

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-517507

(P2019-517507A)

(43) 公表日 令和1年6月24日(2019.6.24)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A 61 K 39/395 (2006.01)	A 61 K 39/395	T 4 C 085
A 61 P 35/00 (2006.01)	A 61 P 35/00	4 H 045
A 61 P 35/04 (2006.01)	A 61 P 35/04	
A 61 P 43/00 (2006.01)	A 61 P 43/00	1 2 1
C 07 K 16/24 (2006.01)	A 61 K 39/395	N

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 32 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2018-563067 (P2018-563067)	(71) 出願人	516183141 イムクローン リミテッド ライアビリティ カンパニー
(86) (22) 出願日	平成29年5月26日 (2017.5.26)	アメリカ合衆国	4 6 2 8 5 インディアナ州, インディアナポリス, リリー コーポレイト センター, イーライ リリー アンド カンパニー内
(85) 翻訳文提出日	平成30年11月30日 (2018.11.30)		
(86) 國際出願番号	PCT/US2017/034732		
(87) 國際公開番号	W02017/210119		
(87) 國際公開日	平成29年12月7日 (2017.12.7)		
(31) 優先権主張番号	62/345, 322		
(32) 優先日	平成28年6月3日 (2016.6.3)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	62/377, 852		
(32) 優先日	平成28年8月22日 (2016.8.22)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	62/398, 663		
(32) 優先日	平成28年9月23日 (2016.9.23)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 特定の癌の治療のためのラムシルマブとベンプロリズマブとの組み合わせ

## (57) 【要約】

本発明は、ラムシルマブとベンプロリズマブとの組み合わせ、ならびに非小細胞肺癌、尿路上皮癌、胆道癌、および進行胃または食道胃接合部腺癌等の特定の疾患を治療するために該組み合わせを使用する方法に関する。

## 【選択図】

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

患者における非小細胞肺癌、局所進行性の切除不能もしくは転移性の胃もしくは食道胃接合部腺癌、尿路上皮癌、または胆道癌を治療する方法であって、そのような治療を必要とする患者に、各々が配列番号3のアミノ酸配列を有する2つの軽鎖と、各々が配列番号4のアミノ酸配列を有する2つの重鎖とを含む有効量の抗VEGFR-2抗体と、各々が配列番号5のアミノ酸配列を有する2つの軽鎖と、各々が配列番号6のアミノ酸配列を有する2つの重鎖とを含む有効量の抗PD-1抗体とを投与することを含み、前記抗PD-1抗体は、3週間に1回、200mgの用量で投与される、方法。

**【請求項 2】**

局所進行性の切除不能もしくは転移性の胃もしくは食道胃接合部腺癌または胆道癌が治療され、前記抗VEGFR-2抗体は、3週間サイクルの1日目および8日目に8mg/kgの用量で投与される、請求項1に記載の方法。

**【請求項 3】**

局所進行性の切除不能または転移性の胃または食道胃接合部腺癌が治療され、前記抗VEGFR-2抗体は、3週間サイクルの1日目および8日目に8mg/kgの用量で投与される、請求項1に記載の方法。

**【請求項 4】**

胆道癌が治療され、前記抗VEGFR-2抗体は、3週間サイクルの1日目および8日目に8mg/kgの用量で投与される、請求項1に記載の方法。

**【請求項 5】**

非小細胞肺癌、局所進行性の切除不能もしくは転移性の胃もしくは食道胃接合部腺癌、または尿路上皮癌が治療され、前記抗VEGFR-2抗体は、3週間に1回、10mg/kgの用量で投与される、請求項1に記載の方法。

**【請求項 6】**

非小細胞肺癌が治療され、前記抗VEGFR-2抗体は、3週間に1回、10mg/kgの用量で投与される、請求項1に記載の方法。

**【請求項 7】**

局所進行性の切除不能または転移性の胃または食道胃接合部腺癌が治療され、前記抗VEGFR-2抗体は、3週間に1回、10mg/kgの用量で投与される、請求項1に記載の方法。

**【請求項 8】**

尿路上皮癌が治療され、前記抗VEGFR-2抗体は、3週間に1回、10mg/kgの用量で投与される、請求項1に記載の方法。

**【請求項 9】**

非小細胞肺癌、局所進行性の切除不能もしくは転移性の胃もしくは食道胃接合部腺癌、尿路上皮癌、または胆道癌の治療において、各々が配列番号5のアミノ酸配列を有する2つの軽鎖と、各々が配列番号6のアミノ酸配列を有する2つの重鎖とを含む抗PD-1抗体との同時、分離、または逐次併用で使用される、各々が配列番号3のアミノ酸配列を有する2つの軽鎖と、各々が配列番号4のアミノ酸配列を有する2つの重鎖とを含む抗VEGFR-2抗体であって、前記抗PD-1抗体は、3週間に1回、200mgの用量で投与される、抗VEGFR-2抗体。

**【請求項 10】**

局所進行性の切除不能もしくは転移性の胃もしくは食道胃接合部腺癌または胆道癌が治療され、前記抗VEGFR-2抗体は、3週間サイクルの1日目および8日目に8mg/kgの用量で投与される、請求項9に記載の使用のための抗体。

**【請求項 11】**

局所進行性の切除不能または転移性の胃または食道胃接合部腺癌が治療され、前記抗VEGFR-2抗体は、3週間サイクルの1日目および8日日に8mg/kgの用量で投与される、請求項9に記載の使用のための抗体。

10

20

30

40

50

**【請求項 1 2】**

胆道癌が治療され、前記抗 V E G F R - 2 抗体は、3週間サイクルの1日目および8日目に 8 m g / k g の用量で投与される、請求項 9 に記載の使用のための抗体。

**【請求項 1 3】**

非小細胞肺癌、局所進行性の切除不能もしくは転移性の胃もしくは食道胃接合部腺癌、または尿路上皮癌が治療され、前記抗 V E G F R - 2 抗体は、3週間に1回、10 m g / k g の用量で投与される、請求項 9 に記載の使用のための抗体。

**【請求項 1 4】**

非小細胞肺癌が治療され、前記抗 V E G F R - 2 抗体は、3週間に1回、10 m g / k g の用量で投与される、請求項 9 に記載の使用のための抗体。 10

**【請求項 1 5】**

局所進行性の切除不能または転移性の胃または食道胃接合部腺癌が治療され、前記抗 V E G F R - 2 抗体は、3週間に1回、10 m g / k g の用量で投与される、請求項 9 に記載の使用のための抗体。

**【請求項 1 6】**

尿路上皮癌が治療され、前記抗 V E G F R - 2 抗体は、3週間に1回、10 m g / k g の用量で投与される、請求項 9 に記載の使用のための抗体。

**【請求項 1 7】**

非小細胞肺癌、局所進行性の切除不能もしくは転移性の胃もしくは食道胃接合部腺癌、尿路上皮癌、または胆道癌の治療のための薬物の製造のための、各々が配列番号 3 のアミノ酸配列を有する2つの軽鎖と、各々が配列番号 4 のアミノ酸配列を有する2つの重鎖とを含む抗 V E G F R - 2 抗体、および各々が配列番号 5 のアミノ酸配列を有する2つの軽鎖と、各々が配列番号 6 のアミノ酸配列を有する2つの重鎖とを含む抗 P D - 1 抗体の使用であって、前記抗 P D - 1 抗体は、3週間に1回、200 m g の用量で投与される、使用。 20

**【請求項 1 8】**

局所進行性の切除不能もしくは転移性の胃もしくは食道胃接合部腺癌または胆道癌が治療され、前記抗 V E G F R - 2 抗体は、3週間サイクルの1日目および8日目に 8 m g / k g の用量で投与される、請求項 1 7 に記載の使用のための抗体。

**【請求項 1 9】**

局所進行性の切除不能または転移性の胃または食道胃接合部腺癌が治療され、前記抗 V E G F R - 2 抗体は、3週間サイクルの1日目および8日目に 8 m g / k g の用量で投与される、請求項 1 7 に記載の使用のための抗体。 30

**【請求項 2 0】**

胆道癌が治療され、前記抗 V E G F R - 2 抗体は、3週間サイクルの1日目および8日目に 8 m g / k g の用量で投与される、請求項 1 7 に記載の使用のための抗体。

**【請求項 2 1】**

非小細胞肺癌、局所進行性の切除不能もしくは転移性の胃もしくは食道胃接合部腺癌、または尿路上皮癌が治療され、前記抗 V E G F R - 2 抗体は、3週間に1回、10 m g / k g の用量で投与される、請求項 1 7 に記載の使用のための抗体。 40

**【請求項 2 2】**

非小細胞肺癌が治療され、前記抗 V E G F R - 2 抗体は、3週間に1回、10 m g / k g の用量で投与される、請求項 1 7 に記載の使用のための抗体。

**【請求項 2 3】**

局所進行性の切除不能または転移性の胃または食道胃接合部腺癌が治療され、前記抗 V E G F R - 2 抗体は、3週間に1回、10 m g / k g の用量で投与される、請求項 1 7 に記載の使用のための抗体。

**【請求項 2 4】**

尿路上皮癌が治療され、前記抗 V E G F R - 2 抗体は、3週間に1回、10 m g / k g の用量で投与される、請求項 1 7 に記載の使用のための抗体。 50

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】**

本発明は、ラムシルマブとベンプロリズマブとの組み合わせ、ならびに非小細胞肺癌（NSCLC）、尿路上皮癌、胆道癌、ならびに進行胃または食道胃接合部腺癌（G / GEJ）等の特定の疾患を治療するために該組み合わせを使用する方法に関する。

**【0002】**

腫瘍増殖の特徴は、血管新生および免疫抑制を含む。プログラム死受容体-1（プログラム死-1またはPD-1）は、健康な条件下で活性化T細胞の細胞表面上に発現される。PD-1の正常な機能は、自己免疫反応を含む望ましくないまたは過剰な免疫応答を下方制御することである。プログラム死リガンド-1（PD-L1）は、PD-1に対するリガンドであり、T細胞遊走、細胞毒性メディエーターの増殖および分泌を抑制し、腫瘍細胞の死滅を制限する。Herbst et al. Nature 2014; 515: 63-567。PD-1 / PD-L1の相互作用は、免疫制御を抑制するために腫瘍に占拠される主要な経路である。

10

**【0003】**

抗血管新生抗体およびPD-1抗体により血管新生および免疫抑制の両方を同時に標的とすることは、前臨床試験において相乗効果を示している。Yasuda S, et al. Clin Exp Immunol. 2013; 172: 500-6。血管内皮増殖因子A（VEGF-A）および血管内皮増殖因子受容体2（VEGFR-2）を遮断することにより、PD-1を含む阻害分子の発現を元に戻すことによってT細胞枯渇を緩和することができる。Voron T, et al. J. Exp. "Med." 2015; 212: 139-48。抗VEGFR-2抗体は、前臨床試験において、腫瘍へのT細胞浸潤を改善し、腫瘍関連マクロファージの遊走を阻害することが示されている。Manning EA, et al. Clin Cancer Res. 2007; 13: 3951-9; Dineen SP, et al. Cancer Res. 2008; 68: 4340-6。高レベルのPD-L1、特に腫瘍浸潤性免疫細胞で発現されるPD-L1を発現する腫瘍と、抗PD-L1抗体による治療に対する反応との間の相関を解明する研究がなされている。Herbst et al. Nature 2014; 515: 63-567。ベンプロリズマブの試験では、NSCLCおよび頭頸部癌のPD-L1強陽性患者において奏効率が約2倍増加することが示されている（Chow et al., J. Clin. Oncol. 34(32): 3838-3847 (2016); Garon et al., N. Engl. J. Med. 372(21): 2018-28 (2015)）。

20

**【0004】**

ラムシルマブ（非限定的な例はCYRAMZA（登録商標）、Eli Lilly & Co., Indianapolis, INである）は、血管内皮増殖因子受容体2（VEGFR-2）に対するヒトIgG1モノクローナル抗体である。ラムシルマブ、ならびにこの化合物を作製および使用する方法は、WO 2003/075840に開示されている。ラムシルマブは、以前のフルオロピリミジンまたは白金含有化学療法の途中または後に疾患の進行があった進行胃または食道胃接合部腺癌の治療のために、単剤としてまたはパクリタキセルと組み合わせて、および、白金ベースの化学療法の途中または後に疾患の進行があった転移性非小細胞肺癌の治療のために、ドセタキセルと組み合わせて、米国食品医薬品局によって認可されている。EGFRまたはALKゲノム腫瘍異常を有する患者は、CYRAMZA（登録商標）を投与する前に、これらの異常に対してFDAに認可された療法の施行中に疾患が進行しているはずであり、ベバシズマブ、オキサリプラチン、およびフルオロピリミジンを用いた以前の療法の途中または後に疾患の進行があった転移性結腸直腸癌の治療のために、FOLFIGRI（イリノテカン、フォリン酸、および5-フルオロウラシル）と組み合わされる。

30

**【0005】**

40

50

ペンプロリズマブ（非限定的な例は KEYTRUDA（登録商標）、Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA）は、プログラム死受容体 - 1 (PD-1) に対するヒト化 IgG4 モノクローナル抗体である。ペンプロリズマブならびにこの化合物を作製および使用する方法は、WO 2008 / 156712 に開示されている。ペンプロリズマブは、PD-L1 および PD-L2 への PD-1 の結合を阻害することが示されており、種々の臨床試験において試験されてきた。（WO 2008156712 および Hamid et al., N. Engl. J. Med. (2013) 369 : 2）。ペンプロリズマブは、切除不能または転移性の黒色腫に罹患している患者、米国食品医薬品局 (FDA) 認可の試験によって判定されるように腫瘍での PD-L1 発現が高く、EGFR ゲノム腫瘍異常も ALK ゲノム腫瘍異常もなく、従来の全身化学療法処置を受けていない転移性 NSCLC 患者、および白金含有化学療法の途中または後に疾患の進行があった転移性 NSCLC 患者の治療のために、FDA によって認可されている。EGFR ゲノム腫瘍異常または ALK ゲノム腫瘍異常のある患者は、ペンプロリズマブを受ける前に、これらの異常について FDA 認可の療法の途中で疾患進行があるはずである。ペンプロリズマブは、白金含有化学療法の途中または後に疾患の進行がある、再発性または転移性の頭頸部扁平上皮癌 (HNSCC) に罹患している患者、ならびに難治性の従来のホジキンリンパ腫に罹患している成人患者および小児患者、または 3 本以上の従来の療法ラインの後に再発した成人患者および小児患者に対しても認可されている。

10

20

30

40

50

## 【0006】

本発明は、ラムシルマブとペンプロリズマブとの組み合わせの継続中の第 I 相臨床試験（「進行胃または食道胃接合部腺癌 (G / GEJ)、非小細胞肺癌 (NSCLC)、尿路上皮癌 (UC) を有する患者におけるラムシルマブ + ペンプロリズマブの第 1 相試験」（「本試験」）に由来する。

## 【0007】

VEGFR-2 および PD-1 の阻害剤の組み合わせは当該技術分野において企図されてきたが、驚くべきことに、本発明は、標的病変の縮小を経験している患者の 85.0% によって示されるように、セカンドライン～フォースライン NSCLC 患者における有効な治療レジメンの一部として、また、標的病変の縮小を経験している患者の 45% によって示されるように、進行胃または食道胃接合部腺癌 (G / GEJ) 患者における有効な治療レジメンの一部として、ラムシルマブとペンプロリズマブとの組み合わせを開示する。これに基づいて、進行中のプロトコルの修正は、ファーストライン NSCLC、ファーストライン胃 / 食道胃接合部、およびセカンドライン～サードライン胆道癌の新たなコホートを含む

## 【0008】

また、驚くべきことに、本発明の組み合わせは、非小細胞肺癌において PD-L1 陽性状態および PD-L1 陰性状態の両方を有する患者に効果を示す傾向がある。

## 【0009】

腫瘍増殖における血管新生および免疫抑制の重要性を考慮すると、特定の癌における反応を改善するための併用療法の必要性が存在する。

## 【0010】

本発明の第 1 の態様によれば、患者における非小細胞肺癌を治療する方法であって、そのような治療を必要とする非小細胞肺癌患者に、各々が配列番号 3 のアミノ酸配列を有する 2 つの軽鎖と、各々が配列番号 4 のアミノ酸配列を有する 2 つの重鎖とを含む有効量の抗 VEGFR-2 抗体と、各々が配列番号 5 のアミノ酸配列を有する 2 つの軽鎖と、各々が配列番号 6 のアミノ酸配列を有する 2 つの重鎖とを含む有効量の抗 PD-1 抗体とを投与することを含む方法が提示される。

## 【0011】

本発明の別の態様は、患者における進行胃または食道胃接合部腺癌を治療する方法であって、そのような治療を必要とする進行胃または食道胃接合部腺癌患者に、各々が配列番

号3のアミノ酸配列を有する2つの軽鎖と、各々が配列番号4のアミノ酸配列を有する2つの重鎖とを含む有効量の抗VEGFR-2抗体と、各々が配列番号5のアミノ酸配列を有する2つの軽鎖と、各々が配列番号6のアミノ酸配列を有する2つの重鎖とを含む有効量の抗PD-1抗体とを投与することを含む方法である。

## 【0012】

本発明の別の態様は、非小細胞肺癌の治療のための、各々が配列番号3のアミノ酸配列を有する2つの軽鎖と、各々が配列番号4のアミノ酸配列を有する2つの重鎖とを含む抗VEGFR-2抗体と、各々が配列番号5のアミノ酸配列を有する2つの軽鎖と、各々が配列番号6のアミノ酸配列を有する2つの重鎖とを含む抗PD-1抗体とを含むキットである。10

## 【0013】

本発明の別の態様は、進行胃または食道胃接合部腺癌の治療のための、各々が配列番号3のアミノ酸配列を有する2つの軽鎖と、各々が配列番号4のアミノ酸配列を有する2つの重鎖とを含む抗VEGFR-2抗体と、各々が配列番号5のアミノ酸配列を有する2つの軽鎖と、各々が配列番号6のアミノ酸配列を有する2つの重鎖とを含む抗PD-1抗体とを含むキットである。

## 【0014】

本発明の好ましい態様において、抗VEGFR-2抗体はラムシルマブであり、抗PD-1抗体はペンプロリズマブである。

## 【0015】

本発明の別の好ましい態様において、抗VEGFR-2抗体は、配列番号1のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域と、配列番号2のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域とを含む。20

## 【0016】

本発明の別の好ましい態様において、抗PD-1抗体は、配列番号7のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域と、配列番号8のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域とを含む。

## 【0017】

本発明の別の好ましい態様において、抗VEGFR-2抗体は、配列番号3のアミノ酸配列を有する軽鎖と、配列番号4のアミノ酸配列を有する重鎖とを含む。

## 【0018】

本発明の別の好ましい態様において、ラムシルマブは、3週間に1回、10mg/kgで投与され、ペンプロリズマブは、3週間に1回、200mgで投与される。30

## 【0019】

本発明の別の態様は、非小細胞肺癌の治療のための、ラムシルマブを1つ以上の薬学的に許容され得る担体、希釈剤、または賦形剤とともに含み、ペンプロリズマブを1つ以上の薬学的に許容され得る担体、希釈剤、または賦形剤とともに含むキットである。

## 【0020】

本発明の別の態様は、進行胃または食道胃接合部腺癌の治療のための、ラムシルマブを1つ以上の薬学的に許容され得る担体、希釈剤、または賦形剤とともに含み、ペンプロリズマブを1つ以上の薬学的に許容され得る担体、希釈剤、または賦形剤とともに含むキットである。40

## 【0021】

本発明の別の態様は、非小細胞肺癌の治療における同時、分離(separate)、または逐次使用のためにラムシルマブおよびペンプロリズマブを含む組み合せである。

## 【0022】

本発明の別の態様は、進行胃または食道胃接合部腺癌の治療における同時、分離、または逐次使用のためにラムシルマブおよびペンプロリズマブを含む組み合せである。

## 【0023】

本発明の別の態様は、非小細胞肺癌の治療において、ペンプロリズマブとの同時、分離、または逐次治療に使用されるラムシルマブである。50

**【 0 0 2 4 】**

本発明の別の態様は、進行胃または食道胃接合部腺癌の治療において、ペンブロリズマブとの同時、分離、または逐次治療に使用されるラムシルマブである。

**【 0 0 2 5 】**

本発明の別の態様は、患者が P D - L 1 陰性状態または陽性状態を有する患者における非小細胞肺腫瘍の治療に使用されるペンブロリズマブおよびラムシルマブである。

**【 0 0 2 6 】**

本発明の別の態様は、患者が P D - L 1 陰性状態または陽性状態を有する患者における進行胃または食道胃接合部腺癌の治療に使用されるペンブロリズマブおよびラムシルマブである。

10

**【 0 0 2 7 】**

本発明の別の態様は、非小細胞肺腫瘍を有する患者の治療のための薬物の製造におけるラムシルマブおよびペンブロリズマブの使用である。

**【 0 0 2 8 】**

本発明の別の態様は、進行胃または食道胃接合部腺癌を有する患者の治療のための薬物の製造におけるラムシルマブおよびペンブロリズマブの使用である。

**【 0 0 2 9 】**

本発明の好ましい態様において、患者は P D - L 1 陰性状態を有する。

**【 0 0 3 0 】**

本発明の別の態様は、ペンブロリズマブと組み合わせた有効量のラムシルマブを、それを必要とする患者に投与することを含む、患者における非小細胞肺癌を治療する方法であるが、但し、患者が P D - L 1 陰性状態または陽性状態を有する場合に、該患者が治療のために選択されるものとする。

20

**【 0 0 3 1 】**

本発明の別の態様は、ペンブロリズマブと組み合わせた有効量のラムシルマブを、それを必要とする患者に投与することを含む、患者における進行胃または食道胃接合部腺癌を治療する方法であるが、但し、患者が P D - L 1 陰性状態または陽性状態を有する場合に、該患者が治療のために選択されるものとする。

**【 0 0 3 2 】**

本発明の別の態様は、患者における非小細胞肺癌を治療する方法であって、ペンブロリズマブと組み合わせてラムシルマブを投与する前に P D - L 1 の存在について患者を検査することと、患者が陽性または陰性の P D - L 1 状態を有する場合、ペンブロリズマブと組み合わせて有効量のラムシルマブを患者に投与することとを含む、方法である。

30

**【 0 0 3 3 】**

本発明の別の態様は、患者における進行胃または食道胃接合部腺癌を治療する方法であって、ペンブロリズマブと組み合わせてラムシルマブを投与する前に P D - L 1 の存在について患者を検査することと、患者が陽性または陰性の P D - L 1 状態を有する場合、ペンブロリズマブと組み合わせて有効量のラムシルマブを患者に投与することとを含む、方法である。

**【 0 0 3 4 】**

本発明の別の態様は、患者における非小細胞肺癌、局所進行性の切除不能もしくは転移性の胃もしくは食道胃接合部腺癌、尿路上皮癌、または胆道癌を治療する方法であって、そのような治療を必要とする患者に、各々が配列番号 3 のアミノ酸配列を有する 2 つの軽鎖と、各々が配列番号 4 のアミノ酸配列を有する 2 つの重鎖とを含む有効量の抗 V E G F R - 2 抗体と、各々が配列番号 5 のアミノ酸配列を有する 2 つの軽鎖と、各々が配列番号 6 のアミノ酸配列を有する 2 つの重鎖とを含む有効量の抗 P D - 1 抗体とを投与することを含み、抗 P D - 1 抗体は、3 週間に 1 回、2 0 0 m g の用量で投与される、方法である。

40

**【 0 0 3 5 】**

本発明の別の態様は、患者における局所進行性の切除不能もしくは転移性の胃もしくは

50

食道胃接合部腺癌または胆道癌を治療する方法であって、そのような治療を必要とする患者に、各々が配列番号3のアミノ酸配列を有する2つの軽鎖と、各々が配列番号4のアミノ酸配列を有する2つの重鎖とを含む有効量の抗VEGFR-2抗体と、各々が配列番号5のアミノ酸配列を有する2つの軽鎖と、各々が配列番号6のアミノ酸配列を有する2つの重鎖とを含む有効量の抗PD-1抗体とを投与することを含み、抗PD-1抗体は、3週間に1回、200mgの用量で投与され、抗VEGFR-2抗体は、3週間サイクルの1日目および8日目に8mg/kgの用量で投与される、方法である。

#### 【0036】

本発明の別の態様は、患者における局所進行性の切除不能または転移性の胃または食道胃接合部腺癌を治療する方法であって、そのような治療を必要とする患者に、各々が配列番号3のアミノ酸配列を有する2つの軽鎖と、各々が配列番号4のアミノ酸配列を有する2つの重鎖とを含む有効量の抗VEGFR-2抗体と、各々が配列番号5のアミノ酸配列を有する2つの軽鎖と、各々が配列番号6のアミノ酸配列を有する2つの重鎖とを含む有効量の抗PD-1抗体とを投与することを含み、抗PD-1抗体は、3週間に1回、200mgの用量で投与され、抗VEGFR-2抗体は、3週間サイクルの1日目および8日目に8mg/kgの用量で投与される、方法である。10

#### 【0037】

本発明の別の態様は、患者における胆道癌を治療する方法であって、そのような治療を必要とする患者に、各々が配列番号3のアミノ酸配列を有する2つの軽鎖と、各々が配列番号4のアミノ酸配列を有する2つの重鎖とを含む有効量の抗VEGFR-2抗体と、各々が配列番号5のアミノ酸配列を有する2つの軽鎖と、各々が配列番号6のアミノ酸配列を有する2つの重鎖とを含む有効量の抗PD-1抗体とを投与することを含み、抗PD-1抗体は、3週間に1回、200mgの用量で投与され、抗VEGFR-2抗体は、3週間サイクルの1日目および8日目に8mg/kgの用量で投与される、方法である。20

#### 【0038】

本発明の別の態様は、患者における非小細胞肺癌、局所進行性の切除不能もしくは転移性の胃もしくは食道胃接合部腺癌、または尿路上皮癌を治療する方法であって、そのような治療を必要とする患者に、各々が配列番号3のアミノ酸配列を有する2つの軽鎖と、各々が配列番号4のアミノ酸配列を有する2つの重鎖とを含む有効量の抗VEGFR-2抗体と、各々が配列番号5のアミノ酸配列を有する2つの軽鎖と、各々が配列番号6のアミノ酸配列を有する2つの重鎖とを含む有効量の抗PD-1抗体とを投与することを含み、抗PD-1抗体は、3週間に1回、200mgの用量で投与され、抗VEGFR-2抗体は、3週間サイクルの1日目および8日目に8mg/kgの用量で投与される、方法である。30

#### 【0039】

本発明の別の態様は、患者における非小細胞肺癌を治療する方法であって、そのような治療を必要とする患者に、各々が配列番号3のアミノ酸配列を有する2つの軽鎖と、各々が配列番号4のアミノ酸配列を有する2つの重鎖とを含む有効量の抗VEGFR-2抗体と、各々が配列番号5のアミノ酸配列を有する2つの軽鎖と、各々が配列番号6のアミノ酸配列を有する2つの重鎖とを含む有効量の抗PD-1抗体とを投与することを含み、抗PD-1抗体は、3週間に1回、200mgの用量で投与され、抗VEGFR-2抗体は、3週間に1回、10mg/kgの用量で投与される、方法である。40

#### 【0040】

本発明の別の態様は、患者における局所進行性の切除不能または転移性の胃または食道胃接合部腺癌を治療する方法であって、そのような治療を必要とする患者に、各々が配列番号3のアミノ酸配列を有する2つの軽鎖と、各々が配列番号4のアミノ酸配列を有する2つの重鎖とを含む有効量の抗VEGFR-2抗体と、各々が配列番号5のアミノ酸配列を有する2つの軽鎖と、各々が配列番号6のアミノ酸配列を有する2つの重鎖とを含む有効量の抗PD-1抗体とを投与することを含み、抗PD-1抗体は、3週間に1回、200mgの用量で投与され、抗VEGFR-2抗体は、3週間に1回、10mg/kgの用量で投与される、方法である。50

**【0041】**

本発明の別の態様は、患者における尿路上皮癌を治療する方法であって、そのような治療を必要とする患者に、各々が配列番号3のアミノ酸配列を有する2つの軽鎖と、各々が配列番号4のアミノ酸配列を有する2つの重鎖とを含む有効量の抗VEGFR-2抗体と、各々が配列番号5のアミノ酸配列を有する2つの軽鎖と、各々が配列番号6のアミノ酸配列を有する2つの重鎖とを含む有効量の抗PD-1抗体とを投与することを含み、抗PD-1抗体は、3週間に1回、200mgの用量で投与され、抗VEGFR-2抗体は、3週間に1回、10mg/kgの用量で投与される、方法である。

**【0042】**

本発明の別の態様は、非小細胞肺癌、局所進行性の切除不能もしくは転移性の胃もしくは食道胃接合部腺癌、尿路上皮癌、または胆道癌の治療において、各々が配列番号5のアミノ酸配列を有する2つの軽鎖と、各々が配列番号6のアミノ酸配列を有する2つの重鎖とを含む抗PD-1抗体との、同時、分離、または逐次併用で使用される、各々が配列番号3のアミノ酸配列を有する2つの軽鎖と、各々が配列番号4のアミノ酸配列を有する2つの重鎖とを含む抗VEGFR-2抗体であって、抗PD-1抗体は、3週間に1回、200mgの用量で投与される、抗VEGFR-2抗体である。

10

**【0043】**

本発明の別の態様は、局所進行性の切除不能もしくは転移性の胃もしくは食道胃接合部腺癌または胆道癌の治療において、各々が配列番号5のアミノ酸配列を有する2つの軽鎖と、各々が配列番号6のアミノ酸配列を有する2つの重鎖とを含む抗PD-1抗体との、同時、分離、または逐次併用で使用される、各々が配列番号3のアミノ酸配列を有する2つの軽鎖と、各々が配列番号4のアミノ酸配列を有する2つの重鎖とを含む抗VEGFR-2抗体であって、抗PD-1抗体は、3週間に1回、200mgの用量で投与され、抗VEGFR-2抗体は、3週間サイクルの1日目および8日目に8mg/kgの用量で投与される、抗VEGFR-2抗体である。

20

**【0044】**

本発明の別の態様は、局所進行性の切除不能または転移性の胃または食道胃接合部腺癌の治療において、各々が配列番号5のアミノ酸配列を有する2つの軽鎖と、各々が配列番号6のアミノ酸配列を有する2つの重鎖とを含む抗PD-1抗体との、同時、分離、または逐次併用で使用される、各々が配列番号3のアミノ酸配列を有する2つの軽鎖と、各々が配列番号4のアミノ酸配列を有する2つの重鎖とを含む抗VEGFR-2抗体であって、抗PD-1抗体は、3週間に1回、200mgの用量で投与され、抗VEGFR-2抗体は、3週間サイクルの1日目および8日目に8mg/kgの用量で投与される、抗VEGFR-2抗体である。

30

**【0045】**

本発明の別の態様は、胆道癌の治療において、各々が配列番号5のアミノ酸配列を有する2つの軽鎖と、各々が配列番号6のアミノ酸配列を有する2つの重鎖とを含む抗PD-1抗体との、同時、分離、または逐次併用で使用される、各々が配列番号3のアミノ酸配列を有する2つの軽鎖と、各々が配列番号4のアミノ酸配列を有する2つの重鎖とを含む抗VEGFR-2抗体であって、抗PD-1抗体は、3週間に1回、200mgの用量で投与され、抗VEGFR-2抗体は、3週間サイクルの1日目および8日目に8mg/kgの用量で投与される、抗VEGFR-2抗体である。

40

**【0046】**

本発明の別の態様は、非小細胞肺癌、局所進行性の切除不能もしくは転移性の胃もしくは食道胃接合部腺癌、または尿路上皮癌の治療において、各々が配列番号5のアミノ酸配列を有する2つの軽鎖と、各々が配列番号6のアミノ酸配列を有する2つの重鎖とを含む抗PD-1抗体との、同時、分離、または逐次併用で使用される、各々が配列番号3のアミノ酸配列を有する2つの軽鎖と、各々が配列番号4のアミノ酸配列を有する2つの重鎖とを含む抗VEGFR-2抗体であって、抗PD-1抗体は、3週間に1回、200mgの用量で投与され、抗VEGFR-2抗体は、3週間に1回、10mg/kgの用量で投

50

与される、抗 V E G F R - 2 抗体である。

【 0 0 4 7 】

本発明の別の態様は、非小細胞肺癌の治療において、各々が配列番号 5 のアミノ酸配列を有する 2 つの軽鎖と、各々が配列番号 6 のアミノ酸配列を有する 2 つの重鎖とを含む抗 P D - 1 抗体との、同時、分離、または逐次併用で使用される、各々が配列番号 3 のアミノ酸配列を有する 2 つの軽鎖と、各々が配列番号 4 のアミノ酸配列を有する 2 つの重鎖とを含む抗 V E G F R - 2 抗体であって、抗 P D - 1 抗体は、3 週間に 1 回、2 0 0 m g の用量で投与され、抗 V E G F R - 2 抗体は、3 週間に 1 回、1 0 m g / k g の用量で投与される、抗 V E G F R - 2 抗体である。

【 0 0 4 8 】

本発明の別の態様は、局所進行性の切除不能または転移性の胃または食道胃接合部腺癌の治療において、各々が配列番号 5 のアミノ酸配列を有する 2 つの軽鎖と、各々が配列番号 6 のアミノ酸配列を有する 2 つの重鎖とを含む抗 P D - 1 抗体との、同時、分離、または逐次併用で使用される、各々が配列番号 3 のアミノ酸配列を有する 2 つの軽鎖と、各々が配列番号 4 のアミノ酸配列を有する 2 つの重鎖とを含む抗 V E G F R - 2 抗体であって、抗 P D - 1 抗体は、3 週間に 1 回、2 0 0 m g の用量で投与され、抗 V E G F R - 2 抗体は、3 週間に 1 回、1 0 m g / k g の用量で投与される、抗 V E G F R - 2 抗体である。

【 0 0 4 9 】

本発明の別の態様は、尿路上皮癌の治療において、各々が配列番号 5 のアミノ酸配列を有する 2 つの軽鎖と、各々が配列番号 6 のアミノ酸配列を有する 2 つの重鎖とを含む抗 P D - 1 抗体との、同時、分離、または逐次併用で使用される、各々が配列番号 3 のアミノ酸配列を有する 2 つの軽鎖と、各々が配列番号 4 のアミノ酸配列を有する 2 つの重鎖とを含む抗 V E G F R - 2 抗体であって、抗 P D - 1 抗体は、3 週間に 1 回、2 0 0 m g の用量で投与され、抗 V E G F R - 2 抗体は、3 週間に 1 回、1 0 m g / k g の用量で投与される、抗 V E G F R - 2 抗体である。

【 0 0 5 0 】

本発明の別の態様は、非小細胞肺癌、局所進行性の切除不能もしくは転移性の胃もしくは食道胃接合部腺癌、尿路上皮癌、または胆道癌の治療のための薬物の製造のための、各々が配列番号 3 のアミノ酸配列を有する 2 つの軽鎖と、各々が配列番号 4 のアミノ酸配列を有する 2 つの重鎖とを含む抗 V E G F R - 2 抗体、および各々が配列番号 5 のアミノ酸配列を有する 2 つの軽鎖と、各々が配列番号 6 のアミノ酸配列を有する 2 つの重鎖とを含む抗 P D - 1 抗体の使用であって、抗 P D - 1 抗体は、3 週間に 1 回、2 0 0 m g の用量で投与される、使用である。

【 0 0 5 1 】

本発明の別の態様は、局所進行性の切除不能もしくは転移性の胃もしくは食道胃接合部腺癌または胆道癌の治療のための薬物の製造のための、各々が配列番号 3 のアミノ酸配列を有する 2 つの軽鎖と、各々が配列番号 4 のアミノ酸配列を有する 2 つの重鎖とを含む抗 V E G F R - 2 抗体、および各々が配列番号 5 のアミノ酸配列を有する 2 つの軽鎖と、各々が配列番号 6 のアミノ酸配列を有する 2 つの重鎖とを含む抗 P D - 1 抗体の使用であって、抗 P D - 1 抗体は、3 週間に 1 回、2 0 0 m g の用量で投与され、抗 V E G F R - 2 抗体は、3 週間サイクルの 1 日目および 8 日目に 8 m g / k g の用量で投与される、使用である。

【 0 0 5 2 】

本発明の別の態様は、局所進行性の切除不能または転移性の胃または食道胃接合部腺癌の治療のための薬物の製造のための、各々が配列番号 3 のアミノ酸配列を有する 2 つの軽鎖と、各々が配列番号 4 のアミノ酸配列を有する 2 つの重鎖とを含む抗 V E G F R - 2 抗体、および各々が配列番号 5 のアミノ酸配列を有する 2 つの軽鎖と、各々が配列番号 6 のアミノ酸配列を有する 2 つの重鎖とを含む抗 P D - 1 抗体の使用であって、抗 P D - 1 抗体は、3 週間に 1 回、2 0 0 m g の用量で投与され、抗 V E G F R - 2 抗体は、3 週間サ

10

20

30

40

50

イクルの 1 日目および 8 日目に 8 mg / kg の用量で投与される、使用である。

【 0 0 5 3 】

本発明の別の態様は、胆道癌の治療のための薬物の製造のための、各々が配列番号 3 のアミノ酸配列を有する 2 つの軽鎖と、各々が配列番号 4 のアミノ酸配列を有する 2 つの重鎖とを含む抗 VEGFR - 2 抗体、および各々が配列番号 5 のアミノ酸配列を有する 2 つの軽鎖と、各々が配列番号 6 のアミノ酸配列を有する 2 つの重鎖とを含む抗 PD - 1 抗体の使用であって、抗 PD - 1 抗体は、3 週間に 1 回、200 mg の用量で投与され、抗 VEGFR - 2 抗体は、3 週間サイクルの 1 日目および 8 日目に 8 mg / kg の用量で投与される、使用である。

【 0 0 5 4 】

本発明の別の態様は、非小細胞肺癌、局所進行性の切除不能もしくは転移性の胃もしくは食道胃接合部腺癌、または尿路上皮癌の治療のための薬物の製造のための、各々が配列番号 3 のアミノ酸配列を有する 2 つの軽鎖と、各々が配列番号 4 のアミノ酸配列を有する 2 つの重鎖とを含む抗 VEGFR - 2 抗体、および各々が配列番号 5 のアミノ酸配列を有する 2 つの軽鎖と、各々が配列番号 6 のアミノ酸配列を有する 2 つの重鎖とを含む抗 PD - 1 抗体の使用であって、抗 PD - 1 抗体は、3 週間に 1 回、200 mg の用量で投与され、抗 VEGFR - 2 抗体は、3 週間に 1 回、10 mg / kg の用量で投与される、使用である。

10

【 0 0 5 5 】

本発明の別の態様は、非小細胞肺癌の治療のための薬物の製造のための、各々が配列番号 3 のアミノ酸配列を有する 2 つの軽鎖と、各々が配列番号 4 のアミノ酸配列を有する 2 つの重鎖とを含む抗 VEGFR - 2 抗体、および各々が配列番号 5 のアミノ酸配列を有する 2 つの軽鎖と、各々が配列番号 6 のアミノ酸配列を有する 2 つの重鎖とを含む抗 PD - 1 抗体の使用であって、抗 PD - 1 抗体は、3 週間に 1 回、200 mg の用量で投与され、抗 VEGFR - 2 抗体は、3 週間に 1 回、10 mg / kg の用量で投与される、使用である。

20

【 0 0 5 6 】

本発明の別の態様は、局所進行性の切除不能または転移性の胃または食道胃接合部腺癌の治療のための薬物の製造のための、各々が配列番号 3 のアミノ酸配列を有する 2 つの軽鎖と、各々が配列番号 4 のアミノ酸配列を有する 2 つの重鎖とを含む抗 VEGFR - 2 抗体、および各々が配列番号 5 のアミノ酸配列を有する 2 つの軽鎖と、各々が配列番号 6 のアミノ酸配列を有する 2 つの重鎖とを含む抗 PD - 1 抗体の使用であって、抗 PD - 1 抗体は、3 週間に 1 回、200 mg の用量で投与され、抗 VEGFR - 2 抗体は、3 週間に 1 回、10 mg / kg の用量で投与される、使用である。

30

【 0 0 5 7 】

本発明の別の態様は、尿路上皮癌の治療のための薬物の製造のための、各々が配列番号 3 のアミノ酸配列を有する 2 つの軽鎖と、各々が配列番号 4 のアミノ酸配列を有する 2 つの重鎖とを含む抗 VEGFR - 2 抗体、および各々が配列番号 5 のアミノ酸配列を有する 2 つの軽鎖と、各々が配列番号 6 のアミノ酸配列を有する 2 つの重鎖とを含む抗 PD - 1 抗体の使用であって、抗 PD - 1 抗体は、3 週間に 1 回、200 mg の用量で投与され、抗 VEGFR - 2 抗体は、3 週間に 1 回、10 mg / kg の用量で投与される、使用である。

40

【 0 0 5 8 】

本発明の別の態様は、非小細胞肺癌、局所進行性の切除不能もしくは転移性の胃もしくは食道胃接合部腺癌、尿路上皮癌、または胆道癌の治療のための、各々が配列番号 3 のアミノ酸配列を有する 2 つの軽鎖と、各々が配列番号 4 のアミノ酸配列を有する 2 つの重鎖とを含む抗 VEGFR - 2 抗体と、各々が配列番号 5 のアミノ酸配列を有する 2 つの軽鎖と、各々が配列番号 6 のアミノ酸配列を有する 2 つの重鎖とを含む抗 PD - 1 抗体とを含むキットである。

【 0 0 5 9 】

50

本発明の別の態様は、非小細胞肺癌、局所進行性の切除不能もしくは転移性の胃もしくは食道胃接合部腺癌、尿路上皮癌、または胆道癌の治療における、同時、分離、または逐次使用のためにラムシルマブおよびペンプロリズマブを含む組み合わせであり、ペンプロリズマブは、3週間に1回、200mgの用量で投与される。本発明の別の態様は、進行胃または食道胃接合部腺癌の治療における、同時、分離、または逐次使用のためにラムシルマブおよびペンプロリズマブを含む組み合わせであり、ペンプロリズマブは、3週間に1回、200mgの用量で投与される。本発明の別の態様は、非小細胞肺癌、局所進行性の切除不能もしくは転移性の胃もしくは食道胃接合部腺癌、尿路上皮癌、または胆道癌の治療における、ペンプロリズマブとの同時、分離、または逐次治療に使用されるラムシルマブであり、ペンプロリズマブは、3週間に1回、200mgの用量で投与される。本発明の別の態様は、進行胃または食道胃接合部腺癌の治療における、ペンプロリズマブとの同時、分離、または逐次治療に使用されるラムシルマブであり、ペンプロリズマブは、3週間に1回、200mgの用量で投与される。本発明の別の態様は、患者における非小細胞肺癌、局所進行性の切除不能もしくは転移性の胃もしくは食道胃接合部腺癌、尿路上皮癌、または胆道癌の治療に使用されるペンプロリズマブおよびラムシルマブであり、患者はPD-L1陰性状態または陽性状態を有し、ペンプロリズマブは、3週間に1回、200mgの用量で投与される。本発明の別の態様は、患者における進行胃または食道胃接合部腺癌の治療に使用されるペンプロリズマブおよびラムシルマブであり、患者はPD-L1陰性状態または陽性状態を有し、ペンプロリズマブは、3週間に1回、200mgの用量で投与される。本発明の別の態様は、非小細胞肺癌、局所進行性の切除不能もしくは転移性の胃もしくは食道胃接合部腺癌、尿路上皮癌、または胆道癌を有する患者の治療のための薬物の製造におけるラムシルマブおよびペンプロリズマブの使用であって、ペンプロリズマブは、3週間に1回、200mgの用量で投与され、任意選択的に、患者はPD-L1陰性状態を有する、使用である。本発明の別の態様は、進行胃または食道胃接合部腺癌を有する患者の治療のための薬物の製造におけるラムシルマブおよびペンプロリズマブの使用であって、ペンプロリズマブは、3週間に1回、200mgの用量で投与され、任意選択的に、患者はPD-L1陰性状態を有する、使用である。本発明の別の態様は、患者における非小細胞肺癌、局所進行性の切除不能もしくは転移性の胃もしくは食道胃接合部腺癌、尿路上皮癌、または胆道癌を治療する方法であって、ペンプロリズマブと組み合わせた有効量のラムシルマブを、それを必要とする患者に投与することを含む、方法であるが、但し、患者がPD-L1陰性状態または陽性状態を有する場合に、該患者が治療のために選択されるものとし、ペンプロリズマブは、3週間に1回、200mgの用量で投与される。本発明の別の態様は、患者における進行胃または食道胃接合部腺癌を治療する方法であって、ペンプロリズマブと組み合わせた有効量のラムシルマブを、それを必要とする患者に投与することを含む、方法であるが、但し、患者がPD-L1陰性状態または陽性状態を有する場合に、該患者が治療のために選択されるものとし、ペンプロリズマブは、3週間に1回、200mgの用量で投与される。本発明の別の態様は、患者における非小細胞肺癌、局所進行性の切除不能もしくは転移性の胃もしくは食道胃接合部腺癌、尿路上皮癌、または胆道癌を治療する方法であって、ペンプロリズマブと組み合わせてラムシルマブを投与する前にPD-L1の存在について患者を検査することと、患者が陽性または陰性のPD-L1状態を有する場合、ペンプロリズマブと組み合わせて有効量のラムシルマブを患者に投与することとを含み、ペンプロリズマブは、3週間に1回、200mgの用量で投与される、方法である。本発明の別の態様は、患者における進行胃または食道胃接合部腺癌を治療する方法であって、ペンプロリズマブと組み合わせてラムシルマブを投与する前にPD-L1の存在について患者を検査することと、患者が陽性または陰性のPD-L1状態を有する場合、ペンプロリズマブと組み合わせて有効量のラムシルマブを患者に投与することとを含み、ペンプロリズマブは、3週間に1回、200mgの用量で投与される、方法である。

【0060】

本開示は、非小細胞肺癌、局所進行性の切除不能もしくは転移性の胃もしくは食道胃接

10

20

30

40

50

合部腺癌、尿路上皮癌、または胆道癌の治療のための、各々が配列番号3のアミノ酸配列を有する2つの軽鎖と、各々が配列番号4のアミノ酸配列を有する2つの重鎖とを含む抗VEGFR-2抗体と、各々が配列番号5のアミノ酸配列を有する2つの軽鎖と、各々が配列番号6のアミノ酸配列を有する2つの重鎖とを含む抗PD-1抗体とを含むキットを提供する。

#### 【0061】

本開示は、非小細胞肺癌、局所進行性の切除不能もしくは転移性の胃もしくは食道胃接合部腺癌、尿路上皮癌、または胆道癌の治療における、同時、分離、または逐次使用のためにラムシルマブおよびペンプロリズマブを含む組み合わせを提供し、ペンプロリズマブは、3週間に1回、200mgの用量で投与される。10

#### 【0062】

本開示は、進行胃または食道胃接合部腺癌の治療における、同時、分離、または逐次使用のためにラムシルマブおよびペンプロリズマブを含む組み合わせを提供し、ペンプロリズマブは、3週間に1回、200mgの用量で投与される。

#### 【0063】

本開示は、非小細胞肺癌、局所進行性の切除不能もしくは転移性の胃もしくは食道胃接合部腺癌、尿路上皮癌、または胆道癌の治療における、ペンプロリズマブとの同時、分離、または逐次治療に使用されるラムシルマブを提供し、ペンプロリズマブは、3週間に1回、200mgの用量で投与される。

#### 【0064】

本開示は、進行胃または食道胃接合部腺癌の治療の治療における、ペンプロリズマブとの同時、分離、または逐次治療に使用されるラムシルマブを提供し、ペンプロリズマブは、3週間に1回、200mgの用量で投与される20

#### 【0065】

本開示は、患者における非小細胞肺癌、局所進行性の切除不能もしくは転移性の胃もしくは食道胃接合部腺癌、尿路上皮癌、または胆道癌の治療に使用されるペンプロリズマブおよびラムシルマブを提供し、患者はPD-L1陰性状態または陽性状態を有し、ペンプロリズマブは、3週間に1回、200mgの用量で投与される。

#### 【0066】

本開示は、患者における進行胃または食道胃接合部腺癌の治療に使用されるペンプロリズマブおよびラムシルマブを提供し、患者はPD-L1陰性状態または陽性状態を有し、ペンプロリズマブは、3週間に1回、200mgの用量で投与される30

#### 【0067】

本開示は、非小細胞肺癌、局所進行性の切除不能もしくは転移性の胃もしくは食道胃接合部腺癌、尿路上皮癌、または胆道癌を有する患者の治療のための薬物の製造におけるラムシルマブおよびペンプロリズマブの使用を提供し、ペンプロリズマブは、3週間に1回、200mgの用量で投与される。

#### 【0068】

本開示は、進行胃または食道胃接合部腺癌を有する患者の治療のための薬物の製造におけるラムシルマブおよびペンプロリズマブの使用を提供し、ペンプロリズマブは、3週間に1回、200mgの用量で投与される40

#### 【0069】

本開示は、進行胃または食道胃接合部腺癌の治療における、同時、分離、または逐次使用のためにラムシルマブおよびペンプロリズマブを含む組み合わせを提供し、ペンプロリズマブは、3週間に1回、200mgの用量で投与され、患者はPD-L1陰性状態を有する。

#### 【0070】

本開示は、非小細胞肺癌、局所進行性の切除不能もしくは転移性の胃もしくは食道胃接合部腺癌、尿路上皮癌、または胆道癌の治療における、ペンプロリズマブとの同時、分離、または逐次治療に使用されるラムシルマブを提供し、ペンプロリズマブは、3週間に150

回、200mgの用量で投与され、患者はPDL1陰性状態を有する。

【0071】

本開示は、患者における非小細胞肺癌、局所進行性の切除不能もしくは転移性の胃もしくは食道胃接合部腺癌、尿路上皮癌、または胆道癌を治療する方法であって、ペンプロリズマブと組み合わせた有効量のラムシルマブを、それを必要とする患者に投与することを含む、方法を提供するが、但し、患者がPDL1陰性状態または陽性状態を有する場合に、該患者が治療のために選択されるものとし、ペンプロリズマブは、3週間に1回、200mgの用量で投与される。

【0072】

本開示は、患者における進行胃または食道胃接合部腺癌を治療する方法であって、ペンプロリズマブと組み合わせた有効量のラムシルマブを、それを必要とする患者に投与することを含む、方法を提供するが、但し、患者がPDL1陰性状態または陽性状態を有する場合に、該患者が治療のために選択されるものとし、ペンプロリズマブは、3週間に1回、200mgの用量で投与される。

10

【0073】

本開示は、患者における非小細胞肺癌、局所進行性の切除不能もしくは転移性の胃もしくは食道胃接合部腺癌、尿路上皮癌、または胆道癌を治療する方法であって、ペンプロリズマブと組み合わせてラムシルマブを投与する前にPDL1の存在について患者を検査することと、患者が陽性または陰性のPDL1状態を有する場合、ペンプロリズマブと組み合わせて有効量のラムシルマブを患者に投与することとを含み、ペンプロリズマブは、3週間に1回、200mgの用量で投与される、方法を提供する。

20

【0074】

本開示は、患者における進行胃または食道胃接合部腺癌を治療する方法であって、ペンプロリズマブと組み合わせてラムシルマブを投与する前にPDL1の存在について患者を検査することと、患者が陽性または陰性のPDL1状態を有する場合、ペンプロリズマブと組み合わせて有効量のラムシルマブを患者に投与することとを含み、ペンプロリズマブは、3週間に1回、200mgの用量で投与される、方法を提供する。

20

【0075】

本明細書で使用する場合、「VEGFR2」という用語は、当該技術分野で既知の血管内皮増殖因子受容体2を指す。VEGFR2は、KDRとしても知られている。

30

【0076】

ラムシルマブの非限定的な例は、CAS登録番号947687-13-0のCYRAMZA（登録商標）である。ラムシルマブは、そのアミノ酸配列の各々が配列番号3に示される2本の軽鎖、およびそのアミノ酸配列の各々が配列番号4に示される2本の重鎖を含む、抗VEGFR2Abを指す。ラムシルマブの軽鎖可変領域は、配列番号1に示されるものである。ラムシルマブの重鎖可変領域は、配列番号2で示されるものである。選択された抗体は、VEGFR-2に対する十分に強い結合親和性を有する。例えば、抗体は、一般に、約100nM～約1pMのKd値でVEGFR-2に結合する。抗体の親和性は、例えば、表面プラズモン共鳴に基づくアッセイ（例えば、BIAcoreアッセイがWO2005/012359に記載されている）、酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）、および競合アッセイ（例えば、放射標識抗原結合アッセイ（RIA））によって決定され得る。一実施形態において、Kdは、ラムシルマブを用いて行われるRIAによって測定される。

40

【0077】

本明細書で使用する場合、「PDL1」という用語は、当該技術分野で既知のヒトPDL1を指す。

【0078】

ペンプロリズマブの非限定的な例は、KEYTRUDA（登録商標）である。ペンプロリズマブは、そのアミノ酸配列の各々が配列番号5に示される2つの軽鎖、およびそのアミノ酸配列の各々が配列番号6に示される2つの重鎖を含む、抗PDL1抗体である。ラ

50

ムシルマブの軽鎖可変領域は、配列番号7に示されるものである。ラムシルマブの重鎖可変領域は、配列番号8に示されるものである。

#### 【0079】

別段の記載がない限り、「抗体」という用語は、ジスルフィド結合によって相互接続された2つの重鎖(HC)および2つの軽鎖(LC)、を含む免疫グロブリン分子を指す。各鎖のアミノ末端部分は、その中に含まれる相補性決定領域(CDR)を介した抗原認識を主に担う約100～約110個のアミノ酸からなる可変部を含む。各鎖のカルボキシ末端部分は、エフェクター機能を主に担う定常領域を画定する。

#### 【0080】

本明細書で使用する場合、「軽鎖可変部」または「LCVR」という用語は、CDRおよびフレームワーク領域(FR)のアミノ酸配列を含む抗体分子の軽鎖の一部を指す。10

#### 【0081】

本明細書で使用する場合、「重鎖可変部」「HCVR」という用語は、CDRおよびFRのアミノ酸配列を含む抗体分子の重鎖の一部を指す。

#### 【0082】

本明細書で使用する場合、「キット」という用語は、少なくとも2つの別個の容器を含むパッケージであって、第1の容器がラムシルマブを含み、第2の容器がペンプロリズマブを含む、パッケージを指す。「キット」は、これらの第1および第2の容器の内容物の全部または一部を癌患者、好ましくは非小細胞肺癌患者に投与するための指示書も含み得る。20

#### 【0083】

本明細書で使用する場合、「治療すること」、「治療する」、または「治療」という用語は、既存の症状、障害、容態、もしくは疾患の進行もしくは重症度を抑制、減速、弱化、低下、もしくは逆転させること、または容態の臨床症状を緩解させることを指す。有益なまたは所望の臨床結果には、検出可能であろうと検出不可能であろうと、症状の緩和、疾患または障害の程度の低減、疾患または障害の安定化(すなわち、疾患もしくは障害が悪化していない場合)、疾患または障害の進行の遅延または減速、疾患または障害の緩解または緩和、及び疾患または障害の寛解(部分的であろうと全体としてであろうと)が含まれるが、これらに限定されない。治療は、治療を受けていない場合に期待される生存と比較して、生存を延ばすことも意味することができる。治療を必要とする者には、すでにその疾患に罹患している者が含まれる。一実施形態では、本発明は薬剤として使用することができます。30

#### 【0084】

本明細書で使用する場合、「患者」という用語は、哺乳類動物、好ましくはヒトを指す。。

#### 【0085】

本明細書で使用する場合、「癌」という用語は、典型的には制御しない細胞増殖を特徴とする患者における生理学的状態を指すか、または説明する。この定義には、良性および悪性の癌が含まれる。

#### 【0086】

本明細書で使用する場合、「有効量」という用語は、診断または治療下にある患者に有効な反応を提供するラムシルマブおよびペンプロリズマブの量または用量を指す。40

#### 【0087】

本明細書で使用する場合、患者の「有効な反応」、または薬剤の組み合わせを用いた治療に対する患者の「反応性」は、ラムシルマブおよびペンプロリズマブの投与の際に患者に付与される臨床上または治療上の利益を指す。

#### 【0088】

一般に、投薬レジメンは、最適な所望の反応(例えば、治療反応)を提供するように調整され得る。治療投薬量は、安全性および有効性を最適化するために、当業者に既知の日常的な方法を用いて滴定することができる。投与スケジュールは、典型的には、単一ボーラー

ラス投与または連続注入から、1日当たり複数回の投与（例えば、4～6時間毎）までの範囲であるか、または治療する医師および患者の状態によって示される通りである。抗体の投与頻度は、患者を治療する医師によって決定され、毎日、1週間に3回、週1回、2週間毎、またはより少ない頻度で投与され得、より好ましくは3週間毎に投与され得る抗体の投与量もまた、患者を治療する医師によって決定され、常用範囲内であり得る。

#### 【0089】

ある場合には、本発明の抗体の前述の投与量の下限よりも低い投薬レベルが十分過ぎる場合があり、他の場合には、許容される副作用を伴ってより多くの用量が用いられてもよく、したがって、前述の投薬量は、決して本発明の範囲を限定することを意図するものではない。

10

#### 【0090】

ラムシルマブは、腫瘍の種類および患者因子に応じて、週1回、2週間毎、または3週間に2～20mg/kg投与され得る。好ましくは、ラムシルマブは、21日サイクルの1日目に静脈内に10mg/kgで投与され得る。

#### 【0091】

ペンプロリズマブは、2週間に1mg/kg～10mg/kg投与され得る。一実施形態において、ペンプロリズマブは、治療の過程を通して、約14日(±2日)または約21日(±2日)または約30日(±2日)の間隔で、1、2、3、5または10mg/kgの用量で投与される。別の実施形態において、約200mgのペンプロリズマブが、3週間に、25～40分、好ましくは30分にわたって静脈内注入として投与される。

20

#### 【0092】

投与経路は、いかなる方法においても変わり得、薬物の物理的特性ならびに患者および介護人の利便性によって限定され得る。好ましくは、ラムシルマブおよびペンプロリズマブは、静脈内投与または皮下投与等の非経口投与のために処方される。

#### 【0093】

本明細書で使用する場合、「組み合わせて」という語句は、ラムシルマブおよびペンプロリズマブの投与を指す。

#### 【0094】

本発明の治療の治療有効量は、限定されるものではないが、生存の延長(OSおよびPFSを含む)、客観的奏効(CRまたはPRを含む)をもたらすこと、腫瘍退縮、腫瘍重量またはサイズ縮小、疾患進行までの期間の延長、生存期間の延長、より長期のPFS、OS率の改善、奏効期間の延長、ならびにクオリティ・オブ・ライフの改善および/または癌の徵候もしくは症状の改善を含む、癌治療を評価する際に一般的に使用される様々なエンドポイントによって測定することができる。

30

#### 【0095】

本明細書で使用する場合、「病勢進行」(PD)という用語は、試験で最小の径和(ベースライン径和が試験の最小値である場合はベースライン径和を含む)を基準として、標的病変の径和が少なくとも20%増加することを指す。20%の相対的増加に加えて、径和は、少なくとも5mmの絶対的増加も示さなければならない。1つ以上の新しい病変の出現もまた進行であると考えられる。

40

#### 【0096】

本明細書で使用する場合、「部分奏効」(PR)という用語は、ベースライン径和を基準として、標的病変の径和が少なくとも30%減少することを指す。

#### 【0097】

本明細書で使用する場合、「完全奏効」(CR)という用語は、全ての標的病変が消失し、任意の標的リンパ節の短軸が<10mmまで縮小することを指す。

#### 【0098】

本明細書で使用する場合、「病勢安定」(SD)という用語は、試験で最小の径和を基準として、PRであると認めるには縮小が不十分であり、PDであると認めるには増加が不十分であることを指す。

50

## 【0099】

本明細書で使用する場合、「評価不能」(N E)という用語は、標的病変の不完全な放射線学的評価が行われる場合、または反応の信頼できる評価を行う能力に影響を及ぼすベースラインからの測定方法に変化がある場合を指す。

## 【0100】

本明細書で使用する場合、「客観的奏功率」(O R R)という用語は、R E C I S T 1.1に従って部分奏効または完全奏効(P R + C R)の最良総合効果を達成する患者の割合に等しい。

## 【0101】

本明細書で使用する場合、「全生存」(O S)という用語は、診断または治療の時点から1年、5年等の一定期間生存している患者の割合を指す。好ましい実施形態において、O Sは、本試験におけるランダム化の日から任意の原因による死亡日までの期間を指す。患者が追跡期間の終了時に生存している場合、または追跡不能となった場合、O Sデータは、患者が生存していたことが分かっている最後の日に中途打ち切りとされる。全生存期間はK a p l a n - M e i e r法により評価され、95%信頼区間(C I)が各治療群のO S中央値に対して提供される。10

## 【0102】

本明細書で使用する場合、「無増悪生存期間」(P F S)という用語は、癌が進行または増悪することなく生存している患者を指す。本発明の好ましい態様において、P F Sは、本試験におけるランダム化から、R E C I S T(バージョン1.1)によって定義された客観的進行が最初にX線撮影により記録されるまでの期間、または任意の原因による死亡までの期間として定義される。以前の進行が報告されずに死亡した患者は、死亡した日に進行があったと見なされる。進行がなかった、または追跡不能となった患者は、最後のX線撮影による腫瘍評価の日に中途打ち切りとされる。20

## 【0103】

本明細書で使用する場合、「病勢コントロール率」(D C R)という用語は、疾患の進行およびその割合の欠如を指す。これは、C R、P RまたはS D(特にP Dを有する患者を除外する)に分類された最良総合効果を有する患者の群を指し、最良総合効果は、治療の開始からP Dまで記録される最良の効果である。

## 【0104】

本明細書で使用する場合、「臨床的有用率」という用語は、12週間でS Dまたはそれより良好であることを指す。12週間でのS Dまたはそれより良好な腫瘍反応率(すなわち、C R + P R + S D)は、治験薬の最初の投与後12週間で、R E C I S T 1.1によって定義されるS Dまたはそれより良好な反応を有する患者の割合として定義される。12週間またはそれ以前に患者が死亡した場合、またはX線撮影による評価がP Dの反応を示した場合、患者は「失敗」であるとみなされる。30

## 【0105】

本明細書で使用する場合、「生存の延長」という用語は、i )未治療の患者、ii )特定の併用療法において全ての抗腫瘍剤を用いずに治療された患者、またはiii )対照治療プロトコルと比較して、治療された患者においてO SまたはP F Sが増加することを意味する。生存は、治療の開始後または癌の初期診断後にモニタリングされる。40

## 【0106】

本明細書で使用する場合、「最良総合効果」という用語は、確認のためのあらゆる要件を考慮して、試験治療の開始から、最も早期の客観的な進行または新しい抗癌治療の開始までに記録される最良の効果である。患者の最良総合効果の割り当ては、標的疾患および非標的疾患の両方の所見に依存し、新しい病変の外観も考慮される。最良総合効果は、治療の過程にわたって治験責任医師によって提供される評価反応を用いてアルゴリズムによって計算される。

## 【0107】

以下の例は、特定の癌におけるラムシルマブおよびペンプロリズマブの組み合わせの予

50

想外の改善を示す。

【0108】

局所進行性の切除不能もしくは転移性の胃もしくは食道胃接合部腺癌、非小細胞肺癌、尿路上皮移行上皮癌、または胆道癌を有する患者における、ラムシルマブ + ペンプロリズマブの非盲検、多施設、第1相試験

データカットオフ：2016年3月14日

試験I4T-MC-JVDFは、ペンプロリズマブと組み合わせたラムシルマブの安全性および有効性を評価するための非盲検、多施設、第1相試験である。第1a相（用量制限毒性（DLT））および用量拡大第1b相（安全性および予備的有効性）は、局所進行性の切除不能もしくは転移性の胃もしくは食道胃接合部腺癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、尿路上皮移行上皮癌（尿路上皮癌）、または胆道癌（BTC）を有する患者を含む。第1相で十分な忍容性および予備的有効性が実証された場合、有効性および安全性をさらに評価するようにプロトコルが修正され、それに応じて再提出される。

10

【0109】

本試験の第1a相および第1b相の一次目的は、ラムシルマブ + ペンプロリズマブの2つの投与レジメンの安全性および忍容性を評価することである。本試験の第1a相および第1b相の一次エンドポイントは、21日間の治療サイクル中に観察される用量制限毒性、および安全性（TEAE、SAE、死亡、検査所見の異常、バイタルサイン、および理学的検査を含むがこれらに限定されない）である。本試験の第1a相および第1b相の二次目的は、ペンプロリズマブと同時投与した場合のラムシルマブの薬物動態を特徴付けることである。本試験の第1a相および第1b相の二次エンドポイントは、薬物動態（PK）：血清中ラムシルマブのCmin（最低濃度）および近似Cmax（最高濃度）である。

20

【0110】

本試験の第1b相の二次目的は、ラムシルマブ + ペンプロリズマブの予備的有効性を評価することである。本試験の第1b相の二次エンドポイントは、ORR（RECIST 1.1およびirRECIST）およびDCR、奏効期間（DOR）、奏効までの期間（TTT）、PFS、ならびにOSである。

【0111】

本試験の第1b相の三次目的は、バイオマーカーと臨床結果との関連性を究明すること、免疫機能および血管新生のバイオマーカー測定を特徴付けること、ならびにペンプロリズマブと同時投与した場合のラムシルマブの免疫原性を評価することである。本試験の第1b相の三次エンドポイントは、遺伝因子および循環的因子に関するバイオマーカー探索、ならびに抗ラムシルマブ抗体の免疫原性である。

30

【0112】

用量制限毒性（DLT）第1a相において、患者は、最長21日間（1サイクル）まで治療され、DLTを有しない患者が継続して用量拡大第1b相に進むことができる。胃/食道胃接合部（GEJ）癌または胆道癌（BTC）を有する3人の患者において、1日目および8日目にラムシルマブ8mg/kg、また1日目にペンプロリズマブ200mg（固定用量）を患者に投与する。胃/GEJ、NSCLC、または尿路上皮癌のいずれかを有する3人の患者において、1日目にラムシルマブ10mg/kgおよびペンプロリズマブ200mg（固定用量）を患者に投与する。最大12人のDLT評価対象患者（各投与スケジュールに登録された最大6人）が治療される。

40

【0113】

用量拡大第1b相では、期間は、最初の患者が試験治療を受けてから約2年後まで継続する。個々の患者は、病勢進行が確認されるまで、またはいずれか他の理由による中止まで、最長35サイクル（約2年）まで治療を継続することができる。治療コホートについては、スケジュール1の用量は、胃/GEJ（セカンドライン～サードライン）コホートA（患者15人）、BTC（セカンドライン～サードライン）コホートA1（患者25人）、および胃/GEJ（ファーストライン）コホートA2（患者25人）である。スケジ

50

ユール2の用量は、胃/G E J(セカンドライン～サードライン)コホートB(患者15人)、N S C L C(セカンドライン～フォースライン)コホートC(患者25人)、尿路上皮(セカンドライン～フォースライン)コホートD(患者25人)、およびN S C L C(ファーストライン)コホートE(患者25人)である。合計約155人の患者である。

#### 【0114】

ファーストラインN S C L Cの場合、患者は、P D - L 1の発現が少なくとも1%であることが確認された後で試験治療を受ける。

#### 【0115】

本発明は、本試験のコホートC(N S C L C)における27人の患者の第Ia相の結果を開示する。本試験には20人の患者(74.0%)が残っている。7人の患者(26.0%)は、病勢進行(5人の患者、19.0%)、死亡(1人の患者、4%)、または有害事象(1人の患者、4.0%)のいずれかのために、もはや本試験には参加していない。治療期間の中央値は18週であり、サイクル数の中央値は6であり、24人の患者が3サイクル以上を終了した。予期せぬ安全事象は報告されておらず、N S C L C、胃/G E J癌、またはU Cを有する患者においてグレード3/4の毒性が低かった(9.0%)。

10

#### 【0116】

コホートCの27人の患者のうち7人(26.0%)がO R Rを示し、コホートCの27人の患者のうち23人(85.0%)がD C Rを示した。1人の患者が完全奏効(C R)を示し(4.0%)、6人の患者が部分奏効(P R)を示し(22.0%)、16人の患者が病勢安定(S D)を示し(59.0%)、3人の患者が病勢進行(P D)を示し(11.0%)、1人の患者が評価不能であった(4.0%)。驚くべきことに、患者の85.0%が標的病変の縮小(P R、C RまたはS D)を経験した。

20

#### 【0117】

さらに、P D - L 1状態について患者を分析した。P D - L 1の発現は、P D - L 1 2 2 C 3 I H C p h a r m D x アッセイ(D a k o)を用いて評価した。P D - L 1状態は、腫瘍率スコアを用いて、N S C L Cでは強陽性(50%)、弱陽性(1~49%)、または陰性として、胃/G E JおよびU Cでは陽性(1%)または陰性のみとして分類した。

#### 【0118】

コホートCの27人の患者のうち、6人の患者が強陽性のP D - L 1状態を有し、3人の患者が弱陽性のP D - L 1状態を有し(合計9人が陽性)、10人の患者が陰性のP D - L 1状態を有し、8人の患者が未知のP D - L 1状態を有していた。

30

#### 【0119】

予備活性は、P D - L 1陰性状態またはP D - L 1陽性状態を有する7人の患者において観察された。6人中4人の強陽性のP D - L 1状態の患者が奏効し(全てP R)、8人中1人の未知のP D - L 1状態の患者が奏効した(P R)。驚くべきことに、10人中2人の陰性のP D - L 1状態の患者が奏効した(1人の患者が完全奏効、1人の患者が部分奏効)。

#### 【0120】

奏効までの期間の中央値は1.45ヶ月であり、奏効期間の中央値は未到達であった。P F Sの中央値は未到達であった(95%C I、3.98からN R)。治療期間の中央値は6.8ヶ月以上である。

40

#### 【0121】

データカットオフ：2016年6月23日

コホートCの27人の患者のうち8人(30.0%)がO R Rを示し、コホートCの27人の患者のうち23人(85%)がD C Rを示した。1人の患者が完全奏効(C R)を示し(3.7%)、7人の患者が部分奏効(P R)を示し(25.9%)、15人の患者が病勢安定(S D)を示し(55.6%)、3人の患者が病勢進行(P D)を示し(11.1%)、1人の患者が評価不能であった(3.7%)。

#### 【0122】

50

コホートCの27人の患者のうち、7人の患者が強陽性のPD-L1状態を有し、4人の患者が弱陽性のPD-L1状態を有し（合計11人が陽性）、10人の患者が陰性のPD-L1状態を有し、6人の患者が未知のPD-L1状態を有していた。

#### 【0123】

予備活性（ORR）は、PD-L1陰性状態またはPD-L1陽性状態を有する8人の患者において観察された。7人中5人の強陽性のPD-L1状態の患者が奏効し（全てPR）、6人中1人の未知のPD-L1状態の患者が奏効した（PR）。驚くべきことに、10人中2人の陰性のPD-L1状態の患者が奏効した（1人の患者が完全奏効、1人の患者が部分奏効）。データカットの時点では、完全奏効した患者を含む8人の奏効者全員において腫瘍反応が持続していた。コホートCでは、無増悪生存期間の中央値は未到達であった。8人の奏効者中、PFSは全て中途打ち切りとなり（病態進行または死亡事象はなし）、5.3+~6.9+ヶ月の範囲であった。

10

#### 【0124】

40名の胃およびGEJ癌患者は、現在、コホートAおよびコホートB（コホートA：n=23、コホートB：n=17）に登録されている。40人の患者のうち、患者の60%がGEJを有し、患者の37.5%が胃癌を有し、40人の患者の48%がPD-L1陽性状態を有している。データカットオフの時点で、治療期間の中央値は、コホートAおよびBのそれぞれで2.1ヶ月および4.1ヶ月であった。3人（7.5%）の患者（PD-L1陰性n=1、PD-L1陽性n=2）が治療に奏効し（1人の患者はPDが確認されており、2人の患者はPRが未確認である）、病勢コントロール率は45%であった。PFSの中央値は、コホートAおよびBのそれぞれで2.10ヶ月（95%CI、1.18~4.04）および2.60ヶ月（1.38、未到達）であった。全ての奏効者を含む15人（37.5%）の患者が、データカットオフ時に治療された。

20

#### 【0125】

2016年10月21日現在、以前に治療された進行NSCLCの27人の患者に、1日目に10mg/kgのラムシルマブを投与し、3週間間隔投与の1日目に200mgのペンプロリズマブを投与した。年齢の中央値は65歳であり、78%が男性であり、96%が喫煙歴を有し、78%は腺癌を有し、15%は扁平上皮癌を有していた。疾患のために、16人（59%）の患者が2回以上、4人（15%）の患者が3回以上の前治療レジメンを受けた。治療関連有害事象（TRAЕ）は、24人（89%）の患者に発生し、最も一般的には高血圧（22%）および無力症（18.5%）であった3人（11%）の患者が、グレード3のTRAЕ（副腎不全、低ナトリウム血症、せん妄、高血圧、および投与時反応）を経験した。グレード4~5のTRAЕは発生しなかった。PFSの中央値は8.8ヶ月（95%CI 4.6~11.3）であり、予測された6ヶ月時の全生存率は80.2%であった。ORRは30%であり、奏効までの期間の中央値は1.4ヶ月であった。奏効期間は未到達であり、奏効は、全てのPD-L1群および両方の組織学的亜型に見られた。病勢コントロール率は85%であった。全ての奏効者を含む12人（44%）の患者は、なおも試験治療中である。ペンプロリズマブと組み合わせたラムシルマブは、全てのPD-L1群および両方の組織学的亜型において抗腫瘍活性を示した。安全性プロファイルは、各薬物の単剤治療と一致しており、相加毒性は見られなかった。試験は、ファーストラインの進行NSCLCを有する患者を含むように修正され、登録は継続される。

30

#### 【0126】

2016年10月21日現在、表Aは、進行胃または食道胃接合部腺癌を有する患者における、ペンプロリズマブと組み合わせたラムシルマブの試験の結果を示す。

40

【表1】

表A

	コホートA (n=24)	コホートB (n=17)	合計9 (n=41)
客観的奏功率	3	1	4人（3人は奏効が確認され、1人は奏効が未確認）、10%（評価対象集団の12%）
病勢コントロール率（C R、P R、またはS Dの最良の効果を有する患者）	10	9	19
奏効期間の中央値（月数）	NR	NR	NA
奏効までの期間の中央値、月数（95% C I）	1.4 (1.4, 2.7)	4.1 (-, -)	NA
病勢安定の期間	4.6 (2.2, -)	NR (2.6, -)	NA
完全奏効（C R）	-	-	-
部分奏効（P R）	3	1	4*
病勢安定（S D）	7	8	15
病勢進行（P D）	9	6	15
評価不能	5	2	7

NR=未到達、NA=該当なし、\*=2/4人の部分奏効者はP D-L 1状態陰性、1/4人の部分奏効者はP D-L 1状態陽性、および1/4人の部分奏効者は不明である。

## 【0127】

2016年11月21日現在、24人の患者がコホートDで治療されてきた。年齢の中央値は63歳であり、58%が男性であり、50%がE C O G P S 0を有し、50%がP D-L 1陽性であり、63%がサードライン以降として試験治療を受けた。治療期間の中央値は、ラムシルマブおよびペンプロリズマブでそれぞれ2.14および2.37であった。前治療歴の多い尿路上皮癌を有する患者およびP D-L 1陽性(n=3の奏効者)において、抗腫瘍活性が見られた。病勢コントロール率は50%であった。無増悪期間および全生存期間の中央値は、それぞれ1.9ヶ月(95% C I 1.2~2.8)および6.4ヶ月(95% C I 2.5-NR)であった。奏効期間の中央値は未到達であった。4人の患者が治療中である。

10

20

30

40

## 【表2】

表B

	コホートD (n=24)
客観的奏功率	3 (13) <sup>a</sup>
病勢コントロール率 <sup>b</sup>	12 (50)
奏効期間の中央値、月数 (95%CI)	NR (4.6-NR)
奏効までの期間の中央値、月数 (95%CI)	2.8 (1.3-5.5)
病勢安定の期間	2.8 (1.9-NR)
完全奏効 (CR)	--
部分奏効 (PR)	3 (13)
病勢安定 (SD)	9 (38)
病勢進行 (PD)	11 (46)
評価不能	1 (4)

<sup>a</sup>全ての奏効者は、PD-L1陽性であった。<sup>b</sup>CR、PR、またはSDの最良の効果を有する患者。NR=未到達。

10

20

30

40

## 【0128】

2016年11月21日現在、胆道癌を有する26人の患者が登録された。年齢の中央値は63歳であり、69%が女性であり、54%がECOG PS 1を有し、38%がサードライン以降として試験治療を受けており、PD-L1状態は未決定であった。治療期間の中央値は2ヶ月であった。全体として、22人(85%)の患者が治療関連AE (TRAЕ) を経験し、最も一般的には、高血圧(31%)、疲労(23%)および恶心(23%)であった。グレード3~4のTRAЕが9人(35%)の患者に発生した(高血圧[n=5]、下痢、十二指腸潰瘍、吐血、好中球減少症、およびトランスマニナーゼ増加)。治療に関連した死亡は発生しなかった。1人(4%)の患者が、有害事象(トランスマニナーゼ増加)のために治療を中止した。最良の効果として、1人(4%)の患者が部分奏効(未確認)を示し、8人(31%)の患者が病勢安定を示し、12人(46%)の患者が病勢進行を示した。5人(19%)の患者が、分析時に有効性評価不能であった。無増悪生存期間の中央値は1.5ヶ月(95%CI 1.4~2.8)であり、全生存期間の中央値は未到達であった。9人(35%)の患者が治療中である。

## 【0129】

## 配列表

## 配列番号1

D I Q M T Q S P S S V S A S I G D R V T I T C R A S Q G I D N W L G W Y Q Q K P  
G K A P K L L I Y D  
A S N L D T G V P S R F S G S G S G T Y F T L T I S S L Q A E D F A V Y F C Q Q  
A K A F P P T F G G  
G T K V D I K

## 配列番号2

E V Q L V Q S G G G L V K P G G S L R L S C A A S G F T F S S Y S M N W V R Q A  
P G K G L E W V S S

50

I S S S S S Y I Y Y A D S V K G R F T I S R D N A K N S L Y L Q M N S L R A E D  
T A V Y Y C A R V T  
D A F D I W G Q G T M V T V S S

## 配列番号 3

D I Q M T Q S P S S V S A S I G D R V T I T C R A S Q G I D N W L G W Y Q Q K P  
G K A P K L L I Y D  
A S N L D T G V P S R F S G S G S G T Y F T L T I S S L Q A E D F A V Y F C Q Q  
A K A F P P T F G G  
G T K V D I K R T V A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y 10  
P R E A K V Q W K V  
D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K  
V Y A C E V T H Q G  
L S S P V T K S F N R G E C

## 配列番号 4

E V Q L V Q S G G G L V K P G G S L R L S C A A S G F T F S S Y S M N W V R Q A  
P G K G L E W V S S  
I S S S S S Y I Y Y A D S V K G R F T I S R D N A K N S L Y L Q M N S L R A E D  
T A V Y Y C A R V T 20  
D A F D I W G Q G T M V T V S S A S T K G P S V L P L A P S S K S T S G G T A A  
L G C L V K D Y F P  
E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S  
S L G T Q T Y I C N  
V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F  
L F P P K P K D T L  
M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P  
R E E Q Y N S T Y R  
V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G  
Q P R E P Q V Y T L 30  
P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y  
K T T P P V L D S D  
G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L  
S L S P G K

## 配列番号 5

E I V L T Q S P A T L S L S P G E R A T L S C R A S K G V S T S G Y S Y L  
H W Y Q Q K P G Q A P R L  
L I Y L A S Y L E S G V P A R F S G S G S G T D F T L T I S S L E P E D F  
A V Y Y C Q H S R D L P L 40  
T F G G G T K V E I K R T V A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S V V  
C L L N N F Y P R E A K V  
Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K  
A D Y E K H K V Y A C E V  
T H Q G L S S P V T K S F N R G E C

## 配列番号 6

Q V Q L V Q S G V E V K K P G A S V K V S C K A S G Y T F T N Y Y M Y W V  
R Q A P G Q G L E W M G G  
I N P S N G G T N F N E K F K N R V T L T T D S S T T A Y M E L K S L Q 50

F D D T A V Y Y C A R R D  
 Y R F D M G F D Y W G Q G T T V T V S S A S T K G P S V F P L A P C S R S  
 T S E S T A A L G C L V K  
 D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S  
 V V T V P S S S L G T K T  
 Y T C N V D H K P S N T K V D K R V E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G  
 P S V F L F P P K P K D T  
 L M I S R T P E V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G V E V H N A  
 K T K P R E E Q F N S T Y  
 R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P S S I E K T I S 10  
 K A K G Q P R E P Q V Y T  
 L P P S Q E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P  
 E N N Y K T T P P V L D S  
 D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A L H N H Y T  
 Q K S L S L S L G K

## 配列番号 7

E I V L T Q S P A T L S L S P G E R A T L S C R A S K G V S T S G Y S Y L H W Y  
 Q Q K P G Q A P R L L I Y L A S Y L E S G V P A R F S G S G S G T D F T L T I S  
 S L E P E D F A V Y Y C Q H S R D L P L T F G G G T K V E I K 20

## 配列番号 8

Q V Q L V Q S G V E V K K P G A S V K V S C K A S G Y T F T N Y Y M Y W V R Q A  
 P G Q G L E W M G G I N P S N G G T N F N E K F K N R V T L T T D S S T T A Y  
 M E L K S L Q F D D T A V Y Y C A R R D Y R F D M G F D Y W G Q G T T V T V S S

## 【配列表】

2019517507000001.app

## 【手続補正書】

【提出日】平成30年11月30日(2018.11.30)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

## 【補正方法】変更

## 【補正の内容】

【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

明細書に記載の発明。

## 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 2 8

## 【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0 1 2 8】

2016年11月21日現在、胆道癌を有する26人の患者が登録された。年齢の中央値は63歳であり、69%が女性であり、54%がECOG PS 1を有し、38%がサードライン以降として試験治療を受けており、PD-L1状態は未決定であった。治療期間の中央値は2ヶ月であった。全体として、22人(85%)の患者が治療関連AE(TRAE)を経験し、最も一般的には、高血圧(31%)、疲労(23%)および悪心(23%)であった。グレード3~4のTRAЕが9人(35%)の患者に発生した(高血

圧 [ n = 5 ] 、下痢、十二指腸潰瘍、吐血、好中球減少症、およびトランスマニナーゼ増加）。治療に関連した死亡は発生しなかった。1人（4%）の患者が、有害事象（トランスマニナーゼ増加）のために治療を中止した。最良の効果として、1人（4%）の患者が部分奏効（未確認）を示し、8人（31%）の患者が病勢安定を示し、12人（46%）の患者が病勢進行を示した。5人（19%）の患者が、分析時に有効性評価不能であった。無増悪生存期間の中央値は1.5ヶ月（95%CI 1.4~2.8）であり、全生存期間の中央値は未到達であった。9人（35%）の患者が治療中である。

また、本発明は以下を提供する。

[ 1 ]

患者における非小細胞肺癌、局所進行性の切除不能もしくは転移性の胃もしくは食道胃接合部腺癌、尿路上皮癌、または胆道癌を治療する方法であって、そのような治療を必要とする患者に、各々が配列番号3のアミノ酸配列を有する2つの軽鎖と、各々が配列番号4のアミノ酸配列を有する2つの重鎖とを含む有効量の抗VEGFR-2抗体と、各々が配列番号5のアミノ酸配列を有する2つの軽鎖と、各々が配列番号6のアミノ酸配列を有する2つの重鎖とを含む有効量の抗PD-1抗体とを投与することを含み、前記抗PD-1抗体は、3週間に1回、200mgの用量で投与される、方法。

[ 2 ]

局所進行性の切除不能もしくは転移性の胃もしくは食道胃接合部腺癌または胆道癌が治療され、前記抗VEGFR-2抗体は、3週間サイクルの1日目および8日目に8mg/kgの用量で投与される、[ 1 ]に記載の方法。

[ 3 ]

局所進行性の切除不能または転移性の胃または食道胃接合部腺癌が治療され、前記抗VEGFR-2抗体は、3週間サイクルの1日目および8日目に8mg/kgの用量で投与される、[ 1 ]に記載の方法。

[ 4 ]

胆道癌が治療され、前記抗VEGFR-2抗体は、3週間サイクルの1日目および8日目に8mg/kgの用量で投与される、[ 1 ]に記載の方法。

[ 5 ]

非小細胞肺癌、局所進行性の切除不能もしくは転移性の胃もしくは食道胃接合部腺癌、または尿路上皮癌が治療され、前記抗VEGFR-2抗体は、3週間に1回、10mg/kgの用量で投与される、[ 1 ]に記載の方法。

[ 6 ]

非小細胞肺癌が治療され、前記抗VEGFR-2抗体は、3週間に1回、10mg/kgの用量で投与される、[ 1 ]に記載の方法。

[ 7 ]

局所進行性の切除不能または転移性の胃または食道胃接合部腺癌が治療され、前記抗VEGFR-2抗体は、3週間に1回、10mg/kgの用量で投与される、[ 1 ]に記載の方法。

[ 8 ]

尿路上皮癌が治療され、前記抗VEGFR-2抗体は、3週間に1回、10mg/kgの用量で投与される、[ 1 ]に記載の方法。

[ 9 ]

非小細胞肺癌、局所進行性の切除不能もしくは転移性の胃もしくは食道胃接合部腺癌、尿路上皮癌、または胆道癌の治療において、各々が配列番号5のアミノ酸配列を有する2つの軽鎖と、各々が配列番号6のアミノ酸配列を有する2つの重鎖とを含む抗PD-1抗体との同時、分離、または逐次併用で使用される、各々が配列番号3のアミノ酸配列を有する2つの軽鎖と、各々が配列番号4のアミノ酸配列を有する2つの重鎖とを含む抗VEGFR-2抗体であって、前記抗PD-1抗体は、3週間に1回、200mgの用量で投与される、抗VEGFR-2抗体。

[ 10 ]

局所進行性の切除不能もしくは転移性の胃もしくは食道胃接合部腺癌または胆道癌が治療され、前記抗 VEGFR - 2 抗体は、3週間サイクルの1日目および8日目に 8 mg / kg の用量で投与される、[9]に記載の使用のための抗体。

[11]

局所進行性の切除不能または転移性の胃または食道胃接合部腺癌が治療され、前記抗 VEGFR - 2 抗体は、3週間サイクルの1日目および8日目に 8 mg / kg の用量で投与される、[9]に記載の使用のための抗体。

[12]

胆道癌が治療され、前記抗 VEGFR - 2 抗体は、3週間サイクルの1日目および8日目に 8 mg / kg の用量で投与される、[9]に記載の使用のための抗体。

[13]

非小細胞肺癌、局所進行性の切除不能もしくは転移性の胃もしくは食道胃接合部腺癌、または尿路上皮癌が治療され、前記抗 VEGFR - 2 抗体は、3週間に1回、10 mg / kg の用量で投与される、[9]に記載の使用のための抗体。

[14]

非小細胞肺癌が治療され、前記抗 VEGFR - 2 抗体は、3週間に1回、10 mg / kg の用量で投与される、[9]に記載の使用のための抗体。

[15]

局所進行性の切除不能または転移性の胃または食道胃接合部腺癌が治療され、前記抗 VEGFR - 2 抗体は、3週間に1回、10 mg / kg の用量で投与される、[9]に記載の使用のための抗体。

[16]

尿路上皮癌が治療され、前記抗 VEGFR - 2 抗体は、3週間に1回、10 mg / kg の用量で投与される、[9]に記載の使用のための抗体。

[17]

非小細胞肺癌、局所進行性の切除不能もしくは転移性の胃もしくは食道胃接合部腺癌、尿路上皮癌、または胆道癌の治療のための薬物の製造のための、各々が配列番号3のアミノ酸配列を有する2つの軽鎖と、各々が配列番号4のアミノ酸配列を有する2つの重鎖とを含む抗 VEGFR - 2 抗体、および各々が配列番号5のアミノ酸配列を有する2つの軽鎖と、各々が配列番号6のアミノ酸配列を有する2つの重鎖とを含む抗 PD - 1 抗体の使用であって、前記抗 PD - 1 抗体は、3週間に1回、200 mg の用量で投与される、使用。

[18]

局所進行性の切除不能もしくは転移性の胃もしくは食道胃接合部腺癌または胆道癌が治療され、前記抗 VEGFR - 2 抗体は、3週間サイクルの1日目および8日目に 8 mg / kg の用量で投与される、[17]に記載の使用のための抗体。

[19]

局所進行性の切除不能または転移性の胃または食道胃接合部腺癌が治療され、前記抗 VEGFR - 2 抗体は、3週間サイクルの1日目および8日目に 8 mg / kg の用量で投与される、[17]に記載の使用のための抗体。

[20]

胆道癌が治療され、前記抗 VEGFR - 2 抗体は、3週間サイクルの1日目および8日目に 8 mg / kg の用量で投与される、[17]に記載の使用のための抗体。

[21]

非小細胞肺癌、局所進行性の切除不能もしくは転移性の胃もしくは食道胃接合部腺癌、または尿路上皮癌が治療され、前記抗 VEGFR - 2 抗体は、3週間に1回、10 mg / kg の用量で投与される、[17]に記載の使用のための抗体。

[22]

非小細胞肺癌が治療され、前記抗 VEGFR - 2 抗体は、3週間に1回、10 mg / kg の用量で投与される、[17]に記載の使用のための抗体。

[ 2 3 ]

局所進行性の切除不能または転移性の胃または食道胃接合部腺癌が治療され、前記抗 V E G F R - 2 抗体は、3週間に1回、10 m g / k g の用量で投与される、[ 1 7 ] に記載の使用のための抗体。

[ 2 4 ]

尿路上皮癌が治療され、前記抗 V E G F R - 2 抗体は、3週間に1回、10 m g / k g の用量で投与される、[ 1 7 ] に記載の使用のための抗体。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/US2017/034732									
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K39/395 C07K16/28 C07K16/30 A61P35/00 ADD.											
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC											
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07K 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, EMBASE, WPI Data											
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <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;">ROY S. HERBST ET AL: "A phase 1 study of ramucirumab (R) plus pembrolizumab (P) in patients (pts) with advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma, non-small cell lung cancer (NSCLC), or urothelial carcinoma (UC): Phase 1a results.", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, vol. 34, no. 15 suppl, 1 May 2016 (2016-05-01), page 3056, XP055392654, the whole document</td> <td style="padding: 2px;">1-3, 5-11, 13-19, 21-24</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">----- -----</td> <td style="padding: 2px;">4,12,20</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	ROY S. HERBST ET AL: "A phase 1 study of ramucirumab (R) plus pembrolizumab (P) in patients (pts) with advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma, non-small cell lung cancer (NSCLC), or urothelial carcinoma (UC): Phase 1a results.", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, vol. 34, no. 15 suppl, 1 May 2016 (2016-05-01), page 3056, XP055392654, the whole document	1-3, 5-11, 13-19, 21-24	Y	----- -----	4,12,20
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
X	ROY S. HERBST ET AL: "A phase 1 study of ramucirumab (R) plus pembrolizumab (P) in patients (pts) with advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma, non-small cell lung cancer (NSCLC), or urothelial carcinoma (UC): Phase 1a results.", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, vol. 34, no. 15 suppl, 1 May 2016 (2016-05-01), page 3056, XP055392654, the whole document	1-3, 5-11, 13-19, 21-24									
Y	----- -----	4,12,20									
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input 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 doubt 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 *Z* document member of the same patent family											
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report										
24 July 2017	08/08/2017										
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  Luyten, Kattie										

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2017/034732
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Anonymous: "View of NCT02443324 on 2016_02_22", ClinicalTrials.gov Archive, 22 February 2016 (2016-02-22), pages 1-5, XP055392636, Retrieved from the Internet: URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/archive/NCT02443324/2016_02_22">https://clinicaltrials.gov/archive/NCT02443324/2016_02_22</a> [retrieved on 2017-07-20] the whole document -----	1-3, 5-11, 13-19, 21-24
Y	YJ Bang: "Safety and efficacy of pembrolizumab (MK-3475) in patients with advanced biliary tract cancer: Interim results of KEYNOTE-028", <a href="http://www.mdlinx.com">www.mdlinx.com</a> , 26 September 2015 (2015-09-26), page 1, XP055393016, Retrieved from the Internet: URL: <a href="https://www.mdlinx.com/surgery/conference-abstract.cfm/54322/?conf_id=231917&amp;searchstring=&amp;coverage_day=0&amp;nonus=0&amp;page=1">https://www.mdlinx.com/surgery/conference-abstract.cfm/54322/?conf_id=231917&amp;searchstring=&amp;coverage_day=0&amp;nonus=0&amp;page=1</a> [retrieved on 2017-07-21] the whole document -----	4,12,20 1-24
Y	ALSINA MARIA ET AL: "Immunotherapy for Gastric Cancer: A Focus on Immune Checkpoints", TARGETED ONCOLOGY, SPRINGER PARIS, PARIS, vol. 11, no. 4, 16 February 2016 (2016-02-16), pages 469-477, XP036015642, ISSN: 1776-2596, DOI: 10.1007/S11523-016-0421-1 [retrieved on 2016-02-16] whole document, especially the Abstract; sections 4.2, 5; Table 2 -----	1-24
Y	LOTE HAZEL ET AL: "PD-1 and PD-L1 blockade in gastrointestinal malignancies", CANCER TREATMENT REVIEWS, vol. 41, no. 10, December 2015 (2015-12), pages 893-903, XP029315368, ISSN: 0305-7372, DOI: 10.1016/J.CTRV.2015.09.004 whole document, especially right-hand column of page 897; last paragraph of page 900 ----- -/-	1-24

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2017/034732
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	S. YASUDA ET AL: "Simultaneous blockade of programmed death 1 and vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2) induces synergistic anti-tumour effect in vivo", CLINICAL & EXPERIMENTAL IMMUNOLOGY, vol. 172, no. 3, 18 April 2013 (2013-04-18), pages 500-506, XP055180642, ISSN: 0009-9104, DOI: 10.1111/cei.12069 cited in the application the whole document -----	1-24
Y	CHARLES S FUCHS ET AL: "Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial", THE LANCET, vol. 383, no. 9911, 3 October 2013 (2013-10-03), pages 31-39, XP055392736, GB ISSN: 0140-6736, DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61719-5 whole document, especially the Abstract -----	1-24
Y	ROVIELLO GIANDOMENICO ET AL: "Monoclonal antibodies-based treatment in gastric cancer: current status and future perspectives", TUMOR BIOLOGY, KARGER, BASEL, CH, vol. 37, no. 1, 13 November 2015 (2015-11-13), pages 127-140, XP036218715, ISSN: 1010-4283, DOI: 10.1007/S13277-015-4408-9 [retrieved on 2015-11-13] whole document, especially sections on Ramucirumab and Pembrolizimab -----	1-24
Y	SARAH SCARPACE: "Metastatic squamous cell non-small-cell lung cancer (NSCLC): disrupting the drug treatment paradigm with immunotherapies", DRUGS IN CONTEXT, vol. 4, 14 October 2015 (2015-10-14), pages 1-7, XP055285094, DOI: 10.7573/dic.212289 the whole document -----	1-24
		-/-

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2017/034732
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MICHAEL DAVIDSON ET AL: "Current and Future Therapies for Advanced Gastric Cancer", CLINICAL COLORECTAL CANCER, vol. 14, no. 4, 1 December 2015 (2015-12-01), pages 239-250, XP055277671, US ISSN: 1533-0028, DOI: 10.1016/j.clcc.2015.05.013 whole document, especially the Abstract; Table 3 -----	1-24
X,P	Anonymous: "Early-Phase Immuno-Oncology Studies of Lilly's ALIMTA (pemetrexed) and CYRAMZA (ramucirumab) with Merck's KEYTRUDA (pembrolizumab) Show Encouraging Results in Non-Small Cell Lung Cancer", 5 June 2016 (2016-06-05), pages 1-24, XP055392614, Retrieved from the Internet: URL: <a href="http://www.prnewswire.com/news-releases/early-phase-immuno-oncology-studies-of-lillys-alimta-pemetrexed-and-cyramza-ramucirumab-with-mercks-keytruda-pembrolizumab-show-encouraging-results-in-non-small-cell-lung-cancer-300279814.html">http://www.prnewswire.com/news-releases/early-phase-immuno-oncology-studies-of-lillys-alimta-pemetrexed-and-cyramza-ramucirumab-with-mercks-keytruda-pembrolizumab-show-encouraging-results-in-non-small-cell-lung-cancer-300279814.html</a> [retrieved on 2017-07-20] the whole document -----	1-3, 5-11, 13-19, 21-24
Y,P	-----	4,12,20

## フロントページの続き

(51) Int.CI.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 K 16/28	(2006.01)	C 0 7 K 16/24 Z N A
		C 0 7 K 16/28

(31) 優先権主張番号 62/434,466  
 (32) 優先日 平成28年12月15日(2016.12.15)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)  
 (31) 優先権主張番号 62/460,404  
 (32) 優先日 平成29年2月17日(2017.2.17)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)  
 (31) 優先権主張番号 62/469,670  
 (32) 優先日 平成29年3月10日(2017.3.10)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ

(71) 出願人 596129215  
 メルク・シャープ・アンド・ドーム・コーポレーション  
 Merck Sharp & Dohme Corp.  
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907 ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126  
 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 U.S.A.

(74) 代理人 100092783  
 弁理士 小林 浩  
 (74) 代理人 100095360  
 弁理士 片山 英二  
 (74) 代理人 100120134  
 弁理士 大森 規雄  
 (74) 代理人 100135943  
 弁理士 三橋 規樹  
 (74) 代理人 100104282  
 弁理士 鈴木 康仁

(72) 発明者 ゲイナー,リチャード ブライアン  
 アメリカ合衆国 インディアナ州 46206-6288, インディアナポリス, ピー.オービックス 6288, イーライ リリー アンド カンパニー内

F ターム(参考) 4C085 AA14 BB31 CC21 DD61 EE03 GG01  
 4H045 AA11 AA30 CA40 DA76 EA20 FA74