

(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2020-522691

(P2020-522691A)

(43) 公表日 令和2年7月30日 (2020.7.30)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
G 0 1 N 33/574 (2006.01)	G O 1 N 33/574	D 4 B O 6 3
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C O 8 4
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C O 8 5
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N 4 H O 4 5
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 112 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2019-566134 (P2019-566134)	(71) 出願人	391015708
(86) (22) 出願日	平成30年5月30日 (2018.5.30)		ブリストル・マイヤーズ スクイブ カンパニー
(85) 翻訳文提出日	令和2年1月28日 (2020.1.28)		B R I S T O L - M Y E R S S Q U I B
(86) 国際出願番号	PCT/US2018/035134		B C O M P A N Y
(87) 国際公開番号	W02018/222718		アメリカ合衆国08543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
(87) 国際公開日	平成30年12月6日 (2018.12.6)	(74) 代理人	100145403
(31) 優先権主張番号	62/512, 648		弁理士 山尾 憲人
(32) 優先日	平成29年5月30日 (2017.5.30)	(74) 代理人	100122301
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		弁理士 富田 憲史
(31) 優先権主張番号	62/513, 813	(74) 代理人	100157956
(32) 優先日	平成29年6月1日 (2017.6.1)		弁理士 稲井 史生
(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】 L A G - 3 陽性腫瘍の処置

(57) 【要約】

本発明は、ヒト患者における腫瘍を処置する方法であって、(i)患者をL A G - 3 陽性腫瘍を有するとして同定し、そして(ii)患者にP D - 1 経路阻害剤、P D 1 経路阻害剤と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせ、L A G - 3 阻害剤とP D - 1 経路阻害剤の組み合わせまたは抗C T L A 4 抗体を投与することを含む、方法を提供する。ある実施態様において、方法は、患者をL A G - 3 陽性P D - L 1 陽性腫瘍を有するとして同定することをさらに含む。ある実施態様において、L A G - 3 阻害剤は抗L A G - 3 抗体であり、P D - 1 経路阻害剤は抗P D - 1 抗体である。本発明の方法は、P D - 1 経路阻害剤、P D 1 経路阻害剤と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせまたはL A G - 3 阻害剤とP D - 1 経路阻害剤の組み合わせでの処置に対する応答を改善し得る。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

免疫療法についてヒト患者における悪性腫瘍を選択する方法であって、

(a) 腫瘍サンプルにおいてLAG-3 発現レベルを決定し；そして

(b) 腫瘍がLAG-3 陽性腫瘍であるならば、該腫瘍を免疫療法のために選択することを含む、方法。

【請求項 2】

免疫療法に適格であるとして、ヒト患者における悪性腫瘍を同定する方法であって、

(a) 腫瘍サンプルにおいてLAG-3 発現レベルを決定し；そして

(b) 腫瘍がLAG-3 陽性腫瘍であるならば、該腫瘍を免疫療法に適格として同定することを含む、方法。

10

【請求項 3】

免疫療法に応答性である可能性のあるヒト患者における悪性腫瘍を同定する方法であって、

(a) 腫瘍サンプルにおいてLAG-3 発現レベルを決定し；そして

(b) 腫瘍がLAG-3 陽性腫瘍であるならば、該腫瘍を処置に応答性の可能性のあるとして同定する

ことを含む、方法。

【請求項 4】

免疫療法に応答性である可能性のあるとしてヒト患者における悪性腫瘍を分類する方法であって、

(a) 腫瘍サンプルにおいてLAG-3 発現レベルを決定し；そして

(b) 腫瘍がLAG-3 陽性腫瘍であるならば、該腫瘍を免疫療法に応答性である可能性のあるとして分類する

ことを含む、方法。

20

【請求項 5】

腫瘍サンプルにおけるPD-L1 発現レベルの決定をさらに含む、請求項 1～4 の何れかに記載の方法。

【請求項 6】

免疫療法が腫瘍と治療有効量のLAG-3 阻害剤およびPD-1 経路阻害剤との接触を含む、請求項 1～5 の何れかに記載の方法。

30

【請求項 7】

免疫療法が腫瘍と治療有効量のLAG-3 阻害剤との接触を含む、請求項 1～5 の何れかに記載の方法。

【請求項 8】

免疫療法が腫瘍と治療有効量のPD-1 経路阻害剤との接触を含む、請求項 1～5 の何れかに記載の方法。

【請求項 9】

免疫療法が腫瘍と治療有効量の抗CTLA-4 抗体との接触を含む、請求項 1～5 の何れかに記載の方法。

40

【請求項 10】

免疫療法が腫瘍と治療有効量のPD-1 経路阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤との接触を含む、請求項 1～5 の何れかに記載の方法。

【請求項 11】

腫瘍と治療有効量のLAG-3 阻害剤およびPD-1 経路阻害剤との接触を含む、請求項 1～5 の何れかに記載の方法。

【請求項 12】

腫瘍と治療有効量のLAG-3 阻害剤との接触を含む、請求項 1～5 の何れかに記載の方法。

【請求項 13】

50

腫瘍と治療有効量の P D - 1 経路阻害剤との接触を含む、請求項 1 ~ 5 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 4】

腫瘍と治療有効量の抗 C T L A - 4 抗体との接触を含む、請求項 1 ~ 5 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 5】

腫瘍と治療有効量の P D - 1 経路阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤との接触を含む、請求項 1 ~ 5 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 6】

患者に治療有効量の L A G - 3 阻害剤および P D - 1 経路阻害剤を投与することを含む、請求項 1 ~ 5 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 7】

患者に治療有効量の L A G - 3 阻害剤を投与することを含む、請求項 1 ~ 5 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 8】

患者に治療有効量の P D - 1 経路阻害剤を投与することを含む、請求項 1 ~ 5 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 9】

患者に治療有効量の抗 C T L A - 4 抗体を投与することを含む、請求項 1 ~ 5 の何れかに記載の方法。

【請求項 2 0】

患者に治療有効量の P D - 1 経路阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤を投与することを含む、請求項 1 ~ 5 の何れかに記載の方法。

【請求項 2 1】

免疫療法に応答する可能性のある悪性腫瘍を有する患者を同定する方法であって、
(a) 腫瘍サンプルにおいて L A G - 3 発現レベルを決定し；そして
(b) 腫瘍が L A G - 3 陽性腫瘍であるならば、患者を処置に応答する可能性があるとして同定することを含む、方法。

【請求項 2 2】

免疫療法について悪性腫瘍を有する患者を選択する方法であって、
(a) 腫瘍サンプルにおいて L A G - 3 発現レベルを決定し；そして
(b) 腫瘍が L A G - 3 陽性腫瘍であるならば、免疫療法について患者を選択することを含む、方法。

【請求項 2 3】

腫瘍サンプルにおける P D - L 1 発現レベルの決定をさらに含む、請求項 2 1 または請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

患者に治療有効量の L A G - 3 阻害剤および P D - 1 経路阻害剤を投与することを含む、請求項 2 1 ~ 2 3 の何れかに記載の方法。

【請求項 2 5】

患者に治療有効量の L A G - 3 阻害剤を投与することを含む、請求項 2 1 ~ 2 3 の何れかに記載の方法。

【請求項 2 6】

患者に治療有効量の P D - 1 経路阻害剤を投与することを含む、請求項 2 1 ~ 2 3 の何れかに記載の方法。

【請求項 2 7】

患者に治療有効量の抗 C T L A - 4 抗体を投与することを含む、請求項 2 1 ~ 2 3 の何れかに記載の方法。

【請求項 2 8】

患者に治療有効量の P D - 1 経路阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤を投与するを含む、請求項 2 1 ~ 2 3 の何れかに記載の方法。

【請求項 2 9】

患者に治療有効量の L A G - 3 阻害剤および P D - 1 経路阻害剤を投与することを含み、ここで、該患者が、患者の腫瘍サンプルにおける L A G - 3 発現に基づき、L A G - 3 阻害剤および P D - 1 経路阻害剤での処置に応答すると予測されているものである、ヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法。

【請求項 3 0】

ヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法であって、患者に治療有効量の L A G - 3 阻害剤を投与することを含み、ここで、該患者が、患者の腫瘍サンプルにおける L A G - 3 発現に基づき、L A G - 3 阻害剤での処置に応答すると予測されているものである、方法。

10

【請求項 3 1】

ヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法であって、患者に治療有効量の P D - 1 経路阻害剤を投与することを含み、ここで、該患者が、患者の腫瘍サンプルにおける L A G - 3 発現に基づき、P D - 1 経路阻害剤での処置に応答すると予測されているものである、方法。

【請求項 3 2】

ヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法であって、患者に治療有効量の抗 C T L A - 4 抗体を投与することを含み、ここで、該患者が患者の腫瘍サンプルにおける L A G - 3 発現に基づき、抗 C T L A - 4 抗体での処置に応答すると予測されているものである、方法。

20

【請求項 3 3】

ヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法であって、患者に治療有効量の P D - 1 経路阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤を投与することを含み、ここで、該患者が、患者の腫瘍サンプルにおける L A G - 3 発現に基づき、P D - 1 経路阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤での処置に応答すると予測されているものである、方法。

【請求項 3 4】

患者が患者の腫瘍サンプルにおける L A G - 3 および P D - L 1 発現に基づき、処置に応答すると予測されているものである、請求項 2 9 ~ 3 3 の何れかに記載の方法。

30

【請求項 3 5】

処置を必要とするヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法であって、

(a) 腫瘍サンプルにおいて L A G - 3 発現レベルを決定し；そして

(b) 腫瘍が L A G - 3 陽性腫瘍であるならば患者に治療有効量の L A G - 3 阻害剤および P D - 1 経路阻害剤を投与する

ことを含む、方法。

【請求項 3 6】

処置を必要とするヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法であって、

(a) 腫瘍サンプルにおいて L A G - 3 発現レベルを決定し；そして

(b) 腫瘍が L A G - 3 陽性腫瘍であるならば患者に治療有効量の L A G - 3 阻害剤を投与する

ことを含む、方法。

40

【請求項 3 7】

処置を必要とするヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法であって、

(a) 腫瘍サンプルにおいて L A G - 3 発現レベルを決定し；そして

(b) 腫瘍が L A G - 3 陽性腫瘍であるならば患者に治療有効量の P D - 1 経路阻害剤を投与する

ことを含む、方法。

【請求項 3 8】

処置を必要とするヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法であって、

50

(a) 腫瘍サンプルにおいて L A G - 3 発現レベルを決定し ; そして
(b) 腫瘍が L A G - 3 陽性腫瘍であるならば患者に治療有効量の抗 C T L A - 4 抗体を投与する
ことを含む、方法。

【請求項 39】

処置を必要とするヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法であって、
(a) 腫瘍サンプルにおいて L A G - 3 発現レベルを決定し ; そして
(b) 腫瘍が L A G - 3 陽性腫瘍であるならば患者に治療有効量の P D - 1 経路阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤を投与する
ことを含む、方法。

10

【請求項 40】

腫瘍サンプルにおける P D - L 1 発現レベルの決定をさらに含む、請求項 35 ~ 39 の何れかに記載の方法。

【請求項 41】

処置を必要とするヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法であって、患者に治療有効量の L A G - 3 阻害剤および P D - 1 経路阻害剤を投与することを含み、ここで、該患者が投与前に L A G - 3 陽性悪性腫瘍を有するとして同定されているものである、方法。

【請求項 42】

処置を必要とするヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法であって、患者に治療有効量の L A G - 3 阻害剤を投与することを含み、ここで、該患者が投与前に L A G - 3 陽性悪性腫瘍を有するとして同定されているものである、方法。

20

【請求項 43】

処置を必要とするヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法であって、患者に治療有効量の P D - 1 経路阻害剤を投与することを含み、ここで、該患者が投与前に L A G - 3 陽性悪性腫瘍を有するとして同定されているものである、方法。

【請求項 44】

処置を必要とするヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法であって、患者に治療有効量の抗 C T L A - 4 抗体を投与することを含み、ここで、該患者が投与前に L A G - 3 陽性悪性腫瘍を有するとして同定されているものである、方法。

【請求項 45】

処置を必要とするヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法であって、患者に治療有効量の P D - 1 経路阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤を投与することを含み、ここで、該患者が投与前に L A G - 3 陽性悪性腫瘍を有するとして同定されているものである、方法。

30

【請求項 46】

患者が投与前に L A G - 3 陽性 P D - L 1 陽性悪性腫瘍を有するとして同定されている、請求項 41 ~ 45 の何れかに記載の方法。

【請求項 47】

患者が投与前に L A G - 3 陽性 P D - L 1 陰性悪性腫瘍を有するとして同定されている、請求項 41 ~ 45 の何れかに記載の方法。

40

【請求項 48】

処置を必要とするヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法であって、
(a) 患者を L A G - 3 陽性悪性腫瘍を有するとして同定し ; そして
(b) 患者に治療有効量の L A G - 3 阻害剤および P D - 1 経路阻害剤を投与する
ことを含む、方法。

【請求項 49】

処置を必要とするヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法であって、
(a) 患者を L A G - 3 陽性悪性腫瘍を有するとして同定し ; そして
(b) 患者に治療有効量の L A G - 3 阻害剤を投与する
ことを含む、方法。

50

【請求項 5 0】

処置を必要とするヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法であって、
(a) 患者を L A G - 3 陽性悪性腫瘍を有するとして同定し；そして
(b) 患者に治療有効量の P D - 1 経路阻害剤を投与する
ことを含む、方法。

【請求項 5 1】

処置を必要とするヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法であって、
(a) 患者を L A G - 3 陽性悪性腫瘍を有するとして同定し；そして
(b) 患者に治療有効量の抗 C T L A - 4 抗体を投与する
ことを含む、方法。

10

【請求項 5 2】

処置を必要とするヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法であって、
(a) 患者を L A G - 3 陽性悪性腫瘍を有するとして同定し；そして
(b) 患者に治療有効量の P D - 1 経路阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤を投与する
ことを含む、方法。

【請求項 5 3】

患者を L A G - 3 陽性、P D - L 1 陽性悪性腫瘍を有するとして同定することをさらに
含む、請求項 4 8 ~ 5 2 の何れかに記載の方法。

【請求項 5 4】

患者を L A G - 3 陽性、P D - L 1 陰性悪性腫瘍を有するとして同定することをさらに
含む、請求項 4 8 ~ 5 2 の何れかに記載の方法。

20

【請求項 5 5】

悪性腫瘍を有するヒト患者において無進行生存期間を 1 2 か月を超えて延長する方法であって、患者に L A G - 3 阻害剤および P D - 1 経路阻害剤を投与することを含み、ここで、該患者は投与前に L A G - 3 陽性悪性腫瘍を有するとして同定されており、患者が 1 2 か月を超える無進行生存を示すものである、方法。

【請求項 5 6】

悪性腫瘍を有するヒト患者において無進行生存期間を 1 2 か月を超えて延長する方法であって、患者に L A G - 3 阻害剤を投与することを含み、ここで、患者は投与前に L A G - 3 陽性悪性腫瘍を有するとして同定されており、患者が 1 2 か月を超える無進行生存を示すものである、方法。

30

【請求項 5 7】

悪性腫瘍を有するヒト患者において無進行生存期間を 1 2 か月を超えて延長する方法患者に P D - 1 経路阻害剤を投与することを含み、ここで、患者は投与前に L A G - 3 陽性悪性腫瘍を有するとして同定されており、患者が 1 2 か月を超える無進行生存を示すものである、方法。

【請求項 5 8】

悪性腫瘍を有するヒト患者において無進行生存期間を 1 2 か月を超えて延長する方法であって、患者に抗 C T L A - 4 抗体を投与することを含み、ここで、該患者は投与前に L A G - 3 陽性悪性腫瘍を有するとして同定されており、患者が 1 2 か月を超える無進行生存を示すものである、方法。

40

【請求項 5 9】

悪性腫瘍を有するヒト患者において無進行生存期間を 1 2 か月を超えて延長する方法であって、患者に P D - 1 経路阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤を投与することを含み、ここで、患者は投与前に L A G - 3 陽性悪性腫瘍を有するとして同定されており、患者が 1 2 か月を超える無進行生存を示すものである、方法。

【請求項 6 0】

患者が投与前に L A G - 3 陽性、P D - L 1 陽性悪性腫瘍を有するとして同定されている、請求項 5 5 ~ 5 9 の何れかに記載の方法。

50

【請求項 6 1】

患者が投与前に L A G - 3 陽性、P D - L 1 陰性悪性腫瘍を有するとして同定されている、請求項 5 5 ~ 5 9 の何れかに記載の方法。

【請求項 6 2】

患者の無進行生存が投与後約 1 3 か月、約 1 4 か月、約 1 5 か月、約 1 6 か月、約 1 7 か月、約 1 8 か月、約 2 年、約 3 年、約 4 年、約 5 年、約 6 年、約 7 年、約 8 年、約 9 年または約 1 0 年を超えて延長される、請求項 5 5 ~ 6 1 の何れかに記載の方法。

【請求項 6 3】

患者の無進行生存が 1 4 か月を超えて延長される、請求項 6 2 に記載の方法。

【請求項 6 4】

10

悪性腫瘍を有するヒト患者において腫瘍サイズを少なくとも 1 0 % 減少させる方法であって、患者に治療有効量の L A G - 3 阻害剤および P D - 1 経路阻害剤を投与することを含み、ここで、該患者は投与前に L A G - 3 陽性悪性腫瘍を有するとして同定されており、該投与が、投与前の腫瘍サイズと比較して、腫瘍サイズを少なくとも約 1 0 %、約 2 0 %、約 3 0 %、約 4 0 %、約 5 0 %、約 6 0 %、約 7 0 %、約 8 0 %、約 9 0 % または 1 0 0 % 減少させるものである、方法。

【請求項 6 5】

20

悪性腫瘍を有するヒト患者において腫瘍サイズを少なくとも 1 0 % 減少させる方法であって、患者に治療有効量の L A G - 3 阻害剤を投与することを含み、ここで、該患者は投与前に L A G - 3 陽性悪性腫瘍を有するとして同定されており、該投与が、投与前の腫瘍サイズと比較して、腫瘍サイズを少なくとも約 1 0 %、約 2 0 %、約 3 0 %、約 4 0 %、約 5 0 %、約 6 0 %、約 7 0 %、約 8 0 %、約 9 0 % または 1 0 0 % 減少させるものである、方法。

【請求項 6 6】

30

悪性腫瘍を有するヒト患者において腫瘍サイズを少なくとも 1 0 % 減少させる方法であって、患者に治療有効量の P D - 1 経路阻害剤を投与することを含み、ここで、該患者は投与前に L A G - 3 陽性悪性腫瘍を有するとして同定されており、該投与が、投与前の腫瘍サイズと比較して、腫瘍サイズを少なくとも約 1 0 %、約 2 0 %、約 3 0 %、約 4 0 %、約 5 0 %、約 6 0 %、約 7 0 %、約 8 0 %、約 9 0 % または 1 0 0 % 減少させるものである、方法。

【請求項 6 7】

悪性腫瘍を有するヒト患者において腫瘍サイズを少なくとも 1 0 % 減少させる方法であって、患者に治療有効量の抗 C T L A - 4 抗体を投与することを含み、ここで、該患者は投与前に L A G - 3 陽性悪性腫瘍を有するとして同定されており、該投与が、投与前の腫瘍サイズと比較して、腫瘍サイズを少なくとも約 1 0 %、約 2 0 %、約 3 0 %、約 4 0 %、約 5 0 %、約 6 0 %、約 7 0 %、約 8 0 %、約 9 0 % または 1 0 0 % 減少させるものである、方法。

【請求項 6 8】

40

悪性腫瘍を有するヒト患者において腫瘍サイズを少なくとも 1 0 % 減少させる方法であって、患者に治療有効量の P D - 1 経路阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤を投与することを含み、ここで、該患者は投与前に L A G - 3 陽性悪性腫瘍を有するとして同定されており、該投与が、投与前の腫瘍サイズと比較して、腫瘍サイズを少なくとも約 1 0 %、約 2 0 %、約 3 0 %、約 4 0 %、約 5 0 %、約 6 0 %、約 7 0 %、約 8 0 %、約 9 0 % または 1 0 0 % 減少させるものである、方法。

【請求項 6 9】

患者が投与前に L A G - 3 陽性、P D - L 1 陽性悪性腫瘍を有するとして同定されている、請求項 6 4 ~ 6 8 の何れかに記載の方法。

【請求項 7 0】

患者が投与前に L A G - 3 陽性、P D - L 1 陰性悪性腫瘍を有するとして同定されている、請求項 6 4 ~ 6 8 の何れかに記載の方法。

50

【請求項 7 1】

患者を投与前に L A G - 3 陽性悪性腫瘍を有するとして同定することをさらに含む、請求項 5 5 ~ 7 0 の何れかに記載の方法。

【請求項 7 2】

患者を投与前に L A G - 3 陽性、P D - L 1 陽性悪性腫瘍を有するとして同定することをさらに含む、請求項 5 5 ~ 7 1 の何れかに記載の方法。

【請求項 7 3】

患者を投与前に L A G - 3 陽性、P D - L 1 陰性悪性腫瘍を有するとして同定することをさらに含む、請求項 5 5 ~ 7 1 の何れかに記載の方法。

【請求項 7 4】

患者が (i) 1 2 か月を超える延長した無進行生存、(ii) 投与前の腫瘍サイズと比較して腫瘍サイズの少なくとも約 1 0 %、約 2 0 %、約 3 0 %、約 4 0 % または約 5 0 % 減少または (iii) 両者を経験する、請求項 5 5 ~ 7 3 の何れかに記載の方法。

【請求項 7 5】

各々が悪性腫瘍を有するヒト患者集団において、癌処置に対する客観的奏効率を 5 0 % より高くまで上げる方法であって、患者に治療有効量の L A G - 3 阻害剤および P D - 1 経路阻害剤を投与することを含み、ここで、各患者が投与前に L A G - 3 陽性悪性腫瘍を有するとして同定されており、客観的奏効率が約 5 5 %、約 6 0 %、約 6 5 %、約 7 0 % または約 7 5 % より高いものである、方法。

【請求項 7 6】

各々が悪性腫瘍を有するヒト患者集団において、癌処置に対する客観的奏効率を 5 0 % より高くまで上げる方法であって、患者に治療有効量の L A G - 3 阻害剤を投与することを含み、ここで、各患者が投与前に L A G - 3 陽性悪性腫瘍を有するとして同定されており、客観的奏効率が約 5 5 %、約 6 0 %、約 6 5 %、約 7 0 % または約 7 5 % より高いものである、方法。

【請求項 7 7】

各々が悪性腫瘍を有するヒト患者集団において、癌処置に対する客観的奏効率を 5 0 % より高くまで上げる方法であって、患者に治療有効量の P D - 1 経路阻害剤を投与することを含み、ここで、各患者が投与前に L A G - 3 陽性悪性腫瘍を有するとして同定されており、客観的奏効率が約 5 5 %、約 6 0 %、約 6 5 %、約 7 0 % または約 7 5 % より高いものである、方法。

【請求項 7 8】

各々が悪性腫瘍を有するヒト患者集団において、癌処置に対する客観的奏効率を 5 0 % より高くまで上げる方法であって、患者に治療有効量の抗 C T L A - 4 抗体を投与することを含み、ここで、各患者が投与前に L A G - 3 陽性悪性腫瘍を有するとして同定されており、客観的奏効率が約 5 5 %、約 6 0 %、約 6 5 %、約 7 0 % または約 7 5 % より高いものである、方法。

【請求項 7 9】

各々が悪性腫瘍を有するヒト患者集団において、癌処置に対する客観的奏効率を 5 0 % より高くまで上げる方法であって、患者に治療有効量の P D - 1 経路阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤を投与することを含み、ここで、各患者が投与前に L A G - 3 陽性悪性腫瘍を有するとして同定されており、客観的奏効率が約 5 5 %、約 6 0 %、約 6 5 %、約 7 0 % または約 7 5 % より高いものである、方法。

【請求項 8 0】

各々が悪性腫瘍を有するヒト患者集団において、疾患制御率を 5 0 % より高くまで上げる方法であって、患者に治療有効量の L A G - 3 阻害剤および P D - 1 経路阻害剤を投与することを含み、ここで、各患者が投与前に L A G - 3 陽性悪性腫瘍を有するとして同定されており、客観的奏効率が約 5 5 %、約 6 0 %、約 6 5 %、約 7 0 % または約 7 5 % より高いものである、方法。

【請求項 8 1】

10

20

30

40

50

各々が悪性腫瘍を有するヒト患者集団において、疾患制御率を50%より高くまで上げる方法であって、患者に治療有効量のLAG-3阻害剤を投与することを含み、ここで、各患者が投与前にLAG-3陽性悪性腫瘍を有するとして同定されており、客観的奏効率が約55%、約60%、約65%、約70%または約75%より高いものである、方法。

【請求項82】

各々が悪性腫瘍を有するヒト患者集団において、疾患制御率を50%より高くまで上げる方法であって、患者に治療有効量のPD-1経路阻害剤を投与することを含み、ここで、各患者が投与前にLAG-3陽性悪性腫瘍を有するとして同定されており、客観的奏効率が約55%、約60%、約65%、約70%または約75%より高いものである、方法。

10

【請求項83】

各々が悪性腫瘍を有するヒト患者集団において、疾患制御率を50%より高くまで上げる方法であって、患者に治療有効量の抗CTLA-4抗体を投与することを含み、ここで、各患者が投与前にLAG-3陽性悪性腫瘍を有するとして同定されており、客観的奏効率が約55%、約60%、約65%、約70%または約75%より高いものである、方法。

【請求項84】

各々が悪性腫瘍を有するヒト患者集団において、疾患制御率を50%より高くまで上げる方法であって、患者に治療有効量のPD-1経路阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤を投与することを含み、ここで、各患者が投与前にLAG-3陽性悪性腫瘍を有するとして同定されており、客観的奏効率が約55%、約60%、約65%、約70%または約75%より高いものである、方法。

20

【請求項85】

各患者が投与前にLAG-3陽性PD-L1陽性悪性腫瘍を有するとして同定されている、請求項75～84の何れかに記載の方法。

【請求項86】

各患者が投与前にLAG-3陽性PD-L1陰性悪性腫瘍を有するとして同定されている、請求項75～84の何れかに記載の方法。

【請求項87】

応答の中央期間が3か月、6か月、12か月または18か月である、請求項75～86の何れかに記載の方法。

30

【請求項88】

投与前に患者集団の各患者をLAG-3陽性悪性腫瘍を有するとして同定することをさらに含む、請求項75～87の何れかに記載の方法。

【請求項89】

投与前に患者集団の各患者をLAG-3陽性PD-L1陽性悪性腫瘍を有するとして同定することをさらに含む、請求項75～88の何れかに記載の方法。

【請求項90】

投与前に患者集団の各患者をLAG-3陽性PD-L1陰性悪性腫瘍を有するとして同定することをさらに含む、請求項75～88の何れかに記載の方法。

40

【請求項91】

患者集団の各患者が、さらに、(i)12か月を超える延長した無進行生存、(ii)投与前の腫瘍サイズと比較して腫瘍サイズの少なくとも約10%、約20%、約30%、約40%または約50%減少または(iii)両者により特徴づけられる、請求項75～90の何れかに記載の方法。

【請求項92】

患者集団がLAG-3陽性悪性腫瘍を有する少なくとも約100、200、300、400、500、600、700、800、900または1000患者を含む、請求項75～91の何れかに記載の方法。

【請求項93】

50

組み合わせ治療に適するヒト患者を選択する方法であって、

- (a) 患者を L A G - 3 陽性悪性腫瘍を有するとして同定し；そして
 - (b) 医療従事者に患者に治療有効量の L A G - 3 阻害剤および P D - 1 経路阻害剤を投与することを指示する
- ことを含む、方法。

【請求項 9 4】

組み合わせ治療に適するヒト患者を選択する方法であって、

- (a) 患者を L A G - 3 陽性悪性腫瘍を有するとして同定し；そして
 - (b) 医療従事者に患者に治療有効量の L A G - 3 阻害剤を投与することを指示する
- ことを含む、方法。

10

【請求項 9 5】

組み合わせ治療に適するヒト患者を選択する方法であって、

- (a) 患者を L A G - 3 陽性悪性腫瘍を有するとして同定し；そして
 - (b) 医療従事者に患者に治療有効量の P D - 1 経路阻害剤を投与することを指示する
- ことを含む、方法。

【請求項 9 6】

組み合わせ治療に適するヒト患者を選択する方法であって、

- (a) 患者を L A G - 3 陽性悪性腫瘍を有するとして同定し；そして
 - (b) 医療従事者に患者に治療有効量の抗 C T L A - 4 抗体を投与することを指示する
- ことを含む、方法。

20

【請求項 9 7】

組み合わせ治療に適するヒト患者を選択する方法であって、

- (a) 患者を L A G - 3 陽性悪性腫瘍を有するとして同定し；そして
 - (b) 医療従事者に患者に治療有効量の P D - 1 経路阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤を投与することを指示する
- ことを含む、方法。

【請求項 9 8】

患者を L A G - 3 陽性、P D - L 1 陽性悪性腫瘍を有するとして同定することをさらに含む、請求項 9 3 ~ 9 7 の何れかに記載の方法。

【請求項 9 9】

患者を L A G - 3 陽性、P D - L 1 陰性悪性腫瘍を有するとして同定することをさらに含む、請求項 9 3 ~ 9 7 の何れかに記載の方法。

30

【請求項 1 0 0】

投与が悪性腫瘍を処置する、請求項 9 3 ~ 9 9 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 0 1】

患者を L A G - 3 陽性悪性腫瘍を有するとして同定することが悪性腫瘍における L A G - 3 発現の決定を含む、請求項 9 3 ~ 1 0 0 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 0 2】

患者を L A G - 3 陽性 P D - L 1 陽性悪性腫瘍を有するとして同定することが悪性腫瘍における P D - L 1 発現の決定を含む、請求項 9 3 ~ 1 0 1 の何れかに記載の方法。

40

【請求項 1 0 3】

患者を L A G - 3 陽性 P D - L 1 陰性悪性腫瘍を有するとして同定することが悪性腫瘍における P D - L 1 発現の決定を含む、請求項 9 3 ~ 1 0 1 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 0 4】

L A G - 3 発現が L A G - 3 発現を決定できるアッセイの結果の審査により決定する、請求項 9 3 ~ 1 0 3 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 0 5】

L A G - 3 発現が L A G - 3 発現の検出ができる免疫組織化学アッセイの結果の審査により決定する、請求項 9 3 ~ 1 0 3 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 0 6】

50

P D - L 1 発現が P D - L 1 発現を決定できるアッセイの結果の審査により決定する、請求項 9 3 ~ 1 0 5 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 0 7】

P D - L 1 発現が P D - L 1 発現の検出ができる免疫組織化学アッセイの結果の審査により決定する、請求項 9 3 ~ 1 0 5 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 0 8】

L A G - 3 陽性腫瘍が少なくとも約 1 %、少なくとも約 2 %、少なくとも約 3 %、少なくとも約 4 %、少なくとも約 5 %、少なくとも約 7 %、少なくとも約 1 0 %、少なくとも約 1 5 %、少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 2 5 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 9 0 % または 1 0 0 % L A G - 3 発現細胞を含む、請求項 1 ~ 1 0 7 の何れかに記載の方法。

10

【請求項 1 0 9】

L A G - 3 陽性腫瘍が少なくとも約 1 % L A G - 3 発現細胞を含む、請求項 1 ~ 1 0 7 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 1 0】

L A G - 3 陽性腫瘍が少なくとも約 5 % L A G - 3 発現細胞を含む、請求項 1 ~ 1 0 7 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 1 1】

L A G - 3 発現細胞が腫瘍浸潤リンパ球を含む、請求項 1 0 8 ~ 1 1 0 の何れかに記載の方法。

20

【請求項 1 1 2】

L A G - 3 発現細胞が細胞の総数である、請求項 1 0 9 ~ 1 1 0 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 1 3】

細胞が細胞表面に L A G - 3 を発現する、請求項 1 0 9 ~ 1 1 2 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 1 4】

悪性腫瘍が肝臓癌、骨癌、膵臓癌、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、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、陰癌、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 (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 ~ 1 1 3 の何れかに記載の方法。

30

40

【請求項 1 1 5】

悪性腫瘍が黒色腫、非小細胞肺癌 (N S C L C)、ヒトパピローマウイルス (H P V) 関連腫瘍および胃腺癌から選択される、請求項 1 ~ 1 1 3 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 1 6】

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 1 ~ 1 1 3 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 1 7】

50

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 ~ 1 1 3 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 1 8】

悪性腫瘍が肺癌、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 ~ 1 1 3 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 1 9】

L A G - 3 陽性悪性腫瘍が約 1 % 以上 L A G - 3 発現細胞を含む黒色腫腫瘍である、請求項 1 ~ 1 1 3 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 2 0】

L A G - 3 陽性悪性腫瘍が約 1 % 以上 L A G - 3 発現細胞を含む胃癌腫瘍である、請求項 1 ~ 1 1 3 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 2 1】

悪性腫瘍が免疫チェックポイント阻害剤での処置に難治性である、請求項 1 ~ 1 2 0 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 2 2】

悪性腫瘍が抗 P D - 1 抗体での処置に難治性である、請求項 1 ~ 1 2 1 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 2 3】

悪性腫瘍が抗 P D - L 1 抗体での処置に難治性である、請求項 1 ~ 1 2 2 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 2 4】

ヒト患者における黒色腫を処置する方法であって、
(a) 患者を L A G - 3 陽性黒色腫を有するとして同定し；そして
(b) 患者に治療有効量の L A G - 3 阻害剤および P D - 1 経路阻害剤を投与することを含む、方法。

【請求項 1 2 5】

患者を L A G - 3 陽性黒色腫を有するとして同定することが黒色腫腫瘍における L A G - 3 発現の決定を含む、請求項 1 2 4 に記載の方法。

【請求項 1 2 6】

L A G - 3 発現が L A G - 3 発現を決定できるアッセイの結果の審査により決定される、請求項 1 2 5 に記載の方法。

【請求項 1 2 7】

L A G - 3 発現が L A G - 3 発現を検出できる免疫組織化学アッセイにより決定される、請求項 1 2 5 に記載の方法。

【請求項 1 2 8】

患者を L A G - 3 陽性 P D - L 1 陽性悪性腫瘍を有するとして同定することをさらに含む、請求項 1 2 4 ~ 1 2 7 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 2 9】

患者を L A G - 3 陽性 P D - L 1 陰性悪性腫瘍を有するとして同定することをさらに含む、請求項 1 2 4 ~ 1 2 7 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 3 0】

処置を必要とするヒト患者における黒色腫を処置する方法が患者に治療有効量の L A G - 3 阻害剤および P D - 1 経路阻害剤を投与することを含み、ここで、該患者が投与前に L A G - 3 陽性黒色腫を有するとして同定されているものである、方法。

【請求項 1 3 1】

黒色腫を有するヒト患者において無進行生存期間を 1 2 か月を超えて延長する方法であって、患者に L A G - 3 阻害剤および P D - 1 経路阻害剤を投与することを含み、ここで、該患者が投与前に L A G - 3 陽性黒色腫を有するとして同定されており、患者が 1 2 か月を超える無進行生存を示すものである、方法。

【請求項 1 3 2】

10

20

30

40

50

患者が投与前にLAG-3陽性、PD-L1陽性黒色腫を有するとして同定されている、請求項130または請求項131に記載の方法。

【請求項133】

患者が投与前にLAG-3陽性、PD-L1陰性黒色腫を有するとして同定されている、請求項130または請求項131に記載の方法。

【請求項134】

各々が黒色腫を有するヒト患者集団において、癌処置に対する客観的奏効率を15%より高くまで上げる方法であって、患者に治療有効量のLAG-3阻害剤およびPD-1経路阻害剤を投与することを含み、ここで、各患者が投与前にLAG-3陽性悪性腫瘍を有するとして同定されており、客観的奏効率が15%より高いものである、方法。

10

【請求項135】

各々が黒色腫を有するヒト患者集団において、癌処置に対する疾患制御率を70%より高くまで上げる方法であって、患者に治療有効量のLAG-3阻害剤およびPD-1経路阻害剤を投与することを含み、ここで、該各患者が投与前にLAG-3陽性黒色腫を有するとして同定されており、客観的奏効率が70%より高いものである、方法。

【請求項136】

投与前に患者集団の各患者をLAG-3陽性黒色腫を有するとして同定することをさらに含む、請求項134または請求項135に記載の方法。

【請求項137】

応答の中央期間が3か月、6か月、12か月または18か月である、請求項134～136の何れかに記載の方法。

20

【請求項138】

各患者が投与前にLAG-3陽性、PD-L1陽性黒色腫を有するとして同定されている、請求項134～137の何れかに記載の方法。

【請求項139】

各患者が投与前にLAG-3陽性、PD-L1陰性黒色腫を有するとして同定されている、請求項134～137の何れかに記載の方法。

【請求項140】

黒色腫が免疫チェックポイント阻害剤での処置に難治性である、請求項124～139の何れかに記載の方法。

30

【請求項141】

黒色腫が抗PD-1抗体での処置に難治性であるまたは抗PD-L1抗体、請求項124～140の何れかに記載の方法。

【請求項142】

LAG-3および/またはPD-L1発現レベルの決定が患者から得た試験組織サンプルを提供することを含み、試験組織サンプルが腫瘍細胞および/または腫瘍浸潤免疫細胞を含む、請求項1～141の何れかに記載の方法。

【請求項143】

試験組織サンプルが腫瘍生検である、請求項142に記載の方法。

【請求項144】

試験組織サンプルがホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)サンプルである、請求項142または請求項143に記載の方法。

40

【請求項145】

決定が試験組織サンプルにおけるLAG-3および/またはPD-L1タンパク質またはRNA発現検出を含む、請求項1～144の何れかに記載の方法。

【請求項146】

LAG-3および/またはPD-L1発現がそれぞれ、試験組織サンプルにおけるLAG-3および/またはPD-L1タンパク質レベルの検出ができるアッセイにより検出する、請求項145に記載の方法。

【請求項147】

50

L A G - 3 および / または P D - L 1 発現を免疫組織化学アッセイにより検出する、請求項 1 4 2 に記載の方法。

【請求項 1 4 8】

免疫組織化学アッセイがモノプレックスアッセイである、請求項 1 4 7 に記載の方法。

【請求項 1 4 9】

免疫組織化学アッセイがマルチプレックスアッセイである、請求項 1 4 7 に記載の方法。

【請求項 1 5 0】

免疫組織化学アッセイが腫瘍サンプルと 1 7 B 4、S P 3 4 6、1 1 E 3、8 7 4 5 0 1 または E P R 4 3 9 2 (2) 抗ヒト L A G - 3 モノクローナル抗体とを接触させることを含む、請求項 1 4 7 ~ 1 4 9 の何れかに記載の方法。

10

【請求項 1 5 1】

免疫組織化学アッセイが腫瘍サンプルと、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抗 L A G - 3 抗体とを接触させることを含む、請求項 1 4 7 ~ 1 4 9 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 5 2】

免疫組織化学アッセイが黒色または褐色色原体を使用する、請求項 1 4 5 ~ 1 5 1 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 5 3】

免疫組織化学アッセイが赤色色原体を使用する、請求項 1 4 5 ~ 1 5 1 の何れかに記載の方法。

20

【請求項 1 5 4】

免疫組織化学アッセイが青色色原体を使用する、請求項 1 4 5 ~ 1 5 1 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 5 5】

免疫組織化学アッセイが緑色色原体を使用する、請求項 1 4 5 ~ 1 5 1 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 5 6】

免疫組織化学アッセイが紫色色原体を使用する、請求項 1 4 5 ~ 1 5 1 の何れかに記載の方法。

30

【請求項 1 5 7】

免疫組織化学アッセイを低倍率でスコア化する、請求項 1 4 5 ~ 1 5 6 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 5 8】

低倍率が約 2 0 倍である、請求項 1 4 5 に記載の方法。

【請求項 1 5 9】

免疫組織化学アッセイを高倍率でスコア化する、請求項 1 4 5 ~ 1 5 6 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 6 0】

高倍率が約 4 0 倍である、請求項 1 5 9 に記載の方法。

40

【請求項 1 6 1】

免疫組織化学アッセイが画像解析ソフトウェアによりスコア化される、請求項 1 4 5 ~ 1 6 0 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 6 2】

免疫組織化学アッセイが病理担当者目視免疫スコアによりスコア化される、請求項 1 4 5 ~ 1 6 0 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 6 3】

免疫組織化学アッセイが手動でスコア化される、請求項 1 4 5 ~ 1 6 0 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 6 4】

50

免疫組織化学アッセイのスコア化が試験組織サンプル中のLAG-3を発現する細胞の比率の評価および/または試験組織サンプル中のPD-L1を発現する細胞の比率の評価を含む、請求項145～163の何れかに記載の方法。

【請求項165】

免疫組織化学アッセイのスコア化が試験組織サンプル中のLAG-3を発現する腫瘍細胞の比率の評価および/または試験組織サンプル中のPD-L1を発現する腫瘍細胞の比率の評価を含む、請求項145～163の何れかに記載の方法。

【請求項166】

免疫組織化学アッセイのスコア化が試験組織サンプル中のLAG-3を発現する免疫細胞の比率の評価および/または試験組織サンプル中のPD-L1を発現する免疫細胞の比率の評価を含む、請求項145～163の何れかに記載の方法。

10

【請求項167】

免疫組織化学アッセイのスコア化が試験組織サンプル中のLAG-3を発現するT細胞の比率の評価および/または試験組織サンプル中のPD-L1を発現するT細胞の比率の評価を含む、請求項145～163の何れかに記載の方法。

【請求項168】

免疫組織化学アッセイのスコア化が試験組織サンプル中のLAG-3を発現するCD8+T細胞の比率の評価および/または試験組織サンプル中のPD-L1を発現するCD8+T細胞の比率の評価を含む、請求項145～163の何れかに記載の方法。

【請求項169】

免疫組織化学アッセイのスコア化が試験組織サンプル中のLAG-3を発現するCD4+T細胞の比率の評価および/または試験組織サンプル中のPD-L1を発現するCD4+T細胞の比率の評価を含む、請求項145～163の何れかに記載の方法。

20

【請求項170】

免疫組織化学アッセイのスコア化が試験組織サンプル中のLAG-3を発現するFOXP3+T細胞の比率の評価および/または試験組織サンプル中のPD-L1を発現するFOXP3+T細胞の比率の評価を含む、請求項145～163の何れかに記載の方法。

【請求項171】

部分的膜/細胞質LAG-3局在化を有する細胞がLAG-3発現細胞としてスコア化される、請求項145～170の何れかに記載の方法。

30

【請求項172】

ドット様LAG-3局在化を有する細胞がLAG-3発現細胞としてスコア化される、請求項145～170の何れかに記載の方法。

【請求項173】

完全膜/細胞質LAG-3局在化を有する細胞がLAG-3発現細胞としてスコア化される、請求項145～170の何れかに記載の方法。

【請求項174】

任意のLAG-3局在化パターンを有する細胞がLAG-3発現細胞としてスコア化される、請求項145～170の何れかに記載の方法。

【請求項175】

免疫組織化学アッセイが腫瘍細胞によるMHCクラスII発現の検出をさらに含むマルチプレックスアッセイである、請求項145～174の何れかに記載の方法。

40

【請求項176】

免疫組織化学アッセイのスコア化が試験組織サンプル中のMHCクラスIIを発現する細胞の比率の評価を含む、請求項145～175の何れかに記載の方法。

【請求項177】

免疫組織化学アッセイのスコア化が試験組織サンプル中のMHCクラスIIを発現する非免疫細胞の比率の評価を含む、請求項145～175の何れかに記載の方法。

【請求項178】

LAG-3および/またはPD-L1タンパク質発現がフローサイトメトリーにより検

50

出される、請求項 1 4 4 に記載の方法。

【請求項 1 7 9】

患者から得た試験組織サンプルが腫瘍浸潤免疫細胞を含む、請求項 1 7 8 に記載の方法。

【請求項 1 8 0】

悪性腫瘍が造血器腫瘍であり、組織サンプルが循環リンパ球を含む、請求項 1 7 9 に記載の方法。

【請求項 1 8 1】

フローサイトメトリーがマルチプレックスアッセイである、請求項 1 7 8 ~ 1 8 0 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 8 2】

フローサイトメトリーが L A G - 3、P D - L 1、C D 4、C D 8、F O X P 3 およびこれらの任意の組み合わせを含むマーカーの発現の検出を含む、請求項 1 8 1 に記載の方法。

【請求項 1 8 3】

フローサイトメトリーのスコア付けが試験組織サンプル中の L A G - 3 を発現する T 細胞の比率の評価を含む、請求項 1 8 2 に記載の方法を含む。

【請求項 1 8 4】

フローサイトメトリーのスコア付けが試験組織サンプル中の L A G - 3 を発現する C D 8 + T 細胞の比率の評価を含む、請求項 1 8 2 に記載の方法を含む。

【請求項 1 8 5】

フローサイトメトリーのスコア付けが試験組織サンプル中の L A G - 3 を発現する C D 4 + T 細胞の比率の評価を含む、請求項 1 8 2 に記載の方法。

【請求項 1 8 6】

フローサイトメトリーのスコア付けが試験組織サンプル中の L A G - 3 を発現する F O X P 3 + T 細胞の比率の評価を含む、請求項 1 8 2 に記載の方法。

【請求項 1 8 7】

L A G - 3 および / または P D - L 1 発現が腫瘍サンプルにおける、それぞれ L A G - 3 および / または P D - L 1 の R N A のレベルの検出ができるアッセイにより検出される、請求項 1 4 3 に記載の方法。

【請求項 1 8 8】

L A G - 3 および / または P D - L 1 発現が R T - P C R ベースのアッセイにより検出される、請求項 1 8 7 に記載の方法。

【請求項 1 8 9】

R T - P C R ベースのアッセイのスコア付けが所定レベルに対する試験組織サンプルにおける L A G - 3 および / または P D - L 1 R N A 発現レベルの評価を含む、請求項 1 3 4 に記載の方法。

【請求項 1 9 0】

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 ~ 1 8 9 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 9 1】

抗 L A G - 3 抗体が二特異性抗体である、請求項 1 9 0 に記載の方法。

【請求項 1 9 2】

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 1 0 に示す配列を含む軽鎖可変領域 C D R 1 ; (e) 配列番号 1 1 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 1 2 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 9 0 または 1 9 1 に記載の方法。

【請求項 1 9 3】

10

20

30

40

50

抗LAG-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190～192の何れかに記載の方法。

【請求項194】

抗LAG-3抗体がMK-4280(28G-10)、REGN3767、GSK2837781、IMP731(H5L7BW)、BAP050、IMP-701(LAG-525)、IMP321、FS-118、Sym022、TSR-033、MGD013、FS118またはGSK2831781である、請求項190に記載の方法。

【請求項195】

PD-1経路阻害剤が抗PD-1抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項1～194の何れかに記載の方法。

【請求項196】

抗PD-1抗体またはその抗原結合フラグメントが(a)配列番号23に示す配列を含む重鎖可変領域CDR1；(b)配列番号24に示す配列を含む重鎖可変領域CDR2；(c)配列番号25に示す配列を含む重鎖可変領域CDR3；(d)配列番号26に示す配列を含む軽鎖可変領域CDR1；(e)配列番号27に示す配列を含む軽鎖可変領域CDR2；および(f)配列番号28に示す配列を含む軽鎖可変領域CDR3を含む、請求項195に記載の方法。

【請求項197】

抗PD-1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19および21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196に記載の方法。

【請求項198】

抗PD-1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17および18に示す配列を含む重鎖および軽鎖を含む、請求項197に記載の方法。

【請求項199】

抗PD-1抗体がベムプロリズマブ(キイトルーダ；MK-3475)、ピディリズマブ(CT-011)またはニボルマブ(オプジーボ；BMS-936558)である、請求項195に記載の方法。

【請求項200】

PD-1経路阻害剤が抗PD-L1抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項1～194の何れかに記載の方法。

【請求項201】

抗PD-L1抗体がアテゾリズマブ(テセントリクまたはRG7446)、デュルバルマブ(イミフィンジまたはMED14736)、アベルマブ(バベンチオ)またはBMS-936559である、請求項200に記載の方法。

【請求項202】

PD-1経路阻害剤が抗PD-L2抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項1～194の何れかに記載の方法。

【請求項203】

抗CTLA-4抗体がイピリムマブまたはその抗原結合フラグメントである、請求項1～194の何れかに記載の方法。

【請求項204】

免疫チェックポイント阻害剤がCTLA-4アンタゴニスト、CD80アンタゴニスト、CD86アンタゴニスト、Tim-3アンタゴニスト、TIGITアンタゴニスト、CD20アンタゴニスト、CD96アンタゴニスト、IDO1アンタゴニスト、STINGアンタゴニスト、GARPアンタゴニスト、CD40アンタゴニスト、A2aRアンタゴニスト、CEACAM1(CD66a)アンタゴニスト、CEAアンタゴニスト、CD47アンタゴニスト、PVRIGアンタゴニスト、TDOアンタゴニスト、VISTAアンタゴニストまたはKIRアンタゴニストである、請求項1～194の何れかに記載の方法。

【請求項205】

10

20

30

40

50

少なくとも一つの投与サイクルを含み、該サイクルが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4回、3mg、20mg、80mg、160mgまたは240mgの用量で投与する、請求項190~204の何れかに記載の方法。

【請求項206】

少なくとも一つの投与サイクルを含み、該サイクルが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PD-1抗体を4回、80mgまたは240mgの用量で投与する、請求項190~205の何れかに記載の方法。

【請求項207】

少なくとも一つの投与サイクルを含み、該サイクルが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PD-L1抗体を4回、3mg、20mg、80mg、160mgまたは240mgの用量で投与する、請求項190~205の何れかに記載の方法。

【請求項208】

少なくとも一つの投与サイクルを含み、該サイクルが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CTLA-4抗体を4回、3mg、20mg、80mg、160mgまたは240mgの用量で投与する、請求項190~207の何れかに記載の方法。

【請求項209】

方法が少なくとも一つの投与サイクルを含み、該サイクルが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4回、3mg、20mg、80mg、160mgまたは240mgの用量で投与し、そして抗PD-1抗体を4回、80mgまたは240mgの用量で投与する、請求項190~208の何れかに記載の方法。

【請求項210】

抗LAG-3抗体および抗PD-1抗体を、次の用量で投与する：(a)3mgの抗LAG-3抗体および80mgの抗PD-1抗体；(b)3mgの抗LAG-3抗体および240mgの抗PD-1抗体；(c)20mgの抗LAG-3抗体および240mgの抗PD-1抗体；(d)80mgの抗LAG-3抗体および160mgの抗PD-1抗体；(e)80mgの抗LAG-3抗体および240mgの抗PD-1抗体；(f)160mgの抗LAG-3抗体および240mgの抗PD-1抗体または(g)240mgの抗LAG-3抗体および240mgの抗PD-1抗体、請求項190~209の何れかに記載の方法。

【請求項211】

抗LAG-3抗体および抗PD-1抗体を、80mgの抗LAG-3抗体および160mgの抗PD-1抗体の用量で投与する、請求項210に記載の方法。

【請求項212】

抗LAG-3抗体および抗PD-1抗体を、80mgの抗LAG-3抗体および240mgの抗PD-1抗体の用量で投与する、請求項210に記載の方法。

【請求項213】

抗LAG-3抗体および抗PD-1抗体を、160mgの抗LAG-3抗体および240mgの抗PD-1抗体の用量で投与する、請求項210に記載の方法。

【請求項214】

抗PD-1および抗LAG-3抗体またはその抗原結合フラグメントが静脈内投与用に製剤される、請求項190~213の何れかに記載の方法。

【請求項215】

抗PD-1および抗LAG-3抗体またはその抗原結合フラグメントが共に製剤される、請求項190~214の何れかに記載の方法。

【請求項216】

抗PD-1および抗LAG-3抗体またはその抗原結合フラグメントが別々に製剤される、請求項190~214の何れかに記載の方法。

【請求項217】

処置が最大12サイクルからなる、請求項205~216の何れかに記載の方法。

【請求項218】

抗PD-1抗体またはその抗原結合フラグメントが各サイクルの1日目、15日目、2

10

20

30

40

50

9日目および43日目に投与される、請求項205～217の何れかに記載の方法。

【請求項219】

抗LAG-3抗体またはその抗原結合フラグメントが各サイクルの1日目、15日目、29日目および43日目に投与される、請求項205～217の何れかに記載の方法。

【請求項220】

抗CTLA-4抗体またはその抗原結合フラグメントが各サイクルの1日目、15日目、29日目および43日目に投与される、請求項205～217の何れかに記載の方法。

【請求項221】

抗PD-1抗体またはその抗原結合フラグメントが抗LAG-3抗体またはその抗原結合フラグメントの投与前に投与される、請求項205～217の何れかに記載の方法。

10

【請求項222】

抗LAG-3抗体またはその抗原結合フラグメントが抗PD-1抗体またはその抗原結合フラグメントの投与前30分以内に投与される、請求項190～221の何れかに記載の方法。

【請求項223】

抗PD-1抗体またはその抗原結合フラグメントが抗LAG-3抗体またはその抗原結合フラグメントの投与後に投与される、請求項190～222の何れかに記載の方法。

【請求項224】

抗PD-1抗体またはその抗原結合フラグメントが抗LAG-3抗体またはその抗原結合フラグメントの投与前に投与される、請求項190～222の何れかに記載の方法。

20

【請求項225】

抗PD-1抗体またはその抗原結合フラグメントが抗LAG-3抗体またはその抗原結合フラグメントと同時に投与される、請求項190～222の何れかに記載の方法。

【請求項226】

抗LAG-3抗体またはその抗原結合フラグメントおよびPD-1経路阻害剤が第一選択処置として投与される、請求項190～225の何れかに記載の方法。

【請求項227】

抗LAG-3抗体またはその抗原結合フラグメントおよびPD-1経路阻害剤が第二選択処置として投与される、請求項190～225の何れかに記載の方法。

【請求項228】

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190～227の何れかに記載の方法。

30

【請求項229】

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228に記載の方法。

【請求項230】

少なくとも一つの付加的治療剤が免疫チェックポイント阻害剤である、請求項229に記載の方法。

【請求項231】

方法が腫瘍サイズ減少、経時的な転移病変数の減少、完全応答、部分応答および疾患安定から選択される少なくとも一つの治療効果を生じる、請求項1～230の何れかに記載の方法。

40

【請求項232】

抗LAG-3抗体またはその抗原結合フラグメントおよびPD-1経路阻害剤の投与が患者のT細胞を活性化する、請求項1～231の何れかに記載の方法。

【請求項233】

抗LAG-3抗体またはその抗原結合フラグメントおよびPD-1経路阻害剤の投与が患者のT細胞による発現活性化マーカーを誘発する、請求項1～232の何れかに記載の方法。

【請求項234】

抗LAG-3抗体またはその抗原結合フラグメントの投与が患者のT細胞のLAG-3

50

受容体の少なくとも約 10 %、少なくとも約 20 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 40 %、少なくとも約 50 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 70 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 95 % または約 100 % 占拠をもたらす、請求項 1 ~ 233 の何れかに記載の方法。

【請求項 235】

T 細胞が CD8 + T 細胞である、請求項 234 に記載の方法。

【請求項 236】

T 細胞が腫瘍浸潤 T 細胞である、請求項 234 に記載の方法。

【請求項 237】

PD - 1 経路阻害剤が抗 PD - 1 抗体またはその抗原結合フラグメントを含む、請求項 219 ~ 224 の何れかに記載の方法。 10

【請求項 238】

悪性腫瘍を有する患者を処置するためのキットであって、

(a) 約 0.1 ~ 約 10 mg / kg 体重範囲の抗LAG - 3 抗体またはその抗原結合フラグメントの一用量；

(b) 約 0.1 ~ 約 10 mg / kg 体重範囲の抗 PD - 1 抗体またはその抗原結合フラグメントの一用量；および

(c) 請求項 1 ~ 237 の何れかに記載の方法における抗LAG - 3 抗体および抗 PD - 1 抗体またはその抗原結合フラグメントの使用の指示を含む、キット。 20

【請求項 239】

悪性腫瘍を有する患者を処置するためのキットであって、

(a) 約 0.1 ~ 約 10 mg / kg 体重範囲の抗 PD - 1 抗体の一用量；

(b) 免疫チェックポイント阻害剤の一用量；および

(c) 請求項 1 ~ 237 の何れかに記載の方法における抗 PD - 1 抗体またはその抗原結合フラグメントおよび免疫チェックポイント阻害剤の使用の指示を含む、キット。

【請求項 240】

悪性腫瘍を有する患者を処置するためのキットであって、

(a) 約 0.1 ~ 約 10 mg / kg 体重範囲の抗LAG - 3 抗体またはその抗原結合フラグメントの一用量；および 30

(b) 請求項 1 ~ 237 の何れかに記載の方法における抗LAG - 3 抗体またはその抗原結合フラグメントの使用の指示を含む、キット。

【請求項 241】

悪性腫瘍を有する患者を処置するためのキットであって、

(a) 0.1 ~ 10 mg / kg 体重範囲の抗 PD - 1 抗体またはその抗原結合フラグメントの一用量；および

(b) 請求項 1 ~ 237 の何れかに記載の方法における抗 PD - 1 抗体またはその抗原結合フラグメントの使用の指示を含む、キット。 40

【請求項 242】

PD - 1 アンタゴニストでの処置に難治性である患者を同定する方法であって、LAG - 3 発現レベルの決定を含み、ここで、PD - 1 アンタゴニストでの処置前のLAG - 3 発現レベルに対するPD - 1 アンタゴニストでの処置後のLAG - 3 発現レベルの増加は、患者がPD - 1 アンタゴニスト治療に難治性であることを示す、方法。

【請求項 243】

PD - 1 アンタゴニストでの処置に難治性となるリスクにある患者を同定する方法であって、LAG - 3 発現レベルの決定を含み、ここで、PD - 1 アンタゴニストでの処置前のLAG - 3 発現レベルに対するPD - 1 アンタゴニストでの処置後のLAG - 3 発現レ 50

ベルの増加は、患者が P D - 1 アンタゴニストでの処置に難治性となるリスクにあることを示す、方法。

【請求項 2 4 4】

L A G - 3 治療に応答する可能性のある患者を同定する方法であって、患者における L A G - 3 発現レベルの決定を含み、ここで、P D - 1 アンタゴニストでの処置前の L A G - 3 発現レベルに対する P D - 1 アンタゴニストでの処置後の L A G - 3 発現レベルの増加は、患者が L A G - 3 治療に応答する可能性があることを示す、方法。

【請求項 2 4 5】

L A G - 3 治療での処置について患者を選択する方法であって、患者における L A G - 3 発現レベルの決定を含み、ここで、P D - 1 アンタゴニストでの処置前の L A G - 3 発現レベルに対する P D - 1 アンタゴニストでの処置後の L A G - 3 発現レベルの増加は、患者が L A G - 3 治療に応答する可能性があることを示す、方法。

10

【請求項 2 4 6】

P D - 1 アンタゴニストが P D - 1 阻害剤である、請求項 2 4 2 ~ 2 4 5 の何れかに記載の方法。

【請求項 2 4 7】

P D - 1 アンタゴニストが 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 2 4 2 ~ 2 4 5 の何れかに記載の方法。

【請求項 2 4 8】

L A G - 3 治療が L A G - 3 阻害剤である、請求項 2 4 4 ~ 2 4 5 の何れかに記載の方法。

20

【請求項 2 4 9】

L A G - 3 治療が抗 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 2 4 4、2 4 5 または 2 4 8 の何れかに記載の方法。

【請求項 2 5 0】

L A G - 3 治療が組み合わせ治療である、請求項 2 4 4 または 2 4 5 の何れかに記載の方法。

【請求項 2 5 1】

L A G - 3 組み合わせ治療が抗 L A G - 3 抗体またはその抗原結合フラグメントと抗 P D - 1 抗体またはその抗原結合フラグメントの組み合わせである、請求項 2 5 0 に記載の方法。

30

【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、2 0 1 7 年 5 月 3 0 日出願の米国仮出願 6 2 / 5 1 2 , 6 4 8 ; 2 0 1 7 年 6 月 1 日出願の米国仮出願 6 2 / 5 1 3 , 8 1 3 ; 2 0 1 7 年 9 月 7 日出願の米国仮出願 6 2 / 5 5 5 , 1 7 6 ; および 2 0 1 7 年 1 1 月 6 日出願の米国仮出願 6 2 / 5 8 2 , 1 7 8 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】

40

発明の分野

ここに開示する発明は、P D - 1 経路阻害剤、P D 1 経路阻害剤と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせ、L A G - 3 阻害剤と P D - 1 経路阻害剤の組み合わせまたは抗 C T L A - 4 抗体で、ヒト患者における L A G - 3 陽性悪性腫瘍を処置する方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 3】

発明の背景

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 F, et al., J. Exp. Med. 1990; 171:1393-1405; Workman C J, e

50

t al., J. Immunol. 2009; 182(4):1885-91)。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 つの細胞外 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、可溶性 L A G - 3 の機能は未知である。

【 0 0 0 4 】

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 C J, et al., J. Immunol. 2005; 174:688-695)。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 C, et al., J. Immunol. 2010; 184:6545-6551 and Huang C T, et al., Immunity. 2004; 21:503-513)。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 C T, et al., Immunity. 2004; 21:503-513)。疲弊リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス (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 S D, et al., Nat. Immunol. 2009; 10:29-37 および Grosso J F, et al., J. Clin. Invest. 2007; 117:3383-3392)。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 J F, et al., J. Clin. Invest. 2007; 117:3383-3392)。

【 0 0 0 5 】

しかしながら、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 L A G - 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 S D, et al., Nat. Immunol. 2009; 10:29-37、Grosso J F, et al., J. Clin. Invest. 2007; 117:3383-3392 および Lyford-Pike S, et al., Cancer Res. 2013; 73(6):1733-41)、ノックアウトマウス (Woo S R, et al., Cancer Res. 2012; 72:917-927; Okazaki T, et al., J. Exp Med. 2011; 208:395-407, and Bettini M. et al., J. Immunol. 2011; 187:3493-3498)、腫瘍再発モデル (Goding S R, et al., J. Immunol. 2013; 190(9):4899-4909) および程度はより限定的であるが、ヒト癌患者 (Goding S R, et al., J. Immunol. 2013; 190(9):4899-4909, Matsuzaki J, et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA. 2010; 107:7875-7880, and Gandhi M K, et al., Blood. 2006; 108:2280-2289) 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、主に細胞毒性 T リンパ球抗原 - 4 (C T L A - 4)、プログラム細胞死 1 (P D - 1) および L A G - 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、標的細胞を致死させおよび / または T r e g 活性を増加させる細胞の能力の制限である。しかしながら、これらの分子の腫瘍発生および再発における発現の時期および順番は十分に解明されていない。

【 0 0 0 6 】

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 M E, et al., Annu Rev Immunol 2008; 26:677-704)。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 H, et al., Nat Med. 1999; 5:1365-1369)。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 M, et al., Cancer Res 2011; 71:5393-5399)。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 D M., Nat Rev Cancer 2012; 12:252-264)。この負の調節の役割の証拠は、PD-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。PD-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PD-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PD-1 / PD-L1相互作用の阻害が強力な抗腫瘍活性に介入することが示されている(米国特許 8,008,449 および 7,943,743)。

【0007】

最近、いくつかの免疫チェックポイント経路阻害剤が癌処置の新規免疫療法的アプローチを提供し始めており、進行型黒色腫を有する患者の処置のための細胞毒性Tリンパ球抗原-4(CTLA-4)に結合し、阻害する抗体(Ab)であるイピリムマブ(ヤーボイ(登録商標))の開発、プログラム死-1(PD-1)受容体に特異的に結合し、阻害性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ブロリズマブ(以前はランプロリズマブ; USAN Council Statement, (2013)、ペムブロリズマブ: Statement on a nonproprietary name adopted by the USAN Council(ZZ-165)、2013年11月27日)などの抗体の開発およびLAG-3に特異的に結合し、免疫応答を刺激できる抗体であるBMS-986016(米国特許 9,505,839に記載)の開発を含む。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

新興分野の個別化医療の見込みは、薬理ゲノミクスの進歩が、有効性を増強し、有害作用を最小化するために、規定された下位集団および最終的に、個々の患者のために治療剤を仕立てるために使用されることが増えることである。最近の成功は、例えば、イマチニブメシレート(グリベック(登録商標))、フィラデルフィア染色体陽性慢性骨髄性白血病(CML)のためのbcr-ablチロシンキナーゼを阻害するタンパク質チロシンキナーゼ阻害剤; 変異体未分化リンパ腫キナーゼ(ALK)遺伝子を発現する後期非小細胞肺癌の患者の5%を処置するためのクリゾチニブ(ザコーリ(登録商標)); および黒色腫腫瘍の約半数で発現される変異BRAFタンパク質(V600E-BRAF)の阻害剤であるベムラフェニブ(ゼルボラフ(登録商標))である。しかしながら、選択癌集団で見られる個々の活性化変異を標的とする小分子剤の臨床開発と異なり、癌免疫療法における特定の障害は、患者選択を可能とし、処置中管理を導く予測的バイオマーカーの同定である。従って、腫瘍を処置する改善された方法を提供するのが、本発明の目的である。

【課題を解決するための手段】

【0009】

発明の要約

ここに開示する発明のある態様は、PD-1経路阻害剤、LAG-3阻害剤、PD-1経路阻害剤と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせまたはLAG-3阻害剤とPD-1経路阻害剤の組み合わせで処置するためのヒト患者における悪性腫瘍を選択する方法に関する。ある実施態様において、方法は、腫瘍におけるLAG-3発現の検出を含む。ある実施態様において、方法は、腫瘍におけるLAG-3発現およびPD-L1発現の検出を含む。またここに開示されるのは、LAG-3阻害剤およびPD-1経路阻害剤を投与することを含む、ヒト患者におけるLAG-3陽性腫瘍を処置する方法である。

【0010】

ここに開示する発明のある態様は、免疫療法についてヒト患者における悪性腫瘍を選択する方法であって、腫瘍サンプルにおけるLAG-3発現レベルを決定し、そして腫瘍が

LAG-3 陽性腫瘍であるならば、該腫瘍を免疫療法のために選択することを含む、方法である。ここに開示する発明の他の態様は、免疫療法に適格であるとして、ヒト患者における悪性腫瘍を同定する方法であって、腫瘍サンプルにおけるLAG-3 発現レベルを決定し、そして腫瘍がLAG-3 陽性腫瘍であるならば、該腫瘍を免疫療法に適格として同定することを含む、方法に関する。ここに開示する発明の他の態様は、免疫療法に応答性である可能性のあるヒト患者における悪性腫瘍を同定する方法であって、腫瘍サンプルにおけるLAG-3 発現レベルを決定し、そして腫瘍がLAG-3 陽性腫瘍であるならば、該腫瘍を処置に応答性の可能性があるととして同定することを含む、方法に関する。ここに開示する発明の他の態様は、免疫療法に応答性である可能性があるととしてヒト患者における悪性腫瘍を分類する方法であって、腫瘍サンプルにおけるLAG-3 発現レベルを決定し、そして腫瘍がLAG-3 陽性腫瘍であるならば、該腫瘍を免疫療法に応答性である可能性があるととして分類することを含む、方法に関する。ある実施態様において、ここに開示する方法は、さらに、腫瘍サンプルにおけるPD-L1 発現レベルの決定を含む。ある実施態様において、免疫療法は、腫瘍と治療有効量のLAG-3 阻害剤およびPD-1 経路阻害剤の接触を含む。ある実施態様において、免疫療法は、腫瘍と治療有効量のLAG-3 阻害剤の接触を含む。ある実施態様において、免疫療法は、腫瘍と治療有効量のPD-1 経路阻害剤の接触を含む。ある実施態様において、免疫療法は、腫瘍と治療有効量のPD-1 経路阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の接触を含む。ある実施態様において、ここに開示する方法は、腫瘍と治療有効量のLAG-3 阻害剤およびPD-1 経路阻害剤の接触を含む。ある実施態様において、ここに開示する方法は、腫瘍と治療有効量のPD-1 経路阻害剤の接触を含む。ある実施態様において、ここに開示する方法は、腫瘍と治療有効量のPD-1 経路阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の接触を含む。ある実施態様において、ここに開示する方法は、患者に治療有効量のLAG-3 阻害剤およびPD-1 経路阻害剤を投与することを含む。ある実施態様において、ここに開示する方法は、患者に治療有効量のLAG-3 阻害剤を投与することを含む。ある実施態様において、ここに開示する方法は、患者に治療有効量のPD-1 経路阻害剤を投与することを含む。ある実施態様において、ここに開示する方法は、患者に治療有効量のPD-1 経路阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤を投与することを含む。

10

20

30

40

50

【0011】

ここに開示する発明の他の態様は、免疫療法に応答する可能性のある悪性腫瘍を有する患者を同定する方法であって、腫瘍サンプルにおけるLAG-3 発現レベルを決定し、そして腫瘍がLAG-3 陽性腫瘍であるならば、患者を処置に応答する可能性があるととして同定することを含む、方法に関する。ここに開示する発明の他の態様は、免疫療法について悪性腫瘍を有する患者を選択する方法であって、腫瘍サンプルにおけるLAG-3 発現レベルを決定し、そして腫瘍がLAG-3 陽性腫瘍であるならば、免疫療法について患者を選択することを含む、方法に関する。ある実施態様において、ここに開示する方法は、さらに、腫瘍サンプルにおけるPD-L1 発現レベルの決定を含む。ある実施態様において、ここに開示する方法は、患者に治療有効量のLAG-3 阻害剤およびPD-1 経路阻害剤を投与することを含む。ある実施態様において、ここに開示する方法は、患者に治療有効量のLAG-3 阻害剤を投与することを含む。ある実施態様において、ここに開示する方法は、患者に治療有効量のPD-1 経路阻害剤を投与することを含む。ある実施態様において、ここに開示する方法は、患者に治療有効量のPD-1 経路阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤を投与することを含む。

【0012】

ここに開示する発明の他の態様は、ヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法であって、患者に治療有効量のLAG-3 阻害剤およびPD-1 経路阻害剤を投与することを含み、ここで、該患者が、患者の腫瘍サンプルにおけるLAG-3 発現に基づき、LAG-3 阻害剤およびPD-1 経路阻害剤での処置に応答すると予測されているものである、方法に関する。ここに開示する発明の他の態様は、ヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法

であって、患者に治療有効量のLAG-3阻害剤を投与することを含み、ここで、該患者が、患者の腫瘍サンプルにおけるLAG-3発現に基づき、LAG-3阻害剤での処置に
10 応答すると予測されているものである、方法に関する。ここに開示する発明の他の態様は、ヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法であって、患者に治療有効量のPD-1経路阻害剤を投与することを含み、ここで、該患者が、患者の腫瘍サンプルにおけるLAG-3発現に基づき、PD-1経路阻害剤での処置に
20 応答すると予測されているものである、方法に関する。ある実施態様において、患者は、患者の腫瘍サンプルにおけるLAG-3およびPD-L1発現に基づき、処置に
30 応答すると予測されている。

【0013】

ここに開示する発明の他の態様は、処置を必要とするヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法であって、腫瘍サンプルにおけるLAG-3発現レベルを決定し、そして腫瘍がLAG-3陽性腫瘍であるならば、患者に治療有効量のLAG-3阻害剤およびPD-1
20 経路阻害剤を投与することを含む、方法に関する。ここに開示する発明の他の態様は、処置を必要とするヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法であって、腫瘍サンプルにおけるLAG-3発現レベルを決定し、そして腫瘍がLAG-3陽性腫瘍であるならば、患者に治療有効量のLAG-3阻害剤を投与することを含む、方法に関する。ここに開示する
30 発明の他の態様は、処置を必要とするヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法であって、腫瘍サンプルにおけるLAG-3発現レベルを決定し、そして腫瘍がLAG-3陽性腫瘍であるならば、患者に治療有効量のPD-1経路阻害剤を投与することを含む、方法に関する。ここに開示する発明の他の態様は、処置を必要とするヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法であって、腫瘍サンプルにおけるLAG-3発現レベルを決定し、そして腫瘍がLAG-3陽性腫瘍であるならば、患者に治療有効量のPD-1経路阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤を投与することを含む、方法に関する。ある実施態様において、ここに開示する方法は、さらに、腫瘍サンプルにおけるPD-L1発現レベルの決定を含む。

【0014】

ここに開示する発明の他の態様は、処置を必要とするヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法であって、患者に治療有効量のLAG-3阻害剤およびPD-1経路阻害剤を投与することを含み、ここで、該患者が投与前にLAG-3陽性悪性腫瘍を有するとして同定されているものである、方法に関する。ここに開示する発明の他の態様は、処置を必要とするヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法であって、患者に治療有効量のLAG-3阻害剤を投与することを含み、ここで、該患者が投与前にLAG-3陽性悪性腫瘍を有するとして同定されているものである、方法に関する。ここに開示する発明の他の態様は、処置を必要とするヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法であって、患者に治療有効量のPD-1経路阻害剤を投与することを含み、ここで、該患者が投与前にLAG-3陽性悪性腫瘍を有するとして同定されているものである、方法に関する。ここに開示する発明の他の態様は、処置を必要とするヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法であって、患者に治療有効量のPD-1経路阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤を投与することを含み、ここで、該患者が投与前にLAG-3陽性悪性腫瘍を有するとして同定されているものである、方法に関する。ある実施態様において、患者は、投与前にLAG-3陽性PD-L1陽性悪性腫瘍を有するとして同定されている。ある実施態様において、患者は、投与前にLAG-3陽性PD-L1陰性悪性腫瘍を有するとして同定されている。

【0015】

ここに開示する発明の他の態様は、処置を必要とするヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法であって、患者をLAG-3陽性悪性腫瘍を有するとして同定し、そして患者に

10

20

30

40

50

治療有効量のLAG-3阻害剤およびPD-1経路阻害剤を投与することを含む、方法に関する。ここに開示する発明の他の態様は、処置を必要とするヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法であって、患者をLAG-3陽性悪性腫瘍を有するとして同定し、そして患者に治療有効量のLAG-3阻害剤を投与することを含む、方法に関する。ここに開示する発明の他の態様は、処置を必要とするヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法であって、患者をLAG-3陽性悪性腫瘍を有するとして同定し、そして患者に治療有効量のPD-1経路阻害剤を投与することを含む、方法に関する。ここに開示する発明の他の態様は、処置を必要とするヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法であって、患者をLAG-3陽性悪性腫瘍を有するとして同定し、そして患者に治療有効量のPD-1経路阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤を投与することを含む、方法に関する。ある実施態様において、ここに開示する方法は、さらに患者をLAG-3陽性PD-L1陽性悪性腫瘍を有するとして同定することを含む。ある実施態様において、ここに開示する方法は、さらに患者をLAG-3陽性PD-L1陰性悪性腫瘍を有するとして同定することを含む。

10

20

30

40

50

【0016】

ここに開示する発明の他の態様は、悪性腫瘍を有するヒト患者において無進行生存期間を12か月を超えて延長する方法であって、患者にLAG-3阻害剤およびPD-1経路阻害剤を投与することを含み、ここで、該患者は投与前にLAG-3陽性悪性腫瘍を有するとして同定されており、かつ患者が12か月を超える無進行生存を示すものである、方法に関する。ここに開示する発明の他の態様は、悪性腫瘍を有するヒト患者において無進行生存期間を12か月を超えて延長する方法であって、患者にLAG-3阻害剤を投与することを含み、ここで、該患者は投与前にLAG-3陽性悪性腫瘍を有するとして同定されており、かつ患者が12か月を超える無進行生存を示すものである、方法に関する。ここに開示する発明の他の態様は、悪性腫瘍を有するヒト患者において無進行生存期間を12か月を超えて延長する方法であって、患者にPD-1経路阻害剤を投与することを含み、ここで、該患者は投与前にLAG-3陽性悪性腫瘍を有するとして同定されており、かつ患者が12か月を超える無進行生存を示すものである、方法に関する。ここに開示する発明の他の態様は、悪性腫瘍を有するヒト患者において無進行生存期間を12か月を超えて延長する方法であって、患者にPD-1経路阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤を投与することを含み、ここで、該患者は投与前にLAG-3陽性悪性腫瘍を有するとして同定されており、かつ患者が12か月を超える無進行生存を示すものである、方法に関する。ある実施態様において、患者は、投与前にLAG-3陽性PD-L1陽性悪性腫瘍を有するとして同定されている。ある実施態様において、患者は、投与前にLAG-3陽性PD-L1陰性悪性腫瘍を有するとして同定されている。ある実施態様において、患者の無進行生存は、投与後約13か月、約14か月、約15か月、約16か月、約17か月、約18か月、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年または約10年を超えて延長される。ある実施態様において、患者の無進行生存は14か月を超えて延長される。

【0017】

ここに開示する発明の他の態様は、悪性腫瘍を有するヒト患者において腫瘍サイズを少なくとも10%減少させる方法であって、患者に治療有効量のLAG-3阻害剤およびPD-1経路阻害剤を投与することを含み、ここで、該患者は投与前にLAG-3陽性悪性腫瘍を有するとして同定されており、該投与が、投与前の腫瘍サイズと比較して、腫瘍サイズを少なくとも約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%または100%減少させるものである、方法に関する。ここに開示する発明の他の態様は、悪性腫瘍を有するヒト患者において腫瘍サイズを少なくとも10%減少させる方法であって、患者に治療有効量のLAG-3阻害剤を投与することを含み、ここで、該患者は投与前にLAG-3陽性悪性腫瘍を有するとして同定されており、該投与が、投与前の腫瘍サイズと比較して、腫瘍サイズを少なくとも約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%または1

00%減少させるものである、方法に関する。ここに開示する発明の他の態様は、悪性腫瘍を有するヒト患者において腫瘍サイズを少なくとも10%減少させる方法であって、患者に治療有効量のPD-1経路阻害剤を投与することを含み、ここで、該患者は投与前にLAG-3陽性悪性腫瘍を有するとして同定されており、該投与が、投与前の腫瘍サイズと比較して、腫瘍サイズを少なくとも約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%または100%減少させるものである、方法に関する。ここに開示する発明の他の態様は、悪性腫瘍を有するヒト患者において腫瘍サイズを少なくとも10%減少させる方法であって、患者に治療有効量のPD-1経路阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤を投与することを含み、ここで、該患者は投与前にLAG-3陽性悪性腫瘍を有するとして同定されており、該投与が、投与前の腫瘍サイズと比較して、腫瘍サイズを少なくとも約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%または100%減少させるものである、方法に関する。ある実施態様において、患者は、投与前にLAG-3陽性PD-L1陽性悪性腫瘍を有するとして同定されている。ある実施態様において、患者は、投与前にLAG-3陽性PD-L1陰性悪性腫瘍を有するとして同定されている。ある実施態様において、ここに開示する方法は、さらに、投与前に患者をLAG-3陽性悪性腫瘍を有するとして同定することを含む。ある実施態様において、ここに開示する方法は、さらに投与前に患者をLAG-3陽性PD-L1陽性悪性腫瘍を有するとして同定することを含む。ある実施態様において、ここに開示する方法は、さらに投与前に患者をLAG-3陽性PD-L1陰性悪性腫瘍を有するとして同定することを含む。ある実施態様において、患者は、(i)12か月を超える延長した無進行生存、(ii)投与前の腫瘍サイズと比較して腫瘍サイズの少なくとも約10%、約20%、約30%、約40%または約50%減少または(iii)両者を経験する。

10

20

30

40

50

【0018】

ここに開示する発明の他の態様は、各々が悪性腫瘍を有するヒト患者集団において、癌処置に対する客観的奏効率を50%より高くまで上げる方法であって、患者に治療有効量のLAG-3阻害剤およびPD-1経路阻害剤を投与することを含み、ここで、各患者が投与前にLAG-3陽性悪性腫瘍を有するとして同定されており、客観的奏効率が55%、60%、65%、70%または75%より高いものである、方法に関する。ここに開示する発明の他の態様は、各々が悪性腫瘍を有するヒト患者集団において、癌処置に対する客観的奏効率を50%より高くまで上げる方法であって、患者に治療有効量のLAG-3阻害剤を投与することを含み、ここで、各患者が投与前にLAG-3陽性悪性腫瘍を有するとして同定されており、客観的奏効率が55%、60%、65%、70%または75%より高いものである、方法に関する。ここに開示する発明の他の態様は、各々が悪性腫瘍を有するヒト患者集団において、癌処置に対する客観的奏効率を50%より高くまで上げる方法であって、患者に治療有効量のPD-1経路阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤を投与することを含み、ここで、各患者が投与前にLAG-3陽性悪性腫瘍を有するとして同定されており、客観的奏効率が55%、60%、65%、70%または75%より高いものである、方法に関する。ある実施態様において、各患者は、投与前にLAG-3陽性PD-L1陽性悪性腫瘍を有するとして同定されている。ある実施態様において、各患者は、投与前にLAG-3陽性PD-L1陰性悪性腫瘍を有するとして同定されている。

【0019】

ここに開示する発明の他の態様は、各々が悪性腫瘍を有するヒト患者集団において、癌処置に対する疾患制御率を50%より高くまで上げる方法であって、患者に治療有効量のLAG-3阻害剤およびPD-1経路阻害剤を投与することを含み、ここで、各患者が投

与前にLAG-3陽性悪性腫瘍を有するとして同定されており、客観的奏効率が55%、60%、65%、70%または75%より高いものである、方法に関する。ここに開示する発明の他の態様は、各々が悪性腫瘍を有するヒト患者集団において、癌処置に対する疾患制御率を50%より高くまで上げる方法であって、患者に治療有効量のLAG-3阻害剤を投与することを含み、ここで、各患者が投与前にLAG-3陽性悪性腫瘍を有するとして同定されており、客観的奏効率が55%、60%、65%、70%または75%より高いものである、方法に関する。ここに開示する発明の他の態様は、各々が悪性腫瘍を有するヒト患者集団において、癌処置に対する疾患制御率を50%より高くまで上げる方法であって、患者に治療有効量のPD-1経路阻害剤を投与することを含み、ここで、各患者が投与前にLAG-3陽性悪性腫瘍を有するとして同定されており、客観的奏効率が55%、60%、65%、70%または75%より高いものである、方法に関する。ここに開示する発明の他の態様は、各々が悪性腫瘍を有するヒト患者集団において、癌処置に対する疾患制御率を50%より高くまで上げる方法であって、患者に治療有効量のPD-1経路阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤を投与することを含み、ここで、各患者が投与前にLAG-3陽性悪性腫瘍を有するとして同定されており、客観的奏効率が55%、60%、65%、70%または75%より高いものである、方法に関する。ある実施態様において、各患者は、投与前にLAG-3陽性PD-L1陽性悪性腫瘍を有するとして同定されている。ある実施態様において、各患者は、投与前にLAG-3陽性PD-L1陰性悪性腫瘍を有するとして同定されている。ある実施態様において、応答の中央期間は3か月、6か月、12か月または18か月である。

10

20

【0020】

ある実施態様において、ここに開示する方法は、さらに、投与前に患者集団の各患者をLAG-3陽性悪性腫瘍を有するとして同定することを含む。ある実施態様において、ここに開示する方法は、さらに、投与前に患者集団の各患者をLAG-3陽性PD-L1陽性悪性腫瘍を有するとして同定することを含む。ある実施態様において、ここに開示する方法は、さらに、投与前に患者集団の各患者をLAG-3陽性PD-L1陰性悪性腫瘍を有するとして同定することを含む。ある実施態様において、患者集団の各患者は、さらに、(i)12か月を超える延長した無進行生存、(ii)投与前の腫瘍サイズと比較して腫瘍サイズの少なくとも約10%、約20%、約30%、約40%または約50%減少または(ii)両者により特徴づけられる。ある実施態様において、患者集団は、LAG-3陽性悪性腫瘍を有する少なくとも約100、200、300、400、500、600、700、800、900または1000患者を含む。

30

【0021】

ここに開示する発明の他の態様は、組み合わせ治療に適するヒト患者を選択する方法であって、患者をLAG-3陽性悪性腫瘍を有するとして同定し；そして医療従事者に患者に治療有効量のLAG-3阻害剤およびPD-1経路阻害剤を投与することを指示することを含む、方法に関する。ここに開示する発明の他の態様は、組み合わせ治療に適するヒト患者を選択する方法であって、患者をLAG-3陽性悪性腫瘍を有するとして同定し；そして医療従事者に患者に治療有効量のLAG-3阻害剤を投与することを指示することを含む、方法に関する。ここに開示する発明の他の態様は、組み合わせ治療に適するヒト患者を選択する方法であって、患者をLAG-3陽性悪性腫瘍を有するとして同定し；そして医療従事者に患者に治療有効量のPD-1経路阻害剤を投与することを指示することを含む、方法に関する。ここに開示する発明の他の態様は、組み合わせ治療に適するヒト患者を選択する方法であって、患者をLAG-3陽性悪性腫瘍を有するとして同定し；そして医療従事者に患者に治療有効量のPD-1経路阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤を投与することを指示することを含む、方法に関する。ある実施態様において、ここに開示する方法は、さらに患者をLAG-3陽性PD-L1陽性悪性腫瘍を有するとして同定することを含む。ある実施態様において、ここに開示する方法は、さらに患者をLAG-3陽性PD-L1陰性悪性腫瘍を有するとして同定することを含む。ある実施態様において、投与は悪性腫瘍を処置する。

40

50

【 0 0 2 2 】

ある実施態様において、患者を L A G - 3 陽性悪性腫瘍を有するとして同定することは、悪性腫瘍における L A G - 3 発現の決定を含む。ある実施態様において、患者を L A G - 3 陽性 P D - L 1 陽性悪性腫瘍を有するとして同定することは、悪性腫瘍における P D - L 1 発現の決定を含む。ある実施態様において、患者を L A G - 3 陽性 P D - L 1 陰性悪性腫瘍を有するとして同定することは、悪性腫瘍における P D - L 1 発現の決定を含む。ある実施態様において、L A G - 3 発現は、L A G - 3 発現を決定できるアッセイの結果の検討により決定する。ある実施態様において、L A G - 3 発現は、L A G - 3 発現の検出ができる免疫組織化学アッセイの結果の審査により決定する。ある実施態様において、P D - L 1 発現は、P D - L 1 発現を決定できるアッセイの結果の審査により決定する。ある実施態様において、P D - L 1 発現は、P D - L 1 発現の検出ができる免疫組織化学アッセイの結果の審査により決定する。

10

【 0 0 2 3 】

ある実施態様において、L A G - 3 陽性腫瘍は、少なくとも約 1 %、少なくとも約 2 %、少なくとも約 3 %、少なくとも約 4 %、少なくとも約 5 %、少なくとも約 7 %、少なくとも約 10 %、少なくとも約 15 %、少なくとも約 20 %、少なくとも約 25 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 40 %、少なくとも約 50 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 70 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 90 % または 100 % L A G - 3 発現細胞を含む。ある実施態様において、L A G - 3 陽性腫瘍は少なくとも約 1 % L A G - 3 発現細胞を含む。ある実施態様において、L A G - 3 陽性腫瘍は少なくとも約 5 % L A G - 3 発現細胞を含む。ある実施態様において、L A G - 3 発現細胞は腫瘍浸潤リンパ球を含む。ある実施態様において、L A G - 3 発現細胞は、細胞の総数である。他の実施態様において、細胞は、細胞表面に L A G - 3 を発現する。

20

【 0 0 2 4 】

ある実施態様において、悪性腫瘍は肝臓癌、骨癌、膵臓癌、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、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、腎盂癌、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、パーキットリンパ腫、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。

30

【 0 0 2 5 】

ある実施態様において、悪性腫瘍は黒色腫、非小細胞肺癌 (N S C L C)、ヒトパピローマウイルス (H P V) 関連腫瘍および胃腺癌から選択される。

40

【 0 0 2 6 】

ある実施態様において、悪性腫瘍は 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。

【 0 0 2 7 】

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。

【 0 0 2 8 】

ある実施態様において、悪性腫瘍は肺癌、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。

50

【 0 0 2 9 】

ある実施態様において、LAG - 3 陽性悪性腫瘍は約 1 % 以上 LAG - 3 発現細胞を含む黒色腫瘍である。

【 0 0 3 0 】

ある実施態様において、LAG - 3 陽性悪性腫瘍は約 1 % 以上 LAG - 3 発現細胞を含む胃癌腫瘍である。

【 0 0 3 1 】

ある実施態様において、悪性腫瘍は、免疫チェックポイント阻害剤での処置に難治性である。ある実施態様において、悪性腫瘍は、抗PD - 1 抗体での処置に難治性である。ある実施態様において、悪性腫瘍は、抗PD - L 1 抗体での処置に難治性である。

10

【 0 0 3 2 】

ここに開示する発明の他の態様は、ヒト患者における黒色腫を処置する方法であって、患者をLAG - 3 陽性黒色腫を有するとして同定し；そして患者に治療有効量のLAG - 3 阻害剤およびPD - 1 経路阻害剤を投与することを含む、方法に関する。ある実施態様において、患者をLAG - 3 陽性黒色腫を有するとして同定することは、黒色腫瘍におけるLAG - 3 発現の決定を含む。ある実施態様において、LAG - 3 発現は、LAG - 3 発現を決定できるアッセイの結果の検討により決定する。ある実施態様において、LAG - 3 発現は、LAG - 3 発現を検出できる免疫組織化学アッセイにより決定する。ある実施態様において、ここに開示する方法は、さらに患者をLAG - 3 陽性PD - L 1 陽性悪性腫瘍を有するとして同定することを含む。ある実施態様において、ここに開示する方法は、さらに患者をLAG - 3 陽性PD - L 1 陰性悪性腫瘍を有するとして同定することを含む。

20

【 0 0 3 3 】

ここに開示する発明の他の態様は、処置を必要とするヒト患者における黒色腫を処置する方法であって、患者に治療有効量のLAG - 3 阻害剤およびPD - 1 経路阻害剤を投与することを含み、ここで、該患者が投与前にLAG - 3 陽性黒色腫を有するとして同定されているものである、方法に関する。ここに開示する発明の他の態様は、黒色腫を有するヒト患者において無進行生存期間を12か月を超えて延長する方法であって、患者にLAG - 3 阻害剤およびPD - 1 経路阻害剤を投与することを含み、ここで、該患者が投与前にLAG - 3 陽性黒色腫を有するとして同定されており、患者が12か月を超える無進行生存を示すものである、方法に関する。ある実施態様において、患者は、投与前にLAG - 3 陽性PD - L 1 陽性黒色腫を有するとして同定されている。ある実施態様において、患者は、投与前にLAG - 3 陽性PD - L 1 陰性黒色腫を有するとして同定されている。

30

【 0 0 3 4 】

ここに開示する発明の他の態様は、各々が黒色腫を有するヒト患者集団において、癌処置に対する客観的奏効率を15%より高くまで上げる方法であって、患者に治療有効量のLAG - 3 阻害剤およびPD - 1 経路阻害剤を投与することを含み、ここで、各患者が投与前にLAG - 3 陽性悪性腫瘍を有するとして同定されており、客観的奏効率が15%より高いものである、方法に関する。ここに開示する発明の他の態様は、各々が黒色腫を有するヒト患者集団において、癌処置に対する疾患制御率を70%より高くまで上げる方法であって、患者に治療有効量のLAG - 3 阻害剤およびPD - 1 経路阻害剤を投与することを含み、ここで、該各患者が投与前にLAG - 3 陽性黒色腫を有するとして同定されており、客観的奏効率が70%より高いものである、方法に関する。ある実施態様において、ここに開示する方法は、さらに、投与前に患者集団の各患者をLAG - 3 陽性黒色腫を有するとして同定することを含む。ある実施態様において、応答の中央期間は3か月、

40

6か月、12か月または18か月である。ある実施態様において、各患者は、投与前にLAG - 3 陽性PD - L 1 陽性黒色腫を有するとして同定されている。ある実施態様において、各患者は、投与前にLAG - 3 陽性PD - L 1 陰性黒色腫を有するとして同定されている。

【 0 0 3 5 】

50

ある実施態様において、黒色腫は、免疫チェックポイント阻害剤での処置に難治性である。ある実施態様において、黒色腫は、抗PD-1抗体または抗PD-L1抗体での処置に難治性である。

【0036】

ある実施態様において、LAG-3および/またはPD-L1発現レベルの決定は、患者から得た試験組織サンプルを提供することを含み、試験組織サンプルは腫瘍細胞および/または腫瘍浸潤免疫細胞を含む。ある実施態様において、試験組織サンプル腫瘍生検サンプルである。ある実施態様において、試験組織サンプルはホルマリン固定パラフィン包埋(FFP E)サンプルである。

【0037】

ある実施態様において、決定は、試験組織サンプルにおけるLAG-3および/またはPD-L1タンパク質またはRNA発現検出を含む。

【0038】

ある実施態様において、LAG-3および/またはPD-L1発現は、それぞれ、試験組織サンプルにおけるLAG-3および/またはPD-L1タンパク質レベルの検出ができるアッセイにより検出する。

【0039】

ある実施態様において、LAG-3および/またはPD-L1発現は免疫組織化学アッセイにより検出される。ある実施態様において、免疫組織化学アッセイはモノプレックスアッセイ(単一検体、例えば、抗原/抗体対の存在を検出/測定するために設計されたアッセイ)である。ある実施態様において、免疫組織化学アッセイは、マルチプレックスアッセイ(同時または連続的に、複数検体の存在を検出/測定するために設計されたアッセイ)である。ある実施態様において、免疫組織化学アッセイは、腫瘍サンプルと17B4、SP346、11E3、874501またはEPR4392(2)抗ヒトLAG-3モノクローナル抗体とを接触させることを含む。ある実施態様において、免疫組織化学アッセイは、腫瘍サンプルと、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抗LAG-3抗体とを接触させることを含む。

【0040】

ある実施態様において、免疫組織化学アッセイは、黒色または褐色色原体を使用する。ある実施態様において、免疫組織化学アッセイは、赤色色原体を使用する。ある実施態様において、免疫組織化学アッセイは、青色色原体を使用する。ある実施態様において、免疫組織化学アッセイは、緑色色原体を使用する。ある実施態様において、免疫組織化学アッセイは、紫色色原体を使用する。ある実施態様において、免疫組織化学アッセイは、黄色色原体を使用する。

【0041】

ある実施態様において、免疫組織化学アッセイを低倍率でスコア化する(例えば、4倍または10倍)。ある実施態様において、低倍率は約20倍である。

【0042】

ある実施態様において、免疫組織化学アッセイを高倍率でスコア化する。ある実施態様において、高倍率は約40倍以上である(60倍、100倍)。

【0043】

ある実施態様において、免疫組織化学アッセイを画像解析ソフトウェアによりスコア化する。ある実施態様において、免疫組織化学アッセイは病理担当者により手動でスコア化される。

【0044】

ある実施態様において、免疫組織化学アッセイのスコア付けは、試験組織サンプル中のLAG-3を発現する細胞の比率の評価および/または試験組織サンプル中のPD-L1を発現する細胞の比率の評価を含む。ある実施態様において、免疫組織化学アッセイのスコア付けは、試験組織サンプル中のLAG-3を発現する腫瘍細胞の比率の評価および/または試験組織サンプル中のPD-L1を発現する腫瘍細胞の比率の評価を含む。ある実

10

20

30

40

50

施態様において、免疫組織化学アッセイのスコア付けは、試験組織サンプル中のLAG-3を発現する免疫細胞の比率の評価および/または試験組織サンプル中のPD-L1を発現する免疫細胞の比率の評価を含む。ある実施態様において、免疫組織化学アッセイのスコア付けは、試験組織サンプル中のLAG-3を発現するT細胞の比率の評価および/または試験組織サンプル中のPD-L1を発現するT細胞の比率の評価を含む。ある実施態様において、免疫組織化学アッセイのスコア付けは、試験組織サンプル中のLAG-3を発現するCD8+T細胞の比率の評価および/または試験組織サンプル中のPD-L1を発現するCD8+T細胞の比率の評価を含む。ある実施態様において、免疫組織化学アッセイのスコア付けは、試験組織サンプル中のLAG-3を発現するCD4+T細胞の比率の評価および/または試験組織サンプル中のPD-L1を発現するCD4+T細胞の比率の評価を含む。ある実施態様において、免疫組織化学アッセイのスコア付けは、試験組織サンプル中のLAG-3を発現するFOXP3+T細胞の比率の評価および/または試験組織サンプル中のPD-L1を発現するFOXP3+T細胞の比率の評価を含む。

10

【0045】

ある実施態様において、部分的膜/細胞質LAG-3局在化を有する細胞は、LAG-3発現細胞としてスコア化される。ある実施態様において、ドット様LAG-3局在化を有する細胞は、LAG-3発現細胞としてスコア化される。ある実施態様において、完全膜/細胞質LAG-3局在化を有する細胞は、LAG-3発現細胞としてスコア化される。ある実施態様において、任意のLAG-3局在化パターンを有する細胞は、LAG-3発現細胞としてスコア化される。

20

【0046】

ある実施態様において、免疫組織化学アッセイは、腫瘍細胞によるMHCクラスII発現の検出をさらに含むマルチプレックスアッセイである。ある実施態様において、免疫組織化学アッセイのスコア付けは、試験組織サンプル中のMHCクラスIIを発現する細胞の比率の評価を含む。ある実施態様において、免疫組織化学アッセイのスコア付けは、試験組織サンプル中のMHCクラスIIを発現する非免疫細胞の比率の評価を含む。

【0047】

ある実施態様において、LAG-3および/またはPD-L1タンパク質発現はフローサイトメトリーにより検出する。ある実施態様において、患者から得た試験組織サンプルは腫瘍浸潤免疫細胞を含む。ある実施態様において、悪性腫瘍は造血器腫瘍であり、組織サンプルは循環リンパ球を含む。ある実施態様において、フローサイトメトリーはマルチプレックスアッセイである。ある実施態様において、フローサイトメトリーは、LAG-3、PD-L1、CD4、CD8、FOXP3、MHCクラスIIおよびこれらの任意の組み合わせを含むマーカーの発現の検出を含む。

30

【0048】

ある実施態様において、フローサイトメトリーのスコア付けは、試験組織サンプル中のLAG-3を発現するT細胞の比率の評価を含む。ある実施態様において、フローサイトメトリーのスコア付けは、試験組織サンプル中のLAG-3を発現するCD8+T細胞の比率の評価を含む。ある実施態様において、フローサイトメトリーのスコア付けは、試験組織サンプル中のLAG-3を発現するCD4+T細胞の比率の評価を含む。ある実施態様において、フローサイトメトリーのスコア付けは、試験組織サンプル中のLAG-3を発現するFOXP3+T細胞の比率の評価を含む。

40

【0049】

ある実施態様において、LAG-3および/またはPD-L1発現は、腫瘍サンプルにおける、それぞれLAG-3および/またはPD-L1のRNAのレベルの検出ができるアッセイにより検出される。ある実施態様において、LAG-3および/またはPD-L1発現はRT-PCRベースのアッセイにより検出される。ある実施態様において、RT-PCRベースのアッセイのスコア付けは、予め決定したレベルに対する、試験組織サンプル中のLAG-3および/またはPD-L1 RNA発現のレベルの評価を含む。

【0050】

50

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。

【0051】

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、(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。

【0052】

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。

【0053】

ある実施態様において、抗LAG-3 抗体はMK-4280(28G-10)、REGN3767、GSK2837781、IMP731(H5L7BW)、BAP050、IMP-701(LAG-525)、IMP321、FS-118、Sym022、TSR-033、MGD013、FS118またはGSK2831781である。

【0054】

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 抗体またはその抗原結合フラグメントは、(a) 配列番号23 に示す配列を含む重鎖可変領域CDR1；(b) 配列番号24 に示す配列を含む重鎖可変領域CDR2；(c) 配列番号25 に示す配列を含む重鎖可変領域CDR3；(d) 配列番号26 に示す配列を含む軽鎖可変領域CDR1；(e) 配列番号27 に示す配列を含む軽鎖可変領域CDR2；および(f) 配列番号28 に示す配列を含む軽鎖可変領域CDR3を含む。

【0055】

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、それぞれ配列番号19 および21 に示す配列を含む重鎖および軽鎖可変領域を含む。

【0056】

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、それぞれ配列番号17 および18 に示す配列を含む重鎖および軽鎖を含む。

【0057】

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)またはニボルマブ(オブジーボ；BMS-936558)である。

【0058】

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ラグメントである。ある実施態様において、抗PD-L1 抗体はアテゾリズマブ(テセントリクまたはRG7446)、デュルバルマブ(イミフィンジまたはMED14736)、アベルマブ(バベンチオ)またはBMS-936559である。

【0059】

ある実施態様において、PD-1 経路阻害剤は抗PD-L2 抗体またはその抗原結合フラグメントである。

【0060】

ある実施態様において、免疫チェックポイント阻害剤はCTLA-4 アンタゴニスト、CD80 アンタゴニスト、CD86 アンタゴニスト、Tim-3 アンタゴニスト、TIGIT アンタゴニスト、CD20 アンタゴニスト、CD96 アンタゴニスト、IDO1 アンタゴニスト、STING アンタゴニスト、GARP アンタゴニスト、CD40 アンタゴニスト、A2aR アンタゴニスト、CEACAM1(CD66a) アンタゴニスト、CEA アンタゴニスト、CD47 アンタゴニスト、PVRIG アンタゴニスト、TDO アンタゴニ

10

20

30

40

50

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。

【0061】

ある実施態様において、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4回、3mg、20mg、80mg、160mgまたは240mgの用量で投与する。

【0062】

ある実施態様において、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PD-1抗体を4回、80mgまたは240mgの用量で投与する。

【0063】

ある実施態様において、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PD-L1抗体を4回、3mg、20mg、80mg、160mgまたは240mgの用量で投与する。

【0064】

ある実施態様において、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4回、3mg、20mg、80mg、160mgまたは240mgの用量で投与し、そして抗PD-1抗体を4回、80mgまたは240mgの用量で投与する。

【0065】

ある実施態様において、抗LAG-3抗体および抗PD-1抗体を、次の用量で投与する：(a) 3mgの抗LAG-3抗体および80mgの抗PD-1抗体；(b) 3mgの抗LAG-3抗体および240mgの抗PD-1抗体；(c) 20mgの抗LAG-3抗体および240mgの抗PD-1抗体；(d) 80mgの抗LAG-3抗体および160mgの抗PD-1抗体；(e) 80mgの抗LAG-3抗体および240mgの抗PD-1抗体；(f) 160mgの抗LAG-3抗体および240mgの抗PD-1抗体または(g) 240mgの抗LAG-3抗体および240mgの抗PD-1抗体。

【0066】

ある実施態様において、抗LAG-3抗体および抗PD-1抗体を、80mgの抗LAG-3抗体および160mgの抗PD-1抗体の用量で投与する。

【0067】

ある実施態様において、抗LAG-3抗体および抗PD-1抗体を、80mgの抗LAG-3抗体および240mgの抗PD-1抗体の用量で投与する。

【0068】

ある実施態様において、抗LAG-3抗体および抗PD-1抗体を、160mgの抗LAG-3抗体および240mgの抗PD-1抗体の用量で投与する。

【0069】

ある実施態様において、抗PD-1および抗LAG-3抗体またはその抗原結合フラグメントは静脈内投与用に製剤される。

【0070】

ある実施態様において、抗PD-1および抗LAG-3抗体またはその抗原結合フラグメントは共に製剤される。ある実施態様において、抗PD-1および抗LAG-3抗体またはその抗原結合フラグメントは別々に製剤される。

【0071】

ある実施態様において、処置は最大12サイクルからなる。

【0072】

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、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。

【0073】

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、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。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 4 】

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、抗 L A G - 3 抗体またはその抗原結合フラグメントの投与前に投与される。ある実施態様において、抗 L A G - 3 抗体またはその抗原結合フラグメントは、抗 P D - 1 抗体またはその抗原結合フラグメントの投与前 3 0 分以内に投与される。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フラグメントは、抗 L A G - 3 抗体またはその抗原結合フラグメントの投与後に投与される。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フラグメントは抗 L A G - 3 抗体またはその抗原結合フラグメントの投与前に投与される。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フラグメントは抗 L A G - 3 抗体またはその抗原結合フラグメントと同時に投与される。

10

【 0 0 7 5 】

ある実施態様において、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 P D - 1 経路阻害剤は第一選択処置として投与される。ある実施態様において、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 P D - 1 経路阻害剤は第二選択処置として投与される。

【 0 0 7 6 】

ある実施態様において、ここに開示する方法は、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。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免疫チェックポイント阻害剤である。

20

【 0 0 7 7 】

ある実施態様において、方法は、腫瘍サイズ減少、経時的な転移病変数の減少、完全応答、部分応答および疾患安定から選択される少なくとも一つの治療効果を生じる。

【 0 0 7 8 】

ある実施態様において、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 P D - 1 経路阻害剤の投与は患者の T 細胞を活性化する。ある実施態様において、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 P D - 1 経路阻害剤の投与は患者の T 細胞による発現活性化マーカーを誘発する。

【 0 0 7 9 】

ある実施態様において、抗 L A G - 3 抗体またはその抗原結合フラグメントの投与は、患者の T 細胞の L A G - 3 受容体の少なくとも約 1 0 %、少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 % または約 1 0 0 % 占拠をもたらす。ある実施態様において、T 細胞は C D 8 + T 細胞である。ある実施態様において、T 細胞は腫瘍浸潤 T 細胞である。

30

【 0 0 8 0 】

ある実施態様において、P D - 1 経路阻害剤は抗 P D - 1 抗体またはその抗原結合フラグメントを含む。

【 0 0 8 1 】

ここに開示する発明の他の態様は、悪性腫瘍を有する患者の処置用キットに関し、該キットは、約 0 . 1 ~ 約 1 0 mg / kg 体重範囲の抗 L A G - 3 抗体またはその抗原結合フラグメントの一用量；約 0 . 1 ~ 約 1 0 mg / kg 体重範囲の抗 P D - 1 抗体またはその抗原結合フラグメントの一用量；およびここに開示する方法のいずれかにおける抗 L A G - 3 抗体および抗 P D - 1 抗体またはその抗原結合フラグメントの使用の指示を含む。

40

【 0 0 8 2 】

ここに開示する発明の他の態様は、悪性腫瘍を有する患者の処置用キットに関し、該キットは、約 0 . 1 ~ 約 1 0 mg / kg 体重範囲の抗 P D - 1 抗体またはその抗原結合フラグメントの一用量；一用量の免疫チェックポイント阻害剤；およびここに開示する方法のいずれかにおける抗 P D - 1 抗体またはその抗原結合フラグメントおよび免疫チェックポイント阻害剤の使用の指示を含む。

50

【 0 0 8 3 】

ここに開示する発明の他の態様は、悪性腫瘍を有する患者の処置用キットに関し、該キットは、約 0.1 ~ 約 10 mg / kg 体重範囲の抗 L A G - 3 抗体またはその抗原結合フラグメントの一用量；およびここに開示する方法のいずれかにおける抗 L A G - 3 抗体またはその抗原結合フラグメントの使用の指示を含む。

【 0 0 8 4 】

ここに開示する発明の他の態様は、悪性腫瘍を有する患者の処置用キットに関し、該キットは、0.1 ~ 10 mg / kg 体重範囲の抗 P D - 1 抗体または抗原結合フラグメントの一用量；およびここに開示する方法のいずれかにおける抗 P D - 1 抗体またはその抗原結合フラグメントの使用の指示を含む。

10

【 0 0 8 5 】

本発明のある態様は、P D - 1 アンタゴニストでの処置に難治性の患者を同定する方法に関し、該方法は、L A G - 3 発現レベルの決定を含み、ここで、P D - 1 アンタゴニストでの処置前の L A G - 3 発現レベルに対する P D - 1 アンタゴニストでの処置後の L A G - 3 発現レベルの増加は、患者が P D - 1 アンタゴニスト治療に難治性であることを示す。他の本発明のある態様は、P D - 1 アンタゴニストでの処置に難治性となるリスクにある患者を同定する方法に関し、該方法は、L A G - 3 発現レベルの決定を含み、ここで、P D - 1 アンタゴニストでの処置前の L A G - 3 発現レベルに対する P D - 1 アンタゴニストでの処置後の L A G - 3 発現レベルの増加は、患者が P D - 1 アンタゴニストでの処置に難治性となるリスクにあることを示す。本発明のある態様は、L A G - 3 治療に
20 応答する可能性のある患者を同定する方法に関し、該方法は、患者における L A G - 3 発現レベルの決定を含み、ここで、P D - 1 アンタゴニストでの処置前の L A G - 3 発現レベルに対する P D - 1 アンタゴニストでの処置後の L A G - 3 発現レベルの増加は、患者が L A G - 3 治療に
30 応答する可能性があることを示す。本発明のある態様は、L A G - 3 治療での処置について患者を選択する方法に関し、該方法は、患者における L A G - 3 発現レベルの決定を含み、ここで、P D - 1 アンタゴニストでの処置前の L A G - 3 発現レベルに対する P D - 1 アンタゴニストでの処置後の L A G - 3 発現レベルの増加は、患者が L A G - 3 治療に
40 応答する可能性があることを示す。ある実施態様において、P D - 1 アンタゴニストは P D - 1 阻害剤である。ある実施態様において、P D - 1 アンタゴニストは P D - 1 抗体である。ある実施態様において、L A G - 3 治療は L A G - 3 阻害剤である。特定の
50 実施態様において、L A G - 3 治療剤は抗 L A G - 3 抗体である。ある実施態様において、L A G - 3 治療は組み合わせ治療である。ある実施態様において、L A G - 3 組み合わせ治療は抗 L A G - 3 抗体と抗 P D - 1 抗体の組み合わせである。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 8 6 】

【図 1】図 1 はモノプレックス L A G - 3 免疫組織化学 (I H C) サンプルで観察される染色パターンである。

【 0 0 8 7 】

【図 2】図 2 はモノプレックス L A G - 3 I H C で分析したサンプルの総腫瘍細胞の比としての L A G - 3 + 細胞の度数分布である。

40

【 0 0 8 8 】

【図 3】図 3 A ~ B は (図 3 A) 試験デザインおよびエンドポイントである。(図 3 B) I O 拡張コホート前の黒色腫における患者についての鍵となる適格規準である。

【 0 0 8 9 】

【図 4】図 4 はベースライン試験対象の構成および疾患概要である。

【 0 0 9 0 】

【図 5】図 5 は先行治療である。

【 0 0 9 1 】

【図 6】図 6 は最初の 40 I O 経験済黒色腫の L A G - 3 発現状態である。

【 0 0 9 2 】

50

【図 7】図 7 は先の抗 P D 1 / P D - L 1 治療で進行した黒色腫を有する患者の治験医評価による応答である。

【 0 0 9 3 】

【図 8】図 8 は L A G - 3 発現と応答富化。

【 0 0 9 4 】

【図 9】図 9 は L A G - 3 発現による応答の深さおよび期間である。

【 0 0 9 5 】

【図 1 0】図 1 0 は無進行生存の期間である。

【 0 0 9 6 】

【図 1 1】図 1 1 はベースライン特徴による応答(治験医評価)である。

10

【 0 0 9 7 】

【図 1 2】図 1 2 は胃腫瘍サンプルの L A G - 3 発現状態である。サンプルの 4 8 % (1 0 / 2 1) は、モノプレックス I H C アッセイで 1 % カットオフを使用して L A G - 3 陽性としてスコア化された。

【 0 0 9 8 】

【図 1 3】図 1 3 は抗 L A G - 3 と抗 P D - 1 抗体の組み合わせでの処置に応答した胃癌患者における標的病変サイズ変化である。L A G - 3 陽性腫瘍は、処置に応答性の患者で富んでいた。腫瘍応答を R E C I S T に従い決定した。この治験における患者は、先に抗 P D - 1 / P D - L 1 処置に暴露されていなかった。

【 0 0 9 9 】

20

【図 1 4】図 1 4 はモノプレックス I H C アッセイにより決定した頭頸部扁平上皮細胞癌 (S C C H N)、腎臓癌、肝細胞癌 (H C C) および N S C L C 腫瘍サンプルの L A G - 3 発現状態である。

【 0 1 0 0 】

【図 1 5】図 1 5 A は着色黒色腫切片である。核を、脱色してまたはせずにヘマトキシリンで対比染色した。図 1 5 B は先に脱色したまたはしていない着色黒色腫 L A G - 3 I H C である。核をヘマトキシリンで対比染色した。

【 0 1 0 1 】

【図 1 6】図 1 6 はアップデートした試験デザインおよびエンドポイントである。

【 0 1 0 2 】

30

【図 1 7】図 1 7 はアップデートしたベースライン治験対象の構成および疾患概要である。

【 0 1 0 3 】

【図 1 8】図 1 8 はアップデートした先行治療である。

【 0 1 0 4 】

【図 1 9】図 1 9 はアップデートした B M S - 9 8 6 0 1 6 とニボルマブの組み合わせ治療の抗腫瘍活性である。

【 0 1 0 5 】

【図 2 0】図 2 0 はアップデートしたベースライン概要および L A G - 3 発現による応答である。

40

【 0 1 0 6 】

【図 2 1】図 2 1 はアップデートした L A G - 3 および P D - L 1 発現による標的病変サイズの最良変化である。

【 0 1 0 7 】

【図 2 2】図 2 2 はアップデートした L A G - 3 および P D - L 1 発現による応答の深さおよび期間である。

【 0 1 0 8 】

【図 2 3】図 2 3 はアップデートした進行中の臨床フォローアップである。

【 0 1 0 9 】

【図 2 4】図 2 4 は T 細胞疲弊における L A G - 3 および P D - 1 の役割およびニボルマ

50

ブとの組み合わせの提案される臨床的有用性である。

【0110】

【図25】図25は黒色腫腫瘍検体における総有核細胞のIHC染色による発現のLAG-3パターンである。

【0111】

【図26】図26A～FはLAG-3と免疫および炎症性バイオマーカーの相関である：(A)LAG-3対CD8、(B)LAG-3対FOXP3、(C)LAG-3対CD163、(D)LAG-3対CD68、(E)LAG-3対PD-L1、(F)LAG-3対MHC II。

【0112】

【図27】図27は<1%または1%MHC II陽性腫瘍細胞を含む腫瘍におけるLAG-3陽性腫瘍浸潤リンパ球(TIL)の比率である。

【0113】

【図28】図28～Cは(A)尿路上皮癌、(B)NSCLCおよび(C)全腫瘍タイプにおける炎症クラスターとバイオマーカー発現の相関である。

【0114】

【図29】図29A～Cは異種性MHC II腫瘍細胞発現およびLAG-3+TILである。(A)尿路上皮癌におけるMHC II高およびMHC II低腫瘍細胞領域のLAG-3+TIL数。(B～C)尿路上皮および胃癌サンプルにおけるMHC II高およびMHC II低腫瘍細胞領域のLAG-3+TIL細胞の比率。

【0115】

【図30】図30AおよびBはスクリーニング時およびニボルマブ単剤療法2～4週目のLAG-3 mRNAレベルである。

【発明を実施するための形態】

【0116】

発明の詳細な記載

ある態様において、本発明は、ヒト患者における悪性腫瘍の改善された処置方法に関する。特に、本発明は、抗LAG-3抗体と抗PD-1抗体の組み合わせの投与が、LAG-3陽性およびLAG-3陰性腫瘍を有する患者を含む集団と比較して、LAG-3陽性悪性腫瘍を有する患者集団で驚くほど改善された処置アウトカムを達成することを示す。従って、ある態様において、ここに記載する発明は、LAG-3陽性腫瘍、例えば、黒色腫を有する患者を同定する方法に関する。他の態様において、ここに記載する発明は、LAG-3阻害剤(例えば、抗LAG-3抗体)とPD-1経路阻害剤(例えば、抗PD-1抗体)の組み合わせの投与によるLAG-3陽性悪性腫瘍を処置する方法に関する。

【0117】

他の態様において、ここに記載する発明は、PD-1経路阻害剤(例えば、抗PD-1抗体)またはPD-1経路阻害剤と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの投与による、LAG-3陽性悪性腫瘍を処置する方法に関する。

【0118】

他の態様において、ここに記載する発明は、抗CTLA4抗体の投与による、LAG-3陽性悪性腫瘍を処置する方法に関する。

【0119】

1. 定義

本発明がより容易に理解されるように、ある用語をまず定義する。本明細書で使用される際、ここで他のことが明示的に提供されない限り、次の用語の各々は、下に示す意味を有する。さらなる定義は、本明細書をとおして示される。

【0120】

「抗体」(Ab)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H鎖は重鎖可変領域(ここではV_Hと

10

20

30

40

50

略す)および重鎖定常領域を含む。重鎖定常領域は3つの定常ドメイン、 C_{H1} 、 C_{H2} および C_{H3} を含む。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を含む。軽鎖定常領域は一つの定常ドメイン、 C_L を含む。 V_H および V_L 領域は、フレームワーク領域(FR)と称されるより保存的な領域が散在する、相補性決定領域(CDR)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、3つのCDRおよび4つのFRを含み、アミノ末端からカルボキシ末端で次の順番で配置される: FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。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($C1q$)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Kabat付番方式を使用して番号付けし、定常領域のアミノ酸はEUシステムを使用して番号付けする。

10

【0121】

免疫グロブリンは、IgA、分泌型IgA、IgGおよびIgMを含むが、これらに限定されない一般に知られるアイソタイプの何れに由来してもよい。IgGサブクラスも当業者に周知であり、ヒトIgG1、IgG2、IgG3およびIgG4を含むが、これらに限定されない。「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、IgMまたはIgG1)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、単一特異性、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、抗体は単一特異性抗体である。

20

【0122】

ここで使用する「IgG抗体」は天然に存在するIgG抗体の構造を有し、すなわち、同じサブクラスの天然に存在するIgG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ICOS IgG1、IgG2、IgG3またはIgG4抗体は、2個の重鎖(HC)および2個の軽鎖(LC)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IgG1、IgG2、IgG3およびIgG4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)

30

【0123】

「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にない抗体をいい(例えば、PD-1に特異的に結合する単離抗体は、PD-1以外の抗原に特異的に結合する抗体が実質的にない)、しかしながら、PD-1に特異的に結合する単離抗体は、異なる種からのPD-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。

【0124】

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以上のパリアントアミノ酸(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。

40

【0125】

用語「モノクローナル抗体」(「mAb」)は、単一分子組成の天然に存在しない抗体分子の調製物一次配列が本質的に同一であり、特定のエピトープに対して単一結合特異性および親和性を示す抗体分子をいう。mAbは単離抗体の一例である。MAb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産生され

50

得る。

【0126】

「ヒト」抗体(HuMAb)は、フレームワークおよびCDR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に由来する。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(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)を含み得る。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CDR配列がヒトフレームワーク配列に移植されている抗体を含むことは意図しない。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。

10

【0127】

「ヒト化抗体」は、非ヒト抗体のCDR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、CDR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CDRドメイン内のアミノ酸の一部、大部分または全ては不変である。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。

20

【0128】

「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。

【0129】

「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PD-1抗体はPD-1に特異的に結合し、抗LAG-3抗体はLAG-3に特異的に結合する。

【0130】

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、例えば、ここに記載する抗LAG-3抗体は：

30

(1)VL、VH、LCおよびCH1ドメインからなるFabフラグメント(パバ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F(ab')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)抗体の単一アームの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、単一ドメイン抗体(dAb)フラグメント(Ward et al., (1989) Nature 341:544-46)；

40

(6)ヒンジにより連結された2つのVHドメインからなる、二単一ドメイン抗体(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の組み合わせを含む。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に対形成する単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) Sc

50

ience 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。

【0131】

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のバリエーション、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、バリエーション、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エピトープを有することであるかまたはヒトLAG-3の生物学的機能はMHCクラスII分子への結合である。

【0132】

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、本明細書に記載するとおりに決定し得る。

【0133】

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」、「PD CD1」、「hPD-1」および「hPD-I」は相互交換可能に使用し、ヒトPD-1のバリエーション、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 No. U64863(配列番号29)で取得できる。

【0134】

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、C D 2 8 および I C O S 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. *Immunogenics* (1980); 10:247-260)。P D - 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、C T L A - 4 および B T L A は、それぞれ細胞毒性 T リンパ球および T H 1 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。C D 2 8、I C O S および C T L A - 4 は、全て、ホモ二量体化を可能とする不對システイン残基を有する。対照的に、P D - 1 は、他の C D 2 8 ファミリーメンバーに特徴的な不對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。

【 0 1 3 5 】

P D - 1 遺伝子は、I g 遺伝子スーパーファミリーの一部である 5 5 kDa I 型膜貫通タンパク質である(Agata et al. (1996) *Int Immunol* 8:765-72)。P D - 1 は、膜近位免疫受容体チロシン阻害性モチーフ(I T I M)および膜遠位チロシンベースのスイッチモチーフ(I T S M)を含む(Thomas, M. L. (1995) *J Exp Med* 181:1953-6; Vivier, E and Daron, M (1997) *Immunol Today* 18:286-91)。P D - 1 は、C T L A - 4 と構造は類似するが、B 7 - 1 および B 7 - 2 結合に重要な M Y P P P Y モチーフ(配列番号 3 2)を欠く。P D - 1 に対する 2 つのリガンド、P D - L 1 および P D - L 2 が同定されており、これらは P D - 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)。P D - L 1 および P D - L 2 の両者は P D - 1 に結合するが、他の C D 2 8 ファミリーメンバーに結合しない B 7 ホモログである。P D - L 1 は、多様なヒト癌で豊富である(Dong et al. (2002) *Nat. Med.* 8:787-9)。P D - 1 と P D - L 1 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 P D - 1 と P D - L 1 の局所相互作用の阻害により逆転でき、P D - 1 と P D - L 2 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)。

【 0 1 3 6 】

P D - 1 が C D 2 8 ファミリーの阻害性メンバーであることと一致して、P D - 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、P D - 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(G V H D)、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、P D - 1 の I T S M は、B C R 介在 C a ² + 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)。

【 0 1 3 7 】

「プログラム死リガンド - 1 (P D - L 1)」は、P D - 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 P D - L 2)、これは P D - 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「P D - L 1」は、ヒト P D - L 1 (h P D - L 1)、h P D - L 1 のバリエーション、アイソフォームおよび種ホモログならびに h P D - L 1 と少なくとも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 h P D - L 1 配列は、GenBank Accession No. Q9NZQ7 により取得できる。

【 0 1 3 8 】

ここで使用する用語「プログラム死リガンド - 2」および「P D - L 2」は、ヒト P D - L 2 (h P D - L 2)、h P D - L 2 のバリエーション、アイソフォームおよび種ホモログな

10

20

30

40

50

らびに h P D - L 2 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 h P D - L 2 配列は、GenBank Accession No. Q9BQ51により取得できる。

【 0 1 3 9 】

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。

【 0 1 4 0 】

「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、対象への治療剤を含む組成物の物理的導入をいう。ここに開示する製剤の投与経路は、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、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、嚢下、クモ膜下、脊髄内、硬膜外および胸骨内注射および点滴、ならびにインビボエレクトロポレーションを含むが、これらに限定されない。ある実施態様において、製剤は非経腸ではない経路、ある実施態様において、経口で投与される。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。

【 0 1 4 1 】

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の投与をいう。

【 0 1 4 2 】

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、固形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、固形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るおよび/または腫瘍増殖を減速させ得る。

【 0 1 4 3 】

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。固形腫瘍に関して、有効量は、腫瘍を収縮させるおよび/または腫瘍成長速度を低減させる(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)癌細胞数を減少させる；(ii)腫瘍サイズを縮小させる；(iii)末梢臓器への癌細胞浸潤をある程度阻止、遅延、減速、停止させる；(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形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)に関わりなく、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。

【 0 1 4 4 】

ここで使用する用語「無進行生存」は、PFSと略することができ、患者が疾患を有するが、悪化せずに生存する、固形腫瘍(すなわち、黒色腫)の処置中および処置後の期間をいう

【0145】

ここで使用する「投与間隔」は、対象に複数回ここに開示する製剤が投与される間に経過する時間をいう。投与間隔は、それゆえに、時間幅として示され得る。

【0146】

ここで使用する用語「投与頻度」は、ここに開示する製剤の一定時間に投与する投与頻度をいう。投与頻度は、一定時間における回数、例えば、週1回または2週に1回として示され得る。

【0147】

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240mgの第一抗体と80mgの第二抗体または約3mg/mlの第一抗体と1mg/mlの第二抗体を含み得ることを意味し得る。

【0148】

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(BSA)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。例えば、60kgの人と100kgの人が、同用量の組成物を受ける(例えば、240mgの抗PD-1抗体と80mgの抗LAG-3抗体の両者を含む、単一固定用量製剤バイアルでの240mgの抗PD-1抗体および80mgの抗LAG-3抗体(または120mgの抗PD-1抗体および40mgの抗LAG-3抗体を含む2つの固定用量製剤バイアルなど))。

【0149】

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60kgの患者が3mg/kgの抗LAG-3抗体と3mg/kgの抗PD-1抗体の組み合わせを必要とするとき、抗LAG-3抗体および抗PD-1抗体の1:1比固定投与製剤から、直ちに適切な量の抗LAG-3抗体(すなわち、180mg)と抗PD-1抗体(すなわち、180mg)を導くことができる。

【0150】

ここで使用する用語「約週1回」、「約1週間に1回」、「約2週間に1回」またはあらゆる他の類似投与期間およその数を意味し、「約週1回」または「約1週間に1回」は7日±2日毎、すなわち、5日毎~9日毎を含み得る。それゆえに、「週1回」の投与頻度は5日毎、6日毎、7日毎、8日毎または9日毎であり得る。「約2週間に1回」は14日±3日毎、すなわち、11日毎~17日毎を含み得る。類似する近似は、例えば、約3週に1回、約4週に1回、約5週に1回、約6週に1回および約12週に1回に適用され得る。ある実施態様において、約6週に1回または約12週に1回の投与間隔は、最初の用量を第一週目の任意の曜日に投与してよく、次いで、次の用量をそれぞれ第6週または第12週の任意の曜日に投与してよいことを意味する。他の実施態様において、約6週

10

20

30

40

50

に1回または約12週に1回の投与間隔は、最初の用量を第一週目の特定の曜日(例えば、月曜日)に投与し、次の用量をそれぞれ第6週または第12週の同じ曜日(すなわち、月曜日)に投与することを意味する。

【0151】

「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。

【0152】

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何らかの組織塊をいう。

10

【0153】

L A G - 3 発現に関する用語「L A G - 3 陽性」または「L A G - 3 発現陽性」は、腫瘍細胞および腫瘍浸潤炎症性細胞を含む試験組織サンプルにおける細胞と、組織サンプルがL A G - 3 発現としてスコア化されるものとの比率で決定する。ある実施態様において、免疫組織化学(I H C)によりアッセイされるL A G - 3 発現について、L A G - 3 陽性腫瘍またはL A G - 3 発現陽性腫瘍は、総細胞数の少なくとも約0.01%、少なくとも約0.5%、少なくとも約1%、少なくとも約2%、少なくとも約3%、少なくとも約4%、少なくとも約5%、少なくとも約6%、少なくとも約7%、少なくとも約8%、少なくとも約9%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%または100%がL A G - 3 を発現することを意味する。他の実施態様において、免疫組織化学(I H C)またはフローサイトメトリーによりアッセイされるL A G - 3 発現について、L A G - 3 陽性腫瘍またはL A G - 3 発現陽性腫瘍は、総腫瘍浸潤炎症性細胞(例えば、T細胞、C D 8 + T細胞、C D 4 + T細胞、F O X P 3 + 細胞)数の少なくとも約0.01%、少なくとも約0.5%、少なくとも約1%、少なくとも約2%、少なくとも約3%、少なくとも約4%、少なくとも約5%、少なくとも約6%、少なくとも約7%、少なくとも約8%、少なくとも約9%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%または100%がL A G - 3 を発現することを意味する。L A G - 3 陽性腫瘍またはL A G - 3 発現陽性腫瘍は、ここではL A G - 3 を発現する細胞としても表現され得る。ある実施態様において、L A G - 3 陽性腫瘍またはL A G - 3 発現陽性腫瘍は、総腫瘍浸潤炎症性細胞(例えば、T細胞、C D 8 + T細胞、C D 4 + T細胞、F O X P 3 + 細胞)数の少なくとも約0.1%~少なくとも約20%がL A G - 3 を発現することを意味する。ある実施態様において、L A G - 3 陽性腫瘍またはL A G - 3 発現陽性腫瘍は、総腫瘍浸潤炎症性細胞(例えば、T細胞、C D 8 + T細胞、C D 4 + T細胞、F O X P 3 + 細胞)数の少なくとも約0.1%~少なくとも約20%がL A G - 3 を発現することを意味する。ある実施態様において、L A G - 3 陽性腫瘍またはL A G - 3 発現陽性腫瘍は、総腫瘍浸潤炎症性細胞(例えば、T細胞、C D 8 + T細胞、C D 4 + T細胞、F O X P 3 + 細胞)数の少なくとも約0.1%~少なくとも約10%がL A G - 3 を発現することを意味する。ある実施態様において、L A G - 3 陽性腫瘍またはL A G - 3 発現陽性腫瘍は、総腫瘍浸潤炎症性細胞(例えば、T細胞、C D 8 + T細胞、C D 4 + T細胞、F O X P 3 + 細胞)数の少なくとも約0.1%~少なくとも約10%がL A G - 3 を発現することを意味する。ある実施態様において、L A G - 3 陽性またはL A G - 3 発現陽性腫瘍は、総細胞数の少なくとも約1%が、細胞表面にL A G - 3 を発現することを意味する。ある実施態様において、L A G - 3 陽性またはL A G - 3 発現陽性腫瘍は、総腫瘍浸潤炎症性細胞(例えば、T細胞、C D 8 + T細胞、C D 4 + T細胞、F O X P 3 + 細胞)数の少なくとも約1%が、細胞表面にL A G - 3 を発現することを意味する。他の実施態様において、L A G - 3 陽性またはL A G - 3 発現陽性腫瘍は、総細胞数の少なくとも約5%が、細胞表面にL A G - 3 を発現することを意味する。他の実施態様において、L A G - 3 陽性またはL A G - 3

20

30

40

50

発現陽性腫瘍は、総腫瘍浸潤炎症性細胞(例えば、T細胞、CD8+T細胞、CD4+T細胞、FOXP3+細胞)数の少なくとも約5%が、細胞表面にLAG-3を発現することを意味する。ある特定の実施態様において、LAG-3陽性またはLAG-3発現陽性腫瘍は、総細胞数の少なくとも約1%または1~5%の範囲が、細胞表面にLAG-3を発現することを意味する。ある特定の実施態様において、LAG-3陽性またはLAG-3発現陽性腫瘍は、総腫瘍浸潤炎症性細胞(例えば、T細胞、CD8+T細胞、CD4+T細胞、FOXP3+細胞)数の少なくとも約1%または1~5%の範囲が、細胞表面にLAG-3を発現することを意味する。

【0154】

「LAG-3陰性」または「LAG-3発現陰性」は、検出可能な量のLAG-3発現がないことをいう。ある実施態様において、IHCによりアッセイされるLAG-3発現について、LAG-3陰性腫瘍またはLAG-3発現陰性腫瘍は、総細胞数の0.01%未満が検出可能なレベルのLAG-3を発現することを意味する。ある実施態様において、IHCまたはフローサイトメトリーによりアッセイされるLAG-3発現について、LAG-3陰性腫瘍またはLAG-3発現陰性腫瘍は、総腫瘍浸潤炎症性細胞(例えば、T細胞、CD8+T細胞、CD4+T細胞、FOXP3+細胞)数の0.01%未満が検出可能なレベルのLAG-3を発現することを意味する。ある実施態様において、IHCによりアッセイされるLAG-3発現について、LAG-3陰性腫瘍またはLAG-3発現陰性腫瘍は、総細胞数の1%未満が検出可能なレベルのLAG-3を発現することを意味する。ある実施態様において、IHCまたはフローサイトメトリーによりアッセイされるLAG-3発現について、LAG-3陰性腫瘍またはLAG-3発現陰性腫瘍は、総腫瘍浸潤炎症性細胞(例えば、T細胞、CD8+T細胞、CD4+T細胞、FOXP3+細胞)数の1%未満が検出可能なレベルのLAG-3を発現することを意味する。ある実施態様において、LAG-3陰性腫瘍またはLAG-3発現陰性腫瘍は、ゼロ(0)細胞が検出可能なレベルのLAG-3を発現することを意味する。ある実施態様において、LAG-3陰性またはLAG-3発現陰性腫瘍は、LAG-3陽性またはLAG-3発現陽性腫瘍以外のあらゆる腫瘍である。

【0155】

細胞表面PD-L1発現に関する用語「PD-L1陽性」または「PD-L1発現陽性」は、組織サンプルを細胞表面PD-L1発現としてスコア化されるものを超える、腫瘍細胞および腫瘍浸潤炎症性細胞を含む試験組織サンプルにおける細胞の比率をいう。例えば、mAb 28-8を用いて、免疫組織化学(IHC)によりアッセイされる細胞表面発現アッセイについて、PD-L1陽性腫瘍またはPD-L1発現陽性腫瘍は、総細胞数の少なくとも約0.01%、少なくとも約0.5%、少なくとも約1%、少なくとも約2%、少なくとも約3%、少なくとも約4%、少なくとも約5%、少なくとも約6%、少なくとも約7%、少なくとも約8%、少なくとも約9%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%または少なくとも約30%がPD-L1を発現することを意味する。PD-L1陽性腫瘍またはPD-L1発現陽性腫瘍は、ここではPD-L1を発現する腫瘍としても表現され得る。他の実施態様において、PD-L1陽性腫瘍またはPD-L1発現陽性腫瘍は、総細胞数の少なくとも約0.1%~少なくとも約20%がPD-L1を発現することを意味する。ある実施態様において、PD-L1陽性腫瘍またはPD-L1発現陽性腫瘍は、総細胞数の少なくとも約0.1%~少なくとも約10%がPD-L1を発現することを意味する。ある実施態様において、PD-L1陽性またはPD-L1発現陽性腫瘍は、総細胞数の少なくとも約1%が細胞表面にPD-L1を発現することを意味する。他の実施態様において、PD-L1陽性またはPD-L1発現陽性腫瘍は、総細胞数の少なくとも約5%が細胞表面にPD-L1を発現することを意味する。ある特定の実施態様において、PD-L1陽性またはPD-L1発現陽性腫瘍は、総細胞数の少なくとも約1%または1~5%の範囲が細胞表面にPD-L1を発現することを意味する。

【0156】

細胞表面 P D - L 1 発現に関する用語「P D - L 1 陰性」または「P D - L 1 発現陰性」は、P D - L 1 陽性または P D - L 1 発現陽性ではない腫瘍細胞および腫瘍浸潤炎症性細胞を含む試験組織サンプルにおける細胞の比率で決定する。

【0157】

「免疫応答」は、侵入病原体、病原体が感染した細胞または組織、癌または他の異常細胞、または、自己免疫または病理学的炎症の場合、正常ヒト細胞または組織の選択ターゲティング、結合、損傷、破壊および/または脊椎動物身体からの排除をもたらす、免疫系の細胞(例えば、Tリンパ球、Bリンパ球、ナチュラルキラー(NK)細胞、マクロファージ、好酸球、肥満細胞、樹状細胞および好中球)およびこれらの細胞の何れかまたは肝臓で産生される可溶性高分子(抗体、サイトカインおよび補体を含む)の作用をいう。

10

【0158】

「腫瘍浸潤炎症性細胞」は、一般に対象における炎症性応答に参加し、腫瘍組織に浸潤する、あらゆるタイプの細胞をいう。このような細胞は、腫瘍浸潤リンパ球(TIL)、マクロファージ、単球、好酸球、組織球および樹状細胞を含む。

【0159】

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)。

20

【0160】

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。

【0161】

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をいい、これは、一部、値または組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、 $\pm 10\%$ または $\pm 20\%$)を意味し得る。例えば、約3 mgは、2.7 mg ~ 3.3 mg(10%について)または2.4 mg ~ 3.6 mg(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。

30

【0162】

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。

40

【0163】

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。

50

【0164】

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、本明細書全体を参照して、より完全に定義される。

【0165】

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。

【0166】

2. 本発明の方法

ある態様において、本発明は、処置を必要とする対象における、LAG-3陽性悪性腫瘍(例えば、黒色腫)を処置する方法に関する。LAG-3阻害剤(例えば、抗LAG-3抗体)およびPD-1経路阻害剤(例えば、抗PD-1抗体)の組み合わせ治療は、LAG-3陰性悪性腫瘍およびLAG-3陽性悪性腫瘍の混合を有する一般的患者集団より、LAG-3陽性悪性腫瘍(例えば、黒色腫)を有する患者集団で良好な治療アウトカム(例えば、客観的奏効率および疾患制御率)をもたらす。悪性腫瘍処置を改善するために、ある態様において、本発明は、患者をLAG-3陽性腫瘍を有するとして同定し、そしてLAG-3阻害剤(例えば、抗LAG-3抗体)およびPD-1経路阻害剤(例えば、抗PD-1抗体)の免疫療法を提供する。

【0167】

他の態様において、本発明は、患者をLAG-3陽性腫瘍を有するとして同定し、そしてLAG-3陽性腫瘍をPD-1経路阻害剤(例えば、抗PD-1抗体)またはPD-1経路阻害剤と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの投与により処置することに関する。ある実施態様において、本発明は、患者をLAG-3陽性腫瘍を有するとして同定し、そしてLAG-3陽性腫瘍を抗PD-1抗体の投与により処置する方法を含む。ある実施態様において、本発明は患者をLAG-3陽性腫瘍を有するとして同定し、そしてLAG-3陽性腫瘍を抗PD-L1抗体の投与により処置する方法を含む。

【0168】

他の態様において、本発明は、患者をLAG-3陽性腫瘍を有するとして同定し、そしてLAG-3陽性腫瘍を抗CTLA-4抗体の投与により処置することに関する。

【0169】

ある実施態様において、本発明は、(a)腫瘍サンプルにおいてLAG-3発現レベルを決定し；そして(b)腫瘍がLAG-3陽性腫瘍であるならば、該腫瘍を免疫療法のために選択することを含む、免疫療法についてヒト患者における悪性腫瘍を選択する方法を含む。ある実施態様において、本発明は、(a)腫瘍サンプルにおいてLAG-3発現レベルを決定し；そして(b)腫瘍がLAG-3陽性腫瘍であるならば、該腫瘍を免疫療法に適格として同定することを含む、免疫療法に適格であるとして、ヒト患者における悪性腫瘍を同定する方法を含む。ある実施態様において、本発明は、免疫療法に応答する可能性のあるヒト患者における悪性腫瘍を同定する方法を含み、該方法は、(a)腫瘍サンプルにおいてLAG-3発現レベルを決定し；そして(b)腫瘍がLAG-3陽性腫瘍であるならば、該腫瘍を処置に応答する可能性があるとして同定することを含む。ある実施態様において、本発明は、免疫療法に応答する可能性のあるヒト患者における悪性腫瘍を同定する方法を含み、該方法は、(a)腫瘍サンプルにおいてLAG-3発現レベルを決定し；そして(b)腫瘍がLAG-3陽性腫瘍であるならば、該腫瘍を免疫療法に応答する可能性があるとして分類することを含む。ある実施態様において、免疫療法は、腫瘍と治療有効量のLAG-3阻害剤およびPD-1経路阻害剤との接触を含む。ある実施態様において、免疫療法は、腫瘍と治療有効量のPD-1

経路阻害剤との接触を含む。ある実施態様において、免疫療法は、腫瘍と治療有効量の抗 P D - 1 抗体との接触を含む。ある実施態様において、免疫療法は、腫瘍と治療有効量の抗 P D - L 1 抗体との接触を含む。ある実施態様において、免疫療法は、腫瘍と治療有効量の抗 C T L A - 4 抗体との接触を含む。ある実施態様において、免疫療法は、腫瘍と治療有効量の P D - 1 経路阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤との接触を含む。ある実施態様において、方法は、腫瘍と治療有効量の L A G - 3 阻害剤および P D - 1 経路阻害剤との接触を含む。ある実施態様において、方法は、腫瘍と治療有効量の L A G - 3 阻害剤との接触を含む。ある実施態様において、方法は、腫瘍と治療有効量の P D - 1 経路阻害剤との接触を含む。ある実施態様において、方法は、腫瘍と治療有効量の抗 P D - 1 抗体との接触を含む。ある実施態様において、方法は、腫瘍と治療有効量の抗 P D - L 1 抗体との接触を含む。ある実施態様において、方法は、腫瘍と治療有効量の抗 C T L A - 4 抗体との接触を含む。ある実施態様において、方法は、腫瘍と治療有効量の P D - 1 経路阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤との接触を含む。ある実施態様において、方法は、患者に治療有効量の L A G - 3 阻害剤および P D - 1 経路阻害剤を投与することを含む。ある実施態様において、方法は、患者に治療有効量の L A G - 3 阻害剤を投与することを含む。ある実施態様において、方法は、患者に治療有効量の P D - 1 経路阻害剤を投与することを含む。ある実施態様において、方法は、患者に治療有効量の抗 C T L A - 4 抗体を投与することを含む。ある実施態様において、方法は、患者に治療有効量の P D - 1 経路阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤を投与することを含む。ある実施態様において、L A G - 3 阻害剤は抗 L A G - 3 抗体であり、P D - 1 経路阻害剤は抗 P D - 1 抗体である。ある実施態様において、本方法の何れも、腫瘍サンプルにおける P D - L 1 発現の決定をさらに含む。

【0170】

ある実施態様において、本発明は、免疫療法に応答する可能性のある悪性腫瘍を有する患者を同定する方法を含み、該方法は、(a)腫瘍サンプルにおいて L A G - 3 発現レベルを決定し；そして(b)腫瘍が L A G - 3 陽性腫瘍であるならば、患者を処置に応答する可能性があるとして同定することを含む。ある実施態様において、本発明は、免疫療法について悪性腫瘍を有する患者を選択する方法を含み、該方法は、(a)腫瘍サンプルにおいて L A G - 3 発現レベルを決定し；そして(b)腫瘍が L A G - 3 陽性腫瘍であるならば、免疫療法について患者を選択することを含む。ある実施態様において、免疫療法は、腫瘍と治療有効量の L A G - 3 阻害剤および P D - 1 経路阻害剤との接触を含む。ある実施態様において、免疫療法は、腫瘍と治療有効量の L A G - 3 阻害剤との接触を含む。ある実施態様において、免疫療法は、腫瘍と治療有効量の P D - 1 経路阻害剤との接触を含む。ある実施態様において、免疫療法は、腫瘍と治療有効量の抗 P D - 1 抗体との接触を含む。ある実施態様において、免疫療法は、腫瘍と治療有効量の抗 P D - L 1 抗体との接触を含む。ある実施態様において、免疫療法は、腫瘍と治療有効量の抗 C T L A - 4 抗体との接触を含む。ある実施態様において、免疫療法は、腫瘍と治療有効量の P D - 1 経路阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤との接触を含む。ある実施態様において、方法は、腫瘍と治療有効量の L A G - 3 阻害剤および P D - 1 経路阻害剤との接触を含む。ある実施態様において、方法は、腫瘍と治療有効量の L A G - 3 阻害剤との接触を含む。ある実施態様において、方法は、腫瘍と治療有効量の P D - 1 経路阻害剤との接触を含む。ある実施態様において、方法は、腫瘍と治療有効量の抗 P D - 1 抗体との接触を含む。ある実施態様において、方法は、腫瘍と治療有効量の抗 P D - L 1 抗体との接触を含む。ある実施態様において、方法は、腫瘍と治療有効量の抗 C T L A - 4 抗体との接触を含む。ある実施態様において、方法は、腫瘍と治療有効量の P D - 1 経路阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤との接触を含む。ある実施態様において、方法は、患者に治療有効量の L A G - 3 阻害剤および P D - 1 経路阻害剤を投与することを含む。ある実施態様において、方法は、患者に治療有効量の L A G - 3 阻害剤を投与することを含む。ある実施態様において、方法は、患者に治療有効量の P D - 1 経路阻害剤を投与することを含む。ある実施態様において、方法は、患者に治療有効量の抗 C T L A - 4 抗体を投与することを含む。

ある実施態様において、方法は、患者に治療有効量のPD-1経路阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤を投与することを含む。ある実施態様において、LAG-3阻害剤は抗LAG-3抗体であり、PD-1経路阻害剤は抗PD-1抗体である。ある実施態様において、本方法の何れも、腫瘍サンプルにおけるPD-L1発現の決定をさらに含む。

【0171】

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方法であって、患者にここに開示する免疫療法を投与することを含み、ここで、患者は、患者の腫瘍サンプルにおけるLAG-3発現に基づきまたはLAG-3およびPD-L1発現に基づきLAG-3阻害剤およびPD-1経路阻害剤での処置に応答すると予測される、方法を含む。ある実施態様において、LAG-3阻害剤は抗LAG-3抗体であり、PD-1経路阻害剤は抗PD-1抗体である。

10

【0172】

ある実施態様において、本発明は、(a)腫瘍サンプルにおけるLAG-3発現レベルまたはLAG-3およびPD-L1発現レベルを決定し；そして(b)腫瘍がLAG-3陽性腫瘍またはLAG-3陽性PD-L1陽性腫瘍であるならば、患者に治療有効量のLAG-3阻害剤を投与することを含む、処置を必要とするヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法を含む。ある実施態様において、本発明は、(a)患者をLAG-3陽性悪性腫瘍またはLAG-3陽性PD-L1陽性悪性腫瘍を有するとして同定し；そして(b)患者に治療有効量のLAG-3阻害剤を投与することを含む、処置を必要とするヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法を含む。ある実施態様において、本発明は、患者に治療有効量のLAG-3阻害剤を投与することを含む、処置を必要とするヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法であって、ここで、該患者は、投与前にLAG-3陽性悪性腫瘍またはLAG-3陽性PD-L1陽性悪性腫瘍を有するとして同定されているものである、方法を含む。ある実施態様において、LAG-3陽性腫瘍はLAG-3陽性PD-L1陰性腫瘍である。ある実施態様において、LAG-3陽性悪性腫瘍はLAG-3陽性PD-L1陰性悪性腫瘍である。ある実施態様において、LAG-3阻害剤は抗LAG-3抗体である。

20

【0173】

ある実施態様において、本発明は、(a)腫瘍サンプルにおけるLAG-3発現レベルまたはLAG-3およびPD-L1発現レベルを決定し；そして(b)腫瘍がLAG-3陽性腫瘍またはLAG-3陽性PD-L1陽性腫瘍であるならば、患者に治療有効量のPD-1経路阻害剤を投与することを含む、処置を必要とするヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法を含む。ある実施態様において、本発明は、(a)患者をLAG-3陽性悪性腫瘍またはLAG-3陽性PD-L1陽性悪性腫瘍を有するとして同定し；そして(b)患者に治療有効量のPD-1経路阻害剤を投与することを含む、処置を必要とするヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法を含む。ある実施態様において、本発明は、患者に治療有効量のPD-1経路阻害剤を投与することを含む、処置を必要とするヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法であって、ここで、該患者は、投与前にLAG-3陽性悪性腫瘍またはLAG-3陽性PD-L1陽性悪性腫瘍を有するとして同定されているものである、方法を含む。ある実施態様において、PD-1経路阻害剤は抗PD-1抗体である。ある実施態様において、PD-1経路阻害剤は抗PD-L1抗体である。ある実施態様において、LAG-3陽性腫瘍はLAG-3陽性PD-L1陰性腫瘍である。ある実施態様において、LAG-3陽性悪性腫瘍はLAG-3陽性PD-L1陰性悪性腫瘍である。

30

40

【0174】

ある実施態様において、本発明は、(a)腫瘍サンプルにおけるLAG-3発現レベルまたはLAG-3およびPD-L1発現レベルを決定し；そして(b)腫瘍がLAG-3陽性腫瘍またはLAG-3陽性PD-L1陽性腫瘍であるならば、患者に治療有効量の抗CTLA-4抗体を投与することを含む、処置を必要とするヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法を含む。ある実施態様において、本発明は、(a)患者をLAG-3陽性悪性腫瘍またはLAG-3陽性PD-L1陽性悪性腫瘍を有するとして同定し；そして(b)患者に治療有効量の抗CTLA-4抗体を投与することを含む、処置を必要とするヒト患者にお

50

ける悪性腫瘍を処置する方法を含む。ある実施態様において、本発明は、患者に治療有効量の抗CTLA-4抗体を投与することを含む、処置を必要とするヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法であって、ここで、該患者は、投与前にLAG-3陽性悪性腫瘍またはLAG-3陽性PD-L1陽性悪性腫瘍を有するとして同定されているものである、方法を含む。ある実施態様において、LAG-3陽性腫瘍はLAG-3陽性PD-L1陰性腫瘍である。ある実施態様において、LAG-3陽性悪性腫瘍はLAG-3陽性PD-L1陰性悪性腫瘍である。

【0175】

ある実施態様において、本発明は、(a)腫瘍サンプルにおけるLAG-3発現レベルまたはLAG-3およびPD-L1発現レベルを決定し；そして(b)腫瘍がLAG-3陽性腫瘍またはLAG-3陽性PD-L1陽性腫瘍であるならば、患者に治療有効量のLAG-3阻害剤およびPD-1経路阻害剤を投与することを含む、処置を必要とするヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法を含む。ある実施態様において、本発明は、(a)患者をLAG-3陽性悪性腫瘍またはLAG-3陽性PD-L1陽性悪性腫瘍を有するとして同定し；そして(b)患者に治療有効量のLAG-3阻害剤およびPD-1経路阻害剤を投与することを含む、処置を必要とするヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法を含む。ある実施態様において、本発明は、患者に治療有効量のLAG-3阻害剤およびPD-1経路阻害剤を投与することを含む、処置を必要とするヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法であって、ここで、該患者は、投与前にLAG-3陽性悪性腫瘍またはLAG-3陽性PD-L1陽性悪性腫瘍を有するとして同定されているものである、方法を含む。ある実施態様において、LAG-3陽性腫瘍はLAG-3陽性PD-L1陰性腫瘍である。ある実施態様において、LAG-3陽性悪性腫瘍はLAG-3陽性PD-L1陰性悪性腫瘍である。ある実施態様において、LAG-3阻害剤は抗LAG-3抗体であり、PD-1経路阻害剤は抗PD-L1抗体である。ある実施態様において、LAG-3阻害剤は抗LAG-3抗体であり、PD-1経路阻害剤は抗PD-1抗体である。

【0176】

ある実施態様において、本発明は、(a)腫瘍サンプルにおけるLAG-3発現レベルまたはLAG-3およびPD-L1発現レベルを決定し；そして(b)腫瘍がLAG-3陽性腫瘍またはLAG-3陽性PD-L1陽性腫瘍であるならば、患者に治療有効量のPD-1経路阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤を投与することを含む、処置を必要とするヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法を含む。ある実施態様において、本発明は、(a)患者をLAG-3陽性悪性腫瘍またはLAG-3陽性PD-L1陽性悪性腫瘍を有するとして同定し；そして(b)患者に治療有効量のPD-1経路阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤を投与することを含む、処置を必要とするヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法を含む。ある実施態様において、本発明は、患者に治療有効量のPD-1経路阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤を投与することを含む、処置を必要とするヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法であって、ここで、該患者は、投与前にLAG-3陽性悪性腫瘍またはLAG-3陽性PD-L1陽性悪性腫瘍を有するとして同定されているものである、方法に関する。ある実施態様において、LAG-3陽性腫瘍はLAG-3陽性PD-L1陰性腫瘍である。ある実施態様において、LAG-3陽性悪性腫瘍はLAG-3陽性PD-L1陰性悪性腫瘍である。ある実施態様において、PD-1経路阻害剤は抗PD-L1抗体である。ある実施態様において、PD-1経路阻害剤は抗PD-1抗体である。

【0177】

他の実施態様において、本発明は、患者にここに開示する免疫療法を投与することを含む、処置を必要とするヒト患者における悪性腫瘍を処置する方法であって、ここで、該患者は、投与前にLAG-3陽性悪性腫瘍またはLAG-3陽性PD-L1陽性悪性腫瘍を有するとして同定されているものである、方法を含む。ある実施態様において、LAG-3陽性悪性腫瘍はLAG-3陽性PD-L1陰性悪性腫瘍である。ある実施態様において、免疫療法は、治療有効量のLAG-3阻害剤およびPD-1経路阻害剤の投与を含む。

ある実施態様において、免疫療法は、治療有効量のLAG-3阻害剤の投与を含む。ある実施態様において、免疫療法は、治療有効量のPD-1経路阻害剤の投与を含む。ある実施態様において、免疫療法は、治療有効量の抗CTLA-4抗体の投与を含む。ある実施態様において、免疫療法は、治療有効量のPD-1経路阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の投与を含む。ある実施態様において、LAG-3阻害剤は抗LAG-3抗体であり、PD-1経路阻害剤は抗PD-L1抗体である。ある実施態様において、LAG-3阻害剤は抗LAG-3抗体であり、PD-1経路阻害剤は抗PD-1抗体である。

【0178】

ある実施態様において、本発明は、患者にここに開示する免疫療法を投与することを含む、悪性腫瘍を有するヒト患者において無進行生存期間を12か月を超えて延長する方法であって、ここで、該患者は投与前にLAG-3陽性悪性腫瘍またはLAG-3陽性PD-L1陽性悪性腫瘍を有すると同定されており、患者が12か月を超える無進行生存を示すものである、方法を含む。ある実施態様において、LAG-3陽性悪性腫瘍はLAG-3陽性PD-L1陰性悪性腫瘍である。ある実施態様において、患者の無進行生存は、投与後、約13か月、約14か月、約15か月、約16か月、約17か月、約18か月、約2年、約3年、約4年、約5年、約6年、約7年、約8年、約9年または約10年を超えて延長され得る。ある実施態様において、免疫療法は、治療有効量のLAG-3阻害剤およびPD-1経路阻害剤の投与を含む。ある実施態様において、免疫療法は、治療有効量のLAG-3阻害剤の投与を含む。ある実施態様において、免疫療法は、治療有効量のPD-1経路阻害剤の投与を含む。ある実施態様において、免疫療法は、治療有効量の抗CTLA-4抗体の投与を含む。ある実施態様において、免疫療法は、治療有効量のPD-1経路阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の投与を含む。ある実施態様において、LAG-3阻害剤は抗LAG-3抗体であり、PD-1経路阻害剤は抗PD-1抗体である。ある実施態様において、LAG-3阻害剤は抗LAG-3抗体であり、PD-1経路阻害剤は抗PD-L1抗体である。

【0179】

さらに他の実施態様において、本発明は、患者にここに開示する免疫療法を投与することを含む、悪性腫瘍を有するヒト患者において腫瘍サイズを少なくとも10%減少させる方法であって、ここで、該患者は、投与前にLAG-3陽性悪性腫瘍(例えば、黒色腫)またはLAG-3陽性PD-L1陽性悪性腫瘍を有するとして同定されており、該投与が腫瘍サイズを投与前の腫瘍サイズと比較して少なくとも約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%または100%減少させるものである、方法を含む。ある実施態様において、方法は、投与前に患者をLAG-3陽性悪性腫瘍またはLAG-3陽性PD-L1陽性悪性腫瘍を有するとして同定することを含む。ある実施態様において、LAG-3陽性悪性腫瘍はLAG-3陽性PD-L1陰性悪性腫瘍である。ある実施態様において、免疫療法は、治療有効量のLAG-3阻害剤およびPD-1経路阻害剤の投与を含む。ある実施態様において、免疫療法は、治療有効量のLAG-3阻害剤の投与を含む。ある実施態様において、免疫療法は、治療有効量のPD-1経路阻害剤の投与を含む。ある実施態様において、免疫療法は治療有効量の抗PD-1抗体の投与を含む。ある実施態様において、免疫療法は治療有効量の抗PD-L1抗体の投与を含む。ある実施態様において、免疫療法は、治療有効量の抗CTLA-4抗体の投与を含む。ある実施態様において、免疫療法は、治療有効量のPD-1経路阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の投与を含む。ある実施態様において、LAG-3阻害剤は抗LAG-3抗体であり、PD-1経路阻害剤は抗PD-1抗体である。ある実施態様において、LAG-3阻害剤は抗LAG-3抗体であり、PD-1経路阻害剤は抗PD-L1抗体である。

【0180】

本発明はまた、患者にここに開示する免疫療法を投与することを含む、患者における再発を予防するおよび/または寛解を誘導する方法であって、ここで、該患者は、投与前にLAG-3陽性悪性腫瘍(例えば、黒色腫)またはLAG-3陽性PD-L1陽性悪性腫瘍

を有するとして同定されているものである、方法を含む。ある実施態様において、本発明の方法は、(i)患者をLAG-3陽性悪性腫瘍またはLAG-3陽性PD-L1陽性悪性腫瘍を有するとして同定し；(ii)患者にここに開示する免疫療法を投与することを含む。ある実施態様において、免疫療法は、治療有効量のLAG-3阻害剤およびPD-1経路阻害剤の投与を含む。ある実施態様において、LAG-3陽性悪性腫瘍はLAG-3陽性PD-L1陰性悪性腫瘍である。ある実施態様において、免疫療法は、治療有効量のLAG-3阻害剤の投与を含む。ある実施態様において、免疫療法は、治療有効量のPD-1経路阻害剤の投与を含む。ある実施態様において、免疫療法は治療有効量の抗PD-1抗体の投与を含む。ある実施態様において、免疫療法は治療有効量の抗PD-L1抗体の投与を含む。ある実施態様において、免疫療法は、治療有効量の抗CTLA-4抗体の投与を含む。ある実施態様において、免疫療法は、治療有効量のPD-1経路阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の投与を含む。ある実施態様において、LAG-3阻害剤は抗LAG-3抗体であり、PD-1経路阻害剤は抗PD-1抗体である。ある実施態様において、LAG-3阻害剤は抗LAG-3抗体であり、PD-1経路阻害剤は抗PD-L1抗体である。

10

20

30

40

50

【0181】

ある実施態様において、本発明は、患者にここに開示する免疫療法を投与することを含む、患者集団の各患者が悪性腫瘍を有する患者集団において、癌処置における客観的奏効率を55%より高くまで上げる方法であって、ここで、該各患者は、投与前にLAG-3陽性悪性腫瘍(例えば、黒色腫)またはLAG-3陽性PD-L1陽性悪性腫瘍を有するとして同定されており、客観的奏効率が55%、60%、65%、70%または75%より高いものである、方法を含む。ある実施態様において、方法は、投与前に患者をLAG-3陽性悪性腫瘍またはLAG-3陽性PD-L1陽性悪性腫瘍を有するとして同定することを含む。ある実施態様において、LAG-3陽性悪性腫瘍はLAG-3陽性PD-L1陰性悪性腫瘍である。ある実施態様において、免疫療法は、治療有効量のLAG-3阻害剤およびPD-1経路阻害剤の投与を含む。ある実施態様において、免疫療法は、治療有効量のLAG-3阻害剤および抗PD-1抗体の投与を含む。ある実施態様において、免疫療法は、治療有効量のLAG-3阻害剤および抗PD-L1抗体の投与を含む。ある実施態様において、免疫療法は、治療有効量のLAG-3阻害剤の投与を含む。ある実施態様において、免疫療法は、治療有効量のPD-1経路阻害剤の投与を含む。ある実施態様において、免疫療法は、治療有効量の抗CTLA-4抗体の投与を含む。ある実施態様において、免疫療法は、治療有効量のPD-1経路阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の投与を含む。ある実施態様において、LAG-3阻害剤は抗LAG-3抗体であり、PD-1経路阻害剤は抗PD-1抗体である。ある実施態様において、LAG-3阻害剤は抗LAG-3抗体であり、PD-1経路阻害剤は抗PD-L1抗体である。

【0182】

ある実施態様において、本発明は、患者にここに開示する免疫療法を投与することを含む、患者集団の各患者が悪性腫瘍を有する患者集団において、癌処置における疾患制御率を55%より高くまで上げる方法であって、ここで、該各患者は、投与前にLAG-3陽性悪性腫瘍(例えば、黒色腫)またはLAG-3陽性PD-L1陽性悪性腫瘍を有するとして同定されており、疾患制御率が55%、60%、65%、70%または75%より高いものである、方法を含む。ある実施態様において、方法は、投与前に患者をLAG-3陽性悪性腫瘍またはLAG-3陽性PD-L1陽性悪性腫瘍を有するとして同定することを含む。ある実施態様において、LAG-3陽性悪性腫瘍はLAG-3陽性PD-L1陰性悪性腫瘍である。ある実施態様において、免疫療法は、治療有効量のLAG-3阻害剤およびPD-1経路阻害剤の投与を含む。ある実施態様において、免疫療法は、治療有効量のLAG-3阻害剤の投与を含む。ある実施態様において、免疫療法は、治療有効量のPD-1経路阻害剤の投与を含む。ある実施態様において、免疫療法は治療有効量の抗PD-1抗体の投与を含む。ある実施態様において、免疫療法は治療有効量の抗PD-L1抗体の投与を含む。ある実施態様において、免疫療法は、治療有効量の抗CTLA-4抗体

の投与を含む。ある実施態様において、免疫療法は、治療有効量のPD-1経路阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の投与を含む。ある実施態様において、LAG-3阻害剤は抗LAG-3抗体であり、PD-1経路阻害剤は抗PD-1抗体である。ある実施態様において、LAG-3阻害剤は抗LAG-3抗体であり、PD-1経路阻害剤は抗PD-L1抗体である。

【0183】

他の実施態様において、方法における各患者は、(i)12か月を超える延長した無進行生存、(ii)投与前の腫瘍サイズと比較して腫瘍サイズの少なくとも約10%、約20%、約30%、約40%または約50%減少または(iii)両者を経験する。ある実施態様において、患者集団は、LAG-3陽性悪性腫瘍(例えば、黒色腫)またはLAG-3陽性PD-L1陽性悪性腫瘍を有する少なくとも100患者であり得る。ある実施態様において、患者集団は、LAG-3陽性悪性腫瘍またはLAG-3陽性PD-L1陽性悪性腫瘍を有する少なくとも200、300、400、500、600、700、800、900または1000患者であり得る。ある実施態様において、LAG-3陽性悪性腫瘍はLAG-3陽性PD-L1陰性悪性腫瘍である。

10

【0184】

さらなる実施態様において、本発明は、(a)患者をLAG-3陽性悪性腫瘍またはLAG-3陽性PD-L1陽性悪性腫瘍を有するとして同定し；そして(b)医療従事者に該患者にここに開示する免疫療法を投与することを指示することを含む、組み合わせ治療に適するヒト患者を選択する方法を提供する。ある実施態様において、LAG-3陽性悪性腫瘍はLAG-3陽性PD-L1陰性悪性腫瘍である。方法は、ここに開示する免疫療法を投与することをさらに含み得る。ある実施態様において、免疫療法は、治療有効量のLAG-3阻害剤およびPD-1経路阻害剤の投与を含む。ある実施態様において、免疫療法は、治療有効量のLAG-3阻害剤の投与を含む。ある実施態様において、免疫療法は、治療有効量のPD-1経路阻害剤の投与を含む。ある実施態様において、免疫療法は、患者に治療有効量の抗PD-1抗体を投与することを含む。ある実施態様において、免疫療法は、患者に治療有効量の抗PD-L1抗体を投与することを含む。ある実施態様において、免疫療法は、治療有効量の抗CTLA-4抗体の投与を含む。ある実施態様において、免疫療法は、治療有効量のPD-1経路阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の投与を含む。ある実施態様において、LAG-3阻害剤は抗LAG-3抗体であり、PD-1経路阻害剤は抗PD-1抗体である。ある実施態様において、LAG-3阻害剤は抗LAG-3抗体であり、PD-1経路阻害剤は抗PD-L1抗体である。ある実施態様において、投与は悪性腫瘍を処置する。

20

30

【0185】

本発明の方法は、ここに開示する免疫療法の投与の結果として、悪性腫瘍を処置する、腫瘍サイズを減少する、腫瘍増殖を阻止する、患者から腫瘍を排除する、腫瘍の再発を予防する、患者における寛解を誘発するまたはこれらの任意の組み合わせを行うことができる。ある実施態様において、ここに開示する免疫療法の投与は、完全応答を誘発する。他の実施態様において、ここに開示する免疫療法の投与は、部分応答を誘発する。ある実施態様において、免疫療法は、治療有効量のLAG-3阻害剤およびPD-1経路阻害剤の投与を含む。ある実施態様において、免疫療法は、治療有効量のLAG-3阻害剤の投与を含む。ある実施態様において、免疫療法は、治療有効量のPD-1経路阻害剤の投与を含む。ある実施態様において、免疫療法は、患者に治療有効量の抗PD-1抗体を投与することを含む。ある実施態様において、免疫療法は、患者に治療有効量の抗PD-L1抗体を投与することを含む。ある実施態様において、免疫療法は、患者に治療有効量の抗CTLA-4抗体を投与することを含む。ある実施態様において、免疫療法は、治療有効量のPD-1経路阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の投与を含む。ある実施態様において、LAG-3阻害剤は抗LAG-3抗体であり、PD-1経路阻害剤は抗PD-1抗体である。ある実施態様において、LAG-3阻害剤は抗LAG-3抗体であり、PD-1経路阻害剤は抗PD-L1抗体である。

40

50

【0186】

ある実施態様において、LAG-3陽性腫瘍は、LAG-3発現細胞を少なくとも約1%、少なくとも約2%、少なくとも約3%、少なくとも約4%、少なくとも約5%、少なくとも約7%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%または100%含む。ある実施態様において、LAG-3発現細胞は腫瘍浸潤リンパ球を含む。

【0187】

ある実施態様において、同定は、悪性腫瘍におけるLAG-3発現決定を含む。

【0188】

ある実施態様において、LAG-3発現は、LAG-3発現の決定ができるアッセイの結果の検討により決定する。

【0189】

ある実施態様において、本方法の何れも、腫瘍サンプルにおけるPD-L1発現の決定をさらに含む。

【0190】

ある実施態様において、本方法の何れも投与前に患者をPD-L1陽性悪性腫瘍を有するとして同定することをさらに含む。ある実施態様において、本方法の何れも投与前に患者をPD-L1陰性悪性腫瘍を有するとして同定することをさらに含む。

【0191】

ある実施態様において、本方法の何れも悪性腫瘍におけるPD-L1発現の決定をさらに含む。

【0192】

本方法の何れかのある実施態様において、患者は、投与前にPD-L1陽性悪性腫瘍を有するとして同定されている。本方法の何れかのある実施態様において、患者は、投与前にPD-L1陰性悪性腫瘍を有するとして同定されている。

【0193】

腫瘍サンプルにおけるPD-L1発現を決定する方法、患者をPD-L1陽性悪性腫瘍を有するとして同定する方法および悪性腫瘍におけるPD-L1発現を決定する方法は、PCT/US2016/029878に開示されている。

【0194】

ある実施態様において、本発明の方法は、PD-1経路阻害剤とLAG-3阻害剤の組み合わせで、処置を必要とする切除不能または転移黒色腫を有するヒト患者を処置する方法であって、ここで、該患者が先に抗PD-1阻害剤および/または抗PD-L1阻害剤で処置されていたものである、方法を含む。ある実施態様において、PD-1経路阻害剤は抗PD-1抗体である。特定の実施態様において、抗PD-1抗体はニボルマブである。ある実施態様において、LAG-3阻害剤は抗LAG-3抗体である。ある実施態様において、LAG-3抗体はBMS-986016である。ある実施態様において、黒色腫はLAG-3発現腫瘍である。特定の実施態様において、黒色腫はLAG-3発現が1%であるLAG-3発現腫瘍である。

【0195】

LAG-3発現の測定

ある実施態様において、本発明方法のためのLAG-3阻害剤/PD-1経路阻害剤組み合わせ治療、PD-1経路阻害剤(例えば、抗PD-1抗体)治療または抗CTLA-4抗体治療に適する患者の同定は、サンプル、例えば、腫瘍細胞および腫瘍浸潤炎症性細胞を含む悪性腫瘍試験組織サンプルにおけるLAG-3発現の測定または評価を含む。用語「LAG-3を発現する腫瘍」、「LAG-3発現腫瘍」、「LAG-3陽性腫瘍」および「LAG-3発現陽性腫瘍」は、ここでは相互交換可能に使用し、LAG-3発現腫瘍浸潤リンパ球を含む腫瘍を包含する。本用語の意味は、本明細書の他の箇所に提供される。LAG-3発現を測定または評価する方法は、任意の適用可能な方法により達成され得

10

20

30

40

50

る。

【0196】

L A G - 3 発現を評価するために、ある実施態様において、試験組織サンプルを治療を必要とする患者から得る。ある実施態様において、試験組織サンプルは、腫瘍生検、コア生検組織サンプル、穿刺吸引または体液サンプル、例えば血液、血漿、血清、リンパ、腹水液、囊胞液もしくは尿などのあらゆる臨床的に適切な組織サンプルを含むが、これらに限定されない。ある実施態様において、試験組織サンプルは原発腫瘍からである。ある実施態様において、試験組織サンプルは転移からである。ある実施態様において、試験組織サンプルを、対象から複数時点で、例えば、処置前、処置中および/または処置後に採る。ある実施態様において、試験組織サンプルは、対象における種々の位置から採り、例えば、原発腫瘍からのサンプルおよび遠位の転移からのサンプルである。

10

【0197】

ある実施態様において、試験組織サンプルはパラフィン包埋固定組織サンプルである。ある実施態様において、試験組織サンプルはホルマリン固定パラフィン包埋(F F P E)組織サンプルである。ある実施態様において、試験組織サンプルは新鮮組織(例えば、腫瘍)サンプルである。ある実施態様において、試験組織サンプルは凍結組織サンプルである。ある実施態様において、試験組織サンプルは新鮮凍結(F F)組織(例えば、腫瘍)サンプルである。ある実施態様において、試験組織サンプルは体液から単離された細胞である。ある実施態様において、試験組織サンプルは循環腫瘍細胞(C T C)を含む。ある実施態様において、試験組織サンプルは腫瘍浸潤リンパ球(T I L)を含む。ある実施態様において、試験組織サンプルは腫瘍細胞および腫瘍浸潤リンパ球(T I L)を含む。ある実施態様において、試験組織サンプルは循環リンパ球を含む。ある実施態様において、試験組織サンプルは保管資料の組織サンプルである。ある実施態様において、試験組織サンプルは診断、処置および/またはアウトカム歴が知られた保管資料の組織サンプルである。ある実施態様において、サンプルは組織の塊である。ある実施態様において、試験組織サンプルは分散細胞である。ある実施態様において、サンプルサイズは約1細胞~約 1×10^6 細胞以上である。ある実施態様において、サンプルサイズは約1細胞~約 1×10^5 細胞である。ある実施態様において、サンプルサイズは約1細胞~約10,000細胞である。ある実施態様において、サンプルサイズは約1細胞~約1,000細胞である。ある実施態様において、サンプルサイズは約1細胞~約100細胞である。ある実施態様において、サンプルサイズは約1細胞~約10細胞である。ある実施態様において、サンプルサイズは単一細胞である。

20

30

【0198】

他の実施態様において、L A G - 3 発現の評価は、試験組織サンプルを得ずとも実施できる。ある実施態様において、適当な患者の選択は、(i)所望により組織の癌を有する患者の腫瘍細胞および/または腫瘍浸潤炎症性細胞を含む試験組織サンプルから得た試験組織サンプルを提供し;そして(ii)試験組織サンプル中の細胞表面にL A G - 3を発現する細胞の比率は、所定閾値レベルより高いとの評価に基づき、試験組織サンプル中の細胞表面にL A G - 3を発現する細胞の比率を評価することを含む。

【0199】

しかしながら、試験組織サンプルにおけるL A G - 3 発現の測定を含む方法のいずれにおいても、患者から得た試験組織サンプルの提供を含む段階は任意段階であることは理解されるべきである。すなわち、ある実施態様において、本方法はこの段階を含み、他の実施態様において、この段階は方法に含まれない。ある実施態様において、試験組織サンプルにおけるL A G - 3を発現する細胞の数または比率を同定または決定するための「測定」または「評価」段階は、L A G - 3 発現をアッセイする変革法、例えば逆転写酵素-ポリメラーゼ連鎖反応(R T - P C R)アッセイまたはI H Cアッセイなどの実施により行うことも理解されるべきである。ある他の実施態様において、変革法段階は含まれず、L A G - 3 発現は、例えば、研究室の試験結果報告の検討により、評価する。ある実施態様において、L A G - 3 発現は、研究室の免疫組織化学アッセイ結果の検討により評価する。

40

50

ある実施態様において、LAG-3 発現評価までのおよびそれを含む方法の段階は中間結果を提供し、それはLAG-3 阻害剤とPD-1 経路阻害剤の組み合わせ治療のための適当な候補の選択に使用するために医師または他の医療従事者に提供され得る。ある実施態様において、LAG-3 発現評価までのおよびそれを含む方法の段階は中間結果を提供し、それはPD-1 経路阻害剤(例えば、抗PD-1 抗体)治療の適当な候補の選択に使用するために医師または他の医療従事者に提供され得る。ある実施態様において、LAG-3 発現評価までのおよびそれを含む方法の段階は中間結果を提供し、それは抗CTLA-4 抗体治療の適当な候補の選択に使用するために医師または他の医療従事者に提供され得る。ある実施態様において、中間結果を提供する段階は医師または医師の指導の下に就業する者により実施される。他の実施態様において、これらの段階は、独立した研究機関でまたは独立した人、例えば検査技師により実施される。

10

【0200】

本方法の何れかのある実施態様において、LAG-3 を発現する細胞の比率は、LAG-3 RNA の存在を検出するアッセイの実施により評価する。さらなる実施態様において、LAG-3 RNA の存在はRT-PCR、インサイツハイブリダイゼーションまたはRNAse 保護により検出する。ある実施態様において、LAG-3 RNA の存在はRT-PCR ベースのアッセイにより検出する。ある実施態様において、RT-PCR ベースのアッセイのスコア付けは、所定レベルに対する試験組織サンプル中のLAG-3 RNA 発現レベルの評価を含む。

【0201】

他の実施態様において、LAG-3 を発現する細胞の比率は、LAG-3 ポリペプチドの存在を検出するためのアッセイの実施により評価する。さらなる実施態様において、LAG-3 ポリペプチドの存在はIHC、酵素結合免疫吸着検定法(ELISA)、インビボ造影またはフローサイトメトリーにより検出する。ある実施態様において、LAG-3 発現はIHCによりアッセイする。これらの方法全ての他の実施態様において、LAG-3 の細胞表面発現は、例えば、IHCまたはインビボ造影を使用してアッセイする。

20

【0202】

ある実施態様において、測定するバイオマーカーはLAG-3、CD4、CD8、FOX P3、CD163、CD68 およびこれらの任意の組み合わせである。ある実施態様において、バイオマーカーを、ここに開示する任意の検出方法を使用して測定する。他の実施態様において、試験組織サンプル中のLAG-3 を発現する細胞の比率をフローサイトメトリーにより評価する。ある実施態様において、フローサイトメトリーによりアッセイされた試験組織サンプルは腫瘍浸潤免疫細胞を含む。ある実施態様において、悪性腫瘍は造血器腫瘍であり、フローサイトメトリーによりアッセイされた組織サンプルは末梢血液細胞を含む。ある実施態様において、フローサイトメトリーはマルチプレックスアッセイである。ある実施態様において、フローサイトメトリーのスコア付けは、LAG-3、CD4、CD8、FOX P3 およびこれらの任意の組み合わせを含むマーカーの発現の検出を含む。ある実施態様において、LAG-3、CD4、CD8 およびFOX P3 は単一マーカーとして検出される。ある実施態様において、フローサイトメトリーのスコア付けは、試験組織サンプル中のLAG-3 を発現するT細胞の比率の評価を含む。ある実施態様において、フローサイトメトリーのスコア付けは、試験組織サンプル中のLAG-3 を発現するCD8 + T細胞の比率の評価を含む。ある実施態様において、フローサイトメトリーのスコア付けは、試験組織サンプル中のLAG-3 を発現するCD4 + T細胞の比率の評価を含む。ある実施態様において、フローサイトメトリーのスコア付けは、試験組織サンプル中のLAG-3 を発現するFOX P3 + T細胞の比率の評価を含む。ある実施態様において、フローサイトメトリーのスコア付けは、CD163 および / またはCD68 を含むマーカーの発現の検出を含む。ある実施態様において、フローサイトメトリーのスコア付けは、試験組織サンプル中のCD163 および / またはCD68 を発現する細胞の比率の評価を含む。

30

40

【0203】

50

本方法の何れかのある実施態様において、試験組織サンプル中のLAG-3を発現する細胞の比率を、LAG-3ポリペプチドの存在を検出するアッセイの実施により評価する。ある実施態様において、LAG-3ポリペプチドの存在を免疫組織化学アッセイにより検出する。ある実施態様において、試験組織サンプル腫瘍生検サンプルである。ある実施態様において、試験組織サンプルはホルマリン固定パラフィン包埋(FFP E)サンプルである。

【0204】

ある実施態様において、免疫組織化学アッセイはモノプレックスアッセイである。ある実施態様において、免疫組織化学アッセイはマルチプレックスアッセイである。ある実施態様において、マルチプレックス免疫組織化学アッセイはCD4、CD8、FOX P3、CD163、CD68またはこれらの任意の組み合わせの存在の検出が可能である。

10

【0205】

ある実施態様において、免疫組織化学アッセイは、腫瘍サンプルと17B4マウス抗ヒトLAG-3 IgG1モノクローナル抗体との接触を含む。ある実施態様において、免疫組織化学アッセイは腫瘍サンプルとそれぞれ配列番号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抗LAG-3抗体の接触を含む。ある実施態様において、免疫組織化学アッセイは、腫瘍サンプルとSP346ウサギ抗ヒトLAG-3 IgGモノクローナル抗体の接触を含む。ある実施態様において、免疫組織化学アッセイは、腫瘍サンプルと11E3(Novusbio)、874501(Novusbio)またはEPR4392(2)(Abcam)抗ヒトLAG-3モノクローナル抗体の接触を含む。

20

【0206】

例えば、黒色腫瘍サンプルにおけるメラニンは、組織学的特徴を不明瞭にし、免疫組織化学(IHC)中の染色を妨害するおよび/またはマスキングすることにより、組織学的分析を妨害し得る。メラニンをサンプルの漂白により除去できる。例えば、Shen & Wu, *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 23(4): 303-307 (2015); Orchard & Calonje, *Am J Dermatopathol*, 20(4): 357-61 (1998)参照。ある実施態様において、免疫組織化学アッセイは、サンプルと抗LAG-3抗体との接触前のメラニン漂白を含む。例えば、図15参照。ある実施態様において、メラニン漂白は、サンプルと、希過酸化水素(0.1~30% v/v)、トリクロロイソシアヌル酸(TCCA)、過マンガン酸カリウム/シュウ酸または組織サンプル脱色(すなわち、メラニン除去)のための他の伝統的酸化方法との接触を含む。

30

【0207】

ある実施態様において、免疫組織化学アッセイは、黒色または褐色色原体を使用する。ある実施態様において、免疫組織化学アッセイは、赤色色原体を使用する。ある実施態様において、免疫組織化学アッセイは、青色色原体を使用する。ある実施態様において、免疫組織化学アッセイは、緑色色原体を使用する。ある実施態様において、免疫組織化学アッセイは、紫色色原体を使用する。ある実施態様において、免疫組織化学アッセイは、黄色色原体を使用する。

【0208】

ある実施態様において、免疫組織化学アッセイを低倍率でスコア化する。ある実施態様において、低倍率は約20倍である。ある実施態様において、免疫組織化学アッセイを高倍率でスコア化する。ある実施態様において、高倍率は約40倍である。

40

【0209】

ある実施態様において、免疫組織化学アッセイを画像解析ソフトウェアによりスコア化する。ある実施態様において、免疫組織化学アッセイは、病理担当者目視免疫スコアによりスコア化される。ある実施態様において、免疫組織化学アッセイは手動でスコア化される。

【0210】

ある実施態様において、免疫組織化学アッセイのスコア付けは、試験組織サンプル中のLAG-3を発現する細胞の比率の評価を含む。ある実施態様において、免疫組織化学ア

50

ッセイのスコア付けは、試験組織サンプル中のLAG-3を発現する免疫細胞の比率の評価を含む。ある実施態様において、免疫組織化学アッセイのスコア付けは、試験組織サンプル中のLAG-3を発現するT細胞の比率の評価を含む。ある実施態様において、免疫組織化学アッセイのスコア付けは、試験組織サンプル中のLAG-3を発現するCD8+T細胞の比率の評価を含む。ある実施態様において、免疫組織化学アッセイのスコア付けは、試験組織サンプル中のLAG-3を発現するCD4+T細胞の比率の評価を含む。ある実施態様において、免疫組織化学アッセイのスコア付けは、試験組織サンプル中のLAG-3を発現するFOXP3+T細胞の比率の評価を含む。

【0211】

LAG-3ポリペプチド局在化は部分的膜/細胞質局在化、ドット様局在化、核周囲および完全膜/細胞質局在化を含む。ある実施態様において、部分的膜/細胞質LAG-3局在化を有する細胞がスコア化される。ある実施態様において、ドット様LAG-3局在化を有する細胞がスコア化される。ある実施態様において、完全膜/細胞質LAG-3局在化を有する細胞がスコア化される。ある実施態様において、核周囲LAG-3局在化を有する細胞がスコア化される。ある実施態様において、任意のLAG-3局在化パターンを有する細胞がスコア化される。

10

【0212】

ある実施態様において、免疫組織化学アッセイは、腫瘍細胞によるMHCクラスII発現の検出をさらに含むマルチプレックスアッセイである。ある実施態様において、免疫組織化学アッセイのスコア付けは、試験組織サンプル中のMHCクラスIIを発現する細胞の比率の評価を含む。ある実施態様において、免疫組織化学アッセイのスコア付けは、試験組織サンプル中のMHCクラスIIを発現する非免疫細胞の比率の評価を含む。ある実施態様において、MHC II発現細胞の分布は腫瘍サンプルで不均一である。ある実施態様において、免疫組織化学アッセイのスコア付けは、高密度のMHCクラスII発現細胞を含む腫瘍サンプルの領域におけるMHCクラスIIを発現する細胞の比率の評価を含む。

20

【0213】

ある実施態様において、免疫組織化学アッセイは、腫瘍浸潤リンパ球(TIL)によるCD163および/またはCD68の発現の検出をさらに含むマルチプレックスアッセイである。ある実施態様において、免疫組織化学アッセイのスコア付けは、試験組織サンプル中のCD163および/またはCD68を発現するTILの比率の評価を含む。

30

【0214】

造影技法は、癌研究および処置における重要なツールを提供している。陽電子放出断層撮影(PET)、単光子放射型コンピュータ断層撮影法(SPECT)、蛍光反射造影(FRI)、蛍光分子トモグラフィー(FMT)、生物発光造影(BLI)、レーザー走査型共焦点顕微鏡(LSCM)および多光子顕微鏡(MPM)を含む分子イメージングシステムにおける最近の発展は、これらの技法の癌研究におけるさらに多くの使用を予告する可能性が高い。これらの分子イメージングシステムの一部は、医師が体のどこに腫瘍が位置するかを見るだけでなく、腫瘍挙動および/または治療剤への応答性に影響する特異的分子、細胞および生物学的過程の発現および活性の可視化も可能とする(Condeelis and Weissleder, Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2(12):a003848 (2010))。PETの感受性および分解能と結びついた抗体特異性は、免疫PET造影を、組織サンプルにおける抗原発現のモニタリングおよびアッセイに特に魅力的とする(McCabe and Wu, Cancer Biother. Radiopharm. 25(3):253-61 (2010); Olafsen et al., Protein Eng. Des. Sel. 23(4):243-9 (2010))。本方法の何れかのある実施態様において、LAG-3発現を免疫PET造影によりアッセイする。ある実施態様において、免疫PETをジルコニウム-89放射標識抗LAG-3抗体を使用して、実施する。本方法の何れかのある実施態様において、試験組織サンプル中のLAG-3を発現する細胞の比率を、試験組織サンプルの細胞表面のLAG-3ポリペプチドの存在を決定するアッセイの実施により評価する。ある実施態様において、試験組織サンプルはFFPE組織サンプルである。他の実施態様において、LAG-3ポリペプチドの存在をIHCアッセイにより決定する。さらなる実施態様において、IH

40

50

Cアッセイを自動化法を使用して、実施する。ある実施態様において、IHCアッセイを、LAG-3ポリペプチドに結合する抗LAG-3 mAbを使用して実施する。

【0215】

自動化IHCによるLAG-3発現アッセイ

本発明方法のある実施態様において、自動化IHC方法を、FFPE組織検体におけるLAG-3発現のアッセイに使用する。本発明は、試験組織サンプルにおけるヒトLAG-3抗原の存在を検出するまたはサンプルにおけるヒトLAG-3抗原のレベルまたは該抗原を発現する細胞の比率の定量的な方法を検出し、該方法は、抗体またはその一部とヒトLAG-3が複合体の形成を可能とする条件下、試験サンプルおよび陰性対照サンプルと、ヒトLAG-3に特異的に結合するmAbとを接触させることを含む。ある実施態様において、試験および対照組織サンプルはFFPEサンプルである。次いで、複合体の形成を検出し、ここで、試験サンプルと陰性対照サンプルの複合体形成の差異は、サンプル中のヒトLAG-3抗原の存在の指標である。種々の方法がLAG-3発現定量的のために使用される。

10

【0216】

特定の実施態様において、自動化IHC方法は、(a)オートステイナーでマウントした組織切片を脱パラフィンおよび再水和し；(b)オートステイナーで抗原を回収し；(c)オートステイナーで試薬を設定し；そして(d)組織検体の内因性ペルオキシダーゼ中和；スライド上の非特異的タンパク質結合部位遮断；スライドと一次Abのインキュベート；一次後遮断剤とのインキュベート；検出酵素とコンジュゲートしてもしなくてもよい他の抗体などの一次後抗体検出剤とのインキュベート；ポリマー-酵素検出剤とのインキュベート；色原体基質添加および展開；およびヘマトキシリンでの対比染色の工程を含むようにオートステイナーを実行することを含む。ある実施態様において、抗原回収は、任意の加熱ベースの抗原回収デバイスの使用を含む。

20

【0217】

ある実施態様において、腫瘍組織サンプルにおけるLAG-3発現評価のために、病理担当者は顕微鏡下の各視野でLAG-3+腫瘍細胞の数を試験し、陽性である細胞のパーセンテージを胸算用し、次いでそれらを平均化して、最終パーセンテージを導く。種々の染色強度は0/陰性、1+/弱、2+/中および3+/強と定義される。一般に、パーセンテージ値をまず0および3+パケットに割り当て、次いで中間1+および2+強度を検討する。高度に不均一な組織について、検体をゾーンに分け、各ゾーンを別々にスコア化し、次いで単一セットのパーセンテージ値に組み合わせる。陰性および種々の染色強度についての陽性細胞のパーセンテージを各領域から決定し、中央値を各ゾーンに与える。最終パーセンテージ値を、各染色強度カテゴリー、陰性、1+、2+および3+の組織について与える。全染色強度の合計は100%となる必要がある。

30

【0218】

ある実施態様において、染色はまたマクロファージおよびリンパ球などの腫瘍浸潤炎症性細胞でも評価する。マクロファージおよびリンパ球をLAG-3染色について評価し、全サンプルを各細胞カテゴリーについて陽性または陰性とのみ記録する。染色を、外側/内側腫瘍免疫細胞指定によっても特徴づけする。「内側」は、免疫細胞が、腫瘍細胞間に物理的に介入することなく腫瘍組織内にあるおよび/または腫瘍領域の境界上にあることを意味する。「外側」は、腫瘍と物理的関係がないことを意味し、免疫細胞は、結合組織または何らかの関連する隣接組織に関連する末梢に見られる。

40

【0219】

これらのスコア付け方法のある実施態様において、サンプルは、独立して活動する2名以上の病理担当者によりスコア化され、スコアがその後強化される。ある他の実施態様において、陽性および陰性細胞の同定は適切なソフトウェアを使用してスコア化される。

【0220】

ヒストスコア(H-スコア)を、IHCデータのより定量的指標として使用する。ヒストスコアを次のとおり計算する：

50

ヒストスコア = [(%腫瘍 × 1 (低強度)) + (%腫瘍 × 2 (中強度)) + (%腫瘍 × 3 (高強度))]
【0221】

ヒストスコアの決定のために、病理担当者は、検体内の各強度カテゴリーの染色細胞のパーセンテージを推定する。大部分のバイオマーカーの発現が不均一であるため、ヒストスコアは全体的発現の真の意味での表示である。最終ヒストスコア範囲は0 (最小スコア、発現無) ~ 300 (最大スコア、強く、包括的発現)。

【0222】

3. LAG-3 阻害剤

ある態様において、本発明は、悪性腫瘍処置においてLAG-3 阻害剤を使用する方法に関する。ここで使用するLAG-3 阻害剤は、LAG-3 結合剤および可溶性LAG-3 ポリペプチドを含むが、これらに限定されない。LAG-3 結合剤は、LAG-3 に特異的に結合する抗体を含む。

【0223】

ある実施態様において、LAG-3 阻害剤はLAG-3 結合剤、例えば抗LAG-3 抗体である。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、例えば、MHCクラスIIと結合できるLAG-3 - Fc 融合ポリペプチドである。

【0224】

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産生され得る。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。ある実施態様において、LAG-3 阻害剤は抗LAG-3 二特異性抗体を含む。ある実施態様において、抗LAG-3 抗体はLAG-3 およびPD-1 に結合する。

【0225】

ある実施態様において、抗LAG-3 抗体は、PCT/US13/48999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ーションである。

【0226】

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。

【0227】

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)。

【0228】

ある実施態様において、当分野で認められている抗LAG-3 抗体は、本発明の治療方法において使用され得る。例えば、US2011/0150892A1に記載され、モノ

10

20

30

40

50

クローナル抗体 25F7 と称される抗ヒトLAG-3 抗体(「25F7」および「LAG-3.1」としても知られる)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)、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、WO2017/086419、WO2018/034227 および WO2014/140180 に見ることができる。ある実施態様において、LAG-3 阻害剤はIMP321(Eftilagimod Alpha)である。これらの引用文献の各々の内容を、全体として引用により本明細書に包含させる。

10

20

【0229】

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。

【0230】

ある実施態様において、抗LAG-3 抗体を使用してLAG-3 発現を決定する。ある実施態様において、抗LAG-3 抗体を、ホルマリン固定、パラフィン包埋(FFPE)組織検体中のLAG-3 と結合する能力について選択する。他の実施態様において、抗LAG-3 抗体は凍結組織中のLAG-3 と結合可能である。さらなる実施態様において、抗LAG-3 抗体は、LAG-3 の膜結合、細胞質および/または可溶性形態の区別が可能である。

30

【0231】

ある実施態様において、ここに記載する方法によりLAG-3 発現をアッセイ、検出および/または定量するのに有用な抗LAG-3 抗体は17B4 マウスIgG1 抗ヒトLAG-3 モノクローナル抗体またはその抗原結合フラグメントである。例えば、J. Matsuza ki, et al.; PNAS 107, 7875 (2010) 参照。

【0232】

4. PD-1 経路阻害剤

ある態様において、本発明は、悪性腫瘍処置においてPD-1 阻害剤を使用する方法に関する。ここで使用する「PD-1 経路阻害剤」は、PD-1 結合剤、PD-L1 結合剤およびPD-L2 結合剤を含むが、これらに限定されない。PD-1 結合剤はPD-1 と特異的に結合する抗体を含む。PD-L1 およびPD-L2 結合剤は、PD-L1 および/またはPD-L2 と特異的に結合する抗体ならびにPD-L1 および/またはPD-L2 と結合する可溶性PD-1 ポリペプチドを含む。

40

【0233】

ある実施態様において、PD-1 経路阻害剤はPD-1 結合剤、例えば抗PD-1 抗体である。ある実施態様において、PD-1 経路阻害剤はPD-L1 結合剤、例えば、抗PD-L1 抗体である。ある実施態様において、PD-1 経路阻害剤はPD-L2 結合剤、例えば抗PD-L2 抗体である。さらなる実施態様において、PD-L1 結合剤は可溶性PD-1 ポリペプチド、例えば、PD-L1 と結合できるPD-1-Fc 融合ポリペプチドである。さらなる実施態様において、PD-L2 結合剤は可溶性PD-1 ポリペプチド

50

、例えば、PD-L2と結合できるPD-1-Fc融合ポリペプチドである。

【0234】

本発明で使用するのに適する抗ヒトPD-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。あるいは、当分野で認められている抗PD-1抗体が使用され得る。例えば、WO2006/121168に記載のモノクローナル抗体5C4(ここではニボルマブまたはBMS-936558と称する)、17D8、2D3、4H1、4A11、7D3および5F4が使用され得る。他の既知PD-1抗体はWO2008/156712に記載のランブロリズマブ(MK-3475)およびWO2012/145493に記載のAMP-514を含む。さらに既知PD-1抗体および他のPD-1阻害剤は、例えば、WO2009/014708、WO03/099196、WO2009/114335およびWO2011/161699に記載のものを含み、これらは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PD-1抗体はREGN2810である。ある実施態様において、抗PD-1抗体はPDR001である。他の既知抗PD-1抗体はビディリズマブ(CT-011)である。

【0235】

ある実施態様において、抗PD-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; 以前は5C4、BMS-936558、MDX-1106またはONO-4538と命名)は、PD-1リガンド(PD-L1およびPD-L2)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IgG4(S228P)PD-1免疫チェックポイント阻害剤抗体である(米国特許8,008,449; Wang et al., Cancer Immunol Res. 2(9):846-56 (2014))。他の実施態様において、抗PD-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PD-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PD-1抗体は、ニボルマブと同じCDRを有する。

【0236】

ある実施態様において、抗PD-1抗体は、それぞれ配列番号17および18に示す配列を含む重鎖および軽鎖またはその抗原結合フラグメントおよびバリエーションを含む。

【0237】

他の実施態様において、抗体はニボルマブの重鎖および軽鎖CDRまたは可変領域を有する。従って、ある実施態様において、抗体は、配列番号19に示す配列を有するニボルマブのVHのCDR1、CDR2およびCDR3ドメインおよび配列番号21に示す配列を有するニボルマブのVLのCDR1、CDR2およびCDR3ドメインを含む。他の実施態様において、抗体は、それぞれ配列番号23、24および25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26、27および28に示す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19および/または配列番号21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20および/または配列番号22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PD-1の結合について競合するおよび/または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、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19または配列番号21と少なくとも約90%、95%または99%可変領域同一性)。

【0238】

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WO2012/145493に記載されており、これは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PD-1抗体は、次の1

以上の特徴を示すことが示される：(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- γ 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) 抗体応答を刺激する；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、ヒトPD-1に特異的に結合し、先の特徴の少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つまたは少なくとも5つを示すmAbを含む。これらの特徴の10以上を示す抗PD-1抗体は米国特許8,008,449、8,779,105、6,808,710、7,488,802、8,168,757および8,354,509およびPCT公開WO2012/145493に開示されており、これらを引用により本明細書に包含させる。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。ペムブロリズマブは、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(S228P)抗体である。ペムブロリズマブは、例えば、米国特許8,354,509および8,900,587に記載され、これらを引用により本明細書に包含させる。

【0239】

ある実施態様において、抗PD-1抗体またはそのフラグメントはペムブ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抗体またはそのフラグメントは、ペムブ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抗体は、ペムブロリズマブと同じCDRを有する。他の実施態様において、抗PD-1抗体はペムブロリズマブである。ペムブロリズマブ(「キイトルーダ(登録商標)」、ランブロリズマブおよび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。ペムブロリズマブは、例えば、米国特許8,354,509および8,900,587に記載される；<http://www.cancer.gov/drugdictionary?cdrid=695789>もまた参照(最終アクセス：2014年12月14日)。ペムブロリズマブは、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。

【0240】

他の実施態様において、抗PD-1抗体またはそのフラグメントは、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8,609,089B2または<http://www.cancer.gov/drugdictionary?cdrid=756047>(最終アクセス：2014年12月14日)に記載される。

【0241】

ある実施態様において、第一抗体は抗PD-1アンタゴニストである。抗PD-1アンタゴニストの一例はAMP-224であり、これはB7-DC Fc融合タンパク質である。AMP-224は米国公開2013/0017199または<http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug?cdrid=700595>(最終アクセス：2015年7月8日)に記載されている。

【0242】

他の実施態様において、抗PD-1抗体またはそのフラグメントは、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2013/0017199または<http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug?cdrid=700595>(最終アクセス：2015年7月8日)に記載されている。

015/0079109に記載される。

【0243】

ある実施態様において、抗体はピディリズマブ(CT-011)であり、これは、先にはPD-1に結合すると報告されていたが、異なる標的に結合すると考えらえる抗体である。ピディリズマブは米国特許8,686,119B2またはWO2013/014668A1に記載される。

【0244】

ある実施態様において、ニボルマブとヒトPD-1への結合について交差競合するまたはヒトPD-1の同じエピトープ領域に結合する抗体は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。

10

【0245】

他の抗PD-1モノクローナル抗体は、例えば、米国特許6,808,710、7,488,802、8,168,757および8,354,509、US公開2016/0272708およびPCT公開WO2012/145493、WO2008/156712、WO2015/112900、WO2012/145493、WO2015/112800、WO2014/206107、WO2015/35606、WO2015/085847、WO2014/179664、WO2017/020291、WO2017/020858、WO2016/197367、WO2017/024515、WO2017/025051、WO2017/123557、WO2016/106159、WO2014/194302、WO2017/040790、WO2017/133540、WO2017/132827、WO2017/024465、WO2017/025016、WO2017/106061、WO2017/19846、WO2017/024465、WO2017/025016、WO2017/132825およびWO2017/133540に記載されており、この各々を全体として引用により本明細書に包含させる。

20

【0246】

ある実施態様において、抗PD-1抗体はニボルマブ(オブジーボ(登録商標)、5C4、BMS-936558、MDX-1106およびONO-4538としても知られる)、ペムブロリズマブ(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; WO2008/156712参照)、PDR001(Novartis; WO2015/112900参照)、MED1-0680(AstraZeneca; AMP-514としても知られる; WO2012/145493参照)、セミプリマブ(Regeneron; REGN-2810としても知られる; WO2015/112800参照)、JS001(TAIZHOU JUNSHI PHARMA; Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 10:136 (2017)参照)、BGB-A317(Beigene; WO2015/35606およびUS2015/0079109参照)、INC SHR1210(Jiangsu Hengrui Medicine; SHR-1210としても知られる; Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 10:136 (2017)参照)、TSR-042(Tesaro Biopharmaceutical; ANB011としても知られる; WO2014/179664参照)、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; WO2014/194302参照)、AGEN2034(Agenus; WO2017/040790参照)、MGA012(MacroGenics、WO2017/19846参照)およびIBI308(Innovent; WO2017/024465、WO2017/025016、WO2017/132825およびWO2017/133540参照)からなる群から選択される。

30

40

【0247】

本発明の組成物に有用な抗PD-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

50

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) V_L、V_H、C_LおよびC_H1ドメインからなる単価フラグメントであるF_ab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F_abフラグメントを含む二価フラグメントであるF_(a b')₂フラグメント；(iii) V_HおよびC_H1ドメインからなるF_dフラグメント；および(iv)抗体の単一アームのV_LおよびV_HドメインからなるF_vフラグメントを含む。

【0248】

開示する方法において有用な抗PD-1抗体はまた、ヒトPD-1に特異的に結合し、ヒトPD-1への結合についてここに開示する任意の抗PD-1抗体、例えば、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；WO2013/173223参照)。ある実施態様において、抗PD-1抗体はここに記載する抗PD-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、PD-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PD-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、WO2013/173223参照)。

【0249】

ここで開示する方法に使用するのに適する抗PD-1抗体は、PD-1と高特異性および親和性で結合し、PD-L1およびまたはPD-L2の結合を遮断し、PD-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PD-1「抗体」は、PD-1受容体に結合し、リガンド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PD-1抗体またはその抗原結合部分は、ヒトPD-1への結合についてニボルマブと交差競合する。他の実施態様において、抗PD-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。

【0250】

ある実施態様において、抗PD-1抗体またはその抗原結合部分は、ヒトIgG1またはIgG4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部分のIgG4重鎖定常領域の配列は、ヒンジ領域のセリン残基を、IgG1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、S228P変異を含む。ニボルマブに存在するこの変異は、野生型IgG4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IgG4抗体とのF_abアーム交換を防ぐ(Wang et al., 2014 Cancer Immunol Res. 2(9):846-56)。さらに他の実施態様において、抗体は、ヒトカップ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部分は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BGB-A317である。

【0251】

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。

【 0 2 5 2 】

5. 抗 P D - L 1 抗体

ある実施態様において本出願は、抗 P D - L 1 抗体の P D - 1 経路阻害剤としての使用を含む。ある実施態様において、抗 P D - L 1 抗体は P D - L 1 受容体への、すなわち、P D - 1 のそのリガンド P D - L 1 への結合を阻害する。

【 0 2 5 3 】

本発明で使用するのに適する抗ヒト P D - L 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産生され得る。あるいは、当分野で認められている抗 P D - L 1 抗体が使用され得る。例えば、米国特許 7, 9 4 3, 7 4 3 10
に開示されるヒト抗 P D - L 1 抗体が使用され得る。このような抗 P D - L 1 抗体は、3 G 1 0、1 2 A 4 (B M S - 9 3 6 5 5 9 と称する)、1 0 A 5、5 F 8、1 0 H 1 0、1 B 1 2、7 H 1、1 1 E 6、1 2 B 7 および 1 3 G 4 を含む。[0110]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(テセントリクまたは R G 7 4 4 6)(例えば、Herbst et al. (2013) J Clin Oncol 31(suppl):3000. Abstract ; 米国特許 8, 2 1 7, 1 4 9)、デュルバルマブ(イミフィンジまたは M E D I 4 7 3 6)(Khleif (2013) In: Proceedings from the European Cancer Congress 2013; September 27-October 1, 2013; Amsterdam, The Netherlands. Abstract 802)、アベルマブ(バベンチオ)である。使用できる
他の当分野で認められている抗 P D - L 1 抗体は、例えば、米国特許 7, 6 3 5, 7 5 7 および 8, 2 1 7, 1 4 9、米国公開 2 0 0 9 / 0 3 1 7 3 6 8 および P C T 公開 W O 2 0 1 1 / 0 6 6 3 8 9 および W O 2 0 1 2 / 1 4 5 4 9 3 に開示のものを含み、これらは、引用により本明細書に包含させる。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 P D - L 1 への結合の阻害剤も使用され得る。本発明の方法で有用な抗 P D - L 1 抗体の例は、米国特許 9, 5 8 0, 5 0 7 に開示の抗体を含む。米国特許 9, 5 8 0, 5 0 7 に開示の抗 P D - 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 P D - L 1 に 1×10^{-7} M 以下の K D で結合する ; (b) 混合リンパ球反応 (M L R) アッセイで T 細胞増殖を増加させる ; (c) M L R アッセイでインターフェロン -
産生を増加させる ; (d) M L R アッセイで I L - 2 分泌を増加させる ; (e) 抗体応答を刺激し ; そして (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 P D - L 1 抗体は、ヒト P D - L 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 つを示すモノクローナル抗体を含む。 30

【 0 2 5 4 】

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 (以前は 1 2 A 4 または M D X - 1 1 0 5) である (例えば、米国特許 7, 9 4 3, 7 4 3 ; W O 2 0 1 3 / 1 7 3 2 2 3 参照)。他の実施態様において、抗 P D - L 1 抗体は M P D L 3 2 8 0 A (R G 7 4 4 6 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, 2 1 7, 1 4 9 参照)、M E D I 4 7 3 6 (Khleif, 2013, 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, 9 4 3, 7 4 3 および W O 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, 2 1 7, 1 4 9 参照 ; Herbst et al. (2013) J Clin Oncol 31(suppl):3000 もまた参照)、デュルバルマ 40
50

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; パベンチオ(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。

【0255】

ある実施態様において、PD-L1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IgG1モノクローナル抗PD-L1抗体である。

10

【0256】

ある実施態様において、PD-L1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IgG1カップモノクローナル抗PD-L1抗体である。

【0257】

ある実施態様において、PD-L1抗体はアベルマブ(パベンチオ(登録商標))である。アベルマブはヒトIgG1ラムダモノクローナル抗PD-L1抗体である。

【0258】

他の実施態様において、抗PD-L1モノクローナル抗体は28-8、28-1、28-12、29-8、5H1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。

20

【0259】

開示する方法において有用な抗PD-L1抗体は、ヒトPD-L1と特異的に結合し、ここに開示する任意の抗PD-L1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PD-L1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PD-L1抗体はここに記載する抗PD-L1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、PD-L1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、ELISAアッセイまたはフローサイトメトリーなどの標準的PD-L1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

【0260】

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PD-L1への結合について交差競合するまたはヒトPD-L1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。

40

【0261】

開示する方法において有用な抗PD-L1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。

【0262】

開示する方法または組成物への使用に適する抗PD-L1抗体は、PD-L1に高特異性および親和性で結合し、PD-L1の結合を遮断し、PD-L1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PD-L1「抗体」は、PD-L1に結合し、受容体結合阻害および免疫系上方制御に抗体

50

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PD-L1抗体またはその抗原結合部分は、ヒトPD-L1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。

【0263】

本発明で有用な抗PD-L1抗体は、ここに開示するV_Hおよび/またはV_L配列の1以上を有する抗体から出発して操作した抗体を含み、この改変抗体は、出発抗体から改変された性質を有し得る。抗PD-L1抗体は、本発明の修飾抗PD-1抗体の操作のために上記した多様な修飾により操作され得る。

【0264】

6. 抗CTLA-4抗体

ある実施態様において、本出願は抗CTLA-4抗体の使用を包含する。ある実施態様において、抗CTLA-4抗体は、CTLA-4に結合し、阻害する。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。

【0265】

7. 免疫チェックポイント阻害剤

ある態様において、本発明は、悪性腫瘍の処置においてPD-1阻害剤と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを使用する方法に関する。あらゆる当分野で認められている免疫チェックポイント阻害剤が使用され得る。

【0266】

ある実施態様において、免疫チェックポイント阻害剤はCTLA-4アンタゴニスト、CD80アンタゴニスト、CD86アンタゴニスト、Tim-3アンタゴニスト、TIGITアンタゴニスト、CD20アンタゴニスト、CD96アンタゴニスト、IDO1アンタゴニスト、STINGアンタゴニスト、GARPアンタゴニスト、CD40アンタゴニスト、A2aRアンタゴニスト、CEACAM1(CD66a)アンタゴニスト、CEAアンタゴニスト、CD47アンタゴニスト、PVRIGアンタゴニスト、TDOアンタゴニスト、VISTAアンタゴニストまたはKIRアンタゴニストである。

【0267】

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

【0268】

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(Nulojix)、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CTLA-4 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。

【0269】

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。

【0270】

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-98

10

20

30

40

50

6207、AB 154、COM902(CG EN - 15137)またはOMP - 313M32である。

【0271】

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。

【0272】

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)、エパカドスタット(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。

【0273】

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。

【0274】

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、オフアツムマブまたはオビヌツズマブである。

【0275】

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。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。

【0276】

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。

【0277】

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。

【0278】

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

10

20

30

40

50

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。

【0279】

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。

10

【0280】

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。

【0281】

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Effi-DEMである。

20

【0282】

ある実施態様において、免疫チェックポイント阻害剤はPVRIgアンタゴニストである。ある実施態様において、PVRIgアンタゴニストは抗PVRIg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PVRIg抗体はCOM701(CGEn-15029)である。

【0283】

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。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。

30

【0284】

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-1610588である。

【0285】

8. 医薬組成物

40

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、非経腸投与用または静脈内投与用の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。

【0286】

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、本化合物を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

50

よび水性デキストロースおよびグリセロール溶液を、特に注射溶液のために、担体として用い得る(例えば、抗LAG-3および/または抗PD-1抗体を含む)。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る。注射または点滴のための投与経路は、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LAG-3および/または抗PD-1抗体を、静脈内投与する(例えば、別々の製剤でまたは一製剤で(同じ製剤または別々の製剤で))。

【0287】

9. 患者集団

ここに提供されるのは、ここに開示する免疫療法、例えば、LAG-3阻害剤(例えば、抗LAG-3抗体)、PD-1経路阻害剤(例えば、抗PD-1抗体)、抗CTLA-4抗体またはLAG-3阻害剤(例えば、抗LAG-3抗体)およびPD-1経路阻害剤(例えば、抗PD-1抗体)の組み合わせを使用する、ヒト患者における悪性腫瘍(例えば、進行型難治性固形腫瘍および血液系腫瘍)を処置するための治療方法である。

本発明の方法で処置し得る癌および/または悪性腫瘍の例は、肝臓癌、肝細胞癌(HCC)、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、口腔癌、頭頸部癌、乳癌、肺癌、小細胞肺癌、NSCLC、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、陰癌、外陰癌、頭頸部扁平上皮細胞癌(SCCHN)、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。ある実施態様において、癌は腎細胞癌(RCC)、胃/食道胃接合部癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、黒色腫、頭頸部扁平上皮細胞癌(SCCHN)、肝細胞癌または尿路上皮癌である。

【0288】

ある実施態様において、黒色腫は切除不能または転移黒色腫である。ある実施態様において、患者は抗PD-1または抗PD-L1抗体で先に処置されていた。ある実施態様において、腫瘍はLAG-3発現腫瘍である。特定の実施態様において、腫瘍はLAG-3発現が1%であるLAG-3発現腫瘍である。

【0289】

ある実施態様において、ヒト患者は切除不能転移黒色腫を有し、抗PD-1または抗PD-L1転移阻害剤で先に処置されていた。特定の実施態様において、ヒト患者は切除不能転移黒色腫を有し、抗PD-1または抗PD-L1転移阻害剤で先に処置されており、腫瘍はLAG-3発現腫瘍である。ある実施態様において、ヒト患者は切除不能転移黒色腫を有し、抗PD-1または抗PD-L1転移阻害剤で先に処置されており、腫瘍はLAG-3発現腫瘍である。ある実施態様において、ヒト患者は切除不能転移黒色腫を有し、抗PD-1または抗PD-L1転移阻害剤で先に処置されており、腫瘍はLAG-3発現が1%であるLAG-3発現腫瘍である。

【0290】

ある実施態様において、ヒト患者は、免疫チェックポイント阻害剤での処置に難治性である悪性腫瘍を有する。他の実施態様において、患者は、PD-1阻害剤での処置に難治性である悪性腫瘍を有する。他の実施態様において、患者は、抗PD-1抗体での処置に難治性である悪性腫瘍を有する。他の実施態様において、患者は、抗PD-L1抗体での

処置に難治性である悪性腫瘍を有する。ある実施態様において、悪性腫瘍は胃癌、腎臓癌、HCC、SCCHNまたはNSCLCである。

【0291】

ある実施態様において、ヒト患者は黒色腫を有する。他の実施態様において、患者は、免疫チェックポイント阻害剤での処置に難治性の黒色腫を有する。他の実施態様において、患者は、PD-1阻害剤での処置に難治性の黒色腫を有する。他の実施態様において、患者は、抗PD-1抗体での処置に難治性の黒色腫を有する。他の実施態様において、患者は、抗PD-L1抗体での処置に難治性の黒色腫を有する。

【0292】

ある実施態様において、ヒト患者は黒色腫、胃癌、腎臓癌、HCC、SCCHNまたはNSCLCを有する。ある実施態様において、ヒト患者は黒色腫を有する。

10

【0293】

ある実施態様において、ヒト患者はNSCLCまたはウイルス関連癌(例えば、ヒトパピローマウイルス(HPV)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、HPV関連腫瘍はHPV+頭頸部癌(HNC)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・パールウイルス(EBV)感染と関係する。

【0294】

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でき、または選択し得る。

【0295】

ここに記載する方法により、悪性腫瘍を試験して、LAG-3発現を決定し得る。ある実施態様において、ここに開示する方法により処置する悪性腫瘍はLAG-3陽性腫瘍である。ある実施態様において、悪性腫瘍はLAG-3陽性黒色腫である。他の実施態様において、悪性腫瘍はLAG-3陽性胃癌、腎臓癌、HCC、SCCHNまたはNSCLCである。

20

【0296】

ある実施態様において、LAG-3陽性黒色腫腫瘍における総細胞数の少なくとも約0.5%、少なくとも約0.75%、少なくとも約1%、少なくとも約1.25%、少なくとも約1.5%、少なくとも約1.75%、少なくとも約2%、少なくとも約3%細胞はLAG-3を発現する。

30

【0297】

ある実施態様において、悪性腫瘍の総細胞数の少なくとも約0.5%、少なくとも約1%、少なくとも約2%、少なくとも約3%、少なくとも約4%、少なくとも約5%、少なくとも約6%、少なくとも約7%、少なくとも約8%、少なくとも約9%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%または少なくとも約30%はLAG-3を発現する。ある実施態様において、悪性腫瘍は黒色腫、胃癌、腎臓癌、HCC、SCCHNまたはNSCLCである。

【0298】

ここに記載する方法により、悪性腫瘍を試験して、LAG-3およびPD-L1発現を決定し得る。ある実施態様において、ここに開示する方法により処置する悪性腫瘍はLAG-3陽性PD-L1陽性腫瘍である。ある実施態様において、悪性腫瘍はLAG-3陽性PD-L1陽性黒色腫である。他の実施態様において、悪性腫瘍はLAG-3陽性PD-L1陽性胃癌、腎臓癌、HCC、SCCHNまたはNSCLCである。

40

【0299】

ある実施態様において、ここに開示する方法により処置する悪性腫瘍はLAG-3陽性PD-L1陰性腫瘍である。ある実施態様において、悪性腫瘍はLAG-3陽性PD-L1陰性黒色腫である。他の実施態様において、悪性腫瘍はLAG-3陽性PD-L1陰性胃癌、腎臓癌、HCC、SCCHNまたはNSCLCである。

【0300】

10. 免疫療法

50

ある態様において、ここに提供する免疫療法は、悪性腫瘍(例えば、進行型難治性固形腫瘍または血液系腫瘍)を有する対象を処置するための、LAG-3阻害剤(例えば、抗LAG-3抗体)および阻害性免疫受容体(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)を遮断する他の抗体、特に抗PD-1抗体または抗PD-L1抗体の投与を含む。他の態様において、ここに提供する免疫療法は、悪性腫瘍(例えば、進行型難治性固形腫瘍または血液系腫瘍)を有する対象を処置するための、抗PD-1抗体または抗PD-L1抗体の投与を含む。他の態様において、ここに提供する免疫療法は、悪性腫瘍(例えば、進行型難治性固形腫瘍または血液系腫瘍)を有する対象を処置するための、抗CTLA-4抗体の投与を含む。

【0301】

10

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の、所定の臨床投与計画と組み合わせた抗LAG-3抗体および抗PD-1抗体を提供する。特定の実施態様において、抗LAG-3抗体はBMS-986016である。他の実施態様において、抗PD-1抗体はBMS-936558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。

【0302】

他の実施態様において、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の、所定の臨床投与計画と組み合わせた抗LAG-3抗体および抗PD-L1抗体を提供する。特定の実施態様において、抗LAG-3抗体はBMS-986016である。他の実施態様において、抗PD-L1抗体はBMS-936559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。

20

【0303】

他の態様において、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の、所定の臨床投与計画による抗LAG-3抗体を提供する。特定の実施態様において、抗LAG-3抗体はBMS-986016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。

【0304】

他の態様において、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の、所定の臨床投与計画による抗PD-1抗体を提供する。特定の実施態様において、抗PD-1抗体はBMS-936558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。

30

【0305】

他の態様において、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の、所定の臨床投与計画による抗PD-L1抗体を提供する。特定の実施態様において、抗PD-L1抗体BMS-936559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。

【0306】

他の態様において、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の、所定の臨床投与計画による抗CTLA-4抗体を提供する。特定の実施態様において、抗CTLA-4抗体イピリムマブ(ヤーポイ)である。特定の実施態様において、抗CTLA-4抗体トレメリムマブ(チシリムマブ; CP-675,206)、AGEN-1884またはATOR-1015である。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

【0307】

他の態様において、ここに提供する免疫療法は、悪性腫瘍(例えば、進行型難治性固形腫瘍または血液系腫瘍)を有する対象を処置するための、抗PD-1抗体および免疫チェックポイント阻害剤の投与を含む。ある実施態様において、抗PD-1抗体はBMS-936558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CTLA-4

50

アンタゴニスト、CD80アンタゴニスト、CD86アンタゴニスト、Tim-3アンタゴニスト、TIGITアンタゴニスト、CD20アンタゴニスト、CD96アンタゴニスト、IDO1アンタゴニスト、STINGアンタゴニスト、GARPアンタゴニスト、CD40アンタゴニスト、A2aRアンタゴニスト、CEACAM1(CD66a)アンタゴニスト、CEAアンタゴニスト、CD47アンタゴニスト、PVRIGアンタゴニスト、TDOアンタゴニスト、VISTAアンタゴニストまたはKIRアンタゴニストである。

【0308】

他の態様において、ここに提供する免疫療法は、悪性腫瘍(例えば、進行型難治性固形腫瘍または血液系腫瘍)を有する対象を処置するための、抗PD-L1抗体および免疫チェックポイント阻害剤の投与を含む。ある実施態様において、抗PD-L1抗体BMS-936559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CTLA-4アンタゴニスト、CD80アンタゴニスト、CD86アンタゴニスト、Tim-3アンタゴニスト、TIGITアンタゴニスト、CD20アンタゴニスト、CD96アンタゴニスト、IDO1アンタゴニスト、STINGアンタゴニスト、GARPアンタゴニスト、CD40アンタゴニスト、A2aRアンタゴニスト、CEACAM1(CD66a)アンタゴニスト、CEAアンタゴニスト、CD47アンタゴニスト、PVRIGアンタゴニスト、TDOアンタゴニスト、VISTAアンタゴニストまたはKIRアンタゴニストである。

10

【0309】

ここで使用する補助的または組み合わせ投与(共投与)は、同一または異なる剤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、例えば、抗LAG-3および抗PD-1抗体は、単一製剤で同時に投与され得る。あるいは、抗LAG-3および抗PD-1抗体は別々の投与のために製剤でき、同時にまたは逐次的に投与される(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)。

20

【0310】

例えば、抗PD-1抗体をまず投与し、続いて(例えば、直後に)抗LAG-3抗体を投与し、または逆でよい。ある実施態様において、抗PD-1抗体は、抗LAG-3抗体の投与前に投与される。他の実施態様において、抗PD-1抗体は、抗LAG-3抗体の投与後に投与される。他の実施態様において、抗LAG-3抗体および抗PD-1抗体を同時に投与する。このような同時または逐次投与は、好ましくは、両抗体の処置患者への同時の存在をもたらす。

30

【0311】

11. 処置プロトコール

ある態様において、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、患者に有効量のLAG3阻害剤(例えば、抗LAG-3抗体)を投与することを含む。

【0312】

ある実施態様において、ヒト患者における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、患者に有効量の配列番号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抗体を投与することを含み、

40

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抗体を少なくとも4回、約1mg、3mg、10mg、20mg、50mg、80mg、100mg、130mg、150mg、16mg、180mg、200mg、240mgまたは280mgの一律用量で投与する。他の実施態様において、抗LAG-3抗体を4回、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体重の用量で投与する。

【0313】

ある態様において、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、

50

患者に有効量のPD-1経路阻害剤(例えば、抗PD-1抗体)を投与することを含む。。

ある実施態様において、ヒト患者における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、患者に有効量の配列番号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抗体を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PD-1抗体を少なくとも4回、約50mg、80mg、100mg、130mg、150mg、180mg、200mg、240mgまたは280mgの一律用量で投与する。他の実施態様において、抗PD-1抗体を4回、0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、5mg/kg、8mg/kgまたは10mg/kg体重の用量で投与する。

10

【0314】

ある態様において、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、患者に有効量の抗CTLA-4抗体を投与することを含む。

【0315】

ある実施態様において、ヒト患者における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、患者に有効量の抗CTLA-4抗体を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CTLA-4抗体を少なくとも4回、約50mg、80mg、100mg、130mg、150mg、180mg、200mg、240mgまたは280mgの一律用量で投与する。他の実施態様において、抗CTLA-4抗体を4回、0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、5mg/kg、8mg/kgまたは10mg/kg体重の用量で投与する

20

【0316】

ある態様において、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、患者に、有効量のLAG3阻害剤(例えば、抗LAG-3抗体)およびPD-1経路阻害剤(例えば、抗PD-1抗体)の各々を投与することを含む。

【0317】

ある実施態様において、ヒト患者における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、患者に有効量の：

30

(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

の各々を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抗体を少なくとも4回、約1mg、3mg、10mg、20mg、50mg、80mg、100mg、130mg、150mg、160mg、180mg、200mg、240mgまたは280mgの一律用量で投与し、抗PD-1抗体を少なくとも4回、約50mg、80mg、100mg、130mg、150mg、180mg、200mg、240mgまたは280mgの一律用量で投与する。他の実施態様において、抗LAG-3抗体を4回、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体重の用量で投与し、抗PD-1抗体を4回、0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、5mg/kg、8mg/kgまたは10mg/kg体重の用量で投与する。

40

【0318】

ある実施態様において、抗LAG-3抗体および抗PD-1抗体は、次の用量で投与される：

50

- (a) 3 mgの抗LAG-3抗体および80 mgの抗PD-1抗体；
- (b) 3 mgの抗LAG-3抗体および240 mgの抗PD-1抗体；
- (c) 20 mgの抗LAG-3抗体および240 mgの抗PD-1抗体；
- (d) 80 mgの抗LAG-3抗体および160 mgの抗PD-1抗体；
- (e) 80 mgの抗LAG-3抗体および240 mgの抗PD-1抗体；
- (f) 160 mgの抗LAG-3抗体および240 mgの抗PD-1抗体；または
- (g) 240 mgの抗LAG-3抗体および240 mgの抗PD-1抗体。

【0319】

ある実施態様において、抗LAG-3抗体および抗PD-1抗体は、20 mgの抗LAG-3抗体および80 mgの抗PD-1抗体の用量で投与される。ある実施態様において、腫瘍は肺癌である。

10

【0320】

ある実施態様において、抗LAG-3抗体および抗PD-1抗体は、20 mgの抗LAG-3抗体および240 mgの抗PD-1抗体の用量で投与される。

【0321】

ある実施態様において、抗LAG-3抗体および抗PD-1抗体は、80 mgの抗LAG-3抗体および240 mgの抗PD-1抗体の用量で投与される。ある実施態様において、腫瘍は黒色腫(例えば、抗PD1 / PD-L1抗体経験済黒色腫または第一選択黒色腫処置)、RCC(例えば、IOナイーブRCC)、NSCLC(例えば、抗PD1 / PD-L1抗体経験済NSCLC)、胃癌(例えば、IOナイーブ胃癌)、HCC(例えば、IOナイーブHCC)、NSCLC(例えば、NSCLCの第一選択処置)またはSCCHN(例えば、IOナイーブSCCHN)である。

20

【0322】

ある実施態様において、抗LAG-3抗体および抗PD-1抗体は、240 mgの抗LAG-3抗体および240 mgの抗PD-1抗体の用量で投与される。

【0323】

ある実施態様において、抗LAG-3抗体および抗PD-1抗体は、160 mgの抗LAG-3抗体および240 mgの抗PD-1抗体の用量で投与される。ある実施態様において、腫瘍は黒色腫(例えば、抗PD1 / PD-L1抗体経験済黒色腫または第一選択黒色腫処置)、RCC(例えば、IOナイーブRCC)、NSCLC(例えば、抗PD1 / PD-L1抗体経験済NSCLC)、胃癌(例えば、IOナイーブ胃癌)、HCC(例えば、IOナイーブHCC)、NSCLC(例えば、NSCLCの第一選択処置)またはSCCHN(例えば、IOナイーブSCCHN)である。他の実施態様において、腫瘍はホジキンリンパ腫(例えば、先にIO処置したホジキンリンパ腫)；DLBCL、PD-1 / PD-L1ナイーブホジキンリンパ腫またはPD-1 / PD-L1進行 / 難治性ホジキンリンパ腫である。

30

【0324】

他の実施態様において、抗LAG-3抗体および抗PD-1抗体は、次の用量で投与される：

- (a) 0.3 mg / kgの抗LAG-3抗体および1 mg / kgの抗PD-1抗体；
- (b) 0.3 mg / kgの抗LAG-3抗体および3 mg / kgの抗PD-1抗体；
- (c) 0.25 mg / kgの抗LAG-3抗体および3 mg / kgの抗PD-1抗体；
- (d) 1 mg / kgの抗LAG-3抗体および3 mg / kgの抗PD-1抗体；または
- (e) 3 mg / kgの抗LAG-3抗体および3 mg / kgの抗PD-1抗体。

40

【0325】

ある実施態様において、抗LAG-3および / または抗PD-1抗体の用量は、体重あたり計算され、例えば、mg / kg体重である。他の実施態様において、抗LAG-3および / または抗PD-1抗体の用量は一律 - 一定用量である。他の実施態様において、抗LAG-3抗体および / または抗PD-1抗体の用量は時間と共に変わる。例えば、抗LAG-3抗体および / または抗PD-1抗体を最初に高用量で投与してよく、時間と共に減らしてよい。他の実施態様において、抗LAG-3抗体および / または抗PD-1抗体を最初に

50

低用量で投与し、時間と共に増やす。

【0326】

他の実施態様において、投与する抗LAG-3および/または抗PD-1抗体の量は、各投与で一定である。他の実施態様において、投与する抗体の量は、各投与で変わる。例えば、抗体の維持(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、抗体の維持用量は負荷投与量より低いと同じでよい

【0327】

他の実施態様において、抗LAG-3および/または抗PD-1抗体は、静脈内投与用に製剤される。ある実施態様において、抗PD-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LAG-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。

10

【0328】

他の実施態様において、抗LAG-3および/または抗PD-1抗体は、約週1回、約2週または3週に1回、約月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、確実な疾患進行または管理不能な毒性まで投与される。

【0329】

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。

【0330】

他の実施態様において、4回の抗PD-1抗体を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回の抗LAG-3抗体を8週間サイクルあたり投与する。

20

【0331】

他の実施態様において、抗PD-1抗体および抗LAG-3抗体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、抗PD-1抗体および抗LAG-3抗体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)。

【0332】

ある実施態様において、本発明は、切除不能または転移黒色腫を有するヒト患者を処置する方法であって、患者に治療有効量のLAG-3阻害剤およびPD-1経路阻害剤を投与することを含み、ここで、該患者はPD-1阻害剤で先に処置されている、方法を提供する。ある実施態様において、本発明は、切除不能または転移黒色腫を有するヒト患者を処置する方法であって、患者に治療有効量のLAG-3阻害剤およびPD-1経路阻害剤を投与することを含み、ここで、該患者はPD-L1阻害剤で先に処置されている、方法を提供する。ある実施態様において、本発明は、切除不能または転移黒色腫を有するヒト患者を処置する方法であって、患者に治療有効量のLAG-3阻害剤およびPD-1経路阻害剤を投与することを含み、ここで、該患者はPD-L1阻害剤で先に処置されており、黒色腫はLAG-3を発現する、方法に関する。ある実施態様において、本発明は、切除不能または転移黒色腫を有するヒト患者を処置する方法であって、患者に治療有効量のLAG-3阻害剤およびPD-1経路阻害剤を投与することを含み、ここで、該患者はPD-L1阻害剤で先に処置されており、黒色腫はLAG-3を発現する。ある実施態様において、本発明は、PD-1経路阻害剤またはPD-L1経路阻害剤での処置中または後に進行した黒色腫を有するヒト患者を処置する方法であって、患者に治療有効量のLAG-3阻害剤およびPD-1経路阻害剤を投与することを含み、ここで、該患者は抗PD-1阻害剤で先に処置されている、方法を提供する。ある実施態様において、本発明は、PD-1経路阻害剤またはPD-L1経路阻害剤での処置中または後に進行した黒色腫を有するヒト患者を処置する方法であって、患者に治療有効量のLAG-3阻害剤およびPD-1経路阻害剤を投与

30

40

50

することを含み、ここで、該患者は抗PD-1阻害剤で先に処置されており、黒色腫はLAG-3を発現する、方法を提供する。ある実施態様において、本発明は、PD-1経路阻害剤またはPD-L1経路阻害剤での処置中または後に進行した黒色腫を有するヒト患者を処置する方法であって、患者に治療有効量のLAG-3阻害剤およびPD-1経路阻害剤を投与することを含み、ここで、該患者は抗PD-L1阻害剤で先に処置されており、黒色腫はLAG-3を発現する、方法を提供する。ある実施態様において、黒色腫のLAG-3発現は1%である。特定の実施態様において、投与するPD-1経路阻害剤は抗PD-1抗体である。ある実施態様において、PD-1抗体はニボルマブである。ある実施態様において、LAG-3阻害剤はLAG-3抗体である。ある実施態様において、LAG-3抗体はBMS-986016である。ある実施態様において、投与するPD-1経路阻害剤は抗PD-L1抗体である。

10

【0333】

ある実施態様において、抗LAG-3抗体はBMS-986016であり、抗PD-1抗体はニボルマブである。ある実施態様において、抗LAG-3抗体はMK-4280であり、抗PD-1抗体はペムブロリズマブである。ある実施態様において、抗LAG-3抗体はREGN3767であり、抗PD-1抗体はREGN2810である。ある実施態様において、抗LAG-3抗体はLAG525(国際公開WO2015/138920)であり、抗PD-1抗体はPDR001である。

【0334】

他の態様において、本発明は、抗PD-1抗体が抗PD-L1または抗PD-L2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。

20

【0335】

他の態様において、本発明は、前記実施態様の何れかに関し、ここで、抗LAG-3抗体またはその抗原結合フラグメントおよびPD-1経路阻害剤の投与(例えば、抗PD-1抗体)は患者のT細胞を活性化する。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PD-1経路阻害剤の投与(例えば、抗PD-1抗体)は、患者のT細胞による活性化マーカーの発現を誘発する。患者のT細胞による活性化マーカーの発現は、フローサイトメトリーを使用する、患者サンプル、例えば、末梢リンパ球または腫瘍浸潤リンパ球の分析により検出され得る。

【0336】

他の態様において、本発明は、前記実施態様の何れかに関し、ここで、抗LAG-3抗体またはその抗原結合フラグメントの投与は、患者のT細胞のLAG-3受容体の少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%または約100%占拠をもたらす。ある実施態様において、T細胞はCD8+T細胞である。ある実施態様において、T細胞は腫瘍浸潤T細胞である。

30

【0337】

他の態様において、本発明は、前記実施態様の何れかに関し、ここで、処置プロトコルは、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。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免疫チェックポイント阻害剤である。

40

【0338】

12. アウトカム

標的病変に関して、治療への応答は次のものを含み得る。

【表 1】

完全応答(C R) (RECIST V1.1)	全標的病変の消失。すべてのリンパ節は、標的であると否とに関りなく、病理学的に<10mmまで短軸が縮小。
部分応答(P R) (RECIST V1.1)	ベースライン総直径を対照として、標的病変の総直径の少なくとも30%減少。
疾患進行(P D) (RECIST V1.1)	治験での最小総直径を対照として(ベースライン総直径が治験で最小なら、それを含む)、標的病変の総直径の少なくとも20%増加。20%の相対的増加に加えて、総直径は、少なくとも5mmの絶対増加を示すこと(注：1以上の新病変の出現も進行とみなす)。
疾患安定(S D) (RECIST V1.1)	治験中の最小総直径を対照として、P Rと認定するのに十分な縮小がなく、かつP Dと認定するのに十分な増加がない。
免疫関連完全応答 (i r C R) (irRECIST)	全標的病変の消失。すべてのリンパ節は、標的であると否とに関りなく、病理学的に<10mmまで短軸が縮小。
免疫関連部分応答 (i r P R) (irRECIST)	ベースライン総直径を対照として、標的病変および全ての新規な測定可能な病変の総直径の少なくとも30%減少(すなわち、腫瘍負荷のパーセンテージ変化)。注：新規な測定可能病変の出現は、全体的腫瘍負荷に算入されるが、最下点と比較して $\geq 20\%$ の総直径の増加があるまで、自動的に疾患進行と認定しない。
免疫関連疾患進行 (i r P D) (irRECIST)	治験での最小総直径を対照として(ベースライン総直径が治験で最小なら、それを含む)、腫瘍負荷(標的病変および新規の測定可能な病変の総直径を含む)の少なくとも20%増加。20%の相対的増加に加えて、総合計が、少なくとも5mmの絶対的増加を示すこと。疾患進行の免疫関連基準を使用する腫瘍評価は、新規な測定可能な病変の寄与を組み込む。各正味腫瘍負荷のパーセンテージ変化の評価には、既存および新規病変のサイズおよび成長速度を考慮に入れること。
免疫関連疾患安定 (i r S D) (irRECIST)	治験中の最小総直径を対照として、i r P Rと評価するには十分な縮小はなく、i r P Dと評価するには十分な増加もないこと。

10

20

30

【0339】

非標的病変に関して、治療への応答は次のものを含み得る。

【表 2】

完全応答(CR) (RECIST V1.1)	全非標的病変の消失。すべてのリンパ節は、非病理学的に< 10mmまで短軸が縮小。全リンパ節はサイズにおいて非病理学的であること(< 10mm短軸)。
非CR／非PD (RECIST V1.1)	1以上の非標的病変の持続。
疾患進行(PD) (RECIST V1.1)	既存の非標的病変の明白な進行。1以上の新規病変の出現も進行とみなす。
免疫関連完全応答 (irCR) (irRECIST)	全非標的病変の消失。全リンパ節は非病理学的サイズ(< 10mm短軸)であること。
免疫関連疾患進行 (irPD)(irRECIST)	非標的病変の数またはサイズの増加は、腫瘍負荷が20%増加しない限り／するまで疾患進行と見なさない(標的病変の最下点および新規な測定可能な病変の総直径が必要量増加すること)。非標的病変は、疾患安定および部分応答について考慮しない。

10

【0340】

本明細書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×線またはCTまたはMRI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。

20

【0341】

ある実施態様において、処置患者は、完全応答(CR)、部分応答(PR)、疾患安定(SD)、免疫関連完全疾患(irCR)、免疫関連部分応答(irPR)または免疫関連疾患安定(irSD)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／または成長速度低下、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：癌細胞数が減少する；腫瘍サイズが減少する；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る；腫瘍転移が減速または阻止される；腫瘍成長が阻止される；腫瘍再発が防止または遅延される；癌と関連する症状の1以上がある程度軽減する。

30

【0342】

他の実施態様において、ここに提供する方法のいずれかによる抗LAG-3抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗CTLA-4抗体、抗LAG-3抗体と抗PD-1抗体の組み合わせまたは抗PD-1抗体と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの有効量の投与は、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。

【0343】

さらに他の実施態様において、本処置方法は、(i)処置前の腫瘍サンプルにおけるLAG-3発現レベル決定、(ii)処置のためのLAG-3陽性腫瘍の選択、(iii)処置前にLAG-3陽性として同定されている腫瘍の処置または(iv)これらの任意の組み合わせの段階を含まない、処置方法により達成されるより良好な臨床的有效割合(CBR = CR + PR + SD 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、(i)処置前の腫瘍サンプルにおけるLAG-3発現レベル決定、(ii)処置のためのLAG-3陽性腫瘍の選択、(iii)処置前にLAG-3陽性として同定されている腫瘍の処置または(iv)これらの任意の組み合わせの段階を含まない処置方法と比較して、約20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%またはそれ以上である。

40

【0344】

50

さらに他の実施態様において、本処置方法は、少なくとも約 15 %、少なくとも約 20 %、少なくとも約 25 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 40 %、少なくとも約 50 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 70 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 90 % または約 100 % の客観的奏効率 ($ORR = CR + PR$) を生じる。ある実施態様において、本処置方法は少なくとも約 15 % の客観的奏効率を生じ、ここで、悪性腫瘍は抗 PD - 1 または抗 PD - L1 抗体での処置に抵抗性である LAG - 3 陽性黒色腫である。ある実施態様において、応答の中央期間は 3 か月、6 か月、12 か月または 18 か月である。ある実施態様において、応答の中央期間は 6 か月である。ある実施態様において、患者が 6 か月の応答期間になる頻度は少なくとも約 30 %、少なくとも約 40 %、少なくとも約 50 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 70 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 90 % または 100 % である。

10

【0345】

さらに他の実施態様において、本処置方法は、(i) 処置前の腫瘍サンプルにおける LAG - 3 発現レベル決定、(ii) 処置のための LAG - 3 陽性腫瘍の選択、(iii) 処置前に LAG - 3 陽性として同定されている腫瘍の処置または (iv) これらの任意の組み合わせの段階を含まない処置方法により達成されるより良好な客観的奏効率 ($ORR = CR + PR$) を生じる。他の実施態様において、客観的奏効率の改善は、(i) 処置前の腫瘍サンプルにおける LAG - 3 発現レベル決定、(ii) 処置のための LAG - 3 陽性腫瘍の選択、(iii) 処置前に LAG - 3 陽性として同定されている腫瘍の処置または (iv) これらの任意の組み合わせの段階を含まない処置方法と比較して、約 20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 % またはそれ以上である。ある実施態様において、応答の中央期間は 3 か月、6 か月、12 か月または 18 か月である。ある実施態様において、応答の中央期間は 6 か月である。

20

【0346】

さらに他の実施態様において、本処置方法は、少なくとも約 20 %、少なくとも約 30 %、少なくとも約 40 %、少なくとも約 50 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 70 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 90 % または約 100 % の疾患制御率 ($DRR = CR + PR + SD$) を生じる。ある実施態様において、本処置方法は少なくとも約 70 % の疾患制御率を生じ、ここで、悪性腫瘍は抗 PD - 1 または抗 PD - L1 抗体での処置に抵抗性である LAG - 3 陽性黒色腫である。ある実施態様において、応答の中央期間は 3 か月、6 か月、12 か月または 18 か月である。ある実施態様において、応答の中央期間は 6 か月である。ある実施態様において、患者が 6 か月の応答期間になる頻度は少なくとも約 30 %、少なくとも約 40 %、少なくとも約 50 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 70 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 90 % または 100 % である。

30

【0347】

さらに他の実施態様において、本処置方法は、(i) 処置前の腫瘍サンプルにおける LAG - 3 発現レベル決定、(ii) 処置のための LAG - 3 陽性腫瘍の選択、(iii) 処置前に LAG - 3 陽性として同定されている腫瘍の処置または (iv) これらの任意の組み合わせの段階を含まない処置方法で達成されるより良好な疾患制御率 ($DRR = CR + PR + SD$) を生じる。他の実施態様において、疾患制御率の改善は、(i) 処置前の腫瘍サンプルにおける LAG - 3 発現レベル決定、(ii) 処置のための LAG - 3 陽性腫瘍の選択、(iii) 処置前に LAG - 3 陽性として同定されている腫瘍の処置または (iv) これらの任意の組み合わせの段階を含まない処置方法と比較して、約 20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 % またはそれ以上である。ある実施態様において、応答の中央期間は 3 か月、6 か月、12 か月または 18 か月である。ある実施態様において、応答の中央期間は 6 か月である。

40

【0348】

13. キットおよび単位投与形態

また本発明の範囲内にあるのは、免疫療法についての患者スクリーニングのためのまた

50

は免疫療法の有効性の予測のためのバイオマーカーとしてのLAG-3発現をアッセイするための抗LAG-3抗体を含む、診断キットである。キットは、一般に、キットの中身の意図される用途および使用指示を示す、ラベルを含む。用語「ラベル」は、キット上にキットと共にまたは他の方法でキットに付随する、あらゆる書面または記録媒体を含む。診断キットのある実施態様において、LAG-3発現をアッセイ、検出および/または定量するための第一抗LAG-3抗体を、LAG-3陽性腫瘍処置のための少なくとも一つの治療抗体(例えば、第二抗LAG-3抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体および/または抗CTLA-4抗体)と共に包装する。ある実施態様において、キットは、さらに、免疫療法の有効性の予測のためのバイオマーカーとしてのPD-L1発現をアッセイ、検出および/または定量するための抗PD-L1抗体を含む。ある実施態様において、免疫療法は、患者に治療有効量のLAG-3阻害剤(例えば、抗LAG-3抗体)およびPD-1経路阻害剤(例えば、抗PD-1抗体または抗PD-L1抗体)を投与することを含む。ある実施態様において、免疫療法は、患者に治療有効量のLAG-3阻害剤(例えば、抗LAG-3抗体)を投与することを含む。ある実施態様において、免疫療法は、患者に治療有効量のPD-1経路阻害剤(例えば、抗PD-1抗体または抗PD-L1抗体)を投与することを含む。ある実施態様において、免疫療法は、患者に治療有効量の抗PD-1抗体を投与することを含む。ある実施態様において、免疫療法は、患者に治療有効量の抗CTLA-4抗体を投与することを含む。ある実施態様において、免疫療法は、患者に治療有効量のPD-1経路阻害剤(例えば、抗PD-1抗体または抗PD-L1抗体)および免疫チェックポイント阻害剤を投与することを含む。

10

20

【0349】

ある実施態様において、診断キットは、LAG-3発現をアッセイ、検出および/または定量するための抗ヒトLAG-3モノクローナル抗体を含む。例えば、J. Matsuzaki, et al.; PNAS 107, 7875 (2010)参照。

【0350】

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、BMS-986016などの抗LAG-3抗体およびニボルマブなどの抗PD-1抗体および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を含む、治療キットである。治療キットのある実施態様において、抗LAG-3抗体を、単位投与形態で抗PD-1抗体と共に包装する。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。

30

【0351】

所望により、診断および/または治療キットは、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LAG-3または抗PD-1抗体を含む、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LAG-3または抗PD-1抗体を含む、1以上のプレフィルドシリンジを提供し得る。

【0352】

ある実施態様において、本発明は、悪性腫瘍を有する患者の処置のためのキットを提供し、該キットは、例えば、

40

(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ドメインを含むような抗PD-1抗体の一用量；および

(c) ここに記載する方法で抗LAG-3抗体および抗PD-1抗体を使用するための指示を含む。

【0353】

50

ある実施態様において、本発明は、悪性腫瘍を有する患者の処置の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 C D R 1、C D R 2 および C D R 3 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 C D R 1、C D R 2 および C D R 3 ドメインを含むような抗 L A G - 3 抗体の一用量；および

(b) ここに記載する方法で抗 L A G - 3 抗体を使用するための指示を含む。

【 0 3 5 4 】

ある実施態様において、本発明は、悪性腫瘍を有する患者の処置のためのキットを提供し、該キットは、例えば、

(a) 配列番号 19 を有する重鎖可変領域の C D R 1、C D R 2 および C D R 3 ドメインおよび配列番号 21 を有する軽鎖可変領域の C D R 1、C D R 2 および C D R 3 ドメインを含むような抗 P D - 1 抗体の一用量；および

(b) ここに記載する方法で抗 P D - 1 抗体を使用するための指示を含む。

【 0 3 5 5 】

ある実施態様において、本発明は、悪性腫瘍を有する患者の処置のためのキットを提供し、該キットは、例えば、

(a) B M S - 9 3 6 5 5 9 などの抗 P D - L 1 抗体の一用量；および

(b) ここに記載する方法で抗 P D - L 1 抗体を使用するための指示を含む。

【 0 3 5 6 】

ある実施態様において、本発明は、悪性腫瘍を有する患者の処置のためのキットを提供し、該キットは、例えば、

(a) イピリムマブ(ヤーボイ)などの抗 C T L A - 4 抗体の一用量；および

(b) ここに記載する方法で抗 C T L A - 4 抗体を使用するための指示を含む。

【 0 3 5 7 】

ある実施態様において、本発明は、悪性腫瘍を有する患者の処置の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 C D R 1、C D R 2 および C D R 3 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 C D R 1、C D R 2 および C D R 3 ドメインを含むような抗 L A G - 3 抗体の一用量；

(b) 免疫チェックポイント阻害剤の一用量；および

(c) ここに記載する方法で抗 P D - 1 抗体および免疫チェックポイント阻害剤を使用するための指示を含む。

【 0 3 5 8 】

ある実施態様において、悪性腫瘍は、L A G - 3 陽性腫瘍である。ある実施態様において、悪性腫瘍は、L A G - 3 / P D - L 1 陽性腫瘍である。ある実施態様において、悪性腫瘍は、L A G - 3 陽性 / P D - L 1 陰性腫瘍である。

【 0 3 5 9 】

ある実施態様において、悪性腫瘍は黒色腫である。

【 0 3 6 0 】

本発明を次の実施例によりさらに説明し、これはさらなる限定と解釈してはならない。

【 実施例 】

【 0 3 6 1 】

実施例 1

D A B 色原体での単一染色免疫組織化学による L A G 3 (マウスクローン 1 7 B 4) の自動化検出についてのアッセイの最適化および検証およびホルマリン固定、パラフィン包埋ヒ

10

20

30

40

50

ト組織における画像解析による評価

本試験の目的は、ホルマリン固定、パラフィン包埋(F F P E)ヒト組織において使用するための、LS Biosciencesからの市販の抗体(マウスクローン17B4)を使用するリンパ球活性化遺伝子-3(L A G 3)のための免疫組織化学的アッセイの検証であった。

【0362】

免疫組織化学(I H C)は、組織切片の細胞におけるタンパク質または他の分子を局在化させる方法をいう。免疫組織化学的染色は癌の診断に広く使用されており、最近、患者がある標的化化学療法剤に応答する可能性があるか否かの予測の補助として使用されている。ウェスタンブロットまたはE L I S Aなどの多くの他の分析的技法とは逆に、I H Cは組織検体内のタンパク質発現の空間的局在化を維持する。この技法は、細胞状況内で標的と特異的に結合する抗体(一次抗体)の使用、次いで標的の領域に色素を沈着させるための結合抗体の使用を含む。

10

【0363】

試験系: F F P E 検証を、レムナント、非特定化または匿名扱いのヒトサンプルで実施した。感受性試験および分析に使用する組織は、40の膀胱尿路上皮癌、41の胃/ G E J 癌、41のH N S C C、41の黒色腫、41のN S C L Cおよび43のR C Cを含んだ。L A G 3 I H Cのために選択した陽性および陰性対照は扁桃組織であった。扁桃組織は、L A G 3について陽性および陰性である細胞特性を含む。

【0364】

試験品: L A G 3 マウスクローン17B4抗体をLS Biosciences(Seattle, WA)から購入し、-20で保管した。マウスI g Gアイソタイプ対照抗体をBD Pharmingen(San Jose, CA)から購入し、2~8で保管した。

20

【0365】

免疫組織化学: 免疫組織化学を、標準的実験室手法により実施した。

【0366】

前処理: L A G 3 (マウスクローン17B4)のI H C分析のための手順を、商業的に入手可能な試薬を使用して、室温(R T)でLeica Bond Rx(Leica Biosystems, Buffalo Grove, IL)での自動化検出を使用して実施した。検体を、オフラインで4ミクロン厚に切断し、正荷電スライドガラスにマウントし、乾燥させ、焼き、脱パラフィンおよび再水和した。次いで、組織をオートステイナーに乗せ、20分間、100でEpitope Retrieval Solution 1(Catalog# AR9961, Leica)を使用して前処理し、次いで、R TでBond Wash Buffer(Catalog # AR9590, Leica)で濯いだ。

30

【0367】

D A B 色原体アッセイ組織をPeroxide Block(Catalog# DS9800, Leica)と5分間インキュベートし、続いてBond Wash Bufferで3回濯いだ。組織をProtein Block, Serum Free(Catalog# X0909, Dako, Carpinteria, CA)と5分間インキュベートし、続いてBond Primary Antibody Diluent(Catalog# AR9352, Leica)で希釈した一次抗体またはアイソタイプ陰性対照試薬と30分間インキュベートし、Bond Wash Bufferで3回濯いだ。組織をPost Primary(Bond Polymer Refine Detection Kit, Catalog# DS9800, Leica)と8分間インキュベートし、続いて、Bond Wash Bufferで3回、各2分で濯いだ。組織をPolymer(Bond Polymer Refine Detection Kit)と8分間インキュベートし、続いて、Bond Wash Bufferで3回、各2分で濯ぎ、蒸留水で2回濯いだ。組織をD A B (Bond Polymer Refine Detection Kit)と10分間インキュベートし、続いて蒸留水で4回濯いだ。

40

【0368】

次いで、赤色色原体アッセイ組織を3%過酸化水素と5分間インキュベートし、続いてBond Wash Bufferで3回濯いだ。組織をProtein Block, Serum Freeと5分間インキュベートし、続いてBond Primary Antibody Diluentで希釈した一次抗体またはアイソタイプ陰性対照試薬と30分間インキュベートし、Bond Wash Bufferで3回濯いだ。組織をPost Primary AP(Catalog# DS9390, Bond Polymer Refine Red Detection Kit, Leica)と20分間インキュベートし、続いて、Bond Wash Bufferで3回、各2分で濯いだ。組織をPoly

50

mer AP(Bond Polymer Refine Red Detection Kit)と30分間インキュベートし、続いて、Bond Wash Bufferで3回、各2分で濯ぎ、蒸留水で2回濯いだ。組織をRed Refine(Bond Polymer Refine Red Detection Kit)と10分間インキュベートし、続いて蒸留水で4回濯いだ

【0369】

処理後組織をヘマトキシリン(Bond Polymer Refine Detection Kit)と5分間インキュベートし、続いて蒸留水で1回濯ぎ、Bond Wash Bufferで1回濯いだ。標準法に従い、カバーガラス装着をカバーガラス全自動封入装置(Leica)を使用して、オフラインで行った。

【0370】

Aperio Turbo AT system(Aperio, Vista, CA)を使用してスライドを走査し、全スライド画像を得た。各染色の20倍JPEG画像をこの報告で提供する。

【0371】

DAB色原体または赤色色原体を使用してLAG3(マウスクローン17B4)で染色した画像解析組織を、AperioからのNuclear v9アルゴリズムを用いて画像解析により評価した。ROIは、介在間質を伴う腫瘍組織の領域を含む。分析から除外される領域は、正常組織、大きな間質領域、壊死性組織、タール(可能であれば)および染色アーチファクトを含む。

【0372】

免疫細胞などの小細胞における激しい細胞質染色が、しばしば核のヘマトキシリンを不明瞭にするため、核アルゴリズムを選択した。細胞質および膜アルゴリズムは、細胞の定量的ために核のヘマトキシリンの可視化を必要とした。核アルゴリズムは、ヘマトキシリンが存在すれば、リンパ球の中央部分を埋め、それを1細胞として記録する「穴埋め」と呼ばれる特性を有する。

【0373】

ダイナミックレンジ内のサンプルの病理担当者目視免疫スコアサブセットも、画像解析のQC中、病理担当者によりスコア化された。病理担当者目視免疫スコアの目的は、画像解析スコアが、委員会認定病理担当者により正確な結果が出ないと考えられる際にはバックアップ結果を提供するためである。画像解析失敗の理由は、1)弱い対比染色; 2)組織粉碎; 3)NSCLC組織におけるタールの存在; 4)ヘモジデリンの染色; または5)評価を妨げるメラニンの存在を含み得るが、これらに限定されない。病理担当者目視免疫スコアは、アノテートされた領域内の陽性免疫細胞のパーセンテージである(アルゴリズム模倣のため)。

【0374】

LAG3 IHCアッセイ検証 - 感受性A感受性分析を、247のFFPEヒト組織(40の膀胱尿路上皮癌、41の胃/GEJ癌、41のHNSCC、41の黒色腫、41のNSCLC、43のRCC)組織での最適化LAG3(マウスクローン17B4)IHCアッセイを使用して実施し、6適応症内のアッセイのダイナミックレンジを示した。全検体を、1 ROI(腫瘍+介在間質)の画像解析で評価し、組織のサブセット(6適応症内の各10)も病理担当者目視免疫スコアにより評価した。

【0375】

平均で、LAG-3(マウスクローン17B4)発現は黒色腫(3.54%)で最高であり、膀胱尿路上皮癌(2.58%)、NSCLC(1.68%)、HNSCC(1.47%)、胃/GEJ癌(1.27%)およびRCC(1.24%)が続いた。陽性は0.01%~25.57%の範囲であり、平均1.95%および中央0.84%であった。2%の閾値を使用して、192陰性および55陽性組織(12の膀胱尿路上皮、6の胃/GEJ癌、7のHNSCC、18の黒色腫、8のNSCLCおよび4のRCC)を示した。

【0376】

図1は、モノプレックスIHCを使用して腫瘍サンプルで観察された抗LAG-3染色パターンを示す。観察された染色パターンは、部分的膜/細胞質局在化、ドット様局在化

10

20

30

40

50

および完全膜 / 細胞質局在化を含んだ。

【0377】

図2は、モノプレックスLAG-3 IHCにより検出された、種々の腫瘍にまたがる総腫瘍細胞の比としてのLAG-3陽性細胞の度数分布を示す。

【0378】

実施例2

先に抗PD1 / PD-L1治療で処置された黒色腫の患者における、抗リンパ球活性化遺伝子-3(抗LAG-3; BMS-986016)とニボルマブの組み合わせの初期有効性

負のT細胞制御因子LAG-3およびPD-1の同時遮断は、T細胞活性化を回復させ、抗腫瘍免疫を増強するために、相乗的に機能し得る。BMS-986016(LAG-3を標的とする完全ヒトIgG4 mAb)±ニボルマブ(PD-1を標的とする完全ヒトIgG4 mAb)のフェーズ1/2a試験は、先の抗PD-1 / PD-L1治療に難治性であったまたはその間に再発した黒色腫患者においてこの組み合わせが耐容性良好であり、有望な抗腫瘍活性を示したことを示した(NCT01968109; Ascierto et al. J Clin Oncol. 2017;35(suppl) [abstract 9520])。次は、先の抗PD-1 / PD-L1治療で進行した進行型黒色腫の患者における有効性データである。

【0379】

これは、進行型固形腫瘍の患者に単独でまたはニボルマブと組み合わせて投与したBMS-986016の安全性、耐容性および有効性を評価する、フェーズI / IIa、オープンラベル、用量漸増およびコホート拡大試験であった。患者は、最大12回の8週処置サイクルで、2週に1回試験治療剤を静脈内投与された。拡大のための組み合わせ用量はBMS-986016 80mg + ニボルマブ 240mgであった。

【0380】

試験デザインおよびエンドポイントを図3および17に示す。

【0381】

IO拡張コホート前の黒色腫における患者の重要な適格規準を図3に示す。

【0382】

結果. 2017年4月7日データカットオフ時点で、212名の患者を処置し、先の抗PD1 / PD-L1治療で進行した黒色腫の55名の患者(mel prior IO)を含む。212名の患者のうち、61%はデータカットオフ時になお処置中であった。処置を中断した83名の患者のうち、主な理由は疾患進行(86%)であった。mel prior IOコホートで、患者の67%は脳転移がないM1C疾患を有し、15%は、正常上限(ULN)の2xの乳酸デヒドロゲナーゼ(LDH)を有し、20%は肝転移を有した。図4。

【0383】

mel prior IOコホートの患者は、しっかりと前に処置されていた。図5。55名の患者のうち、76%は2の先の治療を受けていた; 患者の40%は、先の抗PD1 / PD-L1治療の最良応答として疾患進行(PD)であった。

【0384】

図6は、最初の40のIO経験済黒色腫サンプルのLAG-3発現状態を示す。サンプルの40%(16/40)が、モノプレックスIHCアッセイで1%カットオフを使用してLAG-3陽性としてスコア化された。

【0385】

先のIOコホートの黒色腫における有効性。全有効性評価可能患者の中央フォローアップ期間(n = 48; 先の抗PD-1 / PD-L1治療で全員進行)は14週間(範囲、4.1 ~ 41週間)であった。試験医評価による応答を図7に示す。全奏効率(ORR)は13%であり、6名の患者がPRを有した(そのうち2名は先の抗PD1 / PD-L1治療の最良応答としてPDであった)。15名の患者は腫瘍負荷がベースラインから減少していた; 減少>30%が7名の患者で見られた(図8)。図8に示すとおり、LAG-3発現は応答を富化した。図9は、LEG-3 1%、LAG-3 < 1%およびLAG-3未知患者の応答の深さおよび期間を示す。

【0386】

図10は無進行生存の期間を示す。48名の評価可能患者のうち、患者の46%(22/48)が、データカットオフ時に進行なく処置中のままであった。

【0387】

図11に示すとおり、LAG-3発現 1%(20%)対LAG-3発現<1%(7.1%)の患者で、ORRの約3倍の増加があった。PD-L1発現は、応答を富化するようには見えなかった。

【0388】

臨床試験からのアップデートした結果を図16~23に示す。2017年8月時点で、262名の患者を処置し、先の抗PD1/PD-L1治療で進行した黒色腫の68名の患者(mel prior 10)を含んだ。アップデートしたベースライン人口動態および疾患特徴を、図17に示す。mel prior 10コホートで、患者の68%は脳転移がないM1C疾患を有し、13%は正常上限(ULN)の2xの乳酸デヒドロゲナーゼ(LDH)を有し、25%は肝転移を有した。

【0389】

図18は、mel prior 10コホートのアップデートした先の処置歴を示す。68名の患者のうち、77%は2の先の治療を受けていた；患者の46%は、先の抗PD1/PD-L1治療の最良応答として疾患進行(PD)であった。大部分の患者(57%)は、先の抗CTLA-4治療も受けていた。患者の46%は、先の抗PD-1/PD-L1治療の最良応答としてPDであった。

【0390】

図19は、mel prior 10コホートのアップデートした有効性データを示す。ORRは11.5%であり、DCRは49%であった。LAG-3発現(1%)は、応答を富化するようには見えなかった。応答の中央期間は到達しなかった(範囲、0.1+~39.3+)。

【0391】

図20は、mel prior 10コホートで観察されるベースライン特徴およびLAG-3発現による応答を示す。LAG-3発現(1%)は、PD-L1発現と無関係に応答を富化する。

【0392】

図21および22は、それぞれmel prior 10コホートで示されるLAG-3およびPD-L1発現による標的病変サイズの最良変化ならびにLAG-3およびPD-L1発現による応答の深さおよび期間を示す。応答は、LAG-3発現 1%の患者でより可能性があった。PD-L1発現は、応答を富化するようには見えなかった。

【0393】

図23は無進行生存の期間を示す。61名の評価可能患者のうち、患者の34%(21/61)はデータカットオフ時に進行していなかった。33名の評価可能LAG-3 1%患者のうち、患者の55%(18/33)はデータカットオフ時に進行していなかった。20名の評価可能LAG-3<1%患者のうち、患者の5%(1/20)はデータカットオフ時に進行していなかった。

【0394】

実施例3

抗LAG-3と抗PD-1モノクローナル抗体の組み合わせのフェーズ1/2a試験における数進行型固形腫瘍にわたる予備的有効性およびバイオマーカー富化

LAG-3は、T細胞活性化を負に制御する膜貫通受容体である。LAG-3およびプログラム死-1(PD-1)を含む他のT細胞阻害性受容体を介するシグナル伝達はT細胞疲弊に至り得て、腫瘍免疫回避の機構である。LAG-3およびPD-1の同時遮断は、T細胞活性化を回復させ、抗腫瘍免疫を増強するために、相乗的に機能し得る。フェーズ1/2a試験において、BMS-986016(LAG-3を標的とするIgG4 mAb)±ニボルマブ(PD-1を標的とするIgG4 mAb)は、耐容性、末梢T細胞活性化および予備的臨床的活性を示した(NCT01968109; Lipson et al. J Immunother Cancer.

10

20

30

40

50

2016;4(suppl):173 [abstract P232])。数進行型固形腫瘍拡張コホートにまたがる BMS - 986016 + ニボルマブの有効性全体集団およびバイオマーカー富化集団の両者で評価した。

【0395】

全患者(2017年4月7日時点で $n = 204$)を、BMS - 986016 80mg + ニボルマブ 240mg Q2Wで56日サイクルで、疾患進行、確認完全応答、12サイクル完了または毒性不許可まで処置した。大部分のコホートは、少なくとも1つの他の先の治療中/後に進行した癌免疫療法未処置患者に焦点を絞り、進行型胃/胃食道接合部癌、頭頸部扁平上皮細胞癌、肝細胞癌、腎細胞癌およびNSCLCの患者を含んだ。一つの他のコホートは、直近の治療として先の抗PD - 1 / PD - L1中/後に進行したNSCLC患者を含んだ。バイオマーカー規定患者サブセットを、腫瘍生検におけるPD - L1およびLAG - 3免疫組織化学的スコア付けに基づき表した。

10

【0396】

図12は、癌免疫療法未処置胃腫瘍サンプルのLAG - 3発現状態を示す。サンプルの48%(10/21)は、モノプレックスIHCアッセイで1%カットオフを使用してLAG - 3陽性とスコア化された。

【0397】

図13は、抗LAG - 3と抗PD - 1抗体の組み合わせでの処置に応答した癌免疫療法未処置胃癌患者における標的病変サイズ変化を示す。LAG - 3陽性腫瘍は、処置に応答性の患者で富んでいた。腫瘍応答をRECISTに従い決定した。示す患者群は、先に抗PD - 1 / PD - L1処置に暴露されていなかった。

20

【0398】

図14は、モノプレックスIHCアッセイで決定した癌免疫療法未処置SCCHN、腎臓癌、HCCおよびNSCLC腫瘍サンプルのLAG - 3発現状態を示す。

【0399】

実施例4

LAG - 3の多腫瘍プロファイリングおよび免疫細胞表現型との相関

LAG - 3はT細胞活性化を負に制御する。Sierro S et al. Expert Opin Ther Targets. 15:91-101 (2011); Grosso JF et al. J Clin Invest. 117:3383-3392 (2007)。LAG - 3およびプログラム死 - 1(PD - 1)受容体は、腫瘍浸潤リンパ球(TIL)で過剰発現され、共発現する。Goding SR et al. J Immunol. 190:4899-4909 (2013)。LAG - 3およびPD - 1過発現は抗PD - 1治療への処置応答を制限し、腫瘍進行に至り得る。Ascierto P et al. Poster 9520 presented at the 53rd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 2-6, 2017; Chicago, IL; Wherry, Nat Immunol. 12(6):492-9 (2011); Woo SR et al. Cancer Res. 72:917-927 (2012); Huang CT et al. Immunity. 21:503-513 (2004)。BMS - 986016はLAG - 3を標的とし、そのリガンド、主要組織適合遺伝子複合体クラスII(MHC II)への結合を遮断する完全ヒトIgG4抗体である(図24)。Huard B et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 94:5744-5749 (1997)。BMS - 986016とニボルマブ(抗PD - 1)の組み合わせは、抗PD - 1単剤療法で疾患が進行した患者のT細胞活性化および腫瘍応答を回復させ得る。Ascierto P et al. Poster 9520 presented at the 53rd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 2-6, 2017; Chicago, IL。このデュアル阻害は、先に抗PD - 1治療で処置されなかった患者の応答の持続性も増強し得る。それぞれBMS - 986016およびニボルマブによるLAG - 3およびPD - 1の同時遮断は、進行型固形腫瘍の患者で末梢T細胞活性化を生じ、臨床的活性および管理可能な安全性を示した。Ascierto P et al. Poster 9520 presented at the 53rd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 2-6, 2017; Chicago, IL; Lipson E et al. J Immunother Cancer. 4(suppl 1):173 (2016)。腫瘍でのLAG - 3と耐性のマーカーの関係をさらに理解するため、炎症性バイオマーカーの観点からLAG - 3およびMHC IIの発現を調査し、特徴づけするために市販腫瘍検体の包括的なプロファイリングを実施して

30

40

50

いる。

【0400】

方法

定量的免疫組織化学(IHC)．固形腫瘍検体を、腎細胞癌(RCC)、胃癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、黒色腫、頭頸部扁平上皮細胞癌(SCCHN)および尿路上皮癌の患者からプロファイルした。スライド切片を、Leica Bond RxまたはDako Link 48プラットフォームを使用して、LAG-3、CD8、FOXP3、CD68、CD163、PD-L1およびMHC IIに対するIHCにより染色した。免疫細胞マーカー(LAG-3、CD8、FOXP3、CD68、CD163)について、パーセント陽性を、Aperio画像解析ソフトウェアを使用して、腫瘍微小環境でバイオマーカーを発現する総有核細胞の比を規定することにより決定した。腫瘍細胞でのIHCによるMHC IIおよびPD-L1発現を手動でスコア化した。教師なしクラスタリング(ウォード法)をIHCデータで実施して、LAG-3と他の免疫バイオマーカーの相関を同定した。MHC II+およびLAG-3+共同在化を決定するために、MHC II-高(>70%MHC II+)またはMHC II-低(<10%MHC II+)腫瘍細胞領域を、LAG-3染色細胞数について評価した(陽性および陰性領域について各々平均3個の20倍視野)。

10

【0401】

mRNA分析．RCCおよび黒色腫の患者で、LAG-3 mRNAレベルの変化を、スクリーニング時および免疫療法開始2～4週間後に集めた腫瘍生検サンプルからのAffymetrix(RCC)またはRNAシーケンシング(黒色腫)データの示差的遺伝子発現分析により決定した。

20

【0402】

統計分析．LAG-3発現と他の免疫バイオマーカーの相関を、スピアマンの相関、rにより評価した。マン・ホイットニー検定を実施して、統計的有意差を評価した。示差的遺伝子発現分析を、因子として処置群および時間を含む一般化線形モデルを使用して実施した。

【0403】

結果

腫瘍におけるLAG-3発現。6種の異なる固形腫瘍にわたり分析した腫瘍検体について(n=245:RCC、43;胃、41;NSCLC、41;黒色腫、40;SCCHN、40;尿路上皮、40)、低～高範囲のLAG-3発現が観察された(総有核細胞の0.01%～33%)。LAG-3発現は、IHC染色により示されるとおり、リンパ球の核周囲、膜または細胞質領域に局在化され得る(図25)。

30

【0404】

LAG-3と免疫および炎症性バイオマーカーの相関．LAG-3発現とCD8、FOXP3、CD163およびCD68(n=237:RCC、43;胃、39;NSCLC、39;黒色腫、39;SCCHN、40;尿路上皮、37)の中程度の相関が観察された(図26A～D、r=0.49～0.65);LAG-3とPD-L1およびMHC II腫瘍発現の相関は観察されなかった(図26Eおよび26F、r=0.28～0.30)。腫瘍細胞におけるMHC II発現(1%)はしばしば観察され、低い55%(黒色腫)から、高い82%(胃癌)の範囲であった。

40

【0405】

1%腫瘍細胞におけるMHC II発現を有した腫瘍は、LAG-3+TILの頻度の有意な増加を示した(図27、n=241:RCC、43;胃、40;NSCLC、40;黒色腫、38;SCCHN、40;尿路上皮、40)。

【0406】

腫瘍タイプによるサンプルの教師なしクラスタリングは、分析した6腫瘍タイプで低～高の範囲の炎症を有する腫瘍のクラスターを明らかにした(図28Aにおける例、尿路上皮癌、n=37;および28B、胃癌、n=39)。

【0407】

50

MHC II腫瘍発現増加が、しばしば炎症高腫瘍で観察されたが、低レベルの炎症の腫瘍でも観察された(図28Aにおける例、尿路上皮癌)。腫瘍細胞MHC II発現で染色が陽性であったこれらの検体のうち、MHC II発現レベルは、一部腫瘍タイプでLAG-3+TILレベルと相関した(図28Aおよび298における例、尿路上皮および胃癌)。高MHC II発現を有する腫瘍の大部分は、PD-L1発現が低かった(図28C、n=229: RCC、43; 胃、39; NSCLC、38; 黒色腫、33; SCSHN、39; 尿路上皮、37)。

【0408】

異種性MHC II腫瘍細胞発現およびLAG-3+TIL。試験した腫瘍検体のサブセットで(n=6)、低(<10%)~高(>70%)の範囲の、異種性MHC II腫瘍細胞発現が観察された(図29A、尿路上皮癌、n=4; 胃癌、n=2)。このサブセットで、高MHC II発現の腫瘍領域で、低MHC II発現に対してLAG-3+TIL数の有意な増加が観察された(図29A~C)。

【0409】

抗PD-1単剤療法中のLAG-3 mRNAレベル変化。転移黒色腫(NCT01621490/CheckMate 038)または転移RCC(NCT01358721/CheckMate 009)を有する患者からの組織サンプルの分析において、スクリーニングとニボルマブ処置2~4週目で、LAG-3 mRNAレベルの有意な増加が観察された(図30)。

【0410】

IHCにより示されるとおり、LAG-3発現は腫瘍微小環境の細胞性炎症と相関した。MHC II腫瘍細胞発現は、しばしば分析した6腫瘍タイプにわたり観察された; 免疫細胞におけるLAG-3発現は、腫瘍細胞におけるMHC IIの発現を有する腫瘍で富化された。個々の腫瘍検体内のMHC II低/陰性腫瘍領域に対して、MHC II高/陽性腫瘍領域で高頻度のLAG-3+TILが観察され、腫瘍細胞におけるLAG-3およびMHC II発現の共局在化がある種の腫瘍におけるLAG-3チェックポイント活性化の機構である可能性を高めた。ニボルマブがLAG-3発現を誘発し得るとのこれらの知見および観察は、抗PD-1治療での処置後に疾患が進行する患者のBMS-986016治療についての予測的バイオマーカーとしてのLAG-3の使用を支持する。

【0411】

配列

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

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSDYYWNWIRQPPGKGLEWIGEINHRGSTNSNP SLKSRVTLSLDTSKNQFSL
KLRSVTAADTAVYYCAFGYSDYEYNWFDWPWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPPCAPEFLGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD S
DGSFFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLGLGK

【0412】

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

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSISSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEP
EDFAVYYCQQRSNWPLTFGQGTNLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【0413】

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

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSDYYWNWIRQPPGKGLEWIGEINHRGSTNSNP SLKSRVTLSLDTSKNQFSL
KLRSVTAADTAVYYCAFGYSDYEYNWFDWPWGQGT LVTVSS

【0414】

配列番号4 重鎖可変領域(VH)ヌクレオチド配列; 抗LAG-3 mAb(BMS-986016)

10

20

30

40

50

cagg tgcagctacagcag tggggcgaggactgt tgaagcct tggagacctgt ccttcacctgcgctgt ctatggtgg
gtccttcagtgat tactactggaactggat ccgccagccccagggaaggggc tggagtggat tggggaaatcaatcatc
gtggaagcaccaactccaacctgt ccttcaagagt cgagtcacctat cactagacacgtccaagaaccagttctccttg
aagctgaggtctgtgaccgccgcggacacggctgtgtat tactgtgcgtttggata tagtgactacgagta caactggtt
cgacccctggggccagggaacctgggtaccgtctcctca

【 0 4 1 5 】

配列番号 5 輕鎖可變領域 (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)

E I V L T Q S P A T L S L S P G E R A T L S C R A S Q S I S S Y L A W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y D A S N R A T G I P A R F S G S G S G T D F T L T I S S L E P
E D F A V Y Y C Q Q R S N W P L T F G Q G T N L E I K

10

【 0 4 1 6 】

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)

[illegible]

【 0 4 1 7 】

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

20

【 0 4 1 8 】

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)
E I N H R G S T N S N P S L K S

【 0 4 1 9 】

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 4 2 0 】

配列番号 10 軽鎖 CDR1 アミノ酸配列; 抗LAG-3 mAb (BMS-986016)

30

RASQS | SSYLA

【 0 4 2 1 】

配列番号 11 軽鎖 CDR2 アミノ酸配列; 抗LAG-3 mAb(BMS-986016)

DASNRAT

【 0 4 2 2 】

配列番号 1 2 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 4 2 3 】

40

配列番号 13 ヒト LAG-3 アミノ酸配列

MWEAQFLGLLFLQLPWWAPVKPLQPGAEVPPVWAQEGAPALPCSPITPLQDLSLLRRAGVTWQHQPDSGPPAAAPGHPL
APGPHPAAPSSWGPRPRRYTVLSVGPGLRSGRLPLQPRVQLDERGRQRGDFSLWLRPARRADAGEYRAAVHLRDRALSC
RLRLRLGQASMTASPPGSLRASDWVILNCSFSRPDRPASVHWFRNRGQGRVPVRESPHHHLAESFLFLPQVSPMDSGPWG
CILT YRDGFNVSIMYNLTVLGLEPPTPLTVYAGAGSRVGLPCRLPAGVGTRSF LTAKWTPPGGGPDLLVTGDNGDFTLRL
EDVSAQAAGTYTCHILHQEQLNATVTLAII TVTPKSFGSPGSLGKLLCEVTPVSGQERFVWSSLDTPSQRSFSGPWLEA
QEAQLLSQPWQCQLYQGERLLGAAYVFTELSSPGAQRSGRAPGALPAGHLLLFLTGLVLSLLLLVTGAFGFHLWRRQWRP
RRFSALEQG I HPPQAQSK I EELEQEPEPEPEPEPEPEPEPEPEQL

【 0 4 2 4 】

配列番号 14 LAG-3エピトープ

50

PGHPLAPG

【 0 4 2 5 】

配列番号 1 5 L A G - 3 エピトープ

HPAAPSSW

【 0 4 2 6 】

配列番号 1 6 L A G - 3 エピトープ

PAAPSSWG

【 0 4 2 7 】

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)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGIFTFSNSGMHWRQAPGKGLEWVAVIWDGSKRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLF
 LQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT
 SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKP
 KDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG
 LPSSIIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY
 SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK

10

【 0 4 2 8 】

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)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRTGIPARFSGSGSGTDFTLTISILEP
 EDFAVYYCQQSSNWPRFTGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
 ESVTEQDSKDSTYSLSSTLLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

20

【 0 4 2 9 】

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)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGIFTFSNSGMHWRQAPGKGLEWVAVIWDGSKRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLF
 LQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGTLLVTVSS

【 0 4 3 0 】

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)

cagggtgcagctgggtggagctctgggggaggcgtgggtccagcctgggaggctccctgagactcgactgtaaagcgtctggaat
 caccttcagtaactctggcatgcactgggtccgccaggctccaggcaaggggctggagtggtggcagttatttggtatg
 atggaagtaaaagatactatgcagactccgtgaagggccgattcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgttt
 ctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtgtattactgtgcgacaaaacgacgactactggggccagggaac
 cctgggtcacgctctcctca

30

【 0 4 3 1 】

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)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRTGIPARFSGSGSGTDFTLTISILEP
 EDFAVYYCQQSSNWPRFTGQGTKVEIK

【 0 4 3 2 】

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)

gaaattgtgttgacacagctctccagccaccctgtctttgtctccaggggaaagagccaccctctcctgcaggggcagtgca
 gagtgtagtagttacttagcctggtagcaaacagaaacctggccaggctccaggctcctcatctatgatgcatccaaca
 gggccactggcatccagccagggtcagtggcagtggtctgggacagacttcactctcaccatcagcagcctagagcct
 gaagattttgcagtttattactgtcagcagagtagcaactggcctcgagcgttcggccaagggaccaaggtggaaatcaa
 a

40

【 0 4 3 3 】

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 4 3 4 】

50

配列番号 24 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 4 3 5 】

配列番号 25 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 4 3 6 】

配列番号 26 軽鎖 C D R 1 アミノ酸配列; 抗 PD - 1 m A b (B M S 9 3 6 5 5 8)
RASQSVSSYLA

【 0 4 3 7 】

配列番号 27 軽鎖 C D R 2 アミノ酸配列; 抗 PD - 1 m A b (B M S 9 3 6 5 5 8)
DASNRAT

【 0 4 3 8 】

配列番号 28 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)
QQSSNWPRT

【 0 4 3 9 】

配列番号 29 完全ホモ・サピエンス P D - 1 配列

[illegible]

【 0 4 4 0 】

配列番号 30 重鎖ヌクレオチド配列；抗LAG-3 mAb(BMS-986016)

cagggtgcagctacagcagtgggggcgaggactgttgaagccttcggagaccctgtccctcacctgcgctgtctatggtgg
gtccttcagtgatctactactggaactggatccgccagcccccaggaaggggctggagtggaattggggaaatcaatcatc
gtggaagcaccaactccaaccgctccctcaagagtcgagtcacccctatcactagacacgtccaagaaccagttctccctg
aagctgaggctctgtgaccgcgcggacacggctgtgtattactgtgcgtttggatatagtgactacgagtaaacctgggtt
cgacccctggggccaggaacccctggtcaccgtctcctcagctagcaccaagggcccatccgtcttccccctggcgccct

10

20

30

40

50

gctccaggagcacctccgagagcacagccgccctgggctgcctgggtcaaggactacttccccgaaccgggtgacgggtgtcg
tggaaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtctcaggactctactccctcagcag
cgtgggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacgaagacctacacctgcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaagg
tggacaagagaggttgagttcaaaatatgggtcccccatgcccaccatgcccagcacctgagttcctggggggaccatcagtc
ttcctgttccccccaaaacccaaggacactctcatgatctcccgaccctgaggtcacgtgcgtgggtgggtggacgtgag
ccaggaagacccccgagggtccagttcaactgggtacgtggatggcgtggagggtgcataatgccaaagacaaagccgcgggagg
agcagttcaacagcacgtaccgtgtgggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgggtgaacggcaaggagtacaag
tgaagggttccaacaaaggcctcccgtcctccatcgagaaaaccttccaagccaaagggcagccccgagagccaca
gggtgtacacctgcccccatcccaggaggagatgaccaagaaccagggtcagcctgacctgcctgggtcaaaggcttctacc
ccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactcc
gacggctccttcttctctacagcaggctaaccgtggacaagagcagggtggcaggaggggaatgtcttctcatgtccgt
gatgcatgaggctctgcacaaccactacacacagaagagccttcccgtgtcttgggtaaatga

10

【 0 4 4 1 】

配列番号 3 1 軽鎖ヌクレオチド配列；抗LAG-3 mAb(BMS-986016)

gaaattgtgtgacacagtctccagccaccctgtctttgtctccaggggaaagagccaccctctcctgcagggccagtca
gagtattagcagctacttagcctgggtaccaacagaaacctggccaggctcccaggctcctcatctatgatgcatccaaca
gggccactggcatcccagccagggttcagtggcagtggtctgggacagacttactctcaccatcagcagccttagagcct
gaagattttgcagtttattactgtcagcagcgtagcaactggcctctcacttttggccagggggaccaacctggagatcaa
acgtacggtggtgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgt
gcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaagggtggataacgccctccaatcgggtaactcccag
gagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcacctgacgctgagcaaagcagactacga
gaaacacaaagtctacgcctgcgaagtacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacagggggagagt
gttag

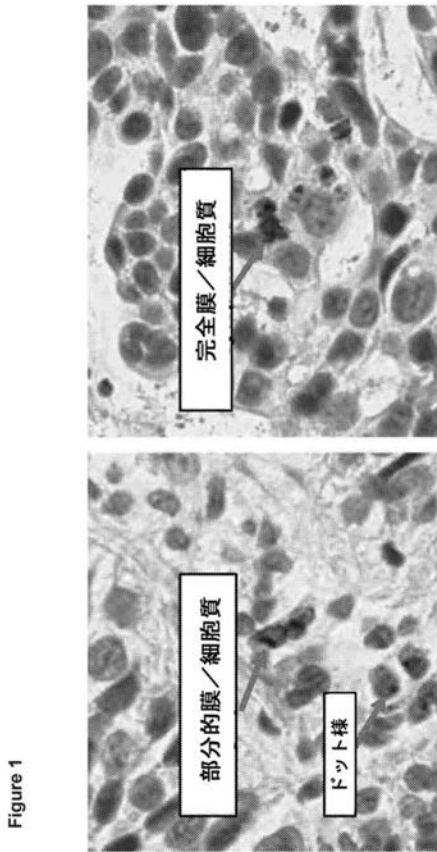
20

【 0 4 4 2 】

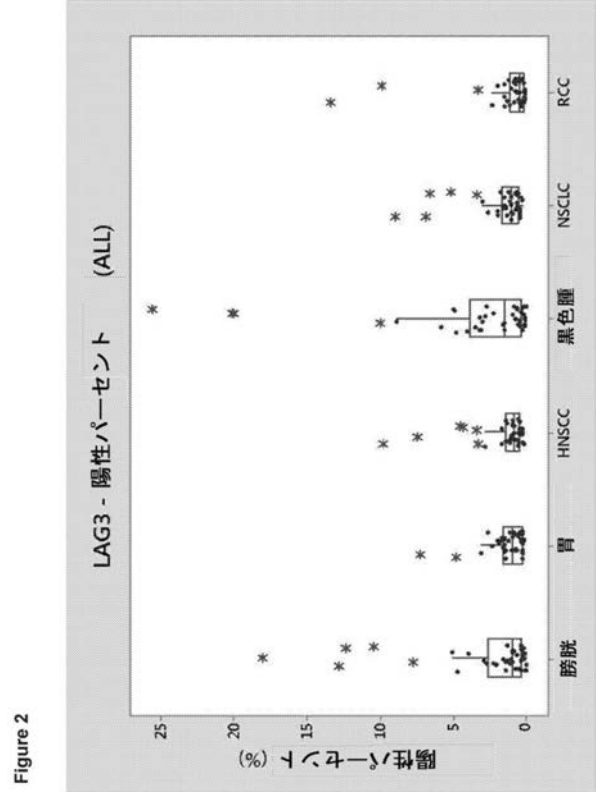
配列番号 3 2 モチーフ

MYPPPY

【 図 1 】



【 図 2 】



【 図 3 】



【 図 4 】

		Med. Prior 12 (n = 55)
中央年齢 (範囲) 年		59 (25-80)
<65歳, n (%)		38 (65)
男性, n (%)		39 (71)
民族, n (%)		
白人		52 (95)
黒人		1 (1.8)
アジア系		1 (1.8)
その他		1 (1.8)
ECOG PS, n (%)		
0		38 (69)
1		17 (31)
治療開始時の状態, n (%)		
M0		7 (13)
M1a		6 (11)
M1b		4 (7.3)
M1cで脳転移有		1 (1.8)
M1cで脳転移無		37 (67)
LDH, n (%)		
正常		25 (45)
正常 ~ <2 × ULN		13 (24)
≥ 2 × ULN		8 (15)
未知		9 (16)
肝転移, n (%)		
Yes		11 (20)
No		44 (80)
BRM状態, n (%)		
変異		21 (38)
変異無		31 (56)
未知		2 (3.5)

M, 変異

Figure 7

表3. 抗腫瘍活性の予備的証拠

患者, n (%)	Met Prior ID (n = 48)*
BOR	
CR	0
PR	6 (13)
SD	20 (42)
PD	16 (33)
臨床的進行†	6 (13)
ORR 95% CI‡	6 (13), 4.7-25
LAG-3 ≥ 1% (n = 25)	5 (20), 6.8-41
LAG-3 < 1% (n = 14)	1 (7.1), 0.2-34
DCR (CR + PR + SD)‡	26 (54)
LAG-3 ≥ 1% (n = 25)	16 (64)
LAG-3 < 1% (n = 14)	5 (36)

CR, 完全寛解; BOR, 最良効果; ORR, 客観的効果率; DCR, 臨床的効果率; *全患者が評価可能患者; †全患者が評価可能患者; ‡全患者が評価可能患者; †全患者が評価可能患者; ‡全患者が評価可能患者

【図 7】

Figure 5

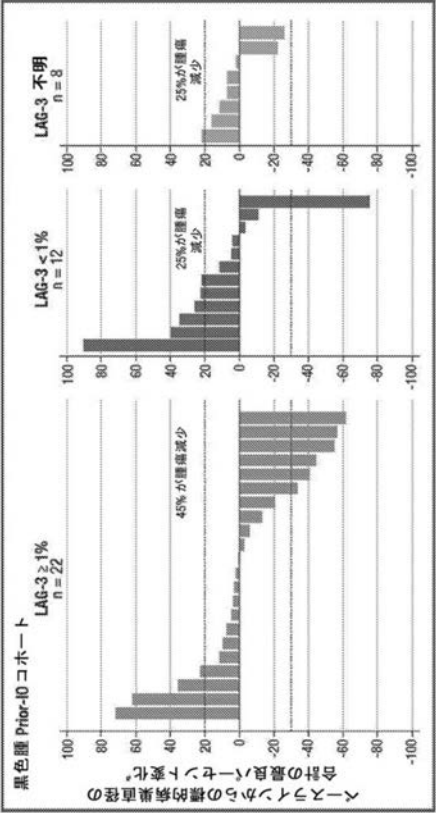
表 2. 先の治療

患者, n (%)	Met Prior ID (n = 45)
先の放射線療法	16 (36)
先の全身療法	54 (80)
免疫療法	54 (80)
抗CD4-7	52 (80)
抗PD-1/PD-L1	52 (80)
抗PD-1/PD-L1 への最良応答*	
CR	1 (2.2)
PR	12 (27)
SD	18 (40)
PD	22 (49)
BOR 阻害剤	16 (36)
MEK 阻害剤	11 (24)
全身レジメンの数	
1	19 (42)
2	17 (38)
≥ 3	25 (56)
平均 (範囲)	2 (1-9)

CR, 完全寛解; BOR, 最良効果; PR, 部分寛解; SD, 安定病変; PD, 進行性病変; *全患者が評価可能患者; †全患者が評価可能患者; ‡全患者が評価可能患者; †全患者が評価可能患者; ‡全患者が評価可能患者

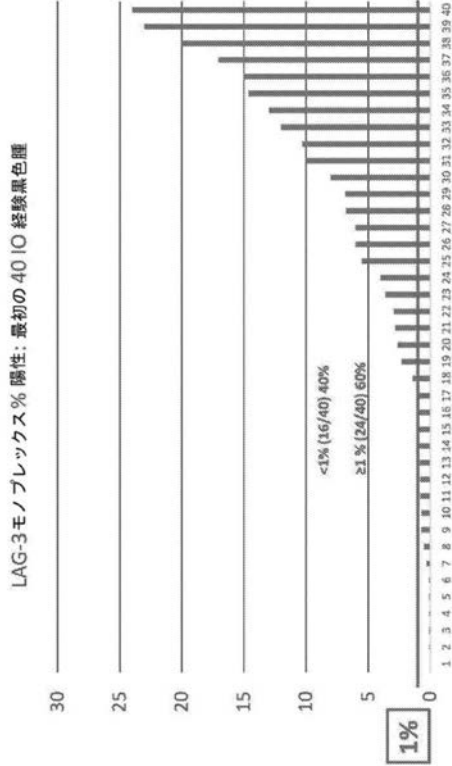
【図 5】

Figure 8



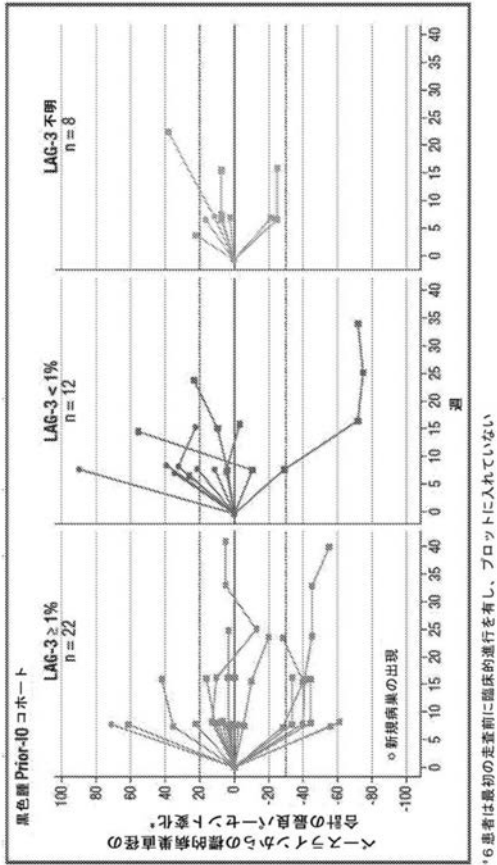
*6患者は最初の血液検査に臨床的進行を有し、プロットに入れなかった。1患者はベースラインから>30%の最良の変化を示し、SDの最良証拠であった。

Figure 6



【 図 9 】

Figure 9



【 図 1 1 】

Figure 11

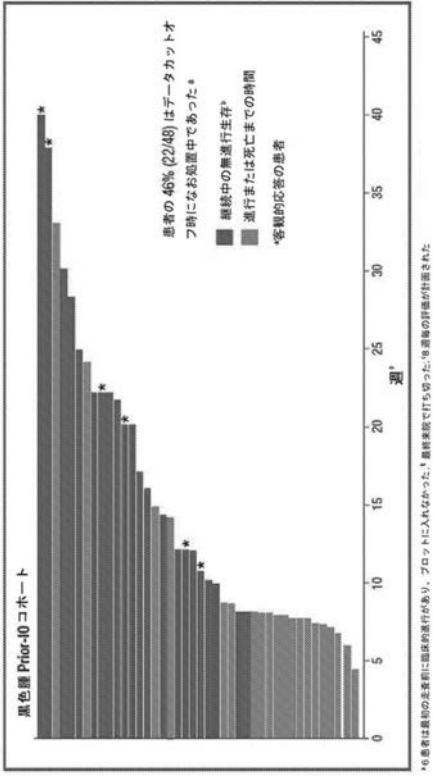
表 4. ベースライン特徴づけによる応答 (治療評価)

	Met Prior (n = 48)		
	n	n (%)	ORR, 95% CI
LAG-3 表現 ≥ 1% < 1%	25 14	5 (20) 1 (1.7)	6.8, 4.1 0.2, 3.4
PD-L1 表現 ≥ 1% < 1%	16 18	2 (13) 4 (21)	1.5, 38 6.1, 46
抗 PD-1/PD-L1 のみでの IOR に基づく応答	1	0	-
CR	12	2 (17)	-
PR	14	1 (7.1)	-
SD	27	3 (11)	2.4, 29
CR + PR + SD	20	2 (10)	1.2, 32
PD			
治療エンタリー時のメスステージ	8	1 (17)	0.4, 8.4
M1A	3	0	0.71
M1B	1	0	0.97, 5
MIC で臨床評価	32	4 (13)	3.5, 29
MIC で臨床評価			
肝転移	11	1 (9.1)	0.2, 4.1
Yes	37	5 (14)	4.5, 29
No			
BRRAF 状態	19	0	0.18
変異	28	6 (21)	8.3, 41
変異			

* 全応答評価可能患者；全て後の抗 PD-1 治療で進行

【 図 1 0 】

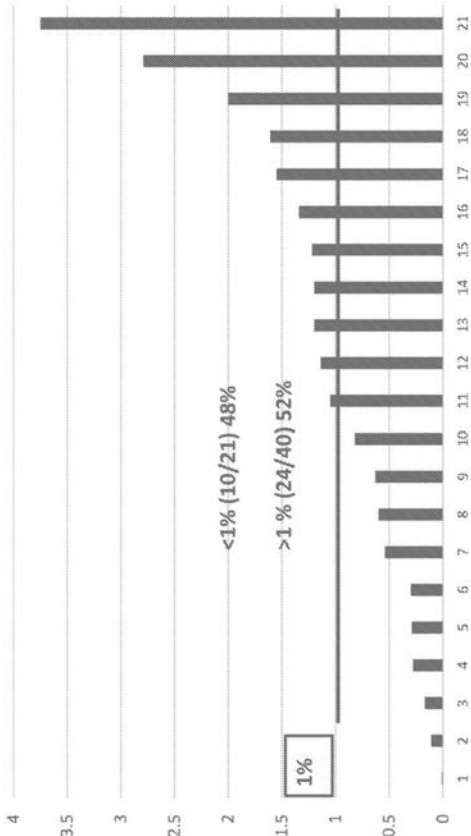
Figure 10



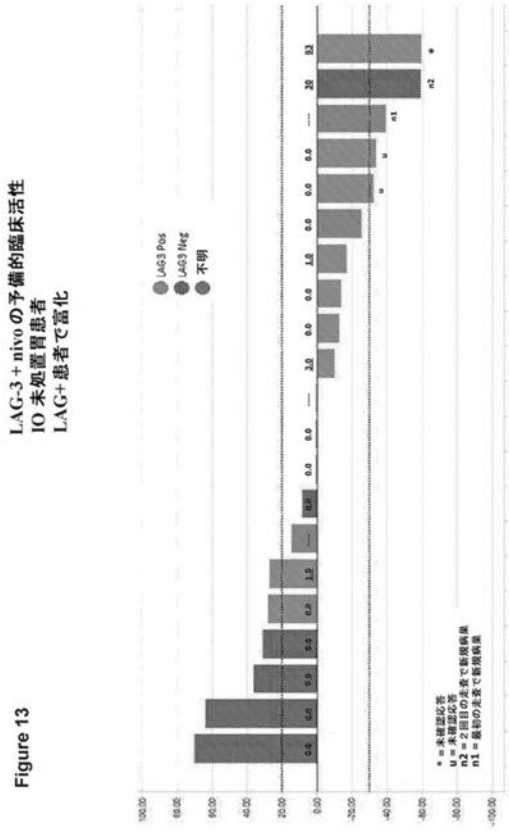
【 図 1 2 】

Figure 12

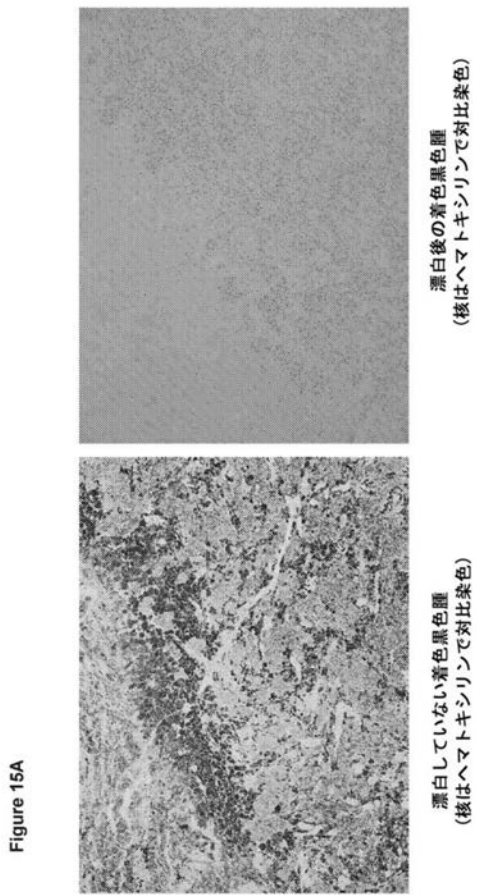
胃 LAG3 染色した最初の 21 対象



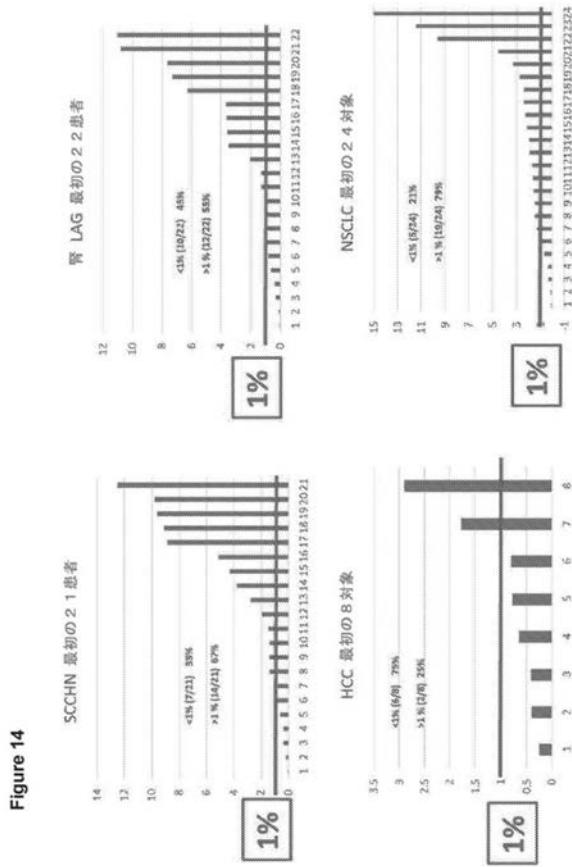
【 図 1 3 】



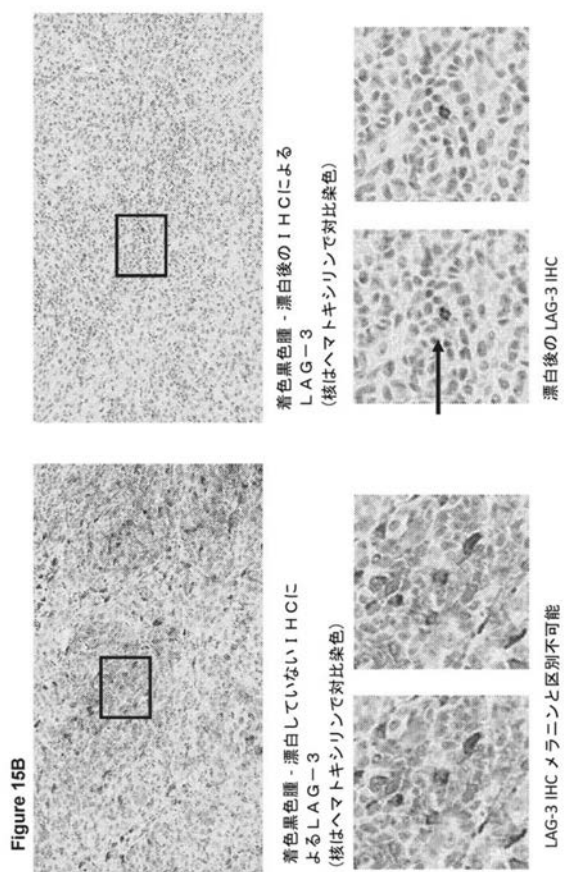
【 図 1 5 A 】



【 図 1 4 】

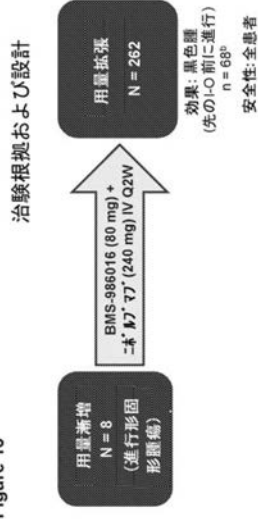


【 図 1 5 B 】



【図 16】

Figure 16



^b 61患者は応答評価可能であった

【図 18】

Figure 18

先の治療		Mel Prior PD-(L)1 n = 63
先の放射線療法, n (%)		19 (28)
先の全身療法, n (%)		68 (100)
免疫療法		68 (100)
抗CTLA-4 ^a		35 (57)
抗PD-1/PD-L1 ^b		68 (100)
先の抗PD-1/PD-L1での最良応答 ^c		
CR		1 (1.5)
PR		12 (18)
SD		20 (29)
PD		31 (46)
BRAF阻害剤		19 (28)
MEK阻害剤		13 (19)
全身療法レジメン数		
1		16 (24)
2		21 (31)
≥ 3		31 (46)
中央 (範囲)		2 (1-6)

CR, 完全応答; CTLA-4, 細胞毒性Tリンパ球抗原-4;

PD, 疾患進行; PR, 部分応答; SD, 疾患安定

^a4患者は抗PD-1/PD-L1 + 抗CTLA-4を受け、8患者は抗PD-1/PD-L1後に抗CTLA-4を受け、そして

33患者は抗PD-1/PD-L1前に抗CTLA-4を受けた; 先の抗CTLA-4治療は2患者で報告されなかった

^b 33患者はニボルマブを受け、33患者は「アブリキ」を受け、2患者は他の治療を受けた

^c 1患者の応答は適応不可と報告された

【図 17】

Figure 17

ベースライン人口動態および疾患特徴

	Mel Prior PD-(L)1 n = 68	Mel Prior PD-(L)1 n = 68
中央年齢 (範囲), 年	60 (25-81)	
< 65歳, n (%)	44 (65)	
男性, n (%)	46 (68)	
民族, n (%)		
白人	65 (96)	
その他	3 (4.4)	
ECOG PS, n (%)		
0	44 (65)	
1	24 (35)	
治療開始時の臓器, n (%)		
M0	6 (8.8)	
M1A	7 (10)	
M1B	8 (12)	
M1C 脳転移有	1 (1.5)	
M1C 脳転移無	46 (68)	
LDH, n (%)		
正常	35 (51)	
正常 ~ < 2 × ULN	15 (22)	
≥ 2 × ULN	9 (13)	
不明	9 (13)	
肝転移, n (%)		
No	51 (75)	
Yes	17 (25)	
BRAF 状態, n (%)		
変異無	43 (63)	
変異	23 (34)	
不明	2 (2.9)	

ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group 活動指数; LDH, 乳酸デヒドロゲナーゼ; M, 転移;
Mel Prior PD-(L)1, 先の抗PD-1/PD-L1治療で進行した黒色腫患者; ULN, 正常の上限

【図 19】

Figure 19

BMS-986016 + ニボルマブの抗腫瘍活性

	Mel Prior PD-(L)1 ^a	
	All n = 61	LAG-3 ≥ 1% ^b n = 33
ORR, ^c n (%)	7 (11.5) ^d 4.7, 22	6 (18) ^d 7, 36
BOR, ^c n (%)		
CR	1 (1.6)	1 (3.0)
PR	6 (9.8) ^d	5 (15) ^d
SD	23 (38)	15 (45)
PD	25 (41)	8 (24)
臨床的進行 ^e	6 (9.8)	4 (12)
DCR (CR + PR + SD), ^c n (%)	30 (49)	21 (64)
95% CI	36, 62	45, 80

BOR, 最良総合効果

^a応答評価可能患者、全て先の抗PD-1/PD-L1治療中に進行; 抗体クローン17B4を用いる腫瘍切片でIHCにより評価した

免疫細胞 LAG-3 発現 (免疫境界、腫瘍および間質内の陽性細胞パーセンテージ)

^bResponse Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1による腫瘍応答評価; ^d1応答は未確認であった

^e最初の放射線走査前に生じた

【図 20】

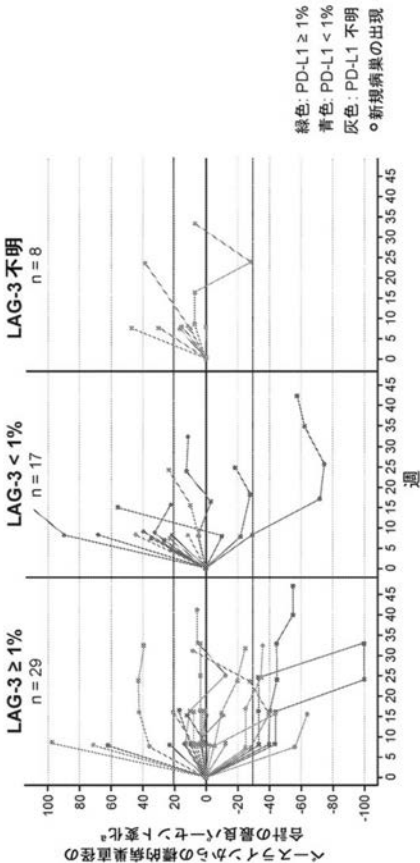
Figure 20 ベースライン特徴および LAG-3 発現による応答

	MeI Prior PD-L1 ^a			
	LAG-3 発現 (n = 53)			
	LAG-3 ≥ 1%	LAG-3 < 1%	N	ORR, n (%)
PD-L1 発現 ^b (N = 44)	≥ 1%	1 (6.3)	4	0
	< 1%	3 (27)	13	1 (7.7)
BRAF 状態 (N = 52)	変異無	5 (24)	11	1 (9.1)
	変異	1 (9.1)	9	0
先の抗CTLA-4 (N = 53)	No	1 (8.3)	7	1 (14)
	Yes	5 (24)	13	0

^a応答評価可能患者: 全患者は先の抗PD-1/抗PD-L1治療で進行。bDako PD-L1 IHC 28-8キットでの腫瘍切片IHCにより評価したPD-L1発現(細胞境界、腫瘍および間質内の陽性細胞パーセント)

【図 22】

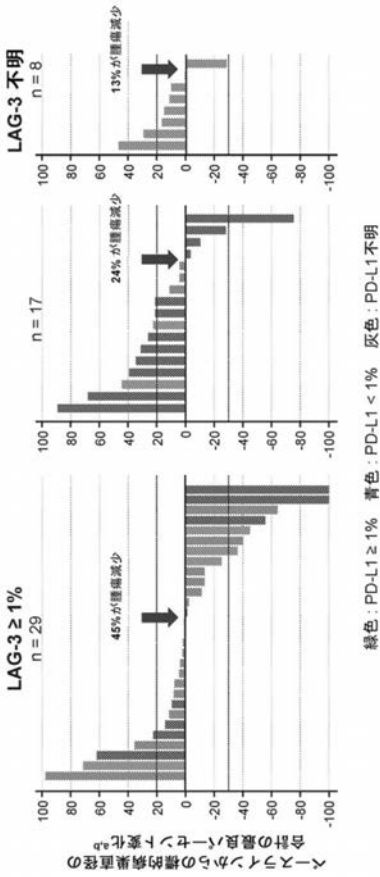
Figure 22 PD-L1および LAG-3発現による応答の深さおよび期間



^a最初の走査前に臨床的進行があった患者および完全走査を得る前の造影された新規症候性転移によりPDの1患者は入れなかった。

【図 21】

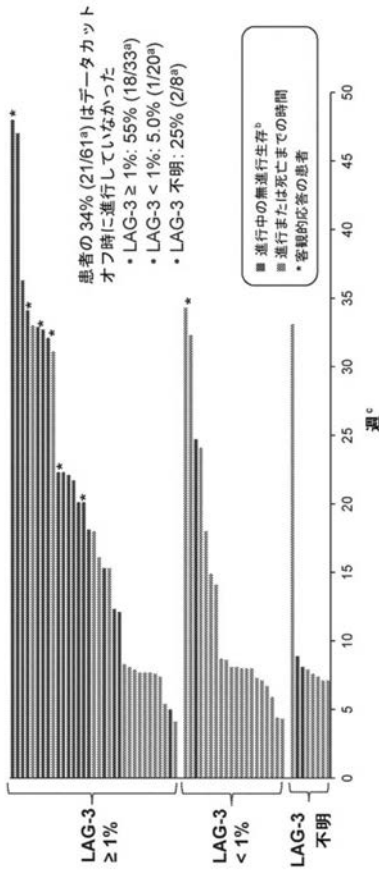
Figure 21 LAG-3 および PD-L1 発現による病巣サイズの最良変化



^a最初の走査前に臨床的進行があった6患者および完全走査を得る前の造影された新規症候性転移によりPDの1患者は入れなかった。
^bベースラインから>30%の最良変化の1患者はSDの最良応答であった。

【図 23】

Figure 23 進行中の臨床フォローアップ



^a応答評価可能患者: 全て先の抗PD-1/抗PD-L1治療で進行。b最後の来院で検閲。
^c8週毎に評価が計画。

【 図 3 0 B 】

Figures 30B.
スクリーニング時およびニボルマブ単剤療法2～4週の
LAG-3 mRNA レベル

LAG-3 mRNA レベルの変化		RCC	黒色腫
n: 処置前, 処置後		59, 55	61, 62
P値		0.0479	0.00002
処置前ベースラインからの平均増加倍率		1.2	3.1

点線は同じ患者からのサンプルを表す. CPM = 1 0 0 万あたりの数; LAG-3 = リンパ球活性化遺伝子 3;
RCC = 腎細胞癌

【 配 列 表 】

2020522691000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2018/035134

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. G01N33/574 A61K39/395
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
G01N A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, FSTA, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>N. J. LLOSA ET AL: "The Vigorous Immune Microenvironment of Microsatellite Instable Colon Cancer Is Balanced by Multiple Counter-Inhibitory Checkpoints", CANCER DISCOVERY, vol. 5, no. 1, 30 October 2014 (2014-10-30), pages 43-51, XP055390935, US ISSN: 2159-8274, DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-0863 abstract</p> <p style="text-align: center;">----- -/--</p>	1-28, 142-237

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 August 2018

Date of mailing of the international search report

18/10/2018

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lunter, Pim

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2018/035134

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Y. XIAO ET AL: "The Microsatellite Instable Subset of Colorectal Cancer Is a Particularly Good Candidate for Checkpoint Blockade Immunotherapy", CANCER DISCOVERY, vol. 5, no. 1, 12 January 2015 (2015-01-12), pages 16-18, XP055271983, US ISSN: 2159-8274, DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-1397 abstract -----	1-28, 142-237
X	R. F. SWEIS ET AL: "Molecular Drivers of the Non-T-cell-Inflamed Tumor Microenvironment in Urothelial Bladder Cancer", CANCER IMMUNOLOGY RESEARCH, vol. 4, no. 7, 17 May 2016 (2016-05-17), pages 563-568, XP055499277, US ISSN: 2326-6066, DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0274 abstract -----	1-28, 142-237
X,P	WO 2018/071824 A1 (DANA FARBER CANCER INST INC [US]) 19 April 2018 (2018-04-19) pages 8-9; claim 22 -----	1-28, 142-237
X,P	WO 2018/057506 A1 (MEDIMMUNE LLC [US]) 29 March 2018 (2018-03-29) pages 2-3,15 -----	1-28, 142-237
X,P	WO 2017/149143 A1 (AGENCY SCIENCE TECH & RES [SG]; CLEGG RICHARD IAN [GB]) 8 September 2017 (2017-09-08) page 39 -----	1-28, 142-237

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.
PCT/US2018/035134

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

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

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

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

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

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

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

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-28(completely); 142-237(partially)

Remark on Protest

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

International Application No. PCT/ US2018/ 035134

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1-28(completely); 142-237(partially)

Method of selecting a malignant tumor for immunotherapy, method of identifying a malignant tumor as eligible for immunotherapy, method of identifying a malignant tumor that is likely to respond, method of classifying a malignant tumor as likely to be responsive to immunotherapy.

2. claims: 29, 35, 41, 48, 55, 64, 75, 80, 93(completely); 34, 40, 46, 47, 53, 54, 60-63, 69-74, 85-92, 98-123, 142-237(partially)

Methods of treating a malignant tumor using a LAG-3 inhibitor and a PD-1 pathway inhibitor; method for extending a progression-free survival period; method for reducing tumor size; method for increasing an objective response rate; method for increasing a disease control rate; method for selecting a patient suitable for therapy.

3. claims: 30, 36, 42, 49, 56, 65, 76, 81, 94, 240(completely); 34, 40, 46, 47, 53, 54, 60-63, 69-74, 85-92, 98-123, 142-237(partially)

Methods of treating a malignant tumor using a LAG-3 inhibitor; method for extending a progression-free survival period; method for reducing tumor size; method for increasing an objective response rate; method for increasing a disease control rate; method for selecting a patient suitable for therapy; kit comprising an anti-LAG3 antibody.

4. claims: 31, 37, 43, 50, 57, 66, 77, 82, 95(completely); 34, 40, 46, 47, 53, 54, 60-63, 69-74, 85-92, 98-123, 142-237(partially)

Methods of treating a malignant tumor using a PD-1 pathway inhibitor; method for extending a progression-free survival period; method for reducing tumor size; method for increasing an objective response rate; method for increasing a disease control rate; method for selecting a patient suitable for therapy.

5. claims: 32, 38, 44, 51, 58, 67, 78, 83, 96(completely); 34, 40, 46, 47, 53, 54, 60-63, 69-74, 85-92, 98-123, 142-237(partially)

Methods of treating a malignant tumor using an anti-CTLA-4 antibody; method for extending a progression-free survival period; method for reducing tumor size; method for

International Application No. PCT/ US2018/ 035134

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

increasing an objective response rate; method for increasing a disease control rate; method for selecting a patient suitable for therapy.

6. claims: 33, 39, 45, 52, 59, 68, 79, 84, 97(completely); 34, 40, 46, 47, 53, 54, 60-63, 69-74, 85-92, 98-123, 142-237(partially)

Methods of treating a malignant tumor using a PD-1 pathway inhibitor and an immune checkpoint inhibitor; method for extending a progression-free survival period; method for reducing tumor size; method for increasing an objective response rate; method for increasing a disease control rate; method for selecting a patient suitable for therapy.

7. claims: 124-141(completely); 142-237(partially)

Methods for treating melanoma comprising administering LAG-3 inhibitor and a PD-1 pathway inhibitor wherein the patient is identified as having a LAG-3 positive melanoma; method for extending a progression-free survival period; method for increasing an objective response rate; method for increasing a disease control rate; method for selecting a patient suitable for therapy.

8. claim: 238

Kit comprising an anti-LAG3 antibody and an anti-PD-1 antibody.

9. claim: 239

Kit comprising an anti-PD-1 antibody and an immune checkpoint inhibitor.

10. claim: 241

Kit comprising an anti-PD-1 antibody.

11. claims: 242-251

Method for identifying a patient that is refractory or at risk of becoming refractory to treatment with a PD-1 antagonist; methods for identifying a patient that likely to respond to LAG-3 therapy, wherein an increased level of LAG-3 expression following treatment with a PD-1 antagonist indicates that the patient is likely to respond to LAG-3 therapy.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2018/035134

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018071824 A1	19-04-2018	NONE	
WO 2018057506 A1	29-03-2018	NONE	
WO 2017149143 A1	08-09-2017	AU 2017226965 A1 CA 3015938 A1 SG 10201601719R A SG 11201807252Q A TW 201734042 A WO 2017149143 A1	11-10-2018 08-09-2017 30-10-2017 27-09-2018 01-10-2017 08-09-2017

フロントページの続き

(51) Int.Cl.			F I		テーマコード (参考)	
C 1 2 Q	1/06	(2006.01)	C 1 2 Q	1/06	Z N A	
C 0 7 K	14/705	(2006.01)	C 0 7 K	14/705		
C 1 2 N	15/12	(2006.01)	C 1 2 N	15/12		
C 0 7 K	16/28	(2006.01)	C 0 7 K	16/28		

(31)優先権主張番号 62/555,176

(32)優先日 平成29年9月7日(2017.9.7)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/582,178

(32)優先日 平成29年11月6日(2017.11.6)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, 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 ジェイムズ・ノボトニー・ジュニア

アメリカ合衆国 0 8 8 4 8 ニュージャージー州ミルフォード、ヘミングウェイ・ドライブ 2 番

(72)発明者 ニルス・ロンバーク

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 サイラス・ヘッドバッド

アメリカ合衆国 1 0 0 7 5 ニューヨーク州ニューヨーク、イースト・セブンティナインス・ストリート 5 0 1 番、アパートメント 1 2 ビー

(72)発明者 ラファエル・クラインズ

アメリカ合衆国 1 0 9 9 4 ニューヨーク州ウエスト・ニャック、バン・ハウテン・フィールズ 2 3 1 番

(72)発明者 ダレン・ロック

アメリカ合衆国 0 8 5 0 5 - 1 7 1 4 ニュージャージー州ボーデンタウン、オリバー・ストリート 4 0 3 番

(72)発明者 ジョン・ピー・コグスウェル

アメリカ合衆国 1 9 0 6 7 ペンシルベニア州ヤードリー、エバークグリーン・ロード 1 2 0 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

(72)発明者 クリストファー・ハービソン

アメリカ合衆国 0 8 6 1 9 ニュージャージー州ハミルトン、タイガーズ・コート 1 2 番

(72)発明者 ロビン・エドワーズ

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) 4B063 QA01 QA18 QA19 QQ02 QQ03 QQ08 QQ79 QR48 QS32 QS33
QX01
4C084 AA20 NA05 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZC021 ZC022
4C085 AA14 BB11
4H045 AA10 AA11 AA30 BA10 CA40 DA50 DA75 EA20 EA50 FA10
FA74