

(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2017-520520

(P2017-520520A)

(43) 公表日 平成29年7月27日(2017.7.27)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 Z N A T	4 C O 8 5
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 H O 4 5
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/04	
C O 7 K 16/30 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 N	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 61 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-567088 (P2016-567088)  
 (86) (22) 出願日 平成27年5月12日 (2015. 5. 12)  
 (85) 翻訳文提出日 平成28年11月8日 (2016. 11. 8)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2015/060523  
 (87) 国際公開番号 W02015/173267  
 (87) 国際公開日 平成27年11月19日 (2015. 11. 19)  
 (31) 優先権主張番号 61/992, 658  
 (32) 優先日 平成26年5月13日 (2014. 5. 13)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 62/105, 992  
 (32) 優先日 平成27年1月21日 (2015. 1. 21)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 62/114, 336  
 (32) 優先日 平成27年2月10日 (2015. 2. 10)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 506042265  
 メディミューン リミテッド  
 イギリス国 シービー21 6ジーエイチ  
 ケンブリッジシャー, ケンブリッジ, グ  
 ランタ パーク, ミルステイン ビルディ  
 ング  
 (74) 代理人 100091096  
 弁理士 平木 祐輔  
 (74) 代理人 100118773  
 弁理士 藤田 節  
 (74) 代理人 100122389  
 弁理士 新井 栄一  
 (74) 代理人 100111741  
 弁理士 田中 夏夫

最終頁に続く

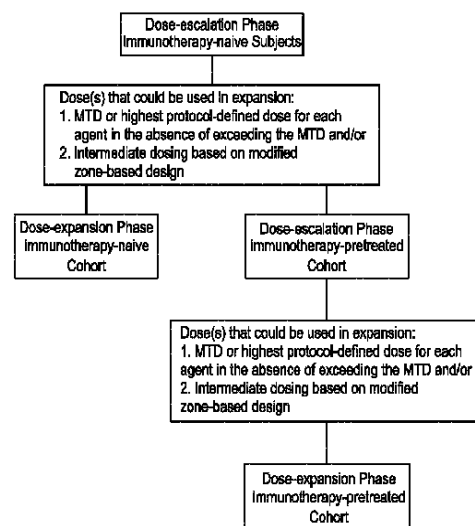
(54) 【発明の名称】 非小細胞肺癌を治療するための抗B7-H1および抗CTLA-4抗体

(57) 【要約】

本明細書に提供されるのは、非小細胞肺癌を治療する方法であって、有効量のMEDI4736またはその抗原結合断片およびトレメリムマブまたはその抗原結合断片を投与するステップを含む、方法である。

【選択図】 図1

FIG. 1



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

ヒト患者における非小細胞肺癌（NSCLC）を治療する方法であって、1 mg / kg の MEDI 4736 またはその抗原結合断片および 1 mg / kg のトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含む、方法。

**【請求項 2】**

ヒト患者における NSCLC を治療する方法であって、3 mg / kg の MEDI 4736 またはその抗原結合断片および 1 mg / kg のトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含む、方法。

**【請求項 3】**

ヒト患者における NSCLC を治療する方法であって、10 mg / kg の MEDI 4736 またはその抗原結合断片および 1 mg / kg のトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含む、方法。

**【請求項 4】**

ヒト患者における NSCLC を治療する方法であって、15 mg / kg の MEDI 4736 またはその抗原結合断片および 1 mg / kg のトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含む、方法。

**【請求項 5】**

ヒト患者における NSCLC を治療する方法であって、10 mg / kg の MEDI 4736 またはその抗原結合断片および 3 mg / kg のトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含む、方法。

**【請求項 6】**

ヒト患者における NSCLC を治療する方法であって、20 mg / kg の MEDI 4736 またはその抗原結合断片および 1 mg / kg のトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含む、方法。

**【請求項 7】**

ヒト患者における NSCLC を治療する方法であって、15 mg / kg の MEDI 4736 またはその抗原結合断片および 3 mg / kg のトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含む、方法。

**【請求項 8】**

ヒト患者における NSCLC を治療する方法であって、15 mg / kg の MEDI 4736 またはその抗原結合断片および 10 mg / kg のトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含む、方法。

**【請求項 9】**

ヒト患者における NSCLC を治療する方法であって、20 mg / kg の MEDI 4736 またはその抗原結合断片および 3 mg / kg のトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含む、方法。

**【請求項 10】**

ヒト患者における NSCLC を治療する方法であって、20 mg / kg の MEDI 4736 またはその抗原結合断片および 10 mg / kg のトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含む、方法。

**【請求項 11】**

ヒト患者における NSCLC を治療する方法であって、10 mg / kg の MEDI 4736 またはその抗原結合断片および 10 mg / kg のトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含む、方法。

**【請求項 12】**

ヒト患者における NSCLC を治療する方法であって、3 mg / kg の MEDI 4736 またはその抗原結合断片および 3 mg / kg のトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含む、方法。

**【請求項 13】**

10

20

30

40

50

ヒト患者におけるNSCLCを治療する方法であって、3mg/kgのMEDI4736またはその抗原結合断片および10mg/kgのトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含む、方法。

【請求項14】

ヒト患者におけるNSCLCを治療する方法であって、1mg/kgのMEDI4736またはその抗原結合断片および3mg/kgのトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含む、方法。

【請求項15】

ヒト患者におけるNSCLCを治療する方法であって、1mg/kgのMEDI4736またはその抗原結合断片および10mg/kgのトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含む、方法。

10

【請求項16】

前記MEDI4736が4週毎に投与される、請求項1～15のいずれか一項に記載の方法。

【請求項17】

前記MEDI4736が49週間、4週毎に投与される、請求項16に記載の方法。

【請求項18】

全部で13用量のMEDI4736が投与される、請求項17に記載の方法。

【請求項19】

ヒト患者におけるNSCLCを治療する方法であって、10mg/kgのMEDI4736またはその抗原結合断片および1mg/kgのトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含み、ここで前記MEDI4736は2週毎に投与される、方法。

20

【請求項20】

ヒト患者におけるNSCLCを治療する方法であって、10mg/kgのMEDI4736またはその抗原結合断片および3mg/kgのトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含み、ここで前記MEDI4736は2週毎に投与される、方法。

【請求項21】

ヒト患者におけるNSCLCを治療する方法であって、10mg/kgのMEDI4736またはその抗原結合断片および10mg/kgのトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含み、ここで前記MEDI4736は2週毎に投与される、方法。

30

【請求項22】

ヒト患者におけるNSCLCを治療する方法であって、MEDI4736またはその抗原結合断片およびトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含み、ここで前記投与により腫瘍応答がもたらされる、方法。

【請求項23】

前記投与により、前記MEDI4736もしくはその抗原結合断片または前記トレメリムマブもしくはその抗原結合断片のいずれかの単独投与と比べて増強された腫瘍応答がもたらされる、請求項22に記載の方法。

40

【請求項24】

前記腫瘍応答が、2、4、6、8、または10週毎に検出され得る、請求項22または23に記載の方法。

【請求項25】

前記腫瘍応答が8週毎に検出され得る、請求項22または23に記載の方法。

【請求項26】

前記腫瘍応答が33週毎に検出され得る、請求項22または23に記載の方法。

【請求項27】

前記腫瘍応答が50週毎に検出され得る、請求項22または23に記載の方法。

50

## 【請求項 28】

ヒト患者におけるNSCLCを治療する方法であって、MEDI4736またはその抗原結合断片およびトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含み、ここで前記投与により進行のない生存が増加する、方法。

## 【請求項 29】

前記投与により、前記MEDI4736もしくはその抗原結合断片または前記トレメリムマブもしくはその抗原結合断片のいずれかの単独投与と比べて進行のない生存の増加がもたらされる、請求項28に記載の方法。

## 【請求項 30】

ヒト患者におけるNSCLCを治療する方法であって、MEDI4736またはその抗原結合断片およびトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含み、ここで前記投与により全生存が増加する、方法。

10

## 【請求項 31】

前記投与により、前記MEDI4736もしくはその抗原結合断片または前記トレメリムマブもしくはその抗原結合断片のいずれかの単独投与と比べて全生存の増加がもたらされる、請求項30に記載の方法。

## 【請求項 32】

前記投与により腫瘍応答がもたらされる、請求項1～31のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 33】

前記投与により、前記MEDI4736もしくはその抗原結合断片または前記トレメリムマブもしくはその抗原結合断片のいずれかの単独投与と比べて増強された腫瘍応答がもたらされる、請求項32に記載の方法。

20

## 【請求項 34】

前記腫瘍応答が8週毎に検出され得る、請求項32または33に記載の方法。

## 【請求項 35】

前記腫瘍応答が33週毎に検出され得る、請求項32または33に記載の方法。

## 【請求項 36】

前記投与により進行のない生存が増加する、請求項1～35のいずれか一項に記載の方法。

30

## 【請求項 37】

前記投与により、前記MEDI4736もしくはその抗原結合断片または前記トレメリムマブもしくはその抗原結合断片のいずれかの単独投与と比べて進行のない生存の増加がもたらされる、請求項36に記載の方法。

## 【請求項 38】

前記投与により全生存が増加する、請求項1～37のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 39】

前記投与により、前記MEDI4736もしくはその抗原結合断片または前記トレメリムマブもしくはその抗原結合断片のいずれかの単独投与と比べて全生存の増加がもたらされる、請求項38に記載の方法。

40

## 【請求項 40】

MEDI4736またはその抗原結合断片の前記投与が約4週毎に反復される、請求項32～39のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 41】

トレメリムマブまたはその抗原結合断片の前記投与が約4週毎に反復される、請求項1～40のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 42】

トレメリムマブまたはその抗原結合断片の前記投与が約12週毎に反復される、請求項1～40のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 43】

50

トレメリムマブまたはその抗原結合断片の前記投与が、7回投与に対して約4週毎、次に12週毎に投与される、請求項1～40のいずれか一項に記載の方法。

【請求項44】

前記投与により可溶性PD-L1が低下する、請求項1～43のいずれか一項に記載の方法。

【請求項45】

可溶性PD-L1が少なくとも65%低下する、請求項44に記載の方法。

【請求項46】

可溶性PD-L1が少なくとも80%低下する、請求項45に記載の方法。

【請求項47】

可溶性PD-L1が少なくとも90%低下する、請求項46に記載の方法。

【請求項48】

可溶性PD-L1が少なくとも95%低下する、請求項47に記載の方法。

【請求項49】

可溶性PD-L1が少なくとも99%低下する、請求項48に記載の方法。

【請求項50】

前記固形腫瘍が少なくとも1つの化学療法剤に対して難治性である、請求項1～49のいずれか一項に記載の方法。

【請求項51】

前記化学療法剤が、ベムラフェニブ、エルロチニブ、アファチニブ、セツキシマブ、カルボプラチン、ペバシズマブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、またはペメトレキセドである、請求項50に記載の方法。

【請求項52】

前記患者が、米国東海岸がん臨床試験グループ(EGCG)の0～1のパフォーマンスステータスを有する、請求項1～51のいずれか一項に記載の方法。

【請求項53】

前記患者が、MEDI4736またはその抗原結合断片およびトレメリムマブまたはその抗原結合断片の前記投与前に免疫療法を受けていない、請求項1～52のいずれか一項に記載の方法。

【請求項54】

前記患者が、MEDI4736またはその抗原結合断片およびトレメリムマブまたはその抗原結合断片の前記投与前に免疫療法を受けている、請求項1～53のいずれか一項に記載の方法。

【請求項55】

MEDI4736またはその抗原結合断片の前記投与が静脈内注入によるものである、請求項1～54のいずれか一項に記載の方法。

【請求項56】

トレメリムマブまたはその抗原結合断片の前記投与が静脈内注入によるものである、請求項1～55のいずれか一項に記載の方法。

【請求項57】

前記MEDI4736またはその抗原結合断片がMEDI4736であり、かつ前記トレメリムマブまたはその抗原結合断片がトレメリムマブである、請求項1～56のいずれか一項に記載の方法。

【請求項58】

前記投与により、腫瘍サイズがベースラインに対して少なくとも約10%縮小する、請求項1～57のいずれか一項に記載の方法。

【請求項59】

前記投与により、腫瘍サイズがベースラインに対して少なくとも約25%または50%縮小する、請求項1～58のいずれか一項に記載の方法。

【請求項60】

10

20

30

40

50

前記ヒト患者が限局的に進行型の切除不能または転移性NSCLCを有する、請求項1～59のいずれか一項に記載の方法。

【請求項61】

前記NSCLCが扁平上皮または非扁平上皮である、請求項1～60のいずれか一項に記載の方法。

【請求項62】

前記NSCLCがKRAS突然変異またはEGFR突然変異を含む、請求項1～61のいずれか一項に記載の方法。

【請求項63】

前記NSCLCがPD-L1陽性である、請求項1～62のいずれか一項に記載の方法

10

【請求項64】

前記NSCLCがPD-L1陰性である、請求項1～62のいずれか一項に記載の方法

【請求項65】

MEDI4736またはその抗原結合断片およびトレメリムマブまたはその抗原結合断片を、PD-L1<sup>-</sup>またはPD-L1<sup>+</sup>NSCLCを有するものとして同定された患者に投与するステップを含む、治療方法。

【請求項66】

1mg/kgのMEDI4736またはその抗原結合断片および1mg/kgのトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含む、請求項65に記載の方法。

20

【請求項67】

3mg/kgのMEDI4736またはその抗原結合断片および1mg/kgのトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含む、請求項65に記載の方法。

【請求項68】

10mg/kgのMEDI4736またはその抗原結合断片および1mg/kgのトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含む、請求項65に記載の方法。

30

【請求項69】

15mg/kgのMEDI4736またはその抗原結合断片および1mg/kgのトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含む、請求項65に記載の方法。

【請求項70】

10mg/kgのMEDI4736またはその抗原結合断片および3mg/kgのトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含む、請求項65に記載の方法。

【請求項71】

20mg/kgのMEDI4736またはその抗原結合断片および1mg/kgのトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含む、請求項65に記載の方法。

40

【請求項72】

15mg/kgのMEDI4736またはその抗原結合断片および3mg/kgのトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含む、請求項65に記載の方法。

【請求項73】

15mg/kgのMEDI4736またはその抗原結合断片および10mg/kgのトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含む、請求項65に記載の方法。

50

## 【請求項 74】

20 mg / kg の M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片および 3 mg / kg のトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含む、請求項 65 に記載の方法。

## 【請求項 75】

20 mg / kg の M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片および 10 mg / kg のトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含む、請求項 65 に記載の方法。

## 【請求項 76】

10 mg / kg の M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片および 10 mg / kg のトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含む、請求項 65 に記載の方法。

10

## 【請求項 77】

3 mg / kg の M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片および 3 mg / kg のトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含む、請求項 65 に記載の方法。

## 【請求項 78】

3 mg / kg の M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片および 10 mg / kg のトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含む、請求項 65 に記載の方法。

20

## 【請求項 79】

1 mg / kg の M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片および 3 mg / kg のトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含む、請求項 65 に記載の方法。

## 【請求項 80】

1 mg / kg の M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片および 10 mg / kg のトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含む、請求項 65 に記載の方法。

## 【請求項 81】

前記 M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片が 2 週毎に投与される、請求項 65 ~ 80 のいずれか一項に記載の方法。

30

## 【請求項 82】

前記 M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片が 4 週毎に投与される、請求項 65 ~ 80 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 83】

ヒト患者におけるがんを治療する方法であって、1 mg / kg の M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片および 1 mg / kg のトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含む、方法。

## 【請求項 84】

ヒト患者におけるがんを治療する方法であって、3 mg / kg の M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片および 1 mg / kg のトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含む、方法。

40

## 【請求項 85】

ヒト患者におけるがんを治療する方法であって、10 mg / kg の M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片および 1 mg / kg のトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含む、方法。

## 【請求項 86】

ヒト患者におけるがんを治療する方法であって、15 mg / kg の M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片および 1 mg / kg のトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含む、方法。

50

## 【請求項 87】

ヒト患者におけるがんを治療する方法であって、10 mg / kg の M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片および 3 mg / kg のトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含む、方法。

## 【請求項 88】

ヒト患者におけるがんを治療する方法であって、20 mg / kg の M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片および 1 mg / kg のトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含む、方法。

## 【請求項 89】

ヒト患者におけるがんを治療する方法であって、15 mg / kg の M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片および 3 mg / kg のトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含む、方法。

10

## 【請求項 90】

ヒト患者におけるがんを治療する方法であって、15 mg / kg の M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片および 10 mg / kg のトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含む、方法。

## 【請求項 91】

ヒト患者におけるがんを治療する方法であって、20 mg / kg の M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片および 3 mg / kg のトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含む、方法。

20

## 【請求項 92】

ヒト患者におけるがんを治療する方法であって、20 mg / kg の M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片および 10 mg / kg のトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含む、方法。

## 【請求項 93】

ヒト患者におけるがんを治療する方法であって、10 mg / kg の M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片および 10 mg / kg のトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含む、方法。

## 【請求項 94】

ヒト患者におけるがんを治療する方法であって、3 mg / kg の M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片および 3 mg / kg のトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含む、方法。

30

## 【請求項 95】

ヒト患者におけるがんを治療する方法であって、3 mg / kg の M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片および 10 mg / kg のトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含む、方法。

## 【請求項 96】

ヒト患者におけるがんを治療する方法であって、1 mg / kg の M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片および 3 mg / kg のトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含む、方法。

40

## 【請求項 97】

ヒト患者におけるがんを治療する方法であって、1 mg / kg の M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片および 10 mg / kg のトレメリムマブまたはその抗原結合断片を前記患者に投与するステップを含む、方法。

## 【請求項 98】

前記 M E D I 4 7 3 6 が 4 週毎に投与される、請求項 83 ~ 97 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 99】

前記 M E D I 4 7 3 6 が 4 9 週間、4 週毎に投与される、請求項 98 に記載の方法。

## 【請求項 100】

50



全部で13用量のMEDI4736が投与される、請求項99に記載の方法。

【請求項101】

がんが、前立腺がん、乳がん、トリプルネガティブ乳がん、大腸がん、肺がん、NSCLC、頭頸部がん、メラノーマ、胃がん、膵がん、卵巣がん、腎細胞がん、および肝がんから選択される、請求項83～97のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

本願は、2014年5月13日に出願された米国仮特許出願第61/992,658号明細書、2015年1月21日に出願された米国仮特許出願第62/105,992号明細書、および2015年2月10日に出願された米国仮特許出願第62/114,336号明細書の優先権および利益を主張するものである。これら出願各々の内容全体は、参照により本明細書中に援用される。

10

【背景技術】

【0002】

がんは、主要な地球規模での健康上の負担であり続けている。がんの治療が進歩しているにもかかわらず、より有効かつ低毒性な治療、特に既存の治療薬に対して耐性を示す進行性疾患またはがんを有する患者においては満たされない医学的必要性が存続している。

【0003】

腫瘍制御における免疫系、特にT細胞媒介性細胞傷害性の役割は、十分に理解されている。がん患者においては、T細胞が腫瘍成長および生存を疾患の初期および後期ステージの双方で制御するという証拠は増えつつある。しかし、がん患者において、腫瘍特異的T細胞応答は開始し、維持することが困難である。

20

【0004】

今日まで多大な関心が払われている2つのT細胞経路は、細胞傷害性Tリンパ球抗原-4(CTLA-4、CD152)およびプログラム死リガンド1(PD-L1、B7-H1またはCD274としても既知)を介してシグナル伝達する。

【0005】

CTLA4は、活性化T細胞で発現され、CD28媒介性T細胞活性化後、T細胞応答を抑制するための共阻害剤(co-inhibitor)として機能する。CTLA4は、TCRの会合後、ナイーブおよびメモリT細胞の初期活性化の振幅を調節し、抗腫瘍免疫および自己免疫の双方に影響する中心的阻害経路の一部をなすと考えられる。CTLA4は、T細胞で排他的に発現され、そのリガンドのCD80(B7.1)およびCD86(B7.2)の発現は、主に抗原提示細胞、T細胞、および他の免疫媒介性細胞に制限される。CTLA4シグナル伝達経路を遮断する拮抗性抗CTLA4抗体は、T細胞活性化を増強することが報告されている。かかる抗体の1つであるイピリムマブは、転移性メラノーマの治療を目的として2011年に食品医薬品局(FDA)によって認可された。別の抗CTLA4抗体であるトレメリムマブは、進行性メラノーマの治療を目的として第I/I相試験で試験されたが、患者の全生存の増加は、当時の標準治療(テモゾロミドまたはダカルバジン)と比べて有意ではなかった。

30

40

【0006】

PD-L1はまた、T細胞活性化の制御に関与する受容体およびリガンドの複雑系の一部である。正常組織内では、PD-L1は、T細胞、B細胞、樹状細胞、マクロファージ、間葉幹細胞、骨髄由来肥満細胞、ならびに様々な非造血細胞で発現される。その正常な機能は、その2つの受容体であるプログラム死1(PD-1またはCD279としても既知)およびCD80(B7-1またはB7.1としても既知)との相互作用を介して、T細胞活性化および耐性の間での平衡を調節することである。PD-L1はまた、腫瘍によって発現され、複数の部位で作用し、宿主免疫系による検知および除去を腫瘍が回避することを助ける。PD-L1は、広範囲のがんにおいて高頻度で発現される。一部のがんで

50

は、PD-L1の発現は、生存の低下および好ましくない予後に関連している。B7-H1とその受容体との相互作用を遮断する抗体は、インビトロでPD-L1依存性の免疫抑制効果を軽減し、抗腫瘍T細胞の細胞傷害性活性を増強することができる。ME DI 4736は、ヒトPD-L1に特異的なヒトモノクローナル抗体であり、PD-L1のPD-1およびCD80受容体双方への結合を遮断することができる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

がんや他の疾患と戦うための方法を開発する上で過去10年にわたり多大な進歩があるにもかかわらず、進行型の難治性および転移性疾患を有する患者が有する臨床上的選択肢は限られている。化学療法、放射線、および高用量化学療法は用量制限的になっている。特に既存の治療薬に対して耐性を示す進行型疾患またはがんを有する患者に対して、より優れた治療効果、より長期の臨床的利点、および改善された安全性特性を有する、新たな毒性が低下した方法および治療薬に向けての実質的な満たされない必要性が残っている。

10

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明は、ヒト患者における非小細胞肺癌(NSCLC)を治療する方法であって、1mg/kgのME DI 4736またはその抗原結合断片および1mg/kgのトレメリムマブまたはその抗原結合断片を患者に投与するステップを含む、方法を提供する。

【0009】

本発明はまた、ヒト患者におけるNSCLCを治療する方法であって、3mg/kgのME DI 4736またはその抗原結合断片および1mg/kgのトレメリムマブまたはその抗原結合断片を患者に投与するステップを含む、方法を提供する。

20

【0010】

本発明はまた、ヒト患者におけるNSCLCを治療する方法であって、10mg/kgのME DI 4736またはその抗原結合断片および1mg/kgのトレメリムマブまたはその抗原結合断片を患者に投与するステップを含む、方法を提供する。

【0011】

本発明はまた、ヒト患者におけるNSCLCを治療する方法であって、15mg/kgのME DI 4736またはその抗原結合断片および1mg/kgのトレメリムマブまたはその抗原結合断片を患者に投与するステップを含む、方法を提供する。

30

【0012】

本発明はまた、ヒト患者におけるNSCLCを治療する方法であって、10mg/kgのME DI 4736またはその抗原結合断片および3mg/kgのトレメリムマブまたはその抗原結合断片を患者に投与するステップを含む、方法を提供する。

【0013】

本発明はまた、ヒト患者におけるNSCLCを治療する方法であって、15mg/kgのME DI 4736またはその抗原結合断片および3mg/kgのトレメリムマブまたはその抗原結合断片を患者に投与するステップを含む、方法を提供する。

【0014】

本発明はまた、ヒト患者におけるNSCLCを治療する方法であって、20mg/kgのME DI 4736またはその抗原結合断片および1mg/kgのトレメリムマブまたはその抗原結合断片を患者に投与するステップを含む、方法を提供する。

40

【0015】

本発明はまた、ヒト患者におけるNSCLCを治療する方法であって、15mg/kgのME DI 4736またはその抗原結合断片および10mg/kgのトレメリムマブまたはその抗原結合断片を患者に投与するステップを含む、方法を提供する。

【0016】

本発明はまた、ヒト患者におけるNSCLCを治療する方法であって、20mg/kgのME DI 4736またはその抗原結合断片および3mg/kgのトレメリムマブまたは

50

その抗原結合断片を患者に投与するステップを含む、方法を提供する。

【0017】

本発明はまた、ヒト患者におけるNSCLCを治療する方法であって、20mg/kgのMEDI4736またはその抗原結合断片および10mg/kgのトレメリムマブまたはその抗原結合断片を患者に投与するステップを含む、方法を提供する。

【0018】

本発明はまた、ヒト患者におけるNSCLCを治療する方法であって、10mg/kgのMEDI4736またはその抗原結合断片および10mg/kgのトレメリムマブまたはその抗原結合断片を患者に投与するステップを含む、方法を提供する。

【0019】

本発明はまた、ヒト患者におけるNSCLCを治療する方法であって、3mg/kgのMEDI4736またはその抗原結合断片および3mg/kgのトレメリムマブまたはその抗原結合断片を患者に投与するステップを含む、方法を提供する。

【0020】

本発明はまた、ヒト患者におけるNSCLCを治療する方法であって、3mg/kgのMEDI4736またはその抗原結合断片および10mg/kgのトレメリムマブまたはその抗原結合断片を患者に投与するステップを含む、方法を提供する。

【0021】

本発明はまた、ヒト患者におけるNSCLCを治療する方法であって、1mg/kgのMEDI4736またはその抗原結合断片および3mg/kgのトレメリムマブまたはその抗原結合断片を患者に投与するステップを含む、方法を提供する。

【0022】

本発明はまた、ヒト患者におけるNSCLCを治療する方法であって、1mg/kgのMEDI4736またはその抗原結合断片および10mg/kgのトレメリムマブまたはその抗原結合断片を患者に投与するステップを含む、方法を提供する。

【0023】

本発明はまた、治療の方法であって、MEDI4736またはその抗原結合断片（例えば、1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、または20mg/kg）、およびトレメリムマブまたはその抗原結合断片（例えば、1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg）を、PD-L1<sup>+</sup>NSCLCまたはPD-L1<sup>+</sup>NSCLCを有するものとして同定された患者に投与するステップを含む、方法を提供する。

【0024】

先の方法のいずれかの特定の実施形態では、MEDI4736は4週毎に投与される。特定の一定実施形態では、MEDI4736は49週にわたり4週毎に投与される。先の方法のいずれかの特定の実施形態では、MEDI4736は2週毎に投与される。別の実施形態では、全部で13用量のMEDI4736が投与される。

【0025】

先の態様の特定の実施形態では、トレメリムマブは最初の21週にわたり4週毎に投与される。先の態様の他の実施形態では、トレメリムマブは25~49週にわたり12週毎に投与される。先の態様のさらに他の実施形態では、全部で9用量のトレメリムマブが投与される。

【0026】

本発明はまた、ヒト患者におけるNSCLCを治療する方法であって、10mg/kgのMEDI4736またはその抗原結合断片および1mg/kgのトレメリムマブまたはその抗原結合断片を患者に投与するステップを含み、ここでMEDI4736は2週毎に投与される、方法を提供する。

【0027】

本発明はまた、ヒト患者におけるNSCLCを治療する方法であって、10mg/kgのMEDI4736またはその抗原結合断片および3mg/kgのトレメリムマブまたはその抗原結合断片を患者に投与するステップを含み、ここでMEDI4736は2週毎に

10

20

30

40

50

投与される、方法を提供する。

【0028】

本発明はまた、ヒト患者におけるNSCLCを治療する方法であって、10mg/kgのMEDI4736またはその抗原結合断片および10mg/kgのトレメリムマブまたはその抗原結合断片を患者に投与するステップを含み、ここでMEDI4736は2週毎に投与される、方法を提供する。

【0029】

先の態様の特定の実施形態では、トレメリムマブは最初の25週にわたり4週毎に投与される。先の態様の他の実施形態では、トレメリムマブは25~49週にわたり12週毎に投与される。先の態様のさらに他の実施形態では、全部で9用量のトレメリムマブが投与される。

10

【0030】

本発明はまた、ヒト患者におけるNSCLCを治療する方法であって、MEDI4736またはその抗原結合断片およびトレメリムマブまたはその抗原結合断片を患者に投与するステップを含み、ここで投与によって腫瘍応答がもたらされる、方法を提供する。

【0031】

本発明の方法では、投与により、MEDI4736もしくはその抗原結合断片またはトレメリムマブもしくはその抗原結合断片のいずれかの単独投与と比べて増強された腫瘍応答がもたらされる。

【0032】

一部の実施形態では、腫瘍応答は、2週、4週、6週、8週、または10週毎に検出され得る。他の実施形態では、腫瘍応答は、33週毎に検出され得る。他の実施形態では、腫瘍応答は、50週毎に検出され得る。

20

【0033】

本発明はまた、ヒト患者におけるNSCLCを治療する方法であって、MEDI4736またはその抗原結合断片およびトレメリムマブまたはその抗原結合断片を患者に投与するステップを含み、ここで投与により進行のない生存が増加する、方法を提供する。一部の実施形態では、投与により、MEDI4736もしくはその抗原結合断片またはトレメリムマブもしくはその抗原結合断片のいずれかの単独投与と比べて進行のない生存の増加がもたらされる。

30

【0034】

本発明はまた、ヒト患者におけるNSCLCを治療する方法であって、MEDI4736またはその抗原結合断片およびトレメリムマブまたはその抗原結合断片を患者に投与するステップを含み、ここで投与により全生存が増加する、方法を提供する。一部の実施形態では、投与により、MEDI4736もしくはその抗原結合断片またはトレメリムマブもしくはその抗原結合断片のいずれかの単独投与と比べて全生存の増加がもたらされる。

【0035】

本発明の方法の一部の実施形態では、投与により腫瘍応答がもたらされる。一部の実施形態では、投与により、MEDI4736もしくはその抗原結合断片またはトレメリムマブもしくはその抗原結合断片のいずれかの単独投与と比べて増強された腫瘍応答がもたらされる。一部の実施形態では、腫瘍応答は8週毎に検出され得る。一部の実施形態では、腫瘍応答は33週毎に検出され得る。

40

【0036】

本発明の方法の一部の実施形態では、投与により進行のない生存が増加する。一部の実施形態では、投与により、MEDI4736もしくはその抗原結合断片またはトレメリムマブもしくはその抗原結合断片のいずれかの単独投与と比べて進行のない生存の増加がもたらされる。

【0037】

本発明の方法の一部の実施形態では、投与により全生存が増加する。一部の実施形態では、投与により、MEDI4736もしくはその抗原結合断片またはトレメリムマブもし

50

くはその抗原結合断片のいずれかの単独投与と比べて全生存の増加がもたらされる。

【0038】

先の方法のいずれかの特定の実施形態では、MEDI4736は4週毎に投与される。特定の一実施形態では、MEDI4736は49週にわたり4週毎に投与される。別の実施形態では、全部で13用量のMEDI4736が投与される。

【0039】

先の態様の特定の実施形態では、トレメリムマブは最初の21週にわたり4週毎に投与される。先の態様の他の実施形態では、トレメリムマブは、最初の6用量後、25~49週にわたり12週毎に投与される。先の態様のさらに他の実施形態では、全部で9用量のトレメリムマブが投与される。

10

【0040】

本発明の方法の一部の実施形態では、トレメリムマブまたはその抗原結合断片の投与は、7回投与に対して約4週毎、次に12週毎に投与される。

【0041】

本発明の方法の一部の実施形態では、投与により可溶性PD-L1が低下する。一部の実施形態では、可溶性PD-L1は、少なくとも約65%、80%、90%、95%または99%低下する。

【0042】

本発明の方法の一部の実施形態では、腫瘍は、少なくとも1つの化学療法剤に対して難治性である。かかる化学療法剤は、限定はされないが、ベムラフェニブ、エルロチニブ、アフアチニブ、セツキシマブ、カルボプラチン、ペバシズマブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、またはペメトレキセドを含み得る。

20

【0043】

本発明の方法の一部の実施形態では、患者は、米国東海岸がん臨床試験グループ(Eastern Cooperative Oncology Group)(ECOG)の0~1のパフォーマンスステータス(performance status)を有する。

【0044】

本発明の方法の一部の実施形態では、患者は、MEDI4736またはその抗原結合断片およびトレメリムマブまたはその抗原結合断片の投与前に免疫療法を受けていない。

30

【0045】

本発明の方法の一部の実施形態では、患者は、MEDI4736またはその抗原結合断片およびトレメリムマブまたはその抗原結合断片の投与前に免疫療法を受けている。

【0046】

本発明の方法の一部の実施形態では、MEDI4736またはその抗原結合断片の投与は静脈内注入によるものである。

【0047】

本発明の方法の一部の実施形態では、トレメリムマブまたはその抗原結合断片の投与は静脈内注入によるものである。

【0048】

本発明の方法の特定の実施形態では、投与により、腫瘍サイズがベースラインに対して少なくとも約10%、25%、50%、75%または100%縮小する。

40

【0049】

本発明の方法の特定の実施形態では、ヒト患者は、限局的に進行型の切除不能または転移性NSCLCを有する。本発明の方法の特定の実施形態では、NSCLCは扁平上皮または非扁平上皮である。本発明の方法の他の実施形態では、NSCLCはKRAS突然変異またはEGFR突然変異を含む。

【0050】

本発明の方法の一部の実施形態では、MEDI4736またはその抗原結合断片はMEDI4736であり、かつトレメリムマブまたはその抗原結合断片はトレメリムマブであ

50

る。

【0051】

別の態様では、本発明は、MEDI4736またはMEDI4736の抗原結合断片をトレメリムマブまたはトレメリムマブの抗原結合断片と併用してがんを治療する方法を提供する。本発明の一部の実施形態では、がんは、前立腺がん、乳がん、トリプルネガティブ乳がん、大腸がん、肺がん、NSCLC、頭頸部がん、メラノーマ、胃がん、膵がん、卵巣がん、腎細胞がん、および肝がんから選択される。

【図面の簡単な説明】

【0052】

- 【図1】治療スキームを示す。MTD = 最大耐容量。 10
- 【図2】用量漸増および用量拡大スキームを示す。
- 【図3】用量漸増試験設計を示す。DLT = 用量制限毒性。
- 【図4】MEDI4736の薬物動態学的(PK)特性を示すグラフおよび表を提供する。Q4W = 4週毎。LLOQ = 定量下限。AUC = 曲線下面積。
- 【図5】トレメリムマブの薬物動態学的特性を示すグラフおよび表を提供する。
- 【図6】可溶性PD-L1特性(sPD-L1)の絶対濃度を示すグラフである。
- 【図7】可溶性PD-L1のパーセント抑制を示すグラフである。
- 【図8】個別の患者におけるMEDI4736の薬物動態学的(PK)パラメータを示すグラフである。
- 【図9】個別の患者におけるトレメリムマブの薬物動態学的(PK)パラメータを示すグラフである。 20
- 【図10A】グレード1またはグレード2の毒性に基づくMEDI4736およびトレメリムマブの用量変更を示す表である。
- 【図10B】グレード3またはグレード4の毒性に基づくMEDI4736およびトレメリムマブの用量変更を示す表である。
- 【図11】試験基準を示す表である。
- 【図12】試験登録を示す。
- 【図13】投与患者における関連有害事象(AE)を示す。
- 【図14】最初の4つのコホートにおけるベースラインからの腫瘍サイズ変化を示す。
- 【図15】試験されたMEDI4736およびトレメリムマブの用量およびスケジュールを示す。 30
- 【図16】MEDI4736およびトレメリムマブの併用投与を受けた個別特性でのsPD-L1の抑制を示す。
- 【図17】コホートによってグループ化された、MEDI4736およびトレメリムマブの併用投与を受けた個別特性でのsPD-L1の抑制を示す。
- 【図18】MEDI4736およびトレメリムマブを受けた被験者におけるCD4 Ki67+およびCD8 Ki67増殖性細胞のベースラインからの増加を、MEDI4736単独を受けた被験者における増加と比べて示す。CD4 Ki67+およびCD8 Ki67増殖性細胞のベースラインからの増加は、トレメリムマブ用量の増加と相関した。
- 【図19】MEDI4736およびトレメリムマブを受けた被験者におけるCD4 ICOS+およびCD4 HLA DR+細胞のベースラインからの増加を、MEDI4736単独を受けた被験者における増加と比べて示す。CD4 ICOS+およびCD4 HLA DR+細胞のベースラインからの増加は、トレメリムマブ用量の増加と相関した。 40
- 【図20】MEDI4736およびトレメリムマブを受けた被験者におけるCD4+Tエフェクター細胞のベースラインからの増加を、MEDI4736単独を受けた被験者における増加と比べて示す。CD4+Tエフェクター細胞のベースラインからの増加は、トレメリムマブ用量の増加と相関した。
- 【図21】MEDI4736およびトレメリムマブを受けた被験者におけるTreg細胞のベースラインからの増加を、MEDI4736単独を受けた被験者における増加と比べて示す。Treg細胞のベースラインからの増加は、トレメリムマブ用量の増加と相関し 50

た。

【図22】トレメリムマブと組み合わせたMED I 4 7 3 6療法の臨床活性をMED I 4 7 3 6単独療法と比べて示す表である。

【図23】トレメリムマブ用量：1 mg / kg（左上パネル）；10 mg / kg（右上パネル）；および3 mg / kg（下パネル）によって固定されたコホートにおける腫瘍サイズのベースラインからの変化を示すスパイダープロットである。

【図24】トレメリムマブ用量：1 mg / kg；10 mg / kg；および3 mg / kgによって固定された組み合わせコホートにおけるグレード3の関連有害事象（AE）の発生時間をMED I 4 7 3 6単独療法と比べて示すグラフである。

【図25】MED I 4 7 3 6用量：10 mg / kg Q 4 W（左上パネル）；15 mg / kg Q 4 W（右上パネル）；20 mg / kg Q 4 W（左下パネル）；および10 mg / kg Q 2 W（右下パネル）によって固定されたコホートにおける腫瘍サイズのベースラインからの変化を示すスパイダープロットである。

【図26】MED I 4 7 3 6用量：1 mg / kg；10 mg / kg；および3 mg / kgによって固定された組み合わせコホートにおけるグレード3の関連有害事象（AE）の発生時間をMED I 4 7 3 6単独療法と比べて示すグラフである。

【図27】MED I 4 7 3 6およびトレメリムマブを受けたNSCLC患者の選択されたコホートにおける腫瘍サイズのベースラインからの変化（左パネル）をMED I 4 7 3 6（10 mg / kg Q 4 W）単独を受けたNSCLC患者の場合（右パネル）と比べて示すスパイダープロットである。

【図28】選択された組み合わせコホートにおけるグレード3の関連有害事象（AE）の発生時間（左および右パネル）をMED I 4 7 3 6単独療法（左パネル）と比べて示すグラフである。

【図29】MED I 4 7 3 6およびトレメリムマブを受けたNSCLCを有する患者の全試験コホートにおける腫瘍サイズのベースラインからの変化を示すスパイダープロットである。

【図30】MED I 4 7 3 6およびトレメリムマブを受けたPD-L1陰性NSCLCを有する患者の選択されたコホートにおける腫瘍サイズのベースラインからの変化（左パネル）をMED I 4 7 3 6（10 mg / kg；CP 1 1 0 8）単独を受けた患者の場合（右パネル）と比べて示すスパイダープロットである。

【図31】MED I 4 7 3 6およびトレメリムマブを受けたPD-L1陽性NSCLCを有する患者の選択されたコホートにおける腫瘍サイズのベースラインからの変化（左パネル）をMED I 4 7 3 6（10 mg / kg；CP 1 1 0 8）単独を受けた患者（右パネル）と比べて示すスパイダープロットである。

【図32】MED I 4 7 3 6およびトレメリムマブを受けたPD-L1陰性NSCLCを有する患者の選択されたコホートにおける腫瘍サイズのベースラインからの変化を示す、トレメリムマブ用量：1 mg / kg（左パネル）、3 mg / kg（中央パネル）、および10 mg / kg（右パネル）によって固定されたスパイダープロットである。

【図33】MED I 4 7 3 6およびトレメリムマブを受けたPD-L1陰性NSCLCを有する患者の選択されたコホートにおける腫瘍サイズのベースラインからの変化を示す、MED I 4 7 3 6用量：10 mg / kg Q 4 W（左上パネル）、15 mg / kg（右上パネル）、および20 mg / kg（左下パネル）によって固定されたスパイダープロットである。

【図34A】図29でのMED I 4 7 3 6およびトレメリムマブを受けたNSCLC患者における、NSCLC PD-L1状態に応じたグループ化における全NSCLC患者の腫瘍サイズのベースラインからの変化を示すスパイダープロットである。

【図34B】図29でのMED I 4 7 3 6およびトレメリムマブを受けたNSCLC患者における、NSCLC PD-L1状態に応じたグループ化におけるPD-L1<sup>+</sup>NSCLCを有すると同定された患者の腫瘍サイズのベースラインからの変化を示すスパイダープロットである。

10

20

30

40

50

【図34C】図29でのMEDI4736およびトレメリムマブを受けるNSCLC患者における、NSCLC PD-L1状態に応じたグループ化におけるPD-L1+NSCLCを有すると同定された患者の腫瘍サイズのベースラインからの変化を示すスパイダープロットである。

【図34D】図29でのMEDI4736およびトレメリムマブを受けるNSCLC患者における、NSCLC PD-L1状態に応じたグループ化における利用できないNSCLC PD-L1状態を有する患者の腫瘍サイズのベースラインからの変化を示すスパイダープロットである。

【図35】MEDI4736およびトレメリムマブを受けたNSCLC患者における腫瘍サイズのベースラインからの最良変化を示すウォーターフォールプロットである。

【図36】NSCLCのPD-L1状態に応じて同定された、図35でのMEDI4736およびトレメリムマブを受けたNSCLC患者における腫瘍サイズのベースラインからの最良変化を示すウォーターフォールプロットである。

【図37】MEDI4736およびトレメリムマブを受けたNSCLC患者における追跡調査期間を示すスイムレーンプロットである。

【発明を実施するための形態】

【0053】

用語「a」または「an」の実体は、その実体の1つ以上を指すことは認められるべきであり、例えば「抗体(an antibody)」は、1つ以上の抗体を表すように理解される。このように、用語「a」(または「an」)、「1つ以上(one or more)」、および「少なくとも1つ(at least one)」は、本明細書中で交換可能に用いられ得る。

【0054】

本明細書に提供されるのは、MEDI4736およびトレメリムマブを用いて非小細胞肺癌(NSCLC)を治療する方法である。NSCLCには、扁平上皮がん、腺がん、および大細胞(未分化)がんという3つの主なサブタイプがある。他のサブタイプは、腺扁平上皮がんおよび肉腫様癌を含む。NSCLCは、KRASまたは上皮成長因子受容体に突然変異を含み得る。かかる突然変異は、当該技術分野で公知であり、例えば、Riely et al., Proc Am Thorac Soc. 2009 Apr 15; 6(2): 201-5(参照により本明細書中に援用される)によって記載されている。

【0055】

さらに、本明細書に提供されるのは、MEDI4736およびトレメリムマブを用いてがんまたは腫瘍性成長を治療する方法である。本明細書で使用される時、「がん」は、異常細胞の制御されない分裂によって引き起こされる疾患を指す。がんの例として、前立腺がん、乳がん、トリプルネガティブ乳がん、大腸がん、肺がん、NSCLC、頭頸部がん、メラノーマ、胃がん、膵がん、卵巣がん、腎細胞がん、および肝がんが挙げられる。

【0056】

提供される方法は、有効量のMEDI4736またはその抗原結合断片およびトレメリムマブまたはその抗原結合断片を投与するステップを含む。

【0057】

「MEDI4736」は、PD-L1ポリペプチドに選択的に結合し、かつ配列番号1のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域の少なくとも一部および/または配列番号2のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域の少なくとも一部を含む抗体またはその抗原結合断片を意味する。

【0058】

本明細書に提供される方法において用いられるMEDI4736(またはその抗原結合断片)に関する情報は、米国特許第8,779,108号明細書(その開示はその全体が参照により本明細書中に援用される)中に見出され得る。MEDI4736の結晶化可能断片(Fc)ドメインは、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害性(ADCC)の媒介に關与

10

20

30

40

50



る補体成分 C 1 q および F c 受容体への結合を低下させる I g G 1 重鎖の定常ドメイン内に三重突然変異を有する。M E D I 4 7 3 6 は、P D - L 1 に対して選択的であり、P D - L 1 の P D - 1 および C D 8 0 受容体への結合を遮断する。M E D I 4 7 3 6 は、インビトロでヒト T 細胞活性化の P D - L 1 媒介性抑制を軽減することができ、T 細胞依存性機構を介して異種移植片モデルでの腫瘍成長を阻害する。

#### 【 0 0 5 9 】

本明細書に提供される方法において用いられる M E D I 4 7 3 6 は、重鎖および軽鎖または重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む。具体的な態様では、本明細書に提供される方法において用いられる M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片は、配列番号 1 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および配列番号 2 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。具体的な態様では、本明細書に提供される方法において用いられる M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片は、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、ここで重鎖可変領域は配列番号 3 ~ 5 の K a b a t 定義の C D R 1、C D R 2、および C D R 3 配列を含み、またここで軽鎖可変領域は配列番号 6 ~ 8 の K a b a t 定義の C D R 1、C D R 2、および C D R 3 配列を含む。当業者であれば、当業者に公知の C h o t h i a - 定義、A b m - 定義または他の C D R 定義を容易に同定できることになる。具体的な態様では、本明細書に提供される方法において用いられる M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片は、米国特許第 8, 779, 108 号明細書（その全体が参照により本明細書に援用される）に開示される通りの 2 . 1 4 H 9 O P T 抗体の可変重鎖 C D R 配列および可変軽鎖 C D R 配列を含む。

10

20

#### 【 0 0 6 0 】

「トレメリムマブ」は、C T L A 4 ポリペプチドに選択的に結合し、かつ配列番号 9 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域の少なくとも一部および/または配列番号 10 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域の少なくとも一部を含む抗体またはその抗原結合断片を意味する。代表的な抗 C T L A 4 抗体は、例えば、米国特許第 6, 682, 736 号明細書；米国特許第 7, 109, 003 号明細書；米国特許第 7, 123, 281 号明細書；米国特許第 7, 411, 057 号明細書；米国特許第 7, 824, 679 号明細書；米国特許第 8, 143, 379 号明細書；米国特許第 7, 807, 797 号明細書；および米国特許第 8, 491, 895 号明細書（トレメリムマブはその中の 11 . 2 . 1 である）（参照により本明細書に援用される）に記載されている。トレメリムマブは、代表的な抗 C T L A 4 抗体である。トレメリムマブ配列は下の配列表中に提供される。

30

#### 【 0 0 6 1 】

本明細書に提供される方法において用いられるトレメリムマブ（またはその抗原結合断片）に関する情報は、米国特許第 6, 682, 736 号明細書中に見出され得（ここでそれは 11 . 2 . 1 と称される）、その開示はその全体が参照により本明細書中に援用される。トレメリムマブ（C P - 675、206、C P - 675、C P - 675206、およびチシリムマブとしても公知）は、C T L A 4 に対して高度に選択的であり、かつ C T L A 4 の C D 8 0 ( B 7 . 1 ) および C D 8 6 ( B 7 . 2 ) への結合を遮断するヒト I g G<sub>2</sub> モノクローナル抗体である。トレメリムマブはインビトロでの免疫活性化をもたらすことが示されており、またトレメリムマブで治療された一部の患者が腫瘍退縮を示している。

40

#### 【 0 0 6 2 】

本明細書に提供される方法において用いられるトレメリムマブおよびその抗原結合断片は、重鎖および軽鎖または重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む。具体的な態様では、本明細書に提供される方法において用いられるトレメリムマブまたはその抗原結合断片は、配列番号 9 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域および配列番号 10 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。具体的な態様では、本明細書に提供される方法において用いられるトレメリムマブまたはその抗原結合断片は、重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含み、ここで重鎖可変領域は配列番号 11 ~ 13 の K a b a t 定義の C D R 1、C D R 2、および C D R 3 配列を含み、また軽鎖可変領域は配列番号 14 ~ 16 の K a b a t 定義の C D

50

R 1、C D R 2、および C D R 3 配列を含む。当業者であれば、当業者に公知の C h o t h i a - 定義、A b m - 定義または他の C D R 定義を容易に同定できることになる。具体的な態様では、本明細書に提供される方法において用いられるトレメリムマブまたはその抗原結合断片は、米国特許第 6, 6 8 2, 7 3 6 号明細書（その全体が参照により本明細書に援用される）に開示される、1 1 . 2 . 1 抗体の可変重鎖 C D R 配列および可変軽鎖 C D R 配列を含む。

【 0 0 6 3 】

用語「抗原結合断片」はインタクトな抗体の一部を指し、および/またはインタクトな抗体の抗原決定可変領域を指す。抗体の抗原結合機能が完全長抗体の断片によって果たされ得ることは公知である。抗体断片の例として、限定はされないが、F a b、F a b'、F ( a b' ) 2、および F v 断片、直鎖抗体、一本鎖抗体、二重特異性抗体、および抗体断片から形成される多特異性抗体が挙げられる。

10

【 0 0 6 4 】

特定の態様では、N S C L C を呈する患者に、M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片およびトレメリムマブまたはその抗原結合断片が投与される。M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片およびトレメリムマブまたはその抗原結合断片は、患者に依然として利益をもたらす間、1 回限りまたは低頻度に投与され得る。さらなる態様では、患者は追加的な継続用量での投与を受ける。継続用量は、患者の年齢、体重、臨床評価、腫瘍量、および/または主治医の判断を含む他の要素に応じて、様々な時間間隔で投与され得る。

20

【 0 0 6 5 】

M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片の投与間隔は 4 週毎であり得る。トレメリムマブまたはその抗原結合断片の投与間隔は 4 週毎であり得る。トレメリムマブまたはその抗原結合断片の投与間隔は 1 2 週毎であり得る。トレメリムマブまたはその抗原結合断片の投与間隔は 6 サイクルに対して 4 週毎、次いで 1 2 週毎であり得る。

【 0 0 6 6 】

特定の態様では、M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片は、トレメリムマブまたはその抗原結合断片とほぼ同じ頻度で投与される。特定の態様では、M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片は、トレメリムマブまたはその抗原結合断片の約 3 倍の頻度で投与される。

30

【 0 0 6 7 】

一部の実施形態では、少なくとも 2 用量の M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片およびトレメリムマブまたはその抗原結合断片が患者に投与される。一部の実施形態では、少なくとも 3 用量、少なくとも 4 用量、少なくとも 5 用量、少なくとも 6 用量、少なくとも 7 用量、少なくとも 8 用量、少なくとも 9 用量、少なくとも 1 0 用量、または少なくとも 1 5 回以上の用量が患者に投与され得る。一部の実施形態では、M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片は、4 週間の治療期間にわたり、8 週間の治療期間にわたり、1 6 週間の治療期間にわたり、2 0 週間の治療期間にわたり、2 4 週間の治療期間にわたり、または 1 年以上の治療期間にわたり投与される。一部の実施形態では、トレメリムマブまたはその抗原結合断片は、4 週間の治療期間にわたり、8 週間の治療期間にわたり、1 2 週間の治療期間にわたり、1 6 週間の治療期間にわたり、2 0 週間の治療期間にわたり、2 4 週間の治療期間にわたり、3 6 週間の治療期間にわたり、4 8 週間の治療期間にわたり、または 1 年以上の治療期間にわたり投与される。

40

【 0 0 6 8 】

一部の実施形態では、M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片およびトレメリムマブまたはその抗原結合断片は、同じ日に投与される。一部の実施形態では、M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片は、トレメリムマブまたはその抗原結合断片と同時に投与される。他の実施形態では、M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片は、トレメリムマブまたはその抗原結合断片の投与から約 1 時間後に投与される。

【 0 0 6 9 】

患者に投与されるべき M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片の量およびトレメリム

50

マブまたはその抗原結合断片の量は、患者の年齢、体重、臨床的評価、腫瘍組織量および/または主治医の判断を含む他の要素などの様々なパラメータに依存することになる。

【0070】

特定の態様では、患者には、1用量以上のMEDI4736またはその抗原結合断片が投与され、ここで用量は約1mg/kgである。特定の態様では、患者には、1用量以上のMEDI4736またはその抗原結合断片が投与され、ここで用量は約3mg/kgである。特定の態様では、患者には、1用量以上のMEDI4736またはその抗原結合断片が投与され、ここで用量は約10mg/kgである。特定の態様では、患者には、1用量以上のMEDI4736またはその抗原結合断片が投与され、ここで用量は約15mg/kgである。特定の態様では、患者には、1用量以上のMEDI4736またはその抗原結合断片が投与され、ここで用量は約20mg/kgである。

10

【0071】

特定の態様では、患者には、少なくとも2用量のMEDI4736またはその抗原結合断片が投与され、ここで用量は約1mg/kgである。特定の態様では、患者には、少なくとも2用量のMEDI4736またはその抗原結合断片が投与され、ここで用量は約3mg/kgである。特定の態様では、患者には、少なくとも2用量のMEDI4736またはその抗原結合断片が投与され、ここで用量は約10mg/kgである。特定の態様では、患者には、少なくとも2用量のMEDI4736またはその抗原結合断片が投与され、ここで用量は約15mg/kgである。特定の態様では、患者には、少なくとも2用量のMEDI4736またはその抗原結合断片が投与され、ここで用量は約20mg/kgである。一部の実施形態では、少なくとも2用量は約4週毎に投与される。

20

【0072】

特定の態様では、患者には、少なくとも3用量のMEDI4736またはその抗原結合断片が投与され、ここで用量は約1mg/kgである。特定の態様では、患者には、少なくとも3用量のMEDI4736またはその抗原結合断片が投与され、ここで用量は約3mg/kgである。特定の態様では、患者には、少なくとも3用量のMEDI4736またはその抗原結合断片が投与され、ここで用量は約10mg/kgである。特定の態様では、患者には、少なくとも3用量のMEDI4736またはその抗原結合断片が投与され、ここで用量は約15mg/kgである。特定の態様では、患者には、少なくとも3用量のMEDI4736またはその抗原結合断片が投与され、ここで用量は約20mg/kgである。一部の実施形態では、少なくとも3用量は約4週毎に投与される。

30

【0073】

特定の態様では、患者には、1用量以上のトレメリムマブまたはその抗原結合断片が投与され、ここで用量は約1mg/kgである。特定の態様では、患者には、1用量以上のトレメリムマブまたはその抗原結合断片が投与され、ここで用量は約3mg/kgである。特定の態様では、患者には、1用量以上のトレメリムマブまたはその抗原結合断片が投与され、ここで用量は約10mg/kgである。

【0074】

特定の態様では、患者には、少なくとも2用量のトレメリムマブまたはその抗原結合断片が投与され、ここで用量は約1mg/kgである。特定の態様では、患者には、少なくとも2用量のトレメリムマブまたはその抗原結合断片が投与され、ここで用量は約3mg/kgである。特定の態様では、患者には、少なくとも2用量のトレメリムマブまたはその抗原結合断片が投与され、ここで用量は約10mg/kgである。一部の実施形態では、少なくとも2用量は約4週毎に投与される。一部の実施形態では、少なくとも2用量は約12週毎に投与される。

40

【0075】

特定の態様では、患者には、少なくとも3用量のトレメリムマブまたはその抗原結合断片が投与され、ここで用量は約1mg/kgである。特定の態様では、患者には、少なくとも3用量のトレメリムマブまたはその抗原結合断片が投与され、ここで用量は約3mg/kgである。特定の態様では、患者には、少なくとも3用量のトレメリムマブまたはそ

50

の抗原結合断片が投与され、ここで用量は約 10 mg / kg である。一部の実施形態では、少なくとも 3 用量は約 4 週毎に投与される。一部の実施形態では、少なくとも 3 用量は約 12 週毎に投与される。

【0076】

特定の態様では、本明細書に提供される方法に従う MEDI 4736 もしくはその抗原結合断片および / またはトレメリムマブもしくは抗原結合断片の投与は、非経口投与を介する。例えば、MEDI 4736 もしくはその抗原結合断片および / またはトレメリムマブもしくは抗原結合断片は、静脈内注入または皮下注射により投与され得る。一部の実施形態では、投与は静脈内注入によるものである。

【0077】

特定の態様では、1 mg / kg の MEDI 4736 またはその抗原結合断片および 1 mg / kg のトレメリムマブまたはその抗原結合断片が患者に投与される。特定の態様では、1 mg / kg の MEDI 4736 またはその抗原結合断片および 3 mg / kg のトレメリムマブまたはその抗原結合断片が患者に投与される。特定の態様では、1 mg / kg の MEDI 4736 またはその抗原結合断片および 10 mg / kg のトレメリムマブまたはその抗原結合断片が患者に投与される。

【0078】

特定の態様では、3 mg / kg の MEDI 4736 またはその抗原結合断片および 1 mg / kg のトレメリムマブまたはその抗原結合断片が患者に投与される。特定の態様では、3 mg / kg の MEDI 4736 またはその抗原結合断片および 3 mg / kg のトレメリムマブまたはその抗原結合断片が患者に投与される。特定の態様では、3 mg / kg の MEDI 4736 またはその抗原結合断片および 10 mg / kg のトレメリムマブまたはその抗原結合断片が患者に投与される。

【0079】

特定の態様では、10 mg / kg の MEDI 4736 またはその抗原結合断片および 1 mg / kg のトレメリムマブまたはその抗原結合断片が患者に投与される。特定の態様では、10 mg / kg の MEDI 4736 またはその抗原結合断片および 3 mg / kg のトレメリムマブまたはその抗原結合断片が患者に投与される。特定の態様では、10 mg / kg の MEDI 4736 またはその抗原結合断片および 10 mg / kg のトレメリムマブまたはその抗原結合断片が患者に投与される。

【0080】

特定の態様では、15 mg / kg の MEDI 4736 またはその抗原結合断片および 1 mg / kg のトレメリムマブまたはその抗原結合断片が患者に投与される。特定の態様では、15 mg / kg の MEDI 4736 またはその抗原結合断片および 3 mg / kg のトレメリムマブまたはその抗原結合断片が患者に投与される。特定の態様では、15 mg / kg の MEDI 4736 またはその抗原結合断片および 10 mg / kg のトレメリムマブまたはその抗原結合断片が患者に投与される。

【0081】

特定の態様では、20 mg / kg の MEDI 4736 またはその抗原結合断片および 1 mg / kg のトレメリムマブまたはその抗原結合断片が患者に投与される。特定の態様では、20 mg / kg の MEDI 4736 またはその抗原結合断片および 3 mg / kg のトレメリムマブまたはその抗原結合断片が患者に投与される。特定の態様では、20 mg / kg の MEDI 4736 またはその抗原結合断片および 10 mg / kg のトレメリムマブまたはその抗原結合断片が患者に投与される。

【0082】

本明細書に提供される方法により、腫瘍成長が低下し得るか、遅延し得るか、または安定化し得るか。一部の態様では、低下または遅延は統計学的に有意であり得る。腫瘍成長の低下は、ベースラインでの患者の腫瘍の成長に対して、想定される腫瘍成長に対して、大規模患者集団に基づいた想定される腫瘍成長に対して、または対照集団の腫瘍成長に対して比較することにより、測定することができる。特定の態様では、腫瘍応答は、固形癌効

10

20

30

40

50

果判定基準 ( R E C I S T ) を用いて測定される。

【 0 0 8 3 】

特定の態様では、腫瘍応答は 8 週目に検出可能である。特定の態様では、腫瘍応答は 3 週目に検出可能である。特定の態様では、腫瘍応答は 5 0 週目に検出可能である。

【 0 0 8 4 】

特定の態様では、腫瘍応答は、2 用量の M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片および 2 用量のトレメリムマブまたはその抗原結合断片の投与後に検出可能である。特定の態様では、腫瘍応答は、8 用量の M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片および 7 用量のトレメリムマブまたはその抗原結合断片の投与後に検出可能である。特定の態様では、腫瘍応答は、1 3 用量の M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片および 9 用量のトレメリムマブまたはその抗原結合断片の投与後に検出可能である。

10

【 0 0 8 5 】

特定の態様では、患者は疾患コントロール ( D C ) を達成する。疾患コントロールは、完全寛解 ( C R )、部分寛解 ( P R )、または安定疾患 ( S D ) であり得る。

【 0 0 8 6 】

「完全寛解」 ( C R )、「部分寛解」 ( P R )、および「安定疾患」 ( S D ) は、下の表 1 中に定義のように判定され得る。

【 0 0 8 7 】

特定の態様では、M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片の投与により、進行のない生存 ( P F S ) が増加し得る。

20

【 0 0 8 8 】

特定の態様では、M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片の投与により、全生存 ( O S ) が増加し得る。

【 0 0 8 9 】

一部の実施形態では、患者は、少なくとも 1 つの化学療法剤を用いる治療を予め受けている。一部の実施形態では、患者は、少なくとも 2 つの化学療法剤を用いる治療を予め受けている。化学療法剤として、例えば限定はされないが、ベムラフェニブ、エルロチニブ、アファチニブ、セツキシマブ、カルボプラチン、ペバシズマブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、および / またはペメトレキセドであり得る。

30

【 0 0 9 0 】

一部の実施形態では、N S C L C は、少なくとも 1 つの化学療法剤に対して難治性または耐性を示す。一部の実施形態では、同腫瘍は、少なくとも 2 つの化学療法剤に対して難治性または耐性を示す。同腫瘍は、例えば限定はされないが、ベムラフェニブ、エルロチニブ、アファチニブ、セツキシマブ、カルボプラチン、ペバシズマブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、および / またはペメトレキセドのうち 1 つ以上に対して難治性または耐性を示し得る。一部の実施形態では、N S C L C は P D - L 1 に対して陰性である。一部の実施形態では、N S C L C は P D - L 1 に対して陽性である。

【 0 0 9 1 】

一部の実施形態では、患者は、M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片およびトレメリムマブまたはその抗原結合断片の投与前に、米国東海岸がん臨床試験グループ ( E a s t e r n C o o p e r a t i v e O n c o l o g y G r o u p ) ( E C O G ) ( O k e n M M , e t a l . A m . J . C l i n . O n c o l . 5 : 6 4 9 - 5 5 ( 1 9 8 2 ) ) の 0 または 1 のパフォーマンスステータスを有する。

40

【 0 0 9 2 】

本明細書に提供される方法によると、M E D I 4 7 3 6 またはその抗原結合断片およびトレメリムマブまたはその抗原結合断片の投与により、一部の初期データ中に示されるような望ましい薬物動態学的パラメータが得られ得る。総薬物暴露は、「曲線下面積」 ( A U C ) を用いて評価され得る。「A U C ( )」は時刻 0 から時刻 までの投与間隔の A U C を指す一方、「A U C ( i n f )」は無限時間までの A U C を指す。投与により、A U C ( ) が約 6 0 0 ~ 約 3 , 0 0 0  $\mu\text{g} / \text{mL} \cdot \text{日}$  の M E D I 4 7 3 6 またはその抗原

50

結合断片および約250～約350 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のトレメリムマブまたはその抗原結合断片が得られ得る。投与により、最高観測濃度( $C_{\text{max}}$ )が約60～約300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のMED I 4736またはその抗原結合断片および約25～約35 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のトレメリムマブまたはその抗原結合断片が得られ得る。投与により、 $C_{\text{trough}}$ (最低血漿薬物濃度)が約5～約40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のMED I 4736またはその抗原結合断片および約4～約6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のトレメリムマブまたはその抗原結合断片が得られ得る。

【0093】

本明細書に提供される通り、MED I 4736またはその抗原結合断片はまた、遊離(可溶性)PD-L1レベルを低下させ得る。遊離(可溶性)PD-L1は、(例えばMED I 4736によって)結合されていないPD-L1を指す。一部の実施形態では、PD-L1レベルは少なくとも65%低下する。一部の実施形態では、PD-L1レベルは少なくとも80%低下する。一部の実施形態では、PD-L1レベルは少なくとも90%低下する。一部の実施形態では、PD-L1レベルは少なくとも95%低下する。一部の実施形態では、PD-L1レベルは、MED I 4736またはその抗原結合断片およびトレメリムマブまたはその抗原結合断片の投与後、検出不能である。

10

【0094】

一部の実施形態では、PD-L1レベルは、MED I 4736またはその抗原結合断片の単回投与後、少なくとも65%低下する。一部の実施形態では、PD-L1レベルは、MED I 4736またはその抗原結合断片の単回投与後、少なくとも80%低下する。一部の実施形態では、PD-L1レベルは、MED I 4736またはその抗原結合断片の単回投与後、少なくとも90%低下する。一部の実施形態では、PD-L1レベルは、MED I 4736またはその抗原結合断片の単回投与後、少なくとも95%低下する。一部の実施形態では、PD-L1レベルは、MED I 4736またはその抗原結合断片の単回投与後、検出不能である。

20

【0095】

一部の実施形態では、PD-L1レベルは、2用量のMED I 4736またはその抗原結合断片の投与後、少なくとも65%低下する。一部の実施形態では、PD-L1レベルは、2用量のMED I 4736またはその抗原結合断片の投与後、少なくとも80%低下する。一部の実施形態では、PD-L1レベルは、2用量のMED I 4736またはその抗原結合断片の投与後、少なくとも90%低下する。一部の実施形態では、PD-L1レベルは、2用量のMED I 4736またはその抗原結合断片の投与後、少なくとも95%低下する。一部の実施形態では、PD-L1レベルは、2用量のMED I 4736またはその抗原結合断片の投与後、検出不能である。

30

【0096】

本明細書に提供されるMED I 4736またはその抗原結合断片およびトレメリムマブまたはその抗原結合断片の双方を用いた固形腫瘍を有する患者の治療(すなわち併用療法)は相乗効果をもたらし得る。本明細書で使用されるとき、用語「相乗」は、治療薬の組み合わせ(例えば、MED I 4736またはその抗原結合断片およびトレメリムマブまたはその抗原結合断片の組み合わせ)を指し、単一の治療薬の相加的効果より有効である。

40

【0097】

治療薬の組み合わせ(例えば、MED I 4736またはその抗原結合断片およびトレメリムマブまたはその抗原結合断片の組み合わせ)の相乗効果により、より低用量の1つ以上の治療薬の使用および/または前記治療薬の固形腫瘍を有する患者へのより低頻度の投与が許容される。より低用量の治療薬を利用する能力および/または前記治療薬をより低頻度に投与する能力により、固形腫瘍の治療における前記治療薬の有効性が低下することなく、前記治療薬の被験者への投与に関連した毒性が低下する。さらに、相乗効果により

50

、固形腫瘍の管理、治療、または寛解における治療薬の改善された有効性がもたらされ得る。治療薬の組み合わせの相乗効果により、いずれかの単一治療の使用に関連した有害または不必要な副作用が回避または低減され得る。

【0098】

併用療法では、MEDI4736またはその抗原結合断片は、任意選択的にトレメリム Mab またはその抗原結合断片と同じ医薬組成物中に含まれ得るか、あるいは別の医薬組成物中に含まれ得る。この後者の場合、MEDI4736またはその抗原結合断片を含む医薬組成物は、トレメリム Mab またはその抗原結合断片を含む医薬組成物の投与に対する前投与、同時投与、または後投与に適している。特定の場合、MEDI4736またはその抗原結合断片は、別の組成物中のトレメリム Mab またはその抗原結合断片と重複する時点で投与される。

10

【0099】

肺がん（例えば非小細胞肺がん）を患う被験者は、治療方法を選択する過程で、PD-L1 ポリヌクレオチドまたはポリペプチド発現について試験してもよい。PD-L1 が陰性である腫瘍を有するものとして（例えば Ct または IHC-M スコアによって規定）、または参照レベルと比べて低下しているもしくは検出できないレベルの PD-L1 を有することにより同定された患者は、抗 PD-L1 抗体およびトレメリム Mab の併用治療に応答性を示すものとして同定される。かかる患者には、MEDI4736 またはその抗原結合断片がトレメリム Mab またはその抗原結合断片と併用投与される。

【実施例】

20

【0100】

実施例 1：患者および方法

(a) 被験者

本試験における被験者は、18歳以上であり、かつ、固形癌効果判定基準 (RECIST) ガイドライン v 1.1 (その全体が参照により本明細書に援用される) に従うと、少なくとも 1 つの測定可能な病変を伴う組織学的または細胞学的に確認された非小細胞肺がん (NSCLC; 扁平上皮および非扁平上皮) を有することが求められる。

【0101】

用量漸増段階および用量拡大段階の双方においては、コホートに特異的な先行的な免疫療法の要件は、次の通りである。a) 免疫療法を受けていないコホート：免疫療法、例えば限定はされないが、他の抗 CTLA-4 抗体、抗 PD-1 抗体、または抗 PD-L1 抗体 (ワクチンを除く) への先行的な曝露を有する必要がない; および b) 免疫療法で前治療されたコホート：免疫療法、例えば限定はされないが、MEDI4736 およびトレメリム Mab の初回投与前の 28 日より長い期間、他の抗 CTLA-4 抗体、抗 PD-1 抗体、または抗 PD-L1 抗体 (ワクチンを除く) への先行的な曝露を有している必要がある。

30

【0102】

被験者はまた、標準治療に回答できていないか、標準治療後に再発しているか、標準治療を拒否しているか、または標準治療に適格でなかったことが求められる。被験者は、米国東海岸がん臨床試験グループ (Eastern Cooperative Oncology Group) (ECOG) の 0~1 のパフォーマンスステータスを有することになる。

40

【0103】

中枢神経系 (CNS) 転移を有する被験者は、試験 1 日目に無症候性でなければならぬ。さらに、1 日目までに、放射線治療の最終日から磁気共鳴画像法 (MRI) / コンピュータ断層撮影 (CT) による証拠として CNS 転移の進行のない状態で少なくとも 28 週、またコルチコステロイドの最終投与から少なくとも 14 日、経過している必要がある。

【0104】

被験者はまた、適切な器官 (肝臓および腎臓) および骨髄機能を有することが求められ

50

る。適切な器官および骨髄機能は、ヘモグロビン 9 g / d L ; 絶対好中球数 1 , 5 0 0 / m m <sup>3</sup> ; 血小板数 1 0 0 , 0 0 0 / m m <sup>3</sup> ; 総ビリルビン 1 . 5 × 正常上限 ( U L N )、但しギルバート症候群または肝転移を伴わない場合 ( これらの被験者では、ベースラインの総ビリルビンは 3 . 0 m g / d L である必要がある ) ; アラニンアミノトランスフェラーゼ ( A L T ) およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ ( A S T ) は 2 . 5 × U L N でなければならない、但し肝転移を伴わない場合 ( これらの被験者では、A L T および A S T は 5 × U L N である必要がある ) ; ならびに血清クレアチニン 2 . 0 m g / d L、と定義される。

#### 【 0 1 0 5 】

被験者は、がん治療のための任意の化学療法、免疫療法、生物学的療法、またはホルモン療法を同時に受けている場合、参加することができない。被験者は、M E D I 4 7 3 6 およびトレメリムマブの初回投与前の 2 8 日以内に任意の抗がん治療薬を服用している場合、参加することができない。被験者は、抗 C T L A - 4 治療を含む免疫療法を受ける間での任意の先行的なグレード 3 の免疫関連有害事象 ( i r A E )、または任意の未解明の i r A E > グレード 1 を有する場合、参加することができない。被験者はまた、M E D I 4 7 3 6 およびトレメリムマブの初回投与前の 2 8 日以内に主な外科手技 ( 治療責任医師によって規定されたもの ) を受けている場合かまたは先行する手術からまだ回復途中にある場合、参加することができない。被験者はまた、脱毛症を例外として国立がん研究所の有害事象共通用語規準 ( N a t i o n a l C a n c e r I n s t i t u t e C o m m o n T e r m i n o l o g y C r i t e r i a f o r A d v e r s e E v e n t s ) ( N C I C T C A E ) v 4 . 0 3 のグレード 0 または 1 や、組み入れ基準毎に列挙される臨床検査値に未解明な状況として規定された、先行する抗がん治療薬からの未解明の毒性を有する場合、参加することができない。M E D I 4 7 3 6 およびトレメリムマブによって悪化することが合理的に予想されない不可逆毒性を有する被験者は含めることができる。被験者は、プレドニゾンまたは等価物が 1 0 m g / 日を超えない程度の生理的用量での鼻腔内および吸入コルチコステロイドまたは全身性コルチコステロイドを例外として、免疫抑制薬を現在使用中であるかまたは M E D I 4 7 3 6 およびトレメリムマブの初回投与前の 1 4 日以内で使用している場合もまた除外される。

#### 【 0 1 0 6 】

被験者は、過去 3 年以内に、炎症性腸疾患、憩室炎、過敏性腸疾患、セリアック病、ウェゲナー症候群、および橋本症候群を含むが、全身治療を必要としない白斑、脱毛症、グレーブ病、または乾癬 ( 過去 3 年以内 ) を除く、活動性または先行性の自己免疫疾患を有する場合、参加することができない。被験者は、原発性免疫不全または結核の病歴を有する場合、既知の活動性または慢性のウイルス性 A 型肝炎、B 型肝炎、または C 型肝炎を有する場合 ; ヒト免疫不全ウイルス ( H I V ) ; 他の活動性の重篤な病気または制御されない介入性の病気を有する場合 ; M E D I 4 7 3 6 およびトレメリムマブの初回投与前の 2 8 日以内に生弱毒化ワクチンを受けている場合 ; 5 年以内に他の浸潤性悪性腫瘍を有する場合 ; あるいは試験薬製剤に対する既知のアレルギーまたは過敏症を有する場合もまた参加することができない。

#### 【 0 1 0 7 】

被験者は、未分化リンパ腫受容体チロシンキナーゼ ( A L K ) の遺伝子再構成または上皮成長因子受容体 ( E G F R ) 感受性突然変異を内在する腫瘍を伴う進行型 N S C L C を有し、かつ適切なチロシンキナーゼ阻害剤 ( T K I ) 治療を受けていない場合もまた参加することができない。これらの被験者は、適切な T K I に対して増悪または不耐容が記録された後、登録することができる。

#### 【 0 1 0 8 】

##### ( b ) 試験の設計

試験は、M E D I 4 7 3 6 およびトレメリムマブの組み合わせに関する非盲検第 1 b 相試験である ( 図 1 )。コホートにおける主要な試験基準を図 1 1 に示す。試験では、用量漸増段階および用量拡大段階において約 3 6 名の被験者を、また免疫療法を受けていない

10

20

30

40

50



コホートおよび免疫療法で前治療されたコホートの各々において最低20名の被験者を登録することになる。最大耐容量(MTD)またはプロトコルで規定された最高用量(用量漸増段階中に免疫療法を受けていないコホートにおいて決定されたMTDを超えない場合で各薬剤に対する)は、用量漸増段階の一部としての免疫療法で前治療されたコホート内の登録された被験者における開始用量として役立つことになる。免疫療法で前治療されたコホートにおける用量探索は、免疫療法を受けていないコホートにおける用量拡大段階と並行して行うことになる。

#### 【0109】

用量漸増段階

免疫療法を受けていないコホート

試験の用量漸増段階では、MED I 4736およびトレメリムマブを、免疫療法を受けていない被験者3~6名の連続コホートに最初に投与することになり、ここで各被験者は、トレメリムマブをQ4Wに6用量および12週毎(Q12W)に3用量受け(すなわち、トレメリムマブは用量6から4週目に用量7を投与し、用量7から12週目に用量8を投与する)、また13用量のMED I 4736を全部で1年間Q4WにIV注入を介して受ける(図2)。各コホートには、標準の3+3設計および改良されたゾーンに基づく設計に従い、最低で被験者3名を登録することになる。第1のコホート(コホート1)内の被験者は、用量が3mg/kgのMED I 4736および1mg/kgのトレメリムマブを受けることになる。第1の用量コホート内で2の用量制限毒性(DLT)が認められる場合、開始用量は図1のように漸減することになる。所与の用量コホートにおいてDLT

を経験する被験者が6名から

#### 【0110】

その後のコホートは、トレメリムマブの投与をQ4Wに6用量、その後Q12Wに3用量受け、またMED I 4736の投与を、MTDまたはプロトコルで規定された最高用量(同定されたMTDを超えない場合での各薬剤に対する)に達するまで、Q4Wに13用量受けることになる。

#### 【0111】

免疫療法を受けていないコホートにおける拡大段階(図1を参照)は、MTDまたはプロトコルで規定された最高用量(MTDを超えない場合での各薬剤に対する)が用量漸増段階中の免疫療法を受けていない被験者において決定されると、開始することになる。MTDを超えない中間ゾーンに基づく1つもしくは複数のコホートからの単回もしくは複数回の追加的用量は、用量拡大段階からの免疫療法を受けていないコホートにおけるPKおよび薬力学、安全性および有効性パラメータの評価に基づき、拡大段階で評価することができる。

#### 【0112】

免疫療法で前治療されたコホート

MTDまたはプロトコルで規定された最高用量(用量漸増段階中に免疫療法を受けていないコホートにおいて決定されたMTDを超えない場合での各薬剤に対する)(図1を参照)は、用量漸増段階の一部としての免疫療法で前治療されたコホート内に登録された被験者における開始用量として役立つことになる。3+3設計を用いる免疫療法で前治療されたコホートにおける用量探索は、免疫療法を受けていないコホートにおける用量拡大段階と並行して行うことになる。免疫療法で前治療されたコホートにおける用量拡大段階は、MTDまたはプロトコルで規定された最高用量(MTDを超えない場合での各薬剤に対する)が用量漸増段階中の免疫療法で前治療された被験者において決定されると、開始し得る。MTDを超えない中間ゾーンに基づく1つもしくは複数のコホートからの単回もしくは複数回の追加的用量は、用量拡大段階からの免疫療法で前治療されたコホートにおけるPKおよび薬力学、安全性および有効性パラメータの評価に基づき、用量拡大段階で評価することができる。

#### 【0113】

10

20

30

40

50

## 用量拡大段階

免疫療法を受けていないコホートおよび免疫療法で前治療されたコホートという2つの用量拡大コホートを用いることになる(図1を参照)。M T Dまたはプロトコルで規定された最高用量(用量漸増段階中に同定されたM T Dを超えない場合での各薬剤に対する)は、用量拡大段階での両コホートに対して用いることになる。さらに、M T Dを超えない1つもしくは複数の中間ゾーンに基づくコホートからの単回もしくは複数回の用量は、安全性、P K、薬力学、バイオマーカー、および応答を含む新たな被験者データ、ならびに進行中の試験から提示されるデータに基づいて、用量拡大段階での免疫療法で前治療されたコホートおよび免疫療法を受けていないコホートにおける単回もしくは複数回の追加的用量として含めることができる。

10

### 【0114】

最初に約20名のN S C L Cを有する被験者は、免疫療法を受けていないコホートおよび免疫療法で前治療されたコホートの各々に登録することになる。追加の被験者、全部で最大60名の被験者は各々、安全性、P K、薬力学、バイオマーカー、および応答を含む新たな被験者データ、ならびに進行中の試験から提示されるデータに応じて、用量拡大段階での免疫療法を受けていないコホートに登録することができる。

### 【0115】

#### 治療計画

被験者は、試験の用量漸増段階または用量拡大段階のいずれかで治療することになる。試験の用量漸増段階および用量拡大段階では、トレメリムマブは、4週毎(Q 4 W)に6用量、その後12週毎(Q 1 2 W)に3用量投与することになり、ここで用量7は用量6の4週間後に投与され、用量8は用量7の12週間後に投与される。M E D I 4 7 3 6は、Q 4 Wに13用量投与することになる。両薬剤は、全部で1年間、I V注入を介して投与することになる(図2)。

20

### 【0116】

トレメリムマブは、250mLの0.9%塩化ナトリウム中で静脈内に投与することになる。M E D I 4 7 3 6は、250mLの0.9%塩化ナトリウム中で静脈内に投与することになる。まずトレメリムマブを投与することになる。M E D I 4 7 3 6の注入は、トレメリムマブ注入終了から約1時間後に開始することになる。コホート1では、トレメリムマブの最初のI V注入は期間中の約1時間となり、M E D I 4 7 3 6の最初のI V注入は期間中の約4時間となり、このコホート内の被験者へのその後の注入および残りのコホートへのすべての注入は、期間中の約1時間となる。

30

### 【0117】

12か月のM E D I 4 7 3 6およびトレメリムマブ治療期間の終了に至るまでの疾患コントロール(D C)(すなわち、完全寛解(C R)、部分寛解(P R)、または安定疾患(S D))を達成し、維持する被験者は、追跡調査に入ることになる。追跡調査期間中の進行性疾患(P D)の証拠に対しては、被験者がその疾患に対して他の治療を受けておらず、また試験プロトコルにおける組み入れ基準および除外基準を依然として満たす場合、被験者に、M E D I 4 7 3 6およびトレメリムマブを、最初の12か月の期間中に従った治療ガイドラインと同じものを用いて、最大でさらに12か月間再投与することができる。M E D I 4 7 3 6およびトレメリムマブを用いた再治療は、1回に限り許容されることになる。

40

### 【0118】

試験では、3+3用量漸増段階を用いて、図3に示されるスキームに従うことになる。最低3名の被験者を、各用量コホートに登録することになる。用量コホート内患者の3名中0名が用量制限毒性(D L T)を有する場合、次の用量漸増コホートを開始することになる。患者の3名中1名がD L Tを有する場合、追加の患者3名を同じコホートに登録することになる。D L Tを経験する被験者が6名中わずか1名である場合、次の用量漸増コホートが開始することになる。評価期間中、D L Tを経験する用量コホート内患者が2名以上である場合、その用量コホートにさらなる被験者を登録することはない。

50

## 【0119】

最大耐容量 ( M T D ) は、 D L T を経験する患者が 6 名中わずか 1 名である場合のコホート内でのトレメリムマブまたは M E D I 4 7 3 6 の最高用量と定義する。これは、用量漸増段階中での免疫療法を受けていないコホートおよび前治療されたコホートの双方に対して決定する。拡大段階での患者 ( 免疫療法を受けていないコホートおよび免疫療法で前治療されたコホート ) は、用量漸増段階で決定された M T D レベルで治療することになる。

## 【0120】

M E D I 4 7 3 6 およびトレメリムマブの投与は、図 1 0 A および図 1 0 B に記載のように、毒性の結果として変更または中断することができる。用量変更は、明らかに M E D I 4 7 3 6 またはトレメリムマブに帰属しない有害事象 ( A E ) ( 事故など ) あるいは臨床的に有意であるとみなされない研究所内での異常事態に対して必要とならない。

10

## 【0121】

( c ) 薬物動態学的な抗腫瘍バイオマーカー、可溶性因子、および安全性評価

血清中の M E D I 4 7 3 6 およびトレメリムマブ濃度の測定は、有効な免疫測定法を用いて実施することになる。

## 【0122】

薬物動態学的評価用の血液試料は、用量漸増段階中の以下の日程： 1 日目 ( 前投与および注入終了 )、 8 日 ( ± 1 日 ) 目、 1 5 日 ( ± 1 日 ) 目、 2 9 日目 ( 前投与および注入終了 ; ± 3 日 )、 5 7 日目 ( 前投与および注入終了 ; ± 3 日 )、 8 5 日目 ( 前投与および注入終了 ; ± 3 日 )、 1 1 3 日目 ( 前投与および注入終了 ; ± 3 日 )、 1 4 1 日目 ( 前投与および注入終了 ; ± 3 日 )、 1 6 9 日目 ( 前投与および注入終了 ; ± 3 日 )、 1 9 7 日目 ( 前投与および注入終了 ; ± 3 日 ; M E D I 4 7 3 6 単独 )、 2 2 5 日目 ( 前投与および注入終了 ; ± 3 日 ; M E D I 4 7 3 6 単独 )、 2 5 3 日目 ( 前投与および注入終了 ; ± 3 日 )、 2 8 1 日目 ( 前投与および注入終了 ; ± 3 日 ; M E D I 4 7 3 6 単独 )、 3 0 9 日目 ( 前投与および注入終了 ; ± 3 日 )、 3 3 7 日目 ( 前投与および注入終了 ; ± 3 日 )、 治療終了時、治療終了後 6 0 日目、および治療終了後 9 0 日目に採取することになる。

20

## 【0123】

薬物動態学的評価用の血液試料は、用量拡大段階中の以下の日程： 1 日目 ( 前投与および注入終了 )、 2 9 日 ( ± 3 日 ) 目、 5 7 日 ( ± 3 日 ) 目、 8 5 日 ( ± 3 日 ) 目、 1 1 3 日 ( ± 3 日 ) 目、 1 4 1 日 ( ± 3 日 ) 目、 1 6 9 日 ( ± 3 日 ) 目 ; 1 9 7 日目 ( ± 3 日 ; M E D I 4 7 3 6 単独 )、 2 2 5 日目 ( ± 3 日 ; M E D I 4 7 3 6 単独 )、 2 5 3 日 ( ± 3 日 ) 目、 2 8 1 日目 ( ± 3 日 ; M E D I 4 7 3 6 単独 )、 3 0 9 日目 ( ± 3 日 ; M E D I 4 7 3 6 単独 )、 3 3 7 日 ( ± 3 日 ) 目、 治療終了時、治療終了後 6 0 日目、および治療終了後 9 0 日目に採取することになる。

30

## 【0124】

抗薬剤抗体 ( A D A ) の存在は、 1 日目および 2 9 日 ( ± 3 日 ) 目、 8 5 日 ( ± 3 日 ) 目、 1 4 1 日 ( ± 3 日 ) 目、 1 6 9 日 ( ± 3 日 ) 目、 2 5 3 日 ( ± 3 日 ) 目、 および 3 3 7 日 ( ± 3 日 ) 目、 治療終了時、治療終了後 6 0 日目、および治療終了後 9 0 日目に評価することになる。 M e s o S c a l e D i s c o v e r y プラットフォームを用いる有効な電気化学発光アッセイを、ヒト血清中の抗 M E D I 4 7 3 6 抗体の測定用とヒト血清中の抗トレメリムマブ抗体の測定用に用いることになる。

40

## 【0125】

血液試料は、可溶性 P D - L 1 ( s P D - L 1 ) を含む循環する可溶性因子の分析用に採取することになる。用量漸増段階中、 s P D - L 1 のレベルは、 1 日目、 8 日 ( ± 1 日 ) 目、 1 5 日 ( ± 1 日 ) 目、 2 9 日 ( ± 3 日 ) 目、 5 7 日 ( ± 3 日 ) 目、 8 5 日 ( ± 3 日 ) 目、 1 1 3 日 ( ± 3 日 ) 目、 1 4 1 日 ( ± 3 日 ) 目、 1 6 9 日 ( ± 3 日 ) 目 ; 1 9 7 日 ( ± 3 日 ) 目、 2 2 5 日 ( ± 3 日 ) 目、 2 5 3 日 ( + 3 日 ) 目、 2 8 1 日 ( + 3 日 ) 目、 3 0 9 日 ( + 3 日 ) 目、 3 3 7 日 ( + 3 日 ) 目、 治療終了時、治療終了後 6 0 日目、および治療終了後 9 0 日目に評価することになる。用量拡大段階中、 s P D - L 1 のレベルは

50

、1日目、29日(+3日)目、57日(+3日)目、85日(+3日)目、113日(+3日)目、141日(+3日)目、169日(+3日)目；197日(+3日)目、225日(±3日)目、253日(±3日)目、281日(±3日)目、309日(±3日)目、337日(±3日)目、治療終了時、治療終了後60日目、および治療終了後90日目に評価することになる。

#### 【0126】

腫瘍評価は、スクリーニング中(-28日目～-1日目)、用量漸増段階における8週(50日±3日)目および33週(225日±3日)目を実施することになる。腫瘍評価は、改良を伴うRECISTガイドラインv1.1に基づき、以下の評価項目：身体検査(適用可能であれば皮膚病変の写真および測定を伴う)、胸部、腹部、および骨盤のCTまたはMRIスキャン、ならびに脳のCTまたはMRIスキャンを含むことになる。脳のコンピュータ断層撮影またはMRIスキャンは、スクリーニング時に限って実施する。

10

#### 【0127】

抗腫瘍活性の評価は、腫瘍病変の測定、標的病変の評価、非標的病変の評価、および新たな病変の外観に基づく。

#### 【0128】

##### 標的病変評価

標的病変の評価においては、完全寛解は、すべての標的病変の消失と定義する。任意の病理学的リンパ節(標的か非標的かを問わない)は、短軸が<10mmに減少している必要がある(標的リンパ節が存在する場合、合計が「0」でない場合がある)。

20

#### 【0129】

標的病変の評価においては、部分寛解は、ベースライン合計直径を参照とする、標的病変の直径の合計における少なくとも30%の減少と定義する。

#### 【0130】

標的病変の評価においては、進行性疾患は、試験中の最小合計(これは試験中に最小である場合のベースライン合計を含む)を参照とする、標的病変の直径の合計における少なくとも20%の増加と定義する。20%の相対的増加に加えて、合計はまた、少なくとも5mmの絶対的増加を示す必要がある。1つ以上の新たな病変の出現もまた進行性と考えられる。

30

#### 【0131】

標的病変の評価においては、安定疾患(SD)は、PRと認定するほどの十分な縮小でもなければ、PDと認定するほどの十分な増加でもない(試験中の直径の最小合計を参照とする)。

#### 【0132】

##### 非標的病変の評価

非標的病変の評価においては、完全寛解(CR)は、すべての非標的病変の消失と定義する。すべてのリンパ節は、短軸が<10mmである必要がある。

#### 【0133】

非標的病変の評価においては、非完全寛解/非進行性疾患は、1つ以上の非標的病変の持続および/または正常範囲を超えるがんマーカーレベルの維持と定義する。

40

#### 【0134】

非標的病変の評価においては、進行性疾患は、たとえ標的疾患におけるSDまたはPRの存在下であっても、全腫瘍量が治療の中断に値するほど十分に増加している程度に、非標的疾患における全体レベルが実質的に悪化するものと定義する。測定可能な疾患の不在下では、測定不能な疾患における変化は、測定可能な疾患においてPDと判定する上で要求されるであろう増加に匹敵する規模である。

#### 【0135】

##### 新たな病変

新たな病変の出現は、RECISTガイドラインv1.1に従い、PDと考えられる。免疫療法に伴って認められている固有の応答動態を考慮すると、新たな病変は真の疾患進

50

行を表さない場合がある。急激な臨床的悪化の不在下では、被験者は、MEDI4736 およびトレメリムマブを用いる治療を受け続けてもよい。

【0136】

総合効果

CR、PR、およびPDの確認は、初回記録日から4週以降にわたる反復的な継続的評価によって必要とされる。標的病変、非標的病変、および新たな病変の評価に基づく総合効果の評価については、下の表1のように判定する。

【0137】

【表1】

表1: 総合効果の評価

標的病変	非標的病変	新たな病変	総合効果
完全寛解	完全寛解	なし	完全寛解
標的病変なし <sup>a</sup>	完全寛解	なし	完全寛解
完全寛解	評価不可 <sup>b</sup>	なし	部分寛解
完全寛解	不完全寛解/ 非進行性疾患	なし	部分寛解
部分寛解	非進行性疾患 および評価不可 <sup>b</sup>	なし	部分寛解
安定疾患	非進行性疾患 および評価不可 <sup>b</sup>	なし	安定疾患
全部評価されてはいない	非進行性疾患	なし	評価不可
標的病変なし <sup>a</sup>	全部評価されてはいない	なし	評価不可
標的病変なし <sup>a</sup>	不完全寛解/ 非進行性疾患	なし	不完全寛解/ 非進行性疾患
進行性疾患	任意	あり/なし	進行性疾患
任意	進行性疾患	あり/なし	進行性疾患
任意	任意	あり	進行性疾患
標的病変なし <sup>a</sup>	明白な進行性疾患	あり/なし	進行性疾患
標的病変なし <sup>a</sup>	任意	あり	進行性疾患

<sup>a</sup>ベースラインで標的病変なしと定義される。

<sup>b</sup>評価不可は、評価時に病変の測定がなされていないかまたはサブセットのみなされたかのいずれかと定義される。

【0138】

有害事象は、MEDI4736の投与後に監視する。他の評価項目として、身体検査、バイタルサイン監視、および検査測定が挙げられる。

【0139】

実施例2：結果

(a)登録および追跡調査

被験者3名ずつを、コホート1a(1mg/kgのトレメリムマブおよび3mg/kgのMEDI4736)、コホート2a(1mg/kgのトレメリムマブおよび10mg/kg

10

20

30

40

50

kgのMED I 4736)、コホート3a(1mg/kgのトレメリムマブおよび15mg/kgのMED I 4736)、およびコホート3b(3mg/kgのトレメリムマブおよび10mg/kgのMED I 4736)に入れて、被験者12名を治療した。コホート1aの被験者2名(被験者1名は両薬剤の2回投与後に同意の上中止した)は約115日の追跡調査を完了し;コホート2aの被験者は約56日の追跡調査を完了し;またコホート3aおよび3bの被験者は28日の追跡調査を完了した(図12)。

【0140】

(b)薬物動態

3mg/kgおよび10mg/kgでのMED I 4736の(1mg/kgのトレメリムマブを組み合わせた)投与から得られた薬物動態学的データを図4に示す。MED I 4736の投与から得られた各PKパラメータを図8に示す。初回投与からのこの初期データでは、3mg/kgのMED I 4736を受けた被験者における平均C<sub>max</sub>は67.36μg/mlであった。3mg/kgのMED I 4736を受けた被験者における平均AUCは625.3μg/ml<sup>\*</sup>日であった。3mg/kgのMED I 4736を受けた被験者における平均C<sub>trough</sub>は8.85μg/mlであった。10mg/kgのMED I 4736を受けた被験者における平均C<sub>max</sub>は266.7μg/mlであった。10mg/kgのMED I 4736を受けた被験者における平均AUCは2860μg/ml<sup>\*</sup>日であった。10mg/kgのMED I 4736を受けた被験者における平均C<sub>trough</sub>は35.65μg/mlであった。MED I 4736は、非線形PKを示す、AUCにおける用量比例性を超える増加を示した。図4を参照のこと。

【0141】

1mg/kgでのトレメリムマブの(3mg/kgのMED I 4736または10mg/kgのMED I 4736のいずれかを組み合わせた)投与から得られた薬物動態学的データを図5にまとめる。トレメリムマブの投与から得られた個別のPKパラメータを図9に示す。

【0142】

3mg/kgのMED I 4736を組み合わせて1mg/kgのトレメリムマブを受けた被験者における平均C<sub>max</sub>は27.07μg/mlであった。10mg/kgのMED I 4736を組み合わせて1mg/kgのトレメリムマブを受けた被験者における平均C<sub>max</sub>は30.40μg/mlであった。

【0143】

3mg/kgのMED I 4736を組み合わせて1mg/kgのトレメリムマブを受けた被験者における平均AUCは262.2μg/ml<sup>\*</sup>日であった。10mg/kgのMED I 4736を組み合わせて1mg/kgのトレメリムマブを受けた被験者における平均AUCは338.8μg/ml<sup>\*</sup>日であった。

【0144】

3mg/kgのMED I 4736を組み合わせて1mg/kgのトレメリムマブを受けた被験者における平均C<sub>trough</sub>は4.21μg/mlであった。10mg/kgのMED I 4736を組み合わせて1mg/kgのトレメリムマブを受けた被験者における平均C<sub>trough</sub>は5.33μg/mlであった。

【0145】

(c)可溶性PD-L1の評価

3mg/kgおよび10mg/kgのMED I 4736ならびに1mg/kgのトレメリムマブの投与から得られたsPD-L1データを、図6(絶対濃度)、図7および図8(抑制、ベースラインの%)に示す。MED I 4736の投与後、被験者6名中5名で完全なsPD-L1抑制が認められた。被験者1名では、約65%のsPD-L1抑制がMED I 4736の2回目の投与で認められた。

【0146】

(d)安全性

被験者12名中10名が治療中に発生した有害反応(TEAE)を報告した。最も高頻

10

20

30

40

50

度に報告されたT E A Eが、疲労（41.7%；被験者5名）、アミラーゼ増加（25.0%；被験者3名）、そう痒および上気道感染（16.7%；各々被験者2名）であった。用量制限毒性を経験した被験者はなかった。T E A Eを経験した被験者10名中9名が、重症度がグレード1または2の事象を有した。被験者1名（コホート2a）が、グレード3のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（A S T）の増加およびアラニンアミノトランスフェラーゼ（A L T）の増加および致死性（グレード5）重症筋無力症を経験した。被験者12名中2名が、治療下で出現した重篤な有害事象（S A E）を経験した。被験者2名が、T E A Eが原因で治療を中断した。図13は関連有害事象を示す。

【0147】

腫瘍サイズのベースラインからの変化を示す初期結果を図14に示す。腫瘍サイズの縮小が、1mg/kg（T）+10mg/kg（M）群、1mg/kg（T）+15mg/kg（M）群および3mg/kg（T）+10mg/kg（M）群における患者で認められた。

10

【0148】

本試験は、M E D I 4 7 3 6 およびトレメリムマブが好ましい薬物動態学的特性を有し、薬剤の組み合わせによりs P D - L 1が抑制されることを示す。さらに、M E D I 4 7 3 6 は、現在治療中の被験者の大部分において十分な耐容性を示す。

【0149】

実施例3：進行型N S C L Cを有する患者におけるトレメリムマブと組み合わせたM E D I 4 7 3 6の第1b相非盲検試験

20

阻害性P D - L 1およびC T L A - 4経路は、T細胞活性化の制御における主要な役割を果たす。M E D I 4 7 3 6（M）は、P D - L 1のP D - 1およびC D - 80への結合を遮断するヒトI g G 1モノクローナル抗体である。トレメリムマブ（T）は、C T L A - 4を標的とするヒトI g G 2モノクローナル抗体である。M E D I 4 7 3 6およびトレメリムマブの双方は、単剤として安全性特性および有望な臨床活性を促進することを示している。つまり、それらが免疫抑制に寄与する明らかな相互作用を遮断することから、M E D I 4 7 3 6 +トレメリムマブの併用療法は、進行型非小細胞肺癌を有する患者（p t s）において、いずれかの薬剤単独と比べて抗腫瘍活性の増強を提供し得る。

【0150】

この第1相試験は、進行型N S C L Cを有する患者におけるM E D I 4 7 3 6 +トレメリムマブ併用療法の安全性/耐容性、抗腫瘍活性、薬物動態（P K）および免疫原性を評価することである。試験は、用量漸増段階および用量拡大段階を有する。

30

【0151】

結果：2014年12月4日時点で患者61名が治療を受けている（表2）。

【0152】

## 【表 2】

表 2

コホート	用量
1a	3 mg/kg M q4w + 1 mg/kg T
2a	10 mg/kg M q4w + 1 mg/kg T
3a	15 mg/kg M q4w + 1 mg/kg T
3b	10 mg/kg M q4w + 3 mg/kg T
4	20 mg/kg M q4w + 1 mg/kg T
4a	15 mg/kg M q4w + 3 mg/kg T
5	15 mg/kg M q4w + 10 mg/kg T
5a	20 mg/kg M q4w + 3 mg/kg T
6	20 mg/kg M q4w + 10 mg/kg T
8	10 mg/kg M q2w + 1 mg/kg T
9	10 mg/kg M q2w + 3 mg/kg T
10	10 mg/kg M q2w + 10 mg/kg T

10

20

MEDI4736 (M) + トレメリムマブ(T)

Q4W = 4 週毎; Q2W = 2 週毎

## 【 0 1 5 3 】

全体として、全グレード（ 10% の患者 ）において最も頻発した薬剤関連 A E は、下痢、疲労、そう痒症、増加したアラニントランスアミナーゼ（ A L T ）およびアミラーゼであり、それらはステロイドを含む標準治療ガイドラインにより管理可能であった。全患者にわたる最も頻発した グレード 3 の薬剤関連 A E （ 5% ）は、大腸炎、下痢、増加したアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ A S T ）および A L T であった。中断につながる薬剤関連 A E は、大腸炎（ 6.6% ）、下痢（ 3.3% ）、間質性肺炎（ 3.3% ）、増加した A S T （ 3.3% ）および A L T （ 1.6% ）、咳（ 1.6% ）および呼吸困難（ 1.6% ）であり、10 mg / kg の M E D I 4 7 3 6 （ q 4 w ）コホート + 1 mg / kg のトレメリムマブコホートにおいて 1 名の治療関連死（多発性筋炎）が生じた。少なくとも 1 回の 8 週スキャンを受けた被験者 3 1 名の内、患者 8 名（ 26% ）で最良総合効果が報告され、患者 1 1 名（ 36% ）で安定疾患が報告された。

30

## 【 0 1 5 4 】

これらの有望な結果は、M E D I 4 7 3 6 + トレメリムマブの組み合わせが管理可能な安全性特性および初期臨床活性を有することを示す。

40

## 【 0 1 5 5 】

結果：2015年1月27日時点で、10のコホートにわたる患者74名が治療を受けている（表3）。

## 【 0 1 5 6 】



【表 3 - 1】

表3  
人口統計およびベースライン特性

特性	1a I 3 mg/kg Q4W (N=3)		2a I 10 mg/kg Q4W (N=3)		3a I 15 mg/kg Q4W (N=18)		3b I 3 mg/kg Q4W (N=3)		4 I 1 mg/kg Q4W (N=18)	
	M	I	M	I	M	I	M	I	M	I
年齢 (年)	n = 3		n = 3		n = 18		n = 3		n = 18	
平均	73.7	67.3	67.3	66.2	66.2	63.7	63.7	64.2	64.2	64.2
標準偏差	3.8	3.5	3.5	7.1	7.1	16.7	16.7	7.7	7.7	7.7
中央値	72.0	67.0	67.0	66.5	66.5	54.0	54.0	66.0	66.0	66.0
(最小、最大)	(71, 78)	(64, 71)	(64, 71)	(53, 78)	(53, 78)	(54, 83)	(54, 83)	(49, 78)	(49, 78)	(49, 78)
性別	n = 3		n = 3		n = 18		n = 3		n = 18	
男性	1 (33.3%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	9 (50.0%)	9 (50.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	10 (55.6%)	10 (55.6%)	10 (55.6%)
女性	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	9 (50.0%)	9 (50.0%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	8 (44.4%)	8 (44.4%)	8 (44.4%)
ベースラインECOG状態	n = 1		n = 1		n = 5		n = 2		n = 5	
0	0 (0.0%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	5 (27.8%)	5 (27.8%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	5 (27.8%)	5 (27.8%)	5 (27.8%)
1	3 (100%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	13 (72.2%)	13 (72.2%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	13 (72.2%)	13 (72.2%)	13 (72.2%)
組織学的検査	n = 1		n = 1		n = 17		n = 3		n = 14	
扁平上皮	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)	1 (5.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
非扁平上皮	2 (66.7%)	3 (100%)	3 (100%)	17 (94.4%)	17 (94.4%)	3 (100%)	3 (100%)	14 (93.3%)	14 (93.3%)	14 (93.3%)
欠測	0	0	0	0	0	0	0	3	3	3
初期診断から 試験治療までの 期間(月)	n = 3		n = 3		n = 16		n = 3		n = 16	
平均	19.67	35.23	35.23	29.36	29.36	13.90	13.90	18.98	18.98	18.98
標準偏差	13.27	8.71	8.71	32.20	32.20	10.57	10.57	14.74	14.74	14.74
中央値	16.60	32.00	32.00	15.40	15.40	11.40	11.40	16.55	16.55	16.55
(最小、最大)	(8.2, 34.2)	(28.6, 45.1)	(28.6, 45.1)	(4.0, 127.8)	(4.0, 127.8)	(4.8, 25.5)	(4.8, 25.5)	(2.8, 68.2)	(2.8, 68.2)	(2.8, 68.2)
突然変異状態	n = 0		n = 0		n = 2		n = 0		n = 2	
EGFR	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (11.1%)	2 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)
ALK	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
KRAS	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (5.6%)	1 (5.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
突然変異なし	0 (0.0%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	14 (77.8%)	14 (77.8%)	3 (100%)	3 (100%)	12 (80.0%)	12 (80.0%)	12 (80.0%)
その他	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)	1 (5.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
未知	2 (66.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
欠測	0	0	0	0	0	0	0	3	3	3
喫煙歴	n = 1		n = 1		n = 3		n = 1		n = 3	
喫煙経験なし	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (16.7%)	3 (16.7%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
前/現喫煙者	2 (66.7%)	3 (100%)	3 (100%)	15 (83.3%)	15 (83.3%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	18 (100%)	18 (100%)	18 (100%)
書前の 全身性レジメン数	n = 1		n = 1		n = 4		n = 3		n = 4	
1	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (22.2%)	4 (22.2%)	3 (100%)	3 (100%)	4 (22.2%)	4 (22.2%)	4 (22.2%)
2	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (44.4%)	8 (44.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (33.3%)	6 (33.3%)	6 (33.3%)
3	2 (66.7%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	4 (22.2%)	4 (22.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (27.8%)	5 (27.8%)	5 (27.8%)

【 0 1 5 7 】

10

20

30

40

【表 3 - 2】

表3  
人口統計およびベースライン特性

特性	4a I 3 mg/kg Q4W M 15 mg/kg Q4W (N=14)		5 I 10 mg/kg Q4W M 15 mg/kg Q4W (N=9)		5a I 3 mg/kg Q4W M 20 mg/kg Q4W (N=6)		8 I 1 mg/kg Q2W M 10 mg/kg Q2W (N=14)		9 I 3 mg/kg Q2W M 10 mg/kg Q2W (N=11)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
年齢 (年)										
平均	14	68.6	9	63.7	6	67.2	14	66.6	11	57.3
標準偏差	4.5	7.3	7.3	10.1	10.1	16.5	10.7	16.5	16.5	
中央値	69.0	65.0	65.0	70.0	70.0	63.0	70.5	63.0	63.0	
(最小、最大)	(59, 76)	(54, 77)	(54, 77)	(50, 78)	(50, 78)	(22, 86)	(42, 77)	(22, 86)	(22, 86)	
性別										
男性	10	(71.4%)	4	(44.4%)	3	(50.0%)	7	(50.0%)	8	(72.7%)
女性	4	(28.6%)	5	(55.6%)	3	(50.0%)	7	(50.0%)	3	(27.3%)
ベースラインECOG状態										
0	6	(42.9%)	1	(11.1%)	1	(16.7%)	8	(57.1%)	1	(9.1%)
1	8	(57.1%)	8	(88.9%)	5	(83.3%)	6	(42.9%)	10	(90.9%)
組織学的検査										
扁平上皮	1	(7.1%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	3	(21.4%)	1	(9.1%)
非扁平上皮	13	(92.9%)	9	(100%)	6	(100%)	11	(78.6%)	10	(90.9%)
欠測	0		0		0		0		0	
n	13		9		6		11		11	
初期診断から 試験治療までの 期間(月)										
平均	20.72	26.89	26.89	38.88	38.88	18.25	18.25	24.16	24.16	
標準偏差	17.02	23.84	23.84	44.96	44.96	10.24	10.24	25.64	25.64	
中央値	14.10	19.70	19.70	23.10	23.10	17.40	17.40	15.10	15.10	
(最小、最大)	(1.0, 53.3)	(3.9, 81.7)	(3.9, 81.7)	(10.1, 128.2)	(10.1, 128.2)	(3.4, 37.7)	(3.4, 37.7)	(2.9, 82.9)	(2.9, 82.9)	
突然変異状態										
EGFR	0	(0.0%)	2	(22.2%)	1	(16.7%)	3	(21.4%)	1	(9.1%)
ALK	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(9.1%)
KRAS	2	(14.3%)	3	(33.3%)	2	(33.3%)	2	(14.3%)	4	(36.4%)
突然変異なし	8	(57.1%)	3	(33.3%)	3	(50.0%)	6	(42.9%)	5	(45.5%)
その他	1	(7.1%)	1	(11.1%)	1	(16.7%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
未知	3	(21.4%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	3	(21.4%)	0	(0.0%)
欠測	0		0		0		0		0	
喫煙歴										
喫煙経験なし	2	(14.3%)	1	(11.1%)	2	(33.3%)	5	(35.7%)	3	(27.3%)
前/現喫煙者	12	(85.7%)	8	(88.9%)	4	(66.7%)	9	(64.3%)	8	(72.7%)
事前の 全身性レジメン数										
1	4	(30.8%)	1	(11.1%)	1	(16.7%)	1	(7.1%)	3	(27.3%)
2	2	(15.4%)	2	(22.2%)	0	(0.0%)	4	(28.6%)	5	(45.5%)
3	2	(15.4%)	1	(11.1%)	4	(66.7%)	4	(28.6%)	0	(0.0%)

【 0 1 5 8 】

【表 3 - 3】

表3  
人口統計およびベースライン特性

特性	合計 (N=99)
年齢(年)	n 平均 65.2 標準偏差 9.6 中央値 67.0 (最小、最大) (22, 86)
性別	55 (55.6%) 44 (44.4%) 男性 女性
ベースラインECOG状態	31 (31.3%) 68 (68.7%) 0 1
組織学的検査	8 (8.3%) 88 (91.7%) 扁平上皮 非扁平上皮 欠測
初期診断から試験治療までの期間(月)	n 91
突然変異状態	平均 24.08 標準偏差 23.29 中央値 16.80 (最小、最大) (1.0, 128.2)
喫煙歴	EGFR 11 (11.5%) ALK 1 (1.0%) KRAS 17 (17.7%) 突然変異なし 56 (58.3%) その他 3 (3.1%) 未知 8 (8.3%) 欠測 3
喫煙歴なし前/現喫煙者	喫煙歴なし前/現喫煙者 18 (18.2%) 81 (81.8%)
事前の全身性レジメン数	1 22 (22.4%) 2 27 (27.6%) 3 24 (24.5%)

10

20

【0159】

併用投与される様々な用量およびスケジュールのMED I 4736およびトレメリムブについて試験した(図15)。MED I 4736の用量およびスケジュールリングは、3 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、および20 mg/kgで4週毎(q4w)、ならびに10 mg/kgで2週毎(q2w)を含んだ。トレメリムブの用量およびスケジュールリングは、1 mg/kg、3 mg/kg、および10 mg/kgで4週毎(q4w x 6用量)および12週毎(q12w x 3用量)を含んだ。

30

【0160】

用量 15 mg/kg Q4WのMED I 4736で完全なsPD-L1抑制が認められた(図16)。10 mg/kg Q4Wおよび15 mg/kg Q4Wで各々1名の被験者が、数回訪問時での部分的なsPD-L1抑制、次いで反復投与後の完全な抑制を示した。15 mg/kg Q4Wに従う被験者1名は、29日目で抑制されなかった。比較によると、用量 > 3 mg/kg Q2Wでの単剤MED I 4736(試験1108)の場合に完全な抑制が認められた。個別のsPD-L1特性をコホート毎に試験すると、10 mg/kg Q2W用量に従う被験者の > 95%において完全なsPD-L1抑制が認められた(図17)。

40

【0161】

MED I 4736およびトレメリムブを併用投与したとき、T細胞増殖の増加もまた認められた(図18)。細胞は、細胞増殖マーカーであるKi67と組み合わせたマーカーCD4およびCD8に対するFACS分析により選別した。ピークCD4+Ki67+細胞における単調な増加がトレメリムブ用量の増加とともに認められ、それはMED I 4736単独で認められたピークCD4+Ki67+での増加よりも大きかった。CD8+増殖性応答は、MED I 4736およびトレメリムブの併用では、MED I 4736単独の場合よりも大きかった。

【0162】

MED I 4736およびトレメリムブを受けた被験者では、MED I 4736単独の

50

場合と比べて、CD4 ICOS+およびCD4 HLA DR+細胞の増加が認められた(図19)。MEDI4736単独の場合、CD4+ICOS+細胞およびCD4+HLA DR+細胞における最小変化が認められ、すべての試験した併用投与は、MEDI4736と識別可能なパターンを有した。10mg/kgのトレメリムマブ投与の場合、CD4+ICOS+細胞およびCD4+HLA DR+細胞における最大増加が認められた。MEDI4736およびトレメリムマブを受けた被験者ではまた、MEDI4736単独の場合と比べて、CD4+Tエフェクター細胞およびTreg細胞(CD25hi CD127lo表現型もまた一部の活性化T細胞を含み得る)の増加が認められた(図20および図21)。

#### 【0163】

MEDI4736およびトレメリムマブ(すべての用量)を用いた治療で認められたNSCLCにおける臨床活性では、MEDI4736単独療法(10mg/kg Q2Wによる治療と比べて、奏効率の増加が示された(図22))。応答は、ベースライン+1のフォローアップスキャンで測定可能な疾患(初回フォローアップスキャン前の疾患進行または死亡に起因する中断を含む)を有する治療患者において評価可能であった。MEDI4736 NSCLC(CP1108)においては、12週の追跡調査を伴う患者のみを含めた。奏効率(ORR)は、完全寛解(CR)または部分寛解(PR)の確認されたものおよび未確認のものを含む。MEDI4736 NSCLC単独療法(CP1108、10mg/kg Q2W)においては、12週の最低期間で、安定疾患(SD)の最良総合効果(BOR)が認められる。MEDI4736およびトレメリムマブの組み合わせにおいては、7週の最低期間で、SDのBORが認められる。

#### 【0164】

MEDI4736およびトレメリムマブ(1mg/kg; 3mg/kg; および10mg/kgのトレメリムマブ用量)を投与したNSCLC患者の大部分において、腫瘍サイズの縮小または安定化が認められた(図23)。グレード3の有害事象の発生では、トレメリムマブ用量の増加により、有害事象の発生時間が減少することが示された(図24)。MEDI4736(10mg/kg; 315mg/kg; および20mg/kgでQ4Wまたは10mg/kgでQ2WのMEDI4736用量)およびトレメリムマブを投与したNSCLC患者の大部分において、腫瘍サイズの縮小または安定化が認められた(図25)。グレード3の有害事象の発生では、トレメリムマブ用量の増加が、MEDI4736用量の増加よりも有害事象の発生時間に影響することが示された(図26)。したがって、MEDI4736およびトレメリムマブの用量選択については、有効性および安全性を考慮することになる。

#### 【0165】

がん治療におけるトレメリムマブ単剤からの曝露データは、有効性を最大化するには一層の高曝露(>30mg/mL)が必要であることを支持している。これらのレベルは、平均で3mg/kgの用量で得られる。1mg/kgのトレメリムマブから得られる曝露は、単剤曝露-安全性の関係の分析に基づくと、3mg/kgの場合より低い毒性をもたらすものと想定される。特定の理論に拘束されない限り、1mg/kgのトレメリムマブはCTL A4を部分的に阻害するが、これは1mg/kgであっても免疫媒介性有害作用が(より低い発生率であるが)認められるためである。MEDI4736と組み合わせた1mg/kgのトレメリムマブは、相乗的な有効性が認められ、安全性特性がより高用量のトレメリムマブに対して改善される場合、最適であり得る。

#### 【0166】

1つの試験では、血清中のPD-L1シンクおよびsPD-L1の完全な抑制が、用量が3mg/kg Q2WのMEDI4736で認められた。マウスモデルにおいて最大腫瘍成長阻害(TGI)をもたらす薬物濃度(最低標的トラフ濃度として同定された100mg/mL)の場合、被験者の大部分でシンクの>99%の飽和を得るに基づき、単剤として使用するため、10mg/kg Q2Wの用量を選択した。トレメリムマブと組み合わせた10mg/kg Q4Wによると、一部の被験者においてsPD-L1の抑

10

20

30

40

50

制が認められた。投与密度はMEDI4736 Q2Wの場合により高く、CmaxはQ4Wの場合により高かった。Q4Wでのスケジュールリングにより、便益性の改善が得られる。他の被験者では、おそらくはこの用量レベルで得られる準最適なトラフレベルと組み合わせたPD-L1の上方制御に起因し、不完全な抑制が認められた。トレメリムマブと組み合わせて評価した10mg/kg Q4WでのMEDI4736により、100mg/mLの目標を下回るトラフ濃度がもたらされた。しかし、15mg/kgおよび20mg/kg Q4WでのMEDI4736の場合、目標レベルが得られ、またより高用量のMEDI4736は、これまで評価した全被験者においてsPD-L1抑制を維持した。トレメリムマブと組み合わせた10mg/kg以上のMEDI4736は、相乗的な有効性が認められ、安全性特性が改善される場合、最適であり得る。

10

## 【0167】

概して、MEDI4736およびトレメリムマブの組み合わせにおける傾向は、MEDI4736単独療法と比べて疾患を低下または安定化させることであり、また試験した最高用量でのMEDI4736およびトレメリムマブは、有害事象の発生率増加に関連していた(図27~29)。これらの結果は、MEDI4736およびトレメリムマブの組み合わせが十分な耐容性を示し、NSCLCに対する有効な治療法であるという可能性を有することを示している。

## 【0168】

実施例4：MEDI4736およびトレメリムマブを用いたNSCLCにおけるPD-L1陰性腫瘍の治療

20

被験者3名ずつを、コホート1a(1mg/kgのトレメリムマブおよび3mg/kgのMEDI4736)、コホート2a(1mg/kgのトレメリムマブおよび10mg/kgのMEDI4736)、コホート3a(1mg/kgのトレメリムマブおよび15mg/kgのMEDI4736)、およびコホート3b(3mg/kgのトレメリムマブおよび10mg/kgのMEDI4736)に入れて、被験者12名を治療した。コホート1aの被験者2名(被験者1名は両薬剤の2回投与後に同意の上中止した)は約115日の追跡調査を完了し；コホート2aの被験者は約56日の追跡調査を完了し；またコホート3aおよび3bの被験者は28日の追跡調査を完了した。

## 【0169】

試験中の被験者7名におけるPD-L1腫瘍発現データのベースラインレベルを表4(下記)に提供する。付加的情報を表5に提供する。

30

## 【0170】

## 【表4】

コホート	Mスコア	PD-L1結果(@25% Mスコアカットオフ)	BOR(2014年4月6日 カットオフ)	標的病変における最良変化
コホート5(15 MEDI4736/10トレメリムマブ)	13	陰性	非評価	非評価
コホート3a(15 MEDI4736/1トレメリムマブ)	0	陰性	未確認PR	65.2%縮小
コホート2a(10 MEDI4736/1トレメリムマブ)	0	陰性	PD	3.7%増加
コホート2a(10 MEDI4736/1トレメリムマブ)	7	陰性	SD	1.6%増加
コホート3a(15 MEDI4736/1トレメリムマブ)	2	陰性	SD	26.7%縮小
コホート3b(10 MEDI4736/3トレメリムマブ)	2	陰性	未確認PR	38.9%縮小
コホート3b(10 MEDI4736/3トレメリムマブ)	0	陰性	PD	23.5%増加

40

## 【0171】

【表5】

コホート	910	3+ 腫瘍細胞	2+ 腫瘍細胞	1+ 腫瘍細胞	Mスコア	PD-L1発現② 陽性(%) コホート	記録日	採取日	BOR(2014年4月6日カットオフ)	腫瘍縮小における 腫瘍変化	状況
コホート5(15 MED)4736/10 トレメリウムマブ	2000060020	0	8	5	13	陰性	2014年6月16日	2014年4月8日	非評価	非評価	治療中。8週目スキャンを待機
コホート3a(15 MED)4736/1 トレメリウムマブ	2000060009	0	0	0	0	陰性	2014年6月16日	2014年1月8日	未確認PR	65.2%縮小	治療中。16週目スキャンを待機
コホート2a(10 MED)4736/1 トレメリウムマブ	2000060004	0	0	0	0	陰性	2014年6月16日	2012年2月25日	PD	3.7%増加	20週目、増悪期を過ぎて治療中。
コホート2a(10 MED)4736/1 トレメリウムマブ	2000062007	0	5	2	7	陰性	2014年6月16日	2011年3月31日	SD	1.6%増加	20週目で治療中。
コホート3a(15 MED)4736/1 トレメリウムマブ	2000060014	0	2	0	2	陰性	2014年6月16日	2017年6月12日	SD	26.7%縮小	8週目で治療停止(大腸炎)
コホート3b(10 MED)4736/3 トレメリウムマブ	2000062015	0	1	1	2	陰性	2014年6月16日	2013年10月4日	未確認PR	38.9%縮小	12週目で治療中。
コホート3b(10 MED)4736/3 トレメリウムマブ	2000060010	0	0	0	0	陰性	2014年6月16日	2013年8月1日	PD	23.5%増加	8週目で治療停止(大腸炎/PD)

表5

【0172】

NSCLC患者の対象組織を、免疫組織化学により、ホルマリン固定およびパラフィン包埋組織試料中でのPD-L1発現について特徴づけた。試料は、PD-L1膜染色で25%以上の腫瘍細胞を含有する場合、「PD-L1陽性」と判定した。これを免疫組織化学膜(M)-スコアと表す。全試料をPD-L1発現に対して「陰性」とスコア化した。

10

20

30

40

50

腫瘍評価は、7名中6名の患者に対して適用可能である。患者3名をトレメリムマブおよびMEDI 4736の組み合わせを用いて治療した。

【0173】

患者2名を未確認の部分寛解者（PR）として同定し、2名が安定疾患（SD）を有し、また2名が進行性疾患（PD）を有した。全部で6名の患者において、腫瘍試料をPD-L1発現について分析する>6か月前に採取し、6中3の生検試料を、分析する>2年前に採取した。これらのデータは、MEDI 4736およびトレメリムマブの組み合わせが、貯蔵した組織試料に基づくPD-L1陰性NSCLCにおいて活性があることを示す。

【0174】

MEDI 4736およびトレメリムマブの投与時、PD-L1陰性NSCLCを有する大部分の患者が、併用療法に应答し、またMEDI 4736単独療法（CP1108、10mg/kg Q2W）と比べて腫瘍サイズの縮小または安定化を示した（図30）。PD-L1陽性NSCLCを有する患者もまた、MEDI 4736単独療法と比べてMEDI 4736およびトレメリムマブの組み合わせに应答し、また腫瘍サイズの縮小または安定化を示した（図31）。PD-L1陰性NSCLCを有する患者の結果をトレメリムマブの用量によってグループ化したとき、10mg/kg Q4Wまたは15mg/kg Q4WでのMEDI 4736と併用投与した1mg/kgのトレメリムマブまたは3mg/kgのトレメリムマブは、疾患を制御または低減するのに有効であった（図32）。その結果をMEDI 4736の用量によってグループ化したとき、結果はまた、10mg/kg Q4W~15mg/kg Q4WでのMEDI 4736と併用投与した1mg/kg~3mg/kgのトレメリムマブが、疾患を制御または低減するのに有効であることを示した（図33）。MEDI 4736およびトレメリムマブを受けた全NSCLC患者の分析によると、PD-L1-およびPD-L1+NSCLC患者が治療に应答することが示された（図34A~図34Dおよび図35~図37；表6~表9）。

【0175】

10

20

【表 6】

表6  
最良総合効果-評価可能な全被験者  
評価可能な集団の応答

MEDI4736 (M)およびトレチムマブ(T)

	コホート					
	1a	2a	3a	3b	4	
	3 mg/kg (M) + 1 mg/kg (T) Q4W N=3	10 mg/kg (M) + 1 mg/kg (T) Q4W N=3	15 mg/kg (M) + 1 mg/kg (T) Q4W N=12	10 mg/kg (M) + 3 mg/kg (T) Q4W N=3	20 mg/kg (M) + 1 mg/kg (T) Q4W N=11	
					4a	
					15 mg/kg (M) + 3 mg/kg (T) Q4W N=13	
					5	
					15 mg/kg (M) + 10 mg/kg (T) Q4W N=9	
完全寛解	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
部分寛解	0 ( 0.0%)	1 (33.3%)	4 (33.3%)	1 (33.3%)	3 (27.3%)	4 (30.8%)
安定疾患	0 ( 0.0%)	1 (33.3%)	4 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (18.2%)	3 (23.1%)
進行性疾病悪	3 (100%)	1 (33.3%)	1 ( 8.3%)	1 (33.3%)	4 (36.4%)	4 (30.8%)
評価不可	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	3 (25.0%)	0 ( 0.0%)	2 (18.2%)	2 (15.4%)

MEDI4736 (M)およびトレチムマブ(T)

	コホート		
	5a	8	9
	20 mg/kg (M) + 3 mg/kg (T) Q4W N=6	10 mg/kg (M) + 1 mg/kg (T) Q2W N=10	10 mg/kg (M) + 3 mg/kg (T) Q2W N=9
			全コホート N=79
完全寛解	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
部分寛解	1 (16.7%)	0 ( 0.0%)	2 (22.2%)
安定疾患	2 (33.3%)	3 (30.0%)	2 (22.2%)
進行性疾病悪	1 (16.7%)	5 (50.0%)	4 (44.4%)
評価不可	2 (33.3%)	2 (20.0%)	1 (11.1%)
			12 (15.2%)



【表 7】

表7  
最良総合効果-PD-L1陽性被験者  
評価可能な集団の応答

		MED4736 (M)およびトレリマブ(T) コホート				
		1a	2a	3a	3b	4a
		3 mg/kg (M) + 1 mg/kg (T) Q4W N=0	10 mg/kg (M) + 1 mg/kg (T) Q4W N=0	15 mg/kg (M) + 1 mg/kg (T) Q4W N=2	10 mg/kg (M) + 3 mg/kg (T) Q4W N=0	20 mg/kg (M) + 1 mg/kg (T) Q4W N=4
完全寛解	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
部分寛解	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	3 (75.0%)	0 ( 0.0%)
安定疾患	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 (50.0%)	0 ( 0.0%)	1 (25.0%)	0 ( 0.0%)
進行性疾患	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
評価不可	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 (50.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
						15 mg/kg (M) + 10 mg/kg (T) Q4W N=3

最良総合効果-PD-L1陽性被験者  
評価可能な集団の応答

		MED4736 (M)およびトレリマブ(T) コホート			
		5a	8	9	全コホート
		20 mg/kg (M) + 3 mg/kg (T) Q4W N=2	10 mg/kg (M) + 1 mg/kg (T) Q2W N=1	10 mg/kg (M) + 3 mg/kg (T) Q2W N=4	N=16
完全寛解	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
部分寛解	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	2 (50.0%)	6 (37.5%)
安定疾患	1 (50.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 (25.0%)	5 (31.3%)
進行性疾患	0 ( 0.0%)	1 (100%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	2 (12.5%)
評価不可	1 (50.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 (25.0%)	3 (18.8%)

【 0 1 7 7 】

10

20

30

40

【表 8】

表8  
最良総合効果-PD-L1陰性被験者  
評価可能な集団の応答

	MED4736 (M)およびトレリマブ(T)				
	1a 3 mg/kg (M) + 1 mg/kg (T) Q4W N=2	2a 10 mg/kg (M) + 1 mg/kg (T) Q4W N=3	3a 15 mg/kg (M) + 1 mg/kg (T) Q4W N=6	4 20 mg/kg (M) + 1 mg/kg (T) Q4W N=5	5 15 mg/kg (M) + 10 mg/kg (T) Q4W N=3
完全寛解	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
部分寛解	0 ( 0.0%)	1 (33.3%)	3 (50.0%)	1 (33.3%)	3 (50.0%)
安定疾患	0 ( 0.0%)	1 (33.3%)	1 (16.7%)	1 (33.3%)	1 (16.7%)
進行性疾病	2 (100%)	1 (33.3%)	1 (16.7%)	3 (60.0%)	1 (16.7%)
評価不可	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 (16.7%)	1 (20.0%)	1 (16.7%)

	MED4736 (M)およびトレリマブ(T)				
	5a 20 mg/kg (M) + 3 mg/kg (T) Q4W N=2	8 10 mg/kg (M) + 1 mg/kg (T) Q2W N=4	9 10 mg/kg (M) + 3 mg/kg (T) Q2W N=1	全コホート N=35	
完全寛解	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	
部分寛解	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	9 (25.7%)	
安定疾患	1 (50.0%)	2 (50.0%)	1 (100%)	9 (25.7%)	
進行性疾病	1 (50.0%)	1 (25.0%)	0 ( 0.0%)	13 (37.1%)	
評価不可	0 ( 0.0%)	1 (25.0%)	0 ( 0.0%)	4 (11.4%)	

【 0 1 7 8 】

10

20

30

40

【表 9】

表9  
最良総合効果-PD-L1非評価被験者  
評価可能な集団の応答

	MED14736 (M)およびトレリムマブ(T) cohorts				
	1a 3 mg/kg (M) + 1 mg/kg (T) Q4W N=1	2a 10 mg/kg (M) + 1 mg/kg (T) Q4W N=0	3a 15 mg/kg (M) + 1 mg/kg (T) Q4W N=4	3b 10 mg/kg (M) + 3 mg/kg (T) Q4W N=0	4 20 mg/kg (M) + 1 mg/kg (T) Q4W N=2
完全寛解	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
部分寛解	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 (25.0%)	0 ( 0.0%)	1 (14.3%)
安定疾患	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	2 (50.0%)	0 ( 0.0%)	2 (28.6%)
進行性疾患	1 (100%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	3 (42.9%)
評価不可	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	1 (25.0%)	0 ( 0.0%)	1 (14.3%)

	MED14736 (M)およびトレリムマブ(T) cohorts				
	5a 20 mg/kg (M) + 3 mg/kg (T) Q4W N=2	6 10 mg/kg (M) + 1 mg/kg (T) Q2W N=5	8 10 mg/kg (M) + 3 mg/kg (T) Q2W N=4	9 15 mg/kg (M) + 10 mg/kg (T) Q4W N=3	全 cohorts N=28
完全寛解	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)
部分寛解	1 (50.0%)	0 ( 0.0%)	0 ( 0.0%)	3 (10.7%)	3 (10.7%)
安定疾患	0 ( 0.0%)	1 (20.0%)	0 ( 0.0%)	5 (17.9%)	5 (17.9%)
進行性疾患	0 ( 0.0%)	3 (60.0%)	4 (100%)	15 (53.6%)	15 (53.6%)
評価不可	1 (50.0%)	1 (20.0%)	0 ( 0.0%)	5 (17.9%)	5 (17.9%)

10

20

30

40

【 0 1 7 9 】

当業者は、本明細書に記載される開示の具体的な態様に対する多数の均等物を理解するか、または単に通常の実験を用いて確認できるであろう。かかる均等物は、以下の特許請求の範囲によって包含されるように意図される。

【 0 1 8 0 】

50

様々な出版物が本明細書中に引用され、その開示内容はそれら全体が参照により援用される。

## 【0181】

前述の発明が、理解を深めることを目的として図面および実施例によって一部詳細に説明されているが、特定の変化および修飾を添付の特許請求の範囲の範囲内で実行できることは明白であろう。

## 【0182】

配列表

配列番号1 M E D I 4 7 3 6 V L

EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSCRASQRVSSSYLAWYQOKPGQAPRLLIYDASSR  
ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS L P W T F G Q G T K V E I K

10

配列番号2 M E D I 4 7 3 6 V H

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

配列番号3 - M E D I 4 7 3 6 V H C D R 1  
R Y W M S

配列番号4 - M E D I 4 7 3 6 V H C D R 2  
N I K Q D G S E K Y Y V D S V K G

20

配列番号5 - M E D I 4 7 3 6 V H C D R 3  
E G G W F G E L A F D Y

配列番号6 - M E D I 4 7 3 6 V L C D R 1  
R A S Q R V S S S Y L A

配列番号7 - M E D I 4 7 3 6 V L C D R 2  
D A S S R A T

配列番号8 - M E D I 4 7 3 6 V L C D R 3  
Q Q Y G S L P W T

配列番号9 トレメリムマブV L

30

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

配列番号10 トレメリムマブV H

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

40

V H

配列番号11 - トレメリムマブV H C D R 1  
G F T F S S Y G M H

配列番号12 - トレメリムマブV H C D R 2  
V I W Y D G S N K Y Y A D S V

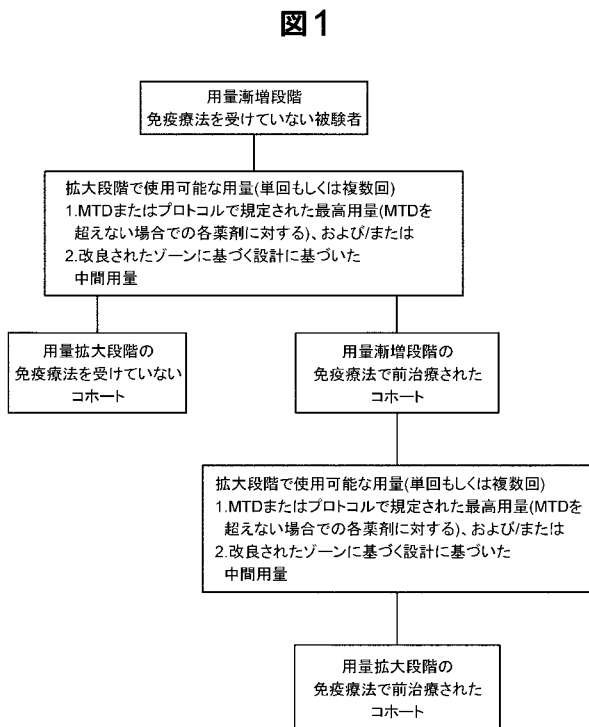
配列番号13 - トレメリムマブV H C D R 3  
T A V Y Y C A R D P R G A T L Y Y Y Y Y G M D V

配列番号14 - トレメリムマブV L C D R 1  
R A S Q S I N S Y L D

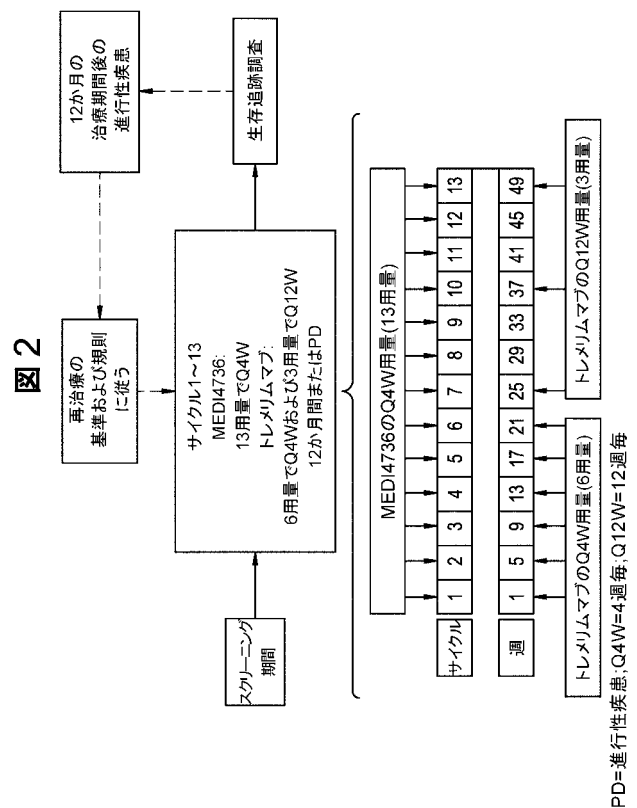
50

配列番号 15 - トレメリムマブ VL CDR 2  
 A A S S L Q S  
 配列番号 16 - トレメリムマブ VL CDR 3  
 Q Q Y Y S T P F T

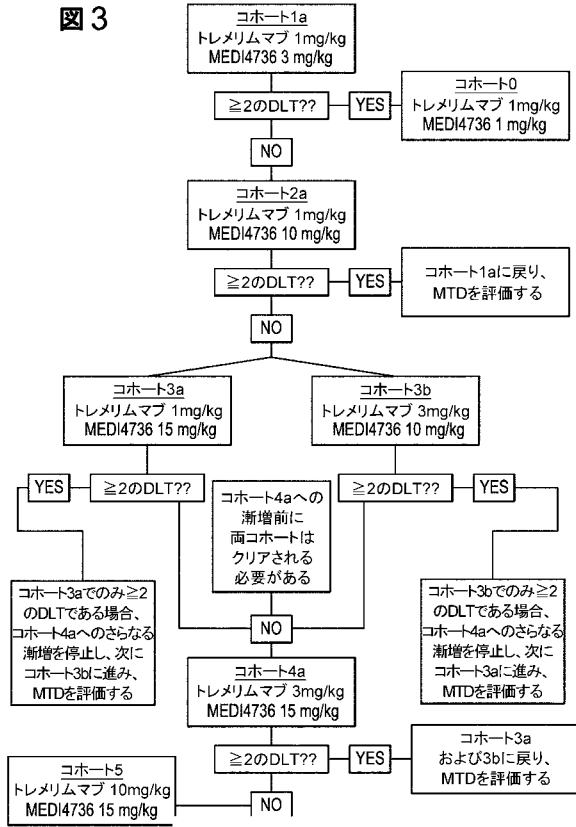
【 図 1 】



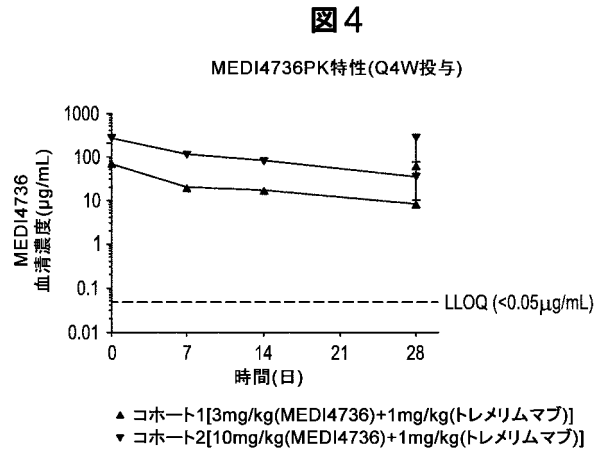
【 図 2 】



【 図 3 】



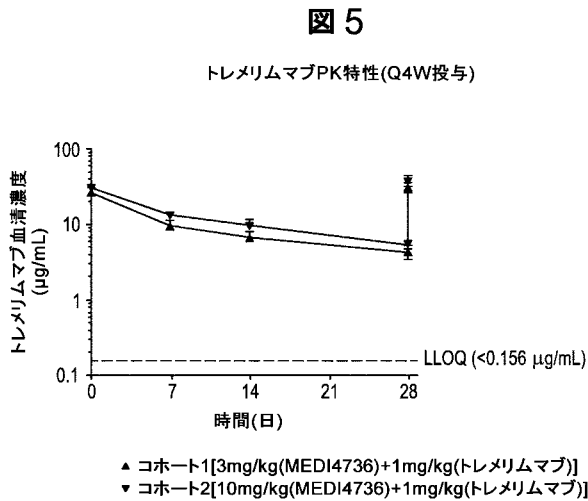
【 図 4 】



MEDI4736PKパラメータ

コホート	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>T</sub> (µg/mL*日)	C <sub>trough</sub> (µg/mL)
1 (3 mg/kg) (N=3)	67.36 (7.085)	625.3 (47.98)	8.85 1.80
2 (10 mg/kg) (N=2)	266.7 (72.15)	2860 (286.2)	35.65 (4.65)

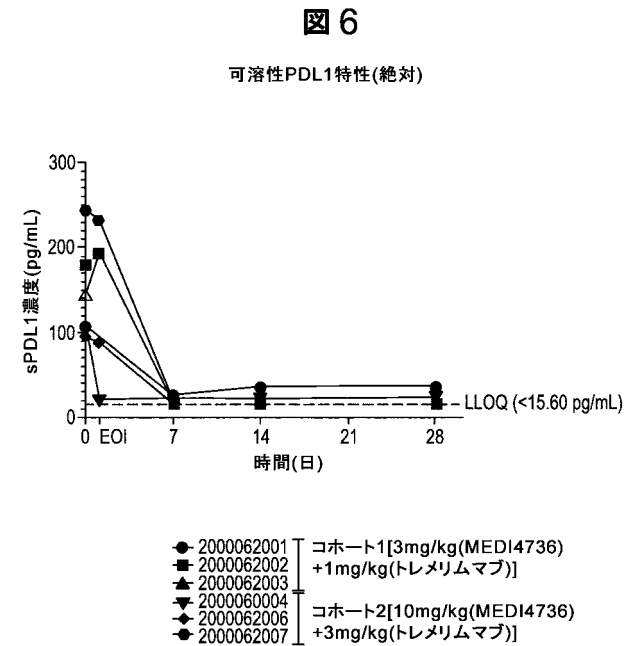
【 図 5 】



トレメリムマブPKパラメータ

コホート	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>T</sub> (µg/mL*日)	C <sub>trough</sub> (µg/mL)
1 (1 mg/kg) (N=3)	27.07 (3.669)	262.2 (9.347)	4.21 (1.05)
2 (1mg/kg) (N=2)	30.40 (0.6557)	338.8 (27.20)	5.33 (0.75)

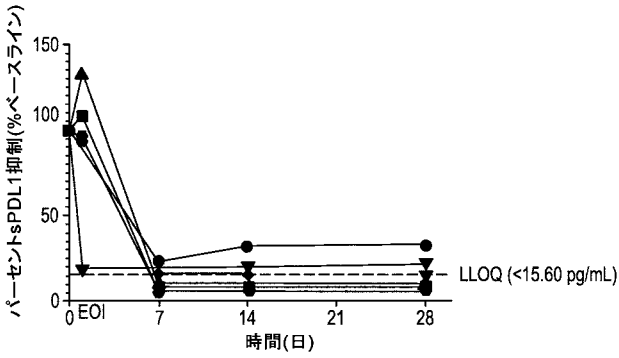
【 図 6 】



【 図 7 】

図 7

可溶性PDL1特性(ベースラインの%)

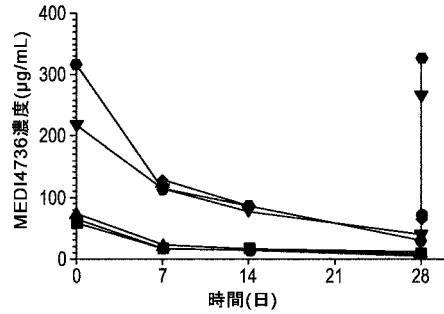


- 2000062001 コホート1[3mg/kg(MEDI4736)
- 2000062002 +1mg/kg(トレメリム マブ)]
- ▲ 2000062003
- ▼ 2000060004 コホート2[10mg/kg(MEDI4736)
- ◆ 2000062006 +3mg/kg(トレメリム マブ)]
- 2000062007

【 図 8 】

図 8

MEDI4736個別のPK特性

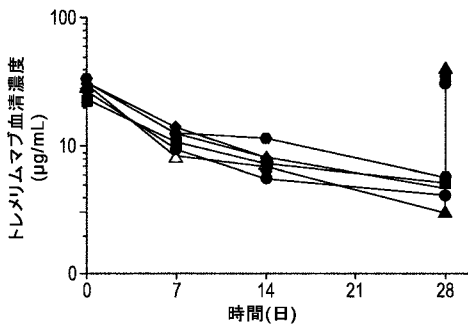


- 2000062001 コホート1[3mg/kg(MEDI4736)
- 2000062002 +1mg/kg(トレメリム マブ)]
- ▲ 2000062003
- ▼ 2000060004 コホート2[10mg/kg(MEDI4736)
- ◆ 2000062006 +3mg/kg(トレメリム マブ)]
- 2000062007

【 図 9 】

図 9

トレメリム マブ個別のPK特性



- 2000062001 コホート1[3mg/kg(MEDI4736)
- 2000062002 +1mg/kg(トレメリム マブ)]
- △ 2000062003
- ▲ 2000062004 コホート2[10mg/kg(MEDI4736)
- ◆ 2000062006 +3mg/kg(トレメリム マブ)]
- 2000062007

【 図 1 0 A 】

図10A

重症度	irAEs <sup>1)</sup>	あらゆる他の事象
グレード1	なし	注入関連反応 MEDI4736またはトレメリムマブの注入速度は50%低下し、得るまたは事象の解消まで一時的に中断される 治療責任医師の監督で施設標準薬にアセトアミノフェンおよびまたは抗ヒスタミン剤が投与される可能性がある 次の投与前に投薬を考慮する あらゆる他のAEについては、用量調節は必要でない
グレード2	内分泌疾患の場合 MEDI4736およびトレメリムマブを休止する 内分泌疾患が制御される場合、MEDI4736およびトレメリムマブを再開する 皮膚学的AEの場合 MEDI4736およびトレメリムマブの投与を休止しない 重症化した場合 ≤グレード1に解消するまでMEDI4736およびトレメリムマブを休止する ≤グレード1への解消が最大限の支持的治療(ルチコステロイドを含む)の開始から3日以内に生じる場合、次の計画された投与前、MEDI4736およびトレメリムマブの投与を再開する。そうでなければ、MEDI4736およびトレメリムマブを中断する。 あらゆる他のAEの場合 ≤グレード1に解消するまでMEDI4736およびトレメリムマブを休止する ≤グレード1への解消が30日以内に生じない場合、MEDI4736およびトレメリムマブを中断する。	注入関連反応の場合 MEDI4736またはトレメリムマブの注入速度は50%低下し、得るまたは事象の解消まで一時的に中断される 治療責任医師の監督で施設標準薬にアセトアミノフェンおよびまたは抗ヒスタミン剤が投与される可能性がある 次の投与前に投薬を考慮する あらゆる他のAE ≤グレード1またはベースラインに解消するまでMEDI4736およびトレメリムマブを休止する ≤グレード1への解消が30日以内に生じない場合、MEDI4736およびトレメリムマブを中断する

AE=有害事象、irAE=免疫関連有害事象、L1L=正常上限、irAEの管理は免疫抑制剤の投与(およびまたは内分泌疾患に対するホルモン補充療法)を必要とし得る。特定の時間枠でこの方式で管理されるirAEの解消は許容される。

【 図 1 0 B 】

図10B

副作用	「AE」	あらゆる他の事象
グレード3	<p><b>内分泌治療の場合</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>MEDI4736およびトレレミムマブを中止する</li> <li>内分泌疾患が制御される場合、次の計画された投与時、MEDI4736およびトレレミムマブの投与を再開する</li> </ul> <p><b>選択的ARAEの場合</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>グレード1またはベースラインに軽減するまでMEDI4736およびトレレミムマブを中止する</li> <li>グレード1またはベースラインへの軽減が30日以内に生じない場合、MEDI4736およびトレレミムマブを中断する</li> <li>トランスアミナーゼの上昇<math>\geq 5 \times \text{ULN}</math>の場合、グレード1またはベースラインに軽減するまでMEDI4736およびトレレミムマブを中止する。上昇が7日以内にグレード2に格下げするかまたは14日以内にグレード1またはベースラインに軽減する場合は、次の計画された投与時、MEDI4736およびトレレミムマブの投与を再開する。そうでなければ、MEDI4736およびトレレミムマブを中断する</li> <li>トランスアミナーゼの上昇<math>\geq 3 \times \text{ULN}</math>の場合、MEDI4736およびトレレミムマブを中断する</li> </ul> <p><b>認知力に由来する副作用</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>認知力の上昇<math>\geq 4 \times \text{ULN}</math>の場合、グレード1またはベースラインに軽減するまでMEDI4736およびトレレミムマブを中止する。上昇が7日以内にグレード2(<math>\geq 3 \times \text{ULN}</math>)に格下げするかまたは14日以内にグレード1またはベースラインに軽減する場合は、次の計画された投与時、MEDI4736およびトレレミムマブの投与を再開する。そうでなければ、MEDI4736およびトレレミムマブを中断する</li> <li>認知力の上昇<math>\geq 3 \times \text{ULN}</math>の場合、MEDI4736およびトレレミムマブを中断する</li> </ul> <p><b>あらゆる他の(AE)の場合</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>MEDI4736およびトレレミムマブを中断する</li> </ul>	<p><b>過剰投与および注入関連反応の場合</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>MEDI4736およびトレレミムマブを中止する</li> </ul> <p><b>あらゆる他のAEの場合</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>グレード1またはベースラインに軽減するまでMEDI4736およびトレレミムマブを中止する</li> <li>7日以内にグレード2に格下げするかまたは14日以内にグレード1またはベースラインに軽減する場合は、次の計画された投与時、MEDI4736およびトレレミムマブの投与を再開する。そうでなければ、MEDI4736およびトレレミムマブを中断する</li> </ul>
グレード4	MEDI4736およびトレレミムマブを中断する	MEDI4736およびトレレミムマブを中止する

AEは有害事象、sAEは副作用、AEは副作用、ULNは正常上限、sAEの管理は副作用管理の投与および/または内分泌治療に対するホルモン補充療法を必要とし得る。特定の時期でこの方法で管理されるAEの頻度は提示される。

【 図 1 1 】

図11

コホート	MEDI4736×12用量	トレレミムマブQ4W×6用量 およびQ12W×3用量
1a	3	1
2a	10	1
3a	15	1
3b	10	3
4a	15	3
5	15	10

主な試験基準

**補償**

1. 限局進行性で切除不能または転移性のNSCLCの再発性/難治性
2. 免疫療法を受けていない

**拡大**

1. 限局進行性で切除不能または転移性のNSCLCの再発性/難治性
2. 免疫療法を受けていないコホートおよび免疫療法で前治療されたコホート

**目的**

1. 一次: MTDまたはプロトコルで規定された最高用量(MTD)および安全性特性を超えない場合で各薬剤に対する
2. 二次: 抗腫瘍活性、免疫原性、PK/PD

**安全性評価**

1. サイクル1: 1週毎で4週間
2. サイクル2~6: 1~2週毎
3. サイクル7~12: 1週毎

**応答基準**

1. 改良を伴うRECIST1.1を用いた8週毎の一次応答基準

【 図 1 2 】

図12

	NSCLC Q4WにおけるMEDI4736(M)およびトレレミムマブ(T) 2014年4月23日カットオフ				
	1a	2a	3a	3b	4a
登録された被験者	3	3	3	3	28週目
ライン番号	1,2,3	4,3,3	4,5,3	2,1,3	
腫瘍	1-Sq, 2-Non-sq, 1-KRAS	3-Non-sq	1-Sq, 2-Non-sq, 1-EGFR (T790)	3-Non-sq	
治療中の被験者	0	2	3	2	
コホートの登録完了	2013年11月7日	2014年1月17日	2014年2月14日	2014年2月26日	
DLT期間 (日数)	56	28	28(プロトコル) 56(前コホートでの1つのAEにより延長)	28(プロトコル) 56(前コホートでの1つのAEにより延長)	28日
次の計画されたコホート登録					

Q4W=4週毎

【 図 1 3 】

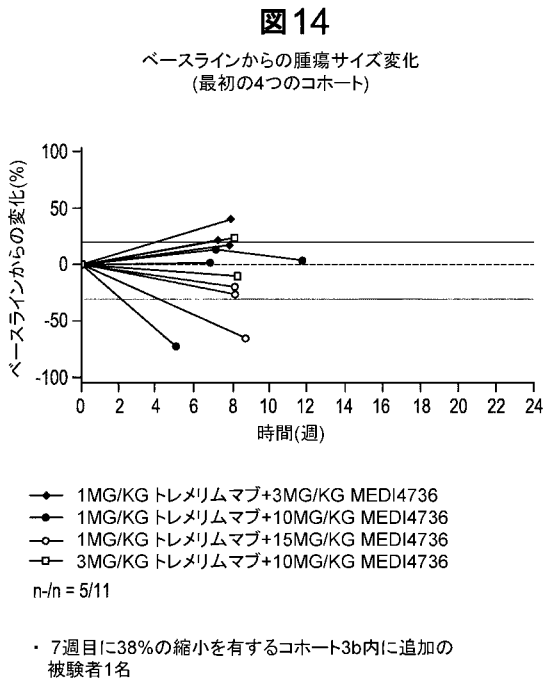
図13

	関連AE MEDI4736(M)およびトレレミムマブ(T) Q4W 2014年4月23日カットオフ				
	1a	2a	3a	3b	4a
任意のAE (N)	3	3	3	2	
任意のG3/G4 AE	0	1*	1	1	
SAE	1	1*	1	1	
AEからD/C	1	1	0	1	
関連AE	1	2	3	1	
関連G3/G4	0	1*	1	1	
G5	0	1*	0	0	
関連のAEからD/C	0	1*	0	1	

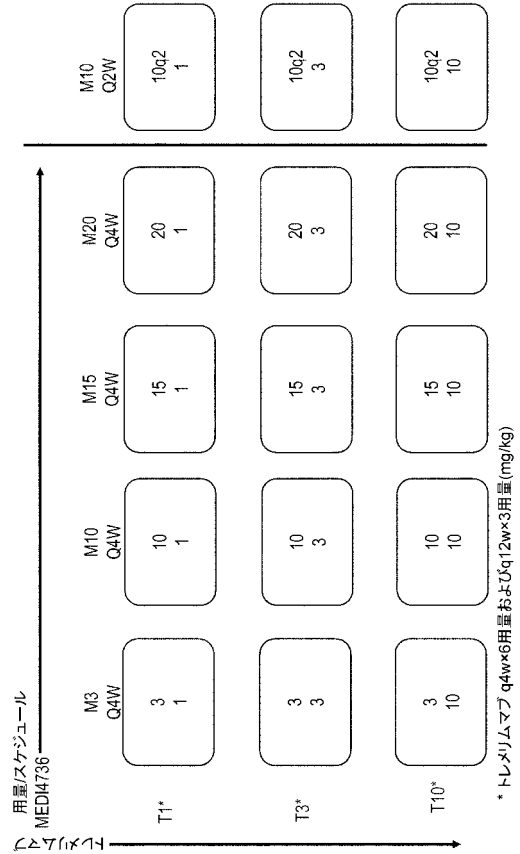
注: \* (28週目開始)



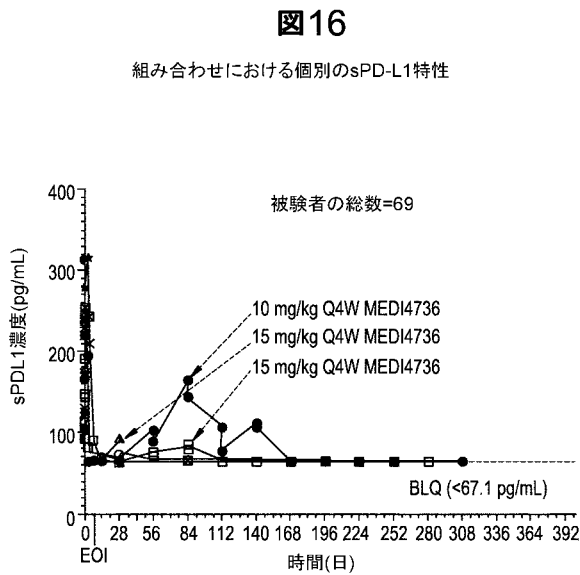
【 図 1 4 】



【 図 1 5 】

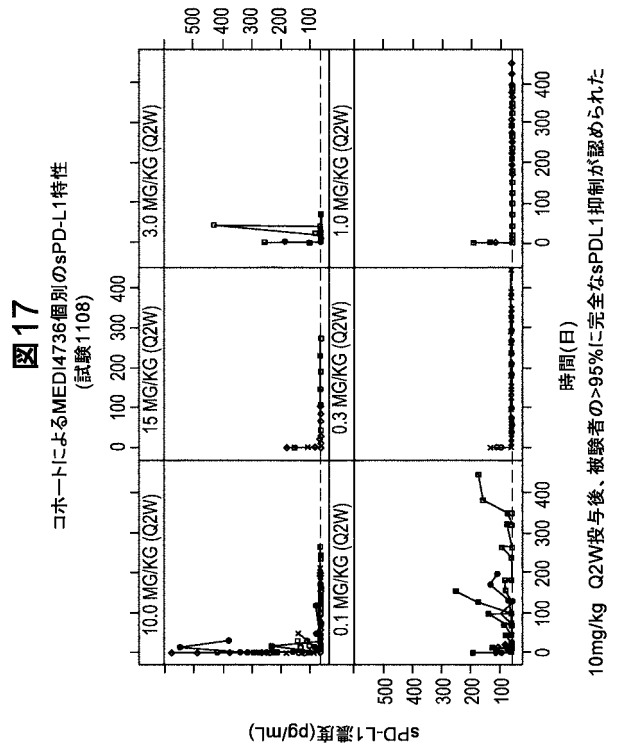


【 図 1 6 】

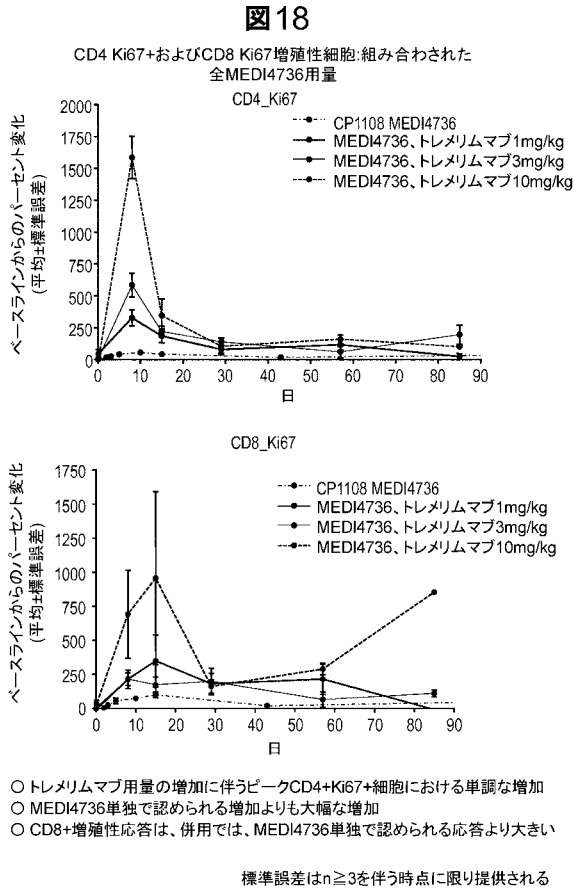


- 用量 $\geq$ 15mg/kg Q4WのMEDI4736で完全なsPD-L1抑制
- 10mg/kg Q4Wおよび15mg/kg Q4W各々の被験者1名が、数回の訪問時に部分的なsPD-L1抑制、次いで反復投与後に完全な抑制を示した
  - 被験者1名は、15mg/kg Q4W後、29日目に抑制されなかった(利用可能なデータは制限)
- 用量>3mg/kg Q2Wでの単剤MEDI4736(試験1108)の場合、完全な抑制が認められた

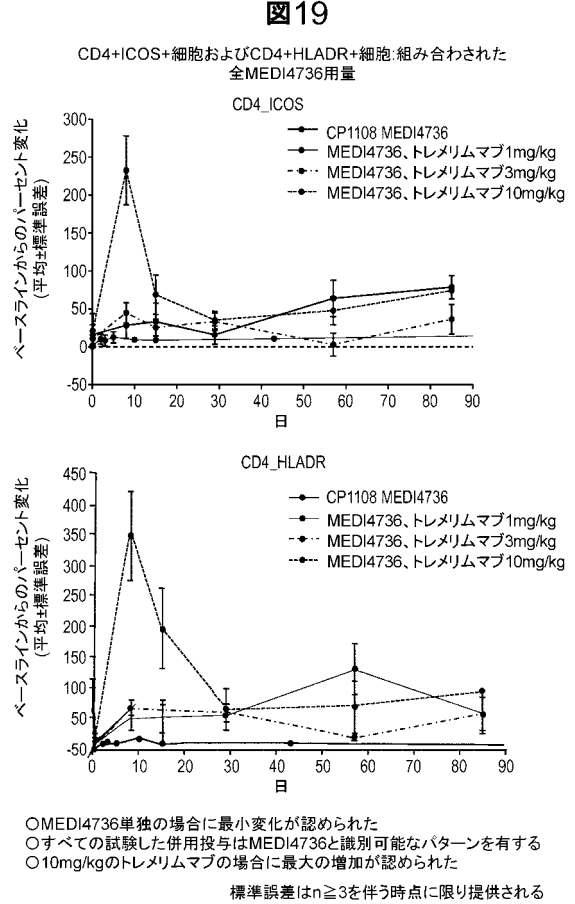
【 図 1 7 】



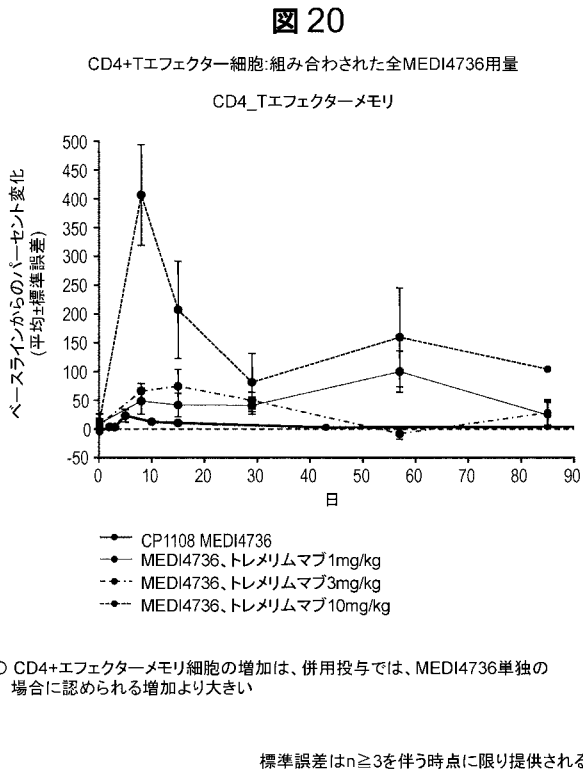
【 図 1 8 】



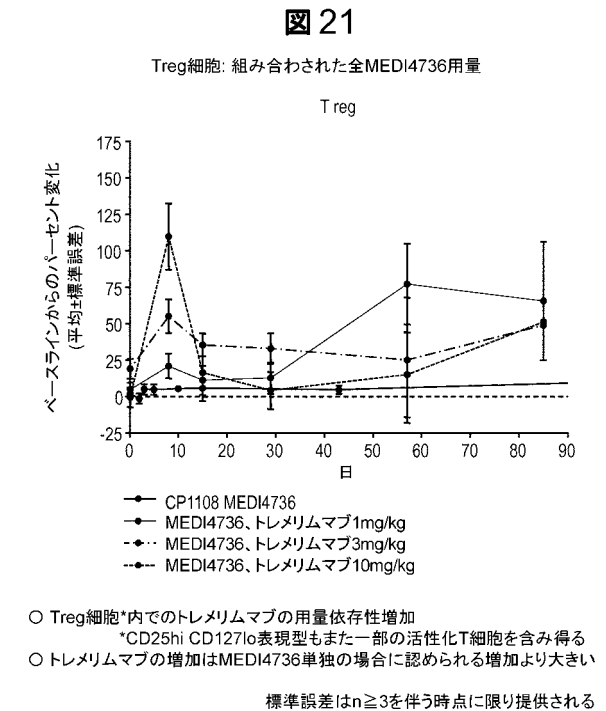
【 図 1 9 】



【 図 2 0 】



【 図 2 1 】



【 図 2 2 】

図 22  
臨床活性: 組み合わせ対MED14736単独療法

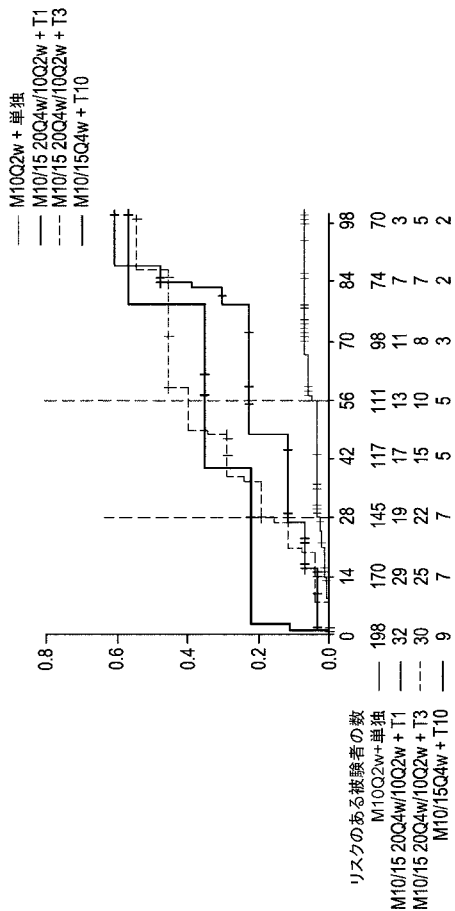
	MED14736/トレレムマブの組み合わせ (全用量)		MED14736 10 mg/kg Q2W CP1108 (NSCLC)	
	ORR n/N, % (95%CI)	SD n/N, % (95%CI)	ORR n/N, % (95%CI)	SD n/N, % (95%CI)
評価可能な応答	12/53 23% (12.3, 36.2)	14/53 26% (15.3, 40.3)	25/166 15% (10.0, 21.4)	41/166 25% (18.3, 32.0)
PD-L1+	4/11 36% (10.9, 69.2)	3/11 27% (6.0, 61.0)	14/56 25% (14.4, 38.4)	10/56 18% (8.9, 30.4)
PD-L1-	6/24 25% (9.8, 46.7)	7/24 29% (12.6, 51.1)	6/63 7% (2.7, 15.1)	28/63 34% (23.7, 44.9)
PD-L1未知	2/18 11% (1.4, 34.7)	4/18 22% (6.4, 47.6)	5/27 19% (6.3, 38.1)	3/27 11% (2.4, 29.2)

- ・ MED14736/トレレムマブの組み合わせにおける2015年1月27日時点のデータ。  
MED14736 NSCL(CP1108)における2014年10月31日時点のデータ。
- ・ 評価可能な応答: ベースライン+≥1のフローアッパスキヤンでの測定可能な疾患(初回フローアッパスキヤン  
前の疾患進行または死亡に起因する中断を含む)を有する治療患者。
- ・ MED14736 NSCLC (CP1108)においては、≥12週の追跡調査を伴う患者のみを含めた。
- ・ ORRは、CRまたはPRの確認されたものおよび未確認のものを含む。MED14736 NSCLC(CP1108)においては、  
12週の最低期間で、SDのBORが認められる。MED14736/トレレムマブの組み合わせにおいては、  
7週の最低期間で、SDのBORが認められる。

【 図 2 4 】

図 24

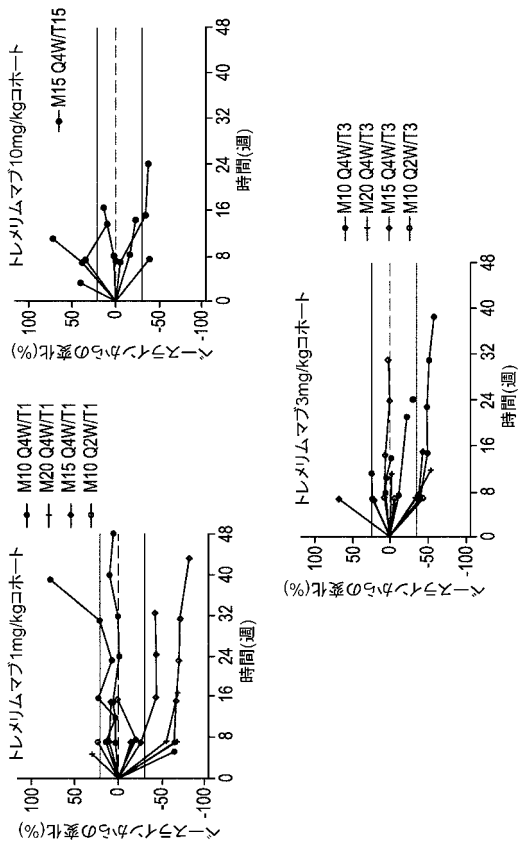
安全性の概要: 1対3対10で固定されたトレレムマブを  
伴う組み合わせコホート対MED14736単独療法における  
≥グレード3の関連AEの発生時間



【 図 2 3 】

図 23

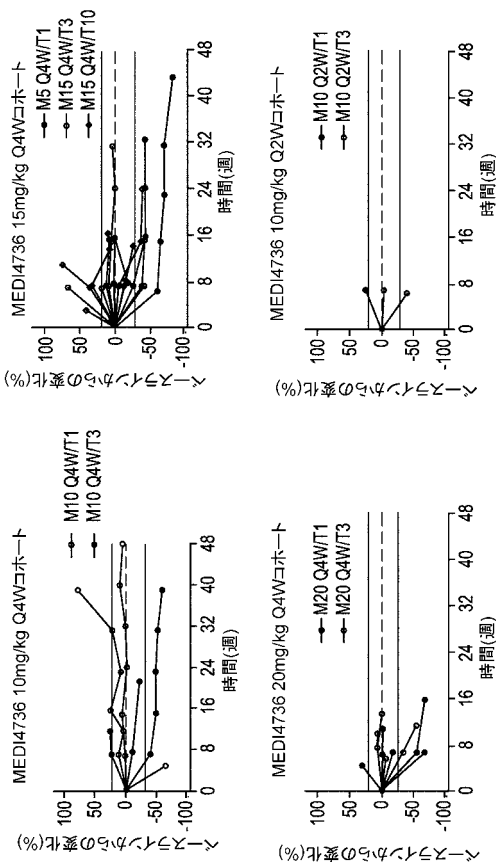
スパイダープロット: 1対3対10で固定された  
トレレムマブを伴う組み合わせコホート



【 図 2 5 】

図 25

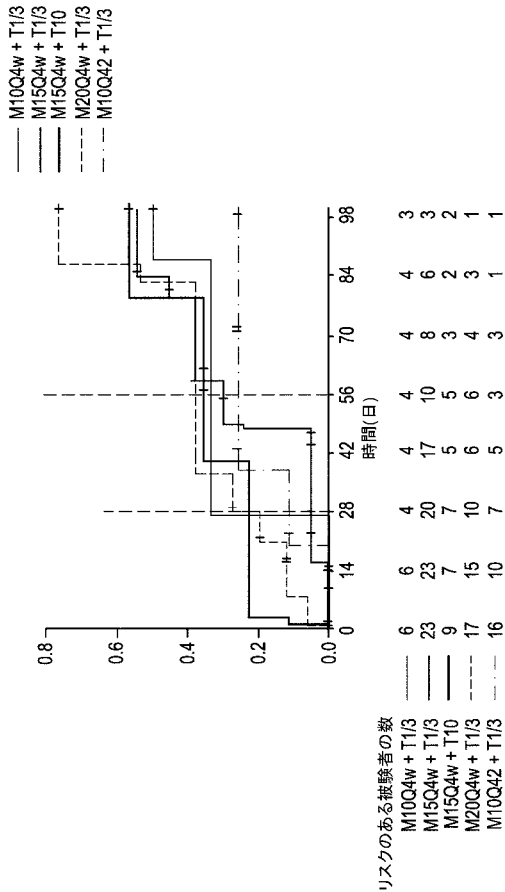
スパイダープロット: Q4Wに10対15対20、Q2Wに10で  
固定されたMED14736を伴う組み合わせコホート



【 図 26 】

図 26

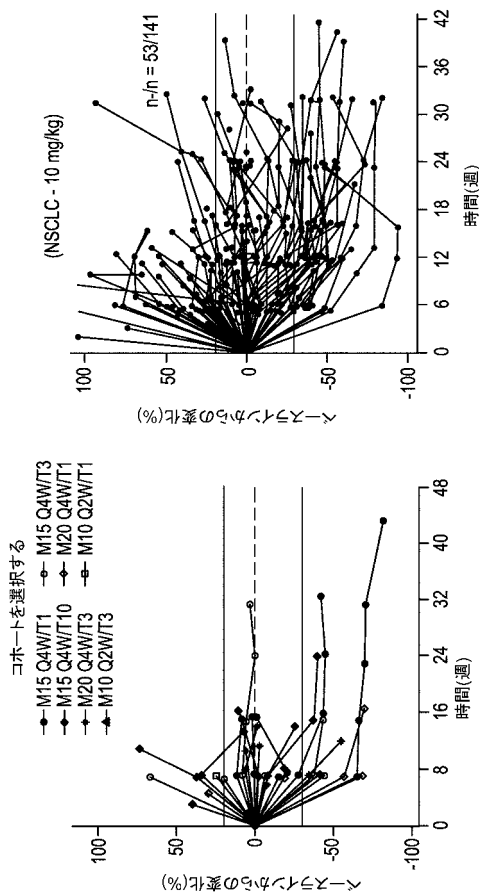
安全性の概要: Q4Wに10対15対20とQ2Wに10で固定されたMEDI4736を伴う組み合わせコホートにおける≥グレード3の関連AEの発生時間



【 図 27 】

図 27

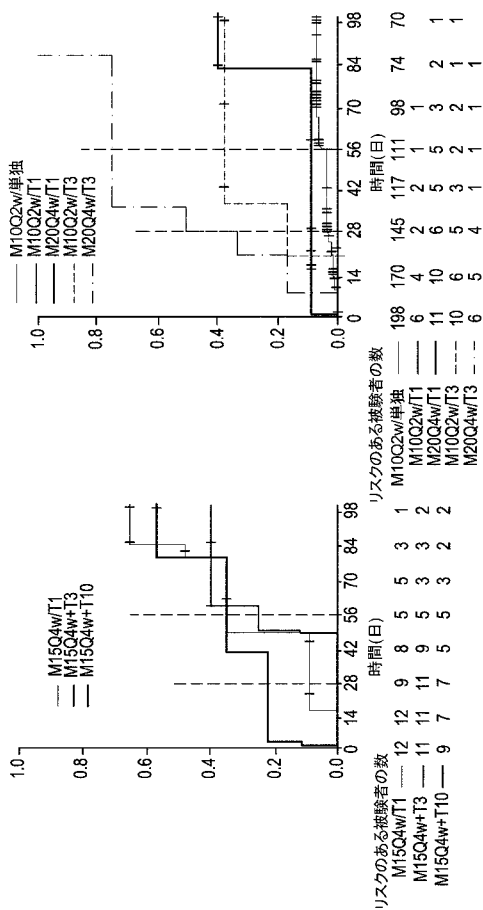
臨床活性: 組み合わせ対MEDI4736単独療法



【 図 28 】

図 28

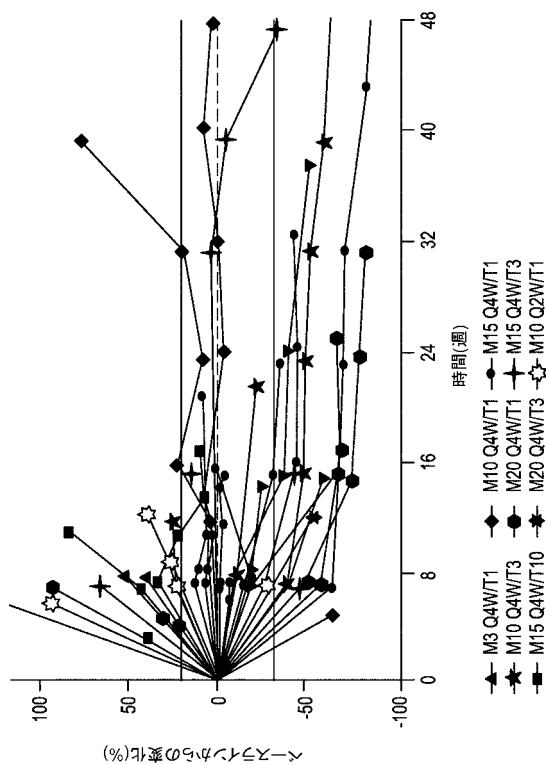
安全性の概要: 選択された組み合わせコホート対MEDI4736単独療法における≥グレード3の関連AEの発生時間



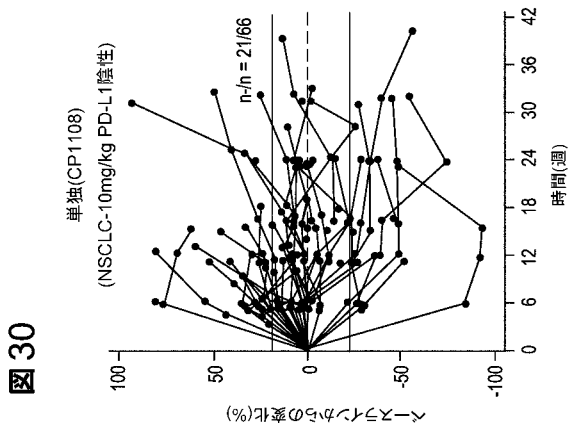
【 図 29 】

図 29

ベースラインからの腫瘍サイズ変化



【 図 3 0 】



【 図 3 1 】

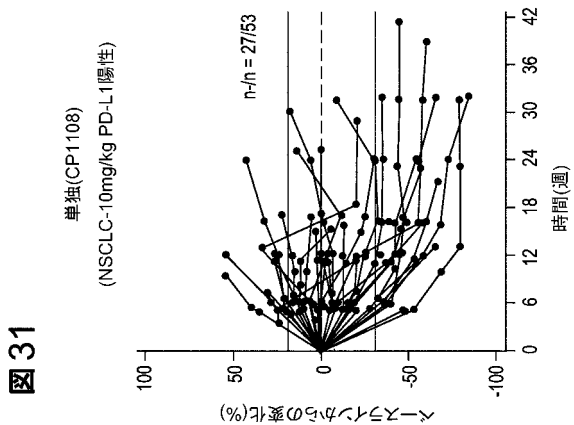
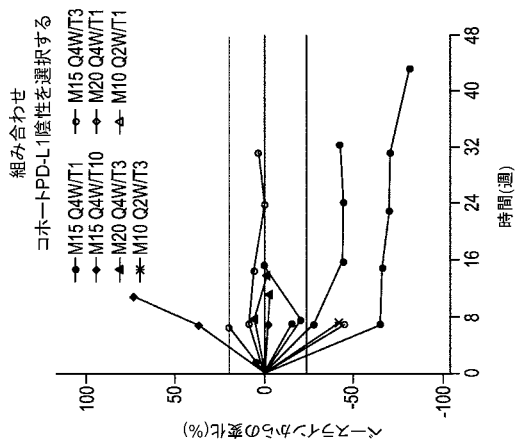


図 30

図 31

【 図 3 2 】



【 図 3 3 】

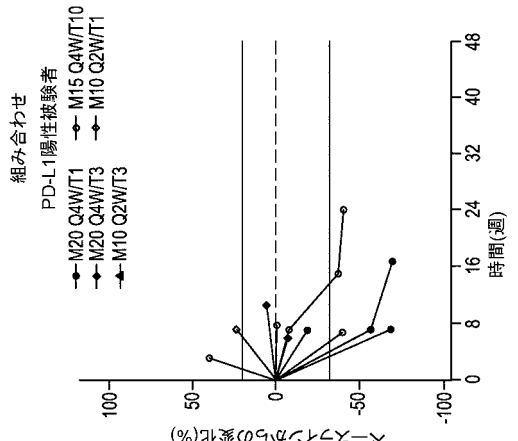


図 32

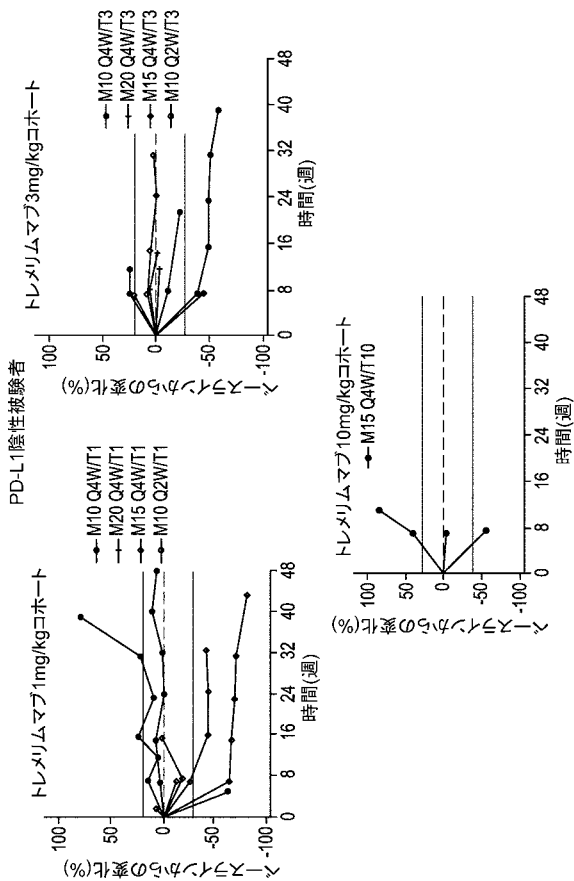
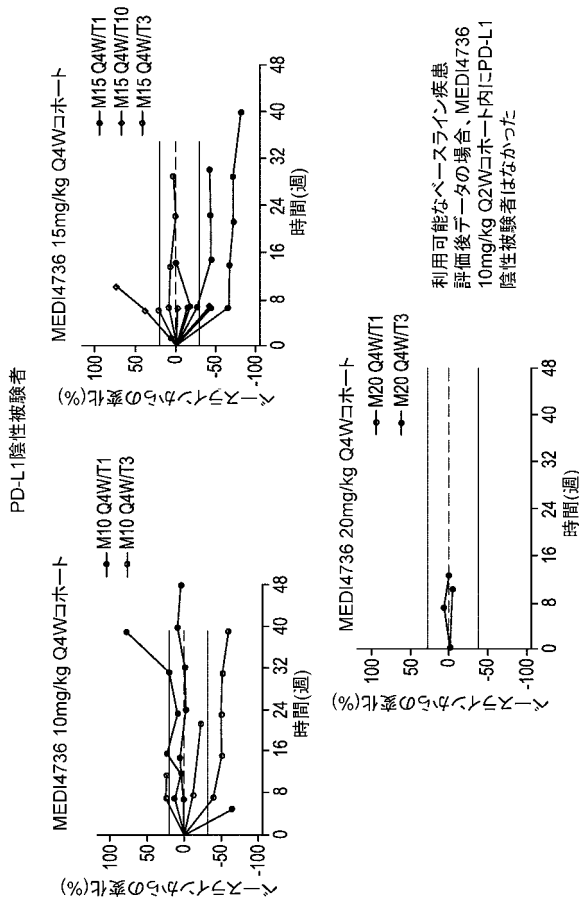


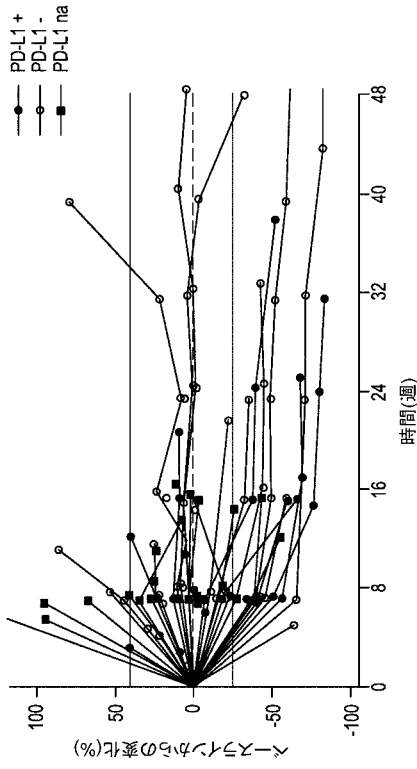
図 33



【 図 3 4 A 】

図 34A

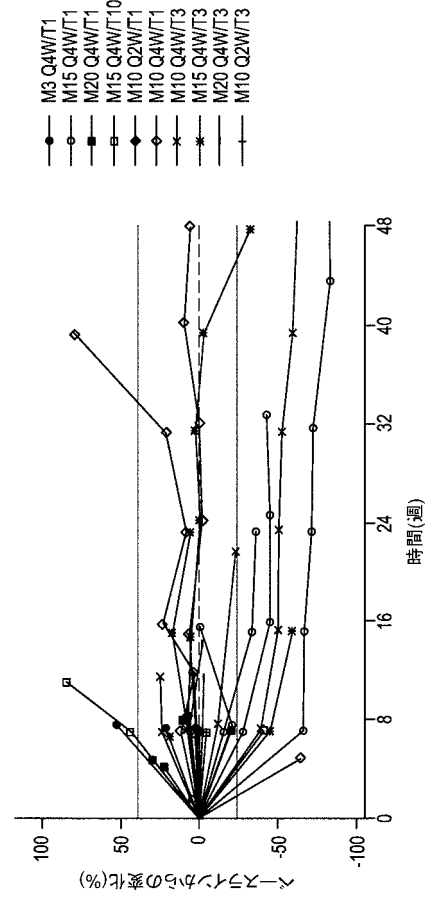
ベースラインからの腫瘍サイズ変化



【 図 3 4 B 】

図 34B

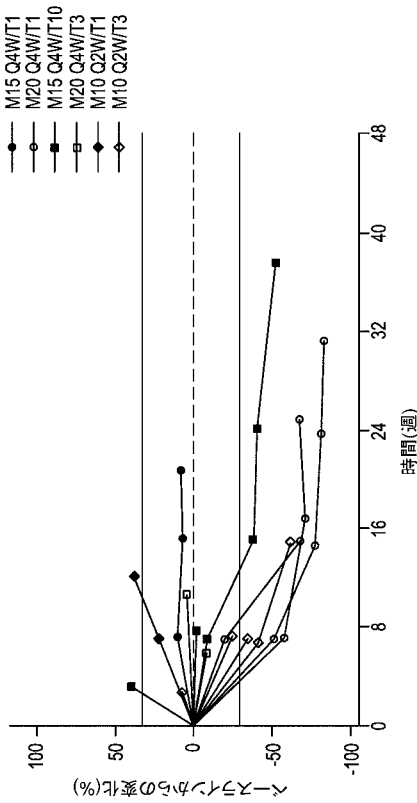
ベースラインからの腫瘍サイズ変化-PD-L1陰性被験者



【 図 3 4 C 】

図 34C

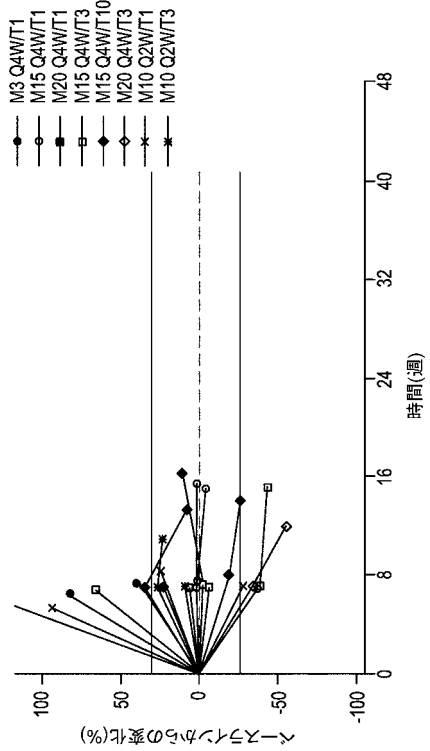
腫瘍サイズのベースラインからの変化-PD-L1陽性被験者



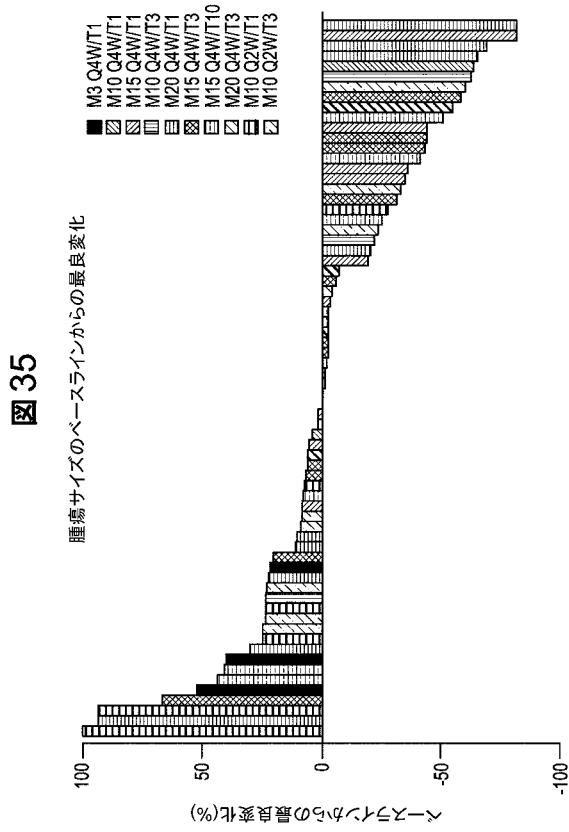
【 図 3 4 D 】

図 34D

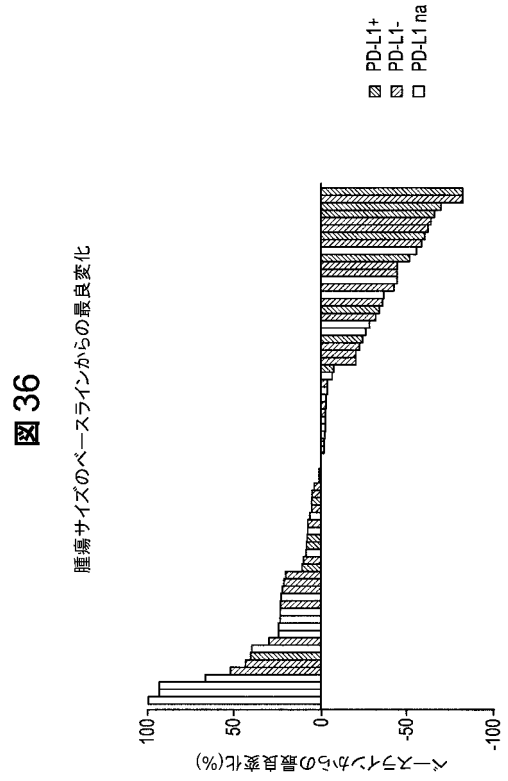
腫瘍サイズのベースラインからの変化-PD-L1非評価被験者



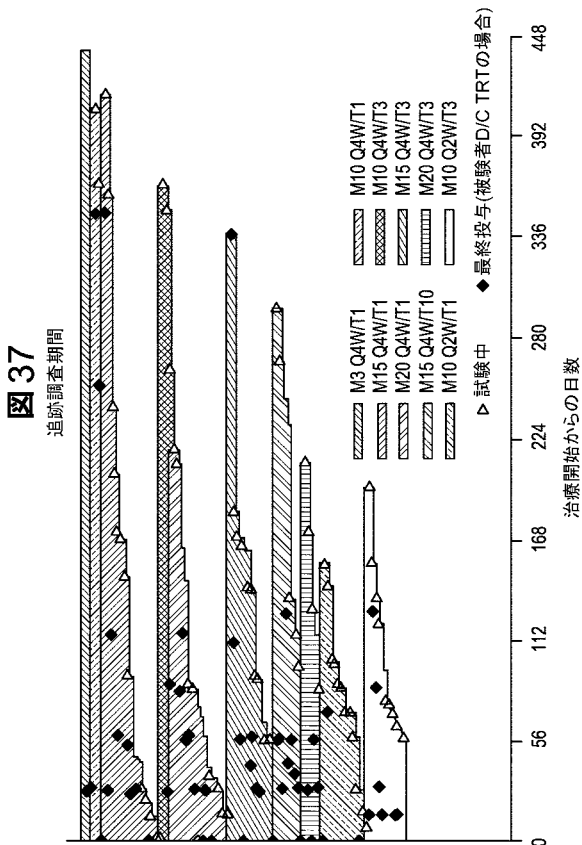
【 図 3 5 】



【 図 3 6 】



【 図 3 7 】



【配列表】

2017520520000001.app



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2015/060523
---

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61P35/00 A61K39/395 ADD. C07K16/28		
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		
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>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Medimmune: "A Phase 1b Study of MEDI4736 in Combination With Tremelimumab in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov", 27 November 2013 (2013-11-27), XP055200326, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02000947?term=medi4736+tremelimumab&rank=10 [retrieved on 2015-07-06] the whole document ----- -/--	1-101
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
8 July 2015		31/07/2015
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
		Covone-van Hees, M

1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2015/060523
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Ludwig Institute For Cancer Research: "A Phase 1 Study to Evaluate MEDI4736 in Combination With Tremelimumab - Full Text View - ClinicalTrials.gov",  29 October 2013 (2013-10-29), XP55200327, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC T01975831?term=medi4736+tremelimumab&rank=11&submit_fld_opt=[retrieved on 2015-07-06] the whole document	65-101
X	JOSE LUIS PEREZ-GRACIA ET AL: "Orchestrating immune check-point blockade for cancer immunotherapy in combinations", CURRENT OPINION IN IMMUNOLOGY, vol. 27, 1 April 2014 (2014-04-01), pages 89-97, XP055200525, ISSN: 0952-7915, DOI: 10.1016/j.coi.2014.01.002 [retrieved on 2015-07-06] the whole document	1-101
X	CHAMPIAT STÉPHANE ET AL: "Incorporating immune-checkpoint inhibitors into systemic therapy of NSCLC", JOURNAL OF THORACIC ONCOLOGY, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, US, vol. 9, no. 2, 1 February 2014 (2014-02-01), pages 144-153, XP008173876, ISSN: 1556-1380, DOI: 10.1097/JTO.0000000000000074 the whole document	1-101
X	KYI CHRISANN ET AL: "Checkpoint blocking antibodies in cancer immunotherapy", FEBS LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 588, no. 2, 23 October 2013 (2013-10-23), pages 368-376, XP028669971, ISSN: 0014-5793, DOI: 10.1016/J.FEBSLET.2013.10.015 page 374, column 2, paragraph 1 - page 375, column 1, paragraph 1	1-101
X	CALLAHAN MARGARET K ET AL: "At the Bedside: CTLA-4-and PD-1-blocking antibodies in cancer immunotherapy", JOURNAL OF LEUKOCYTE BIOLOGY, vol. 94, no. 1, July 2013 (2013-07), pages 41-53, XP002741867, ISSN: 0741-5400 the whole document	1-101
	----- -/--	

1

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2015/0660523

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/100562 A2 (MED COLLEGE GEORGIA RES INST [US]; UNIV MINNESOTA [US]; SHARMA MADHAV) 21 August 2008 (2008-08-21) claims; examples -----	1-101
A	US 2012/328693 A1 (LAN KENG-LI [TW] ET AL) 27 December 2012 (2012-12-27) the whole document -----	1-101
A	WO 2013/169388 A1 (H LEE MOFFITT CANCER CT & RES [US]) 14 November 2013 (2013-11-14) examples -----	1-101
A	WO 2013/172926 A1 (UNIV YALE [US]) 21 November 2013 (2013-11-21) examples -----	1-101

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/060523

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008100562 A2	21-08-2008	US 2010055111 A1 WO 2008100562 A2	04-03-2010 21-08-2008
US 2012328693 A1	27-12-2012	CN 102836441 A TW 201300529 A US 2012328693 A1 US 2014105934 A1	26-12-2012 01-01-2013 27-12-2012 17-04-2014
WO 2013169388 A1	14-11-2013	US 2015118245 A1 WO 2013169388 A1	30-04-2015 14-11-2013
WO 2013172926 A1	21-11-2013	US 2015140017 A1 WO 2013172926 A1	21-05-2015 21-11-2013

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

C 0 7 K 16/30

(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, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, 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, KN, KP, KR, 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, UA, UG, US

(74)代理人 100169971

弁理士 菊田 尚子

(74)代理人 100188271

弁理士 塚原 優子

(72)発明者 ナーワル, ラジェッシュ

アメリカ合衆国 20878 メリーランド州, ゲイサーズバーグ, ワン メディミューン ウェイ, メディミューン, エルエルシー

(72)発明者 ロピンス, ポール

アメリカ合衆国 20878 メリーランド州, ゲイサーズバーグ, ワン メディミューン ウェイ, メディミューン, エルエルシー

(72)発明者 カラクンネル, ジョイソン

アメリカ合衆国 20878 メリーランド州, ゲイサーズバーグ, ワン メディミューン ウェイ, メディミューン, エルエルシー

(72)発明者 ダル, モハメド エム.

アメリカ合衆国 20878 メリーランド州, ゲイサーズバーグ, ワン メディミューン ウェイ, メディミューン, エルエルシー

Fターム(参考) 4C085 AA14 BB01 CC23 EE03 GG02

4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 CA40 DA76 EA28 FA71