬物のスケジュールされた投与は、以前のAEから回復するため、または来院できなかった場合は最高7日間延期してもよい。AEが消退していないために現行の試験薬物のスケジュールされた投与の延期が7日を超える場合は、投与を省き、次にスケジュールされた投与時に(DLTの基準に合致する場合)、より低い用量レベルで治療を再開するべきである。したがって、アセスメントスケジュールも変更されることになる。投与延期とは、現行の試験薬物全て、併用治療ではMCS110およびPDR001の両方および単剤治療ではMCS110またはPDR001、を意味する。MCS110試験薬物の用量は、スクリーニング来院時およびその後の投与前來院時に測定した個々の対象の体重から計算する。

20

【0169】

開始用量
MCS110の開始用量およびレジメンは、3週間毎に3mg/kgの静脈注射であり、PVNS患者に投与した単剤用量(NCT01643850、CMCS110X2201試験における4週毎に10mg/kg)の約40%およびTNBCにおけるカルボプラチニン/ゲムシタビンと併用して投与した用量(NCT02435680、CMCSZ2201試験における3週毎に10mg/kg)の30%に相当する。

30

【0170】

MCS110の用量10mg/kgは、PVNS患者では十分な容忍性があり、PVNS患者では有意な腫瘍縮小を示した。健康なボランティアにおいてMCS110 3mg/kgを単回投与した後、約21日間のCMCSX2101でCSF-1はMCS110によって飽和したことが認められた。HV試験で実施した薬力学的分析は、循環バイオマーカー応答は、5mg/kg以上の用量では最大に近く、3mg/kg未満の用量では最小に近いはずであることを示している。毒性が重複し得る危険性を考慮して、試験の用量漸増部ではMCS110 3mg/kgの用量を開始用量として選択する。

40

【0171】

PDR001の開始用量およびレジメンは、3週間毎に100mgの静脈注射である。PDR001は、現行のNCT02404441、CPRD001X2101試験において、2週間毎に最高10mg/kgの用量で試験した。MTDは判定されず、計画した2つの相では推奨用量(RP2D)は、3週間毎300mg(3.75mg/kg)または4週間毎に400mg(5mg/kg)である。提案したRP2Dはいずれも、0.42μg/mLとアセスメントされたPDR001のインピトロ/エクスピボ効力EC50よ

50

りも約77倍高い一定した平均C_{through}(C_{through})濃度を実現することができる。開始用量100mgでQ3Wで曝露したPDR001は、DLTを含まないCPDR001X2101試験で認められたものの範囲内である。PDR001は、3週間毎に100mg以上の用量で抗腫瘍活性を示すことが予測される。

【0172】

【表6】

表6

用量レベル*	推奨用量 (proposed dose) MCS110	推奨用量 PDR001
-2**	0.3 mg/kg Q3W	100 mg Q3W
-1**	1 mg/kg Q3W	100 mg Q3W
1 (開始用量)	3 mg/kg Q3W	100 mg Q3W
2	3 mg/kg Q3W	300 mg Q3W
3	5 mg/kg Q3W	300 mg Q3W
4	10 mg/kg Q3W	300 mg Q3W

*追加および/または中間用量レベルを試験期間中に追加することができる。安全性、PKまたはPDをより良く理解するために、MTDを下回る任意の用量レベルのコホートを追加することができる

10

**用量レベル-1または-2は、開始用量レベルから用量を低減することが必要な患者について一時的な用量レベルおよび/または治療用量を表す。用量レベル-2を下回る用量低減は、この試験では許可されない

20

【0173】

潜在毒性

これは、MCS110およびPDR001の組み合わせを評価する最初の試験である。重複による潜在毒性には、免疫誘導(PDR001)または肝酵素の排除低減(MCS110)によって生じる肝酵素上昇、免疫媒介有害事象および皮膚毒性の頻度上昇または増悪が含まれる。

30

【0174】

投与量制限毒性(DLT)は、疾患、疾患進行、介入性疾病、または併用薬物療法に関連しない、併用治療の最初の2回以内の治療で生じる、表XXに含まれる基準のいずれかに合致することがアセスメントされたCTCAEグレード3の有害事象または臨床検査値異常と定義される。

【0175】

免疫-免疫併用試験の新規な分野から得られたデータによって、一部の免疫関連有害事象は、潜伏期間が長いことが示唆される。したがって、この治験における併用のためのコホートのDLTウィンドウは、サイクル2回または42日間の長さまで延長される。

40

【0176】

米国国立がん研究所の有害事象共通用語基準(NCI CTCAE)バージョン4.03を全グレード評価で使用する。用量漸増決定のために、DLTを考慮して、はベイジアンロジスティック回帰分析モデル(BLRM)に含める。

【0177】

プロトコール特定の用量スケジュールに容忍しない患者については、患者がDLTを経験している場合にのみ用量変更が許容されるとき、患者に試験治療を継続することができるよう、最初の2回の間を除いて用量調整が可能である。以下の指針を適用する必要がある。

【0178】

50

6.2.4 項で概略を示した DLT の基準に合致する AE を患者が経験している場合、治療を中止すべきである。試験治療薬に関連した毒性による用量変更は、表 6 ~ 44 にまとめて示す。グレード 1 または患者のベースライン値まで毒性が消退した後、i r R C により疾患進行の証拠がない場合、患者は（同じ投与スケジュールで）そのときに試験したレベルよりも低い用量レベルで試験治療を再開することができる。DLT の発生後治療を再開する決定は、治験責任医師の判断である。DLT の基準に合致した AE の後、患者が試験治療を再開する場合、一段低い用量レベルであるべきである。MCS110 0.3 mg / kg / PDR001 100 mg Q3W を下回る用量まで用量を低減することは許容されない。試験治療関連毒性によって 2 回超連続して投与を省略する場合、患者が治験責任医師の意見で患者が臨床上の利益を経験しない限り、患者は試験を中止しなければならない。この場合、ノバルティスおよび治験責任医師が承諾した用量で治療を継続することができる。10

【0179】

試験薬物の 1 つを中断した場合、治験責任医師が、患者にとって一番の利益になると考えるならば、患者に残りの試験薬物を継続してもよい。残りの試験薬物の用量は、ノバルティスおよび治験責任医師が承諾しなければならない。

【0180】

下痢 / 大腸炎、腎臓、肺、内分泌、肝臓および皮膚の AE については、まず非炎症性の原因は除外する。炎症性の原因が感じられたならば、付録 14.3：コルチコステロイド療法に組み込まれている、疑いのある毒性の推奨管理アルゴリズムに従って治療する。20

【0181】

【表7】

表7.

用量漸増およびコホート拡大のために、DLT を以下のとおり定義するものとする:	
グレード4のいかなるAEもDLTと見なすが、以下は除外する:	
発熱またはその他の臨床症状を伴わない≤5日継続する好中球減少症	10
あらゆるグレードのリンパ球減少症または白血球減少症	
グレード3のいかなるAEもDLTと見なすが、以下は除外する:	
臨床的後遺症を伴わず、発症して72時間以内に適切な管理または補充を行って≤Gr1に修正された電解質異常	
6時間以内に≤グレード1に是正される注入反応	
最適な制吐療法を行って<2日持続する恶心および嘔吐	
顕著な出血を伴わない血小板減少症	
最適な抗下痢療法を行って<2日持続する下痢	
最適な療法を行って<7日持続する高血圧	
<7日持続する好中球減少症がない感染症または発熱	20
治療後、<7日持続する発疹または光線過敏症	
<7日持続する疲労	
コルチコステロイドによる治療後グレード3が<7日持続する免疫関連有害事象	
*治験責任医師の判断による随伴性筋肉損傷を伴わないCK上昇	
*単離されたASTの上昇(≥グレード1のビリルビンまたはALT上昇を伴わない)	
以下のグレード2のAEはDLTと見なす:	
総ビリルビン≥CTCAEグレード2のAST/ALT	30
コルチコステロイドで治療したにもかかわらず、>7日持続する間質性肺炎	
局所療法に応答せず、局所療法開始2週間以内に重症度がグレード1に改善しない、または全身治療を必要とする眼痛または視力低下	
単一の事象または同じ事象の複数の発症を含む、その他の臨床的に重大な毒性はDLTと見なすことができる	
*MCS110治療は、筋肉損傷を伴わないCKおよびASTの上昇を引き起こす。Radi, 2011 Am J Pathol. 2011 Jul;179(1):240-7。CK/AST上昇は、肝臓におけるマクロファージ(クッバ-細胞)数の減少による循環からのクリアランス速度の低下によって引き起こされる(1.2.2.1項)。	40

【0182】

【表 8】

表 8. 薬剤関連毒性による投薬変更

毒性	用量調整規則*	
血液学的検査		
>5 日のグレード 3 の熱性好中球減少症またはグレード 4 の好中球減少症	ANC \geq 1000/mm ³ および解熱するまで治療を延期する。	
臨床的に重大な出血または G4 の TCP を伴うグレード 3 の血小板減少症 (TCP)	血小板 \geq 75 \times 10 ⁹ /L および出血が消退するまで、臨床的に重大な出血を伴う TCP の治療を延期する。	10
グレード 4 の熱性好中球減少症 グレード 4 の TCP>5 日	治療を中断する。	
胃腸(大腸炎)		
グレード 2	グレード \leq 1 またはベースラインになるまで治療を延期する。	
グレード 3 または 4	治療を中断する。	20
肺(間質性肺炎)		
グレード 1	治療は綿密な臨床的経過観察を行って継続することができる。	
グレード 2	グレード \leq 1 に消退するまで治療を延期する。2 週間以内に消退しない場合は、治療を中断する。	
グレード 3 または 4	治療を中断する。	
肝臓(AST/ALT またはビリルビン)		
グレード 2 の ALT またはビリルビン	グレード \leq 1 に消退するまで治療を延期する。	30
グレード 3 の ALT またはビリルビン	ALT \leq 8 \times ULN またはビリルビン \leq 5 \times ULN の場合、治療を延期する。グレード \leq 1 に消退したとき、治療を再開する。 MCS110 を 1 用量レベル低減する。 ALT $>$ 8 \times ULN またはビリルビン $>$ 5 \times ULN の場合、治療を中断する。	
グレード 4 の AST/ALT もしくはビリルビンまたはグレード 2 の AST もしくは ALT を伴うグレード 2 のビリルビン	治療を中断する。	40

CK 上昇	
グレード 3~4	<p>CK-MB アイソザイム、トロポニン(I または T)およびクレアチニンをモニターする。</p> <ul style="list-style-type: none"> •CK-MB およびトロポニン(I または T)が正常で、クレアチニン$\leq 1.5 \times$ベースラインで患者が無症状の場合、治療を継続する。 •CK-MB およびトロポニン(I または T)が異常であるか、またはクレアチニン($>1.5 \times$ベースラインおよび$>ULN$)または患者が無症状の場合、治療を延期し、地域のガイドラインに従って CK 上昇の別の原因(例えば、筋炎および横紋筋融解症)を探索する。 <p>CK-MB、トロポニン(I または T)およびクレアチニンがグレード 1 またはベースラインに回復した後、治療を再開する。</p> <p>MCS110 を 1 用量レベル低下させる。</p>
腎臓(クレアチニン)	
グレード 2 または 3	グレード ≤ 1 またはベースラインに消退するまで、治療を延期する。
グレード 4	治療を中断する。
内分泌	
グレード 2 または 3	\leq グレード 1 になるまで治療を延期する。
グレード 4	治療を中断するか、または適切な補充治療を行った後 Novartis で再開を検討する。
目(ブドウ膜炎)	
グレード 2	\leq グレード 1 に消退するまで治療を延期する。
グレード 3 または 4	治療を中断する。
眼窩周囲浮腫	
グレード 2	\leq グレード 1 に消退するまで治療を延期する。MCS110 を 1 用量レベル低下させる。
グレード 3	治療を中断する。
皮膚(発疹)	
グレード 2	>7 日継続する場合、治療を延期する。 \leq グレード 1 に消退した場合、治療を再開する。
グレード 3	\leq グレード 1 に消退するまで治療を延期する。MCS110 を 1 用量レベル低下させる。AE が再発した場合、治療を中断する。
グレード 4	治療を中断する。
心臓(心筋炎/心膜炎)	
グレード 2	\leq グレード 1 になるまで治療を延期する。再発した場合、治療を中断する。
>6 日継続するグレード 3 または グレード 4	治療を中断する。

実施例 2

第 I b 相部の後、明らかになった P K、P D および安全性データによって M C S 1 1 0 の固定用量投与戦略が適切であることが示された場合、固定用量投与戦略を治験の第 2 相部で実行することができる。この治験の第 I b 相部で得られた P K データは、固定用量投与対体重をベースにした投与をアセスメントするために他の M C S 1 1 0 臨床試験の P K データと組み合わせて、この治験の第 I I 相部のための固定用量を同定することができる。

【 0 1 8 4 】

実施例 3

T C G A データベースの R n a s e q データは、最高レベルの P D 1 発現によって定義された患者集団内では、M 2 マクロファージの代用マーカー、C D 1 6 3 の発現が高レベルであることを示す。様々な種類の腫瘍の分析は、様々な種類の腫瘍における C D 1 6 3 および P D 1 の発現を判定するために行った。T C G A データベースおよびトリプルネガティブ乳がん (T N B C) 、皮膚がん、卵巣がん、脾臓がん、神経膠芽腫 (G B M) 、肺がん、腎細胞癌、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (D L B C L) 、中皮腫、および上咽頭癌 (N P C) を含む様々ながんにおける内部データベースの R N A s e q を使用して、C D 1 6 3 に関連した P D - 1 の発現レベルを観察した。図 a は、P D - 1 の発現を高から低に振り分けることによって、C D 1 6 3 に関連した P D - 1 の発現レベルの関係を示す。結果は、全般的に、高い P D - 1 発現は高レベルの C D 1 6 3 とよく相關することを示す。

10

【 0 1 8 5 】

実施例 4

P D - 1 B A P 0 4 9 - クローン - E 抗体分子 (配列番号 1 1 で記載したアミノ酸を含む重鎖可変領域および配列番号 1 2 で記載したアミノ酸を含む軽鎖可変領域を有する抗体分子) と組み合わせた M - C S F 抗体 H - R X 1 (配列番号 1 で記載したアミノ酸を含む重鎖可変領域および配列番号 2 で記載したアミノ酸を含む軽鎖可変領域を有する抗体) を、標準治療を受けた進行性のトリプルネガティブ乳がん (T N B C) の患者に投与する。腫瘍の応答は、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 (Therasse et al., (2000) New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors, Journal of National Cancer Institute, Vol. 92; 205-16); New Guidelines to Evaluate the Response in Solid Tumors, Journal of National Cancer Institute, Vol. 92; 205-16 and revised RECIST guidelines (version 1.1) (Eisenhauer et al 2009) European Journal of Cancer; 45:228-247 に従って地域で判定する。

20

【 0 1 8 6 】

実施例 5

P D - 1 B A P 0 4 9 - クローン - E 抗体分子 (配列番号 1 1 で記載したアミノ酸を含む重鎖可変領域および配列番号 1 2 で記載したアミノ酸を含む軽鎖可変領域を有する抗体分子) と組み合わせた M - C S F 抗体 H - R X 1 (配列番号 1 で記載したアミノ酸を含む重鎖可変領域および配列番号 2 で記載したアミノ酸を含む軽鎖可変領域を有する抗体) を、脾臓がんの患者に投与する。腫瘍の応答は、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 (Therasse et al., (2000) New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors, Journal of National Cancer Institute, Vol. 92; 205-16); New Guidelines to Evaluate the Response in Solid Tumors, Journal of National Cancer Institute, Vol. 92; 205-16 and revised RECIST guidelines (version 1.1) (Eisenhauer et al 2009) European Journal of Cancer; 45:228-247 に従って地域で判定する。

30

【 0 1 8 7 】

実施例 6

P D - 1 B A P 0 4 9 - クローン - E 抗体分子 (配列番号 1 1 で記載したアミノ酸を含む重鎖可変領域および配列番号 1 2 で記載したアミノ酸を含む軽鎖可変領域を有する抗

40

50

体分子)と組み合わせたM-CSF抗体H-RX1(配列番号1で記載したアミノ酸を含む重鎖可変領域および配列番号2で記載したアミノ酸を含む軽鎖可変領域を有する抗体)を、子宮内膜癌の患者に投与する。腫瘍の応答は、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 (Therasse et al., (2000) New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors, Journal of National Cancer Institute, Vol. 92; 205-16); New Guidelines to Evaluate the Response in Solid Tumors, Journal of National Cancer Institute, Vol. 92; 205-16 and revised RECIST guidelines (version 1.1) (Eisenhauer et al 2009) European Journal of Cancer; 45:228-247に従って地域で判定する。

【0188】

10

実施例7

PD-1 クローンE抗体分子(配列番号11で記載したアミノ酸を含む重鎖可変領域および配列番号12で記載したアミノ酸を含む軽鎖可変領域を有する抗体分子)と組み合わせたM-CSF抗体H-RX1(配列番号1で記載したアミノ酸を含む重鎖可変領域および配列番号2で記載したアミノ酸を含む軽鎖可変領域を有する抗体)を、標準治療を受け、PD-1またはPD-L1療法に抵抗性のメラノーマの患者に投与する。腫瘍の応答は、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 (Therasse et al., (2000) New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors, Journal of National Cancer Institute, Vol. 92; 205-16); New Guidelines to Evaluate the Response in Solid Tumors, Journal of National Cancer Institute, Vol. 92; 205-16 and revised RECIST guidelines (version 1.1) (Eisenhauer et al 2009) European Journal of Cancer; 45:228-247に従って地域で判定する。

20

【0189】

実施例8

PD-1 BAP049-クローン-E抗体分子(配列番号11で記載したアミノ酸を含む重鎖可変領域および配列番号12で記載したアミノ酸を含む軽鎖可変領域を有する抗体分子)と組み合わせたM-CSF抗体H-RX1(配列番号1で記載したアミノ酸を含む重鎖可変領域および配列番号2で記載したアミノ酸を含む軽鎖可変領域を有する抗体)を、標準治療を受け、PD-1またはPD-L1療法に難治性または抵抗性の進行性トリプルネガティブ乳がん(TNBC)の患者に投与する。腫瘍の応答は、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 (Therasse et al., (2000) New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors, Journal of National Cancer Institute, Vol. 92; 205-16); New Guidelines to Evaluate the Response in Solid Tumors, Journal of National Cancer Institute, Vol. 92; 205-16 and revised RECIST guidelines (version 1.1) (Eisenhauer et al 2009) European Journal of Cancer; 45:228-247に従って地域で判定する。

30

【0190】

実施例9

PD-1 BAP049-クローン-E抗体分子(配列番号37で記載したアミノ酸を含む重鎖可変領域および配列番号47で記載したアミノ酸を含む軽鎖可変領域を有する抗体分子)と組み合わせたM-CSF抗体H-RX1(配列番号2で記載したアミノ酸を含む重鎖可変領域および配列番号4で記載したアミノ酸を含む軽鎖可変領域を有する抗体)を、非小細胞肺がんおよび扁平上皮細胞肺がんのいずれかまたは両方の患者に投与する。腫瘍の応答は、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 (Therasse et al., (2000) New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors, Journal of National Cancer Institute, Vol. 92; 205-16); New Guidelines to Evaluate the Response in Solid Tumors, Journal of National Cancer Institute, Vol. 92; 205-16 and revised RECIST guidelines (version 1.1) (Eisenhauer et al 2009) European Journal of Cancer; 45:228-247に従って地域で判定する。

40

【0191】

50

本明細書に記載された出版物、特許出願、特許およびその他の参考文献は全て、全体が参考として本明細書に組み込まれる。本発明のその他の特性、目的および利点は、説明および図面ならびに特許請求の範囲から明らかである。

本発明は、以下の態様を包含し得る。

[1]

i) 表2で記載したB A P 0 4 9 - クローン - B またはB A P 0 4 9 - クローン - E のV H C D R 1 、V H C D R 2 およびV H C D R 3 アミノ酸配列を含む重鎖可変領域 (V H) ならびに表2で記載したB A P 0 4 9 - クローン - B またはB A P 0 4 9 - クローン - E のV L C D R 1 、V L C D R 2 およびV L C D R 3 アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 (V L) を含む、ヒトプログラム細胞死 - 1 (P D - 1) に結合することができる単離された抗体分子、ならびに

i i) (a) 配列番号3のV H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号4のV H C D R 2 アミノ酸配列および配列番号5のV H C D R 3 アミノ酸配列を含むV H ；ならびに配列番号6のV L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号7のV L C D R 2 アミノ酸配列および配列番号8のV L C D R 3 アミノ酸配列を含むV L を含む、マクロファージコロニー刺激因子1 (M - C S F) に結合することができる単離された抗体分子

を含む、医薬的組み合わせ。

[2]

上記 [1] に記載のP D - 1 抗体が、

(a) 配列番号13のV H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号14のV H C D R 2 アミノ酸配列および配列番号15のV H C D R 3 アミノ酸配列を含むV H ならびに配列番号16のV L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号17のV L C D R 2 アミノ酸配列および配列番号18のV L C D R 3 アミノ酸配列を含むV L 、

(b) 配列番号21から選択されたV H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号22のV H C D R 2 アミノ酸配列および配列番号23のV H C D R 3 アミノ酸配列を含むV H ならびに配列番号26のV L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号27のV L C D R 2 アミノ酸配列および配列番号28のV L C D R 3 アミノ酸配列を含むV L 、

(c) 配列番号31のV H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号32のV H C D R 2 アミノ酸配列および配列番号33のV H C D R 3 アミノ酸配列を含むV H ならびに配列番号41のV L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号42のV L C D R 2 アミノ酸配列および配列番号43のV L C D R 3 アミノ酸配列を含むV L 、または

(d) 配列番号34のV H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号35のV H C D R 2 アミノ酸配列および配列番号36のV H C D R 3 アミノ酸配列を含むV H ならびに配列番号44のV L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号45のV L C D R 2 アミノ酸配列および配列番号46のV L C D R 3 アミノ酸配列を含むV L

を含む、上記 [1] に記載の医薬的組み合わせ。

[3]

P D - 1 抗体分子またはM - C S F 抗体分子を、別々にまたは一緒に含む、上記 [1] に記載の医薬的組み合わせ。

[4]

P D - 1 抗体分子およびM - C S F 抗体分子を独立して同時にまたは時間間隔内で別々に投与する、医薬品として使用するための上記 [1] または [2] に記載の医薬的組み合わせ。

[5]

時間間隔によって組み合わせ相手を活性化させることができる、上記 [5] に記載の医薬的組み合わせ。

[6]

トリプルネガティブ乳がんの治療のために治療上有効な量を含む、上記 [1] から [5] のいずれかに記載の医薬的組み合わせ。

10

20

30

40

50

[7]

卵巣がんの治療のために治療上有効な量を含む、上記 [1] から [5] のいずれかに記載の医薬的組み合わせ。

[8]

メラノーマの治療のために治療上有効な量を含む、上記 [1] から [5] のいずれかに記載の医薬的組み合わせ。

[9]

膵臓がんの治療のために治療上有効な量を含む、上記 [1] から [5] のいずれかに記載の医薬的組み合わせ。

[10]

10

P D - 1 または P D - L 1 療法に抵抗性または難治性になったがんの治療のために治療上有効な量を含む、上記 [1] から [5] のいずれかに記載の医薬的組み合わせ。

[11]

前記がんが T N B C またはメラノーマである、上記 [10] に記載の方法。

[12]

トリプルネガティブ乳がん、卵巣がん、メラノーマ、膵臓がんまたは P D - 1 もしくは P D - L 1 療法に抵抗性もしくは難治性になったがんの治療のための医薬品を製造するための M - C S F 阻害剤と組み合わせた P D - 1 の使用。

[13]

20

乳がんを治療する方法であって、上記 [1] から [5] のいずれかの組み合わせの有効量をそれを必要とする対象に投与することを含む、方法。

[14]

卵巣がんを治療する方法であって、上記 [1] から [5] のいずれかの組み合わせの有効量をそれを必要とする対象に投与することを含む、方法。

[15]

膵臓がんを治療する方法であって、上記 [1] から [5] のいずれかの組み合わせの有効量をそれを必要とする対象に投与することを含む、方法。

[16]

30

がんを治療する方法であって、上記 [1] から [5] のいずれかの組み合わせの有効量をそれを必要とする対象に投与することを含み、前記がんが P D - 1 または P D - L 1 療法に抵抗性または難治性である、方法。

[17]

前記がんが T N B C である、上記 [16] に記載の方法。

[18]

前記がんがメラノーマである、上記 [16] に記載の方法。

[19]

P D - 1 抗体分子および M - C S F 抗体を同時または順次投与する、上記 [16] から [18] に記載の方法。

[20]

40

化学療法剤を投与することをさらに含む、上記 [16] から [18] に記載の方法。

【図1】

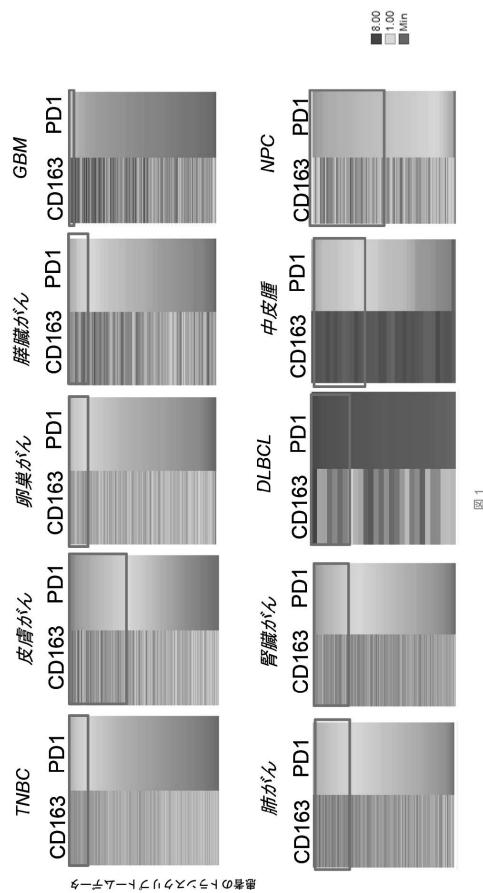


図1

【配列表】

0006840127000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
C 07 K 16/22 (2006.01) C 07 K 16/28
C 07 K 16/22

- (72)発明者 フジャエルスコッグ, マリー - ルイーズ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02139, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー
- 220, ノバルティス インスティチューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコ
-ポレーテッド内
- (72)発明者 キameron, ジョン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02139, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー
- 220, ノバルティス インスティチューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコ
-ポレーテッド内
- (72)発明者 カオ, ジュ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02139, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー
- 220, ノバルティス インスティチューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコ
-ポレーテッド内
- (72)発明者 シボレッタ, ダニエラ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02139, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー
- 250, ノバルティス インスティチューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコ
-ポレーテッド内
- (72)発明者 マシザック, ケンジー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02139, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー
- 250, ノバルティス インスティチューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコ
-ポレーテッド内

審査官 渡邊 潤也

- (56)参考文献 国際公開第2005/068503 (WO, A2)
国際公開第2015/112900 (WO, A1)
Cancer Res., 2014年, 74(18), p.5057-5069

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 61 K 39/00
JST Plus / JMED Plus / JST7580 (JDream III)
Caplus / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)