(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-540152
(P2024-540152A)
(43)公表日　令和6年10月31日(2024.10.31)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*39/395 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｎ	４Ｃ０８５
Ａ６１Ｐ	*35/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		４Ｈ０４５
Ａ６１Ｐ	*35/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/04		
Ｃ０７Ｋ	*16/30 (2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	16/30	ＺＮＡ	

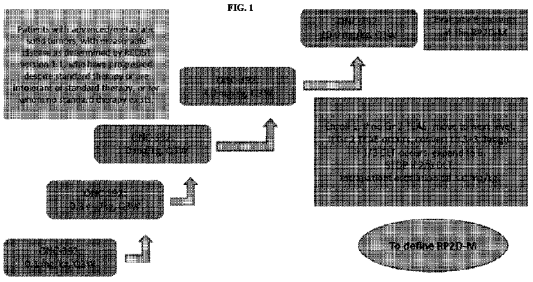
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全40頁）

(21)出願番号　特願2024-525557(P2024-525557)
(86)(22)出願日　令和4年10月28日(2022.10.28)
(85)翻訳文提出日　令和6年4月26日(2024.4.26)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/078875
(87)国際公開番号　WO2023/077069
(87)国際公開日　令和5年5月4日(2023.5.4)
(31)優先権主張番号　63/273,660
(32)優先日　令和3年10月29日(2021.10.29)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(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,
最終頁に続く

(71)出願人　521449809
オンコシーフォー、インク．
アメリカ合衆国 メリーランド ２０８５０ ロックビル メディカル センター ドライブ ９６４０
(74)代理人　110001519
弁理士法人太陽国際特許事務所
(72)発明者　リウ、ヤン
アメリカ合衆国 ２０８５４ メリーランド州 ポトマック、ルビー コート １１５１６
(72)発明者　チョン、パン
アメリカ合衆国 ２０８５４ メリーランド州 ポトマック、ルビー コート １１５１６
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　抗ＣＴＬＡ－４抗体投与レジメン

(57)【要約】
本発明は、がん治療における使用を含めた抗ＣＴＬＡ－４抗体投与レジメンに関する。



10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
抗ＣＴＬＡ－４抗体を投与する方法であって、１回又は複数回の用量の抗ＣＴＬＡ－４抗体を対象に投与することを含み、ここで各回用量は独立して、約０．１ｍｇ／ｋｇ、約０．３ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ、約３ｍｇ／ｋｇ、約６ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ、約１５ｍｇ／ｋｇ、又は約２０ｍｇ／ｋｇである、方法。
【請求項２】
前記抗ＣＴＬＡ－４抗体を約１週間ごと、約２週間ごと、約３週間ごと、約４週間ごと、約５週間ごと、又は約６週間ごとに１回投与する、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記抗ＣＴＬＡ－４抗体を約３週間ごとに１回投与する、請求項２に記載の方法。
【請求項４】
前記抗ＣＴＬＡ－４抗体の各回用量が約６ｍｇ／ｋｇである、請求項１～請求項３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５】
前記抗ＣＴＬＡ－４抗体の各回用量が約１０ｍｇ／ｋｇである、請求項１～請求項３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６】
約１０ｍｇ／ｋｇである１回目の用量、約１０ｍｇ／ｋｇである２回目の用量、及びその後の約１～６ｍｇ／ｋｇの１回又は複数回の用量を投与することを含む、請求項１～請求項３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７】
その後の各回用量が約６ｍｇ／ｋｇである、請求項６に記載の方法。
【請求項８】
その後の各回用量が約３ｍｇ／ｋｇである、請求項６に記載の方法。
【請求項９】
前記抗ＣＴＬＡ－４抗体を投与して約２００～３００μｇ／ｍＬのピーク濃度（C_{max}）を維持する、請求項１～請求項３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０】
維持されるC_{max}が約２２５～２５０μｇ／ｍＬである、請求項９に記載の方法。
【請求項１１】
（ａ）前記対象から得た血液試料中の前記抗ＣＴＬＡ－４抗体のC_{max}濃度が３００μｇ／ｍＬを超える場合、（ｂ）前記対象に制限毒性が認められる場合、又は（ｃ）前記対象ががんの治療を受けており、前記抗ＣＴＬＡ－４抗体による治療について、固形腫瘍効果判定基準（ＲＥＣＩＳＴ）１．１の基準による部分奏効又は完全奏効を達成する場合に、前記対象に投与する前記抗ＣＴＬＡ－４抗体の用量が、直前の用量に比して減量される、請求項９又は請求項１０に記載の方法。
【請求項１２】
前記抗ＣＴＬＡ－４抗体が静脈内に投与される、請求項１～請求項１１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１３】
前記抗ＣＴＬＡ－４抗体が、
（ａ）配列番号１に示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域（ＣＤＲ）１と、配列番号２～配列番号４のいずれか１つに示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２と、配列番号５に示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３とを含む、軽鎖可変領域、及び
（ｂ）配列番号６に示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１と、配列番号７～配列番号９のいずれか１つに示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２と、配列番号１０に示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３とを含むことを含む、重鎖可変領域
を含む、請求項１～請求項１２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４】

前記抗ＣＴＬＡ－４抗体が、配列番号３に示される配列を含むＣＤＲ２を含む、軽鎖可変領域と、配列番号９に示される配列を含むＣＤＲ２を含む、重鎖可変領域と、を含む、請求項１３に記載の方法。
【請求項１５】
前記抗ＣＴＬＡ－４抗体が、配列番号１２に示される配列を含む軽鎖可変領域と、配列番号１６に示される配列を含む重鎖可変領域と、を含む、請求項１４に記載の方法。
【請求項１６】
前記抗ＣＴＬＡ－４抗体が、配列番号２３に示される配列を含む軽鎖と、配列番号２１に示される配列を含む重鎖と、を含む、請求項１５に記載の方法。
【請求項１７】
前記対象ががんを有する、請求項１～請求項１６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１８】
前記がんが固形腫瘍である、請求項１７に記載の方法。
【請求項１９】
前記がんが、進行性又は転移性である、請求項１８に記載の方法。
【請求項２０】
前記対象が、以前に前記がんの標準治療が奏効しなかったか、又は前記がんの標準治療に不耐性を示した者である、請求項１７～請求項１９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２１】
前記がんが、抗ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１治療に対して抵抗性又は耐性である、請求項２０に記載の方法。
【請求項２２】
前記がんが、黒色腫、転移性黒色腫、ＰＤ（Ｌ）－１抵抗性黒色腫、非小細胞肺腺がん、転移性ＮＳＣＬＣ、ドライバー変異を有するＮＳＣＬＣ（例えば、ＥＧＦＲ／ＡＬＫ変異又は他の標的化可能な変異）、ＰＤ－１抵抗性ＮＳＣＬＣ、頭頸部がん、腺様嚢胞がん（Ｒ／Ｍであり得る）、扁平上皮がん、トリプルネガティブ（基底細胞型）乳がん、膵臓がん、腎細胞がん、子宮頸がん、子宮内膜がん、結腸がん、肝細胞がん、他の固形腫瘍、及び転移性結腸直腸がん（マイクロサテライト不安定性を有し得る）からなる群より選択される、請求項１～請求項３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２３】
がんの治療を必要とする対象のがんを治療する方法であって、前記対象に１回又は複数回の用量の抗ＣＴＬＡ－４抗体を投与することを含み、各回用量は独立して、約０．１ｍｇ／ｋｇ、約０．３ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ、約３ｍｇ／ｋｇ、約６ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ、約１５ｍｇ／ｋｇ、又は約２０ｍｇ／ｋｇである、方法。
【請求項２４】
前記抗ＣＴＬＡ－４抗体を約１週間ごとに１回、約２週間ごとに１回、約３週間ごとに１回、約４週間ごとに１回、約５週間ごとに１回、又は約６週間ごとに１回投与する、請求項２３に記載の方法。
【請求項２５】
前記抗ＣＴＬＡ－４抗体を約３週間ごとに１回投与する、請求項２４に記載の方法。
【請求項２６】
前記抗ＣＴＬＡ－４抗体の各回用量が約６ｍｇ／ｋｇである、請求項２３～請求項２５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２７】
前記抗ＣＴＬＡ－４抗体の各回用量が約１０ｍｇ／ｋｇである、請求項２３～請求項２５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２８】
約１０ｍｇ／ｋｇである１回目の用量、約１０ｍｇ／ｋｇである２回目の用量、及びそれに続く約１～６ｍｇ／ｋｇの１回又は複数回の用量を投与することを含む、請求項２３～請求項２５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２９】
その後の各回用量が約６ｍｇ／ｋｇである、請求項２８に記載の方法。
【請求項３０】
その後の各回用量が約３ｍｇ／ｋｇである、請求項２８に記載の方法。
【請求項３１】
前記抗ＣＴＬＡ－４抗体を投与して約２００～３００μｇ／ｍＬのピーク濃度（C_{max}）を維持する、請求項２３～請求項２５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３２】
維持されるC_{max}が約２２５～３００μｇ／ｍＬである、請求項３１に記載の方法。
【請求項３３】
（ａ）前記対象から得た血液試料中の前記抗ＣＴＬＡ－４抗体のC_{max}濃度が３００μｇ／ｍＬを超える場合、（ｂ）前記対象に制限毒性が認められる場合、又は（ｃ）前記対象が、前記抗ＣＴＬＡ－４抗体による治療について、固形腫瘍効果判定基準（ＲＥＣＩＳＴ）１．１の基準による部分奏効又は完全奏効を達成する場合に、前記対象に投与する前記抗ＣＴＬＡ－４抗体の用量が、直前の用量に比して減量される、請求項３１又は請求項３２に記載の方法。
【請求項３４】
前記抗ＣＴＬＡ－４抗体が静脈内に投与される、請求項２３～請求項３３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３５】
前記抗ＣＴＬＡ－４抗体が、
（ａ）配列番号１に示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域（ＣＤＲ）１と、配列番号２～配列番号４のいずれか１つに示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２と、配列番号５に示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３とを含む、軽鎖可変領域、及び
（ｂ）配列番号６に示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１と、配列番号７～配列番号９のいずれか１つに示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２と、配列番号１０に示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３とを含むことを含む、重鎖可変領域
を含む、請求項２３～請求項３４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３６】
前記抗ＣＴＬＡ－４抗体が、配列番号３に示される配列を含むＣＤＲ２を含む、軽鎖可変領域と、配列番号９に示される配列を含むＣＤＲ２を含む、重鎖可変領域と、を含む、請求項３５に記載の方法。
【請求項３７】
前記抗ＣＴＬＡ－４抗体が、配列番号１２に示される配列を含む軽鎖可変領域と、配列番号１６に示される配列を含む重鎖可変領域と、を含む、請求項３６に記載の方法。
【請求項３８】
前記抗ＣＴＬＡ－４抗体が、配列番号２３に示される配列を含む軽鎖と、配列番号２１に示される配列を含む重鎖と、を含む、請求項３７に記載の方法。
【請求項３９】
前記がんが固形腫瘍である、請求項２３～請求項３８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４０】
前記がんが、進行性又は転移性である、請求項３９に記載の方法。
【請求項４１】
前記対象が、以前に前記がんの標準治療が奏効しなかったか、又は前記がんの標準治療に不耐性を示した者である、請求項２３～請求項４０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４２】
前記がんが、抗ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１治療に対して抵抗性又は耐性である、請求項４１に記載の方法。
【請求項４３】
前記がんが、黒色腫、転移性黒色腫、ＰＤ（Ｌ）－１抵抗性黒色腫、非小細胞肺腺がん

、転移性ＮＳＣＬＣ、ドライバー変異を有するＮＳＣＬＣ（例えば、ＥＧＦＲ／ＡＬＫ変異又は他の標的化可能な変異）、ＰＤ－１抵抗性ＮＳＣＬＣ、頭頸部がん、腺様嚢胞がん（Ｒ／Ｍであり得る）、扁平上皮がん、トリプルネガティブ（基底細胞型）乳がん、膵臓がん、腎細胞がん、子宮頸がん、子宮内膜がん、結腸がん、肝細胞がん、他の固形腫瘍、及び転移性結腸直腸がん（マイクロサテライト不安定性を有し得る）からなる群より選択される、請求項２３～請求項２５のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

連邦政府の支援を受けた研究開発に関する記載

本発明は、ＮＩＨの国立がん研究所によって授与された助成金番号Ｒ４４ＣＡ２５０８２４の下で政府の支援を一部受けてなされたものである。政府は本発明に一定の権利を有する。

【０００２】

本発明は、がん治療を含めた抗ＣＴＬＡ－４抗体の投与レジメンに関する。

【背景技術】

【０００３】

細胞傷害性Ｔリンパ球関連タンパク質４（ＣＴＬＡ－４）は、ＣＤ１５２（分化クラスター１５２）としても知られ、Ｂ７－１（ＣＤ８０）及びＢ７－２（ＣＤ８６）と相互作用して制御性Ｔ細胞が適切に機能するようにし、自己炎症性疾患から宿主を保護する細胞表面タンパク質受容体である。承認された抗体、イピリムマブ（ブリストルマイヤーズスクイブ社からヤーボイ（登録商標）として市販されている）などの抗ＣＴＬＡ－４モノクローナル抗体（ｍＡｂ）は、様々な前臨床モデルにおいて強力で広範ながん免疫療法効果（ＣＩＴＥ）が示されており、単剤療法としても、ニボルマブ（ブリストルマイヤーズスクイブ社からオプジーボ（登録商標）として市販されている抗ＰＤ－１）との併用療法の一部としても臨床的に使用されている。しかし、ＣＴＬＡ－４単剤療法は、抗ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１療法よりも免疫療法関連有害作用（ｉｒＡＥ）が多い。さらに、イピリムマブとニボルマブとの併用療法を受けている黒色腫患者では、重篤なｉｒＡＥ（グレード３及びグレード４）の割合が５５％に達した。この強いｉｒＡＥは、がん患者が耐えられる投与回数をさらに制限している。それでも、抗ＰＤ－１との併用療法は、複数類のがんにおいて奏効率及び患者生存率の有意な改善をもたらした。さらに、抗ＣＴＬＡ－４抗体は、がん患者に長期間持続する免疫を誘導する。したがって、ＣＴＬＡ－４は依然として重要な免疫療法の標的となっているが、抗ＣＴＬＡ－４ｍＡｂの安全性と有効性の両方の改善には大きな課題が残されている。

【０００４】

ＯＮＣ－３９２は、ＣＴＬＡ－４に対する高度に選択的なヒト化モノクローナルＩｇＧ１カッパアイソタイプ抗体である。最近、ＯＮＣ－３９２が低ｐＨ下でＣＴＬＡ－４から解離して、リソソーム分解を逃れ細胞表面へ再循環することが可能であることが示された。ＯＮＣ－３９２などのｐＨ感受性抗体は、ｐＨ非感受性であるイピリムマブよりも、安全性だけでなく、Ｔｒｅｇ枯渇及び腫瘍拒絶の効果も高いとする見解を裏付ける証拠がいくつかある。まず、細胞表面上のＣＴＬＡ－４を維持することによって、ＯＮＣ－３９２の方が、リガンド密度がより高い状態に保たれ、より良好なＡＤＣＣがもたらされる。次に、ＯＮＣ－３９２の方が、腫瘍微小環境中でのＴｒｅｇ枯渇において効率的である。次に、ＯＮＣ－３９２の方が、大きな腫瘍の拒絶を誘導する効力が有意に高い。それでも、ＯＮＣ－３９２を用いて安全かつ効果的な治療を提供するのに適切な投与スケジュールが当技術分野で必要とされている。

【発明の概要】

【０００５】

抗ＣＴＬＡ－４抗体を投与する方法であって、１回又は複数回の用量の抗ＣＴＬＡ－４抗体を対象に投与することを含み得る、方法が、本明細書で提供される。前記対象は、が

んを有し得る。また、がんの治療を必要とする対象のがんを治療する方法であって、前記対象に１回又は複数回の用量の抗ＣＴＬＡ－４抗体を投与することを含み得る、方法が、本明細書で提供される。さらに、がん治療に使用するための抗ＣＴＬＡ－４抗体、がん治療のための抗ＣＴＬＡ－４抗体を含む組成物及びがん治療のための医薬の製造への抗ＣＴＬＡ－４抗体の使用が提供される。前記抗ＣＴＬＡ－４抗体を第２の抗がん剤と併用してもよく、この第２の抗がん剤は、ペンブロリズマブであり得る。

【０００６】

前記対象に投与する前記抗ＣＴＬＡ－４抗体の各回用量は独立して、約０．１ｍｇ／ｋｇ、０．３ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ又は２０ｍｇ／ｋｇであり得る。前記抗ＣＴＬＡ－４抗体を約１週間ごとに１回、約２週間ごとに１回、約３週間ごとに１回、約４週間ごとに１回、約５週間ごとに１回又は約６週間ごとに１回、具体的には約３週間ごとに１回投与し得る。抗ＣＴＬＡ－４抗体の各回用量は、約３ｍｇ／ｋｇ、約６ｍｇ／ｋｇ又は約１０ｍｇ／ｋｇであり得る。前記対象に約１０ｍｇ／ｋｇである１回目の用量、約１０ｍｇ／ｋｇである２回目の用量、及び約１～６ｍｇ／ｋｇの１又は複数のその後の用量を投与し得る。その後の各回用量は、約６ｍｇ／ｋｇ又は約３ｍｇ／ｋｇであり得る。

【０００７】

前記抗ＣＴＬＡ－４抗体を投与して、前記抗体のピーク濃度（Ｃ－$_{max}$）を約２００～３００μｇ／ｍＬ、具体的には約２２５～２５０μｇ／ｍＬ、より具体的には２２５μｇ／ｍＬ又は２５０μｇ／ｍＬに維持し得る。（ａ）前記対象から得た血液試料中の前記抗ＣＴＬＡ－４抗体のＣ$_{max}$が２２５μｇ／ｍＬ、２５０μｇ／ｍＬ又は３００μｇ／ｍＬを超える場合、（ｂ）前記対象に制限毒性が認められる場合、又は（ｃ）前記対象ががんの治療を受けており、前記抗ＣＴＬＡ－４抗体による治療について、固形腫瘍効果判定基準（ＲＥＣＩＳＴ）１．１の基準による部分奏効若しくは完全奏効を達成する場合に、前記対象に投与する前記抗ＣＴＬＡ－４抗体の用量を、直前の用量に比して減量し得る。前記抗ＣＴＬＡ－４抗体は静脈内に投与されてもよく、又は前記組成物若しくは前記医薬を静脈内投与を目的とするものとしてもよい。

【０００８】

前記抗ＣＴＬＡ－４抗体は、（ａ）配列番号１に示されるアミノ酸配列を含む相補性決定領域（ＣＤＲ）１と、配列番号２～配列番号４のいずれか１つに示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２と、配列番号５に示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３とを含む、軽鎖可変領域及び（ｂ）配列番号６に示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ１と、配列番号７～配列番号９のいずれか１つに示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ２と、配列番号１０に示されるアミノ酸配列を含むＣＤＲ３とを含むことを含む、重鎖可変領域を、含み得る。前記抗ＣＴＬＡ－４抗体は、配列番号３に示される配列を含むＣＤＲ２を含む、軽鎖可変領域と、配列番号９に示される配列を含むＣＤＲ２を含む、重鎖可変領域と、を含み得る。前記抗ＣＴＬＡ－４抗体は、配列番号１２に示される配列を含む軽鎖可変領域と、配列番号１６に示される配列を含む重鎖可変領域と、を含み得る。前記抗ＣＴＬＡ－４抗体は、配列番号２３に示される配列を含む軽鎖と、配列番号２１に示される配列を含む重鎖と、を含み得る。前記抗ＣＴＬＡ－４抗体は、ＯＮＣ－３９２であり得る。

【０００９】

前記がんは、固形腫瘍であり得る。前記がんは、進行性又は転移性であり得る。前記対象は、以前に前記がんの標準治療が奏効しなかったか、又は前記がんの標準治療に不耐性を示した者であり得る。前記がんは、抗ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１治療に対して抵抗性又は耐性であり得る。前記がんは、黒色腫、転移性黒色腫、ＰＤ（Ｌ）－１抵抗性黒色腫、非小細胞肺腺がん、転移性ＮＳＣＬＣ、ドライバー変異を有するＮＳＣＬＣ（例えば、ＥＧＦＲ／ＡＬＫ変異又は他の標的化可能な変異）、ＰＤ－１抵抗性ＮＳＣＬＣ、頭頸部がん、腺様嚢胞がん（Ｒ／Ｍであり得る）、扁平上皮がん、トリプルネガティブ（基底細胞型）乳がん、膵臓がん、腎細胞がん、子宮頸がん、子宮内膜がん、結腸がん、肝細胞がん、他の固形腫瘍、又は転移性結腸直腸がん（マイクロサテライト不安定性を有し得る）であり

得る。

【図面の簡単な説明】

【００１０】

【図１】図１は、ＯＮＣ－３９２単剤療法に関する臨床試験のパートＡ第ＩＡ相の流れを示した図である。ＤＬＴ＝用量制限毒性、Ｇｒ＝グレード、Ｑ３Ｗ＝３週間ごと、ＲＥＣＩＳＴ＝固形腫瘍効果判定基準、ＲＰ２Ｄ－Ｍ＝単剤療法としてのＯＮＣ－３９２の推奨第ＩＩ相用量、ＴＥＡＥ＝治療下で発現した有害事象。

【００１１】

【図２】図２は、ＯＮＣ－３９２とペンブロリズマブとの併用に関する臨床試験のパートＢ第ＩＡ相の流れを示した図である。ＤＬＴ＝用量制限毒性、ＮＳＣＬＣ＝非小細胞肺がん、ＰＤ－（Ｌ）１＝プログラム細胞死タンパク質１又はそのリガンド、Ｑ３Ｗ＝３週間ごと、ＲＥＣＩＳＴ＝固形腫瘍効果判定基準、ＲＰ２Ｄ－Ｃ＝併用療法（ＯＮＣ－３９２＋ペンブロリズマブ）のためのＯＮＣ－３９２の推奨第ＩＩ相用量。

【００１２】

【図３】図３は、単剤療法（上）又はペンブロリズマブとの併用（下）でのＯＮＣ－３９２に関する試験のパートＣ第ＩＢ相拡大の流れを示した図である。ＡＬＫ＝未分化リンパ腫キナーゼ、ＥＣＯＧ＝米国東海岸がん臨床試験グループ、ＥＧＦＲ＝上皮成長因子受容体、ＩＯ＝免疫療法、ＩＶ＝静脈内、Ｍｅｌ＝黒色腫、ｍｕ＝変異、ＮＳＣＬＣ＝非小細胞肺がん、ＴＮＢＣ＝トリプルネガティブ乳がん、Ｑ３Ｗ＝３週間ごと、ＲＥＣＩＳＴ ｖ１．１＝固形腫瘍効果判定基準１．１版。

【００１３】

【図４】図４は、臨床試験のパートＡ第ＩＡ相におけるＯＮＣ－３９２単剤療法に対する最良総合効果を示した図である。

【００１４】

【図５】図５は、ＯＮＣ－３９２単剤療法に関する臨床試験のパートＡで治療した患者の腫瘍組織バイオマーカー解析の結果を示した図である。上側のパネルは、３ｍｇ／ｋｇのＯＮＣ－３９２を７サイクル投与したＮＳＣＬＣ患者の結果を示しており、ＣＤ８（赤色）、ＣＤ４（緑色）、Ｆｏｘｐ３（紫色）及び腫瘍細胞（青色）が標識されている。左下のパネルは、卵巣がん患者の治療前の結果を示しており、右下のパネルは、１０ｍｇ／ｋｇのＯＮＣ－３９２で４サイクル治療した卵巣がん患者の結果を示しており、ＣＤ８（赤色）、ＣＤ４（緑色）Ｆｏｘｐ３（紫色）及び腫瘍細胞（青色）が標識されている。

【００１５】

【図６】図６は、最終モデルの適合度を示した図である。

【００１６】

【図７】図７は、視覚的事後予測性能評価（ＶＰＣ）の結果を示した図である。

【００１７】

【図８】図８は、様々な投与レジメン、すなわち、レジメン番号１：６ｍｇ／ｋｇ　Ｑ３Ｗ、レジメン番号２：１０ｍｇ／ｋｇ　Ｑ３Ｗ、レジメン番号３：１０ｍｇ／ｋｇ　Ｑ４Ｗ、レジメン番号４初回負荷量１０ｍｇ／ｋｇで２回＋維持量６ｍｇ／ｋｇ　Ｑ３Ｗでシミュレートしたｐｋプロファイルを示した図である。図８Ａは対数目盛を示し、図８Ｂは通常目盛を示している。実線は、ｐｋプロファイルの中央値である。斜線領域は９０％予測区間を表す。

【００１８】

【図９Ａ】図９Ａ～図９Ｂは、ＯＮＣ－３９２単剤療法を受けている患者に最大用量を用いたＯＮＣ－３９２定常状態曝露量に対するＯＲＲのモデル予測確率を示した図である。

【図９Ｂ】同上。

【００１９】

【図１０Ａ】図１０Ａ～図１０Ｂは、ＯＮＣ－３９２単剤療法を受けている患者におけるＯＮＣ－３９２の定常状態でのC_{min}（図１０Ａ、上）、C_{max}（図１０Ａ、下）及びＡＵＣ（図１０Ｂ）に対するグレード３又はグレード４のＴＲＡＥのモデル予測確率を

示した図である。
【図１０Ｂ】同上。
【００２０】
【図１１Ａ】図１１Ａ～図１１Ｂは、図１１Ａ～図１１Ｂは、ＮＳＣＬＣ患者（単剤療法）に最大用量を用いたＯＮＣ－３９２の定常状態曝露量（steady-state exposure）に対するＯＲＲのモデル予測確率を示した図である。
【図１１Ｂ】同上。
【００２１】
【図１２Ａ】図１２Ａ～図１２Ｂは、ＮＳＣＬＣ患者におけるＯＮＣ－３９２定常状態曝露量に対するＯＲＲ及びグレード３以上のＴＲＡＥのモデル予測確率を示した図である。
【図１２Ｂ】同上。
【発明を実施するための形態】
【００２２】
本発明者らは、本明細書に記載の抗ＣＴＬＡ－４抗体投与レジメンが、イピリムマブと比較して、固有の低い毒性及び高い有効性をもたらすことを発見した。安全性が改善されたことから、本発明者らはさらに、これらのレジメンに関する臨床データが、ステージＩＶの固形腫瘍を有する患者を含めたがん患者における長期間の投与及び臨床活性を支持するものであることを明らかにした。具体的には、本明細書に開示される投与レジメンで使用することができる抗ＣＴＬＡ－４抗体は、ＣＴＬＡ－４の再利用を保持し、リソソーム分解を回避する、ＯＮＣ－３９２などのｐＨ感受性型のものである。
【００２３】
１．定義
本明細書で使用される用語は、特定の実施形態のみを説明するためのものであり、限定することを意図するものではない。本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形「ａ」、「ａｎ」及び「ｔｈｅ」は、文脈から明らかにそうでない限り、複数の指示対象を含む。
【００２４】
本明細書における数値範囲の列挙には、その間に介在する同じ精度の数字がそれぞれ明示的に企図される。例えば、６～９の範囲では、６及び９に加えて数字７及び８が企図され、６．０～７．０の範囲では、数字６．０、６．１、６．２、６．３、６．４、６．５、６．６、６．７、６．８、６、９及び７．０が明示的に企図される。
【００２５】
２．抗ＣＴＬＡ－４抗体投与レジメン
本明細書では、ＣＴＬＡ－４に対してｐＨ感受性結合を示しリソソーム分解を回避する抗ＣＴＬＡ－４抗体に適し得る、抗ＣＴＬＡ－４抗体投与レジメンが提供される。具体的には、使用され得る前記抗ＣＴＬＡ－４抗体には、米国特許第１０，６１８，９６０号に記載されているｐＨ感受性抗ＣＴＬＡ－４抗体が含まれ、上記特許の内容は、参照により本明細書に組み込まれる。
【００２６】
ａ．抗ＣＴＬＡ－４抗体
前記抗ＣＴＬＡ－４抗体は、アミノ酸配列ＲＡＳＥＮＩＹＳＮＬＡ（配列番号１）を含む相補性決定領域（ＣＤＲ）１と、アミノ酸配列ＡＡＴＮＬＱＳ（配列番号２）（ＬＣ１）、ＡＡＴＮＬＱＤ（配列番号３）（ＬＣ２）又はＡＡＴＳＬＱＳ（配列番号４）（ＬＣ３）を含むＣＤＲ２と、アミノ酸配列ＱＨＬＷＧＴＰＹＴ（配列番号５）含むＣＤＲ３とを、含む、軽鎖可変領域を含み得る。
【００２７】
ＬＣ１～ＬＣ３を含む前記軽鎖可変領域はそれぞれ、以下の配列のうちの１つも含み得る。
【００２８】
ＬＣ１

ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＥＮＩＹＳＮＬＡＷＹＱＱＫ
ＰＧＫＡＰＫＬＬＬＹＡＡＴＮＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱ
ＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＨＬＷＧＴＰＹＴＦＧＧＧＴＫＬＥＩＫ（配列番号１１）

【００２９】

ＬＣ２

ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＥＮＩＹＳＮＬＡＷＹＱＱＫ
ＱＧＫＡＰＫＬＬＬＹＡＡＴＮＬＱＤＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＹＴＬＴＩＳＳＬＱ
ＰＥＤＦＡＴＹＦＣＱＨＬＷＧＴＰＹＴＦＧＱＧＴＫＬＥＩＫ（配列番号１２）

【００３０】

ＬＣ３

ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＥＮＩＹＳＮＬＡＷＹＱＱＫ
ＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＴＳＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱ
ＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＨＬＷＧＴＰＹＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫ（配列番号１３）

【００３１】

より具体的には、ＬＣ１～ＬＣ３を含む軽鎖はそれぞれ、以下のアミノ酸配列のうちの１つを含み得る。

【００３２】

ＬＣ１

ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＥＮＩＹＳＮＬＡＷＹＱＱＫ
ＰＧＫＡＰＫＬＬＬＹＡＡＴＮＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱ
ＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＨＬＷＧＴＰＹＴＦＧＧＧＴＫＬＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰ
ＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳ
ＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱ
ＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ＊（配列番号２２）

【００３３】

ＬＣ２

ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＥＮＩＹＳＮＬＡＷＹＱＱＫ
ＱＧＫＡＰＫＬＬＬＹＡＡＴＮＬＱＤＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＹＴＬＴＩＳＳＬＱ
ＰＥＤＦＡＴＹＦＣＱＨＬＷＧＴＰＹＴＦＧＱＧＴＫＬＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰ
ＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳ
ＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱ
ＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ＊（配列番号２３）

【００３４】

ＬＣ３

ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＥＮＩＹＳＮＬＡＷＹＱＱＫ
ＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＡＡＴＳＬＱＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱ
ＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＨＬＷＧＴＰＹＴＦＧＧＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰ
ＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳ
ＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱ
ＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ＊（配列番号２４）

【００３５】

前記抗ＣＴＬＡ－４抗体は、アミノ酸配列ＧＦＳＬＴＳＹＧＬＳ（配列番号６）を含むＣＤＲ１と、アミノ酸配列ＹＩＷＹＤＧＮＴＮＦＨＰＳＬＫＳＲ（配列番号７）（ＨＣ１）、ＹＩＷＹＤＧＮＴＮＦＨＳＳＬＫＳＲ（配列番号８）（ＨＣ２）又はＹＩＷＹＤＧＮＴＮＦＨＳＰＬＫＳＲ（配列番号９）（ＨＣ３）を含むＣＤＲ２と、アミノ酸配列ＴＥＧＨＹＹＧＳＮＹＧＹＹＡＬＤＹ（配列番号１０）を含むＣＤＲ３とを、含む、重鎖可変領域を含み得る。

【００３６】

ＨＣ１～ＨＣ３を含む前記重鎖可変領域はそれぞれ、以下のアミノ酸配列のうちの１つを含み得る。

【００３７】
ＨＣ１
ＱＶＱＬＱＥＳＧＰＧＬＶＫＰＳＥＴＬＳＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＴＳＹＧＬＳＷＩＲＱ
ＰＰＧＫＧＬＥＷＩＧＹＩＷＹＤＧＮＴＮＦＨＰＳＬＫＳＲＶＴＩＳＫＤＴＳＫＮＱＦＳ
ＬＫＬＳＳＶＴＡＡＤＴＡＶＹＹＣＡＫＴＥＧＨＹＹＧＳＮＹＧＹＹＡＬＤＹＷＧＱＧＴ
ＳＶＴＶＳＳ（配列番号１４）
【００３８】
ＨＣ２
ＱＶＱＬＱＥＳＧＰＧＬＶＫＰＳＥＴＬＳＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＴＳＹＧＬＳＷＩＲＱ
ＰＰＧＫＧＬＥＷＩＧＹＩＷＹＤＧＮＴＮＦＨＳＳＬＫＳＲＶＴＩＳＫＤＴＳＫＳＱＶＳ
ＬＫＬＳＳＶＴＡＡＤＴＡＶＹＹＣＡＫＴＥＧＨＹＹＧＳＮＹＧＹＹＡＬＤＹＷＧＱＧＴ
ＬＶＴＶＳＳ（配列番号１５）
【００３９】
ＨＣ３
ＱＶＱＬＱＥＳＧＰＧＬＶＫＰＳＥＴＬＳＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＴＳＹＧＬＳＷＩＲＱ
ＰＰＧＫＧＬＥＷＩＧＹＩＷＹＤＧＮＴＮＦＨＳＰＬＫＳＲＶＴＩＳＶＤＴＳＫＮＱＦＳ
ＬＫＬＳＳＶＴＡＡＤＴＡＶＹＹＣＡＫＴＥＧＨＹＹＧＳＮＹＧＹＹＡＬＤＹＷＧＱＧＴ
ＬＶＴＶＳＳ（配列番号１６）
【００４０】
前記抗ＣＴＬＡ－４抗体は、アミノ酸配列
ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶ
ＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱ
ＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧ
ＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮ
ＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧ
ＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤ
ＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰ
ＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹ
ＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧ（配列番号１７）
を含む重鎖定常領域を含み得る。
【００４１】
前記重鎖定常領域は、１又は複数の突然変異を含み得る。前記１又は複数の変異は、配列番号１７に示される配列と比較して、Ｍ１３５Ｙ、Ｓ１３７Ｔ、Ｔ１３９Ｅ、Ｓ１８１Ａ、Ｅ２１６Ａ及びＫ２１７Ａ並びにそれらの組み合わせから選択され得る。１つの例では、前記抗体の前記重鎖定常領域は、６つの変異をすべて含む。変異重鎖定常領域は、アミノ酸配列
ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶ
ＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱ
ＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧ
ＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＹＩＴＲＥＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮ
ＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＡＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧ
ＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＡＡＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤ
ＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰ
ＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹ
ＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧ（配列番号１８）
を含み得る。
【００４２】
さらにより具体的には、重鎖可変領域ＨＣ１～ＨＣ３を含む、前記抗ＣＴＬＡ－４抗体の前記重鎖はそれぞれ、以下のアミノ酸配列のうちの１つを含み得る。
【００４３】

ＨＣ１
ＱＶＱＬＱＥＳＧＰＧＬＶＫＰＳＥＴＬＳＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＴＳＹＧＬＳＷＩＲＱ
ＰＰＧＫＧＬＥＷＩＧＹＩＷＹＤＧＮＴＮＦＨＰＳＬＫＳＲＶＴＩＳＫＤＴＳＫＮＱＦＳ
ＬＫＬＳＳＶＴＡＡＤＴＡＶＹＹＣＡＫＴＥＧＨＹＹＧＳＮＹＧＹＹＡＬＤＹＷＧＱＧＴ
ＳＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰ
ＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳ
ＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡ
ＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＹＩＴＲＥＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰ
ＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＡＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱ
ＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＡＡＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬ
ＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹ
ＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡ
ＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧ＊＊（配列番号１９）

【００４４】

ＨＣ２
ＱＶＱＬＱＥＳＧＰＧＬＶＫＰＳＥＴＬＳＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＴＳＹＧＬＳＷＩＲＱ
ＰＰＧＫＧＬＥＷＩＧＹＩＷＹＤＧＮＴＮＦＨＳＳＬＫＳＲＶＴＩＳＫＤＴＳＫＳＱＶＳ
ＬＫＬＳＳＶＴＡＡＤＴＡＶＹＹＣＡＫＴＥＧＨＹＹＧＳＮＹＧＹＹＡＬＤＹＷＧＱＧＴ
ＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰ
ＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳ
ＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡ
ＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＹＩＴＲＥＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰ
ＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＡＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱ
ＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＡＡＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬ
ＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹ
ＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡ
ＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧ＊＊（配列番号２０）

【００４５】

ＨＣ３
ＱＶＱＬＱＥＳＧＰＧＬＶＫＰＳＥＴＬＳＬＴＣＴＶＳＧＦＳＬＴＳＹＧＬＳＷＩＲＱ
ＰＰＧＫＧＬＥＷＩＧＹＩＷＹＤＧＮＴＮＦＨＳＰＬＫＳＲＶＴＩＳＶＤＴＳＫＮＱＦＳ
ＬＫＬＳＳＶＴＡＡＤＴＡＶＹＹＣＡＫＴＥＧＨＹＹＧＳＮＹＧＹＹＡＬＤＹＷＧＱＧＴ
ＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰ
ＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳ
ＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡ
ＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＹＩＴＲＥＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰ
ＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＡＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱ
ＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＡＡＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬ
ＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹ
ＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡ
ＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧ＊＊（配列番号２１）

【００４６】

配列番号１９～配列番号２１に記載される重鎖のアミノ酸配列には、Ｃ末端リジン（Ｋ）がさらに含まれてもよく、これにより、発現レベルが増大し得る。前記末端リジンは、抗ＣＴＬＡ－４抗体の産生過程又は抗体投与時に自然に切断され得る。

【００４７】

ＰＰ４６３７（ＬＣ２／ＨＣ３）：１つの例では、前記抗ＣＴＬＡ－４抗体は、配列番号１に示される配列を含むＣＤＲ１と、配列番号３に示される配列を含むＣＤＲ２と、配列番号５に示される配列を含むＣＤＲ３とを含む、軽鎖可変領域を含む。前記重鎖可変領域は、配列番号６に示される配列を含むＣＤＲ１と、配列番号９に示される配列を含むＣ

ＤＲ２と、配列番号１０に示される配列を含むＣＤＲ３とを、含む。具体的には、前記軽鎖可変領域は、配列番号１２に示される配列を含んでもよく、前記重鎖可変領域は、配列番号１６に示される配列を含んでもよい。より具体的には、前記軽鎖は、配列番号２３に示される配列を含んでもよく、前記重鎖は、配列番号２１に示される配列を含んでもよい。この抗体は、ＯＮＣ－３９２と称され得る。

【００４８】

ＰＰ４６３１（ＬＣ２／ＨＣ１）：別の例では、前記抗ＣＴＬＡ－４抗体は、配列番号１に示される配列を含むＣＤＲ１と、配列番号３に示される配列を含むＣＤＲ２と、配列番号５に示される配列を含むＣＤＲ３とを含む、軽鎖可変領域を含む。前記重鎖可変領域は、配列番号６に示される配列を含むＣＤＲ１と、配列番号７に示される配列を含むＣＤＲ２と、配列番号１０に示される配列を含むＣＤＲ３とを、含む。具体的には、前記軽鎖可変領域は、配列番号１３に示される配列を含んでもよく、前記重鎖可変領域は、配列番号１４に示される配列を含んでもよい。より具体的には、前記軽鎖は、配列番号２３に示される配列を含んでもよく、前記重鎖は、配列番号１９に示される配列を含んでもよい。

【００４９】

ＰＰ４６３８（ＬＣ３／ＨＣ３）：さらなる例では、前記抗ＣＴＬＡ－４抗体は、配列番号１に示される配列を含むＣＤＲ１と、配列番号４に示される配列を含むＣＤＲ２と、配列番号５に示される配列を含むＣＤＲ３とを含む、軽鎖可変領域を含む。前記重鎖可変領域は、配列番号６に示される配列を含むＣＤＲ１と、配列番号９に示される配列を含むＣＤＲ２と、配列番号１０に示される配列を含むＣＤＲ３とを、含む。具体的には、前記軽鎖可変領域は、配列番号１２に示される配列を含んでもよく、前記重鎖可変領域は、配列番号１６に示される配列を含んでもよい。より具体的には、前記軽鎖は、配列番号２４に示される配列を含んでもよく、前記重鎖は、配列番号２１に示される配列を含んでもよい。

【００５０】

ｂ．投与レジメン

前記抗ＣＴＬＡ－４抗体を対象に投与することができ、この対象はヒトでありうる。投与は、本明細書中にさらに記載されるように、がんを治療するためのものであり得る。前記抗ＣＴＬＡ－４抗体を全身に投与してもよく、この投与は、注射又は静脈内投与を介するものであってもよい。前記抗体を単剤療法として、又は併用療法として投与し得る。投与レジメンは、１回又は複数回の用量の前記抗ＣＴＬＡ－４抗体を投与することを含み得る。各回用量は独立して、約０．１ｍｇ／ｋｇ、約０．３ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ、約３ｍｇ／ｋｇ、約５、ｍｇ／ｋｇ、約６ｍｇ／ｋｇ、約１０ｍｇ／ｋｇ、約１５ｍｇ／ｋｇ、約２０ｍｇ／ｋｇ、約２５ｍｇ／ｋｇ、約３０ｍｇ／ｋｇ、約５０ｍｇ／ｋｇ若しくは約１００ｍｇ／ｋｇ、又は上記のうちの２つ量の範囲内の量であり得る。前記投与レジメンは、上記の用量のうちの１つを対象に投与する、定期的な投与を含み得る。投与の各サイクルでは、前記用量が以前の用量とは異なり得る。前記投与は、用量漸増を含み得る。１つの例では、前記抗ＣＴＬＡ－４抗体を約１週間ごと、約２週間ごと、約３週間ごと、約４週間ごと、約５週間ごと又は約６週間ごとに投与する。具体的には、前記抗体を約３週間ごとに投与する。投与サイクルの期間について記載するとき、「約」は、±１日、±２日又は±３日を意味し得る。

【００５１】

具体的には、前記抗ＣＴＬＡ－４抗体の用量は、約１ｍｇ／ｋｇ、約３ｍｇ／ｋｇ、約６ｍｇ／ｋｇ若しくは約１０ｍｇ／ｋｇ、又は上記のうちの２つの量の範囲内の量であり得る。前記投与レジメンは、１０ｍｇ／ｋｇで２回の投与、次いで１～６ｍｇ／ｋｇの延長投与（すなわち、その後の各回用量が１～６ｍｇ／ｋｇである）を含み得る。前記延長投与は、３ｍｇ／ｋｇ又は６ｍｇ／ｋｇの用量を投与することを含み得る。１つの例では、各投与は約３週間ごとに１回である。前記投与を３週間、６週間、９週間、１２週間、１５週間、１８週間、２１週間、２４週間、２７週間、３０週間、３３週間、３６週間、３９週間、４２週間、４５週間、４８週間又は５１週間の期間にわたって実施し得る。１

つの例では、前記抗ＣＴＬＡ－４抗体を単剤療法として使用し、前記用量は、４週間ごとに投与する１０ｍｇ／ｋｇである。さらなる例では、前記抗ＣＴＬＡ－４抗体をペンブロリズマブと併用し、前記抗ＣＴＬＡ－４抗体の用量は３週間ごとに投与する３ｍｇ／ｋｇ又は６ｍｇ／ｋｇであり、これはペンブロリズマブの投与スケジュールと一致し得る。

【００５２】

別の例では、前記抗ＣＴＬＡ－４抗体の薬物動態を監視し、前記投与を適応的に調整して、約２００～３００μｇ／ｍＬのC_{max}を維持する。前記C_{max}は、６～５２週間維持され得る。濃度は対象の血液試料から測定してもよく、血液試料は血清試料又は血漿試料であってもよい。１つの例では、前記投与を適応的に調整して、約２００～３００μｇ／ｍＬ、約２２５～２５０μｇ／ｍＬ、約２２５μｇ／ｍＬ又は約２５０μｇ／ｍＬのC_{max}を維持する。前記投与を調整して、過度に高いC_{max}を回避してもよく、この過度に高いC_{max}は、２００μｇ／ｍＬ、２２５μｇ／ｍＬ、２５０μｇ／ｍＬ又は３００μｇ／ｍＬ、具体的には２５０μｇ／ｍＬ又は３００μｇ／ｍＬであり得る。１つの例では、C_{max}が過度に高い場合、前記対象に１若しくは複数の制限毒性が認められる場合、又は前記対象ががんを有しており、前記対象が固形腫瘍効果判定基準（ＲＥＣＩＳＴ）１．１基準による部分奏効若しくは完全奏効を達成する場合、用量レベルを漸減して前記対象に投与する。

【００５３】

前記抗ＣＴＬＡ－４抗体を第２の治療剤と別個に、又はこれと混合して、併用投与し得る。治療剤は、抗がん剤であり得る。１つのでは、前記抗がん剤を前記抗ＣＴＬＡ－４抗体と同じ日に投与する。具体的には、前記抗がん剤は、抗ＰＤ－１抗体又は抗ＰＤ－Ｌ１抗体であり得る。具体的な例では、前記抗がん剤はペンブロリズマブ（キイトルーダ）である。１つの例では、ペンブロリズマブを２００ｍｇ／サイクルで２１日（３週間）ごとに投与する。さらなる例では、前記第２の治療剤を前記抗ＣＴＬＡ－４抗体と同じ日に投与する。

【００５４】

ｃ．製剤

前記抗ＣＴＬＡ－４抗体を本明細書に記載の用量で製剤化し得る。１つの例では、製剤は、１ｍｇ／ｍＬ、２ｍｇ／ｍＬ、３ｍｇ／ｍＬ、４ｍｇ／ｍＬ、５ｍｇ／ｍＬ、６ｍｇ／ｍＬ、７ｍｇ／ｍＬ、８ｍｇ／ｍＬ、９ｍｇ／ｍＬ、１０ｍｇ／ｍＬ、１５ｍｇ／ｍＬ、２０ｍｇ／ｍＬ、２５ｍｇ／ｍＬ、３０ｍｇ／ｍＬ、５０ｍｇ／ｍＬ若しくは１００ｍｇ／ｍＬ又はそれらの範囲内の量の前記抗ＣＴＬＡ－４抗体を含む。１つの例では、前記量は５ｍｇ／ｍＬである。前記製剤は、５ｍＭ、１０ｍＭ、１５ｍＭ、２０ｍＭ、２５ｍＭ、３０ｍＭ、３５ｍＭ若しくは４０ｍＭ又は上記のうちの２つの量の範囲内の量のヒスチジン緩衝液を含み得る。１つの例では、前記量は２０ｍＭである。前記製剤はまた、７．０％（ｗ／ｖ）、７．１％（ｗ／ｖ）、７．２％（ｗ／ｖ）、７．３％（ｗ／ｖ）、７．４％（ｗ／ｖ）、７．５％（ｗ／ｖ）、７．６％（ｗ／ｖ）、７．７％（ｗ／ｖ）、７．８％（ｗ／ｖ）、７．９％（ｗ／ｖ）、８．０％（ｗ／ｖ）、８．１％（ｗ／ｖ）、８．２％（ｗ／ｖ）、８．３％（ｗ／ｖ）、８．４％（ｗ／ｖ）、８．５％（ｗ／ｖ）、８．６％（ｗ／ｖ）、８．７％（ｗ／ｖ）、８．８％（ｗ／ｖ）、８．９％（ｗ／ｖ）、９．０％（ｗ／ｖ）、９．１％（ｗ／ｖ）、９．２％（ｗ／ｖ）、９．３％（ｗ／ｖ）、９．４％（ｗ／ｖ）、９．５％（ｗ／ｖ）、９．６％（ｗ／ｖ）、９．７％（ｗ／ｖ）、９．８％（ｗ／ｖ）、９．９％（ｗ／ｖ）若しくは１０．０％（ｗ／ｖ）又は上記のうちの２つの量の範囲内の量のα、α－トレハロース二水和物を含み得る。１つの例では、前記量は８．８％である。前記製剤は、０．０１（ｗ／ｖ）、０．０２（ｗ／ｖ）、０．０３（ｗ／ｖ）、０．０４（ｗ／ｖ）、０．０５（ｗ／ｖ）、０．０６（ｗ／ｖ）、０．０７（ｗ／ｖ）、０．０８（ｗ／ｖ）、０．０９（ｗ／ｖ）若しくは０．１０（ｗ／ｖ）又は上記のうちの２つの量の範囲内の量のポリソルベート８０を含み得る。１つの例では、前記量は０．０６％である。前記製剤は、５．５、５．６、５．７、５．８、５．９、６．０、６．１、６．２、６．３、６．４若しくは６．５のｐＨ又はその範囲内のｐＨであり

得る。抗体を製剤化するためのヒスチジン緩衝液、α、α－トレハロース二水和物及びポリソルベート８０と同等の成分が当技術分野で公知であり、それらも代替物として使用し得る。

【００５５】

３．がん治療

前記組成物及びそのための投与レジメンを用いて、がんを治療し得る。がんの治療を必要とする対象のがんを治療する方法であって、前記対象に本明細書に記載の抗ＣＴＬＡ－４抗体を投与することを含み得る、方法が、本明細書で提供される。また、がん治療に使用するための前記抗ＣＴＬＡ－４抗体及びがん治療のための医薬の製造への前記抗ＣＴＬＡ－４抗体の使用も本明細書で提供される。前記方法、前記使用又は前記医薬は、本明細書に記載の投与レジメンを用いて前記抗ＣＴＬＡ－４抗体又は前記医薬を投与することを含み得る。

【００５６】

前記がんは、固形腫瘍であり得る。前記がんは、進行性の局所進行性がん及び転移性がんのうちの１つであり得る。前記がんは、ステージＩＶのがんであり得る。前記対象は、標準治療ガイドラインが奏効しないか、又は標準治療ガイドラインに不耐性を示す者であってもよく、この標準治療は全米総合がん情報ネットワーク腫瘍学臨床診療ガイドライン（ＮＣＣＮガイドライン）であり得る。前記がんは、抗ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１治療に対して抵抗性又は耐性であり得る。前記耐性は、免疫療法後に疾患進行がみられる一次耐性又は獲得耐性であり得る。一次ＰＤ－１耐性は、抗ＰＤ－（Ｌ）１療法の開始から２４週間以内の疾患進行と定義され得る。獲得ＰＤ－１耐性は、抗ＰＤ－（Ｌ）１療法の開始後２４週間以上の病勢制御（ＣＲ、ＰＲ又はＳＤ）と定義することができ、その後２４週間後に進行している。前記がんは、免疫療法未治療であってもよく、例えばＰＤ－Ｌ１腫瘍比率スコアが１％以上であることなどによって、ＰＤ－Ｌ１陽性であり得る。前記がんは、非小細胞肺がんであり得る。別の例では、前記がんは、卵巣がん、子宮頸がん、胃食道がん、肺がん又は卵巣がんである。

【００５７】

前記対象は、１８歳以上であり得る。前記対象は、局所療法に適していない転移性疾患又は局所進行性疾患を有し得る。前記対象はまた、確立された標準抗がん治療が奏効しなかったか、又はそのような治療に不耐性を示した者であってもよく、確立された標準がん治療は、所与の腫瘍タイプに対するペンブロリズマブ以外のものであり得る。前記対象は、米国東海岸がん臨床試験グループ（ＥＣＯＧ）のパフォーマンスステータスが２以下であり得る。

【００５８】

前記がんは、異常で制御不能な細胞増殖に起因する新生物又は腫瘍であり得る。前記がんは、白血病又はリンパ腫であり得る。前記がんはまた、遠位部位に転移する可能性のある細胞を含み得る。

【００５９】

前記がんは、がん腫、例えば膀胱がん、乳がん、結腸がん、腎臓がん、肝臓がん、肺がん、卵巣がん、膵臓がん、胃がん、子宮頸がん、甲状腺がん若しくは皮膚がんなど；扁平上皮がん；リンパ系の造血器腫瘍、例えば白血病、急性リンパ性白血病、急性リンパ芽球性白血病、Ｂ細胞リンパ腫、Ｔ細胞リンパ腫若しくはバーキットリンパ腫など；骨髄系の造血器腫瘍、例えば急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病若しくは前骨髄球性白血病など；線維肉腫若しくは横紋筋肉腫などの間葉起源の腫瘍；黒色腫、セミノーマ、奇形腫、神経芽細胞腫若しくは神経膠腫などの腫瘍；星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫若しくはシュワン細胞腫などの中枢神経系及び末梢神経系の腫瘍；線維肉腫、横紋筋肉腫若しくは骨肉腫などの間葉起源の腫瘍；又は黒色腫、色素性乾皮症、ケラトアカントーマ、セミノーマ、甲状腺濾胞がん若しくは奇形腫などの腫瘍、のうちの１つであり得る。

【００６０】

がんを有する前記対象は、組織学的又は細胞学的に固形腫瘍及び進行性の局所進行性疾

患又は転移性疾患の診断が確定されている者であってもよく、確立された標準抗がん治療が奏効しなかったか、又は不耐性を示した者であってもよく、確立された標準治療ガイドラインはＮＣＣＮガイドラインであり得る。前記腫瘍は、ペンブロリズマブが標準治療として承認されているタイプの腫瘍であり得る。前記がんを有する対象は、進行性がん又は転移性がんを有していてもよく、以前の全身がん治療後に疾患進行が認められてもよい。１つの例では、前記がんは、膵臓がん、トリプルネガティブ乳がん、上皮成長因子変異又は他の標的化可能な変異を有する非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）、ＰＤ－１抵抗性ＮＳＣＬＣ、頭頸部がん及び卵巣がんである。

【００６１】

前記がんを有する対象は、進行性がん／転移性がんを有していてもよく、治療未経験、免疫療法（ＩＯ）未経験、又は抗プログラム細胞死タンパク質１若しくはそのリガンド（抗ＰＤ－（Ｌ）１）に対する抵抗性／抵抗性（Ｒ／Ｒ）であってもよい。前記がんは、ＩＯ未治療のＮＳＣＬＣ、腫瘍比率スコア（ＴＰＳ）が１％以上のＰＤ－Ｌ１陽性、ＩＯ　Ｒ／ＲのＮＳＣＬＣ、ＩＯ未治療の黒色腫又はＩＯ　Ｒ／Ｒの黒色腫であり得る。前記がんは、再発性及び／又は転移性（Ｒ／Ｍ）腺様嚢胞がんであってもよく、このがんは、根治目的の外科手術にも放射線照射にも適さないものであり得る。

【００６２】

前記がんは、黒色腫、転移性黒色腫、ＰＤ（Ｌ）－１抵抗性黒色腫、非小細胞肺腺がん、転移性ＮＳＣＬＣ、ドライバー変異を有するＮＳＣＬＣ（例えば、ＥＧＦＲ／ＡＬＫ変異又は他の標的化可能な変異）、ＰＤ－１抵抗性ＮＳＣＬＣ、頭頸部がん、腺様嚢胞がん（Ｒ／Ｍであり得る）、扁平上皮がん、トリプルネガティブ（基底細胞型）乳がん、膵臓がん、腎細胞がん、子宮頸がん、子宮内膜がん、結腸がん、肝細胞がん、他の固形腫瘍又は転移性結腸直腸がん（マイクロサテライト不安定性を有し得る）であり得る。

【００６３】

前記がんは、アポトーシスの異常を原因とするものであり得る。前記がんは、濾胞性リンパ腫、１若しくは複数のｐ５３変異を有するがん腫、乳房、前立腺若しくは卵巣のホルモン依存性腫瘍、家族性腺腫性ポリポーシスなどの前がん性病変又は骨髄異形成症候群であり得る。前記がんは、悪性若しくは増殖異常性（ｄｙｓｐｒｏｌｉｆｅｒａｔｉｖｅ）の変化（化生若しくは異形成など）又は過剰増殖性の障害であってもよく、卵巣、膀胱、乳房、結腸、肺、皮膚、膵臓又は子宮に存在し得る。具体的には、前記がんは、肉腫、黒色腫又は白血病であり得る。

【００６４】

本発明は、以下の非限定的な例によって示される複数の態様を有する。

【実施例】

【００６５】

実施例１

抗ＣＴＬＡ－４抗体治療の安全性及び有効性

この実施例では、がんの治療、特に進行性固形腫瘍及び非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）の治療に対する抗ＣＴＬＡ－４抗体ＯＮＣ－３９２の安全性及び有効性を示す。

【００６６】

適応症

パートＡ第ＩＡ相ＯＮＣ－３９２単剤療法用量設定コホートには、進行性の局所進行性疾患又は転移性疾患のある患者であって、組織学的又は細胞学的に固形腫瘍の診断が確定されており、ＮＣＣＮガイドラインなどの標準治療ガイドラインに従う確立された標準抗がん治療が奏効しなかったか、又は同治療に不耐性を示した患者を登録する。

【００６７】

パートＢ第ＩＡ相併用用量設定コホートには、進行性の局所進行性疾患又は転移性疾患のある患者であって、組織学的又は細胞学的に固形腫瘍の診断が確定されており、腫瘍タイプはペムブロリズマブが標準治療として承認されているがんである、患者を登録する。治療未経験又はチェックポイント阻害剤免疫療法未経験若しくはチェックポイント阻害剤

免疫療法抵抗性／耐性の患者を登録することができる。

【００６８】

パートＣ第ＩＢ相ＯＮＣ－３９２単剤療法コホートには、進行性がん／転移性がんがあり、以前の全身治療の後に疾患進行がみられる患者を、以下の単剤療法群、すなわち、膵臓がん（Ａ群）、トリプルネガティブ乳がん（ＴＮＢＣ）（Ｂ群）、ＥＧＦＲ（上皮成長因子受容体）変異又は他の標的化可能な変異のある非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）（Ｃ群）、ＰＤ－１抵抗性ＮＳＣＬＣ（Ｉ群）、頭頸部がん（Ｋ群）、卵巣がん（Ｌ群）、Ａ群、Ｂ群、Ｃ群、Ｉ群、Ｋ群及びＬ群で指定される腫瘍に適格ではない固形腫瘍又は同腫瘍以外の腫瘍タイプ（Ｍ群）に、登録する。

【００６９】

パートＣ第ＩＢ相併用療法コホートには、進行性がん／転移性がんがあり、治療未経験又は免疫療法（ＩＯ）未経験又は抗プログラム細胞死タンパク質１治療若しくはそのリガンド（抗ＰＤ－（Ｌ）１）治療に抵抗性／耐性（Ｒ／Ｒ）の患者を、以下の併用療法群、すなわち、ＮＳＣＬＣＩＯ未経験、ＰＤ－Ｌ１陽性で、ＰＤ－Ｌ１腫瘍比率スコア（ＴＰＳ、Ｔｕｍｏｒ　Ｐｒｏｐｏｒｔｉｏｎ　Ｓｃｏｒｅ）≧１％（Ｄ群）、ＮＳＣＬＣ　ＩＯ　Ｒ／Ｒ（Ｅ群、ＰＤ－Ｌ１の状態を問わない）、黒色腫（Ｍｅｌ）ＩＯ未経験（Ｆ群）及びＭｅｌ　ＩＯ　Ｒ／Ｒ（Ｇ群）に、登録する。

【００７０】

試験デザインの概要

この試験は、以下の関連する３つのパートからなる。

【００７１】

パートＡ（図１）は、様々な組織構造の進行性固形腫瘍のある患者を対象とする、ＯＮＣ－３９２単剤に関する用量設定急速用量漸増（ｒａｐｉｄ　ｔｉｔｒａｔｉｏｎ　ｓｔｕｄｙ）試験である。この試験の目的は、ＯＮＣ－３９２単剤療法の推奨第ＩＩ相用量（ＲＰ２Ｄ－Ｍ）を定めることである。

【００７２】

パートＢ（図２）は、ペムブロリズマブが標準治療（ＳＯＣ）として承認されている様々な組織構造の進行性固形腫瘍を有する患者を対象とする、ペムブロリズマブと併用したＯＮＣ３９２の推奨第ＩＩ相用量（ＲＰ２Ｄ－Ｃ）を定めるための標準用量２００ｍｇのペムブロリズマブと併用したＯＮＣ－３９２の用量設定試験である。

【００７３】

パートＣ（図３）安全性及び初期有効性を判定するための、単剤療法及びペンブロリズマブとの併用療法におけるＯＮＣ－３９２の第ＩＢ相拡大コホート。その後のプロトコル修正に追加の治療群を含めてもよい。Ａ群、Ｂ群、Ｃ群、Ｉ群、Ｋ群、Ｌ群、Ｍ群の単剤療法拡大コホートは、ＲＰ２Ｄ－Ｍが決定された後に開始することができる。併用療法を用いるＤ～Ｇ群の拡大コホートは、ＲＰ２Ｄ－Ｃが決定された後に開始することができる。

【００７４】

Ａ群：膵臓がんコホート、ＯＮＣ－３９２単剤療法には、一次及び二次全身治療後に病勢進行が認められる、膨大部がんを含めた進行性膵臓がん／転移性膵臓がん患者を登録する。

【００７５】

Ｂ群：ＴＮＢＣコホート、ＯＮＣ－３９２単剤療法には、チェックポイント阻害剤による免疫療法を含めた以前の全身治療後に病勢進行が認められる、進行性ＴＮＢＣ／転移性ＴＮＢＣ患者を登録する。

【００７６】

Ｃ群：ＮＳＣＬＣ単独コホート１、ＯＮＣ－３９２単剤療法には、標的療法又はチェックポイント阻害剤を含めた以前の全身治療後に病勢進行が認められ、ＥＧＦＲ変異若しくはＡＬＫ変異又は他の標的化可能な変異を有する、進行性ＮＳＣＬＣ／転移性ＮＳＣＬＣ患者を登録する。

【００７７】
Ｄ群：ＮＳＣＬＣＩＯ未経験コホート、ＯＮＣ－３９２／ペムブロリズマブ併用療法には、治療未経験又は抗ＰＤ（Ｌ）１免疫療法未経験であり、ＰＤ－Ｌ１陽性である（ＰＤＬ１　ＴＰＳ≧１％）、進行性ＮＳＣＬＣ／転移性ＮＳＣＬＣがん患者を登録する。
【００７８】
Ｅ群：ＮＳＣＬＣ　ＩＯ　Ｒ／ＲコホートＯＮＣ－３９２／ペムブロリズマブ併用療法には、ＰＤ－Ｌ１の状態を問わず、以前の抗ＰＤ－（Ｌ）１免疫療法に対してＲ／Ｒである、進行性ＮＳＣＬＣ／転移性ＮＳＣＬＣがん患者を登録する。
【００７９】
Ｆ群：黒色腫ＩＯ未経験コホート、ＯＮＣ－３９２／ペムブロリズマブ併用療法には、治療未経験又はチェックポイント阻害剤免疫療法未経験である、進行性黒色腫／転移性黒色腫患者を登録する。以前の全身化学療法又は標的療法が許容される。
【００８０】
Ｇ群：黒色腫ＩＯ　Ｒ／ＲコホートＯＮＣ－３９２／ペムブロリズマブ併用療法には、抗ＰＤ－（Ｌ）１免疫療法に対してＲ／Ｒである、進行性黒色腫／転移性黒色腫患者を登録する。
【００８１】
Ｉ群：ＮＳＣＬＣ単独コホート２、ＯＮＣ－３９２単剤療法には、化学療法又はチェックポイント阻害剤を含めた以前の全身治療後に病勢進行が認められ、ＥＧＦＲ変異もＡＬＫ変異も他の標的化可能な変異も有さない、進行性ＮＳＣＬＣ／転移性ＮＳＣＬＣ患者を登録する。患者は、登録前の最後の治療として、抗ＰＤ－（Ｌ）１治療を単剤療法又は併用療法で受けていなければならない。以前に抗ＣＴＬＡ－４治療を受けていてもよい。
【００８２】
Ｋ群：頭頸部がん、ＯＮＣ－３９２単剤療法には、化学療法若しくはチェックポイント阻害剤又は免疫療法を含めた以前の全身治療後に病勢進行が認められ、ＨＰＶ陽性であるかどうかを問わない、進行性扁平上皮がん（ＨＮＳＣＣ）／転移性扁平上皮がん（ＨＮＳＣＣ）及び腺様嚢胞がん以外の他の組織構造タイプを登録する。
【００８３】
Ｌ群：卵巣がん、ＯＮＣ－３９２単剤療法には、化学療法、標的療法又はチェックポイント阻害剤を含めた以前の全身治療後に病勢進行が認められる、原発性腹膜がん及び卵管がんを含めた進行性卵巣がん／転移性卵巣がんの患者を登録する。
【００８４】
Ｍ群：固形腫瘍、ＯＮＣ－３９２単剤療法には、上記の単剤療法群に適格ではなく、化学療法、標的療法又はチェックポイント阻害剤を含めた以前の全身治療後に病勢進行が認められる、進行性固形腫瘍／転移性固形腫瘍の患者を登録する。
【００８５】
目的及び評価項目
【００８６】

【表１－１】

表１　目的及び評価項目

パート	意図	目的	評価項目
パートＡ	主要	用量設定急速用量漸増（ｒａｐｉｄ　ｔｉｔｒａｔｉｏｎ）	ＯＮＣ－３９２単剤療法の最大耐量（ＭＴＤ）又は推奨第ＩＩ相用量（ＲＰ２Ｄ－Ｍ）
		安全性	治療下で発現した有害事象（ＴＥＡＥ）の発生率
	副次	単剤ＯＮＣ－３９２の薬物動態（ＰＫ）プロファイルの特性解析	ＰＫパラメータ
	探索的	有効性	固形腫瘍効果判定基準１．１版（ＲＥＣＩＳＴ１．１）及び免疫療法のＲＥＣＩＳＴ（ｉｍｍｕｎｅ　ＲＥＣＩＳＴ）（ｉＲＥＣＩＳＴ）に基づいて治験担当医師が評価した客観的奏効率（ＯＲＲ）及び奏効期間（ＤｏＲ）、病勢制御率（ＤＣＲ）、最良総合効果（ＢｏＲ）。 ＲＥＣＩＳＴ１．１及び免疫療法のＲＥＣＩＳＴ（ｉｍｍｕｎｅ　ＲＥＣＩＳＴ）（ｉＲＥＣＩＳＴ）に基づいて治験担当医師が評価した無増悪生存期間（ＰＦＳ）。 ＯＮＣ－３９２投与後の全生存期間（ＯＳ）。
パートＢ	主要	用量設定	パートＢ１の標準用量のベンブロリズマブと併用したＯＮＣ－３９２の推奨第ＩＩ相用量（ＲＰ２Ｄ－Ｃ）。
		安全性	治療下で発現した有害事象（ＴＥＡＥ）の発生率
	副次	標準治療（ＳＯＣ）ベンブロリズマブと併用したＯＮＣ－３９２のＰＫプロファイルの特性を解析する。	ＰＫパラメータ。
	探索的	有効性	固形腫瘍効果判定基準１．１版（ＲＥＣＩＳＴ１．１）及び免疫療法のＲＥＣＩＳＴ（ｉｍｍｕｎｅ　ＲＥＣＩＳＴ）（ｉＲＥＣＩＳＴ）に基づいて盲検下独立中央判定委員会（Ｂｌｉｎｄｅｄ　Ｉｎｄｅｐｅｎｄｅｎｔ　Ｃｅｎｔｒａｌ　Ｒｅｖｉｅｗ）（ＢＩＣＲ）が評価した客観的奏効率（ＯＲＲ）及び奏効期間（ＤｏＲ）、病勢制御率（ＤＣＲ）、最良総合効果（ＢｏＲ）。 ＲＥＣＩＳＴ１．１及び免疫療法のＲＥＣＩＳＴ（ｉｍｍｕｎｅ　ＲＥＣＩＳＴ）（ｉＲＥＣＩＳＴ）に基づいてＢＩＣＲが評価した無増悪生存期間（ＰＦＳ）。 ＯＮＣ－３９２投与後の全生存期間（ＯＳ）。

【００８７】

【表１－２】

表１続き

パート	意図	目的	評価項目
パートＣ	主要	有効性	患者が最初のＯＮＣ－３９２治療を単剤療法又はペンブロリズマブとの併用療法のいずれかとして受けた後、ＲＥＣＩＳＴ１．１に基づいてＢＩＣＲが評価したＯＲＲ。
		安全性	ＴＥＡＥの発生率
	副次	有効性パラメータ	ＯＲＲ、ＤｏＲ、ＢｏＲ及びＤＣＲ。
	探索的	追加の有効性パラメータ：	ＲＥＣＩＳＴ１．１及びｉＲＥＣＩＳＴに基づいて治験担当医師が評価したＰＦＳ。 ＯＮＣ－３９２投与後のＯＳ。 ｉＲＥＣＩＳＴに基づいてＢＩＣＲが評価したＯＲＲ、ＤｏＲ、ＢｏＲ及び病勢制御率（ＤＣＲ）。
		曝露－応答関係	ＰＫパラメータ

【００８８】

主要試験適格基準

この試験に適格であるためには、患者は１８歳以上であり、転移性疾患又は局所療法に適さない局所進行性疾患を有し、所与の腫瘍タイプに対して、ペンブロリズマブ以外の確立された標準抗がん治療が奏効しなかったか、又はそのような治療法に耐容性を示さなかったか、又は治験担当医師の見解で、医学的な理由から特定の形態の標準的治療には不適格であると考えられた者でなければならないとものとした。患者は、米国東海岸がん臨床試験グループ（ＥＣＯＧ）のパフォーマンスステータスが２以下であった者でなければならない。以下の表に試験適格基準を示す。

【００８９】

【表２】

表２　試験適格性

選択基準	除外基準
１．年齢１８歳以上。 ２．男性又は女性：女性は妊娠検査の結果が陰性でなければならない。 ３．ＥＣＯＧスコアが１以下でなければならない。 ４．固形腫瘍及び進行性転移性疾患又は進行性局所進行疾患の組織学的又は細胞学的診断 ５．ＲＥＣＩＳＴ　Ｖ１．１による測定可能な標的病変を有していなければならない。 ６．臨床検査によって決定される適切な臓器機能 ７．書面によるインフォームドコンセントによって証明される参加への自発的合意。 ８．女性患者：避妊方法に関する同意。 ９．男性患者：避妊方法に関する同意。 １０．拡大コホート群では、患者は、保存されている診断用組織（再切スライド又は腫瘍生検）の利用を試験チームに許可することに同意しなければならない。	１．化学療法関連末梢神経障害（運動性又は感覚性）又は内分泌有害事象（ＡＥ）がＣＴＣＡＥ≦２に回復している場合を除き、がん治療によるＡＥからＮＣＩ　ＣＴＣＡＥ≦１に回復していない患者は許容される。がん治療薬の休薬期間は、化学療法、放射線若しくは標的療法では２１日間、又はモノクローナル抗体療法では２８日間である必要がある。チロキシン、インスリン、ステロイド補充治療、輸血及びがん以外の状態の治療などの最良の支持療法は許容される。 ２．治験薬若しくは治験機器を試験する任意の他の臨床試験に現時点で登録されている患者、又は同時に他の全身がん治療を受けている患者。 ３．最初の治療の前７日以内に、１０ｍｇ／日を上回るプレドニゾン又は同等のものの長期全身ステロイド療法を受けている患者。 ４．活動性の脳転移又は軟膜転移を有する患者。 ５．ＯＮＣ－３９２の投与又はＯＮＣ－３９２とペンブロリズマブとの併用投与の前１４日以内に全身ＩＶ抗生物質を必要とする活動性感染症を有する患者。尿路感染症（ＵＴＩ）の定期的な治療及び／又は局所治療は許容される。 ６．治療を実施する治験担当医師の見解で、試験の結果を混乱させる、又は試験の全期間にわたって患者の参加を妨害する、又は患者の最善の利益にならない試験参加をする可能性がある任意の状態、治療若しくは検査異常所見の既往又は現在の証拠を有する患者。治験担当医師は試験委託者と相談する必要がある。 ７．治験担当医師の見解で、試験の要件への協力を妨げると思われる既知の精神障害又は物質乱用障害を有する患者。 ８．妊娠中又は授乳中の患者。 ９．パートＢについては、標準治療としてのペンブロリズマブに適さないと考えられる患者。

【００９０】

投与量／投与形態、経路及び投与レジメン

単剤療法での用量漸増では、ＯＮＣ－３９２の５種類の用量レベル、すなわち、０．１ｍｇ／ｋｇ、０．３ｍｇ／ｋｇ、１．０ｍｇ／ｋｇ、３．０ｍｇ／ｋｇ及び１０ｍｇ／ｋｇを評価する。ＯＮＣ－３９２は、０．１ｍｇ／ｋｇ、０．３ｍｇ／ｋｇ及び１．０ｍｇ／ｋｇの用量レベルでは最小３０分間、３．０ｍｇ／ｋｇの用量レベルでは最小６０分間にわたって静脈内注入の形で投与する。１０ｍｇ／ｋｇの用量レベルでは、初回投与には最小９０分、その後の投与には最低６０分の投与時間が必要である。ＯＮＣ－３９２の投与間隔は２１日間（３週間ごと［Ｑ３Ｗ］）とする。最大３ｍｇ／ｋｇまでの患者内用量漸増を許容する。

【００９１】

ＯＮＣ－３９２とペンブロリズマブとの併用では、１０ｍｇ／ｋｇのＯＮＣ－３９２の初回投与を最低９０分間にわたって投与することを除いて、最初にＯＮＣ－３９２を最低６０分間にわたって静脈内注入の形で投与する。６．０ｍｇ／ｋｇのＯＮＣ－３９２用量レベルでは、静脈内注入を６０分間にわたって実施する。次いで、ペンブロリズマブを１回当たり２００ｍｇに固定して最低３０分間にわたって静脈内に投与する。ＯＮＣ－３９２注入終了とペンブロリズマブ注入開始との間に少なくとも３０分の間隔を設ける。投与時にＯＮＣ－３９２とペンブロリズマブが混合してはいけない。ＯＮＣ－３９２及びペン

ブロリズマブをともにＱ３Ｗで投与する。
【００９２】
患者が治療に耐容性を示す場合、免疫療法の固形腫瘍効果判定基準（ｉｍｍｕｎｅ Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ Ｃｒｉｔｅｒｉａ ｉｎ Ｓｏｌｉｄ Ｔｕｍｏｒｓ）（ｉＲＥＣＩＳＴ）に基づいて患者に病勢進行（ＰＤ）が確認された後、試験治療（単剤療法及び併用療法の両方）をさらに４サイクル継続してもよい（任意）。
【００９３】
試験治療（単剤療法及び併用療法の両方）は、許容できない毒性、患者による自発的な離脱又は１年（１３サイクル又は１７サイクル）経過のいずれかが最初に起きた時点で中止する（１年後の選択肢については５．７節を参照されたい）。
【００９４】
パートＡ及びパートＢでは、ＯＮＣ－３９２の投与には、単剤でも、ペンブロリズマブとの併用でも、表３に示すバイタルサイン及び心電図（ＥＣＧ）の監視が必要となる。
【００９５】
パートＡ：ＯＮＣ－３９２、Ｑ３Ｗでの静脈内注入による５種類の用量レベル（０．１ｍｇ／ｋｇ、０．３ｍｇ／ｋｇ、１．０ｍｇ／ｋｇ、３．０ｍｇ／ｋｇ、１０．０ｍｇ／ｋｇ）。３．０ｍｇ／ｋｇまで許容する患者内用量漸増。ＲＰ２Ｄ－Ｍまでの用量設定。１２か月で最大計１７回の投与。
【００９６】
パートＢ：Ｑ３Ｗでの静脈内注入による２００ｍｇ／投与のＯＮＣ－３９２＋ペンブロリズマブ。ＲＰ２Ｄ－Ｃまでの用量設定。１２か月で最大計１７サイクル。
【００９７】
パートＣ：Ａ群～Ｃ群及びＩ群、Ｋ群、Ｌ群、Ｍ群。以下の投与スケジュールに従う静脈内注入によるＲＰ２Ｄ－ＭでのＯＮＣ－３９２。治療期間を最大１年とする。
【００９８】
パートＣ：Ｄ群～Ｇ群。パートＢ：Ｑ３Ｗでの静脈内注入によるＲＰ２Ｄ－ＣのＯＮＣ－３９２＋２００ｍｇのペンブロリズマブ。１２か月で最大計１７サイクル。ＯＮＣ－３９２のＲＰ２Ｄ－Ｃは６ｍｇ／ｋｇに決定されている。
【００９９】
計画された患者数
【０１００】
パートＡ：ＲＰ２Ｄ－Ｍを特定するために、最小１０例、最大３０例の患者をＯＮＣ－３９２単剤療法に登録する。
【０１０１】
パートＢ：ＲＰ２Ｄ－Ｃを特定するために、最小６例、最大３６例の患者をＯＮＣ－３９２とペンブロリズマブの併用療法に登録する。１ｍｇ／ｋｇで患者６例のうち３例以上に用量制限毒性がみられる場合、用量漸減を中止する。
【０１０２】
パートＣ：拡大コホート試験をアダプティブ試験デザイン（ａｄａｐｔｉｖｅ ｔｒｉａｌ ｄｅｓｉｇｎ）で実施する。各コホートに対して無益中止の規則を適用する。最大３０例の有効性評価が可能な患者を登録するＡ群を除く各拡大群に最小１５例、最大３０例の患者を登録する。
【０１０３】
パートＡ：ＯＮＣ－３９２単剤
パートＡ第ＩＡ相試験は、２１日ごと（Ｑ３Ｗ）の静脈内注入による単剤療法の形で、ＯＮＣ－３９２の５つの所定の用量レベル、すなわち、０．１ｍｇ／ｋｇ、０．３ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ及び１０ｍｇ／ｋｇまで実施した。試験には、加速用量漸増（ａｃｃｅｌｅｒａｔｅｄ ｔｉｔｒａｔｉｏｎ）デザインを用いた。０．１ｍｇ／ｋｇ、０．３ｍｇ／ｋｇ、１．０ｍｇ／ｋｇを投与してＡＥがみられなかった第１の患者には、患者内用量漸増を試験した。この患者は、３．０ｍｇ／ｋｇに増量し、この用量

で３サイクル投与して、ＡＥがみられなかった。第２の患者は、０．３ｍｇ／ｋｇで開始してＡＥがみられなかった。次いで、以下のプロトコルにおいて、登録を３．０ｍｇ／ｋｇ及び１０．０ｍｇ／ｋｇのレベルの３＋３デザインに切り替えた。

【０１０４】

パートＢ：ＮＳＣＬＣを対象とするＯＮＣ－３９２とペンブロリズマブの併用

パートＢは、ＮＳＣＬＣ患者の２つのコホートを対象とする、ＯＮＣ－３９２とペンブロリズマブとの併用に関する第ＩＡ相用量漸増／漸減試験とそれに続くＲＰ２Ｄ－Ｃでの第ＩＢ相拡大部分としてデザインした。

【０１０５】

ペンブロリズマブの用量は、２００ｍｇ／サイクルで２１日ごと（Ｑ３Ｗ）の投与に固定した。

【０１０６】

パートＢ第ＩＡ相試験

第ＩＡ相試験は、ＲＰ２Ｄ－Ｍよりも一段階低い用量のＯＮＣ－３９２及びペンブロリズマブ２００ｍｇで開始し、最初に患者６例を登録するものとした。ＯＮＣ－３９２の用量は、以下のシナリオに従って調整するものとした：

【０１０７】

（１）患者６例中１例に用量制限毒性（ＤＬＴ）が発現した場合、ＲＰ２Ｄ－Ｍよりも一段階低い用量をＲＰ２Ｄ－Ｃとするものとした。

又は、

（２）患者６例中０例にＤＬＴが発現した場合、追加の患者６例をＯＮＣ－３９２の用量レベルＲＰ２Ｄ－Ｍに登録するものとした。追加の患者６例中１例以下にＤＬＴが発現した場合、ＲＰ２Ｄ－ＭをＰＲ２Ｄ－Ｃとするものとした。

又は、

（３）患者６例を登録する前にＤＬＴが２例に発現したとき、その用量で治療した患者６例のうちＤＬＴが発現する患者が１例以下になるまで、ＯＮＣ－３９２の用量を次の用量レベルに漸減するものとした。この用量レベルをＲＰ２Ｄ－Ｃと定めた。用量レベル１（０．１ｍｇ／ｋｇ）が上記の規則を用いた際に毒性が強すぎることになった場合、薬物の併用をそれ以上探索することを中止するものとした。

【０１０８】

パートＢ第ＩＢ相試験

パートＢ第ＩＢ相拡大コホートはともに、進行性ＮＳＣＬＣの患者を対象にデザインされ、免疫療法未経験コホート及び抵抗性／耐性コホートを含むものであった。パートＢ第ＩＡ相においてＲＰ２Ｄ－Ｃで治療した患者６例は、有効性について評価可能であった。拡大コホートの目的の１つは、ＲＰ２Ｄ－ＣのＯＮＣ－３９２とペンブロリズマブとの併用に関するより包括的な安全性プロファイルに到達することであった。２つの拡大コホートに登録した患者の安全性を確保するために、ポコック型の境界を用いて、任意の時点で過剰な毒性を理由に早期に中止できるようにした。ＤＬＴの発生率がθ＝２０％よりも有意に高い場合にはいかなる時点でも試験を中止するものとした。

【０１０９】

抗ＰＤ（Ｌ）１免疫療法未経験集団では、ＰＤ－Ｌ１陽性（ＰＤ－Ｌ１　ＴＰＳ≧１％又はペンブロリズマブについて別途示されるもの）の進行性ＮＳＣＬＣ患者を試験に含めるものとした。被験者１８例を第ＩＢ相拡大コホートに登録するものとした。

【０１１０】

抗ＰＤ（Ｌ）１抵抗性／耐性集団では、疾患進行が認められた、又は４サイクル以上後に抗ＰＤ（Ｌ）１を含む（単剤療法若しくは併用療法、又は化学療法と組み合わせた免疫療法を含めた）治療に耐容性を示さなかった、進行性ＮＳＣＬＣの患者をこの試験に含めるものとした。以前に抗ＣＴＬＡ－４治療を受けていてもよいものとした。ｉｒＡＥの既往歴はあるが回復していた者でもよいものとした。被験者１８例を第ＩＢ相拡大コホートに登録するものとした。

【０１１１】
ＰＤ－（Ｌ）１治療未経験コホートと抵抗性／耐性コホートの奏効率は、最初の治療から６か月後に別個に求めるものとした。
【０１１２】
パートＡの安全性に関する結果
ＯＮＣ－３９２試験のパートＡで評価した患者の人口統計を以下の表に示す。
【０１１３】
【表３】

表３

カテゴリー	人数
患者	１０
性別（女／男）	７／３
白人／アジア人／黒人	６／３／１
年齢中央値（範囲）	６２（４３－８１）
がんの種類	ｎ／ステージ
ＮＳＣＬＣ	４／ＩＶ
卵巣がん	４／ＩＶ
食道胃接合部がん	１／ＩＶ
子宮頸がん	１／ＩＶ

【０１１４】
以下の表に、治療下で発現した有害事象（ＴＥＡＥ）のまとめを示す。
【０１１５】
【表４】

表４

	全TEAE			治療関連TEAE		
	3mg/kg (N=4)	10mg/kg (N=6)	計 (N=10)	3mg/kg (N=4)	10mg/kg (N=6)	計 (N=10)
全TEAE	4(100%)	6(100%)	10(100%)	2(50%)	6(100%)	8(80%)
Gr1/2	4(100%)	6(100%0	10(100%)	2(50%)	5(83%)	7(70%)
Gr3/4*	1(25%)	4(67%)	5(50%)	0	3(50%)	3(30%)
Gr5	0	0	0	0	0	0
DLT	0	0	0	0	0	0
*3のirAEは、3サイクル又は4サイクルの10mg/kg治療後の膵炎(1)及び大腸炎(2)である						

【０１１６】
これらの結果は、両用量のＯＮＣ－３９２が全般的に耐容性に優れていたことを示している。グレード３の膵炎及び大腸炎のｉｒＡＥは管理可能であり、可逆的なものであった。単剤療法のＰＲ２Ｄは１０ｍｇ／ｋｇ　Ｑ３Ｗであった。ＯＮＣ－３９２単剤療法の最良の効果を図４に示す。図５は、腫瘍組織バイオマーカー分析の結果を示す。上側のパネルは、３ｍｇ／ｋｇのＯＮＣ－３９２を７サイクル投与したＮＳＣＬＣ患者の結果を示し、ＣＤ８、ＣＤ４、Ｆｏｘｐ３及び腫瘍細胞がそれぞれ、赤色、緑色、赤紫色及び青緑色で示されている。左下のパネルは、卵巣がん患者の治療前の結果を示しており、右下のパネルは、１０ｍｇ／ｋｇのＯＮＣ－３９２で４サイクル治療した卵巣がん患者の結果を示しており、ＣＤ８、ＣＤ４、Ｆｏｘｐ３及び腫瘍細胞がそれぞれ、赤色、緑色、赤紫色及び青緑色で示されている。
【０１１７】
これらの結果は、ＯＮＣ－３９２が耐容性に優れていたことを示している。最長の投与は、３ｍｇ／ｋｇで１１サイクルに及んだ。ＤＬＴ観察期間中、いずれの用量でもＤＬＴ及びグレード３／４のＡＥはみられなかった。最大耐量に達することはなかった。単剤療法の推奨第２相用量は１０ｍｇ／ｋｇであると決定された。以下のグレード３／４のＡＥ

、すなわち大腸炎／低カリウム血症（２）及び膵炎（１）は、１０ｍｇ／ｋｇのＯＮＣ－３９２で３サイクル又は４サイクルの治療後に３例の患者にみられた。これら３例の患者のうち、２例に未確定の完全奏効が認められ、１例に腫瘍量の縮小を伴う病勢安定が認められた。その他の薬物関連ＡＥはグレード１／２であり、３例以上の患者にみられたＡＥには、注入に関連する諸反応、掻痒、疲労及びＴＳＨ増大が含まれていた。

【０１１８】

臨床結果

さらに、患者１０例中６例に有益な活性が観察された。１０ｍｇ／ｋｇのＯＮＣ－３９２で治療した患者６例のうち２例に完全奏効が認められ、１０ｍｇ／ｋｇのＯＮＣ－３９２で治療した患者６例のうち２例に腫瘍量の有意な減少又は腫瘍中のＴ細胞活性の増強を示すバイオマーカーを伴う病勢安定が認められ、３ｍｇ／ｋｇで治療した患者４例のうち２例に７か月を超えた時点で病勢安定（ＳＤ）が認められた。最初の腫瘍評価では、患者１０例中７例に病勢安定が観察され、患者１０例中１例に部分奏効が観察された。さらに、ＮＳＣＬＣを有するＰＤ－（Ｌ）１抵抗性／耐性患者３例に臨床的改善が観察された（完全奏効が認められた患者１例、２４週を超えた時点で病勢制御が認められ、手術に適格となった患者１例及び８週間の時点で病勢安定が認められ、治療を継続している患者１例）。

【０１１９】

安全性及び有効性に関する結論

ＯＮＣ－３９２は全般的に安全で耐容性に優れていた。治療関連ＡＥは管理することが可能であった。用量１０ｍｇ／ｋｇで最大耐量に達することはなかった。ＯＮＣ－３９２は治療的抗腫瘍活性を示した。ＯＮＣ－３９２は、ＣＴＬＡ－４の再利用を維持し、リソソーム分解を回避する最初のｐＨ感受性モノクローナル抗体として、有効性の改善及び毒性の低下をもたらすことにより、ＣＴＬＡ－４標的化のリスク／利益比を根本的に変化させ得る。

【０１２０】

実施例２

様々な用量で投与した抗ＣＴＬＡ－４抗体の臨床的安全性及び有効性に関する結果

この実施例では、１０ｍｇ／ｋｇ　Ｑ３Ｗで２サイクル投与した後、６ｍｇ／ｋｇ　Ｑ３Ｗで最大１２か月間投与したＯＮＣ－３９２の安全性及び有効性を示す。このレジメンは、進行中のＯＮＣ－３９２試験の有効性及び安全性に関する情報、ＰＫ並びに曝露－応答解析に基づいて選択されるものである。

【０１２１】

ＯＮＣ－３９２単剤療法の臨床的安全性及び有効性に関する結果

ＯＮＣ－３９２単剤療法の以下の４つの投与レジメンを試験した。

１）黒色腫コホート（Ｊ群）には６ｍｇ／ｋｇ　Ｑ３Ｗ、

２）膵臓がんコホート及びＨＮＳＣＣコホート（Ａ群及びＫ群）には１０ｍｇ／ｋｇ　Ｑ３Ｗ、

３）進行性固形腫瘍コホート（Ｍ群）には１０ｍｇ／ｋｇ　Ｑ４Ｗ、

４）ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１耐性ＮＳＣＬＣコホート及び卵巣がんコホート（Ｉ群及びＬ群）には、１０ｍｇ／ｋｇ　Ｑ３Ｗ×２、次いで、６ｍｇ／ｋｇ　Ｑ３Ｗ。

【０１２２】

試験した異なる治療レジメンでＯＮＣ－３９２単剤療法を実施した患者１５３例全例の安全性に関するデータは、安全であり、全般的に耐容性があるように思われた。表５に、ＯＮＣ－３９２単剤療法を受けたＮＳＣＬＣ患者における安全性及びＯＲＲのまとめを示す。レジメン番号３（１０ｍｇ／ｋｇ　Ｑ４Ｗ）の患者８例は、ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１阻害剤療法とそれに続く化学療法を受けたことのあるＮＳＣＬＣ患者であった。同患者らには、試験に登録する前に、化学療法で疾患進行が認められた。そのうち２例が治療を継続しており、この患者群では腫瘍応答は認められなかった。提示された治療投与レジメンであるレジメン番号４でＯＮＣ－３９２を受けている患者３４例は、２つの群の患者、すな

わち、Ｃ群のドライバー変異を有する患者１２例及びＩ群のＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１耐性ＮＳＣＬＣを有する患者２２例であった。ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１耐性ＮＳＣＬＣ患者で腫瘍応答の有効性が認められた。

【０１２３】

ＮＳＣＬＣ患者でのレジメン番号２とレジメン番号３とレジメン番号４の安全性データを比較した表５に示すように、レジメン番号４（１０ｍｇ／ｋｇ　Ｑ３Ｗ×２、次いで、６ｍｇ／ｋｇ　Ｑ３Ｗ）は、グレード３以上のＴＲＡＥ（１２％）、治療関連ＳＡＥ（１２％）及び試験治療中止に至るＴＲＡＥ（６％）の発生率が最も低かった。

【０１２４】

【表５】

表５　ONC-392単剤療法を受けたNSCLC患者のTEAE及びORR（パートA及びパートC）のまとめ

	レジメン番号２ 3mg/kg (N=1)	レジメン番号３ 10mg/kg Q3w (N=3)	レジメン番号４ 10mg/kg Q4W (N=8)	レジメン番号４ 10mg/kgx2 + 6mg/kg (N=34)	計 (N=46)
全グレードのＴＥＡＥ	1(100.0%)	3(100.0%)	6(75.0%)	28(82.3%)	38(82.6%)
グレード３以上のＴＥＡＥ	0	2(66.7%)	4(50.0%)	20(58.8%)	26(56.5%)
ＯＮＣ－３９２に関連する全グレードのＴＲＡＥ	0	2(66.7%)	4(50.0%)	18(52.9%)	24(52.1%)
グレード３以上のＴＲＡＥ	0	2(66.7%)	2(25.0%)	4(11.8%)	8(17.4%)
全ＳＡＥ	0	2(66.7%)	4(50.0%)	18(52.9%)	24(52.1%)
ＯＮＣ－３９２に関連するＳＡＥ	0	2(66.7%)	2(25.0%)	4(11.8%)	8(17.4%)
投与中断に至ったＴＲＡＥ	0	0	2(25.0%)	4(11.8%)	6(13.0%)
用量減量に至ったＴＲＡＥ	0	0	0	0	0
恒久的中止に至ったＴＲＡＥ	0	1(33.3%)	1(12.5%)	2(5.9%)	4(8.7%)
ＯＮＣ－３９２に関連する死亡	0	0	0	0	0
評価可能な患者におけるＯＲＲ	0/1=0%	1/3=33%	0/6=0%	3/14=21.4%	4/24=16.7%

【０１２５】

重篤なＴＲＡＥ及び臨床活性の割合が低いことから、提示された適応症に対してはレジメン番号４が支持される。この用量選択は、以下に概説するさらなる臨床薬理学的解析によってさらに支持される。

【０１２６】

母集団の薬物動態に関する結果

ＯＮＣ－３９２の単剤療法を受けている患者５７例及びペンブロリズマブとの併用療法を受けている患者１３例を含む患者７０例から得た４２０の測定可能なＰＫ観察結果から母集団ＰＫモデルを構築した。

【０１２７】

方法

母集団ＰＫ

データソース

２０２２年７月８日をカットオフ日とするＯＮＣ－３９２のＰＫデータは、静脈内（ＩＶ）経路により投与した０．１～１０ｍｇ／ｋｇの範囲の用量をカバーするものであった。データセットには、様々ながんのタイプの患者７１例から得た４４６例のＰＫ試料が含

まれる。２６例のＰＫ試料については、１）外れ値である、２）初回投与からの経過時間が負である投与前試料（pre-dose samples with negative time since first dose）、３）サンプリング時間の記録若しくは投与に関する情報が欠落しているか又はそれらが誤っている可能性がある、という理由のうちの１つにより、解析から除外した（サブジェクト００１～１３０）。ＯＮＣ－３９２の単剤療法を受けている患者５７例及びペンブロリズマブとの併用療法を受けている患者１３例を含む患者７０例から得た４２０の測定可能なＰＫ観察結果から母集団ＰＫモデルを構築した。

【０１２８】

ソフトウェア及び方法

非線形混合効果分析のためのソフトウェアパッケージである非線形混合効果モデリングソフトウェア（ＮＯＮＭＥＭ（登録商標）バージョン７．４；、アイコン社、米国メリーランド州ハノーバー）を母集団ＰＫモデリング及びシミュレーションに用いて、その後のＥ－Ｒ解析のための曝露量測定基準を導出した。Ｒ（バージョン４．０．１）を診断プロット及び全プロットの視覚的確認に用いた。

【０１２９】

非線形混合効果モデルを、用量、時間及び他の被験者－レベル共変量の関数として、ＯＮＣ－３９２の濃度－時間データに適合させた。１つ又は２つのコンパートメント構造モデル、すなわち、線形的又は経験的標的媒介性薬物消失（ｔａｒｇｅｔ　ｍｅｄｉａｔｅｄ　ｄｒｕｇ　ｄｉｓｐｏｓｉｔｉｏｎ）（ＴＭＤＤ）モデルを検証した。

【０１３０】

母集団ＰＫモデルにおいて、最初に共変量－パラメータ関係をグラフで評価し、次いで潜在的な共変量を直接検証した。モデル進化は、適合度（ＧＯＦ）プロット、目的関数値（ＯＦＶ）、ＰＫパラメータ推定の精度及び妥当性、並びに視覚的事後予測性能評価（ＶＰＣ）に基づくものとした。

【０１３１】

ベースライン共変量のまとめ

ベースライン連続共変量及びカテゴリー共変量のまとめを表６及び表７に示す。

【０１３２】

【表６】

表６　ベースライン連続共変量のまとめ

共変量	平均（ＳＤ） 中央値（最小－最大）
年齢（歳）	63.05(9.24) 63.00(43.00-83.00)
体重（ｋｇ）	74.73(17.20) 73.10(44.50-130.00)
アルブミン（ｇ／ｄＬ）	3.59(0.52) 3.70(1.80-4.50)
ＡＳＴ（Ｕ／Ｌ）	31.70(27.37) 21.00(10.00-141.00)
ビリルビン（μｍｏｌ／Ｌ）	0.61(0.35) 0.50(0.10-2.00)
クレアチニンクリアランス（ｍＬ／分）	87.30(40.39 80.45(25.35-271.25)

【０１３３】

【表７】

表７　ベースラインカテゴリー共変量のまとめ

共変量	被験者数（%）
性別	
男性	２６（３７．１０%）
女性	４４（６２．９０%）
人種	
白人／コーカソイド	５７（８１．４０%）
黒人／アフリカ系アメリカ人	４（５．７１%）
アジア人	６（８．５７%）
その他／不明	３（４．２９%）
がんのタイプ	
非小細胞肺がん	２８（２８．６０%）
悪性黒色腫	６（８．５７%）
肝細胞がん	２（２．８６%）
頭頸部がん	３（４．２９%）
卵巣がん	１７（２４．３０%）
結腸直腸がん	２（２．８６%）
肉腫	１（１．４３%）
膵臓がん	４（５．７１%）
トリプルネガティブ乳がん	２（２．８６%）
その他	１３（１８．６０%）

【０１３４】

母集団ＰＫに関する結果

ＯＮＣ－３９２のＰＫは、一次消失を伴う２コンパートメントモデルによって最もよく表される。ＯＮＣ－３９２の全身クリアランス（ＣＬ）は１８２ｍＬ／日と推定され（表８）、最終$t_{1/2}$は２５．７日と推定された。ベースラインのアルブミンはＣＬの有意な共変量として特定され、アルブミンレベルの増大とＣＬの減少との間に相関がみられる。体重は、中心容積（Ｖ１）及び末梢容積（Ｖ２）を含む容積項の有意な共変量として特定され、体重の増加とＶ１及びＶ２の増加との間に相関がみられる。年齢、性別、人種、ＡＳＴ、ビリルビン、クレアチニンクリアランス及びがんのタイプがＯＮＣ－３９２のＰＫに及ぼす影響は検出されなかった。これらの共変量はいずれも、臨床的に有意な意義があるとは考えられなかった。注目すべきことに、ＰＤ－１との同時化学療法は有意なＰＫ共変量ではなかった。

【０１３５】

【表８】

表８　最終モデルのＰＫパラメータ

パラメータ	固定効果		ＩＩＶ		収縮率（%）
	推定値	ＲＳＥ　%	推定値	ＲＳＥ %	
CL(mL/日)	182	4.1%	0.0234	41.2%	44.9%
Q(mL/日)	637	10.9%	--	--	--
V1(mL)	2850	4.1%	0.0414	17.3%	11.4%
V2(mL)	3340	12.8%	0.382 0.114(V1及びV2の非対角共分散)	38.2% 27.5%	14.3%
CLに対するALB	-0.866	31.6%	--	--	--
V1及びV2に対するBW	0.412	29.4%	--	--	--
比例残差(SD)	0.152	3.0%	--	--	10.4%

CL＝全身クリアランス；Q＝コンパートメント間クリアランス；V1＝中心容積；V2＝末梢容積。

【０１３６】

この臨床試験のパートＣコホート拡大では、４種類の治療レジメンのうちの１つを受けている患者で、およそのピーク及びトラフ時間に少数回のＰＫサンプリングを実施した。

【０１３７】

最終モデルの適合度（ＧＯＦ）は、モデルフィッティングが妥当であり、観察された予測とモデル予測との間に十分な一致がみられた。残差プロットは、モデルの誤設計（ｍｉｓ－ｓｐｅｃｉｆｉｃａｔｉｏｎ）を示さなかった（図６）。視覚的事後予測性能評価（ＶＰＣ）の結果は、最終モデルの適切な予測可能性を示した（図７）。

【０１３８】

様々な用量レベルのＯＮＣ－３９２で観察されたＰＫプロファイルから、提案された１０ｍｇ／ｋｇ　Ｑ３Ｗ×２＋６ｍｇ／ｋｇ　Ｑ３Ｗの投与レジメンによって、全身濃度が２回目の投与後に定常状態レベルに達し、投与期間を通して高いトラフレベルが維持される（図８）ことがわかり、この値は、ＯＮＣ－３９２のＫｄ（１．９５μｇ／ｍＬ、ヒトＣＴＬＡ－４へのインビトロ結合に基づく）よりもはるかに高く、腫瘍環境中での適切なＯＮＣ－３９２曝露量を確保してＯＮＣ－３９２の抗腫瘍活性を最大にするものである。

【０１３９】

曝露－応答（Ｅ－Ｒ）解析

曝露量測定基準の導出

ＯＮＣ－３９２の最終母集団ＰＫモデルを用いて、事後ベイズ推定値に基づいて濃度－時間プロファイルを予測した。モデルでシミュレートした定常状態曝露量をＰＫ測定基準として用いて、曝露量と有効性／安全性の転帰との間の予備的関係を評価した。試験ＯＮＣ－３９２－００１の予備的結果から得られたＰＫ（Ｎ＝７０）を有する患者のデータを有効性及び安全性の解析に用いる。曝露データを有する患者７０例のうち、５７例がＯＮＣ－３９２の単剤療法を受け、そのうち１７例がＮＳＣＬＣ患者であった。

【０１４０】

曝露－応答（Ｅ－Ｒ）解析に用いたデータを表９にまとめる。

【０１４１】

【表９】

表９　曝露－応答解析に用いたデータのまとめ

患者数	単剤療法	併用	計
ＰＫ解析集団	５７	１３	７０
用量：３ｍｇ／ｋｇ	４	７	１１
用量：６ｍｇ／ｋｇ	１	６	７
用量：１０ｍｇ／ｋｇ	５２	０	５２
ＢＯＲ			
ＣＲ	３（１０ｍｇ／ｋｇ）	０	３
ＰＲ	５（１０ｍｇ／ｋｇ）	２（３ｍｇ／ｋｇ）	７
ＳＤ	１４	６	２０
ＰＤ	１４	２	１６
欠測（Missing）	２１	３	２４

【０１４２】

患者数が限られているため、この予備的ＥＲ解析の結果は慎重に解釈する必要がある。

【０１４３】

ＯＮＣ－３９２単剤療法の患者における曝露－応答関係

腫瘍評価のデータは、単剤療法を受け、ＰＫデータを有していた患者３６例で得られるものである。これらの患者のうち８例に臨床効果（ＰＲ又はＣＲ）が認められた。ＯＲＲの確率は、曝露量の増大とともに高くなるように見える（$C_{min,ss}$、$C_{max,ss}$及びAUC_{ss}）（図９Ａ～図９Ｂ）。腫瘍環境中で制御性Ｔ細胞をより効率的に排除するには、ＯＮＣ－３９２のC_{max}を高める必要があるとする見解の通り、このような相関が$C_{max,ss}$に最も重要なものであった。

【０１４４】

曝露と安全性との関係も検討した。安全性データは、ＯＮＣ－３９２単剤療法を受け、ＰＫデータを有していた患者５７例で得られるものである。検証した曝露量パラメータ（$C_{min,ss}$、$C_{max,ss}$又はAUC_{ss}）に関係なく、薬物関連ＴＥＡＥの頻度又は重症度と定常状態曝露量との明確な相関は観察されず（図１０Ａ～図１０Ｂ）、検討した曝露量範囲内では曝露量が重篤なＴＲＡＥの決定因子とはならないことが示唆されている。

【０１４５】

ＮＳＣＬＣ患者における曝露－応答関係

腫瘍評価のデータは、単剤療法を受け、ＰＫデータを有していたＮＳＣＬＣ患者１２例で得られるものである。曝露－応答解析では、統計的に有意な関係はみられなかったが、統計的に有意ではないものの、曝露量（$C_{max,ss}$）の増大とともにＯＲＲの確率が高くなる傾向が示唆された（図１１Ａ～図１１Ｂ）。AUC_{ss}についてはあまり明確でない傾向がみられ、$C_{min,ss}$については何ら関係が観察されなかった。

【０１４６】

しかし、ＮＳＣＬＣ患者（Ｎ＝１７）では、定常状態曝露量の高い患者ほど、グレード３以上のＴＲＡＥが認められる確率が高くなる傾向がある（図１２Ａ～図１２Ｂ）。１０ｍｇ／ｋｇ　Ｑ３Ｗ×２、次いで６ｍｇ／ｋｇ　Ｑ３Ｗという同じＯＮＣ－３９２レジメンを受けたＩ群（ＰＤ（Ｌ）１抵抗性ＮＳＣＬＣ）及びＬ群（卵巣がん）の患者から得た安全性データを比較したところ、ＮＳＣＬＣ患者は卵巣がんコホート（グレード３が４０％、グレード４が３．３％、グレード５が０％、２０２２年８月３１日をカットオフ日とする）と比較して、グレード３以上のＴＲＡＥの発生率が低かった（グレード３が１３．０％、グレード４～グレード５が０％）。ＮＳＣＬＣから得たデータ（図１２Ａ～図１２Ｂ）と、様々な腫瘍タイプを有するプールされた患者５７例から得たデータ（図１０Ａ～図１０Ｂ）との間の差は、同様に曝露量の低いＮＳＣＬＣ患者と比較したとき、プールされたデータセット（例えば、他のタイプのがんの患者）において$C_{max,ss}$が３００

μｇ／ｍＬ未満の患者の中ではＴＲＡＥの割合が高いことに起因する。ＮＳＣＬＣ患者はより低い曝露量で重篤なＴＲＡＥが発現しにくいという事実は、この集団にＴＲＡＥが発現するには、より高い曝露量が必要であるとする見解と一致する。

【０１４７】

概要

この臨床試験のパートＣコホート拡大では、４種類の治療レジメンのうちの１つを受けている患者で、およそのピーク及びトラフ時間に少数回のＰＫサンプリングを実施した。様々な用量レベルのＯＮＣ－３９２で観察されたＰＫプロファイルから、提案された１０ｍｇ／ｋｇ　Ｑ３Ｗ×２＋６ｍｇ／ｋｇ　Ｑ３Ｗの投与レジメンによって、全身濃度が２回目の投与後に定常状態レベルに達し、ＯＮＣＣ－３９２のＫｄ（１．９５μｇ／ｍＬ、ヒトＣＴＬＡ－４へのインビトロ結合に基づく）のほぼ４０倍のトラフレベル中央値が維持されることがわかった。

【０１４８】

特に、１０ｍｇ／ｋｇ　Ｑ３Ｗ又は初回負荷量１０ｍｇ／ｋｇ＋維持量６ｍｇ／ｋｇ　Ｑ３Ｗのいずれかの患者での予備的有効性データが有望である。奏効例はいずれも、１回目又は２回目の腫瘍評価の際にＰＲ又はＣＲが認められ、大部分の奏効例が１回目の腫瘍評価で特定された。このことは、初期の曝露量がＯＮＣ－３９２による抗がん治療に重要な役割を果たしている可能性があることを示唆するものである。したがって、初期の治療サイクルで腫瘍中に適切なＯＮＣ－３９２曝露量を確保してＯＮＣ－３９２の抗腫瘍活性を最大にするために、１０ｍｇ／ｋｇ　Ｑ３Ｗ×２という高い初回負荷量を選択した。同時に、維持量６ｍｇ／ｋｇ　Ｑ３Ｗは、長期間の使用にＯＮＣ－３９２の有効性を維持し、毒性を最小限に抑えるのに役立つ。

【０１４９】

C_{max}が約２２５μｇ／ｍｌに達するまでＯＲＲの確率の有意な増加は観察されず、このレベルは、レジメン番号２～レジメン番号４によっては直ちに達成可能であるが、用量拡大で用いたレジメン番号１によってはかろうじて達成可能であり、用量漸増で用いた３ｍｇ／ｋｇによっては達成不可能であることは注目に値する。

【０１５０】

安全性データ及びＰＫデータの両方を有するＮＳＣＬＣ患者（Ｎ＝１７）では、より高い定常状態曝露量（$C_{max,ss}$）を示す患者は、グレード３以上のＴＲＡＥを有する確率も高い（図８Ａ～図８Ｂ、下側パネル）。ＮＳＣＬＣ患者には曝露量が低いほど重篤なＴＲＡＥが発現しにくいという事実は、維持量のより低いレジメン番号４が長期間にわたってより優れた患者安全性を可能にし得ることを示唆している。

【０１５１】

この臨床試験の用量漸増パート及び用量拡大パートでは、ＯＮＣ－３９２単剤療法の安全性及び有効性を、曝露量レベルを増大させる５種類の異なる用量／投与レジメン、すなわち、３ｍｇ／ｋｇＱ３Ｗ、６ｍｇ／ｋｇ　Ｑ３Ｗ、１０ｍｇ／ｋｇ　Ｑ３Ｗ、１０ｍｇ／ｋｇ　Ｑ４Ｗ及び１０ｍｇ／ｋｇ×２、次いで６ｍｇ／ｋｇ　Ｑ３Ｗで約１３０例の患者で評価した。曝露－応答モデリングの結果を含めた臨床結果及び薬理学データに基づいて、１０ｍｇ／ｋｇ×２、次いで６ｍｇ／ｋｇＱ３Ｗを至適用量であるとみなし、患者を対象とする第３相開発段階のために選択した。投与レジメンの理論的根拠を以下に要約する。

【０１５２】

曝露／用量応答は、ＯＲＲの確率がC_{max}と最もよく相関すること、C_{max}－ＯＲＲ間の関係を示す曲線の変曲点に基づいて、C_{max}が約２２５μｇ／ｍｌに達した後にＯＲＲの確立が急速に増大する勾配が生じたことを示唆している。表１０に示されるように、この閾値は、開始用量が１０ｍｇ／ｋｇである場合には直ちに達成可能であるが、３ｍｇ／ｋｇ　Ｑ３Ｗでは決して達成できない。実際、３ｍｇ／ｋｇでは、最大９サイクルの長期投与及び最良の安全性プロファイルにもかかわらず、４例の患者には臨床効果が観察されなかった。６ｍｇ／ｋｇ　Ｑ３Ｗでは、このレベルに達するのに６サイクルかかる

。全身免疫療法が奏効しなかった患者は予後不良であったため、潜在的に有効な用量を達成するのにほぼ４か月遅れるレジメンが意義のある臨床的有益性をもたらす可能性は低い。

【０１５３】

【表１０】

表１０　治療レジメンによる予測C_{max}

レジメン	サイクル１	サイクル２	サイクル３	サイクル４	サイクル５	サイクル６
3mg/kg Q3W（パートＡ）	75.1±15.6	90.7±18.4	99.1±18.4	104.0±17.6	106.9±16.9	108.8±16.2
6mg/kg Q3W（レジメン１、パートＣ）	150.1±31.2	181.3±36.8	198.2±36.7	208.0±35.3	213.9±33.7	217.6±32.4
10mg/kg Q3W（レジメン３、パートＣ）	250.2±52.0	302.2±61.4	330.4±61.2	346.6±58.8	356.4±56.2	362.6±53.9
10mg/kg Q4W（レジメン３、パートＣ）	250.2±52.0	292.2±56.4	311.6±54.1	321.4±51.2	326.8±49.0	329.8±47.3
10mg/kg Q3W×2に続いて6mg/kg Q3W（レジメン４、パートＣ）	250.2±52.0	302.2±61.4	230.3±41.4	225.7±35.0	224.3±32.2	224.0±30.8

【０１５４】

治療活性をもたらすことが予想されるレジメン番号２～レジメン番号４のうち、レジメン番号４を選択したのは、臨床データ及びＰＫに基づいている。曝露量が最も高くなる１０ｍｇ／ｋｇ　Ｑ３Ｗのレジメン２は、臨床活性を示したが、他の用量／レジメンとの比較で最も高い毒性も示した。このため、１０ｍｇ／ｋｇ　Ｑ３Ｗを受けた患者のうち、この試験のパートＡ（用量漸増）の患者の５０％（６例中３例）及びパートＣ用量拡大の患者の３９％（４１例中１６例）にグレード３又はグレード４のＴＲＡＥが発現した。このレジメンで治療したＰＤ（Ｌ）１抵抗性ＮＳＣＬＣ患者２例中２例にグレード３のＴＲＡＥが発現した。このため、安全性への懸念からレジメンを選択しなかった。

【０１５５】

１０ｍｇ／ｋｇで開始する他の２種類のレジメン、すなわちレジメン番号３（１０ｍｇ／ｋｇ　Ｑ４Ｗ）及びレジメン番号４（初回負荷量１０ｍｇ／ｋｇ　Ｑ３Ｗ×２、次いで維持量６ｍｇ／ｋｇ　Ｑ３Ｗ）のうち、早く、より高いC_{max}が達成されるのはレジメン番号４の方だが、より持続的な曝露量がもたらされるのはレジメン３による方である。両レジメンとも、全タイプのがんで同等の臨床活性（ＯＲＲ１３～１４％）がみられた。レジメン４では、ＰＤ（Ｌ）－１抵抗性ＮＳＣＬＣ患者での１回目及び２回目の腫瘍評価で、評価可能な患者１０人にＯＲＲ３０％及びＤＣＲ７０％が得られたことは注目に値する。これらのデータは、１０ｍｇ／ｋｇ　Ｑ３Ｗ×２とそれに続く６ｍｇ／ｋｇという用量が、意義のある臨床的有益性をもたらす可能性があることを示唆している。この臨床試験から得た予備的結果によれば、腫瘍応答は主に２サイクル又は３サイクル後の最初の腫瘍評価で認められ、１０ｍｇ／ｋｇの最初の２回の投与が重要であり、応答を得るために必要であり得ることが示唆される。

【０１５６】

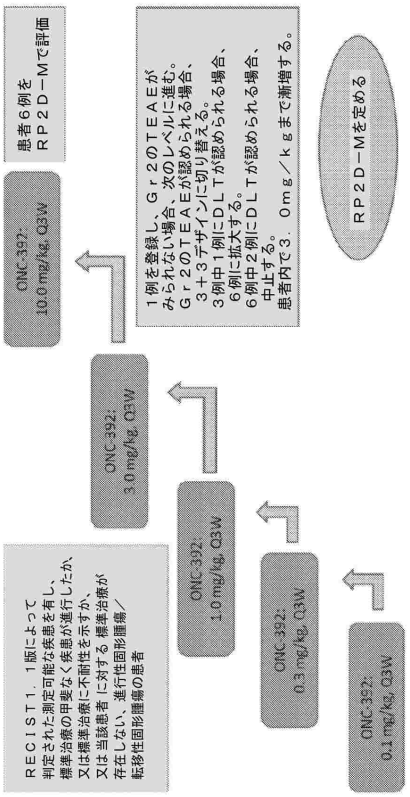
さらに重要なのは、提案された適応症に対するレジメン番号４の安全性は、グレード３のＴＲＡＥが発現したＮＳＣＬＣ患者が３４例中わずか４例（１１．８％）であり、グレード４又はグレード５のＴＲＡＥが発現した患者が皆無であった（表６）ことから、きわめて好ましいように思われる。ＮＳＣＬＣでのC_{max}と重篤なＴＲＡＥのリスクとの間の相関（図８Ａ～図８Ｂ）によれば、レジメン番号３のもたらす持続的な高い曝露量が、長期的にみて安全面のリスクを増大させ得る。

【０１５７】

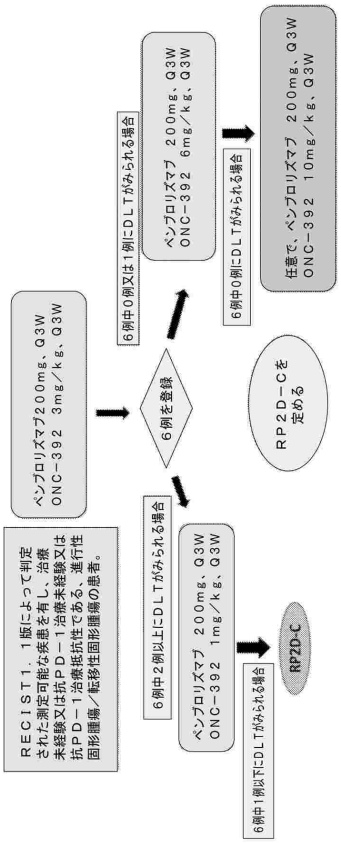
結論すると、予備的曝露応答解析の結果並びに臨床的な安全性及び有効性に関する所見は、１０ｍｇ／ｋｇ　Ｑ３Ｗ×２とそれに続く６ｍｇ／ｋｇ　Ｑ３Ｗの投与レジメンが最良のリスク／利益比をもたらす可能性が高いことを示唆している。

【図面】

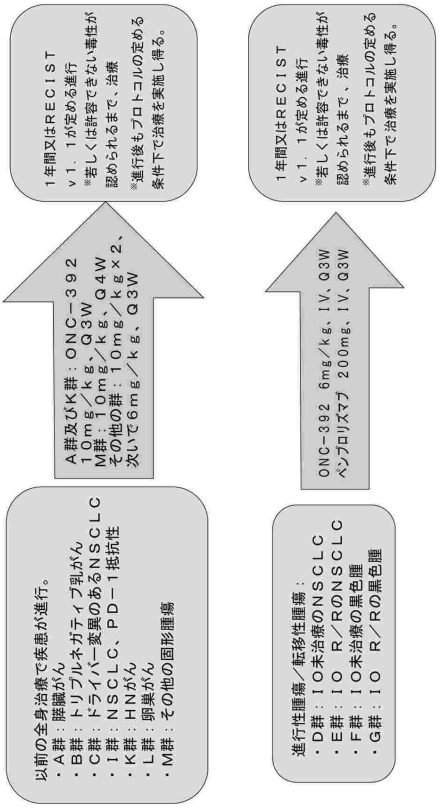
【図１】



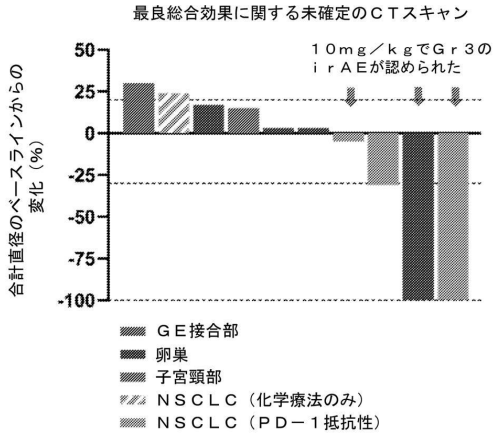
【図２】



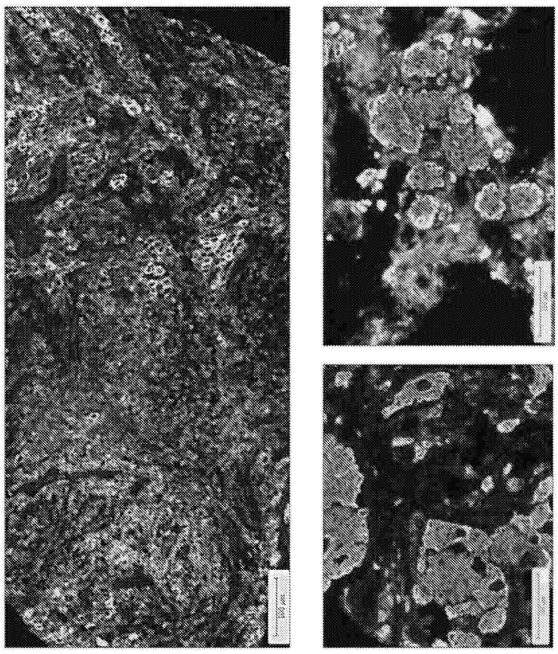
【図３】


以前の全身治療で疾患が進行。
・A群：膵臓がん
・B群：トリプルネガティブ乳がん
・C群：ドライバー変異のあるNSCLC
・I群：NSCLC、PD－1抵抗性
・K群：HNがん
・L群：卵巣がん
・M群：その他の固形腫瘍
A群及びK群：ONC－392
10mg／kg、Q3W
M群：10mg／kg、Q4W
その他の群：10mg／kg×2、
次いで6mg／kg、Q3W
1年間又はRECIST
v1．1が定める進行
※若しくは許容できない毒性が
認められるまで、治療
※進行後もプロトコルの定める
条件下で治療を実施し得る。
進行性腫瘍／転移性腫瘍：
・D群：IO未治療のNSCLC
・E群：IO R／RのNSCLC
・F群：IO未治療の黒色腫
・G群：IO R／Rの黒色腫
ONC－392 6mg／kg、IV、Q3W
ペンブロリズマブ 200mg、IV、Q3W
1年間又はRECIST
v1．1が定める進行
※若しくは許容できない毒性が
認められるまで、治療
※進行後もプロトコルの定める
条件下で治療を実施し得る。

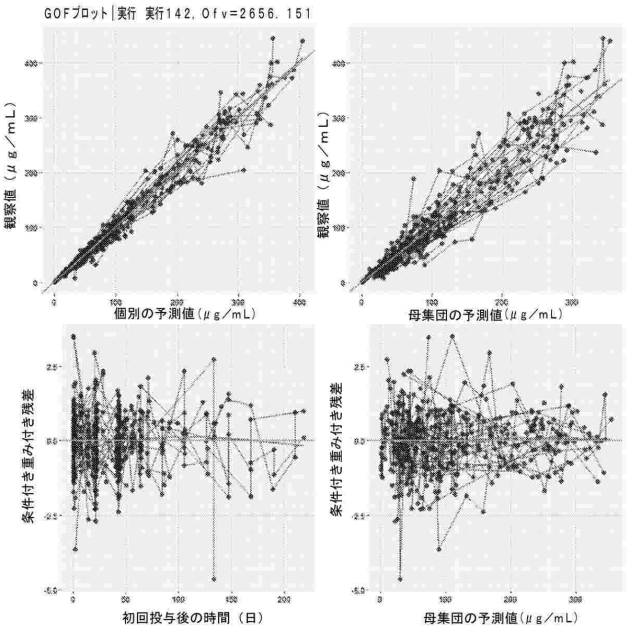
【図４】


最良総合効果に関する未確定のCTスキャン
10mg／kgでGr3の
irAEが認められた
合計直径のベースラインからの
変化（%）
50
25
0
-25
-50
-75
-100
GE接合部
卵巣
子宮頸部
NSCLC（化学療法のみ）
NSCLC（PD－1抵抗性）

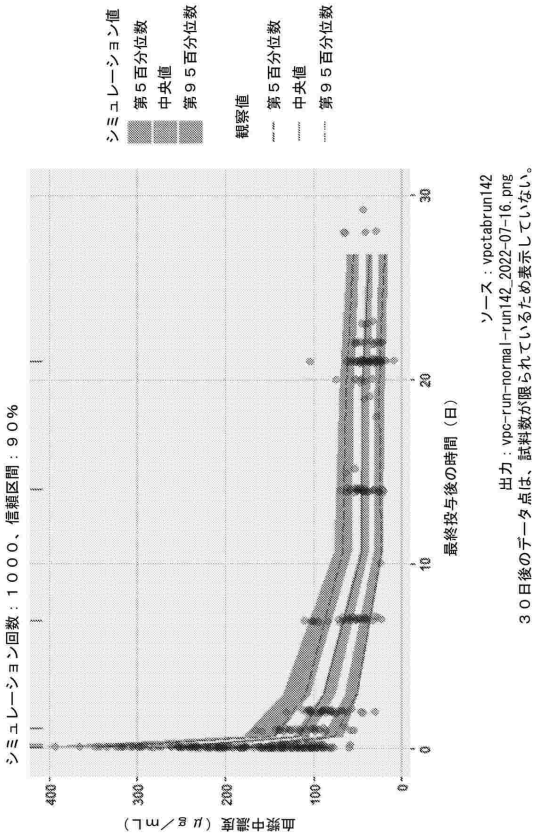
【図５】



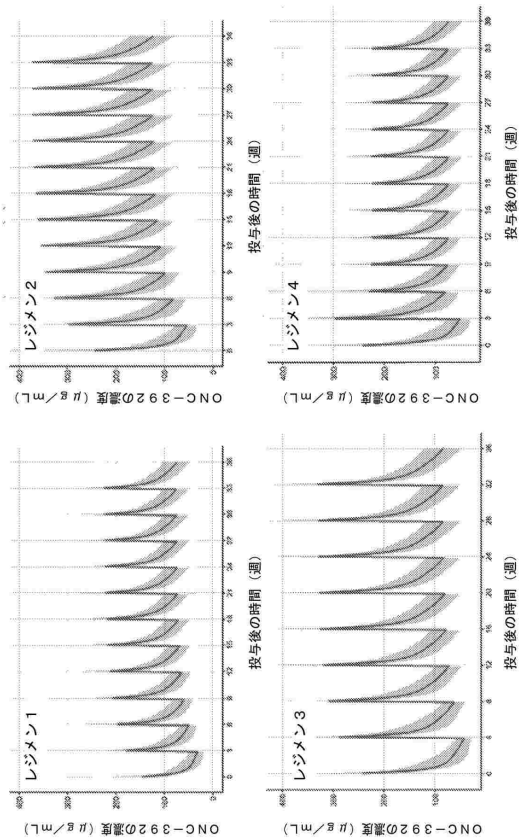
【図６】


GOFプロット|実行 実行142，Ofv=2656．151
観察値（μg／mL）
個別の予測値（μg／mL）
観察値（μg／mL）
母集団の予測値（μg／mL）
条件付き重み付き残差
初回投与後の時間（日）
条件付き重み付き残差
母集団の予測値（μg／mL）

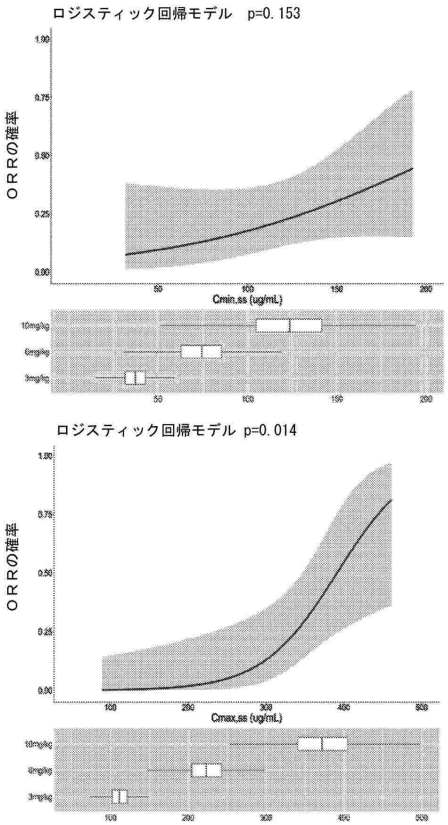
【図７】


シミュレーション値
第５百分位数
中央値
第９５百分位数
観察値
第５百分位数
中央値
第９５百分位数
シミュレーション回数：１０００、信頼区間：９０％
血漿中濃度（μｇ／ｍＬ）
最終投与後の時間（日）
ソース：vpctabrun142
出力：vpc-run-normal-run142_2022-07-16.png
３０日後のデータ点は、試料数が限られているため表示していない。

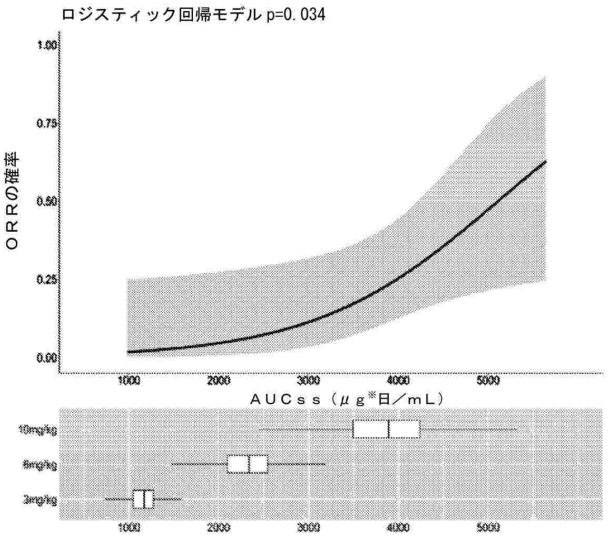
【図８】


レジメン２
レジメン４
レジメン１
レジメン３
ＯＮＣ－３９２の濃度（μｇ／ｍＬ）
投与後の時間（週）

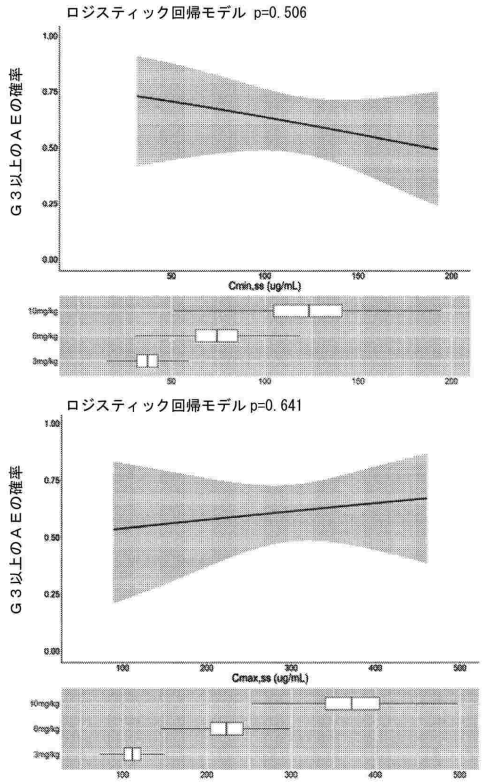
【図９Ａ】


ロジスティック回帰モデル　p=0.153
ＯＲＲの確率
Cmin.ss (ug/mL)
10mg/kg
6mg/kg
3mg/kg
ロジスティック回帰モデル p=0.014
Cmax.ss (ug/mL)

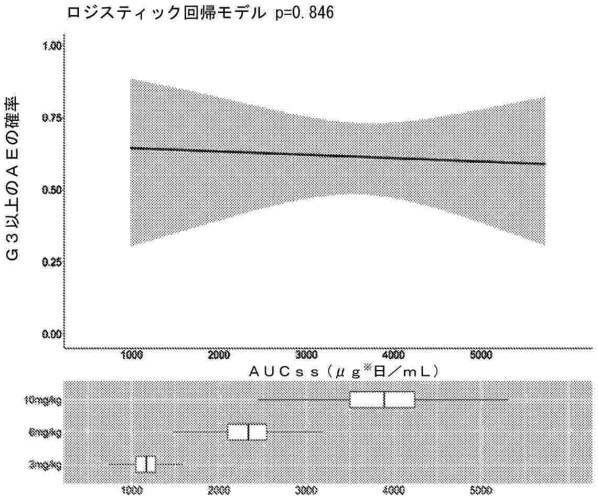
【図９Ｂ】


ロジスティック回帰モデル p=0.034
ＯＲＲの確率
ＡＵＣｓｓ（μｇ※日／ｍＬ）
10mg/kg
6mg/kg
3mg/kg

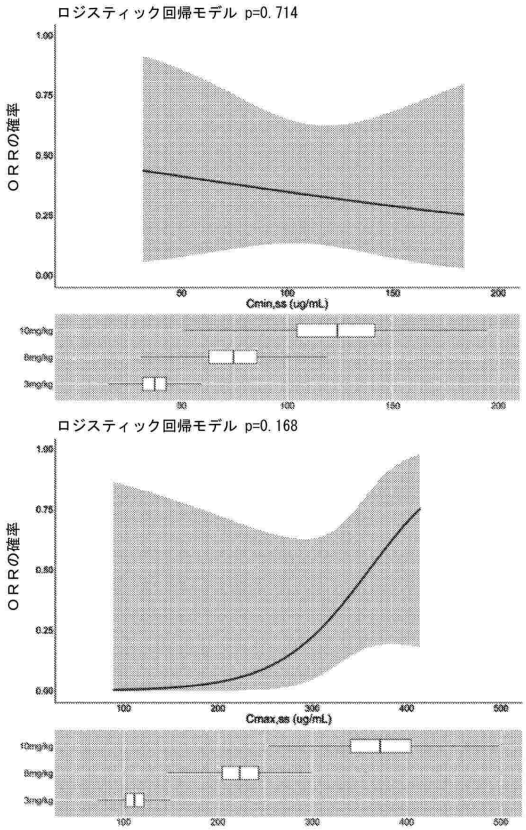
【図１０Ａ】



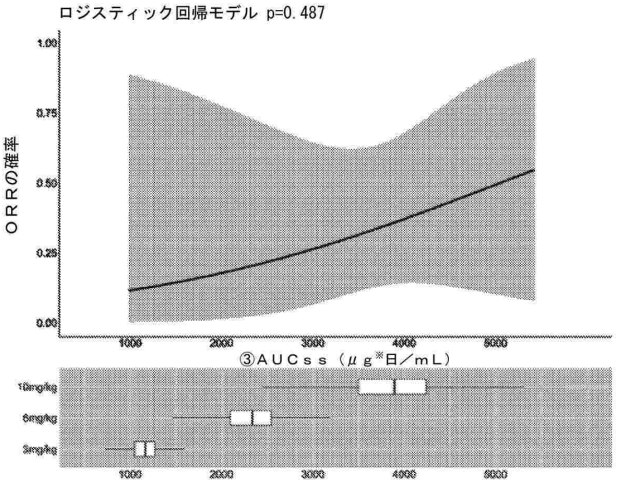
【図１０Ｂ】



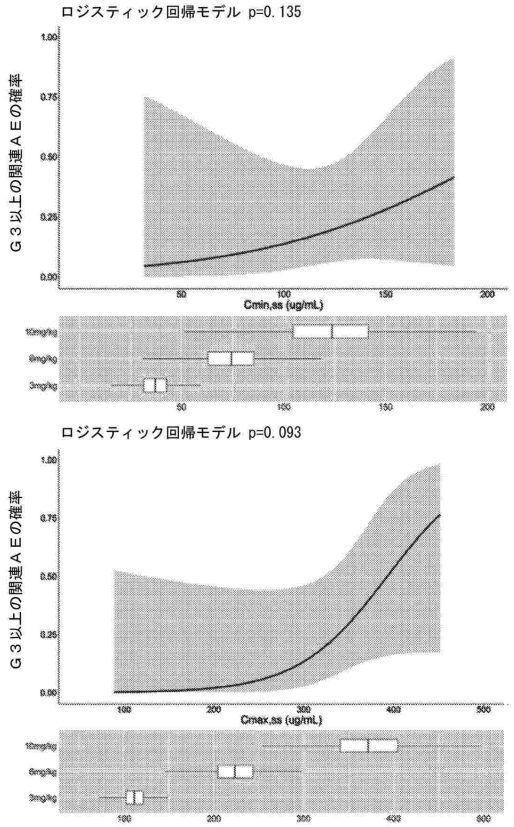
【図１１Ａ】



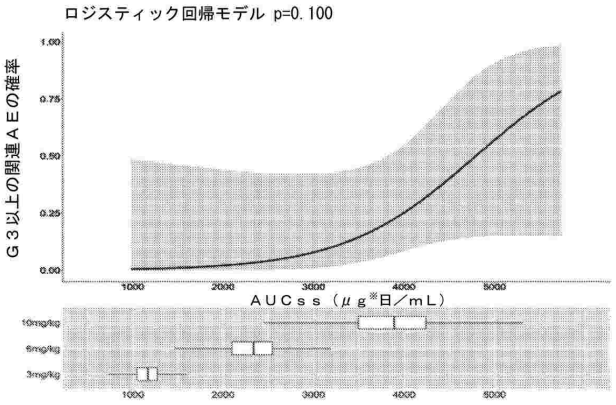
【図１１Ｂ】



【図１２Ａ】



【図１２Ｂ】



【配列表】

<u>２０２４５４０１５２０００００１．ｘｍｌ</u>

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/078875

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - INV. - A61K 39/395; A61P 35/04 (2023.01)
ADD. - C07K 16/28 (2023.01)

CPC - INV. - A61K 39/395; A61P 35/04 (2023.01)
ADD. - A61K 2121/00; C07K 16/2818 (2023.01)

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)
See Search History document

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

Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2015/0283234 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY et al) 08 October 2015 (08.10.2015) entire document	1-8, 22-30, 43
X	US 2007/0160619 A1 (NICHOL et al) 12 July 2007 (12.07.2007) entire document	1, 9, 10, 23, 31, 32
A	US 2021/0047409 A1 (LALA et al) 18 February 2021 (18.02.2021) entire document	1-10, 22-32, 43
A	US 10,232,040 B2 (MEDIMMUNE, LLC) 19 March 2019 (19.03.2019) entire document	1-10, 22-32, 43
P, X	CHOU et al, 471Pharmacokinetics of first and repeated dosing of non-irAE-inducing anti-CTLA-4 monoclonal antibody ONC-392 in advanced cancer patients, Journal for Immunotherapy of Cancer, Vol. 9, Iss. Suppl. 2, November 2021, Pg. A500. entire document	1-10, 22-32, 43

☐ 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
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
07 January 2023	FEB 14 2023
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Taina Matos Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/078875

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
   a. ☒ forming part of the international application as filed.
   b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)),
      ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/078875

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 11-21, 33-42
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,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,CV,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者　デヴェンポート、マーティン
アメリカ合衆国 ２０８７８ メリーランド州 ゲイザースバーグ、スティル クリーク レーン ６１４

Ｆターム（参考）　4C085　AA14 BB11 EE01 GG02
4H045　AA11 AA30 BA10 DA76 EA28 FA74