

(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2017-505773

(P2017-505773A)

(43) 公表日 平成29年2月23日 (2017. 2. 23)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 39/395 (2006. 01)	A 6 1 K 39/395	T 4 C 0 8 5
A 6 1 P 35/00 (2006. 01)	A 6 1 K 39/395	E 4 H 0 4 5
A 6 1 P 35/02 (2006. 01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/04 (2006. 01)	A 6 1 P 35/02	
C 0 7 K 16/28 (2006. 01)	A 6 1 P 35/04	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 47 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-548710 (P2016-548710)	(71) 出願人	391015708
(86) (22) 出願日	平成27年1月26日 (2015. 1. 26)		ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン
(85) 翻訳文提出日	平成28年9月2日 (2016. 9. 2)		パニー
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/012916		B R I S T O L - M Y E R S S Q U I B
(87) 国際公開番号	W02015/116539		B C O M P A N Y
(87) 国際公開日	平成27年8月6日 (2015. 8. 6)		アメリカ合衆国08543ニュージャージ
(31) 優先権主張番号	61/932, 589		ー州 プリンストン、ルート206アンド
(32) 優先日	平成26年1月28日 (2014. 1. 28)		・プロビンス・ライン・ロード
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100081422
			弁理士 田中 光雄
		(74) 代理人	100084146
			弁理士 山崎 宏
		(74) 代理人	100122301
			弁理士 富田 憲史
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 血液悪性腫瘍を処置するための抗LAG-3抗体

(57) 【要約】

抗LAG-3抗体を使用する、血液悪性腫瘍、例えば再発性または難治性慢性リンパ性白血病またはリンパ腫の臨床処置のための方法が提供される。特定の悪性腫瘍は、例えば、慢性リンパ性白血病 (CLL)、ホジキンリンパ腫 (HL)、または非ホジキンリンパ腫 (NHL) を含む。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒト患者における血液悪性腫瘍を処置する方法であって、患者に、
配列番号 3 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 5 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 L A G - 3 抗体
の有効量を投与することを含み、

少なくとも 1 投与サイクルを含み、サイクルが 8 週間であり、少なくとも 1 サイクルのそれぞれについて、抗 L A G - 3 抗体が以下のとおり投与される、方法：

- (a) 4 用量の 2 0 m g 抗 L A G - 3 抗体；
- (b) 4 用量の 8 0 m g 抗 L A G - 3 抗体；
- (c) 4 用量の 2 4 0 m g 抗 L A G - 3 抗体；または
- (d) 4 用量の 8 0 0 m g 抗 L A G - 3 抗体。

10

【請求項 2】

抗 L A G - 3 抗体が静脈内投与のために製剤化されている、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

処置が最大 1 2 サイクルからなる、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

抗 L A G - 3 抗体が、各サイクルの 1、1 5、2 9 および 4 3 日目に投与される、請求項 1 - 3 のいずれかに記載の方法。

20

【請求項 5】

処置が、悪性細胞数の減少、悪性細胞浸潤の阻害、悪性細胞転移の阻害、悪性細胞の発生防止、および悪性腫瘍と関連する 1 つ以上の症状の減少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 1 - 4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 6】

悪性腫瘍が、白血病、リンパ腫、および骨髓腫から選択される、請求項 1 - 5 のいずれかに記載の方法。

【請求項 7】

悪性腫瘍が、再発性または難治性慢性リンパ性白血病およびリンパ腫から選択される、請求項 1 - 6 のいずれかに記載の方法。

30

【請求項 8】

悪性腫瘍が、慢性リンパ性白血病 (C L L)、ホジキンリンパ腫 (H L)、および非ホジキンリンパ腫 (N H L) から選択される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

抗 L A G - 3 抗体が、

- (a) 配列番号 7 に記載の配列を有する重鎖可変領域 C D R 1；
- (b) 配列番号 8 に記載の配列を有する重鎖可変領域 C D R 2；
- (c) 配列番号 9 に記載の配列を有する重鎖可変領域 C D R 3；
- (d) 配列番号 1 0 に記載の配列を有する軽鎖可変領域 C D R 1；
- (e) 配列番号 1 1 に記載の配列を有する軽鎖可変領域 C D R 2；および
- (f) 配列番号 1 2 に記載の配列を有する軽鎖可変領域 C D R 3

40

を含む、請求項 1 - 8 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 0】

抗 L A G - 3 抗体が、それぞれ配列番号 3 および配列番号 5 に記載の配列を有する重鎖および軽鎖可変領域を含む、請求項 1 - 9 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 1】

抗 L A G - 3 抗体が、それぞれ配列番号 1 および配列番号 2 に記載の配列を有する重鎖および軽鎖を含む、請求項 1 - 1 0 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 2】

ヒト患者における再発性または難治性慢性リンパ性白血病またはリンパ腫を処置するた

50

めのキットであって、

(a) 配列番号3に記載の配列を有する重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメイン、ならびに配列番号5に記載の配列を有する軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメインを含む1用量の抗LAG-3抗体、ならびに

(b) 請求項1-11のいずれかに記載の方法において抗LAG-3抗体を使用するための説明書

を含む、キット。

【請求項13】

少なくとも1サイクルにおいて投与するための、配列番号3に記載の配列を有する重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメイン、ならびに配列番号5に記載の配列を有する軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメインを含む抗LAG-3抗体であって、各サイクルについて、抗LAG-3抗体が以下のとおり投与される、抗LAG-3抗体：

(a) 4用量の20mg抗LAG-3抗体；

(b) 4用量の80mg抗LAG-3抗体；

(c) 4用量の240mg抗LAG-3抗体；または

(d) 4用量の800mg抗LAG-3抗体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願に対する相互参照

本願は、2014年1月28日に出願された米国仮特許出願第61/932,589号の優先権を主張する。この内容は、その全体が本願明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

リンパ球活性化遺伝子-3 (LAG-3; CD223) は、活性化CD4⁺およびCD8⁺T細胞ならびにNK細胞および樹状細胞のサブセットの細胞表面上に発現するI型膜貫通タンパク質である (Triebel F, et al., J. Exp. Med. 1990; 171:1393-1405; Workman CJ, et al., J. Immunol. 2009; 182(4):1885-91)。LAG-3は、ヘルパーT細胞の活性化のための共受容体であるCD4と密接に関連する。両分子は4個の細胞外Ig様ドメインを有し、その機能的活性のために、そのリガンドである主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) クラスIIへの結合を必要とする。CD4とは対照的に、LAG-3は活性化T細胞の細胞表面上にのみ発現し、細胞表面からのその切断はLAG-3シグナル伝達を終結させる。LAG-3はまた、可溶性タンパク質としても見出されるが、MHCクラスIIに結合せず、その機能は不明である。

【0003】

LAG-3は調節性T細胞 (Treg) 活性の促進ならびにT細胞の活性化および増殖の負の調節において重要な役割を果たすと報告されている (Workman CJ, et al., J. Immunol. 2005; 174:688-695)。天然のTregと誘導されたTregとは両方とも、LAG-3の発現が上昇しており、これは、Tregが抑制機能を最大限発揮するために必要である (Camisaschi C, et al., J. Immunol. 2010; 184:6545-6551およびHuang CT, et al., Immunity. 2004; 21:503-513)。さらに、CD4⁺エフェクターT細胞上でのLAG-3の異所性発現はその増殖能力を低下させ、それらに第三者のT細胞 (third party T cells) に対する調節能を付与した (Huang CT, et al., Immunity. 2004; 21:503-513)。また、最近の研究により、消耗したリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス (LCMV) 特異的CD8⁺T細胞上での高いLAG-3発現がその不応答状態に寄与し、CD8⁺T細胞抗腫瘍応答を制限することも示された (Blackburn SD, et al., Nat. Immunol. 2009; 10:29-37およびGrosso JF, et al., J. Clin. Invest. 2007; 117:3383-3392)。事実、LAG-3は、2つのマウスモデルにおいて、CD8⁺T細胞に対する直接効果により、自己および腫瘍抗原に対する寛容を維持した (Grosso JF, et al., J. Clin. Invest. 2007;

10

20

30

40

50

117:3383-3392)。

【0004】

エプスタイン・バー・ウイルス感染は、血液悪性腫瘍においてT細胞枯渇の可能性のある誘導に考慮されるさらに別の因子である。EBV関連CLL、Richter症候群、およびリンパ腫症例はEBV(−)対応物よりも通常さらに侵襲性であることが知られている(Tsimberidou AM, et al., Leuk Lymphoma 2006;47:827; Ansell SM, et al., Am J Hematol 1999;60:99.; Dolcetti R, et al., Infectious Agents and Cancer 2010;5:22; Kanakry JA, et al., Blood 2013;121:3547)。興味深いことに、PD-L1およびLAG-3のようなチェックポイント阻害剤の発現もまた、EBV関連悪性腫瘍において示されている(Green MR, et al., Clin Cancer Res 2012;18:1611; Monti S, et al., Blood 2005;105:1851)。LAG-3の高発現は、実際に、慢性ウイルス感染において示されており、抗LAG-3抗体でのその遮断は、マウスモデルにおいてウイルス力価およびチェックポイント阻害剤の発現を減少させることができる(Blackburn SD, et al., Nat. Immunol. 2009;10:29-37)。さらに、LAG-3発現は、単独または他のマーカーと組み合わせ、CLLおよびホジキンリンパ腫において予後または予測マーカーとして評価されている(Zhang J, et al., BMC Bioinformatics 2010;11(Suppl 9):S5; Kotaskova J, et al., J Mol Diagn 2010;12(3):328-334)。新たなデータは、腫瘍浸潤リンパ球(TIL)および末梢血におけるLAG-3発現が血液悪性腫瘍においてT細胞枯渇を媒介するというを示す(Dickinson JD, et al., Leuk Lymphoma 2006;47(2):231-44)。さらに、特異的抗体でのLAG-3遮断は、白血病(Berrien-Elliott, M, et al., Cancer Research 2013; 73(2):605-616)および固形腫瘍モデル(Woo, S-R, et al., Cancer Research 2011; 72(4):917-927; Goding, S. R., et al., Journal of Immunology, Baltimore, Md. 1950; 190(9):4899-909)において抗腫瘍活性を示す。したがって、LAG-3は、血液悪性腫瘍における治療標的である。抗LAG-3抗体単独または標準治療(例えば、イブルチニブ、レナリドミド)もしくは他のチェックポイント阻害剤(例えば、ニボルマブ)と組み合わせるその遮断は、臨床試験においてさらなる検査をする価値がある。

【0005】

したがって、本願発明の課題は、抗LAG-3免疫療法を使用して血液悪性腫瘍を有する対象を処置するための改善された方法を提供することである。

【発明の概要】

【0006】

ヒト患者における悪性腫瘍、特に血液悪性腫瘍(例えば、骨髄性またはリンパ球細胞系に由来する悪性腫瘍、例えば、白血病、リンパ腫、および骨髄腫)を処置するための方法であって、患者に、抗LAG-3抗体を投与することを含み、抗体が特定の臨床投与レジメンに従って(すなわち、特定の用量で、特定の投薬スケジュールに従って)投与される(または投与のためのものである)、方法が本願明細書で提供される。一実施形態においては、ヒト患者は、再発性または難治性慢性リンパ性白血病またはリンパ腫、例えば慢性リンパ性白血病(CLL)、ホジキンリンパ腫(HL)、または非ホジキンリンパ腫(NHL)に罹患している。

【0007】

例示的な抗LAG-3抗体は、それぞれ配列番号1および配列番号2に記載の配列を有する重鎖および軽鎖を含むBMS-986016、またはその抗原結合断片および変異体である(例えば、WO2014/008218参照)。他の実施形態においては、抗体は、BMS-986016の重鎖および軽鎖相補性決定領域(CDR)または可変領域(VR)を含む。したがって、一実施形態においては、抗体は、配列番号3に記載の配列を有するBMS-986016の重鎖可変(VH)領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメイン、ならびに配列番号5に記載の配列を有するBMS-986016の軽鎖可変(VL)領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメインを含む。別の実施形態においては、抗体は、それぞれ配列番号7、8および9に記載のCDR1、CDR2およびCDR3重鎖配列、ならびにそれぞれ配列番号10、11および12に記載のCDR1、CDR

2 および C D R 3 軽鎖配列を含む。別の実施形態においては、抗体は、それぞれ配列番号 3 および／または配列番号 5 に記載のアミノ酸配列を含む V H および／または V L 領域を有する。別の実施形態においては、抗体は、それぞれ配列番号 4 および／または配列番号 6 に記載の核酸配列によりコードされる V H および／または V L 領域を含む。別の実施形態においては、抗体は、上記の抗体と同じ L A G－3 上のエピトープとの結合について競合する、および／またはそれに結合する。別の実施形態においては、抗体は、上記の抗体との少なくとも約 90% の可変領域アミノ酸配列同一性（例えば、配列番号 3 または配列番号 5 との少なくとも約 90%、95% または 99% の可変領域同一性）を有する。

【0008】

したがって、一態様において、ヒト患者における再発性または難治性慢性リンパ性白血病およびリンパ腫（例えば、C L L、H L、または N H L）を処置する方法であって、患者に、配列番号 3 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 5 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 L A G－3 抗体の有効量を投与することを含み、少なくとも 1 投与サイクルを含み、サイクルが 8 週間であり、少なくとも 1 サイクルのそれぞれについて、4 用量の抗 L A G－3 抗体が 20、80、240 または 800 m g の用量で投与される、方法が提供される。別の実施形態においては、4 用量の抗 L A G－3 抗体が、約 0.03、0.25、1 または 3 m g／k g 体重の用量で投与される。

【0009】

一実施形態においては、抗 L A G－3 抗体は、

- (a) 20 m g の抗 L A G－3 抗体；
- (b) 80 m g の抗 L A G－3 抗体；
- (c) 240 m g の抗 L A G－3 抗体；または
- (d) 800 m g の抗 L A G－3 抗体

の用量で投与される。

【0010】

別の実施形態においては、抗 L A G－3 抗体は、

- (a) 0.03 m g／k g の抗 L A G－3 抗体；
- (b) 0.03 m g／k g の抗 L A G－3 抗体；
- (c) 0.25 m g／k g の抗 L A G－3 抗体；
- (d) 1 m g／k g の抗 L A G－3 抗体；または
- (e) 3 m g／k g の抗 L A G－3 抗体

の用量で投与される。

【0011】

一実施形態においては、抗 L A G－3 抗体の用量は、m g／k g 体重あたりで算出される。別の実施形態においては、抗 L A G－3 抗体の用量は、一律固定用量である。別の実施形態においては、中間用量の L A G－3 抗体が用いられる。例えば、抗 L A G－3 抗体を、0.4 m g／k g で投与することができる。別の実施形態においては、投与レジメンは、最適な望ましい応答（例えば、有効応答）を提供するように調整される。

【0012】

別の実施形態においては、抗 L A G－3 抗体は、各サイクルの 1、15、29 および 43 日目に投与される。別の実施形態においては、処置は、最大で 12 サイクルからなる。

【0013】

一実施形態においては、抗 L A G－3 抗体は、第一選択（「最前線」）処置（例えば、初回または第 1 の処置）として投与される。別の実施形態においては、抗 L A G－3 抗体は、第二選択処置（例えば、再発後および／または第 1 の処置が失敗した場合を含め、同じまたは異なる治療剤を用いる初回処置の後）として投与される。抗 L A G－3 抗体を、任意の好適な手段によって対象に投与することができる。一実施形態においては、抗体は、静脈内投与のために製剤化されている。

【0014】

10

20

30

40

50

本願明細書に提供される処置方法の効能を、任意の好適な手段を用いて評価することができる。一実施形態においては、処置は、少なくとも1つの治療効果、例えば、経時的な悪性細胞数の減少、完全な応答、部分的な応答、および安定疾患をもたらす。

【0015】

また、本願明細書に記載の方法における使用のために適合させた治療有効量の、BMS-986016などの抗LAG-3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される。一実施形態においては、キットは、

(a) 配列番号3に記載の配列を有する重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメイン、ならびに配列番号5に記載の配列を有する軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメインを含む1用量の抗LAG-3抗体；ならびに

(b) 本願発明の方法において抗LAG-3抗体を使用するための説明書を含む。

【0016】

別の態様において、少なくとも1サイクルにおいて投与するための、配列番号3に記載の配列を有する重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメイン、ならびに配列番号5に記載の配列を有する軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメインを含む抗LAG-3抗体であって、各サイクルについて、4用量の抗LAG-3抗体が20、80、240または800mgの用量で投与される、抗LAG-3抗体が提供される。別の実施形態においては、4用量の抗LAG-3抗体が0.03、0.25、1または3mg/kg体重の用量で投与される。

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】図1は、第I相臨床試験の部分を例示する略図である。

【図2】図2は、臨床試験のスクリーニング、処置、臨床追跡、および生存追跡フェーズを例示する略図である。

【図3】図3は、バイオマーカーサンプリングスケジュールを例示する表である。

【図4】図4は、NSCLC細胞においてLAG-3のIHC分析の結果を示す。

【図5】図5は、胃癌細胞においてLAG-3のIHC分析の結果を示す。

【図6】図6は、黒色腫細胞において、腫瘍切片において他の全ての細胞型に対する、LAG-3陽性細胞のパーセントを比較するグラフである。

【図7】図7は、NSCLC細胞において、腫瘍切片において他の全ての細胞型に対する、LAG-3陽性細胞のパーセントを比較するグラフである。

【図8】図8は、腎細胞癌腫(RCC)細胞において、腫瘍切片において他の全ての細胞型に対する、LAG-3陽性細胞のパーセントを比較するグラフである。

【図9】図9は、胃癌細胞において、腫瘍切片において他の全ての細胞型に対する、LAG-3陽性細胞のパーセントを比較するグラフである。

【図10】図10は、頭頸部扁平上皮癌細胞において、腫瘍切片において他の全ての細胞型に対する、LAG-3陽性細胞のパーセントを比較するグラフである。

【図11】図11は、非ホジキンリンパ腫細胞のLAG-3光学顕微鏡分析に基づく、腫瘍切片において他の全ての細胞型に対する、リンパ球細胞(腫瘍細胞およびTILS)においてLAG-3陽性細胞のパーセントを要約する表である。

【図12】図12は、NHLおよびDBCL細胞においてLAG-3のIHC分析の結果を示す；(A)低倍率表示および(B)高倍率表示。

【図13】図13は、NHLおよびFL細胞においてLAG-3のIHC分析の結果を示す；(A)低倍率表示および(B)高倍率表示。

【図14】図14は、NHL、TMA、およびCLL細胞においてLAG-3のIHC分析の結果を示す；(A)低倍率表示および(B)高倍率表示。

【発明を実施するための形態】

【0018】

詳細な説明

10

20

30

40

50

I. 定義

本願明細書で用いられる用語「対象」または「患者」は、ヒト癌患者（例えば、進行難治性固形腫瘍などの進行固形腫瘍を有する患者）である。

【0019】

本願明細書で用いられる「血液悪性腫瘍」は、血液、骨髓、および／またはリンパ節に及ぼす癌のタイプを指す。かかる悪性腫瘍は、悪性細胞または癌性細胞によって特徴付けられ、2つの主な血球系、すなわち、骨髓細胞系（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）またはリンパ球細胞系（B、T、NKおよび形質細胞を産生する）のいずれかに由来する。これらの癌は、全てのタイプの白血病、リンパ腫、および骨髓腫、例えば、急性、慢性、リンパ球および／または骨髓性白血病、例えば、急性リンパ性白血病（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；細胞成熟にて）、前骨髓球性白血病（M3またはM3変異体 [M3V]）、骨髓単球性白血病（好酸球増多にてM4またはM4変異体 [M4E]）、単球性白血病（M5）、赤白血病（M6）、巨核芽球性白血病（M7）、単離された顆粒球性肉腫、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、粘膜関連リンパ球組織（MALT）リンパ腫、未分化大細胞リンパ腫、成人T細胞リンパ腫／白血病、マントル細胞リンパ腫、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、血管中心性リンパ腫、腸管T細胞リンパ腫、原発性縦隔B細胞リンパ腫、末梢T細胞リンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫、移植後のリンパ増殖性疾患、組織球性リンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫（LBL）、バーキットリンパ腫、びまん性組織球性リンパ腫（DHL）、皮膚T細胞リンパ腫（CTLC）（菌状息肉腫またはセザリー症候群とも呼ばれる）、およびヴァルデンストレームマクログロブリン血症を有するリンパ形質細胞性リンパ腫（LP L）；骨髓腫、例えば、IgG骨髓腫、軽鎖骨髓腫(light chain myeloma)、非分泌性骨髓腫、くすぶり型骨髓腫（無症候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を含む。本願発明の方法を使用して処置され得る特定の癌は、例えば、慢性リンパ性白血病（CLL）、ホジキンリンパ腫（HL）、または非ホジキンリンパ腫（NHL）を含む。

【0020】

本願明細書で用いられる場合、「有効処置」とは、有益な効果、例えば、疾患または障害の少なくとも1つの症状の改善をもたらす処置を指す。有益な効果は、ベースラインと比較した改善、すなわち、前記方法による療法の開始前に行われた測定または観察と比較した改善の形態を取ってもよい。有益な効果はまた、血液悪性腫瘍のマーカーの有害な進行の停止、減速、遅延、または安定化の形態を取ってもよい。有効処置は、血液悪性腫瘍の少なくとも1つの症状の軽減を指してもよい。そのような有効処置は、例えば、患者の疼痛を軽減する、悪性細胞のサイズおよび／もしくは数を減少させる、悪性細胞の転移を減少させるか、もしくは防止する、ならびに／または悪性細胞増殖を減速させてもよい。

【0021】

用語「有効量」とは、所望の生物学的、治療的、および／または予防的結果を提供する薬剤の量を指す。その結果は、疾患の兆候、症状、もしくは原因のうちの1つもしくは複数の減少、改善、緩和、低下、遅延化、および／もしくは軽減、または生物学的システムの任意の他の所望の変化であってもよい。血液悪性腫瘍を参照すると、有効量は、悪性細胞の増殖速度を低下させる（悪性腫瘍の進行を抑制するなど）、または他の望ましくない悪性細胞増殖を防止するか、もしくは遅延させるのに十分な量を含む。いくつかの実施形態においては、有効量は、悪性細胞の発達を遅延させるのに十分な量である。いくつかの実施形態においては、有効量は、悪性細胞の再発を防止するか、または遅延させるのに十分な量である。有効量を、1回または複数回の投与において投与することができる。薬物または組成物の有効量は、（i）悪性細胞の数を減少させる；（ii）悪性細胞浸潤をある程度阻害する、遅延させる、減速させる、および停止させ得る；（iii）悪性細胞転

移を阻害する（すなわち、ある程度減速させる、および停止させ得る）；（i v）悪性細胞の出現および／もしくは再発を防止する、もしくは遅延させる；ならびに／または（v i i）悪性腫瘍と関連する1つもしくは複数の症状をある程度緩和することができる。一例においては、「有効量」は、悪性腫瘍の有意な減少または悪性腫瘍の進行、例えば悪性細胞の数の増加の減速に影響することが臨床的に証明された、抗LAG-3抗体の量である。本願明細書で用いられる用語「固定用量」、「一律用量」および「一律固定用量」は互換的に用いられ、患者の体重または体表面積（BSA）とは無関係に患者に投与される用量を指す。固定または一律用量は、したがって、mg/kg用量としてではなく、むしろ絶対量の薬剤（例えば、抗LAG-3抗体）として提供される。

【0022】

本願明細書で用いられる場合、「体表面積（BSA）に基づく用量」とは、個々の患者の体表面積（BSA）に対して調整される用量（例えば、抗LAG-3抗体の）を指す。BSAに基づく用量を、mg/kg体重として提供することができる。直接測定することなくBSAに達するための様々な計算が公開されており、最も広く用いられるものはDu Boisの式である(Du Bois, EF, Arch. Intern. Medicine 1916; 17:863-871; and Verbräecken J, et al., Metabolism - Clinical and Experimental 2006;55(4): 515-24)。他の例示的なBSA式としては、Mostellerの式(Mosteller, et al., N. Engl. J. Med. 1987; 317:1098)、Haycockの式(Haycock, et al., J. Pediatr. 1978; 93:62-66)、GehanおよびGeorgeの式(Gehan, et al., Cancer Chemother. Rep. 1970, 54:225-235)、Boydの式(Current JD, The Internet Journal of Anesthesiology 1998, 2(2); and Boyd, Edith (1935), University of Minnesota. The Institute of Child Welfare, Monograph Series, No. x. London: Oxford University Press)、Fujimotoの式(Fujimoto S, et al., Nippon Eiseigaku Zasshi 1968;5: 443-50)、Takahiraの式(Fujimoto S, et al., Nippon Eiseigaku Zasshi 1968;5:443-50)、およびSchlichの式(Schlich E, et al., Ernaehrungs Umschau 2010;57:178-183)が挙げられる。

【0023】

用語「抗体」は、少なくとも1つの抗体由来抗原結合部位（例えば、VH/VL領域またはFv、またはCDR）を含むポリペプチドを記述する。抗体としては、公知の形態の抗体が挙げられる。例えば、抗体は、ヒト抗体、ヒト化抗体、二特異的抗体、またはキメラ抗体であってもよい。抗体はまた、Fab、Fab'2、ScFv、SMIP、Affibody（登録商標）、ナノボディ、またはドメイン抗体であってもよい。抗体はまた、以下のアイソタイプのいずれかののものであってもよい：IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgAsec、IgD、およびIgE。抗体は、天然の抗体であってもよく、または変化した（例えば、突然変異、欠失、置換、非抗体部分へのコンジュゲーションにより）抗体であってもよい。例えば、抗体は、抗体の特性（例えば、機能特性）を変化させる1種または複数種のアミノ酸変異体（天然抗体と比較した）を含んでもよい。例えば、いくつかのそのような変化が当技術分野で公知であり、例えば、患者中での抗体の半減期、エフェクター機能、および／または免疫応答に影響する。抗体という用語はまた、少なくとも1つの抗体由来抗原結合部位を含む人工ポリペプチドコンストラクトも含む。

【0024】

用語「LAG-3」とは、リンパ球活性化遺伝子-3を指す。用語「LAG-3」は、変異体、アイソフォーム、ホモログ、オルトログおよびパラログを含む。例えば、ヒトLAG-3タンパク質に特異的な抗体は、ある特定の場合、ヒト以外の種に由来するLAG-3タンパク質と交差反応することができる。他の実施形態においては、ヒトLAG-3タンパク質に特異的な抗体は、ヒトLAG-3タンパク質に対して完全に特異的であってよく、種もしくは他の型の交差反応性を示さないか、ある特定の他の種に由来するLAG-3と交差反応するが、他の全ての種に由来するLAG-3とは交差反応しなくてもよい（例えば、サルLAG-3とは交差反応するが、マウスLAG-3とは交差反応しない）

10

20

30

40

50

。用語「ヒトLAG-3」とは、Genbank受託番号NP_002277（配列番号13）を有するヒトLAG-3の完全アミノ酸配列などの、ヒトLAG-3配列を指す。用語「マウスLAG-3」とは、Genbank受託番号NP_032505を有するマウスLAG-3の完全アミノ酸配列などの、マウスLAG-3配列を指す。LAG-3は、例えば、CD223としても当技術分野で公知である。ヒトLAG-3配列は、例えば、保存された突然変異または非保存領域中の突然変異を有することによってGenbank受託番号NP_002277のヒトLAG-3とは異なってもよく、LAG-3はGenbank受託番号NP_002277のヒトLAG-3と実質的に同じ生物学的機能を有する。例えば、ヒトLAG-3の生物学的機能は、本開示の抗体により特異的に結合されるLAG-3の細胞外ドメイン中のエピトープを有することであるか、またはヒトLAG-3の生物学的機能は、MHCクラスII分子に結合することである。

10

【0025】

用語「サルLAG-3」は、限定されるものではないが、カニクイザルLAG-3およびアカゲザルLAG-3などの、旧世界および新世界サルにより発現されるLAG-3タンパク質を包含することが意図される。サルLAG-3の代表的なアミノ酸配列は、Genbank受託番号XM_001108923としても寄託されるアカゲザルLAG-3アミノ酸配列である。サルLAG-3の別の代表的なアミノ酸配列は、US2011/0150892A1に記載のクローンpa23-5の代替的なアカゲザル配列である。この代替的なアカゲザル配列は、Genbankに寄託された配列と比較して、419位に単一のアミノ酸の相違を示す。

20

【0026】

特定のヒトLAG-3配列は一般に、Genbank受託番号NP_002277のヒトLAG-3とアミノ酸配列において少なくとも90%同一であり、他の種（例えば、マウス）のLAG-3アミノ酸配列と比較した場合、ヒトであるとアミノ酸配列を同定するアミノ酸残基を含有する。ある特定の場合、ヒトLAG-3は、Genbank受託番号NP_002277のLAG-3とアミノ酸配列において少なくとも95%、またはさらには少なくとも96%、97%、98%、もしくは99%同一であってもよい。ある特定の実施形態においては、ヒトLAG-3配列は、Genbank受託番号NP_002277のLAG-3配列とは10個以下のアミノ酸の相違を示す。ある特定の実施形態においては、ヒトLAG-3は、Genbank受託番号NP_002277のLAG-3配列とは5個以下、またはさらには4、3、2個以下、もしくは1個のアミノ酸の相違を示してもよい。同一性パーセントは、本願明細書に記載のように決定することができる。

30

【0027】

II. 抗LAG-3抗体

本願発明における使用にとって好適な抗ヒトLAG-3抗体（またはそれから誘導されるVH/VLドメイン）を、当技術分野で周知の方法を用いて産生することができる。あるいは、当技術分野で認識される抗LAG-3抗体を使用することができる。例えば、モノクローナル抗体25F7と呼ばれる（「25F7」および「LAG3.1」としても知られる）、US2011/0150892A1（その教示は参照により本明細書に組み込まれる）に記載の抗ヒトLAG-3抗体を使用することができる。使用することができる他の当技術分野で認識される抗LAG-3抗体としては、US2011/007023（その教示も参照により本願明細書に組み込まれる）に記載のIMP731が挙げられる。

40

【0028】

LAG-3への結合について上記で参照された当技術分野で認識される抗体のいずれかと競合する抗体を使用することもできる。

【0029】

例示的な抗LAG-3抗体は、WO2014/008218（その教示は参照により本明細書に組み込まれる）に記載された、それぞれ配列番号1および配列番号2に示される配列を含む重鎖および軽鎖を含むBMS-986016、またはその抗原結合断片および変異体である。

50

【0030】

他の実施形態においては、抗体は、BMS-986016の重鎖および軽鎖CDRまたは可変領域を有する。したがって、一実施形態においては、抗体は、配列番号3に記載の配列を有するBMS-986016のVH領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメイン、ならびに配列番号5に記載の配列を有するBMS-986016のVL領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメインを含む。別の実施形態においては、抗体は、それぞれ配列番号7、8および9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10、11および12に記載の配列を含むCDR1、CDR2およびCDR3ドメインを含む。別の実施形態においては、抗体は、それぞれ配列番号3および／または配列番号5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。別の実施形態においては、抗体は、それぞれ配列番号4および／または配列番号6に記載の核酸配列によりコードされる重鎖可変(VH)および／または軽鎖可変(VL)領域を含む。別の実施形態においては、抗体は、上記の抗体と同じLAG-3上のエピトープと結合について競合する、および／またはそれに結合する。別の実施形態においては、抗体は、アミノ酸配列PGHPLAPG(配列番号14)を含むヒトLAG-3のエピトープに結合する。別の実施形態においては、抗体は、アミノ酸配列HPAAPSSW(配列番号15)またはPAAPSSWG(配列番号16)を含むヒトLAG-3のエピトープに結合する。

10

【0031】

別の実施形態においては、抗体は、上記の抗体との少なくとも約90%の可変領域アミノ酸配列同一性(例えば、配列番号3または配列番号5との少なくとも約90%、95%または99%の可変領域同一性)を有する。

20

【0032】

I I I . 医薬組成物

ヒト患者への投与にとって好適な医薬組成物は、典型的には、非経口投与のために、例えば、液体担体中で製剤化されるか、または静脈内投与のための液体溶液もしくは懸濁液中での復元にとって好適である。

【0033】

一般に、そのような組成物は、典型的には、薬学的に許容される担体を含む。本願明細書で用いられる用語「薬学的に許容される」は、政府の規制当局により認可されるか、または米国薬局方もしくは動物、特に、ヒトにおける使用のための別の一般的に認識される薬局方に列挙されることを意味する。用語「担体」とは、化合物と一緒に投与される希釈剤、アジュバント、賦形剤、または媒体を指す。そのような医薬担体は、ピーナッツ油、ダイズ油、鉱油、ゴマ油、グリセロールポリエチレングリコールシリノール酸などの、石油、動物、植物または合成起源のものを含む、水および油などの滅菌液体であってもよい。水または水性溶液塩水および水性デキストロースおよびグリセロール溶液を、特に、注射溶液(例えば、抗LAG-3抗体を含む)のための担体として用いることができる。非経口投与のための液体組成物を、注射または連続輸注による投与のために製剤化することができる。注射または輸注による投与経路としては、静脈内、腹腔内、筋肉内、髄腔内および皮下が挙げられる。一実施形態においては、抗LAG-3抗体は静脈内投与される。

30

40

【0034】

I V . 患者集団

本願明細書で提供されるのは、抗LAG-3抗体を用いてヒト患者における血液悪性腫瘍(例えば、再発性または難治性慢性リンパ性白血病またはリンパ腫)を処置するための臨床方法である。

【0035】

本願発明の方法を用いて処置することができる癌の例としては、2つの主な血球系、すなわち、骨髄細胞系(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)またはリンパ球細胞系(B、T、NKおよび形質細胞を産生する)のいずれかに由来する血液悪性腫瘍を含む。これらの癌は、全てのタイプの白血病、リンパ腫、および骨髄

50

腫、例えば、急性、慢性、リンパ球および／または骨髄性白血病、例えば、急性リンパ性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、および慢性骨髄性白血病（CML）、未分化AML（M0）、骨髄芽球性白血病（M1）、骨髄芽球性白血病（M2；細胞成熟にて）、前骨髄球性白血病（M3またはM3変異体〔M3V〕）、骨髄単球性白血病（好酸球増多にてM4またはM4変異体〔M4E〕）、単球性白血病（M5）、赤白血病（M6）、巨核芽球性白血病（M7）、単離された顆粒球性肉腫、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、粘膜関連リンパ球組織（MALT）リンパ腫、未分化大細胞リンパ腫、成人T細胞リンパ腫／白血病、マントル細胞リンパ腫、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、血管中心性リンパ腫、腸管T細胞リンパ腫、原発性縦隔B細胞リンパ腫、末梢T細胞リンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫、移植後のリンパ増殖性疾患、組織球性リンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫（LBL）、パーキットリンパ腫、びまん性組織球性リンパ腫（DHL）、皮膚T細胞リンパ腫（CTLC）（菌状息肉腫またはセザリー症候群とも呼ばれる）、およびヴァルデンストレームマクログロブリン血症を有するリンパ形質細胞性リンパ腫（LPPL）；骨髄腫、例えば、IgG骨髄腫、軽鎖骨髄腫(light chain myeloma)、非分泌性骨髄腫、くすぶり型骨髄腫（無症候性骨髄腫とも呼ばれる）、孤立性形質細胞腫、および多発性骨髄腫を含む。本願発明の方法を使用して処置され得る特定の癌は、例えば、慢性リンパ性白血病（CLL）、ホジキンリンパ腫（HL）、または非ホジキンリンパ腫（NHL）を含む。

10

20

【0036】

一実施形態においては、ヒト患者は、再発性または難治性慢性リンパ性白血病またはリンパ腫に罹患している。特定の態様において、ヒト患者は、慢性リンパ性白血病（CLL）、ホジキンリンパ腫（HL）、または非ホジキンリンパ腫（NHL）に罹患している。

【0037】

処置の前、間、または後に、1つまたは複数の上記の臨床属性について、患者を試験または選択することができる。

【0038】

V. 処置プロトコール

ヒト患者における血液悪性腫瘍を処置するための好適な処置プロトコールは、例えば、配列番号3に記載の配列を有する重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメイン、ならびに配列番号5に記載の配列を有する軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメインを含む抗LAG-3抗体、の有効量を患者に投与することを含み、

30

前記方法は少なくとも1投与サイクルを含み、サイクルは8週間であり、少なくとも1サイクルのそれぞれについて、少なくとも4用量の抗LAG-3抗体が約1、3、10、20、50、80、100、130、150、180、200、240、280、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750または800mgの一律用量で投与される。別の実施形態においては、4用量の抗LAG-3抗体が、0.01、0.03、0.25、0.1、0.3、1または3、5、8または10mg/kg体重の用量で投与される。

40

【0039】

一実施形態においては、抗LAG-3抗体は、
 (a) 20mgの抗LAG-3抗体；
 (b) 80mgの抗LAG-3抗体；
 (c) 240mgの抗LAG-3抗体；または
 (d) 800mgの抗LAG-3抗体
 の用量で投与される。

【0040】

別の実施形態においては、抗LAG-3抗体は、

50

- (a) 0.3 mg/kg の抗LAG-3 抗体；
 - (b) 0.25 mg/kg の抗LAG-3 抗体；
 - (c) 1 mg/kg の抗LAG-3 抗体；または
 - (d) 3 mg/kg の抗LAG-3 抗体
- の用量で投与される。

【0041】

一実施形態においては、抗LAG-3 抗体の用量は、体重あたり、例えば、mg/kg 体重で算出される。別の実施形態においては、抗LAG-3 抗体の用量は、一律固定用量である。別の実施形態においては、抗LAG-3 抗体の用量は、経時的に変化する。例えば、抗LAG-3 抗体を高用量で初期投与し、経時的に低下させることができる。別の実施形態においては、抗LAG-3 抗体は低用量で初期投与され、経時的に増加される。

10

【0042】

別の実施形態においては、投与される抗LAG-3 抗体の量は、各用量について一定である。別の実施形態においては、投与される抗体の量は、各用量と共に変化する。例えば、抗体の維持（または継続）用量は、最初に投与される負荷用量より高いか、またはそれと同じであってもよい。別の実施形態においては、抗体の維持用量は、負荷用量より低い、またはそれと同じであってもよい。

【0043】

別の実施形態においては、抗LAG-3 抗体は、静脈内投与のために製剤化されている。一実施形態においては、抗LAG-3 抗体は、各サイクルの1、15、29および43

20

【0044】

他の実施形態においては、抗LAG-3 抗体は、週に1回、2週間に1回または3週間に1回、月に1回または臨床利益が観察される限り、または完全な応答、確認される進行性疾患もしくは管理不能な毒性が存在するまで投与される。

【0045】

別の実施形態においては、投与のサイクルは8週間であり、必要に応じて、繰り返すことができる。別の実施形態においては、処置は、最大で12サイクルからなる。

【0046】

別の実施形態においては、8週のサイクルあたり4用量の抗LAG-3 抗体が投与される。

30

【0047】

別の実施形態においては、抗LAG-3 抗体は、第一選択の処置（例えば、初期または最初の処置）として投与される。別の実施形態においては、抗LAG-3 抗体は、第二選択の処置（例えば、再発後および／または第1の処置が失敗した場合などの、初期または最初の処置の後）として投与される。

【0048】

V I . 転帰

療法に対する応答は、以下の基準を含んでもよい：

2007 INTERNATIONAL WORKING GROUP (IWG) RESPONSE CRITERIA FOR MALIGNANT LYMPHOMA (Cheson, BD, et al. J Clin Oncol. 2007; 25:579)

40

【表 A】

応答	定義	リンパ腫瘍	脾臓、肝臓	骨髄
CR	全標的病変の消失	(a) FDG集積または治療前にPETポジティブ；PETネガティブのとき、任意のサイズの残りの腫瘍が許可される (b) 可変的にFDG集積またはPETネガティブ；CTにて正常サイズへの退行	触診可能でない、結節消失	繰り返し生検にて許可される浸潤物；形態によって不確定のとき、免疫組織化学はネガティブであるはずである
PR	測定可能な病変の退行および新病変なし	最大6つまでの最大のドミナント腫瘍のSPDの50%以上減少（インデックス病変）；他の節のサイズの増加なし（非インデックス病変） (a) FDG集積または治療前にPETポジティブ；病変があった部位で1つ以上のPETポジティブ (b) 可変的にFDG集積またはPETネガティブ；CTにて退行	結節のSPDの50%以上減少（最もよい横径において単一の結節について）；肝臓または脾臓のサイズの増加なし	治療前にポジティブのとき不適切；細胞型を特定すべきである
SD	CR/PRまたはPDに達成しない	(a) FDG集積または治療前にPETポジティブ；以前の病変部位でPETポジティブおよびCTまたはPETにて新病変なし (b) 可変的にFDG集積またはPETネガティブ；CTで以前の病変サイズの変化なし	N/A	N/A
再発性疾患またはPD	何らかの新病変または底から病変があった部位の50%以上の増加	任意の軸において1.5cmより大きい新病変の出現、2つ以上のリンパ節のSPDにおいて50%以上の増加（インデックス病変）、または短い軸において1cmより大きい以前に同定されたリンパ節の最大直径において50%以上の増加。FDG集積リンパ腫または治療前にPETポジティブのとき、病変PETポジティブ	任意の以前の病変のSPDにおいて底から50%以上の増加	新規または再発関与

10

20

30

40

キー：CR＝完全寛解、CT＝コンピュータ断層撮影；FDG＝[18F]フルオロデオキシグルコース；IWG＝国際ワーキンググループ；NA＝適用せず；PD＝進行性疾患；PET＝ポジトロン放出断層撮影；PR＝部分的寛解；SD＝安定疾患；SPD＝直径積和

【0049】

2008 INTERNATIONAL WORKING GROUP (IWG) RESPONSE CRITERIA FOR CLL WITH MODIFICATIONS (Hallek M, et al., Blood. 2008;111(12):5446-5456)

【表 B】

完全寛解 (CR) ・身体検査および好適な放射線技術によるリンパ節症の不存在。リンパ節は直径1.5 cmより大きくないはずである。 ・臨床試験のとき、身体検査または好適な放射線技術による肝腫大または脾腫なし。 ・全身症状の不存在。 ・以下によって示されるとき正常CBC： －1,500/μL以上の多形核白血球 －4000/μL未満の血中リンパ球 －100,000/μLを超える血小板 －11.0 g/dLを超えるヘモグロビン（輸血または外因性エリスロポエチンなし） ・臨床および検査結果が上記の必要条件の全てを満たすということを証明した後に、骨髓穿刺液および生検を行い、CRがなし遂げられることを証明するべきである。骨髓はフローサイトメトリーおよび/または免疫組織化学 (IHC) により分析され、骨髓がクローンB-CLL細胞非含有であるということを証明するべきである。骨髓試料は、リンパ球である有核細胞の30%未満で、年齢に対して少なくとも正形成髄 (normocellular) であるはずである。リンパ結節は、主にCLL細胞以外のT細胞またはリンパ球にまたはCLL細胞に含まれるかを定義するために、IHCにより評価されるべきである。慣用のフローサイトメトリーまたはIHCによる残りのCLL細胞の症例は部分的寛解 (PR) として定義される。骨髓が低細胞であるとき、繰り返し決定は4-6週で作られるはずである。試料は前の病理学的と共に再検討されるべきである。 微小残存病変 (MRD)：10,000個白血球あたり1個CLL細胞に対する感受性を有するMRD 4カラーフロー、対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドPCRによって行われる	不完全骨髓回復を有する完全寛解 (CRi) 疾患活動性よりもむしろ持続性薬物毒性に関するように思われる持続性貧血、血小板減少症または好中球減少症を有するが、さもなければCR。これらの患者に対する長期転帰は、非血球減少 (noncytopenic) CRと異なり得る。
部分的寛解 (PR) 以下の少なくとも2つ： ・末梢血リンパ球数において前処置ベースラインから50%以上の減少。 ・記載されている前処置において脾臓または肝臓の肥大50%以上の減少。 ・骨髓浸潤またはB-リンパ結節において50%減少。 ・以下により定義されたとおりリンパ節症において50%以上の減少（好ましくはCTによって）： －治療前に検出される最大6つのリンパ節の積和値または肥大リンパ節の最大直径のいずれかにおいて50%以上のリンパ節サイズの減少。 －あらゆるリンパ節において増加なし、および新規肥大リンパ節なし。小リンパ節群（2 cm未満）において、25%未満の増加は有意であると考えない。 －記載されている前処置において脾臓または肝臓の肥大50%以上の減少、CTスキャンにより検出されるとき（好ましくは）。 以下の少なくとも1つ： ・外因性増殖因子の必要性なしでベースラインに対して1,500/μL以上の多形核白血球または50%改善。 ・ベースラインに対して100,000/μLよりも大きい血小板または50%改善。 ・輸血なしでベースラインに対して11.0 g/dLよりも大きいヘモグロビンまたは50%改善。	

10

20

30

40

【表 C】

進行性疾患（PD） 以下の少なくとも1つ： ・任意の新病変、例えば肥大リンパ節（1.5 cmより大きい）、デノボ脾腫、デノボ肝腫大または他の組織浸潤の出現。 ・任意の以前の部位の最も良い決定された直径において50%以上の増加。1から1.5 cmのリンパ節は、最も長い軸において1.5 cm以上のサイズに50%以上増加しなければならない。1.5 cm以上のリンパ節は、最も長い軸において2.0 cm以上に増加しなければならない。 ・複数の節の直径の積和において50%以上の増加。 ・肝臓または脾臓のサイズにおいて50%以上増加。 ・1マイクロリットルあたり5,000以上のBリンパ球を有する循環リンパ球の絶対数において50%以上増加。 ・さらに侵襲性組織への形質転換（例えば、Richter症候群）。可能ならいつでも、この診断はリンパ節生検によって確立されるはずである。 ・治療中、血球減少は疾患進行を定義するために使用することができない。処置後、以下によって実証される、任意の血球減少（自己免疫性血球減少と関連のない）の進行： a. 20 g/L (2 g/dL) より大きいまたは100 g/L (10 g/dL) へのHbレベルの減少、または b. 処置後少なくとも3月で起こる50%以上または$100 \times 10^9 / L$ (100000 / μL) 未満に血小板数の減少は、骨髓生検がクローンCLL細胞の浸潤を証明するとき、疾患進行を定義する。	10
安定疾患（SD） CRまたはPRをなし遂げていないか、またはPDを示していない対象。	20
再発：CRまたはPRの上記基準（「完全寛解」、「部分的寛解」）を以前になし遂げられているが、6月以上の期間後、疾患進行の証拠を証明する（進行性疾患の前記議論参照）患者として定義される。	

【0050】

本願明細書に開示される方法に従って処置される患者は、悪性腫瘍の少なくとも1つの兆候の改善を経験するのが好ましい。一実施形態においては、改善は悪性細胞の数の減少により測定される。別の実施形態においては、完全血球算定および／または血液塗抹標本を用いて、療法に対する応答性を評価することができる。別の実施形態においては、リンパ節由来の生検および／または骨髓生検を用いて、療法に対する応答性を評価することができる。

【0051】

一実施形態においては、処置される患者は、完全応答（CR）、部分的応答（PR）、安定疾患（SD）、免疫関連完全疾患（irCR）、免疫関連部分的応答（irPR）、または免疫関連安定疾患（irSD）を示す。別の実施形態においては、処置される患者は、悪性細胞の増殖速度の低下、すなわち、悪性細胞増殖の抑制を経験する。別の実施形態においては、悪性細胞の再発を防止するか、または遅延させることができる；癌と関連する1つまたは複数の症状をある程度緩和することができる。

【0052】

他の実施形態においては、本願明細書に提供されるいずれかの方法による抗LAG-3抗体の有効量の投与は、腫瘍サイズの減少、経時的に出現する悪性細胞の数の減少、完全寛解、部分的寛解、または安定疾患からなる群から選択される少なくとも1つの治療効果をもたらす。さらに他の実施形態においては、処置方法は、別の治療レジメンと比較して抗LAG-3抗体によって達成されるものよりも良好な相当な臨床利益率（CBR = CR + PR + SD $\geq$ 6カ月）をもたらす。他の実施形態においては、臨床利益率の改善は、別の治療レジメンと比較して約20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%以上である。

10

20

30

40

50

【0053】

V I I . キットおよび単位剤形

また、前記方法における使用のために適合化された治療有効量で、BMS-986016などの抗LAG-3抗体および薬学的に許容される担体を含むキットも提供される。キットはまた、施術者（例えば、医師、看護師、または患者）が、癌（例えば、固形腫瘍）を有する患者に対し、キットの中に含有される組成物を投与することができるように、適宜、例えば、投与スケジュールを含む説明書を含んでもよい。キットはまた、注射筒を含んでもよい。

【0054】

キットは、上記で提供された方法に従う単回投与のための有効量の抗LAG-3抗体をそれぞれ含有する単回用量の医薬組成物の複数のパッケージを含んでもよい。医薬組成物を投与するのに必要な機器またはデバイスを、キット中に含めることもできる。例えば、キットは、ある量の抗LAG-3抗体を含有する1つまたは複数の予め充填された注射筒を提供することができる。

【0055】

一実施形態においては、本願発明は、ヒト患者における血液悪性腫瘍を処置するためのキットであって、

(a) 配列番号3に記載の配列を有する重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメイン、ならびに配列番号5に記載の配列を有する軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメインを含む1用量の抗LAG-3抗体；ならびに

(b) 本願明細書に記載の方法および臨床投与レジメンのいずれかにおいて抗LAG-3抗体を使用するための説明書を含む前記キットを提供する。

【0056】

多くの変更および等価物が本開示を読む際に当業者には明らかとなるため、以下の実施例は単に例示的なものであり、いかなる意味でも本開示の範囲を限定すると解釈されるべきではない。

【0057】

本出願を通して引用される全ての参考文献、GenBank登録、特許および公開特許出願の内容は、参照により本明細書に明示的に組み込まれる。

【実施例】

【0058】

実施例1：抗LAG-3抗体（BMS-986016）の前臨床薬理
抗LAG-3抗体、BMS-986016

BMS-986016は、ヒト免疫グロブリン遺伝子を発現する免疫化トランスジェニックマウスから単離されたヒトLAG-3に特異的な完全ヒト抗体である。BMS-986016はIgG4アイソタイプ抗体として発現し、このアイソタイプ抗体は、抗体または補体の媒介により標的細胞を死滅させてしまう可能性を低減または排除するために、Fc受容体結合を減弱させる安定化ヒンジ突然変異（S228P）を含む。BMS-986016の重鎖および軽鎖アミノ酸配列は、それぞれ配列番号1および配列番号2に示される。

【0059】

組換えヒトLAG-3抗原に結合するBMS-986016の能力を、Biacoreおよび酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）を用いて決定した。ヒトおよび霊長類LAG-3+トランスフェクタントならびに活性化されたヒトまたは霊長類T細胞への結合を、フローサイトメトリーおよびScatchard分析を用いて測定した。BMS-986016は、高い親和性（ $K_D = 0.12 \sim 0.5 \text{ nM}$ ）でヒトLAG-3に結合し、そのリガンドであるMHCクラスIIを発現する細胞へのLAG-3の結合を阻害する（IC50、 0.67 nM ）。BMS-986016は、トランスフェクトされたCHO細胞および活性化されたカニクイザルT細胞上のカニクイザルLAG-3に、活性化された

ヒトT細胞に対するよりも低い親和性（EC50、21.5～34.3 nM）で結合する。第2の共刺激の非存在下で、高濃度のBMS-986016は、培養されたヒト末梢血液細胞から測定可能なサイトカイン応答を惹起せず、この薬物は標的細胞の測定可能な抗体依存的または補体依存的な死滅も媒介しない。BMS-986016は、MHCクラスII陽性抗原提示細胞との共培養物中でヒトLAG-3を発現する抗原特異的マウスT細胞ハイブリドーマの活性化を促進する。さらに、BMS-986016は、単独で、またはニボルマブ（抗PD-1抗体）と組み合わせて添加した場合、スーパー抗原刺激アッセイにおいてヒトT細胞の活性化を増強する。

【0060】

実施例2：抗LAG-3抗体（BMS-986016）の毒性

10

以下の前臨床毒性試験を実施した：

【0061】

A. BMS-986016およびニボルマブを用い、6週間の回復を伴う、カニクイザルにおける4週の静脈内投与によるGLP準拠組合せ毒性試験

BMS-986016での単剤処置に関する結果は以下の通りであった：

【0062】

1. 最大で100 mg/kg/週で投与された単剤BMS-986016は、有害な変化をもたらさなかった。

【0063】

2. 単剤BMS-986016に関するNOAELは、100 mg/kg/週（平均AUC [0-168 h] = 474, 000 μg·h/mL）であると考えられた。投与される用量（100 mg/kgのBMS-986016）は、本試験について提唱される最大用量よりも10倍以上高い。

20

【0064】

B. BMS-986016を用いるヒトおよび選択されたカニクイザルの組織におけるGLP準拠組織交差反応性試験

交差反応性に関する結果は以下の通りであった：

【0065】

1. BMS-986016-FITCによる陽性染色が、以下のヒト組織において観察された：膀胱、血液細胞、結腸-大腸、眼、食道、小腸、胃、腎臓、肺、リンパ節、胎盤、唾液腺、皮膚、脾臓、胸腺、扁桃腺、子宮頸部、および子宮内膜の単核白血球；ならびに骨髓の造血細胞の細胞膜または細胞膜顆粒。さらに、BMS-986016-FITCによる染色が、ヒト下垂体内分泌細胞上皮の細胞質において観察された。評価したカニクイザル組織の限られたパネル内で、BMS-986016-FITCによる染色が、脾臓の単核白血球の原形質膜または原形質膜顆粒において観察された。

30

【0066】

2. 正常なヒトリンパ系組織（リンパ節、扁桃腺、脾臓、胸腺、骨髓および粘膜関連リンパ系組織）の胚中心および毛包間T細胞領域中の、リンパ球の形態および分布を有するLAG-3発現細胞の科学的報告（Huard, et al., Immunogenetics 1994; 39(3):213-217）に関して、この試験における（ヒトおよびカニクイザル組織における）BMS-986016-FITCによる単核白血球および造血細胞の染色が予測された。

40

【0067】

3. LAG-3 mRNAがヒト下垂体中で発現し、LAG3.1-G4P-FITC染色がパイロット組織交差反応性試験におけるヒト下垂体の下垂体前葉において観察されたことを考慮すれば、ヒト下垂体内分泌細胞上皮細胞質および細胞質顆粒のBMS-986016-FITC染色も予測された。BMS-986016はインビボで細胞質コンパートメントへのアクセスを有するとは予想されず、サルにおける反復用量毒性試験は下垂体に対する効果を示さなかったが、これらの所見は臨床的に意義があるものであり得、モニタリングされ得る。

【0068】

50

C. ヒト末梢血単核細胞を用いるBMS-986016に関するインビトロでのサイトカイン放出およびリンパ球活性化の評価

インビトロでのサイトカイン放出およびリンパ球活性化の評価に関する結果は以下の通りであった：

【0069】

1. BMS-986016は、濃度、ドナー、またはインキュベーション時間とは無関係にヒト末梢血単核細胞（PBMC）に提示された場合、サイトカイン放出を誘導しなかった。観察されたサイトカインのレベルは、定量化のアッセイ下限にあったか、またはその近辺にあり、ドナー間で用量依存性またはパターンの証拠はなく（IL-1 β 、IL-2、IL-5、IL-10、IL-12 p70、およびIFN- γ ）、または一般には、陰性対照と共にインキュベートされたPBMCからのサイトカインレベルと重複していた（IL-6、IL-8、TNF- α ）。

10

【0070】

2. サイトカイン放出の欠如と一致して、BMS-986016が、CD25およびCD69の表面発現により測定された場合、TまたはNK細胞活性化を誘導する証拠はなかった。BMS-986016による刺激後のTおよびNK細胞上でのこれらのマーカーの発現レベルは、陰性対照による刺激時に観察されるものと類似していた。

【0071】

全体として、これらのデータは、BMS-986016がTもしくはNK細胞活性化またはサイトカイン放出を誘導するアゴニスト能力を有さないことを示している。

20

【0072】

実施例3：抗LAG-3抗体（BMS-986016）の前臨床代謝および薬物動態

バイオテクノロジー由来医薬品に関する規制ガイドライン（ICH Harmonised Tripartite Guideline, S6(R1) Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals. International Conference on Harmonisation, 2011）に従って、BMS-986016に関する代謝試験は動物において行われなかった。モノクローナル抗体（mAb）の予想されるインビボでの分解は、シトクロムP450酵素とは無関係である生化学経路による小ペプチドおよびアミノ酸までである。

【0073】

BMS-986016は、カニクイザルにおいて好ましい薬物動態（PK）特性を示した。単回用量と反復用量のIV PK試験の両方から、BMS-986016は双指数関数的に崩壊し、曝露はほぼ用量比例的であった。全身クリアランス（CLTp）は0.12～0.22 mL/h/kgであり、終末相半減期（T-HALF）は133～414時間であった。定常状態での分布容量（Vss）は62～72 mL/kgであったが、これは、血漿外での分布が限定的であることを示唆している。抗BMS-986016抗体は数匹のサルにおいて検出されたが、抗BMS-986016抗体の存在はBMS-986016曝露に対する影響を有しないと考えられた。

30

【0074】

実施例4：再発性または難治性CLLおよびリンパ腫を有する患者における第1相試験

抗LAG-3抗体（BMS-986016）の第1相試験は、処置としてBMS-986016を投与する効能を証明するために再発性または難治性CLLおよびリンパ腫を有する患者において行われる。

40

【0075】

これは、再発性または難治性CLLおよびリンパ腫を有する対象に、単剤として投与されるBMS-986016の第1相、オープンラベル試験である。試験は2つのパートで行われる。パートAは、再発性または難治性CLL、HLおよびNHLを有する対象において3+3+3の用量漸増設計からなる。パートBは、それぞれ約12人の対象の4つの疾患に限定された集団におけるコホート拡大からなる（図1）。パートBにおける処置は、パートAに関するMTD（またはMTDが確立されない場合、MAD）が決定された場合に開始される。

50

【0076】

対象は3つまでの期間の試験を完了する：スクリーニング（28日まで）、処置（最大12回の8週サイクルの試験療法まで）、および臨床追跡（試験薬物の最後の投与後135日；効能シグナルが明らかである場合、選択された事例においてはより長い追跡期間を考えることもできる）。WOCBPは、家庭用検査薬による妊娠判定のための165日にわたるさらなる追跡評価を有する。

【0077】

処置期間は、最大12回の8週処置サイクルからなる。それぞれの処置サイクルは、1、15、29および43日目に投与される、4用量のBMS-986016を含む。対象に、（1）中止に関する基準を満たす、（2）12回の8週サイクルの最大数の完了、（3）進行性疾患（PD）の確認、または（4）臨床的悪化のいずれかの最初の発生まで試験療法を継続させる。処置を中止する対象は135日の臨床追跡期間に入る（図2）。

10

【0078】

身体検査、バイタルサイン測定、12誘導心電図（ECG）、パルスオキシメトリ、および臨床検査値評価を、投薬間隔を通して選択された時点で実施する。対象を、試験を通してAEについて密接にモニタリングする。血液を、薬物動態（PK）分析のために試験薬物投与の開始後に採取する。

【0079】

対象に、最大で12回の8週サイクルにわたって、PDの確認、または本願明細書に記載されている中止基準を満たすまで、療法を継続させる。対象は、28日のスクリーニング期間、最大で12回の8週サイクルの処置、および135日の臨床追跡期間を含む、合計で最大約2.3年にわたって試験中であってもよい。試験の合計持続期間は、最初の対象の最初の訪問時から、登録した最後の対象の必要な生存追跡まで約4.3年であると予想される。

20

【0080】

パートA：用量漸増

パートAにおいては、3+3+3の設計を用いて、BMS-986016の安全性を評価する。用量漸増中の投与量を、図1および表1（以下に記載される）に示す。3人の対象を、各用量コホートにおいて最初に処置する；用量コホート1において、最初の3人の対象を、監視対象と指定し、少なくとも5日間隔で処置を開始する。その後のコホートにおける対象は、処置開始日と5日間隔で観察する必要はない。

30

【0081】

用量漸増は、医学的にモニタリングする人および治験担当医によって決定されるとき、DLT評価間隔中経験されるDLTの数に基づく。DLT評価間隔は、処置の最初の日に開始し、最初のサイクルの8週、すなわち56日にわたって続ける。

【0082】

パートAにおける用量漸増は以下のように進行する：

- 最初の3人の評価可能対象のうちの0人が用量コホートにおいてDLT評価間隔内でDLTを経験する場合、次の3人の対象を次により高い用量コホートで処置する。
- 最初の3人の評価可能対象のうちの1人がコホートにおいてDLT評価間隔内でDLTを経験する場合、3人のさらなる対象をその用量コホートにおいて処置される。
- 最初の6人の評価可能対象のうちの1人以下がDLT評価間隔中でDLTを経験する場合、次の3人の対象を次により高い用量コホートで登録する。
- 最初の6人の評価可能対象のうちの2人がコホート内でDLTを経験する場合、そのコホートを9人の評価可能対象に拡大する。
- 最初の3人の評価可能対象のうちの2人以上、最初の6人の評価可能対象のうちの3人以上、または最初の9人の評価可能対象のうちの3人以上がコホート内でDLT評価間隔中にDLTを経験する場合、その用量レベルはMTDを超え、用量漸増が決定される。

40

【0083】

【表 1】

表 1：パート A の用量漸増スケジュール

用量コホート番号	BMS-986016 の用量 (IV ; mg)	対象の合計
1	20	n = 約 3 ~ 9 人
2	80	n = 約 3 ~ 9 人
3	240	n = 約 3 ~ 9 人
4	800	n = 約 3 ~ 9 人
合計	N = 約 12 ~ 36 人	

10

【0084】

パート B：コホート拡大

コホート拡大の目的は、BMS-986016 に関するさらなる安全性、忍容性、予備効能、PK、および薬力学情報を集積することである。パート B のために選択される用量はパート A における MTD（または MTD が決定されない場合、MAD）を超えなくてよく、パート A において評価された用量における中間の用量であってよく、パート A および B からの遅延毒性および PK および薬力学データを含む他のデータの評価を含んでもよい。パート B において評価された用量の選択について情報を与えるための補助として、モデリングを用いてもよい。

20

【0085】

4 つの拡大コホートは（以下に示される）図 1 および表 2 に列挙される腫瘍型に限定される。毒性事象の連続評価を、拡大コホートにおける登録を通して評価する。任意の時点で、DLT 基準を満たす処置関連毒性の統合率がパート B のコホート拡大において処置される全対象にわたって 33 % を超える場合、調査結果を医学的にモニタリングする人および治験担当医で議論する；さらなる登録は中断され得る。毒性の性質および等級に応じて、ならびにリスク：利益比を評価した後、全コホートに関する用量または選択されたコホートに関する用量を低下させてもよい。

【0086】

30

【表 2】

表 2：パート B に適格な腫瘍型-コホート拡大

腫瘍型 ^a	対象の合計
慢性リンパ性白血病 (CLL)	約 12 人
びまん性大 B 細胞リンパ腫 (DLBCL)	約 12 人
マンツル細胞リンパ腫 (MCL)	約 12 人
ホジキンリンパ腫 (HL)	約 12 人
合計	約 48 人

40

^a パート B における全ての対象は、抗 CD20、アレムツズマブ、またはブレントキシマブ抗体治療を除けば、例えば抗 CTLA-4、抗 PD-1、抗 PD-L1、抗 PD-L2、抗 KIR、抗 CD137、および／または抗 OX40 抗体に限定はしないが、免疫細胞調節抗体レジメン (ICMAR) にナীব (naive) である

【0087】

用量制限毒性

パート A における用量漸増に関する決定を指導する目的のために、試験処置と関連すると考えられる有害事象 (AE) の発生率、強度、および持続期間に基づいて用量制限毒性 (DLT) を決定する。DLT 評価間隔は、処置の最初の日を開始し、最初のサイクルの

50

56日（すなわち、8週）にわたって続ける。有害事象の重篤度は、National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0に従って等級付けられる。対象の管理のために、起こるサイクルにかかわらず、DLT基準を満たすAEが、用量妨害につながる。

【0088】

用量漸増は、医学的にモニタリングする人および治験担当医によって決定されるとき、DLT評価間隔中経験されるDLTの数に基づく。対象内用量漸増は許されていない。8週評価間隔中少なくとも1用量の試験薬物を受ける対象は、DLT決定に関して評価可能と考えられる。DLT以外の理由のためにDLT評価間隔中に試験から離脱するおよび／または安全性データが全体のDLT評価間隔のために利用できない対象を、同じ用量レベルで置き換えることができる。DLT評価間隔中に予定された訪問時に輸注を投与することができない場合、それをできるだけ早く投与しなければならない。遅延が1～7日である場合、元の予定された訪問時の手順を実施するべきであり、対象はDLT決定のために評価可能であると考えられる。遅延が7日を超える場合、投与されなかったと考えられ、置き換えられない。7日を超える遅延を有する対象はDLT決定のために評価可能と考えられない。評価不可能な対象を、同じ用量レベルで置き換えることができる。

10

【0089】

試験期間

対象に、最大で12回の8週サイクルにわたって、PDの確認、もしくは中止基準を満たすまで、療法を継続させる。対象は、28日のスクリーニング期間、最大で12回の8週サイクルの処置、135日の臨床追跡期間、およびWOCBPについて、165日にわたるさらなる家庭用検査薬による妊娠判定を含む、合計で最大約2.3年にわたって試験中であってもよい。試験の合計持続期間は、最初の対象の最初の訪問時から、登録した最後の対象の必要な生存追跡まで約4.3年であると予想される。

20

【0090】

対象の数

約84人の対象に投与し得る（用量漸増中約36人の対象およびコホート拡大において最大48人の対象）。

【0091】

試験集団

以前の処置後に再発されるまたは以前の処置に対して難治性であり、全ての組み入れ基準を満たす、CLL、ホジキンリンパ腫または非ホジキンリンパ腫（T細胞およびB細胞リンパ腫を含む）の組織学的または細胞学的確認を有する男性および女性対象は、参加するために適格である。

30

【0092】

用量漸増（パートA）

再発性または難治性非ホジキンリンパ腫（NHL）、ホジキンリンパ腫（HL）または慢性リンパ性白血病（CLL）を有する成人対象は適格である。

【0093】

コホート拡大（パートB）

4つの疾患限定群は、表2（上記）によってコホート拡大中に許容される

40

【0094】

パートAおよびB

好中球数は750/ μ Lより多く、血小板数は50,000/ μ Lより多くなければならない。原発性皮膚リンパ腫、原発性免疫不全と関連するリンパ増殖性疾患、およびヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染と関連するリンパ腫を有する対象は除外される。自己免疫疾患を有する対象も除外される。

【0095】

女性は授乳または妊娠であってはならない。WOCBPは試験投薬の最初の投与を受ける前の24時間以内に陰性の妊娠試験を有さなければならない。WOCBPは被験薬の最

50

終投与の後、合計 24 週間（30 日間＋被験薬を 5 半減期受けるのに必要とされる時間（すなわち、合計 165 日または 24 週）にわたって避妊の方法に関する指示書に従うことに同意しなければならない。

【0096】

WOCBP と性的に活発である男性は、被験薬の最終投与の後、合計 33 週間（90 日間＋被験薬を 5 半減期受けるのに必要とされる時間（すなわち、合計 225 日または 33 週）にわたって Appendix 3 における情報に基づいて避妊方法に関する説明書に従うことに同意しなければならない。

【0097】

肝臓、非血液学的、および血液学的 DLT は、以下に概略されるように別々に定義される。

【0098】

1. 肝臓 DLT

以下の薬物関連事象はいずれも肝臓 DLT と考えられる：

- ・持続期間にかかわらず、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）もしくはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST） $> 8 \times \text{ULN}$
- ・医学的介入にもかかわらず 2 週間以内に等級 1 以下に戻ることができない、ALT もしくは AST $> 5 \times$ および $\leq 8 \times \text{ULN}$
- ・総ビリルビン $> 5 \times \text{ULN}$
- ・ALT もしくは AST $> 3 \times \text{ULN}$ および同時的総ビリルビン $> 2 \times \text{ULN}$ 。

【0099】

2. 非血液学的 DLT

以下の薬物関連事象はいずれも非血液学的 DLT と考えられる：

- ・全身的処置を要する等級 2 の眼疼痛または視力低下
- ・局所療法にตอบสนองせず、局所療法の開始の 2 週間以内に等級 1 まで改善しない、等級 2 の眼疼痛もしくは視力低下
- ・以下に記載のものを除く等級 3 以上の非肝臓もしくは非血液学的毒性。

【0100】

以下の等級 3 の非血液学的事象は DLT と考えない：

- ・72 時間未満続く、臨床的に悪化していない、および自発的に解消する、または従来の医学的介入にตอบสนองする等級 3 の電解質異常
- ・肺炎の症状、臨床症状もしくは X 線像の証拠と関連しないアミラーゼまたはリパーゼの等級 3 の増加
- ・48 時間未満続く、および自発的に、または従来の医学的介入により等級 1 以下に解消する、等級 3 の悪心または嘔吐
- ・72 時間未満続く、および血行動態の悪化（低血圧、または末端臓器かん流障害の臨床的もしくは実験室的証拠を含む）と関連しない、等級 3 の発熱
- ・等級 3 の腫瘍フレア（既知の腫瘍または疑われる腫瘍の部位に局在する疼痛、刺激、または発疹と定義される）
- ・7 日未満の等級 3 の疲労。

【0101】

3. 血液学的 DLT の定義

以下の薬物関連事象はいずれも血液学的 DLT と考えられる：

- ・等級 4 の貧血
- ・任意の持続期間の等級 4 の発熱性好中球減少症
- ・顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）の開始の 5 日以内に等級 3 以下に解消しない等級 4 好中球減少症
- ・血小板輸血または $< 10,000 / \mu\text{L}$ の血小板数
- ・臨床的に意義のある出血と関連する等級 3 の血小板減少症
- ・等級 3 の溶血

10

20

30

40

50

・ベースラインで $\leq$ 等級1の貧血を有する対象における等級3の貧血。

【0102】

8週評価間隔中少なくとも1用量の試験薬物を受ける対象は、DLT決定に関して評価可能と考えられる。DLT評価間隔中に予定された訪問時に試験薬物を投与することができない場合、それをできるだけ早く投与しなければならない。遅延が1～7日である場合、元の予定された訪問時の手順を実施するべきであり、対象はDLT決定のために評価可能であると考えられる。遅延が7日を超える場合、投与されなかったと考えられ、置き換えられない。7日を超える遅延を有する対象はDLT決定のために評価可能と考えられない。評価不可能な対象を、同じ用量レベルで置き換えることができる。DLT評価期間中に投与し損ねた対象は、他の点で対象恒久的中止の基準を満たさないとき、処置を続けてもよい。

10

【0103】

試験対象患者基準

1. 署名されたインフォームドコンセント

対象は、標準治療の一部とは考えられないいずれの試験関連手順の実施の前にも、IRB／IECに認可されたインフォームドコンセント文書に署名し、日付を記入しなければならない。

【0104】

生検試料のための同意：

(i) 対象は、実施される処置前の腫瘍生検（例えば、リンパ節）を可能にすることに同意しなければならない（全ての対象）。処置前の腫瘍生検が臨床的に実行可能でないとき、対象は、保存される腫瘍試料（例えば、原発性腫瘍、リンパ節など）の獲得を可能にすることに同意しなければならない。新鮮な処置前の腫瘍生検または保存される腫瘍試料を提供することができない対象は適格ではない。処置前の生検により得られる組織の量または質が不十分な対象はこれだけに基づいて不適格とはならない。

20

【0105】

(ii) 対象は、実施される（全ての対象）、および、臨床的に示されるとき、完全応答（CR）、部分的応答（PR）または進行性疾患（PD）での処置での処置前の片側骨髄生検および／または穿刺液を可能にすることに同意しなければならない。これらの最後の治療の完了のため骨髄生検および／または穿刺液を有した対象は、必要なベースライン骨髄生検の代わりにそれらの結果を使用しないかもしれない。

30

【0106】

2. 標的集団

(a) 対象は、慢性リンパ性白血病、ホジキンリンパ腫、または非ホジキンリンパ腫の組織学的または細胞学的確認を行わなければならない、以前の処置後に再発または以前の処置に対して難治性を有さなければならない。

(b) パートA 用量漸増：

(i) 慢性リンパ球性リンパ腫

(ii) ホジキンリンパ腫

(iii) 非ホジキンリンパ腫

40

(c) パートB コホート拡大

(i) 慢性リンパ性白血病

(ii) びまん性大B細胞リンパ腫

(iii) マントル細胞リンパ腫

(iv) ホジキンリンパ腫

(v) 多発性骨髄腫

【0107】

(d) 対象は、リンパ腫（Cheson et al., J. Clin. Oncol. 2007;25(5):579-586）およびCLL（Hallek et al., Blood 2008;111(12):5446-5456）応答基準により定義されるとき、1.5cmより大きい少なくとも1つの測定可能な病変を有さなければならない。測

50

定可能と考えられる腫瘍部位は、以前に放射線療法受けていてはいけない。

【0108】

(e) 抗CTLA-4、抗PD-1、抗PD-L1、抗PD-L2、抗KIR、抗CD137または抗OX40抗体などの免疫細胞調節性抗体レジメン（ICMAR）に以前に曝露されていない対象のみが許容される。以前の抗CD20、アテムツズマブ、またはブレンツキシマブ抗体治療が許容される。

【0109】

(f) 対象は、進行しているか、または照射、免疫療法、細胞毒性化学療法、および選択的抗体（抗CD20、アテムツズマブまたはブレンツキシマブ）治療を含む少なくとも1つの以前の標準治療に対して難治性でなければならない。以下は、別系統の処置と考えない：進行中のレジメンへの化合物の追加、休薬期間後の同じレジメンの再開、またはIVから経口療法への切替え。

【0110】

(g) 対象は、延命または救命であることが知られている移植または任意の標準治療に適していない。（延命または救命であることが知られている移植または任意の標準治療に適しており、延命または救命であることが知られている移植または任意の標準治療を辞退している対象は、試験に適している。

【0111】

(h) 対象は自己移植後100日以上でなければならない

(i) 0または1の米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）状態

(j) 治験担当医評価によってインフォームドコンセントの時点で10週以上の平均余命

【0112】

(k) 以下により定義される十分な臓器機能：

(i) $500/\mu\text{L}$ 以上の好中球（最初の試験薬物投与の1週以内であれば、増殖因子なしでも安定）

(ii) $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ 以上の血小板（このレベルを達成するための輸注は最初の試験薬物投与の2週間以内は容認されない）

(iii) 8.5 g/dL 以上のヘモグロビン（このレベルを達成するための輸注は最初の試験薬物投与の2週間以内は容認されない）

(iv) $1.5 \times \text{ULN}$ 未満のクレアチニンまたは 40 mL/min 以上のクレアチニンクリアランス（Cockcroft-Gault式）

(v) $3 \times \text{ULN}$ 以下のALTおよびAST

(vi) $1.5 \times \text{ULN}$ 以下の総ビリルビン（正常な直接ビリルビンを有さなければならないギルバート症候群を有する対象を除く）

(vii) 治験担当医評価によって正常な甲状腺機能、またはホルモン補充に対して安定

【0113】

(l) 処置、PK、および薬力学試料採取ならびに必要な試験追跡に従う能力

(m) 対象の再登録：この試験は、処置前の失敗として試験を中止した対象（すなわち、無作為化されていない／処置されていない対象）の再登録を容認する。再登録される場合、対象は再度同意しなければならない。

【0114】

3. 年齢および生殖状態

(a) インフォームドコンセントの時点で18歳以上の年齢の男性および女性

(b) 出産能力のある女性（WOCBP）は、試験薬物の開始前24時間以内で血清または尿妊娠検査で陰性でなければならない（尿妊娠検査：最小感度 25 IU/L または等価単位のヒト絨毛性ゴナドトロピン[hCG]）。

(c) 女性は授乳中であってはならない。

(d) WOCBPは、BMS-986016での処置の持続期間+BMS-986016の5半減期（135日）+30日（排卵サイクルの持続期間）、処置完了後の合計165日（24週）、避妊方法のための以下の指示に同意しなければならない。

10

20

30

40

50

(e) WOCBPと性的に活発である男性は、BMS-986016での処置の持続期間+BMS-986016の5半減期(135日)+90日(精子代謝回転の持続期間)間、処置完了後の合計225日(33週)間、避妊方法のための以下の指示に同意しなければならない。

【0115】

治験担当医は、妊娠防止の重要性および予期しない妊娠の意味あいについて、WOCBPおよびWOCBPと性的に活発である男性対象に忠告すべきである。治験担当医は、避妊の高度に有効な方法の使用について、WOCBPおよびWOCBPと性的に活発である男性対象にアドバイスすべきである。避妊の高度に有効な方法は、一貫して正確に使用したとき年1%未満の失敗率を有する。

【0116】

最小限で、対象は避妊の2つの方法の使用に同意しなければならない、1つの方法は高度に有効であり、他の方法は高度に有効であるか、あまり有効でないのいずれかである。

【0117】

(f) 無精子症の男性および連続的に異性と性的関係をもたないWOCBPは、避妊の必要性から排除される。しかしながら、継続的に異性間行為を控えるWOCBPは、このプロトコルに記載されている妊娠検査を受けなければならない。

【0118】

除外基準

1. 標的疾患の例外

(a) 原発性皮膚リンパ腫、原発性免疫不全と関連するリンパ増殖性疾患、およびヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染と関連するリンパ腫を有する対象は除外される。

(b) 既知の、もしくは疑われる中枢神経系(CNS)転移または活動性疾患の唯一の部位としてのCNSを有する対象は除外される：

(i) 制御された脳転移を有する対象は登録を許可される。制御された脳転移は、同意の時点での照射または外科的処置の後、少なくとも4週間にわたってX線像による進行が見られないものと定義される。対象は、インフォームドコンセントの前の少なくとも2週間にわたってステロイドを除去されていなければならない、新しいか、または進行性の神経兆候および症状を有してはならない。

(ii) 脳転移の兆候または症状を有する対象は、脳転移がコンピュータ断層撮影(CT)または磁気共鳴イメージング(MRI)によって除外されない限り、適格ではない。

【0119】

2. 病歴および併発疾患

(a) 適切に処置された基底細胞もしくは扁平上皮皮膚癌、子宮頸部上皮内癌もしくは膀胱癌、または非浸潤性乳管癌もしくは上皮内小葉癌を除く、以前の悪性腫瘍を有する対象は除外される。2年より前に(インフォームドコンセントの時点で)診断された他の以前の悪性腫瘍を有する対象であって、治療目的で療法を受けており、間隔中に疾患の証拠がなく、治験担当医によって再発の危険性が低いと考えられる対象は適格である。

【0120】

(b) 単離された白斑、解消された小児喘息/アトピー、制御された副腎機能低下症または下垂体機能低下症を有する対象、およびグレーブス病の病歴を有する甲状腺機能正常患者(制御された甲状腺機能亢進症を有する対象は試験薬物投与の前にサイログロブリンおよび甲状腺ペルオキシダーゼ抗体および甲状腺刺激免疫グロブリンについて陰性でなければならない)を除く、いずれかの活動性自己免疫疾患または既知もしくは疑われる自己免疫疾患の病歴を有する対象。

【0121】

(c) 対象が治療用量の全身ステロイドを必要とする自己免疫性溶血性貧血(AIH)または自己免疫性血小板減少症(ITP)を有する

【0122】

(d) 対象が任意の同種移植を受けた

10

20

30

40

50

【0123】

(e) 治験担当医または保証人の意見において、対象にとって危険な試験薬物の投与を行うか、または試験の手順および／または試験療法に従うか、もしくは試験を許容する対象の能力に有害な影響を与え得るか、または処置される対象においてBMS-986016の忍容性を解釈する能力を混乱させる、既知の、または基礎となる医学的状态。

【0124】

(f) 毎日の酸素補給のための要件。

【0125】

(g) 限定されるものではないが、以下のいずれかを含む制御されていないか、または有意な心血管疾患：

(i) 同意前の6カ月以内の心筋梗塞または脳卒中／一過性脳虚血発作(TIA)

(ii) 同意前の3カ月以内の制御されていない狭心症

(iii) 臨床的に意義のある不整脈(心室性頻脈、心室細動、または心室性不整脈)の病歴

(iv) 480 msecを超えるQTc延長

(v) 他の臨床的に意義のある心疾患(すなわち、心筋症、New York Heart Association(NYHA)機能分類III～IVを有する鬱血性心疾患、心膜炎、有意な心外膜液)の病歴

【0126】

(h) HIVまたは既知の後天性免疫不全症候群(AIDS)に関する陽性の血液スクリーニング

【0127】

(i) 以下により証明される任意の慢性肝炎の病歴：

(i) A型肝炎抗体(HepA IgM)(注記：解消されたA型肝炎ウイルス感染の病歴は除外基準ではない)について陽性の試験

(ii) B型肝炎表面抗原(HBsAg)および／またはB型肝炎コア抗原について陽性の試験

(iii) 定性的C型肝炎ウイルス量(PCRによる)について陽性の試験

【0128】

(j) 試験薬物療法の開始前の7日以内に全身性抗細菌、抗ウイルス、または抗真菌療法を必要とする活動性感染の証拠

【0129】

(k) 他のいずれかの有意な急性または慢性の医学的疾患

【0130】

(l) 静脈穿刺を受けることができない、および／または静脈アクセスを許容できない対象

【0131】

(m) 治験担当医によって決定される他のいずれかの正当な医学的、精神医学的、および／または社会的理由。

【0132】

(n) 以下の手順または薬のいずれか：

(i) インフォームドコンセントの時点より前の2週間以内：

(1) 免疫抑制用量(7.5 mg/日以上)のプレドニゾンもしくは等価物の全身もしくは局所コルチコステロイド

(2) 医学的薬草調製物

(ii) 試験薬物投与前の4週間以内：

(1) 任意の被験薬またはプラセボ

(2) 任意の抗癌療法(化学療法、抗腫瘍用のモノクローナル抗体[例えば、抗CD20、抗CD30、またはアレムツズマブ抗体治療]、治療用ワクチン、放射線治療、もしくはホルモン処置)

10

20

30

40

50

(3) 生ウイルスを含有する非腫瘍ワクチン

(4) アレルゲン減感作療法

(5) 大手術

(iii) 試験薬物投与前の6週間以内:

(1) ニトロソウレア、フルダラビン

(iv) 試験薬物投与前の10週間以内: (1) 放射性または毒性免疫コンジュゲート (例えば、ブレンツキシマブ)

【0133】

3. アレルギーおよび有害薬物反応

(a) BMS-986016の成分に対するアレルギーの病歴 (例えば、ポリソルベート 10 80と共に製剤化された薬物に対する重篤な過敏反応の病歴)

【0134】

4. 他の除外基準

(a) 囚人または不本意に投獄される対象

(b) 精神医学的または身体的 (例えば、感染症) 疾病の処置のために強制的に拘留される対象

(c) 制限ならびに禁止された活動/処置を順守できないこと

【0135】

安全性評価

試験中および最後の処置後135日にわたって連続的に有害事象を評価する。有害事象を、NCI CTCAEバージョン4.0に従って評価する。有害事象を、Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)の最新バージョンを用いてコード化し、潜在的な有意性および重要性について再調査する。

【0136】

効能評価

効能評価は、腫瘍型に基づく好適な効能評価を使用してeCRFにて行われ、報告される。NHLまたはHLを有する対象は、悪性リンパ腫について改訂応答基準を使用して評価される (Cheson et al., J. Clin. Oncol. 2007;25(5):579-586)。CLLを有する対象は、慢性リンパ性白血病の診断および処置のためのガイドラインを使用して評価される (Hallek et al., Blood 2008;111(12):5446-56)。

【0137】

二次効能評価

疾患評価は、それぞれの処置サイクル (最大12回の8週処置サイクル) の50から56日に、および追跡調査来院30日に生じる。腫瘍応答は、以下の効能基準により定義されるように十分なデータで対象について治験担当医によって評価される:

- ・NHLおよびHL対象: 悪性リンパ腫について改訂応答基準
- ・CLL対象: 慢性リンパ性白血病の診断および処置のためのガイドライン

【0138】

薬物動態学試料分析

血清試料を、検証された免疫測定法によりBMS-986016について分析する。加えて、技術検査目的のために、選択される血清試料を、BMS-986016を測定する探索的分析方法により分析し得る;探索的データは報告されない。

【0139】

探索的バイオマーカー評価

腫瘍組織、骨髄、および/または穿刺液を、パートAおよびB中の全対象において療法の前におよび処置中の選択される時点で回収する。末梢血を、パートA中の各用量レベルに登録された最初の3人の対象ならびにパートB中の全対象において療法の前におよび処置中の選択される時点で回収する。バイオマーカー試料を取り出すが試験薬物を投与しないとき、試料は保持される。薬物動力学評価のスケジュールを図3に提供する。

【0140】

可溶性バイオマーカー

可溶性因子、例えばサイトカイン、ケモカイン、可溶性受容体、および腫瘍抗原に対する抗体を、血清の免疫測定法によって、特徴付け、定量する。分析物としては、必ずしも限定されるものではないが、可溶性CD25、可溶性PD-1、可溶性LAG-3、およびCXCL-9が挙げられる。回収された血清試料もまた、抗腫瘍抗体が臨床応答と大きく関連するかどうかを探索する単剤療法での処置後に引き起こされる腫瘍抗原特異的応答の評価のために使用される。癌試験抗原に対する抗体レベルを、多重アッセイおよびELISAによって評価される。

【0141】

PBMCおよび骨髄穿刺液の免疫表現型検査

PBMC調製物におけるT細胞共刺激マーカーの特異的リンパ球サブセットおよび発現レベルの割合を、フローサイトメトリーによって定量する。分析としては、必ずしも限定されるものではないが、T、BおよびNK細胞の割合、記憶およびエフェクターT細胞サブセットの割合、およびLAG-3、PD-1、PD-L1、PD-L2、ICOSおよびKi67の発現レベルが挙げられ得る。

【0142】

エキソソーム機能アッセイ

ニボルマブがT細胞の活性化および機能を回復させるかどうかを探索するために、PBMCを単離し、凍結保存する。限定されるものではないが、インターフェロングamma (IFN-γ) およびCD107に対するアッセイを含む、エフェクターT細胞の機能状態のアッセイを行う。

【0143】

末梢血遺伝子発現

BMS-986016に対する応答と関連する遺伝子の発現レベルを、全血試料中でのAffymetrixマイクロアレイおよび／または定量的RT-PCR分析などの分子方法を使用して定量化する。分析としては、必ずしも限定されるものではないが、T細胞活性化および抗原処理および提示などの免疫関連経路と関連する遺伝子が挙げられ得る。

【0144】

BMS-986016受容体占有

免疫細胞に結合したBMS-986016のパーセントならびに結合した薬物の平均蛍光強度(MFI)は、フローサイトメトリーをベースとする受容体占有アッセイによって定量される。このアッセイは、末梢血、および利用できるとき骨髄穿刺液にて実施される。受容体占有アッセイは、薬物が異なる生物学的コンパートメントにおいて相互作用しているT細胞の量および型を決定するデータを提供する。ベースラインを定義する処置前に、および骨髄穿刺液回収時に、試料を取る。末梢血および骨髄穿刺液の分析は、新鮮な試料において行われる。したがって、試料は回収後即座に輸送することが重要である。

【0145】

T細胞レパートリー分析

末梢T細胞コンパートメントの低い多様性は、転移性乳癌における低い全生存と相関することが示されている(Manuel et al., Oncoimmunology 2012;1(4):432-440)。免疫腫瘍学における固定された理論は、種々の、および活性化された免疫環境は、ナイーブな、および寛容化されたT細胞のゆがんだ(skewed)レパートリーと比較して、根絶する腫瘍でより熟練(adept)していることを示唆している。種々のT細胞レパートリーが治療に対する応答を予測するか否かを探索するために、次世代ハイスループットDNAシーケンシングは、末梢血および腫瘍組織から単離されたDNAにて実施され、単剤療法の前に、および中にT細胞レパートリーの組成を定量する。

【0146】

SNP分析

BMS-986016の安全性および効能と関連する潜在的な多型を同定するために、

10

20

30

40

50

単一ヌクレオチド多型 (SNP) について選択された遺伝子を評価する。分析としては、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、MHC I I、およびCTLA-4を含む、PD-1/PD-L1、LAG-3、および活性化T細胞表現型と関連する遺伝子および経路に連結した配列多型に限定される。

【0147】

腫瘍に基づくバイオマーカー測定

腫瘍生検標本（例えば原発性腫瘍、リンパ節）は、免疫細胞集団および選択される腫瘍マーカーの発現を特徴付けるために、BMS-986016での処置前および後に得られる。

【0148】

処置前の腫瘍生検（例えば、原発性腫瘍、リンパ節）は、全ての同意した成人において回収される。処置前の腫瘍生検が臨床的に実行不可能であるとき、保存される腫瘍組織試料（例えば、原発性腫瘍、リンパ節など）、ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) ブロックまたは非染色スライドのいずれかは、相関試験の実行のために提供されなければならない。病理学的レポートは、保存される、または新鮮な生検試料で付されるはずである。新鮮な生検および保存される試料の両方が利用できるとき、両方の試料を送るべきである。

【0149】

処置中の腫瘍生検は任意であり、ベースラインで生検を有した対象において回収される。生検は、サイクル1、50から56日中に（または、臨床的に示されるとき、より早期に）およびPDで再び、得ることができる。生検は、プロトコル特定診断イメージングと調和され得る。

【0150】

片側骨髄生検および／または穿刺液は、全対象において、ベースライン、または試験薬物の最初の投与前最大28日間に行われる。これらの最後の治療の完了のため骨髄穿刺液および生検結果を有した対象は、この試験に必要なベースライン骨髄の代わりにそれらの骨髄結果を使用しないかもしれない。処置中の骨髄生検および／または穿刺液試料は、臨床的に示されるとき、CR、PRまたはPDで得られ、プロトコル特定診断イメージングと調和され得る。

【0151】

生検および骨髄試料は、以下の評価のために使用され得る：

【0152】

腫瘍浸潤性リンパ球 (TIL)、腫瘍抗原、およびウイルス陽性の特性化

免疫組織化学分析 (IHC) を用いて免疫浸潤の数および組成を評価して、療法に対する暴露の前および後のFFPE腫瘍組織内に存在する免疫細胞サブセットを定義する。これらのIHC分析は、必ずしも限定されるものではないが、以下のマーカー：CD4、CD8、FOXP3、PD-1、LAG-3、およびMHC I Iを含む。腫瘍のエプスタイン・バー・ウイルス (EBV) 状態はまた、EBVをコードするRNA、LMP-1発現、または同様のアッセイの評価によって行われ得る。例えば、ヒトLAG-3に対するIHC分析は、以下のプロトコルにしたがってヒト扁桃腺およびNHL細胞にて行われ、これらの結果は図4-14Bに示される：

【0153】

機器および材料：

Leica autostainer

BioGenex i6000 Autostainer

BioCare Medical Decloaking ChamberTM Plus

【0154】

試薬：

Xylene（登録商標）(EM Science, Cat # UN1307)

10

20

30

40

50

エタノール (A A P E R a l c o h o l a n d C h e m i c a l C o)
 A R 1 0 (B i o G e n e x (登録商標)、C a t # H K 0 5 7 - 5 K)
 洗浄バッファー (D A K O (登録商標)、C a t # S 3 0 0 6)
 ペルオキシダーゼブロック (L e i c a (登録商標) C a t # R E 7 1 0 1 - C E)
 プロテインブロック (L e i c a (登録商標) C a t # R E 7 1 0 2 - C E)
 コメント (Comment) 抗体希釈剤 (B i o G e n e x (登録商標)、C a t # H K 1 5 6
 - 5 K)
 D A B (L e i c a (登録商標) C a t # R E 7 1 9 0 - C E)
 ヘマトキシリン (D a k o (登録商標)、C a t # S 3 3 0 9)
 抗体：
 【表 3】

10

L A G - 1、M s M a b	寿命 (登録商標)	L S - C 1 8 6 9 2	5 u g / m l
M s I g G 1	R & D (登録商標)	M A B 0 0 2	5 u g / m l

N o v o l i n k M a x P o l y m e r D e t e c t i o n S y s t e m (登録
 商標) (L e i c a (登録商標)、C a t # R E 7 2 6 0 - C E)
 【0 1 5 5】

20

手順：

1. 脱パラフィンおよび補水(rehydration)を、キシレン (2 回、それぞれ 5 分間)、
 1 0 0 % エタノール (2 回、それぞれ 2 分間)、9 5 % エタノール (2 回、それぞれ 2 分
 間)、7 0 % エタノール (2 回、それぞれ 2 分間)、蒸留 H₂O (d H₂O) (2 分間)
 を使用する L e i c a 自動染色装置で行った；
2. 抗原回復を、B i o c a r e M e d i c a l D e c l o a k i n g C h a m
 b e r P l u s (登録商標) を使用して成し遂げた。A R 1 0 溶液を 1 0 5 °C (P 1)
 に 2 0 分間加熱し、次に次の工程に移した (P 2 F A N O N、9 5 °C；F A N O F
 F、9 0 °C)；
3. スライドを室温で 1 5 分間冷却し、水 (約 1 分間) で濯いだ；
4. I H C 試薬を i 6 0 0 0 自動染色装置に配置した；
5. 組織領域を定義するために p a p p e n を使用して、スライドを i 6 0 0 0 自動
 染色装置に配置した；および
6. I H C を、以下のとおりリサーチモードを使用する B i o G e n e x i 6 0 0 0
 自動染色装置で行った。

30

【0 1 5 6】

i 6 0 0 0 (N o v o L i n k K i t) における I H C 工程：

1. 「ペルオキシダーゼブロック」 (N o v o L i n k K i t) を 1 0 分間適用し、
 次に、I H C 洗浄バッファーで濯いだ (3 回)；
2. プロテインブロック (N o v o L i n k K i t) をスライドに適用し、1 0 分室
 温でインキュベートし、次にバッファーで洗浄した (3 回)；
3. 抗体をスライドに適用し、1 時間室温でインキュベートし、バッファーで洗浄した
 (3 回)；
4. 「ポストプライマリーブロック」 (N o v o L i n k K i t) をスライドに加え
 、3 0 分間インキュベートし、バッファーで洗浄した (3 回)；
5. 「N o v o L i n k ポリマー」 (N o v o L i n k K i t) をスライドに加え
 、4 5 分間インキュベートした；
6. スライドを I H C 洗浄バッファーで濯いだ (3 回)；
7. D A B クロモゲン基質 (N o v o L i n k K i t) を加え、5 分間発展させた；
8. スライドを、室温で 5 回 d H₂O で濯ぐことによって洗浄した；

50

9. スライドを、室温で1分間ヘマトキシリン (D a k o) 1 : 1で対比染色した ;
 10. 次に、スライドを、d H ₂ Oで (室温で5回) 濯ぐことによって洗浄した。

【0157】

脱水およびカバーガラス封入 (coverslipping) :

1. スライドを i 6 0 0 0 自動染色装置から取り出し、L e i c a 自動染色装置に配置した ;
2. スライドを、70 % エタノール、95 % エタノール、2 X 100 % エタノールで脱水した (それぞれ2分) ;
3. スライドをキシレンで洗浄した (それぞれ2分で2回) ; および
4. L e i c a C M 5 0 3 0 カバーガラス封入装置 (coverslipper) において C y t o s e a l M o u n t i n g M e d i u m でカバーガラス封入した。

10

【0158】

血清中のウイルス量

エプスタイン・バー・ウイルス (E B V) - およびサイトメガロウイルス (C M V) - ウイルス量状態を、異なる時点で (P C R) によって血清中で評価される。次に、ウイルス量は、臨床転帰および腫瘍組織における C D 4、C D 8、F O X p 3、P D - 1、L A G - 3、および M H C I I のようなマーカーの発現と関連づけられる。

【0159】

T 細胞レパトリーの特性評価

上記のとおり、D N A 配列決定を処置前および処置後の腫瘍組織上で実施して、T 細胞レパトリーの組成を評価する。F F P E 腫瘍ブロックまたは R N A l a t e r または等価調製物のいずれかから D N A を単離する。

20

【0160】

遺伝子発現プロファイリング

R N A l a t e r または等価固定剤中で採取される腫瘍生検および骨髓試料を、A f f y m e t r i x 遺伝子アレイ技術および / または R T - P C R により m R N A 遺伝子発現について検査して、選択された免疫関連遺伝子の発現を検出する。

【0161】

細胞遺伝学的、突然変異および腫瘍マーカー

以下の分析は以前に行われていないとき、ベースラインで行われる必要がある :

30

ホジキンリンパ腫を有する対象 : 増幅 9 p 2 4 . 1、C D 3 0

C L L を有する対象 : d e l 11 q、d e l 13 q、d e l 17 p、I G H V 状態、C D 3 8 および β 2 ミクログロブリン

D L B C L を有する対象 : 表現型 A B C、G C B、または分類できない、および β 2 ミクログロブリン。

これらの臨床マーカーの結果は、臨床転帰および T 細胞において消耗した (exhausted) 表現型の両方と関連づけられる。

【0162】

腫瘍試料回収

40

1. 生検 (原発性腫瘍および / またはリンパ節)

最低 1 F F P E 腫瘍組織ブロック (好ましい) または最低 10 F F P E 非染色切片を、L A G - 3 状態の評価、E B E R - I S H および他のバイオマーカー評価のために必要とする。F F P E が利用できないとき、ホルマリン中の腫瘍生検もまた受け入れることができる。

【0163】

生検試料は切除、切開またはコア針であるべきである。細針穿刺液または他の細胞学試料は、保証人のメディカルモニターとの議論後に許可されるのみである。

【0164】

試料は、24 から 48 時間 10 % 中性緩衝ホルマリンで固定されることが推奨される。

【0165】

50

スライドが提示されるとき、推奨される組織切片厚さは4ミクロンであり、スライドは正電荷でなければならない。スライドは2-8℃で冷やされ輸送されるべきである。

【0166】

新鮮な生検を取るとき、最大4コア生検が推奨される。病理学者によって生検の質の評価が、処理時に強く促される。これらの生検から得られる腫瘍組織を、FFPE試料およびRNA laterに等量に分割する。

【0167】

治験担当医、放射線技師と相談して、手順と関連する危険性の程度を決定し、それが許容されなければならない。生検を、局所麻酔または意識下鎮静を用いて行い得る。生検の安全な実施に関する制度指針に従うべきである。切除生検を実施して、腫瘍生検試料を得ることができる。全身麻酔を要する侵襲的手順は、生検標本を得るためには実施されるべきでない。しかしながら、臨床適応のために外科的手順を実施する場合、対象の同意の下で、研究目的で過剰の腫瘍組織を使用され得る。

【0168】

2. 骨髄および／または穿刺液

ベースラインで、CRまたはPRで、および進行で取られる骨髄生検および／または穿刺液は、免疫細胞および腫瘍細胞の表現型および機能状態を評価するために利用される。

【0169】

骨髄生検および／または穿刺液は、これらの手順のために制度的標準を使用して得られる。骨髄生検および穿刺液回収のための詳細な説明書は検査的手順マニュアルにおいて提供される。簡潔には、骨髄の最低1FFPE腫瘍組織ブロック（好ましい）または最低10FFPE非染色切片を必要とし、約10mlの穿刺液をナトリウムヘパリンチューブに回収し、周囲環境的に(ambiently)輸送される。病理学的レポートは、生検試料で付されるべきである。

【0170】

有害事象

有害事象(AE)は、治験(医)薬を投与され、この処置との因果関係を必ずしも有さない臨床被験者における任意の新しい有害な医学的出来事または元々存在する医学的状态の悪化と定義される。したがって、AEは、治験薬と関連すると考えられるかどうかに関係なく、治験薬の使用と時間的に関連する好ましくない、および意図されないあらゆる兆候(異常な検査所見など)、症状、または疾患である。

【0171】

試験薬物との因果関係は医師により決定され、全ての有害事象(AE)を評価するために用いられる。因果(casual)関係は、以下の1つであってもよい：

【0172】

関連：試験薬物投与とAEとの合理的因果関係が存在する。

非関連：試験薬物投与とAEとの合理的因果関係が存在しない。

【0173】

1. 重篤な有害事象

重篤な有害事象(SAE)は、いずれかの用量で、

- ・死亡をもたらす
- ・生命を脅かすものである(対象が事象の時点で死亡のリスクがあった事象と定義される；それは、それがより重篤であった場合に死亡を引き起こしたと仮定される事象を指すものではない)
- ・入院を必要とするか、または既に始まっていた入院の延長を引き起こす
- ・持続的または有意な身体障害／無能性をもたらす
- ・先天異常／出生異常である
- ・重要な医学的事象(すぐに生命を脅かすものではないか、または死亡もしくは入院をもたらすものではないが、適切な医学的および科学的判断に基づいて、対象を危険にさらすか、または上記の定義に列挙された他の重篤な転帰の1つを防止するために介入(例えば

、医学的、外科的)を必要とし得る医学的事象と定義される)であるあらゆる有害な医学的出来事である。そのような事象の例としては、限定されるものではないが、アレルギー性気管支けいれんのための救急処置室または家庭での集中的処置；入院をもたらさない血液疾患またはけいれんが挙げられる。潜在的な薬物誘導性肝障害(DILI)も重要な医学的事象と考えられる。

【0174】

試験薬物による感染性因子(例えば、病原性または非病原性)の疑われる伝染はSAEである。規制的定义によれば妊娠、過剰投与、癌、および潜在的な薬物誘導性肝障害(DILI)は常に重篤であるわけではないが、これらの事象はSAEとして取り扱わなければならない。試験療法と関連すると考えられる試験評価項目の任意の成分(例えば、死亡が評価項目であり、アナフィラキシーに起因して死亡が起こった場合、アナフィラキシーを報告しなければならない)をSAEとして報告する。

10

【0175】

以下の入院はSAEと考えない：

- －入院には至らない(重要な医学的事象または生命を脅かす事象と考えられない限り)、24時間未満の救急処置室または他の医療部門への訪問。
- －同意に署名する前に計画された待機手術。
- －計画された内科的／外科的手順のためのプロトコールによる入院。
- －健康状態のベースライン／傾向のための入院を要する日常的な健康評価(例えば、日常的な結腸内視鏡検査)。
- －不健康を改善するため以外の、および試験への登録の前に計画された内科的／外科的手順。これらの事例では適切な文書化が必要である。
- －健康状態に影響せず、内科的／外科的介入を必要としない別の生活環境(例えば、住居がない、経済的不十分性、介護者の休止、家族環境、管理上の理由)のために生じた入院。

20

【0176】

試験に参加する対象の同意文書の後、試験薬物と関連するにしろ、関連しないにしろ、プロトコール特異的手順と関連すると考えられるものを含む、全てのSAEを収集する。スクリーニング期間および投薬の中止の135日以内に起こる全てのSAEを収集する。妥当な場合、その後のいずれのプロトコール特異的手順(例えば、追跡皮膚生検)についてもそれと関連するSAEを収集する。全てのSAEを、解消または安定化まで追跡する。

30

【0177】

2. 非重篤有害事象

非重篤有害事象は、重篤と分類されないAEである。非重篤AE情報の収集は、試験薬物の開始時に始まり、投薬の中止後135日間続く。非重篤AEを、解消もしくは安定化まで追跡するか、またはそれらが重篤になる場合、SAEとして報告する。試験薬物の中断もしくは中止を引き起こす非重篤AEについて、および必要に応じて試験処置の終わりに存在するものについても追跡が必要である。全ての同定された非重篤AEを記録し、CRF(紙または電子)の非重篤AEの頁に記述する。

40

【0178】

試験経過中に報告／同定されるAEおよび／または検査所見異常について、追加のCRFの完了を要求する。

【0179】

標本サイズ決定

1. パートA：用量漸増

各用量での標本サイズは観察される毒性に依存し、正確に決定することはできない。パートAは、各コホート中に3～9人の対象を有する。

【0180】

2. パートB：コホート拡大

50

コホートあたり約 12 人の対象の標本サイズは、毒性率のより良好な推定を可能にし、予備効能の推定値に近いより良好な精度を提供する。コホートにおいて 12 人の対象のうちの 3 人（すなわち、30%未満）が毒性を経験する場合、真の毒性率が 48%以下であることに関し、少なくとも 90%の信頼がある（Clopper-Pearson の直接二項片側 90%信頼区間に基づく）。加えて、コホートにわたって探査される安全性シグナルについて、試験の拡張部分において 48 人の対象のうち 14 人（すなわち、30%未満）が毒性を経験するとき、毒性の真の割合が 40%を超えないという少なくとも 90%信頼性がある。

【0181】

コホートあたり約 12 人の対象の標本サイズはまた、客観的反応率について両側 90%信頼区間が、3 人の対象（25%）が応答を有するとき 7%から 53%であり、4 人の対象（33%）が応答を有するとき 12%から 61%であるような、客観的反応を示す対象のコホート内における割合（すなわち、完全応答 [CR] + 部分的応答 [PR]）の推定を可能にする。加えて、15%以上の真の応答率を考慮すると、12 人の対象のコホートにおいて少なくとも 1 つの応答を見る 86%を超えて機会がある。

【0182】

分析のための集団

- ・全登録対象：試験のためのインフォームドコンセントに署名した全対象（スクリーニングの失敗を含む）。
- ・全処置対象：少なくとも 1 つの完全又は部分的用量の BMS-986016 を受ける全対象。
- ・応答評価可能対象：評価可能な疾患に関するベースライン評価、および以下：（1）少なくとも 1 つの評価可能な処置中の疾患評価、（2）臨床的進行、または（3）最初の処置中の疾患評価の前の死亡の 1 つを有する全対象。
- ・薬物動態分析セット：少なくとも 1 つの正当な PK パラメーターを定義するために十分な PK データを有する処置される全対象を要約表に含む。処置される対象からの全ての利用可能な血清濃度データを列挙する。
- ・免疫原性分析セット：1 つの完全又は部分的用量の BMS-986016 を受け、ベースラインおよび少なくとも 1 つの利用可能なベースライン後の免疫原性試料を有する全対象を要約表に含む。処置される対象からの全ての利用可能なデータを列挙する。
- ・薬力学分析セット：特定のバイオマーカーに対する少なくとも 1 つの正当な測定を有する処置される全対象を、該バイオマーカーに関して要約および表に含む。

【0183】

評価項目

1. 主要評価項目

この第 1 相試験の主要評価項目は、処置中に、および最後の処置後最大 135 日にわたって評価される、AE、SAE、死亡、および検査所見異常の割合により試験レベルで測定される安全性である。少なくとも 1 用量の BMS-986016 またはニボルマブを受ける全対象を、安全性について分析する。

【0184】

2. 二次評価項目

a. 薬物動態学

BMS-986016 の PK を、種々の時点で血清濃度対時間のデータから誘導される以下の評価項目を用いて副次的目的として評価する。

【0185】

評価される PK パラメーターは以下を含む：

Cmax	最大血中濃度
Tmax	最大血中濃度到達時間
Ctrough	トラフ血中濃度
Ceoinf	輸注の終わりでの濃度

10

20

30

40

50

C t a u 度)	投薬間隔の終わりでの濃度 (例えば、3 3 6 時間での濃度)	
C s s , a v g]	投薬間隔にわたる平均濃度 ($[AUC(TAU)] / \tau$)	
AUC(TAU)	1つの投薬間隔における濃度時間曲線下面積	
CLT	全身クリアランス	
V s s	定常状態での分布容量	
T-HALF e f f AUC	観察されるAUC蓄積度を説明する有効排出半減期	
T-HALF e f f C m a x	観察されるCmax蓄積度を説明する有効排出半減期	
A I _ AUC のAUC(TAU)との比	蓄積指数; 定常状態でのAUC(TAU)と初回投与後のAUC(TAU)との比	10
A I _ C m a x のCmaxとの比	Cmax蓄積指数; 定常状態でのCmaxと初回投与後のCmaxとの比	
A I _ C t a u のCtauとの比	Ctau蓄積指数; 定常状態でのCtauと初回投与後のCtauとの比	
A I _ C e o i n f 初回投与後のCeoinfとの比	Ceoinf蓄積指数; 定常状態でのCeoinfと初回投与後のCeoinfとの比	
DF s , a v g) 【0186】	変動度または変動指数 ($[Cmax - Ctau] / C s s , a v g$)	20

個々の対象のPKパラメーター値を、検証されたPK分析プログラムによる非コンパートメント法により誘導する。実際の時間を分析のために用いる。

【0187】

b. 効能

以下の二次評価項目が、BMS-986016の予備抗腫瘍活性を調査するために評価される:

- ・客観的応答率(ORR)、すなわちCRまたはPRの最良総合応答を有する対象の割合
- ・それぞれの疾患タイプに関連している現在の基準に基づく応答の持続期間(DOR)
- ・処置中の4、6、8および10月および最後の投与後30日間の画期的な(Landmark)無進行生存率(PFSR)を探索的評価項目として評価する。

【0188】

3. 探索的評価項目/バイオマーカー

末梢血からのバイオマーカー評価項目は、各予定された時点で、可溶性因子のレベルのような測定、ならびに免疫表現型検査により特徴付けられるT細胞のサブセットを含み得る。腫瘍生検からのバイオマーカー評価項目は、限定されるものではないが、測定、例えばリンパ球の機能状態および配置およびリンパ球活性化遺伝子3(LAG-3)、主要組織適合遺伝子複合体(MHC)クラスII、プログラム細胞死1(PD-1)、およびプログラム細胞死リガンド1(PD-L1)発現を含み得る。(利用できるとき)末梢血、骨髄およびリンパ節において特徴付けられる受容体占有の測定もまた提供され得る。

【0189】

分析

特記されない限り、パートAおよびBからの安全性データは、それぞれの腫瘍型内で、1)全ての用量レベルにわたっておよび用量レベルによって全体、およびまた、2)全ての用量レベルにわたっておよび用量レベルによって両方で要約される。効能データは、それぞれの腫瘍型内で用量レベルによって要約される。

【0190】

1. 人口統計学データおよびベースライン特性

性別および人種の度数分布を表にする。年齢、体重、身長および肥満度指数(BMI)についての要約統計量を表にする。

【0191】

10

20

30

40

50

2. 効能分析

H LおよびN H Lを有する対象において、悪性リンパ腫に関する改訂応答基準（A p p e n d i x 1）を、効能を評価するために使用する。C L Lを有する対象について、慢性リンパ性白血病の診断および処置のためのガイドラインを使用する。

【0192】

選択される時点での個々のB O R、O R R、D O RおよびP F S Rを決定する。分布表を使用して、B O R結果を要約する。O R R、画期的なP F S R（処置中の4、6、8および10月および最後の投与後30日間）および対応する信頼区間は、パートBに関して計算され、データによってサポートされるときパートAに関して計算され得る。D O RおよびP F S Rは、K a p l a n - M e i e r 方法論を使用して腫瘍型によって概算される。効能のさらなる探索的提示は、腫瘍型、処置、免疫療法への暴露前、またはベースライン腫瘍マーカーによって分類される、用量漸増およびコホート拡大の両方において対象を含み得る。時間とともに疾患の負担において個々の変化のプロットもまた作成される。時間とともに腫瘍マーカーにおいて個々の変化が、選択される疾患タイプ内で用量レベルによってグラフで示され得る。分析の目的に依存して、効能は、全ての処置される対象または応答評価可能対象のいずれかについて報告され得る。

10

【0193】

3. 安全性分析

試験薬物療法を受ける全ての対象は、安全性評価項目の分析に含まれる。全ての記録されるA Eは、器官別大分類、好ましい期間、試験薬物との関係、および処置によって、列挙され、表にされる。コーディング(Coding)はM e d D R Aの最新バージョンによって行われる。バイタルサインおよび選択される臨床的な実験室試験結果は、処置によって、列挙され、要約される。臨床的な実験室試験のあらゆる有意な身体検査所見および結果を列挙する。治験担当医によって同定されるE C G異常を表にする。

20

【0194】

4. 薬物動態分析

B M S - 9 8 6 0 1 6 の P K パラメーターを、非コンパートメント分析を用いて算出する。処置および試験日／週によりB M S - 9 8 6 0 1 6 の P K パラメーターについて要約統計量を表にする。B M S - 9 8 6 0 1 6 の用量への依存を記述するために、C m a x およびA U C (T A U) 対用量の散乱プロットを、測定されたそれぞれの日について提供し得る。B M S - 9 8 6 0 1 6 の用量比例性も、パワーモデルに基づいて評価され得る。

30

【0195】

5. 探索的バイオマーカー分析

生検を受けた対象においてT I L、M I Lおよび他の重要な腫瘍マーカーに対する薬物動力学効果は、要約統計量およびプロットを使用して要約される。加えて、T I LまたはM I L変化と末梢血マーカーの測定での腫瘍マーカー発現との相関関係は、データ利用可能性に基づいて好適なモデル化法を使用してグラフで探査され得る。臨床転帰での末梢血または腫瘍生検からのバイオマーカー測定の関連性もまた、グラフで探査され、必要に応じて、方法、例えば限定はしないがロジスティック回帰によってさらに評価され、好適な統計値により特徴付けられ得る。

40

【0196】

6. 免疫原性分析

リストは、全ての利用できる免疫原性データについて提供される。特定の評価項目定義に合う対象の数およびパーセントを要約する。免疫原性および安全性間の起こり得る関係性を試験するために、特別な関心のあるA Eの頻度およびタイプを要約する表が免疫原性状態によって探査され得る。加えて、免疫原性および効能、薬物動力学マーカーおよび／またはP K間の起こり得る関係性もまた探査され得る。

【0197】

配列の概要

【表 4】

配列 番号	配列
1	重鎖アミノ酸配列 抗LAG-3 mAb (BMS-986016) (可変領域は下線付き; 定常領域は太字) <u>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSDYYWNWIRQPPGKGLEWIGE</u> <u>INHRGSTNSNP</u><u>SLKSRVTLSLDT</u><u>SKNQFSLKLR</u><u>SVTAADTAVYYCAFGYS</u> <u>DYEYNWFDPWGQ</u><u>GTILVT</u><u>VSS</u>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTRK YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK*
2	軽鎖アミノ酸配列 抗LAG-3 mAb (BMS-986016) (可変領域は下線付き; 定常領域は太字) <u>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSISSYLA</u><u>WYQQKPGQAPRLLIYD</u> <u>ASN</u><u>RATGIPARFSGSGSGTDFTLT</u><u>ISSLEPEDFAVYYCQQR</u><u>SNWPLTFGQ</u> <u>GTNLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV</u><u>VCLLNNFY</u><u>PREAKVQWKV</u> DNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC*
3	重鎖可変領域 (VH) アミノ酸配列 抗LAG-3 mAb (BMS-986016) <u>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSDYYWNWIRQPPGKGLEWI</u> <u>GEINHRGSTNSNP</u><u>SLKSRVTLSLDT</u><u>SKNQFSLKLR</u><u>SVTAADTAVYYCAFG</u> <u>YSDYEYNWFDPWGQ</u><u>GTILVT</u><u>VSS</u>
4	重鎖可変領域 (VH) スクレオチド配列 抗LAG-3 mAb (BMS-986016) caggtgcagctacagcagtggtggggcgccaggactgttgaaagccttcggagaccct gtccctcacctgcgctgtctatggtgggtccttcagtgattactactggaact ggatccgccagccccaggggaaggggctggagtgattggggaaatcaatcat cgtggaagcaccaactccaaccggtccctcaagagtcgagtcaccctatcact agacacgtccaagaaccagttctccctgaagctgaggtctgtgaccgccgagg acacggctgtgtattactgtgcgtttggatatagtgactacgagtacaactgg ttcgaccctggggccagggaaccctggtcaccgtctcctca
5	軽鎖可変領域 (VL) アミノ酸配列 抗LAG-3 mAb (BMS-986016) <u>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSISSYLA</u><u>WYQQKPGQAPRLLIYD</u> <u>ASN</u><u>RATGIPARFSGSGSGTDFTLT</u><u>ISSLEPEDFAVYYCQQR</u><u>SNWPLTFGQ</u> <u>GTNLEIK</u>

10

20

30

40

【表 5】

6	軽鎖可変領域 (VL) ヌクレオチド配列 抗LAG-3 mAb (BMS-986016)
7	重鎖CDR1アミノ酸配列 抗LAG-3 mAb (BMS-986016) DYYWN
8	重鎖CDR2アミノ酸配列 抗LAG-3 mAb (BMS-986016) EINHRGSTNSNPSLKS
9	重鎖CDR3アミノ酸配列 抗LAG-3 mAb (BMS-986016) GYSDYEYNWFDP
10	軽鎖CDR1アミノ酸配列 抗LAG-3 mAb (BMS-986016) RASQSISSYLA
11	軽鎖CDR2アミノ酸配列 抗LAG-3 mAb (BMS-986016) DASNRA
12	軽鎖CDR3アミノ酸配列 抗LAG-3 mAb (BMS-986016) QQRSNWPLT
13	ヒトLAG-3アミノ酸配列 MWEAQFLGLLFLQPLWVAPVKPLQPGAIEVPPVWVAQEGAPQLPCSTPIPLQD LSLLRRAGVTWQHQPDSGPFAPGHPLAPGPHPAAPSSWGPRPRRYTVLSVG PGGLRSGRLPLQPRVQLDERGRQRGDFSLWLRPARRADAGEYRAAVHLRDR ALSCRLRLRLGQASMTASPPGSLRASDWILNCSFSRPFDRPASVHWFRNRGQ GRVPVRESPPHHLAESFLFLPQVSPMDSGPWGCILTYRDGFNVSIMYNLTVLG LEPPTPLTVYAGAGSRVGLPCRLPAGVGTRSFLLAKWTPPGGGPDLLVTGDN GDFTLRLLEDVSAQAQAGTYTCHIHLQEQLNATVTLAIITVTPKSFSGPSLGKL LCEVTPVSGQERFVWSSLDTPSQRSFSGPWLEAQEAQLLSQFWQCQLYQGERL LGAAYFTLSSPGAQRSGRPGALPAGHLLLFLTLGVLSLLLLVTGAFFGHLW RRQWRPRRFSALEQGIHPPQAQSKIIELEQEPEPEPEPEPEPEPEPEPEPEQL*

10

20

30

40

【表 6】

14	LAG-3エピトープ PGHPLAPG
15	LAG-3エピトープ HPAAPSSW
16	LAG-3エピトープ PAAPSSWG
17	重鎖ヌクレオチド配列抗LAG-3 mAb (BMS-986016) cagggtgcagctacagcagtggggcgcaggactgttgaagccttcggagaccctgtccct cacctggcgtgtctatgggtgggtccttcagtgattactactggaactggatccgccag ccccaggggaaggggtggagtggaattggggaaatcaatcatcgtggaaagcaccact ccaaccctgtccctcaagagtcgagtcacccctatcactagacacgtccaagaaccagtt ctccctgaagctgaggtctgtgaccgcgcggacacggctgtgtattactgtgcgtttg gatatagtgactacgagtaacaactgggttcgacccctggggccagggaaccctgggtcacc gtctcctcagctagcaccaagggcccatccgtcttccccctggcgcctgtctccaggagc acctccgagagcacagccgcctgggtgtcctgggtcaaggactacttccccgaaccgggtg acgggtgtcgtggaactcaggcgccttgaccagcggcgtgcacaccttcccggtgtctcta cagtcctcaggactctactccctcagcagcgtgggtgaccgtgccctccagcagcttgggc acgaagacctacacctggcaacgtagatcacaagcccagcacaaccaaggtggacaagaga gttgagttccaaatatgggtcccccatgcccaccatgcccagcacctgagttcctgggggga ccatcagttctcctgttccccccaaaacccaaggacactctcatgatctcccggaacct gaggtcacgtgcgtgggtgggtggacgtgagccagggaagaccccgaggtccagttcaactgg tacgtggatggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgcgggaggagcagttcaa cagcacgtaccgtgtgggtcagcgtcctcacctcctgcaccaggactgggtgaacggcaa ggagtacaagtgaaggtctccaacaaaggcctccgtcctccatcgagaaaaacatctc caaagccaaagggcagccccgagagccacaggtgtacacctgcccccatcccaggagga gatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctgggtcaaaggcttctaccccagcgacat cgccgtggagtgaggagcaatgggcagccgggagaacaactacaagaccacgcctccgt gctggactccgacggctccttcttctctacagcaggttaaccgtggacaagagcaggtg gcaggaggggaatgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacac acagaagagcctctccctgtctctgggtaaatga

10

20

30

【表 7】

18	軽鎖ヌクレオチド配列抗LAG-3 mAb (BMS-986016) gaaattgtgttgacacagttctccageccacctgtctttgtctccaggggaaagagccacc ctctcctgcagggccagtcagagttattagcagctacttagcctggtaccaacagaaacct ggccaggctcccaggctcctcatctatgatgcatecaacagggccactggcatcccag ccaggttcagtggtggcagtggtctgggacagacttcactctcaccatcagcagcctagagc ctgaagattttgcagtttattactgtcagcagcgtagcaactggcctctcacttttggcc aggggaccaacctggagatcaaactgacgggtggctgcaccatctgtcttcatcttccgc catctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgtgaaataactct atcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgcctccaatcgggtactccc aggagagtggtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctga cgctgagcaaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagg gcctgagctcgccctgcacaaagagcttcaacaggggagagtggttag
----	--

40

【図 3】

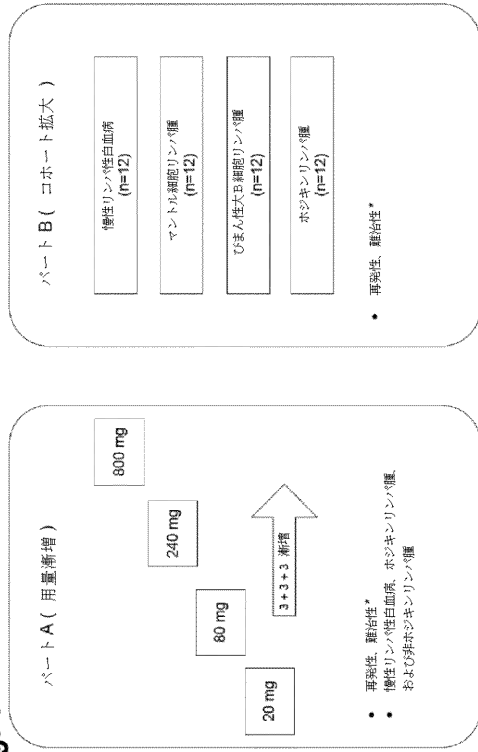
Fig. 3 パートB — バイオマーカーサンプリングスケジュール

パートA：各用量レベルに登録された最初の3人の対象/パートB：全対象		血漿				腫瘍			
回診時期	試験日	可溶性バイオマーカー (血液/尿)	免疫細胞 (細胞性 オマーカー)	免疫細胞 アッセイ (細胞性 アッセイ)	免疫細胞 アッセイ (細胞性 アッセイ)	免疫細胞 アッセイ (細胞性 アッセイ)	免疫細胞 アッセイ (細胞性 アッセイ)	免疫細胞 アッセイ (細胞性 アッセイ)	免疫細胞 アッセイ (細胞性 アッセイ)
サイクル1	1日	X	X	X	X	X	X	X	X
	15日	X	X	X	X	X	X	X	X
	29日	X	X	X	X	X	X	X	X
	43日	X	X	X	X	X	X	X	X
サイクル2	50-56日								
	50-56日								
CR 評価	29日	X	X	X	X	X	X	X	X
CR PR 評価	29日	X	X	X	X	X	X	X	X
CR PR 評価	29日	X	X	X	X	X	X	X	X

注：全ての試験は試験開始前に行う必要はない。
a 腫瘍中の腫瘍生体（例えば、腫瘍性腫瘍、リンパ腫）は腫瘍中に存在する。腫瘍性腫瘍は、腫瘍性腫瘍、リンパ腫、リンパ腫など。腫瘍性腫瘍は、腫瘍性腫瘍、リンパ腫、リンパ腫など。腫瘍性腫瘍は、腫瘍性腫瘍、リンパ腫、リンパ腫など。
b 腫瘍性腫瘍は、腫瘍性腫瘍、リンパ腫、リンパ腫など。腫瘍性腫瘍は、腫瘍性腫瘍、リンパ腫、リンパ腫など。腫瘍性腫瘍は、腫瘍性腫瘍、リンパ腫、リンパ腫など。
c 腫瘍性腫瘍は、腫瘍性腫瘍、リンパ腫、リンパ腫など。腫瘍性腫瘍は、腫瘍性腫瘍、リンパ腫、リンパ腫など。腫瘍性腫瘍は、腫瘍性腫瘍、リンパ腫、リンパ腫など。
d 腫瘍性腫瘍は、腫瘍性腫瘍、リンパ腫、リンパ腫など。腫瘍性腫瘍は、腫瘍性腫瘍、リンパ腫、リンパ腫など。腫瘍性腫瘍は、腫瘍性腫瘍、リンパ腫、リンパ腫など。
e 腫瘍性腫瘍は、腫瘍性腫瘍、リンパ腫、リンパ腫など。腫瘍性腫瘍は、腫瘍性腫瘍、リンパ腫、リンパ腫など。腫瘍性腫瘍は、腫瘍性腫瘍、リンパ腫、リンパ腫など。

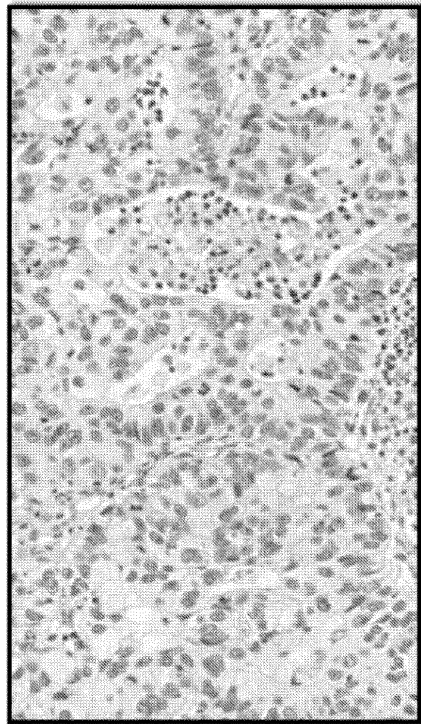
【図 1】

Fig. 1 試験設計略図



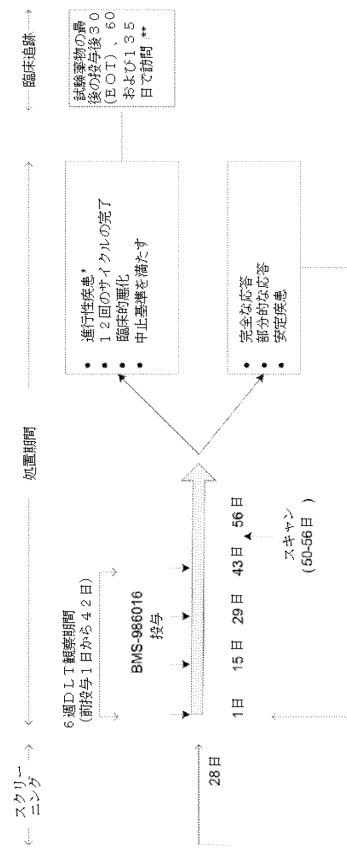
【図 4】

Fig. 4 NSCLC #1080993B における LAG3 IHC



【図 2】

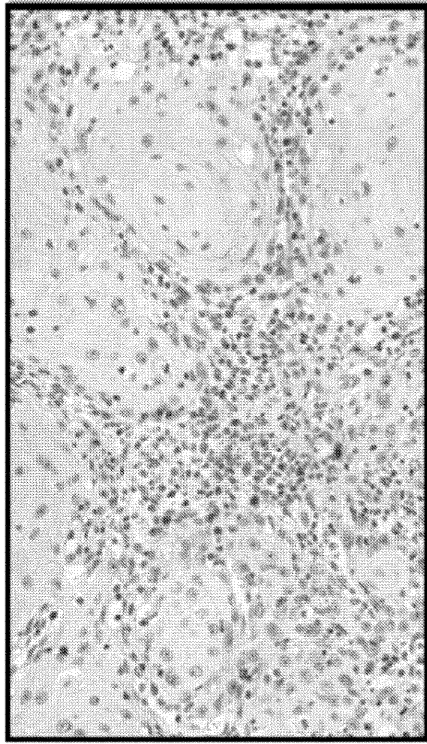
Fig. 2 パートAおよびBについての試験略図



* 進行を超える処置がセクション4, 3, 4に記載されているとおり対象の選択において考慮される
** WOCC Pは、家庭用検査薬による妊娠判定のための165日におよぶさらなる追跡評価を有する

【図5】

Fig. 5
胃癌細胞 #1142514 において LAG3 IHC

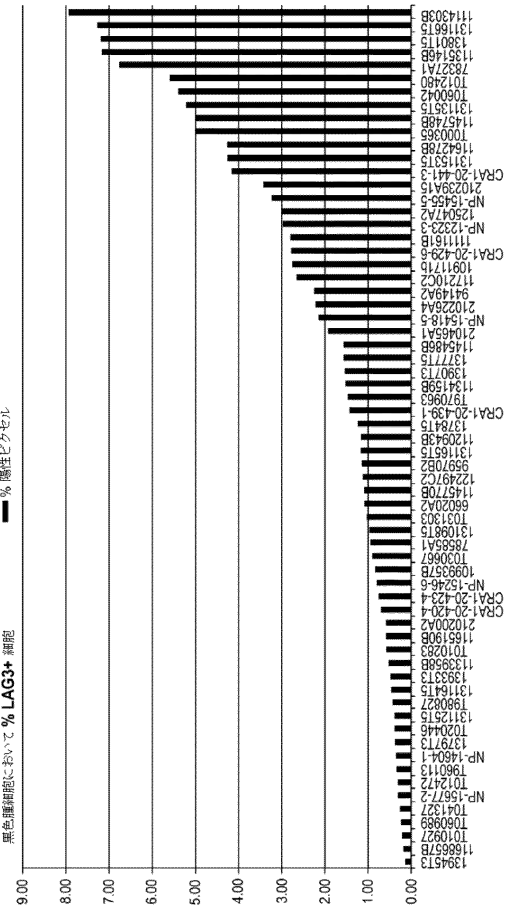


【図6】

Fig. 6

黒色腫細胞において % LAG3+ 細胞

— % 陽性ピクセル

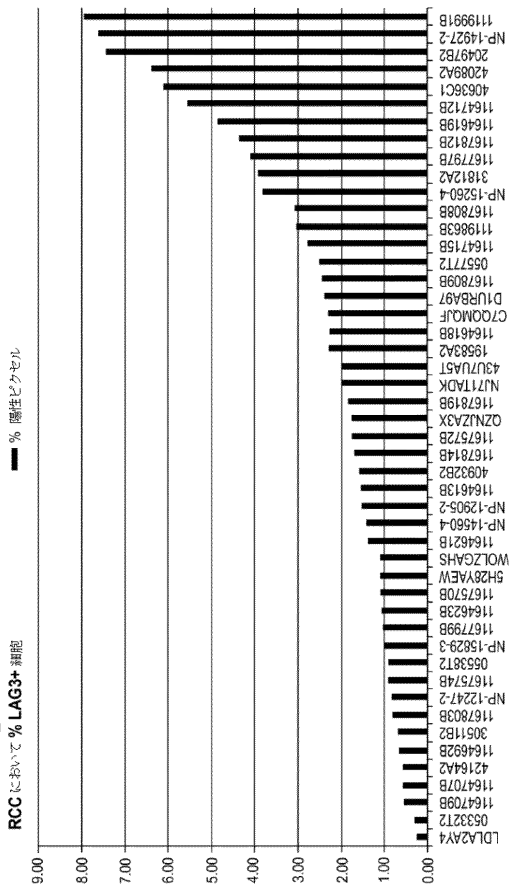


【図8】

Fig. 8

RCC において % LAG3+ 細胞

— % 陽性ピクセル



【図7】

Fig. 7

NSCLC において % LAG3+ 細胞

— % 陽性ピクセル

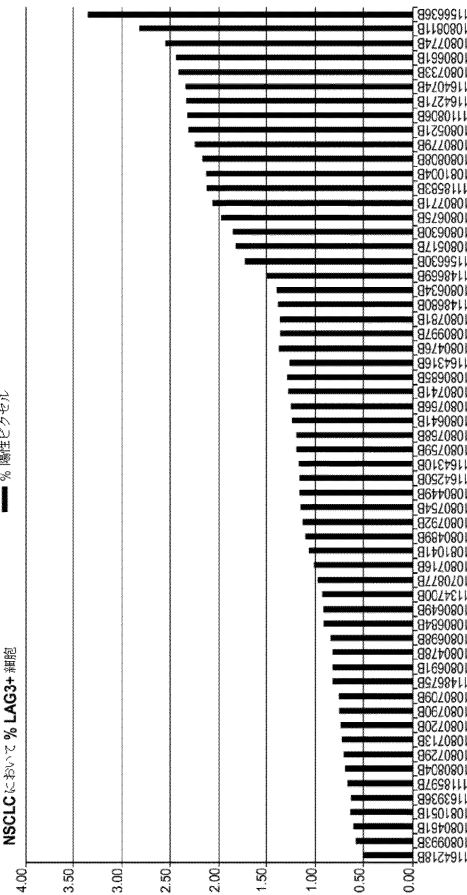


Fig. 11

非ホジキンリンパ腫細胞のLAG-3光学顕微鏡

リンパ腫細胞（腫瘍細胞およびTILs）においてLAG-3陽性細胞のパーセント

NHL/組織ブロック	陰性	<1%	1-25%	25-50%	>50%	合計陽性
DLBCL	1	3	5	1	1	10/11
FL			4			4/4
BCL		1	3			4/4
ND		1	1			2/2
良性またはTCL	2	2				2/4

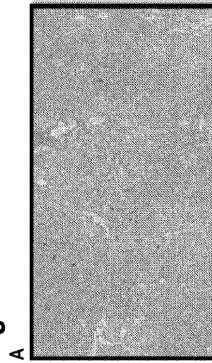
NHL/TMA Tristar	陰性	<1%	1-25%	25-50%	>50%	合計陽性
DLBCL	3	23	37		1	60/64
FL	3	7	7			14/17
CLL	4	3	4			7/11

他の heme/TMA Tristar	陰性	<1%	1-25%	25-50%	>50%	合計陽性
AML	14	2				2/16

ND= 未決定
BCL= B細胞リンパ腫
TCL= T細胞リンパ腫
CLL= 慢性リンパ性白血病
DLBCL= 大細胞性B細胞リンパ腫
AML= 急性骨髄性白血病

LAG3+細胞	PM 染色強度	
	PM 染色強度	PM 染色強度
NHL	0-3+	0-3+
DLBCL	0-3+	0-3+
濾胞性リンパ腫	0-3+	0-3+
B細胞リンパ腫	0-3+	0-3+
CLL	0-3+	0-3+
未決定	0-3+	0-3+
良性またはT細胞リンパ腫	0-3+	0-3+

Fig. 12



NHL DLBCL #31292B2
免疫染色リンパ腫細胞の陽性PM染色（黒い矢印）。
注：陽性細胞は免疫リンパ腫と診断され、
増加した量の細胞質を有するようであり、
核は通常で大型である。*PM染色（黒い矢印）
陽性（brown）PM染色（黒い矢印）

A. 免疫染色表示
B. 顕微鏡表示

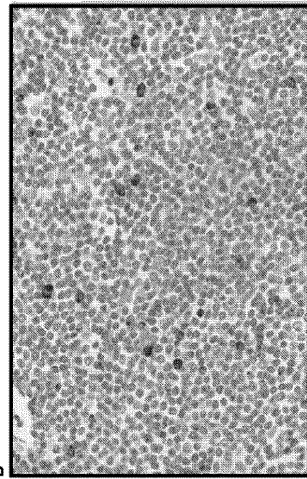


Fig. 9

胃癌細胞において % LAG3+ 細胞

胃癌細胞
— % 陽性ピクセル

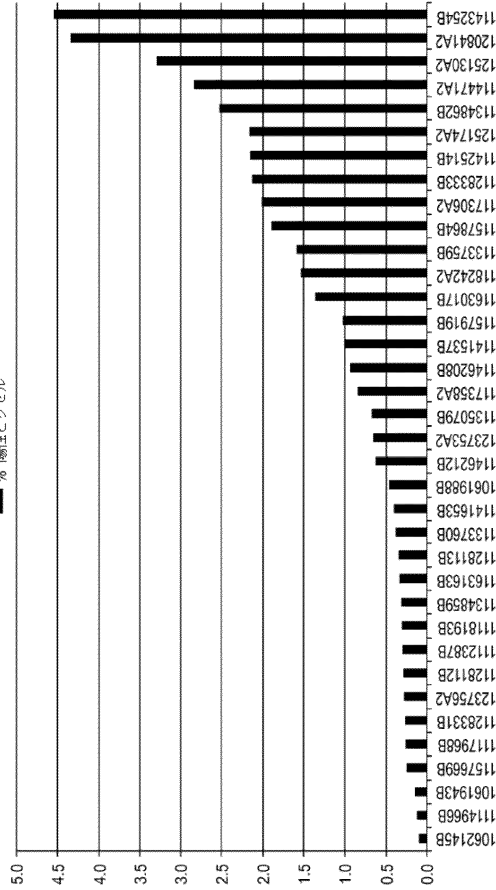
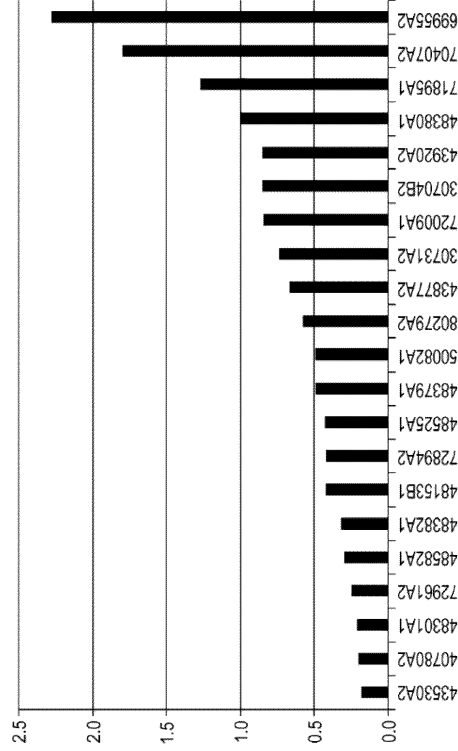


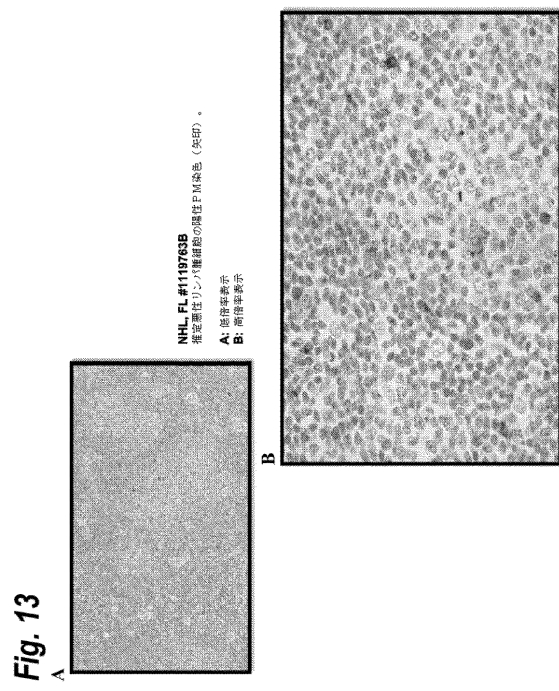
Fig. 10

頭頸部扁平上皮癌において
% LAG3+ 細胞

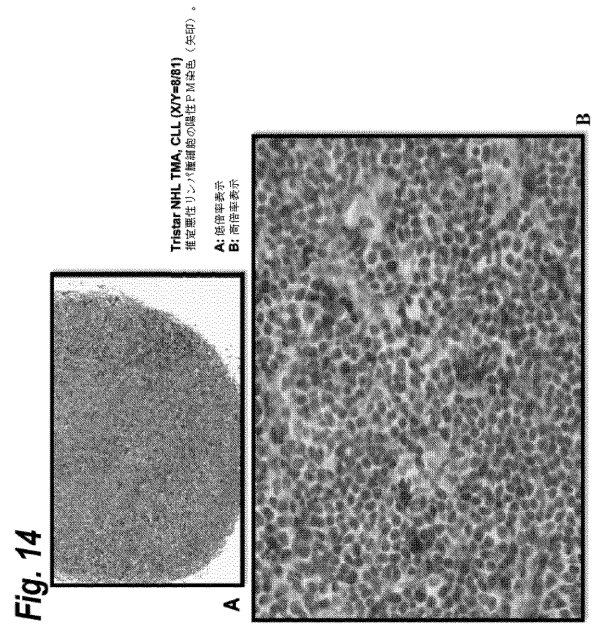
頭頸部扁平上皮癌
— % 陽性ピクセル



【図 1 3】



【図 1 4】



【配列表】

2017505773000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2015/012916

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07K16/28 A61K39/395 A61P35/00 A61P35/02
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07K A61K 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, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2014/008218 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]) 9 January 2014 (2014-01-09) cited in the application page 41, last line - page 42, line 6; claims 28-33,39-40 -----	1-13
X	WO 2010/019570 A2 (MEDAREX INC [US]; THUDIUM KENT B [US]; KORMAN ALAN J [US]; LEBLANC HEI) 18 February 2010 (2010-02-18) page 57, line 18 - line 31; example 6 ----- -/--	1-13

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubt 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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 June 2015

Date of mailing of the international search report

23/06/2015

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Siaterli, Maria

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2015/012915

(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Anonymous: "A Phase 1 Dose Escalation and Cohort Expansion Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Anti-LAG-3 Monoclonal Antibody (BMS-986016) Administered Alone and in Combination With Anti-PD-1 Monoclonal Antibody (Nivolumab, BMS-936558) in Advanced Solid Tumors", ClinicalTrials.gov archive, 23 January 2014 (2014-01-23), pages 1-7, XP055195481, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/archive/NCT01968109/2014_01_23 [retrieved on 2015-06-12] page 4, paragraph 5 - paragraph 6 -----	12,13
E	WO 2015/042246 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]) 26 March 2015 (2015-03-26) page 17; claim 1 -----	1-13
X,P	Anonymous: "A Phase 1 Dose Escalation and Cohort Expansion Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Anti-LAG-3 (BMS-986016) in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Lymphomas and Multiple Myeloma", ClinicalTrials.gov Archive, 20 November 2014 (2014-11-20), pages 1-7, XP055195982, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/archive/NCT02061761/2014_11_20 [retrieved on 2015-06-16] the whole document page 4 -----	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2015/012915

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2014008218	A1	09-01-2014	AR 091649 A1 18-02-2015
			AU 2013286914 A1 29-01-2015
			CA 2877746 A1 09-01-2014
			CN 104411723 A 11-03-2015
			CO 7170127 A2 28-01-2015
			EP 2867258 A1 06-05-2015
			IL 236517 A 26-02-2015
			KR 20150023909 A 05-03-2015
			PE 02212015 A1 19-02-2015
			PH 12014502854 A1 23-02-2015
			TW 201406784 A 16-02-2014
			US 2014093511 A1 03-04-2014
			UY 34887 A 31-12-2013
			WO 2014008218 A1 09-01-2014
WO 2010019570	A2	18-02-2010	AR 072999 A1 06-10-2010
			AU 2009282134 A1 18-02-2010
			AU 2014221286 A1 02-10-2014
			CA 2734335 A1 18-02-2010
			CL 2013002062 A1 10-01-2014
			CN 102176921 A 07-09-2011
			CN 103923213 A 16-07-2014
			CO 6351751 A2 20-12-2011
			DK 2320940 T3 26-05-2015
			EA 201100340 A1 30-08-2011
			EP 2320940 A2 18-05-2011
			ES 2537203 T3 03-06-2015
			JP 5647981 B2 07-01-2015
			JP 2012500006 A 05-01-2012
			KR 20110050507 A 13-05-2011
			NZ 590991 A 30-11-2012
			NZ 602780 A 30-04-2014
			PE 03062011 A1 21-05-2011
			PE 16582014 A1 08-11-2014
			TW 201019958 A 01-06-2010
			US 2011150892 A1 23-06-2011
			WO 2010019570 A2 18-02-2010
WO 2015042246	A1	26-03-2015	NONE

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

C O 7 K 16/28 Z N A

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,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,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(72)発明者 アンドレス・エイ・グティエレス

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

(72)発明者 ジョセフ・グロッソ

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

(72)発明者 クリストファー・マーク・ヒル

アメリカ合衆国 9 8 1 0 2 ワシントン州シアトル、イーストレイク・アベニュー・イースト 1 2 0 1 番

(72)発明者 マーク・セルビー

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 キャサリン・イー・ルイス

アメリカ合衆国 9 8 1 0 2 ワシントン州シアトル、イーストレイク・アベニュー・イースト 1 2 0 1 番

F ターム(参考) 4C085 AA13 AA14 CC05 CC23 DD88 EE01 GG02

4H045 AA30 BA41 DA76 EA28 FA71