

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-522495

(P2020-522495A)

(43) 公表日 令和2年7月30日(2020.7.30)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A 61 K 45/06 (2006.01)	A 61 K 45/06	4 C 076
A 61 P 35/00 (2006.01)	A 61 P 35/00	4 C 084
A 61 P 35/02 (2006.01)	A 61 P 35/02	4 C 085
A 61 P 43/00 (2006.01)	A 61 P 43/00	4 C 086
A 61 K 39/395 (2006.01)	A 61 K 39/395	T 4 C 087
		審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 53 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2019-566156 (P2019-566156)	(71) 出願人	391015708 ブリストルマイヤーズ スクイブ カンパニー
(86) (22) 出願日	平成30年5月30日 (2018.5.30)	B R I S T O L - M Y E R S S Q U I B B C O M P A N Y	
(85) 翻訳文提出日	令和2年1月28日 (2020.1.28)	アメリカ合衆国O 8 5 4 3 ニュージャージー州 プリンストン、ルート206アンド・プロビンス・ライン・ロード	
(86) 國際出願番号	PCT/US2018/035125	(74) 代理人	100145403 弁理士 山尾 憲人
(87) 國際公開番号	W02018/222711	(74) 代理人	100122301 弁理士 富田 憲史
(87) 國際公開日	平成30年12月6日 (2018.12.6)	(74) 代理人	100157956 弁理士 稲井 史生
(31) 優先権主張番号	62/512,618		
(32) 優先日	平成29年5月30日 (2017.5.30)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	62/513,812		
(32) 優先日	平成29年6月1日 (2017.6.1.)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】抗L A G – 3抗体、P D – 1経路阻害剤および免疫療法剤の組み合わせを含む組成物

(57) 【要約】

この出願は、国際調査報告が作成されていないため、国際公開公報に要約書が記載されておりません。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

ヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法であって、治療有効量の
L A G - 3 阻害剤；
P D - 1 経路阻害剤；および
免疫療法剤
を投与することを含む、方法。

【請求項 2】

L A G - 3 阻害剤が抗 L A G - 3 抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項
1に記載の方法。 10

【請求項 3】

抗 L A G - 3 抗体が二特異性抗体である、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

抗 L A G - 3 抗体またはその抗原結合フラグメントが(a)配列番号 7 に示す配列を含む重鎖可変領域 C D R 1 ; (b)配列番号 8 に示す配列を含む重鎖可変領域 C D R 2 ; (c)配列番号 9 に示す配列を含む重鎖可変領域 C D R 3 ; (d)配列番号 10 に示す配列を含む軽鎖可変領域 C D R 1 ; (e)配列番号 11 に示す配列を含む軽鎖可変領域 C D R 2 ; および(f)配列番号 12 に示す配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3 を含む、請求項 1 ~ 3 の何れかに記載の方法。 20

【請求項 5】

抗 L A G - 3 抗体またはその抗原結合フラグメントがそれぞれ配列番号 3 および 5 に示す配列を含む重鎖および軽鎖可変領域を含む、請求項 1 ~ 4 の何れかに記載の方法。

【請求項 6】

抗 L A G - 3 抗体が B M S 9 8 6 0 1 6 、 M K - 4 2 8 0 (2 8 G - 1 0) 、 R E G N
3 7 6 7 、 G S K 2 8 3 1 7 8 1 、 I M P 7 3 1 (H 5 L 7 B W) 、 B A P 0 5 0 、 I M P
- 7 0 1 (L A G - 5 2 5 0) 、 I M P 3 2 1 、 T S R - 0 3 3 、 L A G 5 2 5 、 B I 7
5 4 1 1 1 または F S - 1 1 8 である、請求項 1 ~ 5 の何れかに記載の方法。

【請求項 7】

L A G - 3 阻害剤が可溶性 L A G - 3 ポリペプチドである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

可溶性 L A G - 3 ポリペプチドが融合ポリペプチドである、請求項 7 に記載の方法。 30

【請求項 9】

可溶性 L A G - 3 ポリペプチドが L A G - 3 細胞外ドメインのリガンド結合フラグメントを含む、請求項 7 または 8 に記載の方法。

【請求項 10】

L A G - 3 細胞外ドメインのリガンド結合フラグメントが配列番号 4 4 に少なくとも 9
0 % 、少なくとも 9 5 % 、少なくとも 9 8 % または少なくとも 9 9 % 配列同一性を有する
アミノ酸配列を含む、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

可溶性 L A G - 3 ポリペプチドがさらに F c ドメインを含む、請求項 7 ~ 1 0 の何れかに記載の方法。 40

【請求項 12】

P D - 1 経路阻害剤が抗 P D - 1 抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項
1 ~ 1 1 の何れかに記載の方法。

【請求項 13】

抗 P D - 1 抗体がペムブロリズマブ(キイトルーダ； M K - 3 4 7 5) 、ピディリズマブ
(C T - 0 1 1) 、ニボルマブ(オプジー・ボ； B M S - 9 3 6 5 5 8) 、 P D R 0 0 1 、 M E
D I 0 6 8 0 (A M P - 5 1 4) 、 T S R - 0 4 2 、 R E G N 2 8 1 0 、 J S 0 0 1 、 A M
P - 2 2 4 (G S K - 2 6 6 1 3 8 0) 、 P F - 0 6 8 0 1 5 9 1 、 B G B - A 3 1 7 、 B
I 7 5 4 0 9 1 または S H R - 1 2 1 0 である、請求項 1 2 に記載の方法。 50

【請求項 14】

P D - 1 経路阻害剤が抗 P D - L 1 抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項 1 ~ 11 の何れかに記載の方法。

【請求項 15】

抗 P D - L 1 抗体がアテゾリズマブ(テセントリク；R G 7 4 4 6 ; M P D L 3 2 8 0 A ; R O 5 5 4 1 2 6 7)、デュルバルマブ(M E D I 4 7 3 6)、B M S - 9 3 6 5 5 9 、アベルマブ(バベンチオ)、L Y 3 3 0 0 0 5 4 、C X - 0 7 2 (P r o c l a i m - C X - 0 7 2)、F A Z 0 5 3 、K N 0 3 5 またはM D X - 1 1 0 5 である、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

P D - 1 経路阻害剤が小分子薬物である、請求項 1 ~ 11 の何れかに記載の方法。

【請求項 17】

P D - 1 経路阻害剤がC A - 1 7 0 である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

P D - 1 経路阻害剤が細胞ベースの治療である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 19】

細胞ベースの治療がM i H A 負荷 P D - L 1 / L 2 発現抑制樹状細胞ワクチンである、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

細胞ベースの治療が多能性キラーTリンパ球を発現する抗プログラム細胞死タンパク質 20 1 抗体、自己 P D - 1 標的化キメラスイッチ受容体修飾Tリンパ球または P D - 1 ノックアウト自己 T リンパ球である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

P D - 1 経路阻害剤が抗 P D - L 2 抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項 1 ~ 11 の何れかに記載の方法。

【請求項 22】

抗 P D - L 2 抗体がr H I g M 1 2 B 7 である、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

P D - 1 経路阻害剤が可溶性 P D - 1 ポリペプチドである、請求項 1 ~ 11 の何れかに記載の方法。

【請求項 24】

可溶性 P D - 1 ポリペプチドが融合ポリペプチドである、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

可溶性 P D - 1 ポリペプチドが P D - 1 細胞外ドメインのリガンド結合フラグメントを含む、請求項 23 または 24 に記載の方法。

【請求項 26】

可溶性 P D - 1 ポリペプチドが P D - 1 細胞外ドメインのリガンド結合フラグメントを含む、請求項 23 ~ 25 の何れかに記載の方法。

【請求項 27】

P D - 1 細胞外ドメインのリガンド結合フラグメントが配列番号 4 5 と少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 8 % または少なくとも 9 9 % 配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

可溶性 P D - 1 ポリペプチドがさらに F c ドメインを含む、請求項 23 ~ 27 の何れかに記載の方法。

【請求項 29】

免疫療法剤がC T L A - 4 活性のモジュレーター、C D 2 8 活性のモジュレーター、C D 8 0 活性のモジュレーター、C D 8 6 活性のモジュレーター、4 - 1 B B 活性のモジュレーター、O X 4 0 活性のモジュレーター、K I R 活性のモジュレーター、T i m - 3 活性のモジュレーター、C D 2 7 活性のモジュレーター、C D 4 0 活性のモジュレーター、

10

20

30

40

50

G I T R 活性のモジュレーター、T I G I T 活性のモジュレーター、C D 2 0 活性のモジユレーター、C D 9 6 活性のモジユレーター、I D O 1 活性のモジユレーター、S T I N G 活性のモジユレーター、G A R P 活性のモジユレーター、A 2 a R 活性のモジユレーター、C E A C A M 1 活性のモジユレーター、C E A 活性のモジユレーター、C D 4 7 活性のモジユレーター、P V R I G 活性のモジユレーター、T D O 活性のモジユレーター、V I S T A 活性のモジユレーター、サイトカイン、ケモカイン、インターフェロン、インターロイキン、リンホカイン、腫瘍壞死因子(T N F)ファミリーのメンバーまたは免疫刺激オリゴヌクレオチドである、請求項 1 ~ 2 8 の何れかに記載の方法。

【請求項 3 0】

免疫療法剤が免疫チェックポイント阻害剤である、請求項 1 ~ 2 8 の何れかに記載の方法。 10

【請求項 3 1】

免疫チェックポイント阻害剤がC T L A - 4 アンタゴニスト、C D 8 0 アンタゴニスト、C D 8 6 アンタゴニスト、T i m - 3 アンタゴニスト、T I G I T アンタゴニスト、C D 2 0 アンタゴニスト、C D 9 6 アンタゴニスト、I D O 1 アンタゴニスト、S T I N G アンタゴニスト、G A R P アンタゴニスト、C D 4 0 アンタゴニスト、A 2 a R アンタゴニスト、C E A C A M 1 (C D 6 6 a) アンタゴニスト、C E A アンタゴニスト、C D 4 7 アンタゴニスト、P V R I G アンタゴニスト、T D O アンタゴニスト、V I S T A アンタゴニストまたはK I R アンタゴニストである、請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 2】

免疫チェックポイント阻害剤がC T L A - 4 アンタゴニストである、請求項 3 1 に記載の方法。 20

【請求項 3 3】

C T L A - 4 アンタゴニストが抗C T L A - 4 抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 4】

抗C T L A - 4 抗体がイビリムマブ(ヤーボイ)、トレメリムマブ(チシリムマブ；C P - 6 7 5 , 2 0 6)、A G E N - 1 8 8 4 またはA T O R - 1 0 1 5 である、請求項 3 3 に記載の方法。 30

【請求項 3 5】

C T L A - 4 アンタゴニストが可溶性C T L A - 4 ポリペプチドである、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 6】

可溶性C T L A - 4 ポリペプチドがアバタセプト(オレンシア)、ベラタセプト(Nulojix)、R G 2 0 7 7 またはR G - 1 0 4 6 である、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 3 7】

C T L A - 4 アンタゴニストが細胞ベースの治療である、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 8】

C T L A - 4 アンタゴニストが抗C T L A 4 m A b R N A / G I T R L R N A T ランスフェクト自己樹状細胞ワクチンまたは抗C T L A - 4 m A b R N A トランスフェクト自己樹状細胞ワクチンである、請求項 3 7 に記載の方法。 40

【請求項 3 9】

免疫チェックポイント阻害剤がK I R アンタゴニストである、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 4 0】

K I R アンタゴニストが抗K I R 抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 1】

抗K I R 抗体がリリルマブ(1 - 7 F 9 、B M S - 9 8 6 0 1 5 、I P H 2 1 0 1)またはI P H 4 1 0 2 である、請求項 4 0 に記載の方法。 50

【請求項 4 2】

免疫チェックポイント阻害剤がTIGITアンタゴニストである、請求項31に記載の方法。

【請求項 4 3】

TIGITアンタゴニストが抗TIGIT抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項42に記載の方法。

【請求項 4 4】

抗TIGIT抗体がBMS-986207、AB154、COM902(CGEN-15137)またはOMP-313M32である、請求項43に記載の方法。

【請求項 4 5】

免疫チェックポイント阻害剤がTim-3アンタゴニストである、請求項31に記載の方法。

【請求項 4 6】

Tim-3アンタゴニストが抗Tim-3抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項45に記載の方法。

【請求項 4 7】

抗Tim-3抗体がTSR-022またはLY3321367である、請求項46に記載の方法。

【請求項 4 8】

免疫チェックポイント阻害剤がIDO1アンタゴニストである、請求項31に記載の方法。

【請求項 4 9】

IDO1アンタゴニストがインドキシモド(NLG8189；1-メチル-D-TRP)、エパカドスタッフ(INCB-024360、INCB-24360)、KHK2455、Pf-06840003、ナボキシモド(RG6078、GDC-0919、NLG919)、BMS-986205(F001287)またはピロリジン-2,5-ジオン誘導体である、請求項48に記載の方法。

【請求項 5 0】

免疫チェックポイント阻害剤がSTINGアンタゴニストである、請求項31に記載の方法。

【請求項 5 1】

STINGアンタゴニストが2'または3' - モノ - フルオロ置換環状 - ジ - ヌクレオチド；2'3' - ジ - フルオロ置換混合結合2',5' - 3',5'環状 - ジ - ヌクレオチド；2' - フルオロ置換、ビス - 3',5'環状 - ジ - ヌクレオチド；2',2'' - ジF-Rp,Rp,ビス - 3',5'環状 - ジ - ヌクレオチド；またはフッ素化環状 - ジ - ヌクレオチドである、請求項50に記載の方法。

【請求項 5 2】

免疫チェックポイント阻害剤がCD20アンタゴニストである、請求項31に記載の方法。

【請求項 5 3】

CD20アンタゴニストが抗CD20抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項52に記載の方法。

【請求項 5 4】

抗CD20抗体がリツキシマブ(リツキサン；IDEC-102；IDEC-C2B8)、ABP-798、オファツムマブまたはオビヌツズマブである、請求項53に記載の方法。

【請求項 5 5】

免疫チェックポイント阻害剤がCD80アンタゴニストである、請求項31に記載の方法。

【請求項 5 6】

10

20

30

40

50

C D 8 0 アンタゴニストが抗 C D 8 0 抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 5 7】

抗 C D 8 0 抗体がガリキシマブまたは A V 1 1 4 2 7 4 2 である、請求項 5 6 に記載の方法。

【請求項 5 8】

免疫チェックポイント阻害剤が G A R P アンタゴニストである、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 5 9】

G A R P アンタゴニストが抗 G A R P 抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項 5 8 に記載の方法。 10

【請求項 6 0】

抗 G A R P 抗体が A R G X - 1 1 5 である、請求項 5 9 に記載の方法。

【請求項 6 1】

免疫チェックポイント阻害剤が C D 4 0 アンタゴニストである、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 6 2】

C D 4 0 アンタゴニストが抗 C D 4 0 抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項 6 1 に記載の方法。

【請求項 6 3】

抗 C D 4 0 抗体が B M S 3 h - 5 6 、ルカツムマブ(H C D 1 2 2 および C H I R - 1 2 . 1 2)、 C H I R - 5 . 9 またはダセツズマブ(h u s 2 C 6 、 P R O 6 4 5 5 3 、 R G 3 6 3 6 、 S G N 1 4 、 S G N - 4 0)である、請求項 6 2 に記載の方法。 20

【請求項 6 4】

C D 4 0 アンタゴニストが可溶性 C D 4 0 リガンド(C D 4 0 - L)である、請求項 6 1 に記載の方法。

【請求項 6 5】

可溶性 C D 4 0 リガンドが融合ポリペプチドである、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 6 6】

可溶性 C D 4 0 リガンドが C D 4 0 - L / F C 2 または単量体 C D 4 0 - L である、請求項 6 4 または 6 5 に記載の方法。 30

【請求項 6 7】

免疫チェックポイント阻害剤が A 2 a R アンタゴニストである、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 6 8】

A 2 a R アンタゴニストが小分子である、請求項 6 7 に記載の方法。

【請求項 6 9】

A 2 a R アンタゴニストが C P I - 4 4 4 、 P B F - 5 0 9 、イストラデフィリン(K W - 6 0 0 2)、プレラデナント(S C H 4 2 0 8 1 4)、トザデナント(S Y N 1 1 5)、ビパデナント(B I I B 0 1 4)、 H T L - 1 0 7 1 、 S T 1 5 3 5 、 S C H 4 1 2 3 4 8 、 S C H 4 4 2 4 1 6 、 S C H 5 8 2 6 1 、 Z M 2 4 1 3 8 5 または A Z D 4 6 3 5 である、請求項 6 7 または 6 8 に記載の方法。 40

【請求項 7 0】

免疫チェックポイント阻害剤が C E A C A M 1 アンタゴニストである、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 7 1】

C E A C A M 1 アンタゴニストが抗 C E A C A M 1 抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項 7 0 に記載の方法。

【請求項 7 2】

抗 C E A C A M 1 抗体が C M - 2 4 (M K - 6 0 1 8)である、請求項 7 1 に記載の方法

50

。

【請求項 7 3】

免疫チェックポイント阻害剤が C E A アンタゴニストである、請求項 3 1 に記載の方法

。

【請求項 7 4】

C E A アンタゴニストが抗 C E A 抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項 7 3 に記載の方法。

【請求項 7 5】

抗 C E A 抗体がセルグツズマブアムナロイキン(R G 7 8 1 3 、 R O - 6 8 9 5 8 8 2) 10 または R G 7 8 0 2 (R O 6 9 5 8 6 8 8)である、請求項 7 4 に記載の方法。

【請求項 7 6】

免疫チェックポイント阻害剤が C D 4 7 アンタゴニストである、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 7 7】

C D 4 7 アンタゴニストが抗 C D 4 7 抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項 7 6 に記載の方法。

【請求項 7 8】

抗 C D 4 7 抗体が H u F 9 - G 4 、 C C - 9 0 0 0 2 、 T T I - 6 2 1 、 A L X 1 4 8 、 N I - 1 7 0 1 、 N I - 1 8 0 1 、 S R F 2 3 1 または E f f i - D E M である、請求項 7 7 に記載の方法。 20

【請求項 7 9】

免疫チェックポイント阻害剤が P V R I G アンタゴニストである、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 8 0】

P V R I G アンタゴニストが抗 P V R I G 抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項 7 9 に記載の方法。

【請求項 8 1】

抗 P V R I G 抗体が C O M 7 0 1 (C G E N - 1 5 0 2 9)である、請求項 8 0 に記載の方法。

【請求項 8 2】

免疫チェックポイント阻害剤が T D O アンタゴニストである、請求項 3 1 に記載の方法。 30

。

【請求項 8 3】

T D O アンタゴニストが 4 - (インドール - 3 - イル) - ピラゾール誘導体、 3 - インドール置換誘導体または 3 - (インドール - 3 - イル) - ピリジン誘導体である、請求項 8 2 に記載の方法。

【請求項 8 4】

免疫チェックポイント阻害剤がデュアル I D O および T D O アンタゴニストである、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 8 5】

デュアル I D O および T D O アンタゴニストが小分子である、請求項 8 4 に記載の方法。 40

。

【請求項 8 6】

免疫チェックポイント阻害剤が V I S T A アンタゴニストである、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 8 7】

V I S T A アンタゴニストが C A - 1 7 0 または J N J - 6 1 6 1 0 5 8 8 である、請求項 8 6 に記載の方法。

【請求項 8 8】

免疫療法剤が免疫チェックポイント増強因子または刺激因子である、請求項 1 ~ 2 9 の 50

何れかに記載の方法。

【請求項 8 9】

免疫チェックポイント増強因子または刺激因子が C D 2 8 アゴニスト、 4 - 1 B B アゴニスト、 O X 4 0 アゴニスト、 C D 2 7 アゴニスト、 C D 8 0 アゴニスト、 C D 8 6 アゴニスト、 C D 4 0 アゴニスト、 I C O S アゴニスト、 C D 7 0 アゴニストまたは G I T R アゴニストである、請求項 8 8 に記載の方法。

【請求項 9 0】

免疫チェックポイント増強因子または刺激因子が O X 4 0 アゴニストである、請求項 8 9 に記載の方法。

【請求項 9 1】

O X 4 0 アゴニストが抗 O X 4 0 抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項 9 0 に記載の方法。

【請求項 9 2】

抗 O X 4 0 抗体がタボリキシズマブ(M E D I - 0 5 6 2)、ポガリズマブ(M O X R 0 9 1 6、R G 7 8 8 8)、G S K 3 1 7 4 9 9 8、A T O R - 1 0 1 5、M E D I - 6 3 8 3、M E D I - 6 4 6 9、B M S 9 8 6 1 7 8、P F - 0 4 5 1 8 6 0 0 またはR G 7 8 8 8(M O X R 0 9 1 6)である、請求項 9 1 に記載の方法。

【請求項 9 3】

O X 4 0 アゴニストが細胞ベースの治療である、請求項 9 0 に記載の方法。

【請求項 9 4】

O X 4 0 アゴニストが G I N A K I T 細胞である、請求項 9 3 に記載の方法。

【請求項 9 5】

免疫チェックポイント増強因子または刺激因子が C D 4 0 アゴニストである、請求項 8 9 に記載の方法。

【請求項 9 6】

C D 4 0 アゴニストが抗 C D 4 0 抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項 9 5 に記載の方法。

【請求項 9 7】

抗 C D 4 0 抗体が A D C - 1 0 1 3(J N J - 6 4 4 5 7 1 0 7)、R G 7 8 7 6(R O - 7 0 0 9 7 8 9)、H u C D 4 0 - M 2、A P X 0 0 5 M(E P I - 0 0 5 0)またはC h i L o b 7 / 4 である、請求項 9 6 に記載の方法。

【請求項 9 8】

C D 4 0 アゴニストが可溶性 C D 4 0 リガンド(C D 4 0 - L)である、請求項 9 5 に記載の方法。

【請求項 9 9】

可溶性 C D 4 0 リガンドが融合ポリペプチドである、請求項 9 8 に記載の方法。

【請求項 1 0 0】

可溶性 C D 4 0 リガンドが三量体 C D 4 0 - L(A V R E N D)である、請求項 9 8 または 9 9 に記載の方法。

【請求項 1 0 1】

免疫チェックポイント増強因子または刺激因子が G I T R アゴニストである、請求項 8 9 に記載の方法。

【請求項 1 0 2】

G I T R アゴニストが抗 G I T R 抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項 1 0 1 に記載の方法。

【請求項 1 0 3】

抗 G I T R 抗体が B M S - 9 8 6 1 5 6、T R X 5 1 8、G W N 3 2 3、I N C A G N 0 1 8 7 6 または M E D I 1 8 7 3 である、請求項 1 0 2 に記載の方法。

【請求項 1 0 4】

G I T R アゴニストが可溶性 G I T R リガンド(G I T R L)である、請求項 1 0 1 に記

10

20

30

40

50

載の方法。

【請求項 105】

可溶性 GITR リガンドが融合ポリペプチドである、請求項 104 に記載の方法。

【請求項 106】

GITR アゴニストが細胞ベースの治療である、請求項 101 に記載の方法。

【請求項 107】

細胞ベースの治療が抗 CTLA4 mAb RNA / GITRL RNA トランスフェクト自己樹状細胞ワクチンまたは GITRL RNA トランスフェクト自己樹状細胞ワクチンである、請求項 106 に記載の方法。

【請求項 108】

免疫チェックポイント増強因子または刺激因子が 4-1BB アゴニストである、請求項 89 に記載の方法。

【請求項 109】

4-1BB アゴニストが抗 4-1BB 抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項 108 に記載の方法。

【請求項 110】

抗 4-1BB 抗体がウレルマブまたは PF-05082566 である、請求項 109 に記載の方法。

【請求項 111】

免疫チェックポイント増強因子または刺激因子が CD80 アゴニストまたは CD86 アゴニストである、請求項 89 に記載の方法。

【請求項 112】

CD80 アゴニストまたは CD86 アゴニストが可溶性 CD80 または CD86 リガンド (CTLA-4) である、請求項 111 に記載の方法。

【請求項 113】

可溶性 CD80 または CD86 リガンドが融合ポリペプチドである、請求項 112 に記載の方法。

【請求項 114】

CD80 または CD86 リガンドが CTLA4-Ig (CTLA4-Ig G4m, RG2077 または RG1046) またはアバタセプト (オレンシア、BMS-188667) である、請求項 112 または 113 に記載の方法。

【請求項 115】

CD80 アゴニストまたは CD86 アゴニストが細胞ベースの治療である、請求項 111 に記載の方法。

【請求項 116】

細胞ベースの治療が MGN1601 である、請求項 115 に記載の方法。

【請求項 117】

免疫チェックポイント増強因子または刺激因子が CD28 アゴニストである、請求項 89 に記載の方法。

【請求項 118】

CD28 アゴニストが抗 CD28 抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項 117 に記載の方法。

【請求項 119】

抗 CD28 抗体が TGN1412 である、請求項 118 に記載の方法。

【請求項 120】

CD28 アゴニストが細胞ベースの治療である、請求項 117 に記載の方法。

【請求項 121】

細胞ベースの治療が JCAR015 (抗 CD19 - CD28 - ゼータ修飾 CAR CD3 + T リンパ球) ; CD28CAR / CD137CAR 発現 T リンパ球 ; 同種 CD4+ 記憶 Th1 様 T 細胞 / 微粒子結合抗 CD3 / 抗 CD28 ; 抗 CD19 / CD28 / CD3 ゼ

10

20

30

40

50

ー タ C A R ガンマレトロウイルスベクター形質導入自己 T リンパ球 K T E - C 1 9 ; 抗 C E A I g C D 2 8 T C R 形質導入自己 T リンパ球 ; 抗 E G F R v I I I C A R 形質導入同種 T リンパ球 ; 自己 C D 1 2 3 C A R - C D 2 8 - C D 3 ゼータ - E G F R t 発現 T リンパ球 ; 自己 C D 1 7 1 特異的 C A R - C D 2 8 ゼータ - 4 - 1 - B B - E G F R t 発現 T リンパ球 ; 自己 C D 1 9 C A R - C D 2 8 - C D 3 ゼータ - E G F R t 発現 T c m 富化 T 細胞 ; 自己 P D - 1 標的化キメラスイッチ受容体修飾 T リンパ球 (C D 2 8 とキメラ) ; C D 1 9 C A R - C D 2 8 - C D 3 ゼータ - E G F R t 発現 T c m 富化 T リンパ球 ; C D 1 9 C A R - C D 2 8 ゼータ - 4 - 1 B B 発現同種 T リンパ球 ; C D 1 9 C A R - C D 3 ゼータ - 4 - 1 B B - C D 2 8 発現自己 T リンパ球 ; C D 2 8 C A R / C D 1 3 7 C A R 発現 T リンパ球 ; C D 3 / C D 2 8 共刺激ワクチン刺激自己 T リンパ球 ; または i C 9 - G D 2 - C D 2 8 - O X 4 0 発現 T リンパ球である、請求項 1 2 0 に記載の方法。 10

【請求項 1 2 2】

免疫チェックポイント増強因子または刺激因子が C D 2 7 アゴニストである、請求項 8 9 に記載の方法。

【請求項 1 2 3】

C D 2 7 アゴニストが抗 C D 2 7 抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項 1 2 2 に記載の方法。 20

【請求項 1 2 4】

抗 C D 2 7 抗体がバルリルマブ (C D X - 1 1 2 7) である、請求項 1 2 3 に記載の方法。 20

【請求項 1 2 5】

免疫チェックポイント増強因子または刺激因子が C D 7 0 アゴニストである、請求項 8 9 に記載の方法。

【請求項 1 2 6】

C D 7 0 アゴニストが抗 C D 7 0 抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項 1 2 5 に記載の方法。 20

【請求項 1 2 7】

抗 C D 7 0 抗体が A R G X - 1 1 0 である、請求項 1 2 6 に記載の方法。 30

【請求項 1 2 8】

免疫チェックポイント増強因子または刺激因子が I C O S アゴニストである、請求項 8 9 に記載の方法。

【請求項 1 2 9】

I C O S アゴニストが抗 I C O S 抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項 1 2 8 に記載の方法。 30

【請求項 1 3 0】

抗 I C O S 抗体が B M S 9 8 6 2 2 6 、 M E D I - 5 7 0 、 G S K 3 3 5 9 6 0 9 または J T X - 2 0 1 1 である、請求項 1 2 9 に記載の方法。

【請求項 1 3 1】

I C O S アゴニストが可溶性 I C O S リガンドである、請求項 1 2 8 に記載の方法。 40

【請求項 1 3 2】

可溶性 I C O S リガンドが融合ポリペプチドである、請求項 1 3 1 に記載の方法。

【請求項 1 3 3】

可溶性 I C O S リガンドが A M G 7 5 0 である、請求項 1 3 1 または 1 3 2 に記載の方法。

【請求項 1 3 4】

免疫療法剤が抗 C D 7 3 抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項 8 9 に記載の方法。

【請求項 1 3 5】

抗 C D 7 3 抗体が M E D I 9 4 4 7 である、請求項 1 3 4 に記載の方法。 50

【請求項 136】

免疫療法剤が T L R 9 アゴニストである、請求項 1 ~ 28 の何れかに記載の方法。

【請求項 137】

T L R 9 アゴニストがアガトリモドナトリウムである、請求項 136 に記載の方法。

【請求項 138】

免疫療法剤がサイトカインである、請求項 1 ~ 28 の何れかに記載の方法。

【請求項 139】

サイトカインがケモカイン、インターフェロン、インターロイキン、リンホカインまたは腫瘍壞死因子ファミリーのメンバーである、請求項 138 に記載の方法。

【請求項 140】

サイトカインが I L - 2、I L - 15 またはインターフェロン - ガンマである、請求項 138 または 139 に記載の方法。

【請求項 141】

免疫療法剤が T G F - アンタゴニストである、請求項 1 ~ 28 の何れかに記載の方法。

【請求項 142】

T G F - アンタゴニストがフレソリムマブ(G C - 1008)、N I S 793、I M C - T R 1(L Y 3022859)、I S T H 0036、トラベデルセン(A P 12009)、組み換えトランスフォーミング増殖因子 - ベータ - 2、自己H P V - 16 / 18 E 6 / E 7 特異的 T G F - ベータ抵抗性 T リンパ球または T G F - ベータ抵抗性 L M P 特異的細胞毒性 T リンパ球である、請求項 141 に記載の方法。

【請求項 143】

免疫療法剤が i N O S アンタゴニストである、請求項 1 ~ 28 の何れかに記載の方法。

【請求項 144】

i N O S アンタゴニストが N - アセチル - システイン(N A C)、アミノグアニジン、L - ニトロアルギニンメチルエステルまたは S , S - 1, 4 - フェニレン - ビス(1, 2 - エタジイル)ビス - イソチオ尿素)である、請求項 143 に記載の方法。

【請求項 145】

免疫療法剤が S H P - 1 アンタゴニストである、請求項 1 ~ 28 の何れかに記載の方法。

【請求項 146】

免疫療法剤が C S F 1 R(コロニー刺激因子 1 受容体)アンタゴニストである、請求項 1 ~ 28 の何れかに記載の方法。

【請求項 147】

C S F 1 R アンタゴニストが抗 C S F 1 R 抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項 146 に記載の方法。

【請求項 148】

抗 C S F 1 R 抗体がエマクツヅマブである、請求項 147 に記載の方法。

【請求項 149】

免疫療法剤が T N F ファミリーメンバーのアゴニストである、請求項 1 ~ 28 の何れかに記載の方法。

【請求項 150】

T N F ファミリーメンバーのアゴニストが A T O R 1016、A B B V - 621 またはアダリムマブである、請求項 149 に記載の方法。

【請求項 151】

免疫療法剤がアルデスロイキン、トリリズマブまたは M E D I 5083 である、請求項 1 ~ 28 の何れかに記載の方法。

【請求項 152】

免疫療法剤が C D 160(N K 1)アゴニストである、請求項 1 ~ 28 の何れかに記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 153】

C D 1 6 0 (N K 1) アゴニストが抗 C D 1 6 0 抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項 152 に記載の方法。

【請求項 154】

抗 C D 1 6 0 抗体が B Y 5 5 である、請求項 152 または 153 に記載の方法。

【請求項 155】

L A G - 3 阻害剤、P D - 1 経路阻害剤および免疫療法剤が静脈内投与用に製剤される、請求項 1 ~ 154 の何れかに記載の方法。

【請求項 156】

L A G - 3 阻害剤、P D - 1 経路阻害剤および免疫療法剤が一製剤に製剤される、請求項 1 ~ 155 の何れかに記載の方法。 10

【請求項 157】

L A G - 3 阻害剤、P D - 1 経路阻害剤および免疫療法剤が別々に製剤される、請求項 1 ~ 155 の何れかに記載の方法。

【請求項 158】

悪性腫瘍が肝臓癌、骨癌、脾臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、乳癌、肺癌、皮膚または眼内悪性黒色腫、腎臓癌、子宮癌、卵巣癌、結腸直腸癌、結腸癌、直腸癌、肛門癌、胃癌、精巣癌、子宮癌、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膀胱癌、外陰癌、非ホジキンリンパ腫、食道癌、小腸癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟組織肉腫、尿道癌、陰茎癌、小児癌、リンパ球性リンパ腫、膀胱癌、腎臓または輸尿管癌、腎盂癌、中枢神経系(CNS)新生物、原発性CNSリンパ腫、腫瘍血管形成、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カボジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮細胞癌、アスベストにより誘発されるものを含む環境誘発癌、例えば、多発性骨髄腫、B細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫/原発性縦隔B細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、急性骨髄リンパ腫、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ系白血病、濾胞性リンパ腫、汎発性大B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、免疫芽球性大細胞リンパ腫、前駆体Bリンパ芽球性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、急性リンパ芽球性白血病、菌状息肉症、未分化大細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫および前駆体Tリンパ芽球性リンパ腫を含む血液系腫瘍およびこれらの何らかの組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 ~ 157 の何れかに記載の方法。 20

【請求項 159】

悪性腫瘍が非小細胞肺癌(N S C L C)、ウイルス関連癌関連腫瘍または胃腺癌である、請求項 158 に記載の方法。 30

【請求項 160】

悪性腫瘍が黒色腫、胃癌、胃食道接合部癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、頭頸部扁平上皮細胞癌または腎細胞癌である、請求項 1 ~ 157 の何れかに記載の方法。

【請求項 161】

腫瘍が肺癌、黒色腫、頭頸部扁平上皮細胞癌、腎臓癌、胃癌または肝細胞癌である、請求項 1 ~ 157 の何れかに記載の方法。

【請求項 162】

抗 L A G - 3 抗体またはその抗原結合フラグメントおよび免疫療法剤が第一選択処置として投与される、請求項 1 ~ 161 のいずれかに記載の方法。 40

【請求項 163】

L A G - 3 阻害剤、P D - 1 経路阻害剤および免疫療法剤が第二選択処置として投与される、請求項 1 ~ 161 の何れかに記載の方法。

【請求項 164】

悪性腫瘍が第一選択処置に難治性である、請求項 1 ~ 163 の何れかに記載の方法。

【請求項 165】

少なくとも一つの付加的治療剤の投与をさらに含む、請求項 1 ~ 164 の何れかに記載の方法。

【請求項 166】

50

少なくとも一つの付加的治療剤が化学療法剤である、請求項 1 6 5 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は、2017年5月30日出願の米国仮出願62/512,618および2017年6月1日出願の米国仮出願62/513,812に基づく優先権を主張し、これらを引用により全体として本明細書に包含させる。

【0 0 0 2】

発明の分野

本発明は、抗LAG-3抗体、PD-1経路阻害剤および免疫療法剤の組み合わせを含む医薬組成物で悪性腫瘍(例えば、進行型固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

10

【背景技術】

【0 0 0 3】

発明の背景

ヒト癌は多数の遺伝的および後成的变化を保有し、免疫系により認識可能となる可能性のあるネオ抗原を産生する(Sjoblom et al., Science 314(5797):268-274 (2006))。TおよびBリンパ球からなる適応免疫系は、広い能力および多様な腫瘍抗原に応答するための精巧な特異性を備えた強力な抗癌能を有する。さらに、免疫系は、相当な柔軟性および記憶成分を示す。適応免疫系の全ての特質の利用の成功は、全ての癌処置モダリティの中で、免疫療法を独特のものとする。

20

【0 0 0 4】

最近まで、癌免疫療法は、活性化ケフェクター細胞の養子移入、適切な抗原に対する免疫化またはサイトカインなどの非特異的免疫刺激因子の提供により、抗腫瘍免疫応答を増強する試みに相当労力が絞られていた。しかしながら、ここ10年、特異的免疫チェックポイント経路阻害剤の開発への集中的努力は、進行型黒色腫の患者の処置のためのCTL-A-4に結合し、阻害するイピリムマブ(ヤーボイ(登録商標))(Hodi et al., N Engl J Med 363:711-723 (2010))を含む、抗体(抗体)の開発およびプログラム死-1(PD-1)受容体に特異的に結合し、阻害PD-1/PD-1リガンド経路を遮断するニボルマブおよびペムプロリズマブ(以前はランプロリズマブ; USAN Council Statement, (2013))などの抗体の開発を含む、癌の処置のための新規免疫療法的アプローチを提供し始めている(Topalian et al., N Engl J Med 366:2443-54 (2012a); Topalian et al., Curr Opin Immunol 24:207-12 (2012b); Topalian et al., J Clin Oncol 32(10):1020-30 (2014); Hamid et al., N Engl J Med 369:134-144 (2013); Hamid and Carvajal, Expert Opin Biol Ther 13(6):847-61 (2013); およびMcDermott and Atkins, Cancer Med 2(5):662-73 (2013))。

30

【0 0 0 5】

いずれにしても、腫瘍発生および腫瘍再発の状況で観察される免疫耐容性は、単にLAG-3からではなく、種々のT細胞負調節受容体の共発現が介在すると考えられる。慢性ウイルス感染モデル(Blackburn et al., Nat. Immunol 10:29-37 (2009), Grossi et al., J. Clin. Invest. 117:3383-3392 (2007)およびLyford-Pike et al., Cancer Res. 73(6):1733-41 (2013))、ノックアウトマウス(Woo et al., Cancer Res. 72:917-927 (2012); Okazaki et al., J. Exp Med. 208:395-407 (2011), and Bettini et al., J. Immunol. 187:3493-3498 (2011))、腫瘍再発モデル(Goding et al., J. Immunol. 190(9):4899-4909 (2013))および程度はより限定的であるが、ヒト癌患者(Matsuzaki et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA. 107:7875-7880 (2010)およびGandhi M K, et al., Blood. 108:2280-2289 (2006))からのデータは、抗原に連続的に曝されたT細胞が、「疲弊」と称される過程により徐々に不活性化するモデルを支持する。疲弊T細胞は、T細胞負調節受容体、主にCTL-A-4、PD-1およびLAG-3の発現により特徴づけられ、その作用は、増殖し、サイトカインを産生し、標的細胞を殺しあるよび/またはTreg活性を増加さ

40

50

せる細胞の能力の制限である。従って、抗 P D - 1 抗体および抗 L A G - 3 抗体を含む組み合わせ治療は、あるタイプの癌に有望な結果が出ている(米国公開 2016 / 0222116 A 1)。

【 0 0 0 6 】

リンパ球活性化遺伝子 - 3 (L A G - 3 ; C D 2 2 3)は、活性化 C D 4 + および C D 8 + T 細胞ならびに N K および樹状細胞のサブセットの細胞表面に発現する I 型膜貫通タンパク質である(Triebel et al., J. Exp. Med. 171:1393-1405 (1990); Workman et al., J. Immunol. 182(4):1885-91 (2009))。L A G - 3 は、T ヘルパー細胞活性化のための共受容体である C D 4 と密接に関連する。両分子とも、4 細胞外 I g 様ドメインを有し、機能的活性のために、そのリガンド、主要組織適合遺伝子複合体(M H C)クラスIIへの結合が必要である。C D 4 と対照的に、L A G - 3 は活性化 T 細胞の細胞表面でのみ発現され、細胞表面からのその開裂は L A G - 3 シグナル伝達を停止させる。L A G - 3 はまた可溶性タンパク質としても発見されているが、M H C クラスIIに結合せず、その機能は未知である。

10

【 0 0 0 7 】

L A G - 3 は制御 T 細胞(T r e g)活性の促進ならびに T 細胞活性化および増殖の負の制御に重要な役割を有することが報告されている(Workman et al., J. Immunol. 174:688-695 (2005))。天然および誘導型両者の T r e g が増加した L A G - 3 を発現し、これは、その最大抑制機能のために必要である(Camisaschi et al., J. Immunol. 184:6545-6551 (2010) and Huang et al., Immunity. 21:503-513 (2004))。さらに、L A G - 3 の C D 4 + エフェクター T 細胞での異所発現が、その増殖能を減少させ、第三者 T 細胞に対する制御能をそれらに与える(Huang et al., Immunity. 21:503-513 (2004))。疲弊リンパ球性脈絡膜炎ウイルス(L C M V)特異的 C D 8 + T 細胞での高 L A G - 3 発現がその不応答状態に関与し、C D 8 + T 細胞抗腫瘍応答を制限することを示す、最近の研究もある(Blackburn et al., Nat. Immunol. 10:29-37 (2009) および Grosso et al., J. Clin. Invest. 117:3383-3392 (2007))。事実、L A G - 3 は、2 つのマウスモデルで C D 8 + T 細胞への直接的作用により自己および腫瘍抗原への耐容性を維持する(Grosso et al., J. Clin. Invest. 117:3383-3392 (2007))。

20

【 0 0 0 8 】

プログラム細胞死 1(P D - 1)は、T 細胞活性化および耐容性の制御に重要な役割を有する細胞表面シグナル伝達受容体である(Keir et al., Annu Rev Immunol 26:677-704 (2008))。それは I 型膜貫通タンパク質であり、B T L A 、 C T L A - 4 、 I C O S および C D 2 8 と共に T 細胞共刺激受容体の C D 2 8 ファミリーを構成する。P D - 1 は、主に活性化 T 細胞、B 細胞および骨髄細胞で発現される(Dong et al., Nat Med. 5:1365-1369 (1999))。それはまたナチュラルキラー(N K)細胞でも発現される(Terme et al., Cancer Res 71:5393-5399 (2011))。P D - 1 がそのリガンド、P D - L 1 および P D - L 2 に結合されると、近位細胞内免疫受容体チロシン阻害性ドメインにおけるチロシン残基のリシン酸化が生じ、続いてホスファターゼ S H P - 2 が動員され、最終的に T 細胞活性化の下方制御に至る。P D - 1 の一つの重要な役割は、感染への炎症性応答のときに末梢組織における T 細胞活性を制限し、そして、自己免疫の発生を限定することである(Pardoll N at Rev Cancer 12:252-264 (2012))。この負の調節の役割の証拠は、P D - 1 欠損マウスが、心筋症と共に関節炎および腎炎を含むループス様自己免疫性疾患を発症するとの発見に由来する(Nishimura H, et al., Immunity, 1999; 11:141-151; および Nishimura H, et al., Science, 2001; 291:319-322)。腫瘍の状況において、微小環境内の免疫耐性の発生が結果となる。P D - 1 は腫瘍浸潤リンパ球で高度に発現され、そのリガンドは種々の腫瘍の細胞表面で上方制御されている(Dong H, et al., Nat Med 2002; 8:793-800)。複数のマウス癌モデルは、リガンドの P D - 1 への結合が免疫回避をもたらすことを示している。さらに、この相互作用の遮断が抗腫瘍活性をもたらす(Topalian S L, et al. NEJM 2012; 366(26):2443-2454; Hamid O, et al., NEJM 2013; 369:134-144)。さらに、前臨床モデルで P D - 1 / P D - L 1 相互作用の阻害が強力な抗腫瘍活性に介在することが示

30

40

50

されている(米国特許8,008,449および7,943,743)。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

ある悪性腫瘍(例えば、転移性または難治性固形腫瘍)の患者の予後は極めて悪い(Rosenberg S A, et al., Cancer immunotherapy in Cancer: Principles & Practice of Oncology (Eds DeVita V T, Lawrence T S and Rosenberg S A) 2011; 332-344 (Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia Pa.))。多様式の治療の進歩にも関わらず、この患者集団での全生存の増加は限定的である。従って、このような腫瘍(例えば、進行型難治性固形腫瘍)を有する対象の処置のための、改善された方法(例えば、抗PD-1抗体、抗LAG-3抗体および免疫療法剤の組み合わせを含む組成物)を提供するのが、本発明の目的である。10

【課題を解決するための手段】

【0010】

発明の要約

本発明は、悪性腫瘍を有する対象を処置する方法であって、該対象に治療有効量の(a)LAG-3阻害剤、(b)PD-1経路阻害剤；および(c)免疫療法剤を組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0011】

ある実施態様において、LAG-3阻害剤は抗LAG-3抗体またはその抗原結合フラグメントである。ある実施態様において、抗LAG-3抗体は二特異性抗体である。他の実施態様において、抗LAG-3抗体またはその抗原結合フラグメントは、(a)配列番号7に示す配列を含む重鎖可変領域CDR1；(b)配列番号8に示す配列を含む重鎖可変領域CDR2；(c)配列番号9に示す配列を含む重鎖可変領域CDR3；(d)配列番号10に示す配列を含む軽鎖可変領域CDR1；(e)配列番号11に示す配列を含む軽鎖可変領域CDR2；および(f)配列番号12に示す配列を含む軽鎖可変領域CDR3を含む。ある実施態様において、抗LAG-3抗体またはその抗原結合フラグメントは、それぞれ配列番号3および5に示す配列を含む重鎖および軽鎖可変領域を含む。ある実施態様において、抗LAG-3抗体はBMS-986016、MK-4280(28G-10)、REGN3767、GSK2831781、IMP731(H5L7BW)、BAP050、IMP-701(LAG-5250)、IMP321、TSR-033、LAG525、BI754111またはFS-118である。20

【0012】

ある実施態様において、LAG-3阻害剤は可溶性LAG-3ポリペプチドである。ある実施態様において、可溶性LAG-3ポリペプチドは融合ポリペプチドである。他の実施態様において、可溶性LAG-3ポリペプチドは、LAG-3細胞外ドメインのリガンド結合フラグメントを含む。ある実施態様において、LAG-3細胞外ドメインのリガンド結合フラグメントは、配列番号44に少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%または少なくとも99%配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。ある実施態様において、可溶性LAG-3ポリペプチドは、さらにFcドメインを含む。30

【0013】

ある実施態様において、PD-1経路阻害剤は抗PD-1抗体またはその抗原結合フラグメントである。ある実施態様において、抗PD-1抗体は、ペムブロリズマブ(キイトルーダ；MK-3475)、ピディリズマブ(CT-011)、ニボルマブ(オブジーボ；BMS-936558)、PDR001、MED10680(AMP-514)、TSR-042、REGN2810、JS001、AMP-224(GSK-2661380)、PF-06801591、BGB-A317、BI-754091またはSHR-1210である。40

【0014】

ある実施態様において、PD-1経路阻害剤は抗PD-L1抗体またはその抗原結合フ50

ラグメントである。ある実施態様において、抗 P D - L 1 抗体は、アテゾリズマブ(テセントリク；R G 7 4 4 6 ; M P D L 3 2 8 0 A ; R O 5 5 4 1 2 6 7)、デュルバルマブ(M E D I 4 7 3 6)、B M S - 9 3 6 5 5 9 、アベルマブ(バベンチオ)、L Y 3 3 0 0 0 5 4 、C X - 0 7 2 (P r o c l a i m - C X - 0 7 2)、F A Z 0 5 3 、K N 0 3 5 またはM D X - 1 1 0 5 である。

【 0 0 1 5 】

ある実施態様において、P D - 1 経路阻害剤は小分子薬物である。ある実施態様において、P D - 1 経路阻害剤はC A - 1 7 0 である。他の実施態様において、P D - 1 経路阻害剤は細胞ベースの治療である。ある実施態様において、細胞ベースの治療は、M i H A 負荷P D - L 1 / L 2 発現抑制樹状細胞ワクチンである。他の実施態様において、細胞ベースの治療は、多能性キラーTリンパ球、自己P D - 1 標的化キメラスイッチ受容体修飾Tリンパ球またはP D - 1 ノックアウト自己Tリンパ球を発現する抗プログラム細胞死タンパク質1抗体である。10

【 0 0 1 6 】

ある実施態様において、P D - 1 経路阻害剤は抗P D - L 2 抗体またはその抗原結合フラグメントである。他の実施態様において、抗P D - L 2 抗体はr H I g M 1 2 B 7 である。

【 0 0 1 7 】

ある実施態様において、P D - 1 経路阻害剤は可溶性P D - 1 ポリペプチドである。ある実施態様において、可溶性P D - 1 ポリペプチドは融合ポリペプチドである。ある実施態様において、可溶性P D - 1 ポリペプチドはP D - 1 細胞外ドメインのリガンド結合フラグメントを含む。他の実施態様において、可溶性P D - 1 ポリペプチドはP D - 1 細胞外ドメインのリガンド結合フラグメントを含む。ある実施態様において、P D - 1 細胞外ドメインのリガンド結合フラグメントは、配列番号2 9 と少なくとも9 0 %、少なくとも9 5 %、少なくとも9 8 %または少なくとも9 9 %配列同一性を有するアミノ酸を含む。他の実施態様において、可溶性P D - 1 ポリペプチドは、さらにF c ドメインを含む。20

【 0 0 1 8 】

ある実施態様において、免疫療法剤は、C T L A - 4 活性のモジュレーター、C D 2 8 活性のモジュレーター、C D 8 0 活性のモジュレーター、C D 8 6 活性のモジュレーター、4 - 1 B B 活性のモジュレーター、O X 4 0 活性のモジュレーター、K I R 活性のモジュレーター、T i m - 3 活性のモジュレーター、C D 2 7 活性のモジュレーター、C D 4 0 活性のモジュレーター、G I T R 活性のモジュレーター、T I G I T 活性のモジュレーター、C D 2 0 活性のモジュレーター、C D 9 6 活性のモジュレーター、I D O 1 活性のモジュレーター、S T I N G 活性のモジュレーター、G A R P 活性のモジュレーター、A 2 a R 活性のモジュレーター、C E A C A M 1 活性のモジュレーター、C E A 活性のモジュレーター、C D 4 7 活性のモジュレーター、P V R I G 活性のモジュレーター、T D O 活性のモジュレーター、V I S T A 活性のモジュレーター、サイトカイン、ケモカイン、インターフェロン、インターロイキン、リンホカイン、腫瘍壞死因子(T N F)ファミリーのメンバーまたは免疫刺激オリゴヌクレオチドである。30

【 0 0 1 9 】

ある実施態様において、免疫療法剤は免疫チェックポイント阻害剤である。ある実施態様において、免疫チェックポイント阻害剤はC T L A - 4 アンタゴニスト、C D 8 0 アンタゴニスト、C D 8 6 アンタゴニスト、T i m - 3 アンタゴニスト、T I G I T アンタゴニスト、C D 2 0 アンタゴニスト、C D 9 6 アンタゴニスト、I D O 1 アンタゴニスト、S T I N G アンタゴニスト、G A R P アンタゴニスト、C D 4 0 アンタゴニスト、A 2 a R アンタゴニスト、C E A C A M 1 (C D 6 6 a) アンタゴニスト、C E A アンタゴニスト、C D 4 7 アンタゴニスト、P V R I G アンタゴニスト、T D O アンタゴニスト、V I S T A アンタゴニストまたはK I R アンタゴニストである。40

【 0 0 2 0 】

ある実施態様において、免疫チェックポイント阻害剤はC T L A - 4 アンタゴニストで50

ある。ある実施態様において、CTLA-4アンタゴニストは抗CTLA-4抗体またはその抗原結合フラグメントである。ある実施態様において、抗CTLA-4抗体は、イピリムマブ(ヤーボイ)、トレメリムマブ(チシリムマブ；CP-675,206)、AGEN-1884またはATOR-1015である。

【0021】

ある実施態様において、CTLA-4アンタゴニストは可溶性CTLA-4ポリペプチドである。ある実施態様において、可溶性CTLA-4ポリペプチドはアバタセプト(オレンシア)、ベラタセプト(Nuloxix)、RG2077またはRG-1046である。他の実施態様において、CTLA-4アンタゴニストは細胞ベースの治療である。ある実施態様において、CTLA-4アンタゴニストは、抗CTLA4 mAb RNA/GITRL RNAトランスフェクト自己樹状細胞ワクチンまたは抗CTLA-4 mAb RNAトランスフェクト自己樹状細胞ワクチンである。

10

【0022】

ある実施態様において、免疫チェックポイント阻害剤はKIRアンタゴニストである。ある実施態様において、KIRアンタゴニストは抗KIR抗体またはその抗原結合フラグメントである。ある実施態様において、抗KIR抗体は、リリルマブ(1-7F9、BMS-986015、IPH-2101)またはIPH4102である。

【0023】

ある実施態様において、免疫チェックポイント阻害剤はTIGITアンタゴニストである。ある実施態様において、TIGITアンタゴニストは抗TIGIT抗体またはその抗原結合フラグメントである。ある実施態様において、抗TIGIT抗体は、BMS-986207、AB-154、COM902(CGEN-15137)またはOMP-313M32である。

20

【0024】

ある実施態様において、免疫チェックポイント阻害剤はTim-3アンタゴニストである。ある実施態様において、Tim-3アンタゴニストは抗Tim-3抗体またはその抗原結合フラグメントである。ある実施態様において、抗Tim-3抗体はTSR-022またはLY3321367である。

【0025】

ある実施態様において、免疫チェックポイント阻害剤はIDO1アンタゴニストである。他の実施態様において、IDO1アンタゴニストは、インドキシモド(NLG8189；1-メチル-D-TRP)、エパカドスタッフ(INCB-024360、INCB-24360)、KHK2455、PF-06840003、ナボキシモド(RG6078、GDC-0919、NLG919)、BMS-986205(F001287)またはピロリジン-2,5-ジオン誘導体である。

30

【0026】

ある実施態様において、免疫チェックポイント阻害剤はSTINGアンタゴニストである。ある実施態様において、STINGアンタゴニストは、2'-または3'-モノ-フルオロ置換環状-ジ-ヌクレオチド；2',3'-ジ-フルオロ置換混合結合2',5'-3',5'環状-ジ-ヌクレオチド；2'-フルオロ置換、ビス-3',5'環状-ジ-ヌクレオチド；2',2''-ジF-Rp,Rp,ビス-3',5'環状-ジ-ヌクレオチド；またはフッ素化環状-ジ-ヌクレオチドである。

40

【0027】

ある実施態様において、免疫チェックポイント阻害剤はCD20アンタゴニストである。ある実施態様において、CD20アンタゴニストは抗CD20抗体またはその抗原結合フラグメントである。ある実施態様において、抗CD20抗体は、リツキシマブ(リツキサン；IDEC-102；IDEC-C2B8)、ABP-798、オファツムマブまたはオビヌツズマブである。

【0028】

ある実施態様において、免疫チェックポイント阻害剤はCD80アンタゴニストである

50

。ある実施態様において、CD80アンタゴニストは抗CD80抗体またはその抗原結合フラグメントである。ある実施態様において、抗CD80抗体はガリキシマブまたはAV1142742である。

【0029】

ある実施態様において、免疫チェックポイント阻害剤はGARPアンタゴニストである。ある実施態様において、GARPアンタゴニストは抗GARP抗体またはその抗原結合フラグメントである。ある実施態様において、抗GARP抗体はARGX-115である。
。

【0030】

ある実施態様において、免疫チェックポイント阻害剤はCD40アンタゴニストである。ある実施態様において、CD40アンタゴニストは抗CD40抗体またはその抗原結合フラグメントである。ある実施態様において、抗CD40抗体は、BMS3h-56、ルカツムマブ(HCD122およびCHIR-12.12)、CHIR-5.9またはダセツズマブ(huS2C6、PRO-64553、RG-3636、SGN-14、SGN-40)である。他の実施態様において、CD40アンタゴニストは可溶性CD40リガンド(CD40-L)である。ある実施態様において、可溶性CD40リガンドは融合ポリペプチドである。ある実施態様において、可溶性CD40リガンドはCD40-L/Fc2または単量体CD40-Lである。

10

【0031】

ある実施態様において、免疫チェックポイント阻害剤はA2aRアンタゴニストである。ある実施態様において、A2aRアンタゴニストは小分子である。ある実施態様において、A2aRアンタゴニストは、CPI-444、PBF-509、イストラデフィリン(KW-6002)、プレラデナント(SCH420814)、トザデナント(SYN115)、ビパデナント(BIIB014)、HTL-1071、ST1535、SCH412348、SCH442416、SCH58261、ZM241385またはAZD4635である。

20

【0032】

ある実施態様において、免疫チェックポイント阻害剤はCEACAM1アンタゴニストである。ある実施態様において、CEACAM1アンタゴニストは抗CEACAM1抗体またはその抗原結合フラグメントである。ある実施態様において、抗CEACAM1抗体はCM-24(MK-6018)である。

30

【0033】

ある実施態様において、免疫チェックポイント阻害剤はCEAアンタゴニストである。ある実施態様において、CEAアンタゴニストは抗CEA抗体またはその抗原結合フラグメントである。ある実施態様において、抗CEA抗体は、セルグツズマブアムナロイキン(RG7813、RO-6895882)またはRG7802(RO6958688)である。
。

30

【0034】

ある実施態様において、免疫チェックポイント阻害剤はCD47アンタゴニストである。ある実施態様において、CD47アンタゴニストは抗CD47抗体またはその抗原結合フラグメントである。ある実施態様において、抗CD47抗体は、HuF9-G4、CC-90002、TTI-621、ALX148、NI-1701、NI-1801、SRF231またはEfifi-DEMである。

40

【0035】

ある実施態様において、免疫チェックポイント阻害剤はPVRIGHTアンタゴニストである。ある実施態様において、PVRIGHTアンタゴニストは抗PVRIGHT抗体またはその抗原結合フラグメントである。ある実施態様において、抗PVRIGHT抗体はCOM701(CGEN-15029)である。

【0036】

ある実施態様において、免疫チェックポイント阻害剤はTDOアンタゴニストである。

50

ある実施態様において、TDOアンタゴニストは、4-(インドール-3-イル)-ピラゾール誘導体、3-インドール置換誘導体または3-(インドール-3-イル)-ピリジン誘導体である。他の実施態様において、免疫チェックポイント阻害剤はデュアルIDOおよびTDOアンタゴニストである。ある実施態様において、デュアルIDOおよびTDOアンタゴニストは小分子である。

【0037】

ある実施態様において、免疫チェックポイント阻害剤はVISTAアンタゴニストである。ある実施態様において、VISTAアンタゴニストはCA-170またはJNJ-61610588である。

【0038】

ある実施態様において、免疫療法剤は免疫チェックポイント増強因子または刺激因子である。ある実施態様において、免疫チェックポイント増強因子または刺激因子は、CD28アゴニスト、4-1BBアゴニスト、OX40アゴニスト、CD27アゴニスト、CD80アゴニスト、CD86アゴニスト、CD40アゴニスト、ICOSアゴニスト、CD70アゴニストまたはGITRアゴニストである。

【0039】

ある実施態様において、免疫チェックポイント増強因子または刺激因子はOX40アゴニストである。ある実施態様において、OX40アゴニストは抗OX40抗体またはその抗原結合フラグメントである。ある実施態様において、抗OX40抗体は、タボリキシズマブ(MEDI-0562)、ポガリズマブ(MOXR0916、RG7888)、GSK3174998、ATOR-1015、MEDI-6383、MEDI-6469、BMS-986178、PF-04518600またはRG7888(MOXR0916)である。他の実施態様において、OX40アゴニストは細胞ベースの治療である。ある実施態様において、OX40アゴニストは、GINAKIT細胞(iC9-GD2-CD28-OX40発現Tリンパ球)である。

【0040】

ある実施態様において、免疫チェックポイント増強因子または刺激因子はCD40アゴニストである。ある実施態様において、CD40アゴニストは抗CD40抗体またはその抗原結合フラグメントである。ある実施態様において、抗CD40抗体は、ADC-1013(JNJ-64457107)、RG7876(RO-7009789)、HuCD40-M2、APX005M(EPI-0050)またはChillob7/4である。他の実施態様において、CD40アゴニストは可溶性CD40リガンド(CD40-L)である。ある実施態様において、可溶性CD40リガンドは融合ポリペプチドである。ある実施態様において、可溶性CD40リガンドは三量体CD40-L(AVREND(登録商標))である。

【0041】

ある実施態様において、免疫チェックポイント増強因子または刺激因子はGITRアゴニストである。ある実施態様において、GITRアゴニストは抗GITR抗体またはその抗原結合フラグメントである。ある実施態様において、抗GITR抗体は、BMS-986156、TRX518、GWN323、INCAGN01876またはMEDI1873である。ある実施態様において、GITRアゴニストは可溶性GITRリガンド(GITRL)である。ある実施態様において、可溶性GITRリガンドは融合ポリペプチドである。他の実施態様において、GITRアゴニストは細胞ベースの治療である。ある実施態様において、細胞ベースの治療は、抗CTLA4 mAb RNA/GITRL RNAトランスフェクト自己樹状細胞ワクチンまたはGITRL RNAトランスフェクト自己樹状細胞ワクチンである。

【0042】

ある実施態様において、免疫チェックポイント増強因子または刺激因子は4-1BBアゴニストである。ある実施態様において、4-1BBアゴニストは抗4-1BB抗体またはその抗原結合フラグメントである。ある実施態様において、抗4-1BB抗体はウレル

10

20

30

40

50

マブまたは P F - 0 5 0 8 2 5 6 6 である。

【 0 0 4 3 】

ある実施態様において、免疫チェックポイント増強因子または刺激因子は C D 8 0 アゴニストまたは C D 8 6 アゴニストである。ある実施態様において、C D 8 0 アゴニストまたは C D 8 6 アゴニストは可溶性 C D 8 0 または C D 8 6 リガンド(C T L A - 4)である。ある実施態様において、可溶性 C D 8 0 または C D 8 6 リガンドは融合ポリペプチドである。ある実施態様において、C D 8 0 または C D 8 6 リガンドは、 C T L A 4 - I g (C T L A 4 - I g G 4 m 、 R G 2 0 7 7 または R G 1 0 4 6)またはアバタセプト(オレンシア、 B M S - 1 8 8 6 6 7)である。他の実施態様において、C D 8 0 アゴニストまたは C D 8 6 アゴニストは細胞ベースの治療である。ある実施態様において、細胞ベースの治療は M G N 1 6 0 1 (同種腎細胞癌ワクチン)である。10

【 0 0 4 4 】

ある実施態様において、免疫チェックポイント増強因子または刺激因子は C D 2 8 アゴニストである。ある実施態様において、C D 2 8 アゴニストは抗 C D 2 8 抗体またはその抗原結合フラグメントである。ある実施態様において、抗 C D 2 8 抗体は T G N 1 4 1 2 である。

【 0 0 4 5 】

ある実施態様において、C D 2 8 アゴニストは細胞ベースの治療である。ある実施態様において、細胞ベースの治療は、 J C A R 0 1 5 (抗 C D 1 9 - C D 2 8 - ゼータ修飾 C A R C D 3 + T リンパ球) ; C D 2 8 C A R / C D 1 3 7 C A R 発現 T リンパ球 ; 同種 C D 4 + 記憶 T h 1 様 T 細胞 / 微粒子結合抗 C D 3 / 抗 C D 2 8 ; 抗 C D 1 9 / C D 2 8 / C D 3 ゼータ C A R ガンマレトロウイルスベクター形質導入自己 T リンパ球 K T E - C 1 9 ; 抗 C E A I g C D 2 8 T C R 形質導入自己 T リンパ球 ; 抗 E G F R v I I I C A R 形質導入同種 T リンパ球 ; 自己 C D 1 2 3 C A R - C D 2 8 - C D 3 ゼータ - E G F R t 発現 T リンパ球 ; 自己 C D 1 7 1 特異的 C A R - C D 2 8 ゼータ - 4 - 1 - B B - E G F R t 発現 T リンパ球 ; 自己 C D 1 9 C A R - C D 2 8 - C D 3 ゼータ - E G F R t 発現 T c m 富化 T 細胞 ; 自己 P D - 1 標的化キメラスイッチ受容体修飾 T リンパ球(C D 2 8 とキメラ) ; C D 1 9 C A R - C D 2 8 - C D 3 ゼータ - E G F R t 発現 T c m 富化 T リンパ球 ; C D 1 9 C A R - C D 2 8 - C D 3 ゼータ - E G F R t 発現 T n / m e m 富化 T リンパ球 ; C D 1 9 C A R - C D 2 8 ゼータ - 4 - 1 B B 発現同種 T リンパ球 ; C D 1 9 C A R - C D 3 ゼータ - 4 - 1 B B - C D 2 8 発現自己 T リンパ球 ; C D 2 8 C A R / C D 1 3 7 C A R 発現 T リンパ球 ; C D 3 / C D 2 8 共刺激ワクチン刺激自己 T リンパ球 ; または i C 9 - G D 2 - C D 2 8 - O X 4 0 発現 T リンパ球である。20

【 0 0 4 6 】

ある実施態様において、免疫チェックポイント増強因子または刺激因子は C D 2 7 アゴニストである。ある実施態様において、C D 2 7 アゴニストは抗 C D 2 7 抗体またはその抗原結合フラグメントである。ある実施態様において、抗 C D 2 7 抗体はバルリルマブ(C D X - 1 1 2 7)である。30

【 0 0 4 7 】

ある実施態様において、免疫チェックポイント増強因子または刺激因子は C D 7 0 アゴニストである。ある実施態様において、C D 7 0 アゴニストは抗 C D 7 0 抗体またはその抗原結合フラグメントである。ある実施態様において、抗 C D 7 0 抗体は A R G X - 1 1 0 である。40

【 0 0 4 8 】

ある実施態様において、免疫チェックポイント増強因子または刺激因子は I C O S アゴニストである。ある実施態様において、I C O S アゴニストは抗 I C O S 抗体またはその抗原結合フラグメントである。ある実施態様において、抗 I C O S 抗体は、 B M S 9 8 6 2 2 6 、 M E D I - 5 7 0 、 G S K 3 3 5 9 6 0 9 または J T X - 2 0 1 1 である。他の実施態様において、I C O S アゴニストは可溶性 I C O S リガンドである。ある実施態様において、可溶性 I C O S リガンドは融合ポリペプチドである。ある実施態様において、50

可溶性 I C O S リガンドは A M G 750 である。

【 0 0 4 9 】

ある実施態様において、免疫療法剤は抗 C D 73 抗体またはその抗原結合フラグメントである。ある実施態様において、抗 C D 73 抗体は M E D I 9447 である。

【 0 0 5 0 】

ある実施態様において、免疫療法剤は T L R 9 アゴニストである。ある実施態様において、T L R 9 アゴニストはアガトリモドナトリウムである。

【 0 0 5 1 】

ある実施態様において、免疫療法剤はサイトカインである。ある実施態様において、サイトカインは、ケモカイン、インターフェロン、インターロイキン、リンホカインまたは腫瘍壞死因子ファミリーのメンバーである。ある実施態様において、サイトカインは、I L - 2、I L - 15 またはインターフェロン - ガンマである。10

【 0 0 5 2 】

ある実施態様において、免疫療法剤は T G F - アンタゴニストである。ある実施態様において、T G F - アンタゴニストは、フレソリムマブ(G C - 1008)；N I S 793；I M C - T R 1(L Y 3022859)；I S T H 0036；トラベデルセン(A P 12009)；組み換えトランスフォーミング増殖因子 - ベータ - 2；自己 H P V - 16 / 18 E 6 / E 7 特異的 T G F - ベータ抵抗性 T リンパ球；または T G F - ベータ抵抗性 L M P 特異的細胞毒性 T リンパ球である。

【 0 0 5 3 】

ある実施態様において、免疫療法剤は i N O S アンタゴニストである。ある実施態様において、i N O S アンタゴニストは、N - アセチル - システイン(N A C)、アミノグアニン、L - ニトロアルギニンメチルエステルまたはS,S - 1,4 - フェニレン - ビス(1,2 - エタンジイル)ビス - イソチオ尿素)である。20

【 0 0 5 4 】

ある実施態様において、免疫療法剤は S H P - 1 アンタゴニストである。

【 0 0 5 5 】

ある実施態様において、免疫療法剤は C S F 1 R(コロニー刺激因子1受容体)アンタゴニストである。ある実施態様において、C S F 1 R アンタゴニストは抗 C S F 1 R 抗体またはその抗原結合フラグメントである。ある実施態様において、抗 C S F 1 R 抗体はエマクツヅマブである。30

【 0 0 5 6 】

ある実施態様において、免疫療法剤は T N F ファミリーメンバーのアゴニストである。ある実施態様において、T N F ファミリーメンバーのアゴニストは、A T O R 1016、A B B V - 621 またはアダリムマブである。

【 0 0 5 7 】

ある実施態様において、免疫療法剤はアルデスロイキン、トリズマブまたはM E D I 5083 である。

【 0 0 5 8 】

ある実施態様において、免疫療法剤は C D 160(N K 1)アゴニストである。ある実施態様において、C D 160(N K 1)アゴニストは抗 C D 160 抗体またはその抗原結合フラグメントである。ある実施態様において、抗 C D 160 抗体は B Y 55 である。40

【 0 0 5 9 】

ある実施態様において、L A G - 3 阻害剤、P D - 1 経路阻害剤および免疫療法剤は静脈内投与用に製剤される。ある実施態様において、L A G - 3 阻害剤、P D - 1 経路阻害剤および免疫療法剤は共に製剤される。他の実施態様において、L A G - 3 阻害剤、P D - 1 経路阻害剤および免疫療法剤は別々に製剤される。

【 0 0 6 0 】

ある実施態様において、悪性腫瘍は、肝臓癌、骨癌、肺臓癌、皮膚癌、口腔癌、頭頸部癌、乳癌、小細胞および非小細胞肺癌を含む肺癌、皮膚または眼内悪性黒色腫、腎臓癌、50

子宮癌、卵巣癌、結腸直腸癌、結腸癌、直腸癌、肛門癌、胃癌、精巣癌、子宮癌、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣癌、外陰癌、非ホジキンリンパ腫、食道癌、小腸癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟組織肉腫、尿道癌、陰茎癌、小児癌、リンパ球性リンパ腫、膀胱癌、腎臓または輸尿管癌、腎孟癌、中枢神経系(CNS)新生物、原発性CNSリンパ腫、腫瘍血管形成、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮細胞癌、アスベストにより誘発されるものを含む環境誘発癌、例えば、多発性骨髄腫、B細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫／原発性縦隔B細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、急性骨髄リンパ腫、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ系白血病、濾胞性リンパ腫、汎発性大B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、免疫芽球性大細胞リンパ腫、前駆体Bリンパ芽球性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、急性リンパ芽球性白血病、菌状息肉症、未分化大細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫および前駆体Tリンパ芽球性リンパ腫を含む血液系腫瘍およびこれらの何らかの組み合わせからなる群から選択される。

10

【0061】

ある実施態様において、悪性腫瘍は、非小細胞肺癌(NSCLC)、ウイルス関連癌関連腫瘍または胃腺癌である。ある実施態様において、悪性腫瘍は、黒色腫、胃癌、胃食道接合部癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、頭頸部扁平上皮細胞癌または腎細胞癌である。ある実施態様において、腫瘍は肺癌、黒色腫、頭頸部扁平上皮細胞癌、腎臓癌、胃癌または肝細胞癌である。

20

【0062】

ある実施態様において、抗LAG-3抗体またはその抗原結合フラグメントおよび免疫療法剤は第一選択処置として投与される。他の実施態様において、LAG-3阻害剤、PD-1経路阻害剤および免疫療法剤は第二選択処置として投与される。ある実施態様において、悪性腫瘍は第一選択処置に難治性である。

【0063】

ある実施態様において、上記悪性腫瘍を有する対象を処置する方法は、さらに少なくとも一つの付加的治療剤の投与を含む。ある実施態様において、少なくとも一つの付加的治療剤は化学療法剤である。

30

【0064】

本発明の他の特性および利益は、限定的と解釈してはならない次の詳細な記載および実施例から明らかである。

30

【発明を実施するための形態】

【0065】

発明の詳細な記載

I. 用語

ここで使用する「患者」は、癌(例えば、黒色腫)を有するあらゆる患者を含む。用語「対象」および「患者」は、ここでは相互交換可能に使用する。

40

【0066】

ここで使用する用語「投与する」は、当業者に知られる種々の方法および送達系の何れかを使用する、対象への治療剤(例えば、抗PD-1抗体、抗LAG-3抗体および付加的免疫療法剤の組み合わせ)を含む組成物の物理的導入をいう。投与経路は、例えば注射または点滴による、静脈内、筋肉内、皮下、腹腔内、脊髄または他の非経腸投与経路を含む。ここで使用する用語「非経腸投与」は、通常注射による、経腸および局所投与以外の投与方式を意味し、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、リンパ内、病巣内、囊内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、囊下、クモ膜下、脊髄内、硬膜外および胸骨内注射および点滴、ならびにインビボエレクトロポレーションを含むが、これらに限定されない。他の非経腸ではない経路は、局所、上皮または粘膜投与経路、例えば、鼻腔内、膣、直腸、舌下または局所を含む。投与はまた、例えば、1回、複数回および/または1回以上の長期にわたっても実施し得る。

【0067】

ここで使用する「有効処置」は、有益効果、例えば、疾患または障害の少なくとも一つ

50

の症状の改善を生じる処置をいう。有益効果は、ベースラインを超える改善、すなわち、本方法による治療開始前に行った測定または観察を超える改善の形をとり得る。有益効果はまた、固体腫瘍のマーカーの有害な進行の停止、減速、遅延または安定化の形もとり得る。有効処置は、固体腫瘍の少なくとも一つの症状の軽減をいい得る。このような有効処置は、例えば、患者の疼痛軽減、病変のサイズおよび／または数の低減をし得て、腫瘍転移を減少または阻止し得ておよび／または腫瘍増殖を減速させ得る。

【0068】

用語「有効量」は、所望の生物学的、治療的および／または予防的結果を提供する、薬剤の量をいう。結果は、疾患の徴候、症状もしくは原因の低減、改善、緩和、減少、遅延および／または軽減または生物システムの何らかの他の望ましい改変であり得る。固体腫瘍に関して、有効量は、腫瘍を縮ませるおよび／または腫瘍成長速度を減少させる(例えば腫瘍成長抑制)または他の望まれない細胞増殖を阻止または遅延させるのに十分な量を含む。ある実施態様において、有効量は、腫瘍進展遅延に十分な量である。ある実施態様において、有効量は、腫瘍再発阻止または遅延に十分な量である、有効量を、1回以上で投与し得る。有効量の薬物または組成物は、(i)癌細胞数を減らす；(ii)腫瘍サイズを減らす；(iii)末梢臓器への癌細胞浸潤をある程度阻止、遅延、減速し、停止させ得る；(iv)腫瘍転移を阻止する(すなわち、ある程度減速し、停止させ得る)；(v)腫瘍成長を阻止する；(vi)腫瘍発生および／または再発を予防または遅延させる；および／または(vii)癌に関連する症状の1以上をある程度緩和することができる。一例において、「有効量」は、癌の顕著な減少または進行型固体腫瘍などの癌の進行遅延に影響することが臨床的に証明されている、組み合わされた抗LAG-3抗体の量および抗PD-1抗体の量である。ここで使用する用語「一定用量」、「一律用量」および「一律・一定用量」は相互交換可能に使用し、患者の体重または体表面積(BSA)に関わらず、患者に投与される用量をいう。一定または一律用量は、それ故に、mg/kg用量ではなく、薬剤(例えば、抗LAG-3抗体および／または抗PD-1抗体)の絶対用量として提供される。

【0069】

ここで使用する用語「免疫療法」は、免疫応答を誘発、増強、抑制または他に修飾する方法による、疾患有するもしくは発症するリスクにあるまたは再発を有する対象の処置をいう。対象の「処置」または「治療」は、症状、合併症もしくは状態の発症、進行、進展、重症化もしくは再発または疾患と関連する生化学的兆候の回復、軽減、改善、阻止、減速または予防を目的とする、対象に行われる、あらゆるタイプの介入もしくは手順または活性剤(例えば、抗PD-1抗体、抗LAG-3抗体および付加的免疫療法剤の組み合わせを含む組成物)の投与をいう。

【0070】

ここで使用する用語「細胞ベースの治療」、「細胞療法」、「細胞治療」または「サイトセラピー」は、疾患有障害(例えば、悪性腫瘍)を処置する目的での患者への細胞物質の移植または送達をいう。細胞物質は細胞断片またはインタクト、生存細胞(例えば、Tリンパ球、樹状細胞または幹細胞)であり得る。

【0071】

本発明の組成物に関する用語「一定用量」の使用は、単一組成物中の2以上の異なる抗体が、組成物に互いに特定の(固定)比率で存在することを意味する。ある実施態様において、一定用量は、抗体の重量(例えば、mg)に基づく。ある実施態様において、一定用量は抗体の濃度(例えば、mg/ml)に基づく。ある実施態様において、比率は少なくとも約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

10

20

30

40

50

または約 2 : 1 第一抗体mg対第二抗体mgである。例えば、第一抗体対第二抗体の 3 : 1 比は、バイアルが約 2 4 0 mg の第一抗体と 8 0 mg の第二抗体または約 3 mg / ml の第一抗体と 1 mg / ml の第二抗体を含み得ることを意味し得る。

【 0 0 7 2 】

本発明の組成物に関する用語「一律用量」の使用は、患者の体重または体表面積(B S A)と無関係に、患者に投与される用量を意味する。一律用量は、それ故に、mg / kg 用量ではなく、薬剤(例えば、抗 L A G - 3 抗体および/または抗 P D - 1 抗体)の絶対用量として提供される。例えば、6 0 kg の人と 1 0 0 kg の人が、同用量の組成物を受ける(例えば、2 4 0 mg の抗 P D - 1 抗体と 8 0 mg の抗 L A G - 3 抗体の両者を含む、单一固定用量製剤バイアルでの 2 4 0 mg の抗 P D - 1 抗体および 8 0 mg の抗 L A G - 3 抗体(または 1 2 0 mg の抗 P D - 1 抗体および 4 0 mg の抗 L A G - 3 抗体を含む 2 つの固定用量製剤バイアルなど))。

10

【 0 0 7 3 】

ここでいう用語「体重基準用量」は、患者に投与される用量が、患者体重に基づき計算されることを意味する。例えば、体重 6 0 kg の患者が 3 mg / kg の抗 L A G - 3 抗体と 3 mg / kg の抗 P D - 1 抗体の組み合わせを必要とするとき、抗 L A G 3 抗体および抗 P D - 1 抗体の 1 : 1 比固定投与製剤から、直ちに適切な量の抗 L A G - 3 抗体(すなわち、1 8 0 mg)と抗 P D - 1 抗体(すなわち、1 8 0 mg)を引き出すことができる。

【 0 0 7 4 】

「抗体」(A b)は、抗原に特異的に結合し、ジスルフィド結合により相互接続された少なくとも 2 つの重(H)鎖と 2 つの軽(L)鎖を含む糖タンパク質免疫グロブリンまたはその抗原結合部分を含むが、これらに限定されない。各重鎖は、重鎖可変領域(ここでは V_H と略す)および重鎖定常領域(ここでは C H と略す)からなる。ある抗体、例えば、天然に存在する I g G 抗体において、重鎖定常領域はヒンジおよび 3 ドメイン、C H 1、C H 2 および C H 3 からなる。ある抗体、例えば、天然に存在する I g G 抗体において、各軽鎖は軽鎖可変領域(ここでは V_L と略す)および軽鎖定常領域からなる。軽鎖定常領域は 1 ドメイン(ここでは C L と略す)からなる。V_H および V_L 領域は、フレームワーク領域(F R)と称されるより保存された領域が介在する、相補性決定領域(C D R)と称される超可変性の領域にさらに細分され得る。各 V_H および V_L は、アミノ末端からカルボキシ末端に向かって次の順番で配置される、3 つの C D R および 4 つの F R からなる：F R 1、C D R 1、F R 2、C D R 2、F R 3、C D R 3、F R 4。重鎖および軽鎖の可変領域は、抗原と相互作用する結合ドメインを含む。抗体の定常領域は、免疫系の種々の細胞(例えば、エフェクター細胞)および古典的補体系の第一成分(C 1 q)を含む、宿主組織または因子への免疫グロブリンの結合に介在し得る。重鎖は、C 末端リシンを有しても有しなくてもよい。ここで特に断らない限り、可変領域のアミノ酸は K a b a t 付番方式を使用して番号付けし、定常領域のアミノ酸は E U システムを使用して番号付けする。

20

30

【 0 0 7 5 】

免疫グロブリンは、I g A、分泌型 I g A、I g D、I g E、I g G および I g M を含む、既知アイソタイプの何れかに由来し得る。I g G アイソタイプは、ある種ではサブクラスに分かれる：ヒトでは I g G 1、I g G 2、I g G 3 および I g G 4 ならびにマウスでは I g G 1、I g G 2 a、I g G 2 b および I g G 3。「アイソタイプ」は、重鎖定常領域遺伝子によりコードされる抗体クラスまたはサブクラス(例えば、I g M または I g G 1)をいう。用語「抗体」は、例として、モノクローナルおよびポリクローナル抗体；キメラおよびヒト化抗体；ヒトまたは非ヒト抗体；完全合成抗体；および一本鎖抗体を含む。非ヒト抗体は、ヒトにおけるその免疫原性を低減するために、組み換え方法によりヒト化され得る。明示せず、かつ文脈から他のことが示されない限り、用語「抗体」は、单一特異性、二特異性または多特異性抗体および一本鎖抗体を含む。ある実施態様において、抗体は二特異性抗体である。他の実施態様において、抗体は单一特異性抗体である。

40

【 0 0 7 6 】

ここで使用する「I g G 抗体」は天然に存在する I g G 抗体の構造を有し、すなわち、

50

同じサブクラスの天然に存在する I g G 抗体と同数の重鎖および軽鎖およびジスルフィド結合を有する。例えば、抗 I C O S I g G 1、I g G 2、I g G 3 または I g G 4 抗体は、2 個の重鎖(H C)および 2 個の軽鎖(L C)からなり、ここで、該 2 個の重鎖および軽鎖が、それぞれ天然に存在する I g G 1、I g G 2、I g G 3 および I g G 4 抗体にあるのと同じ数および位置のジスルフィド架橋により連結される(抗体がジスルフィド結合が修飾されるような変異がされていない限り)。

【0077】

「単離抗体」は、異なる抗原特異性を有する他の抗体が実質的でない抗体をいい(例えば、P D - 1 に特異的に結合する単離抗体は、P D - 1 以外の抗原に特異的に結合する抗体が実質的でない)、しかしながら、P D - 1 に特異的に結合する単離抗体は、異なる種からの P D - 1 分子などの他の抗原と交差反応性を有し得る。さらに、単離抗体は、他の細胞物質および/または化学物質が実質的になくてよい。

10

【0078】

抗体は、改変されている抗体であり得る(例えば、変異、欠失、置換、非抗体部分へのコンジュゲーションによる)。例えば、抗体は、該抗体の性質(例えば、機能的性質)を変化させる、1 以上のバリエントアミノ酸(天然に存在する抗体と比較して)を含み得る。例えば、例えば、患者における半減期、エフェクター機能および/または抗体に対する免疫応答などに影響する、多数のこののような変化が同分野で知られる。用語抗体はまた、少なくとも 1 つの抗体由来抗原結合部位を含む、人工ポリペプチド構築物も含む。

20

【0079】

用語「モノクローナル抗体」('m A b')は、单一分子組成の天然に存在しない抗体分子の調製物をいい、すなわち、一次配列が本質的に同一であり、特定のエピトープに单一の結合特異性および親和性を示す、抗体分子をいう。M A b は、ハイブリドーマ、組み換え、トランスジェニックまたは当業者に知られる他の技法により產生され得る。

【0080】

「ヒト」抗体(H u M A b)は、フレームワークおよび C D R 領域両者がヒト生殖系列免疫グロブリン配列由来である可変領域を有する抗体をいう。さらに、抗体が定常領域を含むならば、定常領域もヒト生殖系列免疫グロブリン配列由来である。本発明のヒト抗体は、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列によりコードされないアミノ酸残基を含み得る(例えば、インビトロで無作為または部位特異的変異誘発によりまたはインビボで体細胞変異により導入された変異)。しかしながら、ここで使用する用語「ヒト抗体」は、マウスなどの他の哺乳動物種の生殖系列由来の C D R 配列がヒトフレームワーク配列に移植されている抗体を含むことは意図しない。用語「ヒト」抗体および「完全ヒト」抗体は、同義的に使用される。

30

【0081】

「ヒト化抗体」は、非ヒト抗体の C D R ドメイン外のアミノ酸の一部、大部分または全てが、ヒト免疫グロブリンに由来する対応するアミノ酸で置換されている抗体をいう。ヒト化形態の抗体のある実施態様において、C D R ドメイン外のアミノ酸の一部、大部分または全てはヒト免疫グロブリンからのアミノ酸で置換されており、一方 C D R ドメイン内のアミノ酸の一部、大部分または全ては不变である。アミノ酸の小さな付加、欠失、挿入、置換または修飾は、抗体が特定の抗原に結合する能力を抑止しない限り、許容される。「ヒト化」抗体は、元の抗体に類する抗原特異性を保持する。

40

【0082】

「キメラ抗体」は、可変領域がマウス抗体由来であり、定常領域がヒト抗体由来である抗体のような、可変領域がある種由来であり、定常領域が他の種由来である、抗体をいう。

【0083】

「抗抗原」抗体は、該抗原に特異的に結合する抗体をいう。例えば、抗 P D - 1 抗体は P D - 1 に特異的に結合し、抗 C T L A - 4 抗体は C T L A - 4 に特異的に結合する。

【0084】

50

抗体の「抗原結合部分」(「抗原結合フラグメント」とも称する)は、抗体全体による抗体に特異的に結合する能力を保持する抗体の1以上のフラグメントをいう。抗体の抗原結合機能は、フラグメントまたは完全長抗体の一部により実施され得ることが示されている。抗体、例えば、ここに記載する抗IgCOS抗体の「抗原結合部分」または「抗原結合フラグメント」なる用語の範囲内に含まれる結合フラグメントの例は：

- (1) VL、VH、LCおよびCH1ドメインからなるFabフラグメント(パパイン切断によるフラグメント)または類似単価フラグメント；
- (2)ヒンジ領域でジスルフィド架橋により連結された2つのFabフラグメントを含むFab'2フラグメント(ペプシン切断によるフラグメント)または類似二価フラグメント；
- (3)VHおよびCH1ドメインからなるFdフラグメント；
- (4)抗体の单一アームのVLおよびVHドメインからなるFvフラグメント、
- (5)VHドメインからなる、單一ドメイン抗体(dAb)フラグメント(Ward et al., (1989) Nature 341:544-46)；
- (6)ヒンジにより連結された2つのVHドメインからなる、二單一ドメイン抗体(デュアル親和性リターゲティング抗体(DART))；
- (7)デュアル可変ドメイン免疫グロブリン；
- (8)単離相補性決定領域(CDR)；および

(9)所望により合成リンカーにより接続され得る、2以上の単離CDRの組み合わせ。さらに、Fvフラグメントの2ドメイン、VLおよびVHは別々の遺伝子によりコードされるが、組み換え方法を使用して、VLおよびVH領域が単価分子を形成するよう対形成する单一タンパク質鎖として製造されることを可能とする合成リンカーにより、接続され得る(一本鎖Fv(scFv)として知られる；例えば、Bird et al. (1988) Science 242: 423-426; およびHuston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883参照)。このような一本鎖抗体は、抗体の「抗原結合部分」または「抗原結合フラグメント」なる用語に包含されることも意図される。これらの抗体フラグメントは当業者に知られる慣用技法を使用して得られ、フラグメントは、インタクト抗体と同じ方式で、有用性についてスクリーニングされる。抗原結合部分は、組み換えDNA技法またはインタクト免疫グロブリンの酵素もしくは化学切断により製造し得る。

【0085】

用語「LAG-3」、「LAG3」または「リンパ球活性化遺伝子-3」は、リンパ球活性化遺伝子-3をいう。ここで使用する用語LAG-3は、ヒトLAG-3(hLAG-3)、hLAG-3のバリアント、アイソフォームおよび種ホモログおよびhLAG-3と少なくとも一つの共通エピトープを有するアナログを含む。ここで使用する用語LAG-3は、バリアント、アイソフォーム、ホモログ、オルソログおよびパラログを含む。例えば、ヒトLAG-3タンパク質に特異的な抗体は、ある場合、ヒト以外の種からのLAG-3タンパク質と交差反応し得る。他の実施態様において、ヒトLAG-3タンパク質に特異的な抗体は、ヒトLAG-3タンパク質と完全に特異的であってよく、種もしくは他のタイプの交差反応性を示さなくてよくまたは全ての他の種ではなく、ある他の種からのLAG-3と交差反応し得る(例えば、サルLAG-3と交差反応するが、マウスLAG-3とはしない)。用語「ヒトLAG-3」は、GenBank Accession No. NP_002277(配列番号13)を有するヒトLAG-3の完全アミノ酸配列などのヒト配列LAG-3をいう。用語「マウスLAG-3」は、Genbank Accession No. NP_032505を有するマウスLAG-3の完全アミノ酸配列などのマウス配列LAG-3をいう。LAG-3は、例えば、CD223としても当分野で知られる。ヒトLAG-3配列は、Genbank Accession No. NP_002277のヒトLAG-3と、例えば、保存変異または非保存領域における変異を有することにより異なってよく、LAG-3は、Genbank Accession No. NP_002277のヒトLAG-3(配列番号44)と実質的に同じ生物学的機能を有する。例えば、ヒトLAG-3の生物学的機能は、LAG-3の細胞外ドメインに本発明の抗体により特異的に結合されることであるかまたはヒトLAG-3の生物学的機能はMHCケ

10

20

30

40

50

ラスII分子への結合である。

【0086】

特定のヒトLAG-3配列は一般にGenbank Accession No. NP_002277のヒトLAG-3とアミノ酸配列が少なくとも90%同一であり、他の種(例えば、マウス)のLAG-3アミノ酸配列と比較したとき、アミノ酸配列をヒトのものと特定させるアミノ酸残基を含む。ある場合、ヒトLAG-3は、Genbank Accession No. NP_002277のLAG-3とアミノ酸配列が少なくとも95%または少なくとも96%、97%、98%または99%同一であり得る。ある実施態様において、ヒトLAG-3配列は、Genbank Accession No. NP_002277のLAG-3配列と10を超えないアミノ酸差異を示す。ある実施態様において、ヒトLAG-3は、Genbank Accession No. NP_002277のLAG-3配列と5を超えないまたは4、3、2または1を超えないアミノ酸差異を示し得る。パーセント同一性は、ここに記載するとおり決定し得る。

10

【0087】

ここで使用する用語「プログラム死1」、「プログラム細胞死1」、「タンパク質PD-1」、「PD-1」、「PD1」、「PDCD1」、「hPD-1」および「hPDI」は相互交換可能に使用し、ヒトPD-1のバリエント、アイソフォーム、種ホモログおよびPD-1と少なくとも一つの共通エピトープを有するアナログを含む。完全PD-1配列は、GenBank Accession Nos. U64863(配列番号29)およびAAC51773.1(配列番号45)下に見ることができる。

20

【0088】

タンパク質プログラム死1(PD-1)は、CD28、CTLA-4、ICOSおよびBTLAも含む受容体のCD28ファミリーの阻害性メンバーである。PD-1は活性化B細胞、T細胞および骨髄細胞で発現される(Agata et al., *supra*; Okazaki et al. (2002) *Curr. Opin. Immunol.* 14: 391779-82; Bennett et al. (2003) *J Immunol* 170:711-8)。本ファミリーの初期メンバー、CD28およびICOSは、モノクローナル抗体添加後のT細胞増殖増強の機能的効果により発見された(Hutloff et al. *Nature* (1999); 397:263-266; Hansen et al. *Immunogenetics* (1980); 10:247-260)。PD-1は、アポトーシス細胞における示差的発現のスクリーニングを介して発見された(Ishida et al. *EMBO J* (1992); 11:3887-95)。本ファミリーの他のメンバー、CTLA-4およびBTLAは、それぞれ細胞毒性Tリンパ球およびTH1細胞における示差的発現のスクリーニングを介して発見された。CD28、ICOSおよびCTLA-4は、全て、ホモ二量体化を可能とする不対システイン残基を有する。対照的に、PD-1は、他のCD28ファミリーメンバーに特徴的な不対システイン残基を欠き、単量体として存在することが示唆される。

30

【0089】

PD-1遺伝子は、Ig遺伝子スーパーファミリーの一部である55kDa I型膜貫通タンパク質である(Agata et al. (1996) *Int Immunol* 8:765-72)。PD-1は、膜近位免疫受容体チロシン阻害性モチーフ(ITIM)および膜遠位チロシンベースのスイッチモチーフ(ITSM)を含む(Thomas, M. L. (1995) *J Exp Med* 181:1953-6; Vivier, E and Daron, M (1997) *Immunol Today* 18:286-91)。PD-1は、CTLA-4と構造は類似するが、B7-1およびB7-2結合に重大なMYPPPYモチーフを欠く。PD-1に対する2つのリガンド、PD-L1およびPD-L2が同定されており、これらはPD-1への結合によりT細胞活性化を下方制御することが示されている(Freeman et al. (2000) *J Exp Med* 192:1027-34; Latchman et al. (2001) *Nat Immunol* 2:261-8; Carter et al. (2002) *Eur J Immunol* 32:634-43)。PD-L1およびPD-L2の両者はPD-1に結合するが、他のCD28ファミリーメンバーに結合しないB7ホモログである。PD-L1は、多様なヒト癌で豊富である(Dong et al. (2002) *Nat. Med.* 8:787-9)。PD-1とPD-L1の相互作用は、腫瘍浸潤リンパ球減少、T細胞受容体介在増殖の減少および癌細胞による免疫回避をもたらす(Dong et al. (2003) *J. Mol. Med.* 81:281-7; Blank et al. (2005) *Cancer Immunol. Immunother.* 54:307-314; Konishi et al. (2004) *Clin. Cancer Res.* 10:5094-100)。免疫抑制はPD-1とPD-L1の局所相互作用の阻害に

40

50

より逆転でき、PD-1とPD-L2の相互作用を同様に遮断したとき、効果は相加的である(Iwai et al. (2002) Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 99:12293-7; Brown et al. (2003) J. Immunol. 170:1257-66)。

【0090】

PD-1がCD28ファミリーの阻害性メンバーであることと一致して、PD-1欠損動物は、自己免疫性心筋症ならびに関節炎および腎炎を伴うループス様症候群を含む、種々の自己免疫性表現型を発症する(Nishimura et al. (1999) Immunity 11:141-51; Nishimura et al. (2001) Science 291:319-22)。さらに、PD-1は、自己免疫性脳脊髄炎、全身性エリテマトーデス、移植片対宿主病(GVHD)、I型糖尿病および関節リウマチに役割を有することも発見されている(Salama et al. (2003) J Exp Med 198:71-78; Prokunina and Alarcon-Riquelme (2004) Hum Mol Genet 13:R143; Nielsen et al. (2004) Lupus 13:510)。マウスB細胞腫瘍株において、PD-1のITSMは、BCR介在Ca²⁺流および下流エフェクター分子のチロシンリン酸化の遮断に必須であることが示された(Okazaki et al. (2001) PNAS 98:13866-71)。

【0091】

「プログラム死リガンド-1(PD-L1)」は、PD-1に対する2つの細胞表面糖タンパク質リガンドの一つであり(他方はPD-L2)、これはPD-1への結合によりT細胞活性化およびサイトカイン分泌を下方制御する。ここで使用する用語「PD-L1」は、ヒトPD-L1(hPD-L1)、hPD-L1のバリアント、アイソフォームおよび種ホモログならびにhPD-L1と少なくとも一つの共通エピトープを有する5つのアナログを含む。完全hPD-L1配列は、GenBank Accession No. Q9NZQ7下に見られ得る。

【0092】

ここで使用する用語「プログラム死リガンド-2」および「PD-L2」は、ヒトPD-L2(hPD-L2)、hPD-L2のバリアント、アイソフォームおよび種ホモログならびにhPD-L2と少なくとも一つの共通エピトープを有するアナログを含む。完全hPD-L2配列は、GenBank Accession No. Q9BQ51下に見られ得る。

【0093】

「癌」は、体内の異常細胞の制御されない増殖により特徴づけられる多様な疾患の一群をいう。制御されない細胞分裂および増殖は、近隣組織に侵入し、リンパ系または血流を介して体の遠位部位に転移もし得る、悪性腫瘍の形成をもたらす。「癌」または「癌組織」は腫瘍を含み得る。

【0094】

ここで使用する用語「腫瘍」は、前癌病変を含む、良性(非癌性)または悪性(癌性)の、過度の細胞成長または増殖に起因する組織の何らかの塊をいう。

【0095】

用語「および/または」は、ここで使用されるとき、2つの各々の特定される性質または成分の、他方を伴うまたは伴わない具体的開示と解釈される。それ故に、ここで、「Aおよび/またはB」などの用語において使用されるような用語「および/または」は、「AおよびB」、「AまたはB」、「A」(単独)および「B」(単独)を含む。同様に、「A、Bおよび/またはC」などの用語において使用される用語「および/または」は、次の態様の各々を包含することが意図される：A、BおよびC；A、BまたはC；AまたはC；AまたはB；BまたはC；AおよびC；AおよびB；BおよびC；A(単独)；B(単独)；およびC(単独)。

【0096】

態様が、「含む」なる用語を使用してここで記載されているとき、用語「からなる」および/または「本質的にからなる」で記載される以外同等の態様も提供されることは理解される。

【0097】

用語「約」または「本質的にからなる」は、当業者により決定される、特定の値または組成について許容される誤差範囲内の値または組成物をいい、これは、一部、値または組

10

20

30

40

50

成がどのように測定または決定されたか、すなわち、測定系の限界による。例えば、「約」または「本質的にからなる」は、当分野での慣例にしたがった1または1を超える標準偏差以内を意味し得る。あるいは、「約」または「本質的にからなる」は、最大10%または20%の範囲(すなわち、±10%または±20%)を意味し得る。例えば、約3mgは、2.7mg～3.3mg(10%について)または2.4mg～3.6mg(20%について)の任意の数値を含み得る。さらに、特に生物学的系または過程に関して、本用語は、最大一桁または値の最大5倍を意味し得る。明細書および特許請求の範囲において特定の値または組成が提供されるとき、特に断らない限り、「約」または「本質的にからなる」の意味を、その特定の値または組成の許容される誤差範囲内と想定すべきである。

【0098】

10

ここで使用するあらゆる濃度範囲、パーセンテージ範囲、比率範囲または整数範囲は、特に断らない限り、引用範囲内のあらゆる整数の値、および、適切であるならば、その分数(例えば整数の1/10および1/100)を含むと理解される。

【0099】

特に断らない限り、ここで使用する全ての技術的および科学的用語は、本開示が属する当業者に共通して理解されるのと同じ意味を有する。例えば、Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 5th ed., 2013, Academic Press; およびthe Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, 2006, Oxford University Pressは、本明細書で使用される用語の多くの一般的辞書を当業者に提供する。

20

【0100】

単位、接頭辞および記号は、国際単位系(SI)が認めた形で記す。数値範囲は、該範囲を規定する数値を含む。ここで提供する表題は、明細書を全体として参照することによりもたらされ得る開示の種々の態様を限定しない。従って、すぐ下に定義する用語は、本明細書を全体として参照して、より完全に定義される。

【0101】

本発明の種々の態様を、次のサブセクションでさらに詳述する。

【0102】

IIa. 抗LAG-3抗体

本発明で使用するのに適する抗ヒトLAG-3抗体(またはそれ由来のVH/VLドメイン)は、当分野で周知の方法を使用して產生され得る。あるいは、当分野で認められている抗LAG-3抗体が使用され得る。例えば、教示を引用により本明細書に包含させるUS2011/0150892A1に記載され、モノクローナル抗体25F7(「25F7」と「LAG3.1」としても知られる)と称される抗ヒトLAG-3抗体が使用され得る。使用できる、他の当分野で認められている抗LAG-3抗体は、US2011/007023に記載するIMP731(H5L7BW)、WO2016028672に記載するMK-4280(28G-10)、Journal for ImmunoTherapy of Cancer, (2016) Vol. 4, Supp. Supplement 1 Abstract Number: P195に記載のREGN3767、WO2017/019894に記載のBAP050、IMP-701(LAG-525)、IMP321(Eftilagimod Alpha))、Sym022、TSR-033、MGD013、BI754111、FS118、AVA-017およびGSK2831781を含む。本発明において有用なこれらおよび他の抗LAG-3抗体は、例えば: WO2016/028672、WO2017/106129、WO2017/062888、WO2009/044273、WO2018/069500、WO2016/126858、WO2014/179664、WO2016/200782、WO2015/200119、WO2017/019846、WO2017/198741、WO2017/220555、WO2017/220569、WO2018/071500、WO2017/015560、WO2017/025498、WO2017/087589、WO2017/087901、WO2018/083087、WO2017/149143、WO2017/219995、US2017/0260271、WO2017/086367、WO/2017/086

30

40

50

419、WO 2018/034227およびWO 2014/140180に見ることができる。これら引用文献の各々の内容を、引用により本明細書に包含させる。

【0103】

LAG-3への結合について、上記当分野で認められている対照抗体の何れかと競合する抗体も使用され得る。

【0104】

例示的抗LAG-3抗体は、引用により本明細書に包含させる、米国特許9,505,839に記載のそれぞれ配列番号1および2に示す配列を含む重鎖および軽鎖を含むBMS-986016またはその抗原結合フラグメントおよびバリエントである。

【0105】

他の実施態様において、抗体はBMS-986016の重鎖および軽鎖CDRまたは可変領域を有する。従って、ある実施態様において、抗体は、配列番号3に示す配列を有するBMS-986016のVH領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメインおよび配列番号5に示す配列を有するBMS-986016のVL領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメインを含む。他の実施態様において、抗体は、それぞれ配列番号7、8および9に示す配列を含むCDR1、CDR2およびCDR3ドメインおよびそれぞれ配列番号10、11および12に示す配列を含むCDR1、CDR2およびCDR3ドメインを含む。他の実施態様において、抗体は、それぞれ配列番号3および/または配列番号5に示すアミノ酸配列を含むVHおよび/またはVL領域を含む。他の実施態様において、抗体は、それぞれ配列番号4および/または配列番号6に示す核酸配列によりコードされる重鎖可変(VH)および/または軽鎖可変(VL)領域を含む。他の実施態様において、抗体は、上記抗体と結合について競合するおよび/またはLAG-3の同じエピトープに結合する。他の実施態様において、抗体は、アミノ酸配列PGHPLAPG(配列番号14)を含むヒトLAG-3のエピトープに結合する。他の実施態様において、抗体は、アミノ酸配列HPAAPSSW(配列番号15)またはPAAPSSWG(配列番号16)を含むヒトLAG-3のエピトープに結合する。

【0106】

他の実施態様において、抗体は、上記抗体と少なくとも約90%可変領域アミノ酸配列同一性を有する(例えば、配列番号3または配列番号5と少なくとも約90%、95%または99%可変領域同一性)。

【0107】

ある実施態様において、抗LAG-3抗体は二特異性抗体である。ある実施態様において、抗LAG-3抗体は、PD-1およびLAG-3両者に結合する二特異性抗体である。

【0108】

Ib. 抗PD-1抗体

【0109】

PD-1と高親和性で特異的に結合するヒトモノクローナル抗体(HuMAb)は、米国特許8,008,449および8,779,105に開示されている。他の抗PD-1 mAbは、例えば、米国特許6,808,710、7,488,802、8,168,757および8,354,509およびPCT公開WO 2012/145493に記載されている。米国特許8,008,449に開示される抗PD-1 HuMAbの各々は、次の特徴の1以上を示すことが示されている:(a)Biacore biosensor systemを使用する表面プラズモン共鳴により決定して、 1×10^{-7} M以下のK_DでヒトPD-1に結合する;(b)ヒトCD28、CTLA-4またはICOSと実質的に結合しない;(c)混合リンパ球反応(MLR)アッセイでT細胞増殖を増加させる;(d)MLRアッセイでインターフェロン-産生を増加させる;(e)MLRアッセイでIL-2分泌を増加させる;(f)ヒトPD-1およびカニクイザルPD-1に結合する;(g)PD-L1および/または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;および(j)インビボで腫瘍細胞増殖を阻害する。本発明で有用な抗PD-1抗体は、ヒ

10

20

30

40

50

ト P D - 1 に特異的に結合し、先の特徴の少なくとも 1 つ、好ましくは少なくとも 5 つを示す m A b を含む。

【 0 1 1 0 】

ある実施態様において、抗 P D - 1 抗体はニボルマブである。ニボルマブ(「オプジー
ボ(登録商標)」としても知られる； B M S - 9 3 6 5 5 8 ; 以前は 5 C 4 、 B M S - 9 3
6 5 5 8 、 M D X - 1 1 0 6 または O N O - 4 5 3 8 と命名)は、 P D - 1 リガンド(P D
- L 1 および P D - L 2)との相互作用を選択的に阻害し、それにより抗腫瘍 T 細胞機能
の下方制御を遮断する、完全ヒト I g G 4 (S 2 2 8 P) P D - 1 免疫チェックポイント阻
害剤抗体である(米国特許 8 , 0 0 8 , 4 4 9 ; Wang et al. , 2014 Cancer Immunol Res. 2
(9):846-56)。他の実施態様において、抗 P D - 1 抗体またはそのフラグメントはニボル
マブと交差競合する。他の実施態様において、抗 P D - 1 抗体またはそのフラグメントは、
ニボルマブと同じエピトープに結合する。ある実施態様において、抗 P D - 1 抗体は、
ニボルマブと同じ C D R を有する。
10

【 0 1 1 1 】

他の実施態様において、抗 P D - 1 抗体はペムプロリズマブである。ペムプロリズマブ
は、ヒト細胞表面受容体 P D - 1 (プログラム死 - 1 またはプログラム細胞死 - 1)に対する
ヒト化モノクローナル I g G 4 (S 2 2 8 P)抗体である。ペムプロリズマブは、例えば
、米国特許 8 , 3 5 4 , 5 0 9 および 8 , 9 0 0 , 5 8 7 に記載される。

【 0 1 1 2 】

本発明で使用するのに適する抗ヒト P D - 1 抗体(またはそれ由来の V H および / または V L ドメイン)は、当分野で周知の方法を使用して產生され得る。あるいは、当分野で認められている抗 P D - 1 抗体が使用され得る。例えば、引用により教示を本明細書に包含させる W O 2 0 0 6 / 1 2 1 1 6 8 に記載のモノクローナル抗体 5 C 4 (ここではニボ
ルマブまたは B M S - 9 3 6 5 5 8 と称する)、 1 7 D 8 、 2 D 3 、 4 H 1 、 4 A 1 1 、
7 D 3 および 5 F 4 が使用され得る。他の既知 P D - 1 抗体は W O 2 0 0 8 / 1 5 6 7 1
2 に記載のランプロリズマブ(M K - 3 4 7 5)および W O 2 0 1 2 / 1 4 5 4 9 3 に記載
の A M P - 5 1 4 を含み、これらの教示を引用により本明細書に包含させる。さらなる既
知抗 P D - 1 抗体および他の P D - 1 阻害剤は、 W O 2 0 0 9 / 0 1 4 7 0 8 、 W O 0 3
/ 0 9 9 1 9 6 、 W O 2 0 0 9 / 1 1 4 3 3 5 および W O 2 0 1 1 / 1 6 1 6 9 9 に記載
のものを含み、これらの教示を引用により本明細書に包含させる。ある実施態様において
、抗 P D - 1 抗体は R E G N 2 8 1 0 である。ある実施態様において、抗 P D - 1 抗体は
P D R 0 0 1 である。他の既知抗 P D - 1 抗体はピディリズマブ(C T - 0 1 1)である。
これらの抗体の何れかと競合する抗体もしくはその抗原結合フラグメントまたは P D - 1
への結合の阻害剤も使用され得る。
20

【 0 1 1 3 】

他の抗 P D - 1 モノクローナル抗体は、例えば、米国特許 6 , 8 0 8 , 7 1 0 、 7 , 4 8
8 , 8 0 2 、 8 , 1 6 8 , 7 5 7 および 8 , 3 5 4 , 5 0 9 、 U S 公開 2 0 1 6 / 0 2 7 2 7
0 8 および P C T 公開 W O 2 0 1 2 / 1 4 5 4 9 3 、 W O 2 0 0 8 / 1 5 6 7 1 2 、 W O
2 0 1 5 / 1 1 2 9 0 0 、 W O 2 0 1 2 / 1 4 5 4 9 3 、 W O 2 0 1 5 / 1 1 2 8 0 0 、
W O 2 0 1 4 / 2 0 6 1 0 7 、 W O 2 0 1 5 / 3 5 6 0 6 、 W O 2 0 1 5 / 0 8 5 8 4 7
、 W O 2 0 1 4 / 1 7 9 6 6 4 、 W O 2 0 1 7 / 0 2 0 2 9 1 、 W O 2 0 1 7 / 0 2 0 8
5 8 、 W O 2 0 1 6 / 1 9 7 3 6 7 、 W O 2 0 1 7 / 0 2 4 5 1 5 、 W O 2 0 1 7 / 0 2
5 0 5 1 、 W O 2 0 1 7 / 1 2 3 5 5 7 、 W O 2 0 1 6 / 1 0 6 1 5 9 、 W O 2 0 1 4 /
1 9 4 3 0 2 、 W O 2 0 1 7 / 0 4 0 7 9 0 、 W O 2 0 1 7 / 1 3 3 5 4 0 、 W O 2 0 1
7 / 1 3 2 8 2 7 、 W O 2 0 1 7 / 0 2 4 4 6 5 、 W O 2 0 1 7 / 0 2 5 0 1 6 、 W O 2
0 1 7 / 1 0 6 0 6 1 、 W O 2 0 1 7 / 1 9 8 4 6 、 W O 2 0 1 7 / 0 2 4 4 6 5 、 W O
2 0 1 7 / 0 2 5 0 1 6 、 W O 2 0 1 7 / 1 3 2 8 2 5 および W O 2 0 1 7 / 1 3 3 5 4
0 に記載されており、これらの各々を引用により本明細書に包含させる。
30

【 0 1 1 4 】

ある実施態様において、抗 P D - 1 抗体は、ニボルマブ(オプジー^ボ(登録商標)、 5 C

4、BMS - 936558、MDX - 1106およびONO - 4538としても知られる)、ペムプロリズマブ(Merck ; キイトルーダ(登録商標)、ランプロリズマブおよびMK - 3475としても知られる; WO 2008 / 156712参照)、PDR001(Novartis ; WO 2015 / 112900参照)、MEDI - 0680(AstraZeneca ; AMP - 514としても知られる; WO 2012 / 145493参照)、セミプリマブ(Regeneron ; REGN - 2810としても知られる; WO 2015 / 112800参照)、JS001(TAIZHOU JUNSHI PHARMA ; Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 10:136 (2017)参照)、BGB - A317(Beigene ; WO 2015 / 35606およびUS 2015 / 0079109参照)、INCSHR1210(Jiangsu Hengrui Medicine ; SHR - 1210としても知られる; Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 10:136 / 085847 ; Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 10:136 (2017)I. Oncol. 10:136 (2017)参照)、TSR - 042(Tesaro Biopharmaceutical ; ANB011としても知られる; WO 2014 / 179664参照)、GLS - 010(Wuxi/Harbin Gloria Pharmaceuticals ; WBP3055としても知られる; Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 10:136 (2017)参照)、AM - 0001(Armo)、STI - 1110(Sorrento Therapeutics ; WO 2014 / 194302参照)、AGEN2034(Agenus ; WO 2017 / 040790参照)、MGA 012(Macrogenics、WO 2017 / 19846参照)およびIBI308(Innovent ; WO 2017 / 024465、WO 2017 / 025016、WO 2017 / 132825およびWO 2017 / 133540参照)からなる群から選択され、これらの引用文献は、引用により本明細書に包含させる。
10

【0115】

他の実施態様において、抗PD - 1抗体またはその抗原結合フラグメントはペムプロリズマブと交差競合する。ある実施態様において、抗PD - 1抗体またはその抗原結合フラグメントは、ペムプロリズマブと同じエピトープに結合する。ある実施態様において、抗PD - 1抗体またはその抗原結合フラグメントは、ペムプロリズマブと同じCDRを有する。他の実施態様において、抗PD - 1抗体はペムプロリズマブである。ペムプロリズマブ(「キイトルーダ(登録商標)」、ランプロリズマブおよび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またはプログラム細胞死 - 1)に対するヒト化モノクローナルIgG4抗体である。ペムプロリズマブは、例えば、米国特許8,354,509および8,900,587に記載される; また<http://www.cancer.gov/drugdictionary?cdrid=695789>も参照(最終アクセス: 2017年5月25日)。ペムプロリズマブは、再発性または難治性黒色腫の処置についてFDAにより承認されている。
20

【0116】

他の実施態様において、抗PD - 1抗体またはその抗原結合フラグメントは、MED10608と交差競合する。さらに他の実施態様において、抗PD - 1抗体またはその抗原結合フラグメントは、MED10608と同じエピトープに結合する。ある実施態様において、抗PD - 1抗体は、MED10608と同じCDRを有する。他の実施態様において、抗PD - 1抗体は、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8,609,089または<http://www.cancer.gov/drugdictionary?cdrid=756047>(最終アクセス: 2017年5月25日)に記載される。
30

【0117】

他の実施態様において、抗PD - 1抗体またはその抗原結合フラグメントは、BGB - A317と交差競合する。ある実施態様において、抗PD - 1抗体またはその抗原結合フラグメントはBGB - A317と同じエピトープに結合する。ある実施態様において、抗PD - 1抗体またはその抗原結合フラグメントは、BGB - A317と同じCDRを有する。ある実施態様において、抗PD - 1抗体またはその抗原結合フラグメントは、ヒト化モノクローナル抗体であるBGB - A317である。BGB - A317は米国公開2015 / 0079109に記載される。

【0118】

10

20

30

40

50

開示する組成物に有用な抗 P D - 1 抗体は、ヒト P D - 1 に特異的に結合し、ヒト P D - 1 への結合についてニボルマブと交差競合する単離抗体も含む(例えば、米国特許 8,008,449 および 8,779,105; 国際公開 WO 2013 / 173223 参照)。抗原への結合について抗体が交差競合する能力は、これらの抗体が該抗原の同じエピトープ領域に結合し、他方の交差競合抗体のその特定のエピトープ領域への結合を立体的に妨げることを示す。これらの交差競合抗体は、P D - 1 の同じエピトープ領域への結合により、ニボルマブと極めて類似する機能的性質を有することが期待される。交差競合抗体は、Biacore 分析、ELISA アッセイまたはフローサイトメトリーなどの標準的 P D - 1 結合アッセイにおいてニボルマブと交差競合する能力に基づき、容易に同定され得る(例えば、国際公開 WO 2013 / 173223 参照)。

10

【0119】

開示する方法において有用な抗 P D - 1 抗体はまた、ヒト P D - 1 と特異的に結合し、ここに開示する抗 P D - 1 抗体の何れか、例えば、ニボルマブ(例えば、米国特許 8,008,449 および 8,779,105; WO 2013 / 173223 参照)とヒト P D - 1 への結合について競合する単離抗体も含み、これらを引用により本明細書に包含させる。ある実施態様において、抗 P D - 1 抗体はここに記載する抗 P D - 1 抗体の何れか、例えば、ニボルマブと同じエピトープに結合する。抗原への結合について抗体が交差競合する能力は、これらのモノクローナル抗体が抗原の同じエピトープ領域に結合し、他方の交差競合抗体のその特定のエピトープ領域への結合を立体的に妨げることを示す。これらの交差競合抗体は、P D - 1 の同じエピトープ領域への結合により、対照抗体、例えば、ニボルマブと極めて類似する機能的性質を有することが期待される。交差競合抗体は、Biacore 分析、ELISA アッセイまたはフローサイトメトリーなどの標準的 P D - 1 結合アッセイにおいてニボルマブと交差競合する能力に基づき、容易に同定され得る(例えば、WO 2013 / 173223 参照)。

20

【0120】

ある実施態様において、ニボルマブとヒト P D - 1 への結合について交差競合するまたはヒト P D - 1 の同じエピトープ領域に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントは mAb である。ヒト対象への投与のために、これらの交差競合抗体はキメラ抗体またはヒト化またはヒト抗体であり得る。このようなキメラ、ヒト化またはヒト mAb は、当分野で周知の方法により製造および単離され得る。

30

【0121】

本発明の組成物に有用な抗 P D - 1 抗体は、上記抗体の抗原結合部分も含む。抗体の抗原結合機能は、完全長抗体のフラグメントにより実施され得ることが十分に証明されている。用語抗体の「抗原結合部分」内に入る結合フラグメントの例は、(i) VL、VH、CL および CH1 ドメインからなる単価フラグメントである Fab フラグメント；(ii) ヒンジ領域でジスルフィド架橋により連結された 2 つの Fab フラグメントを含む二価フラグメントである F(ab')₂ フラグメント；(iii) VH および CH1 ドメインからなる Fd フラグメント；および(iv) 抗体の單一アームの VL および VH ドメインからなる Fv フラグメントを含む。

40

【0122】

開示する組成物での使用に適する抗 P D - 1 抗体は、高特異性および親和性で P D - 1 に結合し、PD-L1 およびまたは PD-L2 の結合を遮断し、かつ P D - 1 シグナル伝達経路の免疫抑制効果を阻止する抗体である。ある実施態様において、抗 P D - 1 抗体またはその抗原結合部分は、ヒト P D - 1 への結合についてニボルマブと交差競合する。他の実施態様において、抗 P D - 1 抗体またはその抗原結合部分はキメラ、ヒト化もしくはヒトモノクローナル抗体またはその一部である。ある実施態様において、抗体はヒト化抗体である。他の実施態様において、抗体はヒト抗体である。IgG1、IgG2、IgG3 または IgG4 アイソタイプの抗体が使用され得る。

【0123】

ある実施態様において、抗 P D - 1 抗体またはその抗原結合フラグメントは、ヒト Ig

50

G 1 または Ig G 4 アイソタイプの重鎖定常領域を含む。ある他の実施態様において、抗 PD - 1 抗体またはその抗原結合フラグメントの Ig G 4 重鎖定常領域の配列は、ヒンジ領域のセリン残基を、Ig G 1 アイソタイプ抗体の対応する位置に通常見られるプロリン残基に置き換える、S 228P 変異を含む。ニボルマブに存在するこの変異は、野生型 Ig G 4 抗体と関連する活性化 Fc 受容体への低親和性を維持しながら、内在性 Ig G 4 抗体との Fab アーム交換を防ぐ(Wang et al., 2014)。さらに他の実施態様において、抗体は、ヒトカッパまたはラムダ定常領域である軽鎖定常領域を含む。他の実施態様において、抗 PD - 1 抗体またはその抗原結合フラグメントは mAb またはその抗原結合部分である。抗 PD - 1 抗体の投与を含む、ここに記載する治療方法の何れかのある実施態様において、抗 PD - 1 抗体はニボルマブである。他の実施態様において、抗 PD - 1 抗体はペムブロリズマブである。他の実施態様において、抗 PD - 1 抗体は米国特許 8,008,449 に記載されるヒト抗体 17D8、2D3、4H1、4A11、7D3 および 5F4 から選択される。さらに他の実施態様において、抗 PD - 1 抗体は MED10608(以前は AMP - 514)、AMP - 224 またはピディリズマブ(CT - 011)である。

10

【0124】

ある実施態様において、抗 PD - 1 抗体は二特異性抗体である。ある実施態様において、抗 PD - 1 抗体は、PD - 1 および LAG - 3 両者に結合する二特異性抗体である。

【0125】

IIC. 抗 PD - L 1 抗体

本発明で使用するのに適する抗ヒト PD - L 1 抗体(またはそれ由来の VH および / または VL ドメイン)は、当分野で周知の方法を使用して産生され得る。本発明の方法で有用な抗 PD - L 1 抗体の例は、引用により本明細書に包含させる米国特許 9,580,507 に開示の抗体を含む。米国特許 9,580,507 に開示の抗 PD - L 1 ヒトモノクローナル抗体は、次の特徴の 1 以上を示すことが示されている：(a)Biacore biosensor system を使用する表面プラズモン共鳴により決定して、ヒト PD - L 1 に 1×10^{-7} M 以下の KD で結合する；(b)混合リンパ球反応(MLR)アッセイで T 細胞増殖を増加させる；(c)MLR アッセイでインターフェロン - γ 産生を増加させる；(d)MLR アッセイで IL - 2 分泌を増加させる；(e)抗体応答を刺激する；および(f)T 細胞エフェクター細胞および / または樹状細胞に対する T 制御細胞の影響を逆転させる。本発明において有用な抗 PD - L 1 抗体は、ヒト PD - L 1 に特異的に結合し、先の特徴の少なくとも 1 つ、好みしくは少なくとも 5 つを示すモノクローナル抗体を含む。

20

30

【0126】

認められている抗 PD - L 1 抗体が使用され得る。例えば、内容を引用により本明細書に包含する米国特許 7,943,743 に開示のヒト抗 PD - L 1 抗体が使用され得る。このような抗 PD - L 1 抗体は、3G10、12A4(BMS - 936559 とも称する)、10A5、5F8、10H10、1B12、7H1、11E6、12B7 および 13G4 を含む。使用できる他の当分野で認められている抗 PD - L 1 抗体は、教示を引用により本明細書に包含される、例えば、米国特許 7,635,757 および 8,217,149、U.S. 公開 2009/0317368 および PCT 公開 WO 2011/066389 および WO 2012/145493 に記載のものを含む。抗 PD - L 1 抗体の他の例は、アテゾリズマブ(テセントリク；RG7446)またはデュルバルマブ(イミフィンジ；MED14736)またはアベルマブ(バベンチオ)を含む。これらの当分野で認められている抗体の何れかと競合する抗体またはその抗原結合フラグメントまたは PD - L 1 への結合の阻害剤も使用され得る。

40

【0127】

ある実施態様において、抗 PD - L 1 抗体は BMS - 936559(以前は 12A4 または MDX - 1105)である(例えば、米国特許 7,943,743；WO 2013/173223 参照)。他の実施態様において、抗 PD - L 1 抗体は MPDL3280A(RG7446 およびアテゾリズマブとしても知られる)(例えば、Herbst et al. 2013 J Clin Oncol 31(suppl):3000；米国特許 8,217,149 参照)、MED14736(Khleif, 2013

50

, In: Proceedings from the European Cancer Congress 2013; September 27-October 1, 2013; Amsterdam, The Netherlands. Abstract 802)またはM S B 0 0 1 0 7 1 8 C(アベルマブとも呼ばれる; U S 2 0 1 4 / 0 3 4 1 9 1 7 参照)である。ある実施態様において、上記対照P D - L 1抗体とヒトP D - L 1への結合について交差競合するまたはヒトP D - L 1の同じエピトープ領域に結合する抗体はm A bである。ヒト対象への投与のために、これらの交差競合抗体はキメラ抗体であってよくまたはヒト化またはヒト抗体であってよい。このようなキメラ、ヒト化またはヒトm A bは、当分野で周知の方法により製造および単離され得る。ある実施態様において、抗P D - L 1抗体は、B M S - 9 3 6 5 5 9 (1 2 A 4、M D X - 1 1 0 5 としても知られる; 例えば、米国特許7,943,743 およびWO 2 0 1 3 / 1 7 3 2 2 3 参照)、アテゾリズマブ(Roche; テセントリク(登録商標); M P D L 3 2 8 0 A、R G 7 4 4 6 としても知られる; U S 8,217,149 参照; Herbst et al. (2013) J Clin Oncol 31(suppl):3000もまた参照)、デュルバルマブ(AstraZeneca; イミフィンジTM、M E D I - 4 7 3 6 としても知られる; W O 2 0 1 1 / 0 6 6 3 8 9 参照)、アベルマブ(Pfizer; バベンチオ(登録商標)、M S B - 0 0 1 0 7 1 8 C としても知られる; W O 2 0 1 3 / 0 7 9 1 7 4 参照)、S T I - 1 0 1 4 (Sorrento; W O 2 0 1 3 / 1 8 1 6 3 4 参照)、C X - 0 7 2 (Cytomx; W O 2 0 1 6 / 1 4 9 2 0 1 参照)、K N 0 3 5 (3D Med/Alphamab; Zhang et al., Cell Discov. 7:3 (March 2017) 参照)、L Y 3 3 0 0 0 5 4 (Eli Lilly Co.; 例えば、W O 2 0 1 7 / 0 3 4 9 1 6 参照)およびC K - 3 0 1 (Checkpoint Therapeutics; Gorelik et al., AACR:Abstract 4606 (Apr 2016) 参照)からなる群から選択される。
10

【0 1 2 8】

ある実施態様において、P D - L 1抗体はアテゾリズマブ(テセントリク(登録商標))である。アテゾリズマブは完全ヒト化I g G 1モノクローナル抗P D - L 1抗体である。

【0 1 2 9】

ある実施態様において、P D - L 1抗体はデュルバルマブ(イミフィンジTM)である。デュルバルマブはヒトI g G 1カッパモノクローナル抗P D - L 1抗体である。

【0 1 3 0】

ある実施態様において、P D - L 1抗体はアベルマブ(バベンチオ(登録商標))である。アベルマブはヒトI g G 1ラムダモノクローナル抗P D - L 1抗体である。

【0 1 3 1】

他の実施態様において、抗P D - L 1モノクローナル抗体は2 8 - 8、2 8 - 1、2 8 - 1 2、2 9 - 8、5 H 1 およびこれらの任意の組み合わせからなる群から選択される。

【0 1 3 2】

開示する方法において有用な抗P D - L 1抗体は、ヒトP D - L 1と特異的に結合し、ここに開示する任意の抗P D - L 1抗体、例えば、アテゾリズマブ、デュルバルマブおよび/またはアベルマブとヒトP D - L 1への結合について交差競合する単離抗体も含む。ある実施態様において、抗P D - L 1抗体はここに記載する抗P D - L 1抗体の何れか、例えば、アテゾリズマブ、デュルバルマブおよび/またはアベルマブと同じエピトープに結合する。抗原への結合について抗体が交差競合する能力は、これらの抗体が該抗原の同じエピトープ領域に結合し、他方の交差競合抗体のその特定のエピトープ領域への結合を立体的に妨げることを示す。これらの交差競合抗体は、P D - L 1の同じエピトープ領域への結合により、対照抗体、例えば、アテゾリズマブおよび/またはアベルマブと極めて類似する機能的性質を有することが期待される。交差競合抗体は、Biacore分析、E L I S A アッセイまたはフローサイトメトリーなどの標準的P D - L 1結合アッセイにおけるアテゾリズマブおよび/またはアベルマブと交差競合する能力に基づき、容易に同定され得る(例えば、W O 2 0 1 3 / 1 7 3 2 2 3 参照)。
30

【0 1 3 3】

ある実施態様において、アテゾリズマブ、デュルバルマブおよび/またはアベルマブとヒトP D - L 1への結合について交差競合するまたはヒトP D - L 1抗体の同じエピトープ領域に結合する抗体はモノクローナル抗体である。ヒト対象への投与のために、これら

10

20

30

40

50

の交差競合抗体はキメラ抗体、改変抗体またはヒト化またはヒト抗体である。このようなキメラ、改変、ヒト化またはヒトモノクローナル抗体は、当分野で周知の方法により製造および単離され得る。

【0134】

開示する方法において有用な抗 P D - L 1 抗体は、上記抗体の抗原結合部分も含む。抗体の抗原結合機能は、完全長抗体のフラグメントにより実施され得ることが十分に証明されている。

【0135】

開示する方法または組成物への使用に適する抗 P D - L 1 抗体は、P D - L 1 に高特異性および親和性で結合し、P D - 1 の結合を遮断し、P D - 1 シグナル伝達経路の免疫抑制効果を阻止する抗体である。ここに開示する組成物または方法の何れにおいても、抗 P D - L 1 「抗体」は、P D - L 1 に結合し、受容体結合阻害および免疫系上方制御に抗体全体と類似する機能的性質を示す、抗原結合部分またはフラグメントを含む。ある実施態様において、抗 P D - L 1 抗体またはその抗原結合部分は、ヒト P D - L 1 への結合についてアテゾリズマブ、デュルバルマブおよび / またはアベルマブと交差競合する。

10

【0136】

II d . 免疫療法剤

本発明において使用する「免疫療法剤」および「癌免疫療法薬物」は、宿主免疫系を調節できるあらゆる薬剤、化合物または生物剤を含む。免疫療法剤は免疫チェックポイント阻害剤、免疫チェックポイント増強因子または刺激因子であり得る。ここに記載する免疫療法剤を、1以上のさらなる免疫療法剤(例えば、抗 P D - 1 抗体および抗 L A G - 3 抗体)と組み合わせて使用し得る。

20

【0137】

ある実施態様において、免疫療法剤は免疫チェックポイント阻害剤である。このような免疫療法剤の非限定的事例は：

(i) C T L A - 4 (C D 1 5 2)アンタゴニスト(例えば、ヤーボイ(登録商標)(イピリムマブ)(米国特許 6 , 9 8 4 , 7 2 0)；トレメリムマブ(以前はチシリムマブおよび C P - 6 7 5 , 2 0 6)；A G E N - 1 8 8 4 ；および米国特許 6 , 9 8 4 , 7 2 0 に開示されている、高親和性で C T L A - 4 に特異的に結合する A T O R - 1 0 1 5 (抗 O X 4 0 および抗 C T L A - 4 二特異性抗体))ヒトモノクローナル抗体。他の抗 C T L A - 4 モノクローナル抗体は、例えば、米国特許 5 , 9 7 7 , 3 1 8 、 6 , 0 5 1 , 2 2 7 、 6 , 6 8 2 , 7 3 6 および 7 , 0 3 4 , 1 2 1 および国際公開 W O 2 0 1 2 / 1 2 2 4 4 4 、 W O 2 0 0 7 / 1 1 3 6 4 8 、 W O 2 0 1 6 / 1 9 6 2 3 7 および W O 2 0 0 0 / 0 3 7 5 0 4 に開示されている。

30

(ii) T I M - 3 (H A V C R 2)アンタゴニスト(例えば、T S R - 0 2 2 および L Y 3 3 2 1 3 6 7)；

(iii) T I G I T (I g および I T I M ドメインを有する T 細胞免疫受容体)アンタゴニスト(例えば、B M S - 9 8 6 2 0 7 、 O M P - 3 1 3 M 3 2 、 C O M 9 0 2 (C G E N - 1 5 1 3 7)および A B 1 5 4)；

40

(iv) I D O 1 (インドールアミン - 2 , 3 - ジオキシゲナーゼ 1)アンタゴニスト(例えば、インドキシモド(N L G 8 1 8 9 、 1 - メチル - D - T R P)、エパカドスタッフ(I N C B - 0 2 4 3 6 0)、K H K 2 4 5 5 、 P F - 0 6 8 4 0 0 0 3 (P C T 公開 W O 2 0 1 6 / 1 8 1 3 4 8 A 1)、ピロリジシン - 2 , 5 - ジオン誘導体(P C T 公開 W O 2 0 1 5 / 1 7 3 7 6 4 A 1)、ナボキシモド(R G 6 0 7 8 、 G D C - 0 9 1 9 、 N L G 9 1 9)および B M S - 9 8 6 2 0 5 (F 0 0 1 2 8 7))；

(v) K I R (キラー細胞免疫グロブリン様受容体)アンタゴニスト(例えば、リリルマブ(I - 7 F 9 、 B M S - 9 8 0 6 1 5 または I P H 2 1 0 1)および I P H 4 1 0 2 (抗 K I R 3 D L 2 モノクローナル抗体)；

(vi) T D O (トリプトファン 2 , 3 - ジオキシゲナーゼ)アンタゴニスト(例えば、4 - (インドール - 3 - イル) - ピラゾール誘導体(米国特許 9 , 1 2 6 , 9 8 4 B 2 および米国公開

50

2016 / 0263087A1) ; 3 - インドール置換誘導体(PCT 公開 WO 2015140717A1、WO 2017025868A1、WO 2016147144A1)、3 - (インドール - 3 - イル) - ピリジン誘導体(米国公開 20150225367A1 および PCT 公開 WO 2015121812A1)；

(vii) デュアルIDO/TDOアンタゴニスト(例えば、PCT 公開 WO 2015150097A1、WO 2015082499A2、WO 2016026772A1、WO 2016071283A1、WO 2016071293A2 および WO 2017007700A1 に開示の小分子デュアルIDO/TDO 阻害剤)；

(viii) CD40 アンタゴニスト(例えば、Lineage BMS3h-56(米国特許 9,475,879)、ルカツムマブ(HCD122 および CHIR-12.12)、CHIR-5.9 およびダセツズマブ(huS2C6、PRO 64553、RG 3636、SGN 14、SGN-40))；

(ix) アデノシン A2a 受容体(A2aR)アンタゴニスト(例えば、CPI-444、PBF-509、イストラデフィリン(KW-6002)、プレラデナント(SCH420814)、トザデナント(SYN115)、ビパデナント(BIIB014)、HTL-1071、ST1535、SCHE412348、SCHE442416、SCHE58261、ZM241385 および AZD4635(小分子 A2aR 阻害剤))；

(x) VISTA(T 細胞活性化の V ドメイン免疫グロブリン(Ig)含有抑制因子)アンタゴニスト(例えば、CA-170(抗 PD-L1/L2 および抗 VISTA 小分子)および NJ-61610588)；

(xi) CEACAM1(CD66a)アンタゴニスト(例えば、CM-24(MK-6018))；

(xii) CEA(癌胎児性抗原)アンタゴニスト(例えば、セルグツズマブアムナロイキン(RG7813、RO-6895882)、RG7802(RO6958688))；

(xiii) CD47 アンタゴニスト(例えば、HuF9-G4、CC-90002、TTI-621、ALX148、NI-1701、NI-1801、SRF231 および Effi-DEM)；

(xiv) PVRI G(CD122R 含有ポリオウイルス受容体関連免疫グロブリンドメイン)アンタゴニスト(例えば、COM701)；

(xv) GARP(反復優位型糖タンパク質 A)アンタゴニスト(例えば、ARGX-115)；

(xvi) STING(IFN 遺伝子の刺激因子)アゴニスト(例えば、2' または 3' - モノ - フルオロ口置換または 2', 3' - ジ - フルオロ口置換混合結合 2', 5' - 3', 5' 環状 - ジ - ヌクレオチド(PCT 公開 WO 2017/075477A1)；2' - フルオロ口置換、ビス - 3', 5' 環状 - ジ - ヌクレオチドおよび 2', 2' - ジ F - Rp, Rp, ビス - 3', 5' 環状 - ジ - ヌクレオチド(PCT 公開 WO 2016/145102A1)；および フッ素化環状 - ジ - ヌクレオチド(PCT 公開 WO 2016/096174A1)；

(xvii) CD20 アゴニスト(例えば、リツキサン(登録商標)および ABP 798)；

(xviii) CD80 アンタゴニスト(例えば、ガリキシマブ(IDEC-114)および AV1142742(RhuDex)；

(xix) CD86 アンタゴニスト；および

(xx) CD96 アンタゴニスト

を含む。

【0138】

他の実施態様において、免疫療法剤は免疫チェックポイント刺激因子または増強因子である。このような免疫療法剤の非限定的例は：

(i) CD28 アゴニスト(例えば、TGN1412(抗 CD28 抗体)および JCAR015(抗 CD19 - CD28 - ゼータ修飾キメラ抗原受容体))；

(ii) CD80 または CD86 アゴニスト(例えば、CTL4-IgG4m、RG2077 または RG1046)；オレンシア(登録商標)(アバタセプトまたは BMS-188667)；および MGN1601；

10

20

30

40

50

- (iii) I C O S または I C O S - リガンドアゴニスト(例えば、B M S 9 8 6 2 2 6、M E D I - 5 7 0、G S K 3 3 5 9 6 0 9、J T X - 2 0 1 1 およびA M G 5 7 0)；
 (iv) 4 - 1 B B (C D 1 3 7)アゴニスト(例えば、ウレルマブおよびP F - 0 5 0 8 2 5 6 6)；
 (v) O X 4 0 (C D 1 3 4 またはT N F R S 4)アゴニスト(例えば、タボリキシズマブ(M E D I - 0 5 6 2)；ポガリズマブ(M O X R 0 9 1 6、R G 7 8 8 8)；G S K 3 1 7 4 9 9 8；A T O R - 1 0 1 5(抗O X 4 0 および抗C T L A - 4 二特異性抗体)；M E D I - 6 3 8 3；M E D I - 6 4 6 9；B M S 9 8 6 1 7 8；P F - 0 4 5 1 8 6 0 0；およびG I N A K I T 細胞(i C 9 - G D 2 - C D 2 8 - O X 4 0 発現Tリンパ球))；
 (vi) C D 2 7 アゴニスト(例えば、バルリルマブ(C D X - 1 1 2 7))；
 (vii) C D 4 0 アゴニスト(例えば、A D C - 1 0 1 3(J N J - 6 4 4 5 7 1 0 7)、R G 7 8 7 6(R O - 7 0 0 9 7 8 9)、H u C D 4 0 - M 2；A P X 0 0 5 M(E P I - 0 0 5 0)(米国特許9,556,278)；C h i L o b 7 / 4(I g G 1 キメラアゴニストC D 4 0 モノクローナル抗体))；
 (viii) C D 7 0 アゴニスト(例えば、A R G X - 1 1 0)；および
 (ix) G I T R アゴニスト(例えば、B M S - 9 8 6 1 5 6、T R X 5 1 8、G W N 3 2 3、I N C A G N 0 1 8 7 6 およびM E D I 1 8 7 3)

を含む。

【0 1 3 9】

ある実施態様において、免疫療法剤は、サイトカイン、例えば、ケモカイン、インターフェロン(例えば、インターフェロン - ガンマ)、インターロイキン(例えば、アルデスロイキン(免疫調節および抗新生生物活性を有するI L - 2 の組み換えアナログ)、トリリズマブ(抗I L - 6 受容体抗体))；リンホカインまたは腫瘍壊死因子(T N F)ファミリーのメンバー(例えば、A T O R - 1 0 1 6、A B B V - 6 2 1 およびアダリムマブ)である。他の免疫療法剤の例は、C S F 1 R(コロニー刺激因子1受容体、C D 1 1 5)アンタゴニスト(例えば、エマクツヅマブ)；トール様受容体9(T L R 9)アゴニスト(例えば、アガトリモドナトリウム)；C D 1 6 0(N K 1)アゴニスト(例えば、B Y 5 5)；C D 7 3 アンタゴニスト(5' - ヌクレオチダーゼまたはエクト - 5' - ヌクレオチダーゼ)(例えば、M E D I 9 4 4 7)；i N O S(誘導型N O シンターゼ、N O S 2)アンタゴニスト(例えば、N - アセチル - システイン(N A C)、アミノグアニジン、L - ニトロアルギニンメチルエステル、S , S - 1 , 4 - フェニレン - ビス(1 , 2 - エタンジイル)ビス - イソチオ尿素)；およびS H P - 1(S r c 相同性2ドメイン含有タンパク質チロシンホスファターゼ1)アンタゴニストを含む(Watson et al., Biochem Soc Trans 44(2): 356-362 (2016)参照)。

【0 1 4 0】

III. 医薬組成物

ヒト患者への投与に適する医薬組成物は、一般に、例えば、液体担体中、非経腸投与用にまたは静脈内投与用の液体溶液または懸濁液で再構成するのに適するように製剤される。

【0 1 4 1】

概して、このような組成物は一般に薬学的に許容される担体を含む。ここで使用する用語「薬学的に許容される」は、動物、特にヒトでの使用のために、政府規制当局により承認されるかまたは米国薬局方もしくは他の一般に認識される薬局方に挙げられていることを意味する。用語「担体」は、本化合物と共に投与する希釈剤、アジュバント、添加物または媒体をいう。このような医薬担体は、水および油(例えば、ピーナツ油、ダイズ油、鉱油、ゴマ油、グリセロールポリエチレングリコールリシンオレアートなどの石油、動物、植物または合成起源のものを含む)などの無菌液体であり得る。水または食塩水溶液および水性デキストロースおよびグリセロール溶液を、特に注射溶液(例えば、抗P D - 1 抗体、抗L A G - 3 抗体および/または他の免疫療法剤を含む)のために、担体として用い得る。非経腸投与用液体組成物は、注射または連続点滴による投与のために製剤され得

10

20

30

40

50

る。注射または点滴による投与経路は、静脈内、腹腔内、筋肉内、髄腔内および皮下を含む。ある実施態様において、抗 P D - 1 抗体、抗 L A G - 3 抗体および免疫療法剤を含む組成物を、静脈内投与する(例えば、別々の製剤でまたは一製剤として)。

【 0 1 4 2 】

IV. 患者集団

ここに提供されるのは、抗 L A G - 3 抗体、P D - 1 経路阻害剤および付加的免疫療法剤の組み合わせを使用する、ヒト患者における固形腫瘍癌(例えば、進行型難治性固形腫瘍)を処置するための医療の方法である。

【 0 1 4 3 】

本発明の方法を使用して処置し得る癌の例は、肝臓癌、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、口腔癌、乳癌、小細胞および非小細胞肺癌を含む肺癌、皮膚または眼内悪性黒色腫、腎臓癌、子宮癌、卵巣癌、結腸直腸癌、結腸癌、直腸癌、肛門癌、胃癌、精巣癌、子宮癌、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膀胱癌、外陰癌、非ホジキンリンパ腫、食道癌、小腸癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟組織肉腫、尿道癌、陰茎癌、小児固形腫瘍、リンパ球性リンパ腫、膀胱癌、腎臓または輸尿管癌、腎孟癌、中枢神経系(C N S)新生物、原発性C N Sリンパ腫、腫瘍血管形成、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮細胞癌、アスベストにより誘発されるものを含む環境誘発癌、例えば、多発性骨髄腫、B細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫/原発性縦隔B細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、急性骨髄性リンパ腫、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ系白血病、濾胞性リンパ腫、汎発性大B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、免疫芽球性大細胞リンパ腫、前駆体Bリンパ芽球性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、急性リンパ芽球性白血病、菌状息肉症、未分化大細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫および前駆体Tリンパ芽球性リンパ腫を含む血液系腫瘍および該癌の何らかの組み合わせを含む。本発明は、転移癌の処置にも適用可能である。

10

20

30

【 0 1 4 4 】

ある実施態様において、ヒト患者は、非小細胞肺癌(N S C L C)またはウイルス関連癌(例えば、ヒトパピローマウイルス(H P V)関連腫瘍)または胃腺癌を有する。特定の実施態様において、H P V関連腫瘍はH P V + 頭頸部癌(H N C)である。他の特定の実施態様において、胃腺癌はエプスタイン・バールウイルス(E B V)感染と関係する。

【 0 1 4 5 】

処置前、処置中または処置後に、上記臨床的特性の1以上について患者を試験し、または選択し得る。

【 0 1 4 6 】

V. 組み合わせ治療

ここに提供する組み合わせ治療は、悪性腫瘍(例えば、進行型難治性固形腫瘍)を有する対象を処置するための、抗 L A G - 3 抗体、P D - 1 経路阻害剤および阻害性免疫受容体を遮断する他の免疫療法剤(例えば、天然リガンドへの結合により、細胞毒性活性などの活性を阻害/中和する受容体)の投与を含む。

【 0 1 4 7 】

ある実施態様において、本発明は、悪性腫瘍(例えば、進行型難治性固形腫瘍)を有する対象を処置するために、定められた臨床投与計画に従って実施する組み合わせ治療における抗 L A G - 3 抗体、抗 P D - 1 抗体および他の免疫療法剤を提供する。特定の実施態様において、抗 L A G - 3 抗体はB M S - 9 8 6 0 1 6である。他の実施態様において、抗 P D - 1 抗体はB M S - 9 3 6 5 5 8である。他の実施態様において、投与計画を、最適な所望の応答(例えば、有効な応答)を提供するように調節する。

40

【 0 1 4 8 】

ここで使用する補助的または組み合わせ投与(共投与)は、同一または異なる財形での複数化合物の同時の投与または複数化合物の別々の投与(例えば、逐次投与)を含む。それ故に、抗 L A G - 3 抗体、P D - 1 経路阻害剤および免疫療法剤は、単一製剤で同時に投与され得る。あるいは、抗 L A G - 3 抗体、P D - 1 経路阻害剤および免疫療法剤は別々の

50

投与のために製剤でき、同時にまたは逐次的に(例えば、一方の抗体を第二抗体の投与前約30分以内に投与)および任意の順序で投与される。

【0149】

例えば、抗PD-1抗体をまず投与して、続いて(例えば、直後に)抗LAG-3抗体および/または免疫療法剤を投与し得る。ある実施態様において、PD-1経路阻害剤を、抗LAG-3抗体および/または免疫療法剤投与前に投与する。他の実施態様において、PD-1経路阻害剤を、抗LAG-3抗体および/または免疫療法剤投与後に投与する。他の実施態様において、抗LAG-3抗体、PD-1経路阻害剤および免疫療法剤を同時に投与する。このような同時または逐次投与は、好ましくは全3成分を処置患者で同時に存在させる。

10

【0150】

VI. 処置プロトコール

ヒト患者の悪性腫瘍を処置するための適当な処置プロトコールは、例えば、

(a)配列番号3に示す配列を有する重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメインおよび配列番号5に示す配列を有する軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメインを含むような抗LAG-3抗体、

(b)配列番号19を有する重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメインおよび配列番号21を有する軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメインを含むような抗PD-1抗体、

(c)免疫療法剤

20

の各々の有効量を患者に投与することを含み、

ここで、該方法は少なくとも一つの投与サイクルを含み、該サイクルは8週間の期間であり、少なくとも一つのサイクルの各々について、抗LAG-3抗体を約1mg、3mg、10mg、20mg、50mg、80mg、100mg、130mg、150mg、180mg、200mg、240mgまたは280mgの一律用量で少なくとも4回投与し、抗PD-1抗体を約50mg、80mg、100mg、130mg、150mg、180mg、200mg、240mgまたは280mgの一律用量で少なくとも4回投与し、そして免疫療法剤を一律用量で少なくとも4回投与する。他の実施態様において、抗LAG-3抗体を0.01mg/kg、0.03mg/kg、0.25mg/kg、0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kgまたは3mg/kg、5mg/kg、8mg/kgまたは10mg/kg体重の用量で4回投与し、抗PD-1抗体を0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、5mg/kg、8mg/kgまたは10mg/kg体重の用量で4回投与し、そして免疫療法剤を一律用量で4回投与する。

30

【0151】

ある実施態様において、抗LAG-3抗体、PD-1経路阻害剤および/または免疫療法剤の用量は、体重あたりで計算され、例えば、mg/kg体重である。他の実施態様において、抗LAG-3抗体、PD-1経路阻害剤および/または免疫療法剤の用量は一律一定用量である。他の実施態様において、抗LAG-3抗体、PD-1経路阻害剤および/または免疫療法剤の用量は時間と共に変わる。例えば、抗LAG-3抗体、PD-1抗体および/または免疫療法剤を最初に高用量で投与してよく、時間と共に減量してよい。他の実施態様において、抗LAG-3抗体、PD-1経路阻害剤および/または免疫療法剤を最初に低用量で投与し、時間と共に增量してもよい。

40

【0152】

他の実施態様において、投与される抗LAG-3抗体、PD-1経路阻害剤および/または免疫療法剤の量は、各投与で一定である。他の実施態様において、投与される抗体および/または免疫療法剤の量は、各投与で変わる。例えば、抗体および/または免疫療法剤の維持(または継続)用量は、最初の投与である負荷投与量より高いか同じでよい。他の実施態様において、抗体および/または免疫療法剤の維持用量は負荷投与量より低いか同じでよい。

【0153】

他の実施態様において、抗LAG-3抗体、PD-1経路阻害剤および/または免疫療

50

法剤は静脈内投与用に製剤される。ある実施態様において、抗 P D - 1 抗体は、各サイクルの 1 日目、15 日目、29 日目および 43 日目に投与される。他の実施態様において、抗 L A G - 3 抗体は、各サイクルの 1 日目、15 日目、29 日目および 43 日目に投与される。ある実施態様において、治療剤は、各サイクルの 1 日目、15 日目、29 日目および 43 日目に投与される。

【 0 1 5 4 】

他の実施態様において、抗 L A G - 3 抗体、P D - 1 経路阻害剤および / または免疫療法剤を週 1 回、2 週または 3 週に 1 回、月 1 回または臨床的利益が観察される限りまたは完全応答、確定疾患進行または管理不能な毒性出現まで投与する。

【 0 1 5 5 】

他の実施態様において、投与サイクルは 8 週間であり、必要に応じて繰り返し得る。他の実施態様において、処置は最大 12 サイクルからなる。

【 0 1 5 6 】

他の実施態様において、4 回の P D - 1 経路阻害剤を 8 週間サイクルあたり投与する。他の実施態様において、4 回の P D - 1 経路阻害剤を 8 週間サイクルあたり投与する。ある実施態様において、4 回の治療剤を 8 週間サイクルあたり投与する。

【 0 1 5 7 】

他の実施態様において、P D - 1 経路阻害剤、抗 L A G - 3 抗体および / または免疫療法剤は第一選択処置として投与される(例えば、初めてのまたは最初の処置)。他の実施態様において、P D - 1 経路阻害剤、抗 L A G - 3 抗体および / または免疫療法剤は第二選択処置として投与される(例えば、再発後および / または初めての処置が失敗したときを含む、初めてのまたは最初の処置の後)。

【 0 1 5 8 】

他の態様において、本発明は、抗 P D - 1 抗体が抗 P D - L 1 または抗 P D - L 2 抗体に置き換わったまたは組み合わせられた前記実施態様の何れかに関する。

【 0 1 5 9 】

VII. アウトカム

ここに開示する方法で処置された患者は、好ましくは癌の少なくとも一つの徴候の改善を経験する。ある実施態様において、改善は、測定可能な腫瘍病変の量および / またはサイズの減少により測定される。他の実施態様において、病変は、胸部 X 線または C T または M R I フィルムで測定され得る。他の実施態様において、細胞診断または組織診断を使用して、治療に対する応答性を評価できる。

【 0 1 6 0 】

ある実施態様において、処置患者は、完全応答(C R)、部分応答(P R)、疾患安定(S D)、免疫関連完全疾患(i r C R)、免疫関連部分応答(i r P R)または免疫関連疾患安定(i r S D)を示す。他の実施態様において、処置患者は、腫瘍縮小および / または成長速度減少、すなわち、腫瘍成長抑制を経験する。他の実施態様において、望まれない細胞増殖は減少または阻止される。さらに他の実施態様において、次の 1 以上が生じ得る：癌細胞数が減少し得る；腫瘍サイズが減少し得る；末梢臓器への癌細胞浸潤が阻止、遅延、減速または停止され得る；腫瘍転移が減速または阻止され得る；腫瘍成長が阻止され得る；腫瘍再発が防止または遅延され得る；癌と関連する症状の 1 以上がある程度軽減し得る。

【 0 1 6 1 】

他の実施態様において、ここに提供する方法による、抗 L A G - 3 抗体、P D - 1 経路阻害剤および免疫療法剤の有効量の投与は、腫瘍サイズ減少、時間と共に出現する転移病変数の減少、完全寛解、部分寛解または疾患安定からなる群から選択される、少なくとも一つの治療効果を生じる。さらに他の実施態様において、本処置方法は、抗 L A G - 3 抗体、P D - 1 経路阻害剤または免疫療法剤単独により達成されるより良好な、同等な臨床的有益率(C B R = C R + P R + S D 6 か月)を生じる。他の実施態様において、臨床的有效割合の改善は、抗 L A G - 3 抗体、P D - 1 経路阻害剤または免疫療法剤単独と比較

10

20

30

40

50

して、約20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%またはそれ以上である。

【0162】

VIII. キットおよび単位投与形態

またここに提供されるのは、先の方法における使用に適合した治療有効量で、抗L A G - 3抗体(例えば、B M S - 9 8 6 0 1 6)、P D - 1経路阻害剤(例えば、B M S - 9 3 6 5 5 8)、免疫療法剤および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を含むキットである。キットは、所望により、例えば、投与スケジュールを含む指示も含んでよく、実施者(例えば、医師、看護師または患者)がその中に含まれる組成物を、癌(例えば、固形腫瘍)を有する患者に投与することを可能とし得る。キットはシリンジも含んでよい。

10

【0163】

所望により、キットは、上に提供した方法に従い単回投与するための各々有効量の抗L A G - 3抗体、P D - 1経路阻害剤および/または免疫療法剤を含む、一回量医薬組成物の複数パッケージを含む。医薬組成物の投与に必要な装置またはデバイスもキットに含まれ得る。例えば、キットは、有効量の抗L A G - 3抗体、抗P D - 1抗体および/または免疫療法剤を含む、1以上のプレフィルドシリンジを提供し得る。

【0164】

ある実施態様において、本発明は、ヒト患者における悪性腫瘍を処置するためのキットを提供し、該キットは、例えば：

(a)配列番号3に示す配列を有する重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメインおよび配列番号5に示す配列を有する軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメインを含むような抗L A G - 3抗体の一用量；

(b)配列番号19を有する重鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメインおよび配列番号21を有する軽鎖可変領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメインを含む抗体のようなP D - 1経路阻害剤の一用量；

(c)免疫療法剤の一用量；および

(d)ここに記載する方法で抗L A G - 3抗体、抗P D - 1経路阻害剤および免疫療法剤を使用するための指示を含む。

20

【0165】

次の実施例は単なる説明であり、本開示を読むことにより、当業者には多くのバリエーションおよび同等物が明らかとなるため、決して本開示の範囲を限定すると解釈すべきではない。

30

【実施例】

【0166】

実施例1

ニボルマブ単剤療法対ニボルマブ+B M S 9 8 6 0 1 6(抗L A G - 3抗体)+免疫療法剤での悪性腫瘍の処置

ニボルマブ単剤療法と比較して、全生存(OS)が改善されるかを決定するために、ニボルマブ、B M S 9 8 6 0 1 6および免疫療法剤の組み合わせを含む医薬組成物を再発性転移腫瘍の患者で試験する。実験アーム(すなわち、ニボルマブ単剤療法対ニボルマブ+B M S 9 8 6 0 1 6+免疫療法剤組み合わせ治療)間のOSの公式対比較を実施する。

40

【0167】

本治験はまた、再発性転移腫瘍の対象での、ニボルマブ、B M S 9 8 6 0 1 6および免疫療法剤の組み合わせ(「組み合わせ療法」)対ニボルマブ単剤療法の盲検独立中央判定(B I C R)評価に基づく、無進行生存(P F S)および客観的奏効率(O R R)も比較する。異なるアーム間のP F SおよびO R Rの差異を評価する。

【0168】

本治験の他の目標は、1)ニボルマブ単剤療法と比較した組み合わせ療法の全体的な安全性および耐容性の評価；2)組み合わせ療法の薬物動態解析ならびに曝露-安全性およ

50

び曝露 - 有効性相関の解析 ; 3)組み合わせ療法の免疫原性解析 ; 4)組み合わせ療法の免疫相関の解析 ; 5)組み合わせ療法に対する臨床応答の予測的腫瘍および末梢バイオマークターの評価 ; および 6)組み合わせ療法で処置された対象における E Q - 5 D 指標および可視化アナログ指標を使用する全体的身体状態の評価を含む。

【 0 1 6 9 】

方法

治験デザイン

治験は、進行型疾患について先に処置されていない、ステージIVまたは再発非小細胞肺癌(N S C L C)で、P D - L 1 陽性または陰性を示す成人(18歳以上)男性および女性対象でのオープンラベル、2アーム、無作為化治験である。

10

【 0 1 7 0 】

主な編入基準は、1) 1以上のECOG Performance状態；2)進行型または転移疾患に対する一次治療として、先の全身性抗癌治療(E G F R およびA L K 阻害剤を含む)を受けていない、組織検査で確定されたステージIVまたは再発N S C L C(第7回国際肺癌学会分類扁平上皮または非扁平上皮組織学による)を有する患者；および3)RECIST 1.1基準に従うC T またはM R I による測定可能な疾患を含む。

20

【 0 1 7 1 】

主な除外基準は、1)利用可能な標的化阻害剤治療に感受性である既知E G F R 変異を有する対象；2)利用可能な標的化阻害剤治療に感受性である既知A L K 転座を有する対象；3)未処置C N S 転移を有する対象；4)自己免疫性疾患が活動性であると診断されまたは疑われる対象(I型糖尿病、ホルモン補充のみを必要とする甲状腺機能低下症、全身処置を必要としない皮膚障害(例えば白斑症、乾癬または脱毛症)または外部トリガー非存在下で再発が予想されない状態を有する対象は、編入が許される)；および5)無作為化14日以内にコルチコステロイド(1日 > 10mg プレドニゾン相当量)または他の免疫抑制医薬での全身処置を必要とする対象(吸入または局所ステロイドおよび副腎補充ステロイド1日 > 10mg プレドニゾン相当量は、活動性自己免疫性疾患の非存在下で許容される)。

20

【 0 1 7 2 】

対象を1：1：1：1に無作為化し、組織検査(扁平上皮対非扁平上皮)およびP D - L 1 状態で層別化する。P D - L 1 状態を、無作為化前に提供された腫瘍サンプルにおけるP D - L 1 タンパク質の免疫組織化学的(I H C)染色により決定する。対象は、最低限100の評価可能腫瘍細胞で5%以上の腫瘍細胞膜染色が観察されたならばP D - L 1 陽性または最低限100の評価可能腫瘍細胞で5%未満の腫瘍細胞膜染色が観察されたならば、P D - L 1 陰性とする。

30

【 0 1 7 3 】

対象は、2治験アームの一方のオープンラベル処置を受ける。投与スケジュールを表1に示す。

【表1】

	1週目 ニボルマブ 240 mg ^a q 2週間	2週目 ニボルマブ	3週目 ニボルマブ	4週目 ニボルマブ	5週目 ニボルマブ	6週目 ニボルマブ
アームA:						

* ^a ニボルマブおよびBMS 986016兩者とも30分点滴として投与し得る
疾患進行、許容されない毒性による中止、同意撤回または治験閉鎖まで継続

脚注“治験閉鎖”は“治験中止”とする方がいい。治験閉鎖は治験全体の中止の意味

【0174】

治験期間中腫瘍評価を無作為化後6週目(±7日)に開始し、6週毎(±7日)、48週目まで実施する。48週目後、腫瘍評価を、進行または処置中止の何れか遅い方まで12週

毎(±7日)に実施する。治験担当医評価RECIST 1.1規定進行を超える、ニボルマブまたは組み合わせ療法を受けている対象も、当該処置中止まで腫瘍評価を継続しなければならない。編入は、約1200対象の無策化後に終了する。治験の一次エンドポイントは全生存(OS)である。編入開始から一次OSエンドポイント分析までの治験期間は、約48か月間と予測される。

【0175】

治験アーム

ニボルマブ単剤療法(アームA)

ニボルマブ240mgを、疾患進行、許容されない毒性発現、同意撤回または治験中止まで、2週間毎に各サイクルの1日目に30分かけて静脈内(IV)投与する。最初の治験担当医評価RECIST 1.1規定進行を超える処置は、対象が治験担当医評価で臨床的利益を有し、処置に耐容性であるならば、許容される。投与完了後、対象はフォローアップ相に入る。

10

【0176】

ニボルマブ+BMS 986016+免疫療法剤組み合わせ療法(アームB)

ニボルマブ1mg/kgを、疾患進行、許容されない毒性発現、同意撤回または治験中止まで、3週間毎の4サイクルで、BMS 986016 1mg/kgおよび免疫療法剤の30分かけてのIV投与と組み合わせて、30分かけてIV投与する。最初の治験担当医評価RECIST 1.1規定進行を超える処置は、対象が治験担当医評価で臨床的利益を有し、処置に耐容性であるならば、許容される。投与完了後、対象はフォローアップ相に入る。

20

【0177】

処置後フォローアップ

処置後フォローアップは、対象の全処置中止の決定時から始まる；これは、任意の継続維持療法を含む。疾患進行以外の理由により処置中止した対象は、進行または何らかのその後の治療の何れか早い方まで、腫瘍評価を続ける(臨床的に実行可能ならば)。対象は、これらの毒性が消散するか、ベースラインに戻るかまたは不可逆性と見なされるまで、薬物関連毒性について追跡する。全ての有害事象を、治験薬の最終投与後最低限100日間報告する。最初の2回のフォローアップ通院完了後、対象を、生存について3か月毎に追跡する。

30

【0178】

サンプルサイズ

約1200対象を、4処置群に1:1:1:1比で無作為化する。最終分析を、対照群で257事象が生じた後に実施し、これらの事象は、DMCを支援する非盲検式の独立した統計担当者により追跡される。20%スクリーニング失敗率を仮定して、1200対象の無作為化のためには約1500対象の編入が見込まれ、区分的一定集積率(1~2か月目は8対象/月、3~4か月目は40対象/月、5~6か月目は85対象/月、7~8か月目は138対象/月、8か月目以降は170対象/月)を仮定して、最終OS分析のための必要死亡数を得るために、約48か月かかる(自然増加について14か月および生存フォローアップについて34か月)。

40

【0179】

エンドポイント

OSは、この治験の一次エンドポイントである。少なくとも一つの比較でOSの優位性が示されたら、鍵となる二次エンドポイントのゲートキーピング試験法を、統計分析計画に記載するとおり、さらなる治験対照比較に適用する。鍵となる二次エンドポイントは、BICR評価に基づくPFSおよびORRを含む。

【0180】

3つの一次OS分析の各々を、多重性のためのホッホベルク法を使用して、全ての無作為化対象で組織検査およびPD-L1状態により層別化した両側ログランク検定を使用して実施する。ハザード比(HR)および対応する両側(1 - 調整済み)%信頼区間(CI)を、処置群を単独共変数とし、上記因子により層別化して、 Cox比例ハザードモデルを使

50

用して推定する。OS曲線、95%C.IでのOS中央値ならびに95%C.Iでの12か月および24か月目のOS率を、カプランマイヤー法を使用して推定する。少なくとも一つの比較でOS優位性が示されたら、統計分析計画に記載するとおり、鍵となる二次エンドポイントのゲートキーピング試験法を、統計分析計画に記載するとおり、さらなる治験対照比較に適用する。鍵となる二次エンドポイントは、次の階層順で試験する：

1) PFS(BIRC評価に基づく)分析を、3つの治験処置の各々の対照群を比較するために、全ての無作為化対象において組織検査およびPD-L1状態により層別化した両側ログランク検定を使用して実施する。HRおよび対応する両側(1 - 調整済み)%C.Iを、処置群を単独共変数とし、上記因子により層別化して、Cox比例ハザードモデルを使用して推定する。PFS曲線、95%C.IでのPFS中央値および95%C.Iでの6か月ならびに12か月目のPFS率をカプランマイヤー法を使用して推定する。

2) ORR(BIRC評価に基づく)分析を、3つの治験処置の各々対照群を比較するために、PD-L1状態および組織検査により層別化した両側コクラン・マンテル・ヘンツエル(CMH)検定を使用して実施する。関連オッズ比および(1 - 調整済み)%C.Iも計算する。さらに、ORRおよびそれらの対応する95%正確なC.Iを、4処置群の各々についてクロッパー・ピアソン法を使用して計算する。

3) 治験アーム間のOSの一対比較を、組織検査およびPD-L1状態により層別化した両側ログランク検定を使用して実施する。HRおよび対応する両側(1 - 調整済み)%C.Iを、処置群を単独共変数とし、上記因子により層別化して、Cox比例ハザードモデルを使用して推定する。

【0181】

分析

PD-L1発現の分析は記述的である。PD-L1発現の分布を、全体的集団に基づき解析する。PD-L1発現と有効性検定値(ORR、OSおよびPFS)の間の相関の可能性を評価する。有意義な相関の兆候があるならば、PD-L1発現を予測的バイオマーカーとしてさらなる評価を実施して、PD-L1発現と処置の相互作用効果を推定することを検討する。

【0182】

結果は、組み合わせ療法(ニボルマブ+BMS-986016+免疫療法剤)がニボルマブ単剤療法と比較して全生存(OS)を改善するか否かを示す。

【0183】

配列

配列番号1 重鎖アミノ酸配列；抗LAG-3 mAb(BMS-986016)
 QVQLQQWGAGLLKPSETLSLCAVYGGFSDYWNWIRQPPGKGLEWIGEINHRGSTNSNPSLKSRTLSLDTSKNQFSL
 KLRSVTAADTAVYYCAFYGSDYEYNWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS
 WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTPVSSSLGTKTTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCCPAPEFLGGPSV
 FLFPPPKPKDTLMISRTPETCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
 CKVSNKGLPSSIEKTIASKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

【0184】

配列番号2 軽鎖アミノ酸配列；抗LAG-3 mAb(BMS-986016)
 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSISYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEP
 EDFAVYYCQQRSNWPLTFGQGTNLEIKRTVAAPSVIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
 ESVTEQDSKDSTYLSSTTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【0185】

配列番号3 重鎖可変領域(VH)アミノ酸配列；抗LAG-3 mAb(BMS-986016)

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLCAVYGGFSDYWNWIRQPPGKGLEWIGEINHRGSTNSNPSLKSRTLSLDTSKNQFSL
 KLRSVTAADTAVYYCAFYGSDYEYNWFDPWGQGTLVTVSS

10

20

30

40

50

【 0 1 8 6 】

配列番号 4 重鎖可変領域(V H)ヌクレオチド配列 ; 抗 L A G - 3 m A b (B M S - 9 8 6 0 1 6)

caggtgcagctacagcagtgccggcgaggactgttgaaggccttcggagaccctgtccctcacctgcgcgtgtatggtgg
gtccttcagtgattactactgaaactggatccgccagccccaggaaagggtggatggatggaaatcaatcatc
gtggaaagcaccaactccaacccgtccctcaagagtcgagtcaccctatcactagacacgtccaagaaccaggttctccctg
aagctgaggctgtgaccgccgcccggacacggctgtgtattactgtgcgttggatatagtgactacgagtaactggtt
cgaccctggggccaggaaaccctggtcaccgtctccctca

【 0 1 8 7 】

配列番号 5 軽鎖可変領域(V L)アミノ酸配列 ; 抗 L A G - 3 m A b (B M S - 9 8 6 0 1 6)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSISYLAWYQQKPGQAPRLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEP
EDFAVYYCQQRSNWLTFGQGTNLEIK

【 0 1 8 8 】

配列番号 6 軽鎖可変領域(V L) ヌクレオチド配列 ; 抗 L A G - 3 m A b (B M S - 9 8 6 0 1 6)

gaaatttgtttgacacagtcctccagccaccctgtttgtctccagggaaagagccaccctctcctgcaggccaggta
gagtattagcagctacttagctggtaccaacagaaacctggccaggctccaggctccatctatgtatgcataccaaca
ggccactggcatcccagccaggttcagtgccagtggtctggacagacttcacttcaccatcagcagccatcaggact
gaagatttgcagtttattactgtcagcagcgttagcaactggcctctcactttggccaggaaacctggagatcaa
a

【 0 1 8 9 】

配列番号 7 重鎖 C D R 1 アミノ酸配列 ; 抗 L A G - 3 m A b (B M S - 9 8 6 0 1 6)
DYYWN

【 0 1 9 0 】

配列番号 8 重鎖 C D R 2 アミノ酸配列 ; 抗 L A G - 3 m A b (B M S - 9 8 6 0 1 6)
EINHRGSTNSNPSLKS

【 0 1 9 1 】

配列番号 9 重鎖 C D R 3 アミノ酸配列 ; 抗 L A G - 3 m A b (B M S - 9 8 6 0 1 6)
GYSDYEYNWFDP

【 0 1 9 2 】

配列番号 10 軽鎖 C D R 1 アミノ酸配列 ; 抗 L A G - 3 m A b (B M S - 9 8 6 0 1 6)

RASQSISSYLA

【 0 1 9 3 】

配列番号 11 軽鎖 C D R 2 アミノ酸配列 ; 抗 L A G - 3 m A b (B M S - 9 8 6 0 1 6)

DASN RAT

【 0 1 9 4 】

配列番号 12 軽鎖 C D R 3 アミノ酸配列 ; 抗 L A G - 3 m A b (B M S - 9 8 6 0 1 6)

QQRSNWPLT

【 0 1 9 5 】

配列番号 13 ヒト L A G - 3 アミノ酸配列

MWEAQFLGLLFLQPLWAVPKPLQPGAEVPVVWAQEGAPQLPCSPTIPLQDLSSLRAGVTWQHQPDSGPPAAAPGHPL
APGPHAPSSWGP RRRTVLSVGPGGLRSGRPLQPRVQLDERGRQRGDFSLWRPARRADAGEYRAAVHLRDRALSC
RLRLRLGQASMTASPPGSLRASDWVILNCFSRDPDRPASVHWFRNRGQGRVPVRESPHHHLAESFLFLPQVSPMDSGPWG
CILTYRDGFNVSIMYNLTVLGLEPPTPLTVYAGAGSRVGLPCRLPAGVGTRSFLAKWT PGGPDLLVTGDNGDFTLRL
EDVSQAQAGTYTCHIHLQEQQLNATVTLAII TVTPKSFGSPGSLGKLLCEVTPVSGQERFVWSSLDTPSQRSFSGPWLEA
QEAQQLSQWPQCQLYQGERLLGAAVYFTELSSPGAQRSGRAPGALPAGHLLLFLTGVLSSL LVTGAFGFHLWRRQWRP

10

20

30

40

50

RRFSALEQG I HPPQAQSK I EEELEQEPEPEPEPEPEPEPEPEQL

【 0 1 9 6 】

配列番号 1 4 L A G - 3 エピトープ

PGHPLAPG

【 0 1 9 7 】

配列番号 1 5 L A G - 3 エピトープ

HPAAPSSW

【 0 1 9 8 】

配列番号 1 6 L A G - 3 エピトープ

PAAPSSWG

10

【 0 1 9 9 】

配列番号 1 7 重鎖アミノ酸配列；抗 P D - 1 m A b (B M S 9 3 6 5 5 8)

QVQLVESGGVVQPGRSRLDCKASG I TFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAV I WYDGSKRYYADSVKGRFT I SRDNSKNTLF
LQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGTIVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALT
SGVHTFPVLQSSGLYSLSSVTVPSQLGTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKP
KDTLM I SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVGVEVNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG
LPSSIEKT I SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD I AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY
SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

【 0 2 0 0 】

配列番号 1 8 軽鎖アミノ酸配列；抗 P D - 1 m A b (B M S 9 3 6 5 5 8)

E I VLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLL I YDASN RATG I PARFSGSGSGTDFTLT I SSLEP
EDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKE I KRTVAAPSVF I FPPSDEQLKSGTASVVCALLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

20

【 0 2 0 1 】

配列番号 1 9 重鎖可変領域(V H)アミノ酸配列；抗 P D - 1 m A b (B M S 9 3 6 5 5 8)

QVQLVESGGVVQPGRSRLDCKASG I TFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAV I WYDGSKRYYADSVKGRFT I SRDNSKNTLF
LQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGTIVTVSS

【 0 2 0 2 】

配列番号 2 0 重鎖可変領域(V H)ヌクレオチド配列；抗 P D - 1 m A b (B M S 9 3 6 5 5 8)

30

cagggtgcagctgggtggagttctggggaggcggtggccaggctgggagggtccctgagactcgactgtaaagcgtctggat
caccttcagtaactctggcatgcactgggtccgccaggctccaggcaaggggctggagtggtggcagtatttggatg
atggaagtaaaagatactatgcagactccgtgaagggccgattcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgttt
ctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgttattactgtgcgacaaaacgacgactactgggcccaggaaac
cctggtcaccgtctccca

【 0 2 0 3 】

配列番号 2 1 軽鎖可変領域(V L)アミノ酸配列；抗 P D - 1 m A b (B M S 9 3 6 5 5 8)

E I VLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLL I YDASN RATG I PARFSGSGSGTDFTLT I SSLEP
EDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKE I K

40

【 0 2 0 4 】

配列番号 2 2 軽鎖可変領域(V L)ヌクレオチド配列；抗 P D - 1 m A b (B M S 9 3 6 5 5 8)

gaaatttgttgacacagtctccagccaccctgtttgtctccaggggaaagagccaccctctcctgcaggccagtc
gagtgttagtagttacttagcctggtagccaacagaaacctggccaggctccaggctccatctatgtatgcaccaaca
ggccactggcatcccgccagggttcagtggcagtgggtctggacagacttcacttcaccatcagcagccatgc
gaagatttgcagttattactgtcagcagatgcacactggccctggacgttccggccaaggggaccaagggtggaaatcaa
a

【 0 2 0 5 】

50

配列番号 2 3 重鎖 C D R 1 アミノ酸配列 ; 抗 P D - 1 m A b (B M S 9 3 6 5 5 8)
NSGMH

【 0 2 0 6 】

配列番号 2 4 重鎖 C D R 2 アミノ酸配列 ; 抗 P D - 1 m A b (B M S 9 3 6 5 5 8)
VIWYDGSKRYYADSVKG

【 0 2 0 7 】

配列番号 2 5 重鎖 C D R 3 アミノ酸配列 ; 抗 P D - 1 m A b (B M S 9 3 6 5 5 8)
NDDY

【 0 2 0 8 】

配列番号 2 6 軽鎖 C D R 1 アミノ酸配列 ; 抗 P D - 1 m A b (B M S 9 3 6 5 5 8) 10
RASQSVSSYLA

【 0 2 0 9 】

配列番号 2 7 軽鎖 C D R 2 アミノ酸配列 ; 抗 P D - 1 m A b (B M S 9 3 6 5 5 8)
DASNRAT

【 0 2 1 0 】

配列番号 2 8 軽鎖 C D R 3 アミノ酸配列 ; 抗 P D - 1 m A b (B M S 9 3 6 5 5 8)
QQSSNPRT

【 0 2 1 1 】

配列番号 2 9 完全ホモ・サピエンス P D - 1 配列

agtttcccttcgcctaccccccggcactctgtggggctgtccaggcatgcagatcccc
caggcgccctggccagtcgtctggcggtgctacaactggctggcgccaggatggttcttagactccccagacaggcc 20
ctggaaaccccccaccccttccagccctgctcgtgtgaccgaagggacaacgccacccctcacctgcagcttctcca
acacatcgagagacttcgtctaaactgggtaccgcattggccatggccacccggacaaggctggcccttcccccgg
gaccgcagccagccggccaggactggcgttccgtgtcacacaactggccacggcgtgacttccacatgagcgtgg
cagggccggcgcaatgacagcggcacctacccctgtggggccatctccctggccccaaggcgcagatcaaagagagcc
tgccggcagagctcagggtgacagagagaagggcagaagtggccacagccacccctcaccaggccaggccgc
cagttccaaacctgggtgggtcggtggccctgtggccatggccatggccatggccatggccatggccatggccat
ctgcgtccggccgcacgaggacaataggagccaggcgcacccggccagccctgaaggaggacccctcagccgtgcctg
tgttctctgtggactatggggagctggatttccagtggcgagagaagacccggagccctgtgtccctgag
cagacggagtatgccaccattgtcttccatggccatggccacccatccccccggccagggccatggccacggccc 30
tcggagtgcccagccactgaggcctgaggatggacactgtctggccctctgaccggcttcctggccaccagggttc
tgcagaccctccaccatgagccgggtcagcgcattccctcaggagaagcaggcagggtgcaggccatggccgtcc
aggggctgagctgcctggggcgaccggggctccagcgtcacccgcacaggccacagccaccacaggactcatgtct
caatggccacagtgagcccaggcagcagggtgtcaccgtccctacaggagggccagatgcagtcactgttcagggtcct
gccagcacagactgcctgcgtccagctccctgaatctctgtcgtctgtcgtctgtcgtccgtccgtccgtcc
ggctgaaggcggcgtggccctgcctgacgccccggagcctccgtgaacttggggctgggtggagatggccctggag
cagccaagggtggccctggcagtggcataccgaaacgcctggacgcaggcccaagactggcacaggagttggaggtac
atggggctggggactcccccaggagtatctgtccctgcaggcctagagaagttcagggaagggtcagaagagctccctgg
ctgtggtgccaggcaggaaacctccacccatggccacccgcaccccttggccaggaa 40
gctgaggcagtaagcggcaggcagactggaggccttcaggccagccacccctggccctgcggccatccac
cccagccctcacaccactcgggagaggacatccatcggtcccaagggtcaggaggcagggtgggttgactcaggcc
cctccctcagctgtggccacccatgggtgttggagggcagaagtgcaggcacctaggccccatgtgcccacccctgg
tctcccttggaaaccatccgtaaaattttaaagggttggccggctccaccaggccctgggtggaggtacaggcc
ttccccccggccatgtaccccccgcgtggcctatccactccatccacacactgcaccccccactccctggggcagg
caccagcatccaggcggccaggcaccctgagttggctgggacaaggatccccctccctgtggttctattatattata
attataattaaatatgagagcatgt

【 0 2 1 2 】

配列番号 3 0 重鎖ヌクレオチド配列 ; 抗 L A G - 3 m A b (B M S - 9 8 6 0 1 6)
cagggtcagctacagcagtgccggcgcaggactgttgaaaggcttcggagacccctgtccctcacctgcgtctatgg
gttccttcagtgattactactggaaactggatccgcccaggccaggaaagggtggagttggatggaaatcaatcatc 50

gtggaaagcaccaccaactccaaacctccgtcccccaagagtcgagtccaccctatcactagacacacgtccaaagaaccaggttctccccc
aagctgaggctgtgaccgcgcggacacggctgtgtattactgtcgfttggatatagtgactacgagtaacaactgttt
cgaccctggggccaggaaaccttggtaccgtctccctcagtagccaaaggccatccgtttccccctggccccc
gctccaggagcaccccgagagcacagcccccggctgcccgtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcg
tggaaactcaggccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggtgtccctacagtccctcaggactctactccctcagcag
cgtggtgaccgtgccctccagcagcttggcacgaagacctaaccgtcaacgttagatcacaagccagcaacaccaagg
tggacaagagagttagetccaaataatggtccccatgcccaccatgcccagcacctgagttccctgggggaccatcagtt
ttccctgttccccccaaaacccaaggacactctcatgatctcccgaccctgaggtcacgtgcgtggtggtggacgtgag
ccaggaagaccccgaggtccagttcaacttgtacgtggatggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcggagg
agcagttcaacacgacacgtaccgtgtggtcagcgtccctcaccgtcctgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaag
tgcaaggctccaacaaaggctccgtccatcgagaaaaccatctccaaagccaaaggcagcccgagagccaca
ggtgtacaccctggcccatccaggaggagatgaccaagaaccaggctagccgtacccgtcaaggcttctacc
ccagcgcacatcgccgtggatggagagcaatggcagccggagaacaactacaagaccacgcctccgtctggactcc
gacggctcccttctccctacagcaggtaaccgtggacaagagcagggtggcaggagggaatgtcttctcatgctccgt
gatgcattgtggctctgcacaaccactacacacagaagagccctccctgtctggtaaatga

10

(0 2 1 3)

配列番号 3 1 軽鎖ヌクレオチド配列；抗 L A G - 3 m A b (B M S - 9 8 6 0 1 6)
gaaatttgttgcacacagtccaggccaccctgtttgtctccagggaaagagccaccctccctgcagggcagtc
gagtagatcgactacttagcctggtaccaacagaaaacctggccaggctccaggccctcatctatgatgcaccaaca
ggccactggcatcccagccaggttcagtgccagtggtctggacagacttcacttcaccatcagcagcctagagcct
gaagatttgcaggtaattactgtcagcagcgtagcaactggccttcactttggccagggaccaacctggagatcaa
acgtacggtggtgcaccatctgtttcatcttccgcattctgtatggcacttggaaactgccttgtgt
gcctgtgaataacttcatccagagaggccaaagtacagtggaaagggtggataacgcctccaatcggttaactcccaag
gagagtgcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacga
gaaacacaaagtctacgcctgcgaagtccccatcagggcctgagctcgccgtcacaagagcttcaacagggagagt
gttag

20

【 0 2 1 4 】

配列番号 3 2 モチーフ

MYPPPY

【 0 2 1 5 】

30

配列番号 3 3 重鎖アミノ酸配列：抗 I C O S m A b (B M S 9 8 6 2 2 6)

EVQLVESGGGLVKPGSQLRLSCAASGFTFSYFHMHWVRQAPKGLEWVGVDTKSFNYATYYSDLVKGRTISRDDSKNT
LYLQMNSLKTEDTAVYYCTATIAPVYFDYWQGQTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGTAALGCLVKDYFPEPVT
SWNSGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTVPSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPCPAELLG
GPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVEHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPP
VLDSDGSSFLYSLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

(0 2 1 6)

配列番号 3 4 輪鎖アミノ酸配列 : 抗 I C O S m A b (B M S 9 8 6 2 2 6)

D I QMTQSPSSLSASVGDRV T CQASQD I SNYLSWYQQKPGKAPKLL I YYTNLLAEGVPSRFSGSGTDFFT I SSLQP
ED I ATYYCQQYYNYRTFGPGTKVD I KRTVAAPSVF I FPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDSTYSLSSLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

40

(0 2 1 7)

配列番号 3 5 重鎖可変領域(VH)アミノ酸配列；抗 I C O S m A b (B M S 9 8 6 2
2 6)

EVQLVESGGGLVKPGSQLRLSCAASGFTFSDYFMHWVRQAPGKLEWVGVIDTKSFNYATYYSDLVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYCTATIAVPYYFDYWQGQTLTVTSS

50

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIISNYLSWYQQKPGKAPKLLIYYTNLLAEGVPSRFSGSGSTDFFTISSLQP
EDIATYYCQQYYNYRTFGPGTKVDIK

【0219】

配列番号37 重鎖CDR1アミノ酸配列；抗ICOS mAb(BMS986226)
GFTFSFYFMH

【0220】

配列番号38 重鎖CDR2アミノ酸配列；抗ICOS mAb(BMS986226)
VIDTKSFNYATYYSDLVKG

【0221】

配列番号39 重鎖CDR3アミノ酸配列；抗ICOS mAb(BMS986226) 10
TIAVPYYFDY

【0222】

配列番号40 軽鎖CDR1アミノ酸配列；抗ICOS mAb(BMS986226)
QASQDIISNYLS

【0223】

配列番号41 軽鎖CDR2アミノ酸配列；抗ICOS mAb(BMS986226)
YTNLLAE

【0224】

配列番号42 軽鎖CDR3アミノ酸配列；抗ICOS mAb(BMS986226) 20
QQYYNYRT

【0225】

配列番号43 軽鎖CDR3アミノ酸配列；抗ICOS mAb(BMS986226)
QQYYNYRT

【0226】

配列番号44 リンパ球活性化遺伝子3タンパク質アミノ酸配列(ホモ・サピエンス、NP_002277)

MWEAQFLGLLFLQPLWAVPKPLQPGAEVPVVAQEGAPQLPCSPTIPLQDLSLLRRAGVTWQHQPDSG
PPAAAPGHPLAPGPHAAPSSWGPRPRRYTVLSVGPGGLRSGRPLQPRVQLDERGRQRGDFSLWLRLPAR
RADAGEYRAAVHLRDRALSCRRLRLGQASMTASPPGSLRASDWVILNCSFSRPDRPASVHWFRNRGQGR
VPVRESPHHHLAESFLFLPQVSPMDSGPWGCILTYRDGFNVSIMYNLTVLGLEPPTPLTVYAGAGSRVGL
PCRLPAGVGTRSFLLTAKWTPPGGGPDLLVTGDNGDFTLRLEDVSQAQAGTYTCHIHLQEQQLNATVTLA
ITVTPKSFGSPGSLGKLLCEVTPVSGQERFVWSSLTPSQRSFSGPWLEAQEAQLLSQPWQCQLYQGERL
LGAAVYFTELSSPGQAQRSGRAPGALPAGHLLLFLILGVLSLLLLVTGAFGFHLWRRQWRPRRFSALEQGI
HPPQAQSKIEELEQEPEPEPEPEPEPEPEPEPEQL

【0227】

配列番号45 PD-1アミノ酸配列(ホモ・サピエンス、AAC51773.1)

MQIPQAPWPVVAVLQLGWRPGWFLDSPDRPNPPTFFPALLVVTEGDNATFTCSFSNTSESFVLNWYRM
SPSNQTDKLAAPFEDRSQPGQDCRFRVTQLPNGRDFHMSVVRARRNDSGTYLCGAISLAPKAQIKESLRA
ELRVTERRAEVPTAHPSPRPAGQFQTLVVGVVGGLLGSVLVVWVLAVICSRAARGTI GARRTGQPLK
EDPSAVPVFSVDYGELEDFQWREKTPEPPVPCVPEQTEYATIVFPGMGTSSPARRGSADGPRSAQPLRPE

DGHCSWPL

【配列表】

2020522495000001.app

10

20

30

40

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 38/02 (2006.01)	A 6 1 K 38/02	4 C 2 0 6
A 6 1 K 38/19 (2006.01)	A 6 1 K 38/19	4 H 0 4 5
A 6 1 K 38/21 (2006.01)	A 6 1 K 38/21	
A 6 1 K 38/20 (2006.01)	A 6 1 K 38/20	
A 6 1 K 35/15 (2015.01)	A 6 1 K 35/15	Z
A 6 1 K 35/17 (2015.01)	A 6 1 K 35/17	Z
A 6 1 P 37/04 (2006.01)	A 6 1 P 37/04	
A 6 1 K 31/405 (2006.01)	A 6 1 K 31/405	
A 6 1 K 31/4245 (2006.01)	A 6 1 K 31/4245	
A 6 1 K 31/4188 (2006.01)	A 6 1 K 31/4188	
A 6 1 K 31/711 (2006.01)	A 6 1 K 31/711	
A 6 1 K 48/00 (2006.01)	A 6 1 K 48/00	
A 6 1 K 31/198 (2006.01)	A 6 1 K 31/198	
A 6 1 K 31/155 (2006.01)	A 6 1 K 31/155	
A 6 1 K 38/17 (2006.01)	A 6 1 K 38/17	1 0 0
A 6 1 K 39/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/00	H
A 6 1 K 47/68 (2017.01)	A 6 1 K 47/68	
A 6 1 K 47/55 (2017.01)	A 6 1 K 47/55	
A 6 1 K 31/712 (2006.01)	A 6 1 K 31/712	
C 0 7 K 16/28 (2006.01)	C 0 7 K 16/28	Z N A
C 0 7 K 16/46 (2006.01)	C 0 7 K 16/46	
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	C 1 2 N 15/13	
C 0 7 K 19/00 (2006.01)	C 0 7 K 19/00	
C 1 2 N 15/62 (2006.01)	C 1 2 N 15/62	Z
C 0 7 K 14/52 (2006.01)	C 0 7 K 14/52	
C 0 7 K 14/555 (2006.01)	C 0 7 K 14/555	
C 0 7 K 14/54 (2006.01)	C 0 7 K 14/54	
C 0 7 K 14/55 (2006.01)	C 0 7 K 14/55	
C 0 7 K 14/57 (2006.01)	C 0 7 K 14/57	

(81) 指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, T J, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, R 0, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(74) 代理人 100170520

弁理士 笹倉 真奈美

(72) 発明者 アラン・ジェイ・コーマン

アメリカ合衆国 9 4 6 1 1 カリフォルニア州ピードモント、オークランド・アベニュー 1 2 0 7 番

(72) 発明者 ニルス・ロンバーグ

アメリカ合衆国 9 4 0 6 2 カリフォルニア州ウッドサイド、バーデット・ロード 1 6 8 番

(72) 発明者 マーク・ジェイ・セルビー

アメリカ合衆国 9 4 1 3 1 カリフォルニア州サンフランシスコ、ゲイルウッド・サークル 1 3 6 番

(72) 発明者 ジェフリー・ジャクソン

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

F ターム(参考) 4C076 AA95 BB13 CC27 CC41 EE41 EE59
4C084 AA02 AA13 AA22 AA23 AA24 BA41 BA44 DA01 DA12 DA21
DA24 DA27 DA39 MA02 MA66 NA05 ZB021 ZB072 ZB091 ZB261
ZB262 ZB271 ZC412 ZC751
4C085 AA14 BB01 BB11 BB12 CC23 EE03 GG02
4C086 AA01 BC14 BC71 CB03 EA16 MA03 MA66 NA05 ZB02 ZB09
ZB26 ZB27 ZC75
4C087 AA01 BB37 BB65 CA04 MA02 MA66 NA05 ZB02 ZB09 ZB26
ZB27 ZC75
4C206 AA01 JA59 JA74 KA01 MA03 MA86 NA05 ZB02 ZB09 ZB26
ZB27 ZC75
4H045 AA11 AA30 BA10 BA41 CA40 DA01 DA02 DA04 DA15 DA18
DA50 DA75 DA76 EA20 FA10 FA74