

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2022-502399

(P2022-502399A)

(43) 公表日 令和4年1月11日 (2022.1.11)

|                                     |                     |             |
|-------------------------------------|---------------------|-------------|
| (51) Int. Cl.                       | F I                 | テーマコード (参考) |
| <b>A 6 1 K 45/06 (2006.01)</b>      | A 6 1 K 45/06 Z N A | 4 B 0 6 5   |
| <b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>      | A 6 1 P 35/00       | 4 C 0 8 4   |
| <b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>      | A 6 1 P 43/00 1 2 1 | 4 C 0 8 5   |
| <b>A 6 1 K 39/395 (2006.01)</b>     | A 6 1 K 39/395 E    | 4 C 0 8 6   |
| <b>A 6 1 K 31/497 (2006.01)</b>     | A 6 1 K 39/395 T    | 4 C 2 0 6   |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 85 頁) 最終頁に続く |                     |             |

(21) 出願番号 特願2021-516878 (P2021-516878)  
 (86) (22) 出願日 令和1年9月26日 (2019.9.26)  
 (85) 翻訳文提出日 令和3年5月25日 (2021.5.25)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2019/076116  
 (87) 国際公開番号 W02020/064971  
 (87) 国際公開日 令和2年4月2日 (2020.4.2)  
 (31) 優先権主張番号 62/736,699  
 (32) 優先日 平成30年9月26日 (2018.9.26)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 米国 (US)

(71) 出願人 591032596  
 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  
 Merck Patent Gesell  
 schaft mit beschrae  
 nkter Haftung  
 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  
 Frankfurter Str. 25  
 0, D-64293 Darmstadt  
 , Federal Republic o  
 f Germany

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 がんの治療のためのPD-1アンタゴニスト、ATRインヒビター、および白金製剤の組合せ

(57) 【要約】

本発明は、がんの治療に有用な組合せ療法に関する。特に、本発明は、PD-1アンタゴニスト、ATRインヒビター、および白金製剤を含む治療的組合せに関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

がんを治療する方法における使用のための P D - 1 アンタゴニスト、A T R インヒビター、および白金製剤。

## 【請求項 2】

前記 P D - 1 アンタゴニストが、配列番号 1、2、および 3 のアミノ酸配列を有する 3 つの相補性決定領域を含む重鎖、ならびに配列番号 4、5、および 6 のアミノ酸配列を有する 3 つの相補性決定領域を含む軽鎖を含む抗 P D - L 1 抗体またはその抗原結合断片である、請求項 1 に記載の使用のための化合物。

## 【請求項 3】

前記 A T R インヒビターが、化合物 1 または薬学的に許容されるその塩、化合物 2 または薬学的に許容されるその塩、化合物 3 または薬学的に許容されるその塩、化合物 4 または薬学的に許容されるその塩、および化合物 5 または薬学的に許容されるその塩からなる群から選択される、請求項 1 または 2 に記載の使用のための化合物。

## 【請求項 4】

前記白金製剤が、シスプラチン、カルボプラチン、およびオキサリプラチンからなる群から選択される、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

## 【請求項 5】

前記抗 P D - L 1 抗体がアベルマブであり、前記 A T R インヒビターが化合物 1 または薬学的に許容されるその塩であり、前記白金製剤がカルボプラチンである、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

## 【請求項 6】

前記がんが、肺、頭頸部、結腸、尿管上皮、前立腺、食道、膀胱、胃、神経内分泌系、間葉、乳房、卵巣、原発性腹膜、卵管、膵臓のがん、およびその組織学的サブタイプから選択される、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

## 【請求項 7】

前記がんが、卵巣がん、原発性腹膜がん、および卵管がんから選択される P A R P i 抵抗性の再発性がんである、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

## 【請求項 8】

前記 P D - 1 アンタゴニストがアベルマブであり、約 1 6 0 0 m g の投与量を用いて Q 3 W で投与され、前記白金製剤がカルボプラチンであり、約 5 m g / m L ・ 分の目標 A U C による投与量で Q 3 W で投与され、前記 A T R インヒビターが化合物 1 であり、約 9 0 m g / m <sup>2</sup> の投与量で Q 3 W で投与される、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

## 【請求項 9】

治療方法が導入相を含み、任意選択的に、前記導入相の終了後に維持相が後続する、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

## 【請求項 10】

前記 P D - 1 アンタゴニスト、前記 A T R インヒビター、および前記白金製剤が、前記導入相の期間中に投与される一方、前記維持相の期間中には、前記 A T R インヒビターおよび前記白金製剤ではなく前記 P D - 1 アンタゴニストが投与される、請求項 9 に記載の使用のための化合物。

## 【請求項 11】

P D - 1 アンタゴニスト、A T R インヒビター、および白金製剤を含む組合せ物。

## 【請求項 12】

P D - 1 アンタゴニスト、A T R インヒビター、および白金製剤を含むキット。

## 【請求項 13】

P D - 1 アンタゴニストと、対象におけるがんを治療するまたはその進行を遅延させるために、前記 P D - 1 アンタゴニストを白金製剤および A T R インヒビターと組み合わせることに関する指示を含む添付文書とを含むキット。

10

20

30

40

50

## 【請求項 14】

白金製剤と、対象におけるがんを治療するまたはその進行を遅延させるために、前記白金製剤をPD-1アンタゴニストおよびATRインヒビターと組み合わせることに関する指示を含む添付文書とを含むキット。

## 【請求項 15】

ATRインヒビターと、対象におけるがんを治療するまたはその進行を遅延させるために、前記ATRインヒビターをPD-1アンタゴニストおよび白金製剤と組み合わせることに関する指示を含む添付文書とを含むキット。

## 【請求項 16】

白金製剤およびATRインヒビターと組み合わせられるPD-1アンタゴニストを通知する方法であって、がんを有する対象を治療するための前記組合せの使用をターゲット層に推奨するステップを含む、方法。

10

## 【請求項 17】

PD-1アンタゴニスト、ATRインヒビター、および白金製剤を用いた治療に対する対象の応答を測定する方法であって、

a. がんを有する対象において、前記対象が前記PD-1アンタゴニスト、前記ATRインヒビター、および前記白金製剤で治療された後に、1つまたは複数のインターフェロンの発現レベルを測定するステップと、

b. 前記発現レベルを、前記1つまたは複数のインターフェロンのコントロール発現レベルと比較するステップであって、前記がんを有する対象における前記1つまたは複数のインターフェロン発現レベルが、前記1つまたは複数のコントロールのインターフェロン発現レベルを超える場合、前記がんを有する対象が前記治療に応答したとし、前記がんを有する対象における前記1つまたは複数のインターフェロン発現レベルが、前記1つまたは複数のコントロールのインターフェロン発現レベルを超えない場合には、前記がんを有する対象は前記治療に応答しなかったとするステップとを含む方法。

20

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

30

本発明は、がんの治療に有用な治療的組合せ (therapeutic combination) に関する。特に、本発明は、PD-1アンタゴニスト、ATRインヒビター、および白金製剤 (platinating agent) を含む治療的組合せに関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

T細胞を共刺激する機構について、それが細胞ベースの免疫応答を増強する可能性があることから、近年、治療上の関心が顕著に高まっている。抗原提示細胞 (APC) 上で発現する共刺激分子は、T細胞によるクローン増殖、サイトカイン分泌、およびエフェクター機能の増進を促進および誘発する。共刺激が存在しない場合には、T細胞は、抗原刺激に対して応答しづらくなる可能性があり、有効な免疫応答が開始せず、さらに外来抗原に対して枯渇または忍容を引き起こす可能性がある (Lenschow et al., Ann. Rev. Immunol. (1996) 14: 233)。近年、阻害性の受容体であるプログラム死-1ポリペプチド (PD-1) の発現が誘発および維持されると、それと同時的にT細胞機能不全または免疫不応答が生ずることが発見された。プログラム死1 (PD-1) 受容体、ならびにPD-1リガンド1および2 (それぞれPD-L1およびPD-L2) は、免疫制御において不可欠な役割を果たしている。PD-1は活性化T細胞上で発現しており、間質細胞、腫瘍細胞、またはその両方により発現されるPD-L1 (B7-H1としても知られている) およびPD-L2により活性化され、T細胞死および限局性の免疫抑制を開始し (Dong et al. (1999) Nat Med 5: 1365; Freeman et al. (2000) J Exp Med 192: 1027)、腫瘍の発達および増殖のための免疫寛容環境を提供している可能性がある。反対に、この相互作用

40

50

の阻害は、局所的 T 細胞応答を増強する可能性があり、また非臨床動物モデルにおいて抗腫瘍活性に関与すると考えられている (Iwai et al. (2002) PNAS USA 99: 12293)。その結果、PD-1/PD-L1 軸を標的とするいくつかのモノクローナル抗体 (mAb) 薬剤が、様々ながんについて研究されており、また抗 PD-1 および抗 PD-L1 mAb に関する数百もの臨床試験が目下、活発に行われている。

#### 【0003】

PD-L1 は、広範囲のがんにおいて高頻度で発現しており、一部の種類のがんでは最大 88% に達する。肺、腎臓、膵臓、および卵巣のがんを含む、いくつかのこのようながんでは、PD-L1 の発現は、生存率の低下および予後不良と関連する。興味深いことに、T リンパ球に浸潤する腫瘍の大部分は、正常な組織内の T リンパ球および末梢血 T リンパ球とは対照的に、PD-1 を主として発現し、腫瘍反応性 T 細胞における PD-1 の上方制御は、抗腫瘍免疫応答障害に寄与する可能性があることを示唆する (Ahmadzadeh et al. (2009) Blood 14(8): 1537)。これは、PD-1 発現 T 細胞と相互作用する PD-L1 発現腫瘍細胞により媒介される PD-L1 シグナリングの利用に起因し、その結果、T 細胞活性化の減弱および免疫監視機構の回避を引き起こすと考えられる (Keir et al. (2008) Annu. Rev. Immunol. 26: 677)。

10

#### 【0004】

白金製剤を原因とする遺伝毒性ストレスが、がん細胞において PD-L1 発現の上方制御を引き起こし、抗腫瘍免疫を制限する可能性がある。いくつかの報告によれば、PD-L1 の上方制御は、DNA 二本鎖切断修復経路に関与している ATR キナーゼの同時阻害により再び逆転する (Sato et al. (2017) Nat Commun. Nov 24;8(1):1751; Schaaf et al. AACR, Cancer Res 2016;76(14 Suppl):Abstract nr 2223; Teng et al. (2017) Gynecologic Oncology 145(1):37-38)。したがって、ATR 阻害は、DNA 修復阻害によるだけでなく、PD-L1 発現を阻害して抗腫瘍免疫応答を復元することによっても、がん細胞の白金製剤に対する感度を高めると考えられている。

20

#### 【発明の概要】

#### 【0005】

したがって、がんの治療に対する新規の治療選択肢を開発する必要性が存続する。さらに、既存の療法よりも多くの有効性を有する療法が必要とされている。本発明の好ましい組合せ療法は、いずれかの治療剤単独による治療よりも多くの有効性を示す。

30

#### 【0006】

以下に記載される実施形態のそれぞれは、本明細書に記載される任意のその他の実施形態 (ただしそれが組み合わせられる実施形態と矛盾しない) と組み合わせることができる。さらに、本明細書に記載される実施形態のそれぞれは、その範囲内に、本明細書に記載される化合物の薬学的に許容される塩を想定する。したがって、慣用句「または薬学的に許容されるその塩」は、本明細書に記載されるすべての化合物の説明に内在している。以下に記載される態様における実施形態は、同一の態様または異なる態様において矛盾しない任意のその他の実施形態と組み合わせることができる。

#### 【0007】

白金製剤により誘発される PD-L1 の上方制御は、ATR インヒビターを用いた同時処置により反転し得るとする先行技術知見にもかかわらず、本発明者らは、白金製剤と ATR インヒビターとを組み合わせることで抗腫瘍活性は、これらを PD-1 経路のインヒビターと組み合わせることでさらに強化され得ることを驚くべきことに見出した。

40

#### 【0008】

理論に拘泥するものではないが、効果の増強に対する可能な説明として、腫瘍抗原提示/生成の増強、または細胞毒性リンパ球を引き付けて腫瘍細胞を殺傷するサイトカイン/ケモカインの誘発を引き起こす機構が挙げられる。白金製剤のような化学療法と組み合わせることで、ATR 阻害は、細胞殺傷および損傷関連分子パターンへの暴露 (ATP、カルレティキュリン、HMG B1、HSP70) を増強し、樹状細胞の活性化および免疫原

50

性細胞死としても知られているT細胞応答の増強を引き起こし得る。複製ストレス時のDNA損傷応答の主要な制御因子として、ATR阻害はゲノム異常を引き起こす可能性があり、ゲノム異常は次に腫瘍細胞の遺伝子変異量を増加させ、ひいては新たな抗原の生成を引き起こす可能性がある。損傷を受けたDNAは細胞内センシング機構を活性化し得るが、それは次にシグナルカスケードを刺激し、ひいては腫瘍微小環境へのサイトカインの放出を引き起こし、それはおそらく免疫細胞を引き付けて腫瘍細胞を攻撃することができる。

#### 【0009】

したがって、第1の態様では、本発明は、PD-1アンタゴニスト、ATRインヒビター、および白金製剤を含む治療的組合せを提供する。化合物の組合せは、それを必要としている対象におけるがんを治療するための化合物を該対象に投与するステップを含む方法で使用するのに適する。同様に、化合物は、悪性腫瘍を有する対象における腫瘍の増殖または進行を阻害する方法で使用するのに適する。対象における悪性細胞の転移を阻害する方法での化合物の使用も提供される。対象において、転移が発現し、および／または転移が増殖するリスクを減少させる方法での化合物の使用も提供される。悪性細胞を有する対象における腫瘍退縮を誘発する方法での化合物の使用も提供される。組合せ治療は、対象において客観的応答、好ましくは完全応答、または部分応答を引き起こす。上記治療方法で使用される医薬品を製造するための前記化合物の組合せの使用も提供される。

#### 【0010】

いくつかの実施形態では、がんはPD-L1陽性がん性疾患として同定される。

#### 【0011】

本発明により治療される特別な種類のがんとして、卵巣、腹膜、卵管、肺、頭頸部、結腸、神経内分泌系、尿管上皮、前立腺、食道、膀胱、胃、間葉、乳房、脾臓のがん、およびその組織学的サブタイプが挙げられるが、ただしこれらに限定されない。いくつかの実施形態では、がんは、小細胞肺癌（SCLC）、非小細胞肺癌（NSCLC）、頭頸部の扁平上皮癌（SCCHN）、結腸直腸がん（CRC）、原発性神経内分泌腫瘍および肉腫、または卵巣がん、原発性腹膜がん、および卵管がんから選択されるPARPi抵抗性の再発性がんから選択される。いくつかの好ましい実施形態では、がんは、卵巣がん、原発性腹膜がん、および卵管がんから選択されるPARPi抵抗性の再発性がんである。

#### 【0012】

上記三剤の組合せは、がんのファーストライン治療、セカンドライン治療、またはそれ以上の治療において（すなわち、対象における療法を超えて）投与され得る。いくつかの実施形態では、卵巣がん、原発性腹膜がん、卵管がん、SCLC進展型（ED）、NSCLC、およびSCCHNが、ファーストライン治療について選択される。いくつかの実施形態では、がんは、これまでのがん療法に対して抵抗性である、または抵抗性となる。本発明の組合せ療法は、1つまたは複数の化学療法によりこれまでに治療された、または放射線療法を受けたが、しかしそのような過去の治療が奏功しなかったがんを有する対象の治療においても使用可能である。セカンドライン治療またはそれ以上の治療に向くがんは、卵巣がん、原発性腹膜がん、卵管がん、既治療の再発性転移性NSCLC、切除不能な局所的に進行したNSCLC、SCLC ED、既治療のSCLC ED、全身治療に適さないSCLC、既治療の再発性または転移性SCCHN、再照射に適格性を有する再発性SCCHN、既治療の低頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-L）またはマイクロサテライト安定性（MSS）転移性結腸直腸がん（mCRC）、mCRCを有する患者の既治療サブセット（すなわち、MSI-LまたはMSS）、およびこれまでの治療後に進行し、そして満足に行く代替的治療選択肢を有さない切除不能または転移性の高頻度マイクロサテライト不安定（MSI-H）またはミスマッチ修復不全の固形腫瘍であり得る。いくつかの実施形態では、卵巣がん、原発性腹膜がん、および卵管がんから選択されるPARPi抵抗性の再発性がんは、PD-1アンタゴニスト、ATRインヒビター、および白金製剤の組合せにより治療される。

#### 【0013】

いくつかの実施形態では、前記三剤の組合せは、ヒト対象の治療で使用される。

【0014】

いくつかの実施形態では、PD-1 アンタゴニストは、抗PD-1 または抗PD-L1 抗体である。好ましくは、PD-1 アンタゴニストは、配列番号1、2、および3のアミノ酸配列を有する3つの相補性決定領域(CDR)を含む重鎖、ならびに配列番号4、5、および6のアミノ酸配列を有する3つの相補性決定領域(CDR)を含む軽鎖を含む抗PD-L1 抗体である。抗PD-L1 抗体は、好ましくは配列番号7または8のアミノ酸配列を有する重鎖、および配列番号9のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。いくつかの好ましい実施形態では、抗PD-L1 抗体はアベルマブである。

【0015】

いくつかの実施形態では、抗PD-1 または抗PD-L1 抗体、好ましくはアベルマブは、静脈内(例えば、静脈内注入として)、または皮下、好ましくは静脈内に投与される。より好ましくは、抗体は、静脈内注入として投与される。最も好ましくは、抗体は、50~80分間、極めて好ましくは1時間の静脈内注入として投与される。いくつかの実施形態では、抗体は、体重1kg 当たり約10mg の用量で1週間おき(すなわち、2週間毎または「Q2W」)に投与される。いくつかの実施形態では、抗体は、1時間のIV 注入として、Q2W、800mg の固定された投与レジメンで投与される。別の実施形態では、抗体は、体重1kg 当たり約20mg の用量で3週間毎(「Q3W」)に投与される。いくつかの実施形態では、抗体は、IV 注入として、Q3W、1600mg の固定された投与レジメンで投与される。

【0016】

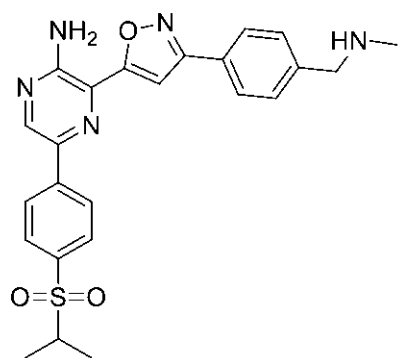
いくつかの態様では、ATR インヒビターは、下記の式のうちの1つ：

【0017】

10

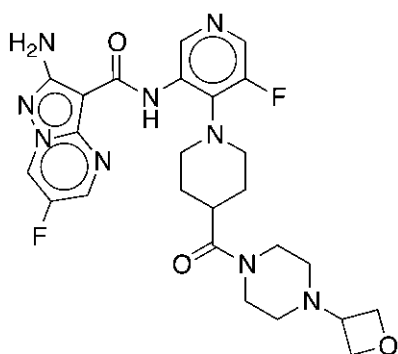
20

## 【化 1】



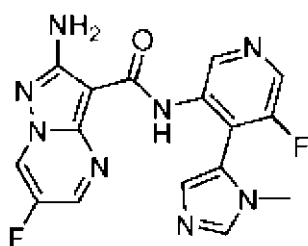
10

化合物1、



20

化合物 2、



30

化合物 3、

または薬学的に許容されるその塩により表される。

## 【0018】

いくつかの実施形態では、白金製剤は、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ネダプラチン、ロバプラチン、トリプラチン、四硝酸塩、ヘプタプラチン、ピコプラチン、プロリンダク（C A S 番号 6 7 4 2 8 9 - 9 0 - 8）、リボプラチン（シスプラチンのリボソームのようにカプセル化された形態）、アロプラチン、およびサトラプラチンからなる群から選択される。好ましい実施形態では、白金製剤は、カルボプラチン、オキサリプラチン、またはシスプラチン、より好ましくはカルボプラチンである。

40

## 【0019】

その他の実施形態では、PD-1 アンタゴニスト、ATR インヒビター、および白金製剤は、放射線療法（RT）、さらなる化学療法（CT）、または放射線化学療法（CRT）と組み合わせて使用される。

## 【0020】

さらなる態様では、本開示は、ATR インヒビターおよび白金製剤と組み合わせられる PD-1 アンタゴニストを通知（advertising）する方法であって、がんを有する対象を治

50

療するための前記組合せの使用をターゲット層に推奨 (promote) するステップを含む、方法を提供する。

【0021】

P D-1 アンタゴニスト、A T R インヒビター、および白金製剤、ならびに少なくとも薬学的に許容される添加剤またはアジュバントを含む医薬組成物もまた本明細書に提示される。

【0022】

さらなる態様では、本発明は、P D-1 アンタゴニストと、対象におけるがんを治療しまたはその進行を遅延させるための、A T R インヒビターおよび白金製剤と組み合わせられる P D-1 アンタゴニストの使用に関する指示を含む添付文書とを含むキットに関する。A T R インヒビターと、対象におけるがんを治療しまたはその進行を遅延させるための、P D-1 アンタゴニストおよび白金製剤と組み合わせられる A T R インヒビターの使用に関する指示を含む添付文書とを含むキットも提供される。白金製剤と、対象におけるがんを治療し、またはその進行を遅延させるための、P D-1 アンタゴニストおよび A T R インヒビターと組み合わせられる白金製剤の使用に関する指示を含む添付文書とを含むキットも提供される。

10

【0023】

様々な実施形態では、治療的組合せの P D-1 アンタゴニストはアベルマブであり、A T R インヒビターは化合物 1～5 のうちのいずれか 1 つまたは薬学的に許容されるその塩であり、白金製剤はカルボプラチンである。

20

【図面の簡単な説明】

【0024】

【図 1-1】アベルマブの重鎖配列を示す図である。(A) 配列番号 7 は、アベルマブの完全長重鎖配列を表す。配列番号 1、2、および 3 のアミノ酸配列を有する C D R を下線により表示する。

【図 1-2】アベルマブの重鎖配列を示す図である。(B) 配列番号 8 は、C 末端リジンを含むアベルマブの重鎖配列を表す。配列番号 1、2、および 3 のアミノ酸配列を有する C D R を下線により表示する。

【図 2】(配列番号 9) アベルマブの軽鎖配列を示す図である。配列番号 4、5、および 6 のアミノ酸配列を有する C D R を下線により表示する。

30

【図 3-1】2 つの A T R インヒビターと、白金製剤であるカルボプラチン、シスプラチン、およびオキサリプラチンを含む様々な化学療法剤とを組み合わせるときに、35 のがん細胞系の細胞増殖に及ぼす効果を示す図である。併用効果は、加算的な単剤療法効果に対する B L I S S 過剰量として表される。B L I S S 過剰値が正であれば相乗効果であり、また B L I S S 過剰値が負であれば拮抗効果である。 $-0.1 \sim 0.1$  の値は、線型併用効果 (linear combination effect) に近いと考えられる。

【図 3-2】同上

【図 4】M C 38 確立腫瘍を担持するメス C 57 B L / 6 マウスの異なる治療群について、その体重の相対変化 (%) を示す図である。体重変化を、投与第 1 日目 (D 0) の動物の重量に基づき計算した。データポイントは、群の平均体重変化 (%) を表す。エラーバーは平均値の標準誤差 (S E M) を表す。17 日目までのデータを示し、その後大型の腫瘍を有する動物を屠殺し、そして試験群の平均値は予想通りの影響を受けた。

40

【図 5】M C 38 確立腫瘍を担持する C 57 B L / 6 マウスの異なる治療群について、その腫瘍増殖曲線を示す図である。データポイントは群の平均値を表し、エラーバーは平均値の標準誤差 (S E M) を表す。17 日目までのデータを示し、その後、大型の腫瘍を有する動物を屠殺し、そして試験群の平均値は予想通りの影響を受けた。

【図 6】M C 38 確立腫瘍を担持する C 57 B L / 6 マウスの異なる治療群について、その生存曲線を示す図である。腫瘍量が  $3,000 \text{ mm}^3$  に達したときに動物を安楽死させた。

【図 7】M C 38 確立腫瘍を担持するメス C 57 B L / 6 マウスの異なる治療群について

50

、その相対体重変化(%)を示す図である。体重変化を、投与第1日目(D0)の動物の重量に基づき計算した。データポイントは、群の平均体重変化(%)を表す。エラーバーは、平均値の標準誤差(SEM)を表す。17日目までのデータを示し、その後大型の腫瘍を有する動物を屠殺し、そして試験群の平均値は予想通りの影響を受けた。

【図8】MC38確立腫瘍を担持するC57BL/6マウスの異なる治療群について、その腫瘍増殖曲線を示す図である。データポイントは群の平均値を表し、エラーバーは平均値の標準誤差(SEM)を表す。17日目までのデータを示し、その後、大型の腫瘍を有する動物を屠殺し、そして試験群の平均値は予想通りの影響を受けた。

【図9】MC38確立腫瘍を担持するC57BL/6マウスの異なる治療群について、その生存曲線を示す図である。腫瘍量が3,000mm<sup>3</sup>に達したときに動物を安楽死させた。

【図10】MB49で再チャレンジしたメスC57BL/6マウスの異なる群について、その相対体重変化(%)を示す図である。細胞接種第1日目の動物重量に基づき、変化を計算した。データポイントは、群の平均体重変化(%)を表す。エラーバーは、平均値の標準誤差(SEM)を表す。

【図11】MB49で再チャレンジしたメスC57BL/6マウスの異なる群について、その腫瘍増殖曲線を示す図である。データポイントは群の平均値を表し、エラーバーは平均値の標準誤差(SEM)を表す。

【図12】MB49確立腫瘍を担持するC57BL/6マウスの異なる治療群について、その生存曲線を示す図である。腫瘍量が2,000mm<sup>3</sup>に達したときに動物を安楽死させた。

【図13-1】48時間において、ATRi/カルボプラチン組合せ治療とビヒクルまたは単一の薬剤とを比較した、in vitroでの(a)IFN $\gamma$ の調節を示す図である。

【図13-2】48時間において、ATRi/カルボプラチン組合せ治療とビヒクルまたは単一の薬剤とを比較した、in vitroでの(b) $\alpha/\beta$ 経路を示す図である。

【図14-1】処置から3日後に、ATRi/カルボプラチン/アベルマブ組合せ治療と単一の薬剤または二つの薬剤を比較した、in vivoでの(a)IFN $\gamma$ の調節、および(b) $\alpha/\beta$ 経路を示す図である。

【図14-2】処置から3日後に、ATRi/カルボプラチン/アベルマブ組合せ治療と単一の薬剤または二つの薬剤を比較した、in vivoでの(a)IFN $\gamma$ の調節、および(b) $\alpha/\beta$ 経路を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0025】

定義

「a」、「an」、および「the」には、その内容について別途明確な指示がない限り複数形の指示物が含まれる。したがって、例えば、抗体(an antibody)という場合、それは1つもしくは複数の抗体、または少なくとも1つの抗体を指す。したがって、用語「a」(または「an」)、「1つまたは複数」、および「少なくとも1つ」は、本明細書では交換可能に使用される。

【0026】

「約」が、数値的に定義されるパラメーター(例えば、化合物の用量、または本明細書に記載する組合せ療法を用いた治療時間の長さ)を修飾するのに使用されるとき、パラメーターは、そのパラメーターについて記載された数値よりも10%低く、または高く変化し得ることを意味する。例えば、約10mg/kgの用量は、9mg/kg~11mg/kgの間で変化し得る。

【0027】

患者(およびこの慣用句の文法的に同等な用語)への薬物「を投与すること(administering)」または「の投与(administration of)」とは、医学的専門家による患者への投与であり得る、もしくは自己投与であり得る直接投与、および/または薬物を処方する行

10

20

30

40

50

為であり得る間接的投与を指す。例えば、患者に薬物を自己投与するよう指示する医師、または患者に薬物に関する処方箋を提供する医師は、患者に薬物を投与する。

#### 【0028】

「抗体」とは、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じて、炭化水素、ポリヌクレオチド、脂質、ポリペプチド等の標的と特異的に結合する能力を有する免疫グロブリン分子である。本明細書で使用する場合、用語「抗体」は、天然のポリクローナルまたはモノクローナル抗体だけでなく、別途規定しない限り、特異的結合に関して天然の抗体と競合するあらゆる抗原結合断片またはその抗体断片、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免疫グロブリン分子の任意のその他の改変されたコンフィギュレーション、ポリエピトープ特異性を有する抗体組成物、および多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）も含む。

10

#### 【0029】

抗体の「抗原結合断片」または「抗体断片」は、抗原結合能力をなおも有する天然の抗体の一部分、および／または天然の抗体の可変領域を含む。抗原結合断片として、例えば、F a b、F a b'、F (a b')<sub>2</sub>、F d、およびF v断片、ドメイン抗体（d A b、例えば、サメおよびラクダ抗体）、相補性決定領域（C D R）を含む断片、単鎖可変断片抗体（s c F v）、単鎖抗体分子、抗体断片から形成された多重特異性抗体、マキシボディ（maxibody）、ミニボディ（minibody）、イントラボディ（intrabody）、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、v-N A R、およびb i s-s c F v、直鎖抗体（l i near antibody）（例えば、米国特許第5,641,870号明細書、実施例2；Zapata et al. (1995) Protein Eng. 8H0: 1057を参照）、ならびにポリペプチドに結合する特異抗原を付与するのに十分な免疫グロブリンの少なくとも一部分を含有するポリペプチドが挙げられる。抗体をパバイン消化すると、「F a b」断片と呼ばれる2つの同一の抗原結合断片、および残りの「F c」断片（容易に結晶化する能力を反映する名称）が生成する。F a b断片は、H鎖（V<sub>H</sub>）の可変領域ドメイン、および1つの重鎖（C<sub>H</sub>1）の第1の定常ドメインと共に、全L鎖から構成される。各F a b断片は抗原結合に関して一価である、すなわち単一の抗原結合部位を有する。抗体をペプシン処理すると、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断片におよそ対応し、そして抗原と架橋する能力をなおも有する単一の大きなF (a b')<sub>2</sub>断片が得られる。F a b'断片は、抗体ヒンジ領域に由来する1つまたは複数のシステインを含むC<sub>H</sub>1ドメインのカルボキシ末端においていくつかの追加の残基を有することから、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（複数可）がフリーのチオール基を有するF a b'に対する、本明細書における名称である。F (a b')<sub>2</sub>抗体断片は、その間にヒンジシステインを有するF a b'断片の一組として本来生成された。抗体断片のその他の化学的結合も公知である。

20

30

#### 【0030】

「抗体依存性細胞媒介性細胞傷害性」または「A D C C」とは、特定の細胞傷害性細胞（例えば、ナチュラルキラー（N K）細胞、好中球、およびマクロファージ）上に存在するF c受容体（F c R）と結合した分泌I gが、このような細胞傷害性エフェクター細胞が抗原を有する標的細胞と特異的に結合し、その後細胞毒により標的細胞を殺傷するのを可能にする細胞傷害性の形態を指す。抗体は細胞傷害性細胞を武装化させ、そしてこの機構により標的細胞を殺傷するのに必要とされる。A D C Cを媒介する主要細胞であるN K細胞は、F c γ R I I Iのみを発現する一方、単球はF c γ R I、F c γ R I I、およびF c γ R I I Iを発現する。造血細胞上でのF c発現が、Ravetch and Kinet, Annu. Rev. Immunol. 9: 457-92 (1991)の464頁、表3にまとめられている。

40

#### 【0031】

「抗P D-L 1抗体」または「抗P D-1抗体」とは、がん細胞上で発現するP D-L 1がP D-1に結合するのを遮断する抗体を意味する。ヒト対象が治療の対象とされる本発明の治療方法、医薬品、および使用のいずれにおいても、抗P D-L 1抗体はヒトP D

50

ーL1に特異的に結合し、そしてヒトPD-L1がヒトPD-1と結合するのを遮断し、また抗PD-1抗体はヒトPD-1に特異的に結合し、そしてヒトPD-1がヒトPD-L1と結合するのを遮断する。抗体は、モノクローナル抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、またはキメラ抗体であり得るが、またヒト定常領域を含み得る。いくつかの実施形態では、ヒト定常領域は、IgG1、IgG2、IgG3、およびIgG4定常領域からなる群から選択され、好ましい実施形態では、ヒト定常領域は、IgG1またはIgG4定常領域である。いくつかの実施形態では、抗原結合断片は、Fab、Fab'-SH、F(ab')<sub>2</sub>、scFv、およびFv断片からなる群から選択される。ヒトPD-L1に結合し、そして本発明の治療方法、医薬品、および使用において有用であるモノクローナル抗体の例は、国際公開第2007/005874号パンフレット、同第2010/036959号パンフレット、同第2010/077634号パンフレット、同第2010/089411号パンフレット、同第2013/019906号パンフレット、同第2013/079174号パンフレット、同第2014/100079号パンフレット、同第2015/061668号パンフレット、および米国特許第8,552,154号明細書、同第8,779,108号明細書、および同第8,383,796号明細書に記載されている。本発明の治療方法、医薬品、および使用においてPD-1アンタゴニストとして有用な特異的抗ヒトPD-L1または抗ヒトPD-1モノクローナル抗体には、例えば、非限定的に、アベルマブ(MSB0010718C)、ニボルマブ(BMS-936558)、ペンブロリズマブ、国際公開第2016/092419号パンフレットに記載されるようなmAb7(RN888またはPF-6801591とも呼ばれる)、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、セミプリマブ、MPDL3280A(IgG1を工学的に操作した抗PD-L1抗体)、BMS-936559(完全にヒトの抗PD-L1、IgG4モノクローナル抗体)、MED14736(抗体依存性細胞媒介性細胞傷害活性を取り除くために、Fcドメイン内に三重の突然変異を有する工学的に操作されたIgG1κモノクローナル抗体)、および国際公開第2013/019906号パンフレットの配列番号24および配列番号21の重鎖および軽鎖可変領域をそれぞれ含む抗体が含まれる。

#### 【0032】

「ATRインヒビター」または「ATR<sub>i</sub>」とは、DNA損傷応答を媒介するATRキナーゼ経路のインヒビターを指す。好ましくは、ATRインヒビターは、ATRキナーゼの酵素活性を阻害する分子である。本発明の治療方法、医薬品、および使用において有用であるATRインヒビターの例として、化合物1~5のいずれか、または薬学的に許容されるその塩が挙げられる。さらなるATRインヒビターは、国際公開第2013/049726号パンフレット、同第2013/152298号パンフレット、同第2013/049859号パンフレット、米国特許出願公開第2013-0089625号明細書、同第2013-0115312号明細書、同第2014-0107093号明細書、同第2013-0096139号明細書、国際公開第2011/143426号パンフレット、米国特許出願公開第2013-0095193号明細書、国際公開第2014/055756号パンフレット、同第2011/143419号パンフレット、同第2011/143422号パンフレット、同第2011/143425号パンフレット、米国特許出願公開第2013-0115311号明細書、同第2013-0115312号明細書、同第2013-0115313号明細書、同第2013-0115314号明細書、国際公開第2011/163527号パンフレット、同第2012/178123号パンフレット、同第2012/178124号パンフレット、同第2012/178125号パンフレット、米国特許出願公開第2014-0113005号明細書、国際公開第2013/049726号パンフレット、同第2013/071085号パンフレット、同第2010/071837号パンフレット、同第2014/089379号パンフレット、同第2014/143242号パンフレット、同第2014/143241号パンフレット、同第2015/084384号パンフレット、同第2014/143240号パンフレット、同第2015/187451号パンフレット、同第2015/085132号パンフレット、同第2014/062604号パンフレット、同第2014/143240号パンフ

10

20

30

40

50

レット、同第2013/071094号パンフレット、同第2013/071093号パンフレット、同第2013/071090号パンフレット、同第2013/071088号パンフレット、同第2013/049859号パンフレット、同第2013/049719号パンフレット、同第2013/049720号パンフレット、同第2013/049722号パンフレット、同第2012/138, 938号パンフレット、同第2011/163527号パンフレット、同第2011/143, 423号パンフレット、同第2011/143, 426号パンフレット、同第2011/143, 399号パンフレット、および／または同第2010/054398号パンフレットに記載されている。

### 【0033】

「バイオマーカー」とは、疾患の状況を示唆する生体分子、ならびに生体分子の定量的および定性的測定を一般的に指す。「予後的バイオマーカー」は、療法と独立して疾患転帰と相関関係を有する。例えば、腫瘍の低酸素状態は、陰性予後マーカーである一腫瘍の低酸素状態が高いほど、疾患の転帰が陰性となる可能性が高い。「予測的バイオマーカー」は、患者が特定の療法に対して陽性的に反応する可能性があるか、その可能性を示唆する。例えば、HER2プロファイリングは、乳がん患者がハーセプチン（トラスツズマブ、Genentech社）に応答する可能性があるか、その可能性を判定するために、該患者で一般的に使用される。「応答バイオマーカー」は、療法に対する応答の指標を提供し、したがって療法が奏功するかその示唆を提供する。例えば、前立腺特異抗原のレベルが減少すれば、前立腺がん患者に対する抗がん療法が奏功していることを一般的に示唆する。本明細書に記載する治療に適する患者を特定する、または選択するための基準としてマーカーが使用されるとき、マーカーは、治療の前および／または期間中に測定可能であり、また取得された数値は、下記のいずれかを評価する際に臨床医により使用される：（a）個人が治療（複数可）を初めて受けることの適切性の有無；（b）個人が治療（複数可）を初めて受けることの不適切性の有無；（c）治療に対する応答性；（d）個人が治療（複数可）を継続して受けることの適切性の有無；（e）個人が治療（複数可）を継続して受けることの不適切性の有無；（f）用量の調整；（g）臨床的利益の可能性予測；または（h）毒性。当業者により十分理解されるように、臨床現場でバイオマーカーを測定することは、このパラメーターが、本明細書に記載する治療の投与を開始、継続、調整、および／または中止するための基準として使用されたことの明確な示唆となる。

### 【0034】

「がん」、「がん性の」、または「悪性」とは、未制御の細胞増殖により一般的に特徴づけられる哺乳動物における生理条件を指す、または記載する。がんの例として、癌腫、リンパ腫、白血病、芽細胞腫、および肉腫が挙げられるが、ただしこれらに限定されない。そのようながんのより具体的な例として、扁平上皮癌、ミエローマ、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、神経膠腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、急性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、胃腸（管）のがん、腎臓がん、卵巣がん、肝がん、リンパ芽球性白血病、リンパ球性白血病、結腸直腸がん、子宮内膜がん、腎がん、前立腺がん、甲状腺がん、メラノーマ、軟骨肉腫、神経芽細胞腫、膵がん、多形膠芽細胞腫、子宮頸がん、脳がん、胃がん、膀胱がん、ヘパトーマ、乳がん、結腸癌、尿路上皮がんおよび頭頸部がんが挙げられる。

### 【0035】

「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伴う療法である。化学療法剤の例として、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等；スルホン酸アルキル、例えばブスルファン、インプロスルファン、およびピボスルファン等；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、およびウレドーパ等；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンチオホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミド、およびトリメチロロメラミンを含むエチレンイミンおよびメチラメラミン；アセトゲニン（特にブラタシンおよびブラタシノン）； $\delta$ - $\gamma$ -テトラヒドロカンナビノール（ドロナビノール）； $\beta$ -ラパコン；ラパコール；コルヒチン；ベツリン酸；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、カルゼルシン、およびビセレシン合成類似体を含む) ; ポドフィロトキシシン ; ポドフィリン酸 ; テニポシド ; 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 (合成類似体KW-2189およびCB1-TM1を含む) ; エリュテロビン ; パンクラチスタチン ; TLK-286 ; CDP323、経口 $\alpha$ -4インテグリンインヒビター ; 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、コロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノブエンビキン、フェネステリン、プレドニマスチン、トロホスファミド、およびウラシルマスタード等 ; ニトロスレアス、例えばカルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、およびラニムヌスチン等 ; 抗生物質、例えばエンジイン抗生物質等 (例えば、カリケアマイシン、特にカリケアマイシン $\gamma$  I Iおよびカリケアマイシン $\omega$  I I (例えば、Nicolaou et al. (1994) Angew. Chem Intl. E d. Engl. 33: 183を参照) ; ジネマイシンAを含むジネマイシン ; エスペラミシン ; ならびにネオカルジノスタチンクロモフォアおよび関連の色素タンパク質エンジイン抗生物質クロモフォア、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、アザセリン、ブレオマイシン、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、クロモマイシニス、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、6-ジアゾ-5-オキソー-L-ノルロイシン、ドキシソルビシン (モルホリノードキシソルビシン、シアノモルホリノードキシソルビシン、2-ピロリノードキシソルビシン、ドキシソルビシンHClリポソーム注射剤、およびデオキシドキシソルビシンを含む)、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、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等、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、ピュロマイシン、クエラマイシン、ロドルビシン、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、およびゾルビシン ; 代謝抵抗物質、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、エポチロン、および5-フルオロウラシル (5-FU) 等 ; 葉酸類似体、例えばデノブテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、およびトリメトトレキサート等 ; プリン類似体、例えばフルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、およびチオグアニン等 ; ピリミジン類似体、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)、およびその他のc-Ki tインヒビター等 ; 抗副腎剤、例えばアミノグルテチミド、ミトタン、およびトリロスタン等 ; 葉酸補充剤、例えばフロリン酸等 ; アセグラトン ; アルドホスファミドグリコシド ; アミノレブリン酸 ; エニルウラシル ; アムサクリン ; ベストラブシル ; ビスアントレン ; エダトラキサート (edatraxate) ; デフォファミン ; デメコルチン ; ジアジクオン ; 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 ; マイタンシノイド、例えばマイタンシンおよびアンサミトシン等 ; ミトグアゾン ; ミトキサントロン ; モピダンモール ; ニトラエリン ; ペントスタチン ; フェナメット ; ピラルビシン ; ロソキサントロン ; 2-エチルヒドラジド ; プロカルバジン ; PSK多糖類複合体 (JHS Natural Products社、Eugene、OR) ; ラゾキサン ; リゾキシシン ; シゾフィラン ; スピログエルマニウム ; 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 ; トリコテシン (特に、T-2毒素、ベラクリンA、ロリジンA、およびアングイジン) ; ウレタン ; ビンデシン ; ダカルバジン ; マンノムスチン ; ミトブロニトール ; ミトラクトール ; ピボプロマン ; ガシトシン ; アラビノシド (「Ara-C」) ; チオテバ ; タキソイド、例えば、パクリタキセル、アルブミンを工学的に操作したパクリタキセルのナノ粒子製剤、およびドキセタキセル ; 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 ; 白金類似体、例えばシスプラチンおよびカルボプラチン等 ; ビンブラスチン ; 白金 ; イホスファミド ; ミトキサントロン ; ビンクリスチン ; オキサリプラチン ; ロイコボビン ; ビノレルビン ; 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

10

20

30

40

50

ドロネート；ジフルオロメチルオルニチン（DMFO）；レチノイド、例えばレチノイン酸等；上記いずれかの薬学的に許容される塩、酸、または誘導体；ならびに上記の2つ以上の組合せ、例えばCHOP（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、およびプレドニゾロンの複合療法に対する略号）、またはFOLFOX（5-FUおよびロイコボピンと組み合わせたオキサリプラチンによる治療レジメンに対する略号）等が挙げられる。

#### 【0036】

「臨床転帰」、「臨床パラメーター」、「臨床応答」、または「臨床エンドポイント」とは、任意の臨床的観察所見、または療法に対する患者の反応に関係する測定を指す。臨床転帰の非限定的な例として、腫瘍応答（TR）、全生存率（OS）、無増悪生存率（PFS）、無病生存率、腫瘍再発までの時間（TTR）、腫瘍進行までの時間（TTP）、相対リスク（RR）、毒性、または副作用が挙げられる。

10

#### 【0037】

「完全応答」または「完全寛解」とは、治療に応答してがんのすべての兆候が消散することを指す。これは、がんが治癒したことを必ずしも意味しない。

#### 【0038】

「含むこと（comprising）」とは、本明細書で使用する場合、組成物および方法には、列挙した要素が含まれるが、しかしその他を排除しないことを意味することが意図されている。「から実質的になる（consisting essentially of）」とは、組成物および方法を定義するのに使用されるとき、組成物または方法にとって何らかの実質的な重要性を有するその他の要素が排除されることを意味するものとする。「からなる（consisting of）」とは、主張された組成物および実質的な方法ステップに対するその他の配合物について、その痕跡的要素を超える部分を排除することを意味するものとする。このような移行用語（transition term）のそれぞれにより定義される実施形態は、本発明の範囲内である。したがって、方法および組成物は、追加のステップおよびコンポーネントを含み得る（含む（comprising））、あるいは重要でないステップおよび組成物も含む（から実質的になる（consisting essentially of））ことが意図されているが、あるいは記載された方法ステップまたは組成物に限る（からなる（consisting of））ことが意図される。

20

#### 【0039】

「用量」および「投与量」とは、投与用の活性薬剤または治療薬剤の特定の量を指す。そのような量は、ヒト対象およびその他の哺乳動物に対する一体的な投薬物として適する物理的に分離したユニットを指す「剤形」内に含まれ、各ユニットは、望ましい発現、忍容性、および治療効果を生み出すように計算された、事前決定量の活性な薬剤を、1つまたは複数の適する薬学的添加剤、例えば担体等と関連して含有する。

30

#### 【0040】

「T細胞機能を増強する」とは、持続的な、もしくは増幅された生物学的機能を有するように、または消耗もしくは不活性化したT細胞を回復もしくは再活性化させるように、T細胞を誘導、強制、または刺激することを意味する。T細胞機能を増強する例として、CD8+T細胞からのγ-インターフェロン分泌量、増殖、抗原応答性（例えば、ウイルス、病原体、または腫瘍の排除）が、介入前のそのようなレベルと比較したときに増加することが挙げられる。1つの実施形態では、増強のレベルは、少なくとも50%、あるいは60%、70%、80%、90%、100%、120%、150%、200%である。この増強を測定するやり方は当業者にとって公知である。

40

#### 【0041】

「Fc」は、ジスルフィドにより共に保持された両方のH鎖のカルボキシ末端部分を含む断片である。抗体のエフェクター機能は、Fc領域内の配列により決定され、同領域は、特定の種類の細胞上に見出されるFc受容体（FcR）によってやはり認識される。

#### 【0042】

本発明の抗体の「機能的断片」は、天然の抗体の抗原結合領域もしくは可変領域、または改変されたFcR結合能力を保持もしくは有する抗体のFc領域を一般的に含む、天然

50

の抗体の一部を含む。機能的な抗体断片の例として、直鎖抗体、単鎖抗体分子、および抗体断片から形成された多重特異性抗体が挙げられる。

【0043】

「Fv」は、完全な抗原認識部位および抗原結合部位を含有する最低限度の抗体断片である。この断片は、1つの重鎖可変領域ドメインおよび1つの軽鎖可変領域ドメインの二量体（非共有結合的に緊密に会合している）から構成される。これら2つのドメインのフォールディングに起因して、抗原に結合するためのアミノ酸残基に寄与し、抗体に抗原結合特異性を付与する6つの高度可変ループ（HおよびL鎖に由来するそれぞれ3つのループ）が生ずる。ただし、単鎖可変ドメイン（または抗原に対して特異的なHVRを3つしか含まないFvの半分）であっても、完全な結合部位よりも親和性は劣るものの、抗原を認識し、それと結合する能力を有する。

10

【0044】

「ヒト抗体」は、ヒトにより産生される抗体のアミノ酸配列に対応するアミノ酸配列を有し、および／または本明細書に開示するように、ヒト抗体を作製する技術のいずれかを使用して作製された抗体である。このヒト抗体の定義では、ヒト以外の抗原結合残基を含むヒト化抗体が特に除外される。ファージディスプレイライブラリーを含む、当技術分野において公知の様々な技術を使用して、ヒト抗体が産生可能である（例えば、Hoogenboom and Winter (1991), JMB 227: 381; Marks et al. (1991) JMB 222: 581を参照）。ヒトモノクローナル抗体の調製においてやはり利用可能なものとして、Cole et al. (1985) *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, page 77; Boerner et al. (1991), *J. Immunol* 147(1): 86; van Dijk and van de Winkel (2001) *Curr. Opin. Pharmacol* 5: 368に記載されている方法が挙げられる。ヒト抗体は、抗原投与に応答してそのような抗体を産生するように改変されているが、しかしその内因性遺伝子座が無効化されている遺伝子導入動物、例えば免疫化されたキセノマウス（例えば、XENOMOUSE技術に関する米国特許第6,075,181号明細書；および同第6,150,584号明細書を参照）に抗原を投与することにより調製可能である。例えば、ヒトB細胞ハイブリドーマ技術により生成されるヒト抗体に関するLi et al. (2006) *PNAS USA*, 103: 3557も参照。

20

【0045】

ヒト以外（例えば、マウス）の抗体の「ヒト化」形態は、ヒト以外の免疫グロブリンに由来する最低限度の配列を含有するキメラ抗体である。1つの実施形態では、ヒト化抗体は、レシピエントのHVRに由来する残基が、望ましい特異性、親和性、および／または能力を有する、ヒト以外の種、例えばマウス、ラット、ウサギ、またはヒト以外の霊長類等のHVRに由来する残基（ドナー抗体）に置き換わっているヒト免疫グロブリン（レシピエント抗体）である。いくつかの事例では、ヒト免疫グロブリンのフレームワーク（「FR」）残基が、対応するヒト以外の残基に置き換わっている。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内に見出されない残基を含み得る。このような改変は、抗体性能、例えば結合親和力等をさらに精緻化するために加えることができる。一般的に、ヒト化抗体は、少なくとも1つ、一般的に2つの可変ドメインの実質的にすべてを含み、その場合、高度可変ループのすべてまたは実質的にすべてが、ヒト以外の免疫グロブリン配列の同ループに対応し、そしてFR領域のすべてまたは実質的にすべてが、ヒト免疫グロブリン配列の同領域に該当するが、ただし、FR領域は、抗体性能、例えば結合親和力、異性化、免疫原性等を改善する1つまたは複数の個々のFR残基置換を含み得る。FR内のこのようなアミノ酸置換の数は、H鎖内では6個以下、およびL鎖内では3個以下であるのが一般的である。ヒト化抗体は、任意選択的に、免疫グロブリン定常領域（Fc）の少なくとも一部分、一般的にはヒト免疫グロブリンの同部分も含む。さらなる詳細については、例えば、Jones et al. (1986) *Nature* 321: 522; Riechmann et al. (1988), *Nature* 332: 323; Presta (1992) *Curr. Op. Struct. Biol.* 2: 593; Vaswani and Hamilton (1998), *Ann. Allergy, Asthma & Immunol.* 1: 105; Harris (1995) *Biochem. Soc. Transactions* 23: 1035; Hurle and Gross (1994) *Curr. Op. Biotech.* 5: 428;ならび

30

40

50

に米国特許第 6, 982, 321 号明細書および同第 7, 087, 409 号明細書を参照。

#### 【0046】

「免疫グロブリン」(Ig)は、本明細書において「抗体」と交換可能に使用される。基本的な4鎖抗体ユニットは、2つの同一の軽(L)鎖および2つの同一の重(H)鎖から構成されるヘテロ四量体糖タンパク質である。IgM抗体は、J鎖と呼ばれる付加的なポリペプチドを伴う5の基本的なヘテロ四量体ユニットから構成され、そして10個の抗原結合部位を含有する一方、IgA抗体は重合化して、J鎖と共に多価集合体を形成し得る2~5個の基本的な4鎖ユニットを含む。IgGの場合、4鎖ユニットは、一般的に約150,000ダルトンである。各L鎖は、1つの共有ジスルフィド結合によりH鎖とリンクする一方、2つのH鎖は、H鎖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り相互にリンクする。各HおよびL鎖は、一定の間隔が置かれた鎖内ジスルフィド架橋をやはり有する。各H鎖は、N末端において可変ドメイン( $V_H$ )を有し、その後 $\alpha$ 鎖および $\gamma$ 鎖のそれぞれについて3つの定常ドメイン( $C_H$ )、および $\mu$ および $\epsilon$ アイソタイプについて4つの $C_H$ ドメインが続く。各L鎖は、N末端において可変ドメイン( $V_L$ )を有し、その他方の末端部に定常ドメインが後続する。 $V_L$ は $V_H$ とアライメントされ、そして $C_L$ は重鎖の第1の定常ドメイン( $C_H1$ )とアライメントされる。特定の amino 酸残基は、軽鎖および重鎖可変ドメインの間に界面を形成すると考えられている。 $V_H$ および $V_L$ は共に対形成して単一の抗原結合部位を形成する。異なるクラスの抗体の構造および特性については、例えば、Basic and Clinical Immunology, 8<sup>th</sup> Edition, Sties et al. (eds), Appleton & Lange, Norwalk, CT, 1994, page 71 and Chapter 6を参照。脊椎動物に由来するL鎖は、その種を問わず、その定常ドメインのamino酸配列に基づき、 $\kappa$ および $\lambda$ と呼ばれる2つの明確に異なる型の一方に割り振られ得る。その重鎖( $C_H$ )の定常ドメインのamino酸配列に応じて、免疫グロブリンは、異なるクラスまたはアイソタイプに割り振られ得る。 $\alpha$ 、 $\delta$ 、 $\epsilon$ 、 $\gamma$ 、および $\mu$ とそれぞれ名付けられた重鎖を有する5つのクラスの免疫グロブリン：IgA、IgD、IgE、IgG、およびIgMが存在する。 $\gamma$ および $\alpha$ クラスは、 $C_H$ 配列内の比較的軽微な差異および機能に基づいてサブクラスにさらに分割され、例えばヒトは下記のサブクラス：IgG1、IgG2A、IgG2B、IgG3、IgG4、IgA1、およびIgK1を発現する。

#### 【0047】

「注入」または「注入すること」とは、薬物含有溶液を、治療目的で血管を通じて身体に導入することを指す。一般的に、これは、静脈内(IV)バッグを経由して実現される。

#### 【0048】

「～と組み合わせて」または「～と併用して」とは、1つまたは複数のその他の化合物に付加して1つの化合物を投与することを指す。したがって、「～と組み合わせて」または「～と併用して」とは、任意の順番で、1つまたは複数のその他の化合物の投与に付加して1つの化合物を投与することを指す。例えば、1つの化合物は、1つまたは複数のその他の化合物を個人に投与する前、期間中、またはその後に投与され得る。本明細書で使用する場合、PD-1アンタゴニスト、ATRインヒビター、および白金製剤を含む三剤の組合せの投与に関して、用語「～と組み合わせて」とは、これらの化合物が任意の順番で患者に投与されることを意味する。例えば、すべての化合物は、同時にまたは連続して投与され得る。また、2つの化合物が同時に投与され、第3の化合物の連続投与が後続してもよい。また、化合物は、単一のまたは分離した組成物、製剤、または単位投与剤形として投与され得る。また、2つの化合物が単一の組成物、製剤、または単位投与剤形として投与され得る一方、第3の化合物は、分離した組成物、製剤、または単位投与剤形として投与される。PD-1アンタゴニスト、ATRインヒビター、および白金製剤は、適切な投与プロトコールに基づき、同一日または異なる複数の日に、任意の順番で投与されるものと認識される。

#### 【0049】

「転移性の」がんとは、身体の一部（例えば、肺）から身体の一部に拡散したがんを指す。

#### 【0050】

「モノクローナル抗体」とは、本明細書で使用する場合、実質的に均質な抗体の集団から得られる抗体を指し、すなわち、自然発生的な突然変異の可能性および／またはわずかな量で存在し得る翻訳後修飾（例えば、異性化およびアミド化）を除き、集団を構成する個々の抗体は同一である。モノクローナル抗体は、極めて特異性が高く、単一の抗原部位を標的とする。異なる決定要素（エピトープ）を標的とする異なる抗体が一般的に含まれるポリクローナル抗体調製物とは対照的に、各モノクローナル抗体は、抗原上の単一の決定要素を標的とする。その特異性に付加して、モノクローナル抗体は、ハイブリドーマ培養物により合成され、かつその他の免疫グロブリンにより汚染され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、実質的に均質な抗体の集団から得られるような抗体の特徴を表し、また何らかの特別な方法による抗体産生を必要とするものと解釈されない。例えば、本発明に基づき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 (1975) *Nature* 256: 495; Hongo et al. (1995) *Hybridoma* 14 (3): 253; Harlow et al. (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual* (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2<sup>nd</sup> ed.; Hammerling et al. (1981) *In: Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas* 563 (Elsevier, N.Y.))、組換えDNA法（例えば、米国特許第4,816,567号明細書を参照）、ファージディスプレイ技術（例えば、Clackson et al. (1991) *Nature* 352: 624; Marks et al. (1992) *JMB* 222: 581; Sidhu et al. (2004) *JMB* 338(2): 299; Lee et al. (2004) *JMB* 340(5): 1073; Fellouse (2004) *PNAS USA* 101(34): 12467; およびLee et al. (2004) *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119を参照）、およびヒト免疫グロブリン配列をコードするヒト免疫グロブリン遺伝子座または遺伝子の一部または全部を有する動物内でヒトまたはヒト様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；同第1996/34096号パンフレット；同第1996/33735号パンフレット；同第1991/10741号パンフレット；Jakobovits et al. (1993) *PNAS USA* 90: 2551; Jakobovits et al. (1993) *Nature* 362: 255; Bruggemann et al. (1993) *Year in Immunol.* 7: 33; 米国特許第5,545,807号明細書；同第5,545,806号明細書；同第5,569,825号明細書；同第5,625,126号明細書；同第5,633,425号明細書；および同第5,661,016号明細書；Marks et al. (1992) *Bio/Technology* 10: 779; Lonberg et al. (1994) *Nature* 368: 856; Morrison (1994) *Nature* 368: 812; Fishwild et al. (1996) *Nature Biotechnol.* 14: 845; Neuberger (1996), *Nature Biotechnol.* 14: 826; およびLonberg and Huszar (1995), *Intern. Rev. Immunol.* 13: 65-93を参照)を含む、様々な技術により作製され得る。本明細書のモノクローナル抗体にはキメラ抗体（免疫グロブリン）が特に含まれ、その場合、重鎖および／または軽鎖の一部は、特定の種に由来する抗体、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内の対応する配列と同一である、または相同である一方、鎖（複数可）の残りの部分は、別の種に由来する抗体、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、ならびに望ましい生物学的活性を示す限り、そのような抗体の断片内の対応する配列と同一である、または相同である（例えば、米国特許第4,816,567号明細書；Morrison et al. (1984) *PNAS USA*, 81: 6851を参照）。

#### 【0051】

「客観的応答」とは、完全な応答（CR）または部分応答（PR）を含む、測定可能な応答を指す。

#### 【0052】

「PARPi抵抗性の」腫瘍またはがんは、PARPiインヒビターでそもそも治療不能、またはもはや治療不能な腫瘍またはがんである。PARPi抵抗性は、PARPiを用いて初めて治療を試みる前にすでに存在している可能性がある。PARPi抵抗性は、PARPiを用いた初回治療後に、いくつかの事例では治療の結果として獲得される場合も

ある。

【0053】

「部分応答」とは、治療に応答した、1つもしくは複数の腫瘍または病変のサイズの減少、あるいは身体内のがんの範囲の減少を指す。

【0054】

「患者」および「対象」は、がんに対して治療を必要とする哺乳動物を指すのに、本明細書では交換可能に使用される。一般的に、患者は、1つもしくは複数のがんの症状に罹患していると診断された、またはそのリスクに晒されているヒトである。特定の実施形態では、「患者」または「対象」は、ヒト以外の哺乳動物、例えばヒト以外の霊長類、イヌ、ネコ、ウサギ、ブタ、マウス、もしくはラット、または薬物および療法のスクリーニング、特徴づけ、および評価で使用される動物等を指し得る。

10

【0055】

「PD-1アンタゴニスト」とは、PD-1とPD-L1との間の相互作用を遮断することにより、PD-1経路を阻害する薬剤を指す。好ましくは、PD-1アンタゴニストは抗体である。より好ましくは、PD-1アンタゴニストは抗PD-1または抗PD-L1抗体である。最も好ましくは、PD-1アンタゴニストはアベルマブである。

【0056】

「PD-L1発現」とは、本明細書で使用する場合、細胞表面上のPD-L1タンパク質、または細胞もしくは組織内のPD-L1 mRNAにおける、あらゆる検出可能なレベルの発現を意味する。PD-L1タンパク質の発現は、腫瘍組織切片のIHCアッセイ法において診断用PD-L1抗体を用いて、またはフローサイトメトリーにより検出され得る。あるいは、腫瘍細胞によるPD-L1タンパク質の発現は、PD-L1に特異的に結合する結合剤（例えば、抗体断片、アフィボディ（affibody）等）を使用して、PET画像検査により検出され得る。PD-L1 mRNA発現を検出および測定する技術として、RT-PCRおよびリアルタイム定量RT-PCRが挙げられる。

20

【0057】

「PD-L1陽性」のがん性疾患を含む「PD-L1陽性」のがんは、細胞表面に存在するPD-L1を有する細胞を含むがんである。用語「PD-L1陽性」とは、がんの細胞表面において、十分なレベルのPD-L1を産生するがんも指し、したがって抗PD-L1抗体は、前記抗PD-L1抗体がPD-L1と結合することにより媒介される治療効果を有する。

30

【0058】

「薬学的に許容される」とは、物質または組成物は、哺乳動物の治療にとって化学的および／または毒性学的に好適でなければならないことを表す。

【0059】

用語「薬学的に許容されるアジュバント」とは、抗原に対する身体の免疫応答を増強するありとあらゆる物質を指す。薬学的に許容されるアジュバントの非限定的な例は、ミョウバン、フロイント不完全アジュバント、MF59、dsRNAの合成アナログ、例えばポリ（I:C）等、細菌LPS、細菌フラジェリン、イミダゾールキノリン（imidazoquinoline）、特異的CpGモチーフを含有するオリゴデオキシヌクレオチド、細菌細胞壁の断片、例えばムラミルジペプチドおよびQuil-A（登録商標）等である。

40

【0060】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される担体」または「薬学的に許容される賦形剤」とは、薬学的投与に適合性を有するありとあらゆる溶媒、分散媒、コーティング、抗菌性および抗真菌性の薬剤、等張性吸収遅延剤を意味する。薬学的に活性な物質に対するそのような媒体および薬剤の使用は、当技術分野において周知されている。許容される担体、添加剤、または安定剤は、採用される投与量および濃度において、レシピエントに対して無毒性であり、また本発明の範囲を限定することなく、追加の緩衝剤；防腐剤；共溶媒；アスコルビン酸およびメチオニンを含む酸化防止剤；キレート剤、例えばEDTA等；金属錯体（例えば、Zn-タンパク質複合体）；生分解性ポリマー、例えばポリエス

50

テル等；造塩性カウンターイオン、例えばナトリウム等、多価糖アルコール；アミノ酸、例えばアラニン、グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、リジン、オルニチン、ロイシン、2-フェニルアラニン、グルタミン酸、およびトレオニン等；有機の糖または糖アルコール、例えばラクチトール、スタキオース、マンノース、ソルボース、キシロース、リボース、リビトール、ミオイニシトース (myoinisitolose)、ミオイニシトール (myoinisitol)、ガラクトース、ガラクトール (galactitol)、グリセロール、シクリトール（例えば、イノシトール）等、ポリエチレングリコール；硫黄含有還元剤、例えば尿素、グルタチオン、チオクト酸、チオグリコール酸ナトリウム、チオグリセロール、 $[\alpha]$ -モノチオグリセロール、およびチオ硫酸ナトリウム等；低分子量タンパク質、例えばヒト血清アルブミン、ウシ血清アルブミン、ゼラチン、またはその他の免疫グロブリン等；ならびに親水性ポリマー、例えばポリビニルピロリドン等が含まれる。その他の薬学的に許容される担体、添加剤、または安定剤、例えばRemington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)に記載されているもの等も、医薬組成物の所望の特性に悪影響を及ぼさない限り、本明細書に記載される医薬組成物に含まれ得る。

10

#### 【0061】

分子の「薬学的に許容される塩」とは、分子の塩の形態を指す。薬学的に許容される塩は、別の分子、例えば酢酸イオン、コハク酸イオン、またはその他のカウンターイオン等の組み込みと関係し得る。カウンターイオンは、親化合物上の電荷を安定化する任意の有機性または無機性の部分であり得る。さらに、薬学的に許容される塩は、その構造内に2つ以上の荷電した原子を有し得る。複数の荷電した原子が薬学的に許容される塩の一部である事例は、複数のカウンターイオンを有し得る。したがって、薬学的に許容される塩は、1つもしくは複数の荷電した原子および／または1つもしくは複数のカウンターイオンを有し得る。本発明の化合物が塩基である場合、望ましい薬学的に許容される塩は、当技術分野において利用可能な任意の適する方法、例えば無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、メタンスルホン酸、リン酸等、または有機酸、例えば酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸等、ピラノシジル酸、例えばグルクロン酸またはガラクトン酸等、 $\alpha$ ヒドロキシ酸、例えばクエン酸または酒石酸等、アミノ酸、例えばアスパラギン酸またはグルタミン酸等、芳香族酸、例えば安息香酸または桂皮酸等、スルホン酸、例えばp-トルエンスルホン酸またはエタンスルホン酸等による遊離塩基の処理により調製され得る。本発明の化合物が酸である場合には、望ましい薬学的に許容される塩は、任意の適する方法、例えば、無機塩基または有機塩基、例えばアミン（一級、二級、もしくは三級）等、アルカリ金属の水酸化物またはアルカリ土類金属の水酸化物等による遊離酸の処理により調製され得る。適する塩の実例として、アミノ酸、例えばグリシンおよびアルギニン等、アンモニア、一級、二級、および三級アミン、および環状アミン、例えばピペリジン、モルホリン、およびピペラジン等に由来する有機塩、およびナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウム、およびリチウムに由来する無機塩が挙げられるが、ただしこれらに限定されない。

20

30

#### 【0062】

「白金製剤」は、とりわけDNAと共有結合するアルキル化剤であり、またDNA鎖を架橋し、その結果、DNA合成および機能の阻害、ならびに転写の阻害を引き起こす。白金製剤は、任意の白金に基づく化学療法剤であり得る。いくつかの実施形態では、白金製剤は、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ネダプラチン、ロバプラチン、トリプラチン、四硝酸塩、ヘプタプラチン、ピコプラチン、プロリンダク（CAS番号674289-90-8）、リボプラチン（シスプラチンのリボソームのようにカプセル化された形態）、アロプラチン、およびサトラプラチンから選択される。

40

#### 【0063】

「再発」がんとは、最初の療法、例えば手術等に対して応答した後に、当初の部位において、または遠隔部位において再成長したがんである。局所的「再発」がんとは、これま

50

で治療されたがんと同一の場所において、治療後に復活するがんである。

【0064】

1つの症状または複数の症状の「低下」（およびこの慣用句の文法的に同等の用語）とは、症状（複数可）の重症度または頻度の減少、または症状（複数可）の除去を指す。

【0065】

「血清」とは、凝固した血液から分離可能な透明の液体を指す。血清は、赤血球および白血球および血小板を含有する正常な非凝固血液の液体部分である血漿とは異なる。血清は、血液細胞（血清は白血球または赤血球を含まない）にも凝固因子にも該当しない成分である。血清は、血餅の形成に役立つフィブリノゲンを含まない血漿である。血餅は、血清と血漿の相違をもたらす塊である。

10

【0066】

「単鎖Fv」は、「sFv」または「scFv」とも省略され、一本のポリペプチド鎖に繋がった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、sFvポリペプチドは、V<sub>H</sub>とV<sub>L</sub>ドメインの間にポリペプチドリンカーをさらに含み、同リンカーは、sFvが抗原結合に要する望ましい構造を形成するのを可能にする。sFvのレビューについては、例えば、Pluckthun (1994), In: The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenberg and Moore (eds.), Springer-Verlag, New York, pp. 269を参照。

【0067】

「持続的な応答」とは、本明細書に記載する治療剤または組合せ療法による治療中止後の持続的な治療効果を意味する。いくつかの実施形態では、持続的な応答は、少なくとも治療期間と同一の期間、または治療期間よりも少なくとも1.5、2.0、2.5、もしくは3倍長い期間を有する。

20

【0068】

「全身性の」治療は、原薬が血流を通じて移動し、身体全体にわたり細胞に到達し、影響を及ぼす治療である。

【0069】

PD-1アンタゴニスト、ATRインヒビター、または白金製剤の「治療有効量」とは、本発明のそれぞれのケースにおいて、がんを有する患者に投与したときに、意図した治療効果、例えば、患者内のがんの1つまたは複数の症状の軽減、改善、一時的緩和、もしくは除去、またはがん患者を治療する過程でもたらされる任意のその他の臨床結果を有する、必要な用量および期間における有効な量を指す。治療効果は、1用量の投与により必然的に生ぜず、一連の用量の投与後にのみ生じ得る。したがって、治療有効量は、1つまたは複数の投与において投与され得る。そのような治療有効量は、要因、例えば疾患状態、個人の年齢、性別、および体重、ならびに個人において所望の応答を誘発するPD-1アンタゴニスト、ATRインヒビター、または白金製剤の能力等によって変化し得る。治療有効量は、PD-1アンタゴニスト、ATRインヒビター、または白金製剤の有毒または有害な効果のいずれよりも治療上有益な効果が勝るような量でもある。

30

【0070】

状態または患者「を治療すること」または「の治療」とは、臨床結果を含む、有益なまたは望ましい結果を取得するステップを踏むことを指す。本発明の目的に照らせば、有益なまたは望ましい臨床結果として、がんの1つもしくは複数の症状の軽減、改善；疾患の範囲の縮減；疾患進行の遅延もしくは低速化；疾患状態の改善、一時的緩和、もしくは安定化；またはその他の有益な結果が挙げられるが、ただしこれらに限定されない。「治療すること」または「治療」という場合、それには、予防ならびに状態の確立した症状の軽減が含まれるものと認識される。状況、障害、または状態「を治療すること」またはその「治療」には、したがって（1）状況、障害、もしくは状態に苦しんでいる、または罹患しやすいが、しかし該状況、障害、または状態の臨床的または亜臨床的な症状をいまだ経験していない、または呈していない対象内で発現する該状況、障害、または状態について、その臨床症状が現れるのを予防する、または遅延させること、（2）状況、障害、また

40

50

は状態を阻害すること、すなわち疾患の発症またはその再発（維持治療の場合）またはその少なくとも1つの臨床的もしくは亜臨床的な症状を阻止、低減し、または遅延させること、あるいは（3）疾患を軽減または減弱すること、すなわち状況、障害、もしくは状態、またはその臨床的もしくは亜臨床的な症状の少なくとも1つの退化を引き起こすことが含まれる。

#### 【0071】

「腫瘍」とは、がんと診断された、またはがんを有することが疑われる対象に適用される場合、任意のサイズの悪性または悪性の可能性のある新生物または組織塊を指し、原発腫瘍および続発性新生物が含まれる。固形腫瘍は、嚢胞または液体エリアを通常含まない組織の異常な増殖または塊である。異なる種類の固形腫瘍は、それを形成する細胞の種類について命名される。固形腫瘍の例は、肉腫、癌腫、およびリンパ腫である。白血病（血液のがん）は、固形腫瘍を一般的に形成しない。

10

#### 【0072】

「単位投与剤形」とは、本明細書で使用する場合、治療される対象に適する治療剤の物理的に独立したユニットを指す。ただし、本発明の組成物の総日用量は、担当の医師により健全な医学的判断の範囲内で決定されるものと理解される。任意の特定の対象または生物に対する具体的な有効用量レベルは、治療の対象とされる障害および障害の重症度；採用された具体的な活性薬剤の活性；採用された具体的な組成物；対象の年齢、体重、全体的な健康、性別、および食事；採用された具体的な活性薬剤の投与の時間および排泄速度；治療の期間；採用された具体的な化合物（複数可）と組み合わせられる、または同時に使用される薬物および／または追加の療法、ならびに医療技術分野において周知の類似した要因を含む、様々な要因に依存する。

20

#### 【0073】

「可変性」とは、可変ドメインの特定のセグメントが、抗体間で配列において広範に異なる事実を指す。Vドメインは抗原結合に関係し、特定の抗体の特異性をその特定の抗原に対して定義する。ただし、変動は、可変ドメインのスパン全体にわたり均等に分布していない。むしろ、軽鎖および重鎖可変ドメインの両ドメイン内の高度可変領域（HVR）と呼ばれる3つのセグメント内に濃縮されている。可変ドメインのより高度な保存性の部分は、フレームワーク領域（FR）と呼ばれる。天然の重鎖および軽鎖可変ドメインのそれぞれは、3つのHVRにより結ばれた、概ねベーターシートコンフィギュレーションを採る4つのFR領域を含み、HVRはベーターシート構造を結ぶループを形成し、場合によってその一部を形成する。各鎖内のHVRは、FR領域により共に接近して保持され、そして他方の鎖に由来するHVRと共に、抗体の抗原結合部位の形成に寄与する（Kabat et al. (1991) Sequences of Immunological Interest, 5<sup>th</sup> edition, National Institute of Health, Bethesda, MDを参照）。定常ドメインは、抗体と抗原との結合に直接関係しないが、しかし様々なエフェクター機能、例えば抗体依存性細胞傷害性における抗体の関与等を示す。

30

#### 【0074】

抗体の「可変領域」または「可変ドメイン」とは、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、「V<sub>H</sub>」および「V<sub>L</sub>」とそれぞれ呼ばれる場合がある。このようなドメインは、一般的に抗体の最も可変的な部分であり（同一クラスのその他の抗体と比較して）、抗原結合部位を含有する。

40

#### 【0075】

本明細書で使用する場合、複数の事項、構造的要素、組成的要素、および／または材料が、便宜上共通したリスト内に提示され得る。ただし、このようなリストは、リストの各メンバーが、異なる固有のメンバーとして個別に特定されるかのようにみなされるべきである。したがって、そのようなリストの個々のメンバーのいずれについても、共通する群の中にそれらが提示されていることにもっぱら基づき、否定する表示もないことから、同一リストの任意のその他のメンバーの事実上の同等物として解釈してはならない。

#### 【0076】

50

濃度、量、およびその他の数値データは、本明細書において、範囲を伴うフォーマットで表され得る、または提示され得る。そのような範囲を伴うフォーマットは、便宜上および簡潔性の理由から単に使用されているものと理解され、したがって範囲の限界として明示的に列挙した数値が含まれるだけでなく、各数値および部分範囲が明示的に列挙されているかのように、すべての個々の数値または当該範囲に含まれる部分範囲も含まれるものと柔軟に解釈するべきである。例証として、「約 1 ～ 約 5」の数値上の範囲には、明示的に列挙した数値の約 1 ～ 約 5 だけでなく、示された範囲内の個々の数値および部分範囲もやはり含まれるものと解釈するべきである。したがって、この数値上の範囲には、個々の数値、例えば 2、3、および 4 等、ならびに部分範囲、例えば 1 ～ 3、2 ～ 4、および 3 ～ 5 等、ならびに個別に 1、2、3、4、および 5 が含まれる。この同一の原理は、最低または最大として 1 つの数値のみ列挙する範囲にも適用される。さらに、そのような解釈は、範囲の幅または記載されている特徴を問わず適用されるべきである。

# 【 0 0 7 7 】

## 略号

説明で使用されるいくつかの略号として下記事項が挙げられる：

A D C C：抗体依存性細胞媒介性細胞傷害性

A T R：毛細血管拡張性運動失調症および R A D 3 関連タンパク質

B I D：1 日 2 回

C D R：相補性決定領域

C R C：結腸直腸がん

C R T：化学放射線療法

C T：化学療法

D N A：デオキシリボ核酸

D S B：二本鎖切断

I g：免疫グロブリン

I H C：免疫組織化学

I V：静脈内

m C R C：転移性結腸直腸がん

M S I－H：高頻度マイクロサテライト不安定

M S I－L：低頻度マイクロサテライト不安定

M S S：マイクロサテライト安定

N K：ナチュラルキラー

N S C L C：非小細胞肺癌

O S：全生存率

P A R P i：ポリ（A D P－リボース）ポリメラーゼ（P A R P）のインヒビター

P D－1：プログラム死 1

P D－L 1：プログラム死リガンド 1

P F S：無増悪生存率

Q D：1 日 1 回

Q I D：1 日 4 回

Q 2 W：2 週間毎

Q 3 W：3 週間毎

R N A：リボ核酸

R R：相対リスク

R T：放射線療法

S C C H N：頭頸部の扁平上皮癌

S C L C：小細胞肺癌

S o C：標準治療

T I D：1 日 3 回

T R：腫瘍応答

10

20

30

40

50

T T P : 腫瘍進行までの時間

T T R : 腫瘍再発までの時間

#### 【0078】

##### 記述的实施形態

いずれの理論にも拘泥するものではないが、本発明者らは、白金製剤およびA T R インヒビターを用いて腫瘍を処置すると、P D - 1 アンタゴニスト、例えば配列番号1、2、および3のアミノ酸配列を有する3つの相補性決定領域を含む重鎖、ならびに配列番号4、5、および6のアミノ酸配列を有する3つの相補性決定領域を含む軽鎖を含む抗P D - L 1 抗体等を用いた治療に対する腫瘍の感度を高めるものと仮定する。P D - 1 およびP D - L 1 間の相互作用の阻害は、T細胞応答を増強し、臨床的抗腫瘍活性と関係する。P D - 1 は、活性化T細胞により発現される重要な免疫チェックポイント受容体であり、主に周辺組織内の免疫抑制および機能と関係し、該周辺組織において、T細胞は、腫瘍細胞、間質細胞、またはその両方により発現される免疫抑制的なP D - 1 リガンドP D - L 1 (B 7 - H 1) およびP D - L 2 (B 7 - D C) と遭遇し得る。

#### 【0079】

本発明は、P D - 1 アンタゴニスト、白金製剤、およびA T R インヒビターを組み合わせることの有利性の発見から一部惹起された。驚くべきことに、本発明の三剤の組合せは、白金製剤とA T R インヒビターのみを用いた組合せ治療よりも優れることが明らかにされた。例えば、三剤の組合せはマウス腫瘍モデルの生存期間を増加させた。増強は加算的であり得、または相乗的であり得る。組合せ療法の増強効果は少なくとも加算的である。本発明者らは、前記組合せの増強効果は、マウスモデルにおいて相乗的であることを明らかにした(例えば、図6を参照)。さらに、初期の結果は、組合せ療法は良好な忍容性を示すことを示唆している(図4、図7、図10を参照)。

#### 【0080】

したがって、1つの態様では、本発明は、それを必要としている対象内のがんを治療する方法(P D - 1 アンタゴニスト、白金製剤、およびA T R インヒビターを対象に投与するステップを含む)において使用されるP D - 1 アンタゴニスト、白金製剤、およびA T R インヒビターを提供する。同様に、本発明は、それを必要としている対象内のがんを治療する方法(P D - 1 アンタゴニスト、白金製剤、およびA T R インヒビターを対象に投与するステップを含む)における前記組合せ物の使用を提供する。同様に、本発明は、それを必要としている対象内のがんを治療する(P D - 1 アンタゴニスト、白金製剤、およびA T R インヒビターを対象に投与するステップを含む)ための医薬品製造を目的としたP D - 1 アンタゴニスト、白金製剤、およびA T R インヒビターの使用を提供する。同じように、本発明は、それを必要としている対象内のがんを治療する(3つの化合物すべてを対象に投与するステップを含む)ための医薬品製造を目的とした、これら3つの化合物のうちのいずれかの使用を提供する。

#### 【0081】

本発明のすべての実施形態において、治療有効量のP D - 1 アンタゴニスト、白金製剤、およびA T R インヒビターが適用されるものと理解されるものとする。

#### 【0082】

好ましい実施形態では、P D - 1 アンタゴニストは、抗P D - L 1 抗体、より好ましくは配列番号1、2、および3のアミノ酸配列を有する3つの相補性決定領域を含む重鎖、ならびに配列番号4、5、および6のアミノ酸配列を有する3つの相補性決定領域を含む軽鎖を含む抗P D - L 1 抗体である。

#### 【0083】

1つの実施形態では、抗P D - L 1 抗体は、モノクローナル抗体である。1つの実施形態では、抗P D - L 1 抗体は、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害性(A D C C)を発揮する。1つの実施形態では、抗P D - L 1 抗体は、ヒトまたはヒト化抗体である。1つの実施形態では、抗P D - L 1 抗体は、単離された抗体である。様々な実施形態では、抗P D - L 1 抗体は、これまでに定義したような上記特性のうちの1つまたは複数の組合せにより

特徴づけられる。

#### 【0084】

様々な実施形態では、抗PD-L1抗体は、アベルマブである。アベルマブ（以前はMSB0010718Cと命名された）は、免疫グロブリン（Ig）G1アイソタイプの完全にヒトモノクローナル抗体である（例えば、国際公開第2013/079174号パンフレットを参照）。アベルマブは、PD-L1と選択的に結合し、そしてそのPD-1との相互作用を競合的に遮断する。作用機序は、PD-1/PD-L1相互作用の阻害およびナチュラルキラー（NK）に基づく抗体依存性細胞媒介性細胞傷害性（ADCC）に立脚する（例えば、Boyerinas et al. (2015) Cancer Immunol Res 3: 1148を参照）。T細胞を標的とする抗PD-1抗体と比較して、アベルマブは腫瘍細胞を標的とし、したがってそれが有する副作用はより少ないと期待され、それにはPD-L1を遮断してもPD-L2/PD-1経路はそのまま維持され、周辺の自己寛容を促進するので、自己免疫関連の安全問題に関わるリスクが抑えられることが含まれる（例えば、Latchman et al. (2001) Nat Immunol 2(3): 261を参照）。

#### 【0085】

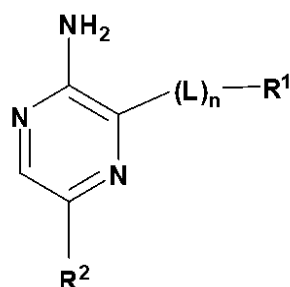
アベルマブ、その配列、および多くのその特性は、国際公開第2013/079174号パンフレットに記載されており、そこでは、本特許出願の図1（配列番号7）および図2（配列番号9）に示すように、配列番号32および33に基づく重鎖および軽鎖配列を有するA09-246-2と命名されている。しかし、抗体生成過程で、重鎖のC末端リジン（K）が切り離されることが頻繁に観測されている。この変化は、抗体-抗原結合に影響を及ぼさない。したがって、いくつかの実施形態では、アベルマブの重鎖配列のC末端リジン（K）は存在しない。C末端リジンを有さないアベルマブの重鎖配列を図1B（配列番号8）に示す一方、図1A（配列番号7）は、アベルマブの完全長重鎖配列を示す。さらに、国際公開第2013/079174号パンフレットに示すように、アベルマブの特性の1つは、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害性（ADCC）を発揮するその能力であり、これにより何らかの重大な毒性を示すことなく細胞溶解を誘発することにより、PD-L1を有する腫瘍細胞に直接作用する。好ましい実施形態では、抗PD-L1抗体は、図1Aまたは1B（配列番号7または8）、および図2（配列番号9）に示す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。

#### 【0086】

いくつかの態様では、ATRインヒビターは、式A-I：

#### 【0087】

#### 【化2】



により表される化合物または薬学的に許容されるその塩であり、式中、

$R^1$  は、窒素、酸素、および硫黄からなる群から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環アリールまたはヘテロアリール環であり、前記単環アリールまたはヘテロアリール環は、任意選択的に別の環に融合して、窒素、酸素、および硫黄からなる群から独立に選択される0～6個のヘテロ原子を有する8～10員の二環アリールまたはヘテロアリール環を形成し；各 $R^1$  は、1～5個の $J^1$ 基と任意選択的に置換されており；

$R^2$  は、窒素、酸素、および硫黄からなる群から独立に選択される 0～3 個のヘテロ原子を有する 5～6 員の単環アリールまたはヘテロアリール環であり、前記単環アリールまたはヘテロアリール環は、任意選択的に別の環に融合して、窒素、酸素、および硫黄からなる群から独立に選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する 8～10 員の二環アリールまたはヘテロアリール環を形成し；各  $R^2$  は、1～5 個の  $J^2$  基と任意選択的に置換されており；

$L$  は、 $-C(O)NH-$  または  $-C(O)N(C_{1\sim6} \text{ アルキル})-$  であり；

$n$  は、0 または 1 であり；

各  $J^1$  および  $J^2$  は、独立してハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-V^1-R$ 、または  $-(V^2)_m-Q$  であり；

$V^1$  は、0～3 個のメチレン単位が、 $O$ 、 $NR''$ 、 $S$ 、 $C(O)$ 、 $S(O)$ 、または  $S(O)_2$  と任意選択的かつ独立に置換されている  $C_{1\sim10}$  脂肪族鎖であり； $V^1$  は、任意選択的に 1～6 の出現頻度の  $J^{V^1}$  と置換されており；

$V^2$  は、0～3 個のメチレン単位が、 $O$ 、 $NR''$ 、 $S$ 、 $C(O)$ 、 $S(O)$ 、または  $S(O)_2$  と任意選択的かつ独立に置換されている  $C_{1\sim10}$  脂肪族鎖であり； $V^2$  は、任意選択的に 1～6 の出現頻度の  $J^{V^2}$  と置換されており；

$m$  は、0 または 1 であり；

$Q$  は、窒素、酸素、および硫黄からなる群から独立に選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する 3～8 員の飽和もしくは不飽和単環式の環、または窒素、酸素、および硫黄からなる群から独立に選択される 0～6 個のヘテロ原子を有する 9～10 員の飽和もしくは不飽和二環式の環であり；各  $Q$  は任意選択的に 0～5 個の  $J^Q$  と置換されており；

各  $J^{V^1}$  または  $J^{V^2}$  は、独立してハロゲン、 $CN$ 、 $NH_2$ 、 $NO_2$ 、 $C_{1\sim4}$  脂肪族、 $NH(C_{1\sim4} \text{ 脂肪族})$ 、 $N(C_{1\sim4} \text{ 脂肪族})_2$ 、 $OH$ 、 $O(C_{1\sim4} \text{ 脂肪族})$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2(C_{1\sim4} \text{ 脂肪族})$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1\sim4} \text{ 脂肪族})$ 、 $C(O)N(C_{1\sim4} \text{ 脂肪族})_2$ 、 $NHCO(C_{1\sim4} \text{ 脂肪族})$ 、 $N(C_{1\sim4} \text{ 脂肪族})CO(C_{1\sim4} \text{ 脂肪族})$ 、 $SO_2(C_{1\sim4} \text{ 脂肪族})$ 、 $NHSO_2(C_{1\sim4} \text{ 脂肪族})$ 、または  $N(C_{1\sim4} \text{ 脂肪族})SO_2(C_{1\sim4} \text{ 脂肪族})$  であり、ただし前記  $C_{1\sim4}$  脂肪族は、任意選択的にハロと置換されており；

$R$  は、 $H$  または  $C_{1\sim6}$  脂肪族であり、ただし前記  $C_{1\sim6}$  脂肪族は、1～4 の出現頻度の  $NH_2$ 、 $NH(C_{1\sim4} \text{ 脂肪族})$ 、 $N(C_{1\sim4} \text{ 脂肪族})_2$ 、ハロゲン、 $C_{1\sim4}$  脂肪族、 $OH$ 、 $O(C_{1\sim4} \text{ 脂肪族})$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2(C_{1\sim4} \text{ 脂肪族})$ 、 $CO(C_{1\sim4} \text{ 脂肪族})$ 、 $O(\text{ハロ } C_{1\sim4} \text{ 脂肪族})$ 、またはハロ  $C_{1\sim4}$  脂肪族と任意選択的に置換されており；

各  $J^Q$  は、独立してハロ、オキソ、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $X-R$ 、または  $-(X)_p-Q^4$  であり；

$p$  は、0 または 1 であり；

$X$  は、 $C_{1\sim10}$  脂肪族であり、ただし前記  $C_{1\sim6}$  脂肪族の 1～3 個のメチレン単位が、 $-NR$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $C(O)$ 、 $S(O)_2$ 、または  $S(O)$  と任意選択的に置換されており； $X$  は、1～4 の出現頻度の  $NH_2$ 、 $NH(C_{1\sim4} \text{ 脂肪族})$ 、 $N(C_{1\sim4} \text{ 脂肪族})_2$ 、ハロゲン、 $C_{1\sim4}$  脂肪族、 $OH$ 、 $O(C_{1\sim4} \text{ 脂肪族})$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $CO(C_{1\sim4} \text{ 脂肪族})$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2(C_{1\sim4} \text{ 脂肪族})$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1\sim4} \text{ 脂肪族})$ 、 $C(O)N(C_{1\sim4} \text{ 脂肪族})_2$ 、 $SO(C_{1\sim4} \text{ 脂肪族})$ 、 $SO_2(C_{1\sim4} \text{ 脂肪族})$ 、 $SO_2NH(C_{1\sim4} \text{ 脂肪族})$ 、 $SO_2N(C_{1\sim4} \text{ 脂肪族})_2$ 、 $NHC(O)(C_{1\sim4} \text{ 脂肪族})$ 、 $N(C_{1\sim4} \text{ 脂肪族})C(O)(C_{1\sim4} \text{ 脂肪族})$  と任意選択的かつ独立して置換されており、ただし前記  $C_{1\sim4}$  脂肪族は、1～3 の出現頻度のハロと任意選択的に置換されており；

$Q^4$  は、窒素、酸素、および硫黄からなる群から独立に選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する 3～8 員の飽和もしくは不飽和単環式の環、または窒素、酸素、および硫黄からなる群から独立に選択される 0～6 個のヘテロ原子を有する 8～10 員の飽和もしくは不飽和二環式の環であり；各  $Q^4$  は、1～5 個の  $J^{Q^4}$  と任意選択的に置換されており

;

$J^{Q4}$  は、ハロ、CN、または最大2個のメチレン単位が、O、 $NR^*$ 、S、C(O)、S(O)、または $S(O)_2$ と任意選択的に置換されている $C_1 \sim 4$ アルキルであり;

R は、Hまたは $C_1 \sim 4$ アルキルであり、ただし前記 $C_1 \sim 4$ アルキルは、1~4個のハロと任意選択的に置換されており;

$R'$  および $R^*$  は、それぞれ独立してH、 $C_1 \sim 4$ アルキルであり、または存在せず;ただし前記 $C_1 \sim 4$ アルキルは、1~4個のハロと任意選択的に置換されている。

【0088】

いくつかの実施形態では、Lは $-C(O)NH-$ であり;また $R^1$  および $R^2$  はフェニルである。

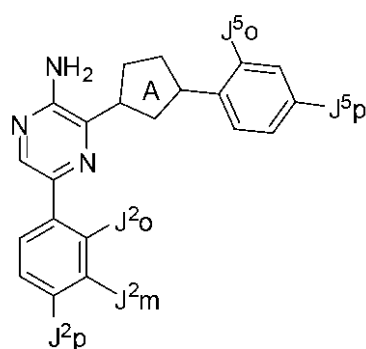
10

【0089】

別の実施形態では、ATRインヒビターは、式A-I-a:

【0090】

【化3】



A-I-a

20

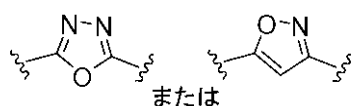
により表される化合物または薬学的にその塩であり、式中、

環Aは、

【0091】

【化4】

30



であり、

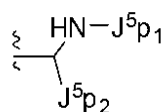
$J^{5o}$  は、H、F、Cl、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、O( $C_1 \sim 3$ 脂肪族)、またはOHであり;

$J^{5p}$  は、

【0092】

【化5】

40



であり、

$J^{5p1}$  は、H、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルであり; $J^{5p1}$  は、1~2の出現頻度のOHまたはハロと任意選択的に置換されており;

$J^{5p2}$  は、H、メチル、エチル、 $CH_2F$ 、 $CF_3$ 、または $CH_2OH$ であり;

50

J<sup>2</sup> o は、H、CN、または SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> であり；

J<sup>2</sup> m は、H、F、Cl、またはメチルであり；

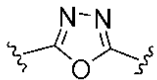
J<sup>2</sup> p は、-SO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル)、-SO<sub>2</sub> (C<sub>3</sub> ~ 6 シクロアルキル)、-SO<sub>2</sub> (4 ~ 6 員のヘテロシクリル)、-SO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル) N (C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル)<sub>2</sub>、または -SO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル) - (4 ~ 6 員のヘテロシクリル) であり、ただし前記ヘテロシクリルは、酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される 1 つのヘテロ原子を含有し；そして前記 J<sup>2</sup> p は、1 ~ 3 の出現頻度のハロ、OH、または O (C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル) と任意選択的に置換されている。

【0093】

いくつかの実施形態では、環 A は、

【0094】

【化 6】



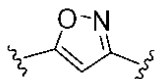
である。

【0095】

その他の実施形態では、環 A は、

【0096】

【化 7】



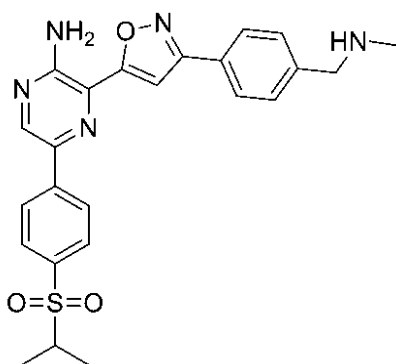
である。

【0097】

いくつかの好ましい実施形態では、ATR インヒビターは、下記の式（化合物 1）：

【0098】

【化 8】



化合物 1

により表される化合物または薬学的に許容されるその塩である。化合物 1 は、3-[3-(4-メチルアミノフェニル)-5-[(4-イソオキサゾール-5-イル)-5-[4-(プロパン-2-スルホニル)-フェニル]-ピラジン-2-イルアミン]とも呼ばれる。

【0099】

別の態様では、ATR インヒビターは、式 A-I I

【0100】

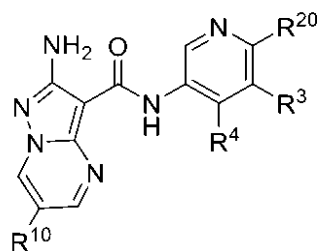
10

20

30

40

## 【化 9】



A-II

または薬学的にその塩または誘導体により表され、  
式中、

$R^{10}$  は、フルオロ、クロロ、または  $-C(J^{10})_2CN$  から選択され；

$J^{10}$  は、独立して H または  $C_1 \sim 2$  アルキルであり；あるいは

$J^{10}$  の 2 つの出現が、 $J^{10}$  が連結した炭素原子と共に、3～4 員の任意選択的に置換された炭素環式の環を形成し；

$R^{20}$  は、H、ハロ、 $-CN$ 、 $NH_2$ 、0～3 の出現頻度のフルオロと任意選択的に置換されている  $C_1 \sim 2$  アルキル；または  $C_1 \sim 3$  脂肪族鎖であり、ただし該脂肪族鎖の最大 2 つのメチレン単位が、 $-O-$ 、 $-NR^a-$ 、 $-C(O)-$ 、または  $-S(O)_z$  と任意選択的に置換されており；

$R^3$  は、H、ハロ、1～3 の出現頻度のハロと任意選択的に置換されている  $C_1 \sim 4$  アルキル、 $C_3 \sim 4$  シクロアルキル、 $-CN$ 、または  $C_1 \sim 3$  脂肪族鎖であり、ただし該脂肪族鎖の最大 2 つのメチレン単位が、 $-O-$ 、 $-NR^a-$ 、 $-C(O)-$ 、または  $-S(O)_z$  と任意選択的に置換されており；

$R^4$  は、 $Q^1$  または  $C_1 \sim 10$  脂肪族鎖であり、ただし該脂肪族鎖の最大 4 つのメチレン単位が、 $-O-$ 、 $-NR^a-$ 、 $-C(O)-$ 、または  $-S(O)_z$  と任意選択的に置換されており；各  $R^4$  は、0～5 の出現頻度の  $J^{Q1}$  と任意選択的に置換されており；あるいは

$R^3$  および  $R^4$  は、それらが連結している原子と共に、酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される 0～2 個のヘテロ原子を有する 5～6 員の芳香族または非芳香族の環を形成し； $R^3$  および  $R^4$  により形成される環が、0～3 の出現頻度の  $J^Z$  と任意選択的に置換されており；

$Q^1$  は、3～7 員の完全飽和、部分的不飽和、もしくは芳香族単環式の環であり、該 3～7 員の環は、酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される 0～3 個のヘテロ原子を有し；または酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される 0～5 個のヘテロ原子を有する 7～12 員の完全飽和、部分的不飽和、もしくは芳香族二環式の環であり；

$J^Z$  は、独立に  $C_1 \sim 6$  脂肪族、 $=O$ 、ハロ、または  $\rightarrow O$  であり；

$J^{Q1}$  は、独立に  $-CN$ 、ハロ、 $=O$ 、 $Q^2$ 、または  $C_1 \sim 8$  脂肪族鎖であり、ただし該脂肪族鎖の最大 3 個のメチレン単位が、 $-O-$ 、 $-NR^a-$ 、 $-C(O)-$ 、または  $-S(O)_z$  と任意選択的に置換されており； $J^{Q1}$  の各出現が、0～3 の出現頻度の  $J^R$  により任意選択的に置換されており；あるいは

同一原子上での  $J^{Q1}$  の 2 つの出現が、 $J^{Q1}$  が結びついた原子と共に、酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される 0～2 個のヘテロ原子を有する 3～6 員の環を形成し；ただし  $J^{Q1}$  の 2 つの出現により形成された該環は、0～3 の出現頻度の  $J^X$  と任意選択的に置換されており；あるいは

$J^{Q1}$  の 2 つの出現が、 $Q^1$  と共に、6～10 員の飽和または部分的不飽和の架橋した環系を形成し；

$Q^2$  は、酸素、窒素、もしくは硫黄から選択される 0～3 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の完全飽和、部分的不飽和、または芳香族単環式の環；または酸素、窒素、または硫黄から選択される 0～5 個のヘテロ原子を有する 7～12 員の完全飽和、部分的不飽和、または芳香族二環式の環から独立に選択され；

10

20

30

40

50

$J^R$  は、独立に  $-CN$ 、ハロ、 $=O$ 、 $\rightarrow O$ ； $Q^3$ 、または  $C_1 \sim 6$  脂肪族鎖であり、ただし該脂肪族鎖の最大 3 つのメチレン単位は、 $-O-$ 、 $-NR^a-$ 、 $-C(O)-$ 、または  $-S(O)_z-$  と任意選択的に置換されており；各  $J^R$  は、0 ～ 3 の出現頻度の  $J^T$  と任意選択的に置換されており；あるいは

同一原子上での  $J^R$  の 2 つの出現が、 $J^R$  が結びついた原子と共に、酸素、窒素、または硫黄から選択される 0 ～ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ～ 6 員の環を形成し；ただし  $J^R$  の 2 つの出現により形成された該環は、0 ～ 3 の出現頻度の  $J^X$  と任意選択的に置換されており；あるいは

$J^R$  の 2 つの出現が、 $Q^2$  と共に、6 ～ 10 員の飽和または部分的不飽和の架橋した環系を形成し；

$Q^3$  は、酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される 0 ～ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ～ 7 員の完全飽和、部分的不飽和、または芳香族単環式の環；または酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される 0 ～ 5 個のヘテロ原子を有する 7 ～ 12 員の完全飽和、部分的不飽和、または芳香族二環式の環であり；

$J^X$  は、独立に  $-CN$ 、 $=O$ 、ハロ、または  $C_1 \sim 4$  脂肪族鎖であり、ただし該脂肪族鎖の最大 2 つのメチレン単位が、 $-O-$ 、 $-NR^a-$ 、 $-C(O)-$ 、または  $-S(O)_z-$  と任意選択的に置換されており；

$J^T$  は、独立にハロ、 $-CN$ 、 $\rightarrow O$ ； $=O$ 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim 6$  脂肪族鎖（ただし該脂肪族鎖の最大 2 つのメチレン単位が、 $-O-$ 、 $-NR^a-$ 、 $-C(O)-$ 、もしくは  $-S(O)_z-$  と任意選択的に置換されている）；または酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される 0 ～ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ～ 6 員の非芳香族の環であり； $J^T$  の各出現が、0 ～ 3 の出現頻度の  $J^M$  と任意選択的に置換されており；あるいは

同一原子上での  $J^T$  の 2 つの出現が、 $J^T$  が結びついた原子と共に、酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される 0 ～ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ～ 6 員の環を形成し；あるいは

$J^T$  の 2 つの出現が、 $Q^3$  と共に、6 ～ 10 員の飽和または部分的不飽和の架橋した環系を形成し；

$J^M$  は、独立にハロまたは  $C_1 \sim 6$  脂肪族であり；

$z$  は、0、1 または 2 であり；

$R^a$  は、独立に H または  $C_1 \sim 4$  脂肪族である。

【0101】

いくつかの実施形態では、 $R^{10}$  および  $R^3$  はフルオロである。

【0102】

その他の実施形態では、 $R^4$  は  $Q^1$  である。

【0103】

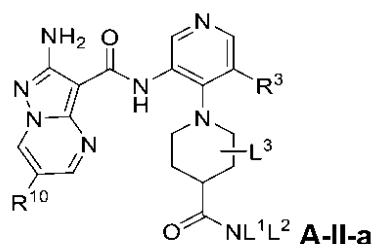
なおも別の実施形態では、 $Q^1$  は、独立にピペリジニルおよびイミダゾリルである。

【0104】

別の実施形態では、ATR インヒビターは、式 A-II-a

【0105】

【化10】



または薬学的に許容されるその塩またはプロドラッグにより表され、式中、

10

20

30

40

50

$R^{10}$  は、フルオロ、クロロ、または  $-C(J^{10})_2CN$  であり；

$J^{10}$  は、独立に H または  $C_{1\sim 2}$  アルキルであり；あるいは

$J^{10}$  の 2 つの出現が、 $J^{10}$  が連結している炭素原子と共に、任意選択的に置換されている 3～4 員の炭素環式の環を形成し；

$R^3$  は、H；クロロ；フルオロ；1～3 の出現頻度のハロと任意選択的に置換されている  $C_{1\sim 4}$  アルキル； $C_{3\sim 4}$  シクロルキル； $-CN$ ；または  $C_{1\sim 3}$  脂肪族鎖であり、ただし該脂肪族鎖の最大 2 つのメチレン単位が、 $-O-$ 、 $-NR^a-$ 、 $-C(O)-$ 、または  $-S(O)_z$  と任意選択的に置換されており；

$L^1$  は、H；酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される 0～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の芳香族もしくは非芳香族の環；または  $C_{1\sim 6}$  脂肪族鎖であり、ただし該脂肪族鎖の最大 2 つのメチレン単位が、 $-O-$ 、 $-NR^a-$ 、 $-C(O)-$ 、または  $-S(O)_z$  と任意選択的に置換されており；各  $L^1$  は、 $C_{1\sim 4}$  脂肪族； $-CN$ ；ハロ； $-OH$ ；または酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される 0～2 個のヘテロ原子を有する 3～6 員の非芳香族の環と任意選択的に置換されており；

$L^2$  は、H；酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される 0～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の芳香族もしくは非芳香族の環；または  $C_{1\sim 6}$  脂肪族鎖であり、ただし該脂肪族鎖の最大 2 つのメチレン単位が、 $-O-$ 、 $-NR^a-$ 、 $-C(O)-$ 、または  $-S(O)_z$  と任意選択的に置換されており；各  $L^2$  は、 $C_{1\sim 4}$  脂肪族； $-CN$ ；ハロ； $-OH$ ；または酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される 0～2 個のヘテロ原子を有する 3～6 員の非芳香族の環と任意選択的に置換されており；あるいは

$L^1$  および  $L^2$  は、それらが連結している窒素と共に環 D を形成し；環 D は、0～5 の出現頻度の  $J^G$  と任意選択的に置換されており；

$L^3$  は、H、 $C_{1\sim 3}$  脂肪族、または  $CN$  であり；

環 D は、酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員のヘテロシクリル環；または酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 7～12 員の完全飽和または部分的不飽和の二環式の環であり；

$J^G$  は、独立にハロ； $-CN$ ； $-N(R^\circ)_2$ ； $\rightarrow O$ ；3～6 員のカルボシクリル(carbocycyl)；酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～6 員のヘテロシクリル；または  $C_{1\sim 4}$  アルキル鎖であり、ただし該アルキル鎖の最大 2 つのメチレン単位が、 $-O-$ 、 $-NR^a-$ 、 $-C(O)-$ 、または  $-S(O)_z$  と任意選択的に置換されており；各  $J^G$  は、0～2 の出現頻度の  $J^K$  と任意選択的に置換されており；

同一原子上での  $J^G$  の 2 つの出現が、 $J^G$  が結びついた原子と共に、酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される 0～2 個のヘテロ原子を有する 3～6 員の環を形成し；あるいは

$J^G$  の 2 つの出現が、環 D と共に、6～10 員の飽和または部分的不飽和の架橋した環系を形成し；

$J^K$  は、酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される 0～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の芳香族または非芳香族の環であり；

$z$  は、0、1、または 2 であり；

$R^a$  および  $R^\circ$  は、独立に H または  $C_{1\sim 4}$  アルキルである。

#### 【0106】

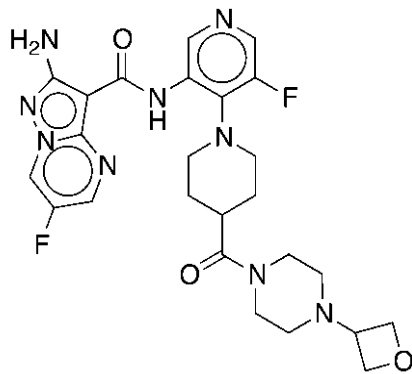
別の実施形態では、 $R^{10}$  および  $R^3$  はフルオロである。

#### 【0107】

その他の好ましい実施形態では、ATR インヒビターは、下記の式により表される化合物(化合物 2)：

#### 【0108】

【化 1 1】



化合物 2

10

または薬学的に許容されるその塩である。化合物 2 は、2-アミノ-6-フルオロ-N-(5-フルオロ-4-{4-[4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-カルボニル]ピペリジン-1-イル}ピリジン-3-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドとも呼ばれる。

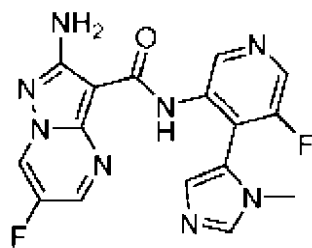
【0109】

いくつかの好ましい実施形態では、ATR インヒビターは、下記の式により表される化合物（化合物 3）：

20

【0110】

【化 1 2】



化合物 3

30

または薬学的に許容されるその塩である。化合物 3 は、2-アミノ-6-フルオロ-N-[5-フルオロ-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)ピリジン-3-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドとも呼ばれる。

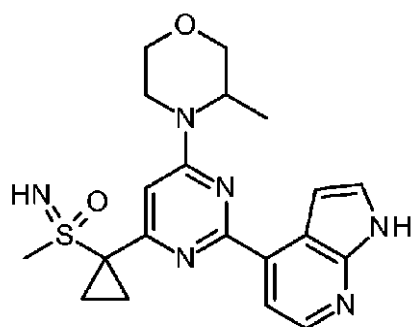
【0111】

別の好ましい ATR インヒビターは、セララセルチブ（CAS 登録番号 1352226-88-0）としても知られている AZD6738、または薬学的に許容されるその塩である。その化学式は、4-{4-[ (3R) -3-メチルモルホリン-4-イル] -6-[1-(S-メチルスルホンイミドイル)シクロプロピル]ピリミジン-2-イル} -1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンであり、また下記の式（化合物 4）：

40

【0112】

【化 1 3】



化合物 4

10

または薬学的に許容されるその塩により表される。

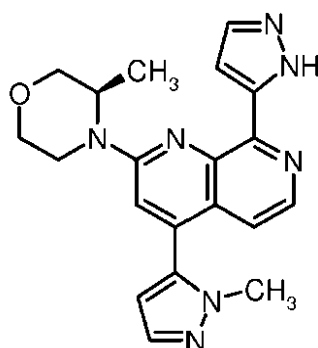
【0 1 1 3】

別の好ましい ATR インヒビターは、化学式 2 - [(3R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (1H - ピラゾール - 5 - イル) - 1, 7 - ナフチリジン を有し、また下記の式 (化合物 5) :

【0 1 1 4】

【化 1 4】

20



化合物 5

30

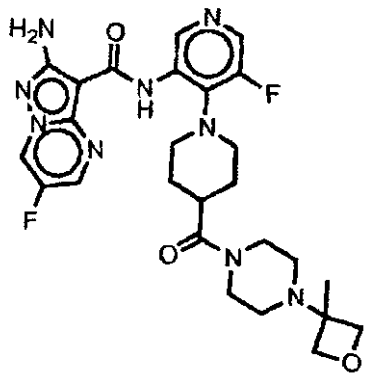
または薬学的に許容されるその塩により表される。

【0 1 1 5】

いくつかの実施形態では、ATR インヒビターは、下記の群 :

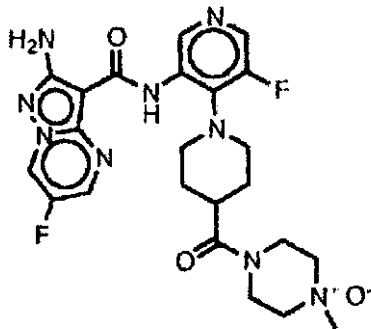
【0 1 1 6】

【化 1 5】



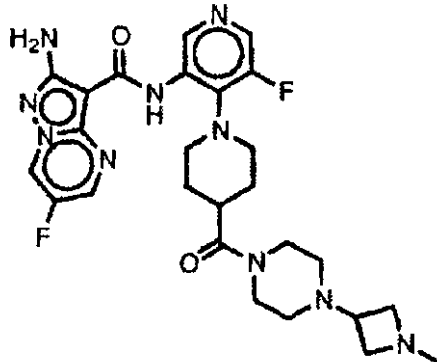
化合物 6、

10



化合物 7、

20



化合物 8、

30

または薬学的に許容されるその塩から選択される。

【0117】

なおも別の実施形態では、化合物は、国際公開第2013/049726号パンフレット、同第2013/152298号パンフレット、同第2013/049859号パンフレット、米国特許出願公開第2013-0089625号明細書、同第2013-0115312号明細書、同第2014-0107093号明細書、同第2013-0096139号明細書、国際公開第2011/143426号パンフレット、米国特許出願公開第2013-0095193号明細書、国際公開第2014/055756号パンフレット、同第2011/143419号パンフレット、同第2011/143422号パンフレット、同第2011/143425号パンフレット、米国特許出願公開第2013-0115311号明細書、同第2013-0115312号明細書、同第2013-0115313号明細書、同第2013-0115314号明細書、国際公開第2011/163527号パンフレット、同第2012/178123号パンフレット、同第2012/178124号パンフレット、同第2012/178125号パンフレット、米国特許出願

40

50

公開第2014-0113005号明細書、国際公開第2013/049726号パンフレット、同第2013/071085号パンフレット、同第2010/071837号パンフレット、同第2014/089379号パンフレット、同第2014/143242号パンフレット、同第2014/143241号パンフレット、同第2015/084384号パンフレット、同第2014/143240号パンフレット、同第2015/187451号パンフレット、同第2015/085132号パンフレット、同第2014/062604号パンフレット、同第2014/143240号パンフレット、同第2013/071094号パンフレット、同第2013/071093号パンフレット、同第2013/071090号パンフレット、同第2013/071088号パンフレット、同第2013/049859号パンフレット、同第2013/049719号パンフレット、同第2013/049720号パンフレット、同第2013/049722号パンフレット、同第2012/138,938号パンフレット、同第2011/163527号パンフレット、同第2011/143,423号パンフレット、同第2011/143,426号パンフレット、同第2011/143,399号パンフレット、および/または同第2010/054398号パンフレットに記載されている化合物から選択されるATRインヒビターである。

10

#### 【0118】

1つの態様では、白金製剤は、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ネダプラチン、ロバプラチン、トリプラチン、四硝酸塩、ヘプタプラチン、ピコプラチン、プロリンダク(CAS番号674289-90-8)、リボプラチン(シスプラチンのリポソームのようにカプセル化された形態)、アロプラチン、およびサトラプラチンから選択される。好ましくは、白金製剤はカルボプラチンである。

20

#### 【0119】

1つの実施形態では、本発明の治療的組合せは、ヒト対象の治療で使用される。治療的組合せによる治療において期待される主な利益は、このようなヒト患者におけるリスク/ベネフィット比の増加である。

#### 【0120】

1つの実施形態では、がんは、PD-L1陽性のがん性疾患として特定される。薬力学的分析により、PD-L1の腫瘍発現は、治療有効性について予測的であり得ることが明らかである。本発明によれば、がんは、好ましくは少なくとも0.1%~少なくとも10%の間、より好ましくは少なくとも0.5%~5%の間、最も好ましくは少なくとも1%のがんの細胞において、その細胞表面にPD-L1が存在する場合には、PD-L1陽性とみなされる。1つの実施形態では、PD-L1発現は、免疫組織化学(IHC)により決定される。抗PD-L1一次抗体を用いた免疫組織化学法は、PD-1アンタゴニスト、例えばアベルマブ等、ATRインヒビター、および白金製剤で治療された患者から得たホルマリン固定パラフィン包埋試料の連続して切り出したものについて実施可能である。

30

#### 【0121】

別の実施形態では、がんは、肺、頭頸部、結腸、尿管上皮、前立腺、食道、膀胱、胃、神経内分泌系、間葉、乳房、卵巣、原発性腹膜、卵管、膵臓のがん、およびその組織学的サブタイプ(例えば、腺がん、扁平上皮がん、大細胞がん)から選択される。いくつかの実施形態では、がんは、小細胞肺癌(SCLC)、非小細胞肺癌(NSCLC)、頭頸部の扁平上皮癌(SCCHN)、結腸直腸がん(CRC)、原発性神経内分泌腫瘍、および肉腫から選択される。好ましい実施形態では、がんは、卵巣がん、原発性腹膜がん、卵管がん、特にPARPi抵抗性の再発性がんであるがんから選択される。

40

#### 【0122】

様々な実施形態では、本発明の治療的組合せは、第1、第2、第3、またはそれ以降の治療ラインとして採用される。治療ラインとは、患者が受ける異なる薬物治療またはその他の療法による治療の順番における場所を指す。ファーストラインの療法レジメンは、最初に実施される治療であり、セカンドまたはサードラインの療法は、ファーストラインの療法後またはセカンドラインの療法後にそれぞれ実施される。したがって、ファーストラ

50

インの療法は、疾患または状態に対する最初の治療である。がんを有する患者では、ファーストラインの療法は、時に一次療法または一次治療と呼ばれ、手術、化学療法、放射線療法、またはこれらの治療的組合せであり得る。一般的には、患者は、陽性の臨床転帰を示さなかった、またはファーストもしくはセカンドラインの療法に対して臨床的に不十分な応答しか示さなかった、または陽性の臨床応答を示したが、しかし後に再発を経験し、時に初期の陽性応答を誘発した初期の療法に対して今では抵抗性となった疾患を有することから、患者には後続する化学療法レジメン（セカンドまたはサードラインの療法）が実施される。

#### 【0123】

本発明の治療的組合せにより安全性および臨床的有用性が提供されることが確認されれば、PD-1アンタゴニスト、ATRインヒビター、および白金製剤のこの組合せが、がん患者におけるファーストラインの設定として妥当性を有する。特に、組合せ物は、SCLC進展型（ED）、NSCLC、SCCHN、卵巣がん、原発性腹膜がん、および卵管がんの群から選択されるがんに罹患した患者にとって新たな標準治療となり得る。

#### 【0124】

ATRインヒビター、白金製剤、およびPD-1アンタゴニストの間で作用様式は異なるので、免疫関連の有害事象が助長される確率は低い。非臨床知見または公表された臨床結果では、免疫特性に重複が認められないことから、本発明の組合せ療法が、単独で投与されたときにこれらの薬剤において一般的に観察される有害事象を上回るような有害事象の助長を示すリスクは低い。本発明のPD-1アンタゴニスト、好ましくはアベルマブ、ATRインヒビター、好ましくは化合物1または2、および本発明の白金製剤、好ましくはカルボプラチンにおいて、単一薬剤としての特定されたリスクおよびその潜在するリスクは、いずれの場合においても、組合せ治療に対する潜在リスクにもやはり当てはまると考えられる。

#### 【0125】

後期ラインの治療、特にがんのセカンドラインまたはそれ以上の治療において、本発明の治療的組合せが適用されるのが好ましい。対象が少なくとも1ラウンドの事前のがん療法を受けたのであれば、これまでの療法の数に制限はない。これまでのがん療法のラウンドとは、例えば、1つもしくは複数の化学療法剤、放射線療法、または化学放射線療法により対象を治療するための定義されたスケジュール／相であって、完了したまたはスケジュールに先立ち終了したそのようなこれまでの治療について対象が応答できなかったようなスケジュール／相を指す。1つの理由として、がんはこれまでの療法に対して抵抗性であった、または抵抗性となったことが考えられる。がん患者を治療する現行の標準治療（standard of care（SOC））は、毒性のある古い化学療法レジメンの投与と多くの場合関係する。SOCは、生活の質を妨害する可能性がある強い有害事象（例えば、二次がん等）をもたらす高リスクと関連する。1つの実施形態では、PD-1アンタゴニスト、ATRインヒビター、および白金製剤の組合せ物は、単剤および／または多剤化学療法、放射線療法または放射線化学療法に対して抵抗性のがんを有する患者において、SOC化学療法と同程度に有効であり得、またそれよりも良好な忍容性を示し得る。

#### 【0126】

好ましい実施形態では、PD-1アンタゴニスト、ATRインヒビター、および白金製剤は、がんのセカンドラインまたはそれ以上の治療、より好ましくはセカンドライン治療において投与される。いくつかの実施形態では、患者は、PARPiに基づく療法が施行された後、ただし本発明の組合せ物からなる医薬品のいずれかが投与される前に再発または進行した。いくつかの実施形態では、患者は、少なくとも1つのPARPiに基づく療法サイクルをこれまでに受けた。いくつかの実施形態では、患者は、少なくとも2回、3回、4回、5回、または6回のPARPiに基づく療法サイクルをこれまでに受けた。いくつかの実施形態では、PARPiに基づく療法にもかかわらず疾患が進行したことから、少なくとも1回のサイクルの後でPARPiに基づく療法は中止された。いくつかの実施形態では、毒性に起因して少なくとも1サイクルの後にPARPiに基づく療法は中止

されたが、その場合、該毒性はPARPiに基づく療法と関連する。いくつかの実施形態では、PARPiに基づく療法に対する患者の抵抗性に起因して、少なくとも1サイクルの後にPARPiに基づく療法は中止された。より好ましい実施形態では、PD-1アンタゴニスト、ATRインヒビター、および白金製剤は、PARPi抵抗性の再発性卵巣がん、PARPi抵抗性の再発性卵管がん、PARPi抵抗性の再発性原発性腹膜がん、既治療の再発性転移性NSCLC、切除不能な局所的に進行したNSCLC、既治療のSCLC ED、全身治療に適さないSCLC、既治療の再発性(relapsing) (再発性(reccurent)) または転移性SCCHN、再照射に適格性を有する再発性SCCHN、および既治療の低頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-L) またはマイクロサテライト安定性(MSS) 転移性結腸直腸がん(mCRC) の群から選択されるがんのセカンドラインまたはそれ以上の治療において投与される。SCLCおよびSCCHNは、特に全身的に事前治療される。全mCRCの85%においてMSI-L/MSS mCRCが生ずる。

#### 【0127】

組合せ療法において抗PD-1または抗PD-L1抗体、好ましくはアベルマブを採用するいくつかの実施形態では、投与レジメンは、治療のコース全体を通じて約14日間(±2日間)、または約21日間(±2日間)、または約30日間(±2日間)の間隔において、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29または30mg/kgの用量で抗PD-L1抗体を投与するステップを含む。組合せ療法において抗PD-1または抗PD-L1抗体、好ましくはアベルマブを採用するその他の実施形態では、投与レジメンは、約0.005mg/kg～約20mg/kgの用量で抗体を、患者内用量漸増式で投与するステップを含む。用量を漸増するその他の実施形態では、投与間の間隔は、例えば、第1および第2の投与の間が約30日間(±2日間)、第2および第3の投与の間は約14日間(±2日間)というように徐々に短縮される。特定の実施形態では、対象には、抗PD-1または抗PD-L1抗体、好ましくはアベルマブを含む医薬品が静脈内(IV)注入で投与される。いくつかの実施形態では、組合せ療法で採用されるPD-1アンタゴニストは抗PD-L1抗体アベルマブであり、約1mg/kg Q2W(Q2W=2週間毎に1回投与)、約2mg/kg Q2W、約3mg/kg Q2W、約5mg/kg Q2W、約10mg/kg Q2W、約1mg/kg Q3W(Q3W=3週間毎に1回投与)、約2mg/kg Q3W、約3mg/kg Q3W、約5mg/kg Q3W、約10mg/kg Q3W、および約20mg/kg Q3Wからなる群から選択される用量で静脈内に投与される。本発明のいくつかの実施形態では、組合せ療法内のPD-1アンタゴニストは抗PD-L1抗体アベルマブであり、約1mg/kg Q2W、約2mg/kg Q2W、約3mg/kg Q2W、約5mg/kg Q2W、約10mg/kg Q2W、約1mg/kg Q3W、約2mg/kg Q3W、約3mg/kg Q3W、約5mg/kg Q3W、約10mg/kg Q3W、および約20mg/kg Q3Wからなる群から選択される用量において、液体医薬品の状態で投与される。いくつかの実施形態では、治療サイクルは、組合せ治療の初日より開始し、そして2週間継続する。そのような実施形態では、組合せ療法は、好ましくは少なくとも12週間(6サイクルの治療)、より好ましくは少なくとも24週間、およびなおいっそうより好ましくは患者がCRを実現した後、少なくとも2週間投与される。

#### 【0128】

組合せ療法において抗PD-1または抗PD-L1抗体、好ましくはアベルマブを採用するいくつかの実施形態では、投与レジメンは、約400～800mgの用量、Q2W、フラット投与で抗体を投与するステップを含む。好ましくは、フラット投与レジメンは、Q2W、フラット投与での400mg、450mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、または800mgである。より好ましくは、フラット投与レジメンは、Q2W、フラット投与での800mgである。組合せ療法内で抗PD-1または抗PD-L1抗体、好ましくはアベルマブを採用するいくつかのより好ましい実施形態では、投与レジメンは、約14日間(±2日間)の間隔において静脈内に

投薬される 800 mg の固定投与である。

【0129】

組合せ療法において、抗PD-1または抗PD-L1抗体、好ましくはアベルマブを採用するいくつかの実施形態では、投与レジメンは、約800～1600 mgの用量の抗体を、フラット用量、Q3Wで投与するステップを含む。好ましくは、フラット投与レジメンは、800 mg、900 mg、1000 mg、1100 mg、1200 mg、1300 mg、1400 mg、1500 mg、または1600 mgのフラット用量、Q3Wである。より好ましくは、フラット投与レジメンは、1600 mgのフラット用量、Q3Wである。抗PD-1または抗PD-L1抗体、好ましくはアベルマブを組合せ療法において採用するいくつかのより好ましい実施形態では、投与レジメンは、約21日（±2日）の間隔において静脈内に投与される1600 mgの固定用量である。

10

【0130】

別の実施形態では、抗PD-1または抗PD-L1抗体、好ましくはアベルマブが、2週間毎（Q2W）にIVで投薬される。特定の実施形態では、抗PD-L1抗体は、2週間毎（Q2W）に、体重1 kg当たり約10 mgの用量で、静脈内に50～80分間投与される。より好ましい実施形態では、アベルマブの用量は、体重1 kg当たり10 mgであり、2週間毎（Q2W）に1時間の静脈内注入として投与される。特定の実施形態では、抗PD-L1抗体は、2週間毎（Q2W）に約800 mgの固定用量で、静脈内に50～80分間投与される。より好ましい実施形態では、アベルマブの用量は800 mgであり、2週間毎（Q2W）に1時間の静脈内注入として投与される。施設毎の注入ポンプの変動を考慮して、マイナス10分およびプラス20分の時間範囲が許容される。

20

【0131】

薬物動態研究から、10 mg/kgの用量のアベルマブは、薬物動態プロファイルが予測可能な優れた受容体占拠を実現することが実証された（例えば、Heery et al. (2015) Proc 2015 ASCO Annual Meeting, abstract 3055を参照）。この用量は良好な忍容性を示し、また長期応答を含む抗腫瘍活性の兆候も観測された。アベルマブは、管理上の理由に起因して、各サイクルの投与において、スケジュール化された日の前後最長3日間投与され得る。薬物動態シミュレーションもまた、入手可能な範囲の体重においてアベルマブに曝露したとき、その変動は、10 mg/kg Q2Wと比較して、800 mg Q2Wの方がより小さいことを示唆した。曝露は、メジアン体重の集団近傍において類似した。体重が軽い対象は、体重に基づく投与方法を使用したとき、残りの集団と比較してわずかに低めの曝露、およびフラット投与方法を適用したときわずかに高めの曝露の傾向を有した。このように曝露が相違したときの影響は、全集団にわたり体重を問わず、臨床的に意味があるとは予想されない。さらに、800 mg Q2W投与レジメンは、全体重分類において、Q2W投与間隔の全体にわたり、アベルマブ血清濃度を>95% TOに維持するのに必要とされる $C_{trough} > 1 \text{ mg/mL}$ を実現するものと期待される。好ましい実施形態では、1時間IV注入、Q2Wとして投与される800 mgの固定投与レジメンがアベルマブに利用される。

30

【0132】

いくつかの実施形態では、ATRインヒビターは、静脈内または経口により投与される。いくつかの実施形態では、ATRインヒビターは、連続注入により投与される。化合物1または薬学的に許容されるその塩は、好ましくは静脈内に投与される。化合物2または薬学的に許容されるその塩、化合物3または薬学的に許容されるその塩、および化合物4または薬学的に許容されるその塩は、好ましくは経口により投与される。いくつかの実施形態では、組合せ療法において採用されるATRインヒビターは、約20 mg/m<sup>2</sup>～約300 mg/m<sup>2</sup>、約30 mg/m<sup>2</sup>～約240 mg/m<sup>2</sup>、約40 mg/m<sup>2</sup>～約240 mg/m<sup>2</sup>、約40 mg/m<sup>2</sup>～約180 mg/m<sup>2</sup>、約60 mg/m<sup>2</sup>～約120 mg/m<sup>2</sup>、約80 mg/m<sup>2</sup>～約120 mg/m<sup>2</sup>、約90 mg/m<sup>2</sup>～約120 mg/m<sup>2</sup>、または約80 mg/m<sup>2</sup>～約100 mg/m<sup>2</sup>の用量で投与され得る。特定の実施形態では、ATRインヒビターは、約40 mg/m<sup>2</sup>～約300 mg/m<sup>2</sup>（例えば、約

40

50

240 mg/m<sup>2</sup>) の用量で投与され得る。いくつかの事例では、ATRインヒビターは、約60 mg/m<sup>2</sup>～約180 mg/m<sup>2</sup> (例えば、120 mg/m<sup>2</sup>) の用量で投与され得る。場合によっては、ATRインヒビターは、約80 mg/m<sup>2</sup>～約100 mg/m<sup>2</sup> (例えば、約90 mg/m<sup>2</sup>) の用量で投与され得る。いくつかの実施形態では、ATRインヒビターは、約40 mg/m<sup>2</sup>、約60 mg/m<sup>2</sup>、約90 mg/m<sup>2</sup> または約120 mg/m<sup>2</sup> の用量で投与され得る。好ましくは、治療的組合せのATRインヒビターは、約90 mg/m<sup>2</sup> の用量で投与される。

#### 【0133】

いくつかの実施形態では、ATRインヒビターは、化合物1または薬学的に許容されるその塩であり、そして約20 mg/m<sup>2</sup>～約300 mg/m<sup>2</sup>、約30 mg/m<sup>2</sup>～約240 mg/m<sup>2</sup>、約40 mg/m<sup>2</sup>～約240 mg/m<sup>2</sup>、約40 mg/m<sup>2</sup>～約180 mg/m<sup>2</sup>、約60 mg/m<sup>2</sup>～約120 mg/m<sup>2</sup>、約80 mg/m<sup>2</sup>～約120 mg/m<sup>2</sup>、約90 mg/m<sup>2</sup>～約120 mg/m<sup>2</sup>、または約80 mg/m<sup>2</sup>～約100 mg/m<sup>2</sup> の用量で投与される。いくつかの実施形態では、化合物1または薬学的に許容されるその塩は、約40 mg/m<sup>2</sup>、約60 mg/m<sup>2</sup>、約90 mg/m<sup>2</sup>、または約120 mg/m<sup>2</sup> の用量で、好ましくは約90 mg/m<sup>2</sup> の投与量で投与される。

#### 【0134】

いくつかの実施形態では、組合せ療法において採用される白金製剤は、本明細書に記載されるように、静脈内に投与される。いくつかの実施形態では、白金製剤は、約3 mg/mL・分～約7 mg/mL・分、約3.5 mg/mL・分～約6 mg/mL・分、約4 mg/mL・分～約6 mg/mL・分、約4 mg/mL・分～約5.5 mg/mL・分、または約4 mg/mL・分～約5 mg/mL・分の目標AUCで投与され得る。いくつかの実施形態では、白金製剤は約3 mg/mL・分～約6 mg/mL・分の目標AUCで投与され得る。特定の実施形態では、白金製剤は約4 mg/mL・分～約5 mg/mL・分の目標AUCで投与され得る。特定の実施形態では、白金製剤は約5 mg/mL・分の目標AUCで投与され得る。本明細書で使用する場合、用語「目標AUC」とは、時間対血漿濃度曲線下の標的面積を意味する。用語「AUC」とは、時間対血漿濃度曲線下の面積を意味する。特定の白金製剤、例えばカルボプラチン等の投与量は、薬物ラベル情報から決定され得る。例えば、カルボプラチンの投与量 (mg) は、数学式に基づく目標AUCから決定され得るが、同数学式は、患者の既存腎機能、または腎機能と所望の血小板最下点に基づく。以下に示すカルバート式が、患者の糸球体濾過率 (GFR (mL/分)) および時間対濃度曲線下のカルボプラチン標的面積 (AUC (mg/mL・分)) に基づき、ミリグラムで投与量を計算するのに使用される。GFRは、51Cr-EDTAクリアランスを使用して測定され得、または当業者にとって公知の方法を使用して推定され得る。

$$\text{総用量 (mg)} = (\text{目標AUC}) \times (\text{GFR} + 25)$$

#### 【0135】

いくつかの実施形態では、カルボプラチンは、約3 mg/mL・分～約7 mg/mL・分、約3.5 mg/mL・分～約6 mg/mL・分、または約4 mg/mL・分～約5 mg/mL・分の目標AUCで静脈内に投与される。いくつかの実施形態では、カルボプラチンは、約5 mg/mL・分の目標AUCで3週間に1回、静脈内に投与される。

#### 【0136】

特定の実施形態では、シスプラチンは静脈内に投与される。いくつかの実施形態では、シスプラチンは、約1時間にわたり静脈内注入により投与される。特定の実施形態では、シスプラチンは、約30～約90 mg/m<sup>2</sup>、約40～約75 mg/m<sup>2</sup>、または約60～約90 mg/m<sup>2</sup> の量で静脈内に投与される。いくつかの特別な実施形態では、シスプラチンの投与量は、40 mg/m<sup>2</sup>、60 mg/m<sup>2</sup>、または75 mg/m<sup>2</sup> である。好ましくは、シスプラチンは、75 mg/m<sup>2</sup> で投与される。特定の実施形態では、シスプラチンは、静脈内注入により、約75 mg/m<sup>2</sup> で60分間にわたり投与される。いくつかの実施形態では、シスプラチンは、3週間毎に1回 (Q3W)、約75 mg/m<sup>2</sup> の量で投与される。

## 【0137】

本明細書に記載されるような組合せ療法で使用されるPD-1アンタゴニスト、ATRインヒビター、および白金製剤の投与量について上記引用された範囲は、そのすべての組合せが可能であり得るものと理解すべきである。それに加えて、組合せ療法において採用された3つの化合物の投与法は、利便性および遵守性を改善するために、相互に調整可能である。

## 【0138】

例えば、いくつかの実施形態では、白金製剤、好ましくはカルボプラチンは、約3mg/mL・分～約6mg/mL・分（例えば、約4mg/mL・分～約6mg/mL・分、約4mg/mL・分～約5mg/mL・分、または約5mg/mL・分）の目標AUCで投与され、ATRインヒビター、好ましくは化合物1または薬学的に許容されるその塩は、約20mg/m<sup>2</sup>～約300mg/m<sup>2</sup>（例えば、約40mg/m<sup>2</sup>～約180mg/m<sup>2</sup>、約60mg/m<sup>2</sup>～約100mg/m<sup>2</sup>、約80mg/m<sup>2</sup>～約100mg/m<sup>2</sup>、約40mg/m<sup>2</sup>、約60mg/m<sup>2</sup>、または約90mg/m<sup>2</sup>）の投与量で投与され、PD-1アンタゴニスト、好ましくはアベルマブは、約400mg～約3200mg（例えば、約600mg～約2500mg、約800mg～約2000mg、約1500mg～約1700mg、約800mg、または約1600mg）の投与量で投与される。

10

## 【0139】

いくつかの実施形態では、組合せ療法は、約1600mgの投与量で投与されるアベルマブ、約5mg/mL・分の目標AUCによる投与量で投与されるカルボプラチン、および約90mg/m<sup>2</sup>の投与量で投与される化合物1または薬学的に許容されるその塩を採用する。いくつかの実施形態では、組合せ療法は、約1600mgの投与量を用いてQ3Wで投与されるアベルマブ、約5mg/mL・分の目標AUCによる投与量でQ3Wで投与されるカルボプラチン、および約90mg/m<sup>2</sup>の投与量でQ3Wで投与される化合物1または薬学的に許容されるその塩を採用する。いくつかの実施形態では、約1600mgの投与量でのアベルマブ、約5mg/mL・分の目標AUCによる投与量でのカルボプラチン、および約90mg/m<sup>2</sup>の投与量での化合物1または薬学的に許容されるその塩が、すべて各Q3Wサイクルの1日目に投与される。

20

## 【0140】

いくつかの実施形態では、組合せレジメンは、導入相を含み、任意選択的に、導入相終了後に維持相が後続する。本明細書で使用する場合、組合せ治療は、定義された期間の治療（すなわち、第1相または導入相）を含む。そのような期間または相の終了後、別の定義された期間の治療が後続し得る（すなわち、第2相または維持相）。

30

## 【0141】

特定の実施形態では、導入相は、PD-1アンタゴニスト、ATRインヒビター、および白金製剤を用いた組合せ治療を含む一方、維持相は、PD-1アンタゴニストを用いた単剤療法、より好ましくはアベルマブ単剤療法を含む。

## 【0142】

いくつかの実施形態では、例えば、最大6サイクルの導入相が、約1600mgの投与量を用いてQ3Wで投与されるアベルマブ、約5mg/mL・分の目標AUCによる投与量でQ3Wで投与されるカルボプラチン、および約90mg/m<sup>2</sup>の投与量でQ3Wで投与される化合物1または薬学的に許容されるその塩を含み、800mgアベルマブのQ2W投与を含む維持相が後続し得る。

40

## 【0143】

いくつかの実施形態では、アベルマブ、カルボプラチン、および化合物1または薬学的に許容されるその塩が、卵巣がん、卵管がん、または原発性腹膜がん、好ましくはそのPARPi抵抗性再発性形態の治療で使用され、その場合、例えば最大6サイクルの導入相が、約1600mgの投与量を用いてQ3Wで投与されるアベルマブ、約5mg/mL・分の目標AUCによる投与量でQ3Wで投与されるカルボプラチン、および約90mg/m<sup>2</sup>の投与量でQ3Wで投与される化合物1または薬学的に許容されるその塩を含み、8

50

0.0 mg アベルマブの Q 2 W 投与を含む維持相が後続し得る。

【0144】

P D-1 アンタゴニスト、A T R インヒビター、および白金製剤は、任意の順序で投与され得る。例えば、すべて、実質的に同時に、または連続して投与され得る。また、それらのうちの2つが、実質的に同時に投与され、3番目の連続投与が後続し得る。P D-1 アンタゴニスト、A T R インヒビター、および白金製剤は、分離した組成物、製剤、または単位投与剤形として任意の順序で患者に対して投与され、または2つもしくは3つすべての化合物が、1つの組成物、製剤、または単位投与剤形として共に投与される。P D-1 アンタゴニスト、A T R インヒビター、および白金製剤は、適切な投与プロトコールに基づき、同一日または異なる複数の日に、任意の順序で投与されるものと認識される。いくつかの実施形態では、3つの化合物は、各治療サイクルの連続した3日間において個別に投与される。例えば、組合せ物は、P D-1 アンタゴニストが1日目に投与され、A T R インヒビターが2日目に投与され、白金製剤が3日目に投与されるように、Q 3 W で投与される。

10

【0145】

いくつかの実施形態では、組合せレジメンは、(a) 医師の指示または管理の下、対象が、A T R インヒビターおよび白金製剤の初回投与を受ける前に P D-1 アンタゴニストの投与を受けるステップ；ならびに (b) 医師の指示または管理の下、対象が A T R インヒビターおよび白金製剤の投与を受けるステップを含む。

【0146】

いくつかの実施形態では、組合せレジメンは、(a) P D-1 アンタゴニストを自己投与するように対象に処方するステップ；ならびに (b) A T R インヒビターおよび白金製剤を対象に投与するステップを含む。

20

【0147】

いくつかの実施形態では、組合せレジメンは、対象が、A T R インヒビターおよび白金製剤の初回投与前に P D-1 アンタゴニストの投与を受けた後に、A T R インヒビターおよび白金製剤を対象に投与するステップを含む。

【0148】

いくつかの実施形態では、組合せレジメンは、(a) 医師の指示または管理の下、対象が、A T R インヒビターの初回投与を受ける前に P D-1 アンタゴニストおよび白金製剤の投与を受けるステップ；ならびに (b) 医師の指示または管理の下、対象が A T R インヒビターの投与を受けるステップを含む。

30

【0149】

いくつかの実施形態では、組合せレジメンは、(a) A T R インヒビターを自己投与するように対象に処方するステップ；ならびに (b) P D-1 アンタゴニストおよび白金製剤を対象に投与するステップを含む。

【0150】

いくつかの実施形態では、組合せレジメンは、対象が、P D-1 アンタゴニストおよび白金製剤の初回投与前に A T R インヒビターの投与を受けた後に、P D-1 アンタゴニストおよび白金製剤を対象に投与するステップを含む。

40

【0151】

いくつかの実施形態では、組合せレジメンは、(a) 医師の指示または管理の下、対象が、P D-1 アンタゴニストおよび白金製剤の初回投与を受ける前に A T R インヒビターの投与を受けるステップ；ならびに (b) 医師の指示または管理の下、対象が P D-1 アンタゴニストおよび白金製剤の投与を受けるステップを含む。

【0152】

いくつかの実施形態では、組合せレジメンは、(a) 対象に、P D-1 アンタゴニストおよび白金製剤を投与するステップ；ならびに (b) A T R インヒビターを自己投与するように対象に処方するステップを含む。

【0153】

50

いくつかの実施形態では、組合せレジメンは、対象が、A T R インヒビターの初回投与前に P D - 1 アンタゴニストおよび白金製剤の投与を受けた後に、A T R インヒビターを対象に投与するステップを含む。

#### 【0154】

患者の健康状態に必要と考えられる同時治療は、治療担当医師の裁量においてなされ得る。いくつかの実施形態では、P D - 1 アンタゴニスト、A T R インヒビター、および白金製剤は、(さらなる)化学療法(C T)、放射線療法(R T)、または化学療法および放射線療法(C R T)と組み合わせて投与される。特定の実施形態では、化学療法剤は、ドキシソルピシン、フルオロウラシル、アントラサイクリン、およびその組合せの群から選択される。

10

#### 【0155】

特定の実施形態では、患者は放射線療法をさらに得る。特定の実施形態では、放射線療法は、20~35フラクション当たり約35~70 Gyを含む。いくつかの実施形態では、放射線療法は、標準的なフラクショニ化(1.8~2 Gy、1週間に5日間)を用いて、最大50~70 Gyの総線量まで、1日1回実施される。1つの実施形態では、定位放射線療法、ならびにガンマナイフが使用される。一時的緩和の場合では、その他のフラクショニ化スケジュール、例えば5フラクションで25 Gyまたは10フラクションで30 Gyも幅広く使用されている。放射線療法の場合、治療期間は放射線療法が実施されときのタイムフレームである。このような介入は、電子、光子、およびプロトン、 $\alpha$ 放射体、またはその他のイオンを用いて与えられる治療、放射性核種による治療、例えば甲状腺がんの患者に与えられる $^{131}\text{I}$ による治療、ならびにホウ素中性子捕捉療法で治療される患者の治療に適用される。

20

#### 【0156】

P D - 1 アンタゴニスト、A T R インヒビター、白金製剤、および本発明の方法に基づく追加の化学療法剤が、上記で提示された障害を治療し、またはその重症度を減少させるのに有効な任意の量および任意の投与経路を使用して投与される。必要とされる正確な量は、対象の種、年齢、および全身状態、感染症の重症度、具体的な薬剤、その投与様式等に応じて対象毎に変化する。

#### 【0157】

医薬品として使用される、P D - 1 アンタゴニスト、白金製剤、およびA T R インヒビターも本明細書において提供される。

30

#### 【0158】

P D - 1 アンタゴニスト、白金製剤、およびA T R インヒビターを含む組合せ物も提供される。医薬品として使用される、P D - 1 アンタゴニスト、白金製剤、およびA T R インヒビターを含む組合せ物も提供される。がんの治療で使用される、P D - 1 アンタゴニスト、白金製剤、およびA T R インヒビターを含む組合せ物も提供される。

#### 【0159】

なおも別の態様では、本発明は、いくつかの事例では対象から採取されたサンプル中のP D - L 1 発現に基づき、がんを有する対象を治療するための組合せ物の使用をターゲット層に推奨するステップを含む、P D - 1 アンタゴニスト、白金製剤、およびA T R インヒビターを通知する方法を提供する。推奨は、利用可能な任意の手段により実施され得る。いくつかの実施形態では、推奨は、本発明の治療的組合せの市販製剤を伴う添付文書による。推奨は、P D - 1 アンタゴニスト、白金製剤、A T R インヒビター、または別の医薬品の市販製剤を伴う添付文書によりなされ得る(治療が、本発明の治療的組合せおよびさらなる医薬品を用いた療法であるとき)。推奨は、医師または医療提供者に対する文書または口頭によるコミュニケーションによりなされ得る。いくつかの実施形態では、推奨は添付文書によるが、その場合添付文書は、例えばP D - L 1 発現レベルを測定した後、本発明の治療的組合せを用いて、およびいくつかの実施形態では、別の医薬品と組み合わせて療法を受けるという指示を提供する。いくつかの実施形態では、推奨には、別の医薬品を伴い/伴わずに、本発明の治療的組合せによる患者の治療が後続する。いくつかの実

40

50

施形態では、添付文書は、患者のがんサンプルがPD-L1バイオマーカーレベルが高いことにより特徴づけられる場合には、本発明の治療的組合せが、患者を治療するのに使用されることを表示する。いくつかの実施形態では、添付文書は、患者のがんサンプルが発現するPD-L1バイオマーカーレベルが低い場合には、本発明の治療的組合せは患者を治療するのに使用されないことを表示する。いくつかの実施形態では、PD-L1バイオマーカーレベルが高いとは、患者が本発明の治療的組合せにより治療されるとき、測定されたPD-L1レベルは、PFSおよび／またはOSが向上する可能性と相関関係を有することを意味し、その逆も成り立つ。いくつかの実施形態では、本発明の治療的組合せにより治療されない患者と比較して、PFSおよび／またはOSは減少する。いくつかの実施形態では、推奨は添付文書によるが、その場合添付文書は、PD-L1レベルを最初に測定した後、PD-1アンタゴニスト、白金製剤、およびATRインヒビターを用いて療法を受けるという指示を提供する。いくつかの実施形態では、推奨には、別の医薬品を伴い／伴わずに、PD-1アンタゴニスト、白金製剤、およびATRインヒビターによる患者の治療が後続する。本発明に基づき適用可能な、通知および指示するさらなる方法、またはビジネス法が、例えば、米国特許出願公開第2012/0089541号明細書に記載されている（その他の薬物およびバイオマーカーについて）。

10

#### 【0160】

いくつかの実施形態では、本発明は、PD-1アンタゴニスト、好ましくは抗PD-L1抗体、より好ましくはアベルマブを含む薬学的に許容される組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、ATRインヒビター、好ましくは化合物1～5のうちのいずれか1つ、または薬学的に許容されるその塩を含む薬学的に許容される組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、白金製剤、好ましくはカルボプラチンを含む薬学的に許容される組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、PD-1アンタゴニスト、ATRインヒビター、および白金製剤からなる群から選択される少なくとも2つの化合物を含む薬学的に許容される組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、PD-1アンタゴニスト、ATRインヒビター、および白金製剤を含む薬学的に許容される組成物を提供する。上記医薬組成物のすべてにおいて、医薬組成物は、少なくとも1つの薬学的に許容される添加剤またはアジュバントをさらに含み得る。

20

#### 【0161】

代表的なそのような薬学的に許容される組成物は、下記および本明細書においてさらに記載されている。

30

#### 【0162】

一般的に、PD-1アンタゴニスト、ATRインヒビター、または白金製剤は、対象への投与に適する医薬組成物に組み込まれるが、その場合、該医薬組成物は、化合物および薬学的に許容される担体を含む。多くの場合、組成物内には、等張化剤、例えば、糖、多価アルコール、例えばマンニトール、ソルビトール等、または塩化ナトリウムが含まれるのが好ましい。薬学的に許容される担体は、微量の助剤、例えば湿潤剤もしくは乳化剤、防腐剤、またはバッファー等をさらに含み得るが、それらは化合物の保管寿命または有効性を増強する。

40

#### 【0163】

本発明の組成物は、様々な形態であり得る。そのような形態として、例えば、液体、半固体、および固体の剤形、例えば液体溶液（例えば、注射用および注入用の溶液）、分散物または懸濁物、錠剤、丸薬、粉末、リボソーム、および坐剤等が挙げられる。好ましい形態は、意図した投与様式および療法用途に依存する。好ましい実施形態では、抗PD-1または抗PD-L1抗体は、静脈内注入または注射により投与される。別の好ましい実施形態では、抗PD-1または抗PD-L1抗体は、筋肉内または皮下注射により投与される。好ましい実施形態では、ATRインヒビターは、静脈内注入、注射、または経口により投与される。

#### 【0164】

治療組成物は、製造および保管条件下で、一般的に無菌かつ安定でなければならない。

50

組成物は、溶液、マイクロエマルジョン、分散物、リボソーム、または高い薬物濃度に適するその他の秩序構造物として製剤化され得る。無菌の注射液は、上記列挙した配合物のうちの1つまたは組合せと共に、活性な化合物を、適切な溶媒中に必要とされる量で組み込み、必要に応じて、その後ろ濾過式の滅菌処理を行うことにより調製可能である。一般的に、分散物は、有効成分を、基本的な分散媒体および上記列挙したものに由来する必要とされるその他の配合物を含有する無菌のビヒクル中に組み込むことにより調製される。無菌の注射液を調製するための無菌の粉末の場合、好ましい調製方法は真空乾燥および凍結乾燥であり、予め滅菌フィルター処理された溶液に由来する有効成分+任意の追加の望ましい配合物の粉末がその方法から得られる。溶液の適正な流動性は、例えば、コーティング、例えばレシチン等の使用により、分散物の場合は必要とされる粒径を維持することにより、および界面活性剤の使用により維持され得る。注射用組成物の持続的吸収は、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組成物内に含めることにより実現し得る。

10

#### 【0165】

1つの実施形態では、アベルマブは、IV投与を意図した無菌、透明、および無色の溶液である。アベルマブバイアルの内容物は非発熱性であり、そして静菌性防腐剤を含有しない。アベルマブは20mg/mL溶液として製剤化され、そしてゴム隔膜を備えたストッパー付きの単回使用ガラスバイアル内に供給され、そしてアルミニウムポリプロピレンフリップオフシールで密閉される。投与するためには、アベルマブは、0.9%塩化ナトリウム（正常食塩溶液）で希釈されなければならない。インライン式、ポリエーテルスルホン（PES）からなる低タンパク質結合性0.2ミクロンフィルターを備えたチューブが投与期間中に使用される。

20

#### 【0166】

さらなる態様では、PD-1アンタゴニスト、白金製剤、およびATRインヒビターを含むキットが提供される。

#### 【0167】

さらなる態様では、PD-1アンタゴニストと、対象におけるがんを治療し、またはその進行を遅延させるための、白金製剤およびATRインヒビターと組み合わせられるPD-1アンタゴニストの使用に関する指示を含む添付文書とを含むキットが提供される。白金製剤と、対象におけるがんを治療し、またはその進行を遅延させるための、PD-1アンタゴニストおよびATRインヒビターと組み合わせられる白金製剤の使用に関する指示を含む添付文書とを含むキットも提供される。ATRインヒビターと、対象におけるがんを治療し、またはその進行を遅延させるための、PD-1アンタゴニストおよび白金製剤と組み合わせられるATRインヒビターの使用に関する指示を含む添付文書とを含むキットも提供される。キットは、第1の容器、第2の容器、第3の容器、および添付文書を含む場合があり、第1の容器は、PD-1アンタゴニストを含む少なくとも1用量の医薬品を含み、第2の容器は、ATRインヒビターを含む少なくとも1用量の医薬品を含み、第3の容器は、白金製剤を含む少なくとも1用量の医薬品を含み、そして添付文書は、該医薬品を使用して対象をがんについて治療することに関する指示を含む。PD-1アンタゴニスト、ATRインヒビター、および白金製剤のうちの2つまたは3つすべてが、1つの容器に含まれてもよい。容器は、同一または異なる形状（例えば、バイアル、シリンジ、およびボトル）、および/または材料（例えば、プラスチックまたはガラス）から構成され得る。キットは、医薬品を投与する際に有用であり得るその他の材料、例えば賦形剤、フィルター、IVバッグ、およびライン、針、およびシリンジ等をさらに含み得る。指示は、医薬品が、免疫組織化学（IHC）アッセイ法により、PD-L1発現について試験結果が陽性であるがんを有する対象の治療に使用されることが意図されていることを示し得る。したがって、本開示は、本発明の組合せががん患者の療法治療に適するかどうか判定するキットであって、患者から単離されたサンプル中のPD-L1のタンパク質レベルまたはそのRNAの発現レベルを決定する手段と使用説明書とを含む前記キットも提供する。別の態様では、キットは、PD-1アンタゴニスト、ATRインヒビター、および/または

30

40

50

白金製剤をさらに含む。本発明の1つの態様では、患者が本発明の治療的組合せで治療されるとき、高PD-L1レベルの判定は、PFSまたはOSの向上を示唆する。キットの1つの実施形態では、PD-L1ペプチドレベルを決定する手段は、PD-L1と個々に特異結合する抗体である。

#### 【0168】

さらなる態様では、PD-1アンタゴニスト、ATRインヒビター、および／または白金製剤を用いた治療に対する応答を測定するために、バイオマーカーが提供される。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、ATRインヒビターおよび白金製剤を用いた治療に対する応答を測定する。好ましくは、バイオマーカーは、PD-1アンタゴニスト、ATRインヒビター、および白金製剤を用いた治療に対する応答を測定する。PD-1アンタゴニスト、ATRインヒビター、および／または白金製剤を用いた治療は、上記開示の治療レジメンに基づき生じ得る。バイオマーカーは、好ましくはインターフェロン、より好ましくはヒトインターフェロンである。いくつかの実施形態では、インターフェロンは、インターフェロン $\alpha$ 、インターフェロン $\beta$ 、およびインターフェロン $\gamma$ からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、インターフェロン $\alpha$ およびインターフェロン $\beta$ の両方が測定される。いくつかの実施形態では、インターフェロン $\gamma$ が測定される。インターフェロンバイオマーカーの発現は治療応答と相関関係を有し、バイオマーカーの発現増加は、患者は治療に対して応答性であることを示唆する。したがって、いくつかの実施形態では、PD-1アンタゴニスト、ATRインヒビター、および／または白金製剤を用いて、がんを有する患者の治療に対する応答を測定する方法が提供され、その場合、インターフェロンの発現レベルが測定される。いくつかの実施形態では、方法は、患者由来のインターフェロン発現レベルを、標準値、例えばコントロールの対象または群のインターフェロン発現レベルと比較する第2のステップを含み、その場合、該患者におけるインターフェロンの発現レベルが標準値を上回れば、該患者は治療に応答することを示唆する。PD-1アンタゴニスト、ATRインヒビター、および白金製剤を用いた三剤併用治療の場合、コントロールの対象または群のインターフェロン発現レベルは、これらの化合物のうちの2つのみ、例えばATRインヒビターおよび白金製剤を用いて、これらの化合物のうちの1つのみを用いて治療された対象もしくは対象の群に由来することができ、または好ましくは、対象もしくは対象の群は未治療であった。同様に、2つの化合物、例えばATRインヒビターおよび白金製剤を用いた治療の場合、コントロールの対象または対象の群は、2つの化合物のうちの1つのみを用いて治療され、または好ましくは未治療であった。いくつかの実施形態では、方法は、比較の結果によって治療に調節を施す第3のステップを含む。例えば、治療が中止され得る、または薬物の投与法が調節され得る。バイオマーカーの発現レベルは、当技術分野において公知の方法により測定可能である。例えば、発現レベルはタンパク質レベルまたはmRNAレベルにおいて決定可能である。いくつかの事例では、RNA発現レベルは、RNA配列決定法により決定される。

#### 【0169】

さらなる実施形態：

1. 医薬品としての使用のためのPD-1アンタゴニスト、ATRインヒビター、および白金製剤。
2. がんを治療する方法における使用のためのPD-1アンタゴニスト、ATRインヒビター、および白金製剤。
3. PD-1アンタゴニストが、抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片である、項目1または2に記載の使用のための化合物。
4. PD-1アンタゴニストが、配列番号1、2、および3のアミノ酸配列を有する3つの相補性決定領域を含む重鎖、ならびに配列番号4、5、および6のアミノ酸配列を有する3つの相補性決定領域を含む軽鎖を含む、抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片である、項目1～3のいずれか1つに記載の使用のための化合物。
5. PD-1アンタゴニストが、配列番号7または8のアミノ酸配列を有する重鎖、および配列番号9のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む抗PD-L1抗体またはその抗原結合

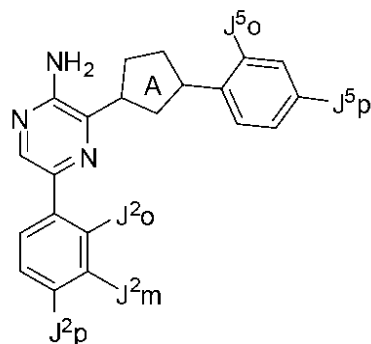
断片である、項目 1 ～ 4 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物。

6. PD-1 アンタゴニストがアベルマブである、項目 1 ～ 5 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物。

7. ATR インヒビターが式 A-I-a :

【0170】

【化16】



A-I-a

10

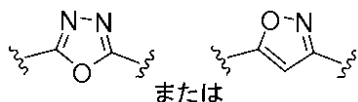
式中、

環 A は、

【0171】

【化17】

20



であり、

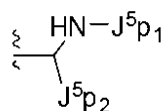
J<sup>5o</sup> は、H、F、Cl、C<sub>1</sub> ～ 4 脂肪族、O (C<sub>1</sub> ～ 3 脂肪族)、または OH であり、

J<sup>5p</sup> は、

【0172】

【化18】

30



であり、

J<sup>5p1</sup> は、H、C<sub>1</sub> ～ 4 脂肪族、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルであり；ただし J<sup>5p1</sup> は 1 ～ 2 の出現頻度の OH または ハロ と任意選択的に置換されており、

J<sup>5p2</sup> は、H、メチル、エチル、CH<sub>2</sub>F、CF<sub>3</sub>、または CH<sub>2</sub>OH であり、

40

J<sup>2o</sup> は、H、CN、または SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> であり、

J<sup>2m</sup> は、H、F、Cl、またはメチルであり、

J<sup>2p</sup> は、-SO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub> ～ 6 アルキル)、-SO<sub>2</sub> (C<sub>3</sub> ～ 6 シクロアルキル)、-SO<sub>2</sub> (4 ～ 6 員のヘテロシクリル)、-SO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub> ～ 4 アルキル)N (C<sub>1</sub> ～ 4 アルキル)<sub>2</sub>、または -SO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub> ～ 4 アルキル) - (4 ～ 6 員のヘテロシクリル) であり、ただし前記ヘテロシクリルは、酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される 1 つのヘテロ原子を含有し；および前記 J<sup>2p</sup> は、1 ～ 3 の出現頻度のハロ、OH、または O (C<sub>1</sub> ～ 4 アルキル) と任意選択的に置換されている、

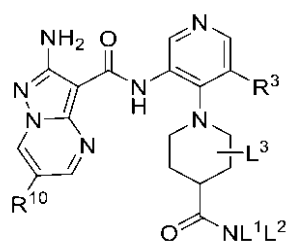
によって表される化合物または薬学的にその塩であり、

あるいは ATR インヒビターは、式 A-II-a :

50

【0173】

【化19】



A-II-a

10

式中、

$R^{10}$  は、フルオロ、クロロ、もしくは  $-C(J^{10})_2CN$  であり、

$J^{10}$  は、独立に H もしくは  $C_1 \sim 2$  アルキルであり、あるいは

$J^1$  の 2 の出現が、 $J^1$  が連結している炭素原子と共に、任意選択的に置換されている 3～4 員の炭素環式の環を形成し、

$R^3$  は、H；クロロ；フルオロ；1～3 の出現頻度のハロと任意選択的に置換されている  $C_1 \sim 4$  アルキル； $C_3 \sim 4$  シクロアルキル； $-CN$ ；または  $C_1 \sim 3$  脂肪族鎖であり、ただし該脂肪族鎖の最大 2 つのメチレン単位が、 $-O-$ 、 $-NR^a-$ 、 $-C(O)-$ 、または  $-S(O)_z$  と任意選択的に置換されており、

$L^1$  は、H；酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される 0～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の芳香族もしくは非芳香族の環；または  $C_1 \sim 6$  脂肪族鎖であり、ただし該脂肪族鎖の最大 2 つのメチレン単位が、 $-O-$ 、 $-NR^a-$ 、 $-C(O)-$ 、もしくは  $-S(O)_z$  と任意選択的に置換されており；各  $L^1$  は、 $C_1 \sim 4$  脂肪族； $-CN$ ；ハロ； $-OH$ ；または酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される 0～2 個のヘテロ原子を有する 3～6 員の非芳香族の環と任意選択的に置換されており、

$L^2$  は、H；酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される 0～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員の芳香族もしくは非芳香族の環；または  $C_1 \sim 6$  脂肪族鎖であり、ただし該脂肪族鎖の最大 2 つのメチレン単位が、 $-O-$ 、 $-NR^a-$ 、 $-C(O)-$ 、もしくは  $-S(O)_z$  と任意選択的に置換されており；各  $L^2$  は、 $C_1 \sim 4$  脂肪族； $-CN$ ；ハロ； $-OH$ ；または酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される 0～2 個のヘテロ原子を有する 3～6 員の非芳香族の環と任意選択的に置換されており；あるいは

$L^1$  および  $L^2$  は、それらが連結している窒素と共に環 D を形成し；環 D は 0～5 の出現頻度の  $J^G$  と任意選択的に置換されており、

$L^3$  は、H、 $C_1 \sim 3$  脂肪族、または  $CN$  であり、

環 D は、酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員のヘテロシクリル環；または酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する、7～12 員の完全飽和もしくは部分的不飽和の二環式の環であり、

$J^G$  は、独立にハロ； $-CN$ ； $-N(R^\circ)_2$ ； $\rightarrow O$ ；3～6 員のカルボシクリル；酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～6 員のヘテロシクリル；または  $C_1 \sim 4$  アルキル鎖であり、ただし該アルキル鎖の最大 2 つのメチレン単位が、 $-O-$ 、 $-NR^a-$ 、 $-C(O)-$ 、もしくは  $-S(O)_z$  と任意選択的に置換されており；各  $J^G$  は、0～2 の出現頻度の  $J^K$  と任意選択的に置換されており、

同一原子上での  $J^G$  の 2 つの出現が、 $J^G$  が結びついた原子と共に、酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される 0～2 個のヘテロ原子を有する 3～6 員の環を形成し；あるいは

$J^G$  の 2 つの出現が、環 D と共に、6～10 員の飽和または部分的不飽和の架橋した環系を形成し、

$J^K$  は、酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される 0～2 個のヘテロ原子を

50

有する 3～7 員の芳香族または非芳香族の環であり、

z は、0、1、または 2 であり、

R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> は、独立に H または C<sub>1</sub>～<sub>4</sub> アルキルである、

によって表される化合物または薬学的に許容されるその塩またはプロドラッグである、  
項目 1～6 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物。

8. ATR インヒビターが、化合物 1 または薬学的に許容されるその塩、化合物 2 または薬学的に許容されるその塩、化合物 3 または薬学的に許容されるその塩、化合物 4 または薬学的に許容されるその塩、および化合物 5 または薬学的に許容されるその塩からなる群から選択される、項目 1～7 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物。

9. ATR インヒビターが、化合物 1 または薬学的に許容されるその塩である、項目 1～8 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物。

10. 白金製剤が、シスプラチン、カルボプラチン、およびオキサリプラチンからなる群から選択される、項目 1～9 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物。

11. 白金製剤が、カルボプラチンである、項目 10 に記載の使用のための化合物。

12. 抗 PD-L1 抗体がアベルマブであり、ATR インヒビターが化合物 1 または薬学的に許容されるその塩であり、白金製剤がカルボプラチンである、項目 1～11 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物。

13. 対象がヒトである、項目 1～12 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物。

14. がんが、肺、頭頸部、結腸、尿管上皮、前立腺、食道、膀胱、胃、神経内分泌系、間葉、乳房、卵巣、原発性腹膜、卵管、膵臓のがん、およびその組織学的サブタイプから選択される、項目 1～13 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物。

15. がんが、PARPi 抵抗性の再発性卵巣がん、PARPi 抵抗性の再発性原発性腹膜がん、PARPi 抵抗性の再発性卵管がん、小細胞肺がん (SCLC)、非小細胞肺がん (NSCLC)、頭頸部の扁平上皮癌 (SCCHN)、結腸直腸がん (CRC)、原発性神経内分泌腫瘍、および肉腫から選択される、項目 1～14 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物。

16. がんが、卵巣がん、原発性腹膜がん、および卵管がんから選択される PARPi 抵抗性の再発性がんである、項目 1～15 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物。

17. PD-1 アンタゴニスト、好ましくはアベルマブが、約 1 mg/kg Q2W、約 2 mg/kg Q2W、約 3 mg/kg Q2W、約 5 mg/kg Q2W、約 10 mg/kg Q2W、約 1 mg/kg Q3W、約 2 mg/kg Q3W、約 3 mg/kg Q3W、約 5 mg/kg Q3W、約 10 mg/kg Q3W、および約 20 mg/kg Q3W からなる群から選択される用量で投与される、項目 1～16 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物。

18. PD-1 アンタゴニスト、好ましくはアベルマブが、約 10 mg/kg Q2W または約 20 mg/kg Q3W の用量で投与される、項目 17 に記載の使用のための化合物。

19. PD-1 アンタゴニスト、好ましくはアベルマブが、約 400 mg Q2W、約 450 mg Q2W、約 500 mg Q2W、約 550 mg Q2W、約 600 mg Q2W、約 650 mg Q2W、約 700 mg Q2W、約 750 mg Q2W、約 800 mg Q2W、約 800 mg Q3W、約 900 mg Q3W、約 1000 mg Q3W、約 1100 mg Q3W、約 1200 mg Q3W、約 1300 mg Q3W、約 1400 mg Q3W、約 1500 mg Q3W、および約 1600 mg Q3W からなる群から選択されるフラット用量で投与される、項目 1～16 のいずれか 1 つに記載の使用のための化合物。

20. PD-1 アンタゴニスト、好ましくはアベルマブが、約 800 mg Q2W または約 1600 mg Q3W のフラット用量で投与される、項目 19 に記載の使用のための化合物。

21. ATR インヒビター、好ましくは化合物 1 または薬学的に許容されるその塩が、約 20 mg/m<sup>2</sup>～約 300 mg/m<sup>2</sup>、約 30 mg/m<sup>2</sup>～約 240 mg/m<sup>2</sup>、約 4

10

20

30

40

50

0 mg/m<sup>2</sup>～約240 mg/m<sup>2</sup>、約40 mg/m<sup>2</sup>～約180 mg/m<sup>2</sup>、約60 mg/m<sup>2</sup>～約120 mg/m<sup>2</sup>、約80 mg/m<sup>2</sup>～約120 mg/m<sup>2</sup>、約90 mg/m<sup>2</sup>～約120 mg/m<sup>2</sup>、および約80 mg/m<sup>2</sup>～約100 mg/m<sup>2</sup>からなる群から選択される用量で投与される、項目1～20のいずれか1つに記載の使用のための化合物。

22. ATRインヒビター、好ましくは化合物1または薬学的に許容されるその塩が、約80 mg/m<sup>2</sup>～約100 mg/m<sup>2</sup>の用量、好ましくは約90 mg/m<sup>2</sup>の用量で投与される、項目21に記載の使用のための化合物。

23. 白金製剤、好ましくはカルボプラチンが、約3 mg/mL・分～約7 mg/mL・分、約3.5 mg/mL・分～約6 mg/mL・分、約4 mg/mL・分～約6 mg/mL・分、約4 mg/mL・分～約5.5 mg/mL・分、および約4 mg/mL・分～約5 mg/mL・分からなる群から選択される目標AUCで投与される、項目1～22のいずれか1つに記載の使用のための化合物。

24. 白金製剤、好ましくはカルボプラチンが、約5 mg/mL・分の目標AUCで投与される、項目23に記載の使用のための化合物。

25. PD-1アンタゴニストがアベルマブであり、約1600 mgの投与量を用いてQ3Wで投与され、白金製剤がカルボプラチンであり、約5 mg/mL・分の目標AUCによる投与量でQ3Wで投与され、ATRインヒビターが化合物1であり、約90 mg/m<sup>2</sup>の投与量でQ3Wで投与される、項目1～24のいずれか1つに記載の使用のための化合物。

26. セカンドラインまたはそれ以上のがんの治療において投与される、項目1～25のいずれか1つに記載の使用のための化合物。

27. がんが、これまでの療法に対して抵抗性であった、または抵抗性となった、項目1～26のいずれか1つに記載の使用のための化合物。

28. がんが、PARPi抵抗性の再発性卵巣がん、PARPi抵抗性の再発性原発性腹膜がん、PARPi抵抗性の再発性卵管がん、既治療の再発性転移性NSCLC、切除不能な局所的に進行したNSCLC、既治療のSCLCED、全身治療に適さないSCLC、既治療の再発性または転移性SCCHN、再照射に適格性を有する再発性SCCHN、および既治療の低頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-L)またはマイクロサテライト安定性(MSS)転移性結腸直腸がん(mCRC)の群から選択される、項目1～27のいずれか1つに記載の使用のための化合物。

29. 使用が、化学療法(CT)、放射線療法(RT)、または化学療法および放射線療法(CRT)を対象に施行するステップをさらに含む、項目1～28のいずれか1つに記載の使用のための化合物。

30. 治療方法が導入相を含み、任意選択的に、導入相の終了後に維持相が後続する、項目1～29のいずれか1つに記載の使用のための化合物。

31. PD-1アンタゴニスト、ATRインヒビター、および白金製剤が、導入相の期間中に投与される一方、維持相の期間中には、ATRインヒビターおよび白金製剤ではなくPD-1アンタゴニストが投与される、項目30に記載の使用のための化合物。

32. PD-1アンタゴニスト、ATRインヒビター、および白金製剤を、任意の順序で対象に投与するステップを含む、それを必要としている対象におけるがんを治療する方法。

33. PD-1アンタゴニストが、抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片である、項目32に記載の方法。

34. 抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片が、抗体依存性細胞障害性を媒介する、項目33に記載の方法。

35. 抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片が、配列番号1、2、および3のアミノ酸配列を有する3つの相補性決定領域を含む重鎖、ならびに配列番号4、5、および6のアミノ酸配列を有する3つの相補性決定領域を含む軽鎖を含む、項目33または34に記載の方法。

10

20

30

40

50

36. 抗PD-L1抗体がアベルマブである、項目33～35のいずれか1つに記載の方法。

37. ATRインヒビターが、化合物1または薬学的に許容されるその塩、化合物2または薬学的に許容されるその塩、化合物3または薬学的に許容されるその塩、化合物4または薬学的に許容されるその塩、および化合物5または薬学的に許容されるその塩からなる群から選択される、項目32～36のいずれか1つに記載の方法。

38. ATRインヒビターが、化合物1または薬学的に許容されるその塩である、項目37に記載の方法。

39. 白金製剤が、シスプラチン、カルボプラチン、およびオキサリプラチンからなる群から選択される、項目32～38のいずれか1つに記載の方法。

40. 白金製剤が、カルボプラチンである、項目39に記載の方法。

41. がんが、肺、頭頸部、結腸、尿管上皮、前立腺、食道、膀胱、胃、神経内分泌系、間葉、乳房、卵巣、原発性腹膜、卵管、膵臓のがん、およびその組織学的サブタイプから選択される、項目32～40のいずれか1つに記載の方法。

42. 対象が少なくとも1ラウンドの事前のがん療法を受けたことがあり、任意選択的に、がんが、事前の療法に対して抵抗性であった、または抵抗性となった、項目32～41のいずれか1つに記載の方法。

43. 対象が、これまでにPARPiに基づく療法を受けたことがあり、任意選択的に、対象がPARPiに基づく療法を受けた後に再発または進行した、項目42に記載の方法。

44. がんが、卵巣がん、原発性腹膜がん、および卵管がんから選択されるPARPi抵抗性の再発性がんである、項目43に記載の方法。

45. PD-1アンタゴニストがアベルマブであり、約1600mgの投与量を用いてQ3Wで投与され、白金製剤がカルボプラチンであり、約5mg/mL・分の目標AUCによる投与量でQ3Wで投与され、ATRインヒビターが化合物1または薬学的に許容されるその塩であり、約90mg/m<sup>2</sup>の投与量でQ3Wで投与される、項目32～44のいずれか1つに記載の方法。

46. 化学療法(CT)、放射線療法(RT)、または化学療法および放射線療法(CRT)を対象に施行するステップをさらに含む、項目32～45のいずれか1つに記載の方法。

47. 導入相を含み、任意選択的に、導入相の終了後に維持相が後続する、項目32～46のいずれか1つに記載の方法。

48. PD-1アンタゴニスト、ATRインヒビター、および白金製剤が、導入相の期間中に投与される一方、維持相の期間中には、ATRインヒビターおよび白金製剤ではなくPD-1アンタゴニストが投与される、項目47に記載の方法。

49. PD-1アンタゴニスト、ATRインヒビター、白金製剤、ならびに少なくとも薬学的に許容される担体、賦形剤、添加剤、および/またはアジュバントを含む医薬組成物。

50. PD-1アンタゴニスト、ATRインヒビター、および白金製剤を含む組合せ物。

51. がん治療用の医薬品を製造するための、項目49に記載の医薬組成物または項目50に記載の組合せ物の使用。

52. 医薬品としての使用のための項目49に記載の組合せ物、または項目50に記載の医薬組成物。

53. PD-1アンタゴニスト、ATRインヒビター、および白金製剤を含むキット。

54. PD-1アンタゴニストと、対象におけるがんを治療する、またはその進行を遅延させるための、白金製剤およびATRインヒビターと組み合わせられるPD-1アンタゴニストの使用に関する指示を含む添付文書とを含むキット。

55. 白金製剤と、対象におけるがんを治療する、またはその進行を遅延させるための、PD-1アンタゴニストおよびATRインヒビターと組み合わせられる白金製剤の使用に

10

20

30

40

50

関する指示を含む添付文書とを含むキット。

56. 対象におけるがんを治療する、またはその進行を遅延させるための、PD-1 アンタゴニスト、ATR インヒビター、および白金製剤の使用に関する指示を含む添付文書をさらに含む、項目55に記載のキット。

57. 第1の容器、第2の容器、第3の容器、および添付文書を含み、第1の容器がPD-1 アンタゴニストを含む少なくとも1用量の医薬品を含み、第2の容器がATR インヒビターを含む少なくとも1用量の医薬品を含み、第3の容器が白金製剤を含む少なくとも1用量の医薬品を含み、および添付文書が、医薬品を使用してがんについて対象を治療するための指示を含み、；さらに任意選択的に、指示が、医薬品は、好ましくは免疫組織化学アッセイ法によって、PD-L1 発現について試験して陽性であるがんを有する対象を治療する際に使用されるように意図されることを記載する、項目56に記載のキット。

58. ATR インヒビターと、対象におけるがんを治療する、またはその進行を遅延させるための、PD-1 アンタゴニストおよび白金製剤と組み合わせられるATR インヒビターの使用に関する指示を含む添付文書とを含むキット。

59. がんを有する対象を治療するための組合せ物の使用をターゲット層に推奨するステップを含む、白金製剤およびATR インヒビターと組み合わせられるPD-1 アンタゴニストを通知する方法。

60. PD-1 アンタゴニスト、ATR インヒビター、および白金製剤のうちの1つまたは複数を用いた治療に対する、がんを有する対象の応答を測定するためのバイオマーカーの使用。

61. 治療がATR インヒビターおよび白金製剤による、項目60に記載の使用。

62. 治療が、PD-1 アンタゴニスト、ATR インヒビター、および白金製剤による、項目60に記載の使用。

63. バイオマーカーがインターフェロンである、項目60～62のいずれか1つに記載の使用。

64. バイオマーカーが、インターフェロン $\alpha$ 、インターフェロン $\beta$ 、およびインターフェロン $\gamma$ からなる群から選択される、項目63に記載の使用。

65. インターフェロンがヒト由来である、項目63または64に記載の使用。

66. インターフェロンの発現レベルが測定され、コントロールの発現レベルと比較される、項目60～65のいずれか1つに記載の使用。

67. コントロールと比較して発現レベルが増加すれば、対象は、PD-1 アンタゴニスト、ATR インヒビター、および／または白金製剤を用いた治療に対して応答性であることを示唆する、項目66に記載の使用。

68. PD-1 アンタゴニストが抗PD-L1 抗体またはその抗原結合断片である、項目60および項目62～67のいずれか1つに記載の使用。

69. PD-1 アンタゴニストが、配列番号1、2、および3のアミノ酸配列を有する3つの相補性決定領域を含む重鎖、ならびに配列番号4、5、および6のアミノ酸配列を有する3つの相補性決定領域を含む軽鎖を含む抗PD-L1 抗体またはその抗原結合断片である、項目60および項目62～68のいずれか1つに記載の使用。

70. PD-1 アンタゴニストが、配列番号7または8のアミノ酸配列を有する重鎖、および配列番号9のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む抗PD-L1 抗体またはその抗原結合断片である、項目60および項目62～69のいずれか1つに記載の使用。

71. PD-1 アンタゴニストがアベルマブである、項目60および項目62～70のいずれか1つに記載の使用。

72. ATR インヒビターが、化合物1または薬学的に許容されるその塩、化合物2または薬学的に許容されるその塩、化合物3または薬学的に許容されるその塩、化合物4または薬学的に許容されるその塩、および化合物5または薬学的に許容されるその塩からなる群から選択される、項目60～71のいずれか1つに記載の使用。

73. ATR インヒビターが、化合物1または薬学的に許容されるその塩である、項目60～72のいずれか1つに記載の使用。

10

20

30

40

50

74. 白金製剤が、シスプラチン、カルボプラチン、およびオキサリプラチンからなる群から選択される、項目60～73のいずれか1つに記載の使用。

75. 白金製剤がカルボプラチンである、項目60～74のいずれか1つに記載の使用。

76. 抗PD-L1抗体がアベルマブであり、ATRインヒビターが化合物1または薬学的に許容されるその塩であり、白金製剤がカルボプラチンである、項目60および項目62～75のいずれか1つに記載の使用。

77. PD-1アンタゴニスト、ATRインヒビター、および白金製剤を用いた治療に対する対象の応答を測定する方法であって、

a. がんを有する対象において、対象がPD-1アンタゴニスト、ATRインヒビター、および白金製剤で治療された後に、1つまたは複数のインターフェロンの発現レベルを測定するステップと、

b. 前記発現レベルを、1つまたは複数のインターフェロンのコントロール発現レベルと比較するステップであって、がんを有する対象における1つまたは複数のインターフェロン発現レベルが、1つまたは複数のコントロールのインターフェロン発現レベルを超える場合、がんを有する対象が治療に応答したとし、がんを有する対象における1つまたは複数のインターフェロン発現レベルが1つまたは複数のコントロールのインターフェロン発現レベルを超えない場合には、がんを有する対象は治療に応答しなかったとするステップと

を含む方法。

78. 1つまたは複数のインターフェロンのコントロール発現レベルが、治療されなかった対象または治療されなかった対象の群において測定される1つまたは複数のインターフェロンレベルである、項目77に記載の方法。

79. c. がんを有する対象が治療に応答した場合、治療を継続するステップ、および／またはがんを有する対象が治療に応答しなかった場合には、治療を中止するステップまたは治療の用量を修正するステップをさらに含む、項目77または78に記載の方法。

80. 1つまたは複数のインターフェロンが、インターフェロン $\alpha$ 、インターフェロン $\beta$ 、およびインターフェロン $\gamma$ からなる群から選択される、項目77～79のいずれか1つに記載の方法。

81. 1つまたは複数のインターフェロンが、インターフェロン $\alpha$ およびインターフェロン $\beta$ である、項目80に記載の方法。

82. 1つまたは複数のインターフェロンが、インターフェロン $\gamma$ である、項目80に記載の方法。

83. PD-1アンタゴニスト、ATRインヒビター、および白金製剤の投与後に、1つまたは複数のインターフェロンの発現レベルが対象において測定され、1つまたは複数のインターフェロンのコントロール発現レベルと比較され、前記対象における1つまたは複数のインターフェロン発現レベルが、1つまたは複数のコントロールのインターフェロン発現レベルを超える場合、対象は治療に応答したとし、対象における1つまたは複数のインターフェロン発現レベルが、1つまたは複数のコントロールのインターフェロン発現レベルを超えない場合には、対象は治療に応答しなかったとする、項目32～48に記載の方法。

84. 1つもしくは複数のインターフェロン発現レベルを比較した後、対象が治療に対して応答した場合、治療が継続され、および／または1つもしくは複数のインターフェロン発現レベルを比較した後、対象が治療に応答しなかった場合には、治療が中止され、もしくは治療の投与法が変更される、項目83に記載の方法。

85. 1つまたは複数のインターフェロンが、インターフェロン $\alpha$ 、インターフェロン $\beta$ 、およびインターフェロン $\gamma$ からなる群から選択される、項目83または84に記載の方法。

86. 1つまたは複数のインターフェロンが、インターフェロン $\alpha$ およびインターフェロン $\beta$ である、項目85に記載の方法。

10

20

30

40

50

87. 1つまたは複数のインターフェロンがインターフェロン $\gamma$ である、項目85に記載の方法。

【0174】

本明細書で引用された参考資料のすべては、本明細書により、本発明の開示において、参照として組み込まれている。

【0175】

本発明は、本明細書に記載する特定の分子、医薬組成物、使用、および方法に限定されず、したがってそのような事柄はもちろん変化し得ると理解される。本明細書で使用される用語は、特定の実施形態を記載するために限定されており、そして本発明の範囲を限定するようには意図されておらず、その範囲は、添付の特許請求の範囲によってのみ定義されるものと、やはり理解される。本発明に基づき必須である技術は、本明細書に詳記されている。詳記されないその他の技術は、当業者に周知されている公知標準法に対応する、または技術は、引用された参考資料、特許出願、または標準的な文献に、より詳細に記載されている。本出願においてその他の示唆が与えられない限り、それらは例に限定して用いられ、本発明に基づき必須であるとはみなされず、むしろその他の適するツールおよび生体物質に置き換わり得る。

【0176】

本明細書に記載するものと類似したまたは同等の方法および材料も、本発明の実践または試験において使用可能であるではあるものの、適する実施例が下記に記載されている。実施例では、汚染性の活性とは無縁である（実用上可能である限り）標準的な試薬およびバッファーが使用される。実施例は明確に示された特性の組合せに限定されず、むしろ例示された特性は、本発明の技術的問題が解決される限り、無制限に再度組合せ可能であるものと、実施例は特に解釈されるべきである。同様に、特許請求の範囲のいずれかに記載の特性は、1つまたは複数のその他の特許請求の範囲に記載の特性と組み合わせることができる。概略的および詳細に記載されている本発明が例証されるが、ただし下記の実施例により限定されない。

【実施例】

【0177】

[実施例1]

細胞増殖阻害に対するコンビナトリアル効果を分析するために、2つのATRインヒビター、ATR i 1（化合物1）およびATR i 2（化合物2）を、白金製剤のカルボプラチン、シスプラチン、およびオキサリプラチンを含む、様々な化学療法剤と組み合わせて独立に試験した。ATRインヒビターのATR i 1およびATR i 2を、0.02  $\mu$ Mおよび0.4  $\mu$ Mにおいてそれぞれ使用し、そして白金製剤を漸増濃度で使用した：カルボプラチン：100  $\mu$ M、25  $\mu$ M、6.25  $\mu$ M、1.56  $\mu$ M、391 nM；シスプラチン：10  $\mu$ M、2.5  $\mu$ M、625 nM、156 nM、39 nM；オキサリプラチン：25  $\mu$ M、6.25  $\mu$ M、1.56  $\mu$ M、391 nM、98 nM。35の異なるがん細胞系を、前記組合せ物を用いて処置した。

【0178】

実験条件／治療スケジュール：標準条件の下、細胞を96ウェルマイクロタイタープレートに播種した。細胞を処置前48時間放置した。処置を120時間実施し、そしてトリクロル酢酸を添加して停止させ、その後スルホローダミンB染色した。組合せには、両薬剤の対の同時添加が含まれた。

【0179】

化合物のコンビナトリアル効果を、これらの化合物の単独療法（組合せで使用される濃度と同一濃度を使用）について観測される阻害と比較して、その細胞増殖阻害を測定することにより決定した。併用効果を、BLISS独立性モデル（ $E1 + 2 = E1 + E2 - E1E2$ ）を使用して単剤療法効果の線形和を上回る過剰量として計算した。すべてのインヒビター濃度にわたり、平均BLISS過剰量を、単剤療法効果の線形和を上回る過剰量の平均として計算する。0.1を上回るプラスのBLISS過剰値は相乗的效果を表し、

また $-0.1$ 未満のBLISS過剰値は拮抗効果を表す。35の細胞系について、2つのATRインヒビターおよび記載した白金製剤を含む様々な化学療法剤を組み合わせたときのBLISS過剰測定値を、図3に示す。

【0180】

図3において観測されるように、2つのATRインヒビターは、白金製剤のカルボプラチン、シスプラチン、およびオキサリプラチンと組み合わせるとき、相乗的細胞増殖阻害を示す。

【0181】

特に強い治療効果が下記の状況において認められた：

【0182】

【表 1 - 1】

| 白金製剤    | ATRI   | 細胞系      | 起源  | BLISS 過剰量   |
|---------|--------|----------|-----|-------------|
| カルボプラチン | ATRI 1 | A549     | 肺   | 0.121196631 |
| カルボプラチン | ATRI 1 | A673     | 筋肉  | 0.477068952 |
| カルボプラチン | ATRI 1 | BXPC3    | 膵臓  | 0.146420188 |
| カルボプラチン | ATRI 1 | CALU6    | 肺   | 0.163731081 |
| カルボプラチン | ATRI 1 | COLO205  | 結腸  | 0.147193806 |
| カルボプラチン | ATRI 1 | DU145    | 前立腺 | 0.373382961 |
| カルボプラチン | ATRI 1 | HL-60    | 血液学 | 0.288214316 |
| カルボプラチン | ATRI 1 | LOVO     | 結腸  | 0.108299031 |
| カルボプラチン | ATRI 1 | MCF7     | 乳房  | 0.134628294 |
| カルボプラチン | ATRI 1 | MDAMB231 | 乳房  | 0.356878196 |
| カルボプラチン | ATRI 1 | MDAMB435 | 皮膚  | 0.35185886  |
| カルボプラチン | ATRI 1 | MHHES1   | 骨   | 0.126437348 |
| カルボプラチン | ATRI 1 | MIAPACA2 | 膵臓  | 0.308854247 |
| カルボプラチン | ATRI 1 | MV4-11   | 血液学 | 0.148229027 |
| カルボプラチン | ATRI 1 | NCIH460  | 肺   | 0.188252583 |
| カルボプラチン | ATRI 1 | PANC1    | 膵臓  | 0.234922833 |
| カルボプラチン | ATRI 1 | PBMC     | 血液学 | 0.10145506  |
| カルボプラチン | ATRI 1 | RDES     | 骨   | 0.322748341 |
| カルボプラチン | ATRI 1 | SAOS2    | 骨   | 0.135893442 |
| カルボプラチン | ATRI 1 | SW620    | 結腸  | 0.17400545  |
| カルボプラチン | ATRI 1 | U2OS     | 骨   | 0.450328304 |
| カルボプラチン | ATRI 1 | WSU-NHL  | 血液学 | 0.248508988 |
| カルボプラチン | ATRI 2 | A204     | 筋肉  | 0.249590261 |
| カルボプラチン | ATRI 2 | A375     | 皮膚  | 0.17940193  |
| カルボプラチン | ATRI 2 | A549     | 肺   | 0.175413086 |
| カルボプラチン | ATRI 2 | A673     | 筋肉  | 0.50494045  |
| カルボプラチン | ATRI 2 | ASPC1    | 膵臓  | 0.226636349 |
| カルボプラチン | ATRI 2 | BXPC3    | 膵臓  | 0.283986217 |
| カルボプラチン | ATRI 2 | CALU6    | 肺   | 0.223137608 |

【表 1 - 2】

|         |        |            |     |             |
|---------|--------|------------|-----|-------------|
| カルボプラチン | ATRi 2 | COLO205    | 結腸  | 0.252726587 |
| カルボプラチン | ATRi 2 | DU145      | 前立腺 | 0.492974    |
| カルボプラチン | ATRi 2 | GRANTA-519 | 血液学 | 0.151399735 |
| カルボプラチン | ATRi 2 | HCT116     | 結腸  | 0.118098944 |
| カルボプラチン | ATRi 2 | HL-60      | 血液学 | 0.322629825 |
| カルボプラチン | ATRi 2 | HT29       | 結腸  | 0.312381037 |
| カルボプラチン | ATRi 2 | IGROV1     | 卵巣  | 0.217706292 |
| カルボプラチン | ATRi 2 | LOVO       | 結腸  | 0.301650615 |
| カルボプラチン | ATRi 2 | MCF7       | 乳房  | 0.130566415 |
| カルボプラチン | ATRi 2 | MDAMB231   | 乳房  | 0.401300128 |
| カルボプラチン | ATRi 2 | MDAMB435   | 皮膚  | 0.333422413 |
| カルボプラチン | ATRi 2 | MIAPACA2   | 膵臓  | 0.363426483 |
| カルボプラチン | ATRi 2 | MV4-11     | 血液学 | 0.219553367 |
| カルボプラチン | ATRi 2 | NCIH460    | 肺   | 0.197141594 |
| カルボプラチン | ATRi 2 | PANC1      | 膵臓  | 0.236938398 |
| カルボプラチン | ATRi 2 | PBMC       | 血液学 | 0.21450182  |
| カルボプラチン | ATRi 2 | RDES       | 骨   | 0.386208527 |
| カルボプラチン | ATRi 2 | SAOS2      | 骨   | 0.216863472 |
| カルボプラチン | ATRi 2 | SW620      | 結腸  | 0.168742165 |
| カルボプラチン | ATRi 2 | U2OS       | 骨   | 0.687381648 |
| カルボプラチン | ATRi 2 | U87MG      | 脳   | 0.234321881 |
| カルボプラチン | ATRi 2 | WSU-NHL    | 血液学 | 0.355193663 |
| シスプラチン  | ATRi 1 | A204       | 筋肉  | 0.19694654  |
| シスプラチン  | ATRi 1 | A375       | 皮膚  | 0.124244252 |
| シスプラチン  | ATRi 1 | A549       | 肺   | 0.153418836 |
| シスプラチン  | ATRi 1 | A673       | 筋肉  | 0.500829877 |
| シスプラチン  | ATRi 1 | BXPC3      | 膵臓  | 0.114832942 |
| シスプラチン  | ATRi 1 | CALU6      | 肺   | 0.19281478  |
| シスプラチン  | ATRi 1 | COLO205    | 結腸  | 0.247980039 |
| シスプラチン  | ATRi 1 | DU145      | 前立腺 | 0.489546417 |

【表 1 - 3】

|        |        |            |     |             |
|--------|--------|------------|-----|-------------|
| シスプラチン | ATRi 1 | GRANTA-519 | 血液学 | 0.106528853 |
| シスプラチン | ATRi 1 | HL-60      | 血液学 | 0.359186244 |
| シスプラチン | ATRi 1 | IGROV1     | 卵巣  | 0.128205257 |
| シスプラチン | ATRi 1 | LOVO       | 結腸  | 0.133119727 |
| シスプラチン | ATRi 1 | MCF7       | 乳房  | 0.214646867 |
| シスプラチン | ATRi 1 | MDAMB231   | 乳房  | 0.356521065 |
| シスプラチン | ATRi 1 | MDAMB435   | 皮膚  | 0.3829918   |
| シスプラチン | ATRi 1 | MHHES1     | 骨   | 0.192779097 |
| シスプラチン | ATRi 1 | MIAPACA2   | 膵臓  | 0.413789124 |
| シスプラチン | ATRi 1 | MV4-11     | 血液学 | 0.231201135 |
| シスプラチン | ATRi 1 | NCIH460    | 肺   | 0.282144394 |
| シスプラチン | ATRi 1 | PANC1      | 膵臓  | 0.197466011 |
| シスプラチン | ATRi 1 | PBMC       | 血液学 | 0.170744463 |
| シスプラチン | ATRi 1 | RDES       | 骨   | 0.382471067 |
| シスプラチン | ATRi 1 | SAOS2      | 骨   | 0.178936662 |
| シスプラチン | ATRi 1 | SW620      | 結腸  | 0.222950882 |
| シスプラチン | ATRi 1 | U2OS       | 骨   | 0.502848671 |
| シスプラチン | ATRi 1 | U87MG      | 脳   | 0.146487922 |
| シスプラチン | ATRi 1 | WSU-NHL    | 血液学 | 0.176223278 |
| シスプラチン | ATRi 2 | A204       | 筋肉  | 0.338160004 |
| シスプラチン | ATRi 2 | A375       | 皮膚  | 0.266859254 |
| シスプラチン | ATRi 2 | A549       | 肺   | 0.243195538 |
| シスプラチン | ATRi 2 | A673       | 筋肉  | 0.529955464 |
| シスプラチン | ATRi 2 | ASPC1      | 膵臓  | 0.217564753 |
| シスプラチン | ATRi 2 | BXPC3      | 膵臓  | 0.264428379 |
| シスプラチン | ATRi 2 | CALU6      | 肺   | 0.206811222 |
| シスプラチン | ATRi 2 | COLO205    | 結腸  | 0.289788048 |
| シスプラチン | ATRi 2 | DU145      | 前立腺 | 0.567171683 |
| シスプラチン | ATRi 2 | GRANTA-519 | 血液学 | 0.237785072 |
| シスプラチン | ATRi 2 | HCT116     | 結腸  | 0.129577463 |

【表 1 - 4】

|          |        |          |      |             |
|----------|--------|----------|------|-------------|
| シスプラチン   | ATRi 2 | HL-60    | 血液学  | 0.332324212 |
| シスプラチン   | ATRi 2 | HT29     | 結腸   | 0.375966052 |
| シスプラチン   | ATRi 2 | IGROV1   | 卵巣   | 0.265210007 |
| シスプラチン   | ATRi 2 | IMR90    | 肺    | 0.150381193 |
| シスプラチン   | ATRi 2 | LOVO     | 結腸   | 0.363859362 |
| シスプラチン   | ATRi 2 | MCF7     | 乳房   | 0.229404094 |
| シスプラチン   | ATRi 2 | MDAMB231 | 乳房   | 0.335689756 |
| シスプラチン   | ATRi 2 | MDAMB435 | 皮膚   | 0.305382726 |
| シスプラチン   | ATRi 2 | MDAMB436 | 乳房   | 0.105941911 |
| シスプラチン   | ATRi 2 | MHHES1   | 骨    | 0.142251524 |
| シスプラチン   | ATRi 2 | MIAPACA2 | 膵臓   | 0.408497284 |
| シスプラチン   | ATRi 2 | MV4-11   | 血液学  | 0.300599435 |
| シスプラチン   | ATRi 2 | NCIH460  | 肺    | 0.292234633 |
| シスプラチン   | ATRi 2 | PANC1    | 膵臓   | 0.263966822 |
| シスプラチン   | ATRi 2 | PBMC     | 血液学  | 0.300277861 |
| シスプラチン   | ATRi 2 | RAMOS    | 血液学  | 0.117544179 |
| シスプラチン   | ATRi 2 | RDES     | 骨    | 0.416759146 |
| シスプラチン   | ATRi 2 | SAOS2    | 骨    | 0.257010529 |
| シスプラチン   | ATRi 2 | SW620    | 結腸   | 0.20073269  |
| シスプラチン   | ATRi 2 | U2OS     | 骨    | 0.710054514 |
| シスプラチン   | ATRi 2 | U87MG    | 脳    | 0.287615857 |
| シスプラチン   | ATRi 2 | WSU-NHL  | 血液学  | 0.305392445 |
| オキサリプラチン | ATRi 1 | A673     | 筋肉   | 0.398164808 |
| オキサリプラチン | ATRi 1 | COLO205  | 結腸   | 0.168087736 |
| オキサリプラチン | ATRi 1 | DU145    | 前立腺  | 0.439897865 |
| オキサリプラチン | ATRi 1 | HL-60    | 血液学  | 0.278503965 |
| オキサリプラチン | ATRi 1 | HT1080   | 結合組織 | 0.171160855 |
| オキサリプラチン | ATRi 1 | MDAMB231 | 乳房   | 0.188547957 |
| オキサリプラチン | ATRi 1 | MDAMB435 | 皮膚   | 0.212591265 |
| オキサリプラチン | ATRi 1 | MIAPACA2 | 膵臓   | 0.212851831 |

【表 1 - 5】

|          |        |            |     |             |
|----------|--------|------------|-----|-------------|
| オキサリプラチン | ATRi 1 | MV4-11     | 血液学 | 0.1369089   |
| オキサリプラチン | ATRi 1 | RDES       | 骨   | 0.332767017 |
| オキサリプラチン | ATRi 1 | U2OS       | 骨   | 0.165598744 |
| オキサリプラチン | ATRi 1 | WSU-NHL    | 血液学 | 0.18190226  |
| オキサリプラチン | ATRi 2 | A204       | 筋肉  | 0.117462267 |
| オキサリプラチン | ATRi 2 | A375       | 皮膚  | 0.18963669  |
| オキサリプラチン | ATRi 2 | A549       | 肺   | 0.140667935 |
| オキサリプラチン | ATRi 2 | A673       | 筋肉  | 0.462537651 |
| オキサリプラチン | ATRi 2 | ASPC1      | 膵臓  | 0.120760827 |
| オキサリプラチン | ATRi 2 | BXPC3      | 膵臓  | 0.217521464 |
| オキサリプラチン | ATRi 2 | COLO205    | 結腸  | 0.262943622 |
| オキサリプラチン | ATRi 2 | DU145      | 前立腺 | 0.561849335 |
| オキサリプラチン | ATRi 2 | GRANTA-519 | 血液学 | 0.193546237 |
| オキサリプラチン | ATRi 2 | HCT116     | 結腸  | 0.106439    |
| オキサリプラチン | ATRi 2 | HL-60      | 血液学 | 0.272291113 |
| オキサリプラチン | ATRi 2 | HT29       | 結腸  | 0.277891345 |
| オキサリプラチン | ATRi 2 | IGROV1     | 卵巣  | 0.210629861 |
| オキサリプラチン | ATRi 2 | LOVO       | 結腸  | 0.256302125 |
| オキサリプラチン | ATRi 2 | MCF7       | 乳房  | 0.225685532 |
| オキサリプラチン | ATRi 2 | MDAMB231   | 乳房  | 0.178692882 |
| オキサリプラチン | ATRi 2 | MDAMB435   | 皮膚  | 0.203776377 |
| オキサリプラチン | ATRi 2 | MHHES1     | 骨   | 0.151955699 |
| オキサリプラチン | ATRi 2 | MIAPACA2   | 膵臓  | 0.118755662 |
| オキサリプラチン | ATRi 2 | MV4-11     | 血液学 | 0.127773664 |
| オキサリプラチン | ATRi 2 | NCIH460    | 肺   | 0.159921419 |
| オキサリプラチン | ATRi 2 | PANC1      | 膵臓  | 0.100739372 |
| オキサリプラチン | ATRi 2 | PBMC       | 血液学 | 0.23765779  |
| オキサリプラチン | ATRi 2 | RDES       | 骨   | 0.351486564 |
| オキサリプラチン | ATRi 2 | SAOS2      | 骨   | 0.116150755 |
| オキサリプラチン | ATRi 2 | SW620      | 結腸  | 0.103447461 |

【表 1－6】

|          |        |         |     |             |
|----------|--------|---------|-----|-------------|
| オキサリプラチン | ATRi 2 | U2OS    | 骨   | 0.580457627 |
| オキサリプラチン | ATRi 2 | U87MG   | 脳   | 0.153359354 |
| オキサリプラチン | ATRi 2 | WSU-NHL | 血液学 | 0.163869039 |

## 【0188】

10

## [実施例 2]

マウス皮下MC38腫瘍モデルを対象とする三剤併用治療における抗腫瘍有効性の *in vivo* 試験

この試験の目的は、C57BL/6マウスにおける、皮下MC38結腸直腸がんシンジエニックモデルにおいて、アベルマブ、白金製剤（シスプラチンまたはカルボプラチン）、およびATRi1（化合物1）を含む三剤併用治療の、*in vivo*での抗腫瘍有効性を評価することであった。

## 【0189】

## 細胞培養物

MC38腫瘍細胞を、10%の熱失活させたウシ胎仔血清、100U/mlのペニシリン、および100μg/mlのストレプトマイシンが補充されたDMEM+2mMのグルタミン中、5%のCO<sub>2</sub>を含む空気からなる雰囲気内、37℃において、単層培養物として *in vitro* で維持した。トリプシン-EDTA処理により1週間に2回、腫瘍細胞をルーチン的に継代培養した。指数増殖期において増殖している細胞を採取し、そして腫瘍接種用としてカウントした。

20

## 【0190】

## 腫瘍接種および動物のグルーピング

腫瘍を発現させるために、MC38細胞（ $3 \times 10^5$  個）を含む0.1mLのPBSを用いて、各マウスの右側上部側腹部の皮下に接種した。腫瘍接種後の7日目（平均腫瘍サイズがおよそ80mm<sup>3</sup>に達したとき）に治療を開始した。動物の腫瘍容積に基づき階層化されたランダム化を実施するエクセルベースのランダム化ソフトウェアを使用して、動物をいくつかの群に割り付けた。各群は、担腫瘍マウス10匹から構成された。実験デザイン表2および表6にそれぞれ示す事前に決定されたレジメンに基づき、試験される化合物をマウスに投与した。

30

## 【0191】

【表 2】

試験化合物(表 1)

| 試験化合物        | 溶媒                                                        |
|--------------|-----------------------------------------------------------|
| アベルマブ        | PBS                                                       |
| アイソタイプコントロール | PBS                                                       |
| シスプラチン       | 0.9% 生理食塩水                                                |
| カルボプラチン      | 0.9% 生理食塩水                                                |
| ATRi 1       | 0.5%Methocel K4M Premium/0.25%Tween 20<br>(溶媒はビヒクルとも呼ばれる) |

10

## 【0192】

## 腫瘍測定およびエンドポイント

主要エンドポイントは、腫瘍増殖を遅延させることができるか、またはマウスを治癒させることができるか確かめることであった。腫瘍サイズを、1週間に2回、カリパスを使用して2寸法測定し、そして容積を、式： $V = 0.5 a \times b^2$ （aおよびbは、それぞれ腫瘍の長径および短径である）を使用して $\text{mm}^3$ で表した。腫瘍サイズは、次にT/C値の計算で使用した。T/C値（%）は抗腫瘍有効性の指標である；TおよびCは、それぞれ所定日における治療群およびコントロール群の平均容積である。式： $TGI(\%) = [1 - (Ti - T0) / (Vi - V0)] \times 100$ を使用してTGIを群毎に計算した；Tiは、所定日における治療群の平均腫瘍容積であり、T0は、治療開始日における治療群の平均腫瘍容積であり、Viは、Tiと同一日におけるビヒクルコントロール群の平均腫瘍容積であり、V0は、治療開始日におけるビヒクル群の平均腫瘍容積である。動物の腫瘍量が3,000 $\text{mm}^3$ に達したら、IACUCの規定に従い動物を安楽死させ、そしてこのエンドポイントに到達するまでの時間をカプランマイヤー生存分析のために使用した。

20

30

## 【0193】

## 統計分析

群間腫瘍容積差の統計分析を、治療開始後17日目の療法上最良の時点において取得したデータを対象に実施した。一元ANOVAを実施し、そして有意なF統計量（誤差分散に対する治療分散の比）が得られたとき、群間比較を、ゲームズ-ハウエル検定（Games-Howell test）を用いて実施した。すべてのデータについて、SPSS 17.0を使用して分析した。 $p < 0.05$ を統計的に有意とみなした。

## 【0194】

群間生存率における差の統計分析を、治療開始後最長66日目までの生存データについて実施した。カプランマイヤー検定を実施し、Graph Pad Prism 6.0.を使用してすべてのデータを分析し、ログランク検定を用いて群間比較を実施し、 $p < 0.05$ を統計的に有意とみなした。

40

## 【0195】

実験2A：MC38モデルにおけるアベルマブ、シスプラチン、およびATRi 1の三剤の組合せ

アベルマブ、シスプラチン、およびATRi 1三剤の組合せの抗腫瘍有効性を、上記方法に従い、および表2で概説する実験デザインを用いて試験した。

## 【0196】

【表 3】

実験デザイン(表 2):

| 群 | N <sup>a</sup> | 治療           | 用量          | 投与経路        | スケジュール   |
|---|----------------|--------------|-------------|-------------|----------|
| 1 | 10             | アイソタイプコントロール | 400 $\mu$ g | <i>i.v.</i> | 3、6、9 日目 |
|   |                | 0.9% 生理食塩水   | -           | <i>i.p.</i> | 0、7 日目   |
|   |                | ビヒクル         | -           | <i>p.o.</i> | 0、7 日目   |
| 2 | 10             | アベルマブ        | 400 $\mu$ g | <i>i.v.</i> | 3、6、9 日目 |
|   |                | 0.9% 生理食塩水   | -           | <i>i.p.</i> | 0、7 日目   |
|   |                | ビヒクル         | -           | <i>p.o.</i> | 0、7 日目   |
| 3 | 10             | アイソタイプコントロール | 400 $\mu$ g | <i>i.v.</i> | 3、6、9 日目 |
|   |                | シスプラチン       | 3.5 mg/kg   | <i>i.p.</i> | 0、7 日目   |
|   |                | ビヒクル         | -           | <i>p.o.</i> | 0、7 日目   |
| 4 | 10             | アイソタイプコントロール | 400 $\mu$ g | <i>i.v.</i> | 3、6、9 日目 |
|   |                | 0.9% 生理食塩水   | -           | <i>i.p.</i> | 0、7 日目   |
|   |                | ATRi 1       | 60 mg/kg    | <i>p.o.</i> | 0、7 日目   |
| 5 | 10             | アベルマブ        | 400 $\mu$ g | <i>i.v.</i> | 3、6、9 日目 |
|   |                | シスプラチン       | 3.5 mg/kg   | <i>i.p.</i> | 0、7 日目   |
|   |                | ビヒクル         | -           | <i>p.o.</i> | 0、7 日目   |
| 6 | 10             | アベルマブ        | 400 $\mu$ g | <i>i.v.</i> | 3、6、9 日目 |
|   |                | 0.9% 生理食塩水   | -           | <i>i.p.</i> | 0、7 日目   |
|   |                | ATRi 1       | 60 mg/kg    | <i>p.o.</i> | 0、7 日目   |
| 7 | 10             | アイソタイプコントロール | 400 $\mu$ g | <i>i.v.</i> | 3、6、9 日目 |
|   |                | シスプラチン       | 3.5 mg/kg   | <i>i.p.</i> | 0、7 日目   |
|   |                | ATRi 1       | 60 mg/kg    | <i>p.o.</i> | 0、7 日目   |
| 8 | 10             | アベルマブ        | 400 $\mu$ g | <i>i.v.</i> | 3、6、9 日目 |
|   |                | シスプラチン       | 3.5 mg/kg   | <i>i.p.</i> | 0、7 日目   |
|   |                | ATRi 1       | 60 mg/kg    | <i>p.o.</i> | 0、7 日目   |

注記:

a. N: 1 群当たりの動物の数。

【0197】

毒性の間接的測定として体重変化をモニタリングし、その結果を図 4 に示す。

【0198】

異なるマウスの腫瘍増殖曲線を図 5 に示し、また 17 日目の腫瘍増殖阻害を下記の表 3

10

20

30

40

50

に示す。

【0199】

【表4】

腫瘍増殖阻害分析(表3)

| 治療群 | 17日目の腫瘍サイズ(mm <sup>3</sup> ) <sup>a</sup> | T/C (%) | TGI%(%) | p 値<br>一元 ANOVA |
|-----|-------------------------------------------|---------|---------|-----------------|
| 1   | 1725±367                                  | --      | --      | --              |
| 2   | 1038±250                                  | 60.2    | 41.8    | 0.773           |
| 3   | 1088±221                                  | 63.1    | 38.7    | 0.803           |
| 4   | 1534±267                                  | 88.9    | 11.6    | 1.000           |
| 5   | 380±124                                   | 22.0    | 81.8    | 0.077           |
| 6   | 1062±274                                  | 61.6    | 40.3    | 0.823           |
| 7   | 539±123                                   | 31.2    | 72.1    | 0.139           |
| 8   | 79±46                                     | 4.6     | 100.1   | 0.026           |

注記:

a. 平均値±SEM.

【0200】

ビヒクル治療動物の平均腫瘍サイズは、処置開始後の17日目に1,725mm<sup>3</sup>に達した。単一薬剤として400μgのアベルマブ、単一薬剤として3.5mg/kgのシスプラチン、および単一薬剤として60mg/kgのATRi1を用いた治療は、わずかな抗腫瘍活性しか有さなかった；平均腫瘍サイズは、17日目においてそれぞれ1,038mm<sup>3</sup>、1,088mm<sup>3</sup>、および1,534mm<sup>3</sup>であった（ビヒクル群と比較して、それぞれ、T/C値=60.2%、63.1%、および88.9%；TGI=41.8%、38.7%、および11.6%、p=0.773、0.803、および1.000）。

【0201】

400μgのアベルマブおよび3.5mg/kgのシスプラチンを用いた二剤併用治療は、顕著な抗腫瘍活性を示し、17日目の平均腫瘍サイズは380mm<sup>3</sup>であった（ビヒクル群と比較して、T/C値=22.0%、TGI=81.8%、p=0.077）。400μgのアベルマブおよび60mg/kgのATRi1を用いた二剤併用治療は、わずかな抗腫瘍活性を示し、17日目の平均腫瘍サイズは1,062mm<sup>3</sup>であった（ビヒクル群と比較して、T/C値=61.6%、TGI=40.3%、p=0.823）。3.5mg/kgのシスプラチンおよび60mg/kgのATRi1を用いた二剤併用治療は、顕著な抗腫瘍活性を示し、17日目の平均腫瘍サイズは539mm<sup>3</sup>であった（ビヒクル群と比較して、T/C値=31.2%、TGI=72.1%、p=0.139）。400μgのアベルマブ、3.5mg/kgのシスプラチン、および60mg/kgのATRi1を用いた三剤併用治療が最高抗腫瘍活性を示し、17日目の平均腫瘍サイズは79mm<sup>3</sup>であった（ビヒクル群と比較してT/C値=4.6%、TGI=100.1%、p=0.026）。

【0202】

生存データは、図6、ならびに下記の表4および表5に反映されている。

【0203】

【表 5】

最長 66 日までの生存データに基づき計算した、マウス皮下 MC38 結腸直腸がんシンジェニックモデルにおける三剤併用治療のカプランマイヤー生存分析(表 4)

| 治療群 | メジアン生存期間、<br>日数 | ログランク検定の<br>P 値 <sup>a</sup> | 66 日目における非<br>担腫瘍マウス |
|-----|-----------------|------------------------------|----------------------|
| 1   | 21.5            | -                            | 0/10                 |
| 2   | 26              | 0.0753                       | 0/10                 |
| 3   | 28              | 0.1220                       | 0/10                 |
| 4   | 24              | 0.9640                       | 0/10                 |
| 5   | 38.5            | 0.0002                       | 2/10                 |
| 6   | 29.5            | 0.0272                       | 0/10                 |
| 7   | 29.5            | 0.0010                       | 0/10                 |
| 8   | 未到達             | <0.0001                      | 7/10                 |

注記:

- a. 群間比較はログランク検定を用いて実施した(ビヒクル群との比較)。

【0204】

【表 6】

最長 66 日目までの生存データに基づく、三剤併用治療対各二剤併用治療のカプランマイヤー生存分析(表 5)

| 治療群 | メジアン生存期間、日<br>数 | ログランク検定の P 値<br>a |
|-----|-----------------|-------------------|
| 5   | 38.5            | 0.0150            |
| 6   | 29.5            | <0.0001           |
| 7   | 29.5            | 0.0002            |
| 8   | 未到達             | -                 |

- a. 群間比較はログランク検定を用いて実施した(三剤併用治療群との比較)。

【0205】

ビヒクル治療群と比較して、二剤併用治療（アベルマブ＋シスプラチン；アベルマブ＋ATR i 1；シスプラチン＋ATR i 1）、および三剤併用治療（アベルマブ＋シスプラチン＋ATR i 1）は、この試験における動物の生存率を有意に延長した（ビヒクル群と比較して、それぞれ、 $p = 0.0002$ 、 $0.0272$ 、 $0.0010$ 、 $<0.0001$ ）。各二剤併用治療群（アベルマブ＋シスプラチン；アベルマブ＋ATR i 1；シスプラチン＋ATR i 1）と比較して、三剤併用治療（アベルマブ＋シスプラチン＋ATR i 1）は、動物の生存率を有意に延長した（三剤併用治療群と比較して、それぞれ、 $p = 0.0150$ 、 $<0.0001$ 、 $0.0002$ ）。

【0206】

まとめとして、アベルマブ、シスプラチン、ATR i 1 組合せ治療は、MC38 結腸直腸がんシンジェニックモデルにおいて高抗腫瘍活性を示した。

【0207】

実験 2 B：アベルマブ、カルボプラチン、および ATR i 1 の三剤の組合せ

上記方法に従い、および表 6 に概説する実験デザインを用いて、三剤の組合せ（アベルマブ、カルボプラチン、および A T R i 1）の抗腫瘍有効性を試験した。

【 0 2 0 8 】

【表 7】

実験デザイン(表 6):

| 群 | N <sup>a</sup> | 治療           | 用量          | 投与経路        | スケジュール   |
|---|----------------|--------------|-------------|-------------|----------|
| 1 | 10             | アイソタイプコントロール | 400 $\mu$ g | <i>i.v.</i> | 3、6、9 日目 |
|   |                | 0.9% 生理食塩水   | -           | <i>i.p.</i> | 0、7 日目   |
|   |                | ビヒクル         | -           | <i>p.o.</i> | 0、7 日目   |
| 2 | 10             | アベルマブ        | 400 $\mu$ g | <i>i.v.</i> | 3、6、9 日目 |
|   |                | 0.9% 生理食塩水   | -           | <i>i.p.</i> | 0、7 日目   |
|   |                | ビヒクル         | -           | <i>p.o.</i> | 0、7 日目   |
| 3 | 10             | アイソタイプコントロール | 400 $\mu$ g | <i>i.v.</i> | 3、6、9 日目 |
|   |                | カルボプラチン      | 60 mg/kg    | <i>i.p.</i> | 0、7 日目   |
|   |                | ビヒクル         | -           | <i>p.o.</i> | 0、7 日目   |
| 4 | 10             | アイソタイプコントロール | 400 $\mu$ g | <i>i.v.</i> | 3、6、9 日目 |
|   |                | 0.9% 生理食塩水   | -           | <i>i.p.</i> | 0、7 日目   |
|   |                | AT Ri 1      | 60 mg/kg    | <i>p.o.</i> | 0、7 日目   |
| 5 | 10             | アベルマブ        | 400 $\mu$ g | <i>i.v.</i> | 3、6、9 日目 |
|   |                | カルボプラチン      | 60 mg/kg    | <i>i.p.</i> | 0、7 日目   |
|   |                | ビヒクル         | -           | <i>p.o.</i> | 0、7 日目   |
| 6 | 10             | アベルマブ        | 400 $\mu$ g | <i>i.v.</i> | 3、6、9 日目 |
|   |                | 0.9% 生理食塩水   | -           | <i>i.p.</i> | 0、7 日目   |
|   |                | AT Ri 1      | 60 mg/kg    | <i>p.o.</i> | 0、7 日目   |
| 7 | 10             | アイソタイプコントロール | 400 $\mu$ g | <i>i.v.</i> | 3、6、9 日目 |
|   |                | カルボプラチン      | 60 mg/kg    | <i>i.p.</i> | 0、7 日目   |
|   |                | AT Ri 1      | 60 mg/kg    | <i>p.o.</i> | 0、7 日目   |
| 8 | 10             | アベルマブ        | 400 $\mu$ g | <i>i.v.</i> | 3、6、9 日目 |
|   |                | カルボプラチン      | 60 mg/kg    | <i>i.p.</i> | 0、7 日目   |
|   |                | AT Ri 1      | 60 mg/kg    | <i>p.o.</i> | 0、7 日目   |

注記:

a. N: 1 群当たりの動物の数。

【 0 2 0 9 】

毒性の間接的測定として体重変化をモニタリングし、その結果を図 7 に示す。

【0210】

異なるマウスの腫瘍増殖曲線を図 8 に示し、また 17 日目の腫瘍増殖阻害を下記の表 7 に示す。

【0211】

【表 8】

腫瘍増殖阻害分析(表 7)

| 治療群 | 17 日目の腫瘍サイズ(mm <sup>3</sup> ) <sup>a</sup> | T/C (%) | TGI%(%) | p 値、<br>一元 ANOVA |
|-----|--------------------------------------------|---------|---------|------------------|
| 1   | 1409±334                                   | --      | --      | --               |
| 2   | 774±153                                    | 54.9    | 47.8    | 0.674            |
| 3   | 671±160                                    | 47.6    | 55.5    | 0.521            |
| 4   | 1824±245                                   | 129.5   | -31.2   | 0.968            |
| 5   | 284±55                                     | 20.2    | 84.7    | 0.098            |
| 6   | 769±244                                    | 54.6    | 48.2    | 0.774            |
| 7   | 149±53                                     | 10.6    | 94.8    | 0.056            |
| 8   | 115±77                                     | 8.2     | 97.4    | 0.049            |

注記:

a. 平均値±SEM.

【0212】

ビヒクル治療動物の平均腫瘍サイズは、治療開始後 17 日目に 1, 409 mm<sup>3</sup> に達した。単一薬剤として 400 μg のアベルマブ、単一薬剤として 60 mg/kg のカルボプラチン、および単一薬剤として 60 mg/kg の ATRi1 を用いた治療は、わずかな抗腫瘍活性しか有さなかった；平均腫瘍サイズは、17 日目にそれぞれ 774 mm<sup>3</sup>、671 mm<sup>3</sup>、および 1, 824 mm<sup>3</sup> であった（ビヒクル群と比較して、それぞれ、T/C 値 = 54.9%、47.6%、および 129.5%；TGI = 47.8%、55.5%、および -31.2%、p = 0.674、0.521、および 0.968）。

【0213】

400 μg のアベルマブおよび 60 mg/kg のカルボプラチンを用いた二剤併用治療は、顕著な抗腫瘍活性を示し、17 日目の平均腫瘍サイズは 284 mm<sup>3</sup> であった（ビヒクル群と比較して、T/C 値 = 20.2%、TGI = 84.7%、p = 0.098）。400 μg のアベルマブおよび 60 mg/kg の ATRi1 を用いた二剤併用治療は、わずかな抗腫瘍活性しか示さず、17 日目の平均腫瘍サイズは 769 mm<sup>3</sup> であった（ビヒクル群と比較して、T/C 値 = 54.6%、TGI = 48.2%、p = 0.774）。60 mg/kg のカルボプラチンおよび 60 mg/kg の ATRi1 を用いた二剤併用治療は、顕著な抗腫瘍活性を示し、17 日目の平均腫瘍サイズは 149 mm<sup>3</sup> であった（ビヒクル群と比較して、T/C 値 = 10.6%、TGI = 94.8%、p = 0.056）。400 μg のアベルマブ、60 mg/kg のカルボプラチン、および 60 mg/kg の ATRi1 を用いた三剤併用治療が最高抗腫瘍活性を示し、17 日目の平均腫瘍サイズは 115 mm<sup>3</sup> であった（ビヒクル群と比較して、T/C 値 = 8.2%、TGI = 97.4%、p = 0.049）。

【0214】

生存データは、図 9、ならびに下記の表 8 および表 9 に反映されている。

【0215】

【表 9】

最長 66 日目までの生存データに基づき計算したマウス皮下 MC38 結腸直腸がんシンジェニックモデルにおける三剤併用治療のカプランマイヤー生存分析(表 8)

| 治療群 | メジアン生存期間、<br>日数 | ログランク検定の<br>P 値 <sup>a</sup> | 66 日目の非担腫瘍<br>マウス |
|-----|-----------------|------------------------------|-------------------|
| 1   | 22.5            |                              | 0/10              |
| 2   | 31              | 0.0196                       | 0/10              |
| 3   | 28              | 0.0450                       | 0/10              |
| 4   | 21              | 0.1425                       | 0/10              |
| 5   | 36.5            | 0.0001                       | 0/10              |
| 6   | 29.5            | 0.0586                       | 1/10              |
| 7   | 41.5            | <0.0001                      | 1/10              |
| 8   | 未到達             | <0.0001                      | 7/10              |

注記:

a. 群間比較はログランク検定を用いて実施した(ビヒクル群との比較)。

【0216】

【表 10】

最長 66 日目までの生存データに基づく、三剤併用治療対各二剤併用治療のカプランマイヤー生存分析(表 9)

| 治療群 | メジアン生存期間、<br>日数 | ログランク検定の<br>P 値 <sup>a</sup> |
|-----|-----------------|------------------------------|
| 5   | 36.5            | 0.0008                       |
| 6   | 29.5            | 0.0013                       |
| 7   | 41.5            | 0.0054                       |
| 8   | 未到達             | -                            |

a. 群間比較はログランク検定を用いて実施した(三剤併用治療群との比較)。

【0217】

ビヒクル治療群と比較して、二剤併用治療（アベルマブ＋カルボプラチン；アベルマブ＋A T R i 1；カルボプラチン＋A T R i 1）、および三剤併用治療（アベルマブ＋カルボプラチン＋A T R i 1）は、この試験における動物の生存率を有意に延長した（ビヒクル群と比較して、それぞれ、 $p = 0.0001$ 、 $< 0.0001$ 、 $< 0.0001$ ）。各二剤併用治療群（アベルマブ＋カルボプラチン；アベルマブ＋A T R i 1；カルボプラチン＋A T R i 1）と比較して、三剤併用治療（アベルマブ＋カルボプラチン＋A T R i 1）は、動物の生存率を有意に延長した（三剤併用治療群と比較して、それぞれ  $p = 0.0008$ 、 $0.0013$ 、 $0.0054$ ）。

【0218】

まとめとして、アベルマブ、カルボプラチン、A T R i 1 組合せ治療は、MC38 結腸

10

20

30

40

50

直腸がんシンジェニックモデルにおいて高抗腫瘍活性を示した。

【0219】

[実施例3]

MC38モデルにおける再チャレンジ試験

再チャレンジ試験の目的は、実施例2の有効性試験から生き残った動物が同一の腫瘍に対して防御免疫を獲得したか試験することであった。

【0220】

[実施例3A]

アベルマブ、シスプラチン、およびATR1の三剤の組合せ

この試験では、群5（アベルマブ、400  $\mu$ g + シスプラチン、3.5 mg/kg + ビヒクル）および群8（アベルマブ、400  $\mu$ g + シスプラチン、3.5 mg/kg + ATR1、60 mg/kg）に由来する生き残り動物を、第1回目のMC38接種後67日目に、MC38細胞  $3 \times 10^5$  個で再チャレンジした（表10）。細胞を動物の左側腹部内に注射した。

【0221】

【表11】

実験デザイン(表10)

| 実施例2Aによる治療群 | n <sup>a</sup> | 細胞系  | 細胞数/マウス         | 注射容積        |
|-------------|----------------|------|-----------------|-------------|
| ナイーブマウス     | 10             | MC38 | $3 \times 10^5$ | 100 $\mu$ l |
| 5           | 2              |      | $3 \times 10^5$ | 100 $\mu$ l |
| 8           | 7              |      | $3 \times 10^5$ | 100 $\mu$ l |

注記:

a. N: 1群当たりの動物の数。

【0222】

腫瘍増殖を移植後3週間にわたりモニタリングし、そして腫瘍容積を下記の表11に示す:

【0223】

10

20

30

## 【表 1 2】

腫瘍増殖データ(表 11)

| 日数 | 腫瘍容積(mm <sup>3</sup> ) <sup>a</sup> |       |       |
|----|-------------------------------------|-------|-------|
|    | 未治療マウス                              | 治療群 5 | 治療群 8 |
| 0  | 0±0                                 | 0±0   | 0±0   |
| 7  | 182±14                              | 0±0   | 0±0   |
| 11 | 346±49                              | 0±0   | 0±0   |
| 14 | 740±113                             | 0±0   | 0±0   |
| 18 | 1337±167                            | 0±0   | 0±0   |
| 21 | 2162±336                            | 0±0   | 0±0   |

10

注記:

a. 平均値±SEM

## 【0 2 2 4】

コントロールナードマウスの平均腫瘍サイズは、腫瘍移植後 21 日目において 2, 1 6 2 m m<sup>3</sup> に達した。全試験期間にわたり、MC 3 8 再チャレンジ後、群 5 および群 8 に由来する完全応答例において腫瘍増殖は見出されなかった。

20

## 【0 2 2 5】

まとめとして、生き残り動物は、同一の腫瘍に対して防御免疫を獲得したと思われる。

## 【0 2 2 6】

## [実施例 3 B]

アベルマブ、カルボプラチン、および A T R i 1 の三剤の組合せ

この試験では、群 6 (アベルマブ、4 0 0 μ g + 0. 9 % 生理食塩水 + A T R i 1、6 0 m g / k g)、群 7 (アイソタイプコントロール、4 0 0 μ g + カルボプラチン、6 0 m g / k g + A T R i 1、6 0 m g / k g)、および群 8 (アベルマブ、4 0 0 μ g + カルボプラチン、6 0 m g / k g + A T R i 1、6 0 m g / k g) に由来する生き残り動物を、第 1 回目の MC 3 8 接種後 6 7 日目に、MC 3 8 細胞 3 × 1 0<sup>5</sup> 個で再チャレンジした(表 1 2)。細胞を動物の左側腹部内に注射した。

30

## 【0 2 2 7】

## 【表 1 3】

実験デザイン(表 12)

| 実施例 2B による治療群 | n <sup>a</sup> | 細胞系  | 細胞数/マウス         | 注射容積  |
|---------------|----------------|------|-----------------|-------|
| ナীবマウス        | 10             | MC38 | $3 \times 10^5$ | 100μl |
| 6             | 1              |      | $3 \times 10^5$ | 100μl |
| 7             | 1              |      | $3 \times 10^5$ | 100μl |
| 8             | 7              |      | $3 \times 10^5$ | 100μl |

注記:

a. N: 1 群当たりの動物の数。

## 【0 2 2 8】

腫瘍増殖を移植後 3 週間にわたりモニタリングし、そして腫瘍容積を下記の表 1 3 に示す：

## 【0 2 2 9】

## 【表 1 4】

腫瘍増殖データ(表 13)

| 日数 | 腫瘍容積(mm <sup>3</sup> ) <sup>a</sup> |       |       |       |
|----|-------------------------------------|-------|-------|-------|
|    | 未治療マウス                              | 治療群 6 | 治療群 7 | 治療群 8 |
| 0  | 0±0                                 | 0     | 0     | 0±0   |
| 7  | 182±14                              | 0     | 0     | 0±0   |
| 11 | 346±49                              | 0     | 0     | 0±0   |
| 14 | 740±113                             | 0     | 0     | 0±0   |
| 18 | 1337±167                            | 0     | 0     | 0±0   |
| 21 | 2162±336                            | 0     | 0     | 0±0   |

注記:

a. 平均値± SEM

## 【0 2 3 0】

コントロールナীবマウスの平均腫瘍サイズは、腫瘍移植後の 2 1 日目に 2 , 1 6 2 mm<sup>3</sup> に達した。全試験期間にわたり、MC 3 8 再チャレンジ後、群 6、群 7、および群 8 に由来する完全応答例において腫瘍増殖は見出されなかった。

## 【0 2 3 1】

まとめとして、生き残り動物は、同一の腫瘍に対して防御免疫を獲得したと思われる。

## 【0 2 3 2】

## [実施例 4]

マウス皮下 MB 4 9 腫瘍モデルにおける三剤併用治療の抗腫瘍有効性に関する i n v i v o 試験

この試験の目的は、MB 4 9 シンジェニック腫瘍モデルにおいて、カルボプラチン、A

TR i 1（化合物１）、および抗PD-L1抗体アベルマブの療法有効性を調査することであった。

【0233】

腫瘍接種および動物のグルーピング

8～9週齢のC57BL/6メスマウスに、生存性のMB49腫瘍細胞 $0.5 \times 10^6$ 個を含む0.1mLのPBSを用いて、右側腹部内に皮下注射した。動物をランダム化し、そして腫瘍が約100mm<sup>3</sup>の容積に達したとき（治療0日目）、療法を開始した。各群は、担腫瘍マウス10匹から構成された。実験デザイン表14に示す事前に決定されたレジメンに基づき、試験される化合物をマウスに投与した：

【0234】

【表 15】

実験デザイン(表 14):

| 群 | N <sup>a</sup> | 治療           | 用量          | 投与経路        | スケジュール   |
|---|----------------|--------------|-------------|-------------|----------|
| 1 | 10             | アイソタイプコントロール | 400 $\mu$ g | <i>i.v.</i> | 3、6、9 日目 |
|   |                | 0.9% 生理食塩水   | -           | <i>i.p.</i> | 0、7 日目   |
|   |                | ビヒクル         | -           | <i>p.o.</i> | 0、7 日目   |
| 2 | 10             | アベルマブ        | 400 $\mu$ g | <i>i.v.</i> | 3、6、9 日目 |
|   |                | 0.9% 生理食塩水   | -           | <i>i.p.</i> | 0、7 日目   |
|   |                | ビヒクル         | -           | <i>p.o.</i> | 0、7 日目   |
| 3 | 10             | アイソタイプコントロール | 400 $\mu$ g | <i>i.v.</i> | 3、6、9 日目 |
|   |                | カルボプラチン      | 60 mg/kg    | <i>i.p.</i> | 0、7 日目   |
|   |                | ビヒクル         | -           | <i>p.o.</i> | 0、7 日目   |
| 4 | 10             | アイソタイプコントロール | 400 $\mu$ g | <i>i.v.</i> | 3、6、9 日目 |
|   |                | 0.9% 生理食塩水   | -           | <i>i.p.</i> | 0、7 日目   |
|   |                | AT Ri 1      | 60 mg/kg    | <i>p.o.</i> | 0、7 日目   |
| 5 | 10             | アベルマブ        | 400 $\mu$ g | <i>i.v.</i> | 3、6、9 日目 |
|   |                | カルボプラチン      | 60 mg/kg    | <i>i.p.</i> | 0、7 日目   |
|   |                | ビヒクル         | -           | <i>p.o.</i> | 0、7 日目   |
| 6 | 10             | アベルマブ        | 400 $\mu$ g | <i>i.v.</i> | 3、6、9 日目 |
|   |                | 0.9% 生理食塩水   | -           | <i>i.p.</i> | 0、7 日目   |
|   |                | AT Ri 1      | 60 mg/kg    | <i>p.o.</i> | 0、7 日目   |
| 7 | 10             | アイソタイプコントロール | 400 $\mu$ g | <i>i.v.</i> | 3、6、9 日目 |
|   |                | カルボプラチン      | 60 mg/kg    | <i>i.p.</i> | 0、7 日目   |
|   |                | AT Ri 1      | 60 mg/kg    | <i>p.o.</i> | 0、7 日目   |
| 8 | 10             | アベルマブ        | 400 $\mu$ g | <i>i.v.</i> | 3、6、9 日目 |
|   |                | カルボプラチン      | 60 mg/kg    | <i>i.p.</i> | 0、7 日目   |
|   |                | AT Ri 1      | 60 mg/kg    | <i>p.o.</i> | 0、7 日目   |

## 【0235】

抗体およびカルボプラチンを 0.9% の生理食塩水、および A T R i 1 を含む 0.5% Methocel K4M Premium / 0.25% Tween 20 (ビヒクルとも呼ばれる) に溶解した。

## 【0236】

10

20

30

40

50

## 腫瘍測定およびエンドポイント

腫瘍サイズを1週間に2回測定し、そして式（幅×長さ×高さ×0.5236）を使用して腫瘍容積を決定した。腫瘍サイズは、次にT/C値の計算で使用した。

【0237】

体重も1週間に2回測定した。腫瘍容積が2000 mm<sup>3</sup>に達したとき、マウスを屠殺した。

【0238】

## 統計分析

GraphPad Prismソフトウェアパッケージからのボンフェローニの多重比較検定による一元配置分散分析（ANOVA）、2元配置ANOVA、独立t検定、およびログランク検定を使用した（Windows用Prism5、バージョン5.0、GraphPad Software Inc. 社、San Diego, CA）。p<0.05を統計的に有意とみなした。

【0239】

## 結果

毒性の間接的測定として体重変化をモニタリングし、その結果を図10に示す。

【0240】

異なるマウスの腫瘍増殖曲線を図11に示し、また18日目における腫瘍増殖阻害を下記の表15に示す。

【0241】

【表16】

腫瘍増殖阻害分析(表 15)

| 治療群 | 18 日目の腫瘍サイズ(mm <sup>3</sup> ) <sup>a</sup> | TGI%(%) | p 値<br>一元 ANOVA |
|-----|--------------------------------------------|---------|-----------------|
| 1   | 2264±256                                   | --      | --              |
| 2   | 1378±175                                   | 39.1    | 0.0264          |
| 3   | 1814±212                                   | 19.9    | 0.5195          |
| 4   | 2087±333                                   | 7.8     | 0.99            |
| 5   | 1108±239                                   | 51.1    | 0.0018          |
| 6   | 1385±259                                   | 38.8    | 0.0279          |
| 7   | 1588±276                                   | 29.9    | 0.1405          |
| 8   | 556±79                                     | 75.5    | 0.0001          |

注記:

a. 平均値±SEM.

【0242】

生存データは図12、ならびに下記の表16および表17に反映されている。

【0243】

【表 17】

生存データに基づき計算したマウス皮下 MB49 モデルにおける三剤併用治療のカプランマイヤー生存分析(表 16)

| 治療群 | メジアン生存期間、日数 | ログランク検定の P 値 <sup>a</sup> |
|-----|-------------|---------------------------|
| 1   | 21          | -                         |
| 2   | 22.5        | 0.0146                    |
| 3   | 21          | 0.107                     |
| 4   | 21          | 0.2537                    |
| 5   | 24          | 0.002                     |
| 6   | 25.5        | 0.0034                    |
| 7   | 24          | 0.0279                    |
| 8   | 31          | <0.0001                   |

注記:

- a. 群間比較はログランク検定を用いて実施した(ビヒクル群との比較)。

【0244】

【表 18】

生存データに基づく三剤併用治療対各二剤併用治療のカプランマイヤー生存分析(表 17)

| 治療群 | メジアン生存期間、<br>日数 | ログランク検定の<br>P 値 <sup>a</sup> |
|-----|-----------------|------------------------------|
| 5   | 24              | 0.0151                       |
| 6   | 25.5            | 0.0081                       |
| 7   | 24              | 0.001                        |
| 8   | 31              | -                            |

- a. 群間比較はログランク検定を用いて実施した(三剤併用治療群との比較)。

【0245】

この試験では、カルボプラチン単剤療法または ATRi1 単剤療法は、コントロール群と比較して有意な腫瘍増殖阻害効果をまったく示さなかった(治療開始後 18 日目の TGI 計算に基づき、表 15；およびカプランマイヤー生存曲線の分析に基づき、表 16)。

【0246】

カルボプラチン + ATRi1 の組合せは、治療開始後 18 日目に、腫瘍増殖に対して中程度の効果を示し(コントロール群に対して TGI = 29.9%、 $p = 0.1405$ 、表 15)、メジアン生存期間の有意な増加をもたらした(コントロール群の 21 日間に対して 24 日間、 $p = 0.0279$ 、表 16)。

【0247】

単剤療法としてのアベルマブは中程度の腫瘍増殖阻害効果を示し(コントロール群に対して TGI = 39.1%、 $p = 0.0264$ )、コントロール群と比較してメジアン生存期間の増加をもたらした(21 日間に対して 22.5 日間、 $p = 0.0146$ )。アベルマブとカルボプラチンまたは ATRi1 のいずれかとの組合せも、腫瘍増殖に対して有意な効果(コントロール群に対して、それぞれ 18 日目の TGI = 51.1% および 38.1%)を示した。

8 %、 $p = 0.0018$  および  $p = 0.0279$ 、表 15)、およびコントロール群と比較してメジアン生存期間の延長を示した(21 日間に対して 24 日間および 25.5 日間、表 16)。

#### 【0248】

カルボプラチン／ATRi1／アベルマブの三剤の組合せは、この試験において強力な抗腫瘍効果を示し、そして 18 日目について TGI 計算を使用したとき(TGI につき、75.5 % に対してそれぞれ 29.9 %、51.1 %、および 38.8 %)、およびカプランマイヤー生存曲線の分析によっても(メジアン生存期間 31 日に対して、それぞれ 24、24、および 25.5 日、三者と二者を比較したときの P 値を表 17 に示す)、二者(カルボプラチン／ATRi1、カルボプラチン／アベルマブ、または ATRi1／アベルマブ)のいずれと比較しても、それよりも有意に良好であった。

10

#### 【0249】

まとめとして、カルボプラチン、ATRi1、およびアベルマブの三剤の組合せによる腫瘍増殖阻害データから、二剤併用治療よりも優れた有利性が実証された。

#### 【0250】

##### [実施例 5]

In vitro および in vivo 遺伝子発現プロファイリング

この試験の目的は、治療群およびコントロール群の間で異なる遺伝子セットを特定することであった。

#### 【0251】

in vitro サンプルの調製

ビヒクル、ATRi (110 nM)、カルボプラチン (10  $\mu$ M)、または ATRi (110 nM) + カルボプラチン (10  $\mu$ M) を用いて、MC38 マウスがん細胞を 24 時間、48 時間、または 72 時間処置した。各処置の終了時に、Cell Titer-Glo (Promega 社、カタログ番号 G7573) により決定した場合、大部分の腫瘍細胞は生存した。RNA 抽出を、Qiagen キット (Qiagen 社、カタログ番号 74104) を使用して実施した。

20

#### 【0252】

in vivo サンプルの調製

細胞培養

MC38 腫瘍細胞を、10 % の熱失活させたウシ胎仔血清、100 U/ml のペニシリン、および 100  $\mu$ g/ml のストレプトマイシンが補充された DMEM + 2 mM のグルタミン中、5 % の CO<sub>2</sub> を含む空気からなる雰囲気内、37 °C において、単層培養物として in vitro で維持した。トリプシン-EDTA 処理により 1 週間に 2 回、腫瘍細胞をルーチンの継代培養した。指数増殖期において増殖している細胞を採取し、そして腫瘍接種用としてカウントした。

30

#### 【0253】

腫瘍接種および動物のグルーピング

腫瘍を発現させるために、各マウスの右側上部側腹部の皮下に、MC38 細胞 (3 × 10<sup>5</sup> 個) を含む 0.1 mL の PBS を用いて接種した。平均腫瘍サイズがおよそ 150 mm<sup>3</sup> に達したときに (0 日目)、動物の腫瘍容積に基づき階層化されたランダム化を実施するエクセルベースのランダム化ソフトウェアを使用して、動物をいくつかの群に割り付けた。各群は、担腫瘍マウス 5 匹から構成された。実験デザイン表 19 に示す事前に決定されたレジメンに基づき、試験される化合物をマウスに投与した。

40

#### 【0254】

【表 19】

試験化合物(表 18)

| 試験化合物        | 溶媒                                                       |
|--------------|----------------------------------------------------------|
| アベルマブ        | PBS                                                      |
| アイソタイプコントロール | PBS                                                      |
| カルボプラチン      | 0.9% 生理食塩水                                               |
| ATRi 1       | 0.5%Methocel K4M Premium/0.25%Tween20<br>(溶媒はビヒクルとも呼ばれる) |

10

【0255】

【表 20】

実験デザイン(表 19):

| 群 | 1 群当<br>たりの<br>動物 | 治療           | 用量       | 投与経路        | スケジュール |
|---|-------------------|--------------|----------|-------------|--------|
| 1 | 5                 | アイソタイプコントロール | 400μg    | <i>i.v.</i> | 0 日目   |
|   |                   | 0.9% 生理食塩水   | -        | <i>i.p.</i> | 1 日目   |
|   |                   | ビヒクル         | -        | <i>p.o.</i> | 1 日目   |
| 2 | 5                 | アベルマブ        | 400μg    | <i>i.v.</i> | 0 日目   |
|   |                   | 0.9% 生理食塩水   | -        | <i>i.p.</i> | 1 日目   |
|   |                   | ビヒクル         | -        | <i>p.o.</i> | 1 日目   |
| 3 | 5                 | アイソタイプコントロール | 400μg    | <i>i.v.</i> | 0 日目   |
|   |                   | カルボプラチン      | 60 mg/kg | <i>i.p.</i> | 1 日目   |
|   |                   | ビヒクル         | -        | <i>p.o.</i> | 1 日目   |
| 4 | 5                 | アベルマブ        | 400μg    | <i>i.v.</i> | 0 日目   |
|   |                   | カルボプラチン      | 60 mg/kg | <i>i.p.</i> | 1 日目   |
|   |                   | ビヒクル         | -        | <i>p.o.</i> | 1 日目   |
| 5 | 5                 | アベルマブ        | 400μg    | <i>i.v.</i> | 0 日目   |
|   |                   | カルボプラチン      | 60 mg/kg | <i>i.p.</i> | 1 日目   |
|   |                   | ATRi 1       | 60 mg/kg | <i>p.o.</i> | 1 日目   |

20

30

40

【0256】

ランダム化後の 3 日目に動物を屠殺し、そして腫瘍サンプルを RNA Later バッフ

50

ァー中に収集した。RNA抽出を、Qiagenキット（Qiagen社、カタログ番号74104）を使用して実施した。

#### 【0257】

RNA配列の生成および遺伝子発現分析

上記 *in vitro* および *in vivo* でのRNAサンプルのRNA配列決定を実施した。各サンプルは、ゲノムに対してアライメントされた3000～5000万の利用可能な読み取りを有した。発現プロファイルを標準化し、そしてlimma-voom法を用いて変換した。mSigDB遺伝子セットおよび免疫シグネチャーを、腫瘍ホルマークにおける差異、カノニカル経路、および免疫細胞含有量の差異を理解するのに利用した。

10

#### 【0258】

結果

*In vitro* では、単一の薬剤またはビヒクルと比較して、ATRi + カルボプラチン治療は、インターフェロン（IFN） $\gamma$  および IFN $\alpha/\beta$  経路を強固に増強させることが判明した（図13a、図13b）。この効果は48時間において最大であった。

#### 【0259】

これらの経路を、アベルマブ、カルボプラチンおよびATRiの単剤療法、二者療法、または三者療法を用いて治療した担腫瘍マウスにおいて、3日目および6日目に、*in vivo* で検査した。同様に、ATRi + カルボプラチン + アベルマブ三剤併用治療は、ビヒクル、単一薬剤、または二者治療と比較して、IFN $\gamma$  および IFN $\alpha/\beta$  経路を強力に増強させることが観測された（図14a、図14b）。

20

#### 【0260】

結論として、*in vitro* および *in vivo* での2つの独立した試験から、白金製剤ががん細胞内のIFN $\gamma$  関連遺伝子mRNAレベルに及ぼす治療効果は、ATRi薬剤と組み合わせると、大幅にそしてさらに増強されることが実証された。それに加えて、IFN $\gamma$  関連遺伝子mRNAレベルは、2つの薬物、白金製剤 + ATRiが抗PD-L1 mAbのアベルマブと組み合わせられるとき、さらに増加することが観測された。IFNシグナリングの活性化は、臨床転帰およびPDx療法に対する正の応答と正の相関関係を有した。この文脈において、白金製剤 + アベルマブと比較して、IFNがそれよりもATRi + 白金製剤 + アベルマブによって正方向に強固に制御されるということは、MC38腫瘍モデルにおいて観察された、二剤の組合せに対して三剤の組合せの方が有利である可能性を強く支持する。

30

【図 1 - 1】

図 1A

配列番号 7 (アベルマブの重鎖配列)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYIMMWVRQAPGKLEWVSSIYPGGITF  
YADTVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTVDYWGQGLTVTV  
SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVL  
QSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE  
LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR  
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL  
PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKL  
TVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図 1 - 2】

図 1B

配列番号 8 (C 末端の K を欠いているアベルマブの重鎖配列)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYIMMWVRQAPGKLEWVSSIYPGGITF  
YADTVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTVDYWGQGLTVTV  
SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVL  
QSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE  
LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR  
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL  
PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKL  
TVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

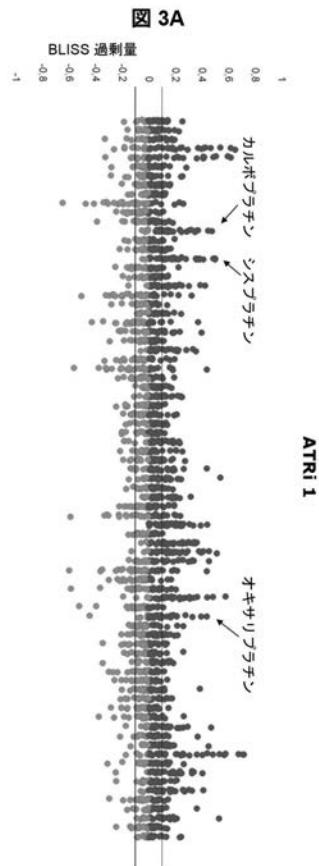
【図 2】

図 2

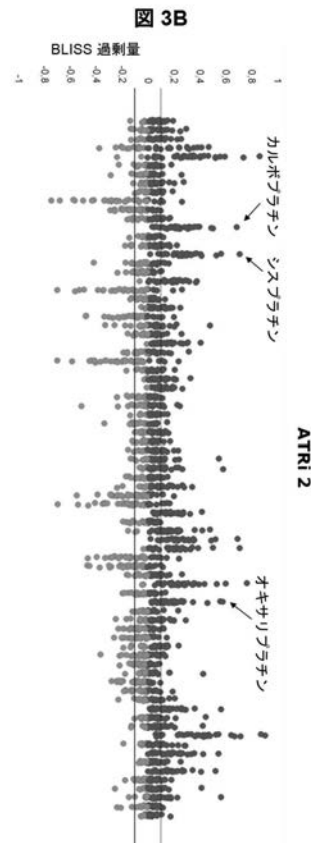
配列番号 9 (アベルマブの軽鎖配列)

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGINVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSG  
VSNRFGSGKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSTRVFGTGTKVTVLGQPKANPT  
VTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNKYA  
ASSYLSLTPEQWKSHRSYSQVTHEGSTVEKTVAPTECS

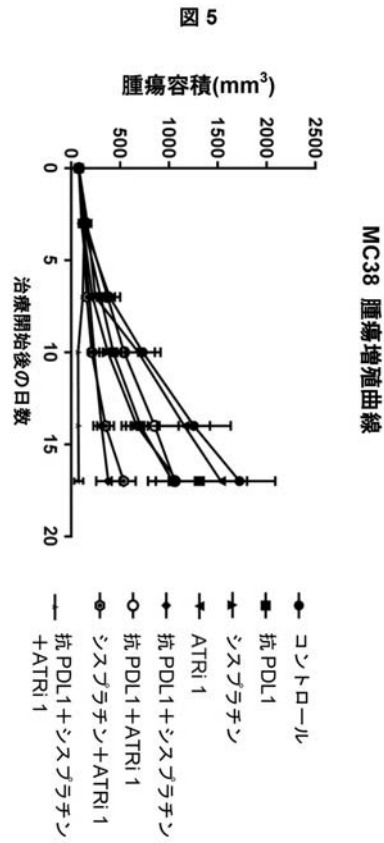
【図 3 - 1】



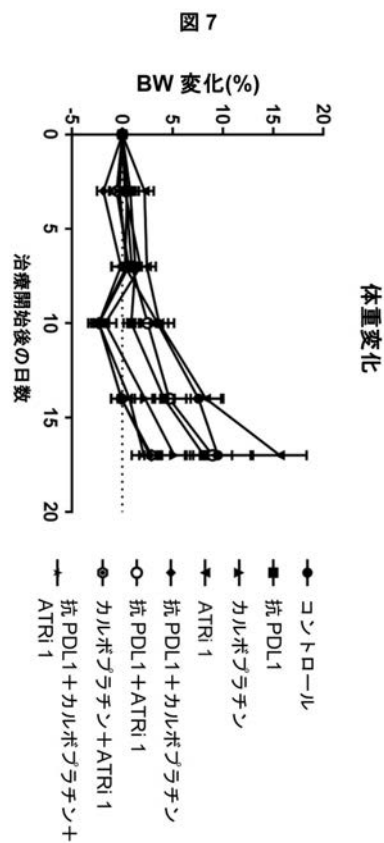
【図 3 - 2】



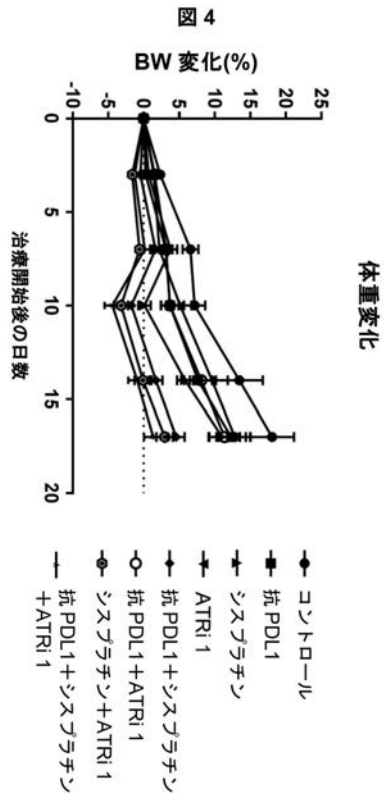
【図 5】



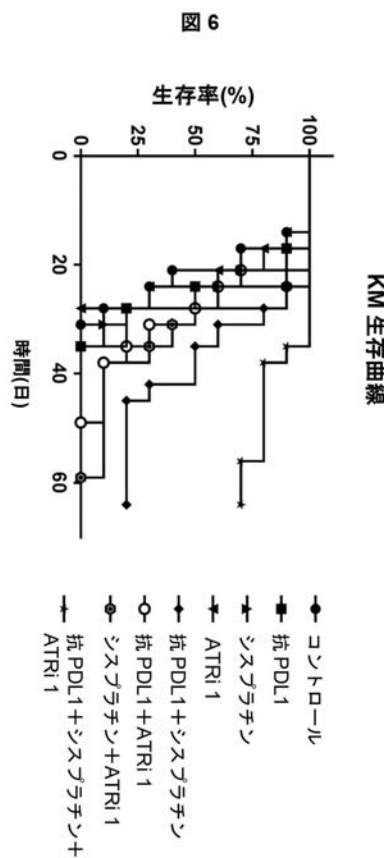
【図 7】



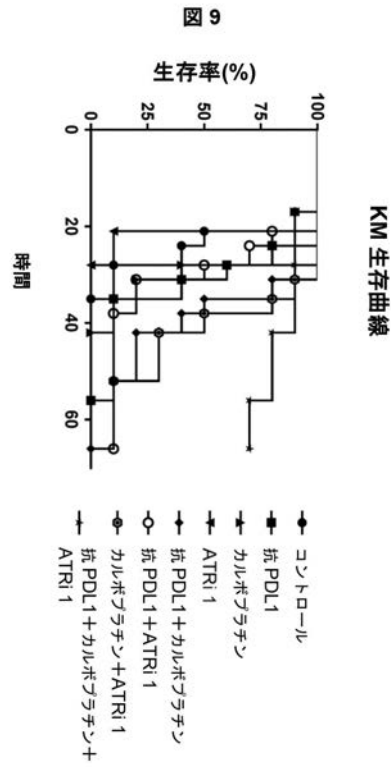
【図 4】



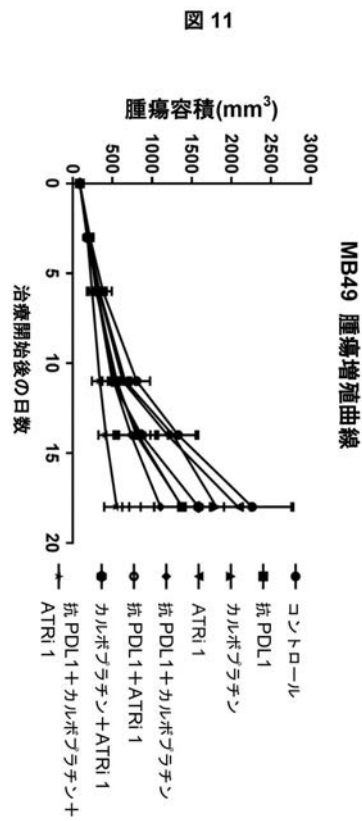
【図 6】



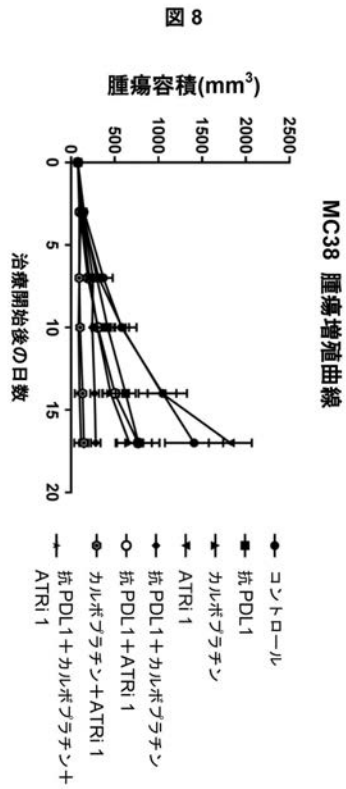
【図 9】



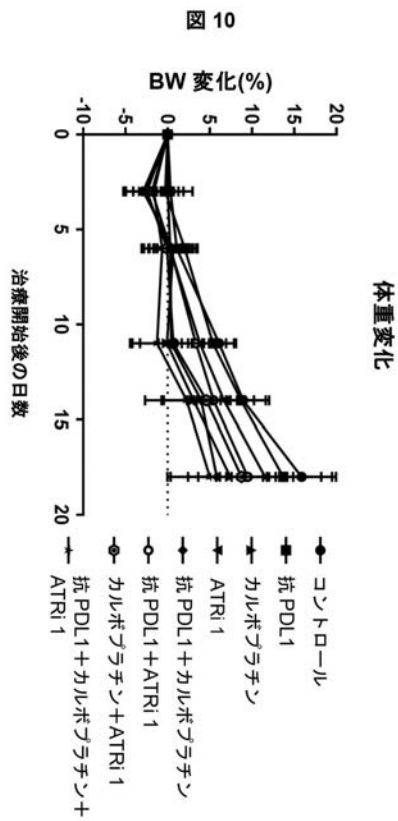
【図 11】



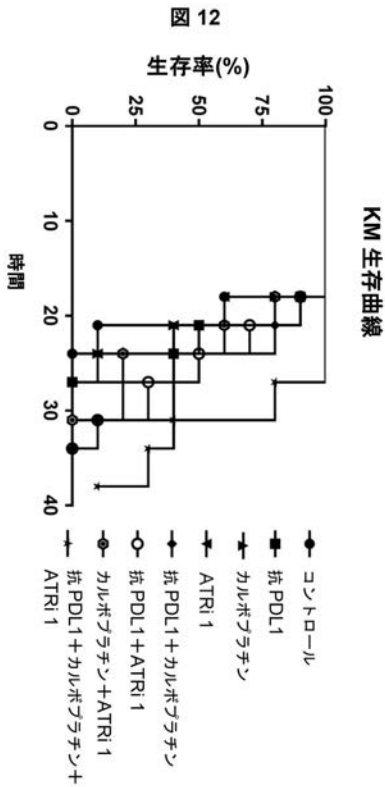
【図 8】



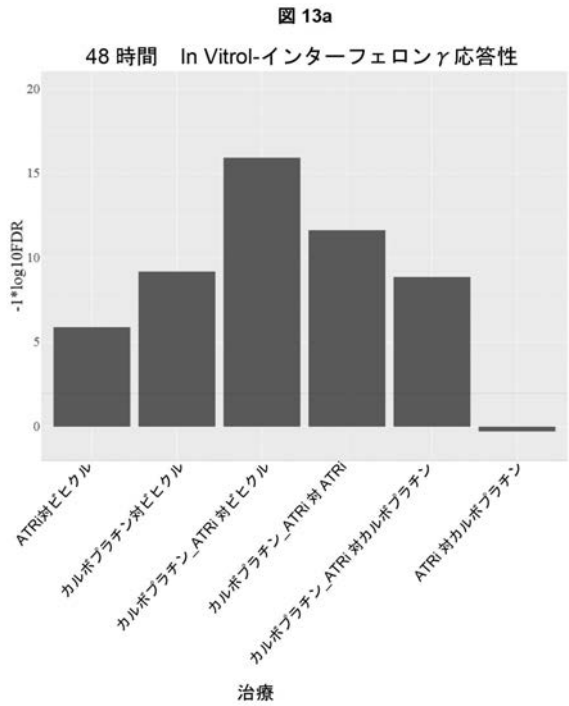
【図 10】



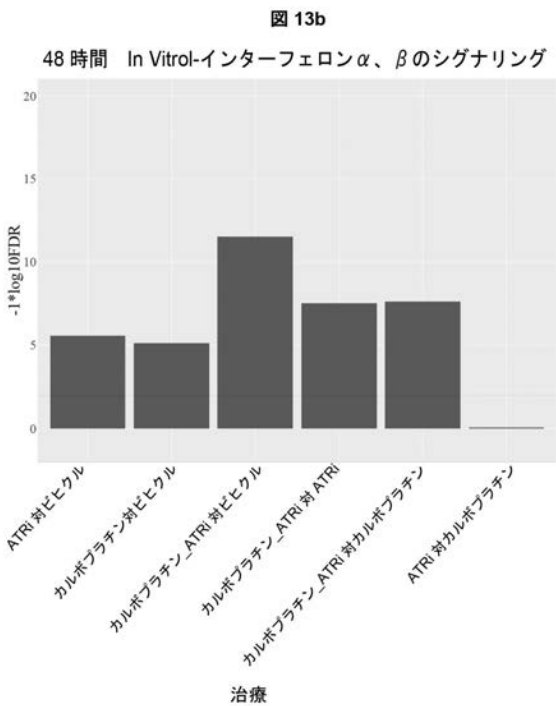
【 図 1 2 】



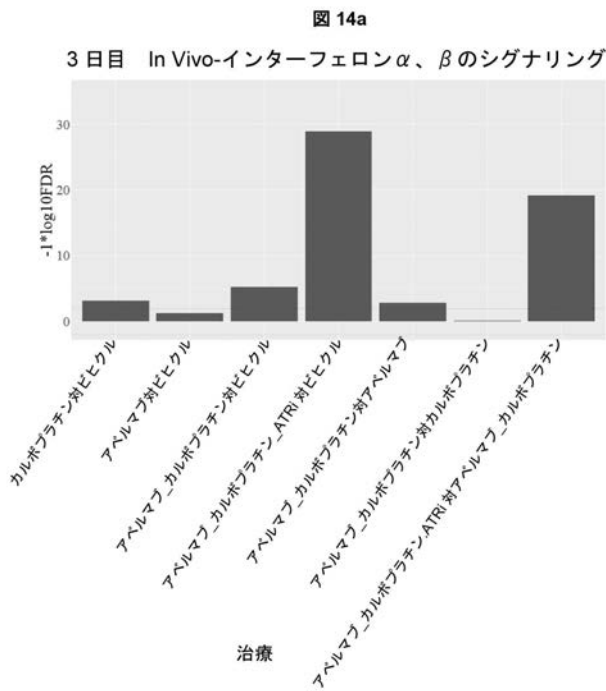
【 図 1 3 - 1 】



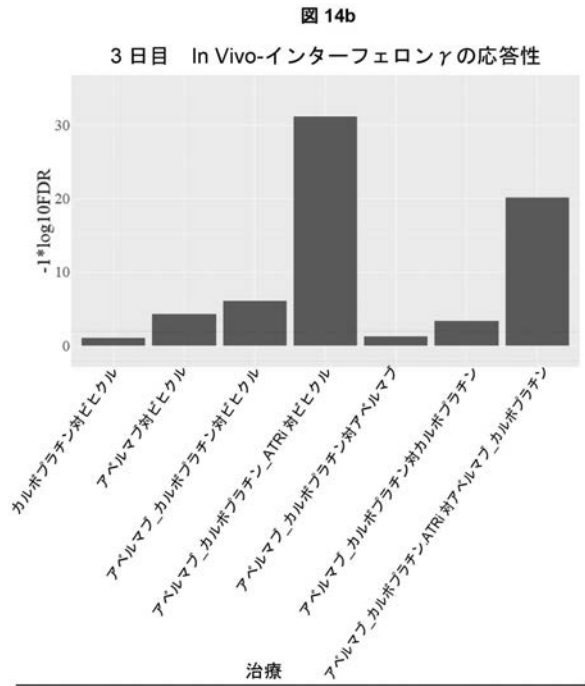
【 図 1 3 - 2 】



【 図 1 4 - 1 】



【図 1 4 - 2】



【配列表】

2022502399000001.app

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2019/076116

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K45/06 A61K31/00 A61K39/395  
ADD.

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K C07K

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

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

EPO-Internal, BIOSIS, Sequence Search, EMBASE, FSTA, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Relevant to claim No. |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | <p>Ri-Yao Yang ET AL: "Inhibition of ATR downregulates PD-L1 and sensitizes tumor cells to T cell-mediated killing", Am J Cancer Res., 15 July 2018 (2018-07-15), XP055655743, Retrieved from the Internet: URL:https://www.researchgate.net/profile/Mei_Kuang_Chen/publication/326978184_inhibition_of_ATR_downregulates_PD-L1_and_sensitizes_tumor_cells_to_T_cell-mediated_killing/links/5c707621458515831f67bb6b/Inhibition-of-ATR-downregulates-PD-L1-and-sensitize-s-tumor-cells-to-T-cell-mediated-killing.pdf [retrieved on 2020-01-08] materials and methods and results section; figure 2</p> <p style="text-align: center;">-----<br/>-/-</p> | 1-17                  |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 January 2020

Date of mailing of the international search report

11/02/2020

Name and mailing address of the ISA/

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Dolce, Luca

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2019/076116

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                       |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                                            | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Relevant to claim No. |
| X                                                    | PANG-NING TENG ET AL: "Pharmacologic inhibition of ATR and ATM offers clinically important distinctions to enhancing platinum or radiation response in ovarian, endometrial, and cervical cancer cells",<br>GYNECOLOGIC ONCOLOGY.,<br>vol. 136, no. 3, 1 March 2015 (2015-03-01)<br>, pages 554-561, XP055655716,<br>GB<br>ISSN: 0090-8258, DOI:<br>10.1016/j.ygyno.2014.12.035 | 13-15                 |
| A                                                    | Methods section                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1-12,16,<br>17        |
| X                                                    | -----<br>Joline S Lim: "Precision medicine for patients with advanced small cell lung cancer treated with novel therapeutic agents in a phase I clinical trials unit",<br>Cancer Research,<br>1 July 2017 (2017-07-01), XP055655789,<br>Retrieved from the Internet:<br>URL:https://cancerres.aacrjournals.org/content/77/13_Supplement/3081<br>[retrieved on 2020-01-08]       | 13-15                 |
| A                                                    | abstract                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1-12,16,<br>17        |
| A                                                    | -----<br>HIRO SATO ET AL: "DNA double-strand break repair pathway regulates PD-L1 expression in cancer cells",<br>NATURE COMMUNICATIONS,<br>vol. 8, no. 1,<br>24 November 2017 (2017-11-24),<br>XP055655846,<br>DOI: 10.1038/s41467-017-01883-9<br>the whole document<br>-----                                                                                                  | 1-17                  |

## フロントページの続き

| (51)Int.Cl.                     | F I            | テーマコード (参考) |
|---------------------------------|----------------|-------------|
| <b>A 6 1 K 31/519 (2006.01)</b> | A 6 1 K 31/497 | 4 H 0 4 5   |
| <b>A 6 1 K 33/24 (2019.01)</b>  | A 6 1 K 31/519 |             |
| <b>A 6 1 K 31/282 (2006.01)</b> | A 6 1 K 33/24  |             |
| <b>A 6 1 P 35/04 (2006.01)</b>  | A 6 1 K 31/282 |             |
| C 1 2 N 9/99 (2006.01)          | A 6 1 P 35/04  |             |
| C 0 7 K 16/28 (2006.01)         | C 1 2 N 9/99   |             |
| C 1 2 N 15/13 (2006.01)         | C 0 7 K 16/28  |             |
| C 1 2 N 5/09 (2010.01)          | C 1 2 N 15/13  |             |
|                                 | C 1 2 N 5/09   |             |

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

## 1. T W E E N

- (71)出願人 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 100135943  
弁理士 三橋 規樹
- (74)代理人 100104282  
弁理士 鈴木 康仁
- (72)発明者 アリムザノフ, マラット  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 8 1, ウェルズリー, ハイ レッジ アベニュー 1 5
- (72)発明者 ソーラード, パトリシア  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 2 1, レキシントン, ピーコック ファーム ロード 3 8
- (72)発明者 ゼンケ, フランク  
ドイツ国 6 4 2 9 1 ダルムシュタット, シュルツェンガッセ 7
- (72)発明者 ダーメン, ハイク  
ドイツ国 6 4 2 9 3 ダルムシュタット, ウィルヘルム ロイシュナー シュトラッセ 2 9
- (72)発明者 ツィーママン, アストリッド  
ドイツ国 6 4 3 6 7 ミュールタール, プファッフェンガッセ 1 2
- (72)発明者 シュローダー, アンドレアス  
ドイツ国 6 9 1 2 4 ハイデルベルク, ホイゼルガッセ 1 5

(72)発明者 タドジャリ マー, ケヴァン

ドイツ国 6 9 1 1 8 ハイデルベルク, スティフツウェグ 1 8

(72)発明者 フォーク, マーティン

ドイツ国 6 3 3 2 2 レーダーマルク, フライヘルーフォムーシュタインーシュトラッセ 4 8

F ターム(参考) 4B065 AA93X AC20 BD22 BD25 BD39 CA44

4C084 AA24 MA02 NA05 ZB261 ZC751

4C085 AA13 AA14 BB31 CC22 DD61 EE03 GG01

4C086 AA01 AA02 BC67 CB05 GA07 GA09 HA12 HA28 MA03 MA04

NA05 ZB26 ZC75

4C206 AA01 AA02 JB16 KA01 MA03 MA04 NA05 ZB26 ZC75

4H045 AA11 AA30 BA10 CA40 DA76 EA20 FA74