

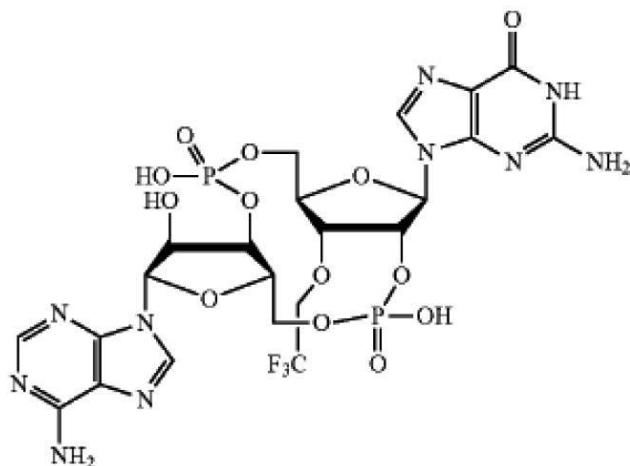
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者におけるがんを処置する方法であって、化合物の複数サイクルを前記患者に投与することを含み、

前記化合物が、以下の構造を有するか、またはその薬学的に許容される塩であり：

【化 1】



10

最初のサイクルは、前記化合物を 4 週間の期間の 1、8、および 15 日目に投与することを含み、ならびに

後続のサイクルは、4 週間の期間の 1 および 15 日目に前記化合物を投与することを含む、方法。

20

【請求項 2】

前記化合物が腫瘍内投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記化合物が全身投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記化合物が皮下または筋肉内投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記化合物が、 $50 \mu\text{g} \sim 6,500 \mu\text{g}$ の範囲の用量で、サイクルが投与を指定する各日に投与される、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 6】

前記化合物が、 $100 \mu\text{g} \sim 3,000 \mu\text{g}$ の範囲の用量で、サイクルが投与を指定する各日に投与される、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記化合物が、 $100 \mu\text{g} \sim 1,200 \mu\text{g}$ の範囲の用量で、サイクルが投与を指定する各日に投与される、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記化合物が、 $100 \mu\text{g} \sim 500 \mu\text{g}$ の範囲の用量で、サイクルが投与を指定する各日に投与される、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 9】

前記化合物が、 $100 \mu\text{g} \sim 200 \mu\text{g}$ の範囲の用量で、サイクルが投与を指定する各日に投与される、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

免疫チェックポイント阻害剤を前記患者に投与することをさらに含む、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記免疫チェックポイント阻害剤が最初のサイクルの前に投与される、請求項 10 に記載の方法。

50

【請求項 12】

前記最初のサイクルが、前記患者のがんが安定化した後に開始される、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記患者が、前記最初のサイクルの前に少なくとも 1 サイクルの免疫チェックポイント阻害剤療法を受けている、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記免疫チェックポイント阻害剤が前記最初のサイクルの後に投与される、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 15】

前記免疫チェックポイント阻害剤が、PD-L1 阻害剤、PD-1 阻害剤、CTLA-4 阻害剤、またはそれらの組合せから選択される、請求項 10 から 14 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

前記免疫チェックポイント阻害剤が PD-1 阻害剤である、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記免疫チェックポイント阻害剤が PD-L1 阻害剤である、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 18】

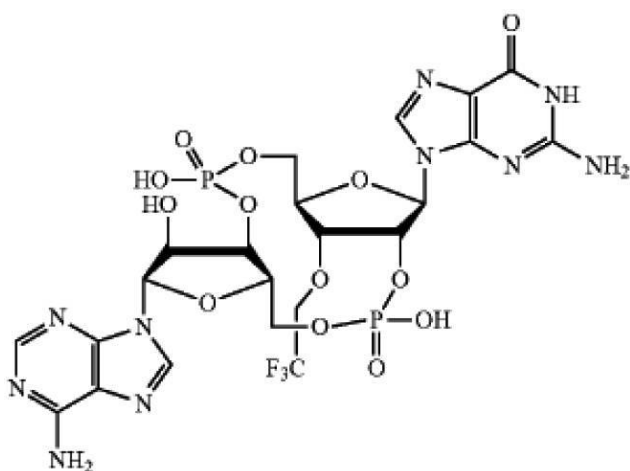
前記免疫チェックポイント阻害剤が CTLA-4 阻害剤である、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 19】

患者におけるがんを処置する方法であって、化合物のプライミング用量とそれに続く前記化合物の維持用量とを含む投与レジメンに従って前記化合物を前記患者に投与することを含み、

前記化合物が、以下の構造を有するか、またはその薬学的に許容される塩であり：

【化 2】



前記プライミング用量における前記化合物の量が、各維持用量における前記化合物の量よりも少ない、方法。

【請求項 20】

前記患者が、前記プライミング用量を投与する前に前記化合物を以前に投与されていなかった、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

前記維持用量がサイクルで投与され、最初のサイクルが 4 週間の期間の 1、8、および 15 日目に前記化合物を投与することを含み、後続のサイクルが 4 週間の期間の 1 および 15 日目に前記化合物を投与することを含む、請求項 19 または請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

第1の維持用量が、前記プライミング用量を投与した少なくとも3日後に投与される、請求項21に記載の方法。

【請求項 23】

前記第1の維持用量が、前記プライミング用量を投与した1週間後に投与される、請求項21に記載の方法。

【請求項 24】

前記プライミング用量が、重量基準で各維持用量の2分の1～100分の1である、請求項19から23のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 25】

前記プライミング用量が、重量基準で各維持用量の2分の1～5分の1である、請求項19から23のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 26】

前記プライミング用量が、重量基準で各維持用量の5分の1～20分の1である、請求項19から23のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 27】

前記化合物が腫瘍内投与される、請求項19から26のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 28】

前記化合物が全身投与される、請求項19から26のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 29】

前記化合物が、皮下、静脈内、または筋肉内投与される、請求項19から26のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 30】

各維持用量が50 μ g～6,500 μ gの範囲である、請求項19から29のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 31】

各維持用量が100 μ g～3,000 μ gの範囲である、請求項19から29のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 32】

各維持用量が100 μ g～1,200 μ gの範囲である、請求項19から29のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 33】

各維持用量が100 μ g～500 μ gの範囲である、請求項19から29のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 34】

各維持用量が100 μ g～200 μ gの範囲である、請求項19から29のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 35】

免疫チェックポイント阻害剤を前記患者に投与することをさらに含む、請求項19から34のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 36】

前記免疫チェックポイント阻害剤が、前記プライミング用量を投与する前に投与される、請求項35に記載の方法。

【請求項 37】

前記投与レジメンが、前記患者のがんが安定化した後に開始される、請求項36に記載の方法。

【請求項 38】

前記患者が、前記投与レジメンに従って前記化合物を投与する前に、少なくとも1サイクルの免疫チェックポイント阻害剤療法を受けている、請求項37に記載の方法。

【請求項 39】

前記免疫チェックポイント阻害剤が、前記プライミング用量を投与した後に投与される、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 40】

前記免疫チェックポイント阻害剤が PD-L1 阻害剤である、請求項 35 から 39 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 41】

前記免疫チェックポイント阻害剤が PD-1 阻害剤である、請求項 35 から 39 のいずれか一項に記載の方法。

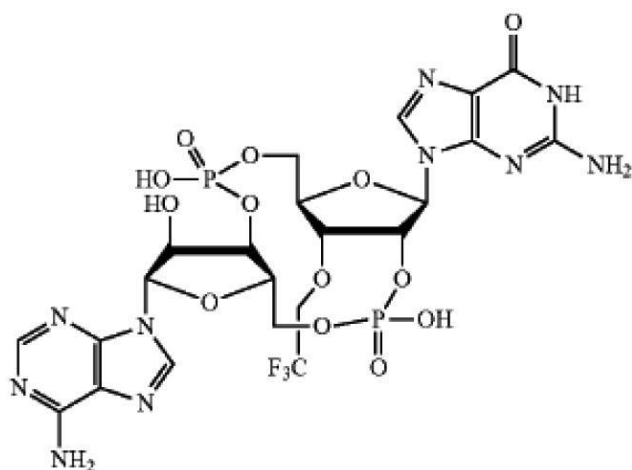
【請求項 42】

PD-1 または PD-L1 阻害に非応答性であるがん患者を処置する方法であって、化合物を PD-1 または PD-L1 阻害剤との組合せで前記患者に投与することを含み、

10

前記化合物が、以下の構造を有するか、またはその薬学的に許容される塩である：

【化 3】



20

方法。

【請求項 43】

前記化合物が腫瘍内投与される、請求項 42 に記載の方法。

【請求項 44】

30

前記化合物が全身投与される、請求項 42 に記載の方法。

【請求項 45】

前記化合物が皮下または筋肉内投与される、請求項 42 に記載の方法。

【請求項 46】

前記化合物が、 $10\ \mu\text{g} \sim 6,500\ \mu\text{g}$ の範囲の用量で投与される、請求項 42 から 45 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 47】

前記化合物が、 $100\ \mu\text{g} \sim 3,000\ \mu\text{g}$ の範囲の用量で投与される、請求項 42 から 45 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 48】

40

前記化合物が、 $100\ \mu\text{g} \sim 1,200\ \mu\text{g}$ の範囲の用量で投与される、請求項 42 から 45 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 49】

前記化合物が、 $100\ \mu\text{g} \sim 500\ \mu\text{g}$ の範囲の用量で投与される、請求項 42 から 45 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 50】

前記化合物が、 $100\ \mu\text{g} \sim 200\ \mu\text{g}$ の範囲の用量で投与される、請求項 42 から 45 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 51】

前記がんが、前立腺がん、膵臓がん、リンパ腫、頭頸部がん、腎臓がん、黒色腫、結腸

50

がん、乳がん、および肺がんから選択される、請求項 1 から 50 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 52】

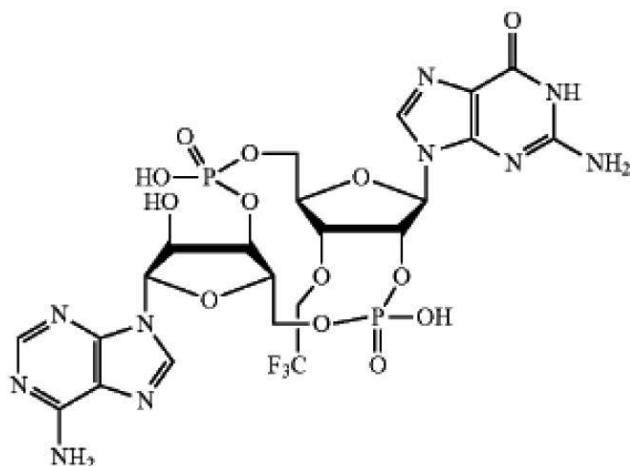
前記患者が転移性腫瘍を有する、請求項 1 から 51 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 53】

患者におけるがんを処置する方法であって、腫瘍内投与のためにアクセス可能な部位で、ある用量の化合物を患者に腫瘍内投与することを含み、

前記化合物が、以下の構造を有するか、またはその薬学的に許容される塩であり：

【化 4】



10

20

前記がんのいくつかの発生が腫瘍内投与に対してアクセス不可能であり、

前記用量が、前記アクセス不可能ながんの発生に対して前記患者による免疫応答を促進するのに十分なサイトカイン活性化をもたらす、方法。

【請求項 54】

免疫チェックポイント阻害剤を前記患者に投与することをさらに含む、請求項 53 に記載の方法。

【請求項 55】

前記免疫チェックポイント阻害剤が PD-L1 阻害剤である、請求項 53 に記載の方法

30

【請求項 56】

前記免疫チェックポイント阻害剤が PD-1 阻害剤である、請求項 53 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、とりわけ、がんを処置するための免疫系を活性化するために、特定の STING アゴニスト単独または免疫チェックポイント阻害剤との組合せの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

進行性固形悪性腫瘍および多くの血液悪性腫瘍の処置は、満たされていない高いメディカルニーズとして定義され続けている。ほとんどの状況において、細胞傷害性化学療法および標的化キナーゼ阻害剤による処置は、薬物耐性腫瘍クローンの出現ならびにその後の腫瘍の進行および転移をもたらす。

40

【0003】

近年、免疫介在性腫瘍破壊の活性化を中心とした代替アプローチを通じて注目すべき成功が達成されている。免疫系は、ヒトおよび動物をがんから防御するのに極めて重要な役割を果たす。抗腫瘍効果は、抗腫瘍免疫を活性化するポジティブ因子および免疫系を阻害するネガティブ因子によって制御される。抗腫瘍免疫を阻害するネガティブ因子には、細胞傷害性 T リンパ球関連タンパク質 4 (CTLA-4)、プログラム細胞死-1 (PD-

50

1)、およびプログラム死リガンド1(PD-L1)などの免疫チェックポイントタンパク質が含まれる。これらのチェックポイントタンパク質に対する抗体を含む免疫腫瘍学(IO)アプローチは、いくつかの種類のヒトがんにおいて顕著な有効性を示している。

【0004】

しかしながら、免疫チェックポイントの遮断を介した既存のがん免疫療法は、がん患者の一部(平均20~30%)のみに有効である。免疫チェックポイントの遮断に対して不応性である患者は、炎症を起こさない腫瘍、またはいわゆる「冷たい」腫瘍細胞を有することが多く、すなわち、腫瘍浸潤白血球(TIL)、例えば、分化抗原群8(CD8)T細胞を欠くか、または腫瘍微小環境がTILの機能を抑制する。進行中のがん薬物開発研究の主な推進力は、より幅広い患者にわたってより良好な腫瘍制御を達成するために、「冷たい」腫瘍細胞を「熱い」腫瘍細胞に転換することに依然として集中している。

10

【0005】

病原体およびがん細胞に対する防御の第一線である自然免疫系は、非炎症性腫瘍(「冷たい」)を炎症性(「熱い」)微小環境に変えるために重要である。最近発見された自然免疫経路であるサイクリックGMP-AMPシンターゼ(cGAS)-インターフェロン遺伝子刺激因子(STING)経路は、抗腫瘍免疫において重要な役割を果たす。cGASは、I型インターフェロン経路を活性化するDNAセンシング酵素である。DNAに結合すると、cGASが活性化されて2',3'-サイクリック-GMP-AMP(2',3'-cGAMP)を合成し、次いでこれがアダプタータンパク質STINGに結合してこれを活性化する二次メッセンジャーとして機能する。次いで、STINGは、I型インターフェロン、サイトカインおよび他の免疫メディエーターの産生をもたらすシグナル伝達カスケードを活性化する。

20

【0006】

サイトカイン産生は抗腫瘍免疫を生成するために不可欠であるが、高いサイトカインレベルは安全性の懸念をもたらす。具体的には、高いサイトカインレベルは、免疫療法を受けているがん患者において炎症応答を誘発し得る。炎症応答は、免疫系を調節する他の化合物、例えば免疫チェックポイント阻害剤の存在下で増強され得る。したがって、がんを治療するための毒物学的に許容される抗腫瘍免疫療法を開発することは、さらなる進歩を必要とする重要な目標である。

30

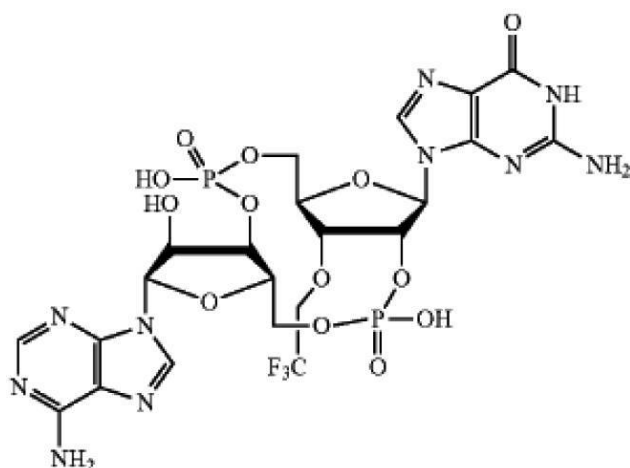
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

本開示は、以下の構造を有する化合物(「化合物A」)、またはその薬学的に許容される塩を、特定の投与レジメンで、単独または免疫チェックポイントタンパク質を阻害する1つまたは複数の化合物との組合せで投与することを含む、がん患者を処置する方法を提供する。

【化1】



40

50

化合物 A は、S T I N G を活性化することができる環状ジヌクレオチドであり、参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第 2 0 1 8 / 0 2 3 0 1 7 7 号に記載されている。様々な塩形態の化合物 A をがん患者に投与することができる。例えば、一実施形態では、治療有効量の化合物 A のナトリウム塩をがん患者に投与する。本開示における化合物 A への任意の言及は、その薬学的に許容される塩も含むことが理解されよう。

【0008】

化合物 A は、局所的小および全身的に作用して強力な抗腫瘍効果を発揮することができることが発見されている。化合物 A は、それを必要とするがん患者に特定の投与量で投与された場合、転移の拡大を実質的に低減または防止することができる。転移の発症および／または進行を低減または防止する化合物 A の能力は、免疫チェックポイント阻害剤、特に P D - L 1 または P D - 1 阻害剤と一緒に投与された場合に増強され得る。さらに、化合物 A は、単独、または免疫チェックポイント阻害剤、特に P D - L 1 または P D - 1 阻害剤との組合せで投与された場合、強力なアブスコパル効果を発揮することが発見されている。

10

【0009】

一態様では、本開示は、治療有効量の化合物 A を患者に投与することを含む、ヒトがん患者における転移を処置する方法を提供する。ある特定の実施形態では、化合物 A は腫瘍内投与され得る。他の実施形態では、化合物 A は全身投与され得る。例えば、特定の実施形態では、化合物 A は、皮下、筋肉内または静脈内に投与され得る。

20

【0010】

一態様では、本開示は、治療有効量の化合物 A を患者に投与することを含む、ヒトがん患者における転移を予防する方法を提供する。ある特定の実施形態では、化合物 A は腫瘍内投与され得る。他の実施形態では、化合物 A は全身投与され得る。例えば、特定の実施形態では、化合物 A は、皮下、筋肉内または静脈内に投与され得る。

【0011】

一実施形態では、本開示は、治療有効量の化合物 A を 1 つまたは複数の免疫チェックポイント阻害剤との組合せで患者に投与することを含む、ヒトがん患者における転移を処置または予防する方法を提供する。ある特定の実施形態では、患者は、化合物 A の投与開始前に 1 つまたは複数の免疫チェックポイント阻害剤による少なくとも 1 サイクルの処置を既に受けている。ある特定の実施形態では、化合物 A は、1 つまたは複数の免疫チェックポイント阻害剤の投与前または投与と同時に投与される。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は P D - 1 阻害剤または P D - L 1 阻害剤である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は C T L A 4 阻害剤である。他の実施形態では、化合物 A は、C T L A 4 阻害剤および P D - 1 阻害剤または P D - L 1 阻害剤の投与前または投与と同時に投与される。

30

【0012】

本開示のいくつかの実施形態では、化合物 A を免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて、免疫チェックポイント療法に対して抵抗性または不応性であるがんを処置することができる。例えば、化合物 A は、免疫チェックポイント療法に抵抗性の原発性または転移性腫瘍を処置するために使用することができる。化合物 A は、免疫チェックポイント阻害剤の投与と同時に、投与前に、または投与後に、例えば 1 つまたは複数の免疫チェックポイント阻害剤の処置サイクルの投与と同時に、投与前に、または投与後に投与することができる。いくつかの実施形態では、がんは、化合物 A の非存在下で投与された場合、免疫チェックポイント阻害剤による処置に抵抗性である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、P D - L 1 と P D - 1 との間の相互作用を阻害する。例えば、免疫チェックポイント阻害剤は、P D - L 1 のアンタゴニスト（例えば、P D - L 1 抗体）または P D - 1 のアンタゴニスト（例えば、P D - 1 抗体）であり得る。

40

【0013】

免疫チェックポイント阻害に対して不応性なある特定の腫瘍では、化合物 A を単剤療法として投与する場合、化合物 A を、患者を処置するのに必要な用量未満の用量で免疫チェ

50

ックポイント阻害剤と一緒に投与することができるが見出されている。結果として、併用療法は、単剤療法として使用される場合に化合物 A のより高い用量によって誘発される可能性がある有害な炎症応答を患者に誘発することなく、投与することができる。

【0014】

本開示はまた、化合物 A を単独（すなわち、単剤療法）または免疫チェックポイント阻害剤と一緒に、それを必要とするヒトがん患者に投与するための特定の投与レジメンを提供する。本明細書に開示される投与レジメンは、過剰なサイトカイン産生にしばしば関連する同時の副作用なしに強力な抗腫瘍効果を誘発することができる。驚くべきことに、化合物 A は、低レベルのサイトカイン産生を誘導する投与量レベルでさえ、顕著な抗腫瘍効果を示すことが発見された。したがって、本明細書に記載の特定の投与量およびレジメンを使用して投与される場合、化合物 A は、依然として有意な抗腫瘍効果を示しながら、最小限の副作用で投与され得る。

10

【0015】

特定の実施形態では、本開示は、がん患者を処置する方法であって、化合物 A の複数のサイクルを患者に投与することを含み、最初のサイクルが、4 週間の期間の 1、8、および 15 日目に化合物 A を投与することを含み、後続のサイクルが、4 週間の期間の 1 および 15 日目（すなわち、隔週）に化合物 A を投与することを含む、方法を提供する。化合物 A は、皮下、筋肉内または静脈内を含めて、腫瘍内または全身投与され得る。いくつかの実施形態では、投与を指定されたサイクルの日に、化合物 A は 50 μg ~ 6,500 μg の範囲の投与量で投与され得る。いくつかの実施形態では、投与を指定されたサイクルの日に、化合物 A は 100 μg ~ 3,000 μg の範囲の投与量で投与され得る。いくつかの実施形態では、投与を指定されたサイクルの日に、化合物 A は 100 μg ~ 1,200 μg の範囲の投与量で投与され得る。

20

【0016】

別の実施形態では、本開示は、がんを処置する方法であって、治療の開始時に化合物 A のプライミング用量、引き続いて化合物 A の維持用量の投与を含む投与レジメンをがん患者に投与することを含む、方法を提供する。例えば、プライミング用量は処置サイクルの 1 日目に投与され得、その後、維持用量は処置サイクルの 2、3、4、5、6、7、8、9、10、または 11 日目に開始して投与され得る。いくつかの実施形態では、投与レジメンはまた、免疫チェックポイント阻害剤の投与を伴う。免疫チェックポイント阻害剤は、化合物 A のプライミング用量と一緒に、またはプライミング用量の投与後、例えばプライミング用量の後であるが維持用量の前に、維持用量と同時に、または維持用量の処置サイクルの後に投与され得る。

30

【0017】

一実施形態では、化合物 A は、免疫チェックポイント阻害療法を既に受けているヒトがん患者、例えばがんが安定化しているヒトがん患者に投与される。特定の実施形態では、がん患者は、化合物 A の投与前に少なくとも 1 または 2 サイクルの免疫チェックポイント阻害剤療法を受けたことがある。例えば、がん患者は、化合物 A の投与前に 2、3、4、5、6、7、または 8 サイクルの免疫チェックポイント阻害療法を受けたことがあり得る。これらの実施形態のうちのある特定の実施形態では、がん患者は、化合物 A が投与される際、継続サイクルで免疫チェックポイント阻害療法を受け続ける。

40

【0018】

別の態様では、本開示は、患者におけるがんを処置する方法であって、腫瘍内投与のためにアクセス可能な部位で、ある用量の化合物 A を患者に腫瘍内投与することを含み、がんのいくつかの発生が腫瘍内投与に対してアクセス不可能であり、用量が、アクセス不可能ながんの発生に対して患者による免疫応答を促進するのに十分なサイトカイン活性化をもたらす、方法を提供する。いくつかの実施形態では、化合物 A は、免疫チェックポイント阻害剤との組合せで投与される。

【図面の簡単な説明】

【0019】

50

【図1】化合物Aをマウスに投与した後の化合物およびIFN β の血中レベルを示す。図1のパネルAは、マウスに5mg/kgの化合物Aを投与した後の化合物Aの血中レベルを示す。図1のパネルBは、マウスに5mg/kgの化合物Aを投与した後のIFN β の血中レベルを示す。図1のパネルCは、マウスに0、0.15、0.50、1.50、5、15、および50mg/kgの化合物Aを投与した後のIFN β の血中レベルを示す。データは、群あたり3匹のマウスの平均±SDとして表した。IM：筋肉内；IV：静脈内；SC：皮下。

【0020】

【図2】ヒト末梢血単核細胞（PBMC）における様々な濃度での化合物Aによって誘導されたIFN β 、TNF α 、およびインターロイキン6（IL-6）産生を示す。図2のパネルAは、様々な濃度での化合物Aによって誘導されたIFN β 産生を示す。図2のパネルBは、様々な濃度での化合物Aによって誘導されたTNF α 産生を示す。図2のパネルCは、様々な濃度での化合物Aによって誘導されたIL-6産生を示す。

10

【0021】

【図3】B16黒色腫に対する化合物Aの研究の結果を示す。図3のパネルA～パネルCは、様々な濃度でのB16黒色腫に対する化合物Aの腫瘍内投与（単独またはPD-L1抗体との組合せで投与）の腫瘍縮小効果を示す。図3のパネルDは、腫瘍成長曲線の統計を示す。数字は、二元配置ANOVA（分散分析）を使用して得られた各比較群間のp値を示す。図3のパネルE～パネルFは、様々な濃度でのB16黒色腫に対する化合物Aの腫瘍内投与（単独またはPD-L1抗体との組合せで投与）後のマウスの生存を示す。図3のパネルHは、生存曲線に関する統計を示す。数字は、ログランク（マンテル・コックス（Mantel-Cox））検定を使用して得られた各比較群間のp値を示す。

20

【0022】

【図4】AG104A線維肉腫に対する化合物Aの研究の結果を示す。図4のパネルAは、AG104A（線維肉腫）モデルに対する化合物Aの皮下投与（単独またはPD-L1抗体との組合せで投与）の腫瘍縮小効果を示す。図4のパネルBは、AG104A（線維肉腫）モデルに対する化合物Aの皮下投与（単独またはPD-L1抗体との組合せで投与）後のマウスの生存率を示す。図4のパネルCは、19日目までの腫瘍成長データの統計分析を示す。比較群間のp値を、二元配置ANOVAを使用して計算した。図4のパネルDは、生存データの統計分析を示す。比較群間のp値を、ログランク（マンテル・コックス（Mantel-Cox））検定を使用して得た。

30

【0023】

【図5】AG104LD線維肉腫に対する化合物Aの皮下投与の効果を示す。AG104LD線維肉腫を有するB6C3F1マウスの群を、抗PD-L1抗体、化合物A、またはその両方の組合せで、4、7、11、14、18、および21日目に処置した。各群は5匹のマウスを含んだ。図5のパネルAは、経時的な腫瘍成長を示す。データを平均±SEMとして示す。図5のパネルBは、経時的なマウスの生存を示す。図5のパネルCは、腫瘍成長データの統計分析を示す。比較群間のp値を、二元配置ANOVAを使用して得た。図5のパネルDは、マウス生存データの統計分析を示す。比較群間のp値を、ログランク（マンテル・コックス（Mantel-Cox））検定を使用して得た。

40

【0024】

【図6】LL2腫瘍に対する化合物Aの腫瘍内投与の効果を示す。LL2腫瘍を有するC57BL/6マウスの群を、抗PD-L1抗体、化合物A、またはその両方の組合せで、5、10、14、および17日目に処置した。各群は5匹のマウスを含んだ。図6のパネルAは、経時的な腫瘍成長を示す。データを平均±SEMとして示す。図6のパネルBは、経時的なマウスの生存を示す。図6のパネルCは、腫瘍成長データの統計分析を示す。比較群間のp値を、二元配置ANOVAを使用して得た。図6のパネルDは、マウス生存データの統計分析を示す。比較群間のp値を、ログランク（マンテル・コックス（Mantel-Cox））検定を使用して得た。

【0025】

50

【図 7】 4 T 1 腫瘍に対する化合物 A の腫瘍内投与の効果を示す。4 T 1 腫瘍を有する B A L B / c マウスの群を、抗 P D L 1 抗体、化合物 A、またはその両方の組合せで、5、8、11、および 15 日目に処置した。各群は 5 匹のマウスを含んだ。図 7 のパネル A は、経時的な腫瘍成長を示す。データを平均 $\pm$ S E M として示す。図 7 のパネル B は、経時的なマウスの生存を示す。図 7 のパネル C は、腫瘍成長データの統計分析を示す。比較群間の p 値を、二元配置 A N O V A を使用して得た。図 7 のパネル D は、マウス生存データの統計分析を示す。比較群間の p 値を、ログランク（マンテル・コックス（M a n t e l C o x））検定を使用して得た。

【0026】

【図 8】 B 1 6 黒色腫に対する化合物 A のアブスコパル効果を示す。B 1 6 黒色腫を左右の側腹部の両方に有するマウスを、5、8、11、および 15 日目に、示された用量の化合物 A で、その右側部位（原発性）に腫瘍内処置した。左側部位（遠隔）の腫瘍は未処置のままとした。各群は 7 匹のマウスを含む。図 8 のパネル A は、経時的な原発性腫瘍の成長を示す。図 8 のパネル B は、経時的な遠隔腫瘍の成長を示す。図 8 のパネル C は、パネル A における腫瘍成長データの統計分析を示す。比較群間の p 値を、二元配置 A N O V A を使用して得た。図 8 のパネル D は、パネル B における腫瘍成長データの統計分析を示す。比較群間の p 値を、二元配置 A N O V A を使用して得た。図 8 のパネル E は、経時的なマウス生存を示す。図 8 のパネル F は、パネル E におけるマウス生存データの統計分析を示す。比較群間の p 値を、ログランク（マンテル・コックス（M a n t e l C o x））検定を使用して得た。

【0027】

【図 9】 A G 1 0 4 A 線維肉腫に対する化合物 A のアブスコパル効果を示す。A G 1 0 4 A 腫瘍を左右の側腹部の両方に有する C 3 B 6 F 1 マウス（N = 8）を、腫瘍接種後 5、8、11、および 15 日目に、化合物 A で右側腹部（原発性）に腫瘍内処置した。左側腹部（遠隔）の腫瘍は処置しなかった。図 9 のパネル A は、経時的な原発性腫瘍の成長を示す。図 9 のパネル B は、経時的な遠隔腫瘍の成長を示す。図 9 のパネル C は、パネル A における腫瘍成長データの統計分析を示す。比較群間の p 値を、二元配置 A N O V A を使用して得た。図 9 のパネル D は、パネル B における腫瘍成長データの統計分析を示す。比較群間の p 値を、二元配置 A N O V A を使用して得た。図 9 のパネル E は、経時的な生存率を示す。図 9 のパネル F は、パネル E における生存データの統計分析を示す。比較群間の p 値を、ログランク（マンテル・コックス（M a n t e l C o x））検定を使用して得た。

【0028】

【図 10】 B 1 6 黒色腫肺転移マウスモデルを使用した腫瘍転移に対する化合物 A の効果を示す。図 10 のパネル A は、経時的な原発性腫瘍の成長曲線を示す。図 10 のパネル B は、パネル A における腫瘍成長データの統計分析を示す。比較群間の p 値を、二元配置 A N O V A を使用して得た。図 10 のパネル C は、すべての群における肺転移を示す画像を示す。右側の 2 つのパネルは、選択された処置群を代表する肺の拡大画像を示す。図 10 のパネル D は、パネル C における肺転移の定量化を示す。各記号は 1 匹のマウスを表す。図 10 のパネル E は、パネル D における肺転移の統計分析を示す。比較群間の p 値を、対応のない t 検定を使用して得た。

【0029】

【図 11】 化合物 A（I . T . ）、P D - L 1 抗体（I . P . ）、および C T L A 4 抗体（I . P . ）の三重組合せの効果を示す。B 1 6 F 1 0 腫瘍を有する C 5 7 B L 6（n = 5）の群を、腫瘍移植後 6、10 および 14 日目に、示されるように処置した。図 11 のパネル A は経時的な腫瘍成長を示し、図 11 のパネル B は経時的なマウス生存を示す。データを平均 $\pm$ S E M として示す。

【発明を実施するための形態】

【0030】

5. 1. 処置の方法

化合物 A は、がんを処置するために使用される。本開示に従って、化合物 A は、原発性腫瘍および転移性腫瘍の両方を処置するために使用することができる。いくつかの実施形態では、化合物 A は、本明細書に開示される投与量レベルまたは特定の投与レジメン下で投与され得、原発性腫瘍の縮小または根絶および原発性腫瘍に由来する転移の発症をもたらす。化合物 A はまた、腫瘍が組織から身体の他の部分に広がる前に投与された場合、転移の形成を予防し得る。例 5 ～ 例 9 および図 3 ～ 図 10 に示すように、化合物 A の投与は、原発性腫瘍および進行中の転移の両方を根絶するのに非常に有効である。

【0031】

したがって、一態様では、本開示は、薬学的に許容される量の化合物 A を含む医薬組成物を投与することを含む、対象におけるがんを処置する方法を提供する。別の態様では、本開示は、薬学的に許容される量の化合物 A を含む医薬組成物を投与することを含む、対象におけるがんを処置する方法を提供する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、それを必要とする哺乳動物に投与される。特定の実施形態では、医薬組成物は、それを必要とするヒト患者に投与される。

10

【0032】

いくつかの実施形態では、化合物 A は、患者の原発性腫瘍内に腫瘍内投与される。化合物 A を原発性腫瘍内に腫瘍内投与する場合、原発性腫瘍の部位だけでなく、遠隔腫瘍の部位においても腫瘍成長が抑制されることが見出された（例 8 および図 8 および図 9 を参照されたい）。したがって、化合物 A は、顕著なアブスコパル効果を示す。したがって、本開示は、化合物 A を本明細書に開示される投与量レベルまたは特定の投与レジメンで投与することによって、原発性および遠隔腫瘍（アクセス可能およびアクセス不可能ながんを含む）の両方を処置する方法を提供する。

20

【0033】

いくつかの実施形態では、化合物 A は、腫瘍内投与に対してアクセス可能な部位でがん患者に腫瘍内投与され、がんのいくつかの発生は腫瘍内投与に対してアクセス不可能であり、用量は、アクセス不可能ながんの発生に対して患者による免疫応答を促進するのに十分なサイトカイン活性化をもたらす。アクセス不可能ながんの発生は、腫瘍内投与によって容易にアクセスすることができない腫瘍塊または進行中の転移であり得る。いくつかの実施形態では、腫瘍は手術による除去に適していない。特定の実施形態では、化合物 A は、以下で論じられるように、免疫チェックポイント阻害剤との組合せで投与される。

30

【0034】

他の実施形態では、化合物 A は全身投与される。例えば、化合物 A は、がん患者に静脈内、筋肉内、または皮下投与され得る。薬物動態学的研究（例 1 参照）は、化合物 A が皮下または腫瘍内投与のいずれかの後に高い生物学的利用能を有することを示す。したがって、化合物 A は、全身投与後でさえ有効である。さらに、遠隔腫瘍の縮小および転移の根絶に対する化合物 A の効果は、部分的には、化合物 A の全身利用可能性によって説明され得る。

【0035】

特定の実施形態では、化合物 A は、肺、骨、脾臓、皮膚、頭、首、子宮、卵巣、胃、結腸、乳房、食道、小腸、腸、内分泌系、甲状腺、副甲状腺、副腎、尿道、前立腺、陰茎、精巣、尿管、膀胱、腎臓、または肝臓のがんを処置するために使用され得る。化合物 A によって処置可能なさらなるがんとしては、直腸がん；肛門領域のがん；卵管、子宮内膜、子宮頸部、膣、外陰部、腎盂、および腎細胞の癌腫；軟部組織の肉腫；粘液腫；横紋筋腫；線維腫；脂肪腫；奇形腫；胆管癌；肝芽腫；血管肉腫；血管腫（hemangioma）；肝癌；線維肉腫；軟骨肉腫；骨髓腫；慢性または急性白血病；リンパ球性リンパ腫；原発性 CNS リンパ腫；CNS の新生物；脊髓軸腫瘍；扁平上皮癌；滑膜肉腫；悪性胸膜中皮腫；脳幹神経膠腫；下垂体腺腫；気管支腺腫；軟骨性過誤腫（chondromatous hamartoma）；中皮腫（mesothelioma）；ホジキン病；または前述のがんの 1 つもしくは複数の組合せが挙げられる。

40

【0036】

50

特定の実施形態では、化合物 A は、免疫チェックポイント阻害性療法に対して不応性または非応答性であるがんを処置するために使用され得る。そのようながんには、前立腺がん、膵臓がん、リンパ腫、頭頸部がん、腎臓がん、黒色腫、結腸がん、乳がん、および肺がんが含まれ得るが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、がんは、前立腺がん、膵臓がん、リンパ腫、頭頸部がん、および腎臓がんから選択される。いくつかの実施形態では、がんは、黒色腫、結腸がん、乳がん、および肺がんから選択される。本明細書に記載されるように、そのような不応性または非応答性腫瘍では、化合物 A は免疫チェックポイント阻害剤療法と相乗作用して強力な抗腫瘍応答をもたらすことができる。

【0037】

5.2. 併用療法

別の態様では、本開示は、薬学的に許容される量の化合物 A を、少なくとも 1 つのさらなる抗がん剤と共に含む医薬組成物を対象（例えば、ヒト）に投与することによって、対象におけるがんを処置する方法を提供する。化合物 A および 1 つまたは複数のさらなる抗がん剤は、一緒にまたは別々に投与されてもよく、別々に投与される場合、投与は、別々のまたは組み合わせた医薬組成物中で任意の好都合な経路によって、任意の順序で同時にまたは逐次的に行われてもよい。化合物 A と他の薬学的に活性な抗がん剤（複数可）の量および投与の相対的なタイミングは、所望の合わされた治療効果を達成するために選択される。

【0038】

化合物 A と 1 つまたは複数の抗がん剤との組合せは、単一の医薬組成物中で一緒に投与されてもよい。あるいは、化合物 A および 1 つまたは複数の抗がん剤は、別々に製剤化されてもよい。別々に製剤化される場合、それらは、任意の好都合な組成物で、好都合には、当技術分野においてそのような化合物について公知な様式で提供されてもよい。

【0039】

したがって、化合物 A は、がん処置の他の治療方法、例えば、抗新生物療法、免疫チェックポイント阻害剤との併用療法、他の化学療法剤、ホルモン剤、抗体剤ならびに外科的処置および／または放射線処置と共に用いられてもよい。

【0040】

一実施形態では、化合物 A は、がんを処置するために免疫チェックポイント阻害剤との組合せで用いられる。PD-1、PD-L1、および CTLA4 に対するヒト化抗体などの免疫チェックポイント阻害剤は、黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌腫および膀胱がんを含むいくつかの種類の転移性がんの処置において非常に成功していることが示されている（Sharma および Allison、2015、Science 348、56）。しかしながら、一部には CD8⁺ T 細胞などの抗腫瘍免疫細胞が不十分な数しか生成されず、および／または腫瘍に浸潤されないため、依然としてがん患者のごく一部のみしか免疫チェックポイント阻害剤療法から利益を得ていない。本明細書に記載の例に示すように、化合物 A と免疫チェックポイント阻害剤との組合せは、免疫チェックポイント阻害剤による単剤療法に対して不応性であるがんを処置するために相乗的に機能することができる。

【0041】

特定の実施形態では、化合物 A および免疫チェックポイント阻害剤は、免疫チェックポイント阻害剤による処置を以前に受けたことがあるがん患者に投与される。

【0042】

他の実施形態では、化合物 A および免疫チェックポイント阻害剤は、化合物 A の非存在下で投与された免疫チェックポイント阻害剤による治療に非応答性であるがん患者に投与される。そのような実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、化合物 A の非存在下で投与される場合、腫瘍の成長（進行）を減速または停止させることができず、または処置されているがんに関連する特定の腫瘍バイオマーカーのレベルを低下させることができない。例えば、化合物 A は、免疫チェックポイント療法に対して不応性であるか、または免疫チェックポイント療法に対して完全に抵抗性でさえある原発性または転移性腫瘍を処置するために使用され得る。例に示すように、化合物 A は、これらの抵抗性がんを免疫チ

10

20

30

40

50

ェックポイント療法に対して感受性にすることができる。図3～図10に示すように、限られた応答を示す腫瘍およびPD-L1阻害に完全に非応答性であった腫瘍は、化合物Aを用いて処置可能であった。驚くべきことに、PD-L1阻害に非応答性であったこれらの腫瘍に対して、PD-L1阻害剤の投与は、化合物Aの抗腫瘍効果を増強した。

【0043】

さらに、例6～例9に示すように、免疫チェックポイント阻害剤に対して不応性である、ある特定の腫瘍では、化合物Aを単剤療法として投与する場合に患者を処置するのに必要な化合物Aの用量よりも少ない投与量で、化合物Aを免疫チェックポイント阻害剤と一緒に投与することができることを見出された。例えば、免疫チェックポイントがその製品ラベルに示された投与スケジュールに従って投与される場合、化合物Aは、化合物Aが単剤療法として投与される場合に抗腫瘍応答を誘発するのに必要な投与量レベルよりも一般に少ない投与量レベルで投与され得る。いくつかの実施形態では、化合物Aの投与量は、免疫チェックポイント阻害剤との組合せで使用される場合、化合物Aを単剤療法として投与する場合に抗腫瘍応答を誘発するのに必要な投与量の1/2分の1～3分の1である。いくつかの例では、より少量の化合物Aは、化合物AがPD-L1阻害剤との組合せで投与される場合（図9参照）、より多量の化合物Aと同等またはさらにより有効であることが示された。結果として、併用療法は、患者に重度の炎症応答を誘発することなく投与され得る。

10

【0044】

いくつかの実施形態では、化合物Aは、PD-L1阻害剤、PD-1阻害剤、もしくはCTLA-4阻害剤またはそれらの組合せと一緒に投与され得る。例えば、化合物Aは、PD-L1阻害剤およびCTLA-4阻害剤の両方、PD-1阻害剤およびCTLA-4阻害剤の両方、またはPD-L1阻害剤およびPD-1阻害剤の両方と一緒に投与され得る。

20

【0045】

化合物Aとの組合せで使用され得るPD-L1阻害剤の例としては、アテゾリズマブ（Tecentriq（登録商標））、アベルマブ（Bavencio（登録商標））、デュルバルマブ（Imfinzi（登録商標））、BMS-936559、およびCK-301が挙げられるが、これらに限定されない。

【0046】

化合物Aとの組合せで使用され得るPD-1阻害剤の例としては、ペムブロリズマブ（Keytruda（登録商標））、ニボルマブ（Opdivo（登録商標））、セミプリマブ（Libtayo（登録商標））、AMP-224、AMP-514、およびPDR001が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0047】

化合物Aとの組合せで使用され得るCTLA-4阻害剤の例としては、イピリムマブ（Yervoy（登録商標））およびトレメリマブが挙げられるが、これらに限定されない。

【0048】

化合物Aの抗腫瘍効果は、免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けているまたは受けた患者に投与された場合に増強される。例9および図10に示すように、転移を低減または排除する化合物Aの能力もまた、免疫チェックポイント阻害剤の投与によって増強される。同様に、例8および図9に示すように、原発性腫瘍の部位での化合物Aの投与によって実証されるアブスコパル効果は、免疫チェックポイント阻害剤の投与によって増強される。したがって、化合物Aと免疫チェックポイント阻害剤との組合せは、進行性腫瘍、特に転移性腫瘍または身体の二次器官で確立された腫瘍の処置において特に有効である。

40

【0049】

ある特定の実施形態では、患者は、1つまたは複数の免疫チェックポイント阻害剤による少なくとも1サイクルの処置を既に受けている。特に、商業的に承認された免疫チェッ

50

クポイント阻害剤（例えば、PD-1またはPD-L1阻害剤）の場合、患者は、免疫チェックポイント阻害剤の承認されたラベルに従って少なくとも1回の投与サイクルを受けている。いくつかの実施形態では、化合物Aの投与前に、患者は、免疫チェックポイント阻害剤による2〜20サイクルの処置を既に受けている。いくつかの実施形態では、化合物Aは、疾患が安定化した後に免疫チェックポイント阻害剤療法を受けているがん患者に投与される。いくつかの実施形態では、化合物Aは、患者のがんが免疫チェックポイント阻害剤に対して不応性に成長した後にがん患者に投与される。安定化した疾患または免疫チェックポイント阻害剤療法に対して不応性に成長した腫瘍を有する患者に対しては、化合物Aの処置開始後に免疫チェックポイント阻害剤が依然として患者に投与されてもよい。

10

【0050】

他の実施形態では、化合物Aは、患者が免疫チェックポイント阻害剤（例えば、PD-1阻害剤またはPD-L1阻害剤）を受ける前に、がん患者に投与される。例えば、患者は、免疫チェックポイント阻害剤を受ける前に、本明細書に開示されるような化合物Aの1〜10回の投与サイクルを受けてもよい。いくつかのこのような実施形態では、化合物Aの投与は、免疫チェックポイント阻害剤を用いた投与が開始した後も継続するであろう。他のこのような実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤を用いた投与は、免疫チェックポイント阻害剤を用いた投与が開始した場合に停止するであろう。

【0051】

いくつかの実施形態では、化合物Aは、免疫チェックポイント阻害剤（例えば、PD-1阻害剤またはPD-L1阻害剤）の投与と同じ期間中に投与され得る。例えば、化合物Aおよび免疫チェックポイント阻害剤は両方とも同じ投与サイクルで投与され得る。いくつかのこのような実施形態では、がん患者は、化合物Aおよび免疫チェックポイント阻害剤を用いた治療を以前に受けていない。

20

【0052】

一実施形態では、化合物Aは、転移性腫瘍を処置するためにPD-1阻害剤またはPD-L1阻害剤との組合せで投与される。化合物Aは、免疫チェックポイント阻害剤を用いた処置の前に、同時に、または後に投与され得る。ある特定の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、本明細書に開示されるような投与サイクルに従って投与され得る。そのような実施形態では、PD-1またはPD-L1阻害剤は、投与サイクルの同じ日または異なる日に投与され得る。PD-1またはPD-L1阻害剤が市販品である場合、PD-1またはPD-L1阻害剤は、投与される製品のラベルに従って投与されてもよい。患者に投与されるPD-1またはPD-L1阻害剤の量は、製品ラベルに示された量であり得る。ある特定の実施形態では、患者に投与されるPD-1またはPD-L1阻害剤の量は、製品ラベルに示された量より少なくてもよい。

30

【0053】

別の実施形態では、腫瘍内投与によって容易にはアクセスできない腫瘍を処置するために、化合物AはPD-1またはPD-L1阻害剤との組合せで投与される。化合物Aは、アブスコパル効果を誘導するために、アクセス不可能な腫瘍から離れた組織において腫瘍内投与され得る。そのような場合、腫瘍内投与用量の化合物Aを受ける腫瘍は、原発性腫瘍または続発性腫瘍であり得る。

40

【0054】

別の実施形態では、腫瘍内投与によって容易にはアクセスできない腫瘍を処置するために、化合物AはCTLA4阻害剤との組合せで投与される。化合物Aは、アブスコパル効果を誘導するために、アクセス不可能な腫瘍から離れた組織において腫瘍内投与され得る。そのような場合、腫瘍内投与用量の化合物Aを受ける腫瘍は、原発性腫瘍または続発性腫瘍であり得る。

【0055】

別の実施形態では、腫瘍内投与によって容易にはアクセスできない腫瘍を処置するために、化合物AはPD-1阻害剤（またはPD-L1阻害剤）およびCTLA4阻害剤との

50

組合せで投与される。化合物 A は、アブスコパル効果を誘導するために、アクセス不可能な腫瘍から離れた組織において腫瘍内投与され得る。そのような場合、腫瘍内投与用量の化合物 A を受ける腫瘍は、原発性腫瘍または続発性腫瘍であり得る。

【0056】

化合物 A を免疫チェックポイント阻害剤、例えば PD-1 阻害剤、PD-L1 阻害剤、および／または CTLA4 阻害剤との組合せで投与する実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤（複数可）は全身投与され得る。例えば、免疫チェックポイント阻害剤（複数可）は、静脈内、皮下または筋肉内投与され得る。一実施形態では、化合物 A は腫瘍内投与され、PD-1 阻害剤は全身投与される。別の実施形態では、化合物 A は腫瘍内投与され、PD-L1 阻害剤は全身投与される。別の実施形態では、化合物 A は腫瘍内投与され、CTLA4 阻害剤は全身投与される。別の実施形態では、化合物 A は腫瘍内投与され、PD-1 阻害剤および CTLA4 阻害剤の両方は全身投与される。別の実施形態では、化合物 A は腫瘍内投与され、CTLA4 阻害剤は全身投与される。別の実施形態では、化合物 A は腫瘍内投与され、PD-L1 阻害剤および CTLA4 阻害剤の両方は全身投与される。

10

【0057】

5.3. 投与レジメン

本明細書に開示される投与レジメンは、過剰なサイトカイン産生にしばしば関連する同時の副作用なしに、または有意に低減した同時の副作用ありで、強力な抗腫瘍効果を誘発することができる。化合物 A は用量依存的様式でサイトカインの産生を誘発することができるが見出された。化合物 A は、非常に低レベルのサイトカイン産生であっても、顕著な抗腫瘍効果を示す。例えば、化合物 A は、がん患者に安全に投与することができ、1～100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の範囲で投与された場合に治療上の利益をもたらし得る。特定の実施形態では、化合物 A は、1～50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の範囲で投与され得る。例えば、化合物 A は、1～10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、5～10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、5～20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、5～30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、5～40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、5～50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、10～20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、10～30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、10～40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、10～50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、15～20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、15～40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、20～30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、20～40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、20～50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、30～40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、30～50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、5～75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、10～75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、15～75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、20～75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、25～75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、35～75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、5～100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、10～100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、15～100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、20～100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、25～100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、35～100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、または 50～100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の範囲でがん患者に投与され得る。

20

30

【0058】

いくつかの実施形態では、化合物 A は、10～6,500 μg 、例えば 50～6,500 μg の範囲の投与量、例えば単回または分割用量で、がん患者に投与され得る。特定の実施形態では、化合物 A は、100～3,000 μg の範囲の投与量、例えば単回または分割用量で、がん患者に投与され得る。他の実施形態では、化合物 A は、100～1,200 μg の範囲の投与量、例えば単回または分割用量で、がん患者に投与され得る。例えば、化合物 A は、10～50 μg 、10～100 μg 、10～200 μg 、50～200 μg 、100～200 μg 、100～400 μg 、100～500 μg 、100～800 μg 、200～400 μg 、400～600 μg 、400～800 μg 、100～1,000 μg 、250～1,000 μg 、500～1,000 μg 、500～3,000 μg 、1,000～3,000 μg 、500～4,500 μg 、1,000～4,500 μg 、500～6,500 μg 、1,000～6,500 μg 、2,000～6,500 μg 、3,000～6,500 μg 、または 4,500～6,500 μg の範囲でがん患者に投与され得る。

40

【0059】

本開示は、過剰なサイトカイン産生により患者の安全性を損なわないことを確実にしながら、原発性腫瘍および転移性腫瘍に対する有効性を最大化することができる特定の投与

50

サイクルを提供する。一実施形態では、本開示は、化合物 A の特定の投与サイクルを患者に投与することによってがん患者を処置する方法を提供する。一実施形態では、投与サイクルは、化合物 A を 4 週間の期間の 1、8、および 15 日目に投与することを含む。この投与スケジュールは、3 週間にわたって週 1 回の化合物 A の投与を必要とする。患者は、投与スケジュールの第 4 週に化合物 A を投与されないであろう。後続のサイクルは、以下に記載されるように、同じ投与スケジュールまたは異なる投与スケジュールに依ってもよい。

【0060】

別の実施形態では、投与サイクルは、化合物 A を 4 週間の投与スケジュールの 1 および 15 日目（隔週）に投与することを含む。後続のサイクルは、同じ投与スケジュールまたは異なる投与スケジュールに依ってもよい。

10

【0061】

化合物 A は、2 つ以上の投与スケジュールを使用して患者に投与され得る。例えば、本開示は、化合物 A のサイクルを患者に投与することによってがん患者を処置する方法を提供し、最初のサイクルは、化合物 A を 4 週間の期間の 1、8、および 15 日目に投与することを含み、後続のサイクルは、化合物 A を 4 週間の期間の 1 および 15 日目（すなわち、隔週）に投与することを含む。最初のサイクルで投与される化合物 A の個々の投与量は、後続のサイクルで投与される投与量と同じであっても異なってもよい。例えば、最初のサイクルで投与される個々の用量は、後続のサイクルで投与される用量よりも少なくてもよい。

20

【0062】

別の実施形態では、本開示は、がんを処置する方法であって、治療の開始時に化合物 A の 1 つまたは複数のプライミング用量、引き続いて化合物 A の維持用量の投与を含む投与レジメンをがん患者に投与することを含む、方法を提供する。プライミング用量は、維持用量よりも低い用量で投与される用量を指し、特定の活性剤（例えば化合物 A）に対する身体の忍容性を向上させる。プライミング用量の化合物 A の投与は、化合物の安全性プロファイルを改善し、そうでない場合に忍容されるよりも高い維持投与量レベルで化合物を送達することを可能にすることが見出された。一般に、プライミング投与量は、所与の投与サイクルの経過にわたって維持用量未満である。

【0063】

いくつかの実施形態では、プライミング用量は、所与の投与サイクルにおける個々の維持用量の 2 分の 1 ～ 100 分の 1 の量（重量基準）で投与され得る。例えば、プライミング用量は、所与のサイクルにおける維持用量の 2 分の 1 ～ 70 分の 1、2 分の 1 ～ 50 分の 1、2 分の 1 ～ 30 分の 1、2 分の 1 ～ 20 分の 1、2 分の 1 ～ 10 分の 1、10 分の 1 ～ 50 分の 1、10 分の 1 ～ 30 分の 1、10 分の 1 ～ 20 分の 1、または 20 分の 1 ～ 30 分の 1 の量で投与され得る。いくつかの実施形態では、プライミング用量は、所与のサイクルにおける維持用量の 2 分の 1 ～ 4 分の 1 の量で投与され得る。いくつかの実施形態では、プライミング用量は、所与のサイクルにおける維持用量の 2 分の 1 ～ 5 分の 1 の量で投与され得る。いくつかの実施形態では、プライミング用量は、所与のサイクルにおける維持用量の 2 分の 1 ～ 8 分の 1 の量で投与され得る。いくつかの実施形態では、プライミング用量は、所与のサイクルにおける維持用量の 3 分の 1 ～ 5 分の 1 の量で投与され得る。いくつかの実施形態では、プライミング用量は、所与のサイクルにおける維持用量の 3 分の 1 ～ 8 分の 1 の量で投与され得る。いくつかの実施形態では、プライミング用量は、所与のサイクルにおける維持用量の 4 分の 1 ～ 8 分の 1 の量で投与され得る。

30

40

【0064】

いくつかの実施形態では、プライミング用量は、投与サイクルの経過にわたって、維持用量の約 2 分の 1 の用量で送達され得る。いくつかの実施形態では、プライミング用量は、投与サイクルの経過にわたって、維持用量の約 3 分の 1 の用量で送達され得る。いくつかの実施形態では、プライミング用量は、投与サイクルの経過にわたって、維持用量の約 4 分の 1 の用量で送達され得る。いくつかの実施形態では、プライミング用量は、投与サ

50

イクルの経過にわたって、維持用量の約5分の1の用量で送達され得る。いくつかの実施形態では、プライミング用量は、投与サイクルの経過にわたって、維持用量の約10分の1の用量で送達され得る。いくつかの実施形態では、プライミング用量は、投与サイクルの経過にわたって、維持用量の約15分の1の用量で送達され得る。いくつかの実施形態では、プライミング用量は、投与サイクルの経過にわたって、維持用量の約20分の1の用量で送達され得る。いくつかの実施形態では、プライミング用量は、投与サイクルの経過にわたって、維持用量の約50分の1の用量で送達され得る。いくつかの実施形態では、プライミング用量は、投与サイクルの経過にわたって、維持用量の約100分の1の用量で送達され得る。

【0065】

個々の維持用量と上記のプライミング用量との相対量は、比として表すことができることを理解されたい。例えば、プライミング用量が維持用量の約2分の1の用量で投与される実施形態では、プライミング用量と個々の維持用量との1:2の比を含む投与レジメンが記載される。したがって、ある特定の実施形態では、本開示は、がんを処置する方法であって、それを必要とする患者に、プライミング用量と個々の維持用量との1:2~1:100の比、例えば、1:2、2:5、3:8、1:3、2:7、1:4、1:5、1:6、1:8、1:9、1:10、1:11、1:12、1:15、1:20、1:30、1:50、1:75、または1:100（これらの比によって作成される範囲を含む）の比、例えば、1:2~1:3、1:2~1:4、1:2~1:5、1:2~1:8、1:2~1:10、1:4~1:8、1:4~1:10、1:4~1:15、1:4~1:20、1:8~1:10、1:8~1:15、1:8~1:20、1:8~1:30、1:10~1:15、1:10~1:20、1:10~1:30、1:10~1:50、1:20~1:30、1:20~1:50、1:20~1:75、1:20~1:100、1:30~1:50、1:30~1:75、1:30~1:100、1:50~1:75、1:50~1:100、または1:75~1:100を含む投与レジメンに従って化合物Aを投与することを含む、方法を提供する。

【0066】

いくつかの実施形態では、本開示は、がんを処置する方法であって、それを必要とする患者に、プライミング用量と個々の維持用量との1:4もしくは1:5の比、または1:3~1:6、例えば1:3~1:5、1:4~1:6、もしくは1:4~1:5の範囲の比を含む投与レジメンに従って化合物Aを投与することを含む、方法を提供する。他の実施形態では、比は、1:8もしくは1:10、または1:5~1:15の範囲の比、例えば1:6~1:12、1:8~1:12、1:8~1:10、または1:9~1:10である。

【0067】

いくつかの実施形態では、プライミング用量の化合物Aは、10~1,000 μg の範囲の投与量でがん患者に投与され得る。例えば、プライミング用量の化合物Aは、10~20 μg 、10~40 μg 、10~50 μg 、10~80 μg 、20~40 μg 、40~60 μg 、40~80 μg 、50~100 μg 、100~200 μg 、100~300 μg 、100~500 μg 、200~500 μg 、200~800 μg 、200~1,000 μg 、500~800 μg 、または500~1,000 μg の範囲でがん患者に投与され得る。

【0068】

ある特定の実施形態では、プライミング用量の化合物Aは、0.15~20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、例えば0.15~1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、0.25~1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、0.5~1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、0.5~2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、1~3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、1~5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、2~5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、2~7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、1~10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、2~10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、3~10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、5~10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、5~15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、10~20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、または15~20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の範囲の投与量でがん患者に投与され得る。

【0069】

いくつかの実施形態では、維持用量の化合物 A は、50～6,500 μg の範囲の投与量でがん患者に投与され得る。ある特定の実施形態では、維持用量の化合物 A は、100～3,000 μg の範囲の投与量でがん患者に投与され得る。他の実施形態では、維持用量の化合物 A は、100～1,200 μg の範囲の投与量でがん患者に投与され得る。例えば、維持用量の化合物 A は、50～200 μg 、100～200 μg 、100～400 μg 、100～500 μg 、100～800 μg 、100～1,000 μg 、200～400 μg 、200～800 μg 、200～1,200 μg 、250～1,000 μg 、400～600 μg 、400～800 μg 、400～1,200 μg 、500～1,000 μg 、500～1,200 μg 、500～1,500 μg 、500～2,000 μg 、500～4,500 μg 、800～1,200 μg 、800～1,500 μg 、800～2,000 μg 、1,000～2,000 μg 、1,000～3,000 μg 、1,000～4,500 μg 、2,000～4,500 μg 、500～6,500 μg 、1,000～6,500 μg 、2,000～6,500 μg 、または 3,000～6,500 μg の範囲でがん患者に投与され得る。

【0070】

ある特定の実施形態では、維持用量の化合物 A は、1～100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、例えば 1～50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の範囲の投与量でがん患者に投与され得る。例えば、維持用量の化合物 A は、1～10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、5～10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、5～20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、5～30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、5～40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、5～50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、10～20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、10～30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、10～40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、10～50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、15～20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、15～40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、20～30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、20～40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、20～50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、30～40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、30～50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、5～75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、10～75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、15～75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、20～75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、25～75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、35～75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、5～100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、10～100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、15～100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、20～100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、25～100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、35～100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、または 50～100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の範囲でがん患者に投与され得る。

【0071】

いくつかの実施形態では、プライミング用量は、処置サイクルの 1 日目に投与され得、維持用量は、その後、上記の投与スケジュールで投与され得る。第 1 の維持用量は、プライミング用量の投与の少なくとも 2 日後、すなわち 3 日目に投与され得る。例えば、第 1 の維持用量は、プライミング用量の投与の 2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 日後に投与され得る。

【0072】

一実施形態では、投与サイクルは、プライミング用量の化合物 A を処置サイクルの 1 日目に投与し、続いて維持用量の化合物 A を処置サイクルの 8、15 および 22 日目（すなわち、2、3 および 4 週目の最初の日）に投与し、続いて化合物 A を患者に投与しない 1 週間の期間（すなわち、5 週目）を含む。維持投与サイクルを繰り返すことができ、または変更された維持投与スケジュールを用いることができる。

【0073】

別の実施形態では、投与サイクルは、プライミング用量の化合物 A を処置サイクルの 1 日目に投与し、続いて維持用量の化合物 A を投与スケジュールの 8 および 22 日目（すなわち、隔週投与）に投与することを含む。維持投与サイクルを繰り返すことができ、または変更された維持投与スケジュールを用いることができる。

【0074】

別の実施形態では、投与サイクルは、プライミング用量の化合物 A を処置サイクルの 1 日目に投与し、続いて 2 つの維持投与レジメン下で化合物 A を投与することを含む。第 1 の維持投与レジメンは、維持用量の化合物 A を処置サイクルの 8、15 および 22 日目（すなわち、2、3 および 4 週目の最初の日）に投与し、続いて化合物 A を患者に投与しない 1 週間（すなわち、5 週目）を含む。第 2 の維持投与レジメンは、化合物 A を隔週投与レジメンで投与することを含む。例えば、化合物 A を、投与サイクルの 6 週目および 8 週

10

20

30

40

50

目の初めに投与することができる。いくつかの実施形態では、化合物 A の追加の隔週投与を患者に投与することができる。例えば、化合物 A を、投与サイクルの 10 週目、投与サイクルの 10 週目および 12 週目、投与サイクルの 10 週目、12 週目、および 14 週目、投与サイクルの 10 週目、12 週目、14 週目、および 16 週目などに投与することができる。

【0075】

本開示に従って化合物 A のプライミング用量および維持用量が投与されるいくつかの実施形態では、PD-L1 阻害剤、PD-1 阻害剤、もしくは CTLA-4 阻害剤などの免疫チェックポイント阻害剤またはそれらの組合せも患者に投与され得る。免疫チェックポイント阻害剤は、化合物 A のプライミング用量の前または化合物 A のプライミング用量の後に投与され得る。ある特定の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、維持用量の完全な 1 サイクルが患者に投与された後に投与される。

10

【0076】

6. 例

例 1. 化合物 A に関する薬物動態研究

皮下、静脈内、または腫瘍内に投与された化合物 A の非臨床薬物動態 (PK) を、0.1 および / または 0.5 mg / kg の用量でマウスにおいて調査した。0.5 mg / kg の化合物 A を雄マウスに皮下注射した後、静脈内 AUC_{0-t} と比較して、皮下 AUC_{0-t} に基づくと、化合物 A に対するバイオアベイラビリティ (F) 値は 1.21 であり、化合物 A が高い生物学的利用能であることを示した。さらに、化合物 A は、1010 mL / 時間 / kg のクリアランス (CL)、約 15 分の t_{1/2}、および 255 mL / kg の分布容積 (V_{ss}) で全身コンパートメントに対して迅速にクリアランスされた。化合物 A はまた、腫瘍を有する雌 B16F10 マウスにおける腫瘍内投与後に血漿中で生物学的利用能が高く、0.1 および 0.5 mg / kg の用量でそれぞれ 105% および 112% の Free l 値を有した。これは、薬理学研究の 1 つで観察されたアブスコパルな有効性が、全身利用可能性および遠隔腫瘍に対する化合物 A の直接効果に関連し得ることを示唆している。ヒト、ラット、マウス、イヌ、およびサルのインビトロ系における化合物 A のタンパク質結合および代謝安定性の評価は、ヒトにおいて 48.9% のタンパク質結合および 120 分を超える半減期を示し、CYP450 系による限られた代謝を示した。

20

【0077】

例 2. 化合物 A に関する毒性研究

化合物 A の毒性学的評価は、ラットおよびカニクイザル (非ヒト霊長類 [NHP]) における研究を含み、化合物 A の標的である STING 経路が種を越えて保存されているので、潜在的なヒトリスクの評価に関連するはずである。

30

【0078】

ラットおよび NHP における非優良試験所規範 (GLP) (non-good laboratory practice) 研究は、広範囲の用量およびレジメンをカバーした。これらの研究の目的は、複数回の漸増用量、単回用量、および複数回用量後の化合物 A の効果を評価することであった。

【0079】

これらの研究における一般的な所見は、化合物 A の作用機序 (MOA) に関連しており、1 型インターフェロン (IFN) および炎症促進性サイトカインを含む STING 依存性遺伝子産物における用量依存的な増加を特徴とする炎症応答として分類することができる。所見は、ラットおよび NHP で同様であった。最も一貫した用量関連の所見は、ラットおよびサルにおける IFN α 、TNF α 、およびインターロイキン (IL) -6 ; ラットにおける IL-8 ; サルにおける IL-1ra、IFN γ 誘導性タンパク質 10 (IP-10)、および単球走化性タンパク質 1 (MCP-1) の増加であった。サイトカインレベルは、最初の 3~6 時間で増加を示し、ほとんどの場合 6~24 時間でベースラインに戻った。自然免疫応答は、これらの因子の産生の自己制御 / 調節を特徴とする。低用量では、所見は化合物 A の MOA に関連する薬理学的変化として特徴付けられる。用量が増

40

50

加すると、変化は「誇張された」薬理学として特徴付けることができ、これは一般に化合物 A の M O A に関連するが、治療応答に影響を及ぼすのに必要な応答よりも大きい予想される変化として定義される。最も高い用量レベルでは、化合物 A は毒性をもたらした。死亡は、10 および 30 mg / kg の高用量群の G L P ラット研究で見られた。死亡は、3.0 mg / kg 用量レベルでも見られた。死亡は、誇張された薬理学をはるかに超えており、重篤な毒性を引き起こした化合物 A 媒介性炎症応答と一致する肺水腫に起因した。

【0080】

種および用量範囲／レジメンにわたる他の共通する所見は用量依存的であり、広範囲の肉眼的、血液学的、臨床化学的、および顕微鏡的变化を含んでいた。低用量では、これらの変化は所望の治療効果と一致していた。最も高い用量では、重篤な毒性および死亡があった。回復した動物を用いた研究では、用量依存的な変化を示すパラメータにおいて完全な回復または回復の傾向のいずれかがあった。

10

【0081】

毒物動態学的所見は、性別に関連する差、用量比例性、および複数回用量研究における蓄積を示さなかった。

【0082】

ラット研究において中用量および高用量レベルで、瀕死および死亡が見られた。明確な死因はなかったが、この所見は、化合物 A の M O A の誇張された薬理学に起因するため、用量依存的な炎症応答と一致していた。G L P ラット研究における 10 および 30 mg / kg の用量レベルでのファースト・イン・ヒューマン (F I H) 用量に対する 1000 ～ 3000 倍の用量レベルマージンは、この研究で見られた死亡に関連する安全性の懸念を軽減するはずである。

20

【0083】

例 3. マウスにおいて化合物 A によって誘導されるサイトカイン産生

化合物 A の薬物動態学的／薬力学的特性を、皮下、筋肉内、または静脈内投与経路による投与後の C 5 7 B L / 6 マウスにおいて評価した。血漿中の化合物 A およびサイトカインレベルを測定するために、投与後に血液を採取した。化合物 A は注射の 15 分後に 5 ～ 15 μ M の範囲で検出され、投与の 1 時間後に検出限界未満のレベルまで減少した。化合物 A の C_{max} は投与経路間で有意差はなかった (図 1、パネル A)。血中で高レベルの I F N β が投与の 3 時間後に検出され、経時的にゆっくりと減少した；投与後 12 時間で、I F N β レベルは B L O Q 付近であった (図 1、パネル B)。マウスに一連の用量の化合物 A (0、0.15、0.50、1.50、5、15、および 50 mg / kg) を皮下注射した場合、注射 3 時間後および 6 時間後に I F N β (図 1、パネル C) および他のサイトカインの用量依存的誘導が観察された。注目すべきことに、0.50 mg / kg の化合物 A は非常に低レベルのサイトカインを誘導したが、0.50 mg / kg よりはるかに低い用量でも既に、化合物 A は様々な腫瘍モデルにおいて有意な治療効果を示した。例えば、0.005 mg / kg の化合物 A は、B 16 黒色腫モデル (例 6 および図 3 を参照) において腫瘍成長を阻害し、生存期間を延長するのに十分であり、治療用量での化合物 A は全身性サイトカインの問題を引き起こさないことを示した。

30

【0084】

例 4. ヒト由来の末梢血単核細胞 (P B M C) 中の化合物 A によって誘導されるサイトカイン産生

ヒト由来の P B M C を化合物 A の連続希釈液で刺激し、インターフェロンおよび炎症性サイトカインのレベルを測定した。結果を図 2 のパネル A ～ パネル C に示す。

40

【0085】

例 5. 化合物 A の腫瘍内および皮下投与

腫瘍を有するマウスに腫瘍内投与した場合、化合物 A は、B 16 F 10 (黒色腫)、M C 3 8 (結腸)、4 T 1 (乳房)、L L 2 (肺) および A G 1 0 4 (線維肉腫) を含むいくつかの同系腫瘍モデルにおいて腫瘍成長の阻害に非常に有効であった。B 16 F 10、4 T 1、L L 2 および A G 1 0 4 などのこれらの腫瘍のいくつかは、P D - 1、P D - L

50

1、またはCTLA-4に対する抗体に対して不応性であることが公知であることに留意されたい。B16F10腫瘍モデルにおいて、2週間にわたる化合物Aの週2回の注射は、 $0.1\mu\text{g}\sim 10\mu\text{g}$ ($0.005\sim 0.5\text{mg}/\text{kg}$)の範囲で用量依存的様式で有効であった。化合物Aの皮下投与もMC38およびB16F10腫瘍モデルにおいて有効であったが、 $3\mu\text{g}\sim 30\mu\text{g}$ ($0.15\sim 1.5\text{mg}/\text{kg}$)の範囲のより高い用量が必要であった。

【0086】

マウスへの皮下または腫瘍内投与後、化合物Aは15分で循環中に検出可能であった。これらの経路または静脈内投与によって投与された化合物Aのレベルは、1時間までに定量限界(BLOQ)未満であった。化合物Aは、投与後3～6時間で用量依存的にサイトカイン産生を誘導し、12時間以内にBLOQに減少した。有意な抗腫瘍有効性を示す用量レベルでは、化合物Aは低レベルのサイトカインのみを誘導した。

10

【0087】

複数の同系腫瘍モデルにおいて、PD-L1抗体と化合物Aとの組合せは、試験した各用量レベルで、化合物A単独と比較して、より高い有効性を示した。化合物Aの投与は、そうでなければ免疫チェックポイント阻害剤に対して不応性であったいくつかの種類の同系腫瘍において、PD-L1抗体に対する応答性を回復させた。これらの研究のいくつかを以下の例に記載する。

【0088】

例6. B16黒色腫に対する化合物Aの腫瘍内投与の効果(単剤療法および併用療法)

20

化合物Aの抗腫瘍有効性の研究を、免疫適格マウスにおける同系腫瘍モデルにおいて行った。B16黒色腫モデルでは、化合物Aの腫瘍内投与は、(対照と比較して)腫瘍成長の用量依存的抑制および生存期間の延長を示した。

【0089】

化合物Aの治療活性を評価するために、C57BL/6免疫適格マウスに、右側腹部にB16F10黒色腫細胞の皮下インプラントを与えた。5日後、腫瘍体積が 50mm^3 と 100mm^3 との間であった場合、マウスに、 0.1 、 0.3 、または $1.0\mu\text{g}$ (0.005 、 0.015 、または $0.05\text{mg}/\text{kg}$ と同等)の化合物Aを単独、または $200\mu\text{g}$ のPD-L1抗体(Bio-X-Cell(カタログ番号BE0101)から入手可能なクローン10F.9G2)との組合せで腫瘍内投与した。投与を3～4日ごとに合計4回の投与を繰り返した。腫瘍成長の減少および生存期間の延長が、 $0.005\text{mg}/\text{kg}$ という低い用量($0.1\mu\text{g}/\text{マウス}$)で認められた。図3、パネルA～パネルCは、化合物Aの投与がすべての用量レベルで腫瘍体積を有意に減少させたことを示す。PD-L1抗体が単独で投与された場合、対照(モック)と比較して非常に低い有効性を示したにもかかわらず、化合物AがPD-L1抗体と一緒に投与された場合、腫瘍縮小効果が増強された。図3、パネルE～パネルGは、化合物Aの投与が対照と比較してマウスの生存時間を有意に増加させたことを示す。またしても、化合物AがPD-L1抗体と一緒に投与された場合、効果は増強された。

30

【0090】

例7. PD-L1抗体抵抗性腫瘍モデルにおける化合物Aの治療有効性

40

化合物Aを単独、および免疫チェックポイント遮断抵抗性腫瘍において例6で使用した $200\mu\text{g}$ のPD-L1抗体との組合せで評価した。これらの研究では、マウスにLL2(肺がん)、4T1(乳がん)、AG104Ld(線維肉腫)、およびAG104A(線維肉腫)腫瘍を移植した。移植後、動物に、以下の表に示すように、 $0.5\text{mg}/\text{kg}$ の化合物Aを単独またはPD-L1抗体との組合せで腫瘍内または皮下投与した：

50

【表 1】

腫瘍細胞株	腫瘍型	マウス系統	用量および経路	投与日
LL2	肺がん	C57BL/6	0.5mg/kg、IT	5、10、14、17
4T1	乳がん	BALB/c	0.5mg/kg、IT	5、8、11、15
AG104A	線維肉腫	B6C3F1	0.5mg/kg、SC	4、7、10、14、17、21
AG104LD	線維肉腫	B6C3F1	0.5mg/kg、SC	4、7、11、14、18、21

10

I T : 腫瘍内 ; P D L 1 : プログラム死リガンド 1 ; S C : 皮下

【0091】

P D - L 1 抗体単独は有効性を示さなかった。対照的に、化合物 A は、単独で投与された場合、試験したすべての腫瘍モデルにおいて腫瘍成長を抑制し、マウスの生存を延長した。注目すべきことに、A G 1 0 4 A (線維肉腫) 腫瘍モデルにおいて、併用処置は、単独で投与された化合物 A と比較して改善された有効性を示し、化合物 A が P D - L 1 抗体と相乗作用したことを示した。A G 1 0 4 A、A G 1 0 4 L D、L L 2 および 4 T 1 細胞株の代表的なデータを、それぞれ図 4 ~ 図 7 に示す。

20

【0092】

例 8 . 化合物 A のアブスコパル効果

アブスコパル効果は、原発性腫瘍の直接処置が遠隔腫瘍における応答をもたらし得る免疫介在性の現象である。化合物 A の潜在的なアブスコパル効果を、右側腹部 (原発性腫瘍) および左側腹部 (続発性腫瘍) の両方に腫瘍を有するマウスを評価する、B 1 6 黒色腫および A G 1 0 4 A 線維肉腫腫瘍モデルにおいて評価した。両モデルにおいて、化合物 A を腫瘍接種後 5、8、11 および 15 日目に原発性腫瘍内に腫瘍内投与した。続発性腫瘍は処置しなかった。0.15mg/kg (すなわち 3 μg/マウス) および 0.5mg/kg (すなわち 10 μg/マウス) の用量では、腫瘍成長は原発性および遠隔腫瘍の両方で抑制され、生存は有意に延長された。

30

【0093】

B 1 6 黒色腫および A G 1 0 4 A 線維肉腫モデルからのデータを、それぞれ図 8 および図 9 に示す。図 8、パネル A ~ パネル B は、B 1 6 黒色腫モデルにおいて、原発性および遠隔腫瘍の両方の腫瘍体積が、対照と比較して化合物 A の投与後に有意に減少することを示す。同様に、図 9、パネル A ~ パネル B は、A G 1 0 4 A 線維肉腫モデルにおいて、原発性および遠隔腫瘍の両方の腫瘍体積が、対照と比較して化合物 A の投与後に有意に減少することを示す。図 9 のパネル A ~ パネル B は、化合物 A と P D - L 1 抗体との組合せ (例 6 で使用された 200 μg の抗体) が、化合物 A または P D - L 1 抗体単独と比較して、原発性および遠隔腫瘍の両方の腫瘍体積の減少において有意な相乗的増加をもたらすことをさらに示す。P D - L 1 抗体は、化合物 A の非存在下で投与された場合に腫瘍体積に対して影響を及ぼさなかったため、この効果は相乗的であり、相加的であるだけではない。図 9 のパネル E は、化合物 A の投与が腫瘍を有するマウスの生存を増加させ、その程度もまた、化合物 A の非存在下では効果がなかった P D - L 1 抗体との組合せによって相乗的に増強されることを示す。

40

【0094】

例 9 . 腫瘍転移に対する化合物 A の効果

B 1 6 黒色腫肺転移モデルを使用して、腫瘍転移に対する化合物 A の効果を評価した。化合物 A を、腫瘍接種後 5、8、および 11 日目に、単独または P D - L 1 抗体 (例 6 で使用された 200 μg の抗体) との組合せで腫瘍内投与した。図 10、パネル A に示すように、化合物 A を単独または P D - L 1 抗体との組合せでの投与は、腫瘍体積の有意な減少をもたらした。図 10 のパネル C に示すように、肺転移を示す画像は、化合物 A を単独

50

またはPD-L1抗体との組合せで投与した後、肺における転移の数が劇的に減少することを示す。

【0095】

例10. 化合物Aのプライミング用量の投与

雄および雌のカニクイザルを群に割り当て、化合物Aの用量を投与した。動物に、2 mL/kgの体積で皮下注射によって投与した。ビヒクル対照物/希釈剤はリン酸緩衝生理食塩水(PBS)であった。

【0096】

化合物Aの用量レベルの上昇は、3.0 mg/kg/用量まで忍容され、所見は、体温の上昇ならびにIFN α 、IL-6、およびTNF α サイトカインレベルの上昇に限定された。IFN α 、TNF α 、およびIL-6レベルを、投与後3、6、および12時間で測定した。用量に依存するが、変わり得る変化が観察された。中程度のレベルのIFN α が、投与の3時間後および6時間後に1 mg/kg群および3 mg/kg群において認められた。より高いレベルのIFN α が10 mg/kg群において見られた。3 mg/kgおよび10 mg/kgでのIFN α レベルは、投与後12時間で減少したが、投与前レベルには戻らなかった。血漿IL-6レベルの増加は、すべての群において投与後3および6時間で認められた。3 mg/kgおよび10 mg/kgでのIL-6の増加は、投与後12時間で持続した。TNF α レベルは、1 mg/kg群において3時間で増加した。3 mg/kgおよび10 mg/kg群では、より低いレベルのTNF α が観察された。サイトカイン応答は、予測されたSTING経路活性化と一致する。10 mg/kg/用量の投与の1日以内に瀕死が観察された；そのため、3 mg/kgを以降の反復投与相(第II相)の高用量として選択した。

10

20

【0097】

第II相では、0.3 mg/kgの化合物Aの週3回の投与が忍容された。ナイーブ動物における3 mg/kg用量は忍容されず、投与の1日以内に瀕死または死亡の臨床所見をもたらした。所見は、死亡の可能性が高い原因と考えられた化合物A媒介性炎症応答と一致していた。3 mg/kg用量レベルでは、血漿中IL-1 α 、IL-6、およびIFN α サイトカインレベルの化合物関連の用量依存的増加は、一般に3および6時間で、IL-6およびIFN α に関して対照で認められたレベルに戻ることが認められた。IL-12、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、およびIFN γ レベルの散発的な増加があった。しかしながら、これらの変化は、一般に、性別間で一貫しておらず、用量依存的ではなく、また、小さい規模のものであり、したがって、潜在的には化合物Aに関連するだけであると考えられた。炎症促進性サイトカインおよびケモカインMCP-1およびIP-10のレベルにおける変化は、炎症応答を示唆し、投与後24時間までに消散した。化合物Aの平均C_{max}、AUC₀₋₂、AUC₀₋₈、およびAUC₀₋₂₄値によって評価される曝露は、一般に、第II相の1日目に0.3~3 mg/kg/日の用量レベルの増加と共に増加し、一般に用量に比例していた。化合物Aの蓄積は、サルにおいて0.3 mg/kg/日の複数回用量後には観察されなかった。一般に、化合物Aの平均C_{max}、AUC₀₋₂、AUC₀₋₈、およびAUC₀₋₂₄値の性別差は2倍未満であった。

30

40

【0098】

第III相の間、0.6または1.0 mg/kg/日の用量の化合物Aを週3回投与されたすべての動物は、予定された殺まで生存した。3.0 mg/kg/日の化合物Aをナイーブ動物に投与した後の第II相の間に認められた急性死亡を回避するために、0.1 mg/kg/日のプライミング用量を、第1の用量(1.0 mg/kg/日の化合物A)の4日前に投与して忍容性を潜在的に発展させた。0.1 mg/kg/日で投与された場合、化合物Aは、雄または雌のいずれにおいても血漿IFN α レベルの有意な増加を引き起こさなかった。IL-6の上昇した血漿中レベルが投与後3時間および6時間で認められた；しかしながら、IL-6レベルは、投与後24時間で検出不能なレベルに戻った。TNF α の上昇したレベルが、雄においては投与後6時間で、雌においては投与後3時

50

間および6時間で認められた。両方の場合において、TNF α レベルは、投与後24時間で検出不能なレベルに戻った。IP-10のわずかな上昇が、雄および雌の動物において投与後3時間で認められた。0.6mg/kg/日で投与された場合、化合物Aは、雄または雌のいずれにおいても血漿IFN α レベルの有意な増加を引き起こさなかった。IL-6の上昇した血漿レベルが、投与後3時間および6時間で認められた。TNF α の上昇したレベルが、雄においては投与後6時間で、雌においては投与後1.5、3、および6時間で認められた。時間経過全体にわたって、IP-10の有意な上昇は認められなかった。1mg/kg/日で投与された場合、化合物Aは、投与後1.5および3時間でIFN α レベルの有意な変化を引き起こさなかったが、このサイトカインの上昇したレベルは、雄および雌の両方において投与後6時間で観察された。IL-6レベルの顕著な増加が、雄および雌の両方において、投与後3および6時間で認められた。上昇したTNF α レベルが、雄および雌の両方において、投与後1.5、3、および6時間で認められた。IP-10のわずかに高い投与前レベルが雄においてのみ認められたが、投与後1.5、3、および6時間でIP-10レベルの増加は観察されなかった。

10

20

30

40

50

【0099】

結論として、3.0mg/kg以上の化合物Aの投与は、ナイーブ動物では忍容されず、急性の瀕死および／または死亡をもたらし、これは肺水腫に起因するものであった。浮腫は、炎症関連病理および化合物Aの作用様式の誇張された薬理学と一致している。1.0mg/kg/日（0.1mg/kgのプライミング用量が先行する）または0.6mg/kg（プライミング用量なし）の週3回用量の投与は忍容された。事前のより低いレベルでの投与が忍容性を発展させたため、動物は第I相で3.0mg/kgへの漸増に忍容した。0.6または1.0mg/kg/日で投与された動物では、化合物関連の所見は、一過性の体温上昇ならびに軽度から中等度の臨床的および解剖学的病理の所見に限定された。

【0100】

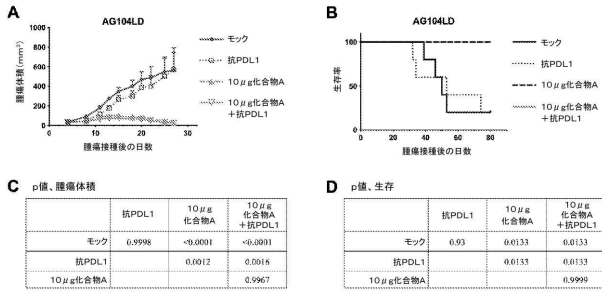
例11. 三重の併用療法

0日目に、雌C57BL/6マウス（各群5匹）の側腹部に10⁶個のB16F10黒色腫細胞（ATCC CRL 6475）を皮下移植した。6日目に、腫瘍を測定し、各群が同様の平均腫瘍体積（約70mm³）を有するようにマウスを再び群分けした。6、10、および14日目に、マウスをモック処置または以下で処置した：腫瘍内（I.T.）で0.3μgの化合物A、；50μgのCTLA4抗体（BioXcell BE0164、I.T.）；または0.3μgの化合物A（I.T.）と腹腔内（I.P.）で200μgのCTLA4抗体との組合せ。同じ一連の実験において、0.3μgの化合物A（I.T.）と200μgのPD-L1抗体（I.P.）との組合せも、200μgのCTLA4抗体（I.P.）との組合せの有無にかかわらず試験した。腫瘍体積を2～3日ごとに測定し、マウスの生存を毎日モニタリングした。

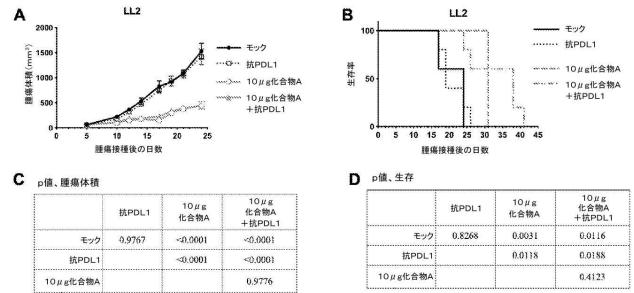
【0101】

図11Aおよび図11Bに示すように、各併用療法は腫瘍体積および全生存に大きな影響を及ぼし、化合物A、PD-L1抗体（I.P.）およびCTLA4抗体（I.P.）の三重の組合せが最も有効であった。

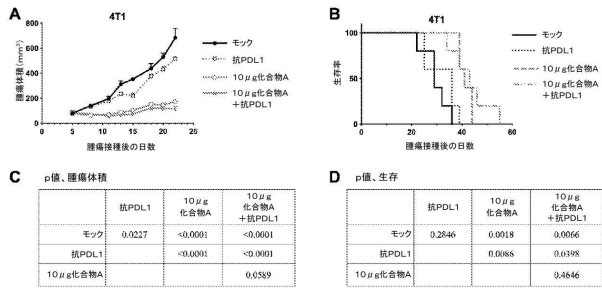
【図 5】



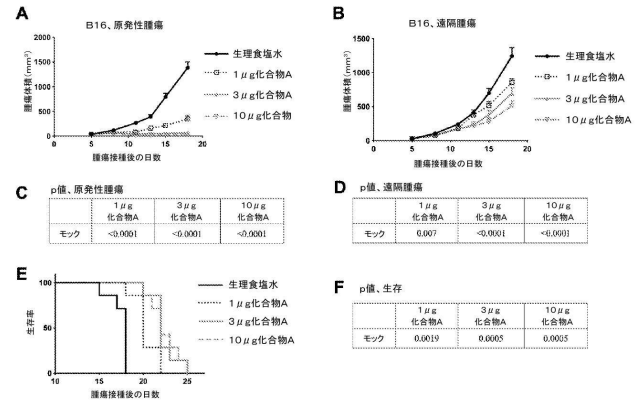
【図 6】



【図 7】



【図 8】



10

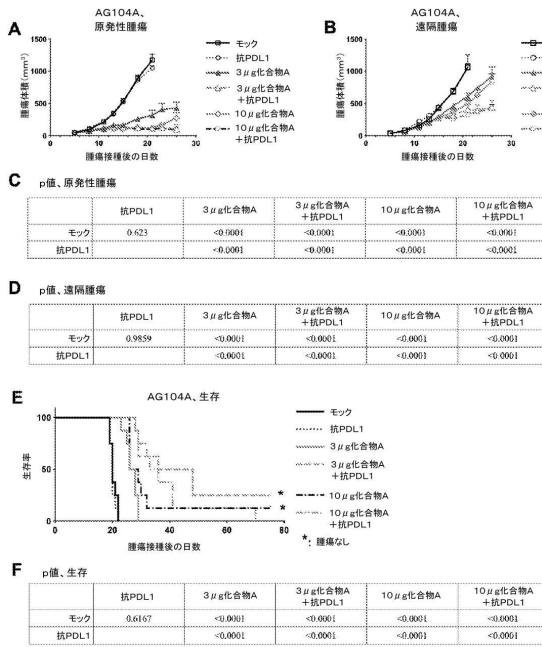
20

30

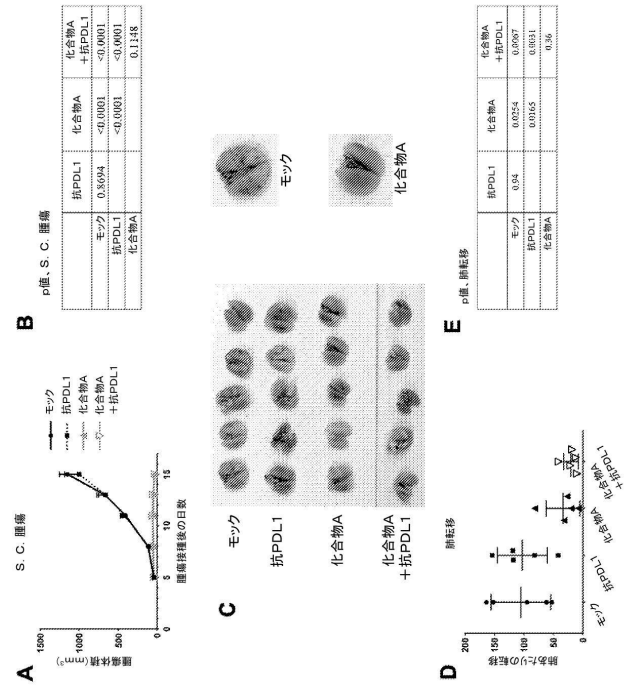
40

50

【図 9】



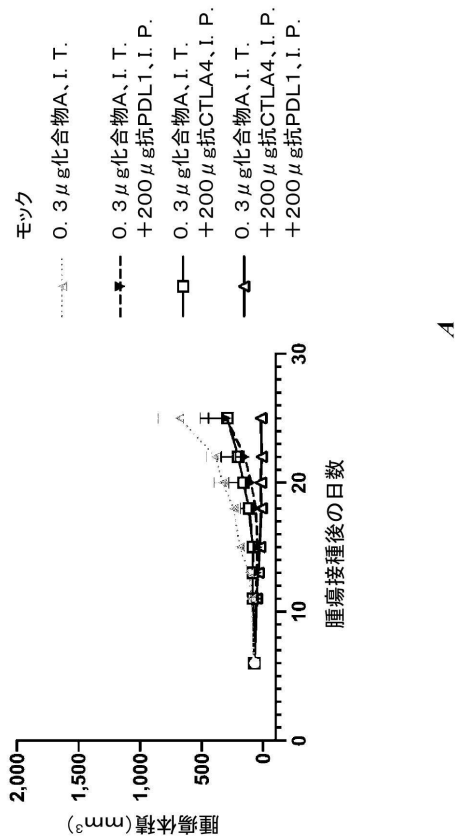
【図 10】



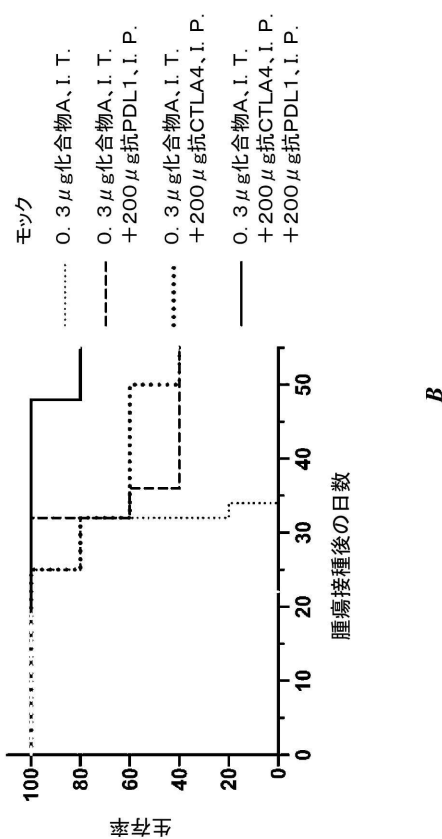
10

20

【図 11 - 1】



【図 11 - 2】



30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/055633

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/708 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, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2017/161349 A1 (IMMUNE SENSOR LLC [US]; UNIV TEXAS [US]) 21 September 2017 (2017-09-21) abstract page 234; compound EA2 page 218; compound EA2 claims 15,55-80 paragraphs [0064], [0065], [0162] - [0170] ----- -/--	1-56
☒ 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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
20 January 2021		02/02/2021
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Garabatos-Perera, J

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/055633

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JASON R BAIRD ET AL: "Intratumoral injection of STING ligand promotes abscopal effect", JOURNAL FOR IMMUNOTHERAPY OF CANCER, BIOMED CENTRAL, LONDON, GB, vol. 2, no. Suppl 3, 6 November 2014 (2014-11-06), page P158, XP021202420, ISSN: 2051-1426, DOI: 10.1186/2051-1426-2-S3-P158 the whole document -----	1-56
Y	ANPING LI ET AL: "Activating cGAS-STING pathway for the optimal effect of cancer immunotherapy", JOURNAL OF HEMATOLOGY & ONCOLOGY, vol. 12, no. 1, 1 April 2019 (2019-04-01), XP055730404, DOI: 10.1186/s13045-019-0721-x abstract page 6, left-hand column, paragraph 2 - page 7, left-hand column, line 3 page 7, right-hand column, paragraph 3 - page 8, left-hand column, paragraph 2 -----	1-56
Y	Ager R. Casey ET AL: "Abstract A050: Intratumoral delivery of a novel STING agonist synergizes with checkpoint blockade to regress multifocal pancreatic cancer Cancer Immunology Research", Cancer Immunology Research, 1 February 2019 (2019-02-01), XP055734510, DOI: 10.1158/2326-6074.CRICIMTEATIAACR18-A050 Retrieved from the Internet: URL:https://cancerimmunolres.aacrjournals.org/content/7/2_Supplement/A050 [retrieved on 2020-09-28] the whole document -----	1-56
Y	K.J. HARRINGTON ET AL: "Preliminary results of the first-in-human (FIH) study of MK-1454, an agonist of stimulator of interferon genes (STING), as monotherapy or in combination with pembrolizumab (pembro) in patients with advanced solid tumors or lymphomas", ANNALS OF ONCOLOGY., vol. 29, 1 October 2018 (2018-10-01), page viii712, XP055734368, NL ISSN: 0923-7534, DOI: 10.1093/annonc/ndy424.015 the whole document ----- -/--	1-56

1

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/055633

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2018/118664 A1 (MERCK SHARP & DOHME [US]; CEMERSKI SASO [US] ET AL.) 28 June 2018 (2018-06-28) abstract paragraphs [0170] - [0178] claims -----	1-56
Y	J. FU ET AL: "STING agonist formulated cancer vaccines can cure established tumors resistant to PD-1 blockade", SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE, vol. 7, no. 283, 15 April 2015 (2015-04-15), pages 283ra52-283ra52, XP055299884, US ISSN: 1946-6234, DOI: 10.1126/scitranslmed.aaa4306 abstract -----	1-56

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2020/055633

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2017161349 A1	21-09-2017	AU 2017233068 A1 BR 112018068748 A2 CA 3017524 A1 CN 109475570 A EP 3429596 A1 EP 3692996 A1 JP 2019509339 A JP 2020100647 A KR 20190018408 A SG 10201912074P A SG 112018076600 A US 2018230177 A1 US 2020010501 A1 WO 2017161349 A1 ZA 201806074 B	04-10-2018 22-01-2019 21-09-2017 15-03-2019 23-01-2019 12-08-2020 04-04-2019 02-07-2020 22-02-2019 27-02-2020 30-10-2018 16-08-2018 09-01-2020 21-09-2017 26-02-2020
WO 2018118664 A1	28-06-2018	AU 2017378782 A1 CA 3047394 A1 EP 3558358 A1 JP 2020511420 A US 2019328762 A1 WO 2018118664 A1	04-07-2019 28-06-2018 30-10-2019 16-04-2020 31-10-2019 28-06-2018

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,IT,JO,JP,K
E,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,N
G,NI,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

リート 2 1 0

(74)代理人 110000855

弁理士法人浅村特許事務所

(72)発明者 チェン、ジージェン

アメリカ合衆国、テキサス、ダラス、パーデュー アベニュー 3 4 5 3

(72)発明者 サン、リジュン

アメリカ合衆国、テキサス、ダラス サウスウエスタン ブールバード 8 8 2 0、アパートメント
1 1 0 2

F ターム (参考) 4C084 AA19 MA66 NA05 ZB26

4C086 AA01 AA02 EA16 MA01 MA04 MA66 NA14 ZB26

【要約の続き】

