

(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2019-524820

(P2019-524820A)

(43) 公表日 令和1年9月5日 (2019.9.5)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 45/06 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/06	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 5
<b>A 6 1 P 35/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/04	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 31/4523 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4523	
<b>A 6 1 K 39/395 (2006.01)</b>	A 6 1 K 39/395 T	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 52 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2019-507777 (P2019-507777)  
 (86) (22) 出願日 平成29年8月11日 (2017.8.11)  
 (85) 翻訳文提出日 平成31年4月10日 (2019.4.10)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/046458  
 (87) 国際公開番号 W02018/031865  
 (87) 国際公開日 平成30年2月15日 (2018.2.15)  
 (31) 優先権主張番号 62/374, 437  
 (32) 優先日 平成28年8月12日 (2016.8.12)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 米国 (US)

(71) 出願人 509012625  
 ジェネンテック, インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウス  
 サンフランシスコ ディーエヌエー  
 ウェイ 1  
 (74) 代理人 110002077  
 園田・小林特許業務法人  
 (72) 発明者 チュン, ニコラス  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 940  
 80, サウス サンフランシスコ, デ  
 ィーエヌエー ウェイ 1, ジェネンテ  
 ック, インコーポレイテッド

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ME K阻害剤、PD-1軸阻害剤及びVEGF阻害剤での組合せ療法

## (57) 【要約】

結腸直腸がん及び転移性結腸直腸がんの治療のための  
 ME K阻害剤、PD-1軸阻害剤及びVEGF阻害剤を  
 含む組合せ療法が提供される。

【選択図】図1

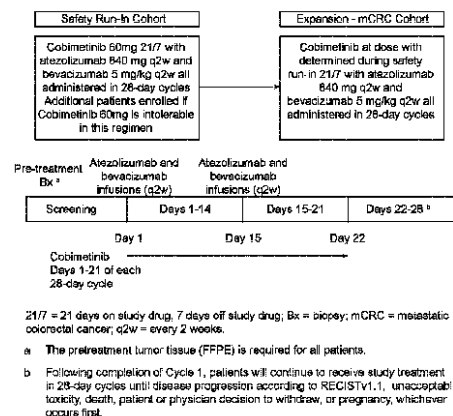


FIG. 1

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

結腸直腸がんを有する対象を治療する方法であって、(i)治療有効量のMEK阻害剤、(ii)治療有効量のPD-1軸阻害剤及び(iii)治療有効量のVEGF阻害剤を含む療法を前記対象に投与することを含む、方法。

## 【請求項 2】

対象が、転移性結腸直腸がんを有する、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

MEK阻害剤が、コビメチニブ又はその薬学的に許容される塩である、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

## 【請求項 4】

PD-1軸阻害剤が、PD-L1阻害剤である、請求項 1 から 3 の何れか一項に記載の方法。

## 【請求項 5】

PD-L1阻害剤が、GFTFSDSWIH(配列番号24)のHVR-H1配列、AWISPYGGSTYYADSVKG(配列番号25)のHVR-H2配列及びRHWPGGFDY(配列番号12)のHVR-H3配列を含む重鎖；並びにRASQDVSTAV(配列番号26)のHVR-L1配列、SASFLLYS(配列番号27)のHVR-L2配列及びQQYLYHPAT(配列番号28)のHVR-L3配列を含む軽鎖を含む抗体である、請求項 4 に記載の方法。

## 【請求項 6】

PD-L1阻害剤が、  
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQA  
PGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRTFISADTSKNTAY  
LQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGGQGTLLVTVSS(配列番号7)

のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び

DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQDVSTAVAWYQQKPG  
KAPKLLIYSASFLLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ  
PEDFATYYCYQQYLYHPATFGQGTKVEIKR(配列番号9)

のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域

を含む抗体である、請求項 4 に記載の方法。

## 【請求項 7】

PD-L1阻害剤が、アテゾリズマブである、請求項 1 から 6 の何れか一項に記載の方法。

## 【請求項 8】

VEGF阻害剤が、GYTFTNYGMN(配列番号35)のHVR-H1配列、WINTYTGETPTYAADFKR(配列番号36)のHVR-H2配列及びYPHYYS  
SSHWYFDV(配列番号37)のHVR-H3配列を含む重鎖；並びにSASQDIS  
SNYLN(配列番号38)のHVR-L1配列、FTSSLHS(配列番号39)のH  
VR-L2配列及びQQYSTVPWT(配列番号40)のHVR-L3配列を含む軽鎖  
を含む抗体である、請求項 1 から 7 の何れか一項に記載の方法。

## 【請求項 9】

VEGF阻害剤が、  
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWV  
RQA PGKGLEWVGWINTYTGETPTYAADFKRRTFFSLD  
TSKSTAY LQMNSLRAEDTAVYYCAKYP HYYGSSHWYF  
DVWGGQGTLLVTVSS(配列番号33)

のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び

DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCSASQDISNYLNWYQ

10

20

30

40

50

Q K P G K A P K V L I Y F T S S L H 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 S T V P W T F G Q G T K V E I K R ( 配  
列番号 3 4 ) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域  
を含む抗体である、請求項 1 から 7 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 1 0】

V E G F 阻害剤が、ペバシズマブである、請求項 1 から 9 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 1 1】

対象が、1 日当たり約 2 0 m g から約 1 0 0 m g、約 4 0 m g から約 8 0 m g 又は約 6 0 m g の M E K 阻害剤で治療される、請求項 1 から 1 0 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 1 2】

M E K 阻害剤が、コビメチニブ又はその薬学的に許容される塩であり、更に対象が約 6 0 m g、約 4 0 m g 又は約 2 0 m g で治療される、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

M E K 阻害剤が、2 8 日治療周期の連続した 2 1 日間、1 日 1 回投与される、請求項 1 から 1 2 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 1 4】

M E K 阻害剤が、2 8 日治療周期の 3 日目から 2 3 日目に投与される、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

対象が、2 8 日治療周期の 1 4 日毎に静脈内への約 4 0 0 m g から約 1 2 0 0 m g、約 6 0 0 m g から約 1 0 0 0 m g、約 7 0 0 m g から約 9 0 0 m g 又は約 8 4 0 m g の P D - 1 軸阻害剤で治療される、請求項 1 から 1 4 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 1 6】

P D - 1 軸阻害剤が、アテゾリズマブであり、更に対象が、約 8 4 0 m g で治療される、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

対象が、2 8 日治療周期の 1 日目及び 1 5 日目に P D - 1 軸阻害剤で治療される、請求項 1 5 又は 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】

対象が、2 8 日治療周期の 1 4 日毎に約 3 m g / k g 体重から約 7 m g / k g 体重、約 4 m g / k g 体重から約 6 m g / k g 体重又は約 5 m g / k g 体重の V E G F 阻害剤で治療される、請求項 1 から 1 7 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 1 9】

V E G F 阻害剤が、ペバシズマブであり、更に対象が、約 5 m g / k g 体重で治療される、請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 0】

対象が、2 8 日治療周期の 1 日目及び 1 5 日目に V E G F 阻害剤で治療される、請求項 1 8 又は 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

M E K 阻害剤、P D - 1 軸阻害剤及び V E G F 阻害剤が、各々、2 8 日治療周期の 1 日目及び 1 5 日目に投与される、請求項 1 から 2 0 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 2 2】

結腸直腸がんが、マイクロサテライト安定性結腸直腸がんである、請求項 1 から 2 1 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 2 3】

P D - 1 軸阻害剤及び V E G F 阻害剤が、各々、2 8 日治療周期の 1 日目及び 1 5 日目に投与され、P D - 1 軸阻害剤が、対象への V E G F 阻害剤の投与前に対象に投与される、請求項 1 から 2 2 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 2 4】

M E K 阻害剤が、2 8 日治療周期の 1 日目から 2 1 日目に投与される、請求項 1 から 2

10

20

30

40

50

3の何れか一項に記載の方法。

【請求項25】

結腸直腸がんを有する対象を治療する方法であって、

(i)治療有効量のコピメチニブ又はその薬学的に許容される塩；

(ii)(a)GFTFSDSWIH(配列番号24)のHVR-H1配列、AWISPYGGSTYYADSVKG(配列番号25)のHVR-H2配列及びRHWPGGF DY(配列番号12)のHVR-H3配列を含む重鎖；並びにRASQDVSTAVA(配列番号26)のHVR-L1配列、SASFLYS(配列番号27)のHVR-L2配列及びQQYLYHPAT(配列番号28)のHVR-L3配列を含む軽鎖、又は

(b)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGF DYWGQGT LVT VSS(配列番号7)のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及びDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPKAPKLLIYSASFLYS GVP SRFSGSGSGTDFTLTITSSSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKR(配列番号9)；

のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域

を含む抗体である、治療有効量のPD-L1阻害剤

(iii)(a)GYTFTNYGMN(配列番号35)のHVR-H1配列、WINTYTGETPTYAADF KR(配列番号36)のHVR-H2配列及びYPHY YGSSHWFYFDV(配列番号37)のHVR-H3配列を含む重鎖；並びにSASQDISNYLN(配列番号38)のHVR-L1配列、FTSSLHS(配列番号39)のHVR-L2配列及びQQYSTVPWT(配列番号40)のHVR-L3配列を含む軽鎖、又は

(b)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQAPGKGLEWVGWINTYTGETPTYAADFKRRFTFSLDT SKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHY YGSSHWFYFDVWGQGT LVT VSS(配列番号33)のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及びDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCSASQDISNYLNWYQQKPKGKAPKVL IYFTSSLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTITSSSLQPEDFATYYCQQYSTVPWTFGQGTKVEIKR(配列番号34)

のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域

を含む抗体である、治療有効量のVEGF阻害剤

を含む療法を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項26】

対象が、約60mgのコピメチニブ又はその薬学的に許容される塩；約840mgのPD-L1阻害剤；及び約5mg/kg体重のVEGF阻害剤で治療される、請求項25に記載の方法。

【請求項27】

ヒト対象において結腸直腸がんを治療するためのキットであって、MEK阻害剤、PD-1軸阻害剤、VEGF阻害剤並びに対象を治療するために治療有効量のMEK阻害剤、治療有効量のPD-1軸阻害剤及び治療有効量のVEGF阻害剤を使用するための説明書を含む添付文書を含む、キット。

【請求項28】

MEK阻害剤が、コピメチニブ又はその薬学的に許容される塩であり、PD-1軸阻害剤が、PD-L1阻害剤アテゾリズマブであり、VEGF阻害剤が、ベバシズマブである、請求項27に記載のキット。

10

20

30

40

50

## 【請求項 29】

(i) 約 20 mg から約 100 mg、約 40 mg から約 80 mg 又は約 80 mg の用量の MEK 阻害剤；

(ii) 約 400 mg から約 1200 mg、約 600 mg から約 1000 mg、約 700 mg から約 900 mg 又は約 840 mg の用量の PD - 1 軸阻害剤；及び

(iii) 約 5 mg / kg から約 15 mg / kg、約 5 mg / kg から約 10 mg / kg、約 5 mg / kg、約 10 mg / kg 又は約 15 mg / kg の用量の VEGF 阻害剤を含む、結腸直腸がん療法薬組合せ。

## 【請求項 30】

MEK 阻害剤が、約 60 mg の用量のコビメチニブ又はその薬学的に許容される塩であり、PD - 1 軸阻害剤が、約 840 mg の用量の PD - L1 阻害剤アテゾリズマブであり、VEGF 阻害剤が、約 5 mg / kg 体重の用量のベバシズマブである、請求項 29 に記載の結腸直腸がん療法薬組合せ。

10

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

関連出願とのクロスリファレンス

本出願は、それを全体として本明細書に援用する、2016年8月12日出願の米国仮出願第 62/374437 号の優先権の利益を主張する。

20

## 【0002】

本発明の分野は概して、MEK 阻害剤、PD - 1 軸阻害剤及び VEGF 阻害剤の組合せでのがん療法に関する。

## 【背景技術】

## 【0003】

胃腸腫瘍は、世界共通のがん関連死亡原因である。結腸直腸がん (CRC) は、男性及び女性において、それぞれ、第 3 番目及び第 2 番目に多く診断されるがんであり、男性及び女性において、それぞれ、第 4 番目及び第 3 番目のがん死亡原因である (Torre LA, Bray F, Siegel RL 等, Global cancer statistics, 2012, CA Cancer J Clin. 2015;65:87-108)。毎年 CRC と診断される米国の患者のうち、約 40% は初期疾患と診断され、約 40% は局所的疾患と診断され、約 20% は遠隔転移と診断され、それぞれ、5 年生存率は 90%、70% 及び 13% であり、ほとんどの患者は転移性疾患で死亡する (Alberts SR 及び Wagman LD., Chemotherapy for colorectal cancer liver metastases, Oncologist 2008;13:1063-73; Kennecke H, Yu J, Gill S 等, Effect of M1a and M1b Category in Metastatic Colorectal Cancer, Oncologist 2014;19:720-6; 及び American Cancer Society, Estimated Number\* of New Cancer Cases and Deaths by Sex, US, 2013 [インターネット上のリソース; 2015 年 11 月 12 日にアクセス済み])。

30

## 【0004】

全身性細胞傷害性化学療法は、転移性 CRC (mCRC) 患者の大部分にとって治療の大黒柱であり、全生存期間の中央値は 30 ヶ月前後しかない。抗血管内皮増殖因子 (VEGF) 療法、例えばベバシズマブ、ラムシルマブ及び ziv - アフリベルセプト並びに抗上皮増殖因子受容体モノクローナル抗体 (mAb)、例えばセツキシマブ及びパニツムマブは、第 1、第 2 及び第 3 ライン療法で化学療法との組合せで使用され得るが、治療組合せは領域によって変動する (Petrelli F, Coinu A, Ghilardi M 等 Efficacy of Oxaliplatin-based Chemotherapy + Bevacizumab as First-line Treatment for Advanced Colorectal Cancer. Am J Clin Oncol 2015; 38:227-233)。

40

## 【0005】

最近の進歩にもかかわらず、mCRC は、不治の疾患のままである。mCRC を有する患者は、疾患が難治になるまで、療法の各更なるラインでの疾患コントロール期間中に連続的疾患を有し、患者はがんのために死亡する。骨髄抑制、胃腸毒性、無力症 / 疲労、末

50

梢神経毒性及び皮膚毒性（手足症候群を含む）は、治療を受けているmCRCを有する患者において共通して観察される有害事象である。これらの有害事象は、患者のクオリティ・オブ・ライフに顕著に影響を及ぼし得る。

【0006】

それゆえに、CRC及び転移性CRCの改善された療法の必要性が存在している。

【発明の概要】

【0007】

本開示は、結腸直腸がんを有する対象を治療する方法を提供する。本方法は、(i)治療有効量のMEK阻害剤、(ii)治療有効量のPD-1軸阻害剤及び(iii)治療有効量のVEGF阻害剤を含む療法を前記対象に投与することを含む。

10

【0008】

本開示は、ヒト対象において結腸直腸がんを治療するためのキットを更に提供する。本キットは、MEK阻害剤、PD-1軸阻害剤、VEGF阻害剤並びに対象を治療するために治療有効量のMEK阻害剤、治療有効量のPD-1軸阻害剤及び治療有効量のVEGF阻害剤を使用するための説明書を含む添付文書を含む。

【0009】

MEK阻害剤、PD-1軸阻害剤及びVEGF阻害剤の投与の順序は、変動し得る。一部の局面では、PD-1軸阻害剤及びVEGF阻害剤が同日に投与される場合、PD-1軸阻害剤は、VEGF阻害剤の少なくとも30分前に投与される。

20

【0010】

本発明の一部の局面では、MEK阻害剤は、コビメチニブ又はその薬学的に許容される塩であり；PD-1軸阻害剤は、PD-L1阻害剤であり、より詳細にはアテゾリズマブであり；且つ/又はVEGF阻害剤は、ベバシズマブである。

【0011】

本開示は、(i)約20mgから約100mg、約40mgから約80mg又は約80mgの用量のMEK阻害剤、(ii)約400mgから約1200mg、約600mgから約1000mg、約700mgから約900mg又は約840mgの用量のPD-1軸阻害剤及び(iii)約5mg/kgから約15mg/kg、約5mg/kgから約10mg/kg、約5mg/kg、約10mg/kg又は約15mg/kgの用量のVEGF阻害剤を含む、がん療法薬組合せを更に提供する。本発明の一部の特定の局面では、MEK阻害剤は、コビメチニブ又はその薬学的に許容される塩であり；PD-1軸阻害剤は、PD-L1阻害剤であり、より詳細にはアテゾリズマブであり；且つ/又はVEGF阻害剤は、ベバシズマブである。

30

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】図1は、臨床試験の導入及び拡張コホートについての研究計画を示す。

【図2】図2は、臨床試験の生検コホートについての研究計画を示す。

【発明を実施するための形態】

【0013】

本発明は、MEK阻害剤、PD-1軸阻害剤及びVEGF阻害剤の組合せでのがんの治療を、より詳細には、MEK阻害剤、PD-L1阻害剤及びVEGF阻害剤の組合せを、更により詳細には、コビメチニブ又はその薬学的に許容される塩、アテゾリズマブ及びベバシズマブの組合せを対象とする。一部の局面では、がんは、CRC、より詳細には転移性CRC(mCRC)である。MEK、VEGFシグナリング及びPD-1軸、例えばPD-L1の同時阻害、それによって多因子様式で腫瘍を標的化することは、CRCを有する患者において免疫療法構成成分の有効性を向上すると考えられる。一部の局面では、組合せ療法は、フルオロピリミジン及びオキサリプラチン又はイリノテカンを含む療法、少なくとも1回の事前ラインを受容したCRCを有する患者において免疫療法構成成分の有効性を向上すると考えられる。

40

【0014】

50

コビメチニブ及びアテゾリズマブにベバシズマブを加えることは、CRCを有する患者に、化学療法ベースのレジメンと比較して毒性が低減した有効治療を提供すると更に考えられる。

【0015】

本発明の組合せ療法の作用機構は、伝統的な化学療法レジメンとは異なるので、更なる標準療法の活性は、顕著に影響を受けないと更に考えられる。このため、進行疾患を有する患者は治療を継続することができる。

【0016】

定義

本明細書で使用されるとき、「結腸直腸がん」(CRC)は、結腸がん、直腸がん及び結腸直腸がん(すなわち、結腸及び直腸領域両方のがん)を指す。

【0017】

本明細書で使用されるとき、「がん」という用語は、典型的に未制御の細胞増殖により特徴付けられる、哺乳動物における生理学的状態を指すか、又は説明する。「腫瘍」は、一又は複数のがん性細胞を含む。

【0018】

本明細書で使用されるとき、「患者」及び「対象」という用語は、動物、例えば、非限定的に霊長類(例えばヒト)、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス等を含む哺乳動物を指す。ある特定の局面では、患者又は対象は、ヒトである。

【0019】

本明細書で使用されるとき、「治療」という用語は、臨床病理の過程に治療される個体又は細胞の自然な過程を変更するように設計された臨床的介入を指す。望ましい治療効果は、疾患進行速度の減少、疾患状態の改善又は緩和及び寛解又は予後の改善を含む。例えば、非限定的にがん性細胞の増殖の低減(又は破壊)、疾患から生ずる症状の減少、疾患を患う個体のクオリティ・オブ・ライフの増大、疾患を治療するために必要な他の投薬の用量の減少及び/又は個体の生存の延長を含む、がんに関連付けられる一又は複数の症状が軽減又は除去された場合、個体はうまく「治療される」。

【0020】

本明細書で使用されるとき、「治療有効量」という句は、本明細書で説明する(i)特定の疾患、状態若しくは障害を治療若しくは予防するか、(ii)特定の疾患、状態若しくは障害の一若しくは複数の症状を減衰、改善若しくは除去するか、又は(iii)特定の疾患、状態若しくは障害の一若しくは複数の症状の開始を予防若しくは遅延させる、一又は複数の薬物化合物の量を指す。がんの場合、治療有効量の薬物は、がん細胞の数を低減し、腫瘍サイズを低減し、末梢器官へのがん細胞浸潤を阻害し(すなわち、ある程度まで遅延させ、好ましくは停止させ)、腫瘍転移を阻害し(すなわち、ある程度まで遅延させ、好ましくは停止させ)、腫瘍増殖をある程度まで阻害し、且つ/又はがんに関連付けられる症状のうちの一若しくは複数がある程度まで軽減し得る。薬物が増殖を予防し、且つ/又は存在するがん細胞を殺滅させ得る限り、それは細胞増殖抑制性、及び/又は細胞傷害性であり得る。がん療法について、例えば、全奏効率(ORR)を査定することにより、有効性を測定することができる。本明細書の治療有効量は、因子、例えば患者の疾患状態、年齢、性別及び体重、並びに個体において所望の応答を誘発する剤の能力に従って変動し得る。また、治療有効量は、治療の毒性又は有害効果より治療有益効果がまさる量である。予防的使用のために、有益な、又は所望の結果は、疾患の生化学的、組織学的、及び/又は行動学的症状、その合併症並びに疾患の発症中に示される中間の病理学的表現型を含む、リスクの除去若しくは低減、重症度の減弱又は疾患の開始の遅延等の結果を含む。療法的使用のために、有益な、又は所望の結果は、疾患から生ずる一若しくは複数の症状の減少、疾患を患う個体のクオリティ・オブ・ライフの増大、疾患を治療するために必要な他の投薬の用量の減少及び標的化によるもの等の別の投薬の効果の向上、疾患の進行の遅延並びに/又は生存の延長等の臨床結果を含む。がん又は腫瘍の場合、治療有効量の薬物は、がん細胞の数を低減すること、腫瘍サイズを低減すること、末梢器官へのがん

10

20

30

40

50

細胞浸潤を阻害する（すなわち、ある程度まで遅延させるか、又は望ましくは停止させる）こと、腫瘍転移を阻害する（すなわち、ある程度まで遅延させる、望ましくは停止させる）こと、腫瘍増殖をある程度まで阻害すること、及び／又は障害と関連付けられる症状のうちの若しくは複数がある程度まで軽減することにおいて効果を有し得る。治療有効量は、一又は複数の投与で投与され得る。本発明の目的のために、薬物、化合物又は薬学的組成物の治療有効量は、直接的又は間接的に、予防処置又は療法処置を達成するのに十分な量である。臨床的關係で理解される通り、薬物、化合物又は薬学的組成物の治療有効量は、別の薬物、化合物又は薬学的組成物との組合せで達成されてもよく、又は達成されなくてもよい。このように、治療有効量は、一又は複数の療法剤を投与するという関係において考慮されてもよく、単一の剤は、一又は複数の他の剤との組合せで所望の結果が達成され得るか、又は達成される場合、治療有効量で与えられると考えられてもよい。

10

#### 【0021】

本明細書で使用されるとき、「との組合せで」は、別の治療様式に加えた一治療様式の投与を指す。このように、「との組合せで」は、個体への他の治療様式の投与前、中又は後の一治療様式の投与を指す。

#### 【0022】

本明細書で使用されるとき、「薬学的製剤」という用語は、活性成分の生理活性を有効にするような形態であり、製剤が投与され得る対象に容認できないほど毒性である追加の構成成分を含有しない調製物を指す。斯かる製剤は、無菌である。「薬学的に許容される」賦形剤（媒体、添加物）は、用いられる有効用量の活性成分を提供するために対象哺乳動物に合理的に投与され得る賦形剤である。

20

#### 【0023】

本明細書で使用されるとき、「免疫組織化学」（IHC）は、生物組織における抗原に特異的な抗体結合の原理を利用することにより、組織切片の細胞において抗原（例えば、タンパク質）を検出する方法を指す。免疫組織化学染色は、がん性腫瘍で見られる細胞等の異常細胞の診断において使用することができる。特異的分子マーカーは、増殖又は細胞死（アポトーシス）等の特定の細胞事象の特徴である。また、IHCは、生物組織の様々な部分における、バイオマーカー及び差次的に発現するタンパク質の分布及び局在化を理解するために使用することができる。抗体又は抗血清、例えばポリクローナル抗血清及び各マーカーに特異的なモノクローナル抗体は、発現を検出するために使用される。抗体は、例えば放射性標識、蛍光標識、ハプテン標識、例えばビオチン又は酵素、例えばホースラディッシュペルオキシダーゼ若しくはアルカリホスファターゼでの、抗体それ自体の直接標識化により検出され得る。一可視化方法では、抗体を、色生成反応を触媒し得る酵素、例えばペルオキシダーゼにコンジュゲートする（免疫ペルオキシダーゼ染色を参照のこと）。別の可視化方法では、また、抗体を、蛍光団、例えばフルオレセイン又はローダミンにタグ付けすることができる（免疫蛍光法を参照のこと）。或いは、非標識一次抗体を、抗血清、ポリクローナル抗血清又は一次抗体に特異的なモノクローナル抗体を含む標識化二次抗体と共に使用する。免疫組織化学プロトコール及びキットは、本分野で周知であり、市販されている。

30

#### 【0024】

本明細書で使用されるとき、「抗療法抗体査定」（ATA）は、ATA応答を特徴付けるための、Rosenberg AS, Wroblewski AS, et al. *Risk-based approach to immunogenicity concerns of therapeutic protein products*, BioPharm Intl 2004; 17: 34-42; 及び Koren E, Smith HW, Shores E 等、Recommendations on risk-based strategies for detection and characterization of antibodies against biotechnology products, J Immunol Methods 2008; 333: 1-9で詳述される、リスクベースの免疫原性策を使用する免疫原性評価を指す。各参考文献は、そ

40

50



れを全体として本明細書に出典明示により援用する。

【0025】

本明細書で使用されるとき、 $C_{max}$  は、最大血漿濃度を指す。

【0026】

本明細書で使用されるとき、 $C_{min}$  は、最小血漿濃度を指す。

【0027】

本明細書で使用されるとき、「濃度曲線下面積」( $AUC$ )は、フィットさせた血漿濃度対時間曲線下の面積を指す。 $AUC_{0-}$  は、基線 - 無限大曲線下面積を指す。 $AUC_{0-T}$  は、全曝露である。

【0028】

本明細書で使用されるとき、「固形がん腫瘍効果判定規準 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (RECIST) v1.1 は、Eisenhauer, EA 等、New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)、Eur J Cancer 2009; 45: 228 - 247; Topalian SL 等、Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-L1 antibody in cancer、N Engl J Med 2012; 366: 2443 - 54; 及び Wolchok JD 等、Guidelines for the evaluation of immunotherapy activity in solid tumors: immune-related response criteria、Clin Can Res 2009; 15: 7412 - 20 により詳述される、腫瘍応答規準慣習を指す。各参考文献は、それを全体として本明細書に出典明示により援用する。

【0029】

本明細書で使用されるとき、「免疫修飾 RECIST」(imRC)は、RECIST v1.1 慣習 (Eisenhauer, EA 等、(2009)) 及び Nishino M 等、Optimizing immune-related tumor response assessment: does reducing the number of lesions impact response assessment in melanoma patients treated with ipilimumab、J Immunother Can 2014; 2: 17; 及び Nishino M, Giobbie-Hurder A, Gargano M 等、Developing a common language for tumor response to immunotherapy: immune-related response criteria using unidimensional measurements、Clin Can Res 2013; 19: 3936 - 43 により詳述される免疫応答規準に由来する規準を指す。各参考文献は、それを全体として本明細書に出典明示により援用する。別に示さない限り、RECIST v1.1 慣習を適用する。

【0030】

本明細書で使用されるとき、「阻害する」は、阻害剤の非存在下での標的酵素の活性と比較した、その酵素の活性の減少を指す。一部の局面では、「阻害する」という用語は、少なくとも約 5%、少なくとも約 10%、少なくとも約 20%、少なくとも約 25%、少なくとも約 50%、少なくとも約 60%、少なくとも約 70%、少なくとも約 80%、少なくとも約 90% 又は少なくとも約 95% の活性の減少を意味する。別の局面では、阻害は、約 5% から約 25%、約 25% から約 50%、約 50% から約 75% 又は約 75% から 100% の活性の減少を意味する。一部の局面では、阻害は、約 95% から 100% の活性の減少、例えば 95%、96%、97%、98%、99% 又は 100% の活性の減少を意味する。斯かる減少は、当業者により認識可能であり得る様々な技術を使用して測定することができる。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 3 1 】

本明細書で使用されるとき、「無増悪生存期間」(PFS)は、RECIST v1.1を使用して調査者により決定される、疾患の治療から疾患進行又は再発の最初の発生までの時間を指す。

## 【 0 0 3 2 】

本明細書で使用されるとき、「全生存期間」(OS)は、ランダム化から任意の原因による死亡までの時間を指す。

## 【 0 0 3 3 】

本明細書で使用されるとき、「部分奏効」(PR)は、基線の直径の合計を参照とした、標的病変の直径の合計の少なくとも30%の減少を指す。

10

## 【 0 0 3 4 】

本明細書で使用されるとき、疾患の「進行を遅延させること」は、疾患(例えば、がん)の発症を保留、妨害、遅延、阻止、安定化及び/又は延期することを意味する。この遅延は、病歴及び/又は治療される個体によって、様々な時間の長さの遅延であってもよい。当業者に明らかなように、十分な、又は顕著な遅延は、効果において、個体が疾患を発症しない、予防を包含する。例えば、後期がん、例えば転移の発症が遅延され得る。

## 【 0 0 3 5 】

本明細書で使用されるとき、「持続的奏効」は、治療の中止後に腫瘍増殖の低減に対して維持される効果を指す。例えば、腫瘍サイズは、投与フェーズの開始時のサイズと比較して、同じ又はより小さいままであり得る。一部の局面では、持続的奏効は、治療期間と少なくとも同じ期間、治療期間の長さの少なくとも1.5倍、2倍、2.5倍又は3倍の期間を有する。

20

## 【 0 0 3 6 】

本明細書で使用されるとき、「がん再発を低減又は阻害すること」は、腫瘍若しくはがん再発又は腫瘍若しくはがん進行を低減又は阻害することを意味する。本明細書で開示する通り、がん再発及び/又はがん進行は、がん転移を含むが、これに限定されない。

## 【 0 0 3 7 】

本明細書で使用されるとき、「完全奏効」(CR)は、全ての標的病変の消失を指す。任意の病理学的リンパ節(標的であるか、非標的であるかにかかわらず)は、10mm未満までの短軸における低減を有する。

30

## 【 0 0 3 8 】

本明細書で使用されるとき、「進行疾患」(PD)は、基線及び少なくとも5mmの絶対増大を含む、研究中の最小合計(最下点)を参照とした、標的病変の直径の合計の少なくとも20%の増大を指す。また、一又は複数の新しい病変の出現は、進行と考えられる。

## 【 0 0 3 9 】

本明細書で使用されるとき、安定疾患(SD)は、研究中の最小合計を参照として、PRの対象となる十分な収縮がなく、PDの対象となる十分な増大がないことを指す。

## 【 0 0 4 0 】

本明細書で使用されるとき、「全奏効率」(ORR)は、RECIST v1.1を使用して調査者により決定される、ランダム化後に起こり、28日以上後に確認されるPR又はCRの率を指す。

40

## 【 0 0 4 1 】

本明細書で使用されるとき、「未確定全奏効率」(ORR<sub>uc</sub>)は、確定が必要とされない、RECIST v1.1を使用して調査者により決定される、ランダム化後に起こるPR又はCRの率を指す。

## 【 0 0 4 2 】

本明細書で使用されるとき、「奏効期間」(DOR)は、RECIST v1.1を使用して調査者により決定される、検証済み客観的応答の最初の発生から、再発の時間又は研究中の任意の原因による死亡の、何れか先に発生したものまでの時間を指す。

50

## 【0043】

本明細書で使用されるとき、「米国国立がん研究所有害事象共通用語規準 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)」(NCI CTCAE) は、米国保健社会福祉省、国立衛生研究所、国立がん研究所により2009年5月28日 (v4.03:2010年6月14日) に公開された有害事象共通用語規準第4.0版を指す(それを全体として出典明示により援用する)。

## 【0044】

本明細書で使用されるとき、「がん療法の機能的評価一般 (Functional Assessment of Cancer Therapy General)」(FACT-G) は、身体的 (7項目)、社会/家族的 (7項目)、情動的 (6項目) 及び機能的健康 (7項目) を測定する4個のサブスケールを含む、確証済みの信頼できる27項目のアンケートを指し、任意の形態のがんを有する患者での使用に適切と考えられる (Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi AE等, The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure, Journal of Clinical Oncology 1993; 11(3 Suppl.2):570-9; 及びWebster, K., Odom, L., Peterman, A., Lent, L., Cella, D., The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) measurement system: Validation of version 4 of the core questionnaire, Quality of Life Research 1999, 8(7):604. 各参考文献は、それを全体として本明細書に援用する。)。患者は、各ステートメントが、5点スケールで以前の7日間に彼らにとってどのくらい真であったかを査定する (0、全く; 1、少し; 2、いくらか; 3、かなり; 4、非常に)。

## 【0045】

本明細書で使用されるとき、「MEK阻害剤 (一又は複数)」という用語は、MEK、例えばマイトジェン活性化タンパク質キナーゼ酵素MEK1 (MAP2K1としても公知) 又はMEK2 (MAP2K2としても公知) を阻害する分子を指す。MEK阻害剤は、一部のがん、例えばCRCで過活性であり得る、MAPK/ERK経路に影響を及ぼすために使用され得る。MEK阻害剤は、広範に再検討されている (S. Price, Putative Allosteric MEK1 and MEK2 inhibitors, Expert Opin. Ther. Patents, 2008 18(6):603; J. I. Trujillo, MEK Inhibitors: a patent review 2008-2010, Expert Opin. Ther. Patents 2011 21(7):1045)。

## 【0046】

本明細書で使用されるとき、「PD-1軸阻害剤」又は「結合アンタゴニスト」という用語は、PD-1シグナル伝達軸上のシグナル伝達から生ずるT細胞機能障害を除去するために、PD-1軸結合パートナーとその結合パートナーのうちの一又は複数との相互作用を阻害する分子を指し、結果は、T細胞機能 (例えば増殖、サイトカイン生成、標的細胞殺滅) を復元又は向上させることである。本明細書で使用されるとき、PD-1軸阻害剤は、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤及びPD-L2阻害剤を含む。

## 【0047】

本明細書で使用されるとき、「PD-1阻害剤」又は「結合アンタゴニスト」という用語は、PD-1とその結合パートナー、例えばPD-L1及びPD-L2のうちの一又は複数との相互作用から生ずるシグナル伝達を減少、閉塞、阻害、廃棄又は妨害する分子を指す。一部の実施態様では、PD-1阻害剤は、PD-1の、その結合パートナーのうちの一又は複数への結合を阻害する分子である。特定の局面では、PD-1阻害剤は、PD-1の、PD-L1及び/又はPD-L2への結合を阻害する。例えば、PD-1阻害剤は、抗PD-1抗体、その抗原結合性断片、イムノアドヘシン、融合タンパク質、オリゴペプチド並びにPD-1とPD-L1及び/又はPD-L2との相互作用から生ずるシグナル伝達を減少、閉塞、阻害、廃棄又は妨害する他の分子を含む。一実施態様では、PD-1阻害剤は、機能障害性T細胞をより機能障害性でなくする (例えば、抗原認識へのエフェクター応答を向上させる) ように、PD-1を通したTリンパ球上に発現される細胞

10

20

30

40

50

表面タンパク質媒介シグナル伝達により媒介されるか、又はこれを通した負の共刺激性シグナルを低減する。一部の実施態様では、PD-1阻害剤は、抗PD-1抗体である。

【0048】

本明細書で使用されるとき、「PD-L1阻害剤」又は「結合アンタゴニスト」という用語は、PD-L1とその結合パートナー、例えばPD-1、B7-1のうちの一又は複数との相互作用から生ずるシグナル伝達を減少、閉塞、阻害、廃棄又は妨害する分子を指す。一部の実施態様では、PD-L1阻害剤は、PD-L1の、その結合パートナーへの結合を阻害する分子である。特定の局面では、PD-L1阻害剤は、PD-L1の、PD-1及び/又はB7-1への結合を阻害する。一部の実施態様では、PD-L1阻害剤は、抗PD-L1抗体、その抗原結合性断片、イムノアドヘシン、融合タンパク質、オリゴペプチド及びPD-L1とその結合パートナー、例えばPD-1、B7-1のうちの一又は複数との相互作用から生ずるシグナル伝達を減少、閉塞、阻害、廃棄又は妨害する他の分子を含む。一実施態様では、PD-L1阻害剤は、機能障害性T細胞をより機能障害性でなくする（例えば、抗原認識へのエフェクター応答を向上させる）ように、PD-L1を通したTリンパ球上に発現される細胞表面タンパク質媒介シグナル伝達により媒介されるか、又はこれを通した負の共刺激性シグナルを低減する。一部の実施態様では、PD-L1阻害剤は、抗PD-L1抗体である。

10

【0049】

本明細書で使用されるとき、「PD-L2阻害剤」又は「結合アンタゴニスト」という用語は、PD-L2とその結合パートナー、例えばPD-1のうちの一又は複数との相互作用から生ずるシグナル伝達を減少、閉塞、阻害、廃棄又は妨害する分子を指す。一部の実施態様では、PD-L2阻害剤は、PD-L2の、その結合パートナーのうちの一又は複数への結合を阻害する分子である。特定の局面では、PD-L2阻害剤は、PD-L2の、PD-1への結合を阻害する。一部の実施態様では、PD-L2阻害剤は、抗PD-L2抗体、その抗原結合性断片、イムノアドヘシン、融合タンパク質、オリゴペプチド及びPD-L2とその結合パートナー、例えばPD-1のうちの一又は複数との相互作用から生ずるシグナル伝達を減少、閉塞、阻害、廃棄又は妨害する他の分子を含む。一実施態様では、PD-L2阻害剤は、機能障害性T細胞をより機能障害性でなくする（例えば、抗原認識へのエフェクター応答を向上させる）ように、PD-L2を通したTリンパ球上に発現される細胞表面タンパク質媒介シグナル伝達により媒介されるか、又はこれを通した負の共刺激性シグナルを低減する。一部の実施態様では、PD-L2阻害剤は、イムノアドヘシンである。

20

30

【0050】

本明細書で使用されるとき、免疫機能障害の関係における「機能障害」という用語は、抗原性刺激への免疫応答性の低減状態を指す。この用語は、抗原認識が起こり得るが、後に続く免疫応答が感染又は腫瘍増殖を制御するのに無効である、疲弊及び/又はアネルギー両方の共通要素を含む。また、本明細書で使用されるとき、「機能障害性」という用語は、抗原認識への不応性又は非応答性、具体的には抗原認識を下流のT細胞エフェクター機能、例えば増殖、サイトカイン生成（例えば、IL-2）及び/又は標的細胞殺滅に変換する能力の不全を含む。

40

【0051】

本明細書で使用されるとき、「アネルギー」という用語は、T細胞受容体を通して送達される不完全又は不十分なシグナルから生ずる抗原刺激への非応答性の状態（例えば、ras活性化の非存在下での細胞内Ca<sup>2+</sup>の増大）を指す。また、T細胞アネルギーは、共刺激の非存在下での抗原による刺激に際して生じ、細胞が共刺激の関係においてさえも抗原による後続の活性化に不応性になることをもたらし得る。非応答性状態は多くの場合、インターロイキン-2の存在により覆され得る。アネルギー性T細胞は、クローン増殖せず、且つ/又はエフェクター機能を獲得しない。

【0052】

本明細書で使用されるとき、「疲弊」という用語は、多くの慢性感染及びがんの間に起

50

こる持続的なTCRシグナル伝達から生ずるT細胞機能障害の状態としてのT細胞疲弊を指す。それが不完全な、又は不十分なシグナル伝達を通してではなく、持続的なシグナル伝達から生じる点で、それはアネルギーとは区別される。それは、乏しいエフェクター機能、阻害性受容体の持続的な発現及び機能性エフェクター又は記憶T細胞の転写状態とは別個の転写状態により定義される。疲弊は、感染及び腫瘍の最適な制御を妨げる。疲弊は、外来性の負の調節経路（例えば、免疫調節サイトカイン）及び細胞内因性の負の調節（共刺激性）経路（PD-1、B7-H3、B7-H4等）の両方から生じ得る。

#### 【0053】

「T細胞機能を向上させること」は、T細胞が持続的な、若しくは増幅した生体機能を有するように誘発するか、引き起こすか、若しくは刺激するか、又は疲弊した、若しくは不活性T細胞を更新若しくは再活性化することを意味する。T細胞機能を向上させる例として、介入前のレベルと比較した、CD8+T細胞からのガンマ-インターフェロンの分泌の増大、増殖の増大、抗原応答性の増大（例えば、ウイルス、病原体又は腫瘍クリアランス）が挙げられる。一実施態様では、向上のレベルは、少なくとも50%、或いは60%、70%、80%、90%、100%、120%、150%、200%である。この向上を測定する様式は、当業者に公知である。

#### 【0054】

「T細胞機能障害性障害」は、抗原性刺激への応答性の減少により特徴付けられるT細胞の障害又は状態である。特定の実施態様では、T細胞機能障害性障害は、具体的にPD-1を通じた不適切なシグナル伝達の増大と関連付けられる障害である。別の実施態様では、T細胞機能障害性障害は、T細胞がアネルギー性であるか、又はサイトカインを分泌する、増殖する、若しくは細胞溶解活性を実行する能力の減少を有する障害である。特定の局面では、応答性の減少は、免疫原を発現する病原体又は腫瘍の無効な制御をもたらす。T細胞機能障害により特徴付けられるT細胞機能障害性障害の例として、未解明の急性感染、慢性感染及び腫瘍免疫が挙げられる。

#### 【0055】

本明細書で使用されるとき、「VEGF」は、Leung等(1989)Science 246:1306及びHouck等(1991)Mol. Endocrin., 5:1806により説明される、165アミノ酸のヒト血管内皮細胞増殖因子及び関連する121、189及び206アミノ酸のヒト血管内皮細胞増殖因子並びにそれらの天然対立形質形態及びプロセス形態を指す。また、「VEGF」という用語は、非ヒト種、例えばマウス、ラット又は霊長類からのVEGFを指す。ときには、特定の種からのVEGFは、ヒトVEGFについてhVEGF、マウスVEGFについてmVEGF等の用語により示される。また、「VEGF」という用語は、165アミノ酸のヒト血管内皮細胞増殖因子のアミノ酸8から109又は1から109を含む、トランケートされた形態のポリペプチドを指すために使用される。任意の斯かる形態のVEGFについての言及は、例えば、「VEGF(8-109)」、「VEGF(1-109)」又は「VEGF.sub.165」により、本出願において特定することができる。「トランケートされた」ネイティブVEGFについてのアミノ酸位置は、ネイティブVEGF配列において示される通りにナンバリングされる。例えば、トランケートされたネイティブVEGFのアミノ酸位置17（メチオニン）は、ネイティブVEGFの位置17（メチオニン）でもある。トランケートされたネイティブVEGFは、ネイティブVEGFに匹敵する、KDR及びFlt-1受容体についての結合アフィニティを有する。

#### 【0056】

本明細書で使用されるとき、「VEGF阻害剤」は、一又は複数のVEGF受容体へのVEGFの結合を含む、VEGF活性を中和、閉塞、阻害、廃棄、低減又は妨害することができる分子を指す。VEGFアンタゴニストとして、抗VEGF抗体及びその抗原結合性断片；VEGFに特異的に結合して、それによって一又は複数の受容体へのその結合を隔離する受容体分子及び誘導体；抗VEGF受容体抗体及びVEGF受容体アンタゴニスト、例えばVEGFRチロシンキナーゼの小分子阻害剤；並びに融合タンパク質、例えば

10

20

30

40

50

VEGF - Trap (Regeneron)、VEGF . sub . 121 - ゲロニン (Perigrine) が挙げられる。また、VEGF アンタゴニストとして、VEGF のアンタゴニスト変形、VEGF を対象とするアンチセンス分子、VEGF に特異的なRNA アプタマー及びVEGF 又はVEGF 受容体に対するリボザイムが挙げられる。VEGF のアンタゴニストは、VEGF の、細胞受容体への結合を妨害することにより；VEGF により活性化された細胞を無能力化若しくは殺滅することにより；又は細胞受容体へのVEGF 結合後に血管内皮細胞活性化を妨害することにより作用する。VEGF アンタゴニストによる介入の全ての斯かる点は、本発明の目的について同等であると考えられるべきである。好ましいVEGF アンタゴニストは、VEGF の生理活性、例えばその分裂促進活性、血管新生活性又は血管透過性活性の一又は複数を阻害することができる抗VEGF アンタゴニスト抗体である。抗VEGF アンタゴニスト抗体として、抗体A4 . 6 . 1、rhuma b VEGF (ベバシズマブ)、Y0317 (ラニズマブ)、G6、B20、2C3並びに例えば、国際公開第98 / 45331号、米国特許出願第2003 / 0190317号、米国特許第6582959号及び同第6703020号、国際公開第98 / 45332号、同第96 / 30046号、同第94 / 10202号、同第2005 / 044853号、EP 0666868B1及びPopkov等、Journal of Immunological Methods 288 : 149 - 164 (2004) で説明される他のものが挙げられるが、これらに限定されない。各参考文献は、それを全体として出典明示により本明細書に援用する。より好ましくは、本発明の抗VEGF アンタゴニスト抗体は、その各々を、それを全体として出典明示により本明細書に援用する、国際公開第98 / 45331号及びChen等 J Mol Biol 293 : 865 - 881 (1999) で説明される、Y0317の軽鎖及び重鎖可変ドメイン配列を有するヒト化アフィニティ成熟抗ヒトVEGF 抗体Fab断片である、ラニズマブである。

10

20

【0057】

本明細書で使用されるとき、「添付文書」という用語は、療法用製品の使用に関する適応症、使用法、投与量、投与、禁忌及び／又は警告についての情報を含む、斯かる療法用製品の市販パッケージ中に慣例上含まれる説明書を指す。

【0058】

「薬学的に許容される塩」という用語は、生物学的に、又はそれ以外で望ましくないものでない塩を示す。薬学的に許容される塩として、酸及び塩基添加塩の両方が挙げられる。「薬学的に許容される」という句は、物質又は組成物が、製剤を構成する他の成分及び／又はそれで治療される哺乳動物と、化学的、及び／又は中毒学的に適合性であることを示す。酸添加塩は、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、炭酸、リン酸並びに脂肪族、脂環式、芳香族、芳香脂肪族、複素環式、カルボン酸及びスルホン酸クラスの有機酸から選択される有機酸、例えば蟻酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、アスパラギン酸、アスコルビン酸、グルタミン酸、アントラニル酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、エンボン酸、フェニル酢酸、メタンスルホン酸「メシレート」、エタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸及びサリチル酸で形成される。塩基添加塩は、有機塩基又は無機塩基で形成される。許容される無機塩基の例として、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガ

30

40

【0059】

50

本明細書で「抗体」という用語は、最も広い意味で使用され、具体的にモノクローナル抗体（全長モノクローナル抗体を含む）、ポリクローナル抗体、多特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）及び所望の生理活性を示す限り抗体断片を包含する。

【0060】

「単離された」抗体は、特定され、その天然環境の構成成分から分離及び／又は回復された抗体である。その天然環境の汚染構成成分は、抗体の研究、診断又は療法的使用を妨害し得る物質であり、酵素、ホルモン及び他のタンパク質性又は非タンパク質性溶質を含み得る。一部の実施態様では、抗体は、（１）例えばローリー法により決定される、抗体の９５重量％を超えるまで、一部の実施態様では、９９重量％を超えるまで、（２）例えばスピニングカップ配列決定装置の使用により、Ｎ末端若しくは内部アミノ酸配列の少なくとも１５残基を得るのに十分な程度まで、又は（３）例えばクマシーブルー若しくは銀染色を使用した、還元若しくは非還元条件下のＳＤＳ－ＰＡＧＥによる均質性まで精製される。組換え細胞内の *in situ* の抗体は、抗体の天然環境の少なくとも１つの構成成分が存在しないので、単離された抗体に含まれる。しかしながら、通常、単離された抗体は、少なくとも１回の精製工程により調製される。

10

【0061】

「ネイティブ抗体」は通常、２つの同一の軽（*L: light*）鎖及び２つの同一の重（*H: heavy*）鎖から構成される、約１５０，０００ダルトンのヘテロ四量体糖タンパク質である。各軽鎖は、一つの共有ジスルフィド結合により重鎖に連結するが、一方で、ジスルフィド結合の数は、様々な免疫グロブリンアイソタイプの重鎖間で変動する。また、各重鎖及び軽鎖は、一定間隔の鎖内ジスルフィド架橋を有する。各重鎖は、一末端に可変ドメイン（*VH*）を有し、続いていくつかの定常ドメインを有する。各軽鎖は、一末端に可変ドメイン（*VL*）及び他の末端に定常ドメインを有し、軽鎖の定常ドメインは、重鎖の第１の定常ドメインと整列し、軽鎖可変ドメインは、重鎖の可変ドメインと整列する。特定のアミノ酸残基は、軽鎖可変ドメインと重鎖可変ドメインとの間の境界面を形成すると考えられる。

20

【0062】

「定常ドメイン」という用語は、免疫グロブリンの他の部分、抗原結合部位を含有する可変ドメインと比較して、より保存されたアミノ酸配列を有する免疫グロブリン分子の部分の指す。定常ドメインは、重鎖の *CH1*、*CH2* 及び *CH3* ドメイン（集合的に、*CH*）並びに軽鎖の *CHL*（又は *CL*）ドメインを含有する。

30

【0063】

抗体の「可変領域」又は「可変ドメイン」は、抗体の重鎖又は軽鎖のアミノ末端ドメインを指す。重鎖の可変ドメインは、「*VH*」と呼ばれ得る。軽鎖の可変ドメインは、「*VL*」と呼ばれ得る。これらのドメインは一般的に、抗体の最も可変性の部分であり、抗原結合部位を含有する。

【0064】

「可変」という用語は、可変ドメインのある特定の部分が、抗体間で配列が広範に異なり、その特定の抗原についての各特定の抗体の結合及び特異性で使用される事実を指す。しかしながら、可変性は、抗体の可変ドメイン全体を通して均等に分布しない。それは、軽鎖及び重鎖可変ドメインの両方の超可変領域（*HVR*）と呼ばれる３つのセグメントに集中している。可変ドメインのより高度に保存されている部分は、フレームワーク領域（*FR*）と呼ばれる。ネイティブ重鎖及び軽鎖の可変ドメイン各々は、大部分はベータ－シート配置を採用する、４つの *FR* 領域を含み、これは、ベータ－シート構造を接続し、一部の場合ベータ－シート構造の部分形成するループを形成する３つの *HVR* により接続される。各鎖の *HVR* は、*FR* 領域により近接してまとめられ、他の鎖からの *HVR* と共に抗体の抗原結合部位の形成に寄与する（Kabat等、*Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, Md. (1991) を参照のこと）。定常ドメインは、抗原への抗体の結合に直接関連しないが、様々なエフェクター機能、例えば抗体依存性細胞傷害性における抗体の参加を示す。

40

50

## 【 0 0 6 5 】

任意の哺乳動物種からの抗体（免疫グロブリン）の「軽鎖」は、それらの定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、カッパ（「 $\kappa$ 」）及びラムダ（「 $\lambda$ 」）と呼ばれる、2つの明確に別個なタイプのうちの1つに割り当てることができる。

## 【 0 0 6 6 】

本明細書で使用されるとき、I g G「アイソタイプ」又は「サブクラス」という用語は、それらの定常領域の化学的及び抗原性特徴により定義される免疫グロブリンのサブクラスの何れかを意味する。

## 【 0 0 6 7 】

それらの重鎖の定常ドメインのアミノ酸配列によって、抗体（免疫グロブリン）は、様々なクラスに割り当てることができる。5つの主要なクラスの免疫グロブリン、I g A、I g D、I g E、I g G及びI g Mがあり、これらのいくつかは、サブクラス（アイソタイプ）、例えばI g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g A 1及びI g A 2に更に分けることができる。様々なクラスの免疫グロブリンに対応する重鎖定常ドメインは、それぞれ、 $\gamma$ 、 $\delta$ 、 $\epsilon$ 及び $\mu$ と呼ばれる。様々なクラスの免疫グロブリンのサブユニット構造及び三次元配置は周知であり、例えば、A b b a s 等 C e l l u l a r a n d M o l . I m m u n o l o g y , 4 t h e d ( W . B . S a u n d e r s , C o . , 2 0 0 0 ) で一般的に説明されている。抗体は、抗体と一又は複数の他のタンパク質又はペプチドとの共有又は非共有結合により形成される、より大きな融合分子の部分であってもよい。

10

20

## 【 0 0 6 8 】

「全長抗体」、「インタクトな抗体」及び「全抗体」という用語は、以下に定義される抗体断片ではなく、実質的にインタクトな形態の抗体を指すために相互変換可能に本明細書で使用される。この用語は特に、F c領域を含有する重鎖を有する抗体を指す。

## 【 0 0 6 9 】

本明細書の目的についての「ネイキッド抗体」は、細胞傷害性部分又は放射性標識にコンジュゲートされていない抗体である。

## 【 0 0 7 0 】

「抗体断片」は、好ましくはインタクトな抗体の抗原結合領域を含む、インタクトな抗体の一部を含む。一部の実施態様では、本明細書で説明する抗体断片は、抗原結合性断片である。抗体断片の例として、F a b、F a b'、F ( a b' )<sub>2</sub>及びF v断片；二重特異性抗体；直鎖抗体；単鎖抗体分子；並びに抗体断片から形成した多特異性抗体が挙げられる。

30

## 【 0 0 7 1 】

抗体のパパイン消化は、各々が単一の抗原結合部位を有する「F a b」断片と呼ばれる2つの同一の抗原結合性断片と、その名称が容易に結晶化するその能力を反映する残りの「F c」断片とを生成する。ペプシン処理は、2つの抗原結合部位を有し、まだ抗原を架橋結合することができるF ( a b' )<sub>2</sub>断片を産出する。

## 【 0 0 7 2 】

「F v」は、完全抗原結合部位を含有する最小抗体断片である。一実施態様では、二本鎖F v種は、タイトな非共有結合の1つの重鎖可変ドメインと1つの軽鎖可変ドメインとの二量体からなる。単鎖F v ( s c F v )種では、1つの重鎖可変ドメイン及び1つの軽鎖可変ドメインは、軽鎖及び重鎖が二本鎖F v種の構造に類似する「二量体」構造で会合し得るように、フレキシブルなペプチドリンカーにより共有結合され得る。各可変ドメインの3つのH V Rが、V H - V L二量体の表面上の抗原結合部位を画定するように相互作用するのは、この配置である。合わせて、6つのH V Rは、抗体に抗原結合特異性を与える。しかしながら、単一の可変ドメイン（又は抗原に特異的な3つのH V Rのみを含むF vの半分）でさえも、全結合部位より低いアフィニティではあるが、抗原を認識し、結合する能力を有する。

40

## 【 0 0 7 3 】

50



F a b 断片は、重鎖及び軽鎖可変ドメインを含有し、また、軽鎖の定常ドメイン及び重鎖の第 1 の定常ドメイン ( C H 1 ) を含有する。F a b ' 断片は、抗体ヒンジ領域からの一又は複数のシステインを含む、重鎖 C H 1 ドメインのカルボキシ末端での数個の残基の付加により F a b 断片とは異なる。F a b ' - S H は、定常ドメインのシステイン残基 ( 一又は複数 ) が遊離チオール基を有する F a b ' についての本明細書での名称である。F ( a b ' ) 2 抗体断片は元々、間にヒンジシステインを有する F a b ' 断片の対として生成された。抗体断片の他の化学的カップリングも公知である。

【 0 0 7 4 】

「単鎖 F v 」又は「 s c F v 」抗体断片は、抗体の V H 及び V L ドメインを含み、これらのドメインは、単一のポリペプチド鎖で存在する。一般的に、s c F v ポリペプチドは、V H ドメインと V L ドメインとの間にポリペプチドリンカーを更に含み、これは、s c F v が抗原結合に所望される構造を形成することを可能にする。s c F v の概略については、例えば、P l u c k t h u n 、T h e P h a r m a c o l o g y o f M o n o c l o n a l A n t i b o d i e s , v o l . 1 1 3 、R o s e n b u r g 及び M o o r e 編、( S p r i n g e r - V e r l a g 、N e w Y o r k 、1 9 9 4 ) 、p 2 6 9 - 3 1 5 を参照されたい。

【 0 0 7 5 】

「二重特異性抗体」という用語は、断片が同じポリペプチド鎖 ( V H - V L ) で軽鎖可変ドメイン ( V L ) に接続した重鎖可変ドメイン ( V H ) を含む、2 つの抗原結合部位を有する抗体断片を指す。同じ鎖上の 2 つのドメイン間の対形成を可能にするには短すぎるリンカーを使用することにより、ドメインは、別の鎖の相補的ドメインと対形成するように強いられ、2 つの抗原結合部位を創出する。二重特異性抗体は、二価又は二重特異性であり得る。二重特異性抗体は、例えば、E P 4 0 4 0 9 7 ; 国際公開第 1 9 9 3 / 0 1 1 6 1 号 ; H u d s o n 等、N a t . M e d . 9 : 1 2 9 - 1 3 4 ( 2 0 0 3 ) ; 及び H o l l i n g e r 等、P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U S A 9 0 : 6 4 4 4 - 6 4 4 8 ( 1 9 9 3 ) でより完全に説明されている。三重特異性抗体及び四重特異性抗体もまた、H u d s o n 等、N a t . M e d . 9 : 1 2 9 - 1 3 4 ( 2 0 0 3 ) で説明されている。

【 0 0 7 6 】

本明細書で使用されるとき、「モノクローナル抗体」という用語は、実質的に均質な抗体集団から得た抗体を指し、例えば、集団を構成する個々の抗体は、突然変異、例えば少量で存在し得る天然突然変異の可能性を除いては同一である。このように、「モノクローナルの」という修飾語句は、別個の抗体の混合物ではない抗体の特徴を示す。ある特定の実施態様では、斯かるモノクローナル抗体は典型的に、標的に結合するポリペプチド配列を含む抗体を含み、ここで標的結合ポリペプチド配列は、複数のポリペプチド配列からの単一標的結合ポリペプチド配列の選択を含む方法により得た。例えば、選択方法は、複数のクローン、例えばハイブリドーマクローン、ファージクローン又は組換え D N A クローンのプールからの独特なクローンの選択であってもよい。選択した標的結合配列は、例えば、標的についてのアフィニティを改善するために、標的結合配列をヒト化するために、細胞培養におけるその生成を改善するために、i n v i v o でのその免疫原性を低減するために、多特異性抗体を創出するために等、更に変更することができること及び変更した標的結合配列を含む抗体もまた、本発明のモノクローナル抗体であることを理解すべきである。典型的に様々な決定基 ( エピトープ ) を対象とする様々な抗体を含むポリクローナル抗体調製物とは対照的に、モノクローナル抗体調製物の各モノクローナル抗体は、抗原上の単一の決定基を対象とする。それらの特異性に加えて、モノクローナル抗体調製物は、それらが典型的に他の免疫グロブリンにより汚染されていない点で有利である。

【 0 0 7 7 】

「モノクローナルの」という修飾語句は、実質的に均質な抗体集団から得た抗体の特徴を示し、任意の特定の方法による抗体の生成を必要とするとは解釈されるべきでない。例えば、本発明に従って使用されるモノクローナル抗体は、例えば、ハイブリドーマ法 ( 例

えば、Kohler及びMilstein, *Nature*, 256:495-97 (1975) ; Hongo等, *Hybridoma*, 14 (3): 253-260 (1995) ; Harlow等, *Antibodies: A Laboratory Manual*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. 1988) ; Hammerling等, *Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas* 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981) )、組換えDNA法(例えば、米国特許第4816567号を参照のこと)、ファージディスプレイ技術(例えば、Clackson等, *Nature*, 352: 624-628 (1991) ; Marks等, *J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992) ; Sidhu等, *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004) ; Lee等, *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004) ; Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-12472 (2004) ; 及びLee等, *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132 (2004)を参照のこと)及びヒト免疫グロブリン配列をコードするヒト免疫グロブリン遺伝子座又は遺伝子の部分又は全てを有するヒト又はヒト様抗体を、動物において生成するための技術(例えば、国際公開第1998/24893号、同第1996/34096号、同第1996/33735号、同第1991/10741号、Jakobovits等, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 2551 (1993) ; Jakobovits等, *Nature* 362: 255-258 (1993) ; Bruggemann等, *Year in Immunol.* 7:33 (1993) ; 米国特許第5545807号、同第5545806号、同第5569825号、同第5625126号、同第5633425号及び同第5661016号 ; Marks等, *Bio/Technology* 10: 779-783 (1992) ; Lonberg等, *Nature* 368: 856-859 (1994) ; Morrison, *Nature* 368: 812-813 (1994) ; Fishwild等, *Nature Biotechnol.* 14: 845-851 (1996) ; Neuberger, *Nature Biotechnol.* 14: 826 (1996) ; 並びにLonberg及びHuszar, *Intern. Rev. Immunol.* 13: 65-93 (1995)を参照のこと)を含む、様々な技術により作製することができる。

10

20

#### 【0078】

本明細書のモノクローナル抗体は具体的に、重鎖及び/又は軽鎖の一部が、特定の種に由来するか、又は特定の抗体クラス若しくはサブクラスに属する抗体の対応する配列と同一又は相同であり、一方で鎖(一又は複数)の残りの部分は、別の種に由来するか、又は別の抗体クラス若しくはサブクラスに属する抗体の対応する配列と同一又は相同である、「キメラ」抗体並びに所望の生理活性を示す限り、斯かる抗体の断片を含む(例えば、米国特許第4816567号及びMorrison等, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81:6851-6855 (1984)を参照のこと)。キメラ抗体は、抗体の抗原結合領域が、例えば、マカクザルを目的の抗原で免疫化することにより生成した抗体に由来する、PRIMATIZED(登録商標)抗体を含む。

30

#### 【0079】

非ヒト(例えば、マウス)抗体の「ヒト化」形態は、非ヒト免疫グロブリンに由来する最小配列を含有するキメラ抗体である。一実施態様では、ヒト化抗体は、レシピエントのHVRからの残基が、所望の特異性、アフィニティ及び/又は能力を有する非ヒト種(ドナー抗体)、例えばマウス、ラット、ウサギ又は非ヒト霊長類のHVRからの残基により置換されている、ヒト免疫グロブリン(レシピエント抗体)である。一部の場合、ヒト免疫グロブリンのFR残基は、対応する非ヒト残基により置換される。更に、ヒト化抗体は、レシピエント抗体で、又はドナー抗体で見られない残基を含み得る。これらの改変は、抗体性能を更に改良するために行われ得る。一般的に、ヒト化抗体は、少なくとも1つ、及び典型的に2つの可変ドメインの実質的に全てを含み、ここで超可変ループの全て又は実質的に全ては、非ヒト免疫グロブリンの超可変ループに対応し、FRの全て又は実質的に全ては、ヒト免疫グロブリン配列のFRである。また、ヒト化抗体は任意選択的に、免疫グロブリン定常領域(Fc)、典型的にヒト免疫グロブリンの定常領域の少なくとも一部を含む。更なる詳細については、例えば、Jones等, *Nature* 321: 522-525 (1986) ; Riechmann等, *Nature* 332: 323-329 (1988) ; 及びPresta, *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2: 593-596 (1992)を参照されたい。また、例えば、Vaswani及びHamilton, *Ann. Allergy, Asthma & Immunol.* 1: 105-115 (1998) ; Harris, *Biochem. Soc. Transaction*

40

50

s 23:1035-1038(1995); Hurlle及びGross、Curr. Opin. Biotech. 5:428-433(1994);並びに米国特許第6982321号及び同第7087409号を参照されたい。

#### 【0080】

「ヒト抗体」は、ヒトにより生成された抗体のアミノ酸配列に対応するアミノ酸配列を有し、且つ/又は本明細書で開示するヒト抗体を作製するための技術の何れかを使用して産生された抗体である。ヒト抗体のこの定義は具体的に、非ヒト抗原結合性残基を含むヒト化抗体を除外する。ヒト抗体は、ファージディスプレイライブラリーを含む、本分野で公知の様々な技術を使用して生成することができる。Hoogenboom及びWinter、J. Mol. Biol.、227:381(1991); Marks等、J. Mol. Biol.、222:581(1991)。また、Cole等、Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy、Alan R. Liss、p77(1985); Boerner等、J. Immunol.、147(1):86-95(1991)で説明されている方法は、ヒトモノクローナル抗体の調製に利用可能である。また、van Dijk及びvan de Winkel、Curr. Opin. Pharmacol.、5:368-74(2001)を参照されたい。ヒト抗体は、抗原性負荷に応答して斯かる抗体を生成するように改変されているが、その内因性遺伝子座は無効にされているトランスジェニック動物、例えば、免疫化ゼノマウスに抗原を投与することにより調製することができる(例えば、XENOMOUSE™技術についての米国特許第6075181号及び同第6150584号を参照のこと)。また、例えば、ヒトB細胞ハイブリドーマ技術により発生させたヒト抗体についてのLi等、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、103:3557-3562(2006)を参照されたい。

10

20

#### 【0081】

「種依存性抗体」は、第2の哺乳動物種からの抗原のホモログについて有するより、第1の哺乳動物種からの抗原についてより強い結合アフィニティを有する抗体である。通常、種依存性抗体は、ヒト抗原に「特異的に結合する」(例えば、約 $1 \times 10^{-7}$  M以下、好ましくは約 $1 \times 10^{-8}$  M以下、好ましくは約 $1 \times 10^{-9}$  M以下の結合アフィニティ(Kd)値を有する)が、ヒト抗原についてのその結合アフィニティより少なくとも約50倍、又は少なくとも約500倍、又は少なくとも約1000倍弱い、第2の非ヒト哺乳動物種からの抗原のホモログについての結合アフィニティを有する。種依存性抗体は、上述の様々な種類の抗体の何れかであってもよいが、好ましくはヒト化又はヒト抗体である。

30

#### 【0082】

本明細書で使用されるとき、「超可変領域」、「HVR」又は「HV」という用語は、配列が超可変であり、且つ/又は構造的に画定されたループを形成する、抗体可変ドメインの領域を指す。一般的に、抗体は、6つのHVRを含み、3つはVHにあり(H1、H2、H3)、3つはVLにある(L1、L2、L3)。ネイティブ抗体では、H3及びL3は、6つのHVRのうちで最も多様性を示し、特にH3は、抗体に微細特異性を与えることにおいて独特な役割を果たすと考えられる。例えば、Xu等、Immunity 13:37-45(2000); Johnson及びWu、Methods in Molecular Biology 248:1-25(Lo編、Human Press、Totowa、N.J.、2003)を参照されたい。実際に、重鎖のみからなる天然ラクダ抗体は、軽鎖の非存在下で機能的、且つ安定である。例えば、Hamers-Casterman等、Nature 363:446-448(1993); Sheriff等、Nature Struct. Biol. 3:733-736(1996)を参照されたい。

40

#### 【0083】

いくつかのHVR描写が、本明細書で使用され、包含される。Kababの相補性決定領域(CDR)は、配列可変性に基づき、最もよく使用されている(Kabat等、Sequences

50

of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991) )。Chothia は、それよりも構造ループの位置について言及する (Chothia 及び Lesk J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987) )。AbM HVR は、Kabat HVR と Chothia 構造ループとの折衷案を表し、Oxford Molecular の AbM 抗体モデリングソフトウェアにより使用されている。「コンタクト」HVR は、利用可能な複合体結晶構造の解析に基づく。これらの HVR の各々からの残基を以下に示す。

ループ	Kabat	AbM	Chothia	コンタクト
L1	L24-L34	L24-L34	L26-L32	L30-L36
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L52	L46-L55
L3	L89-L97	L89-L97	L91-L96	L89-L96
H1	H31-H35B	H26-H35B	H26-H32	H30-H35B (Kabat ナンバリング)
H1	H31-H35	H26-H35	H26-H32	H30-H35 (Chothia ナンバリング)
H2	H50-H65	H50-H58	H53-H55	H47-H58
H3	H95-H102	H95-H102	H96-H101	H93-H101

10

#### 【0084】

HVR は、以下のような「延長された HVR」を含み得る：VL において 24 - 36 又は 24 - 34 (L1)、46 - 56 又は 50 - 56 (L2) 及び 89 - 97 又は 89 - 96 (L3) 並びに VH において 26 - 35 (H1)、50 - 65 又は 49 - 65 (H2) 及び 93 - 102、94 - 102 又は 95 - 102 (H3)。可変ドメイン残基は、これらの定義の各々について、Kabat 等 (上記) に従ってナンバリングされる。

20

#### 【0085】

「フレームワーク」又は「FR」残基は、本明細書で定義する HVR 残基以外の可変ドメイン残基である。

#### 【0086】

「Kabat の可変ドメイン残基ナンバリング」又は「Kabat のアミノ酸位置ナンバリング」という用語及びそれらの変形は、Kabat 等 (上記) の抗体の編纂の重鎖可変ドメイン又は軽鎖可変ドメインについて使用されるナンバリングシステムを指す。このナンバリングシステムを使用して、実際の直鎖アミノ酸配列は、可変ドメインの FR 若しくは HVR の短縮に対応する、より少ないアミノ酸又は可変ドメインの FR 若しくは HVR への挿入に対応する追加のアミノ酸を含有し得る。例えば、重鎖可変ドメインは、H2 の残基 52 の後に単一のアミノ酸インサート (Kabat に従って残基 52a) 及び重鎖 FR 残基 82 の後に挿入残基 (例えば、Kabat に従って残基 82a、82b 及び 82c 等) を含み得る。残基の Kabat ナンバリングは、「標準の」Kabat ナンバリング配列との、抗体配列のホモロジー領域での整列により、所与の抗体について決定することができる。

30

#### 【0087】

Kabat ナンバリングシステムは一般的に、可変ドメインの残基 (およそ、軽鎖の残基 1 - 107 及び重鎖の残基 1 - 113) について言及するときに使用される (例えば、Kabat 等, Sequences of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991) )。「EU ナンバリングシステム」又は「EU 指数」は一般的に、免疫グロブリン重鎖定常領域の残基について言及するときに使用される (例えば、Kabat 等 (上記) で報告される EU 指数)。「Kabat の EU 指数」は、ヒト IgG1 EU 抗体の残基のナンバリングを指す。

40

#### 【0088】

「直鎖抗体」という表現は、Zapata 等 (1995 Protein Eng, 8(10):1057-1062) で説明されている抗体を指す。簡単に説明すると、これらの抗体は、一対のタンデム Fd セグメント (VH - CH1 - VH - CH1) を含み、これは、相補的軽鎖ポリペプチドと共に、一対の抗原結合領域を形成する。直鎖抗体は、二重特異性又は単一特異性であり得る。

50

## 【 0 0 8 9 】

本明細書で使用されるとき、「結合する」、「特異的に結合する」又は「に特異的である」という用語は、標的と抗体との間の結合等の測定可能且つ再現性のある相互作用を指し、これは生体分子を含む異種の分子集団の存在下で標的の存在を確定するものである。例えば、標的（エピトープであってもよい）に結合又は特異的に結合する抗体は、抗体が他の標的に結合するより大きなアフィニティ、結合活性で、より容易に、且つ／又はより長い持続期間でこの標的に結合する抗体である。一実施態様では、非関連標的への抗体の結合の程度は、例えば放射免疫アッセイ（RIA）により測定される通り、標的への抗体の結合の約10%未満である。ある特定の実施態様では、標的に特異的に結合する抗体は、1  $\mu$ M以下、100 nM以下、10 nM以下、1 nM以下又は0.1 nM以下の解離定数（K<sub>d</sub>）を有する。ある特定の実施態様では、抗体は、様々な種からのタンパク質間で保存されているタンパク質上のエピトープに特異的に結合する。別の実施態様では、特異的結合は、排他的結合を含み得るが、これを必要としない。

10

## 【 0 0 9 0 】

「検出」という用語は、直接的及び間接的検出を含む、任意の検出手段を含む。

## 【 0 0 9 1 】

本明細書で使用されるとき、「バイオマーカー」という用語は、試料中で検出され得る、例えば、予測的、診断的及び／又は予後的指示薬を指す。バイオマーカーは、ある特定の分子的、病理学的、組織学的及び／又は臨床的特色により特徴付けられる特定のサブタイプの疾患又は障害（例えば、がん）の指示薬として働き得る。一部の実施態様では、バイオマーカーは、遺伝子である。バイオマーカーとして、ポリヌクレオチド（例えば、DNA及び／又はRNA）、ポリヌクレオチドコピー数変更（例えば、DNAコピー数）、ポリペプチド、ポリペプチド及びポリヌクレオチド修飾（例えば、翻訳後修飾）、炭水化物並びに／又は糖脂質ベースの分子マーカーが挙げられるが、これらに限定されない。

20

## 【 0 0 9 2 】

療法剤

本開示は、対象においてCRCを治療するために、MEK阻害剤、PD-1軸阻害剤及びVEGF阻害剤の組合せを使用する。一部の局面では、MEK阻害剤は、コビメチニブ又はその薬学的に許容される塩であり；PD-1軸阻害剤は、PD-L1阻害剤であり、より詳細には、PD-L1阻害剤は、アテゾリズマブであり；且つ／又はVEGF阻害剤は、ベバシズマブである。一部の他の局面では、コビメチニブは、Cotellic（登録商標）であり、アテゾリズマブは、Tecentriq（登録商標）であり、且つ／又はベバシズマブは、Avastin（登録商標）である。

30

## 【 0 0 9 3 】

本開示の化合物は、本分野で公知の任意の好適な様式で投与することができる。一部の局面では、化合物は、静脈内に、筋内に、皮下に、局所的に、経口で、経皮で、腹腔内に、眼窩内に、埋め込みにより、吸入により、クモ膜下腔内に、脳室内に、腫瘍内に、又は鼻内に投与することができる。

## 【 0 0 9 4 】

活性化合物の適切な用量は、通常の技術を有する医師の知識の範囲内のいくつかの因子に依存すると理解される。活性化合物の用量（一又は複数）は、例えば、対象の年齢、体重、健康全般、性別及び食事、投与時間、投与経路、排泄速度並びに任意の薬物の組合せによって変動する。

40

## 【 0 0 9 5 】

また、治療に使用される本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝産物若しくは誘導体の有効投与量は、特定の治療の過程にわたり増大又は減少し得る。投与量の変化は、診断アッセイの結果から生じ、明らかになり得る。

## 【 0 0 9 6 】

MEK阻害剤

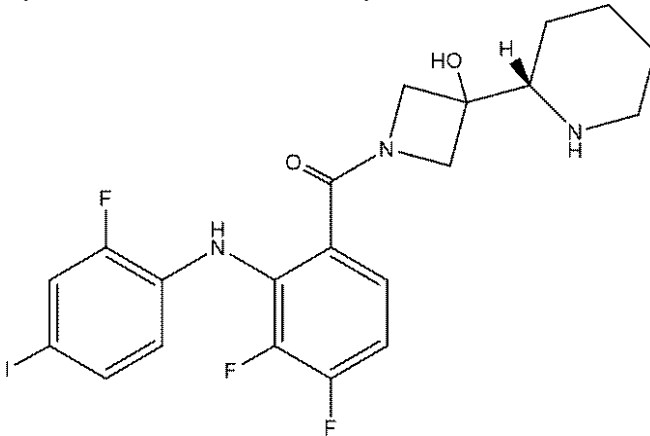
本開示の範囲内のMEK阻害剤の例として、コビメチニブ、トラメチニブ、ビニメチニ

50

ブ、セルメチニブ、ピマセルチニブ、レファメチニブ、PD - 0325901 及び BI - 847325 又はそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。

【0097】

本開示の一部の特定の局面では、MEK 阻害剤は、化学名 (S) [3, 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) フェニル] [3 - ヒドロキシ - 3 - (ピペリジン - 2 - イル) アゼチジン - 1 - イル] メタノン を有し、以下の構造：



10

を有する、コビメチニブ又はその薬学的に許容される塩（例えば、C o t e l l i c（登録商標））である。C o t e l l i c（登録商標）は、コビメチニブのフマル酸塩である。コビメチニブは、その各々を、それを全体として出典明示により援用する、米国特許第 7803839 号及び同第 8362002 号で説明されている。コビメチニブは、MEK 1 及び MEK 2（RAS / RAF / MEK / ERK（MAPK）の中心構成成分）経路の可逆的な、強い、且つ高度に選択的な阻害剤であり、多数のヒトがんモデルにおいて単剤抗腫瘍活性を有する。

20

【0098】

コビメチニブは、MEK 1 及び MEK 2 の阻害を通して様々なヒト腫瘍細胞株の増殖を阻害する。加えて、コビメチニブは、異種移植片腫瘍モデルにおいて ERK リン酸化を阻害し、アポトーシスを刺激する。コビメチニブは、腫瘍異種移植片に蓄積し、血漿濃度が下落した後に腫瘍において高濃度のままである。ERK 1 リン酸化を阻害するコビメチニブの活性は、血漿中の濃度より腫瘍組織でのその濃度とより緊密に相関し、概して、ERK 1 リン酸化の低減と腫瘍異種移植片モデルにおける有効性との間に優れた相関がある。腫瘍退化は、いくつかのヒト腫瘍異種移植片モデルにおいて観察されている。この退化は用量依存的であり、最大 100% の退化は、試験した最高用量で起こった。研究したモデルは、CRC、悪性黒色腫、乳がん腫及び肺がん腫を含む。

30

【0099】

単剤として投与されるコビメチニブの薬物動態（PK）は、BRA F、N R A S 又は K R A S 突然変異を有する患者における 60 mg / 日のコビメチニブ用量の評価を含む、フェーズ I a 用量上昇研究 MEK 4592 g における単回及び多数回投薬後の経口投与後にがん患者において特徴付けられている。全体として、6 人の患者（その全員が黒色腫を有した；6.2%）が確定部分奏効（PR）を有し、28 人の患者（28.9%）が安定疾患（SD）を有し、40 人の患者（41.2%）が進行疾患を有した。14 人の結腸直腸がん（CRC）患者のうち、全ての患者が進行疾患（PD）を経験した。研究 MEK 4592 g のステージ III において、18 人の患者が得られ、18 人の患者のうちの 14 人について最も優れた完全奏効が査定された。4 人の患者（22.2%）は彼らの最も優れた完全奏効として SD を有し、2 人の患者（11.1%）は未確定腫瘍応答を有した。

40

【0100】

コビメチニブは、中程度の吸収速度（1 から 3 時間の、最大濃度 [ t<sub>m a x</sub> ] に対する時間中央値）及び 48.8 時間（23.1 から 80 時間の範囲）の終末半減期平均値（t<sub>1 / 2</sub>）を有する。コビメチニブは、濃度非依存的様式で血漿タンパク質（95%）に結

50

合する。コビメチニブは、健康な対象における研究 M E K 4 9 5 2 g において、0 . 0 5 m g / k g ( 7 0 k g の成人について約 3 . 5 m g / k g ) から 8 0 m g の用量範囲で直線薬物動態を示し、絶対バイオアベイラビリティは、4 5 . 9 % ( 9 0 % C I : 3 9 . 7 4 % 、 5 3 . 0 6 % ) であると決定された。コビメチニブ薬物動態は、健康な対象において、絶食状態での投与と比較して、非絶食状態で投与された場合、変更されない。食物はコビメチニブ薬物動態を変更しないので、コビメチニブは、食物と共に投与してもよく、又は食物を伴わずに投与してもよい。プロトンポンプ阻害剤ラベプラゾールは、絶食状態でのコビメチニブ投与単独と比較して、高脂肪食の存在下で投与されるか、又は非存在下で投与されるかにかかわらず、コビメチニブ薬物動態に対して最小限の効果を有するよう見える。このように、胃の pH の増大は、コビメチニブ薬物動態に影響を及ぼさず、これは、コビメチニブが胃の pH の変更感受性でないことを示す。

10

#### 【 0 1 0 1 】

コビメチニブ塩、結晶形及びプロドラッグは、本開示の範囲内である。コビメチニブ、調製方法及び療法的使用は、その各々を、それを全体として出典明示により本明細書に援用する、国際公開第 2 0 0 7 / 0 4 4 5 1 5 号、同第 2 0 0 7 / 0 4 4 6 1 5 号、同第 2 0 1 4 / 0 2 7 0 5 6 号及び同第 2 0 1 4 / 0 5 9 4 2 2 号で開示されている。例えば、本開示の一部の局面では、M E K 阻害剤は、結晶コビメチニブヘミフマル酸塩多形 A 形である。

#### 【 0 1 0 2 】

本開示の範囲内の M E K 阻害剤 ( 例えば、コビメチニブ ) 用量は、1 日当たり約 2 0 m g から約 1 0 0 m g 、約 4 0 m g から約 8 0 m g 又は約 6 0 m g の M E K 阻害剤である。特定の実施態様では、M E K 阻害剤は、コビメチニブであり、約 6 0 m g 、約 4 0 m g 又は約 2 0 m g で投薬される。

20

#### 【 0 1 0 3 】

M E K 阻害剤は、1 日 1 回好適に投与される。一部の局面では、M E K 阻害剤は、2 8 日治療周期の連続した 2 1 日間、1 日 1 回投与される。一部の局面では、M E K 阻害剤は、2 8 日治療周期の 1 日目から 2 1 日目に 1 日 1 回投与される。一部の局面では、M E K 阻害剤は、2 8 日治療周期の 3 日目から 2 3 日目に 1 日 1 回投与される。

#### 【 0 1 0 4 】

P D - 1 軸阻害剤

30

本開示に従って、P D - 1 軸阻害剤は、より詳細には P D - 1 阻害剤、P D - L 1 阻害剤又は P D - L 2 阻害剤を指し得る。「P D - 1」の代替名称は、C D 2 7 9 及び S L E B 2 を含む。「P D - L 1」の代替名称は、B 7 - H 1 、B 7 - 4 、C D 2 7 4 及び B 7 - H を含む。「P D - L 2」の代替名称は、B 7 - D C 、B t d c 及び C D 2 7 3 を含む。一部の実施態様では、P D - 1 、P D - L 1 及び P D - L 2 は、ヒト P D - 1 、P D - L 1 及び P D - L 2 である。

#### 【 0 1 0 5 】

一部の実施態様では、P D - 1 阻害剤は、P D - 1 の、そのリガンド結合パートナーへの結合を阻害する分子である。特定の局面では、P D - 1 リガンド結合パートナーは、P D - L 1 及び / 又は P D - L 2 である。別の実施態様では、P D - L 1 阻害剤は、P D - L 1 の、その結合パートナーへの結合を阻害する分子である。特定の局面では、P D - L 1 結合パートナーは、P D - 1 及び / 又は B 7 - 1 である。別の実施態様では、P D - L 2 阻害剤は、P D - L 2 の、その結合パートナーへの結合を阻害する分子である。特定の局面では、P D - L 2 結合パートナーは、P D - 1 である。阻害剤は、抗体、その抗原結合性断片、イムノアドヘシン、融合タンパク質又はオリゴペプチドであり得る。

40

#### 【 0 1 0 6 】

一部の実施態様では、P D - 1 阻害剤は、抗 P D - 1 抗体 ( 例えば、ヒト抗体、ヒト化抗体又はキメラ抗体 ) である。一部の実施態様では、抗 P D - 1 抗体は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ランプロリズマブ及び C T - 0 1 1 からなる群から選択される。一部の実施態様では、P D - 1 阻害剤は、イムノアドヘシン ( 例えば、定常領域 ( 例えば、免疫

50

グロブリン配列のFc領域)に融合したPD-L1又はPD-L2の細胞外又はPD-1結合部分を含む、イムノアドヘンシ)である。一部の実施態様では、PD-1阻害剤は、AMP-224である。ノボルマブは、MDX-1106-04、MDX-1106、ONO-4538、BMS-936558及びOPDIVO(登録商標)としても公知であり、国際公開第2006/121168号で説明されている抗PD-1抗体である。ペンブロリズマブは、MK-3475、Merck 3475、ランブロリズマブ、KEYTRUDA(登録商標)及びSCH-900475としても公知であり、国際公開第2009/114335号で説明されている抗PD-1抗体である。CT-011は、hBAT又はhBAT-1としても公知であり、国際公開第2009/101611号で説明されている抗PD-1抗体である。AMP-224は、B7-DCIgとしても公知であり、国際公開第2010/027827号及び同第2011/066342号で説明されているPD-L2-Fc融合可溶性受容体である。

10

#### 【0107】

一部の実施態様では、抗PD-1抗体は、ニボルマブ(CAS登録番号:946414-94-4)である。また更なる実施態様では、配列番号1の重鎖可変領域アミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び/又は配列番号2の軽鎖可変領域アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、単離された抗PD-1抗体が提供される。また更なる実施態様では、重鎖及び/又は軽鎖配列を含み、

(a)重鎖配列が、重鎖配列:

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQA  
PGKGLEWVAVIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDN SKNTLF  
LQMNSLRAEDTAVYYCATNDYWGQGT LVT VSSASTKGPS  
VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT  
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSLVVTVPSSSLG TKTYTCNV DH  
KPSNTKVDKRVE SKYGP CPCPAPEFLGGPSVFLFPKP  
KDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA  
KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG  
LPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCL  
LVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLY  
SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK  
(配列番号1)

20

30

に対して少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%若しくは100%の配列同一性を有するか、又は

(b)軽鎖配列が、軽鎖配列:

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKP  
GQAPRL LIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTITSSLEP  
EDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPP  
SDEQLKSGTASVVC LLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ  
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG  
LSSPVTKSFNRGEC(配列番号2)

40

に対して少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%若しくは100%の配列同一性を有する、

単離された抗PD-1抗体が提供される。

#### 【0108】

一部の実施態様では、抗PD-1抗体は、ペンブロリズマブ(CAS登録番号:1374853-91-4)である。また更なる実施態様では、配列番号3の重鎖可変領域アミ

50



ノ酸配列を含む重鎖可変領域及び／又は配列番号４の軽鎖可変領域アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、単離された抗PD-1抗体が提供される。また更なる実施態様では、重鎖及び／又は軽鎖配列を含み、

(a) 重鎖配列が、重鎖配列：

QVQLVQSGVE VKKPGASVKV SCKASGYTFT NYMYWV  
RQA PGQGLEWMGG INPSNGGTNF NEKFKNRVT L TTD  
SSTTTAY MELKSLQFDD TAVYYCARRDYRFDMGFDYW  
GQGTTTVTVSS ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAAALGC  
LVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYS  
LSSVVT VPSSSLGKTCTCNVDHKPS NTKVDKRVES K  
YGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPKPKKDTLMISRTP EV  
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  
FNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SI  
EKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVK  
GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPPVLDSDGSFFLY  
SRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSL  
SLGK (配列番号３)

に対して少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％若しくは１００％の配列同一性を有するか、又は

(b) 軽鎖配列が、軽鎖配列：

EIVLTQSPAT LSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHW  
YQQKPGQAPRL LIYLA SYLESGVPARFSGSGSGTDFTLT  
ISSLEPEDFAVYYCQHSRDLP LTFGGGTKVEIKRTVAAPS  
VFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNAL  
QSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYAC  
EVTHQGLSSPVT KSFNRGEC (配列番号４)

に対して少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％若しくは１００％の配列同一性を有する、

単離された抗PD-1抗体が提供される。

#### 【０１０９】

一部の実施態様では、PD-L1阻害剤は、抗PD-L1抗体である。一部の実施態様では、抗PD-L1阻害剤は、YW243、55、S70、MPDL3280A（アテゾリズマブ）、MDX-1105及びMEDI4736からなる群から選択される。MDX-1105は、BMS-936559としても公知であり、国際公開第2007/005874号で説明されている抗PD-L1抗体である。抗体YW243、55、S70（配列番号５及び６で、それぞれ示される重鎖及び軽鎖可変領域配列）は、国際公開第2010/077634 A1号で説明されている抗PD-L1である。MEDI4736は、国際公開第2011/066389号及び米国特許出願第2013/034559号で説明されている抗PD-L1抗体である。

#### 【０１１０】

本発明の方法に有用な抗PD-L1抗体及びその作製方法の例は、出典明示により本明細書に援用する、PCT特許出願国際公開第2010/077634 A1号及び米国特許第8217149号で説明されている。

#### 【０１１１】

一部の実施態様では、PD-1軸阻害剤は、抗PD-L1抗体である。一部の実施態様では、抗PD-L1抗体は、PD-L1とPD-1との間の結合及び／又はPD-L1と

10

20

30

40

50

B7-1との間の結合を阻害することができる。一部の実施態様では、抗PD-L1抗体は、モノクローナル抗体である。一部の実施態様では、抗PD-L1抗体は、Fab、Fab'-SH、Fv、scFv及び(Fab')<sub>2</sub>断片からなる群から選択される抗体断片である。一部の実施態様では、抗PD-L1抗体は、ヒト化抗体である。一部の実施態様では、抗PD-L1抗体は、ヒト抗体である。

#### 【0112】

本発明で有用な抗PD-L1抗体は、国際公開第2010/077634 A1号で説明されているもの等の、斯かる抗体を含有する組成物を含む。一部の実施態様では、抗PD-L1抗体は、配列番号7又は8(下記)のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び配列番号9(下記)のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

10

#### 【0113】

一実施態様では、抗PD-L1抗体は、HVR-H1、HVR-H2及びHVR-H3配列を含む重鎖可変領域ポリペプチドを含有し、

(a) HVR-H1配列は、GFTFSX<sub>1</sub>SWIH(配列番号10)であり、

(b) HVR-H2配列は、AWIX<sub>2</sub>PYGGSX<sub>3</sub>YYADSVK(配列番号11)であり、

(c) HVR-H3配列は、RHWPGGFDDY(配列番号12)であり、

更に、X<sub>1</sub>は、D又はGであり；X<sub>2</sub>は、S又はLであり；X<sub>3</sub>は、T又はSである。

#### 【0114】

特定の局面では、X<sub>1</sub>は、Dであり；X<sub>2</sub>は、Sであり；X<sub>3</sub>は、Tである。別の局面では、ポリペプチドは、式：(HC-FR1)-(HVR-H1)-(HC-FR2)-(HVR-H2)-(HC-FR3)-(HVR-H3)-(HC-FR4)に従ってHVR間に並列される、可変領域重鎖フレームワーク配列を更に含む。また別の局面では、フレームワーク配列は、ヒトコンセンサスフレームワーク配列に由来する。更なる局面では、フレームワーク配列は、VHサブグループIIIコンセンサスフレームワークである。また更なる局面では、フレームワーク配列のうちの少なくとも1つは、以下の通りであり、

20

HC-FR1は、EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS(配列番号13)であり、

HC-FR2は、WVRQAPGKGLEWV(配列番号14)であり、

30

HC-FR3は、RFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCAR(配列番号15)であり、

HC-FR4は、WGQGTLVTVSA(配列番号16)である。

#### 【0115】

また更なる局面では、重鎖ポリペプチドは、HVR-L1、HVR-L2及びHVR-L3を含む可変領域軽鎖と更に組み合わせられ、

(a) HVR-L1配列は、RASQX<sub>4</sub>X<sub>5</sub>X<sub>6</sub>TX<sub>7</sub>X<sub>8</sub>A(配列番号17)であり、

(b) HVR-L2配列は、SASX<sub>9</sub>LX<sub>10</sub>S(配列番号18)であり、

(c) HVR-L3配列は、QQX<sub>11</sub>X<sub>12</sub>X<sub>13</sub>X<sub>14</sub>PX<sub>15</sub>T(配列番号19)であり、

40

更に、X<sub>4</sub>は、D又はVであり；X<sub>5</sub>は、V又はIであり；X<sub>6</sub>は、S又はNであり；X<sub>7</sub>は、A又はFであり；X<sub>8</sub>は、V又はLであり；X<sub>9</sub>は、F又はTであり；X<sub>10</sub>は、Y又はAであり；X<sub>11</sub>は、Y、G、F又はSであり；X<sub>12</sub>は、L、Y、F又はWであり；X<sub>13</sub>は、Y、N、A、T、G、F又はIであり；X<sub>14</sub>は、H、V、P、T又はIであり；X<sub>15</sub>は、A、W、R、P又はTである。

#### 【0116】

また更なる局面では、X<sub>4</sub>は、Dであり；X<sub>5</sub>は、Vであり；X<sub>6</sub>は、Sであり；X<sub>7</sub>は、Aであり；X<sub>8</sub>は、Vであり；X<sub>9</sub>は、Fであり；X<sub>10</sub>は、Yであり；X<sub>11</sub>は、Yであり；X<sub>12</sub>は、Lであり；X<sub>13</sub>は、Yであり；X<sub>14</sub>は、Hであり；X<sub>15</sub>は、

50

Aである。また更なる局面では、軽鎖は、式：(LC - FR 1) - (HVR - L 1) - (LC - FR 2) - (HVR - L 2) - (LC - FR 3) - (HVR - L 3) - (LC - FR 4)に従ってHVR間に並列される、可変領域軽鎖フレームワーク配列を更に含む。また更なる局面では、フレームワーク配列は、ヒトコンセンサスフレームワーク配列に由来する。また更なる局面では、フレームワーク配列は、VLカップアイコンセンサスフレームワークである。また更なる局面では、フレームワーク配列のうちの少なくとも1つは、以下の通りであり、

LC - FR 1は、DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTC (配列番号20)であり、

LC - FR 2は、WYQQKPGKAPKLLIY (配列番号21)であり、

LC - FR 3は、GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC (配列番号22)であり、

LC - FR 4は、FGQGGTKVEIKR (配列番号23)である。

#### 【0117】

別の実施態様では、重鎖及び軽鎖可変領域配列を含み、

重鎖が、HVR - H 1、HVR - H 2及びHVR - H 3を含み、更に、

(i) HVR - H 1配列が、GFTFSX<sub>1</sub>SWIH (配列番号10)であり、

(ii) HVR - H 2配列が、AWIX<sub>2</sub>PYGG SX<sub>3</sub>YYADSVKKG (配列番号11)であり、

(iii) HVR - H 3配列が、RHWPGGFDY (配列番号12)であり、

軽鎖が、HVR - L 1、HVR - L 2及びHVR - L 3を含み、更に、

(i) HVR - L 1配列が、RASQX<sub>4</sub>X<sub>5</sub>X<sub>6</sub>TX<sub>7</sub>X<sub>8</sub>A (配列番号17)であり、

(ii) HVR - L 2配列が、SASX<sub>9</sub>LX<sub>10</sub>S (配列番号18)であり、

(iii) HVR - L 3配列が、QQX<sub>11</sub>X<sub>12</sub>X<sub>13</sub>X<sub>14</sub>PX<sub>15</sub>T (配列番号19)である、単離された抗PD - L 1抗体又は抗原結合性断片が提供される。

#### 【0118】

更に、ここで、X<sub>1</sub>は、D又はGであり；X<sub>2</sub>は、S又はLであり；X<sub>3</sub>は、T又はSであり；X<sub>4</sub>は、D又はVであり；X<sub>5</sub>は、V又はIであり；X<sub>6</sub>は、S又はNであり；X<sub>7</sub>は、A又はFであり；X<sub>8</sub>は、V又はLであり；X<sub>9</sub>は、F又はTであり；X<sub>10</sub>は、Y又はAであり；X<sub>11</sub>は、Y、G、F又はSであり；X<sub>12</sub>は、L、Y、F又はWであり；X<sub>13</sub>は、Y、N、A、T、G、F又はIであり；X<sub>14</sub>は、H、V、P、T又はIであり；X<sub>15</sub>は、A、W、R、P又はTである。

#### 【0119】

特定の局面では、X<sub>1</sub>は、Dであり；X<sub>2</sub>は、Sであり；X<sub>3</sub>は、Tである。別の局面では、X<sub>4</sub>は、Dであり；X<sub>5</sub>は、Vであり；X<sub>6</sub>は、Sであり；X<sub>7</sub>は、Aであり；X<sub>8</sub>は、Vであり；X<sub>9</sub>は、Fであり；X<sub>10</sub>は、Yであり；X<sub>11</sub>は、Yであり；X<sub>12</sub>は、Lであり；X<sub>13</sub>は、Yであり；X<sub>14</sub>は、Hであり；X<sub>15</sub>は、Aである。また別の局面では、X<sub>1</sub>は、Dであり；X<sub>2</sub>は、Sであり；X<sub>3</sub>は、Tであり；X<sub>4</sub>は、Dであり；X<sub>5</sub>は、Vであり；X<sub>6</sub>は、Sであり；X<sub>7</sub>は、Aであり；X<sub>8</sub>は、Vであり；X<sub>9</sub>は、Fであり；X<sub>10</sub>は、Yであり；X<sub>11</sub>は、Yであり；X<sub>12</sub>は、Lであり；X<sub>13</sub>は、Yであり；X<sub>14</sub>は、Hであり；X<sub>15</sub>は、Aである。

#### 【0120】

更なる局面では、重鎖可変領域は、(HC - FR 1) - (HVR - H 1) - (HC - FR 2) - (HVR - H 2) - (HC - FR 3) - (HVR - H 3) - (HC - FR 4)としてHVR間に並列される、一又は複数のフレームワーク配列及び(LC - FR 1) - (HVR - L 1) - (LC - FR 2) - (HVR - L 2) - (LC - FR 3) - (HVR - L 3) - (LC - FR 4)としてHVR間に並列される、一又は複数のフレームワーク配列を含む。また更なる局面では、フレームワーク配列は、ヒトコンセンサスフレームワーク配列に由来する。また更なる局面では、重鎖フレームワーク配列は、Kababサブゲ

10

20

30

40

50

ループ I、II 又は III 配列に由来する。また更なる局面では、重鎖フレームワーク配列は、VH サブグループ III コンセンサスフレームワークである。また更なる局面では、重鎖フレームワーク配列のうちの一又は複数は、以下の配列：

HC - FR 1 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (配列番号 13)

HC - FR 2 WVRQAPGKGLEWV (配列番号 14)

HC - FR 3 RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (配列番号 15)

HC - FR 4 WGQGTLVTVSA (配列番号 16)

である。

10

#### 【0121】

また更なる局面では、軽鎖フレームワーク配列は、Kabatt カッパ I、II、II 又は IV サブグループ配列に由来する。また更なる局面では、軽鎖フレームワーク配列は、VL カッパ I コンセンサスフレームワークである。また更なる局面では、軽鎖フレームワーク配列のうちの一又は複数は、以下の配列：

LC - FR 1 DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC (配列番号 20)

LC - FR 2 WYQQKPGKAPKLLIY (配列番号 21)

LC - FR 3 GVPSTRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC (配列番号 22)

LC - FR 4 FGQGTKVEIKR (配列番号 23)

である。

20

#### 【0122】

また更なる特定の局面では、抗体は、ヒト又はマウス定常領域を更に含む。また更なる局面では、ヒト定常領域は、IgG1、IgG2、IgG2、IgG3、IgG4 からなる群から選択される。また更なる特定の局面では、ヒト定常領域は、IgG1 である。また更なる局面では、マウス定常領域は、IgG1、IgG2A、IgG2B、IgG3 からなる群から選択される。また更なる局面では、マウス定常領域は、IgG2A である。また更なる特定の局面では、抗体は、低減した、又は最小限のエフェクター機能を有する。また更なる特定の局面では、最小限のエフェクター機能は、「エフェクター欠損Fc突然変異」又は非グリコシル化から生ずる。また更なる実施態様では、エフェクター欠損Fc突然変異は、定常領域における N297A 又は D265A / N297A 置換である。

30

#### 【0123】

また別の実施態様では、重鎖及び軽鎖可変領域配列を含み、

(a) 重鎖が、それぞれ、GFTFSDSWIH (配列番号 24)、AWISPYGGSITYYADSVKG (配列番号 25) 及び RHWPGGFDY (配列番号 12) に対して少なくとも 85% の配列同一性を有する、HVR - H1、HVR - H2 及び HVR - H3 配列を更に含むか、又は

(b) 軽鎖が、それぞれ、RASQDVSTAVA (配列番号 26)、SASFLYS (配列番号 27) 及び QQYLYHPAT (配列番号 28) に対して少なくとも 85% の配列同一性を有する、HVR - L1、HVR - L2 及び HVR - L3 配列を更に含む、抗 PD - L1 抗体が提供される。

40

#### 【0124】

特定の局面では、配列同一性は、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 又は 100% である。別の局面では、重鎖可変領域は、(HC - FR1) - (HVR - H1) - (HC - FR2) - (HVR - H2) - (HC - FR3) - (HVR - H3) - (HC - FR4) として HVR 間に並列される、一又は複数のフレームワーク配列を含み、軽鎖可変領域は、(LC - FR1) - (HVR - L1) - (LC - FR2) - (HVR - L2) - (LC - FR3) - (HVR - L3) - (LC - FR4) として HVR 間に並列される、一又は複数のフレームワーク配列を含む。また別の局面では、フレームワーク配列は、ヒトコンセン

50

サスフレームワーク配列に由来する。また更なる局面では、重鎖フレームワーク配列は、K a b a tサブグループI、II又はIII配列に由来する。また更なる局面では、重鎖フレームワーク配列は、VHサブグループIIIコンセンサスフレームワークである。また更なる局面では、重鎖フレームワーク配列のうちの一又は複数は、以下の配列：

H C - F R 1 E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S (配列番号13)

H C - F R 2 W V R Q A P G K G L E W V (配列番号14)

H C - F R 3 R F T I S A D T S K N T A Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R (配列番号15)

H C - F R 4 W G Q G T L V T V S A (配列番号16)

である。

#### 【0125】

また更なる局面では、軽鎖フレームワーク配列は、K a b a tカップI、II、III又はIVサブグループ配列に由来する。また更なる局面では、軽鎖フレームワーク配列は、VLカップIコンセンサスフレームワークである。また更なる局面では、軽鎖フレームワーク配列のうちの一又は複数は、以下の配列：

L C - F R 1 D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C (配列番号20)

L C - F R 2 W Y Q Q K P G K A P K L L I Y (配列番号21)

L C - F R 3 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 (配列番号22)

L C - F R 4 F G Q G T K V E I K R (配列番号23)

である。

#### 【0126】

また更なる特定の局面では、抗体は、ヒト又はマウス定常領域を更に含む。また更なる局面では、ヒト定常領域は、I g G 1、I g G 2、I g G 2、I g G 3、I g G 4からなる群から選択される。また更なる特定の局面では、ヒト定常領域は、I g G 1である。また更なる局面では、マウス定常領域は、I g G 1、I g G 2 A、I g G 2 B、I g G 3からなる群から選択される。また更なる局面では、マウス定常領域は、I g G 2 Aである。また更なる特定の局面では、抗体は、低減した、又は最小限のエフェクター機能を有する。また更なる特定の局面では、最小限のエフェクター機能は、「エフェクター欠損Fc突然変異」又は非グリコシル化から生ずる。また更なる実施態様では、エフェクター欠損Fc突然変異は、定常領域におけるN 2 9 7 A又はD 2 6 5 A / N 2 9 7 A置換である。

#### 【0127】

また更なる実施態様では、重鎖及び軽鎖可変領域配列を含み、

(a) 重鎖配列が、重鎖配列：

E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S D S W I H W V R Q A  
P G K G L E W V A W I S P Y G G S T Y Y A D S V K G R F T I S A D T S K N T A Y  
L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R R H W P G G F D Y W G Q G T L V T V S A (配列番号29)

に対して少なくとも85%の配列同一性を有するか、又は

(b) 軽鎖配列が、軽鎖配列：

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q D V S T A V A W Y Q Q K P  
G K A P K L L I Y S A S F L Y 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 L Y H P A T F G Q G T K V E I K R (配列番号9)

に対して少なくとも85%の配列同一性を有する、

単離された抗PD-L1抗体が提供される。

#### 【0128】

特定の局面では、配列同一性は、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%又は100%である。別の局面では、重鎖可変領域は、(H C - F R 1) - (H V R - H 1) - (H C - F R

10

20

30

40

50

2) - (HVR - H2) - (HC - FR3) - (HVR - H3) - (HC - FR4) としてHVR間に並列される、一又は複数のフレームワーク配列を含み、軽鎖可変領域は、(LC - FR1) - (HVR - L1) - (LC - FR2) - (HVR - L2) - (LC - FR3) - (HVR - L3) - (LC - FR4) としてHVR間に並列される、一又は複数のフレームワーク配列を含む。また別の局面では、フレームワーク配列は、ヒトコンセンサスフレームワーク配列に由来する。更なる局面では、重鎖フレームワーク配列は、KababatsubグループI、II又はIII配列に由来する。また更なる局面では、重鎖フレームワーク配列は、VHサブグループIIIコンセンサスフレームワークである。また更なる局面では、重鎖フレームワーク配列のうちの一又は複数は、以下の配列：

HC - FR1 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (配列番号13)

HC - FR2 WVRQAPGKGLEWV (配列番号14)

HC - FR3 RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (配列番号15)

HC - FR4 WGQGTLLVTVSA (配列番号16)

である。

#### 【0129】

また更なる局面では、軽鎖フレームワーク配列は、KababatsubI、II、III又はIVサブグループ配列に由来する。また更なる局面では、軽鎖フレームワーク配列は、VLサブグループIコンセンサスフレームワークである。また更なる局面では、軽鎖フレームワーク配列のうちの一又は複数は、以下の配列：

LC - FR1 DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTC (配列番号20)

LC - FR2 WYQQKPGKAPKLLIY (配列番号21)

LC - FR3 GVPSTRFSGSGSGTDFTLTISSSLQPEDFATYYC (配列番号22)

LC - FR4 FGQGTKVEIKR (配列番号23)

である。

#### 【0130】

また更なる特定の局面では、抗体は、ヒト又はマウス定常領域を更に含む。また更なる局面では、ヒト定常領域は、IgG1、IgG2、IgG2、IgG3、IgG4からなる群から選択される。また更なる特定の局面では、ヒト定常領域は、IgG1である。また更なる局面では、マウス定常領域は、IgG1、IgG2A、IgG2B、IgG3からなる群から選択される。また更なる局面では、マウス定常領域は、IgG2Aである。また更なる特定の局面では、抗体は、低減した、又は最小限のエフェクター機能を有する。また更なる特定の局面では、最小限のエフェクター機能は、原核細胞における生成から生ずる。また更なる特定の局面では、最小限のエフェクター機能は、「エフェクター欠損Fc突然変異」又は非グリコシル化から生ずる。また更なる実施態様では、エフェクター欠損Fc突然変異は、定常領域におけるN297A又はD265A/N297A置換である。

#### 【0131】

別の更なる実施態様では、重鎖及び軽鎖可変領域配列を含み、

(a) 重鎖配列が、重鎖配列：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLLVTVSS (配列番号7)

に対して少なくとも85%の配列同一性を有するか、又は

(b) 軽鎖配列が、軽鎖配列：

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASF LYS GVPSTRFSGSGSGTDFTLTISSSLQ

P E D F A T Y Y C Q Q Y L Y H P A T F G Q G T K V E I K R ( 配列番号 9 )

に対して少なくとも 85 % の配列同一性を有する、  
単離された抗 P D - L 1 抗体が提供される。

#### 【 0 1 3 2 】

また更なる実施態様では、重鎖及び軽鎖可変領域配列を含み、

( a ) 重鎖配列が、重鎖配列：

E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S D S W I H W V R Q A  
P G K G L E W V A W I S P Y G G S T Y Y A D S V K G R F T I S A D T S K N T A  
Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R R H W P G G F D Y W G Q G T L V T V S S A  
S T K ( 配列番号 8 )

10

に対して少なくとも 85 % の配列同一性を有するか、又は

( b ) 軽鎖配列が、軽鎖配列：

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q D V S T A V A W Y Q Q K P  
G K A P K L L I Y S A S F L Y 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 L Y H P A T F G Q G T K V E I K R ( 配列番号 9 )

に対して少なくとも 85 % の配列同一性を有する、  
単離された抗 P D - L 1 抗体が提供される。

#### 【 0 1 3 3 】

特定の局面では、配列同一性は、86 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、  
92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % 又は 100 % である  
。別の局面では、重鎖可変領域は、( H C - F R 1 ) - ( H V R - H 1 ) - ( H C - F R  
2 ) - ( H V R - H 2 ) - ( H C - F R 3 ) - ( H V R - H 3 ) - ( H C - F R 4 ) とし  
て H V R 間に並列される、一又は複数のフレームワーク配列を含み、軽鎖可変領域は、( L C - F R 1 ) - ( H V R - L 1 ) - ( L C - F R 2 ) - ( H V R - L 2 ) - ( L C - F R 3 ) - ( H V R - L 3 ) - ( L C - F R 4 ) とし  
て H V R 間に並列される、一又は複数の  
フレームワーク配列を含む。また別の局面では、フレームワーク配列は、ヒトコンセン  
サスフレームワーク配列に由来する。更なる局面では、重鎖フレームワーク配列は、K a  
b a t サブグループ I、I I 又は I I I 配列に由来する。また更なる局面では、重鎖フレ  
ームワーク配列は、V H サブグループ I I I コンセンサスフレームワークである。また更  
なる局面では、重鎖フレームワーク配列のうちの一又は複数は、以下の配列：

20

30

H C - F R 1 E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S ( 配列番号 1 3 )

H C - F R 2 W V R Q A P G K G L E W V ( 配列番号 1 4 )

H C - F R 3 R F T I S A D T S K N T A Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R  
( 配列番号 1 5 )

H C - F R 4 W G Q G T L V T V S S ( 配列番号 3 0 )

である。

#### 【 0 1 3 4 】

また更なる局面では、軽鎖フレームワーク配列は、K a b a t カッパ I、I I、I I 又  
は I V サブグループ配列に由来する。また更なる局面では、軽鎖フレームワーク配列は、  
V L カッパ I コンセンサスフレームワークである。また更なる局面では、軽鎖フレームワ  
ーク配列のうちの一又は複数は、以下の配列：

40

L C - F R 1 D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C ( 配列番号 2 0 )

L C - F R 2 W Y Q Q K P G K A P K L L I Y ( 配列番号 2 1 )

L C - F R 3 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  
( 配列番号 2 2 )

L C - F R 4 F G Q G T K V E I K R ( 配列番号 2 3 )

である。

#### 【 0 1 3 5 】

また更なる特定の局面では、抗体は、ヒト又はマウス定常領域を更に含む。また更なる

50

局面では、ヒト定常領域は、I g G 1、I g G 2、I g G 2、I g G 3、I g G 4 からの群から選択される。また更なる特定の局面では、ヒト定常領域は、I g G 1 である。また更なる局面では、マウス定常領域は、I g G 1、I g G 2 A、I g G 2 B、I g G 3 からの群から選択される。また更なる局面では、マウス定常領域は、I g G 2 A である。また更なる特定の局面では、抗体は、低減した、又は最小限のエフェクター機能を有する。また更なる特定の局面では、最小限のエフェクター機能は、原核細胞における生成から生ずる。また更なる特定の局面では、最小限のエフェクター機能は、「エフェクター欠損 F c 突然変異」又は非グリコシル化から生ずる。また更なる実施態様では、エフェクター欠損 F c 突然変異は、定常領域における N 2 9 7 A 又は D 2 6 5 A / N 2 9 7 A 置換である。

10

## 【 0 1 3 6 】

また別の実施態様では、抗 P D - L 1 抗体は、アテゾリズマブ又は M P D L 3 2 8 0 A ( C A S 登録番号 : 1 4 2 2 1 8 5 - 0 6 - 5 ) である。また更なる実施態様では、  
E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S D S W I H W V R Q A  
P G K G L E W V A W I S P Y G G S T Y Y A D S V K G R F T I S A D T S K N T A Y  
L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R R H W P G G F D Y W G Q G T L V T V S S ( 配  
列番号 7 ) 又は

E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S D S W I H W V R Q A  
P G K G L E W V A W I S P Y G G S T Y Y A D S V K G R F T I S A D T S K N T A  
Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R R H W P G G F D Y W G Q G T L V T V S S A  
S T K ( 配列番号 8 ) からの重鎖可変領域アミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び

20

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q D V S T A V A W Y Q Q K P  
G K A P K L L I Y S A S F L Y 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 L Y H P A T F G Q G T K V E I K R ( 配列番号 9 ) のアミ  
ノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、単離された抗 P D - L 1 抗体が提供される。また更  
なる実施態様では、重鎖及び / 又は軽鎖配列を含み、

( a ) 重鎖配列が、重鎖配列 :

E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S D S W I H W V R Q A  
P G K G L E W V A W I S P Y G G S T Y Y A D S V K G R F T I S A D T S K N T A Y  
L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R R H W P G G F D Y W G Q G T L V T V S S A S  
T K G P S V F 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 K 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 A 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 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 ( 配列番号 3 1 )

30

に対して少なくとも 8 5 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 1 %、少なくとも 9 2 %、  
少なくとも 9 3 %、少なくとも 9 4 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくと  
も 9 7 %、少なくとも 9 8 %、少なくとも 9 9 % 若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有し、  
且つ / 又は

40

( b ) 軽鎖配列が、軽鎖配列 :

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q D V S T A V A W Y Q Q K P  
G K A P K L L I Y S A S F L Y 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 L Y H P A T F G Q 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 3 2 )

50



に対して少なくとも 85%、少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99% 若しくは 100% の配列同一性を有する、  
単離された抗 PD - L1 抗体が提供される。

#### 【0137】

また更なる実施態様では、

(a) 重鎖が、それぞれ、GFTFSDSWIH (配列番号 24)、AWISPYGGSTYYADSVKG (配列番号 25) 及び RHWPGGFDY (配列番号 12) に対して少なくとも 85% の配列同一性を有する HVR - H1、HVR - H2 及び HVR - H3 配列を更に含み、

(b) 軽鎖が、それぞれ、RASQDVSTAVA (配列番号 26)、SASFLYS (配列番号 27) 及び QQYLYHPAT (配列番号 28) に対して少なくとも 85% の配列同一性を有する HVR - L1、HVR - L2 及び HVR - L3 配列を更に含む、  
抗 PD - L1 抗体の軽鎖又は重鎖可変領域配列をコードする単離された核酸が提供される。

#### 【0138】

特定の局面では、配列同一性は、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 又は 100% である。  
一局面では、重鎖可変領域は、(HC - FR1) - (HVR - H1) - (HC - FR2) - (HVR - H2) - (HC - FR3) - (HVR - H3) - (HC - FR4) として HVR 間に並列される、一又は複数のフレームワーク配列を含み、軽鎖可変領域は、(LC - FR1) - (HVR - L1) - (LC - FR2) - (HVR - L2) - (LC - FR3) - (HVR - L3) - (LC - FR4) として HVR 間に並列される、一又は複数のフレームワーク配列を含む。また別の局面では、フレームワーク配列は、ヒトコンセンサスフレームワーク配列に由来する。更なる局面では、重鎖フレームワーク配列は、Kabata サブグループ I、II 又は III 配列に由来する。また更なる局面では、重鎖フレームワーク配列は、VH サブグループ III コンセンサスフレームワークである。また更なる局面では、重鎖フレームワーク配列のうちの一又は複数は、以下の配列：

HC - FR1 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (配列番号 13)

HC - FR2 WVRQAPGKGLEWV (配列番号 14)

HC - FR3 RFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCAR (配列番号 15)

HC - FR4 WGQGT LVT VSA (配列番号 16)

である。

#### 【0139】

また更なる局面では、軽鎖フレームワーク配列は、Kabata カッパ I、II、III 又は IV サブグループ配列に由来する。また更なる局面では、軽鎖フレームワーク配列は、VL カッパ I コンセンサスフレームワークである。また更なる局面では、軽鎖フレームワーク配列のうちの一又は複数は、以下の配列：

LC - FR1 DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC (配列番号 20)

LC - FR2 WYQQKPGKAPKLLIY (配列番号 21)

LC - FR3 GVP SRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYC (配列番号 22)

LC - FR4 FGQGT KVEIKR (配列番号 23)

である。

#### 【0140】

また更なる特定の局面では、本明細書で説明する抗体 (例えば、抗 PD - 1 抗体、抗 PD - L1 抗体又は抗 PD - L2 抗体) は、ヒト又はマウス定常領域を更に含む。また更な

る局面では、ヒト定常領域は、I g G 1、I g G 2、I g G 2、I g G 3、I g G 4 かなる群から選択される。また更なる特定の局面では、ヒト定常領域は、I g G 1 である。また更なる局面では、マウス定常領域は、I g G 1、I g G 2 A、I g G 2 B、I g G 3 かなる群から選択される。また更なる局面では、マウス定常領域は、I g G 2 A である。また更なる特定の局面では、抗体は、低減した、又は最小限のエフェクター機能を有する。また更なる特定の局面では、最小限のエフェクター機能は、原核細胞における生成から生ずる。また更なる特定の局面では、最小限のエフェクター機能は、「エフェクター欠損 F c 突然変異」又は非グリコシル化から生ずる。また更なる局面では、エフェクター欠損 F c 突然変異は、定常領域における N 2 9 7 A 又は D 2 6 5 A / N 2 9 7 A 置換である。

10

#### 【 0 1 4 1 】

また更なる局面では、本明細書で説明する抗体の何れかをコードする核酸が、本明細書で提供される。一部の実施態様では、核酸は、前述の抗 P D - L 1、抗 P D - 1 又は抗 P D - L 2 抗体の何れかをコードする核酸の発現に好適なベクターを更に含む。また更なる特定の局面では、ベクターは、核酸の発現に好適な宿主細胞を更に含む。また更なる特定の局面では、宿主細胞は、真核細胞又は原核細胞である。また更なる特定の局面では、真核細胞は、哺乳動物細胞、例えばチャイニーズハムスター卵巣 ( C H O ) である。

#### 【 0 1 4 2 】

抗体又はその抗原結合性断片は、本分野で公知の方法を使用して、例えば、発現に好適な形態の前述の抗 P D - L 1、抗 P D - 1 若しくは抗 P D - L 2 抗体又は抗原結合性断片の何れかをコードする核酸を含有する宿主細胞を、斯かる抗体又は断片を生成するのに好適な条件下で培養することと、抗体又は断片を回復することを含む方法により、作製することができる。

20

#### 【 0 1 4 3 】

一部の実施態様では、単離された抗 P D - L 1 抗体は、非グリコシル化されている。抗体のグリコシル化は典型的に、N 結合又は O 結合の何れかである。N 結合は、アスパラギン残基の側鎖への炭水化物部分の結合を指す。トリペプチド配列アスパラギン - X - セリン及びアスパラギン - X - トレオニン ( X が、プロリン以外の任意のアミノ酸である ) は、アスパラギン側鎖への炭水化物部分の酵素結合のための認識配列である。このように、ポリペプチド中のこれらのトリペプチド配列の何れかの存在は、グリコシル化部位の可能性を創出する。O 結合グリコシル化は、ヒドロキシアミノ酸、最も通常にはセリン又はトレオニンへの糖 N - アセチルガラクトサミン、ガラクトース又はキシロースのうちの 1 つの結合を指すが、5 - ヒドロキシプロリン又は 5 - ヒドロキシリジンも使用することができる。抗体からのグリコシル化部位の除去は、( N 結合グリコシル化部位についての ) 上述のトリペプチド配列のうちの 1 つが除去されるように、アミノ酸配列を変更することにより便利に達成される。変更は、グリコシル化部位内のアスパラギン、セリン又はトレオニン残基の、別のアミノ酸残基 ( 例えば、グリシン、アラニン又は保存的置換 ) での置換により行うことができる。

30

#### 【 0 1 4 4 】

この点で、単独剤として投与されるアテゾリズマブの薬物動態は、研究 P C D 4 9 8 9 g からの臨床データに基づいて特徴付けられており、T N B C の第 1 ライン治療における現在進行中のフェーズ I I I 研究 W O 2 9 5 2 2 と一致することに留意すべきである。アテゾリズマブ抗腫瘍活性は、1 から 2 0 m g / k g の用量にわたり観察されている。全体として、アテゾリズマブは、直線的で、且つ 3 週毎 ( q 3 w ) に 1 m g / k g 以上の用量の典型的な I g G 1 抗体と一致する薬物動態を示す。薬物動態データ ( それを全体として本明細書に出典明示により援用する、Bai S, Jorga K, Xin Y 等, A guide to rational dosing of monoclonal antibodies, Clin Pharmacokinet 2012;51:119-35 ) は、固定用量又は体重について調節した用量後の曝露における任意の臨床的に有意な差を示唆しない。q 3 w 及び q 2 w のアテゾリズマブ投薬スケジュールを試験した。2 週毎 ( q 2 w ) のアテゾリズマブ 8 0 0 m g の固定用量 ( 1 0 m g / k g q 2 w の体重に基づく用量に

40

50

相当する)は、3週毎(q3w)に投与された1200mgのフェーズIII用量に相当する曝露をもたらす。q3wスケジュールは、多数の腫瘍タイプにわたるアテゾリズマブ単独療法の多数のフェーズIII研究で使用されており、q2wは主に、化学療法レジメンとの組合せで使用されている。研究PCD4989gにおいて、カプラン・マイヤー法で見積もった全体的な24週無増悪生存(PFS)率は、33%(95%CI:12%、53%)であった。

#### 【0145】

本開示のPD-1軸阻害剤用量は好適には、約400mgから約1200mg、約600mgから約1000mg、約700mgから約900mg又は約840mgである。一部の局面では、PD-1軸阻害剤は、PD-L1阻害剤であり、より詳細にはアテゾリズマブであり、約840mgの用量で投与される。

#### 【0146】

特定の実施態様では、PD-1軸阻害剤、又はより詳細にはPD-L1阻害剤は、28日治療周期の14日毎に静脈内投与される。一部の局面では、対象は、28日治療周期の1日目及び15日目に、PD-1軸阻害剤、より詳細にはPD-L1阻害剤で治療される。

#### 【0147】

#### VEGF阻害剤

本開示の範囲内のVEGF阻害剤として、バゾパニブ(Votrient(登録商標))、ベバシズマブ(Avastin(登録商標))、ソラフェニブ(Nexavar(登録商標))、スニチニブ(Sutent(登録商標))、アキシチニブ(Inlyta(登録商標))、ボナチニブ(Iclusig(登録商標))、レゴラフェニブ(Stivarga(登録商標))、カボザンチニブ(Carbometyx(登録商標))、バンデタニブ(Caprelsa(登録商標))、ラムシルマブ(Cyramsa(登録商標))、レンバチニブ(Lenvima(登録商標))及びziv-アフリベルセプト(Zaltrap(登録商標))が挙げられる。

#### 【0148】

一部の局面では、VEGF阻害薬は、ベバシズマブである。ベバシズマブは、転移性結腸直腸がん(CRC)及び非小細胞肺癌(NSCLC)を治療するための化学療法レジメンとの組合せでの使用についてFDAにより承認されている。ベバシズマブは、その内容を出典明示により本明細書に援用する、米国特許第6054297号及び同第6884879号で説明されており、VEGFに結合し、VEGFとその受容体との相互作用を妨げることによりVEGFの生理活性を中和する、組換えヒト化IgG1mAbである。

#### 【0149】

本開示のこの、又は別の局面では、VEGF阻害剤は、配列番号33からの重鎖可変領域アミノ酸配列を含む重鎖可変領域及び/又は配列番号34からの軽鎖可変領域アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む抗体である。本開示のまた更なる局面では、重鎖及び/又は軽鎖配列を含み、

(a)重鎖配列が、重鎖配列:

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTFT NYGMNHWV  
RQA PGKGLEWVGW INTYTGEPTY AADFKRRFTF SLD  
TSKSTAY LQMNSLRAED TAVYYCAKYP HYYGSSHWYF  
DVWGQGTLVTVSS(配列番号33);

に対して少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%若しくは100%の配列同一性を有するか、又は

(b)軽鎖配列が、軽鎖配列:

DIQMTQSPSS LSASVGDRTV ITCSASQDIS NYLNNWYQ  
QKP GKAPKVLIFY TSSLHSGVPS RFSGSGSGSGTD FTL

T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q Y S T V P W T F G Q G T K V E I K R (配列番号 34)

に対して少なくとも 85%、少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、少なくとも 99% 若しくは 100% の配列同一性を有する、

単離された VEGF 阻害剤抗体が提供される。

#### 【0150】

本開示のこの、又はまた別の局面では、VEGF 阻害剤は、重鎖及び / 又は軽鎖可変領域配列を含み、

(a) 重鎖が、それぞれ、GYTF TNYGMN (配列番号 35)、WINTY TGEPTYAADF KR (配列番号 36) 及びYPHY YGSSHWYFDV (配列番号 37) に対して少なくとも 85% の配列同一性を有する、HVR - H1、HVR - H2 及びHVR - H3 配列を更に含むか、又は

(b) 軽鎖が、それぞれ、SASQDISNYLN (配列番号 38)、FTSSLHS (配列番号 39) 及びQQYSTVPWT (配列番号 40) に対して少なくとも 85% の配列同一性を有する、HVR - L1 及びHVR - L2 及びHVR - L3 配列を更に含む、抗体である。

#### 【0151】

本開示に従って、VEGF 阻害剤用量は、約 0.1 から約 15 mg / kg / 週、約 0.5 から約 15 mg / kg / 週、約 1 から約 15 mg / kg / 週、約 5 から約 15 mg / kg / 週、約 5 から約 10 mg / kg / 週、例えば約 5 mg / kg / 週、約 10 mg / kg / 週又は約 15 mg / kg / 週である。一部の局面では、VEGF 阻害剤は、ペバシズマブである。一部の局面では、ペバシズマブは、毎週投与され、より詳細には約 5 mg / kg / 週の用量で投与される。

#### 【0152】

結腸直腸がん

一局面では、治療有効量の MEK 阻害剤、PD - 1 軸阻害剤及び VEGF 阻害剤の組合せを対象に投与することを含む、それを必要とする対象における結腸直腸がんの治療方法が、本明細書で提供される。mCRC は、本明細書で説明する組合せ療法に特に適している。

#### 【0153】

本開示の一部の局面では、治療は、対象において CRC の進行の遅延をもたらす。一部の他の局面では、治療は、対象において完全奏効をもたらす。一部の他の局面では、奏効は、治療の中止後に持続する。また他の局面では、治療は、(i) 治療有効量の PD - 1 軸阻害剤及び治療有効量の MEK 阻害剤を含み、VEGF 阻害剤の投与を伴わない、(ii) 治療有効量の PD - 1 軸阻害剤及び治療有効量の VEGF 阻害剤を含み、MEK 阻害剤の投与を伴わない、及び / 又は (iii) 治療有効量の MEK 阻害剤及び治療有効量の VEGF 阻害剤を含み、PD - 1 軸阻害剤の投与を伴わない、療法を受容する CRC 対象と比較して、無増悪生存期間中央値を延長する。

#### 【0154】

組合せ療法

MEK 阻害剤、PD - 1 軸阻害剤及び VEGF 阻害剤の三種組合せは、(i) がんの特徴 (すなわち、増殖性シグナル伝達、免疫回避及び血管新生) を標的化し、(ii) これらの剤が示す複合体相互作用及び活性に基づいて相乗的抗腫瘍活性を引き起こし、且つ / 又は (iii) CRC を有する患者における実質的な臨床効果の可能性を提供すると考えられる。

#### 【0155】

本開示の三種組合せ治療は、(i) 治療有効量の PD - 1 軸阻害剤及び治療有効量の MEK 阻害剤を含み、VEGF 阻害剤の投与を伴わない、(ii) 治療有効量の PD - 1 軸

10

20

30

40

50

阻害剤及び治療有効量の V E G F 阻害剤を含み、M E K 阻害剤の投与を伴わない、及び / 又は ( i i i ) 治療有効量の M E K 阻害剤及び治療有効量の V E G F 阻害剤を含み、P D - 1 軸阻害剤の投与を伴わない、療法を受容する C R C を有する対象と比較して、C R C を有する対象について無増悪生存期間中央値を延長し得るとまた更に考えられる。

#### 【 0 1 5 6 】

##### 薬物組合せ

本開示の一部の局面では、( i ) 約 2 0 m g から約 1 0 0 m g、約 4 0 m g から約 8 0 m g 又は約 8 0 m g の用量の M E K 阻害剤、( i i ) 約 4 0 0 m g から約 1 2 0 0 m g、約 6 0 0 m g から約 1 0 0 0 m g、約 7 0 0 m g から約 9 0 0 m g 又は約 8 4 0 m g の用量の P D - 1 軸阻害剤及び ( i i i ) 約 5 m g / k g から約 1 5 m g / k g、約 5 m g / k g から約 1 0 m g / k g、約 5 m g / k g、約 1 0 m g / k g 又は約 1 5 m g / k g の用量の V E G F 阻害剤を含む、がん療法薬物組合せが提供される。特定の局面では、M E K 阻害剤は、コビメチニブであり、P D - L 1 阻害剤は、アテゾリズマブであり、V E G F 阻害剤は、ベバシズマブである。一部の局面では、組合せは、2 週毎に投与され得る。例えば、組合せは、2 8 日治療周期の 1 日目及び 1 5 日目に投与され得る。

10

20

30

#### 【 0 1 5 7 】

この点で、組合せの列挙される構成成分についての列挙される投与量範囲の任意の組合せは、本開示の意図される範囲から逸脱することなく、使用することができることに留意すべきである。対象に、同日に薬物組合せ ( すなわち、M E K 阻害剤、P D - 1 軸阻害剤及び V E G F 阻害剤 ) を投与する場合、薬物は、任意の順序で投与することができる。例えば、( i ) 薬物を任意の順序で別々に投与してもよく、又は ( i i ) 第 1 の薬物及び第 2 の薬物を同時に、若しくは近い時間間隔で投与してもよく、第 3 の薬物を、第 1 及び第 2 の薬物の投与前若しくは後の何れかに投与してもよい。薬物組合せの各薬物の投与は、ある期間、例えば 0 . 5 時間、1 時間、2 時間、3 時間又は 4 時間分離していてもよい。一部の特定の局面では、コビメチニブは、経口で投与してもよく、アテゾリズマブは、静脈内に投与してもよく、ベバシズマブは、アテゾリズマブ投与の少なくとも 0 . 5 時間後に非経口で、又は静脈内に投与してもよい。斯かる局面では、コビメチニブは、アテゾリズマブの前又は後に投与され得る。一部の局面では、M E K 阻害剤及び P D - 1 軸阻害剤は、2 8 日治療周期の 1 日目及び 1 5 日目に各々投与され、コビメチニブは、2 8 日治療周期の 1 日目から 2 1 日目に投与される。

#### 【 0 1 5 8 】

##### キット

本開示の一部の局面では、ヒト対象において C R C を治療するためのキットが提供される。本キットは、M E K 阻害剤、P D - 1 軸阻害剤、V E G F 阻害剤並びに対象を治療するために治療有効量の M E K 阻害剤、治療有効量の P D - 1 軸阻害剤及び治療有効量の V E G F 阻害剤を使用するための説明書を含む添付文書を含む。一部の局面では、M E K 阻害剤は、コビメチニブであり、P D - 1 軸阻害剤は、アテゾリズマブであり、V E G F 阻害剤は、ベバシズマブである。

#### 【 0 1 5 9 】

本開示のキットは、( i ) 治療有効量の P D - 1 軸阻害剤及び治療有効量の M E K 阻害剤を含み、V E G F 阻害剤の投与を伴わない、( i i ) 治療有効量の P D - 1 軸阻害剤及び治療有効量の V E G F 阻害剤を含み、M E K 阻害剤の投与を伴わない、及び / 又は ( i i i ) 治療有効量の M E K 阻害剤及び治療有効量の V E G F 阻害剤を含み、P D - 1 軸阻害剤の投与を伴わない、療法を受容する C R C 対象と比較して、無増悪生存期間中央値を延長する。

40

#### 【 実施例 】

#### 【 0 1 6 0 】

本実施例は、進行した疾患のためのフルオロピリミジン及びオキサリプラチン又はイリノテカンを含有する療法の少なくとも 1 回の事前ラインを受容し、それに進行した、m C R C を有する患者における、コビメチニブ、アテゾリズマブ及びベバシズマブの組合せの

50

安全性、忍容性及び薬物動態を評価するために設計した、2段階非盲検多施設単一アームフェーズⅡb研究を対象とする。

【0161】

段階1は、安全性導入である。段階2は、拡張コホート及び生検コホートを伴う、用量拡張である。患者は最初に、安全性導入フェーズに入る。治療レジメンの安全性及び忍容性の決定に際して、研究は、拡張段階に進む。安全性導入段階からの結果がコビメチニブの用量低減を必要とする場合、追加の段階1コホートが開設される。拡張段階内で、患者は、連続腫瘍生検を受けることに対する患者の好適さ及び意向によって、治療コホート又は生検コホートの何れかに登録され得る。登録した全ての患者を、死亡、同意の取消、フォローアップ不可能になること又は治験依頼者の治験を終了するとの決定の、何れか先に発生したものまでフォローしたとき、研究は終了する。

10

【0162】

研究の主要目的は、コビメチニブ+ベバシズマブ+アテゾリズマブの安全性及び忍容性を査定する。査定並びに更なる臨床開発のための提案された投与量レジメンの確認を含む。評価基準及び評価項目は、(i)米国国立がん研究所有害事象共通用語規準(NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4に従って等級付けした、有害事象の発生、性質及び重症度、(ii)検査室データ並びに(iii)特に興味のある有害事象を含む3以上の等級の有害事象及び治療中断をもたらす有害事象を含む。

20

【0163】

探索的有効性目的は、コビメチニブ+ベバシズマブ+アテゾリズマブの有効性の評価を含む。評価基準及び評価項目は、(i)固形がん腫瘍効果判定規準(RECIST) v1.1により定義される、調査者が査定した確定全奏効率、(ii)周期1の1日目から、RECIST v1.1を使用して調査者により決定される疾患進行の最初の発生又は研究中の任意の原因による死亡の、何れか先に発生したものまでの時間として定義される、無増悪生存期間及び(iii)検証済み客観的応答の最初の発生から、RECIST v1.1を使用して調査者により決定される疾患進行の時間又は研究中の任意の原因による死亡の、何れか先に発生したものまでの時間として定義される、奏効期間を含む。

30

【0164】

研究治療は、21/7スケジュールの60mg用量のコビメチニブ、840mg 2週毎(q2w)スケジュールのアテゾリズマブ及び5mg/kg q2wスケジュールのベバシズマブを含む。安全性導入コホートの患者及び拡張コホートの患者は、1日目からコビメチニブ、アテゾリズマブ及びベバシズマブを受容する。拡張段階の生検コホートの患者は、1日目にベバシズマブを開始し、続いて14日目(±2日ウィンドウ)に腫瘍生検を受け、15日目にコビメチニブを開始し、続いて28日目(±2日ウィンドウ)に腫瘍生検を受け、29日目(すなわち、周期2の1日目)にアテゾリズマブを開始し、続いて56日目(±2日ウィンドウ)に任意選択の腫瘍生検を受ける。生検は、それぞれ、コビメチニブ及びアテゾリズマブの開始前に行われる。この点以後は、生検コホートの患者は、安全性導入コホート及び治療拡張コホートの患者と同じ治療レジメンに従う。

40

【0165】

治療前生検は、全ての患者について必要であり、ホルマリン固定パラフィン包埋組織にする。保存生検は、それらがスクリーニング前3ヶ月以内に収集されたのであれば、治療前生検に使用することができる。生検コホートの患者については、新しい試料が好ましい。残りの生検は、上述の通り生検コホートの患者についてのみ計画される。

【0166】

全ての患者は、全ての療法周期中、研究治療終了来院時、及びフォローアップ期間中、安全性及び忍容性について厳密にモニターされる。NCI CTCAE v4.0は、全ての患者について研究治療の毒性プロファイルを特徴付けるために使用される。

【0167】

50

両方の段階の患者は、RECIST v1.1による疾患進行、容認できない毒性、死亡、患者若しくは医師の中止の判断又は妊娠の、何れか先に発生したものまで、研究療法を受容し続ける。任意の評価可能、且つ測定可能な疾患は、スクリーニング時に検証され、各後続の腫瘍評価で再査定される。調査者は、任意の用量遅延にかかわらず、8週間隔で腫瘍応答を査定する。

#### 【0168】

治療は、患者がRECIST v1.1による疾患進行、容認できない毒性、死亡、患者若しくは医師の中止の判断又は妊娠の、何れか先に発生したものを有するまで、継続する。がん胎児性抗原レベルの上昇のみでは、疾患進行とは考えられない。患者は、ある特定の状態が適合する場合、疾患進行を超えて研究治療を受容することは許容されない。

10

#### 【0169】

研究登録のための患者選択基準は、以下のものを含む。少なくとも18歳。0又は1の米国東海岸がん臨床研究グループパフォーマンスステータス。組織学的確定切除不能転移性結腸直腸腺がん。切除不能転移性結腸直腸腺がんのためのフルオロピリミジン及びオキサリプラチン又はイリノテカンを含む療法の事前ラインでの進行。アジュバント又はネオアジュバント化学療法は、それが研究治療開始の少なくとも12ヶ月前に完了していれば、許容される。RECIST v1.1による、測定可能な疾患。生検されることが意図される病変は、標的病変であるべきでないことに留意されたい。治験薬治療の第1の用量前14日以内に得た以下の検査結果により定義される、十分な血液学的及び終末器官機能：(i) WBC  $2.5 \times 10^9 / L$  以上  $15.0 \times 10^9 / L$  以下；(ii) ANC  $1.5 \times 10^9 / L$  以上；(iii) 血小板カウント  $100 \times 10^9 / L$  以上；(iv) ヘモグロビン  $9 g / dL$  以上；(v) アルブミン  $9 g / dL$  以上；血清ビリルビン 正常上限 (ULN) の1.5倍以下 (ジルベール症候群を有することが知られる患者は、 $3.0 \times ULN$  以下のビリルビンを有し得る)；(vi) INR 及び PTT  $1.5 \times ULN$  以下；(vii) アミラーゼ及びリパーゼ  $1.5 \times ULN$  以下；(viii) AST、ALT 及びアルカリホスファターゼ (ALP)  $3 \times ULN$  以下 (但し以下の例外あり：検証済み肝臓転移を有する患者 (AST 及び / 又は ALT  $5 \times ULN$  以下) 及び検証済み肝臓又は骨転移を有する患者 (ALP  $5 \times ULN$  以下))；(ix) クレアチンクリアランス  $30 mL / 分$  以上。

20

#### 【0170】

研究登録のための患者除外基準は、以下のものを含む。登録前60日以内の外科手技 (切開生検、外科的切除、創傷再建又は任意の他の主要な手術を含む) 若しくは顕著な外傷性傷害又は研究過程中に主要な外科手技を必要とするという予想。研究周期1の1日目の15日以内の軽微な外科手技 (血管アクセス装置の設置を含む)。未治療の CNS 転移。外科的、又は放射線技術の何れかによる、脳転移の治療は、研究治療の開始の少なくとも4週間前に完了している。28日以内の任意の治験薬若しくは承認された療法での治療又はこの研究への登録 (周期1の1日目) 前の2つの治験薬半減期 (何れか長いほう)。治癒的結果を予想して治療された、ごくわずかな転移又は死亡リスク (例えば、90%を超える5年全生存率予測) しか伴わないもの (例えば、十分に治療された頸部上皮内がん腫、基底細胞又は扁平細胞皮膚がん、治癒的意図で外科的に治療された限局性前立腺がん、治癒的意図で外科的に治療された腺管上皮内がん腫) を除く、周期1の1日目前5年以内の結腸直腸がん以外の悪性腫瘍。研究周期1の1日目前30日以内の事前の放射線療法及び / 又は放射線関連有害効果の持続。過去の別の悪性腫瘍のための事前の同種骨髄移植又は実質臓器移植。手術及び / 又は放射線で最終的に治療されていない脊髄圧迫。周期的な排水手技を必要とする無制御の胸水貯留、心膜液貯留又は腹水貯留。

30

40

#### 【0171】

研究投薬に関連する研究登録のための患者除外基準は、以下のものを含む。療法目的の、アセチルサリチル酸 ( $325 mg / 日$  を超える)、クロピドグレル ( $75 mg / 日$  を超える) の現在若しくは最近 (研究登録の10日以内) の使用又は療法的経口若しくは非経口抗凝血剤若しくは血栓溶解剤の現在若しくは最近 (ベバシズマブの第1の用量の10日

50

以内)の使用。キメラ若しくはヒト化抗体又は融合タンパク質への重度のアレルギー性、アナフィラキシー性又は他の過敏症反応歴。チャイニーズハムスター卵巣細胞で生成された生物製剤又はコビメチニブ、アテゾリズマブ若しくはペバシズマブ製剤の任意の成分への過敏症又はアレルギーが知られていること。CD137アゴニスト又は免疫チェックポイント阻害療法、抗プログラム細胞死-1、抗プログラム細胞死-リガンド1、MEK阻害剤での事前の治療。

#### 【0172】

器官機能及び病歴に関連する研究登録のための患者除外基準は、以下のものを含む。臨床的に顕著な心臓又は肺機能障害歴。重篤な非治療創傷、活性潰瘍又は未治療骨折。周期1の1日目前6ヶ月以内の腹痙又は胃腸穿孔歴。喀血(エピソード当たり小匙1/2以上の鮮血)若しくは任意の他の重篤な出血歴又は出血のリスクがあること(胃腸出血歴、胃腸潰瘍等)。周期1の1日目前7日以内の1.5を超えるINR及び1.5×ULNを超えるaPTT。出血のリスクのある遺伝性出血素因又は顕著な凝固障害の病歴又は証拠。12週間未満の余命。3等級以上の、任意の以前の静脈血栓塞栓症。2+以上の尿試験紙により示されるスクリーニング時のタンパク尿又は1.0gを超える24時間タンパク尿。治験正常下限未満の左室駆出率。無制御の重篤な医学的又は精神的疾患。無制御の腫瘍疼痛:スクリーニング中に麻酔性疼痛投薬を必要とする患者は、周期1の1日目に安定用量レジメンにあるべきである。妊娠若しくは授乳中、又は研究中に妊娠する可能性があること。閉経後(閉経以外の特定される原因がない連続12ヶ月以上の無月経)又は外科的に不妊でない女性は、周期1の1日目前14日以内に血清妊娠検査で陰性でなければならない。特発性肺線維症、器質化肺炎(例えば、閉塞性細気管支炎)、薬物誘発間質性肺炎、特発性間質性肺炎の病歴又はスクリーニング胸部CTスキャンでの活性間質性肺炎の証拠。神経感覚網膜剥離/中心性漿液性網脈絡膜症、網膜静脈閉塞症又は血管新生黄斑変性症のリスク因子と考えられる、眼科検査での網膜病理の病歴又は証拠。感染性疾患に基づく除外基準は:スクリーニング時にIV抗生物質を必要とする活性感染;活性B型肝炎(慢性又は急性)を有する患者;過去のB型肝炎ウイルス(HBV)感染又は消散したHBV感染を有する患者;活性C型肝炎を有する患者;及びHIV感染が知られていることを含む。自己免疫状態に基づく除外基準は、非限定的に、重症筋無力症、筋炎、自己免疫性肝炎、全身性エリテマトーデス、リウマチ性関節炎、炎症性腸疾患、抗リン脂質抗体症候群と関連付けられる血管血栓症、ウェゲナー肉芽腫症、シェーグレン症候群、ギラン・バレー症候群、多発性硬化症、血管炎又は糸球体腎炎を含む、自己免疫疾患の病歴を含む。

#### 【0173】

生検コホートへの包含のための患者選択基準は、研究登録のための選択基準の全てに適合すること及びペバシズマブ未経験であるか、又は周期1の1日目の少なくとも12ヶ月前に最後のペバシズマブ治療を受容したことを含む。

#### 【0174】

コビメチニブは、28日周期の1日目から21日目について1日1回経口で60mgコビメチニブ(各々20mgの3個の錠剤)の用量で投与される。

#### 【0175】

アテゾリズマブは、各28日周期の1日目及び15日目にIV点滴により840mgの用量で投与される。アテゾリズマブを最初に投与し、続いて最短30分の投薬間で、ペバシズマブを投与する。

#### 【0176】

ペバシズマブは、各28日周期の1日目及び15日目にIV点滴により5mg/kgの用量で投与される。

#### 【0177】

保存及び/又は新しい腫瘍標本の収集並びにバイオマーカー査定

extended RAS状態は、mCRCにおける治療及び予後との関連を有する(Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ等, K-ras Mutations and Benefit from Cet

10

20

30

40

50



uximab in Advanced Colorectal Cancer, N Engl J Med 2008;359:1757-65 ; De Roock W, Claes B, Bernasoni D等, Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis, The Lancet 2010;11:753-62 ; Sorich MJ, Wise MD, Rowland A等, Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta analysis of randomized controlled trials, Ann Oncol 2015;26:13-21 ; 及び Allegra CJ, Rumble RB, Hamilton SR等, Extended RAS Gene Mutation Testing in Metastatic Colorectal Carcinoma to Predict Response to Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibody Therapy: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion Update 2015, J Clin Oncol 2016;34:179-85. 各参考文献は、それを全体として本明細書に出典明示により援用する。 )。いくつかの研究は、RAS 突然変異は、RAS 野生型コホートと比較して、PFS 及び全生存期間についてより不良の予後を有することを示す (Sorbye H, Dragomir A, Sundstrom M等, High BRAF Mutation Frequency and Marked Survival Differences in Subgroups According to KRAS/BRAF Mutation Status and Tumor Tissue Availability in a Prospective Population-Based Metastatic Colorectal Cancer Cohort, PLoS One 2015;10:e0131046 ; Sorich等 2015 ; 及び Vincenzi B, Cremolini C, Sartore-Bianchi A等, Prognostic significance of K-Ras mutation rate in metastatic colorectal cancer patients, Oncotarget 2015;6:31604-12 )。フェーズ I b 研究 G P2 8 3 6 3 ( 局所的進行性又は転移性腫瘍を有する患者においてアテゾリズマブと共に投与されるコビメチニブ ) は、KRAS 突然変異 mCRC において、及び様々な固形腫瘍を含む生検コホートにおいて、安全性及び有効性を査定した。本開示と関連して、作用機構は差次的効果を予測しないので、extended RAS 状態にかかわらず、全ての mCRC 患者におけるこのレジメンの有効性及び安全性が評価される。しかしながら、RAS 状態に基づく差次的予後により、extended RAS 状態についての保存 / 基線腫瘍組織の試験が行われる。

10

20

30

40

50

#### 【 0 1 7 8 】

また、CRC における MSI 状態は、mCRC における治療及び予後の両方との関連を有する ( それを全体として本明細書に出典明示により援用する Goldstein J, Tran B, Ensor J等, Multicenter retrospective analysis of metastatic colorectal cancer (CRC) with high-level microsatellite instability (MSI-H), Annals of Oncology 2014;25:1032-8 )。それは、チェックポイント阻害剤、例えば PD L 1 及び PD 1 アンタゴニストとは異なる ORR 及び奏効期間 ( DOR ) 率を有する ( Li J, Qin S, Xu R等, Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, Lancet Oncol 2015;16:619-29 ; 及び Oh DY, Venook AP, Fong L., On the Verge: Immunotherapy for Colorectal Carcinoma, J Natl Comp Canc Netw 2015;13:970-8 )。PD L 1 抗体であるアテゾリズマブは、他のチェックポイント阻害剤と同様に、MSI 高 CRC 患者において有効であり得るが、MSI 状態によって差次的効果があり得ると考えられている。このように、MSI 状態を、保存 / 基線組織から査定して、これらの様々な集団におけるこのレジメンの有効性を区別する。

#### 【 0 1 7 9 】

腫瘍組織試料を DNA 及び / 又は RNA 抽出のために基線で収集して、疾患病理生物学の研究者の理解に加えるための体細胞突然変異を特定する次世代配列決定 ( NGS ) を可能にする。遺伝子ベースの CRC 分類は、CRC の様々なサブタイプを識別する方法として益々提案されており、治療及び予後の両方に対して大きな効果を有し得る。これらのサブタイプは、様々な免疫調節影響を有することが示されており、このレジメンの有効性に影響を及ぼし得る ( Guinney J, Dienstmann R, Wang X等, The consensus molecular subtypes of colorectal cancer, Nat Med 2015;21:1350-6 ; Kocarnik JM, Shiovitz S, Phi

pps AI, Molecular phenotypes of colorectal cancer and potential clinical applications, Gastroenterol Rep (Oxf) 2015;3:269-76 ; 及び Lal N, Beggs AD, Willcox BE, Middleton GW, An immunogenomic stratification of colorectal cancer: Implications for development of targeted immunotherapy, Oncoimmunology 2015;4:e976052 )。また、これらのバイオマーカーは、予後価値を有し得るので、それらの疾患進行との関連の可能性もまた探索される。保存 / 基線腫瘍分析及び様々な CRC サブタイプの分類は、この関係性の可能性を更に査定するために行われる。

#### 【 0 1 8 0 】

治療前、ペバシズマブでの治療中、コビメチニブとの組合せでの治療中、及びアテゾリズマブとの三種組合せでの治療中の腫瘍生検が計画される単独コホート。千鳥式治療の生検間のバイオマーカー比較は、この組合せの作用機構の可能性を更に解明する。バイオマーカー分析は、CD8 陽性 T 細胞浸潤、PD L 1 発現の評価並びに免疫応答向上、MAPK 阻害及びアポトーシス又は炎症に関連するその他のもののバイオマーカーに焦点を当てる。

#### 【 0 1 8 1 】

段階 1 : 安全性導入コホート

フェーズ I 研究 GP28363 は、アテゾリズマブと共に投与されるコビメチニブの上昇用量を探索した。アテゾリズマブと共に投与されるコビメチニブは、安全且つ忍容できることが示されている。この研究では、ペバシズマブが、アテゾリズマブを伴うコビメチニブのレジメンに加えられる。ペバシズマブは、以前にアテゾリズマブと共に投与されているが、ペバシズマブは以前に、コビメチニブ及びアテゾリズマブと共に患者に投与されていないので、この研究は、安全性導入コホートで開始する。ペバシズマブは、コビメチニブ及びアテゾリズマブと重複する一部の毒性を有する。

#### 【 0 1 8 2 】

安全性導入コホートの患者は、1 日目からコビメチニブ、アテゾリズマブ及びペバシズマブを受容する。安全性導入コホート及び拡張コホートについて提供される研究計画を、図 1 に示す。

#### 【 0 1 8 3 】

安全性導入コホートにおいて、患者に ( i ) 最初の 21 日間 60 mg のコビメチニブ、続いてコビメチニブ療法なしの 7 日の休止期間 ; ( i i ) 28 日周期の 1 日目及び 15 日目の 840 mg のアテゾリズマブ点滴 ; 並びに ( i i i ) 28 日周期の 1 日目及び 15 日目の 5 mg / kg のペバシズマブ点滴を投与する、28 日投薬周期を評価する。

#### 【 0 1 8 4 】

安全性導入段階の患者が少なくとも 1 回の 28 日周期治療を完了した後、試験した用量の安全性及び忍容性を決定するために、臨床データを再検討する。この群の登録を完了するのに数ヶ月かかると考えられ、それゆえに、安全性再検討は、安全性評価の時に数周期のレジメンを受容している患者についてのデータを含むはずである。60 mg コビメチニブ用量が安全性導入段階で忍容できないと決定された場合、研究チームは、40 mg QD ( 21 / 7 ) の低減したコビメチニブ用量に追加の患者コホートを登録し得る。斯かる低減したコビメチニブ投与量評価では、追加のコホートが 1 回の治療周期を完了した後、拡張段階がこのより低用量のコビメチニブで開始し得るかどうかを決定するために、臨床データの再検討を行う。

#### 【 0 1 8 5 】

以下の状況の何れかが起こり、調査者により関連すると査定された場合、研究治療を個々の患者について即座に停止し、徹底的な調査及び安全性分析を行う : ( i ) 3 等級以上の高血圧 ( 180 mmHg 以上の収縮期又は 110 mmHg 以上の拡張期 ) ; ( i i ) 3 等級以上の出血 ( 症状及び 2 ユニット以下の濃縮 RBC 輸血が指示される ) ; ( i i i ) 3 等級以上の間質性肺炎 ( 徴候的、ADL を妨害する ; 酸素が指示される ) ; ( i v ) 3 等級以上の左室機能障害 ( 介入応答性の徴候的 CHF ) ; ( v ) 下痢止め剤に非応答性の 3 等級以上の下痢 ( 基線から 1 日 7 回以上の便の増大 ; 失禁 ; 24 時間以上の IV 流体 ;

10

20

30

40

50

入院)；又は(v i)  $2 \times \text{ULN}$ を超えるビリルビン全量との組合せの $5 \times \text{ULN}$ を超えるALT若しくはAST。以下の状況の何れかが起こった場合、徹底的な調査及び安全性分析を行うまで、更なる登録及び研究治療を即座に停止する：( i )任意の対象が、(調査者及び/又は治験依頼者により)研究治療に関連すると査定されたAEのために死亡した場合、研究チームによる研究保留再検討の一時的停止をもたらすか、又は( i i )患者のうちの30%超が上記に規定する個々の停止規則に適合する。

#### 【0186】

段階2：拡張及び生検コホート

拡張コホートの患者は、1日目からコビメチニブ、アテゾリズマブ及びペバシズマブを受容する。

10

#### 【0187】

拡張段階の生検コホートの患者は、1日目にペバシズマブを開始し、続いて14日目(±2日ウィンドウ)に腫瘍生検を受け、15日目にコビメチニブを開始し、続いて28日目(±2日ウィンドウ)に腫瘍生検を受け、29日目(すなわち、周期2の1日目)にアテゾリズマブを開始し、続いて56日目(±2日ウィンドウ)に任意選択の腫瘍生検を受ける。生検は、それぞれ、コビメチニブ及びアテゾリズマブの開始前に収集する。この点以後は、生検コホートの患者は、安全性導入コホート及び治療拡張コホートの患者と同じ治療レジメンに従う。

#### 【0188】

生検コホートについての研究計画を、図2に示す。

20

#### 【0189】

腫瘍応答を、RECIST v1.1に従って評価する。任意の評価可能、且つ測定可能な疾患を、スクリーニング時に検証し、各後続の腫瘍評価で再査定する。基線腫瘍査定を、周期1の1日目前28日以内に行い、以下に概略する通りRECIST v1.1に従って査定する。基線で疾患部位を査定するために使用したのと同じ手技を、研究全体を通して使用する(例えば、CTスキャン又はMRIスキャンについての同じ造影プロトコール)。

#### 【0190】

RECIST v1.1に従う腫瘍応答の評価を、検証済み調査者決定済みの進行疾患、臨床的利益の喪失、同意の取消、死亡又は治験依頼者による研究停止の、何れか先に発生したものまで、8週±1週毎に検証する(患者が治療周期中のどこであるかにかかわらず)。腫瘍査定のスケジュールは、研究治療投与スケジュールについての任意の変化(例えば、用量遅延)に独立であり、周期の長さによって中間期で起こり得る。腫瘍査定を早く、又は遅れて行わなければならない場合、後続の査定は、第1の治験薬投与の日(周期1の1日目)に基づく元のスケジュールに従って行うべきである。奏効(PR又は完全奏効[CR])の確定は、研究登録後28日以降に行われる。SDの場合、測定は、6週間以上の最短間隔で研究登録後少なくとも1回SD基準に適合しなければならない。疾患進行以外の任意の理由のために研究治療を中断する患者は、進行疾患まで腫瘍応答評価(約8週毎)を受け続ける。進行の放射線学的証拠のない腫瘍マーカー(例えば、CEA)の上昇は、進行疾患とは考えられない。

30

40

#### 【0191】

固形腫瘍における応答評価

基線で、腫瘍病変/リンパ節を、以下の通り、測定可能又は測定不能に分類する。腫瘍病変は、少なくとも1寸法で測定され(測定平面の最長直径が記録されるべきである)、最小サイズは、( i )コンピュータ断層撮影法(CT)又は磁気共鳴画像法(MRI)スキャンによる10mm(5mm以下のCT/MRIスキャンスライス厚/間隔)；( i i )臨床検査による10mmのキャリパー測定(キャリパーで正確に測定できない病変は、測定不能として記録するべきである)；又は( i i i )胸部X線による20mmである。悪性リンパ節は、病理学的に肥大していると考えられ、CTスキャンでアクセスした場合、リンパ節の短軸が15mm以上であるものは、測定可能である(CTスキャンスライス

50

厚は、5 mm以下であることが推奨される)。基線で、及びフォローアップ中に、短軸のみを測定し、追跡する。測定不能腫瘍病変は、小病変(最長直径10 mm未満又は10 mm以上15 mm以下の短軸の病理学的リンパ節)及び真の測定不能病変を包含する。真に測定不能と考えられる病変は、再現性のある画像化技術により測定可能でない、軟膜性疾患、腹水、胸水又は心膜液貯留、炎症性乳房疾患、皮膚又は肺のリンパ管関連、腹膜での拡がり及び身体検査により特定された腹部腫瘍/腹部臓器肥大を含む。

#### 【0192】

骨病変と関連して、骨スキャン、陽電子放射断層撮影(PET)スキャン又は単純フィルムは、骨病変を測定するために十分な画像化技術とは考えられない。しかしながら、これらの技術は、骨病変の存在又は消失を確認するために使用することができる。断面画像化技術、例えばCT又はMRIにより評価され得る、特定可能な軟組織構成成分を伴う、溶解性骨病変又は混合型溶解性・芽細胞性病変は、軟組織構成成分が上述の測定可能性の定義に適合する場合、測定可能な病変と考えることができる。芽細胞性病変は、測定不能である。嚢胞性病変に関連して、X線検査で画定される単純嚢胞についての基準に適合する病変は、それらは、定義により単純嚢胞であるので、(測定可能でも測定不能でも)悪性病変とは考えられるべきでない。嚢胞性転移を示すと考えられる嚢胞性病変は、それらが上述の測定可能性の定義に適合する場合、測定可能な病変と考えることができる。しかしながら、非嚢胞性病変が同じ患者に存在する場合、これらは、標的病変としての選択に好ましい。以前に照射した領域に、又は他の局所領域療法に供した領域に位置する腫瘍病変は通常、病変における進行が示されない限り、測定可能とは考えられない。研究プロトコールは、かかる病変が測定可能と考えられ得る条件を詳述するべきである。

#### 【0193】

病変測定は、臨床的に査定する場合キャリパーを使用して、メートル表記法で記録する。全ての基線評価は、治療開始に可能な限り近接して、且つ治療開始前4週間を超えずに行う。同じ査定方法及び同じ技術を、基線で、及び研究中に、各特定され、報告された病変を特徴付けるために使用する。画像化に基づく評価は好ましい。

#### 【0194】

臨床病変は、それらが表面的であり、キャリパーを使用して査定すると直径が10 mm以上である場合(例えば、皮膚小結節)のみ、測定可能と考えられる。皮膚病変の場合、病変のサイズを見積もるための定規を含む、カラー写真による検証は好ましい。

#### 【0195】

特に新しい病変を特定することにおいて、CTはX線より鋭敏であるので、特に進行が重要な評価項目である場合、胸部CTは胸部X線より好ましい。しかしながら、胸部X線上の病変は、それらが明確に画定され、通気肺により囲まれている場合、測定可能と考えることができる。CTは、効果査定に選択される病変を測定するための最も優れた現在使用可能、且つ再現性のある方法である。このガイドラインは、CTスライス厚が5 mm又はそれ未満であるという仮定に基づいてCTスキャン上の病変の測定可能性を定義した。CTスキャンが5 mmを超えるスライス厚を有する場合、測定可能な病変の最小サイズはスライス厚の2倍であるべきである。また、MRIは、許容される。登録前に、患者がアレルギー又は腎不全のために静脈内(IV)造影でのCTスキャンを受けることができないと分かっている場合、非造影CT又はMRI(IV造影を伴わない)を基線で、又は研究中に患者を評価するために使用するかどうかについての決定は、調査中の腫瘍型及び疾患の解剖学的位置によりガイドされるべきである。また、基線造影CTが行われた後に造影に対して禁忌症を発症した患者については、非造影CT又はMRI(増強又は非増強)を行うかどうかについての決定は、腫瘍型及び疾患の解剖学的位置に基づくべきであり、可能であれば、事前研究との比較を可能にするために最適化されるべきである。

#### 【0196】

腫瘍応答の査定は、基線での、及び後続の測定のコンパレータとしてこれを使用するための、全腫瘍負荷の見積もりを含む。測定可能な疾患は、上記に詳述する通り、少なくとも1つの測定可能な病変の存在により定義される。1つを超える測定可能な病変が基線で

存在する場合、全ての関連する器官の代表の全部で最高５つまでの病変（及び器官当たり最高２つの病変）の全ての病変を、標的病変として特定すべきであり、基線で記録及び測定する。これは、患者が１つ又は２つのみの関連器官部位を有する場合において、それぞれ、最大２つの病変（１つの部位）及び４つの病変（２つの部位）が記録されることを意味する。それらの器官における他の病変（測定可能にもかかわらず）は、測定不能病変として記録する（サイズがＣＴスキャンにより１０ｍｍを超える場合でさえも）。標的病変は、それらのサイズ（最長直径を有する病変）に基づいて選択されるべきであり、全ての関連器官の代表であるべきであるが、加えて、再現性のある反復測定に適応できるべきである。１０ｍｍ未満の短軸を有するリンパ節は、非病理学的であると考えられ、記録又は追跡するべきでない。全ての標的病変についての直径（非結節性病変について最長、結節性病変について短軸）の合計を計算し、基線の直径合計として報告する。リンパ節を合計に含める場合、上述の通り、短軸のみを合計に加える。基線の直径合計は、疾患の測定可能な寸法における任意の目的の腫瘍退化を更に特徴付けるための参照として使用する。

10

# 【 0 1 9 7 】

基線で測定可能な疾患を有する患者についての各時点での全奏効状態計算の要約を、以下の表１に示す。奏効の確定を必要とする全奏効計算の要約を、以下の表２に示す。

表1: 時点奏効 - 標的病変を有する (非標的病変を有するか、又は有しない) 患者

標的病変	非標的病変	新しい病変	全奏効
CR	CR	なし	CR
CR	非 CR/非 PD	なし	PR
CR	評価せず	なし	PR
PR	非 PD 又は全ては評価せず	なし	PR
SD	非 PD 又は全ては評価せず	なし	SD
全ては評価せず	非 PD	なし	評価不能
PD	いづらか	あり又はなし	PD
いづらか	PD	あり又はなし	PD
いづらか	いづらか	あり	PD

20

30

表2: 確定が必要とされる場合の最も優れた全奏効

最初の時点での全奏効	後続の時点での全奏効	最も優れた全奏効
CR	CR	CR
CR	PR	SD、PD 又は PR <sup>a</sup>
CR	SD	SD、但し SD の最短持続期間に適合すること； そうでない場合、PD
CR	PD	SD、但し SD の最短持続期間に適合すること； そうでない場合、PD
CR	評価不能	SD、但し SD の最短持続期間に適合すること； そうでない場合、評価不能
PR	CR	PR
PR	PR	PR
PR	SD	SD
PR	PD	SD、但し SD の最短持続期間に適合すること； そうでない場合、PD
PR	評価不能	SD、但し SD の最短持続期間に適合すること； そうでない場合、評価不能
評価不能	評価不能	評価不能

10

20

30

40

<sup>a</sup>CRが真に最初の時点で適合する場合、後続の時点で見られる任意の疾患は、基線と比較してPR基準に適合する疾患でさえも、(疾患は、CR後に再出現したはずであるので)その点ではPDとして認定する。最も優れた奏効は、SDの最短持続期間に適合するかどうかによって依存し得る。しかしながら、ときには、後続のスキャンが、小病変がまだ存在しているようであることを示唆し、実際に患者が最初の時点でCRではなく、PRを有した場合、CRが請求され得る。これらの状況下では、元のCRは、PRに変更されるべきであり、最も優れた奏効は、PRである。

#### 【0198】

検査、バイオマーカー及び他の生体試料並びに査定

以下の検査室試験のための試料は、分析のために一又はいくつかの中核検査室に送付する。免疫媒介毒性の証拠を示す患者については、追加の試料を収集し、(i)抗核抗体；(ii)抗二本鎖DNA；(iii)循環抗好中球細胞質抗体；及び(iv)核周囲抗好中球細胞質抗体を含んで分析し得る。薬物動態アッセイは、(i)以下の表3のスケジュールにつき、確証済み免疫アッセイの使用によりアテゾリズマブ及びペバシズマブ濃度について査定される血清試料；並びに(ii)以下の表3のスケジュールにつき、タンデム質量分析法と組み合わせた確証済み液体クロマトグラフィーを使用して測定されるコピメチニブ濃度についての血漿試料を含む。表3のスケジュールに従って、全ての適格な患者から、血液試料を収集し、非限定的にCRC又は腫瘍免疫生物学に関連するバイオマーカーを含む、バイオマーカーについて分析する。試料を加工して、表4に列挙される血液ベースの提案されるバイオマーカーの決定のための血漿を得る。

表3: 薬物動態、免疫原性及びバイオマーカー試料のスケジュール

来院	時点	試料タイプ
周期 1 の 1 日目	最初の点滴前	アテゾリズマブ PK 及び ATA(血清) バイオマーカー
	アテゾリズマブ点滴終了後 30(±10) 分	アテゾリズマブ PK(血清)
	コビメチニブ用量後 2-4 時間	コビメチニブ PK(血漿)
周期1の15日目	コビメチニブ用量前	コビメチニブ PK(血漿)
周期2の1日目	最初の点滴前	バイオマーカー
周期2、4、8及びそれ以降8 周期毎	最初の点滴前	アテゾリズマブ PK 及び ATA(血清)
周期3の1日目	最初の点滴前	バイオマーカー
周期3の15日目	アテゾリズマブ点滴前	アテゾリズマブ PK 及び ATA(血清) ベバシズマブ PK(血清)
	コビメチニブ用量前	コビメチニブ PK(血漿)
	アテゾリズマブ点滴終了後 30 分	アテゾリズマブ PK 及び ATA(血清)
	コビメチニブ用量後 2-4 時間	コビメチニブ PK(血漿)
周期 6 の 1 日目及びそれ 以降 6 周期毎	最初の点滴前	バイオマーカー
治療中断来院 <sup>a</sup>	来院時	アテゾリズマブ PK 及び ATA(血清) バイオマーカー

10

20

30

<sup>a</sup> 治験薬を中断する患者は、治験薬の最後の用量の30(±7)日後に治療中断来院のためにクリニックに戻る。奏効査定が進行疾患を示す来院は、治療中断来院として使用され得る。

表4: 探索研究のために提案されるバイオマーカー

試料タイプ	時間	提案されるバイオマーカー
血漿	基線及び治療中の後続の時点	サイトカイン及び他の免疫調節剤
血漿から単離した循環腫瘍DNA	基線及び治療中の後続の時点	発がん性突然変異のパネル及び全突然変異ロード
腫瘍組織	全ての患者について研究前(保存)又は基線(新しいもの;生検コホートの患者について好ましい)、治療中(生検コホート)	免疫細胞浸潤、並びに非限定的にPD L1及び主要な組織適合性発現を含むタンパク質発現
腫瘍組織から抽出したDNA及びRNA	研究前(保存)又は基線(新しいもの)、治療中(生検コホート)	マイクロサテライト、発がん性突然変異のパネル及び全突然変異ロード。CRCサブタイピングシグネチャー

10

## 【0199】

## 腫瘍組織試料

関連する病理報告を伴うパラフィンブロック(好ましい)又は少なくとも20個の連続切断非染色スライド中の代表的な腫瘍標本は、RAS状態及びMSI状態の決定のために提出される。

## 【0200】

extended RAS突然変異は、KRAS及びNRAS遺伝子コドンエクソン2の12及び13;エクソン3の59及び61;並びにエクソン4の117及び146で起こる突然変異として定義される(Allegra等 2016)。現地RAS試験結果は、中枢確定を必要とするスクリーニング方法の部分として、結果及び解釈の複製を伴って受け入れられる。

20

## 【0201】

MSI状態は、hMLH1及びhMSH2遺伝子産物のIHC検出、NGS試験又は異なるサイズの反復を示すMSI遺伝子座の画分によるPCR試験等のいくつかの方法により明確にすることができる(Lindor NM, Burgart LJ, Leontovich O等, Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing in phenotyping colorectal tumors, J Clin Oncol 2002;20:1043-8; Salipante SJ, Scroggins SM, Hampel HL等, Microsatellite instability detection by next generation sequencing., Clin Chem 2014;60:1192-9。各参考文献は、それを全体として出典明示により本明細書に援用する。)。現地MSI試験結果は、中枢確定を必要とするスクリーニング方法の部分として、結果及び解釈の複製を伴って受け入れられる。

30

## 【0202】

加えて、非遺伝性(又は腫瘍特異的)バイオマーカー(非限定的に、がん関連遺伝子及び通常の分子経路と関連付けられるバイオマーカーを含む)及び探索的バイオマーカー(非限定的に、免疫、MAPキナーゼ経路若しくはCRC生物学に関連するマーカー、例えばT細胞マーカー又は腫瘍突然変異状態を含む)についての探索研究のためのNGSを評価し得る。

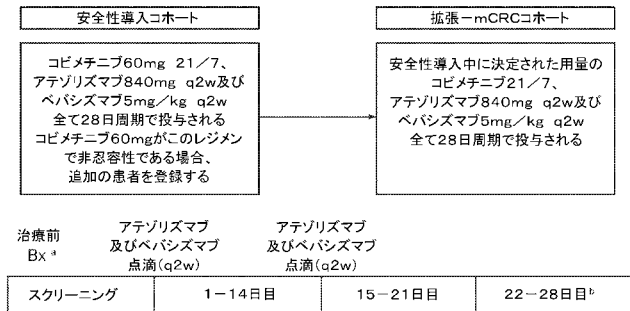
40

## 【0203】

この記述は、本発明を開示するために実施例を使用する。本発明の特許性のある範囲は、特許請求の範囲により定義され、当業者に想起される他の実施例を含み得る。斯かる他の実施例は、それらが特許請求の範囲の文言と異なる構造的要素を有する場合又はそれらが特許請求の範囲の文言と実質的でない差しか有しない同等の構造的要素を含む場合、本特許請求の範囲内であると意図される。



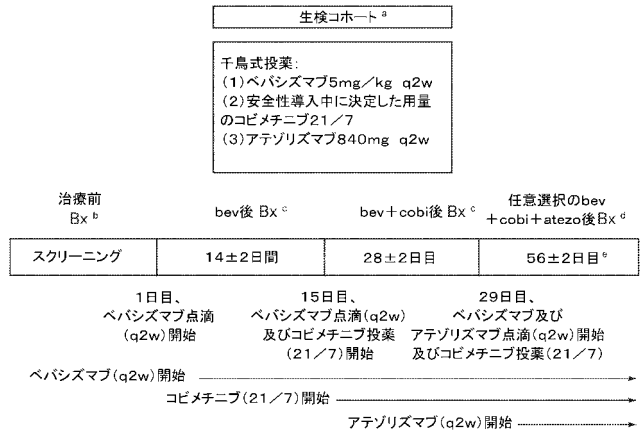
【図 1】



21/7=21日間治療、7日間治療休止; Bx=生検; mCRC=転移性結腸直腸がん;  
q2w=2週毎。

- a 治療前腫瘍組織 (FFPE) は、全ての患者について必要である。
- b 周期1の完了後、患者は、RECIST v1.1による疾患進行、容認できない毒性、死亡、患者若しくは医師の中止の判断又は妊娠の、何れか先に発生したものまで28日周期で研究治療を受容し続ける。

【図 2】



21/7=21日間治療、7日間治療休止; Atezo=アテゾリズマブ、  
Bev=ベバシズマブ; Bx=生検; mCRC=転移性結腸直腸がん; q2w=2週毎。

- a 生検コホート及び千鳥式投薬研究設計は、mCRCにおける治療前生検標本の、  
ベバシズマブと、ベバシズマブ及びコビメチニブと、ベバシズマブ、コビメチニブ及び  
アテゾリズマブとの比較を可能にする。
- b 治療前腫瘍組織 (FFPE) は必要であり; 治療前の新しい生検は、生検コホートの患者  
について好ましい。
- c ベバシズマブ後生検は必要であり、1日目の14(±2)日後に採取されるべきであり、  
ベバシズマブ+コビメチニブ後生検は必要であり、1日目の28(±2)日後に  
採取されるべきである。
- d ベバシズマブ+コビメチニブ+アテゾリズマブ後生検は任意選択であり、  
1日目の56(±2)日後に採取されるべきである。
- e 生検期間完了後、周期1の完了後、患者は、RECIST v1.1による疾患進行、  
容認できない毒性、死亡、患者若しくは医師の中止の判断又は妊娠の、何れか先に  
発生したものまで28日周期で研究治療を受容し続ける。

【配列表】

2019524820000001.app

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2017/046458

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K39/395 A61K31/00 C07K16/22 C07K16/28  
ADD.

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K C07K

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

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

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Johanna C. Bendell et al.: "Abstract 3502: Clinical activity and safety of cobimetinib (cobi) and atezolizumab in colorectal cancer (CRC).", J. Clinical Oncology, May 2016 (2016-05), XP002774645, Retrieved from the Internet: URL: <a href="http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.3502">http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.3502</a> [retrieved on 2017-10-02] the whole document ----- -/-	1-30

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

## \* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Date of the actual completion of the international search

12 October 2017

Date of mailing of the international search report

03/11/2017

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

Sitch, David

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2017/046458

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BEVERLY L. FALCON ET AL: "Antagonist antibodies to vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR-2) as anti-angiogenic agents", PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS., 1 June 2016 (2016-06-01), XP055285941, GB ISSN: 0163-7258, DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.06.001 page 3, paragraph 2.2 -----	1-30
A	A. SARTORE-BIANCHI ET AL: "Challenging chemoresistant metastatic colorectal cancer: therapeutic strategies from the clinic and from the laboratory", ANNALS OF ONCOLOGY., vol. 127, no. 8, 6 May 2016 (2016-05-06), pages 1456-1466, XP055415285, NL ISSN: 0923-7534, DOI: 10.1093/annonc/mdw191 table 1 -----	1
A	KM MORRISSEY ET AL: "Immunotherapy and Novel Combinations in Oncology: Current Landscape, Challenges, and Opportunities : Immunotherapy and Novel Combinations in Oncology", CLINICAL AND TRANSLATIONAL SCIENCE - CTS, vol. 9, no. 2, 30 March 2016 (2016-03-30), pages 89-104, XP055415286, US ISSN: 1752-8054, DOI: 10.1111/cts.12391 page 93; table 3 -----	1
X,P	Anonymous: "Study of Cobimetinib in Combination With Atezolizumab and Bevacizumab in Participants With Gastrointestinal and Other Tumors", ClinicalTrials.gov 23 August 2016 (2016-08-23), XP002774646, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02876224 [retrieved on 2017-10-02] the whole document -----	1-30

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

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 K 39/395

U

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

F ターム(参考) 4C084 AA22 AA23 AA24 MA66 NA05 NA14 ZB022 ZB052 ZB092 ZB212

ZB261 ZB262 ZC022 ZC032 ZC202 ZC751 ZC752

4C085 AA13 AA14 BB01 BB17 BB18 CC21 DD62 EE03 GG01

4C086 AA01 AA02 BC21 GA07 MA03 MA04 MA66 ZB02 ZB05 ZB09

ZB21 ZB26 ZC03 ZC20 ZC75