

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6920989号
(P6920989)

(45) 発行日 令和3年8月18日(2021.8.18)

(24) 登録日 令和3年7月29日(2021.7.29)

(51) Int.Cl.

A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

F 1

A 6 1 K 39/395 Z N A N
A 6 1 K 39/395 D
A 6 1 K 39/395 E
A 6 1 K 39/395 T
A 6 1 P 35/00

請求項の数 49 (全 154 頁)

(21) 出願番号 特願2017-523273 (P2017-523273)
 (86) (22) 出願日 平成27年10月28日 (2015.10.28)
 (65) 公表番号 特表2017-533912 (P2017-533912A)
 (43) 公表日 平成29年11月16日 (2017.11.16)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2015/057781
 (87) 國際公開番号 WO2016/069727
 (87) 國際公開日 平成28年5月6日 (2016.5.6)
 審査請求日 平成30年10月26日 (2018.10.26)
 審判番号 不服2020-9961 (P2020-9961/J1)
 審判請求日 令和2年7月16日 (2020.7.16)
 (31) 優先権主張番号 62/072,035
 (32) 優先日 平成26年10月29日 (2014.10.29)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73) 特許権者 515302853
ファイヴ プライム セラピューティクス
インク
アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
80, サウス サンフランシスコ, オ
イスター ポイント ブールヴァード 1
11
(73) 特許権者 511173147
プリストルマイヤーズ スクイブ カン
パニー
アメリカ合衆国 ニュージャージー 08
543, ブリン斯顿, ルート206
アンド プロヴァンス ライン ロード
(74) 代理人 110002077
園田・小林特許業務法人

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】がんのための併用療法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象におけるがんを治療するための医薬であって、抗コロニー刺激因子1受容体(CSF1R)抗体及び抗プログラム細胞死1(PD-1)抗体が、同時に又は順次に対象に投与され、

抗CSF1R抗体が：

- a) 配列番号39の配列を含む重鎖と、配列番号46の配列を含む軽鎖とを含む抗体；
- b) 配列番号15の配列を有する重鎖(HC)CDR1、配列番号16の配列を有するHC CDR2、及び配列番号17の配列を有するHC CDR3を含む重鎖と、配列番号18の配列を有する軽鎖(LC)CDR1、配列番号19の配列を有するLC CDR2、及び配列番号20の配列を有するLC CDR3を含む軽鎖とを含む抗体；及び

c) 配列番号53の配列を含む重鎖と、配列番号60の配列を含む軽鎖とを含む抗体、から選択され、かつ

抗PD-1抗体が、

a) ニボルマブの重鎖可変領域を含む重鎖、及びニボルマブの軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体；及び

b) ニボルマブの全ての重鎖CDRを含む重鎖、及びニボルマブの全ての軽鎖CDRを含む軽鎖を含む抗体

から選択される、医薬。

【請求項 2】

10

抗 P D - 1 抗体が、ニボルマブである、請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 3】

対象におけるがんを治療するための医薬であって、抗コロニー刺激因子1受容体 (C S F 1 R) 抗体及び抗プログラム細胞死1 (P D - 1) 抗体が、同時に又は順次に対象に投与され、

抗 C S F 1 R 抗体が：

- a) 配列番号 3 9 の配列を含む重鎖と、配列番号 4 6 の配列を含む軽鎖とを含む抗体；
- b) 配列番号 1 5 の配列を有する重鎖 (H C) C D R 1 、配列番号 1 6 の配列を有する H C C D R 2 、及び配列番号 1 7 の配列を有する H C C D R 3 を含む重鎖と、配列番号 1 8 の配列を有する軽鎖 (L C) C D R 1 、配列番号 1 9 の配列を有する L C C D R 2 、及び配列番号 2 0 の配列を有する L C C D R 3 を含む軽鎖とを含む抗体；及び
- c) 配列番号 5 3 の配列を含む重鎖と、配列番号 6 0 の配列を含む軽鎖とを含む抗体、から選択され、かつ

抗 P D - 1 抗体が、

- a) 配列番号 1 0 0 の配列を含む重鎖と、配列番号 1 0 2 の配列を含む軽鎖とを含む抗体、

b) 配列番号 1 0 5 の配列を有する重鎖 (H C) C D R 1 、配列番号 1 0 7 の配列を有する H C C D R 2 、及び配列番号 1 0 9 の配列を有する H C C D R 3 を含む重鎖と、配列番号 1 1 2 の配列を有する軽鎖 (L C) C D R 1 、配列番号 1 1 4 の配列を有する L C C D R 2 、及び配列番号 1 1 6 の配列を有する L C C D R 3 を含む軽鎖とを含む抗体、及び

- c) 配列番号 1 0 0 及び 1 0 1 の配列を含む重鎖と、配列番号 1 0 2 及び 1 0 3 の配列を含む軽鎖とを含む抗体

から選択される、医薬。

【請求項 4】

抗 C S F 1 R 抗体、及び抗 P D - 1 抗体が、同時に投与される、請求項 1 から 3 の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 5】

1 又は複数の用量の抗 P D - 1 抗体が、抗 C S F 1 R 抗体を投与する前に投与される、請求項 1 から 3 の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 6】

対象が、抗 C S F 1 R 抗体の投与の前に抗 P D - 1 抗体療法の全過程を受けており、かつ抗 C S F 1 R 抗体が抗 P D - 1 抗体療法の第 2 の過程中に投与されてもよい、請求項 5 に記載の医薬。

【請求項 7】

少なくとも 1 つの用量の抗 P D - 1 抗体が、抗 C S F 1 R 抗体と同時に投与される、請求項 4 から 6 の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 8】

1 又は複数の用量の抗 C S F 1 R 抗体が、抗 P D - 1 抗体を投与する前に投与される、請求項 1 から 3 の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 9】

対象が、抗 P D - 1 抗体の投与の前に、少なくとも 2 、少なくとも 3 、又は少なくとも 4 の用量の抗 C S F 1 R 抗体を受けている、請求項 8 に記載の医薬。

【請求項 10】

抗 C S F 1 R 抗体が、約 0 . 1 、約 0 . 3 、約 0 . 5 、約 1 、約 2 、約 3 、約 4 、約 5 、又は約 1 0 m g / k g の用量で投与される、請求項 1 から 9 の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 11】

抗 P D - 1 抗体が、0 . 5 - 1 0 m g / k g の用量で投与される、請求項 1 から 1 0 の何れか一項に記載の医薬。

10

20

30

40

50

【請求項 12】

抗 C S F 1 R 抗体及び抗 P D - 1 抗体が、1、2、3、4、又は5週あたり1回、例えば週1回、又は2週毎に1回、又は3週毎に1回で投与される、請求項1から11の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 13】

がんが非小細胞肺がん、メラノーマ、頭頸部の扁平上皮がん、卵巣がん、脾臓がん、腎細胞がん、肝細胞がん、膀胱がん、悪性神経膠腫、結腸直腸がん、及び子宮内膜がんから選択される、請求項1から12の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 14】

がんが、外科手術、化学療法、放射線療法、又はその組み合わせから選択される療法の後に再発性又は進行性である、請求項1から13の何れか一項に記載の医薬。 10

【請求項 15】

がんのマウス異種移植モデルにおける抗 C S F 1 R 抗体及び抗 P D - 1 抗体の投与が、腫瘍増殖の相乘的阻害をもたらす、請求項1から14の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 16】

がんが、結腸がん、直腸がん、又は結腸直腸がんであり、かつマウス異種移植モデルが、結腸直腸癌細胞を含む；又は

がんが、脾臓がんであり、マウス異種移植モデルが、マウス脾管腺癌（P D A C）細胞を含む、

請求項15に記載の医薬。 20

【請求項 17】

患者が、非小細胞肺がん、メラノーマ、頭頸部の扁平上皮がん、卵巣がん、脾臓がん、腎細胞がん、肝細胞がん、膀胱がん、悪性神経膠腫、結腸直腸がん、又は子宮内膜がん、を有し；並びに抗 C S F 1 R 抗体が、2週間毎に約1、約2、約3、又は約4mg/kgの用量で投与され、かつ抗 P D - 1 抗体が、2週間毎に約3mg/kgの用量で投与される、請求項1から16の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 18】

患者が、非小細胞肺がん、メラノーマ、頭頸部の扁平上皮がん、卵巣がん、脾臓がん、腎細胞がん、肝細胞がん、膀胱がん、悪性神経膠腫、結腸直腸がん、又は子宮内膜がん、を有し；並びに抗 C S F 1 R 抗体が、2週間毎に約1、約2、約3、又は約4mg/kgの用量で投与され、かつ抗 P D - 1 抗体が、2週間毎に240mgの用量で投与される、請求項1から16の何れか一項に記載の医薬。 30

【請求項 19】

患者が、非小細胞肺がん、メラノーマ、頭頸部の扁平上皮がん、卵巣がん、脾臓がん、腎細胞がん、肝細胞がん、膀胱がん、悪性神経膠腫、結腸直腸がん、又は子宮内膜がん、を有し；並びに抗 C S F 1 R 抗体が、2週間毎に約1、約2、約3、又は約4mg/kgの用量で投与され、かつ抗 P D - 1 抗体が、4週間毎に1度投与される、請求項1から16の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 20】

抗 C S F 1 R 抗体が、2週間毎に約4mg/kgの用量で投与される、請求項17から19の何れか一項に記載の医薬。 40

【請求項 21】

抗 C S F 1 R 抗体が、2週間毎に4mg/kgの用量で投与される、請求項17から19の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 22】

抗 C S F 1 R 抗体が、2週間毎に約3mg/kgの用量で投与される、請求項17から19の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 23】

抗 C S F 1 R 抗体が、2週間毎に3mg/kgの用量で投与される、請求項17から19の何れか一項に記載の医薬。 50

【請求項 2 4】

患者が、非小細胞肺がん、メラノーマ、頭頸部の扁平上皮がん、卵巣がん、膵臓がん、腎細胞がん、肝細胞がん、膀胱がん、悪性神経膠腫、結腸直腸がん、又は子宮内膜がん、を有し；並びに抗 C S F 1 R 抗体が、2週間毎に約 4 m g / k g の用量で投与され、かつ抗 P D - 1 抗体が、4週間毎に投与される、請求項 1 から 1 6 の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 2 5】

患者が、非小細胞肺がん、メラノーマ、頭頸部の扁平上皮がん、卵巣がん、膵臓がん、腎細胞がん、肝細胞がん、膀胱がん、悪性神経膠腫、結腸直腸がん、又は子宮内膜がん、を有し；並びに抗 C S F 1 R 抗体が、2週間毎に 4 m g / k g の用量で投与され、かつ抗 P D - 1 抗体が、4週間毎に投与される、請求項 1 から 1 5 の何れか一項に記載の医薬。 10

【請求項 2 6】

患者が、膵臓がんを有し；並びに抗 C S F 1 R 抗体が、2週間毎に約 1、約 2、約 3、又は約 4 m g / k g の用量で投与され、かつ抗 P D - 1 抗体が、2週間毎に約 3 m g / k g の用量で投与される、請求項 1 から 1 6 の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 2 7】

患者が、膵臓がんを有し；並びに抗 C S F 1 R 抗体が、2週間毎に約 1、約 2、約 3、又は約 4 m g / k g の用量で投与され、かつ抗 P D - 1 抗体が、2週間毎に 2 4 0 m g の用量で投与される、請求項 1 から 1 6 の何れか一項に記載の医薬。 20

【請求項 2 8】

患者が、膵臓がんを有し；並びに抗 C S F 1 R 抗体が、2週間毎に約 1、約 2、約 3、又は約 4 m g / k g の用量で投与され、かつ抗 P D - 1 抗体が、4週間毎に投与される、請求項 1 から 1 6 の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 2 9】

抗 C S F 1 R 抗体が、2週間毎に約 4 m g / k g の用量で投与される、請求項 2 6 から 2 8 の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 3 0】

抗 C S F 1 R 抗体が、2週間毎に 4 m g / k g の用量で投与される、請求項 2 6 から 2 8 の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 3 1】

抗 C S F 1 R 抗体が、2週間毎に約 3 m g / k g の用量で投与される、請求項 2 6 から 2 8 の何れか一項に記載の医薬。 30

【請求項 3 2】

抗 C S F 1 R 抗体が、2週間毎に 3 m g / k g の用量で投与される、請求項 2 6 から 2 8 の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 3 3】

患者が膵臓がんを有し、並びに抗 C S F 1 R 抗体が、2週間毎に約 4 m g / k g の用量で投与され、かつ抗 P D - 1 抗体が、4週間毎に投与される、請求項 1 から 1 6 の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 3 4】

患者が膵臓がんを有し、並びに抗 C S F 1 R 抗体が、2週間毎に 4 m g / k g の用量で投与され、かつ抗 P D - 1 抗体が、4週間毎に投与される、請求項 1 から 1 6 の何れか一項に記載の医薬。 40

【請求項 3 5】

抗 C S F 1 R 抗体が、配列番号 5 3 の配列を含む重鎖と、配列番号 6 0 の配列を含む軽鎖とを含み、かつ抗 P D - 1 抗体が、ニボルマブである、請求項 1 から 3 4 の何れか一項に記載の医薬。

【請求項 3 6】

抗コロニー刺激因子 1 受容体（ C S F 1 R ）抗体と、抗プログラム細胞死 1 （ P D - 1 ）抗体とを含む、がんを治療するための組成物であって、 50

抗 C S F 1 R 抗体が、

- a) 配列番号 3 9 の配列を含む重鎖と、配列番号 4 6 の配列を含む軽鎖とを含む抗体；
- b) 配列番号 1 5 の配列を有する重鎖 (H C) C D R 1 、配列番号 1 6 の配列を有する H C C D R 2 、及び配列番号 1 7 の配列を有する H C C D R 3 を含む重鎖と、配列番号 1 8 の配列を有する軽鎖 (L C) C D R 1 、配列番号 1 9 の配列を有する L C C D R 2 、及び配列番号 2 0 の配列を有する L C C D R 3 を含む軽鎖とを含む抗体；及び
- c) 配列番号 5 3 の配列を含む重鎖と、配列番号 6 0 の配列を含む軽鎖とを含む抗体から選択され、かつ

抗 P D - 1 抗体が、

- a) ニボルマブの重鎖可変領域を含む重鎖、及びニボルマブの軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体；及び

b) ニボルマブの全ての重鎖 C D Rを含む重鎖、及びニボルマブの全ての軽鎖 C D Rを含む軽鎖を含む抗体から選択される、組成物。

【請求項 3 7】

抗コロニー刺激因子1受容体 (C S F 1 R) 抗体及び抗プログラム細胞死1 (P D - 1) 抗体とを含む、がんを治療するための組成物であって、

抗 C S F 1 R 抗体が：

- a) 配列番号 3 9 の配列を含む重鎖と、配列番号 4 6 の配列を含む軽鎖とを含む抗体；
- b) 配列番号 1 5 の配列を有する重鎖 (H C) C D R 1 、配列番号 1 6 の配列を有する H C C D R 2 、及び配列番号 1 7 の配列を有する H C C D R 3 を含む重鎖と、配列番号 1 8 の配列を有する軽鎖 (L C) C D R 1 、配列番号 1 9 の配列を有する L C C D R 2 、及び配列番号 2 0 の配列を有する L C C D R 3 を含む軽鎖とを含む抗体；及び
- c) 配列番号 5 3 の配列を含む重鎖と、配列番号 6 0 の配列を含む軽鎖とを含む抗体、から選択され、かつ

抗 P D - 1 抗体が、

- a) 配列番号 1 0 0 の配列を含む重鎖と、配列番号 1 0 2 の配列を含む軽鎖を含む抗体、

b) 配列番号 1 0 5 の配列を有する重鎖 (H C) C D R 1 、配列番号 1 0 7 の配列を有する H C C D R 2 、及び配列番号 1 0 9 の配列を有する H C C D R 3 を含む重鎖、並びに配列番号 1 1 2 の配列を有する軽鎖 (L C) C D R 1 、配列番号 1 1 4 の配列を有する L C C D R 2 、及び配列番号 1 1 6 の配列を有する L C C D R 3 を含む軽鎖、を含む抗体、及び

- c) 配列番号 1 0 0 及び 1 0 1 の配列を含む重鎖と、配列番号 1 0 2 及び 1 0 3 の配列を含む軽鎖とを含む抗体

から選択される、

組成物。

【請求項 3 8】

約 1 、約 2 、約 3 、又は約 4 m g / k g の用量の抗 C S F 1 R 抗体と、約 3 m g / k g 又は 2 4 0 m g の用量の抗 P D - 1 抗体とを提供する、請求項 3 6 又は 3 7 に記載の組成物。

【請求項 3 9】

約 3 m g / k g の用量の抗 P D - 1 抗体を提供する、請求項 3 8 に記載の組成物。

【請求項 4 0】

約 2 、約 3 、又は約 4 m g / k g の用量の抗 C S F 1 R 抗体を提供する、請求項 3 8 に記載の組成物。

【請求項 4 1】

約 4 m g / k g の用量の抗 C S F 1 R 抗体を提供する、請求項 4 0 に記載の組成物。

【請求項 4 2】

4 m g / k g の用量の抗 C S F 1 R 抗体を提供する、請求項 4 0 に記載の組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 4 3】

約 2 4 0 m g の用量の抗 P D - 1 抗体を提供する、請求項 3 6 又は 3 7 に記載の組成物。

【請求項 4 4】

約 2 、 約 3 、 又は約 4 m g / k g の用量の抗 C S F 1 R 抗体を提供する、請求項 4 3 に記載の組成物。

【請求項 4 5】

約 4 m g / k g の用量の抗 C S F 1 R 抗体を提供する、請求項 4 4 に記載の組成物。

【請求項 4 6】

4 m g / k g の用量の抗 C S F 1 R 抗体を提供する、請求項 4 4 に記載の組成物。 10

【請求項 4 7】

抗 C S F 1 R 抗体が、配列番号 5 3 の配列を含む重鎖と、配列番号 6 0 の配列を含む軽鎖とを含み、かつ抗 P D - 1 抗体が、ニボルマブである、請求項 3 6 から 4 6 の何れか一項に記載の組成物。

【請求項 4 8】

抗コロニー刺激因子1受容体 (C S F 1 R) 抗体を含む、抗プログラム細胞死1 (P D - 1) 抗体と組み合わせて対象におけるがんを治療するための医薬であって、

抗 C S F 1 R 抗体及び抗 P D - 1 抗体が、同時に又は順次に対象に投与され、

抗 C S F 1 R 抗体が :

- a) 配列番号 3 9 の配列を含む重鎖と、配列番号 4 6 の配列を含む軽鎖とを含む抗体 ; 20
- b) 配列番号 1 5 の配列を有する重鎖 (H C) C D R 1 、配列番号 1 6 の配列を有する H C C D R 2 、及び配列番号 1 7 の配列を有する H C C D R 3 を含む重鎖と、配列番号 1 8 の配列を有する軽鎖 (L C) C D R 1 、配列番号 1 9 の配列を有する L C C D R 2 、及び配列番号 2 0 の配列を有する L C C D R 3 を含む軽鎖とを含む抗体 ; 及び
- c) 配列番号 5 3 の配列を含む重鎖と、配列番号 6 0 の配列を含む軽鎖とを含む抗体、から選択され、かつ

抗 P D - 1 抗体が、

a) ニボルマブの重鎖可変領域を含む重鎖、及びニボルマブの軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体 ; 及び

b) ニボルマブの全ての重鎖 C D R を含む重鎖、及びニボルマブの全ての軽鎖 C D R を含む軽鎖を含む抗体 30

から選択される、医薬。

【請求項 4 9】

抗プログラム細胞死1 (P D - 1) 抗体を含む、抗コロニー刺激因子1受容体 (C S F 1 R) 抗体と組み合わせて対象におけるがんを治療するための医薬であって、

抗 C S F 1 R 抗体及び抗 P D - 1 抗体が、同時に又は順次に対象に投与され、

抗 C S F 1 R 抗体が :

- a) 配列番号 3 9 の配列を含む重鎖と、配列番号 4 6 の配列を含む軽鎖とを含む抗体 ;
- b) 配列番号 1 5 の配列を有する重鎖 (H C) C D R 1 、配列番号 1 6 の配列を有する H C C D R 2 、及び配列番号 1 7 の配列を有する H C C D R 3 を含む重鎖と、配列番号 1 8 の配列を有する軽鎖 (L C) C D R 1 、配列番号 1 9 の配列を有する L C C D R 2 、及び配列番号 2 0 の配列を有する L C C D R 3 を含む軽鎖とを含む抗体 ; 及び
- c) 配列番号 5 3 の配列を含む重鎖と、配列番号 6 0 の配列を含む軽鎖とを含む抗体、から選択され、かつ

抗 P D - 1 抗体が、

a) ニボルマブの重鎖可変領域を含む重鎖、及びニボルマブの軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体 ; 及び

b) ニボルマブの全ての重鎖 C D R を含む重鎖、及びニボルマブの全ての軽鎖 C D R を含む軽鎖を含む抗体

から選択される、医薬。 50

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

関連出願とのクロスリファレンス

本出願は、2014年10月29日に出願された米国仮特許出願第62/072035号、2015年5月5日に出願された同第62/157368号、及び2015年7月13日に出願された同第62/192025号の優先権の利益を主張し、これらは全てあらゆる目的でその全体が本明細書に出典明示により援用される。

【0002】

10

PD-1 / PD-L1 阻害剤と組み合わせた、コロニー刺激因子1受容体(CSF1R)に結合する抗体を用いてがんを治療する方法。

【背景技術】**【0003】**

コロニー刺激因子1受容体(本明細書ではCSF1Rと呼ばれる；当該技術分野ではFMS、FIM2、C-FMS、M-CSF受容体、及びCD115とも呼ばれる)は、チロシンキナーゼ活性を有する、N末端細胞外ドメイン(ECD)とC末端細胞内ドメインとを含む1回通過型膜貫通型受容体である。CSF1又はインターロイキン34リガンド(本明細書ではIL-34と呼ばれる；Linら、*Science* 320: 807-11 (2008))の、CSF1へのリガンド結合は、受容体二量体化、CSF1Rタンパク質チロシンキナーゼ活性の上方調節、CSF1Rチロシン残基のリン酸化、及び下流のシグナル伝達事象をもたらす。CSF1又はIL-34によるCSF1R活性化は、単球及びマクロファージ、並びに破骨細胞、樹状細胞、及びミクログリアなどの他の単球細胞系列の輸送、生存、増殖、及び分化をもたらす。

20

【0004】

多くの腫瘍細胞又は腫瘍間質細胞は、CSF1Rにより単球/マクロファージ細胞を活性化するCSF1を産生することがわかっている。腫瘍中のCSF1のレベルは、腫瘍中の腫瘍関連マクロファージ(TAM)のレベルと相關することが示されている。より高いレベルのTAMは、大多数のがんにおいてより悪い患者の予後と相關している。さらに、CSF1は、例えば、マウスにおけるヒト乳がん異種移植片中の腫瘍増殖及び転移への進行を促進することがわかっている。例えば、Paulusら、*Cancer Res.* 66: 4349-56 (2006)を参照されたい。さらに、CSF1Rは、骨転移における溶骨性骨破壊において役割を果たす。例えば、Ohnoら、*Mol. Cancer Ther.* 5: 2634-43 (2006)を参照されたい。TAMは、部分的には、免疫抑制サイトカインの放出及びT細胞阻害表面タンパク質の発現により抗腫瘍T細胞エフェクター機能を抑制することによって腫瘍増殖を促進する。

30

【0005】

がんにおける遺伝子変化は、抗腫瘍免疫を媒介することができる多様な抗原セットを提供する。T細胞受容体(TCR)による抗原認識は、活性化シグナルと阻害シグナルとの平衡によって調節されるT細胞応答を開始させる。阻害シグナル、又は「免疫チェックポイント」は、自己免疫を防止することによって正常組織において重要な役割を果たしている。免疫チェックポイントタンパク質の上方調節により、がんは抗腫瘍免疫を回避することができる。2つの免疫チェックポイントタンパク質、細胞傷害性Tリンパ球関連抗原4(CTLA-4)及びプログラム細胞死タンパク質1(PD-1)が、臨床がん免疫療法の焦点であった。抗CTLA-4抗体と抗PD-1抗体との組み合わせは、転移性メラノーマの治療及び他のがんの治療のためにこの組み合わせの使用の試験も進行中であるいくつかのさらなる臨床治験について認可されている。単剤療法としての使用のための抗PD-1抗体及び抗CTLA-4抗体はまた、多くの異なる型のがんのための治療として臨床治験において現在試験されている。PD-1のためのリガンドの1つであるPD-L1に結合する抗PD-L1抗体も、現在、臨床開発中である。

40

50

【 0 0 0 6 】

多くの腫瘍は、複数のチェックポイント分子を同時に発現することが多い。したがって、チェックポイントモジュレーターの組み合わせが、有効性の改善を目的とする臨床試験を受けている。抗 C T L A - 4 抗体（抗 C T L A - 4 A b）と抗 P D - 1 抗体（抗 P D - 1 A b）との組み合わせの初期の臨床結果は、抗 C T L A - 4 A bのみ、又は従来のコントロールと比較して、転移性メラノーマの全奏効率の改善、完全奏効率の増大、並びに全生存率を示した。

【 0 0 0 7 】

本明細書に記載されるように、抗 C S F 1 R 抗体と組み合わせた抗 P D - 1 抗体の有意な抗腫瘍活性は、臨床治験において示されている。

10

【 発明の概要 】**【 0 0 0 8 】**

一部の実施態様では、抗 C S F 1 R 抗体と P D - 1 / P D - L 1 阻害剤とを対象に投与することを含む、対象におけるがんを治療する方法が提供される。一部の実施態様では、P D - 1 / P D - L 1 阻害剤は、抗体である。一部の実施態様では、P D - 1 / P D - L 1 阻害剤は、抗 P D - 1 抗体である。一部の実施態様では、抗 P D - 1 抗体は、ニボルマブ及びペンプロリズマブから選択される抗体の重鎖及び軽鎖 C D R を含む。一部の実施態様では、抗 P D - 1 抗体は、ニボルマブ及びペンプロリズマブから選択される抗体の重鎖及び軽鎖可変領域を含む。一部の実施態様では、抗 P D - 1 抗体は、ニボルマブ及びペンプロリズマブから選択される。一部の実施態様では、P D - 1 / P D - L 1 阻害剤は、抗 P D - L 1 抗体である。一部の実施態様では、抗 P D - L 1 抗体は、B M S - 9 3 6 5 5 9、M P D L 3 2 8 0 A、M E D I 4 7 3 6、及びM S B 0 0 1 0 7 1 8 C から選択される抗体の重鎖及び軽鎖 C D R を含む。一部の実施態様では、抗 P D - L 1 抗体は、B M S - 9 3 6 5 5 9、M P D L 3 2 8 0 A、M E D I 4 7 3 6、及びM S B 0 0 1 0 7 1 8 C から選択される抗体の重鎖及び軽鎖可変領域を含む。一部の実施態様では、抗 P D - L 1 抗体は、B M S - 9 3 6 5 5 9、M P D L 3 2 8 0 A、M E D I 4 7 3 6、及びM S B 0 0 1 0 7 1 8 C から選択される。一部の実施態様では、P D - 1 / P D - L 1 阻害剤は、融合タンパク質である。一部の実施態様では、融合タンパク質は、A M P - 2 2 4 である。

20

【 0 0 0 9 】

30

一部の実施態様では、抗 C S F 1 R 抗体と P D - 1 / P D - L 1 阻害剤は、同時に、又は連続的に投与される。一部の実施態様では、抗 C S F 1 R 抗体と P D - 1 / P D - L 1 阻害剤は、同時に投与される。一部の実施態様では、1又は複数の用量の P D - 1 / P D - L 1 阻害剤は、抗 C S F 1 R 抗体を投与する前に投与される。一部の実施態様では、対象は、抗 C S F 1 R 抗体の投与の前に P D - 1 / P D - L 1 阻害剤療法の完全な過程を受けている。一部の実施態様では、抗 C S F 1 R 抗体は、P D - 1 / P D - L 1 阻害剤療法の第2の過程中に投与される。一部の実施態様では、対象は、抗 C S F 1 R 抗体の投与の前に少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、又は少なくとも4の用量の P D - 1 / P D - L 1 阻害剤を受けている。一部の実施態様では、少なくとも1の用量の P D - 1 / P D - L 1 阻害剤が抗 C S F 1 R 阻害剤と同時に投与される。一部の実施態様では、1又は複数の用量の抗 C S F 1 R 抗体が P D - 1 / P D - L 1 阻害剤を投与する前に投与される。一部の実施態様では、対象は、P D - 1 / P D - L 1 阻害剤の投与の前に少なくとも2、少なくとも3、又は少なくとも4の用量の抗 C S F 1 R 抗体を受けている。一部の実施態様では、少なくとも1の用量の抗 C S F 1 R 抗体が P D - 1 / P D - L 1 阻害剤と同時に投与される。一部の実施態様では、2つの薬物は同じ日に投与される。一部の実施態様では、薬物は、投与の前に一緒に混合され、かくして、混合物として投与される。例えば、一部の実施態様では、薬物を同じバイアル中に包装及び保存する（すなわち、固定用量製剤）か、又はあるいは、それぞれの別々の薬物を含有するバイアルを、投与の直前に一緒に混合してもよい。様々な実施態様においては、薬物を、限定されるものではないが、経口、動脈内、非経口、鼻腔内、静脈内、筋肉内、心内、脳室内、気管内、頸側、直腸

40

50

、腹腔内、皮内、局所、経皮、及び髄腔内などの様々な経路により、又はさもなければ、埋込み若しくは吸入によりインビボで投与することができる。

【 0 0 1 0 】

一部の実施態様では、抗 C S F 1 R 抗体は、約 0 . 1 、約 0 . 3 、約 0 . 5 、約 1 、約 2 、約 3 、約 4 、約 5 、又は 1 0 m g / k g の用量で投与される。一部の実施態様では、P D - 1 / P D - L 1 阻害剤は、例えば、約 0 . 1 、約 0 . 3 、約 0 . 5 、約 1 、約 2 、約 3 、約 4 、約 5 、又は約 1 0 m g / k g の用量などの約 0 . 1 - 1 0 m g / k g の用量で投与される。一部の実施態様では、抗 C S F 1 R 抗体と P D - 1 / P D - L 1 阻害剤は、例えば、2 週毎に約 1 回など、1 、 2 、 3 、 4 又は 5 週に約 1 回、上記用量の 1 つで投与される。

10

【 0 0 1 1 】

ある特定の実施態様では、第 1 の用量は治療用量であり、第 2 の用量は治療用量である。他の実施態様では、第 1 の用量は治療量以下の用量であり、第 2 の用量は治療用量である。一部の実施態様では、第 1 の用量は、少なくとも約 8 0 m g から少なくとも約 8 0 0 m g 又は少なくとも約 0 . 1 m g / k g 体重から少なくとも約 1 0 . 0 m g / k g 体重の範囲の用量で投与される。一部の実施態様では、第 2 の用量は、少なくとも約 8 0 m g から少なくとも約 8 0 0 m g 又は少なくとも約 0 . 1 m g / k g 体重から少なくとも約 1 0 . 0 m g / k g 体重の範囲の用量で投与される。1 つの特定の実施態様では、第 1 の用量は、約 2 週毎に 1 回、少なくとも約 3 m g / k g 体重又は 2 4 0 m g の用量で投与される。

20

【 0 0 1 2 】

一部の実施態様では、対象は、少なくとも 2 の用量、少なくとも 3 の用量、少なくとも 4 の用量、少なくとも 5 の用量、少なくとも 6 の用量、少なくとも 7 の用量、少なくとも 8 の用量、少なくとも 9 の用量、少なくとも 1 0 の用量、少なくとも 1 2 の用量、少なくとも 2 0 の用量で投与される。

【 0 0 1 3 】

一部の実施態様では、第 1 の用量は、フラット用量又は体重ベースの用量である。他の実施態様では、第 2 の用量は、フラット用量又は体重ベースの用量である。

【 0 0 1 4 】

一部の実施態様では、がんは、非小細胞肺がん、メラノーマ、頭頸部の扁平上皮癌、卵巣がん、臍臓がん、腎細胞癌、肝細胞癌、膀胱がん、及び子宮内膜がんから選択される。一部の実施態様では、がんは、中枢神経系の新生物である。一部の実施態様では、中枢神経系の新生物は、悪性神経膠腫又は膠芽細胞腫である。一部の実施態様では、がんは、外科手術、化学療法、放射線療法、又はその組み合わせから選択される療法後に再発性又は進行性である。一部の実施態様では、患者は、特定のがんに関して以下の定義のセクションで定義されるような、ステージ I I I 又はステージ I V のがんを有する。一部の実施態様では、患者のがんは転移性である。一部の実施態様では、対象は、P D - 1 / P D - L 1 阻害剤の不十分な応答者であるか、又は P D - 1 / P D - L 1 阻害剤を用いる以前の治療に対して不応性である。一部の実施態様では、対象は P D - 1 / P D - L 1 阻害剤療法を以前に受けており、他の実施態様では、対象は P D - 1 / P D - L 1 阻害剤療法を以前に受けていない。一部の実施態様では、患者は、化学療法、放射線療法、又は外科手術のうちの 1 つ又は複数を以前に受けており、一部のそのような実施態様では、患者は、そのような以前の治療にも拘わらず腫瘍進行を実証している。一部の実施態様では、抗 C S F 1 R 抗体及び P D - 1 / P D - L 1 阻害剤の投与は、抗 C S F 1 R 抗体又は P D - 1 / P D - L 1 阻害剤のみの投与と比較して、がんのマウス異種移植モデルにおいて比較される腫瘍増殖、重量、及び / 又は体積に対する相乗効果をもたらす。

30

40

【 0 0 1 5 】

方法の一部の実施態様では、非小細胞肺がん (N S C L C) を有する患者が、抗 C S F 1 R 抗体 (例えば、H u A B 1 の重鎖及び軽鎖 C D R を含む抗体などの、本明細書に記載される抗 C S F 1 R 抗体) と、P D - 1 / P D - L 1 阻害剤 (例えば、ニボルマブ若しく

50

はペンプロリズマブの重鎖及び軽鎖 C D R を含む抗 P D - 1 抗体又は A M P - 2 2 4 若しくは A U R - 0 1 2 などの P D - 1 / P D - L 1 阻害剤融合タンパク質若しくはペプチド)とを用いて治療される。一部のそのような実施態様では、患者は、ステージ I I I B 若しくは I V の疾患を有する、及び / 又は進行した疾患若しくは転移性疾患のためのプラチナ併用ベース若しくは他の化学療法レジメンの間及び / 若しくは後に疾患進行若しくは再発を示した。一部の実施態様では、患者は P D - 1 / P D - L 1 阻害剤に以前に曝露されておらず、他の実施態様では、患者は P D - 1 / P D - L 1 阻害剤治療に対して不応性である。一部の実施態様では、抗 C S F 1 R 抗体は、約 0 . 1 、約 0 . 3 、約 0 . 5 、約 1 、約 2 、約 3 、約 4 、約 5 又は約 1 0 m g / k g の用量で投与される。一部の実施態様では、 P D - 1 / P D - L 1 阻害剤は、例えば、約 0 . 1 、約 0 . 3 、約 0 . 5 、約 1 、約 2 、約 3 、約 4 、約 5 又は約 1 0 m g / k g などの、 0 . 1 - 1 0 m g / k g の用量で投与される。¹⁰ 一部の実施態様では、抗 C S F 1 R 抗体と P D - 1 / P D - L 1 阻害剤は、例えば、2週毎に約 1 回などの、 1 、 2 、 3 、 4 又は 5 週に 1 回、上記の用量の 1 つで投与される。一部の実施態様では、抗 C S F 1 R 抗体と P D - 1 / P D - L 1 阻害剤の投与は、抗 C S F 1 R 抗体又は P D - 1 / P D - L 1 阻害剤のみの投与と比較して、 N S C L C のマウス異種移植モデルにおいて比較される腫瘍増殖、重量、及び / 又は体積に対する相乗効果をもたらす。

【 0 0 1 6 】

方法の一部の実施態様では、メラノーマが、抗 C S F 1 R 抗体（例えば、 H u A B 1 の重鎖及び軽鎖 C D R を含む抗体などの、本明細書に記載される抗 C S F 1 R 抗体）と、 P D - 1 / P D - L 1 阻害剤（例えば、ニボルマブ若しくはペンプロリズマブの重鎖及び軽鎖 C D R を含む抗 P D - 1 抗体又は A M P - 2 2 4 若しくは A U R - 0 1 2 などの P D - 1 / P D - L 1 阻害剤融合タンパク質若しくはペプチド）とを用いて治療される。一部のそのような実施態様では、患者は、ステージ I I I 又は I V のメラノーマを有する。一部の実施態様では、患者は、少なくとも 1 つの B R A F 阻害剤を用いる治療の間若しくは後に疾患進行を示した、又は B R A F 野生型である。一部の実施態様では、患者は、 P D - 1 / P D - L 1 阻害剤に以前に曝露されておらず、他の実施態様では、患者は P D - 1 / P D - L 1 阻害剤治療に対して不応性である。一部の実施態様では、抗 C S F 1 R 抗体は、約 0 . 1 、約 0 . 3 、約 0 . 5 、約 1 、約 2 、約 3 、約 4 、約 5 又は約 1 0 m g / k g の用量で投与される。²⁰ 一部の実施態様では、 P D - 1 / P D - L 1 阻害剤は、例えば、約 0 . 1 、約 0 . 3 、約 0 . 5 、約 1 、約 2 、約 3 、約 4 、約 5 又は約 1 0 m g / k g などの、 0 . 1 - 1 0 m g / k g の用量で投与される。一部の実施態様では、抗 C S F 1 R 抗体と P D - 1 / P D - L 1 阻害剤は、例えば、2週毎に約 1 回などの、 1 、 2 、 3 、 4 又は 5 週に 1 回、上記の用量の 1 つで投与される。一部の実施態様では、抗 C S F 1 R 抗体と P D - 1 / P D - L 1 阻害剤の投与は、抗 C S F 1 R 抗体又は P D - 1 / P D - L 1 阻害剤のみの投与と比較して、メラノーマのマウス異種移植モデルにおいて比較される腫瘍増殖、重量、及び / 又は体積に対する相乗効果をもたらす。³⁰

【 0 0 1 7 】

方法の一部の実施態様では、頭頸部の扁平上皮癌 (S S C H N) が、抗 C S F 1 R 抗体（例えば、 H u A B 1 の重鎖及び軽鎖 C D R を含む抗体などの、本明細書に記載される抗 C S F 1 R 抗体）と、 P D - 1 / P D - L 1 阻害剤（例えば、ニボルマブ若しくはペンプロリズマブの重鎖及び軽鎖 C D R を含む抗 P D - 1 抗体又は A M P - 2 2 4 若しくは A U R - 0 1 2 などの P D - 1 / P D - L 1 阻害剤融合タンパク質若しくはペプチド）とを用いて治療される。一部のそのような実施態様では、患者は、ステージ I I I 又は I V の S S C H N を有するか、又は再発性若しくは転移性 S S C H N を有する。一部の実施態様では、患者は、白金療法などの化学療法を以前に受けているが、腫瘍進行又は再発を示した。一部の実施態様では、患者は、場合により、白金療法と共に、放射線療法を以前に受けているが、腫瘍進行又は再発を示した。一部の実施態様では、患者は、 P D - 1 / P D - L 1 阻害剤に以前に曝露されておらず、他の実施態様では、患者は P D - 1 / P D - L 1 阻害剤治療に対して不応性である。一部の実施態様では、抗 C S F 1 R 抗体は、約 0 . 1 ⁴⁰ 50

、約0.3、約0.5、約1、約2、約3、約4、約5又は約10mg/kgの用量で投与される。一部の実施態様では、PD-1/PD-L1阻害剤は、例えば、約0.1、約0.3、約0.5、約1、約2、約3、約4、約5又は約10mg/kgなどの、0.1-10mg/kgの用量で投与される。一部の実施態様では、抗CSF1R抗体とPD-1/PD-L1阻害剤は、例えば、2週毎に約1回などの、1、2、3、4又は5週に1回、上記の用量の1つで投与される。一部の実施態様では、抗CSF1R抗体とPD-1/PD-L1阻害剤の投与は、抗CSF1R抗体又はPD-1/PD-L1阻害剤のみの投与と比較して、扁平上皮癌のマウス異種移植モデルにおいて比較される腫瘍増殖、重量、及び/又は体積に対する相乗効果をもたらす。

【0018】

10

方法の一部の実施態様では、膵臓がんが、抗CSF1R抗体（例えば、HuAB1の重鎖及び軽鎖CDRを含む抗体などの、本明細書に記載される抗CSF1R抗体）と、PD-1/PD-L1阻害剤（例えば、ニボルマブ若しくはペンプロリズマブの重鎖及び軽鎖CDRを含む抗PD-1抗体又はAMP-224若しくはAUR-012などのPD-1/PD-L1阻害剤融合タンパク質若しくはペプチド）とを用いて治療される。一部の実施態様では、患者は、限局性又は転移性の膵臓腺癌を実証した。一部の実施態様では、患者は、外科手術及び/又は放射線療法を以前に受けていてもよい。一部の実施態様では、患者は、PD-1/PD-L1阻害剤に以前に曝露されておらず、他の実施態様では、患者はPD-1/PD-L1阻害剤治療に対して不応性である。一部の実施態様では、抗CSF1R抗体は、0.1、0.3、1、2、3、又は4mg/kgの用量で投与される。一部の実施態様では、PD-1/PD-L1阻害剤は、例えば、1、2、3、4、又は5mg/kgなどの、0.5-10mg/kgの用量で投与される。一部の実施態様では、抗CSF1R抗体とPD-1/PD-L1阻害剤は、例えば、2週毎に1回などの、1、2、3、4又は5週に1回、上記の用量の1つで投与される。方法の一部の実施態様では、結腸直腸がんが、抗CSF1R抗体（例えば、HuAB1の重鎖及び軽鎖CDRを含む抗体などの、本明細書に記載される抗CSF1R抗体）と、PD-1/PD-L1阻害剤（例えば、ニボルマブ若しくはペンプロリズマブの重鎖及び軽鎖CDRを含む抗PD-1抗体又はAMP-224若しくはAUR-012などのPD-1/PD-L1阻害剤融合タンパク質若しくはペプチド）とを用いて治療される。一部の実施態様では、患者は、結腸又は直腸の腺癌を有する。一部の実施態様では、患者は、転移性結腸直腸がんを有する。一部の実施態様では、患者は、フルオロピリミジン、オキサリプラチン、イリノテカン、ベバシズマブ、セツキシマブ、又はパニツムマブのうちの1つ又は複数を用いる以前の治療にも拘わらず、転移性結腸直腸がんを有する。一部の実施態様では、患者は、PD-1/PD-L1阻害剤に以前に曝露されておらず、他の実施態様では、患者はPD-1/PD-L1阻害剤治療に対して不応性である。一部の実施態様では、抗CSF1R抗体は、約0.1、約0.3、約0.5、約1、約2、約3、約4、約5又は約10mg/kgの用量で投与される。一部の実施態様では、PD-1/PD-L1阻害剤は、例えば、約0.1、約0.3、約0.5、約1、約2、約3、約4、約5又は約10mg/kgなどの、0.1-10mg/kgの用量で投与される。一部の実施態様では、抗CSF1R抗体とPD-1/PD-L1阻害剤は、例えば、2週毎に約1回などの、1、2、3、4又は5週に1回、上記の用量の1つで投与される。一部の実施態様では、抗CSF1R抗体とPD-1/PD-L1阻害剤の投与は、抗CSF1R抗体又はPD-1/PD-L1阻害剤のみの投与と比較して、膵臓がんのマウス異種移植モデル（KRas^{G12D}/Ink4a^{-/-}マウス膵管腺癌（PDAC）細胞を含むモデルなど）において比較される腫瘍増殖、重量、及び/又は体積に対する相乗効果をもたらす。

【0019】

40

方法の一部の実施態様では、悪性神経膠腫（例えば、膠芽細胞腫又は神経膠肉腫）が、抗CSF1R抗体（例えば、HuAB1の重鎖及び軽鎖CDRを含む抗体などの、本明細書に記載される抗CSF1R抗体）と、PD-1/PD-L1阻害剤（例えば、ニボルマブ若しくはペンプロリズマブの重鎖及び軽鎖CDRを含む抗PD-1抗体又はAMP-2

50

24若しくはA U R - 0 1 2などのP D - 1 / P D - L 1阻害剤融合タンパク質若しくはペプチド)とを用いて治療される。一部の実施態様では、患者は、外科手術、放射線療法、及び/又はテモゾロミドで以前に治療されている。一部の実施態様では、患者は、グレードI Vの悪性神経膠腫を有する。一部の実施態様では、患者は、P D - 1 / P D - L 1阻害剤に以前に曝露されておらず、他の実施態様では、患者はP D - 1 / P D - L 1阻害剤治療に対して不応性である。一部の実施態様では、抗C S F 1 R抗体は、約0 . 1、約0 . 3、約0 . 5、約1、約2、約3、約4、約5又は約10m g / k gの用量で投与される。一部の実施態様では、P D - 1 / P D - L 1阻害剤は、例えば、約0 . 1、約0 . 3、約0 . 5、約1、約2、約3、約4、約5又は約10m g / k gなどの、0 . 1 - 10m g / k gの用量で投与される。一部の実施態様では、抗C S F 1 R抗体とP D - 1 / P D - L 1阻害剤は、例えば、2週毎に約1回などの、1、2、3、4又は5週に1回、上記の用量の1つで投与される。一部の実施態様では、抗C S F 1 R抗体とP D - 1 / P D - L 1阻害剤の投与は、抗C S F 1 R抗体又はP D - 1 / P D - L 1阻害剤のみの投与と比較して、神経膠腫のマウス異種移植モデルにおいて比較される腫瘍増殖、重量、及び/又は体積に対する相乗効果をもたらす。

【0020】

一部の実施態様では、方法は、1又は複数のさらなる抗がん剤を投与することをさらに含む。ある特定の実施態様では、抗がん剤は、C T L A - 4に特異的に結合し、C T L A - 4活性を阻害する抗体又はその抗原結合部分(「抗C T L A - 4抗体又はその抗原結合部分」)、化学療法、プラチナベースの併用化学療法、チロシンキナーゼ阻害剤、抗V E G F阻害剤、インドールアミン-ピロール2 , 3 -ジオキシゲナーゼ(I D O)阻害剤、又はその任意の組み合わせからなる群から選択される。一実施態様では、抗がん剤は、イピリムマブである。

【0021】

一部の実施態様では、抗C S F 1 R抗体と、P D - 1 / P D - L 1阻害剤とを含む組成物が提供される。一部の実施態様では、P D - 1 / P D - L 1阻害剤は抗体である。一部の実施態様では、P D - 1 / P D - L 1阻害剤は、抗P D - 1抗体である。一部の実施態様では、抗P D - 1抗体は、ニボルマブ及びベンプロリズマブから選択される抗体の重鎖及び軽鎖CD Rを含む。一部の実施態様では、抗P D - 1抗体は、ニボルマブ及びベンプロリズマブから選択される抗体の重鎖及び軽鎖可変領域を含む。一部の実施態様では、抗P D - 1抗体は、ニボルマブ及びベンプロリズマブから選択される。一部の実施態様では、P D - 1 / P D - L 1阻害剤は、抗P D - L 1抗体である。一部の実施態様では、抗P D - L 1抗体は、B M S - 9 3 6 5 5 9、M P D L 3 2 8 0 A、M E D I 4 7 3 6、及びM S B 0 0 1 0 7 1 8 Cから選択される抗体の重鎖及び軽鎖CD Rを含む。一部の実施態様では、抗P D - 1抗体は、B M S - 9 3 6 5 5 9、M P D L 3 2 8 0 A、M E D I 4 7 3 6、及びM S B 0 0 1 0 7 1 8 Cから選択される抗体の重鎖及び軽鎖可変領域を含む。一部の実施態様では、抗P D - 1抗体は、B M S - 9 3 6 5 5 9、M P D L 3 2 8 0 A、M E D I 4 7 3 6、及びM S B 0 0 1 0 7 1 8 Cから選択される。一部の実施態様では、P D - 1 / P D - L 1阻害剤は、融合タンパク質である。一部の実施態様では、融合タンパク質は、A M P - 2 2 4である。

【0022】

本明細書に記載の組成物又は方法の何れかにおいて、抗C S F 1 R抗体の抗体重鎖及び/又は抗体軽鎖は、以下に記載される構造を有してもよい。

【0023】

本明細書に記載の組成物又は方法の何れかにおいて、抗C S F 1 R抗体重鎖は、配列番号9、11、13、及び39 - 45から選択される配列と少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%、又は100%同一である配列を含んでもよい。本明細書に記載の方法の何れかにおいて、抗C S F 1 R抗体軽鎖は、配列番号10、12、14、及び46 - 52から選択される配列と少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%、又は100%同一である配列を含んでもよい

。本明細書に記載の組成物又は方法の何れかにおいて、抗 C S F 1 R 抗体重鎖は、配列番号 9、 11、 13、 及び 39 - 45 から選択される配列と少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 99%、又は 100% 同一である配列を含んでもよく、抗 C S F 1 R 抗体軽鎖は、配列番号 10、 12、 14、 及び 46 - 52 から選択される配列と少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 99%、又は 100% 同一である配列を含んでもよい。

【 0024 】

本明細書に記載の組成物又は方法の何れかにおいて、抗 C S F 1 R 抗体 H C C D R 1、 H C C D R 2、 及び H C C D R 3 は、(a) 配列番号 15、 16、 及び 17；(b) 配列番号 21、 22、 及び 23；並びに(c) 配列番号 27、 28、 及び 29 から選択される配列セットを含んでもよい。本明細書に記載の組成物又は方法の何れかにおいて、抗 C S F 1 R 抗体 L C C D R 1、 L C C D R 2、 及び L C C D R 3 は、(a) 配列番号 18、 19、 及び 20；(b) 配列番号 24、 25、 及び 26；並びに(c) 配列番号 30、 31、 及び 32 から選択される配列セットを含んでもよい。
10

【 0025 】

本明細書に記載の組成物又は方法の何れかにおいて、抗 C S F 1 R 抗体重鎖は、 H C C D R 1、 H C C D R 2、 及び H C C D R 3 が(a) 配列番号 15、 16、 及び 17；(b) 配列番号 21、 22、 及び 23；並びに(c) 配列番号 27、 28、 及び 29 から選択される配列セットを含む H C C D R 1、 H C C D R 2、 及び H C C D R 3 を含んでもよく、軽鎖は、 L C C D R 1、 L C C D R 2、 及び L C C D R 3 が(a) 配列番号 18、 19、 及び 20；(b) 配列番号 24、 25、 及び 26；並びに(c) 配列番号 30、 31、 及び 32 から選択される配列セットを含む L C C D R 1、 L C C D R 2、 及び L C C D R 3 を含んでもよい。
20

【 0026 】

本明細書に記載の組成物又は方法の何れかにおいて、抗 C S F 1 R 抗体は、(a) 配列番号 9 と少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 99%、又は 100% 同一である配列を含む重鎖及び配列番号 10 と少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 99%、又は 100% 同一である配列を含む軽鎖；(b) 配列番号 11 と少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 99%、又は 100% 同一である配列を含む重鎖及び配列番号 12 と少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 99%、又は 100% 同一である配列を含む軽鎖；(c) 配列番号 13 と少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 99%、又は 100% 同一である配列を含む重鎖及び配列番号 14 と少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 99%、又は 100% 同一である配列を含む軽鎖；(d) 配列番号 39 と少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 99%、又は 100% 同一である配列を含む重鎖及び配列番号 46 と少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 99%、又は 100% 同一である配列を含む軽鎖；(e) 配列番号 40 と少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 99%、又は 100% 同一である配列を含む重鎖及び配列番号 46 と少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 99%、又は 100% 同一である配列を含む軽鎖；(f) 配列番号 41 と少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 99%、又は 100% 同一である配列を含む重鎖及び配列番号 46 と少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 99%、又は 100% 同一である配列を含む軽鎖；(g) 配列番号 39 と少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 99%、又は 100% 同一である配列を含む重鎖及び配列番号 47 と少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 99%、又は 100% 同一である配列を含む軽鎖；(h) 配列番号 40 と少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 99%、又は 100% 同一である配列を含む重鎖及び配列番号 47 と少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 99%、又は 100% 同一である配列を含む軽鎖；(i) 配列番号 41 と少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 99%、又は 100% 同一である配列を含む重鎖及び配列番号 47 と少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 99%、又は 100% 同一である配列を含む軽鎖；(j) 配列番号 42 と少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 99%、又は 100% 同一である配列を含む軽鎖；並びに(j) 配列番号 42 と少なく
30
40
50

とも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 99%、又は 100% 同一である配列を含む重鎖及び配列番号 48 と少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 99%、又は 100% 同一である配列を含む軽鎖；(k) 配列番号 42 と少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 99%、又は 100% 同一である配列を含む重鎖及び配列番号 49 と少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 99%、又は 100% 同一である配列を含む軽鎖；(l) 配列番号 42 と少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 99%、又は 100% 同一である配列を含む重鎖及び配列番号 50 と少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 99%、又は 100% 同一である配列を含む軽鎖；(m) 配列番号 43 と少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 99%、又は 100% 同一である配列を含む重鎖及び配列番号 48 と少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 99%、又は 100% 同一である配列を含む軽鎖；(n) 配列番号 43 と少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 99%、又は 100% 同一である配列を含む重鎖及び配列番号 49 と少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 99%、又は 100% 同一である配列を含む軽鎖；(o) 配列番号 43 と少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 99%、又は 100% 同一である配列を含む重鎖及び配列番号 50 と少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 99%、又は 100% 同一である配列を含む軽鎖；(p) 配列番号 44 と少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 99%、又は 100% 同一である配列を含む重鎖及び配列番号 51 と少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 99%、又は 100% 同一である配列を含む軽鎖；(q) 配列番号 44 と少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 99%、又は 100% 同一である配列を含む重鎖及び配列番号 52 と少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 99%、又は 100% 同一である配列を含む軽鎖；(r) 配列番号 45 と少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 99%、又は 100% 同一である配列を含む重鎖及び配列番号 51 と少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 99%、又は 100% 同一である配列を含む軽鎖；又は(s) 配列番号 45 と少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 99%、又は 100% 同一である配列を含む重鎖及び配列番号 52 と少なくとも 95%、少なくとも 97%、少なくとも 99%、又は 100% 同一である配列を含む軽鎖を含んでもよい。

【0027】

本明細書に記載の組成物又は方法の何れかにおいて、抗 C S F 1 R 抗体は、(a) 配列番号 15 の配列を有する重鎖 (H C) C D R 1、配列番号 16 の配列を有する H C C D R 2、及び配列番号 17 の配列を有する H C C D R 3 を含む重鎖と、配列番号 18 の配列を有する軽鎖 (L C) C D R 1、配列番号 19 の配列を有する L C C D R 2、及び配列番号 20 の配列を有する L C C D R 3 を含む軽鎖；(b) 配列番号 21 の配列を有する重鎖 (H C) C D R 1、配列番号 22 の配列を有する H C C D R 2、及び配列番号 23 の配列を有する H C C D R 3 を含む重鎖と、配列番号 24 の配列を有する軽鎖 (L C) C D R 1、配列番号 25 の配列を有する L C C D R 2、及び配列番号 26 の配列を有する L C C D R 3 を含む軽鎖；又は(c) 配列番号 27 の配列を有する重鎖 (H C) C D R 1、配列番号 28 の配列を有する H C C D R 2、及び配列番号 29 の配列を有する H C C D R 3 を含む重鎖と、配列番号 30 の配列を有する軽鎖 (L C) C D R 1、配列番号 31 の配列を有する L C C D R 2、及び配列番号 32 の配列を有する L C C D R 3 を含む軽鎖を含んでもよい。

【0028】

本明細書に記載の組成物又は方法の何れかにおいて、抗 C S F 1 R 抗体は、(a) 配列番号 53 の配列を含む重鎖及び配列番号 60 の配列を含む軽鎖；(b) 配列番号 53 の配列を含む重鎖及び配列番号 61 の配列を含む軽鎖；又は(c) 配列番号 58 の配列を含む重鎖及び配列番号 65 の配列を含む軽鎖を含んでもよい。一部の実施態様では、抗体は、(a) 配列番号 53 の配列からなる重鎖及び配列番号 60 の配列からなる軽鎖；(b) 配列番号 53 の配列からなる重鎖及び配列番号 61 の配列からなる軽鎖；又は(c) 配列番号 58 の配列からなる重鎖及び配列番号 65 の配列からなる軽鎖を含む、重鎖及び軽鎖を

10

20

30

40

50

含む。

【0029】

本明細書に記載の組成物又は方法の何れかにおいて、抗CSF1R抗体は、ヒトCSF1Rに結合する、及び／又はカニクイザルCSF1Rに結合してもよい。本明細書に記載の組成物又は方法の何れかにおいて、抗CSF1R抗体は、CSF1Rへのリガンド結合をブロックしてもよい。本明細書に記載の組成物又は方法の何れかにおいて、抗CSF1R抗体は、CSF1及びIL-34の、CSF1Rへの結合をブロックしてもよい。本明細書に記載の組成物又は方法の何れかにおいて、抗CSF1R抗体は、CSF1とIL-34の両方の、CSF1Rへの結合をブロックしてもよい。本明細書に記載の組成物又は方法の何れかにおいて、抗CSF1R抗体は、リガンド誘導性CSF1Rリン酸化を阻害してもよい。本明細書に記載の組成物又は方法の何れかにおいて、抗CSF1R抗体は、CSF1及び／又はIL-34誘導性CSF1Rリン酸化を阻害してもよい。本明細書に記載の組成物又は方法の何れかにおいて、抗CSF1R抗体は、1nM未満の親和性(K_D)でヒトCSF1Rに結合してもよい。本明細書に記載の組成物又は方法の何れかにおいて、抗CSF1R抗体は、CSF1又はIL-34の存在下で単球の増殖及び／又は生存応答を阻害してもよい。
10

【0030】

本明細書に記載の組成物又は方法の何れかにおいて、PD-1／PD-L1阻害剤は、以下の構造を有する、抗PD-1抗体などの抗体であってもよい。

【0031】

本明細書に記載の組成物又は方法の何れかにおいて、PD-1／PD-L1阻害剤は、配列番号100及び101から選択される配列と少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%、又は100%同一である配列を含んでもよい抗体重鎖を有する抗体であってもよい。本明細書に記載の組成物又は方法の何れかにおいて、PD-1／PD-L1阻害剤は、配列番号102及び103から選択される配列と少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%、又は100%同一である配列を含む抗体軽鎖を有する抗体であってもよい。
20

【0032】

本明細書に記載の組成物又は方法の何れかにおいて、PD-1／PD-L1阻害剤は、配列番号105、107、及び109から選択される配列セットを含む重鎖(HC)CDR1、HC CDR2、及びHC CDR3を有する抗体であってもよい。本明細書に記載の組成物又は方法の何れかにおいて、PD-1／PD-L1阻害剤は、配列番号112、114、及び116から選択される配列セットを含んでもよい軽鎖(LC)CDR1、LC CDR2、及びLC CDR3を有する抗体であってもよい。
30

【0033】

本明細書に記載の組成物又は方法の何れかにおいて、PD-1／PD-L1阻害剤は、(a)配列番号100と少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%、若しくは100%同一である可変領域配列を含む重鎖及び配列番号102と少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%、若しくは100%同一である可変領域配列を含む軽鎖；(b)配列番号101と少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%、若しくは100%同一である定常領域配列を含む重鎖及び配列番号103と少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%、若しくは100%同一である定常領域配列を含む軽鎖；(c)配列番号100と少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%、若しくは100%同一である可変領域配列を含む重鎖及び配列番号102と少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%、若しくは100%同一である可変領域配列を含む軽鎖；並びに／又は(d)配列番号101と少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%、若しくは100%同一である定常領域配列を含む重鎖及び配列番号103と少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも99%、若しくは100%同一である定常領域配列を含む軽鎖を含む抗体であってもよい。
40

【0034】

50

本明細書に記載の組成物又は方法の何れかにおいて、PD - 1 / PD - L1 阻害剤は、配列番号 105 の配列を有する重鎖 (HC) CDR1、配列番号 107 の配列を有する HC CDR2、及び配列番号 109 の配列を有する HC CDR3 を含む重鎖と、配列番号 112 の配列を有する軽鎖 (LC) CDR1、配列番号 114 の配列を有する LC CDR2、及び配列番号 116 の配列を有する LC CDR3 を含む軽鎖とを含む抗体であってもよい。本明細書に記載の組成物又は方法の何れかにおいて、PD - 1 / PD - L1 阻害剤は、配列番号 104 の配列を有する重鎖 (HC) FR1、配列番号 106 の配列を有する HC FR2、配列番号 108 の配列を有する HC FR3、及び配列番号 110 の配列を有する HC FR4 を含む重鎖；並びに / 又は配列番号 111 の配列を有する軽鎖 (LC) FR1、配列番号 113 の配列を有する LC FR2、配列番号 115 の配列を有する LC FR3、及び配列番号 117 の配列を有する LC FR4 を含む軽鎖を含む抗体であってもよい。
10

【0035】

本明細書に記載の組成物又は方法の何れかにおいて、抗 CSF1R 抗体又は PD - 1 / PD - L1 阻害剤は、ヒト化又はキメラ抗体であってもよい。本明細書に記載の組成物又は方法の何れかにおいて、抗 CSF1R 又は PD - 1 / PD - L1 阻害剤は、Fab、Fv、scFv、Fab'、及び (Fab')₂ から選択してもよい。本明細書に記載の組成物又は方法の何れかにおいて、抗 CSF1R 又は PD - 1 / PD - L1 阻害剤は、IgA、IgG、及び IgD から選択してもよい。本明細書に記載の組成物又は方法の何れかにおいて、抗 CSF1R 抗体又は PD - 1 / PD - L1 阻害剤は、IgG であってもよい。
20
。本明細書に記載の方法の何れかにおいて、抗体は IgG1、IgG2 又は IgG4 であってもよい。

【0036】

本明細書に記載の方法の何れかにおいて、腫瘍は、PD - L1 を発現しても、又は発現しなくてもよい。一部の実施態様では、腫瘍は PD - L1 陽性である。他の実施態様では、腫瘍は PD - L1 陰性である。本明細書に記載の方法の何れかにおいて、腫瘍は PD - L2 を発現しても、又は発現しなくてもよい。一部の実施態様では、腫瘍は PD - L2 陽性である。他の実施態様では、腫瘍は PD - L2 陰性である。

【図面の簡単な説明】

【0037】

【図 1 A】実施例 1 に考察されるような、ヒト化抗体 huAb1 から huAb16 のそれに関するヒト化重鎖可変領域のアラインメントを示す図である。囲み残基は、対応するマウス残基に戻ったヒトアクセプター配列中のアミノ酸である。
30

【図 1 B】実施例 1 に考察されるような、ヒト化抗体 huAb1 から huAb16 のそれに関するヒト化重鎖可変領域のアラインメントを示す図である。囲み残基は、対応するマウス残基に戻ったヒトアクセプター配列中のアミノ酸である。

【図 1 C】実施例 1 に考察されるような、ヒト化抗体 huAb1 から huAb16 のそれに関するヒト化重鎖可変領域のアラインメントを示す図である。囲み残基は、対応するマウス残基に戻ったヒトアクセプター配列中のアミノ酸である。

【図 2 A】実施例 1 に考察されるような、ヒト化抗体 huAb1 から huAb16 のそれに関するヒト化軽鎖可変領域のアラインメントを示す図である。囲みのアミノ酸は、対応するマウス残基に戻ったヒトアクセプター配列中の残基である。
40

【図 2 B】実施例 1 に考察されるような、ヒト化抗体 huAb1 から huAb16 のそれに関するヒト化軽鎖可変領域のアラインメントを示す図である。囲みのアミノ酸は、対応するマウス残基に戻ったヒトアクセプター配列中の残基である。

【図 2 C】実施例 1 に考察されるような、ヒト化抗体 huAb1 から huAb16 のそれに関するヒト化軽鎖可変領域のアラインメントを示す図である。囲みのアミノ酸は、対応するマウス残基に戻ったヒトアクセプター配列中の残基である。

【図 3】様々ながらにおける CSF1R 発現と、Treg、PD - L1 / PD - 1 発現、及び CD8+T 細胞との相関を示すヒートマップである。
50

【図4】図4Aは、MC38結腸直腸癌細胞を皮下接種され、抗CSF1R抗体、抗PD-1抗体、若しくは両抗体の組み合わせ、又はIgGコントロールを投与されたC57BL/6マウスにおける経時的な腫瘍体積の平均変化を示す。抗CSF1R又は抗PD-1治療は両方とも、コントロールと比較してMC38の増殖速度を低下させた。抗CSF1Rと抗PD-1との組み合わせは、何れかの治療単独よりも多くMC38増殖を抑制した($P < 0.05$)。図4Bは、治療の開始後11日目に評価された個々のMC38腫瘍体積を示す(図面上にp値を示す)。対応のない両側t検定により、統計的有意性を決定した。

【図5】Kras^{G12D}/Ink4a^{-/-}マウス肺管腺癌(PDAC)細胞結腸直腸癌細胞を外科的に接種し、ゲムシタビン(GEM)と共に、抗CSF1R抗体('008」と印を付けたレーン)、抗PD-1抗体、又は両抗体の組み合わせを投与したC57BL/6マウスにおける平均腫瘍重量を示す図である。抗CSF1R又は抗PD-1の何れかを用いる治療は、コントロールマウスと比較して腫瘍負荷を減少させた。抗CSF1R、抗PD-1、及びGEMの組み合わせは、抗CSF1R及びGEM又は抗PD-1及びGEMの何れかと比較して腫瘍負荷を有意に減少させた(図面上にp値を示す)。対応のない両側t検定により、統計的有意性を決定した。

【図6】huAB1(FPAP008とも呼ばれる)及びニボルマブを含む実施例7及び8に記載される臨床実験のための治療コホートの説明である。

【図7】実施例7及び8の臨床実験のための用量漸増基準を示す図である。

【図8】抗CSF1R抗体(cmFPAP008と呼ばれる)を用いる治療が、2つの結腸直腸マウス腫瘍モデルにおいて細胞傷害性T細胞の頻度並びにPD-L1及び他の遺伝子の発現を増加させることを示す図である。免疫応答性マウスに、MC38(上)又はCT26(下)結腸直腸癌細胞を皮下的に接種し、cmFPAP008又はコントロールとしてのマウスIgG1を投与した。遺伝子発現を腫瘍試料(1群あたりn=7)中で評価し、複数のハウスキーピング遺伝子に対して正規化した。示される発現値は、IgGコントロールと比較したものである。対応のない両側t検定により、統計的有意性を決定した(* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$)。

【発明を実施するための形態】

【0038】

腫瘍関連マクロファージ(TAM)は、多くのがんの発症に関与しており、予後不良と相関する。CSF1Rの阻害は、マウスモデル及びヒト腫瘍中で免疫抑制的TAMを減少させることができる。例えば、Riesら、2014, Cancer Cell, 25:846-859; Pyontechら、2013, Nature Med., 19:1264-1272; 及びZhuら、2014, Cancer Res., 74:5057-5069を参照されたい。CSF1Rの低分子阻害は、肺臓腫瘍モデルにおいて免疫チェックポイント遮断と相乗作用する。Zhuら、2014, Cancer Res., 74:5057-5069を参照されたい。いかなる特定の理論によっても束縛されることを意図するものではないが、本発明は、CSF1Rを発現するTAMとPD-1を発現するCD8+T細胞の両方を有してもよく、抗CSF1R抗体とPD-1/PD-L1阻害剤の併用療法に対して感受性である腫瘍を治療する方法に関する。一部の例では、CSF1Rを発現するTAMと、PD-1を発現するCD8+T細胞の両方を有する腫瘍は、PD-1/PD-L1単剤療法に対して耐性であってもよいが、併用療法に対して感受性であるべきである。発現分析によって、本発明者らは、限定されるものではないが、膀胱がん、子宮頸がん(扁平上皮子宮頸がんなど)、頭頸部扁平上皮癌(SCCHN)、直腸腺癌、非小細胞肺がん(NSCLC)、子宮内膜がん、前立腺腺癌、結腸がん、卵巣がん(漿液性上皮卵巣がんなど)、及びメラノーマなどの、CSF1Rを発現するTAMと、PD-1を発現するCD8+T細胞の両方を有するある特定の腫瘍型を同定した。同様に、いかなる特定の理論によっても束縛されることを意図するものではないが、例えば、抗CSF1R抗体によるTAMの阻害はPD-1を発現するCD8+T細胞を強化し、腫瘍をPD-1/PD-L1阻害剤に対して感受性にすることができるため、PD-1を発現する

10

20

30

40

50

C D 8 + T 細胞を抑制している、高レベルの C S F 1 R を発現する T A M を有する腫瘍は、併用療法に対して感受性であってもよい。

【 0 0 3 9 】

したがって、本発明は、抗 C S F 1 R 抗体と、 P D - 1 / P D - L 1 阻害剤とを投与することを含む、がんを治療する方法を提供する。一部の実施態様では、 P D - 1 / P D - L 1 阻害剤は抗体である。一部の実施態様では、 P D - 1 / P D - L 1 阻害剤は、 P D - 1 を阻害する抗体である。一部のそのような実施態様では、抗 P D - 1 抗体は、 P D - 1 への P D - L 1 の結合を破壊する。一部の実施態様では、 P D - 1 / P D - L 1 阻害剤は、 P D - L 1 に結合する抗体である。一部のそのような実施態様では、抗 P D - L 1 抗体は、 P D - 1 への P D - L 1 の結合を破壊する。一部の実施態様では、 P D - 1 / P D - L 1 阻害剤は、 A M P - 2 2 4 などの、 P D - 1 への P D - L 1 の結合を破壊する融合タンパク質である。一部の実施態様では、 P D - 1 / P D - L 1 阻害剤は、 A U R - 0 1 2 などの、 P D - 1 への P D - L 1 の結合を破壊するペプチドである。10

【 0 0 4 0 】

上記のように、ある特定の実施態様では、 P D - 1 / P D - L 1 阻害剤は、抗 P D - L 1 抗体である。一部の実施態様では、抗 P D - L 1 A b を、本明細書に開示される治疗方法又は組成物の何れかにおいて、抗 P D - 1 A b に置換することができる。ある特定の実施態様では、抗 P D - L 1 A b は、 B M S - 9 3 6 5 5 9 (以前は 1 2 A 4 又は M D X - 1 1 0 5) である (例えば、米国特許第 7 9 4 3 7 4 3 号 ; 国際公開第 2 0 1 3 / 1 7 3 2 2 3 号を参照されたい)。他の実施態様では、抗 P D - L 1 A b は、 M P D L 3 2 8 0 A (R G 7 4 4 6 としても公知である) (例えば、Herbstの米国特許第 8 2 1 7 1 4 9 号を参照されたい) 又は M E D I 4 7 3 6 (Khleif, 2013) である。20

【 0 0 4 1 】

本明細書で使用されるセクションの見出しあは、構成的・目的だけのためのものであり、記載される主題を限定すると解釈されるべきではない。特許出願及び刊行物を含む本明細書で引用される全ての参考文献は、あらゆる目的でその全体が出典明示により本明細書に援用される。

【 0 0 4 2 】

定義

別途定義されない限り、本発明と関連して使用される科学用語及び技術用語は、当業者によって一般的に理解される意味を有する。さらに、別途文脈によって必要とされない限り、単数形の用語は複数形を含み、複数形の用語は単数形を含む。30

【 0 0 4 3 】

組換え D N A 、オリゴヌクレオチド合成、組織培養及び形質転換 (例えば、エレクトロポレーション、リポフェクション) 、酵素反応、及び精製技術と関連して使用される例示的技術が当該技術分野で公知である。多くのそのような技術及び手順は、例えば、特に、 S a m b r o o k ら、 M o l e c u l a r C l o n i n g : A L a b o r a t o r y M a n u a l (第2版、Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989)) に記載されている。さらに、化学合成、化学分析、薬学的調製、製剤、及び送達、並びに患者の治療のための例示的技術も、当該技術分野で公知である。40

【 0 0 4 4 】

本出願では、別途記述しない限り、「又は」の使用は、「及び／又は」を意味する。複数の従属請求項の文脈では、「又は」の使用は、選択的にのみ、1を超える先行する独立又は従属請求項に戻ることを指す。また、「要素」又は「成分」などの用語は、別途具体的に記述しない限り、1つの単位を含む要素及び成分と、1を超える副次的単位を含む要素及び成分との両方を包含する。

【 0 0 4 5 】

以下に記載されるように、任意の濃度範囲、パーセンテージ範囲、比の範囲又は整数範囲は、別途指示がない限り、記載される範囲内の任意の整数の値、及び適切な場合、その分数 (整数の 1 0 分の 1 及び 1 0 0 分の 1 など) を含むと理解されるべきである。50

【0046】

単位、接頭辞、及び記号は、その国際単位系（S I）に許容される形態で示される。数値範囲は、その範囲を定義する数を含む。本明細書に提供される見出しあは、全体として本明細書に対する参照によって持つことができる本開示の様々な態様の限定ではない。したがって、直後に定義される用語は、その全体が本明細書に対する参照によってより完全に定義される。

【0047】

本開示にしたがって使用される場合、以下の用語は、別途指示がない限り、以下の意味を有すると理解されるべきである。

【0048】

「投与すること」とは、当業者には公知の様々な方法及び送達系の何れかを使用した、対象に治療剤を含む組成物の物理的導入を指す。抗P D - 1 A b 及び / 又は抗P D - L 1 A b のための投与経路としては、例えば、注射又は点滴による、静脈内、筋肉内、皮下、腹腔内、脊髄又は他の非経口投与経路が挙げられる。本明細書で使用される語句「非経口投与」は、通常は注射による、経腸投与及び局所投与以外の投与様式を意味し、限定されるものではないが、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、リンパ管内、病巣内、囊内、眼窩内、心内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、囊下、くも膜下、脊髄内、硬膜外及び胸骨内注射及び点滴、並びにインビボでのエレクトロポレーションを含む。非経口経路としては、局所、表皮又は粘膜投与経路、例えば、経口、鼻腔内、経膣、直腸、舌下又は局所が挙げられる。投与を、例えば、1回、複数回、及び / 又は1若しくは複数の延長期間にわたって実施することもできる。

10

【0049】

本明細書で使用される「有害事象」（A E）は、医学的治療の使用と関連する任意の好ましくない、一般的には、意図されない、又は望ましくない兆候（検査所見異常を含む）、症候、又は疾患である。例えば、有害事象は、治療に応答した免疫系の活性化又は免疫系細胞（例えば、T 細胞）の拡張と関連してもよい。医学的治療は、1つ又は複数の関連 A E を有してもよく、それぞれの A E は、同じか、又は異なるレベルの重症度を有してもよい。「有害事象を変化させる」ことができる方法に対する参考は、異なる治療レジメの使用と関連する1つ又は複数の A E の発生及び / 又は重症度を減少させる治療レジメを意味する。用語「核酸分子」と「ポリヌクレオチド」は互換的に使用することができ、ヌクレオチドのポリマーを指す。ヌクレオチドのそのようなポリマーは、天然及び / 又は非天然ヌクレオチドを含有してもよく、限定されるものではないが、D N A、R N A、及びP N A を含んでもよい。「核酸配列」とは、核酸分子又はポリヌクレオチドを含むヌクレオチドの線状配列を指す。

20

【0050】

用語「ポリペプチド」及び「タンパク質」は、互換的に使用され、アミノ酸残基のポリマーを指し、最小の長さに限定されない。アミノ酸残基のそのようなポリマーは、天然又は非天然のアミノ酸残基を含有してもよく、限定されるものではないが、アミノ酸残基のペプチド、オリゴペプチド、ダイマー、トリマー、及びマルチマーを含む。完全長タンパク質とその断片の両方が定義によって包含される。これらの用語はまた、ポリペプチドの発現後修飾、例えば、グリコシル化、シアル化、アセチル化、リン酸化なども含む。さらに、本発明の目的のために、「ポリペプチド」とは、タンパク質が所望の活性を維持する限り、天然の配列に対する、欠失、付加、及び置換（一般には、自然において保存的である）などの修飾を含むタンパク質を指す。これらの修飾は、部位特異的突然変異誘発によるものなどの意図的なものであってもよく、又はタンパク質を産生する宿主の突然変異若しくはP C R 増幅に起因するエラーによるものなどの偶発的なものであってもよい。

30

【0051】

用語「C S F 1 R」とは、本明細書では、N末端リーダー配列を含む、又は含まない、N末端E C D、膜貫通ドメイン、及び細胞内チロシンキナーゼドメインを含む完全長C S F 1 Rを指す。一部の実施態様では、C S F 1 Rは、配列番号1又は配列番号2のアミノ

40

50

酸配列を有するヒト C S F 1 R である。

【0052】

用語「プログラム細胞死タンパク質1」とは、CD28ファミリーに属する免疫阻害的受容体を指す。PD-1は、インビボでは以前に活性化されたT細胞上で主に発現され、2つのリガンド、PD-L1とPD-L2とに結合する。本明細書で使用される用語「PD-1」は、ヒトPD-1(hPD-1)、hPD-1の変異体、アイソフォーム、及び種ホモログ、並びにhPD-1と少なくとも1つの共通のエピトープを有するアナログを含む。完全なhPD-1配列は、GenBank受託番号U64863の下に見出すことができる。一部の実施態様では、PD-1は、配列番号96(シグナル配列を含む前駆体)又は配列番号97(シグナル配列を含まない成熟型)のアミノ酸配列を有するヒトPD-1である。
10

【0053】

用語「プログラム細胞死1リガンド1」とは、「PD-L1」(PD-L1; B7ホモログ-1; B7-H1; 又はCD274)及び「プログラム細胞死リガンド-2」(PD-L2; B7-DC; 又はCD273)は、PD-1への結合の際にT細胞活性化及びサイトカイン分泌を下方調節するPD-1のための2つの細胞表面糖タンパク質リガンドである。本明細書で使用される用語「PD-L1」は、ヒトPD-L1(hPD-L1)、hPD-L1の変異体、アイソフォーム、及び種ホモログ、並びにhPD-L1と少なくとも1つの共通のエピトープを有するアナログを含む。完全なhPD-L1配列は、GenBank受託番号Q9NZQ7の下に見出すことができる。一部の実施態様では、PD-L1は、配列番号98(シグナル配列を含む前駆体)又は配列番号99(シグナル配列を含まない成熟型)のアミノ酸配列を有するヒトPD-L1である。
20

【0054】

「細胞傷害性Tリンパ球抗原-4」(CTLA-4)は、CD28ファミリーに属する免疫阻害的受容体を指す。CTLA-4は、インビボではT細胞上でのみ発現され、2つのリガンド、CD80及びCD86(それぞれ、B7-1及びB7-2とも呼ばれる)に結合する。本明細書で使用される用語「CTLA-4」は、ヒトCTLA-4(hCTLA-4)、hCTLA-4の変異体、アイソフォーム、及び種ホモログ、並びにhCTLA-4と少なくとも1つの共通のエピトープを有するアナログを含む。完全なhCTLA-4配列は、GenBank受託番号AAB59385の下に見出すことができる。
30

【0055】

用語「PD-1/PD-L1阻害剤」とは、PD-1/PD-L1シグナル伝達経路を破壊する部分を指す。一部の実施態様では、阻害剤は、PD-1及び/又はPD-L1に結合することにより、PD-1/PD-L1シグナル伝達経路を阻害する。一部の実施態様では、阻害剤はPD-L2にも結合する。一部の実施態様では、PD-1/PD-L1阻害剤は、PD-1の、PD-L1及び/又はPD-L2への結合をブロックする。非限定的な例示的PD-1/PD-L1阻害剤としては、PD-1に結合する抗体；PD-L1に結合する抗体；AMP-224などの融合タンパク質；及びAUR-012などのペプチドが挙げられる。

【0056】

用語「PD-1を阻害する抗体」とは、PD-1又はPD-L1に結合することによって、PD-1及び/又はPD-L1シグナル伝達を阻害する抗体を指す。一部の実施態様では、PD-1を阻害する抗体は、PD-1に結合し、PD-L1及び/又はPD-L2の、PD-1への結合をブロックする。一部の実施態様では、PD-1を阻害する抗体は、PD-L1に結合し、PD-1のPD-L1への結合をブロックする。PD-L1に結合するPD-1を阻害する抗体を、抗PD-L1抗体と呼ぶことができる。PD-1に結合するPD-1を阻害する抗体を、抗PD-1抗体と呼ぶことができる。
40

【0057】

本明細書で使用される「PD-L1陽性」は、「少なくとも約5%のPD-L1発現」と互換的に使用することができる。PD-L1発現を、当該技術分野で公知の任意の方法
50

によって測定することができる。一部の実施態様では、P D - L 1 発現は、自動化 I H C によって測定される。P D - L 1 陽性腫瘍は、かくして、自動化 I H C によって測定された場合、少なくとも約 5 %、少なくとも約 10 %、又は少なくとも約 20 % の、P D - L 1 を発現する腫瘍細胞を有してもよい。ある特定の実施態様では、「P D - L 1 陽性」は、細胞の表面上に P D - L 1 を発現する少なくとも 100 個の細胞が存在することを意味する。

【 0 0 5 8 】

本明細書で使用される「P D - L 2 陽性」は、「少なくとも約 5 % の P D - L 2 発現」と互換的に使用することができる。P D - L 2 発現を、当該技術分野で公知の任意の方法によって測定することができる。一部の実施態様では、P D - L 2 発現は、自動化 I H C によって測定される。P D - L 2 陽性腫瘍は、かくして、自動化 I H C によって測定された場合、少なくとも約 5 %、少なくとも約 10 %、又は少なくとも約 20 % の、P D - L 2 を発現する腫瘍細胞を有してもよい。ある特定の実施態様では、「P D - L 2 陽性」は、細胞の表面上に P D - L 2 を発現する少なくとも 100 個の細胞が存在することを意味する。

10

【 0 0 5 9 】

抗 C S F 1 R 抗体に関して、C S F 1 及び / 又は I L - 3 4 などのリガンド「の結合をブロックする」という用語、並びにその文法上の変形は、C S F 1 及び / 又は I L - 3 4 などの、C S F 1 R と C S F 1 R リガンドとの相互作用を阻害する能力を指すために使用される。そのような阻害は、リガンド結合による直接的干渉を含む任意の機構によって、例えは、C S F 1 R 上の重複する結合部位、及び / 又はリガンド親和性を変化させる抗体により誘導される C S F 1 R のコンフォメーション変化などのため生じ得る。「機能的」と呼ばれる抗体及び抗体断片は、そのような特性を有することによって特徴を明らかにされる。

20

【 0 0 6 0 】

抗 P D - 1 抗体に関して、P D - L 1 などのリガンド「の結合をブロックする」という用語、並びにその文法上の変形は、P D - 1 と、P D - L 1 などの P D - 1 リガンドとの相互作用を阻害する能力を指すために使用される。そのような阻害は、リガンド結合による直接的干渉を含む任意の機構によって、例えは、P D - 1 上の重複する結合部位、及び / 又はリガンド親和性を変化させる抗体により誘導される P D - 1 のコンフォメーション変化などのため生じ得る。「機能的」と呼ばれる抗体及び抗体断片は、そのような特性を有することによって特徴を明らかにされる。

30

【 0 0 6 1 】

抗 P D - L 1 抗体に関して、P D - 1 などのリガンド「の結合をブロックする」という用語、並びにその文法上の変形は、P D - L 1 と、P D - 1 などの P D - L 1 リガンドとの相互作用を阻害する能力を指すために使用される。そのような阻害は、リガンド結合による直接的干渉を含む任意の機構によって、例えは、P D - L 1 上の重複する結合部位、及び / 又はリガンド親和性を変化させる抗体により誘導される P D - L 1 のコンフォメーション変化などのため生じ得る。「機能的」と呼ばれる抗体及び抗体断片は、そのような特性を有することによって特徴を明らかにされる。

40

【 0 0 6 2 】

本明細書で使用される用語「抗体」は、重鎖の少なくとも相補性決定領域 (C D R) 1 、C D R 2 、及び C D R 3 と、軽鎖の少なくとも C D R 1 、C D R 2 、及び C D R 3 を含む分子であって、抗原に結合することができる分子を指す。用語「抗体」は、限定されるものではないが、F v 、単鎖 F v (s c F v) 、F a b 、F a b' 、及び (F a b')₂ などの、抗原に結合することができる断片を含む。用語「抗体」はまた、限定されるものではないが、キメラ抗体、ヒト化抗体、及びマウス、ヒト、カニクイザルなどの様々な種の抗体も含む。

【 0 0 6 3 】

一部の実施態様では、抗体は、重鎖可変領域と軽鎖可変領域とを含む。一部の実施態様

50

では、抗体は、重鎖可変領域及び重鎖定常領域の少なくとも一部を含む少なくとも1つの重鎖と、軽鎖可変領域及び軽鎖定常領域の少なくとも一部を含む少なくとも1つの軽鎖とを含む。一部の実施態様では、抗体は、それぞれの重鎖が重鎖可変領域及び重鎖定常領域の少なくとも一部を含む2つの重鎖と、それぞれの軽鎖が軽鎖可変領域及び軽鎖定常領域の少なくとも一部を含む2つの軽鎖とを含む。本明細書で使用される場合、単鎖Fv(scfv)、又は例えば、6個全てのCDR(3個の重鎖CDR及び3個の軽鎖CDR)を含む単一ポリペプチド鎖を含む他の任意の抗体は、重鎖と軽鎖とを有すると考えられる。一部のそのような実施態様では、重鎖は、3個の重鎖CDRを含む抗体の領域中にあり、軽鎖は、3個の軽鎖CDRを含む抗体の領域中にある。

【0064】

10

本明細書で使用される用語「重鎖可変領域」とは、重鎖CDR1、フレームワーク(FR)2、CDR2、FR3、及びCDR3を含む領域を指す。一部の実施態様では、重鎖可変領域はまた、FR1の少なくとも一部及び/又はFR4の少なくとも一部を含む。一部の実施態様では、重鎖CDR1は、Kabatの残基26-35に対応する；重鎖CDR2は、Kabatの残基50-65に対応する；及び重鎖CDR3は、Kabatの残基95-102に対応する。例えば、Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest(1987及び1991, NIH, Bethesda, Md.)；及び図1を参照されたい。一部の実施態様では、重鎖CDR1は、Kabatの残基31-35に対応する；重鎖CDR2は、Kabatの残基50-65に対応する；及び重鎖CDR3は、Kabatの残基95-102に対応する。上掲参照。

20

【0065】

本明細書で使用される用語「重鎖定常領域」とは、少なくとも3個の重鎖定常ドメイン、CH1、CH2、及びCH3を含む領域を指す。非限定的な例示的重鎖定常領域は、 γ 、 δ 、 ϵ 及び μ を含む。それぞれの重鎖定常領域は、抗体アイソタイプに対応する。例えば、 γ 定常領域を含む抗体はIgG抗体であり、 δ 定常領域を含む抗体はIgD抗体であり、 ϵ 定常領域を含む抗体はIgA抗体である。さらに、 μ 定常領域を含む抗体はIgM抗体であり、 γ 定常領域を含む抗体はIgE抗体である。ある特定のアイソタイプを、サブクラスにさらに細分することができる。例えば、IgG抗体は、限定されるものではないが、IgG1(γ_1 定常領域を含む)、IgG2(γ_2 定常領域を含む)、IgG3(γ_3 定常領域を含む)、及びIgG4(γ_4 定常領域を含む)抗体を含む；IgA抗体は、限定されるものではないが、IgA1(γ_1 定常領域を含む)及びIgA2(γ_2 定常領域を含む)抗体を含む；IgM抗体は、限定されるものではないが、IgM1及びIgM2を含む。

30

【0066】

一部の実施態様では、重鎖定常領域は、抗体に対して所望の特性を付与する1つ又は複数の突然変異(若しくは置換)、付加、又は欠失を含む。非限定的な例示的突然変異は、IgG4モチーフCPSCPを、IgG1における対応するモチーフと類似するCPPCPに変化させる、IgG4ヒンジ領域(定常ドメインCH1とCH2の間)中のS241P突然変異である。その突然変異は、一部の実施態様では、より安定なIgG4抗体をもたらす。例えば、Angalala、Mol. Immunol. 30:105-108(1993)；Blooomら、Prot. Sci. 6:407-415(1997)；Schurmannら、Mol. Immunol. 38:1-8(2001)を参照されたい。

40

【0067】

本明細書で使用される用語「重鎖」(HCと省略される)は、リーダー配列を含む、又は含まない、少なくとも重鎖可変領域を含むポリペプチドを指す。一部の実施態様では、重鎖は、重鎖定常領域の少なくとも一部を含む。本明細書で使用される用語「完全長重鎖」は、リーダー配列を含む、又は含まない、重鎖可変領域と重鎖定常領域とを含むポリペプチドを指す。

【0068】

本明細書で使用される用語「軽鎖可変領域」は、軽鎖CDR1、フレームワーク(FR

50

) 2、 C D R 2、 F R 3、 及び C D R 3 を含む領域を指す。一部の実施態様では、軽鎖可変領域はまた、 F R 1 及び / 又は F R 4 を含む。一部の実施態様では、軽鎖 C D R 1 は、 Kabat の残基 24 - 34 に対応する；軽鎖 C D R 2 は、 Kabat の残基 50 - 56 に対応する；軽鎖 C D R 3 は、 Kabat の残基 89 - 97 に対応する。例えば、 Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest (1987 及び 1991, NIH, Bethesda, Md.) ；及び図 1 を参照されたい。

【 0 0 6 9 】

本明細書で使用される用語「軽鎖定常領域」は、軽鎖定常ドメイン C_L を含む領域を指す。非限定的な例示的軽鎖定常領域は、 及び を含む。

10

【 0 0 7 0 】

本明細書で使用される用語「軽鎖」(L C と省略される) は、リーダー配列を含む、又は含まない、少なくとも軽鎖可変領域を含むポリペプチドを指す。一部の実施態様では、軽鎖は、軽鎖定常領域の少なくとも一部を含む。本明細書で使用される用語「完全長軽鎖」は、リーダー配列を含む、又は含まない、軽鎖可変領域と軽鎖定常領域とを含むポリペプチドを指す。

【 0 0 7 1 】

本明細書で使用される場合、「キメラ抗体」は、第 1 の種(マウス、ラット、カニクイザルなど)に由来する少なくとも 1 つの可変領域と、第 2 の種(ヒト、カニクイザルなど)に由来する少なくとも 1 つの定常領域とを含む抗体を指す。一部の実施態様では、キメラ抗体は、少なくとも 1 つのマウス可変領域と、少なくとも 1 つのヒト定常領域とを含む。一部の実施態様では、キメラ抗体は、少なくとも 1 つのカニクイザル可変領域と、少なくとも 1 つのヒト定常領域とを含む。一部の実施態様では、キメラ抗体は、少なくとも 1 つのラット可変領域と、少なくとも 1 つのマウス定常領域とを含む。一部の実施態様では、キメラ抗体の可変領域は全部、第 1 の種に由来し、キメラ抗体の定常領域は全部、第 2 の種に由来する。

20

【 0 0 7 2 】

本明細書で使用される「ヒト化抗体」は、非ヒト可変領域のフレームワーク領域中の少なくとも 1 個のアミノ酸が、ヒト可変領域に由来する対応するアミノ酸で置き換えられた抗体を指す。一部の実施態様では、ヒト化抗体は、少なくとも 1 つのヒト定常領域又はその断片を含む。一部の実施態様では、ヒト化抗体は、 F a b 、 s c F v 、 (F a b')₂ などである。

30

【 0 0 7 3 】

本明細書で使用される「 C D R 移植抗体」は、第 1 の(非ヒト)種の相補性決定領域(C D R)が第 2 の(ヒト)種のフレームワーク領域(F R)上に移植されたヒト化抗体を指す。

【 0 0 7 4 】

本明細書で使用される「ヒト抗体」は、ヒトにおいて產生された抗体、 X e n o M o u s e (登録商標)などのヒト免疫グロブリン遺伝子を含む非ヒト動物中で產生された抗体、及び抗体レパートリーがヒト免疫グロブリン配列に基づく、ファージディスプレイなどのインビトロでの方法を使用して選択された抗体を指す。

40

【 0 0 7 5 】

「抗 - 抗原」 A b とは、抗原に特異的に結合する A b を指す。例えば、抗 P D - 1 A b は P D - 1 に特異的に結合し、抗 P D - L 1 A b は P D - L 1 に特異的に結合し、抗 C T L A - 4 A b は C T L A - 4 に特異的に結合する。

【 0 0 7 6 】

用語「リーダー配列」は、哺乳動物細胞からのポリペプチドの分泌を容易にするポリペプチドの N 末端に位置するアミノ酸残基の配列を指す。リーダー配列を、哺乳動物細胞からのポリペプチドの輸送の際に切断し、成熟タンパク質を形成することができる。リーダー配列は、天然又は合成のものであってもよく、それらは、それらが結合するタンパク質

50

にとって異種又は同種であってもよい。例示的なリーダー配列としては、限定されるものではないが、例えば、それぞれ、ヒト軽鎖及び重鎖リーダー配列に対応する、配列番号3及び4のアミノ酸配列などの、抗体リーダー配列が挙げられる。また、非限定的な例示的リーダー配列としては、異種タンパク質に由来するリーダー配列も挙げられる。一部の実施態様では、抗体は、リーダー配列を欠く。一部の実施態様では、抗体は、天然抗体リーダー配列及び異種リーダー配列から選択することができる、少なくとも1つのリーダー配列を含む。

【0077】

用語「ベクター」は、宿主細胞中で増殖させることができるクローニングされたポリヌクレオチド又は複数のポリヌクレオチドを含有するように操作することができるポリヌクレオチドを記載するために使用される。ベクターは、1又は複数の以下のエレメント：複製開始点、目的のポリペプチドの発現を調節する1つ若しくは複数の調節配列（例えば、プロモーター及び／又はエンハンサーなど）、及び／又は1つ若しくは複数の選択マークー遺伝子（例えば、抗生物質耐性遺伝子及び比色アッセイにおいて使用することができる遺伝子、例えば、-ガラクトシダーゼなど）を含んでもよい。用語「発現ベクター」は、宿主細胞中で目的のポリペプチドを発現させるために使用されるベクターを指す。

【0078】

「宿主細胞」とは、ベクター又は単離されたポリヌクレオチドのレシピエントであってもよい、又はあった細胞を指す。宿主細胞は、原核細胞又は真核細胞であってもよい。例示的な真核細胞としては、靈長類又は非靈長類動物細胞などの哺乳動物細胞；酵母などの真菌細胞；植物細胞；及び昆虫細胞が挙げられる。非限定的な例示的哺乳動物細胞としては、限定されるものではないが、N S O 細胞、P E R . C 6（登録商標）細胞（C r u c e 1 1）、並びに293及びC H O 細胞、並びにそれぞれ、293-6E及びD G 4 4細胞などのそれらの誘導体が挙げられる。

【0079】

本明細書で使用される用語「単離された」とは、典型的には自然に見出される少なくともいくつかの成分から分離された分子を指す。例えば、ポリペプチドは、それが産生された細胞の少なくともいくつかの成分から分離されている場合、「単離された」と言われる。ポリペプチドが発現後に細胞によって分泌される場合、それを産生した細胞からポリペプチドを含有する上清を物理的に分離することは、ポリペプチドを「単離すること」であると考えられる。同様に、ポリヌクレオチドは、それが典型的には自然に見出されるより大きいポリヌクレオチド（例えば、D N A ポリヌクレオチドの場合、ゲノムD N A若しくはミトコンドリアD N Aなど）の一部ではないか、又はそれが、例えば、R N A ポリヌクレオチドの場合、産生された細胞の少なくともいくつかの成分から分離されている場合、「単離された」と呼ばれる。かくして、宿主細胞の内部のベクター中に含有されるD N A ポリヌクレオチドは、そのポリヌクレオチドが自然にはそのベクター中に見出されない限り、「単離された」と言うことができる。

【0080】

用語「上昇したレベル」は、がん又は本明細書に記載の他の状態に罹患していない個体又は複数の個体などの、コントロール中の同じ組織と比較して対象の特定の組織中のタンパク質のレベルがより高いことを意味する。上昇したレベルは、タンパク質の、発現の増加、安定性の増加、分解の減少、分泌の増加、クリアランスの減少などの任意の機構の結果であってもよい。

【0081】

用語「減少させる」（r e d u c e / r e d u c e s）は、対象の特定の組織中のタンパク質のレベルを少なくとも10%低下させることを意味する。一部の実施態様では、C S F 1 R 又はP D - 1 / P D - L 1 阻害剤に結合する抗体などの薬剤は、対象の特定の組織中のタンパク質のレベルを、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70

10

20

30

40

50

%、少なくとも 75%、少なくとも 80%、少なくとも 85%、又は少なくとも 90% 減少させる。一部の実施態様では、タンパク質のレベルは、CSF1R 又は PD-1 / PD-L1 阻害剤に結合する抗体などの薬剤と接触させる前のタンパク質のレベルと比較して減少する。

【0082】

治療剤に対する耐性の文脈で使用される場合、用語「耐性」は、過去における治療剤の標準用量に対する対象の応答と比較して、又は治療剤の標準用量に対する同様の障害を有する同様の対象の期待される応答と比較して、治療剤の標準用量に対する応答の減少又は応答の欠如を意味する。かくして、一部の実施態様では、対象が以前に治療剤を与えられていないにもかかわらず、対象は治療剤に対して耐性である場合もあるし、又は対象が1回若しくは複数の以前の機会に治療剤に応答した後、その治療剤に対して耐性を引き起こす場合もある。10

【0083】

本明細書で互換的に使用される用語「対象」及び「患者」は、ヒトを指す。一部の実施態様では、限定されるものではないが、げっ歯類、サル、ネコ、イヌ、ウマ、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、実験哺乳動物、家畜哺乳動物、競技用哺乳動物、及びペット用哺乳動物などの他の哺乳動物を治療する方法も提供される。

【0084】

本明細書で使用される用語「試料」は、例えば、物理的、生化学的、化学的及び／又は生理的特性に基づいて特徴を明らかにされる、定量される、及び／又は同定される細胞性の物体及び／又は他の分子的な物体を含有する対象から取得される、又はそれに由来する組成物を指す。例示的試料は、組織試料である。20

【0085】

用語「組織試料」は、対象の組織から得られる類似する細胞の収集物を指す。組織試料の供給源は、新鮮な、凍結された、及び／又は保存された臓器若しくは組織試料又は生検若しくは吸引物などに由来する固体組織；血液又は任意の血液構成要素；脳脊髄液、羊水、腹水、滑液、又は間質液などの体液；対象の妊娠又は発生における任意の時点に由来する細胞であってもよい。一部の実施態様では、組織試料は、滑膜生検組織試料及び／又は滑液試料である。一部の実施態様では、組織試料は、滑液試料である。組織試料はまた、初代細胞又は培養細胞又は細胞株であってもよい。場合により、組織試料は、疾患組織／臓器から得られる。組織試料は、防腐剤、抗凝固剤、バッファー、固定剤、栄養素、抗生素質などの自然では組織と天然に混合しない化合物を含有してもよい。本明細書で使用される場合、「コントロール試料」又は「コントロール組織」は、対象が治療される疾患に罹患していないことが公知であるか、又は考えられる供給源から得られる試料、細胞、又は組織を指す。30

【0086】

本明細書における目的のために、組織試料の「切片」は、細胞の薄いスライス、又は固体組織試料から切断される細胞などの、組織試料の一部又は小片を意味する。

【0087】

本明細書で使用される用語「がん」は、異常に高レベルの増殖 (proliferation / growth) を示す細胞群を指す。がんは、良性（良性腫瘍とも呼ばれる）、前悪性、又は悪性であってもよい。がん細胞は、固体がん細胞又は白血病がん細胞であってもよい。本明細書で使用される用語「がん増殖」は、がんのサイズ又は程度において相応する増大をもたらすがんを含む細胞又は複数の細胞による増殖を指す。40

【0088】

がんの例としては、限定されるものではないが、癌、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、及び白血病が挙げられる。そのようながんのより具体的な非限定例としては、扁平上皮がん、小細胞肺がん、下垂体がん、食道がん、星状細胞腫、軟組織肉腫、非小細胞肺がん（扁平上皮非小細胞肺がんを含む）、肺の腺癌、肺の扁平上皮癌、腹膜のがん、肝細胞がん、胃腸がん、膵臓がん、膠芽細胞腫、子宮頸がん、卵巣がん、肝臓がん、膀胱がん、肝がん、50

乳がん、結腸がん、結腸直腸がん、子宮内膜癌又は子宮癌、唾液腺癌、腎臓がん、腎細胞癌、肝臓がん、前立腺がん、外陰部がん、甲状腺がん、肝細胞癌、脳腫瘍、子宮内膜がん、精巣がん、胆管癌、胆嚢癌、胃がん、メラノーマ、及び様々な型の頭頸部がん（頭頸部の扁平上皮癌を含む）が挙げられる。

【0089】

用語「再発性がん」とは、がんを検出することができない期間があった後に、以前の治療レジメン後に戻ったがんを指す。

【0090】

用語「進行性がん」は、治療レジメンの開始以来、サイズが増大したか、又は腫瘍が拡散したがんである。ある特定の実施態様では、進行性がんは、治療レジメンの開始以来、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、又は少なくとも50%、サイズが増大したか、又は腫瘍が拡散したがんである。10

【0091】

例として、「抗がん剤」は、対象におけるがんの縮小を促進する。一部の実施態様では、治療的有効量の薬物は、がんを消失させる点までがんの縮小を促進する。「がんの縮小を促進すること」は、有効量の薬物を、単独で、又は抗がん剤と組み合わせて投与することが、腫瘍の増殖若しくはサイズの減少、腫瘍の壊死、少なくとも1つの病徵の重症度の低下、無病徵期間の頻度及び持続期間の増大、又は疾患罹患に起因する障害若しくは身体障害の防止をもたらすことを意味する。さらに、治療に関する用語「効率的な」及び「効率」は、薬理的効率と生理的安全性の両方を含む。薬理的効率とは、患者においてがんの縮小を促進する薬物の能力を指す。生理的安全性とは、薬物の投与の結果得られる、細胞、臓器及び／又は生物体レベルでの毒性、又は他の有害な生理的作用（有害作用）のレベルを指す。20

【0092】

腫瘍の治療のための例として、治療的有効量の抗がん剤は、治療されていない対象と比較して、ベースラインと比較して、又は、ある特定の実施態様では、標準治療療法を用いて治療された患者と比較して、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、又は少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、又は少なくとも約100%、細胞増殖を阻害する、腫瘍増殖を阻害する、又は腫瘍サイズを減少させることができる。本発明の他の実施態様では、腫瘍縮小を観察することができる、それは少なくとも約20日、少なくとも約40日、又は少なくとも約60日の期間にわたって継続する。治療効率のこれらの究極的な測定値にも拘わらず、免疫治療薬の評価は、「免疫関連」応答パターンも可能にしなければならない。30

【0093】

腫瘍の治療のための例として、治療的有効量の抗がん剤は、治療されていない対象と比較して、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%、又は少なくとも約80%、細胞増殖又は腫瘍増殖を阻害することができる。40

【0094】

本発明の他の実施態様では、腫瘍縮小を観察することができる、それは少なくとも約20日、少なくとも約40日、又は少なくとも約60日の期間にわたって継続する。治療効率のこれらの究極的な測定値にも拘わらず、免疫治療薬の評価は、「免疫関連」応答パターンも可能にしなければならない。

【0095】

「免疫関連」応答パターンとは、がん特異的免疫応答を誘導することにより、又は天然の免疫プロセスを改変することにより抗腫瘍効果をもたらす免疫治療剤で治療されたがん患者において観察されることが多い臨床応答パターンを指す。この応答パターンは、伝統的な化学療法剤の評価において、疾患進行として分類され、投薬失敗（drug fail50

lure) と同義である、腫瘍負荷の初期増加又は新しい病変の出現に続く有益な治療効果によって特徴を明らかにされる。したがって、免疫治療剤の適切な評価は、標的疾患に対するこれらの薬剤の効果の長期的なモニタリングを必要とし得る。

【0096】

「化学療法剤」は、がんの治療において有用な化学的化合物である。化学療法剤の例としては、限定されるものではないが、チオテバ及び Cytotoxin (登録商標) シクロホスファミドなどのアルキル化剤；ブスルファン、イムプロスルファン及びピポスルファンなどのスルホン酸アルキル；ベンゾドーバ、カルボクオン、メツレドーバ、及びウレドーバなどのアジリジン；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミド及びトリメチロロメラミンなどのエチレンイミン及びメチルアメラミン；アセトゲニン（特に、プラタシン及びプラタシノン）；カンプトテシン（合成アナログトポテカンを含む）；ブリオスタチン；カリスタチン；CC-1065（そのアドゼレシン、カルゼレシン及びビゼレシン合成アナログを含む）；クリプトフィシン（特に、クリプトフィシン1及びクリプトフィシン8）；ドラスタチン；デュオカルマイシン（合成アナログ、KW-2189及びCB1-TM1を含む）；エレウテロビン；パンクラチスタチン；サルコジクチン；スponジスタチン；クロラムブシル、クロルナファジン、コロホスファミド (choleophosphamide)、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベムビチン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスターなどナイトロジエンマスター；カルムスチン、クロロゾトシン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、及びラニムスチンなどのニトロソウレア；エンジイン抗生物質（例えば、カリケアマイシン、特に、カリケアマイシンガンマ1I及びカリケアマイシンオメガI1（例えば、Agnew, Chem Int'l. Ed. Engl., 33: 183-186 (1994) を参照されたい）などの抗生物質；ジネマイシンAなどのジネマイシン；クロドロネートなどのビスホスホネート；エスペラミシン；並びにネオカルジノスタチン発色団及び関連色素タンパク質エンジイン抗生物質発色団、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アウトラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン、カルミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシニス、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、Adriamycin (登録商標) ドキソルビシン（モルホリノ-ドキソルビシン、シアノモルホリノ-ドキソルビシン、2-ピロリノ-ドキソルビシン及びデオキシドキソルビシンなど）、エビルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトイマイシンCなどのマイトイマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、クエラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメックス、ジノスタチン、ゾルビシン；メトトレキサート及び5-フルオロウラシル（5-FU）などの代謝拮抗剤；デノブテリン、メトトレキサート、ブテロブテリン、トリメトレキサートなどの葉酸アナログ；フルダラビン、6-メルカプトブリン、チアミブリン、チオグアニンなどのブリンアナログ；アンシタбин、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシリジン、ドキシフルリジン、エノシタбин、フロクスウリジンなどのピリミジンアナログ；カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトンなどのアンドロゲン；アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタンなどの抗副腎剤；フォリン酸などの葉酸補給剤；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；エニルウラシル；アムサクリン；ベストラブシル；ビサントレン；エダトラキサート；デフォファミン；デメコルシン；ジアジクオン；エルフォルニチン；酢酸エリプチニウム；エポチロン；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシリウレア；レンチナン；ロニダイニン；メイタンシン及びアンサミトシンなどのメイタンシノイド；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダンモール；ニトラエリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルビシン；ロソキサントロン；ポドフィリン酸；2-エチルヒドラジド；プロカルバジン；PSK (登録商標) 多糖複合体 (JHS Natural Products

10

20

30

40

50

, Eugen e , OR) ; ラゾキサン ; リゾキシン ; シゾフィラン ; スピロゲルマニウム ; テヌアゾン酸 ; トリアジクオン ; 2 , 2 ' , 2 ' ' - トリクロロトリエチルアミン ; トリコテセン (特に、T - 2 毒素、ベラクリンA、ロリジンA及びアンゲイジン) ; ウレタン ; ビンデシン ; ダカルバジン ; マンノムスチン ; ミトプロニトール ; ミトラクトール ; ピポブロマン ; ガシトシン ; アラビノシド (「Ara - C」) ; シクロホスファミド ; チオテパ ; タキソイド、例えば、Taxol (登録商標) パクリタキセル (Bristol - Myers Squibb Oncology, Princeton, N. J.) 、Abraxane (登録商標) クレモホールフリー、パクリタキセルのアルブミン操作ナノ粒子製剤 (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois) 、及びTaxotere (登録商標) ドセタキセル (Rhône - Poulenç Rorer, Antony, France) ; クロラムブシリル ; Gemzar (登録商標) ゲムシタбин ; 6 - チオグアニン ; メルカプトブリン ; メトレキサート ; シスプラチン、オキサリプラチン及びカルボプラチンなどの白金アナログ ; ビンプラスチン ; 白金 ; エトボシド (VP - 16) ; イホスファミド ; ミトキサントロン ; ビンクリスチン ; Navelbine (登録商標) ビノレルビン ; ノバントロン ; テニポシド ; エダトレキサート ; ダウノマイシン ; アミノブテリン ; ゼローダ ; イバンドロネット ; イリノテカン (カンプトサール、CPT - 11) (イリノテカンと5 - FU 及びロイコボリンとの治療レジメンを含む) ; トポイソメラーゼ阻害剤 RFS 2000 ; ジフルオロメチルオルニチン (DMFO) ; レチノイン酸などのレチノイド ; カベシタбин ; コンブレタスタチン ; ロイコボリン (LV) ; オキサリプラチン治療レジメン (FOLFOX) などのオキサリプラチン ; 細胞増殖を減少させるPKC - アルファ、Raf、H - Ras、EGFR (例えば、エルロチニブ (Tarceva (登録商標)) 及びVEGF - A の阻害剤並びに上記の何れかの薬学的に許容される塩、酸又は誘導体が挙げられる。10

【0097】

さらなる非限定的な例示的化学療法剤としては、例えば、タモキシフェン (Nolvadex (登録商標) タモキシフェンなど) 、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、4 - ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY 117018、オナプリストン、及びFareston (登録商標) トレミフェンなどの、抗エストロゲン剤及び選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM) などのがんに対するホルモン作用を調節又は阻害するように作用する抗ホルモン剤；例えば、4(5) - イミダゾール、アミノグルテチミド、Megase (登録商標) 酢酸メゲストロール、Aromasin (登録商標) エキセメスタン、ホルメスタン、ファドロゾール、Rivisor (登録商標) ボロゾール、Femara (登録商標) レトロゾール、及びArimidex (登録商標) アナストロゾールなどの副腎におけるエストロゲン産生を調節するアロマターゼ酵素を阻害するアロマターゼ阻害剤；並びにフルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、ロイプロリド、及びゴセレリンなどの抗アンドロゲン剤；並びにトロキサシタбин (1,3 - ジオキソランスクレオシドシトシンアナログ) ；アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に、例えば、PKC - アルファ、Ralf 及びH - Rasなどの、異常な細胞増殖に関するシグナル伝達経路における遺伝子の発現を阻害するもの；VEGF 発現阻害剤 (例えば、Angiomyze (登録商標) リボザイム) 及びHER2 発現阻害剤などのリボザイム；遺伝子療法ワクチンなどのワクチン、例えば、Allovectin (登録商標) ワクチン、Leuvection (登録商標) ワクチン、及びVaxid (登録商標) ワクチン；Proleukin (登録商標) rIL - 2 ; Lurtotecan (登録商標) トポイソメラーゼI阻害剤；Abarelix (登録商標) rmRH；並びに上記の何れかの薬学的に許容される塩、酸又は誘導体が挙げられる。30

【0098】

「抗血管新生剤」又は「血管新生阻害剤」は、血管新生、脈管形成、又は望ましくない血管透過性を、直接的又は間接的に阻害する、低分子量物質、ポリヌクレオチド (例えば、阻害的RNA (RNAi若しくはsiRNA) など) 、ポリペプチド、単離されたタン40

パク質、組換えタンパク質、抗体、又はそのコンジュゲート若しくは融合タンパク質を指す。抗血管新生剤は、血管新生因子又はその受容体に結合し、その血管新生活性をブロックする薬剤を含むことが理解されるべきである。例えば、抗血管新生剤は、血管新生剤に対する抗体又は他のアンタゴニスト、例えば、VEGF-Aに対する抗体（例えば、ベバシズマブ（Avastin（登録商標））又はVEGF-A受容体（例えば、KDR受容体若しくはFlt-1受容体）に対する抗体、Gleevec（登録商標）（イマチニブメシル酸塩）などの抗PDGFR阻害剤、VEGF受容体シグナル伝達をブロックする低分子（例えば、PTK787/ZK2284、SU6668、Sutent（登録商標）/SU11248（スニチニブリンゴ酸塩）、AMG706、又は例えば、国際公開第2004/113304号に記載のもの）である。抗血管新生剤はまた、天然の血管新生阻害剤、例えば、アンギオスタチン、エンドスタチンなども含む。例えば、Klagsbrun及びD'Amore（1991）Ann Rev. Physiol. 53: 217-39；Streit及びDetmar（2003）Oncogene 22: 3172-3179（例えば、悪性メラノーマにおける抗血管新生療法を列挙する表3）；Ferrara&Alitalo（1999）Nature Medicine 5(12): 1359-1364；Toniniら（2003）Oncogene 22: 6549-6556（例えば、既知の抗血管新生因子を列挙する表2）；及びSato（2003）Int. J. Clin. Oncol. 8: 200-206（例えば、臨床治験において使用される抗血管新生剤を列挙する表1）を参照されたい。
10

【0099】

20

本明細書で使用される「増殖阻害剤」は、インビトロ又はインビボで細胞（VEGFを発現する細胞など）の増殖を阻害する化合物又は組成物を指す。かくして、増殖阻害剤は、S期にある細胞（VEGFを発現する細胞など）のパーセンテージを有意に減少させるものであってもよい。増殖阻害剤の例としては、限定されるものではないが、G1停止及びM期停止を誘導する薬剤などの、細胞周期進行をブロックする（S期以外の場所で）薬剤が挙げられる。古典的なM期ブロッカーとしては、ビンカ（ビンクリスチン及びビンブラスチン）、タキサン、並びにドキソルビシン、エピルビシン、ダウノルビシン、エトポシド、及びブレオマイシンなどのトポイソメラーゼII阻害剤が挙げられる。G1を停止させる薬剤、例えば、タモキシフェン、ブレドニゾン、ダカルバジン、メクロレタミン、シスプラチン、メトトレキサート、5-フルオロウラシル、及びara-CなどのDNAアルキル化剤はまた、S期停止にも波及する。さらなる情報を、Mendelsohn及びIsrael（編）、The Molecular Basis of Cancer、第1章、表題「Cell cycle regulation, oncogenes, and antineoplastic drugs」、Murakamiら（W.B. Saunders, Philadelphia, 1995）、例えば、p. 13に見出すことができる。タキサン（パクリタキセル及びドセタキセル）は、両方ともイチイに由来する抗がん薬である。ヨーロッパイチイに由来するドセタキセル（Taxotere（登録商標）、Rhone-Poulenc Rorer）は、パクリタキセル（Taxol（登録商標）、Bristol-Myers Squibb）の半合成アナログである。パクリタキセル及びドセタキセルは、チューブリンダイマーからの微小管の集合を促進し、脱ポリマー化を防止することによって微小管を安定化し、細胞における有糸分裂の阻害をもたらす。
30

【0100】

40

用語「抗腫瘍性組成物」とは、少なくとも1つの活性治療剤を含むがんを治療するのに有用な組成物を指す。治療剤の例としては、限定されるものではないが、例えば、化学療法剤、増殖阻害剤、細胞傷害性剤、放射線療法において使用される薬剤、抗血管新生剤、がん免疫治療剤、アポトーシス剤、抗チューブリン剤、並びに抗HER-2抗体、抗CD20抗体、上皮増殖因子受容体（EGFR）アンタゴニスト（例えば、チロシンキナーゼ阻害剤）、HER1/EGFR阻害剤（例えば、エルロチニブ（Tarccea（登録商標））、血小板由来増殖因子阻害剤（例えば、Gleevec（登録商標）（イマチニブメシル酸塩））、COX-2阻害剤（例えば、セレコキシブ）、インターフェロン、CT
50

L A - 4 阻害剤（例えば、抗 C T L A 抗体イピリムマブ（Y E R V O Y（登録商標）））、P D - 1 阻害剤（例えば、抗 P D - 1 抗体、B M S - 9 3 6 5 5 8）、P D - L 1 阻害剤（例えば、抗 P D - L 1 抗体、M P D L 3 2 8 0 A）、P D - L 2 阻害剤（例えば、抗 P D - L 2 抗体）、T I M 3 阻害剤（例えば、抗 T I M 3 抗体）、サイトカイン、以下の標的 E r b B 2、E r b B 3、E r b B 4、P D G F R - ベータ、B l y S、A P R I L、B C M A、P D - 1、P D - L 1、P D - L 2、C T L A - 4、T I M 3、若しくはV E G F 受容体、T R A I L / A p o 2、及び他の生物活性剤及び有機化学剤などのうちの1つ又は複数に結合するアンタゴニスト（例えば、中和抗体）などの、がんを治療するための他の薬剤が挙げられる。その組み合わせも本発明に含まれる。

【0101】

10

薬剤が因子の活性、例えば、因子がリガンドである場合、1つ又は複数の受容体へのその結合を中和する、プロックする、阻害する、無効化する、減少させる、及び／又は妨害する場合、薬剤は因子の活性に「拮抗する」。

【0102】

本明細書で使用される「治療」とは、目的が、標的化された病状又は障害を防止する、又は減速させる（少なくする）ことである、治療的処置と予防的又は保存的手段との両方を指す。ある特定の実施態様では、用語「治療」は、ヒトを含む哺乳動物における疾患のための治療剤の任意の投与又は適用を包含し、疾患又は疾患の進行を阻害する、又は減速させること；例えば、縮小を引き起こす、又は失われた、失われる、若しくは欠陥している機能を回復させる、若しくは修復することにより、疾患を部分的又は完全に軽減すること；非効率的なプロセスを刺激すること；又は重症度が減少した疾患定期を引き起こすことを含む。用語「治療」はまた、任意の表現型特性の重症度を減少させること、及び／又はその特性の発生率、程度、若しくは尤度を減少させることも含む。治療を必要とするものは、既に障害を有するもの、並びに障害を有する傾向があるもの、又は障害を防止すべきであるものを含む。

20

【0103】

本明細書で使用される「治療前」又は「ベースライン」とは、特定の療法の投与前、例えば、抗がん剤、例えば、免疫療法、例えば、抗 P D - 1 A b 若しくはその抗原結合部分又は抗 C S F 1 R A b 若しくはその抗原結合部分の投与前の対象の状態を指す。「治療前」は、治療に対してナイーブな対象の状態又は1若しくは複数の以前の治療を有していた対象を指してもよい。したがって、対象が本発明の治療又は療法の前のいくつかの時点でいくつかの形態の治療又は療法を受けたとしても、対象は「治療前」であると考えられることが可能である。さらに、「治療前」は、治療が投与される瞬間までの任意の瞬間を指してもよい。例えば、「治療前」は、治療の投与前の数週間、数日間、数時間、数分間、又は数秒間を含んでもよい。1つの特定の実施態様では、「治療前」試料を、第1の用量の治療又は療法の投与の直前に対象から収集することができる。「治療前」及び「ベースライン」は、本明細書では互換的に使用される。

30

【0104】

本明細書で使用される「治療中」とは、1又は複数の初期用量の特定の療法、例えば、抗がん剤、例えば、免疫療法、例えば、抗 P D - 1 A b 若しくはその抗原結合部分又は抗 C S F 1 R A b 若しくはその抗原結合部分を受けた対象の状態を指す。「治療中」は、単回用量のみを受けた対象又は複数回用量の抗 P D - 1 A b 若しくはその抗原結合部分又は抗 C S F 1 R A b 若しくはその抗原結合部分を受けた対象を指してもよい。一部の態様では、「治療中」は、特定の療法の進行中のレジメンを受けている対象を指し、例えば、対象は、抗 P D - 1 A b 若しくはその抗原結合部分又は抗 C S F 1 R A b 若しくはその抗原結合部分を用いて治療される。ある特定の実施態様では、「治療中」試料を、治療が1日目に投与される場合、約1日目、約2日目、約3日目、約4日目、約5日目、約6日目、約7日目、約8日目、約9日目、約10日目、約11日目、約12日目、約13日目、約14日目、約15日目、約16日目、約17日目、約18日目、約19日目、約20日目、約21日目に、又はその任意の組み合わせで対象から収集することができ

40

50

る。ある特定の実施態様では、治療は、抗 P D - 1 A b 若しくはその抗原結合部分又は抗 P D - L 1 A b 若しくはその抗原結合部分の投与である。一部の実施態様では、抗 P D - 1 A b 若しくはその抗原結合部分又は抗 C S F 1 R A b 若しくはその抗原結合部分は、21日毎のサイクルの1日目に投与される。ある特定の実施態様では、治療中試料は、21日サイクルの約1日目、約2日目、約3日目、約4日目、約5日目、約6日目、約7日目、約8日目、約9日目、約10日目、約11日目、約12日目、約13日目、約14日目、約15日目、約16日目、約17日目、約18日目、約19日目、約20日目、若しくは約21日目に、又はその任意の組み合わせで対象から収集される。1つの特定の実施態様では、治療中試料は、サイクル1の1日目、サイクル2の1日目、サイクル2の8日目、サイクル4の1日目に、又はその任意の組み合わせで収集される。一実施態様では、治療中試料は、サイクル2の8日目に収集される。

【0105】

治療前及び治療中試料を、腫瘍生検（例えば、コア針生検）、部分的若しくは完全な外科的切除、採血、又は当該技術分野で公知の任意の他の方法の形態で収集することができる。ある特定の実施態様では、生検のために選択される腫瘍部位は、以前の放射線療法を受けていない。

【0106】

用語「免疫療法」とは、免疫応答を誘導すること、増強すること、抑制すること、又はさもなければ改変することを含む方法による、疾患に罹患した、又は疾患に罹患する、若しくは再発にかかる危険性がある対象の治療を指す。

【0107】

用語「有効量」又は「治療的有効量」は、対象における疾患又は障害を治療するのに有効な薬物の量を指す。ある特定の実施態様では、有効量は、所望の治療的又は予防的結果を達成するのに必要な用量及び期間で有効な量を指す。本発明の抗 C S F 1 R 抗体及び／又は P D - 1 / P D - L 1 阻害剤の治療的有効量は、個体の病状、年齢、性別、及び体重などの因子、並びに抗体又は複数の抗体が個体において所望の応答を惹起する能力に応じて変化してもよい。治療的有効量は、治療的に有益な作用が抗体又は複数の抗体の任意の毒性作用又は有害作用を上回る量を包含する。一部の実施態様では、「有効量」という表現は、がんを治療するのに有効である抗体の量を指す。「治療量」とは、規制当局によって使用について認可された薬物の用量を指す。本明細書で使用される「治療量以下」とは、認可された用量よりも有意に低い薬物又は治療剤の用量を指す。疾患の縮小を促進する治療剤の能力を、臨床治験中のヒト対象において、ヒトにおける有効性を予測する動物モデル系において、又はインビトロアッセイにおいて薬剤の活性をアッセイすることなどにより、当業者には公知の様々な方法を使用して評価することができる。

【0108】

「予防的有効量」とは、所望の予防的結果を達成するのに必要な用量及び期間で有効な量を指す。典型的には、必須ではないが、予防的用量は疾患の前に、又は疾患の初期状態で対象において使用されるため、予防的有効量は治療的有効量よりも低い。

【0109】

対象は、1つ若しくは複数の「以前の療法」を有する、又は「治療ナイーブ」であると特徴を明らかにされてもよい。本明細書で使用される場合、別途指示がない限り、「以前の療法」とは、がんのための任意の以前の全身療法を指す。「治療ナイーブ」な対象は、転移又はアジュバント設定においていかなる以前の全身療法も受けていないものである。

【0110】

本明細書で使用される用語「第1の用量」は、単回用量を含むが、抗 P D - 1 A b 又は抗 C S F 1 R A b 療法に関する患者の感受性、すなわち、ある特定のタンパク質（例えば、P D - L 1）の示差的発現を決定するために複数回用量が投与される場合、「第2の用量」の投与の前に投与される1より多い用量、すなわち、複数回用量（少なくとも2用量、少なくとも3用量、又はそれ以上）であってもよい。用語「第1の用量」はまた、治療的用量、治療的用量よりも高い用量、又は治療量以下であってもよい。

10

20

30

40

50

【0111】

本明細書で使用される用語「第2の用量」はまた、第1の用量（単回用量又は複数回用量）の後に投与される単回用量又は複数回用量を含んでもよい。第2の用量は、治療的用量であってもよい。

【0112】

本発明の組成物又は方法に関する用語「固定用量」の使用は、単一の組成物中の2つ以上の異なる抗体が、互いに特定の（固定された）比で組成物中に存在することを意味する。一部の実施態様では、固定用量は、抗体の重量（例えば、mg）に基づく。ある特定の実施態様では、固定用量は、抗体の濃度（例えば、mg/ml）に基づく。一部の実施態様では、比は、少なくとも約1:1、約1:2、約1:3、約1:4、約1:5、約1:6、約1:7、約1:8、約1:9、約1:10、約1:15、約1:20、約1:30、約1:40、約1:50、約1:60、約1:70、約1:80、約1:90、約1:100、約1:120、約1:140、約1:160、約1:180、約1:200、約200:1、約180:1、約160:1、約140:1、約120:1、約100:1、約90:1、約80:1、約70:1、約60:1、約50:1、約40:1、約30:1、約20:1、約15:1、約10:1、約9:1、約8:1、約7:1、約6:1、約5:1、約4:1、約3:1、又は約2:1の第1の抗体（mg）:第2の抗体（mg）である。例えば、3:1の比の第1の抗体と第2の抗体は、バイアルが約240mgの第1の抗体と80mgの第2の抗体、又は約3mg/mlの第1の抗体と1mg/mlの第2の抗体を含有し得ることを表す。

10

20

【0113】

本発明の組成物に関する用語「フラット用量」の使用は、患者の体重又は体表面積（BSA）と関係なく患者に投与される用量を意味する。フラット用量は、したがって、mg/kg用量としては提供されないが、薬剤（例えば、抗CSF1R抗体及び/又はPD-1/PD-L1阻害剤）の絶対量として提供される。例えば、60kgの人と100kgの人は、同じ用量の組成物（例えば、240mgの抗PD-1抗体と80mgの抗CSF1R抗体との両方を含有する単一の固定用量製剤バイアル（又は120mgの抗PD-1抗体と40mgの抗CSF1R抗体とを含有する2つの固定用量製剤バイアルなど）中の240mgの抗PD-1抗体と80mgの抗CSF1R抗体）を受ける。

30

【0114】

本明細書で言及される用語「体重ベース用量」は、患者に投与される用量が患者の体重に基づいて算出されることを意味する。例えば、60kgの体重を有する患者が、1mg/kgの抗CSF1R抗体と共に3mg/kgの抗PD-1抗体を必要とする場合、抗PD-1抗体と抗CSF1R抗体との3:1の比の固定用量製剤から、適切な量の抗PD-1抗体（すなわち、180mg）と抗CSF1R抗体（すなわち、60mg）を1回引くことができる。

【0115】

1つ又は複数のさらなる治療剤「と組み合わせた」投与は、任意の順序での同時的（同時の）及び連続的（連續の）投与を含む。

【0116】

40

「薬学的に許容される担体」とは、対象への投与のための「薬学的組成物」を一緒に含む治療剤と共に使用するための当該技術分野で従来的な非毒性固体、半固体、又は液体充填剤、希釈剤、カプセル化材料、処方助剤、又は担体を指す。薬学的に許容される担体は、用いられる用量及び濃度でレシピエントにとって非毒性であり、製剤の他の成分と適合性である。薬学的に許容される担体は、用いられる製剤にとって適切なものである。例えば、治療剤を経口投与しようとする場合、担体はゲルカプセルであってもよい。治療剤を皮下投与しようとする場合、担体は、理想的には、皮膚に対して刺激性ではなく、注射部位反応を引き起こさない。

【0117】

治療に適用される用語「不応性」とは、その治療に対する部分的又は完全な臨床応答の

50

欠如を意味する。例えば、患者が少なくとも 2 用量の P D - 1 又は P D - L 1 阻害剤を受けた後に少なくとも部分的応答を示さない場合、彼らは前記阻害剤に対して不応性であると考えられる。

【 0 1 1 8 】

「ステージ I I I 」又は「ステージ I I I B 」又は「ステージ I V 」又は「グレード I V 」などと分類される患者は、その特定の疾患に関する分類システムに基づいて、そのように分類される。例えば、N S C L C 患者を、例えば、国際肺がん学会 (International Association for the Study of Lung Cancer) の胸部腫瘍学における病期分類マニュアルのバージョン 7 にしたがって、「ステージ I I I B 」又は「ステージ I V 」と分類することができる。メラノーマ患者を、対がん米国合同委員会 (American Joint Committee on Cancer) の病期分類システムにしたがって「ステージ I I I 」又は「 I V 」と分類することができる。悪性神経膠腫患者を、世界保健機関の基準に基づいて「グレード I V 」と分類することができる。

10

【 0 1 1 9 】

抗 C S F 1 R 抗体

抗 C S F 1 R 抗体としては、限定されるものではないが、ヒト化抗体、キメラ抗体、マウス抗体、ヒト抗体、並びに本明細書で考察される重鎖 C D R 及び / 又は軽鎖 C D R を含む抗体が挙げられる。

【 0 1 2 0 】

20

例示的ヒト化抗体

一部の実施態様では、C S F 1 R に結合するヒト化抗体が提供される。ヒト化抗体は、抗体治療剤に対する免疫応答、及び治療剤の効率の低下をもたらし得る、非ヒト抗体に対するヒト免疫応答（ヒト抗マウス抗体（H A M A ）応答など）を減少させるか、又は除去するため、ヒト化抗体は治療的分子として有用である。

【 0 1 2 1 】

非限定的な例示的ヒト化抗体としては、本明細書に記載される、h u A b 1 から h u A b 1 6 までが挙げられる。また、非限定的な例示的ヒト化抗体として、h u A b 1 から h u A b 1 6 までから選択される抗体の重鎖可変領域及び / 又は h u A b 1 から h u A b 1 6 までから選択される抗体の軽鎖可変領域を含む抗体も挙げられる。非限定的な例示的ヒト化抗体としては、配列番号 3 9 - 4 5 から選択される重鎖可変領域及び / 又は配列番号 4 6 - 5 2 から選択される軽鎖可変領域を含む抗体が挙げられる。また、例示的ヒト化抗体として、限定されるものではないが、0 3 0 1 、 0 3 0 2 、及び 0 3 1 1 から選択される抗体の重鎖 C D R 1 、 C D R 2 、及び C D R 3 並びに / 又は軽鎖 C D R 1 、 C D R 2 、及び C D R 3 を含むヒト化抗体も挙げられる。

30

【 0 1 2 2 】

一部の実施態様では、ヒト化抗 C S F 1 R 抗体は、0 3 0 1 、 0 3 0 2 、及び 0 3 1 1 から選択される抗体の重鎖 C D R 1 、 C D R 2 、及び C D R 3 並びに / 又は軽鎖 C D R 1 、 C D R 2 、及び C D R 3 を含む。非限定的な例示的ヒト化抗 C S F 1 R 抗体としては、配列番号 1 5 、 1 6 及び 1 7 ；配列番号 2 1 、 2 2 及び 2 3 ；並びに配列番号 2 7 、 2 8 及び 2 9 から選択される重鎖 C D R 1 、 C D R 2 、及び C D R 3 のセットを含む抗体が挙げられる。また、非限定的な例示的ヒト化抗 C S F 1 R 抗体としては、配列番号 1 8 、 1 9 及び 2 0 ；配列番号 2 4 、 2 5 及び 2 6 ；並びに配列番号 3 0 、 3 1 及び 3 2 から選択される軽鎖 C D R 1 、 C D R 2 、及び C D R 3 のセットを含む抗体も挙げられる。

40

【 0 1 2 3 】

非限定的な例示的ヒト化抗 C S F 1 R 抗体としては、表 1 中の重鎖 C D R 1 、 C D R 2 、及び C D R 3 、並びに重鎖 C D R 1 、 C D R 2 、及び C D R 3 のセットを含む抗体が挙げられる（配列番号を示す；配列については表 8 を参照）。表 1 の各行は、例示的抗体の重鎖 C D R 1 、 C D R 2 、及び C D R 3 、並びに軽鎖 C D R 1 、 C D R 2 、及び C D R 3 を示す。

50

表1:重鎖及び軽鎖CDR

Ab	重鎖			軽鎖		
	CDR1 配列番号	CDR2 配列番号	CDR3 配列番号	CDR1 配列番号	CDR2 配列番号	CDR3 配列番号
0301	15	16	17	18	19	20
0302	21	22	23	24	25	26
0311	27	28	29	30	31	32

【0124】

10

さらなる例示的ヒト化抗体

一部の実施態様では、ヒト化抗CSF1R抗体は、配列番号9、11、13、及び39-45から選択される配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%同一である可変領域配列を含む重鎖を含み、前記抗体はCSF1Rに結合する。一部の実施態様では、ヒト化抗CSF1R抗体は、配列番号10、12、14、及び46-52から選択される配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%同一である可変領域配列を含む軽鎖を含み、前記抗体はCSF1Rに結合する。

20

一部の実施態様では、ヒト化抗CSF1R抗体は、配列番号9、11、13、及び39-45から選択される配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%同一である可変領域配列を含む重鎖と、配列番号10、12、14、及び46-52から選択される配列と少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%同一である可変領域配列を含む軽鎖とを含み、前記抗体はCSF1Rに結合する。

【0125】

30

本明細書で使用される場合、特定のポリペプチドが、アミノ酸配列と、例えば、少なくとも95%同一であるかどうかを、例えば、コンピュータプログラムを使用して決定することができる。特定の配列が、参照配列と、例えば、95%同一であるかどうかを決定する場合、同一性のパーセンテージは、参照アミノ酸配列の完全長と比較して算出される。

【0126】

30

一部の実施態様では、ヒト化抗CSF1R抗体は、本明細書で考察される少なくとも1つのCDRを含む。すなわち、一部の実施態様では、ヒト化抗CSF1R抗体は、本明細書で考察される重鎖CDR1、本明細書で考察される重鎖CDR2、本明細書で考察される重鎖CDR3、本明細書で考察される軽鎖CDR1、本明細書で考察される軽鎖CDR2、及び本明細書で考察される軽鎖CDR3から選択される少なくとも1つのCDRを含む。さらに、一部の実施態様では、ヒト化抗CSF1R抗体は、本明細書で考察されるCDRに基づく少なくとも1つの突然変異したCDRを含み、突然変異したCDRは、本明細書で考察されるCDRと比較して1、2、3、又は4個のアミノ酸置換を含む。一部の実施態様では、1つ又は複数のアミノ酸置換は、保存的アミノ酸置換である。当業者であれば、特定のCDR配列のための1つ又は複数の好適な保存的アミノ酸置換を選択することができ、好適な保存的アミノ酸置換は、突然変異したCDRを含む抗体の結合特性を有意に変化させないと予測される。

40

【0127】

例示的ヒト化抗CSF1R抗体はまた、CSF1Rへの結合について、本明細書に記載の抗体と競合する抗体も含む。かくして、一部の実施態様では、CSF1Rへの結合について、Fab0301、0302、及び0311から選択される抗体；並びにこれらのF

50

a b の二価（すなわち、2 個の重鎖と 2 個の軽鎖を有する）抗体バージョンと競合するヒト化抗 C S F 1 R 抗体が提供される。

【 0 1 2 8 】

例示的ヒト化抗体定常領域

一部の実施態様では、本明細書に記載のヒト化抗体は、1 つ又は複数のヒト定常領域を含む。一部の実施態様では、ヒト重鎖定常領域は、I g A、I g G、及び I g D から選択されるアイソタイプのものである。一部の実施態様では、ヒト軽鎖定常領域は、 及びから選択されるアイソタイプのものである。一部の実施態様では、本明細書に記載のヒト化抗体は、ヒト I g G 定常領域を含む。一部の実施態様では、本明細書に記載のヒト化抗体は、ヒト I g G 4 重鎖定常領域を含む。一部のそのような実施態様では、本明細書に記載のヒト化抗体は、ヒト I g G 4 定常領域中に S 2 4 1 P 突然変異を含む。一部の実施態様では、本明細書に記載のヒト化抗体は、ヒト I g G 4 定常領域と、ヒト 軽鎖とを含む。
10

【 0 1 2 9 】

重鎖定常領域の選択は、抗体がインビボでエフェクター機能を有するかどうかを決定することができる。そのようなエフェクター機能は、一部の実施態様では、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（A D C C）及び / 又は補体依存性細胞傷害（C D C）を含み、抗体が結合する細胞の殺傷をもたらしてもよい。いくつかのがんを治療する方法を含むいくつかの治療方法では、例えば、抗体が腫瘍の維持又は増殖を支援する細胞に結合する場合、細胞殺傷が望ましい。腫瘍の維持又は増殖を支援し得る例示的細胞としては、限定されるものではないが、腫瘍細胞自体、腫瘍への血管系の動員を補助する細胞、及び腫瘍増殖又は腫瘍生存を支援する、又は促進するリガンド、増殖因子、又は対抗受容体を提供する細胞が挙げられる。一部の実施態様では、エフェクター機能が望ましい場合、ヒト I g G 1 重鎖又はヒト I g G 3 重鎖を含む抗 C S F 1 R 抗体が選択される。
20

【 0 1 3 0 】

抗体を、任意の方法によってヒト化することができる。非限定的な例示的なヒト化の方法としては、例えば、米国特許第 5 5 3 0 1 0 1 号；第 5 5 8 5 0 8 9 号；第 5 6 9 3 7 6 1 号；第 5 6 9 3 7 6 2 号；第 6 1 8 0 3 7 0 号；Jones ら、Nature 32 1 : 5 2 2 - 5 2 5 (1986)；Riechmann ら、Nature 332 : 3 2 3 - 2 7 (1988)；Verhoeven ら、Science 239 : 1 5 3 4 - 3 6 (1988)；及び米国特許出願公開第 2 0 0 9 / 0 1 3 6 5 0 0 号に記載の方法が挙げられる。
30

【 0 1 3 1 】

上記のように、ヒト化抗体は、非ヒト可変領域のフレームワーク領域中の少なくとも 1 個のアミノ酸が、ヒトフレームワーク領域中の対応する位置に由来するアミノ酸で置き換えられた抗体である。一部の実施態様では、非ヒト可変領域のフレームワーク領域中の少なくとも 2 個、少なくとも 3 個、少なくとも 4 個、少なくとも 5 個、少なくとも 6 個、少なくとも 7 個、少なくとも 8 個、少なくとも 9 個、少なくとも 10 個、少なくとも 11 個、少なくとも 12 個、少なくとも 15 個、又は少なくとも 20 個のアミノ酸が、1 つ又は複数のヒトフレームワーク領域中の 1 つ又は複数の対応する位置に由来するアミノ酸で置き換えられる。
40

【 0 1 3 2 】

一部の実施態様では、置換のために使用される対応するヒトアミノ酸のいくつかは、異なるヒト免疫グロブリン遺伝子のフレームワーク領域に由来する。すなわち、一部のそのような実施態様では、1 つ又は複数の非ヒトアミノ酸を、第 1 のヒト抗体のヒトフレームワーク領域に由来する、又は第 1 のヒト免疫グロブリン遺伝子によりコードされる対応するアミノ酸で置き換えることができ、1 つ又は複数の非ヒトアミノ酸を、第 2 のヒト抗体のヒトフレームワーク領域に由来する、又は第 2 のヒト免疫グロブリン遺伝子によりコードされる対応するアミノ酸で置き換えることができ、1 つ又は複数の非ヒトアミノ酸を、第 3 のヒト抗体のヒトフレームワーク領域に由来する、又は第 3 のヒト免疫グロブリン遺
50

伝子によりコードされる対応するアミノ酸で置き換えることなどができる。さらに、一部の実施態様では、単一のフレームワーク領域、例えば、F R 2 中の置換のために使用される対応するヒトアミノ酸は全て、同じヒトフレームワークに由来する必要はない。しかしながら、一部の実施態様では、置換のために使用される対応するヒトアミノ酸は全て、同じヒト抗体に由来するか、又は同じヒト免疫グロブリン遺伝子によってコードされる。

【 0 1 3 3 】

一部の実施態様では、抗体は、1つ又は複数のフレームワーク領域全体を、対応するヒトフレームワーク領域で置き換えることによってヒト化される。一部の実施態様では、置き換えられる非ヒトフレームワーク領域に対する最も高いレベルの相同性を有するヒトフレームワーク領域が選択される。一部の実施態様では、そのようなヒト化抗体は、C D R 移植抗体である。10

【 0 1 3 4 】

一部の実施態様では、C D R 移植後、1つ又は複数のフレームワークアミノ酸を、マウスフレームワーク領域中の対応するアミノ酸に戻す。一部の実施態様では、そのような「復帰突然変異」を、1つ若しくは複数のC D R の構造に寄与すると考えられる、及び／又は抗原接触に関与し得る、及び／又は抗体の全体的な構造的完全性に関与すると考えられる1つ又は複数のマウスフレームワークアミノ酸を保持するために作製する。一部の実施態様では、10個以下、9個以下、8個以下、7個以下、6個以下、5個以下、4個以下、3個以下、2個以下、1個、又は0個の復帰突然変異を、C D R 移植後に抗体のフレームワーク領域に対して作製する。20

【 0 1 3 5 】

一部の実施態様では、ヒト化抗体はまた、ヒト重鎖定常領域及び／又はヒト軽鎖定常領域も含む。

【 0 1 3 6 】

例示的キメラ抗体

一部の実施態様では、抗C S F 1 R 抗体は、キメラ抗体である。一部の実施態様では、抗C S F 1 R 抗体は、少なくとも1つの非ヒト可変領域と、少なくとも1つのヒト定常領域とを含む。一部のそのような実施態様では、抗C S F 1 R 抗体の可変領域は全て、非ヒト可変領域であり、抗C S F 1 R 抗体の定常領域は全て、ヒト定常領域である。一部の実施態様では、キメラ抗体の1つ又は複数の可変領域は、マウス可変領域である。キメラ抗体のヒト定常領域は、非ヒト定常領域と同じアイソタイプのものである必要はなく、存在する場合、置き換わる。キメラ抗体は、例えば、米国特許第4 8 1 6 5 6 7号；及びM o r r i s o nら、P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U S A 8 1 : 6 8 5 1 - 5 5 (1 9 8 4) で考察されている。30

【 0 1 3 7 】

非限定的な例示的キメラ抗体としては、0 3 0 1、0 3 0 2、及び0 3 1 1から選択される抗体の重鎖及び／又は軽鎖可変領域を含むキメラ抗体が挙げられる。さらなる非限定的な例示的キメラ抗体としては、0 3 0 1、0 3 0 2、及び0 3 1 1から選択される抗体の重鎖C D R 1、C D R 2、及びC D R 3、並びに／又は軽鎖C D R 1、C D R 2、及びC D R 3を含むキメラ抗体が挙げられる。40

【 0 1 3 8 】

非限定的な例示的キメラ抗C S F 1 R 抗体としては、以下の対の重鎖及び軽鎖可変領域：配列番号9及び10；配列番号11及び12；並びに配列番号13及び14を含む抗体が挙げられる。

【 0 1 3 9 】

非限定的な例示的抗C S F 1 R 抗体としては、表1に示された重鎖C D R 1、C D R 2、及びC D R 3と、軽鎖C D R 1、C D R 2、及びC D R 3とのセットを含む抗体が挙げられる。

【 0 1 4 0 】

さらなる例示的キメラ抗体

10

20

30

40

50

一部の実施態様では、キメラ抗 C S F 1 R 抗体は、配列番号 9、11、13、及び 39 - 45 から選択される配列と少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、又は少なくとも 99% 同一である可変領域配列を含む重鎖を含み、前記抗体は C S F 1 R に結合する。一部の実施態様では、キメラ抗 C S F 1 R 抗体は、配列番号 10、12、14、及び 46 - 52 から選択される配列と少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、又は少なくとも 99% 同一である可変領域配列を含む軽鎖を含み、前記抗体は C S F 1 R に結合する。
 一部の実施態様では、キメラ抗 C S F 1 R 抗体は、配列番号 9、11、13、及び 39 - 45 から選択される配列と少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、又は少なくとも 99% 同一である可変領域配列を含む重鎖と、配列番号 10、12、14、及び 46 - 52 から選択される配列と少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、又は少なくとも 99% 同一である可変領域配列を含む軽鎖とを含み、前記抗体は C S F 1 R に結合する。

【0141】

一部の実施態様では、キメラ抗 C S F 1 R 抗体は、本明細書で考察される少なくとも 1 つの C D R を含む。すなわち、一部の実施態様では、キメラ抗 C S F 1 R 抗体は、本明細書で考察される重鎖 C D R 1、本明細書で考察される重鎖 C D R 2、本明細書で考察される重鎖 C D R 3、本明細書で考察される軽鎖 C D R 1、本明細書で考察される軽鎖 C D R 2、及び本明細書で考察される軽鎖 C D R 3 から選択される少なくとも 1 つの C D R を含む。さらに、一部の実施態様では、キメラ抗 C S F 1 R 抗体は、本明細書で考察される C D R に基づく少なくとも 1 つの突然変異した C D R を含み、突然変異した C D R は、本明細書で考察される C D R と比較して 1、2、3、又は 4 個のアミノ酸置換を含む。一部の実施態様では、1 つ又は複数のアミノ酸置換は、保存的アミノ酸置換である。当業者であれば、特定の C D R 配列のために 1 つ又は複数の好適な保存的アミノ酸置換を選択することができ、好適な保存的アミノ酸置換は、突然変異した C D R を含む抗体の結合特性を有意に変化させないと予測される。

【0142】

例示的キメラ抗 C S F 1 R 抗体はまた、C S F 1 R への結合について、本明細書に記載の抗体と競合するキメラ抗体も含む。かくして、一部の実施態様では、C S F 1 R への結合について、F a b 0 3 0 1、0 3 0 2、及び 0 3 1 1 から選択される抗体；並びにこれらの F a b の二価（すなわち、2 個の重鎖と 2 個の軽鎖を有する）抗体バージョンと競合するキメラ抗 C S F 1 R 抗体が提供される。

【0143】

例示的キメラ抗体定常領域

一部の実施態様では、本明細書に記載のキメラ抗体は、1 つ又は複数のヒト定常領域を含む。一部の実施態様では、ヒト重鎖定常領域は、I g A、I g G、及び I g D から選択されるアイソタイプのものである。一部の実施態様では、ヒト軽鎖定常領域は、及びから選択されるアイソタイプのものである。一部の実施態様では、本明細書に記載のキメラ抗体は、ヒト I g G 定常領域を含む。一部の実施態様では、本明細書に記載のキメラ抗体は、ヒト I g G 4 重鎖定常領域を含む。一部のそのような実施態様では、本明細書に記載のキメラ抗体は、ヒト I g G 4 定常領域中に S 2 4 1 P 突然変異を含む。一部の実施態様では、本明細書に記載のキメラ抗体は、ヒト I g G 4 定常領域と、ヒト 軽鎖とを含む。

【0144】

上記のように、エフェクター機能が望ましいかどうかは、抗体について意図される特定の治療方法に依存し得る。かくして、一部の実施態様では、エフェクター機能が望ましい

10

20

30

40

50

場合、ヒト Ig G 1 重鎖定常領域又はヒト Ig G 3 重鎖定常領域を含むキメラ抗 CSF 1 R 抗体が選択される。一部の実施態様では、エフェクター機能が望ましくない場合、ヒト Ig G 4 又は Ig G 2 重鎖定常領域を含むキメラ抗 CSF 1 R 抗体が選択される。

【0145】

例示的ヒト抗体

ヒト抗体を、任意の好適な方法によって作製することができる。非限定的な例示的方法としては、ヒト免疫グロブリン遺伝子座を含むトランスジェニックマウス中のヒト抗体の作製が挙げられる。例えば、Jakobovitsら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 2551 - 55 (1993)；Jakobovitsら、Nature 362: 255 - 8 (1993)；Lonbergら、Nature 368: 856 - 9 (1994)；並びに米国特許第 5545807 号；第 6713610 号；第 6673986 号；第 6162963 号；第 5545807 号；第 6300129 号；第 6255458 号；第 5877397 号；第 5874299 号；及び第 5545806 号を参照されたい。10

【0146】

また、非限定的な例示的方法として、ファージディスプレイライブラリーを使用するヒト抗体の作製も挙げられる。例えば、Hoogenboomら、J. Mol. Biol. 227: 381 - 8 (1992)；Marksら、J. Mol. Biol. 222: 581 - 97 (1991)；及び国際公開第 99/10494 号を参照されたい。20

【0147】

一部の実施態様では、ヒト抗 CSF 1 R 抗体は、配列番号 1 の配列を有するポリペプチドに結合する。例示的ヒト抗 CSF 1 R 抗体はまた、CSF 1 R への結合について、本明細書に記載の抗体と競合する抗体も含む。かくして、一部の実施態様では、CSF 1 R への結合について、Fab 0301、0302、及び 0311 から選択される抗体、並びにこれらの Fab の二価（すなわち、2 個の重鎖と 2 個の軽鎖とを有する）抗体バージョンと競合するヒト抗 CSF 1 R 抗体が提供される。20

【0148】

一部の実施態様では、ヒト抗 CSF 1 R 抗体は、1 つ又は複数のヒト定常領域を含む。一部の実施態様では、ヒト重鎖定常領域は、Ig A、Ig G、及び Ig D から選択されるアイソタイプのものである。一部の実施態様では、ヒト軽鎖定常領域は、及び から選択されるアイソタイプのものである。一部の実施態様では、本明細書に記載のヒト抗体は、ヒト Ig G 定常領域を含む。一部の実施態様では、本明細書に記載のヒト抗体は、ヒト Ig G 4 重鎖定常領域を含む。一部のそのような実施態様では、本明細書に記載のヒト抗体は、ヒト Ig G 4 定常領域中に S 241P 突然変異を含む。一部の実施態様では、本明細書に記載のヒト抗体は、ヒト Ig G 4 定常領域と、ヒト 軽鎖とを含む。30

【0149】

一部の実施態様では、エフェクター機能が望ましい場合、ヒト Ig G 1 重鎖定常領域又はヒト Ig G 3 重鎖定常領域を含むヒト抗 CSF 1 R 抗体が選択される。一部の実施態様では、エフェクター機能が望ましくない場合、ヒト Ig G 4 又は Ig G 2 重鎖定常領域を含むヒト抗 CSF 1 R 抗体が選択される。40

【0150】

さらなる例示的抗 CSF 1 R 抗体

例示的抗 CSF 1 R 抗体としては、限定されるものではないが、例えば、本明細書に記載の 1 つ又は複数の CDR 配列を含む、マウス、ヒト化、ヒト、キメラ、及び操作された抗体も挙げられる。一部の実施態様では、抗 CSF 1 R 抗体は、本明細書に記載の重鎖可変領域を含む。一部の実施態様では、抗 CSF 1 R 抗体は、本明細書に記載の軽鎖可変領域と、本明細書に記載の重鎖 CDR 1、CDR 2、及び CDR 3 を含む。一部の実施態様では、抗 CSF 1 R 抗体は、本明細書に記載の重鎖 CDR 1、CDR 2、及び CDR 3 を含む。一部の実施態様では、抗 CSF 1 R 抗体は、本明細書に記載の軽鎖 CDR 1、CDR 2、及び CDR 3 を含む。50

一部の実施態様では、抗 C S F 1 R 抗体は、本明細書に記載の重鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 と、本明細書に記載の軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 とを含む。

【 0 1 5 1 】

一部の実施態様では、抗 C S F 1 R 抗体は、F a b 0 3 0 1、0 3 0 2、及び 0 3 1 1 から選択される抗体の重鎖可変領域を含む。非限定的な例示的抗 C S F 1 R 抗体はまた、ヒト化抗体 h u A b 1 から h u A b 1 6 までから選択される抗体の重鎖可変領域を含む抗体も含む。非限定的な例示的抗 C S F 1 R 抗体は、配列番号 9、1 1、1 3、及び 3 9 - 4 5 から選択される配列を含む重鎖可変領域を含む抗体を含む。

【 0 1 5 2 】

一部の実施態様では、抗 C S F 1 R 抗体は、F a b 0 3 0 1、0 3 0 2、及び 0 3 1 1 から選択される抗体の軽鎖可変領域を含む。非限定的な例示的抗 C S F 1 R 抗体はまた、ヒト化抗体 h u A b 1 から h u A b 1 6 までから選択される抗体の軽鎖可変領域を含む抗体も含む。非限定的な例示的抗 C S F 1 R 抗体は、配列番号 1 0、1 2、1 4、及び 4 6 - 5 2 から選択される配列を含む軽鎖可変領域を含む抗体を含む。

【 0 1 5 3 】

一部の実施態様では、抗 C S F 1 R 抗体は、F a b 0 3 0 1、0 3 0 2、及び 0 3 1 1 から選択される抗体の重鎖可変領域と軽鎖可変領域とを含む。非限定的な例示的抗 C S F 1 R 抗体はまた、ヒト化抗体 h u A b 1 から h u A b 1 6 までから選択される抗体の重鎖可変領域と軽鎖可変領域とを含む抗体も含む。非限定的な例示的抗 C S F 1 R 抗体は、以下の対の重鎖と軽鎖可変領域：配列番号 9 と 1 0；配列番号 1 1 と 1 2；及び配列番号 1 3 と 1 4；配列番号 3 9 と 4 0；配列番号 4 1 と 4 2；配列番号 4 3 と 4 4；配列番号 4 5 と 4 6；配列番号 4 7 と 4 8；配列番号 4 9 と 5 0；及び配列番号 5 1 と 5 2 を含む抗体を含む。非限定的な例示的抗 C S F 1 R 抗体はまた、以下の対の重鎖と軽鎖：配列番号 3 3 と 3 4；配列番号 3 5 と 3 6；及び配列番号 3 7 と 3 8 を含む抗体も含む。

【 0 1 5 4 】

一部の実施態様では、抗 C S F 1 R 抗体は、F a b 0 3 0 1、0 3 0 2、及び 0 3 1 1 から選択される抗体の重鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 を含む。非限定的な例示的抗 C S F 1 R 抗体は、配列番号 1 5、1 6、及び 1 7；配列番号 2 1、2 2、及び 2 3；並びに配列番号 2 7、2 8、及び 2 9 から選択される重鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 のセットを含む抗体を含む。

【 0 1 5 5 】

一部の実施態様では、抗 C S F 1 R 抗体は、F a b 0 3 0 1、0 3 0 2、及び 0 3 1 1 から選択される抗体の軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 を含む。非限定的な例示的抗 C S F 1 R 抗体は、配列番号 1 8、1 9、及び 2 0；配列番号 2 4、2 5、及び 2 6；並びに配列番号 3 0、3 1、及び 3 2 から選択される軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 のセットを含む抗体を含む。

【 0 1 5 6 】

一部の実施態様では、抗 C S F 1 R 抗体は、F a b 0 3 0 1、0 3 0 2、及び 0 3 1 1 から選択される抗体の重鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 と、軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 とを含む。

【 0 1 5 7 】

非限定的な例示的抗 C S F 1 R 抗体は、上記の表 1 に示された重鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 と、軽鎖 C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 のセットを含む抗体を含む。

【 0 1 5 8 】

さらなる例示的抗体

一部の実施態様では、抗 C S F 1 R 抗体は、配列番号 9、1 1、1 3、及び 3 9 - 4 5 から選択される配列と少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 1 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 3 %、少なくとも 9 4 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、又は少なくとも 9 9 % 同一である可変領域配列を含む重鎖を含み、前記抗体は C S F 1 R に結合する。一部の実施態様では、抗 C S F 1 R 抗体は、配列番

10

20

30

40

50

号 10、12、14、及び 46 - 52 から選択される配列と少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、又は少なくとも 99% 同一である可変領域配列を含む軽鎖を含み、前記抗体は CSF1R に結合する。一部の実施態様では、抗 CSF1R 抗体は、配列番号 9、11、13、及び 39 - 45 から選択される配列と少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、又は少なくとも 99% 同一である可変領域配列を含む重鎖と、配列番号 10、12、14、及び 46 - 52 から選択される配列と少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、又は少なくとも 99% 同一である可変領域配列を含む軽鎖とを含み、前記抗体は CSF1R に結合する。

【0159】

一部の実施態様では、抗 CSF1R 抗体は、本明細書で考査される少なくとも 1 つの CDR を含む。すなわち、一部の実施態様では、抗 CSF1R 抗体は、本明細書で考査される重鎖 CDR1、本明細書で考査される重鎖 CDR2、本明細書で考査される重鎖 CDR3、本明細書で考査される軽鎖 CDR1、本明細書で考査される軽鎖 CDR2、及び本明細書で考査される軽鎖 CDR3 から選択される少なくとも 1 つの CDR を含む。さらに、一部の実施態様では、抗 CSF1R 抗体は、本明細書で考査される CDR に基づく少なくとも 1 つの突然変異した CDR を含み、突然変異した CDR は、本明細書で考査される CDR と比較して 1、2、3、又は 4 個のアミノ酸置換を含む。一部の実施態様では、1 つ又は複数のアミノ酸置換は、保存的アミノ酸置換である。当業者であれば、特定の CDR 配列のために 1 つ又は複数の好適な保存的アミノ酸置換を選択することができ、好適な保存的アミノ酸置換は、突然変異した CDR を含む抗体の結合特性を有意に変化させないと予測される。

【0160】

例示的抗 CSF1R 抗体はまた、CSF1R への結合について、本明細書に記載の抗体と競合する抗体も含む。かくして、一部の実施態様では、CSF1R への結合について、Fab0301、0302、及び 0311 から選択される抗体；並びにこれらの Fab の二価（すなわち、2 個の重鎖と 2 個の軽鎖を有する）抗体バージョンと競合する抗 CSF1R 抗体が提供される。

【0161】

例示的抗体定常領域

一部の実施態様では、本明細書に記載の抗体は、1 つ又は複数のヒト定常領域を含む。一部の実施態様では、ヒト重鎖定常領域は、IgA、IgG、及び IgD から選択されるアイソタイプのものである。一部の実施態様では、ヒト軽鎖定常領域は、及び から選択されるアイソタイプのものである。一部の実施態様では、本明細書に記載の抗体は、ヒト IgG 定常領域を含む。一部の実施態様では、本明細書に記載の抗体は、ヒト IgG4 重鎖定常領域を含む。一部のそのような実施態様では、本明細書に記載の抗体は、ヒト IgG4 定常領域中に S241P 突然変異を含む。一部の実施態様では、本明細書に記載の抗体は、ヒト IgG4 定常領域と、ヒト 軽鎖とを含む。

【0162】

上記のように、エフェクター機能が望ましいかどうかは、抗体について意図される特定の治療方法に依存し得る。かくして、一部の実施態様では、エフェクター機能が望ましい場合、ヒト IgG1 重鎖定常領域又はヒト IgG3 重鎖定常領域を含む抗 CSF1R 抗体が選択される。一部の実施態様では、エフェクター機能が望ましくない場合、ヒト IgG4 又は IgG2 重鎖定常領域を含む抗 CSF1R 抗体が選択される。

【0163】

例示的抗 CSF1R 重鎖可変領域

一部の実施態様では、抗 CSF1R 抗体重鎖可変領域が提供される。一部の実施態様で

10

20

30

40

50

は、抗 C S F 1 R 抗体重鎖可変領域は、マウス可変領域、ヒト可変領域、又はヒト化可変領域である。

【 0 1 6 4 】

抗 C S F 1 R 抗体重鎖可変領域は、重鎖 C D R 1、F R 2、C D R 2、F R 3、及び C D R 3 を含む。一部の実施態様では、抗 C S F 1 R 抗体重鎖可変領域は、重鎖 F R 1 及び / 又は F R 4 をさらに含む。非限定的な例示的重鎖可変領域としては、限定されるものではないが、配列番号 9、11、13、及び 39 - 45 から選択されるアミノ酸配列を有する重鎖可変領域が挙げられる。

【 0 1 6 5 】

一部の実施態様では、抗 C S F 1 R 抗体重鎖可変領域は、配列番号 15、21、及び 27 から選択される配列を含む C D R 1 を含む。 10

【 0 1 6 6 】

一部の実施態様では、抗 C S F 1 R 抗体重鎖可変領域は、配列番号 16、22、及び 28 から選択される配列を含む C D R 2 を含む。

【 0 1 6 7 】

一部の実施態様では、抗 C S F 1 R 抗体重鎖可変領域は、配列番号 17、23、及び 29 から選択される配列を含む C D R 3 を含む。

【 0 1 6 8 】

非限定的な例示的重鎖可変領域としては、限定されるものではないが、配列番号 15、16、及び 17；配列番号 21、22、及び 23；並びに配列番号 27、28、及び 29 から選択される C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 のセットを含む重鎖可変領域が挙げられる。 20

【 0 1 6 9 】

一部の実施態様では、抗 C S F 1 R 抗体重鎖は、配列番号 9、11、13、及び 39 - 45 から選択される配列と少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、又は少なくとも 99% 同一である可変領域配列を含み、重鎖は、軽鎖と一緒にになって、C S F 1 R に結合する抗体を形成することができる。

【 0 1 7 0 】

一部の実施態様では、抗 C S F 1 R 抗体重鎖は、本明細書で考察される少なくとも 1 つの C D R を含む。すなわち、一部の実施態様では、抗 C S F 1 R 抗体重鎖は、本明細書で考察される重鎖 C D R 1、本明細書で考察される重鎖 C D R 2、及び本明細書で考察される重鎖 C D R 3 から選択される少なくとも 1 つの C D R を含む。さらに、一部の実施態様では、抗 C S F 1 R 抗体重鎖は、本明細書で考察される C D R に基づく少なくとも 1 つの突然変異した C D R を含み、突然変異した C D R は、本明細書で考察される C D R と比較して 1、2、3、又は 4 個のアミノ酸置換を含む。一部の実施態様では、1 つ又は複数のアミノ酸置換は、保存的アミノ酸置換である。当業者であれば、特定の C D R 配列のために 1 つ又は複数の好適な保存的アミノ酸置換を選択することができ、好適な保存的アミノ酸置換は、突然変異した C D R を含む重鎖の結合特性を有意に変化させないと予測される。 30

【 0 1 7 1 】

一部の実施態様では、重鎖は、重鎖定常領域を含む。一部の実施態様では、重鎖は、ヒト重鎖定常領域を含む。一部の実施態様では、ヒト重鎖定常領域は、I g A、I g G、及び I g D から選択されるアイソタイプのものである。一部の実施態様では、ヒト重鎖定常領域は、I g G 定常領域である。一部の実施態様では、重鎖は、ヒト I g G 4 重鎖定常領域を含む。一部のそのような実施態様では、ヒト I g G 4 重鎖定常領域は、S 2 4 1 P 突然変異を含む。

【 0 1 7 2 】

一部の実施態様では、エフェクター機能が望ましい場合、重鎖は、ヒト I g G 1 又は I g G 3 重鎖定常領域を含む。一部の実施態様では、エフェクター機能があまり望ましくな 50

い場合、重鎖は、ヒト Ig G 4 又は Ig G 2 重鎖定常領域を含む。

【0173】

例示的抗 CSF1R 軽鎖可変領域

一部の実施態様では、抗 CSF1R 抗体軽鎖可変領域が提供される。一部の実施態様では、抗 CSF1R 抗体軽鎖可変領域は、マウス可変領域、ヒト可変領域、又はヒト化可変領域である。

【0174】

抗 CSF1R 抗体軽鎖可変領域は、軽鎖 CDR1、FR2、CDR2、FR3、及び CDR3 を含む。一部の実施態様では、抗 CSF1R 抗体軽鎖可変領域は、軽鎖 FR1 及び / 又は FR4 をさらに含む。非限定的な例示的軽鎖可変領域としては、配列番号 10、12、14、及び 46 - 52 から選択されるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域が挙げられる。

【0175】

一部の実施態様では、抗 CSF1R 抗体軽鎖可変領域は、配列番号 18、24、及び 30 から選択される配列を含む CDR1 を含む。

【0176】

一部の実施態様では、抗 CSF1R 抗体軽鎖可変領域は、配列番号 19、25、及び 31 から選択される配列を含む CDR2 を含む。

【0177】

一部の実施態様では、抗 CSF1R 抗体軽鎖可変領域は、配列番号 20、26、及び 32 から選択される配列を含む CDR3 を含む。

【0178】

非限定的な例示的軽鎖可変領域としては、限定されるものではないが、配列番号 18、19、及び 20；配列番号 24、25、及び 26；並びに配列番号 30、31、及び 32 から選択される CDR1、CDR2、及び CDR3 のセットを含む軽鎖可変領域が挙げられる。

【0179】

一部の実施態様では、抗 CSF1R 抗体軽鎖は、配列番号 10、12、14 及び 46 - 52 から選択される配列と少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、又は少なくとも 99% 同一である可変領域配列を含み、軽鎖は、重鎖と一緒にになって、CSF1R に結合する抗体を形成することができる。

【0180】

一部の実施態様では、抗 CSF1R 抗体軽鎖は、本明細書で考察される少なくとも 1 つの CDR を含む。すなわち、一部の実施態様では、抗 CSF1R 抗体軽鎖は、本明細書で考察される軽鎖 CDR1、本明細書で考察される軽鎖 CDR2、及び本明細書で考察される軽鎖 CDR3 から選択される少なくとも 1 つの CDR を含む。さらに、一部の実施態様では、抗 CSF1R 抗体軽鎖は、本明細書で考察される CDR に基づく少なくとも 1 つの突然変異した CDR を含み、突然変異した CDR は、本明細書で考察される CDR と比較して 1、2、3、又は 4 個のアミノ酸置換を含む。一部の実施態様では、1 つ又は複数のアミノ酸置換は、保存的アミノ酸置換である。当業者であれば、特定の CDR 配列のために 1 つ又は複数の好適な保存的アミノ酸置換を選択することができ、好適な保存的アミノ酸置換は、突然変異した CDR を含む軽鎖の結合特性を有意に変化させないと予測される。

【0181】

一部の実施態様では、軽鎖は、ヒト軽鎖定常領域を含む。一部の実施態様では、ヒト軽鎖定常領域は、ヒト 及びヒト 軽鎖定常領域から選択される。

【0182】

例示的なさらなる CSF1R 結合分子

一部の実施態様では、CSF1R に結合するさらなる分子が提供される。そのような分

10

20

30

40

50

子としては、限定されるものではないが、抗カリン、アドネクチン、アンキリンリピートなどの非標準足場が挙げられる。例えば、Hosseら、Prot. Sci. 15:14(2006); Fiedler, M. 及び Skerra, A., 「Non-Antibody Scaffolds」、p. 467-499 in Handbook of Therapeutic Antibodies, Dubel, S. (編)、Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2007を参照されたい。

【0183】

抗CSF1R抗体の例示的特性

一部の実施態様では、上記の構造を有する抗体は、1nM未満の結合親和性(K_D)でCSF1Rに結合し、CSF1及び/又はIL-34のCSF1Rへの結合をブロックし、CSF1及び/又はIL-34により誘導されるCSF1Rリン酸化を阻害する。

【0184】

一部の実施態様では、抗CSF1R抗体は、CSF1Rの細胞外ドメイン(CSF1R-ECД)に結合する。一部の実施態様では、抗CSF1R抗体は、1nM未満、0.5nM未満、0.1nM未満、又は0.05nM未満のCSF1Rに対する結合親和性(K_D)を有する。一部の実施態様では、抗CSF1R抗体は、0.01-1nM、0.01-0.5nM、0.01-0.1nM、0.01-0.05nM、又は0.02-0.05nMの K_D を有する。

【0185】

一部の実施態様では、抗CSF1R抗体は、CSF1Rへのリガンド結合をブロックする。一部の実施態様では、抗CSF1R抗体は、CSF1のCSF1Rへの結合をブロックする。一部の実施態様では、抗CSF1R抗体は、IL34のCSF1Rへの結合をブロックする。一部の実施態様では、抗CSF1R抗体は、CSF1とIL-34の両方の、CSF1Rへの結合をブロックする。一部の実施態様では、リガンド結合をブロックする抗体は、CSF1Rの細胞外ドメインに結合する。一部の実施態様では、抗体は、それが、例えば、あらゆる目的で参照により本明細書に援用される米国特許第8206715B2号、実施例7に記載されたアッセイを使用したとき、リガンドのCSF1Rへの検出可能な結合の量を少なくとも50%減少させる場合、CSF1Rへのリガンド結合をブロックする。一部の実施態様では、抗体は、リガンドのCSF1Rへの検出可能な結合の量を少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、又は少なくとも90%減少させる。一部のそのような実施態様では、その抗体は、リガンド結合を少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%ブロックするなどと言われる。

【0186】

一部の実施態様では、抗CSF1R抗体は、リガンド誘導性CSF1Rリン酸化を阻害する。一部の実施態様では、抗CSF1R抗体は、CSF1誘導性CSF1Rリン酸化を阻害する。一部の実施態様では、抗CSF1R抗体は、IL-34誘導性CSF1Rリン酸化を阻害する。一部の実施態様では、抗CSF1R抗体は、CSF1誘導性とIL-34誘導性の両方のCSF1Rリン酸化を阻害する。一部の実施態様では、抗体は、それが、例えば、あらゆる目的で参照により本明細書に援用される米国特許第8206715B2号、実施例6に記載されたアッセイを使用したとき、検出可能なリガンド誘導性CSF1Rリン酸化の量を少なくとも50%減少させる場合、「リガンド誘導性CSF1Rリン酸化を阻害する」と考えられる。一部の実施態様では、抗体は、検出可能なリガンド誘導性CSF1Rリン酸化の量を少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、又は少なくとも90%減少させる。一部のそのような実施態様では、その抗体は、リガンド誘導性CSF1Rリン酸化を少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%阻害するなどと言われる。

【0187】

一部の実施態様では、抗体は、CSF1及び/又はIL-34の存在下で単球の増殖及び/又は生存応答を阻害する。一部の実施態様では、抗体は、それが、例えば、あらゆる目的で参照により本明細書に援用される米国特許第8206715B2号、実施例10に

10

20

30

40

50

記載されたアッセイを使用したとき、CSF1及び／又はIL-34の存在下で単球の増殖及び／又は生存応答の量を少なくとも50%減少させる場合、「単球の増殖及び／又は生存応答を阻害する」と考えられる。一部の実施態様では、抗体は、CSF1及び／又はIL-34の存在下で単球の増殖及び／又は生存応答の量を少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、又は少なくとも90%減少させる。一部のそのような実施態様では、その抗体は、単球の増殖及び／又は生存応答を少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%阻害するなどと言われる。

【0188】

例示的PD-1/PD-L1阻害剤

例示的PD-1/PD-L1阻害剤としては、抗PD-1抗体及び抗PD-L1抗体などのPD-1を阻害する抗体が挙げられる。そのような抗体は、ヒト化抗体、キメラ抗体、マウス抗体、ヒト抗体、並びに本明細書で考察される重鎖及び／又は軽鎖CDRを含む抗体であってもよい。PD-1/PD-L1阻害剤としては、AMP-22などの、PD-1のPD-L1への結合をブロックする融合タンパク質も挙げられる。様々な抗PD-1抗体が当該技術分野で公知である。

10

【0189】

抗PD-1抗体

PD-1は、活性化されたT及びB細胞によって発現される重要な免疫チェックポイント受容体であり、免疫抑制を媒介する。PD-1は、CD28、CTLA-4、ICOS、PD-1、及びBTLAを誘導する、CD28ファミリーの受容体の一員である。PD-1のための2つの細胞表面糖タンパク質リガンド、プログラム死リガンド-1(PD-L1)及びプログラム死リガンド-2(PD-L2)が同定されており、これらは抗原提示細胞並びに多くのヒトがん上で発現され、PD-1への結合の際にT細胞活性化及びサイトカイン分泌を下方調節することが示されている。PD-1/PD-L1相互作用の阻害は、前臨床モデルにおいて強力な抗腫瘍活性を媒介する。

20

【0190】

高い親和性でPD-1に特異的に結合するHuMAbが、米国特許第8008449号に開示されている。他の抗PD-1mAbは、例えば、米国特許第6808710号、第7488802号、第8168757号及び第8354509号、並びに国際公開第2012/145493号に記載されている。米国特許第8008449号に開示された抗PD-1HuMAbはそれぞれ、1つ又は複数の以下の特性を示す：(a) Biacoreバイオセンサーシステムを使用する表面プラズモン共鳴により決定された場合、 1×10^{-7} M以下のKDでヒトPD-1に結合する；(b)ヒトCD28、CTLA-4若しくはICOSに実質的に結合しない；(c)混合リンパ球反応(MLR)アッセイにおいてT細胞増殖を増加させる；(d)MLRアッセイにおいてインターフェロン-産生を増加させる；(e)MLRアッセイにおいてIL-2分泌を増加させる；(f)ヒトPD-1及びカニクイザルPD-1に結合する；(g)PD-L1及び／若しくはPD-L2の、PD-1への結合を阻害する；(h)抗原特異的記憶応答を刺激する；(i)Ab応答を刺激する；並びに／又は(j)インビボで腫瘍細胞増殖を阻害することが示されている。本発明において使用可能な抗PD-1Abは、ヒトPD-1に特異的に結合するmAbを含み、少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ又は少なくとも5つの前記特性を示す。

30

【0191】

また、例示的抗PD-1抗体としては、限定されるものではないが、例えば、本明細書に記載の1つ又は複数のCDR配列を含む、マウス、ヒト化、ヒト、キメラ、及び操作抗体も挙げられる。一部の実施態様では、抗PD-1抗体は、本明細書に記載の重鎖可変領域を含む。一部の実施態様では、抗PD-1抗体は、本明細書に記載の軽鎖可変領域を含む。一部の実施態様では、抗PD-1抗体は、本明細書に記載の重鎖可変領域と、本明細書に記載の軽鎖可変領域とを含む。一部の実施態様では、抗PD-1抗体は、例えば、配列番号105、107、及び109を含む、本明細書に記載の重鎖CDR1、CDR2、

40

50

及び C D R 3 を含む。一部の実施態様では、抗 P D - 1 抗体は、例えば、配列番号 1 1 2 、 1 1 4 、及び 1 1 6 を含む、本明細書に記載の軽鎖 C D R 1 、 C D R 2 、及び C D R 3 を含む。一部の実施態様では、抗 P D - 1 抗体は、例えば、配列番号 1 0 5 、 1 0 7 、及び 1 0 9 を含む、本明細書に記載の重鎖 C D R 1 、 C D R 2 、及び C D R 3 と、例えば、配列番号 1 1 2 、 1 1 4 、及び 1 1 6 を含む、本明細書に記載の軽鎖 C D R 1 、 C D R 2 、及び C D R 3 とを含む。

【 0 1 9 2 】

一部の実施態様では、抗 P D - 1 抗体は、それぞれ、配列番号 1 0 5 、 1 0 7 、及び 1 0 9 を含む、重鎖 C D R 1 、 C D R 2 、及び C D R 3 を含む。一部の実施態様では、抗 P D - 1 抗体は、それぞれ、配列番号 1 1 2 、 1 1 4 、及び 1 1 6 を含む、軽鎖 C D R 1 、 C D R 2 、及び C D R 3 を含む。一部の実施態様では、抗 P D - 1 抗体は、配列番号 1 0 0 を含む重鎖可変領域を含む。一部の実施態様では、抗 P D - 1 抗体は、配列番号 1 0 2 を含む軽鎖可変領域を含む。一部の実施態様では、抗 P D - 1 抗体は、配列番号 1 0 0 を含む重鎖可変領域と、配列番号 1 0 2 を含む軽鎖可変領域とを含む。一部の実施態様では、抗 P D - 1 抗体は、配列番号 1 0 1 を含む重鎖定常領域及び／又は配列番号 1 0 3 を含む軽鎖定常領域を含む。
10

【 0 1 9 3 】

さらなる例示的抗体

一部の実施態様では、抗 P D - 1 抗体は、配列番号 1 0 0 と少なくとも 9 0 % 、少なくとも 9 1 % 、少なくとも 9 2 % 、少なくとも 9 3 % 、少なくとも 9 4 % 、少なくとも 9 5 % 、少なくとも 9 6 % 、少なくとも 9 7 % 、少なくとも 9 8 % 、又は少なくとも 9 9 % 同一である可変領域配列を含む重鎖を含み、前記抗体は P D - 1 に結合する。一部の実施態様では、抗 P D - 1 抗体は、配列番号 1 0 2 と少なくとも 9 0 % 、少なくとも 9 1 % 、少なくとも 9 2 % 、少なくとも 9 3 % 、少なくとも 9 4 % 、少なくとも 9 5 % 、少なくとも 9 6 % 、少なくとも 9 7 % 、少なくとも 9 8 % 、又は少なくとも 9 9 % 同一である可変領域配列を含む軽鎖を含み、前記抗体は P D - 1 に結合する。一部の実施態様では、抗 P D - 1 抗体は、配列番号 1 0 0 と少なくとも 9 0 % 、少なくとも 9 1 % 、少なくとも 9 2 % 、少なくとも 9 3 % 、少なくとも 9 4 % 、少なくとも 9 5 % 、少なくとも 9 6 % 、少なくとも 9 7 % 、少なくとも 9 8 % 、又は少なくとも 9 9 % 同一である可変領域配列を含む重鎖と、配列番号 1 0 2 と少なくとも 9 0 % 、少なくとも 9 1 % 、少なくとも 9 2 % 、少なくとも 9 3 % 、少なくとも 9 4 % 、少なくとも 9 5 % 、少なくとも 9 6 % 、少なくとも 9 7 % 、少なくとも 9 8 % 、又は少なくとも 9 9 % 同一である可変領域配列を含む軽鎖とを含み、前記抗体は P D - 1 に結合する。
20
30

【 0 1 9 4 】

一部の実施態様では、抗 P D - 1 抗体は、本明細書で考察される少なくとも 1 つの C D R を含む。すなわち、一部の実施態様では、抗 P D - 1 抗体は、本明細書で考察される重鎖 C D R 1 、本明細書で考察される重鎖 C D R 2 、本明細書で考察される重鎖 C D R 3 、本明細書で考察される軽鎖 C D R 1 、本明細書で考察される軽鎖 C D R 2 、及び本明細書で考察される軽鎖 C D R 3 から選択される少なくとも 1 つの C D R を含む。さらに、一部の実施態様では、抗 P D - 1 抗体は、本明細書で考察される C D R に基づく少なくとも 1 つの突然変異した C D R を含み、突然変異した C D R は、本明細書で考察される C D R と比較して 1 、 2 、 3 、又は 4 個のアミノ酸置換を含む。一部の実施態様では、1 つ又は複数のアミノ酸置換は、保存的アミノ酸置換である。当業者であれば、特定の C D R 配列のための 1 つ又は複数の好適な保存的アミノ酸置換を選択することができ、好適な保存的アミノ酸置換は、突然変異した C D R を含む抗体の結合特性を有意に変化させないと予測される。
40

【 0 1 9 5 】

一実施態様では、抗 P D - 1 A b はニボルマブである。ニボルマブ(「 O p d i v o (登録商標) としても知られる；以前は 5 C 4 、 B M S - 9 3 6 5 5 8 、 M D X - 1 1 0 6 、又は O N O - 4 5 3 8 と命名されていた) は、 P D - 1 リガンド(P D - L 1 及び P 50

D - L 2)との相互作用を選択的に防止することによって、抗腫瘍T細胞機能の下方調節をブロックする完全ヒトIgG4(S228P)PD-1免疫チェックポイント阻害剤Abである(米国特許第8008449号; Wangら、2014 Cancer Immunol Res. 2(9):846-56)。

【0196】

別の実施態様では、抗PD-1Abは、ペンプロリズマブである。ペンプロリズマブ(「Keytruda(登録商標)」、ランプロリズマブ、及びMK-3475としても知られる)は、ヒト細胞表面受容体PD-1(プログラム死-1又はプログラム細胞死-1)に対するヒト化モノクローナルIgG4抗体である。ペンプロリズマブは、例えば、米国特許第8900587号に記載されている;また、<http://www.cancer.gov/drugdictionary?cdrid=695789>(最終アクセス:2014年12月14日)も参照されたい。ペンプロリズマブは、再発性又は不応性メラノーマの治療のためにFDAによって認可されている。

【0197】

他の実施態様では、抗PD-1Abは、PD-1受容体に対するモノクローナル抗体であるMED10608(以前はAMP-514)である。MED10608は、例えば、米国特許第8609089B2号、又は<http://www.cancer.gov/drugdictionary?cdrid=756047>(最終アクセス:2014年12月14日)に記載されている。

【0198】

開示される方法において使用可能な抗PD-1Abはまた、ヒトPD-1に特異的に結合し、ヒトPD-1への結合についてニボルマブと交差競合する単離されたAbも含む(例えば、米国特許第8008449号; 国際公開第2013/173223号を参照されたい)。抗原への結合について交差競合するAbの能力は、これらのAbが抗原の同じエピトープ領域に結合し、その特定のエピトープ領域への他の交差競合Abの結合を立体的に妨害することを示す。これらの交差競合Abは、PD-1の同じエピトープ領域へのその結合のおかげで、ニボルマブのものと非常に類似する機能特性を有することが予想される。交差競合Abを、ビアコア分析、ELISAアッセイ又はフローサイトメトリーなどの標準的なPD-1結合アッセイにおいてニボルマブと交差競合するその能力に基づいて容易に同定することができる(例えば、国際公開第2013/173223号を参照されたい)。

【0199】

ある特定の実施態様では、ヒトPD-1への結合について、ニボルマブと交差競合する、又はニボルマブと同じヒトPD-1のエピトープ領域に結合するAbは、mAbである。ヒト対象への投与について、これらの交差競合Abは、キメラAbであるか、又はヒト化若しくはヒトAbであってもよい。そのようなキメラ、ヒト化又はヒトmAbを、当該技術分野で周知の方法によって調製及び単離することができる。

【0200】

開示される発明の方法において使用可能な抗PD-1Abはまた、上記Abの抗原結合部分も含む。Abの抗原結合機能が完全長Abの断片によって実施され得ることは十分に証明されている。Abの「抗原結合部分」という用語に包含される結合断片の例としては、(i)V_L、V_H、C_L及びC_{H1}ドメインからなる一価断片であるFab断片;(ii)ヒンジ領域でジスルフィド結合によって連結された2個のFab断片を含む二価断片であるF(ab')₂断片;(iii)V_H及びC_{H1}ドメインからなるFd断片;並びに(iv)Abの單一アームのV_L及びV_HドメインからなるFv断片が挙げられる。

【0201】

PD-1/PD-L1阻害剤である非限定的な例示的融合タンパク質は、AMP-224(Amplimmune、GalaxoSmithKline)である。

【0202】

PD-1/PD-L1阻害剤である非限定的な例示的ペプチドは、AUR-012であ

10

20

30

40

50

る。

【0203】

例示的抗体コンジュゲート

一部の実施態様では、抗体は、標識及び／又は細胞傷害性剤にコンジュゲートされる。本明細書で使用される場合、標識は、抗体の検出を容易にする、及び／又は抗体が結合する分子の検出を容易にする部分である。非限定的な例示的標識としては、限定されるものではないが、放射性同位体、蛍光基、酵素基、化学発光基、ビオチン、エピトープタグ、金属結合タグなどが挙げられる。当業者であれば、意図される用途にしたがって好適な標識を選択することができる。

【0204】

10

本明細書で使用される場合、細胞傷害性剤は、1又は複数の細胞の増殖能力を低下させる部分である。例えば、細胞がアポトーシスを受ける、又はさもなければ死滅する、細胞が細胞周期を進行することができない、及び／又は分裂することができない、細胞が分化する、などのため、細胞が増殖することがあまりできなくなつた場合、細胞は増殖能力が低下している。非限定的な例示的細胞傷害性剤としては、限定されるものではないが、放射性同位体、毒素、及び化学療法剤が挙げられる。当業者であれば、意図される用途にしたがって好適な細胞傷害性剤を選択することができる。

【0205】

一部の実施態様では、標識及び／又は細胞傷害性剤は、インビトロで化学的方法を使用して抗体にコンジュゲートされる。コンジュゲーションの非限定的な例示的化学的方法は、当該技術分野で公知であり、例えば、Thermo Scientific Life Science Research Produces(以前は、Pierce; Rockford, IL)、Prozyme(Hayward, CA)、SACRI Antibody Services(Calgary, Canada)、AbD Serotec(Raleigh, NC)から商業的に入手可能なサービス、方法及び／又は試薬が挙げられる。一部の実施態様では、標識及び／又は細胞傷害性剤がポリペプチドである場合、標識及び／又は細胞傷害性剤を、少なくとも1つの抗体鎖を含む同じ発現ベクターから発現させて、抗体鎖に融合した標識及び／又は細胞傷害性剤を含むポリペプチドを産生させることができる。当業者であれば、意図される用途にしたがって標識及び／又は細胞傷害性剤を抗体にコンジュゲートさせるための好適な方法を選択することができる。

20

【0206】

例示的リーダー配列

いくつかの分泌タンパク質を大量に発現及び分泌させるために、異種タンパク質に由来するリーダー配列が望ましい。一部の実施態様では、リーダー配列は、それぞれ、軽鎖及び重鎖リーダー配列である、配列番号3及び4から選択される。一部の実施態様では、異種リーダー配列の使用は、リーダー配列は分泌プロセス中にER中で除去されるため、得られる成熟ポリペプチドが未変化のままであってよい点で有利であり得る。異種リーダー配列の付加は、いくつかのタンパク質を発現及び分泌させるのに必要であり得る。

【0207】

30

ある特定の例示的リーダー配列は、例えば、Department of Biochemistry, National University of Singaporeにより維持されるオンラインリーダー配列データベースに記載されている。Chooら、BMC Bioinformatics, 6:249(2005); 及び国際公開第2006/081430号を参照されたい。

40

【0208】

抗体をコードする核酸分子

抗体の1つ又は複数の鎖をコードするポリヌクレオチドを含む核酸分子が提供される。一部の実施態様では、核酸分子は、抗体の重鎖又は軽鎖をコードするポリヌクレオチドを含む。一部の実施態様では、核酸分子は、抗体の、重鎖をコードするポリヌクレオチドと、軽鎖をコードするポリヌクレオチドとの両方を含む。一部の実施態様では、第1の核酸

50

分子は、重鎖をコードする第1のポリヌクレオチドを含み、第2の核酸分子は、軽鎖をコードする第2のポリヌクレオチドを含む。

【0209】

一部のそのような実施態様では、重鎖と軽鎖は、1つの核酸分子から、又は2つの別々の核酸分子から、2つの別々のポリペプチドとして発現される。一部の実施態様では、抗体がscFvである場合など、単一ポリヌクレオチドは、一緒に連結された重鎖と軽鎖の両方を含む単一ポリペプチドをコードする。

【0210】

一部の実施態様では、抗体の重鎖又は軽鎖をコードするポリヌクレオチドは、翻訳された場合、重鎖又は軽鎖のN末端に位置する、リーダー配列をコードするヌクレオチド配列を含む。上記で考察された通り、リーダー配列は、天然の重鎖若しくは軽鎖リーダー配列であってもよいか、又は別の異種リーダー配列であってもよい。

10

【0211】

核酸分子を、当該技術分野で従来的な組換えDNA技術を使用して構築することができる。一部の実施態様では、核酸分子は、選択された宿主細胞中での発現にとって好適である発現ベクターである。

【0212】

抗体の発現及び產生

ベクター

抗体重鎖及び/又は軽鎖をコードするポリヌクレオチドを含むベクターが提供される。
抗体重鎖及び/又は軽鎖をコードするポリヌクレオチドを含むベクターも提供される。そのようなベクターとしては、限定されるものではないが、DNAベクター、ファージベクター、ウイルスベクター、レトロウイルスベクターなどが挙げられる。一部の実施態様では、ベクターは、重鎖をコードする第1のポリヌクレオチド配列と、軽鎖をコードする第2のポリヌクレオチド配列とを含む。一部の実施態様では、重鎖と軽鎖は、2つの別々のポリペプチドとしてベクターから発現される。一部の実施態様では、重鎖と軽鎖は、例えば、抗体がscFvである場合など、単一ポリペプチドの一部として発現される。

20

【0213】

一部の実施態様では、第1のベクターは重鎖をコードするポリヌクレオチドを含み、第2のベクターは軽鎖をコードするポリヌクレオチドを含む。一部の実施態様では、第1のベクター及び第2のベクターは、同様の量(同様のモル量又は同様の質量など)で宿主細胞中にトランスフェクトされる。一部の実施態様では、5:1-1:5のモル比又は質量比の第1のベクターと第2のベクターが宿主細胞中にトランスフェクトされる。一部の実施態様では、重鎖をコードするベクターと軽鎖をコードするベクターについて1:1-1:5の質量比が使用される。一部の実施態様では、重鎖をコードするベクターと軽鎖をコードするベクターについて1:2の質量比が使用される。

30

【0214】

一部の実施態様では、CHO若しくはCHO由来細胞、又はNSO細胞中のポリペプチドの発現のために最適化されたベクターが選択される。例示的なそのようなベクターは、例えば、Running Deerら、Biotechnol. Prog. 20:880-889(2004)に記載されている。

40

【0215】

一部の実施態様では、ベクターは、ヒトを含む動物中での抗体重鎖及び/又は抗体軽鎖のインビオでの発現のために選択される。一部のそのような実施態様では、ポリペプチドの発現は、組織特異的様式で機能するプロモーターの制御下にある。例えば、肝臓特異的プロモーターが、国際公開第2006/076288号に記載されている。

【0216】

宿主細胞

様々な実施態様では、抗体重鎖及び/又は軽鎖を、細菌細胞などの原核細胞中で、又は真菌細胞(酵母など)、植物細胞、昆虫細胞、及び哺乳動物細胞などの真核細胞中で発現

50

させることができる。そのような発現を、例えば、当該技術分野で公知の手順にしたがって実行することができる。ポリペプチドを発現させるために使用することができる例示的真核細胞としては、限定されるものではないが、COS7細胞などのCOS細胞；293-6E細胞などの293細胞；CHO-S及びDG44細胞などのCHO細胞；P E R . C 6 (登録商標)細胞(Crucell)；並びにNSO細胞が挙げられる。一部の実施態様では、抗体重鎖及び/又は軽鎖を、酵母中で発現させることができる。例えば、米国特許出願公開第2006/0270045A1号を参照されたい。一部の実施態様では、特定の真核宿主細胞は、抗体重鎖及び/又は軽鎖に対して所望の翻訳後修飾を作製するその能力に基づいて選択される。例えば、一部の実施態様では、CHO細胞は、293細胞中で產生される同じポリペプチドよりも高レベルのシアル化を有するポリペプチドを產生する。

【0217】

所望の宿主細胞中への1又は複数の核酸の導入を、限定されるものではないが、リン酸カルシウムトランスフェクション、DEAE-デキストラノ媒介性トランスフェクション、陽イオン脂質媒介性トランスフェクション、エレクトロポレーション、形質導入、感染などを含む任意の方法によって達成することができる。非限定的な例示的方法は、例えば、Sambrookら、Molecular Cloning, A Laboratory Manual、第3版、Cold Spring Harbor Laboratory Press(2001)に記載されている。核酸を、任意の好適な方法にしたがって、所望の宿主細胞中に一過的に、又は安定的にトランスフェクトすることができる。

【0218】

一部の実施態様では、1又は複数のポリペプチドを、任意の好適な方法にしたがって、ポリペプチドをコードする1又は複数の核酸分子で操作又はトランスフェクトされた動物中、インビオで產生させることができる。

【0219】

抗体の精製

抗体を、任意の好適な方法によって精製することができる。そのような方法としては、限定されるものではないが、親和性マトリックス又は疎水性相互作用クロマトグラフィーの使用が挙げられる。好適な親和性リガンドは、抗体定常領域に結合する抗原及びリガンドを含む。例えば、プロテインA、プロテインG、プロテインA/G、又は抗体親和性カラムを使用して、定常領域に結合させ、抗体を精製することができる。疎水性相互作用クロマトグラフィー、例えば、ブチル又はフェニルカラムはまた、いくつかのポリペプチドを精製するのに好適でもあり得る。ポリペプチドを精製する多くの方法が当該技術分野で公知である。

【0220】

抗体の無細胞產生

一部の実施態様では、抗体は、無細胞系中で產生される。非限定的な例示的無細胞系は、例えば、Sitaramanら、Methods Mol. Biol. 498:229-44(2009)；Spirin, Trends Biotechnol. 22:538-45(2004)；Endoら、Biotechnol. Adv. 21:695-713(2003)に記載されている。

【0221】

治療的組成物及び方法

がんを治療する方法

一部の実施態様では、有效量の抗CSF1R抗体と、有效量のPD-1/PD-L1阻害剤とを投与することを含む、がんを治療するための方法が提供される。一部の実施態様では、抗CSF1R抗体とPD-1/PD-L1阻害剤とは、同時的に投与される。一部の実施態様では、抗CSF1R抗体とPD-1/PD-L1阻害剤とは、連続的に投与される。一部の実施態様では、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3用量、少なくとも5用量、又は少なくとも10用量の抗CSF1R抗体が、PD-1/PD-L1阻害剤

10

20

30

40

50

の投与の前に投与される。一部の実施態様では、少なくとも 1、少なくとも 2、少なくとも 3 用量、少なくとも 5 用量、又は少なくとも 10 用量の P D - 1 / P D - L 1 阻害剤が、抗 C S F 1 R 抗体の投与の前に投与される。一部の実施態様では、最後の用量の P D - 1 / P D - L 1 阻害剤は、第 1 の用量の C S F 1 R 阻害剤の少なくとも 1、2、3、5 日前若しくは 10 日前、又は 1、2、3、5、12、若しくは 24 週前に投与される。一部の他の実施態様では、最後の用量の C S F 1 R 阻害剤は、第 1 の用量の P D - 1 / P D - L 1 阻害剤の少なくとも 1、2、3、5 日前若しくは 10 日前、又は 1、2、3、5、12、若しくは 24 週前に投与される。一部の実施態様では、対象は、P D - 1 / P D - L 1 阻害剤療法を受けたか、又は受けており、抗 C S F 1 R 抗体は治療レジメンに追加される。

10

【 0 2 2 2 】

一部の実施態様では、患者における T A M 及び / 又は C D 8 + T 細胞のレベルを決定することを含む、抗 C S F 1 R 抗体と P D - 1 / P D - L 1 阻害剤との併用療法のために患者を選択する方法が提供する。一部の実施態様では、患者の T A M レベルが高い場合、患者は、併用療法のために選択される。一部の実施態様では、患者の T A M 及び C D 8 + T 細胞レベルが高い場合、患者は併用療法のために選択される。T A M 又は C D 8 + T 細胞のレベルは、それががんを有さない個体におけるレベルよりも少なくとも 10 %、少なくとも 20 %、少なくとも 30 %、少なくとも 40 %、少なくとも 50 %、少なくとも 75 %、又は少なくとも 100 %高い場合、「高い」と考えられる。一部の実施態様では、T A M 又は C D 8 + T 細胞のレベルは、それががんを有する個体において見出される中央レベルよりも上である場合、「高い」と考えられる。一部の実施態様では、患者の T A M レベルが高く、C D 8 + T 細胞レベルが低い場合、患者は、抗 C S F 1 R 抗体と P D - 1 / P D - L 1 阻害剤との併用療法のために選択される。C D 8 + T 細胞のレベルは、それががんを有する個体において見出される中央レベルにあるか、又はそれより下である場合、「低い」と考えられる。一部の実施態様では、C D 8 + T 細胞のレベルは、がんを有さない個体におけるレベルよりも少なくとも 10 %、少なくとも 20 %、少なくとも 30 %、少なくとも 40 %、少なくとも 50 %、少なくとも 75 %、又は少なくとも 100 %低い場合、「低い」と考えられる。一部の実施態様では、患者の T A M 上での C S F 1 R の発現が決定される。一部の実施態様では、患者の T A M が C S F 1 R を発現する場合、患者は併用療法のために選択される。一部の実施態様では、患者の T A M が上昇したレベルの C S F 1 R を発現する場合、患者は、併用療法のために選択される。一部の実施態様では、患者の T A M は、C S F 1 R のレベルが、がんを有する個体において T A M 上で発現される見出される C S F 1 R の中央レベルにあるか、又はそれより上である場合、「上昇した」レベルの C S F 1 R を発現すると考えられる。一部の実施態様では、患者の C S F 1 R 発現が C D 8 + T 細胞、T 細胞又は P D - 1 / P D - L 1 発現のレベルとの高い相関を示す場合、患者は、併用療法のために選択される。発現の相関は、それががんを有する個体において見出される中央レベルにあるか、又はそれより上である場合、「高い」と考えられる。

20

【 0 2 2 3 】

T A M、C S F 1 R 発現、C D 8 + T 細胞、調節性 T 細胞、及び / 又は P D - 1 発現のレベルを、当該技術分野における方法によって測定することができる。非例示的な方法としては、免疫組織化学 (I H C)、蛍光活性化細胞選別 (F A C S)、タンパク質アレイ、並びに R N A 配列決定、遺伝子アレイ、及び定量的 P C R などの遺伝子発現アッセイが挙げられる。一部の実施態様では、C S F 1 R、C D 6 8、C D 1 6 3、C D 8、F o x P 3、P D - 1、及び P D - L 1 から選択される 1 つ又は複数のマーカーを、腫瘍切片上で I H C、F A C S、若しくは遺伝子発現アッセイにより検出するか、又は腫瘍切片から細胞を解離させることができる。

30

【 0 2 2 4 】

一部の実施態様では、がんは、扁平上皮がん、小細胞肺がん、下垂体がん、食道がん、星状細胞腫、軟組織肉腫、非小細胞肺がん、肺の腺癌、肺の扁平上皮癌、腹膜のがん、肝

40

50

細胞がん、胃腸がん、膵臓がん、膠芽細胞腫、子宮頸がん、卵巣がん、肝臓がん、膀胱がん、肝がん、乳がん、結腸がん、結腸直腸がん、子宮内膜癌又は子宮癌、唾液腺癌、腎臓がん、腎がん、肝臓がん、前立腺がん、外陰部がん、甲状腺がん、肝細胞癌、脳腫瘍、子宮内膜がん、精巣がん、胆管癌、胆嚢癌、胃がん、メラノーマ、及び様々な型の頭頸部がんから選択される。一部の実施態様では、肺がんは、非小細胞肺がん又は肺扁平上皮癌である。一部の実施態様では、白血病は、急性骨髓性白血病又は慢性リンパ球性白血病である。一部の実施態様では、乳がんは、浸潤性乳癌である。一部の実施態様では、卵巣がんは、卵巣漿液性囊胞腺癌である。一部の実施態様では、腎臓がんは、腎臓の腎明細胞癌である。一部の実施態様では、結腸がんは、結腸腺癌である。一部の実施態様では、膀胱がんは、膀胱尿路上皮癌である。一部の実施態様では、がんは、膀胱がん、子宮頸がん（扁平上皮子宮頸がんなど）、頭頸部扁平上皮癌、直腸腺癌、非小細胞肺がん、子宮内膜がん、前立腺腺癌、結腸がん、卵巣がん（漿液性卵巣上皮がんなど）、及びメラノーマから選択される。
10

【0225】

一部の実施態様では、抗CSF1R抗体は、CSF1及び／若しくはIL-34の、CSF1Rへの結合をロックする、並びに／又はCSF1及び／若しくはIL-34により誘導されるCSF1Rリン酸化を阻害する。一部の実施態様では、抗CSF1R抗体は、CSF1及びIL-34の、CSF1Rへの結合をロックする、並びに／又はCSF1及び／若しくはIL-34により誘導されるCSF1Rリン酸化を阻害する。一部の実施態様では、抗CSF1R抗体は、本明細書に記載のhuAb1からhuAb16までから選択される抗体のCDR、又は可変領域を含む。一部の実施態様では、抗CSF1R抗体は、huAb1のCDR、又は可変領域を含む。
20

【0226】

一部の実施態様では、PD-1／PD-L1阻害剤は、融合タンパク質（AMP-224）など及び抗体から選択される。一部の実施態様では、PD-1／PD-L1阻害剤は、抗PD-1抗体及び抗PD-L1抗体から選択される。非限定的な例示的抗PD-1抗体は、ニボルマブ及びベンプロリズマブから選択される抗体の、CDR、又は可変領域を含む抗体を含む。一部の実施態様では、抗PD-1抗体は、ニボルマブ及びベンプロリズマブから選択される。非限定的な例示的抗PD-L1抗体は、BMS-936559、MPDL3280A、MED14736、及びMSB0010718Cから選択される抗体の、CDR、又は可変領域を含む抗体を含む。一部の実施態様では、抗PD-L1抗体は、BMS-936559、MPDL3280A、MED14736、及びMSB0010718Cから選択される。
30

【0227】

本明細書に記載の方法の一部の実施態様では、対象は、PD-1／PD-L1阻害剤の不十分な応答者である。PD-1／PD-L1阻害剤の不十分な応答者である対象は、PD-1／PD-L1阻害剤に以前に応答したことがあってもよいが、PD-1／PD-L1阻害剤に対してあまり応答しなくなってもよく、又は対象はPD-1／PD-L1阻害剤に応答したことが全くなくてもよい。PD-1／PD-L1阻害剤に対する不十分な応答とは、標準用量のPD-1／PD-L1阻害剤後に改善すると予想される状態の態様が改善しない、及び／又は標準用量よりも多く投与された場合にのみ改善が起こることを意味する。一部の実施態様では、PD-1／PD-L1阻害剤の不十分な応答者は、少なくとも2週、少なくとも3週、少なくとも4週、少なくとも6週、又は少なくとも12週にわたって標準用量を受けた後にPD-1／PD-L1阻害剤に対する不十分な応答を経験したか、又は経験している。「標準」用量は、医療専門家によって決定され、対象の年齢、体重、既往歴、疾患の重症度、投薬の頻度などに依存してもよい。一部の実施態様では、PD-1／PD-L1阻害剤の不十分な応答者は、抗PD-1抗体及び／又は抗PD-L1抗体に対する不十分な応答を経験したか、又は経験している。一部の実施態様では、PD-1／PD-L1阻害剤の不十分な応答者は、AMP-224に対する不十分な応答を経験したか、又は経験している。一部の実施態様では、PD-1／PD-L1阻害剤の
40

不十分な応答者は、ニボルマブ及びベンプロリズマブから選択される P D - 1 / P D - L 1 阻害剤に対する不十分な応答を経験したか、又は経験している。

【 0 2 2 8 】

投与経路及び担体

様々な実施態様では、抗体を、限定されるものではないが、経口、動脈内、非経口、鼻腔内、静脈内、筋肉内、心内、脳室内、気管内、頬側、直腸、腹腔内、皮内、局所、経皮、及び髄腔内、又はさもなければ、埋込み若しくは吸入によるなど、様々な経路によりインヒビオで投与することができる。対象組成物を、限定されるものではないが、錠剤、カプセル、粉末、顆粒、軟膏、溶液、坐剤、浣腸、注射、吸入、及びエアロゾルなどの、固体、半固体、液体、又は気体形態の調製物に製剤化することができる。抗体をコードする核酸分子を、金の微小粒子上にコートし、文献（例えば、Tangら、Nature 356: 152-154(1992)を参照されたい）に記載されたような、粒子ポンバードメントデバイス、又は「遺伝子銃」によって皮的に送達することができる。適切な製剤及び投与経路を、意図される用途にしたがって選択することができる。10

【 0 2 2 9 】

様々な実施態様では、抗体を含む組成物は、様々な薬学的に許容される担体を含む製剤中で提供される（例えば、Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy with Facts and Comparisons: Drugfacts Plus, 第20版 (2003) ; Anselら、Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems、第7版、Lippencott Williams and Wilkins (2004) ; Kibbeら、Handbook of Pharmaceutical Excipients、第3版、Pharmaceutical Press (2000)を参照されたい）。ビヒクル、アジュvant、及び希釈剤を含む、様々な薬学的に許容される担体が利用可能である。さらに、P h 調整剤及び緩衝剤、等張性調整剤、安定剤、湿潤剤などの様々な薬学的に許容される補助物質も利用可能である。非限定的な例示的担体としては、生理食塩水、生理食塩バッファー、デキストロース、水、グリセロール、エタノール、及びその組み合わせが挙げられる。20

【 0 2 3 0 】

様々な実施態様では、抗体を含む組成物を、植物油又は他の油、合成脂肪酸グリセリド、高級脂肪酸のエステル、又はプロピレングリコールなどの水性又は非水性溶媒中で、必要に応じて、可溶化剤、等張剤、懸濁剤、乳化剤、安定剤及び防腐剤などの従来の添加剤と共に溶解、懸濁、又は乳化することにより、皮下投与を含む、注射のためにそれらを製剤化することができる。様々な実施態様では、前記組成物を、例えば、ジクロロジフルオロメタン、プロパン、窒素などの加圧された許容される推進剤を使用して、吸入のために製剤化することができる。また、前記組成物を、様々な実施態様では、生分解性又は非生分解性ポリマーなどと共に、持続放出型マイクロカプセルに製剤化することもできる。非限定的な例示的生分解性製剤は、ポリ乳酸 - グリコール酸ポリマーを含む。非限定的な例示的非生分解性製剤は、ポリグリセリン脂肪酸エステルを含む。そのような製剤を作製するある特定の方法は、例えば、E P 1 1 2 5 5 8 4 A 1 に記載されている。30

【 0 2 3 1 】

それぞれ、1又は複数の用量の抗体又は抗体の組み合わせを含有する、1又は複数の容器を含む薬学的包装物及びキットも提供される。一部の実施態様では、1又は複数のさらなる薬剤を含む、又は含まない、抗体又は抗体の組み合わせを含む所定量の組成物を含有する単位用量が提供される。一部の実施態様では、そのような単位用量は、注射のための単回使用型予備充填注射筒中で、例えば、キットとして供給される。様々な実施態様では、単位用量中に含有される組成物は、生理食塩水、スクロースなど、リン酸バッファーなどのバッファーを含んでもよく、及び／又は安定かつ有効なP h範囲内で製剤化することができる。あるいは、一部の実施態様では、組成物を、適切な液体、例えば、滅菌水の添加時に再構成させることができる凍結乾燥粉末として提供することができる。一部の実施態様では、組成物は、限定されるものではないが、スクロース及びアルギニンを含む、タンパク質凝集を阻害する1又は複数の物質を含む。一部の実施態様では、本発明の組成物は、ヘパリン及び／又はプロテオグリカンを含む。4050

【0232】

薬学的組成物は、特定の適応症の治療又は予防にとって有効な量で投与される。治療的有効量は、典型的には、治療される対象の体重、彼若しくは彼女の身体状態若しくは健康状態、治療される状態の広範性、又は治療される対象の年齢に依存する。一般的には、抗体を、用量あたり約 $10\text{ }\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 - 約 $100\text{ mg}/\text{kg}$ 体重の範囲の量で投与することができる。一部の実施態様では、抗体を、用量あたり約 $50\text{ }\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 - 約 $5\text{ mg}/\text{kg}$ 体重の範囲の量で投与することができる。一部の実施態様では、抗体を、用量あたり約 $100\text{ }\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 - 約 $10\text{ mg}/\text{kg}$ 体重の範囲の量で投与することができる。一部の実施態様では、抗体を、用量あたり約 $100\text{ }\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 - 約 $20\text{ mg}/\text{kg}$ 体重の範囲の量で投与することができる。一部の実施態様では、抗体を、用量あたり約 $0.5\text{ mg}/\text{kg}$ 体重 - 約 $20\text{ mg}/\text{kg}$ 体重の範囲の量で投与することができる。一部の実施態様では、抗体又は融合タンパク質などのPD-1/PD-L1阻害剤を、 $1\text{ - }4\text{ mg}/\text{kg}$ の用量で投与し、抗CSF1R抗体を、 $0.5\text{ - }10\text{ mg}/\text{kg}$ の用量で投与する。一部の実施態様では、PD-1/PD-L1阻害剤を、 $1\text{, }2\text{, }$ 又は $4\text{ mg}/\text{kg}$ の用量で投与し、抗CSF1R抗体を、約 $0.3\text{ - }10\text{ mg}/\text{kg}$ 、約 $0.5\text{ - }10\text{ mg}/\text{kg}$ 、約 $0.5\text{ - }5\text{ mg}/\text{kg}$ 、又は約 $1\text{ - }5\text{ mg}/\text{kg}$ 体重、例えば、約 $0.3\text{, }0.5\text{, }$ 約 $1\text{, }2\text{, }$ 約 $3\text{, }4\text{, }$ 約 5, 又は約 $10\text{ mg}/\text{kg}$ の用量で投与する。
。

【0233】

ある特定の実施態様では、PD-1/PD-L1阻害剤又は抗CSF1R抗体の用量は、薬学的組成物中で固定用量である。他の実施態様では、本発明の方法を、フラット用量（患者の体重に関係なく患者に与えられる用量）を用いて使用することができる。例えば、ニボルマブのフラット用量は、約 240 mg であってもよい。例えば、ペンプロリズマブのフラット用量は、約 200 mg であってもよい。
20

【0234】

一部の実施態様では、抗CSF1R Abを、PD-1/PD-L1阻害剤と組み合わせた場合、約 2 又は 3 週間毎に投与される、約 $0.3\text{ - }10\text{ mg}/\text{kg}$ 、約 $0.5\text{ - }10\text{ mg}/\text{kg}$ 、約 $0.5\text{ - }5\text{ mg}/\text{kg}$ 、又は約 $1\text{ - }5\text{ mg}/\text{kg}$ 体重の範囲、例えば、約 $0.3\text{, }0.5\text{, }$ 約 $1\text{, }2\text{, }$ 約 $3\text{, }4\text{, }$ 約 5, 又は約 $10\text{ mg}/\text{kg}$ で投与することができる。他の実施態様では、抗CSF1R抗体は、PD-1/PD-L1阻害剤とは異なる投薬スケジュールで投与される。一部の実施態様では、抗CSF1R抗体は、約 1 週間毎、約 2 週間毎、約 3 週間毎、約 4 週間毎、約 5 週間毎、約 6 週間毎、約 7 週間毎、約 8 週間毎、約 9 週間毎、約 10 週間毎、約 11 週間毎、約 12 週間毎又は約 15 週間毎に投与される。認可された治療用量よりも有意に低い抗CSF1R抗体又はPD-1/PD-L1阻害剤の用量を、治療量以下と見なすことができる。例えば、約 3 又は 4 週間毎に約 $0.3\text{ mg}/\text{kg}$ 以下の用量は、3週間毎に約 $3.0\text{ mg}/\text{kg}$ の治療用量に関して治療用量以下と見なすことができる。ある特定の実施態様では、PD-1/PD-L1阻害剤は、約 2 週間毎に 1 回、約 3 週間毎に 1 回、又は約 4 週間毎に 1 回、約 0.1, 約 0.3, 約 0.5, 約 1, 約 2, 約 3, 約 4, 又は約 $5\text{ mg}/\text{kg}$ の用量で投与される抗CSF1R抗体と組み合わせて、約 0.1, 約 0.3, 約 0.5, 約 1, 約 2, 約 3, 約 4, 又は約 $5\text{ mg}/\text{kg}$ の用量で投与される。
30

【0235】

ある特定の実施態様では、PD-1/PD-L1阻害剤と抗CSF1R Abとの組み合わせは、 $1\text{, }2\text{, }$ 又は 3 回の投与について約 2 又は 3 週間毎に誘導期に対象に静脈内投与される。ある特定の実施態様では、ニボルマブと抗CSF1R Abとの組み合わせは、約 4 回の投与について約 3 週間毎に誘導期に静脈内投与される。誘導期の後、PD-1/PD-L1阻害剤のみを、治療が有効である限り、又は管理不可能な毒性若しくは疾患進行が起こるまで、 2 又は 3 週間毎に約 0.1, 約 0.3, 約 0.5, 約 1, 約 2, 約 3, 約 4, 約 5 又は約 $10\text{ mg}/\text{kg}$ の用量で対象に投与する、維持期がある。ある特定の実施態様では、ニボルマブは、約 2 週間毎に約 $3\text{ mg}/\text{kg}$ 体重の用量で維持期に投与
40

される。

【0236】

ある特定の実施態様では、PD-1 / PD-L1阻害剤と抗CSF1R抗体とは、単一の組成物として製剤化され、PD-1 / PD-L1阻害剤の用量と抗CSF1R抗体の用量は、例えば、1:50、1:40、1:30、1:20、1:10、1:5、1:3、1:1、3:1、5:1、10:1、20:1、30:1、40:1、又は50:1の比で組み合わされる。他の実施態様では、抗CSF1R抗体の用量は、固定用量である。ある特定の実施態様では、抗CSF1R抗体又はPD-1 / PD-L1阻害剤の用量は、体重とは関係なく患者に与えられる、フラット用量である。特定の実施態様では、PD-1 / PD-L1阻害剤のフラット用量は、約80mgである。

10

【0237】

他の抗がん剤との組み合わせについて、これらの薬剤は、その認可された用量で投与される。治療は、臨床利益が観察される限り、又は許容されない毒性若しくは疾患進行が起ころまで継続される。それにも拘わらず、ある特定の実施態様では、投与されるこれらの抗がん剤の用量は、認可された用量よりも有意に低い、すなわち、治療用量以下の薬剤が、抗CSF1R抗体及びPD-1 / PD-L1阻害剤と組み合わせて投与される。抗CSF1R抗体とPD-1 / PD-L1阻害剤とを、臨床治験において単剤療法として最も高い有効性をもたらすことが示された用量で、例えば、ニボルマブについては、約3週間毎に1回投与される約3mg / kgのニボルマブ(Topalianら、2012a ; Topalianら、2012)で、又は有意により低い用量、すなわち、治療用量以下で投与することができる。

20

【0238】

用量及び頻度は、対象中でのAbの半減期に応じて変化する。一般に、ヒトAbは、最も長い半減期を示し、次いで、ヒト化Ab、キメラAb、及び非ヒトAbである。投与の用量及び頻度は、治療が予防的であるか、又は治療的であるかどうかに応じて変化してもよい。予防的適用では、相対的に低い用量が、典型的には、長期間にわたって、相対的に低頻度の間隔で投与される。いくらかの患者は、その人生の残りについて治療を受け続ける。治療的適用では、疾患の進行が軽減されるか、若しくは終結するまで、又は患者が疾患の症候の部分的若しくは完全な改善を示すまで、相対的に短い間隔で相対的に高い用量が必要とされることもある。その後、患者に、予防的レジメを投与することができる。

【0239】

本発明の薬学的組成物中の活性成分の実際の用量レベルを変化させて、患者に対して過度に毒性となることなく、特定の患者、組成物、及び投与様式について望ましい治療応答を達成するのに有効である活性成分の量を得ることができる。選択される用量レベルは、用いられる本発明の特定の組成物の活性、投与経路、投与の時間、用いられる特定の化合物の排出速度、治療の持続期間、用いられる特定の組成物と組み合わせて使用される他の薬物、化合物及び/又は材料、治療される患者の年齢、性別、体重、状態、一般的健康及び既往歴、並びに医学界で周知の同様の因子などの様々な薬物動態学的因子に依存する。本発明の組成物を、当該技術分野で周知の1つ又は複数の様々な方法を使用して、1つ又は複数の投与経路により投与することができる。当業者によって理解されるように、投与経路及び/又は投与様式は、所望の結果に応じて変化する。抗体組成物を、必要に応じて対象に投与してもよい。主治医などの当業者であれば、投与頻度の決定を、治療される状態の考慮、治療される対象の年齢、治療される状態の重症度、治療される対象の一般的な健康状態などに基づいて行うことができる。一部の実施態様では、抗体の有効量を、1回又は複数回、対象に投与する。様々な実施態様では、有効量の抗体を、月に1回、月に1回未満、例えば、2ヶ月毎又は3ヶ月毎に対象に投与する。他の実施態様では、有効量の抗体を、月に1回より多く、例えば、3週間毎、2週間毎又は毎週投与する。一部の実施態様では、有効量の抗体を、1、2、3、4又は5週間あたり1回投与する。一部の実施態様では、有効量の抗体を、週に2回又は3回投与する。有効量の抗体を、少なくとも1回、対象に投与する。一部の実施態様では、有効量の抗体を、少なくとも1ヶ月、少なくとも6ヶ月、又は少なくとも1年の期間などの、複数回投与してもよい。

30

40

50

【 0 2 4 0 】**併用療法**

抗体を、単独で、又は他の治療様式と共に投与することができる。それらを、他の治療様式、例えば、外科手術、化学療法、放射線療法、又は別の治療抗体などの生物製剤の投与の前に、実質的にそれと同時に、又はその後に提供することができる。一部の実施態様では、がんは、外科手術、化学療法、及び放射線療法、又はその組み合わせから選択される療法の後に再発又は進行したものである。

【 0 2 4 1 】

本明細書で考察されるような、がんの治療のために、抗体を、化学療法剤、増殖阻害剤、抗血管新生剤及び／又は抗腫瘍組成物などの、1つ又は複数のさらなる抗がん剤と共に投与することができる。本発明の抗体と組み合わせて使用することができる化学療法剤、増殖阻害剤、抗血管新生剤、抗がん剤及び抗腫瘍組成物の非限定例は、「定義」の下で本明細書に提供される。10

【実施例】**【 0 2 4 2 】**

以下で考察される実施例は、純粹に本発明の例示を意図するものであり、いかなる意味でも本発明を限定すると考えられるべきではない。実施例は、以下の実験が実施される全ての、又は唯一の実験であることを表すことを意図するものではない。使用される数（例えば、量、温度など）に関して精度を確保するための努力が払われたが、いくらかの実験誤差及び偏差があるはずである。別途指示がない限り、部は重量部であり、分子量は重量平均分子量であり、温度は摂氏温度であり、圧力は大気圧にあるか、又は大気圧近辺である。20

【 0 2 4 3 】**実施例 1：ヒト化抗 C S F 1 R 抗体**

様々なヒト化抗 C S F 1 R 抗体が以前に開発された。例えば、国際公開第 2 0 1 1 / 1 4 0 2 4 9 号を参照されたい。

【 0 2 4 4 】

親キメラ抗体可変領域の配列及びヒトアクセプター可変フレームワーク領域の配列と整列させた、ヒト化重鎖可変領域及びヒト化軽鎖可変領域のそれぞれの配列を、図 1（重鎖）及び図 2（軽鎖）に示す。ヒトアクセプター可変フレームワーク領域配列と比較したヒト化可変領域配列の変化を箱で囲む。それぞれの可変領域のそれぞれの C D R を、囲み領域で示し、囲まれた配列の上に「C D R」と標識する。30

【 0 2 4 5 】

以下の表 8 は、抗体 h u A b 1 から h u A b 1 6 までのヒト化重鎖及びヒト化軽鎖の完全な配列を示す。これらの抗体のそれぞれのヒト化重鎖及びヒト化軽鎖の名称及び配列番号を、表 3 に示す。

表3:huAb1からhuAb16までのヒト化重鎖及び軽鎖

ヒト化抗体	ヒト化HC	配列番号	ヒト化LC	配列番号
huAb1	h0301-H0	53	h0301-L0	60
huAb2	h0301-H1	54	h0301-L0	60
huAb3	h0301-H2	55	h0301-L0	60
huAb4	h0301-H0	53	h0301-L1	61
huAb5	h0301-H1	54	h0301-L1	61
huAb6	h0301-H2	55	h0301-L1	61
huAb7	h0302-H1	56	h0302-L0	62
huAb8	h0302-H1	56	h0302-L1	63
huAb9	h0302-H1	56	h0302-L2	64
huAb10	h0302-H2	57	h0302-L0	62
huAb11	h0302-H2	57	h0302-L1	63
huAb12	h0302-H2	57	h0302-L2	64
huAb13	h0311-H1	58	h0311-L0	65
huAb14	h0311-H1	58	h0311-L1	66
huAb15	h0311-H2	59	h0311-L0	65
huAb16	h0311-H2	59	h0311-L1	66

【0246】

16種のヒト化抗体を、以前に記載のように、ヒト、カニクイザル、及びマウスCSF1R ECDへの結合について試験した。例えば、国際公開第2011/140249号を参照されたい。抗体は、マウスCSF1R ECDではなく、ヒトとカニクイザルの両方のCSF1R ECDに結合することがわかった。ヒト化抗体はまた、ヒトとカニクイザルの両方のCSF1RへのCSF1及びIL-34の結合をブロックし、CHO細胞中で発現されるヒトCSF1RのCSF1誘導性及びIL-34誘導性リン酸化を阻害することもわかった。例えば、国際公開第2011/140249号を参照されたい。

【0247】

ヒトCSF1R ECDへの結合に関する k_a 、 k_d 、及び K_D は以前に決定されており、表4に示す。例えば、国際公開2011/140249号を参照されたい。

10

20

30

40

表4:ヒトCSF1Rに対するヒト化抗体の結合親和性

huAb	k_a ($M^{-1}s^{-1}$)	K_d (s^{-1})	K_D (Nm)
huAb 0301-L0H0	3.22×10^6	1.11×10^{-03}	0.35
huAb 0301-L0H1	3.56×10^6	1.22×10^{-03}	0.34
huAb 0301-L0H2	2.32×10^6	6.60×10^{-04}	0.28
huAb 0301-L1H0	3.29×10^6	1.15×10^{-03}	0.35
huAb 0301-L1H1	2.87×10^6	9.21×10^{-04}	0.32
huAb 0301-L1H2	2.95×10^6	7.42×10^{-04}	0.25
huAb 0302-L0H1	3.54×10^6	3.69×10^{-03}	1.04
huAb 0302-L1H1	3.47×10^6	4.04×10^{-03}	1.17
huAb 0302-L2H1	1.60×10^6	9.14×10^{-04}	0.57
huAb 0302-L0H2	3.40×10^6	1.79×10^{-03}	0.53
huAb 0302-L1H2	2.71×10^6	1.53×10^{-03}	0.56
huAb 0302-L2H2	1.84×10^6	8.40×10^{-04}	0.46
huAb 0311-L0H1	1.22×10^6	5.40×10^{-04}	0.44
huAb 0311-L1H1	1.32×10^6	6.64×10^{-04}	0.50
huAb 0311-L0H2	1.34×10^6	4.73×10^{-04}	0.35
huAb 0311-L1H2	1.51×10^6	6.09×10^{-04}	0.40

【0248】

実施例2：腫瘍におけるCSF1R発現とT細胞サインとの相関

がんT細胞サインとCSF1R発現との相関を決定するために、Cancer Genome AtlasからのmRNA発現データを使用した。Cancer Genome Atlasは、National Cancer Institute(NCI)とNational Human Genome Research Institute(NHGRI)との共同努力の結果得られた公共的にアクセスできるデータベースである。cancergenome.nih.govを参照されたい。mRNAレベルは、Illumina RNASeqプラットフォームを使用して決定される。FOXP3、CTLA-4、CD274、PD-1、CD8A及びGZMB相関は、RNASeqデータ中の全遺伝子及びそれぞれのがん型について算出される。次に、相関は順位付けされる。RNASeqデータ中には約20486個の遺伝子が存在し、各遺伝子について、相関順位が他の全ての遺伝子に割り当てられる。例として、結腸がんにおけるFOXP3については、相関順位は1-20486の範囲である。CSF1Rは38の相関順位を有し、それがFOXP3発現と高度に相関することを示唆している。FOXP3とCSF1Rとの高い相関は、結腸がんのサブセットがCSF1Rを発現する腫瘍関連マクロファージ(TAM)及びFOXP3を発現するTreg細胞を有するという仮説と一致している。多くのがん型及び遺伝子マーカーへのこの分析の拡張を使用して、CSF1R発現を有するがん組織がTreg細胞、CD8+T細胞、及びPD-L1発現と相関することを示すヒートマップを作成することができる。図3を参照されたい。

【0249】

実施例3：インビボでのマウス結腸直腸腫瘍に対する抗CSF1R抗体と抗PD-1抗体の効果

7週齢のメスのC57BL/6マウスを、Harlan Laboratories(Livermore, CA)から購入し、試験開始前に6日間順応させた。マウス結腸直腸癌細胞株MC38を、 0.5×10^6 細胞/ $100\mu l$ /マウスでマウスの右脇腹上に皮下的に埋め込んだ。接種前に、10%熱不活化ウシ胎児血清(FBS)、2 mM L-グルタミンを添加したRPMI1640培地中で細胞を3回の継代にわたって培養した。

10

20

30

40

50

細胞を、5%CO₂を含む加湿雰囲気中、37で増殖させた。80-85%集密に達したとき、細胞を回収し、5×10⁶細胞/ミリリットルで冷無血清RPMI1640中に再懸濁した。

【0250】

腫瘍増殖について、細胞埋込み後に週2回、マウスをモニタリングした。腫瘍の測定のために、それぞれの腫瘍の長さ及び幅を、ノギスを使用して測定し、体積を、式：腫瘍体積 (mm³) = (幅 (mm) × 長さ (mm))² / 2 にしたがって算出した。7日目に、全ての腫瘍を測定し、マウスを治療群に無作為に割り当てた。治療群に登録された全ての動物の平均腫瘍体積は、58mm³であった。投与群は以下の通りであった：1) マウス IgG1 (Bio X Cell、West Lebanon、NH、USA；クローンMOPC-21) + ラットIgG2a (Bio X Cell、クローンAFS98) + ラットIgG2a、2) 抗CSF1R (Bio X Cell、クローンRMP1-14) + マウスIgG1、又は4) 抗CSF1R + 抗PD-1。腫瘍体積が動物の体重の10%を超えるか、又は約2000mm³になるまで、週に少なくとも2回、腫瘍の測定を継続した。

10

【0251】

動物にMC38細胞を接種した日に対して平均腫瘍体積をグラフ化することにより、腫瘍サイズの変化を示す。抗CSF1R又は抗PD-1の何れかによる治療は、IgGコントロールと比較して腫瘍増殖を有意に減少させた (P < 0.05)。抗CSF1Rと抗PD-1との組み合わせは、抗CSF1R又は抗PD-1のみと比較して腫瘍増殖を有意に減少させた (P < 0.05)。治療開始後11日目に算出された腫瘍体積の対応のない両側t検定分析を使用してP値を算出した (図4A及び図4Bを参照されたい)。

20

【0252】

実施例4：インビボでのマウス脾臓腫瘍に対する抗CSF1R抗体と抗PD-1抗体の効果

8週齢のメスのFVBマウスを、Jackson Laboratoriesから購入し、試験開始前に2週間にわたって順応させた。Kras^{G12D}/Ink4a^{-/-}トランシジェニックマウスに由来するマウス脾臓腺癌細胞株を、0.2×10⁶細胞/50μl/マウスでマウスの脾臓に外科的に埋め込んだ。接種前に、細胞を、10%熱不活化ウシ胎児血清(FBS)を添加したDMEM培地の中で3回以下の継代にわたって培養した。細胞を、5%CO₂を含む加湿雰囲気中、37で増殖させた。80-85%集密に達したとき、細胞を回収し、4×10⁶細胞/ミリリットルでMatrigelを含む冷PBS中に再懸濁した。

30

【0253】

マウスを、腫瘍増殖について、細胞埋込み後、週に2回モニタリングした。マウスを、週に少なくとも2回、優しく触診して、脾臓腫瘍の相対サイズを評価した。12日目に、全ての腫瘍を評価し、マウスを治療群に無作為に割り当てた。投与群は以下の通りであった：1) マウスIgG1 (Bio X Cell；クローンMOPC-21) + ビヒクルコントロール、2) 抗CSF1R抗体 (ヒトCSF1Rに対するhuAB1のものと同様のマウスCSF1Rに対する親和性を有するマウス抗体) + ビヒクル、3) 抗CSF1R + ゲムシタビン(GEM)、4) 抗PD-1抗体 (Bio X Cell；クローンRMP1-14) + GEM、又は5) 抗CSF1R + 抗PD-1及びGEM。抗CSF1R抗体投与は、12日目に始まり、抗PD-1及びGEM治療は17日目に開始した。抗CSF1R抗体治療の開始から20日間にわたって週に少なくとも2回、腫瘍の評価を継続した。

40

【0254】

試験の終わりに全ての群について平均腫瘍重量をグラフ化することにより、腫瘍サイズの変化を示す。抗CSF1R抗体又は抗PD-1抗体の何れかによる治療は、IgGコントロールと比較して腫瘍増殖を減少させた。抗CSF1Rと抗PD-1との組み合わせは、抗CSF1R又は抗PD-1のみと比較して腫瘍増殖を有意に減少させた (P < 0.05)

50

5）。32日目に算出された腫瘍体積の対応のない両側t検定分析を使用してP値を算出した（図5を参照されたい）。

【0255】

実施例5：抗CSF1R抗体治療は複数のマウス腫瘍モデルにおいて細胞傷害性T細胞の頻度及びPD-L1の発現を増加させる

7週齢のメスのC57BL/6マウス及びBALB/cマウスを、Charles River Laboratories (Hollister, CA) から購入し、試験の開始前に少なくとも3日間、順応させた。マウス結腸直腸癌細胞株MC38及びCT26を、免疫応答性マウスの右脇腹上に皮下的に埋め込んだ。MC38を 0.5×10^6 細胞/100μl/マウスで接種し、CT26を 1.0×10^6 /200μL/マウスで埋め込んだ。接種前に、細胞を、10%熱不活化ウシ胎児血清(FBS)、2mM L-グルタミンを添加したRPMI1640培地中で3回の継代にわたって培養した。細胞を、5%CO₂を含む加湿雰囲気中、37℃で増殖させた。80-85%集密に達したとき、細胞を回収し、 5×10^6 細胞/ミリリットルで冷無血清RPMI1640(MC38)又はRPMI/Matrigel(CT26)中に再懸濁した。
10

【0256】

マウスを、腫瘍増殖について、細胞埋込み後、週に2回モニタリングした。腫瘍測定値について、各腫瘍の長さ及び幅を、ノギスを使用して測定し、体積を、式：腫瘍体積(m³) = (幅(mm) × 長さ(mm))² / 2にしたがって算出した。5日目(CT26)又は7日目(MC38)に開始して、全ての腫瘍を測定し、マウスを治療群に無作為に割り当てた。マウスに、マウスIgG1(クローンMOPC-21)又は抗CSF1R抗体(cmFPA008)の何れかを投与した。試験を、接種の21-24日後に結論付け、腫瘍を切除し、液体窒素中で簡易凍結した。
20

【0257】

遺伝子発現を評価するために、Quantigene Plexアッセイを使用した。治療群あたり7-10匹のマウスからの腫瘍組織を溶解し、PTRPC(CD45)、CD8a、CD4、GZMA、CSF1R、及びCD274(PD-L1)を含む、複数の遺伝子の相対的発現を評価した。遺伝子発現値を、PPIB、GUSB、及びHprtに対して正規化し、コントロールとして使用した。Cd8a発現をCD45に対してさらに正規化して、相対的CD8存在量を評価したか、又はCD4に対して正規化して、CD8とCD4細胞の比を検査した。図8は、MC38及びCT26腫瘍のそれぞれに関するIgG治療マウスに対する正規化された発現値を示す。
30

【0258】

相対的遺伝子発現の比較は、P < 0.05である場合、統計的に有意であると決定された。P値を、IgGコントロールと比較した抗CSF1R抗体(cmFPA008)治療腫瘍の算出された遺伝子発現の対応のない両側t検定分析を使用して算出した。統計的有意性を、以下のように図8に示す：^{*}p < 0.05、^{**}p < 0.01。

【0259】

実施例6：抗CSF1R抗体とPD-1/PD-L1阻害剤との併用療法

抗CSF1R抗体（それぞれ、配列番号53及び60の重鎖及び軽鎖可変領域を含む抗体）を、NSCLC、メラノーマ、SCCHN、膀胱がん、及び膵臓がんなどの様々な腫瘍型を有する対象における、高用量の抗PD-1抗体と組み合わせて投与する。抗CSF1R抗体は、1mg/kg-10mg/kgの範囲の用量で投与される。抗CSF1R抗体と抗PD-1抗体とを、2週間毎に同時に投与する。
40

【0260】

抗CSF1R抗体と抗PD-1抗体とを、メラノーマを有する患者の3つのサブセットに投与する：ナイーブ（何れかの抗体を受けたことがない）、耐性獲得（初期の抗PD-1抗体応答後に進行した）、及びデノボ耐性（PD-1/PD-L1阻害剤療法に応答しなかった）。

【0261】

50

治療前及び治療後のコア針生検を、対象のサブセットにおいて取得して、治療後の免疫細胞、間質、及び腫瘍細胞の潜在的な変化を評価する。腫瘍の全体的な細胞性を評価するためのヘマトキシリン及びエオシン染色に加えて、特異的アッセイを使用して、マクロファージの数及びサブタイプをモニタリングする。患者を、全体応答、免疫関連応答、及び全生存についてさらにモニタリングする。

【0262】

いくらかの、多くの、又は全ての患者について、CD8+T細胞の数は、組み合わせを用いる治療後に増加する、及び/又はTreg細胞の数は、組み合わせを用いる治療後に減少する。さらに、いくらかの、多くの、又は全ての患者について、組み合わせを用いる治療後に、腫瘍促進性M2マクロファージの数は減少し、腫瘍抑制性M1マクロファージの数は増加する。最後に、いくらかの、多くの、又は全ての患者について、組み合わせを用いる治療後に、腫瘍壊死は増加する。

【0263】

実施例7：抗CSF1R抗体及び抗PD-1抗体による、単剤療法及び併用療法の臨床治験の要約

抗CSF1R抗体HuAB1を、単剤療法として、そして抗PD-1抗体ニボルマブと併せて、選択した進行性のがん患者であって、非盲検の、複数の機関にまたがった用量漸増及び用量拡張研究においてCSF1R経路阻害剤を以前に受けなかった患者に与える。ニボルマブは以前に、メラノーマ、転移性NSCLCへの使用が、そして、転移性メラノーマの治療について、イピリムマブ、抗CTLA-4抗体との併用が承認されている。研究の併用群に、HuAB1及びニボルマブを、14日治療サイクルのそれぞれ1日目に与えることとなる；ニボルマブを、最初に30分にわたってIV注入し、2回の点滴間に30分の休みを入れて、30分のHuAB1のIV注入が続くこととなる。

【0264】

研究の第1の相（相1a）は、2つのHuAB1単剤療法参考コホート（1aM1及び1aM2）及びニボルマブと併せたHuAB1の3つの用量漸増コホート（1aC1、1aC2、及び1aC3）を含む。研究の第2の相（相1b）は、6つのがん型にわたって、8つのコホート（1b1から1b8）を含む。総勢およそ270人の患者が研究に参加し、30人が第1の相に、240人が第2の相に参加することとなり、30人が第2の相の8つのコホートのそれぞれに入る。個々の患者は、研究群1aM、1aC、又は1bの1つにのみ登録されることとなる。図6は、研究デザインの概略図を示す。

【0265】

相1aにおいて、コホート1aM1及び1aM2の単剤療法患者に、2mg/Kg又は4mg/KgのHuAB1を、14日毎に1回（q2w）与える。併用療法コホート1aC1、1aC2、及び1aC3に、1、2、又は4mg/KgのHuAB1、及び3mg/Kgのニボルマブを、14日毎に1回（q2w）与える。1aM1コホート及び1aC1コホートの患者を、28日の期間内の合計2回の14日サイクルで治療してから、他のコホートが続く。3mg/KgのHuAB1及び3mg/Kgのニボルマブのコホートも含み得る。相1aにおいて、患者は、局所的に再発性又は転移性であり、かつ標準治療後に進行した、又は標準治療に適していない、組織学的に、又は細胞学的に確認された固形腫瘍を有するならば、単剤療法コホート又は併用療法コホートのいずれかに含み得る。何らかのPD-1経路標的薬物に以前に曝露された患者は、除外する。

【0266】

相1bにおいて、8人の患者コホートを、以下のように治療する。

【0267】

コホート1b1：NSCLC（抗PD-1療法を受けていない、第2の系列又は第3の系列）。

このコホートは、ステージIIB又はIVの疾患（international association for the study of Lung Cancer Staging manual in Thoracic oncologyのバージョ

10

20

30

40

50

ン7に従う)を、そして局所進行性疾患、又は転移性疾患用の多モード療法(放射線療法、外科手術切除、又は根治的化学放射線療法)後の再発性疾患又は進行性疾患を呈する、組織学的に、又は細胞学的に詳細に記録された扁平上皮NSCLC又は非扁平上皮NSCLCの患者を含み得る。このコホートは、進行性疾患又は転移性疾患用のプラチナ併用ベースの化学療法レジメン中／後の進行患者又は再発患者を含み得る。何らかのPD-1経路標的薬物に以前に曝露された患者は、除外する。

【0268】

コホート1b2：NSCLC(抗PD-1標的薬物難治性患者)。

このコホートは、ステージI I I Bの局所進行性の、又はステージI Vの疾患を呈する、組織学的に、又は細胞学的に詳細に記録されたNSCLCの患者、及び、臨床応答をもたらさなかった(すなわち、CRでもPRでもない)PD-1経路標的薬物による治療中の疾患進行の放射線学的証拠があり、かつ最も良好な応答として進行性疾患である患者を含み得る。このコホートの文脈において、難治性患者は、何らかのPD-1標的薬物の少なくとも2用量を受けた後に臨床応答がなかった患者である。何らかのPD-1経路標的薬物に不耐性である患者は除外され、不耐性は、あらゆる治療関連悪性度4の有害事象として、又は、患者に容認されず、かつ標準的な対抗策にも拘らず持続するあらゆる治療関連悪性度2又は3の有害事象として定義される。

【0269】

コホート1b3：メラノーマ(抗PD-1療法を受けていない)

このコホートは、American Joint Committee on Cancer(AJCC)ステージ分類システムに従って組織学的に、又は細胞学的に詳細に記録されたステージI I I 又はI Vのメラノーマ患者であって、転移性メラノーマの治療用の標準的な療法に難治性である、不耐性である、又はこれを拒絶した患者を含み得る。含まれる患者は、B R A F 阻害剤による治療にも拘らず疾患の進行の客観的な証拠を示すことができ、又はB R A F 野生型であってもよい。何らかのPD-1経路標的薬物に以前に曝露された患者であって、B R A F 突然変異であり、又はB R A F 突然変異の状態が知られていない、若しくは判定され得ない患者は、除外する。

【0270】

コホート1b4：メラノーマ(抗PD-1標的薬物に対する難治性又は再発性)

このコホートの患者は、AJCCステージ分類システムに従って組織学的に、又は細胞学的に詳細に記録された切除不能なステージI I I 又はI Vのメラノーマを有し得る。含まれる患者は、臨床的利益をもたらさなかったチェックポイント阻害剤又はPD-1標的薬物による治療中の疾患進行の放射線学的証拠を示すことができ、又は、PD-1標的薬物による治療を受ける一方で、初期の臨床的利益の後に、最も良好な応答又は疾患進行として進行性疾患を示すことができる。このコホートの文脈において、難治性患者は、何らかのPD-1標的薬物の少なくとも2用量を受けた後に臨床応答がなかった患者である。含まれる患者は、B R A F 阻害剤による治療にも拘らず疾患の進行の客観的な証拠を示すことができ、又はB R A F 野生型であってもよい。ダカルバジン、B R A F 阻害剤(B R A F V600突然変異陽性の場合)及び／又はイピリムマブを含むあらゆる以前の抗がん療法、並びに姑息的放射線療法を、研究薬物投与の少なくとも3週前に完了し、PD-1標的薬物による治療を、研究薬物の最初の投薬の少なくとも6週前に中止する。先に定義するいずれかのPD-1経路標的薬物に不耐性である患者は、B R A F 突然変異であり、又はB R A F 突然変異の状態が知られていない、若しくは判定され得ない患者として、除外する。

【0271】

コホート1b5：頭部及び頸部の扁平上皮癌(SCCHN)(第2の系列)

組織学的に、又は細胞学的に詳細に記録された再発性SCCHN又は転移性SCCHN(口腔、咽頭、喉頭)の、ステージI I I 又はI Vの患者であって、根治目的の局所療法(化学療法の有無に拘らない外科手術又は放射線療法)が施用可能でない患者を、このコホートに含み得る。患者はまた、アジュvant治療(すなわち、外科手術後の照射による

10

20

40

50

)、一次治療（すなわち、照射による）、再発性治療、又は転移性治療において、プラチナ療法の最終施与の6ヵ月以内に、進行又は再発があり得る。プラチナ療法後の臨床進行は、エントリのための許容可能な事象であり、ノギス測定が可能である少なくとも10mmのサイズの病変（例えば、RECIST v1.1に従う見かけの皮膚病変）の進行、又は、視覚化され、かつ写真により測定値を伴って記録されて、進行したことが示された病変と定義される。抗PD-1薬物に以前に曝露された患者は、除外する。

【0272】

コホート1b6：膵がん（第2の系列）

含まれる患者は、組織学的に、又は細胞学的に詳細に記録された、限局性の、又は転移性の膵臓腺癌を有し得、これには標準的な療法が機能しない（又はこれに適応しない）。患者はまた、以前に、局所進行性の、又は転移性の膵臓腺癌の管理のための外科手術、放射線療法を受けていてもよいが、疾患進行が詳細に記録されていることを条件とする。全ての毒性が消散しているべきであり、放射線治療の最後の画分を、最初の研究薬物投与の少なくとも4週前に完了した。抗PD-1薬物に以前に曝露された患者は、除外する。

10

【0273】

コホート1b7：結腸直腸がん（第3の系列）

含まれる患者は、組織学的に、又は細胞学的に詳細に記録された、結腸又は直腸の腺癌を有し得、そして標準的な療法の最後の施与後の疾患進行が詳細に記録された、又は標準的な療法に不耐性である転移性結腸直腸がんを有し得る（承認された療法は、フルオロピリミジン、オキサリプラチン、イリノテカン、ベバシズマブ、及び、KRAS野生型であれば、セツキシマブ、又はパニツムマブを含んでいた）。抗PD-1薬物に以前に曝露された患者は、除外する。

20

【0274】

コホート1b8：悪性神経膠腫（第1の再発）

このコホートの患者は、組織学的に、又は細胞学的に詳細に記録された、進行性の世界保健機構（WHO）の悪性度I-Vの悪性神経膠腫（神経膠芽腫又は神経膠肉腫）を有し得、そして外科手術、放射線療法、及びテモゾロミドで以前に治療を受けていてよい。患者は、Response Assessment in Neuro-oncology (RANO)基準に従う最初の研究薬物投与の21日以内に実行した診断生検又は造影MR-Iによって詳細に記録された第1の再発を有し得る。患者は、以前に、ベバシズマブ又は別のVEGF若しくはVEGF受容体標的剤による治療を受けて、神経膠芽腫又は神経膠肉腫の1を超える再発があれば、あるいは以前に、何らかのPD-1標的薬物に曝露されたならば、除外する。

30

【0275】

単剤療法患者に、30分のIV注入としてHuA B 1を投与する。併用療法患者は、14日の治療サイクルのそれぞれ1日目に、30分のIV注入として3mg/kgの用量のニボルマブ点滴を最初に受ける。14日の治療サイクルのそれぞれ1日目のニボルマブ点滴の後、HuA B 1を受けさせ、2回の点滴間に30分の休みを入れる。

【0276】

腫瘍部位の生検を、研究の第1のサイクルの1日目の前に、そして29日目に再度収集する。患者はまた、研究後の全生存、無増悪生存、及び寛解を確認した患者の奏効期間について、RECIST v1.1の基準に基づいて評価する。1日目の前、治療中、そして研究後に、CT/MRI（胸部、腹部、骨盤、及び脳）を実行して、腫瘍負荷を測定する。一次応答パラメータは、客観的奏効率であり、これは、ベースラインの、測定可能な疾患の治療をされた患者の総数によって割った、完全寛解又は部分寛解の患者の数である。腫瘍寛解は、RECIST v1.1、付録Fを使用して評価する。

40

【0277】

実施例8：完全臨床治験相1a及び1bプロトコール-抗CSF1R抗体（FPA008としても知られるHuA B 1）及び抗PD-1抗体（ニボルマブ）による単剤療法及び併用療法臨床治験

50

1 緒言及び研究原理

コロニー刺激因子1受容体及び腫瘍関連マクロファージ

マクロファージは、ヒトの体において種々の機能を実行する脊髄由来細胞である。マクロファージは、2つの異なる機序を介して組織（及び腫瘍）にコロニーを形成することができる：循環する単球からの血行性シーディング又は組織定住マクロファージの形態での局所的自己再生（Lavin, 2013）。最近の研究は、マクロファージが活性である組織内でマクロファージは生理的作用を発揮し、かつ当該組織に固有の役割を果たすことを示した（Lavin, 2014）。マクロファージ調節は複雑である。というのも、当該細胞は、局所環境内で複数のサイトカイン及びケモカイン勾配を活発に分泌し、かつこれらに応答するからである。

10

【0278】

腫瘍関連マクロファージ（TAM）は、腫瘍微小環境において最も豊富な免疫細胞型の1つである。実質的な証拠は、TAMが、細胞-細胞接触及び可溶性因子、例えば免疫抑制サイトカインの双方を介して抗腫瘍免疫応答を阻害する抗炎症表現型（M2）に向けて分極することを示唆している（Noy, 2014）。これと一致して、TAMのレベル増大は、大多数のがんにおける予後の悪さと関連している（Komohara, 2014）。

【0279】

抗CSF1R剤による治療の後、枯渇しなかったマクロファージは、M2免疫抑制状態から、T細胞応答を支持するであろうM1抗腫瘍状態に再分極し得る。同時発生的な治療モダリティ、例えば抗PD-1治療と関連するこの変換は、腫瘍増殖の減少に及ぼす影響を増大させ得る（Ruffell, 2015）。

20

【0280】

継続中のPD-L1研究における奏効率は、腫瘍間質中のPD-1/PD-L1の濃度と相関することが示されている（Tumeh, 2014）。なお、かなりの量のマクロファージもまた、腫瘍間質中に存在する。というのも、腫瘍間質中への単球の動員が、抑制M2マクロファージへの成長の原因となるからである。PD-L1との単球及びマクロファージの関連は、患者において腫瘍特異的T細胞免疫を抑制し、かつ生存の悪さと相関することが示されている。予想通り、単球関連PD-L1陽性細胞のインビボブロックが、腫瘍特異的T細胞免疫を向上させることが示された。インビトロ研究もまた、PD-L1を発現する活性化された単球が、腫瘍特異的T細胞増殖、サイトカイン産生、及び細胞傷害潜在性の相当な防止を示すことを示している（Kuang, 2009）。

30

【0281】

コロニー誘発因子1受容体（CSF1R）シグナル伝達は、マクロファージ並びに単球及び破骨細胞を含む他の骨髄細胞系列のサブセットの、分化、維持、及び機能において基本的な役割を果たす（Hamilton, 2013）。CSF1Rの2つの既知のリガンドは、CSF1及びIL34である。これらのアゴニストは双方とも、共通するアミノ酸相同性が殆どないにも拘らず、CSF1Rのオーバーラップ領域に、類似した親和性で結合する（Masteller, 2014）。CSF1Rを欠くマウスは、マクロファージが欠乏し、この細胞型の生活史におけるCSF1R経路の必須の役割を強調している（Dai, 2002）。がん治療においてCSF1Rをブロックする薬理的処置は、TAMを引き下げ、又は再プログラムし、かつ免疫抑制を引き下げる予想される。全体として、これは、免疫ベースの抗がん療法をより誘発する腫瘍微小環境をもたらすことができる。

40

【0282】

HuAB1は、ヒトCSF1Rに結合する、組換えヒト化免疫グロブリンG4（IgG4）モノクローナル抗体である。HuAB1及びCSF1Rの相互作用は、CSF1RへのCSF1及びIL34の双方の結合に拮抗することによって、受容体活性化を妨げる。HuAB1は、CSF1Rを過剰発現するように操作された細胞株（CHO-CSF1R）において、CSF1誘発性及びIL34誘発性のCSF1Rリン酸化を阻害し、HuAB1が、リガンド誘発性CSF1Rシグナル伝達経路の活性化をブロックすることを実験的に示している。HuAB1はまた、CSF1誘発性及びIL34誘発性の増殖、並びに

50

末梢血単球の生存をインピトロで阻害し、HuAB1が、CSF1及びIL34のシグナル伝達経路の開始だけでなく、これらのリガンドに対する一次ヒト単球の以降の生理応答も阻害することを示している。

【0283】

まとめると、これら及び他の出現データは、HuAB1治療によるCSF1Rブロックが、TAMによって生じる免疫抑制腫瘍環境を改善することができ、かつ免疫ベースの抗がん療法の有効性を向上させることができることを示唆している。

【0284】

PD-1

プログラム細胞死-1(PD-1; CD279)は、そのリガンド、PD-L1(CD274; B7-H1)及びPD-L2(B7-DC/CD273)と相互作用することによって、T細胞活性化とT細胞寛容との間でバランスを調節する阻害シグナルを送達する細胞表面シグナル伝達受容体である。これは、T細胞共刺激受容体のCD28ファミリーのメンバーである55kDのI型膜貫通タンパク質であり、これとして、誘導可能な共刺激因子(ICOS)、細胞傷害性Tリンパ球抗原-4(CTLA-4)、並びにB-及びT-リンパ球アテニュエータ(BTLA)も含む(Freeman, 2000)。PD-1は、細胞内膜近位免疫受容体チロシン阻害モチーフ(ITIM)、及び膜遠位免疫受容体チロシンベーススイッチモチーフ(ITSM)を含有する。PD-1は主に、活性化T細胞、B細胞、及び骨髄細胞上に発現される(Nishimura, 2001a)。そのリガンド、PD-L1及びPD-L2は、マウス系及びヒト系の双方において、PD-1に結合して直ぐにT細胞活性化を下方制御することが示されている(Carter, 2002; Latchman, 2001)。PD-1は、その細胞質領域におけるITSIM中のリン酸化チロシン残基へのSHP-2の動員によって、負のシグナルを送達する(Chemnitz, 2004; Sheppard, 2004)。

【0285】

PD-1の負の調節の役割についての証拠は、PD-1欠損マウスの研究に由来し、これは、拡張型心筋症、並びに関節炎及び腎炎を伴う狼瘡様症候群を含む種々の自己免疫表現型を発症する(Nishimura, 1999; Nishimura, 2001b; Okazaki, 2003)。これらの自己免疫表現型の出現は、マウス株の遺伝的バックグラウンドに依存する；これらの表現型の多くは、時を異にして出現し、可変的な浸透度を示す。又ル突然変異の表現型に加えて、いくつかのマウスモデルにおける抗体媒介性ブロックによるPD-1阻害が、自己免疫疾患、例えば脳脊髄炎、移植片対宿主疾患、及びI型糖尿病の発症において役割を果たすことが見出されている(Ansari, 2003; Blazar, 2003; Salama, 2003)。まとめると、これらの結果は、PD-1ブロックが、抗自己T細胞応答を活性化する潜在性を有するが、当該応答は可変的であり、そして種々の宿主遺伝的因子に依存的であることを示唆している。ゆえに、PD-1の欠損又は阻害は、自己抗原に対する寛容の普遍的な損失を伴わない。

【0286】

PD-1標的剤、ニボルマブを、NSCLC、メラノーマ、及び腎細胞癌(RCC)を含むいくつかの腫瘍型において、単一剤として、又は他の治療と併せて、臨床的に試験した。ニボルマブの治験薬概要書(IBM)由来の有効性データの一部を、以下の表1に示す。単一剤としてのニボルマブは、患者の部分母集団において注目に値する耐久性の有効性がある。ニボルマブ併用の効果の増強は、他の試験していない剤との併用レジメンとしての、患者にとっての更なる利益がある機会についての潜在性を示唆している。

【0287】

ニボルマブは、切除不能な、又は転移性のメラノーマ、及びイピリムマブ後の疾患進行について、現在FDAに承認されており、BRAF V600突然変異陽性であるならば、BRAF阻害剤である。これはまた、プラチナベースの化学療法時の、又はその後の進行性転移性扁平上皮非小細胞肺癌(NNSCLC)にも承認されている。

表1-メラノーマ、NSCLC、及びRCCにおけるニボルマブ臨床有効性データの要約

研究	研究	腫瘍	応答		
番号	薬物	型	ORR	DOR	OS
MDX1106-03	ニボルマブ	NSCLC	17%	17カ月	24%@ 24mo
CA209012	ニボルマブ	NSCLC	30%	NR	-
	ニボルマブ+ イピリムマブ	NSCLC	13-20%	NR	-
	ニボルマブ+ 化学療法	NSCLC	33-47%	25.4-45週	-
	ニボルマブ+ エルロチニブ	NSCLC	19%	NR	-
CA209017 ^a	ニボルマブ	NSCLC	-	-	9.2カ月
CA209063 ^b	ニボルマブ	NSCLC	14.5%	NR	-
MDX1106-03	ニボルマブ	メラノーマ	31%	>6カ月	48%@ 24mo
CA209004	ニボルマブ+ イピリムマブ	メラノーマ	42-43%	-	85%@ 12mo
CA209037 ^c	ニボルマブ	メラノーマ	31.7%	-	-
CA209038	ニボルマブ	メラノーマ	18-32%	-	-
MDX1106-03	ニボルマブ	RCC	21%	>6カ月	48%@ 24mo
CA209010	ニボルマブ	RCC	20-22%	-	18.2カ月
CA209016	ニボルマブ+ イピリムマブ	RCC	43-48%	-	-
	ニボルマブ+ スニチニブ	RCC	52%	-	-
	ニボルマブ+ パゾパニブ	RCC	45%	-	-

^a Opdivo Package Insert, 2015^b Rizvi, 2015^c Weber, 2015

【0288】

1.1 HuAB1 及びニボルマブ併用療法の原理

HuAB1は、CSF1Rに対するヒト化モノクローナル抗体である。抗体又は小分子阻害剤によりCSF1R経路を標的とすることは、同系のマウス腫瘍モデルにおいて有効であることが示されている。マウスのMC38結腸腺癌モデルにおいて、CSF1R標的抗体は、TAMを有意に減少させ、これは、CD8⁺対CD4⁺比の、細胞傷害性CD8⁺T細胞への正のシフトを伴った。最近の臨床研究において、RG7155(CSF1R標的抗体)を、固体腫瘍患者に試験して、腫瘍においてCSF1R⁺CD163⁺マクロファージを実質的に引き下げる事が示された(Ries, 2014)。マクロファージのこの減少はまた、FOXP3⁺調節T細胞の減少と関連した。これらのデータは、他の免疫エフェクター細胞が、CSF1Rブロックによって間接的に影響されたことを示唆している。マウス前神経多形神経膠芽腫(GBM)モデルにおいて、CSF1Rの小分子阻害は、有意に、生存率を上昇させ、かつ、定着腫瘍を退行させた(Pyontek, 2013)。このモデルにおいて、TAMは枯渇せず、その代わりに、CSF1R阻害の存在下でより炎症誘発性の表現型に変換された。

【0289】

10

20

30

40

50

同所性膵管腺癌（P D A C）モデルにおいて、小分子又は抗C S F 1抗体によるC S F 1 R経路ブロックは選択的に、免疫抑制T A Mを減少させ、続いて免疫抑制を引き下げた。免疫抑制T A Mのこの減少により、残存する炎症誘発性T A Mは、抗原提示を支持し、かつ抗腫瘍T細胞応答を高めることができた（Zhu, 2014）。これは今度は、P D - L 1を含む、T細胞チェックポイント阻害剤を上方制御するインターフェロン応答の増大を、腫瘍細胞上でもたらした。このカウンター調節は、T細胞阻害剤P D - 1の関わりを介して、抗腫瘍T細胞の応答を制限するように機能した。重要なことに、抗P D - 1治療は、P D - L 1媒介性阻害を克服することができた。単剤としての標的P D - 1は、P D A C腫瘍増殖を抑制する有効性が制限されていることを示したが、P D - 1ブロックをC S F 1 R阻害と組み合わせると、大きな定着腫瘍においてでさえ、腫瘍縮小を強力に誘發した。10

【0290】

合わせて、これらのデータは、腫瘍中のT A Mコンパートメントを、H u A B 1媒介性C S F 1 Rブロックを介して再プログラムすると、腫瘍微小環境において免疫抑制T A Mを引き下げ、かつチェックポイントベースの免疫療法、例えばニボルマブの有効性を向上させることができることを示唆している。

【0291】

1.2 選択した腫瘍型におけるH u A B 1 / ニボルマブ併用療法についての原理
T A Mは、抗腫瘍免疫応答を強力に抑制し得る。C S F 1 Rは、T A M上に発現される細胞表面受容体であり、その生存及び機能を調節する。C S F 1 Rブロック抗体は、マウス腫瘍及びヒト腫瘍の双方において、T A Mを引き下げる事が示されている（Ries, 2014）。T A Mは、多くのヒトがん中に存在しており、C S F 1 Rブロック抗体、例えばH u A B 1が、複数の腫瘍型を治療するのに使用され得ることを示唆している。また、T A Mは、とりわけ、肺がん、膵がん、頭部がん及び頸部がん、そしてメラノーマを含むいくつかのがんにおいて、悪い予後と相關することが示されている（Komohara, 2014）。さらに、The Cancer Genome Atlasの分析は、C S F 1 Rの、P D - 1 / P D - L 1共発現との、そして頭部及び頸部、肺、並びにメラノーマのがんだけでなく他のがんにおけるT細胞シグネチャとの高い相関を示す。前臨床モデルにおいて、C S F 1 R阻害はまた、マクロファージ分極化を変えて、神経膠腫の進行をブロックすることが示されている（Pyontek, 2013）。C S F 1 Rブロックはまた、膵がんモデルにおいて、T A Mを引き下げて、P D - 1及びC T L A 4チェックポイントブロックとの相乗効果を生み出す（Zhu, 2014）。また、結腸直腸腫瘍細胞が、メラノーマ又は肺がんと比較して、比較的低いレベルのP D - L 1を発現すること、そして観察されるレベルのP D - L 1が、浸潤骨髄細胞上に存在することも示されている（Llosa, 2015）。2030

【0292】

ニボルマブは現在、研究の相1b部について提唱した全腫瘍型を含む複数の腫瘍型において試験されている。ニボルマブのデータが出揃えば、これらのデータは、選択した腫瘍型への、当該研究の相1bの拡張を通知する一助となるであろう。

【0293】

継続中の研究に加えて、ニボルマブは、メラノーマ及び扁平上皮N S C L Cでの使用が承認されている。メラノーマの承認は、CheckMate 037研究の結果に基づいた。当該研究において、ニボルマブの有効性及び安全性を、進行性メラノーマの患者における第2の選択治療又は以降の選択治療としての、調査者の化学療法（I C C）選択と比較した。当該研究において、272人の患者をニボルマブに、そして133人をI C Cに無作為化した。確認した客観的寛解は、I C C群における患者の11%に対して、ニボルマブ群における第1の120人の患者の32%において報告された。ニボルマブによるものと考えられる悪性度3-4の有害事象として、リバーゼの増大、A L Tの増大、貧血、及び疲労（それぞれ1%）；I C Cについて、好中球減少症（14%）、血小板減少症（6%）、及び貧血（5%）を含んでいた。また、ニボルマブ治療済みの患者の5%及びI C C群における患者の9%において、悪性度3-4の薬物関連S A Eが存在した。治療に4050

関連する死亡は発生しなかった (Weber, 2015)。

【0294】

ニボルマブについての NSCLC における承認は、CheckMate 017 及び CheckMate 063 の研究の結果に基づいた。CheckMate 017 は、以前のプラチナ併用ベースの化学療法レジメン中又はその後に疾患の進行を経験した転移性扁平上皮 NSCLC 患者を登録したものである。ニボルマブ治療による OS は 9.2 カ月であったのに対して、ドセタキセルによると 6.0 カ月であった (Opdivo添付文書、2015)。CheckMate 063 は、進行した、難治性の、扁平上皮 NSCLC 患者において、ニボルマブの活性を評価した。当該研究は、117 人の患者を登録して治療した。これらのうち、患者の 14.5 % は、放射線学の独立審査委員会によって評価される客観的奏効を示し、26 % は疾患が安定していた。奏効時間中央値は 3.3 カ月であり、奏効期間中央値に達しなかった。17 人の奏効のうち、77 % は分析時に継続中であった。117 人の患者のうち、17 % は、疲労 (4 %)、肺膿炎 (3 %)、及び下痢 (3 %) を含む悪性度 3 - 4 の治療関連 AE を報告した。進行性疾患の治療において、複数の共存症患者に起こった肺炎及び虚血性脳卒中に起因する 2 人の治療関連死があった (Rizvi, 2015)。

【0295】

先に報告したデータは、メラノーマ、NSCLC、頭部がん及び頸部がん、肺がん、結腸直腸がん、並びに神経膠腫がんにおける、ニボルマブと併せた HuAB1 の調査を支持する。

【0296】

1.3 HuAB1 単剤療法のための開始用量及び併用用量の漸増についての原理
スポンサーは、健常なボランティア及び関節リウマチ (RA) 患者における単一剤 HuAB1 の安全性、PK、及びバイオマーカーを評価するために、3 部において設計したファーストインヒューマン相 1 臨床研究を既に開始していた (Study FPA008-001)。当該研究の 1 部及び 2 部において、HuAB1 を、0.2、1、3、及び 10 mg / 体重 kg の用量にて、健常なボランティアに試験した。健常なボランティア群において、1 mg / kg にて、7 人の対象が、HuAB1 の単一用量を受け、5 人の対象が 2 用量を受け；3 mg / kg にて、10 人の対象が単一用量を受け、2 人の対象が 2 用量を受け；10 mg / kg にて、6 人の対象が単一用量を受けた。複数用量コホートに、14 日間隔で用量を与え、全対象は、28 日ウィンドウにより、用量制限毒性 (DLT) について追跡した。

【0297】

2014 年 9 月 23 日現在、48 人の対象が、当該研究の 1 部及び 2 部を完了した。DLT は、1 部においても 2 部においても報告されなかった。有害事象 (AE) は全て、悪性度 1 又は 2 であり、自然治癒した。最も一般的な HuAB1 治療関連毒性は、痒み、顔の膨張を伴う眼瞼浮腫、疲労、及び頭痛であった。血清酵素、例えばクレアチニンキナーゼ (CK)、乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) の一時的な上昇が観察された。

【0298】

相 1 の 3 部の群の継続中の研究において、疾患修飾性抗リウマチ剤 (DMARD) に応答しなかった RA 患者が、1、3 及び 6 mg / 体重 kg の、HuAB1 の様々な用量レベルにて、非盲検研究に参加している。当該患者は、当該研究の前及び間に、メトレキサートの安定した毎週投与が必要とされ、2 用量の HuAB1 を 14 日間隔で受けることとなる。他の分析に加えて、患者を、2 用量レジメンの後、安全性、薬物動態 (PK)、及び薬力学 (PD) について追跡している。

【0299】

要約すると、36 人の健常なボランティア及び 6 人の RA 患者が、今まで HuAB1 を受けて、DLT は、1 部又は 2 部において報告されず、有意な治療関連毒性は、1 mg

/ kg 又は 3 mg / kg の用量レベルにおいて、R A 患者から報告されなかった。ニボルマブの安全性プロファイルは、メラノーマ及び扁平上皮 NSCLC の治療についての最近の米国販売承認によって十分に確立かつ支持されている。投薬される対象の数、評価される用量レベル、並びに Hu A B 1 及びニボルマブの現在の全体的な A E プロファイルは、研究において、2 mg / kg の Hu A B 1 単剤療法、及び 1 mg / kg の Hu A B 1 と 3 mg / kg のニボルマブとの併用療法コホートの同時発生的な開始を支持する。

【 0 3 0 0 】

研究の相 1 a 部は、2 mg / kg の Hu A B 1 に続く 4 mg / kg の Hu A B 1 のツーステップ単剤療法用量漸増からなることとなる。3 mg / kg のニボルマブの固定用量と併せた、1 mg / kg の Hu A B 1 に続く 2 mg / kg の Hu A B 1 後の 4 mg / kg の Hu A B 1 のスリーステップ用量漸増も存在することとなる。10

【 0 3 0 1 】

28 日の DLT 期間を 2 mg / kg の Hu A B 1 単剤療法コホートにおいてクリアした後、4 mg / kg の Hu A B 1 単剤療法コホートが開かれることとなる。DLT 期間を、1 mg / kg の Hu A B 1 / ニボルマブ併用コホート及び 2 mg / kg の Hu A B 1 単剤療法コホートにおいてクリアした後、2 mg / kg の Hu A B 1 / ニボルマブ併用コホートのみ始まることとなる。DLT 期間を、1 mg / kg 及び 2 mg / kg の Hu A B 1 / ニボルマブ併用コホートにおいて、そして 2 mg / kg 及び 4 mg / kg の Hu A B 1 単剤療法コホートにおいてクリアした後、4 mg / kg の Hu A B 1 / ニボルマブ併用コホートが開かれることとなる。用量漸増概略図を、図 7 に示す。20

【 0 3 0 2 】

患者は全員、14 日毎の連続投薬スケジュールにおいて、疾患の進行、容認できない毒性、又は同意の撤回まで追跡されることとなる。

【 0 3 0 3 】

1 . 4 各研究薬物のための 30 分の点滴投与についての原理

とりわけ複数の剤が連続的に個体に投与される場合、長い点滴時間は、患者及び治療センターへの重荷となる。

【 0 3 0 4 】

Hu A B 1、CSF 1 R 阻害剤を、研究において 30 分にわたって、健常なボランティアに、及び R A 患者にも投薬した。30

【 0 3 0 5 】

ニボルマブを、延長した治療期間にわたって、最大 10 mg / kg に及ぶ用量を、60 分にわたって安全に投与した。研究 C A 2 0 9 0 1 0 (進行性 / 転移性明細胞 RCC を有する対象における、ニボルマブの相 2、無作為化、二重盲検、用量範囲探索試験) において、点滴部位反応及び過敏症反応について、用量の関連を観察した (0 . 3 mg / kg にて 1 . 7 %、2 mg / kg にて 3 . 7 %、及び 10 mg / kg にて 18 . 5 %)。全ての事象は悪性度 1 又は 2 であり、管理可能であった。3 mg / kg のニボルマブ (10 mg / kg にて提供される用量の 30 %) についての 30 分の点滴時間は、60 分にわたって注入される 10 mg / kg のニボルマブの以前の経験と比較して、より重大な安全性の問題を示すとは予想されない。40

【 0 3 0 6 】

全体として、高悪性度の過敏反応を含む点滴反応は、ニボルマブ及び Hu A B 1 臨床研究の全体にわたって、稀であった。さらに、併用コホートにおけるニボルマブ点滴後の 30 分の中止が、Hu A B 1 点滴の開始前に、適切な安全性監視についての時間を確保することとなる。全体として、安全性プロファイルにおける変動は、ニボルマブ又は Hu A B 1 の単独又は併用での 30 分の点滴により、予想されない。

【 0 3 0 7 】

1 . 5 研究目的

この治験の相 1 a 群の目的は、進行性がん患者における Hu A B 1 単剤療法、及びニボルマブと併せた投与の後に安全性及び忍容性を評価すること、そしてこの研究の相 1 b 併50

用群について、HuAB1の推奨用量（RD）を同定することである。

【0308】

この治験の相1b群の目的は、ニボルマブと併せたHuAB1の安全性プロファイルの特徴をさらに明らかにすること、そして選択した進行性のがん患者において、HuAB1／ニボルマブ併用療法のRDでの臨床的利益を評価することである。

【0309】

1.6 目的

1.6.1 相1aの目的

1.6.1.1 主要

単剤療法としてのHuAB1の安全性及び忍容性を評価すること

10

ニボルマブと併せたHuAB1の安全性及び忍容性を評価すること

ニボルマブの固定用量と併せたHuAB1のRDを決定すること

【0310】

1.6.1.2 副次

HuAB1のPKプロファイルの特徴を明らかにすること

HuAB1と併せて投与する場合の、ニボルマブのPKピーク及びトラフ濃度プロファイルの特徴を明らかにすること

HuAB1及びニボルマブのPDプロファイルの特徴を明らかにすること

HuAB1及びニボルマブの免疫原性の特徴を明らかにすること

プレ治療腫瘍生検、及び治療中の腫瘍生検を使用して、選択したバイオマーカー測定値及び臨床有効性測定値の関連を評価すること

20

【0311】

1.6.1.3 探索

HuAB1及びニボルマブのPDプロファイルの特徴をさらに明らかにすること

【0312】

1.6.2 相1bの目的

1.6.2.1 主要

客観的奏効率（ORR）の分析により、選択した進行性がん患者において、ニボルマブと併せたHuAB1の臨床的利益を評価すること

RDにて治療した、選択した進行性がん患者において、ニボルマブと併せたHuAB1の安全性及び忍容性を評価すること

30

【0313】

1.6.2.2 副次

全生存（OS）、奏効期間（DOR）、及び無増悪生存（PFS）の分析を介して、選択した進行性がん患者において、ニボルマブと併せたHuAB1の臨床的利益を評価すること

HuAB1のPKプロファイルの特徴を明らかにすること

HuAB1と併せて投与される場合の、ニボルマブのPKピーク及びトラフ濃度プロファイルの特徴を明らかにすること

HuAB1及びニボルマブのPDプロファイルの特徴を明らかにすること

40

HuAB1及びニボルマブの免疫原性の特徴を明らかにすること

プレ治療腫瘍生検、及び治療中の腫瘍生検を使用して、選択したバイオマーカー測定値及び臨床有効性測定値の関連を評価すること

【0314】

1.6.2.3 探索

HuAB1及びニボルマブのPDプロファイルの特徴をさらに明らかにすること

【0315】

1.7 製品開発の背景

1.7.1 作用機序

1.7.1.1 HuAB1

50

HuAB1は、ヒトCSF1Rに結合する組換えヒト化IgG4モノクローナル抗体である。HuAB1の、CSF1Rへの結合は、その天然のリガンド、CSF1及びIL34に拮抗することによって、CSF1Rの活性化を妨げる。HuAB1は、ヒンジ領域において、ヘミダイマー交換を防止する単一のアミノ酸置換を含有する。

【0316】

HuAB1は、CSF1Rを過剰発現するように操作した細胞株(CHO-CSF1R)において、CSF1誘発性及びIL34誘発性のCSF1Rリン酸化を阻害し、HuAB1が、リガンド誘発性CSF1Rシグナル伝達経路の活性化をブロックすることを示している。HuAB1はまた、CSF1誘発性及びIL34誘発性の増殖、並びに末梢血単球の生存をインビトロで阻害し、HuAB1が、CSF1及びIL34のシグナル伝達経路の開始だけでなく、これらのリガンドに対する一次ヒト単球の以降の生理応答も阻害することを示している。10

【0317】

CSF1Rは、単球/マクロファージ系の細胞上で発現され、そのリガンド、CSF1及びIL34を介したCSF1Rによるシグナル伝達は、単球/マクロファージ、及び破骨細胞の分化、維持、及び機能を支持する。TAMは、腫瘍微小環境において最も豊富な免疫細胞型の1つである。実質的な証拠は、TAMが、抗炎症表現型に分極化し、細胞表面阻害剤及び可溶型因子、例えば免疫抑制サイトカインの双方を介して、抗腫瘍免疫応答の阻害において主要な役割を果たすことを示唆している(Noy, 2014)。CSF1は、TAMの主要な生存因子であり、HuAB1を介したCSF1Rの標的は、TAM媒介性免疫抑制を引き下げて、免疫療法に対する抗腫瘍応答を強化するはずである。したがって、CSF1Rを阻害する薬物が、腫瘍微小環境に及ぼすTAMの免疫抑制の影響を制限するはずであり、そして補足的であり得、かつ現在のがん療法を強化し得る。20

【0318】

HuAB1はマウスCSF1Rに交差反応しないので、ヒトCSF1Rに対するHuAB1について観察されるのと類似した力値でマウスCSF1Rに結合してこれをブロックする代わりの抗体、cmHuAB1を開発した。cmHuAB1は、ラット可変領域及びマウスIgG1Fc領域を含有する。マウスCSF1RへのcmHuAB1の結合が、直接結合酵素結合免疫吸着アッセイ(ELISA)において示され、cmHuAB1阻害活性は、CSF1/IL34依存細胞株(mNFS60)のCSF1誘発性の、そしてIL34誘発性の増殖を阻害する能力によって示された。マウスCSF1RへのcmHuAB1結合についてのEC₅₀値は、2.4ng/mLであり、マウスCSF1誘発性、そしてマウスIL34誘発性の、mNFS60細胞の増殖/生存の阻害についてのIC₅₀値は、それぞれ32.9及び9.1ng/mLである。30

【0319】

1.7.1.2 ニボルマブ

がん免疫療法は、腫瘍が、自己としてよりもむしろ外来のものとして認識され得、そして活性化された免疫系によって効果的に攻撃され得るという前提に立っている。この治療において有効な免疫応答は、最終的に適応性の免疫応答及びがん細胞死をもたらす、がん細胞上で発現される腫瘍抗原の免疫監視に依存していると考えられる。一方、腫瘍の進行は、がん細胞が免疫監視を回避することができ、そして有効な先天性かつ適応性の免疫応答を逃れることができる形質の獲得によって決まり得る(Dunn, 2002; Jemal, 2011; Pardoll, 2003; Zitvogel, 2006)。現在の免疫療法の努力は、治療ワクチン接種によりがん抗原を導入することによって、又は免疫系の調節チェックポイントを調節することによって、腫瘍細胞及び抗原に対する免疫系の明らかな寛容を壊すことを試みるものである。40

【0320】

T細胞刺激は、T細胞受容体(TCR)による抗原認識に加えて、多数の正の、そして負の共刺激シグナルの統合を包含する複雑なプロセスである(Greenwald, 2004)。一括して、これらのシグナルは、T細胞活性化とT細胞寛容とのバランスを支配している。PD-1シグナル伝達は、IL-2、IL-10、IL-13、インターフェロン-ガンマ50

(IFN- γ)、及びBCL-xLのCD28媒介性上方制御を阻害することが示されている。PD-1シグナル伝達はまた、T細胞活性化、及び以前に活性化された細胞の拡張を阻害することも注目されている。PD-1の負の調節的な役割についての証拠は、種々の自己免疫表現型を発達させるPD-1欠損マウスの研究に由来する(Sharpe, 2007)。これらの結果は、PD-1ブロックが、抗自己T細胞応答を促進する潜在性を有するが、当該応答は可変的であり、そして種々の宿主遺伝因子に依存的であることを示唆している。ゆえに、PD-1の欠損又は阻害は、自己抗原に対する寛容の普遍的な損失を伴わない。

【0321】

インビトロで、ニボルマブはPD-1に高い親和性($E_{C_{50}} = 0.39 - 2.62\text{ nM}$)で結合し、そのリガンド、PD-L1及びPD-L2へのPD-1の結合を阻害する($I_{C_{50}} = 1\text{ nM}$)。ニボルマブは、CD28ファミリーの関連メンバー、例えばCD28、ICOS、CTLA-4、及びBTLAにではなく、PD-1に特異的に結合する。ニボルマブによるPD-1経路のブロックは、混合リンパ球反応(MLR)における増殖及びIFN- γ 放出の双方の、再現性のある増進をもたらす。ヒト末梢血単核細胞(PBMC)によるサイトメガロウイルス(CMV)再刺激アッセイを使用して、抗原特異的再生応答に及ぼすニボルマブの効果は、アイソタイプ合致コントロールに対して、用量依存的にCMV特異的記憶T細胞からのニボルマブ増強IFN- γ 分泌を示す。ニボルマブのマウスアナログによるPD-1のインビボブロックは、いくつかの免疫応答性マウス腫瘍モデル(MC38、SA1/N、及びPAN02)において、抗腫瘍免疫応答を増強し、かつ腫瘍拒絶をもたらす(Wolchok, 2009)。

【0322】

1.7.2 前臨床の要約

1.7.2.1 HuAB1

がん増殖をインビボ阻害するcmHuAB1の能力を、免疫適格マウスのMC38結腸がんモデルにおいて研究した。当該マウスは、無傷の腫瘍-免疫相互作用を確立できるよう選択した。腫瘍がおよそ 100 mm^3 に達したときに、cmHuAB1による治療を始めた。マウスを、 30 mg/kg のcmHuAB1の腹腔内注射によって週1回処置して、腫瘍の増殖を、アルブミンのみで処置したマウスと比較した。cmHuAB1は、コントロールマウスと比較して、MC38腫瘍の増殖を有意に引き下げた。コントロールマウスのフローサイトメトリー分析は、MC38腫瘍におけるCD11b $^{+}$ 脊髄コンパートメントが、CD206 $^{+}$ マクロファージによって占められていることを示した。CD206は、免疫抑制M2マクロファージのマーカーである。CD206 M2 $^{+}$ 免疫抑制マクロファージは、cmHuAB1による治療において有意に引き下げられた。M2マクロファージの引下げは、CD4 $^{+}$ CD25 $^{hi ghi}$ 細胞として定義される総CD4 $^{+}$ T細胞又は調節T細胞と比較して、CD8 $^{+}$ 細胞傷害性T細胞の増大を伴った。これらのデータは、cmHuAB1による免疫抑制マクロファージの引下げが、腫瘍におけるより大きな細胞傷害性T細胞応答へのシフトをもたらすことを示唆している。

【0323】

HuAB1のPKプロファイルは、複雑であり、細胞上のCSF1Rへの結合によって媒介される可能性がある非線形クリアランスによって特徴が明らかにされる。単球及びマクロファージ細胞は、生存率についてCSF1Rに依存的であるので、これらの標的保有細胞は、HuAB1治療の後、数が減って、標的媒介性クリアランスが低下する。標的媒介性クリアランスが、高用量投与、又は反復投与で飽和すると、HuAB1クリアランスは他のヒトIgG抗体に類似する。

【0324】

3つのPDバイオマーカーは、非臨床研究において、HuAB1曝露と相關する：CSF1血清レベル、循環CD16陽性末梢血単球(CD16 $^{+}$ 単球)、及び骨吸収の血清マーカー(Trap5b及びCTX)。HuAB1血漿濃度と密接に相關して用量依存的に、CSF1血清レベルは迅速に上昇し、CD16 $^{+}$ 単球レベルは迅速に下降する。PD応

答の飽和は、カニクイザルにおいて、低用量のHuAB1（毎週3mg/kg）で達成される。CD16⁺単球の減少について半最大応答（IC₅₀）は、およそ3μg/mLの血清濃度で起こり、最大応答はおよそ10μg/mLで起こる。CD16陰性（CD16⁻）単球のレベルは、HuAB1への曝露で変化しない。

【0325】

カニクイザルでのインビオ毒物学研究において、HuAB1は概して、良好な耐容性を示した。試験物質に関する発見として、臨床観察、血液学変化及び臨床化学変化、並びに組織病理学的变化を含んでいた。これらの観察の大部分は、非有害であると考えられた。最も顕著な臨床観察は、HuAB1への長期にわたる曝露の後に見られた、可逆的な眼窩骨膜浮腫であった。浮腫の発症は、曝露レベルとのクリアな関係を示さず、浮腫は薬物の全身クリアランスの後に観察された。眼窩骨膜浮腫は、CSF1経路に影響を及ぼす薬物の既知の副作用である（Cassier, 2014；Ries, 2014）。主な血液学的変化は、循環CD16⁺単球の可逆的減少であり、これはPD効果であると考えられた。HuAB1関連臨床化学効果は、ALT、AST、CK、及びLDH血清レベルの可逆的増大を含んでいた。これらのラボ異常は、肝臓、心臓、又は筋組織の損傷のあらゆる組織病理学的証拠と関連しなかった。加えて、心臓トロポニン、骨格筋トロポニン（SkTrn1）、ミオグロビン、及びアルドラーーゼが、いかなる変化も示さず、肝臓又は筋肉の損傷の欠如をさらに確認した。血清レベルの増大は、肝臓クッパー細胞数の減少による、血清由来のALT、AST、CK、及びLDH分子のクリアランスの減弱に起因する（Radi, 2011）。したがって、ALT、AST、CK、及びLDHの上昇は非毒性であり、かつHuAB1曝露の間接的なPD効果であると考えられる。10
20

【0326】

注目すべき組織病理学的発見が、種々の組織における青色の、粒状細胞外マトリックス（ECM）の無地空間、及び量の変化による、粘膜コラーゲン線維の可逆的拡張であった。この変化は、拡張の領域内の炎症性細胞とも、コラーゲン線維、線維芽細胞、又は平滑筋細胞の退化又は他の変化のいかなる症候とも関連していなかった。類似した観察が、機能的CSF1を欠いているop/opマウスにおいても見られた。組織マクロファージの引下げは、結合組織において顕著であり、かつマクロファージによって通常異化されるグリコサミノグリカン、とりわけヒアルロン酸のクリアランスの減少によるECMの蓄積が観察される原因である可能性がある（Radi, 2009）。この変化はまた、HuAB1の間接的なPD効果であると考えられる。30

【0327】

心臓トロポニンIは、28日目にて150mg/kgの群における1頭の雌のサルを除いて、全ての試料中の定量限界（LOQ）未満であった。この動物は、心臓において、対応する顕微鏡的発見があった。心臓トロポニンIの上昇が、心筋損傷に非常に特異的である一方で、このサルにおいて検出されたレベル（0.26ng/mL）は、アッセイLOQ（0.20ng/mL）を僅かに上回るもの、有害な心事象について予想されるレベルよりもかなり低かった。

【0328】

HuAB1の無毒性量（NOAEL）は、カニクイザルに毎週13用量を投与した場合、100mg/kgであると判定され、これは、ヒトにおいて1mg/kgの開始用量についての体表面積計算に基づいて、32倍の安全係数を与える。40

【0329】

ファーストイヒューマン研究において、健常なボランティアにおける開始用量の決定を導くために、推定最小薬理作用量（MABEL）を評価した。生物学的影響の典型として同定されるPDマーカーは、CD16⁺単球の変化、血漿CSF1の上昇、並びに血清ALT、AST、CK及びLDHの上昇であった。各マーカーについて生物学的影響が生じる最も低いHuAB1血漿濃度は、5μg/mLから105μg/mLに及び、最大血清濃度（C_{max}）の5μg/mLに相当するHuAB1用量は、0.2mg/kgであると推定され、これが健常なボランティアにおいて推奨される開始用量であった。50

【0330】

1.7.2.2 ニボルマブ

ニボルマブは、ヒトPD-1受容体に特異的に結合し、CD28ファミリーの関連メンバー、例えばICOS、CTLA-4、及びBTLAに結合しないことが示されている(Nivolumab IB, 2014)。ニボルマブは、PD-1の、そのリガンド、PD-L1及びPD-L2との相互作用を阻害して、T細胞増殖及びIFN- γ 放出のインビトロ増強をもたらす(Velu, 2009; Nivolumab IB, 2014)。蛍光活性化セルソーター(FACS)分析により、ニボルマブが、細胞表面PD-1を発現する、トランスフェクションされたチャイニーズハムスター卵巣(CHO)及び活性化ヒトT細胞に、そしてカニクイザルサルPD-1に結合するが、ラット又はウサギPD-1分子に結合しないことが確認された。ニボルマブはまた、慢性感染したC型肝炎ウイルス患者由来のウイルス特異的CD8 $^{+}$ T細胞上のPD-1に結合することも示されている(Kaufmann, 2008; Rutebemberwa, 2008)。

【0331】

MLRにおけるPD-1阻害は、MLRにおけるIFN- γ 放出の再現性のある濃度依存的増進をもたらし、最大50 μ g/mLであった。ヒトIgG4アイソタイプコントロール、又はCD4 $^{+}$ T細胞及び樹枝状細胞(DC)のコントロールでの影響は観察されなかった(Wang, 2014)。

【0332】

カニクイザルでの静脈内(IV)反復投与毒物学研究において、ニボルマブは、5週間毎週投与して最大50mg/kgの用量にて、そして27用量について毎週2回投与して最大50mg/kgの用量にて、良好な耐容性を示した。ニボルマブに関する発見は、50mg/kgのニボルマブを27用量投与した女性において、トリヨードサイロニン(T₃)の28%の可逆的減少に限られた。チロキシン(T₄)、甲状腺刺激ホルモン(TSH)のレベルにおける対応する変化、又は甲状腺における組織学的变化は観察されなかった。ニボルマブのみではカニクイザルにおいて良好な耐容性を示したが、他の免疫賦活剤と併せた場合、併用研究は、毒性の増強の潜在性を強調した(Nivolumab IB, 2014)。

【0333】

PD-1受容体及びCTLA-4受容体の同時発生的な阻害の影響を調査するために、T細胞活性化の下方制御をブロックするイピリムマブ(BMS-734016)、抗CTLA-4モノクローナル抗体(mAb)を、ヒト以外の靈長類において、ニボルマブと併用した(Nivolumab IB, 2014)。消化管(GI)毒性が、ニボルマブのみで処置したカニクイザルにおいて観察されなかつたが、用量依存的GI毒性が、ニボルマブ+イピリムマブの併用により、それぞれ10及び3mg/kg、並びに50及び10mg/kgの併用で4週間毎週処置したカニクイザルにおいて、明らかであった。GI効果はまた、イピリムマブ投与後、低い発生率で観察された(Nivolumab IB)。

【0334】

また、ニボルマブによる、妊娠中のカニクイザルにおける拡充型出生前及び出生後の発生(ePPND)に関する研究を行った(Nivolumab IB, 2014)。2週毎の最大50mg/kgのニボルマブの投与は、妊娠中のサルによって良好な耐容性が示された；しかしながら、ニボルマブは、器官形成の期間から出産まで10mg/kgを投与する場合、選択的発生毒性物質であると判定された(時間ゼロから168時までの濃度-時間曲線下面積[AUC][AUC(0-168h)]が117,000 μ g·h/mLであった)。詳細には、発生死亡率(新生児死亡率と関連する、後期妊娠胎児喪失及び極端な早産を含む)の増大が、あからさまな母性毒性のない場合に注目された。生後6ヶ月の期間を通して試験した生存乳児のニボルマブ関連変化はなかった。これらの妊娠不全の原因は未確定であったが、妊娠維持に及ぼすニボルマブ関連効果は、マウスにおける母児寛容の維持におけるPD-L1の確立された役割と一致する(Habicht, 2007)。

【0335】

1.7.3 臨床の要約

1.7.3.1 HuAB1

10

20

30

40

50

1.7.3.1.1 HuAB1の継続中の研究の要約

HuAB1を現在、健常なボランティア及びRA患者において安全性、PK、及びPDを研究するように、3部で設計した、二重盲検、無作為化、プラセボ制御ファーストインヒューマン治験で評価している。研究の最初の2つの部を、健常なボランティアで行って、完了した。第1部において、8人の健常なボランティアを無作為化して(3:1)、0.2、1、3、又は10mg/kgの用量コホートあたり、HuAB1又はプラセボの単回IV注入を受けさせた。第2部において、8人の健常なボランティアを無作為化して(3:1)、14日間隔で1mg/kg又は3mg/kgを投与して、HuAB1又はプラセボの2用量を受けさせた。研究の部3は、RA患者においてHuAB1を評価することとなり、現在継続中である。第1部及び第2部についてのデータを、以下に要約する。

10

【0336】

1.7.3.1.2 HuAB1の臨床薬理学の要約

第1部及び第2部においてHuAB1を受けた36人の全対象において経時的に全身性薬物レベルを測定することによって、HuAB1のPKを評価した。血清HuAB1濃度の判定のための血液試料を、投与前に、そして最初の投与後最大112日(第1部について)又は98日(第2部について)の種々の時点にて収集した。また、抗HuAB1抗体の判定のための血液試料を、投与前に、そして15日目から85日目(第1部について)又は15日目から99日目(第2部について)までの種々の時点にて収集した。

【0337】

0.2、1、3及び10mg/kgでのHuAB1の単回投与の後、総クリアランスは、用量が増大するにつれて低下し、38.7から2.55mL/day/kgに及んだ。10mg/kgでの2.55mL/day/kgの総クリアランスは、典型的なヒトIgGモノクローナル抗体についての範囲内である。C_{max}は用量と比例して増大したが、AUCはそうでなかった。14日間隔で2用量を与えた後、1mg/kgにて蓄積はなかった。しかしながら、用量が3mg/kgに増大すると、1.60倍の薬物蓄積の平均を、AUCについて1日目から15日目までの第1の投薬と第2の投薬との間で観察し、最小の蓄積を、同じ用量レベルでのC_{max}について観察した。観察されたPKデータは、単球/マクロファージ系、及び他の細胞型上で発現されたCSF1Rが、HuAB1の標的媒介性クリアランスに寄与することを示唆した。単球及びマクロファージ細胞が、生存率についてCSF1Rに依存的であるので、これらの標的保有細胞は、HuAB1治療の後、数が減って、標的媒介性クリアランスが低下する。標的媒介性クリアランスが、高用量投与、又は反復投与で飽和すると、HuAB1クリアランスは他のヒトIgG抗体に類似する。

20

【0338】

血清中の総抗HuAB1抗体を測定する、動作確認した電気化学発光アッセイ(ECLA)を使用して、HuAB1の免疫原性を評価した。アッセイの検出(感度)限界は、39.1ng/mLであった。コホート2(1mg/kgの単一用量)における3人の対象が、微量陽性抗体値を示し、8.3%(HuAB1を受けた36人の対象のうちの3人)の発生率であった。微量陽性抗体値を、2人の対象について15日目に、そして1人の対象について57日目に最初に観察した。2人の対象は、85日目(試験した最後の時点)に依然としてADA陽性値を示した。ADAの存在は、同じ用量コホートにおけるADAなしの対象と比較した場合、もしあれば、HuAB1曝露に極僅かな影響しか及ぼさず、入手可能なデータに基づけば、関連する臨床的後遺症はなかった。

30

【0339】

HuAB1治療は、HuAB1治療についてのPDマーカーとしての古典的でないCD16⁺単球の用量依存的引下げを誘導した。HuAB1血清濃度と古典的でないCD16⁺単球の引下げとの関係を分析すると、治療72時間後に収集したデータに基づいて、研究の最後まで、濃度依存的であることが見出された。血清中のHuAB1が>5μg/mLにて、古典的でないCD16⁺単球の最大引下げが注目された。したがって、大多数の患者において5μg/mLのトラフ血清濃度を達成する用量が、古典的でないCD16

40

50

⁺ 単球の最大引下げのための標的用量であると予想される。臨床的有効性を達成するのに必要とされる最適曝露は、患者に Hu A B 1 を使用する臨床治験での探究が残っている。

【0340】

要約すると、Hu A B 1 は、試験した用量範囲において、非線形クリアランスを示した。健常なボランティアにおいて観察されたPK特性は、所望の薬物曝露を維持するための、2週毎に1回以下の頻度でのHu A B 1 の投薬を支持する。

【0341】

1 . 7 . 3 . 1 . 3 Hu A B 1 の臨床安全性の要約

Hu A B 1 を受けた対象の総数は、第1部及び第2部の双方について36人であり、各用量コホートにおいて6人の対象がいた。用量漸増の決定は、DLT、そして、DLT期間を超えて帰属するAEの発生率に基づいた。

10

【0342】

Hu A B 1 は、健常なボランティアにおいて、最大3mg / kg の複数用量まで良好な耐容性を示した。最も一般的なHu A B 1 治療関連毒性は、痒み、顔の膨張を伴う眼瞼浮腫、疲労、及び頭痛であった。事象は悪性度1又は2であり、自然治癒した。AEプロファイルは、CSF1R 経路を標的とする他の化合物において報告されたプロファイルと類似している (Cassier, 2014)。10mg / kg にて、6人の活性対象は全員、中程度（悪性度2）の眼瞼浮腫又は顔の膨張を経験し、何人かが手足の膨張、視界不良、及び体重増加を伴った。事象は最大3カ月続き、この用量レベルでの長期にわたるHu A B 1 曝露と合致した。

20

【0343】

Hu A B 1 は、肝酵素の上昇を示し、薬物投与後の2 - 8週目にピークに達し、薬物の中止後12週で正規化に戻った。正常の上限 (ULN) の最大6.8倍のCK、及びULNの最大3.2倍のLDHの用量依存的上昇が、1mg / kg 以上にて注目された；ULNの最大2.4倍のASTの上昇が、3mg / kg 以上にて生じ、用量が増すと、健常なボランティアのパーセンテージを超えて生じた；そして、ULNの最大1.2倍の穏やかなALTの上昇が、1人の対象において10mg / kg にて生じた。これらの上昇は、何らかの有機不全又は損傷ではなく、クッパー細胞のHu A B 1 媒介性阻害の作用機序によると考えられ、臨床的に重要であるとは考えられない。Hu A B 1 を最初に、1mg / 体重kg 及び3mg / 体重kg の用量にて、健常なボランティアにおいて試験した。1mg / kg にて、7人の対象は、単一用量を受け、5人の対象は、14日間隔で2用量を受け、28日DLT ウィンドウにより追跡した。3mg / kg の健常なボランティア群において、10人の対象が単一用量を受け、2人の対象が14日間隔で2用量を受け、DLTについて追跡した。3mg / kg のコホートにおいて1人の対象にのみ、アルカリホスファターゼ及びASTの悪性度1の同時発生的な増大があった。

30

【0344】

1 . 7 . 3 . 2 ニボルマブ

1 . 7 . 3 . 2 . 1 ニボルマブの臨床薬理学の要約

CA209001 の複数の腫瘍型患者においてニボルマブの単一用量PKを評価した一方、CA209003 の患者において複数用量PKを評価している。また、予備的集団薬物動態 (PPK) モデルを、CA209001、CA209002、及びCA209003からの350人の患者由来のデータにより作成した。

40

【0345】

0.1から20mg / kg の用量範囲にわたって、単一用量として、又は2週若しくは3週毎の複数用量として投与した患者において、ニボルマブのPKを研究した。909人の患者由来のデータを使用したPPK分析に基づいて、クリアランス (CL) (CV%) は9.5mL / h (49.7%) であり、定常状態 (Vss) での分布の幾何平均容量は8.0L (30.4%) であり、幾何平均消失半減期 (t_{1/2}) は26.7日 (101%) である。ニボルマブの定常濃度は、2週毎に3mg / kg を投与する場合、12週で達成し、全身性蓄積はおよそ3倍であった。ニボルマブへの曝露は、0.1から10m

50

g / k g の用量範囲にわたって 2 週毎に投与して、用量比例的に増大した (Opdivo Package Insert, 2015)。

【 0 3 4 6 】

909人の患者由来のデータを使用した集団PK分析に基づいて、ニボルマブのクリアランスは、体重の増大と共に増大し、体重ベースの用量を支持した。集団PK分析は、以下の因子が、ニボルマブのクリアランスに及ぼす臨床的に重要な影響がないことを示唆した：年齢（29から87歳）、性別、人種、ベースラインLDH、PD-L1発現、腫瘍型、腫瘍サイズ、腎臓障害、及び穏やかな肝臓障害（Opdivo添付文書、2015）。

【 0 3 4 7 】

1 . 7 . 3 . 2 . 2 ニボルマブの安全性の要約

10

全体として、ニボルマブ単剤療法及び併用療法の安全性プロファイルは、完了した臨床治験及び継続中の臨床治験の全体を通して管理可能であり、かつ概して一貫しており、MTDは、試験したあらゆる用量で、最大10mg/kgに達しなかった。ニボルマブ用量レベルに対するAEの発生率、重篤度、又は因果関係において、パターンはなかった。殆どのAEは低悪性度（悪性度1から2）であり、関連する高悪性度（悪性度3から4）のAEは比較的少なかった。最も高悪性度の事象は、ニボルマブIBにおいて提供される管理アルゴリズムにおいて指示されるように（Nivolumab IB, 2014）、コルチコステロイド又はホルモン補充療法（内分泌障害）を使用して管理可能であった。

【 0 3 4 8 】

選択した再発性又は治療難治性の悪性腫瘍患者の合計39人及び306人を、完了した相1単一用量研究（CA209001）及び継続中の相1複数用量研究（CA209003）においてそれぞれ治療した。CA209003から現在までの安全性プロファイルが、CA209001について観察されるプロファイルと一致するので、より大きな、かつより最近の研究、CA209003由来のデータのみを以下に示す。

20

【 0 3 4 9 】

CA209003（n=306、NSCLC患者129人を含む）において、2013年3月5日のデータベースロック時点で、あらゆる悪性度の薬物関連AEが、患者の75%に起こった。患者の少なくとも5%に起こっている最も頻度が高い薬物関連AEとして、疲労（28%）、発疹（15%）、下痢（13%）、痒み（11%）、吐き気（9%）、食欲減退（9%）、ヘモグロビン減少（6%）、及び発熱（6%）を含んでいた。大部分の事象は低い悪性度であり、悪性度3/4の薬物関連AEは、患者の17%において観察された。患者の少なくとも1%において起こる、最も一般的な悪性度3/4薬物関連AEは、疲労（2%）、肺臓炎（1%）、下痢（1%）、腹痛（1%）、低リン酸血症（1%）、及びリンパ球減少症（1%）であった。薬物関連SAEが、患者の14%において起こった；8%が悪性度3/4であり、肺臓炎（1%）及び下痢（1%）を含んでいた。薬物関連AEのスペクトル、頻度、及び重篤度は、試験した用量レベルの全体を通して、概して類似していた。腫瘍型（RCC、NSCLC、転移性去勢抵抗性前立腺癌[mCRPC]、結腸直腸がん[CRC]、及びメラノーマ）による安全性データの検討もまた、腫瘍型の全体を通して注目されるAEの患者の割合において、臨床的に意味があるいかなる差異も示さなかった。

30

【 0 3 5 0 】

また、以前に「免疫関連有害事象」又は「特別に関心のある有害事象」と呼んだ、潜在的免疫関連因果関係のある選択AEを、複数の事象を考慮して分析して、割合を治療期間について調整した。殆どの事象が、療法の最初の6ヶ月以内に起こった；累積の毒性、又は新しい毒性が、長期にわたる薬物曝露で観察されなかった。306人の患者のうちの19人（6%）が、悪性度3/4の治療関連選択AEを経験した。薬物関連AEの230人の患者のうちの52人（23%）が、全身性グルココルチコイド及び/又は他の免疫抑制剤による管理を必要とした。52人のうちの21人（40%）が、毒性消散後のニボルマブ療法を再開した一方、その他は療法を中止した。

40

【 0 3 5 1 】

50

腫瘍進行が、死亡率の最も一般的な原因であったが、悪性度3/4の肺炎と関連する3つの薬物関連死があった。肺炎（全ての悪性度）が306人の患者のうちの12人（4%）で起こり、悪性度3/4の肺炎が4人の患者（1%）で起こり、臨床症状は、無症候性放射線学的異常から、咳、発熱、及び／又は呼吸困難を伴う進行性の、びまん性肺浸潤に及んだ。肺炎の出現と腫瘍型、用量レベル、又は治療期間とのクリアな関係は注目されなかった。12人の患者のうちの9人において、肺炎は、治療中止後に、そして／又は免疫抑制療法（グルココルチコイド、インフリキシマブ、ミコフェノレート）により、可逆的であった。

【0352】

ニボルマブの安全性プロファイルに関する、他の臨床研究由来の結果を含む追加の詳細もまた、IB及び添付文書（Nivolumab IB, 2014；Opdivo添付文書、2015）において入手可能である。

【0353】

1.8 全体的なリスク／利益評価

CSF1R経路を標的とするいくつかの薬物候補が、診療所において研究されている。これらとして、CSF1Rに結合するアゴニストリガンドをブロックする抗体、又はCSF1R二量体化を阻害する抗体、及びCSF1Rのキナーゼ活性をブロックする小分子を含む。PD-0360324、対CSF1抗体の、健常なボランティアにおける安全性、PK、及びPDが報告されている（Sadis, 2009）。PD-0360324治療により示される最も重要な、治療により生じた発見（肝酵素レベルの増大）及びAE（すなわち、眼窩骨膜浮腫）は、現在までHuAB1により得られたデータと一貫している。

【0354】

RG7155（抗二量体化CSF1R抗体）の臨床研究は、びまん型巨細胞腫（DT-GCT）患者を含んでいた。7人の評価可能な患者は全員、FDG-PETイメージングにおいて部分的な代謝反応を示し（欧洲がん研究治療機関に従う）、2人の患者が完全な代謝反応に近づいていた。7人の患者のうちの5人は、第1の評価にて部分対応を達成していた。CSF1R経路を標的とする他の剤と同様に、眼窩骨膜浮腫が最も一般的なAEであった（Ries, 2014）。

【0355】

CSF1は、TAMにとっての主な生存因子であり、HuAB1を介したCSF1Rの標的は、TAM媒介性免疫抑制を引き下げて、免疫療法に対する抗腫瘍応答を強化するはずである。HuAB1によるCSF1Rの阻害は、腫瘍微小環境に及ぼすTAMの影響を制限し得、そして現在のがん療法に補足的であり得、かつこれを強化し得る。

【0356】

ニボルマブは、いくつかの腫瘍型、特にメラノーマ及びNSCLCの全体にわたって臨床活性を示し、これは既にFDA承認が与えられている。ニボルマブはまた、管理可能な安全性プロファイルも示した。最も一般的なAEとして、疲労、発疹、痒み、下痢、及び吐き気を含んでいた。

【0357】

特異的なCSF1R阻害剤の予備的報告は、HuAB1が、 固形腫瘍の悪性腫瘍患者のための有益な治療であり得ることを示唆している。管理可能な安全性プロファイルと併せた、進行性のメラノーマ、NSCLC、及びRCCの患者において、ニボルマブによって示されるロバストな臨床活性は、進行性がん患者における当該治療の更なる開発を支持する。

【0358】

入手可能な臨床安全性データに基づいて、HuAB1及びニボルマブについての毒性は、オーバーラップしない（以下で考察する、肝酵素の上昇の顕著な例外はある）ので、累積毒性は、この併用の結果として予想されない。HuAB1を眼窩骨膜浮腫に関連付けて、ニボルマブによる末梢浮腫は一症例しか存在しなかった。加えて、ニボルマブを免疫関連AEに関連付けて、HuAB1による免疫関連AEは現在まで存在しなかった。

10

20

30

40

50

【0359】

クッパー細胞の減少により、HuAB1を摂取した患者において肝酵素（CK、AST、ALT、及びLDH）が一時的に増大する。これは、肝臓、心臓、又は骨格組織の損傷のいかなる組織病理学的証拠とも関連していなかった。ニボルマブが低い頻度で肝毒性を引き起こすことが知られている。HuAB1及びニボルマブの併用が、基礎をなす様々な機序により肝酵素の産生を高める潜在性のため、この研究中に、肝臓パートーションのあらゆる証拠を迅速に検出し、かつこれに適切に応答するように、リスク緩和ガイドラインを設計した（付録E）。

【0360】

がん患者にとって満たされていない医学的要求が残存する。これらの2つの分子、作用の重複しない、免疫ベースの機序、及び複数の臨床研究に由来する安全性データの現在の体系を支持するロバストな非臨床データ及び臨床データがあれば、これらの2つの薬物の論理的併用は、拡張治療オプションが必要であるがん患者にとって有益となり得る。10

【0361】**2 調査計画****2.1 研究設計及び期間**

この研究は、選択した進行性がん患者における、単剤療法としての、そしてニボルマブと併用した、HuAB1の安全性、忍容性、PK、及びPDを評価するための、相1a及び相1bの、非盲検の、複数の機関にまたがった用量漸増及び用量拡張研究である。HuAB1は、CSF1Rに対するヒト化モノクローナル抗体であり、ニボルマブは、PD-1に対する完全ヒトモノクローナル抗体である。研究の併用群に、HuAB1及びニボルマブを、14日治療サイクルのそれぞれ1日目に与えることとなる；ニボルマブを、最初に30分にわたってIV注入し、2回の点滴間に30分の休みを入れて、30分のHuAB1のIV注入が続くこととなる。20

【0362】

当該研究は、相1a用量漸増及び相1b用量拡張を含むこととなる。相1aは、ニボルマブ（1aC1、1aC2及び1aC3）と併せた、2つのHuAB1単剤療法参考コホート（1aM1及び1aM2）及びHuAB1の3つの用量漸増コホートからなる。相1bは、6つのがん型の全体にわたる8つのコホート（1b1から1b8）からなる。患者を、研究の相1aM、1aC、又は相1bに登録することとなるが、2又は3つ全てではない。研究概略図を図6に示す。30

【0363】

研究は、スクリーニング（最大28日）、治療、及び追跡／生存追跡を含む3つの期間からなることとなる。

【0364】**2.1.1 スクリーニング期間**

研究薬物の最初の点滴前に患者が全ての適格基準を満たしていることを確認するために、登録プロセスのためのStudy Reference Manualに従って、全てのスクリーニング評価を調査者が完了かつ検討しなければならない。研究への参加に関する書面でのインフォームドコンセントを、あらゆる研究指定スクリーニング試験又は手順を実行する前に得なければならないが、これを治療基準とは考えていない。スクリーニング評価は、特に明記しない限り、研究薬物の最初の投与前の28日以内に実行することとなる。40

【0365】

ICFの署名後に、そして最初の研究薬物用量の投与前に起こる研究手順関連AEを、この期間中に収集することとする。

【0366】**2.1.2 治療期間**

2.1.2.1 相1a単剤療法コホート（1aM1及び1aM2）及び併用用量漸増コホート（1aC1、1aC2、及び1aC3）50

相 1 a は、 2 つの H u A B 1 単剤療法参考コホート、 及びニボルマブと併せた H u A B 1 の 3 用量漸増コホートからなり、 最小 3 人の患者を各コホートに登録している。 フェーズ 1 a コホートについて計画した用量レベル及びスケジュールは、 以下の通りである：

コホート 1 a M 1 : 2 m g / k g の H u A B 1 、 q 2 w

コホート 1 a M 2 : 4 m g / k g の H u A B 1 、 q 2 w

コホート 1 a C 1 : 1 m g / k g の H u A B 1 + 3 m g / k g のニボルマブ、 q 2 w

コホート 1 a C 2 : 2 m g / k g の H u A B 1 + 3 m g / k g のニボルマブ、 q 2 w

コホート 1 a C 3 : 4 m g / k g の H u A B 1 + 3 m g / k g のニボルマブ、 q 2 w

【 0 3 6 7 】

2 m g / k g の H u A B 1 単剤療法コホート (1 a M 1) 及び 1 m g / k g の H u A B 1 + ニボルマブ併用コホート (1 a C 1) を、 最初に登録順に同時に開始し、 3 + 3 設計に従って、 1 a M 1 単剤療法コホートで始めることとなる。 これらのコホートにおける患者を、 2 8 日の D L T 期間内の、 1 4 日の合計 2 治療サイクルで処置することとなる。

【 0 3 6 8 】

2 m g / k g の H u A B 1 単剤療法コホート (1 a M 1) において D L T 期間をクリアした後、 4 m g / k g の H u A B 1 単剤療法コホート (1 a M 2) が開くこととなり； 1 a C 1 H u A B 1 / ニボルマブ併用コホート及び 1 a M 1 H u A B 1 単剤療法コホートの双方において D L T 期間をクリアした後、 2 m g / k g の H u A B 1 / ニボルマブ併用コホートのみ始まることとなる。 1 a C 2 H u A B 1 / ニボルマブ併用コホート及び 1 a M 2 H u A B 1 単剤療法コホートにおいて D L T 期間をクリアした後にのみ、 4 m g / k g の H u A B 1 / ニボルマブ併用コホート (1 a C 3) が開くこととなる。 4 m g / k g の H u A B 1 単剤療法コホートの結果に応じて、 単剤療法及び併用療法 (例えば、 3 m g / k g の H u A B 1 のみ、 又はニボルマブとの併用) の双方についての、 より高い、 又はより低い中間用量コホートを、 Cohort Review Committee の決定によって開くことができる。 全ての用量漸増決定は、 D L T 、 全体的な安全性、 及び忍容性の評価に基づくこととなる。 用量漸増決定は、 調査者とスポンサーとの間で同意されることとなる。 新しい各用量レベルを開始、 又は既存の用量レベルを拡張する前に、 安全性の遠隔会議を開くこととなり、 そこで調査者及びスポンサーは、 実態的人口統計学、 薬物投薬、 併用医薬品、 血液学及び血清化学、 並びに A E を含むがこれらに限定されない患者のデータを検討し； そして用量漸増、 又は既存の用量レベルの拡張が適切であると考えられるという合意を付与し、 かつ詳細に記録することとなる。 安全性、 P K 、 及び P D データの検討後、 異なる用量漸増スキーム (例えば、 3 m g / k g のみの中間 H u A B 1 用量、 又はニボルマブとの併用) を、 概説したものに代えて使用することに調査者及びスポンサーが共に同意するならば、 これは容認されることとなる。 安全性、 P K 、 及び P D パラメータの検討は、 最適な標的曝露に達するように、 コホートに、 代替用量レベル又は用量レジメン (例えば、 より頻度の低い投薬) を与える決定を通知してよい。

【 0 3 6 9 】

D L T 評価及び登録決定は、 以下の表 2 におけるガイダンスに従うこととなる：

表2-相1a用量漸増決定用のアルゴリズム

所与の用量レベルでの DLT患者数	用量漸増決定ルール
0/3	次の最も高い用量コホートへの漸増がなされる
1/3	更に3人の患者を同じコホートに登録する
≥2/3	登録を止める。事前に3人のみを登録したならば、より低い用量レベルで更に3人の患者を登録する
1/6	次のコホートを開く
≥2/6	登録を止める。事前に3人のみを登録したならば、より低い用量レベルで更に3人の患者を登録する

【0370】

用量漸増は、Hu A B 1 の M T D 又は最大計画用量のいずれか一方に達するまで、単剤療法群及び併用治療群において続くこととなり、最低3人の患者が各コホートに登録される。

【0371】

M T D は、28日のD L T期間中に施されるHu A B 1 又はHu A B 1 + ニボルマブ併用療法を受ける患者の33%未満（6人の患者のうちの2人未満）においてD L Tを伴う最も高い用量と定義される。これは通常、更なる研究が推奨される用量となろう；しかしながら、安全性、P K、及びP Dデータの検討に基づいて、R DはM T Dよりも低くなり得る。M T Dに達せず、かつ、Hu A B 1のみ、又はニボルマブとの併合の最高評価用量が、良好な耐容性を示したならば、最大6mg / kgのHu A B 1への更なる用量漸増が必要であるかを評価するために、データを検討することとなる。

【0372】

相1a併用用量漸増中にM T Dに達せず、又はクリアした相1a併用コホートにおける治療の以降のサイクルが、安全性プロファイルについて追加の洞察を提供するならば、R Dを、全体的な忍容性、安全性、P K、及びP Dに基づいて選択することができる。

【0373】

相1a Cの患者が各研究薬物の2用量を受けず、かつ薬物関連A E以外の理由（例えば、疾患進行、又は同意の撤回）のために28日のD L T期間において安全性評価（例えば、安全性ラボ及び／又はA E報告）を完了しなければ、追加の患者をコホートに登録することとなるので、コホートは、D L T期間について評価可能な少なくとも3人の患者がいる。そのような考察及び決定は全て、用量漸増決定プロセスの一部として詳細に記録されることとなる。

【0374】

28日のD L T期間の完了後、相1aの患者は、節4.1.2.2におけるガイドラインに従う延長した治療期間に参加してもよい。

【0375】

2.1.2.1.1 用量制限毒性

D L Tは、最初の28日のD L T期間中に起こる、悪性度3の研究薬物関連A Eとして定義され（国立がん研究所[N C I] Common Terminology Criteria for Adverse Events [C T C A E] v 4 . 0 3 を使用する）、以下を除外する：悪性度3の腫瘍紅斑（腫瘍が既知である、又は疑われる部位に局在する局所疼痛、炎症、又は発疹と定義される）、悪性度3の発疹、悪性度3の、28日以内に悪性度1以下にまで寛解する免疫関連有害事象（i r A E、以下で定義される）、又は一過性の（発症の6時間以内に寛解する）悪性度3の点滴関連A E。i r A Eは、研究薬物曝露に関連し、原因不明の、かつ免疫介在性の機序と一致する、臨床的に重大なA Eと定義される。

10

20

30

40

50

【0376】**2.1.2.2 相1aの延長した治療期間**

DLT期間の完了後、相1aMコホート及び相1aCコホートの患者が、延長した治療期間に参加してもよく、サイクル3の1日目（研究29日目）から開始する。

【0377】

疾患進行、容認できない毒性、又は治療中止の他の理由があるまで、相1aMコホートの患者は、同じHuAB1用量レベルのHuAB1単剤療法を受け続けることを認め、相1aCコホートの患者は、同じ用量レベルの、ニボルマブと併せたHuAB1を受け続けることを認めている。

【0378】**2.1.2.3 相1b拡張コホート**

ニボルマブと併せたHuAB1の安全性及び有効性の特徴をさらに明らかにするために、相1bは、6つの進行性がん型において最大8つの拡張コホートを登録することとなる。全体的な安全性、忍容性、PK、及びPDデータに基づいて、Cohort Review CommitteeがRDを同定した場合、相1bにおける登録を開始することとする。

【0379】**2.1.3 追跡期間**

臨床的利益（完全寛解[C R]、部分寛解[P R]、又は疾患の安定[S D]）を示す一方で、疾患進行以外の理由のために治療を中止する患者は、以下に指定した腫瘍評価、及びあらゆる研究薬物関連AEについて追跡すべきである。追跡期間は、治療完了／早期終了来院から開始する。

【0380】

追跡来院は、以下を含む（完全なスケジュールについて、節6参照）：

腫瘍評価は、12（±2）週毎に続くこととなる。

これらのAEが消散し、ベースラインに戻り、又は安定化するまでの、処置した調査者の評価に従う薬物関連AE研究を検討する。最後の投薬後の最低100日間、又は先の条件のいずれか1つが満たされるまで、全てのAEを詳細に記録することとなる。

追跡期間中に、患者が局所療法（例えば、切除、照射）を受け、又は新しい全身性療法を開始したならば、患者を3ヶ月毎に生存について追跡すべきである（節4.1.4）。

【0381】**2.1.4 生存追跡**

研究治療からの撤回後の生存追跡に同意し、疾患の進行のために薬物治療研究を中止し、又は節4.1.3に記載する追跡来院を中止した患者を、生存について3ヶ月毎に、又は必要に応じてより高頻度に、追跡することとする。生存についての追跡は、必要とされる実際の来院ではなく電話によって行うことができる。

【0382】**2.1.5 研究期間**

研究薬物を受けている患者は、調査者の意見に臨床的利益を覚える限り、あるいはX線撮影データ、（入手可能であるならば）生検結果、及び臨床状態の統合評価の後に調査者が決定した疾患の進行に起因する容認できない毒性若しくは症状の悪化まで、又は同意の撤回まで、続けることができる。

【0383】**2.1.6 停止ルール****2.1.6.1 相1aについての停止ルール**

あらゆる用量レベルにおいて2人以上の患者が28日のDLT評価期間内にDLTを経験するならば、調査者及びスポンサーは、データを検討して、表2におけるガイドラインに従うこととなる（節4.1.2.1）。用量漸増がDLTのために終了するならば、停止ルールが実行される用量未満の評価用量が、MTDと宣言されることとなる。

【0384】

10

20

30

40

50

2.1.6.2 全コホートについての停止ルール

薬物関連悪性度4又は5の毒性の管理は、有害事象管理表（付録E及び付録F）に従うこととなる。

【0385】

スポンサーは、更なる登録を決定することが適切であるような症例について、Cohort Review Committee及び研究調査者と協議することとなる。IRBは、全ての症例、及び継続的な登録に関する決定を、調査者によって通知されることとなる。

【0386】

2.1.6.3 臨床的悪化についての停止ルール

10

臨床的証拠の蓄積は、抗腫瘍免疫応答を活性化する剤に対する客観的奏効の出現が、数週又は数ヶ月の遅延動態に従い得、かつ新しい病変の出現、又は病変の一部の拡大を伴う、疾患の初期の明らかな進行の後にあり得る一方で、ある指標病変が退行する（「まちまちの奏効」）ことを示している。このように、次のイメージング評価（節5.3.8）にて進行が確認されるまで、明らかな進行を経験している患者が治療を受け続けるのを認めることは妥当である。これらの考慮事項は、患者が臨床的に悪化しており、かつ継続的な治療から何らかの利益を受けそうにないかに関して、臨床的判断によってバランスがとられるべきである。

【0387】

そのような悪化は、調査者の意見において、疾患進行に起因しており、かつ継続的な研究治療により回復に向かいそうになく、したがって、患者が研究治療から利益を得ておらず、かつ有効な治療の付加によって管理され得ないことを示す臨床事象後に起こったと評価されることとなる。治療を停止する決定は、スポンサーの医学的モニター又は被指名人と協議されるべきである。調査者の意見において、臨床的利益の欠如を示す可能性がある事象の例として、以下を含むが、これらに限定されない：

20

東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）スコアの、ベースラインからの少なくとも2ポイントの増大（例えば0から2）。

習慣的变化、例えば、食欲及び/又は睡眠の低下を含む活性及び症候の変化、意識変化、及びがんによる疼痛関連症候の増大。

処置調査者によって確認される疾患の進行。

30

新しい抗腫瘍療法の開始が、そのような詳細に記録された臨床事象が不在の場合ですら、患者に有益であると考えられた、あらゆる治療。

【0388】

2.2 研究集団

2.2.1 計画した患者数及び研究センター

この研究のために計画した総患者数は、270人であると推定される；第1a部においておよそ30人の患者、そして第1b部において240人の患者（8つの相1bコホートのそれぞれについて、およそ30人の患者）。この研究に参加する65から70の研究センターが存在するであろう。あらゆる拡張コホートの登録中に、観察する応答数により、その症候についての標的奏効率（例えば10%）を達成する可能性が低くなるならば、そのコホートへの更なる動員を延期又は終了してよい。

40

【0389】

2.2.2 全コホートについての包含基準

研究へのエントリのために、以下の全基準を満たされなければならない。

1. 固形腫瘍における応答評価基準（RECIST）v1.1に従って、好ましくは、最初の投薬の28日以内に実行する、コンピューター断層撮影（CT）/磁気共鳴イメージング（MRI）によって測定可能な疾患。

2. 患者は、生検を行うことができる少なくとも1つの腫瘍部位を有しなければならず、かつ、推奨される治療前、治療中、及び進行後生検（膠芽細胞腫コホートの患者を除く）に自発的である；進行後生検は、相1bコホートの患者に任意選択される。各相1bコ

50

ホートにおいて最低 10 人の患者から、治療施設のガイドラインに従って、生検を実行することとなる。

3 . 入手可能であるならば、アーカイブのホルマリン固定パラフィン包埋 (F F P E)
腫瘍材料

4 . あらゆる研究指定評価の前に、I R B / I E C 承認 I C F を理解し、かつ署名する

5 . 年齢 18 歳

6 . 0 又は 1 の E C O G のパフォーマンスの状態

7 . 全研究手順を満たす意思及び能力

8 . 以前の焦点放射線療法は、最初の投薬の研究薬物投与の少なくとも 2 週前に完了していなければならない。研究薬物投与前の 8 週以内には放射性医薬品 (ストロンチウム、
サマリウム) はない。
10

9 . 全身麻酔を必要とする以前の外科手術は、研究薬物投与の少なくとも 2 週前に完了していなければならない。局所麻酔 / 硬膜外麻酔を必要とする外科手術は、研究薬物投与の少なくとも 72 時間前に完了していなければならない、かつ患者は回復しているべきである。

10 . スクリーニングラボ値は、以下の基準を満たさなければならない :

血液学

a . 白血球 (W B C) 2000 細胞 / μ L

b . 好中球 1500 細胞 / μ L

c . 血小板 100×10^3 / μ L

d . ヘモグロビン 9.0 g / dL

血清クレアチニン $1.5 \times U L N$ 、又は $> 40 m l / 分$ のクレアチニクリアランス
(Cockcroft / Gaunt 式を使用する)

$$\text{女性 CrCl} = \frac{(140 - \text{年齢}) \times (\text{体重 } kg) \times 0.85}{72 \times (\text{血清クレアチニン } mg/dL)}$$

$$\text{男性 CrCl} = \frac{(140 - \text{年齢}) \times (\text{体重 } kg)}{72 \times (\text{血清クレアチニン } mg/dL)}$$

e . P T / I N R $1.5 \times U L N$ 及び P T T (a P T T) $1.5 \times U L N$

肝臓

a . 肝臓転移なしで A S T 又は A L T $3 \times U L N$ 、肝臓転移ありで $5 \times U L N$

b . ビリルビン $1.5 \times U L N$ (合計 $< 3 mg / dL$ ビリルビンをとならなければならないジルベル症候群患者を除く)

11 . 妊娠の可能性がある女性 (W O C B P) は、スクリーニング時に血清 - ヒト総毛性ゴナドトロピン (- h C G) が陰性でなければならず、かつ治療期間 (そして、研究薬物を受けるならば、治療 / 追跡) 中のあらゆる研究薬物の最初の投薬以前の少なくとも 28 日間、そしてあらゆる研究薬物の最後の投薬後の少なくとも 23 週間、信頼性が高い避妊形態 (例えば、経口避妊薬、子宮内避妊器具又はコンドームの二重バリア法、及び殺精子) を使用することに同意しなければならない。具体的な国の要件に従うこととなる (例えば、英国において、妊娠の可能性がある女性、並びに男性患者及びその妊娠の可能性があるパートナーは、2 つの避妊法を使用しなければならない。その 1 つは、研究の期間中、バリア法でなければならない) 。
40

12 . W O C B P と性的に活発な男性は、研究薬物による治療期間プラス治療完了後 3 週間の避妊法の指示に従うことに同意しなければならない。

【 0 3 9 0 】

2 . 2 . 3 全てのコホートの除外基準

以下の基準のいずれかを満たす患者は、研究エントリから除外することとする。

10

20

30

40

50

1. 現在、又は病歴として、臨床的に重大な筋肉疾患（例えば、筋炎）、最近の寛解していない筋肉損傷、又は血清CKレベルを高めることが知られているあらゆる症状がある

2. 全身性医薬品、例えばステロイド又は吸収された局所ステロイドの免疫抑制用量（毎日の用量 > 10 mg / 日のプレドニゾン又は等価物）を、腫瘍関連AE治療の場合における以外、研究薬物投与の少なくとも2週前に中止しなければならない。コルチコステロイド（吸入されるステロイド、又は局所ステロイド、及び副腎補充ステロイド用量 > 10 mg / 日プレドニゾン等価物）又は他の、治療の2週以内の免疫抑制医薬品による慢性的な全身性治療を必要とする症状患者は、活性自己免疫疾患がない場合、容認する。

3. NYHA > クラス2の心機能の低下

4. 制御できない、又は重大な心臓疾患、例えば不安定狭心症

10

5. スクリーニング時のECGの重大な異常。スクリーニング時、男性についてQTcF > 450ミリ秒又は女性について > 470ミリ秒

6. 抗薬剤抗体の履歴、以前の生物学的薬剤に対する重篤なアレルギー性反応、アナフィラキシー性反応、又は他の点滴関連反応

7. トウイーン20（ポリソルベート20）及びポリソルベート80含有点滴に対する感度の既知の履歴

8. 習慣的な非低温殺菌乳の消費、又は日和見細胞内感染症、例えばリストリア菌又は他のそのような病原体への曝露の既知の重大なリスク

9. 研究薬物投与の4週以内の感染症の防止のための非腫瘍ワクチン療法（例えばHPVワクチン）。不活化季節性インフルエンザワクチンを、治療前、そして療法中に、対象に制限なく与えることができる。感染症用の生ウイルス又は他の臨床的に必要とされているワクチン接種（すなわち、ニューモバックス、水痘その他）を含有するインフルエンザワクチンは容認することができる；しかし、スポンサーの医療モニターと協議しなければならず、かつワクチンの投与前後に、研究薬物ウォッシュアウト期間を必要とする可能性がある。

20

10. 調査者の意見において、生物学的薬剤への曝露から患者を除外し、又は患者の安全性にリスクを引き起こすであろう、現在の寛解していない感染症、又は慢性的な、活性のある、臨床的に重大な感染症（ウイルス、細菌、菌類、その他）の病歴

11. スクリーニング時の潜在性結核（TB）についての陽性試験（Quantiferon試験）又は活性TBの証拠

30

12. 薬物投与又は研究試料の収集に干渉するであろう、末梢静脈アクセスの欠如又はあらゆる条件

13. 調査者の意見において、患者の安全性にリスクを生じさせ、又は研究参加若しくは個々の患者の結果の解釈に干渉するであろう制御できないあらゆる医学的症状又は精神障害

14. 研究中のスタチンの併用。しかしながら、研究薬物投与前に3ヵ月以上にわたって、そしてCK上昇のない安定した状態においてスタチンを使用している患者は、登録を容認することができる

15. 妊娠中又は授乳中

16. 活性である、既知である、又は疑われる自己免疫疾患。I型真性糖尿病、ホルモン補充のみを必要とする甲状腺機能低下、全身性治療を必要としない皮膚疾患（例えば白斑、乾癬、又は脱毛症）、又は外部のトリガーの不在下で再発することが予想されない症状の患者は、登録を容認することができる。

40

17. 研究薬物投与の最初の投薬前の28日以内、又はこの研究中での、別の治験薬治療への参加

18. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）1&2又は既知の後天性免疫不全症候群（AIDS）について陽性反応を示す既知の病歴

19. B型肝炎ウイルス表面抗原（HBsAg）又は検出可能なC型肝炎ウイルスリボ核酸（HCV RNA）についての陽性試験が、急性感染症又は慢性感染症を示す

20. 症候性の間質性肺疾患又は炎症性肺炎

50

21. 未処置又は活動性の中枢神経系（CNS）転移又は軟髄膜転移。転移が処置されていれば、そして患者が、研究薬物投与の最初の投薬前の少なくとも2週間、神経病学的にベースラインに戻されている（CNS治療に関する残留サイン又は残留症候を除く）ならば、患者は資格がある

22. アルカリホスファターゼ上昇及び付随して高まるALT/AST比、並びに低アルブミン血症(<3.0 g/dL)によって確認される肝硬変の証拠

23. 凝固障害又は出血性素因の証拠

24. クローン病及び潰瘍性大腸炎を含む、制御できないあらゆる炎症性GI疾患。

25. 何らかのCSF1R経路阻害剤への以前の曝露

26. 研究薬物投与の最初の投薬前の72時間以内に完了した輸血

10

【0391】

2.2.4 選択したコホートについての更なる包含基準及び除外基準

2.2.4.1 相1a

2.2.4.1.1 HuAB1単剤療法コホート

包含：

1. 局所的に再発性又は転移性であり、かつ標準治療後に進行しており、又は標準治療に適していない、組織学的に、又は細胞学的に確認した固形腫瘍

【0392】

2.2.4.1.2 HuAB1 + ニボルマブ併用コホート

包含：

20

1. 局所的に再発性又は転移性であり、かつ標準治療後に進行しており、又は標準治療に適していない、組織学的に、又は細胞学的に確認した固形腫瘍

【0393】

除外

1. 何らかのPD-1経路標的薬物への以前の曝露

【0394】

2.2.4.2 相1b

2.2.4.2.1 コホートIb1：NSCLC（抗PD-1療法を受けていない、第2の系列又は第3の系列）

包含：

30

1. ステージIIB又はIVの疾患（胸部腫瘍における肺がんステージング研究に関する国際協会のマニュアルのバージョン7に従う）を、そして局所進行性疾患又は転移性疾患のための多モード療法（放射線療法、外科的切除、又は根治的化学放射線療法）後の再発性疾患又は進行性疾患を呈する、組織学的に、又は細胞学的に詳細に記録された扁平上皮又は非扁平上皮NSCLCの患者

2. 進行性疾患又は転移性疾患用のプラチナ併用ベースの化学療法レジメン中／後の疾患進行又は再発。

・ プラチナ併用ベースの化学療法後の維持療法は、別個の療法レジメンと考えない。

・ 局所進行性疾患、及び治療完了6ヶ月以内に発症した再発性（局所又は転移性）疾患に与えられるプラチナ含有アジュvant、ネオアジュvant、又は根治的化学放射線療法を受けた対象は、資格がある。

40

・ 局所進行性疾患に与えられるプラチナ含有アジュvant、ネオアジュvant、又は根治的化学放射線療法の>6ヶ月後に再発性疾患に罹っている対象であって、続いてまた、再発を治療するために与えられるプラチナ併用ベースのレジメン中又はレジメン後に進行した対象は、資格がある。

【0395】

除外：

1. 何らかのPD-1経路標的薬物への以前の曝露

【0396】

2.2.4.2.2 コホートIb2：NSCLC（抗PD-1標的薬物に難治性）

50

包含

1. ステージⅠⅡB 局所進行性疾患、又はステージⅠV 疾患を呈する、組織学的に、又は細胞学的に詳細に記録されたNSCLC の患者。

2. 患者は、臨床応答をもたらさなかった（すなわち、CR でも PR でもない）PD - 1 経路標的薬物による治療中の疾患進行の放射線学的証拠があり、かつ最も良好な応答として進行性疾患である

3. 患者は、何らかのPD - 1 標的薬物の少なくとも2用量を受けた後に、難治性であると考えられるための臨床応答がなかった

【0397】

除外

10

1. 何らかのPD - 1 経路標的薬物への不耐性。

不耐性は、患者に容認されず、かつ標準的な対抗策にも拘らず持続するあらゆる治療関連悪性度4のAE、又はあらゆる治療関連悪性度2又は3のAEと定義される。

【0398】

2. 2.4.2.3 コホート1b3メラノーマ（抗PD - 1療法を受けていない）

包含

1. American Joint Committee on Cancer (AJCC) ステージ分類システムに従って組織学的に、又は細胞学的に詳細に記録されたステージⅠⅡ又はⅠVのメラノーマ患者であって、転移性メラノーマの治療用の標準的な療法に難治性である、不耐性である、又はこれを拒絶した患者。

20

2. 少なくとも1回のBRAF阻害剤（BRAF V600突然変異陽性の場合）の間又はその後の疾患進行の客観的な証拠（臨床的又は放射線学的）

3. 局所的に許容可能なV600突然変異の状態試験に従う既知のBRAF野生型

【0399】

除外

1. 何らかのPD - 1 経路標的薬物による以前の療法。

2. BRAF突然変異対象、及びBRAFの状態が不確定又は未知である対象は、研究への参加を容認しない

【0400】

2. 2.4.2.4 コホート1b4：メラノーマ（抗PD - 1 標的薬物に対する難治性又は再発性）

30

包含：

1. AJCC ステージ分類システムに従って組織学的に、又は細胞学的に詳細に記録された切除不能なステージⅠⅡ又はⅠVのメラノーマの患者

2. 患者は、臨床的利益をもたらさなかった（CR でも PR でもSD でもなかった）チエックポイント阻害剤又はPD - 1 標的薬物による治療中の疾患進行、及びPD - 1 標的薬物による治療を受ける一方で、CR、PR、又はSD の初期の臨床的利益の後に、最も良好な応答又は疾患進行としての進行性疾患の放射線学的証拠がある

3. 患者は、何らかのPD - 1 標的薬物の少なくとも2用量を受けた後に、難治性であると考えられるための臨床反応がなかった

40

4. 少なくとも1回のBRAF阻害剤（BRAF V600突然変異陽性の場合）の間又はその後の疾患進行の客観的な証拠（臨床的又は放射線学的）

5. ダカルバジン、BRAF阻害剤（BRAF V600突然変異陽性の場合）、及び／又はイビリムマブを含む以前の抗がん療法、並びに姑息的放射線療法を、研究薬物投与の少なくとも3週前に完了していなければならない

6. 研究薬物の最初の投薬前の6週以内にPD - 1 標的薬物による治療が以前にない

【0401】

除外：

1. BRAF突然変異対象、及びBRAFの状態が不確定又は未知である対象は、研究への参加を容認しない

50

2. 眼内黒色腫。

3. 何らかの P D - 1 標的薬物への以前の不耐性

不耐性は、患者に容認されず、かつ標準的な対抗策にも拘らず持続するあらゆる治療関連悪性度 4 の A E、又はあらゆる治療関連悪性度 2 又は 3 の A E と定義される。不耐性の理由は、完全に詳細に記録されるべきである。

【 0 4 0 2 】

2 . 2 . 4 . 2 . 5 コホート 1 b 5 : 頭部及び頸部の扁平上皮癌 (S C C H N) (第 2 の系列)

包含 :

1. 組織学的に、又は細胞学的に詳細に記録された再発性 S C C H N 又は転移性 S C C H N (口腔、咽頭、喉頭) の、ステージ I I I 又は I V の患者であって、根治目的の局所療法 (化学療法の有無に拘らない外科手術又は放射線療法) が施用可能でない患者 10

2. アジュvant 治療 (すなわち、外科手術後の照射による) 、一次治療 (すなわち、照射による) 、再発性治療、又は転移性治療において、プラチナ療法の最終施与の 6 カ月以内の腫瘍進行又は再発。プラチナ療法後の臨床進行は、エントリのための許容可能な事象であり、ノギス測定が可能である少なくとも 10 mm のサイズの病変 (例えば、 R E C I S T v 1 . 1 に従う見かけの皮膚病変) の進行、又は、視覚化され、かつ写真により測定値を伴って記録されて、進行したことが示された病変と定義される。

【 0 4 0 3 】

除外 :

1. 鼻咽頭、及び唾液腺又は非扁平上皮の何らかの組織構造の、組織学的に確認された再発性癌又は転移性癌

2. 何らかの P D - 1 経路標的薬物への以前の曝露

【 0 4 0 4 】

2 . 2 . 4 . 2 . 6 コホート 1 b 6 : 腎臓がん (第 2 の系列)

包含 :

1. 標準的な療法が機能しない (又はこれに適応しない) 、組織学的に、又は細胞学的に詳細に記録された、限局性の、又は転移性の腎臓腺癌

2. 以前に、局所進行性の、又は転移性の腎臓腺癌の管理のための外科手術、放射線療法を受けていてもよいが、疾患進行が詳細に記録されていることを条件とする、患者。全ての毒性が消散しているべきであり、放射線治療の最後の画分を、最初の研究薬物投与の少なくとも 4 週前に完了した。 30

【 0 4 0 5 】

除外 :

1. 腎臓において、島状細胞新生物、神経内分泌腫瘍、又は他の原発腫瘍を有する患者

2. 活性腎炎患者

3. 何らかの P D - 1 経路標的薬物への以前の曝露

4. 悪性度 2 以上の腹水

【 0 4 0 6 】

2 . 2 . 4 . 2 . 7 コホート 1 b 7 : 結腸直腸がん (第 3 の系列)

包含 :

1. 組織学的に、又は細胞学的に詳細に記録された、結腸又は直腸の腺癌

2. 標準的な療法の最後の施与後の疾患進行が詳細に記録された、又は標準的な療法に不耐性である転移性 C R C (承認された療法は、フルオロピリミジン、オキサリプラチン、イリノテカン、ベバシズマブ、及び、 K R A S 野生型であれば、セツキシマブ、又はパニツムマブを含んでいた) 。

【 0 4 0 7 】

除外 :

1. 何らかの P D - 1 経路標的薬物への以前の曝露

【 0 4 0 8 】

10

20

30

40

50

2 . 2 . 4 . 2 . 8 コホート 1 b 8 : 悪性神経膠腫（第 1 の再発）

包含 :

1 . 組織学的に、又は細胞学的に詳細に記録された、進行性の世界保健機構（W H O）の悪性度 I V の悪性神経膠腫（膠芽細胞腫又は神経膠肉腫）

2 . 外科手術、放射線療法、及びテモゾロミドによる以前の治療

3 . Response Assessment in Neuro-oncology (RANO) 基準に従う最初の研究薬物投与の 2 1 日以内に実行した診断生検又は造影 M R I によって詳細に記録された G B M の第 1 の再発

4 . ステロイドがあれば、用量が安定していなければならず、又はベースライン M R I 前に最低でも 5 日間減少しなければならない

10

【 0 4 0 9 】

除外 :

1 . ベバシズマブ又は別の V E G F 又は V E G F R 標的剤による以前の治療

2 . ベースライン M R I スキャンに関する、悪性度 1 を超える中枢神経系出血の最近の証拠

3 . 医薬品によって十分に制御され、又は研究治療により潜在的に妨げられる場合を除く、がんとは無関係の、中枢神経系疾患（例えば発作）の生理的 / 神経学的試験に関する病歴又は証拠

4 . ペースメーカー又は植込み型心臓除細動器（I C D）デバイスを含む、先に存在する医療状態のために、頭部造影 M R I を受けることができない患者

20

5 . 膜芽細胞腫又は神経膠肉腫の 1 を超える再発

6 . 何らかの P D - 1 経路標的薬物への以前の曝露

【 0 4 1 0 】

2 . 3 併用医薬品

あらゆる研究薬物の最初の用量の投与前の 2 8 日以内に服用された全ての医薬品、及び研究中に施与された全て併療法を、あらゆる研究薬物の最後の投薬の 1 0 0 日後まで、記録することとなる。

【 0 4 1 1 】

進行性がんに適応する、化学療法、生物化学療法、免疫療法、照射、外科手術、生物学的療法、及び実験療法を含む、以前の全治療に関する情報を集めることとなる。

30

【 0 4 1 2 】

研究薬物関連 A E 又は研究からの中止の原因となる A E を伴う併用医薬品の使用以外、併用医薬品の情報を、患者の研究からの中止後に集めることはない。

【 0 4 1 3 】

2 . 3 . 1 禁止かつ / 又は制限した治療

以下の医薬品は、研究中、禁止する（薬物関連 A E を治療するために利用する場合を除く、又は適格基準の節において指定する場合を除く）：

【 0 4 1 4 】

免疫抑制剤

全身性コルチコステロイドの免疫抑制用量。吸入されるステロイド又は局所ステロイド、及び副腎補充ステロイド用量 > 每日 1 0 m g のプレドニゾン等価物は、活性自己免疫疾患がない場合、容認する。ステロイドもまた、臨床的に必要とされるとき、腫瘍関連 A E を治療するために容認する。

40

【 0 4 1 5 】

節 4 . 3 . 2 で特記される場合を除く、ワクチン

【 0 4 1 6 】

高コレステロール血症の治療用のスタチン。患者が、研究前に 3 カ月以上にわたって、安定した用量にあり、かついかなる C K 上昇もなく安定している状態にある場合にのみ、スタチンを認めることとなる

【 0 4 1 7 】

50

生物学的療法、免疫療法、広範な非姑息的放射線療法、標準治療、又は調査中の剤若しくはデバイスを含む、他の療法

【0418】

2.3.2 容認した療法

患者は、局所コルチコステロイド、点眼用コルチコステロイド、関節内コルチコステロイド、鼻腔内コルチコステロイド、及び吸入コルチコステロイドの使用（全身吸収は最小）が容認される。副腎補充ステロイド用量 > 每日 10 mg のプレドニゾンを容認する。予防（例えば、造影色素アレルギー）のための、又は非自己免疫症状（例えば、接触アレルゲンに起因する遅延型過敏症反応）の治療のための、そしてまた、腫瘍関連 A E の治療のための、コルチコステロイドの短い（3週未満の）過程を容認する。

10

【0419】

研究薬物投与の最初の投薬の前に開始するならば、疾患関連症候のための姑息的かつ有効な併用治療（ビスホスホネート及び RANK - L 阻害剤を含む）を認める。輸血は、必要に応じて容認する。

【0420】

不活化季節性インフルエンザワクチンは、療法中に、対象に制限なく与えることができる。感染症用の生ウイルス又は他の臨床的に必要とされているワクチン接種（すなわち、ニューモバックス、水痘その他）を含有するインフルエンザワクチンは容認することができる；しかし、スポンサーの医療モニターと協議しなければならず、かつワクチンの投与前後に、研究薬物ウォッシュアウト期間を必要とする可能性がある。

20

【0421】

患者が、研究前に3カ月以上にわたって、安定した用量にあり、かついかなる C K 上昇もなく安定している状態にある場合にのみ、スタチンの併用を認めることとなる。

【0422】

常套的前投薬を、初期の H u A B 1 及びニボルマブ用量に施与することはない。患者が吐き気、嘔吐、又は他の点滴関連 A E を示すならば、患者は、調査者の裁量で、研究薬物の以降の点滴の前に、抗吐剤、ステロイド、又は抗ヒスタミン剤を前投薬してよい。治療は、施設の標準的な慣例に従って施すこととなり、患者の C R F に关心を集めるべきである。

【0423】

30

2.4 研究薬物によるあらゆる治療後の患者の中止

患者は、以下の理由のいずれかのために、研究薬物を中止しなければならない：

インフォームドコンセントの撤回（何らかの理由のために撤回する患者の決定）

調査者の意見において、研究における継続的な参加が、患者の利益を最優先していないことを示す、臨床的に重大なあらゆる A E、異常なラボ試験結果、又は併発疾患併用医薬品を禁止する必要がある患者

妊娠

スポンサーによる研究の終了

精神疾患又は身体的疾患（例えば、感染病）の治療のための拘束又は非自発的監禁を通じて自由に同意する能力の損失

40

活性研究療法を受けながら、詳細に記録した疾患進行又は臨床的悪化

患者による不承諾

【0424】

節 6 において概説したように、研究治療を中止する患者は全員、プロトコール指定追跡手順を満たすべきである。この要件に対する唯一の例外は、患者が全研究手順の同意を撤回し、又は自由に同意する能力を失う（すなわち、精神疾患又は身体的疾患の治療のために、拘束され、又は非自発的に監禁される）場合である。

【0425】

研究を完了する前に患者を撤回するならば、撤回の理由を適切な C R F に入力しなければならない。H u A B 1 及び / 又はニボルマブの停止の日付及び理由を、詳細に記録する

50

こととなり、調査者は、治療完了／早期終了来院の手順を実行するためにあらゆる努力をしなければならない。患者を、HuAB1の最後の投薬後100日間、安全性について追跡することとなり、SAE継続中の患者を、寛解又は安定化まで追跡することとなる。

【0426】

2.5 治療後追跡

治療を中止する一方で、依然として臨床的利益（すなわち、CR、PR、又はSD）を受けている患者は、同意が撤回されない限り、奏効期間を判定するために、追跡腫瘍スキンパープロトコルを得るべきである。

【0427】

3 研究薬物

この研究において、研究薬物、HuAB1及びニボルマブの双方を、調査中の〔医薬〕製品（IP/IMP）と考える。HuAB1及びニボルマブの製品説明を、表3及び表4に記載する：

表3-相1a単剤療法コホートのための研究薬物

製品の説明/ クラス及び剤形	力価	IP	非盲検	包装/外観	保存条件 (標識毎)
注射用HuAB1溶液	100mg(20mg/mL)	1バイアルあたり5mL	X/バイアル/非盲検	ブチルゴムストップ及びフリップアップ式アルミニウムシールを装備した5mLタイプ1ガラスバイアル中の滅菌、水性、無色のバイロジエンフリー溶液	2-8°C(36-46°F). 凍結から保護

10

20

30

40

表4 - 相1a併用用量漸増コホート及び相1b用量拡張コホートのための研究薬物

製品の説明/ クラス及び剤形	力価	IP	非盲検	包装/外観	保存条件 (標識毎)
注射用二ボルマブ 溶液	100 mg (10 mg/mL)	1バイアルあたり10mL	カートンあたり 10バイアル/非盲検	透明ないし乳白色、 無色ないし淡い黄色 の液体。粒子を含有 する可能性	2-8°C. 光及び凍結 から保護
注射用HuAB1溶液	100 mg (20 mg/mL)	1バイアルあたり5mL	カートンあたり ×バイアル/非盲検	ブチルゴムストッパー及 びフリップアップ式ア ルミニウムシールを装 備した10mLタイプ1ガ ラスバイアル中の滅 菌、水性、無色のパイ ロジェンフリー溶液	2-8°C(36-46° F). 凍結から保護

【0428】

3.1 調査中の製品

一部の地域において、調査中の医薬製品としても知られる調査中の製品を、臨床研究に

10

20

30

40

50

おいて試験し、又は参照として使用する活性物質又はプラセボの医薬品形態として定義し、この製品として、すでに市販承認されているが、承認された形態と異なって使用され、若しくはアセンブルされ（製剤化又は包装され）、未承認の適用で使用され、又は承認された形態に関する更なる情報を得るために使用される場合の製品を含む。このプロトコールにおいて、調査中の製品は、Hu A B 1 及びニボルマブである。

【0429】

3.2 研究薬物投薬及び用量変更

3.2.1 投薬

併用療法について、ニボルマブは常に、最初に30分のIV注入として投与されるべきであり、2回の点滴間に30分の休みを入れて、Hu A B 1の30分の点滴が続く。患者は、以前の投薬から12日以上投薬されてよい。

10

【0430】

4mg/kgの単剤療法コホート（1aM2）並びに併用用量漸増コホート1aC2及び1aC3について、各コホートにおける1人目と2人目の患者間の投薬間隔は、安全性監視のために、少なくとも24時間であるべきである。

20

【0431】

投薬計算は、研究薬物投与の最初の投薬前のサイクル1の1日目に評価した体重に基づくべきである。患者の体重が、以前の用量を算出するのに使用した体重の10%以内にあるならば、以降の用量を再算出する必要はない。用量は全て、最も近いミリグラムになるように四捨五入するべきである。

【0432】

研究薬物投与中の点滴反応について患者を慎重に監視すべきである。急性の点滴反応が注目されるならば、節5.3.10並びに付録E及び付録Fにおけるガイドラインに従って、患者を管理するべきである。

【0433】

研究薬物の投与は、患者が治療にどれほどよく耐用性を示すかに応じて、中断しても遅延しても中止してもよい。

【0434】

バイアルは全て、単回使用用のみである。研究薬物の調製及び投与についての更なる支持を、薬学マニュアルに提供することとする。

30

【0435】

3.2.1.1 ニボルマブ投薬

併用療法コホートの患者は、ニボルマブ点滴を最初に、30分のIV注入として3mg/kgの用量で、14日の各治療サイクルの1日目に受けることとなる。

【0436】

ニボルマブの用量漸増も用量引下げも容認しないこととする。患者は、以前の投薬から12日以上投薬されてよい。第1のサイクルにおいてニボルマブに推奨されるプレ医薬品はない。調製及び取扱い方法について、ニボルマブIBを参照。

【0437】

3.2.1.2 Hu A B 1 投薬

40

併用療法コホートの患者について、Hu A B 1点滴を、14日の各治療サイクルの1日目に、30分のIV注入としてのニボルマブ点滴の終了から30分後に投与することとなる。単剤療法コホートの患者について、Hu A B 1点滴を、14日の各治療サイクルの1日目に、30分のIV注入として、いつでも開始することができる。

【0438】

Hu A B 1投薬は、治療期間中に注目される毒性に基づいて、変更してよい。必要ならば、用量を、毒性変更表（付録E及び付録F）に基づいて調整することとなる。

【0439】

研究薬剤師（又は他の責任者）が、投与用の溶液を調製することとなる。患者の体重に基づいて、バイアル数を算出した後に、研究薬物製品を、0.9%塩化ナトリウム注射液

50

、U S Pで希釈することとなる。調製したHuAB1を、調製(常温)後6時間以内に投与するべきである。HuAB1点滴のためのIV投与セットアップは、0.22μmのインラインフィルタ、又は0.22μmのシリンジフィルタを含有しなければならない。末梢静脈又は中枢静脈のカテーテルを介して30分(±5分)のIV注入として、HuAB1を医学的管理下で投与することとなる。HuAB1点滴と、ポリ塩化ビニル(PVC)、エチレン/プロピレンIV成分、又はガラスポートとの不和合性は観察されなかった。

【0440】

3.2.2 HuAB1及びニボルマブの投薬遅延

単剤療法におけるHuAB1又は併用療法におけるHuAB1/ニボルマブの投与を、以下のために遅延するべきである：

10

【0441】

次の治療来院前に悪性度1又はベースラインにまで寛解しないあらゆる悪性度3の疲労

【0442】

プロトコール又は有害な事象管理表において臨床的に必要とされない、又は指定されない限り、あらゆる悪性度2又は3の薬物関連ラボ異常は、投薬遅延を必要としないであろう。必要に応じて、スポンサーの医療モニター又は被指名人と協議されたい。

【0443】

全て他のAEのための用量の遅延又は変更について、付録E中のAE管理表を参照されたい。

【0444】

HuAB1又はHuAB1+ニボルマブの用量遅延を必要とする患者は、臨床的に必要とされるならば、毎週又はより頻繁に再評価されるべきであり、そして、再治療基準が満たされると、研究薬物投薬を再開すべきである。

20

【0445】

患者が、HuAB1、若しくはニボルマブ、又は双方の研究薬物に対する点滴反応を経験するならば、点滴反応は、節5.3.10並びに付録E及び付録Fにおける点滴反応治療ガイドラインに従って治療されるべきである。

【0446】

3.2.3 HuAB1及びニボルマブによる治療を再開するための基準

付録E及び付録F中のAE管理表において注目されるように、薬物関連AEが悪性度1又はベースラインにまで寛解した場合、患者は、HuAB1又はHuAB1+ニボルマブによる治療を再開してよい。

30

【0447】

3.2.4 HuAB1の減量

HuAB1についての減量は、付録E及び付録F中の適切なAE管理表におけるガイドライン通りに、相1aにおいてDLT期間を超えて延長した治療の患者、又は相1bのあらゆる患者について、容認してよい。当該ガイドラインに入らない減量又は中断が、調査者によって考えられているならば、スポンサー又は被指名人との協議、及びスポンサー又は被指名人による承認を必要とすることとなる。

【0448】

40

3.2.5 HuAB1及びニボルマブについての用量中止基準

単剤療法におけるHuAB1又はニボルマブと併せたHuAB1の治療は、以下について、常時中止するべきである：

局所療法に応答せず、かつ第2の再治療期間内に悪性度1にまで改善しない、又は全身性治療を必要とする、悪性度2のあらゆる薬物関連ブドウ膜炎、眼痛、又はかすみ目

療法の中止及び再開を必要とする悪性度3以上のあらゆる点滴関連反応及び過敏症は、スポンサーの医療モニター又は被指名人の診察を必要とすることとなる。

薬物関連ブドウ膜炎、肺炎、低酸素症、気管支痙攣、及び内分泌障害を含む、以下の例外を除く、>7日続くあらゆる悪性度3の非皮膚薬物関連AE：

生理ホルモン補充のみにより十分に制御される、悪性度3の薬物関連内分泌障害は、中

50

止を必要としない

悪性度 3 の薬物関連ラボ異常は、以下以外、治療の中止を必要としない：

> 7 日の、又は悪性度 2 の出血を伴う、悪性度 3 の薬物関連血小板減少症は、中止を必要とする

以下の基準を満たすあらゆる薬物関連肝機能試験 (LFT) 異常は、中止を必要とする

：

A S T 又は A L T $10 \times U L N$

総ビリルビン $> 3 \times U L N$ (同時発生的な肝転移では $> 5 \times U L N$)

A S T 又は A L T $> 3 \times U L N$ 及び総ビリルビン $> 2 \times U L N$ (アルカリホスファターゼの同時発生的増大がない場合)

10

中止を必要としない以下の事象を除く、悪性度 4 のあらゆる薬物関連 A E 又はラボ異常

：

> 7 日の悪性度 4 の好中球減少症

> 7 日の悪性度 4 のリンパ球減少症又は白血球減少症

膵炎の症候又は臨床症状を伴わない、単離した悪性度 4 アミラーゼ又はリパーゼ異常。スポンサーの医療モニターは、悪性度 4 アミラーゼ又はリパーゼ異常にについて、意見を求められるべきである。

臨床的後遺症を伴わず、かつ発症の 72 時間以内に補足 / 適切な管理で正される、単離した悪性度 4 の電解質失調 / 異常

悪性度 4 の、薬物関連内分泌障害 A E、例えば副腎不全、副腎皮質刺激ホルモン (A C T H) 欠乏、甲状腺機能亢進若しくは甲状腺機能低下、又はグルコース不耐性は、生理ホルモン補充 (コルチコステロイド、甲状腺ホルモン)、又はグルコース制御剤によりそれ寛解し、又は十分に制御され、スポンサーの医療モニターとの協議後の、そしてスポンサーの医療モニターからの承認後の中止を必要としなくてよい。

20

以前の投薬から > 6 週続く投薬において遅延の原因となるあらゆる事象が、以下の例外を除いて、中止を必要とする：

長期にわたるステロイド漸減を可能にして、薬物関連有害事象を管理する投薬遅延を容認する。以前の投薬から投薬遅延が > 6 週続く患者において治療を再開する前に、スポンサーの医療モニターは意見を求められなければならない。たとえ投薬が遅延するとしても、腫瘍評価はプロトコール通りに継続すべきである。安全性及びラボ研究を評価するための周期的な研究来院もまた、プロトコール通りに継続すべきであり、又は、そのような投薬遅延中に臨床的に必要とされるならば、若しくは調査者の判断に従うならば、より頻繁に継続すべきである。

30

非薬物関連の理由のために起こる、以前の投薬から > 6 週続く投薬遅延は、スポンサーの医療モニターによって承認されるならば、容認してよい。投薬遅延が > 6 週続く患者において治療を再開する前に、スポンサーの医療モニターは意見を求められなければならない。たとえ投薬が遅延するとしても、腫瘍評価は 8 週毎のプロトコール通りに継続すべきである。安全性及びラボ研究を評価するための周期的な研究来院もまた、プロトコール通りに継続すべきであり、又は、そのような投薬遅延中に臨床的に必要とされるならば、若しくは調査者の判断に従うならば、より頻繁に継続すべきである。

40

調査者の判断において、H u A B 1 及び / 又はニボルマブ投薬を継続した患者に実質的な臨床的リスクを示す、あらゆる A E、ラボ異常、又は併発疾患

悪性度 3 以上のあらゆる神経毒性

スポンサーの医療モニターによって承認される場合を除く、2 回の投薬を省略することを必要とする、悪性度 3 以上のあらゆる眼窩骨膜浮腫及び悪性度 2 の持続性眼窩骨膜浮腫日常生活の活動に干渉する悪性度 3 以上のあらゆる薬物関連下痢又は大腸炎。

悪性度 3 又は悪性度 4 のあらゆる皮膚毒性

悪性度 3 以上のあらゆるブドウ膜炎

中止を必要とする有害事象の因果関係が、併用療法における研究薬物の 1 つによることが確認されるならば、他の薬物を、以下のシナリオの下で、プロトコルスケジュールに

50

従って続けてよい：

治療変更表に基づく有害事象の適時の寛解

臨床的利益が、調査者評価に基づく対象によって示される

【0449】

3.2.6 Hu A B 1 及びニボルマブによる点滴遅延及び投与の省略

予定の来院時に点滴投与することができない場合には、できるだけ早く投与しなければならない。遅延が1から3日であるならば、当初の予定の来院時の手順を実行するべきである。遅延が3日を超えるならば、次の来院時の手順を実行するべきであり、2週の投薬間隔に従うように、以降の来院をリセットすることとなる（当初の予定の来院時の点滴は、投薬を省略したと考えることとなる）。2治療サイクル間の時間は、12日以上であるべきである。

10

【0450】

事象が、治療中断の6週以内にベースライン又は悪性度1に戻るならば、患者は、最大2回の逐次投薬を省略してよく（投薬間で最大6週）、かつ研究薬物を再開してよい。A E のための、6週よりも長い追加の投薬の省略は、スポンサーが容認する場合を除き、研究からの患者の中止を必要とすることとなる。患者は、スポンサーの医療モニターが承認する場合を除き、研究への参加中に、必要に応じて、投薬を省略してよく、この省略として、予定のバケーション又は他の個人的な理由のための投薬の省略を含むが、連続する2回以下の投薬である。

20

【0451】

3.2.7 Hu A B 1 及びニボルマブの患者内用量漸増

患者内の用量漸増は、ニボルマブ又はHu A B 1について、容認しない。

【0452】

3.2.8 Hu A B 1 及びニボルマブによる、疾患進行以上の治療

蓄積した証拠は、免疫療法で治療した少数の患者が、進行性疾患の初期の証拠にも拘らず、臨床的利益を誘導し得ることを示している（Wolchok, 2009）。

30

【0453】

Hu A B 1 及びニボルマブで治療した患者は、以下の基準が満たされる限り、調査者が評価した、初期のRECIST v1.1の定義による進行性疾患以上のHu A B 1 及びニボルマブ治療を続けることが容認されることとなる：

疾患進行以上で治療されることとなる患者は、研究薬物を続ける前に、ICFを検討し、かつ署名しなければならない

調査者が評価した臨床的利益は、疾患進行が迅速でない

研究薬物の耐性

安定したパフォーマンスの状態

進行以上の治療は、疾患進行の重大な合併症（例えば、中枢神経系転移）を防止するための差し迫った治療を遅延させることはない。

【0454】

腫瘍サイズ又は継続的な進行性疾患の減少があったかを判定するために、調査者が評価した初期の進行のおおよそ8週後に、放射線学的評価／走査を実行するべきである。臨床的利益の評価は、患者が臨床的に悪化して、Hu A B 1 及びニボルマブによる継続的な治療から何らかの利益を受けそうにないかに関する臨床的判断によって、バランスがとられるべきである。

40

【0455】

Hu A B 1 及びニボルマブ患者が、治療を続けることによって臨床的利益を達成し続けると調査者が感じるならば、患者は、治験に留まって、プロトコールに従う時間及び事象スケジュールに従って監視を受け続けるべきである。

【0456】

進行以上のニボルマブ研究療法を続ける患者にとって、更なる進行は、初期の進行時からの腫瘍負荷の更なる10%の増大と定義される。この増大として、全標的病変の直径、

50

及び / 又は測定可能な新しい病変の直径の合計の、初期の進行時と比較した増大を含む。 Hu A B 1 及びニボルマブ治療は、更なる進行の詳細な記録と同時に、常時中止されるべきである。

【 0 4 5 7 】

新しい病変についての評価は、 RECIST v1.1 におけるガイドラインに従うこととなる(付録 G)。

【 0 4 5 8 】

3.2.9 免疫腫瘍治療剤についての用量変更アルゴリズム

免疫腫瘍治療剤は、他の治療クラスに起因する A E と比較して、重篤度及び期間が異なり得る A E を伴う。 Hu A B 1 及びニボルマブは、このプロトコールにおいて、免疫腫瘍治療剤と考えられる。免疫腫瘍治療剤と関連した A E の早期の認識及び管理は、重篤な毒性を軽減し得る。以下のクラスの A E を評価及び管理する際に調査者を補助する管理アルゴリズムを開発した：

消化管

腎臓

肺

肝臓

内分泌障害

皮膚

神経性

点滴反応

眼窩骨膜浮腫

ブドウ膜炎

【 0 4 5 9 】

3.2.10 Hu A B 1 及びニボルマブ関連点滴反応の治療

Hu A B 1 及びニボルマブは、点滴反応又は過敏反応を誘導する虞がある。そのような反応は、起こり得るならば、発熱、寒け、悪寒、頭痛、発疹、痒み、関節痛、低血圧若しくは高血圧、気管支痙攣、又はその他の症候を表す可能性がある。

【 0 4 6 0 】

点滴反応は、CTCAE v4.03 ガイドラインに従って等級分けすべきである。悪性度 3 又は 4 のあらゆる点滴反応は、基準を満たすならば、研究医療モニターに 24 時間以内に報告し、かつ SAE として報告すべきである。

【 0 4 6 1 】

ニボルマブ点滴を、最初に投与し、2 回の点滴間に 30 分の休みを入れて、30 分の Hu A B 1 点滴が続くこととなる。点滴反応が Hu A B 1 、ニボルマブ、又は双方の研究薬物によるのかは不明であろう。したがって、治療の推奨の 1 セット(いざれかの研究薬物による点滴反応についての殆どの保存治療に基づく)を、以下に提供し、これは、臨床的判断、局所治療基準及びガイドライン、並びに / 又は特定の症候に基づいて、必要に応じて変更してよい：

【 0 4 6 2 】

悪性度 1 の症候について：(穏やかな反応 [例えば、穏やかな痒み、紅潮、発疹を含む、局所的な皮膚反応] は、点滴速度を下げる必要とする；治療が必要とされてよい。)

【 0 4 6 3 】

症候からの回復まで、研究薬物の点滴速度を下げる。

【 0 4 6 4 】

症候の寛解まで、ベッドサイドに残って、患者のバイタルサインを監視する。治療する医師の裁量で、ジフェンヒドラミン 50 mg を投与してよい。

【 0 4 6 5 】

症候が寛解すると、当初の点滴速度で点滴を再開する。

10

20

30

40

50

【0466】

患者がニボルマブによる点滴反応を示す場合、点滴反応が3時間以内に寛解するならば、HuAB1を（予防医薬品なしで）与えてよい。スケジューリング目的のために、HuAB1点滴を翌日に与えてもよい。点滴前予防医薬品は、以降の全ニボルマブ点滴の前に与えるべきである。

【0467】

患者がHuAB1による点滴反応を示すならば、点滴前予防医薬品は、以降のHuAB1及びニボルマブの全点滴前に与えるべきである。

【0468】

以下の点滴前予防医薬品を、HuAB1及びニボルマブの将来の点滴前に推奨する：更なる研究薬物投与の少なくとも30分前の、ジフェンヒドラミン50mg（又は等価物）及び／又はパラセタモール（アセトアミノフェン）325から1000mg。10

【0469】

悪性度2の症候について：（中程度の反応〔すなわち、先（穏やかな症候）にも以下（重篤な症候）にも記載されていないあらゆる症候、例えば全身の痒み、紅潮、発疹、呼吸困難、>80mmHgの収縮期血圧による低血圧〕は、点滴中断を必要とするが、対症処置〔例えば、抗ヒスタミン剤、非ステロイド系抗炎症薬、麻酔薬、コルチコステロイド、静脈内輸液〕に直ぐに応答する；点滴前予防医薬品が24時間必要とされる。）

【0470】

研究薬物点滴を中断する。20

【0471】

標準的な生理食塩水のIV注入を開始して、患者を、ジフェンヒドラミン50mg IV（又は等価物）及び／又はパラセタモール（アセトアミノフェン）325から1000mgで治療する。

【0472】

症候の寛解まで、ベッドサイドに残って、患者のバイタルサインを監視する。治療する医師の裁量で、コルチコステロイド療法を施与してよい。

【0473】

症候が寛解すれば、当初の点滴速度の50%にて点滴を再開する；30分後に更なる合併症が起こらないならば、速度を当初の点滴速度の100%まで上げてよい。30

【0474】

患者を近くで監視する。症候が再発するならば、点滴を直ちに中止する；更なる研究薬物を、その来院時に投与することはない。ジフェンヒドラミン50mgをIV投与して、症候の寛解まで、ベッドサイドに残って、患者を監視する

【0475】

患者がニボルマブ点滴による点滴反応を示す場合、点滴反応が3時間以内に寛解するならば、HuAB1点滴を（予防医薬品なしで）与えてよい。スケジューリング目的のために、HuAB1点滴を翌日に与えてもよい。点滴前予防医薬品は、以降の全ニボルマブ点滴の前に与えるべきである。

【0476】

患者がHuAB1による点滴反応を示すならば、点滴前予防医薬品は、以降のHuAB1及びニボルマブの全点滴前に与えるべきである。

【0477】

以下の点滴前予防医薬品を、HuAB1及びニボルマブの将来の点滴前に推奨する：ジフェンヒドラミン50mg（又は等価物）及び／又はパラセタモール（アセトアミノフェン）325から1000mgを、更なる研究薬物投与の少なくとも30分前に投与すべきである。必要ならば、コルチコステロイド（SoluCortef又は等価物の最大25mg）を使用してよい。

【0478】

注入する研究薬物の量を記録しなければならない。50

【0479】

悪性度3又は悪性度4の症候について：（重篤な反応、例えば気管支痙攣、全身性蕁麻疹、 $<80\text{ mmHg}$ の収縮期血圧、又は血管浮腫；対症医薬品及び/又は点滴の中止に応答するのに6時間以上を必要とする、長期にわたる症候が挙げられる悪性度3の症候；初期の改善後の症候の再発；他の臨床的後遺症、例えば腎臓障害、肺浸潤に適応する入院；悪性度4：致命的；昇圧薬又は人工換気が必要。）

【0480】

研究薬物点滴を直ちに中止する。更なる研究薬物を投与することはない。注入する研究薬物の量を、CRFに記録しなければならない。

【0481】

標準的な生理食塩水のIV注入を開始して、以下の通りに患者を治療する：皮下投与用の推奨気管支拡張薬、エピネフリン1:1,000溶液0.2から1.0mg、又は1:10,000溶液0.1から0.25mgを、そして/又は、ジフェンヒドラミン50mg IVを、メチルプレドニゾロン100mg IV（又は等価物）と共に、必要に応じて、IV投与のためにゆっくり注射する。

【0482】

症候からの寛解まで、ベッドサイドに残って、患者のバイタルサインを監視する。

【0483】

症候が再発することはないと調査者が満足するまで、患者を監視するべきである。

【0484】

調査者は、アナフィラキシーの治療のための施設ガイドラインに従うべきである。

【0485】

遅発性の過敏症症候（例えば、治療後1週以内の局所的な、又は全身性の搔痒の出現）の場合、対症治療を施してよい（例えば、経口抗ヒスタミン剤、又はコルチコステロイド）。

【0486】**3.3 患者識別の割当て法**

患者は、書面でのインフォームドコンセントを提供することができ、かつ全ての適格基準を満たすことができなければならない。包含基準又は除外基準に対する権利放棄は、研究に登録した全患者のスポンサー又はその被指名人によって認められることはない。患者を登録する前に、全ての適格基準を満たさなければならない。

【0487】

研究の相1aに必要な資格を得ている患者は、以下の通りに登録されることとなる：

【0488】

相1aM1単剤療法コホートにおける3人の患者を最初に、28日のDLT期間中に14日毎に2mg/kgのHuAB1で治療するように登録することとなる。

【0489】

先の単剤療法コホートを全面的に登録すると、3人の新しい患者のコホート（1aC1）を、28日のDLT期間中に14日毎に3mg/kgのニボルマブと併せて1mg/kgのHuAB1で治療するように登録することとなる。

【0490】

DLT期間を、2mg/kgのHuAB1単剤療法コホート（1aM1）においてクリアすると、4mg/kgのHuAB1単剤療法コホート（1aM2）への用量漸増が進むこととなる。

【0491】

参加している調査者とスポンサーの医療モニターとの協議及び合意の後、HuAB1単剤療法、又はニボルマブコホートと併せたHuAB1においてDLTが観察されるまで、ニボルマブと併せたHuAB1の用量レベルの増大に用量漸増が進むこととなる。

【0492】

相1bにおいて、コホートあたりおよそ30人の患者を登録することとなる。登録は

10

20

30

40

50

、全てのコホートに対して同時に開くこととなり、かつ登録標的に達するまで続くこととなる。コホートが満たされると、更なる登録が、満たされなかつたコホートに制限されることとなる。合計おおよそ240人の患者を、研究の相1b群に登録することとなる。

【0493】

必要な資格を得ていない研究結果をエラーと考えるならば、又は急性的な研究結果が、繰返し試験と同時に適格基準を満たす可能性があるならば、調査者は、登録前に資格認定ラボ試験及びバイタル／ECGを繰り返してよい。

【0494】

3.4 盲検化／非盲検化

これは非盲検研究であり、この研究の間、患者の盲検化も非盲検化も存在することはない。

10

【0495】

4 研究評価及び手順

4.1 評価のスケジュール

評価表のスケジュールを、付録A、B、及びCとしてプロトコールに付している。

【0496】

4.2 来院による研究手順

4.2.1 相1aの単剤療法

4.2.1.1 スクリーニング期間（-28日目から0日目）

研究への参加に完全に同意した患者は、（別途指定のない限り）HuAB1の最初の点滴投与の前に、28日（4週）以内にスクリーニング評価を受けることとなる。患者が全ての包含基準を満たし、かつあらゆる除外基準に違反しないかを判定するために、以下の手順を実行することとなる（付録A）：

20

書面での、署名したインフォームドコンセントを、あらゆる研究指定手順の前に収集しなければならない

全病歴（Complete medical and disease history）

人口統計学的特性及びベースライン特性

身長及び体重を含む全身身体調査

バイタルサイン（5分の休止後の仰臥位での血圧、脈拍、呼吸数、及び体温）

ECOGのパフォーマンスの状態の評価

30

スクリーニングラボ（付録A、脚注gに記載）

臨床安全性ラボ（付録A、脚注hに記載）

12誘導ECG（スクリーニング時に、及び研究中に臨床的に必要とされている場合に、必要）

放射線学的イメージング：CT/MRIを、HuAB1の最初の点滴前の28日以内に実行することになる。最初の研究点滴の28日以内に、患者の治療基準の一部としてMRIを実行する場合、結果の詳細な記録が提供されて、評価に十分であるならば、繰り返す必要はない。

妊娠可能な女性のための血清妊娠試験（-hCG）

生検収集（付録Dに記載する分析用）

40

該当する場合、SAE報告

前医薬品及び併用医薬品の詳細な記録

【0497】

4.2.1.2 サイクル1の1日目

以下の手順を実行することとする：

HuAB1点滴の前（別途指定のない限り、72時間以内）：

適格基準の確認

スクリーニングからあらゆる変化を捉えるための、病歴の更新

体重を含む身体調査

バイタルサイン（5分の休止後の仰臥位での血圧、脈拍、呼吸数、及び体温）

50

E C O G のパフォーマンスの状態の評価

臨床安全性ラボ（付録 A、脚注 h に記載；投薬前に、結果を検討すること）

血清 - h C G（地方のラボによって評価）を、妊娠可能な女性にのみ、H u A B 1 の最初の投薬前に実行することとなる

以下のための血液収集：

血清（ニボルマブ分析を除く、付録 D に記載する分析用）

全血（付録 D に記載する分析用）

凍結 P B M C（T 細胞表現型分析用）

該当する場合、A E 報告

併用医薬品の検討

10

研究薬物投与：30 分にわたる I V 注入による H u A B 1

H u A B 1 投与後：

I V 注入完了後の次の時点での投薬後バイタルサイン（5 分の休止後の仰臥位での心拍数、血圧、及び体温）：

5 分、15 分、30 分、及び 1 時間

投薬後 15 分（± 5 分）：

血清用の血液収集（H u A B 1 PK 用）

投薬後 4 時間（± 60 分）：

血清用の血液収集（H u A B 1 PK 用）

【0498】

20

4.2.1.3 サイクル 1 の 2 日目

研究患者は、24 時間（± 6 時間）の投薬後評価のために 2 日目に、研究センターに戻ることとなる。この来院中、治療を施すことはないが、以下の評価を完了することとなる：

以下のための血液収集：

血清（H u A B 1 PK 及びサイトカインマルチプレックスパネル用）

全血（遺伝子発現分析用）

該当する場合、A E 報告

併用医薬品の検討

【0499】

30

4.2.1.4 サイクル 1 の 4 日目

研究患者は、72 時間（± 12 時間）の投薬後評価のために 4 日目に、研究センターに戻ることとなる。この来院中、治療を施すことはないが、以下の評価を完了することとなる：

血液収集

血清（H u A B 1 PK 用）

全血（C D 1 4 + / C D 1 6 + 単球 及び 遺伝子発現分析用）

該当する場合、A E 報告

併用医薬品の検討

【0500】

40

4.2.1.5 サイクル 1 の 8 日目

研究患者は、168 時間（± 24 時間）の投薬後評価のために 8 日目に、研究センターに戻ることとなる。この来院中、治療を施すことはないが、以下の評価を完了することとなる：

身体調査

バイタルサイン（5 分の休止後の仰臥位での血圧、脈拍、呼吸数、及び体温）

臨床安全性ラボ（付録 A、脚注 h に記載）

以下のための血液収集：

血清（H u A B 1 PK 及びサイトカインマルチプレックスパネル用）

全血（C D 1 4 + / C D 1 6 + 単球 及び 遺伝子発現分析用）

50

凍結 P B M C (T 細胞表現型分析用)

該当する場合、 A E 報告

併用医薬品の検討

【 0 5 0 1 】

4 . 2 . 1 . 6 サイクル 2 の 1 日目

以下の手順を実行することとする :

H u A B 1 点滴の前 (別途指定のない限り、 7 2 時間以内) :

体重を含む身体調査

バイタルサイン (5 分の休止後の仰臥位での血圧、 脈拍、 呼吸数、 及び体温)

E C O G のパフォーマンスの状態の評価

10

臨床安全性ラボ (付録 A 、脚注 h に記載 ; 投薬前に、結果を検討すること)

以下のための血液収集 :

血清 (ニボルマブ分析を除く、付録 D に記載する分析用)

全血 (M D S C パネルを除く、付録 D に記載する分析用)

凍結 P B M C (T 細胞表現型分析用)

該当する場合、 A E 報告

併用医薬品の検討

研究薬物投与 : 3 0 分にわたる I V 注入による H u A B 1

H u A B 1 投与後 :

I V 注入完了後の次の時点での投薬後バイタルサイン (5 分の休止後の仰臥位での血圧)

20

、脈拍、呼吸数、及び体温) :

5 分、 1 5 分、 3 0 分、及び 1 時間

投薬後 1 5 分 (± 5 分) :

血清用の血液収集 (H u A B 1 P K 用)

【 0 5 0 2 】

4 . 2 . 1 . 7 サイクル 2 の終了時

単剤療法コホートの相 1 a 患者について、サイクル 2 の終了時になれば、調査者は、患者が H u A B 1 の継続的な投薬から利益を得てあり、延長した治療期間へのエントリを実現することができると判断する。

【 0 5 0 3 】

30

患者が、延長した治療期間 (サイクル 3 以降) に続くことになるならば、節 6 . 2 . 1 . 8 に概説する手順に進む。

【 0 5 0 4 】

患者が H u A B 1 の更なる投薬を受ける資格を得ていなければ、患者は、節 6 . 2 . 1 . 9 に概説する治療完了 / 早期終了来院のため、診療所に戻ることとなる。

【 0 5 0 5 】

4 . 2 . 1 . 8 延長した治療 - サイクル 3 及び以降のサイクルの 1 日目

単剤療法コホートの患者への、延長した相 1 a の治療を、サイクル 3 の 1 日目 (研究 2 9 日目) から始めてよい。患者が疾患進行又は容認できない毒性のいずれか一方を経験するならば、投薬を中止することとなる。

40

【 0 5 0 6 】

各点滴来院時に、患者は、安全性監視についての全ての投薬後評価の完了まで、 H u A B 1 の各投与後に、研究施設に残ることになる。以下の評価を、別途明記しない限り、各来院時に実行することとなる (付録 A) :

研究薬物の各点滴の前 (別途指定のない限り、 7 2 時間以内) :

体重を含む身体調査

バイタルサイン (5 分の休止後の仰臥位での血圧、 脈拍、 呼吸数、 及び体温)

E C O G のパフォーマンスの状態の評価

臨床安全性ラボ (付録 A 、脚注 h に記載 ; 投薬前に、結果を検討すること)

放射線学的イメージング : 治療に残っている患者への最初の 1 2 カ月について 8 週毎に

50

(そしてその後 12 週毎)、及び研究治療の最後の投薬の 28 日 (± 7 日) 後に、実行する CT / MRI スキャン。

生検収集 (サイクル 3 の前にのみ ; 付録 D に記載する分析用)

以下のための血液収集 :

血清 (付録 D に記載する分析用)、但し以下の例外がある :

サイクル 3、5、9、13、及び 21 について、HuAB1 PK

サイクル 3、5、13、及び 21 について、HuAB1 ADA

サイクル 3、5、9、13、21、その後の治療中の 6 サイクル毎について、ANA

サイクル 3 及び 9 について、CSF1 及び IL34

サイクル 3、9、及び 21 について、サイトカインマルチプレックスパネル

10

全血 (付録 D に記載する分析用)、但し以下の例外がある :

サイクル 3 及び 9 について、CD14⁺ / CD16⁺ 単球

サイクル 3 についてのみ、MDS C パネル

サイクル 3、5、9、13、及び 21 について、遺伝子発現分析

該当する場合、AE 報告

併用医薬品の検討

研究薬物投与 : 30 分にわたる IV 注入による HuAB1

HuAB1 投与後 :

IV 注入完了後の次の時点での投薬後バイタルサイン (5 分の休止後の仰臥位での血圧

、脈拍、呼吸数、及び体温) :

20

5 分、15 分、30 分、及び 1 時間

投薬後 15 分 (± 5 分) :

血清のための血液収集 (付録 D に記載する分析用)、但し以下の例外がある :

サイクル 8 についてのみ、HuAB1 PK

【0507】

4.2.1.9 治療完了又は早期終了来院

患者は、HuAB1 の最後の点滴のおおよそ 28 (± 7) 日後、研究センターに戻ることとなる。

【0508】

以下の評価を実行することとなる :

30

体重を含む身体調査

バイタルサイン (5 分の休止後の仰臥位での血圧、脈拍、呼吸数、及び体温)

ECOG のパフォーマンスの状態の評価

臨床安全性ラボ (付録 A、脚注 h に記載)

12 誘導 ECG

放射線学的イメージング : CT / MRI スキャンは、治療完了 / 早期終了来院前の 8 週以内に実行するならば、又は腫瘍進行を以前に判定したならば、繰り返す必要はない。

該当する場合、血清妊娠試験 (- hCG)

進行した患者の生検 (付録 D に記載する分析用)

血液収集

40

血清 (ニボルマブ分析を除く、付録 D に記載する分析用)

全血 (CD14⁺ / CD16⁺ 単球分析及び遺伝子発現分析用のみ)

該当する場合、AE 報告

併用医薬品の検討

【0509】

4.2.2 相 1 a 併用用量漸増

4.2.2.1 スクリーニング期間 (- 28 日目から 0 日目)

研究への参加に同意した患者は、(別途指定のない限り) HuAB1 及びニボルマブの最初の点滴投与の前に、28 日 (4 週) 以内にスクリーニング評価を受けることとなる。

患者が全ての包含基準を満たし、かつあらゆる除外基準に違反しないかを判定するために

50

、以下の手順を実行することとなる（付録B）：

書面での、署名したインフォームドコンセントを、あらゆる研究指定手順の前に収集しなければならない

全病歴

人口統計学的特性及びベースライン特性

身長及び体重を含む全身身体調査

バイタルサイン（5分の休止後の仰臥位での血圧、脈拍、呼吸数、及び体温；安静時、及び運動後のパルスオキシメトリ）

E C O G のパフォーマンスの状態の評価

スクリーニングラボ（付録B、脚注gに記載）

10

臨床安全性ラボ（付録B、脚注hに記載）

12誘導ECG（スクリーニング時に、及び研究中に臨床的に必要とされている場合に、必要）

放射線学的イメージング：サイクル1の1日目の前の28日以内に実行することになるCT/MRI。サイクル1の1日目の28日以内に、患者の治療基準の一部としてCT/MRIを実行する場合、結果の詳細な記録が提供されて、RECI ST 1.1に十分であるならば、繰り返す必要はない。

妊娠可能な女性について、サイクル1の1日目の5日前の、血清妊娠試験（-hCG）

生検収集（付録Dに記載する分析用）

20

該当する場合、SAE報告

前医薬品及び併用医薬品の詳細な記録

【0510】

4.2.2.2 サイクル1の1日目

以下の手順を実行することとする：

HuAB1及びニボルマブ点滴の前（別途指定のない限り、72時間以内）：

適格基準の確認

スクリーニングからあらゆる変化を捉えるため、病歴の更新

体重を含む身体調査

バイタルサイン（5分の休止後の仰臥位での血圧、脈拍、呼吸数、及び体温；安静時、及び運動後のパルスオキシメトリ）

30

E C O G のパフォーマンスの状態の評価

臨床安全性ラボ（付録B、脚注hに記載；投薬前に、結果を検討すること）

血清-hCG（地方のラボによって評価）を、妊娠可能な女性にのみ、研究薬物の最初の投薬前に実行することとなる

以下のための血液収集：

血清（付録Dに記載する分析用）

全血（付録Dに記載する分析用）

凍結PBM C（T細胞表現型分析用）

該当する場合、AE報告

40

併用医薬品の検討

研究薬物投与：HuAB1及びニボルマブをそれぞれ、30分にわたるIV注入によって投与することとなる。ニボルマブを最初に与え、2回の点滴間に30分の休みを入れて、HuAB1が続くこととなる

HuAB1及びニボルマブ投与後：

各IV注入完了後の次の時点での投薬後バイタルサイン（5分の休止後の仰臥位での血圧、脈拍、呼吸数、及び体温）：

ニボルマブ投薬の5分後、そして15分後

HuAB1投薬の5分後、15分後、30分後、そして1時間後

HuAB1投薬の15分（±5分）後：

50

血清のための血液収集(H u A B 1 及びニボルマブ P K 分析用)

H u A B 1 投薬の 4 時間(± 6 0 分) 後 :

血清のための血液収集(H u A B 1 P K 用のみ)

【 0 5 1 1 】

4 . 2 . 2 . 3 サイクル 1 の 2 日目

研究患者は、 2 4 時間(± 6 時間) の投薬後評価のために 2 日目に、研究センターに戻ることとなる。この来院中、治療を施すことはないが、以下の評価を完了することとなる :

以下のための血液収集 :

血清(H u A B 1 P K 及びサイトカインマルチプレックスパネル用)

10

全血(遺伝子発現分析用)

該当する場合、 A E 報告

併用医薬品の検討

【 0 5 1 2 】

4 . 2 . 2 . 4 サイクル 1 の 4 日目

研究患者は、 7 2 時間(± 1 2 時間) の投薬後評価のために 4 日目に、研究センターに戻ることとなる。この来院中、治療を施すことはないが、以下の評価を完了することとなる :

以下のための血液収集 :

血清(P K 用のみ)

20

全血(C D 1 4 + / C D 1 6 + 単球及び遺伝子発現分析用)

該当する場合、 A E 報告

併用医薬品の検討

【 0 5 1 3 】

4 . 2 . 2 . 5 サイクル 1 の 8 日目

研究患者は、 1 6 8 時間(± 2 4 時間) の投薬後評価のために 8 日目に、研究センターに戻ることとなる。この来院中、治療を施すことはないが、以下の評価を完了することとなる :

身体調査

バイタルサイン(5 分の休止後の仰臥位での血圧、脈拍、呼吸数、及び体温；安静時、及び運動後のパルスオキシメトリ)

30

臨床安全性ラボ(付録 B 、脚注 h に記載)

以下のための血液収集 :

血清(H u A B 1 P K 及びサイトカインマルチプレックスパネル用)

全血(C D 1 4 + / C D 1 6 + 単球及び遺伝子発現分析用)

凍結 P B M C (T 細胞表現型分析用)

該当する場合、 A E 報告

併用医薬品の検討

【 0 5 1 4 】

4 . 2 . 2 . 6 サイクル 2 の 1 日目

40

以下の手順を実行することとする :

H u A B 1 及びニボルマブ点滴の前(別途指定のない限り、 7 2 時間以内) :

体重を含む身体調査

バイタルサイン(5 分の休止後の仰臥位での血圧、脈拍、呼吸数、及び体温；安静時、及び運動後のパルスオキシメトリ)

E C O G のパフォーマンスの状態の評価

臨床安全性ラボ(付録 B 、脚注 h に記載；投薬前に、結果を検討すること)

以下のための血液収集 :

血清(付録 D に記載する分析用)

全血(M D S C パネルを除く、付録 D に記載する分析用)

50

凍結 P B M C (T 細胞表現型分析用)

該当する場合、 A E 報告

併用医薬品の検討

研究薬物投与 : H u A B 1 及びニボルマブをそれぞれ、 30 分にわたる I V 注入によって投与することとなる。ニボルマブを最初に与え、 2 回の点滴間に 30 分の休みを入れて、 H u A B 1 が続くこととなる。

H u A B 1 及びニボルマブ投与後 :

I V 注入完了後の次の時点での投薬後バイタルサイン (5 分の休止後の仰臥位での血圧、脈拍、呼吸数、及び体温) :

ニボルマブ投薬の 5 分後、そして 15 分後

10

H u A B 1 投薬の 5 分後、 15 分後、 30 分後、そして 1 時間後

H u A B 1 投薬の 15 分 (± 5 分) 後 :

血清のための血液収集 (H u A B 1 P K 用のみ)

【 0 5 1 5 】

4 . 2 . 2 . 7 サイクル 2 の終了時

併用コホートの相 1 a 患者について、サイクル 2 の終了時になれば、調査者は、患者が H u A B 1 及びニボルマブの継続的な投薬から利益を得ており、延長した治療期間へのエントリを実現することができると判断する。

【 0 5 1 6 】

患者が、延長した治療期間 (サイクル 3 以降) に続くことになるならば、節 6 . 2 . 2 . 8 に概説する手順に進む。

20

【 0 5 1 7 】

患者が更なる研究薬物を受ける資格を得ていなければ、患者は、節 6 . 2 . 2 . 9 に概説する治療完了 / 早期終了来院のため、診療所に戻ることとなる。

【 0 5 1 8 】

4 . 2 . 2 . 8 延長した治療 - サイクル 3 及び以降のサイクルの 1 日目

併用療法漸増コホートの患者への、延長した相 1 a の治療を、サイクル 3 の 1 日目 (研究 29 日目) から始めてよい。

【 0 5 1 9 】

各点滴来院時に、患者は、安全性監視についての全ての投薬後評価の完了まで、 H u A B 1 及びニボルマブの各投与後に、研究施設に残ることになる。以下の評価を、別途明記しない限り、各来院時に実行することとなる (付録 B) :

30

研究薬物の各点滴の前 (別途指定のない限り、 72 時間以内) :

体重を含む身体調査

バイタルサイン (5 分の休止後の仰臥位での血圧、脈拍、呼吸数、及び体温 ; 安静時、及び運動後のパルスオキシメトリ)

E C O G のパフォーマンスの状態の評価

臨床安全性ラボ (付録 B 、脚注 h に記載 ; 投薬前に、結果を検討すること)

放射線学的イメージング : 治療に残っている患者への最初の 12 カ月について 8 週毎に (そしてその後 12 週毎) 、及び研究治療の最後の投薬の 28 日 (± 7 日) 後に、実行する C T / M R I スキャン。

40

生検収集 (付録 D に記載する分析用)

以下のための血液収集 :

血清 (付録 D に記載する分析用) 、但し以下の例外がある :

サイクル 3 、 5 、 9 、 13 、及び 21 についてのみ、 H u A B 1 P K

サイクル 3 、 5 、 9 、 13 、及び 21 についてのみ、ニボルマブ P K

サイクル 3 、 5 、 13 、及び 21 についてのみ、 H u A B 1 及びニボルマブ A D A

サイクル 3 、 5 、 9 、 13 、 21 、その後の治療中の 6 サイクル毎について、 A N A

サイクル 3 及び 9 についてのみ、 C S F 1 、 I L 3 4

サイクル 3 、 9 、及び 21 についてのみ、サイトカインマルチプレックスパネル

50

全血（付録Dに記載する分析用）、但し以下の例外がある：

サイクル3及び11についてのみ、CD14⁺/CD16⁺

サイクル3についてのみ、骨髄由来の抑制因子細胞パネル

サイクル3、5、9、13、及び21についてのみ、遺伝子発現分析

該当する場合、AE報告

併用医薬品の検討

研究薬物投与：HuAB1及びニボルマブをそれぞれ、30分にわたるIV注入によって投与することとなる。ニボルマブを最初に与え、2回の点滴間に30分の休みを入れて、HuAB1が続くこととなる

HuAB1及びニボルマブ投与後：

10

IV注入完了後の次の時点での投薬後バイタルサイン（5分の休止後の仰臥位での血圧、脈拍、呼吸数、及び体温）：

ニボルマブ投薬の5分後、そして15分後

HuAB1投薬の5分後、15分後、30分後、そして1時間後

HuAB1投薬の15分（±5分）後：

血清のための血液収集（付録Dに記載する分析用）、但し以下の例外がある：

サイクル8についてのみ、HuAB1及びニボルマブPK

【0520】

4.2.2.9 治療完了又は早期終了来院

患者は、HuAB1及びニボルマブの最後の点滴のおおよそ28（±7）日後、又は患者が研究から早期に中止する場合には、研究センターに戻ることとなる。

20

【0521】

以下の評価を実行することとなる：

体重を含む身体調査

バイタルサイン（5分の休止後の仰臥位での血圧、脈拍、呼吸数、及び体温；安静時、及び運動後のパルスオキシメトリ）

ECOGのパフォーマンスの状態の評価

臨床安全性ラボ（付録B、脚注hに記載）

12誘導ECG

放射線学的イメージング：CT/MRISキャンは、治療完了／早期終了来院前の8週以内に実行するならば、又は腫瘍進行を以前に判定したならば、繰り返す必要はない。

30

該当する場合、血清妊娠試験（-hCG）

進行した患者の生検（付録Dに記載する分析用）

以下のための血液収集：

血清（付録Dに記載する分析用）

全血（CD14⁺/CD16⁺単球分析、及びRNA配列決定による遺伝子発現分析用のみ）

該当する場合、AE報告

併用医薬品の検討

【0522】

40

4.2.3 相1b併用用量拡張

4.2.3.1 スクリーニング期間（-28日目から0日目）

研究への参加に完全に同意した患者は、（別途指定のない限り）HuAB1及びニボルマブの最初の点滴投与の前に、28日（4週）以内にスクリーニング評価を受けることとなる。患者が全ての包含基準を満たし、かつあらゆる除外基準に違反しないかを判定するために、以下の手順を実行することとなる（付録B）：

書面での、署名したインフォームドコンセントを、あらゆる研究指定手順の前に収集しなければならない

全病歴

人口統計学的特性及びベースライン特性

50

身長及び体重を含む全身身体調査
バイタルサイン（5分の休止後の仰臥位での血圧、脈拍、呼吸数、及び体温；安静時、及び運動後のパルスオキシメトリ）

E C O G のパフォーマンスの状態の評価

スクリーニングラボ（付録B、脚注gに記載）

臨床安全性ラボ（付録B、脚注hに記載）

12誘導E C G（スクリーニング時に、及び研究中に臨床的に必要とされている場合に、必要）

放射線学的イメージング：研究薬物の最初の点滴前の28日以内に実行することになるC T / M R I。最初の研究点滴の28日以内に、患者の治療基準の一部としてM R Iを実行する場合、結果の詳細な記録が提供されて、R E C I S T 1.1に十分であるならば、繰り返す必要はない。10

妊娠可能な女性について、サイクル1の1日目の5日前の、血清妊娠試験（-H C G）

生検収集（付録Dに記載する分析用）

該当する場合、S A E 報告

前医薬品及び併用医薬品の詳細な記録

【0523】

4.2.3.2 サイクル1の1日目

以下の手順を実行することとする：

H u A B 1 及びニボルマブ点滴の前（別途指定のない限り、72時間以内）：

適格基準の確認

スクリーニングからあらゆる変化を捉えるため、病歴の更新

体重を含む身体調査

バイタルサイン（5分の休止後の仰臥位での血圧、脈拍、呼吸数、及び体温；安静時、及び運動後のパルスオキシメトリ）

E C O G のパフォーマンスの状態の評価

臨床安全性ラボ（付録B、脚注hに記載；投薬前に、結果を検討すること）

血清 - h C G（地方のラボによって評価）を、妊娠可能な女性にのみ、研究薬物の最初の投薬前に実行することとなる30

以下のための血液収集：

血清（付録Dに記載する分析用）

全血（付録Dに記載する分析用）

凍結P B M C（T細胞表現型分析用）

該当する場合、A E 報告

併用医薬品の検討

研究薬物投与：H u A B 1 及びニボルマブをそれぞれ、30分にわたるI V注入によって投与することとなる。ニボルマブを最初に与え、2回の点滴間に30分の休みを入れて、H u A B 1 が続くこととなる

H u A B 1 及びニボルマブ投与後：

I V注入完了後の次の時点での投薬後バイタルサイン（5分の休止後の仰臥位での血圧、脈拍、呼吸数、及び体温）：

ニボルマブ投薬の5分後、そして15分後

H u A B 1 投薬の5分後、15分後、30分後、そして1時間後

H u A B 1 投薬の15分（±5分）後：

血清のための血液収集（H u A B 1 及びニボルマブP K分析用）

H u A B 1 投薬の4時間（±60分）後：

血清のための血液収集（H u A B 1 P K用のみ）

【0524】

4.2.3.3 サイクル1の2日目

10

20

30

40

50

研究患者は、24時間(±6時間)の投薬後評価のために2日目に、研究センターに戻ることとなる。この来院中、治療を施すことはないが、以下の評価を完了することとなる：

以下のための血液収集：

血清(HuAB1 PK及びサイトカインマルチプレックスパネル用)

全血(遺伝子発現分析用)

該当する場合、AE報告

併用医薬品の検討

【0525】

4.2.3.4 サイクル1の4日目

10

研究患者は、72時間(±12時間)の投薬後評価のために4日目に、研究センターに戻ることとなる。この来院中、治療を施すことはないが、以下の評価を完了することとなる：

以下のための血液収集：

血清(HuAB1 PK用のみ)

全血(CD14⁺/CD16⁺単球及び遺伝子発現分析用)

該当する場合、AE報告

併用医薬品の検討

【0526】

4.2.3.5 サイクル1の8日目

20

研究患者は、168時間(±24時間)の投薬後評価のために8日目に、研究センターに戻ることとなる。この来院中、治療を施すことはないが、以下の評価を完了することとなる：

身体調査

バイタルサイン(5分の休止後の仰臥位での血圧、脈拍、呼吸数、及び体温；安静時、及び運動後のパルスオキシメトリ)

臨床安全性ラボ(付録B、脚注hに記載)

以下のための血液収集：

血清(HuAB1 PK及びサイトカインマルチプレックスパネル用)

全血(CD14⁺/CD16⁺単球及び遺伝子発現分析用)

30

凍結PBM C(T細胞表現型分析用)

該当する場合、AE報告

併用医薬品の検討

【0527】

4.2.3.6 サイクル2の1日目

以下の手順を実行することとする：

HuAB1及びニボルマブ点滴の前(別途指定のない限り、72時間以内)：

体重を含む身体調査

バイタルサイン(5分の休止後の仰臥位での血圧、脈拍、呼吸数、及び体温；安静時、及び運動後のパルスオキシメトリ)

40

E COGのパフォーマンスの状態の評価

臨床安全性ラボ(付録B、脚注hに記載；投薬前に、結果を検討すること)

以下のための血液収集：

血清(付録Dに記載する分析用)

全血(MDSCパネルを除く、付録Dに記載する分析用)

凍結PBM C(T細胞表現型分析用)

該当する場合、AE報告

併用医薬品の検討

研究薬物投与：HuAB1及びニボルマブをそれぞれ、30分にわたるIV注入によって投与することとなる。ニボルマブを最初に与え、2回の点滴間に30分の休みを入れて

50

、 Hu A B 1 が続くこととなる

H u A B 1 及びニボルマブ投与後：

I V 注入完了後の次の時点での投薬後バイタルサイン（5分の休止後の仰臥位での血圧

、脈拍、呼吸数、及び体温）：

ニボルマブ投薬の5分後、そして15分後

H u A B 1 投薬の5分後、15分後、30分後、そして1時間後

H u A B 1 投薬の15分（±5分）後：

血清のための血液収集（H u A B 1 P K用のみ）

【0528】

4 . 2 . 3 . 7 サイクル3及び以降のサイクルの1日目

10

各点滴来院時に、患者は、安全性監視についての全ての投薬後評価の完了まで、H u A B 1 及びニボルマブの各投与後に、研究施設に残ることになる。以下の評価を、別途明記しない限り、各来院時に実行することとなる（付録B）：

研究薬物の各点滴の前（別途指定のない限り、72時間以内）：

体重を含む身体調査

バイタルサイン（5分の休止後の仰臥位での血圧、脈拍、呼吸数、及び体温；安静時、及び運動後のパルスオキシメトリ）

E C O G のパフォーマンスの状態の評価

臨床安全性ラボ（付録B、脚注hに記載；投薬前に、結果を検討すること）

放射線学的イメージング：治療に残っている患者への最初の12カ月について8週毎に（そしてその後12週毎）、及び研究治療の最後の投薬の28日（±7日）後に、実行するC T / M R I スキャン。

20

生検収集（付録Dに記載する分析用）

血液収集

血清（付録Dに記載する分析用）、但し以下の例外がある：

サイクル3、5、9、13、及び21についてのみ、H u A B 1 P K

サイクル3、5、13、及び21についてのみ、ニボルマブP K

サイクル3、5、13、及び21についてのみ、H u A B 1 及びニボルマブA D A

サイクル3、5、9、13、21、その後の治療中の6サイクル毎について、A N A

サイクル3及び9についてのみ、C S F 1、I L 3 4

30

サイクル3、9、及び21についてのみ、サイトカインマルチプレックスパネル

全血（付録Dに記載する分析用）、但し以下の例外がある：

サイクル3及び9についてのみ、C D 1 4 + / C D 1 6 +

サイクル3についてのみ、M D S C パネル

サイクル3、5、9、13、及び21についてのみ、遺伝子発現分析

該当する場合、A E 報告

併用医薬品の検討

研究薬物投与：H u A B 1 及びニボルマブをそれぞれ、30分にわたるI V 注入によって投与することとなる。ニボルマブを最初に与え、2回の点滴間に30分の休みを入れて

、Hu A B 1 が続くこととなる

40

H u A B 1 及びニボルマブ投与後：

I V 注入完了後の次の時点での投薬後バイタルサイン（5分の休止後の仰臥位での血圧

、脈拍、呼吸数、及び体温）：

ニボルマブ投薬の5分後、そして15分後

H u A B 1 投薬の5分後、15分後、30分後、そして1時間後

H u A B 1 投薬の15分（±5分）後：

血清のための血液収集（付録Dに記載する分析用）、但し以下の例外がある：

サイクル8についてのみ、H u A B 1 及びニボルマブP K

【0529】

4 . 2 . 3 . 8 治療完了又は早期終了来院

50

患者は、HuAB1及びニボルマブの最後の点滴のおおよそ28(±7)日後、又は患者が研究から早期に中止する場合には、研究センターに戻ることとなる。

【0530】

以下の評価を実行することとなる：

体重を含む身体調査

バイタルサイン（5分の休止後の仰臥位での血圧、脈拍、呼吸数、及び体温；安静時、及び運動後のパルスオキシメトリ）

ECOGのパフォーマンスの状態の評価

臨床安全性ラボ（付録B、脚注hに記載）

12誘導ECG

10

放射線学的イメージング：CT/MRIスキャンは、治療完了／早期終了来院前の8週以内に実行するならば、又は腫瘍進行を以前に判定したならば、繰り返す必要はない。

血清妊娠試験（-HCG）

進行した患者の任意選択的生検（付録Dに記載する分析用）

血液収集

血清（付録Dに記載する分析用）

全血（CD14⁺/CD16⁺単球分析用のみ）

該当する場合、AE報告

併用医薬品の検討

【0531】

20

4.2.4 患者全員の追跡及び生存追跡

研究治療中止来院後、事象がベースライン悪性度に寛解するまで、事象が安定していると調査者が評価するまで、患者が追跡から行方不明になるまで、患者が同意を撤回するまで、又は研究治療がAEの原因でないと判断されるまで、継続中の各AEを追跡するべきである。

【0532】

30

研究治療の最後の投薬の100日後まで、又は寛解するまで、SAEの出現を収集することとする。その後、研究治療に関係すると調査者が判断したSAEのみ収集することとする。

【0533】

また、最後の投薬の100日後に分析するために、HuAB1PK、HuAB1ADA、及びニボルマブADA用に血清も収集することとなる。

【0534】

疾患進行以外の理由のために研究治療を中止した患者は、研究治療中止来院から疾患進行までおおよそ8週(±2週)毎に腫瘍評価を受け続けることとなる。

【0535】

研究治療中止来院後、患者は全員（中止の理由に関係なく）、抗がん療法が記録されることとなり、かつ、死亡、追跡からの行方不明、同意の撤回、又はスポンサーによる研究終了まで、3ヶ月毎に生存について追跡されることとなる。

【0536】

40

研究の同意を撤回するが、生存追跡に参加することに同意する患者について、生存情報のみ3ヶ月毎に収集することとなる。

【0537】

4.3 研究評価

4.3.1 安全性評価

ベースラインにて、関連する基礎症状を捉えるために、病歴を得ることとなる。ベースライン調査として、最初の投薬前の28日以内の安静時の、体重、身長、ECOGのパフォーマンスの状態（付録G）、ECG、血圧（BP）、心拍数（HR）、体温、及びパルスオキシメトリによる酸素飽和（また、該当する場合、酸素補給量の監視）を含むべきである。

50

【 0 5 3 8 】

血清血液学、化学、E C O G、体重を含む安全性評価、及び（臨床的に必要とされている場合）E C Gを含む他の評価を、付録A、B、及びCにおいて明記しているように、投薬前の各来院中の標準的な治療の一部として行うこととする。また、プロトコールガイドラインに基づいて、投薬中に、あらゆる点滴関連A Eについて患者を監視し、かつそれに応じて追跡することとする。患者がプロトコールガイドライン通りに点滴反応を示すならば、ステロイド、抗ヒスタミン剤、又は他の治療を含むプレ医薬品を、将来の投薬前に与えることとなる。

【 0 5 3 9 】

研究薬物を受けたいずれの患者も、安全性について評価することとなる。毒性評価は、
治療相及び実際の追跡来院の間、継続することとなる。患者が生存追跡相に達すると、患者の状態を評価するための、詳細な記録の電話 / E メール通信を容認できる。
10

【 0 5 4 0 】

A E 及びラボ値を、N C I C T C A E v 4 . 0 3 に従って等級分けすることとなる。
。

【 0 5 4 1 】

安静時のパルスオキシメトリによる酸素飽和（また、該当する場合、酸素補給量の監視）を、投薬前の研究中の各来院時に評価すべきである。患者が、考えられる肺A Eと一致するパルスオキシメトリ、又は他の肺関連サイン（低酸素、発熱）若しくは症候（例えば、呼吸困難、咳、発熱）の変化を示すならば、付録Eの疑われる肺毒性管理表に従って、肺毒性を除外するために、患者を直ちに評価すべきである。
20

【 0 5 4 2 】

臨床的に必要とされるとき、身体調査を実行することになる。最後の試験以来、臨床的に重大な新しい、又は悪化している何らかの変化が存在するならば、重大でない適切なA E 又はS A E ページ上で報告を変更する。

【 0 5 4 3 】

研究を必要としないラボ試験を含む追加の測定を、臨床的に必要とされるとき、又は地域の規則を遵守するために、実行するべきである。ラボ毒性（例えば、疑われる薬物誘導肝酵素の評価）を、全研究薬物関連毒性が寛解し、ベースラインに戻り、又は安定していると考えられるまで、施設 / 地域ラボでの追跡相の間に監視することとなる。
30

【 0 5 4 4 】

この節に記載の評価の一部は、C R Fにおいてデータとして捉えなくてよい。これらは、治療する医師によって安全性監視として使用されることを意図するものである。臨床的に必須なものとして、又は施設の、若しくは地域の規則によって必要とされる場合、追加の試験又は評価を実行してよい。

【 0 5 4 5 】**4 . 3 . 2 有効性評価****4 . 3 . 2 . 1 主要有効性パラメータ**

主要有効性パラメータは、客観的奏効率（O R R；ベースラインにて測定可能な疾患の、確認した奏効がC R 又はP R である患者の数を、処置した患者の総数で割ったもの）である。腫瘍奏効状況を、R E C I S T v 1 . 1（付録F）を使用して評価することとなる。腫瘍評価の独立した検討が、スポンサーの裁量により要求されてよい。
40

【 0 5 4 6 】**4 . 3 . 2 . 2 追加の有効性パラメータ**

追加の有効性パラメータとして、以下を含み得る：R E C I S T v 1 . 1に基づく、奏効が確認された患者についての、全生存（O S、1年O S、及びO S中央値）、無増悪生存（P F S）、及び奏効期間（D O R）。

【 0 5 4 7 】

C T / M R I（胸部、腹部、骨盤、及び脳）を、スクリーニング時、治療中、そしてプロトコール毎の研究終了 / 早期終了時に実行することとなる。腫瘍負荷の変化の測定を、
50

各測定後に検討し、かつ詳細に記録しなければならない。

【0548】

4.3.2.3 腫瘍生検

原発腫瘍部位の生検を、相1aの患者全員及び相1bのコホートあたり10人の患者について、スクリーニング時に、そしてまた治療中の29日目（サイクル3の1日目よりも前）に収集することとなる。研究の相1a部の患者は、腫瘍進行を詳細に記録した直後の治療後生検も受けることとなる。この進行後生検は、相1bの患者について任意選択的とすることとなる。生検を、腫瘍関連白血球、腫瘍増殖、及び細胞死マーカーについて評価することとなる。

【0549】

4.3.3 薬物動態学的評価

HuAB1及びニボルマブ双方のPK評価用の血液試料を、患者全員（相1a及び1b）から収集することとなる。

【0550】

血液試料を、血清HuAB1濃度の測定のために、サイクル1中の1、2、4及び8日目に収集することとなる。血液試料を、サイクル2の点滴の前、そしてその終了時の双方にて収集することとなる。また、血液試料を、サイクル8の点滴終了時、そして、サイクル3、5、9、13、及び21の点滴前に収集することとなる。また、血液試料を、最後の投薬の100日後のPK分析用に、そして治療完了／早期終了来院時に収集することとなる。

10

【0551】

相1a及び相1bの用量漸増に登録した患者は、サイクル1の点滴前に、そしてその終了時の双方にて、血清ニボルマブ濃度の測定用の血液サンプリングを受けることとなる。また、血液試料を、サイクル2、3、5、9、13、及び21の点滴前に収集することとなる。また、血液試料を、最後の投薬の100日後のPK分析用に、そして治療完了／早期終了来院時に収集することとなる。

20

【0552】

血清HuAB1濃度 - 時間データに基づいて、標準PKパラメータを適切に判定することとなる。HuAB1とニボルマブとの潜在的薬物動態学的薬物 - 薬物相互作用を評価することとなる。

30

【0553】

4.3.3.1 薬物動態学的収集及びプロセシング

血清用の血液試料を収集して、別個のラボマニュアル中に提供される指示に従って処理することとなる。

【0554】

4.3.3.2 薬物動態学的試料分析

血清中のHuAB1濃度を、有効なELISA法を使用して、血清において判定することとなる。血清中のニボルマブ濃度を、有効なECLIA法を使用して、血清において判定することとなる。

40

【0555】

4.3.4 免疫原性評価

HuAB1及びニボルマブについてのADAを測定するために、血液試料を、サイクル1、2、3、5、13、及び21の点滴前、最後の投薬の100日後、そして治療完了／早期終了来院時に収集することとなる。血清中のHuAB1についてのADAを、メソスケールディスカバリ（MSD）技術を利用する有効なブリッジングECLIAによって測定することとなる。血清中のニボルマブについてのADAを、有効なECLIA法によって測定することとなる。

【0556】

4.3.5 バイオマーカー評価

HuAB1及びニボルマブの併用に対する臨床応答を潜在的に予測し得る種々の因子を

50

、治療前かつ治療中の患者から採った全末梢血において、そして腫瘍試料において調査することとなる。これらの調査由来のデータを、奏効及び／又は安全性（A E）データとの関連について評価することとなる。また、治療群間のマーカーの分析は、バイオマーカーを予測値対予後値で同定かつ確認するのに必須のデータを提供することとなる。本明細書中に記載する全試料の収集、プロセシング、取扱い、及び出荷に関する完全な指示を、バイオマーカーマニュアル中に提供することとする。

【0557】

4.3.5.1 腫瘍組織試料

パラフィン包埋ブロック又は非染色スライドの形態の腫瘍組織標本を、IHC集中評価に提出することとなる。この生検試料は、摘出針、切開針、又はコア針であるべきである。というのも、細針吸引又は他の細胞標本は、下流のバイオマーカー分析に不十分であるからである。腫瘍微小環境に及ぼす研究薬物のPD効果を評価するために組織試料を収集することになる。また、当該試料は、遺伝子経路に及ぼす研究薬物の効果、及び奏効に対する耐性と関連すると同定した遺伝子シグネチャを判定するために、遺伝子配列決定にかけてもよい。これらの分析は、治療に対する将来の奏効を予測する一助となる可能性がある。実行する分析の要約を、付録Dに記載する。

10

【0558】

免疫浸潤、及び選択した腫瘍マーカーの発現を調査するために、腫瘍生検標本を、治療前、並びに治療中に得ることとなる。この試料から得られる腫瘍組織を、遺伝子発現分析に使用することになるフレッシュな凍結試料と、IHCに使用することになるホルマリン固定試料とに適切に分割することとなる。

20

【0559】

染色した組織切片を中央ラボに提出することとなり、そこで病理学者が評価し、かつPD-L1陽性についてスコアすることとなる。

【0560】

免疫又は疾患関連遺伝子、RNA、及び／又はタンパク質の発現について、そして免疫細胞集団の存在について、IHC、qRT-PCR、遺伝的突然変異検出、及び蛍光in situハイブリダイゼーション（FISH）が挙げられるがこれらに限定されない種々の方法論を使用して、試料を評価することができる。腫瘍バイオマーカー発現の他の方法を評価している。

30

【0561】

4.3.5.2 血清

探索的血清バイオマーカー分析用の血液試料を、評価のスケジュール（付録A、B、及びC）に示す時点にて引き出すこととなる。分析に先立って、血清を収集してから凍結保存するように血液試料を処理することとなる。先に述べたPK及びADA分析に加えて、サイトカイン及びCSF1Rリガンド濃度に及ぼす研究薬物のPD効果を判定するために、血清試料を分析することとなる。試料を、ELISA、セロミクス（seromics）、及び／又は他の関連マルチプレックスベースのタンパク質アッセイ法によって評価してよい。血清マーカー分析はまた、利益を予測し得るバイオマーカーシグネチャの確立、又はこの研究及び将来の研究を通知するのに使用することができる有効性との相関の一助となる可能性がある。試料収集のタイミングを、付録Cに記載し、実行することになる分析を、付録Dに記載している。

40

【0562】

4.3.5.3 単一ヌクレオチド多型（SNP）評価用の全血

探索的薬理遺伝学的評価用の全血試料を、分析に先立って、患者全員から収集して凍結保存することとなる。ゲノムDNAを抽出してから、患者の利益又はA Eの素因となり得る候補遺伝子中の単一ヌクレオチド多型及び他の遺伝的変異について評価することとなる。これらのデータの追加の使用として、この節に記載する他の方法論によって同定される臨床関連バイオマーカーとの遺伝子型の関連を同定することを目的とする相関分析を含み得る。

50

【0563】

4.3.5.4 フローサイトメトリー

種々の末梢血免疫細胞サブセットに及ぼすHuAB1及びニボルマブの効果を研究するために、治療前の試料及び治療中の試料を、フローサイトメトリーによって分析することとなる。CD16⁺単球の引下げに及ぼすHuAB1の予測されるPD効果を確認するために、全血試料を評価することとなる。CSF1R標的と併せたPD-1のブロックが、末梢T細胞の活性化及び機能に影響を与えることとなるかを判定するために、PBM-C試料を分析することとなる。骨髄由来の抑制因子細胞のレベルについて、そして単球表現型について、PBM-C試料を評価してよい。試料収集のタイミングを、付録Cに記載し、実行することになる分析を、付録Dに記載している。

10

【0564】

4.3.5.5 遺伝子発現プロファイリング

腫瘍試料における遺伝子発現のパターンの変化を、免疫機能の経路に特に重点を置いて、RNA配列決定法及びqPCRを使用して評価することとなる。収集した全試料を保存することとなり、腫瘍免疫応答に関連する以降の研究に使用することができる。

【0565】

5 統計的考察

全分析は記述的であり、投薬群によって、そして全体的に、適切に示すこととなる。この研究において収集したデータは、要約表及び患者のデータリストを使用して示すこととなる。連續変数を、記述統計、具体的には平均、中央値、標準偏差、最小値、及び最大値を使用して要約することとなる。分類変数を、頻度及びパーセンテージによって要約することとなる。

20

【0566】

5.1 試料サイズ判定

おおよそ30人の患者を、相1a（用量漸増）に登録することとなる；3から6人の患者を、図6に概説するアルゴリズムに従って、各用量漸増コホートにて処置することになっている。表5は、種々の真のDLT率について、次の用量コホートへの漸増の確率を要約している。

表5-用量漸増の確率及び用量制限毒性

30

	真のDLT率				
	1%	5%	10%	30%	50%
用量漸増の確率	0.999	0.973	0.906	0.494	0.172

【0567】

客観的奏効率は、研究の相1b部について可変的な主要有効性である。各疾患型のおおよそ30人の患者による、対応する奏効率についての95%信頼区間の半値幅は、18%以内となろう。

40

【0568】

5.2 分析用の集団

登録した全集団：ICFに署名して、IXRSに登録した患者全員。

【0569】

安全性集団：HuAB1及び/又はニボルマブの少なくとも1回の投薬を受ける患者全員。

【0570】

PK集団：HuAB1の少なくとも1回の投薬を受けて、PKプロファイルの判定につ

50

いて評価可能な血清濃度データが入手可能である患者全員。ニボルマブの少なくとも1回の投薬を受けて、ピーク及びトラフPKプロファイルを判定することとなる患者全員。

【0571】

バイオマーカー患者：HuAB1及び/又はニボルマブの少なくとも1回の投薬を受けて、バイオマーカーデータが入手可能である患者全員。

【0572】

免疫原性患者：HuAB1及び/又はニボルマブの少なくとも1回の投薬を受けて、ADAデータが入手可能である患者全員。

【0573】

5.3 評価項目

10

5.3.1 相1a評価項目

5.3.1.1 主要

安全性

DLTと定義した、悪性度3及び悪性度4のAE、並びに臨床的ラボ異常の発生。

AE、臨床的ラボ異常、及びECG異常の発生

【0574】

5.3.1.2 副次

薬物動態学

以下のPKパラメータは、適切な場合、かつ該当する場合、HuAB1についての濃度-時間データに由来することとなる。他のパラメータ、例えば用量依存性及び蓄積比もまた算出してよい。HuAB1とニボルマブとの潜在的薬物動態学的薬物-薬物相互作用を適切に評価することとなる。

20

血清濃度-時間曲線下面積(AUC)

最大血清濃度(C_{max})

最低血清濃度(C_{min})

定常状態での分布容量(V_{ss})

ピーク及びトラフ濃度PKプロファイルは、適切な場合、かつ該当する場合、ニボルマブ血清濃度データに由来することとなる。

免疫原性

HuAB1又はニボルマブのいずれか一方に対する免疫応答と定義される免疫原性を、患者全員からの総抗HuAB1抗体及び総抗ニボルマブ抗体の測定値によって評価することとなる。免疫原性試験は、HuAB1及びニボルマブの双方についてのスクリーニング、確認、及び滴定からなることとなる。

30

薬力学的バイオマーカー

フローサイトメトリーによる全血単球サブセットの変化

サイトカインレベルマルチプレックス分析の変化

IHCによって測定する、腫瘍生検試料中のバイオマーカー発現レベル

【0575】

5.3.1.3 探索

薬力学的バイオマーカー

40

選択マーカーの血清レベルの変化

フローサイトメトリーによる末梢T細胞表現型及び他の白血球表現型の変化

フローサイトメトリーによる末梢MDSのレベル

全血又はPBMににおける遺伝子発現の変化

【0576】

5.3.2 相1b評価項目

5.3.2.1 主要

有効性

客観的奏効率(ORR)は、確認した奏効がCR又はPRである総患者数を、奏効を評価可能な患者の総数によって割ったものと定義することとする。

50

安全性

A E、S A E、臨床的ラボ異常、及びE C G異常の発生

有害事象による治療の中止、変更、中断の発生

悪性度3及び悪性度4のA E、並びに臨床的ラボ異常

【0577】

5 . 3 . 2 . 2 副次

薬物動態学

以下のPKパラメータは、適切な場合、かつ該当する場合、HuAB1についての濃度 - 時間データに由来することとなる。他のパラメータ、例えば用量依存性及び蓄積比もまた算出してよい。HuAB1とニボルマブとの潜在的薬物動態学的薬物 - 薬物相互作用を適切に評価することとなる。

10

血清濃度 - 時間曲線下面積 (AUC)

最大血清濃度 (C_{max})

最低血清濃度 (C_{min})

定常状態での分布容量 (V_{ss})

ピーク及びトラフ濃度PKプロファイルは、適切な場合、かつ該当する場合、ニボルマブ血清濃度データに由来することとなる。

免疫原性

HuAB1又はニボルマブのいずれか一方に対する免疫応答と定義される免疫原性を、患者全員からの総抗HuAB1抗体及び総抗ニボルマブ抗体の測定値によって評価することとなる。免疫原性試験は、HuAB1及びニボルマブの双方についてのスクリーニング、確認、及び滴定からなることとなる。

20

薬力学的バイオマーカー

フローサイトメトリーによる全血単球サブセットの変化

サイトカインレベルマルチプレックス分析の変化

IHCによって測定する、腫瘍生検試料中のバイオマーカー発現レベル

有効性

全生存(OS)は、研究薬物の最初の投薬と死亡との間の時間と定義されることとなる

。

1年OS

30

OS中央値

奏効期間(DOR)は、奏効(CR又はPR)から、続いて確認されるPDの発症までの時間と定義されることとなる。

無増悪生存(PFS)は、各患者について、最初の投薬から、あらゆる原因による疾患進行の最初の観察又は死亡までの時間と定義されることとなる。

【0578】

5 . 3 . 2 . 3 探索

薬力学的バイオマーカー

選択マーカーの血清レベルの変化

フローサイトメトリーによる末梢T細胞表現型及び他の白血球表現型の変化

40

フローサイトメトリーによる末梢M D S Cのレベル

全血又はP B M Cにおける遺伝子発現の変化

【0579】

5 . 4 分析

5 . 4 . 1 実態的人口統計学及びベースライン特性

人口統計学のデータ、病歴、他のベースライン特性、合併症、及び併用医薬品を、コホートによって、そして全体的に要約することとなる。研究実施についての基準が満たされているかを判定するために、対応する表及びリストを提供することとなる。これらは、プロトコールの逸脱の評価、研究薬物管理記録、及び研究の全般的な実施に影響を与える他のデータを含むこととなる。

50

【 0 5 8 0 】**5 . 4 . 2 有効性分析**

各疾患型について、治療に対する奏効はORRによって要約されることとなり、これは、客観的奏効を達成する患者の数の、登録した患者の数に対する比率として定義される。正確な信頼区間を、奏効率について構築することとなる。全生存、1年生存、及び生存期間中央値を、カプラン・マイヤー法によって推定することとなる。また、対応する信頼区間を示すこととなる。

【 0 5 8 1 】**5 . 4 . 3 安全性分析**

安全性分析を、安全性集団に含まれる患者に実行することとなる。AE、臨床的ラボ情報、バイタルサイン、ECOGのパフォーマンスの状態、体重、及びECGが表にされて要約されることとなる。

10

【 0 5 8 2 】

AEを全体的に要約して、SAE、中止の原因となるAE、死亡の原因となるAE、及びNCI-CTC AEバージョン4.03の悪性度3以上のAEについて、別個に要約することとなる。

【 0 5 8 3 】

体重及びバイタルサインを、記述的に要約することとなる(n、平均、標準偏差、中央値、最小値、及び最大値)。ECOGのパフォーマンスの状態を、カテゴリー的に、そして記述的に要約することとなる。

20

【 0 5 8 4 】

治療でのベースライン悪性度及び最大悪性度によって分類される患者数及びパーセンテージを示すシフト表が、ラボデータをコホートによって、そして全体的に提供することとなる。評価したラボ変化は、治療でのベースライン悪性度0から悪性度3(非血液学的)又は悪性度4(血液学的)までのシフトとして、又は治療でのベースライン悪性度1から悪性度4までのシフトとして定義される。評価したラボ変化があった患者の数及びパーセンテージを、コホートによって、そして全体的に表にすることとなる。

【 0 5 8 5 】**5 . 4 . 4 薬物動態学的分析**

HuAB1及びニボルマブの個々の血清濃度及び平均血清濃度対時間データを、用量レベルによってプロットすることとなる。要約統計を、血清濃度-時間データ、及びHuAB1の推定PKパラメータについて、適切に表にすることとなる。HuAB1とニボルマブとの潜在的PK薬物-薬物相互作用を評価することとなる。

30

【 0 5 8 6 】

HuAB1について、 C_{max} 、AUC、 C_{trough} 、CL、及び V_{ss} を含むPKパラメータを推定することとなる。データが入手可能である場合、他のPKパラメータ、並びに患者間の変動、HuAB1蓄積、及び用量比例性を評価することとなる。この研究から収集したPKデータ(HuAB1及び/又はニボルマブ)を、曝露反応又は集団PKモデル化についての他の研究と併せて使用することができ、これは別個の報告の一部となるであろう。

40

【 0 5 8 7 】**5 . 4 . 5 免疫原性**

HuAB1及びニボルマブの双方について入手可能な全免疫原性データのリストを提供することとなる。加えて、少なくとも1つの陽性ADAをどの時点でも示す患者由来の免疫原性データのリストを、用量レベルによって提供することとなる。少なくとも1つの陽性ADA評価を示す患者の頻度、及び陰性ベースライン評価後にADAを示す患者の頻度を、用量によって提供することとなる。免疫原性と安全性との潜在的関係を調査するために、特に注目するAEの頻度及び型を、全体的な免疫原性状況によって調査してよい。HuAB1又はニボルマブの投薬前濃度と、対応するADA評価との関連を探究してよい。

【 0 5 8 8 】

50

5.4.6 バイオマーカー分析

HuAB1 及びニボルマップの、種々の探索バイオマーカー（例えば、可溶性因子、末梢血免疫細胞サブセット、及び IHC によって評価される他のマーカー）に及ぼす PD 効果を評価するために、これらのマーカー、及びベースラインからのそれらの変化（又はパーセント変化）についての要約統計を、来院及び用量によって表にすることとする。また、探索バイオマーカー結果の経時変化を、経時的な要約プロット又は個々の患者のプロットによって、視覚的に調査することとなる。これらのバイオマーカー値の経時的な変化のパターン、及びパターンが用量レベル間でどのように異なるかを、適切なモデル化を使用して、例えば線形混合効果モデルによって、追加的に調査してよい。

【0589】

10

バイオマーカー測定値の、OS を含む臨床有効性測定値との考えられる関連を、データの入手可能性に基づいて調査することとなる。限定されないが、ロジスティック回帰等の方法を使用して、そのような関連をさらに調査してよい。

【0590】

主要及び副次評価項目についてのデータベースロック時に、探索目的に関係するバイオマーカーデータが入手可能でないならば、このバイオマーカー分析結果を、CSR に含めずに、別個に報告してよい。

【0591】

20

選択した血清マーカー発現：

発現の分析は、本質的に記述的であり、発現の分布を調査して、発現と有効性測定値との潜在的関連を評価することを意図するものである。意味のある関連が示されれば、将来の研究により、最適発現カットオフの選択を含む予測的バイオマーカーとして発現を評価して、患者を陽性又は陰性であると分類することとなる。カットオフの選択及び確認を、研究の全体にわたって行って、個々の CSR を除いて報告することとなる。加えて、この研究由来のデータを使用して、あらゆる潜在的確認分析の完全性を確実にするために、以下に詳述する分析を、CSR を除いて報告してよい。

【0592】

以下の分析を実行することとする：

選択したバイオマーカーデータのリスト

腫瘍標本の獲得及び特性についての要約

30

選択したサブグループによる、そして全体的な、発現の要約統計

治療群による、そして全体的な、発現のボックスプロット

各発現四分位サブグループに、そして未知又は不確定の IHC 結果を示す患者のサブグループに、カプラン - マイヤー (KM) 積極限法を使用して、各治療群についての OS 曲線を推定することとなる。発現四分位値は、集団全体に基づいて定義されることとなる。OS 中央値についての両側 95% 信頼区間を、Brookmeyer 及び Crowley 法によって算出することとなる。

各発現四分位サブグループに、そして未知又は不確定の IHC 結果を示す患者のサブグループに、KM 積極限法を使用して、各治療群についての調査者決定 PFS 曲線を推定することとなる。発現四分位値は、集団全体に基づいて定義されることとなる。PFS 中央値についての両側 95% 信頼区間を、Brookmeyer 及び Crowley 法によって算出することとなる。

40

各発現四分位サブグループに、そして未知又は不確定の発現結果を示す患者のサブグループに、Cلوپر - Pearson 法を使用して、正確な 95% CI と共に、調査者決定 ORR を、治療群によって算出することとなる。発現四分位値は、集団全体に基づいて定義されることとなる。関連するオッズ比及び 95% CI を算出することとなる。

治療群による、発現のボックスプロット対奏効状態

治療群による、そして全体的な、発現の累積分布プロット対集団百分位

治療群による個々の発現のウォーターフォールプロット

各発現四分位サブグループについての、そして未知又は不確定の IHC 結果を示す患者

50

のサブグループについての、O/Sのフォレストプロット及び95%CIのPFSハザード比。発現四分位値は、集団全体に基づいて定義されることとなる。

【0593】

5.5 中間分析

形式的中間分析は計画しない。

【0594】

スポンサー（及び／又は被指名人）及び調査者は、用量漸増又は用量縮小の前に、各用量コホート由来の安全性データを検討することとなる。また、プログラム決定を促進するために、そして発表又は公表を支持するために、研究の完了前に複数回、中間データの要約を実行してよい。

10

用語	定義
ACTH	副腎皮質刺激ホルモン
ADA	抗薬物抗体
AE	有害事象
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANA	抗核抗体
ANC	絶対好中球数
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AT	アミノトランスフェラーゼ
AUC	濃度-時間曲線下面積
AUC(INF)	外挿された時間0からの濃度-時間曲線下面積
β -HCG	ベータ-ヒト総毛性ゴナドトロピン
BID	1日2回
BMI	体格指数
BMS	Bristol-Myers Squibb
BP	血圧
BTLA	B及びTリンパ球アテニュエーター
BUN	血液尿素窒素
°C	摂氏温度
CBC	全血球数
CD	分化クラスター
CFR	連邦規制基準
CHO	チャイニーズハムスター卵巣
CI	信頼区間

20

30

40

用語	定義	
CK	クレアチニンキナーゼ	
CL	クリアランス	
C _{max} , CMAX	最大観測濃度	
C _{min} , CMIN	トラフ観測濃度	
CMV	サイトメガロウイルス	
CNS	中枢神経系	10
CR	完全寛解	
CRC	結腸直腸がん	
CRF	症例報告書(文書又は電子であってもよい)	
CRO	開発業務受託機関	
CRP	C反応性タンパク質	
CSF1	コロニー刺激因子1	
CSF1R	コロニー刺激因子1受容体	
CSR	臨床試験報告	
CT	コンピュータ断層撮影	20
CTA	臨床治験同意書	
CTCAE v4.03	有害事象共通用語規準、バージョン4.03	
CTLA-4	細胞傷害性Tリンパ球抗原4	
C _{trough}	トラフ観測血漿濃度	
CTX	C末端コラーゲン架橋ペプチド	
CV	変動係数	
DC	樹状細胞	
DEHP	ジ-(2-エチルヘキシル)フタレート	30
DILI	薬物誘導性肝臓損傷	

用語	定義	
dL	デシリットル	10
DLT	用量制限毒性	
DMARD	疾患修飾性抗リウマチ薬	
DNA	デオキシリボ核酸	
DOE	奏効期間	
EC ₅₀	半数効果濃度	
ECG	心電図	
ECLA	電気化学発光アッセイ	
ECM	細胞外マトリックス	
ECOG	米国東海岸癌臨床試験グループ	
eCRF	電子症例報告書	
EDC	電子データキャプチャー	
e.g.	例えば	
ELISA	酵素結合免疫吸着アッセイ	20
ePPND	拡充型出生前及び出生後の発生	
ESR	赤血球沈降速度	
° F	華氏温度	
FACS	蛍光活性化セルソーター	
Fc	結晶化可能断片	
FDA	食品医薬品局	
FFPE	ホルマリン固定パラフィン包埋	
FISH	蛍光in situハイブリダイゼーション	
FivePrime	Five Prime Therapeutics, Inc.	30
FSH	卵胞刺激ホルモン	

用語	定義	
g	グラム	
GBM	多形神経膠芽腫	
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準	
GI	胃腸	
h	時間	
HBcAg	B型肝炎コア抗原	10
HBsAg	B型肝炎表面抗原	
HBV	B型肝炎ウイルス	
HCV	C型肝炎ウイルス	
HIV	ヒト免疫不全ウイルス	
HR	心拍数	
HRP	ホースラディッシュペルオキシダーゼ	
HRT	ホルモン補充療法	
IB	治験薬概要書	
IC ₅₀	半数阻害濃度	20
ICD	埋め込み型除細動器	
ICF	インフォームドコンセント	
ICH	医薬品ハーモナイゼーション国際会議	
ICOS	誘導性共刺激分子	
ID	感染症	
i.e.	id est(すなわち)	
IEC	独立倫理委員会	
IFN	インターフェロン	30
IgG	免疫グロブリンG	

用語	定義	
IHC	免疫組織化学	
IL	インターロイキン	
IM	筋肉内	
IMP	治験薬	
IND	治験新薬	
INR	国際標準比	10
I-O	免疫腫瘍学	
irAE	免疫関連有害事象	
IRB	治験審査委員会	
ITIM	免疫受容体チロシン阻害モチーフ	
ITSM	免疫受容体チロシンベーススイッチモチーフ	
IU	国際単位	
IV	静脈内	
IXRS	統合型音声及びウェブ応答システム	
kg	キログラム	20
KM	Kaplan-Meier	
LAG-3	リンパ球活性化遺伝子3	
LDH	乳酸デヒドロゲナーゼ	
LFT	肝機能検査	
LLOQ	定量下限	
MABEL	推定最小薬理作用量	
mCRPC	転移性去勢抵抗性前立腺がん	
MDSC	骨髓由来抑制細胞	30
mg	ミリグラム	

用語	定義	
min	分	10
μL	マイクロリットル	
mL	ミリリットル	
MLR	混合リンパ球反応	
μM	マイクロメートル	
mM	ミリモル	
mm^3	立方ミリメートル	
mmHg	水銀柱ミリメートル	
MRI	磁気共鳴画像化	
MSD	Meso Scale Discovery	
MTD	最大耐量	
N	患者又は観測の数	
NCA	ノンコンパートメント解析	
NCI	国立がん研究所	
ng	ナノグラム	20
NOAEL	無有害作用量	
NSCLC	非小細胞肺がん	
NYHA	ニューヨーク心臓協会	
NSAID	非ステロイド性抗炎症薬	
ORR	客観的奏効率	
OS	全生存	
PBMC	末梢血単核細胞	
PD	薬力学	30
PD-1	プログラム死1	

用語	定義	
PDAC	膵管腺癌	
PD-L1	プログラム死リガンド1	10
PD-L2	プログラム死リガンド2	
PFS	無増悪生存	
PK	薬物動態	
PO	経口	
PPK	集団薬物動態	
PR	部分寛解	
PTT (aPTT)	部分トロンボプラスチン時間	
PVC	ポリ塩化ビニル	
q2w	2週間毎	
qPCR	定量的リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応	
qRT-PCR	定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応	
QTcF	QT間隔に関するFridericiaの補正式	20
RBC	赤血球	
RCC	腎細胞癌	
RD	推奨用量	
RECIST v1.1	固体腫瘍における応答評価基準、バージョン1.1	
RNA	リボ核酸	
SAE	重篤有害事象	
SAP	統計分析計画	
SCCHN	頭頸部の扁平上皮癌	
SD	安定疾患	30

用語	定義
SkTnI	骨格筋トロポニン
SOP	標準操作手順
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	チロキシン
TAM	腫瘍関連マクロファージ
TB	結核
TCR	T細胞受容体
TIL	腫瘍浸潤性リンパ球
T _{max} , TMAX	最高血漿中濃度到達時間
TNF	腫瘍壞死因子
Trap5b	酒石酸耐性酸性ホスファターゼ5b
ULN	正常値上限
USP	米国薬局方
V _{ss}	定常状態分布容積
V _z	終末相分布容積(IVの場合及び多指数の場合)
WBC	白血球
WHO	世界保健機関
WOCBP	妊娠の可能性がある女性

【0595】

6 参考文献

- Ansari MJ, Salama AD, Chitnis T, Smith RN, Yagita H, Akiba H, et al. The programmed death-1 (PD-1) pathway regulates autoimmune diabetes in nonobese diabetic (NOD) mice. *J Exp Med.* 2003;198(1):63-9.
- Blazar BR, Carreno BM, Panoskaltsis-Mortari A, Carter L, Iwai Y, Yagita H, et al. Blockade of programmed death-1 engagement accelerates graft-versus-host disease lethality by an IFN-γ-dependent mechanism. *J Immunol.* 2003;171:1272-7.
- Carter LL, Fouser LA, Jussif J, Fitz L, Deng B, Wood CR, et al. PD-1:PD-L1 inhibitory pathway affects both CD4⁺ and CD8⁺ T cells and is overcome by IL-2. *Eur J Immunol.* 2002;32(3):634-43.
- Cassier P, Gomez-Roca C, Italiano A, Cannarile M, Ries C, Brillouet A, et al. Phase 1 study of RG7155, a novel anti-CSF1R antibody, in patients with locally advanced pigmented villonodular synovitis (PVNS). *J Clin Oncol suppl.* 2014;32:5 abstract 10504.
- Chemnitz JM, Parry RV, Nichols KE, June CH, Riley JL. SHP-1 and SHP-2 associate with immunoreceptor tyrosine-based switch motif of programmed death 1 upon primary human T cell stimulation, but only receptor ligation prevents T cell activation. *J Immunol.* 2004;173:945-54.
- Dai X, Ryan G, Hapel A, Dominguez M, Russell R, Kapp S, et al. Targeted disruption of the mouse colony-stimulating factor 1 receptor gene results in osteopetrosis, mononuclear phagocyte deficiency, increased primitive progenitor cell frequencies, and reproductive defects. *Blood.* 2002;99:111-20.
- Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol.* 2002;3:991-8.

10

20

30

40

50

- Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med.* 2000;192(7):1027-34.
- Gabbay MB, Thomas J, Gibbs A, Hold P. A randomized crossover trial of the impact of additional spermicide on condom failure rates. *Sex Transm Dis.* 2008;35:862-8.
- Greenwald RJ, Freeman GH, Sharpe AH. The B7 family revisited. *Annu Rev Immunol.* 2004;23:515-48.
- Habicht A, Dada S, Jurewicz M, Fife BT, Yagita H, Azuma M, et al. A link between PDL1 and T regulatory cells in fetomaternal tolerance. *J Immunol.* 2007;179:5211-9. 10
- Hamilton J, Achuthan A. Colony stimulating factors and myeloid cell biology in health and disease. *Trends in Immunology,* 2013;34:81-89.
- Kaufmann DE, Walker BD. Programmed death-1 as a factor in immune exhaustion and activation in HIV infection. *Curr Opin HIV Aids.* 2008;3(3):362-7.
- Kestelman P, Trussell, J. Efficacy of the simultaneous use of condoms and spermicides. *Family Planning Perspectives.* 1991;23(5):226-7.
- Komohara Y, Jinushi M, Takeya M. Clinical significance of macrophage heterogeneity in human malignant tumors. *Cancer Sci.* 2014;105:1-8.
- Kuang DM, Zhao Q, Peng C, Xu J, Zhang JP, Wu C, et al. Activated monocytes in peritumoral stroma of hepatocellular carcinoma foster immune privilege and disease progression through PD-L1. *J Exp Med.* 2009;206(6):1327-37. 20
- Latchman Y, Wood CR, Chernova T, Chaudhary D, Borde M, Chernova I, et al., PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nat Immunol.* 2001;2(3):261-268.
- Lavin Y, Merad M. Macrophages: gatekeepers of tissue integrity. *Cancer Immunol Res.* 2013;1(4):201-9.
- Lavin Y, Winter D, Blecher-Gonen R, David E, Keren-Shaul H, Merad M, et al. Tissue-dependent macrophage enhancer landscapes are shaped by the local microenvironment. *Cell.* 2014;159:1312-26. 30
- Llosa NJ, Cruise M, Tam A, Wicks EC, Hechenbleikner EM, Taube JM, et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov.* 2015;5(1):43-51.
- Masteller E, Wong, B. Targeting IL-34 in chronic inflammation. *Drug Discov Today*, 2014;19:1212-16.
- Nishimura H, Nose M, Hiai H, Minato N, Honjo T. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity.* 1999;11:141-51.
- Nishimura H, Honjo T. PD-1: an inhibitory immunoreceptor involved in peripheral tolerance. *Trends Immunol.* 2001a; 22: 265-8. 40
- Nishimura H, Okazaki T, Tanaka Y, Nakatani K, Hara M, Matsumori A, et al. Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice. *Science.* 2001b;291:319-22.
- Nivolumab Investigator's Brochure. Version 13. Bristol-Myers Squibb. 21July2014
- Noy R, Pollard J. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy. *Immunity.* 2014;41:49-61.
- Okazaki T, Tanaka Y, Nishio R, Mitsuiye T, Mizoguchi A, Wang J, et al. Autoantibodies against cardiac troponin I are responsible for dilated cardiomyopathy in PD-1-deficient mice. *Nat Med.* 2003;9:1477-83.
- Opdivo [package insert]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company; March, 201 50

5.

Pardoll D. Does the immune system see tumors as foreign or self? *Annu Rev Immunol*. 2003;21:807-39.

Pyonteck S, Akkari L, Schuhmacher A, Bowman R, Sevenich L, Quail D, et al. CSF-1R inhibition alters macrophage polarization and blocks glioma progression. *Nat Med*. 2013;19:1264-72.

Radi Z, Guzman R, Bell R. Increased connective tissue extracellular matrix in the op/op model of osteopetrosis. *Pathobiology*. 2009;76:199-203

Radi Z, Koza-Taylor P, Bell R, Obert L, Runnels H, Beebe J, et al. Increased serum enzyme levels associated with Kupffer cell reduction with no signs of hepatic or skeletal muscle injury. *Am J Pathol*. 2011;179: 240-247.

Ries C, Cannarile M, Hoves S, Benz J, Wartha K, Runza V, et al. Targeting tumor-associated macrophages with anti-CSF-1R antibody reveals a strategy for cancer therapy. *Cancer Cell*. 2014;25:846-59.

Rizvi NA, Mazeires J, Planchard D, Stinchcombe TE, Dy GK, Antonia SJ, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(3):257-65.

Ruffell B, Coussens LM. Macrophages and therapeutic resistance in cancer. *Cancer Cell*. 2015;27:462-72.

Rutebemberwa A, Ray SC, Astemborski JL, Levine J, Liu L, Dowd KA, et al. High-programmed death-1 levels on hepatitis C virus-specific T cells during acute infection are associated with viral persistence and require preservation of cognate antigen during chronic infection. *J Immunol*. 2008;181:8215-25.

Sadis S, Mukherjee A, Olson S, Dokmanovich M, Maher R, Cai C, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of PD-0360324, a human monoclonal antibody to monocyte/macrophage colony stimulating factor, in healthy volunteers. *ACR/ARHP Scientific Meeting* 2009, Oct 17-21, Philadelphia, PA, Poster 408.

Salama AD, Chitnis T, Imitola J, Ansari MJ, Akiba H, Tushima F, et al. Critical role of the programmed death-1 (PD-1) pathway in regulation of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Exp Med*. 2003;198:71-8.

Sharpe AH, Wherry EJ, Ahmed R, Freeman GJ. The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection. *Nature Immunol*. 2007;8:239-45.

Sheppard KA, Fitz LJ, Lee JM, Benander C, George JA, Wooters J, et al. PD-1 inhibits T-cell receptor induced phosphorylation of the ZAP70/CD3zeta signalosome and downstream signaling to PKC-theta. *FEBS Letters*. 2004;574:37-41.

Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku IP, Taylor EJM, Robert L, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature*. 2014;515:568-71.

Velu V, Titanji K, Zhu B, Husain S, Pladevega A, Lai L, et al. Enhancing SIV-specific immunity in vivo by PD-1 blockade. *Nature*. 2009;458:206-10.

Wang C, Thudium KB, Han M, Wang XT, Huang H, Feingersh D, et al. In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and in vivo toxicology in non-human primates. *Cancer Immunol Res*. 2014;2:846-56.

Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(4):375-84.

Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbe C. Guidelines for the eval

10

20

30

40

50

uation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. Clin Cancer Res. 2009;15:7412-20.

Zitvogel L, Tesniere A, Kroemer G. Cancer despite immunosurveillance: immunoselection and immunosubversion. Nat Rev Immunol. 2006;6:715-27.

Zhu Y, Knolhoff B, Meyer M, Nywening T, West B, Luo J, et al. CSF1/CSF1R blockade reprograms tumor-infiltrating macrophages and improves response to T-cell checkpoint immunotherapy in pancreatic cancer models. Cancer Res. 2014;74:5057-69.

【 0 5 9 6 】

付録 A - 評価のスケジュール

第 1 a 相 H u A B 1 単剤療法及び併用療法 - 患者評価のスケジュール

10

手順 ^{a, b}	スクリーニング -28日目 から0日目 まで	サイクル1			サイクル2 x	サイクル x	治療完了/ 早期中止 訪問
		1日目	2日目	4日目			
	0週目	1週目	2週目	3週目	1日目	5週目以降	
インフォームドコンセント	x						
適格性の再検討/確認	x	x					
病歴/人口統計	x	x					
身体検査 ^c	x	x			x	x	x
身長及び体重 ^d	x	x			x	x	x
バイタルサイン ^e	x	x			x	x	x
ECOG全身状態 ^f	x	x			x	x	x
スクリーニング検査 ^g	x						
臨床安全性検査 ^h	x	x			x	x	x
12誘導ECG ⁱ	x						x
CT/MRI腫瘍評価 ^{j,k}	x				x	x	x
妊娠血清検査 ^l	x	x			x	x	x
生検 ^m	x					x	x
PK試料採取 ^{n,o}	x	x	x		x	x	x
PD試料採取 ⁿ	x	x	x		x	x	x
ADA試料採取 ⁿ	x				x	x	x
ANA検査 ^p	x				x	x	x
試験薬 ^q	x	x			x	x	x
有害事象	x					x	x
以前の/同時的薬剤	x					x	x

【 0 5 9 7 】

第 1 a 相評価スケジュールに関する注記

a . 別途特定しない限り、手順はスケジュールされた時点の ± 72 時間以内に完了し、

10

20

30

40

50

H u A B 1点滴の投与日と同期するべきである。

b . 臨床的に指示される場合、任意の臨床評価、臨床検査、又はさらなる非特定検査を、任意の時点で取得することができる。

c . 標準的な身体検査を、治験責任医師によって決定されたように実施する、特に、消散まで身体所見を追跡する。標的化された身体検査を、任意の時点で行って、A E 報告を追求するべきである。

d . スクリーニング時に身長を記録するだけでよい（B M Iの算出のため）。体重は各サイクルの1日目に記録する必要がある。体重変化がサイクル1の1日目の第1の用量から10%を超える場合にのみ、用量を調整する。

e . バイタルサインは、仰臥位での脈拍、呼吸速度、血圧、及び体温を含む。投与前及び以下の時点：投与後5分、15分、30分、及び1時間（H u A B 1のみの後30分及び1時間）でのそれぞれのI V点滴の完了後に測定する。パルスオキシメトリを、安静時及び投与前の運動後にのみ実施する。10

f . 患者のE C O G状態評価を、投与前の72時間以内に実施する（各サイクルの1日目）。

g . スクリーニング検査は、B型肝炎（H B s A g 及びH B c A b）、C型肝炎（H C V抗体）、H I V抗体に関する血清学、及びQuantiferon検査（潜伏期T Bに関する）を含む。

h . 臨床安全性検査：

血液学検査は、血小板、ヘモグロビン、ヘマトクリット、R B C、及びR B C指数の差があるC B Cを含む。20

化学検査は、C K（クレアチニンキナーゼ）、A S T（アスパラギン酸トランスアミナーゼ）、A L T（アラニントランスアミナーゼ）、重炭酸塩、ビリルビン（直接及び総）、B U N（血液尿素窒素）、カルシウム、塩化物、クレアチニン、グルコース、L D H（乳酸デヒドロゲナーゼ）、リン、カリウム、ナトリウム、及び適用可能な場合、妊娠血清を含む。C Kが任意の時点で上昇する場合、トロポニン（心臓及び骨格）、C Kイソ酵素、アルドラーゼ、及びE C Gを取得する；消散又は安定するまで、臨床的に指示されるよう毎日、又は他の間隔でC K及びこれらの追加検査を繰り返す。A S T又はA L Tが上昇する場合、総血清ビリルビン、アルカリホスファターゼを取得する；消散又は安定するまで、毎日、又は臨床的に指示されるよう毎日、又は他の間隔で繰り返す。追加検査を、臨床的に指示される場合、任意の時点で取得することができる。30

尿検査は、スクリーニング時、及び臨床的に指示されるときにのみ行う。

i . スクリーニング及び治療完了／早期中止訪問時にE C G記録を取得する（P K採血後、正確な時間を記録する）。血清C K又は心臓トロポニンが上昇する場合、任意の時点で追加のE C Gを取得するべきである；異常（洞頻脈を除く）がある場合、異常が消散するか、又は臨床的に安定するまで、E C Gを取得するべきである（臨床的に指示される場合）。臨床的に指示される場合、任意の時点で追加のE C Gを取得してもよい。各患者のE C Gを、可能な場合はいつでも同じ機械から取得するべきである。変動を最小化するために、患者はそれぞれのE C G評価前に少なくとも5分間、安静位にあることが重要である。それぞれのE C G評価のために体位を一貫して維持して、心拍数の変化を防止すべきである。E C G前の安静期間及びE C G記録の間には環境的娛樂（例えば、テレビ、ラジオ、会話）を避けるべきである。40

j . 固形腫瘍における応答評価基準（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)）v1.1にしたがって、腫瘍部位のC T / M R Iを測定する。患者がスケジュール化されたC T / M R Iスキャンの前に中止する場合、対象は治療完了／早期中止訪問時にスキャンを行っているべきである。様々な時点にわたって一貫性を維持するために部位によって同じ測定様式を使用するべきである。

k . 治療を維持する患者については最初の12ヶ月にわたって8週間毎に（及びその後は12週間毎に）、及び試験治療の最後の投与後に28日間（±7日）実施した。治療完50

了／早期中止訪問前の8週以内に実施した場合、又は腫瘍進行が以前に決定されていなかった場合、C T / M R I スキャンは繰り返す必要はない。

1 . 妊娠の可能性がある全ての女性（卵管結紮を行ったことがある者を含む）は、スクリーニング時、サイクル1の1日目に、及び治療完了／早期中止訪問時並びに臨床的に指示される場合、妊娠血清検査を行う。

m . スクリーニング時及びサイクル3、1日目の投与前に、原発腫瘍又は転移性腫瘍部位の生検を採取する。進行を示した患者は治療の終わりに別の生検を受けることが推奨される。生検を、腫瘍関連白血球、腫瘍増殖及び細胞死マーカーについて評価する。

n . 試料を、P K 、P D 、及びA D A 分析のために採取する。全ての訪問が3つ全ての採取を必要とするわけではない。採取スケジュールについては付録Cを参照されたい。 10

o . サイクル1、2、3、5、8、9、13、21の試験薬の1日目に、及び治療の終わりに、C m a x 及びC m i n を評価するために血液を採取する。

p . 間接蛍光抗体（I F A ）による抗核抗体（A N A ）検査。力値が正である場合、赤血球沈降速度（E S R ）及びC反応性タンパク質（C R P ）を検討して、結果を確認する。サイクル1、2、3、5、9、13、21での投与の前に検討した後、治療の間、6サイクル毎に、及び治療完了／早期中止訪問時に検討する。

q . H u A B 1 ± ニボルマブ試験薬を、4週間にわたって14日サイクルで2週間毎に投与する。P D 又は許容されない毒性まで投与を継続することができる。

r . 進行性疾患又は毒性の兆候がなく治療を継続する患者について、それぞれのその後の投与の前にこれらの評価を実施する（付録Bに注記されるものを除く）。 20

【0598】

付録B - 評価のスケジュール

第1b相H u A B 1 + ニボルマブ - 患者評価のスケジュール

手順 ^{a, b}	スクリーニング -28日目 から0日 目まで	サイクル1			サイクル2 1日目 8日目	サイクル2 1日目 1日目 5週目以 降	治療完了 /早期中 止訪問
		1日目	2日目	4日目			
0週目	1週目			2週目	3週目	5週目以 降	
インフォームドコンセント	x						
適格性の再検討/確認	x						
病歴/人口統計	x						
身体検査 ^c	x	x			x	x	x
身長及び体重 ^d	x	x			x	x	x
バイタルサイン ^e	x	x			x	x	x
ECOG全身状態 ^f	x	x			x	x	x
スクリーニング検査 ^g	x						
臨床安全性検査 ^h	x	x			x	x	x
12誘導ECG ⁱ	x						x
CT/MRI腫瘍評価 ^{j,k}	x						x
妊娠血清検査 ^l	x	x					x
生検 ^m	x						x
PK試料採取 ^{n,o}		x	x		x	x	x
PD試料採取 ⁿ		x	x		x	x	x
ADA試料採取 ⁿ		x			x	x	x
ANA検査 ^p		x			x	x	x
試験薬 ^{q,r}		x			x	x	x
有害事象	x						x
以前の/同時的薬剤	x						x

【 0 5 9 9 】

第 1 b 相評価スケジュールに関する注記

a . 別途特定しない限り、手順はスケジュールされた時点の ± 72 時間以内に完了し、

10

20

30

40

50

H u A B 1点滴の投与日と同期するべきである。

b . 臨床的に指示される場合、任意の臨床評価、臨床検査、又はさらなる非特定検査を、任意の時点で取得することができる。

c . 標準的な身体検査を、治験責任医師によって決定されたように実施する、特に、消散まで身体所見を追跡する。標的化された身体検査を、任意の時点で行って、A E 報告を追求するべきである。対象の目の写真を、臨床的に指示されるように、ベースライン時で、次いで、追跡訪問時に撮影する。

d . スクリーニング時に身長を記録するだけでよい(B M I の算出のため)。体重は各サイクルの1日目に記録する必要がある。体重変化が第1の用量から10%を超える場合にのみ、用量を調整する。

e . バイタルサインは、仰臥位での脈拍、呼吸速度、血圧、及び体温を含む。投与前及び以下の時点：投与後5分、15分、30分、及び1時間(H u A B 1 のみの後30分及び1時間)でのそれぞれのI V点滴の完了後に測定する。パルスオキシメトリを、安静時及び投与前の運動後にのみ実施する。

f . 患者のE C O G状態評価を、投与前の96時間以内に実施する(各サイクルの1日目)。

g . スクリーニング検査は、B型肝炎(H B s A g 及びH B c A b)、C型肝炎(H C V 抗体)、H I V 抗体に関する血清学、及びQu anti fer on 検査(潜伏期T B に関する)を含む。

h . 臨床安全性検査：

血液学検査は、血小板、ヘモグロビン、ヘマトクリット、R B C 、及びR B C 指数の差があるC B C を含む。

化学検査は、C K (クレアチニンキナーゼ)、A S T (アスパラギン酸トランスアミナーゼ)、A L T (アラニントランスアミナーゼ)、重炭酸塩、ビリルビン(直接及び総)、B U N (血液尿素窒素)、カルシウム、塩化物、クレアチニン、グルコース、L D H (乳酸デヒドロゲナーゼ)、リン、カリウム、ナトリウム、及び適用可能な場合、妊娠血清を含む。C K が任意の時点で上昇する場合、トロポニン(心臓及び骨格)、C K イソ酵素、アルドラーーゼ、及びE C G を取得する；消散又は安定するまで、臨床的に指示されるよう、毎日、又は他の間隔でC K 及びこれらの追加検査を繰り返す。A S T 又はA L T が上昇する場合、総血清ビリルビン、アルカリホスファターゼを取得する；消散又は安定するまで、臨床的に指示されるよう、毎日、又は他の間隔で繰り返す。追加検査を、臨床的に指示される場合、任意の時点で取得することができる。

尿検査は、スクリーニング時、及び臨床的に指示されるときにのみ行う。

i . スクリーニング時及び治療完了/早期中止訪問時にE C G記録を取得する(P K /P D 採血後、正確な時間を記録する)。血清C K 又は心臓トロポニンが上昇する場合、任意の時点で追加のE C Gを取得するべきである；異常(洞頻脈を除く)がある場合、異常が消散するか、又は臨床的に安定するまで、E C Gを取得するべきである(臨床的に指示される場合)。臨床的に指示される場合、任意の時点で追加のE C Gを取得してもよい。各患者のE C Gを、可能な場合はいつでも同じ機械から取得するべきである。変動を最小化するために、患者はそれぞれのE C G評価前に少なくとも5分間、安静位にあることが重要である。それぞれのE C G評価のために体位を一貫して維持して、心拍数の変化を防止するべきである。E C G前の安静期間及びE C G記録の間には環境的娛樂(例えば、テレビ、ラジオ、会話)を避けるべきである。臨床的に指示される場合、任意の時点で追加検査を取得してもよい。

j . 固形腫瘍における応答評価基準(R e s p o n s e E v a l u a t i o n C r i t e r i a i n S o l i d T u m o r s (R E C I S T)) v 1 . 1 にしたがって、腫瘍部位のC T /M R I を測定する。対象がスケジュール化されたC T /M R I スキャンの前に中止する場合、対象は治療完了/早期中止訪問時にスキャンを行っているべきである。C T /M R Iあたりの応答を、R E C I S T v 1 . 1 を使用して評価する。P D - 1 耐性メラノーマ及び扁平上皮肺がんの場合、サイクル4及び6の終わりにC T スキャ

10

20

30

40

50

ンを行う必要がある。好ましくは、様々な時点にわたって一貫性を維持するために部位によって同じ測定様式を使用するべきである。他の全ての種類のがんに関する腫瘍の評価は、臨床的に指示される場合を除き、2ヶ月（4サイクル）毎に実施される。

k . 治療を維持する対象については最初の12ヶ月にわたって8週間毎に（及びその後は12週間毎に）、及び試験治療の最後の投与後に28日間（±7日）実施した。治療完了／早期中止訪問前の8週以内に実施した場合、又は腫瘍進行が以前に決定されていなかった場合、CT/MRIスキャンは繰り返す必要はない。

l . 妊娠の可能性がある全ての女性（卵管結紉を行ったことがある者を含む）は、スクリーニング時、及び治療完了／早期中止訪問時並びに臨床的に指示される場合、妊娠血清検査を行う。
10

m . スクリーニング時及びサイクル3、1日目の投与時に、原発腫瘍又は転移性腫瘍部位の生検を採取する。進行を示した患者は治療の終わりに別の生検を受けることが推奨される。生検を、腫瘍関連白血球、腫瘍増殖及び細胞死マーカーについて評価する。

n . 試料を、PK、PD、及びADA分析のために採取する。全ての訪問が3つ全ての採取を必要とするわけではない。採取スケジュールについては付録Cを参照されたい。

o . サイクル1、2、3、5、8、9、13、21の試験薬の1日目に、及び治療の終わりに、Cmax及びCminを評価するために血液を採取する。

p . 間接蛍光抗体（IFA）による抗核抗体（ANA）検査。力値が正である場合、赤血球沈降速度（ESR）及びC反応性タンパク質（CRP）を検討して、結果を確認する。サイクル1、2、3、5、9、13、21での投与の前に検討した後、治療の間、6サイクル毎に、及び治療完了／早期中止訪問時に検討する。
20

q . HuAB1及びニボルマブを、両方とも30分間にわたってIV点滴により投与する。ニボルマブを最初に投与し、2回の点滴の間に30分の休息を取った後、HuAB1を30分の点滴により投与する。

r . HuAB1 + ニボルマブ試験薬を、14日サイクルで2週間毎に投与し、PD又は許容されない毒性まで継続する。

s . 進行性疾患又は毒性の兆候がなく治療を継続する患者について、それぞれのその後の用量の前にこれらの評価を実施する（付録Bに注記されるものを除く）。

【0600】

付録C - 試料採取のスケジュール

第1a/b相：薬物動態学的及び薬力学的血液試料採取のための試験フローチャート
30

試験サイクル	試験日	試験型	時点	試料型
スクリーニング	スクリーニング (-28日目)	スクリーニング	スクリーニング	生検組織
				HuAB1 & Nivo PK (血清)
				HuAB1 & Nivo ADA (血清)
				選択された血清マーカー(血清)
				ANA (血清)
				CD14 ⁺ /CD16 ⁺ 単球、MDSC/パネル (全血)
				RNAseqによる遺伝子発現(全血)
				T細胞表現型(東経されたPBMC)
				サイトカイン多重パネル(血清)
				点滴の15分後
				HuAB1 & Nivo PK (血清)
				点滴の4時間後
				HuAB1 PK (血清)
				HuAB1 PK (血清)
				RNAseqによる遺伝子発現(全血)
				サイトカイン多重パネル(血清)
				HuAB1 PK (血清)
				CD14 ⁺ /CD16 ⁺ 单球、(全血)
				RNAseqによる遺伝子発現(全血)
				HuAB1 PK (血清)
				CD14 ⁺ /CD16 ⁺ 、(全血)
				遺伝子発現(全血)
				T細胞表現型(東経されたPBMC)
				サイトカイン多重パネル(血清)
				生検組織(サイクル3、1日目の用量の前に採取される)
				HuAB1 & Nivo PK(血清)
				HuAB1 & Nivo ADA (血清)
				選択された血清マーカー(血清)
サイクル2-3	1日目	点滴前		

			ANA (血清) CD14 ⁺ /CD16 ⁺ 单球、(全血) RNaseqによる遺伝子発現(全血) MDSC/ペネル(全血) (サイクル3のみ) T細胞表現型(凍結されたPBMC)、(サイクル3の前の前のみ、組織生検と一致すべきである) サイトカイン多重ペネル(血清)
サイクル8	1日目	点滴の15分後	HuAB1 PK (血清) (サイクル2のみ)
		点滴の15分後	HuAB1 PK及びNivo PK (血清) HuAB1及びNivo PK (血清)
サイクル5、9、13 、21	1日目	点滴前	選択された血清マーカー(血清) (サイクル9の前) ANA (血清) (及びサイクル21の後に開始して6サイクル毎) CD14 ⁺ /CD16 ⁺ 单球 (全血) (サイクル9の前) RNaseqによる遺伝子発現(全血) HuAB1 & Nivo ADA (血清) (サイクル5、13、及び21の用量の前)
			サイトカイン多重ペネル(血清) (サイクル9及び21の用量の前) 疾患進行を示した患者の生検組織 HuAB1 & Nivo PK (血清)
		試験中止/PD 早期中止	HuAB1 & Nivo ADA (血清) 選択された血清マーカー(血清) ANA (血清) CD14 ⁺ /CD16 ⁺ 单球、(全血) サイトカイン多重ペネル(血清) RNaseqによる遺伝子発現(全血)
		治療完了/ 0日後	HuAB1 & Nivo ADA (血清) HuAB1 PK (血清)

【 0 6 0 1 】

付録 D - P D 分析のための試料採取
・血液試料

- ・全血分析
 - ・C D 1 4⁺ / C D 1 6⁺ 単球
 - ・遺伝子発現
 - ・S N P 分析のためのD N A
 - ・血清分析
 - ・H u A B 1 のP K
 - ・ニボルマブのP K
 - ・H u A B 1 のA D A
 - ・ニボルマブのA D A
 - ・A N A (結果が陽性である場合、E S R 及びC R P を検討して確認する) 10
 - ・血清サイトカイン複合体
 - ・選択された血清マーカー
 - ・フローサイトメトリーによるT細胞、単球及び骨髄由来抑制細胞の特徴付けのための凍結されたP B M C の分析
 - ・腫瘍生検試料
 - ・選択されたバイオマーカーのI H C 分析
 - ・遺伝子発現分析
 - ・T細胞受容体クローニング
 - ・新抗原分析。
- 【0602】 20

配列の表

表10は、本明細書で考査されるある特定の配列を提供する。全てのポリペプチド及び抗体配列は、別途指示がない限り、リーダー配列を除いて示される。

表10:配列及び説明

配列番号	説明	配列
1	hCSF1R (完全長、リーダー配列なし)	IPVIEPSVPE LVVKPGATVT LRCVGNGSVE WDGPSPHWT LYSDGSSIL STNNATFQNT GTYRCTEPGD PLGGSAIHL YVKDPARPWN VLAQEVVVFE DQDALLPCLL TDPVLEAGVS LVRVRGRPLM RHTNSFSPW HGFTIHRAKF IQSQDYQCSA LMGGRKVMSI SIRLKVKVQVI PGPPALTLPV AELVIRGEA AQIVCSASSV DVNFDVFLQH NNTKLAIPQQ SDFHNNRYQK VLTLNLDQVD FQHAGNYSCV ASNQGKHST SMFFRVVESA YLNLSSQNL IQEVTVGEGL NLKVMVEAYP GLQGFNWTYL GPFSDHQPEP KLANATTKDT YRHTFTLSLP RLKPSEAGRY SFLARNPGGW RALTFELTLR YPPEVSVIWT FINGSGTLLC AASGYPQPNV TWLQCSGHTD RCDEAQVLQV WDDPYPEVLS QEPFHKTQV SLLTVELEH NQTYECRAHN SVGSGSWAFI PISAGAHTHP PDEFLETPV VACMSIMALL LLLLLLLYK YKQKPKYQVR WKIIIESYEGN SYTFIDPTQL PYNEKWEFPR NNLLQFGKTLG AGAFGKVVEA TAFGLGKEDA VLKVAVKMLK STAHADEKEA LMSELKIMSH LGQHENIVNL LGACTHGGPV LVITEYCCYG DLLNFLRRKA EAMLGPSLSP QDPEGGVSY KNHILEKKYV RRDSGFSSQG VDTYVEMRPV STSSNDSFSE QDLDKEDGRP LELRDLLHFS SQVAQGMAFL ASKNCIHRDV AARNVLLTNG HVAKIGDFGL ARDIMNDSNY IVKGNAARLPV KWMAPESIFD CVYTVQSDVW SYGILLWEIF SLGLNPYPGDI LVNSKFYKLV KDGYQMAQPA FAPKNIYSIM QACWALEPTH RPTFQQICSF LQEQAQEDRR ERDYTNLPSS SRSGGSGSSS SELEEEESSSE HLTCEQGDI AQPLLQPNYY QFC
2	hCSF1R (完全長+リーダー配列)	MGPGVLLLLL VATAWHGQGI PVIEPSVPEL VVVKPGATVTL RCVGNGSVEW DGPPSPHWTL YSDGSSSILS TNNATFQNTG TYRCTEPGDP LGGSAAIHL VKDPARPWNV LAQEVVVFED QDALLPCLLT DPVLEAGVSL VRVRGRPLMR HTNYSFSPWH GFTIHRAKFI QSQDYQCSAL MGGRKVMSIS IRLKVKVQVIP GPPALTLPV A ELVIRGEAA QIVCSASSVD VNFDVFLQHN NTKLAIPQQS DFHNNRYQKV LTLLNLDQVDF QHAGNYSCVA SNVQGKHSTS MFFRVVESAY LNLSSEQNLI QEVTVGEGLN LKVMVEAYPG LQGFNWTYL GPFSDHQPEPK LANATTKDTY RHTFTLSLPR LKPSEAGRYS FLARNPGGWR ALTFELTLRY PPEVSVIWTF INGSGTLCA ASGYPQPNT WLQCSGHTDR CDEAQVLQVW DDPYPEVLSQ EPFHKTQVLS LLTVELEHN QTYECRAHNS VGSGSWAFIP ISAGAHTHP DEFLFTPVVV ACMSIMALL LLLLLLLYK KQKPKYQVRW KIIESYEGNS YTFRIDPTQLP YNEKWEFPRN NLQFGKTLGA GAFGKVVEAT AFGLGKEDAV LKVAVKMLKS TAHADEKEAL MSELEKIMSHL GQHENIVNLL GACTHGGPV L VITEYCCYGD LLNFLLRKAE AMLGPSLSPG QDPEGGVSYK NIHLEKKYVR RDGFSSQGV DTYVEMRPV TSSNDSFSEQ DLDKEDGRPL ELRDLHFSS QVAQGMAFLA SKNCIHRDV AARNVLLTNGH VAKIGDFGLA RDIMNDSNYI VKGNARLPV WMAPESIFDC VYTVQSDVWS YGILLWEIFS LGLNPYPGIL VNSKFYKLV DGYQMAQPAF APKNIYSIMQ ACWALETHR PTFQQICSFQ LQEQAQEDRRE RDYTNLPSSS RSRRGGSGSSSS ELEEEESSHE LTCCEQGDIQ QPLLQPNYYQ FC
5	hCSF1R ECD.506	IPVIEPSVPE LVVKPGATVT LRCVGNGSVE WDGPSPHWT LYSDGSSIL STNNATFQNT GTYRCTEPGD PLGGSAIHL YVKDPARPWN VLAQEVVVFE DQDALLPCLL TDPVLEAGVS LVRVRGRPLM RHTNSFSPW HGFTIHRAKF IQSQDYQCSA LMGGRKVMSI SIRLKVKVQVI PGPPALTLPV AELVIRGEA AQIVCSASSV DVNFDVFLQH NNTKLAIPQQ SDFHNNRYQK VLTLNLDQVD FQHAGNYSCV ASNQGKHST SMFFRVVESA YLNLSSQNL IQEVTVGEGL NLKVMVEAYP GLQGFNWTYL GPFSDHQPEP KLANATTKDT YRHTFTLSLP RLKPSEAGRY SFLARNPGGW RALTFELTLR YPPEVSVIWT FINGSGTLLC AASGYPQPNV TWLQCSGHTD RCDEAQVLQV WDDPYPEVLS QEPFHKTQV SLLTVELEH NQTYECRAHN SVGSGSWAFI PISAGAHTHP PDEFLETPV PISAGAH
6	hCSF1R ECD.506-Fc	IPVIEPSVPE LVVKPGATVT LRCVGNGSVE WDGPSPHWT LYSDGSSIL STNNATFQNT GTYRCTEPGD PLGGSAIHL YVKDPARPWN VLAQEVVVFE DQDALLPCLL TDPVLEAGVS LVRVRGRPLM RHTNSFSPW HGFTIHRAKF IQSQDYQCSA LMGGRKVMSI SIRLKVKVQVI PGPPALTLPV AELVIRGEA AQIVCSASSV DVNFDVFLQH NNTKLAIPQQ SDFHNNRYQK VLTLNLDQVD FQHAGNYSCV ASNQGKHST SMFFRVVESA YLNLSSQNL IQEVTVGEGL NLKVMVEAYP GLQGFNWTYL GPFSDHQPEP KLANATTKDT YRHTFTLSLP RLKPSEAGRY SFLARNPGGW RALTFELTLR YPPEVSVIWT FINGSGTLLC

		AASGYPQPNV TWLQCSGHTD RCDEAQVLQV WDDPYPEVLS QEPFHKVTQ SLLTVEITLEH NQTYECRAHN SVGSGSWAFI PISAGAHEPK SSDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNNAK TKPREEQYNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK	
7	cynoCSF1 R ECD (1J 一データ配 列を含む)	MGPGVLLLLL VVTAWHGQGI PVIEPSGPEL VVKPGETVTL RCVGNGSVEW DGPISPHWTL YSDGPSSVLT TTNATFQNTR TYRCTEPGDP LGGSAAIHLY VKDPARPWNV LAKEVVVFED QDALLPCLLT DPVLEAGVSL VRLRGRLPLLR HTNYSFSPWH GFTIHRAKFI QGQDYQCSAL MGSRKVMSIS IRLKVQKVIP GPPALTLPVA ELVRIRGEAA QIVCSASNID VDFDVFLQHN TTKLAIPQRS DFHDNRYQKV LTLSLGQVDF QHAGNYSCVA SNVQGHSTS MFFRVVESAY LDLSSEQNLI QEVTVGEGLN LKVMVEAYPG LQGFNWTYLG PFSDHQPEPK LANATTKDTY RHTFTLSLPR LKPSEAGRYS FLARNPGGWR ALTFELTLRY PPEVSVIWTs INGSGLLCA ASGYQPQPNVT WLQCAGHTDR CDEAQVLQW VDPHPEVLSQ EPFQKVTVQS LLTAETLEHN QTYECRAHNS VGSGSWAFIP ISAGAR	10
8	cynoCSF1 R ECD-Fc (リーダー 配列を含 む)	MGPGVLLLLL VVTAWHGQGI PVIEPSGPEL VVKPGETVTL RCVGNGSVEW DGPISPHWTL YSDGPSSVLT TTNATFQNTR TYRCTEPGDP LGGSAAIHLY VKDPARPWNV LAKEVVVFED QDALLPCLLT DPVLEAGVSL VRLRGRLPLLR HTNYSFSPWH GFTIHRAKFI QGQDYQCSAL MGSRKVMSIS IRLKVQKVIP GPPALTLPVA ELVRIRGEAA QIVCSASNID VDFDVFLQHN TTKLAIPQRS DFHDNRYQKV LTLSLGQVDF QHAGNYSCVA SNVQGHSTS MFFRVVESAY LDLSSEQNLI QEVTVGEGLN LKVMVEAYPG LQGFNWTYLG PFSDHQPEPK LANATTKDTY RHTFTLSLPR LKPSEAGRYS FLARNPGGWR ALTFELTLRY PPEVSVIWTs INGSGLLCA ASGYQPQPNVT WLQCAGHTDR CDEAQVLQW VDPHPEVLSQ EPFQKVTVQS LLTAETLEHN QTYECRAHNS VGSGSWAFIP ISAGARGSEP KSSDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQPE ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK	20
3	軽鎖 リーダー 配列	METDTLLLWV LLLWVPGSTG	
4	重鎖 リーダー 配列	MAVLGLLLCL VTFPSCVLS	30
9	Fab 0301 重鎖可変 領域	EVQLQQSGPE LVRPGASVKM SCKASGYTFT DNYMIWVKQS HGKSLEWIGD INPYNGGTTF NQKFKGKATL TVEKSSSTAY MQLNSLTSED SAVYYCARES PYFSNLVYMD YWGQGTSVTV SS	
10	Fab 0301 軽鎖可変 領域	NIVLTQSPAS LAVSLGQRAT ISCKASQSVD YDGDNYMNWY QQKPGQPPKL LIYAASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLNIH PVEEEADAATY YCHLSNEDLS TFGGGTKLEI K	
11	Fab 0302 重鎖可変 領域	EIQLQQSGPE LVKPGASVKM SCKASGYTFS DFNIHWVKQK PGQGLEWIGY INPYTDVTYV NEKFKGKATL TSDRSSSTAY MDLSSLTSED SAVYYCASYF DGTFDYALDY WGQGTSITVS S	40
12	Fab 0302 軽鎖可変 領域	DVVVTQTPAS LAVSLGQRAT ISCRASESVD NYGLSFMNWF QQKPGQPPKL LIYTASNLES GIPARFSGGG SRTDFTLTID PVEADDAATY FCQQSKELPW TFGGGTREI K	
13	Fab 0311 重鎖可変 領域	EIQLQQSGPD LMKGPGASVKM SCKASGYIFT DYNMHWVKQN QGKSLEWMGE INPNNGVVVY NQKFKGTTTL TVDKSSSTAY MDLHSLTSED SAVYYCTRALK YHSNFGWYFD SWGKGTTLTV SS	

14	Fab 0311 輕鎖可變 領域	DIVLTQSPAS LAVSLGQRAT ISCKASQSVD YDGDSHMNWy QQKPGQPPKL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGADFTLTIH PVEEEDAATY YCQQGNEDPW TFGGGTRLEI K	
15	0301 重鎖 CDR1	GYTFTDNYMI	10
16	0301 重鎖 CDR2	DINPYNGGTT FNQKFKG	
17	0301 重鎖 CDR3	ESPYFSNLYV MDY	
18	0301 輕鎖 CDR1	KASQSVDYDG DNYMN	
19	0301 輕鎖 CDR2	AASNLES	
20	0301 輕鎖 CDR3	HLSNEDLST	
21	0302 重鎖 CDR1	GYTFSDFNIH	
22	0302 重鎖 CDR2	YINPYTDVTY YNEKFKG	20
23	0302 重鎖 CDR3	YFDGTFDYAL DY	
24	0302 輕鎖 CDR1	RASESVDNYG LSFMN	
25	0302 輕鎖 CDR2	TASNLES	
26	0302 輕鎖 CDR3	QQSKELPWT	
27	0311 重鎖 CDR1	GYIFTDYNMH	30
28	0311 重鎖 CDR2	EINPNNGVVV YNQKFKG	
29	0311 重鎖 CDR3	ALYHSNFGWY FDS	
30	0311 輕鎖 CDR1	KASQSVDYDG DSHMN	
31	0311 輕鎖 CDR2	TASNLES	
32	0311 輕鎖 CDR3	QQGNEDPWT	40
33	cAb 0301 重鎖	EVQLQQSGPE LVRPGASVKM SCKASGYTFT DNYMIWVKQS HGKSLEWIGD INPYNGGTTF NQKFKGKATL TVEKSSSTAY MQLNSLTSED SAVYYCARES PYFSNLYVMD YWGQGTSTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVTV VSWNSGALTS GVHTFPAPLQ SSGLYSLSSV VTVPSSSLGT KTYTCNVDHK PSNTKVDKRV ESKYGPCCPP CPAPEFLGGP SVFLPPPDK DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY VDGVEVHNK TKPREEQFNS	

		TYR VVS VLT V LHQ DWL NGKE YK CKV SNK GL PSS IEKT ISK AK GQ PREP QV YTL PPS QEEM TKN QV S LT CL VKG FYP PSDIA VEWE SNG QPE NNY KTT PPV L DSDG SFF LYS RLT VDK SRW Q EG NFSCS VM HEAL HNHT Q KSLS LSL GK
34	cAb 0301 輕鎖	NIV LT QSP PAS LAV SLG QRAT IS CKAS QSVD YD GD NY MNW Y QQ KPG QPP KL LIY AAS NLES GI PARF SGSG SG TDFT LNIH PVE EEDA ATY YCH LS NED LS TF GG GT KLEI KRT VAAP SVF IF PPS DEQL K SG TA SV VCLL NNF YP REAK V QWK VDN ALQS GNS QES VTEQ DSK DSTY SLS ST LT LSKAD Y EKH KV YACE V TH QGL SS PVT KS FN RGEC
35	cAb 0302 重鎖	EIQLQQSGPE LV KPG ASV KM SCK ASGY TFS DF NIHW V KQK PG QPP KL IN PYTD VT VY NE KFK GKA TL TSD RS STAY MDL SS LT SED SAV YYC ASY F DGTF DY ALDY WG QG TSIT VS SA STKG PS VF PLAP CSR STS ESTA ALG CLV KD YF PEP VTV SW NSGALT SG VHT FPA VLQS SGL YS LSS VV TV PSS LGTK TY TCNVD HKP SNT KV DK RV E SKY GPP C PPC PAPE F LGG PS VFL FPP KPK D TL MI SRT PEV TCV VDV S QE DPE VQ FNW V DG VE VHNA KT KPR E QFN ST YRV VSV LTV LH QDWL NGKEY KCK VSNK GLP SS IEKT ISK AK GQ PREP QV YL PPS QEEM TKN QV S LT CL VKG FYP PSDIA VEWE SNG QPE NY KTT PPV LD SDG SFF LYS LT VDK SRW Q EG NFSCS VM HEAL HNHT Q KSLS LSL GK
36	cAb 0302 輕鎖	DVV VQT P AS LAV SLG QRAT IS CRASE SVD NY GLS FMN WF QQ KPG QPP KL LIY TAS NLES GI PARF SG SG SRT DFT LTI D PVE ADDA ATY FC QQS KEL PW TF GG GT RLEI KRT VAAP SVF IF PPS DEQL K SG TA SV VCLL NNF YP REAK V QWK VDN ALQS GNS QES VTEQ DSK DSTY SLS ST LT LSKAD Y EKH KV YACE V TH QGL SS PVT KS FN RGEC
37	cAb 0311 重鎖	EIQLQQSGPD LM KPG ASV KM SCK ASGY IFT DYN MHW V KQK PG QPP KL IN PN NGV VV Y NQ KFK GTT TL TV DKS STAY MDL HSLT SED SAV YYC TRAL YHSNFGWYFD SW KG GT LTV SA STKG PS VF FPLAP CSR ST SE STA ALG CL V K DYF PEP VTV VSW NSGALT SG VHT FPA VLQS SGL YS LSS VV TV PSS LGTK TY TCNVD HKP PS NT KV DK RV E SKY GPP C PPC PAPE F LGG PS VFL FPP KPK D TL MI SRT PEV TCV VDV S QE DPE VQ FNW V DG VE VHNA KT KPR E QFN S TYRV VSV LTV LH QDWL NGKEY KCK VSNK GLP SS IEKT ISK AK GQ PREP QV YL PPS QEEM TKN QV S LT CL VKG FYP PSDIA VEWE SNG QPE NY KTT PPV LD SDG SFF LYS LT VDK SRW Q EG NFSCS VM HEAL HNHT Q KSLS LSL GK
38	cAb 0311 輕鎖	DIV LT QSP PAS LAV SLG QRAT IS CKAS QSVD YD GD SHM NW Y QQ KPG QPP KL LIY TAS NLES GI PARF SGSG SG ADFT LTI D PVE ADDA ATY YC QQ GNED PW TF GG GT RLEI KRT VAAP SVF IF PPS DEQL K SG TA SV VCLL NNF YP REAK V QWK VDN ALQS GNS QES VTEQ DSK DSTY SLS ST LT LSKAD Y EKH KV YACE V TH QGL SS PVT KS FN RGEC
39	h0301-H0 重鎖可變 領域	QVQLVQSGAE VKK PGSSV KV SCK ASGY TFT DNY MIW VRQA PG QGLE WMD IN PYNG GTTF NQ KFK GRV TI TAD KST STAY MEL SS LR SED TAV YY CARES PY FS NLY VMD YWG QGT LTV SS
40	h0301-H1 重鎖可變 領域	QVQLVQSGAE VKK PGSSV KV SCK ASGY TFT DNY MIW VRQA PG QGLE WMD IN PYNG GTTF NQ KFK GRV TI TV DKS T STAY MEL SS LR SED TAV YY CARES PY FS NLY VMD YWG QGT LTV SS
41	h0301-H2 重鎖可變 領域	QVQLVQSGAE VKK PGSSV KV SCK ASGY TFT DNY MIW VRQA PG QGLE WIG D IN PYNG GTTF NQ KFK GRAT L TV DKS T STAY MEL SS LR SED TAV YY CARES PY FS NLY VMD YWG QGT LTV SS
42	H0302-H1 重鎖可變 領域	QVQLVQSGAE VKK PGSSV KV SCK ASGY TFS DF NIHW VRQA PG QGLE WMG Y IN PYTD VT VY NE KFK GRV TI TSD KST STAY MEL SS LR SED TAV YYC ASY F DGTF DY ALDY WG QGT LTV S
43	H0302-H2 重鎖可變 領域	QVQLVQSGAE VKK PGSSV KV SCK ASGY TFS DF NIHW VRQA PG QGLE WIG Y IN PYTD VT VY NE KFK GRAT L TSD KST STAY MEL SS LR SED TAV YYC ASY F DGTF DY ALDY WG QGT LTV S
44	H0311-H1 重鎖可變 領域	QVQLVQSGAE VKK PGSSV KV SCK ASGY IFT DYN MHW VRQA PG QGLE WIG Y IN PN NGV VV Y NQ KFK GRV TI TV DKS T STAY MEL SS LR SED TAV YYC TRAL YHSNFGWYFD SW KG GT LTV SS

10

20

30

40

45	H0311-H2 重鎖可變 領域	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYIFT DYNMHWVRQA PGQGLEWMGE INPNNGVVY NQKFKGTTTL TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCTRAL YHSNFGWYFD SWGQGTLVTV SS
46	h0301-L0 輕鎖可變 領域	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCKASQSVD YDGDNYMNWY QQKPGQAPRL LIYAASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCHLSNEDLS TFGGGTKVEI K
47	h0301-L1 輕鎖可變 領域	NIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCKASQSVD YDGDNYMNWY QQKPGQAPRL LIYAASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCHLSNEDLS TFGGGTKVEI K
48	H0302-L0 輕鎖可變 領域	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGLSFMNWY QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQSKELPW TFGQGTTKVEI K
49	H0302-L1 輕鎖可變 領域	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGLSFMNWY QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SRTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQSKELPW TFGQGTTKVEI K
50	H0302-L2 輕鎖可變 領域	EIVVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGLSFMNWF QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SRTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQSKELPW TFGQGTTKVEI K
51	H0311-L0 輕鎖可變 領域	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCKASQSVD YDGDSHMNWY QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGADFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQGNEDPW TFGQGTTKVEI K
52	H0311-L1 輕鎖可變 領域	DIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCKASQSVD YDGDSHMNWY QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGADFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQGNEDPW TFGQGTTKVEI K
53	h0301-H0 重鎖	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT DNYMIWVRQA PGQGLEWMGD INPYNGGTTF NQKFKGRTVI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARES PYFSNLVMD YWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALT GVHTFPABLQ SSGLYSLSSV VTVPSSSLGT KYTCNVDHK PSNTKVDKRV ESKYGPPCPP CPAPEFLGPP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESENQPE NNYKTPPPVLL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK
54	h0301-H1 重鎖	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT DNYMIWVRQA PGQGLEWMGD INPYNGGTTF NQKFKGRTVI TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARES PYFSNLVMD YWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALT GVHTFPABLQ SSGLYSLSSV VTVPSSSLGT KYTCNVDHK PSNTKVDKRV ESKYGPPCPP CPAPEFLGPP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESENQPE NNYKTPPPVLL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK
55	h0301-H2 重鎖	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT DNYMIWVRQA PGQGLEWIGD INPYNGGTTF NQKFKGRTAL TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARES PYFSNLVMD YWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALT GVHTFPABLQ SSGLYSLSSV VTVPSSSLGT KYTCNVDHK PSNTKVDKRV ESKYGPPCPP CPAPEFLGPP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESENQPE NNYKTPPPVLL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK
56	H0302-H1 重鎖	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFS DFNIHWVRQA PGQGLEWMGY INPYTDVTY NEKFKGRTVI TSDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCASYF DGTFDYALDY WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV

10

20

30

40

		KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTK TYTCNVDHKP SNTKVDKRVE SKYGPPCPPC PAPEFLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDSQSE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST YRVSVLTQL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY TLPLPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQOPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSLGK
57	H0302-H2 重鎖	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFS DFNIHWVRQA PGQGLEWIGY INPYTDVTYV NEKFKGRTL TSDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCASYF DGTFDYALDY WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCL KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTK TYTCNVDHKP SNTKVDKRVE SKYGPPCPPC PAPEFLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDSQSE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST YRVSVLTQL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA KGQPREPQVY TLPLPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQOPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSLGK
58	H0311-H1 重鎖	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYIFT DYNMHWVRQA PGQGLEWMGE INPNNGVVY NQKFKGRVTI TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCTRAL YHSNFGWYFD SWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPV VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSSLGT KTYTCNVDHK PSNTKVDKRV ESKYGPCCPP CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLmisRTPE VTCVVVDSQ EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPLPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESENQPE NNYKTTPPVLD SDDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNNFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK
59	H0311-H2 重鎖	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYIFT DYNMHWVRQA PGQGLEWMGE INPNNGVVY NQKFKGTTL TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCTRAL YHSNFGWYFD SWGQGTLVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPV VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSSLGT KTYTCNVDHK PSNTKVDKRV ESKYGPCCPP CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLmisRTPE VTCVVVDSQ EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPLPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESENQPE NNYKTTPPVLD SDDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNNFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK
60	h0301-L0 輕鎖	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCKASQSV YDGDNYMNWY QQKPGQAPRL LIYAAASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCHLSNEDLS TFGGGTKVEI KRTVAAPS VF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQ GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
61	h0301-L1 輕鎖	NIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCKASQSV YDGDNYMNWY QQKPGQAPRL LIYAAASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCHLSNEDLS TFGGGTKVEI KRTVAAPS VF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQ GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
62	H0302-L0 輕鎖	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGLSFMNWY QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQSKELPW TFGQGTTKVEI KRTVAAPS VF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQ GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
63	H0302-L1 輕鎖	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGLSFMNWY QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQSKELPW TFGQGTTKVEI KRTVAAPS VF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQ GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
64	H0302-L2 輕鎖	EIVVTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGLSFMNWF QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQSKELPW TFGQGTTKVEI KRTVAAPS VF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQ GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
65	H0311-L0 輕鎖	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCKASQSV YDGDSHMNWY QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQGNEDPW TFGQGTTKVEI KRTVAAPS VF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV

10

20

30

40

		QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLKADY EHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
66	H0311-L1 軽鎖	DIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCKASQSVD YDGDSHMNWY QQKPGQAPRL LIYTASNLES GIPARFSGSG SGADFTLTIS SLEPEDFAVY YCQQGNEDPW TFGQGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLKADY EHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
67	ヒトCSF1	EEVSEYCSHM IGSGLQSLQ RLIDSQMETS CQITFEFVVDQ EQLKDPVCYL KKAFLVQDI MEDTMFRDN TPNAIAIVQL QELSLRLKSC FTKDYEEHDK ACVRTFYETP LQLLEKVKNV FNETKNLLDK DWNIFSKNCN NSFAECSSQG HERQSEGS
68	ヒトIL-34	NEPLEMWPLT QNEECTVTGF LRDKLQYRSR LQYMKHYFPI NYKISVPYEG VFRIANVTRL QRAQVSEREL RYLVWLVSLSATSVQDVLL EGHPSWKYLQ EVQTLLLNVQ QGLTDVEVSP KVESVLSLLN APGPNLKLVR PKALLDNCFR VMELLYCSCC KQSSVLNWQD CEVPSPQSCS PEPSLQYAAT QLYPPPPWSP SSPPHSTGSV RPVRAQGEGL LP
69	ヒトアクセ プターA FR1	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKAS
70	ヒトアクセ プターA FR2	WVRQAPGQGL EWMG
71	ヒトアクセ プターA FR3	RVTITADKST STAYMELSSL RSEDTAVYYC AR
72	ヒトアクセ プターA FR4	WGQGTLVTVS S
73	ヒトアクセ プターB FR1	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKAS
74	ヒトアクセ プターB FR2	WVRQAPGQGL EWMG
75	ヒトアクセ プターB FR3	RVTITADKST STAYMELSSL RSEDTAVYYC AR
76	ヒトアクセ プターB FR4	WGQGTLVTVSS
77	ヒトアクセ プターC FR1	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKAS
78	ヒトアクセ プターC FR2	WVRQAPGQGL EWMG
79	ヒトアクセ プターC FR3	RVTITADKST STAYMELSSL RSEDTAVYYC AR

10

20

30

40

80	ヒトアクセ プターC FR4	WGQGTLVTVS S	
81	ヒトアクセ プターD FR1	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSC	10
82	ヒトアクセ プターD FR2	WYQQKPGQAP RLLIY	
83	ヒトアクセ プターD FR3	GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YC	
84	ヒトアクセ プターD FR4	FGGGTKVEIK	
85	ヒトアクセ プターE FR1	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSC	
86	ヒトアクセ プターE FR2	WYQQKPGQAP RLLIY	20
87	ヒトアクセ プターE FR3	GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YC	
88	ヒトアクセ プターE FR4	FGQGTKVEIK	
89	ヒトアクセ プターF FR1	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSC	30
90	ヒトアクセ プターF FR2	WYQQKPGQAP RLLIY	
91	ヒトアクセ プターF FR3	GIPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YC	
92	ヒトアクセ プターF FR4	FGQGTKVEIK	
93	mCSF1R ECD-Fc	APVIEPSGPE LVVEPGETVT LRCVSNGSVE WDGPISPWT LDPEPSGSTL TTRNATFKNT GTYRCTELED PMAGSTTIHL YVKDPAHAWN LLAQEVTVVE GQEAVLPCLI TDPALKDSVS LMREGGRQVL RKTVYFFSPW RGFIIRKAKV LDSNTYVCKT MVNGRESTST GIWLKVNRVH PEPPQIKLEP SKLVRIRGEA AQIVCSATNA EVGFNVILKR GDTKLEIPLN SDFQDNYYKK VRALSLNAVD FQDAGIYSCV ASNDVGTRTA TMNFQVVES A YLNLTSEQSL LQEVSVDSSL ILTGHADAYP SIQHYNWTYL GPFFEDQRKL EFITQRAIYR YTFKLFLNRV KASEAGQYFL MAQNKGWNN LTFFELTLRYP PEVSVTWMPV NGSDVLFCDV SGYPQPSVTW MECRGHTDRC DEAQALQVWN DTHPEVLSQK PFDKVIQSQ LPIGTLKHNM TYFCKTHNSV GNSSQYFRAV SLGOSKQEPK SSDKTHTCPP	40

		CPAPELLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS TYRVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV YTLPSSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTPPVVL DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK	
94	ヒト IgG4 S241P	ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPCP APEFLGGPSV FLFPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPVQYT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDs DGSFFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLPGK	10
95	ヒト Ig κ	RTVAAPSIFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLSKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC	
96	ヒト PD-1 前駆体(シグナル配列を含む) UniProtKB /Swiss-Prot: Q15116.3, 01-OCT-2014	MQIPQAPWPV VWAVLQLGWR PGWFLDSPDR PWNPPTFSPA LLVVTEDNA TFTCSFSNTS ESFVLNWYRM SPSNQTDKLA AFPEDRSQPG QDCRFRVTQL PNGRDFHMSV VRARRNDSGT YLCGAISLAP KAQIKESLRA ELRVTERRAE VPTAHPSPSP RPAGQFQTLV VGVVGGLLGS LVLLVWVLAV ICSRAARGTI GARRTGQPLK EDPSAVPVFS VDYGELDFQW REKTPPEPPVP CVPEQTEYAT IVFPSGMGTS SPARRGSADG PRSAQPLRPE DGHCSWPL	20
97	ヒト PD-1 (成熟、シグナル配列を含まない)	PGWFLDSPDR PWNPPTFSPA LLVVTEDNA TFTCSFSNTS ESFVLNWYRM SPSNQTDKLA AFPEDRSQPG QDCRFRVTQL PNGRDFHMSV VRARRNDSGT YLCGAISLAP KAQIKESLRA ELRVTERRAE VPTAHPSPSP RPAGQFQTLV VGVVGGLLGS LVLLVWVLAV ICSRAARGTI GARRTGQPLK EDPSAVPVFS VDYGELDFQW REKTPPEPPVP CVPEQTEYAT IVFPSGMGTS SPARRGSADG PRSAQPLRPE DGHCSWPL	
98	ヒト PD-L1 前駆体(シグナル配列を含む) UniProtKB /Swiss-Prot: Q9NZQ7.1, 01-OCT-2014	MRIFAVFIFM TYWHLNNAFT VTVPKDLYVV EYGSNMTIEC KFPVEKQLDL AALIVYWEME DKNIIQFVHG EEDLKVQHSS YRQRARLLKD QLSLGNAALQ ITDVKLQDAG VYRCMISYGG ADYKRITVKV NAPYNKINQR ILVVDPVTSE HELTCQAEGY PKAEVIFTSS DHQVLSGKTT TTNSKREEKL FNVTSTLRIN TTTNEIFYCT FRRLDPEENH TAEELVIPELP LAHPPNERTH LVILGAILLC LGVALTFIFR LRKGRRMMMDVK KCGIQDTNSK KQSDTHLEET	30
99	ヒト PD-L1 (成熟、シグナル配列を含まない)	FT VTVPKDLYVV EYGSNMTIEC KFPVEKQLDL AALIVYWEME DKNIIQFVHG EEDLKVQHSS YRQRARLLKD QLSLGNAALQ ITDVKLQDAG VYRCMISYGG ADYKRITVKV NAPYNKINQR ILVVDPVTSE HELTCQAEGY PKAEVIFTSS DHQVLSGKTT TTNSKREEKL FNVTSTLRIN TTTNEIFYCT FRRLDPEENH TAEELVIPELP LAHPPNERTH LVILGAILLC LGVALTFIFR LRKGRRMMMDVK KCGIQDTNSK KQSDTHLEET	
100	ニボルマ ブ重鎖可変領域	QVQLVESGGGVVQPGRSRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAIWIYD GSKRYYADSVKGRFTISRDN SKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGTL VTVSS	40
101	ニボルマ ブ重鎖 定常領域	ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKT YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPP CPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENN	

		YKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDSRQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LGK
102	ニボルマ ブ軽鎖 可変領域	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYDASNR ATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDFAVYYCQQSSNW PRTFGQGTVKEIK
103	ニボルマ ブ軽鎖 定常領域	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSLTL SKADYEHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
104	ニボルマ ブ重鎖 可変領域 FR1	QVQLVESGGVVQPGRS LRLDCKASGITFS
105	ニボルマ ブ重鎖可 変領域 CDR1	NSGMH
106	ニボルマ ブ重鎖 可変領域 FR2	WVRQAPGKGLEWVA
107	ニボルマ ブ重鎖 可変領域 CDR2	VIWYDGSKRYYADSVKG
108	ニボルマ ブ重鎖 可変領域 FR3	RFTISRDNSKN TLFLQMNSLRAEDTAVYYCAT
109	ニボルマ ブ重鎖 可変領域 CDR3	NDDY
110	ニボルマ ブ重鎖 可変領域 FR4	WGQGTLVTVSS
111	ニボルマ ブ軽鎖 可変領域 FR1	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC
112	ニボルマ ブ軽鎖 可変領域 CDR1	RASQSVSSYLA
113	ニボルマ ブ軽鎖 可変領域	WYQQKPGQAPRLLIY

10

20

30

40

	FR2	
114	ニボルマ ブ軽鎖 可変領域 CDR2	DASN RAT
115	ニボルマ ブ軽鎖 可変領域 FR3	GIPARFSGSGSGTDFTLTISSEPEDFAVYYC
116	ニボルマ ブ軽鎖 可変領域 CDR3	QQSSNWPRT
117	ニボルマ ブ軽鎖 可変領域 FR4	FGQGTKVEIK

10

20

【习 1 A】

(図 1 B)

【 図 1 C 】

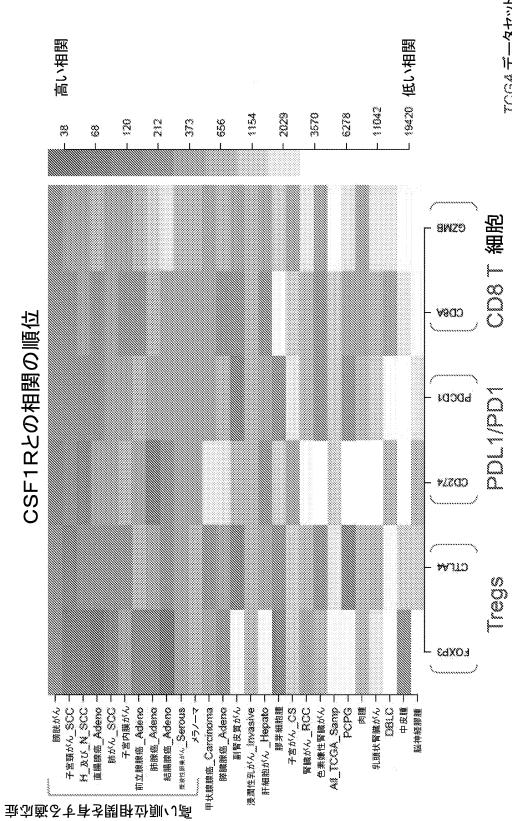
【図2A】

【 図 2 B 】

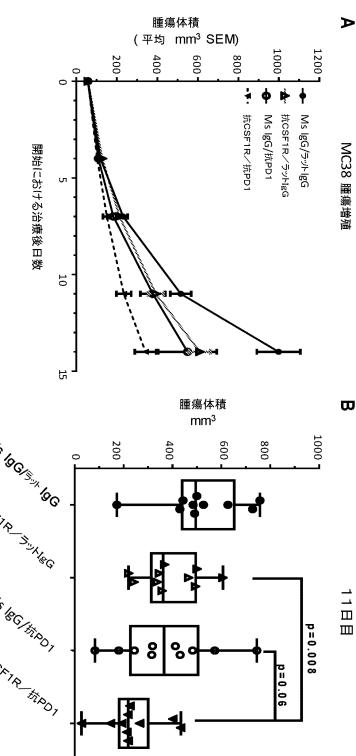
品番	品名	規格	仕様	寸法		単位	数量	備考
				長	幅			
CAB30101	黒 ヒートセプタ	W Y Q Q K P G Q A P R L I Y A S N L E S G I P A R P S G S G T D		60	15	mm	10	
Ab1	ヒートセプタ	W Y Q Q K P G Q A P R L I Y A S N L E S G I P A R P S G S G T D		60	15	mm	10	
Ab2	ヒートセプタ	W Y Q Q K P G Q A P R L I Y A S N L E S G I P A R P S G S G T D		60	15	mm	10	
Ab3	ヒートセプタ	W Y Q Q K P G Q A P R L I Y A S N L E S G I P A R P S G S G T D		60	15	mm	10	
Ab4	ヒートセプタ	W Y Q Q K P G Q A P R L I Y A S N L E S G I P A R P S G S G T D		60	15	mm	10	
Ab5	ヒートセプタ	W Y Q Q K P G Q A P R L I Y A S N L E S G I P A R P S G S G T D		60	15	mm	10	
Ab6	ヒートセプタ	W Y Q Q K P G Q A P R L I Y A S N L E S G I P A R P S G S G T D		60	15	mm	10	
CAB30102	黒 ヒートセプタ	W N P Q K P G Q A P R L I Y T A S N L E S G I P A R P S G S G T D		60	15	mm	10	
Nb7	ヒートセプタ	W N P Q K P G Q A P R L I Y T A S N L E S G I P A R P S G S G T D		60	15	mm	10	
Ab8	ヒートセプタ	W N P Q K P G Q A P R L I Y T A S N L E S G I P A R P S G S G T D		60	15	mm	10	
Ab9	ヒートセプタ	W N P Q K P G Q A P R L I Y T A S N L E S G I P A R P S G S G T D		60	15	mm	10	
Ah10	ヒートセプタ	W N P Q K P G Q A P R L I Y T A S N L E S G I P A R P S G S G T D		60	15	mm	10	
Nb11	ヒートセプタ	W N P Q K P G Q A P R L I Y T A S N L E S G I P A R P S G S G T D		60	15	mm	10	
Ab12	ヒートセプタ	W N P Q K P G Q A P R L I Y T A S N L E S G I P A R P S G S G T D		60	15	mm	10	
Ab13	黒 ヒートセプタ	W Y Q Q K P G Q A P R L I Y T A S N L E S G I P A R P S G S G A D		60	15	mm	10	
Ab14	ヒートセプタ	W Y Q Q K P G Q A P R L I Y T A S N L E S G I P A R P S G S G A D		60	15	mm	10	
Ab15	ヒートセプタ	W Y Q Q K P G Q A P R L I Y T A S N L E S G I P A R P S G S G A D		60	15	mm	10	
Ab16	ヒートセプタ	W Y Q Q K P G Q A P R L I Y T A S N L E S G I P A R P S G S G A D		60	15	mm	10	

【 図 2 C 】

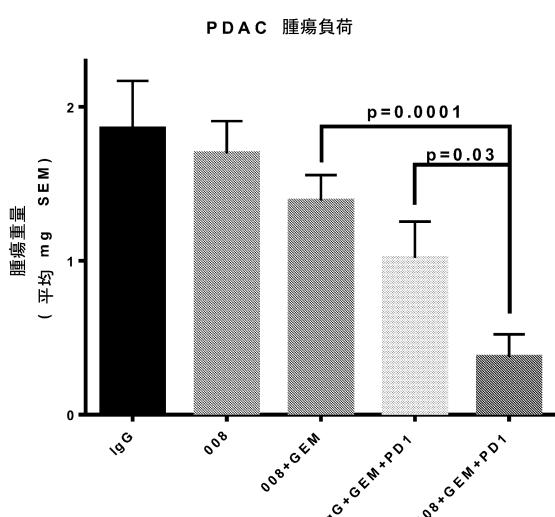
【図3】



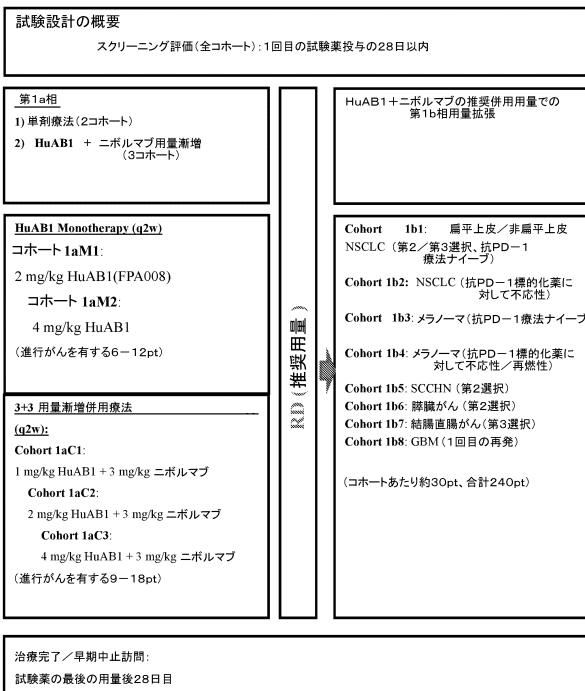
【 四 4 】



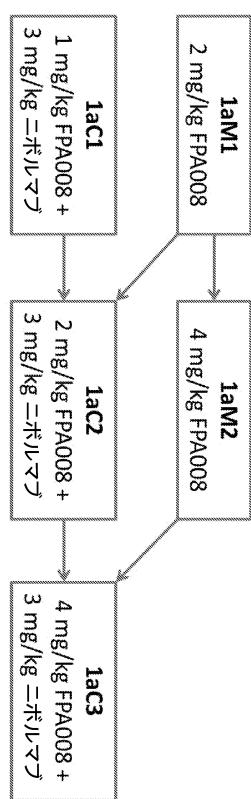
【 図 5 】



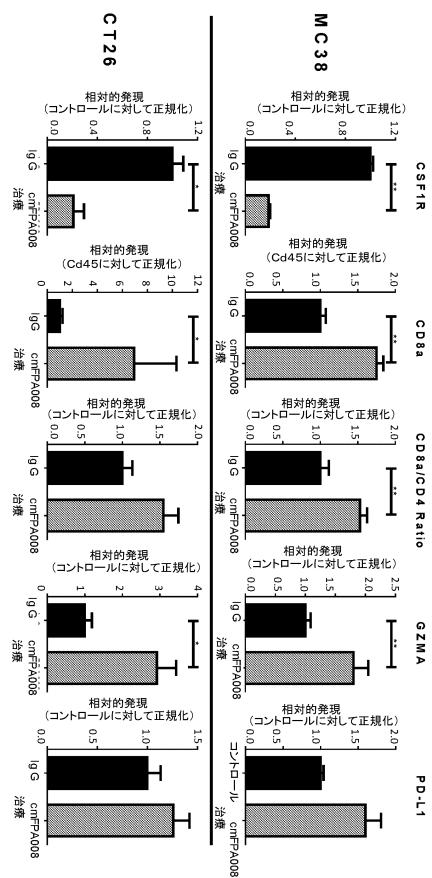
【 义 6 】



【図7】



【図8】



【配列表】

[0006920989000001.app](#)

フロントページの続き

(31)優先権主張番号 62/157,368

(32)優先日 平成27年5月5日(2015.5.5)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/192,025

(32)優先日 平成27年7月13日(2015.7.13)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(72)発明者 ウォン， ブライアン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080， サウス サンフランシスコ， トゥー コーポレート ドライブ

(72)発明者 ハンブルトン， ジュリー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080， サウス サンフランシスコ， トゥー コーポレート ドライブ

(72)発明者 シコルスキ， ロバート

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080， サウス サンフランシスコ， トゥー コーポレート ドライブ

(72)発明者 マステラー， エマ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080， サウス サンフランシスコ， トゥー コーポレート ドライブ

(72)発明者 ヘスター， ケヴィン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080， サウス サンフランシスコ， トゥー コーポレート ドライブ

(72)発明者 ベロヴィン， デーヴィッド

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080， サウス サンフランシスコ， トゥー コーポレート ドライブ

(72)発明者 ルイス， キャサリン イー。

アメリカ合衆国 ニュージャージー 08543， プリンストン， アールティー 206 アンド プロヴィンス ライン ロード

合議体

審判長 原田 隆興

審判官 富永 みどり

審判官 進士 千尋

(56)参考文献 国際公開第2013/132044(WO, A1)

国際公開第2013/173223(WO, A1)

特表2013-535952(JP, A)

Cancer Res., 2014 - SEP, 74 (18), p. 5057 - 5069

Cancer Cell, 2014, 25 (6), p. 846 - 859

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K

BIOESIS / MEDLINE / WPIDS / EMBASE / CAPLUS (STN)