

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2021-501801

(P2021-501801A)

(43) 公表日 令和3年1月21日(2021.1.21)

(51) Int.Cl.

A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)

F 1

A 61 K 39/395
A 61 K 39/395
A 61 K 39/395
A 61 P 35/00
A 61 P 35/02

テーマコード(参考)

4C084
4C085

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 99 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2020-543734 (P2020-543734)
(86) (22) 出願日 平成30年11月1日 (2018.11.1)
(85) 翻訳文提出日 令和2年6月24日 (2020.6.24)
(86) 國際出願番号 PCT/US2018/058704
(87) 國際公開番号 WO2019/089921
(87) 國際公開日 令和1年5月9日 (2019.5.9)
(31) 優先権主張番号 62/580,346
(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 62/581,441
(32) 優先日 平成29年11月3日 (2017.11.3)
(33) 優先権主張国・地域又は機関
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O8543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】癌の処置に用いるための免疫刺激アゴニスト抗体

(57) 【要約】

本発明は、免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体を用いる癌の処置方法を提供し、ここで、該抗体は、約80%未満の受容体占拠率、例えば約20%から約80%の受容体占拠率を達成および/または維持するのに十分な量および/または頻度で投与される。また、そのようなアゴニスト抗体のヒト用量を決定する方法、および例えばヒト患者において有効な抗体レベルを維持するためにアゴニスト抗体の受容体占拠率をモニタリングする方法も提供する。

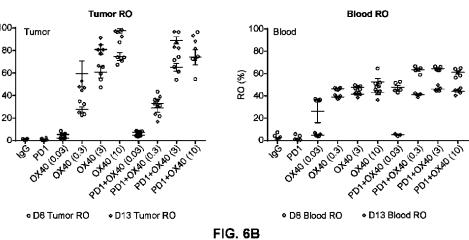


FIG. 6B

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体を、それを必要とする対象に投与することを含む癌の処置法であって、該アゴニスト抗体が、約 80 % 未満の受容体占拠率を達成および / または維持するのに十分な量または頻度で投与される、処置方法。

【請求項 2】

免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体を対象に投与することを含む癌を有する該対象の腫瘍における制御性 T 細胞の数を減少または枯渇させる方法であって、該アゴニスト抗体が、約 80 % 未満の受容体占拠率を達成および / または維持するのに十分な量または頻度で投与される、方法。

10

【請求項 3】

免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体を対象に投与することを含む癌を有する該対象において T 細胞における IL - 2 および / または IFN - γ 産生を増加させる方法であって、該アゴニスト抗体が、約 80 % 未満の受容体占拠率を達成および / または維持するのに十分な量または頻度で投与される、方法。

【請求項 4】

免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体を対象に投与することを含む癌を有する該対象において免疫応答を刺激する方法であって、該アゴニスト抗体が、約 80 % 未満の受容体占拠率を達成および / または維持するのに十分な量または頻度で投与される、方法。

20

【請求項 5】

免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体を対象に投与することを含む癌を有する該対象において腫瘍細胞の増殖を阻害する方法であって、該アゴニスト抗体が、約 80 % 未満の受容体占拠率を達成および / または維持するのに十分な量または頻度で投与される、方法。

【請求項 6】

アゴニスト抗体が、約 20 % ~ 約 80 % の範囲の受容体占拠率を達成および / または維持するのに十分な量または頻度で投与される、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 7】

アゴニスト抗体が、約 20 % ~ 約 70 % の範囲の受容体占拠率を達成および / または維持するのに十分な量で投与される、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 8】

アゴニスト抗体が、約 20 % ~ 約 60 % の範囲の受容体占拠率を達成および / または維持するのに十分な量で投与される、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 9】

アゴニスト抗体が、約 20 % ~ 約 50 % の範囲の受容体占拠率を達成および / または維持するのに十分な量で投与される、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 10】

アゴニスト抗体が、約 20 % ~ 約 40 % の範囲の受容体占拠率を達成および / または維持するのに十分な量で投与される、請求項 5 に記載の方法。

40

【請求項 11】

受容体占拠率および / または受容体占拠率の範囲が、アゴニスト抗体を用いる処置レジメンのサイクル 1 後の 1 日目に測定される、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

免疫刺激受容体が、LFA - 1 (CD11a / CD18) 、 CD2 、 CD7 、 CD30 、 CD40 、 CD54 、 CD160 、 BAFFR 、 HVEM 、 LIGHT 、 NKG2C 、 SLAMF7 および NKP80 からなる群より選択される、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 1 3】

免疫刺激受容体が共刺激受容体である、請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 4】

共刺激受容体が、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーのメンバーである、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

アゴニスト抗体が、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 またはそれらの変異体からなる群より選択される、請求項 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 6】

アゴニスト抗体が IgG1 抗体である、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

アゴニスト抗体が、活性化 Fc R に対する増強された結合を有する Fc を含む、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】

アゴニスト抗体が、ヒト抗体、ヒト化抗体またはキメラ抗体である、請求項 1 から 1 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 9】

アゴニスト抗体が二重特異性抗体である、請求項 1 から 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 0】

癌が、膀胱癌、乳癌、子宮 / 子宮頸癌、卵巣癌、前立腺癌、精巣癌、食道癌、消化器腫瘍、脾臓癌、結腸直腸癌、直腸癌、腎癌、頭頸部癌、肺癌、胃癌、生殖細胞癌、骨腫瘍、肝臓癌、甲状腺癌、皮膚癌、中枢神経系腫瘍、リンパ腫、白血病、骨髄腫、肉腫、非小細胞肺癌およびウイルス関連の癌からなる群より選択される、請求項 1 から 1 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 1】

癌が、転移性癌、難治性癌または再発性癌である、請求項 1 から 2 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 2】

1 以上のさらなる療法剤を投与することをさらに含む、請求項 1 から 2 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 3】

1 以上のさらなる療法剤が、抗体または小分子を含む、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

1 以上のさらなる療法剤が、抗 PD-1 抗体、LAG-3 抗体、CTLA-4 抗体、PD-L1 抗体または抗 TGF-β 抗体を含む、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

アゴニスト抗体が、1 以上のさらなる療法剤の投与前に投与される、請求項 1 から 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 6】

アゴニスト抗体が、1 以上のさらなる療法剤の投与後に投与される、請求項 1 から 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 7】

アゴニスト抗体が、1 以上のさらなる療法剤と同時に投与される、請求項 1 から 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 8】

アゴニスト抗体が医薬組成物として製剤される、請求項 1 から 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 9】

10

20

30

40

50

癌を有する対象の処置のための免疫刺激受容体に特異的に結合する治療用アゴニスト抗体の抗体投与の有効用量またはスケジュールを選択する方法であって、

(a) 該アゴニスト抗体を動物モデルに投与し；

(b) 該動物モデルからサンプルを得て；

(c) サンプル中のアゴニスト抗体の受容体占拠率または受容体占拠率の範囲を決定し；

(d) 工程(c)で得られた受容体占拠率または受容体占拠率の範囲を用いて、対象における期待される受容体占拠率または受容体占拠率の範囲を予測または推定し；そして、

(e) 工程(d)で得られた期待される受容体占拠率に基づいて、対象において約 80% 未満の受容体占拠率を達成および／または維持するのに十分な該アゴニスト抗体の抗体投与の用量またはスケジュールを選択すること

を含む、方法。

【請求項 3 0】

約 20%～約 80% の範囲の受容体占拠率を達成および／または維持するのに十分なアゴニスト抗体の量が選択される、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 1】

約 20%～約 70% の範囲の受容体占拠率を達成および／または維持するのに十分なアゴニスト抗体の量が選択される、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 2】

約 20%～約 60% の範囲の受容体占拠率を達成および／または維持するのに十分なアゴニスト抗体の量が選択される、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 3】

約 20%～約 50% の範囲の受容体占拠率を達成および／または維持するのに十分なアゴニスト抗体の量が選択される、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 4】

約 20%～約 40% の範囲の受容体占拠率を達成および／または維持するのに十分なアゴニスト抗体の量が選択される、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 5】

免疫刺激受容体に特異的に結合する治療アゴニスト抗体または該抗体を含む医薬組成物の有効量を投与することを含む、対象における癌の処置方法であって、該アゴニスト抗体の投与すべき量が請求項 2 9 から 3 4 のいずれか一項に記載の方法により選択されている、方法。

【請求項 3 6】

癌の処置を受けている対象において免疫刺激受容体に特異的に結合する治療アゴニスト抗体のレベルをモニタリングする方法であって、

(a) 対象からサンプルを得て；

(b) サンプル中のアゴニスト抗体の受容体占拠率を決定し；

(c) 受容体占拠率が約 80% より大きい場合、対象に投与されるアゴニスト抗体の量または頻度を減少させるか、または受容体占拠率が約 20% 未満である場合、該アゴニスト抗体の量または頻度を増加させ；

(d) 要すれば、約 20%～約 80% の受容体占拠率が達成および／または維持されるまで工程(a) - (c) を繰り返すこと

を含む、方法。

【請求項 3 7】

工程(c)において、受容体占拠率が約 70% よりも大きい場合、アゴニスト抗体の量または頻度を減らす、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 3 8】

工程(c)において、受容体占拠率が約 60% よりも大きい場合、アゴニスト抗体の量または頻度を減らす、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 3 9】

工程(c)において、受容体占拠率が約 50% よりも大きい場合、アゴニスト抗体の量

10

20

30

40

50

または頻度を減らす、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 4 0】

工程 (c)において、受容体占拠率が約 40 %よりも大きい場合、アゴニスト抗体の量または頻度を減らす、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 4 1】

工程 (c)において、受容体占拠率が約 30 %よりも大きい場合、アゴニスト抗体の量または頻度を減らす、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 4 2】

工程 (c)において、受容体占拠率が約 40 %未満である場合、アゴニスト抗体の量または頻度を増やす、請求項 3 6 に記載の方法。

10

【請求項 4 3】

工程 (c)において、受容体占拠率が約 50 %未満である場合、アゴニスト抗体の量または頻度を増やす、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 4 4】

工程 (c)において、受容体占拠率が約 60 %未満である場合、アゴニスト抗体の量または頻度を増やす、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 4 5】

工程 (d)において、約 20 %～約 70 %の受容体占拠率が達成および／または維持されるまで、アゴニスト抗体の量または頻度を調整する、請求項 3 6 に記載の方法。

20

【請求項 4 6】

工程 (d)において、約 20 %～約 60 %の受容体占拠率が達成および／または維持されるまで、アゴニスト抗体の量または頻度を調整する、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 4 7】

工程 (d)において、約 20 %～約 50 %の受容体占拠率が達成および／または維持されるまで、アゴニスト抗体の量または頻度を調整する、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 4 8】

工程 (d)において、約 20 %～約 40 %の受容体占拠率が達成および／または維持されるまで、アゴニスト抗体の量または頻度を調整する、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 4 9】

免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体およびさらなる療法剤を、それを必要とする対象に投与することを含む癌を処置する方法であって、該さらなる療法剤が一定の頻度で投与され、かつ該アゴニスト抗体が、約 80 %未満の受容体占拠率が達成および／または維持されるのに十分な量および頻度で投与される、方法。

30

【請求項 5 0】

アゴニスト抗体の量および頻度が、請求項 2 9 に記載の方法を用いて決定される、請求項 4 9 に記載の方法。

【請求項 5 1】

免疫刺激受容体が共刺激受容体である、請求項 2 9 から 5 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 2】

共刺激受容体が、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーのメンバーである、請求項 5 1 に記載の方法。

40

【請求項 5 3】

対象において可溶性OX40のレベルを測定することを含む、免疫刺激受容体に特異的に結合する治療アゴニスト抗体を投与された該対象における癌の処置の有効性を判定する方法。

【請求項 5 4】

可溶性OX40のレベルが、総可溶性OX40バイオマーカーアッセイにより、例えばメソスケールディスカバリー・プラットフォーム上で測定される、請求項 5 3 に記載の方法。

50

【請求項 5 5】

対象における癌の処置方法であって、該対象に、以下：

(a) 配列番号 1 1 に記載の配列を有する重鎖可変領域の C D R 1、C D R 2 および C D R 3 ドメインならびに配列番号 1 2 に記載の配列を有する軽鎖可変領域の C D R 1、C D R 2 および C D R 3 ドメインを含む抗 O X 4 0 抗体、および

(b) 配列番号 1 8 に記載の配列を有する重鎖可変領域の C D R 1、C D R 2 および C D R 3 ドメインならびに配列番号 1 9 に記載の配列を有する軽鎖可変領域の C D R 1、C D R 2 および C D R 3 ドメインを含む抗 P D - 1 抗体、

のそれぞれの有効量を投与することを含み、ここで、該方法は、少なくとも 1 回の投与サイクルを含み、該サイクルは 1 2 週間の期間であり、少なくとも 1 サイクルのそれについて、1 用量の抗 O X 4 0 抗体が 2 0、4 0 または 8 0 m g 用量で投与され、3 用量の抗 P D - 1 抗体が 4 8 0 m g 用量で投与される、方法。

10

【請求項 5 6】

抗 O X 4 0 抗体および抗 P D - 1 抗体が、以下の用量で投与される、請求項 5 5 に記載の方法：

(a) 2 0 m g の抗 O X 4 0 抗体および 4 8 0 m g の抗 P D - 1 抗体；

(b) 4 0 m g の抗 O X 4 0 抗体および 4 8 0 m g の抗 P D - 1 抗体；または

(c) 8 0 m g の抗 O X 4 0 抗体および 4 8 0 m g の抗 P D - 1 抗体。

【請求項 5 7】

抗 P D - 1 抗体および抗 O X 4 0 抗体が、静脈内投与用に製剤される、請求項 5 5 または 5 6 に記載の方法。

20

【請求項 5 8】

抗 P D - 1 抗体および抗 O X 4 0 抗体が、共に製剤される、請求項 5 5 から 5 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 9】

抗 P D - 1 抗体および抗 O X 4 0 抗体が、別個に製剤される、請求項 5 5 から 5 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 0】

抗 O X 4 0 抗体が、抗 P D - 1 抗体の投与前に投与される、請求項 5 5 から 5 9 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 6 1】

抗 O X 4 0 抗体が、抗 P D - 1 抗体の投与前の約 3 0 分以内に投与される、請求項 6 0 に記載の方法。

【請求項 6 2】

抗 O X 4 0 抗体が、抗 P D - 1 抗体の投与後に投与される、請求項 5 5 から 5 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 3】

抗 O X 4 0 抗体が、抗 P D - 1 抗体と同時に投与される、請求項 5 5 から 5 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 4】

処置が 9 サイクルまでからなる、請求項 5 5 から 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 6 5】

抗 O X 4 0 抗体が、各サイクルの 1 日目に投与される、請求項 5 5 から 6 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 6】

抗 P D - 1 抗体が、各サイクルの 1 日目、2 9 日目および 5 7 日目に投与される、請求項 5 5 から 6 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 7】

処置が、腫瘍サイズの減少、経時的な転移病変数の減少、完全な応答、部分的な応答および疾患の安定から選択される少なくとも 1 つの治療効果をもたらす、請求項 5 5 から 6

50

6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 8】

癌が、膀胱癌、子宮頸癌、腎細胞癌、精巣癌、結腸直腸癌、肺癌、頭頸部癌および卵巣癌から選択される、請求項 5 5 から 6 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 9】

癌が膀胱癌である、請求項 6 8 に記載の方法。

【請求項 7 0】

抗 O X 4 0 抗体が、

- (a) 配列番号 5 に記載の配列を含む重鎖可変領域 C D R 1 ;
- (b) 配列番号 6 に記載の配列を含む重鎖可変領域 C D R 2 ;
- (c) 配列番号 7 に記載の配列を含む重鎖可変領域 C D R 3 ;
- (d) 配列番号 8 に記載の配列を含む軽鎖可変領域 C D R 1 ;
- (e) 配列番号 9 に記載の配列を含む軽鎖可変領域 C D R 2 ; および
- (f) 配列番号 1 0 に記載の配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3

10

を含む、請求項 5 5 から 6 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 1】

抗 O X 4 0 抗体が、それぞれ配列番号 1 1 および 1 2 に記載の配列を含む重鎖および軽鎖可変領域を含む、請求項 7 0 に記載の方法。

【請求項 7 2】

抗 O X 4 0 抗体が、それぞれ配列番号 1 3 および 1 4 に記載の配列を含む重鎖および軽鎖を含む、請求項 7 1 に記載の方法。

20

【請求項 7 3】

抗 P D - 1 抗体が、

- (a) 配列番号 2 0 に記載の配列を含む重鎖可変領域 C D R 1 ;
- (b) 配列番号 2 1 に記載の配列を含む重鎖可変領域 C D R 2 ;
- (c) 配列番号 2 2 に記載の配列を含む重鎖可変領域 C D R 3 ;
- (d) 配列番号 2 3 に記載の配列を含む軽鎖可変領域 C D R 1 ;
- (e) 配列番号 2 4 に記載の配列を含む軽鎖可変領域 C D R 2 ; および
- (f) 配列番号 2 5 に記載の配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3

30

を含む、請求項 5 5 から 7 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 4】

抗 P D - 1 抗体が、それぞれ配列番号 1 8 および 1 9 に記載の配列を含む重鎖および軽鎖可変領域を含む、請求項 7 3 に記載の方法。

【請求項 7 5】

抗 P D - 1 抗体が、それぞれ配列番号 1 6 および 1 7 に記載の配列を含む重鎖および軽鎖を含む、請求項 7 4 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

この P C T 出願は、2 0 1 7 年 1 1 月 1 日出願の米国仮特許出願第 6 2 / 5 8 0 , 3 4 6 号；2 0 1 7 年 1 1 月 3 日出願の同第 6 2 / 5 8 1 , 4 4 1 号；2 0 1 7 年 1 1 月 6 日出願の同第 6 2 / 5 8 1 , 9 0 5 号；2 0 1 7 年 1 1 月 9 日出願の同第 6 2 / 5 8 3 , 8 0 8 号；2 0 1 8 年 2 月 8 日出願の同第 6 2 / 6 8 2 , 2 0 7 号；および、2 0 1 8 年 4 月 1 3 日出願の同第 6 2 / 6 5 7 , 6 1 6 号に基づく優先権の利益を主張し、各々それらの内容全体を引用により本明細書中に包含させる。

40

【0 0 0 2】

電子的に提出された配列表への参照

本願出願と共に A S C I I 形式のテキストファイル（名称：3338.115PC06_ST25.txt；サイズ：3 0 , 5 8 9 バイト；および、データ作成日：2 0 1 8 年 1 0 月 3 0 日）で電

50

子的に提出された配列表の内容は、その内容全体を引用により本明細書中に包含させる。

【背景技術】

【0003】

背景

多くの免疫抑制受容体が癌治療において成功裏に標的にされてきたが、制御性T細胞、エフェクター細胞（例えば、T細胞）および抗原提示細胞などの免疫細胞で発現される刺激受容体と抑制受容体との間の複雑な相互作用により、特定の免疫受容体を標的とする抗体が有効かどうかの予測は困難である。免疫抑制受容体を標的とするアゴニスト抗体（例えば、ニボルマブ、イピリムマブ）の最近の成功に比べて、例えば、有効性がないおよび／または毒性等の理由で、臨床治験で成功している免疫刺激受容体を標的とするアゴニスト抗体はほとんどない。これらの抗体は、潜在的な可能性を示し、有効性の欠如／毒性の根本的な理由に対処でき、その使用を最適化できれば、腫瘍徴候の処置に利用できる治療剤を大幅に増やせる可能性がある。例えば、T細胞応答などの免疫応答を増強することにより、癌などの疾患を処置するための改善された戦略の継続的な必要性を考えると、免疫刺激受容体を活性化する方法を最適化することは治療的に有益であり得る。

10

【発明の概要】

【0004】

概要

一面において、本発明は、免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体を、それを必要とする対象に投与することを含む、癌を処置する方法を提供し、ここで、該抗体は約80%未満の受容体占拠率を達成および／または維持するのに十分な量または頻度で投与される。

20

【0005】

別の面では、本発明は、免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体を対象に投与することを含む、癌を有する対象の腫瘍における制御性T細胞の数を減少または枯渇させる方法を提供し、ここで、該抗体は約80%未満の受容体占拠率を達成および／または維持するのに十分な頻度で投与される。

20

【0006】

別の面では、本発明は、免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体を対象に投与することを含む、癌を有する対象のT細胞におけるIL-2および／またはIFN-産生を増加させる方法を提供し、ここで、該抗体は、約80%未満の受容体占拠率を達成および／または維持するのに十分な量または頻度で投与される。

30

【0007】

別の面では、本発明は、免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体を対象に投与することを含む、癌を有する対象における免疫応答を刺激する方法を提供し、ここで、該抗体は、約80%未満の受容体占拠率を達成および／または維持するのに十分な量または頻度で投与される。

30

【0008】

別の面では、本発明は、免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体を対象に投与することを含む、癌を有する対象における腫瘍細胞の増殖を阻害する方法を提供し、ここで、該抗体は、約80%未満の受容体占拠率を達成および／または維持するのに十分な量または頻度で投与される。

40

【0009】

別の面では、本発明は、癌を有する対象の治療のための免疫刺激受容体に特異的に結合する治療アゴニスト抗体の抗体投与の有効用量またはスケジュールを選択する方法を提供し、該方法は、

(a) 動物モデルに該アゴニスト抗体を投与すること；

(b) 該動物モデルからサンプルを得ること；

(c) 該サンプル中のアゴニスト抗体の受容体占拠率または受容体占拠率の範囲を決定すること；

50

(d) 工程 (c) で得られた受容体占拠率または受容体占拠率の範囲を用いて、対象における期待される受容体占拠率または受容体占拠率の範囲を予測し；そして、
 (e) 工程 (d) で得られた期待される受容体占拠率に基づいて、対象において約 80 % 未満の受容体占拠率を達成および／または維持するのに十分な該アゴニスト抗体の抗体投与の用量またはスケジュールを選択することを含む。

【0010】

別の面において、本発明は、有効量の免疫刺激受容体に特異的に結合する治療アゴニスト抗体または該抗体を含む医薬組成物を対象に投与することを含む、対象における癌を処置する方法を提供し、ここで、投与のための抗体の有効量は、本明細書に記載の方法に従って選択されている。 10

【0011】

別の面において、本発明は、癌の処置を受けている対象において、免疫刺激受容体に特異的に結合する治療アゴニスト抗体のレベルをモニタリングする方法を提供し、該方法は

- 、
 (a) 対象からサンプルを得て；
 (b) サンプル中のアゴニスト抗体の受容体占拠率を決定し；
 (c) 受容体占拠率が約 80 % (例えば、70 %、60 %、50 %) より大きい場合、対象に投与されるアゴニスト抗体の量または頻度を減少させるか、または受容体占拠率が約 20 % (例えば、30 %、40 %、50 % または 60 %) 未満である場合、該抗体の量または頻度を増加させ；
 (d) 要すれば、約 20 % ~ 約 80 % (例えば、約 20 % ~ 約 70 %、約 20 % ~ 約 60 %、約 20 % ~ 約 50 %、約 20 % ~ 約 40 %) の受容体占拠率が達成および／または維持されるまで工程 (a) - (c) を繰り返すこと
 を含む。 20

【0012】

別の面において、本発明は、免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体およびさらなる療法剤を、それを必要とする対象に投与することを含む癌の処置方法を提供し、ここで、該さらなる療法剤は一定の頻度で投与され、アゴニスト抗体は約 80 % 未満の受容体占拠率を達成および／または維持するのに十分な用量および頻度で投与される。 30

【0013】

別の面において、本発明は、対象 (例えば、対象からのサンプル) における可溶性OX40のレベルを測定することを含む、免疫刺激受容体に特異的に結合する治療アゴニスト抗体が投与された対象における癌の処置の有効性を判定する方法を提供する。

【0014】

本明細書に記載の方法のいくつかの態様において、アゴニスト抗体は、約 20 % ~ 約 80 %、約 20 % ~ 約 70 %、約 20 % ~ 約 60 %、約 20 % ~ 約 50 %、約 20 % ~ 約 40 % の受容体占拠率の範囲を達成および／または維持するのに十分な用量または頻度で投与される。ある態様において、受容体占拠率および／または受容体占拠率の範囲は、処置レジメンのサイクル 1 後の 1 日目に測定される。 40

【0015】

本明細書に記載の方法の特定の態様において、アゴニスト抗体は、共刺激 (co-stimulatory) 受容体等の免疫刺激受容体に結合する抗体である。ある態様において、抗体は、腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリーのメンバー、ICOS、LFA-1 (CD11a / CD18)、CD2、CD7、CD30、CD40、CD54、CD160、BAFFR、HVEM、LIGHT、NKG2C、SLAMF7 および NKP80 に結合する。一態様において、アゴニスト抗体は OX40 に結合する。

【0016】

本明細書に記載の方法のいくつかの態様において、アゴニスト抗体は、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 またはそれらの変異体からなる群より選択される。ある態様に

10

20

30

40

50

おいて、アゴニスト抗体は、活性化 FcRへの増強された結合を有する Fc を含む。ある態様において、アゴニスト抗体は、ヒト抗体、ヒト化抗体またはキメラ抗体である。ある態様において、アゴニスト抗体は二重特異性抗体である。

【0017】

本明細書に記載の方法のいくつかの態様において、処置される癌は、膀胱癌、乳癌、子宮／子宮頸癌、卵巣癌、前立腺癌、精巣癌、食道癌、消化器腫瘍、膵臓癌、結腸直腸癌、直腸癌、腎癌、頭頸部癌、肺癌、胃癌、生殖細胞癌、骨腫瘍、肝臓癌、甲状腺癌、皮膚癌、中枢神経系腫瘍、リンパ腫、白血病、骨髄腫、肉腫、非小細胞肺癌およびウイルス関連癌からなる群より選択される。ある態様において、癌は、転移性、難治性または再発性である。

10

【0018】

本明細書に記載の方法のいくつかの態様において、1以上のさらなる療法剤（例えば、抗PD1抗体、抗PDL1抗体、抗LAG3抗体、抗CTLA4抗体、抗TGF抗体）がさらに対象（例えば、ヒト患者）に投与される。かかる1以上のさらなる療法剤は、アゴニスト抗体の投与前、投与後または同時に投与されてよい。

【0019】

ある態様において、アゴニスト抗体および要すれば1以上のさらなる療法剤は、医薬組成物として製剤される。

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図1】図1Aおよび1Bは、示された用量 (mg/kg) の IgG およびリガンド遮断薬OX40.23 (図1A) およびリガンド非遮断薬OX40.3 (図1B) で処置されたCT26マウス腫瘍モデルの腫瘍増殖曲線である。

20

【図2】図2Aおよび2Bは、それぞれ示された用量 (mg/kg) でのOX40.3 処置マウスの腫瘍体積平均値および中央値を示す。図2Cおよび2Dは、それぞれ示された用量 (mg/kg) でのOX40.23 処置マウスの腫瘍体積平均値および中央値を示す。

【図3】図3Aは、OX40.23 + 抗PD1抗体の組合せで処置されたCT26マウス腫瘍モデルの一連の腫瘍増殖曲線を示す。図3Bは、OX40.23抗体の種々の用量での併用処置の腫瘍増殖阻害パーセントを示すグラフである。

30

【図4】図4は、OX40.3 + 抗PD1抗体の組合せで処置されたCT26マウス腫瘍モデルの一連の腫瘍増殖曲線を示す。

【図5】図5は、抗PD-1抗体と同時にまたは逐次（遅延）に示された濃度で腫瘍移植後、5日目および12日目にOX40.23で処置されたCT26マウス腫瘍モデルの一連の腫瘍増殖曲線である。同時投与の場合、抗PD1抗体は、5日目、9日目および13日目に投与された。遅延投与の場合、抗PD1抗体は、10日目、14日目および18日目に投与された。

【図6】図6Aは、単剤療法または抗PD1抗体との併用療法としてOX40.23の投与スケジュールおよびサンプリングスケジュールの概略図である。図6Bは、血液および腫瘍サンプルにおいてIgG、PD1、OX40.23(0.3、3および10mg/kg)ならびに抗PD1抗体 + OX40.23(0.03、0.3、3および10mg/kg)で処置したマウスにおけるOX40受容体占拠率 (RO) のグラフを示す。図6Cは、8日目および13日目の腫瘍におけるOX40受容体の総レベルおよび占拠レベルのグラフを示す。図6Dは、OX40 ROの関数としての腫瘍増殖阻害パーセントを示すグラフである。

40

【図7】図7Aは、20mg、40mg、80mg、160mgおよび320mgでOX40.21を投与されたヒト患者からの末梢CD4+T細胞およびTreg細胞における%OX40 ROを示す一連のグラフである。ROは、2週間サイクルでC1D1、C1D8およびC2D1を測定した。CD4+Tregで観察された末梢OX40 ROは、20mgで80%であり、40mg以上の用量で飽和した。図7Bは、20mgから3

50

20 mg の範囲の OX40.21 用量におけるニボルマブと組み合わせた OX40.21 の曝露を示すグラフである。

【図 8】図 8 A は、観察された OX40.21 濃度データを説明するための母集団 PK (PPK) モデルである。図 8 B は、OX40.21 で処置されたヒト患者からの C2D1 における CD4+T 細胞の薬物濃度 (Cmin1 : 最初の投与後のトラフ濃度) と末梢血 RO との関係を表す数学的 PK - PD モデルであり、RO の中央値 (線) および 95% 信頼区間 (影付き領域) を示す。

【図 9】図 9 は、種々の OX40.21 用量および頻度での CD4+T 細胞における予測された血中 RO を示す (中央値および 90% 予測間隔)。

【図 10】図 10 A および 10 B は、種々の投与レジメンについて予測されたヒト腫瘍 RO を示す。図 10 A は、平均腫瘍浸透率および平均目標負荷率を提供する。図 10 B は、低い腫瘍浸透率および高い目標負荷率を提供する。

【0021】

【図 11】図 11 A は、OX40 の表面発現 (OX40.21 (全体)) に対する異なる濃度の OX40.21 の受容体占拠率 (OX40.21 (結合)) の効果を示すグラフである。図 11 B は、OX40 の総表面発現に対する % OX40 RO の影響をまとめたグラフである。

【図 12】図 12 A および 12 B は、それぞれ示された濃度のアイソタイプおよび OX40.21 抗体での、様々な日 (1 日目、2 日目、3 日目および 4 日目) での OX40 表面発現のタイムコースを示すグラフである。

【図 13】図 13 A および 13 B は、総表面 OX40 発現に対する OX40.21 (図 13 A) または CD28 (図 13 B) 濃度の効果を示すグラフである。

【図 14】図 14 は、IFN-

【図 15】図 15 A は、3 [H] - チミジン取り込みにより反映される、OX40 RO (y 軸) および OX40.21 濃度 (x 軸) の関数としての T 細胞の増殖を示すグラフである。図 15 B および 15 C は、それぞれ % OX40 RO の尺度として、CD25+T 細胞数および増殖性 T 細胞数を示すグラフである。

【図 16】図 16 は、可溶性 OX40 (sOX40) レベルを測定するための ELISA の概略図である。

【図 17】図 17 は、細胞が示される濃度の OX40.21 で処理されたとき、該細胞上の表面 OX40 発現のレベルを示すグラフである。

【図 18】図 18 は、細胞が示された濃度の OX40.21 で処理されたとき、可溶性 OX40 のレベルを示すグラフである。

【図 19】図 19 は、ヒト患者が、20 mg、40 mg、80 mg、160 mg および 320 mg の OX40.21 投与と共に、OX40.21 単剤療法または OX40.21 + ニボルマブ併用療法で処置されたとき、C1D1 を超える sOX40 の増加倍数 (fold increase) を示す一連のグラフである。

【図 20】図 20 A は、細胞をアイソタイプ抗体、OX40.21 または抗 CD28 抗体で処理したとき、1 日目、2 日目、3 日目および 4 日目の sOX40 の総レベルを示すグラフである。図 20 B は、細胞をアイソタイプ抗体、OX40.21 または抗 CD28 抗体で処理したとき、1 日目、2 日目、3 日目および 4 日日の結合 sOX40 のレベルを示すグラフである。

【図 21】図 21 A は、細胞を OX40.21 および抗 CD28 抗体で同時刺激したときの sOX40 レベルに対する相加効果を示すグラフである。図 21 B は、培養中、3 日目に OX40.21 が CD28 に添加された後の 4 日目の sOX40 レベルに対する効果を示すグラフである。

【図 22】図 22 は、OX40 内在化アッセイを示す図である。

【図 23】図 23 は、CD3 / CD28 で活性化し、その後 IgG1、DT、OX40.21 (リガンド遮断抗体) または OX40.8 (リガンド非遮断抗体) で処理した T cell

10

20

30

40

50

g における O X 4 0 の内在化を示すグラフである。

【図 24】図 24 は、O X 4 0 . 2 1 のアゴニスト活性に対する F c R 介在性架橋の効果を示す一連のグラフである。

【図 25】図 25 は、末梢薬力学マーカーの評価のために、単剤療法として、または抗 P D - 1 抗体との組合せで、O X 4 0 . 2 3 での C T 2 6 マウス腫瘍モデルの処置のための投薬スケジュールおよびサンプリングスケジュールを示す概略図である。

【0 0 2 2】

【図 26】図 26 A は、C D 4 + T 細胞および C D 8 + T 細胞における、I C O S 、K i 6 7 および C D 4 4 のレベルに対する O X 4 0 . 2 3 単剤療法または抗 P D 1 抗体との併用療法の効果を示す一連のグラフである。O X 4 0 / P D - 1 の併用パネルでは、x 軸のラベルは、左から右に、I g G 、9 0 m p k 、3 0 m p k 、1 0 m p k 、3 m p k 、1 m p k 、0 . 3 m p k 、0 . 1 m p k および 0 . 0 3 m p k である。O X 4 0 / P D - 1 の併用パネルでは、x 軸ラベルは、左から右に、I g G 、P D 1 、P D 1 + 9 0 m p k 、P D 1 + 3 0 m p k 、P D 1 + 1 0 m p k 、P D 1 + 3 m p k 、P D 1 + 1 m p k 、P D 1 + 0 . 3 m p k 、P D 1 + 0 . 1 m p k 、P D 1 + 0 . 0 3 m p k および P D 1 + 0 . 0 1 m p k である。¹⁰ 図 26 B は、O X 4 0 . 2 1 (2 0 、4 0 、8 0 、1 6 0 または 3 2 0 m g) + ニボルマブの併用療法で処置されたヒト患者の腫瘍間質における K i 6 7 + である C D 8 + 細胞の割合を示す。図 26 C は、O X 4 0 . 2 1 (2 0 、4 0 、8 0 、1 6 0 または 3 2 0 m g) + ニボルマブで処置されたヒト患者の腫瘍間質における F O X P 3 + 細胞の割合を示す。図 26 D は、O X 4 0 . 2 1 (3 2 0 m g) + ニボルマブ (2 4 0 m g) で処置された子宮内膜癌を有するヒト患者の腫瘍サンプルからの K i 6 7 + C D 8 + T 細胞の免疫組織化学分析を示す。図 26 E は、卵巣漿液性腫瘍 (上パネル) および卵巣腺癌 (下パネル) を有するヒト患者の腫瘍サンプルからの F O X P 3 + 細胞の免疫組織化学分析を示す。²⁰

【図 27】図 27 A および 27 B は、非応答者 (肿瘍体積 > 1 0 0 m m ³) または応答者 (肿瘍体積 1 0 0 m m ³) ステータスに基づく、C D 4 4 (図 27 A) および K i 6 7 (図 27 B) について陽性である C D 8 + T 細胞の割合のグラフを示す。図 27 C は、抗腫瘍活性による K i 6 7 + C D 8 + T 細胞の割合 (%) の絶対変化 (肿瘍負荷の最大減少率) を示すグラフである。図 27 D は、抗腫瘍活性による K i 6 7 + C D 8 + T 細胞の変化 (肿瘍負荷の減少率) を示すグラフである。P R : 部分奏効、P D : 進行性疾患、S D : 安定した疾患。³⁰

【図 28】図 28 は、マウスモデルにおける腫瘍増殖阻害に対する抗 I C O S + 抗 P D 1 併用療法における抗 I C O S 抗体の漸増用量の効果を示すグラフである。

【図 29】図 29 は、マウス M C 3 8 腫瘍モデルにおける m I g G 1 および m I g G 2 a モノクローナル抗 O X 4 0 抗体の曝露 - 応答関係を示す一連のグラフである。

【図 30】図 30 は、O X - 4 0 に対する O X - 4 0 アゴニスト抗体 (B M S - 9 8 6 1 7 8 サロゲートマウス抗体) の作用機序を示す。F C R = の F c 受容体。F o x P 3 = フォークヘッドボックスタンパク質 P 3 ; N K = ナチュラルキラー ; B M S - 9 8 6 1 7 8 : O X 4 0 モノクローナル抗体。⁴⁰

【図 31】図 31 は、O X - 4 0 アゴニスト抗体 (B M S - 9 8 6 1 7 8 サロゲートマウス抗体) またはアイソタイプ抗体で処置された C D 4 + T 細胞上の C D 2 5 の幾何平均蛍光強度 [G M F I] によって測定される T 細胞活性化を示す。

【図 32】図 32 A および 32 B は、アイソタイプ抗体対照と比較して、C D 1 3 7 モノクローナル抗体 (図 32 A) または C D 2 8 モノクローナル抗体 (図 32 B) で C H O 細胞を処置後の O X 4 0 の総表面発現に対する O X 4 0 R O の割合 (%) への影響をまとめたグラフである。

【図 33】図 33 A - 3 3 I は、C H O 細胞が O X - 4 0 アゴニスト抗体で処置されたとき、T r e g 抑制アッセイにおけるフック効果および用量依存性を示す。図 33 A は、T r e g 抑制アッセイの概略図である。図 33 B は、T r e g の存在下での C D 4 + における様々な濃度の B M S - 9 8 6 1 7 8 (B M S - 9 8 6 1 7 8 サロゲートマウス抗体) の

10

20

30

40

50

処置にわたるIL-2発現を示す。図33Cは、Tregの不存在下でのCD4⁺における様々な濃度のBMS-986178(BMS-986178サロゲートマウス抗体)の処置にわたるIL-2発現を示す。図33Dは、Tregの存在下でのCD4⁺における様々な濃度のBMS-986178(BMS-986178サロゲートマウス抗体)の処置にわたる対応する培養物からのTreg上のOX40発現を示す。図33Eは、Tregの不存在下でのCD4⁺における様々な濃度のBMS-986178(BMS-986178サロゲートマウス抗体)の処置にわたる対応する培養物からのTreg上のOX40発現を示す。図33Fは、Tregの存在下でのCD8⁺における様々な濃度のBMS-986178(BMS-986178サロゲートマウス抗体)の処置にわたるIL-2発現を示す。図33Gは、Tregの不存在下でのCD8⁺における様々な濃度のBMS-986178(BMS-986178サロゲートマウス抗体)の処置にわたるIL-2発現を示す。図33Hは、Tregの存在下でのCD8⁺における様々な濃度のBMS-986178(BMS-986178サロゲートマウス抗体)の処置にわたる対応する培養物からのTreg上のOX40発現を示す。図33Iは、Tregの不存在下でのCD8⁺における様々な濃度のBMS-986178(BMS-986178サロゲートマウス抗体)の処置にわたる対応する培養物からのTreg上のOX40発現を示す。

【0023】

【図34】図34Aは、0.03mg/kg、0.3mg/kg、3.0mg/kg、10mg/kgのBMS-986178(BMS-986178サロゲートマウス抗体)または対照IgGでの処置の7日後の腫瘍Treg上のOX40RO発現である。図34Bは、0.03mg/kg、0.3mg/kg、3.0mg/kg、10mg/kgのBMS-986178(BMS-986178サロゲートマウス抗体)または対照IgGでの処置の7日後の腫瘍Treg上の平均蛍光強度で測定した総OX40RO発現である。図34Cは、0.5mg/kgのBMS-986178(BMS-986178サロゲートマウス抗体)、5mg/kg BMS-986178(BMS-986178サロゲートマウス)または対照PD-1モノクローナル抗体での処置の10日後、17日後および22日後の腫瘍Treg上のOX40RO発現である。図34Dは、0.5mg/kgのBMS-986178(BMS-986178サロゲートマウス抗体)、5mg/kgのBMS-986178(BMS-986178サロゲートマウス抗体)または対照PD-1モノクローナル抗体による処置の10日後、17日後および22日後の腫瘍Tregの平均蛍光強度によって測定された総OX40RO発現である。

【図35】図35Aは、細胞が示された濃度のCD28モノクローナル抗体またはアイソタイプ抗体対照で処置されたときの、可溶性OX40のレベルを示すグラフである。図35Bは、細胞が示される濃度のBMS-986178(BMS-986178サロゲートマウス抗体)で処置されたときの、合計および薬物結合可溶性OX40のレベルを示すグラフである。

【図36】図36は、細胞が0.01nMおよび100nMのBMS-986178で処置されたときの、TregおよびCD4+T細胞に内在化されたOX40結合BMS-986178(BMS-986178サロゲートマウス抗体)の内在化を示す。

【図37】図37は、BMS-986178(BMS-986178サロゲートマウス抗体)の用量よ、OX40RO、OX40発現とPDモジュレーションとの間の関係の概略モデルである。

【図38】図38は、対照モノクローナル抗体(mIgG1)、BMS-986178(BMS-986178サロゲートマウス抗体)、抗PD-1、抗CTLA-4、BMS-986178(BMS-986178サロゲートマウス抗体)と抗PD-1の組合せ、またはBMS-986178(BMS-986178サロゲートマウス抗体)と抗CTLA-4の組合せで処置されたCT26マウス腫瘍モデルにおいて腫瘍のないマウスの腫瘍体積およびマウス数を示す。mIgGg = マウス免疫グロブリンG；TF = 腫瘍なし；抗PD-1 = 4H2 mIgG1 D265A、抗CTLA-4 = 9D9 mIgG2b 腫瘍体積±標準偏差は、移植後6日目(処置開始)から週2回測定した。

10

20

30

40

50

【0024】

【図39】図39は、単剤療法の用量漸増（BMS-986178のみ）と併用療法（BMS-986178とニボルマブまたはイピリムマブのいずれか）の用量漸増の治験デザインを示す。DLT=用量規制毒性；ECOG PS=東部協力腫瘍学グループのパフォーマンスステータス。IV=静脈内投与；MTD=最大耐用量。用量；Q2W=2週間毎。Q3W=3週間毎。RECIST=固体腫瘍における効果判定基準。RP2D=第I相の推奨用量。

【図40】図40は、BMS-986178±ニボルマブまたはイピリムマブにおける薬物動態を示す。

【図41】図41は、20mg、40mg、80mg、160mgまたは320mgのOX-40.21で処置した後の、表面マーカーC1D1、C1D8、C2D1またはC5D1を用いた末梢Treg上の末梢OX40 ROを示す。10

【図42】図42は、20mg、40mg、80mg、160mgまたは320mgのOX-40.21で処置した後、表面マーカーC1D1、C1D8、C2D1またはC5D1を用いて末梢Tregの平均蛍光強度で測定した総OX40発現である。

【図43】図43Aは、種々の用量での個々の患者サンプルにおける経時的なsOX40の倍数変化を示す。図43Bは、種々の用量でのsOX40の正規化されたAUCを示す。sOX40の正規化されたAUCを、 $(AUC_0 - T_{last} / T_{last})$ を用いて計算した。AUC_{0-T_{last}}=時間0から最後のフォローアップまでの曲線下面積。T_{last}=最後のフォローアップ時間。20

【図44】図44Aおよび44Bは、BMS-986178±ニボルマブまたはイピリムマブが刺激したIFN- γ （図44A）およびIP-10（図44B）の産生を示す。

【図45】図45Aおよび45Bは、BMS-986178±ニボルマブまたはイピリムマブによる、増殖性（Ki67 $^{+}$ ）CD4 $^{+}$ （図45A）およびCD8 $^{+}$ （図45B）エフェクターメモリーT細胞のレベルの増加を示す。

【図46】図46Aから46Hは、ヒト血清中の総可溶性OX40レベルを測定するため開発されたヒト総可溶性OX40バイオマーカーアッセイの検証結果を示す。図46Aは、BMS-986178と2つの異なるOX40タンパク質（OX40-His_SinoおよびOX40-Fc_R&D）との間の較正曲線を示す。図46Bは、2つの抗体対間の血清OX40相関を示す。図46Cおよび46Dは、それぞれ希釈の平行性および直線性を示す。図46EはBMS-986178の選択性を示す。図46Fおよび46Gは薬物相互干渉データを示す。図46Hは、5つの異なる条件でのBMS-986178の保管と凍結融解の安定性を示す。30

【図47】図47は、正常な健康な個体および3つの異なる癌対象（頭/首、卵巣および子宫頸部）における、ヒト総可溶性OX40バイオマーカーアッセイを用いて測定された可溶性OX40レベルを示す。

【図48】図48は、OX40.8抗体の薬物相互干渉データを示す。

【発明を実施するための形態】

【0025】

詳細な説明

本発明は、約80%未満の受容体占拠率を達成および/または維持するのに十分な量で免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体を用いて免疫応答を増強する方法を提供し、ここで、該抗体は単独でまたは他の免疫刺激剤および/またはがん療法剤と組み合わせて投与される。本明細書に記載の方法は、例えば、癌を治療するため、または腫瘍増殖を阻害するために、多様な腫瘍処置用途で用いられ得る。

【0026】

定義

本明細書の記載をより容易に理解できるように、いくつかの用語を先ず定義する。さらなる定義は、詳細な説明の全体にわたって記載されている。

【0027】

50

20

30

40

50

本明細書で用いる“免疫刺激受容体”は、免疫応答の刺激に関する受容体を意味する。そのような受容体としては、例えば、共刺激受容体が挙げられる。

【0028】

本明細書で用いる“共刺激受容体”は、共刺激シグナルを免疫細胞に伝達する受容体を意味する。共刺激受容体の例としては、腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリー(TNFRSF)のメンバー、ICOS(CD278)、CD28、LIGHT、CD40L、TIM1、SLAM、CD1、CD2、CD226、LFA-1(CD11A、CD18)、CD2、CD5、CD7、CD30、CD54、CD97、CD154、CD160、LIGHT、NKG2C、SLAMF7およびNKp80が挙げられるが、これらに限定されない。10

【0029】

本明細書で用いる“アゴニスト抗体”または“アゴニスト性抗体”は、免疫刺激受容体のアゴニストである抗体、例えば、あるタンパク質の活性を刺激することにより免疫細胞を刺激し、対象の免疫系(または免疫応答)の活性を高める(boosting)ことができる抗体を意味する。

【0030】

本明細書で用いる“免疫刺激受容体に結合するアゴニスト抗体”または同義の表現は、免疫刺激受容体(例えば、腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリーのメンバーなどの共刺激受容体)に特異的に結合し、該受容体および/またはその下流のシグナル伝達経路(複数可)を活性化する抗体を意味する。20

【0031】

本明細書で用いる“腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリー”または“TNFRSF”は、同族リガンドに結合する細胞外ドメイン中にシステインリッチドメインを有するサイトカイン受容体のタンパク質スーパーファミリーを意味し、TNFR1、TNFR2、HVEM、LT-R、OX40、CD27、CD40、FAS、DCR3、CD30、4-1BB、TRAILR1、TRAILR2、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、FN14、TACI、BAFFR、BCMA、GITR、TROY、DR3(細胞死受容体3)、DR6(細胞死受容体6)、XEDAR(エクトディスプレインA2受容体)およびNGFR(例えば、Croft et al., Nat Rev Drug Discov 2013;12:147-168参照)などのメンバーが含まれる。30

【0032】

本明細書で用いる用語“OX40”は、OX40リガンド(OX40-L)に結合するTNFRSFのメンバーである受容体を意味する。OX40はまた、腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリー、メンバー4(TNFRSF4)、ACT35、IMD16、TXGP1LおよびCD134とも称される。用語“OX40”は、細胞によって天然に発現されるOX40の変異体またはアイソフォームを含む。

【0033】

ヒトOX40前駆体(受託番号NP_003318.1)のアミノ酸配列は、配列番号1に示されている。成熟ヒトOX40の細胞外ドメインのアミノ酸配列は、配列番号2に示されている。カニクイザルOX40のアミノ酸配列は、配列番号3に示されている。ヒトOX40-Lのアミノ酸配列は、配列番号4に示されている。40

【0034】

用語“プログラムされた死1(Programmed Death 1)”、“プログラムされた細胞死1(Programmed Cell Death 1)”、“タンパク質PD-1”、“PD-1”、“PDL1”、“PDCD1”、“hPD-1”および“hPD-I”は、CD28ファミリーに属する免疫抑制受容体を意味する。PD-1は、インビボで以前に活性化されたT細胞に主に発現され、2つのリガンドPD-L1およびPD-L2に結合する。本明細書で用いる用語“PD-1”は、ヒトPD-1(hPD-1)、hPD-1の変異体、アイソフォームおよび種ホモログ、ならびにhPD-1と少なくとも1つの共通エピトープを有する類縁体を含む。完全なhPD-1配列はGenBank受託番号U64863に見出され得る50

。

【0035】

“プログラムされた死リガンド - 1 (P D - L 1)”は、 P D - 1 に結合すると T 細胞の活性化およびサイトカイン分泌を下方制御する P D - 1 の 2 つの細胞表面糖タンパク質リガンドの 1 つである（もう 1 つは P D - L 2 ）。本明細書で用いる用語“ P D - L 1 ”は、ヒト P D - L 1 (h P D - L 1) 、 h P D - L 1 の変異体、アイソフォームおよび種ホモログ、ならびに h P D - L 1 と少なくとも 1 つの共通エピトープを有する類縁体を含む。完全な h P D - L 1 配列は G e n B a n k 受託番号 Q 9 N Z Q 7 に見いだされ得る。

【0036】

用語“細胞傷害性 T リンパ球関連抗原 - 4 ”、“ C T L A - 4 ”、“ C T L A 4 ”、“ C T L A - 4 抗原”および“ C D 152 ”（例えば、 Murata (1999) Am. J. Pathol. 155 :453-460 参照）は互換的に用いられ、ヒト C T L A - 4 の変異体、アイソフォーム、種ホモログならびに C T L A - 4 と少なくとも 1 つの共通エピトープを有する類縁体を含む（例えば、 Balzano (1992) Int. J. Cancer Suppl. 7:28-32 参照）。ヒト C T L A - 4 の完全な配列は、 G e n B a n k 受託番号 L 1 5 0 0 6 に示されている。

【0037】

本明細書で用いる用語“抗体”は、抗体全体および任意の抗原結合フラグメント（すなわち、“抗原結合部分”）またはその一本鎖を含み得る。一態様では、“抗体”は、ジスルフィド結合によって相互に結合された少なくとも 2 つの重 (H) 鎖および 2 つの軽 (L) 鎖を含む糖タンパク質、またはその抗原結合部分を意味する。重鎖はそれぞれ、重鎖可変領域（本明細書中、 V_H と略される）および重鎖定常領域で構成される。特定の天然 I g G 、 I g D および I g A 抗体では、重鎖定常領域は 3 つのドメイン、 C H 1 、 C H 2 および C H 3 で構成されている。特定の天然抗体において、軽鎖はそれぞれ、軽鎖可変領域（本明細書中、 V_L と略される）および軽鎖定常領域で構成される。軽鎖定常領域は、 C L という 1 つのドメインで構成されている。 V_H 領域および V_L 領域は、フレームワーク領域（ F R ）と呼ばれる、より保存された領域が散在している、相補性決定領域（ C D R ）と呼ばれる超可変性の領域にさらに細分化できる。各 V_H および V_L は、 3 個の C D R および 4 個の F R から構成され、以下の順序でアミノ末端からカルボキシ末端へと並べられている： 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。上記抗体の定常領域は、免疫系の種々の細胞（例えば、エフェクター細胞）および古典的補体系の第 1 成分（ C 1 q ）を含む、宿主組織もしくは宿主因子への免疫グロブリンの結合に介在し得る。

【0038】

抗体は、一般的に、 1 0 ⁻⁷ から 1 0 ⁻¹¹ M またはそれ以下の解離定数（ K_D ）で示される高親和性でそれらの同族抗原に特異的に結合する。約 1 0 ⁻⁶ M を超える K_D は、一般的に、非特異的結合を示すと考えられる。本明細書で用いるとき、抗原に“特異的に結合する”抗体とは、高い親和性で抗原および実質的に同一の複数の抗原に結合する抗体を意味し、高い親和性とは、 1 0 ⁻⁷ M 以下の K_D 、好ましくは 1 0 ⁻⁸ M 以下の K_D 、さらにより好ましくは 5 × 1 0 ⁻⁹ M 以下の K_D 、最も好ましくは 1 0 ⁻⁸ M 以下および 1 0 ⁻¹⁰ M 以下の K_D を有するが、無関係な抗原に対しては高親和性で結合しないことを意味する。抗原が所定の抗原に対して高度の配列同一性を示す場合、例えば、抗原が、所定の抗原の配列と少なくとも 80 % 、少なくとも 90 % 、好ましくは少なくとも 95 % 、より好ましくは少なくとも 97 % 、またはさらにより好ましくは少なくとも 99 % の配列同一性を示す場合、抗原は該所定の抗原と“実質的に同一”である。一例として、ヒト O X 4 0 に特異的に結合する抗体は、特定の非ヒト靈長動物種（例えば、カニクイザル）由来の O X 4 0 と交差反応し得るが、他の種由来の O X 4 0 （例えば、マウス O X 4 0 ）、または O X 4 0 以外の抗原とは交差反応し得ない。

【0039】

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、一般的に公知のアイソタイプのいずれか由来であり得る。 I g G アイソタイ

10

20

30

40

50

プは、特定の種のサブクラスに分けられる：ヒトでは Ig G 1、Ig G 2、Ig G 3 および Ig G 4、マウスでは Ig G 1、Ig G 2 a、Ig G 2 b および Ig G 3。特定の態様では、本明細書に記載の抗OX40 抗体は、Ig G 1 または Ig G 2 サブタイプのものである。免疫グロブリン、例えば Ig G 1 には、せいぜい数個のアミノ酸が互いに異なる幾つかのアロタイプが存在する。“抗体”には、一例として、天然抗体および非天然抗体の両者；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；ヒトおよび非ヒト抗体；完全合成抗体；および一本鎖抗体が含まれ得る。

【0040】

本明細書で用いる用語、抗体の“抗原結合部分”または“抗原結合フラグメント”とは、抗原（例えば、ヒトOX40）に特異的に結合する能力を保持する抗体の1以上のフラグメントを意味する。抗体の抗原結合機能は全長抗体のフラグメントによって実行され得ることが示されている。用語、抗体の“抗原結合部分”に包含される結合フラグメントの例としては、(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) ヒンジ領域でジスルフィド架橋により連結された2個のFab 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) VH 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；(v) VH ドメインからなる dAb フラグメント (Ward et al., (1989) *Nature* 341:544-546)；および、(vi) 単離相補性決定領域 (CDR) または(vii) 所望により合成リンカーで連結されていてよい、2以上の単離 CDR の組合せを含む。さらに、Fv フラグメント、VL および VH の2個のドメインは別の遺伝子によりコードされるが、それらは、組み換え法を用いて、VL および VH 領域が単鎖 Fv (scFv) として知られる一価分子を形成するよう対形成する、単タンパク質鎖として製造されることを可能とする合成リンカーにより、連結され得る（例えば、Bird et al. (1988) *Science* 242:423-426；および、Huston et al. (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883）。かかる一本鎖抗体はまた、抗体の“抗原結合部分”なる用語に包含されることも意図する。これらおよび他の可能性のある構築物は、Chan & Carter (2010) *Nat. Rev. Immunol.* 10:301に記載されている。これらの抗体フラグメントは、当業者に知られる常套技術を用いて得られ、フラグメントは、インタクト（無傷）抗体と同様の方法で有用性についてスクリーニングされる。抗原結合部分は、組換えDNA技術により、またはインタクト免疫グロブリンの酵素もしくは化学開裂により产生され得る。

【0041】

“二重特異性抗体”または“二機能性抗体”とは、2つの異なる重鎖 / 軽鎖対および2つの異なる結合部位を有する人工的ハイブリッド抗体である。二重特異性抗体は、ハイブリドーマの融合またはFab' フラグメント連結を含む、種々の方法により产生できる。例えば、Songsivilai & Lachmann, *Clin. Exp. Immunol.* 79:315-321 (1990); Kostelnik et al., *J. Immunol.* 148, 1547-1553 (1992)を参照のこと。

【0042】

本明細書で用いる用語“モノクローナル抗体”は、特定のエピトープに対して单一の結合特異性および親和性を示す抗体または抗体の組成物であって、その中の全抗体が特定のエピトープに单一の結合特異性および親和性を示す組成物を意味する。一般的にこのようなモノクローナル抗体は、単一細胞または核酸コード化抗体に由来し、何らかの配列変更を意図的に導入することなく増殖される。従って、用語“ヒトモノクローナル抗体”は、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列由来の可変領域および所望により定常領域を有する、モノクローナル抗体を意味する。一態様において、ヒトモノクローナル抗体は、例えば、トランスジェニックまたは染色体導入非ヒト動物（例えば、ヒト重鎖導入遺伝子および軽鎖導入遺伝子を含むゲノムを有するトランスジェニックマウス）から得たB細胞を、不死化細胞に融合することにより得たハイブリドーマにより产生する。

【0043】

本明細書で用いる用語“組換えヒト抗体”は、(a) ヒト免疫グロブリン遺伝子または

10

20

30

40

50

それから製造したハイブリドーマに関してトランスジェニックまたは染色体導入である動物（例えば、マウス）から単離した抗体、（b）抗体を発現するように形質転換した宿主細胞、例えば、トランスフェクトーマから単離した抗体、（c）組換え、コンビナトリアルヒト抗体ライブラリーから単離した抗体および（d）ヒト免疫グロブリン遺伝子配列の他のDNA配列へのスプライシングを含むあらゆる他の手段により製造、発現、作製または単離された抗体のような、組換え手段により製造、発現、作製または単離された全てのヒト抗体を含む。このような組換えヒト抗体は、特定のヒト生殖系列免疫グロブリン配列を利用し、生殖系列遺伝子によりコードされるが、例えば、抗体成熟中に生じるその後の再配列および変異を含む、可変領域および定常領域を含む。当技術分野で知られるように（例えば、Lonberg (2005) Nature Biotech, 23(9):1117-1125参照）、可変領域は抗原結合ドメインを含み、これは、外来抗原に特異的な抗体を形成するように再配列される種々の遺伝子によりコードされる。再配列に加えて、可変領域は、複数の單一アミノ酸変異（体細胞変異または超変異と称する）によりさらに修飾されて、抗体の外来抗原に対する親和性が増加され得る。定常領域は、抗原に対するさらなる応答において変化し得る（すなわち、アイソタイプスイッチ）。それ故に、抗原への応答において軽鎖および重鎖免疫グロブリンポリペプチドをコードする、再配列され、かつ体細胞的に変異した核酸配列は、元の生殖系列配列と同一ではないかもしれないが、それでも実質的に同一であるか、または類似している（すなわち、少なくとも80%同一性を有する）。

10

【0044】

“ヒト”抗体（HuMAb）は、フレームワークおよびCDR領域の両方がヒト生殖系列免疫グロブリン配列由来である可変領域を有する抗体を意味する。さらに、抗体が定常領域を含む場合、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。本明細書に記載の抗体は、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、インビトロで無作為もしくは部位特異的変異誘発により、またはインビボで体細胞性変異により導入した変異）。しかしながら、本明細書で用いる用語“ヒト抗体”は、マウスのような他の哺乳動物種の生殖系列由來のCDR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を意図しない。用語“ヒト”抗体および“完全ヒト”抗体は、同義的に用いられる。

20

【0045】

“ヒト化”抗体は、非ヒト抗体のCDRドメイン外のアミノ酸のいくつか、大部分またはすべてが、ヒト免疫グロブリン由來の対応するアミノ酸で置き換えられる抗体を意味する。抗体のヒト化形態の一態様において、CDRドメイン外のアミノ酸のいくつか、大部分またはすべては、ヒト免疫グロブリンからのアミノ酸で置き換えられ、一方、1以上のCDR領域内のいくつか、大部分またはすべてのアミノ酸は変化していない。アミノ酸の小さな付加、欠失、挿入、置換または修飾は、それらが抗体の特定の抗原に結合する能力を消失させない限り、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保持する。

30

【0046】

“キメラ抗体”とは、可変領域がマウス抗体由來であり、定常領域がヒト抗体由來である抗体のような、可変領域がある種由來であり、定常領域が別の種由來である抗体を意味する。

40

【0047】

本明細書で用いる“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（例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgDおよびIgE抗体）を意味する。

【0048】

語句“抗原を認識する抗体”および“抗原に特異的な抗体”は、本明細書中、用語“抗原に特異的に結合する抗体”と互換的に用いられる。

【0049】

本明細書で用いる“単離抗体”は、異なる抗原特異性を有する他の抗体を実質的に含ま

50

ない抗体を意味することを意図する。

【0050】

本明細書で用いる、“OX40-LのOX40への結合を阻害する”抗体とは、OX40-LのOX40への結合を阻害する抗体を意味することが意図される。

【0051】

“エフェクター機能”は、抗体Fc領域とFc受容体もしくはリガンドの相互作用またはそれ由来の生化学的事象を意味する。“エフェクター機能”的例としては、C1q結合、補体依存性細胞傷害(CDC)、Fc受容体結合、ADCCおよび抗体依存性細胞食喰(ADCP)のようなFc-R介在エフェクター機能、ならびに細胞表面受容体(例えば、B細胞受容体；BCR)の下方制御が挙げられる。このようなエフェクター機能は、一般的に、Fc領域が結合ドメイン(例えば、抗体可変ドメイン)と合わさることを必要とする。

10

【0052】

“Fc受容体”または“FcR”は、免疫グロブリンのFc領域に結合する受容体である。IgG抗体に結合するFcRは、対立遺伝子バリアントを含むFc-Rファミリーの受容体およびこれらの受容体の選択的スプライシング型を含む。Fc-Rファミリーは、3個の活性化型(マウスにおけるFc-RI、Fc-RIIIAおよびFc-RIV；ヒトにおけるFc-RIIA、Fc-RIIAおよびFc-RIII A)および1個の阻害型(Fc-RIIIB)受容体からなる。ヒトFc-Rの種々の性質を表1にまとめる。生来の(innate)エフェクター細胞タイプの大部分は、1以上の活性化Fc-Rおよび阻害型Fc-RIIIBを共発現し、一方、ナチュラルキラー(NK)細胞は、マウスおよびヒトにおいて1つの活性化Fc受容体(マウスにおいてFc-RIIIAおよびヒトにおいてFc-RIII A)を選択的に発現するが、阻害性Fc-RIIIBを発現しない。ヒトIgG1は大部分のヒトFc受容体に結合し、それが結合する活性化Fc受容体のタイプに関して、マウスIgG2aに対応すると考えられる。

20

【0053】

【表1】

表1. ヒトFc γ Rの性質

Fc γ	対立遺伝子 バリアント	ヒトIgGに対する親和性	アイソタイプ 優先性	細胞分布
Fc γ RI	記載なし	高(K _D 約10nM)	IgG1>3>2>2	球、マクロファージ、活性化好中球、樹状細胞
Fc γ RIIA	H131	低～中	IgG1>3>2>4	好中球、単球、マクロファージ、好酸球、樹状細胞、血小板
	R131	低	IgG1>3>4>2	
Fc γ RIIIA	V158	中	IgG1=3>>4>2	NK細胞、単球、マクロファージ、肥満細胞、好酸球、樹状細胞
	F158	低	IgG1=3>>4>2	
Fc γ RIIB	I232	低	IgG1=3=4>2	B細胞、単球、マクロファージ、樹状細胞、肥満細胞
	T232	低	IgG1=3=4>2	

30

【0054】

“Fc領域”(結晶化可能フラグメント領域)または“Fcドメイン”または“Fc”は、免疫系の様々な細胞(例えば、エフェクター細胞)上に位置するFc受容体への結合または古典的補体系の第1成分(C1q)への結合を含む、免疫グロブリンの宿主組織または因子への結合に介在する抗体の重鎖のC末端領域を意味する。従って、Fc領域は、

40

50

第1の定常領域免疫グロブリンドメイン（例えば、CH1またはCL）を除いた抗体の定常領域を含む。IgG、IgAおよびIgD抗体アイソタイプでは、Fc領域は抗体の2つの重鎖のそれぞれにCH₂およびCH₃定常ドメインを含む。IgMおよびIgE Fc領域は、各ポリペプチド鎖に3つの重鎖定常ドメイン(CH₁ドメイン2-4)を含む。IgGの場合、Fc領域は免疫グロブリンドメインC2およびC3ならびにC1とC2間のヒンジを含む。免疫グロブリン重鎖のFc領域の境界は異なる場合があるが、ヒトIgG重鎖Fc領域は通常、位置C226またはP230のアミノ酸残基（またはこれら2つのアミノ酸間のアミノ酸）から重鎖のカルボキシ末端までであると定義されおり、ここで、番号付けは、Kabat et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, National Institutes of Health, Bethesda, MD；また、米国特許出願公開第2008/0248028号の図3C-3Fも参照のこと。ヒトIgG Fc領域のCH₂ドメインは、約アミノ酸231から約アミノ酸340までの長さであり、一方、CH₃ドメインは、Fc領域内のCH₂ドメインのC末端側に位置し、すなわち、それはIgGの約アミノ酸341から約アミノ酸447までの長さである。本明細書で用いるFc領域は、任意の異型変異体または変異体Fc（例えば、天然に存在しないFc）を含む、天然配列Fcであり得る。Fcはまた、この領域を単独で、または“Fc融合タンパク質”とも称される“Fc領域を含む結合タンパク質”（例えば、抗体またはイムノアドヘシン）などのFc含有タンパク質ポリペプチドとの関連で意味し得る。

10

【0055】

本明細書で用いる用語“特異的結合”、“選択的結合”、“選択的に結合する”および“特異的に結合する”は、所定の抗原上のエピトープに結合するが、他の抗原には結合しない抗体を意味する。一般に、抗体は、(i) 例えば、所定の抗原をアナライトとして、かつ抗体をリガンドとして用いるBIACOR2000表面プラズモン共鳴(SPR)装置における表面プラズモン共鳴(SPR)テクノロジーにより決定されるとき、約10⁻⁷M未満、例えば、約10⁻⁸M、10⁻⁹Mまたは10⁻¹⁰M未満またはそれより小さい平衡解離定数(K_D)で結合し、(ii) 所定の抗原に、所定の抗原または密接に関係する抗原以外の非特異的抗原（例えば、BSA、カゼイン）への結合についてその親和性より少なくとも2倍大きい親和性で結合する。

20

【0056】

本明細書で用いる用語“k_{assoc}”または“k_a”は、特定の抗体-抗原相互作用の結合速度定数を意味することを意図し、一方、本明細書で用いる用語“k_{diss}”または“k_d”は、特定の抗体-抗原相互作用の解離速度定数を意味することを意図する。本明細書で用いる用語“K_D”は、平衡解離定数を意味することを意図し、これはk_d対k_a比（すなわちk_d/k_a）から得られ、モル濃度(M)により表される。抗体のK_D値は、当技術分野で十分に確立されている方法を用いて決定できる。抗体のK_Dを決定するための好ましい方法は、好ましくはBiacore(登録商標)表面プラズモン共鳴システムまたはフローサイトメトリーのようなバイオセンサーシステムを用いる表面プラズモン共鳴およびスキヤッチャード分析による。

30

【0057】

本明細書で用いる用語、IgG抗体に対する“高親和性”は、標的抗原に対して10⁻⁸M以下のK_D、より好ましくは10⁻⁹M以下のK_D、さらにより好ましくは10⁻¹⁰M以下のK_Dを有する抗体を意味する。しかしながら、“高親和性”結合は、他の抗体アイソタイプに対して変わり得る。例えば、IgMアイソタイプに対する“高親和性”結合は、10⁻⁷M以下のK_D、より好ましくは10⁻⁸M以下のK_Dを有する抗体を意味する。

40

【0058】

抗体を用いるインビトロまたはインビボアッセイの文脈における用語“EC50”は、最大応答の50%、すなわち、最大応答とベースラインの真ん中の応答を誘発する、抗体の濃度を意味する。

50

【0059】

本明細書で用いる“受容体占拠率”または“受容体の占有率”は、免疫刺激受容体に結合するアゴニスト抗体の量を意味する。“%受容体占拠率”または“%受容体の占有率”は、次の式を用いて計算することができる：([試験のMF1] / [合計のMF1]) × 100。MF1は、結合したアゴニスト抗体からのMF1からアイソタイプ対照抗体でのバックグラウンド染色の平均蛍光強度(MF1)を差し引くことによって計算される。全受容体レベルは、特定の免疫刺激受容体の最大発現、従ってMF1を決定するために、飽和量のアゴニスト抗体を添加することにより決定される。全受容体発現を計算する別の手段は、受容体占拠率が計算されているアゴニスト抗体と競合しない同じ免疫刺激受容体に対する抗体を用いることである。

10

【0060】

“免疫応答”は、外来因子に対する脊椎動物内の生物学的応答を意味し、該応答は、これらの因子およびそれらによって引き起こされる疾患から生物を保護する。免疫応答は、免疫系の細胞(例えば、Tリンパ球、Bリンパ球、ナチュラルキラー(NK)細胞、マクロファージ、好酸球、マスト細胞、樹状細胞または好中球)およびこれらの細胞のいずれかまたは肝臓により産生される可溶性巨大分子(抗体、サイトカインおよび補体を含む)の作用が介在し、その結果、侵入病原体、病原体に感染された細胞または組織、癌性のまたは他の異常細胞、あるいは、自己免疫または病理学的炎症の場合、正常ヒト細胞または組織を選択的標的化し、結合し、損傷し、破壊しあり/または脊椎動物体内から排除する。免疫応答には、例えば、T細胞、例えば、CD4⁺またはCD8⁺T細胞のようなエフェクターT細胞またはTh細胞の活性化または阻害、あるいはTreg細胞の阻害が含まれる。

20

【0061】

“免疫療法”とは、免疫応答を誘発、増強、抑制またはその他の方法で改変することを含む方法による、疾患に罹患している、または疾患の発症もしくは再発のリスクがある対象の処置を意味する。

【0062】

“Tエフェクター”(“T_{eff}”)細胞は、細胞溶解性活性を伴うT細胞(例えば、CD4⁺およびCD8⁺T細胞)、ならびにサイトカインを分泌し、他の免疫細胞を活性化および指向するTヘルパー(Th)細胞を意味するが、制御性T細胞(T_{reg}細胞)は含まない。

30

【0063】

免疫応答または免疫系を刺激する能力の増加は、T細胞共刺激性受容体のアゴニスト活性増強および/または阻害性受容体のアンタゴニスト活性増強に由来し得る。免疫応答または免疫系を刺激する能力の増加は、免疫応答を測定するアッセイ、例えば、サイトカインまたはケモカイン放出、細胞溶解性活性(標的細胞で直接的にまたはCD107aもしくはグランザイムの検出により間接的に決定される)および増殖の変化を測定するアッセイにおける、EC₅₀または最大レベルの活性の増加倍率により反映され得る。免疫応答または免疫系活性を刺激する能力は、少なくとも10%、30%、50%、75%、2倍、3倍、5倍以上増強され得る。

40

【0064】

本明細書で用いる“投与する”は、当業者に知られる種々の方法および送達系のいずれかを用いる、療法剤を含む組成物の対象への物理的導入を意味する。本明細書に記載の抗体のための好ましい投与経路は、例えば注射または点滴による、静脈内、腹腔内、筋肉内、皮下、脊髄または他の非経腸投与経路を含む。本明細書で用いる用語“非経腸投与”は、経腸および局所投与以外の、通常注射による、投与方法を意味し、静脈内、腹腔内、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、経気管、皮下、表皮下、関節内、囊下、クモ膜下、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。あるいは、本明細書に記載の抗体は、局所、上皮または粘膜投与経路のような非経腸ではない経路、例え

50

ば、鼻腔内、経口、膣内、直腸内、舌下にまたは局所的に投与され得る。投与はまた、例えば、1回、複数回および／または1回以上の長期にわたり実施してもよい。

【0065】

本明細書で用いる用語“T細胞介在応答”は、エフェクターT細胞（例えば、CD8⁺細胞）およびヘルパーT細胞（例えば、CD4⁺細胞）を含む、T細胞が介在する応答を意味する。T細胞介在応答は、例えば、T細胞細胞毒性および増殖を含む。

【0066】

本明細書で用いる用語“細胞毒性Tリンパ球（CTL）応答”は、細胞毒性T細胞により誘発される免疫応答を意味する。CTL応答は、主にCD8⁺T細胞により介在される。

10

【0067】

本明細書で用いる用語“阻害”または“阻止”（例えば、OX40-Lの細胞上のOX40への結合の阻害／阻止）は、互換的に用いられ、部分的および完全阻害／阻止の両方を含む。同様に、“阻止抗体”は、その受容体へのリガンドの結合を阻止する抗体を意味し、例えば、OX40.21は、そのリガンドへのOX40の結合を阻害し、従ってプロッキング抗体と呼ばれる。逆に、その受容体へのリガンドの結合を阻止しない抗体、例えば、OX40.8は、“非プロッキング抗体”と呼ばれる。

【0068】

本明細書で用いる用語、腫瘍の“増殖を阻害する”とは、腫瘍の増殖の測定可能なあらゆる減少、例えば、腫瘍の増殖の少なくとも約10%、例えば、少なくとも約20%、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99%または100%の阻害を含む。

20

【0069】

本明細書で用いる“癌”は、体内の異常細胞の無制御の増殖により特徴付けられる広い疾患群を意味する。無制御の細胞分裂は、隣接組織に浸潤し、リンパ系または血流を介して体の離れた部分に転移することができる、悪性の腫瘍または細胞の形成を引き起こし得る。

【0070】

本明細書で用いる用語“処置（treat）”、“処置する（treating）”および“処置（treatment）”は、症状、合併症、病状または疾患と関係する生化学的兆候の進行、進展、重症度または再発を逆転させる、軽減する、寛解させる、阻止するまたは減速させるあるいは予防する目的で、対象に実施されるあらゆるタイプの介入または過程あるいは活性剤の投与を意味する。予防は、疾患が生じるのを予防する、または生じてもその影響を最小限にするための、疾患を有していない対象への投与を意味する。

30

【0071】

“造血器腫瘍”は、リンパ腫、白血病、骨髄腫またはリンパ系悪性腫瘍ならびに脾臓およびリンパ節の癌を含む。リンパ腫の例は、B細胞リンパ腫（B細胞血液癌）およびT細胞リンパ腫の両方を含む。B細胞リンパ腫は、ホジキンリンパ腫および大部分非ホジキンリンパ腫の両方を含む。B細胞リンパ腫の限定されない例は、汎発性大B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、粘膜関連リンパ組織リンパ腫、小細胞リンパ性リンパ腫（慢性リンパ性白血病と重複）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、バーキットリンパ腫、縦隔大B細胞リンパ腫、ワルデンストレーム高ガンマグロブリン血症、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、脾性辺縁帯リンパ腫、血管内大B細胞リンパ腫、原発性体液性リンパ腫、リンパ腫様肉芽腫症を含む。T細胞リンパ腫の限定されない例は、節外性T細胞リンパ腫、皮膚性T細胞リンパ腫、未分化大細胞リンパ腫および血管免疫芽細胞性T細胞リンパ腫を含む。血液系腫瘍は、また、二次性白血病、慢性リンパ性白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病および急性リンパ芽球性白血病などの白血病を含むが、これに限定されない。血液系腫瘍は、さらに、多発性骨髓腫および無症候性（smoldering）多発性骨髓腫などの骨髓腫を含むが、これに限定されない。他の血液学的および／またはB細胞またはT細胞関連癌は、

40

50

用語造血器腫瘍に包含される。

【0072】

用語“有効用量”または“有効投与量”は、所望の効果を達成するまたは少なくとも部分的に達成するのに十分な薬剤（例えば、免疫刺激受容体に結合するアゴニスト抗体）の量として定義される。薬物または療法剤の“治療的有効用量”または“治療的有効投与量”は、単独でまたは他の療法剤と組み合わせて用いたとき、疾患症状の重症度の軽減、無疾患症状期間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もしくは身体障害の予防により証明される疾患緩解を促す、薬物の量である。

【0073】

固形腫瘍に関して、有効量は、腫瘍を収縮させるおよび／または腫瘍の増殖速度を低下させる（例えば、腫瘍増殖を抑制する）か、または他の望ましくない細胞増殖を防止もしくは遅延させるのに十分な量を含む。特定の態様では、有効量は、腫瘍発生を遅延させるのに十分な量である。いくつかの態様では、有効量は、腫瘍の再発を防止または遅延させるのに十分な量である。有効量は、1回以上の投与で投与することができる。薬物または組成物の有効量は、以下を含み得る：(i)癌細胞の数を減少させる；(ii)腫瘍サイズを縮小する；(iii)癌細胞の末梢臓器への浸潤を阻害、遅延、ある程度減速し、停止させる；(iv)腫瘍転移を阻害する、すなわちある程度遅らせ、停止させることができる；(v)腫瘍の増殖を阻害する；(vi)腫瘍の発生および／または再発を予防または遅延させる；および／または、(vii)癌に関連する1以上の症状をある程度緩和する。

10

20

【0074】

本明細書で用いる用語“固定用量”、“一定用量”および“一定の固定用量”は、互換的に用いられ、患者の体重または体表面積(BSA)に関係なく患者に投与される用量を意味する。従って、固定用量または一定用量は、mg/kg用量としてではなく、薬物の絶対量として提供される。

30

【0075】

薬物の“予防的有効量”または“予防的有効投与量”は、疾患を発症するまたは疾患を再発するリスクのある対象に単独でまたは他の療法剤と組み合わせて投与したとき、疾患の発症または再発を阻止する、薬物の量である。療法剤または予防剤が疾患退縮を促すまたは疾患の発症もしくは再発を阻止する能力は、臨床治験中ヒト対象において、ヒトでの有効性を予測する動物モデルシステム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ような、当業者に公知の種々の方法を用いて評価できる。

40

【0076】

例として、抗癌剤は、対象における癌進行を遅延させるまたは癌退縮を促す薬物である。好ましい態様において、薬物の治療有効量は、癌を排除するところまで、癌退縮を促す。“癌退縮を促す”は、薬物有効量の、単独または抗新生物剤と組み合わせた投与が、患者において、腫瘍増殖またはサイズの低減、腫瘍の壊死、少なくとも1つの疾患症状の重症度の低減、無疾患症状期間の頻度および期間の増大、疾患罹患による機能障害もしくは身体障害の予防または疾患症状の他の改善をもたらすことを意味する。薬理学的有効性は、薬物が患者における癌退縮を促す能力である。生理学的安全性は、薬物投与に起因する、細胞、臓器および／または生物レベルでの容認できる低レベルの毒性または他の有害生理作用(有害作用)を意味する。

【0077】

腫瘍処置に関する例として、薬物の治療的有効量または投与量は、好ましくは細胞増殖または腫瘍増殖を、未処置対象と比較して少なくとも約20%、より好ましくは少なくとも約40%、さらにより好ましくは少なくとも約60%、なおさらにより好ましくは少なくとも約80%阻害する。最も好ましい態様において、薬物の治療的有効量または投与量は、細胞増殖または腫瘍増殖を完全に阻害する、すなわち、好ましくは細胞増殖または腫瘍増殖を100%阻害する。化合物が腫瘍増殖を阻害する能力は、下記アッセイを用いて評価できる。あるいは、組成物のこの性質を、化合物が細胞増殖を阻害する能力を試験す

50

ることにより評価でき、このような阻害は、当業者に公知のアッセイによりインピトロで測定できる。本明細書に記載の他の好ましい態様において、腫瘍退縮が観察でき、少なくとも約20日、より好ましくは少なくとも約40日またはよりさらに好ましくは少なくとも約60日の期間継続し得る。

【0078】

用語“患者”および“対象”は、予防的または治療的処置を受けるあらゆるヒトまたは非ヒト動物を意味する。例えば、本明細書に記載の方法および組成物を、進行した固体腫瘍などの癌を有する対象または患者の処置に用い得る。

【0079】

代替語（例えば、“または”）の使用は、代替物の一方、両方、またはそれらの組合せの何れかを意味すると理解されるべきである。10

【0080】

本明細書で用いる不定冠詞“1つ(a)”または“1つ(an)”は、“1以上”的任意の記載または列挙された構成要素を意味することが理解されるべきである。

【0081】

本明細書で用いる、数値または範囲における用語“約”は、該数値または範囲の平均±10%を意味する。

【0082】

本明細書に記載の任意の濃度範囲、パーセンテージ範団、比率範囲または整数範囲は、他にこれと異なる記載がない限り、列挙された範囲内の全ての整数の値を、そして適当な場合には、それらの分数（例えば、ある整数の10分の1および100分の1）も含むことが理解されるべきである。20

【0083】

本明細書に記載の種々の面を、以下のサブセクションにおいてさらに詳細に記載する。

【0084】

I. 使用方法

本発明は、非飽和受容体占拠率（RO）を達成および／または維持するのに十分な量（用量）または頻度（抗体投与のスケジュール）で免疫刺激受容体に結合するアゴニスト抗体を用いて癌を処置する方法を提供する。実施例に示すように、免疫刺激受容体に結合するアゴニスト抗体の飽和またはほぼ飽和の用量（80%以上のROをもたらす用量）は、非飽和用量（ROが約80%未満になる用量）と比べて、T細胞の活性化および増殖のマーカーに反映されるように、抗腫瘍効果の低下をもたらす。これは、免疫刺激受容体に結合するアゴニスト抗体の飽和用量以下の用量を投与することにより癌を有する対象を処置することは、抗体が飽和用量で投与される場合よりも大きな治療上の利益を提供し得ることを示唆する。30

【0085】

従って、本発明は、免疫刺激受容体に結合するアゴニスト抗体をそれを必要とする対象（例えば、ヒト患者）に投与することを含む、癌を処置する方法を提供し、ここで、該抗体は、約80%未満のROを達成および／または維持するのに十分な量または頻度で投与される。40

【0086】

本発明は、対象（例えば、ヒト患者）に対して約80%未満のROを達成および／または維持するのに十分な免疫刺激受容体に結合するアゴニスト抗体の量または頻度が決定された該対象における癌の処置方法であって、十分な量の抗体を対象に投与することを含む方法も提供する。

【0087】

本発明はまた、免疫刺激受容体に結合するアゴニスト抗体を対象に投与することを含む、癌を有する対象の腫瘍における制御性T細胞の数を減少または枯渇させる方法も提供し、ここで、該抗体は約80%未満のROを達成および／または維持するのに十分な量または頻度で投与される。50

【0088】

また、本発明は、免疫刺激受容体に結合するアゴニスト抗体を対象に投与することを含む、癌を有する対象のT細胞におけるIL-2および/またはIFN- γ 産生を増加させる方法を提供し、ここで、該抗体は、約80%未満のROを達成および/または維持するのに十分な量または頻度で投与される。

【0089】

本発明はまた、免疫刺激受容体に結合するアゴニスト抗体を対象に投与することを含む、癌を有する対象の免疫応答を刺激する方法を提供し、ここで、該抗体は、約80%未満のROを達成および/または維持するのに十分な量または頻度で投与される。

【0090】

本発明はまた、免疫刺激受容体に結合するアゴニスト抗体を対象に投与することを含む、癌を有する対象において腫瘍または腫瘍細胞の増殖を阻害する方法を提供し、ここで、該抗体は、約80%未満のROを達成および/または維持するのに十分な量または頻度で投与される。

10

【0091】

ある態様において、アゴニスト抗体は、約70%未満、例えば、約60%未満、約50%未満、約40%未満または約30%未満のROを達成および/または維持するのに十分な量または頻度で投与される。ある態様において、アゴニスト抗体は、約20%から約80%、約20%から約70%、約20%から約60%、約20%から約50%、約20%から約40%、約20%から約30%、約30%から約70%、約40%から約70%、約50%から約70%、約60%から約70%、約30%から約60%または約30%から約50%のRO範囲を達成および/または維持するのに十分な量で投与される。

20

【0092】

本明細書に記載の方法の特定の態様において、アゴニスト抗体は、約20%未満、例えば、約15%未満、約10%未満、約5%未満、または約5%から約20%、約10%から約20%、または約15%から約20%のROを達成および/または維持するのに十分な量または頻度で投与される。ある態様において、20%以下のROが、対象（例えば、ヒト患者）の断続的またはパルス投与で達成および/または維持される。例えば、パルス投与は、アゴニスト抗体とさらなる薬剤の併用療法を伴ってよく、ここで、アゴニスト抗体は8週間または12週間ごとに投与され、さらなる薬剤（例えば、抗PD1抗体）は4週間ごとに投与される。

30

【0093】

ある態様において、ROは、抗体療法レジメンにおけるサイクル1後の1日目に測定される。ある態様では、ROは、抗体療法レジメンの中間サイクルで測定される。ある態様では、ROは、抗体療法レジメンのサイクルの開始時に測定される。ある態様では、ROは、抗体療法レジメンの1つまたは複数のサイクルの複数の日に測定される。例えば、一態様では、ROは、14日サイクルの1日目、7日目および/または14日目、ならびにその後の設定された間隔（例えば、2週間毎）に測定される。特定の態様では、ROは、抗体濃度がC_{max}、C_{min}および/またはC_{trough}に近いとき、および/または免疫刺激受容体の発現が最も高いと予測されるとき（例えば、投与の7日から14日後）に測定される。

40

【0094】

ROを測定する方法は、当技術分野で周知である。例えば、ROは、例えば、実施例7Aに記載のように、目的の抗体の蛍光標識バージョンを用いたフローサイトメトリーを使用して、生物学的サンプル（例えば、血液）において測定され得る。受容体占拠率を測定する方法は、例えば、Liang et al., Cytometry B Clin Cytom 2016;90:117-27、Ciccimaro et al. Anal Chem 2017;89:5115-512に詳細に記載されている。アフィニティ抽出液体クロマトグラフィー-質量分析(AE-LC-MS)もまた、これらの複合体のレベルを評価することにより、末梢血ならびに組織中のROを測定するために用いられる。

【0095】

50

ある態様では、免疫刺激受容体に結合するアゴニスト抗体のR Oを用いて、ヒトの用量選択を知らせることができる。例えば、本発明は、(a)免疫刺激受容体に特異的に結合する抗体をそれを必要とする対象に投与すること、(b)対象からのサンプル中のR Oを測定すること、および(c)測定されたR Oおよび/またはR O範囲に基づいて、対象に投与する抗体の量または抗体投与のスケジュールを決定すること、を含む癌の処置法を提供する。

【 0 0 9 6 】

ある態様では、本発明は、癌を有する対象の処置のための免疫刺激受容体に特異的に結合する治療アゴニスト抗体の有効量またはその抗体投与のスケジュールを選択する方法であって、

(a)抗体を対象に投与すること；
 (b)対象からサンプル(例えば、血液)を得ること；
 (c)サンプル中の細胞のR Oを決定すること；および、
 (d)約80%未満(または約70%未満、約60%未満、約50%未満、約40%未満、約30%未満、約20%から約70%、約20%から約60%、約20%から約50%、約20%から約40%、または約20%から約30%)のR OまたはR O範囲を達成および/または維持するのに十分な抗体の量または抗体投与のスケジュールを選択すること、
 を含む方法を提供する。

【 0 0 9 7 】

アゴニスト抗体のR Oは、最初に前臨床動物モデルで決定して、他の哺乳動物、例えばヒトにおける投薬を知ることができる。例えば、ある態様において、本発明は、癌を有する対象の処置のための免疫刺激受容体に特異的に結合する治療アゴニスト抗体の抗体投与の有効量またはそのスケジュールを選択する方法であって、

(a)抗体を動物モデル(例えば、マウス腫瘍モデル、サル腫瘍モデル)に投与すること；
 (b)動物モデルからサンプル(例えば、血液)を得ること；
 (c)サンプル中の抗体のR Oを決定すること；
 (d)工程(c)から得たR Oを用いて、対象において期待されるR Oを推定/予測(project/predict)すること；および
 (e)対象に投与するために約80%未満のR OまたはR O範囲(または約70%未満、約60%未満、約50%未満、約40%未満、約30%未満、約20%から約70%、約20%から約60%、約20%から約50%、約20%から約40%、または約20%から約30%のR O)を達成および/または維持するのに十分な抗体の量または抗体投与スケジュールを選択すること、
 を含む方法を提供する。

【 0 0 9 8 】

特定の態様では、抗体の有効量は、抗体が治療効果(例えば、抗腫瘍活性)を示すR O範囲に基づいて定義される。したがって、本発明は、抗体が治療効果、例えば、抗腫瘍活性を達成する免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体の有効R O範囲を決定するための方法であって、

(a)抗体を、例えば、動物モデル(例えば、マウス腫瘍モデル)に異なる量または異なる頻度で投与すること；
 (b)動物からサンプル(例えば、血液)を得ること；
 (c)サンプル中の抗体のR Oを測定して、用量応答R O曲線を得ること；
 (d)治療効果(例えば、抗腫瘍活性)をもたらす抗体の投与量および投与頻度を決定し、それをR Oの範囲と相関させること
 を含む方法を提供する。

【 0 0 9 9 】

ある態様において、方法は、工程(d)で決定されたR O範囲に基づいて、対象(例え

10

20

30

40

50

ば、ヒト患者)にアゴニスト抗体の期待されるROを予測/推定する工程をさらに含む。

【0100】

ある態様において、本発明は、癌を有する対象の処置のための免疫刺激受容体に特異的に結合する治療アゴニスト抗体の有効量または抗体投与のスケジュールを選択する方法であって、

- (a) 抗体で処置された患者からサンプル(例えば、腫瘍生検サンプル)を得ること;
- (b) サンプル中の抗体のROを決定すること;
- (c) 工程(b)から得たROを用いて、対象において期待されるROを決定すること;および、

(d) 対象に投与するために約80%未満のRO(または約70%未満、約60%未満、約50%未満、約40%未満、約30%未満、約20%から約70%、約20%から約60%、約20%から約50%、約20%から約40%、または約20%から約30%のRO)を達成および/または維持するのに十分な抗体の量または抗体投与スケジュールを選択すること、

を含む方法を提供する。

【0101】

ある態様において、ヒト患者における期待されるROおよび/またはRO範囲は、前臨床データからまたは遡及分析によって、治療効果(例えば、抗腫瘍活性)に関連するROおよび/またはRO範囲に基づいて推定/予測(projected/predicted)できる。

【0102】

前臨床の設定では、例えば、表面プラズモン共鳴から決定された解離定数K_dまたはインビトロでヒト細胞株から得られた結合EC₅₀を用いて、ヒトROを計算できる(Muller PY and Brennan FR, Clin Pharmacol Ther. 2009;85:247-58; Saber H et al., Regul Toxicol Pharmacol. 2016;81:448-56)。しかしながら、種々のインビトロ系の制限(例えば、競合するリガンドの欠如)により、動物種のインビトロROがその種で観察されたインビトロROとどの程度関連するかを評価することで、ヒトRO予測を実証できる(Yang Z et al., J Pharmacol Exp Ther. 2015;355:506-515)。臨床的には、薬物濃度とROデータの関係を決定するために、集団薬物動態-薬力学(PK-PD)モデリングを実行でき、それから異なる投与レジメンでヒトROデータを予測することができる。次いで、予測(predicted/projected)ROを用いて、癌を有するヒト患者において、アゴニスト治療抗体の抗体投与の有効なヒト用量またはスケジュール、例えば、約80%未満のROまたはRO範囲(または約70%未満、約60%未満、約50%未満、約40%未満、約30%未満、約20%から約70%、約20%から約60%、約20%から約50%、約20%から約40%、または約20%から約30%)を達成および/または維持するのに十分な用量または頻度を決定することができる。

【0103】

免疫刺激受容体に結合するアゴニスト抗体の期待されるROおよび/またはRO範囲の予測に使用するのに適した前臨床動物モデルとしては、マウス腫瘍モデル(例えば、CT26マウス同系腫瘍モデル)、マウスワクチン接種モデル、サルワクチン接種モデルおよび初代ヒト白血球集団を利用するインビトロ刺激モデル系が挙げられるが、これらに限定されない。

【0104】

遡及分析では、免疫刺激受容体に結合するアゴニスト抗体で処置された患者から得られたサンプルのROを測定できる。患者からのサンプルは、例えば、腫瘍生検、血液および単離された末梢血単核細胞であり得る。次に、遡及分析から得られたROを用いて、癌のヒト患者に投与するための用量または投与スケジュール(例えば、約80%未満のROを達成および/または維持するのに十分な用量または頻度)を通知できる。

【0105】

いくつかの態様において、本発明は、免疫刺激受容体に特異的に結合する治療アゴニスト抗体の有効量または抗体投与スケジュールを、それを必要とする対象に投与することを

10

20

30

40

50

含む、癌を処置する方法を提供し、ここで、抗体の投与量または抗体投与スケジュールは、上記の用量選択方法に従って選択されている。

【0106】

いくつかの態様において、本発明は、本明細書に記載の方法を用いて約80%未満のROおよび/またはRO範囲（または約70%未満、約60%未満、約50%未満、約40%未満、約30%未満、約20%から約70%、約20%から約60%、約20%から約50%、約20%から約40%または約20%から約30%）の達成および/または維持に十分な治療用アゴニスト抗体の量または抗体投与スケジュールが決定されている対象（例えば、ヒト患者）における癌を処置する方法であって、該治療アゴニスト抗体の十分量または投与スケジュールを対象に投与することを含む方法を提供する。

10

【0107】

また、本発明は、癌の処置を受けている対象の免疫刺激受容体に特異的に結合する治療アゴニスト抗体のレベルをモニタリングする方法であって、

- (a) 対象からサンプル（例えば、血液）を得ること；
- (b) サンプル中のRO（すなわち、抗体による受容体占拠率）を決定すること；
- (c) ROが約80%より大きい場合、抗体の投与量または頻度を減少させるか、またはROが約20%未満である場合、抗体の投与量または頻度を増加させること；
- (d) 要すれば、約20%から約80%、約20%から約70%、約20%から約60%、約20%から約50%、約20%から約40%または約20%から約30%のROを達成および/または維持するのに十分な抗体の用量または抗体投与スケジュールが達成されるまで、工程(a)から(c)を繰り返すこと

を含む方法を提供する。

20

【0108】

別の態様では、本発明は、癌の処置を受けている対象において免疫刺激受容体に特異的に結合する治療アゴニスト抗体のレベルをモニタリングする方法であって、

- (a) 対象からサンプル（例えば、血液）を得ること；
- (b) サンプル中のRO（すなわち、抗体による受容体占拠率）を決定すること；
- (c) 投与レジメンおよび/または投与頻度のROを予測するための抗体濃度とROとの間のPK-PD関係を確立すること；
- (d) 約20%から約80%、約20%から約70%、約20%から約60%、約20%から約50%、約20%から約40%または約20%から約30%のROおよび/またはRO範囲を達成および/または維持し得る抗体の用量および/または抗体投与スケジュールを選択すること

30

を含む方法を提供する。

【0109】

また、本発明は、免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体およびさらなる療法剤をそれを必要とする対象に投与することを含む癌の処置方法を提供し、ここで、該さらなる療法剤は、一定の頻度で投与され、アゴニスト抗体は約80%未満（または約70%未満、約60%未満、約50%未満、約40%未満、約30%未満、約20%から約70%、約20%から約60%、約20%から約50%、約20%から約40%、または約20%から約30%）のROおよび/またはRO範囲を達成および/または維持するのに十分な一定の頻度で投与される。ある態様では、アゴニスト抗体の投薬頻度は、上記の用量選択法を用いて決定される。

40

【0110】

本明細書に記載の方法のある態様において、免疫刺激受容体は、共刺激受容体、例えば、腫瘍壞死因子受容体スーパーファミリー(TNFRSF)のメンバー、ICOS(CD278)、CD28、LIGHT、CD40L、TIM1、SLAM、CD1、CD2、CD226、LFA-1(CD11A、CD18)、CD2、CD5、CD7、CD30、CD54、CD97、CD154、CD160、LIGHT、NKG2C、SLAMF7およびNKP80からなる群より選択される受容体である。

50

【0111】

ある態様において、共刺激受容体は、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー（TNFRSF）のメンバーである。従って、ある態様において、本明細書に記載の方法で用いるアゴニスト抗体は、TNFR1、TNFR2、HVEM、LT-R、OX40、CD27、CD40、FAS、DCR3、CD30、4-1BB、TRAILR1、TRAILR2、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、FN14、TACI、BAFFR、BCMA、GITR、TROY、DR3（死受容体3）、DR6（死受容体6）、XEDAR（エクトディスプラシンA2受容体）またはNGFRに結合する。

XEDAR（エクトディスプラシンA2受容体）およびNGFR（例えば、Croft et al., Nat Rev Drug Discov 2013;12:147-168参照）などのメンバーが含まれる。

10

【0112】

特定の態様において、免疫刺激受容体はOX40である。従って、本発明は、OX40（例えば、OX40.21）に特異的に結合するアゴニスト抗体をそれを必要とする対象に投与することを含む癌の処置方法を提供し、ここで、該アゴニスト抗体は、対象に約80%未満（または約70%未満、約60%未満、約50%未満、約40%未満、約30%未満、約20%から約70%、約20%から約60%、約20%から約50%、約20%から約40%、または約20%から約30%）のROおよび/またはRO範囲を達成および/または維持するのに十分な量または頻度で投与される。

【0113】

ある態様において、本明細書に記載の癌の処置方法は、抗OX40抗体および抗PD-1抗体のそれぞれの有効量をそれを必要とする対象に投与することを含み、ここで、該抗OX40抗体および抗PD-1抗体は、少なくとも1回の投与サイクルで投与され、該サイクルは12週間の期間であり、少なくとも1サイクルのそれぞれについて、少なくとも1用量の抗OX40抗体が、約1、3、10、20、40、50、80、100、130、150、180、200、240または280mgの固定用量で投与され、少なくとも3用量の抗PD-1抗体が、約50、80、100、120、150、180、200、240、480、720、または960mgの固定用量で投与される。一態様では、少なくとも1サイクルのそれぞれについて、抗OX40抗体の1用量が、約20、40または80mgの固定用量で投与され、抗PD-1抗体の3用量が、約480mgの固定用量で投与される。一態様では、少なくとも1サイクルのそれぞれについて、抗OX40抗体の1用量が約20mgの固定用量で投与され、抗PD-1抗体の3用量が約480mgの固定用量で投与される。一態様では、少なくとも1サイクルのそれぞれについて、抗OX40抗体の1用量が約40mgの固定用量で投与され、抗PD-1抗体の3用量が約480mgの固定用量で投与される。一態様では、少なくとも1サイクルのそれぞれについて、抗OX40抗体の1用量が約80mgの固定用量で投与され、抗PD-1抗体の3用量が約480mgの固定用量で投与される。一態様では、抗PD-1抗体は、各サイクルの1日目、29日目および57日目に投与される。一態様では、抗OX40抗体は、各サイクルの1日目に投与される。一態様では、抗PD-1抗体は、各サイクルの1日目、29日目および57日目に投与され、抗OX40抗体は、各サイクルの1日目に投与される。一態様では、必要に応じて、12週間の投与サイクルを繰り返すことができる。一態様では、投与は最大9サイクルからなる。一態様では、投与は、1、2、3、4、5、6、7、8または9サイクルからなる。一態様では、OX-40抗体はOX40.21を含む。一態様では、抗PD-1抗体はニボルマブを含む。一態様では、癌は、膀胱癌、子宮頸癌、腎細胞癌、精巣癌、結腸直腸癌、肺癌、頭頸部癌および卵巣癌から選択される。一態様では、癌は膀胱癌である。一態様では、対象はヒト対象である。

20

【0114】

免疫刺激受容体に結合するアゴニスト抗体とさらなる薬剤との併用療法も提供される。そのような態様において、アゴニスト抗体（例えば、抗OX40抗体）の有効量は、アゴニスト抗体が単独で（すなわち、単剤療法で）用いられるときよりも実質的に低くなり得る。

30

40

50

【0115】

したがって、本発明は、OX40に特異的に結合するアゴニスト抗体（例えば、MED16469、MED10562、PF-04518600、MOXR0916、GSK3174998、およびWO2016/196228に記載の抗体（例えば、OX40.21））およびさらなる療法剤（非限定的な例としては、抗PD1抗体、抗PDL1抗体、抗LAG3抗体、抗CTL4抗体および抗TGF β 抗体が含まれる）をそれを必要とする対象に投与することを含む、癌の処置方法を提供し、ここで、該アゴニスト抗体は、対象において約80%未満（または約70%未満、約60%未満、約50%未満、約40%未満、約30%未満、約20%から約70%、約20%から約60%、約20%から約50%、約20%から約40%、または約20%から約30%）のROおよび/またはRO範囲を達成および/または維持するのに十分な量または頻度で投与される。10

【0116】

いくつかの態様では、抗OX40抗体は、さらなる療法剤とは異なる頻度で投与される。例えば、さらなる療法剤は一定の頻度で投与され、抗OX40抗体は、約80%未満（または約70%未満、約60%未満、約50%未満、約40%未満、約30%未満、約20%から約70%、約20%から約60%、約20%から約50%、約20%から約40%、または約20%から約30%）のROおよび/またはRO範囲を達成するのに十分な用量および/または頻度で投与される。

【0117】

いくつかの態様では、免疫刺激受容体に結合するアゴニスト抗体（例えば、OX40.21などの抗OX40抗体）は、さらなる療法剤（例えば、ニボルマブ）と組み合わせて用いられるとき、パルス投与される。いくつかの態様では、アゴニスト抗体は、約80%未満（または約70%未満、約60%未満、約50%未満、約40%未満、約30%未満、約20%から約70%、約20%から約60%、約20%から約50%、約20%から約40%、または約20%から約30%）のROを達成および/または維持するためにパルス投与される。例えば、一態様では、パルス投与は、アゴニスト抗体およびさらなる薬剤の併用療法を伴ってよく、ここで、該アゴニスト抗体は、8週間または12週間毎に投与され、さらなる薬剤（例えば、抗PD1抗体）は4週間毎に投与される。20

【0118】

T細胞活性化のマーカーは、免疫刺激受容体に結合するアゴニスト抗体で処置されている対象においてモニターされ、該アゴニスト抗体の有効量または頻度が投与されていることを確認することができる。モニターすることができる（および、“フック効果”を示す）T細胞活性化のさらなるマーカーの例としては、免疫刺激受容体（例えば、OX40）、ICOS、CD44およびKi67の表面発現、ならびに免疫応答中に情報制御されることが知られているサイトカイン（例えば、IFN- γ 、IL-2）が挙げられるが、これらに限定されない。上記のマーカーのレベルを測定する方法は、当技術分野で周知である（例えば、ELISA）。T細胞増殖は、例えば、 ^{3}H -チミジン取り込みアッセイによりモニターすることができる。30

【0119】

本明細書に記載の方法で対象とする免疫刺激受容体がOX40であるとき、可溶性OX40（sOX40）は高ROレベルでいわゆる“フック効果”を示すため、sOX40をアゴニスト抗体処置の治療効果を監視するマーカーとして用い得る（たとえば、実施例8を参照のこと）。sOX40レベルを決定するための例示的な方法（ELISA）は、実施例8に供される。40

【0120】

本明細書に記載の方法で処置またはモニターされ得る増殖を有する癌としては、一般に免疫療法に応答性の癌および一般に免疫療法に応答性ではない癌が挙げられる。癌は、固形腫瘍または血液悪性腫瘍（液性腫瘍）を伴う癌であり得る。処置のための癌の非限定的例は、扁平上皮細胞癌、小細胞肺癌、非小細胞性肺癌、扁平上皮非小細胞性肺癌（NSCLC）、非NSCLC、神経膠腫、消化器癌、腎癌（例えば、明細胞癌）、卵巣癌、肝臓50

癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、腎臓癌（例えば、腎細胞癌（RCC））、前立腺癌（例えば、ホルモン難治性前立腺癌）、甲状腺癌、神経芽腫、膵臓癌、神経膠芽腫（多形神経膠芽腫）、子宮頸癌、胃癌、膀胱癌、肝細胞腫、乳癌、直腸癌腫および頭頸部癌（または癌腫）、胃癌、胚細胞腫瘍、小児肉腫、副鼻腔ナチュラルキラー、黒色腫（例えば、皮膚または眼内悪性黒色腫のような転移悪性黒色腫）、骨腫瘍、皮膚癌、子宮癌、肛門周辺癌、精巣癌、ファロピウス管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣癌、外陰癌、食道癌、小腸癌、内分泌系癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟組織肉腫、尿道癌、陰茎癌、小児固形腫瘍、輸尿管癌、腎盂癌、中枢神経系の腫瘍（CNS）、原発性CNSリンパ腫、腫瘍血管形成、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮細胞癌、T細胞リンパ腫、アスペストにより誘発されるものを含む環境誘発癌、ウイルス関連癌またはウイルス源の癌（例えば、ヒト乳頭腫ウイルス（HPV関連もしくは起源の腫瘍））および2つの主要な血液細胞系統、すなわち、骨髓細胞株（顆粒球、赤血球、血小板、マクロファージおよび肥満細胞を産生する）またはリンパ系細胞株（B、T、NKおよび血漿細胞を産生する）のいずれか由来の血液系腫瘍、例えば、全タイプの白血病、リンパ腫および骨髓腫、例えば、急性、慢性、リンパ性および/または骨髓性白血病、例えば急性白血病（ALL）、急性骨髓性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）および慢性骨髓性白血病（CML）、未分化AML（M0）、骨髓芽球性白血病（M1）、骨髓芽球性白血病（M2；細胞成熟を伴う）、前骨髓球性白血病（M3またはM3バリアント[M3V]）、骨髓单球性白血病（M4または好酸球増加症を伴うM4バリアント[M4E]）、单球性白血病（M5）、赤白血病（M6）、巨核芽球性白血病（M7）、孤立性顆粒球性肉腫および緑色腫；リンパ腫、例えばホジキンリンパ腫（HL）、非ホジキンリンパ腫（NHL）、B細胞血液悪性腫瘍、例えばB細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、単球様B細胞リンパ腫、粘膜関連リンパ系組織（MALT）リンパ腫、未分化（例えば、Ki 1+）大細胞リンパ腫、成人T細胞リンパ腫/白血病、マントル細胞リンパ腫、血管免疫芽細胞性T細胞リンパ腫、血管中心性リンパ腫、腸T細胞リンパ腫、原発性縦隔B細胞リンパ腫、前駆体Tリンパ芽球性リンパ腫、Tリンパ芽球性；およびリンパ腫/白血病（T-Lbl / T-ALL）、末梢T細胞リンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫、移植後リンパ増殖性障害、真性組織球性リンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、原発性体液性リンパ腫、B細胞リンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫（LBL）、リンパ系造血性腫瘍、急性リンパ芽球性白血病、汎発性大B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫、汎発性組織球性リンパ腫（DHL）、免疫芽球性大細胞リンパ腫、前駆体Bリンパ芽球性リンパ腫、皮膚性T細胞リンパ腫（CTL C）（菌状息肉症またはセザリー症候群とも呼ばれる）およびワルデンシュトレーム高ガンマグロブリン血症を伴うリンパ形質細胞性リンパ腫（LPL）；骨髓腫、例えば、IgG骨髓腫、軽鎖骨髓腫、非分泌型骨髓腫、無症候性（smoldering）骨髓腫（緩徐進行性骨髓腫とも呼ばれる）、孤立性形質細胞腫および多発性骨髓腫、慢性リンパ性白血病（CLL）、ヘアリー細胞リンパ腫；骨髓系造血性腫瘍、線維肉腫および横紋筋肉腫を含む間葉性起源の腫瘍；星状細胞腫、シュワン腫を含む、精上皮腫、奇形癌、中枢および末梢神経腫瘍；線維肉腫、横紋筋肉腫および骨肉腫を含む、間葉性起源の腫瘍；ならびに、小細胞および大脳様細胞型を含むT前リンパ性白血病（T-PLL）のようなT細胞障害を含むが、これに限定されない、黑色腫、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、精上皮腫、甲状腺濾胞性癌および奇形癌、リンパ系造血性腫瘍、例えばT細胞およびB細胞腫瘍を含む、他の腫瘍；好ましくはT細胞型の大顆粒リンパ球白血病（LGL）；a/d T-NHL肝脾リンパ腫；末梢/胸腺後T細胞リンパ腫（多形性および免疫芽球性サブタイプ）；血管中心性（鼻）T細胞リンパ腫；頭頸部癌、腎臓癌、直腸癌、甲状腺癌；急性骨髓リンパ腫、ならびに該癌のあらゆる組合せを含む。）

【0121】

本明細書に記載の方法は、転移癌、切除不能癌および/または難治性癌（例えば、遮断CTLA-4またはPD-1抗体での先の免疫療法に難治性の癌）および再発性癌の処置にも使用し得る。

10

20

30

40

50

【0122】

ある態様において、本明細書に記載の方法で処置される患者は、進行した固形腫瘍を有する。例えば、一態様において、患者は子宮頸癌を有する。別の態様において、患者は結腸直腸（C R C）癌を有する。別の態様において、患者は膀胱癌（例えば、切除不能な局所進行性または転移性膀胱癌）を有する。別の態様では、患者は卵巣癌（例えば、切除不能な局所進行性または転移性卵巣癌）を有する。

【0123】

一態様において、本明細書に記載の方法で処置される患者は非小細胞肺癌（N S C L C）を有する。別の態様において、患者は頭頸部の扁平細胞癌腫（S C C H N）を有する。別の態様において、患者は、B細胞非ホジキンリンパ腫（B - N H L）を有する。別の態様において、患者は骨髄腫を有する。別の態様において、患者は黒色腫を有する。別の態様において、患者は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（D L B C L）を有する。

10

【0124】

一態様において、本明細書に記載の方法で処置される患者は、子宮頸癌を有する。一態様において、子宮頸癌は、裏付けられた（documented）疾患進行を伴う切除不能、転移性または再発性である。

【0125】

一態様において、本明細書に記載の方法で処置される患者は腎細胞癌腫を有する。一態様において、腎細胞癌腫は転移性腎細胞癌腫である。一態様において、腎細胞癌腫は明細胞成分を有する腎細胞癌腫である。

20

【0126】

一態様において、本明細書に記載の方法で処置される患者は精巣癌を有する。

【0127】

一態様において、本明細書に記載の方法で処置される患者は結腸直腸癌を有する。一態様において、結腸直腸癌はマイクロサテライト不安定性高（M S I - H）結腸直腸癌である。一態様において、結腸直腸癌は、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌である。一態様において、結腸直腸癌は、ミスマッチ修復欠損結腸直腸癌である。

【0128】

一態様において、本明細書に記載の方法で処置される患者は肺癌を有する。

30

【0129】

一態様において、本明細書に記載の方法で処置される患者は頭頸部癌を有する。一態様において、頭頸部癌は扁平細胞癌腫である。

【0130】

一態様において、本明細書に記載の方法で処置される患者は卵巣癌を有する。一態様において、卵巣癌は、切除不能な局所進行性卵巣癌である。一態様において、卵巣癌は、転移性卵巣癌である。一態様において、卵巣癌は、再発性白金感受性卵巣癌である。

40

【0131】

ある態様において、本明細書に記載の方法で処置される患者は、以前の処置、例えば免疫腫瘍薬による以前の処置に対して不十分な応答を示した癌を有する、または難治性もしくは抵抗性の、本質的に難治性もしくは抵抗性のいずれかの癌を有するか、またはここで、抵抗性もしくは難治性病状が獲得された癌を有する。いくつかの態様では、患者は、免疫腫瘍薬、例えば、P D - 1 経路拮抗薬を以前に受けたことがない（すなわち、治療を受けていない）。

【0132】

いくつかの態様では、本明細書に記載の方法は、標準的なケア治療（例えば、外科手術、放射線および化学療法）をさらに含み得る。他の態様では、方法は、維持療法、例えば、腫瘍の発生または再発を防止することを目的とする療法として実施することができる。

50

【0133】

いくつかの態様では、T N F およびT N F R ファミリー分子（例えば、O X 4 0）などの免疫刺激受容体に結合するアゴニスト抗体は、補助療法として対象に与えられる。いく

つかの態様では、TNFおよびTNFRファミリー分子（例えば、OX40）などの免疫刺激受容体に結合するアゴニスト抗体は、一次、二次または三次療法として用いられる。

【0134】

いくつかの態様では、TNFおよびTNFRファミリー分子（譬如、OX40）などの免疫刺激受容体に結合するアゴニスト抗体は、単剤療法として、または唯一の免疫刺激療法として投与することができる。

【0135】

他の態様では、TNFおよびTNFRファミリー分子（譬如、OX40）などの免疫刺激受容体に結合するアゴニスト抗体は、以下に記載のように、併用療法の一部として投与され得る。

10

【0136】

TNFおよびTNFRファミリー分子（譬如、OX40）などの免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体は、免疫腫瘍薬、譬如、(i)免疫刺激性（譬如、共刺激性）分子のアゴニスト（譬如、受容体またはリガンド）および/または(ii)T細胞などの免疫細胞上の免疫阻害分子のアンタゴニスト（譬如、受容体またはリガンド）、これらは両方とも抗原特異的T細胞応答などの免疫応答の増幅をもたらす、と併用され得る。特定の面では、免疫腫瘍薬は、自然免疫に関与する細胞、譬如NK細胞上に存在する、(i)免疫刺激性（共刺激を含む）分子のアゴニスト（譬如、受容体またはリガンド）、または(ii)免疫抑制性（共抑制を含む）分子のアンタゴニスト（譬如、受容体またはリガンド）である。このような免疫腫瘍薬は、免疫チェックポイント調節剤、譬如免疫チェックポイント阻害剤または免疫チェックポイント刺激剤と呼ばれることが多い。

20

【0137】

ある態様において、TNFおよびTNFRファミリー分子（譬如、OX40）などの免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体は、免疫グロブリンスーパーファミリー（IgSF）のメンバーである刺激性または阻害性分子を標的とする薬剤と共に投与される。ある態様において、免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体は、B7-1、B7-2、B7-H1（PD-L1）、B7-DC（PD-L2）、B7-H2（ICOS-L）、B7-H3、B7-H4、B7-H5（VISTA）およびB7-H6を含む膜結合リガンドのB7ファミリーのメンバー、またはB7ファミリーメンバーに特異的に結合する共刺激もしくは共阻害受容体を標的とする薬剤と共に投与され得る。

30

【0138】

ある態様において、TNFおよびファミリー分子（譬如、OX40）などの免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体は、CD40およびCD40L、GITR、GITR-L、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BB-L、CD137、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、XEDAR、TACI、APRIL、BCMA、LT-R、LIGHT、DcR3、HVEM、VEG1/TL1A、TRAMP/DR3、EDA1、EDA2、TNFR1、リンホトキシン/TNF、TNFR2、TNF、LT-R、リンホトキシン1-2、FAS、FASL、REL-T、DR6、TROYおよびNGFR（譬如、Tansey (2009) Drug Discovery Today 00:1）などの分子のTNFおよびTNFRファミリーのメンバー（リガンドまたは受容体）を標的とする薬剤と共に投与することもできる。

40

【0139】

ある態様において、TNFおよびTNFRファミリー分子（譬如、OX40）などの免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体は、以下の薬剤の1以上と共に投与される：

(1) 上記のようなCTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2およびLAG-3ならびに次のタンパク質のいずれか：TIM-3、ガレクチン9、CEACAM-1、B

50

T L A、C D 6 9、ガレクチン - 1、T I G I T、C D 1 1 3、G P R 5 6、V I S T A、2 B 4、C D 4 8、G A R P、C D 7 3、P D 1 H、L A I R 1、T I M - 1 およびT I M - 4のよう、T細胞活性化)を阻害するタンパク質(例えば、免疫チェックポイント阻害剤)のアンタゴニスト(阻害剤または遮断剤);および/または(2)B 7 - 1、B 7 - 2、C D 2 8、4 - 1 B B(C D 1 3 7)、4 - 1 B B L、I C O S、I C O S - L、G I T R、G I T R - L、C D 7 0、C D 2 7、C D 4 0、D R 3 およびC D 2 8 HのようT細胞活性化を刺激するタンパク質のアゴニスト。

【0140】

癌の処置のために上記タンパク質の一つを調節する薬剤の例としては、ヤーボイ(商標)(イピリムマブ)またはトレメリムマブ(C T L A - 4に対する)、ガリキシマブ(B 7 . 1に対する)、B M S - 9 3 6 5 5 8(P D - 1に対する)、M K - 3 4 7 5(P D - 1に対する)、A M P 2 2 4(B 7 D Cに対する)、B M S - 9 3 6 5 5 9(B 7 - H 1に対する)、M P D L 3 2 8 0 A(B 7 - H 1に対する)、M E D I - 5 7 0(I C O Sに対する)、A M G 5 5 7(B 7 H 2に対する)、M G A 2 7 1(B 7 H 3に対する)、I M P 3 2 1(L A G - 3に対する)、B M S - 6 6 3 5 1 3(C D 1 3 7に対する)、P F - 0 5 0 8 2 5 6 6(C D 1 3 7に対する)、C D X - 1 1 2 7(C D 2 7に対する)、アタシセプト(T A C Iに対する)、C P - 8 7 0 8 9 3(C D 4 0に対する)、ルカツムマブ(C D 4 0に対する)、ダセツズマブ(C D 4 0に対する)、ムロモナブ-C D 3(C D 3に対する)、イピリムマブ(C T L A - 4に対する)が挙げられる。ある態様において、免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体は、ピジリズマブ(C T - 0 1 1)と共に投与される。10

【0141】

癌の処置のために、T N F およびT N F R ファミリー分子(例えば、O X 4 0)などの免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体と組み合わせ得る他の分子は、N K 細胞上の阻害性受容体のアンタゴニストまたはN K 細胞上の活性化受容体のアゴニスト、例えば、K I Rのアンタゴニスト(例えば、リリルマブ)を含む。20

【0142】

ある態様において、T N F およびT N F R ファミリー分子(例えば、O X 4 0)などの免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体は、T細胞活性化を阻害するサイトカインのアンタゴニストまたはT細胞活性化を刺激するサイトカインのアゴニストと共に投与し得る。30

【0143】

任意の態様において、T N F およびT N F R ファミリー分子(例えば、O X 4 0)などの免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体は、例えば、癌のような増殖性疾患の処置のために、免疫応答を刺激するために、(i) T細胞活性化を阻害するI g S F ファミリーまたはB 7 ファミリーまたはT N F ファミリーのタンパク質のアンタゴニスト(または阻害剤もしくは遮断剤)あるいはT細胞活性化を阻害するサイトカインのアンタゴニスト(例えば、I L - 6、I L - 1 0、T G F - 、V E G F; “免疫抑制性サイトカイン”)、ならびに/あるいは(ii) I g S F ファミリー、B 7 ファミリーまたはT N F ファミリーの刺激受容体またはT細胞活性化を刺激するサイトカインのアゴニストと組み合わせて用い得る。40

【0144】

併用療法のためのさらに他の薬剤は、R G 7 1 5 5(W O 1 1 / 7 0 0 2 4、W O 1 1 / 1 0 7 5 5 3、W O 1 1 / 1 3 1 4 0 7、W O 1 3 / 8 7 6 9 9、W O 1 3 / 1 1 9 7 1 6、W O 1 3 / 1 3 2 0 4 4)またはF P A - 0 0 8(W O 1 1 / 1 4 0 2 4 9; W O 1 3 1 6 9 2 6 4; W O 1 4 / 0 3 6 3 5 7)を含むC S F - 1 R アンタゴニスト抗体のようなC S F - 1 R アンタゴニスト抗体を含むが、これらに限定されない、マクロファージまたは単球を阻害または枯渇する薬剤を含む。

【0145】

T N F およびT N F R ファミリー分子(例えば、O X 4 0)のような免疫刺激受容体に50

特異的に結合するアゴニスト抗体は、TGF-シグナル伝達を阻害する薬剤と共に投与されてよい。

【0146】

併用療法のためのさらなる薬剤には、腫瘍抗原提示を増強する薬剤、例えば、樹状細胞ワクチン、GM-CSF分泌性細胞ワクチン、CpGオリゴヌクレオチドおよびイミキモドまたは腫瘍細胞の免疫原性を増強する療法剤（例えば、アントラサイクリン）が含まれる。

【0147】

併用療法に用いるための他の療法剤は、 T_{reg} 細胞を枯渇または遮断する治療、例えば、CD25に特異的に結合する薬剤を含む。

10

【0148】

TNFおよびTNFRファミリー分子（例えば、OX40）のような免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体と組み合わせて用いられ得るさらなる療法剤は、インドールアミンジオキシゲナーゼ（IDO）、ジオキシゲナーゼ、アルギナーゼまたは一酸化窒素合成酵素のような代謝酵素を阻害する治療である。

【0149】

TNFおよびTNFRファミリー分子（例えば、OX40）のような免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体と共に用いられ得る別のクラスの薬剤は、アデノシンの形成を阻害するまたはアデノシンA2A受容体を阻害する薬剤を含む。

20

【0150】

併用療法に用いるための他の療法剤は、T細胞アネルギーまたは消耗を回復／予防する療法剤および腫瘍部位の自然免疫活性化および／または炎症を誘発する療法剤を含む。

【0151】

ある態様において、TNFおよびTNFRファミリー分子（例えば、OX40）などの免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体は、2以上の免疫腫瘍学的薬剤と組み合わせてよく、例えば、次の1以上のような免疫経路の複数の要素を標的とするコンビナトリアルアプローチと組み合わせ得る：腫瘍抗原提示を増強する療法剤（例えば、樹状細胞ワクチン、GM-CSF分泌性細胞ワクチン、CpGオリゴヌクレオチド、イミキモド）；例えば、CTLA-4および／もしくはPD1/PD-L1/PD-L2経路を阻害によりおよび／または T_{reg} もしくは他の免疫抑制細胞の枯渇または遮断により、負の免疫制御を阻害する療法剤；例えば、CD-137および／またはGITR経路を刺激するおよび／またはT細胞エフェクター機能を刺激するアゴニストでの、正の免疫制御を刺激する療法剤；抗腫瘍T細胞の頻度を全身性に高める療法剤；例えば、CD25のアンタゴニスト（例えば、ダクリズマブ）またはエクスピボ抗CD25ビーズ枯渇を用いる、腫瘍における T_{reg} のような T_{reg} を枯渇または阻害する療法剤；腫瘍におけるサブレッサー骨髄細胞の機能に影響する療法剤；腫瘍細胞の免疫原性を増強する療法剤（例えば、アントラサイクリン）；例えば、キメラ抗原受容体による細胞修飾のような、遺伝子修飾された細胞を含む、養子T細胞またはNK細胞導入（CAR-T療法剤）；インドールアミンジオキシゲナーゼ（IDO）、ジオキシゲナーゼ、アルギナーゼまたは一酸化窒素合成酵素のような代謝酵素を阻害する療法剤；T細胞アネルギーまたは消耗を回復／予防する療法剤；腫瘍部位の自然免疫活性化および／または炎症を誘発する療法剤；免疫刺激性サイトカインの投与；あるいは免疫抑制性サイトカインの遮断。

30

【0152】

ある態様において、TNFおよびTNFRファミリー分子（例えば、OX40）などの免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体は、陽性共刺激性受容体を連結するアゴニスト薬剤、阻害性受容体を介するシグナル伝達を減弱する遮断剤、アンタゴニストおよび抗腫瘍T細胞の頻度を全身性に高める1以上の薬剤、腫瘍微小環境内の多様な免疫抑制経路に克服する薬剤（例えば、阻害性受容体結合遮断（例えば、PD-L1/PD-1相互作用）、 T_{reg} 枯渇または阻害（例えば、抗CD25モノクローナル抗体（例えば、ダクリズマブ）またはエクスピボ抗CD25ビーズ枯渇の使用）、IDOのような代謝酵

40

50

素阻害またはT細胞アネルギーまたは消耗の回復／予防)および腫瘍部位で自然免疫活性化および／または炎症を誘発する薬剤の1以上と共に用いられ得る。

【0153】

特定の態様において、TNFおよびTNFRファミリー分子(例えば、OX40)などの免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体は、対象がBRAF V600変異陽性であれば、BRAF阻害剤と共に対象に投与される。

【0154】

特定の態様において、TNFおよびTNFRファミリー分子(例えば、OX40)などの免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体は、アンタゴニスト抗PDL1抗体、アンタゴニスト抗PDL1抗体、アンタゴニスト抗CTL4抗体、アンタゴニスト抗LAG3抗体などの別の免疫刺激性抗体と共に投与され、抗OX40抗体は、別の免疫刺激性抗体と共に投与される。特定の態様において、併用療法剤は、アゴニスト抗OX40抗体およびアンタゴニスト抗PDL1抗体を含む。

10

【0155】

本明細書に記載の方法に用いるための好適なPD-1アンタゴニストとしては、リガンド、抗体(例えば、モノクローナル抗体および二重特異性抗体)および多価薬剤が挙げられるが、これに限定されない。一態様において、PD-1アンタゴニストは、融合タンパク質、例えば、AMP-244のようなFc融合タンパク質である。一態様において、PD-1アンタゴニストは、抗PD-1または抗PD-L1抗体である。抗PD-1抗体の例は、ニボルマブ(BMS-936558)またはWO2006/121168に記載する抗体17D8、2D3、4H1、5C4、7D3、5F4および4A11のCDRまたは可変領域を含む抗体である。特定の態様において、抗PD1抗体は、WO2012/145493に記載のMK-3475(ランプロリズマブ)；およびWO2012/145493に記載のAMP-514である。さらに既知PD-1抗体および他のPD-1阻害剤は、WO2009/014708、WO03/099196、WO2009/114335、WO2011/066389、WO2011/161699、WO2012/145493、米国特許第7,635,757号および同第8,217,149号および米国特許公報第2009/0317368号に記載のものを含む。WO2013/173223に記載の抗PD-1抗体のいずれも使用し得る。これらの抗体のいずれかと、PD-1と結合について競合するおよび／またはPD-1上の同じエピトープに結合する抗PD-1抗体も併用療法に使用し得る。PD-1受容体を標的とする別のアプローチは、AMP-224と呼ばれる、IgG1のFc部分に融合したPD-L2(B7-DC)の細胞外ドメインで構成される組換えタンパク質である。特定の態様において、抗体は、上記の抗体と少なくとも約90%の可変領域アミノ酸配列同一性を有する。

20

【0156】

特定の態様において、TNFおよびTNFRファミリー分子(例えば、OX40)などの免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体を、それぞれ配列番号16および17に示す配列を含む重鎖および軽鎖、またはその抗原結合フラグメントおよび変異体を含む、ニボルマブと併用して用いられる。特定の態様において、抗体は、ニボルマブの重鎖および軽鎖CDRまたはその変異体を有する。従って、一態様において、抗体は、配列番号18に記載の配列を有するニボルマブのVHのCDR1、CDR2およびCDR3ドメイン、ならびに配列番号19に記載の配列を有するニボルマブのVLのCDR1、CDR2およびCDR3ドメインを含む。特定の態様において、抗体は、それぞれ配列番号20-22に記載の配列を含むCDR1、CDR2およびCDR3ドメイン、ならびにそれぞれ配列番号23-25に記載の配列を含むCDR1、CDR2およびCDR3ドメインを含む。特定の態様において、抗体は、それぞれ配列番号18および／または配列番号19に記載のアミノ酸配列を含むVHおよび／またはVL領域を含む。特定の態様において、抗体は、配列番号18および／または配列番号19と少なくとも約90%、例えば少なくとも約90%、95%または99%の可変領域同一性を有する。

30

【0157】

40

50

抗 P D - L 1 抗体の例としては、B M S - 9 3 6 5 5 9 (W O 2 0 0 7 / 0 0 5 8 7 4 および米国特許第 7 , 9 4 3 , 7 4 3 号で 1 2 A 4 と称される) または P C T 公開 W O 0 7 / 0 0 5 8 7 4 および U S 特許 7 , 9 4 3 , 7 4 3 に記載される、 3 G 1 0 、 1 2 A 4 、 1 0 A 5 、 5 F 8 、 1 0 H 1 0 、 1 B 1 2 、 7 H 1 、 1 1 E 6 、 1 2 B 7 および 1 3 G 4 の C D R または可変領域を含む抗体が挙げられる。特定の態様において、抗 P D - L 1 抗体は、 M E D I 4 7 3 6 (抗 B 7 - H 1 としても公知) 、 M P D L 3 2 8 0 A (R G 7 4 4 6 としても公知) 、 M S B 0 0 1 0 7 1 8 C (W O 2 0 1 3 / 7 9 1 7 4) または r H i g M 1 2 B 7 である。 W O 2 0 1 3 / 1 7 3 2 2 3 、 W O 2 0 1 1 / 0 6 6 3 8 9 、 W O 2 0 1 2 / 1 4 5 4 9 3 、 米国特許第 7 , 6 3 5 , 7 5 7 号および同第 8 , 2 1 7 , 1 4 9 号および米国公報第 2 0 0 9 / 1 4 5 4 9 3 号に記載の抗 P D - L 1 抗体のいずれも使用し得る。

10

【 0 1 5 8 】

抗 C T L A - 4 抗体の例としては、ヤーボイ（商標）（イピリムマブまたは P C T 公開 W O 0 1 / 1 4 4 2 4 に記載の抗体 1 0 D 1 ）、トレメリムマブ（以前はチシリムマブ、 C P - 6 7 5 , 2 0 6 ）または次の文献： W O 9 8 / 4 2 7 5 2 ; W O 0 0 / 3 7 5 0 4 ; 米国特許第 6 , 2 0 7 , 1 5 6 号 ; Hurwitz et al ., (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. US A 95(17):10067-10071; Camacho et al ., (2004) J. Clin. Oncology 22(145): Abstract No. 2505 (抗体 C P - 6 7 5 2 0 6) ; および、 Mokyr et al ., (1998) Cancer Res. 58 :5301-5304 のいずれかに記載の抗 C T L A - 4 抗体が挙げられる。 W O 2 0 1 3 / 1 7 3 2 2 3 に記載の抗 C T L A - 4 抗体のいずれも使用し得る。

20

【 0 1 5 9 】

特定の態様において、免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体は、イピリムマブと組み合わせて用いられる。特定の態様において、抗体は、イピリムマブの重鎖および軽鎖 C D R または可変領域を有する。従って、一態様において、抗体は、配列番号 2 6 に記載の配列を有するイピリムマブの V H の C D R 1 、 C D R 2 および C D R 3 ドメイン、ならびに配列番号 2 7 に記載の配列を有するイピリムマブの V L の C D R 1 、 C D R 2 および C D R 3 ドメインを含む。特定の態様において、抗体は、配列番号 2 8 - 3 0 のそれぞれに記載の配列を含む C D R 1 、 C D R 2 および C D R 3 ドメイン、ならびに配列番号 3 1 - 3 3 のそれぞれに記載の配列を含む C D R 1 、 C D R 2 および C D R 3 ドメインを含む。特定の態様において、抗体は、配列番号 2 6 および / または配列番号 2 7 のそれぞれに記載のアミノ酸配列を含む V H および / または V L 領域を含む。特定の態様において、抗体は、配列番号 2 6 または配列番号 2 7 と少なくとも約 9 0 % 、例えば少なくとも約 9 0 % 、 9 5 % または 9 9 % の可変領域同一性を有する。

30

【 0 1 6 0 】

抗 L A G 3 抗体の例としては、米国特許公開 U S 2 0 1 1 / 0 1 5 0 8 9 2 、 W O 1 0 / 1 9 5 7 0 および W O 2 0 1 4 / 0 0 8 2 1 8 に記載の、抗体 2 5 F 7 、 2 6 H 1 0 、 2 5 E 3 、 8 B 7 、 1 1 F 2 または 1 7 E 5 の C D R または可変領域を含む抗体が挙げられる。一態様において、抗 L A G - 3 抗体は B M S - 9 8 6 0 1 6 である。使用できる他の当技術分野で認識される抗 L A G - 3 抗体としては、 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 に記載の I M P 7 3 1 および I M P - 3 2 1 が挙げられる。

40

【 0 1 6 1 】

特定の態様において、本明細書に記載の治療抗体の組合せを、薬学的に許容される担体中の単一組成物として同時に、または薬学的に許容される担体中の各抗体を用いる別々の組成物として逐次的に投与してよい。別の態様において、治療抗体の組合せを逐次的に投与し得る。さらに、併用療法の 2 以上の用量を逐次的に投与する場合、逐次投与の順番は、各投与時に逆でも同じ順番のままでよく、逐次投与を、同時投与または任意のこれらの組合せと組み合わせ得る。

【 0 1 6 2 】

特定の態様において、免疫系の刺激により利益を受け得る疾患、例えば、癌または感染

50

性疾患を有する対象を、該対象に免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体および免疫腫瘍学的薬剤を投与することにより処置する。免疫腫瘍学的薬剤の例としては、CD137(4-1BB)アゴニスト(例えば、ウレルマブまたはPFS-05082566(WO12/32433)などのアゴニストCD137抗体)；GITRアゴニスト(例えば、アゴニスト抗GITR抗体)、CD40アゴニスト(例えば、アゴニストCD40抗体)；CD40アンタゴニスト(例えば、ルカツムマブ(HCD122)などのアンタゴニストCD40抗体、ダセツズマブ(SGN-40)、CP-870,893またはChillob7/4)；CD27アゴニスト(例えば、バルリルマブ(CDX-1127)などのアゴニストCD27抗体)、MGA271(B7H3に対して)(WO11/109400))；KIRアンタゴニスト(例えば、リリルマブ)；IDOアンタゴニスト(例えば、INC-B-024360(WO2006/122150、WO07/75598、WO08/36653、WO08/36642)、インドキシモド、NLG-919(WO09/73620、WO09/1156652、WO11/56652、WO12/142237)またはF001287)；トール様受容体アゴニスト(例えば、TLR2/4アゴニスト(例えば、カルメット・グラン桿菌)；TLR7アゴニスト(例えば、Hiltonolまたはイミキモド)；TLR7/8アゴニスト(例えば、レシキモド)；あるいはTLR9アゴニスト(例えば、CpG7909))；および、TGF-阻害剤(例えば、GC1008、LY2157299、TEW7197またはIMC-TR1)が挙げられる。

【0163】

要すれば、唯一の免疫療法剤としての免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体、または該アゴニスト抗体と1以上のさらなる免疫治療抗体(例えば、抗CTLA-4および/または抗PD-1および/または抗PD-L1および/または抗LAG-3遮断)の組合せを、癌性細胞、精製腫瘍抗原(組換えタンパク質、ペプチドおよび炭水化物分子を含む)、細胞および免疫刺激サイトカインをコードする遺伝子を遺伝子導入された細胞のような免疫原性剤とさらに組み合わせ得る(He et al. (2004) J. Immunol. 173:4919-28)。使用できる腫瘍ワクチンの非限定的例としては、gp100、MAGE抗原、Trp-2、MART1および/またはチロシナーゼのペプチドのような黒色腫抗原のペプチドまたはサイトカインGM-CSFを発現するように遺伝子導入された腫瘍細胞(以下にさらに記載)が挙げられる。免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体および1以上のさらなる抗体(例えば、CTLA-4および/またはPD-1および/またはPD-L1および/またはLAG-3遮断)の組合せを、さらに標準癌処置と組み合わせてもよい。例えば、免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体および1以上のさらなる抗体(例えば、CTLA-4および/またはPD-1および/またはPD-L1および/またはLAG-3遮断)の組合せを、化学療法レジメンと効率的に組み合わせ得る。これらの例において、本組合せと共に投与する他の化学療法剤の用量を低減することができる(Mokyr et al. (1998) Cancer Research 58: 5301-5304)。例えば、このような組合せは、免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体と、さらなる抗体(例えば、抗CTLA-4抗体および/または抗PD-1抗体および/または抗PD-L1抗体および/または抗LAG-3抗体)を伴うかまたは伴わず、さらに黒色腫の処置のためのダカルバジンまたはインターロイキン-2(IL-2)との組合せを含み得る。免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体とCTLA-4および/またはPD-1および/またはPD-L1および/またはLAG-3遮断を伴いまたは伴わない組合せとの相乗性をもたらし得る他の併用療法は、放射線、手術またはホルモン遮断を含む。これらのプロトコールの各々は、宿主における腫瘍抗原の源を創出する。血管形成阻害剤も、免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体とCTLA-4および/またはPD-1および/またはPD-L1および/またはLAG-3遮断を伴いまたは伴わない組合せとの相乗性をもたらし得る他の併用療法は、放射線、手術またはホルモン遮断を含む。これらのプロトコールの各々は、宿主における腫瘍抗原の源を創出する。

10

20

30

40

50

A G - 3 遮断との組合せと組み合わせ得る。血管形成の阻害は腫瘍細胞死をもたらし、これが宿主抗原提示経路に腫瘍抗原の元を供給し得る。

【 0 1 6 4 】

特定の態様において、免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体は、唯一の免疫療法剤として使用できるか、または抗OX40抗体とCTLA-4および/またはPD-1および/またはPD-L1および/またはLAG-3遮断抗体との組合せも、FcまたはFc受容体発現エフェクター細胞を腫瘍細胞に標的化させる二重特異性抗体とも組み合わせて使用できる（例えば、米国特許第5,922,845号および同第5,837,243号参照）。二重特異性抗体を、2個の別々の抗原を標的化するために用い得る。これらの応答のT細胞アームは、免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体とCTLA-4および/またはPD-1および/またはPD-L1および/またはLAG-3遮断薬の組合せの使用により増強され得る。

10

【 0 1 6 5 】

別の例において、免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体は、唯一の免疫療法剤として使用できるか、または免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体とさらなる免疫刺激剤、例えば、アンタゴニスト抗CTLA-4抗体および/またはアンタゴニスト抗PD-1抗体および/またはアンタゴニスト抗PD-L1抗体および/またはアンタゴニストLAG-3剤（例えば、抗体）との組合せは、リツキサン（登録商標）（リツキシマブ）、ハーセプチノン（登録商標）（トラスツズマブ）、ベキサール（登録商標）（トシツモマブ）、ゼヴァリン（登録商標）（イブリツモマブ）、キャンパス（登録商標）（アレムツズマブ）、Lymphocide（登録商標）（エプラツズマブ）、アバスチン（登録商標）（ベバシズマブ）およびタルセバ（登録商標）（エルロチニブ）などのような抗新生物抗体と組み合わせて使用できる。例として、理論に縛られることを望まないが、抗癌抗体または毒素にコンジュゲートした抗癌抗体での処置は癌細胞死（例えば、腫瘍細胞）を起こすことができ、これが、免疫刺激剤（例えば、アンタゴニストCTLA-4、PD-1、PD-L1またはLAG-3剤、例えば、抗体）が介在する免疫応答を増強し得る。例示的態様において、過増殖性疾患（例えば、癌腫瘍）の処置は、同時または逐次的または任意のこれらの組み合わせでの、抗癌剤（例えば、抗体）と、免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体と所望によりさらなる免疫刺激剤、例えば、アンタゴニスト抗CTLA-4および/または抗PD-1および/または抗PD-L1および/または抗LAG-3剤（例えば、抗体）との組合せを含んでよく、これは、宿主による抗腫瘍免疫応答を増強する。

20

【 0 1 6 6 】

腫瘍は、多様な機序により宿主免疫監視を逃れる。これらの機序の多くが、腫瘍により発現され、免疫抑制性であるタンパク質の不活性化により克服され得る。これらは、とりわけTGF- β （Kehrl et al. (1986) J. Exp. Med. 163: 1037-1050）、IL-10（Howard & O'Garra (1992) Immunology Today 13: 198-200）およびFasリガンド（Hahne et al. (1996) Science 274: 1363-1365）を含む。これらの各々に対する抗体を、抗体のようなさらなる免疫刺激剤、例えば、アンタゴニスト抗CTLA-4および/または抗PD-1および/または抗PD-L1および/または抗LAG-3剤を伴いまたは伴わずに、免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体とさらに組み合わせて使用して、免疫抑制剤の作用を逆転し、宿主による腫瘍免疫応答を支持し得る。

30

【 0 1 6 7 】

宿主免疫応答性を活性化するために用い得る他の薬剤（例えば、抗体）を、アンタゴニスト抗CTLA-4および/または抗PD-1および/または抗PD-L1および/または抗LAG-3抗体のようなさらなる免疫刺激剤を伴いまたは伴わずに、免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体と組み合わせて使用できる。これらは、DC機能および抗原提示を活性化する樹状細胞の表面上の分子を含む。抗CD40抗体（Ridge et al., supra）を、免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体および所望によりさらなる免疫刺激剤、例えば、抗CTLA-4および/または抗PD-1および/または抗PD-L1および/または抗LAG-3剤、例えば、抗体と共に使用できる。T細胞共刺激

40

50

性分子に対する他の活性化抗体 (Weinberg et al., supra, Melero et al., supra, Hutloff et al., supra) もまた、T 細胞活性化のレベルを高めるために提供し得る。

【 0 1 6 8 】

上記のように、骨髄移植が、造血起源の多様な腫瘍の処置に現在使用されている。免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体単独または CTLA - 4 および / または PD - 1 および / または PD - L1 および / または LAG - 3 遮断との組合せを、ドナーに移植した腫瘍特異的 T 細胞の有効性を高めるために使用できる。

【 0 1 6 9 】

いくつかの実験的処置プロトコールは、腫瘍に対する抗原特異的 T 細胞のために、エクスピボ活性化および抗原特異的 T 細胞の増殖およびこれらの細胞のレシピエントへの養子移入を伴う (Greenberg & Riddell, supra)。これらの方法はまた、CMV のような感染因子に対する T 細胞応答の活性化にも使用できる。さらなる免疫刺激療法剤、例えば、アンタゴニスト抗 CTLA - 4 および / または抗 PD - 1 および / または抗 PD - L1 および / または抗 LAG - 3 抗体を伴うまたは伴わない、免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体の存在下のエクスピボ活性化は、養子移入 T 細胞の頻度および活性を增加することが期待され得る。

10

【 0 1 7 0 】

本明細書に記載の免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体および組み合わせ抗体療法剤を、照射、化学療法剤 (例えば、カンプトテシン (CPT - 11)、5 - フルオロウラシル (5 - FU)、シスプラチニン、ドキソルビシン、イリノテカン、パクリタキセル、ゲムシタビン、シスプラチニン、パクリタキセル、カルボプラチニン - パクリタキセル (タキソール)、ドキソルビシン、5 - FU またはカンプトテシン + apot21 / TRAIL (6 X コンボ) を使用)、1 以上のプロテアソーム阻害剤 (例えば、ボルテゾミブまたは MG132)、1 以上の Bcl - 2 阻害剤 (例えば、BH3I - 2' (bcl - x1 阻害剤)、インドールアミンジオキシゲナーゼ - 1 阻害剤 (例えば、INC B24360、インドキシモド、NLG - 919 または F001287)、AT - 101 (R - (-) - ゴシポール誘導体)、ABT - 263 (小分子)、GX - 15 - 070 (オバトクラックス) または MCL - 1 (骨髄白血病細胞分化タンパク質 - 1) アンタゴニスト)、iAP (アポトーシスタンパク質阻害因子) アンタゴニスト (例えば、smac7、smac4、小分子 smac 模倣剤、合成 smac ペプチド (Fulda et al., Nat Med 2002;8:808-15 参照)、ISIIS 23722 (LY2181308) または AEG - 35156 (GEM - 640))、HDAC (ヒストンデアセチラーゼ) 阻害剤、抗 CD20 抗体 (例えば、リツキシマブ)、血管形成阻害剤 (例えば、ベバシズマブ)、抗血管形成因子ターゲティング VEGF および VEGFR (例えば、アバスチン)、合成トリテルペノイド (Hyer et al., Cancer Research 2005;65:4799-808 参照)、c - FLIP (細胞 FLICE - 阻害性タンパク質) モジュレーター (例えば、PPAR (ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体) の天然および合成リガンド、5809354 または 5569100)、キナーゼ阻害剤 (例えば、ソラフェニブ)、トラスツズマブ、セツキシマブ、テムシロリムス、ラパマイシンおよびテムシロリムスのような mTOR 阻害剤、ボルテゾミブ、JAK2 阻害剤、HSP90 阻害剤、PI3K - AKT 阻害剤、レナリドミド、GSK3 阻害剤、IAP 阻害剤 および / または 遺伝毒性薬物のようなさらなる療法剤と組み合わせて (例えば、同時にまたは別々に) 使用できる。

20

30

【 0 1 7 1 】

本明細書に記載の免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体および組み合わせ抗体療法剤を、1 以上の抗増殖性細胞毒性薬剤と組み合わせてさらに使用できる。抗増殖性細胞毒性薬剤として用い得る化合物クラスは、次のものを含むが、これらに限定されない：

40

50

アルキル化剤 (窒素マスター、エチレンイミン誘導体、アルキルスルホネート、ニトロソウレア類およびトリアゼンを含むが、これらに限定されない)：ウラシルマスター、クロルメチニン、シクロホスファミド (シトキサン (商標))、フォスファミド、メルファラン、クロラムブシリ、ピポブロマン、トリエチレンメラミン、トリエチレンチオホスホ r

アミン、プスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジンおよびテモゾロミド。

代謝拮抗剤(葉酸アンタゴニスト、ピリミジン類縁体、プリンアナログおよびアデノシンデアミナーゼ阻害剤を含むが、これらに限定されない)：メトトレキサート、5-フルオロウラシル、フロクスウリジン、シタラビン、6-メルカブトプリン、6-チオグアニン、フルダラビンホスフェート、ペントスタチンおよびゲムシタビン。

【0172】

タキサン類、パクリタキセル(パクリタキセルはタキソール(商標)として市販)、ドセタキセル、ディスコデルモライド(DDM)、ジクチオスタチン(DCT)、ペロルシドA、エポチロン類、エポチロンA、エポチロンB、エポチロンC、エポチロンD、エポチロンE、エポチロンF、フラノエポチロンD、デスオキシエポチロンB1、[17]-デヒドロデスオキシエポチロンB、[18]デヒドロデスオキシエポチロンB、C12,13-シクロプロピル-エポチロンA、C6-C8架橋エポチロンA、trans-9,10-デヒドロエポチロンD、cis-9,10-デヒドロエポチロンD、16-デスマチルエポチロンB、エポチロンB10、ディスコデルモライド、パツピロン(EPO-906)、KOS-862、KOS-1584、ZK-EPO、ABJ-789、XAA296A(ディスコデルモライド)、TZT-1027(ソブリドチン)、ILX-651(塩酸タシドチン)、ハリコンドリンB、メシリル酸エリブリン(E-7389)、ヘミアステリン(HTI-286)、E-7974、クリプトフィシン、LY-355703、マイタンシノイド免疫複合体(DM-1)、MKC-1、ABT-751、T1-38067、T-900607、SB-715992(イスピネシブ)、SB-743921、MK-0731、STA-5312、エリュテロビン、17ベータ-アセトキシ-2-エトキシ-6-オキソ-B-ホモ-エストラ-1,3,5(10)-トリエン-3-オール、シクロストレプチン、イソラウリマライド、ラウリマライド、4-エピ-7-デヒドロキシ-14,16-ジデメチル-(+)-ディスコデルモライドおよびクリプトチロン1と、さらに当技術分野で公知の他の微小管安定化剤を含むが、これらに限定されない、抗増殖剤。

【0173】

免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体と組み合わせてまたはその前に異常に増殖性の細胞を静止状態にすることが望ましい場合、17a-エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、プレドニゾン、フルオキシメステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、テストラクトン、酢酸メゲストロール、メチルプレドニゾロン、メチル-テストステロン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、クロロトリニアセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、エストラムスチン、酢酸メドロキシプロゲステロン、リュープロリド、フルタミド、トレミフェン、ゾラデックス(商標)のようなホルモン剤およびステロイド剤(合成類縁体を含む)も患者に投与し得る。本明細書に記載の方法または組成物を用いるとき、抗模倣薬(antimimetics)のような臨床現場で腫瘍増殖または転移の制御に使用される他の薬剤も、所望により投与してよい。

【0174】

特定の態様において、免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体(例えば、OX40.21などの抗OX40抗体)は、癌、例えば結腸直腸癌または膀胱癌を有する患者にニボルマブと組み合わせて(同時にまたは別個に)投与される。

【0175】

特定の態様において、免疫刺激受容体に特異的に結合するアゴニスト抗体(例えば、OX40.21などの抗OX40抗体)は、癌、例えば卵巣癌、膀胱癌または前立腺癌を有する患者にイピリムマブと組み合わせて(同時にまたは別個に)投与される。

【0176】

化学療法剤の安全かつ有効な投与の方法は当業者に公知である。さらに、それらの投与は、標準的文献に記載されている。例えば、化学療法剤の多くの投与は、Physicians' Desk Reference(PDR)、例えば、1996年版(Medical Economics Company, Montvale, N.J. 07645-1742, USA)に記載されており、その開示内容を引用により本明細書に包含させる

10

20

30

40

50

。

【0177】

化学療法剤（複数可）および／または放射線治療を、当技術分野で周知の治療プロトコールに従って適用できる。化学療法剤（複数可）および／または放射線治療の投与が、処置すべき疾患および該疾患に対する化学療法剤および／または放射線治療の既知効果により変わり得ることは当業者には明らかである。また、熟練した臨床医の知識により、治療プロトコール（例えば、投与量および投与回数）は、患者に投与された療法剤で観察される効果の観点および投与された療法剤に対する疾患の観察される応答の観点により変わり得る。

【0178】

10

I I . 免疫刺激受容体に結合するアゴニスト抗体

本明細書に記載の方法における使用に適する免疫刺激受容体に結合するアゴニスト抗体（併用療法剤を含む）としては、新たに開発されたアゴニスト抗体、ならびに当技術分野で公知のアゴニスト抗体（該抗体と競合または該抗体と同じエピトープに結合する抗体を含む）が挙げられる。免疫刺激受容体を標的とする新しいアゴニスト抗体は、標準的な抗体産生およびスクリーニング技術を用いて取得でき、当分野で認められたアッセイを用いてアゴニスト活性を試験できる。

【0179】

特定の態様において、本明細書に記載の方法における使用に適するアゴニスト抗体は、免疫刺激受容体およびそれらの下流シグナル伝達経路に結合して活性化し、それにより免疫応答を刺激する。ある態様では、本明細書に記載の方法で使用するための免疫刺激受容体に結合するアゴニスト抗体は、“フック効果”を示し、ここで、抗体のほぼ飽和の濃度または飽和濃度（例えば、80%を超えるROをもたらす濃度）は、機能的インビトロ（例えば、サイトカイン産生、増殖アッセイ、受容体の表面発現）および／またはインビボアッセイ（例えば、抗腫瘍効果）でROが80%未満になる濃度と比較して効力が低下した。

20

【0180】

ある態様において、アゴニスト抗体は、共刺激受容体、例えば腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー（TNFRSF）のメンバー、ICOS（CD278）、CD28、LIGHT、CD40L、TIM1、SLAM、CD1、CD2、CD226、LFA-1（CD11A、CD18）、CD5、CD7、CD30、CD54、CD97、CD154、CD160、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKP80およびTGF-からなる群より選択される共刺激受容体に結合する。ある態様において、本明細書に記載の方法において使用するための共刺激受容体に結合するアゴニスト抗体は、“フック効果”を示す。

30

【0181】

ある態様において、アゴニスト抗体は、TNFRSFのメンバー、例えば、TNFR1、TNFR2、HVEM、LT-R、OX40（CD134/TNFRSF4）、CD27（TNFRSF7）、CD40、FAS、DCR3、CD30、4-1BB、TRAILR1、TRAILR2、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、FN14、TACI、BAFFR、BCMA、GITR、TROY、DR3（死受容体3）、DR6（死受容体6）、XEDAR（エクトジスプラシンA2受容体）およびNGFRからなる群より選択される受容体に結合する。ある態様において、本明細書に記載の方法に使用するためのTNFRSFのメンバーに結合するアゴニスト抗体は、“フック効果”を示す。

40

【0182】

ある態様、アゴニスト抗体は、OX40、例えば、“フック効果”を示すアゴニスト抗体に特異的に結合する。アゴニスト抗体の例は、MED16469、MED10562、PF-04518600、MOXR0916、GSK3174998、RG-7888（vonlerolizumab）、INCAGN-1949および

50

WO 2016 / 196228 (例えば、OX40.21) ; WO / 1995 / 012673 ; WO 199942585 ; WO / 2014 / 148895 ; WO 15153513 ; WO 15153514 ; WO / 2013 / 038191 ; WO 2016057667 ; WO 03106498 ; WO 12027328 ; WO 13028231 ; WO 2016200836 ; WO 17063162 ; WO 17134292 ; WO 17096179 ; WO 17096281 ; WO 17096182 に記載の抗体 (各々の内容は引用によりその全体を本明細書に包含される) である。ある態様において、アゴニスト抗OX40抗体は、以下の特徴を示す :

(a) 例えばFACSにより測定して、例えば1nM以下 (例えば、0.01nM~1nM) のEC₅₀で膜結合ヒトOX40に結合する ;

(b) 例えばFACSにより測定して、例えば10nM以下 (例えば、0.01nM~10nM) のEC₅₀でカニクイザルOX40、例えば、膜結合カニクイザルOX40に結合する ;

(c) 例えばBIACORE (登録商標) SPR分析により測定して、例えば10nM以下 (例えば、0.01nM~10nM) のKDで可溶性ヒトOX40に結合する ;

(d) (i) OX40発現T細胞におけるIL-2および/またはIFN- γ 産生の増加および/または (ii) T細胞増殖の増強によって証明されるように、T細胞活性化を誘導または増強する ; ならびに

(e) 例えば、hOX40-293細胞を用いたアッセイにおいて、例えばFACSにより測定される1nM以下のEC₅₀でOX40リガンドのOX40への結合を阻害する。

【0183】

ある態様において、アゴニスト抗OX40抗体は、Fc受容体、例えばFc受容体に結合する。

【0184】

ある態様において、アゴニスト抗OX40抗体は、多価架橋を介してT細胞活性化を誘導または増強する。

【0185】

ある態様において、アゴニスト抗OX40抗体は、例えば腫瘍において、例えば、T_{eff}細胞を活性化し、T_{reg}細胞によるTエフェクター細胞の抑制を制限し、腫瘍T_{reg}細胞を枯渇および/または阻害し、ならびに/あるいはNK細胞を活性化することにより、免疫応答を刺激または増強し得る。例えば、アゴニスト抗OX40抗体は、例えば、サイトカイン (例えば、IL-2およびIFN- γ) 分泌の増強および/または増殖の増強により証明されるように、T_{eff}細胞を活性化または共刺激し得る。特定の態様において、アゴニスト抗OX40抗体は、例えば、初代ヒトT細胞またはヒトOX40を発現するT細胞で測定して、IL-2分泌を50%、100% (すなわち、2倍)、3倍、4倍、5倍以上、場合により最大10倍、最大30倍、最大100倍まで増加させる。特定の態様において、アゴニスト抗OX40抗体は、例えば、初代ヒトT細胞またはヒトOX40を発現するT細胞で測定して、IFN- γ 分泌を50%、100% (すなわち、2倍)、3倍、4倍、5倍以上、場合により最大10倍、最大30倍、最大100倍まで増加させる。

【0186】

ある態様において、アゴニスト抗OX40抗体は、ヒト補体のC1q成分に結合する。いくつかの態様では、アゴニスト抗OX40抗体は、活性化されたCD4 $^{+}$ T細胞のNK細胞介在性溶解を誘導する。いくつかの態様において、アゴニスト抗OX40抗体は、OX40発現細胞のマクロファージ介在性食作用を促進する。いくつかの態様において、アゴニスト抗OX40抗体は、調節性T細胞介在性のCD4 $^{+}$ T細胞増殖の抑制を阻害する。

【0187】

ある態様において、アゴニスト抗OX40抗体は、ヒトおよびカニクイザルOX40の両方に結合する。

10

20

30

40

50

【0188】

ある態様において、アゴニスト抗OX40抗体は、ヒトOX40において、配列D V V S S K P C K P C T W C N L R（配列番号15）の全部または一部に結合する。

【0189】

特定の態様において、本明細書に記載の方法で用いられるアゴニスト抗OX40抗体はOX40.21である。OX40.21の重鎖および軽鎖配列、可変領域配列およびCDR配列をいかに示す。

【0190】

【表2】

表2. OX40.21配列のまとめ

10

配列番号	OX40.21配列	
5	VHCDR1	SYAMY
6	VHCDR2	AIDTDAGTFYADSVRG
7	VHCDR3	LGEFYFFDY
8	VLCDR1	RASQSVSSYLA
9	VLCDR2	DASN RAT
10	VLCDR3	QQRSNWPPT
11	VH	EVQLVQSGGLVQPGGSLRLSCAGSGFTFSSYAMYWVRQAPGKGLE WVSAIDTDAGTFYADSVRGRTFISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVY FCARLGEGYFFDYWGQGTLTVSS
12	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WYQQKPGQAPRLLI YDASN RATGIPARFSGSGSGTDFLTISLEPEDFAVYYCQQRSNWPP T FGGGT KVEIK
13	HC	EVQLVQSGGLVQPGGSLRLSCAGSGFTFSSYAMYWVRQAPGKGL EWVSAIDTDAGTFYADSVRGRTFISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAV YFCARLGEGYFFDYWGQGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSS VVTPSSSLGTQTYICNVN H KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEL LGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVV DVSHEDPEV KFN WYVDGVEVHN A KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
14	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WYQQKPGQAPRLLI YDASN RATGIPARFSGSGSGTDFLTISLEPEDFAVYYCQQRSNWPP PTFGGGT KVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL SKADYEKH K VYACEVTHQGLSSPVT KSFNR GEC

20

30

40

【0191】

従って、ある態様において、抗OX40抗体は、それぞれ配列番号11および12の可変重鎖および可変軽鎖にある3つの可変重鎖CDRおよび3つの可変軽鎖CDRを含む。

【0192】

ある態様において、抗OX40抗体は、それぞれ配列番号5～7を含む重鎖CDR1、CDR2およびCDR3配列、ならびに／またはそれぞれ配列番号8～10を含む軽鎖C

50

D R 1、 C D R 2 および C D R 3 配列を含む。

【 0 1 9 3 】

ある態様において、抗 O X 4 0 抗体は、それぞれ配列番号 5 ~ 7 からなる重鎖 C D R 1 、 C D R 2 および C D R 3 配列、ならびに / またはそれぞれ配列番号 8 ~ 1 0 からなる軽鎖 C D R 1 、 C D R 2 および C D R 3 配列を含む。

【 0 1 9 4 】

ある態様において、抗 O X 4 0 抗体は、それぞれ配列番号 1 1 および 1 2 に記載の重鎖および軽鎖可変領域配列を含む。

【 0 1 9 5 】

ある態様において、抗 O X 4 0 抗体は、それぞれ配列番号 1 3 および 1 4 に記載の重鎖配列および軽鎖配列を含む。 10

【 0 1 9 6 】

免疫刺激受容体に結合するアゴニスト抗体の例としては、抗 4 - 1 B B 抗体（例えば、ウレルマブ（ B M S - 6 6 3 5 1 3 ）および P F - 0 5 0 8 2 5 6 6 ）、抗 G I T R 抗体（例えば、 T R X 5 1 8 、 M K - 4 1 6 6 、 M K - 1 2 4 8 、 G W N 3 2 3 および W O 2 0 1 7 0 8 7 6 7 8 に記載の抗体、その内容全体は引用により本明細書中に包含される）、抗 C D 2 7 抗体（例えば、バルリルマブ（ C D X - 1 1 2 7 ））、抗 I C O S 抗体（例えば、 M E D I - 5 7 0 、 G S K 3 3 5 9 6 0 9 、 J T X - 2 0 1 1 ）、抗 D R 3 抗体（例えば、 P T X - 2 5 ）、および抗 C D 4 0 抗体（例えば、 C P - 8 7 0 , 8 9 3 、ダセツズマブ、 C h i L o b 7 / 4 、ルカツムマブ、 A P X 0 0 5 M 、 A D C - 1 0 1 3 、 J N J - 6 4 4 5 7 1 0 7 、 S E A - C D 4 0 ）、ならびにこれらの抗体と同じエピトープと競合および / または結合する抗体が挙げられる。 20

【 0 1 9 7 】

好ましくは、アゴニスト抗体は、高親和性で、例えば、with a K_D of $1 0 ^{-7}$ M 以下、 $1 0 ^{-8}$ M 以下、 $1 0 ^{-9}$ M 以下、 $1 0 ^{-10}$ M 以下、 $1 0 ^{-11}$ M 以下、 $1 0 ^{-12}$ M 以下、 $1 0 ^{-13}$ M から $1 0 ^{-7}$ M 、 $1 0 ^{-14}$ M から $1 0 ^{-7}$ M 、 $1 0 ^{-15}$ M から $1 0 ^{-7}$ M 、または $1 0 ^{-9}$ M から $1 0 ^{-7}$ M の K_D で免疫刺激受容体に結合する。

【 0 1 9 8 】

ある態様において、免疫刺激受容体に結合するアゴニスト抗体は、 I g G 1 、 I g G 2 、 I g G 3 、 I g G 4 またはそれらの変異体からなる群より選択される抗体である。特定の態様において、抗体は I g G 1 抗 O X 4 0 抗体、例えば O X 4 0 . 2 1 である。 30

【 0 1 9 9 】

特定の態様において、免疫刺激受容体に結合するアゴニスト抗体は、抗体の特性を変化させる修飾重鎖定常領域を含む。例えば、アゴニスト抗体は、非修飾重鎖定常領域を有する抗体と比較して抗体の活性を変化させる修飾重鎖定常領域を含み得る。したがって、いくつかの態様において、アゴニスト抗体は、エフェクター機能を増強する重鎖定常領域に修飾を有する。他の態様において、アゴニスト抗体は、エフェクター機能を低下させる重鎖定常領域に修飾を有する。 F c 領域の変更は、例えば、(a) 抗体依存性細胞介在性細胞毒性 (A D C C) の増加または減少、(b) 補体介在性細胞毒性 (C D C) の増加または減少、(c) C 1 q に対する親和性の増加または減少、および / または(d) 親 F c と比較して F c 受容体に対する親和性を増加または減少させる。これらの特徴を有する変異体 F c 領域を作製するために行うことができる特定の修飾（例えば、アミノ酸置換（複数可））は、当技術分野で周知であり、例えば、W O 2 0 1 6 / 1 9 6 2 2 8 にまとめられている。 40

【 0 2 0 0 】

ある態様において、免疫刺激受容体に結合するアゴニスト抗体は、ヒト抗体、ヒト化抗体またはキメラ抗体である。

【 0 2 0 1 】

ある態様において、免疫刺激受容体に結合するアゴニスト抗体は二重特異性抗体である。 50

【0202】

ある態様において、免疫刺激受容体に結合するアゴニスト抗体は、検出可能ラベル（例えば、放射性同位元素、蛍光標識、酵素および他の好適な抗体タグ）または抗癌剤（例えば、代謝拮抗剤、アルキル化剤、DNA副溝結合剤、DNAインターラーチャー、DNA架橋剤、ヒストン脱アセチラーゼ阻害剤、核輸出阻害剤、プロテアソーム阻害剤、トポイソメラーゼIまたはII阻害剤、ヒートショックタンパク質阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、抗生物質および抗有糸分裂剤）などの部分にコンジュゲートする免疫複合体である。ある態様において、免疫複合体は抗体・薬物コンジュゲート（ADC）である。

【0203】

I I I . 組成物

10

本発明はまた、本明細書に記載の方法において用いるための、薬学的に許容される担体と共に製剤された、組成物、例えば、免疫刺激受容体（例えば、OX40）に結合するアゴニスト抗体を含む医薬組成物も提供する。

【0204】

本明細書に記載の医薬組成物は、単剤療法としてまたは併用療法として、例えば、本明細書に記載の併用療法として投与することができる。例えば、併用療法は、少なくとも1つの他の抗癌剤および/またはT細胞刺激（例えば、活性化）剤と組み合わせた免疫刺激受容体に結合するアゴニスト抗体の投与を含み得る。併用療法で用い得る治療薬の例は、上記で詳細に説明されている。

【0205】

20

本明細書で用いる“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、コーティング剤、抗細菌薬および抗真菌薬、等張化剤ならびに吸収遅延剤などを含む。好ましくは、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。投与経路により、活性化合物、すなわち、抗体、免疫複合体または二重特異性分子を、該化合物を不活化し得る酸および他の天然条件から該化合物を保護する物質でコーティングし得る。

【0206】

本明細書に記載の医薬組成物は、1以上の薬学的に許容される塩を含み得る。“薬学的に許容される塩”は、親化合物の所望の生物学的活性を保持し、望ましくない毒性効果を何ら付与しない塩を意味する（例えば、Berge, S.M., et al. (1977) J. Pharm. Sci. 66:1-19）。このような塩の例は、酸付加塩および塩基付加塩を含む。酸付加塩は、塩酸塩、硝酸塩、リン酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、亜リン酸塩などのような非毒性無機酸ならびに脂肪族モノおよびジカルボン酸、フェニル置換アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、芳香族酸、脂肪族および芳香族スルホン酸などのような非毒性有機酸由来のものを含む。塩基付加塩は、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウムなどのようなアルカリ土類金属ならびにN,N'-ジベンジルエチレンジアミン、N-メチルグルカミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、プロカインなどのような非毒性有機アミン由来のものを含む。

30

【0207】

本明細書に記載の医薬組成物は、薬学的に許容される抗酸化剤も含み得る。薬学的に許容される抗酸化剤の例は、(1)アスコルビン酸、塩酸システィン、重硫酸ナトリウム、メタ重硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなどの水溶性抗酸化剤；(2)パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、レシチン、没食子酸プロピル、-トコフェロールなどの油溶性抗酸化剤；および、(3)クエン酸、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、ソルビトール、酒石酸、リン酸などの金属キレート剤を含み得る。

40

【0208】

本明細書に記載の医薬組成物に用い得る好適な水性および非水性担体の例には、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）およびそれらの好適な混合物、オリーブ油のような植物油、ならびにオレ

50

イン酸エチルのような注射用有機エステルを含む。適切な流動性を、例えば、レシチンのようなコーティング物質の使用により、分散製剤の場合必要な粒子径の維持により、そして界面活性剤の使用により維持できる。

【0209】

これらの組成物は、防腐剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤のようなアジュバントも含み得る。微生物の存在の予防は、上記の滅菌法および種々の抗細菌および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸などを含ませることの両者により確実にできる。組成物に糖、塩化ナトリウムなどのような等張剤を含ませることも望ましいことがある。さらに、注射用医薬形態の持続吸収は、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンのような吸収を遅延させる薬剤を含ませることにより達成し得る。

10

【0210】

薬学的に許容される担体は、滅菌水溶液または分散液および滅菌注射用溶液または分散液の即座の調製のための無菌粉末を含む。薬学的に活性物質のためのこのような媒体および薬剤の使用は当分野で知られる。ある常用の媒体または薬剤が活性化合物と非適合性ではない限り、本明細書に記載の医薬組成物におけるその使用が意図される。医薬組成物は防腐剤を含み得るか、または防腐剤を含まなくてよい。補足的活性化合物を組成物に包含させることができる。

【0211】

治療組成物は、一般的に製造および貯蔵条件下で、無菌かつ安定でなければならない。組成物を溶液、マイクロエマルジョン、リポソームまたは他の高薬物濃度に適する秩序構造として製剤できる。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコールなど）およびそれらの好適な混合物を含む、溶媒または分散媒体であり得る。適切な流動性を、例えば、レシチンのようなコーティング物質の使用により、分散製剤の場合必要な粒子径の維持によりおよび界面活性剤の使用により維持できる。多くの場合、組成物に等張剤、例えば、糖、マンニトール、ソルビトールのようなポリアルコールまたは塩化ナトリウムを包含させることができが好ましい。注射用組成物の持続吸収は、吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸塩およびゼラチンの包含により達成し得る。

20

【0212】

滅菌注射用溶液を、必要な量の活性化合物を、適切な溶媒に、必要に応じて上記成分の1個または組合せと共に包含して、次いで滅菌濾過して滅菌することにより製造できる。一般的に、分散剤は、活性化合物を、塩基性分散媒体および上記のものからの必要な他の成分を含む、滅菌媒体に包含させることにより製造する。滅菌注射用溶液を製造するための滅菌粉末の場合、好ましい製造法は、予め滅菌濾過した溶液からの活性成分とさらなる所望の成分の粉末を生産する、真空乾燥およびフリーズドライ(凍結乾燥)である。

30

【0213】

单一投与量形態を產生するために担体物質と組み合わせ得る活性成分の量は、処置すべき対象および特定の投与方法により変わる。单一投与量形態を產生するために担体物質と組み合わせ得る活性成分の量は、一般的に治療効果を生じる組成物の量である。一般的に、100%中、この量は、薬学的に許容される担体と組み合わせた約0.01パーセント～約99パーセントの活性成分、好ましくは約0.1パーセント～約70パーセント、最も好ましくは約1パーセント～約30パーセントの活性成分の範囲である。

40

【0214】

投与量レジメンは、最適な所望の応答（例えば、治療応答）が提供されるように調節する。例えば、1回ボーラスを投与してよく、数分割用量を長い時間をかけて投与してよくまたは治療状況の緊急度に従って、用量を徐々に減らし、または増やしてもよい。とりわけ、投与の容易さおよび投与量の均一さのために、非経腸組成物を投与量単位形態に製剤するのが有利である。本発明で用いる投与量単位形態は、処置すべき対象のための単位投与量として適する物理的に分割された単位であり、各単位は、必要な医薬担体と共に、所望の治療効果を生じるように計算された所定の量の活性化合物を含む。本明細書に記載の

50

投与量単位形態の仕様は、(a)活性化合物独自の特徴および達成すべき特定の治療効果、ならびに(b)個々の感受性に対するこのような活性化合物の調製における当技術分野に固有の制限、によって定められ、それらに直接的に依存する。免疫刺激受容体に結合するアゴニスト抗体(例えば、抗OX40抗体)の好適な投与量は、本明細書に記載の方法を用いて決定され得る。

【0215】

抗OX40抗体(例えば、OX40.21)投与用の投与量は、約0.0001~100mg/kg宿主体重、約0.01~10mg/kg宿主体重、約0.01~5mg/kg宿主体重、約0.1~1mg/kg宿主体重、約0.1~0.5mg/kg宿主体重、または約0.05~0.8mg/kg宿主体重の範囲である。例えば投与量は、0.2mg/kg体重、0.3mg/kg体重、0.5mg/kg体重、1mg/kg体重、3mg/kg体重、5mg/kg体重または10mg/kg体重であるか、または1~10mg/kg体重の範囲であり得る。特定の態様において、投与量は0.2mg/kgである。ある態様において、投与量は、0.25mg/kgである。他の態様において、投与量は、0.5mg/kgである。

10

【0216】

特定の態様において、抗OX40抗体および抗PD-1抗体または抗CTLA-4抗体との併用療法のために、抗体は、固定用量で投与され得る。従って、ある態様において、抗OX40抗体は、約25~約320mg、例えば約25~約160mg、約25~約80mg、約25~約40mg、約40~約320mg、約40~約160mg、約40~約80mg、約80~約320mg、約30~約160mg、または約160~約320mgの固定用量で投与される。一態様において、抗OX40抗体は、20mgまたは約20mgの用量で投与される。別の態様において、抗OX40抗体は、40mgまたは約40mgの用量で投与される。別の態様において、抗OX40抗体は、80mgまたは約80mgの用量で投与される。別の態様において、抗OX40抗体は、160mgまたは約160mgの用量で投与される。別の態様において、抗OX40抗体は、320mgまたは約320mgの用量で投与される。例示的処置レジメンは、週1回、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、月1回、3ヶ月に1回、4カ月に1回または3~6ヶ月に1回の投与を必要とする。

20

【0217】

ある態様において、抗PD-1抗体は、約100~300mgの固定用量で投与される。例えば、免疫腫瘍薬の投与量は、240mgまたは約240mg、360mgまたは約360mg、あるいは480mgまたは約480mgであり得る。特定の態様において、抗PD-1抗体の用量は、約0.0001~100mg/kg宿主体重の範囲、より通常には、0.01~5mg/kg宿主体重の範囲である。例えば、投与量は、0.3mg/kg体重または約0.3mg/kg体重、1mg/kg体重または約1mg/kg体重、3mg/kg体重または約3mg/kg体重、5mg/kg体重または約5mg/kg体重、10mg/kg体重または約10mg/kg体重あるいは1~10mg/kg体重の範囲である。ある態様において、抗PD-1抗体の投与量は、2週間に1回(Q2W)投与される240mgまたは約240mgである。この投与量は、比例して(1週間あたり120mg)長くまたは短く調整でき、例えば、360mgを3週間に1回(Q3W)または480mgを4週間に1回(Q4W)投与し得る。

30

【0218】

ある態様において、抗OX40抗体および抗PD-1抗体での併用用法のために、抗体は、固定用量で投与され得る。一態様において、抗OX40抗体および抗PD-1抗体は、少なくとも1回の投与サイクルで投与され、ここで、該サイクルは、12週間の期間であり、ここで、少なくとも1サイクルのそれぞれについて、抗OX40抗体の少なくとも1用量は、約1、3、10、20、40、50、80、100、130、150、180、200、240または280mgの固定用量で投与され、抗PD-1抗体の少なくとも3用量は、約50、80、100、120、150、180、200、240、480、

40

50

720または960mgの固定用量で投与される。一態様において、少なくとも1サイクルのそれについて、抗OX40抗体の1用量は、約20、40または80mgの固定用量で投与され、抗PD-1抗体の少なくとも3用量は、約480mgの固定用量で投与される。一態様において、少なくとも1サイクルのそれについて、抗OX40抗体の1用量は、約20mgの固定用量で投与され、抗PD-1抗体の少なくとも3用量は、約480mgの固定用量で投与される。一態様において、少なくとも1サイクルのそれについて、抗OX40抗体の1用量は、約40mgの固定用量で投与され、抗PD-1抗体の3用量は、約480mgの固定用量で投与される。一態様において、少なくとも1サイクルのそれについて、抗OX40抗体の1用量は、約80mgの固定用量で投与され、抗PD-1抗体の3用量は、約480mgの固定用量で投与される。一態様において、抗PD-1抗体は、各サイクルの1日目、29日目および57日目に投与される。一態様において、抗OX40抗体は、各サイクルの1日目に投与される。一態様において、抗PD-1抗体は、各サイクルの1日目、29日目および57日目に投与され、抗OX40抗体は、各サイクルの1日目に投与される。一態様において、必要に応じて、12週間の投与サイクルを繰り返してよい。一態様において、投与は最大9サイクルからなる。一態様において、投与は、1、2、3、4、5、6、7、8または9サイクルからなる。一態様において、抗OX40抗体は、それぞれ配列番号5～7を含む重鎖CDR1、CDR2およびCDR3配列、ならびにそれぞれ配列番号8～10を含む軽鎖CDR1、CDR2およびCDR3配列を含む。一態様において、抗OX40抗体はOX40.21を含む。一態様において、抗PD-1抗体はニボルマブを含む。

10

20

30

40

50

【0219】

ある態様において、抗CTLA-4抗体は、約0.1mg/kgから約10mg/kgの用量で投与される。例えば、投与量は、1mg/kg宿主体重または約1mg/kg宿主体重あるいは3mg/kg宿主体重または約3mg/kg宿主体重であり得る。

【0220】

特定の態様において、同日に投与されるとき、抗OX40抗体は、抗PD-1抗体または抗CTLA-4抗体の前に投与される。特定の態様において、同日に投与されるとき、抗OX40抗体は、抗PD-1抗体または抗CTLA-4抗体の後に投与される。特定の態様において、同日に投与されるとき、抗OX40抗体は、抗PD-1抗体または抗CTLA-4抗体と同時に投与される。

【0221】

ある場合において、投与される各抗体の投与量が上記の範囲内に入るように、異なる結合特異性を有する2以上のモノクローナル抗体が同時に投与される。さらに、抗体は、通常、複数回投与される。一用量の間の間隔は、例えば、週、月、3ヶ月または年であり得る。患者における標的抗原に対する抗体の血中レベルの測定により指示されるように、間隔は不規則でもよい。ある方法において、投与量を、約1～1000μg/ml、ある方法において約25～300μg/mlの血漿抗体濃度となるよう調節する。

【0222】

抗体を、持続放出製剤として投与でき、この場合、必要な投与頻度は少ない。投与量および頻度は、患者における抗体の半減期により変わる。一般に、ヒト抗体は、最長半減期を示し、続いてヒト化抗体、キメラ抗体および非ヒト抗体である。投与量および投与頻度は、処置が予防的であるかまたは治療的であるかにより変わり得る。予防適用において、長期間にわたり、比較的低用量を、比較的低頻度の間隔で投与する。ある患者は、死ぬまで処置を受け続ける。治療適用において、比較的短い間隔で比較的高用量が、疾患の進行が低減するか停止するまで、好ましくは患者が疾患の症状の部分的なまたは完全な改善を示すまで、必要とされる。その後、患者に予防レジメンで投与され得る。

【0223】

本明細書に記載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、患者に毒性ではなく、特定の患者、組成物および投与方法で所望の治療応答を達成するのに有効であるBBB活性成分の量を得るように、変えてよい。選択された投与量レベルは、用いる本明細

書に記載の特定の組成物またはそのエステル、塩またはアミドの活性、投与経路、投与時間、用いる特定の化合物の排出速度、処置期間、他の薬物、用いる特定の組成物と組み合わせて用いる他の薬物、化合物および／または物質、処置される患者の年齢、性別、体重、状態、全般的体調および既往歴ならびに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り変わり得る。

【0224】

本明細書に記載の抗体の“治療的有効投与量”は、好ましくは疾患症状の重症度の軽減、無疾患症状期間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もしくは身体障害の予防をもたらす。癌の状況において、治療的有効用量は、生存を延長させる、および／または癌と関連する身体的症状のさらなる悪化を予防する。癌の症状は当分野で周知であり、例えば、異常な黒子特徴 (unusual mole feature)、非対称、境界、色および／または直径を含む黒子の見かけの変化、新たに着色された皮膚領域、異常黒子、爪の下の黒ずんだ領域、乳房腫瘍、乳頭変化、乳房囊胞、乳房痛、死亡、体重減少、弱化、過度の疲労、摂食困難、食欲減退、慢性咳嗽、息切れ悪化、咯血、血尿、血便、恶心、嘔吐、肝臓転移、肺転移、骨転移、腹部膨満、鼓腸、腹水、腔出血、便秘、腹部膨張、結腸穿孔、急性腹膜炎(感染、発熱、疼痛)、疼痛、吐血、重度発汗、発熱、高血圧、貧血、下痢、黄疸、めまい、悪寒、筋肉痙攣、結腸転移、肺転移、膀胱転移、肝臓転移、骨転移、腎臓転移および脾臓転移、嚥下困難などを含む。

10

【0225】

治療的有効用量は、癌の発症を、該疾患の早期または先行徵候が存在するときに望まれ得るように、予防または遅延し得る。癌の診断に利用する臨床検査は、化学、血液学、血清学および放射線学を含む。従って、前記のいずれかをモニターするあらゆる臨床的または生化学的アッセイを、特定の処置が、癌処置に治療的有効用量であるか否かを決定するために使用し得る。当業者は、対象の体格、対象の症状の重症度および選択した特定の組成物または投与経路のような因子に基づき、このような量を決定できる。

20

【0226】

本明細書に記載の抗体および組成物を、当技術分野で知られる1以上の多様な方法を用いて、1以上の投与経路で投与できる。当業者には明らかなどおり、投与経路および／または投与方法は、所望の結果によって変わる。本明細書に記載の抗体の好ましい投与経路としては、例えば注射または点滴による、静脈内、筋肉内、皮内、腹腔内、皮下、脊髄または他の非経腸投与経路が挙げられる。本明細書で用いる用語“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法を意味し、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、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、クモ膜下、脊髄内、硬膜外および胸骨内注射および点滴を含むが、これらに限定されない。

30

【0227】

あるいは、抗体を、局所、上皮または粘膜投与経路、例えば、鼻腔内、経口、腔内、直腸内、舌下または局所的のような非経腸ではない経路で投与できる。

【0228】

活性化合物を、インプラント、経皮パッチおよびマイクロカプセル化送達系を含む、制御放出製剤のような、急速な放出から化合物を保護し得る担体と製造できる。エチレンビニルアセテート、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステルおよびポリ乳酸のような生分解性、生体適合性ポリマーを用い得る。このような製剤の製造のための多くの方法が特許されまたは当業者に一般に知られる。例えば、Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J.R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978参照。

40

【0229】

抗体組成物を、当技術分野で公知の医療器具を用いて投与できる。例えば、一態様において、該組成物を、米国特許第5,399,163号；同第5,383,851号；同第5,312,335号；同第5,064,413号；同第4,941,880号；同第4,790,824号；または、同第4,596,556号に記載の機器のような無針皮下

50

組織注射器で投与できる。抗体の投与において使用するための周知のインプラントおよびモジュールの例としては、米国特許第4,487,603号3(制御された速度で薬を分配するためのインプラント可能微量注入ポンプを記載)；米国特許第4,486,194号(皮膚から薬を投与するための治療機器を記載)；米国特許第4,447,233号(正確な注入速度で薬物を送達するための投薬注入ポンプを記載)；米国特許第4,447,224号(連続的薬物送達のための可変流動インプラント可能注入装置を記載)；米国特許第4,439,196号(多チャンバー区画を有する浸透圧性薬物送達系を記載)；および米国特許第4,475,196号(浸透圧性薬物送達系を記載)が挙げられる。これらの特許は引用により本明細書中に包含される。多くの他のこののようなインプラント、送達系およびモジュールが当業者に知られている。

10

【0230】

特定の態様において、免疫刺激受容体に結合するアゴニスト抗体は、インビボで適切な分布を確実にするために製剤される。例えば、血液脳関門(BBB)は、多くの高度に親水性の化合物を排除する。抗体が BBB を通過することを確実にするために(望ましくは、例えば脳腫瘍)、例えば、リポソームに製剤できる。リポソームを製造する方法について、例えば、米国特許第4,522,811号；同第5,374,548号；および同第5,399,331号を参考のこと。リポソームは、特定の細胞または臓器に選択的に輸送され、そして標的化薬物送達を増強する1以上の成分を含み得る(例えば、V.V. Ranade (1989) J. Clin. Pharmacol. 29:685参照)。例示的ターゲティング成分は、葉酸またはビオチン(例えば、米国特許第5,416,016号(Low et al.)参照)；マンノシド(Umezawa et al., (1988) Biochem. Biophys. Res. Commun. 153:1038)；抗体(P.G. Blomean et al., (1995) FEBS Lett. 357:140；M. Owais et al., (1995) Antimicrob. Agents Chemother. 39:180)；界面活性剤プロテインA受容体(Briscoe et al., (1995) Am. J. Physiol. 269:90)を含む；K. Keinanen；M.L. Laukkonen (1994) FEBS Lett. 346:123；J.J. Killion；I.J. Fidler (1994) Immunomethods 4:273も参照のこと。

20

【0231】

I V . キットおよび単位投与量形態

本発明はまた、例えば、癌の処置に用いるために本明細書に記載の方法を用いて決定される量で、免疫刺激受容体に結合するアゴニスト抗体(例えば、抗OX40抗体)および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を含むキットも提供する。キットは、少なくとも1つのさらなる薬剤(例えば、別の治療薬などの、本明細書に記載の併用療法に適した薬剤)をさらに含み得る。キットはまた、施術者(例えば、医師、看護師または患者)がそこに含まれる組成物を投与して癌を有する患者(例えば、固形腫瘍)に投与することを可能にするために、例えば、投与スケジュールを含む指示を含むこともできる。キットはまた、注射器を含み得る。

30

【0232】

要すれば、キットは、上記の方法に従って単回投与するための有効量の抗体をそれぞれ含む単回用量医薬組成物の複数のパッケージを含む。医薬組成物(複数可)を投与するために必要な装置または機器もまたキットに含まれ得る。例えば、キットは、ある量の抗体を含む1以上の充填済シリンジを提供することができる。

40

【0233】

キットは、一般的に、キットの内容の使用目的を示すラベルが含まれる。ラベルという用語には、キット上またはキットとともに提供されたか、またはキットに付属している書面または記録された資料が含まれる。

【実施例】

【0234】

実施例

OX-40は、T細胞の活性化により上方制御される共刺激受容体である。T細胞(T_{eff})抑制を阻害しながら、CD4⁺およびCD8⁺エフェクターT細胞(T_{eff})の活性化

50

、増殖および生存を増加させる。OX-40に高親和性で結合し、Teff増殖を増強し、 T_{reg} 抑制を阻害する完全ヒトIgG1アゴニストモノクローナル抗体の例を本明細書に記載する。図30は、OX-40を有するアゴニスト性モノクローナル抗体による作用機序の描写を提供する。

【0235】

実施例1：種々の用量のリガンド遮断およびリガンド非遮断抗OX40抗体の抗腫瘍活性

この実施例は、CT26マウス腫瘍モデルにおける種々の用量でOX40.23-mIgG1（リガンド遮断アゴニスト抗体）およびOX40.3-mIgG1（リガンド非遮断薬）の効果を記載する。

【0236】

BalbCマウスに 1×10^6 CT26細胞を移植した。移植後6日目に、確立されたCT26腫瘍（75-150 mm³）を有するマウスを、0.03、0.1、0.3、1、3および10mg/kgの用量でOX40.23mIgG1またはOX40.3mIgG1で処理した（Q7D × 2, d6）。

10

【0237】

処置群あたりの腫瘍増殖曲線の平均値および中央値を図1A（IgG対照およびOX40.23）および図1B（OX40.3）に示し、OX40.23-mIgG1およびOX40.3-mIgG1で処置されたマウスの平均および中央腫瘍体積を図2A-2Dに示す。処置群毎の試験終了時の腫瘍体積（TV）の平均値および中央値、TGIならびに腫瘍のないマウス数を表3にまとめる。

20

【0238】

【表3】

表3：単剤療法としてのOX40.23およびOX40.3の処置群別の腫瘍体積、TGIおよび腫瘍のないマウスの数のまとめ

群	処置	20日目	20日目	20日目	20日目	66日目	P値
		平均TV (mm ³)	中央TV (mm ³)	平均TGI (%)	中央TGI (%)	腫瘍のない マウス	
1	アイソタイプ	2121.1	1787.0	NA	NA	0/10	NA
2	OX40.3-mIgG1 0.03 mg/kg	2042.9	1579.8	-4	4	0/10	0.9997
3	OX40.3-mIgG1 0.1 mg/kg	1290.2	716.1	37	63	0/10	0.1202
4	OX40.3-mIgG1 0.3 mg/kg	1550.4	1076.0	30	54	1/10	0.5159
5	OX40.3-mIgG1 1 mg/kg	771.6	609.7	67	76	1/10	0.0010
6	OX40.3-mIgG1 3 mg/kg	465.2	216.3	78	93	2/10	0.0001
7	OX40.3-mIgG1 10 mg/kg	483.2	124.7	80	98	6/10	0.0001
8	OX40.23-mIgG1 0.03 mg/kg	2927.3	2295.0	-40	-8	0/10	0.1422
9	OX40.23-mIgG1 0.1 mg/kg	2555.2	1817.3	-22	24	0/10	0.8167
10	OX40.23-mIgG1 0.3 mg/kg	1168.0	873.1	47	59	2/10	0.0484
11	OX40.23-mIgG1 1 mg/kg	279.2	235.9	89	91	1/10	0.0001
12	OX40.23-mIgG1 3 mg/kg	462.9	342.0	81	88	3/10	0.0001
13	OX40.23-mIgG1 10 mg/kg	1067.0	603.1	55	73	3/10	0.0205

略語：TGI、腫瘍増殖阻害；TV、腫瘍体積

【0239】

1 mg / kg、3 mg / kg および 10 mg / kg の用量のOX40.3は、20日目に有意な腫瘍抑制を示し、アイソタイプ対照処置群と比較して、それぞれ中央値TGIが76%、93%および98%であり、ならびに試験終了時（66日目）の腫瘍のないマウスはそれぞれ1/10、2/10および6/10であった。0.3 mg / kg、1 mg / kg、3 mg / kg および 10 mg / kg の用量のOX40.23は、20日目に有意な腫瘍抑制を示し、アイソタイプ対照処置群と比較して、TGIの中央値は59%、91%、88%および73%であり、ならびに試験終了時（66日目）に、それぞれ2/10、1/10、3/10および6/10の腫瘍のないマウスであった。0.3 mg / kg 以上の用量のOX40.23を投与された全ての群で腫瘍体積が減少したが、10 mg / kg での処置は、1 mg / kg および 3 mg / kg での処置に比べて活性が低かった。高用量（10 mg / kg）での抗腫瘍活性の低下（“フック”効果）は、OX40.3で処置された群では観察されず、最高用量で最大TGIと最大数の腫瘍のないマウスが示された。OX40.3ではなくOX40.23がOX40-OX40L相互作用を阻止するため、これらのデータは、OX40Lの関与が、高用量でのOX40.23による抗腫瘍効果の低下に寄与し得ることを示唆した。

【0240】

実施例 2：抗OX40抗体+抗PD1抗体の併用療法による抗腫瘍効果の変化

この実施例は、抗PD1抗体と組み合わせたOX40.23-mIgG1の種々の用量の効果を記載する。

【0241】

実験条件は、実施例1に記載のものと実質的に同じであった。OX40.23(Q7D×2)+抗PD1抗体(IgG1 D265A; Q4D×3)で処置されたマウスの個々の腫瘍増殖曲線を図3Aおよび3Bに示し、OX40.3+抗PD1抗体処置マウスの曲線を図4に示す。OX40.23+抗PD1処置マウスの処置群当たりの試験終了時の腫瘍体積の平均値および中央値、TGIおよび腫瘍のない(TF)マウスの数を、表4にまとめ、OX40.3+抗PD1処置マウスについては表5にまとめる。

10

【0242】

【表4】

**表4：抗PD-1抗体との併用におけるOX40.23の処置群による腫瘍体積、
TGIおよび腫瘍のないマウスの数のまとめ**

群	処置	19日目	19日目	19日目	19日目	91日目	P値
		平均TV (mm ³)	中央値 TV (mm ³)	平均TGI (%)	中央値 TGI (%)	腫瘍の ないマ ウス	
1	アイソタイプ	1639.7	1768.3	NA	NA	0/10	NA
2	抗PD-1	809.9	691.5	55	65	1/10	NA
3	抗PD-1 + OX40.23- mIgG1 0.03 mg/kg	794.1	791.9	56	63	1/10	0.9999
4	抗PD-1 + OX40.23- mIgG1 0.1 mg/kg	170.1	47.4	96	103	8/10	0.0001
5	抗PD-1 + OX40.23- mIgG1 0.3 mg/kg	38.7	44.3	103	103	9/10	0.0001
6	抗PD-1 + OX40.23- mIgG1 1 mg/kg	62.2	38.3	102	103	9/10	0.0001
7	抗PD-1 + OX40.23- mIgG1 3 mg/kg	86.0	48.9	101	103	9/10	0.0001
8	抗PD-1 + OX40.23- mIgG1 10 mg/kg	507.5	133.8	78	100	6/10	0.2086

20

30

40

【0243】

【表5】

表5：抗PD-1抗体との併用におけるOX40.3の処置群による腫瘍体積、TGIおよび腫瘍のないマウスの数のまとめ

群	処置	19日目	19日目	19日目	19日目	124日目	P値
		平均TV (mm ³)	中央値 TV (mm ³)	平均TGI (%)	中央値 TGI (%)	腫瘍の ないマ ウス	
1	アイソタイプ	1353.2	1126.5	NA	NA	0/10	NA
2	抗PD-1	989.9	695.6	11	32	4/10	NA
3	抗PD-1 + OX40.3-mIgG1 0.03 mg/kg	990.1	964.8	-1	-31	1/10	0.9999
4	抗PD-1 + OX40.3-mIgG1 0.1 mg/kg	615.5	302.0	42	80	6/10	0.4596
5	抗PD-1 + OX40.3-mIgG1 0.3 mg/kg	826.6	468.8	16	64	5/10	0.9678
6	抗PD-1 + OX40.3-mIgG1 1 mg/kg	547.0	321.7	53	71	4/10	0.2918
7	抗PD-1 + OX40.3-mIgG1 3 mg/kg	436.5	226.0	65	88	8/10	0.1165
8	抗PD-1 + OX40.3-mIgG1 10 mg/kg	105.7	0.0	97	109	7/10	0.0046

【0244】

表4に示すように、抗PD1抗体と組み合わせると、0.1mg/kgから3mg/kgの用量のOX40.23は、試験終了時に腫瘍のないマウスが80%以上であり、抗PD-1抗体単剤療法の場合には腫瘍のないマウスが1/10であったのに比較して、抗腫瘍効果の有意な改善を示した。しかしながら、OX40.23(10mg/kg)の最高用量では、腫瘍体積の平均および中央値の両方が低用量群よりも高く、試験終了時に腫瘍のないマウスは10匹中6匹だけで、実施例1のOX40.23単剤療法で観察された現象（“フック”効果）と同様の、高用量での抗腫瘍活性の減少が示唆された。

【0245】

抗PD1抗体と組み合わせたOX40.23-mIgG1の有効用量は、0.1-0.3mg/kgであり、これはOX40.23-mIgG1単剤療法の有効用量(1-3mg/kg)の約10分の1である。

【0246】

表5に示すように、抗PD1抗体と組み合わせた3mg/kgおよび10mg/kgの用量のOX40.3では、試験終了時(124日目)に8/10および7/10TFマウスが得られ、19日目にTGIの中央値が70%を超えるCT26腫瘍の増殖阻害なし、抗PD1抗体単剤療法による、124日目に4/10TFマウスを与え、19日目のTGIの中央値が32%と比較してより強力な阻害作用を示した。OX40.23で見られるように、抗PD1抗体と組み合わせたとき、より低用量での効力に同様の倍数シフト(fold shift)が、OX40.3でも観察された(図4)。

【0247】

実施例3：抗OX40抗体および抗PD1抗体の同時または連続投与による抗腫瘍活性

10

20

30

40

50

この実施例は、抗腫瘍活性に対する抗OX40抗体および抗PD1抗体の同時投与と逐次投与の比較を記載する。

【0248】

この試験で用いたマウス腫瘍モデルは、基本的に実施例1および2に記載の通りである。OX40.23は、腫瘍移植後5日目および12日目に0.03mg/kg、0.3mg/kgまたは3mg/kgでマウスに投与され、次いで、5日目、9日目および13日目に抗PD-1を同時に投与するか、または10日目、14日目および18日目に抗PD-1を遅延投与して、時間差処置を行った。

【0249】

図5に示すように、CT26腫瘍の進行が速いため、10日目に開始された抗PD-1抗体のみの遅延処置は、5日目に開始された処置と比較して、腫瘍が減少せず、腫瘍のないマウス10匹中3匹で活性が低かった。OX40.23と抗PD-1抗体の同時処置により、0.03mg/kg、0.3mg/kgおよび3mg/kgのOX40.23のそれぞれで、8/10、6/10および10/10の腫瘍のないマウスで得られた抗腫瘍活性が大幅に改善された。OX40.23と抗PD-1の遅延処置により、並行治療と匹敵する抗腫瘍活性が得られ、0.3mg/kgおよび3mg/kgのOX40.23で6/10および7/10の腫瘍のないマウスが得られた。0.03mg/kgのOX40.23と抗PD-1処置の遅延の組み合わせは、対応するOX40.23または抗PD-1単剤療法と比較して、優れた抗腫瘍活性を示さなかった。これらの結果は、抗腫瘍活性に関して、同時投与が逐次投与と類似していたことを示唆している。

10

20

30

40

【0250】

加えて、抗PD-1または抗CTLA-4と組み合わせた抗OX40アゴニストは、この試験で用いたのと同じマウス腫瘍モデルで試験したところ、基本的に実施例1および2で記載の通りであった。BMS-986178を単独でまたは抗PD1もしくは抗CTLAと同時にマウスに投与した。

【0251】

図38に示すように、抗PD-1または抗CTLA-4と組み合わせた抗OX40アゴニストは、抗腫瘍活性の増強を示した。抗PD-1およびBMS-986178で処置した10匹中10匹のマウスに、腫瘍がなく、抗CTLA-4およびBMS-986178で処置した10匹中8匹のマウスに腫瘍がなかった。

30

【0252】

まとめると、実施例1-3は、OX40.23(リガンド遮断薬アゴニスト抗体)の最大活性が、単剤療法では3mg/kg、抗PD1抗体との併用療法では0.3mg/kgで達成されたことを示している。有効性の低用量への同様の倍数シフトが、リガンド非遮断抗体OX40.3を用いたとき観察され、最大活性が単剤療法では10mg/kgで達成され、抗PD1抗体との併用療法では3mg/kgで達成された。単剤療法と併用療法の両方でOX40.23を10mg/kgで投与すると、“フック”効果(活性の低下)が観察された。しかしながら、この“フック”効果は、OX40.3を単独または抗PD-1抗体との併用処置のいずれでもマウスでは観察されなかった。これは、OX40.23で観察された高用量での効果の低下がOX40L-OX40相互作用に依存したことを見た。さらに、併用処置では、同時投与により、時差的な(staggered)レジメンに匹敵する抗腫瘍活性が得られた。

40

【0253】

実施例4：単剤として、または抗PD1抗体と組み合わせて投与されるOX40.23の受容体占拠率

高用量(10mg/kg)の抗OX40抗体を単剤療法または抗PD1抗体との併用療法で投与されたマウスで観察された抗腫瘍効果における“フック”効果の根底にある可能性のある機序をよりよく理解するために、OX40受容体占拠率(RO)ならびに血液および腫瘍の微小環境におけるCD4+T細胞上のOX40の発現を評価した。

【0254】

50

投与およびサンプリングのスケジュールを図6Aに示す。端的には、BalbCマウスに 1×10^6 CT26細胞を移植した。移植後6日目に、確立されたCT26腫瘍(75 - 150 mm³)を有するマウスを、示された用量の示された単剤療法または10mg/kgで投与された抗PD1抗体との併用療法で処置した。

【0255】

移植後8日目および13日目に腫瘍および血液における受容体占拠率を評価して、OX40.23単剤療法および抗PD-1抗体との併用による、CD4サブセットにおけるOX40受容体占拠率およびOX40表面発現の動態変化を評価した。エチレンジアミンテトラ酢酸(EDTA)を含む注射器での心臓穿刺によって採血した。生存白血球細胞を、Histopaque(登録商標)-1083(Sigma-Aldrich)勾配分離により回収した。2mlのHistopaque-1083を15mlのコニカル遠心チューブに加え、抗凝固処理した全血をヒストパック(histopaque)培地上に注意深く添加した。遠心分離中に、赤血球および好中球はポリスクリュースによって凝集し、急速に沈殿した。PBM Cは、血漿-ヒストパック1083の界面に残っていた。ほとんどの無関係の血小板は、洗浄工程中に低速遠心分離により除去された。腫瘍を取りだし、計量し、gentleMACSオクト解離剤(商標)(Miltenyi社)で処理し；腫瘍処理にはマウス腫瘍解離キット(Miltenyi社)を用いた。解離後、細胞懸濁液を洗浄し、濾過し、計数した。

【0256】

個々のマウスの血液および腫瘍からの単一細胞懸濁液を2つのプレートにデュプリケートに分けて、受容体占拠率および総受容体を別個に試験した。総受容体を試験するために、FACS緩衝液(2% FBSおよびPBS中、2mM EDTA)中で調製した過剰のOX40.23-ビオチン抗体を終濃度10μg/mlで添加し、4にて30分間染色した。次いで、サンプルをFACS緩衝液で3回洗浄し、その後0.5μg/mlのPE-ストレプトアビシンで30分間染色した。占拠された受容体を試験するために、PE-ストレプトアビシンのみを添加し、0.5μg/mlで30分間染色した。その後、総サンプルおよび占拠サンプルを3回洗浄し、フローサイトメトリー抗体を用いて免疫細胞マーカーを染色した。フローサイトメトリーを行う前に、生細胞と死細胞を区別するために1μg/mlのDAPIを加えた。抗体蛍光を、Fortessa(BD Biosciences)のフローサイトメトリーで検出し、結果をFlowJoソフトウェア(FlowJo, LLC)を用いて分析した。受容体占拠率を、以下の式により各動物について計算した： $\% RO = ([Test の MFI] / [Total の MFI]) \times 100$ (式中、testは、エクスピボで直接評価したときのOX40.23が占拠する受容体の量であり、totalは、そのサンプルに追加された過剰なOX40.23-ビオチンの添加から決定された存在する受容体の総量である)。

【0257】

図6Bに示すように、受容体占拠率は、抗体用量依存性であり、腫瘍および末梢血においてより高用量で同様の占拠率が観察された。受容体占拠率プロファイルは、単剤療法と併用療法の間で類似していた。さらに、8日目と比較して、OX40受容体占拠率は末梢血で減少したが、腫瘍で増加し、とりわけ13日目に3mg/kgおよび10mg/kgの用量では、血中の抗OX40抗体のクリアランスおよび腫瘍中の抗OX40抗体の蓄積が示唆された。

【0258】

OX40受容体占拠率の調節をさらに調べるために、OX40受容体の総レベルおよび占拠レベルを個別に評価した。用量漸増全体にわたって、細胞表面上の占拠されたOX40受容体の割合は増加し続け、8日目と13日目との間に明確な差を示さなかった(図6C)。しかしながら、細胞表面上に存在するOX40受容体の総量は、8日目(投与後2日)に0.3mg/kg用量以上で急速な下方制御を示し(0.3mg/kgで約40%の受容体占有率)、試験の13日目まで低いままだった。これらのデータは、OX40.23の3mg/kgおよび10mg/kg用量で観察された高い計算された受容体占有率は、占拠されている受容体数の増加とは対照的に、総OX40受容体の下方制御によって

10

20

30

40

50

引き起こされている可能性が高いことを示唆している。

【0259】

腫瘍成長阻害割合とOX40受容体占拠率の関係は、OX40.23+抗PD1の組合せで最大腫瘍成長阻害が20~80%の受容体占拠率で達成されることを示すが、OX40受容体占拠率が80%を超えるとき、腫瘍増殖阻害の低下が観察された（図6D）。

【0260】

同様の実験で、CT26腫瘍を有するマウスをBMS-986178またはアイソタイプ抗体IgG対照で処置した。OX40ROおよび総表面OX40を、腫瘍サンプルのフローサイトメトリーにより、処置後の示された時点で評価した。

【0261】

図34A-34Dに示すように、BMS-986178処置の7日後のCT26腫瘍を有するマウスからの腫瘍サンプルは、腫瘍T_{reg}上のOX40ROがBMS-986178の用量と相關することを示したが（図34A）、一方、腫瘍T_{reg}上の総OX40発現は、0.3mg/kg用量以上のBMS-986178で減少した（図34B）。そして、mAb占拠OX40は経時に（BMS-986178処置後10日目以降；図34C）減少したので、OX40表面発現が回復した（図34D）。従って、腫瘍T_{reg}上のOX40発現は、CT26マウスマodelにおいて高用量の抗BMS-986178で減少した。

【0262】

まとめると、これらのデータは、アゴニスト抗OX40抗体と抗PD1抗体の組合せにより、抗PD-1抗体単独療法よりも治療効果が顕著に向上了し、該組合せの最大抗腫瘍活性が100%をはるかに下回るOX40受容体占拠率で達成されたことを示している。受容体占拠率が約40%に近づいたとき、表面OX40の大幅な下方制御が抗体投与後2日目に観察され、投与後少なくとも7日間維持された。このOX40の下方制御は、10mg/kgの抗OX40用量での組み合わせの治療活性の低下を説明している可能性がある。従って、高用量のアゴニスト抗OX40抗体（例えば、10mg/kg）での抗腫瘍活性の低下を最小化または防止するために、抗体用量および適用頻度の適切な選択が必要である。

【0263】

実施例5：OX40.21を投与されたヒト患者における、受容体占拠率、OX40の表面発現および薬物暴露

この実施例は、ヒト患者において受容体占拠率が増加するときの、OX40の表面発現の喪失との相関を示す。

【0264】

CD4⁺T細胞またはT_{reg}における受容体占拠率および表面OX40発現を、OX40.21（アゴニスト抗OX40抗体）を20mg、40mg、80mg、160mgまたは320mgで投与されたヒト患者において、実施例4に記載の方法（ROを決定するための試験対合計ベースの式は実施例4と同じであるが、ヒト患者のOX40.21ROの計算に適合されている）を用いて決定した。受容体占拠率は、サイクル1の8日目およびサイクル2の1日目の各用量コホートのCD4⁺T細胞およびT_{reg}で80~100%であった。図7Aに示すように、実施例4からの結果と一致して、OX40.21の受容体占拠率がヒト患者で増加するにつれて、OX40の表面発現は減少する傾向があった。CD4⁺T細胞およびT_{reg}と同様の受容体占拠率がコホート全体の末梢血で観察され、20mgを超える用量で80%を超える受容体占拠率が観察され、第2のサイクルの最初の投与（C2D1）後にプラトー（頭打ち）が観察された。

【0265】

薬物曝露に関しては、図7Bに示すように、ニボルマブと組み合わせたOX40.21は、20~320mgの範囲で曝露の用量関連増加を伴う薬物動態（PK）の線形性を示した。

【0266】

10

20

30

40

50

実施例 6：個別投与スケジュール(Alternative dosing schedules)での受容体占拠率を予測するための P K - P D モデル

この実施例では、ヒト患者の受容体占拠率を予測するための P K - P D モデルについて記述する。薬剤濃度 - 時間プロファイルは、母集団 P K 分析を用いた線形 2 コンパートメント P K モデルによって説明された。図 8 A および 4 0 に示すように、P P K モデルは、観察された濃度データの合理的な説明を提供することが明らかである。個別投与スケジュールでの個々の薬剤暴露 (C_{min1} : 最初の投与後のトラフ濃度) は、その後の P K - P D モデルの開発で用いられた P P K モデルに基づいて予測された。2 0 ~ 3 2 0 m g の用量範囲で O X 4 0 . 2 1 を投与された 1 6 名の癌患者の R O データに基づいて、E m a x モデル（以下に示す式）を用いて、薬剤濃度 (C_{min1} : 最初の投与後のトラフ濃度) と C 2 D 1 での血中 R O との関係を説明した。
10

【数 1】

$$R O = \frac{R O_{max} \times \text{薬剤濃度}}{E C_{50} + \text{薬剤濃度}}$$

式中、薬剤濃度は C_{min1}、最初の投与後のトラフ濃度であり、R O_{m a x} は血中 R O の最大割合であり、E C₅₀ は R O_{m a x} の 5 0 % に対応する薬剤濃度である。この分析から、薬剤の E C₅₀ は 0 . 0 9 4 μ g / m l であると推定された（図 8 B）。試験刺激が、確立された P K - P D 関係 (E m a x モデル) を用いて、P K および P D の対象間変動を考慮することにより、個別投与スケジュールで血中 R O を予測するために行われた（図 9）。
20

【0 2 6 7】

種々の癌種（頭頸部癌、子宮頸癌、尿路上皮癌、結腸直腸癌）にわたるヒト腫瘍生検サンプル (N = 5) から作製されたデータに基づいて、腫瘍 R O も予測された（図 1 0 A および 1 0 B）。ここで、腫瘍ホモジネート中の総薬剤濃度および総 O X 4 0 濃度は、2 0 ~ 3 2 0 m g の O X 4 0 . 2 1 用量で測定された。様々な用量および投与レジメンでの腫瘍 R O を予測するために、以下の推定(assumption)がなされた：1) 腫瘍 R O E C 5 0 は血清中のものと同じである；2) 腫瘍薬剤レベルは血清中のレベルと平衡している；3) 観察された腫瘍 - 対 - 血清の濃度比の平均は 0 . 2 0 (範囲 = 0 . 0 7 - 0 . 4 7) である；そして、4) 観察された平均 O X 4 0 レベルは 0 . 1 5 n M (範囲 = 0 . 0 2 - 0 . 4 7 n M) である。予測された腫瘍 R O (図 1 0 A) は、用いられたシナリオの下での血中 R O と一致した。しかしながら、腫瘍 R O は、0 . 4 7 n M の高い O X 4 0 レベル、および 0 . 0 7 の低い腫瘍薬剤浸透比が腫瘍 R O 予測に用いられたとき、血液 R O から逸脱した（図 1 0 B）。
30

【0 2 6 8】

モデルベースのシミュレーションは、4 0 m g q 4 w、4 0 m g q 8 w、4 0 m g q 1 2 w および 8 0 m g q 1 2 w の O X 4 0 . 2 1 用量から形成された曝露が、血液（例えば、約 2 0 % ~ 約 9 0 % の R O、図 9）および腫瘍（例えば、0 . 1 5 n M の平均標的レベルおよび 0 . 2 0 の平均腫瘍浸透率下で、約 1 0 % ~ 約 9 0 % の R O、図 1 0 A および 1 0 B）の両方で広範囲の受容体占拠率をもたらす可能性があることを示し、従って、より少ない頻度の投与で同等または優れた P D 応答が達成されるかどうかを理解する機会を提供した。
40

【0 2 6 9】

実施例 7：O X 4 0 . 2 1 濃度と受容体占拠率との相関関係のインピトロ評価

この実施例は、T 細胞におけるインピトロでの異なる濃度の O X 4 0 . 2 1 に基づく受容体占拠率の評価を記載する。

【0 2 7 0】

簡潔には、フィコール勾配遠心分離を用いて、全 T 細胞をヒト全血から精製した。Milt
50

enzyi CD4+分離キットを用いて、P B M C から C D 4 + T 細胞を分離した。分離した T 細胞を、放射線照射した C H O - O K T 3 - C D 3 2 A (人工抗原提示細胞) の存在下、および O X 4 0 . 2 1 またはアイソタイプ対照の連続希釈液の存在下で培養した。受容体占拠率は、フローサイトメトリーを用いて、結合した O X 4 0 抗体と全表面 O X 4 0 との比率として決定された。結合した抗体は、T 細胞を洗浄した後、蛍光標識抗ヒト F c を加えることによって評価した。総 O X 4 0 は、飽和量の O X 4 0 抗体を T 細胞に加えることにより決定した。インキュベーション後、細胞を洗浄し、蛍光標識抗ヒト F C を添加して染色した。

【 0 2 7 1 】

図 1 1 A および 1 1 B に示すように、完全な受容体占拠率は、“フック”効果を反映して、(1 nM を超える O X 4 0 . 2 1 での) 総表面 O X 4 0 の下方制御と相關した。漸増濃度の O X 4 0 . 2 1 も、C D 4 + T 細胞の表面に O X 4 0 を誘導し、より高濃度は O X 4 0 を下方制御した。経時的な O X 4 0 表面発現は、O X 4 0 . 2 1 によって誘導された“フック”効果が 4 日目の最高レベルの O X 4 0 発現と相關することを示した((図 1 2 A (アイソタイプ対照) および 図 1 2 B (O X 4 0 . 2 1))。

【 0 2 7 2 】

効果が O X 4 0 . 2 1 に特異的であったかどうかを決定するために、表面 O X 4 0 のレベルに対する C D 2 8 抗体の効果も評価した。簡潔には、フィコール勾配遠心分離を用いて、全 T 細胞をヒト全血から精製した。Miltenyi CD4+分離キットを用いて、C D 4 + T 細胞を P B M C から分離した。分離した T 細胞を、照射した C H O - O K T 3 - C D 3 2 A (人工抗原提示細胞) の存在下、およびアゴニスト抗 O X 4 0 抗体、アイソタイプ対照または抗 C D 2 8 抗体 (クローン C D 2 8 . 2) の連続希釈液の存在下で、培養した。受容体占拠率は、フローサイトメトリーにより、結合した O X 4 0 抗体に対する全表面 O X 4 0 によって決定された。結合した抗体は、T 細胞を洗浄した後、蛍光標識抗ヒト F c を加えることによって評価した。総 O X 4 0 は、飽和量の抗 O X 4 0 抗体を T 細胞に加えることにより決定した。インキュベーション後、細胞を洗浄し、蛍光標識抗ヒト F C を添加して染色した。

【 0 2 7 3 】

図 1 3 A、1 3 B、3 2 A および 3 2 B に示すように、抗 C D 2 8 抗体による T 細胞の共刺激が、より高い濃度で失われない、高レベルの O X 4 0 発現を誘導するため、O X 4 0 . 2 1 の全表面 O X 4 0 発現への影響は O X 4 0 . 2 1 に特異的であった。ここで、C D 1 3 7 (図 1 3 A および 3 2 A) および C D 2 8 (図 1 3 B および 3 2 B) に対するモノクローナル抗体は、“フック”効果に関連する全表面 O X 4 0 の下方制御を示さなかった。ここで、C D 4 + T 細胞を他の共刺激アゴニスト抗体で処理したとき、O X 4 0 表面発現の損失は観察されなかった。

【 0 2 7 4 】

インターフェロン - ガンマ (I F N -) 分泌 (T 細胞活性化の読み出し) と受容体占有率との関係を評価するために、さらなる実験を行った。実験条件は上記と同じであるが、細胞を 4 日間培養した後、上清を回収した。I F N - の分泌を、標準的な E L I S A (BD Biosciences) または均一時間分解蛍光 (H T R F) (Cisbio) を用いて定量化した。

【 0 2 7 5 】

図 1 4 に示すように、O X 4 0 . 2 1 は I F N - の分泌により反映されるように T 細胞活性化を誘導した。最大の I F N - は約 2 0 % の受容体占拠率で得られた。“フック”効果と一致して、I F N - 分泌は 1 0 0 % 受容体占拠率で減少した。

【 0 2 7 6 】

T 細胞増殖と受容体占拠率の関係も評価した。実験条件は上記と同じであるが、細胞を 4 日間培養した後、3 [H] - チミジンの取り込みを細胞に 1 6 時間加えることにより細胞増殖を試験し、シンチレーションをカウントした。

【 0 2 7 7 】

10

20

30

40

50

図15A - 15Cに示すように、OX40 . 21はT細胞増殖を誘発し、最大増殖が20 - 50%の受容体占拠率で得られた。T細胞活性化(CD4+ T細胞上のCD25の幾何平均蛍光強度[GMFI]で測定)は、BMS-986178の最低用量で達成され、40%OX40 ROでプラトーに達した(図31)。まとめると、これらのデータは、OX40表面発現、T細胞増殖およびサイトカイン産生の点からのOX40 . 21の最大活性が、約20%の受容体占拠率から得られることを示唆している。100%の受容体占拠率では、T細胞の機能性/活性化が低下する“フック”効果が観察される。

【0278】

BMS-986178で処理したT細胞におけるT_{reg}の抑制を評価するために、さらなる実験を行った。ヒトCD4⁺T細胞をT_{reg}に分化させ、Dynabeads(CD3 / CD28; Thermo Fisher Scientific)、ラバマイシンおよびインターロイキン(IL)-2を用いて増殖させた。図33Aは、T_{reg}抑制アッセイを示す。T_{reg}表現型を、本明細書に記載のフローサイトメトリーによって確認した。精製したCD4⁺T細胞およびCD8⁺T細胞を、±T_{reg}(5:1)+BMS-986178で培養した。次に、IL-2分泌をサイトメトリービーズアレイアッセイで測定した。

10

【0279】

図33Bおよび33Fに示すように、BMS-986178で処理したCD4⁺およびCD8⁺T細胞は、T_{reg}の存在下でIL-2を产生し、BMS-986178を介したOX40アゴニストがT_{reg}抑制を緩和したことを示している。T_{reg}の存在下でのCD4⁺T細胞(図33B)またはCD8⁺T細胞(図33F)によるIL-2产生は、フック効果を示した。一方、対応する培養物からのT_{reg}におけるOX40発現(図33Dおよび33H)は、約1μg/mlのBMS-986178および1μg/ml以上のBMS-986178で最大に達し、OX40表面発現が減少した。

20

【0280】

さらに、刺激されたCD4⁺T細胞のみによるIL-2产生(図33C)もフック効果を示した。また、単独で培養したCD4⁺T細胞(図33E)およびCD8⁺T細胞(図33I)は、0.37μg/mlのBMS-986178で最大OX40表面発現を示し、1μg/ml以上のBMS-986178で減少したOX40発現を示した。一方で、刺激されたCD8⁺T細胞は、BMS-986178の用量に関係なく最大のIL-2产生を示した(図33G)。

30

【0281】

これらのデータは、BMS-986178がCD4⁺およびCD8⁺T細胞のT_{reg}抑制を緩和し、用量に対してフック効果があることを示す。

【0282】

実施例8：可溶性OX40と受容体占拠率との相関関係のインピトロ評価

可溶性OX40(sOX40)に特異的なELISAが開発された(図16)。簡潔には、アッセイでは、非遮断OX40モノクローナル抗体(OX40 . 8)を最初にメソスケールディスカバリー(MSD)プレートに固定する。0.5%BSAを含むPBSでプレートをプロッキングした後、培養上清をプレートに適用し、インキュベートした。洗浄後、捕捉されたsOX40を、予め最適化された濃度の羊ポリクローナル抗体ビオチンをOX40(R&D System)に結合させて検出される。インキュベーションおよび洗浄後、Sulfo-tagストレプトアビシンを添加して、電気化学発光によってプレート上に固定されたsOX40-抗体複合体を検出する。このアッセイを用いて、sOX40レベルと受容体占拠率の関係を評価した。細胞を、実施例7に記載の条件と同じ条件下で培養したが、培養の4日後、上清を収集し、アッセイを用いてsOX40を定量した。

40

【0283】

図17および18に示すように、OX40 . 21の濃度を増加させると、CD4⁺T細胞の表面上でのOX40発現および上清中のsOX40が誘導された。sOX40の喪失は、100%受容体占拠率(“フック”効果)での細胞表面OX40の喪失と相關した。このデータは、sOX40がOX40アゴニストおよび/またはT細胞活性化の読み出

50

しとして用い得ることを示している。ヒト患者においても、sOX40レベルは、OX40.21単剤療法およびOX40.21+ニボルマブでの処置により増加した（図19）。

【0284】

抗CD28処理されたCD4⁺T細胞によって放出された可溶性OX40（sOX40）を、上記のカスタム開発されたELISAを用いて測定した。図35Aに示すように、BMS-986178で処置された細胞で観察されたこのフック効果はユニークであり、抗CD28は高用量で最大に達した後に用量依存的にsOX40放出を誘発した。さらに、図35Bに示すように、CD4⁺T細胞により放出されたsOX40の大部分はBMS-986178に結合した。従って、BMS-986178を介したT細胞の活性化はsOX40の放出を誘導し、OX40 ROが100%に近づくにつれて減少した。
10

【0285】

総sOX40およびOX40.21によって結合されたsOX40も決定した。簡潔には、フィコール勾配遠心分離を用いて、全T細胞をヒト全血から精製した。CD4⁺T細胞を、Miltenyi CD4⁺分離キットを用いてPBMCから分離した。分離したT細胞を、照射したCHO-OKT3-CD32A（人工抗原提示細胞）の存在下で培養し、アゴニスト抗OX40抗体、アイソタイプ対照または抗CD28（クローン28.2）の連続希釈で試験した。予め規定された時点で、上清を収集した。上記のELISAを用いて、可溶性OX40を定量化した。
20

【0286】

図20Aおよび20Bに示すように、sOX40のレベルはOX40の細胞表面発現と相関し、OX40の切断は細胞活性化依存性であるがOX40アゴニストに特異的ではなく、OX40.21に結合した完全なsOX40は総可溶性OX40のレベルの低下と相関している（すなわち、sOX40に対する“フック”効果が検出されたときにsOX40が100%結合している）。

【0287】

次に、抗CD28抗体がsOX40レベルに対するOX40.21を介した“フック”効果を救済する能力を試験した。フィコール勾配遠心分離を用いて、全T細胞をヒト全血から精製した。CD4⁺T細胞は、Miltenyi CD4⁺分離キットを用いてPBMCから分離した。分離されたT細胞を、照射されたCHO-OKT3-CD32Aの存在下およびアゴニスト抗OX40抗体の連続希釈、アイソタイプ対照単独または抗CD28抗体（クローンCD28.2）と一定濃度の組合せの存在下で培養した。別の例では、一定濃度の抗CD28抗体を単独で用い、OX40.21の連続希釈またはアイソタイプ対照を72時間（3D）後に18時間加えた。上清は、予め定義された時間（D4）に収集した。上記のMSDELISAを用いて、可溶性OX40を定量化した。
30

【0288】

図21Aおよび21Bに示すように、OX40.21および抗CD28抗体による細胞の共刺激は、sOX40レベルに対して相加効果を有した。しかしながら、CD28共刺激は、sOX40に対するOX40.21誘発の“フック”効果を救わなかった。OX40.21での抗CD28抗体によって予め活性化された細胞の処理は、sOX40放出を誘発し、sOX40レベルに対する“フック”効果を観察するのに十分であった。まとめると、このデータは、sOX40が、インビトロおよびチェックポイント遮断剤と組み合わせた免疫刺激性アゴニストで処置された患者の両方で、初代ヒトT細胞活性化のバイオマーカーとして用い得ることを示す。sOX40の測定は、免疫刺激受容体に結合するアゴニスト抗体を単剤療法として、またはチェックポイント遮断と組み合わせて受ける患者の最適な用量およびスケジュールを決定するための臨床バイオマーカーとして用い得る。さらに、sOX40は最適な20-80%の範囲を超えるROにつながる濃度でも失われるため、sOX40の産生は、OX40.21の20-40%ROを超える細胞表面からのOX40の損失を説明できる機序ではない。これは、細胞表面およびsOX40が同様の方法で調節されていることを示す。
40
50

【0289】

実施例9：OX40内在化のインビトロ評価

この実施例は、遮断抗体(OX40.21)および非遮断抗体(OX40.8)による処置後のOX40の内在化を評価した。アッセイの一般的な概略図を図22に示す。

【0290】

より具体的には、インビトロで生成されたCD4⁺T_{reg}を、CD3/CD28ダイナビーズで48時間活性化した。OX40.21の連続希釈、非遮断OX40.8およびアイソタイプ対照を、細胞と共に氷上で2時間インキュベートし、その後、pH感受性共役抗ヒトFcを、37℃で2時間添加した。固定後、細胞を内在化についてArrayScanで分析した。

10

【0291】

図23に示すように、OX40.21およびOX40.8は、T_{reg}での架橋により内在化した。

【0292】

さらに、BMS-986178の2つの異なる用量(0.01nMおよび100nM)に応じたOX40の内在化を測定した。このアッセイでは、活性化されたT_{reg}またはCD4⁺T細胞をアイソタイプ対照mAbまたはBMS-986178と共にインキュベートした。次いで、pH感受性色素(pHrodo)共役抗Fcを添加した。その後、ArrayScan VTI(Thermo Fisher Scientific)での読み取り用に細胞を固定した。

20

【0293】

図36に示すように、T_{reg}またはCD4⁺T細胞を、0.01または100nMのBMS-986178内在化薬物結合OX40で処理した。

【0294】

実施例10：OX40.21のアゴニスト活性に対するFcR介在架橋の効果

この実施例は、OX40.21のアゴニスト活性に対するFcR介在性架橋の効果を示す。簡潔には、CHO細胞を、それぞれOKT3scFvおよびhFcRと記載される、ヒトFcRⅢa(CD32a-H131)のH131アレルあり(+FcR)またはなし(-FcR)のいずれかで抗ヒトアゴニストCD3クローニングであるOKT3の細胞膜結合scFvバージョンを発現するように設計されている。CHO細胞を放射線照射して増殖を制限し、種々の量のOX40.21を含む初代ヒトCD4+T細胞と共に培養した。T細胞増殖および初代ヒトCD4+T細胞によるIFN-γの分泌を4日間にわたって評価した。

30

【0295】

図24に示すように、BMS-986178での処理は、CD4+T細胞増殖およびIFN-γ産生を用量依存的かつ架橋依存的に誘導した。FcR介した架橋は、IFN-γ分泌およびT細胞増殖の両方におけるBMS-986178を介した増加を促進した。しかしながら、CHO細胞がCD32a(CD32a-H131)を欠くとき、増殖およびIFN-γはなく、BMS-986178活性にはFcR介した架橋が必要であることを示している。

40

【0296】

実施例11：抗OX40抗体単剤療法および抗PD1併用療法により誘発される末梢薬力学マーカーの特徴付け

この実施例は、OX40.23単剤療法またはOX40.23と抗PD1抗体との併用によるマウスにおける、ならびに抗PD1抗体(ニボルマブ)と組み合わせたOX40.21で処置されたヒト患者における、特定の薬力学マーカーの誘導を示している。

【0297】

確立されたCT26腫瘍を有するマウスを、OX40.23単剤療法または抗PD-1抗体との併用のいずれかによって処置した。OX40.23は0.01mg/kgから開始され、90mg/kgまで3倍増加させた。抗PD-1抗体を、10mg/kg(または200ug/マウスの均一用量)で投与した。OX40.23および抗PD1抗体を、

50

6日目、13日目および20日目に同じスケジュールで投与した。50 μlの全血を、8日目、12日目、15日目および19日目に個々のマウスから採血した。フロー分析を行って、OX40.23-mIgG1 ± 抗PD-1による処置後のCD4+およびCD8+T細胞における末梢薬力学的マーカー(ICOS、FOXP3、Ki67およびCD44)の誘導を決定した。図25は、投薬スケジュールの概略を示す。

【0298】

図26Aに示すように、CD4+T細胞およびCD8+T細胞の両方が、CD4エフェクターT細胞(Foxp3-)とCD8+T細胞の両方で活性化マーカー(ICOS、CD44、Ki67)の用量依存的な上方制御を示し、高用量で下方制御を示した(“フック”効果)。

10

【0299】

同様に、OX40.21+抗PD1抗体(ニボルマブ)で処置されたヒト患者では、併用療法により増殖(Ki67+)CD8+T細胞が増加し(図26B)、腫瘍間質のFOXP3+細胞が減少した(図26C)。

【0300】

患者の腫瘍サンプルの免疫組織化学分析の結果は一貫していた。例えば、図26Dに示すように、3種類の前治療(メドロキシプロゲステロン、レトロゾール、カルボプラチントおよびパクリタキセル)を受け、OX40.21(320mg)+ニボルマブ(240mg)で部分奏効を示した68歳の子宮内膜癌の女性患者のサンプルは、Ki67+CD8+T細胞数の増加を示した。併用療法はまた、安定した疾患を達成した卵巣癌患者からの腫瘍サンプル中のFoxP3+細胞を減少させた。図26Eに示すように、FoxP3+細胞の減少は、以前に手術と化学療法(カルボプラチントおよびパクリタキセル)を受けた卵巣漿液性癌の59歳の女性患者(上パネル)と、以前に手術と化学療法(カルボプラチントおよびパクリタキセル)を受けた卵巣腺癌の72歳の患者(下パネル)で観察された。

20

【0301】

実施例12：初期T細胞活性化マーカーと抗OX40および抗PD1併用療法に対する腫瘍応答との相関関係

この実施例は、初期T細胞活性化マーカーと抗OX40(OX40.23)および抗PD1併用療法に対する腫瘍応答との間の相関を評価した。

30

【0302】

マウスを、20日目の腫瘍進行状態に基づいて2つのグループに分けた。腫瘍体積が100mm³を超えるマウスは非応答者と見なし、腫瘍体積が100mm³以下のマウスは応答と見なした。

【0303】

図27Aおよび27Bに示すように、腫瘍体積の明確な分離がなかったとき、12日目のCD44+CD8+およびKi67+CD8+T細胞の割合は、後続の腫瘍応答と正の相関があり、併用療法の最適な用量およびスケジュールを定義し得る。腫瘍負荷の最大%減少による%Ki67+CD8+T細胞の絶対変化としてプロットされたデータもまた、腫瘍負荷の減少と増殖性CD8+T細胞との間の正の相関を示した(図27C)。

40

同様に、OX40.21+抗PD1抗体(ニボルマブ)で処置したヒト患者では、抗腫瘍活性は増殖性Ki67+CD8+T細胞の増加と相關していた(図27D)。

【0304】

実施例13：抗ICOS抗体の漸増用量の腫瘍増殖に対する効果

本実施例は、抗ICOS+抗PD1併用療法において、アゴニスト抗ICOS抗体が高用量で有効性の低下(すなわち、“フック効果”)を示すことを実証している。

【0305】

簡潔には、確立されたCT26腫瘍を有するマウス(平均体重約20mg)を、抗PD-1単剤療法または抗ICOS抗体との併用療法のいずれかによって処置した。抗ICOSの用量漸増は、0.1mg/kgから開始し、10mg/kg(または約200μg/

50

マウスの均一用量の最大用量)まで3倍で増加させた。抗PD-1抗体を10mg/kg(または約200μg/マウスの均一用量の最大用量)で投与した。抗ICOSおよび抗PD1抗体を、腫瘍移植後に同じスケジュールで(すなわち、7日目から開始して4日毎に)投与した。

【0306】

図28に示すように、抗ICOS+抗PD1併用療法における最大腫瘍増殖阻害(TGI)を、試験された最大用量(10mg/kg)よりも低用量の抗ICOS抗体(3mg/kg)で観察し、3mg/kgを超える用量でのTGIの減少を示した。これは、アゴニスト抗OX40抗体と同様に、ICOSなどの他の免疫刺激受容体を標的とするアゴニスト抗体が“フック効果”を示し、飽和以下の用量で最大の効果を達成することを示唆している。10

【0307】

実施例14：薬物動態学的/薬力学的(PK/PD)ベースの方法を用いてOX40.21のヒトでの最初の開始用量の選択

腫瘍性薬剤のヒトへの初回投与(FIH)の用量は、慣習的に国際調和会議ガイドラインに基づいており、適切なFIH開始用量は非げっ歯動物からの最高の非重篤毒性用量(HNSTD)の1/6であることが推奨されているか、または免疫アゴニスト特性を備えたバイオ医薬品の推定最小薬理作用量(MABEL)であることが推奨されている。しかしながら、MABELベースのアプローチでは、患者に臨床上の利点を提供できない。本実施例は、抗腫瘍効果、すなわち、意図された薬理効果に基づいて、FIH開始用量を選択するためのPK/PDベースのアプローチを記載する。20

【0308】

簡潔には、フローサイトメトリーを用いて、ヒトおよびマウスの活性化T細胞におけるインビトロ結合最大有効濃度の半値(EC₅₀)を決定した。マウスでのPK/PD決定には、OX40.21がマウスOX40に結合しないため、マウスサロゲート抗体(マウスIgG1(mIgG1)およびIgG2a(mIgG2a)アイソタイプとして再フォーマットされたハムスター抗マウスOX40アゴニストモノクローナル抗体)を用いた。抗腫瘍効果について、腫瘍成長阻害割合(%TGI)は、マウスMC38およびCT26結腸腺癌モデルを用いて、処置群と対照群の腫瘍増殖曲線下の面積の中央値から決定した。PK試験を、サロゲート抗体およびOX40.21を用いてカニクイザルで行った。ヒトPKを単純なアロメトリーを用いてサルのデータから予測し、クリアランスおよび分布の定常状態体積(Vss)の指數はそれぞれ0.85および1であった。インビトロでのサイトカイン放出を乾燥コートフォーマットを用いて評価した(例えば、Finco et al. Cytokine 2014;66:143-55参照)。アデノウイルス血清型5サル免疫不全ウイルス(Ad5-SIV)ワクチン接種試験を、カニクイザルでOX40.21を用いて、1日目および28日目に投与した。1か月の反復投与毒性試験を、カニクイザルで実施し、該サルは、OX40.21を30mg/kg、60mg/kgおよび120mg/kgで30分間の静脈内(i.v.)注射で週1回、5週間投与した。30

【0309】

表6に示すように、マウスサロゲート抗体は、OX40.21のEC₅₀値と同様の値の結合を示した。40

【0310】

【表6】

表6

活性化T細胞における結合EC50(pM)			
抗体	ヒトT細胞	カニクイザルT細胞	マウスT細胞
OX40.21(ヒト)	72	68	結合なし
mIgG1(マウス)	結合なし	結合なし	130
mIgG2a(マウス)	結合なし	結合なし	220

【0311】

10

次に、PK/PD分析を行って、最初の週の最大薬物濃度(C_{max} (最初の週))または曲線下面積(AUC_{0 - 最初の週})と抗腫瘍効果を相關させた。CT26モデルと比較して抗OX40処置に対する感度が低いため、ヒト有効用量予測を目的とし、幅広い患者カバレッジに対してより保守的になるように、分析はMC38モデルの抗腫瘍効果に集中した。マウスサロゲートのPKは、ハムスター由来のため、第2週に免疫原性の影響を大きく受けたため、第1週の C_{max} およびAUCデータを、アゴニストの薬理作用が C_{max} または初期の薬物曝露によって駆動されると仮定して、有効性試験に用いる種々のレジメン下でシミュレーションした。マウスマC38腫瘍モデルにおけるmIgG1およびmIgG2モノクローナル抗体の曝露応答関係を図29に示す。

【0312】

20

対応するPK試験もカニクイザルで行い、その結果を表7にまとめた。

【0313】

【表7】

表7

用量、mg/kg	AUC _{total} 、 $\mu\text{g}/\text{mL} \times$ 日	T _{1/2} 、日数	排出、mL/日 /kg	V _{ss} 、mL/kg
0.4	86 ± 5	5.6 ± 0.5	4.8 ± 0.2	36 ± 2
4	785 ± 138	6.2 ± 0.6	5.3 ± 1.0	49 ± 12

30

【0314】

上記のマウスおよびサルのデータに基づいて、予測されるヒトT_{1/2}は9日であった。ヒトとマウスで同じAUC_{0 - 最初の週}および C_{max} (最初の週)を達成することにより、OX40.21のヒト有効用量は1mg/kgと予測された。ヒト開始用量を、臨床的に適切な投与量をより効果的に達成するために、予測される有効用量の4倍(すなわち、0.25mg/kgまたは体重が80kgの場合は20mg)になるように選択した。

【0315】

以下のように、FIH開始用量の選択を通知するさらなるサポートデータを取得した:

40

- OX40.21によるAd5-SIVワクチン接種試験は、1日目および28日目にサルに投与された場合、4mg/kgのIV投与量でワクチン誘発性T細胞応答の最小限の増強を示した。

- OX40.21は、試験された最高濃度(10 μg /ウェルまたは0.3mLのインキュベーション容量を用いて概算すると33 $\mu\text{g}/\text{mL}$)のドライコートフォーマットを用いて、サイトカイン放出を誘発するか、またはヒト末梢血単核細胞の発現マーカーの活性化を増加させなかった。

- サルでの1か月の反復投与毒性試験のHNSTDまたは非有害事象レベルを、120mg/kg/週であると決定し、6分の1のHNSTD用量は17mg/kg(曝露ベース)または20mg/kg(体重ベース)と計算した。

- 文献で報告されている別のマウス抗ヒトOX40アゴニストmAbの臨床経験は、試験

50

された最高用量 (2 mg / kg) のヒトの薬物濃度 (約 40 µg / mL) が投与の最初の週を通して十分に維持されたにもかかわらず、癌患者に急性毒性を示さなかった (Curti et al., cancer Res 2013;73:7189-98 参照)。2 mg / kg で、ヒト C_{max} は、約 80 µg / mL、または報告されているインビトロ結合 EC₅₀ (48 ng / mL または 0.3 nM) の 1,500 倍を超えていた。

【0316】

表 8 は、PK / PD ベースの FIH 開始用量での C_{max} マージンおよび上記のさらなるサポートデータをまとめた。

【0317】

【表 8】

表 8

	PK/PD ベースの FIH 開始用量	毒性学に基づく FIH 開始用量 (1/6 サル HNSTD)	ドライコートサイトカイン放出アッセイにおいて効果レベルなし ^a	サルにおける最小限のワクチン誘発性 T 細胞応答	以前に報告された抗 OX40 アゴニストによる臨床的に許容される暴露
用量、mg/kg	0.25	17-20	1.3	4	2
C_{max} 、µg/mL	6.3	425-500	33	78	80
C_{max} マージン (vs PK/PD ベースの FIH 開始用量)	NA	68-80x	5.3x	13x	2.5x ^b

NA: 適用なし

^aドライコートサイトカイン放出アッセイにおける薬物濃度は、インキュベーション容量 (0.3 mL) を用いて近似し、そしてヒト用量は、40 mL/kg での血漿容量無影響薬物レベルを乗じて算出した。

^bマージンは、結合 EC₅₀ 値が異なる正規化後に計算された。

10

20

30

【0318】

まとめると、意図した薬理効果としての抗腫瘍効果に焦点を当てた PK / PD ベースのアプローチを、アゴニスト抗 OX40 抗体 OX40.21 の FIH 開始用量を選択し、正当化するために成功裏に用いた。選択した FIH 開始用量 (80 kg の体重を想定して 20 mg) は、前臨床のインビトロおよびインビトロ毒性学データによってサポートされていた。FIH 開始用量選択の PK / PD ベースの戦略は、インビトロおよびインビトロ毒性学の結果とともに、治療用量以下の投与を受けるがん患者の数を最小限に抑えながら、適切な安全性を確保する意図を有する。

【0319】

実施例 15 : OX40.21 単剤療法および OX40.21 + ニボルマブの用量漸増治験における患者の特徴および処置関連の有害事象

本実施例は、用量漸増試験における、OX40.21 単剤療法 (n = 20) Q2W および OX40.21 + ニボルマブ併用療法 (n = 39) Q2W を投与中の患者のベースライン人口統計、以前の治療、腫瘍の種類および有害事象をまとめている。患者の特徴を表 9 にまとめ、有害事象を表 10 にまとめる。

【0320】

40

【表9】

表9

		OX40.21 単剤療法	OX40.21 + ニボルマブ
年齢中央値(範囲)、年齢		61 (24-80)	61 (32-82)
性別、n	男性/女性	13/7	20/19
ECOG ps、n	0-1 報告なし	19 1	38 1
人種、n	白人 黒人 他全て	16 2 2	38 0 1
前治療数、n	0 1 2 ≥ 3	0 9 3 8	4 9 8 18
以前の免疫療法、n	以前の抗PD-1/PD-L1 以前の抗CTLA-4 両方	6 4 4	12 4 4
腫瘍 type、n	CRC 黒色腫 膵臓癌 その他 ^a	7 4 4 5	8 6 3 22

^a乳癌、膀胱癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、胃癌、HCC、NSCLC、卵巣癌、前立腺癌、RCCおよびSCCHNを含む

CRC = 結腸直腸癌; CTLA-4 = 細胞傷害性Tリンパ球抗原-4; ECOG PS = 米国東海岸癌臨床試験グループ パフォーマンスステータス; HCC = 肝細胞癌; NSCLC = 非小細胞肺癌; PD-L1 = プログラムされた細胞死リガンド1; RCC = 腎細胞癌; SCCHN = 頭頸部の扁平上皮癌

10

20

30

【0 3 2 1】

【表10】

表10

OX40.21 OX40.21 + ニボルマブ 240 mg

	全ての 単剤 n = 20	20 mg n = 7	40 mg n = 8	80 mg n = 8	160 mg n = 8	320 mg n = 8	合計 n = 39
任意のTRAE、n	5 ^a	4	3	3	6	4	20
合計組み合わせコホートにおける2名以上の患者のグレード1または2のTRAE、n							
倦怠感	0	0	1	1	3	0	5
発熱	1	0	1	2	0	2	5
関節痛	0	0	1	1	2	0	4
寒気	0	1	0	0	1	0	2
下痢	1	1	0	0	1	0	2
甲状腺機能低下症	0	0	1	0	0	1	2
恶心	1	0	0	0	1	1	2
全てのグレード3/4TRAE	1 ^b	0	0	0	1°	0	1°

一人の患者は各々、重篤な有害事象、^aグレード2の肺炎 (OX40.21 320mg) および DLT と考えられた中止につながる、グレード3の肺炎に罹患した；^b1人の患者がグレード3の疲労を経験した。TRAE：処置関連の有害事象

10

20

30

40

50

【0322】

最大耐量に達せず、処置関連の死亡はなかった。OX40.21 + ニボルマブの安全性プロファイルは、ニボルマブ単剤療法のものと同様であった。

【0323】

OX40共刺激の第1 / 2a相治験におけるOX40受容体調節進行性固形腫瘍患者におけるアゴニストBMS-986178 ± ニボルマブ(NIVO)またはイピリムマブ(IPI)

【0324】

実施例16：併用療法と比較した単剤療法の薬物動態

以下の実施例は、図39に示される試験設計の概略図に従う。ヒトに、BMS-986178の単剤療法用量、240 mgでのBMS-986178およびニボルマブ(IV Q2W)の併用用量漸増、または1 mg / kgでのBMS-986178およびイピリムマブ(IV Q3W)の併用用量漸増が与えた。図39の基準を満たした患者が治験に適格であった。

【0325】

併用療法と比較した単剤療法の薬物動態を評価するために、Cyto-Chex BCT (Streck)で患者の血液サンプルを集めた。赤血球溶解後、表面マーカーに特異的な蛍光標識抗体を用いて細胞を染色した。表面染色後、サンプルを固定、透過処理し、次いで細胞内マーカーに対する抗体で染色した。染色されたサンプルをBeckman Coulter CytoFlex Sフローサイトメーターで取得し、得られたデータをFlowJoソフトウェアを用いて分析した。

【0326】

この治験では、90名の患者が処置された (BMS-986178 単剤療法、n = 20、BMS-986178 + NIVO、n = 38、BMS-986178 + IPI、n = 32)。図40に示すように、BMS-986178 単独またはニボルマブもしくはイピリムマブとの併用のPKは、20 ~ 320 mg のBMS-986178 用量で直線的であった。従って、BMS-986178 の濃度時間プロファイルは、線形2コンパートメントゼロ次IV注射モデルによって一次除去でよく説明された。

【0327】

実施例 17：単剤療法および併用療法（アゴニスト BMS-986178 ± ニボルマブ（NIVO）またはイピリムマブ（IPI））の全血OX40受容体占拠率（RO）評価

全血OX40受容体占拠率（RO）を評価するために、患者の血液サンプルを飽和用量のBMS-986178とインキュベートして総OX40発現を測定するか、またはBMS-986178とのインキュベーションなしで結合した薬物を測定し、その後表面マークーC1D1、C1D8、C2D1またはC5D1を染色し、フローサイトメトリー分析を行った。

【0328】

図41に示すように、BMS-986178 20mgで処置された患者では、Tregの末梢OX40 ROが飽和に近づき、40mg以上の用量で飽和した。

10

【0329】

次に、40mg以上のBMS-986178で処置された患者に末梢Tregの下方制御があったかどうかを評価した。末梢Tregの総OX40を試験するために、メソスケールディスカバリー（MSD）プラットフォームを用いて、患者の血清の総sOX40を測定するアッセイを開発および検証（目的に適合）した。MSDゴールド96ウェルストレプトアビシンプレートをビオチニル化捕捉抗体でコーティングし、次いで患者の血清をインキュベートした。ルテニル化検出抗体を用いて、捕捉されたsOX40を検出し、電気化学発光をMSD SECTOR機器で測定した。

【0330】

図42に示すように、Tregの表面上のOX40発現の下方制御は、ROが飽和に近づいた40mg以上のBMS-986178で処置された患者で観察された。

20

【0331】

次に、この傾向がBMS-986178単剤療法またはBMS-986178 ± ニボルマブもしくはイピリムマブの併用療法で処置された個々の患者でも観察されたかどうかが判断された。図43Aおよび43Bに示すように、T細胞活性化のマーカーであるsOX40は、BMS-986178 ± ニボルマブまたはイピリムマブで処置された患者に時間-および用量-依存的な変化を示し、BMS-986178によるOX40標的結合が確認された。160mg以上のBMS-986178で処置された患者のsOX40レベルはほぼ飽和状態になり、RO結果（図42）および前臨床観察（データ示さず）と一致した。

30

【0332】

実施例18：単剤療法および併用療法（アゴニスト BMS-986178 ± ニボルマブ（NIVO）またはイピリムマブ（IPI））の血清サイトカイン発現

インターフェロン-ガンマ（IFN-）およびIP-10を、BMS-986178単剤療法および併用療法で処置された患者において測定した。簡潔には、患者血清中のIFN- およびIP-10を、Luminexベースの技術を用いて測定した（カスタマイズされた多重分析物プロファイル [MAP] パネルといくつかのヒト炎症MAPパネル [無数のRBMs] の組合せ）。図44Aおよび44Bに示すように、BMS-986178 ± NIVOまたはIPIは、Th1関連サイトカインIFN-（図44A）および炎症誘発性サイトカイン10kDaのIFN- 誘導されたタンパク質IP-10（図44B）の産生を刺激し、末梢T細胞活性化を示唆している。さらに、BMS-986178 + NIVOまたはIPIを投与された患者の大部分は、IFN- およびIP-10産生の大幅な増加を示した。

40

【0333】

また、BMS-986178 ± NIVOまたはIPIは、増殖（Ki67+）CD4+およびCD8+エフェクターメモリーT細胞のレベルを増加させることも観察された。図45Aおよび45Bに示すように、BMS-986178 ± NIVOまたはIPIで処置された患者は、増殖性（Ki67+）CD4+エフェクターメモリーT細胞（図45A）およびCD8+PD-1+ターミナルエフェクターメモリーT細胞（図45B）の増加を示した。したがって、BMS-986178 + NIVOまたはIPIは、BMS-9

50

8 6 1 7 8 単独でよりも多くの患者で、増殖 C D 4 + および C D 8 + エフェクターメモリ - T 細胞の大幅な増加を示した。

【 0 3 3 4 】

上記に提示されたデータに基づいて、特定のメカニズムに限定されることなく、B M S - 9 8 6 1 7 8 用量、O X 4 0 R O、O X 4 0 発現およびP D 調節の間の関係の概略モデルを図 3 7 に示す。

【 0 3 3 5 】

実施例 1 9 : ヒト総可溶性 O X 4 0 バイオマーカー アッセイの開発および検証

実施例 1 7 に記載されるように、患者の血清中の総 s O X 4 0 を測定するためのアッセイを開発し、そしてメソスケールディスカバリー (M S D) プラットフォームを用いて検証した。精度と正確性、希釈の直線性 / 並列性、特異性 (マトリックス効果および薬物相互干渉) 、安定性、選択性を含む、目的に合ったバイオマーカー 検証を用いてアッセイを検証した。

【 0 3 3 6 】

検証結果は、図 4 6 A から 4 6 H および表 1 1 - 1 2 に示される。示されているように、ヒト血清総 s O X 4 0 のアッセイ範囲は、2 5 - 2 0 , 0 0 0 p g / m L であった。7 つの標準曲線ポイント (n = 2 0) の精度は、9 8 ~ 1 0 3 % 内であり、C V は 8 % 以下であった。Q C パフォーマンスは許容範囲内であった。C V は L Q C 、M Q C 、H Q C および U L O Q で 1 4 % 未満であった (L L O Q で 2 6 % の C V) 。表 1 1 および 1 2 。アッセイキャリブレーターは、B M S - 9 8 6 1 7 8 と市販のキャリブレーター (すなわち、O X 4 0 - H i s _ S i n o および O X 4 0 - F c _ R & D) との間の並列性を示した (図 4 6 A) 。2 つの異なる抗体ペア間には、良好な血清 O X 4 0 の相関があった (図 4 6 B) 。希釈直線性 / 平行性、特異性、安定性および選択性はすべて、予想される濃度の ± 2 5 % 以内に回復した (図 4 6 C から 4 6 E) 。O X 4 0 の貯蔵安定性および凍結融解安定性もまた、パフォーマンスの予想の範囲内であった (図 4 6 H) 。最後に、抗 O X 4 0 抗体、O X 4 0 L 融合タンパク質、ニボルマブおよびイピリムマブからの最小限の干渉が観察された (図 4 6 F 、 4 6 G および 4 8) 。これらの結果は、臨床サンプルの分析に対するアッセイの高精度、感度および適合性を示している。

【 0 3 3 7 】

【 表 1 1 】

表 1 1 : 検定曲線検証データのまとめ

血清中濃度(pg/mL)	20000	8000	3000	1000	300	100	50	25
プレート上の濃度(pg/mL)	10000	4000	1500	500	150	50	25	12.5
逆算された OX40 (pg/mL)								
n	20	20	20	20	20	20	20	20
平均(pg/mL)	10180	4008	1488	496	150	51	25	12.3
%CV	8	2	3	2	2	3	5	5
%正確性	102	100	99	99	100	103	100	98

【 0 3 3 8 】

10

20

30

40

【表12】

表12：QCパフォーマンス

	LLOQ_A	LLOQ	LQC	MQC1	MQC2	HQC	ULOQ
n	24	40	40	40	40	40	40
平均 (pg/mL)	31	61	126	841	2462	15378	20158
%CV_アッセイ内	14	7	7	5	5	5	6
%CV_アッセイ間	24	13	9	9	9	8	8
%CV	26	14	11	10	10	9	10
平均 ±2標準偏差	15–48	43–78	99–153	668–1013	1963–2960	12527–18230	16318–23998

10

20

【0339】

検証された上で、このアッセイを用いて、正常な健康なボランティアおよび癌対象の血清 s O X 4 0 レベルを測定した。図47に示すように、s O X 4 0 レベルは正常な健康な個体と比較して癌患者（頭／首、卵巣または子宮頸部）で有意に上昇した。この結果は、癌を治療するための、抗OX40抗体（例えば、BMS-986178）の単独使用またはニボルマブやイピリムマブなどの他の治療薬との併用を裏付けている。

【0340】

【表13】

表13:配列のまとめ

配列番号	説明	配列
1	ヒト OX40 前駆体	MCVGARRLGRGPCAALLLGLGLSTVTGLHCVGDTYPSNDRCHECRPGNGMVSRCRSQNTVCRPCGPGFYNDVVSSKPCPKCTWCNLRSGSERKQLCTATQDTVCRCRAGTQPLDSYKPGVDCAPCPPGHFSPGDNQACKPWTNCTLAGKHTLQPASNSDAICEDRDPPATQPQETQGPPARPI TVQPTEAWPRTSQGPSTRPVEVPGRAVAAILGLGLVLGLGP LAIILALYLRLRRDQRLLPDAHKPPGGGSFRTPHQEEQADAHSTLAKI
2	成熟ヒト OX40 の細胞外ドメイン	LHCVGDTYPSNDRCCHECRPGNGMVSRCRSQNTVCRPCGPGFYNDVVSSKPCPKCTWCNLRSGSERKQLCTATQDTVCRCRAGTQPLDSYKPGVDCAPCPPGHFSPGDNQACKPWTNCTLAGKHTLQPASNSDAICEDRDPPATQPQETQGPPARPI TVQPTEAWPRTSQGPSTRPVEVPGRAVAAILGLGLVLGLGP LAIILALYLRLRRDQRLLPDAHKPPGGGSFRTPHQEEQADAHSTLAKI
3	カニクイザル OX40	MCVGARRLGRGPCAALLLGLGLSTTAKLHCVGDTYPSNDRCQCERPGNGMVSRCRSQNTVCRPCGPGFYNDVVSAKPCKACTWCNLRSGSERKQPCTATQDTVCRCRAGTQPLDSYKPGVDCAPCPPGHFSPGDNQACKPWTNCTLAGKHTLQPASNSDAICEDRDPPPTQPQETQGPPARPTTVQPTEAWPRTSQRPSTRPVEVPGRPAVAAILGLGLALGLGP LAMLLALLLRLRDQRLLPDAKAPGGGSFRTPHQEEQADAHSALAKI
4	ヒト 40-L	MERVQPLEEN VGNAARPRFE RNKILLVASV IQGLGLLICF TYICLHFSTL QVSHRYPRIQ SIKVQFTTEYK KEKGFIILTSQ KEDEIMKVQN NSVIINCDF YLISLKGYFS QEVNISLHYQ KDEEPLFQLK KVRSVNSIMV ASLTYKDKVY LNVTTDNTSL DDFHVNGGEL ILIHQNPGEF CVL*
5	OX40.21 VHCDR1	SYAMY
6	OX40.21 VHCDR2	AIDTDAGTFYADSVRG
7	OX40.21 VHCDR3	LGEGYFFDY
8	OX40.21 VLCDR1	RASQSVSSYLA
9	OX40.21 VLCDR2	DASN RAT
10	OX40.21 VLCDR3	QQRSNWPPT
11	OX40.21 VH	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAGSGFTFSSYAMYWVRQAPGKLEWVSAIDTDAGTFYADSVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYFCARLGEFYFFDYWGQGTIVTSS
12	OX40.21 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WYQQKPGQAPRL LIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFLTISLEPEDFAVYYCQQRS NWPPTFGGGTKVEIK

10

20

30

40

【表14】

13	OX40.21 HC	EVQLVQSGGLVQPGGSLRLSCAGSGFTFSSYAMYWVRQAPGKLE WVSAIDTDAGTFYADSVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAV YFCARLGEGYFFDYWGQGTLTVSSASTKGPSVPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDVFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLLS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHCPPCP APELLGGPSVFLFPPPKDFTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDEPKFN WYVDGVEVHNNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREGQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
14	OX40.21 LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WVAVIYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLF LIYDASN RAT GIP ARF SG SG ST DFT LTI SS LE PED F AV YY C Q Q RS NWPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
15	OX40.21により結合したOX40ポリペプチド	DVVSSKPCPKCTWCNLR
16	重鎖-ニボルマブ	QVQLVESGGVVQPGRSRLLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGL EWVAVIYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLF LIYDASN RAT GIP ARF SG SG ST DFT LTI SS LE PED F AV YY C Q Q RS NWPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
17	軽鎖-ニボルマブ	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WVAVIYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLF LIYDASN RAT GIP ARF SG SG ST DFT LTI SS LE PED F AV YY C Q Q RS NWPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
18	重鎖可変領域-ニボルマブ	QVQLVESGGVVQPGRSRLLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGL EWVAVIYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLF LIYDASN RAT GIP ARF SG SG ST DFT LTI SS LE PED F AV YY C Q Q RS NWPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
19	軽鎖可変領域-ニボルマブ	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WVAVIYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLF LIYDASN RAT GIP ARF SG SG ST DFT LTI SS LE PED F AV YY C Q Q RS NWPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
20	HCDR1-ニボルマブ	NSGMH
21	HCDR2-ニボルマブ	VIWYDGSKRYYADSVKG
22	HCDR3-ニボルマブ	NDDY
23	LCDR1-ニボルマブ	RASQSVSSYLA
24	LCDR2-ニボルマブ	DASN RAT
25	LCDR3-ニボルマブ	QQSSNWPRT

10

20

30

40

【表15】

26	重鎖可変領域ーイピリムマブ(WO01/014424から)	QVQLVESGGVVQPGRSRLSCAASGFTFSSYTMHWVRQAPGKGLEWVTFISYDGNNKYYADSVKGRTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARTGWLGPFDYWGQGTLTVSS
27	軽鎖可変領域ーイピリムマブ(WO01/014424から)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYGAFSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQY GSSPWTFGQQGTTKVEIK
28	HCDR1-イピリムマブ(WO01/014424から)	SYTMH
29	HCDR2-イピリムマブ(WO01/014424から)	FISYDGNNKYYADSVKG
30	HCDR3-イピリムマブ(WO01/014424から)	TGWLGPFDY
31	LCDR1-イピリムマブ(WO01/014424から)	RASQSVGSSYLA
32	LCDR2-イピリムマブ(WO01/014424から)	GAFSRAT
33	LCDR3-イピリムマブ(WO01/014424から)	QQYGSSPWT

【0341】

均等物：

当業者は、本明細書に記載の本発明の特定の態様の多くの均等物を認識するか、または常套の実験を用いて確認することができる。そのような均等物は、特許請求の範囲に包含されることが意図される。

【図1】

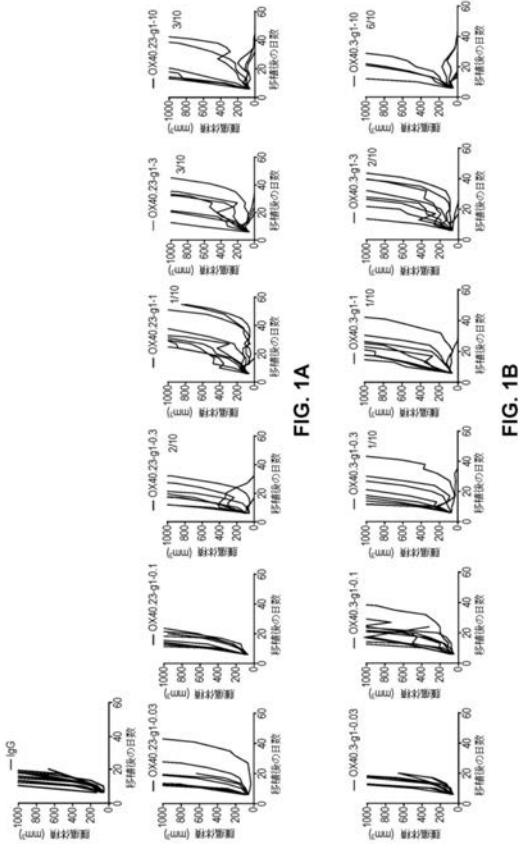


FIG. 1A

FIG. 1B

【図3-1】

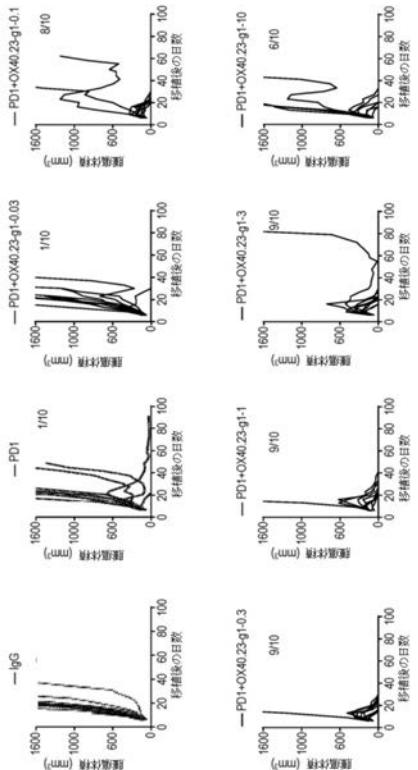


FIG. 3A

【図3-2】

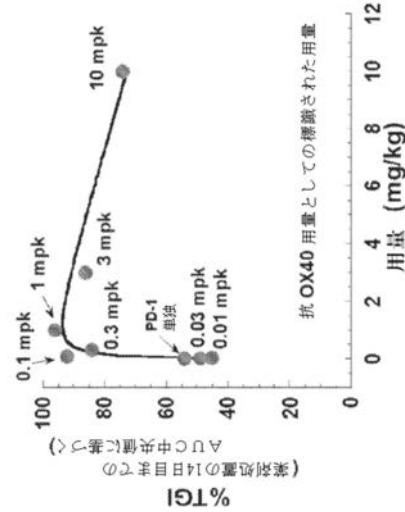


FIG. 3B

OX40.23-mIgG1 (γ ガンド非選択素)

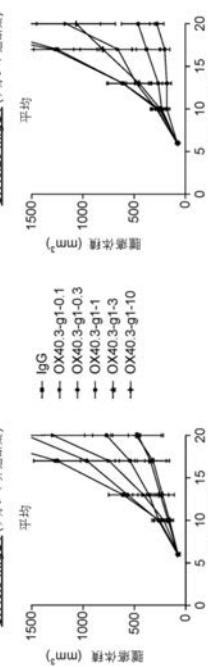


FIG. 2C

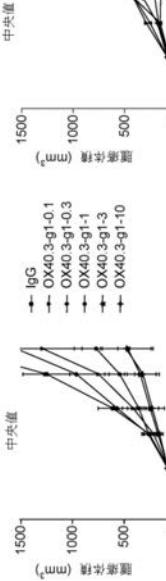


FIG. 2D

OX40.23-mIgG1 (γ ガンド選択素)

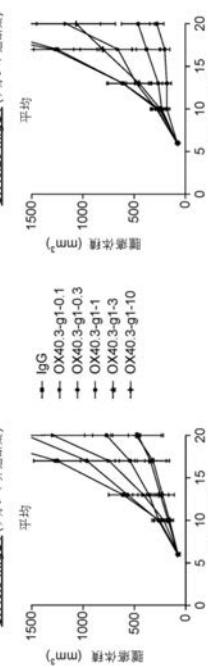


FIG. 2C

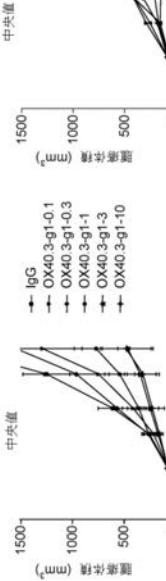


FIG. 2D

【図4】

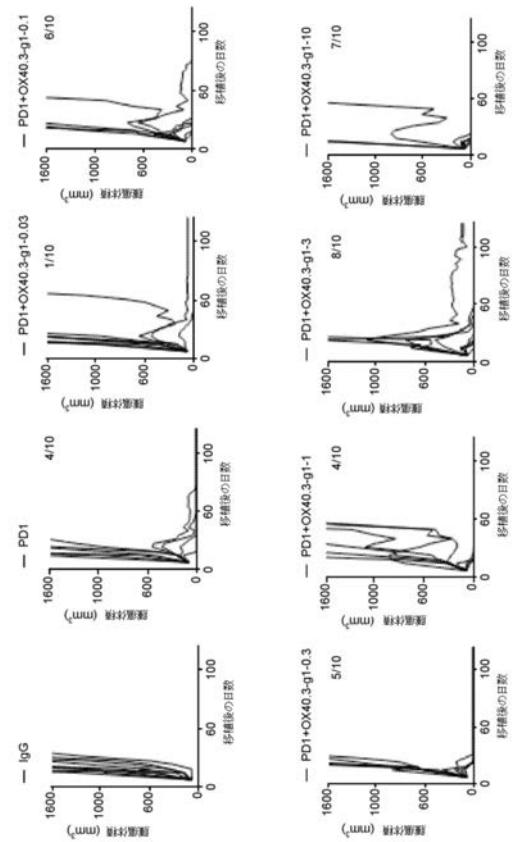


FIG. 4

【図5】

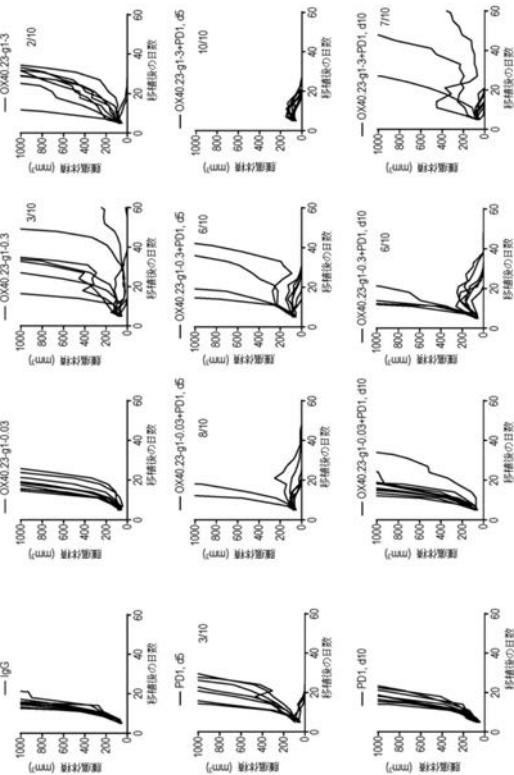


FIG. 5

【図6-1】

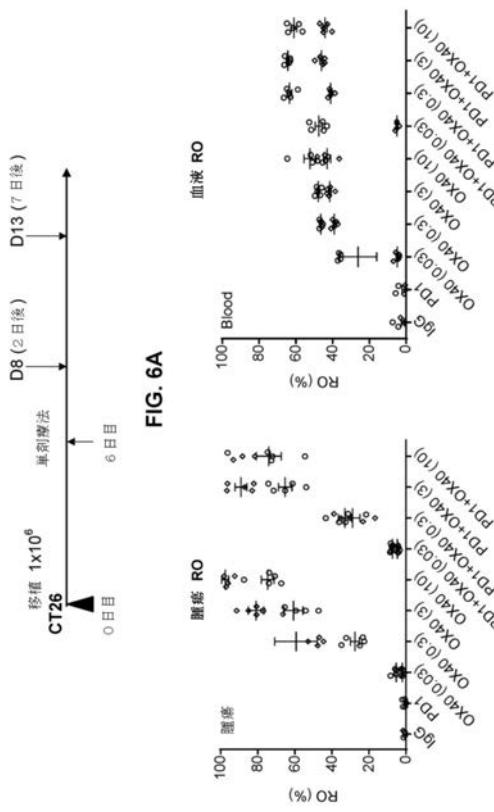


FIG. 6A

【図6-2】

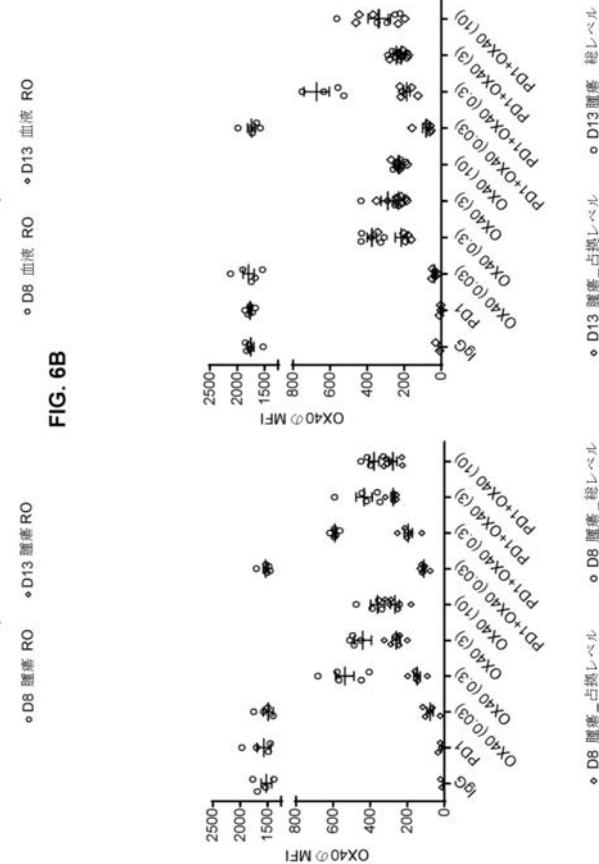


FIG. 6C

【図 6 - 3】

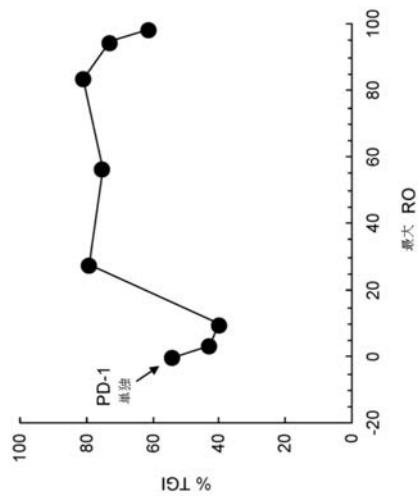


FIG. 6D

【図 7 - 1】

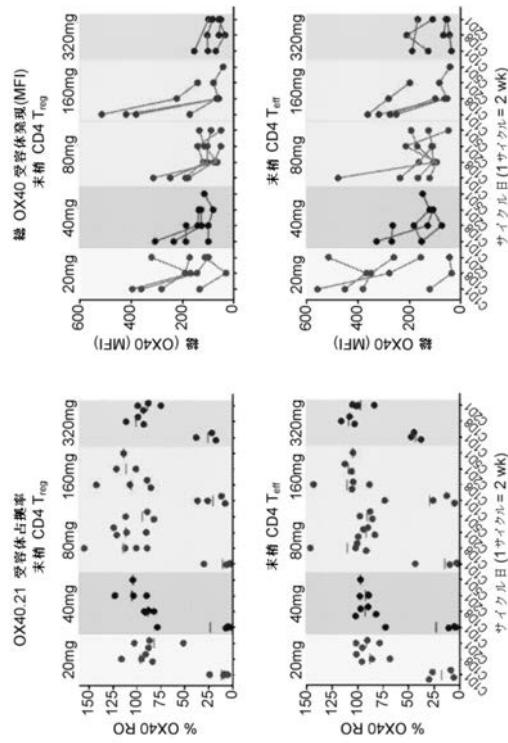


FIG. 7A

【図 7 - 2】

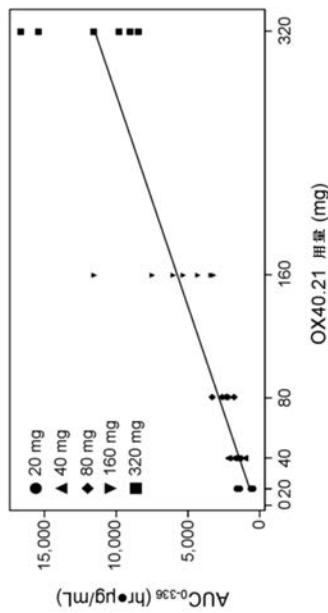


FIG. 7B

【図 8】

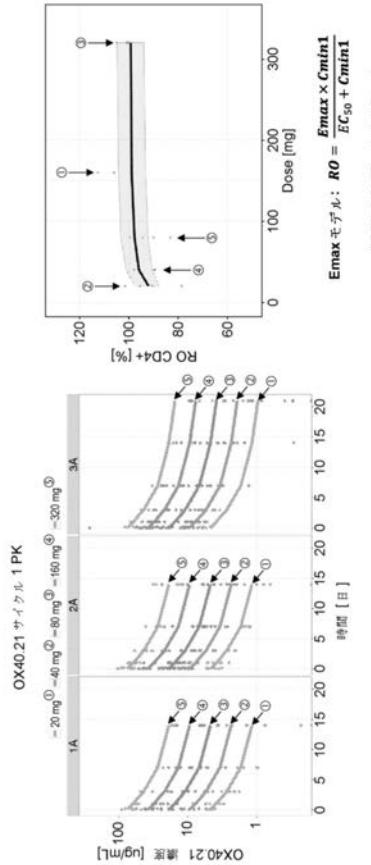


FIG. 8A

FIG. 8B

【図 9】

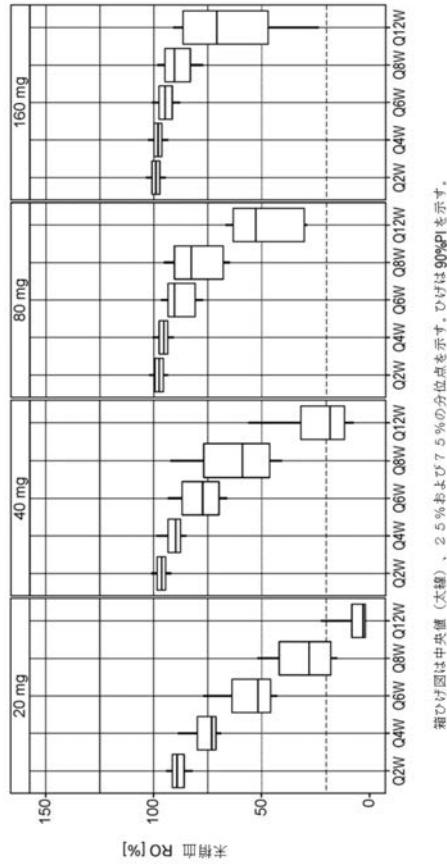


FIG. 9

【図 10 - 2】

用量 [mg]	FREQ	血中の予測される中央値%RO	腫瘍中の予測される中央値%RO	用量 [mg]	FREQ	血中の予測される中央値%RO	腫瘍中の予測される中央値%RO
20	Q2W	89	26	40	Q2W	96	65
	Q4W	73	9		Q4W	90	27
	Q6W	52	3		Q6W	77	11
	Q8W	28	1		Q8W	59	5
	Q12W	3	0.1		Q12W	18	0.7
80	FREQ	血中の予測される中央値%RO	腫瘍中の予測される中央値%RO	80	FREQ	血中の予測される中央値%RO	腫瘍中の予測される中央値%RO
	Q2W	97	78		Q2W	99	93
	Q4W	95	54		Q4W	98	84
	Q6W	90	29		Q6W	95	50
	Q8W	83	15		Q8W	90	29
160	Q12W	53	4		Q12W	71	8

FIG. 10B

【図 10 - 1】

用量 [mg]	FREQ	血中の予測される中央値%RO	腫瘍中の予測される中央値%RO	用量 [mg]	FREQ	血中の予測される中央値%RO	腫瘍中の予測される中央値%RO
20	Q2W	89	87	40	Q2W	96	96
	Q4W	73	73		Q4W	90	88
	Q6W	52	52		Q6W	77	70
	Q8W	28	28		Q8W	59	44
	Q12W	3	1		Q12W	18	9
80	FREQ	血中の予測される中央値%RO	腫瘍中の予測される中央値%RO	160	FREQ	血中の予測される中央値%RO	腫瘍中の予測される中央値%RO
	Q2W	97	97		Q2W	99	99
	Q4W	95	95		Q4W	98	98
	Q6W	90	89		Q6W	95	94
	Q8W	83	78		Q8W	90	89
160	Q12W	53	36		Q12W	71	60

FIG. 10A

【図 11 - 1】

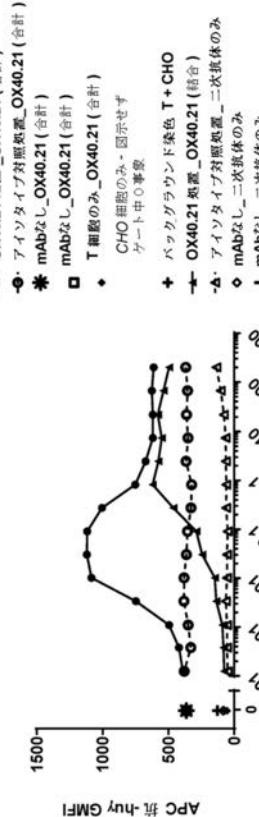


FIG. 11A

【図 1 1 - 2】

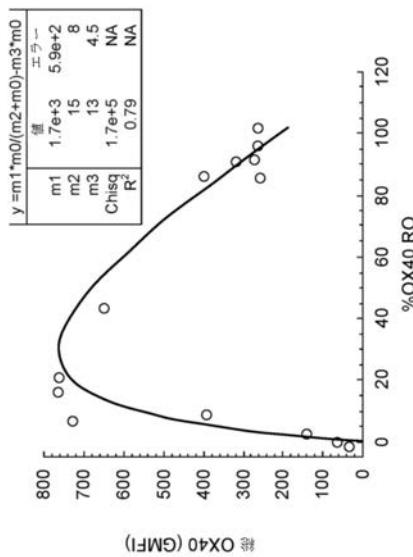


FIG. 11B

【図 1 2】

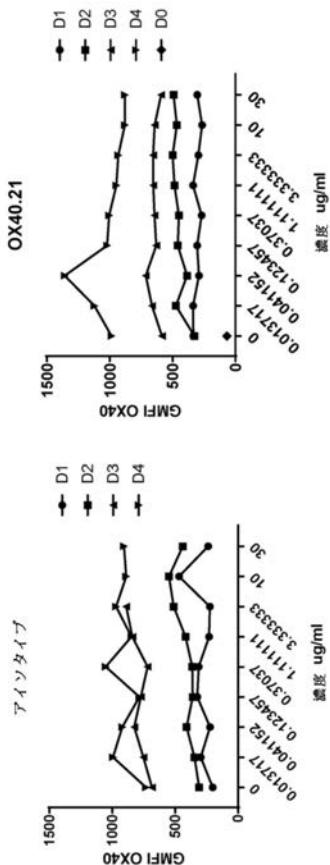


FIG. 12B

FIG. 12A

【図 1 3】

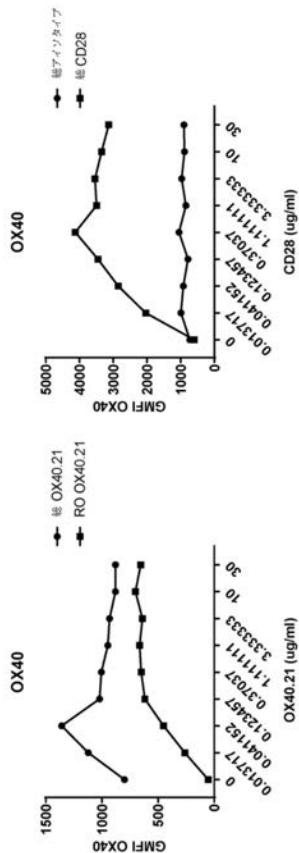


FIG. 13A

FIG. 13B

【図 1 4】

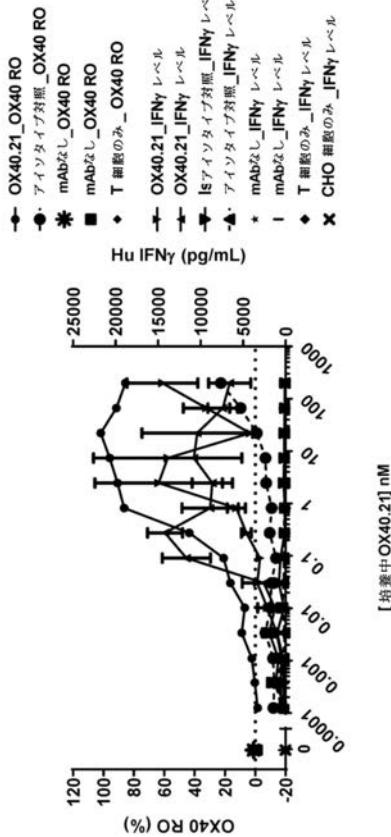
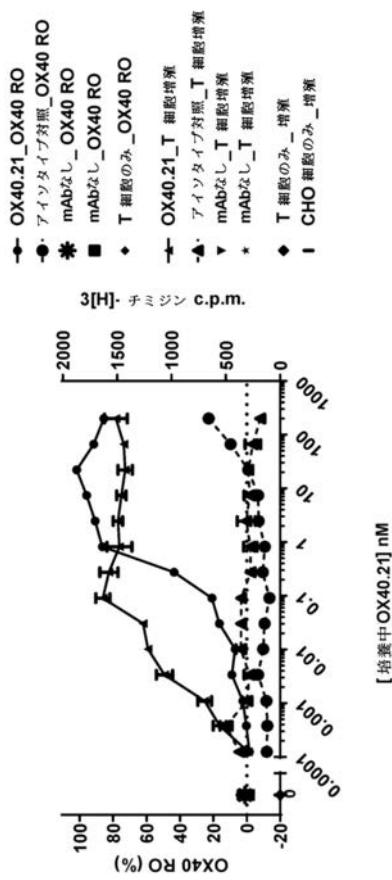


FIG. 14

【図 15-1】



【図 15-2】

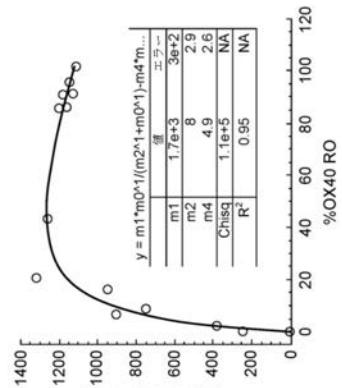


FIG. 15C

FIG. 15A

【図 16】



FIG. 16

【図 17】

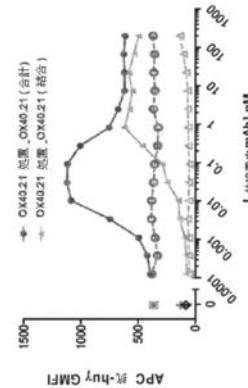


FIG. 17

【図 18】

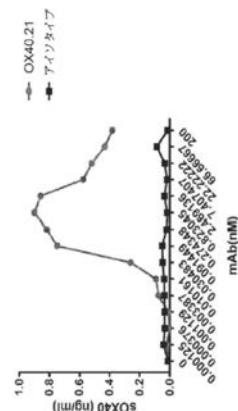


FIG. 18

【図19】

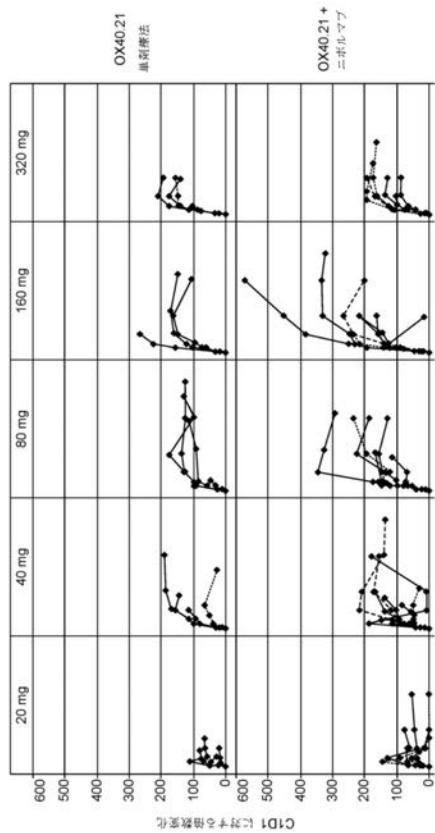


FIG. 19

【図20】

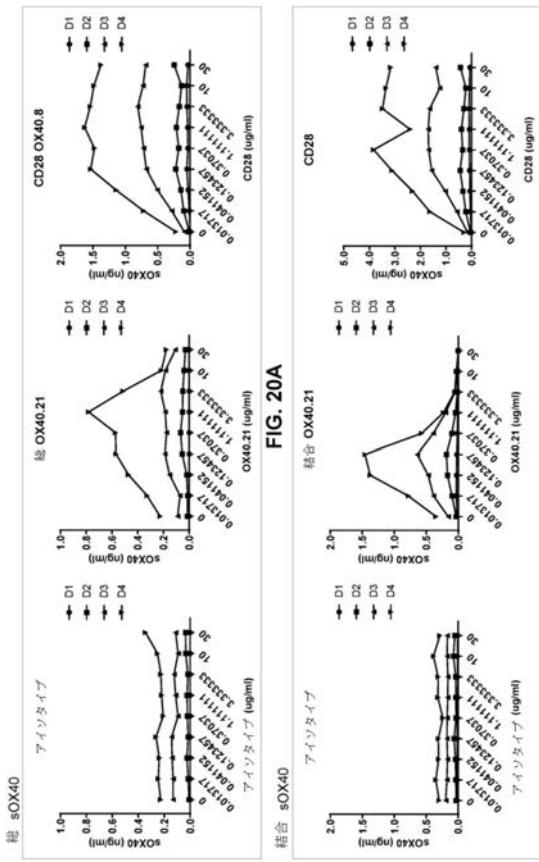


FIG. 20A

FIG. 20B

【図21】

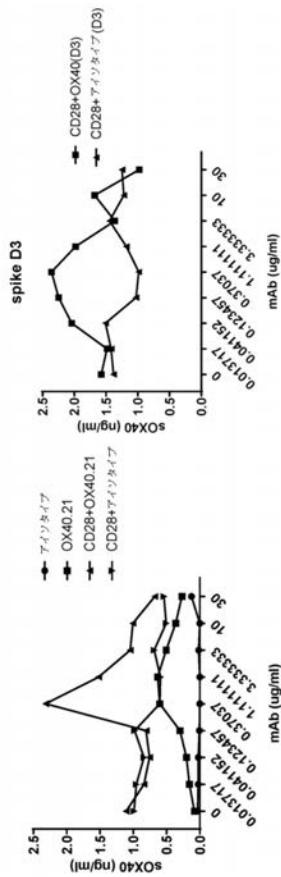
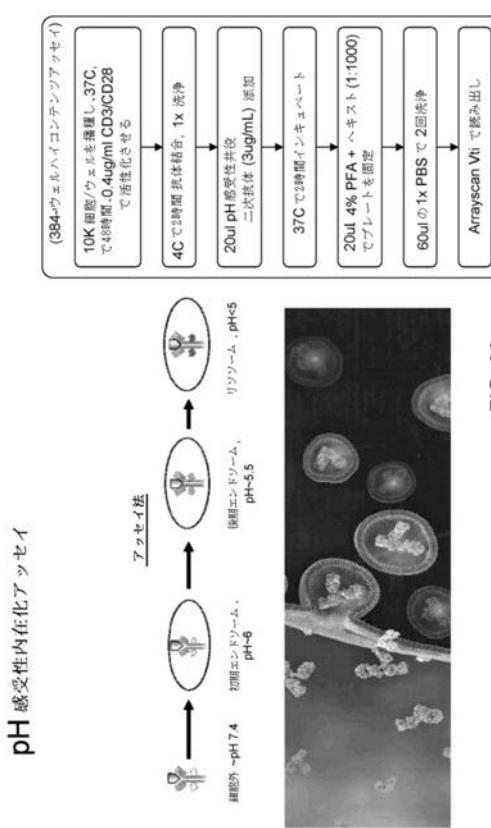


FIG. 21B

【図22】



【図 2 3】

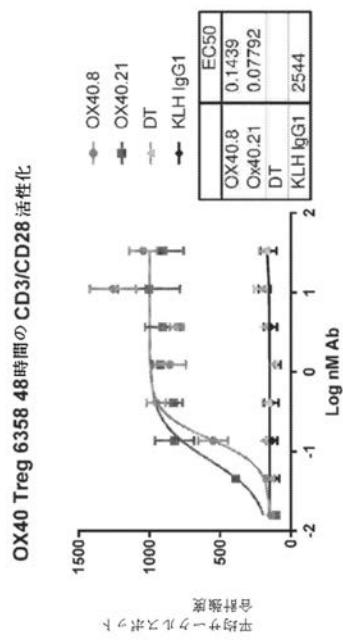


FIG. 23

【図 2 4】

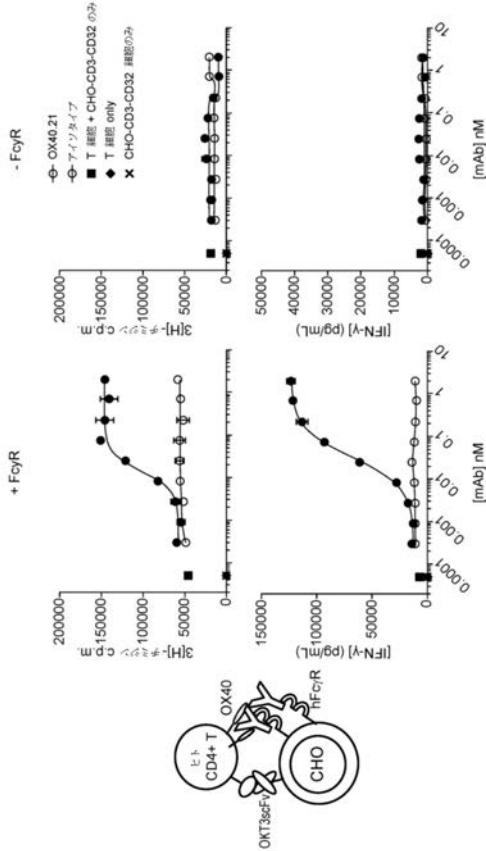


FIG. 24

【図 2 5】

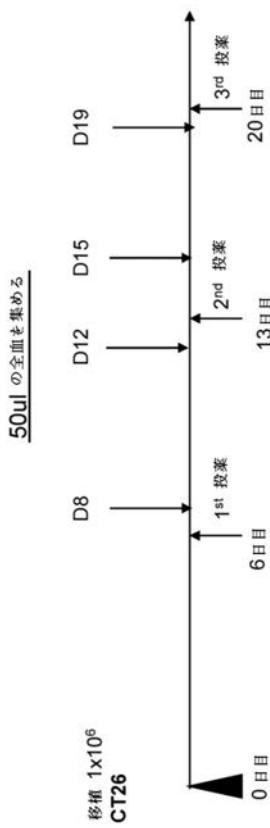


FIG. 25

【図 2 6 - 1】

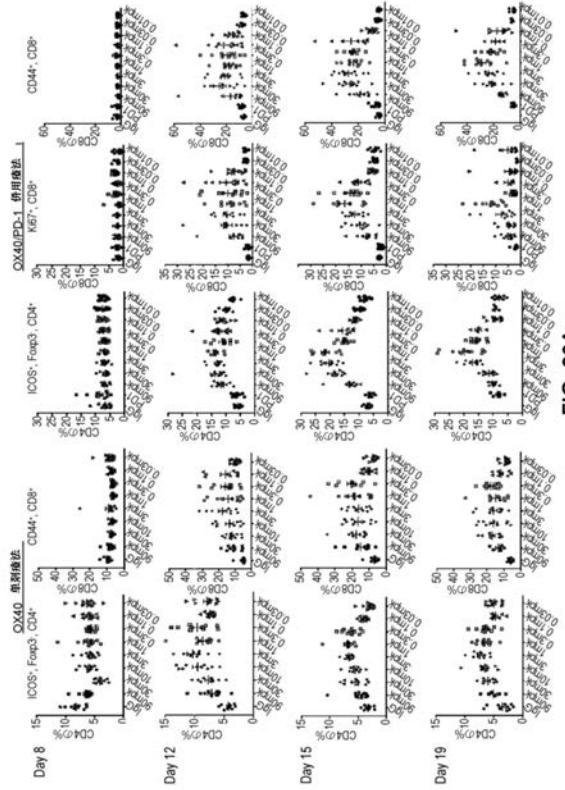


FIG. 26A

【図 26-2】

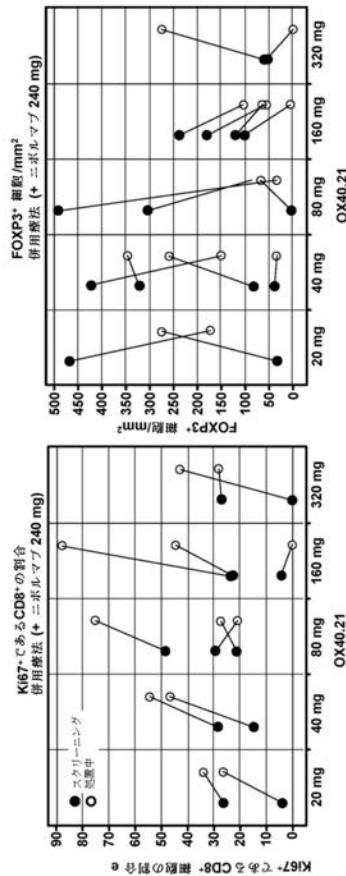
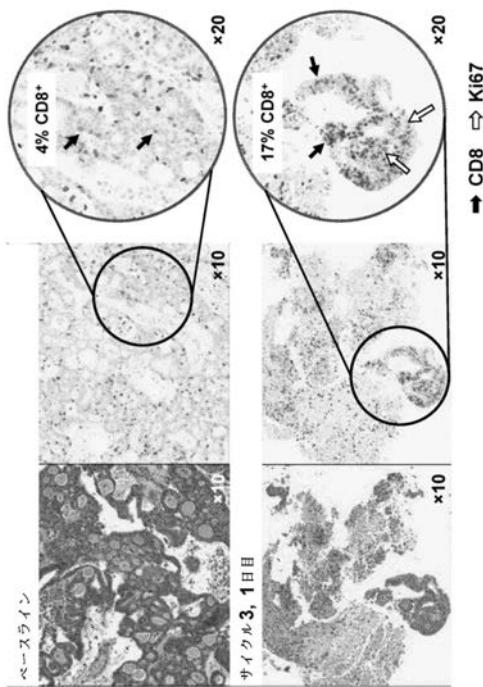


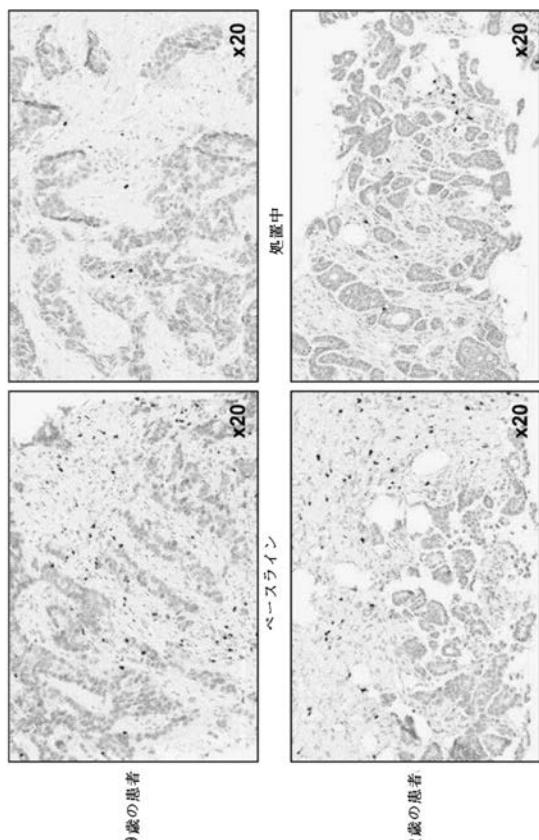
FIG. 26C

【図 26-3】



→ CD8 ⇔ Ki67

【図 26-4】



【図 27-1】

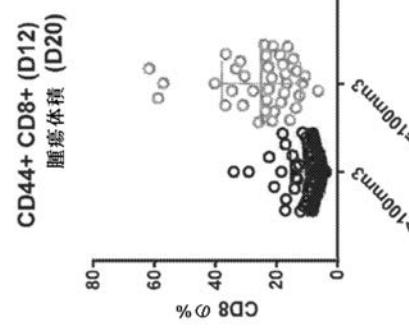
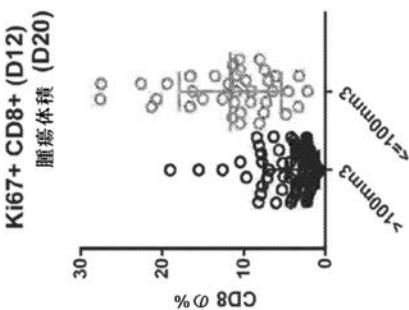
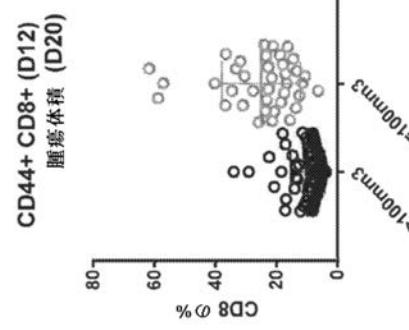
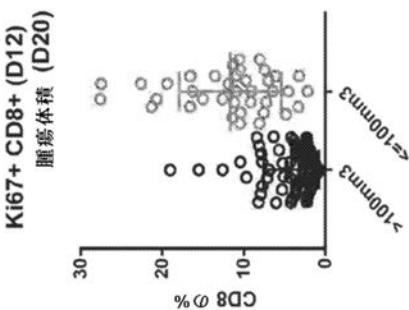


FIG. 26F

【図 27-1】



【 図 27 - 2 】

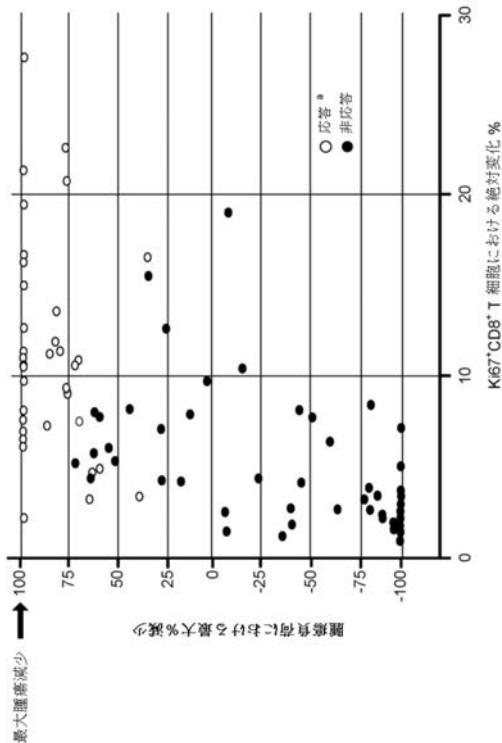


FIG. 27C

【図27-3】

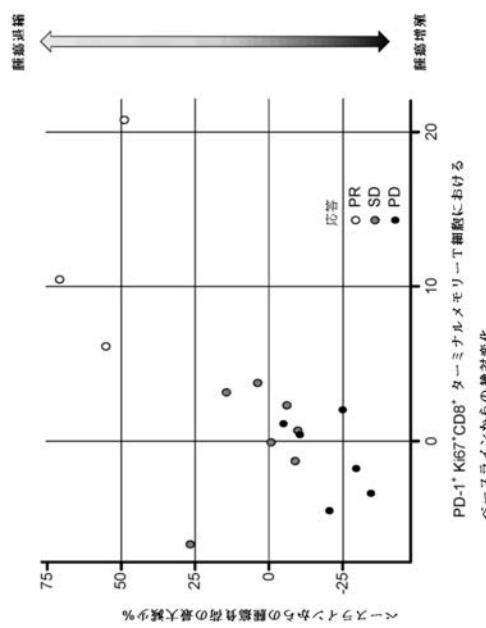


FIG. 27D

【 図 2 8 】

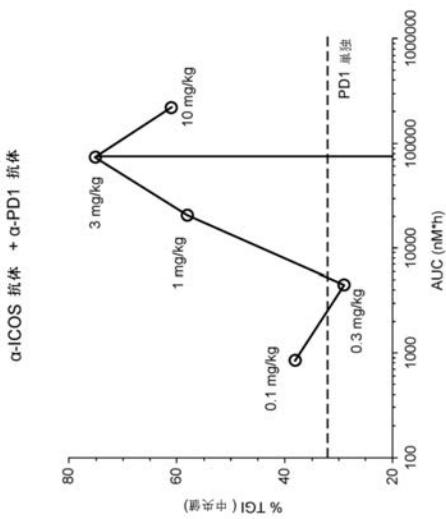


FIG. 28

【 図 2 9 】

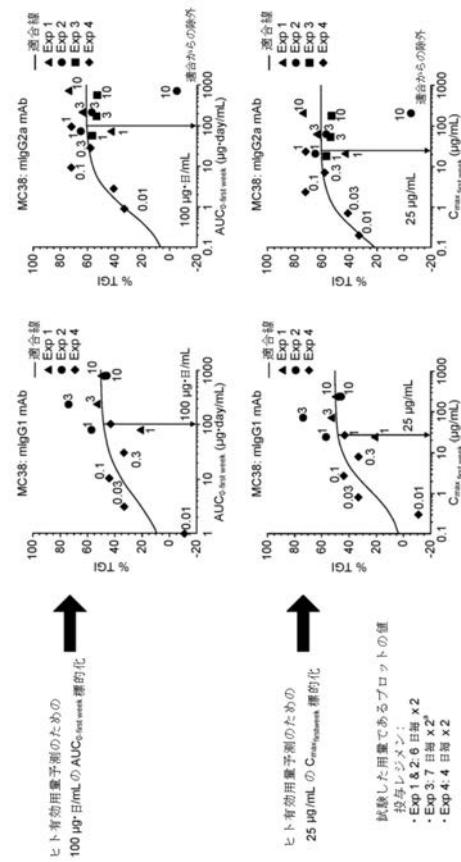
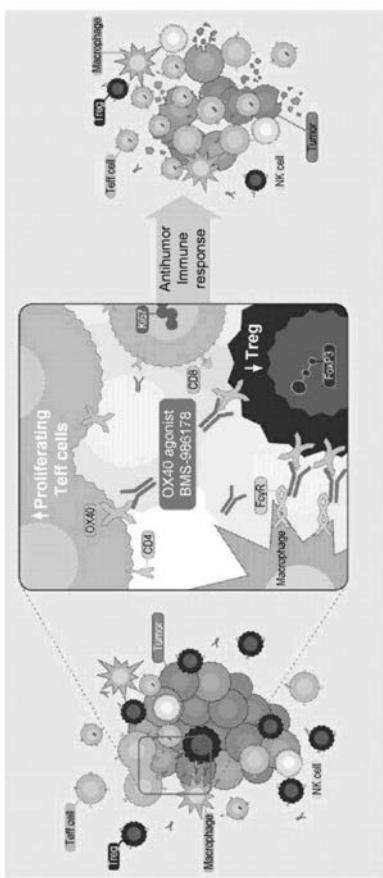


FIG. 29

【図 3 0】



【図 3 1】

Teff cell:Teff細胞
Macrophage:マクロファージ
NK cell:NK細胞
Proliferation:増殖
agonist:アゴニスト
antitumor:抗腫瘍
immune response:免疫応答
Tumor:腫瘍

FIG. 31

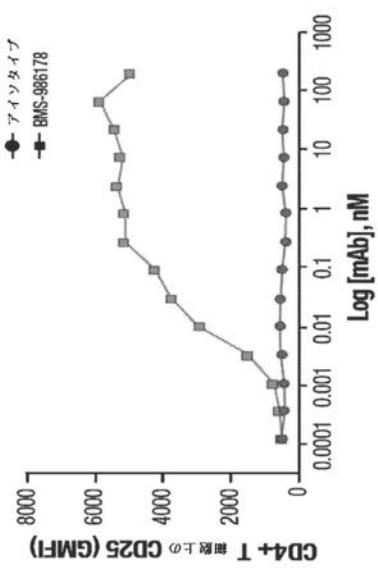


FIG. 30

【図 3 2】

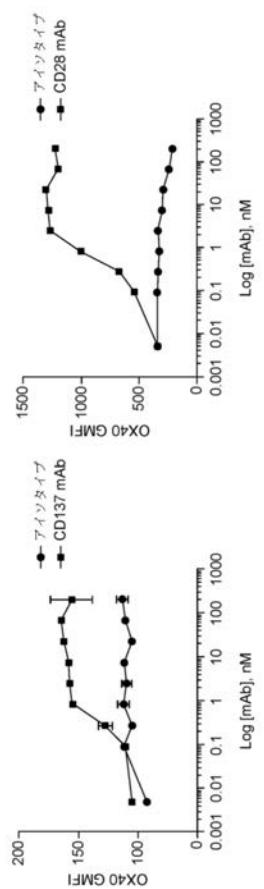


FIG. 32B

FIG. 32A

【図 3 3 - 1】

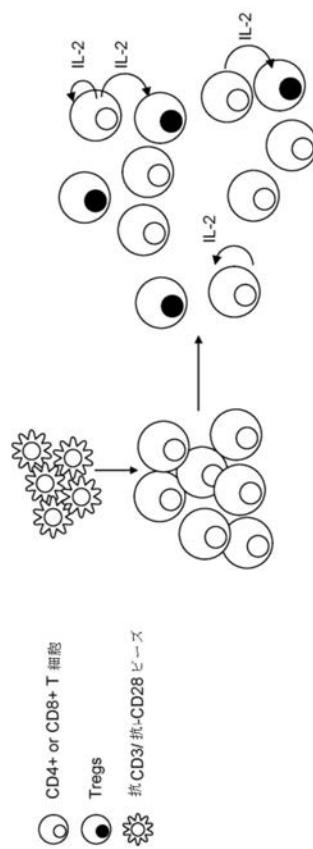
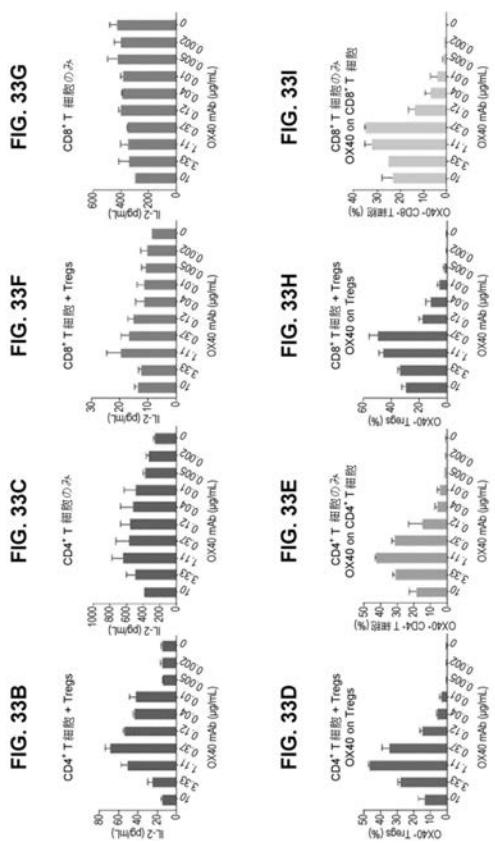
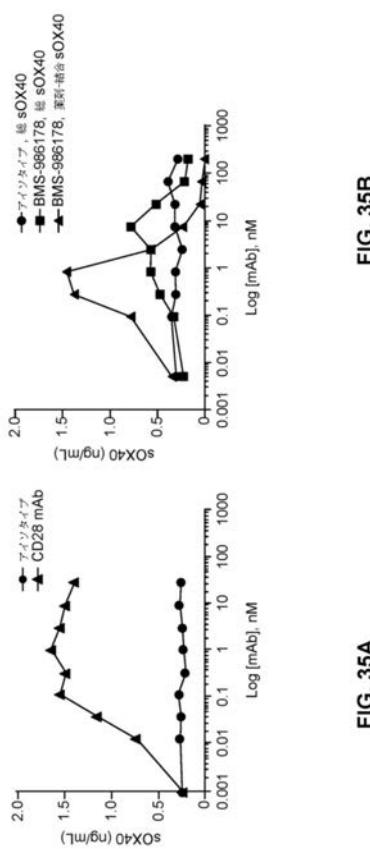


FIG. 33A

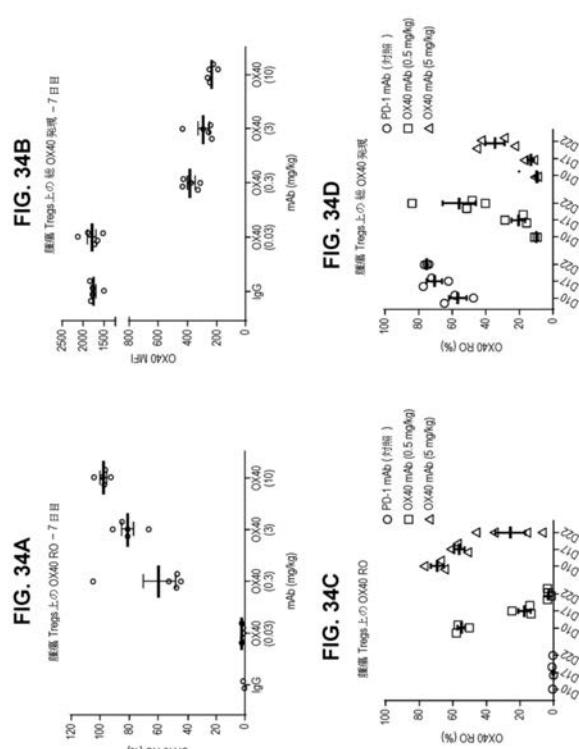
【図33-2】



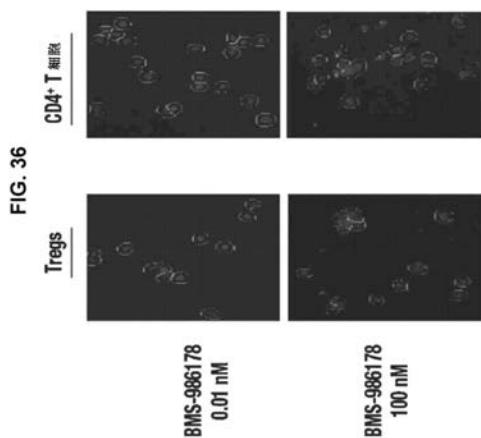
【図35】



【図3-4】



【 図 3 6 】



〔図3-3-2〕 〔図3-4〕

【図 37】

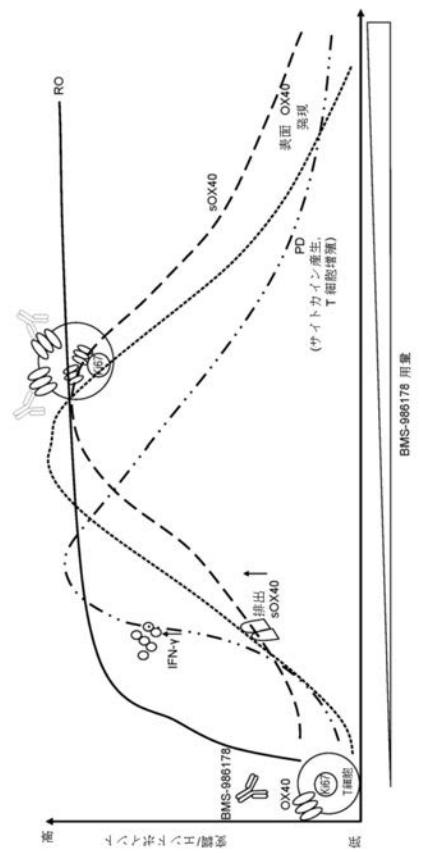


FIG. 37

【図 38】

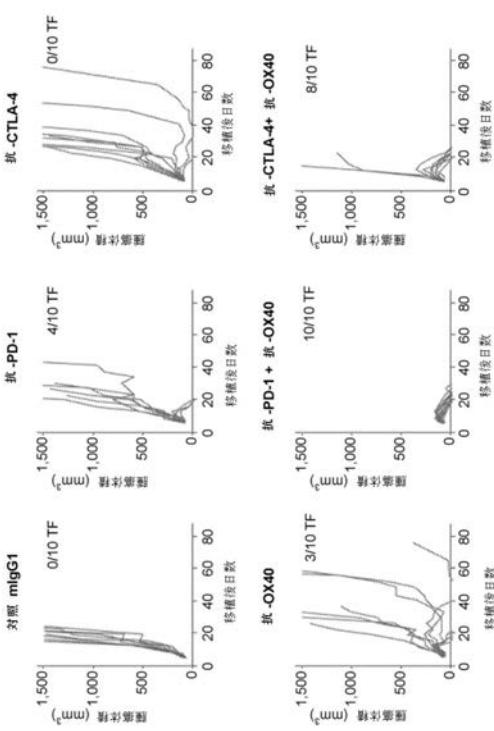


FIG. 38

【図 39】

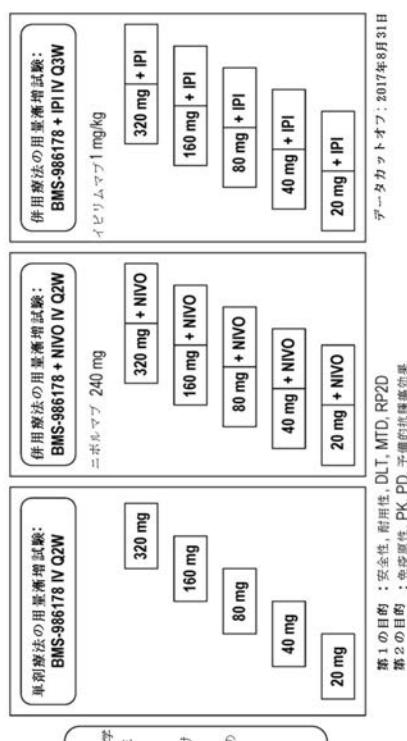


FIG. 39

【図 40】

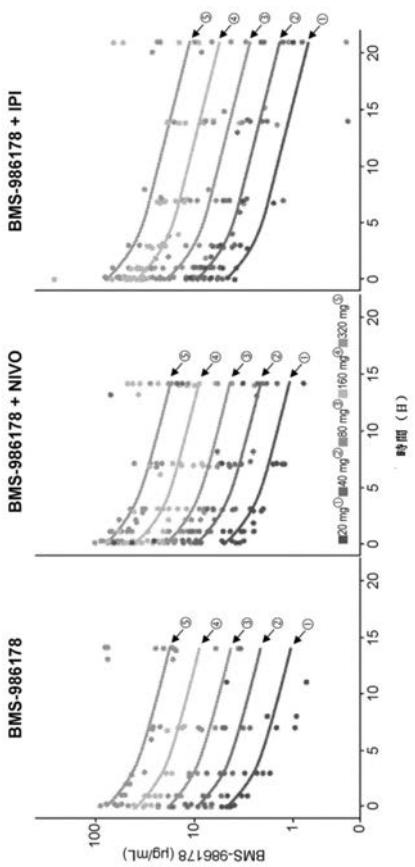


FIG. 40

【 図 4 1 】

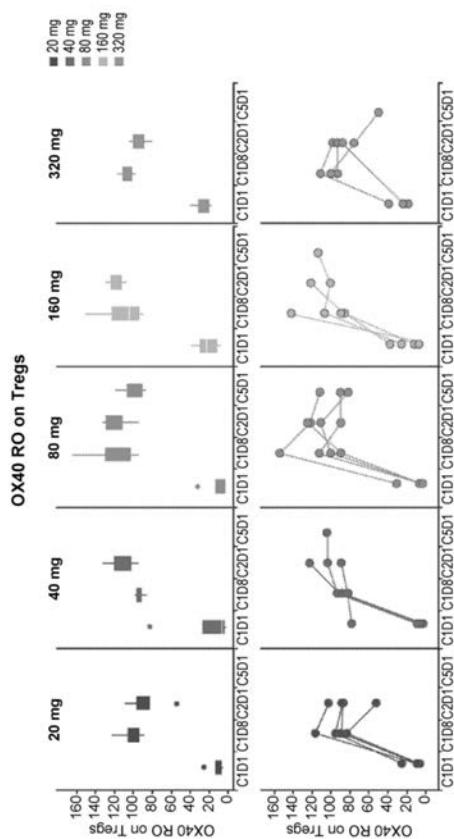


FIG. 41

【図42】

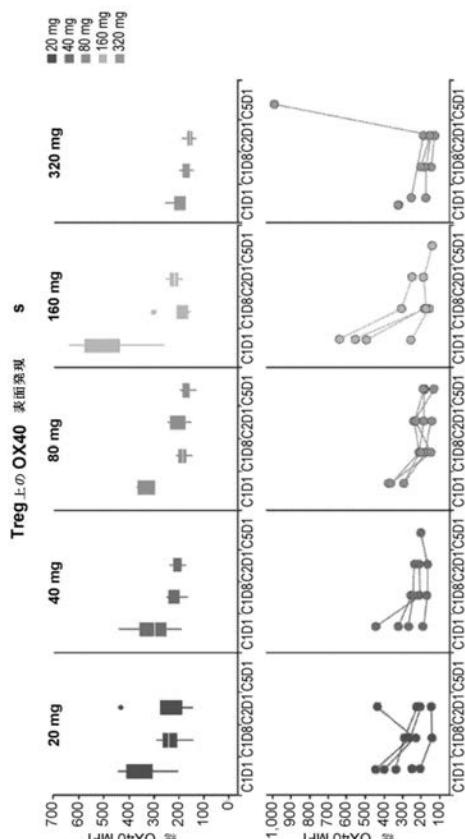


FIG. 42

【 図 4 3 - 1 】

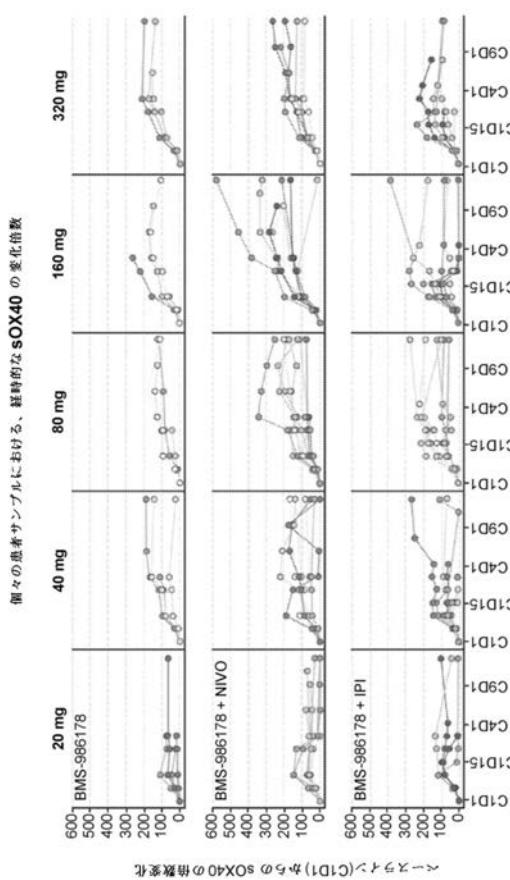


FIG. 43A

【図4-3-2】

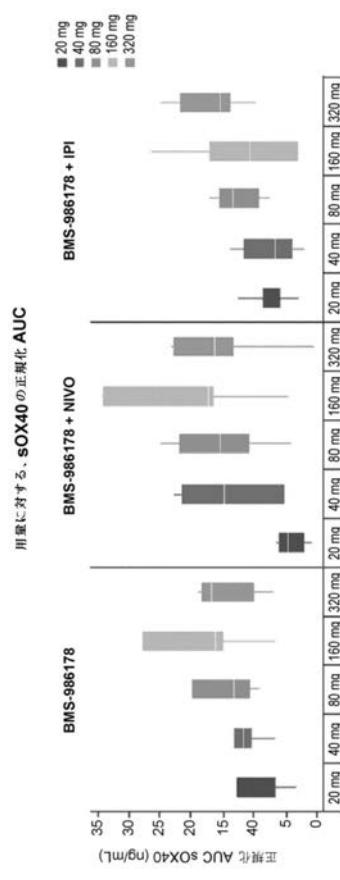


FIG. 43B

【図 4 4】

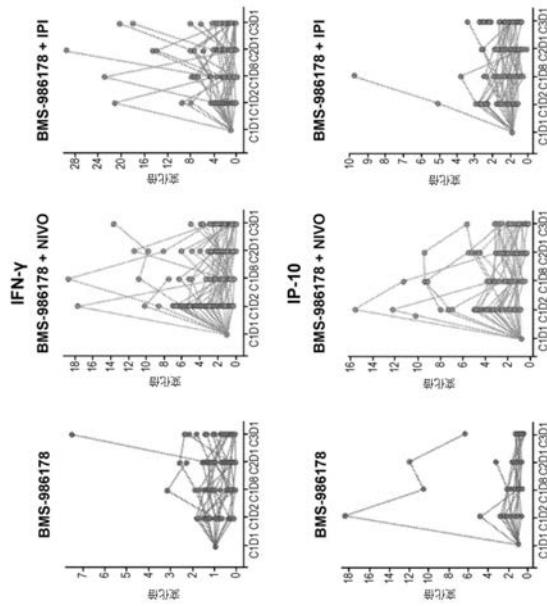


FIG. 44A

FIG. 44B

【図 4 6 - 1】

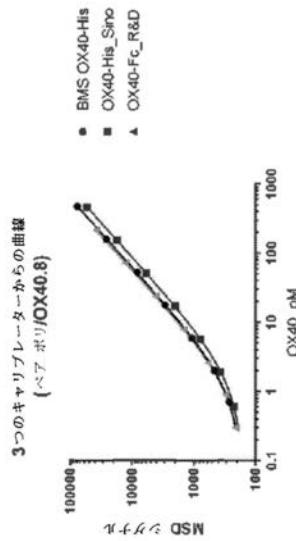


FIG. 46A

【図 4 6 - 2】

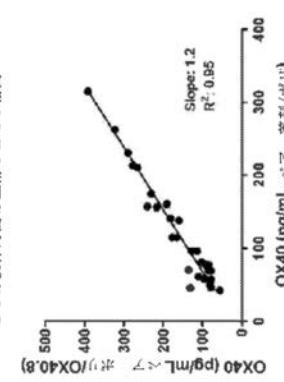


FIG. 46B

【図 4 5】

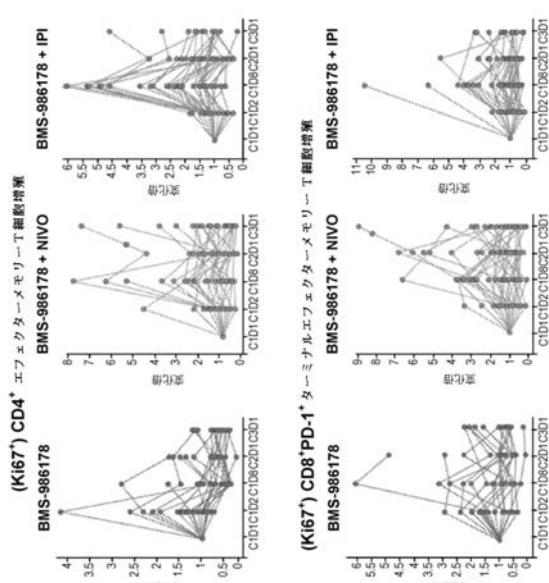
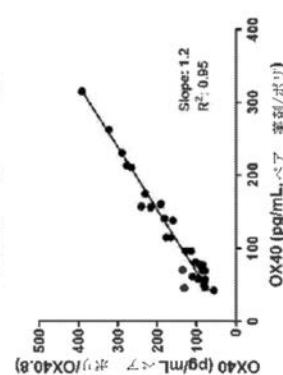


FIG. 45A

FIG. 45B

2つの抗体対間の血清〇×4〇相関



【 図 4-6 - 3 】

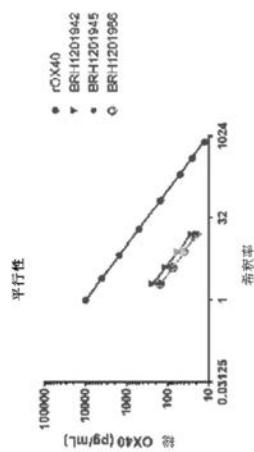


FIG. 46C

【図46-5】

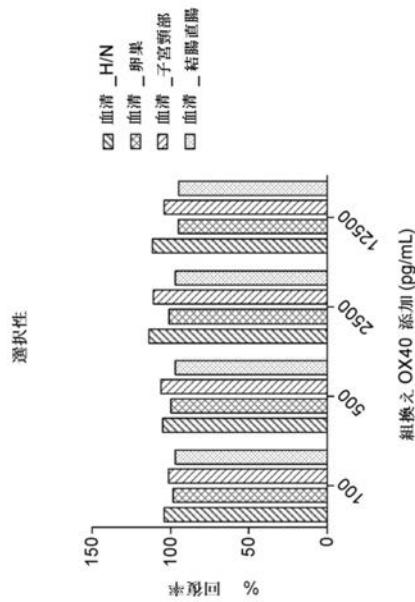


FIG. 46E

【図46-6】

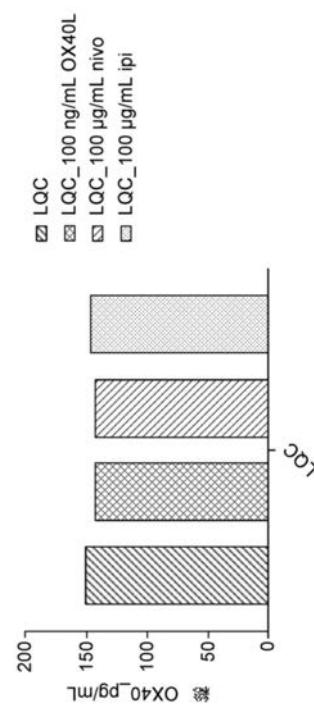


FIG. 46F

【図4-6】

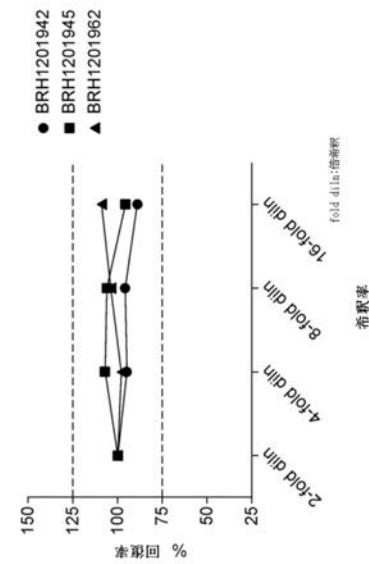


FIG. 46D

【図 4 6 - 7】

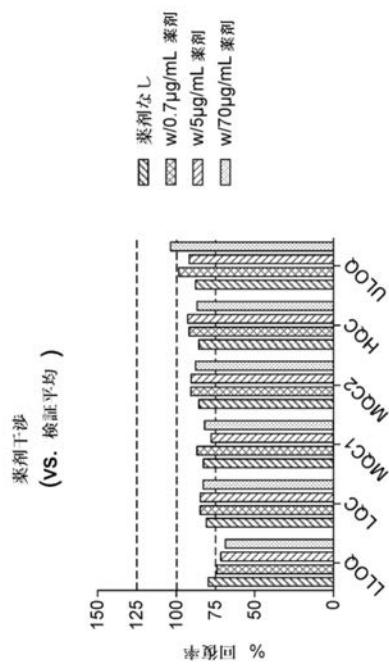


FIG. 46G

【図 4 6 - 8】

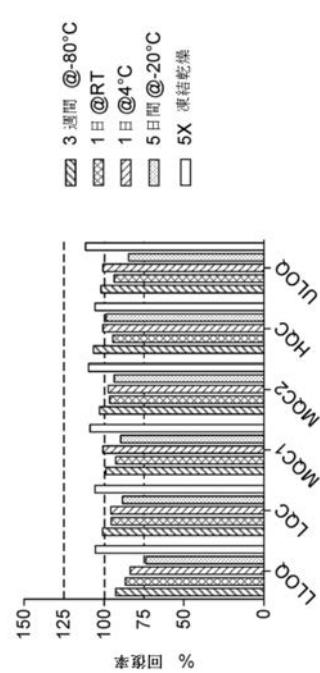


FIG. 46H

【図 4 7】

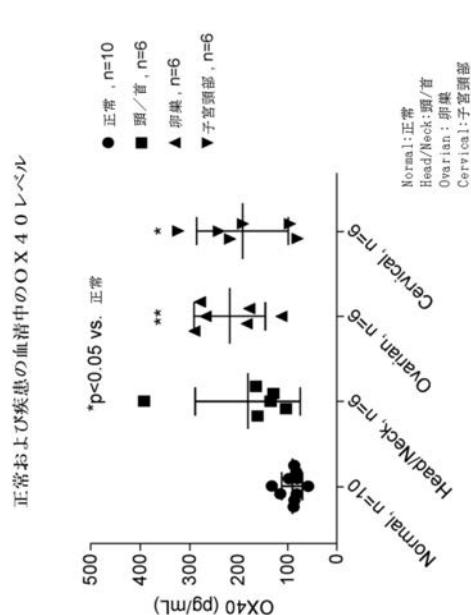


FIG. 47

【図 4 8】

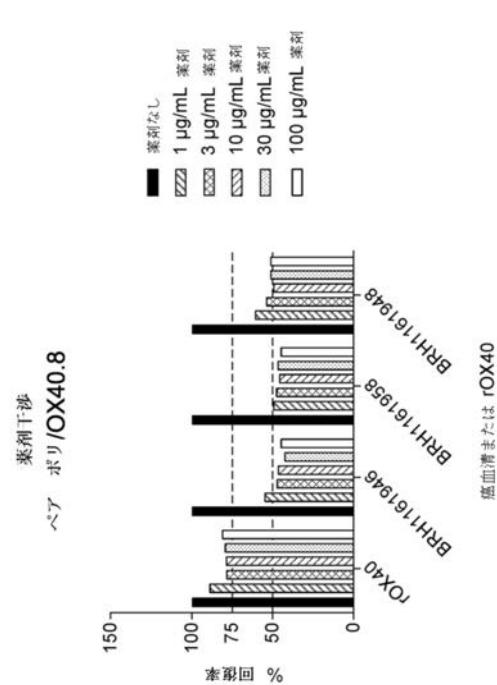


FIG. 48

【配列表】

2021501801000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International application No PCT/US2018/058704
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07K16/28 G01N33/50 G01N33/577 A61P35/00 A61K39/395 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 G01N A61K A61P		
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		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category ^a	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2017/306035 A1 (CAI ZHEHONG [US] ET AL) 26 October 2017 (2017-10-26)	1-11, 13-28, 49,51,52 29-48,50
Y	examples 23,24 -----	
X	DE VOS SVEN ET AL: "A phase II study of dacetuzumab (SGN-40) in patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and correlative analyses of patient-specific factors.", JOURNAL OF HEMATOLOGY & ONCOLOGY 12 JUN 2014, vol. 7, 12 June 2014 (2014-06-12), page 44, XP002788060, ISSN: 1756-8722 the whole document ----- -/-	1-5,12
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" 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	Date of mailing of the international search report	
17 January 2019	22/03/2019	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Bumb, Peter	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2018/058704

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
--

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	VONDERHEIDE ROBERT H ET AL: "Clinical activity and immune modulation in cancer patients treated with CP-870,893, a novel CD40 agonist monoclonal antibody.", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY : OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY 01 MAR 2007, vol. 25, no. 7, 1 March 2007 (2007-03-01), pages 876-883, XP002788061, ISSN: 1527-7755 the whole document -----	1-5,12
Y	US 2016/355597 A1 (RHEE INA P [US] ET AL) 8 December 2016 (2016-12-08) paragraph [0567] figure 3 -----	29-48,50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2018/058704

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-52

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ US2018/ 058704

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-52

A receptor occupancy of less than about 80% when using an agonistic antibody against an immunostimulatory receptor, which is used in a method of treating cancer, in a method of reducing T regulatory cells, in a method of increasing IL-2 or IFNy, in a method of stimulating an immune response, in a method of inhibiting growth of a tumour cell, in a method of selecting an effective dose of the antibody or in a method of monitoring the level of the antibody.

2. claims: 53, 54

A method of determining efficacy of an agonistic antibody against an immunestimulatory receptor, comprising measuring the level of soluble OX40.

3. claims: 55-75

A method of treating cancer in a subject, comprising (a) one dose 20-80 mg of an anti-OX40 antibody that comprises the CDRs of SEQs 11+12 and (b) three doses of 480 mg of an anti-PD-1 antibody that comprises the CDRs of SEQs 18+19.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/US2018/058704

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 2017306035	A1 26-10-2017	AU 2016271111 A1		07-12-2017
		BR 112017025191 A2		31-07-2018
		CA 2987410 A1		08-12-2016
		CN 108137687 A		08-06-2018
		EA 201792572 A1		31-05-2018
		EP 3303396 A1		11-04-2018
		JP 2018520657 A		02-08-2018
		KR 20180010264 A		30-01-2018
		PE 9262018 A1		08-06-2018
		PH 12017502129 A1		02-04-2018
		TW 201708255 A		01-03-2017
		US 2016347849 A1		01-12-2016
		US 2017306035 A1		26-10-2017
		US 2018237534 A1		23-08-2018
		UY 36687 A		30-11-2016
		WO 2016196228 A1		08-12-2016
<hr/>				
US 2016355597	A1 08-12-2016	AU 2016274585 A1		14-12-2017
		CA 2985483 A1		15-12-2016
		CN 107810011 A		16-03-2018
		EP 3303399 A1		11-04-2018
		JP 2018521019 A		02-08-2018
		KR 20180011839 A		02-02-2018
		US 2016355597 A1		08-12-2016
		US 2018346586 A1		06-12-2018
		WO 2016200836 A1		15-12-2016
<hr/>				

フロントページの続き

(51) Int.CI.	F I	テーマコード(参考)
	A 6 1 K 45/00	
	A 6 1 P 35/04	

(31) 優先権主張番号 62/581,905

(32) 優先日 平成29年11月6日(2017.11.6)

(33) 優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31) 優先権主張番号 62/583,808

(32) 優先日 平成29年11月9日(2017.11.9)

(33) 優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31) 優先権主張番号 62/628,207

(32) 優先日 平成30年2月8日(2018.2.8)

(33) 優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31) 優先権主張番号 62/657,616

(32) 優先日 平成30年4月13日(2018.4.13)

(33) 優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(81) 指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,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,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,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,TT,TN,TR,TT)

(74) 代理人 100170520

弁理士 笹倉 真奈美

(72) 発明者 マリー・クロード・ゴドロー

アメリカ合衆国 9 4 0 6 3 カリフォルニア州レッドウッド・シティ、ベイ・ロード 7 0 0 番

(72) 発明者 チャン・ガオ

アメリカ合衆国 9 4 0 6 3 カリフォルニア州レッドウッド・シティ、ベイ・ロード 7 0 0 番

(72) 発明者 マイケル・キグリー

アメリカ合衆国 9 4 0 6 3 カリフォルニア州レッドウッド・シティ、ベイ・ロード 7 0 0 番

(72) 発明者 ブラビーン・アーヌル

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

F ターム(参考) 4C084 AA19 NA05 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272

4C085 AA13 AA14 AA16 BB01 BB36 CC23 EE01 EE03 GG02