

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2022-519385
(P2022-519385A)

(43)公表日 令和4年3月23日(2022.3.23)

(51)国際特許分類		F I	テーマコード(参考)	
A 6 1 K	31/497 (2006.01)	A 6 1 K	31/497	4 C 0 8 5
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	N 4 C 0 8 6
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
C 1 2 N	15/09 (2006.01)	C 1 2 N	15/09	Z Z N A

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全41頁)

(21)出願番号	特願2021-546382(P2021-546382)	(71)出願人	504389991
(86)(22)出願日	令和2年2月10日(2020.2.10)		ノバルティス アーゲー
(85)翻訳文提出日	令和3年8月11日(2021.8.11)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ
(86)国際出願番号	PCT/IB2020/051030		3 5
(87)国際公開番号	WO2020/165733	(74)代理人	100092783
(87)国際公開日	令和2年8月20日(2020.8.20)		弁理士 小林 浩
(31)優先権主張番号	62/804,707	(74)代理人	100095360
(32)優先日	平成31年2月12日(2019.2.12)		弁理士 片山 英二
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100120134
(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,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(74)代理人	弁理士 大森 規雄 100196966
		(72)発明者	弁理士 植田 渉 チェン , エイナン パン アメリカ合衆国 デラウェア州 1 9 8 0 8 , ウィルミントン オデッセイ ドライ 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 T N O 1 5 5 及び P D - 1 阻害剤を含む医薬組合せ

(57)【要約】

本発明は、T N O 1 5 5 及び P D - 1 阻害剤を含む医薬組合せ；これを含む医薬組成物；並びにそのような組合せ及び組成物を、症状の処置又は予防に用いる方法に関し、P D - 1 阻害と組み合わせた S H P 2 阻害剤は、例えば、癌の処置に有益である。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

癌を処置する方法であって、それを必要とする対象に、(3S, 4S)-8-(6-アミノ-5-((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)チオ)ピラジン-2-イル)-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-4-アミン、又はその薬学的に許容される塩を、第2の治療剤と組み合わせて投与することを含む方法。

【請求項 2】

前記癌は、食道扁平上皮細胞癌、頭頸部扁平上皮細胞癌、大腸癌、卵巣癌、肺膿瘍、非小細胞肺癌及び腎細胞癌から選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

(3S, 4S)-8-(6-アミノ-5-((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)チオ)ピラジン-2-イル)-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-4-アミン、又はその薬学的に許容される塩、及び前記第2の治療剤は、同時に、別々に、又はある期間にわたって投与される、請求項1又は2に記載の方法。

10

【請求項 4】

それを必要とする前記対象に投与される、(3S, 4S)-8-(6-アミノ-5-((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)チオ)ピラジン-2-イル)-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-4-アミン、又はその薬学的に許容される塩の量は、前記癌を処置するのに有効である、請求項1~3のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 5】

それを必要とする前記対象に投与される、(3S, 4S)-8-(6-アミノ-5-((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)チオ)ピラジン-2-イル)-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-4-アミン、又はその薬学的に許容される塩、及び前記第2の治療剤の量は、前記癌を処置するのに有効である、請求項1~4のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記第2の治療剤は、免疫調節剤である、請求項1~5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記第2の治療剤は、免疫チェックポイント阻害剤である、請求項6に記載の方法。

30

【請求項 8】

前記第2の治療剤は、PD-1阻害剤である、請求項7に記載の方法。

【請求項 9】

前記PD-1阻害剤は、PDR001、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、ピディリズマブ、MED10680、REGN2810、TSR-042、PF-06801591、BGB-A317、BGB-108、INC SHR1210、又はAMP-224から選択される、請求項8に記載の方法。

【請求項 10】

前記PD-1阻害剤は、PDR001である、請求項9に記載の方法。

【請求項 11】

(3S, 4S)-8-(6-アミノ-5-((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)チオ)ピラジン-2-イル)-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-4-アミン、又はその薬学的に許容される塩は、約1.5mg/日、又は3mg/日、又は6mg/日、又は10mg/日、又は20mg/日、又は30mg/日、又は40mg/日、又は50mg/日、又は60mg/日、又は70mg/日、又は80mg/日、又は90mg/日、又は100mg/日の用量で経口投与される、請求項1~10のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 12】

前記一日用量は、2週間の投薬とその後の1週間の休薬の21日サイクルで投与される、請求項11に記載の方法。

50

【請求項 1 3】

P D R 0 0 1 は、3週間に1回、約300m g の用量で投与される、請求項11に記載の方法。

【請求項 1 4】

P D R 0 0 1 は、4週間に1回、約400m g の用量で投与される、請求項11に記載の方法。

【請求項 1 5】

癌を処置する方法であって、それを必要とする患者に、約1.5m g / 日、又は3m g / 日、又は6m g / 日、又は10m g / 日、又は20m g / 日、又は30m g / 日、又は40m g / 日、又は50m g / 日、又は60m g / 日、又は70m g / 日、又は80m g / 日、又は90m g / 日、又は100m g / 日の用量で、経口で、(3S, 4S) - 8 - (6 - アミノ - 5 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル)チオ)ピラジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - アミン、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法。
10

【請求項 1 6】

前記一日用量は、2週間の投薬とその後の1週間の休薬の21日サイクルで投与される、請求項15に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記癌は、食道扁平上皮細胞癌、頭頸部扁平上皮細胞癌、大腸癌、卵巣癌、脾臓癌、非小細胞肺癌及び腎細胞癌から選択される、請求項15に記載の方法。
20

【請求項 1 8】

第2の治療剤を更に含む、請求項15に記載の方法。

【請求項 1 9】

(3S, 4S) - 8 - (6 - アミノ - 5 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル)チオ)ピラジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - アミン、又はその薬学的に許容される塩、及び前記第2の治療剤は、同時に、別々に、又はある期間にわたって投与される、請求項18に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記第2の治療剤は、免疫調節剤である、請求項15～18のいずれか一項に記載の方法。
30

【請求項 2 1】

前記第2の治療剤は、免疫チェックポイント阻害剤である、請求項20に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記第2の治療剤は、P D - 1 阻害剤である、請求項21に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記P D - 1 阻害剤は、P D R 0 0 1 、ニボルマブ、ペムプロリズマブ、ピディリズマブ、M E D I 0 6 8 0 、R E G N 2 8 1 0 、T S R - 0 4 2 、P F - 0 6 8 0 1 5 9 1 、B G B - A 3 1 7 、B G B - 1 0 8 、I N C S H R 1 2 1 0 、又はA M P - 2 2 4 から選択される、請求項22に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記P D - 1 阻害剤は、P D R 0 0 1 である、請求項23に記載の方法。
40

【請求項 2 5】

P D R 0 0 1 は、3週間に1回、約300m g の用量で投与される、請求項24に記載の方法。

【請求項 2 6】

P D R 0 0 1 は、4週間に1回、約400m g の用量で投与される、請求項24に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記第2の治療剤は、静脈内投与される、請求項21～26のいずれか一項に記載の方法。
50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

配列表

本出願は、A S C I I 形式で電子的に提出された配列表を含み、この配列表は、全体が参照により本明細書に援用される。2020年1月17日に作成された前記A S C I I のコピーは、P A T 0 5 8 3 7 3 - W O - P C T _ S L . t x t という名称であり、40,129 バイトのサイズである。

【0002】

本発明は、T N O 1 5 5 及び P D - 1 阻害剤を含む医薬組合せ；これを含む医薬組成物；並びにそのような組合せ及び組成物を、症状の処置又は予防に用いる方法に関し、P D - 1 阻害と組み合わせた S H P 2 阻害は、例えば、癌の処置に有益である。 10

【背景技術】

【0003】

T N O 1 5 5 は、活性化受容体チロシンキナーゼ (R T K) から、マイトジエン活性化プロテインキナーゼ (M A P K) 経路を含む下流の経路にシグナルを伝達する、タンパク質チロシンホスファターゼ - 2 (P T P N 1 1 遺伝子によってコードされる S H P 2) を含有する S r c ホモロジー - 2 ドメインの経口投与可能なアロステリック阻害剤である。S H P 2 はまた、免疫チェックポイント及びサイトカイン受容体シグナル伝達に関与しているとされてきた。T N O 1 5 5 は、広範な R T K 依存性ヒト癌細胞株及びインビボ腫瘍異種移植片において有効性を実証した。 20

【0004】

プログラム死 1 (P D - 1) タンパク質は、T 細胞調節因子の拡張された C D 2 8 / C T L A - 4 ファミリーの阻害性メンバーである。P D - 1 の 2 つのリガンド、P D - L 1 (B 7 - H 1) 及び P D - L 2 (B 7 - D C) が同定されており、これらは、P D - 1 に結合すると T 細胞活性化を下方制御することが示されている。P D - L 1 は、様々なヒト癌において豊富である。

【0005】

P D - 1 は、T C R シグナルを負に調節する免疫抑制タンパク質として知られている。P D - 1 と P D - L 1 との間の相互作用は、免疫チェックポイントとして働き得、これは、例えば、腫瘍浸潤リンパ球の減少、T 細胞受容体媒介性増殖の減少、及び / 又は癌性細胞による免疫回避をもたらし得る。免疫抑制が、P D - 1 と P D - L 1 又は P D - L 2 との局部相互作用を阻害することによって解消され得；この効果は、P D - 1 と P D - L 2 との相互作用がブロックされる場合も同様に相加的である。 30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

免疫応答を調節する際の免疫チェックポイント経路の重要性を考慮すると、免疫系を活性化する新規な組合せ療法を開発する必要性がある。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明は、以下を含む医薬組合せを提供する：

(a) 構造：

【化1】



を有する(3S, 4S)-8-(6-アミノ-5-((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)チオ)ピラジン-2-イル)-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-4-アミン(TNO155)、又はその薬学的に許容される塩；及び(b)PD-1阻害剤。

【0008】

更なる実施形態において、PD-1阻害剤は、PD001(スバルタリズマブ；Novartis)、ニボルマブ(Bristol-Myers Squibb)、ペムブロリズマブ(Merck & Co)、ピディリズマブ(CureTech)、MED10680(MedImmune)、REGN2810(Regeneron)、TSR-042(Tesaro)、PF-06801591(Pfizer)、BGB-A317(Beigene)、BGB-108(Beigene)、INC SHR1210(Incyte)、又はAMP-224(Amplimmune)から選択される。
10

【0009】

更なる実施形態において、PD-1阻害剤は、PD001(スバルタリズマブ)である。

【0010】

更なる実施形態において、PD-1阻害剤は、約300～400mgの用量で投与される。

【0011】

更なる実施形態において、PD-1阻害剤は、3週間に1回又は4週間に1回投与される
20

【0012】

別の実施形態において、PD-1阻害剤は、3週間に1回、約300mgの用量で投与される。

【0013】

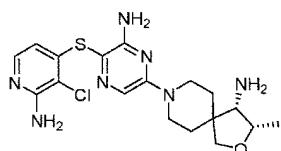
別の実施形態において、PD-1阻害剤は、4週間に1回、約400mgの用量で投与される。

【0014】

更なる実施形態において、以下を含む医薬組合せが提供される：

(a)構造：

【化2】



を有する(3S, 4S)-8-(6-アミノ-5-((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)チオ)ピラジン-2-イル)-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-4-アミン(TNO155)、又はその薬学的に許容される塩；及び
40

【0015】

TNO155、又はその薬学的に許容される塩、及びPD-1阻害剤の組合せは、本明細書中で、「本発明の組合せ」とも呼ばれることとなる。

【0016】

本発明の組合せの別の実施形態において、TNO155又はその薬学的に許容される塩及びPD-1阻害剤は、別個の製剤中にある。

【0017】

別の実施形態において、本発明の組合せは、同時の、又は(あらゆる順序での)順次的な投与用である。

【 0 0 1 8 】

別の実施形態は、癌の処置又は予防を必要とする対象において癌を処置又は予防する方法であって、対象に、治療的に有効な量の本発明の組合せを投与することを含む方法である。

【 0 0 1 9 】

方法の更なる実施形態において、癌は、食道若しくは頭頸部扁平上皮細胞癌；大腸癌、卵巣癌、膵臓癌又は非小細胞肺癌；及び腎細胞癌から選択される。

【 0 0 2 0 】

方法の更なる実施形態において、癌は、大腸癌である。

【 0 0 2 1 】

方法の更なる実施形態において、癌は、非小細胞肺癌である。

【 0 0 2 2 】

方法の更なる実施形態において、癌は、頭頸部扁平上皮細胞癌である。

【 0 0 2 3 】

更なる実施形態において、本発明の組合せは、食道若しくは頭頸部扁平上皮細胞癌；大腸癌、卵巣癌、膵臓癌又は非小細胞肺癌；及び腎細胞癌から選択される癌を処置する医薬の製造での使用を提供する。

【 0 0 2 4 】

別の実施形態は、本発明の組合せを含む医薬組成物である。

【 0 0 2 5 】

更なる実施形態において、医薬組成物は更に、本明細書に記載の1つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む。

【 図面の簡単な説明 】**【 0 0 2 6 】**

【図1】同系免疫適格マウス異種移植モデルにおける、単剤としての及びマウス抗P D 1抗体と組み合わせたT N O 1 5 5 の抗腫瘍活性。

【図2】T N O 1 5 5 並びにT N O 1 5 5 及びマウス抗P D 1 抗体の組合せによる処置の7日後の、M C 3 8 異種移植腫瘍のフローサイトメトリーによるイムノフェノタイピング。

【図3】C D 1 4 + 単球のM - C S F 刺激性増殖が、T N O 1 5 5 によってブロックされた。

【 発明を実施するための形態 】**【 0 0 2 7 】****定義**

以前、そして以降で用いられる一般的な用語は、好ましくは、特に明記しない限り、本開示の文脈内で、以下の意味を有し、用いられる場合はいつでも、より一般的な用語が、互いに独立して、より具体的な定義によって置き換えられて、又はそのままであることで、本発明のより詳細な実施形態を定義してもよい。

【 0 0 2 8 】

本明細書中で用いられる用語「対象」又は「患者」は、癌、又は直接的若しくは間接的に癌に関わるあらゆる障害を患う、又はこれらに苦しむ虞がある動物を含むことが意図される。対象の例として、哺乳類、例えば、ヒト、類人猿、サル、イヌ、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ネコ、マウス、ウサギ、ラット、及びトランスジェニック非ヒト動物が挙げられる。一実施形態において、対象は、ヒトであり、例えば、癌を患っている、癌を患う危険に曝されている、又は潜在的に癌を患う虞があるヒトである。

【 0 0 2 9 】

本明細書中で用いられる用語「処置する」又は「処置」は、対象における少なくとも1つの病徴を和らげ、緩和し、若しくは軽減する、又は疾患の進行の遅延をもたらす処置を含む。例えば、処置は、癌等の障害の1つ若しくはいくつかの病徴の減少、又は障害の部分的又は完全な根絶であり得る。本開示の意味の範囲内で、用語「処置する」はまた、開始

10

20

30

40

50

(すなわち、疾患の臨床徵候よりも前の期間)を抑制し、遅らせ、且つ／又は疾患を発症若しくは悪化させるリスクを低下させることを表す。

【0030】

用語「含む」及び「挙げられる」は、特に明記しない限り、本明細書中で、オープンエンド且つ非限定の意味で用いられる。

【0031】

本発明を説明する文脈における(とりわけ以下の特許請求の範囲の文脈における)用語「1つの(a)」、「1つの(an)」、及び「その(the)」、並びに類似のリファレンスは、本明細書中で特に明記しない限り、又は文脈によって明らかに相反しない限り、単数及び複数の双方を包含すると解釈されるべきである。複数形が化合物、塩等に用いられる場合、これは、単一の化合物、塩等も意味するととられる。10

【0032】

用語「組合せ療法」又は「と組み合わせて」は、本開示に記載される病態又は障害(例えば、癌)を処置するための2つ以上の治療剤の投与を指す。このような投与は、一定比率の有効成分を有する単一のカプセル剤中など、ほぼ同時でのこれらの治療剤の共投与を包含する。或いは、このような投与は、各有効成分のための複数の容器、又は別個の容器中の共投与(例えば、カプセル剤、粉末、及び液体)を包含する。粉末及び／又は液体は、投与の前に、再構成されるか又は所望の用量に希釈され得る。更に、このような投与は、ほぼ同時に又は異なる時点で連続した、各タイプの治療剤の使用も包含する。いずれの場合も、治療レジメンは、本明細書に記載される病態又は障害を処置する際の薬剤組合せの有益な効果を提供する。20

【0033】

組合せ療法は、「相乗効果」を提供し、「相乗的」である、すなわち、有効成分が一緒に使用されるときに得られる効果が、化合物を別個に使用することから得られる効果の合計より大きいことを示し得る。相乗効果は、有効成分が、(1)同時に処方及び投与されるか、若しくは組み合わされた単位剤形で同時に送達されるとき；(2)別個の製剤として交互に若しくは並行して送達されるとき；又は(3)ある他のレジメンによって送達されるとき、得ることができる。交互の療法で送達される場合、相乗効果は、化合物が、例えば、別個の注射器での異なる注射によって、連続的に投与又は送達されるとき、得ることができる。一般に、交互の療法の際、各有効成分の有効な投与量が、連続的に、すなわち、逐次投与される一方、組合せ療法では、2つ以上の有効成分の有効な投与量が、一緒に投与される。本明細書中で用いられる相乗効果は、例えば、SHP2阻害剤及びPD-1阻害剤としての化合物TNO155などの2つの治療剤の、例えば、増殖性疾患、特に癌、又はその病徴の症候的な進行を遅らせ、それ自体で投与される各薬物の効果の単純な追加よりも大きい効果をもたらす作用を指す。相乗効果は、例えば、適切な方法、例えば、sigmoid-Emax式(Holzfried, N.H.G. and Scheiner, L.B., Clin. Pharmacokin. 6: 429-453 (1981))、Loewe additivityの式(Loewe, S. and Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. 114: 313-326 (1926))、及びmedian-effect式(Chou, T.C. and Talalay, P., Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55 (1984))を用いて算出することができる。先で言及された各式を、実験データに用いて、対応するグラフが生じて、薬物組合せの効果を評価する一助とすることができます。先で言及した式と関連する、対応するグラフはそれぞれ、濃度-効果曲線、アイソボログラム曲線、及び組合せ指数曲線である。30

【0034】

本明細書中で用いられる用語「医薬組合せ」は、1つの投与単位形態における一定の組合せ、又は一定でない組合せ又は併用投与のためのパツのキットのいずれかを指し、ここで、2つ以上の治療剤が、同時に又は時間間隔内で別々に独立して投与され得、特に、これらの時間間隔は、組合せ相手が、共同的効果、例えば相乗効果を示すことを可能にする40

。

【 0 0 3 5 】

用語

P D - 1 阻害剤は、 P D R 0 0 1 を含む。 P D R 0 0 1 は、スバルタリズマブとしても知られており、全体が参照により援用される、“ A n t i b o d y M o l e c u l e s t o P D - 1 a n d U s e s T h e r e o f ” という名称の、 2 0 1 5 年 7 月 3 0 日に公開された、米国特許出願公開第 2 0 1 5 / 0 2 1 0 7 6 9 号明細書に記載される抗 P D - 1 抗体分子である。

【 0 0 3 6 】

更なる抗 P D - 1 抗体分子は、以下を含む：

M D X - 1 1 0 6 、 M D X - 1 1 0 6 - 0 4 、 O N O - 4 5 3 8 、 B M S - 9 3 6 5 5 8 、 又は O P D I V O (登録商標) としても知られているニボルマブ (B r i s t o l - M y e r s S q u i b b) 。ニボルマブ (クローン 5 C 4) 及び他の抗 P D - 1 抗体は、全体が参照により援用される、米国特許第 8 , 0 0 8 , 4 4 9 号明細書及び国際公開第 2 0 0 6 / 1 2 1 1 6 8 号パンフレットに開示され；

ランプロリズマブ、 M K - 3 4 7 5 、 M K 0 3 4 7 5 、 S C H - 9 0 0 4 7 5 、 又は K E Y T R U D A (登録商標) としても知られているペムプロリズマブ (M e r c k & C o) 。ペムプロリズマブ及び他の抗 P D - 1 抗体は、全体が参照により援用される、 H a m i d , O . e t a l . (2 0 1 3) N e w E n g l a n d J o u r n a l o f M e d i c i n e 3 6 9 (2) : 1 3 4 - 4 4 、米国特許第 8 , 3 5 4 , 5 0 9 号明細書及び国際公開第 2 0 0 9 / 1 1 4 3 3 5 号パンフレットに開示され；

C T - 0 1 1 としても知られているピディリズマブ (C u r e T e c h) 。ピディリズマブ及び他の抗 P D - 1 抗体は、全体が参照により援用される、 R o s e n b l a t t , J . e t a l . (2 0 1 1) J I m m u n o t h e r a p y 3 4 (5) : 4 0 9 - 1 8 、米国特許第 7 , 6 9 5 , 7 1 5 号明細書、米国特許第 7 , 3 3 2 , 5 8 2 号明細書、及び米国特許第 8 , 6 8 6 , 1 1 9 号明細書に開示され；

A M P - 5 1 4 としても知られている M E D I 0 6 8 0 (M e d i m m u n e) 。 M E D I 0 6 8 0 及び他の抗 P D - 1 抗体は、全体が参照により援用される、米国特許第 9 , 2 0 5 , 1 4 8 号明細書及び国際公開第 2 0 1 2 / 1 4 5 4 9 3 号パンフレットに開示され；

例えば、全体が参照により援用される、国際公開第 2 0 1 0 / 0 2 7 8 2 7 号パンフレット及び国際公開第 2 0 1 1 / 0 6 6 3 4 2 号パンフレットに開示される A M P - 2 2 4 (B 7 - D C I g (A m p l i m m u n e)) ；

R E G N 2 8 1 0 (R e g e n e r o n) ； P F - 0 6 8 0 1 5 9 1 (P f i z e r) ； B G B - A 3 1 7 又は B G B - 1 0 8 (B e i g e n e) ； I N C S H R 0 1 2 1 0 又は S H R - 1 2 1 0 としても知られている I N C S H R 1 2 1 0 (I n c y t e) ； A N B 0 1 1 としても知られている T S R - 0 4 2 (T e s a r o) ；並びに例えば、全体が参照により援用される、国際公開第 2 0 1 5 / 1 1 2 8 0 0 号パンフレット、国際公開第 2 0 1 6 / 0 9 2 4 1 9 号パンフレット、国際公開第 2 0 1 5 / 0 8 5 8 4 7 号パンフレット、国際公開第 2 0 1 4 / 1 7 9 6 6 4 号パンフレット、国際公開第 2 0 1 4 / 1 9 4 3 0 2 号パンフレット、国際公開第 2 0 1 4 / 2 0 9 8 0 4 号パンフレット、国際公開第 2 0 1 5 / 2 0 0 1 1 9 号パンフレット、米国特許第 8 , 7 3 5 , 5 5 3 号明細書、米国特許第 7 , 4 8 8 , 8 0 2 号明細書、米国特許第 8 , 9 2 7 , 6 9 7 号明細書、米国特許第 8 , 9 9 3 , 7 3 1 号明細書、及び米国特許第 9 , 1 0 2 , 7 2 7 号明細書に記載されるものを含む更なる公知の抗 P D - 1 抗体。

【 0 0 3 7 】

本発明の組合せ、 T N O 1 5 5 及び P D - 1 阻害剤はまた、化合物の非標識形態並びに同位体標識形態を表すことが意図される。同位体標識された化合物は、選択された原子質量又は質量数を有する原子によって置換された 1 つ以上の原子を有する。 T N O 1 5 5 及び P D - 1 阻害剤中に組み込むことができる同位体の例として、可能である場合、水素、炭

10

20

30

40

50

素、窒素、酸素、及び塩素の同位体、例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl が挙げられる。本発明は、同位体標識されたTNO155及びPD-1阻害剤を含み、例えば、これらの中に、放射性同位体、例えば ^3H 及び ^{14}C 、又は非放射性同位体、例えば ^2H 及び ^{13}C が存在する。同位体標識されたTNO155及びPD-1阻害剤は、代謝研究(^{14}C による)、反応速度研究(例えば ^2H 又は ^3H による)、検出若しくは撮像技術、例えば陽電子放射断層撮影(PET)若しくは単光子放出コンピュータ断層撮影(SPECT)(薬物又は基質の組織分布アッセイを含む)、又は患者の放射性治療において有用である。特に、 ^{18}F で標識されたLSZ102は、PET研究又はSPECT研究に特に所望されてもよい。本発明の同位体標識された化合物は、通常、当業者に知られている従来の技術によって、又は、適当な同位体標識試薬を用いる添付の実施例に記載されるプロセスに類似したプロセスによって、調製することができる。

10

【0038】

更に、より重い同位体、特に、重水素(すなわち ^2H 又はD)による置換は、より大きな代謝安定性に起因するある種の治療利点、例えば、インビボ半減期の増大、投薬量要件の縮小、又は治療指数の向上をもたらし得る。重水素は、この文脈において、TNO155又はPD-1阻害剤の置換基とみなされることが理解される。そのようなより重い同位体、具体的には重水素の濃度は、同位体富化係数によって定義されてもよい。本明細書中で用いられる用語「同位体富化係数」は、同位体の存在量と、指定された同位体の天然の存在量との比率を意味する。TNO155又はPD-1阻害剤中の置換基が重水素と示されるならば、そのような化合物は、指定された各重水素原子についての同位体富化係数が、少なくとも3500(指定された各重水素原子にて52.5%の重水素組込み)、少なくとも4000(60%の重水素組込み)、少なくとも4500(67.5%の重水素組込み)、少なくとも5000(75%の重水素組込み)、少なくとも5500(82.5%の重水素組込み)、少なくとも6000(90%の重水素組込み)、少なくとも6333.3(95%の重水素組込み)、少なくとも6466.7(97%の重水素組込み)、少なくとも6600(99%の重水素組込み)、又は少なくとも6633.3(99.5%の重水素組込み)である。

20

【0039】

好みしい実施形態の説明

30

TNO155は、SHP2活性の経口投与可能な小分子阻害剤である。SHP2は、活性化RTK、並びにPD-1及び他の免疫受容体、例えば、CTLA4、SCF1R及びLILRB4の下流のシグナル伝達を行う。前臨床モデルにおいて、RTKへの腫瘍依存性は、SHP2への依存性を予測する。更に、前臨床データに基づいて、SHP2阻害は、免疫チェックポイント阻害剤の抗腫瘍活性を促進し得る。

【0040】

一実施形態において、本発明の医薬組合せに関して、(3S, 4S)-8-(6-アミノ-5-((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)チオ)ピラジン-2-イル)-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-4-アミン、又はその薬学的に許容される塩、及びPD-1阻害剤、又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組合せである。

40

【0041】

更なる実施形態において、(3S, 4S)-8-(6-アミノ-5-((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)チオ)ピラジン-2-イル)-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-4-アミン、又はその薬学的に許容される塩、及びPD-1阻害剤、又はその薬学的に許容される塩は、別々に、同時に、又はあらゆる順序で順次、投与される。

【0042】

更なる実施形態において、(3S, 4S)-8-(6-アミノ-5-((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)チオ)ピラジン-2-イル)-3-メチル-2-オキサ-

50

8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - アミンは、経口投与形態である。

【 0 0 4 3 】

別の実施形態において、(3 S , 4 S) - 8 - (6 - アミノ - 5 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル) チオ) ピラジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - アミン、又はその薬学的に許容される塩、及び P D - 1 阻害剤の医薬組合せ、並びに少なくとも 1 つの薬学的に許容されるキャリアを含む医薬組成物である。

【 0 0 4 4 】

別の実施形態において、P D - 1 阻害剤は、抗 P D - 1 抗体分子である。

【 0 0 4 5 】

更なる実施形態において、P D - 1 阻害剤は、全体が参照により援用される、“A n t i b o d y M o l e c u l e s t o P D - 1 a n d U s e s T h e r e o f ” という名称の、2015年7月30日に公開された、米国特許出願公開第2015 / 0210769号明細書に記載される抗 P D - 1 抗体分子である。ある実施形態において、抗 P D - 1 抗体分子は、B A P 0 4 9 - C l o n e E 又は B A P 0 4 9 - C l o n e B である。

【 0 0 4 6 】

更なる実施形態において、抗 P D - 1 抗体分子は、スバルタリズマブ (P D R 0 0 1) である。

【 0 0 4 7 】

一実施形態において、抗 P D - 1 抗体分子は、表 1 に示されるアミノ酸配列を含む重鎖及び軽鎖可変領域（例えば、表 1 に開示される B A P 0 4 9 - C l o n e - E 若しくは B A P 0 4 9 - C l o n e - B の重鎖及び軽鎖可変領域配列）からの、又は表 1 に示されるヌクレオチド配列によってコードされる、少なくとも 1 、 2 、 3 、 4 、 5 若しくは 6 つの相補性決定領域 (C D R) (又はまとめて C D R の全て) を含む。ある実施形態において、 C D R は、 K a b a t 定義（例えば、表 1 に記載される）に従う。ある実施形態において、 C D R は、 C h o t h i a 定義（例えば、表 1 に記載される）に従う。ある実施形態において、 C D R は、 K a b a t 及び C h o t h i a の両方の組み合わされた C D R 定義（例えば、表 1 に記載される）に従う。一実施形態において、 V H C D R 1 の K a b a t 及び C h o t h i a C D R の組合せは、アミノ酸配列 G Y T F T T Y W M H (配列番号 541) を含む。一実施形態において、 C D R の 1 つ以上（又はまとめて C D R の全て）は、表 1 に示されるアミノ酸配列に対して、 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 つ若しくはそれ以上の変化、例えば、アミノ酸置換（例えば、保存アミノ酸置換）若しくは欠失を有するか、又は表 1 に示されるヌクレオチド配列によってコードされる。

【 0 0 4 8 】

一実施形態において、抗 P D - 1 抗体分子は、それぞれ表 1 に開示される、配列番号 501 の V H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 502 の V H C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 503 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む重鎖可変領域 (V H) ；並びに配列番号 510 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 511 の V L C D R 2 アミノ酸配列、及び配列番号 512 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 (V L) を含む。

【 0 0 4 9 】

一実施形態において、抗体分子は、それぞれ表 1 に開示される、配列番号 524 のヌクレオチド配列によってコードされる V H C D R 1 、配列番号 525 のヌクレオチド配列によってコードされる V H C D R 2 、及び配列番号 526 のヌクレオチド配列によってコードされる V H C D R 3 を含む V H ；並びに配列番号 529 のヌクレオチド配列によってコードされる V L C D R 1 、配列番号 530 のヌクレオチド配列によってコードされる V L C D R 2 、及び配列番号 531 のヌクレオチド配列によってコードされる V L C D R 3 を含む V L を含む。

【 0 0 5 0 】

一実施形態において、抗 P D - 1 抗体分子は、配列番号 506 のアミノ酸配列、又は配列

10

20

30

40

50

番号 506 と少なくとも 85%、90%、95%、若しくは 99% 又はそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む VH を含む。一実施形態において、抗 PD-1 抗体分子は、配列番号 520 のアミノ酸配列、又は配列番号 520 と少なくとも 85%、90%、95%、若しくは 99% 又はそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む VL を含む。一実施形態において、抗 PD-1 抗体分子は、配列番号 516 のアミノ酸配列、又は配列番号 516 と少なくとも 85%、90%、95%、若しくは 99% 又はそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む VL を含む。一実施形態において、抗 PD-1 抗体分子は、配列番号 506 のアミノ酸配列を含む VH 及び配列番号 520 のアミノ酸配列を含む VL を含む。一実施形態において、抗 PD-1 抗体分子は、配列番号 506 のアミノ酸配列を含む VH 及び配列番号 516 のアミノ酸配列を含む VL を含む。

10

【0051】

一実施形態において、抗体分子は、配列番号 507 のヌクレオチド配列、又は配列番号 507 と少なくとも 85%、90%、95%、若しくは 99% 又はそれ以上同一であるヌクレオチド配列によってコードされる VH を含む。一実施形態において、抗体分子は、配列番号 521 若しくは 517 のヌクレオチド配列、又は配列番号 521 若しくは 517 と少なくとも 85%、90%、95%、若しくは 99% 又はそれ以上同一であるヌクレオチド配列によってコードされる VL を含む。一実施形態において、抗体分子は、配列番号 507 のヌクレオチド配列によってコードされる VH 及び配列番号 521 又は 517 のヌクレオチド配列によってコードされる VL を含む。

20

【0052】

一実施形態において、抗 PD-1 抗体分子は、配列番号 508 のアミノ酸配列、又は配列番号 508 と少なくとも 85%、90%、95%、若しくは 99% 又はそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む重鎖を含む。一実施形態において、抗 PD-1 抗体分子は、配列番号 522 のアミノ酸配列、又は配列番号 522 と少なくとも 85%、90%、95%、若しくは 99% 又はそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。一実施形態において、抗 PD-1 抗体分子は、配列番号 518 のアミノ酸配列、又は配列番号 518 と少なくとも 85%、90%、95%、若しくは 99% 又はそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。一実施形態において、抗 PD-1 抗体分子は、配列番号 508 のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号 522 のアミノ酸配列を含む軻鎖を含む。一実施形態において、抗 PD-1 抗体分子は、配列番号 508 のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号 518 のアミノ酸配列を含む軻鎖を含む。

30

【0053】

一実施形態において、抗体分子は、配列番号 509 のヌクレオチド配列、又は配列番号 509 と少なくとも 85%、90%、95%、若しくは 99% 又はそれ以上同一であるヌクレオチド配列によってコードされる重鎖を含む。一実施形態において、抗体分子は、配列番号 523 若しくは 519 のヌクレオチド配列、又は配列番号 523 若しくは 519 と少なくとも 85%、90%、95%、若しくは 99% 又はそれ以上同一であるヌクレオチド配列によってコードされる軻鎖を含む。一実施形態において、抗体分子は、配列番号 509 のヌクレオチド配列によってコードされる重鎖及び配列番号 523 又は 519 のヌクレオチド配列によってコードされる軻鎖を含む。

40

【0054】

本明細書に記載される抗体分子は、全体が参照により援用される米国特許出願公開第 2015 / 0210769 号明細書に記載される、ベクター、宿主細胞、及び方法によって作製され得る。

【0055】

50

【表1】

表1. 例示的な抗PD-1抗体分子のアミノ酸及びスクレオチド配列

BAP049-Clone-B HC		
配列番号501 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号502 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号503 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号504 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号505 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号503 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号506	VH	EVQLVQSGAEVKPGESLRISCKGSYTFITTYWMHWVRQ ATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTA YMELSSLRSEDTAVYYCTRWTGAYWGQGTTVTVSS
配列番号507	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTCAGTCAGCGCGAAGTGAAGAA GCCCGCGAGTCAGTGAGAAATTAGCTGTAAAGGTTCA GCTACACCTTCACTACCTACTGGATGCACTGGGTCCGCC AGGCTACCGGTCAAGGCCTCGAGTGGATGGGTAATATC TACCCCGGCACCGCGGCTCTAACCTCGACGAGAAGTTT AAGAATAGAGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAG CACCGCCTATATGGAACGTCTAGCCTGAGATCAGAGG ACACCGCCGTCTACTACTGCACTAGGTGGACTACCGGCA CAGGCGCCTACTGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTG TCTAGC
配列番号508	重鎖	EVQLVQSGAEVKPGESLRISCKGSYTFITTYWMHWVRQ ATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTA YMELSSLRSEDTAVYYCTRWTGAYWGQGTTVSSA STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTPSSSLGTKYTC NVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCCPAPEFLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK

10

20

30

40

50

【表2】

		VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSDGSF FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LG
配列番号509	DNA重鎖	GAGGTGCAGCTGGTCAGTCAGGCCGAAGTGAAGAA GCCCGCGAGTCACTGAGAAATTAGCTGTAAAGGTTCA GCTACACCTTCACTACCTACTGGATGCAGTGGATGGGTAATATC AGGCTACCGGTCAAGGCCTCGAGTGGATGGGTAATATC TACCCCGCACCGGGCTTAACCTCGACGAGAAGTT AAGAATAGAGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAG CACCGCCTATATGAACTGTCTAGCCTGAGATCAGAGG ACACCGCGTCACTACTGCAGTAGGTGGACTACCGCA CAGCGCCTACTGGGTCAAGGCAGTACCGTGACCGTG TCTAGCGCTAGCACTAAGGGCCGTCCGTGTTCCCCCTG GCACCTTGAGCCGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCC CTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCGGAGCCCGTG ACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGT GCACACCTTCCCCCTGTGCTGAGAGCTCCGGCTGTA CTCGCTGTCGTCGGTGGTACGGTGCCTTCATCTAGCCT GGGTACCAAGACCTACACTTCAACGTGGACCAAGC CTTCCAACACTAAAGGTGACAAGCGCGTCAATCGAAG TACGGCCCACCGTCCCCGCTTGTCCCGCGCCGAGGTT CTCGGCGGTCCCTCGGTCTTGTGTTCCACCGAAGGCC AAGGACACTTGTGATGATTCCCCGACCCCTGAAGTGACA TGCCTGGTCGTGGACGTGTCACAGGAAGATCCGGAGGT GCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCAGGGTCACA ACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGGAGGCAGTTCAACTCC ACTTACCGCGTGTGTCGGTACGGTGTGACCATCG GACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTC CAACAAGGGACTTCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCT CGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTAT ACCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAACCA AGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATC GGATATGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGG AAAACAACATAAGACCACCCCTCCGGTGTGACCGTGGAT GACCGATCCTCTTCCCTACTCGCGGTGACCGTGGAT

10

20

30

【0057】

40

50

【表3】

		AAGAGCAGATGCCAGGAGGGAAATGTGTTCAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
BAP049-Clone-B LC		
配列番号510 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLDSGNQKNFLT
配列番号511 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
配列番号512 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
配列番号513 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
配列番号514 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号515 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
配列番号516	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLIIYWASTRESGVPSRFSFGSGSGTDFFTISSLQPEDIA TYCQNDYSYPYTFGQGTKVEJK
配列番号517	DNA VL	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCCTGAGCCTAGCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAAATCAGAAGAACCTCCTGACCTGGTATCAGCAGAAGCCCGTAAAGCCCTAAGCTGCTGATCTACTGGCCCTACTAGAGAATCAGGCGTGC CCTCTAGGTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTCACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGGGATATCGCTACCTACTACTGTCAGAACGACTATA GCTACCCCTACACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG
配列番号518	軽鎖	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLIIYWASTRESGVPSRFSFGSGSGTDFFTISSLQPEDIA TYCQNDYSYPYTFGQGTKVEJKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号519	DNA軽鎖	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCCTGAGCCTAGCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAAATCAGAAGAACCTCCTGACCTGGTATCAGCAGAAGCCCGTAAAGCCCTAAGC

10

20

30

40

50

【0058】

【表4】

		TGCTGATCTACTGGGCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGC CCTCTAGGTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCA CCTTCACATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGGATATCGCTA CCTACTACTGTCAAGCAGACTATAGCTACCCCTACACCT TCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATAAGCGTACGGTG GCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTCCCCCCCAGCGACGAG CAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCTGCT GAACAACCTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCACTGGA AGGTGGACAACGCCCTGCAAGAGGCCAACAGCCAGGAG AGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAG CCTGAGCAGCACCTGACCCCTGAGCAAGGCCGACTACG AGAACGATAAGGTGTACGCCCTGCAGGGTGACCCACCAG GCCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGG CGAGTGC
BAP049-Clone-E HC		
配列番号501 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号502 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号503 (Kabat)	HCDR3	WTITGTGAY
配列番号504 (Chothia)	HCDR1	GYTFITTY
配列番号505 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号503 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号506	VH	EVQLVQSGAEVKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQ ATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVITADKSTSTA YMELSSLRSEDTAVYYCTRWTITGTGAYWGQQTTVTSS
配列番号507	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGCAGTCAGGCCGAAGTGAAGAA GCCCGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAGGTTTAG GCTACACCTTCACTACCTACTGGATGCACTGGGTCCGCC AGGCTACCGGTCAAGGCCTCGAGTGGATGGTAATATC TACCCGGCACCGCGGCTAACTTCGAGAGAAGTT AAGAATAGAGTGAATCACCAGCGATAAGTCTACTAG CACCGCCTATATGGAACGTCTAGCCTGAGATCAGAGG ACACCGCCGTCTACTACTGCACTAGGTGGACTACCGGCA

10

20

30

40

50

【表5】

		CAGGGCCCTACTGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTG TCTAGC
配列番号508	重鎖	<p>EVQLVQSGAEVKPGESLRISCKGSGYIFTTYWMHWVRQ</p> <p>ATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVITADKSTSTA</p> <p>YMELSSLRSEDTAVYYCTRWTITGAYWGQGTTVSSA</p> <p>STKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGLVKDYFPEPVTSWN</p> <p>SGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVVTPSSSLGKTYTC</p> <p>NVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPAPEFLGGPSVFLFP</p> <p>PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE</p> <p>VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK</p> <p>VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVTLLPPSQEEMTKNQV</p> <p>SLTCLVKGFYPSDIAWEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF</p> <p>FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL</p> <p>LG</p>
配列番号509	DNA重鎖	<p>GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGGCGCGAAGTGAAGAA</p> <p>GCCCCGGCAGTCACTGAGAATTAGCTTAAGGTTCA</p> <p>GCTACACCTTCACTACCTACTGGATGCAGTGGTCCGCC</p> <p>ACGGTACCGGTCAAGGCTCGAGTGGATGGTAATATC</p> <p>TACCCCGGACCGCGGCGCTCTAACCTCGACGAGAAGTTT</p> <p>AAGAATAGAGTGAATACCCGCGATAAGTCTACTAG</p> <p>CACCGCTATATGGAACGTCTACCTGAGATCAGAGG</p> <p>ACACCGCCGCTACTACTGCAGTGGACTACCGCA</p> <p>CAGCGCCTACTGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTG</p> <p>TCTAGCGCTAGACTAAGGGCCGTCCTGTTCCCCCTG</p> <p>GCACCTTGTAGCGGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCC</p> <p>CTCGGCTGCTGGTCAAGGATTACTTCCGGAGCCCGTG</p> <p>ACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGT</p> <p>GCACACCTTCCCCCTGCTGCTGAGAGCTCGGCTGTA</p> <p>CTCGCTGCTGCGGTGACCGTGCTCATCTAGCCT</p> <p>GGGTACCAAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGC</p> <p>CTTCCAACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAG</p> <p>TACGGCCCACCGTCCCCCTTGTCCCGCCGGAGITTC</p> <p>CTCGGCGGTCCCCCTGGCTTTCTGTTCCCACCGAAGCCC</p> <p>AAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTGACA</p> <p>TGCGTGGTCGTGGACGTGTACAGGAAGATCCGGAGGT</p> <p>GCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCAGGGTGACA</p>

10

20

30

【0060】

40

50

【表6】

		ACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTCAACTCC ACTTACCGCGTGTGTCGGTGTGACGGTGTGCATCAG GACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTG CAACAAGGGACTTCTAGCTAATCGAAAAGACCATCT CGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCAAAGTGTAT ACCTGCCACCGAGCCAGGAAGGAAATGACTAAGAACCA AGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATC GGATATGCCGTGAAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGG AAAACAACATAAGAACCCCTCCGGTGTGACTCA GACGGATCCTCTCCCTACTCGCGGCTGACCGTGGAT AAGAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTCAGCTGTT TGTGATGCATGAAACCCCTGCACAACCAACTACACTCAGA AGTCCCTGTCCCCTCCCTGGGA
BAP049-Clone-E LC		
配列番号510 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLDSGNQNFKNFLT
配列番号511 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
配列番号512 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
配列番号513 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQNKF
配列番号514 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号515 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
配列番号520	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSGNQNFKL TW YQQKPGQAPRLIYWASTRESGVPSRFSGSQSGTDFTFTI SS LEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKEIK
配列番号521	DNA VL	GAGATCGCTCTGACTCAGTCACCCGCTACCCCTGAGCTG AGCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAATCTAG TCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAAATCAGAAGAACTTCC GACCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAAGCCCTAGAC TGCTGATCTACTGGCCCTACTAGAGAATCAGGCGTGC CCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCA CCTTCACTATCTCTAGCCTGGAAGCCGAGGACGCCGCTA CCTACTACTGTCAGAACGACTATAGCTACCCCTACACCT TCGGTCAAGGCAGTAAGGTCAGGATTAAG

10

20

30

40

50

【表7】

配列番号522	軽鎖	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQLLDSGNQKNFLTW YQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGTDFITIIS LEAEDAATYYCQNDSYPYTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号523	DNA軽鎖	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCGCTACCCCTGAGCCTG AGCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAATCTAG TCAGTCAGTCTGCTGAGATAGCGTAATCAGAAGAACTTCT GACCTGGTATCAGCAGAAGGCCGGTCAAGCCCTAGAC TGCTGATCTACTGGCCCTACTAGAGAATCAGCGTG CCTCTAGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCA CCTTCACATCTAGCCTGGAAGCCGAGGACGCCGCTA CCTACTACTGTCAAGCAGACTATAGCTACCCCTACACCT TCGGTCAAGGCAGTAAGGTCGAGATAAGCGTACGGTG GCCGCTCCAGCGTGTTCATCTCCCCCCCAGCAGCAG CAGCTGAAGAGCGGCACCGCCACCGTGGTGTGCCTGCT GAACAACCTCTACCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGG AGGTGGACAAACGCCCTGCAGAGCGCAACAGCAGGAG AGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAG CCTGAGCAGCACCTGACCCCTGAGCAAGGCCGACTACG AGAACATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCA GGCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTAACAGGG CGAGTGC
BAP049-Clone-B HC		
配列番号524 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
配列番号525 (Kabat)	HCDR2	AATACTACCCCGCACCGCGGCTCTAACCTCGACGAG AAGTTAAGAAT
配列番号526 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCTAC
配列番号527 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACTACCTAC
配列番号528 (Chothia)	HCDR2	TACCCCGGCACCGCGGCG
配列番号526 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCTAC

10

20

30

40

50

【表8】

BAP049-Clone-B LC		
配列番号529 (Kabat)	LCDR1	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAA GAACCTCCTGACC
配列番号530 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
配列番号531 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTATACTACCCCTACACC
配列番号532 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTT C
配列番号533 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCT
配列番号534 (Chothia)	LCDR3	GACTATAGCTACCCCTAC
BAP049-Clone-E HC		
配列番号524 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
配列番号525 (Kabat)	HCDR2	AAATATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAACCTCGACGAG AAGTTTAAGAAT
配列番号526 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGGCGCTAC
配列番号527 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACTACCTAC
配列番号528 (Chothia)	HCDR2	TACCCCGGCACCGGCGGC
配列番号526 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGGCGCTAC
BAP049-Clone-E LC		
配列番号529 (Kabat)	LCDR1	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAA GAACCTCCTGACC
配列番号530 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
配列番号531 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTATACTACCCCTACACC
配列番号532 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTT C
配列番号533 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCT
配列番号534 (Chothia)	LCDR3	GACTATAGCTACCCCTAC

10

20

30

40

50

【0063】

別の実施形態において、癌を処置する方法であって、それを必要とする対象に、(3S, 4S)-8-(6-アミノ-5-((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)チオ)ピラジン-2-イル)-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-4-アミン、又はその薬学的に許容される塩を、第2の治療剤と組み合わせて含む医薬組成物を投与することを含む方法である。

【0064】

更なる実施形態において、癌は、食道扁平上皮細胞癌、頭頸部扁平上皮細胞癌、大腸癌、卵巣癌、膵臓癌、非小細胞肺癌及び腎細胞癌から選択される。

【0065】

更なる実施形態において、癌は、食道扁平上皮細胞癌及び咽頭扁平上皮細胞癌から選択される。

【0066】

更なる実施形態において、癌は、大腸癌である。

【0067】

更なる実施形態において、癌は、非小細胞肺癌である。

【0068】

更なる実施形態において、癌は、頭頸部扁平上皮細胞癌である。

【0069】

更なる実施形態において、(3S, 4S)-8-(6-アミノ-5-((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)チオ)ピラジン-2-イル)-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-4-アミン、又はその薬学的に許容される塩、及び第

2の治療剤は、同時に、別々に、又はある期間にわたって投与される。

【0070】

更なる実施形態において、それを必要とする対象に投与される、(3S, 4S) - 8 - (6 - アミノ - 5 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル)チオ)ピラジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - アミン、又はその薬学的に許容される塩の量は、癌を処置するのに有効である。

【0071】

更なる実施形態において、それを必要とする対象に投与される、(3S, 4S) - 8 - (6 - アミノ - 5 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル)チオ)ピラジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - アミン、又はその薬学的に許容される塩、及び第2の治療剤の量は、癌を処置するのに有効である。
10

【0072】

更なる実施形態において、第2の治療剤は、免疫調節剤である。

【0073】

更なる実施形態において、第2の治療剤は、免疫チェックポイント阻害剤である。

【0074】

更なる実施形態において、第2の治療剤は、PD - 1阻害剤である。

【0075】

更なる実施形態において、PD - 1阻害剤は、PD R 0 0 1、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、ピディリズマブ、M E D I 0 6 8 0、R E G N 2 8 1 0、T S R - 0 4 2、P F - 0 6 8 0 1 5 9 1、B G B - A 3 1 7、B G B - 1 0 8、I N C S H R 1 2 1 0、又はAMP - 2 2 4から選択される。
20

【0076】

更なる実施形態において、PD - 1阻害剤は、PD R 0 0 1である。

【0077】

更なる実施形態において、(3S, 4S) - 8 - (6 - アミノ - 5 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル)チオ)ピラジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - アミン、又はその薬学的に許容される塩は、約1.5mg / 日、又は3mg / 日、又は6mg / 日、又は10mg / 日、又は20mg / 日、又は30mg / 日、又は40mg / 日、又は50mg / 日、又は60mg / 日、又は70mg / 日、又は80mg / 日、又は90mg / 日、又は100mg / 日の用量で経口投与される。
30

【0078】

更なる実施形態において、(3S, 4S) - 8 - (6 - アミノ - 5 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル)チオ)ピラジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - アミン、又はその薬学的に許容される塩の一日常用量は、2週間の投薬とその後の1週間の休薬の21日サイクルで投与される。

【0079】

更なる実施形態において、用量は、1日1回(QD)20mgの(3S, 4S) - 8 - (6 - アミノ - 5 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル)チオ)ピラジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - アミン、又はその薬学的に許容される塩であり、2週間の投薬とその後の1週間の休薬の21日サイクルで投与される。
40

【0080】

更なる実施形態において、PD R 0 0 1は、3週間に1回、約300mgの用量で投与される。

【0081】

更なる実施形態において、PD R 0 0 1は、4週間に1回、約400mgの用量で投与される。

【0082】

別の実施形態において、癌を処置する方法であって、それを必要とする患者に、約 1 . 5 m g / 日、又は 3 m g / 日、又は 6 m g / 日、又は 1 0 m g / 日、又は 2 0 m g / 日、又は 3 0 m g / 日、又は 4 0 m g / 日、又は 5 0 m g / 日、又は 6 0 m g / 日、又は 7 0 m g / 日、又は 8 0 m g / 日、又は 9 0 m g / 日、又は 1 0 0 m g / 日の用量で、経口で、(3 S , 4 S) - 8 - (6 - アミノ - 5 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル) チオ) ピラジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - アミン、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法である。

【 0 0 8 3 】

更なる実施形態において、(3 S , 4 S) - 8 - (6 - アミノ - 5 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル) チオ) ピラジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - アミン、又はその薬学的に許容される塩の一日用量は、2週間の投薬とその後の1週間の休薬の21日サイクルで投与される。
10

【 0 0 8 4 】

更なる実施形態において、用量は、1日1回(Q D) 2 0 m g の(3 S , 4 S) - 8 - (6 - アミノ - 5 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル) チオ) ピラジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - アミン、又はその薬学的に許容される塩であり、2週間の投薬とその後の1週間の休薬の21日サイクルで投与される。

【 0 0 8 5 】

更なる実施形態において、癌は、食道扁平上皮細胞癌、頭頸部扁平上皮細胞癌、大腸癌、卵巣癌、肺臓癌、非小細胞肺癌及び腎細胞癌から選択される。
20

【 0 0 8 6 】

更なる実施形態において、癌は、大腸癌である。

【 0 0 8 7 】

更なる実施形態において、癌は、非小細胞肺癌である。

【 0 0 8 8 】

更なる実施形態において、癌は、頭頸部扁平上皮細胞癌である。

【 0 0 8 9 】

更なる実施形態において、本方法は、第2の治療剤を更に含む。

【 0 0 9 0 】

更なる実施形態において、(3 S , 4 S) - 8 - (6 - アミノ - 5 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル) チオ) ピラジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - アミン、又はその薬学的に許容される塩、及び第2の治療剤は、同時に、別々に、又はある期間にわたって投与される。
30

【 0 0 9 1 】

更なる実施形態において、第2の治療剤は、免疫調節剤である。

【 0 0 9 2 】

更なる実施形態において、第2の治療剤は、免疫チェックポイント阻害剤である。

【 0 0 9 3 】

更なる実施形態において、第2の治療剤は、P D - 1 阻害剤である。
40

【 0 0 9 4 】

更なる実施形態において、P D - 1 阻害剤は、P D R 0 0 1 、ニボルマブ、ペムプロリズマブ、ピディリズマブ、M E D I 0 6 8 0 、R E G N 2 8 1 0 、T S R - 0 4 2 、P F - 0 6 8 0 1 5 9 1 、B G B - A 3 1 7 、B G B - 1 0 8 、I N C S H R 1 2 1 0 、又はA M P - 2 2 4 から選択される。

【 0 0 9 5 】

更なる実施形態において、P D - 1 阻害剤は、P D R 0 0 1 である。

【 0 0 9 6 】

更なる実施形態において、P D R 0 0 1 は、3週間に1回、約 3 0 0 m g の用量で投与される。
50

【0097】

更なる実施形態において、PDR001は、4週間に1回、約400mgの用量で投与される。

【0098】

更なる実施形態において、第2の治療剤は、静脈内投与される。

【0099】

別の実施形態において、食道若しくは頭頸部扁平上皮細胞癌；大腸癌、卵巣癌、膵臓癌又は非小細胞肺癌；及び腎細胞癌の処置に使用するための、(3S, 4S)-8-(6-アミノ-5-((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)チオ)ピラジン-2-イル)-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-4-アミン、又はその薬学的に許容される塩、及びPDR001の医薬組合せである。10

【0100】

更なる実施形態において、癌は、大腸癌である。

【0101】

更なる実施形態において、癌は、非小細胞肺癌である。

【0102】

更なる実施形態において、癌は、頭頸部扁平上皮細胞癌である。

【0103】

別の実施形態において、食道若しくは頭頸部扁平上皮細胞癌；大腸癌、卵巣癌、膵臓癌又は非小細胞肺癌；及び腎細胞癌から選択される癌の処置用の医薬を製造するための、((3S, 4S)-8-(6-アミノ-5-((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)チオ)ピラジン-2-イル)-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-4-アミン、又はその薬学的に許容される塩、及びPDR001の医薬組合せの使用である。20

【0104】

別の実施形態において、食道若しくは頭頸部扁平上皮細胞癌；大腸癌、卵巣癌、膵臓癌又は非小細胞肺癌；及び腎細胞癌から選択される癌を処置する方法であって；それを必要とする患者に、(3S, 4S)-8-(6-アミノ-5-((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)チオ)ピラジン-2-イル)-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-4-アミン、若しくはその薬学的に許容される塩、及びPDR001の医薬組合せ、又は(3S, 4S)-8-(6-アミノ-5-((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)チオ)ピラジン-2-イル)-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-4-アミン、若しくはその薬学的に許容される塩、及びPDR001の医薬組合せ、及び少なくとも1つの薬学的に許容されるキャリアを含む医薬組成物を投与することを含む方法である。30

【0105】

別の実施形態において、食道若しくは頭頸部扁平上皮細胞癌；大腸癌、卵巣癌、膵臓癌又は非小細胞肺癌；及び腎細胞癌から選択される癌を処置する方法であって；それを必要とする患者に、(3S, 4S)-8-(6-アミノ-5-((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)チオ)ピラジン-2-イル)-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-4-アミン、若しくはその薬学的に許容される塩、及びPDR001の医薬組合せ、又は(3S, 4S)-8-(6-アミノ-5-((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)チオ)ピラジン-2-イル)-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-4-アミン、若しくはその薬学的に許容される塩、及びPDR001の医薬組合せ、及び少なくとも1つの薬学的に許容されるキャリアを含む医薬組成物を投与することを含む方法である。40

【0106】

薬理学及び有用性

非小細胞肺癌 - 2012年には、世界で約180万人が、肺癌と診断され、160万人が、肺癌で死亡したと推定された。非小細胞肺癌は、肺癌の約85%を占め、腺癌及び扁平

上皮癌が、最も一般的な亜型である。EGFR、ALK、又はROSなどのドラッグブルなドライバー癌遺伝子における遺伝子変異を有さない進行期の非小細胞肺癌（NSCLC）のための標準治療は、同時に又は連続して投与される、化学療法及び免疫療法を含む。これらの処置は、臨床的利点を提供するが、患者の大部分は、1年以内に疾患の進行を示し、進行NSCLCに罹患した患者の予後は、不良な状態のままである。免疫チェックポイント阻害剤を用いたNSCLCのための免疫療法は、有望さを実証したが、一部のNSCLC患者は、何年間も持続的な疾患管理を受ける。しかしながら、このような長期非進行者は、稀であり、チェックポイント阻害剤を用いた免疫療法に反応し、寛解を維持する患者の割合を増加させ得る組合せ治療法が、緊急に必要とされている。KRAS癌遺伝子の活性化突然変異は、肺腺癌の約30%で発生し、いくつかの研究において不良転帰と関連付けられている。突然変異型KRASを直接標的にする承認薬がないため、進行期のKRAS突然変異型NSCLCのための標準治療も、上述される化学療法及び免疫療法である。

10

20

【0107】

頭頸部扁平上皮細胞癌 - 扁平上皮細胞癌は、頭頸部に発生する最も一般的な癌であり、口腔咽頭癌及び喉頭癌を合わせて世界で約686,000件の発症が推定されている。アルコール及び喫煙が、頭頸部扁平上皮細胞癌（HNSCC）の最も一般的な危険因子であり、ヒトパピローマウイルス（HPV）感染も、原因となる役割を果たす可能性が高い。HNSCCの90%超が、EGFR又はそのリガンドの過剰発現を有する。転移性疾患有する患者については、標準的な全身治療は、セツキシマブを用いた又は用いない、白金ベースの化学療法を含む。従来、全身化学療法による平均生存期間は、約6か月間であり、患者のわずか約20%が1年間生存する。より最近では、白金ベースの化学療法中に進行した患者における標準的な二次単剤療法（ドセタキセル、メトトレキサート、又はセツキシマブ）と比べて、ニボルマブ、抗プログラム死-1（PD-1）抗体について、生存利益が示された。それでもなお、ニボルマブで処置された患者の1年間の生存率は、わずか36%であった。したがって、この侵襲性且つ消耗性の癌の改善された処置が強く必要とされている。

20

30

【0108】

大腸癌 - 大腸癌（CRC）は、女性の2番目に多い癌であり、男性の3番目に多い癌であり、2012年の世界の推定140万の新規癌症例を占めている。染色体不安定性及びマイクロサテライト不安定性の両方が、CRCの発症において役割を果たす。染色体不安定性が、散発性大腸癌の約85%で見られ、Wnt経路遺伝子、APC及びCTNNB1の突然変異によって特徴付けられる。コドン12又は13において最も一般的に発生するKRAS突然変異が、これらの症例の約45%において存在し、抗EGFR療法の効果をなくす。DNAミスマッチ修復の欠損に起因して生じるマイクロサテライト不安定性（MSI）が、散発性CRCの約15%、並びにミスマッチ修復遺伝子の生殖細胞系突然変異に起因するリンチ症候群において生じるCRCに関与している。MSI-high CRCは、非MSI-high CRCより良好な予後を有する傾向があり、また、いくつかの全身療法に対して異なる反応を示した。転移性CRCのための全身療法は、5-フルオロウラシル／ロイコボリン、カペシタビン、オキサリプラチン、及びイリノテカンなどの化学療法剤；ベバシズマブ及びラムシルマブなどの抗血管新生剤；KRAS/NRAS野生型癌のためのセツキシマブ及びパニツムマブを含む抗EGFR剤；並びにニボルマブ及びペムプロリズマブを含む免疫療法剤を含む、単独で又は組み合わせて使用される様々な薬剤を含む。しかしながら、多くの積極的治療にもかかわらず、転移性CRCは、依然として治癒不可能である。ミスマッチ修復が欠損した（MSI-high）CRCが、免疫チェックポイント阻害剤療法に対する高い奏効率を示す一方、ミスマッチ修復正常CRCはそうではない。KRAS突然変異型CRCは、典型的に、ミスマッチ修復正常であり、抗EGFR療法剤の候補でないため、CRCのこの亜型は、特に、改善された治療法を必要としている。

40

50

【0109】

T N O 1 5 5 は、野生型 S H P 2 のファースト・イン・クラス (f i r s t - i n - c l a s s) のアロステリック阻害剤である。S H P 2 は、2つのN末端S H 2 ドメイン、古典的なP T P ドメイン、及びC末端尾部から構成される、遍在的に発現される非受容体タンパク質チロシンホスファターゼ (P T P) である。ホスファターゼ活性は、P T P ドメイン（閉鎖立体配座）に結合する2つのS H P 2 ドメインによって自己阻害される。受容体チロシンキナーゼ (R T K) が活性化すると、S H P 2 が、細胞膜に動員され、ここで、それは、活性化R T K 及びいくつかのアダプタータンパク質と結合して、R A S / M A P K 経路を活性化することによってシグナル伝達を中継する。T N O 1 5 5 は、S H P 2 の不活性な又は「閉鎖」立体配座に結合し、それによって、それが開いて活性な立体配座になるのを防ぐ。これは、活性化R T K から、下流のR A S / M A P K 経路へのシグナル伝達を防ぐ。

10

【 0 1 1 0 】

T N O 1 5 5 は、広範なR T K 依存性ヒト癌細胞株及びインビボ異種移植片において有効性を実証した。T N O 1 5 5 の前臨床インビトロ及びインビボ評価は、R T K 依存性ヒト癌モデル、例えば、食道、H N S C C 及びN S C L C において、S H P 2 ホスファターゼの選択的且つ強力な阻害を実証する。S H P 2 阻害は、低下したレベルのリン酸化E R K 1 / 2 (p E R K) 及び二重特異性ホスファターゼ6 (D U S P 6) m R N A 転写産物の下方制御などの、M A P K シグナル伝達経路内のバイオマーカーを評価することによって測定され得る。K Y S E - 5 2 0 (食道扁平上皮細胞癌) 及びD E T R O I T - 5 6 2 (咽頭扁平上皮細胞癌) 癌細胞株において、インビトロp E R K I C 5 0 はそれぞれ、8 n M (3 . 4 n g / m L) 及び3 5 n M (1 4 . 8 n g / m L) であり、抗増殖I C 5 0 はそれぞれ、1 0 0 n M (4 2 . 2 n g / m L) 及び4 7 0 n M (1 9 8 . 3 n g / m L) であった。T N O 1 5 5 の抗増殖効果は、R T K シグナル伝達に依存している癌細胞株において最も有効であることが示された。インビボで、経口投与されるT N O 1 5 5 (2 0 m g / k g) によるS H P 2 阻害は、1日2回のスケジュールで投与された場合、E G F R 依存性D E T R O I T - 5 6 2 癌細胞株においてD U S P 6 m R N A 転写産物の約9 5 % の減少、及び4 7 % の退縮を達成した。用量分割 (d o s e f r a c t i o n a t i o n) 試験は、腫瘍D U S P 6 バイオマーカーの調節と組み合わされて、5 0 % のP D 阻害が、投与間隔の少なくとも8 0 % で到達されたときに、最大の有効性が達成されることを示す。

20

【 0 1 1 1 】

R T K の下流のR A S - M A P K 経路活性化におけるその役割に加えて、S H P 2 は、免疫チェックポイント及びサイトカイン受容体シグナル伝達に関与している。T 細胞において、S H P 2 は、プログラム細胞死 - 1 (P D - 1) によって動員されて、共刺激受容体C D 2 8 を脱リン酸化及び不活性化し、それによりT 細胞活性化を抑制することが示された。骨髄細胞内のS H P 2 切除は、I F N - 産生T 細胞の腫瘍細胞由来サイトカインに応答してマクロファージによってT 細胞化学誘引物質C X C L 9 の產生を促進し、それによって、I F N - 産生T 細胞の腫瘍浸潤を促進することによって、黒色腫増殖を阻害した。したがって、S H P 2 の阻害は、癌細胞増殖の直接の阻害、腫瘍標的化T 細胞の活性化、及びT 細胞腫瘍浸潤の促進を含む複数の機構によって、抗腫瘍有効性を達成し得る。したがって、S H P 2 は、T 細胞活性化及び2型腫瘍関連マクロファージ (T A M) などの他の免疫抑制細胞における免疫シグナル伝達のP D - 1 抑制に関与している。

30

【 0 1 1 2 】

免疫系は、共刺激及び共阻害リガンド及び受容体のネットワークによって厳重に制御される。これらの分子は、T 細胞活性化のための第2のシグナルを提供し、自己に対する免疫を制限しながら、感染に対する免疫応答を最大にするために、正及び負のシグナルのバランスのとれたネットワークを提供する。共刺激シグナルの例は、A P C のB 7 . 1 (C D 8 0) 及びB 7 . 2 (C D 8 6) リガンドと、C D 4 + T - リンパ球のC D 2 8 及びC T L A - 4 受容体との間の結合を含む。B 7 . 1 又はB 7 . 2 の、C D 2 8 への結合が、T 細胞活性化を刺激する一方、B 7 . 1 又はB 7 . 2 の、C T L A - 4 への結合は、この

40

50

のような活性化を阻害する。CD28が、T細胞の表面において構成的に発現される一方、CTLA4発現は、T細胞活性化の後、急速に上方制御される。CD28受容体の他のリガンドは、「B7スーパーファミリー」としても知られている関連B7分子の群を含む。B7.1(CD80)、B7.2(CD86)、誘導性共刺激リガンド(ICOS-L)、プログラム死-1リガンド(PD-L1; B7-H1)、プログラム死-2リガンド(PD-L2; B7-DC)、B7-H3、B7-H4及びB7-H6を含む、B7スーパーファミリーのいくつかのメンバーが知られている。

【0113】

プログラム死1(PD-1)タンパク質は、T細胞調節因子の拡張されたCD28/CTLA-4ファミリーの阻害性メンバーである。PD-1の2つのリガンド、PD-L1(B7-H1)及びPD-L2(B7-DC)が同定されており、これらは、PD-1に結合するとT細胞活性化を下方制御することが示されている。PD-L1は、様々なヒト癌において豊富である。

10

【0114】

PD-1は、TCRシグナルを負に調節する免疫抑制タンパク質として知られている。PD-1とPD-L1との間の相互作用は、免疫チェックポイントとして働き得、これは、例えば、腫瘍浸潤リンパ球の減少、T細胞受容体媒介性増殖の減少、及び/又は癌性細胞による免疫回避をもたらし得る。免疫抑制が、PD-1とPD-L1又はPD-L2との局部相互作用を阻害することによって解消され得；この効果は、PD-1とPD-L2との相互作用がブロックされる場合も同様に相加的である。

20

【0115】

PD001(スバルタリズマブ)は、ヒトPD-1に特異的に及び高い親和性で結合する。Biacoreアッセイにおいて、ヒトPD-1におけるスバルタリズマブの解離定数(KD)は、0.827nMである。エクスピボでヒト血液を用いたリンパ球刺激アッセイにおいて、スバルタリズマブは、ブドウ球菌(Staphylococcal)エンテロトキシンB(SEB)によるスーパー抗原刺激に応答して、IL-2産生を約2倍促進する。スバルタリズマブは、げっ歯類PD-1と交差反応せず、マウス腫瘍モデルにおいて評価できない。抗PD1療法の前臨床活性を評価するために、ヒトPD1抗原へのスバルタリズマブの結合親和性と同等のマウスPD1抗原への結合親和性を示すマウス抗体サロゲートを作製した(Clone 1D2)。更なる詳細については、PRD001治験薬概要書を参照されたい。同系マウス腫瘍モデル、MC38におけるマウス抗PD1抗体と共にTN0155による組合せ有効性及び免疫調節は、腫瘍内の活性化CD8+T細胞の増加と共に、免疫抑制骨髄細胞(gMDS、TAMII)及びリンパ球(Treg細胞)の確実な抗腫瘍効果及び顕著な阻害を実証した。総合すると、これらのデータは、抗PD1療法と組み合わされたTN0155が、RAS-MAPK経路活性化を阻害することによって、腫瘍固有の有効性に加えて、促進された抗腫瘍免疫のため、全体的な組合せ効果を提供し得ることを示唆している。

30

【0116】

SHP2は、活性化RTK、並びにPD-1及びCTLA4の下流のシグナル伝達を行う。免疫応答を調節する際の免疫チェックポイント経路の重要性を考慮すると、免疫系を活性化する新規な組合せ療法を開発する必要性がある。TN0155は、免疫チェックポイント阻害剤の抗腫瘍活性を促進する、野生型SHP2の強力な阻害剤である。前臨床マウス同系腫瘍モデル試験は、TN0155と組み合わされたとき、抗PD-1抗体の促進された抗腫瘍活性を実証した。更に、TN0155は、前臨床NSCLC及びHNSCCモデルにおける単剤活性を実証し、抗PD-1剤は、NSCLC及びHNSCC患者のサブセットにおける臨床的有効性を実証した。本発明の組合せ、TN0155及びPRD001は、同系MC38 CRC担腫瘍免疫適格マウスモデルの処置において、いずれかの単独の単剤と比較して、改善された有効性を示す。

40

【0117】

本明細書に開示される組合せは、抗原提示の増加、エフェクター細胞機能(例えば、T細

50

胞増殖、IFN - 分泌又は細胞傷害性機能のうちの1つ以上)の増加、制御性T細胞機能の阻害、複数の細胞型(例えば、制御性T細胞、エフェクターT細胞及びNK細胞)の活性に対する効果、腫瘍浸潤リンパ球の増加、T細胞受容体媒介性増殖の増加、癌性細胞による免疫回避の減少、及び発癌活性(例えば、癌遺伝子の過剰発現)の減少のうちの1つ以上をもたらし得る。一実施形態において、組合せにおけるPD-1阻害剤の使用は、PD-1の1つ以上の活性を阻害し、低下させ、又は中和させ、免疫チェックポイントの遮断又は減少をもたらす。したがって、このような組合せを用いて、対象における免疫応答の促進が必要とされる障害を処置又は予防することができる。

【0118】

したがって、別の態様において、対象における免疫応答を調節する方法が提供される。本方法は、対象における免疫応答が調節されるように、SHP2阻害剤と組み合わされた、本明細書に開示される組合せ(例えば、治療的に有効な量の本明細書に記載されるPD-1阻害剤を含む組合せ)を対象に投与することを含む。一実施形態において、抗体分子は、対象における免疫応答を促進し、刺激し、回復させ、又は増加させる。対象は、哺乳類、例えば、靈長類、好ましくは、高等靈長類、例えば、ヒト(例えば、本明細書に記載される障害に罹患しているか、又は罹患するリスクがある患者)であり得る。一実施形態において、対象は、免疫応答を促進する必要がある。一実施形態において、対象は、本明細書に記載される障害、例えば、本明細書に記載される癌又は感染症に罹患しているか、又は罹患するリスクがある。特定の実施形態において、対象は、免疫不全状態であるか、又は免疫不全状態になるリスクがある。例えば、対象は、化学療法的処置及び/又は放射線療法を受けているか、又は受けたことがある。或いは、又は組み合わせて、対象は、感染の結果として、免疫不全状態であるか、又は免疫不全状態になるリスクがある。

10

20

30

【0119】

一態様において、対象における癌又は腫瘍を処置する(例えば、軽減する、阻害する、又は進行を遅らせることの1つ以上)方法が提供される。本方法は、本明細書に開示される組合せ(例えば、例えば、治療的に有効な量の本明細書に記載されるPD-1阻害剤を含む組合せ)を対象に投与することを含む。

【0120】

特定の実施形態において、この組合せで処置される癌として、以下に限定されないが、 固形腫瘍、血液癌(例えば、白血病、リンパ腫、骨髄腫、例えば、多発性骨髄腫)、及び転移性病変が挙げられる。一実施形態において、癌は、 固形腫瘍である。 固形腫瘍の例として、悪性腫瘍、例えば、肉腫及び癌腫、例えば、様々な器官系の腺癌、例えば、肺、乳房、卵巣、リンパ系、消化管(例えば、結腸)、肛門、生殖器及び泌尿生殖器(例えば、腎臓、尿路上皮、膀胱細胞、前立腺)、咽頭、中枢神経系(例えば、脳、神経又はグリア細胞)、頭頸部、皮膚(例えば、黒色腫)、及び脾臓を侵すものなど、並びに結腸癌、直腸癌、腎臓癌(例えば、腎細胞癌(明細胞又は非明細胞腎細胞癌)、肝臓癌、肺癌(例えば、非小細胞肺癌(扁平上皮又は非扁平上皮非小細胞肺癌))、小腸の癌及び食道の癌などの悪性腫瘍を含む腺癌が挙げられる。癌は、早期、中期、末期又は転移性癌であり得る。

40

【0121】

ある実施形態において、癌は、進行癌である。ある実施形態において、癌は、転移性癌である。ある実施形態において、癌は、再発(relaapsed)癌である。ある実施形態において、癌は、難治性癌である。ある実施形態において、癌は、再発性(recurrent)癌である。ある実施形態において、癌は、切除不能癌である。

40

【0122】

ある実施形態において、癌は、高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-H)癌である。ある実施形態において、癌は、ミスマッチ修復欠損(dMMR)癌である。

【0123】

ある実施形態において、癌(例えば、癌細胞、癌微小環境、又は両方)は、PD-L1発現の上昇したレベルを有する。或いは、又は組み合わせて、癌(例えば、癌細胞、癌微小環境、又は両方)は、増加したIFN 及び/又はCD8発現を有し得る。

50

【0124】

ある実施形態において、対象は、高いPD-L1レベル若しくは発現の1つ以上を有するか、若しくは腫瘍浸潤リンパ球(TIL)+である(例えば、増加した数のTILを有する)か、又は両方である癌に罹患しているか、又は罹患していると同定される。特定の実施形態において、対象は、高いPD-L1レベル若しくは発現を有する及びTIL+である癌に罹患しているか、又は罹患していると同定される。ある実施形態において、本明細書に記載される方法は、高いPD-L1レベル又は発現の1つ以上を有するか、若しくはTIL+であるか、又はその両方である癌に罹患していることに基づいて対象を同定することを更に含む。特定の実施形態において、本明細書に記載される方法は、高いPD-L1レベル又は発現を有する及びTIL+である癌に罹患していることに基づいて対象を同定することを更に含む。ある実施形態において、TIL+である癌は、CD8及びIFN

10

に対して陽性である。ある実施形態において、対象は、PD-L1、CD8、又はIFNのうちの1つ、2つ以上に対して陽性である細胞の高いパーセンテージを有するか、又は有すると同定される。特定の実施形態において、対象は、PD-L1、CD8、及びIFNの全てに対して陽性である細胞の高いパーセンテージを有するか、又は有すると同定される。

【0125】

ある実施形態において、本明細書に記載される方法は、PD-L1、CD8、及び/又はIFNの1つ、2つ以上に対して陽性である細胞の高いパーセンテージを有することに基づいて、対象を同定することを更に含む。特定の実施形態において、本明細書に記載される方法は、PD-L1、CD8、及びIFNの全てに対して陽性である細胞の高いパーセンテージを有することに基づいて、対象を同定することを更に含む。ある実施形態において、対象は、PD-L1、CD8、及び/又はIFNの1つ、2つ以上、並びに食道癌、卵巣癌、乳癌、膵臓癌、大腸癌、皮膚癌、胃癌、ER+癌、頭頸部扁平上皮細胞癌、又は腎細胞癌のうちの1つ以上を有するか、又は有すると同定される。特定の実施形態において、本明細書に記載される方法は、PD-L1、CD8、及び/又はIFNの1つ、2つ以上、並びに乳癌、膵臓癌、大腸癌、皮膚癌、胃癌、又はER+癌)の1つ以上を有することに基づいて、対象を同定することを更に含む。

20

【0126】

本明細書に開示される方法及び組成物は、上記の癌に関連する転移性病変を処置するのに有用である。

30

【0127】

更なる態様において、本発明は、対象における感染症を処置する方法であって、本明細書に記載される組合せ、例えば、治療的に有効な量の本明細書に記載されるPD-1阻害剤を含む組合せを対象に投与することを含む方法を提供する。一実施形態において、感染症は、肝炎(例えば、C型肝炎感染)、又は敗血症から選択される。

【0128】

更にまた、本発明は、対象における抗原に対する免疫応答を促進する方法であって、対象における抗原に対する免疫応答が促進されるように、(i)抗原；及び(ii)本明細書に記載される組合せ、例えば、治療的に有効な量の本明細書に記載されるPD-1阻害剤を含む組合せを対象に投与することを含む方法を提供する。抗原は、例えば、腫瘍抗原、ウイルス抗原、細菌抗原又は病原体からの抗原であり得る。

40

【0129】

本明細書に記載される組合せは、全身に(例えば、経口に、非経口に、皮下に、静脈内に、直腸に、筋肉内に、腹腔内に、鼻腔内に、経皮的に、又は吸入若しくは腔内設置(intracavitory installation)によって)、局所に、又は鼻、喉及び気管支などの粘膜への塗布によって、対象に投与され得る。

【0130】

本明細書に開示される治療剤の投与量及び治療レジメンが、決定され得る。ある実施形態において、PD-1阻害剤は、約100mg～600mg、例えば、約200mg～50

50

0 mg、例えば、約 250 mg ~ 450 mg、約 300 mg ~ 400 mg、約 250 mg ~ 350 mg、約 350 mg ~ 450 mg、又は約 100 mg、約 200 mg、約 300 mg、又は約 400 mg の用量（例えば、固定用量）で、注射によって（例えば、皮下に又は静脈内に）投与される。投与スケジュール（例えば、固定投与スケジュール）は、例えば、週 1 回から 2、3、4、5、又は 6 週間に 1 回まで変化し得る。一実施形態において、PD-1 阻害剤は、3 週間に 1 回又は 4 週間に 1 回、約 300 mg ~ 400 mg の用量で投与される。一実施形態において、PD-1 阻害剤は、3 週間に 1 回、約 300 mg の用量で投与される。一実施形態において、PD-1 阻害剤は、4 週間に 1 回、約 400 mg の用量で投与される。一実施形態において、PD-1 阻害剤は、4 週間に 1 回、約 300 mg の用量で投与される。一実施形態において、PD-1 阻害剤は、3 週間に 1 回、約 400 mg の用量で投与される。

10

20

30

40

【0131】

上皮成長因子受容体（EGFR）は、活性化している EGFR 突然変異を有する NSCLC において確立された重要な治療標的である。第 1 世代（例えば、エルロチニブ、ゲフィチニブ）及び第 2 世代（例えば、アファチニブ、ダコミチニブ）EGFR 阻害剤を用いた多くの試験が、EGFR 突然変異型進行 / 切除不能 NSCLC 集団において行われ、この集団において化学療法を上回る EGFR チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）の優れた有効性を一貫して実証した。第 1 世代 EGFR TKI に対する耐性は、TKI の結合を損なう EGFR 「ゲートキーパー」 T790M 突然変異の発生によって、並びに MET 及び ERBB2 増幅を含む、別の RTK 経路の活性化によって生じることが示された。EGFR 活性化及びゲートキーパー突然変異を阻害する第 3 世代の不可逆的 EGFR 阻害剤（例えば、オシメルチニブ、ロシレチニブ）を用いた臨床試験は、EGFR T790M 突然変異型 NSCLC における有効性を実証し、これは、EGFR シグナル伝達へのそれらの持続的な依存性を強調している。第 3 世代阻害剤に対して耐性を持つようになった癌の新たなデータは、これらの癌が、活性化 RTK シグナル伝達を選択し続けることを示唆しており、EGFR (C797S) における耐性突然変異並びに RTK 増幅（MET、ERBB2、FGFR1）が記載されている。限られた治療選択肢が、第 1 / 第 2 及び第 3 世代 EGFR TKI に対する耐性を生じた癌の患者に使用可能である。SHP2 が、EGFR シグナル伝達を行い、前臨床モデルが、RTK 依存性と SHP2 依存性との間の強い相関を実証したため、TNO155 は、耐性が、EGFR 又は別の RTK からのシグナル伝達のいずれによって引き起こされるかにかかわらず、これらの癌において臨床的利点を提供することが予測される。

30

【0132】

頭頸部癌の 90 % 超が、EGFR の過剰発現又は増幅；他の RTK、特に FGFR の増幅 / 過剰発現を特徴とし、それらのリガンドもよく見られる。進行 HNSCC におけるセツキシマブによる EGFR の阻害も、疾患管理が持続的でないが、臨床的利点を実証した。HNSCC における EGFR 阻害の低い有効性は、他の RTK を介した補償的シグナル伝達に関連する可能性があり、これは、TNO155 処置による SHP2 阻害によって抑止されることが予測されるであろう。更に、前臨床試験は、SHP2 阻害に対する感受性の最も高い頻度を有する系統として頭頸部癌細胞を同定した。

40

【0133】

未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）再構成 NSCLC 又は幹細胞因子受容体（KIT）突然変異型消化管間質性腫瘍（GIST）などの転移性又は切除不能 RTK 駆動癌を有する患者は、これらの RTK を直接標的にする分子から利益を得るが、これらの薬剤に対する耐性が、常に生じる。耐性の機序は、多くの場合、標的とされる RTK における薬剤耐性突然変異及び / 又はバイパス RTK 経路の活性化を含み；大抵の場合、更なる治療選択肢は限られる。TNO155 により SHP2 を標的化することは、このような RTK 依存性癌における理にかなった手法である。

【0134】

本明細書に記載されるデータは、20 mg / kg BID の MTD 用量での TNO155

50

によるSHP2の阻害が、TNF155及び抗PD1療法について観察された顕著な組合せ効果を伴い、単剤として抗腫瘍有効性を達成することを示す。この組合せはまた、Trereg、TAM11及びgMDSCなどの免疫抑制集団のサブセットの減少をもたらした。これらのデータは、総合すると、同系マウスモデルにおいて、TNF155及び抗PD1療法の組合せが、潜在的に、免疫抑制骨髄細胞及びTrereg細胞の減少、並びに活性化細胞傷害性T細胞の増加の結果として、抗腫瘍活性を発揮することを実証している。

【0135】

医薬組成物

別の態様において、本発明は、1つ以上の薬学的に許容されるキャリア（添加物）及び／又は希釈剤と一緒に製剤化された、治療的に有効な量のTNF155及びPD-1阻害剤を含む、薬学的に許容される組成物を提供する。以下に詳細に記載されるように、本発明の医薬組成物は、固体又は液体の形態での投与用に特別に製剤化されていてもよく、経口投与に適合するもの、例えば、水薬（水性又は非水性の溶液又は懸濁液）、タブレット、例えば、口腔内、舌下、及び体内吸収を対象とするもの、ボーラス、粉末、顆粒、舌への塗布用のペーストが挙げられる。

10

【0136】

本明細書中で用いられるフレーズ「治療的に有効な量」は、あらゆる医学的処置に適用可能な、合理的な利益／リスク比にて、動物中の細胞の少なくとも亜集団において、多少の所望の治療効果をもたらすのに有効な、本発明の化合物を含む化合物、材料、又は組成物の量を意味する。

20

【0137】

フレーズ「薬学的に許容される」は、合理的な利益／リスク比に相応した、過剰な毒性も、炎症も、アレルギー反応も、他の問題も合併症もなしに、健全な医学的判断の範囲内で、ヒト及び動物の組織と接触させての使用に適した、化合物、材料、組成物、及び／又は剤型に言及するのに、本明細書中で使用される。

20

【0138】

本明細書中で用いられるフレーズ「薬学的に許容されるキャリア」は、薬学的に許容される材料、組成物、又はビヒクル、例えば、液体若しくは固体のフィラー、希釈剤、賦形剤、製造助剤（例えば、潤滑剤、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、若しくはステアリン酸亜鉛、又はステアリン酸）、又は、一方の臓器、若しくは体の一部から、もう一方の臓器、若しくは体の一部への対象化合物の運送又は運搬に関与する材料をカプセル化する溶媒を意味する。各キャリアは、製剤の他の成分と適合するという意味において、「許容可能」でなければならず、且つ患者に有害であってはならない。薬学的に許容されるキャリアとして供給することができる材料の一部の例として：（1）糖、例えば、ラクトース、グルコース、及びスクロース；（2）デンプン、例えばコーンスタークリーフルーツ及びジャガイモデンプン；（3）セルロース及びその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、及び酢酸セルロース；（4）粉末トライガントゴム；（5）麦芽；（6）ゼラチン；（7）タルク；（8）賦形剤、例えばカカオバター及び坐薬ワックス；（9）油、例えば、ピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、胡麻油、オリーブ油、コーン油、及び大豆油；（10）グリコール、例えばプロピレン glycol；（11）ポリオール、例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、及びポリエチレン glycol；（12）エステル、例えばオレイン酸エチル及びラウリン酸エチル；（13）アガー；（14）緩衝剤、例えば水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム；（15）アルギン酸；（16）バイロジエンフリー水；（17）等張生理食塩水；（18）リングル溶液；（19）エチルアルコール；（20）pH緩衝液；（21）ポリエステル、ポリカーボネート、及び／又はポリ無水物；並びに（22）医薬の調合に使用される他の非毒性適合物質が挙げられる。

30

40

【0139】

先で提示したように、本化合物の特定の実施形態は、塩基性の官能基、例えばアミノ基又はアルキルアミノ基を含有してもよく、そしてこのため、薬学的に許容される塩を、薬学

50

的に許容される酸により形成することができる。用語「薬学的に許容される塩」は、この点で、本発明の化合物の比較的非毒性の無機酸付加塩及び有機酸付加塩を指す。この塩は、投与ビヒクル中に、若しくは剤型製造プロセスにおいて、又は本発明の精製された化合物を、その遊離塩基形態で、適切な有機酸若しくは無機酸と別個に反応させて、こうして形成された塩を、以降の精製の間に単離することによって、*in situ*で調製することができる。代表的な塩として、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシリ酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナプシリ酸(*naphthalate*)塩、メシリ酸塩、グルコヘプトン酸塩、ラクトビオン酸塩、及びラウリルスルホン酸塩等が挙げられる(例えば、Berge et al. (1977) 「Pharmaceutical Salts」, J. Pharm. Sci. 66: 1-19 参照)。

10

【0140】

対象化合物の薬学的に許容される塩として、例えば非毒性の有機酸又は無機酸由来の、化合物の従来の非毒性の塩、又は四級アンモニウム塩が挙げられる。例えば、そのような従来の非毒性の塩として、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸等に由来するもの；及び有機酸、例えば酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パルミチン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸等から調製される塩が挙げられる。例えばTNO155の薬学的に許容される塩は、コハク酸塩である。

20

【0141】

他の場合、本発明の化合物は、1つ以上の酸性の官能基を含有してもよく、そしてこのため、薬学的に許容される塩を、薬学的に許容される塩基により形成することができる。用語「薬学的に許容される塩」は、この場合には、本発明の化合物の比較的非毒性の無機塩基付加塩及び有機塩基付加塩を指す。この塩は、同様に、投与ビヒクル中に、若しくは剤型製造プロセスにおいて、又は精製された化合物を、その遊離酸形態で、適切な塩基、例えば薬学的に許容される金属陽イオンの水酸化物、炭酸塩、若しくは重炭酸塩と、アンモニアと、又は薬学的に許容される有機一級、二級、若しくは三級アミンと別個に反応させることによって、*in situ*で調製することができる。代表的なアルカリ又はアルカリ土類塩として、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、及びアルミニウム塩等が挙げられる。塩基付加塩の形成に有用な代表的な有機アミンとして、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、及びピペラジン等が挙げられる(例えば、前掲のBerge et al. 参照)。

30

【0142】

また、湿潤剤、乳化剤、及び潤滑剤、例えばラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウム、並びに着色剤、剥離剤、コーティング剤、甘味料、香料、及び芳香剤、保存剤及び抗酸化剤が、組成物中に存在してもよい。

40

【0143】

薬学的に許容される抗酸化剤の例として、以下が挙げられる：(1)水溶性の抗酸化剤、例えばアスコルビン酸、システイン塩酸塩、硫化水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム等；(2)油溶性抗酸化剤、例えばパルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、レシチン、没食子酸プロビル、アルファ-トコフェロール等；並びに(3)金属キレート剤、例えば、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、ソルビトール、酒石酸、リン酸等。

【0144】

本発明の製剤は、経口、経鼻、局所的(口腔内及び舌下が挙げられる)、直腸、腔、及び

50

/又は非経口投与に適したものが挙げられる。製剤は、好都合には、ユニット剤型で提示されてもよく、そして薬学の技術において周知であるあらゆる方法によって調製されてもよい。キャリア材料と組み合わされて单一の剤型を作製することができる活性成分の量は、処置されることとなる宿主、特定の投与モードに応じて変わることとなる。キャリア材料と組み合わされて单一の剤型を作製することができる活性成分の量は、通常、治療効果をもたらす化合物の量となるであろう。通常、100パーセントのうち、この量は、活性成分の約0.1パーセント～約99パーセント、好ましくは約5パーセント～約70パーセント、最も好ましくは約10パーセント～約30パーセントに及ぶこととなる。

【0145】

特定の実施形態において、本発明の製剤は、シクロデキストリン、セルロース、リポソーム、ミセル形成剤、例えば胆汁酸、及びポリマー・キャリア、例えばポリエステル及びポリ無水物からなる群から選択される賦形剤；並びに本発明の化合物を含む。特定の実施形態において、上述の配合により、本発明の化合物は、生物が経口的に利用可能となる。

【0146】

この製剤又は組成物を調製する方法は、本発明の化合物を、キャリアと、そして場合によっては1つ以上の副成分と結合させる工程を含む。一般に、製剤は、本発明の化合物を、液体キャリア、若しくは微細に分割された固体キャリア、又は双方と一緒に、且つ緊密に結合させ、そしてその後必要ならば、生成物を成形することによって、調製される。

【0147】

経口投与に適した本発明の組成物は、カプセル、カシェ、ピル、タブレット、ロゼンジ（風味をつけたベース、通常、スクロース及びアラビアゴム又はトラガカントゴムを用いる）、粉末、顆粒の形態であってもよいし、水性又は非水性の液体中の溶液、懸濁液、又は固体分散系としてあってもよいし、水中油又は油中水の液体エマルジョンとしてあってもよいし、エリキシル又はシロップとしてあってもよいし、トローチ（不活性のベース、例えばゼラチン及びグリセリン、又はスクロース及びアラビアゴムを用いる）としてあってもよいし、うがい薬等としてあってもよく、それぞれ、所定の量の本発明の化合物を活性成分として含有する。本発明の化合物はまた、ボーラス、舐剤、又はペーストとして投与されてもよい。

【0148】

経口投与用の本発明の固体剤型（カプセル、タブレット、ピル、ドラジェ、粉末、顆粒、トローチ（t r o u c h e s ）等）中で、活性成分は、1つ以上の薬学的に許容されるキャリア、例えばクエン酸ナトリウム若しくはリン酸二カルシウム、並びに/又は以下のいずれかと混合されている：（1）フィラー若しくは增量剤、例えば、デンブン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及び/若しくはケイ酸；（2）結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギナート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、及び/若しくはアラビアゴム；（3）湿潤剤、例えばグリセロール；（4）崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ若しくはタピオカデンブン、アルギン酸、ある種のシリケート、及び炭酸ナトリウム；（5）溶解遅延剤（s o l u t i o n r e t a r d i n g a g e n t ）、例えばパラフィン；（6）吸収促進剤、例えば四級アンモニウム化合物及び界面活性剤、例えばポロキソマー及びラウリル硫酸ナトリウム；（7）湿潤剤、例えば、セチルアルコール、モノステアリン酸グリセロール、及び非イオン性界面活性剤；（8）吸収剤、例えばカオリン及びベントナイトクレイ；（9）潤滑剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸、及びそれらの混合物；（10）着色剤；並びに（11）放出制御剤、例えばクロスボビドン若しくはエチルセルロース。カプセル、タブレット、及びピルの場合、医薬組成物は、緩衝剤を含んでもよい。また、類似の型の固体組成物は、ラクトース又は乳糖のような賦形剤、及び高分子量ポリエチレングリコール等を用いるソフトシェルゼラチンカプセル及びハードシェルゼラチンカプセル中で、フィラーとして使用されてもよい。

10

20

30

40

50

【 0 1 4 9 】

タブレットは、場合によっては1つ以上の副成分と共に、圧縮又は成形によって製造されてもよい。結合剤（例えば、ゼラチン又はヒドロキシプロピルメチルセルロース）、潤滑剤、不活性希釈剤、保存剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウム又は架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、表面活性剤、又は分散剤を用いて、圧縮タブレットが調製されてもよい。適切な機械において、不活性の希釈液で湿らせた粉末化合物の混合物を成形することによって、成形タブレットが製造されてもよい。

【 0 1 5 0 】

本発明の医薬組成物のタブレット及び他の固体剤型、例えば、ドラジェ、カプセル、ピル、及び顆粒は、場合によっては、コーティング及び殻、例えば、医薬製剤技術において周知の腸溶コーティング及びその他のコーティングでスコア化又は調製されてもよい。また、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、リポソーム、及び／又はマイクロスフェアを、所望の放出プロファイルを実現するような様々な割合で用いて、活性成分の徐放又は制御放出を実現するように製剤化されてもよい。例えば凍結乾燥させて、迅速に放出するように製剤化されてもよい。例えば、細菌保持フィルタによる濾過によって、又は滅菌水若しくは一部の他の滅菌注射可能な媒体中に使用直前に溶解させることができる滅菌固体組成物の形態の滅菌剤を組み込むことによって、滅菌されてもよい。この組成物はまた、場合によっては乳白剤を含有してもよく、そして消化管のある部分において活性成分のみを、又は優先的に、場合によっては遅らせて、放出する組成物であってもよい。用いることができる埋込み組成物（embedding composition）の例として、ポリマー物質及びワックスが挙げられる。また、活性成分は、適切な場合、先に記載される賦形剤の1つ以上と共に、ミクロカプセル化された形態であってもよい。

【 0 1 5 1 】

本発明の化合物の経口投与用の液体剤型として、薬学的に許容されるエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、及びエリキシルが挙げられる。活性成分に加えて、液体剤型は、当該技術において一般的に用いられている不活性希釈剤、例えば、水又は他の溶媒、可溶化剤及び乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレン glycol、1，3 - ブチレン glycol、油（特に、綿実油、落花生油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及び胡麻油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレン glycol、及びソルビタンの脂肪酸エステル、並びにそれらの混合物を含有してもよい。

【 0 1 5 2 】

不活性希釈剤の他に、経口組成物はまた、アジュバント、例えば湿润剤、乳化剤及び懸濁剤、甘味料、香味剤、着色剤、芳香剤、並びに保存剤を含んでもよい。

【 0 1 5 3 】

懸濁液は、活性化合物に加えて、懸濁化剤、例えば、エトキシリ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、ミクロクリスタリンセルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天、並びにトラガカントゴム、並びにそれらの混合物を含有してもよい。

【 0 1 5 4 】

本発明の医薬組成物に使用されてもよい適切な水性キャリア及び非水性キャリアの例として、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレン glycol、及びポリエチレン glycol 等）、及びそれらの適切な混合液、植物油、例えばオリーブ油、並びに注射可能な有機エステル、例えばオレイン酸エチルが挙げられる。適切な流動性は、例えば、コーティング材料、例えばレシチンの使用によって、分散系の場合に必要とされる粒子サイズの維持によって、そして界面活性剤の使用によって、維持することができる。

【 0 1 5 5 】

10

20

30

40

50

この組成物はまた、アジュバント、例えば、保存剤、湿潤剤、乳化剤、及び分散剤を含有してもよい。対象化合物に及ぶ微生物の作用の予防が、種々の抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸 (phenol sorbic acid) の包含によって確実にされてもよい。また、等張剤、例えば糖及び塩化ナトリウム等を組成物中に含むことが所望されてもよい。

【0156】

本発明の化合物は、医薬としてヒト及び動物に投与される場合、それ自体が与えられてもよいし、薬学的に許容されるキャリアと組み合わせて、例えば、0.1～99%（より好ましくは10～30%）の活性成分を含有する医薬組成物として与えられてもよい。

10

【0157】

本発明の化合物（適切な水和形態で用いられてもよい）、及び／又は本発明の医薬組成物は、当業者に知られている従来の方法によって、薬学的に許容される剤型に製剤化される。

【0158】

本発明の医薬組成物中の活性成分の実際の投薬量レベルは、特定の患者、組成物、及び投与モードについて、患者に有毒であることなく、所望の治療応答を達成するのに有効である活性成分の量が得られるように変化してもよい。

20

【0159】

選択された投薬量レベルは、使用される本発明の特定の化合物、又はそのエステル、塩、若しくはアミドの活性、投与経路、投与時間、使用されることとなる特定の化合物の排泄又は代謝の速度、吸収の速度及び程度、処置の継続期間、使用される特定の化合物と組み合わせて用いられる他の薬物、化合物、及び／又は材料、処置されることとなる患者の年齢、性別、体重、症状、健康状態、及び先の病歴、並びに医術において周知であるような要因が挙げられる、種々の要因によって決まることとなる。

20

【0160】

当該技術の通常の技能を有する医師又は獣医であれば、必要とされる医薬組成物の有効な量を容易に決定且つ処方することができる。例えば、医師又は獣医であれば、所望の治療効果を達成し、且つ、所望の効果が達成されるまで、投薬量を徐々に増大させるのに必要とされるよりも低いレベルにて、医薬組成物中で使用される本発明の化合物の用量をスタートさせることができるであろう。

30

【0161】

一般に、本発明の組合せの適切な一日用量は、治療効果をもたらすのに有効な、最も低い用量である各化合物の量となるであろう。そのような有効量は、通常、先に記載される要因によって決まることとなる。

【0162】

別の態様において、本発明は、1つ以上の薬学的に許容されるキャリア（添加物）及び／又は希釈剤と一緒に製剤化された、先に記載される、治療的に有効な量の1つ以上の対象化合物を含む、薬学的に許容される組成物を提供する。

【実施例】

【0163】

T N O 1 5 5 及び P D R 0 0 1

40

(3S, 4S)-8-(6-アミノ-5-((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)チオ)ピラジン-2-イル)-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-4-アミン (T N O 1 5 5) を、国際公開第2015/107495号パンフレットの実施例69に従って合成する。P D R 0 0 1 (スバルタリズマブ) が、詳述され、“Antibody Molecules to PD-1 and Uses Thereof”という名称の、2015年7月30日に公開された米国特許出願公開第2015/0210769号明細書に記載されるベクター、宿主細胞、及び方法によって作製され得る。米国特許出願公開第2015/0210769号明細書及び国際公開第2015/107495号パンフレットは両方とも、全体が参照により援用される。

50

【0164】

本明細書に記載されるTNO155及びPDR001の有用性を、以下の実施例における試験によって証明することができる。

【0165】

実施例1

各マウス($n = 10$ / 群)の右脇腹の皮下腔中への50%のMatrigel(登録商標)中の100万個の細胞の注射によって、雌C57BL/6マウスにおいてMC-38腫瘍を確立した。移植の6日後、試験薬を、図1に示される用量レベル及びスケジュールで投与した。移植後の日数に対する処置群の腫瘍容積がグラフに描かれる。移植の20日後に、テューキーの検定後に、クラスカル・ウォリス一元配置ANOVA及びオールペアワイズ(111-pairwise)多重比較を用いて、統計的有意性を計算した($p < 0.05$; $p < 0.01$)。

10

【0166】

免疫不全NOD scidガンマ(NSG)又は免疫無傷の(C57BL/6)マウス中に移植された、同系結腸直腸マウスマodel、MC38において、TNO155を、単剤及びマウス抗PDL1抗体、Clone 1D2との組合せの抗腫瘍活性について評価した。MC38細胞は、TNO155によるSHP2の阻害を防ぐPTPN11 G503V突然変異を有し、したがって、腫瘍に対するTNO155免疫調節効果の直接調査を可能にする。TNO155を、免疫細胞の非存在下で、MC38細胞株においてインビトロで評価し、細胞増殖又は生存に対する効果がないことを実証した。同様に、免疫不全NSGマウス中に移植されたMC38異種移植片において、1日2回(BID)、20mg/kgのTNO155で、抗腫瘍活性がないことが観察された。G503V突然変異の存在のため、TNO155は、ホスホ-ERK及びホスホ-RSKなどの、腫瘍細胞における下流のMAPK-シグナル伝達マークーに対する影響を有していなかった。

20

【0167】

しかしながら、MC38細胞株が、免疫適格C57BL/6マウス中に移植され、マウスが、1日2回(BID)、20mg/kgのTNO155で処置されたとき、顕著な抗腫瘍活性が観察された(初回投与の14日後、33.3%の処置/対照(T/C))。週に1回(QW)、10mg/kgのマウス抗PDL1抗体による処置も、顕著な抗腫瘍増殖阻害を達成した(初回投与の14日後、68.9%のT/C)。TNO155(20mg/kg BID)及び抗PDL1抗体(10mg/kg、QW)の組合せが、単剤TNO155及び抗PDL1抗体処置群と比較した際に、有効性の顕著な改善(初回投与の14日後、2.1%のT/C)を示したことを見たことを示す図1を参照されたい。

30

【0168】

実施例2

MC38モデルにおける有効性の機構を更に調べるために、イムノフェノタイピングを、処置の7日目の時点で、全ての処置群からの異種移植片において行った。各マウス($n = 6$ / 群)の右脇腹の皮下腔中への50%のMatrigel(登録商標)中の100万個の細胞の注射によって、雌C57BL/6マウスにおいて、MC-38腫瘍を確立した。移植の7日後、試験薬を、TNO155 = 20mg/kg BID; 及びマウス抗PDL1(1D2 clone) = 10mg/kg QWで投与した。腫瘍を採取し、酵素消化によって単一細胞へと分解した。細胞を、リンパ球及び骨髄表現型の両方に関連するマークーについて染色し、フローサイトメトリーによって分析した。細胞傷害性CD8+ T細胞及び抑制性制御性T細胞(Treg)のリンパ球集団に加えて、2つの抑制性骨髄集団、顆粒球MDS-C及び腫瘍関連マクロファージII型について、表現型マークーが示される(図2を参照)。集団についての全CD45+細胞のパーセンテージSEMが示される。一元配置ANOVAペアワイズ比較($p < 0.05$)。

40

【0169】

図2を参照されたい。フローサイトメトリー分析は、TNO155及び抗PDL1の組合せが、腫瘍における顆粒球性骨髄由来サブレッサー細胞(gMDS-C: Ly6G+, Ly6

50

C+、C11b+、F4/80+）、腫瘍関連マクロファージII型（TAMII：Ly6G-、Ly6C+、CD11b+、F4/80+、MHCII-）のT細胞抑制性集団の確実な減少、並びに細胞傷害性CD8+ T細胞（CD8+：CD45+、CD3+、CD8+）の増加を示したことを示した。免疫抑制免疫細胞の減少と一致して、抑制性T細胞集団（Treg：CD45+、CD4+、CD25+、FoxP3+）の顕著な減少も、TN0155及び抗PD1組合せ群において観察された。

【0170】

これらのデータは、同系マウスモデルにおいて、TN0155及び抗PD1療法の組合せが、免疫抑制骨髄細胞及びT細胞の減少、並びに活性化T細胞の増加の結果として、抗腫瘍活性を発揮することを実証している。

10

【0171】

実施例3

CD14+単球のM-CSF刺激性増殖に対するTN0155の効果の調査。末梢血単核細胞（PBMC）を、CPTチューブによって、及び20分間にわたって1800rpmで回転しながら、2つのドナー（ドナー1670及びE423）の全血から単離した。次に、CD14陽性単球を、ヒトPan Monocyte Isolation Kit（Miltenyi Biotec # 130-096-537）を用いてPBMCから単離した。100μLの RPMI 培地 中で懸濁された5000個の単球を、50ng/mLの組み換えM-CSFを含む96ウェルプレート中に播種した。24時間後、TN0155を、示される最終濃度で加えた。CellTiter-Glo（登録商標）（CTG）細胞生存アッセイを、同様に播種された細胞を含む別個のプレートを用いて、製造業者の説明書に従って行い、また、TN0155と共に6日間のインキュベーションの後、全てのプレートについて行った。6日目の測定を、DMSO処置群を100%として用いて標準化して、単球のM-CSF刺激性増殖に対するTN0155効果を評価し、0日目の細胞播種測定を、薄い点線によって示した。

20

【0172】

このデータは、TN0155が、腫瘍におけるM-CSFリガンドに曝された後、腫瘍微小環境における単球の、免疫抑制マクロファージへの転化を阻止することができ、腫瘍内の使い果たされたT細胞を再活性化するPD1標的化薬剤との相乗作用を有することを示す。

30

【0173】

示されるデータは、腫瘍内の免疫調節におけるSHP2の役割のインビボでのエビデンスを提供する。MC38におけるPTPN11-G503V突然変異の存在は、特に、腫瘍微小環境内におけるTN0155の効果を調べるための優れた手段である。ヒトSHP2における同様の突然変異が、JMM1及びヌーナン症候群患者において存在することが分かっており、ここで、G503V突然変異などの活性化突然変異が、SHP2タンパク質を開放立体配座に保ち、それによって、TN0155のアロステリック結合のための結合ポケットの存在を防ぐ。免疫不全マウスにおけるインビボでのこの突然変異の存在は、有効性及び下流のMAPK経路抑制をなくし、MC38モデルにおけるこのSHP2突然変異が、TN0155の腫瘍固有の有効性を防ぐという更なるエビデンスを提供する。本発明者らは、20mg/kg BIDのMTD用量でのTN0155によるSHP2の阻害が、TN0155及び抗PD1療法について観察される顕著な組合せ効果を伴い、単剤として抗腫瘍有効性を達成することを示す。この組合せはまた、T-reg、TAMII及びgMDSCなどの免疫抑制集団のサブセットの減少をもたらした。これらのデータは、総合すると、同系マウスモデルにおいて、TN0155及び抗PD1療法の組合せが、潜在的に、免疫抑制骨髄細胞及びT-reg細胞の減少、並びに活性化細胞傷害性T細胞の増加の結果として、抗腫瘍活性を発揮することを実証している。

40

【0174】

実施例4

スバルタリズマブと組み合わせたTN0155の初期レジメンは、TN0155ファース

50

ト・イン・ヒューマン (first-in-human) 試験、CTNO155X210
1からのデータに基づいている。最初に、TN0155を、2週間の毎日 (QD) の投薬 / 1週間の休薬の21日サイクル (20mg QDから開始する) で投与する。スバルタリズマブを、21日サイクルで3週間に300mgを投与する。臨床試験プロトコル CTNO155B12101において、進行EGFR WT、ALK WT、KRAS G12C及びKRAS WT NSCLCを有する患者を、進行HNSCCを有する患者 (+/- 以前に癌免疫療法を受けていない)と共に試験する。

【0175】

以下の群のうちの1つに当てはまる進行固体腫瘍（評価可能な病変を有する）を有する患者を処置する：i）白金含有組合せ化学療法中の進行又は白金含有組合せ化学療法に対する不耐後の、進行EGFR WT、ALK WT NSCLC；ii）白金含有組合せ化学療法中の進行又は白金含有組合せ療法に対する不耐後の、進行HNSCC又は食道SCC；iii）現地のガイドラインに従う標準治療 (SOC) 療法中の進行又はそのような療法に対する不耐後の、進行CRC。以下の群のうちの1つに当てはまる、少なくとも1つの測定可能な病変を有する、進行固体腫瘍を有する患者を、用量漸増により処置する：i）白金含有組合せ化学療法中の進行又は白金含有組合せ化学療法に対する不耐後、及び抗PD-1若しくは抗PD-L1療法中の進行後の、腫瘍PD-L1 1%を有する進行EGFR WT、ALK WT、KRAS G12C NSCLC；ii）白金含有組合せ化学療法中の進行又は白金含有組合せ化学療法に対する不耐後、及び抗PD-1若しくは抗PD-L1療法中の進行後の、腫瘍PD-L1 1%を有する進行EGFR WT、ALK WT、KRAS WT NSCLC；iii）白金含有組合せ化学療法中の進行又は白金含有組合せ化学療法に対する不耐後の、進行HNSCC。

【0176】

補助療法としての放射線療法で以前に処置された、転移した状態のHNSCC患者に、ドセタキセル、シスプラチニン、及びフルオロウラシルを投与したところ、部分奏効（1か月続く化学療法に対する最良効果）を示した。TN0155 20mg QDの2週間の投薬 / 1週間の休薬及びスバルタリズマブ300mg 3週間に1回 (Q3W) で処置された同じHNSCC患者からの予備データは、第2の腫瘍評価で確認できない部分奏効を示した（ベースラインからの -30.6% の減少）。

【0177】

本明細書中に記載される実施例及び実施形態は、説明を目的とするだけであり、それらを考慮した種々の修飾又は変更が、当業者に示唆されているであろうこと、そして本出願及び添付の特許請求の範囲の精神及び範囲内に含まれ得ることが理解される。

10

20

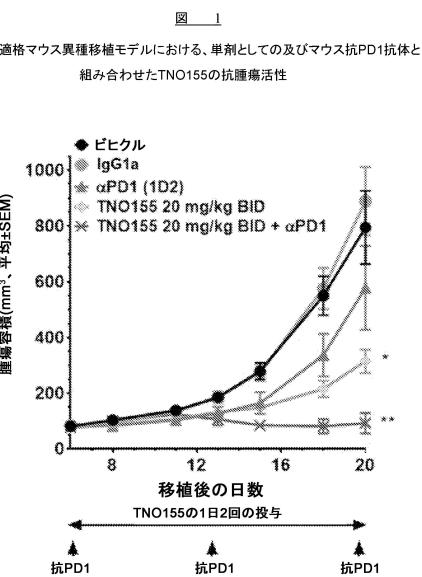
30

40

50

【図面】

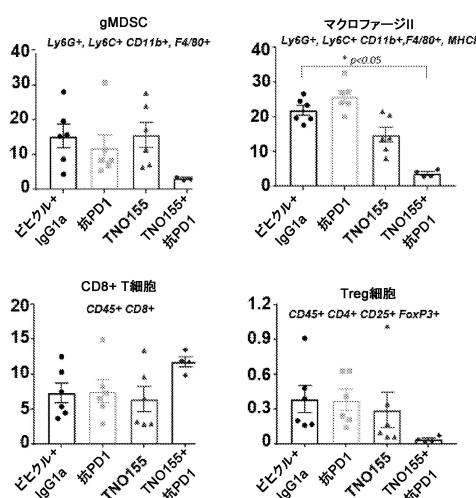
【図1】



【図2】

図 2

TNO155並びにTNO155及びマウス抗PD1抗体の組合せによる処置の7日後の、MC38異種移植腫瘍のフローサイトメトリーによるイムノフェノタイピング



10

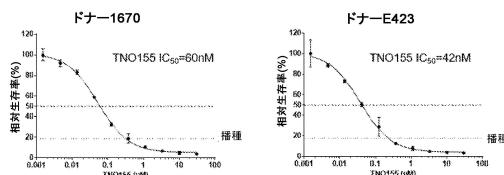
20

30

【図3】

図 3

CD14+単球のM-CSF刺激性増殖が、TNO155によってブロックされた



40

【配列表】

2022519385000001.app

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/IB2020/051030												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/497 A61K39/395 A61P35/00 ADD.														
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P														
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched														
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">WO 2018/130928 A1 (NOVARTIS AG [CH]; DARDAEI ALGHALANDIS LEILA [US] ET AL.) 19 July 2018 (2018-07-19) claims 19,20,27 page 45, line 7 - line 9 table 3 ----- DEMPKE WOLFRAM C M ET AL: "Targeting SHP-1, 2 and SHIP Pathways: A Novel Strategy for Cancer Treatment?", ONCOLOGY (BASEL), vol. 95, no. 5, 2018, pages 257-269, XP009520304, page 266, left-hand column; table 2 ----- -/-</td> <td style="padding: 2px;">1-6, 11-20 1-6, 11-20 1-6, 11-20 -/-</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;"></td> <td style="padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;"></td> <td style="padding: 2px;"></td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 2018/130928 A1 (NOVARTIS AG [CH]; DARDAEI ALGHALANDIS LEILA [US] ET AL.) 19 July 2018 (2018-07-19) claims 19,20,27 page 45, line 7 - line 9 table 3 ----- DEMPKE WOLFRAM C M ET AL: "Targeting SHP-1, 2 and SHIP Pathways: A Novel Strategy for Cancer Treatment?", ONCOLOGY (BASEL), vol. 95, no. 5, 2018, pages 257-269, XP009520304, page 266, left-hand column; table 2 ----- -/-	1-6, 11-20 1-6, 11-20 1-6, 11-20 -/-	Y			Y		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
X	WO 2018/130928 A1 (NOVARTIS AG [CH]; DARDAEI ALGHALANDIS LEILA [US] ET AL.) 19 July 2018 (2018-07-19) claims 19,20,27 page 45, line 7 - line 9 table 3 ----- DEMPKE WOLFRAM C M ET AL: "Targeting SHP-1, 2 and SHIP Pathways: A Novel Strategy for Cancer Treatment?", ONCOLOGY (BASEL), vol. 95, no. 5, 2018, pages 257-269, XP009520304, page 266, left-hand column; table 2 ----- -/-	1-6, 11-20 1-6, 11-20 1-6, 11-20 -/-												
Y														
Y														
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.														
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed														
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family														
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report													
15 May 2020	25/05/2020													
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 Loher, Florian													

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/IB2020/051030

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	<p>GIOPANOU IOANNA ET AL: "RAS and BRAF in the foreground for non-small cell lung cancer and colorectal cancer: Similarities and main differences for prognosis and therapies". CRITICAL REVIEWS IN ONCOLOGY/HEMATOLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 146, 17 December 2019 (2019-12-17), XP086068685, ISSN: 1040-8428, DOI: 10.1016/J.CRITREVONC.2019.102859 [retrieved on 2019-12-17] table 3</p> <p>-----</p>	1-27
		10
		20
		30
		40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/IB2020/051030

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018130928	A1 19-07-2018	AU 2018207464 A1	20-06-2019
		CA 3048340 A1	19-07-2018
		CN 110730678 A	24-01-2020
		EP 3568204 A1	20-11-2019
		JP 2020504136 A	06-02-2020
		KR 20190104530 A	10-09-2019
		US 2019343836 A1	14-11-2019
		WO 2018130928 A1	19-07-2018

フロントページの続き

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

ブ 1 3 0

- (72)発明者 ハオ , フェイシャン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02139 , ケンブリッジ , マサチューセッツ アベニュー
250 , ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ , インコーポレ
イテッド
- (72)発明者 リウ , チェン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02139 , ケンブリッジ , マサチューセッツ アベニュー
250 , ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ , インコーポレ
イテッド
- (72)発明者 モホセニ , モーバリッド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02139 , ケンブリッジ , マサチューセッツ アベニュー
250 , ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ , インコーポレ
イテッド
- (72)発明者 ハスティングス , ウィリアム ディー .
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02139 , ケンブリッジ , マサチューセッツ アベニュー
250 , ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ , インコーポレ
イテッド
- (72)発明者 ゴルドニ , シルビア
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 01890 , ウィンチェスター ワイルドウッド ストリート 1
- F ターム (参考) 4C085 AA13 AA14 BB11 DD62 EE01 GG01
4C086 AA01 AA02 CB22 GA16 MA02 MA04 MA52 NA05 ZB26 ZC41
ZC75