

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成 19 年 12 月 13 日 (2007.12.13)

【公表番号】特表 2007-512243 (P2007-512243A)

【公表日】平成 19 年 5 月 17 日 (2007.5.17)

【年通号数】公開・登録公報 2007-018

【出願番号】特願 2006-538514 (P2006-538514)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 39/395 Z N A T

A 6 1 K 37/02

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

C 1 2 N 15/00 A

C 1 2 P 21/08

C 0 7 K 16/28

【手続補正書】

【提出日】平成 19 年 10 月 25 日 (2007.10.25)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

C D 4 0 抗原を発現する新生物細胞を含む癌についてヒト被検体を処置するための組成物または組合せであって、該組成物または組合せは、インターロイキン - 2 (I L - 2) もしくはその生物学的に活性な改変体との組み合わせでの、抗 C D 4 0 抗体またはその抗原結合フラグメントの有効量を含む、ここで該抗 C D 4 0 抗体またはその抗原結合フラグメントは、C D 4 0 抗原に対して結合される場合に、有意なアゴニスト活性を有さず、該抗 C D 4 0 抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下：

a) モノクローナル抗体 C H I R - 5 . 9 または C H I R - 1 2 . 1 2 ；

b) ハイブリドーマ細胞株 5 . 9 または 1 2 . 1 2 によって産生されるモノクローナル抗体；

c) 配列番号 6 に示される配列、配列番号 7 に示される配列、配列番号 8 に示される配列、配列番号 6 と配列番号 7 とに示される配列の両方、および配列番号 6 と配列番号 8 とに示される配列の両方からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むモノクローナル抗体；

d) 配列番号 2 に示される配列、配列番号 4 に示される配列、配列番号 5 に示される配

列、配列番号 2 と配列番号 4 とに示される配列の両方、および配列番号 2 と配列番号 5 とに示される配列の両方からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むモノクローナル抗体；

e) 配列番号 1 に示される配列、配列番号 3 に示される配列、および配列番号 1 と配列番号 3 とに示される配列の両方からなる群より選択されるヌクレオチド配列を含む核酸分子によってコードされるアミノ酸配列を有するモノクローナル抗体；

f) ハイブリドーマ細胞株 5 . 9 または 1 2 . 1 2 によって產生されるモノクローナル抗体に結合し得るエピトープに結合するモノクローナル抗体；

g) 配列番号 1 0 または配列番号 1 2 に示されるヒト C D 4 0 配列の残基 8 2 ~ 8 7 を含むエピトープに結合するモノクローナル抗体；

h) 配列番号 1 0 または配列番号 1 2 に示されるヒト C D 4 0 配列の残基 8 2 ~ 8 9 を含むエピトープに結合するモノクローナル抗体；

i) 競合結合アッセイにおいてモノクローナル抗体 C H I R - 5 . 9 または C H I R - 1 2 . 1 2 と競合するモノクローナル抗体；

j) 前述の項目 a) のモノクローナル抗体または前述の項目 c) ~ i) のいずれか 1 項のモノクローナル抗体であって、該抗体は組換え產生される、モノクローナル抗体；ならびに

k) 前述の項目 a) ~ j) のいずれか 1 項のモノクローナル抗体の抗原結合フラグメントであるモノクローナル抗体であって、該フラグメントは該ヒト C D 4 0 抗原に特異的に結合する能力を保持する、モノクローナル抗体
からなる群より選択される、組成物または組合せ。

【請求項 2】

前記組成物または組合せは、相乗的な治療効果を提供する、請求項 1 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 3】

前記抗 C D 4 0 抗体の前記抗原結合フラグメントは、F a b フラグメント、F (a b ')₂ フラグメント、F v フラグメント、および単鎖 F v フラグメントからなる群より選択される、請求項 1 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 4】

前記 I L - 2 は、ヒト I L - 2 またはその生物学的に活性な改変体である、請求項 1 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 5】

ヒト I L - 2 の前記改変体は、デス - アラニル - 1 , セリン - 1 2 5 のヒト I L - 2 である、請求項 4 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 6】

前記抗 C D 4 0 抗体は、モノクローナル抗体 C H I R - 5 . 9 またはモノクローナル抗体 C H I R - 1 2 . 1 2 である、請求項 5 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 7】

前記癌は、B 細胞関連の癌または固形腫瘍である、請求項 1 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 8】

請求項 7 に記載の組成物または組合せであって、前記 B 細胞関連の癌は、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、多発性骨髄腫、B 細胞リンパ腫、高悪性度 B 細胞リンパ腫、中悪性度 B 細胞リンパ腫、低悪性度 B 細胞リンパ腫、B 細胞急性リンパ性白血病、骨髄芽球性白血病、ホジキン病、プラズマ細胞種、濾胞性リンパ腫、濾胞性核切れ込み小細胞型リンパ腫、濾胞性大細胞型リンパ腫、濾胞性混合型核切れ込み小細胞型リンパ腫、びまん性核切れ込み小細胞型リンパ腫、びまん性小リンパ球性リンパ腫、前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、辺縁層リンパ腫、粘膜関連リンパ組織リンパ腫、単球様 B 細胞リンパ腫、脾性リンパ腫、ヘアリーセル白血病、びまん性大細胞型リンパ腫、縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、リンパ腫様肉芽腫症、血管内リンパ腫症、びまん性混合型リンパ腫

、びまん性大細胞型リンパ腫、免疫芽球性リンパ腫、バーキットリンパ腫、エイズ関連リンパ腫、およびマントル細胞リンパ腫からなる群より選択される、組成物または組合せ。

【請求項 9】

前記固形腫瘍は、膀胱癌、乳癌、肝臓癌、胃癌、結腸癌、前立腺癌、腎細胞癌、鼻咽腔癌、扁平上皮癌、甲状腺乳頭癌、黒色腫、卵巣癌、肺癌、頸癌、および肉腫からなる群より選択される、請求項 7 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 10】

前記 IL - 2 またはその改変体、および前記抗 CD 40 抗体またはその抗原結合フラグメントは、連続して投与されるために処方される、請求項 1 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 11】

前記 IL - 2 またはその改変体、および前記抗 CD 40 抗体またはその抗原結合フラグメントは、同時に投与されるために処方される、請求項 1 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 12】

前記抗 CD 40 抗体またはその抗原結合フラグメントは、処置期間全体にわたってかまたは該処置期間内の 4 週間 ~ 16 週間の決められた持続期間の間、該処置期間の間の投与のために処方される一定の IL - 2 投薬レジメンの 1 つ以上のサイクルと組み合わせて、1 週間に 1 度、2 週間に 1 度、3 週間に 1 度、および 4 週間に 1 度からなる群より選択される投与計画にしたがう投与のために処方され、ここで該一定の IL - 2 投薬レジメンは、第 1 の期間および第 2 の期間を含み、

該第 1 の期間は、IL - 2 またはその生物学的に活性な改変体の一定な 1 週間の総用量が前記被検体に対する投与のために処方される期間であり、

第 2 の期間は、該 IL - 2 またはその生物学的改変体の投与が、該被検体に対して控えられる期間である、請求項 1 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 13】

前記第 1 の期間は、約 2 週間 ~ 約 12 週間の持続期間を有し、そして前記第 2 の期間は、約 1 週間 ~ 約 4 週間の持続期間を有する、請求項 12 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 14】

前記第 1 の期間は、4 週間の持続期間を有し、そして前記第 2 の期間は、1 週間の持続期間を有する、請求項 13 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 15】

前記抗 CD 40 抗体またはその抗原結合フラグメントの第 1 の投与は、前記処置期間の 1 日目に始まり、そして前記一定の IL - 2 投薬レジメンの第 1 のサイクルは、該抗 CD 40 抗体またはその抗原結合フラグメントの該第 1 の投与の 10 日以内に開始される、請求項 13 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 16】

前記一定の IL - 2 投薬レジメンの前記第 1 のサイクルは、前記処置期間の 8 日目に開始される、請求項 15 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 17】

前記処置期間は、前記一定の IL - 2 投薬レジメンの前記第 1 のサイクルの完了後または該一定の IL - 2 投薬レジメンの任意のその後のサイクルの完了後の 4 週間以内に開始される、該一定の IL - 2 投薬レジメンの 1 つ以上のその後のサイクルを含み、前記抗 CD 40 抗体またはその抗原結合フラグメントの前記投与は、該処置期間全体を通して継続される、請求項 15 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 18】

前記 CD 40 抗体またはその抗原結合フラグメントの治療有効量は、約 0.5 mg / kg ~ 約 30.0 mg / kg の範囲である、請求項 12 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 19】

IL - 2 またはその生物学的に活性な改変体の前記一定な 1 週間の総用量は、単回投与として投与されるために処方されるか、または 1 週間に 2 回投与の投与計画、1 週間に 3 回投与の投与計画、1 週間に 4 回投与の投与計画、1 週間に 5 回投与の投与計画、1 週間に

6 回投与の投与計画、または 1 週間に 7 回投与の投与計画にしたがって投与される等用量の第 1 の系列に分割される、請求項 12 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 20】

前記 IL-2 またはその生物学的に活性な改変体は、静脈内、筋肉内、および皮下からなる群より選択される経路によって投与されるために処方される、請求項 19 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 21】

請求項 12 に記載の組成物または組合せであって、前記 IL-2 またはその生物学的に活性な改変体の前記一定な 1 週間の総用量は、同じ経路および同じ投与計画によって投与される参照 IL-2 標準の 1 週間の総用量に相当する量であり、該参照 IL-2 標準の該 1 週間の総用量は、約 1100 μg (18.0 MIU) ~ 約 3300 μg (54.0 MIU) の範囲であり、該 IL-2 またはその生物学的に活性な改変体の該一定な 1 週間の総用量は、参照 IL-2 標準の該 1 週間の総用量によって提供されるナチュラルキラー (NK) 細胞活性の、少なくとも 70 % を提供する、組成物または組合せ。

【請求項 22】

前記参照 IL-2 標準の前記 1 週間の総用量は、約 1100 μg (18.0 MIU) ~ 約 2567 μg (42.0 MIU) であり、そして参照 IL-2 標準の該 1 週間の総用量は、1 週間に 3 回投与の投与計画にしたがって投与されるために処方される 3 つの等用量に分割される、請求項 21 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 23】

請求項 1 に記載の組成物または組合せであって、前記抗 CD40 抗体またはその抗原結合フラグメントは、処置期間全体にわたってか、または該処置期間内の 4 週間 ~ 16 週間の決められた持続期間の間、該処置期間の間の投与のために処方される 2 つのレベルの IL-2 投薬レジメンの 1 つ以上のサイクルと組み合わせて、1 週間に 1 度、2 週間に 1 度、3 週間に 1 度、および 4 週間に 1 度からなる群より選択される投与計画にしたがって投与されるために処方され、ここで該 2 つのレベルの IL-2 投薬レジメンは、第 1 の期間および第 2 の期間を含み、

該第 1 の期間は、IL-2 またはその生物学的に活性な改変体のより高い 1 週間の総用量が前記被検体に対して投与されるために処方される期間であり、

該第 2 の期間は、該第 1 の期間後の、該 IL-2 またはその生物学的に活性な改変体のより低い 1 週間の総用量が該被検体に対して投与されるために処方される期間である、組成物または組合せ。

【請求項 24】

前記 IL-2 またはその生物学的に活性な改変体の第 1 の用量は、アンタゴニスト抗 CD40 抗体またはその抗原結合フラグメントの第 1 の用量を投与する前に、前記被検体に対して投与されるために処方される、請求項 23 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 25】

前記 IL-2 またはその生物学的に活性な改変体の前記第 1 の用量の前記投与は、前記アンタゴニスト抗 CD40 抗体またはその抗原結合フラグメントの前記第 1 の用量を前記被検体に対して投与する前、最長 1 ヶ月間までである、請求項 24 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 26】

前記 IL-2 またはその生物学的に活性な改変体の前記第 1 の用量の前記投与は、前記アンタゴニスト抗 CD40 抗体またはその抗原結合フラグメントの前記第 1 の用量を前記被検体に対して投与する前、1 週間である、請求項 25 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 27】

前記 IL-2 またはその生物学的に活性な改変体の第 1 の用量は、前記アンタゴニスト抗 CD40 抗体またはその抗原結合フラグメントの第 1 の用量と同時に前記被検体に投与されるために処方される、請求項 23 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 28】

前記 I L - 2 またはその生物学的に活性な改変体の第 1 の用量の被験体に対する投与は、前記アンタゴニスト抗 C D 4 0 抗体またはその抗原結合フラグメントの第 1 の用量の被験体に対する投与後、1 週間である、請求項 2 3 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 2 9】

前記アンタゴニスト抗 C D 4 0 抗体またはその抗原結合フラグメントの前記治療有効量は、約 0 . 5 m g / k g ~ 約 3 0 . 0 m g / k g の範囲である、請求項 2 3 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 3 0】

前記 2 つのレベルの I L - 2 投薬レジメンは、合わせて 4 週間 ~ 1 6 週間の持続期間を有する、請求項 2 3 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 3 1】

前記 2 つのレベルの I L - 2 投薬レジメンの第 1 の期間は、前記合わせて 4 週間 ~ 1 6 週間の持続期間の内に少なくとも 1 週間の持続期間を有する、請求項 3 0 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 3 2】

前記 I L - 2 の 2 つのレベルの投薬レジメンの前記第 1 の期間は、前記合わせて 4 週間 ~ 1 6 週間の持続期間の半分である持続期間を有する、請求項 3 0 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 3 3】

請求項 2 3 に記載の組成物または組合せであって、前記 I L - 2 またはその生物学的に活性な改変体の前記のより高い 1 週間の総用量は、単回投与として投与されるために処方されるか、または 1 週間に 2 回投与の投与計画、1 週間に 3 回投与の投与計画、1 週間に 4 回投与の投与計画、1 週間に 5 回投与の投与計画、1 週間に 6 回投与の投与計画、または 1 週間に 7 回投与の投与計画にしたがって投与されるために処方される等用量の第 1 の系列に分割され、そして該 I L - 2 またはその生物学的に活性な改変体の前記のより低い 1 週間の総用量は、単回投与として投与されるために処方されるか、または 1 週間に 2 回投与の投与計画、1 週間に 3 回投与の投与計画、1 週間に 4 回投与の投与計画、1 週間に 5 回投与の投与計画、1 週間に 6 回投与の投与計画、または 1 週間に 7 回投与の投与計画にしたがって投与されるために処方される等用量の第 2 の系列に分割される、組成物または組合せ。

【請求項 3 4】

前記 I L - 2 またはその生物学的に活性な改変体は、静脈内、筋肉内、および皮下からなる群より選択される経路によって投与されるために処方される、請求項 3 3 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 3 5】

前記等用量の第 1 の系列は、1 週間に 3 回投与の投与計画にしたがって投与されるために処方され、そして前記等用量の第 2 の系列は、1 週間に 3 回投与の投与計画にしたがって投与されるために処方される、請求項 3 4 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 3 6】

請求項 2 3 に記載の組成物または組合せであって、ここで：

a) 前記 I L - 2 またはその生物学的に活性な改変体の前記のより高い 1 週間の総用量は、同じ経路および同じ投与計画によって投与される参照 I L - 2 標準のより高い 1 週間の総用量に相当する量であり、該参照 I L - 2 標準のより高い 1 週間の総用量は、約 1 8 3 4 μ g (3 0 . 0 M I U) ~ 約 3 3 0 0 μ g (5 4 . 0 M I U) の範囲であり、該 I L - 2 またはその生物学的に活性な改変体の該より高い 1 週間の総用量は、該参照 I L - 2 標準のより高い 1 週間の総用量によって提供されるナチュラルキラー (N K) 細胞活性の、少なくとも 7 0 % を提供し；

b) 前記 I L - 2 またはその生物学的に活性な改変体の前記のより低い 1 週間の総用量は、同じ経路および同じ投与計画によって投与される該参照 I L - 2 標準のより低い 1 週間の総用量に相当する量であり、該参照 I L - 2 標準のより低い 1 週間の総用量は、約 1

100 μ g (18.0 MIU) ~ 約2384 μ g (39.0 MIU) の範囲であり、該 IL - 2 またはその生物学的に活性な改変体の該より低い1週間の総用量は、該参照 IL - 2 標準のより低い1週間の総用量によって提供されるナチュラルキラー (NK) 細胞活性の、少なくとも70%を提供し；そして

c) 該 IL - 2 またはその生物学的に活性な改変体のより低い1週間の総用量は、該 IL - 2 またはその生物学的に活性な改変体のより高い1週間の総用量よりも低い、組成物または組合せ。

【請求項37】

前記参照 IL - 2 標準のより高い1週間の総用量は、約1834 μ g (30.0 MIU) ~ 約2567 μ g (42.0 MIU) であり、そして前記参照 IL - 2 標準のより低い1週間の総用量は、約1100 μ g (18.0 MIU) ~ 約1834 μ g (30.0 MIU) である、請求項36に記載の組成物または組合せ。

【請求項38】

請求項37に記載の組成物または組合せであって、前記参照 IL - 2 標準のより高い1週間の総用量は、約2567 μ g (42.0 MIU) であり、そして前記参照 IL - 2 標準のより低い1週間の総用量は、約1834 μ g (30.0 MIU) であり、そして該参照 IL - 2 標準のより高い1週間の総用量および該参照 IL - 2 標準のより低い1週間の総用量はそれぞれ、1週間に3回投与の投与計画にしたがって投与されるために処方される3つの等用量に分割される、組成物または組合せ。

【請求項39】

請求項23に記載の組成物または組合せであって、該組成物または組合せは、前記2つのレベルの IL - 2 投薬レジメン中における中断をさらに包含し、該中断は、該2つのレベルの IL - 2 投薬レジメンの前記第1の期間と該2つのレベルの IL - 2 投薬レジメンの前記第2の期間との間に、前記 IL - 2 またはその生物学的に活性な改変体を投与しない期間を含む、組成物または組合せ。

【請求項40】

前記中断は、約1週間 ~ 約4週間の持続期間を有する、請求項39に記載の組成物または組合せ。

【請求項41】

前記処置期間は、前記2つのレベルの IL - 2 投薬レジメンの第1のサイクルの完了後または該2つのレベルの IL - 2 投薬レジメンの任意のその後のサイクルの完了後、約1週間 ~ 約4週間で開始される、該2つのレベルの IL - 2 投薬レジメンの1つ以上のその後のサイクルを含み、ここで前記アンタゴニスト抗 CD 40 抗体またはその抗原結合フラグメントの毎週の投与は、該処置期間全体にわたって継続される、請求項23に記載の組成物または組合せ。

【請求項42】

前記2つのレベルの IL - 2 投薬レジメンの少なくとも1つのサイクルは、該2つのレベルの投薬レジメン中に中断を含み、該中断は、該中断を含む該2つのレベルの IL - 2 投薬レジメンの任意の所定のサイクルの、第1の期間と第2の期間との間に、該 IL - 2 またはその生物学的に活性な改変体を投与しない期間を含む、請求項41に記載の組成物または組合せ。

【請求項43】

CD 40 抗原を発現する新生物細胞を含む癌についてヒト被検体を処置するための組成物または組合せであって、該組成物または組合せは、インターロイキン - 2 (IL - 2) またはその生物学的に活性な改変体との組み合わせでの、アンタゴニスト抗 CD 40 抗体またはその抗原結合フラグメントの有効量を含有し、ここで該アンタゴニスト抗 CD 40 抗体またはその抗原結合フラグメントは、ヒト CD 40 抗原のドメイン2に特異的に結合し、そしてヒト CD 40 抗原のドメイン2に結合される場合に、有意なアゴニスト活性を有さない、組成物または組合せ。

【請求項44】

前記組成物または組合せは、相乗的な治療効果を提供する、請求項 4 3 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 4 5】

前記アンタゴニスト抗 C D 4 0 抗体は、ヒト抗体である、請求項 4 3 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 4 6】

前記アンタゴニスト抗 C D 4 0 抗体は、組換え產生される、請求項 4 3 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 4 7】

前記アンタゴニスト抗 C D 4 0 抗体は、ハイブリドーマ細胞株 5 . 9 によって產生される抗体およびハイブリドーマ細胞株 1 2 . 1 2 によって產生される抗体からなる群より選択される抗体に関する結合特異性を有する、請求項 4 3 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 4 8】

前記アンタゴニスト抗 C D 4 0 抗体は、特許受託番号 P T A - 5 5 4 2 として A T C C に寄託されたハイブリドーマ細胞株によって產生される抗体、および特許受託番号 P T A - 5 5 4 3 として A T C C に寄託されたハイブリドーマ細胞株によって產生される抗体からなる群より選択される、請求項 4 3 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 4 9】

前記アンタゴニスト抗 C D 4 0 抗体は、モノクローナル抗体 C H I R - 1 2 . 1 2 またはモノクローナル抗体 C H I R - 5 . 9 に関する結合特異性を有する、請求項 4 3 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 5 0】

前記アンタゴニスト抗 C D 4 0 抗体は、配列番号 1 0 または配列番号 1 2 に示されるヒト C D 4 0 配列の残基 8 2 ~ 8 7 を含むエピトープに結合する、請求項 4 3 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 5 1】

請求項 4 3 に記載の組成物または組合せであって、前記アンタゴニスト抗 C D 4 0 抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下：

a) 配列番号 2 に示される配列、配列番号 4 に示される配列、配列番号 5 に示される配列、配列番号 2 と配列番号 4 とに示される配列の両方、および配列番号 2 と配列番号 5 とに示される配列の両方からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むモノクローナル抗体；

b) 配列番号 1 に示される配列、配列番号 3 に示される配列、および配列番号 1 と配列番号 3 とに示される配列の両方からなる群より選択されるヌクレオチド配列を含む核酸分子によってコードされるアミノ酸配列を有するモノクローナル抗体；

c) ハイブリドーマ細胞株 1 2 . 1 2 によって產生されるモノクローナル抗体に結合し得るエピトープに結合するモノクローナル抗体；

d) 配列番号 1 0 または配列番号 1 2 に示されるヒト C D 4 0 配列の残基 8 2 ~ 8 7 を含むエピトープに結合するモノクローナル抗体；

e) 競合結合アッセイにおいてモノクローナル抗体 C H I R - 1 2 . 1 2 と競合するモノクローナル抗体；

f) 前述の項目 a) ~ e) のいずれか 1 項のモノクローナル抗体であって、該抗体が組換え產生される、モノクローナル抗体；ならびに

g) C H I R - 1 2 . 1 2 モノクローナル抗体の抗原結合フラグメントまたは前述の項目 a) ~ f) のいずれか 1 項のモノクローナル抗体の抗原結合フラグメントであるモノクローナル抗体であって、該フラグメントは該ヒト C D 4 0 抗原に特異的に結合する能力を保持する、モノクローナル抗体、

からなる群より選択される、組成物または組合せ。

【請求項 5 2】

前記抗 C D 4 0 抗体の抗原結合フラグメントは、F a b フラグメント、F (a b ')₂ フ

ラグメント、Fvフラグメント、および単鎖Fvフラグメントからなる群より選択される、請求項43に記載の組成物または組合せ。

【請求項53】

前記IL-2は、ヒトIL-2またはその生物学的に活性な改変体である、請求項43に記載の組成物または組合せ。

【請求項54】

前記ヒトIL-2の改変体は、デス-アラニル-1，セリン-125のヒトIL-2である、請求項43に記載の組成物または組合せ。

【請求項55】

前記アンタゴニスト抗CD40抗体は、モノクローナル抗体CHIR-5.9またはモノクローナル抗体CHIR-12.12である、請求項54に記載の組成物または組合せ。

【請求項56】

前記癌は、B細胞関連の癌または固形腫瘍である、請求項43に記載の組成物または組合せ。

【請求項57】

請求項56に記載の組成物または組合せであって、前記B細胞関連の癌は、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、多発性骨髄腫、B細胞リンパ腫、高悪性度B細胞リンパ腫、中悪性度B細胞リンパ腫、低悪性度B細胞リンパ腫、B細胞急性リンパ性白血病、骨髄芽球性白血病、ホジキン病、プラズマ細胞種、濾胞性リンパ腫、濾胞性核切れ込み小細胞型リンパ腫、濾胞性大細胞型リンパ腫、濾胞性混合型核切れ込み小細胞型リンパ腫、びまん性核切れ込み小細胞型リンパ腫、びまん性小リンパ球性リンパ腫、前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、辺縁層リンパ腫、粘膜関連リンパ組織リンパ腫、単球様B細胞リンパ腫、脾性リンパ腫、ヘアリーセル白血病、びまん性大細胞型リンパ腫、縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、リンパ腫様肉芽腫症、血管内リンパ腫症、びまん性混合細胞型リンパ腫、びまん性大細胞型リンパ腫、免疫芽球性リンパ腫、バーキットリンパ腫、エイズ関連リンパ腫、およびマントル細胞リンパ腫からなる群より選択される、組成物または組合せ。

【請求項58】

前記固形腫瘍は、膀胱癌、乳癌、肝臓癌、胃癌、結腸癌、前立腺癌、腎細胞癌、鼻咽腔癌、扁平上皮癌、甲状腺乳頭癌、黒色腫、卵巣癌、肺癌、頸癌、および肉腫からなる群より選択される、請求項56に記載の組成物または組合せ。

【請求項59】

前記IL-2またはその改変体、および前記アンタゴニスト抗CD40抗体またはその抗原結合フラグメントは、連続して投与されるために処方される、請求項43に記載の組成物または組合せ。

【請求項60】

前記IL-2またはその改変体、および前記アンタゴニスト抗CD40抗体またはその抗原結合フラグメントは、同時に投与されるために処方される、請求項43に記載の組成物または組合せ。

【請求項61】

請求項43に記載の組成物または組合せであって、前記抗CD40抗体またはその抗原結合フラグメントは、処置期間全体または該処置期間内の4週間～16週間の決められた持続期間の間、該処置期間の間の投与のために処方される一定のIL-2投薬レジメンの1つ以上のサイクルと組み合わせ、1週間に1度、2週間に1度、3週間に1度、および4週間に1度からなる群より選択される投与計画にしたがう投与のために処方され、ここで該一定のIL-2投薬レジメンは、第1の期間および第2の期間を含み、

該第1の期間は、IL-2またはその生物学的に活性な改変体の一定な1週間の総用量が前記被検体に対して投与されるために処方される期間であり、

第2の期間は、該IL-2またはその生物学的改変体の投与が該被検体に対して控えられる期間である、組成物または組合せ。

【請求項 6 2】

前記第 1 の期間は、約 2 週間～約 12 週間の持続期間を有し、そして前記第 2 の期間は、約 1 週間～約 4 週間の持続期間を有する、請求項 6 1 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 6 3】

前記第 1 の期間は、4 週間の持続期間を有し、そして前記第 2 の期間は、1 週間の持続期間を有する、請求項 6 2 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 6 4】

前記抗 CD 40 抗体またはその抗原結合フラグメントの第 1 の投与は、前記処置期間の 1 日目に始まり、そして前記一定の IL - 2 投薬レジメンの第 1 のサイクルは、該抗 CD 40 抗体またはその抗原結合フラグメントの該第 1 の投与の 10 日以内に開始される、請求項 6 2 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 6 5】

前記一定の IL - 2 投薬レジメンの第 1 のサイクルは、前記処置期間の 8 日目に開始される、請求項 6 4 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 6 6】

前記処置期間は、前記一定の IL - 2 投薬レジメンの前記第 1 のサイクルの完了後または該一定の IL - 2 投薬レジメンの任意のその後のサイクルの完了後の 4 週間以内に開始される、該一定の IL - 2 投薬レジメンの 1 つ以上のその後のサイクルを含み、前記抗 CD 40 抗体またはその抗原結合フラグメントの前記投与は、該処置期間全体を通して継続される、請求項 6 4 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 6 7】

前記 CD 40 抗体またはその抗原結合フラグメントの治療有効量は、約 0.5 mg / kg ～約 30.0 mg / kg の範囲である、請求項 6 1 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 6 8】

IL - 2 またはその生物学的に活性な改変体の前記一定な 1 週間の総用量は、単回投与として投与されるために処方されるか、または 1 週間に 2 回投与の投与計画、1 週間に 3 回投与の投与計画、1 週間に 4 回投与の投与計画、1 週間に 5 回投与の投与計画、1 週間に 6 回投与の投与計画、または 1 週間に 7 回投与の投与計画にしたがって投与されるために処方される等用量の第 1 の系列に分割される、請求項 6 1 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 6 9】

前記 IL - 2 またはその生物学的に活性な改変体は、静脈内、筋肉内、および皮下からなる群より選択される経路によって投与されるために処方される、請求項 6 8 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 7 0】

請求項 6 1 に記載の組成物または組合せであって、前記 IL - 2 またはその生物学的に活性な改変体の前記一定な 1 週間の総用量は、同じ経路および同じ投与計画によって投与される参照 IL - 2 標準の 1 週間の総用量に相当する量であり、該参照 IL - 2 標準の 1 週間の総用量は、約 1100 μ g (18.0 MIU) ～約 3300 μ g (54.0 MIU) の範囲であり、該 IL - 2 またはその生物学的に活性な改変体の該一定な 1 週間の総用量は、参照 IL - 2 標準の該 1 週間の総用量によって提供されるナチュラルキラー (NK) 細胞活性の、少なくとも 70 % を提供する、組成物または組合せ。

【請求項 7 1】

前記参照 IL - 2 標準の 1 週間の総用量は、1100 μ g (18.0 MIU) ～2567 μ g (42.0 MIU) であり、そして該参照 IL - 2 標準の 1 週間の総用量は、1 週間に 3 回投与の投与計画にしたがって投与するために処方される 3 つの等用量に分割される、請求項 7 0 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 7 2】

請求項 4 3 に記載の組成物または組合せであって、前記抗 CD 40 抗体またはその抗原結合フラグメントは、処置期間の全体にわたって、該処置期間の間の投与のために処方される 2 つのレベルの IL - 2 投薬レジメンの 1 つ以上のサイクルと組み合わせて、1 週間に

1 度、2 週間に 1 度、3 週間に 1 度、および 4 週間に 1 度からなる群より選択される投与計画にしたがう投与のために処方され、ここで該 2 つのレベルの I L - 2 投薬レジメンは、第 1 の期間、および第 2 の期間を含み、

該第 1 の期間は、I L - 2 またはその生物学的に活性な改変体のより高い 1 週間の総用量が前記被検体に対して投与されるために処方される期間であり、

該第 2 の期間は、該第 1 の期間後の、該 I L - 2 またはその生物学的に活性な改変体のより低い 1 週間の総用量が、該被検体に対して投与されるために処方される期間である、組成物または組合せ。

【請求項 7 3】

前記 I L - 2 またはその生物学的に活性な改変体の第 1 の用量は、前記アンタゴニスト抗 C D 4 0 抗体またはその抗原結合フラグメントの第 1 の用量を投与する前に、前記被検体に対して投与されるために処方される、請求項 7 2 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 7 4】

前記 I L - 2 またはその生物学的に活性な改変体の前記第 1 の用量の前記投与は、前記アンタゴニスト抗 C D 4 0 抗体またはその抗原結合フラグメントの前記第 1 の用量を前記被検体に対して投与する前、最長 1 ヶ月間までである、請求項 7 3 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 7 5】

前記 I L - 2 またはその生物学的に活性な改変体の前記第 1 の用量の前記投与は、前記アンタゴニスト抗 C D 4 0 抗体またはその抗原結合フラグメントの前記第 1 の用量を前記被検体に対して投与する前、1 週間である、請求項 7 4 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 7 6】

前記 I L - 2 またはその生物学的に活性な改変体の第 1 の用量は、前記アンタゴニスト抗 C D 4 0 抗体またはその抗原結合フラグメントの第 1 の用量と同時に前記被検体に投与されるために処方される、請求項 7 2 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 7 7】

前記 I L - 2 またはその生物学的に活性な改変体の第 1 の用量の被験体に対する投与は、前記アンタゴニスト抗 C D 4 0 抗体またはその抗原結合フラグメントの第 1 の用量の被験体に対する投与後、1 週間である、請求項 7 2 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 7 8】

前記アンタゴニスト抗 C D 4 0 抗体またはその抗原結合フラグメントの前記治療有効量は、約 0 . 5 m g / k g ~ 約 3 0 . 0 m g / k g の範囲である、請求項 7 2 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 7 9】

前記 2 つのレベルの I L - 2 投薬レジメンは、合わせて 4 週間 ~ 1 6 週間の持続期間を有する、請求項 7 2 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 8 0】

前記 2 つのレベルの I L - 2 投薬レジメンの前記第 1 の期間は、前記合わせて 4 週間 ~ 1 6 週間の持続期間の内に少なくとも 1 週間の持続期間を有する、請求項 7 9 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 8 1】

I L - 2 の前記 2 つのレベルの投薬レジメンの前記第 1 の期間は、4 週間 ~ 1 6 週間の前記合わせた持続期間の半分である持続期間を有する、請求項 7 9 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 8 2】

請求項 7 2 に記載の組成物または組合せであって、前記 I L - 2 またはその生物学的に活性な改変体の前記のより高い 1 週間の総用量は、単回投与として投与されるために処方されるか、または 1 週間に 2 回投与の投与計画、1 週間に 3 回投与の投与計画、1 週間に 4 回投与の投与計画、1 週間に 5 回投与の投与計画、1 週間に 6 回投与の投与計画、または 1 週間に 7 回投与の投与計画にしたがって投与されるために処方される等用量の第 1 の系

列に分割され、そして前記 I L - 2 またはその生物学的に活性な改変体の前記のより低い 1 週間の総用量は、単回投与として投与されるために処方されるか、または 1 週間に 2 回投与の投与計画、1 週間に 3 回投与の投与計画、1 週間に 4 回投与の投与計画、1 週間に 5 回投与の投与計画、1 週間に 6 回投与の投与計画、または 1 週間に 7 回投与の投与計画にしたがって投与されるために処方される等用量の第 2 の系列に分割される、組成物または組合せ。

【請求項 8 3】

前記 I L - 2 またはその生物学的に活性な改変体は、静脈内、筋肉内、および皮下からなる群より選択される経路によって投与されるために処方される、請求項 8 2 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 8 4】

前記等用量の第 1 の系列は、1 週間に 3 回投与の投与計画に従って投与されるために処方され、そして前記等用量の第 2 の系列は、1 週間に 3 回投与の投与計画にしたがって投与されるために処方される、請求項 8 3 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 8 5】

請求項 7 2 に記載の組成物または組合せであって、ここで：

a) 前記 I L - 2 またはその生物学的に活性な改変体のより高い 1 週間の総用量は、同じ経路および同じ投与計画によって投与される参照 I L - 2 標準のより高い 1 週間の総用量に相当する量であり、該参照 I L - 2 標準のより高い 1 週間の総用量は、約 1 8 3 4 μ g (30 . 0 M I U) ~ 約 3 3 0 0 μ g (54 . 0 M I U) の範囲であり、該 I L - 2 またはその生物学的に活性な改変体の該より高い 1 週間の総用量は、参照 I L - 2 標準の該より高い 1 週間の総用量によって提供されるナチュラルキラー (NK) 細胞活性の、少なくとも 70 % を提供し；

b) 前記 I L - 2 またはその生物学的に活性な改変体のより低い 1 週間の総用量は、同じ経路および同じ投与計画によって投与される参照 I L - 2 標準のより低い 1 週間の総用量に相当する量であり、該参照 I L - 2 標準のより低い 1 週間の総用量は、約 1 1 0 0 μ g (18 . 0 M I U) ~ 約 2 3 8 4 μ g (39 . 0 M I U) の範囲であり、該 I L - 2 またはその生物学的に活性な改変体の該より低い 1 週間の総用量は、該参照 I L - 2 標準の該より低い 1 週間の総用量によって提供されるナチュラルキラー (NK) 細胞活性の、少なくとも 70 % を提供し；そして

c) 該 I L - 2 またはその生物学的に活性な改変体のより低い 1 週間の総用量は、該 I L - 2 またはその生物学的に活性な改変体のより高い 1 週間の総用量よりも低い、組成物または組合せ。

【請求項 8 6】

前記参照 I L - 2 標準のより高い 1 週間の総用量は、1 8 3 4 μ g (30 . 0 M I U) ~ 2 5 6 7 μ g (42 . 0 M I U) であり、そして前記参照 I L - 2 標準のより低い 1 週間の総用量は、1 1 0 0 μ g (18 . 0 M I U) ~ 1 8 3 4 μ g (30 . 0 M I U) である、請求項 8 5 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 8 7】

請求項 8 6 に記載の組成物または組合せであって、前記参照 I L - 2 標準のより高い 1 週間の総用量は、2 5 6 7 μ g (42 . 0 M I U) であり、そして前記参照 I L - 2 標準のより低い 1 週間の総用量は、約 1 8 3 4 μ g (30 . 0 M I U) であり、そして該参照 I L - 2 標準のより高い 1 週間の総用量および該参照 I L - 2 標準のより低い 1 週間の総用量はそれぞれ、1 週間に 3 回投与の投与計画にしたがって投与されるために処方される 3 つの等用量に分割される、組成物または組合せ。

【請求項 8 8】

請求項 7 2 に記載の組成物または組合せであって、該組成物または組合せは、前記 2 つのレベルの I L - 2 投薬レジメン中に中断をさらに包含し、該中断は、該 2 つのレベルの I L - 2 投薬レジメンの前記第 1 の期間と該 2 つのレベルの I L - 2 投薬レジメンの前記第 2 の期間との間に、前記 I L - 2 またはその生物学的に活性な改変体を投与しない期間を

含む、組成物または組合せ。

【請求項 89】

前記中断は、約 1 週間～約 4 週間の持続期間を有する、請求項 88 に記載の組成物または組合せ。

【請求項 90】

請求項 72 に記載の組成物または組合せであって、前記処置期間は、前記 2 つのレベルの IL - 2 投薬レジメンの第 1 のサイクルの完了後または該 2 つのレベルの IL - 2 投薬レジメンの任意のその後のサイクルの完了後約 1 週間～約 4 週間で開始される、該 2 つのレベルの IL - 2 投薬レジメンの 1 つ以上のその後のサイクルを含み、ここで前記アンタゴニスト抗 CD 40 抗体またはその抗原結合フラグメントの前記毎週の投与は、該処置期間全体にわたって継続される、組成物または組合せ。

【請求項 91】

請求項 90 に記載の組成物または組合せであって、前記 2 つのレベルの IL - 2 投薬レジメンの少なくとも 1 つのサイクルは、該 2 つのレベルの IL - 2 投薬レジメン中に中断を含み、該中断は、該中断を含む該 2 つのレベルの IL - 2 投薬レジメンの任意の所定のサイクルの、前記第 1 の期間と前記第 2 の期間との間に、該 IL - 2 またはその生物学的に活性な改変体を投与しない期間を含む、組成物または組合せ。

【請求項 92】

前記抗 CD 40 抗体またはその抗原結合フラグメントは、静脈内に投与されるか、または皮下に投与される、請求項 1 ～請求項 91 のいずれか 1 項に記載の組成物または組合せ。