

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7341130号
(P7341130)

(45)発行日 令和5年9月8日(2023.9.8)

(24)登録日 令和5年8月31日(2023.8.31)

(51) 國際特許分類

A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	31/47 (2006.01)	A 6 1 K	31/47	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/04 (2006.01)	A 6 1 P	35/04	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1

請求項の数 18 (全49頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2020-517983(P2020-517983)
(86)(22)出願日	平成30年9月28日(2018.9.28)
(65)公表番号	特表2020-536068(P2020-536068)
	A)
(43)公表日	令和2年12月10日(2020.12.10)
(86)国際出願番号	PCT/US2018/053443
(87)国際公開番号	WO2019/067913
(87)国際公開日	平成31年4月4日(2019.4.4)
審査請求日	令和3年9月27日(2021.9.27)
(31)優先権主張番号	62/565,819
(32)優先日	平成29年9月29日(2017.9.29)
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)
(31)優先権主張番号	62/569,766
(32)優先日	平成29年10月9日(2017.10.9)

(73)特許権者	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 0 8 5 4 3 ニュージャー ジー州 ブリンストン、ルート 2 0 6 ア ンド・プロビンス・ライン・ロード
(74)代理人	100145403 弁理士 山尾 憲人
(74)代理人	100126778 弁理士 品川 永敏
(74)代理人	100162695 弁理士 釜平 双美
(74)代理人	100156155

最終頁に続く

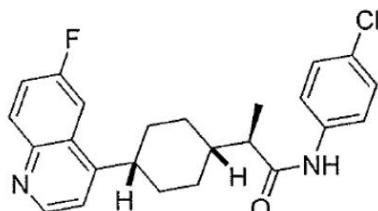
(54)【発明の名称】 癌を治療するための組成物および治療方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ニボルマブ、および式 I :

【化 1】



1

の化合物またはその医薬的に許容される塩の組み合わせを含む、癌を治療するための組み合わせ医薬品であって、ここで対象に投与される式Iの化合物の量が、約100mg/日～約200mg/日であり、客観的奏効率、奏効期間および無増悪生存期間のいずれか1つを測定した場合に抗腫瘍活性の改善が示され：

ニボルマブが、3週間ごとに約80mg；3週間ごとに約360mg；または4週間ごとに約480mgの用量で点滴静脈内注射により投与され；

癌が、膀胱癌、または子宮頸癌である、組み合わせ医薬品。

【請求項 2】

癌が、悪性固形腫瘍である、請求項 1 記載の組み合わせ医薬品。

【請求項 3】

癌が、転移性癌および／または切除不能癌である、請求項 1 または 2 記載の組み合わせ医薬品。

【請求項 4】

癌が、再発性である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項記載の組み合わせ医薬品。

【請求項 5】

対象が、癌の治療のための少なくとも一つの前治療を受けた経験がある、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項記載の組み合わせ医薬品。 10

【請求項 6】

対象が、治療未経験である、請求項 1 ~ 4 いずれか一項記載の組み合わせ医薬品。

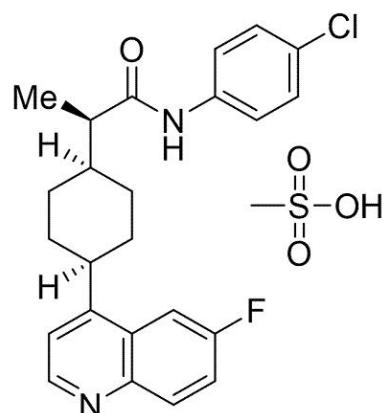
【請求項 7】

対象が、投与後に 1 以下、2 以下または 3 以下の米国東海岸癌臨床試験グループ(E CO G)のパフォーマンス・ステータスを示す、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項記載の組み合わせ医薬品。

【請求項 8】

化合物が、

【化 2】

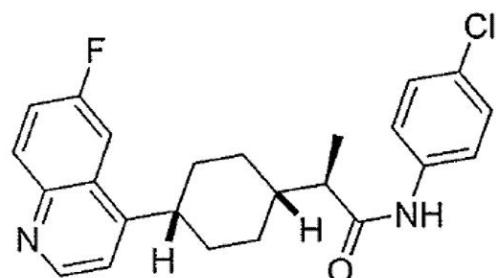


20

30

であるか、または

【化 3】



40

の遊離塩基形態である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の組み合わせ医薬品。

【請求項 9】

対象がヒトである、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項記載の組み合わせ医薬品。

【請求項 10】

治療が、グレード 4 またはグレード 5 の有害事象に至らないか、治療がグレード 1 より高い有害事象に至らないか、治療がグレード 2 より高い有害事象に至らないか、または治 50

療がグレード 3 より高い有害事象に至らない、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項記載の組み合
わせ医薬品。

【請求項 1 1】

追加の化学療法剤をさらに投与することを特徴とする、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項
記載の組み合わせ医薬品。

【請求項 1 2】

ニボルマブが、3週間ごとに約 80 mg の用量で点滴静脈内注射により投与される、請
求項 1 の組み合わせ医薬品。

【請求項 1 3】

ニボルマブが、3週間ごとに約 360 mg の用量で点滴静脈内注射により投与される、請
求項 1 の組み合わせ医薬品。 10

【請求項 1 4】

ニボルマブが、4週間ごとに約 480 mg の用量で点滴静脈内注射により投与される、請
求項 1 の組み合わせ医薬品。

【請求項 1 5】

癌の治療のための少なくとも一つの前治療が、膀胱内細菌(BCG)治療である、請求項
5 の組み合わせ医薬品。

【請求項 1 6】

ヒトが、成人である、請求項 9 の組み合わせ医薬品。

【請求項 1 7】

追加の化学療法剤が、白金ベースの化学療法剤である、請求項 1 1 の組み合わせ医薬品。 20

【請求項 1 8】

白金ベースの化学療法剤が、白金製剤を含む二剤併用化学療法剤である、請求項 1 7 の
組み合わせ医薬品。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本願は、米国仮出願番号第 62/565,819 号(2017 年 9 月 29 日に提出)、米国
仮出願番号第 62/569,766 号(2017 年 10 月 9 日に提出)、米国仮出願番号第 6
2/580,219 号(2017 年 11 月 1 日に提出)、米国仮出願番号第 62/609,21
0 号(2017 年 12 月 21 日に提出)、米国仮出願番号第 62/642,711 号(2018
年 3 月 14 日に提出)および米国仮出願番号第 62/678,490 号(2018 年 5 月 31
日に提出)の利益を主張し、その全て内容は引用により本明細書に援用される。 30

【0002】

(技術分野)

本発明は、モノクローナル抗体および(R)-N-(4-クロロフェニル)-2-(シス-4-(
6-フルオロキノリン-4-イル)シクロヘキシリ)プロパンアミドまたはその塩を組み合
わせて、患者における癌を治療するための方法に関する。

【背景技術】

【0003】

チェックポイント阻害剤は、癌の治療を変革してきたが、これらの利点をより多くの患者
へと拡大するためには、更なるアプローチが必要になる場合がある。インドールアミン
2,3-ジオキシゲナーゼ(IDO; IDO1 としても知られる)は、キヌレニン産生を介して腫瘍を回避させ、免疫細胞の腫瘍浸潤 / 機能を低下させ、制御性 T 細胞の数を増加させ
る。癌だけでなく、IDO は、免疫抑制、慢性感染症および自己免疫疾患または障害(例 :
関節リウマチ)と関連がある。従って、IDO 活性の阻害によるトリプトファン分解の抑制
は、非常に大きな治療的価値を有する。さらに、IDO の阻害剤は、妊娠、悪性腫瘍または
ウイルス(例えば、HIV)により T 細胞が抑制されている場合に、T 細胞の活性化を増
強するために使用され得る。 40

【0004】

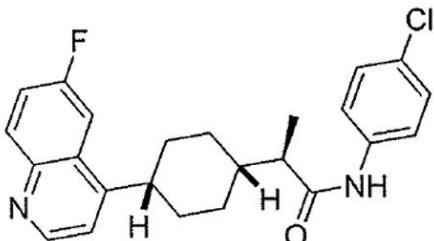
新規の癌の治療方法が、必要とされている。

【0005】

(要約)

本発明は、特に、モノクローナル抗体、および式I：

【化1】



(I)

10

: (R) - N - (4 - クロロフェニル) - 2 - (シス - 4 - (6 - フルオロキノリン - 4 - イル)シクロヘキシリル)プロパンアミド

の化合物またはその医薬的に許容される塩の組み合わせを対象に投与すること、該対象に投与される化合物の量が、約100mg / 日～約200mg / 日であることを特徴とする、対象における癌を治療する方法に関する。

20

【図面の簡単な説明】

【0006】

【図1A】図1Aは、式(I)の化合物の100mg、200mgまたは400mgでの腫瘍内キヌレニン濃度を示す。

【0007】

【図1B】図1Bは、式(I)の化合物の20mg、50mg、100mg、200mgまたは400mgでの血清キヌレニン低下%を示す。

30

【図2】図2は、本発明の実施態様を用いた腫瘍サンプルの治療前および治療時のバイオマーカー分析を示す。

【図3】図3は、本発明の実施態様を用いた処置時の腫瘍サンプルの治療前および治療時のバイオマーカー分析を示す。

【図4A】図4Aは、100mgの式(I)の化合物 + ニボルマブを投与したPD-L1ポジティブおよびPD-L1ネガティブの進行性膀胱癌患者に対する、ベースラインからの標的病変部の腫瘍担持(%)における経時変化を示す。

【図4B】図4Bは、200mgの式(I)の化合物 + ニボルマブを投与したPD-L1ポジティブおよびPD-L1ネガティブの進行性膀胱癌患者に対する、ベースラインからの標的病変部の腫瘍担持(%)における経時変化を示す。

【図5A】図5Aは、100mgの式(I)の化合物 + ニボルマブに対して奏功したIL-治療未経験の進行性膀胱癌を有する進行性膀胱癌患者における奏功までの時間ならびに奏効期間を示す。

40

【図5B】図5Bは、200mgの式(I)の化合物 + ニボルマブに対して奏功したIL-治療未経験の進行性膀胱癌を有する進行性膀胱癌患者における奏功までの時間ならびに奏効期間を示す。

【発明の詳細な説明】

【0008】

本明細書は、本開示内容の一部を形成する添付の図面および実施例との関連を考慮して以下の詳細な説明を参照することで、さらに容易に理解され得る。本発明は、本明細書に記載および/または示される特定の装置、方法、用途、条件またはパラメーターに限定されず、また本明細書で使用される用語は、単なる例示として特定の実施態様を説明するこ

50

とを目的とし、特許請求される発明を限定することを意図するものではないことを理解されたい。また、添付の特許請求の範囲を含む明細書において使用されるように、単数形の冠詞「*a*」、「*a n*」および「*t h e*」は、複数を含み、特定の数値についての言及は、文脈上、別途明確に指示しない限り、少なくともその特定の値を含む。

【0009】

本明細書および特許請求の範囲で使用されるように、「含む」という用語は、「からなる」および「から本質的になる」実施態様を含み得る。本明細書で使用されるような「含む」、「包含する」、「有している」、「有する」、「できる」、「含む」という用語、およびそれらの変形は、指定された成分/ステップの存在を必要とし、かつその他の成分/ステップの存在を許容するオープンエンドの句、用語または単語であることが意図される。しかし、そのような記載は、列挙される化合物を「からなる」および「から本質的になる」として組成物または方法を記載する場合、任意の医薬的担体を伴って指定された化合物のみの存在を許容し、かつその他の化合物を除外すると解釈されるべきである。10

【0010】

本明細書に開示される全ての範囲は、引用されたエンドポイントを含み、独立して組み合わせることができる(例えば、「100 mg ~ 200 mg」の範囲は、エンドポイントである100 mg および200 mg ならびにその全ての中間値を含む)。本明細書に開示される範囲およびあらゆる値のエンドポイントは、厳格な範囲または値に限定するものではない; このエンドポイントは、その範囲および/または値に近似する値を含める程度に十分曖昧である。20

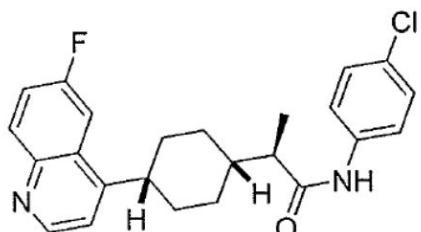
【0011】

本明細書で使用される通り、基本的な役割をえることなく変更し得る任意の定量的表現を修飾するために、それに近似する用語を適用してもよい。従って、「約」および「実質的に」などの用語によって修飾された値は、場合によっては、所定の厳格な値に限定されない場合がある。少なくとも幾つかの例において、近似する用語は、値を測定するための機器の精度に対応する場合がある。修飾語「約」は、2つのエンドポイントの絶対値により規定された範囲を開示していると見なされる。例えば、「約100 ~ 約200」という表現は、「100 ~ 200」の範囲も開示する。「約」という用語は、指定された数字のプラスまたはマイナス10%を示し得る。例えば、「約10%」は、9% ~ 11%の範囲を示す場合もあり、また「約1」とは、0.9 ~ 1.1を意味してもよい。「約」の別の意味は、四捨五入など、文脈から明らかになる可能性があるため、例えば「約1」は、0.5 ~ 1.4を意味する場合もある。30

【0012】

本開示は、モノクローナル抗体、および式I:

【化2】



(I)

(R)-N-(4-クロロフェニル)-2-(c i s -4-(6-フルオロキノリン-4-イル)シクロヘキシル)プロパンアミド

の化合物またはその医薬的に許容される塩の組み合わせを対象に投与すること、該対象に投与される化合物の量が、約100 mg / 日 ~ 約200 mg / 日であることを特徴とする、対象における癌を治療する方法に関する。例えば、対象に投与される式Iの化合物また40

10

20

30

40

50

はその医薬的に許容される塩の量は、1日あたり約100、110、120、130、140、150、160、170、180、190または200mgであってもよい。

【0013】

ある実施態様において、患者に投与される式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩、あるいはその組み合わせに関する量は、約25mg/日～約400mg/日、約50mg/日～約400mg/日、約75mg/日～約400mg/日、約100mg/日～約400mg/日、約200mg/日～約400mg/日、25mg/日～約200mg/日、約50mg/日～約200mg/日、約75mg/日～約200mg/日、約25mg/日～約100mg/日、約50mg/日～約100mg/日、約75mg/日～約100mg/日、約25mg/日～約75mg/日、約50mg/日～約75mg/日、約50mg/日～約75mg/日または約25mg/日～約50mg/日であってもよい。

10

【0014】

ある実施態様において、患者に投与される式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩、あるいはその組み合わせに関する量は、約25mg/日であってもよい。ある実施態様において、患者に投与される式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩、あるいはその組み合わせに関する量は、約50mg/日であってもよい。ある実施態様において、患者に投与される式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩、あるいはその組み合わせに関する量は、約75mg/日であってもよい。ある実施態様において、患者に投与される式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩、あるいはその組み合わせに関する量は、約100mg/日であってもよい。ある実施態様において、患者に投与される式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩、あるいはその組み合わせに関する量は、約125mg/日であってもよい。ある実施態様において、患者に投与される式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩、あるいはその組み合わせに関する量は、約150mg/日であってもよい。ある実施態様において、患者に投与される式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩、あるいはその組み合わせに関する量は、約200mg/日であってもよい。ある実施態様において、患者に投与される式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩、あるいはその組み合わせに関する量は、約400mg/日であってもよい。

20

【0015】

本明細書に記載した式Iの化合物の量は、式Iの化合物の遊離形態、即ち塩形態ではないものに基づいている。塩が投与される場合、その量は、塩と遊離形態の間の分子量比の関数として計算されることが必要である。

30

【0016】

「医薬的に許容される塩」とは、動物、より具体的にはヒトに使用するために、米国以外の国における連邦政府または対応する州政府の規制当局に承認されたか、または承認され得るものか、あるいは米国医薬局方またはその他の一般的に認められた薬局方に記載されているものを意味する。

【0017】

「医薬的に許容される塩」とは、医薬的に許容され、親化合物の所望の薬理活性を有する本願化合物の塩を指す。特に、そのような塩は、非毒性であり、無機または有機の酸付加塩および塩基付加塩であり得る。具体的には、かかる塩には以下が含まれる：(1)塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸と形成されるか、あるいは酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロヘキサンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタン-ジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4-メチルビシクロ[2.2.2]-オクタ-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、tert-ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフト酸、

40

50

サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸などの有機酸と形成される酸付加塩；あるいは、(2)親化合物に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えばアルカリ金属イオン、アルカリ土類イオンまたはアルミニウムイオンで置換されるか、またはエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N-メチルグルカミンなどの有機塩基と配位して形成される塩である。塩の単なる例としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムなどがさらに含まれる；ならびに、化合物が塩基性官能基を含む場合、無毒の有機または無機酸の塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩などがさらに含まれる。いくつかの実施態様では、式Iの塩は塩酸塩である。いくつかの実施態様では、式Iの塩は臭化水素酸塩である。いくつかの実施態様では、式Iの塩はフマル酸塩である。いくつかの実施態様では、式Iの塩はコハク酸塩である。好ましい実施態様では、式Iの塩は、メタンスルホン酸(MSA)塩である。

【0018】

ある実施態様において、本明細書の化合物は、遊離塩基の形態で存在している。ある実施態様において、本明細書の化合物は、遊離塩基および医薬的に許容される塩の混合物である。例えば、本明細書の化合物は、約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%遊離塩基であってもよい。あるいは、本明細書の化合物は、医薬的に許容される塩の形態にて、約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%存在してもよい。

【0019】

「医薬的に許容される賦形剤」とは、本発明の化合物と共に投与される希釈剤、アジュバント、賦形剤または担体を指す。「医薬的に許容される賦形剤」とは、非毒性で生物学的に許容可能である物質を指し、またあるいは医薬組成物に添加されるか、またはビヒクル、担体もしくは希釈剤として使用される対象に投与するために生物学的に適した物質(例えば、不活性物質など)を指す。賦形剤の例には、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、様々な糖およびデンプンの種類、セルロース誘導体、ゼラチン、植物油、ステアリン酸塩、二酸化ケイ素、ポリビニルアルコール、タルク、二酸化チタン、酸化第二鉄およびポリエチレングリコールが含まれる。

【0020】

「対象」には、ヒトが含まれる。用語「ヒト」、「患者」および「対象」は、本明細書において互換的に使用される。

【0021】

10

20

30

40

50

任意の疾患または障害の「治療すること」または「治療」とは、一実施態様においては、疾患または障害を改善すること(すなわち、疾患の進行またはその臨床症状の少なくとも1つを阻止または低減すること)を指す。別の実施態様では、「治療すること」または「治療」とは、対象により認識できない場合がある少なくとも1つの身体的パラメーターを改善することを指す。さらに別の実施態様では、「治療すること」または「治療」とは、身体的(例えば、識別可能な症状の安定化)、生理学的(例えば、物理的パラメータの安定化)またはその両方のいずれかで、疾患または障害を調節することを指す。さらに別の実施態様では、「治療すること」または「治療」は、疾患または障害の発症を遅らせることを指す。

【0022】

10

用語「抗体」および同義語は、広義に解釈され、また、例えばモノクローナル抗体(マウス、ヒト、ヒト適応済、ヒト化およびキメラモノクローナル抗体など)、抗体断片、二重特異性または多重特異性抗体、二量体、四量体または多量体抗体ならびに一本鎖抗体などの免疫グロブリン分子を含む。免疫グロブリンは、重鎖定常ドメインのアミノ酸配列に応じて、5つの主要なクラス、すなわちIgA、IgD、IgE、IgGおよびIgMに分けられ得る。IgAおよびIgGは、アイソタイプIgA1、IgA2、IgG1、IgG2、IgG3およびIgG4としてさらに下位に分類される。脊椎動物類の抗体軽鎖は、定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、カッパ()およびラムダ()に明確に区別できる2つのタイプの内の1つに分類できる。

【0023】

20

「モノクローナル抗体」とは、単一の分子組成の抗体分子の集団を指す。モノクローナル抗体組成物は、特定のエピトープに対して一つの結合特異性および親和性を示すか、または二重特異性モノクローナル抗体の場合には、2つの異なるエピトープに対して2つの結合特異性を示す。従って、モノクローナル抗体とは、抗体の重鎖からC末端リジンを除去することなどの既知の変更を除いて、各重鎖および各軽鎖に単一のアミノ酸組成を持つ抗体集団を指す。モノクローナル抗体は、抗体集団内で不均一なグリコシル化を有してもよい。モノクローナル抗体は、単一特異性または多重特異性であるか、または一価、二価または多価であってもよい。二重特異性抗体は、モノクローナル抗体なる用語に含まれる。

【0024】

30

本発明に有用な抗PD-1抗体

当技術分野で知られている任意の抗PD-1抗体を、現在記載されている方法で使用することができる。特に、高親和性を示しPD-1に特異的に結合する様々なヒトモノクローナル抗体が米国特許第8,008,449号に開示されている。米国特許第8,008,449号に開示されている各抗PD-1ヒト化抗体は、以下の1つ以上の特徴を示すことが実証されている：(a) Biacoreバイオセンサーシステムを用いる表面プラズモン共鳴により決定される場合に、 1×10^{-7} M以下のKDにてヒトPD-1に結合すること；(b)ヒトCD28、CTLA-4またはICOSに実質的に結合しないこと；(c)混合リンパ球反応(MLR)アッセイにおいてT細胞の増殖を増加させること；(d)MLRアッセイにおいてインターフェロン- γ 産生を増加させること；(e)MLRアッセイにおいてIL-2分泌を増加させること；(f)ヒトPD-1およびカニクイザルPD-1に結合すること；(g)PD-L1および/またはPD-L2のPD-1への結合を阻害すること；(h)抗原特異的記憶応答を刺激すること；(i)抗体反応を刺激すること；(j)インビボで腫瘍細胞増殖を阻害すること。本発明で使用可能な抗PD-1抗体は、ヒトPD-1に特異的に結合し、かつ前述の特徴の少なくとも1つ、いくつかの実施態様においては、少なくとも5つを示すモノクローナル抗体を含む。

【0025】

他の抗PD-1モノクローナル抗体は、例えば、米国特許第6,808,710、7,488,802、8,168,757および8,354,509、米国公開番号第2016/0272708号およびPCT公開番号WO2012/145493、WO2008/1567

40
50

12、WO 2015/112900、WO 2012/145493、WO 2015/112800、WO 2014/206107、WO 2015/35606、WO 2015/085847、WO 2014/179664、WO 2017/020291、WO 2017/020858、WO 2016/197367、WO 2017/024515、WO 2017/025051、WO 2017/123557、WO 2016/106159、WO 2014/194302、WO 2017/040790、WO 2017/133540、WO 2017/132827、WO 2017/024465、WO 2017/025016、WO 2017/106061；これらは、出典明示によりその全てが本明細書に組み込まれる。

【0026】

ある実施態様において、抗PD-1抗体は、ニボルマブ(「オプジーオ(OPDIVO)」としても知られる；以前は5C4、BMS-936558、MDX-1106またはONO-4538と呼ばれていた)、ペンプロリズマブ(Merck；「キイトルーダ(KEYTRUDA)」、ランプロリズマブ(lambrilizumab)およびMK-3475としても知られる。WO 2008156712A1を参照)、PD-R001(Novartis；WO 2015/112900を参照)、MEDI-0680(AstraZeneca；AMMP-514；WO 2012/145493を参照)、REGN-2810(Regeneron；WO 2015/112800を参照)、JS001(TAIZHOU JUNSHI PHARMA；Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 10 : 136 (2017)を参照)、BGB-A317(Beigene；WO 2015/35606およびUS 2015/0079109を参照)、INC SHR1210(SHR-1210；Jiangsu Hengrui Medicine；WO 2015/085847を参照；Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 10 : 136 (2017)を参照)、TSR-042(ANB011；Tesaro Biopharmaceuticals；WO 2014/179664を参照)、GLS-010(WB P 3055；Wuxi/Harbin Gloria Pharmaceuticals；Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 10 : 136 (2017)を参照)、AM-0001(Armo)、STI-1110(Sorrento Therapeutics；WO 2014/194302を参照)、AGEN2034(Agenus；WO 2017/040790を参照)およびMGD013(Macrogenics)からなる群から選択される。

【0027】

一実施態様において、抗PD-1抗体は、ニボルマブである。ニボルマブは、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て、抗腫瘍T-細胞機能のダウンレギュレーションを阻止する完全ヒトIgG4(S228P)PD-1免疫チェックポイント阻害剤抗体である(米国特許第8,008,449号；Wang et al., 2014 Cancer Immunol Res. 2(9) : 846-56)。

【0028】

別の実施態様において、抗PD-1抗体は、ペムプロリズマブである。ペムプロリズマブは、ヒト細胞表面受容体PD-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。ペムプロリズマブは、例えば米国特許第8,354,509号および8,900,587号；www.cancer.gov/drugdictionary?cdrid=695789も参照されたい(最終アクセス：2014年12月14日)に記載されている。ペムプロリズマブは、再発性または難治性の悪性黒色腫の治療用剤としてFDAに承認されている。

【0029】

開示した方法に使用できる抗PD-1抗体は、ヒトPD-1に特異的に結合し、ヒトPD-1と本明細書に記載したあらゆる抗PD-1抗体、例えばニボルマブ(例えば、米国特許第8,008,449号および8,779,105号；WO 2013/173223を参照されたい)との結合に交差競合する(cross-competing)単離された抗体も包含する。ある実施態様において、抗PD-1抗体は、本明細書に記述した抗PD-1抗体いずれかと同じエピトープに結合する(例えば、ニボルマブである)。抗原への結合に対して交差競合する抗体の能力は、これらのモノクローナル抗体が、抗原の同一エピトープ領域に結合し、かつ特定のエピトープ領域に対して他の交差競合型抗体の結合を立体的に妨害することを示す。これらの交差競合型抗体は、PD-1の同じエピトープ領域にそれらが結合することから、参照抗体、例えばニボルマブの機能特性と非常に類似する機能特性を有すると考え

10

20

30

40

50

られる。交差競合型抗体は、標準的 P D - 1 結合アッセイ、例えば、B i a c o r e 分析、E L I S A アッセイまたはフローサイトメトリー(例えばWO 2 0 1 3 / 1 7 3 2 2 3 を参照されたい)において、ニボルマブと交差競合する能力に基づいて容易に同定され得る。

【 0 0 3 0 】

ある実施態様において、ヒト P D - 1 への結合に対して交差競合するか、またはヒト P D - 1 抗体と同一エピトープ領域に結合する抗体であるニボルマブは、モノクローナル抗体である。ヒト対象に投与するために、これらの交差競合型抗体は、キメラ抗体、改変抗体またはヒト化またはヒト抗体である。かかるキメラ、改変、ヒト化またはヒトモノクローナル抗体は、当分野では周知の方法により製造および単離され得る。

【 0 0 3 1 】

本発明の方法において使用可能な抗 P D - 1 抗体は、上記の抗体の抗原結合部分も含む。抗体の抗原結合機能は、完全長抗体の断片によって発揮され得ることは十分実証されている。

【 0 0 3 2 】

本発明の方法または組成物に使用するために適切な抗 P D - 1 抗体は、高い特異性と親和性にて P D - 1 に結合し、P D - L 1 および/または P D - L 2 の結合を遮断して、P D - 1 シグナル伝達経路の免疫抑制効果を阻害する抗体である。本明細書に開示される組成物または方法のいずれにおいても、抗 P D - 1 「抗体」は、P D - 1 受容体に結合する抗原結合部分または断片、ならびにリガンドの結合を阻害し、かつ免疫システムをアップレギュレーションする際に、全長抗体と同様の機能特性を示す抗原結合部分または断片を含む。特定の実施態様では、抗 P D - 1 抗体またはその抗原結合部分は、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。

【 0 0 3 3 】

本発明に有用な抗 P D - L 1 抗体

本発明の方法では、あらゆる抗 P D - L 1 抗体を使用することができる。本発明の方法において有用な抗 P D - L 1 抗体の例には、米国特許第9,850,507号に開示されている抗体が含まれる。米国特許第9,850,507号に開示されている各抗 P D - L 1 ヒトモノクローナル抗体は、以下の 1 以上の特徴を示すことが実証されている：(a) B i a c o r e バイオセンサーシステムを用いる表面プラズモン共鳴により決定された場合に、 1×10^{-7} M の K D にてヒト P D - L 1 に結合すること；(b)混合リンパ球反応(M L R)アッセイにおいてT細胞の増殖を増加すること；(c)M L R アッセイにおいてインターフェロン- γ 産生を増加させること；(d)M L R アッセイにおいてI L - 2 分泌を増加すること；(e)抗体反応を刺激すること；(f)T細胞エフェクター細胞および/または樹状細胞に対するT調節細胞の効果を逆転させること。本発明において使用可能な抗 P D - L 1 抗体は、ヒト P D - L 1 に特異的に結合し、かつ前述の特徴の少なくとも 1 つ、ある実施態様においては少なくとも 5 つを示すモノクローナル抗体を含む。

【 0 0 3 4 】

ある実施態様において、抗 P D - L 1 抗体は、B M S - 9 3 6 5 5 9(以前は12A4またはMDX-1105；例えば、米国特許第7,943,743号およびWO 2013/173223を参照)、M P D L 3 2 8 0 A(以前は、RG7446、アテゾリズマブ(atezolizumab)ならびにTECENTRIQと呼ばれていた；米国特許第8,217,149号；Herbst et al. (2013) J Clin Oncol 31(suppl) : 3000を参照)、デュルバルマブ(IMFINZI ; MEDI-4736 ; AstraZeneca ; WO 2011/066389を参照)、アベルマブ(Pfizer ; MSB-0010718C ; BAVENCIO ; WO 2013/079174を参照)、S T I - 1 0 1 4(Sorrento ; WO2013/181634を参照)、C X - 0 7 2(Cytomx ; WO2016/149201を参照)、K N 0 3 5(3D Med/Alphamab ; Zhang et al., Cell Discov. 7 : 3(2017年3月)を参照)、L Y 3 3 0 0 0 5 4(Eli Lilly Co. ; 例えば、WO 2017/034916を参照)およびC K - 3 0 1(チェックポイント治療方法；Gorelik et al., AACR : Abstract 4606 (Apr 2016)を参照されたい)からなる群から選択される。

【 0 0 3 5 】

10

20

30

40

50

ある実施態様において、P D - L 1 抗体は、アテゾリズマブ(T E C E N T R I Q)である。アテゾリズマブは、完全ヒト化I g G 1モノクローナル抗-P D - L 1抗体である。

【0036】

ある実施態様において、P D - L 1 抗体は、デュルバルマブ(I M F I N Z I)である。デュルバルマブは、ヒトI g G 1 モノクローナル抗-P D - L 1抗体である。

【0037】

ある実施態様において、P D - L 1 抗体は、アベルマブ(B A V E N C I O)である。アベルマブは、ヒトI g G 1 モノクローナル抗-P D - L 1抗体である。

【0038】

他の実施態様において、抗P D - L 1 モノクローナル抗体は、28 - 8、28 - 1、28 - 12、29 - 8、5H1およびその任意の組み合わせからなる群から選択される。

10

【0039】

本発明の方法において使用できる抗P D - L 1 抗体は、ヒトP D - L 1に特異的に結合し、本明細書に開示されたあらゆる抗-P D - L 1 抗体、例えばアテゾリズマブおよび/またはアベルマブとヒトP D - L 1との結合について交差競合する単離された抗体も包含する。ある実施態様において、抗P D - L 1 抗体は、本明細書に記述された抗P D - L 1 抗体のいずれか、例えばアテゾリズマブおよび/またはアベルマブと同一エピトープに結合する。抗原への結合に対して交差競合する抗体の能力は、これらのモノクローナル抗体が、抗原の同一エピトープ領域に結合し、かつ特定のエピトープ領域に対して他の交差競合型抗体の結合を立体的に妨害することを示す。これらの交差競合型抗体は、P D - L 1 のエピトープ領域の同じ部分にそれらが結合することから、参照抗体、例えばアテゾリズマブおよび/またはアベルマブの機能特性と非常に類似した機能特性を有すると考えられる。競合型抗体は、標準的P D - 1 結合アッセイ、例えば、B i a c o r e 分析、E L I S A アッセイまたはフローサイトメトリー(例えば、W O 2 0 1 3 / 1 7 3 2 2 3 を参照されたい)において、アテゾリズマブおよび/またはアベルマブと交差競合する能力に基づいて容易に同定され得る。

20

【0040】

ある実施態様において、ヒトP D - L 1への結合に対して交差競合するか、またはアテゾリズマブおよび/またはアベルマブのようなヒトP D - L 1 抗体の同一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。ヒト患者に投与するために、これらの交差競合型抗体は、キメラ抗体、改变抗体またはヒト化またはヒト抗体である。かかるキメラ、改变、ヒト化またはヒトモノクローナル抗体は、当分野では周知の方法により製造および単離され得る。

30

【0041】

本発明の方法において使用できる抗P D - L 1 抗体は、上記抗体の抗原結合部分も含む。抗体の抗原結合機能は、全長抗体の断片によって発揮され得ることが十分に実証されている。

【0042】

本発明の方法または組成物に使用するために適した抗P D - L 1 抗体は、高い特異性および親和性にてP D - L 1に結合し、P D - 1の結合を遮断し、P D - 1シグナル伝達経路の免疫抑制効果を阻害する抗体である。本明細書に開示される組成物または方法のいずれかにおいて、抗P D - L 1 「抗体」は、P D - L 1に結合する抗原結合部分または断片を含んでおり、受容体結合の阻害および免疫系のアップレギュレーションにおいて、全長抗体と同様の機能特性を示す。特定の実施態様では、抗P D - L 1 抗体またはその抗原結合部分は、ヒトP D - L 1に結合するためにアテゾリズマブおよび/またはアベルマブと交差競合する。

40

【0043】

本発明に有用な抗C T L A - 4 抗体

当技術分野で知られているあらゆる抗C T L A - 4 抗体は、本開示の方法に使用され得る。本発明の抗C T L A - 4 抗体はヒトC T L A - 4 に結合して、C T L A - 4 とヒトB

50

7受容体との相互作用を妨害する。CTLA-4とB7との相互作用は、CTLA-4受容体を持つT細胞を不活性化へと導くシグナルを伝達変換するため、相互作用の中止により、かかるT細胞の活性化が効果的に誘導、増強または持続されることにより、免疫応答を誘導、増強または持続させる。

【0044】

高親和性にてCTLA-4に特異的に結合するヒトモノクローナル抗体は、米国特許第6,984,720号および第7,605,238号に開示されている。他の抗CTLA-4モノクローナル抗体は、例えば、米国特許第5,977,318号、同第6,051,227号、同第6,682,736号、同第7,034,121号、および国際公開番号WO2012/122444、WO2007/113648、WO2016/196237号およびWO2000/037504に記載されており、これら各々はその全体が参照により本明細書に組み込まれている。米国特許第6,984,720号および第7,605,238号に開示された抗CTLA-4ヒトモノクローナル抗体は、以下の特徴のうちの1つ以上を示すことが実証されている：(a) Biacore分析によって決定される場合に、少なくとも約 10^7 M⁻¹、約 10^9 M⁻¹、約 10^{10} M⁻¹～ 10^{11} M⁻¹またはそれ以上の平衡結合定数(Ka)による結合親和性にてヒトCTLA-4に特異的に結合すること；(b)会合速度定数(k_a)が、少なくとも約 10^3 、約 10^4 または約 10^5 m⁻¹s⁻¹であること；(c)解離速度定数(k_d)が、少なくとも約 10^3 、約 10^4 または約 10^5 m⁻¹s⁻¹であること；および(d)B7-1(CD80)およびB7-2(CD86)へのCTLA-4の結合を阻害すること。本発明に有用な抗CTLA-4抗体は、ヒトCTLA-4に特異的に結合し、かつ少なくとも1つ、少なくとも2つ、または少なくとも3つの前述の特徴を示すモノクローナル抗体を含む。10

【0045】

ある実施態様において、CTLA-4抗体は、イピリムマブ(YERVOY；米国特許第6,984,720号)、MK-1308(Merck)、AGEN-1884(Agenus社；WO2016/196237)およびトレメリムマブ(旧チシリマブ、CP-675,206；AstraZeneca；例えば、WO2000/037504およびRibas, Update Cancer Ther. 2(3) : 133-39 (2007)を参照)からなる群から選択される。特定の実施態様では、抗CTLA-4抗体はイピリムマブである。20

【0046】

特定の実施態様において、CTLA-4抗体は、米国特許第6,984,720号に開示されているヒトモノクローナル抗体10D1(現在、イピリムマブとして知られており、YERVOYとして上市されている)である。イピリムマブは、本明細書に開示される方法で使用するための抗CTLA-4抗体である。イピリムマブは、完全長ヒトIgG1モノクローナル抗体であり、CTLA-4のそのB7リガンドへの結合を阻害し、それによりT細胞活性化を刺激して、進行性の悪性黒色腫患者における全生存期間(OS)を改善する。30

【0047】

特定の実施態様において、CTLA-4抗体は、トレメリムマブ(CP-675,206としても知られる)である。トレメリムマブは、ヒトIgG2モノクローナル抗-CTLA-4抗体である。トレメリムマブは、WO/2012/122444、米国公開番号第2012/263677号またはWO2007/113648 A2に記述されている。40

【0048】

特定の実施態様において、CTLA-4抗体は、MK-1308であり、これはMerckによる開発中の抗CTLA-4抗体である。

【0049】

特定の実施態様において、CTLA-4抗体は、AGEN-1884であり、これはAgenus Inc.により開発されたヒトCTLA-4に対する組み換えヒトモノクローナル抗体である。

【0050】

開示された方法において使用可能な抗CTLA-4抗体は、ヒトCTLA-4に特異的に結合し、ヒトCTLA-4に結合するための本明細書に開示された任意の抗CTLA-50

4 抗体、例えばイピリムマブおよび／またはトレメリムマブと交差競合する単離された抗体も含む。いくつかの実施態様では、抗 C T L A - 4 抗体は、本明細書に開示された任意の抗 C T L A - 4 抗体、例えばイピリムマブおよび／またはトレメリムマブと同じエピトープを結合する。抗原への結合のために交差競合する抗体の能力は、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、C T L A - 4 の同じエピトープ領域に結合することにより、参照抗体、例えば、イピリムマブおよび／またはトレメリムマブと非常に類似した機能特性を有すると考えられる。交差競合抗体は、B i a c o r e 分析、E L I S A アッセイまたはフローサイトメトリーなどの標準的な C T L A - 4 結合アッセイにおいて、イピリムマブおよび／またはトレメリムマブと交差競合する能力に基づいて容易に同定され得る(例えば、W O 2 0 1 3 / 1 7 3 2 2 3 を参照のこと)。

【 0 0 5 1 】

特定の実施態様では、ヒト C T L A - 4 抗体との結合に対して、イピリムマブおよび／またはトレメリムマブと交差競合するか、またはヒト C T L A - 4 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。ヒト対象に投与する場合、これらの交差競合抗体は、キメラ抗体、改変抗体またはヒト化抗体またはヒト抗体である。このようなキメラ抗体、改変抗体、ヒト化抗体またはヒト化モノクローナル抗体は、当技術分野で周知の方法で製造および単離され得る。

【 0 0 5 2 】

また、本発明の方法において使用できる抗 C T L A - 4 抗体は、上記抗体の抗原結合部分を含む。抗体の抗原結合機能は、完全長抗体の断片によって発揮され得ることは十分に実証されている。

【 0 0 5 3 】

開示された方法または組成物において使用するのに適した抗 C T L A - 4 抗体は、高い特異性および親和性にて C T L A - 4 に結合し、C T L A - 4 の活性を遮断し、ヒト B 7 受容体と C T L A - 4 の相互作用を遮断する抗体である。本明細書に開示される組成物または方法のいずれかにおいて、抗 C T L A - 4 「抗体」とは、C T L A - 4 に結合する抗原結合部分または断片を含んでおり、C T L A - 4 とヒト B 7 受容体との相互作用を阻害し、免疫系をアップレギュレーションする際に全長抗体と同様の機能特性を示す。特定の実施態様では、抗 C T L A - 4 抗体またはその抗原結合部分は、ヒト C T L A - 4 への結合のために、イピリムマブおよび／またはトレメリムマブと交差競合する。

【 0 0 5 4 】

本発明に有用な抗 L a g - 3 抗体

いずれの抗 L A G - 3 抗体も、本発明の方法において使用することができる。本明細書の方法において有用な L A G - 3 抗体の例としては、例えば、W O 2 0 1 0 / 0 1 9 5 7 0 および W O 2 0 1 4 / 0 0 8 2 1 8 に記載されているレラトリマブ(relatlimab)(BMS-986016またはMDX-1408)または U S 2 0 1 1 / 0 0 7 0 2 3 、 W O 0 8 / 1 3 2 6 0 1 および W O 0 9 / 4 4 2 7 3 に記載されている I M P - 7 3 1 または I M P - 3 2 1 が挙げられる。これらの抗体のいずれかと同じエピトープと競合および／または結合する抗 L A G - 3 抗体は、併用治療に使用され得る。

【 0 0 5 5 】

ある実施態様において、抗 - L A G - 3 抗体は、レラトリマブ(B M S - 9 8 6 0 1 6 または M D X - 1 4 0 8)である。

【 0 0 5 6 】

ある実施態様において、抗 - L A G - 3 抗体は、ヒト L A G - 3 に対して K_D 5×10^{-8} M 以下にて結合し、ヒト L A G - 3 に対して K_D が 1×10^{-8} M 以下にて結合し、ヒト L A G - 3 に対して K_D が 5×10^{-9} M 以下にて結合するか、またはヒト L A G - 3 に対して K_D が 1×10^{-8} M ~ 1×10^{-10} M 以下にて結合する。

【 0 0 5 7 】

また、本明細書の方法において使用できる抗 L A G - 3 抗体は、ヒト L A G - 3 に特異

10

20

30

40

50

的に結合し、本明細書に開示された任意の抗 L A G - 3 抗体、例えばレラトリマブとヒト L A G - 3 への結合について交差競合する単離された抗体を含む。いくつかの実施態様では、抗 L A G - 3 抗体は、本明細書に開示された任意の抗 L A G - 3 抗体、例えば、レラトリマブと同じエピトープを結合する。抗原への結合に対して交差競合する抗体の能力は、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別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、L A G - 3 の同じエピトープ領域に結合することから、参照抗体、例えばレラトリマブの機能特性と非常に類似した機能的特性を有すると考えられる。交差競合抗体は、B i a c o r e 分析、E L I S A アッセイまたはフローサイトメトリーのような標準的な L A G - 3 結合アッセイにおいてレラトリマブと交差競合する能力に基づいて容易に同定され得る。

10

【 0 0 5 8 】

ある実施態様において、ヒト L A G - 3 への結合に対して交差競合するか、またはヒト L A G - 3 抗体(例えば、レラトリマブ)の同一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。ヒト患者に投与するために、これらの交差競合型抗体は、キメラ抗体、改变抗体またはヒト化またはヒト抗体である。かかるキメラ、改变、ヒト化またはヒトモノクローナル抗体は、当分野では周知の方法により製造および単離され得る。

【 0 0 5 9 】

本発明の本方法において使用できる抗 L A G - 3 抗体は、上記抗体の抗原 - 結合部分も包含する。抗体の抗原 - 結合機能は、全長抗体の断片によって発揮され得ることが十分に実証されている。

20

【 0 0 6 0 】

本発明の方法または組成物に使用するために適した抗 L A G - 3 抗体は、高い特異性および親和性にて L A G - 3 に結合する抗体である。本明細書に開示された組成物または方法のいずれかにおいて、抗 L A G - 3 「抗体」は、L A G - 3 に結合し、全長抗体と同様の機能特性を示す抗原結合部分または断片を含む。特定の実施態様では、抗 L A G - 3 抗体またはその抗原結合部分は、ヒト L A G - 3 への結合に対してレラトリマブと交差競合する。

【 0 0 6 1 】

組み合わせ治療

本明細書で使用されるように、「組み合わせ」とは、別々に投与することができる治療法、例えば、個別投与のために、別々に製剤化される(例えば、キット中に提供されてもよい)治療法、ならびに单一の製剤中にて一緒に投与することができる治療法(すなわち、「共製剤(co-formulation)」)を含むことを意味する。特定の局面において、モノクローナル抗体および式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩は、順に投与または適用される; 例えば、1つの薬剤が1つ以上の他の薬剤の前に投与される。他の実施態様では、モノクローナル抗体および式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩が、同時に投与される; 例えば、2つ以上の薬剤が同時に、またはほぼ同時に投与される; 2つ以上の薬剤は、2つ以上の別々の製剤中に存在してもよく、または1つの製剤(すなわち、共製剤)内で組み合わされていてもよい。2つ以上の薬剤が、順番に、または同時に投与されるかどうかに拘わらず、それらは、本発明の目的のために組み合わせて投与されるものと考えられる。

30

【 0 0 6 2 】

いくつかの局面において、抗体は、イピリムマブである。イピリムマブは、約 1 m g / k g ~ 約 1 0 m g / k g の用量で3週間ごとに点滴静脈内注射により投与されてもよい。例えば、イピリムマブは、約 1 m g / k g、約 2 m g / k g、約 3 m g / k g、約 4 m g / k g、約 5 m g / k g、約 6 m g / k g、約 7 m g / k g、約 8 m g / k g、約 9 m g / k g または約 1 0 m g / k g の用量で3週間ごとに対象に点滴静脈内注射によって投与されてもよい。好ましい局面では、本発明のイピリムマブは、3週間ごとに約 3 m g / k g の用量で点滴静脈内注射によって投与されてもよい。

40

【 0 0 6 3 】

50

別の局面では、イピリムマブは、約 1 mg / kg を 5 ~ 10 週ごとに約 1 mg / kg の用量で点滴静脈内注射により対象に投与されてもよい。例えば、イピリムマブは、5、6、7、8、9 または 10 週ごとに約 1 mg / kg の用量で点滴静脈内注射によって対象に投与されてもよい。好ましい局面では、イピリムマブは、6 週間ごとに約 1 mg / kg の用量で点滴静脈内注射により対象に投与されてもよい。他の好ましい側面では、イピリムマブは、約 1 mg / kg を 8 週間ごとに約 1 mg / kg の用量で点滴静脈内注射により投与されてもよい。

【 0 0 6 4 】

本明細書のいくつかの局面において、抗体はニボルマブである。ニボルマブは、3 週間に約 80 mg ~ 約 360 mg の用量で点滴静脈内注射により対象に投与されてもよい。例えば、ニボルマブは、3 週間に約 80 mg、90 mg、100 mg、110 mg、120 mg、130 mg、140 mg、150 mg、160 mg、170 mg、180 mg、190 mg、200 mg、210 mg、220 mg、230 mg、240 mg、250 mg、260 mg、270 mg、280 mg、290 mg、300 mg、310 mg、320 mg、330 mg、340 mg、350 mg または約 360 mg の用量で点滴静脈内注射により対象に投与されてもよい。好ましい局面では、ニボルマブは、3 週間に約 80 mg の用量で点滴静脈内注射により投与されてもよい。他の好ましい局面では、ニボルマブは、3 週間に約 360 mg の用量で点滴静脈内注射により投与される。本段落に開示されたニボルマブ濃度は、本明細書に開示されたイピリムマブ濃度と組み合わせて本明細書に開示される。従って、本段落に開示されるニボルマブ濃度は、約 1 mg / kg ~ 約 10 mg / kg のイピリムマブ濃度と組み合わせて本明細書に開示される。要約すると、全ての組み合わせを、明示しているわけではない。

【 0 0 6 5 】

別の局面において、ニボルマブは、2 週間に約 200 mg ~ 300 mg の用量で点滴静脈内注射により投与されてもよい。例えば、ニボルマブは、2 週間に約 200 mg、210 mg、220 mg、230 mg、240 mg、250 mg、260 mg、270 mg、280 mg、290 mg または約 300 mg の用量で点滴静脈内注射により対象に投与されてもよい。好ましい局面において、ニボルマブは、2 週間に約 240 mg の用量で点滴静脈内注射により投与されてもよい。本段落に開示されたニボルマブ濃度は、本明細書に開示されたイピリムマブ濃度と組み合わせて開示される。従って、本段落に開示されるニボルマブ濃度は、約 1 mg / kg ~ 約 10 mg / kg のイピリムマブ濃度と組み合わせて本明細書に開示される。要約すると、全ての組み合わせを、明示しているわけではない。

【 0 0 6 6 】

別の局面において、ニボルマブは、約 400 mg ~ 約 500 mg の用量で 4 週間に約 400 mg、約 410 mg、約 420 mg、約 430 mg、約 440 mg、約 450 mg、約 460 mg、約 470 mg、約 480 mg、約 490 mg または約 500 mg の用量で点滴静脈内注射により対象に投与されてもよい。好ましい局面では、ニボルマブは、4 週間に約 480 mg の用量で点滴静脈内注射により投与され得る。本明細書に開示されたニボルマブ濃度は、本明細書に開示されたイピリムマブ濃度と組み合わせて開示される。従って、本段落に開示されるニボルマブ濃度は、約 1 mg / kg ~ 約 10 mg / kg のイピリムマブ濃度と組み合わせて本明細書に開示される。要約すると、全ての組み合わせを、明示しているわけではない。

【 0 0 6 7 】

いくつかの局面において、ニボルマブは、更にイプリムマブと共に投与されてもよく、該イプリムマブは、3 週間に約 1 mg / kg ~ 10 mg / kg の用量で点滴静脈内注射により投与されてもよい。例えば、イプリムマブは、3 週間に約 1 mg / kg、2 mg / kg、3 mg / kg、4 mg / kg、5 mg / kg、6 mg / kg、7 mg / kg、8 mg / kg、9 mg / kg または 10 mg / kg の用量で点滴静脈内注射により対象

10

20

30

40

50

に投与されてもよい。好ましい局面において、イプリムマブは、3週間ごとに約3mg/kgの用量で点滴静脈内注射により投与されてもよい。

【0068】

本明細書のいくつかの局面では、抗体はレラトリマブである。レラトリマブは、治療上有効な量で点滴静脈内注射により対象に投与され得る。本明細書に開示されるレラトリマブ濃度は、本明細書に開示されるイピリムマブ濃度およびニボルマブ濃度と組み合わせて開示される。

【0069】

更なる態様において、イプリムマブは、5~10週間ごとに約1mg/kgの用量で点滴静脈内注射により投与されてもよい。例えば、イプリムマブは、5、6、7、8、9または10週間ごとに約1mg/kgの用量で点滴静脈内注射により対象に投与されてもよい。好ましい局面において、イプリムマブは、6週間ごとに約1mg/kgの用量で点滴静脈内注射により投与されてもよい。他の好ましい態様において、イプリムマブは、8週間ごとに約1mg/kgの用量で点滴静脈内注射により投与されてもよい。

10

【0070】

例えば、1日1回100mgまたは200mgの用量で経口投与される式(I)の化合物は、2週間ごとに約240mg、または4週間ごとに約480mgの用量で点滴静脈内注射により投与されるニボルマブと組み合わせて投与されてもよく、所望により8週間ごとに1mg/kgの用量で投与されるイピリムマブとさらに組み合わせて投与されてもよい。この治療レジメンは、対象における癌、例えば、癌が、子宮頸癌、びまん性大細胞B細胞リンパ腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、頭頸部扁平上皮癌、膀胱癌、膵臓癌、悪性黒色腫、ASST、肉腫または子宮内膜癌および乳癌の治療に使用され得る。好ましい実施態様では、癌は悪性黒色腫である。

20

【0071】

更なる例として、1日1回100または200mgの用量で経口投与される式(I)の化合物は、3週間ごとに約360mgの用量で点滴静脈内注射により投与されるニボルマブと組み合わせて投与されてもよく、適宜、6週間ごとに1mg/kgの用量で投与されるイピリムマブとさらに組み合わせて投与されてもよい。この治療レジメンは、例えば、癌が非小細胞肺癌(NSCLC)である対象における癌を治療するために使用されてもよい。いくつかの実施態様では、NSCLCは、IV期または再発性NSCLCである。いくつかの実施態様では、NSCLCは、以前に治療されていないステージIVまたは再発性NSCLCである。

30

【0072】

更なる例として、1日1回100mgまたは200mgの用量で経口投与される式(I)の化合物は、3週間ごとに約80mgの用量で点滴静脈内注射により投与されるニボルマブと組み合わせて投与されてもよく、さらに3週間ごとに3mg/kgの用量で投与されるイピリムマブ、次いで4週間ごとに480mgの用量で点滴静脈内注射によって投与されるニボルマブと組み合わせて合計4回の治療を行うことができる。この治療レジメンは、例えば、癌が膀胱癌である対象における癌を治療するために使用されてもよい。

40

【0073】

更なる例として、1日1回100mgまたは200mgの用量で経口投与される式(I)の化合物は、治療上有効な用量で点滴静脈内注射により投与されるレラトリマブと組み合わせて投与されてもよく、またさらに2週間ごとに240mg、3週間ごとに80mg、3週間ごとに360mgまたは4週間ごとに480mgの用量で投与されるニボルマブと組み合わせて投与されてもよい。この治療レジメンは、例えば、癌が転移性および/または切除不能な不治の固形悪性腫瘍である対象における癌の治療のために使用されてもよい。

【0074】

本明細書で使用されるように、「対象に投与される」および類似の用語は、対象の標的細胞、組織または臓器が化合物と接触するように、化合物を患者に注射する手順を示す。本明細書で企図される投与方法には、経口投与、局所投与、吸入投与または非経口投与が

50

含まれるが、これらに限定されない。好適な非経口投与方法としては、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与および皮内投与が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 7 5 】

式(I)の化合物は、例えば、錠剤、カプセル、トローチ、ロゼンジ、水性または油性懸濁液、分散性粉末または顆粒、乳濁液、ハードまたはソフトカプセル、あるいはシロップ、溶液、マイクロビーズまたはエリキシルとして経口使用に適した形態であり得る。医薬組成物は、当業者には既知のあらゆる方法に従って製造することができ、かかる組成物は、医薬的にクセが無く、口当たりの良い製剤を提供するために、例えば甘味剤、香味剤、着色剤および保存剤などの1または複数の薬剤を含んでもよい。錠剤、カプセルなどは、有効成分を、錠剤の製造に適した非毒性の医薬的に許容される賦形剤と共に混合物中に含む。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウムなどの希釈剤；例えば、コーンスタークまたはアルギン酸などの造粒剤および崩壊剤；例えばデンプン、ゼラチンまたはアカシアなどの結合剤および潤滑剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルク)であってもよい。

【 0 0 7 6 】

いくつかの態様では、本明細書に記載のモノクローナル抗体と式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩との組み合わせを、癌に罹患している対象に投与することができ、ここで該対象は、癌の治療のために、少なくとも1つの前治療を以前に受けていてもよい。そのような対象は、「治療経験者」または「非治療未経験」と呼ばれる得る。いくつかの局面において、前治療は実施中である。別の局面では、前治療は中止されている。これらの対象では、以前の治療が、約12または24時間中止されていてもよい。別の局面において、前治療は、約2、3、4、5、または6日間中止されていてもよい。別の局面において、前治療は、約1、2、3、4、5、6、7または8週間またはそれ以上中断されていてもよい。いくつかの局面において、前治療は、約3、4、5、6、7、8、9、10または約11ヶ月間中止されていてもよい。別の局面において、前治療は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9または約10年間中止されていてもよい。

【 0 0 7 7 】

いくつかの局面において、癌は、癌の治療のための少なくとも1つの前治療に対して難治性または不応性である。好ましい態様において、癌は、膀胱内ウシ型弱毒結核菌(BCG)非応答性非筋肉侵襲性膀胱癌(NMIBC)である。BCG非応答性NMIBCは次のいずれかとして定義される：(I) BCG難治性；悪性度が高いT1疾患を含んでおり、十分なBCG治療を受けたにもかかわらず、6ヶ月で高リスクNMIBC(CIS、任意のT1、高悪性度Ta)が継続するか、またはBCG誘導単独の約3か月後の最初の評価時において任意の病期またはグレードの進行(最初のTaまたはCIS後のステージT1、高グレードへのあらゆるグレードの進行)あるいは(II)早期再発；十分なBCG治療期間の最終治療から6か月以内に、疾患が無症状に達した後に高リスクNMIBCが再発する。本明細書で使用する場合、「十分なBCG治療」とは、少なくとも2つのBCG期間として定義され、これは、2つの誘導期間(少なくとも6週間に1回の導入用量のうち少なくとも5回×2)または1つの誘導期間(少なくとも6週間に1回の導入用量のうち少なくとも5回)ならびに維持サイクルの3回のうち2回の用量('5+2')として定義される。

【 0 0 7 8 】

前治療の方法の例には、手術、放射線療法、化学療法、免疫療法、標的療法、ホルモン療法、幹細胞移植またはプレシジョン・メディシン(精密医療)が含まれるが、これらに限定するものではない。

【 0 0 7 9 】

本明細書で使用される通り、「化学療法」とは、静脈内投与、経口投与、筋肉内投与、腹腔内投与、膀胱内投与、皮下投与、経皮投与、口腔内投与、吸入投与または坐剤の形態での投与を含む様々な方法により、癌患者に1種以上の化学療法剤および/または他の薬剤を投与することを意味する。いくつかの実施態様では、化学療法は、白金ベースの化学

10

20

30

40

50

療法、例えば、白金製剤との二剤併用化学療法である。

【0080】

本明細書で使用されるように、「手術」とは、癌組織を除去するために用いられる手術方法を指し、これには、腫瘍生検、あるいは結腸(結腸切除術)、膀胱(膀胱摘出術)、脾臓(脾臓摘出術)、胆嚢(胆囊摘出術)、胃(胃切除術)、肝臓(部分肝切除術)、膵臓(膵臓切除術)、卵巣および卵管(両側卵管卵巣摘出術)、卵腺(卵巣摘出術)および／または子宮(子宮切除術)の一部または全部の除去が含まれるが、これらに限定されない。

【0081】

いくつかの局面において、モノクローナル抗体、および式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩の組み合せを、本明細書に記述した通り、癌罹患対象に投与されもよく、該対象が治療未経験者であってもよい。本明細書において使用される通り、「治療未経験」とは、対象が、癌治療の為の前治療を事前に受けていないことを意味する。

10

【0082】

特定の態様では、モノクローナル抗体および式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩は、状況下で適切な任意の方法で、追加の治療薬とさらに組み合わせて投与されてもよい。本明細書に開示される癌を治療するために、組み合わせて使用され得る治療剤の例には、放射線、免疫調節剤または化学療法剤あるいは診断剤が含まれる。本発明において使用され得る適切な免疫調節剤には、CD40L、B7およびB7RP1；抗CD40、抗CD38、抗ICOS、4-IBBリガンドなどの刺激性受容体に対する活性化モノクローナル抗体(mAb)；樹状細胞抗原負荷(インピトロまたはインピボ)；樹状細胞癌ワクチンなどの抗癌ワクチン；IL1、IL2、IL12、IL18、ELC/CCL19、SLC/CCL21、MCP-1、IL-4、IL-18、TNF、IL-15、MDCK、IFNa/b、M-CSF、IL-3、GM-CSF、IL-13および抗IL-10などのサイトカイン/ケモカイン；細菌性リポ多糖(LPS)；免疫刺激性オリゴヌクレオチド；および膀胱内ウシ型弱毒結核菌BCG)が含まれる。

20

【0083】

化学療法剤の例には、チオテパおよびシクロホスファミドなどのアルキル化剤；ブスルファン、インプロスルファンおよびピポスルファンなどのアルキルスルホネート類；ベンゾドパ、カルボコン、メトレドパおよびウレドパなどのアジリジン類；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミドおよびトリメチルオロメラミンなどの、エチレンイミン類ならびにメチルアメラミン類；クロラムブシリ、クロルナファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、塩酸メクロレタミン、メルファラン、ノベムビチン、フェネステリン、ブレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスターなどのナイトロジエンマスター類；カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチンなどのニトロソ尿素類；アクラシノマイシン、アクチノマイシン、オートラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カリケアマイシン、カラビシン、カミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、ドキソルビシン、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペブロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、ケラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシンなどの抗生物質；メトトレキサートおよび5-フルオロウラシル(5-FU)などの代謝拮抗剤；デノブテリン、メトトレキサート、ブテロブテリン、トリメトレキサートなどの葉酸類似体；フルダラビン、6-メルカブトブリン、チアミブリン、チオグアニンなどのブリン類似体；アンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジン、5-FUなどのピリミジン類似体；カルステロン、ドロモスタロンプロピオネット、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトンなどのアンドロゲン類；アミノグルテチミド、ミトタン、トリロス

30

40

50

タンなどの抗副腎；フロリン酸などの葉酸補充剤；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；アムサクリン；ベストラブシル；ビサントレン；エダトラキサート；デフォファミン；デメコルシン；ジアジコン；エルホルミシン；酢酸エリプチニウム；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシ尿素；レンチナン；ロニダミン；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダモール；ニトラクリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルビシン；ポドフィリン酸；2-エチルヒドラジド；プロカルバジン；ラゾキサン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジコン；2,2',2''-トリクロロトリエチルアミン；ウレタン；ピンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトプロニトール；ミトラクトール；ピポブロマン；ガシトシン；アラビノシド(Ara-C)；シクロホスファミド；チオテパ；タキソイド、例えば、パクリタキセルおよびドセタキセル；クロラムブシル；ゲムシタビン；6-チオグアニン；メルカブトプリン；メトトレキサート；シスプラチニカルボプラチニウムなどの白金および白金配位錯体；ピンプラスチン；エトポシド(VP-16)；イホスファミド；マイトマイシンC；ミトキサントロン；ピンクリスチン；ビノレルビン；ナベルビン；ノバントロン；テニポシド；ダウノマイシン；アミノブテリン；ゼローダ；イバンドロネット；CPT11；トポイソメラーゼ阻害剤；ジフルオロメチルオルニチン(DMFO)；レチノイン酸；エスペラミシン類；カペシタビン；および上記のいずれかの医薬的に許容される塩、酸または誘導体を包含する。

【0084】

化学療法剤には、例えば、タモキシフェン、ラロキシフェン、4(5)-イミダゾールを阻害するアロマターゼ、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、オナプリストンおよびトレミフェンを含む抗エストロゲン類；およびフルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、ロイプロリド、ゴセレリンなどの抗アンドロゲン；ならびに上記のいずれかの医薬的に許容される塩、酸または誘導体などの、腫瘍に対するホルモン作用を調節または阻害するように働く抗ホルモン剤も挙げられる。ある実施態様において、組み合わせ治療は、ホルモンまたは関連ホルモン剤の投与を含む。

【0085】

化学療法剤は、シグナル伝達阻害剤(STI)も含む。「シグナル伝達阻害剤」という用語は、シグナル伝達経路の1以上のステップを選択的に阻害する薬剤を指す。本発明のシグナル伝達阻害剤(STI)は、以下を含む：(i) bcr-abl キナーゼ阻害剤(例えば、GLEEVEC(登録商標))；(ii) キナーゼ阻害剤および抗体を含む上皮成長因子(EGF)受容体阻害剤；(iii) HER-2/neu 受容体阻害剤(例えば、ハーセプチニ(HERTCEPTIN)(登録商標))；(iv) Akt ファミリーキナーゼまたはAkt 経路の阻害剤(例えば、ラバマイシン)；(v) 細胞周期キナーゼ阻害剤(例えば、フラボピリドール)；および(vi) ホスファチジルイノシトールキナーゼ阻害剤。

【0086】

好ましい実施態様では、1以上の化学療法剤は、式(I)の化合物、および所望により、ニボルマブまたはイピリムマブあるいはそれらの組み合わせと組み合わせて投与される。

【0087】

モノクローナル抗体および式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩と組み合わせて使用されてもよい追加の治療法には、IL-12、IFNまたは抗上皮成長因子受容体などのサイトカインまたはサイトカインアゴニスト、放射線療法、別の腫瘍抗原に対するモノクローナル抗体、モノクローナル抗体と毒素の複合体、T細胞アジュバント、骨髄移植あるいは抗原提示細胞(樹状細胞療法など)が含まれる。ワクチン(例えば、可溶性タンパク質として、またはタンパク質をコードする核酸として)は、本明細書においても提供される。

【0088】

いくつかの局面では、癌は悪性固形腫瘍である。いくつかの局面において、癌は、液性腫瘍である。本明細書に記載される化合物および組成物を用いて治療され得る癌の例としては、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない：非小細胞肺癌(NSCLC)、腎細胞癌；頭頸部扁平上皮癌(SCCHN)、膀胱癌(筋肉浸潤性膀胱癌および非筋肉浸潤性

10

20

30

40

50

膀胱癌を含む)、肺臓癌、前立腺癌、子宮頸部癌、大腸癌、胃癌、子宮内膜癌、脳腫瘍、肝臓癌、卵巣癌、精巣癌、頭部癌、頸部癌、皮膚癌(悪性黒色腫、基底がんを含む)、中皮内膜癌、白血球癌(びまん性大細胞B細胞リンパ腫、白血病等のリンパ腫を含む)、食道癌、乳癌、筋癌、結合組織の癌、肺癌(小細胞肺癌がん、非小細胞がんを含む)、副腎の癌、甲状腺癌、腎臓または骨癌；膠芽腫、中皮腫、胃癌、肉腫、絨毛癌、皮膚基底細胞癌および精巣癌。いくつかの実施態様では、癌は、トリプルネガティブ乳癌(TNBC)である。好みしい局面では、癌は、子宮頸癌、びまん性大細胞B細胞リンパ腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌；頭頸部扁平上皮癌、膀胱癌、肺臓癌、悪性黒色腫、リンパ腫または胃癌である。より好みしい局面では、癌は、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮癌、膀胱癌、腎細胞癌、子宮頸癌または胃癌である。他の好みしい局面では、癌はリンパ腫である。

10

【0089】

ある態様においては、本明細書に記載されている癌は、進行性または転移性である。進行性または転移性の癌には、転移性、切除不能性、再発性またはI期の癌、またはそれらの任意の組み合わせが含まれる。進行性または転移性癌の好みしい例には、I期NSCLC、再発性NSCLC、転移性SCLC、再発性SCLC、転移性黑色腫、転移性NSCLC、膀胱癌および子宮頸癌が挙げられる。ある局面において、癌は、黒色腫またはNSCLCから転移した脳の転移性癌である。

【0090】

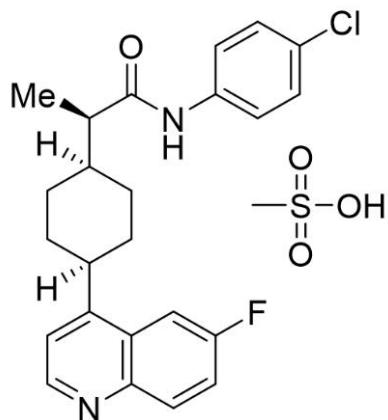
本開示のいくつかの態様では、対象は、本明細書の方法のいずれかによる治療後に米国東海岸癌臨床試験グループ(ECOG)のパフォーマンス・ステータスの改善を示す。いくつかの態様では、対象は、本明細書に記載の治療後、1以下のECOGパフォーマンス・ステータスを示す。他の態様では、対象は、治療後に2以下のECOGパフォーマンス・ステータスを示す。他の態様では、対象は、治療後に3以下のECOGパフォーマンス・ステータスを示す。他の態様では、対象は、治療後に4以下のECOGパフォーマンス・ステータスを示す。ECOGパフォーマンス・ステータスとは、米国東海岸癌臨床試験グループによって開発されたもので、グレードごとに以下のステータスを説明している。グレード0は、完全に活動可能であり、疾患前の全ての活動を制限なく行うことができる。グレード1は、肉体的に激しい活動に制限されるが、歩行可能で、軽度の作業または座つての作業(例：家事、事務など)を行うことができる。グレード3は、歩行可能で、自分の身の周りのことは全て行えるが、作業は行えない(日中の最大50%まで)。

20

【0091】

好みしい局面において、癌罹患対象に投与するための医薬的に許容される塩は、MSA塩である、即ち：

【化3】



40

である。

【0092】

別の局面において、投与される化合物は、(R)-N-(4-クロロフェニル)-2-(シス

50

- 4 - (6 - フルオロキノリン - 4 - イル)シクロヘキシリプロパンアミドの遊離塩基である。

【0093】

別の態様において、対象は成人である。例えば、成人の集団には、18歳以上の対象が含まれ得る。別の態様では、対象は老人である。例えば、老人の集団には、64歳以上の対象が含まれ得る。別の態様では、対象は小児である。例えば、小児対象とは、早産の新生児(全妊娠期間の前の出産期に新生児が生まれた場合)、満期新生児(出産日から27日までに誕生)、乳児(28日から12ヶ月)、幼児(13ヶ月から2年)、幼児期(2年から5年)、中年期(6年から11年)、青年期初期(12年から18年)または青年期後期(19年から21年)であり得る。

10

【0094】

ある態様では、本明細書に開示される治療方法は、米国保健社会福祉省が発行する有害事象の一般用語基準(C T C A E)によって確立されたような治療関連有害事象(T R A E)に至る可能性がある。有害事象(A E)は、医学的治療または処置の使用に一時的に関連する望ましくなく、かつ意図しない兆候(異常な検査所見を含む)、症状または疾患であって、医学的治療または処置との因果関係は問わない。A Eは、医学文書や科学分析に使用される特定の事象を一意的に表す用語である。C T C A Eにより確立された一般的なガイドラインは、次のとおりである：グレードは、A Eの重症度にを示し、グレード1は、軽症と定義されている；無症候性または軽度の症状；臨床所見または検査所見のみ；治療介入を要さない。グレード2は、中程度と定義されている；最小限の局所的または非侵襲的な治療介入をする；年齢に応じた日常生活動作(A D L)が制限される。グレード3は、重篤であるか、または医学的に重篤であるが、直ちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；動作不能；身の回りのA D Lが制限される。グレード4は、生命を脅かす重症度である；緊急の治療介入をする。グレード5は、A Eに関連した死亡である。2以上のT R A Eの例には、ブドウ膜炎、食欲減退、発熱、貧血、自己免疫性肝炎、疲労、頭痛、吐き気および/または嘔吐などがある。「重症なT R A E」とも呼ばれるグレード3/4 T R A Eの例には、リバーゼの増加、低リン血症、発疹、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの増加、アラニンアミノトランスフェラーゼの増加、肝炎、高血圧、肺炎および/または自己免疫性肝炎が含まれる。

20

【0095】

30

特定の局面において、本明細書に記載される治療は、グレード4またはグレード5の有害事象にはおそらく至らない。別の局面において、本明細書に記載される治療は、グレード1以下の有害事象に至る場合がある。さらなる態様では、本明細書に記載される治療は、グレード2以下の有害事象に至る場合がある。さらに別の態様では、本明細書に記載の治療は、グレード3以下の有害事象に至る場合がある。

【0096】

40

本明細書に開示された方法の局面において、対象は、客観的奏効率(O R R)、奏効期間および無増悪生存(P F S)率によって測定されるような改善された抗腫瘍活性を示し得る。

【0097】

客観的奏効率(O R R)は、欧州がん研究治療機構(E O R T C)、国立癌研究所(N C I)および米国とカナダの国立癌研究所臨床試験グループとの間で開発された固形がんの奏効評価基準(R E C I S T)v1.1を使用して、研究者および/または医師が数値化して奏効を評価できる。適宜、O R Rは、中央画像判定サービスにより評価されてもよい。

【0098】

50

本明細書に記載された癌に関する文脈で使用される「無増悪生存期間(P F S)」とは、癌の治療中および治療後の、客観的な腫瘍の進行または死亡までの時間の長さを指す。治療とは、客観的または主観的なパラメーター、例えば身体検査、神経学的検査または精神医学的評価の結果によって評価される。好ましい局面では、P F Sは、盲検下で画像中央判定によって評価されてもよく、さらに所望によりO R Rによるか、または盲検下の独立中央画像判定(B I C R)により確認されてもよい。

【 0 0 9 9 】

以下の実施例は単に例示的なものであり、本明細書に記載されている材料、条件または処理パラメーターに限定することを意図するものではない。

【実施例】**【 0 1 0 0 】**

実施例 1 . 進行期悪性腫瘍において、ニボルマブと組み合わせて投与される式(I)の化合物式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩とニボルマブの組み合わせに関する、進行または転移した癌における臨床試験の非限定期的な例を以下に記載する。

【 0 1 0 1 】

目的 : 本試験の目的は、特に、進行性腫瘍患者における式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩とニボルマブの組み合わせ治療に対する安全性および忍容性を評価することである。

10

【 0 1 0 2 】

介入 : 患者に式(I)の化合物を、所定用量で特定の間隔で投与する。いくつかの実施形態では、患者は、式(I)の化合物に加えて第二の治療薬も投与される。いくつかの実施形態では、第二の治療薬はニボルマブであり、特定の間隔で投与される。

【 0 1 0 3 】**主要評価項目測定基準 :**

- ・ 15か月の期間の有害事象の発生率
- ・ 15か月の期間の重篤な有害事象の発生率
- ・ 15カ月の期間の死亡率
- ・ 15カ月の期間の検査所見異常の発生率
- ・ 1年までの期間で中止に至る有害事象

20

【 0 1 0 4 】**副次評価項目測定基準 :**

- ・ 単独で、およびニボルマブと組み合わせて投与された式(I)の化合物の薬物動態(PK)を特徴付ける最大観察血漿中濃度(Cmax)。期間は1年までである。
- ・ 単独で、およびニボルマブと組み合わせて投与された式(I)の化合物のPKを特徴付ける最大観察血漿中濃度(Tmax)の時間。期間は1年までである。
- ・ 単独で、およびニボルマブと組み合わせて投与された式(I)の化合物のPKを特徴付ける1回の投与間隔における血中濃度 - 時間曲線下面積[AUC(TAU)]。期間は1年までである。
- ・ 単独で、およびニボルマブと組み合わせて投与された式(I)の化合物のPKを特徴付ける投与間隔の終了時に観察された血漿中濃度トラフ(Ctrough)。期間は1年までである。
- ・ 単独で、およびニボルマブと組み合わせて投与された式(I)の化合物のPKを特徴付ける見かけの全身クリアランス(CLt/F)。期間は1年までである。
- ・ 単独で、およびニボルマブと組み合わせて投与された式(I)の化合物のPKを特徴付ける定常状態での見かけの分布容積(Vss/F)。期間は1年までである。
- ・ 単独で、およびニボルマブと組み合わせて投与された式(I)の化合物のPKを特徴付ける24時間にわたる尿中回収率(%UR24)。期間は、24時間までである。
- ・ 単独で、およびニボルマブと組み合わせて投与された式(I)の化合物の薬力学的活性を特徴付けるバイオマーカーの利用可能性。期間は1年までである。
- ・ 式(I)の化合物と組み合わせて投与された場合のニボルマブの免疫原性を特徴付ける抗薬剤抗体(ADA)の発生率。期間は1年までである。
- ・ 進行期悪性腫瘍において、ニボルマブと組み合わせて投与された場合の式(I)の化合物の事前抗腫瘍活性を調べるための最良総合効果(BOR)。期間は1年までである。
- ・ 進行期悪性腫瘍において、ニボルマブと組み合わせて投与された場合の式(I)の化合物の事前抗腫瘍活性を調べるための奏効期間(DOR)。期間は1年までである。

30

【 0 1 0 5 】**実験的治療アーム**

40

50

単剤治療および併用治療(用量漸増)：参加者は、所定の投薬量で特定の間隔にて式(I)の化合物 + ニボルマブを服薬した。

【0106】

適格基準

【0107】

選択基準(20歳以上の男女全てを対象とした試験)：

- ・参加者は、固体腫瘍の奏効評価基準(R E C I S T v 1.1)に従って測定可能な疾患有する進行性(転移性および/または切除不能)の悪性腫瘍の組織学的または細胞学的確認が必要である。

- ・参加者は、進行性または転移性癌の環境において標準的な治療レジメンを受けた後に進行したか、または不寛容でなければならない。

- ・米国東海岸癌臨床試験グループのパフォーマンス・ステータスが≤1である。

【0108】

除外基準：

- ・C N S 転移が既に判っているか、または疑いがある参加者、C N S 転移未治療の参加者またはC N S のみが病変部位である参加者は除外

- ・先天性または自己免疫性溶血性疾患の既往歴

- ・メチレンブルーに対する特異体質または過敏症の既往歴または存在

【0109】

実施例2. 進行期悪性腫瘍において、ニボルマブと組み合わせて投与された式(I)の化合物、ならびにニボルマブおよびイプリムマブ両方を組み合わせて投与された式(I)の化合物

【0110】

式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩およびニボルマブの組み合わせ、ならびに式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩およびニボルマブとイプリムマブの組み合わせに関する、進行性または転移性癌における臨床試験の非限定的な例を以下に説明する。

【0111】

目的：研究の目的は、特に、進行性または転移性の癌患者において、ニボルマブと組み合わせた場合、およびニボルマブとイプリムマブの両方と組み合わせた場合の、式(I)の化合物(またはその塩)の安全性および有効性を決定することである。該患者集団において、ニボルマブと組み合わせた場合、およびニボルマブとイプリムマブと組み合わせた場合の式(I)の化合物の薬物動態および薬力学(免疫調節アッセイを含む)もまた評価される。

【0112】

介入：患者は、式(I)の化合物を、所定の投薬量で特定の間隔にて投与される。患者は、式(I)の化合物に加えて第二の治療剤を投与される。ある実施態様において、第二の治療薬はニボルマブであり、これは特定の間隔で投与される。ある患者は、式(I)の化合物およびニボルマブに加えて第三の治療薬も投与される。ある実施態様において、第三の治療薬はイプリムマブであり、これは特定の間隔で投与される。

【0113】

主要評価項目測定基準：

- ・有害事象(A E)、重篤な有害事象(S A E)、中止に至るA E、死亡および臨床検査試験異常の発生率を複合的に測定された場合の、式(I)の化合物の安全性と忍容性。期間は、治験の最終投薬後の100日間とする。

- ・有害事象(A E)、重篤な有害事象(S A E)、中止に至るA E、死亡および臨床検査検査異常の発生率を複合的に測定した場合の、式(I)の化合物 + ニボルマブの安全性。期間は、治験の最終投薬後の100日間とする。

- ・有害事象(A E)、重篤な有害事象(S A E)、中止に至ったA E、死亡、臨床検査試験異常の発生率により測定した場合の、式(I)の化合物 + ニボルマブおよびイプリムマブ両方の安全性。期間は、治験の最終投薬後の100日間とする。

- ・C Tスキャンで測定された最良総合効果(B O R)を測定した場合の、ニボルマブと組

10

20

30

40

50

み合わせて投与された式(I)の化合物の抗腫瘍活性。期間は約3年である。

・CTスキャンで測定された奏功期間(DOR)を測定した場合の、ニボルマブと組み合わせて投与された式(I)の化合物の抗腫瘍活性。期間は約3年である。

・CTスキャンで測定された無増悪生存率(PFSR)を測定した場合の、ニボルマブと組み合わせて投与された式(I)の化合物の抗腫瘍活性。期間は約3年である。

・CTスキャンで測定された最良総合効果(BOR)を測定した場合の、ニボルマブおよびイピリムマブ両方と組み合わせて投与された式(I)の化合物の抗腫瘍活性。期間は約3年である。

・CTスキャンで測定された奏功期間(DOR)を測定した場合の、ニボルマブおよびイピリムマブ両方と組み合わせて投与された式(I)の化合物の抗腫瘍活性。期間は約3年である。
10

・CTスキャンで測定された無増悪生存率(PFSR)を測定した場合の、ニボルマブおよびイピリムマブ両方と組み合わせて投与された式(I)の化合物の抗腫瘍活性。期間は約3年である。

【0114】

副次評価項目測定基準

・約3年の期間で血漿中濃度を測定した場合の、式(I)の化合物の最大観察血漿中濃度(Cmax)

・約3年の期間で血漿中濃度を測定した場合の、式(I)の化合物の最大観察血漿中濃度の時間(Tmax)
20

・約3年の期間で血漿中濃度を測定した場合の、式(I)の化合物の時間ゼロから無限時間まで血中濃度-時間曲線下面積[AUC(IFT)]

・約3年の期間で血漿中濃度を測定した場合の、式(I)の化合物の時間ゼロから最後の定量可能な濃度の時間までの血中濃度-時間曲線下面積[AUC(0-T)]

・約3年の期間で血漿中濃度を測定した場合の、式(I)の化合物の1回の投与間隔における血中濃度-時間曲線下面積[AUC(TAU)]

・約3年の期間で血漿中濃度を測定した場合の、式(I)の化合物の投与間隔の終了時に観察された血漿中濃度トラフ(Ctrough)

・約3年の期間で血漿中濃度を測定した場合の、24時間(C24)で観察された式(I)の化合物の血漿中濃度
30

・約3年の期間で血漿中濃度を測定した場合の、式(I)の化合物の見かけの終末相半減期(T - HALF)

・約3年の期間で血漿中濃度を測定した場合の、式(I)の化合物の見かけの全身クリアランス(CLTF)

・約3年の期間で血漿中濃度を測定した場合の、式(I)の化合物の見かけの腎クリアラーンス(CLRF)

・約3年の期間で血漿中濃度を測定した場合の、式(I)の化合物の終末相の分布容積(Vz/F)

・約3年の期間で血漿中濃度を測定した場合の、式(I)の化合物の定常状態の見かけの分布容積(Vss/F)
40

・約3年の期間で血漿中濃度を測定した場合の、式(I)の化合物の蓄積係数(AI)

・約3年の期間で尿濃度を測定した場合の、式(I)の化合物の尿中回収率(%UR)

・約3年の期間で尿濃度を測定した場合の、24時間にわたる式(I)の化合物の尿中回収率(%UR24)

・約3年の期間で血漿中濃度を測定した場合の、分子量補正後の式(I)化合物の親Cmaxに対する代謝物Cmaxの割合(MR_Cmax)

・約3年の期間で血漿中濃度を測定した場合の、分子量補正後の式(I)化合物の親AUC(0-T)に対する代謝物AUC(0-T)の割合(臨床薬理学サブスタディにおいては単回投与のみ)[MR_AUC(0-T)]
50

・約3年の期間で血漿中濃度を測定した場合の、分子量補正後の式(I)の化合物の親AUC

C(TAU)に対する代謝物AUC(TAU)の割合(臨床薬理学サブスタディにおいては単回投与のみ)[MR_AUC(TAU)]

・約3年の期間で血漿中濃度を測定した場合の、分子量補正後の式(I)の化合物の親AUC(INF)に対する代謝物AUC(INF)の割合(臨床薬理学サブスタディにおいては単回投与のみ)[MR_AUC(INF)]

・約3年の期間で、イムノアッセイおよび液体クロマトグラフィー-質量スペクトル分析法により測定した場合の、式(I)の化合物と組み合わせたニボルマブに対する抗薬剤抗体(ADA)応答

・約3年の期間で、イムノアッセイおよび液体クロマトグラフィー-質量スペクトル分析法により測定した場合の、式(I)の化合物と組み合わせたイピリムマブに対する抗薬剤抗体(ADA)応答

【0115】

実験的治療アーム

1. 組み合わせ治療(用量漸増)

進行性癌の参加者は、全ての進行癌に対して、2週間のリードイン期間中に式(I)の化合物を25mg、50mg、100mgまたは200mgの用量で1日1回(QD)経口投与(PO)された。その後、参加者は、2週間毎に1回240mgの用量でニボルマブの静脈内投与も受けた。

【0116】

2. 組み合わせ治療(用量拡大)

前治療を受けた選択された進行性悪性腫瘍の参加者219名は、式(I)の化合物100または200mgを1日1回の経口投与+ニボルマブ240mgを2週間に1回(Q2W)静脈内投与またはニボルマブ480mgを4週間に1回(Q4W)静脈内投与を受けた。進行性悪性腫瘍は、子宮頸癌(21名)、びまん性大細胞B細胞リンパ腫(DLBCL)(4名)、非小細胞肺癌(NSCLC)(7名)、腎細胞癌(RCC)(0名)；頭頸部扁平上皮癌(SCCHN)(16名)、膀胱癌(18名)、膵臓癌(18名)、黒色腫(21名)ならびにASST、即ち肉腫、子宮内膜癌および乳癌からなる混合腫瘍型コホート(19名)であった。合計219名の参加者のうち、事前に、174名が手術を受け、129名が放射線治療を受け、202名が全身治療を受けており、そのうち24名が抗PD-L1(1)阻害薬による前治療を受けていた。IDO1阻害薬の治療は認められていない。免疫チェックポイント阻害薬またはT細胞の共刺激標的化治療への先行曝露には、4週間以上のウォッシュアウト期間が必要である。

【0117】

3. 組み合わせ治療2(用量拡大)

進行性癌に罹患している参加者は、式(I)の化合物+ニボルマブとイピリムマブの両方を、特定の間隔で所定投薬量にて投与された。

【0118】

適格基準

選択基準(18歳~100歳の全性別を対象とした試験)：

・用量漸増期間中、進行性固形癌患者は、少なくとも1回の標準レジメンを受けた後に進行したもの

・拡大コホート期間中、進行性癌患者は、指定された腫瘍タイプに応じて、少なくとも1回の前治療を受けているか、または治療未経験であること

・対象は、測定可能な疾患を有していないなければならない

・対象は、スクリーニング中に事前に採取される腫瘍組織および腫瘍生検を提供することに同意しなければならない

・癌に対する治療を事前にやってから少なくとも4週間以上経過していること

・錠剤またはカプセル剤を嚥下できなければならない

・米国東海岸癌臨床試験グループ(ECOG)のパフォーマンス・ステータスが0-1であること

10

20

30

40

50

【0119】

除外基準：

- ・活動性または慢性自己免疫疾患
- ・制御できない心血管系疾患または重篤な心血管系疾患
- ・慢性肝炎、活動性B型またはC型肝炎、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)または後天性免疫不全症候群(AIDS)いずれかの既往歴
- ・慢性肝炎：B型肝炎ウイルス表面抗原またはC型肝炎抗体について陽性(肝細胞癌罹患対象を除く)
- ・活動性中枢神経系(CNS)転移およびCNS転移を唯一の病変部位とする
- ・活動性感染症

【0120】

結果：安全性データは、試験を受けた216名の患者について得られた。漸増中の最大許容用量は200mgであったが、400mgでは2/4の患者が用量制限毒性(グレード3のAST/ALT、グレード2の貧血、疲労)を経験した。用量漸増期の結果を表1にまとめた。

表1：用量漸増の最終結果

【表1】

	25mg	50mg	100mg	200mg	400mg
DLTs ¹ の#/DL T評価可能な#	0/7	0/8	1/9	3/12	2/4
DLT			グレード3の自己免疫肝炎	1. 用量低下に至るグレード3の疲労およびグレード3の貧血 2. グレード3のAST ² およびALT ³ 漸増 3. 用量低下に至るグレード3の貧血	1. グレード3のASTおよびALT漸増 2. >25%の式Iの用量の化合物減少をもたらし、用量低下を必要とする、グレード2の疲労および貧血

10

20

30

¹DLT = 用量制限毒性

²AST = アスパルテートアミノトランスフェラーゼ

³ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ

【0121】

治療に関連する有害事象は、47%の患者(11%グレード3/4)で発生し、4名の患者(2%)は、治験薬の毒性により中止された。安全性プロファイルは、一般的に、ニボルマブ単剤療法による報告と一致していた(Siu L, et al. AACR 2017)。膀胱癌コホートでは、かなり以前に前治療を受けた15名の患者(39%が2以上の事前レジメンを受けた)のうち、5名の部分奏効(PR)、3名の安定疾患(SD)および6名の進行性疾患(PD、事前抗PD-L1治療を受けた患者を含む)が報告され、評価する前に1名が死亡した。子宮頸癌コホートでは、かなり以前に前治療された17名の患者(52%が2以上の事前レジメンを受けた)のうち、3名のPR、5名SDの、7名のPDが報告され、評価する前に2名が死亡した。式(I)の化合物およびニボルマブを用いた治療に対して観察された奏功を、表2にまとめた。

40

50

【表 2】

表 2 : 式 I の化合物およびニボルマブを用いる治療に対する奏功

式 I の化合物 + ニボルマブ	子宮頸癌 n=21 n(%)	膀胱癌 n=18 n(%)	DLBCL n=4 n(%)	SCCHN n=16 n(%)	膀胱癌 n=18 n(%)	MEL n=21	NSCLC n=19	ASST n=19
評価不可能	4	5	4	7	3	16	18	12
評価可能								
PR	3(18)	0	0	2(22)	5(33)	2(40)	0	0
SD	5(29)	0	0	2(22)	3(20)	0	0	2(29)
PD	7(41)	11(85)	0	2(22)	6(40)	3(60)	1(100)	5(71)
死亡	2(12)	2(15)	0	3(33)	1(7)	0	0	0

^a F I R 画像評価をまだ行っていない患者および利用可能な画像／検査技師により報告される B O R が無い患者が含まれる。

10

【0122】

進行性の子宮頸癌または膀胱癌患者において抗腫瘍活性が観察された。以下の表 3 に示されているように、14% の客観的奏効率(O R R)および 64% の疾患制御率(D C R)が、かなり前に治療された進行子宮頸癌において観察された。さらに、進行性膀胱癌では 32% のO R R および 44% のD C R が観察された。

【表 3】

表 3 : 進行性の子宮頸癌または膀胱癌を有する患者における抗腫瘍活性

	全ての評価が可能な子宮頸癌患者 ^a	全ての評価が可能な膀胱癌患者 ^a
患者, n	20	24
患者, n(%)		
完全奏功	0	0
部分奏功	3(13.6) ^b	8(32.0) ^c
安定	11(50.0)	3(12.0)
進行	6(27.3)	13(52.0)
客観的な奏効率 ^d , %(95% C1)	3(13.6) (2.9, 34.9)	8(32.0) (14.9, 53.5)
疾患制御率 ^e , %(95% C1)	14(63.6) (40.7, 82.8)	11(44.0) (24.4, 65.11)
治療期間の中央値, 週間(95% C1)	13.3(2-32)	8.0(2-41)

20

^a 少なくとも 1 つ治療時に報告された腫瘍評価を有する全ての患者が含まれる。

^b 1人の患者は部分奏功が確認された。

^c 7人の患者(28%)は部分奏功が確認された。

^d 完全奏功 + 部分奏功

^e 完全奏功 + 部分奏功 + 安定

30

【0123】

図 1 A に示されているように、様々な腫瘍タイプの 39 対の治療前と治療中の腫瘍サンプルにおいて、腫瘍内のキヌレニンは、比較的高い前処理したキヌレニンレベルを有するサンプルを含む治療後の全ての用量において減少した。黒塗の棒は、前処理したキヌレニンの状態を示し、白抜きの棒は、治療中のキヌレニン(C 1 D 1 5)の状態を示す。アスタリスク(*)は、定量下限値以下のサンプルを示す。図 1 B は、式(I)の化合物を 1 日 1 回 100 mg の用量で投与すると、血清キヌレニンレベルが約 60% 減少することを実証する。

40

【0124】

図 2 に示すように、様々な腫瘍タイプに関する 39 対の治療前と治療中の腫瘍サンプル内で、式(I)の化合物 + ニボルマブの化合物は、K i 6 7 + / C D 8 + T 細胞のパーセン

50

テージを増加させた。部分奏功(P R)状態は、対応するデータバーにテキストで示している。図 3 は、治療中の腫瘍サンプルについて、評価不能(N E)、進行性死亡(P D)、安定(S D)および部分奏功(P R)状態を示し、式(I)の化合物 + ニボルマブは、K i 6 7 + / C D 8 + T 細胞のパーセンテージを増加させた。

【0125】

結論

式(I)の化合物 + ニボルマブは、十分に忍容性であり、腫瘍中の増殖 C D 8 + T 細胞を増加させ、予備的な抗腫瘍効果を実証した。

【0126】

実施例 3 . 進行性の腎臓細胞癌患者において、ニボルマブと組み合わせて投与された式(I)の化合物

10

進行性腎臓細胞癌の治療における式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩とニボルマブとの組み合わせを含む、進行性腎細胞癌患者のための臨床試験の非限定的な例を以下に記載する。

【0127】

介入：患者は、ニボルマブを、所定の用量で特定の間隔にて投与される。ある実施態様において、患者は、ニボルマブに加えて第二の治療薬を投与される。ある実施態様において、第二の治療薬は、特定の間隔で投与される式(I)の化合物またはその塩である。ある実施態様において、第二の治療薬はイプリムマブであり、これは特定の間隔で投与される。

20

【0128】

主要評価項目測定基準：

- ・ 24週間までの期間の客観的奏効率(O R R)。
- ・ 24週間までの期間の奏効期間(D O R)。
- ・ 24週間までの期間の無増悪生存率(P F S R)。

【0129】

副次評価項目測定基準：

- ・ 安全性は、268日間までの有害事象(A E)の発生率によって測定される
- ・ 安全性は、268日間までの重篤な有害事象(S A E)の発生率によって測定される
- ・ 忍容性は、268日間までの期間におけるA E の発生率によって測定される
- ・ 忍容性は、268日間までの期間における重篤な有害事象(S A E)の発生率によって測定される

30

【0130】

アクティブコンパレーターム：ニボルマブ + イプリムマブ：参加者は、所定の用量で特定の間隔にてニボルマブ + イプリムマブを受容する。

【0131】

実験的治療アーム：ニボルマブ + 式(I)の化合物：参加者は、特定投薬量で特定の間隔にてニボルマブ + 式(I)の化合物またはその塩を受容する。

【0132】

適格基準：

選択基準(18歳以上の男女全てを対象とした試験)：

40

- ・ 参加者は、進行性腎臓細胞癌を有していなければならない
- ・ 参加者は、測定可能な疾患に罹患している少なくとも1つの病変部を有さなければならない
- ・ 参加者は、少なくとも3ヶ月の余命を有していなければならない

除外基準：

- ・ 十分な治療にも拘わらず、中枢神経系転移が疑われるか、または中枢神経系転移が認められる参加者

- ・ 自己免疫疾患有する参加者
- ・ 毎日酸素吸入治療が必要な参加者

【0133】

50

実施例4. 進行性胃癌患者におけるニボルマブと組み合わせて投与される式(I)の化合物式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩とニボルマブとの組み合わせを含む、進行性胃癌患者に対する臨床試験の非限定的な例を以下に記載する。

【0134】

介入：患者は、ニボルマブを所定の用量で特定の間隔にて投与される。いくつかの実施形態では、患者には、ニボルマブに加えて第二の治療薬も投与される。いくつかの実施形態では、第二の治療薬は、特定の間隔で投与される式(I)の化合物またはその塩である。いくつかの実施形態では、第二の治療薬は、イピリムマブであり、これは特定の間隔で投与される。

【0135】

主要評価項目測定基準：

- ・ 24週間までの期間の客観的奏効率(O R R)
- ・ 24週間までの期間の奏効期間(D O R)
- ・ 24週間までの期間の無増悪生存率(P F S R)

【0136】

副次評価項目測定基準：

- ・ 38週間までの期間で有害事象(A E)の発生率
- ・ 38週間までの期間で重篤な有害事象(S A E)の発生率
- ・ 38週間までの期間で中止に至ったA E
- ・ 38週間までの期間で死亡に至ったA E

【0137】

試験アーム：

【0138】

アクティブコンパレーターアーム：ニボルマブ + イピリムマブ：参加者は、所定の用量で特定の間隔にてニボルマブ + イピリムマブを受容する。

【0139】

実験的治療アーム：ニボルマブ + 式(I)の化合物：参加者は、所定の用量で特定の間隔にてニボルマブ + 式(I)の化合物またはその塩を受容する。

【0140】

適格基準：

選択基準(18歳以上の男女全てを対象とした試験)：

- ・ 参加者は進行性胃癌を有すること
- ・ 測定可能な病変が少なくとも1つ存在すること
- ・ 参加者は、完全に活動可能であるか、または制限されている場合には歩行可能で、軽度の家事や事務作業などの軽度の活動をが可能でなければならない。

【0141】

除外基準：

- ・ 登録前にトラスツズマブによる治療を受けていないHER2陽性腫瘍の参加者
- ・ 十分な治療を受けているにも拘わらず、中枢神経系への転移が疑われるか、または中枢神経系転移が認められる参加者
- ・ 自己免疫疾患有する参加者
- ・ 毎日酸素治療が必要な参加者

【0142】

実施例5. 治療前歴のないIV期または再発性非小細胞肺癌(NSCLC)を有する患者において、化学療法を行うか、または行わずにニボルマブと組み合わせて投与される式(I)の化合物

【0143】

化学療法を行わずに、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩とニボルマブとの組み合わせに関し、前治療歴のないIV期または再発非小細胞肺癌患者を対象とした臨床試験の非限定的な例が、以下に記載されている。

10

20

30

40

50

【 0 1 4 4 】

介入：患者は、所定の用量で特定の間隔にてニボルマブを、1日100mgを経口投与される式(I)の化合物と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、患者は、ニボルマブおよび式(I)の化合物に加えて、白金製剤との二剤併用化学療法剤も受容する。別の実施形態では、患者は、ニボルマブまたは式(I)の化合物を使用せずに、白金製剤との二剤併用化学療法剤のみを投与される。

【 0 1 4 5 】主要評価項目測定基準：

- ・客観的奏効率(ORR)は、完全奏効(CR)または部分奏効(PR)が確認された最良総合効果(BOR)を示した参加者数を、24週までの期間で各治療グループの無作為化参加者数で割った数

10

- ・無増悪生存期間(PFS)は、無作為化の日と、24週までの期間で盲検下独立中央判定または最初に生じた何らかの原因による死亡により決定された記録された増悪初日との間の期間を測定する

【 0 1 4 6 】副次評価項目測定基準：

- ・約5年の期間で、無作為化した日から何らかの原因で死亡した日までの期間を測定した全生存期間(OS)

20

- ・約5年の期間で治療に関連した有害事象(AE)の数
- ・約5年の期間で治療に関連した重篤な有害事象の数

【 0 1 4 7 】試験アーム：**【 0 1 4 8 】**

アクティブコンパレーターアーム：化学療法剤のみを投与する。参加者は、標準的投与レジメンに従い白金製剤との二剤併用化学療法を受容する。

【 0 1 4 9 】

実験的治療アームA：ニボルマブ+式(I)の化合物。参加者は、特定の間隔にて所定の用量のニボルマブ+一日に一回経口的に100mg用量の式(I)の化合物またはその塩を受容する。

【 0 1 5 0 】

30

実験的治療アームB：ニボルマブ+式(I)の化合物+化学療法。参加者は、標準的投与レジメンに従って、特定の間隔にて所定の用量のニボルマブ+一日に一回100mgで経口投与される式(I)の化合物またはその塩+白金製剤との二剤併用化学療法を受容する。

【 0 1 5 1 】適格基準：

選択基準(18歳以上の男女全てを対象とした試験)：

- ・参加者は、扁平組織学または非扁平組織学に関する第8回国際肺癌学会(IASLC)によるステージI_V NSCLCが組織学的に確認されていなければならない

40

- ・参加者は、化学放射線療法後の再発を示す局所進行性の疾患を有していること(ステージIIIB疾患とは、具体的には治癒する治療オプションを持たない患者をいう)

- ・参加者は、進行性または転移性疾患に対する一次治療として示される事前の全身の抗癌治療(例えば、EGFRおよびALK/RROS1阻害剤)を受けていないこと

- ・参加者は、無作為化に利用できるバイオマーカー試験結果を有していること

- ・参加者は、米国東海岸癌臨床試験グループ(ECOG)のパフォーマンス・ステータスが≤1を示すこと

- ・参加者は、RECIST 1.1基準に対してCTまたはMRIによる測定可能な疾患を有していること

【 0 1 5 2 】除外基準：

- ・既知の感作性EGFR突然変異または既知のALK/RROS1再配列を有する参加者

50

・症状があるか、疑われる薬剤に関する肺毒性の検出または管理に支障をきたす可能性のある間質性肺疾患を有する参加者

・進行中で既知または疑いのある自己免疫疾患有する参加者[I 型糖尿病、ホルモン置換療法を唯一必要とする甲状腺機能低下症、全身治療を必要としない皮膚疾患(白斑、乾癬、脱毛症など)または外部誘因がない場合に再発が予想されない症候の参加者は、参加が認められる]。

・未治療の C N S 転移を有する参加者は除外される[中枢神経系転移が適切に治療され、参加者が最初の治療の少なくとも 2 週間前から神経学的にベースライン(中枢神経系治療に関連する残存する症候または症状を除く)に戻っている場合には参加者は資格を有する]。

【 0 1 5 3 】

10

実施例 6 . 頭頸部の再発性 / 転移性扁平上皮細胞癌の一次治療における標準的治療レジメンと比較したニボルマブと組み合わせて投与される式(I)の化合物

式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩とニボルマブとの組み合わせに関する、初回治療後に再発した頭頸部癌患者、または初回診断時に広範囲に転移している頭頸部癌患者を対象とした臨床試験の非限定的な例が、以下に記載されている。

【 0 1 5 4 】

介入 : 患者は、所定の用量で特定の間隔にてニボルマブを、1日1回 1 0 0 m g を最長 1 0 4 週間経口投与される式(I)の化合物と組み合わせて投与される。

【 0 1 5 5 】

20

主要評価項目測定基準 :

- ・約 2 年の期間で R E C I S T 1.1 を用いる盲検下独立中央判定(B I C R)により決定した客観的奏効率(O R R)

- ・約 2 年の期間で R E C I S T 1.1 を用いる B I C R により決定した無増悪生存期間(P F S)

- ・約 4 0 カ月の期間の全生存期間(O S)

【 0 1 5 6 】

副次評価項目測定基準 :

- ・約 2 年の期間の有害事象(A E)の数

- ・約 2 年の期間の重篤な有害事象(S A E)の数

- ・約 2 年の期間の重要な症状悪化までの期間(T T S D)

30

【 0 1 5 7 】

試験アーム :

アクティブコンパレーターアーム :セツキシマブ + シスプラチナ / カルボプラチナ + フルオロウラシル : 参加者は、セツキシマブを 4 0 0 m g / m² で 1 回のみ静脈内投与され、その後、病勢進行、許容できない毒性、インフォームドコンセントの撤回、その他の理由がおこるまで週 1 回 2 5 0 m g / m² の維持投与を受容する。参加者はまた、シスプラチナを 1 0 0 m g / m² で 3 週間ごとに最大 6 サイクルまで投与される。参加者はまた、カルボプラチナの A U C を 5 m g / m l / m i n で 3 週間ごとに最大 6 サイクルまで投与される。最終的に、フルオロウラシルも、1 日当たり 1 0 0 0 m g / m² で 4 日間、3 週間に毎に最大 6 サイクルまで投与する。

40

【 0 1 5 8 】

実験的治療アーム A :ニボルマブ + 式(I)の化合物 : 参加者は、特定の間隔で所定の用量のニボルマブ + 最大 1 0 4 週間、経口投与で 1 日 1 回 1 0 0 m g の用量の式(I)の化合物またはその塩を受容する。

【 0 1 5 9 】

適格基準 :

選択基準(全性別で 1 8 歳以上に許可される試験) :

- ・参加者は、口腔、口腔咽頭、咽頭下咽頭および喉頭のいずれかの原発性部位のみから発生した組織学的に確認された頭頸部扁平上皮癌(S C C H N)有すること

- ・参加者は、治癒を目的とした治療(化学療法の有無にかかわらず、手術または放射線療

50

法)を適応できない再発性または転移性の病変を有すること

- ・参加者は、プロトコルで指定された基準を満たさない限り、S C C H N に対する全身性抗がん剤治療を用いた前治療歴がないこと

- ・参加者は、E C O G パフォーマンス・ステータスが 0 ~ 1 のステータスであること

- ・参加者は、R E C I S T 1.1 の基準に従ってC T またはM R I で測定可能な病変を有すること

【 0 1 6 0 】

除外基準 :

- ・妊娠または授乳中である女性の参加者

- ・鼻咽頭の再発または転移性癌、原発不明の扁平上皮癌、皮膚および唾液腺または副鼻腔から発生した扁平上皮癌、扁平上皮以外の組織型(例えば、粘膜悪性黒色腫)を有する参加者

- ・未治療のC N S 転移を有する参加者は除外される

- ・脳軟膜転移癌を有する参加者

- ・基底細胞または扁平上皮癌、表在性膀胱癌、あるいは前立腺、子宮頸部または乳房の原発性癌など、明らかに治癒した局所的に治癒可能な癌を除き、過去 3 年以内に活動性悪性腫瘍を有する参加者

【 0 1 6 1 】

実施例 7 : 悪性黒色腫および非小細胞肺癌(N S C L C)からの活動性脳転移を有する患者における、ニボルマブと組み合わせて投与される式(I)の化合物

式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩とニボルマブとの組み合わせに関する、悪性黒色腫およびN S C L C からの活動性脳転移患者を対象とした第I I 相、並行コホート、単群臨床試験の非限定的な例を、以下に記載する。

【 0 1 6 2 】

介入 : ニボルマブ(4 8 0 m g を 4 週間ごとに静脈内投与(Q 4 W)) + 式(I)の化合物(1 0 0 m g を 1 日 1 回経口投与)を組み合わせて 2 年間投与する。

【 0 1 6 3 】

主要評価項目測定基準 :

- ・改変R E C I S T 1.1 で測定した悪性黒色腫またはN S C L C 脳転移の頭蓋内客観的奏効率(I O R R)

【 0 1 6 4 】

副次評価項目測定基準 :

- ・神経毒性および全体的な安全性プロファイル

- ・頭蓋外の客観的奏効率(O R R)

- ・6 ヶ月、1 2 ヶ月、2 年の期間での頭蓋内および頭蓋外の無増悪生存期間(P F S)と全生存(O S)率と臨床利益率

- ・神経腫瘍の脳転移における奏功評価によるI O R R(R A N O - B M)(5 m m 以上の病変を認めるように修正)ならびに神経腫瘍に対する免疫療法の奏功評価によるI O R R(i R A N O)。R A N O - B M は、少なくとも 1 次元で測定され、2 以上の軸方向スライスで目視できる 1 0 m m 以上の最小サイズにて測定される。測定面内の最長径が記録されるが、測定面内の最長径に垂直な径は、少なくとも 5 m m でなければならない。

- ・神経認知評価およびQ O L(クオリティー・オブ・ライフ)指標

- ・グローバルな臨床活動(頭蓋内および頭蓋外奏功を測定するために、O R R および 6 ヶ月のP F S による)

【 0 1 6 5 】

探索評価項目測定基準

- ・血流や壊死などの指標を評価するための高度なM R I イメージング

- ・ベースライン時、治療時、進行時の頭蓋内および/または頭蓋外の腫瘍組織を評価

- ・腫瘍組織におけるP D - L 1 およびI D O の発現、多様性およびクローリン性に対するT 細胞受容体次世代シーケンス(T C R N G S)、m R N A シグネチャー(炎症性、I P

10

20

30

40

50

R E S)、I D O 代謝産物、サイトカイン発現、腫瘍突然変異担持およびドライバー突然遺伝子変異 / 体細胞ゲノム変異

- ・ フローサイトメトリーによる免疫細胞サブセット、骨髄系 C D 4 5 + / C D 1 1 b / P D L 1 +、P D - 1 +、K i 6 7 +、C D 8 + T 細胞、多様性とクローニングのためのT C R N G S、I D O 代謝産物、サイトカイン発現およびc f D N A を評価するための末梢血アッセイ

- ・ 免疫細胞サブセットおよびc f D N A 分析を評価するための脳脊髄液アッセイ

【 0 1 6 6 】

実験的治療アーム：無症候性 C N S 病変を有する転移性悪性黒色腫の参加者($n = 40$)または無症候性 C N S 病変を有する転移性 N S C L C の参加者($n = 40$)は、ニボルマブ(480 mg Q 4 Wで静脈内投与される)を、式(I)の化合物(2年間またはP O Dまで、1日100 mg)と組み合わせて経口投与される。参加者は、1サイクルの薬物投与後に、脳M R Iを受け、その後2サイクル毎に脳M R I + C T スキャンを12サイクルまで受けた後、3サイクル毎にP Dまで脳M R IとC T スキャンを受ける。

10

【 0 1 6 7 】

適格基準

選択基準：

- ・ 参加者は、転移性悪性黒色腫または無症候性脳転移を有するN S C L C が組織学的に確認されたこと

- ・ 参加者は、少なくとも1つの未治療および / または進行性のC N S 病変が、 $\geq 5 \text{ mm}$ ~ $\geq 3 \text{ cm}$ であり、かつ少なくとも1つの測定可能な照射されていないC N S 病変により定義される測定可能な病変を有していること

20

- ・ 悪性黒色腫の参加者は、進行症例においてはチェックポイント阻害薬(C P I)療法が未経験でなくてはならないが、N S C L C 参加者は事前にC P I 療法を受けていてもよい

- ・ N S C L C を有する参加者には全脳放射線療法(W B R T)が許可されている

【 0 1 6 8 】

除外基準：

- ・ 転移した状態である、抗P D - 1 / P D - L 1 薬またはI D O 阻害薬の前治療を受けたことのある悪性黒色腫罹患参加者

- ・ 潜在的な神経疾患(ギランバレー、多発性硬化症または潜在的な活動性発作障害)を有する参加者

30

- ・ E G F R 変異、未分化リンパ腫キナーゼ(A L K) / c - r o s 癌遺伝子(R O S)融合物を有するN S C L C に罹患しており、経口チロシンキナーゼ阻害薬(T K I)治療に適格性がある参加者

【 0 1 6 9 】

統計学的方法：無益性および毒性の連続モニタリングは、ベイズ法を用いて評価される。奏効を経験した患者の割合(すなわち、O R R およびR R)は、関連する95%信頼区間に計算される。6ヶ月、12ヶ月、2年の間の頭蓋内および頭蓋外のP F S およびO S 率は、カプランマイヤー法を用いて決定される。毒性は、各コホートの頻度およびパーセンテージにより要約される。

40

【 0 1 7 0 】

実施例8：B G C 非奏功性で高リスクの非筋肉浸潤性膀胱癌の参加者における、ニボルマブと組み合わせた式(I)の化合物、またはさらに静脈内B C G との組み合わせ

【 0 1 7 1 】

B G C 非奏功性で高リスクの非筋肉浸潤性膀胱癌の参加者における、ニボルマブと組み合わせる式(I)の化合物、またはさらに静脈内B C G とを組み合わせに関する第I I 相無作為化試験の非限定的な例を、以下に記載する。

【 0 1 7 2 】

目的：本試験の目的は、特に、B C G 非奏功性のN M I B C を有する参加者における、ニボルマブの単独、またはB M S - 9 8 6 2 0 5 との併用、および静脈内B C G 投与(B C)

50

との併用または非併用に関する有効性を決定することである。本試験の更なる目的は、安全性と忍容性の特徴付け、薬物動態、潜在的な予測バイオマーカー、QOL評価のための患者報告転帰(PRO)の変化を包含する。

【0173】

介入：患者はニボルマブを投与される

【0174】

主要評価項目測定基準：

- ・病理学検討委員会による完全奏効を示した参加者のイン・サイチュの癌の割合
- ・完全奏効を示した参加者のイン・サイチュの癌の完全奏効期間(病理学検討委員会による)
- ・イン・サイチュの癌ではない全ての参加者に対する病理学検討委員会による無増悪生存期間

【0175】

副次評価項目測定基準：

- ・全参加者に対する病理学検討委員会による無増悪生存期間
- ・全体の安全性および忍容性は、有害事象および重篤な有害事象、中止に至る有害事象、免疫介在性有害事象、死亡、検査所見の異常およびベースラインからの変化に関する発生率によって測定される

【0176】

並行治療

アームA：ニボルマブ単剤療法。患者は、ニボルマブ480mgを4週に1回、52週間(12ヶ月)までの間静脈内投与される。

【0177】

アームB：ニボルマブおよびBCG

患者は、4週ごとに1回、52週(12ヶ月)までニボルマブ480mgを静脈内投与される。患者はまた、初回の静脈内投与から3ヶ月後、6ヶ月後、12ヶ月後に、3ヶ月後に、週1回3週間の間でBCGを維持静脈内投与(導入)される。また、使用される菌株と用量は、参加者が治療を受けている特定の地域における現在の標準的治療(SOC)に基づく。

【0178】

アームC：ニボルマブおよび式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩。患者は、ニボルマブ(480mg、4週間に1回静脈内投与にて)+式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩(1日100mg、最長52週間(12ヶ月)まで経口にて)を受容する。

【0179】

アームD：ニボルマブおよび式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩ならびにBCG。患者は、ニボルマブ(480mg、4週間に1回静脈内投与)+式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩(1日100mg経口投与にて、最長52週間(12ヶ月)まで)を投与される。また、患者は、初回の静脈内投与から3ヶ月後、6ヶ月後、12ヶ月後に、週1回3週間の間で維持静脈内BCG投与(導入)を受容する。使用される菌株と用量は、参加者が治療を受けている特定の地域の現在の標準的治療(SOC)に基づく。

【0180】

適格基準

選択基準(全性別で18歳以上に許可される試験)：

- ・病理学的に認められたBCG無奏功の高リスクNMIBC(高リスクNMIBCとは、乳頭部の癌の有無、あらゆるT1またはTaの高い悪性病変に拘わらずイン・サイチュの癌(CIS)として定義される)；治療開始前8週間以内に診断が確定している場合
 - ・主な組織学的部分(50%以上)が、尿路上皮(移行期細胞)癌であること
 - ・参加者は、無作為化後8週間以内に以下の各治療を受けていること
 - ・全乳頭病変の完全切除(T1/TaHG)。T1病変を有する参加者は、病理標本にPRCあたりの浸潤性腫瘍がない直立筋膜が含まれていることを確認するために、初回T

10

20

30

40

50

U R B T 後 4 週間以内に再ステージング T U R B T を実施すること

・可能であれば、検出可能な全ての C I S の切除術または開腹手術を行うこと。蛍光誘導型膀胱鏡検査は推奨されるが、義務化されるものではない

・潜血性 C I S の検出のための膀胱粘膜の無作為サンプリング。膀胱は、目視検査および三叉骨、左右の側壁、後壁、ドーム、前立腺尿道からの無作為生検によりマッピングされること。さらに、疑わしい病変の有無を記録し、これらの病変を生検すること

・膀胱洗浄による尿細胞診。潜血性 C I S の可能性を考慮し、スクリーニング時の細胞診は、試験参加のためには陰性である必要はない

・胸部 C T スキャン、ならびに腹部、骨盤およびその他の疾患が疑われるすべての部位の C T または磁気共鳴画像検査(M R I)を行い、ランダム化前の 90 日以内に局所進行性または転移性の膀胱癌または上部尿路の同期性 U C を除外すること

・参加者は、根治的膀胱摘出術には適さないと医学的に判断されたか、泌尿器科医または腫瘍医と相談の上、根治的膀胱摘出術を拒否したかのいずれかであること。参加者は、膀胱摘出術の手順コード 51595 または 51596 を用いて推定される根治的膀胱摘出術による死亡率が、米国外科学会により算出された場合に、5 % を超えるような併存疾患を理由として、根治的膀胱摘出術が医学的に適さないと判断されることもある。

【 0 1 8 1 】

除外基準 :

・妊娠中または授乳中の女性

・チトクローム b 6 還元酵素欠乏症(以前はメトモグロビン還元酵素欠乏症と呼ばれる)またはメトモグロビン血症の危険性がある他の疾患の既往歴を持つ個人または家族(すなわち、一親等以内の親族)の参加者。全ての参加者は、無作為化前にメトヘモグロビン値のスクリーニングを受けること

・グルコース - 6 - リン酸デヒドロゲナーゼ(G 6 P D)欠乏症またはその他の先天性または自己免疫性溶血性疾患の既往歴のある参加者。全ての参加者は、無作為化の前に G 6 P D レベルのスクリーニングを受けること

・胸部、腹部および骨盤の断面画像で見られる局所進行性または転移性膀胱癌のエビデンス

・登録後 24 カ月以内に上部泌尿生殖器(腎臓、腎集水系、尿管)に U C があること

・登録後 12 ヶ月以内の前立腺尿道の U C および / または C I S

・好ましくは麻酔下で行われる骨盤検査で示される局所的進行性病態

・筋浸潤性または散在性・転移性膀胱癌の既往または同時発症

・抗 P D - 1、抗プログラム死リガンド 1(P D - L 1)、抗 P D - L 2 または抗細胞傷害性 T リンパ球関連タンパク質 4(抗 C T L A - 4) 抗体、またはその他の T 細胞共刺激またはチェックポイント経路を、特異的に標的とする抗体または薬剤を用いる前治療歴があること

・式(I)の化合物または他の I D O 1 阻害剤での前治療歴があること

・全身的な化学療法または免疫療法の既往。腫瘍サンプル提出日以前に投与された静脈内化学療法および / またはインターフェロンの投与は認められる

・膀胱癌に対する放射線治療の前歴があること

・T U R B T および / または膀胱生検以外の膀胱癌の手術歴

【 0 1 8 2 】

試験設計

B C G 含有群で安全性が確認された後、参加者は、4 つの並行した治療群のうちの 1 つに無作為に割り付けられる。経尿道的膀胱腫瘍切除術(T U R B T)で得られた再発腫瘍から無作為化前の 8 週間(56 日)以内に得られた十分に最近の腫瘍組織を、(1)再発高リスク N M I B C の診断を確認し、筋近傍への腫瘍浸潤を除外するために病理学的審査委員会の審査のために提出しなければならない; (2) P D - L 1 発現について分析検査機関に提出しなければならない。十分な組織を採取できない場合は、その部位から更なる組織を要求されるか、または T U R B T を繰り返す必要がある。

10

20

30

40

50

【 0 1 8 3 】

6週間の安全性試験(safety lead-in)を、B C G およびニボルマブ、ならびに式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩を含むか、含まずに投与を受けるように、無作為化された参加者において実施し、治療期間中に投与すべき安全な用量レベルを決定する。

【 0 1 8 4 】

安全性試験後、乳頭病変の有無にかかわらず、原発性癌の参加者は、1：1：2：2：2の割合でアーム A ~ D 試験群に無作為に割り付けられる。この試験設計は、各アームの最初の27名のC I S 参加者の6ヶ月間の完全奏効率の結果に基づいて、治療群を完全登録まで継続するか否かの最初の決定が行われるという点で適応性がある。

【 0 1 8 5 】

6ヶ月時点で目標とする完全奏効率を達成した後に治療群の拡大を選択したアームは、イン・サイチュの別の癌腫の参加者およびイン・サイチュの非癌腫参加者(高い悪性度のT a またはT 1 N M I B C)を含めて全て登録に進める。

【 0 1 8 6 】

全ての参加者における膀胱鏡検査および尿細胞診は、ニボルマブの初回投与後13週目に開始され、その後は13週ごとに継続される。膀胱生検は、イン・サイチュ癌腫の参加者において、ニボルマブ初回投与後26週目と52週目に実施される。

【 0 1 8 7 】

有効性評価は、病理学的審査委員会による病変の再発または進行まで、または治療中止までのいずれか遅い方まで行われるべきである。疾患再発以降の治療は、低い悪性度のT a U C 再発の場合を除いては認められない。

【 0 1 8 8 】

実施例9：進行性の悪性腫瘍患者において、レラトリマブおよびニボルマブと組み合わせて投与される式(I)の化合物

式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩およびニボルマブおよびレラトリマブとの組み合わせに関する進行性の悪性腫瘍患者について、I / II 相の臨床試験の非限定的な実施例を、以下に記載する。

【 0 1 8 9 】

介入：患者は、所定の用量で特定の間隔にてレラトリマブを、所定の用量で特定の間隔にてニボルマブと組み合わせて、さらに所定の用量にて特定の日数で式(I)の化合物と組み合わせて投与される。ある実施態様において、患者は、所定の用量にて特定の間隔でレラトリマブを、所定の用量にて特定の間隔でニボルマブと組み合わせて、さらに所定の用量にて特定の間隔でイプリムマブと組み合わせて投与される。

【 0 1 9 0 】主要評価項目測定基準：

- ・約4年の期間での臨床試験の異常数
- ・約4年の期間の有害事象数(A E)
- ・約4年の期間の重篤な有害事象数(S A E)
- ・6週間までの期間での用量制限毒性(D L T)基準を規定したプロトコルに一致するA E 数

【 0 1 9 1 】副次評価項目測定基準：

- ・約4年の期間の中止および死亡に至ったA E 数
- ・約4年の期間の客観的奏効率(O R R)
- ・約4年の期間の疾患制御率(D C R)
- ・約4年の期間の平均奏効期間(m D O R)

【 0 1 9 2 】試験アーム：

実験アームA：特定用量で特定間隔でのレラトリマブ + ニボルマブ + 式(I)の化合物また

10

20

30

40

50

はその塩

【 0 1 9 3 】

実験アームB：特定用量で特定間隔でのレラトリマブ + ニボルマブ + イプリムマブ

【 0 1 9 4 】

適格基準：

【 0 1 9 5 】

選択基準(全性別で18歳以上に許可される試験)：

- ・進行性(転移性および/または切除不能)の難治性固形悪性腫瘍で、RECIST v1.1に準拠した測定可能な疾患を有することを組織学的または細胞学的に確認していること

10

- ・バイオマーカー分析のための利用可能な腫瘍組織を有すること
- ・米国東海岸癌臨床試験グループのパフォーマンス・ステータス(ECOG)が0または1であること

【 0 1 9 6 】

除外基準：

- ・コントロール不能な CNS 転移が既知であるか、または疑われる参加者
- ・間質性肺疾患(ILD)/肺炎の既往歴のある参加者
- ・局所的に治癒可能な癌、例えば、基底または扁平上皮皮膚癌を除き、過去3年以内にアクティブな悪性腫瘍の既往があること
- ・毎日酸素吸入処置が必要であること

20

【 0 1 9 7 】

実施例10：進行性膀胱癌患者におけるニボルマブと組み合わせて投与された式(I)の化合物

式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩とニボルマブとの組み合わせに関する進行性膀胱癌患者における臨床試験の非限定的な実施例を、下記に記述する。

【 0 1 9 8 】

目的：試験の目的は、特に、進行性膀胱癌患者において、ニボルマブと組み合わせた場合の式(I)の化合物(またはその塩)の安全性および有効性を決定することである。

【 0 1 9 9 】

介入：患者は、所定の用量で特定の間隔にて式(I)の化合物を投与される。患者は、ニボルマブを特定の間隔で投与される。

30

【 0 2 0 0 】

主要評価項目測定基準：

- ・有害事象(AE)、重篤な有害事象(SAE)、中止に至るAE、死亡および臨床試験の異常の発生率の複合により測定された式(I)の化合物の安全性および容認性。期間は試験治療の最終投薬後の100日間である。

- ・有害事象(AE)、重篤な有害事象(SAE)、中止に至るAE、死亡および臨床試験の異常の発生率の複合により測定された式(I)の化合物+ニボルマブの安全性。期間は、試験治療の最終投薬後の100日間である。

- ・CTスキャンにより測定された場合の最良総合効果(BOR)により測定されたニボルマブと組み合わせて投与された式(I)の化合物の抗腫瘍活性。期間は約3年である。

40

- ・CTスキャンにより測定された奏効期間(DOR)により測定されたニボルマブと組み合わせて投与された式(I)の化合物の抗腫瘍活性。期間は約3年である。

- ・CTスキャンにより測定された無増悪生存率(PFSR)により測定されたニボルマブと組み合わせて投与された式(I)の化合物の抗腫瘍活性。期間は約3年である。

【 0 2 0 1 】

副次評価項目測定基準

- ・約3年の期間で血漿中濃度を測定した場合の式(I)の化合物の最大観察血漿中濃度(Cmax)

- ・約3年の期間で血漿中濃度を測定した場合の式(I)の化合物の最大観察血漿中濃度の

50

時間(T_{max})

・約3年の期間で血漿中濃度を測定した場合の式(I)の化合物の時間ゼロから無限時間に外挿した血中濃度-時間曲線下の面積[AUC(INF)]

・約3年の期間で、血漿中濃度を測定した場合の、式(I)の化合物の時間ゼロから最後の定量可能な濃度までの血中濃度-時間曲線下の面積[AUC(0-T)]

・約3年の期間で、血漿中濃度を測定した場合の、式(I)の化合物の1回の投与間隔における血中濃度-時間曲線下の面積[AUC(TAU)]

・約3年の期間で、血漿中濃度を測定した場合の、式(I)の化合物の投与間隔終了時の血漿中濃度が観察されたトラフ(Cトラフ)

・約3年の期間で、血漿中濃度を測定した場合の、式(I)の化合物の24時間(C24)時の観察された血漿中濃度

・約3年の期間で、血漿中濃度を測定した場合の、式(I)の化合物の見かけの終末期半減期($T_{1/2}$)

・約3年の期間で、血漿中濃度を測定した場合の、式(I)の化合物の見かけの全身クリアランス(CL_{T/F})。

・約3年の期間で、血漿中濃度を測定した場合の、式(I)の化合物の見かけの腎クリアランス(CL_{R/F})

・約3年の期間で、血漿中濃度を測定した場合の、式(I)の化合物の終末期分布容積(Vz/F)

・約3年の期間で、血漿中濃度を測定した場合の、式(I)の化合物の定常状態での見かけの分布容量(Vss/F)

・約3年の期間で、血漿中濃度を測定した場合の、式(I)の化合物の蓄積係数(AI)

・約3年の期間で、血漿中濃度を測定した場合の、式(I)の化合物の尿中回収率(%UR)

・約3年の期間で、尿中濃度を測定した場合の、式(I)の化合物の24時間にわたる尿中回収率(%UR24)

・約3年の期間で、血漿中濃度を測定した場合の、分子量で補正後の式(I)の化合物の親C_{max}に対する代謝物C_{max}の割合(MR_C_{max})

・約3年の期間で、血漿中濃度を測定した場合の、分子量で補正後の式(I)の化合物の親AUC(0-T)に対する代謝物AUC(0-T)の割合(臨床薬理学サブスタディでは単回投与のみ)[MR_AUC(0-T)]

・約3年の期間で、血漿中濃度を測定した場合の、分子量で補正後の式(I)の化合物の代謝物AUC(TAU)と親AUC(TAU)の割合(分子量補正後)[MR_AUC(TAU)]

・約3年の期間で、血漿中濃度を測定した場合の、分子量補正後の式(I)の化合物の親AUC(INF)に対する代謝物AUC(INF)の割合(臨床薬理学サブスタディでは単回投与のみ)[MR_AUC(INF)]

・約3年の期間でイムノアッセイおよび液体クロマトグラフィー質量分析法で測定した式(I)の化合物と組み合わせたニボルマブに対する抗薬物抗体(ADA)奏功。

【0202】

実験治療アーム

【0203】

1. 組み合わせ治療(用量漸増)：進行性癌の参加者は、全ての進行癌に対して2週間のリードイン期間中に式(I)の化合物を25mg、50mg、100mgまたは200mgの用量で1日1回(QD)経口投与(PO)を受けた。その後、参加者は、ニボルマブ240mgを2週間毎に1回静脈内投与される。

【0204】

2. 組み合わせ治療(用量拡大)：516名の進行性腫瘍の患者は、式Iとニボルマブ(100または200mgを1日1回経口投与にて)+ニボルマブ(240mgを2週間に1回静脈内投与にて(Q2W))を用いて治療を行った。この患者には30名の進行性膀胱癌患者を含む。3名の患者は、式(I)の化合物を単独で投与された。IDO1阻害剤の治療は認められない。免疫チェックポイント阻害剤またはT細胞刺激の標的化治療を受けた前歴が

10

20

30

40

50

ある場合は、4週間以上の休薬期間を要する。

【0205】

適格基準

選択基準(18歳から100歳までの全性別に許可される試験)

・用量漸増期間中、少なくとも1回の標準レジメンを受けた後に進行した進行性固形腫瘍患者

・拡大コホート期間中、少なくとも1回の前治療を受けているか、治療を受けていない進行性膀胱癌患者

- ・対象は、測定出来る程度の疾患を有していること

・対象は、スクリーニング期間中に、事前に採取した腫瘍組織および腫瘍生検を提供することに同意すること

- ・癌に対する治療前歴から少なくとも4週間経過していること

- ・錠剤またはカプセル剤を嚥下できること

・米国東海岸癌臨床試験グループ(ECOG)のパフォーマンス・ステータスが0~1であること

【0206】

除外基準:

- ・活動性または慢性の自己免疫疾患

- ・制御不能または重篤な心血管系疾患

・慢性肝炎、活動性肝炎BまたはC、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)または後天性免疫不全症候群(AIDS)いずれかの既往歴

・慢性肝炎: B型肝炎ウイルス表面抗原またはC型肝炎抗体に対して陽性(肝細胞癌の患者を除く)

- ・活動性中枢神経系(CNS)転移およびCNS転移を唯一の病変部位とすること

- ・活動性感染

【0207】

結果

進行膀胱癌患者30名の殆どは、前治療を1回(57%)受けしており、その多くはシスプラチンをベースとした治療(77%)であり、3名の患者は以前に癌免疫治療(IO)を受けていた。大多数の患者(60%)のECOGパフォーマンス・ステータスは1であった。患者は、肝転移(33%)とその他の内臓転移(83%)を有しており、殆どの患者(73%)は、ベルムント(Bellmunt)予後スコアの危険因子を1または2つ有していた。患者の約50%は、PD-L1陽性腫瘍であった。疾患特性および治療前歴は、式(I)の化合物の100mgおよび200mg投与を受けた進行膀胱癌患者間で類似していた。

【0208】

表4に示されるように、式(I)の化合物を用いる治療の持続時間中央値は、進行性膀胱癌患者に対しては8週間であって、ニボルマブ治療の持続時間中央値は、各々8.4および8.5週間であった。表4に示した通り、大部分の患者は、疾患の増悪を理由に治療が中断された。フォローアップの持続時間中央値は、進行性膀胱癌患者では22週間であり、IO治療未経験の進行性膀胱癌患者(n=27)については24週間であった。

10

20

30

40

50

【表4】

表4：全ての進行性膀胱癌患者における治療終了の内訳

	膀胱癌拡大コホート				治療された全患者(n=519) ^b
	全患者(n=30)	IO-治療未経験患者(n=27)	式Iの化合物(100mg)+ニボルマブ ^a (n=14)	式Iの化合物(200mg)+ニボルマブ ^a (n=16)	
治療期間の中央値、週間(最小-最大)					
式Iの化合物 ニボルマブ	8.0(2.6-65.0) 8.5(4.0-66.6)	8.0(3.0-65.0) 10.0(4.0-66.6)	9.95(4.1-65.0) 9.45(6.0-66.6)	8.0(2.6-54.1) 8.1(4.0-55.0)	8.0(0.1-66.6) ^c 8.35(2.0-68.0) ^d
フォローアップ期間の中央値、週間(最小-最大)	22.0(4.0-64.0)	24.0(8.0-64.0)	22.0(8.0-64.0)	23.0(4.0-57.0)	16.0(0.0-83.0)
継続治療、n(%) ^e	8(27)	8(29)	4(29)	4(25)	151(29)
計画した治療が完了していない理由、n(%) ^f					
疾患増悪 薬剤に無関係なAE 治験薬毒性 同意取り下げ 患者の希望 基準を満たさない 死亡 追跡不能例 不十分な履行/不履行 その他	17(57) 0 3(10) 0 1(3) 0 0 0 0 0	14(52) 0 3(11) 0 1(4) 0 0 0 0	9(64) 0 1(7) 0 0 0 0 0 0	8(50) 0 2(13) 0 1(6) 0 0 0 0	262(50) 31(6) 19(4) 6(1) 5(<1) 3(<1) 1(<1) 1(<1) 1(<1)

^aニボルマブ 240 mg Q2W ; ^b3名の患者は式(I)の化合物のみを投与された；^cデータは513名の患者に基づく；^dデータは、516名の患者に基づく；^e患者は計画された初回治療を24週間受け、その後96週まで追加治療を受けることができる；^f初回治療または追加治療のいずれかで計画された治療を完了しなかった患者を含む；追加の9名の患者[式(I)の化合物200mgで治療されたIO-治療未経験の膀胱癌患者1名を含む]が計画された治療を完了した；^g死亡は試験薬とは無関係であった。

【0209】

表5に示すように、式(I)の化合物は、進行膀胱癌患者において良好な忍容性を示した。式(I)の化合物は、200mgの用量よりもTRADEの頻度と重症度が低く、中止に至るTRADEも少なかった。進行膀胱癌患者では治療に関連した死亡は生じなかった。

10

20

30

40

50

【表 5】

表 5：進行性膀胱癌および全治療患者における式 I の化合物+ニボルマブを用いる TRAE

全治療患者									
	全患者 (n=516) ^a			式 I の化合物(100mg)+ ニボルマブ(n=420)			式 I の化合物(200mg)+ ニボルマブ(n=70)		
	あらゆるグレード 3-4	グレード 5	グレード 5	あらゆるグレード 3-4	グレード 5	グレード 5	あらゆるグレード 3-4	グレード 3-4	グレード 5
あらゆる TRAE, n(%)	294(57)	61(12)	3(<1) ^b	230(55)	41(10)	3(1) ^b	51(73)	19(27)	0
膀胱癌患者にお ける ≥10%TRAE, n(%)									
疲労	79(15)	3(<1)	0	60(14)	1(<1)	0	15(21)	2(3)	0
吐き気	63(12)	2(<1)	0	47(11)	1(<1)	0	12(17)	1(1)	0
重大な TRAE, n(%)	37(7)	24(5)	3(<1) ^b	29(7)	18(4)	3(<1) ^b	7(10)	6(9)	0
治療中断に至る TRAE, n(%)	19(4)	11(2)	3(<1) ^b	12(3)	6(1)	3(<1) ^b	7(10)	5(7)	0
膀胱癌拡大コホート									
	全患者(n=30)			式 I の化合物(100 mg)+ニ ボルマブ(n=14)			式 I の化合物(200 mg)+ニ ボルマブ(n=16) ^c		
	あらゆるグレ ード 3-4	グレ ード 5	グレ ード 5	あらゆ るグレ ード	グレー ド 3-4	グレー ド 5	あらゆ るグレ ード	グレー ド 3-4	グレ ード 5
あらゆる TRAE, n(%)	21(70)	11(37) ^{d,e}	0	8(57)	3(21) ^d	0	13(81)	8(50) ^e	0
膀胱癌患者にお ける ≥ 10%TRAE, n(%)									
疲労	8(27)	2(7)	0	1(7)	0	0	7(44)	2(13)	0
食欲減退	5(17)	1(3)	0	0	0	0	5(31)	1(6)	0
自己免疫性肝炎	4(13)	4(13)	0	1(7)	1(7)	0	3(19)	3(19)	0
吐き気	4(13)	1(3)	0	0	0	0	4(25)	1(6)	0
ALT 増加	3(10)	1(3)	0	1(7)	1(7)	0	2(13)	0	0
AST 増加	3(10)	1(3)	0	1(7)	1(7)	0	2(13)	0	0
発熱	3(10)	0	0	1(7)	0	0	2(13)	0	0
重大な TRAE, n(%)	4(13)	3(10)	0	2(14)	1(7)	0	2(13)	2(13)	0
治療中断に至る TRAE, n(%)	4(13)	3(10)	0	1(7)	1(7)	0	3(19)	2(13)	0

^a 式(I)の化合物およびニボルマブの投与を1回以上受けた全患者を含む；^b スティーブンス・ジョンソン症候群(n = 1)、血球貪食性組織球症(n = 1；最初はグレード5と報告されたが、その後関連のないグレード5(敗血症)および心筋炎(n = 1)を併発して患者が死亡したため、グレード4に下げた。^c ニボルマブ 240 mg Q2W；^d 表に示されていない他のグレード3～4のTRAEには、低リン酸血症(n = 1)が含まれる；^e 表に示されていない他のグレード3～4のTRAEには、リバーゼ増加(n = 1)、肝毒性(n = 1)、貧血(n = 1)および黄斑部発疹(n = 1)が含まれる。ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ。

表 6 に示されているように、I O 治療未経験の進行膀胱癌患者($n = 27$)におけるO R R およびD C R は、それぞれ3 7 %および5 6 %であった。O R R は、1 0 0 m g および2 0 0 m g 用量コホートにおいて類似していた。さらに、O R R とD C R は、P D - L 1 陽性腫瘍とP D - L 1 隆性腫瘍の患者で高かった。I O 治療前歴のある3名の患者のうち、2名の患者は疾患が進行しており、1名の患者は病勢の評価前に死亡した。

【0 2 1 1】

【表 6】

表 6 : I-O 治療未経験の進行膀胱癌における式 I とニボルマブの併用による奏効性

	全ての I O - 治療未経験 患者($n=27$)	100m g + ニボルマブ ($n=13$) ^a	200m g + ニボルマブ ($n=14$) ^a	P D - L 1 陽性($n=14$)	P D - L 1 隆性($n=10$)
BOR, n(%)					
CR	3(11)	0	3(21)	2(14)	1(10)
PR	7(26)	5(38)	2(14)	5(36)	2(20)
SD	5(19)	1(8)	4(29)	2(14)	2(20)
PD	12(44)	7(54)	5(36)	5(36)	5(50)
疾患評価前に 死亡/決定不能	0	0	0	0	0
ORR, % (95%CI)	37 (19.4, 57.6)	38 (13.9, 68.4)	36 (12.8, 64.9)	50 (23.0, 77.0)	30 (6.7, 65.2)
DCR, %^b (95%CI)	56 (35.3, 74.5)	46 (19.2, 74.9)	64 (35.1, 87.2)	64 (35.1, 87.2)	50 (18.7, 81.3)

^aニボルマブ 2 4 0 m g Q 2 W ; ^bD C R = C R + P R + S D ; B O R = 最良総合効果 ; C R = 完全奏功 ; D C R = 疾患制御率 ; P D = 進行性疾患 ; P R = 部分奏功 ; S D = 安定

【0 2 1 2】

表 7 は、I O 治療未経験の進行膀胱癌患者における選択された患者サブグループにおける奏効および疾患制御を示している。臨床的有効性は、ベルムント予後スコアの危険因子が少ない患者ほど高かったが、肝転移患者の約3 3 %、内臓転移患者の約3 0 %が奏効した。

10

20

30

40

50

【表 7】

表 7：選択された患者サブグループにおける I O 治療未経験の進行膀胱癌における式 I +ニボルマブの併用療法の奏効率

	治療前の ライン		ベースライン リンパ節転 移のみ		ベースライ ン 内臓転移		ベースライ ン 肝転移		ベルムントの 危険因子		
	≤ 1 n=17	≥ 2 n=10	イエス n=3	ノー n=24	イエス n=23	ノー n=4	イエス n=9	ノー n=18	0 n=6	1 n=11	2 n=8
ORR, % (95%CI)	35 (14.2, 61.7)	40 (12.2, 73.8)	67 (9.4, 99.2)	33 (15.6, 55.3)	30 (13.2, 52.9)	75 (7.5, 70.1)	33 (17.3, 64.3)	39 (14.2, 61.7)	50 (11.8, 88.2)	36 (10.9, 69.2)	38 (8.5, 75.5)
DCR, % (95%CI)	47 (23.0, 72.2)	70 (34.8, 93.3)	67 (9.4, 99.2)	54 (32.8, 74.4)	52 (30.6, 73.2)	75 (19.4 , 99.4)	44 (13.7, 78.8)	61 (35.7, 82.7)	67 (22.3, 95.7)	64 (30.8, 89.1)	38 (8.5, 75.5)

【0213】

全ての I O 未経験患者について、奏効までの平均時間は、7.8週間(範囲：7.0～23.3週間)であり、平均奏効期間は未到達(範囲：16.1～51.7+週間)であり、式(I)の化合物の 100 mg と 200 mg の用量では同様の結果が得られた。式(I)の化合物とニボルマブによる腫瘍担持の経時的变化、奏効までの時間および奏効期間を、図 4 A - B および図 5 A - B に示す。奏効は、長く持続的であり、一部は治療中止後も維持していた。P D - L 1 隱性腫瘍に対して P D - L 1 陽性腫瘍のより多くの患者で、忍容性のある奏効がみられた。

【0214】

臨床試験の結果から、式(I)の化合物とニボルマブの組み合わせが、前治療を受けた重篤患者において良好な安全性プロファイルを示したことが実証された。式(I)の化合物 100 mg の投与は、200 mg の投与と比較して忍容性の改善と関連していることが観察された。さらに、式(I)の化合物およびニボルマブの組み合わせは、肝臓や他の内臓転移を有する患者を含む進行膀胱癌患者において予備的な抗腫瘍活性を示した。全ての I O 治療未経験患者において、37% の ORR と 56% の DCR が観察された。P D - L 1 陽性の I O 治療未経験患者では、50% の ORR と 64% の DCR が観察された。ベースラインに肝転移がある I O 治療未経験患者では、33% の ORR と 44% の DCR が観察された。これらの奏功は、初回の画像評価(8週間)までに一般的に観察され、容認性であった。最終的に、式(I)の化合物の 100 mg および 200 mg 用量についての有効性は類似していた。これらのデータは、尿路上皮癌における式(I)の化合物 + ニボルマブのさらなる開発を支持するものである。

【0215】

実施態様

以下の実施態様のリストは、先の説明を置き換えたり、優先させたりするのではなく、補完することを意図している。

実施形態 1. モノクローナル抗体、および式 I :

10

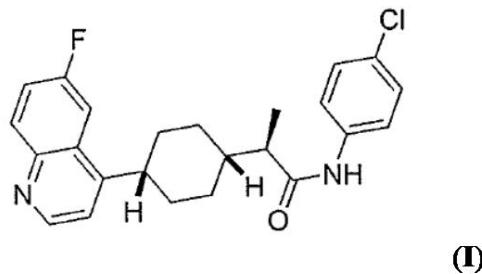
20

30

40

50

【化4】



10

の化合物またはその医薬的に許容される塩の組み合わせを対象に投与することを特徴とする、対象における癌の治療方法であって、該対象に投与される化合物の量が、約100mg/日～約200mg/日であり、適宜、該対象が、客観的奏効率、奏効期間および無増悪生存率によって測定された場合に抗腫瘍活性の改善を示す、癌の治療方法。

実施態様2. 癌が、悪性固体腫瘍または液性腫瘍、例えばリンパ腫である、実施態様1記載の方法。

実施態様3. 癌が、転移性および/または切除不能癌である、実施態様1または2の方法。

実施態様4. 癌が、再発性である、前記実施態様のいずれかの方法。

20

実施態様5. 癌が、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮癌、膀胱癌、腎細胞癌、子宮頸癌、膵臓癌、A S S T、びまん性大細胞B細胞リンパ腫または胃癌である、前記実施態様のいずれかの方法。

実施形態6. 癌が、活動性脳転移を有する、前記実施形態のいずれか1つの方法。

実施態様7. 対象が、癌の治療のための少なくとも一つの治療歴、例えば、膀胱内細菌(B C G)治療を受けていた、前記実施形態のいずれか1つの方法。

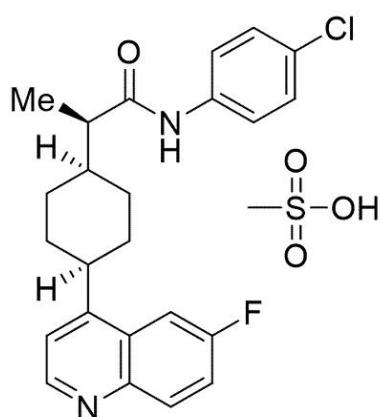
実施態様8. 対象が、治療未経験である、前記実施形態1～6のいずれか1つの方法。

実施態様9. 対象が、投与後に、1以下、2以下または3以下の米国東海岸癌臨床試験グループ(E C O G)のパフォーマンス・ステータスを示す、前記実施態様のいずれかの方法。

30

実施態様10. 化合物が、

【化5】

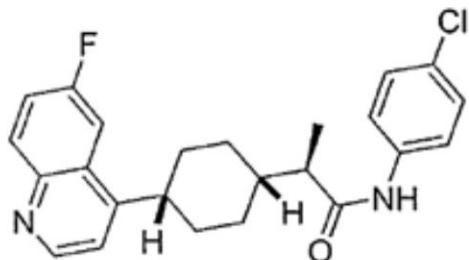


40

であるか、または

50

【化 6】



10

の遊離塩基形態である、前記実施態様のいずれかの方法。

実施態様 1 1 . 対象が、ヒト、好ましくは成人である、前記実施態様のいずれかの方法。

実施態様 1 2 . モノクローナル抗体が、抗 P D 1 抗体、抗 C T L A - 4 抗体、抗 L a g - 3 抗体またはその組み合わせであり、例えば、該モノクローナル抗体が、ニボルマブ、ニボルマブおよびイピリムマブまたはニボルマブおよびレラトリマブである、前記実施態様のいずれかの方法。

実施態様 1 3 . ニボルマブが、3週間ごとに約 8 0 m g ; 2週間ごとに約 2 4 0 m g ; 3週間ごとに約 3 6 0 m g ; または 4 週間ごとに約 4 8 0 m g の用量で静脈内注入によって投与されるか、またはイピリムマブが、3週間ごとに約 3 m g / k g ; 6 週間ごとに約 1 m g / k g ; または 8 週間ごとに約 1 m g / k g の用量で静脈内注入によって投与される、実施態様 1 2 の方法。

実施態様 1 4 . 前記治療が、グレード 4 またはグレード 5 の有害事象に至らないか、前記治療がグレード 1 の有害事象に至らないか、前記治療がグレード 2 の有害事象に至らないか、または前記治療がグレード 3 の有害事象に至らない、前記実施態様のいずれかの方法。

実施形態 1 5 . 追加の化学療法剤、例えば、白金ベースの化学療法剤を投与すること、例えば、白金製剤を含む二剤併用化学療法をさらに投与することを特徴とする、前記実施態様のいずれかの方法。

20

30

40

50

【図面】

【図 1】

1/5

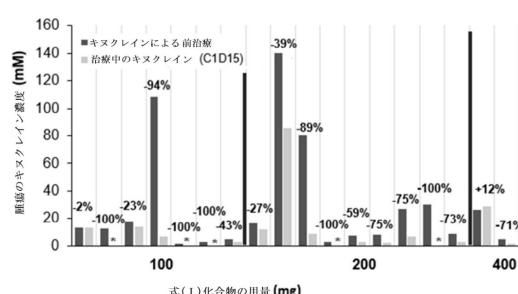


FIG. 1A

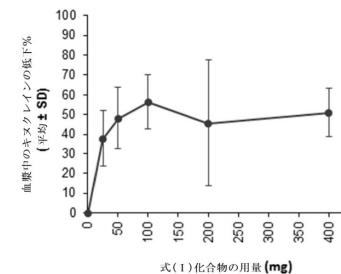


FIG. 1B

【図 3】

3/5

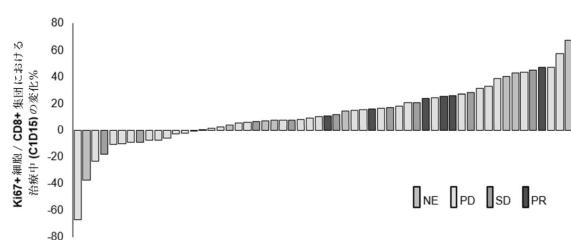


FIG. 3

【図 2】

2/5

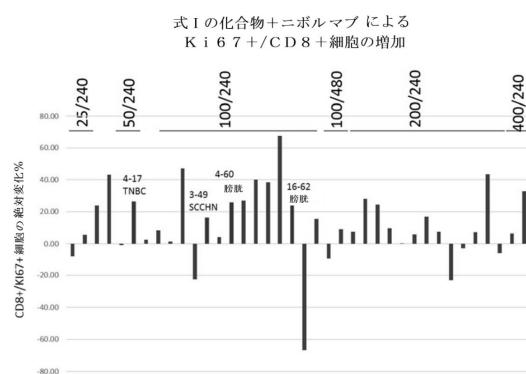


FIG. 2

10

20

30

【図 4】

4/5

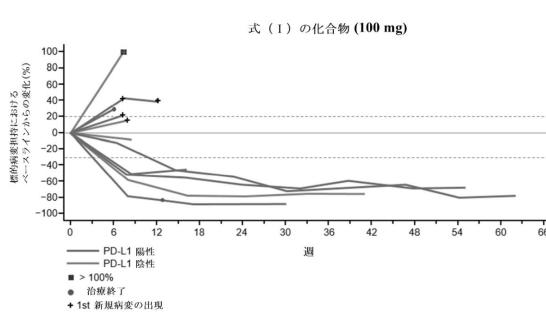


FIG. 4A

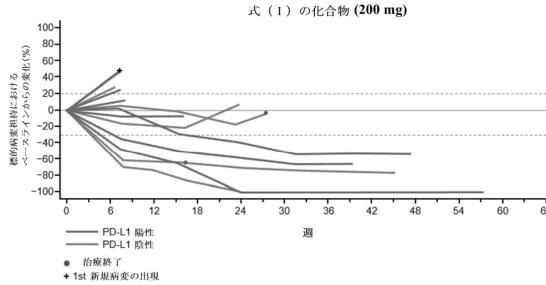


FIG. 4B

40

50

【図 5】

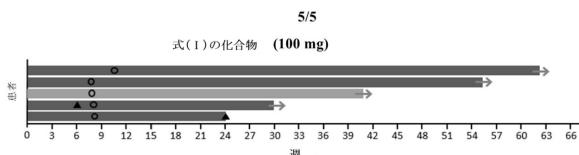


FIG. 5A

10

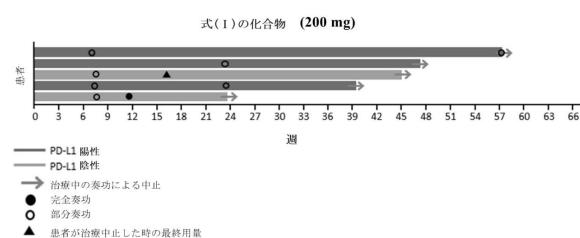


FIG. 5B

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類 F I
 A 61 K 45/00 (2006.01) A 61 K 45/00
 A 61 K 31/282 (2006.01) A 61 K 31/282

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/580,219

(32)優先日 平成29年11月1日(2017.11.1)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/678,490

(32)優先日 平成30年5月31日(2018.5.31)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/609,210

(32)優先日 平成29年12月21日(2017.12.21)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/642,711

(32)優先日 平成30年3月14日(2018.3.14)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

前置審査

弁理士 水原 正弘

(74)代理人 100162684

弁理士 呉 英燐

(72)発明者 ポール・アンドリュー・バシャーノ

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、ブリストル -マイヤーズ・スクイプ・カンパニー内

(72)発明者 ジャスティン・カミラ・ウォーカー

アメリカ合衆国9 2 1 0 6 カリフォルニア州サンディエゴ、プロウニング・ストリート3 1 3 6番ペニー・イー・フィリップス

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、ブリストル -マイヤーズ・スクイプ・カンパニー内

(72)発明者 リィ・ジュー

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、ブリストル -マイヤーズ・スクイプ・カンパニー内

(72)発明者 スティーブン・エイチ・バーンスタイン

アメリカ合衆国0 8 6 4 8 ニュージャージー州ローレンスビル、メイン・ストリート2 7 3 9番

(72)発明者 ジェイムズ・キャシディ

アメリカ合衆国0 6 9 3 1 ニュージャージー州ファー・ヒルズ、オールド・チェスター・ロード1 0 2 7番

(72)発明者 ケイティ・リン・シモンセン

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、ブリストル -マイヤーズ・スクイプ・カンパニー内

(72)発明者 アレクサンダー・アズリレヴィチ

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、ブリストル -マイヤーズ・スクイプ・カンパニー内

(72)発明者 シバニ・スリバスタバ

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、ブリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 渡邊 潤也

(56)参考文献

国際公開第2016/073770 (WO, A1)

Cancer Res., 2017年07月01日, 77(13_Supplement), CT116, doi:10.1158/1538-7445.

AM2017-CT116

Cell Chem Biol., 2017年09月21日, 24(9), pp.1148-1160

Oncology Times, 39(5), 2017年03月10日, p.24, doi:10.1097/01.COT.0000514204.42704.df

N Engl J Med., 2016年, 375(19), pp.1856-1867

Journal of Clinical Oncology, 2017年05月30日, 35(15_suppl), p.5504, doi:10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5504

Onco Targets Ther., 2015年, 8, pp.2045-51

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 61 K

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)