

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2017年7月13日(13.07.2017)



(10) 国際公開番号

WO 2017/119484 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 45/06 (2006.01) A61K 39/395 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/7072 (2006.01) A61P 37/02 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2017/000266
- (22) 国際出願日: 2017年1月6日(06.01.2017)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2016-002463 2016年1月8日(08.01.2016) JP
特願 2016-119117 2016年6月15日(15.06.2016) JP
- (71) 出願人: 大鵬薬品工業株式会社(TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1018444 東京都千代田区神田錦町1-2-7 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 鈴木 則彦(SUZUKI, Norihiko); 〒7710194 徳島県徳島市川内町平石夷野2-2-4 大鵬薬品工業株式会社内 Tokushima (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所(THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番8号 沢の鶴人形町ビル Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: ANTI-TUMOR AGENT CONTAINING IMMUNOMODULATOR, AND ANTI-TUMOR EFFECT ENHANCER

(54) 発明の名称: 免疫調節剤を含有する抗腫瘍剤及び抗腫瘍効果増強剤

(57) Abstract: Provided is a novel cancer treatment method which exhibits a significantly superior anti-tumor effect and has few adverse side effects. An anti-tumor agent characterized in that a DNA dysfunction agent and an immunomodulator are administered in combination.

(57) 要約: 顕著に優れた抗腫瘍効果を示し、副作用の少ない新規な癌治療方法の提供。 DNA機能障害剤と免疫調節剤を併用投与することを特徴とする抗腫瘍剤。



WO 2017/119484 A1

明 細 書

発明の名称：

免疫調節剤を含有する抗腫瘍剤及び抗腫瘍効果増強剤

技術分野

[0001] 本発明は、DNA機能障害剤と免疫調節剤を含有する抗腫瘍剤、抗腫瘍効果増強剤及びキット製剤に関する。

背景技術

[0002] 細胞のDNA複製機構に着目した新たな癌治療薬として、トリフルリジン（別名： α ， α ， α -トリフルオロチミジン。以下、「FTD」とも称す）と、チピラシル塩酸塩（化学名：5-クロロ-6-[(2-イミノピロリジン-1-イル)メチル]ピリミジン-2，4（1H，3H）-ジオン塩酸塩。以下、「TPI」とも称す）を含有する薬剤が知られている。FTDは、チミジレート生成阻害作用によるDNA合成阻害とDNAへの取り込みによるDNA機能障害により抗腫瘍効果を発揮する。他方、TPIは、チミジンホスホリラーゼ阻害作用を有し、チミジンホスホリラーゼによるFTDの生体内での分解を抑制することにより、FTDの抗腫瘍効果を増強させる（特許文献1）。現在、FTDとTPIをモル比1：0.5で含有する抗腫瘍剤（以下、「FTD・TPI配合剤」とも称す）は、固形癌の治療剤として開発中であり、日本及び米国では進行・再発の結腸直腸癌の治療剤として承認されている（非特許文献1及び2）。

[0003] また、近年、DNA複製機構に着目した癌治療の新たな作用機序としてデオキシウリジントリホスファターゼ（以下、「dUTPase」とも称す）が注目されている（特許文献2）。dUTPaseは、デオキシウリジントリホスフェート（dUTP）のみを特異的に認識し、デオキシウリジンモノホスフェート（dUMP）とピロリン酸に分解する酵素のひとつであり、5-フルオロウラシル（以下、「5-FU」とも称す）などのフッ化ピリミジン系代謝拮抗薬から代謝されるフルオロデオキシウリジントリホスフェート

(F d U T P) も特異的に認識して分解する。フッ化ピリミジン系代謝拮抗薬と d U T P a s e 阻害薬を同時に細胞に作用させると、細胞内の d U T P 量及び F d U T P 量が増加し、それに伴い F d U T P の D N A への取り込みが飛躍的に増え、D N A に機能障害が生じることが知られている（特許文献 3）。

なお、従来、臨床で広く用いられている 5 - F U 及びその誘導体は、体内でリン酸化されてフルオロデオキシウリジンモノホスフェート (F d U M P) になり、チミジル酸合成を抑制し、D N A 合成を阻害する。また、5 - F U 及びその誘導体は、細胞内でフルオロウリジントリホスフェート (F U T P) に代謝され、R N A へ取り込まれて R N A 機能障害を引き起こす。体内で生じた F d U M P は、F d U T P として D N A に取り込まれることが知られているが、その量は極めて少なく、D N A 機能障害を引き起こさない（非特許文献 3）。つまり、5 - F U 及びその誘導体は、D N A 合成阻害や R N A 機能障害を介して抗腫瘍効果を発揮する薬剤であり、それ自体は D N A 機能障害を介して抗腫瘍効果を発揮する薬剤ではなく、上記の F T D ・ T P I 配合剤や、d U T P a s e 阻害薬とフッ化ピリミジン系代謝拮抗薬を含有する薬剤とは異なるものである。

[0004] 一方、現在、新しい癌治療法の一つとして、癌免疫療法の開発が進められている。

適応的免疫反応の活性化は、抗原ペプチド-MHC c o m p l e x と T 細胞受容体 (T C R) の結合により始まる。この結合はさらに共刺激分子である B 7 f a m i l y とそのレセプターである C D 2 8 f a m i l y 間の結合による c o s t i m u l a t i o n 或いは c o i n h i b i t i o n によって規定される。すなわち、T 細胞が抗原特異的に活性化するためには、2 つの特徴的なシグナル伝達イベントを必要とし、B 7 f a m i l y からの共刺激を受けずに抗原刺激のみを受けた T 細胞は不応答状態 (a n e r g y) となり、免疫寛容が誘導される。

癌細胞はこのしくみを利用し、抗原特異的な T 細胞の活性化を抑制するこ

とで、免疫監視機構から逃避し、増殖し続ける。そのため、C o s t i m u l a t i o nの強化やC o i n h i b i t i o nのブロックにより癌患者の生体内における抗腫瘍免疫応答を誘導させ、腫瘍の免疫逃避を制御することは癌治療に有効であると考えられ、C o s t i m u l a t o r y分子（刺激性の共刺激分子）或いはC o i n h i b i t o r y分子（抑制性の共刺激分子）を標的とした癌免疫療法が種々提案されている（非特許文献4）。例えば、PD-1とそのリガンド（PD-L1及びPD-L2）の結合を阻害することによりT細胞を活性化する免疫調節剤としてニボルマブ（ヒトPD-1に対するヒト型IgG4モノクローナル抗体）が悪性黒色腫等の治療に用いられている（特許文献4、非特許文献5）。

[0005] さらに、癌免疫療法は、他の癌治療法との併用療法も検討され、例えば、PD-1系結合アンタゴニストと5-FUを含む併用療法が報告されている（特許文献5）。

しかしながら、上記のとおり、5-FUなどのフッ化ピリミジン系代謝拮抗薬は、DNA機能障害を介して抗腫瘍効果を発揮する薬剤ではない。よって、これまでに、DNA機能障害剤と抗PD-1抗体等のような免疫調節剤との併用療法は行なわれていない。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：国際公開第96／30346号

特許文献2：国際公開第2009／147843号

特許文献3：国際公開第2011／065541号

特許文献4：国際公開第2004／004771号

特許文献5：国際公開第2013／181452号

非特許文献

[0007] 非特許文献1：Invest New Drugs. 2008；26（5）：445－54.

非特許文献2：Lancet Oncol. 2012；13（10）：993

－ 1 0 0 1 .

非特許文献3 : M o l P h a r m a c o l . 2 0 0 4 ; 6 6 (3) : 6 2 0
－ 6 .

非特許文献4 : N a t R e v C a n c e r . 2 0 1 2 ; 1 2 (4) : 2 5
2 － 6 4 .

非特許文献5 : N E n g l J M e d . 2 0 1 2 ; 3 6 6 (2 6) : 2 4
4 3 － 5 4 .

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明は、顕著に優れた抗腫瘍効果を示し、副作用の少ない新規な癌治療方法を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0009] そこで本発明者は、DNA機能障害剤であるFTDを含有する薬剤、又はdUTPase阻害薬及びフッ化ピリミジン系代謝拮抗薬を含有する薬剤と、免疫調節剤である抗PD-1抗体又は抗PD-L1抗体とを併用して抗腫瘍効果を検討したところ、単独で薬剤を使用するよりも、重篤な副作用を発症させることなく、さらに抗腫瘍効果が顕著に増強することを見出した。

[0010] すなわち、本発明は、以下の発明〔1〕～〔81〕を提供するものである。

〔1〕DNA機能障害剤と免疫調節剤を併用投与することを特徴とする抗腫瘍剤。

〔2〕DNA機能障害剤が、トリフルリジンを含む薬剤、又はデオキシウリジントリホスファターゼ阻害薬及びフッ化ピリミジン系代謝拮抗薬を含む薬剤である〔1〕記載の抗腫瘍剤。

〔3〕DNA機能障害剤が、トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比1 : 0.5で含有する配合剤である〔1〕又は〔2〕記載の抗腫瘍剤。

〔4〕DNA機能障害剤が、(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロ

ピリミジン-1 (2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩、及びフッ化ピリミジン系代謝拮抗薬を含有する薬剤である〔1〕又は〔2〕記載の抗腫瘍剤。

〔5〕フッ化ピリミジン系代謝拮抗薬が、テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムをモル比1:0.4:1で含有する配合剤、又はカペシタビンである〔4〕記載の抗腫瘍剤。

〔6〕免疫調節剤が、PD-1経路アンタゴニスト、ICOS経路アゴニスト、CTLA-4経路アンタゴニスト、CD28経路アゴニスト又はこれらの組み合わせである〔1〕～〔5〕のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

〔7〕PD-1経路アンタゴニストが、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗PD-L2抗体又はこれらの組み合わせである〔6〕記載の抗腫瘍剤。

〔8〕抗PD-1抗体がニボルマブ又はペムブロリズマブであり、抗PD-L1抗体がアテゾリズマブ、デュルバルマブ又はアベルマブである〔7〕記載の抗腫瘍剤。

〔9〕CTLA-4経路アンタゴニストが、抗CTLA-4抗体である〔6〕記載の抗腫瘍剤。

〔10〕抗CTLA-4抗体がイピリムマブ又はトレメリムマブである〔9〕記載の抗腫瘍剤。

〔11〕トリフルリジンの投与日における1日投与量が、単独で投与する場合における推奨用量の50～115%である〔1〕～〔3〕及び〔6〕～〔10〕のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

〔12〕トリフルリジンの投与日における1日投与量が35～80mg/m²/dayである〔1〕～〔3〕及び〔6〕～〔10〕のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

〔13〕対象となる癌が、消化器癌、肺癌又は乳癌である〔1〕～〔12〕のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

〔14〕対象となる癌が、大腸癌である〔1〕～〔13〕のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

〔15〕免疫調節剤の抗腫瘍効果を増強するための、DNA機能障害剤からなる抗腫瘍効果増強剤。

〔16〕DNA機能障害剤の抗腫瘍効果を増強するための、免疫調節剤からなる抗腫瘍効果増強剤。

〔17〕免疫調節剤を投与された癌患者を治療するための、DNA機能障害剤からなる抗腫瘍剤。

〔18〕DNA機能障害剤を投与された癌患者を治療するための、免疫調節剤からなる抗腫瘍剤。

〔19〕免疫調節剤と併用することを特徴とする、DNA機能障害剤からなる抗腫瘍剤。

〔20〕DNA機能障害剤と併用することを特徴とする、免疫調節剤からなる抗腫瘍剤。

〔21〕DNA機能障害剤を含む抗腫瘍剤と使用説明書を含むキット製剤であって、当該使用説明書には、癌患者に対して、DNA機能障害剤と免疫調節剤が併用投与されることが記載されていることを特徴とするキット製剤。

〔22〕抗腫瘍剤を製造するための、DNA機能障害剤と免疫調節剤の使用。

〔23〕DNA機能障害剤が、トリフルリジンを含む薬剤、又はデオキシウリジントリホスファターゼ阻害薬及びフッ化ピリミジン系代謝拮抗薬を含む薬剤である〔22〕記載の使用。

〔24〕DNA機能障害剤が、トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比1：0.5で含有する配合剤である〔22〕又は〔23〕記載の使用。

〔25〕DNA機能障害剤が、(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩、及びフッ化ピリミジン系代謝拮抗薬を含む薬剤である〔22〕又は〔23〕記載の使用。

〔26〕フッ化ピリミジン系代謝拮抗薬が、テガフル、ギメラシル及びオ

テラシルカリウムをモル比 1 : 0.4 : 1 で含有する配合剤、又はカペシタビンである〔25〕記載の使用。

〔27〕免疫調節剤が、PD-1 経路アンタゴニスト、ICOS 経路アゴニスト、CTLA-4 経路アンタゴニスト、CD28 経路アゴニスト又はこれらの組み合わせである〔22〕～〔26〕のいずれかに記載の使用。

〔28〕PD-1 経路アンタゴニストが、抗PD-1 抗体、抗PD-L1 抗体、抗PD-L2 抗体又はこれらの組み合わせである〔27〕記載の使用。

〔29〕抗PD-1 抗体がニボルマブ又はペムブロリズマブであり、抗PD-L1 抗体がアテゾリズマブ、デュルバルマブ又はアベルマブである〔28〕記載の使用。

〔30〕CTLA-4 経路アンタゴニストが、抗CTLA-4 抗体である〔27〕記載の使用。

〔31〕抗CTLA-4 抗体がイピリムマブ又はトレメリムマブである〔30〕記載の使用。

〔32〕トリフルリジンの投与日における 1 日投与量が、単独で投与する場合における推奨用量の 50～115% である〔22〕～〔24〕及び〔27〕～〔31〕のいずれかに記載の使用。

〔33〕トリフルリジンの投与日における 1 日投与量が $35 \sim 80 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ である〔22〕～〔24〕及び〔27〕～〔31〕のいずれかに記載の使用。

〔34〕対象となる癌が、消化器癌、肺癌又は乳癌である〔22〕～〔33〕のいずれかに記載の使用。

〔35〕対象となる癌が、大腸癌である請求項〔22〕～〔34〕のいずれかに記載の使用。

〔36〕免疫調節剤の抗腫瘍効果を増強する抗腫瘍効果増強剤を製造するための、DNA 機能障害剤の使用。

〔37〕DNA 機能障害剤の抗腫瘍効果を増強する抗腫瘍効果増強剤を製造するための、免疫調節剤の使用。

〔38〕免疫調節剤を投与された癌患者を治療する抗腫瘍剤を製造するための、DNA機能障害剤の使用。

〔39〕DNA機能障害剤を投与された癌患者を治療する抗腫瘍剤を製造するための、免疫調節剤の使用。

〔40〕免疫調節剤と併用する抗腫瘍剤を製造するための、DNA機能障害剤の使用。

〔41〕DNA機能障害剤と併用する抗腫瘍剤を製造するための、免疫調節剤の使用。

〔42〕腫瘍の治療に使用するための、DNA機能障害剤と免疫調節剤の組み合わせ。

〔43〕DNA機能障害剤が、トリフルリジンを含む薬剤、又はデオキシウリジントリホスファターゼ阻害薬及びフッ化ピリミジン系代謝拮抗薬を含む薬剤である〔42〕記載の組み合わせ。

〔44〕DNA機能障害剤が、トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比1：0.5で含む配合剤である〔42〕又は〔43〕記載の組み合わせ。

〔45〕DNA機能障害剤が、(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩、及びフッ化ピリミジン系代謝拮抗薬を含む薬剤である〔42〕又は〔43〕記載の組み合わせ。

〔46〕フッ化ピリミジン系代謝拮抗薬が、テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムをモル比1：0.4：1で含む配合剤、又はカペシタビンである〔45〕記載の組み合わせ。

〔47〕免疫調節剤が、PD-1経路アンタゴニスト、ICOS経路アゴニスト、CTLA-4経路アンタゴニスト、CD28経路アゴニスト又はこれらの組み合わせである〔42〕～〔46〕のいずれかに記載の組み合わせ。

〔48〕PD-1経路アンタゴニストが、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗

体、抗PD-L2抗体又はこれらの組み合わせである〔47〕記載の組み合わせ。

〔49〕抗PD-1抗体がニボルマブ又はペムブロリズマブであり、抗PD-L1抗体がアテゾリズマブ、デュルバルマブ又はアベルマブである〔48〕記載の組み合わせ。

〔50〕CTLA-4経路アンタゴニストが、抗CTLA-4抗体である〔47〕記載の組み合わせ。

〔51〕抗CTLA-4抗体がイピリムマブ又はトレメリムマブである〔50〕記載の組み合わせ。

〔52〕トリフルリジンの投与日における1日投与量が、単独で投与する場合における推奨用量の50～115%である〔42〕～〔44〕及び〔47〕～〔51〕のいずれかに記載の組み合わせ。

〔53〕トリフルリジンの投与日における1日投与量が $35 \sim 80 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ である〔42〕～〔44〕及び〔47〕～〔51〕のいずれかに記載の組み合わせ。

〔54〕対象となる癌が、消化器癌、肺癌又は乳癌である〔42〕～〔53〕のいずれかに記載の組み合わせ。

〔55〕対象となる癌が、大腸癌である〔42〕～〔54〕のいずれかに記載の組み合わせ。

〔56〕免疫調節剤の抗腫瘍効果の増強に使用するための、DNA機能障害剤。

〔57〕DNA機能障害剤の抗腫瘍効果の増強に使用するための、免疫調節剤。

〔58〕免疫調節剤を投与された癌患者の治療に使用するための、DNA機能障害剤。

〔59〕DNA機能障害剤を投与された癌患者の治療に使用するための、免疫調節剤。

〔60〕免疫調節剤と併用して腫瘍の治療に使用するための、DNA機能障

害剤。

〔61〕DNA機能障害剤と併用して腫瘍の治療に使用するための、免疫調節剤。

〔62〕腫瘍の治療方法であって、それを必要とする対象に、DNA機能障害剤と免疫調節剤の有効量を投与することを含む、方法。

〔63〕DNA機能障害剤が、トリフルリジンを含む薬剤、又はデオキシウリジントリホスファターゼ阻害薬及びフッ化ピリミジン系代謝拮抗薬を含む薬剤である〔62〕記載の方法。

〔64〕DNA機能障害剤が、トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比1：0.5で含有する配合剤である〔62〕又は〔63〕記載の方法。

〔65〕DNA機能障害剤が、(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩、及びフッ化ピリミジン系代謝拮抗薬を含む薬剤であ〔62〕又は〔63〕記載の方法。

〔66〕フッ化ピリミジン系代謝拮抗薬が、テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムをモル比1：0.4：1で含有する配合剤、又はカペシタビンである〔65〕記載の方法。

〔67〕免疫調節剤が、PD-1経路アンタゴニスト、ICOS経路アゴニスト、CTLA-4経路アンタゴニスト、CD28経路アゴニスト又はこれらの組み合わせである〔62〕～〔66〕のいずれかに記載の方法。

〔68〕PD-1経路アンタゴニストが、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗PD-L2抗体又はこれらの組み合わせである〔67〕記載の方法。

〔69〕抗PD-1抗体がニボルマブ又はペムブロリズマブであり、抗PD-L1抗体がアテゾリズマブ、デュルバルマブ又はアベルマブである〔68〕記載の方法。

〔70〕CTLA-4経路アンタゴニストが、抗CTLA-4抗体である〔67〕記載の方法。

〔71〕抗CTLA-4抗体がイピリマブ又はトレメリマブである〔70〕記載の方法。

〔72〕トリフルリジンの投与日における1日投与量が、単独で投与する場合における推奨用量の50～115%である〔62〕～〔64〕及び〔67〕～〔71〕のいずれかに記載の方法。

〔73〕トリフルリジンの投与日における1日投与量が35～80mg/m²/dayである〔62〕～〔64〕及び〔67〕～〔71〕のいずれかに記載の方法。

〔74〕対象となる癌が、消化器癌、肺癌又は乳癌である〔62〕～〔73〕のいずれかに記載の方法。

〔75〕対象となる癌が、大腸癌である〔62〕～〔74〕のいずれかに記載の方法。

〔76〕免疫調節剤の抗腫瘍効果の増強方法であって、それを必要とする対象に、DNA機能障害剤の有効量を投与することを含む、方法。

〔77〕DNA機能障害剤の抗腫瘍効果の増強方法であって、それを必要とする対象に、免疫調節剤の有効量を投与することを含む、方法。

〔78〕免疫調節剤を投与された癌患者の治療方法であって、それを必要とする対象に、DNA機能障害剤の有効量を投与することを含む、方法。

〔79〕DNA機能障害剤を投与された癌患者の治療方法であって、それを必要とする対象に、免疫調節剤の有効量を投与することを含む、方法。

〔80〕免疫調節剤と併用して腫瘍を治療する方法であって、それを必要とする対象に、DNA機能障害剤の有効量を投与することを含む、方法。

〔81〕DNA機能障害剤と併用して腫瘍を治療する方法であって、それを必要とする対象に、免疫調節剤の有効量を投与することを含む、方法。

発明の効果

[0011] 本発明の抗腫瘍剤によれば、副作用の発症を抑えつつ、高い抗腫瘍効果（特に、腫瘍縮小効果、腫瘍増殖遅延効果（延命効果））を奏する癌治療を行うことが可能である。ひいては、癌患者の長期間の生存をもたらす。

図面の簡単な説明

- [0012] [図1]マウス大腸がん (CMT-93) に対するAnti-mouse PD-1 抗体単独投与群の抗腫瘍効果
- [図2]マウス大腸がん (CMT-93) に対するAnti-mouse PD-1 抗体単独投与群の体重変化
- [図3]マウス大腸がん (CMT-93) に対するFTD・TPI 配合剤とAnti-mouse PD-1 抗体の併用効果
- [図4]マウス大腸がん (CMT-93) に対するFTD・TPI 配合剤とAnti-mouse PD-1 抗体を併用した併用投与群の体重変化
- [図5]マウス大腸がん (CMT-93) に対するFTD・TPI 配合剤とAnti-mouse PD-1 抗体の併用効果; Control
- [図6]マウス大腸がん (CMT-93) に対するFTD・TPI 配合剤とAnti-mouse PD-1 抗体の併用効果; Anti-mouse PD-1 antibody 0.1 mg/body/day
- [図7]マウス大腸がん (CMT-93) に対するFTD・TPI 配合剤とAnti-mouse PD-1 抗体の併用効果; FTD・TPI 75 mg/kg/day
- [図8]マウス大腸がん (CMT-93) に対するFTD・TPI 配合剤とAnti-mouse PD-1 抗体の併用効果; FTD・TPI 100 mg/kg/day
- [図9]マウス大腸がん (CMT-93) に対するFTD・TPI 配合剤とAnti-mouse PD-1 抗体の併用効果; FTD・TPI 150 mg/kg/day
- [図10]マウス大腸がん (CMT-93) に対するFTD・TPI 配合剤とAnti-mouse PD-1 抗体の併用効果; Anti-mouse PD-1 antibody 0.1 mg/body/day+FTD・TPI 75 mg/kg/day
- [図11]マウス大腸がん (CMT-93) に対するFTD・TPI 配合剤とA

nt i - m o u s e PD-1 抗体の併用効果; A n t i - m o u s e PD-1 a n t i b o d y 0.1 m g / b o d y / d a y + F T D · T P I 100 m g / k g / d a y

[図12]マウス大腸がん (CMT-93) に対する F T D · T P I 配合剤と A n t i - m o u s e PD-1 抗体の併用効果; A n t i - m o u s e PD-1 a n t i b o d y 0.1 m g / b o d y / d a y + F T D · T P I 150 m g / k g / d a y

[図13]マウス大腸がん (CMT-93) に対する F T D · T P I 配合剤と A n t i - m o u s e PD-1 抗体を併用した併用投与群の体重変化

[図14]マウス大腸がん (CMT-93) に対する F T D · T P I 配合剤と A n t i - m o u s e PD-L1 抗体の併用効果

[図15]マウス大腸がん (CMT-93) に対する F T D · T P I 配合剤と A n t i - m o u s e PD-L1 抗体を併用した併用投与群の体重変化

[図16]マウス大腸がん (CMT-93) に対する S-1 + 化合物1 と A n t i - m o u s e PD-1 抗体の併用効果

[図17]マウス大腸がん (CMT-93) に対する S-1 + 化合物1 と A n t i - m o u s e PD-1 抗体を併用した併用投与群の体重変化

発明を実施するための形態

[0013] 本発明は、DNA機能障害剤（特に F T D · T P I 配合剤）と、免疫調節剤（特に抗 PD-1 抗体）を併用投与することを特徴とする抗腫瘍剤、抗腫瘍効果増強剤、キット製剤及びこれらの剤の使用、腫瘍治療方法、並びに、抗腫瘍効果増強方法に関する。

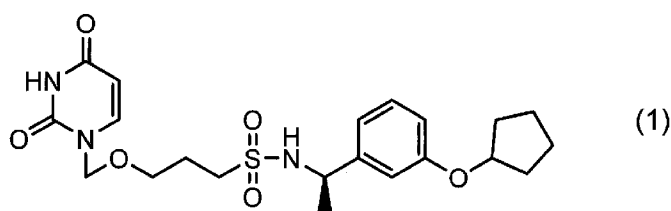
[0014] 本発明における DNA機能障害剤とは、腫瘍細胞の DNA への誤った核酸塩基の取り込みを増加させることにより、DNA の機能障害を引き起こし、抗腫瘍効果を発揮する薬剤を指す。

具体的な DNA機能障害剤としては、F T D を含有する薬剤、及び d U T P a s e 阻害薬とフッ化ピリミジン系代謝拮抗薬を含有する薬剤が挙げられる。

本発明におけるFTDを含有する薬剤としては、FTD及びTPIを含有する配合剤が挙げられ、FTD及びTPIをモル比1:0.5で含有する配合剤が好ましい。FTD及びTPIはそれぞれ公知の化合物であり、例えば、国際公開第96/30346号パンフレットに記載の方法に従って合成することができる。また、FTD及びTPIをモル比1:0.5で含有する配合剤も公知である（非特許文献1及び2）。また、FTD・TPI配合剤は、日本及び米国において進行・再発の結腸直腸癌の治療剤として承認されており、その用法用量はFTDとして70mg/m²/dayを、1日2回、5日間連続経口投与したのち2日間休薬する。これを2回繰り返したのち14日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す、と定義されている。

[0015] 本発明の「dUTPase阻害薬及びフッ化ピリミジン系代謝拮抗薬を含有する薬剤」における「dUTPase阻害薬」としては、dUTPaseの阻害活性を有する化合物であれば特に制限されない。好ましくは下記式(1)で表される(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド（以下、「化合物1」とも称す）又はその薬学的に許容される塩が挙げられる。化合物1には、光学異性体も含まれ、水和物も含まれる。

[0016] [化1]



[0017] 化合物1は、優れたdUTPase阻害活性を有する公知化合物であり、例えば、国際公開第2009/147843号パンフレットに記載の方法に従って合成することができる。また、化合物1は、5-FUなどのフッ化ピリミジン系代謝拮抗薬の抗腫瘍効果を増強することが知られている（国際公開第2011/065541号パンフレット）。

[0018] 本発明の「d U T P a s e阻害薬及びフッ化ピリミジン系代謝拮抗薬を含有する薬剤」における「フッ化ピリミジン系代謝拮抗薬」としては、フッ化ピリミジン構造を有し、細胞内で5-FUとして抗腫瘍効果を発揮するものであれば特に制限はなく、5-FU、その誘導体及びそのプロドラッグが含まれる。具体的には、5-FU、テガフル、テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムをモル比1:0.4:1で含有する配合剤（以下、「テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤」、「S-1」とも称す。）、テガフル及びウラシルをモル比1:4で含有する配合剤（以下、「テガフル・ウラシル配合剤」、「UFT」とも称す。）、カペシタビン、ドキシフルリジン、5-フルオロ-2'-デオキシウリジン（FdUrd）、カルモフルなどが挙げられ、5-FU、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤、テガフル・ウラシル配合剤及びカペシタビンが好ましく、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤及びカペシタビンがより好ましく、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤が特に好ましい。

[0019] 本発明における免疫調節剤は、癌患者の生体内における抗腫瘍免疫応答を誘導させ、腫瘍の免疫逃避を制御する作用を有するものである。

このようなものとしては、C o s t i m u l a t o r y分子（刺激性の共刺激分子）の機能を促進する物質、或いはC o i n h i b i t o r y分子（抑制性の共刺激分子）の機能を抑制する物質が挙げられる。現在、B7 f a m i l yとC D 2 8 f a m i l yは数多く同定され、本発明では特に限定されることなくこれらをターゲットにした物質を用いることができる。例えば、PD-1経路アンタゴニスト、ICOS経路アゴニスト、CTLA-4経路アンタゴニスト、CD28経路アゴニスト、BTLA経路アンタゴニスト等が挙げられる。

本発明において、好ましくはPD-1経路アンタゴニスト、ICOS経路アゴニスト、CTLA-4経路アンタゴニスト、CD28経路アゴニスト又はこれらの組み合わせであり、より好ましくはPD-1経路アンタゴニスト

又はCTLA-4経路アンタゴニストであり、副作用抑制の観点から、さらにより好ましくはPD-1経路アンタゴニストである。

[0020] PD-1経路アンタゴニストは、T細胞上に発現するPD-1や、そのリガンドであるPD-L1又はPD-L2による免疫抑制シグナルを阻害するものであり、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗PD-L2抗体、PD-1細胞外ドメイン、PD-L1細胞外ドメイン、PD-L2細胞外ドメイン、PD-1-Ig（PD-1細胞外ドメインとIgのFc領域との融合タンパク質）、PD-L1-Ig、PD-L2-Igが好ましく、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗PD-L2抗体がより好ましく、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体がより好ましい。なかでも、好ましくは抗PD-1抗体である。

また、CTLA-4経路アンタゴニストは、T細胞上に発現するCTLA-4や、そのリガンドであるB7-1（CD80）やB7-2（CD86）による免疫抑制シグナルを阻害するものであり、抗CTLA-4抗体、CTLA-4細胞外ドメイン、CTLA-4-Ig、抗B7-1/CD80抗体、抗B7-2/CD86抗体が好ましく、抗CTLA-4抗体、CTLA-4-Igがより好ましい。なかでも、好ましくは抗CTLA-4抗体である。

[0021] これらの抗体は、ヒト由来抗体、マウス由来抗体、ラット由来抗体、ウサギ由来抗体、ヤギ由来抗体、ラマ由来抗体、ニワトリ由来抗体のいずれの抗体でもよく、さらにそれらのポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、完全型若しくは短縮型（例えば、F(ab')₂、Fab'、Fab又はFv断片）抗体、キメラ化抗体、ヒト化抗体又は完全ヒト型抗体のいずれのものでよい。

好ましくは、ヒト化抗体又は完全ヒト型抗体であり、モノクローナル抗体である。

[0022] 本発明における抗PD-1抗体としては、具体的には、ニボルマブ又はペムブロリズマブが挙げられ、ニボルマブが好ましい。

本発明における抗PD-L1抗体としては、具体的には、アテゾリズマブ、デュルバルマブ又はアベルマブが挙げられ、アテゾリズマブが好ましい。

本発明における抗CTLA-4抗体としては、具体的には、イピリムマブ又はトレメリマブが挙げられ、イピリムマブが好ましい。

本発明におけるCTLA-4-Igとしては、具体的には、アバタセプトが挙げられる。

これらの抗体は、通常公知の抗体作製方法により製造でき、たとえば、前記特許文献2の方法によって製造することができる。

また、抗PD-1抗体は、ニボルマブ又はペムブロリズマブとして、抗PD-L1抗体は、アテゾリズマブ、デュルバルマブ又はアベルマブとして、抗CTLA-4抗体は、イピリムマブ又はトレメリマブとして、CTLA-4-Igは、アバタセプトとして既に販売され、また販売予定であり、これを用いることもできる。

[0023] 本発明において、DNA機能障害剤の投与日における1日あたりの投与量としては、FTD・TPI配合剤（FTDとTPIとのモル比が1：0.5）の場合、FTD・TPI配合剤による免疫調節剤の抗腫瘍効果の増強作用の観点から、FTD・TPI配合剤を単独で投与する場合における推奨用量の50～115%が好ましく、50～100%がより好ましく、67～100%がより好ましく、100%が特に好ましい。具体的には、ヒトにおけるFTD・TPI配合剤を単独で投与する場合の推奨用量は、上述のとおり日本において承認を受けた投与量であるFTDとして70mg/m²/dayであることから、本発明におけるFTD・TPI配合剤の投与日における1日あたりの投与量は、FTDとして35～80mg/m²/dayが好ましく、35～70mg/m²/dayがより好ましく、50～70mg/m²/dayがより好ましく、70mg/m²/dayが特に好ましい。

[0024] また、DNA機能障害剤が化合物1又はその薬学的に許容される塩、及びテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤を含有する薬剤である場合、化合物1の投与日における1日あたりの投与量は、12～1200m

$\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ が好ましく、 $120\sim600\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ がより好ましく、 $240\sim480\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ が特に好ましい。また、化合物1の投与日における1日あたりの投与量を患者個体あたりで規定する場合、 $20\sim2000\text{mg}/\text{body}/\text{day}$ が好ましく、 $200\sim1000\text{mg}/\text{body}/\text{day}$ がより好ましく、 $400\sim800\text{mg}/\text{body}/\text{day}$ が特に好ましい。

また、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤の投与日における1日あたりの投与量は、テガフル量として $10\sim200\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ が好ましく、 $20\sim80\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ がより好ましく、 $40\sim72\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ が特に好ましい。

また、DNA機能障害剤が化合物1又はその薬学的に許容される塩、及びカペシタビンを含む薬剤である場合、化合物1の投与日における1日あたりの投与量は、 $12\sim3000\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ が好ましく、 $240\sim1200\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ がより好ましく、 $480\sim720\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ が特に好ましい。また、化合物1の投与日における1日あたりの投与量を患者個体あたりで規定する場合、 $20\sim5000\text{mg}/\text{body}/\text{day}$ が好ましく、 $400\sim2000\text{mg}/\text{body}/\text{day}$ がより好ましく、 $800\sim1200\text{mg}/\text{body}/\text{day}$ が特に好ましい。

また、カペシタビンの投与日における1日あたりの投与量は、 $200\sim3000\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ が好ましく、 $480\sim1400\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ がより好ましく、 $600\sim900\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ が特に好ましい。

[0025] なお、ここで患者に対する投与量は、患者の身長及び体重から算出された体表面積（BSA）により決定することができる。体表面積の計算方法としては、患者の人種、性別、健康状態、症状等により適宜慣用の方法が用いられるが、例えば、下記1～6のような計算式が挙げられ、好ましくは下記1または2（a）である。

1. The Mosteller formula (N Engl J Med 1987 Oct 22; 317 (17): 1098 (letter

) 参照)

$$BSA (m^2) = ([身長 (cm) \times 体重 (kg)] / 3600) 1 / 2$$

2. The DuBois and DuBois formula (Arch Int Med 1916 17:863-71; J Clin Anesth. 1992; 4 (1) : 4-10 参照)

$$(a) BSA (m^2) = 0.20247 \times 身長 (m)^{0.725} \times 体重 (kg)^{0.425}$$

$$(b) BSA (m^2) = 0.007184 \times 身長 (cm)^{0.725} \times 体重 (kg)^{0.4}$$

25

3. The Haycock formula (The Journal of Pediatrics 1978 93:1:62-66 参照)

$$BSA (m^2) = 0.024265 \times 身長 (cm)^{0.3964} \times 体重 (kg)^{0.5378}$$

4. The Gehan and George formula (Cancer Chemother Rep 1970 54:225-35 参照)

$$BSA (m^2) = 0.0235 \times 身長 (cm)^{0.42246} \times 体重 (kg)^{0.51456}$$

5. The Boyd formula (Minneapolis: university of Minnesota Press, 1935 参照)

$$BSA (m^2) = 0.0003207 \times 身長 (cm)^{0.3} \times 体重 (grams)^{(0.7285 - (0.0188 \times \text{LOG}(grams)))}$$

6. The Fujimoto formula (Nihon Eisei gaku Zasshi, 1968 23 (5) : 443-450 参照)

$$BSA (m^2) = 0.008883 \times 身長 (cm)^{0.663} \times 体重 (kg)^{0.444}$$

例えば、身長175cm、体重70kgの癌患者の体表面積を上記1の計算式を用いて計算した場合、体表面積は $([175 (cm) \times 70 (kg)] / 3600) 1 / 2 = 1.84 (m^2)$ と算出される。当該患者において投与量を $60 mg / m^2 / day$ とする場合は、 $1.84 \times 60 = 111 mg$ となり、1日合計投与量は約110mgと設定される。

[0026] 本発明において、免疫調節剤の投与日における1日あたりの投与量として

は、DNA機能障害剤による免疫調節剤の抗腫瘍効果の増強作用の観点から、免疫調節剤を単独で投与する場合における推奨用量の50～100%が好ましく、100%がより好ましい。

具体的には、ニボルマブを単独で投与する場合の推奨用量は、日本において承認を受けた投与量である1回2mg/kg（体重）であることから、本発明におけるニボルマブの投与日における1日あたりの投与量は、1回1～2mg/kg（体重）が好ましく、より好ましくは1回2mg/kg（体重）である。

アテゾリズマブを単独で投与する場合の推奨用量は、米国において承認を受けた投与量である1回1200mgであることから、本発明におけるアテゾリズマブの投与日における1日あたりの投与量は、1回600～1200mgが好ましく、より好ましくは1回1200mgである。

なお、本発明において「推奨用量」とは、臨床試験などにより決定された、重篤な副作用を発症せずに安全に使用できる範囲で、最大の治療効果をもたらす投与量であり、具体的には、日本独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA；Pharmaceuticals and Medical Devices Agency）、米国食品医薬品局（FDA；Food and Drug Administration）、欧州医薬品庁（EMA；European Medicines Agency）等の公的機関や団体により承認・推奨・勧告され、添付文書・インタビューフォーム・治療ガイドライン等に記載された投与量があげられ、PMDA、FDA又はEMAのいずれかの公的機関により承認された投与量が好ましい。

[0027] 本発明の抗腫瘍剤の投与スケジュールは、癌種や病期等に応じて適宜選択しうる。

FTD・TPI配合剤の場合は、5日間連日投与と2日間休薬を2回繰り返した後、2週間休薬する投与スケジュール、又は5日間連日投与と9日間休薬を2回繰り返す投与スケジュールが好ましい。

化合物1又はその薬学的に許容される塩、テガフル・ギメラシル・オテ

ラシルカリウム配合剤及びカペシタビンの場合は、1～4週間投与と1～2週間休薬を繰り返す投与スケジュールが好ましく、2～3週間投与と1週間休薬を繰り返す投与スケジュールがより好ましく、2週間投与と1週間休薬を繰り返す投与スケジュールが特に好ましい。

ニボルマブ又はアテゾリズマブの場合は、3週間間隔で投与する投与スケジュールが好ましい。

[0028] 本発明の抗腫瘍剤の1日の投与回数は、癌種や病期等に応じて適宜選択しうる。

F T D・T P I 配合剤の場合は1日2回、化合物1又はその薬学的に許容される塩、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤及びカペシタビンの場合は1日2回、ニボルマブ又はアテゾリズマブの場合は1日1回が好ましい。

本発明のDNA機能障害剤及び免疫調節剤の投与順序は、癌種や病期等に応じて適宜選択しうるが、どちらを先に投与しても、同時に投与しても構わない。

[0029] 本発明の抗腫瘍剤の対象となる癌としては、具体的には、頭頸部癌、消化器癌（食道癌、胃癌、十二指腸癌、肝臓癌、胆道癌（胆嚢・胆管癌など）、膵臓癌、小腸癌、大腸癌（結腸直腸癌、結腸癌、直腸癌など）など）、肺癌（非小細胞肺癌、小細胞肺癌）、乳癌、卵巣癌、子宮癌（子宮頸癌、子宮体癌など）、腎癌、膀胱癌、前立腺癌、皮膚癌等が挙げられる。なお、ここで癌には、原発巣のみならず、他の臓器（肝臓など）に転移した癌をも含む。このうち、抗腫瘍効果と副作用の観点から、頭頸部癌、消化器癌、肺癌、乳癌、腎癌、皮膚癌が好ましく、消化器癌、肺癌又は乳癌がより好ましく、大腸癌、胃癌又は肺癌がより好ましく、大腸癌が特に好ましい。また、本発明の抗腫瘍剤は、腫瘍を外科的に摘出した後に再発防止のために行われる術後補助化学療法に用いるものであっても、腫瘍を外科的に摘出するために事前行われる術前補助化学療法であってもよい。

[0030] 各有効成分で投与方法や投与スケジュールが異なり、DNA機能障害剤と

免疫調節剤の全ての有効成分を一つの剤形にまとめて製剤化することはできない場合、本発明の抗腫瘍剤は各有効成分を複数の剤形に分けて製剤化することが好ましい。即ち、F T D ・ T P I 配合剤、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤の場合は配合剤として、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩、カペシタビン、抗 P D - 1 抗体、抗 P D - L 1 抗体又は抗 C T L A - 4 抗体は単剤として製剤化することが好ましい。

[0031] また、本発明の投与量によって各有効成分が投与される限り、各製剤を併用投与に適した 1 個のパッケージにまとめて製造販売してもよく、また各製剤を別個のパッケージに分けて製造販売してもよい。

[0032] 本発明の抗腫瘍剤の投与形態としては特に制限は無く、治療目的に応じて適宜選択でき、具体的には経口剤（錠剤、被覆錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、液剤など）、注射剤、坐剤、貼付剤、軟膏剤等が例示できる。F T D ・ T P I 配合剤、化合物 1 又はその薬学的に許容される塩、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤、カペシタビンの場合は経口剤が好ましい。抗 P D - 1 抗体、抗 P D - L 1 抗体又は抗 C T L A - 4 抗体の場合は、上記の投与形態が挙げられ、注射剤が好ましい。

[0033] 本発明における抗腫瘍剤は、D N A 機能障害剤についても免疫調節剤についてもその投与形態に応じて、薬学的に許容される担体を用いて、通常公知の方法により調製することができる。斯かる担体としては、通常の薬剤に汎用される各種のもの、例えば賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、希釈剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、p H 調整剤、緩衝剤、安定化剤、着色剤、矯味剤、矯臭剤等を例示できる。

[0034] 本発明はまた、癌患者に対する免疫調節剤の抗腫瘍効果を増強するための D N A 機能障害剤を含む抗腫瘍効果増強剤に関する。当該抗腫瘍効果増強剤は、上記抗腫瘍剤の製剤形態を有する。

本発明はまた、癌患者に対する D N A 機能障害剤の抗腫瘍効果を増強するための免疫調節剤を含む抗腫瘍効果増強剤に関する。当該抗腫瘍効果増強剤は、上記抗腫瘍剤の製剤形態を有する。

[0035] 本発明はまた、免疫調節剤を投与された癌患者を治療するためのDNA機能障害剤を含む抗腫瘍剤に関する。当該抗腫瘍剤は、上記の製剤形態を有する。

本発明はまた、DNA機能障害剤を投与された癌患者を治療するための免疫調節剤を含む抗腫瘍剤に関する。当該抗腫瘍剤は、上記の製剤形態を有する。

「治療」には、腫瘍を外科的に摘出した後に再発防止のために行われる術後補助化学療法、腫瘍を外科的に摘出するために事前行われる術前補助化学療法が含まれる。

本発明はまた、癌患者に対する免疫調節剤と併用することを特徴とする、DNA機能障害剤を含む抗腫瘍剤に関する。当該抗腫瘍剤は、上記の製剤形態を有する。

本発明はまた、癌患者に対するDNA機能障害剤と併用することを特徴とする、免疫調節剤を含む抗腫瘍剤に関する。当該抗腫瘍剤は、上記の製剤形態を有する。

[0036] 本発明はまた、DNA機能障害剤を含む抗腫瘍剤と、癌患者に対してDNA機能障害剤と免疫調節剤が併用投与されることを記載した使用説明書を含むキット製剤に関する。ここで「使用説明書」とは、上記投与量が記載されたものであればよく、法的拘束力の有無を問わないが、上記投与量が推奨されているものが好ましい。具体的には、添付文書、パンフレット等が例示される。また、使用説明書を含むキット製剤とは、キット製剤のパッケージに使用説明書が印刷・添付されているものであっても、キット製剤のパッケージに抗腫瘍剤とともに使用説明書が同封されているものであってもよい。

実施例

[0037] 次に実施例及び参考例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら限定されるものではなく、多くの変形が本発明の技術的思想内で当分野において通常の知識を有する者により可能である。

[0038] 参考例 1

ヒト大腸癌株 (KM20C) の培養細胞 (1×10^7 cells/マウス) を5～6週齢のBALB/cAJcl-nuマウスの腹腔内に移植した。各群の平均体重が均等になるようにマウスを割り付け、群分け ($n = 10$) を実施した日をDay 0とした。

FTD・TPI配合剤 (FTDとTPIとのモル比1:0.5の混合物、以下同じ) は、FTDとして、75、100、150、300及び450 mg/kg/dayとなるよう調製した。薬剤の投与はDay 3から開始し、FTD・TPI配合剤は5日間連日経口投与・2日間休薬を6週間行った。

抗腫瘍効果の指標として、各群のマウスの生存数を確認し、各群の生存期間、延命率を比較した。延命率 (ILS; Increased Life Span) は以下のように計算した。

[0039] [数1]

$$\text{ILS (\%)} = \left[\left\{ \left(\text{投与群の平均生存期間} \right) / \left(\text{無処置群の平均生存期間} \right) \right\} - 1 \right] \times 100$$

[0040] 結果を表1に示す。

[0041] [表1]

群	用量 (FTD換算・ mg/kg/day)	平均生存期間(day) Mean ± SD	ILS (%)
無処置	—	40.0 ± 4.3	—
FTD・TPI 配合剤	75	50.0 ± 9.1	25.0
FTD・TPI 配合剤	100	75.8 ± 42.6	89.5
FTD・TPI 配合剤	150	125.7 ± 64.8	214.3
FTD・TPI 配合剤	300	75.6 ± 17.5	89.0
FTD・TPI 配合剤	450	54.1 ± 18.3	35.3

[0042] 表1に記載のように、FTD・TPI配合剤は、FTD量で75～450 mg/kg/dayの全ての群で生存期間の延長効果が認められ、そのうち

150 mg/kg/dayの群で最も生存期間が長かったことから、マウスにおけるFTD・TP1配合剤の推奨投与量 (RD; recommended Dose) は、FTDとして150 mg/kg/dayである。つまり、FTD・TP1配合剤は、少なくともRDの50%~300%の投与量において生存期間の延長効果を発揮することが示された。

一方、ヒトにおけるFTD・TP1配合剤の単独で投与する場合のRDは、FTDとして70 mg/m²/dayであることが知られている。よって、FTD・TP1配合剤のFTDとしての投与量は、マウスにおける150 mg/kg/dayと、ヒトにおける70 mg/m²/dayが相当する。

[0043] 参考例2

マウス大腸がん株 (CMT-93) を生後5~6週齢のC57BL/6マウスの右側胸部に移植した。腫瘍移植後に腫瘍の長径 (mm) 及び短径 (mm) を測定し、腫瘍体積 (TV; tumor volume) を算出後、各群の平均TVが均等になるように各群にマウスを割り付け、群分け (n=6) を実施した日をDay 0とした。

Anti-mouse PD-1抗体 (clone RMP1-14、BioXCell社、以下同じ) は、マウスにおいて抗腫瘍効果が報告されている用量である0.1 mg/body/dayとなるように調製した (Clin Cancer Res. 2013 Oct 15; 19(20): 5626-35.)。Anti-mouse PD-1抗体はDay 1、Day 5及びDay 9に腹腔内投与した。

抗腫瘍効果の指標として、各群でDay 0、4、8、11、15、18、22、25、28におけるTVを算出し、下記式によりDay 0に対する相対腫瘍体積 (RTV; relative tumor volume) を求め、無処置群 (control) のRTVと比較した。

[0044] [数2]

$$TV \text{ (mm}^3\text{)} = (\text{長径} \times \text{短径}^2) / 2$$

$$RTV = (\text{Day 28におけるTV}) / (\text{Day 0におけるTV})$$

[0045] 上記R T Vを各測定日についてプロットし、無処置群及びA n t i - m o u s e P D - 1 抗体単独投与群のR T Vの経日的推移を比較した結果を図1に示す。

[0046] また、D a y 2 8におけるR T V値に基づく腫瘍増殖抑制割合（T G I ; T u m o r g r o w t h i n h i b i t i o n r a t e）は、下記式により算出した。

[0047] [数3]

$$T G I (\%) = [1 - (\text{処置群の平均R T V値}) / (\text{無処置群の平均R T V値})] \times 100$$

[0048] 単剤での効果の評価判定は、単独投与群の平均R T V値が無処置群（c o n t r o l）群の平均R T V値より統計学的に有意（C l o s e d t e s t i n g p r o c e d u r e ; I n t e r s e c t i o n - U n i o n T e s t $p < 0.01$ ）に小さい場合に増強効果ありとして判定した。
結果を表2に示した。

[0049]

[表2]

Drug	Dose	Treatment	TV ^{a)} (mm ³ , mean ± SD)	RTV ^{b)} (mean ± SD)	TGI ^{c)} (%)
Control	-	Day1~14, p.o.	574.76 ± 102.51	7.85 ± 1.68	-
Anti-mousePD-1 antibody	0.1 mg/body/day	Day1, 5, 9, i.p.	78.16 ± 12.55	1.07 ± 0.21 **	86.4

**: p<0.01 with Aspin-Welch's t-test as compared with the control group.

a) : Tumor volume (TV) on Day 28 was calculated according to the following formula: $TV = (\text{length}) \times (\text{width}) \times (\text{width}) / 2$
b) : Relative tumor volume (RTV) on Day 28 was calculated as the ratio of TV on Day 28 to that on Day 0 according to the following formula:
 $RTV = (TV \text{ on Day 28}) / (TV \text{ on Day 0})$
c) : Tumor growth inhibition rate (TGI) on Day 28 on the basis of RTV was calculated according to the following formula:
 $TGI (\%) = [(\text{mean RTV of the control group}) - (\text{mean RTV of the treated group})] / (\text{mean RTV of the control group}) \times 100$
SD: standard deviation
Control group was given the vehicle for FTD・TPI

[0050] 一方、薬剤投与による全身毒性を表す指標として、体重変化率（BWC ; Body Weight Change）を使用した。BWCは、以下の式に従って算出し、平均BWC値を図2及び表3に示した。

[0051] [数4]

$$\text{BWC (\%)} = ([(\text{Day 28におけるマウス体重}) - (\text{Day 0におけるマウス体重})] / (\text{Day 0におけるマウス体重})) \times 100$$

[0052]

[表3]

Drug	Dose	Treatment	No. of Animals	No. of Death	BWC ^{a)} (%, mean±SD)
Control	-	Day1~14, p.o.	6	0	16.87 ± 3.73
Anti-mousePD-1 antibody	0.1 mg/body/day	Day1, 5, 9, i.p.	6	0	11.88 ± 2.07

**: p<0.01 with Aspin-Welch's *t*-test as compared with the control group.

a) : Body weight change (BWC, %; mean±SD) on Day 28 were calculated according to the following formula:

BWC (%) = [(BW on Day 28) - (BW on Day 0)] / (BW on Day 0) × 100

SD: standard deviation

Control group was given the vehicle for FTD・TPI

[0053] 図1、図2、表2及び表3のとおり、Anti-mousePD-1抗体

が0.1 mg/body/dayのときに、統計上有意な抗腫瘍効果を示した。また、Anti-mouse PD-1 抗体単独投与群において、-20%を超える重篤な体重減少は見られず、許容できる副作用であった。

[0054] 実施例1 FTD・TPI 配合剤とAnti-mouse PD-1 抗体の併用

マウス大腸がん株 (CMT-93) を生後5~6週齢のC57BL/6マウスの右側胸部に移植した。腫瘍移植後に腫瘍の長径 (mm) 及び短径 (mm) を測定し、腫瘍体積 (TV) を算出後、各群の平均TVが均等になるように各群にマウスを割り付け、群分け (n=6) を実施した日をDay 0とした。

FTD・TPI 配合剤は、FTDの投与量として150 mg/kg/dayとなるように調製した。Anti-mouse PD-1 抗体は0.1 mg/body/dayとなるように調製した。FTD・TPI 配合剤はDay 1-14に連日経口投与し、Anti-mouse PD-1 抗体はDay 1、Day 5及びDay 9に腹腔内投与した。

抗腫瘍効果の指標として、各群でDay 0、4、7、11、15、18、22、26、28におけるTVを算出し、上記式によりDay 0に対する相対腫瘍体積 (RTV) を求め、無処置群 (control) のRTVと比較した。

上記RTVを各測定日についてプロットし、無処置群、FTD・TPI 配合剤投与群、Anti-mouse PD-1 抗体単独投与群及びFTD・TPI 配合剤とAnti-mouse PD-1 抗体の併用投与群の経日的推移を比較した結果を図3に示す。

また、Day 28におけるRTV値に基づく腫瘍増殖抑制割合 (TGI) を算出した。

[0055] 併用投与群の平均RTV値が、個々の単独投与群の平均RTV値より統計学的に有意 (Closed testing procedure; Intersection-Union Test $p < 0.01$) に小さい場合

に増強効果ありとして判定した。

結果を表 4 に示した。

[0056]

[表4]

Drug	Dose	Treatment	No. of Animals	No. of Death	TV ^{a)} (mm ³ , mean ± SD)	RTV ^{b)} (mean ± SD)	TGI ^{c)} (%)
Control	-	Day1~14, p.o.	6	0	598.94 ± 84.67	5.05 ± 0.49	-
Anti-mouse PD-1 antibody	0.1 mg/body/day	Day1, 5, 9, i.p.	6	0	77.85 ± 12.73	0.68 ± 0.11	86.5
FTD-TPI	150 mg/kg/day	Day1~14, p.o.	6	0	283.48 ± 72.79	2.45 ± 0.60	51.5
Anti-mouse PD-1 antibody +FTD-TPI	0.1 mg/body/day +150 mg/kg/day	Day1, 5, 9, i.p. +Day1~14, p.o.	6	0	9.87 ± 2.98	0.09 ± 0.03	98.2

** : p<0.01 with Aspin-Welch's *t*-test as compared with the control group.

: p<0.01 with Aspin-Welch's *t*-test as compared with the Anti-mouse PD-1 group.

\$\$: p<0.01 with Aspin-Welch's *t*-test as compared with the FTD-TPI group.

a) : Tumor volume (TV) on Day 28 was calculated according to the following formula: $TV = (\text{length}) \times (\text{width}) \times (\text{width}) / 2$

b) : Relative tumor volume (RTV) on Day 28 was calculated as the ratio of TV on Day 28 to that on Day 0 according to the following formula:

$$RTV = (TV \text{ on Day 28}) / (TV \text{ on Day 0})$$

c) : Tumor growth inhibition rate (TGI) on Day 28 on the basis of RTV was calculated according to the following formula:

$$TGI (\%) = [(\text{mean RTV of the control group}) - (\text{mean RTV of the treated group})] / (\text{mean RTV of the control group}) \times 100$$

SD: standard deviation

Control group was given the vehicle for FTD-TPI

[0057] 一方、薬剤投与による全身毒性を表す指標として、体重変化率（BWC）

を算出し、平均BWC値を表5に、その経日変化を図4に示した。

[0058] [表5]

Drug	Dose	Treatment	No. of Animals	No. of Death	BWC ^{a)}	
					(%, mean±SD)	
Control	—	Day1~14, p.o.	6	0	10.79 ± 2.73	
Anti-mouse PD-1 antibody	0.1 mg/body/day	Day1, 5, 9, i.p.	6	0	11.46 ± 3.12	
FTD•TPI	150 mg/kg/day	Day1~14, p.o.	6	0	12.70 ± 4.84	
Anti-mouse PD-1 antibody +FTD•TPI	0.1 mg/body/day +150 mg/kg/day	Day1, 5, 9, i.p. +Day1~14, p.o.	6	0	10.48 ± 4.64	

**: p<0.01 with Aspin-Welch's *t*-test as compared with the control group.

a) : Body weight change (BWC, %; mean±SD) on Day 28 were calculated according to the following formula:

$$\text{BWC (\%)} = [(\text{BW on Day 28}) - (\text{BW on Day 0})] / (\text{BW on Day 0}) \times 100$$

SD: standard deviation

Control group was given the vehicle for FTD•TPI

[0059] 図3、図4、表4及び表5のとおり、FTD・TP1配合剤とAnti-mouse PD-1抗体の併用により、統計上有意な顕著に増強された抗腫瘍効果を確認した。

また、両薬剤の併用効果が相加的と仮定した場合に予測される併用時のTGIは93.4%であるのに対し、実際には98.2%とより優れた抗腫瘍効果が確認されたことから、FTD・TP1配合剤とAnti-mouse PD-1抗体の併用効果は相乗的であることが示された。

また、FTD・TP1配合剤とAnti-mouse PD-1抗体併用投与群において、-20%超える重篤な体重減少は見られず、許容できる副作用であった。

[0060] 実施例2 FTD・TP1配合剤とAnti-mouse PD-1抗体の併用

実施例1に準じて、マウス大腸がん株(CMT-93)を移植したマウスに対して、FTD・TP1配合剤を75、100、150mg/kg/day (FTDとして)、Anti-mouse PD-1抗体を0.1mg/body/day投与し、抗腫瘍効果と体重減少を測定した。結果を図5～13、表6及び表7に示す。

[0061]

[表6]

Drug	Dose	Treatment	No. of Animals	No. of Death	TV ^{a)} (mm ³ , mean ± SD)	RTV ^{b)} (mean ± SD)	TGI ^{c)} (%)
Control	—	Day1~14, p.o.	5	0	705.23 ± 63.01	6.35 ± 0.61	-
Anti-mouse PD-1 antibody	0.1 mg/body/day	Day1, 5, 9, i.p.	5	0	129.19 ± 51.89	1.16 ± 0.38	** 81.7
FTD•TPI	75 mg/kg/day	Day1~14, p.o.	5	0	469.25 ± 92.63	4.23 ± 0.61	** 33.4
FTD•TPI	100 mg/kg/day	Day1~14, p.o.	5	0	374.77 ± 43.77	3.42 ± 0.24	** 46.1
FTD•TPI	150 mg/kg/day	Day1~14, p.o.	5	0	282.79 ± 53.79	2.57 ± 0.35	** 59.5
Anti-mouse PD-1 antibody + FTD•TPI	0.1 mg/body/day + 75 mg/kg/day	Day1, 5, 9, i.p. + Day1~14, p.o.	5	0	56.04 ± 12.67	0.52 ± 0.14	***\$ 91.8
Anti-mouse PD-1 antibody + FTD•TPI	0.1 mg/body/day + 100 mg/kg/day	Day1, 5, 9, i.p. + Day1~14, p.o.	5	0	29.18 ± 10.77	0.27 ± 0.09	***\$\$ 95.7
Anti-mouse PD-1 antibody + FTD•TPI	0.1 mg/body/day + 150 mg/kg/day	Day1, 5, 9, i.p. + Day1~14, p.o.	5	0	11.08 ± 2.39	0.10 ± 0.02	***\$\$\$ 98.4

**: p<0.01 with Aspin-Welch's *t*-test as compared with the Control group.

##: p<0.01 with Aspin-Welch's *t*-test as compared with the Anti-mouse PD-1 mAb group.

\$\$: p<0.05, p<0.01 with Aspin-Welch's *t*-test as compared with the FTD•TPI group.

a) : Tumor volume (TV) on Day 28 was calculated according to the following formula: $TV = (\text{length}) \times (\text{width}) \times (\text{width}) / 2$

b) : Relative tumor volume (RTV) on Day 28 was calculated as the ratio of TV on Day 28 to that on Day 0 according to the following formula:

$$RTV = (TV \text{ on Day 28}) / (TV \text{ on Day 0})$$

c) : Tumor growth inhibition rate (TGI) on Day 28 on the basis of RTV was calculated according to the following formula:

$$TGI (\%) = [(\text{mean RTV of the control group}) - (\text{mean RTV of the treated group})] / (\text{mean RTV of the control group}) \times 100$$

SD: standard deviation

Control group was given the vehicle for FTD•TPI

[表7]

Drug	Dose	Treatment	No. of Animals	No. of Death	BWC ^{a)} (%, mean±SD)
Control	—	Day1~14, p.o.	5	0	13.89 ± 2.25
Anti-mouse PD-1 antibody	0.1 mg/body/day	Day1, 5, 9, i.p.	5	0	15.23 ± 3.16
FTD・TPI	75 mg/kg/day	Day1~14, p.o.	5	0	13.51 ± 2.52
FTD・TPI	100 mg/kg/day	Day1~14, p.o.	5	0	13.40 ± 1.94
FTD・TPI	150 mg/kg/day	Day1~14, p.o.	5	0	11.51 ± 1.55
Anti-mouse PD-1 antibody + FTD・TPI	0.1 mg/body/day + 75 mg/kg/day	Day1, 5, 9, i.p. +Day1~14, p.o.	5	0	12.00 ± 1.83
Anti-mouse PD-1 antibody + FTD・TPI	0.1 mg/body/day + 100 mg/kg/day	Day1, 5, 9, i.p. +Day1~14, p.o.	5	0	10.71 ± 1.73
Anti-mouse PD-1 antibody + FTD・TPI	0.1 mg/body/day + 150 mg/kg/day	Day1, 5, 9, i.p. +Day1~14, p.o.	5	0	10.40 ± 2.34

**: p<0.01 with Aspin-Welch's *t*-test as compared with the Control group.

a) : Body weight change (BWC, %; mean±SD) on Day 28 were calculated according to the following formula:

$$\text{BWC (\%)} = \frac{[(\text{BW on Day 28}) - (\text{BW on Day 0})] / (\text{BW on Day 0}) \times 100}{\text{SD: standard deviation}}$$

SD: standard deviation

Control group was given the vehicle for FTD・TPI

[0063] 図5～13、表6及び表7のとおり、全てのFTD・TPI配合剤とAn

anti-mouse PD-1 抗体の併用群において統計上有意な顕著に増強された抗腫瘍効果を確認した。

また、両薬剤の併用効果が相加的と仮定した場合に予測される併用投与時の TGI は、FTD として 75、100、150 mg/kg/day の群でそれぞれ 87.8%、90.1%、92.6% であるのに対し、実際には 91.8%、95.7%、98.4% とより優れた抗腫瘍効果が確認されたことから、FTD・TPI 配合剤と anti-mouse PD-1 抗体の併用効果は相乗的であることが示された。

また、全ての併用投与群において、-20% 超える重篤な体重減少は見られず、許容できる副作用であった。

また、FTD 量を半量にしても、PD-1 抗体の抗腫瘍効果を有意に増強できたことは、予想外の結果であった。

また、FTD が 150 mg/kg/day の併用群においては、5 匹中 4 匹で腫瘍の消失が確認できた。これは併用時の抗腫瘍効果が非常に高いことを裏付けるものである。

[0064] 実施例 3 FTD・TPI 配合剤と anti-mouse PD-L1 抗体の併用

実施例 1 に準じて、マウス大腸がん株 (CMT-93) を移植したマウスに対して、FTD・TPI 配合剤を 150 mg/kg/day (FTD として)、anti-mouse PD-L1 抗体 (clone 10F.9G2、BioXCell 社、以下同じ) を 0.1、0.2 mg/body/day 投与し、抗腫瘍効果と体重減少を測定した。結果を図 14~15、表 8 及び表 9 に示す。

[0065]

[表8]

Drug	Dose	Treatment	No. of Animals	No. of Death	TV ^{a)} (mm ³ , mean ± SD)	RTV ^{b)} (mean ± SD)	TGI ^{c)} (%)
Control	-	Day1~14, p.o.	6	0	759.19 ± 134.59	7.58 ± 1.51	-
Anti-mousePD-L1 antibody 0.1mg/body/day	0.1mg/body/day	Day1, 5, 9, i.p.	6	0	409.24 ± 113.84	4.05 ± 0.95	**
Anti-mousePD-L1 antibody 0.2mg/body/day	0.2mg/body/day	Day1, 5, 9, i.p.	6	0	322.73 ± 83.63	3.24 ± 0.98	**
FTD-TPI 150 mg/kg/day	150 mg/kg/day	Day1~14, p.o.	6	0	357.40 ± 66.72	3.59 ± 0.84	**
Anti-mousePD-L1 antibody + FTD-TPI	0.1 mg/body/day + 150 mg/body/day	Day1, 5, 9, i.p. +Day1~14, p.o.	6	0	54.37 ± 36.25	0.53 ± 0.32	***\$
Anti-mousePD-L1 antibody + FTD-TPI	0.2 mg/body/day + 150 mg/body/day	Day1, 5, 9, i.p. +Day1~14, p.o.	6	0	51.90 ± 49.81	0.49 ± 0.46	***\$

** : p<0.01 with Aspin-Welch's t-test as compared with the Control group.

: p<0.01 with Aspin-Welch's t-test as compared with the Anti-mouse PD-1 mAb group.

\$\$: p<0.01 with Aspin-Welch's t-test as compared with the FTD-TPI group.

- a) : Tumor volume (TV) on Day 28 was calculated according to the following formula: $TV = (length) \times (width) \times (width) / 2$
b) : Relative tumor volume (RTV) on Day 28 was calculated as the ratio of TV on Day 28 to that on Day 0 according to the following formula:
 $RTV = (TV \text{ on Day } 28) / (TV \text{ on Day } 0)$
c) : Tumor growth inhibition rate (TGI) on Day 28 on the basis of RTV was calculated according to the following formula:
 $TGI (\%) = [(\text{mean RTV of the control group}) - (\text{mean RTV of the treated group})] / (\text{mean RTV of the control group}) \times 100$

SD: standard deviation
Control group was given the vehicle for FTD-TPI

[表9]

Drug	Dose	Treatment	No. of Animals	No. of Death	BWC ^{a)}	
					(%, mean±SD)	
Control	—	Day1~14, p.o.	6	0	15.85 ± 5.72	
Anti-mousePD-L1 antibody 0.1mg/body/day	0.1mg/body/day	Day1, 5, 9, i.p.	6	0	16.31 ± 2.47	
Anti-mousePD-L1 antibody 0.2mg/body/day	0.2mg/body/day	Day1, 5, 9, i.p.	6	0	12.16 ± 3.94	
FTD·TPI 150 mg/kg/day	150 mg/kg/day	Day1~14, p.o.	6	0	8.56 ± 1.88	
Anti-mousePD-L1 antibody + FTD·TPI	0.1 mg/body/day + 150 mg/body/day	Day1, 5, 9, i.p. +Day1~14, p.o.	6	0	5.52 ± 6.42	
Anti-mousePD-L1 antibody + FTD·TPI	0.2 mg/body/day + 150 mg/body/day	Day1, 5, 9, i.p. +Day1~14, p.o.	6	0	7.82 ± 1.55	

** : p<0.01 with Aspin-Welch's *t*-test as compared with the Control group.
a) : Body weight change (BWC, %; mean±SD) on Day 28 were calculated according to the following formula:
$$BWC(\%) = [(BW \text{ on Day } 28) - (BW \text{ on Day } 0)] / (BW \text{ on Day } 0) \times 100$$

SD: standard deviation
Control group was given the vehicle for FTD·TPI

[0067] 図14～15、表8及び表9のとおり、全てのFTD・TPI配合剤とA

Ant i - m o u s e P D - L 1 抗体の併用群において統計上有意な顕著に増強された抗腫瘍効果を確認した。

また、両薬剤の併用効果が相加的と仮定した場合に予測される併用投与時の T G I は、Ant i - m o u s e P D - L 1 抗体が 0. 1、0. 2 m g / b o d y / d a y の群でそれぞれ 7 4. 7 %、7 9. 8 % であるのに対し、実際には 9 3. 0 %、9 3. 5 % とより優れた抗腫瘍効果が確認されたことから、F T D ・ T P I 配合剤と Ant i - m o u s e P D - L 1 抗体の併用効果は相乗的であることが示された。

また、全ての併用投与群において、- 2 0 % 超える重篤な体重減少は見られず、許容できる副作用であった。

[0068] 実施例 4 S - 1 + 化合物 1 と Ant i - m o u s e P D - 1 抗体の併用

マウス大腸がん株 (C M T - 9 3) を生後 5 ~ 6 週齢の C 5 7 B L / 6 N J c l マウスの右側胸部に移植した。腫瘍移植後に腫瘍の長径 (m m) 及び短径 (m m) を測定し、腫瘍体積 (T V) を算出後、各群の平均 T V が均等になるように各群にマウスを割り付け、群分け (n = 8) を実施した日を D a y 0 とした。

0. 5 % ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液にテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 (「S - 1」、テガフル : ギメラシル : オテラシル = 1 : 0. 4 : 1 (モル比)、以下同じ) および化合物 1 ((R) - N - (1 - (3 - (シクロペンチルオキシ) フェニル) エチル) - 3 - ((2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル) メトキシ) プロパン - 1 - スルホンアミド) を懸濁した。S - 1 投与量は 6. 9 m g / k g / d a y (テガフル量) に設定し (Ant i c a n c e r R e s. 3 2 : 2 8 0 7 - 2 8 1 2 (2 0 1 2))、化合物 1 は、マウスにおいて投与可能な最高用量と推測される 2 4 0 0 m g / k g / d a y とした。Ant i - m o u s e P D - 1 抗体は 0. 1 m g / b o d y / d a y となるように調製した。

群分けの翌日より 1 日 1 回 2 8 日間、被検動物に対し S - 1 及び S - 1 と

化合物 1 の混合投与液を連日経口投与し、Anti-mouse PD-1 抗体は Day 1、8、15、及び 22 に腹腔内投与した。また、control 群は 0.5% ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液を 1 日 1 回 28 日間連日経口投与した。

抗腫瘍効果の指標として、各群で TV を算出し、下記式により Day 0 に対する相対腫瘍体積 (RTV; relative tumor volume) を求め、薬剤投与群と無処置群 (control) の RTV の平均値から、下記式より Treated/control (T/C、%) を算出して抗腫瘍効果を評価した。

[0069] [数5]

$$TV \text{ (mm}^3\text{)} = (\text{長径} \times \text{短径}^2) / 2$$

$$RTV = (\text{Day 29 における TV}) / (\text{Day 0 における TV})$$

$$T/C \text{ (\%)} = (\text{薬剤投与群の Day 29 における平均 RTV}) / (\text{無処置群の Day 29 における平均 RTV}) \times 100$$

[0070] 上記 RTV を各測定日についてプロットし、各投与群の経日的推移を比較した結果を図 16 及び表 10 に示した。

[0071]

[表10]

Drug	Dose (mg/kg/day)	Treatment	TV ^{a)} (mm ³ , mean ± SD)	RTV ^{b)} (mean ± SD)	T/C ^{c)} (%)
Control(0.5 w/v% HPMC)	—	Day 1-28, p.o.,q.d.	396.60 ± 49.08	3.51 ± 0.54	100.0
S-1	6.9 mg/kg/day	Day 1-28, p.o.,q.d.	181.26 ± 63.27	1.60 ± 0.56 ***	45.6
anti-mouse PD-1 antibody	0.1 mg/body/day	Day 1,8,15,22, ip.	106.03 ± 61.93	0.93 ± 0.54 ***	26.5
S-1/compound 1	6.9 mg/kg/day/2400 mg/kg/day	Day 1-28, p.o.,q.d./Day 1-28, p.o.,q.d.	171.99 ± 102.15	1.50 ± 0.86 ***	42.7
S-1/anti-mouse PD-1 antibody	6.9 mg/kg/day/0.1 mg/body/day	Day 1-28, p.o.,q.d./Day 1,8,15,22, ip.	107.95 ± 94.43	0.93 ± 0.78 ***	26.5
S-1/compound 1	6.9 mg/kg/day/2400 mg/kg/day	Day 1-28, p.o.,q.d./Day 1-28, p.o.,q.d.	38.53 ± 30.71	0.34 ± 0.27 ***##	9.7
anti-mouse PD-1 antibody	/0.1 mg/body/day	/Day 1,8,15,22, ip.			

***: p<0.001 with Aspin-Welch's *t*-test as compared with the control group
#: p<0.05 with Aspin-Welch's *t*-test as compared with the anti-mouse PD-1 antibody group
##: p<0.01 with Aspin-Welch's *t*-test as compared with the S-1/compound 1 group
a) : Tumor volume (TV) on Day 29 was calculated according to the following formula: TV = (length) × (width) × (width) / 2
b) : Relative tumor volume (RTV) on Day 29 was calculated as the ratio of TV on Day 29 to that on Day 0 according to the following formula:
RTV = (TV on Day 29) / (TV on Day 0)
c) : Treated/Control (T/C) on Day 29 on the basis of RTV was calculated according to the following formula:
T/C (%) = (mean RTV in administration group) / (mean RTV in control group) × 100
SD : standard deviation

[0072] 薬剤投与による全身毒性を表す指標として、体重変化率（BWC；B o d

y Weight Change) を使用した。BWCは、以下の式に従って算出し、平均BWC値を図17及び表11に示した。

[0073] [数6]

$$\text{BWC (\%)} = \left(\left[(\text{Day 29におけるマウス体重}) - (\text{Day 0におけるマウス体重}) \right] / (\text{Day 0におけるマウス体重}) \right) \times 100$$

[0074]

[表11]

Drug	Dose (mg/kg/day)	Treatment	No. of Animals	No. of Death	BWC ^{a)} (%, Mean ± SD)
Control(0.5 w/v% HPMC)	—	Day 1-28, p.o.,q.d.	8	0	8.74 ± 12.45
S-1	6.9 mg/kg/day	Day 1-28, p.o.,q.d.	8	0	8.43 ± 3.71
anti-mouse PD-1 antibody	0.1 mg/body/day	Day 1,8,15,22, ip.	8	0	16.34 ± 3.37
S-1/compound 1	6.9 mg/kg/day/2400 mg/kg/day	Day 1-28, p.o.,q.d./Day 1-28, p.o.,q.d.	8	0	10.28 ± 4.99
S-1/anti-mouse PD-1 antibody	6.9 mg/kg/day/0.1 mg/body/day	Day 1-28, p.o.,q.d./Day 1,8,15,22, ip.	8	0	11.26 ± 1.77
S-1/compound 1	6.9 mg/kg/day/2400 mg/kg/day	Day 1-28, p.o.,q.d./Day 1-28, p.o.,q.d.	8	0	9.07 ± 4.27
/anti-mouse PD-1 antibody	/0.1 mg/body/day	/Day 1,8,15,22, ip.			

a) : Body weight change (BWC) (%; mean±SD) on each Day was calculated according to the following formula:

$$\text{BWC}(\%) = \frac{[(\text{BW on Day 29}) - (\text{BW on Day 0})]}{(\text{BW on Day 0})} \times 100$$

SD : standard deviation

[0075] 図17、表11のとおり、すべての薬剤投与群でcontrol群と比較

して統計上有意な抗腫瘍効果が認められ、 -20% を超える重篤な体重減少は見られず、許容できる副作用であった。

S-1 + Anti-mouse PD-1 抗体投与群と Anti-mouse PD-1 抗体投与群で同じ T/C (%) であったことから、明らかな増強効果は確認できなかった。

一方、S-1 + 化合物 1 + Anti-mouse PD-1 抗体投与群と S-1 + 化合物 1 投与群及び Anti-mouse PD-1 抗体投与群の比較では、3 剤併用投与群はいずれの群に対しても統計上有意な併用効果が認められた。

以上から、フッ化ピリミジン系代謝拮抗薬である S-1 は単体では抗 PD-1 抗体の抗腫瘍効果を大きくは増強しないものの、S-1 に dUTPase 阻害薬である化合物 1 を併用することにより抗 PD-1 抗体の抗腫瘍効果を大きく増強することが明らかになった。つまり、本試験結果は DNA 機能障害剤が抗 PD-1 抗体の抗腫瘍効果を増強できることを示すものである。

[0076] なお、本発明は上述した各実施形態及び実施例に限定されるものではなく、請求項に示した範囲で種々の変更が可能であり、異なる実施形態にそれぞれ開示された技術的手段を適宜組み合わせて得られる実施形態についても本発明の技術的範囲に含まれる。また、本明細書中に記載された学術文献及び特許文献の全てが、本明細書中において参考として援用される。

請求の範囲

- [請求項1] DNA機能障害剤と免疫調節剤を併用投与することを特徴とする抗腫瘍剤。
- [請求項2] DNA機能障害剤が、トリフルリジンを含む薬剤、又はデオキシウリジントリホスファターゼ阻害薬及びフッ化ピリミジン系代謝拮抗薬を含む薬剤である請求項1記載の抗腫瘍剤。
- [請求項3] DNA機能障害剤が、トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比1 : 0.5で含む配合剤である請求項1又は2記載の抗腫瘍剤。
- [請求項4] DNA機能障害剤が、(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩、及びフッ化ピリミジン系代謝拮抗薬を含む薬剤である請求項1又は2記載の抗腫瘍剤。
- [請求項5] フッ化ピリミジン系代謝拮抗薬が、テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムをモル比1 : 0.4 : 1で含む配合剤、又はカペシタビンである請求項4記載の抗腫瘍剤。
- [請求項6] 免疫調節剤が、PD-1経路アンタゴニスト、ICOS経路アゴニスト、CTLA-4経路アンタゴニスト、CD28経路アゴニスト又はこれらの組み合わせである請求項1～5のいずれか1項記載の抗腫瘍剤。
- [請求項7] PD-1経路アンタゴニストが、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗PD-L2抗体又はこれらの組み合わせである請求項6記載の抗腫瘍剤。
- [請求項8] 抗PD-1抗体がニボルマブ又はペムブロリズマブであり、抗PD-L1抗体がアテゾリズマブ、デュルバルマブ又はアベルマブである請求項7記載の抗腫瘍剤。

- [請求項9] C T L A - 4 経路アンタゴニストが、抗 C T L A - 4 抗体である請求項 6 記載の抗腫瘍剤。
- [請求項10] 抗 C T L A - 4 抗体がイピリムマブ又はトレメリムマブである請求項 9 記載の抗腫瘍剤。
- [請求項11] トリフルリジンの投与日における 1 日投与量が、単独で投与する場合における推奨用量の 5 0 ~ 1 1 5 % である請求項 1 ~ 3 及び 6 ~ 1 0 のいずれか 1 項記載の抗腫瘍剤。
- [請求項12] トリフルリジンの投与日における 1 日投与量が $35 \sim 80 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ である請求項 1 ~ 3 及び 6 ~ 1 0 のいずれか 1 項記載の抗腫瘍剤。
- [請求項13] 対象となる癌が、消化器癌、肺癌又は乳癌である請求項 1 ~ 1 2 のいずれかに記載の抗腫瘍剤。
- [請求項14] 対象となる癌が、大腸癌である請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項記載の抗腫瘍剤。
- [請求項15] 免疫調節剤の抗腫瘍効果を増強するための、D N A 機能障害剤からなる抗腫瘍効果増強剤。
- [請求項16] D N A 機能障害剤の抗腫瘍効果を増強するための、免疫調節剤からなる抗腫瘍効果増強剤。
- [請求項17] 免疫調節剤を投与された癌患者を治療するための、D N A 機能障害剤からなる抗腫瘍剤。
- [請求項18] D N A 機能障害剤を投与された癌患者を治療するための、免疫調節剤からなる抗腫瘍剤。
- [請求項19] 免疫調節剤と併用することを特徴とする、D N A 機能障害剤からなる抗腫瘍剤。
- [請求項20] D N A 機能障害剤と併用することを特徴とする、免疫調節剤からなる抗腫瘍剤。
- [請求項21] D N A 機能障害剤を含む抗腫瘍剤と使用説明書を含むキット製剤であって、当該使用説明書には、癌患者に対して、D N A 機能障害剤と

免疫調節剤が併用投与されることが記載されていることを特徴とするキット製剤。

[請求項22] 抗腫瘍剤を製造するための、DNA機能障害剤と免疫調節剤の使用。

[請求項23] DNA機能障害剤が、トリフルリジンを含む薬剤、又はデオキシウリジントリホスファターゼ阻害薬及びフッ化ピリミジン系代謝拮抗薬を含む薬剤である請求項22記載の使用。

[請求項24] DNA機能障害剤が、トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比1:0.5で含む配合剤である請求項22又は23記載の使用。

[請求項25] DNA機能障害剤が、(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩、及びフッ化ピリミジン系代謝拮抗薬を含む薬剤である請求項22又は23記載の使用。

[請求項26] フッ化ピリミジン系代謝拮抗薬が、テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムをモル比1:0.4:1で含む配合剤、又はカペシタビンである請求項25記載の使用。

[請求項27] 免疫調節剤が、PD-1経路アンタゴニスト、ICOS経路アゴニスト、CTLA-4経路アンタゴニスト、CD28経路アゴニスト又はこれらの組み合わせである請求項22~26のいずれか1項記載の使用。

[請求項28] PD-1経路アンタゴニストが、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗PD-L2抗体又はこれらの組み合わせである請求項27記載の使用。

[請求項29] 抗PD-1抗体がニボルマブ又はペムブロリズマブであり、抗PD-L1抗体がアテゾリズマブ、デュルバルマブ又はアベルマブである

請求項 28 記載の使用。

[請求項30] C T L A - 4 経路アンタゴニストが、抗 C T L A - 4 抗体である請求項 27 記載の使用。

[請求項31] 抗 C T L A - 4 抗体がイピリムマブ又はトレメリムマブである請求項 30 記載の使用。

[請求項32] トリフルリジンの投与日における 1 日投与量が、単独で投与する場合における推奨用量の 50 ~ 115 % である請求項 22 ~ 24 及び 27 ~ 31 のいずれか 1 項記載の使用。

[請求項33] トリフルリジンの投与日における 1 日投与量が $35 \sim 80 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ である請求項 22 ~ 24 及び 27 ~ 31 のいずれか 1 項記載の使用。

[請求項34] 対象となる癌が、消化器癌、肺癌又は乳癌である請求項 22 ~ 33 のいずれか 1 項記載の使用。

[請求項35] 対象となる癌が、大腸癌である請求項 22 ~ 34 のいずれか 1 項記載の使用。

[請求項36] 免疫調節剤の抗腫瘍効果を増強する抗腫瘍効果増強剤を製造するための、D N A 機能障害剤の使用。

[請求項37] D N A 機能障害剤の抗腫瘍効果を増強する抗腫瘍効果増強剤を製造するための、免疫調節剤の使用。

[請求項38] 免疫調節剤を投与された癌患者を治療する抗腫瘍剤を製造するための、D N A 機能障害剤の使用。

[請求項39] D N A 機能障害剤を投与された癌患者を治療する抗腫瘍剤を製造するための、免疫調節剤の使用。

[請求項40] 免疫調節剤と併用する抗腫瘍剤を製造するための、D N A 機能障害剤の使用。

[請求項41] D N A 機能障害剤と併用する抗腫瘍剤を製造するための、免疫調節剤の使用。

[請求項42] 腫瘍の治療に使用するための、D N A 機能障害剤と免疫調節剤の組

み合わせ。

- [請求項43] DNA機能障害剤が、トリフルリジンを含む薬剤、又はデオキシウリジントリホスファターゼ阻害薬及びフッ化ピリミジン系代謝拮抗薬を含む薬剤である請求項42記載の組み合わせ。
- [請求項44] DNA機能障害剤が、トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比1:0.5で含む配合剤である請求項42又は43記載の組み合わせ。
- [請求項45] DNA機能障害剤が、(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩、及びフッ化ピリミジン系代謝拮抗薬を含む薬剤である請求項42又は43記載の組み合わせ。
- [請求項46] フッ化ピリミジン系代謝拮抗薬が、テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムをモル比1:0.4:1で含む配合剤、又はカペシタビンである請求項45記載の組み合わせ。
- [請求項47] 免疫調節剤が、PD-1経路アンタゴニスト、ICOS経路アゴニスト、CTLA-4経路アンタゴニスト、CD28経路アゴニスト又はこれらの組み合わせである請求項42~46のいずれか1項記載の組み合わせ。
- [請求項48] PD-1経路アンタゴニストが、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗PD-L2抗体又はこれらの組み合わせである請求項47記載の組み合わせ。
- [請求項49] 抗PD-1抗体がニボルマブ又はペムブロリズマブであり、抗PD-L1抗体がアテゾリズマブ、デュルバルマブ又はアベルマブである請求項48記載の組み合わせ。
- [請求項50] CTLA-4経路アンタゴニストが、抗CTLA-4抗体である請求項47記載の組み合わせ。

- [請求項51] 抗C T L A－4抗体がイピリムマブ又はトレメリムマブである請求項50記載の組み合わせ。
- [請求項52] トリフルリジンの投与日における1日投与量が、単独で投与する場合における推奨用量の50～115%である請求項42～44及び47～51のいずれか1項記載の組み合わせ。
- [請求項53] トリフルリジンの投与日における1日投与量が35～80mg/m²/dayである請求項42～44及び47～51のいずれか1項記載の組み合わせ。
- [請求項54] 対象となる癌が、消化器癌、肺癌又は乳癌である請求項42～53のいずれか1項記載の組み合わせ。
- [請求項55] 対象となる癌が、大腸癌である請求項42～54のいずれか1項記載の組み合わせ。
- [請求項56] 免疫調節剤の抗腫瘍効果の増強に使用するための、DNA機能障害剤。
- [請求項57] DNA機能障害剤の抗腫瘍効果の増強に使用するための、免疫調節剤。
- [請求項58] 免疫調節剤を投与された癌患者の治療に使用するための、DNA機能障害剤。
- [請求項59] DNA機能障害剤を投与された癌患者の治療に使用するための、免疫調節剤。
- [請求項60] 免疫調節剤と併用して腫瘍の治療に使用するための、DNA機能障害剤。
- [請求項61] DNA機能障害剤と併用して腫瘍の治療に使用するための、免疫調節剤。
- [請求項62] 腫瘍の治療方法であって、それを必要とする対象に、DNA機能障害剤と免疫調節剤の有効量を投与することを含む、方法。
- [請求項63] DNA機能障害剤が、トリフルリジンを含む薬剤、又はデオキシウリジントリホスファターゼ阻害薬及びフッ化ピリミジン系代謝拮

抗薬を含有する薬剤である請求項62記載の方法。

[請求項64] DNA機能障害剤が、トリフルリジン及びチピラシル塩酸塩をモル比1:0.5で含有する配合剤である請求項62又は63記載の方法。

[請求項65] DNA機能障害剤が、(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミド又はその薬学的に許容される塩、及びフッ化ピリミジン系代謝拮抗薬を含有する薬剤である請求項62又は63記載の方法。

[請求項66] フッ化ピリミジン系代謝拮抗薬が、テガフル、ギメラシル及びオテラシルカリウムをモル比1:0.4:1で含有する配合剤、又はカペシタビンである請求項65記載の方法。

[請求項67] 免疫調節剤が、PD-1経路アンタゴニスト、ICOS経路アゴニスト、CTLA-4経路アンタゴニスト、CD28経路アゴニスト又はこれらの組み合わせである請求項62~66のいずれか1項記載の方法。

[請求項68] PD-1経路アンタゴニストが、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗PD-L2抗体又はこれらの組み合わせである請求項67記載の方法。

[請求項69] 抗PD-1抗体がニボルマブ又はペムブロリズマブであり、抗PD-L1抗体がアテゾリズマブ、デュルバルマブ又はアベルマブである請求項68記載の方法。

[請求項70] CTLA-4経路アンタゴニストが、抗CTLA-4抗体である請求項67記載の方法。

[請求項71] 抗CTLA-4抗体がイピリムマブ又はトレメリムマブである請求項70記載の方法。

[請求項72] トリフルリジンの投与日における1日投与量が、単独で投与する場

合における推奨用量の50～115%である請求項62～64及び67～71のいずれか1項記載の方法。

[請求項73] トリフルリジンの投与日における1日投与量が $35 \sim 80 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{day}$ である請求項62～64及び67～71のいずれか1項記載の方法。

[請求項74] 対象となる癌が、消化器癌、肺癌又は乳癌である請求項62～73のいずれか1項記載の方法。

[請求項75] 対象となる癌が、大腸癌である請求項62～74のいずれか1項記載の方法。

[請求項76] 免疫調節剤の抗腫瘍効果の増強方法であって、それを必要とする対象に、DNA機能障害剤の有効量を投与することを含む、方法。

[請求項77] DNA機能障害剤の抗腫瘍効果の増強方法であって、それを必要とする対象に、免疫調節剤の有効量を投与することを含む、方法。

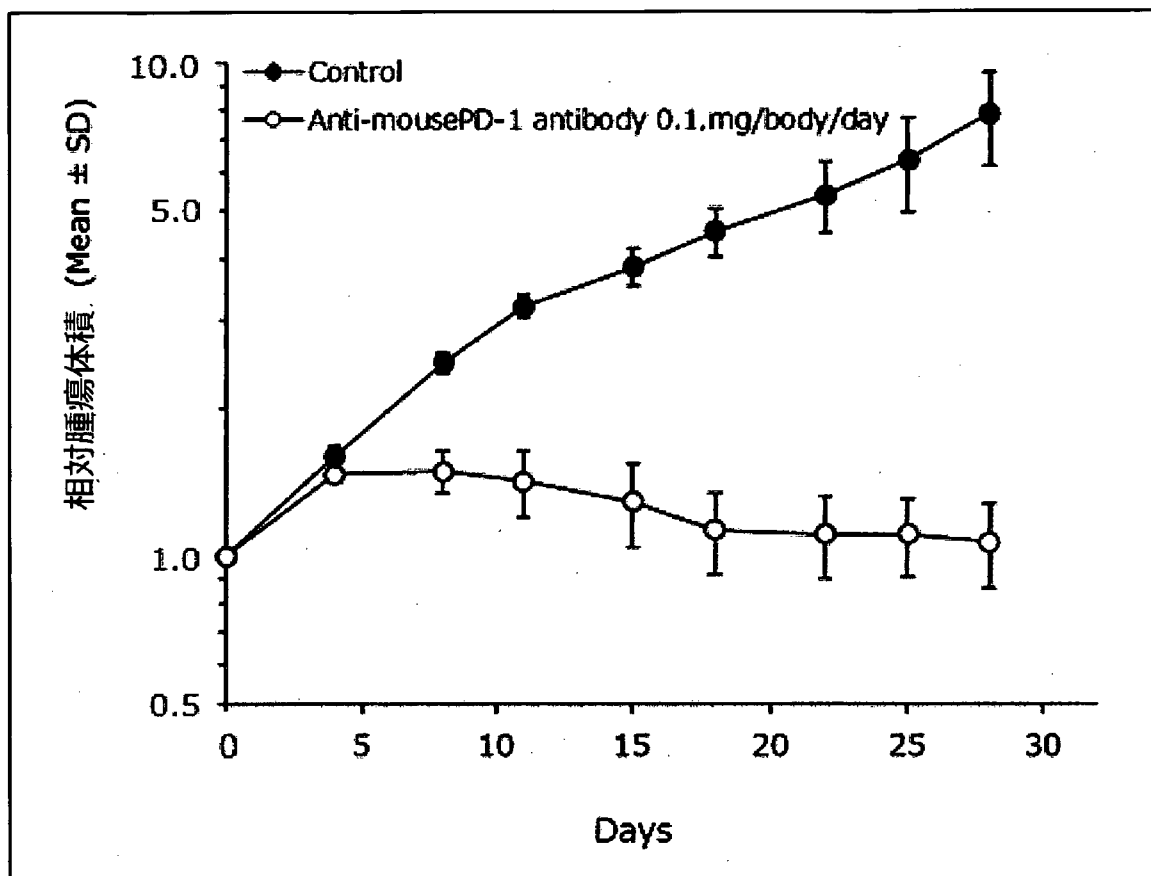
[請求項78] 免疫調節剤を投与された癌患者の治療方法であって、それを必要とする対象に、DNA機能障害剤の有効量を投与することを含む、方法。

[請求項79] DNA機能障害剤を投与された癌患者の治療方法であって、それを必要とする対象に、免疫調節剤の有効量を投与することを含む、方法。

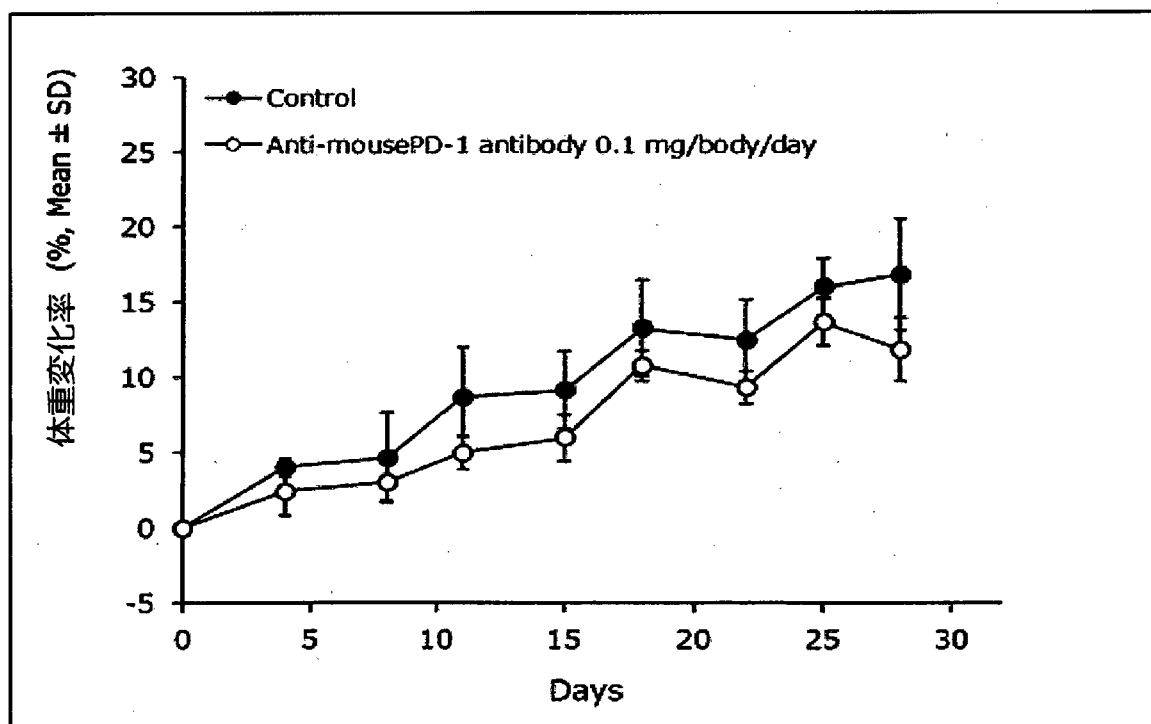
[請求項80] 免疫調節剤と併用して腫瘍を治療する方法であって、それを必要とする対象に、DNA機能障害剤の有効量を投与することを含む、方法。

[請求項81] DNA機能障害剤と併用して腫瘍を治療する方法であって、それを必要とする対象に、免疫調節剤の有効量を投与することを含む、方法。

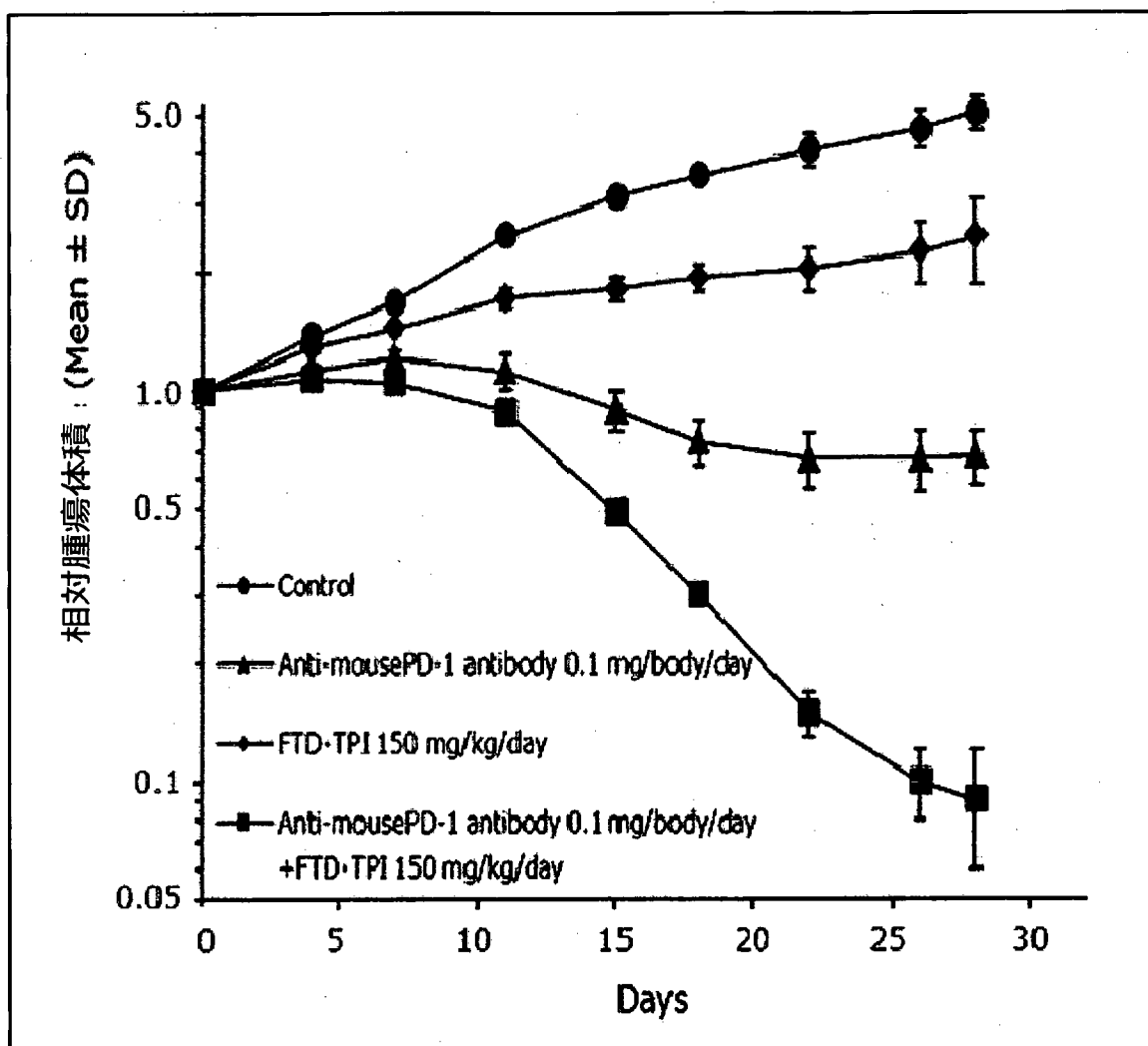
[図 1]



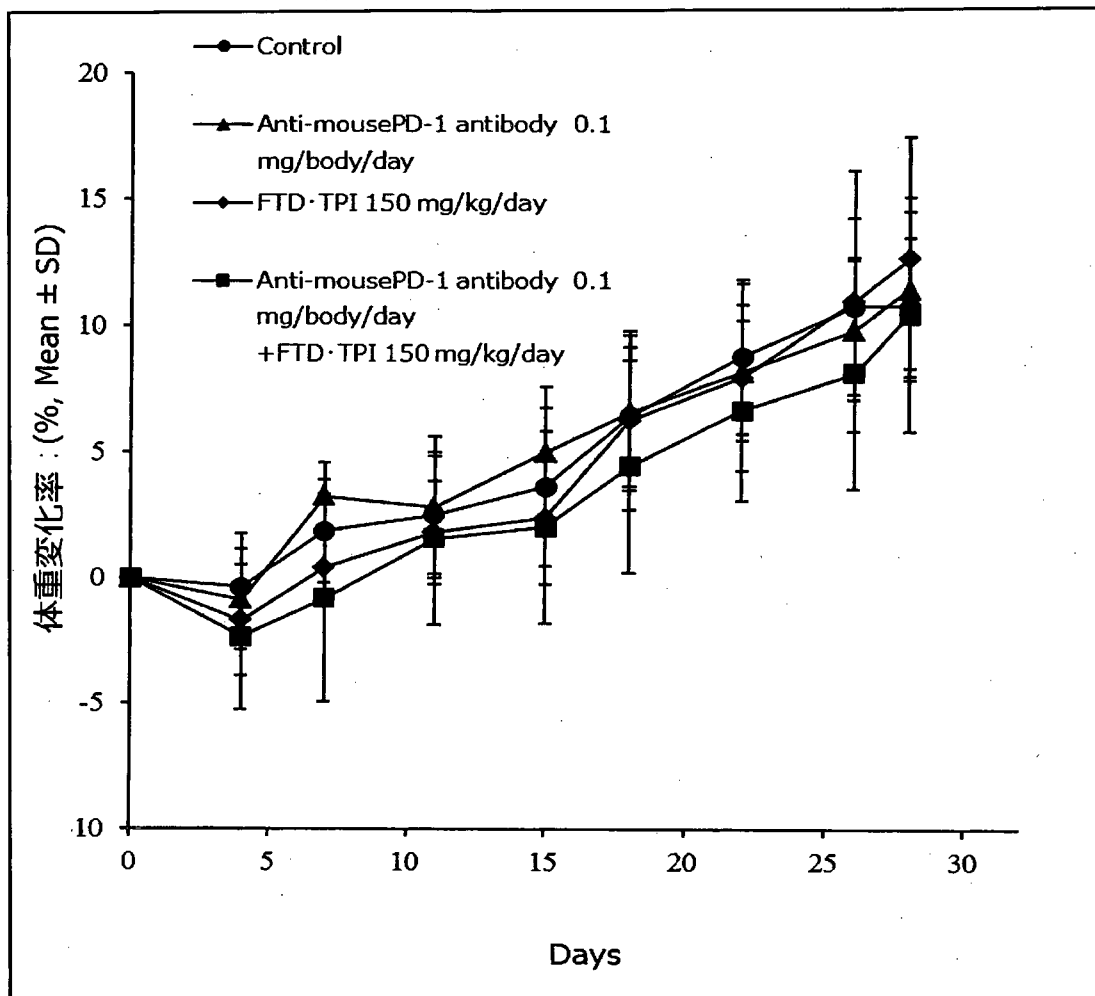
[図 2]



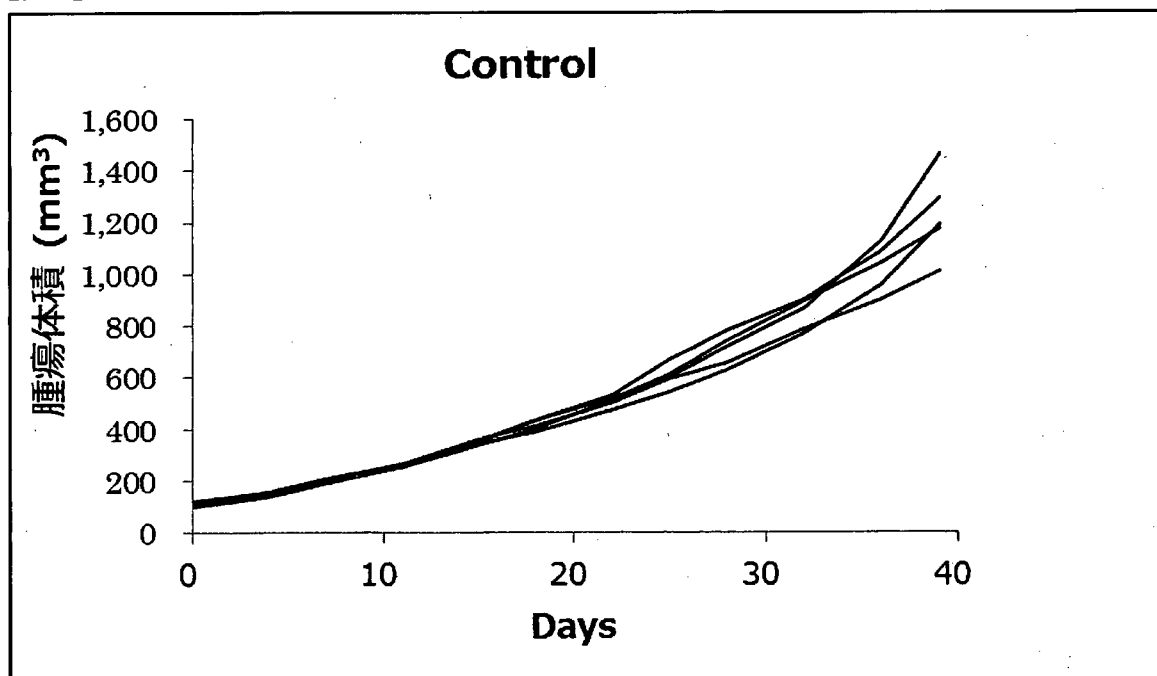
[図 3]



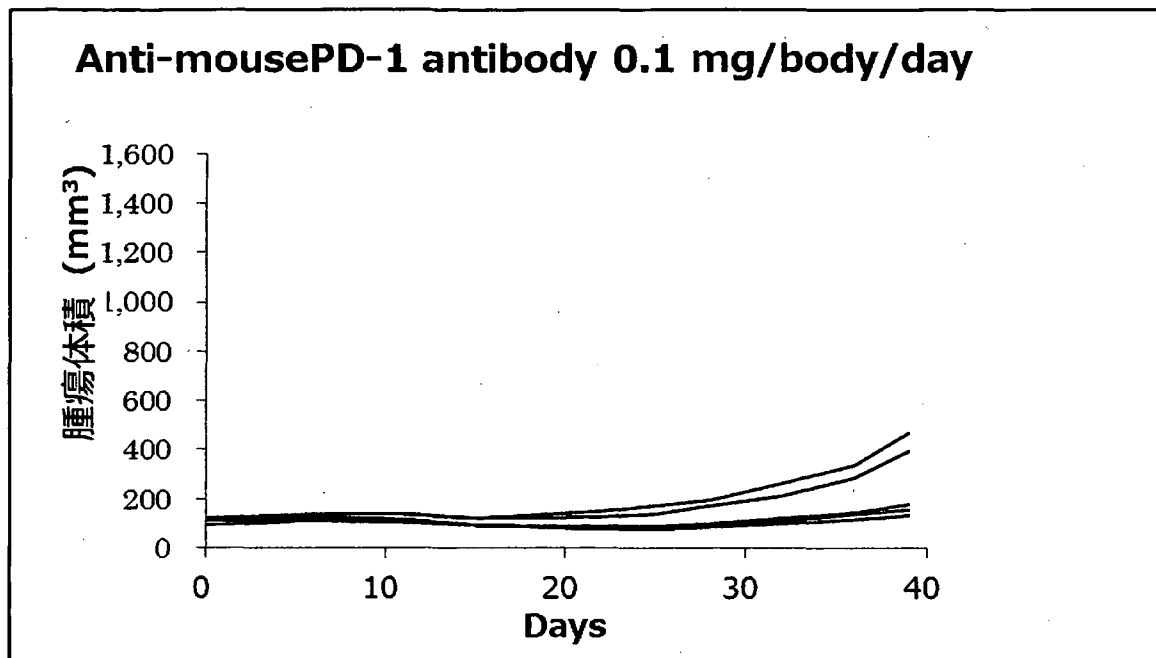
[図 4]



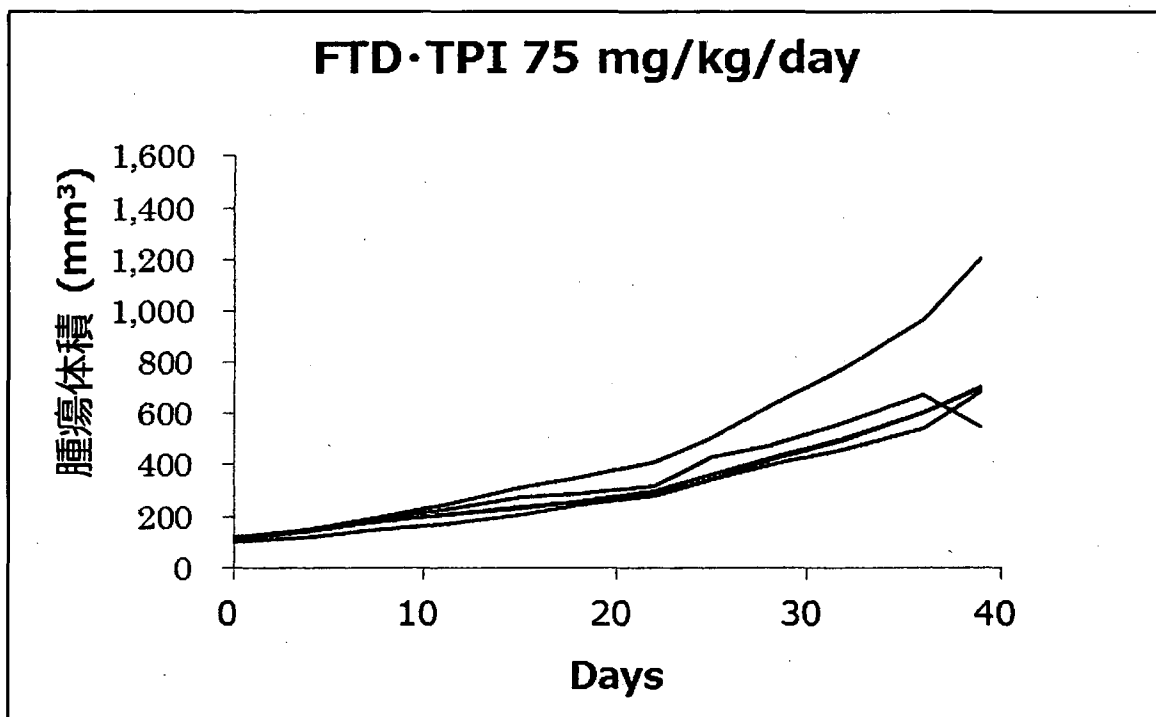
[図 5]



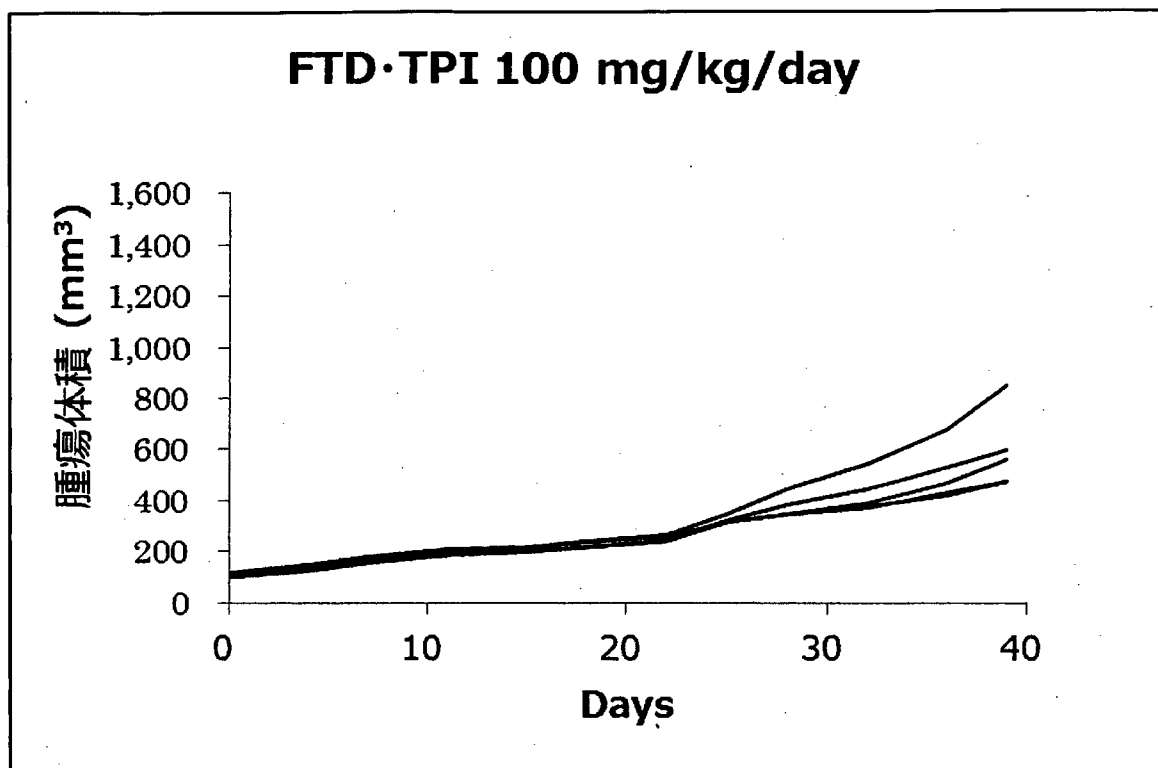
[図 6]



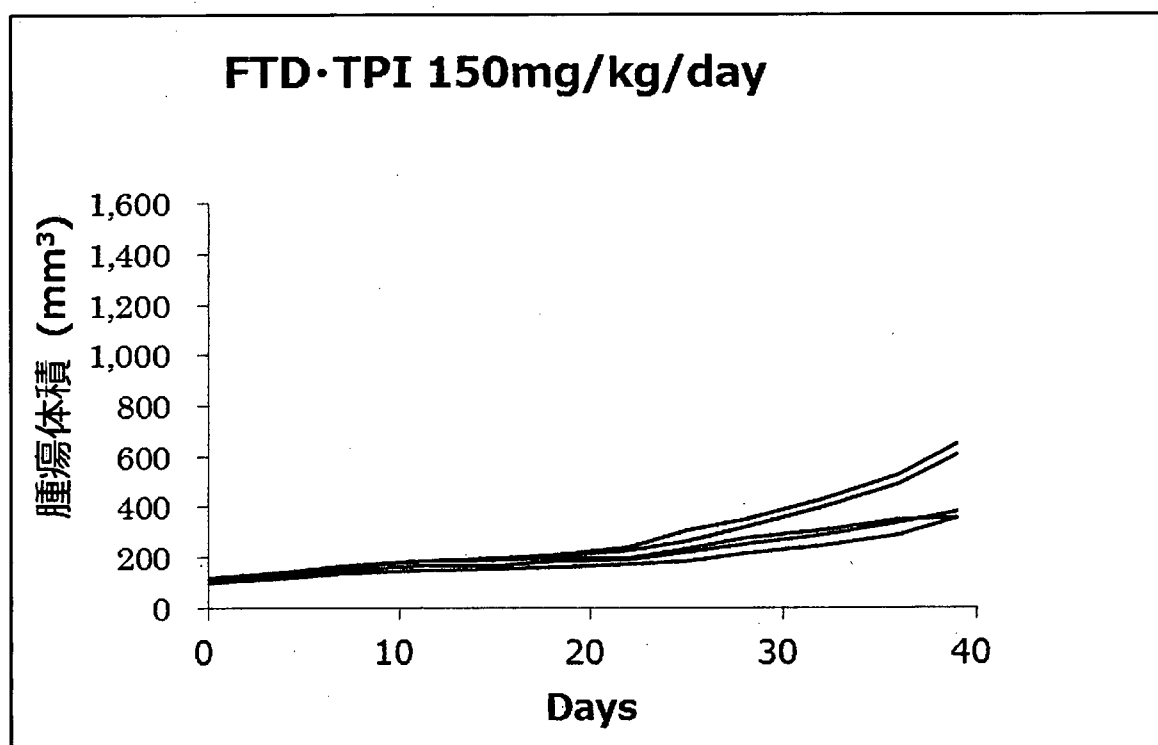
[図 7]



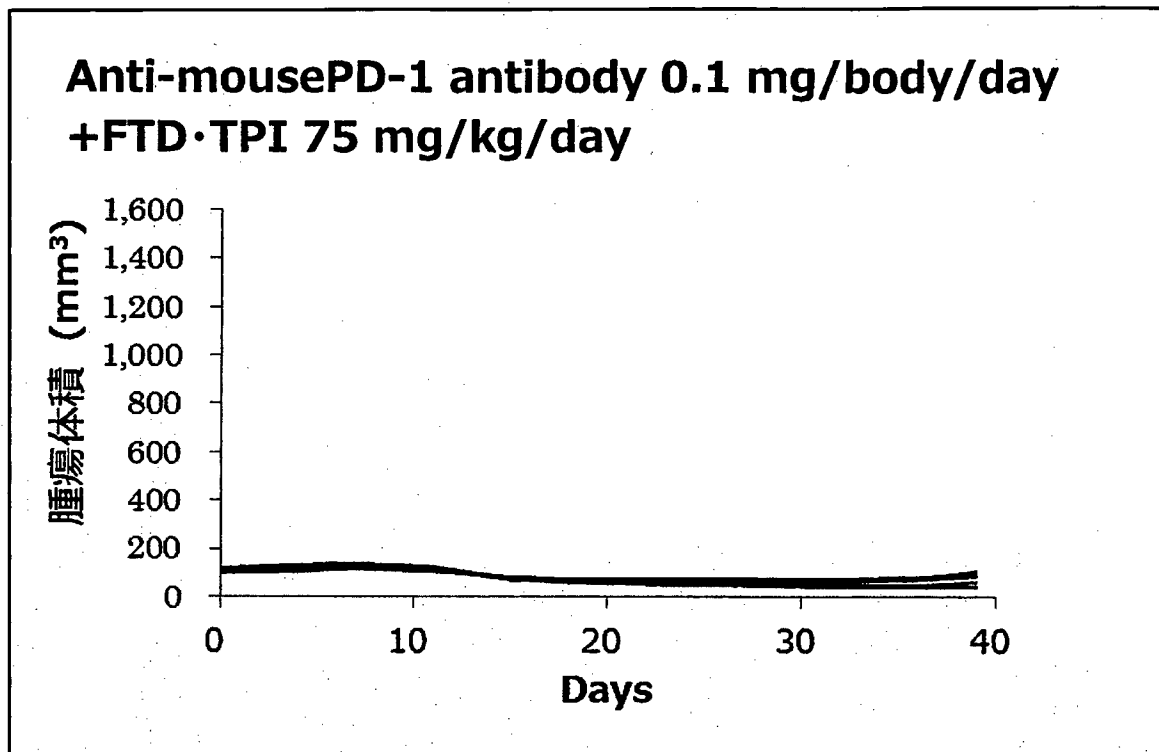
[図 8]



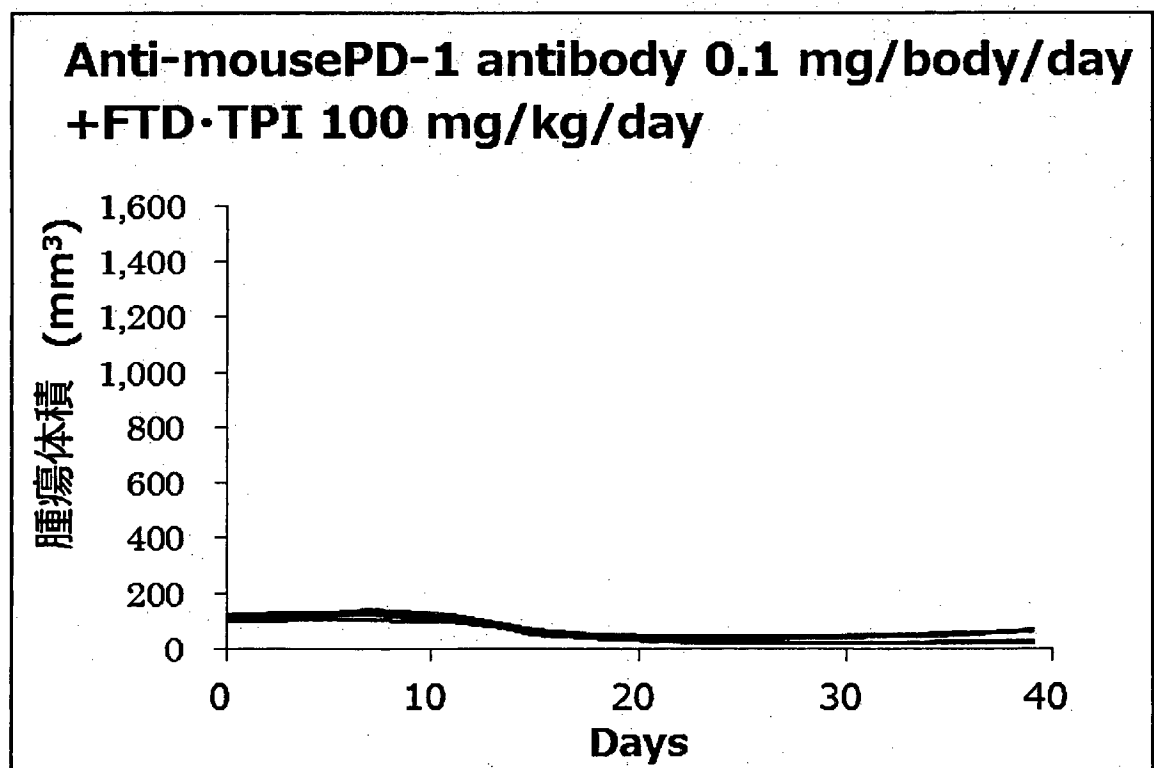
[図 9]



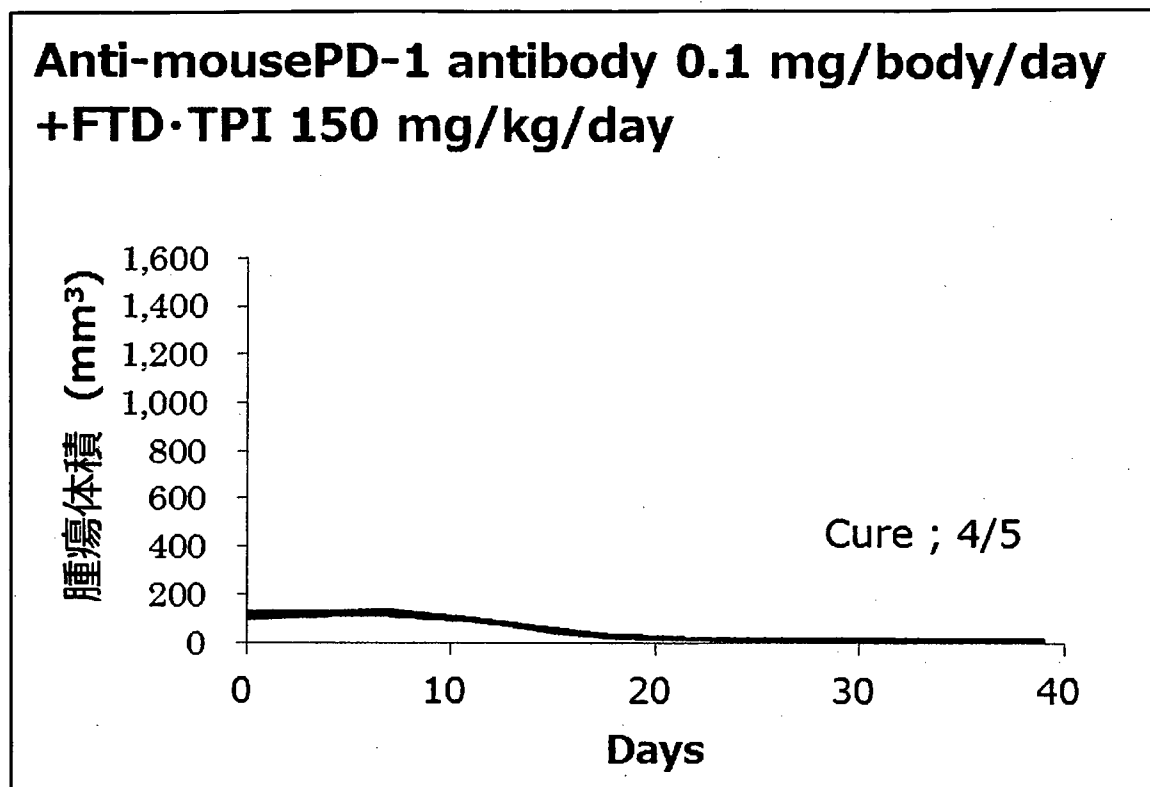
[図 10]



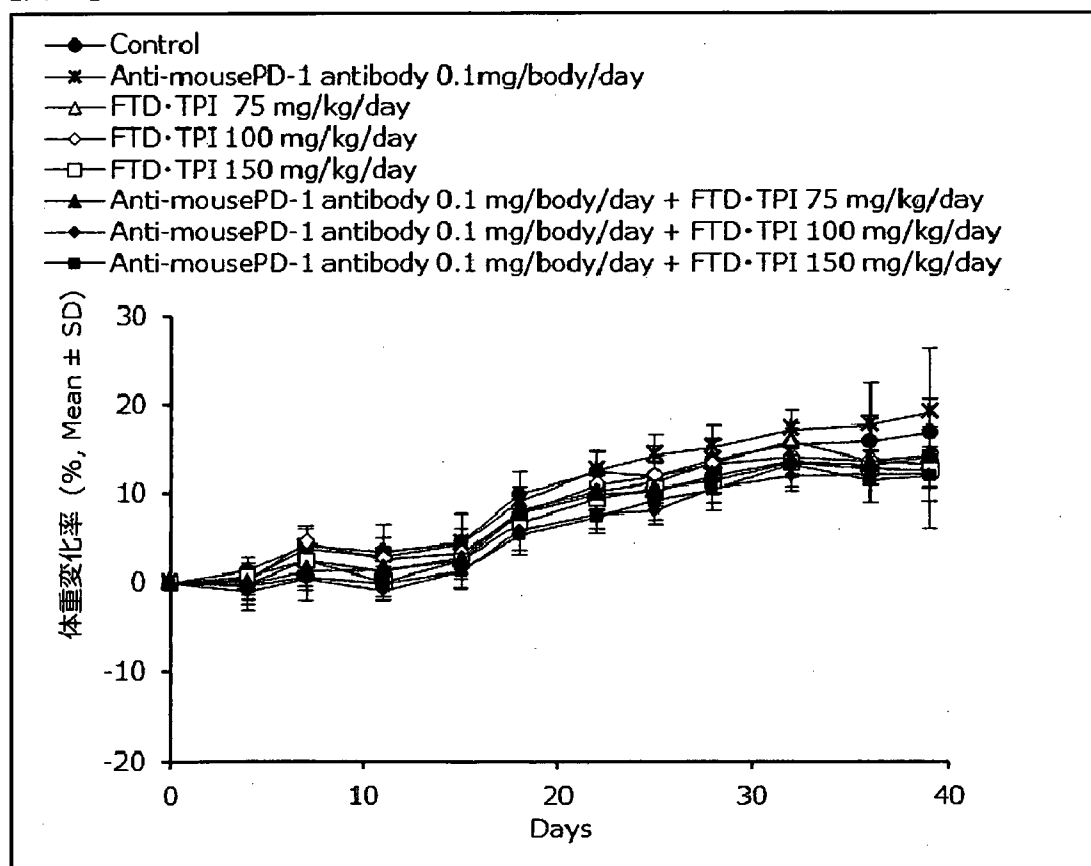
[図 11]



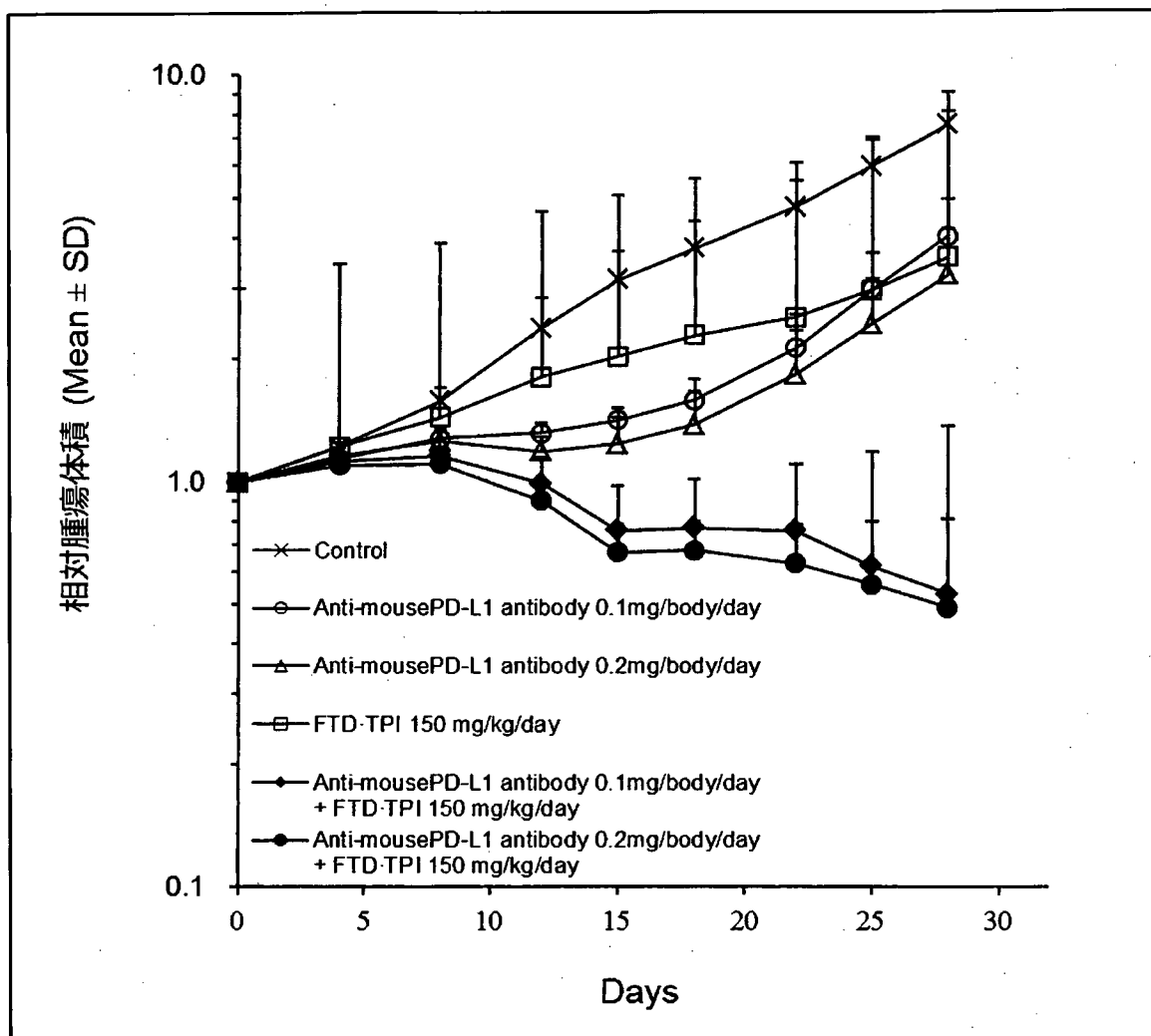
[図 12]



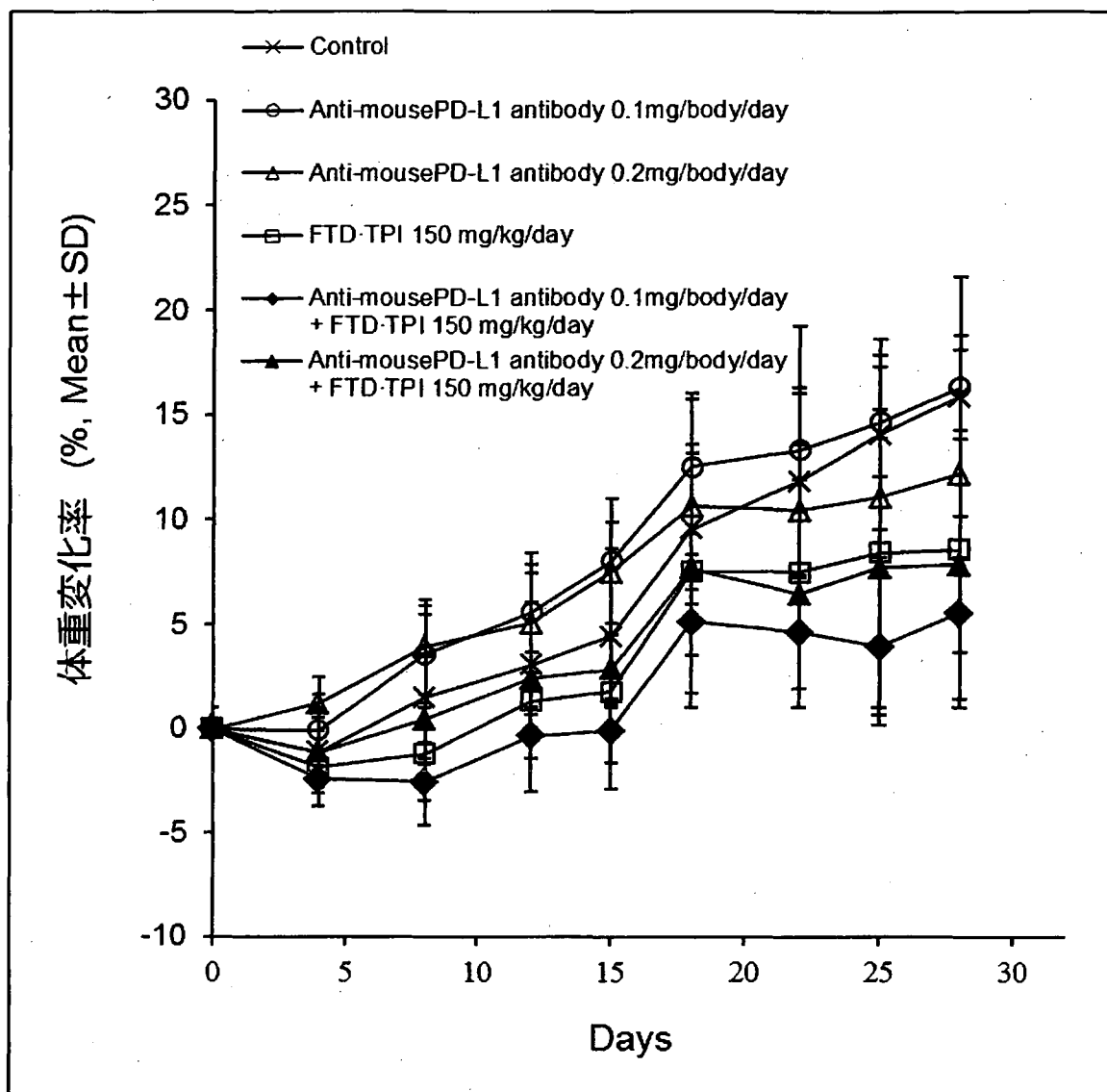
[図 13]



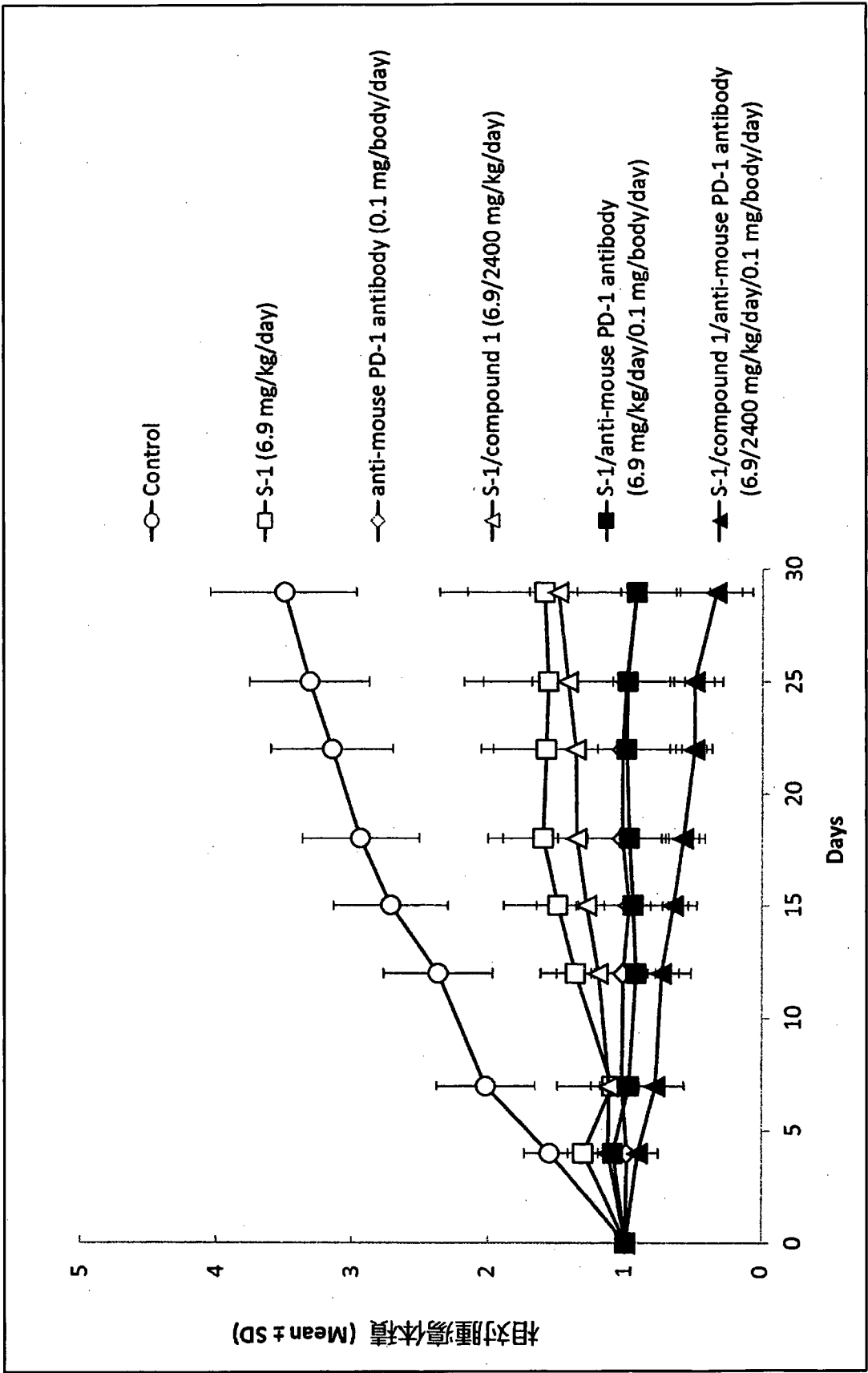
[図 14]



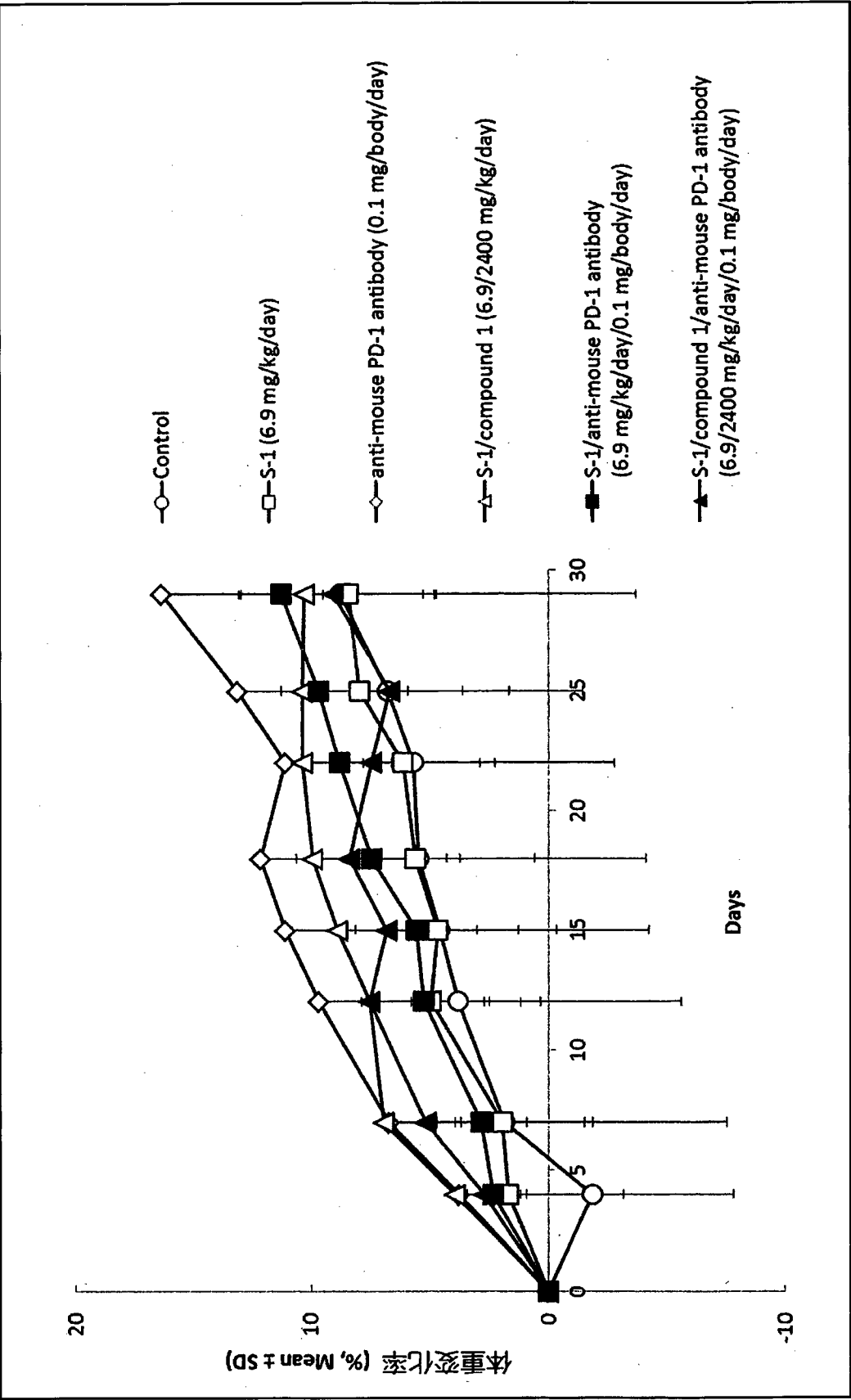
[図 15]



[図 16]



[図 17]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/000266

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K45/06(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61K31/7072(2006.01)i,
A61K39/395(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P37/02(2006.01)i

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)

A61K45/06, A61K31/506, A61K31/7072, A61K39/395, A61P35/00, A61P37/02

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2017
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2017	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2017

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII),
CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2012-533619 A (Bristol-Myers Squibb Co.), 27 December 2012 (27.12.2012), claim 6; table 1	1-2, 6-23, 27-43, 47-63, 67-81
Y	& WO 2011/011027 A1 claim 6; table 1 & US 2012/0121604 A1 & EP 2456790 A1 & EP 2769737 A1 & EP 2947098 A1 & KR 10-2012-0048564 A & CN 102822200 A	3-5, 24-26, 44-46, 64-66
X	JP 2012-511329 A (Genentech, Inc.), 24 May 2012 (24.05.2012), example 9, group 7	1-2, 6-23, 27-43, 47-63, 67-81
Y	& WO 2010/077634 A1 example 9, group 7 & US 2010/0203056 A1 & EP 2376535 A1 & CN 102245640 A & KR 10-2011-0092300 A	3-5, 24-26, 44-46, 64-66

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
28 February 2017 (28.02.17)

Date of mailing of the international search report
14 March 2017 (14.03.17)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/000266

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LESTERHUIS, W. J. et al., Synergistic effect of CTLA-4 blockade and cancer chemotherapy in the induction of anti-tumor immunity, PLOS one, 2013, Vol.8, Issue 4, e61895, p.1-8, abstract	1-2, 6-23, 27-43, 47-63, 67-81
Y		3-5, 24-26, 44-46, 64-66
X	PARRA, K. et al., Evaluation of CTLA-4 blockage with sequential metronomic chemotherapy for the treatment of preclinical breast cancer, Cancer Research, 2014, Volume 74, Issue 19 Supplement, Abstract 2987, abstract	1-2, 6-23, 27-43, 47-63, 67-81
Y		3-5, 24-26, 44-46, 64-66
X	YANG, Lu-Lu et al., Recent advances of immunotherapy in lung cancer: anti-programmed cell death-1/programmed death ligand-1 antibodies, Lung Cancer Management, 2014, Vol.3, No.2, p.175-190, Table 1, NCT01454102	1-2, 6-23, 27-43, 47-63, 67-81
Y		3-5, 24-26, 44-46, 64-66
X	JP 2007-277242 A (Pfizer Products Inc.), 25 October 2007 (25.10.2007), claim 1 & WO 2007/113648 A2 claim 1 & EP 2007423 A2 & CA 2647282 A	1-2, 6-23, 27-43, 47-63, 67-81
Y	WO 2011/65541 A1 (Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 June 2011 (03.06.2011), claim 14; example 2; test example 2 & US 2012/0225838 A1 claim 14; example 2; test example 2 & JP 5336606 B2 & EP 2508185 A1 & CN 102612369 A & KR 10-2012-0116925 A	3-5, 24-26, 44-46, 64-66
Y	WO 2006/80327 A1 (Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 August 2006 (03.08.2006), claims & US 2006/0167031 A1 claim 1 & JP 5576591 B2 & EP 1849470 A1 & KR 10-2007-0104559 A & CN 101107001 A	3-5, 24-26, 44-46, 64-66

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K45/06 (2006.01)i, A61K31/506 (2006.01)i, A61K31/7072 (2006.01)i, A61K39/395 (2006.01)i, A61P35/00 (2006.01)i, A61P37/02 (2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K45/06, A61K31/506, A61K31/7072, A61K39/395, A61P35/00, A61P37/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 7 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 7 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 7 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	JP 2012-533619 A (ブリストル・マイヤーズ スクイブ カンパニー) 2012.12.27, 請求項6、表1 & WO 2011/011027 A1, claim 6, Table 1 & US 2012/0121604 A1 & EP 2456790 A1 & EP 2769737 A1 & EP 2947098 A1 & KR 10-2012-0048564 A & CN 102822200 A	1-2, 6-23, 27-43, 47-63, 67-81
Y		3-5, 24-26, 44-46, 64-66

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

2 8 . 0 2 . 2 0 1 7

国際調査報告の発送日

1 4 . 0 3 . 2 0 1 7

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

井上 明子

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 3 9

4 U

3 2 3 0

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	JP 2012-511329 A (ジェネンテック, インコーポレイテッド) 2012.05.24, 実施例9のグループ7 & WO 2010/077634 A1, example9 group7 & US 2010/0203056 A1 & EP 2376535 A1 & CN 102245640 A & KR 10-2011-0092300 A	1-2, 6-23, 27- 43, 47-63, 67- 81
Y		3-5, 24-26, 44 -46, 64-66
X	LESTERHUIS, W. J. et al., Synergistic effect of CTLA-4 blockade and cancer chemotherapy in the induction of anti-tumor immunity, PLOS one, 2013, Vol.8, Issue 4, e61895, p.1-8, abstract	1-2, 6-23, 27- 43, 47-63, 67- 81
Y		3-5, 24-26, 44 -46, 64-66
X	PARRA, K. et al., Evaluation of CTLA-4 blockage with sequential metronomic chemotherapy for the treatment of preclinical breast cancer, Cancer Research, 2014, Volume 74, Issue 19 Supplement, Abstract 2987, abstract	1-2, 6-23, 27- 43, 47-63, 67- 81
Y		3-5, 24-26, 44 -46, 64-66
X	YANG, Lu-Lu et al., Recent advances of immunotherapy in lung cancer: anti-programmed cell death-1/programmed death ligand-1 antibodies, Lung Cancer Management, 2014, Vol.3, No.2, p.175-190, Table 1, NCT01454102	1-2, 6-23, 27- 43, 47-63, 67- 81
Y		3-5, 24-26, 44 -46, 64-66
X	JP 2007-277242 A (ファイザー・プロダクツ・インク) 2007.10.25, 請求項1 & WO 2007/113648 A2, claim1 & EP 2007423 A2 & CA 2647282 A	1-2, 6-23, 27- 43, 47-63, 67- 81
Y	WO 2011/65541 A1 (大鵬薬品工業株式会社) 2011.06.03, 請求項1 4, 実施例2、試験例2 & US 2012/0225838 A1, claim14, example2, test example2 & JP 5336606 B2 & EP 2508185 A1 & CN 102612369 A & KR 10-2012-0116925 A	3-5, 24-26, 44 -46, 64-66
Y	WO 2006/80327 A1 (大鵬薬品工業株式会社) 2006.08.03, 特許請求 の範囲 & US 2006/0167031 A1, claim1 & JP 5576591 B2 & EP 1849470 A1 & KR 10-2007-0104559 A & CN 101107001 A	3-5, 24-26, 44 -46, 64-66