

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-509448

(P2022-509448A)

(43)公表日 令和4年1月20日(2022.1.20)

(51)国際特許分類	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 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 5
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 38/02 (2006.01)	A 6 1 K 38/02	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全49頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-547964(P2021-547964)
 (86)(22)出願日 令和1年10月17日(2019.10.17)
 (85)翻訳文提出日 令和3年6月28日(2021.6.28)
 (86)国際出願番号 PCT/IB2019/058848
 (87)国際公開番号 WO2020/089722
 (87)国際公開日 令和2年5月7日(2020.5.7)
 (31)優先権主張番号 特願2018-206076(P2018-206076)
 (32)優先日 平成30年10月31日(2018.10.31)
 (33)優先権主張国・地域又は機関 日本国(JP)
 (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,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く

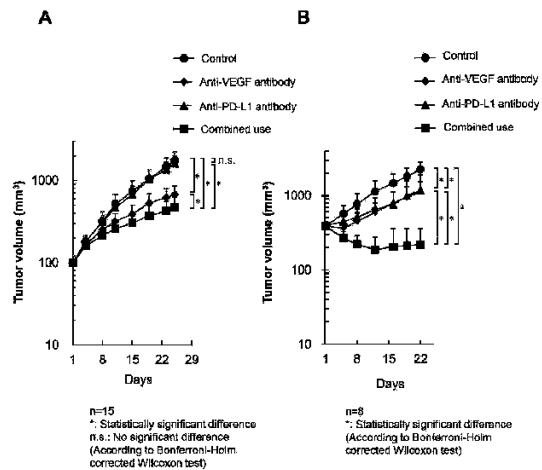
(71)出願人 509012625
 ジェネンテック, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウス サンフランシスコ ディーエヌエー ウェイ 1
 (74)代理人 110002077
 園田・小林特許業務法人
 (72)発明者 石倉信之
 神奈川県鎌倉市梶原2 0 0 番地 中外製薬株式会社内
 (72)発明者 岩井俊樹
 神奈川県鎌倉市梶原2 0 0 番地 中外製薬株式会社内
 (72)発明者 杉本正道
 神奈川県鎌倉市梶原2 0 0 番地 中外製薬株式会社内 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 PD - 1 / PD - L 1 シグナル伝達阻害剤に不応性のがんの処置方法および医薬

(57)【要約】

本発明は、VEGFシグナル伝達阻害剤とPD - 1 / PD - L 1 シグナル伝達阻害剤とが組み合わせて投与されることを特徴とする、個体においてがんを処置するための医薬、処置方法、キット、および使用、ならびにVEGFシグナル伝達阻害剤、PD - 1 / PD - L 1 シグナル伝達阻害剤、およびそれらの組合せに関する。

【選択図】図2



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

V E G Fシグナル伝達阻害剤と組み合わせて使用するための、P D - 1 / P D - L 1シグナル伝達阻害剤を含む、個体においてP D - 1 / P D - L 1シグナル伝達阻害剤に耐性のがんを処置するための医薬。

【請求項 2】

P D - 1 / P D - L 1シグナル伝達阻害剤と組み合わせて使用するための、V E G Fシグナル伝達阻害剤を含む、個体においてP D - 1 / P D - L 1シグナル伝達阻害剤に耐性のがんを処置するための医薬。

【請求項 3】

V E G Fシグナル伝達阻害剤およびP D - 1 / P D - L 1シグナル伝達阻害剤を含む、個体においてP D - 1 / P D - L 1シグナル伝達阻害剤に耐性のがんを処置するための医薬。

【請求項 4】

P D - 1 / P D - L 1シグナル伝達阻害剤とV E G Fシグナル伝達阻害剤とが組み合わせて投与される、個体におけるP D - 1 / P D - L 1シグナル伝達阻害剤に耐性のがんを処置するための医薬。

【請求項 5】

前記P D - 1 / P D - L 1シグナル伝達阻害剤および前記V E G Fシグナル伝達阻害剤が、同時に、別々に、または順次投与される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 6】

前記V E G Fシグナル伝達阻害剤がV E G FアンタゴニストまたはV E G F Rアンタゴニストである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 7】

前記V E G Fシグナル伝達阻害剤が抗V E G F抗体または抗V E G F R抗体である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 8】

前記抗V E G F抗体または前記抗V E G F R抗体は、ペバシズマブ、ラムシルマブまたはアフリベルセプトベータである、請求項 7 に記載の医薬。

【請求項 9】

前記P D - 1 / P D - L 1シグナル伝達阻害剤がP D - 1アンタゴニストまたはP D - L 1アンタゴニストである、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 10】

前記P D - 1 / P D - L 1シグナル伝達阻害剤が、A M P - 2 2 4、B M S - 9 3 6 5 5 9、M E D I 4 7 3 6、M S B 0 0 1 0 7 1 8 C、M P D L 3 2 8 0 A、ニボルマブ、A M P - 5 1 4、ペンプロリズマブ(M K - 3 4 7 5)、R E G N 2 8 1 0、P D R 0 0 1、B G B - A 3 1 7またはピジリズマブ(C T - 0 1 1)である、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 11】

前記P D - 1 / P D - L 1シグナル伝達阻害剤が抗P D - L 1抗体である、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 12】

前記がんが、乳癌、肝臓癌、小細胞肺癌を含む肺癌、卵巣癌、胃癌、膀胱癌、膵癌、胆道癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、結腸癌、直腸癌、大腸癌、腎癌、食道癌、前立腺癌、悪性黒色腫(メラノーマ)、頭頸部癌、悪性胸膜中皮腫、膠芽腫、尿路上皮癌、軟部肉腫、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、ウイルス陽性固形癌、ウイルス陰性固形癌、白血病、有棘細胞癌、メルケル細胞癌、小児悪性固形腫瘍、神経膠腫、甲状腺癌、非小細胞肺癌、ホジキンリンパ腫、および子宮体癌からなる群から選択される、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 13】

10

20

30

40

50

PD - 1 / PD - L 1シグナル伝達阻害剤を含む、PD - 1 / PD - L 1シグナル伝達阻害剤に耐性のがんを処置するための医薬であって、前記医薬が、VEGFシグナル伝達阻害剤と組み合わせて使用するためのものであり、

前記PD - 1 / PD - L 1シグナル伝達阻害剤と前記VEGFシグナル伝達阻害剤とが、同時に、別々に、または順次投与され、前記PD - 1 / PD - L 1シグナル伝達阻害剤が前記VEGFシグナル伝達阻害剤と組み合わせられずに投与される場合と比較して、PD - 1 / PD - L 1シグナル伝達阻害剤に耐性のがんの処置を必要とする個体を含む群における奏効率を改善する、医薬。

【請求項14】

PD - 1 / PD - L 1シグナル伝達阻害剤とVEGFシグナル伝達阻害剤とを含む、PD - 1 / PD - L 1シグナル伝達阻害剤に耐性のがんを処置するための医薬であって、前記PD - 1 / PD - L 1シグナル伝達阻害剤と前記VEGFシグナル伝達阻害剤とが、同時に、別々に、または順次投与され、前記PD - 1 / PD - L 1シグナル伝達阻害剤が前記VEGFシグナル伝達阻害剤と組み合わせられずに投与される場合、または前記VEGFシグナル伝達阻害剤が前記PD - 1 / PD - L 1シグナル伝達阻害剤と組み合わせられずに投与される場合と比較して、PD - 1 / PD - L 1シグナル伝達阻害剤に耐性のがんの処置を必要とする個体を含む群において奏効率を改善する、医薬。

【請求項15】

前記PD - 1 / PD - L 1シグナル伝達阻害剤に耐性のがんの処置を必要とする個体を含む群が、前記PD - 1 / PD - L 1シグナル伝達阻害剤の投与前の診断を通して耐性の有無について検査していない個体を含む、請求項13または14に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、VEGFシグナル伝達阻害剤とPD - 1 / PD - L 1シグナル伝達阻害剤とが組み合わせて投与されることを特徴とする、個体においてがんを処置するための医薬、処置方法、キットおよび使用、ならびにVEGFシグナル伝達阻害剤、PD - 1 / PD - L 1シグナル伝達阻害剤およびそれらの組合せに関する。より具体的には、本発明は、VEGFシグナル伝達阻害剤とPD - 1 / PD - L 1シグナル伝達阻害剤とが組み合わせて投与されることを特徴とする、個体においてPD - 1 / PD - L 1シグナル伝達阻害剤に不応性のがんを処置するための医薬、処置方法、キットおよび使用、ならびにVEGFシグナル伝達阻害剤、PD - 1 / PD - L 1シグナル伝達阻害剤およびそれらの組合せに関する。

【背景技術】

【0002】

プログラム細胞死1 (PD - 1) 受容体ならびにPD - 1リガンド1および2 (それぞれPD - L 1およびPD - L 2) は、免疫調節において重要な役割を果たす。活性化T細胞上に発現されるPD - 1は、間質細胞、腫瘍細胞、またはその両方によって発現されるPD - L 1 (B7 - H 1としても知られる) およびPD - L 2によって活性化され、PD - 1シグナル伝達の増幅は、T細胞に複製能力およびがん細胞を攻撃する能力を喪失させ、最終的に細胞死をもたらす。これらのタンパク質のシグナル伝達阻害剤、例えば抗PD - 1抗体または抗PD - L 1抗体の投与は、T細胞を再活性化し、細胞傷害性免疫機能を回復させる。

【0003】

ヒト血管内皮増殖因子 (VEGF / VEGF - A) は、腫瘍および眼内障害に関連する正常および異常な血管新生および血管新生の制限に関与している。VEGFは、複数の供給源から単離されたホモ二量体糖タンパク質である。内皮細胞の場合、VEGFは、その分裂を促進する活性を示す。VEGFは、胎児血管形成中の新しい血管の形成および成人期の血管新生において重要な調節機能を有する。血管新生阻害剤 (VEGF阻害剤) と呼ばれる薬剤として、2018年10月現在、日本では3製品が製造販売承認されている。3

つの製品は、ベバシズマブ（商標名：アバスチン）、ラムシルマブ（商標名：サイラムザ）、およびアフリベルセプト（商標名：ザルトラップ）である。

【0004】

ニボルマブ（商標名：オブジーボ）およびペンブロリズマブ（商標名：キイトルーダ）は市販の抗PD-1抗体であり、アテゾリズマブ（商標名：テセントリク）およびアベルマブ（商標名：バベンチオ）、およびデュルバルマブ（商標名：イミフィンジ）は市販の抗PD-L1抗体である。

【0005】

2018年10月現在、抗CTLA4抗体であるイピリムマブ（商標名：ヤーボイ）は、これらのPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤との併用について承認された唯一の薬剤である。PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤は、そうでなければ単剤として投与される。

10

【0006】

しかしながら、抗がん剤と免疫療法とを組み合わせる相乗効果により、より有効な治療が求められている（非特許文献1）。PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤とVEGFシグナル伝達阻害剤との組合せも開発されている（特許文献1～5）。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】特開2012-511329号公報

20

【特許文献2】特開2017-506227号公報

【特許文献3】特開2018-522887号公報

【特許文献4】特開2018-529375号公報

【特許文献5】特開2018-522850号公報

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Cancer J. 2018 Jul/Aug; 24(4): 193-204.

【発明の概要】

【0009】

30

本発明は、がんを処置するための医薬、処置方法、キットおよび使用、ならびにVEGFシグナル伝達阻害剤、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤およびそれらの組合せを提供する。より具体的には、本発明は、個体においてPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に不応答性のがんを処置するための医薬、処置方法、キット、使用、ならびにVEGFシグナル伝達阻害剤、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤、およびそれらの組合せを提供する。

【0010】

本発明者らは、鋭意研究により、VEGFシグナル伝達阻害剤とPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤との組合せが、VEGFシグナル伝達阻害剤またはPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤をそれぞれ別々に使用した場合よりも、がんの処置においてより有効である、すなわち相乗効果を提供することを見出した。特に、本発明者らは、VEGFシグナル伝達阻害剤とPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤との組合せが、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に不応答性のがんの処置に有効であることを見出し、本発明を完成させた。

40

【0011】

本発明による医薬は、VEGFシグナル伝達阻害剤と組み合わせるための、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤を含む、個体においてがんを処置するための医薬である。

【0012】

本発明による医薬は、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤と組み合わせる

50

ための、VEGFシグナル伝達阻害剤を含む、個体においてがんを処置するための医薬である。

【0013】

本発明による医薬は、VEGFシグナル伝達阻害剤およびPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤を含む、個体においてがんを処置するための医薬である。

【0014】

本発明による医薬は、個体においてがんを処置するための医薬であって、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤とVEGFシグナル伝達阻害剤とを組み合わせ投与する医薬である。

【0015】

本発明による上記医薬のいずれか1つは、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤とVEGFシグナル伝達阻害剤とが、同時に、別々に、または順次投与される医薬である。

【0016】

本発明による上記医薬品のいずれか1つは、VEGFシグナル伝達阻害剤がVEGFアンタゴニストまたはVEGFRアンタゴニストである医薬品である。

【0017】

本発明による上記医薬のいずれか1つは、VEGFシグナル伝達阻害剤が抗VEGF抗体または抗VEGFR抗体である医薬である。

【0018】

本発明による上記医薬のいずれか1つは、抗VEGF抗体または抗VEGFR抗体がペバシズマブ、ラムシルマブまたはアフリベルセプトベータである医薬である。

【0019】

本発明による上記医薬のいずれか1つは、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤がPD-1アンタゴニストまたはPD-L1アンタゴニストである医薬である。

【0020】

本発明による上記医薬のいずれか1つは、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤がAMP-224、BMS-936559、MED14736、MSB0010718C、MPDL3280A、ニボルマブ、AMP-514、ペンブロリズマブ(MK-3475)、REGN2810、PDR001、BGB-A317またはピジリズマブ(CT-011)である医薬である。

【0021】

本発明による上記医薬のいずれか1つは、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤が抗PD-L1抗体である医薬である。

【0022】

本発明による上記医薬のいずれか1つは、がんが、乳癌、肝臓癌、小細胞肺癌を含む肺癌、卵巣癌、胃癌、膀胱癌、膵癌、胆道癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、結腸癌、直腸癌、大腸癌、腎癌、食道癌、前立腺癌、悪性黒色腫(メラノーマ)、頭頸部癌、悪性胸膜中皮腫、膠芽腫、尿路上皮癌、軟部肉腫、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、ウイルス陽性固形癌、ウイルス陰性固形癌、白血病、有棘細胞癌、メルケル細胞癌、小児悪性固形腫瘍、神経膠腫、甲状腺癌、非小細胞肺癌、ホジキンリンパ腫、および子宮体癌からなる群から選択される医薬であってもよい。

【0023】

本発明による医薬は、VEGFシグナル伝達阻害剤と組み合わせ使用するための、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤を含む、がんを処置するための医薬であって、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤をVEGFシグナル伝達阻害剤と組み合わせずに投与する場合と比較して、がん処置を必要とし、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤とVEGFシグナル伝達阻害剤とを同時に、別々に、または順次投与する個体を含む群における奏効率を改善する医薬である。

【0024】

本発明による医薬は、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤と組み合わせ使用する

10

20

30

40

50

ための、VEGFシグナル伝達阻害剤を含む、がんを処置するための医薬であって、VEGFシグナル伝達阻害剤をPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤と組み合わせずに投与する場合と比較して、がん処置を必要とし、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤とVEGFシグナル伝達阻害剤とを同時に、別々に、または順次投与する個体を含む群における奏効率を改善する医薬である。

【0025】

本発明による医薬は、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤とVEGFシグナル伝達阻害剤とを含む、がんを処置するための医薬であって、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤をVEGFシグナル伝達阻害剤と組み合わせずに投与する場合、またはVEGFシグナル伝達阻害剤をPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤と組み合わせずに投与する場合と比較して、がんの処置を必要とし、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤とVEGFシグナル伝達阻害剤とを同時に、別々に、または順次投与する個体を含む群における奏効率を改善する医薬である。

10

【0026】

本発明によるキットは、VEGFシグナル伝達阻害剤と組み合わせて使用するための、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤を含む、個体においてがんを処置するためのキットである。

【0027】

本発明によるキットは、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤と組み合わせて使用するための、VEGFシグナル伝達阻害剤を含む、個体におけるがんを処置するためのキットである。

20

【0028】

本発明によるキットは、VEGFシグナル伝達阻害剤およびPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤を含む、個体におけるがんを処置するためのキットである。

【0029】

本発明によるキットは、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤とVEGFシグナル伝達阻害剤とを組み合わせ投与する、がんの処置するためのキットである。

【0030】

本発明による上記キットのいずれか1つは、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤とVEGFシグナル伝達阻害剤とを同時に、別々に、または順次投与されるキットである。

30

【0031】

本発明による上記キットのいずれか1つは、VEGFシグナル伝達阻害剤がVEGFアンタゴニストまたはVEGFRアンタゴニストであるキットである。

【0032】

本発明による上記キットのいずれか1つは、VEGFシグナル伝達阻害剤が抗VEGF抗体または抗VEGFR抗体であるキットである。

【0033】

本発明による上記キットのいずれか1つは、抗VEGF抗体または抗VEGFR抗体がペバシズマブ、ラムシルマブまたはアフリベルセプトベータであるキットである。

【0034】

本発明による上記キットのいずれか1つは、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤がPD-1アンタゴニストまたはPD-L1アンタゴニストであるキットである。

40

【0035】

本発明による上記キットのいずれか1つは、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤がAMP-224、BMS-936559、MED14736、MSB0010718C、MPDL3280A、ニボルマブ、AMP-514、ペンブロリズマブ(MK-3475)、REGN2810、PDR001、BGB-A317またはピジリズマブ(CT-011)であるキットである。

【0036】

本発明による上記キットのいずれか1つは、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤が

50

抗PD-L1抗体であるキットである。

【0037】

本発明による上記キットのいずれか1つは、がんが、乳癌、肝臓癌、小細胞肺癌を含む肺癌、卵巣癌、胃癌、膀胱癌、膵癌、胆道癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、結腸癌、直腸癌、大腸癌、腎癌、食道癌、前立腺癌、悪性黒色腫（メラノーマ）、頭頸部癌、悪性胸膜中皮腫、膠芽腫、尿路上皮癌、軟部肉腫、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、ウイルス陽性固形癌、ウイルス陰性固形癌、白血病、有棘細胞癌、メルケル細胞癌、小児悪性固形腫瘍、神経膠腫、甲状腺癌、非小細胞肺癌、ホジキンリンパ腫、および子宮体癌からなる群から選択されるキットであってもよい。

【0038】

本発明によるキットは、VEGFシグナル伝達阻害剤と組み合わせて使用するための、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤を含む、がんを処置するためのキットであって、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤をVEGFシグナル伝達阻害剤と組み合わせずに投与する場合と比較して、がん処置を必要とし、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤とVEGFシグナル伝達阻害剤とを同時に、別々に、または順次投与する個体を含む群における奏効率を改善するキットである。

【0039】

本発明によるキットは、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤と組み合わせて使用するための、VEGFシグナル伝達阻害剤を含む、がんを処置するためのキットであって、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤と組み合わせずにVEGFシグナル伝達阻害剤を投与した場合と比較して、がん処置を必要とし、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤とVEGFシグナル伝達阻害剤とを同時に、別々に、または順次投与する個体を含む群における奏効率を改善するキットである。

【0040】

本発明によるキットは、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤とVEGFシグナル伝達阻害剤とを含む、がんを処置するためのキットであって、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤をVEGFシグナル伝達阻害剤と組み合わせずに投与した場合、またはVEGFシグナル伝達阻害剤をPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤と組み合わせずに投与した場合と比較して、がんの処置を必要とし、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤とVEGFシグナル伝達阻害剤とを同時に、別々に、または順次投与する個体を含む群における奏効率を改善するキットである。

【0041】

本発明による処置方法は、がんを処置するための方法であって、本明細書中に記載のそれぞれの実施形態における本発明の医薬およびキット、ならびにVEGFシグナル伝達阻害剤、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤およびそれらの組合せの1つ以上を個体に投与する工程を含む方法である。

【0042】

本発明による使用は、本発明の医薬またはキットの製造のためのPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤および/またはVEGFシグナル伝達阻害剤の使用である。

【0043】

本発明によるVEGFシグナル伝達阻害剤は、がん処置に使用するためのVEGFシグナル伝達阻害剤であり、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤と組み合わせて、それを必要とする個体に投与される。

【0044】

本発明によるPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤は、がん処置に用いられるPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤であり、VEGFシグナル伝達阻害剤と組み合わせて、それを必要とする個体に投与される。

【0045】

本発明による組合せは、がん処置に使用するための、VEGFシグナル伝達阻害剤とPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤との組合せである。

10

20

30

40

50

【発明の効果】

【0046】

本発明による医薬、処置方法、キットおよび使用、ならびにVEGFシグナル伝達阻害剤、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤およびそれらの組合せは、VEGFシグナル伝達阻害剤またはPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤がそれぞれ別々に使用される場合よりも効果的に個体のがんを処置することができる。より具体的には、本発明は、個体においてPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に不応性のがんを、VEGFシグナル伝達阻害剤またはPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤をそれぞれ別々に使用する場合よりも効果的に処置することができる。

【図面の簡単な説明】

10

【0047】

【図1】図1は、OV2944-HM-1癌を有するマウス腫瘍組織(HM-1)およびColon38癌を有するマウス腫瘍組織(Colon38)におけるPD-L1タンパク質(A)およびCD8タンパク質(B)のベースライン(非投与)腫瘍内発現を示す。OV2944-HM-1癌を有するマウス群については、6匹を処置した。Colon38癌を有するマウス群については、一方(複数の個体に対して実施された予備実験)を処置した。

【図2】図2は、単剤療法(5mg/kgの抗PD-L1抗体(クローン6E11)を週に2回、または10mg/kgの抗VEGF抗体(クローンB20-4.1.1)を週に1回)、抗PD-L1抗体と抗VEGF抗体の併用、または対照抗体(対照)を同一投与量でそれぞれ投与したマウスにおけるマウス卵巣癌細胞株OV2944-HM-1(A)またはマウス結腸直腸癌細胞株クローン38(B)の腫瘍体積の変化を示す。各群について、15匹(A)または8匹(B)のマウスを処置した。各群の腫瘍体積の平均およびSDバーをプロットした。

20

【図3】図3は、図2Aと同様に設定した各投与群における投与開始後8日目のOV2944-HM-1担癌マウスの腫瘍内全生細胞に占めるCD8陽性T細胞の割合(A)およびグランザイムB陽性CD8陽性T細胞の割合(B)を示す。各群について、14~15匹のマウス(A)および15匹のマウス(B)を処置した。各群の細胞割合の平均およびSDバーをプロットした。また、図2Aと同様に設定した各投与群において、投与開始後8日目にOV2944-HM-1担癌マウスにおいて腫瘍内CD8タンパク質を免疫組織化学的に検出し(C)、その発現を定量した(D)組織切片を示す。各群について、14~15匹(C、D)のマウスを処置した。各群の腫瘍体積の平均およびSDバーをプロットした。

30

【図4】図4Aは、それぞれの対照群、抗VEGF抗体単独投与群、抗PD-L1抗体および抗VEGF抗体併用群(併用)において、抗CD8a抗体を組み合わせ使用した場合(白色(+抗CD8抗体))、およびこの抗体を組み合わせ使用しなかった場合(黒色)のOV2944-HM-1担癌マウスの腫瘍体積の経時変化を示す。各群について、14匹のマウスを処置した。各群の腫瘍体積の平均およびSDバーをプロットした。図4Bは、抗PD-L1抗体、抗VEGF抗体、抗CD8抗体またはそれぞれの対照抗体(-)を投与した各群(+)における投与開始後22日目のOV2944-HM-1担癌マウスの腫瘍体積を示す。各群について、14匹のマウスを処置した。各群の腫瘍体積の平均およびSDバーをプロットした。

40

【図5】図5Aは、図2Aと同様に設定した各投与群における、投与開始後8日目のOV2944-HM-1担癌マウスの腫瘍組織におけるタンパク質1mgあたりのCXCL9タンパク質の発現を示す。各群について、14~15匹のマウスを処置した。各群の細胞割合の平均およびSDバーをプロットした。図5Bは、抗PD-L1抗体、抗VEGF抗体および抗CXCR3抗体、またはそれぞれの対照抗体(-)を投与した各群において、投与開始後8日目のOV2944-HM-1担癌マウスの腫瘍における全生存細胞中のCD8陽性T細胞の割合を示す。各群について、16匹のマウスを処置した。各群の細胞割合の平均およびSDバーをプロットした。

50

【図6】図6は、図2Aと同様に設定した各投与群における、投与開始後8日目のOV2944-HM-1担癌マウスの腫瘍組織における、平均蛍光強度(MFI)で表されるMHCクラスI分子のタンパク質発現を示す。各群について、15匹のマウスを処置した。各群の細胞割合の平均およびSDバーをプロットした。

【図7】図7は、図2Aと同様に設定した各投与群における投与開始後8日目のOV2944-HM-1担癌マウスの腫瘍組織における腫瘍内微小血管密度(MVD)を免疫組織化学的に検出した組織切片(A)およびMVDの定量(B)を示す。各群について、7匹のマウスを処置した。各群の細胞割合の平均およびSDバーをプロットした。

【発明を実施するための形態】

【0048】

10

以下、本発明の実施形態を実施例により詳細に説明する。実施形態および実施例に特定の説明がない場合、J. Sambrook, E. F. FritschおよびT. Maniatis(編), Molecular cloning, a laboratory manual(第3版), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York(2001)ならびにF. M. Ausubel, R. Brent, R. E. Kingston, D. D. Moore, J. G. Seidman, J. A. Smith, K. Struhl(編), Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons Ltd.に記載の方法、またはそれらの修正および変更された方法が使用される。また、市販の試薬キットまたは測定装置を使用する場合には、特に説明がない限り、添付のプロトコルを使用する。

20

【0049】

さらに、本発明の目的、特徴、利点および思想は、本明細書の記載から当業者には明らかであり、本明細書の記載に基づいて当業者であれば本発明を容易に再現することができる。以下に説明する本発明の実施形態および具体例は、本発明の好ましい実施形態を示すものである。それらは例示または説明の目的で提供され、本発明を限定するものではない。本明細書に開示される本発明の目的および範囲内で、本明細書の記載に基づいて様々な変更および修正を行うことができることは当業者には明らかである。

【0050】

30

== 本発明による医薬 ==
本発明による医薬は、個体においてがんを処置するための医薬であって、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤とVEGFシグナル伝達阻害剤とが組み合わせて投与される医薬である。上記医薬において、がんは、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に耐性のがんであることが好ましい。

【0051】

本発明による医薬は、個体においてPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に耐性のがんを処置するための医薬である。医薬は、一実施形態では、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤を含む。医薬は、好ましくは、VEGFシグナル伝達阻害剤と組み合わせて使用するための医薬である。

【0052】

40

本発明による医薬は、個体においてPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に耐性のがんを処置するための医薬である。医薬は、一実施形態では、VEGFシグナル伝達阻害剤を含む。医薬は、好ましくは、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤と組み合わせて使用するための医薬である。

【0053】

本発明による医薬は、個体においてPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に対する耐性が発現したがんを処置するための医薬である。医薬は、一実施形態では、VEGFシグナル伝達阻害剤およびPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤を含む。

【0054】

本発明による上記医薬のいずれか1つは、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤とV

50

EGFシグナル伝達阻害剤とが、同時に、別々に、または順次投与される医薬であり得る。加えて、本発明による上記医薬のいずれか1つにおいて、がんは固有耐性を有するか、または獲得耐性を有するか、または再発したがんであり得る。

【0055】

本発明による医薬は、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に耐性のがんを処置するための医薬である。医薬は、一実施形態では、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤を含む。医薬は、好ましくは、VEGFシグナル伝達阻害剤と組み合わせて使用するための医薬である。医薬において、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤とVEGFシグナル伝達阻害剤とは、同時に投与されてもよいし、別々に投与されてもよいし、順次投与されてもよい。医薬は、一実施形態では、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤がVEGFシグナル伝達阻害剤と組み合わせずに投与される場合と比較して、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に対する耐性のがんの処置を必要とする個体を含む群における奏効率を改善する。

10

【0056】

本発明による医薬は、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に耐性のがんを処置するための医薬である。医薬は、一実施形態では、VEGFシグナル伝達阻害剤を含む。医薬は、好ましくは、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤と組み合わせて使用するための医薬である。医薬において、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤とVEGFシグナル伝達阻害剤とは、同時に投与されてもよいし、別々に投与されてもよいし、順次投与されてもよい。医薬は、一実施形態では、VEGFシグナル伝達阻害剤がPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤と組み合わせずに投与される場合と比較して、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に耐性のがんの処置を必要とする個体を含む群における奏効率を改善する。

20

【0057】

本発明による医薬は、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に耐性のがんを処置するための医薬である。医薬は、一実施形態では、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤およびVEGFシグナル伝達阻害剤を含む。医薬において、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤とVEGFシグナル伝達阻害剤とは、同時に投与されてもよいし、別々に投与されてもよいし、順次投与されてもよい。医薬は、一実施形態では、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤をVEGFシグナル伝達阻害剤と組み合わせずに投与した場合またはVEGFシグナル伝達阻害剤をPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤と組み合わせずに投与した場合と比較して、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に耐性のがんの処置を必要とする個体を含む群における奏効率を改善する。

30

【0058】

PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に耐性のがんの処置を必要とする個体を含む群における奏効率の改善特徴とする本発明による上記医薬に関して、一実施形態では、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に耐性のがんの処置を必要とする個体を含む群には、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤の投与前に、診断を通して耐性の有無について検査していない個体が含まれ得る。あるいは、医薬の別の実施形態では、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に対し耐性のがんの処置を必要とする個体を含む群は、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤の投与前に、耐性の有無について検査され、診断を通して耐性であると判定された個体を含み得る。さらに別の実施形態では、耐性は、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤を含む従来処置によって引き起こされる耐性であり得る。

40

【0059】

本発明による上記医薬のいずれか1つに関して、VEGFシグナル伝達阻害剤は、VEGFアンタゴニストまたはVEGFRアンタゴニストであり得る。

【0060】

本発明による上記医薬のいずれか1つに関して、VEGFシグナル伝達阻害剤は、抗VEGF抗体または抗VEGFR抗体であり得る。医薬において、抗VEGF抗体または抗V

50

E G F R 抗体は、ベバシズマブ、ラムシルマブまたはアフリベルセプトベータであることが好ましい。

【 0 0 6 1 】

本発明による上記医薬のいずれか1つに関し、PD - 1 / PD - L 1 シグナル伝達阻害剤は、PD - 1 アンタゴニストであってもよく、またはPD - L 1 アンタゴニストであってもよい。医薬において、PD - 1 アンタゴニストは、AMP - 2 2 4、BMS - 9 3 6 5 5 9、MEDI 4 7 3 6、MSB 0 0 1 0 7 1 8 C、MPDL 3 2 8 0 A、ニボルマブ、AMP - 5 1 4、ペンブロリズマブ(MK - 3 4 7 5)、REGN 2 8 1 0、PDR 0 0 1、BGB - A 3 1 7、またはピジリズマブ(CT - 0 1 1)であり得る。医薬において、PD - 1 アンタゴニストは、好ましくは抗PD - 1 抗体であり、さらに好ましくはニボルマブ、AMP - 5 1 4、ペンブロリズマブ(MK - 3 4 7 5)、REGN 2 8 1 0、PDR 0 0 1、BGB - A 3 1 7、またはピジリズマブ(CT - 0 1 1)であり、より好ましくはニボルマブまたはペンブロリズマブである。さらに、医薬において、PD - L 1 アンタゴニストは抗PD - L 1 抗体であり得る。医薬において、PD - L 1 アンタゴニストは、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ(MSB 0 0 1 0 7 1 8 C)、BMS - 9 3 6 5 5 9、MPDL 3 2 8 0 A、またはMEDI 4 7 3 6であってもよく、好ましくはデュルバルマブ、アテゾリズマブ、またはアベルマブである。

10

【 0 0 6 2 】

本発明による上記医薬のいずれか1つは、がんが、乳癌、肝臓癌、小細胞肺癌を含む肺癌、卵巣癌、胃癌、膀胱癌、膵癌、胆道癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、結腸癌、直腸癌、大腸癌、腎癌、食道癌、前立腺癌、悪性黒色腫(メラノーマ)、頭頸部癌、悪性胸膜中皮腫、膠芽腫、尿路上皮癌、軟部肉腫、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、ウイルス陽性固形癌、ウイルス陰性固形癌、白血病、有棘細胞癌、メルケル細胞癌、小児悪性固形腫瘍、神経膠腫、甲状腺癌、非小細胞肺癌、ホジキンリンパ腫、および子宮体癌からなる群から選択される医薬であってもよい。

20

【 0 0 6 3 】

= = 本発明によるキット = =

本発明によるキットは、VEGFシグナル伝達阻害剤および/またはPD - 1 / PD - L 1 シグナル伝達阻害剤を備えるキットである。一実施形態では、キットは、個体においてがんを処置するためのキットである。キットにおいて、がんは、PD - 1 / PD - L 1 シグナル伝達阻害剤に耐性のがんであることが好ましい。

30

【 0 0 6 4 】

本発明によるキットは、個体においてPD - 1 / PD - L 1 シグナル伝達阻害剤に耐性のがんを処置するためのキットである。キットは、一実施形態では、PD - 1 / PD - L 1 シグナル伝達阻害剤を備える。キットは、好ましくは、VEGFシグナル伝達阻害剤と組み合わせて使用するためのキットである。

【 0 0 6 5 】

本発明によるキットは、個体においてPD - 1 / PD - L 1 シグナル伝達阻害剤に耐性のがんを処置するためのキットである。キットは、一実施形態では、VEGFシグナル伝達阻害剤を備える。キットは、好ましくは、PD - 1 / PD - L 1 シグナル伝達阻害剤と組み合わせて使用するためのキットである。

40

【 0 0 6 6 】

本発明によるキットは、個体においてPD - 1 / PD - L 1 シグナル伝達阻害剤に対する耐性が発現したがんを処置するためのキットである。キットは、一実施形態では、VEGFシグナル伝達阻害剤およびPD - 1 / PD - L 1 シグナル伝達阻害剤を備える。

【 0 0 6 7 】

本発明による上記キットのいずれか1つについて、PD - 1 / PD - L 1 シグナル伝達阻害剤とVEGFシグナル伝達阻害剤とは、同時に投与されてもよいし、別々に投与されてもよいし、順次投与されてもよい。加えて、上記の本発明によるキットのいずれか1つにおいて、がんは固有耐性を有するか、または獲得耐性を有するか、または再発したがん

50

あり得る。

【0068】

本発明によるキットは、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に耐性のがんを処置するためのキットである。キットは、一実施形態では、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤を備える。キットは、好ましくは、VEGFシグナル伝達阻害剤と組み合わせて使用するためのキットである。キットにおいて、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤とVEGFシグナル伝達阻害剤とは、同時に投与されてもよいし、別々に投与されてもよいし、順次投与されてもよい。キットは、一実施形態では、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤をVEGFシグナル伝達阻害剤と組み合わせずに投与した場合と比較して、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に耐性のがんの処置を必要とする個体を含む群における奏効率を改善する。

10

【0069】

本発明によるキットは、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に耐性のがんを処置するためのキットである。キットは、一実施形態では、VEGFシグナル伝達阻害剤を備える。キットは、好ましくは、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤と組み合わせて使用するためのキットである。キットにおいて、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤とVEGFシグナル伝達阻害剤とは、同時に投与されてもよいし、別々に投与されてもよいし、順次投与されてもよい。キットは、一実施形態では、VEGFシグナル伝達阻害剤がPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤と組み合わせずに投与される場合と比較して、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に対する耐性のがんの処置を必要とする個体を含む群における奏効率を改善する。

20

【0070】

本発明によるキットは、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に耐性のがんを処置するためのキットである。キットは、一実施形態では、VEGFシグナル伝達阻害剤およびPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤を備える。キットにおいて、VEGFシグナル伝達阻害剤とPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤とは、同時に投与されてもよいし、別々に投与されてもよいし、順次投与されてもよい。キットは、一実施形態では、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤をVEGFシグナル伝達阻害剤と組み合わせずに投与した場合またはVEGFシグナル伝達阻害剤をPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤と組み合わせずに投与した場合と比較して、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に耐性のがんの処置を必要とする個体を含む群における奏効率を改善する。

30

【0071】

PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に耐性のがんの処置を必要とする個体を含む群における奏効率の改善を特徴とする上記の本発明によるキットに関して、一実施形態では、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に耐性のがんの処置を必要とする個体を含む群には、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤の投与前に、診断を通して耐性の有無について検査していない個体が含まれ得る。あるいは、キットの別の実施形態では、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に対し耐性のがんの処置を必要とする個体を含む群は、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤の投与前に、耐性の有無について検査され、診断を通して耐性であると判定された個体を含み得る。さらに別の実施形態では、耐性は、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤を含む従来の処置によって引き起こされる耐性であり得る。

40

【0072】

本発明による上記キットのいずれか1つに関して、VEGFシグナル伝達阻害剤は、VEGFアンタゴニストまたはVEGFRアンタゴニストであり得る。

【0073】

本発明による上記キットのいずれか1つに関して、VEGFシグナル伝達阻害剤は、抗VEGF抗体または抗VEGFR抗体であり得る。キットにおいて、抗VEGF抗体または抗VEGFR抗体は、ベバシズマブ、ラムシルマブまたはアフリベルセプトベータであることが好ましい。

50

【 0 0 7 4 】

本発明による上記のいずれか1つのキットに関し、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤は、PD-1アンタゴニストであってもよく、またはPD-L1アンタゴニストであってもよい。キットにおいて、PD-1アンタゴニストは、AMP-224、BMS-936559、MED14736、MSB0010718C、MPDL3280A、ニボルマブ、AMP-514、ペンブロリズマブ(MK-3475)、REGN2810、PDR001、BGB-A317、またはピジリズマブ(CT-011)であり得る。キットにおいて、PD-1アンタゴニストは、好ましくは抗PD-1抗体であり、さらに好ましくはニボルマブ、AMP-514、ペンブロリズマブ(MK-3475)、REGN2810、PDR001、BGB-A317、またはピジリズマブ(CT-011)であり、
10
より好ましくはニボルマブまたはペンブロリズマブである。さらに、キットにおいて、PD-L1アンタゴニストは抗PD-L1抗体であり得る。キットにおいて、PD-L1アンタゴニストは、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、BMS-936559、MSB0010718C、MPDL3280A、またはMED14736であってもよく、好ましくはデュルバルマブ、アテゾリズマブ、またはアベルマブである。

【 0 0 7 5 】

本発明による上記キットのいずれか1つは、がんが、乳癌、肝臓癌、小細胞肺癌を含む肺癌、卵巣癌、胃癌、膀胱癌、膵癌、胆道癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、結腸癌、直腸癌、大腸癌、腎癌、食道癌、前立腺癌、悪性黒色腫(メラノーマ)、頭頸部癌、悪性胸膜中皮腫、
20
膠芽腫、尿路上皮癌、軟部肉腫、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、ウイルス陽性固形癌、ウイルス陰性固形癌、白血病、有棘細胞癌、メルケル細胞癌、小児悪性固形腫瘍、神経膠腫、甲状腺癌、非小細胞肺癌、ホジキンリンパ腫、および子宮体癌からなる群から選択されるキットであってもよい。

【 0 0 7 6 】

== 本発明による処置方法 ==

本発明による処置方法は、個体においてがんを処置するための方法である。

【 0 0 7 7 】

本発明による処置方法は、一実施形態では、個体にPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤を投与する工程を含む。処置方法において、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤は、好ましくはVEGFシグナル伝達阻害剤と組み合わせて投与される。
30

【 0 0 7 8 】

本発明による処置方法は、一実施形態では、個体にVEGFシグナル伝達阻害剤を投与する工程を含む。処置方法において、VEGFシグナル伝達阻害剤は、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤と組み合わせて投与されることが好ましい。

【 0 0 7 9 】

本発明による処置方法は、一実施形態では、個体にPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤を投与する工程と、VEGFシグナル伝達阻害剤を投与する工程とを含む。

【 0 0 8 0 】

上記本発明による処置方法のいずれか1つにおいて、がんは、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に対する耐性を有するがんであることが好ましい。
40

【 0 0 8 1 】

上記の本発明による処置方法のいずれか1つにおいて、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤とVEGFシグナル伝達阻害剤とは、同時に投与されてもよいし、別々に投与されてもよいし、順次投与されてもよい。加えて、上記の本発明による処置方法のいずれか1つにおいて、がんは固有耐性を有するか、または獲得耐性を有するか、または再発したがんであり得る。

【 0 0 8 2 】

本発明による処置方法は、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に耐性のがんを処置するための処置方法である。処置方法は、一実施形態では、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤を投与する工程を含む。処置方法において、PD-1/PD-L1シグナル
50

伝達阻害剤は、好ましくはVEGFシグナル伝達阻害剤と組み合わせて投与される。処置方法において、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤とVEGFシグナル伝達阻害剤とは、同時に投与されてもよいし、別々に投与されてもよいし、順次投与されてもよい。処置方法は、一実施形態では、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤がVEGFシグナル伝達阻害剤と組み合わせずに投与される場合と比較して、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に対する耐性のがんの処置を必要とする個体を含む群における奏効率を改善する。

【0083】

本発明による処置方法は、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に耐性のがんを処置するための処置方法である。処置方法は、一実施形態では、VEGFシグナル伝達阻害剤を投与する工程を含む。処置方法において、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤は、好ましくはVEGFシグナル伝達阻害剤と組み合わせて投与される。処置方法において、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤とVEGFシグナル伝達阻害剤とは、同時に投与されてもよいし、別々に投与されてもよいし、順次投与されてもよい。処置方法は、一実施形態では、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤がVEGFシグナル伝達阻害剤と組み合わせずに投与される場合と比較して、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に対する耐性のがんの処置を必要とする個体を含む群における奏効率を改善する。

10

【0084】

本発明による処置方法は、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に耐性のがんを処置するための処置方法である。処置方法は、一実施形態では、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤およびVEGFシグナル伝達阻害剤を投与する工程を含む。処置方法において、VEGFシグナル伝達阻害剤は、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤と組み合わせて投与されることが好ましい。処置方法において、VEGFシグナル伝達阻害剤とPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤とは、同時に投与されてもよいし、別々に投与されてもよいし、順次投与されてもよい。処置方法は、一実施形態では、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤をVEGFシグナル伝達阻害剤と組み合わせずに投与した場合またはVEGFシグナル伝達阻害剤をPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤と組み合わせずに投与した場合と比較して、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に耐性のがんの処置を必要とする個体を含む群における奏効率を改善する。

20

【0085】

PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に耐性のがんの処置を必要とする個体を含む群における奏効率を改善する本発明による上記処置方法に関して、一実施形態では、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に耐性のがんの処置を必要とする個体を含む群には、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤の投与前に、診断を通して耐性の有無について検査していない個体が含まれ得る。あるいは、処置方法の別の実施形態では、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に対し耐性のがんの処置を必要とする個体を含む群は、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤の投与前に、耐性の有無について検査され、診断を通して耐性であると判定された個体を含み得る。さらに別の実施形態では、耐性は、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤を含む従来の処置によって引き起こされる耐性であり得る。

30

40

【0086】

本発明による上記処置方法のいずれか1つにおいて、VEGFシグナル伝達阻害剤は、VEGFアンタゴニストまたはVEGFRアンタゴニストであり得る。

【0087】

本発明による上記処置方法のいずれか1つにおいて、VEGFシグナル伝達阻害剤は、抗VEGF抗体または抗VEGFR抗体であり得る。処置方法において、抗VEGF抗体または抗VEGFR抗体は、ベバシズマブ、ラムシルマブまたはアフリベルセプトベータであることが好ましい。

【0088】

本発明による上記処置方法のいずれか1つにおいて、PD-1/PD-L1シグナル伝達

50

阻害剤は、PD-1アンタゴニストまたはPD-L1アンタゴニストであり得る。処置方法において、PD-1アンタゴニストは、AMP-224、BMS-936559、MED14736、MSB0010718C、MPDL3280A、ニボルマブ、AMP-514、ペンブロリズマブ(MK-3475)、REGN2810、PDR001、BGB-A317、またはピジリズマブ(CT-011)であり得る。処置において、PD-1アンタゴニストは、好ましくは抗PD-1抗体であり、さらに好ましくはニボルマブ、AMP-514、ペンブロリズマブ(MK-3475)、REGN2810、PDR001、BGB-A317、またはピジリズマブ(CT-011)であり、より好ましくはニボルマブまたはペンブロリズマブである。さらに、処置において、PD-L1アンタゴニストは抗PD-L1抗体であり得る。処置において、PD-L1アンタゴニストは、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、BMS-936559、MSB0010718C、MPDL3280A、またはMED14736であってもよく、好ましくはデュルバルマブ、アテゾリズマブ、またはアベルマブである。

10

【0089】

本発明による上記処置方法のいずれか1つにおいて、がんは、乳癌、肝臓癌、小細胞肺癌を含む肺癌、卵巣癌、胃癌、膀胱癌、膵癌、胆道癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、結腸癌、直腸癌、大腸癌、腎癌、食道癌、前立腺癌、悪性黒色腫(メラノーマ)、頭頸部癌、悪性胸膜中皮腫、膠芽腫、尿路上皮癌、軟部肉腫、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、ウイルス陽性固形癌、ウイルス陰性固形癌、白血病、有棘細胞癌、メルケル細胞癌、小児悪性固形腫瘍、神経膠腫、甲状腺癌、非小細胞肺癌、ホジキンリンパ腫、および子宮体癌からなる群から選択され得る。

20

【0090】

= = 本発明による使用 = =

本発明による使用は、本発明の医薬またはキットの製造のためのPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤および/またはVEGFシグナル伝達阻害剤の使用である。

【0091】

本発明による使用において、医薬またはキットは、個体においてがんを処置するための医薬またはキットである。使用において、がんは、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に耐性のがんであることが好ましい。

【0092】

本発明による使用において、医薬またはキットは、個体においてPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に耐性のがんを処置するための医薬またはキットである。使用の一実施形態では、医薬またはキットは、一実施形態では、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤を含む。医薬またはキットは、好ましくは、VEGFシグナル伝達阻害剤と組み合わせて使用するための医薬またはキットである。

30

【0093】

本発明による使用において、医薬またはキットは、個体においてPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に耐性のがんを処置するための医薬またはキットである。医薬またはキットは、一実施形態では、VEGFシグナル伝達阻害剤を含む。

医薬またはキットは、好ましくは、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤と組み合わせて使用するための医薬またはキットである。

40

【0094】

本発明による使用において、医薬またはキットは、個体においてPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に対する獲得耐性を有するがんを処置するための医薬またはキットである。医薬またはキットは、一実施形態では、VEGFシグナル伝達阻害剤およびPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤を含む。

【0095】

本発明による上記使用のいずれか1つにおいて、医薬またはキットは、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤およびVEGFシグナル伝達阻害剤が同時に、別々に、または順次投与されるキットの医薬であり得る。加えて、本発明による上記の使用のいずれか1つ

50

において、がんは固有耐性を有するか、または獲得耐性を有するか、または再発したがんであり得る。

【0096】

本発明による使用において、医薬またはキットは、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に耐性のがんを処置するための医薬またはキットである。医薬またはキットは、一実施形態では、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤を含む。医薬またはキットは、好ましくは、VEGFシグナル伝達阻害剤と組み合わせて使用するための医薬またはキットである。医薬またはキットにおいて、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤とVEGFシグナル伝達阻害剤とは、同時に投与されてもよいし、別々に投与されてもよいし、順次投与されてもよい。医薬またはキットは、一実施形態では、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤がVEGFシグナル伝達阻害剤と組み合わせずに投与される場合と比較して、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に対する耐性のがんの処置を必要とする個体を含む群における奏効率を改善する。

10

【0097】

本発明による使用において、医薬またはキットは、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に耐性のがんを処置するための医薬またはキットである。医薬またはキットは、一実施形態では、VEGFシグナル伝達阻害剤を含む。医薬またはキットは、好ましくは、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤と組み合わせて使用するための医薬またはキットである。医薬またはキットにおいて、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤とVEGFシグナル伝達阻害剤とは、同時に投与されてもよいし、別々に投与されてもよいし、順次投与されてもよい。医薬またはキットは、一実施形態では、VEGFシグナル伝達阻害剤がPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤と組み合わせずに投与される場合と比較して、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に対する耐性のがんの処置を必要とする個体を含む群における奏効率を改善する。

20

【0098】

本発明による使用において、医薬またはキットは、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に耐性のがんを処置するための医薬またはキットである。医薬またはキットは、一実施形態では、VEGFシグナル伝達阻害剤およびPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤を含む。医薬またはキットにおいて、VEGFシグナル伝達阻害剤とPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤とは、同時に投与されてもよいし、別々に投与されてもよいし、順次投与されてもよい。医薬またはキットは、一実施形態では、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤をVEGFシグナル伝達阻害剤と組み合わせずに投与した場合またはVEGFシグナル伝達阻害剤をPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤と組み合わせずに投与した場合と比較して、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に耐性のがんの処置を必要とする個体を含む群における奏効率を改善する。

30

【0099】

PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に耐性のがんの処置を必要とする個体を含む群における奏効率の改善特徴とする上記の本発明による使用に関して、一実施形態では、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に耐性のがんの処置を必要とする個体を含む群には、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤の投与前に、診断を通して耐性の有無について検査していない個体が含まれ得る。あるいは、医薬またはキットの別の実施形態では、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に対し耐性のがんの処置を必要とする個体を含む群は、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤の投与前に、耐性の有無について検査され、診断を通して耐性であると判定された個体を含み得る。さらに別の実施形態では、耐性は、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤を含む従来の処置によって引き起こされる耐性であり得る。

40

【0100】

本発明による使用のいずれか1つにおいて、VEGFシグナル伝達阻害剤は、VEGFアンタゴニストまたはVEGFRアンタゴニストであり得る。

【0101】

50

本発明による使用のいずれか1つにおいて、VEGFシグナル伝達阻害剤は、抗VEGF抗体または抗VEGFR抗体であり得る。使用において、抗VEGF抗体または抗VEGFR抗体は、ペバシズマブ、ラムシルマブまたはアフリベルセプトベータであることが好ましい。

【0102】

本発明による上記使用のいずれか1つにおいて、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤は、PD-1アンタゴニストまたはPD-L1アンタゴニストであり得る。使用において、PD-1アンタゴニストは、AMP-224、BMS-936559、MEDI4736、MSB0010718C、MPDL3280A、ニボルマブ、AMP-514、ペンブロリズマブ(MK-3475)、REGN2810、PDR001、BGB-A317、またはピジリズマブ(CT-011)であり得る。使用において、PD-1アンタゴニストは、好ましくは抗PD-1抗体であり、さらに好ましくはニボルマブ、AMP-514、ペンブロリズマブ(MK-3475)、REGN2810、PDR001、BGB-A317、またはピジリズマブ(CT-011)であり、より好ましくはニボルマブまたはペンブロリズマブである。さらに、使用において、PD-L1アンタゴニストは抗PD-L1抗体であり得る。使用において、PD-L1アンタゴニストは、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、BMS-936559、MSB0010718C、MPDL3280A、またはMEDI4736であってもよく、好ましくはデュルバルマブ、アテゾリズマブ、またはアベルマブである。

10

【0103】

本発明による上記医薬のいずれか1つは、がんが、乳癌、肝臓癌、小細胞肺癌を含む肺癌、卵巣癌、胃癌、膀胱癌、膵癌、胆道癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、結腸癌、直腸癌、大腸癌、腎癌、食道癌、前立腺癌、悪性黒色腫(メラノーマ)、頭頸部癌、悪性胸膜中皮腫、膠芽腫、尿路上皮癌、軟部肉腫、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、ウイルス陽性固形癌、ウイルス陰性固形癌、白血病、有棘細胞癌、メルケル細胞癌、小児悪性固形腫瘍、神経膠腫、甲状腺癌、非小細胞肺癌、ホジキンリンパ腫、および子宮体癌からなる群から選択される医薬であってもよい。

20

【0104】

==本発明によるがん処置に使用するためのVEGFシグナル伝達阻害剤、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤、またはそれらの組合せ==

30

本発明によるVEGFシグナル伝達阻害剤は、がん処置に用いられるVEGFシグナル伝達阻害剤である。VEGFシグナル伝達阻害剤は、好ましくは、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤と組み合わせて、それを必要とする個体に投与される。VEGFシグナル伝達阻害剤は、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に耐性のがんの処置に使用するためのVEGFシグナル伝達阻害剤であることが好ましい。

【0105】

本発明によるPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤は、がん処置に用いられるPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤である。PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤は、好ましくは、VEGFシグナル伝達阻害剤と組み合わせて、それを必要とする個体に投与される。PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤は、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に耐性のがんの処置に用いるPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤であることが好ましい。

40

【0106】

本発明によるVEGFシグナル伝達阻害剤とPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤との組合せは、がん処置に使用するための組合せである。組合せは、好ましくは、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に耐性のがんの処置に使用するための組合せである。

【0107】

本発明による上記のVEGFシグナル伝達阻害剤、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤、または組合せのいずれか1つに関して、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤とVEGFシグナル伝達阻害剤とは、同時に投与されてもよいし、別々に投与されてもよ

50

いし、順次投与されてもよい。加えて、本発明による上記 V E G F シグナル伝達阻害剤、P D - 1 / P D - L 1 シグナル伝達阻害剤、または組合せのいずれか 1 つにおいて、がんは、固有耐性を有するか、または獲得耐性を有するか、または再発したがんであり得る。

【 0 1 0 8 】

本発明による V E G F シグナル伝達阻害剤、P D - 1 / P D - L 1 シグナル伝達阻害剤または組合せは、P D - 1 / P D - L 1 シグナル伝達阻害剤に耐性のがんを処置するための V E G F シグナル伝達阻害剤、P D - 1 / P D - L 1 シグナル伝達阻害剤、または組合せである。V E G F シグナル伝達阻害剤は、一実施形態では、P D - 1 / P D - L 1 シグナル伝達阻害剤と組み合わせて使用されることが好ましい。P D - 1 / P D - L 1 シグナル伝達阻害剤は、一実施形態では、V E G F シグナル伝達阻害剤と組み合わせて使用されることが好ましい。本発明において、P D - 1 / P D - L 1 シグナル伝達阻害剤と V E G F シグナル伝達阻害剤とは、同時に投与してもよいし、別々に投与してもよいし、順次投与されてもよい。P D - 1 / P D - L 1 シグナル伝達阻害剤またはその組合せは、一実施形態では、P D - 1 / P D - L 1 シグナル伝達阻害剤が V E G F シグナル伝達阻害剤と組み合わせずに投与される場合と比較して、P D - 1 / P D - L 1 シグナル伝達阻害剤に耐性のがんの処置を必要とする個体を含む群における奏効率を改善する。

10

【 0 1 0 9 】

本発明による V E G F シグナル伝達阻害剤、P D - 1 / P D - L 1 シグナル伝達阻害剤または組合せは、P D - 1 / P D - L 1 シグナル伝達阻害剤に耐性のがんを処置するための V E G F シグナル伝達阻害剤、P D - 1 / P D - L 1 シグナル伝達阻害剤、または組合せである。V E G F シグナル伝達阻害剤は、一実施形態では、P D - 1 / P D - L 1 シグナル伝達阻害剤と組み合わせて使用されることが好ましい。P D - 1 / P D - L 1 シグナル伝達阻害剤は、一実施形態では、V E G F シグナル伝達阻害剤と組み合わせて使用されることが好ましい。本発明において、P D - 1 / P D - L 1 シグナル伝達阻害剤と V E G F シグナル伝達阻害剤とは、同時に投与してもよいし、別々に投与してもよいし、順次投与されてもよい。V E G F シグナル伝達阻害剤またはその組合せは、一実施形態では、V E G F シグナル伝達阻害剤が P D - 1 / P D - L 1 シグナル伝達阻害剤と組み合わせずに投与される場合と比較して、P D - 1 / P D - L 1 シグナル伝達阻害剤に耐性のがんの処置を必要とする個体を含む群における奏効率を改善する。

20

【 0 1 1 0 】

本発明による組合せは、P D - 1 / P D - L 1 シグナル伝達阻害剤に耐性のがんを処置するための V E G F シグナル伝達阻害剤と P D - 1 / P D - L 1 シグナル伝達阻害剤との組合せである。組合せは、一実施形態では、V E G F シグナル伝達阻害剤および P D - 1 / P D - L 1 シグナル伝達阻害剤を含む。組合せにおいて、V E G F シグナル伝達阻害剤と P D - 1 / P D - L 1 シグナル伝達阻害剤とは、同時に投与されてもよいし、別々に投与されてもよいし、順次投与されてもよい。組合せは、一実施形態では、P D - 1 / P D - L 1 シグナル伝達阻害剤を V E G F シグナル伝達阻害剤と組み合わせずに投与した場合または V E G F シグナル伝達阻害剤を P D - 1 / P D - L 1 シグナル伝達阻害剤と組み合わせずに投与した場合と比較して、P D - 1 / P D - L 1 シグナル伝達阻害剤に耐性のがんの処置を必要とする個体を含む群における奏効率を改善する。

30

40

【 0 1 1 1 】

本発明による上記の V E G F シグナル伝達阻害剤、P D - 1 / P D - L 1 シグナル伝達阻害剤または組合せに関して、本発明は、P D - 1 / P D - L 1 シグナル伝達阻害剤に耐性のがんの処置を必要とする個体を含む群における奏効率の改善を特徴とし、一実施形態では、P D - 1 / P D - L 1 シグナル伝達阻害剤に耐性のがんの処置を必要とする個体を含む群は、P D - 1 / P D - L 1 シグナル伝達阻害剤の投与前に診断を通して耐性の有無について検査していない個体を含み得る。あるいは、本発明の別の実施形態では、P D - 1 / P D - L 1 シグナル伝達阻害剤に耐性のがんの処置を必要とする個体を含む群は、P D - 1 / P D - L 1 シグナル伝達阻害剤の投与前に、耐性の有無について検査され、診断を通して耐性であると判定された個体を含み得る。さらに別の実施形態では、耐性は、P D

50

- 1 / P D - L 1 シグナル伝達阻害剤を含む従来の処置によって引き起こされる耐性であり得る。

【 0 1 1 2 】

本発明による上記 V E G F シグナル伝達阻害剤、P D - 1 / P D - L 1 シグナル伝達阻害剤、または組合せのいずれか 1 つに関して、V E G F シグナル伝達阻害剤は、V E G F アンタゴニストまたは V E G F R アンタゴニストであり得る。

【 0 1 1 3 】

本発明による上記の V E G F シグナル伝達阻害剤、P D - 1 / P D - L 1 シグナル伝達阻害剤、または組合せのいずれか 1 つに関して、V E G F シグナル伝達阻害剤は、抗 V E G F 抗体または抗 V E G F R 抗体であり得る。医薬において、抗 V E G F 抗体または抗 V E G F R 抗体は、ベバシズマブ、ラムシルマブまたはアフリベルセプトベータであることが好ましい。

10

【 0 1 1 4 】

本発明による上記 V E G F シグナル伝達阻害剤、P D - 1 / P D - L 1 シグナル伝達阻害剤または組合せのいずれか 1 つに関して、P D - 1 / P D - L 1 シグナル伝達阻害剤は、P D - 1 アンタゴニストまたは P D - L 1 アンタゴニストであり得る。本発明において、P D - 1 アンタゴニストは、A M P - 2 2 4、B M S - 9 3 6 5 5 9、M E D I 4 7 3 6、M S B 0 0 1 0 7 1 8 C、M P D L 3 2 8 0 A、ニボルマブ、A M P - 5 1 4、ペンブロリズマブ (M K - 3 4 7 5)、R E G N 2 8 1 0、P D R 0 0 1、B G B - A 3 1 7、またはピジリズマブ (C T - 0 1 1) であり得る。本発明において、P D - 1 アンタゴニストは、好ましくは抗 P D - 1 抗体であり、さらに好ましくはニボルマブ、A M P - 5 1 4、ペンブロリズマブ (M K - 3 4 7 5)、R E G N 2 8 1 0、P D R 0 0 1、B G B - A 3 1 7、またはピジリズマブ (C T - 0 1 1) であり、より好ましくはニボルマブまたはペンブロリズマブである。さらに、本発明において、P D - L 1 アンタゴニストは抗 P D - L 1 抗体であり得る。本発明において、P D - L 1 アンタゴニストは、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、B M S - 9 3 6 5 5 9、M S B 0 0 1 0 7 1 8 C、M P D L 3 2 8 0 A、または M E D I 4 7 3 6 であってもよく、好ましくはデュルバルマブ、アテゾリズマブ、またはアベルマブである。

20

【 0 1 1 5 】

本発明による上記 V E G F シグナル伝達阻害剤 P D - 1 / P D - L 1 阻害剤、または組合せのいずれか 1 つに関して、がんは、乳癌、肝臓癌、小細胞肺癌を含む肺癌、卵巣癌、胃癌、膀胱癌、膵癌、胆道癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、結腸癌、直腸癌、大腸癌、腎癌、食道癌、前立腺癌、悪性黒色腫 (メラノーマ)、頭頸部癌、悪性胸膜中皮腫、膠芽腫、尿路上皮癌、軟部肉腫、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、ウイルス陽性固形癌、ウイルス陰性固形癌、白血病、有棘細胞癌、メルケル細胞癌、小児悪性固形腫瘍、神経膠腫、甲状腺癌、非小細胞肺癌、ホジキンリンパ腫、および子宮体癌からなる群から選択され得る。

30

【 0 1 1 6 】

本発明の一実施形態は、個体においてがんを処置するための医薬である。本実施形態の医薬では、P D - 1 / P D - L 1 シグナル伝達阻害剤と V E G F シグナル伝達阻害剤とを組み合わせ投与する。

40

【 0 1 1 7 】

本発明の一実施形態は、P D - 1 / P D - L 1 シグナル伝達阻害剤を含む医薬である。本実施形態の医薬は、がんを処置するために、V E G F シグナル伝達阻害剤と組み合わせ、それを必要とする個体に投与される。

【 0 1 1 8 】

本発明の一実施形態は、V E G F シグナル伝達阻害剤を含む医薬である。本実施形態の医薬は、がんを処置するための P D - 1 / P D - L 1 シグナル伝達阻害剤と組み合わせ、それを必要とする個体に投与される。

【 0 1 1 9 】

本発明の一実施形態は、V E G F シグナル伝達阻害剤および P D - 1 / P D - L 1 シグナ

50

ル伝達阻害剤を含む医薬であり、がんを処置するためにそれを必要とする個体に投与される。

【0120】

本発明の一実施形態は、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤またはVEGFシグナル伝達阻害剤を含む医薬であって、対照群と比較して、がん処置を必要とする個体を含む群における奏効率を改善する医薬である。本実施形態では、医薬は、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤を含む医薬であり、VEGFシグナル伝達阻害剤と組み合わせて使用するためのものであり得る。この場合、医薬は、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤をVEGFシグナル伝達阻害剤と組み合わせず投与した場合と比較して、この群における奏効率を改善する。別の実施形態では、医薬は、VEGFシグナル伝達阻害剤を含む医薬であり、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤と組み合わせて使用するためのものであり得る。この場合、医薬は、VEGFシグナル伝達阻害剤をPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤と組み合わせず投与した場合と比較して、この群における奏効率を改善する。

10

【0121】

本発明の一実施形態は、VEGFシグナル伝達阻害剤および/またはPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤を含む、がんを処置するためのキットである。

【0122】

本発明の医薬およびキットは、VEGFシグナル伝達阻害剤およびPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤以外に、がんの処置のための他の追加の医薬など、または放射線療法もしくは外科手術などの既知の治療と組み合わせて使用することができる。

20

【0123】

本発明の医薬およびキットは、有効成分であるPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤および/またはVEGFシグナル伝達阻害剤が単一の製剤(合剤)に製剤化されている医薬もしくはキットの実施形態、または2つ以上の別々に製剤化された製剤を含む医薬もしくはキットの実施形態を含む。

【0124】

本発明による処置方法は、がんの処置を必要とする個体におけるがんの処置方法である。処置方法は、本明細書中に記載のそれぞれの実施形態における本発明の医薬およびキットならびにVEGFシグナル伝達阻害剤、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤およびそれらの組合せの1つ以上を個体に投与する工程を含む方法である。

30

【0125】

本発明の処置方法は、本明細書に具体的に記載された本発明の医薬およびキット、ならびにVEGFシグナル伝達阻害剤、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤、およびそれらの組合せ以外の、がんを処置するための別の医薬、薬剤、キットなどで処置する工程、または放射線療法もしくは手術などの既知の治療を行う工程を含んでもよい。他の医薬は、1種以上の化学療法剤を含み得る。

【0126】

本発明の使用は、本発明の医薬またはキットの製造のためのPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤および/またはVEGFシグナル伝達阻害剤の使用である。本発明の使用は、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤および/またはVEGFシグナル伝達阻害剤以外に、がんを処置するための別の薬剤、または放射線療法もしくは外科手術などの既知の治療の使用を含み得る。他の薬剤は、1種以上の化学療法剤を含み得る。

40

【0127】

本発明のVEGFシグナル伝達阻害剤は、がん処置に用いられるVEGFシグナル伝達阻害剤である。VEGFシグナル伝達阻害剤は、好ましくは、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤と組み合わせて、それを必要とする個体に投与される。本発明のVEGFシグナル伝達阻害剤は、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤以外に、がんを処置するための別の追加の医薬、薬剤もしくはキットなど、または放射線療法もしくは手術などの既知の治療と組み合わせて使用することができる。

50

【0128】

本発明のPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤は、がん処置に用いられるPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤である。PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤は、好ましくは、VEGFシグナル伝達阻害剤と組み合わせて、それを必要とする個体に投与される。本発明のPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤は、VEGFシグナル伝達阻害剤以外に、がんを処置するための別の追加の医薬、薬剤もしくはキットなど、または放射線療法もしくは手術などの既知の治療と組み合わせて使用することができる。

【0129】

本発明の組合せは、がん処置に使用するための、VEGFシグナル伝達阻害剤とPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤との組合せである。本発明の組合せは、VEGFシグナル伝達阻害剤およびPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤以外に、がんを処置するための別の追加の医薬、薬剤もしくはキットなどと組み合わせて、または放射線療法もしくは手術などの既知の治療と組み合わせて使用することができる。

10

【0130】

がんを有する個体に組み合わせて投与されるPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤およびVEGFシグナル伝達阻害剤は、VEGFシグナル伝達阻害剤またはPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤の個々のおよび別個の使用と比較して、より高い効果、すなわち相乗効果を提供する。そのため、本発明の医薬、処置方法、キットおよび使用、ならびにVEGFシグナル伝達阻害剤、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤およびこれらの組合せ（以下「本発明の医薬など」または「本発明による医薬など」ともいう）においては、VEGFシグナル伝達阻害剤とPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤とを組み合わせ投与する実施形態が好ましい。

20

【0131】

ここで、本発明の医薬、キット、処置方法、用途、VEGFシグナル伝達阻害剤、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤、および組合せにおいて、VEGFシグナル伝達阻害剤およびPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤と組み合わせて投与することができる化学療法剤は、例えば、処置されるがんに対する既知のまたは新規の抗がん物質である。より具体的には、例えば、エルロチニブ、カペシタビン、レボホリナート酸カルシウム、葉酸カルシウム、カルボプラチン、シクロホスファミド、シスプラチン、ドセタキセル、ネダプラチン、パクリタキセル、ピラルピシン、フルオロウラシル(5-FU)、プレオマイシン、マイトマイシンC、テガフル-ウラシル製剤、テガフル-ギメラシル-オテラシルカリウム製剤、テガフル、アクリラルピシン、アムルピシン、イホスファミド、イリノテカン塩酸塩水和物、トポテカン、エトポシド、クリゾチニブ、ゲムシタピン塩酸塩、シタラビン、ドキシフルピシン、ニムスチン、テモゾロミド、ノギテカン塩酸塩、ペメトレキセドナトリウム水和物、エベロリムス、エピルピシン、エキセメスタン、ゴセレリン、タモキシフェン、デキサメタゾン、ドキシフルリジン、トレミフェン、ピノレルピン、ピラルピシン、プレドニゾン、メトトレキサート、ラパチニブ、メピチオスタン、ミトキサントロン、メドロキシプロゲステロン、ロイプロレリン、レトロゾール、オクトレオチド、ビンデシンおよびテセロイキンであるが、これらに限定されない。

30

【0132】

VEGFシグナル伝達阻害剤およびPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤と組み合わせて投与することができる化学療法剤の種類は、処置されるがんの種類、治療効果、患者の状態、忍容性、ならびにVEGFシグナル伝達阻害剤およびPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤の種類に応じて当業者が適宜選択することができる。ただし、VEGFシグナル伝達阻害剤としてベバシズマブを用い、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤としてアテゾリズマブを用いる場合、化学療法剤は、カルボプラチン、ドセタキセル、パクリタキセル、エトポシド、カペシタビン、オキサリプラチン、フルオロウラシル、レボホリナート酸カルシウム、葉酸カルシウム、イリノテカン塩酸塩水和物、ゲムシタピン塩酸塩、シスプラチン、テモゾロミド、もしくはノギテカン塩酸塩、またはこれらの組合せが好ましく、カルボプラチンおよび/またはパクリタキセルがより好ましい。

40

50

【 0 1 3 3 】

PD - 1 / PD - L 1シグナル伝達阻害剤またはVEGFシグナル伝達阻害剤をがんに関与した場合には、がんがこれらの各薬剤に反応性であれば、有効な抗がん作用が得られる。さらに、実施例に示されるように、PD - 1 / PD - L 1シグナル伝達阻害剤とVEGFシグナル伝達阻害剤とをこれらの薬剤のそれぞれに対して反応性のがんに組み合わせることは、PD - 1 / PD - L 1シグナル伝達阻害剤またはVEGFシグナル伝達阻害剤を投与して得られる各抗がん作用よりも有意に高い抗がん作用、すなわち相乗効果を有すると認められる。したがって、本発明の医薬などによれば、PD - 1 / PD - L 1シグナル伝達阻害剤およびVEGFシグナル伝達阻害剤を個別および別々に用いる場合よりも、PD - 1 / PD - L 1シグナル伝達阻害剤とVEGFシグナル伝達阻害剤とを組み合わせるがん処置の方が有効である。したがって、本発明の医薬およびキット、ならびにVEGFシグナル伝達阻害剤、PD - 1 / PD - L 1シグナル伝達阻害剤およびこれらの組合せにおいて、がんは、PD - 1 / PD - L 1シグナル伝達阻害剤とVEGFシグナル伝達阻害剤との組合せにより処置されることが好ましい。

10

【 0 1 3 4 】

さらに、がんがPD - 1 / PD - L 1シグナル伝達阻害剤に対して不反応性である場合、PD - 1 / PD - L 1シグナル伝達阻害剤による処置は、PD - 1 / PD - L 1シグナル伝達阻害剤に対して反応性であるがんと比較して、有意に低いか、または完全にもしくはほとんど観察可能な抗がん作用を有しない。しかしながら、PD - 1 / PD - L 1シグナル伝達阻害剤とVEGFシグナル伝達阻害剤とを、PD - 1 / PD - L 1シグナル伝達阻害剤に不反応性のがんに対して組み合わせることは、PD - 1 / PD - L 1シグナル伝達阻害剤と組み合わせる場合よりも有意に高い抗がん作用を有することが認められている。この組合せにより得られる効果は、PD - 1 / PD - L 1シグナル伝達阻害剤をVEGFシグナル伝達阻害剤と組み合わせる場合よりも当然有意に高い。このように、本発明の医薬などは、特に、PD - 1 / PD - L 1シグナル伝達阻害剤に不反応性であり、処置が困難ながんの処置において有効性を示す。

20

【 0 1 3 5 】

以上のように、本発明の医薬などは、PD - 1 / PD - L 1シグナル伝達阻害剤とVEGFシグナル伝達阻害剤とを組み合わせる使用することにより、PD - 1 / PD - L 1シグナル伝達阻害剤またはVEGFシグナル伝達阻害剤を個別におよび別々に使用した場合には、PD - 1 / PD - L 1シグナル伝達阻害剤に対して反応性であるか不反応性であるかにかかわらず、有意に高い抗がん作用、すなわち相乗効果を奏する。

30

【 0 1 3 6 】

したがって、がん処置を必要とする個体を含む群において、PD - 1 / PD - L 1シグナル伝達阻害剤とVEGFシグナル伝達阻害剤とを組み合わせる本発明の医薬などによるがんの処置は、そのように処置されていない対照群と比較して、群の各個体においてより高い抗がん作用をもたらす。ここで、対照群とは、がん処置を必要とする個体を含む群であり、PD - 1 / PD - L 1シグナル伝達阻害剤およびVEGFシグナル伝達阻害剤のいずれも投与しない群、PD - 1 / PD - L 1シグナル伝達阻害剤をVEGFシグナル伝達阻害剤と組み合わせずに投与する群、またはVEGFシグナル伝達阻害剤をPD - 1 / PD - L 1シグナル伝達阻害剤と組み合わせずに投与する群のいずれであってもよい。

40

【 0 1 3 7 】

例えば、本発明の医薬が、VEGFシグナル伝達阻害剤と組み合わせる使用するためのPD - 1 / PD - L 1シグナル伝達阻害剤を含む医薬である場合、PD - 1 / PD - L 1シグナル伝達阻害剤をVEGFシグナル伝達阻害剤と組み合わせずに投与する場合と比較して、がん処置を必要とする個体を含む集合体である群の各個体においてより高い抗がん作用が達成される。例えば、本発明の医薬が、PD - 1 / PD - L 1シグナル伝達阻害剤と組み合わせる使用するためのVEGFシグナル伝達阻害剤を含む医薬である場合、VEGFシグナル伝達阻害剤をPD - 1 / PD - L 1シグナル伝達阻害剤と組み合わせずに投与する場合と比較して、がん処置を必要とする個体を含む集合体である群の各個体において

50

より高い抗がん作用が達成される。

【0138】

既に説明したように、本発明の医薬などは、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤とVEGFシグナル伝達阻害剤との組合せで処置することにより、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に不応答性のがんに対しても有効である。その結果、上記「群」（がん処置を必要とする個体を含む集合体）が、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に不応答性のがんを有する個体の集合体である場合、本発明の医薬などの有効性が特に発揮される。本発明の医薬などは、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に対して不応答性であるがんを有する個体を含む群に用いた場合、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤またはVEGFシグナル伝達阻害剤を別々に用いた場合と比較して、抗がん作用が認められる個体の割合を増加させることができる、すなわち、奏効率を改善することができる。また、不応答性は、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に対する不応答性または耐性であれば特に限定されず、獲得耐性を有するか、または固有耐性もしくは再発したがんにおける不応答性であってもよい。一実施形態では、がん処置を必要とする個体を含む群は、耐性であると判定された個体を含む。別の実施形態では、がん処置を必要とする個体を含む群は、従来処置によって獲得耐性を有すると判定された個体を含む。本実施形態では、例えば、医薬は、VEGFシグナル伝達阻害剤と組み合わせて使用するための、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤を含む医薬、またはPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤と組み合わせて使用するための、VEGFシグナル伝達阻害剤を含む医薬であり得る。

10

20

【0139】

一実施形態では、がん処置を必要とする個体を含む群は、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤とVEGFシグナル伝達阻害剤との組合せによる処置前に、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に対するがん不応答性の有無に関して判定されていない個体を含む群であり得る。一実施形態では、がん処置を必要とする個体を含む群の個体の少なくとも一部について、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤とVEGFシグナル伝達阻害剤との組合せによる処置の前に、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に対するがんの不応答性の有無を判定することができる。不応答性は、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に対する不応答性または耐性であれば特に限定されず、固有耐性であってもよい。上述のように、がんがPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に対して不応答性である場合、本発明の医薬などの有効性が特に発揮されるため、がん処置を必要とする個体を含む群における奏効率を改善することができる。

30

【0140】

PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に耐性のがんの有無の判定方法は、判定することが可能であれば限定されない。しかしながら、例えば、処置前に採取したがん組織において、そのような耐性を有するがんに特異的に発現される遺伝子、タンパク質または組織学的特徴などのマーカーを検出することにより、マーカーの有無に基づいて判定することができる。当業者は、判定のための遺伝学的または組織学的方法を既知の方法の中から任意に選択することができる。

【0141】

ここで、本発明の医薬などによって処置されるがんは、本発明の医薬などが有効であれば限定されない。しかしながら、例えば、がんは、乳癌、肝臓癌、小細胞肺癌を含む肺癌、卵巣癌、胃癌、膀胱癌、膵癌、胆道癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、結腸癌、直腸癌、大腸癌、腎癌、食道癌、前立腺癌、悪性黒色腫（メラノーマ）、頭頸部癌、悪性胸膜中皮腫、膠芽腫、尿路上皮癌、軟部肉腫、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、ウイルス陽性固形癌、ウイルス陰性固形癌、白血病、有棘細胞癌、メルケル細胞癌、小児悪性固形腫瘍、神経膠腫、甲状腺癌、非小細胞肺癌、ホジキンリンパ腫、および子宮体癌からなる群から選択される。

40

【0142】

本発明の医薬などは、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤とVEGFシグナル伝達

50

阻害剤とを組み合わせる使用することにより、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤またはVEGFシグナル伝達阻害剤を個別におよび別々に使用した場合に比べて、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に対して応答性であるか不応答性であるかにかかわらず、有意に高い抗がん作用を奏する。しかしながら、本発明は、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に対して不応答性であり、処置が困難ながんの処置において特に有効性を示すことができるため、従来の処置に対して耐性もしくは不応答性である個体、従来の処置の継続に適さないがん、または従来の処置に対して所望のレベルの応答性を示さないがん（例えば、不応答性および/または毒性による）、すなわち、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に対する固有耐性を有するがん、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤などによる従来の処置から得られる獲得耐性を有するがん、またはPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤などによる従来の処置後に再発したがんなどの処置が困難ながんの処置において特に有効である。特に、本発明の医薬などは、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に対する不応答性により処置が困難ながんに対して特に有効である。PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に不応答性のがん、すなわちPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に対して固有耐性を有するがん、既に行われている従来の処置により獲得耐性を有するがん、または再発したがんであっても、VEGFシグナル伝達阻害剤とPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤との組合せは、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤とVEGFシグナル伝達阻害剤とを個別に別々に投与した場合と比較して、高い効果、すなわち相乗効果を奏し、がん処置の効果を有意に改善する。さらに、本発明の医薬などは、例えば、外科的に切除不能、進行性および/または再発したがんの処置に有用である。本発明の医薬などは、好ましくは、治療切除を要しない進行性もしくは再発性のがん、切除不能な進行性もしくは再発性のがん、または手術不能もしくは再発性のがんの処置に用いることができる。

10

20

30

40

50

【0143】

ここで、「耐性」、「不応答性」および「忍容性」は同義語であり、細胞または個体が応答性（感受性ともいう）を欠き、および/または有意な応答（例えば、部分奏効および/または完全奏効）を示す能力が低下している状態であれば限定されない。例えば、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に対する耐性がんとは、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤を使用する処置に対して、何らの応答性もないがん、または部分奏効もしくは完全奏効などの有意な応答を示さないがんである。薬剤が「耐性」または「不応答性」を有するがんに投与された場合、所望の効果が得られないだけでなく、場合によっては、がんはさらに進行するか、または悪性度がより高いがんになり得る。「抵抗」または「不応答性」は、「固有耐性」または「獲得耐性」であってもよい。

【0144】

本明細書において、「固有耐性」という用語は、薬剤に対する細胞または個体の固有の不応答性を指す。細胞または個体が薬剤に対して固有耐性を有する場合、薬剤は耐性の欠如（すなわち、感受性または応答性がある場合）と比較して機能しないかまたは機能が不十分である。薬物処置が何であれ、100%の奏効率を達成するものはなく、薬物が効かない不応答者が常に存在する。喘息、がん、うつ病、糖尿病、消化性潰瘍、高脂血症などの医薬の奏効率は、一般に数十%と言われている。

【0145】

ここで、「獲得耐性」とは、細胞または個体が薬剤に対して本来応答性（または感受性）を有していたにもかかわらず、薬剤に曝露された後に獲得された不応答性を指す。獲得耐性のために、最初に作用した薬剤は、耐性の欠如（すなわち、応答性がある場合）と比較して、投与中に作用しないか、または作用が不十分である。特に、本発明の医薬などにおける獲得耐性は、従来の処置後に発現した耐性であってもよい。例えば、抗血管新生治療剤は、一般に、肝臓癌を含む多くのがん処置に使用されている。しかしながら、薬剤が処置の初期段階で有効であっても、繰り返し処置を続けると耐性が生じることがある。例えば、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤に耐性のがんは、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤の存在下ではもはや退縮しないか、さらには進行するがんである。

【 0 1 4 6 】

本明細書において、「再発」とは、処置により一旦がんが治癒または縮小した後に、がんの再出現または再成長が認められることをいう。処置がうまくいったように見える場合であっても、手術で切除が不完全で見えなくなるほど小さいがんが再出現したり、薬物療法（抗がん療法）または放射線療法で一旦縮小したがんが再び大きくなったりする場合に「再発」が起こる。「再発」では、同じがんが処置されたがんの近くまたは同じ部位に現れる可能性があるが、同じがんは処置されたがんとは別の器官またはメンバーにも現れる可能性がある。処置されたがんから分離された器官またはメンバーにおける同じがんの出現は、特に「転移」と呼ばれる。がん細胞は血管およびリンパに入り、血液またはリンパ流に乗って別の器官またはメンバーに移動し、そこで増殖する。がんは、リンパ節、肺、肝臓、脳および骨などの血流が豊富な部位に転移することが多い。再発により出現したがんの場合、がんを有する個体は、薬物療法または放射線療法などの従来処置を経験している。よって、再発により出現したがんは、従来処置に対する獲得耐性を有するがんの場合がある。

10

【 0 1 4 7 】

処置に対する不応答性および/または応答性は、当分野で既知の方法を使用して評価することができ、所望の評価を行うことができるならば限定されない。例えば、不応答性および/または応答性は、処置（例えば、薬剤による処置）に向けた疾患由来細胞の増殖に関するインビボまたはインビトロのアッセイによって評価することができる。不応答性の獲得、応答性の維持、および/または不応答体の増加は、疾患由来細胞の増殖に関するインビボまたはインビトロのアッセイなどによって評価することができる。一実施形態では、不応答性は、IC₅₀もしくはEC₅₀の変化または疾患由来細胞の増殖の減少によって表すことができる。一実施形態では、変化は、約50%、100%、および/または200%のいずれか1つよりも大きい。加えて、不応答性および/または応答性の変化は、例えば、処置に対する応答、応答の持続期間、および/または無増悪生存期間、例えば部分奏効および完全奏効を評価することによってインビボで評価することができる。不応答性および/または応答性の変化は、個体の集団における処置に対する応答、応答の持続期間および/または無増悪生存期間、例えば部分奏効および/または完全奏効の数の変化に基づいてもよい。

20

【 0 1 4 8 】

本発明の一実施形態において、本発明の医薬などにより処置されるがんは、従来処置を受けたとき、処置中または処置後に進行したがんであってもよい。例えば、がんは、従来処置を受けた後に進行したがんであってもよい。例えば、がんは、従来処置の開始後約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12ヶ月のいずれか1つで進行した。別の実施形態では、例えば、がんは、従来処置の開始後約3、6、9、または12ヶ月のいずれか1つで進行した。本発明の一実施形態では、がんは、従来処置に耐性または不応答性である。

30

別の実施形態において、がんは膵癌である。すなわち、がんは、最初は従来処置に反応性であるが、原発病変で再発するか、または転移性がんが従来処置の中止後約6、7、8、9、10、11、12、24、または36ヶ月のいずれか1つで発症する。

40

【 0 1 4 9 】

本発明において、従来処置は、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤の投与を含む。別の実施形態では、従来処置は、PD-1アンタゴニストまたはPD-L1アンタゴニストの単剤療法である。別の実施形態では、従来処置は、PD-1アンタゴニストまたはPD-L1アンタゴニストの単剤療法である。別の実施形態では、従来処置は、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤および化学療法剤の投与を含む。別の実施形態では、従来処置は、PD-1アンタゴニストおよび化学療法剤の投与を含む。別の実施形態では、従来処置は、PD-L1アンタゴニストおよび化学療法剤の投与を含む。別の実施形態では、従来処置は、PD-1アンタゴニストおよびタキサン投与を含む。別の実施形態では、PD-L1アンタゴニストおよびタキサンの投与が含まれる。別の実施

50

形態では、従来の処置は、PD-L1アンタゴニストおよびNab-パクリタキセルの投与を含む。別の実施形態では、従来の処置は、PD-L1アンタゴニストおよび5-FUの投与を含む。別の実施形態では、従来の処置は、PD-L1アンタゴニストおよびトポイソメラーゼ阻害剤の投与を含む。従来の処置は、PD-L1アンタゴニストおよびトポイソメラーゼ阻害剤の投与を含む。別の実施形態では、従来の処置は、PD-L1アンタゴニストと、イリノテカン塩酸塩水和物またはトポテカンの投与を含む。別の実施形態では、従来の処置は、PD-L1アンタゴニスト、エルロチニブ、カペシタピンおよび/または5-FUの投与を含む。別の実施形態では、従来の処置は、PD-1アンタゴニストおよび抗CTLA4抗体の投与を含む。別の実施形態では、従来の処置は、PD-L1アンタゴニストおよび抗CTLA4抗体の投与を含む。別の実施形態では、従来の処置は、抗CTLA4抗体の投与を含む。別の実施形態では、従来の処置は、PD-L1アンタゴニストのネオアジュバント療法である。

10

【0150】

本発明の一実施形態では、タキサンはパクリタキセルである。別の実施形態では、アルブミンはヒト血清アルブミンである。別の実施形態では、ナノ粒子は、アルブミンでコーティングされたパクリタキセルを含む。別の実施形態では、ナノ粒子組成物中のナノ粒子の平均粒径は、約200nm以下(約200nm未満)である。別の実施形態では、組成物は、アルブミンで安定化されたパクリタキセルのナノ粒子製剤(Nab-パクリタキセル(「ABRAXANE(登録商標)」という用語と同じ意味で使用される))を含む。別の実施形態では、組成物は、Nab-パクリタキセル(ABRAXANE(登録商標))である。

20

【0151】

本明細書では、VEGFシグナル伝達阻害剤とPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤とを「組み合わせた使用」またはそれらの「併用」には、別々の製剤または単一の医薬製剤を用いた同時投与、および任意の順序で、好ましくは両方(またはすべて)の活性薬剤が同時に生物学的活性を示す期間内での別々または順次の投与が含まれる。VEGFシグナル伝達阻害剤およびPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤の投与順序、投与頻度、投与時間などは、当業者が必要に応じて決定することができる。VEGFシグナル伝達阻害剤およびPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤のいずれか一方を、他方の前または後に投与してもよく、または同時に投与してもよい。別の実施形態では、VEGFシグナル伝達阻害剤およびPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤以外の別の薬剤または別の医薬を、VEGFシグナル伝達阻害剤およびPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤と同時に、または各阻害剤の前もしくは後に使用してもよい。別の実施形態では、放射線療法または手術は、VEGFシグナル伝達阻害剤およびPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤と同時に、または各阻害剤の前または後に行われ得る。

30

【0152】

ここで、「処置」、「処置する」または「処置すること」(「治療」、「治療を適用する」、または「治療を適用すること」とも呼ばれる。)とは、特定の疾患または症状の軽減、緩和または鎮静を意味し、将来の疾患または症状の発症からの保護(予防)および進行の抑制を含む。処置の望ましい治療効果には、症状の寛解、疾患の直接的または間接的な病理学的結果の減少、症状の進行速度の低下、疾患状態の回復または緩和、および予後の改善が含まれる。「処置」または「治療」は、必ずしも完全な回復を達成するかまたはその結果として疾患もしくは症状を治癒する「処置」または「治療」に限定されず、望ましい治療効果、すなわち有効な「処置」または「治療」を得ることに限定されない。例えば、がん処置(またはがんに対する処置)は、がん細胞の数の減少、腫瘍サイズの縮小、末梢器官に浸潤するがん細胞の割合の減少、または腫瘍転移もしくは腫瘍成長速度の低下などの少なくとも1つの望ましい治療効果を達成する目的で、がんを有するかまたはがんと診断された対象に投薬すること、または手術、放射線療法などを行うことを意味する。本発明の一実施形態では、がん処置は、本発明の医薬、キット、または処置方法で処置することを指す。

40

50

【0153】

がんに対する処置の治療効果、すなわち有効性は、本明細書に示される方法もしくは基準によって、または1つもしくは複数の既知の方法もしくは基準(W. A. Weber, J. Nucl. Med. 50: 1S-10S 2009)によって評価することができる。例えば、腫瘍成長の阻害に関して、42%以下のT/Cは、米国国立がん研究所(NCI)の基準による最低レベルの抗腫瘍活性である。10%未満のT/Cは、高い抗腫瘍活性レベルとみなされ、 $T/C(\%) = \text{処置を受けた人の中央腫瘍体積} / \text{対照の中央腫瘍体積} \times 100$ である。

【0154】

一実施形態では、がんに対する処置の治療効果、すなわち抗がん作用の有効性は、患者、罹患器官、または罹患細胞などの状態についての1つ以上の既知の基準によって評価することができる。基準の例としては、部分奏効(PR)、完全奏効(CR)、全奏効率(ORR)、疾患制御率(DCR)、無増悪生存期間(PFS)、無病生存期間(DFS)、全生存期間(OS)、病理学的完全奏効(pCR)および臨床的完全奏効(cCR)などが挙げられる。

【0155】

ORRは、最小期間にわたってがんサイズの縮小または体積の減少を示す人々の割合を指す。さらに、ORRは、完全奏効率と部分奏効率との合計として表すことができる。DCRは、疾患が進行していない患者の割合を指し、完全奏効率、部分奏効率、および安定疾患率(SD)の合計によって表すことができる。PFSは、「腫瘍進行までの時間」とも呼ばれ、患者ががん進行を伴わずに生存する処置中および処置後の時間の長さを指し、患者がCRまたはPRを経験した期間および患者がSDを経験した期間を含む。DFSは、患者が再発または他の疾患を伴わずに生存する処置中および処置後の時間の長さである。OSは、処置開始日から開始して対象が生存していた期間である。処置によるOSの延長は、例えば、未処置患者の群と比較して、処置を受けている患者の群における試験開始日からの生存期間中央値の点推定を延長することである。

【0156】

一実施形態では、本発明の医薬、キットまたは処置方法による処置に対する応答が、固形腫瘍応答評価基準(RECIST)1.1の応答基準を用いて評価されるPR、CR、PFS、DFS、ORR、DCRまたはOSのいずれか1つである。

【0157】

一実施形態では、特定の効果評価マーカーを使用して、がんに対する処置の有効性を評価することができる。PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤を含むナノ粒子とアルブミンとを含む組成物を投与した個体における血清CA19-9(炭水化物抗原19-9)レベルは、処置前の血清CA19-9レベルと比較して、少なくとも約50%(例えば、約60%、70%、80%、90%、95%などの少なくともいずれか1つである。)低下している。

【0158】

本発明のすべての実施形態がすべての対象において望ましい治療効果を達成するのに有効であるとは限らない。しかしながら、本発明の実施形態のいずれか1つは、スチューデントのt検定、カイ二乗検定、マン・ホイットニーによるU検定、クラスカル・ウォリス検定(H検定)、ヨンクヒール・テルプストラ検定、およびウィルコクソン検定などの当該技術分野で知られている任意の統計学的検定によって決定された統計学的に有意な数の対象において望ましい治療効果を達成するはずである。

【0159】

本明細書に示される基準またはがんに対する治療効果を評価するための既知の基準の中で、有効性が少なくとも1つの基準によって認識される場合、処置は有効であるかまたは抗がん作用を有すると判定することができる。有効性は、患者の生存期間の延長または疼痛の改善などの全身症状の改善に関連することが好ましい。しかしながら、処置は、がんの縮小または一時的な消失などの治療効果がある場合にも有効と判定することができる。さ

10

20

30

40

50

らに、比較対象と比較して「より有効」、「高い有効性」、「高い治療効果」または「治療効果の上昇」などは、ここに示される基準または既知の基準のうちの少なくとも1つの基準に関して、比較によって、より高い有効性を意味する。

【0160】

PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤は、直接的または間接的な効果によってPD-1またはPD-L1の機能または活性を阻害することができる任意の薬剤であり得、PD-1アンタゴニストまたはPD-L1アンタゴニストであり得る。PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤は、PD-1の機能または活性を阻害する阻害剤であってもよく、またはPD-L1の機能または活性を阻害するPD-L1阻害剤であってもよい。

【0161】

PD-1アンタゴニストは、PD-1またはPD-L1の機能または活性を中和、遮断、阻害、抑制、低減または干渉することができる任意の分子であり得る。例えば、PD-1アンタゴニストは、PD-1に結合することによってPD-1およびPD-L1の結合を阻害する抗PD-1抗体もしくはその抗原結合断片またはPD-L1分子もしくはその誘導体であり得る。その例としては、抗体、抗体断片、結合ポリペプチド、ペプチド、および非ペプチド分子が挙げられ得る。より具体的には、PD-1アンタゴニストの例としては、AMP-224、BMS-936559、MED14736、MSB0010718C、MPDL3280A、ニボルマブ、AMP-514、ペンブロリズマブ(MK-3475)、REGN2810、PDR001、BGB-A317、ピジリズマブ(CT-011)を挙げることができる。PD-1アンタゴニストは、好ましくは抗PD-1抗体またはその抗原結合性断片であり、さらに好ましくはPD-1中和抗体またはその抗原結合性断片である。

【0162】

抗PD-1抗体は、PD-1に結合する抗体、好ましくはPD-1に結合してその機能を阻害する抗体、さらに好ましくはPD-1またはB7.1のPD-L1への結合を阻害してその機能を阻害する抗体、より好ましくはPD-1またはB7.1のPD-L1への結合によって誘導されるシグナル伝達を阻害する抗体、例えば中和抗体である。

【0163】

PD-1の機能を阻害することは、PD-1またはB7.1がPD-L1に結合する結果として誘導されるT細胞活性化の抑制を解除することを指し、PD-1の活性は、対照における活性と比較して、少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%または100%低下する。PD-1の活性は、当該分野における任意の標準的な方法(本明細書に記載の方法を含む)によって決定される。

【0164】

PD-1アンタゴニストとしては、例えば、ニボルマブ、AMP-514、ペンブロリズマブ(MK-3475)、REGN2810、PDR001、BGB-A317、ピジリズマブ(CT-011)を用いることができるが、ニボルマブまたはペンブロリズマブを用いることが好ましい。

【0165】

所望の機能を考慮すると、抗PD-1抗体は、ニボルマブ、AMP-514、ペンブロリズマブ、REGN2810、PDR001、BGB-A317、またはピジリズマブと同じ抗原結合特性を有する任意の抗体であり得る。例えば、抗PD-1抗体は、ニボルマブ、AMP-514、ペンブロリズマブ、REGN2810、PDR001、BGB-A317、またはピジリズマブのそれぞれの重鎖および軽鎖中の各CDRのアミノ酸配列と同一のアミノ酸配列をそれぞれ有する超可変領域(CDR)を含む抗体またはその抗原結合断片であり得る。あるいは、所望の機能を考慮すると、抗PD-1抗体は、ニボルマブ、AMP-514、ペンブロリズマブ、REGN2810、PDR001、BGB-A317またはピジリズマブのそれぞれのHV領域またはLV領域のアミノ酸配列と同一のアミノ酸配列を有する重鎖可変(HV)領域または軽鎖可変(LV)領域のアミノ酸配列を含む抗体またはその抗原結合断片であり得る。

10

20

30

40

50

【0166】

一実施形態では、抗PD-1抗体は、ニボルマブ、AMP-514、ペンブロリズマブ、REGN2810、PDR001、BGB-A317、またはピジリズマブのそれぞれのアミノ酸配列に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、98%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む抗体またはその抗原結合断片であり得る。一実施形態では、抗PD-1抗体は、ニボルマブ、AMP-514、ペンブロリズマブ、REGN2810、PDR001、BGB-A317、またはピジリズマブのそれぞれの重鎖および軽鎖における各CDRのアミノ酸配列に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、98%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列をそれぞれ含むCDRを含む抗体またはその抗原結合断片であり得る。一実施形態では、抗PD-1抗体は、ニボルマブ、AMP-514、ペンブロリズマブ、REGN2810、PDR001、BGB-A317、またはピジリズマブのHV領域およびLV領域のそれぞれのアミノ酸配列に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、98%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むHV領域およびLV領域を含む抗体またはその抗原結合断片であり得る。

10

【0167】

PD-L1アンタゴニストは、PD-L1またはPD-1の機能または活性を中和、遮断、阻害、抑制、低減または干渉することができる任意の分子であり得る。例えば、PD-L1アンタゴニストは、PD-L1に結合することによってPD-1およびPD-L1の結合を阻害する抗PD-L1抗体もしくはその抗原結合断片またはPD-1分子もしくはその誘導体であり得る。その例としては、抗体、抗体断片、結合ポリペプチド、ペプチド、および非ペプチド分子が挙げられ得る。PD-L1アンタゴニストは、好ましくは抗PD-L1抗体またはその抗原結合性断片であり、さらに好ましくはPD-L1中和抗体またはその抗原結合性断片である。

20

【0168】

抗PD-L1抗体は、PD-L1に結合する抗体、好ましくはPD-L1に結合してその機能を阻害する抗体、さらに好ましくはPD-1またはB7.1のPD-L1への結合を阻害してその機能を阻害する抗体、より好ましくはPD-1またはB7.1のPD-L1への結合によって誘導されるシグナル伝達を阻害する抗体、例えば中和抗体である。

【0169】

PD-L1の機能を阻害することは、PD-1またはB7.1がPD-L1に結合する結果として誘導されるT細胞活性化の抑制を解除することを指し、PD-L1の活性は、対照における活性と比較して、少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%または100%低下する。PD-L1の活性は、当該分野における任意の標準的な方法（本明細書に記載の方法を含む）によって決定される。

30

【0170】

抗PD-L1抗体としては、例えば、アテゾリズマブ、アベルマブ(MSB0010718C)、デュルバルマブ、BMS-936559、MPDL3280A、MEDI4736、KN035、CX-072、LY3300054、およびFAZ053のうちのいずれか1種以上の抗体を用いることができる。ただし、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、BMS-936559、MPDL3280A、またはMEDI4736を用いることが好ましく、アテゾリズマブ、アベルマブ、またはデュルバルマブを用いることがさらに好ましい。

40

【0171】

所望の機能を考慮すると、抗PD-L1抗体は、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、BMS-936559、MPDL3280A、MEDI4736、KN035、CX-072、LY3300054またはFAZ053と同じ抗原結合特性を有する任意の抗体であり得る。例えば、抗PD-L1抗体は、アテゾリズマブの重鎖（配列番号1）および軽鎖（配列番号2）の各超可変領域（HC DR1~3、LC DR1~3）のアミノ酸配列（配列番号5~10）と同一のアミノ酸配列をそれぞれ有するCDR配列を含む抗

50

体、アベルマブの重鎖（配列番号11）および軽鎖（配列番号12）の各超可変領域（HCDR1～3、LCDR1～3）のアミノ酸配列（配列番号15～20）と同一のアミノ酸配列をそれぞれ有するCDR配列を含む抗体、デュルバルマブの重鎖（配列番号21）および軽鎖（配列番号22）の各超可変領域（HCDR1～3、LCDR1～3）のアミノ酸配列と同一のアミノ酸配列をそれぞれ有するCDR配列を含む抗体、KN035の重鎖（配列番号25）の各超可変領域（HCDR1～3）のアミノ酸配列（配列番号27～29）と同一のアミノ酸配列をそれぞれ有するCDR配列を含む抗体、CX-072の重鎖（配列番号30）および軽鎖（配列番号31）の各超可変領域（HCDR1～3、LCDR1～3）のアミノ酸配列と同一のアミノ酸配列と同一のアミノ酸配列をそれぞれ有するCDR配列を含む抗体、またはLY3300054の重鎖（配列番号34）および軽鎖（配列番号35）の各超可変領域（HCDR1～3、LCDR1～3）のアミノ酸配列と同一のアミノ酸配列（配列番号38～43）と同一のアミノ酸配列をそれぞれ有するCDR配列を含む抗体、またはそれらの抗原結合断片であり得る。あるいは、抗PD-L1抗体は、BMS-936559、MPDL3280A、MEDI4736またはFAZ053のそれぞれの重鎖および軽鎖の各CDRのアミノ酸配列と同一のアミノ酸配列をそれぞれ有する超可変領域（CDR）を含む抗体または抗原結合断片であり得る。

あるいは、所望の機能を考慮すると、抗PD-L1抗体は、アテゾリズマブのVH領域（配列番号3）および/またはVL領域（配列番号4）、アベルマブのVH領域（配列番号13）および/またはVL領域（配列番号14）、デュルバルマブのVH領域（配列番号23）および/またはVL領域（配列番号24）、KN035のVH領域（配列番号26）、CX-072のVH領域（配列番号32）および/またはVL領域（配列番号33）、またはLY3300054のVH領域（配列番号36）および/またはVL領域（配列番号37）のアミノ酸配列と同一のアミノ酸配列を有する重鎖可変（VH）領域および/または軽鎖可変（VL）領域を含む、抗体またはその抗原結合断片であり得る。あるいは、BMS-936559、MPDL3280A、MEDI4736またはFAZ053のそれぞれのVH領域および/またはVL領域のアミノ酸配列と同一のアミノ酸配列を有する重鎖可変（VH）領域および/または軽鎖可変（VL）領域を含む抗体またはその抗原結合断片であり得る。

【0172】

一実施形態では、抗PD-L1抗体は、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、BMS-936559、MPDL3280A、MEDI4736、KN035、CX-072、LY3300054、またはFAZ053のそれぞれのアミノ酸配列に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、98%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸を含む抗体またはその抗原結合断片であり得る。一実施形態では、抗PD-L1抗体は、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、BMS-936559、MPDL3280A、MEDI4736、KN035、CX-072、LY3300054、またはFAZ053のそれぞれの重鎖および軽鎖における各CDRのアミノ酸配列に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、98%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列をそれぞれ含むCDRを含む抗体またはその抗原結合断片であり得る。一実施形態では、抗PD-L1抗体は、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、BMS-936559、MPDL3280A、MEDI4736、KN035、CX-072、LY3300054、またはFAZ053におけるそれぞれのVH領域およびVL領域のそれぞれのアミノ酸配列に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、98%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVH領域およびVL領域を含む抗体またはその抗原結合断片であり得る。

【0173】

VEGFシグナル伝達阻害剤は、直接的または間接的な効果によってVEGFシグナル伝達の機能または活性を阻害することができる任意の薬剤であり得、VEGFアンタゴニストまたはVEGFRアンタゴニストであり得る。VEGFシグナル伝達阻害剤は、VEGFの機能もしくは活性を阻害するVEGF阻害剤、またはVEGFRの機能を阻害するV

VEGF受容体(VEGFR)阻害剤であり得る。

【0174】

VEGFアンタゴニストは、VEGFまたはVEGF受容体(VEGFR)の機能または活性を中和、遮断、阻害、抑制、低減または干渉することができる任意の分子であり得、抗VEGF抗体もしくは抗VEGF受容体(VEGFR)抗体またはその抗原結合断片であり得る。加えて、例えば、VEGFRに結合することによってVEGFおよびVEGFRの結合を阻害するVEGF分子またはその誘導体であり得る。VEGFアンタゴニストの例としては、抗体、抗体断片、結合ポリペプチド、ペプチドおよび非ペプチド分子が挙げられ得る。VEGFアンタゴニストは、好ましくは抗VEGF抗体もしくは抗VEGFR抗体、またはそれらの抗原結合断片であり、さらに好ましくはVEGF中和抗体もしくはVEGFR中和抗体、またはそれらの抗原結合断片である。

10

【0175】

VEGF中和抗体およびVEGFR中和抗体は、それぞれVEGFおよびVEGFRの機能または活性を低減または排除し、その機能または活性を中和する抗体である。しかしながら、VEGFおよびVEGFRはリガンド-受容体の関係を有するので、VEGF中和抗体およびVEGFR中和抗体は両方とも、VEGFまたはVEGFRに結合し、VEGFおよびVEGFRの結合を阻害する抗VEGF抗体または抗VEGFR抗体であり得る。

【0176】

VEGFまたはVEGFRの機能を阻害することによって、対照における活性と比較して、VEGFまたはVEGFRの活性は、少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%または100%低下する。VEGFまたはVEGFRの活性は、当技術分野における任意の標準的な方法(本明細書に記載の方法を含む)によって決定される。

20

【0177】

抗VEGF抗体または抗VEGFR抗体としては、ベバシズマブ、ラムシルマブ、またはアフリベルセプトベータを好ましく用いることができる。

【0178】

所望の機能を考慮すると、抗VEGF抗体または抗VEGFR抗体は、ベバシズマブ、ラムシルマブ、またはアフリベルセプトベータと同じ抗原結合特異性を有する任意の抗体であり得る。例えば、ベバシズマブの重鎖(配列番号44)および軽鎖(配列番号45)の各超可変領域(HCDR1~3、FCDR1~3)のアミノ酸配列(配列番号48~53)と同一のアミノ酸配列をそれぞれ有するCDR配列を含む抗体、またはラムシルマブの重鎖(配列番号54)および軽鎖(配列番号55)の各超可変領域(HCDR1~3、LCDR1~3)のアミノ酸配列(配列番号58~63)と同一のアミノ酸配列をそれぞれ有するCDR配列を含む抗体、またはそれらの抗原結合性断片であってもよい。あるいは、アフリベルセプトベータの重鎖および軽鎖の各超可変領域(CDR)のアミノ酸配列と同一のアミノ酸配列をそれぞれ有するCDRを含む抗体またはその抗原結合断片であり得る。

30

あるいは、所望の機能を考慮すると、抗VEGF抗体または抗VEGFR抗体は、ベバシズマブのVH領域(配列番号46)および/またはVL領域(配列番号47)またはラムシルマブのVH領域(配列番号56)および/またはVL領域(配列番号57)のアミノ酸配列と同一のアミノ酸配列を有する重鎖可変(VH)領域および/または軽鎖可変(VL)領域を含む抗体またはその抗原結合断片であり得る。あるいは、アフリベルセプトベータのVH領域および/またはVL領域のアミノ酸配列と同一のアミノ酸配列を有する重鎖可変(VH)領域および/または軽鎖可変(VL)領域を含む抗体またはその抗原結合断片であり得る。

40

【0179】

一実施形態では、抗VEGF抗体または抗VEGFR抗体は、ベバシズマブ、ラムシルマブ、またはアフリベルセプトベータのそれぞれのアミノ酸配列に対して少なくとも80%

50

、 85%、90%、95%、98%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸を含む抗体またはその抗原結合断片であり得る。一実施形態では、抗VEGF抗体または抗VEGFR抗体は、ベバシズマブ、ラムシルマブ、またはアフリベルセプトベータのそれぞれの重鎖および軽鎖における各CDRのアミノ酸配列に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、98%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列をそれぞれ含むCDRを含む抗体またはその抗原結合断片であり得る。一実施形態では、抗VEGF抗体または抗VEGFR抗体は、ベバシズマブ、ラムシルマブ、またはアフリベルセプトベータ中のそれぞれのVH領域およびVL領域のそれぞれのアミノ酸配列に対して少なくとも80%、85%、90%、95%、98%、または99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変(VH)領域および軽鎖可変(VL)領域を含む抗体またはその抗原結合断片であり得る。

10

【0180】

本発明の医薬、処置方法、キットおよび使用、ならびにVEGFシグナル伝達阻害剤、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤およびこれらの組合せにおいて、VEGFシグナル伝達阻害剤とPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤との組合せの実施形態としては、例えば以下のものが挙げられるが、これらに限定されるものではない：

【0181】

ベバシズマブとAMP-224との組合せ、ベバシズマブとBMS-936559との組合せ、ベバシズマブとMEDI4736との組合せ、ベバシズマブとMSB0010718Cとの組合せ、ベバシズマブとMPDL3280Aとの組合せ、ベバシズマブとニボルマブとの組合せ、ベバシズマブとAMP-514との組合せ、ベバシズマブとペンブロリズマブ(MK-3475)との組合せ、ベバシズマブとREGN2810との組合せ、ベバシズマブとPDR001との組合せ、ベバシズマブとBGB-A317との組合せ、またはベバシズマブとピジリズマブ(CT-011)との組合せ。

20

【0182】

ラムシルマブとAMP-224との組合せ、ラムシルマブとBMS-936559との組合せ、ラムシルマブとMEDI4736との組合せ、ラムシルマブとMSB0010718Cとの組合せ、ラムシルマブとMPDL3280Aとの組合せ、ラムシルマブとニボルマブとの組合せ、ラムシルマブとAMP-514との組合せ、ラムシルマブとペンブロリズマブ(MK-3475)との組合せ、ラムシルマブとREGN2810との組合せ、ラムシルマブとPDR001との組合せ、ラムシルマブとBGB-A317との組合せ、またはラムシルマブとピジリズマブ(CT-011)との組合せ。

30

【0183】

アフリベルセプトベータとAMP-224との組合せ、アフリベルセプトベータとBMS-936559との組合せ、アフリベルセプトベータとMEDI4736との組合せ、アフリベルセプトベータとMSB0010718Cとの組合せ、アフリベルセプトベータとMPDL3280Aとの組合せ、アフリベルセプトベータとニボルマブとの組合せ、アフリベルセプトベータとAMP-514との組合せ、アフリベルセプトベータとペンブロリズマブ(MK-3475)との組合せ、アフリベルセプトベータとREGN2810との組合せ、アフリベルセプトベータとPDR001との組合せ、アフリベルセプトベータとBGB-A317との組合せ、またはアフリベルセプトベータとピジリズマブ(CT-011)との組合せ。

40

【0184】

ベバシズマブとアテゾリズマブとの組合せ、ベバシズマブとアベルマブ(MSB0010718C)との組合せ、ベバシズマブとデュルバルマブとの組合せ、ベバシズマブとBMS-936559との組合せ、ベバシズマブとMPDL3280Aとの組合せ、ベバシズマブとMEDI4736との組合せ、ベバシズマブとKN035との組合せ、ベバシズマブとCX-072との組合せ、ベバシズマブとLY3300054との組合せ、またはベバシズマブとFAZ053との組合せ。

【0185】

50

ラムシルマブとアテゾリズマブとの組合せ、ラムシルマブとアベルマブ (M S B 0 0 1 0 7 1 8 C) との組合せ、ラムシルマブとデュルバルマブとの組合せ、ラムシルマブと B M S - 9 3 6 5 5 9 との組合せ、ラムシルマブと M P D L 3 2 8 0 A との組合せ、ラムシルマブと M E D I 4 7 3 6 との組合せ、ラムシルマブと K N 0 3 5 との組合せ、ラムシルマブと C X - 0 7 2 との組合せ、ラムシルマブと L Y 3 3 0 0 0 5 4 との組合せ、またはラムシルマブと F A Z 0 5 3 との組合せ。

【 0 1 8 6 】

アフリベルセプトベータとアテゾリズマブとの組合せ、アフリベルセプトベータとアベルマブ (M S B 0 0 1 0 7 1 8 C) との組合せ、アフリベルセプトベータとデュルバルマブとの組合せ、アフリベルセプトベータと B M S - 9 3 6 5 5 9 との組合せ、アフリベルセプトベータと M P D L 3 2 8 0 A との組合せ、アフリベルセプトベータと M E D I 4 7 3 6 との組合せ、アフリベルセプトベータと K N 0 3 5 との組合せ、アフリベルセプトベータと C X - 0 7 2 との組合せ、アフリベルセプトベータと L Y 3 3 0 0 0 5 4 との組合せ、またはアフリベルセプトベータと F A Z 0 5 3 との組合せ。

10

【 0 1 8 7 】

抗体は、既知の手段を用いてポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体として得ることができる。抗体起源は限定されないが、抗体は好ましくは哺乳動物起源のものであり、より好ましくはヒト起源のものである。哺乳動物起源のモノクローナル抗体には、ハイブリドーマによって産生されるもの、および遺伝子工学技術を用いて抗体遺伝子を含む発現ベクターで形質転換された宿主によって産生されるものが含まれる。抗体は、キメラ抗体、ヒト化抗体、もしくはヒト抗体、またはそれらのライブラリーもしくは抗体断片に由来する抗体であり得る。

20

【 0 1 8 8 】

抗体は、ポリエチレングリコール (P E G)、放射性物質、または毒素などの様々な分子に連結されたコンジュゲート抗体であり得る。このようなコンジュゲート抗体は、得られた抗体を化学修飾することにより得ることができる。加えて、抗体を修飾する方法は、この分野で既に確立されている。本明細書における「抗体」には、これらのコンジュゲート抗体も含まれる。

【 0 1 8 9 】

抗体には、I g G に代表される二価の抗体だけでなく、I g M に代表される一価の抗体または多価の抗体も含まれる。本発明の多価抗体には、完全に同じ抗原結合部位を有する多価抗体、または部分的もしくは完全に異なる抗原結合部位を有する多価抗体が含まれる。

30

【 0 1 9 0 】

さらに、抗体は二重特異性抗体であり得る。二重特異性抗体とは、同じ抗体分子内に、異なるエピトープを認識する可変領域を有する抗体を指すが、エピトープは異なる分子内または同じ分子内に存在し得る。

【 0 1 9 1 】

二重特異性抗体の作製方法は公知である。例えば、二重特異性抗体は、異なる抗原を認識する 2 種類の抗体を連結することによって作製することができる。連結される抗体は、H鎖とF鎖とを有する抗体の半分子であってもよく、H鎖のみからなる抗体の 1 / 4 分子であってもよい。あるいは、二重特異性抗体を産生する融合細胞は、異なるモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマを融合することによって作製することができる。さらに、二重特異性抗体は、遺伝子工学技術を用いて作製することができる。

40

【 0 1 9 2 】

抗体は、低分子量抗体であり得る。低分子量抗体は、全長抗体の一部を欠く抗体断片を含む。抗体分子が A r i d 5 A に結合する限り、抗体分子の部分的欠失が許容される。本発明における抗体断片は、好ましくは、重鎖可変領域 (V H) および軽鎖可変領域 (V L) のいずれか一方または両方を含む。V H または V L のアミノ酸配列は、付加、欠失および/または置換を含み得る。さらに、分子は、それらが P D - L 1 に結合する限り、V H および V L のいずれか一方または両方の一部を欠くことができる。かかる抗体断片は、キメ

50

ラ抗体断片またはヒト化抗体断片であり得る。抗体断片の具体例としては、例えば、F a b、F a b'、F (a b')²、F vを挙げることができる。また、低分子量抗体の具体例としては、例えば、F a b、F a b'、F (a b')²、F v、s c F v、ダイアボディ、s c (F v)²を挙げることができる。

【 0 1 9 3 】

製剤は、従来手段に従って、錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、エマルジョン、懸濁剤、またはシロップ剤もしくは注射剤、例えば滅菌溶液もしくは液体懸濁剤にすることができる。これらの有効成分が2つ以上の製剤に別々に製剤化されている場合、個々の製剤は、同時に投与され得るか、または別々にもしくは設定された時間間隔を空けて順次投与され得る。2つ以上の製剤を、1日に異なる頻度でそれぞれ投与することもできる。本発明による医薬は、経口的または非経口的に、全身的または局所的に投与することができる。これらの有効成分が2つ以上の製剤に別々に製剤化されている場合、個々の製剤を異なる経路によって投与することもできる。

10

【 0 1 9 4 】

本発明による医薬が、同時にまたは特定の間隔で投与される可能性が高い複数の異なる製剤として調製される場合、例えば、市販の医薬の添付文書または販売パンフレットなどの文書は、それらのそれぞれの併用を示すことができる。加えて、上記をそれぞれ含む製剤を備えるキットを調製することが可能である。

【 0 1 9 5 】

製剤は、凍結乾燥製剤または水溶液の形態で所望の有効成分を任意の薬学的に許容され得る担体、賦形剤、または安定剤と混合することによって、貯蔵用に調製することができる。

20

【 0 1 9 6 】

薬学的に許容され得る材料の例としては、滅菌水、生理食塩水、安定剤、賦形剤、緩衝剤、保存剤、界面活性剤、キレート剤 (E D T A など)、結合剤などを挙げることができる。

【 0 1 9 7 】

界面活性剤は、非イオン性界面活性剤であってもよい。代表的な例としては、ソルビタンモノカプリレート、ソルビタンモノラウレート、およびソルビタンモノパルミテートなどのソルビタン脂肪酸エステル；グリセリンモノカプリレート、グリセリンモノミリステートおよびグリセリンモノステアレートなどのグリセリン脂肪酸エステルなどの H L B 6 ~ 1 8 を有するものを挙げることができる。

30

【 0 1 9 8 】

界面活性剤は、アニオン性界面活性剤であってもよい。界面活性剤の典型例としては、アセチル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、オレイル硫酸ナトリウムなどの C 1 0 ~ 1 8 アルキル基を有するアルキル硫酸塩；ポリオキシエチレンラウリル硫酸ナトリウムなどの C 1 0 ~ 1 8 アルキル基および 2 ~ 4 のエチレンオキシドの平均付加モル数を有するポリオキシエチレンアルキルエーテル硫酸塩；ラウリルスルホコハク酸ナトリウムなどの、C 8 ~ 1 8 アルキル基を有するアルキルスルホコハク酸塩；天然界面活性剤、例えばレシチンおよびグリセリン脂質；スフィンゴミエリンなどのスフィンゴリン脂質；および C 1 2 ~ 1 8 脂肪酸とのスクロース脂肪酸エステルを挙げることができる。

40

【 0 1 9 9 】

緩衝剤の例としては、リン酸、クエン酸緩衝剤、酢酸、リンゴ酸、酒石酸、コハク酸、乳酸、リン酸カリウム、グルコン酸、カプリル酸、デオキシコール酸、サリチル酸、トリエタノールアミン、フマル酸、他の有機酸など、または炭酸緩衝剤、トリス緩衝剤、ヒスチジン緩衝剤、イミダゾール緩衝剤などが挙げられ得る。

【 0 2 0 0 】

さらに、溶液製剤は、溶液製剤の分野で既知の水性緩衝剤に溶解することによって調製され得る。緩衝剤の濃度は、一般に 1 ~ 5 0 0 m M、好ましくは 5 ~ 1 0 0 m M、さらに好ましくは 1 0 ~ 2 0 m M である。

50

【0201】

多糖および単糖などの炭水化物または糖の例としては、デキストラン、グルコース、フルクトース、ラクトース、キシロース、マンノース、マルトース、スクロース、トレハロース、ラフィノースなどを挙げることができる。

【0202】

糖アルコールの例としては、マンニトール、ソルビトール、イノシトールなどを挙げることができる。

【0203】

製剤が水溶液である場合、その例としては、生理食塩水、ならびにグルコースまたはD-ソルビトール、D-マンノース、D-マンニトールなどのその他のアジュバントと塩化ナトリウムとを含むなど張液などが挙げられ、アルコール（エタノールなど）、ポリアルコール（プロピレングリコール、PEGなど）、非イオン性界面活性剤（ポリソルベート80、HCO-50）などの適切な可溶化剤と組み合わせて使用することができる。

10

【0204】

所望により、希釈剤、可溶化剤、pH調整剤、鎮痛剤、硫黄含有還元剤、酸化防止剤などをさらに含んでもよい。

【0205】

一実施形態として、従来の経路を介してVEGFシグナル伝達阻害剤およびPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤を投与することに加えて、遺伝子療法による投与が含まれる。例えば、抗VEGF抗体、抗PD-1抗体または抗PD-L1抗体の遺伝子療法における使用は、既知の方法を用いて行うことができる。

20

【0206】

本発明の医薬の用量および投薬スケジュールは、投与される対象、対象の年齢および体重、疾患症状、投与方法、ならびに使用されるVEGFシグナル伝達阻害剤およびPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤の種類などによって異なり、それらは製造業者の説明書に従って当業者によって経験的に決定することができる。

【0207】

本発明の医薬などにおいて、VEGFシグナル伝達阻害剤とPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤とは、好ましくは組み合わせて投与され、同時に投与されてもよいし、別々に投与されてもよいし、順次投与されてもよい。VEGFシグナル伝達阻害剤およびPD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤は、個々の製剤として同時に、または別々に、または設定された時間間隔を空けて順次に投与することができる。2つ以上の製剤は、1日に異なる頻度でそれぞれ投与され得、それらは、一定の日数離れた異なる頻度でそれぞれ投与され得る。各製剤は、以下に示すように別々の投与スケジュールで1人の対象に投与され得る。

30

【0208】

VEGFシグナル伝達阻害剤は、例えば、静脈内注入によって、ヒト対象に投与あたり約1mg/kg～約50mg/kgまたは約4mg/kg～約15mg/kgで投与することができる。より具体的には、投与あたり約4mg/kg（体重）、約5mg/kg（体重）、約8mg/kg（体重）、約7.5mg/kg（体重）、約10mg/kg（体重）、または約15mg/kg（体重）で投与することができる。加えて、これらの用量は、例えば、約1週間もしくは約1週間超の投薬間隔、約2週間もしくは約2週間超の投薬間隔、または約3週間もしくは約3週間超の投薬間隔で投与することができる。また、各投与の持続時間は、好ましくは30分～90分程度であるが、安全に投与できる限り、これに限定されるものではない。

40

【0209】

上述のように、VEGFシグナル伝達阻害剤の具体例としては、抗VEGF抗体ベバシズマブ、ラムシルマブ、アフリベルセプトベータなどが挙げられる。上述のように、VEGFシグナル伝達阻害剤の用量および投薬スケジュールは、その実施形態に従って当業者によって決定することができる。しかしながら、例えばベバシズマブの場合、ヒト対象に約

50

2週間もしくは2週間超の投薬間隔で投与あたり約5 mg / kg (体重)もしくは約10 mg / kg (体重)、約3週間もしくは3週間超の投薬間隔で投与あたり約7.5 mg / kg (体重)、または約3週間もしくは3週間超の投薬間隔で投与あたり約15 mg / kg (体重)の用量で投与することができる。ラムシルマブの場合、投与は、ヒト対象に約2週間の投薬間隔で投与あたり約8 mg / kg (体重)、または約3週間の投薬間隔で投与あたり約10 mg / kg (体重)で行うことができる。アフリベルセプトベータの場合、投与は約2週間の投薬間隔で投与あたり約4 mg / kg (体重)で行うことができる。

【0210】

さらに、PD-1 / PD-L1シグナル伝達阻害剤は、例えば、静脈内注入によって、ヒト対象に、投与あたり約0.1 mg ~ 約30,000 mgの用量で投与することができる。さらに具体的には、投与あたり約1 mg 以上約10 mg 以下、約80 mg 以下、約240 mg 以下、約840 mg 以下、約1,000 mg 以下、または約1,200 mg 以下で投与を行うことができる。より具体的には、投与あたり約10 mg、約80 mg、約240 mg、約840 mg、または約1,200 mgで投与を行うことができる。あるいは、投与あたり約1.0 mg / kg (体重)以上、約2.0 mg / kg (体重)以上、約2.5 mg / kg (体重)以上、約10 mg / kg (体重)以上、または約20 mg / kg (体重)以上、約100 mg / kg (体重)以下で投与を行うことができる。より具体的には、投与あたり約2 mg / kg (体重)、約10 mg / kg (体重)、約15 mg / kg (体重)、または約20 mg / kg (体重)で投与を行うことができる。加えて、これらの用量は、例えば、約2週間もしくは約2週間超の投薬間隔、または約3週間もしくは約3週間超の投薬間隔で投与することができる。また、各投与の持続時間は、好ましくは30分~90分程度であるが、安全に投与できる限り、これに限定されるものではない。

【0211】

上述のように、PD-1 / PD-L1シグナル伝達阻害剤の用量および投薬スケジュールは、その実施形態に従って当業者によって決定することができる。しかしながら、例えば、アテゾリズマブの場合、ヒト対象に投与あたり約1,200 mgの用量で、約1週間以上の投薬間隔で、好ましくは約2~4週間の投薬間隔で、より好ましくは約3週間の投薬間隔で投与することができる。あるいは、アテゾリズマブの場合、約1週間以上の投薬間隔で、好ましくは約2週間の投薬間隔で、投与あたり約840 mgの用量で投与することができる。アベルマブの場合、投与は、約3週間の投薬間隔で、投与あたり約10 mg / kg (体重)で行うことができる。デュルバルマブの場合、投与あたり約10 mg / kg (体重)の用量で、約2週間の投薬間隔で投与することができる。ニボルマブの場合、投与は、約2週間の投薬間隔で投与あたり約240 mg、または約3週間の投薬間隔で投与あたり約80 mgで行うことができる。ペンブロリズマブの場合、投与は、約3週間の投薬間隔で投与あたり約2 mg / kg (体重)、または約3週間の投薬間隔で投与あたり約200 mgで行うことができる。

【0212】

本発明の医薬などでは、VEGFシグナル伝達阻害剤とPD-1 / PD-L1シグナル伝達阻害剤とを組み合わせ投与する。しかしながら、例えば、ペバシズマブがVEGFシグナル伝達阻害剤として使用され、アテゾリズマブがPD-1 / PD-L1シグナル伝達阻害剤として使用される場合、以下に示されるような投薬スケジュールを使用することができる。アテゾリズマブを静脈内投与し、次いで、少なくとも約5分後にペバシズマブを静脈内投与する。あるいは、対象がアテゾリズマブの静脈内投与後に体調不良である場合、投与後に約60分±15分の期間が続き、その後ペバシズマブを静脈内投与する。

【0213】

VEGFシグナル伝達阻害剤およびPD-1 / PD-L1シグナル伝達阻害剤の投与に関しては、当業者であれば、治療効果、患者の状態、忍容性などに応じて、投与時間、投薬間隔、投与回数、投与期間を適宜調整することができる。

【0214】

本発明の医薬などにおいては、VEGFシグナル伝達阻害剤とPD-1 / PD-L1シグ

ナル伝達阻害剤とを組み合わせる投与し、さらに1種以上の化学療法剤を組み合わせる投与してもよい。例えば、VEGFシグナル伝達阻害剤としてベバシズマブを用い、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤としてアテゾリズマブを用いる場合、化学療法剤は、カルボプラチン、ドセタキセル、パクリタキセル、エトポシド、カペシタビン、オキサリプラチン、フルオロウラシル、レボホリナート酸カルシウム、葉酸カルシウム、イリノテカン塩酸塩水和物、ゲムシタビン塩酸塩、シスプラチン、テモゾロミド、もしくはノギテカン塩酸塩、またはこれらの組合せが好ましく、カルボプラチンおよび/またはパクリタキセルがより好ましい。その場合、当業者であれば、治療効果、患者の症状、忍容性などに応じて、VEGFシグナル伝達阻害剤、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤および1種以上の化学療法剤の投与時間、投薬間隔、投薬回数および投与期間を適宜調整することができる。

例えば、ヒト対象の場合、投与は、ベバシズマブの場合、投与当たり約5 mg/kg(体重)、約10 mg/kg(体重)、約7.5 mg/kg(体重)または約15 mg/kg(体重)で、アテゾリズマブの場合、投与当たり約1,200 mgまたは840 mgで行われ得る。さらに、ベバシズマブとアテゾリズマブとの組合せでは、例えば、カルボプラチンは投与あたり約AUC6で投与されてもよく、ドセタキセルは投与あたり約75 mg/m²で投与されてもよく、パクリタキセルは投与あたり約200 mg/m²(i.v.)で投与されてもよく、Nab-パクリタキセルは投与あたり約100 mg/m²(i.v.)で投与されてもよく、および/またはエトポシドは投与あたり約100 mg/m²で投与されてもよく、投与はカルボプラチンでは投与あたり約AUC6で行われ、パクリタキセルは投与あたり約200 mg/m²(i.v.)で行われ得る。薬剤は、それぞれ約1~4週間の投薬間隔で、同時に、別々に、または順次投与され得る。例えば、ベバシズマブは、約2週間の投薬間隔で投与あたり約5 mg/kg(体重)、約2週間の投薬間隔で投与あたり約10 mg/kg(体重)、約3週間の投薬間隔で投与あたり約7.5 mg/kg(体重)、または約3週間の投薬間隔で投与あたり約15 mg/kg(体重)で投与され得る。

例えば、アテゾリズマブは、約3週間の投薬間隔で投与あたり約1,200 mg、または約2週間の投薬間隔で投与あたり840 mgで投与され得る。

【0215】

加えて、「約」は、数値的に定義されたパラメータ(例えば、本明細書中に記載される併用療法において使用される薬剤の投与量または処置時間の長さ)を修正するために使用される場合、パラメータが、パラメータに与えられた数値の上または下10%の範囲内で変化することを意味する。例えば、「約5 mg」は「4.5 mg~5.5 mg」を意味する。

【0216】

参照による組み込み

本明細書で述べられる全ての刊行物、特許、および特許出願は、各々の個々の刊行物、特許、または特許出願が参照によって組み込まれることが具体的かつ個別に示されるかのように、参照によってそれらの全体が本明細書に組み込まれる。矛盾する場合は、本明細書における定義をも含む本出願が優先する。

【実施例】

【0217】

以下に実施例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例によって限定されるものではない。

【0218】

== マウスモデルの作製 ==

OV2944-HM-1細胞およびColon38細胞を、インキュベーター(37°Cおよび5%CO₂に設定)内で細胞培養フラスコを使用して培養した。OV2944-HM-1細胞の場合、細胞を回収し、1×10⁷細胞/mLで再懸濁し、B6C3L1マウス(CLEA Japan, Inc.)の右側の鼠径部に皮下接種した(1×10⁶細胞/

マウス)。Colon 38細胞の場合、細胞を回収し、 2×10^7 細胞/mLで再懸濁し、など容量のMatrigel (Nippon Becton, Dickinson and Company)と混合し、C57BL/6マウス(Charles River Laboratories Japan)の右鼠径部に皮下接種した(1×10^6 /マウス)。触知可能な腫瘍が確立された後、各群が試験開始時に同様の平均腫瘍体積を有するように、動物を試験群に無作為化した。

【0219】

== 免疫組織化学

免疫組織化学では、抗マウスCD8モノクローナル抗体(クローンKT15、Gene Tex)をCD8タンパク質の検出に使用し、抗マウスB7-H1/PD-L1ポリクローナル抗体(R&D Systems)をPD-L1タンパク質の検出に使用し、抗マウスグランザイムB抗体(クローンGB11)をグランザイムBの検出に使用した。

[実施例1]

【0220】

マウス卵巣癌細胞株OV2944-HM-1およびマウス結腸直腸癌細胞株Colon 38を用いた同質遺伝子型マウスモデルの特性評価ならびに抗PD-L1抗体および抗VEGF抗体の併用による抗腫瘍活性

【0221】

== 処置方法 ==

無作為化した日を薬剤投与開始日とし、5mg/kgの抗マウスPD-L1抗体(クローン6E11、国際公開第2015/095418号)を週2回腹腔内投与し、10mg/kgの抗マウスVEGF抗体(クローンB20-4.1.1)を週1回腹腔内投与した。マウスIgGを、各抗体について対照と同じ用量で投与した。

【0222】

== 腫瘍内PD-L1タンパク質およびCD8タンパク質の発現 ==

OV2944-HM-1担癌マウスおよびColon 38担癌マウスについて、無作為化の日(非投与)に摘出した腫瘍からパラフィン切片を作製し、免疫組織化学を用いて腫瘍組織におけるPD-L1タンパク質およびCD8タンパク質の発現を検出した。

OV2944-HM-1担癌マウスの腫瘍組織(HM-1)は、Colon 38癌を有するマウスの腫瘍組織(Colon 38)と比較して、PD-L1タンパク質およびCD8タンパク質の発現レベルが低く、免疫細胞様表現型を示した(図1)。

【0223】

== 腫瘍体積 ==

投与開始後1、4、8、11、15、19、23、25日目に、ノギスを用いて腫瘍体積を測定し、試験最終日の腫瘍体積を用いて統計解析を行った。OV2944-HM-1細胞を用いた場合、対照群と比較して、抗PD-L1抗体単独投与群では有意な差は認められず、抗VEGF抗体単独投与群では有意な減少があった。各単独投与群と比較して、両方の抗体を併用した群(併用)は、腫瘍体積の有意な減少を示した(図2A)。Colon 38細胞を用いた場合、対照群の腫瘍体積と比較して、抗PD-L1抗体単独投与群、抗VEGF抗体単独投与群ともに有意な減少を示した。各単独投与群と比較して、両方の抗体を併用した群(併用)は、腫瘍体積の有意な減少を示した(図2B)。

【0224】

すなわち、OV2944-HM-1担癌マウスの腫瘍は、PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害剤である抗PD-L1抗体には不応答性であったが、抗PD-L1抗体とVEGFシグナル伝達阻害剤である抗VEGF抗体との併用は、それぞれ対照群(マウスIgG)、抗VEGF抗体単独投与群、抗PD-L1抗体単独投与群と比較して有意に腫瘍増殖を阻害した。以上より、抗PD-L1抗体と抗VEGF抗体とを併用することにより、抗PD-L1抗体単独に対する耐性または感受性の有無にかかわらず、各抗体単独よりも強い抗腫瘍効果が奏されることが示された。

[実施例2]

10

20

30

40

50

【 0 2 2 5 】

腫瘍内 C D 8 陽性 T 細胞に対する効果および O V 2 9 4 4 - H M - 1 担癌マウスにおける抗 P D - L 1 抗体および抗 V E G F 抗体の併用の抗腫瘍効果への寄与

【 0 2 2 6 】

== 処置方法 ==

無作為化した日は、薬剤の投与を開始した日であり、5 m g / k g の 6 E 1 1 抗体を週 2 回 O V 2 9 4 4 - H M - 1 担癌マウスに腹腔内投与し、1 0 m g / k g の B 2 0 - 4 . 1 . 1 を週 1 回腹腔内投与した。また、O V 2 9 4 4 - H M - 1 担癌マウスに、抗マウス C D 8 抗体（クローン 1 1 6 - 1 3 . 1 ）を 1 0 0 μ g / マウスで、無作為化の 1 1 日前から週 2 回腹腔内投与した。マウス I g G を、各抗体について対照と同じ用量で投与した。

10

【 0 2 2 7 】

== C D 8 陽性 T 細胞およびグランザイム B 陽性 C D 8 陽性 T 細胞 ==

投与開始後 8 日目にマウスから腫瘍を摘出し、g e n t l e M A C S（登録商標）で細胞を分散させ、O c t o D i s s o c i a t o r を、抗マウスグランザイム B 抗体（クローン G B 1 1 ） - A l e x a 6 4 7（B D B i o s c i e n c e s）および抗マウス C D 8 抗体（クローン 5 3 - 6 . 3 ） - B V 6 5 0（B D B i o s c i e n c e s）を使用するフローサイトメトリーによって腫瘍組織中のグランザイム B 陽性 T 細胞および C D 8 陽性 T 細胞について定量した。

また、投与開始後 8 日目に摘出した腫瘍のパラフィン切片を C D 8 タンパク質の I H C スコア測定用に調製し、抗マウス C D 8 抗体（クローン K T 1 5）（G e n e T e x）を用いて各処置群の腫瘍組織中の C D 8 陽性 T 細胞を検出した。

20

【 0 2 2 8 】

== 腫瘍体積 ==

投与開始後 1、3、8、11、15、18 および 22 日目に、ノギスを用いて腫瘍体積を測定した。

【 0 2 2 9 】

対照群と比較した全生細胞に対する C D 8 陽性 T 細胞の割合は、抗 P D - L 1 抗体単独投与群と抗 V E G F 抗体単独投与群で有意差はなかったが、両抗体併用群（併用）で有意に高かった（図 3 A）。対照群と比較した全生細胞に対するグランザイム B 陽性 C D 8 陽性 T 細胞の割合もまた、抗 P D - L 1 抗体単独投与群と抗 V E G F 抗体単独投与群で有意差はなかったが、両抗体併用群（併用）で有意に高かった（図 3 B）。

30

【 0 2 3 0 】

投与開始後 8 日目の C D 8 タンパク質（以下のように設定することによって作成したグラフ：所見なし（-）、非常にわずか（±）、わずか（+）、中程度（++）、顕著（+++）、次いでスコアに変換（「-」= 0、「±」= 1、「+」= 2、「++」= 3、「+++」= 4））の I H C スコアは、対照群および抗 V E G F 抗体単独投与群と比較して、6 E 1 1 と B 2 0 - 4 . 1 . 1 との併用を受けたマウスにおいて有意に高かった（図 3 C、D）。

【 0 2 3 1 】

上記の結果は、抗 P D - L 1 抗体 6 E 1 1 の単独投与が腫瘍内 C D 8 陽性 T 細胞の数に影響を及ぼさないことを示した。さらに、グランザイム B 陽性 C D 8 陽性 T 細胞は活性化 C D 8 陽性 T 細胞を表す。

40

このように、P D - 1 / P D - L 1 シグナル伝達阻害剤である抗 P D - L 1 抗体の単独投与が腫瘍内活性化 C D 8 陽性 T 細胞に影響を及ぼさないがんであっても、抗 P D - L 1 抗体と抗 V E G F 抗体の併用は、対照群および抗 V E G F 抗体単独投与群と比較して、腫瘍内に浸潤した活性化 C D 8 陽性 T 細胞を有意に増加させる効果を有することが示された。

【 0 2 3 2 】

腫瘍体積に関して、対照群および抗 V E G F 抗体単独投与群では、抗 C D 8 抗体の投与の有無で腫瘍体積に有意差は認められなかった。一方、併用群（併用）（併用 + 抗 C D 8 抗体）における抗 C D 8 抗体の投与は、腫瘍体積を抗 V E G F 抗体単独投与群と同レ

50

ベルまで有意に増加させた（図 4 A）。

図 4 B は、各群の投与開始後 2 2 日目の腫瘍体積の比較を示す。抗 P D - L 1 抗体と抗 V E G F 抗体とを併用した群（抗 P D - L 1 抗体、抗 V E G F 抗体はいずれも「+」）では、対照群（全て「-」）または抗 V E G F 抗体単独投与群（抗 V E G F 抗体のみ「+」）と比較して、腫瘍体積が有意に減少した、すなわち、有意に高い抗腫瘍効果が得られた。抗 P D - L 1 抗体と抗 V E G F 抗体の併用（全て「+」）に加えて、抗 C D 8 抗体の併用群では、腫瘍体積が抗 V E G F 抗体単独投与群と同程度に増大した。すなわち、併用により誘発された抗腫瘍効果の上昇が相殺された。

【 0 2 3 3 】

以上の結果から、腫瘍内 C D 8 陽性 T 細胞は、抗 P D - L 1 抗体と抗 V E G F 抗体との併用により誘導される抗腫瘍効果の増大を媒介することが示された。 10

[実施例 3]

【 0 2 3 4 】

O V 2 9 4 4 - H M - 1 担癌マウスにおける抗 P D - L 1 抗体と抗 V E G F 抗体との併用による腫瘍内 C X C L 9 タンパク質発現への効果および腫瘍内 C D 8 陽性 T 細胞の増加への寄与

【 0 2 3 5 】

= = 処置方法 = =

無作為化した日は、薬剤の投与を開始した日であり、5 m g / k g の 6 E 1 1 抗体を週 2 回 O V 2 9 4 4 - H M - 1 担癌マウスに腹腔内投与し、10 m g / k g の B 2 0 - 4 . 1 20
. 1 を週 1 回 O V 2 9 4 4 - H M - 1 担癌マウスに腹腔内投与した。抗マウス C X C R 3 抗体（クローン C X C R 3 - 1 7 3 ）を、O V 2 9 4 4 - H M - 1 担癌マウスに、1 0 0 u g / マウスで週 2 回腹腔内投与した。マウス I g G を、各抗体について対照と同じ用量で投与した。

【 0 2 3 6 】

= = C X C L 9 タンパク質発現 = =

投与開始後 8 日目に、マウスから腫瘍を摘出し、Q u a n t i k i n e E L I S A (M o u s e C S C L 9 / M I G) (R & D S y s t e m s) を使用する E L I S A により、腫瘍組織における C X C L 9 タンパク質の発現量を定量した。

C X C L 9 タンパク質発現量に関して、対照群と比較して、抗 P D - L 1 抗体単独投与群 30
および抗 V E G F 抗体単独投与群で有意差は認められなかった。抗 P D - L 1 抗体と抗 V E G F 抗体とを併用した群（併用）では、対照群または抗 V E G F 抗体単独投与群と比較して、C X C L 9 タンパク質の発現量が有意に高かった（図 5 A）。

また、抗 P D - L 1 抗体および抗 V E G F 抗体に加えて抗 C X C R 3 抗体を投与した群（全て「+」）では、抗 P D - L 1 抗体および抗 V E G F 抗体を併用した群と比較して、全生細胞に占める C D 8 陽性 T 細胞の割合が有意に低く、対照群と同程度であった（図 5 B）。これは、C D 8 陽性 T 細胞における抗 C X C R 3 抗体誘導性の C X C R 3 軸の遮断が、抗 P D - L 1 抗体と抗 V E G F 抗体との併用で観察された抗腫瘍効果の増加を相殺したことを示している。

【 0 2 3 7 】

実施例 2 では、抗 P D - L 1 抗体と抗 V E G F 抗体との併用群で認められた腫瘍内 C D 8 陽性 T 細胞の増加が抗腫瘍効果の増大に寄与していることが示された。 40

C X C L 9 は、T 細胞上に発現する受容体である C X C R 3 への結合を介して作用する T 細胞走化性因子であり、本実施例（図 5）では、抗 P D - L 1 抗体と抗 V E G F 抗体との併用群で認められた腫瘍内 C X C L 9 タンパク質濃度の上昇が、C D 8 陽性 T 細胞における C X C R 3 軸を介した腫瘍への浸潤亢進に寄与していることが示された。実施例 2 と実施例 3 を合わせて考えると、図 2 および図 4 に示す抗 P D - L 1 抗体と抗 V E G F 抗体との併用による抗腫瘍効果の強力な増強は、腫瘍内 C X C L 9 タンパク質濃度の上昇により誘導される腫瘍内 C D 8 陽性 T 細胞の増加に起因すると考えられる。

[実施例 4]

【0238】

OV2944 - HM - 1 担癌マウスにおける抗PD - L 1 抗体と抗VEGF 抗体との併用の腫瘍細胞に対するMHCクラスI分子に対する効果

【0239】

== 処置方法 ==

無作為化した日は、薬剤の投与を開始した日であり、5 mg / kg の6E11 抗体を週2回OV2944 - HM - 1 担癌マウスに腹腔内投与し、10 mg / kg のB20 - 4 . 1 . 1 を週1回OV2944 - HM - 1 担癌マウスに腹腔内投与した。マウスIgGを、各抗体について対照と同じ用量で投与した。

【0240】

== MHCクラスI分子 ==

投与開始後8日目に、マウスから腫瘍を摘出し、gentleMACS (登録商標) Octo Dissociatorにて分散させた細胞について、抗マウスH - 2 K k (C3H) 抗体 - FITC (BioLegend) を用いたフローサイトメリーにより腫瘍細胞上のMHCクラスI分子のタンパク質発現量を定量した。

他の投与群と比較して、抗PD - L 1 抗体と抗VEGF 抗体とを併用した群では、MHCクラスI分子のタンパク質発現が有意に増加していた(図6)。

【0241】

MHCクラスI分子は、CD8 陽性T細胞に抗原を提示し、がん細胞の除去などにおいて重要な役割を果たす。本結果から、抗PD - L 1 抗体と抗VEGF 抗体とを併用することにより、CD8 陽性T細胞への腫瘍特異的抗原の提示が増強されると考えられる。

[実施例5]

【0242】

OV2944 - HM - 1 担癌マウスにおける抗PD - L 1 抗体と抗VEGF 抗体の併用による腫瘍内微小血管密度への効果

【0243】

== 処置方法 ==

無作為化した日は、薬剤の投与を開始した日であり、5 mg / kg の6E11 抗体を週2回OV2944 - HM - 1 担癌マウスに腹腔内投与し、10 mg / kg のB20 - 4 . 1 . 1 を週1回OV2944 - HM - 1 担癌マウスに腹腔内投与した。マウスIgGを、各抗体について対照と同じ用量で投与した。

【0244】

== 腫瘍内微小血管密度 ==

投与開始後8日目にマウスから摘出した腫瘍の腫瘍内微小血管密度(MVD)を測定した。CD31タンパク質を、ラット抗マウスCD31モノクローナル抗体(クローンMEC13.3)(Becton Dickinson and Company)およびRat HRP - Polymer, 1 - Step (Mouse adsorbed)(Biocare Medical)を使用した免疫組織化学によって腫瘍組織において検出し、MVDを、全観察領域に対するCD31 陽性領域の比から計算した(切片あたり3 ~ 6 生組織領域)。MVDに関して、微小血管密度は、対照群と比較して抗PD - L 1 抗体単独投与群で有意に異ならなかった。一方、抗PD - L 1 抗体と抗VEGF 抗体を併用した群(併用)および抗VEGF 抗体単独投与群では、対照群または抗PD - L 1 抗体単独投与群と比較して、微小血管密度が有意に低かった(図7)。

【0245】

腫瘍内微小血管密度はがんの進行に関与する。本結果から、PD - 1 / PD - L 1 シグナル伝達阻害剤である抗PD - L 1 抗体に耐性のがんであっても、抗PD - L 1 抗体と抗VEGF 抗体の併用および抗VEGF 抗体の投与は、腫瘍内微小血管密度を有意に低下させる効果、すなわち抗腫瘍効果を有すると考えられる。

【0246】

本実施例および実施例1 ~ 4 に基づき、PD - 1 / PD - L 1 シグナル伝達阻害剤である

10

20

30

40

50

抗PD-L1抗体と、VEGFシグナル伝達阻害剤である抗VEGF抗体とを併用することにより、PD-L1低腫瘍および免疫細胞様表現型を有するPD-L1シグナル伝達阻害剤不応性マウスモデルにおいて、腫瘍内CXCL9の増加およびそれに続く腫瘍へのCD8陽性T細胞浸潤の増強により、強い抗腫瘍効果が奏されることが示された。

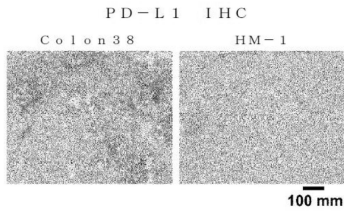
【産業上の利用可能性】

【0247】

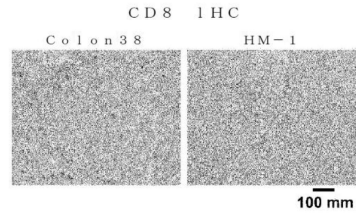
本発明は、がんの処置に有用である。

【図面】

【図1A】

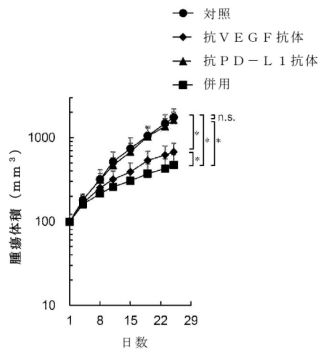


【図1B】



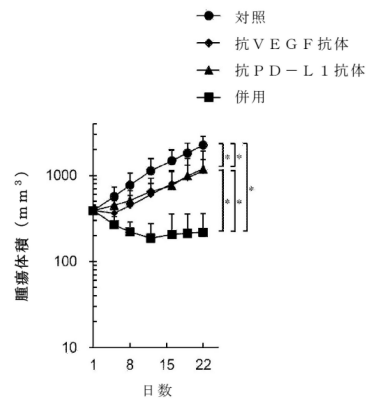
10

【図2A】



n = 15
 * : 統計学的有意差
 n. s. : 有意差なし
 (ボンフェローニ-ホルム
 補正ウィルコクソン検定による)

【図2B】



n = 8
 * : 統計学的有意差
 (ボンフェローニ-ホルム
 補正ウィルコクソン検定による)

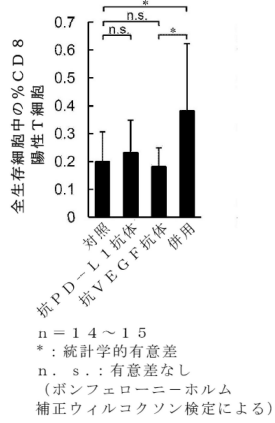
20

30

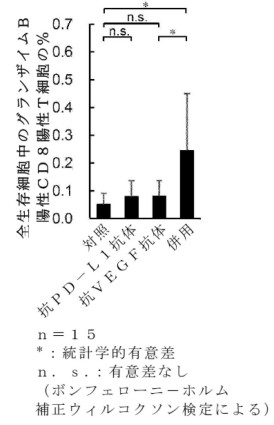
40

50

【 図 3 A 】

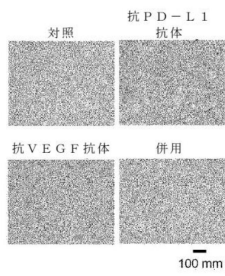


【 図 3 B 】

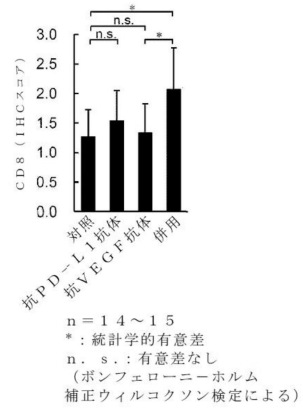


10

【 図 3 C 】



【 図 3 D 】



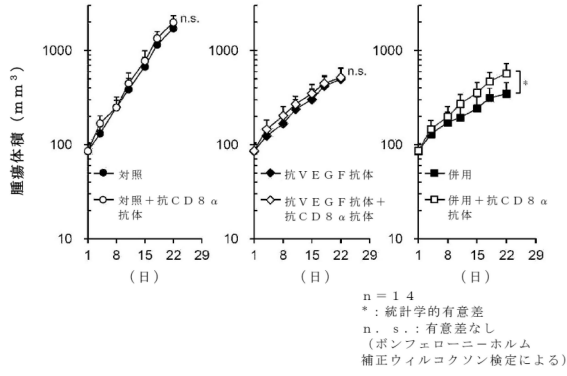
20

30

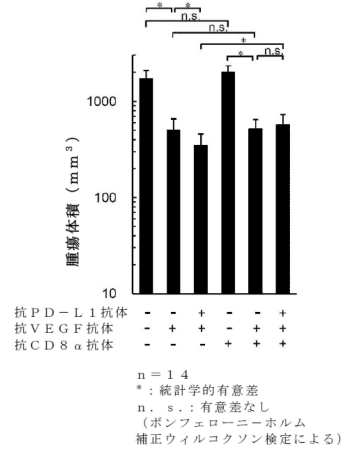
40

50

【 図 4 A 】

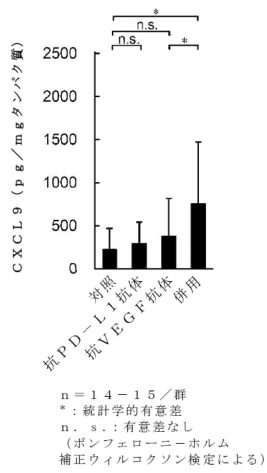


【 図 4 B 】

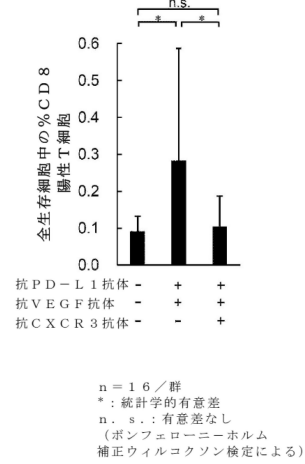


10

【 図 5 A 】



【 図 5 B 】



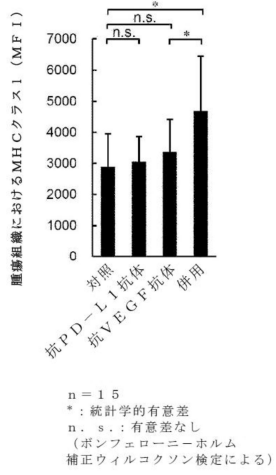
20

30

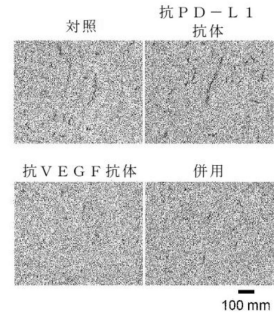
40

50

【 図 6 】

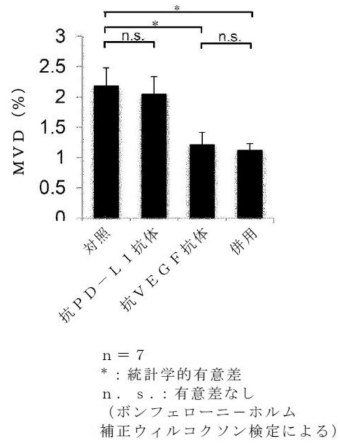


【 図 7 A 】



10

【 図 7 B 】



20

30

【 配列表 】

202250944800001.app

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2019/058848

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl. See extra sheet 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) Int.Cl. A61K45/06, A61K38/02, A61K39/395, A61K45/00, A61P35/00, A61P35/02, A61P43/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2019 Registered utility model specifications of Japan 1996-2019 Published registered utility model applications of Japan 1994-2019		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST/580 (JDreamIII), CAPlus/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 Y	MEDER, Lydia et al., Combined VEGF and PD-L1 Blockade Displays Synergistic Treatment Effects in an Autochthonous Mouse Model of Small Cell Lung Cancer, Cancer Research, 2018.05.18, Vol. 78, Issue 15, pages 4270-4281, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-2176 (especially, Abstract, Figs. 1,2)	1-7, 9, 11-15 8, 10
Y	WO 2017/011666 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 2017.01.19, [0072], [0090]-[0094], [0104] &JP 2018-522887 A &US 2017/0037132 A1 &EP 3322731 A1 &KR 10-2018-0027576 A &CN 107922502 A	8, 10
<input checked="" 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 08.11.2019	Date of mailing of the international search report 26.11.2019	
Name and mailing address of the ISA/JP Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer ONISHI, Takafumi Telephone No. +81-3-3581-1101 Ext. 3452	4C 1149

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

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/IB2019/058848
--

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2016/205277 A1 (MERCK PATENT GMBH) 2016.12.22, page23 lines 10-22 ,page 29 lines 6-14 &JP 2018-522850 A &US 2018/0169232 A1 &EP 3310810 A1 &CN 107750166 A &KR 10-2018-0018762 A	8, 10
A	WO 2015/119930 A1 (PFIZER INC.) 2015.08.13, &JP 2017-506227 A &US 2017/0166641 A1 &EP 3102605 A1 &CN 105960415 A &KR 10-2016-0108566 A	1-15

10

20

30

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2019/058848

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K45/06 (2006.01) i, A61K38/02 (2006.01) i, A61K39/395 (2006.01) i,
A61K45/00 (2006.01) i, A61P35/00 (2006.01) i, A61P35/02 (2006.01) i,
A61P43/00 (2006.01) i

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

F I

A 6 1 P	43/00	1 1 1	
A 6 1 K	39/395		E
A 6 1 K	39/395		T
A 6 1 K	39/395		U Z N A

テーマコード (参考)

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,N
E,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,K
G,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,N
I,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

特許法第30条第2項適用申請有り 掲載アドレス：<http://conference.haigan.gr.jp/59/files/program1129.pdf> 掲載内容：第59回日本肺癌学会学術集会
日程 第1日(11月29日 木曜日) 第57頁(ES2-1) ウェブサイトの掲載日：平成30年10月18
日〔刊行物等〕 掲載アドレス：<http://conference.haigan.gr.jp/59/files/program1129.pdf> 掲載内容：第59回日本肺癌学会学術集会 日程 第1日(11月
29日 木曜日) 第80頁(P34-4) ウェブサイトの掲載日：平成30年10月18日〔刊行物等〕 掲
載アドレス：<http://conference.haigan.gr.jp/59/files/program1130.pdf> 掲載内容：第59回日本肺癌学会学術集会 日程 第2日(11月30日 金曜日) 第
94頁(O28-1) ウェブサイトの掲載日：平成30年10月18日

薬株式会社内

F ターム (参考) 4C084 AA19 AA20 NA05 NA14 ZB021 ZB022 ZB051 ZB052 ZB091 ZB092
ZB261 ZB262 ZC021 ZC022 ZC411 ZC412 ZC751 ZC752
4C085 AA13 AA14 BB01 BB17 BB18 CC21 DD62 EE03 GG01