

(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2021-515032
(P2021-515032A)

(43) 公表日 令和3年6月17日(2021.6.17)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	4 C 0 8 4
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 D	4 C 0 8 5
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 N	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/4704 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 T	
A 6 1 K 31/5025 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 E	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 32 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2020-566524 (P2020-566524)
 (86) (22) 出願日 平成31年2月17日 (2019. 2. 17)
 (85) 翻訳文提出日 令和2年10月13日 (2020. 10. 13)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2019/018377
 (87) 国際公開番号 W02019/161320
 (87) 国際公開日 令和1年8月22日 (2019. 8. 22)
 (31) 優先権主張番号 62/631, 771
 (32) 優先日 平成30年2月17日 (2018. 2. 17)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 62/757, 729
 (32) 優先日 平成30年11月8日 (2018. 11. 8)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)

(71) 出願人 520509029
 アポロミクス インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 94404 カリフォル
 ニア州 フォスター シティー イースト
 ヒルズデイル ブールバード 989
 スイート 220
 (74) 代理人 100149076
 弁理士 梅田 慎介
 (74) 代理人 100119183
 弁理士 松任谷 優子
 (74) 代理人 100173185
 弁理士 森田 裕
 (74) 代理人 100162503
 弁理士 今野 智介

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 好中球調節物質と免疫チェックポイントの調節物質の組み合わせを使用したがん処置

(57) 【要約】

本開示は、対象のがんを処置する方法を提供する。本方法は、対象中の肝細胞増殖因子、好中球絶対数、c - M e t + 好中球および好中球リンパ球比 (N L R) からなる群から選択されるバイオマーカーのベースレベルを測定するステップを含む。本方法はまた、前記バイオマーカーのベースレベルが閾値以上であることを判別するステップ、または免疫チェックポイント調節物質の投与時の前記バイオマーカーの変化が閾値以上であることを判別するステップと、対象に c - M e t 阻害剤と免疫チェックポイントの調節物質の組み合わせを投与するステップとを含む。

【選択図】 図 1 B

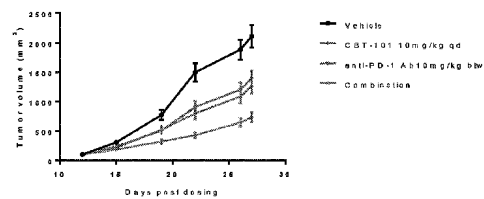


FIG. 1B

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

がんを有する対象を処置する方法であって、

前記対象からのサンプル中の肝細胞増殖因子、好中球絶対数、c - M e t + 好中球および好中球リンパ球比 (N L R) からなる群から選択されるバイオマーカのベースレベルを測定することと、

前記バイオマーカの前記ベースレベルが閾値以上であることを判別することと、

前記対象に好中球調節物質と免疫チェックポイントの調節物質の組み合わせを投与することと

を含む方法。

10

【請求項 2】

前記バイオマーカは N L R であり、前記閾値は 3 である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記がんは、肺がん、黒色腫、腎がん、肝がん、骨髄腫、前立腺がん、乳がん、結腸直腸がん、膵がん、甲状腺がん、血液がん、白血病および非ホジキンリンパ腫からなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記がんは、非小細胞肺がん (N S C L C)、腎細胞がんまたは肝細胞がんである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記好中球調節物質は、c - M e t 阻害剤である、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 6】

前記 c - M e t 阻害剤は、クリゾチニブ、カボザンチニブ、A P L - 1 0 1、P L B 1 0 0 1、ボジチニブ、S U 1 1 2 7 4、P H A 6 6 5 7 5 2、K 2 5 2 a、P F - 2 3 4 1 0 6 6、A M 7、J N J - 3 8 8 7 7 6 0 5、P F - 0 4 2 1 7 9 0 3、M K 2 4 6 1、G S K 1 3 6 3 0 8 9 (X L 8 8 0、ホレチニブ)、A M G 4 5 8、チバンチニブ (A R Q 1 9 7)、I N C B 2 8 0 6 0 (I N C 2 8 0、カブマチニブ)、E 7 0 5 0、B M S - 7 7 7 6 0 7、サポリチニブ (ポリチニブ)、H Q P - 8 3 6 1、メレスチニブ、A R G X - 1 1 1、オナルツズマブ、リロツムマブ、エミベツズマブ、および X L 1 8 4 からなる群から選択される、請求項 5 に記載の方法。

30

【請求項 7】

前記 c - M e t 阻害剤は、抗 c - M e t 抗体である、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 8】

前記免疫チェックポイントは、P D - 1、P D - L 1、P D - L 2、L A G - 3、T I M - 1、C T L A - 4、V I S T A、B 7 - H 2、B 7 - H 3、B 7 - H 4、B 7 - H 6、2 8 4、I C O S、H V E M、C D 1 6 0、g p 4 9 B、P I R - B、K I R ファミリーレセプター、T I M - 1、T I M - 4、B T L A、S I R P アルファ (C D 4 7)、C D 4 8、2 8 4 (C D 2 4 4)、B 7 . 1、B 7 . 2、I L T - 2、I L T - 4、T I G I T および A 2 a R からなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記免疫チェックポイントの前記調節物質は、抗体または化合物である、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 10】

前記免疫チェックポイントの前記調節物質は、抗 P D - 1 抗体または抗 P D - L 1 抗体である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

前記抗 P D - 1 抗体は、A P L - 5 0 1、G B 2 2 6、またはゲノリムズマブである、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記抗 P D - L 1 抗体は、A P L - 5 0 2 または T Q B 2 4 5 0 である、請求項 10 に

50

記載の方法。

【請求項 13】

がんを有する対象を処置する方法であって、

前記対象中の肝細胞増殖因子、好中球絶対数、c - M e t + 好中球およびN L Rからなる群から選択されるバイオマーカーの第1のレベルを測定することと、

前記対象に免疫チェックポイントの調節物質をある期間投与することと、

前記対象中の前記バイオマーカーの第2のレベルを測定することと、

前記バイオマーカーの前記第2のレベルとバイオマーカーの前記第1のレベルの差が臨界値以上であることを判別することと、

前記対象に好中球調節物質と免疫チェックポイントの前記調節物質の組み合わせを投与することと

を含む方法。

10

【請求項 14】

前記バイオマーカーはN L Rであり、前記臨界値は2である、請求項13に記載の方法

。

【請求項 15】

前記バイオマーカーの前記第1のレベルは、閾値未満である、請求項13に記載の方法

。

【請求項 16】

前記バイオマーカーはN L Rであり、前記閾値は3である、請求項15に記載の方法。

20

【請求項 17】

前記がんは、肺がん、黒色腫、腎がん、肝がん、骨髄腫、前立腺がん、乳がん、結腸直腸がん、膵がん、甲状腺がん、血液がん、白血病および非ホジキンリンパ腫からなる群から選択される、請求項13に記載の方法。

【請求項 18】

前記がんは、非小細胞肺がん(N S C L C)または肝細胞がんである、請求項13に記載の方法。

【請求項 19】

前記好中球調節物質は、c - M e t 阻害剤である、請求項13に記載の方法。

【請求項 20】

前記c - M e t 阻害剤は、クリゾチニブ、カボザンチニブ、S U 1 1 2 7 4、P H A 6 6 5 7 5 2、K 2 5 2 a、P F - 2 3 4 1 0 6 6、A M 7、J N J - 3 8 8 7 7 6 0 5、P F - 0 4 2 1 7 9 0 3、M K 2 4 6 1、G S K 1 3 6 3 0 8 9 (X L 8 8 0、ホレチニブ)、A M G 4 5 8、チパンチニブ(A R Q 1 9 7)、I N C B 2 8 0 6 0 (I N C 2 8 0、カプマチニブ)、E 7 0 5 0、B M S - 7 7 7 6 0 7、サポリチニブ(ポリチニブ)、H Q P - 8 3 6 1、メレスチニブ、A R G X - 1 1 1、オナルツズマブ、リロツムマブ、エミベツズマブ、およびX L 1 8 4 からなる群から選択される、請求項19に記載の方法。

30

【請求項 21】

前記c - M e t 阻害剤は、抗c - M e t 抗体である、請求項13に記載の方法。

40

【請求項 22】

前記免疫チェックポイントは、P D - 1、P D - L 1、P D - L 2、L A G - 3、T I M - 1、C T L A - 4、V I S T A、B 7 - H 2、B 7 - H 3、B 7 - H 4、B 7 - H 6、2 8 4、I C O S、H V E M、C D 1 6 0、g p 4 9 B、P I R - B、K I R ファミリーレセプター、T I M - 1、T I M - 4、B T L A、S I R P アルファ(C D 4 7)、C D 4 8、2 8 4 (C D 2 4 4)、B 7 . 1、B 7 . 2、I L T - 2、I L T - 4、T I G I T およびA 2 a R からなる群から選択される、請求項13に記載の方法。

【請求項 23】

前記免疫チェックポイントの前記調節物質は、抗体または化合物である、請求項13に記載の方法。

50

【請求項 24】

前記免疫チェックポイントの前記調節物質は、抗PD-1抗体または抗PD-L1抗体である、請求項13に記載の方法。

【請求項 25】

前記抗PD-1抗体は、APL-501、GB226、またはゲノリムズマブである、請求項24に記載の方法。

【請求項 26】

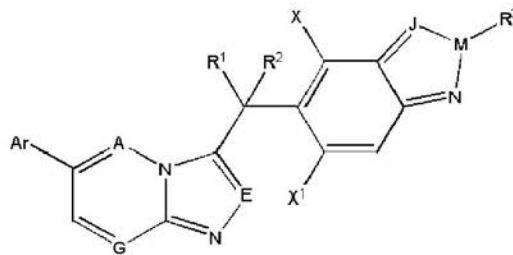
前記抗PD-L1抗体は、APL-502またはTQB2450である、請求項24に記載の方法。

【請求項 27】

がんを有する対象を処置する方法であって、前記方法は、

(A) 前記対象に以下の式の化合物を含むc-Met阻害剤を投与することと、

【化1】



[式中

R¹およびR²は、独立して水素またはハロゲンであり、

XおよびX¹は、独立して水素またはハロゲンであり、

AおよびGは、独立してCHもしくはNであるか、またはCH=Gは、硫黄原子で置き換えられ、

Eは、Nであり、

Jは、CH、SまたはNHであり、

Mは、NまたはCであり、

Arは、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシル、ハロC₁~6アルキル、ハロC₁~6アルコキシ、C₃~7シクロアルキル、ハロゲン、シアノ、アミノ、-CONR⁴R⁵、-NHCO R⁶、-SO₂NR⁷R⁸、C₁~6アルコキシル-、C₁~6アルキル-、アミノ-C₁~6アルキル-、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリル-C₁~6アルキル-から独立して選択される1~3個の置換基で任意に置換されるアリールもしくはヘテロアリールであるか、または2つの連結した置換基は、それらが結合している原子と一緒にあって、前記アリールまたはヘテロアリールと縮合した4~6員環ラクタムを形成しており、

R³は、水素、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、ハロC₁~6アルキル、ハロゲン、アミノ、または-CONH-C₁~6アルキル-ヘテロシクリルであり、

R⁴およびR⁵は、独立して水素、C₁~6アルキル、C₃~7シクロアルキル、ヘテロシクリル-C₁~6アルキルであるか、またはR⁴およびR⁵は、それらが結合しているNと一緒にあってヘテロシクリルを形成しており、

R⁶は、C₁~6アルキルまたはC₃~7シクロアルキルであり、

R⁷およびR⁸は、独立して水素またはC₁~6アルキルである。]

(B) 前記対象に

WO2016/014688に開示されているものからなる群から選択される抗PD-1抗体

または

WO2016/022630に開示されているものからなる群から選択される抗PD-L1抗体

を投与することと

10

20

30

40

50

を含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2018年2月17日に提出された米国仮特許出願第62/631,771号および2018年11月8日に提出された同第62/757,729号に対する優先権を主張し、その開示を参照によって本明細書に組み込むものとする。

【0002】

発明の分野

本発明は、概してがん処置に関する。特に、本発明は、好中球調節物質と免疫チェックポイントの調節物質の組み合わせを使用した、がんを処置するための方法に関する。

【背景技術】

【0003】

背景

患者自身の免疫系を腫瘍と戦うよう調節するがん免疫療法は、がん細胞が、例えば、がん関連遺伝学的変更によって発現される腫瘍抗原に対する免疫寛容を促進することによって免疫監視を避けるよう進化するメカニズムの重大さを強調する。PD-1、PD-L1またはCTLA4に対するモノクローナル抗体によって代表されるいくつかの免疫チェックポイント阻害剤は、ますます幅広い多様ながんタイプの一部の患者に対して、際だった長続きする応答をもたらした。しかしながら、PD-1またはPD-L1阻害などの単剤としての現行の免疫療法は、がん患者において限られた応答しか示さない（例えば、Padmanee Sharma and James P. Allison, "Immune Checkpoint Targeting in Cancer Therapy: Toward Combination Strategies with Curative Potential" Cell (2015) 161: 205-214を参照）。

【0004】

がん免疫療法の適用を広げるために、免疫チェックポイント経路の活性を調節する併用療法が探索されている。例えば、c-Met阻害剤とPD-1の抗体の組み合わせが試験されている（例えば、WO2017/106810; Glodde et al., Immunity (2017) 47: 789-802を参照）。しかしながら、c-Met阻害剤と抗PD-1抗体の組み合わせ処置に対する応答性は状況依存的である（Glodde et al., Immunity (2017) 47: 789-802）。したがって、がんを処置するために併用免疫療法の応答性を高める新しい方法を開発することが引き続き必要とされている。

【発明の概要】

【0005】

一態様において、本開示は、がんを有する対象を処置する方法を提供する。一実施形態において、本方法は、対象からのサンプル中の肝細胞増殖因子、好中球絶対数、c-Met + 好中球および好中球リンパ球比(NLR)からなる群から選択されるバイオマーカーのベースレベルを測定することと、前記バイオマーカーのベースレベルが閾値以上であることを判別することと、対象に治療有効量の好中球調節物質と免疫チェックポイントの調節物質の組み合わせを投与することを含む。

【0006】

別の実施形態において、本方法は、対象中の肝細胞増殖因子、好中球絶対数、c-Met + 好中球およびNLRからなる群から選択されるバイオマーカーの第1のレベルを測定することと、対象に免疫チェックポイントの調節物質をある期間投与することと、対象中のバイオマーカーの第2のレベルを測定することと、バイオマーカーの第2のレベルとバイオマーカーの第1のレベルの差が臨界値以上であることを判別することと、対象に治療

10

20

30

40

50

有効量の好中球調節物質と免疫チェックポイントの調節物質の組み合わせを投与することを含む。

【0007】

さらに別の実施形態において、本開示の方法は、対象に治療有効量のc-Met阻害剤と抗PD-1抗体または抗PD-L1抗体の組み合わせを投与する。

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1A】図1A～1Cは、MC-38同系結腸がんモデルにおけるc-Met阻害剤と抗PD-1抗体の組み合わせの相乗効果を示す。図1Aは、実験のデザインを示す。

【図1B】図1Bは、c-Met阻害剤(APL-101)と抗PD-1抗体の組み合わせが腫瘍増殖を相乗的に抑制したことを示す。

【図1C】図1Cは、c-Met阻害剤および抗PD-1抗体の、単独または組み合わせでの処置が、処置されるマウスの体重に影響を及ぼさなかったことを示す。

【図2A】図2A～2Cは、H-22同系肝細胞がんモデルにおけるc-Met阻害剤と抗PD-1抗体の組み合わせの相乗効果を示す。図2Aは、実験のデザインを示す。

【図2B】図2Bは、c-Met阻害剤(APL-101)と抗PD-1抗体の組み合わせが腫瘍増殖を相乗的に抑制したことを示す。

【図2C】図2Cは、c-Met阻害剤および抗PD-1抗体の、単独または組み合わせでの処置が、処置されるマウスの体重に影響を及ぼさなかったことを示す。

【図3A】図3A～3Cは、RENC A同系腎細胞がんモデルにおけるc-Met阻害剤と抗PD-1抗体の組み合わせの相乗効果を示す。図3Aは、実験のデザインを示す。

【図3B】図3Bは、c-Met阻害剤(APL-101)と抗PD-1抗体の組み合わせが腫瘍増殖を相乗的に抑制したことを示す。

【図3C】図3Cは、c-Met阻害剤および抗PD-1抗体の、単独または組み合わせでの処置が、処置されるマウスの体重に影響を及ぼさなかったことを示す。

【図4A】図4A～4Cは、c-Met阻害剤と抗PD-1抗体の組み合わせが腫瘍微小環境の好中球パーセンテージを低下させたことを示す。図4Aは、抗PD-1抗体の処置がIHC分析においてc-Met陽性好中球を増加させたことを示す。

【図4B】図4Bは、c-Met阻害剤と抗PD-1抗体の組み合わせが腫瘍微小環境の好中球パーセンテージを低下させたことを示す。

【図4C】図4Cは、抗PD-1抗体の処置が、末梢循環のc-Met陽性好中球を増加させ、c-Met阻害剤と抗PD-1抗体の組み合わせが、末梢循環の好中球パーセンテージを低下させたことを示す。

【図5】抗PD1とc-Met阻害剤の併用免疫療法の第1相試験の概略図である。

【図6】抗PD1とc-Met阻害剤の併用免疫療法の第2相試験の概略図である。

【発明を実施するための形態】

【0009】

発明の詳細な説明

本開示をさらに詳細に記載する前に、本開示は記載されている特定の実施形態に限定されないため、当然、変化する場合もあることが理解されるべきである。本開示の範囲は、添付の特許請求の範囲によってのみ限定されるため、本明細書中で使用される術語は、特定の実施形態に記載するために過ぎず、限定することを意図しないことも理解されるべきである。

【0010】

別に定義されない限り、本明細書において使用されるすべての技術および科学用語は、本開示が属する分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に記載されているものと類似または同等の任意の方法および材料も本開示の実施または試験に使用できるが、ここでは、好ましい方法および材料が記載されている。

【0011】

本明細書において引用されるすべての刊行物および特許は、個々の刊行物または特許そ

10

20

30

40

50

れぞれが具体的に個別に参照により組み込まれることが示されたかのように参照によって本明細書に組み込まれ、刊行物が関連して引用される方法および/または材料を開示し、記載するために参照によって本明細書に組み込むものとする。いかなる刊行物の引用も出願日に先立つその開示のためであり、本開示が先の開示が理由でそのような刊行物に先行する資格が与えられないことを認めるものと解釈されるべきではない。さらに、示される刊行物の日付は、実際の公開日とは異なる場合もあり、個別に確認する必要がある場合もある。

【0012】

本開示を読めば当業者には明白なとおり、本明細書に記載され、示されている個々の実施形態のそれぞれは、個別の構成要素および特徴を有し、それらは、本開示の範囲または趣旨から逸脱することなく、容易に任意の他のいくつかの実施形態の特徴から分離されてもよく、またはそれらと組み合わせられてもよい。記載されたいずれの方法も、記載された事象の順序または論理的に可能な任意の他の順序で行うこともできる。

10

【0013】

定義

以下の定義は、読み手を助けるために提供される。別に定義されない限り、本明細書で使用されるすべての専門用語、表記、およびその他の科学または医学用語または術語は、化学および医学分野の当業者によって一般に理解される意味を有することが意図される。ある場合には、一般的に理解される意味を有する用語が、明確にするため、および/またはすぐに参照できるように本明細書において定義されるが、本明細書にそのような定義を含めることは、必ずしも当該技術分野において一般に理解されるとおりの用語の定義と比較して実質的な差を表すものと解釈されるべきではない。

20

【0014】

本明細書中で使用される場合、単数形「1つの、ある(a、an)」および「その(the)」は、文脈が明らかに別のことを規定していない限り、複数の言及も含む。

【0015】

本明細書中で使用される場合、「投与すること」という用語は、医薬品または組成物を対象に与えることを意味し、以下に限定されるものではないが、医療従事者および自己投与による投与を含む。

【0016】

本明細書中で使用される場合、「抗体」は、天然に存在する免疫グロブリンならびに、例えば、単鎖抗体、キメラ抗体(例えば、ヒト化マウス抗体)、および異種結合抗体(例えば、二重特異性抗体)を含む、天然に生じない免疫グロブリンを包含する。抗体のフラグメントとしては、抗原と結合するものが挙げられる(例えば、Fab'、F(ab')₂、Fab、Fv、およびrIgG)。例えば、Pierce Catalog and Handbook, 1994-1995 (Pierce Chemical Co., Rockford, Ill.); Kuby, J., Immunology, 3rd Ed., W.H. Freeman & Co., New York (1998)も参照のこと。抗体という用語は、二価または二重特異性分子、ダイアボディ、トリアボディ、およびテトラボディも含む。「抗体」という用語は、ポリクローナル抗体およびモノクローナル抗体の両方をさらに含む。

30

40

【0017】

本明細書中で使用される場合、「血管新生阻害薬」は、新しい血管の成長を低減または阻害する物質、例えば、血管内皮増殖因子(VEGF)の阻害剤および内皮細胞遊走の阻害剤を意味する。血管新生阻害薬としては、以下に限定されないが、2-メトキシエストラジオール、アンジオスタチン、ペバシズマブ、軟骨由来血管形成抑制因子、エンドスタチン、IFN- γ 、IL-12、イトラコナゾール、リノミド、血小板因子-4、プロラクチン、SU5416、スラミン、タスキニモド、テコガラシ、テトラチオモリブダート、サリドマイド、トロンボスポンジン、トロンボスポンジン、TNF- α 、ziv-アフリベルセプト、薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、およびそれらの組み合わせ

50

せが挙げられる。

【0018】

本明細書中で使用される場合、「がん」という用語は、異常な細胞増殖を伴うあらゆる疾患を指し、体内のあらゆる組織、臓器または細胞を冒す疾患のあらゆるステージおよびあらゆる形態を含む。この用語は、悪性、良性、軟組織、または固形と特徴づけられるかにかかわらず、すべての既知のがんおよび新生物状態、ならびに転移前および転移後がんを含む、すべてのステージおよびグレードのがんを含む。一般に、がんは、がんが位置するまたは発生した組織または臓器、ならびにがん組織および細胞の形態に従って分類することができる。本明細書中で使用される場合、がんタイプとしては、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病、副腎皮質がん、肛門がん、星細胞腫、小児小脳または大脳、基底細胞がん、胆管がん、膀胱がん、骨腫瘍、脳がん、乳がん、パーキットリンパ腫、小脳星細胞腫、大脳星細胞腫/悪性グリオーマ、子宮頸がん、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、結腸がん、肺気腫、子宮内膜がん、上衣腫、食道がん、ユーイングファミリー腫瘍、ユーイング肉腫、胃の（胃）がん、グリオーマ、頭頸部がん、心臓がん、ホジキンリンパ腫、膵島細胞がん（膵内分泌部）、カボジ肉腫、腎がん（腎細胞がん）、喉頭がん、白血病、肝がん、肺がん、髄芽腫、黒色腫、神経芽腫、非ホジキンリンパ腫、卵巣がん、膵がん、咽頭がん、前立腺がん、直腸がん、腎細胞がん（腎がん）、網膜芽細胞腫、皮膚がん、胃がん、テント上未分化神経外胚葉性腫瘍、精巣がん、咽頭がん、甲状腺がん、腔がん、視経路および視床下部神経膠腫が挙げられる。

10

【0019】

本発明による細胞傷害性薬剤としては、DNA損傷剤、代謝拮抗剤、微小管阻害剤、抗生剤などが挙げられる。DNA損傷剤としては、アルキル化剤、プラチナ系薬剤、インターカレート剤、およびDNA複製の阻害剤が挙げられる。DNAアルキル化剤の非限定例としては、シクロホスファミド、メクロレタミン、ウラムスチン、メルファラン、クロラムブシル、イホスファミド、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾトシン、ブスルファン、テモゾロミド、薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、およびそれらの組み合わせが挙げられる。プラチナ系薬剤の非限定例としては、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ネダプラチン、サトラプラチン、トリプラチンテトラニトラート、薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、およびそれらの組み合わせが挙げられる。インターカレート剤の非限定例としては、ドキシソルピシン、ダウノルピシン、イダルピシン、ミトキサントロン、薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、およびそれらの組み合わせが挙げられる。DNA複製の阻害剤の非限定例としては、イリノテカン、トポテカン、アムサクリン、エトポシド、エトポシドホスフェート、テニポシド、薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、およびそれらの組み合わせが挙げられる。代謝拮抗剤としては、葉酸拮抗薬、例えば、メトトレキサートおよびペメトレキセド〔premetrexed〕、プリン拮抗薬、例えば、6-メルカプトプリン、ダカルバジン、およびフルダラビン、ならびにピリミジン拮抗薬、例えば、5-フルオロウラシル、アラビノシルシトシン、カペシタビン、ゲムシタビン、デシタビン、薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、ならびにそれらの組み合わせが挙げられる。微小管阻害剤としては、以下に限定されないが、ビンカルアルカロイド、パクリタキセル（Taxol（登録商標））、ドセタキセル（Taxotere（登録商標））、およびイクサベピロン（Ixempria（登録商標））が挙げられる。抗生剤としては、以下に限定されないが、アクチノマイシン、アントラサイクリン、バルルピシン、エピルピシン、プレオマイシン、プリカマイシン、マイトマイシン、薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、およびそれらの組み合わせが挙げられる。

20

30

40

【0020】

本明細書中で使用される場合、「有効量」または「治療有効量」という用語は、任意の障害もしくは疾患の症状および/または基となる原因を予防する、処置する、低減する、および/または回復させるのに十分な薬剤の量、あるいは細胞に所望の効果をもたらすのに十分な薬剤の量を意味する。一実施形態において、「治療有効量」は、疾患の症状を低減または除去するのに十分な量である。別の実施形態において、治療有効量は、疾患自体

50

を克服するのに十分な量である。

【0021】

本発明において、「免疫調節物質」という用語は、抗体を産生する、またはその産生を惹起した抗原を認識し、それと反応する細胞を感作するための、免疫系の能力を増大または低下させることによって、免疫応答を変える物質を意味する。免疫調節物質は、組み換え、合成、または天然の調製物であってもよく、サイトカイン、副腎皮質ステロイド薬、細胞傷害性薬剤、チモシン、および免疫グロブリンが挙げられる。一部の免疫調節物質は、もともと体内に存在し、それらの一部は薬理作用のある調製物に利用可能である。特定の実施形態において、免疫調節物質は、免疫チェックポイントの調節物質である。免疫調節物質の例としては、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF)、インターフェロン、イミキモドおよび細菌の細胞膜部分、IL-2、IL-7、IL-12、CCL3、CCL26、CXCL7、ならびに合成シトシンリン酸・グアノシン (CpG) が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

10

【0022】

「薬学的に許容される」という語句は、適切な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激症状、アレルギー反応、またはその他の問題もしくは合併症なく、妥当なベネフィット/リスク比に対応する、ヒトおよび動物の組織と接触する使用に適した化合物、材料、組成物、および/または剤形を指す。

【0023】

「薬学的に許容される担体」という語句は、本明細書中で使用される場合、対象化合物を1つの臓器、または体の部分から別の臓器、または体の部分に運搬または輸送することに関与する、液体もしくは固体の増量剤、希釈剤、賦形剤、または溶媒カプセル化材料などの薬学的に許容される材料、組成物またはビヒクルを意味する。各担体は、製剤の他の成分と適合し、患者に有害でないという意味で「許容される」ものでなければならない。薬学的に許容される担体としての機能を果たすことができる材料のいくつかの例としては、糖、例えば、ラクトース、グルコースおよびスクロース；デンプン、例えば、トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプン；セルロース、およびその誘導体、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロースおよびセルロースアセタート；粉末トラガント；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤、例えば、カカオバターおよび座剤ワックス；油、例えば、ピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油および大豆油；グリコール、例えば、プロピレングリコール；ポリオール、例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコール；エステル、例えば、オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル；寒天；緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム；アルギン酸；パイロジェンフリー水；生理食塩水；リンゲル液；エチルアルコール；pH緩衝液；ポリエステル、ポリカーボネートおよび/またはポリ酸無水物；ならびに医薬製剤に利用されるその他の無毒の適合した物質が挙げられる。

20

30

【0024】

「薬学的に許容される塩」は、化合物の比較的無毒の無機および有機酸付加塩を指す。

【0025】

本明細書中で使用される場合、「光活性治療剤」という用語は、光への曝露時に活性になる化合物および組成物を意味する。光活性治療剤の特定の例は、例えば、米国特許出願公開第2011/015223号に開示されている。

40

【0026】

本明細書中で使用される場合、「放射線増感剤」という用語は、腫瘍細胞を放射線療法に対してより高感度にする化合物を意味する。放射線増感剤の例としては、ミソニダゾール、メトロニダゾール、チラパザミン、およびトランスクロセチン酸ナトリウムが挙げられる。

【0027】

「応答性の」、「臨床応答」、「肯定的な臨床応答」などの用語は、がん療法に対する

50

患者の応答と関連して使用される場合、同義に使用され、好ましくない応答、すなわち有害事象と対照的に、処置に対する好ましい患者の応答を指す。患者における有益な応答は、検出可能な腫瘍の喪失（完全奏効、CR）、腫瘍サイズおよび/または癌細胞数の減少（部分奏効、PR）、腫瘍増殖停止（安定した疾患、SD）、結果として腫瘍の退縮または排除が生じる場合もある抗腫瘍免疫応答の増大；腫瘍と関連する1つ以上の症状のある程度の緩和；処置後の生存期間の延長；および/または処置後の所与の時点における死亡率の低下を含む、多くの臨床パラメーターに換算して表すことができる。腫瘍サイズおよび/または癌細胞数および/または腫瘍転移の継続する増加は、処置に対する有益な応答がないことを示す。集団における薬物の臨床的有益性、すなわち、その効力は、1つ以上のエンドポイントに基づいて評価することができる。例えば、全奏効率（ORR）の分析は、薬物による処置後にCRまたはPRを経験した患者をレスポナーと分類する。病勢コントロール（DC）の分析は、薬物による処置後にCR、PRまたはSDを経験した患者をレスポナーと分類する。肯定的な臨床応答は、（1）減速および完全な増殖停止を含む、腫瘍増殖のある程度の抑制；（2）腫瘍細胞の数の減少；（3）腫瘍サイズの縮小；（4）隣接する末梢器官および/または組織への腫瘍細胞浸潤の抑制（すなわち、低減、減速もしくは完全な停止）；（5）転移の抑制；（6）結果として腫瘍の退縮または排除が生じる場合もある抗腫瘍免疫応答の増大；（7）腫瘍と関連する1つ以上の症状のある程度の緩和；（8）処置後の生存期間の延長；および/または（9）処置後の所与の時点における死亡率の低下を含むが、それらに限定されない患者に対する利益を示す任意のエンドポイントを使用して評価することができる。肯定的な臨床応答はまた、臨床転帰のさまざまな尺度に換算して表されてもよい。肯定的な臨床転帰はまた、同等の臨床診断を有する患者の集団の転帰と比較した個体の転帰と関連して考えることもでき、無再発期間（RFI）の延長、集団における全生存期間（OS）と比較した場合の生存時間の延長、無病生存時間（DFS）の延長、無遠隔再発期間（DRFI）の延長などのさまざまなエンドポイントを使用して評価することができる。追加のエンドポイントとしては、無イベント（AE）生存の可能性、無転移性再燃（MR）生存の可能性（MRF S）、無病生存の可能性（DFS）、無再燃生存の可能性（RFS）、一次増悪の可能性（FP）、および無遠隔転移生存の可能性（DMFS）が挙げられる。肯定的な臨床応答の可能性の増加は、がん再発または再燃の可能性の低下に対応する。

10

20

30

【0028】

本明細書中で使用される場合、「対象」という用語は、ヒトまたは任意の非ヒト動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ブタ、ヒツジ、ウマもしくは霊類）を指す。ヒトは、出生前および後の状態を含む。多くの実施形態において、対象は、ヒトである。対象は、患者である場合もあり、患者とは、疾患の診断または処置のために医療提供者の診療を受けにきているヒトを指す。「対象」という用語は、本明細書中では「個体」または「患者」と同義に使用される。対象は、疾患または障害に苦しんでいる可能性があるか、またはそれに罹患しやすいが、疾患または障害の症状を示す場合も、または示さない場合もある。

【0029】

本明細書中で使用される場合、「相乗的な」は、相加的なよりも大きいことを意味する。相乗効果は、当該技術分野において知られているさまざまなアッセイによって測定することができる。

40

【0030】

本明細書中で使用される場合、「毒素」という用語は、植物または動物由来の抗原性毒または毒液を意味する。例は、ジフテリア毒素またはその一部である。

【0031】

「処置」、「処置する」または「処置すること」という用語は、がん（例えば、乳がん、肺がん、卵巣がんなど）の影響またはがんの症状を低減する方法を指す。したがって、本開示の方法において、処置は、がんの重症度またはがんの症状の10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、または100%の低減を指す場

50

合がある。例えば、疾患を処置する方法は、対照と比較した場合に対象の疾患の1つ以上の症状の10%の低減がある場合に、処置であると考えられる。したがって、低減は、本来のまたは対照レベルと比較した場合に10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%または10から100%の間の任意のパーセントの低減であってもよい。処置が必ずしも疾患、状態、または疾患もしくは状態の症状の回復または完全な消失を指すわけではないと理解されよう。

【0032】

好中球関連バイオマーカー

本開示は、一態様において、併用免疫療法の応答性を予測することができる好中球関連バイオマーカーに基づく、併用免疫療法を用いたがん患者を処置する方法を提供する。一実施形態において、本方法は、対象からのサンプル中の好中球関連バイオマーカーのベースレベルを測定することと、前記バイオマーカーのベースレベルが閾値以上であることを判別することと、対象に併用免疫療法を施すこととを含む。

10

【0033】

中性好性白血球または多形核骨髄由来抑制細胞(PMN-MDSC)としても知られている好中球は、通常血流中に見られる食細胞のタイプである。大半の哺乳動物において、好中球は、最も豊富なタイプの顆粒球および最も豊富なタイプの白血球である。好中球は、自然免疫系の根幹をなし、さまざまな状況においてさまざまな機能を果たす。特に細菌感染および一部のがんの結果としての急性炎症の過程において、好中球は、炎症の部位に遊走する炎症細胞の最初の応答細胞の1つである。

20

【0034】

好中球の数を検出および測定する方法は、当該技術分野において知られている。例えば、ヘマトキシリンおよびエオシン(H&E)染色は、好塩基性および好酸球性白血球細胞から好中球を区別するために長く使用されてきた。好中球はまた、特定のマーカー、例えば、CD11c、CD13、CD15、CD16、CD33およびCD68の発現によって特定することもできる。

【0035】

骨髄由来抑制細胞(MDSC)は、免疫系を抑制する未熟な骨髄細胞の不均質な群である。集合的に、MDSC集団は、単球様MDSCおよび多形核MDSC(PMN-MDSCまたは好中球)から構成される。MDSCの数は、腫瘍が存在する場合に増加する。PMN-MDSCは、がんにおけるMDSCの大半に相当し、がんを免疫系から保護することが示されてきた。

30

【0036】

本明細書中で使用される場合、「好中球関連バイオマーカー」という用語は、対象の任意のサンプルまたは組織中の好中球の存在、存在量または活性化を示すバイオマーカーを指す。特定の実施形態において、好中球関連バイオマーカーは、肝細胞増殖因子、好中球絶対数、c-Met+好中球および好中球リンパ球比(NLR)からなる群から選択される。

【0037】

特定の実施形態において、好中球関連バイオマーカーは、NLRであり、閾値は、約3、3.5、4、4.5または5である。

40

【0038】

別の実施形態において、本方法は、対象におけるバイオマーカーの第1のレベルを測定することと、対象に免疫療法をある期間施すことと、対象中のバイオマーカーの第2のレベルを測定することと、バイオマーカーの第2のレベルとバイオマーカーの第1のレベルの差が臨界値以上であることを判別することと、対象に併用免疫療法を施すこととを含む。

【0039】

特定の実施形態において、好中球関連バイオマーカーは、NLRであり、臨界値は、約2、2.5、3、3.5または4である。

50

【0040】

特定の実施形態において、処置される対象は、哺乳動物である。特定の実施形態において、哺乳動物は、ヒト、霊長類、家畜および飼育動物からなる群から選択される。特定の実施形態において、哺乳動物は、ヒトである。

【0041】

特定の実施形態において、処置されるがんは、肺がん、黒色腫、腎がん〔renal cancer〕、肝がん、骨髄腫、前立腺がん、乳がん、結腸直腸がん、膵がん、甲状腺がん、血液がん、白血病および非ホジキンリンパ腫からなる群から選択される。

【0042】

c - Met 阻害剤および免疫チェックポイントの調節物質の併用

別の態様において、本開示は、組み合わせ免疫療法を使用してがんを処置する方法を提供する。特定の実施形態において、例えば、上記のとおり好中球関連バイオマーカーを監視することによって、対象が併用免疫療法に応答性である可能性があると判断された場合、併用免疫療法が対象に施される。特定の実施形態において、併用免疫療法は、c - Met 阻害剤と免疫チェックポイントの調節物質の組み合わせ使用である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイントの調節物質は、抗PD - 1抗体または抗PD - L1抗体である。

10

【0043】

c - Met は、肝細胞増殖因子受容体 (HGF R) として知られているタンパク質をコードするがん原遺伝子である。c - Met タンパク質は、c - Met の前駆体 (プロc - Met) を切断することによって形成される鎖および鎖から構成され、ジスルフィド結合によって二量体を形成する。c - Met は、細胞膜を貫通するレセプターであり、鎖全体および鎖の一部が細胞外に存在する (例えば、Mark, et al., The Journal of Biological Chemistry, 1992, Vol. 267, No. 36, pp. 26166 - 26171; Journal of Clinical and Experimental Medicine (IGAKU NO AYUMI), 2008, Vol. 224, No. 1, pp. 51 - 55 を参照)。ヒトc - Met およびその鎖および鎖に関する GenBank 受託番号: NP_000236.2 も参照のこと。がんにおける異常なMET 活性化が不良な予後と関連することが示されてきており、異常に活性化c - Met が腫瘍増殖、腫瘍に栄養を供給する新しい血管の形成、およびがんの広がりまたはその他の臓器を誘発する。

20

30

【0044】

「c - Met 阻害剤」は、本明細書中で使用される場合、c - Met タンパク質の発現または活性を抑制することが可能な薬剤を指す。特定の実施形態において、c - Met 阻害剤は、クリゾチニブ、カボザチニブ、APL - 101、PLB1001、ボジチニブ、SU11274、PHA665752、K252a、PF - 2341066、AM7、JNJ - 38877605、PF - 04217903、MK2461、GSK1363089 (XL880、ホレチニブ)、AMG458、チバンチニブ (ARQ197)、INCB28060 (INC280、カプマチニブ)、E7050、BMS - 777607、サポリチニブ (ポリチニブ)、HQP - 8361、メレスチニブ、ARGX - 111、オナルツズマブ、リロツムマブ、エミベツズマブ、およびXL184からなる群から選択される。

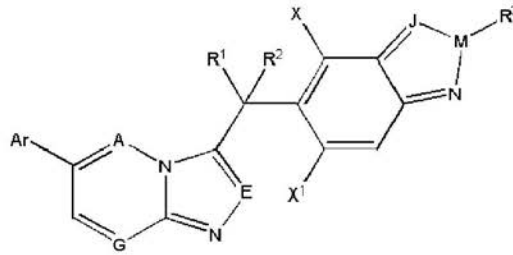
40

【0045】

いくつかの実施形態において、c - Met 阻害剤は、以下の式の化合物を含む。

【0046】

【化1】



式中、

R^1 および R^2 は、独立して水素またはハロゲンであり、

X および X^1 は、独立して水素またはハロゲンであり、

A および G は、独立して CH もしくは N であるか、または $CH = G$ は、硫黄原子で置き換えられ、

E は、 N であり、

J は、 CH 、 S または NH であり、

M は、 N または C であり、

Ar は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシル、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、ハロゲン、シアノ、アミノ、 $-CONR^4R^5$ 、 $-NHCOR^6$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 C_{1-6} アルコキシル -、 C_{1-6} アルキル -、アミノ - C_{1-6} アルキル -、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリル - C_{1-6} アルキル - から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で任意に置換されるアリールもしくはヘテロアリールであるか、または 2 つの連結した置換基は、それらが結合している原子と一緒にあって、前記アリールまたはヘテロアリールと縮合した 4 ~ 6 員環ラクタムを形成しており、

R^3 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロゲン、アミノ、または $-CONH-C_{1-6}$ アルキル - ヘテロシクリルであり、

R^4 および R^5 は、独立して水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ヘテロシクリル - C_{1-6} アルキル であるか、または R^4 および R^5 は、それらが結合している N と一緒にあってヘテロシクリルを形成しており、

R^6 は、 C_{1-6} アルキルまたは C_{3-7} シクロアルキルであり、

R^7 および R^8 は、独立して水素または C_{1-6} アルキルである。

【0047】

いくつかの実施形態において、 $c-Met$ 阻害剤は、以下からなる群から選択される。

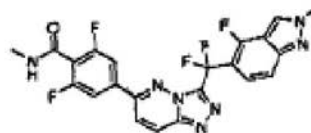
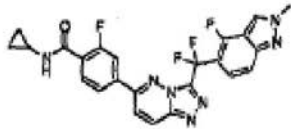
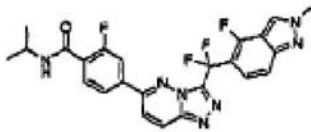
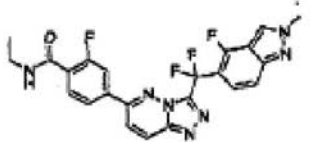
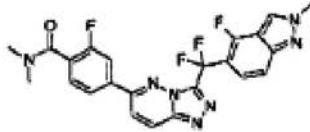
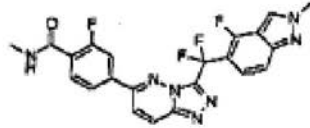
【0048】

10

20

30

【化 2 - 1】

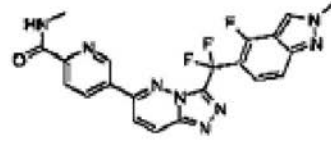
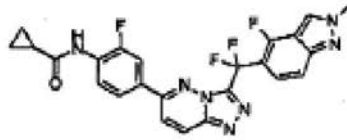


10

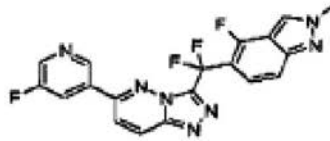
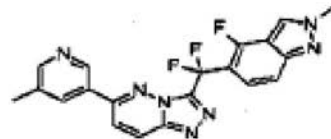
20

30

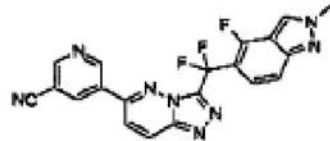
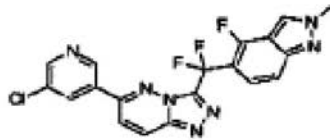
【化 2 - 2】



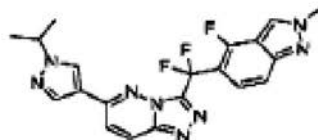
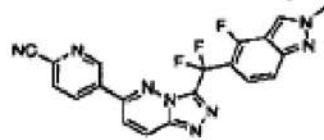
10



20

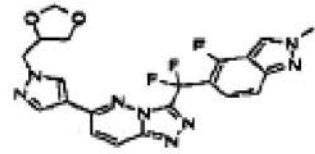
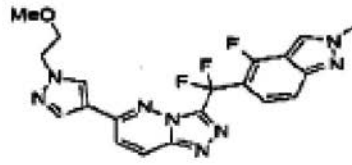


30

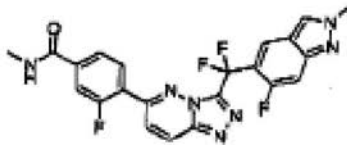
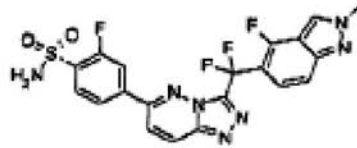


40

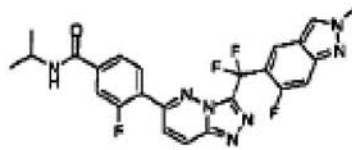
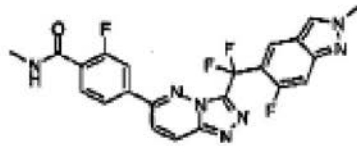
【化 2 - 3】



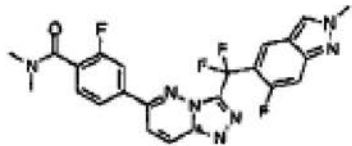
10



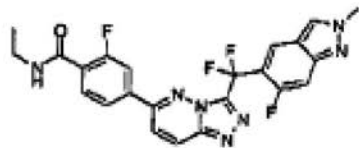
20



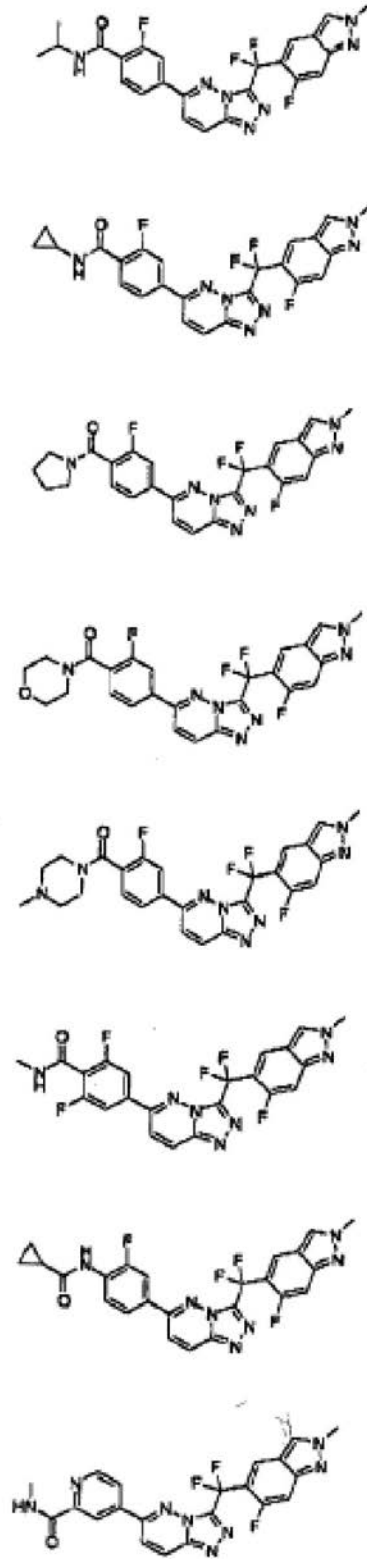
30



40



【化 2 - 4】



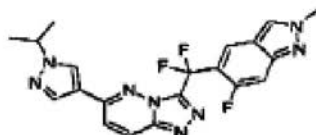
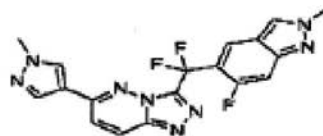
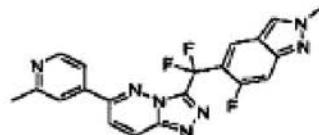
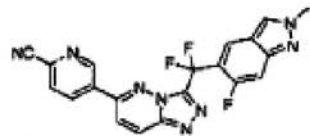
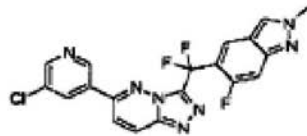
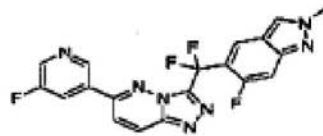
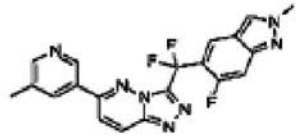
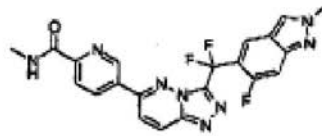
10

20

30

40

【化 2 - 5】



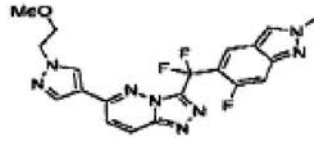
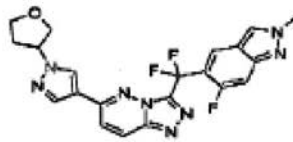
10

20

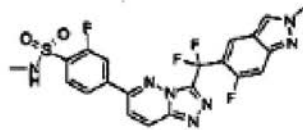
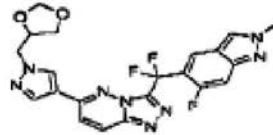
30

40

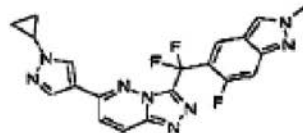
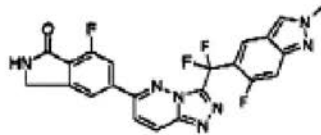
【化2 - 6】



10



20



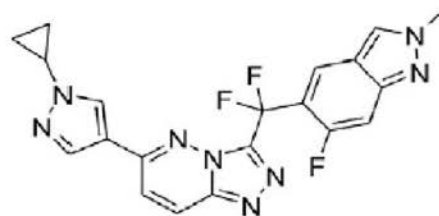
30

【0049】

特定の実施形態において、c-Met阻害剤は、APL-101（以前の名称CBT-101、参照によってその全体が組み込まれるUS20150218171を参照）であり、これは、以下の式を有する。

【0050】

【化3】



40

【0051】

特定の実施形態において、c-Met阻害剤は、薬学的に許容される担体とともに製剤化されてもよい。担体は、存在する場合、c-Met阻害剤および担体の総体積または重量に基づいて、5%から95重量%の担体の量などの任意の適した量でc-Met阻害剤と混合されてもよい。いくつかの実施形態において、担体の量は、5%、10%、12%、15%、20%、25%、28%、30%、40%、50%、60%、70%または75%のいずれかの下限、ならびに下限より大きい、20%、22%、25%、28%、3

50

0%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、および95%のいずれかの上限を有する範囲であってもよい。特定の実施形態における担体の量は、製剤の分野の当業者には知られているとおり、特定の用量形態、c-Met阻害剤の相対量、担体を含む組成物の総重量、担体の物理的および化学的特性、ならびにその他の要素の考慮に基づいて決定することができる。

【0052】

本明細書中で使用される場合、「免疫チェックポイント」または「がん免疫チェックポイント」という用語は、免疫応答のシグナルを強める（すなわち、共刺激分子）か、またはシグナルを弱める（すなわち、抑制分子）かのいずれかの免疫系の分子を指す。特定の実施形態において、免疫チェックポイントは、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、TIM-1、CTLA-4、VISTA、B7-H2、B7-H3、B7-H4、B7-H6、284、ICOS、HVEM、CD160、gp49B、PIR-B、KIRファミリーレセプター、TIM-1、TIM-4、BTLA、SIRPアルファ（CD47）、CD48、284（CD244）、B7.1、B7.2、ILT-2、ILT-4、TIGITおよびA2aRからなる群から選択される。

10

【0053】

特定の実施形態において、免疫チェックポイントの調節物質は、免疫チェックポイントに対するモノクローナル抗体である。特定の実施形態において、免疫チェックポイントは、PD-1またはPD-L1である。特定の実施形態において、抗PD-1抗体は、参照によってその全体が組み込まれる国際公開第WO2016/014688号に開示されているものから選択される。特定の実施形態において、抗PD-1抗体は、APL-501（以前の名称CBT-501、WO2016/014688を参照）、GB226またはゲノリムズマブである。特定の実施形態において、抗PD-L1抗体は、参照によってその全体が組み込まれる国際公開第WO2016/022630号に開示されているものから選択される。特定の実施形態において、抗PD-L1抗体は、APL-502（以前の名称CBT-502、WO2016/022630を参照）またはTQB2450である。

20

【0054】

本開示によると、c-Met阻害剤および免疫チェックポイントの調節物質（または別の抗がん治療剤）は、医師が最も適切だと考えるとおりに、同時または異なる時間のいずれかに対象に共投与されてもよい。c-Met阻害剤および免疫チェックポイント調節物質が、例えば連続投与によって、異なる時間に投与される場合、免疫チェックポイント調節物質は、c-Met阻害剤の前に対象に投与されてもよい。あるいは、c-Met阻害剤は、免疫チェックポイント調節物質の前に対象に投与されてもよい。

30

【0055】

c-Met阻害剤または免疫チェックポイントの調節物質またはその他の抗がん治療剤は、任意の所望の効果的な様式で投与されてもよい：経口摂取用、または眼への局所投与のための軟膏もしくは点眼薬として、または非経口用あるいは任意の適切な様式のその他の投与、例えば、腹腔内、皮下、局所、皮内、吸入、肺内、直腸内、経膈、舌下、筋肉内、静脈内、動脈内、髄腔内、またはリンパ管内。さらに、c-Met阻害剤または免疫チェックポイントの調節物質またはその他の抗がん治療剤は、その他の処置と組み合わせて投与されてもよい。c-Met阻害剤または免疫チェックポイントの調節物質またはその他の抗がん治療剤は、必要に応じて、カプセル化されてもよく、または別の方法で胃の分泌物またはその他の分泌物から保護されてもよい。

40

【0056】

本明細書中で開示されているc-Met阻害剤または免疫チェックポイントの調節物質またはその他の抗がん治療剤の投与量の適した非限定例は、1日当たり約1mg/kgから約100mg/kgを含む、1日当たり約1mg/kgから約1200mg/kg、1日当たり75mg/kgから1日当たり約300mg/kgなどの、1日当たり約1mg/kgから約2400mg/kgである。そのような薬剤のその他の典型的な投与量とし

50

ては、1日当たり約1mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、50mg/kg、60mg/kg、70mg/kg、75mg/kg、80mg/kg、90mg/kg、100mg/kg、125mg/kg、150mg/kg、175mg/kg、200mg/kg、250mg/kg、300mg/kg、400mg/kg、500mg/kg、600mg/kg、700mg/kg、800mg/kg、900mg/kg、1000mg/kg、1100mg/kg、1200mg/kg、1300mg/kg、1400mg/kg、1500mg/kg、1600mg/kg、1700mg/kg、1800mg/kg、1900mg/kg、2000mg/kg、2100mg/kg、2200mg/kg、および2300mg/kgが挙げられる。いくつかの実施形態において、ヒトにおけるc-Met阻害剤の投与量は、12時間毎に与えられる約400mg/日である。いくつかの実施形態において、ヒトにおけるc-Met阻害剤の投与量は、300~500mg/日、100~600mg/日または25~1000mg/日の範囲である。有効量の本明細書中で開示されているc-Met阻害剤または免疫チェックポイントの調節物質またはその他の抗がん治療剤は、1日をとおして適切な間隔で個別に投与される、2、3、4、5、6回以上の分割用量として投与されてもよい。

【0057】

その他の併用療法

一実施形態において、本方法は、細胞傷害性薬剤、毒素、放射性核種、免疫調節物質、光活性治療剤、放射線増感剤、ホルモン、血管新生阻害薬、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも1つの追加の治療剤を投与することをさらに含む。特定の実施形態において、c-Met阻害剤、免疫チェックポイントの調節物質および追加の治療剤の投与は、相乗効果をもたらす。

【0058】

以下の実施例は、特許請求される発明をさらによく説明するために提供され、本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。以下に示されるすべての特定の組成物、材料、および方法は、全体としてまたは一部として、本発明の範囲内にある。これらの特定の組成物、材料、および方法は、本発明を限定することを意図せず、単に本発明の範囲内にある特定の実施形態を説明することを意図する。当業者であれば、発明力を要することなく、本発明の範囲から逸脱することなく均等な組成物、材料、および方法を開発することができる。本明細書に記載される手順において多くの変形形態を作製することができる。それは依然として本発明の範囲内にあることが理解されよう。そのような変形形態が本発明の範囲内に含まれることが発明者らの意図である。

【実施例】

【0059】

[実施例1]

この実施例は、MC-38同系結腸がんモデルにおいてc-Met阻害剤(APL-101)および抗PD-1抗体を使用した組み合わせ処置の相乗効果を示す。

【0060】

実験デザイン

本発明者らは、組み合わせの安全性および効力を評価するためにAPL-101と抗PD-1抗体の組み合わせ試験を試みた。同系マウスのMC-38結腸がんモデルの4つの群において、各群当たり5匹の動物に、ビヒクル(20mg/kgの水、経口、1日1回)、APL-101(10mg/kg、経口、1日1回)、抗PD-1(10mg/kg、腹腔内注射、週に2回)、またはAPL-101プラス抗PD-1のいずれかを与えた。ビヒクル群ならびにAPL-101群では、動物に1~15日目の毎日投与したが、単剤抗PD-1群では、1、4、8、11、および15日目に用量を投与した。APL-101と抗PD-1の組み合わせ群では、APL-101を5~15日目(4日遅れ)に投与し、抗PD-1を1、4、8、11、および15日目に投与した。

【0061】

材料および方法

動物：6～8週齢の体重が18～20gの雌のC57BL/6マウスは、Shanghai Lingchang Bio-Technology Co. Ltdによって提供された。

【0062】

APL-101は、CBT pharmaceuticals (現Apollomic s, Inc.)によって提供された。抗-PD1抗体は、BioXcellによって供給された。

【0063】

細胞培養：MC38腫瘍細胞を、解凍し、10%熱失活ウシ胎仔血清を加えたDMEM培地中で、空气中5%CO₂の雰囲気下、37℃で、単層培養としてインビトロにおいて維持した。腫瘍細胞を、トリプシン・EDTA処置によって週に2回、定期的に継代培養した。指数増殖期に増殖している細胞を回収し、腫瘍接種のためにカウントした。

【0064】

腫瘍接種：各マウスの右下脇腹の皮下に0.1mlのPBS中のMC38腫瘍細胞(1×10⁶)を接種した。平均腫瘍サイズがおよそ80～120mm³に達したら、処置を開始した。腫瘍細胞接種の日を0日目とする。

【0065】

群の割り当て：グループ分けおよび処置の前に、すべての動物を計量し、腫瘍体積を、ノギスを使用して測定した。腫瘍体積は、任意の与えられる処置の有効性に影響を及ぼす可能性があるため、特定の群に選択される動物をランダム化するための数値パラメーターとして腫瘍体積を使用した。グループ分けは、Study Director TMソフトウェア(Studylog Systems, Inc., CA, 米国)を使用することによって行った。

【0066】

観察およびデータ収集：腫瘍細胞接種後、病的状態および死亡率に関して動物を毎日確認した。定期的な監視の間、正常な挙動、例えば、移動度、フードおよび水の摂取の視覚的評価、体重増加/減少(体重は、ランダム化後、週に2回測定した)、眼/毛の艶のなさおよびその他の異常なあらゆる影響に対する、腫瘍増殖および処置のあらゆる影響について動物を確認した。死亡および観察された臨床徴候を、各動物に関するデータシートのコメントに詳細に記録した。ランダム化後、週に2回、ノギスを使用して二次元で腫瘍体積を測定し、式： $V = 0.5 a \times b^2$ を使用してmm³単位で体積を表した。式中、aおよびbは、それぞれ腫瘍の長さおよび幅である。(腫瘍重量は、試験の終わりに測定した)。投薬の全手順ならびに腫瘍および体重測定は、クリーンベンチで行った。

【0067】

統計：各時点における各群の腫瘍体積の平均および平均の標準誤差(SEM)を得た。2つの比較群の間の腫瘍体積の差の統計分析を、最良の治療時点(通常、最後の用量の後)に得たデータに対して一元配置分散分析検定を使用して行った。データはすべてSPSS(Statistical Product and Service Solutions)バージョン18.0(IBM、アーモック、NY、米国)で分析した。生P値が0.001未満の場合に、それらをP<0.001と示したことを除いて、P値は小数第3位に丸めた。すべての検定は、両側とした。P<0.05を統計学的に有意であると見なした。

【0068】

結果

図1A～1Cおよび表1に示されるとおり、抗PD-1、10mg/kg、IP BIW×2週プラスAPL-101、10mg/kg、QD×2週の組み合わせの平均腫瘍増殖阻害パーセントは、それぞれ、抗PD-1、IP 10mg/kg、BIW×3週およびAPL-101、PO 10mg/kg、QD×3週について39.9%および33.

10

20

30

40

50

6%であったのに対して、65.1%の腫瘍増殖阻害を示した。組み合わせ投与計画は、動物で忍容性が良好であった。c-Met陽性およびPD-L1好中球に関して採取した腫瘍組織を好中球リンパ球比とともに評価する。

【0069】

【表1】

表1. MC38同系モデルにおける平均腫瘍増殖パーセント。

ビヒクル	
APL-101 10mg/kg qd	35.61
抗PD-1抗体 10mg/kg biw	42.06
組み合わせ	23.97

10

【0070】

[実施例2]

この実施例は、H22同系肝がんモデルにおいてc-Met阻害剤(APL-101)および抗PD-1抗体を使用した組み合わせ処置の相乗効果を示す。

【0071】

実験デザイン

本発明者らは、組み合わせの安全性および効力を評価するためにAPL-101と抗PD-1抗体の組み合わせ試験を試みた。同系マウスのH22肝がんモデルの4つの群において、各群当たり10匹の動物に、ビヒクル(20mg/kgのPVP K30、経口、1日1回、3週間)、APL-101(10mg/kg、経口、1日1回、3週間)、抗PD-1(10mg/kg、腹腔内注射、週に2回、3週間)、またはAPL-101プラス抗PD-1のいずれかを与えた。

20

【0072】

材料および方法

動物：6~8週齢の体重が18~20gの雌のC57BL/6マウスは、Shanghai Lingchang Bio-Technology Co. Ltdによって提供された。

30

【0073】

APL-101は、CBT pharmaceuticals(現Apollomic, Inc.)によって提供された。抗PD1抗体は、BioXcellによって供給された。PVP K30は、Fluka Analyticalによって供給された。

【0074】

細胞培養：H22腫瘍細胞株を、10%ウシ胎仔血清を加えたRPMI-1640培地中で、空気中5%CO₂の雰囲気下、37℃でインビトロにおいて維持した。腫瘍細胞を、トリプシン・EDTA処置によって週に2回、定期的に継代培養した。指数増殖期に増殖している細胞を回収し、腫瘍接種のためにカウントした。

40

【0075】

腫瘍接種：腫瘍を発生させるために、各マウスの右前脇腹の皮下に0.1mlのPBS中のH22腫瘍細胞(2×10^6)を接種した。平均腫瘍サイズがおよそ80~120mm³に達したら、処置を開始した。腫瘍細胞接種の日を0日目とした。

【0076】

ランダム化：平均腫瘍サイズがおよそ80~120mm³に達したら、ランダム化が開始した。この試験には40匹のマウスを登録した。すべての動物を、4つの試験群にランダムに割り当てた。ランダム化は、乱塊法に基づいて行った。

【0077】

観察およびデータ収集：腫瘍細胞接種後、病的状態および死亡率に関して動物を毎日確

50

認した。定期的な監視の間、挙動、例えば、移動度、フードおよび水の摂取、体重増加/減少（体重は、ランダム化後、週に2回測定した）、眼/毛の艶のなさおよびその他のあらゆる異常に対する、腫瘍増殖および処置のあらゆる影響について動物を確認した。死亡率および観察された臨床徴候を、個々の動物に関して詳細に記録した。週に2回、ノギスを使用して二次元で腫瘍体積を測定し、式： $V = (L \times W \times W) / 2$ を使用して mm^3 単位で体積を表した。式中、 V は、腫瘍体積であり、 L は、腫瘍の長さ（最長の腫瘍寸法）であり、 W は、腫瘍の幅（ L に垂直な最長の腫瘍寸法）である。（腫瘍重量は、試験の終わりに測定した）。投薬ならびに腫瘍および体重測定は、クリーンベンチで行った。

【0078】

統計分析：3つ以上の群間の比較のために、多重比較法に従って一元配置分散分析法を実施した。生存分析のために、カプラン・マイヤー生存曲線を作製し、ログランク検定を実施した。SPSS 18.0を使用してすべてのデータを分析した。 $P < 0.05$ を統計学的に有意であると見なした。

10

【0079】

結果

図2A～2Cおよび表2に示されるとおり、抗PD-1、 $10\text{mg}/\text{kg}$ 、IPBIW×3週プラスAPL-101、 $10\text{mg}/\text{kg}$ 、QD×3週の組み合わせの平均腫瘍増殖パーセントは、APL-101、 $10\text{mg}/\text{kg}$ 、QD×3週について108.73%、および抗PD-1、IPBIW×3週について65.85%であったのに対して、40.38%の腫瘍増殖を示した。組み合わせ投与計画は、動物で忍容性が良好であった。

20

【0080】

【表2】

表2. H22同系肝がんモデルにおける平均腫瘍増殖パーセント。

ビヒクル	
APL-101 10mg/kg qd	108.73
抗PD-1抗体 10mg/kg biw	65.85
組み合わせ	40.38

30

【0081】

[実施例3]

この実施例は、同系Renca腎がんモデルにおいてc-Met阻害剤（APL-101）および抗PD-1抗体を使用した組み合わせ処置の相乗効果を示す。

【0082】

実験デザイン

本発明者らは、組み合わせの安全性および効力を評価するためにAPL-101と抗PD-1抗体の組み合わせ試験を試みた。同系マウスのRenca腎がんモデルの4つの群において、各群当たり10匹の動物に、ビヒクル（ $20\text{mg}/\text{kg}$ のPVP K30、経口、1日1回、3週間）、APL-101（ $20\text{mg}/\text{kg}$ 、経口、1日1回、3週間）、抗PD-1（ $10\text{mg}/\text{kg}$ 、腹腔内注射、週に2回、3週間）、またはAPL-101（ $20\text{mg}/\text{kg}$ 、経口、1日1回、3週間）プラス抗PD-1（ $10\text{mg}/\text{kg}$ 、腹腔内注射、週に2回、3週間）のいずれかを与えた。

40

【0083】

材料および方法

動物：6～8週齢の体重が $18\sim 20\text{g}$ の雌のC57BL/6マウスは、Shanghai Lingchang Bio-Technology Co. Ltdによって提供された。

50

【0084】

APL-101は、CBT pharmaceuticals (Apollomics, Inc.)によって提供された。抗PD1抗体は、BioXcellによって供給された。PVP K30は、Fluka Analyticalによって供給された。

【0085】

細胞培養：Renca腫瘍細胞株を、10%ウシ胎仔血清を加えたDMEM培地中で、空气中5%CO₂の雰囲気下で37℃でインビトロにおいて維持した。腫瘍細胞を、週に2回、定期的に継代培養した。指数増殖期に増殖している細胞を回収し、腫瘍接種のためにカウントした。

【0086】

腫瘍接種：腫瘍を発生させるために、各マウスの右前脇腹の皮下に0.1mlのPBS中のRENCA腫瘍細胞(1×10⁶)を接種した。平均腫瘍サイズがおよそ80~120mm³に達したら、処置を開始した。腫瘍細胞接種の日を0日目とした。

【0087】

ランダム化：平均腫瘍サイズがおよそ80~120mm³に達したら、ランダム化が開始した。この試験には40匹のマウスを登録した。すべての動物を、4つの試験群にランダムに割り当てた。ランダム化は、乱塊法に基づいて行った。

【0088】

観察およびデータ収集：腫瘍細胞接種後、病的状態および死亡率に関して動物を毎日確認した。定期的な監視の間、挙動、例えば、移動度、フードおよび水の摂取、体重増加/減少(体重は、ランダム化後、週に2回測定した)、眼/毛の艶のなさおよびその他のあらゆる異常に対する、腫瘍増殖および処置のあらゆる影響について動物を確認した。死亡率および観察された臨床徴候を、個々の動物に関して詳細に記録した。週に2回、ノギスを使用して二次元で腫瘍体積を測定し、式： $V = (L \times W \times W) / 2$ を使用してmm³単位で体積を表した。式中、Vは、腫瘍体積であり、Lは、腫瘍の長さ(最長の腫瘍寸法)であり、Wは、腫瘍の幅(Lに垂直な最長の腫瘍寸法)である。(腫瘍重量は、試験の終わりに測定した)。投薬ならびに腫瘍および体重測定は、クリーンベンチで行った。

【0089】

統計分析：3つ以上の群間の比較のために、多重比較法に従って一元配置分散分析法を実施した。生存分析のために、カプラン・マイヤー生存曲線を作製し、ログランク検定を実施した。SPSS 18.0を使用してすべてのデータを分析した。P<0.05を統計学的に有意であると見なした。

【0090】

結果

図3A~3Cおよび表3に示されるとおり、抗PD-1、10mg/kg、IP BW×3週プラスAPL-101、10mg/kg、QD×3週の組み合わせの平均腫瘍増殖パーセントは、それぞれ、APL-101、10mg/kg、QD×3週について77%および抗PD-1、IP 10mg/kg、BIW×3週について71%であったのに対して、47%の腫瘍増殖を示した。組み合わせ投与計画は、動物で忍容性が良好であった。

【0091】

10

20

30

40

【表 3】

表2. 同系Renca腎がんモデルにおける平均腫瘍増殖パーセント。

ビヒクル	
APL-101 10mg/kg qd	77
抗PD-1抗体 10mg/kg biw	71
組み合わせ	47

10

【0092】

[実施例4]

この実施例は、c-Met阻害剤（APL-101）と抗PD-1抗体の組み合わせが腫瘍微小環境における好中球パーセンテージを低下させることを示す。

【0093】

実験デザイン

試験の終わりに（実施例1に記載されている）MC38結腸腺がん同系モデルから腫瘍組織を採取し、ホルマリン中で固定した。c-Metおよび好中球の二重IHC分析を使用して、Met+好中球の発現を定量した。

【0094】

サンプル調製：新しい試料を採取し、10% NBF（中性緩衝ホルマリン；固定液体積/組織、10~20倍）に入れ、室温で24時間固定した。固定した組織を3~5mmの厚さで切った。切った組織を包埋カセットに入れた。そのカセットを素早く脱イオン化水に30分間入れ、30分間毎に2回水を変えた。脱水手順を時間どおり行えなかった場合は、組織を70%エタノール中に移し、4の冷蔵庫に入れた。組織は、70%エタノール中で約3~5日間、冷蔵庫において保存できる。脱水後、固定した組織のFFPE作製物およびFFPEスライド作製物を、脱水のためにLEICA ASP300S Vacuum Tissue Processorに移した。

20

【0095】

FFPEスライド作製：脱水した組織を、Paraffin Embedding Stationにおいてパラフィンに包埋した。FFPEブロックを、手動回転式マイクロームを用いて4μmの厚さ/切片に切断した。

30

【0096】

FFPEスライドを、以下の抗体を用いたIHCのために使用した：抗好中球（LY6G/C）（abcamカタログ番号ab2557）；抗c-Met（abcamカタログ番号ab51067）；ヤギ抗Rb IgG（Leicaカタログ番号DS9800）；抗ラットIgG（vectorカタログ番号MP-7444-15）。

【0097】

画像スキャン：すべての染色切片を、40x倍（Hamamatsu photonics）で3つの蛍光チャンネル：赤、緑、青を用いてNanoZoomer-HT 2.0 Imageシステムによりスキャンした。全切片に関する高解像度写真を形成し、さらに定量分析。

40

【0098】

IHC染色に関するスコア：最初のステップは、染色パターンを全体的に見ること、および壊死および大きな間質領域を排除することであった。各サンプルから5つの代表的な領域を選択して、定量分析を行った。各染色の5つの領域を選択し、20x倍で画像化した。すべての画像をImage Jソフトウェアを用いて分析した。c-MetおよびLY6G/C共局在細胞および全細胞をカウントした。二重IFスコアは、5つの領域における合計の細胞数に対するc-MetおよびLY6G/C共局在細胞数の平均の比として示した。

50

【 0 0 9 9 】

結果

図 4 A ~ 4 B に示されるとおり、腫瘍微小環境において、抗 P D 1 抗体は、c - M e t 陽性好中球を増加させ、抗 P D 1 プラス c - M e t 阻害剤は、好中球パーセンテージを低下させた。図 4 C に示されるとおり、抗 P D - 1 抗体の処置は、末梢循環における c - M e t 陽性好中球を増加させ、c - M e t 阻害剤と抗 P D - 1 抗体の組み合わせは、末梢循環における好中球パーセンテージを低下させた。

【 0 1 0 0 】

[実施例 5]

この実施例は、N S C L C、R C C、H C C および胃がん患者における c - M e t 阻害剤および抗 P D - 1 抗体のインビボにおける効力の評価を示す。

10

【 0 1 0 1 】

組み合わせ試験は、腫瘍における c - M e t + 好中球の浸潤のために P D - 1 単剤療法から利益を得る見込みがない患者（例えば、H C C および R C C）のサブセットを見つけるためにデザインし、c - M e t 阻害剤の P D - 1 との共投与は、この集団において完全な P D - 1 の効果を回復させることが予想される。c - M e t 阻害剤と P D - 1 阻害剤の組み合わせ処置は、T 細胞と腫瘍細胞との間にブリッジを形成して、T 細胞が直接、腫瘍細胞を標的とすることを可能にするであろう。これらの作用の異なるメカニズムにより、A P L - 1 0 1（c - M e t 阻害剤）と A P L - 5 0 1（抗 P D - 1 抗体）の組み合わせ処置が宿主の抗腫瘍応答を増強する際に相乗的に作用する。

20

【 0 1 0 2 】

サイクル 1、夕刻に開始する 1 日目において、28 日サイクルをとおして連続的（1 日目 ~ 28 日目）に投与される P D - 1 阻害剤と同時に A P L - 1 0 1 を投与する。これにより、血液バイオマーカー、ベースラインまたは P D - 1 単剤処置時の変化のいずれかの好中球または H G F が、試験集団を予測することができるかどうか試験することが可能になる。好中球リンパ球比、血小板リンパ球比、H G F およびその他のマーカーが、H C C、m R C C、およびその他の腫瘍（例えば、N S C L C）における P D - 1 非応答に関して予測するバイオマーカーと仮定された。

【 0 1 0 3 】

図 5 に示されるとおり、第 1 相部において、適格の H C C および R C C 対象は、28 日サイクルの 1 日目および 15 日目に、A P L - 5 0 1 を静脈内に（I V）またはニボルマブを I V に、ならびに各 28 日サイクルの連続した 28 日間、12 時間毎に A P L - 1 0 1 を経口で与えられる。28 日サイクルの 1 日目および 15 日目に静脈内投与される 3 m g / k g の A P L - 5 0 1 の用量は、選択された再燃したおよび抵抗性の固形腫瘍対象を含むオーストラリアにおける進行中の第 1 相臨床試験に基づく。ニボルマブ 240 m g または 3 m g / k g の 2 週毎の投与（1 日目および 15 日目）は、それぞれ米国またはオーストラリア/ニュージーランドに対して承認を受けたラベルに基づく。P D - 1 阻害剤の用量は、固定する。A P L - 1 0 1 の用量は、毒性の結果が出るまで段階的に増加または減少させる。A P L - 1 0 1 の開始用量（12 時間毎に 150 m g；1 日当たりの総用量は 300 m g）は、A P L - 1 0 1 を用いた中国において進行中の臨床試験（N C T 0 2 8 9 6 2 3 1 および N C T 0 2 9 7 8 2 6 1）からの臨床データに基づく。それぞれの場合において、安全性評価委員会は、それぞれ、3 m g / k g および 300 m g 用量が A P L - 5 0 1 および A P L - 1 0 1 に関して安全と考えている。試験は、第 1 に A P L - 5 0 1 + A P L - 1 0 1 および第 2 にニボルマブ + A P L - 1 0 1 の安全な用量の組み合わせ（R 2 P D）を見つけるためにデザインする。

30

40

【 0 1 0 4 】

コホートの 6 人の対象の間で 2 つ以上の D L T が生じる場合、そのコホートへの登録は中止し、前の用量レベルを仮の M T D と考える。仮の M T D 群の追加の 6 人の対象はすべて、組み合わせ P D - 1 プラス A P L - 1 0 1 投与の 1 サイクルを完了しなければならない。毒性以外の理由で最初の処置サイクルを完了する前に脱落した対象は入れ替える。用

50

量レベル2への用量増加は、サイクル1の安全性データのすべてをSRCが評価および承認した後のみ許される。SRCは、RP2Dをさらなる評価に推薦する前に併用療法の全般的な忍容性（例えば、持続するグレード2の有害事象、減量、および投与中断ならびにあらゆる遅延毒性の発生）を評価する。RP2Dが決定されたら、PD-1プラスAPL-101から引き続き臨床的有益性を受ける、より低用量で登録された対象に対して患者内の用量増加が許可され、RP2Dに増加してもよい。評価されるすべてのコホートレベルに関して第1相においてPKサンプリングおよび評価を行う。

【0105】

第2相は、局所進行および転移性のHCCおよびRCCの対象において第1相で決定されたRP2Dの安全性、忍容性および効力を確認する。図6に示されるとおり、Simonのミニマックスデザインに基づいて、推奨される第2相で投与されるAPL-101を、それぞれ23人および22人のHCCおよびRCC対象においてさらに評価する。ORRがHCC群のステージ1において登録された23人の対象のうち4人の応答を示す場合、追加の19人の対象をステージ2に登録する。同様に、ORRがRCC群のステージ1において登録された23人の対象のうち5人の応答を示す場合、追加の19人の対象をステージ2に登録する。第2相ではPKサンプリングおよび評価は行わない。

10

【0106】

可能性のある各対象に対して、登録前に28日のスクリーニングおよび適格性評価期間があり、サイクル1の1日目（C1D1）に試験処置の最初の用量を投与する（安全性および処置企図集団）。irRECISTによって、およびHCC対象に対しては第2にmRECISTによって確認される疾患進行〔進行性疾患（PD）〕、死亡、許容できない処置関連毒性が生じるまで、または治験依頼者によって試験が打ち切られるまで、試験全体をと対象は、割り当てられた処置を継続して受ける。処置期間中、試験訪問は、サイクル1中は1日目、2日目、8日目、15日目、および16日目に、続く各サイクルの1日目および15日目に行われる。2サイクルの応答〔完全奏効（CR）、部分奏効（PR）〕を経験した対象は、PD-1プラスAPL-101の組み合わせを、応答を超えて少なくともさらに2サイクル継続する。対象は、応答の十分な評価のために最低2サイクルのPD-1およびAPL-101を受ける（評価可能集団）。PD-1およびAPL-101は、irRECISTにより、第2にmRECISTにより（HCC対象のみ）判定される進行性疾患（PD）の判定時、耐えられない毒性または治験責任医師によって判断される場合にリスク/ベネフィット比が対象に対してもはや有益でないとき、または対象の同意撤回時に中止される。試験処置の永久的な中止時には、処置終了訪問および30日の安全性追跡訪問がある。毒性以外の理由で組み合わせ処置の最初のサイクルを完了する前に脱落した対象は入れ替える。

20

30

【0107】

試験処置の忍容性および安全性は、有害事象（AE）に関する情報、重篤な有害事象（SAE）、DLT、併用薬剤、バイタルサイン、心電図（ECG）、およびEastern Cooperative Oncology Group（ECOG）パフォーマンスステータスを含む、臨床および検査データの収集によって試験全体をと対象を評価する。抗腫瘍応答は、コンピューター断層撮影（CT）または磁気共鳴断層撮影（MRI）スキャンを使用して、標準的なRECIST v1.1に従っておよび第2にirRECISTを用いて評価する。血清または血漿サンプルは、PKおよびPD分析のために特定の時点で採取する。

40

【0108】

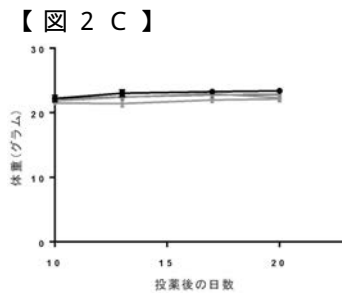
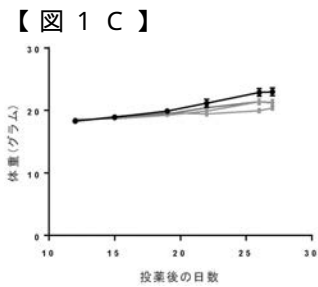
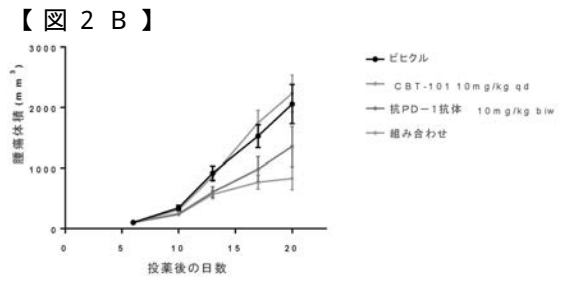
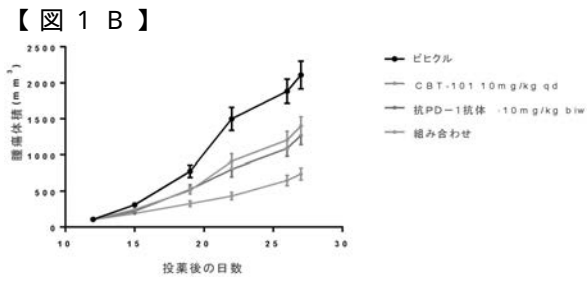
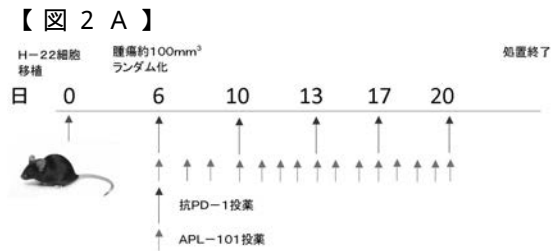
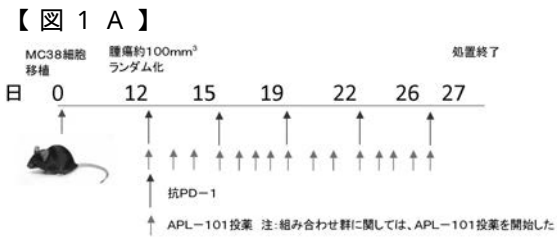
第1および2相は、ベースラインにおける好中球絶対数（ANC）および好中球リンパ球比（NLR）ならびに組み合わせ処置によるANCおよびNLR比の変化の、肝細胞増殖因子（HGF）および骨髄由来抑制細胞（MDSC）との関連、ならびにその薬物動態との相関性を評価する。

【0109】

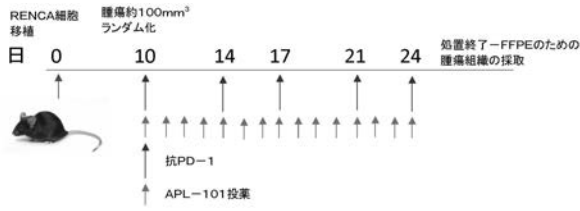
この結果は、HGFの発現、好中球の数およびNLRが、組み合わせ処置の効力と相関

50

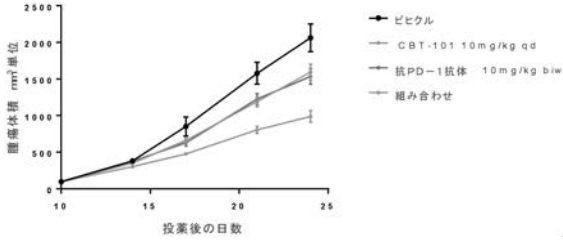
関係にあることを示す。



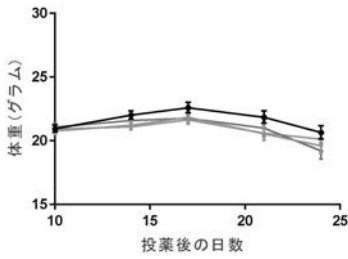
【 図 3 A 】



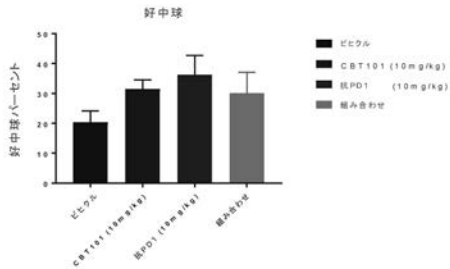
【 図 3 B 】



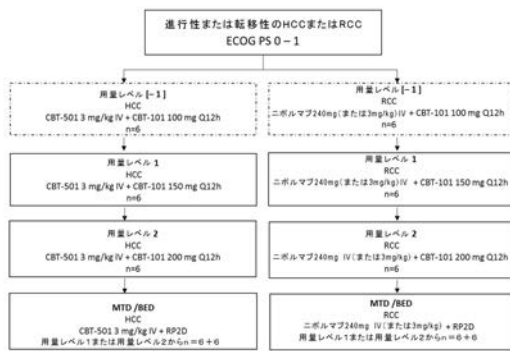
【 図 3 C 】



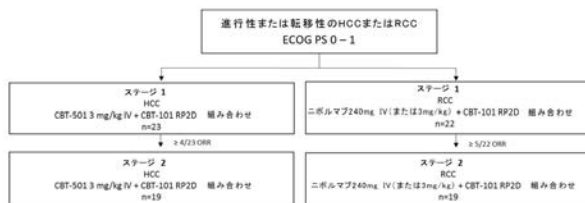
【 図 4 C 】



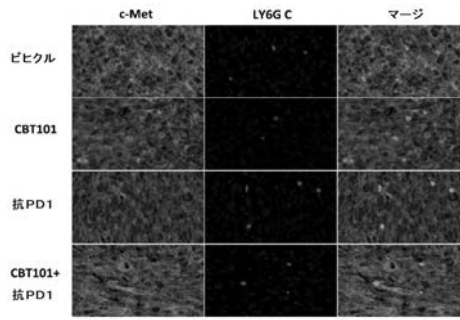
【 図 5 】



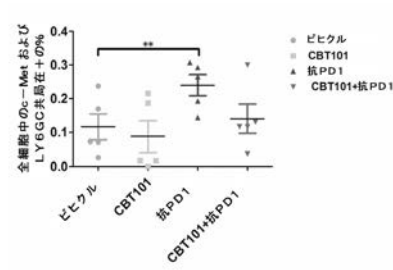
【 図 6 】



【 図 4 A 】



【 図 4 B 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 19/18377

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - C07K 16/22, C07D 487/04, C07D 471/04 (2019.01) CPC - C07K 16/22, C12Q 2600/158, C07K 2317/76, C07D 487/04, C07D 471/04, C07D 513/04		
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 data base consulted during the international search (name of data base 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 — Y	Glodde et al. "Reactive Neutrophil Responses Dependent on the Receptor Tyrosine Kinase c-MET Limit Cancer Immunotherapy" <i>Immunity</i> 47, 789-802, October 17, 2017; abstract, pg 790, col 1, para 3, pg 795, col 2, para 1 to pg 797, col 1, para 1, pg 798, col 1, para 2, Fig. 6, 7	1, 3, 5, 6, 8-10, 13, 15, 17, 19, 20, 22-24 — 2, 4, 7, 11-12, 14, 16, 18, 21, 25-27
Y	Kiru et al. "The time-series behavior of neutrophil-to-lymphocyte ratio is useful as a predictive marker in non-small cell lung cancer" February 15, 2018, <i>PLoS ONE</i> 13(2): e0193018, [online]. [Retrieved on 20 April 2019]. Retrieved from the internet: <URL:https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193018; especially pg 3, para 3-4, pg 11, Table 2.	2, 14, 16
Y	US 2017/0183740 A1 (Genentech Inc.) 29 June 2017 (29.06.2017) para [0014], [0171]	4, 7, 18, 21
Y	WO 2016/014688 A2 (Qiu et al.) 28 January 2016 (28.01.2016) abstract	11, 25, 27
Y	WO 2016/022630 A1 (Zha et al.) 11 February 2016 (11.02.2016) abstract	12, 26
Y	US 2015/0218171 A1 (Crown Bioscience Inc.) 06 August 2015 (06.08.2015) abstract, para [0168], Table 1	27
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw 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 09 April 2019	Date of mailing of the international search report 08 MAY 2019	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

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 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 K 31/4704	
	A 6 1 K 31/5025	
	A 6 1 P 35/00	
	A 6 1 P 35/02	

(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

(74) 代理人 100144794

弁理士 大木 信人

(72) 発明者 レドゥカ, サンジーヴ

アメリカ合衆国 9 4 4 0 4 カリフォルニア州, フォスター シティ, ヒルズデール ブールヴァード イースト 9 8 9, スイート 2 2 0

(72) 発明者 レディ, マンマサ

アメリカ合衆国 9 4 4 0 4 カリフォルニア州, フォスター シティ, ヒルズデール ブールヴァード イースト 9 8 9, スイート 2 2 0

F ターム(参考) 4C084 AA20 MA02 NA05 ZB261 ZB271

4C085 AA13 AA14 CC23 EE03

4C086 AA01 AA02 BC21 BC28 CB09 GA07 GA08 MA02 MA04 NA05

ZB26 ZB27