

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-517511

(P2019-517511A)

(43) 公表日 令和1年6月24日(2019.6.24)

(51) Int.Cl.

A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

F 1

A 61 K 39/395
A 61 P 35/00
A 61 P 11/00
C 07 K 16/28

T

テーマコード (参考)
4 C 085
4 H 045

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 39 頁)

(21) 出願番号 特願2018-563090 (P2018-563090)
(86) (22) 出願日 平成29年6月2日 (2017.6.2)
(85) 翻訳文提出日 平成31年1月30日 (2019.1.30)
(86) 國際出願番号 PCT/US2017/035798
(87) 國際公開番号 WO2017/210624
(87) 國際公開日 平成29年12月7日 (2017.12.7)
(31) 優先権主張番号 62/345,658
(32) 優先日 平成28年6月3日 (2016.6.3)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 391015708
ブリストルマイヤーズ スクイブ カン
パニー
B R I S T O L - M Y E R S S Q U I B
B C O M P A N Y
アメリカ合衆国 O 8 5 4 3 ニュージャージ
ー州 ブリンストン、ルート 206 アンド
・プロビンス・ライン・ロード
(74) 代理人 100145403
弁理士 山尾 憲人
(74) 代理人 100122301
弁理士 富田 憲史
(74) 代理人 100157956
弁理士 稲井 史生

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 腫瘍を処置する方法において使用するための抗PD-1抗体

(57) 【要約】

本発明は、腫瘍を有する対象を処置する方法を提供し、該方法は、対象にプログラム死-1(PD-1)受容体に特異的に結合し、PD-1活性を阻害する抗体またはその抗原結合部分を投与することを含む。ある実施態様において、腫瘍は非小細胞性肺癌(NSCLC)に由来する。ある実施態様において、腫瘍はプログラム死リガンド1(PD-L1)、セリン/スレオニンキナーゼ11(STK11)またはPD-L1とSTK11の両方を発現する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

腫瘍を有する対象を処置する方法に使用するためのプログラム死 - 1 (P D - 1)受容体に特異的に結合し、 P D - 1 活性を阻害する抗体またはその抗原結合部分(“抗 P D - 1 抗体”)であって、該方法が(i)腫瘍における P D - L 1 の発現パターンを決定し、そして(ii)腫瘍が汎発性 P D - L 1 発現パターンを示すならば、腫瘍が腫瘍間質界面 P D - L 1 発現パターンを示すならばおよび／または腫瘍が不均一 P D - L 1 発現パターンを示すならば、該抗 P D - 1 抗体を投与することを含むものである、抗 P D - 1 抗体。

【請求項 2】

腫瘍を有する対象を処置する方法に使用するための抗 P D - 1 抗体であって、該方法が腫瘍が腫瘍間質界面 P D - L 1 発現パターンを示すならばおよび／または腫瘍が不均一 P D - L 1 発現パターンを示すならば、対象に該抗 P D - 1 抗体を投与することを含むものである、抗 P D - 1 抗体。 10

【請求項 3】

方法が抗 P D - 1 抗体投与前に患者を S T K 1 1 を発現する腫瘍(“S T K 1 1 陽性腫瘍”)として同定することをさらに含む、請求項 1 または 2 に記載の使用のための抗 P D - 1 抗体。

【請求項 4】

腫瘍を有する対象を処置する方法に使用するための抗 P D - 1 抗体であって、該方法が対象に抗 P D - 1 抗体を投与することを含み、ここで、腫瘍が S T K 1 1 陽性腫瘍であるものである、抗 P D - 1 抗体。 20

【請求項 5】

S T K 1 1 が野生型 S T K 1 1 である、請求項 3 または 4 に記載の使用のための抗 P D - 1 抗体。

【請求項 6】

腫瘍が肺癌、所望により小細胞肺癌(S C L C)または非小細胞性肺癌(N S C L C)に由来する、請求項 1 ~ 5 の何れかに記載の使用のための抗 P D - 1 抗体。

【請求項 7】

(i)汎発性 P D - L 1 発現パターンが約 6 0 ~ 約 5 0 0 、約 8 0 ~ 約 4 8 0 、約 1 0 0 ~ 約 4 6 0 、約 1 2 0 ~ 約 4 4 0 、約 1 4 0 ~ 約 4 2 0 、約 1 6 0 ~ 約 4 0 0 、約 1 8 0 ~ 約 3 8 0 、約 2 0 0 ~ 約 3 6 0 、約 2 0 0 ~ 約 3 4 0 、約 2 0 0 ~ 約 3 2 0 または約 2 0 0 ~ 約 3 0 0 の P D - L 1 H スコアにより特徴付けられる；(ii)汎発性 P D - L 1 発現パターンが少なくとも約 6 0 、少なくとも約 7 0 、少なくとも約 8 0 、少なくとも約 9 0 、少なくとも約 1 0 0 、少なくとも約 1 1 0 、少なくとも約 1 2 0 、少なくとも約 1 3 0 、少なくとも約 1 4 0 、少なくとも約 1 5 0 、少なくとも約 1 6 0 、少なくとも約 1 7 0 、少なくとも約 1 8 0 、少なくとも約 1 9 0 、少なくとも約 2 0 0 、少なくとも約 2 2 5 、少なくとも約 2 5 0 、少なくとも約 2 7 5 または少なくとも約 3 0 0 の P D - L 1 H スコアにより特徴付けられる；(iii)不均一 P D - L 1 発現パターンが約 1 ~ 約 5 0 、約 5 ~ 約 4 5 、約 1 0 ~ 約 4 0 または約 1 5 ~ 約 3 5 の P D - L 1 H スコアにより特徴付けられ、ここで、 P D - L 1 発現は腫瘍の 1 以上の異なる部位に制限されている；または(iv)不均一 P D - L 1 発現パターンが少なくとも約 5 、少なくとも約 1 0 、少なくとも約 1 5 、少なくとも約 2 0 、少なくとも約 2 5 、少なくとも約 3 0 、少なくとも約 3 5 または少なくとも約 4 0 の P D - L 1 H スコアにより特徴付けられる、請求項 1 ~ 6 の何れかに記載の使用のための抗 P D - 1 抗体。 30

【請求項 8】

腫瘍が少なくとも約 1 % 、少なくとも約 2 % 、少なくとも約 3 % 、少なくとも約 4 % 、少なくとも約 5 % 、少なくとも約 1 0 % 、少なくとも約 1 5 % 、少なくとも約 2 0 % 、少なくとも約 2 5 % 、少なくとも約 3 0 % 、少なくとも約 3 5 % 、少なくとも約 4 0 % 、少なくとも約 4 5 % 、少なくとも約 5 0 % 、少なくとも約 5 5 % 、少なくとも約 6 0 % 、少なくとも約 6 5 % 、少なくとも約 7 0 % 、少なくとも約 7 5 % 、少なくとも約 8 0 % 、少 40

10

20

40

50

なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %または約 1 0 0 %の P D - L 1 を発現する腫瘍細胞を有することにより特徴付けられる、請求項 1 ~ 7 の何れかに記載の使用のための抗 P D - 1 抗体。

【請求項 9】

S T K 1 1 陽性腫瘍が少なくとも約 1 %、少なくとも約 2 %、少なくとも約 3 %、少なくとも約 4 %、少なくとも約 5 %、少なくとも約 1 0 %、少なくとも約 1 5 %、少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 2 5 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 3 5 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 4 5 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 5 5 %、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 6 5 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %または約 1 0 0 %の S T K 1 1 を発現する腫瘍細胞を有することにより特徴付けられる、請求項 1 ~ 8 の何れかに記載の使用のための抗 P D - 1 抗体。

10

【請求項 10】

腫瘍が高度の炎症を示す、請求項 1 ~ 9 の何れかに記載の使用のための抗 P D - 1 抗体。

【請求項 11】

(i) 抗 P D - 1 抗体がヒト P D - 1 への結合についてニボルマブと交差競合する、(ii) 抗 P D - 1 抗体がニボルマブと同じエピトープに結合する、(iii) 抗 P D - 1 抗体がニボルマブであるまたは(iv) 抗 P D - 1 抗体がニボルマブである、請求項 1 ~ 1 0 の何れかに記載の使用のための抗 P D - 1 抗体。

20

【請求項 12】

(i) 抗 P D - 1 抗体が約 1 週、2 週または 3 週に 1 回、少なくとも約 0 . 1 mg / kg ~ 少なくとも約 1 0 . 0 mg / kg 体重の範囲の用量で投与されるまたは(ii) 抗 P D - 1 抗体が少なくとも約 3 mg / kg 体重の用量で、約 2 週に 1 回投与される、請求項 1 ~ 1 1 の何れかに記載の使用のための抗 P D - 1 抗体。

【請求項 13】

抗 P D - 1 抗体が、所望により、約 1 週、2 週、3 週または 4 週に 1 回の、少なくとも約 2 0 0 mg、少なくとも約 2 2 0 mg、少なくとも約 2 4 0 mg、少なくとも約 2 6 0 mg、少なくとも約 2 8 0 mg、少なくとも約 3 0 0 mg、少なくとも約 3 2 0 mg、少なくとも約 3 4 0 mg、少なくとも約 3 6 0 mg、少なくとも約 3 8 0 mg、少なくとも約 4 0 0 mg、少なくとも約 4 2 0 mg、少なくとも約 4 4 0 mg、少なくとも約 4 6 0 mg、少なくとも約 4 8 0 mg、少なくとも約 5 0 0 mg または少なくとも約 5 5 0 mg の均一用量で投与される、請求項 1 ~ 1 1 の何れかに記載の使用のための抗 P D - 1 抗体。

30

【請求項 14】

(i) 投与が腫瘍のサイズを投与前の腫瘍サイズと比較して、所望により少なくとも約 1 0 %、約 2 0 %、約 3 0 %、約 4 0 % または約 5 0 % 減少させる；(ii) 投与が初期投与後少なくとも約 1 か月、少なくとも約 2 か月、少なくとも約 3 か月、少なくとも約 4 か月、少なくとも約 5 か月、少なくとも約 6 か月、少なくとも約 7 か月、少なくとも約 8 か月、少なくとも約 9 か月、少なくとも約 1 0 か月、少なくとも約 1 1 か月、少なくとも約 1 年、少なくとも約 1 8 か月、少なくとも約 2 年、少なくとも約 3 年、少なくとも約 4 年 または少なくとも約 5 年 の無進行生存を提供する；(iii) 投与が投与後疾患安定をもたらす；(iv) 投与が投与後部分奏効をもたらす；または(v) 投与が投与後完全奏功をもたらす、請求項 1 ~ 1 3 の何れかに記載の使用のための抗 P D - 1 抗体。

40

【請求項 15】

(a) 約 4 mg ~ 約 5 0 0 mg の範囲のプログラム死 - 1 (P D - 1) 受容体に特異的に結合し、P D - 1 活性を阻害する抗体またはその抗原結合部分の 1 投与量(“ 抗 P D - 1 抗体 ”) ; および

(b) 請求項 1 ~ 1 4 の何れかに従い、抗 P D - 1 抗体を使用するための指示を含む、キット。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】**【0001】****発明の分野**

本発明は、対象に抗プログラム死-1(PD-1)抗体を投与することを含む、腫瘍を処置する方法に関し、ここで、腫瘍はPD-L1および/または野生型STK11を発現する。

【背景技術】**【0002】****発明の背景**

ヒト癌は多数の遺伝的および後成的改変を抱え、免疫系により認識され得る可能性のあるネオ抗原を産生する(Sjoblom et al., (2006) *Science* 314:268-74)。TおよびBリンパ球からなる適応免疫系は、多様な腫瘍抗原に応答する広い能力および精巧な特異性を備え、強力な抗癌能を有する。さらに、免疫系は、相当な柔軟性および記憶成分を示す。適応免疫系の全てのこれらの特質の利用の成功は、免疫療法を全癌処置モダリティの中で特別のものとする。

【0003】

PD-1は、活性化TおよびB細胞により発現される重要な免疫チェックポイント受容体であり、免疫抑制に介在する。PD-1は、CD28、CTLA-4、ICOS、PD-1およびBTLAを含む受容体のCD28ファミリーのメンバーである。PD-1に対する2つの細胞表面糖タンパク質リガンド、プログラム死リガンド-1(PD-L1)およびプログラム死リガンド-2(PD-L2)が同定されており、これらは抗原提示細胞ならびに多くのヒト癌で発現され、PD-1への結合により、T細胞活性化およびサイトカイン分泌を下方制御することが示されている。

【0004】

ニボルマブ(以前は5C4、BMS-936558、MDX-1106またはONO-4538と命名)は、PD-1リガンド(PD-L1およびPD-L2)との相互作用を選択的に阻止し、それにより抗腫瘍T細胞機能の下方制御を遮断する、完全ヒトIgG4(S228P)PD-1免疫チェックポイント阻害剤抗体である(米国特許8,008,449; Wang et al., 2014 *Cancer Immunol Res.* 2(9):846-56)。

【発明の概要】**【発明が解決しようとする課題】****【0005】**

NASCCLCは、米国および世界中で癌死亡の筆頭原因である(NCCN GUIDELINES^(登録商標), Version 3.2014 - Non-Small Cell Lung Cancer, www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdfから入手可能、最終アクセス2014年5月14日)。NASCCLCは化学療法剤に比較的非感受性であるが、良好な活動指標(PS)を有するステージIV疾患の患者は、白金剤(例えば、シスプラチニン、カルボプラチニン)、タキサン剤(例えば、パクリタキセル、アルブミン結合パクリタキセル、ドセタキセル)、ビノレルビン、ビンブラスチニン、エトポシド、ペメトレキセド、ゲムシタビンおよびこれらの薬物の種々の組み合わせを含む化学療法剤による利益を得る。

【課題を解決するための手段】**【0006】****発明の概要**

本発明は、(i)プログラム死リガンド1(PD-L1)の発現パターンを決定し、そして(ii)腫瘍が汎発性パターンのPD-L1発現を示すならば、対象にプログラム死-1(PD-1)受容体に特異的に結合し、PD-1活性を阻害する抗体またはその抗原結合部分(“抗PD-1抗体”)を投与することを含む、腫瘍を有する対象を処置する方法を提供する。ある態様において、本発明は、(i)PD-L1の発現パターンを決定し、そして(ii)腫瘍が不均一パターンのPD-L1発現を示すならば、対象に抗PD-1抗体を投与することを含む、腫瘍を有する対象を処置する方法を提供する。他の態様において、本発明は

10

20

30

40

50

、(i) P D - L 1 の発現パターンを決定し、そして(ii)腫瘍が腫瘍 - 間質界面パターンの P D - L 1 発現を示すならば、対象に抗 P D - 1 抗体を投与することを含む、腫瘍を有する対象を処置する方法を提供する。他の態様において、本発明は、(i) P D - L 1 の発現パターンを決定し、そして(ii)腫瘍が汎発性パターンの P D - L 1 発現を示すならば、対象に抗 P D - 1 抗体を投与することを含む、抗 P D - 1 抗体処置に適する腫瘍を有する対象を同定する方法を提供する。さらに他の態様において、本発明は、(i) P D - L 1 の発現パターンを決定し、そして(ii)腫瘍が不均一パターンの P D - L 1 発現を示すならば、対象に抗 P D - 1 抗体を投与することを含む、抗 P D - 1 抗体処置に適する腫瘍を有する対象を同定する方法を提供する。ある実施態様において、ここに記載する方法は、投与前に S T K 1 1 を発現する腫瘍を有するとして患者を同定することをさらに含む。

10

【0007】

他の態様において、本発明は、(i) S T K 1 1 陽性腫瘍を有する対象を同定し、そして(ii)対象に抗 P D - 1 抗体を投与することを含む、腫瘍を有する対象を処置する方法に関する。ある態様において、本発明は、抗 P D - 1 抗体を投与することを含む、腫瘍を有する対象を処置する方法であって、ここで、患者は投与前に S T K 1 1 陽性腫瘍を有するとして同定されている、方法を提供する。ある態様において、本発明は、(i)腫瘍による S T K 1 1 発現を測定し、そして(ii)腫瘍が S T K 1 1 陽性であるならば、対象に抗 P D - 1 抗体を投与することを含む、抗 P D - 1 抗体処置に適する腫瘍を有する対象を同定する方法に関する。ある実施態様において、S T K 1 1 は野生型 S T K 1 1 である。

20

【0008】

ある実施態様において、腫瘍は肺癌に由来する。ある実施態様において、腫瘍は小細胞肺癌(S C L C)または非小細胞性肺癌(N S C L C)に由来する。ある実施態様において、腫瘍はN S C L Cに由来する。

【0009】

ある実施態様において、汎発性パターンの P D - L 1 発現は、約 6 0 ~ 約 5 0 0、約 8 0 ~ 約 4 8 0、約 1 0 0 ~ 約 4 6 0、約 1 2 0 ~ 約 4 4 0、約 1 4 0 ~ 約 4 2 0、約 1 6 0 ~ 約 4 0 0、約 1 8 0 ~ 約 3 8 0、約 2 0 0 ~ 約 3 6 0、約 2 0 0 ~ 約 3 4 0、約 2 0 0 ~ 約 3 2 0 または約 2 0 0 ~ 約 3 0 0 の P D - L 1 H スコアにより特徴付けられる。ある実施態様において、汎発性パターンの P D - L 1 発現は、少なくとも約 2 0 0 の P D - L 1 H スコアにより特徴付けられる。

30

【0010】

ある実施態様において、不均一パターンの P D - L 1 発現は、約 1 ~ 約 5 0、約 5 ~ 約 4 5、約 1 0 ~ 約 4 0 または約 1 5 ~ 約 3 5 の P D - L 1 H スコアにより特徴付けられ、ここで、P D - L 1 発現は腫瘍の 1 以上の異なる部位に制限されている。ある実施態様において、不均一パターンの P D - L 1 発現は、少なくとも約 1 5 の P D - L 1 H スコアにより特徴付けられる。

【0011】

ある実施態様において、抗 P D - 1 抗体は、ヒト P D - 1 への結合についてニボルマブと交差競合する。ある実施態様において、抗 P D - 1 抗体は、ニボルマブと同じエピトープに結合する。ある実施態様において、抗 P D - 1 抗体は、キメラ、ヒト化またはヒトモノクローナル抗体またはその一部である。ある実施態様において、抗 P D - 1 抗体は、ニボルマブである。

40

【0012】

ある実施態様において、抗 P D - 1 抗体が少なくとも約 0 . 1 mg / kg ~ 少なくとも約 1 0 . 0 mg / kg 体重の範囲の用量で、約 1 週、2 週または 3 週に 1 回投与される。ある実施態様において、抗 P D - 1 抗体は、少なくとも約 3 mg / kg 体重の用量で、約 2 週に 1 回投与される。ある実施態様において、抗 P D - 1 抗体またはその抗原結合部分が約 1 週、2 週、3 週または 4 週に 1 回均一用量で投与される。ある実施態様において、抗 P D - 1 抗体またはその抗原結合部分が均一用量または約 2 4 0 mg で投与される。

【0013】

50

他の態様において、本発明は、腫瘍を有する対象を処置するためのキットを提供し、該キットは(a)抗P D - 1抗体の約4mg～約500mgの範囲の一投与量；および(b)ここに記載する何れかの方法において抗P D - 1抗体を使用するための指示を含む。ヒト患者処置のためのある実施態様において、キットは、ここに開示する抗ヒトP D - 1抗体、例えば、ニボルマブまたはベンプロリズマブを含む。ある実施態様において、キットは、さらに抗P D - L 1抗体および/または抗S T K 1 1抗体を含む。

【0014】

実施態様

E 1. (i) プログラム死リガンド1(P D - L 1)の発現パターンを決定し、そして(ii)腫瘍が汎発性パターンのP D - L 1発現を示すならば、対象にプログラム死-1(P D - 1)受容体に特異的に結合し、P D - 1活性を阻害する抗体またはその抗原結合部分(“抗P D - 1抗体”)を投与することを含む、腫瘍を有する対象を処置する方法。10

【0015】

E 2. (i) P D - L 1の発現パターンを決定し、そして(ii)腫瘍が不均一パターンのP D - L 1発現を示すならば、対象に抗P D - 1抗体を投与することを含む、腫瘍を有する対象を処置する方法。

【0016】

E 3. (i) P D - L 1の発現パターンを決定し、そして(ii)腫瘍が腫瘍-間質界面パターンのP D - L 1発現を示すならば、対象に抗P D - 1抗体を投与することを含む、腫瘍を有する対象を処置する方法。20

【0017】

E 4. (i) P D - L 1の発現パターンを決定し、そして(ii)腫瘍が汎発性パターンのP D - L 1発現を示すならば、対象に抗P D - 1抗体を投与することを含む、抗P D - 1抗体処置に適する腫瘍を有する対象を同定する方法。

【0018】

E 5. (i) P D - L 1の発現パターンを決定し、そして(ii)腫瘍が不均一パターンのP D - L 1発現を示すならば、対象に抗P D - 1抗体を投与することを含む、抗P D - 1抗体処置に適する腫瘍を有する対象を同定する方法。

【0019】

E 6. 投与前にS T K 1 1を発現する腫瘍を有するとして患者を同定することをさらに含む、実施態様E 1～E 5の何れかの方法。30

【0020】

E 7. (i) S T K 1 1陽性腫瘍を有する対象を同定し、そして(ii)対象に抗P D - 1抗体を投与することを含む、腫瘍を有する対象を処置する方法。

【0021】

E 8. 抗P D - 1抗体を投与することを含む、腫瘍を有する対象を処置する方法であって、ここで、患者は投与前にS T K 1 1陽性腫瘍を有するとして同定されている、方法。

【0022】

E 9. (i)腫瘍によるS T K 1 1発現を測定し、そして(ii)腫瘍がS T K 1 1陽性であるならば、対象に抗P D - 1抗体を投与することを含む、抗P D - 1抗体処置に適する腫瘍を有する対象を同定する方法。40

【0023】

E 10. S T K 1 1が野生型S T K 1 1である、実施態様E 6～E 9の何れかの方法。

【0024】

E 11. 投与前にP D - L 1を発現する腫瘍を有するとして患者を同定することをさらに含む、実施態様E 6～E 10の何れかの方法。

【0025】

E 12. 肿瘍が肺癌に由来する、実施態様E 1～E 11の何れかの方法。

【0026】

E 13. 肿瘍が小細胞肺癌(S C L C)または非小細胞性肺癌(N S C L C)に由来する、実50

施態様 E 1 2 の方法。

【 0 0 2 7 】

E 1 4 . 腫瘍が N S C L C に由来する、実施態様 E 1 3 の方法。

【 0 0 2 8 】

E 1 5 . 汎発性パターンの P D - L 1 発現が、約 6 0 ~ 約 5 0 0 、約 8 0 ~ 約 4 8 0 、約 1 0 0 ~ 約 4 6 0 、約 1 2 0 ~ 約 4 4 0 、約 1 4 0 ~ 約 4 2 0 、約 1 6 0 ~ 約 4 0 0 、約 1 8 0 ~ 約 3 8 0 、約 2 0 0 ~ 約 3 6 0 、約 2 0 0 ~ 約 3 4 0 、約 2 0 0 ~ 約 3 2 0 または約 2 0 0 ~ 約 3 0 0 の P D - L 1 H スコアにより特徴付けられる、実施態様 E 1 および E 1 2 ~ E 1 4 の何れかの方法。

【 0 0 2 9 】

E 1 6 . 汎発性パターンの P D - L 1 発現が少なくとも約 6 0 、少なくとも約 7 0 、少なくとも約 8 0 、少なくとも約 9 0 、少なくとも約 1 0 0 、少なくとも約 1 1 0 、少なくとも約 1 2 0 、少なくとも約 1 3 0 、少なくとも約 1 4 0 、少なくとも約 1 5 0 、少なくとも約 1 6 0 、少なくとも約 1 7 0 、少なくとも約 1 8 0 、少なくとも約 1 9 0 、少なくとも約 2 0 0 、少なくとも約 2 2 5 、少なくとも約 2 5 0 、少なくとも約 2 7 5 または少なくとも約 3 0 0 の P D - L 1 H スコアにより特徴付けられる、実施態様 E 1 および E 1 2 ~ E 1 5 の何れかの方法。

10

【 0 0 3 0 】

E 1 7 . 汎発性パターンの P D - L 1 発現が少なくとも約 2 0 0 の P D - L 1 H スコアにより特徴付けられる、実施態様 1 5 の方法。

20

【 0 0 3 1 】

E 1 8 . 不均一パターンの P D - L 1 発現が、約 1 ~ 約 5 0 、約 5 ~ 約 4 5 、約 1 0 ~ 約 4 0 または約 1 5 ~ 約 3 5 の P D - L 1 H スコアにより特徴付けられ、ここで、 P D - L 1 発現は腫瘍の 1 以上の異なる部位に制限されている、実施態様 E 1 および E 1 2 ~ E 1 4 の何れかの方法。

【 0 0 3 2 】

E 1 9 . 不均一パターンの P D - L 1 発現が少なくとも約 5 、少なくとも約 1 0 、少なくとも約 1 5 、少なくとも約 2 0 、少なくとも約 2 5 、少なくとも約 3 0 、少なくとも約 3 5 または少なくとも約 4 0 の P D - L 1 H スコアにより特徴付けられる、実施態様 E 1 8 の方法。

30

【 0 0 3 3 】

E 2 0 . 不均一パターンの P D - L 1 発現が少なくとも約 1 5 の P D - L 1 H スコアにより特徴付けられる、実施態様 E 1 9 の方法。

【 0 0 3 4 】

E 2 1 . 発現パターンの P D - L 1 を免疫組織化学(I H C)アッセイを使用して決定する、実施態様 E 1 ~ E 5 および E 1 2 ~ E 2 0 の何れかの方法。

【 0 0 3 5 】

E 2 2 . I H C アッセイが自動化 I H C アッセイである、実施態様 E 2 1 の方法。

【 0 0 3 6 】

E 2 3 . I H C アッセイを P D - L 1 に特異的に結合する抗 P D - L 1 モノクローナル抗体を使用して実施し、ここで、抗 P D - L 1 モノクローナル抗体が 2 8 - 8 、 2 8 - 1 、 2 8 - 1 2 、 2 9 - 8 、 5 H 1 およびこれらの任意の組み合わせからなる群から選択される、実施態様 E 2 1 または E 2 2 の方法。

40

【 0 0 3 7 】

E 2 4 . S T K 1 1 の発現が S T K 1 1 m R N A の存在、 S T K 1 1 タンパク質の存在または両者の検出により決定される、実施態様 E 6 ~ E 1 4 の何れかの方法。

【 0 0 3 8 】

E 2 5 . S T K 1 1 m R N A の存在が逆転写酵素 P C R を使用して決定される、実施態様 E 2 4 の方法。

【 0 0 3 9 】

50

E 2 6 . S T K 1 1 タンパク質の存在が I H C アッセイを使用して決定される、実施態様 E 2 4 の方法。

【 0 0 4 0 】

E 2 7 . I H C アッセイが自動化 I H C アッセイである、実施態様 E 2 6 の方法。

【 0 0 4 1 】

E 2 8 . I H C アッセイが S T K 1 1 に特異的に結合する抗 S T K 1 1 モノクローナル抗体を使用して実施される、実施態様 E 2 6 または E 2 7 の方法。

【 0 0 4 2 】

E 2 9 . 腫瘍が少なくとも約 1 %、少なくとも約 2 %、少なくとも約 3 %、少なくとも約 4 %、少なくとも約 5 %、少なくとも約 1 0 %、少なくとも約 1 5 %、少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 2 5 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 3 5 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 4 5 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 5 5 %、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 6 5 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %または約 1 0 0 %の P D - L 1 を発現する腫瘍細胞を有することにより特徴付けられる、実施態様 E 1 ~ E 6 および E 1 1 ~ E 2 3 の何れかの方法。 10

【 0 0 4 3 】

E 3 0 . S T K 1 1 陽性腫瘍が少なくとも約 1 %、少なくとも約 2 %、少なくとも約 3 %、少なくとも約 4 %、少なくとも約 5 %、少なくとも約 1 0 %、少なくとも約 1 5 %、少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 2 5 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 3 5 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 4 5 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 5 5 %、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 6 5 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %または約 1 0 0 %の S T K 1 1 を発現する腫瘍細胞を有することにより特徴付けられる、実施態様 E 7 ~ E 1 4 、 E 2 4 ~ E 2 8 および E 3 0 の何れかの方法。 20

【 0 0 4 4 】

E 3 1 . 腫瘍が高度の炎症を示す、実施態様 E 1 ~ E 3 0 の何れかの方法。

【 0 0 4 5 】

E 3 2 . 炎症が S T K 1 1 の発現により測定される、実施態様 E 3 1 の方法。

【 0 0 4 6 】

E 3 3 . 抗 P D - 1 抗体がヒト P D - 1 への結合についてニボルマブと交差競合する、実施態様 E 1 ~ E 3 2 の何れかの方法。 30

【 0 0 4 7 】

E 3 4 . 抗 P D - 1 抗体がニボルマブと同じエピトープに結合する、実施態様 E 1 ~ E 3 3 の何れかの方法。

【 0 0 4 8 】

E 3 5 . 抗 P D - 1 抗体がキメラ、ヒト化またはヒトモノクローナル抗体またはその一部である、実施態様 E 1 ~ E 3 4 の何れかの方法。

【 0 0 4 9 】

E 3 6 . 抗 P D - 1 抗体がヒト I g G 1 または I g G 4 アイソタイプのものである重鎖定常領域を含む、実施態様 E 1 ~ E 3 5 の何れかの方法。 40

【 0 0 5 0 】

E 3 7 . 抗 P D - 1 抗体がニボルマブである、実施態様 E 1 ~ E 3 6 の何れかの方法。

【 0 0 5 1 】

E 3 8 . 抗 P D - 1 抗体がペンプロリズマブである、実施態様 E 1 ~ E 3 7 の何れかの方法。

【 0 0 5 2 】

E 3 9 . 抗 P D - 1 抗体が少なくとも約 0 . 1 mg / kg ~ 少なくとも約 1 0 . 0 mg / kg 体重の範囲の用量で、約 1 週、 2 週または 3 週に 1 回投与される、実施態様 E 1 ~ E 3 8 の何れかの方法。 50

【 0 0 5 3 】

E 4 0 . 抗 P D - 1 抗体が少なくとも約 3 mg / kg 体重の用量で、約 2 週に 1 回投与される、実施態様 E 3 9 の方法。

【 0 0 5 4 】

E 4 1 . 抗 P D - 1 抗体またはその抗原結合部分が均一用量で投与される、実施態様 E 1 ~ E 3 8 の何れかの方法。

【 0 0 5 5 】

E 4 2 . 抗 P D - 1 抗体またはその抗原結合部分が少なくとも約 2 0 0 mg、少なくとも約 2 2 0 mg、少なくとも約 2 4 0 mg、少なくとも約 2 6 0 mg、少なくとも約 2 8 0 mg、少なくとも約 3 0 0 mg、少なくとも約 3 2 0 mg、少なくとも約 3 4 0 mg、少なくとも約 3 6 0 mg、少なくとも約 3 8 0 mg、少なくとも約 4 0 0 mg、少なくとも約 4 2 0 mg、少なくとも約 4 4 0 mg、少なくとも約 4 6 0 mg、少なくとも約 4 8 0 mg、少なくとも約 5 0 0 mg または少なくとも約 5 5 0 mg、実施態様 E 1 ~ E 3 8 および E 4 1 の何れかの方法の均一用量で投与される。10

【 0 0 5 6 】

E 4 3 . 抗 P D - 1 抗体またはその抗原結合部分が均一用量または約 2 4 0 mg で投与される、実施態様 E 1 ~ E 3 8 、 E 4 1 および E 4 2 の何れかの方法。

【 0 0 5 7 】

E 4 4 . 抗 P D - 1 抗体またはその抗原結合部分が約 1 週、 2 週、 3 週または 4 週に 1 回均一用量で投与される、実施態様 E 1 ~ E 3 8 、 E 4 1 および E 4 2 の何れかの方法。20

【 0 0 5 8 】

E 4 5 . 抗 P D - 1 抗体が、臨床的有用性が観察される限りまたは管理不可能な毒性もしくは疾患進行が生じるまで投与される、実施態様 E 1 ~ E 4 4 の何れかの方法。

【 0 0 5 9 】

E 4 6 . 抗 P D - 1 抗体が静脈内投与用に製剤化される、実施態様 E 1 ~ E 4 5 の何れかの方法。

【 0 0 6 0 】

E 4 7 . 抗 P D - 1 抗体が治療量以下の用量で投与される、実施態様 E 1 ~ E 4 6 の何れかの方法。

【 0 0 6 1 】

E 4 8 . 投与が腫瘍を処置する、実施態様 E 1 ~ E 4 7 の何れかの方法。30

【 0 0 6 2 】

E 4 9 . 投与が腫瘍のサイズを減少させる、実施態様 E 1 ~ E 4 8 の何れかの方法。

【 0 0 6 3 】

E 5 0 . 腫瘍のサイズが投与前の腫瘍サイズと比較して少なくとも約 1 0 %、約 2 0 %、約 3 0 %、約 4 0 % または約 5 0 % 減少する、実施態様 E 4 9 の方法。

【 0 0 6 4 】

E 5 1 . 対象が投与開始後少なくとも約 1 か月、少なくとも約 2 か月、少なくとも約 3 か月、少なくとも約 4 か月、少なくとも約 5 か月、少なくとも約 6 か月、少なくとも約 7 か月、少なくとも約 8 か月、少なくとも約 9 か月、少なくとも約 1 0 か月、少なくとも約 1 1 か月、少なくとも約 1 年、少なくとも約 1 8 か月、少なくとも約 2 年、少なくとも約 3 年、少なくとも約 4 年 または少なくとも約 5 年 無進行生存を示す、実施態様 E 1 ~ E 5 0 の何れかの方法。40

【 0 0 6 5 】

E 5 2 . 対象が投与後疾患安定を示す、実施態様 E 1 ~ E 5 1 の何れかの方法。

【 0 0 6 6 】

E 5 3 . 対象が投与後部分奏効を示す、実施態様 E 1 ~ E 5 1 の何れかの方法。

【 0 0 6 7 】

E 5 4 . 対象が投与後完全奏功を示す、実施態様 E 1 ~ E 5 1 の何れかの方法。

【 0 0 6 8 】

10

20

30

40

50

E 55. 腫瘍を有する対象を処置するためのキットであって、

(a) 約4mg～約500mgの範囲の抗PD-1抗体の1投与量；および

(b) 実施態様E1～E54のいずれかの方法において抗PD-1抗体を使用するための指示

を含む、キット。

【0069】

E 56. 抗PD-L1抗体をさらに含む、実施態様E55のキット。

【0070】

E 57. 抗STK11抗体をさらに含む、実施態様E55またはE56のキット。

【図面の簡単な説明】

10

【0071】

【図1】図1A～1Dは、NSCLC市販腫瘍における異なるパターンのPD-L1発現を示す、4つの免疫組織化学(IHC)画像を示す。PD-L1発現のパターンは、汎発性(図1A)、不均一(図1B)、腫瘍-間質界面(図1C)および陰性(図1D)と称する。

【0072】

【図2】図2Aおよび2Bは、図1A～1Dに示す各PD-L1パターン、すなわち、汎発性(D)、不均一(H)、陰性(N)および腫瘍-間質界面(T)におけるPD-L1 Hスコアの分布(図2A)および2つのNSCLCサブタイプ、すなわち腺癌および扁平上皮細胞癌におけるPD-L1 Hスコアの分布(図2B)を示す。

20

【0073】

【図3】図3A～3Cは、ニボルマブ単剤療法で処置された患者からの治験生検サンプルに対応する、汎発性(図3A)、腫瘍-間質界面(図3B)および陰性(図3C)PD-L1発現パターンに対応するIHC画像を示す。

【0074】

【図4】図4は、ニボルマブ単剤療法を受けている、腫瘍グレードにより分類した患者のPD-L1 Hスコアを示す。完全応答者(CR)および部分応答者(PR)の大部分における優勢PD-L1パターンは汎発性パターンである。TS-IF=腫瘍-間質界面、SD=疾患安定、PD=疾患進行、BOR=最良全奏効。

【0075】

【図5】図5Aおよび5Bは、PD-L1腫瘍優勢パターンによる全体的CIスコア(図5A)およびPD-L1 CIスコア(図5B)を示す。TS-IF=腫瘍-間質界面。

30

【0076】

【図6】図6は、PD-L1、CD68およびCD3について染色した多重IHC画像を示す。

【0077】

【図7】図7Aおよび7Bは、RNA配列決定を使用して測定したPD-L1発現パターンによるNSCLC腫瘍におけるPD-L1発現(図7A)およびエクソーム配列決定を使用して測定したPD-L1発現パターンによるNSCLC腫瘍における変異負荷(図7B)を示す。

40

【0078】

【図8】図8Aおよび8Bは、CIスコアにより測定したNSCLC腫瘍におけるミスセンス変異数と包括的炎症の関連(図8A)およびPDLP1pos CIスコアにより測定したNSCLC腫瘍におけるミスセンス変異数とPD-L1+炎症の関連(図8B)を示す。

【0079】

【図9】図9Aおよび9Bは、図9Aにおいて種々のバイオマーカー(TP53、STK11、KEAP1、KRAS、EGFRおよびMET)における変異の頻度対観察されるPD-L1発現パターンを示す。D=汎発性、H=不均一、I=腫瘍-間質界面、N=陰性。図9Bは、RNA配列決定(RNAseq)により測定したPD-L1発現対STK11変異の存在("y")または非存在("n")を示す。

【0080】

50

【図10】図10A～10Cは、STK11変異の存在(“y”)または非存在(“n”)とPD-L1+CIスコアの相関を示す(図10A)。図10Aに示す情報に対応する数値データを図10Bに示す。図10Cは、STK11変異の存在(“STK11-MUT”)または非存在(“STK11-WT”)によるNSCLC腫瘍における包括的炎症スコアに対応する数値データを示す。

【0081】

【図11】図11は、FOLR2、VSIG4、CD163、CLEC4D、CSF1R、CD86、MS4A1、CD79B、CD19、KIR2DS4、KIR2DL4、CD3E、CCR4、CCR8およびCD8Aのレベルが炎症パターンによりサンプルを分類するために解析されている24のNSCLC腫瘍サンプルのイムノプリント解析を示す(sigClass)。サンプルを、低(“sigClass low”)、中(“sigClass med”)または高(“sigClass hi”)炎症として分類した。サンプルを、STK11変異の存在(“STK11 mut”)または非存在(“STK11 wt”)によっても分類した。さらに、サンプルを陰性(“PDL1_pattern 2 Negative”)、汎発性(“PDL1_pattern 2 Diffuse”)、不均一(“PDL1_pattern 2 Heterogeneous”)または腫瘍-間質界面(“PDL1_pattern 2 TS”)としてPD-L1発現パターンによっても分類した。

10

【発明を実施するための形態】

【0082】

発明の詳細な記載

本発明は、(i)プログラム死リガンド1(PD-L1)の発現パターンを決定し、そして(ii)腫瘍が汎発性パターンのPD-L1発現を示すならば、対象にプログラム死-1(PD-1)受容体に特異的に結合し、PD-1活性を阻害する抗体またはその抗原結合部分(“抗PD-1抗体”)を投与することを含む、腫瘍を有する対象を処置する方法に関する。他の態様において、本発明は、(i)STK11陽性腫瘍を有する対象を同定し、そして(ii)対象に抗PD-1抗体を投与することを含む、腫瘍を有する対象を処置する方法に関する。ある実施態様において、腫瘍はNSCLCに由来する。

20

【0083】

用語

本発明がより容易に理解され得るために、いくつかの用語をまず定義する。本明細書で使用する限り、本明細書において他に明示的に示されていない限り、次の用語の各々は下記意味を有する。さらなる定義は本明細書を通して示される。

30

【0084】

“投与”は、当業者に知られる種々の方法および送達系の何れかを使用して、対象に治療剤を含む組成物を物理的に導入することをいう。抗PD-1抗体の投与経路は、例えば注射または点滴による、静脈内、筋肉内、皮下、腹腔内、脊髄または他の非経腸投与経路を含む。ここで使用する用語“非経腸投与”は、通常、注射による経腸および局所投与以外の投与方式を意味し、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、リンパ内、病巣内、囊内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、囊下、くも膜下、脊髄内、硬膜外および胸骨内注射および点滴、ならびにインビボエレクトロポレーションを含むが、これらに限定されない。ある実施態様において、組み合わせは、非経腸ではない経路で、ある実施態様において、経口で投与される。他の非経腸ではない経路は、局所、上皮または粘膜投与経路、例えば、鼻腔内、膣、直腸、舌下または局所を含む。投与はまた、例えば、一回、複数回および/または長期にわたり1回以上実施し得る。

40

【0085】

ここで使用する“有害事象”(AE)は、医学的処置の使用と関連する、何らかの好ましくない、一般に意図しないまたは望ましくない徴候(以上検査所見を含む)、症状または疾患である。例えば、有害事象は、処置に応答した免疫系活性化または免疫系細胞(例えば、T細胞)増大に関係し得る。医学的処置は1以上の関連AEを有し得て、各AEの重症度レベルは同一または異なり得る。“有害事象を変える”ことができる方法の記載は、異なる処置レジメの使用に関連する1以上のAEの発生率および/または重症度を低減する

50

処置レジメを意味する。

【0086】

“抗体”(A b)は、抗原に特異的に結合し、ジスルフィド結合により相互接続された少なくとも2つの重(H)鎖および2つの軽(L)鎖を含む、糖タンパク質免疫グロブリンまたはその抗原結合部分を含むべきであるが、これに限定されない。各H鎖、重鎖可変領域(ここではV_Hと略す)および重鎖定常領域を含む。重鎖定常領域は、少なくとも3定常ドメイン、C_H₁、C_H₂およびC_H₃を含む。各軽鎖は、軽鎖可変領域(ここではV_Lと略す)および軽鎖定常領域を含む。軽鎖定常領域は1定常ドメイン、C_Lを含む。V_HおよびV_L領域は、フレームワーク領域(F R)と称されるより保存的な領域が点在する、超可変性の領域にさらに細分され得る。各V_HおよびV_Lは3 C D Rおよび4 F Rを含み、アミノ末端からカルボキシ末端に次の順番で配置される：F R 1、C D R 1、F R 2、C D R 2、F R 3、C D R 3、F R 4。重鎖および軽鎖の可変領域は、抗原と相互作用する結合ドメインを含む。抗体の定常領域は、免疫系の種々の細胞(例えば、エフェクター細胞)および古典的補体経路の第一成分(C 1 q)を含む、宿主組織または因子への免疫グロブリンの結合を介在し得る。10

【0087】

免疫グロブリンは、I g A、分泌型I g A、I g GおよびI g Mを含むが、これらに限定されない一般的に知られるアイソタイプの何れかに由来し得る。I g Gサブクラスは当業者に周知であり、ヒトI g G 1、I g G 2、I g G 3およびI g G 4を含むが、これらに限定されない。“アイソタイプ”は、重鎖定常領域遺伝子によりコードされる抗体クラスまたはサブクラス(例えば、I g MまたはI g G 1)をいう。用語“抗体”は、例として、天然に存在するおよび天然に存在しない両方の抗体；モノクローナルおよびポリクローナル抗体；キメラおよびヒト化抗体；ヒトまたは非ヒト抗体；完全合成抗体；および一本鎖抗体を含む。非ヒト抗体は、ヒトでの免疫原性を低減するために組み換え方法によりヒト化し得る。明示しない限りかつ文脈から他のことが示されない限り、用語“抗体”は前記免疫グロブリンの何れかの抗原結合フラグメントまたは抗原結合部分も含み、一価および二価フラグメントまたは部分および一本鎖抗体を含む。20

【0088】

“単離抗体”は、異なる抗原特異性を有する他の抗体が実質的でない抗体をいう(例えば、P D - 1に特異的に結合する単離抗体は、P D - 1以外の抗原に特異的に結合する抗体が実質的でない)。P D - 1に特異的に結合する単離抗体は、しかしながら、異なる種からのP D - 1分子などの他の抗原と交差反応性を有し得る。さらに、単離抗体は、他の細胞物質および/または化学物質を実質的に含み得ない。30

【0089】

用語“モノクローナル抗体”(m A b)は、天然に存在しない單一分子組成の抗体分子、すなわち、一次配列が本質的に同一であり、特定のエピトープに対して单一結合特異性および親和性を示す抗体分子の調製物をいう。モノクローナル抗体は単離抗体の例である。モノクローナル抗体は、ハイブリドーマ、組み換え、トランスジェニックまたは当業者に知られる他の技法により產生され得る。

【0090】

“ヒト抗体”(H u M A b)は、F RおよびC D Rの両方がヒト生殖系列免疫グロブリン配列に由来する可変領域を有する抗体をいう。さらに、抗体が定常領域を含むならば、定常領域もヒト生殖系列免疫グロブリン配列に由来する。本発明のヒト抗体は、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列によりコードされないアミノ酸残基を含み得る(例えば、変異は、インビトロで無作為または部位特異的変異誘発によりまたはインビボで体細胞変異により導入される)。しかしながら、ここで使用する用語“ヒト抗体”は、マウスなどの他の哺乳動物種由来のC D R配列がヒトフレームワーク配列に移植されている抗体を含むことは意図しない。用語“ヒト”抗体および“完全ヒト”抗体は、同義的に使用する。40

【0091】

“ヒト化抗体”は、非ヒト抗体のC D R外のアミノ酸の一部、大部分または全てがヒト

10

20

30

40

50

免疫グロブリンに由来する対応するアミノ酸に置き換えられている抗体をいう。抗体のヒト化形態のある実施態様において、CDR外のアミノ酸の一部、大部分または全てはヒト免疫グロブリンで置き換えられており、一方1以上のCDR内のアミノ酸の一部、大部分または全ては変わらない。アミノ酸の小さな付加、欠失、挿入、置換または修飾は、抗体が特定の抗原に結合する能力を無効にしない限り、許容される。“ヒト化”抗体は、元の抗体に類似する抗原特異性を維持する。

【0092】

“キメラ抗体”は、可変領域がマウス抗体由来であり、定常領域がヒト抗体由来であるような、可変領域がある種由来であり、定常領域が他の種由来である抗体をいう。

【0093】

“抗抗原抗体”は、抗原に特異的に結合する抗体をいう。例えば、抗PD-1抗体はPD-1に特異的に結合する。

【0094】

抗体の“抗原結合部分”(“抗原結合フラグメント”とも称する)は、抗体全体により結合される抗原に特異的に結合する能力を保持した、抗体の1以上のフラグメントをいう。

【0095】

“癌”は、体内の異常細胞の制御されない増殖により特徴付けられる、種々の疾患の広い群をいう。無制御の細胞の細胞分裂および増殖は、近隣組織を侵襲し、リンパ系または血流を介して遠位部位に転移もできる悪性腫瘍の形成をもたらす。ある実施態様において、癌はここに開示する何れかの癌である。ある実施態様において、癌は肺癌である。ある実施態様において、肺癌は非小細胞性肺癌(NSCLC)である。ある実施態様において、NSCLCは扁平上皮組織学(扁平上皮NSCLC)を有する。他の実施態様において、NSCLCは非扁平上皮組織学(非扁平上皮NSCLC)を有する。“癌”は腫瘍を含み得る。“腫瘍”は、悪性であるか良性であるかに関わりなく、全ての新生物細胞の成長および増殖ならびに全ての前癌性および癌性細胞および組織を含む。

【0096】

“セリン／スレオニンキナーゼ11”または“STK11”(“極性化関連タンパク質LKB1”、“腎臓癌抗原NY-REN-19”、“肝臓キナーゼB1”、“EC2.7.11.1.”および“HLKB1”とも称される)は、細胞極性を制御し、腫瘍サプレッサーとして機能する、セリン／スレオニンキナーゼファミリーのメンバーをいう。STK11は、AMP-活性化タンパク質キナーゼ(AMPK)ファミリーメンバーの活性を制御し、それにより細胞代謝、細胞極性、アポトーシスおよびDNA損傷応答などの種々の過程において役割を有する。STK11は、遍在性に発現され、最強発現は精巣および胎児肝臓である。STK11は、NSCLC、特にKRAS変異を有する腫瘍で、一般に不活性化されている。ここに記載するとおり、変異STK11、例えば、野生型STK11の発現の喪失が、SCLCに由来する腫瘍におけるPD-L1発現の減少または異常と関係する。ある実施態様において、変異STK11、例えば、野生型STK11の発現の喪失は、SCLCに由来する腫瘍で生じ、ここで、腫瘍は野生型KRASを発現するかまたは発現しない(例えば、腫瘍はKRAS変異を有するまたは有しない)。ある実施態様において、STK11変異体は、例えば、Koyama et al., Cancer Res. 76(5):999-1008 (2016)および/またはSkoulidis et al., Cancer Discov. 5(8):860-77 (2015)(この両者は、引用により本明細書にその全体を包含させる)に先に記載のSTK11変異体である。

【0097】

用語“免疫療法”は、免疫応答の誘発、増強、抑制または他の修飾を含む方法による、疾患を有する、再発するリスクにあるまたは再発を有する対象の処置をいう。対象の“処置”または“治療”は対象に、疾患と関連する症状、合併症、状態または生化学的兆候の発症、進行、発生、重症度または再発の回復、軽減、寛解、阻止、遅延または防止をして実施するあらゆるタイプの介入または手順または活性剤の投与をいう。

【0098】

ここで使用する“PD-L1陽性”は、“少なくとも約1%のPD-L1発現”と相互

10

20

30

40

50

交換可能に使用され得る。ある実施態様において、PD-L1発現は、当分野で知られるあらゆる方法により使用できる。他の実施態様において、PD-L1発現は自動化IHCにより測定される。PD-L1陽性腫瘍は、それ故に、自動化IHCにより測定して、PD-L1発現腫瘍細胞を少なくとも約1%、少なくとも約2%、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%または約100%有し得る。ある実施態様において、“PD-L1陽性”は、細胞表面にPD-L1を発現する少なくとも100細胞があることを意味する。

【0099】

10

“プログラム死-1”(PD-1)は、CD28ファミリーに属する免疫阻害性受容体をいう。PD-1は、インビポで主に活性化T細胞に存在し、2リガンド、PD-L1およびPD-L2に結合する。ここで使用する用語“PD-1”は、ヒトPD-1(hPD-1)、hPD-1のバリエント、アイソフォームおよび種ホモログおよびhPD-1と少なくとも1つの共通エピトープを有するアナログを含む。完全hPD-1配列は、GenBank Accession No. U64863に見ることができる。

【0100】

20

“プログラム死リガンド-1(PD-L1)”は、PD-1への結合によりT細胞活性化およびサイトカイン分泌を下方制御する、PD-1に対する2つの細胞表面糖タンパク質リガンドの一方である(他方はPD-L2)。ここで使用する用語“PD-L1”は、ヒトPD-L1(hPD-L1)、hPD-L1のバリエント、アイソフォームおよび種ホモログおよびhPD-L1と少なくとも1つの共通エピトープを有するアナログを含む。完全hPD-L1配列は、GenBank Accession No. Q9NZQ7下に見ることができる。

【0101】

“対象”はあらゆるヒトまたは非ヒト動物を含む。用語“非ヒト動物”は、非ヒト霊長類、ヒツジ、イヌおよびマウス、ラットおよびモルモットなどの齧歯類などの脊椎動物を含むが、これらに限定されない。ある実施態様において、対象はヒトである。用語“対象”および“患者”は、ここでは相互交換可能に使用される。

【0102】

30

薬物または治療剤の“治療有効量”または“治療有効投与量”は、単独でまたは他の治療剤と組み合わせて使用したとき、疾患症状の重症度の低減、無疾患症状期の頻度および期間の増大または疾患罹患による機能障害または能力障害の予防により証明される、疾患発症に対して対象を保護するまたは疾患退縮を促進する、薬物の任意の量である。治療剤が疾患退縮を促進する能力は、治験中ヒト対象において、ヒトにおける有効性を予測する動物モデル系においてまたはインビトロアッセイにおける薬剤の活性のアッセイによるなど、当業者に知られる多様な方法を使用して評価できる。

【0103】

ここで使用する“治療量以下の用量”は、治療化合物(例えば、抗体)の、過増殖性疾患(例えば、癌)の処置に単独で使用したときの該治療化合物の通常のまたは典型的用量より低い用量を意味する。

【0104】

40

例として、“抗癌剤”は、対象における癌退縮を促進するまたはさらなる腫瘍増殖を阻止する。ある実施態様において、治療有効量の薬物は、癌退縮を、癌を排除する点まで促進する。“癌退縮を促進”は、単独でまたは抗新生物剤と組み合わせて、有効量の薬物の投与が、腫瘍増殖またはサイズの減少、腫瘍壊死、少なくとも1つの疾患症状の重症度低減、無疾患症状期の頻度および期間の増大または疾患罹患による機能障害または能力障害の予防をもたらすことを意味する。さらに、処置に関連する用語“有効”および“有効性”は、薬理学的有効性および生理学的安全性の両方を含む。薬理学的有効性は、薬物が患者における癌退縮を促進する能力をいう。生理学的安全性は、薬物投与に由来する、細胞、臓器および/または生物レベルでの毒性または他の有害生理学的作用(有害作用)のレベ

50

ルをいう。

【0105】

腫瘍処置の例として、治療有効量の抗癌剤は、未処置対象と比較して、細胞増殖または腫瘍増殖を少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約40%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%または少なくとも約100%阻止できる。本発明の他の実施態様において、腫瘍退縮は、少なくとも約20日、少なくとも約30日、少なくとも約40日、少なくとも約50日または少なくとも約60日の期間観察され、かつ継続し得る。治療有効性のこれらの最終的評価があっても、免疫治療剤の評価は、“免疫関連応答パターン”も参酌しなければならない。

10

【0106】

“免疫関連応答パターン”は、癌特異的免疫応答誘発または自然免疫過程の修飾により、抗腫瘍効果を生ずる免疫療法剤で処置された癌患者でしばしば観察される臨床的応答パターンをいう。この応答パターンは、従来の化学療法剤の評価では、疾患進行として分類され、薬物無効と同義であって、当初の腫瘍負荷増加または新規病変出現後の有益な治療効果により特徴付けられる。従って、免疫療法剤の適切な評価は、標的疾患に対するこれら薬剤の効果の長期モニタリングを必要とし得る。治療有効量の薬物は、癌を発症するリスクにある(例えば、前悪性状態を有する対象)または癌の再発を有する対象に単独でまたは抗新生生物剤と組み合わせて投与したとき、癌の発症または再発を阻止する薬物のあらゆる量である、“予防有効量”を含む。ある実施態様において、予防有効量は癌の発症または再発を完全に阻止する。癌の発症または再発の“阻止”は、癌発症もしくは再発の可能性の低減または癌の発症もしくは再発の完全な阻止を意味する。

20

【0107】

選択肢(例えば、“または”)の使用は、該選択肢の一方、両方またはこれらの任意の組み合わせを意味すると解釈すべきである。ここで使用する単数表現は、任意の言及されるまたは列挙される成分の“1以上”をいうと解釈されるべきである。

30

【0108】

用語“約”または“本質的に含む”は、当業者により決定される、特定の値または組成の許容される誤差範囲内の値または組成をいい、これは、一部どのように値または組成が測定または決定されたか、すなわち、測定系の限界に依存する。例えば、“約”または“本質的に含む”は、当分野の実務による1または1を超える標準偏差内を意味する。あるいは、“約”または“本質的に含む”は10%または20%までの範囲を意味し得る(すなわち、±10%または±20%)。例えば、約3mgは、2.7mg～3.3mgの間の任意の数(10%について)または2.4mg～3.6mgの間の任意の数(20%について)を含み得る。さらに、特に生物学的系または過程に関し、本用語は値の1桁までまたは5倍までを意味し得る。特定の値または組成が本明細書および特許請求の範囲に提供されるとき、特に断らない限り、“約”または“本質的に含む”的意味は、その特定の値または組成について許容される誤差範囲内であると仮定すべきである。

【0109】

ここで使用する用語“約1週に1回”、“約2週に1回”または任意の他の類似の投与間隔は、大凡の数を意味する。“約1週に1回”は、7日±1日毎、すなわち、6日毎～8日毎を含み得る。“約2週に1回”は、14日±3日毎、すなわち、11日毎～17日毎を含み得る。同様の近似が、例えば、約3週に1回、約4週に1回、約5週に1回、約6週に1回および約12週に1回に適用される。ある実施態様において、約6週に1回または約12週に1回の投与間隔は、最初の投与を、第一週目の任意の曜日にしてよく、次いで次の投与を、それぞれ第6週目または第12週目の任意の曜日に投与してよいことを意味する。他の実施態様において、約6週に1回または約12週に1回の投与間隔は、最初の用量を第一週目の特定の曜日(例えば、月曜日)に投与し、次いで、次の用量をそれぞれ第6週目または第12週目の特定の曜日(すなわち、月曜日)に投与することを意味する。

40

50

【0110】

ここで使用する用語“体重に基づく用量”は、患者に投与される用量が患者の体重に基づき計算されることを意味する。例えば、体重60kgの患者が3mg/kgの抗PD-1抗体を必要とするとき、投与のための抗PD-1抗体の適切な量(すなわち、180mg)を計算し、使用できる。

【0111】

本発明の方法に関する用語“固定用量”的使用は、単一組成物中の2種以上の異なる抗体(例えば、抗PD-1抗体および第二抗体)が、互いに組成物に特定の(固定)比で存在することを意味する。ある実施態様において、固定用量は、抗体の重量(例えば、mg)に基づく。ある実施態様において、固定用量は抗体の濃度(例えば、mg/ml)に基づく。ある実施態様において、比は、少なくとも約1:1、約1:2、約1:3、約1:4、約1:5、約1:6、約1:7、約1:8、約1:9、約1:10、約1:15、約1:20、約1:30、約1:40、約1:50、約1:60、約1:70、約1:80、約1:90、約1:100、約1:120、約1:140、約1:160、約1:180、約1:200、約200:1、約180:1、約160:1、約140:1、約120:1、約100:1、約90:1、約80:1、約70:1、約60:1、約50:1、約40:1、約30:1、約20:1、約15:1、約10:1、約9:1、約8:1、約7:1、約6:1、約5:1、約4:1、約3:1または約2:1mg第一抗体(例えば、抗PD-1抗体)対mg第二抗体である。例えば、3:1比の抗PD-1抗体と第二抗体は、バイアルに約240mgの抗PD-1抗体および80mgの第二抗体または約3mg/mlの抗PD-1抗体および1mg/mlの第二抗体が含まれ得ることを意味し得る。10
20

【0112】

本発明の方法および投与量に関する用語“均一用量”的使用は、患者の体重または体表面積(BSA)と無関係に患者に投与される用量を意味する。従って、均一用量はmg/kg用量としてではなく、薬剤の絶対量として提供される(例えば、抗PD-1抗体)。例えば、60kgのヒトと100kgのヒトは同じ用量の抗体を受ける(例えば、240mgの抗PD-1抗体)。20

【0113】

特に断らない限り、ここに記載するあらゆる濃度範囲、パーセンテージ範囲、比率範囲または整数範囲は、記載範囲内のあらゆる整数の値および適切であるならばその分数(例えば、整数の1/10および1/100)を含むと解釈すべきである。30

【0114】

本発明の種々の態様を、次のサブセクションでさらに詳述する。

【0115】

本発明の方法

本発明は、(i)プログラム死リガンド1(PD-L1)の発現パターンを決定し、そして(ii)腫瘍が汎発性パターンのPD-L1発現を示すならば、対象にプログラム死-1(PD-1)受容体に特異的に結合し、PD-1活性を阻害する抗体またはその抗原結合部分(“抗PD-1抗体”)を投与することを含む、腫瘍を有する対象を処置する方法を提供する。ある態様において、本発明は、(i)PD-L1の発現パターンを決定し、そして(ii)腫瘍が不均一パターンのPD-L1発現を示すならば、対象に抗PD-1抗体を投与することを含む、腫瘍を有する対象を処置する方法を提供する。他の態様において、本発明は、(i)PD-L1の発現パターンを決定し、そして(ii)腫瘍が腫瘍-間質界面パターンのPD-L1発現を示すならば、対象に抗PD-1抗体を投与することを含む、腫瘍を有する対象を処置する方法を提供する。他の態様において、本発明は、(i)PD-L1の発現パターンを決定し、そして(ii)腫瘍が汎発性パターンのPD-L1発現を示すならば、対象に抗PD-1抗体を投与することを含む、抗PD-1抗体処置に適する腫瘍を有する対象を同定する方法を提供する。さらに他の態様において、本発明は、(i)PD-L1の発現パターンを決定し、そして(ii)腫瘍が不均一パターンのPD-L1発現を示すならば、対象に抗PD-1抗体を投与することを含む、抗PD-1抗体処置に適する腫瘍を有する40
50

対象を同定する方法を提供する。ある実施態様において、ここに記載する方法は、投与前に S T K 1 1 を発現する腫瘍を有するとして患者を同定することをさらに含む。

【 0 1 1 6 】

他の態様において、本発明は、(i) S T K 1 1 陽性腫瘍(例えば、S T K 1 1 野生型)を有する対象を同定し、そして(ii)対象に抗 P D - 1 抗体を投与することを含む、腫瘍を有する対象を処置する方法に関する。ある態様において、本発明は、抗 P D - 1 抗体を投与することを含む、腫瘍を有する対象を処置する方法であって、ここで、患者は投与前に S T K 1 1 陽性腫瘍を有するとして同定されている、方法に関する。ある態様において、本発明は、(i)腫瘍による S T K 1 1 発現を測定し、そして(ii)腫瘍が S T K 1 1 陽性であるならば、対象に抗 P D - 1 抗体を投与することを含む、抗 P D - 1 抗体処置に適する腫瘍を有する対象を同定する方法に関する。ある実施態様において、S T K 1 1 は野生型 S T K 1 1 である。10

【 0 1 1 7 】

他の態様において、本発明は、(i) S T K 1 1 陰性腫瘍を有する対象を同定し、そして(ii)対象に抗 P D - 1 抗体を投与しないかまたは抗 P D - 1 抗体治療を増強することを含む、腫瘍を有する対象を処置する方法に関する。本発明の他の態様は、(i)腫瘍による S T K 1 1 発現を測定し、そして(ii)腫瘍が S T K 1 1 陰性であるかまたは腫瘍が不活性 S T K 1 1 変異体を発現するならば、対象に抗 P D - 1 抗体を投与しないかまたは抗 P D - 1 抗体治療を増強することを含む、抗 P D - 1 抗体処置に適しない腫瘍を有する対象を同定する方法に関する。20

【 0 1 1 8 】

ある実施態様において、腫瘍は N S C L C に由来する。ある実施態様において、対象はヒト患者である。ある実施態様において、対象は化学療法剤未処置患者である(例えば、あらゆる化学療法剤を先に受けていない患者)。他の実施態様において、本組み合わせ治療のための対象は他の癌治療(例えば、化学療法剤)を受けているが、そのような他の癌治療に抵抗性または難治性である。ある特定の実施態様において、本治療のための対象は、変異形態の E G F R 、 K R A S および / または S T K 1 1 遺伝子を発現する腫瘍細胞を有する。ある実施態様において、本治療のための対象は、野生型 S T K 1 1 および変異 S T K 1 1 の両方を発現する腫瘍細胞を有する。他の実施態様において、本治療のための対象は、野生型形態の S T K 1 1 しか発現しない腫瘍細胞を有する。ある実施態様において、腫瘍は、 T P 5 3 、 K E A P 1 、 K R A S 、 E G F R 、 M E T およびそれらの 1 以上の変異体バリエントからなる群から選択される 1 以上の遺伝子を発現する。ある実施態様において、腫瘍は、 S T K 1 1 ならびに T P 5 3 、 K E A P 1 、 K R A S 、 E G F R 、 M E T およびそれらの 1 以上の変異体バリエントから選択される 1 以上の遺伝子を発現する。30

【 0 1 1 9 】

ある実施態様において、対象は、 P D - L 1 陽性である腫瘍細胞(P D - L 1 +)を有する。ある実施態様において、対象は P D - L 1 陰性である癌細胞(P D - L 1 -)を有する。ある実施態様において、対象は喫煙したことがない。ある実施態様において、対象は以前喫煙していた。ある実施態様において、対象は現在喫煙している。ある実施態様において、対象は、扁平上皮である癌細胞を有する。ある実施態様において、対象は、非扁平上皮である癌細胞を有する。40

【 0 1 2 0 】

ある実施態様において、汎発性パターンの P D - L 1 発現は、約 6 0 ~ 約 5 0 0 、約 7 0 ~ 約 4 9 0 、約 8 0 ~ 約 4 8 0 、約 9 0 ~ 約 4 7 0 、約 1 0 0 ~ 約 4 6 0 、約 1 1 0 ~ 約 4 5 0 、約 1 2 0 ~ 約 4 4 0 、約 1 3 0 ~ 約 4 3 0 、約 1 4 0 ~ 約 4 2 0 、約 1 5 0 ~ 約 4 1 0 、約 1 6 0 ~ 約 4 0 0 、約 1 7 0 ~ 約 3 9 0 、約 1 8 0 ~ 約 3 8 0 、約 1 9 0 ~ 約 3 7 0 、約 2 0 0 ~ 約 3 6 0 、約 2 0 ~ 約 3 5 0 、約 2 0 0 ~ 約 3 4 0 、約 2 0 0 ~ 約 3 3 0 、約 2 0 0 ~ 約 3 2 0 、約 2 0 0 ~ 約 3 1 0 または約 2 0 0 ~ 約 3 0 0 の P D - L 1 H スコアにより特徴付けられる。ある実施態様において、汎発性パターンの P D - L 1 発現は少なくとも約 6 0 、少なくとも約 7 0 、少なくとも約 8 0 、少なくとも約 9 0 、50

少なくとも約 100、少なくとも約 110、少なくとも約 120、少なくとも約 130、少なくとも約 140、少なくとも約 150、少なくとも約 160、少なくとも約 170、少なくとも約 180、少なくとも約 190、少なくとも約 200、少なくとも約 210、少なくとも約 220、少なくとも約 225、少なくとも約 230、少なくとも約 240、少なくとも約 250、少なくとも約 260、少なくとも約 270、少なくとも約 275、少なくとも約 280、少なくとも約 290 または少なくとも約 300 の P D - L 1 H スコアにより特徴付けられる。ある実施態様において、汎発性パターンの P D - L 1 発現は、少なくとも約 200 の P D - L 1 H スコアにより特徴付けられる。他の実施態様において、汎発性パターンの P D - L 1 発現は少なくとも約 240 の P D - L 1 H スコアにより特徴付けられる。ある実施態様において、汎発性パターンの P D - L 1 発現は少なくとも約 260 の P D - L 1 H スコアにより特徴付けられる。
10

【0121】

ある実施態様において、不均一パターンの P D - L 1 発現は、約 1 ~ 約 50、約 5 ~ 約 45、約 10 ~ 約 40 または約 15 ~ 約 35 の P D - L 1 H スコアにより特徴付けられ、ここで、P D - L 1 発現は腫瘍の 1 以上の異なる部位に制限されている。ある実施態様において、不均一パターンの P D - L 1 発現が少なくとも約 5、少なくとも約 10、少なくとも約 15、少なくとも約 20、少なくとも約 25、少なくとも約 30、少なくとも約 35 または少なくとも約 40 の P D - L 1 H スコアにより特徴付けられる。ある実施態様において、不均一パターンの P D - L 1 発現は、少なくとも約 15 の P D - L 1 H スコアにより特徴付けられる。他の実施態様において、不均一パターンの P D - L 1 発現は、少なくとも約 20 の P D - L 1 H スコアにより特徴付けられる。ある実施態様において、不均一パターンの P D - L 1 発現は、少なくとも 10、少なくとも 20、少なくとも 30、少なくとも 40、少なくとも 50、少なくとも 60、少なくとも 70、少なくとも 80、少なくとも 90 または 100、少なくとも 120 または少なくとも 150 の P D - L 1 発現部分を含む腫瘍により特徴付けられる。ある実施態様において、腫瘍の部分内の少なくとも約 30%、少なくとも約 40%、少なくとも約 50%、少なくとも約 60%、少なくとも約 70%、少なくとも約 80%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95% または約 100% の細胞が P D - L 1 を発現する。
20

【0122】

ある実施態様において、腫瘍 - 間質界面 P D - L 1 発現は、間質に隣接(例えば、約 1 細胞径、約 2 細胞径、約 3 細胞径、約 4 細胞径、約 5 細胞径、約 6 細胞径、約 7 細胞径、約 8 細胞径、約 9 細胞径または約 10 細胞径以内)する腫瘍細胞による P D - L 1 の発現により特徴付けられる。ある実施態様において、腫瘍 - 間質界面 P D - L 1 発現は、腫瘍表面の P D - L 1 発現により特徴付けられる。
30

【0123】

ある実施態様において、本発明の治療(例えば、抗 P D - 1 抗体の投与)は、対象の生存期間を効果的に延長させる。ある実施態様において、抗 P D - 1 抗体本発明の治療は、対象の無進行生存を延長させる。ある実施態様において、抗 P D - 1 抗体本発明の治療は、標準治療剤と比較して、対象の無進行生存を延長させる。抗 P D - 1 抗体治療の投与後、腫瘍を有する対象は、投与後、少なくとも約 10 か月、少なくとも約 11 か月、少なくとも約 12 か月、少なくとも約 13 か月、少なくとも約 14 か月、少なくとも約 15 か月、少なくとも約 16 か月、少なくとも約 17 か月、少なくとも約 18 か月、少なくとも約 19 か月、少なくとも約 20 か月、少なくとも約 21 か月、少なくとも約 22 か月、少なくとも約 23 か月、少なくとも約 2 年、少なくとも約 3 年、少なくとも約 4 年または少なくとも約 5 年の全生存期間を示し得る。
40

【0124】

他の実施態様において、対象の生存期間または全生存期間は、標準治療治療剤(例えば、ドセタキセル)でのみまたは異なる投与スケジュールの治療で処置された他の対象と比較して、少なくとも約 1 か月、少なくとも約 2 か月、少なくとも約 3 か月、少なくとも約 4 か月、少なくとも約 6 か月または少なくとも約 1 年延長される。例えば、ここに開示す
50

る抗 P D - 1 抗体で処置された対象の生存期間または全生存期間は、標準治療治療剤(例えば、ドセタキセル)のみでまたは組み合わせ治療の異なる投与スケジュールで処置された他の対象と比較して、少なくとも約 5 %、少なくとも約 10 %、少なくとも約 15 %、少なくとも約 20 %、少なくとも約 25 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 40 %、少なくとも約 50 %または少なくとも約 75 %延長する。

【0125】

ある実施態様において、本発明の治療は、対象の無進行生存の期間を効果的に延長する。ある実施態様において、対象は、少なくとも約 1 か月、少なくとも約 2 か月、少なくとも約 3 か月、少なくとも約 4 か月、少なくとも約 5 か月、少なくとも約 6 か月、少なくとも約 7 か月、少なくとも約 8 か月、少なくとも約 9 か月、少なくとも約 10 か月、少なくとも約 11 か月、少なくとも約 1 年、少なくとも約 1.8 か月、少なくとも約 2 年、少なくとも約 3 年、少なくとも約 4 年または少なくとも約 5 年の無進行生存を示す。
10

【0126】

対象における腫瘍の P D - L 1 または S T K 1 1 状態は、ここに開示する何らかの組成物の投与前または何らかの方法の使用前に測定され得る。ある実施態様において、腫瘍の P D - L 1 または S T K 1 1 発現レベルは、少なくとも約 1 %、少なくとも約 2 %、少なくとも約 3 %、少なくとも約 4 %、少なくとも約 5 %、少なくとも約 6 %、少なくとも約 7 %、少なくとも約 8 %、少なくとも約 9 %、少なくとも約 10 %、少なくとも約 11 %、少なくとも約 12 %、少なくとも約 13 %、少なくとも約 14 %、少なくとも約 15 %、少なくとも約 20 %、少なくとも約 25 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 40 %、少なくとも約 50 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 70 %、少なくとも約 75 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 85 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 95 %または約 100 %である。他の実施態様において、腫瘍の P D - L 1 または S T K 1 1 状態は、少なくとも約 1 %である。他の実施態様において、対象の P D - L 1 または S T K 1 1 状態は、少なくとも約 5 %である。ある実施態様において、腫瘍の P D - L 1 または S T K 1 1 状態は、少なくとも約 10 %である。ある実施態様において、腫瘍の P D - L 1 または S T K 1 1 状態は、少なくとも約 25 %である。特定の実施態様において、腫瘍の P D - L 1 状態は少なくとも約 50 %である。
20

【0127】

ある実施態様において、腫瘍は高レベルの炎症を示し得る。炎症増加は、汎発性 P D - L 1 発現パターンの指標であり得る。従って、高腫瘍炎症は、抗 P D - 1 抗体治療に対する応答性の指標であり得る。ある実施態様において、炎症は S T K 1 1、P D - L 1、T P 5 3、K E A P 1、K R A S、E G F R および / または M E T の発現により測定し得る。
30

【0128】

ある実施態様において、1 % P D - L 1 発現を有する腫瘍を有する対象の中央無進行生存は、< 1 % P D - L 1 発現を有する腫瘍を有する対象の中央無進行生存より少なくとも約 1 週、少なくとも約 2 週、少なくとも約 3 週、少なくとも約 4 週、少なくとも約 1 か月、少なくとも約 2 か月、少なくとも約 3 か月、少なくとも約 4 か月、少なくとも約 5 か月、少なくとも約 6 か月、少なくとも約 7 か月、少なくとも約 8 か月、少なくとも約 9 か月、少なくとも約 10 か月、少なくとも約 11 か月または少なくとも約 1 年長い。ある実施態様において、1 % P D - L 1 発現を得揺する使用を有する対象の無進行生存は少なくとも約 1 か月、少なくとも約 2 か月、少なくとも約 3 か月、少なくとも約 4 か月、少なくとも約 5 か月、少なくとも約 6 か月、少なくとも約 7 か月、少なくとも約 8 か月、少なくとも約 9 か月、少なくとも約 10 か月、少なくとも約 11 か月、少なくとも約 1 年、少なくとも約 1.8 か月、少なくとも約 2 年、少なくとも約 3 年、少なくとも約 4 年または少なくとも約 5 年である。
40

【0129】

ある実施態様において、抗 P D - 1 抗体の投与は、腫瘍を処置する。ある実施態様において、投与が腫瘍のサイズを減少させる。ある実施態様において、腫瘍のサイズが投与前

の腫瘍サイズと比較して少なくとも約10%、約20%、約30%、約40%または約50%減少される。他の実施態様において、対象が投与開始後少なくとも約1か月、少なくとも約2か月、少なくとも約3か月、少なくとも約4か月、少なくとも約5か月、少なくとも約6か月、少なくとも約7か月、少なくとも約8か月、少なくとも約9か月、少なくとも約10か月、少なくとも約11か月、少なくとも約1年、少なくとも約1.8か月、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約4年または少なくとも約5年無進行生存を示す。ある実施態様において、対象が投与後疾患安定を示す。ある実施態様において、対象が投与後部分奏効を示す。ある実施態様において、対象が投与後完全奏功を示す。ある実施態様において、対象は、標準治療処置で処置された対象と比較して、投与後客観的奏効率(O R R)の改善を示す。

10

【0130】

P D - L 1 発現を評価するためにおよび／または S T K 1 1 発現、ある実施態様において、試験組織サンプルを治療を必要とする患者から得ることができる。他の実施態様において、P D - L 1 および／または S T K 1 1 発現の評価は、試験組織サンプルを得ることなく達成され得る。ある実施態様において、適当な患者の選択は、(i)所望により癌を有する患者の組織から得た試験組織サンプルを用意し、該試験組織サンプルは腫瘍細胞および／または腫瘍浸潤性炎症性細胞を含み；そして(ii)試験組織サンプルにおける細胞表面に P D - L 1 を発現する細胞の割合を、試験組織サンプルにおける細胞表面に P D - L 1 を発現する細胞の割合が、予め決定した閾値レベルより高いことに基づき、評価することを含む。

20

【0131】

試験組織サンプルにおける P D - L 1 および／または S T K 1 1 発現の測定を含む方法の何れにおいても、しかしながら、患者から得た試験組織サンプルの供給を含む段階が、任意段階であることは理解されるべきである。ある実施態様において、試験組織サンプルにおける、P D - L 1 および／または S T K 1 1 を発現する(例えば、細胞表面上の P D - L 1 発現)細胞の数または割合を同定または決定するための“測定”または“評価”段階は、例えば、逆転写酵素 - ポリメラーゼ連鎖反応(R T - P C R)アッセイまたはI H C アッセイの実施により、P D - L 1 および／または S T K 1 1 発現をアッセイする変革方法により実施されることは理解されるべきである。ある他の実施態様において、変革方法段階は含まれず、P D - L 1 および／または S T K 1 1 発現は、例えば、研究所からの試験結果報告のレビューにより、評価される。ある実施態様において、P D - L 1 および／または S T K 1 1 発現の評価までのおよびそれを含む方法の段階は、医師または他の医療従事者に抗 P D - 1 抗体または抗 P D - L 1 抗体治療の適当な候補の選択に使用するためには提供され得る、中間結果を提供する。ある実施態様において、中間報告を提供する段階は、医師または医師の指示の下に働く誰かにより実施される。他の実施態様において、これらの段階は、独立した研究所でまたは検査技師などの独立した人により実施される。

30

【0132】

本方法の何れかのある実施態様において、P D - L 1 および／または S T K 1 1 を発現する細胞の割合は、P D - L 1 および／または S T K 1 1 RNA の存在を決定するためのアッセイの実施により評価される。さらなる実施態様において、P D - L 1 および／または S T K 1 1 RNA の存在は、R T - P C R、インサイチュハイブリダイゼーションまたはR N a s e 保護により決定される。他の実施態様において、P D - L 1 および／または S T K 1 1 を発現する細胞の割合は、P D - L 1 および／または S T K 1 1 ポリペプチドの存在を決定するためのアッセイの実施により評価される。さらなる実施態様において、P D - L 1 および／または S T K 1 1 ポリペプチドの存在は、免疫組織化学(I H C)、酵素結合免疫吸着検定法(E L I S A)、インビボ造影またはフローサイトメトリーにより決定される。ある実施態様において、P D - L 1 および／または S T K 1 1 発現は、I H C によりアッセイされる。これらの全方法の他の実施態様において、P D - L 1 および／または S T K 1 1 の細胞表面発現は、例えば、I H C またはインビボ造影を使用してアッセイされる。

40

50

【0133】

造影技法は、癌研究および処置における重要なツールを提供している。陽電子放出断層撮影(PET)、単光子放射型コンピュータ断層撮影法(SPECT)、蛍光イメージング(FRI)、蛍光介在トモグラフィー(FMT)、生物発光造影(BLI)、共焦点レーザー走査型顕微鏡(LSCM)および多光子顕微鏡(MPM)を含む分子造影系の最近の発展は、癌研究におけるこれら技法のさらに広い使用の到来を告げる可能性がある。これら分子造影系の一部は、医師が体のどこに腫瘍があるかを見るだけでなく、腫瘍行動および/または治療剤の応答に影響する特定の分子、細胞および生物学的過程の発現および活性も可視化することを可能とする(Condeelis and Weissleder, "In vivo imaging in cancer," Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2(12):a003848 (2010))。PETの感受性および解像度と結びついた抗体特異性は、組織サンプルにおける抗原の発現のモニタリングおよびアッセイに特に魅力的な、免疫PET造影となる(McCabe and Wu, "Positive progress in immunoPET-not just a coincidence," Cancer Biother. Radiopharm. 25(3):253-61 (2010); Olafsen et al., "ImmunoPET imaging of B-cell lymphoma using 124I-anti-CD20 scFv dimers (diabodies)," Protein Eng. Des. Sel. 23(4):243-9 (2010))。本方法の何れかのある実施態様において、PD-L1および/またはSTK11発現は免疫PET造影によりアッセイされる。本方法の何れかのある実施態様において、試験組織サンプルにおけるPD-L1および/またはSTK11を発現する細胞の割合は、試験組織サンプルにおける細胞表面のPD-L1および/またはSTK11ポリペプチドの存在を決定するためのアッセイの実施により評価される。ある実施態様において、試験組織サンプルはFFPE組織サンプルである。他の実施態様において、PD-L1および/またはSTK11ポリペプチドの存在は、IHCアッセイにより実施される。さらなる実施態様において、IHCアッセイは、自動化工程により実施される。ある実施態様において、IHCアッセイは、PD-L1ポリペプチドに結合する抗PD-L1モノクローナル抗体を使用して、実施される。他の実施態様において、IHCアッセイは、STK11ポリペプチドに結合するための抗STK11モノクローナル抗体を使用して実施される。

【0134】

本方法のある実施態様において、自動化IHC方法を使用して、FFPE組織検体の細胞表面のPD-L1および/またはSTK11発現をアッセイする。本発明は、試験組織サンプルにおけるヒトPD-L1および/またはSTK11抗原の存在を検出するまたはサンプルにおけるヒトPD-L1および/またはSTK11抗原のレベルまたは抗原を発現する細胞の割合を定量する方法を提供し、該方法は試験サンプルおよび陰性対照サンプルを、ヒトPD-L1および/またはSTK11と特異的に結合するモノクローナル抗体を、抗体またはその一部とヒトPD-L1および/またはSTK11の複合体の形成を可能にする条件下で接触させることを含む。ある実施態様において、試験および対照組織サンプルはFFPEサンプルである。次いで、複合体形成を検出し、ここで、試験サンプルと陰性対照サンプルの間の複合体形成の差異が、サンプルにおけるヒトPD-L1および/またはSTK11抗原の存在の指標である。種々の方法を、PD-L1および/またはSTK11発現の定量に使用する。

【0135】

特定の実施態様において、自動化IHC方法は、(a)自動染色装置にマウントした組織切片を脱パラフィン処理および再水和し、(b)デクローキングチャンバーおよびpH6緩衝液を使用して、110℃で10分加熱して、抗原を回収し、(c)自動染色装置に試薬を設定し、そして(d)自動染色装置を、組織検体内在性ペルオキシダーゼ中和；スライド上の非特異的タンパク質結合部位遮断；スライドと一次抗体のインキュベート；一次後遮断剤とのインキュベート；NovoLinkポリマーとのインキュベート；色素原基質添加および展開；およびヘマトキシリソの対比染色の段階を含むように、起動させることを含む。

【0136】

腫瘍組織サンプルにおけるPD-L1および/またはSTK11発現の評価のために、病理学者は、顕微鏡各視野における膜PD-L1⁺および/またはSTK11⁺腫瘍細胞

10

20

30

40

50

を試験し、思考的に陽性である細胞のパーセンテージを概算し、次いで最終パーセンテージを得るために標準化する。種々の染色高度を、0 / 陰性、1 + / 弱、2 + / 中および3 + / 強と規定する。一般に、パーセンテージ値はまず0および3 + バケットに割り当てられ、次いで、中間の1 + および2 + 強度が考慮される。高度に不均一な組織について、検体をゾーンに分け、各ゾーンを別々に点数化し、次いで、パーセンテージ値の1つのセットに合わせる。種々の染色強度の陰性および陽性細胞のパーセンテージを各領域から決定し、中央値を各ゾーンに与える。最終パーセンテージ値を、陰性、1 + 、2 + および3 + の各染色強度カテゴリーについて、組織に付与する。全染色強度の合成は100%である必要がある。ある実施態様において、PD-L1および/またはSTK11陽性であるのに必要な細胞数の閾値は、少なくとも約100、少なくとも約125、少なくとも約150、少なくとも約175または少なくとも約200細胞である。ある実施態様において、PD-L1および/またはSTK11陽性であるのに必要な細胞数の閾値は、少なくとも約100細胞である。

10

【0137】

染色を、マクロファージおよびリンパ球などの腫瘍浸潤性炎症性細胞でも評価する。ほとんどの場合、マクロファージは、染色が大部分のマクロファージで観察されるため、内部陽性対照として働く。3 + 強度で染色される必要はないが、マクロファージが染色されないのは、何らかの技術的不成功を除外するために考慮すべきである。マクロファージおよびリンパ球は、原形質膜染色について評価され、各細胞カテゴリーについて陽性または陰性であるとしてのみ全サンプルについて記録される。染色はまた外側/内側腫瘍免疫細胞指定によっても特徴付けされる。“内側”は、免疫細胞が腫瘍組織内および/または腫瘍細胞間で物理的に介入されることなく腫瘍領域境界上にあることを意味する。“外側”は、腫瘍と物理的結合がなく、免疫細胞は接続組織または何らかの関連隣接組織に付随する末梢に見られることを意味する。

20

【0138】

これらの点数化方法のある実施態様において、サンプルは、独立して操作する2名の病理学者により点数化され、点数がその後固定される。ある他の実施態様において、陽性および陰性細胞の同定を、適切なソフトウェアを使用して点数化する。

【0139】

ヒストスコア(Hスコアとも称する)は、IHCデータのより定量的手段として使用される。ヒストスコアは、次のとおり計算される。

30

$$\text{ヒストスコア} = [(\% \text{腫瘍} \times 1 \text{ (低強度)}) + (\% \text{腫瘍} \times 2 \text{ (中強度)}) + (\% \text{腫瘍} \times 3 \text{ (高強度)})]$$

【0140】

ヒストスコア決定のために、病理学者は検体内の各強度カテゴリーの染色細胞のパーセンテージを概算する。大部分のバイオマーカーの発現が不均一であるため、ヒストスコアは発現全体の真の表現である。最終ヒストスコア範囲は0(無発現)~300(最大発現)である。

【0141】

試験組織サンプルIHCにおけるPD-L1および/またはSTK11発現を定量する別の手段は、腫瘍浸潤性炎症性細胞によるPD-L1および/またはSTK11発現パーセントで乗算した炎症の密度として規定されるスコアである、適合炎症スコア(AIS)の決定である(Taube et al., "Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape," Sci. Transl. Med. 4(127):127ra37 (2012))。

40

【0142】

本方法は、あらゆるステージの腫瘍を処置し得る。ある実施態様において、腫瘍は、あらゆるステージのNSCLCに由来する。NSCLCに使用される潜在的(隠れ)ステージ、ステージ0(上皮内癌)、ステージI、ステージII、ステージIII A、ステージIII BおよびステージIVの少なくとも7ステージがある。潜在的ステージにおいて、癌は造影または気管支鏡検査により見ることはできない。ステージ0において、癌細胞は、気道の裏層に

50

見られる。

【 0 1 4 3 】

ある実施態様において、本方法は、ステージⅠ非扁平上皮N S C L Cを処置する。ステージⅠ N S C L CはステージⅠAおよびⅠBに分けられる。ステージⅠAにおいて、腫瘍は肺にのみであり、3cm以下である。ステージⅠBにおいて、癌はリンパ節に広がっておらず、次の1以上が当てはまる：1)腫瘍は3cmより大きいが、5cmより大きくない；2)癌は主気管支に広がっており、気管と気管支の連結部の少なくとも2cm下である；3)は肺を覆う膜の最内層に広がっている；または4)肺の一部が虚脱しているまたは気管と気管支が連結する領域において間質性肺炎(肺の炎症)が発症している。

【 0 1 4 4 】

他の実施態様において、本発明の方法は、ステージⅡ非扁平上皮N S C L Cを処置する。ステージⅡ N S C L Cは、ステージⅡAおよびⅡBに分けられる。ステージⅡAにおいて、癌はリンパ節に広がっているか、またはいない。癌がリンパ節に広がっていたら、癌は、胸部の腫瘍と同じ側のリンパ節、癌を有するリンパ節または肺内部または気管支近辺にしか拡散し得ない。および次の1以上が当てはまる：1)腫瘍5cmより大きくない；2)癌は主気管支に広がっており、気管と気管支の連結部の少なくとも2cm下；3)は肺を覆う膜の最内層に広がっている；または4)肺の一部が虚脱しているまたは気管と気管支が連結する領域において間質性肺炎(肺の炎症)が発症している。腫瘍は癌がリンパ節に広がっておらず、次の1以上が当てはまるならば、ステージⅡAと見なされる：1)腫瘍は5cmより大きいが、7cmより大きくない；2)癌は主気管支に広がっており、気管と気管支の連結部の少なくとも2cm下；3)は肺を覆う膜の最内層に広がっている；または4)肺の一部が虚脱しているまたは気管と気管支が連結する領域において間質性肺炎(肺の炎症)が発症している。ステージⅡBにおいて、癌はリンパ節に広がっているか、またはいない。癌がリンパ節に広がっていたら、癌は、胸部の腫瘍と同じ側のリンパ節、癌を有するリンパ節は肺内または気管支近辺にしか拡散し得ず、次の1以上が当てはまる：1)腫瘍は5cmより大きいが、7cmより大きくない；2)癌は主気管支に広がっており、気管と気管支の連結部の少なくとも2cm下；3)は肺を覆う膜の最内層に広がっている；または4)肺の一部が虚脱しているまたは気管と気管支が連結する領域において間質性肺炎(肺の炎症)が発症している。腫瘍はまた癌がリンパ節に広がっておらず、次の1以上が当てはまるならば、ステージⅡBと見なされる：1)腫瘍は7cmより大きい；2)癌は主気管支(かつ気管と気管支の連結部の少なくとも2cm下である)、胸壁、横隔膜または横隔膜を制御する神経に広がっている；3)癌は心臓周囲または胸壁裏層の膜に広がっている；4)肺全体が虚脱しているまたは間質性肺炎(肺の炎症)を発症している；または5)肺の同じ葉に1以上の拡散腫瘍がある。

【 0 1 4 5 】

他の実施態様において、本発明の方法の何れもステージⅢ非扁平上皮N S C L Cを処置する。ステージⅢAは3セクションに分けられる。これら3セクションは、1)腫瘍のサイズ；2)どこに腫瘍が見られるかおよび3)どの(もしあれば)リンパ節が癌を有するかに基づく。ステージⅢA N S C L Cの第一のタイプにおいて、癌は胸部の腫瘍と同じ側のリンパ節に広がっており、癌を有するリンパ節は胸骨近辺または気管支が肺に入る場所にある。さらに：1)腫瘍はどんなサイズでもよい；2)肺の一部(気管が気管支と連結する部分)または肺全体が虚脱しているまたは間質性肺炎(肺の炎症)を発症している場合がある；3)肺の同じ葉に1以上の拡散腫瘍があり得る；および4)癌は次の何れかまで拡散している可能性がある：a)気管と気管支が連結する領域以外の主気管支、b)胸壁、c)横隔膜およびそれを制御する神経、d)肺周囲または胸壁裏層の膜、e)心臓周囲の膜。ステージⅢA N S C L Cの第二のタイプにおいて、癌は胸部の腫瘍と同じ側のリンパ節に広がっており、癌を有するリンパ節は肺内または気管支近くにある。さらに：1)腫瘍はどんなサイズでもよい；2)肺全体が虚脱しているまたは間質性肺炎(肺の炎症)を発症している場合がある；3)癌を有する肺の葉の何れかに1以上の別の腫瘍が存在し得る；および4)癌は次の何れかまで拡散している可能性がある：a)気管と気管支が連結する

10

20

30

40

50

領域ではなく、主気管支、b)胸壁、c)横隔膜およびそれを制御する神経、d)肺周囲または胸壁裏層の膜、e)心臓またはその周囲の膜、f)心臓へのまたは心臓からの主要血管、g)気管、h)食道、i)喉頭(発声器)を制御する神経、j)胸骨(胸部の骨)または背骨またはk)気管分岐部(気管が気管支と連結する部分)。第三タイプのステージIII A NSCLCにおいて、癌はリンパ節に広がっておらず、腫瘍はどんなサイズでもよく、癌は次の何れか1つに広がっている：a)心臓、b)心臓へのまたは心臓からの主要血管、c)気管、d)食道、e)喉頭(発声器)を制御する神経、f)胸骨(胸部の骨)または背骨またはg)気管分岐部(気管が気管支と連結する部分)。ステージIII Bは、1)腫瘍のサイズ、2)どこに腫瘍が見られるかおよび3)どのリンパ節が癌を有するかにより2セクションに分けられる。ステージIII B NSCLCの第一のタイプにおいて、癌は、胸部の腫瘍と逆側のリンパ節に広がっている。さらに、1)腫瘍はどんなサイズでもよい；2)肺の一部(気管が気管支と連結する部分)または肺全体が虚脱しているまたは間質性肺炎(肺の炎症)を発症している場合がある；3)癌を有する肺の葉の何れかに1以上の別の腫瘍が存在し得る；および4)癌は次の何れかに広がっている可能性がある：a)主気管支、b)胸壁、c)横隔膜およびそれを制御する神経、d)肺周囲または胸壁裏層の膜、e)心臓またはその周囲の膜、f)心臓へのまたは心臓からの主要血管、g)気管、h)食道、i)喉頭(発声器)を制御する神経、j)胸骨(胸部の骨)または背骨またはk)気管分岐部(気管が気管支と連結する部分)。ステージIII B NSCLCの第二のタイプにおいて、癌は胸部の腫瘍と同じ側のリンパ節に広がっている。癌を有するリンパ節は、胸骨(胸部の骨)近辺または気管支が肺に入る場所である。さらに、1)腫瘍はどんなサイズでもよい；2)同じ肺の異なる葉に別の腫瘍が存在し得る；および3)癌は次の何れかに広がっている：a)心臓、b)心臓へのまたは心臓からの主要血管、c)気管、d)食道、e)喉頭(発声器)を制御する神経、f)胸骨(胸部の骨)または背骨またはg)気管分岐部(気管が気管支と連結する部分)。

10

20

30

【0146】

ある実施態様において、本発明の方法は、ステージIV非扁平上皮NSCLCを処置する。ステージIV NSCLCにおいて、腫瘍はどんなサイズでもよく、癌はリンパ節に広がっていてよい。ステージIV NSCLCにおいて次の1以上が当てはまる：1)両肺に1以上の腫瘍がある；2)癌が肺または心臓周囲の体液に見られる；および3)癌は、脳、肝臓、副腎、腎臓または骨などの他の部分に広がっている。

【0147】

本方法のある実施態様において、抗PD-1抗体はニボルマブである。他の実施態様において、それはペンプロリズマブである。一般に、抗PD-1抗体が静脈内投与用に製剤化される。ある実施態様において、抗PD-1抗体は60分の時間にわたる静脈内点滴により投与される。ある実施態様において、抗PD-1抗体は、薬学的に許容される製剤として投与される。ある実施態様において、抗PD-1抗体またはその抗原結合部分が治療量以下の用量で投与される。

【0148】

本発明に有用な抗PD-1抗体または抗PD-L1抗体

高親和性でPD-1に特異的に結合するヒトモノクローナル抗体は、米国特許8,008,449に開示されている。その他抗PD-1モノクローナル抗体は、例えば、米国特許6,808,710、7,488,802、8,168,757および8,354,509およびPCT公開WO2012/145493に開示されている。米国特許8,008,449に開示の抗PD-1ヒトモノクローナル抗体の各々は、次の特徴の1以上を示すことが示されている：(a)Biacoreバイオセンサーシステムを使用する表面プラズモン共鳴により決定して、ヒトPD-1に 1×10^{-7} M以下のK_Dで結合する、(b)ヒトCD28、CTLA-4またはICOSに実質的に結合しない；(c)混合リンパ球反応(MLR)アッセイにおいてT細胞増殖を増加させる；(d)MLRアッセイにおいてインターフェロン-産生を増加させる；(e)MLRアッセイにおいてIL-2分泌を増加させる；(f)ヒトPD-1およびカニクイザルPD-1に結合する；(g)PD-L1および/またはPD-L2のPD-1への結合を阻害する；(h)抗原特異的記憶応答を刺激する；(i)抗体応答を

40

50

刺激する；および(j)インビボで腫瘍細胞増殖を阻害する。本発明において使用可能な抗P D - 1抗体は、ヒトP D - 1に特異的に結合し、前記特性の少なくとも1つ、ある実施態様において、少なくとも5つを示す、モノクローナル抗体を含む。ある実施態様において、抗P D - 1抗体はニボルマブである。ある実施態様において、抗P D - 1抗体はペンブロリズマブである。

【0149】

ある実施態様において、抗P D - 1抗体はニボルマブである。ニボルマブ(“オプジー
ボ(登録商標)”としても知られる；以前は5C4、BMS - 936558、MDX - 11
06またはONO - 4538と命名)は、P D - 1リガンド(P D - L1およびP D - L2
)との相互作用を選択的に阻止し、それにより抗腫瘍T細胞機能の下方制御を遮断する、
完全ヒトIgG4(S228P)P D - 1免疫チェックポイント阻害剤抗体である(米国特
許8,008,449；Wang et al., In vitro characterization of the anti-PD-1 anti
body nivolumab, BMS-936558, and in vivo toxicology in non-human primates, Cancer
Imm Res, 2(9):846-56 (2014))。他の実施態様において、抗P D - 1抗体またはそのフ
ラグメントは、ニボルマブと交差競合する。他の実施態様において、抗P D - 1抗体または
そのフラグメントは、ニボルマブと同じエピトープに結合する。ある実施態様において、
抗P D - 1抗体は、ニボルマブと同じCDRを有する。

10

【0150】

他の実施態様において、抗P D - 1抗体(またはその抗原結合部分)は、ペンブロリズマ
ブと交差競合する。ある実施態様において、抗P D - 1抗体は、ペンブロリズマブと同じ
エピトープに結合する。ある実施態様において、抗P D - 1抗体は、ペンブロリズマブと
同じCDRを有する。他の実施態様において、抗P D - 1抗体はペンブロリズマブである。
ペンブロリズマブ(“キイトルーダ(登録商標)”、ランブロリズマブおよびMK - 34
75としても知られる)は、ヒト細胞表面受容体P D - 1(プログラム死 - 1またはプログラ
ム細胞死 - 1)に対するヒト化モノクローナルIgG4抗体である。ペンブロリズマブ
は、例えば、米国特許8,354,509および8,900,587に記載されている；www.
cancer.gov/drugdictionary?cdrid=695789もまた参照(最終アクセス：2014年12月
14日)。ペンブロリズマブは、再発性または難治性黒色腫の処置について、FDAにより
承認されている。

20

【0151】

他の実施態様において、抗P D - 1抗体(またはその抗原結合部分)は、MED1068
0と交差競合する。さらに他の実施態様において、抗P D - 1抗体またはそのフラグメン
トは、MED10680と同じエピトープに結合する。ある実施態様において、抗P D -
1抗体は、MED10680と同じCDRを有する。他の実施態様において、抗P D - 1
抗体は、モノクローナル抗体であるMED10680(以前はAMP - 514)である。M
ED10680は、例えば、米国特許8,609,089B2に記載されている。

30

【0152】

ある実施態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、B7 - DC Fc融合タンパ
ク質であるAMP - 224である。AMP - 224は米国公開2013 / 0017199
またはwww.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug?cdrid=700595(最終ア
クセス2015年7月8日)に記載されている。

40

【0153】

他の実施態様において、抗P D - 1抗体(またはその抗原結合部分)は、BGB - A31
7と交差競合する。ある実施態様において、抗P D - 1抗体は、BGB - A317と同じ
エピトープに結合する。ある実施態様において、抗P D - 1抗体は、BGB - A317と
同じCDRを有する。ある実施態様において、抗P D - 1抗体は、ヒト化モノクローナル
抗体であるBGB - A317である。BGB - A317は米国公開2015 / 00791
09に記載される。

【0154】

他の実施態様において、抗P D - 1抗体(またはその抗原結合部分)は、INCSHR1

50

210(SHR-1210)と交差競合する。ある実施態様において、抗PD-1抗体は、INCSHR1210(SHR-1210)と同じエピトープに結合する。ある実施態様において、抗PD-1抗体は、INCSHR1210(SHR-1210)と同じCDRを有する。ある実施態様において、抗PD-1抗体は、ヒトモノクローナル抗体であるINCSHR1210(SHR-1210)である。INCSHR1210(SHR-1210)は、WO2015/085847に記載される。

【0155】

他の実施態様において、抗PD-1抗体(またはその抗原結合部分)は、REGN-2810と交差競合する。ある実施態様において、抗PD-1抗体は、REGN-2810と同じエピトープに結合する。ある実施態様において、抗PD-1抗体は、REGN-2810と同じCDRを有する。ある実施態様において、抗PD-1抗体は、ヒトモノクローナル抗体であるREGN-2810である。REGN-2810はWO2015/112800に記載される。10

【0156】

他の実施態様において、抗PD-1抗体(またはその抗原結合部分)は、PDR001と交差競合する。ある実施態様において、抗PD-1抗体は、PDR001と同じエピトープに結合する。ある実施態様において、抗PD-1抗体は、PDR001と同じCDRを有する。ある実施態様において、抗PD-1抗体は、ヒト化モノクローナル抗体であるPDR001である。PDR001は、WO2015/112900に記載される。

【0157】

他の実施態様において、抗PD-1抗体(またはその抗原結合部分)は、TSR-042(ANB011)と交差競合する。ある実施態様において、抗PD-1抗体は、TSR-042(ANB011)と同じエピトープに結合する。ある実施態様において、抗PD-1抗体は、TSR-042(ANB011)と同じCDRを有する。ある実施態様において、抗PD-1抗体は、ヒト化モノクローナル抗体であるTSR-042(ANB011)である。TSR-042(ANB011)は、WO2014/179664に記載される。20

【0158】

他の実施態様において、抗PD-1抗体(またはその抗原結合部分)は、STI-1110と交差競合する。ある実施態様において、抗PD-1抗体は、STI-1110と同じエピトープに結合する。ある実施態様において、抗PD-1抗体は、STI-1110と同じCDRを有する。ある実施態様において、抗PD-1抗体は、ヒトモノクローナル抗体であるSTI-1110である。STI-1110はWO2014/194302に記載される。30

【0159】

本発明の方法において使用可能な抗PD-1抗体は、ヒトPD-1に特異的に結合し、ヒトPD-1への結合についてニボルマブと交差競合する単離抗体も含む(see、例えば、米国特許8,008,449および8,779,105；WO2013/173223)。抗原への結合について抗体が交差競合する能力は、これらの抗体が抗原の同じエピトープ領域に結合し、その特定のエピトープ領域への他方の交差競合抗体の結合を立体的に妨害することを示す。これらの交差競合抗体は、PD-1の同じエピトープ領域への結合により、ニボルマブと極めて類似する機能的性質を有すると予測される。交差競合抗体は、Biacore解析、ELISAアッセイまたはフローサイトメトリーなどの標準PD-1結合アッセイにおいて、ニボルマブと交差競合する能力に基づき、容易に同定され得る(例えば、WO2013/173223参照)。40

【0160】

ある実施態様において、ヒトPD-1抗体、ニボルマブとヒトPD-1への結合について交差競合するまたはヒトPD-1抗体の同じエピトープ領域に結合する抗体はモノクローナル抗体である。ヒト対象への投与のために、これらの交差競合抗体はキメラ抗体、ヒト化抗体またはヒト抗体である。このようなキメラ、ヒト化またはヒトモノクローナル抗体は、当分野で周知の方法により製造および単離し得る。50

【0161】

本発明の方法において使用可能な抗PD-1抗体はまた上記抗体の抗原結合部分も含む。抗体の抗原結合機能が、完全長抗体のフラグメントにより発揮され得ることは、十分に証明されている。抗体の“抗原結合部分”なる用語に包含される結合フラグメントの例は、(i)VL、VH、CLおよびCH₁ドメインからなる一価フラグメントであるFabフラグメント；(ii)ヒンジ領域のジスルフィド架橋により連結された2Fabフラグメントを含む二価フラグメントであるF(ab')₂フラグメント；(iii)VLおよびCH₁ドメインからなるFdフラグメント；(iv)抗体の単アームのVLおよびVHドメインからなるFvフラグメント；またはこれらの任意の組み合わせを含む。

【0162】

本発明の方法または組成物における使用に適する抗PD-1抗体高特異性および親和性でPD-1に結合し、PD-L1およびまたはPD-L2の結合を遮断し、PD-1シグナル伝達経路の免疫抑制効果を阻止する抗体である。ここに記載する組成物または方法の何れにおいても、抗PD-1“抗体”は、PD-1受容体に結合し、リガンド結合阻止および免疫系上方制御において抗体全体に類する機能的性質を示す、抗原結合部分抗原結合部分またはフラグメントを含む。ある実施態様において、抗PD-1抗体またはその抗原結合部分は、ヒトPD-1への結合についてニボルマブと交差競合する。他の実施態様において、抗PD-1抗体またはその抗原結合部分は、キメラ、ヒト化またはヒトモノクローナル抗体またはその一部である。ある実施態様において、抗体はヒト化抗体である。他の実施態様において、抗体はヒト抗体である。IgG1、IgG2、IgG3またはIgG4アイソタイプの抗体が使用され得る。

【0163】

ある実施態様において、抗PD-1抗体またはその抗原結合部分は、ヒトIgG1またはIgG4アイソタイプである重鎖定常領域を含む。ある他の実施態様において、抗PD-1抗体またはその抗原結合部分のIgG4重鎖定常領域の配列は、ヒンジ領域におけるセリン残基をIgG1アイソタイプ抗体における対応する位置で通常見られるプロリン残基に置き換える、S228P変異を含む。ニボルマブに存在するこの変異は、野生型IgG4抗体に付随するFc受容体活性化について低親和性を維持しながら、内因性IgG4抗体とのFabアーム交換を阻止する(Wang et al., 2014 Cancer Immunol Res. 2(9):846-56)。さらに他の実施態様において、抗体は、ヒトカッパまたはラムダ定常領域である軽鎖定常領域を含む。他の実施態様において、抗PD-1抗体またはその抗原結合部分はモノクローナル抗体またはその抗原結合部分である。抗PD-1抗体の投与を含む、ここに記載する治療方法の何れかのある実施態様において、抗PD-1抗体はニボルマブである。他の実施態様において、抗PD-1抗体はペンプロリズマブである。他の実施態様において、抗PD-1抗体は、米国特許8,008,449に記載されるヒト抗体17D8、2D3、4H1、4A11、7D3および5F4から選択されるさらに他の実施態様において、抗PD-1抗体はMED10680(以前はAMP-514)、AMP-224またはBGB-A317である。

【0164】

ある実施態様において、本方法において使用される抗PD-1抗体は、他の抗PD-1または抗PD-L1アンタゴニストと置き換え得る。例えば、抗PD-L1抗体がPD-1とPD-L1の相互作用を阻止し、それによりPD-1のシグナル伝達経路に類似の効果を発揮するため、抗PD-L1抗体をここに開示する方法における抗PD-1抗体の使用に置き換え得る。それ故に、ある実施態様において、本発明は、対象に治療有効量の抗PD-L1抗体を投与することを含む、腫瘍を有する対象を処置する方法に関する。ある実施態様において、本方法に有用な抗PD-L1抗体はBMS-936559(以前は12A4またはMDX-1105)である(例えば、米国特許7,943,743; WO2013/173223参照)。他の実施態様において、抗PD-L1抗体はMPDL3280A(別名RG7446またはアテゾリズマブ)(例えば、Herbst et al., (2013) J Clin Oncol 31(suppl):3000. Abstract; 米国特許8,217,149参照)、MED14736(別

10

20

30

40

50

名デュルバルマブ；In: Proceedings from the European Cancer Congress 2013; September 27-October 1, 2013; Amsterdam, The Netherlands. Abstract 802、米国特許8,779,108または2014年5月6日出願のUS2014/0356353参照)またはMSB0010718C(別名アベルマブ；US2014/0341917参照)である。他の実施態様において、抗PD-L1抗体はCX-072(別名CytomX；WO2016/149201参照)である。他の実施態様において、抗PD-L1モノクローナル抗体は、28-8、28-1、28-12、29-8、5H1およびこれらの任意の組み合わせからなる群から選択される。ある実施態様において、上記PD-L1抗体とヒトPD-L1への結合について交差競合するか、またはヒトPD-L1の同じエピトープに結合する抗体はモノクローナル抗体である。ヒト対象への投与のために、これら交差競合抗体はキメラ抗体、ヒト化抗体またはヒト抗体であり得る。このようなキメラ、ヒト化またはヒトモノクローナル抗体は、当分野で周知の方法により製造および単離し得る。

10

【0165】

肺癌に対する標準治療治療剤

種々のタイプの癌に対する標準治療治療剤は、当業者に周知である。例えば、米国の21の主要癌センターの同盟である全米総合癌センターネットワーク(NCCN)は、多様な癌の標準治療処置に関する詳細な最新情報を提供するNCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology(NCCN GUIDELINES^(登録商標))を発行している(NCCN GUIDELINES^(登録商標)(2014)参照、www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.aspから入手可能、最終アクセス2014年5月14日)。

20

【0166】

NSCLCは、乳、結腸および前立腺癌を合わせたものを抜き、米国および世界中で癌死亡の筆頭原因である。米国において、肺および気管支の推定228,190新規症例が米国において診断され、該疾患により、約159,480が死亡する(Siegel et al. (2014) CA Cancer J Clin 64(1):9-29)。患者の大部分(約78%)は進行型／再発または転移疾患で診断される。肺癌からの副腎への転移は一般的な発生であり、約33%の患者がこのような転移を有する。NSCLC治療は徐々にOSを改善しているが、利益はプラトーニに達している(後期患者の中央OSはわずか1年である)。1L治療後の進行はこれらの対象のほぼ全部で起こり、5年生存率は難治性状況でわずか3.6%である。2005年から2009年まで、米国における肺癌の全体的5年相対生存率は15.9%であった(NCCN GUIDELINES^(登録商標)，Version 3.2014 - Non-Small Cell Lung Cancer, www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdfで利用可能、最終アクセス2014年5月14日)。

30

【0167】

手術、放射線照射治療(RT)および化学療法剤は、NSCLC患者に一般に使用される3モダリティである。集合として、NSCLCは、小細胞癌と比較して化学療法剤およびRTに比較的非感受性である。一般に、ステージIまたはII疾患の患者で、外科的切除は治癒の最大の機会を提供し、化学療法剤が手術前および手術後に使用されている。RTはまた切除可能NSCLCを有する患者についてアジュvant治療であり、不治NSCLCを有する患者について一次局所処置または対症的治療である。

40

【0168】

良好な活動指標(PS)を有するステージIV疾患の患者は、化学療法剤から利益を得る。白金剤(例えば、シスプラチン、カルボプラチン)、タキサン剤(例えば、パクリタキセル、アルブミン結合パクリタキセル、ドセタキセル)、ビノレルビン、ビンプラスチニン、エトポシド、ペメトレキセドおよびゲムシタビンを含む多くの薬物がステージIV NSCLCに有用である。これらの薬物の複数を使用する組み合わせは、30%～40%の1年生存率をもたらし、単剤より優れる。特異的標的化治療がまた進行型肺癌処置のために開発されている。例えば、ベバシズマブ(アバスチン^(登録商標))は、血管内皮細胞増殖因子A(VEGF-A)を遮断するモノクローナル抗体である。エルロチニブ(タルセバ^(登録商標))は、上皮細胞増殖因子受容体(EGFR)の小分子TKIである。クリゾチニブ(ザーコ

50

リ(登録商標)はALKおよびMETを標的とする小分子TKIであり、変異ALK融合遺伝子を有する患者におけるNSCLC処置に使用されている。セツキシマブ(アービタックス(登録商標))は、EGFRを標的とするモノクローナル抗体である。

【0169】

扁平上皮細胞NSCLC(全NSCLCの最大25%を占める)を有する患者の中で、第一選択(1L)治療後処置選択肢がほとんど無いため、特定の満たされていない必要性がある。単剤化学療法剤は、白金ベースのダブレット化学療法剤(Ptダブルート)で進行後の標準治療であり、約7か月の中央OSをもたらす。ドセタキセルは、このラインの治療の基準処置のままであるが、エルロチニブも低頻度で使用され得る。ペメトレキセドは、進行型NSCLCを有する患者の第二選択(2L)処置においてドセタキセルと比較して臨床的に等価な有効性成果を生じることが示されているが、副作用は顕著に少ない(Hanna et al. (2004) J Clin Oncol 22:1589-97)。第三選択(3L)設定を超えて肺癌への使用が承認されている治療は現在ない。ペメトレキセドおよびベバシズマブは扁平上皮NSCLCに対して承認されておらず、分子標的治療は、適用が制限されている。進行型肺癌におけるアンメット・ニーズは、OncothyreonおよびMerck KGaAのSTIMUVAX(登録商標)がフェーズ3治験でOSを改善できなかった、ArQuleおよび第一三共のc-Metキナーゼ阻害剤であるチバンチニブが生存エンドポイントを満たさなかつた最近の不成功、イーライリリーのアリムタ(登録商標)とロシュのアバスチン(登録商標)の組み合わせが後期治験でOSを改善できなかつたおよびアムジエンおよび武田薬品が後期治験で小分子VEGFRアンタゴニストであるモテサニブで臨床エンドポイントを満たさなかつた不成功により複雑になっている。
10

【0170】

肺癌の免疫療法

複数ラインの標的化治療で進行している患者に対する有効な薬剤ならびに現在の標準処置を超えて生存を伸ばす治療に対する明らかな必要性がある。免疫療法、特にCTLA-4、PD-1およびPD-L1阻害性経路を含む免疫チェックポイントの遮断を含む新しい試みは、最近見込みがあることが示されている(Creelan et al. (2014) Cancer Control 21(1):80-89)。しかしながら、免疫療法により応答するであろう患者の同定、特に抗PD-1または抗PD-L1抗体治療に応答する可能性が高い患者の同定に対する必要性が残っている。
20

【0171】

医薬組成物および投与量

本発明の治療剤は、1以上の抗体および薬学的に許容される担体を含む組成物、例えば、医薬組成物に構成され得る。ここで使用する“薬学的に許容される担体”は、生理学的に適合性である、任意かつ全ての溶媒、分散媒体、コーティング、抗細菌および抗真菌剤、等張および吸収遅延剤などを含む。ある実施態様において、抗体含有組成物のための担体は、静脈内、筋肉内、皮下、非経腸、脊髄または上皮投与(例えば、注射または点滴による)に適する。医薬本発明の組成物は、1以上の薬学的に許容される塩、抗酸化剤、水性および非水性担体および/または防腐剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤などのアジュvantを含み得る。
30

【0172】

本発明は、所望の応答、例えば、最大治療応答および/または最小有害作用を提供し得る投与量レジメンを提供する。抗PD-1抗体投与のために、投与量は、約0.01～約1.0mg/kg、約1～約9mg/kg、約2～約8mg/kg、約3～約7mg/kg、約3～約6mg/kg、0.01～約5mg/kgまたは約1～約3mg/kg患者体重kgの範囲であり得る。例えば、投与量は、約0.1mg/kg、約0.3mg/kg、約1mg/kg、約2mg/kg、約3mg/kg、約4mg/kg、約5mg/kg、約6mg/kg、約7mg/kg、約8mg/kg、約9mg/kgまたは約10mg/kg体重であり得る。投与スケジュールは、一般に、抗体の典型的薬物動態性質に基づき、持続する受容体占有(RO)をもたらす暴露を達成するために設計される。処置レジメの例は、約1週に1回、約2週に1回、約3週に1回、約4週に1回、1か月に1回、約3
40

10

20

30

40

50

~ 6か月に1回またはそれより長い。ある実施態様において、などの抗P D - 1抗体は、対象に約2週に1回投与される。抗P D - 1抗体は、少なくとも2回投与でき、各投与は約0.01mg/kg~約5mg/kg、例えば、3mg/kgであり、2投与の間に2週毎の投与間隔がある。ある実施態様において、抗P D - 1抗体を少なくとも3回、4回、5回、6回または7回(すなわち、複数回)投与し、これら投与の各々は、2回の統一で与えられる投与の間に2週毎の投与間隔があり、約0.01mg/kg~約10mg/kg、例えば、1mg/kg、3mg/kgまたは6mg/kgの量である。投与量およびスケジュールを、処置の経過中に変えてよい。ある実施態様において、本発明の抗P D - 1抗体の投与量レジメンは、静脈内投与による約0.1~約5mg/kg体重、約1~約5mg/kg体重または約1~約3mg/kg体重を含み、抗体は、約6週までまたは約12週サイクルで完全奏功または疾患進行が確認されるまで、約14~21日毎に投与される。ある実施態様において、ここに開示する抗体処置または任意の組み合わせ処置を、少なくとも約1か月、少なくとも約3か月、少なくとも約6か月、少なくとも約9か月、少なくとも約1年、少なくとも約18か月、少なくとも約24か月、少なくとも約3年、少なくとも約5年または少なくとも約10年続ける。

10

【0173】

他の治療(例えば、他の免疫療法)と組み合わせて使用するとき、抗P D - 1抗体の投与量は、単剤療法用量と比較して低減され得る。典型的3mg/kgより低いが、0.001mg/kgを下回らないニボルマブの投与量は、治療量以下の投与量である。ここでの方法において使用される抗P D - 1抗体の治療量以下の用量は、0.001mg/kgを超える、3mg/kgより低い。ある実施態様において、治療量以下の用量は、約0.001mg/kg~約1mg/kg、約0.01mg/kg~約1mg/kg、約0.1mg/kg~約1mg/kgまたは約0.001mg/kg~約0.1mg/kg体重である。ある実施態様において、治療量以下の用量は、少なくとも約0.001mg/kg、少なくとも約0.005mg/kg、少なくとも約0.01mg/kg、少なくとも約0.05mg/kg、少なくとも約0.1mg/kg、少なくとも約0.5mg/kgまたは少なくとも約1.0mg/kg体重である。ニボルマブ0.3mg/kg~10mg/kg投与を受けた15対象からの受容体占有データは、P D - 1占有率がこの投与範囲で用量無関係であると考えられることを示す。全投与量にわたり、平均占有率は85%(範囲、70%~97%)であり、平均プラトード占有率は72%(範囲、59%~81%)であった(Brahmer et al. (2010) J Clin Oncol 28 : 3167-75)。それ故に、0.3mg/kg投与は、最大生物活性に至るのに十分な暴露を可能とし得る。

20

【0174】

本発明のある実施態様において、抗P D - 1抗体は3mg/kgの用量で投与される。本発明の他の実施態様において、抗P D - 1抗体は1mg/kgの用量で投与される。

【0175】

ある実施態様において、抗P D - 1抗体(または抗P D - L1抗体)の用量は、医薬組成物で固定用量である。他の実施態様において、本発明の方法は、均一用量(患者の体重と関係なく患者に与えられる用量)を用いて使用され得る。ある実施態様において、抗P D - 1抗体の均一用量またはその抗原部分は少なくとも約100mg、120mg、140mg、160mg、180mg、200mg、220mg、240mg、260mg、280mg、300mg、400mg、420mg、440mg、460mg、480mg、500mg、520mg、540mg、560mgまたは600mgである。例えば、ニボルマブの均一用量は約240mgであり得る。例えば、ペンプロリズマブの均一用量は約200mgであり得る。ある実施態様において、抗P D - 1抗体またはその抗原結合部分は、約240mgの用量で投与される。ある実施態様において、抗P D - 1抗体またはその抗原結合部分は、約360mgの用量で投与される。ある実施態様において、抗P D - 1抗体またはその抗原結合部分は、約480mgの用量で投与される。ある実施態様において、抗P D - 1抗体の均一用量またはその抗原部分は、約1週、2週、3週、4週、5週または6週に1回に投与される。ある実施態様において、360mgの抗P D - 1抗体または抗原結合フラグメントを、対象に3週に1回投与する。他の実施態様において、480mgの抗P D - 1抗体または抗原結合フラグメントを

30

40

50

、対象に4週に1回投与する。

【0176】

投与量および頻度は、対象における抗体の半減期により変わる。一般に、ヒト抗体が最長半減期を示し、ヒト化抗体、キメラ抗体および非ヒト抗体が続く。投与量および投与頻度は、処置が予防的か治療的かにより変わり得る。予防適用において、比較的低用量が、一般に、比較的少ない頻度で、長期間にわたり投与される。一部患者は、処置を生涯受け続ける。治療適用において、比較的短い間隔での比較的高用量が、疾患進行が低減または停止するまで、および患者が疾患症状の部分的または完全な改善を示すまで、必要とされることがある。その後、患者に予防レジメで投与し得る。

【0177】

本発明の医薬組成物における活性成分の実際の投与量レベルは、患者に過度の毒性とならずに、特定の患者、組成物および投与方式について所望の治療効果を達成するのに有効である活性成分の量を得るために、変わり得る。選択投与量は、用いる本発明の特定の組成物の活性、投与経路、投与時間、用いる特定の化合物の排泄速度、処置の期間、用いる特定の組成物と組み合わせて使用される他の薬物、化合物および／または物質、処置する患者の年齢、性別、体重、状態、一般的健康状態および前既往および医薬分野で周知の同様の因子を含む多様な薬物動態因子による。本発明の組成物を、当分野で周知の多様な方法の1以上を使用する、1以上の投与経路により投与し得る。当業者には周知のとおり、投与経路および／または方式は、所望の結果により変わる。

【0178】

キット

また本発明の範囲内であるのは、抗PD-1抗体または抗PD-L1抗体を含むキットである。キットは、一般に、キットの中身の意図される使用および使用指示を示すラベルを含む。用語ラベルは、キット上にまたはキットと共にまたは他の方法でキットに付随するあらゆる書面または記録媒体を含む。従って、本発明は、腫瘍を有する対象を処置するためのキットを提供し、該キットは(a)約4mg～約500mgの抗PD-1抗体の範囲の一投与量；および(b)ここに記載する何れかの方法において抗PD-1抗体を使用するための指示を含む。ヒト患者処置のためのある実施態様において、キットは、ここに開示する抗ヒトPD-1抗体、例えば、ニボルマブまたはペンプロリズマブを含む。ある実施態様において、キットは、さらに抗PD-L1抗体および／または抗STK11抗体を含む。他の実施態様において、キットは、さらに腫瘍サンプルにおいてPD-L1および／またはSTK11発現を検出するための指示を含む。

【0179】

本発明を、さらに次の実施例により説明し、これは、さらに限定するものと解釈してはならない。本明細書を通して引用した全ての引用文献の内容は、その内容を明示的に本明細書に包含させる。

【0180】

実施例1

ニボルマブ応答のバイオマーカーとしてのSTK11変異

PD-L1は、NSCLC腫瘍、例えば、市販NSCLC腫瘍において、種々の発現パターンで発現される(図1A～1D)。これらのパターンを、それぞれ汎発性、不均一、腫瘍-間質界面および陰性とした。PD-L1発現パターンは、機構仮説と関連させ得る。例えば、汎発性パターンを有する腫瘍において、PD-L1の発現は、変異による駆動ではなく、発癌性シグナル伝達経路における9p24增幅により駆動される。腫瘍-間質界面パターンを有する腫瘍において、上皮間葉転換(EMT)の代わりに適応抵抗性がある。

【0181】

NSCLC市販腫瘍におけるPD-L1発現パターンは、図2A～2Bに示すとおり、PD-L1 Hスコアと相関する。各パターンで、PD-L1発現レベルに相当な差がある。例えば、極めて高いHスコアが汎発性パターンサンプルで観察され、これは、これらの腫瘍がPD-L1阻害に依存している可能性を示唆した。

10

20

30

40

50

【0182】

N S C L C 市販腫瘍で観察された P D - L 1 発現パターンは生検サンプルでも観察された。図 3 A ~ 3 C は、ニボルマブ単剤療法で処置された患者に対応する治験生検サンプルにおける P D - L 1 発現パターンを示し、これは、N S C L C 市販腫瘍で観察されたのと同じパターンに対応する。

【0183】

偽陰性 P D - L 1 の可能性は、パターンカテゴリー、解析前変動因子および生検のサイズにより影響される。例えば、腫瘍 - 間質界面パターンは不均一であり、特に偽陰性結果の影響を受けやすい。従って、N S C L C 腫瘍の分類を容易にし得る、ひいては、ある治療剤に対する腫瘍応答の予測に使用できる、バイオマーカーの必要性がある。

10

【0184】

P D - L 1 発現パターンとニボルマブ有効性の間の相関が観察された(図 4)。グレード 3 腫瘍における完全応答者の大部分が汎発性 P D - L 1 発現パターンおよび高 P D - L 1 H スコアを有した。従って、汎発性 P D - L 1 発現パターンに特異的なバイオマーカーの同定を、該バイオマーカーの存在 / 非存在に基づくニボルマブの処置に適する患者の同定に使用し得る。

【0185】

免疫浸潤は、図 5 に示すデータの作成に使用した市販 N S C L C 腫瘍において、汎発性または不均一 P D - L 1 パターンがより多い免疫浸潤(より高い P D - L 1 H スコア)と関係したため、汎発性発現パターンを有する N S C L C 腫瘍特異的なバイオマーカーとして使用される可能性がある(図 5 A ~ 5 B)。

20

【0186】

多重 I H C 実験は、腫瘍細胞と免疫細胞サブセットの間の定義された特別の相関を示した。P D - L 1 標識は、腫瘍において汎発性 P D - L 1 発現を示した。C D 6 8 検出は、腫瘍 - 間質界面のマクロファージの層が“バリア”活性化 T 細胞の形成に寄与することを示し、一方 C D 3 検出は、T 細胞が中程度に豊富であるが、しかし間質に大部分限定されることを示した(図 6)。

【0187】

P D - L 1 発現パターンはゲノムデータと相関する(図 7 A ~ 7 B)。図 7 A は、P D - L 1 発現レベルが R N A 配列決定データと相関するが、R N A 配列決定データ単独は、I H C により観察された P D - L 1 発現パターンについて地理的背景を提供しない。エクソーム配列決定データを提供する図 7 B は、P D - L 1 汎発性発現パターンが高い変異負荷と相関することを示す。

30

【0188】

高い変異負荷はまた炎症性腫瘍とも関係している(図 8 A ~ 8 B)。図 8 A は、慢性炎症浸潤の強度スコアである“C I スコア”を使用して測定した包括的炎症を示す。図 8 B は、P D - L 1 + 免疫浸潤の相対的比率の強度スコアである“P D - L 1 + C I スコア”を使用して測定した P D - L 1 + 炎症を示す。N S C L C 腫瘍におけるミスセンス変異数と包括的炎症の間に相関がある。

40

【0189】

観察される P D - L 1 発現パターンに対する種々のバイオマーカー(T P 5 3、S T K 1 1、K E A P 1、K R A S、E G F R およびM E T)における変異の頻度を評価し(図 9 A ~ 9 B)、結果は、陰性 P D - L 1 腫瘍細胞発現および低 P D - L 1 m R N A 発現が S T K 1 1 変異と関連することを示す。変異体 S T K 1 1 の存在は“N”的存在(P D - L 1 陰性)発現パターン(図 10 A)および炎症(図 10 B ~ 10 C)と相關した。変異体 S T K 1 1 の存在は、ニボルマブ治療に対する応答者の大部分で観察されたパターンである、“D”(汎発性)パターンの存在と相關しなかった。従って、S T K 1 1 の変異体形態の存在を、ニボルマブでの N S C L C 腫瘍処置の陰性バイオマーカーとして使用し得る(すなわち、その存在は、ニボルマブに対する応答欠如または応答不良を予測する)。逆に、S T K 1 1 の野生型形態の存在(または変異体形態の非存在)を、ニボルマブ処置の陽性選

50

択バイオマーカーとして使用し得る。

【0190】

変異によるSTK11損失は、mTORシグナル伝達増加の予測である。KRASおよびSTK11変異を有する肺腺癌(マウスモデルおよびヒト腫瘍両方)は、PD-L1の発現減少およびT細胞浸潤減少を示す。STK11における変異が介在する免疫抑制の提案される機序は、乳酸産生増加を伴う解糖代謝への変更および抗炎症性転写プログラムに至るKEP1の頻繁な共変異を含む。

【0191】

FOLR2、VSIG4、CD163、CLEC4D、CSF1R、CD86、MS4A1、CD79B、CD19、KIR2DS4、CD3E、CCR4、CCR8およびCD8Aのレベルが解析された24個のNSCLC腫瘍サンプルのイムノプリント解析を使用して、炎症パターンによりサンプルを分類した(sigClass)。図11参照。サンプルを低("sigClass low")、中("sigClass med")および高("sigClass hi")炎症として分類した。サンプルを、STK11変異の存在("STK11 mut")または非存在("STK11 wt")によっても分類した。さらに、サンプルを陰性("PDL1_pattern 2 Negative")、汎発性("PDL1_pattern 2 Diffuse")、不均一("PDL1_pattern 2 Heterogeneous")および腫瘍-間質界面("PDL1_pattern 2 TS")としてPD-L1発現パターンによっても分類した。汎発性PD-L1発現パターンを有する腫瘍は高い炎症性を示し、野生型形態のSTK11を示した。PD-L1陰性腫瘍は2群にクラスター化される:中度炎症および低炎症。STK11変異状態でPD-L1陰性腫瘍の炎症レベルの明確な区別はなかった。変異体STK11を有する全腫瘍はまたPD-L1について陰性であった。

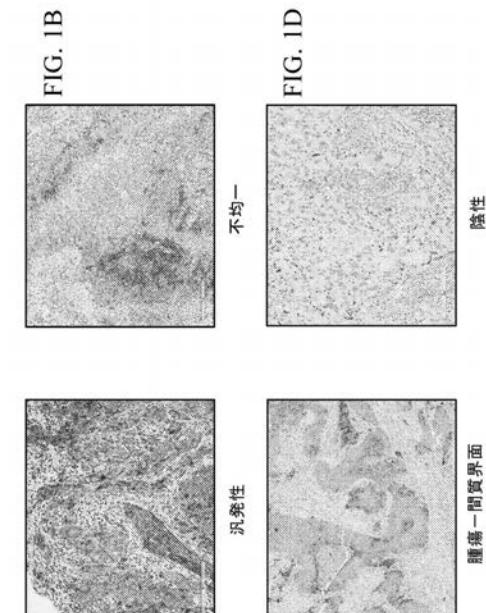
10

20

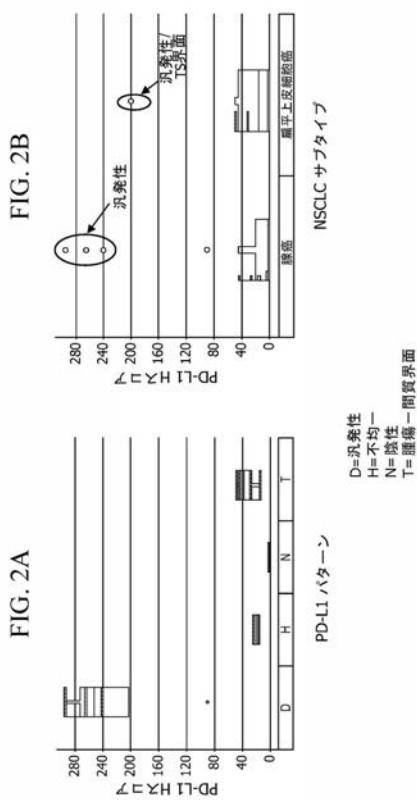
【0192】

このデータは、PD-L1発現パターンは、独特な表現型および遺伝子背景と関係することを示す。汎発性PD-L1発現は炎症性TMEおよび高い変異負荷と相關する。さらに、STK11変異の存在は、PD-L1陰性腫瘍のサブセットを同定する。これらの所見は、STK11のPD-L1陰性腫瘍のサブセットを同定するためのバイオマーカーとしての適性および免疫療法に対する応答の可能性が様々なNSCLCサブセットを規定する性質を同定するための病理組織学データとゲノムデータの統合の可能性を確立する。

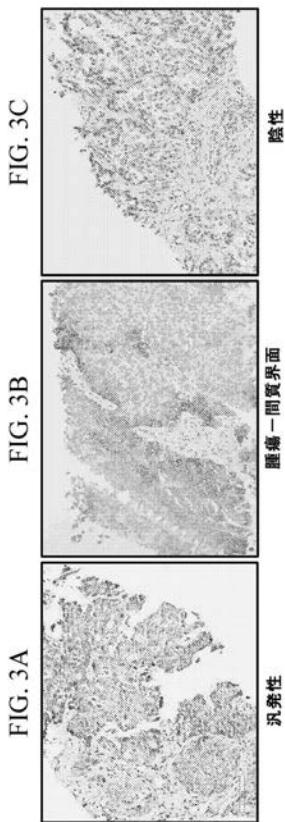
【図1】



【図2】



【図3】



【図4】

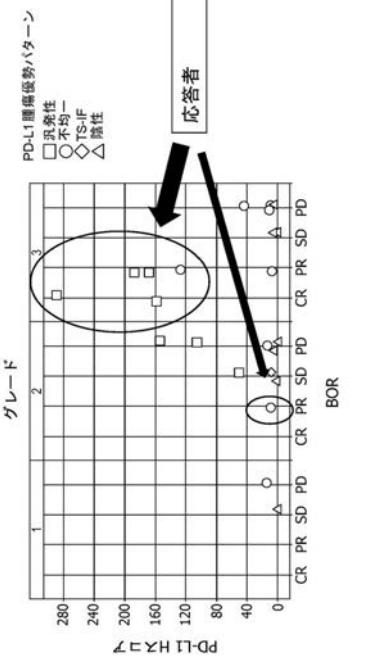
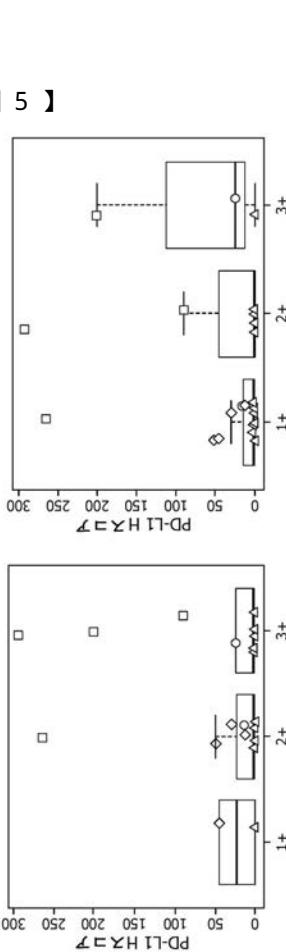


FIG. 4

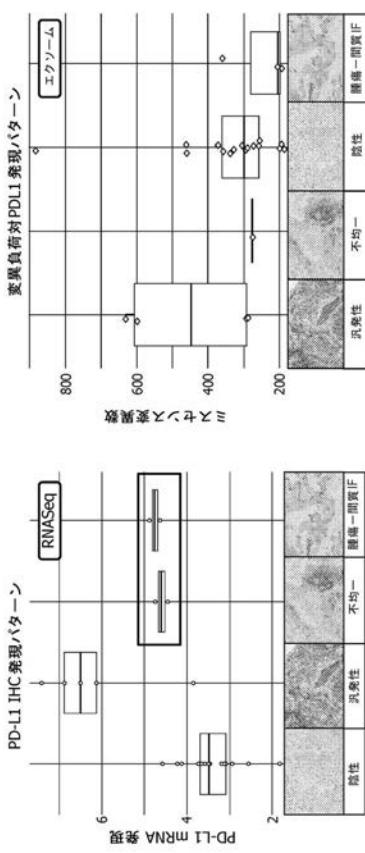
【図5】

FIG. 5A



【図7】

FIG. 7B



【図6】

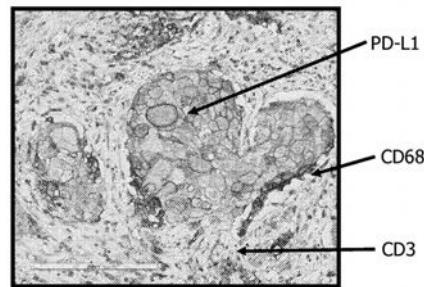


FIG. 6

【図8】

FIG. 8A

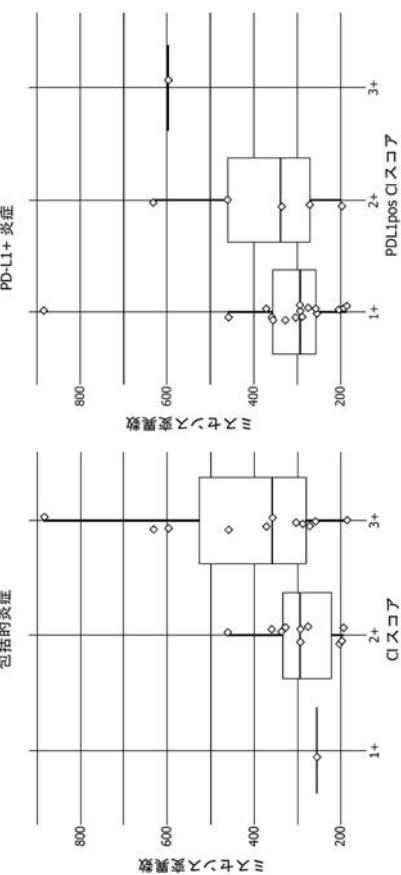
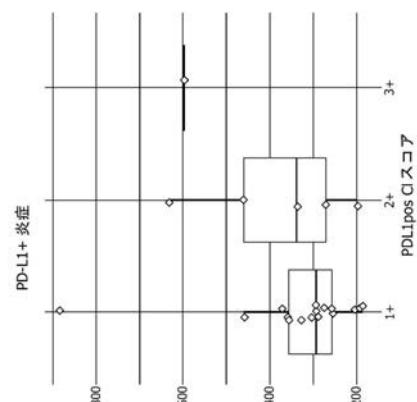
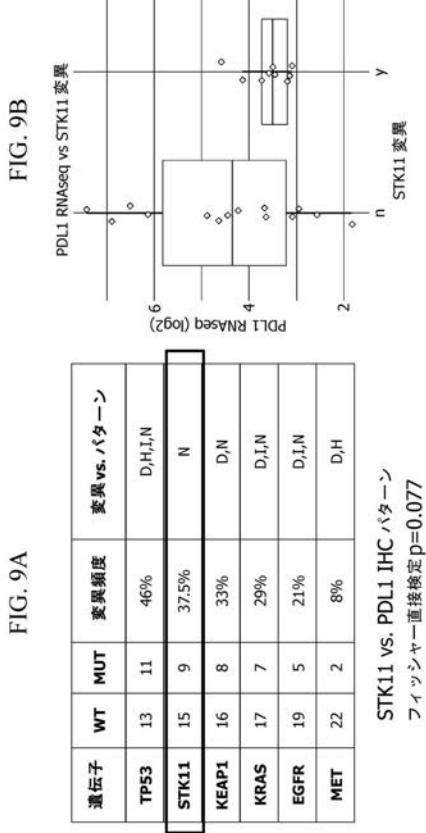


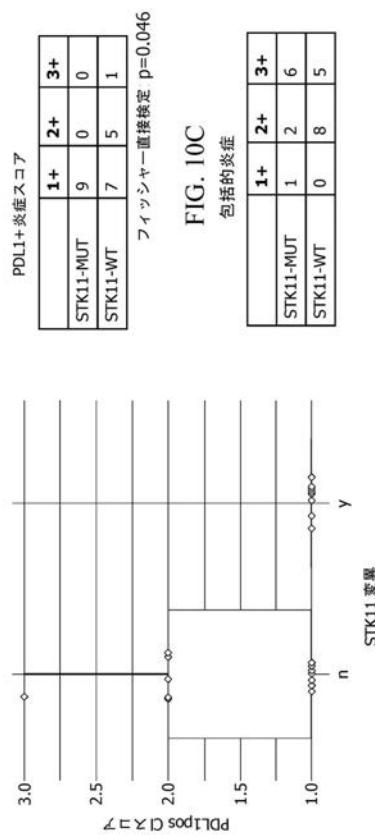
FIG. 8B



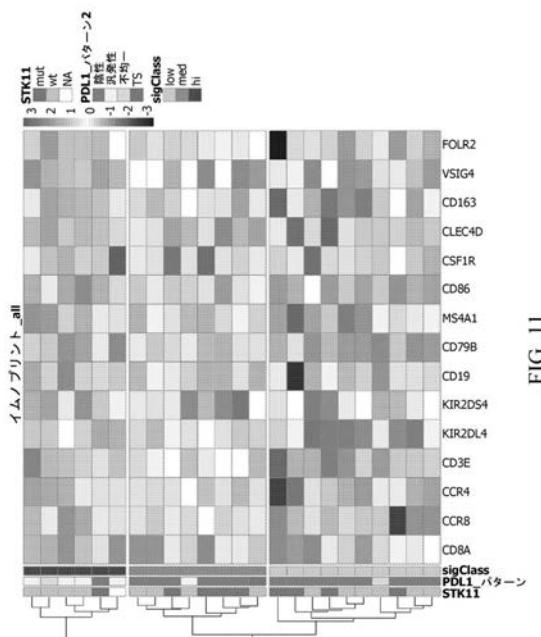
【図 9】



【図 10】



【図 11】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/US2017/035798						
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07K16/28 A61K39/395 G01N33/53 ADD.								
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC								
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07K A61K								
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched								
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data								
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px; vertical-align: top;"> JULIE BRAHMER ET AL: "Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer", NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, THE - NEJM -, vol. 373, no. 2, 9 July 2015 (2015-07-09), - 2015, pages 123-135, XP55391742, ISSN: 0028-4793, DOI: 10.1056/NEJMoa1504627 page 123 abstract 'Patients'; page 124 ----- -/-/ </td> <td style="padding: 2px; text-align: center;">1-15</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	JULIE BRAHMER ET AL: "Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer", NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, THE - NEJM -, vol. 373, no. 2, 9 July 2015 (2015-07-09), - 2015, pages 123-135, XP55391742, ISSN: 0028-4793, DOI: 10.1056/NEJMoa1504627 page 123 abstract 'Patients'; page 124 ----- -/-/	1-15
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.						
X	JULIE BRAHMER ET AL: "Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer", NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, THE - NEJM -, vol. 373, no. 2, 9 July 2015 (2015-07-09), - 2015, pages 123-135, XP55391742, ISSN: 0028-4793, DOI: 10.1056/NEJMoa1504627 page 123 abstract 'Patients'; page 124 ----- -/-/	1-15						
<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 9 August 2017		Date of mailing of the international search report 17/08/2017						
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Sitch, David						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2017/035798

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>A MARIJNE HEEREN ET AL: "Prognostic effect of different PD-L1 expression patterns in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix", MODERN PATHOLOGY, vol. 29, no. 7, 8 April 2016 (2016-04-08), pages 753-763, XP055389971, GB ISSN: 0893-3952, DOI: 10.1038/modpathol.2016.64 page 753 abstract</p> <p>-----</p>	1
A	<p>MANSFIELD A S ET AL: "Implications of Programmed Cell Death 1 Ligand 1 Heterogeneity in the Selection of Patients With Non-Small Cell Lung Cancer to Receive Immunotherapy.", CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS SEP 2016, vol. 100, no. 3, 25 February 2016 (2016-02-25), pages 220-222, XP002772834, ISSN: 1532-6535 page 221, left-hand column, last paragraph - right-hand column, paragraph 1</p> <p>-----</p>	1
A	<p>GANDINI SARA ET AL: "PD-L1 expression in cancer patients receiving anti PD-1/PD-L1 antibodies: A systematic review and meta-analysis", CRITICAL REVIEWS IN ONCOLOGY/HEMATOLOGY, vol. 100, April 2016 (2016-04), pages 88-98, XP029449754, ISSN: 1040-8428, DOI: 10.1016/J.CRITREVONC.2016.02.001</p> <p>-----</p>	1
2		

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,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

(74)代理人 100170520

弁理士 笹倉 真奈美

(72)発明者 ロビン・エドワーズ

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード

(72)発明者 ハン・チャン

アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州ペニントン、ペニントン - ロッキー・ヒル・ロード
3 1 1 番

(72)発明者 ミシェル・クリアリー

アメリカ合衆国 1 8 9 2 9 ペンシルベニア州ジェイミソン、カーメル・ドライブ 2 0 4 6 番

(72)発明者 ピーター・エム・シャボ

アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州ペニントン、ペニントン - ロッキー・ヒル・ロード
3 1 1 番

(72)発明者 ジョセフ・ディ・シュスタコウスキ

アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州ペニントン、ペニントン - ロッキー・ヒル・ロード
3 1 1 番

(72)発明者 パトリック・ビタツカ

アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州ペニントン、ペニントン - ロッキー・ヒル・ロード
3 1 1 番

F ターム(参考) 4C085 AA14 BB36 BB41 BB42 CC22 EE01 GG01 GG02 GG03 GG04

GG06

4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 CA40 DA76 EA22 EA28