

(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2016-531907

(P2016-531907A)

(43) 公表日 平成28年10月13日 (2016. 10. 13)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 K 16/28 (2006.01)	C 0 7 K 16/28	4 C 0 8 5
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	D 4 H 0 4 5
A 6 1 K 39/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N
A 6 1 P 31/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/00	Z
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 45 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-531574 (P2016-531574)	(71) 出願人	512333423
(86) (22) 出願日	平成26年8月2日 (2014. 8. 2)		アダデュロ・バイオテック・ホールディング
(85) 翻訳文提出日	平成28年2月26日 (2016. 2. 26)		ス・ヨーロッパ・ベスローテン・フエンノ
(86) 国際出願番号	PCT/NL2014/050543		ートシャップ
(87) 国際公開番号	W02015/016718		ADURO BIOTECH HOLDI
(87) 国際公開日	平成27年2月5日 (2015. 2. 5)		NGS, EUROPE B. V.
(31) 優先権主張番号	2011262		オランダ、エン・エル-5349 アー・
(32) 優先日	平成25年8月2日 (2013. 8. 2)		ペー オス、クロステルストラート、9
(33) 優先権主張国	オランダ (NL)		、エル・イクス・1101
(31) 優先権主張番号	2012361	(74) 代理人	110001195
(32) 優先日	平成26年3月4日 (2014. 3. 4)		特許業務法人深見特許事務所
(33) 優先権主張国	オランダ (NL)	(72) 発明者	ファン・エーネンナム、ハンス
			オランダ、エン・エル-6524 カー・
			ゼット ネイメーヘン、バンドゥーンスト
			ラート、12
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 免疫刺激のためのCD27アゴニストと免疫チェックポイント阻害との組み合わせ

(57) 【要約】

本発明は、免疫応答の刺激、特に、抗原特異的Tリンパ球の刺激によって回復する症状の処置に関する。本発明に係るそのような症状の処置は、抗ヒトCD27アゴニスト抗体といくつかの免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせによってもたらされる。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

免疫応答の刺激、特に、抗原特異的 T リンパ球の刺激によって回復する症状の処置において使用するための、抗ヒト CD 27 アゴニスト抗体、例えば、h CD 27 . 1 5 もしくは 1 F 5 またはその抗体アナログであって、前記処置では、いくつかの免疫チェックポイントタンパク質阻害剤が投与される、抗ヒト CD 27 アゴニスト抗体またはその抗体アナログ。

【請求項 2】

免疫チェックポイントタンパク質阻害剤が、CTLA - 4、PD 1、PD - L 1、PD - L 2、LAG - 3、BTLA、B7H3、B7H4、TIM3 または KIR の阻害剤から選択される、請求項 1 に記載の抗ヒト CD 27 アゴニスト抗体。

10

【請求項 3】

免疫刺激、特に、抗原特異的 T リンパ球の刺激によって回復する症状が、感染症、例えば、細菌感染症、真菌感染症、ウイルス感染症および寄生生物感染症、病原体、例えば、細菌、真菌、ウイルスまたは寄生生物から選択される病原体に対する免疫化、あるいはトキシンまたは良性腫瘍上もしくは癌などの悪性腫瘍上に発現される抗原を含む自己抗原に対するワクチン接種、あるいは癌などの無制御の細胞増殖に関連する症状から選択される、請求項 1 または 2 に記載の抗ヒト CD 27 アゴニスト抗体。

【請求項 4】

処置がワクチン接種であり、ワクチンが該処置において投与される、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の抗ヒト CD 27 アゴニスト抗体。

20

【請求項 5】

免疫応答の刺激、特に、抗原特異的 T リンパ球 (l y p h o c y t e s) の刺激によって回復する症状の処置において使用するための免疫チェックポイント阻害剤であって、前記処置において、抗ヒト CD 27 アゴニスト抗体、例えば、h CD 27 . 1 5 もしくは 1 F 5 またはその抗体アナログが投与される、免疫チェックポイント阻害剤。

【請求項 6】

免疫チェックポイント阻害剤が、CTLA - 4、PD 1、PD - L 1、PD - L 2、LAG - 3、BTLA、B7H3、B7H4、TIM3 または KIR の阻害剤から選択される、請求項 5 に記載の免疫チェックポイント阻害剤。

30

【請求項 7】

免疫刺激によって回復する症状が、感染症、例えば、細菌感染症、真菌感染症、ウイルス感染症および寄生生物感染症、病原体、例えば、細菌、真菌、ウイルスもしくは寄生生物から選択される病原体に対する免疫化、あるいはトキシンまたは良性腫瘍もしくは悪性腫瘍、例えば、癌において発現される抗原を含む自己抗原に対するワクチン接種、あるいは無制御の細胞増殖に関連する症状、例えば、癌から選択される、請求項 5 または 6 に記載の免疫チェックポイント阻害剤。

【請求項 8】

処置がワクチン接種であり、ワクチンが該処置において投与される、請求項 5 ~ 7 のいずれかに記載の免疫チェックポイント阻害剤。

40

【請求項 9】

免疫応答の刺激、特に、抗原特異的 T リンパ球の刺激によって回復する症状の処置において使用するための、抗ヒト CD 27 アゴニスト抗体、例えば、h CD 27 . 1 5 もしくは 1 F 5 またはその抗体アナログといくつかの免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせ。

【請求項 10】

免疫チェックポイント阻害剤が、CTLA - 4、PD 1、PD - L 1、PD - L 2、LAG - 3、BTLA、B7H3、B7H4、TIM3 または KIR の阻害剤から選択される、請求項 9 に記載の組み合わせ。

【請求項 11】

50

免疫刺激によって回復する症状が、感染症、例えば、細菌感染症、真菌感染症、ウイルス感染症および寄生生物感染症、病原体、例えば、細菌、真菌、ウイルスまたは寄生生物から選択される病原体に対する免疫化、あるいはトキシンまたは良性腫瘍上もしくは癌などの悪性腫瘍上に発現される抗原を含む自己抗原に対するワクチン接種、あるいは癌などの無制御の細胞増殖に関連する症状から選択される、請求項 9 または 10 に記載の組み合わせ。

【請求項 12】

処置がワクチン接種であり、ワクチンが該処置において投与される、請求項 9 ~ 11 のいずれかに記載の組み合わせ。

【請求項 13】

免疫応答の刺激によって回復する症状を処置する方法であって、それを必要とする被験体に、治療有効量の抗ヒト CD 27 アゴニスト抗体およびさらに免疫チェックポイントタンパク質阻害剤を投与する工程を含む、方法。

【請求項 14】

前記抗ヒト CD 27 アゴニスト抗体が、配列番号 1、2、3、4、5、6 の CDR アミノ酸配列またはパリアント配列を含む抗ヒト CD 27 アゴニスト抗体；抗体 hCD 27 . 15 のヒト化アナログ；hCD 27 . 15 と同じエピトープに結合する抗体 hCD 27 . 15 のアナログ；抗体 1F5；架橋を必要としない抗ヒト CD 27 アゴニスト抗体からなる群より選択される、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

前記さらなる免疫チェックポイント阻害剤タンパク質が、CTLA-4 抗体、抗 PD 1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、抗LAG-3 抗体、抗BTLA 抗体、抗B7H3 抗体、抗B7H4 抗体、抗TIM3 抗体および抗KIR 抗体からなる群より選択される、請求項 13 または 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記さらなる免疫チェックポイント阻害剤タンパク質が、抗 PD 1 抗体である、請求項 13 ~ 15 のいずれかに記載の方法。

【請求項 17】

前記抗 PD-1 抗体が、ペンブロリズマブである、請求項 13 ~ 16 のいずれかに記載の方法。

【請求項 18】

前記抗 PD-1 抗体が、ニボルマブである、請求項 13 ~ 17 のいずれかに記載の方法。

【請求項 19】

前記さらなる免疫チェックポイント阻害剤タンパク質が、抗LAG3 抗体である、請求項 13 ~ 18 のいずれかに記載の方法。

【請求項 20】

前記抗LAG3 抗体が、それぞれ配列番号 23 および配列番号 24 の重鎖アミノ酸配列および軽鎖アミノ酸配列を含む、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

処置を必要とする被験体が、癌に罹患している、請求項 13 ~ 20 のいずれかに記載の方法。

【請求項 22】

処置を必要とする被験体が、感染症（例えば、細菌感染症、真菌感染症、ウイルス感染症および寄生生物感染症）に罹患している、請求項 13 ~ 20 のいずれかに記載の方法。

【請求項 23】

抗ヒト CD 27 アゴニスト抗体を含み、さらに免疫チェックポイントタンパク質阻害剤を含む、ワクチン。

【請求項 24】

前記さらなる免疫チェックポイントタンパク質阻害剤が、CTLA-4 抗体、抗 PD 1

10

20

30

40

50

抗体、抗 P D - L 1 抗体、抗 P D - L 2 抗体、抗 L A G - 3 抗体、抗 B T L A 抗体、抗 B 7 H 3 抗体、抗 B 7 H 4 抗体、抗 T I M 3 抗体および抗 K I R 抗体からなる群より選択される、請求項 2 3 に記載のワクチン。

【請求項 2 5】

前記さらなる免疫チェックポイント阻害剤タンパク質が、抗 P D 1 抗体である、請求項 2 3 または 2 4 に記載のワクチン。

【請求項 2 6】

前記抗 P D - 1 抗体が、ペンブロリズマブである、請求項 2 3 ~ 2 5 のいずれかに記載のワクチン。

【請求項 2 7】

前記抗 P D - 1 抗体が、ニボルマブである、請求項 2 3 ~ 2 6 に記載のワクチン。

【請求項 2 8】

前記さらなる免疫チェックポイント阻害剤タンパク質が、抗 L A G 3 抗体である、請求項 2 3 ~ 2 7 のいずれかに記載のワクチン。

【請求項 2 9】

前記抗 L A G 3 抗体が、それぞれ配列番号 2 3 および配列番号 2 4 の重鎖アミノ酸配列および軽鎖アミノ酸配列を含む、請求項 2 3 ~ 2 8 のいずれかに記載のワクチン。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

発明の分野

本発明は、医学的 / 獣医学的診断および医学的 / 獣医学的研究を含むヒトおよび動物の医学の分野に関する。より詳細には、本発明は、免疫応答の刺激、特に、抗原特異的 T リンパ球の刺激によって改善される症状の処置に関する。本発明の様々な態様は、C D 2 7 + 免疫細胞の刺激または 1 つ以上の免疫チェックポイントタンパク質の阻害によって回復すると知られているかまたは回復すると予想される任意の症状の処置に適している。本発明によって適切に処置される症状は、C D 2 7 アゴニストと 1 つ以上の免疫チェックポイント遮断薬との組み合わせを使用することによる免疫刺激によって回復する症状、例えば、感染症および癌である。

【背景技術】

【0 0 0 2】

背景

T N F レセプターファミリーのメンバーである C D 2 7 は、ヒト T 細胞上の膜分子として同定された (v a n L i e r e t a l . , 1 9 8 7 , J I m m u n o l 1 3 9 : 1 5 8 9 - 9 6) 。現在の証拠によると、C D 2 7 は、単一のリガンドである C D 7 0 を有し、また、このリガンドは T N F ファミリーのメンバーである (G o o d w i n e t a l . , 1 9 9 3 , C e l l 7 3 : 4 4 7 - 5 6) 。

【0 0 0 3】

C D 2 7 は、造血細胞、特にリンパ球の系列の細胞、すなわち、T 細胞、B 細胞および N K 細胞によってもっぱら発現される。C D 2 7 は、当初は、T C R 刺激に対する増殖応答を増加させるヒト T 細胞共刺激分子として定義された (v a n L i e r e t a l . , 1 9 8 7 , J I m m u n o l 1 3 9 : 1 5 8 9 - 9 6) 。C D 2 7 のリガンドである C D 7 0 の存在によって、C D 2 7 によって媒介される共刺激のタイミングおよび存続が規定される。

【0 0 0 4】

未熟樹状細胞における C D 7 0 のトランスジェニック発現は、ウイルスまたは腫瘍に対する免疫寛容を C D 8 + T 細胞応答性に変換するのに十分だった。同様に、アゴニスト性の可溶性 C D 7 0 は、そのペプチド免疫化において、C D 8 + T 細胞応答を促進し (R o w l e y e t a l . , 2 0 0 4 , J I m m u n o l 1 7 2 : 6 0 3 9 - 6 0 4 6) 、C D 7 0 トランスジェニックマウスでは、T C R 刺激に应答した C D 4 + および C D

10

20

30

40

50

8⁺エフェクター細胞の形成が、大きく促進された(Arens et al., 2001, Immunity 15:801-12; Tesselaar et al., 2003, Nat Immunol 4:49-54; Keller et al., 2008, Immunity 29:334-346)。マウスリンパ腫モデルにおいて、CD70の遺伝子組換えまたは抗マウスCD27抗体の注射が行われると、腫瘍拒絶が改善された(Arens et al., 2003, J Exp Med 199:1595-1605; French et al., 2007, Blood 109:4810-15; Sakanishi and Yagita, 2010, Biochem Biophys Res Comm 393:829-835; WO2008/051424; WO2012/004367)。

10

【0005】

WO2012/004367には、免疫応答のCD27媒介性共刺激を活性化させるために架橋を必要としない最初の抗ヒトアゴニスト抗体(hCD27.15と命名)が記載された。さらに、架橋されるとCD27を活性化する、1F5と命名された抗ヒトCD27抗体が開示された(WO2011/130434およびVitale et al., Clin Cancer Res, 2012, 18(14):3812-3821)。

【0006】

最近になって、癌免疫を調節する薬剤が臨床で初めて成功したことによって、癌患者において永続性があり持続性の臨床応答を得る新しい道として癌免疫療法が確認された(Mellman et al., Nature, 2011, 480:480-489)。転移性メラノーマの処置に対して出荷承認を得た最初のそのような薬剤であるイピリムマブ(ipilimumab)(Yervoy, BMS)は、免疫チェックポイントタンパク質であるCTLA4レセプターを阻止する抗体である。開発中のさらなる免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1レセプターとそのリガンドであるPD-L1およびPD-L2との相互作用を阻止する抗体である(Mullard, Nat Rev Drug Disc, 2013, 12:489-492)。メラノーマ、腎細胞癌、非小細胞肺癌、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫および他の腫瘍を処置するために、PD-1経路を標的にしているいくつかの抗体が、現在、臨床開発中である。これらの薬剤は、まだ出荷承認の申請をしていないが、例えば、メラノーマにおけるランブロリズマブ(Lambrolizumab)(抗PD1)を用いた、初期の臨床研究においてすばらしい結果が得られている(Hamid et al., 2013, New Eng J Med, 369:134-44)。

20

30

【0007】

当該分野の現在の状況は、CD27レセプターのアゴニストが、癌免疫を改善するために免疫チェックポイント阻害剤、例えば、抗PD1、抗PD-L1または抗CTLA4抗体と合理的に併用されるだろうとは示唆していない。ところが実際は、入手可能なデータは、CD27が、PD-1シグナルおよびCTLA-4シグナルを無効にすることによってまたはこれらの免疫チェックポイントのダウンレギュレーションを介して少なくとも部分的に作用すると示唆している。第1に、PD-1レセプターおよびCTLA4レセプターに高度に依存すると実証されたLCMV由来エピトープに基づくT細胞寛容モデルにおいて、CD70リガンドの強制的な発現は、T細胞寛容をT細胞免疫の活性化に変化させるのに十分だった。明らかに、これらのデータは、CD27の活性化が、PD-1およびCTLA4によって媒介される寛容を無効にすることを強く示唆する(Keller et al., Immunity, 2008, 29:934-946。第2のモデルでは、ラット抗マウスCD27アゴニスト抗体を使用したCD27の活性化が、CD8⁺T細胞の維持を支持し、FoxP3を発現しているCD4⁺T細胞の腫瘍内での発生頻度を減少させ、腫瘍細胞との共培養においてNK1.1⁺およびCD8⁺腫瘍浸潤細胞がIFN- γ を分泌する能力を増強すると実証された。この機能の向上は、CD8⁺T細胞上のPD-1の発現レベルの低下と相関した(Roberts et al., J Immunother, 2010, 33:769-79)。

40

50

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】WO2008/051424

【特許文献2】WO2012/004367

【特許文献3】WO2011/130434

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】van Lier et al., 1987, J Immunol 139: 1589 - 96 10

【非特許文献2】Goodwin et al., 1993, Cell 73: 447 - 56

【非特許文献3】Rowley et al., 2004, J Immunol 172: 6039 - 6046

【非特許文献4】Arens et al., 2001, Immunity 15: 801 - 12

【非特許文献5】Tesselaar et al., 2003, Nat Immunol 4: 49 - 54

【非特許文献6】Keller et al., 2008, Immunity 29: 334 - 346 20

【非特許文献7】Arens et al., 2003, J Exp Med 199: 1595 - 1605

【非特許文献8】French et al., 2007, Blood 109: 4810 - 15

【非特許文献9】Sakanishi and Yagita, 2010, Biochem. Biophys. Res. Comm. 393: 829 - 835

【非特許文献10】Vitale et al., Clin. Cancer Res, 2012, 18(14): 3812 - 3821

【非特許文献11】Mellman et al., Nature, 2011, 480: 480 - 489 30

【非特許文献12】Mullard, Nat. Rev. Drug Disc., 2013, 12: 489 - 492

【非特許文献13】Hamid et al., 2013, New. Eng. J. Med., 369: 134 - 44

【非特許文献14】Keller et al., Immunity, 2008, 29: 934 - 946

【非特許文献15】Roberts et al., J Immunother., 2010, 33: 769 - 79

【非特許文献16】Dulos et al., J. Immunother, 2012, 35: 169 - 78 40

【非特許文献17】Patnaik et al., ASCO, Chicago, 2012

【非特許文献18】Ribas et al., PEGS Summit, Boston, 2013

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

要旨

したがって、当該分野の現在の状況は、CD27の刺激が、PD-1およびCTLA-4によって媒介される免疫寛容を無効にし、抗CD27抗体を使用した活性化によって、 50

これらの免疫チェックポイントレセプターのダウンレギュレーションがもたらされるというものである。ゆえに、当該分野の状況によると、CD27レセプターを活性化する作用物質と1つ以上の免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせは、CD27の活性化のみまたは免疫チェックポイントの阻害のみに等しいかもしくは類似の有効性をもたらし得る。

【0011】

しかしながら、本発明の発明者らは、驚いたことに、CD27アゴニスト抗体と免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせが、CD27アゴニスト抗体のみまたは免疫チェックポイント阻害剤のみと比較して、T細胞刺激に対してさらなる効果をもたらすということを見出した。特に、CD27アゴニスト抗体と免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせのさらなる効果が、抗癌免疫応答を予測すると臨床で確認された確立されたアッセイにおいて試験された。これらのアッセイにおいて、免疫チェックポイント阻害抗体は、ヒト末梢血単核球またはヒト全血において、ブドウ球菌エンテロトキシンBによって刺激されると高レベルのT細胞サイトカインIL-2を誘導すると実証された(Dulos et al., J. Immunother, 2012, 35:169-78)。続いて、このアッセイの臨床での検証および予測値が、第I/I相臨床研究において証明された(Patnaik et al., ASCO, Chicago, 2012; Ribas et al., PEGS Summit, Boston, 2013; Hamid et al., N. Engl. J. Med., 2013, 369:134-144)。

10

【0012】

したがって、本発明は、抗ヒトCD27アゴニスト抗体と免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせによって予想外のレベルの免疫刺激がもたらされるという驚くべき発見に基づく。CD27と免疫チェックポイント阻害剤との間のこれまでに知られていた関係を考慮すると、その組み合わせに起因するより高いレベルの免疫刺激は、驚くべきものである。その驚くべき発見に鑑みて、本発明は、免疫応答の刺激または増強によって回復する症状の処置、特に、抗原特異的Tリンパ球の刺激または増強をもたらす症状、例えば、癌および感染症の処置に関する。より詳細には、本発明は、CD27+免疫細胞の刺激または1つ以上の免疫チェックポイントタンパク質の阻害によって回復すると知られているかまたは回復すると予想される任意の症状の処置を目的とする。これらの症状の処置は、CD27アゴニストと1つ以上の免疫チェックポイント遮断薬との組み合わせを使用することによって、さらに改善され得る。

20

30

【課題を解決するための手段】

【0013】

第1の態様によると、本発明は、免疫応答の刺激によって回復する症状の処置、特に、抗原特異的Tリンパ球の刺激によって回復する症状の処置において使用するための抗ヒトCD27アゴニスト抗体、例えば、hCD27.15もしくは1F5またはそれに由来する抗体に関し、ここで、前記処置において、いくつかの免疫チェックポイントタンパク質阻害剤が投与される。この抗ヒトCD27アゴニスト抗体といくつかの免疫チェックポイントタンパク質阻害剤との同時投与によって、驚くべき効果が得られる。

40

【0014】

さらなる態様によると、本発明は、免疫応答の刺激によって回復する症状の処置、特に、抗原特異的Tリンパ球の刺激によって回復する症状の処置において使用するための免疫チェックポイントタンパク質阻害剤に関し、ここで、前記処置において、抗ヒトCD27アゴニスト抗体、例えば、hCD27.15もしくは1F5またはそれに由来する抗体が投与される。この免疫チェックポイントタンパク質阻害剤と抗ヒトCD27アゴニスト抗体との同時投与によって、驚くべき効果が得られる。

【0015】

本発明のなおもさらなる態様は、免疫応答の刺激によって回復する症状の処置、特に、抗原特異的Tリンパ球の刺激によって回復する症状の処置において使用するための、抗ヒトCD27アゴニスト抗体、例えば、hCD27.15もしくは1F5またはそれに由来

50

する抗体といくつかの免疫チェックポイントタンパク質阻害剤との組み合わせに関する。

【0016】

本発明のなおもさらなる態様は、免疫応答の刺激によって回復する症状を処置するため、特に、抗原特異的Ｔリンパ球の刺激によって回復する症状を処置するための方法に関し、前記方法は、抗ヒトＣＤ２７アゴニスト抗体、例えば、hＣＤ２７．１５もしくは１Ｆ５またはそれに由来する抗体をいくつかの免疫チェックポイント阻害剤とともに投与する工程を含む。

【0017】

本発明の抗ヒトＣＤ２７抗体は、hＣＤ２７．１５またはそのアナログ、特に、hＣＤ２７．１５のＣＤＲを含むアナログ、ヒトＣＤ２７とhＣＤ２７．１５との結合を（交差）阻止するアナログ、hＣＤ２７．１５の同じエピトープに結合するアナログまたはhＣＤ２７．１５のヒト化アナログから選択され得る。

10

【0018】

別の実施形態において、抗ヒトＣＤ２７抗体は、抗ＰＤ１抗体と組み合わせて投与される。１つの実施形態において、抗ヒトＣＤ２７抗体は、ニボルマブと組み合わせて投与される。別の実施形態において、抗ヒトＣＤ２７抗体は、ペンブロリズマブ（pembrolizumab）と組み合わせて投与される。別の実施形態において、抗ヒトＣＤ２７抗体は、抗ＣＴＬＡ４抗体と組み合わせて投与される。別の実施形態において、抗ヒトＣＤ２７抗体は、抗ＬＡＧ３抗体と組み合わせて投与される。別の実施形態において、抗ヒトＣＤ２７抗体は、配列番号２３の重鎖アミノ酸配列および配列番号２４の軽鎖アミノ酸配列を含む抗ＬＡＧ３抗体と組み合わせて投与される。

20

【0019】

当業者が承知しているように、ニボルマブおよびペンブロリズマブの重鎖および軽鎖に対する公開された配列は、それぞれ配列番号２１、２２、１９および２０に示されるとおりである。

【0020】

【表 1】

表 1 : 配列表

配列番号	説明
1	hCD27.15重鎖CDR1 (AA)
2	hCD27.15重鎖CDR2 (AA)
3	hCD27.15重鎖CDR3 (AA)
4	hCD27.15軽鎖CDR1 (AA)
5	hCD27.15軽鎖CDR2 (AA)
6	hCD27.15軽鎖CDR3 (AA)
7	hCD27.15重鎖可変領域 (DNA)
8	hCD27.15重鎖可変領域 (AA)
9	hCD27.15軽鎖可変領域 (DNA)
10	hCD27.15軽鎖可変領域 (AA)
11	1F5重鎖CDR1 (AA)
12	1F5重鎖CDR2 (AA)
13	1F5重鎖CDR3 (AA)
14	1F5軽鎖CDR1 (AA)
15	1F5軽鎖CDR2 (AA)
16	1F5軽鎖CDR3 (AA)
17	1F5重鎖可変領域 (AA)
18	1F5軽鎖可変領域 (AA)
19	ペンブロリズマブ重鎖 (AA)
20	ペンブロリズマブ軽鎖 (AA)
21	ニボルマブ重鎖 (AA)
22	ニボルマブ軽鎖 (AA)
23	抗ヒトLAG3成熟重鎖 (AA)
24	抗ヒトLAG3成熟軽鎖 (AA)

10

20

30

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1A】図1は、免疫チェックポイント遮断剤と組み合わせられるCD27アゴニスト抗体は、CD27アゴニスト抗体単独および免疫チェックポイント阻害剤単独と比較して、ヒトPBMCにおいて、SEBによって誘導されるT細胞の活性化を予想外に増強する。図1Aは、抗PD1抗体と組み合わせられるCD27アゴニスト抗体は、ヒトPBMCにおいて、SEBによって誘導されるT細胞の活性化を増強する。等量の示されている抗体を、X軸上に示されている最終濃度で加えた。ヒトIgG4をアイソタイプマッチコントロールとして使用した。

【図1B】図1は、免疫チェックポイント遮断剤と組み合わせられるCD27アゴニスト抗体は、CD27アゴニスト抗体単独および免疫チェックポイント阻害剤単独と比較して、ヒトPBMCにおいて、SEBによって誘導されるT細胞の活性化を予想外に増強する。図1Bは、抗PDL1抗体と組み合わせられるCD27アゴニスト抗体は、ヒトPBMCにおいて、SEBによって誘導されるT細胞の活性化を増強する。等量の示されている抗体を、X軸上に示されている最終濃度で加えた。ヒトIgG4および/またはマウスIgG1をアイソタイプマッチコントロールとして使用した。

40

【図2A】図2は、免疫チェックポイント遮断剤と組み合わせられるCD27アゴニスト抗体は、CD27アゴニスト抗体単独および免疫チェックポイント阻害剤単独と比較して、ヒト全血において、SEBによって誘導されるT細胞の活性化を予想外に増強する。図2Aは、抗PD1抗体と組み合わせられるCD27アゴニスト抗体は、ヒト全血において、S

50

E Bによって誘導されるT細胞の活性化を増強する。等量の示されている抗体を、X軸上に示されている最終濃度で加えた。ヒトIgG4をアイソタイプマッチコントロールとして使用した。

【図2B】図2は、免疫チェックポイント遮断剤と組み合わせられるCD27アゴニスト抗体は、CD27アゴニスト抗体単独および免疫チェックポイント阻害剤単独と比較して、ヒト全血において、SEBによって誘導されるT細胞の活性化を予想外に増強する。図2Bは、抗PD-L1抗体と組み合わせられるCD27アゴニスト抗体は、ヒト全血において、SEBによって誘導されるT細胞の活性化を増強する。等量の示されている抗体を、X軸上に示されている最終濃度で加えた。ヒトIgG4および/またはマウスIgG1をアイソタイプマッチコントロールとして使用した。

10

【図2C】図2は、免疫チェックポイント遮断剤と組み合わせられるCD27アゴニスト抗体は、CD27アゴニスト抗体単独および免疫チェックポイント阻害剤単独と比較して、ヒト全血において、SEBによって誘導されるT細胞の活性化を予想外に増強する。図2Cは、抗CTLA-4抗体と組み合わせられるCD27アゴニスト抗体は、ヒト全血において、SEBによって誘導されるT細胞の活性化を増強する。等量の示されている抗体を、X軸上に示されている最終濃度で加えた。ヒトIgG4および/またはマウスIgG2Aをアイソタイプマッチコントロールとして使用した。

【図3A】図3は、免疫チェックポイント遮断剤と組み合わせられるCD27アゴニスト抗体は、CD27アゴニスト抗体単独および免疫チェックポイント阻害剤単独と比較して、ヒト全血において、SEBによって誘導されるT細胞の活性化を増強する。図3Aは、抗LAG3（左のパネル）および抗PD1（右のパネル）と組み合わせられたhCD27.1アナログの効果に対するデータを提示している。これらの抗体の組み合わせは、種々のドナーのヒト全血において、SEBによって誘導されるT細胞の活性化を増強する。

20

【図3B】図3は、免疫チェックポイント遮断剤と組み合わせられるCD27アゴニスト抗体は、CD27アゴニスト抗体単独および免疫チェックポイント阻害剤単独と比較して、ヒト全血において、SEBによって誘導されるT細胞の活性化を増強する。図3Bは、抗LAG3（左のパネル）および抗PD1（右のパネル）と組み合わせられたhCD27.1アナログの効果に対するデータを提示している。これらの抗体の組み合わせは、種々のドナーのヒト全血において、SEBによって誘導されるT細胞の活性化を増強する。

【図3C】図3は、免疫チェックポイント遮断剤と組み合わせられるCD27アゴニスト抗体は、CD27アゴニスト抗体単独および免疫チェックポイント阻害剤単独と比較して、ヒト全血において、SEBによって誘導されるT細胞の活性化を増強する。図3Cは、抗LAG3（左のパネル）および抗PD1（右のパネル）と組み合わせられたhCD27.1アナログの効果に対するデータを提示している。これらの抗体の組み合わせは、種々のドナーのヒト全血において、SEBによって誘導されるT細胞の活性化を増強する。

30

【図3D】図3は、免疫チェックポイント遮断剤と組み合わせられるCD27アゴニスト抗体は、CD27アゴニスト抗体単独および免疫チェックポイント阻害剤単独と比較して、ヒト全血において、SEBによって誘導されるT細胞の活性化を増強する。図3Dは、抗LAG3（左のパネル）および抗PD1（右のパネル）と組み合わせられたhCD27.1アナログの効果に対するデータを提示している。これらの抗体の組み合わせは、種々のドナーのヒト全血において、SEBによって誘導されるT細胞の活性化を増強する。

40

【発明を実施するための形態】

【0022】

詳細な説明

第1の態様において、本発明は、免疫応答の刺激によって回復する症状の処置、特に、抗原特異的Tリンパ球の刺激によって回復する症状の処置において使用するための抗ヒトCD27アゴニスト抗体に関し、ここで、前記処置において、いくつかの免疫チェックポイントタンパク質阻害剤が投与される。

【0023】

抗ヒトCD27アゴニスト抗体は、CD27⁺免疫細胞上のCD27レセプターの活性

50

化を示す抗体のことを意味すると解釈されるべきである。抗ヒトCD27抗体のアゴニスト特性は、例えば、WO2012/004367に記載されているようなNF- κ Bルシフェラーゼレポーターアッセイを使用して、CD27レセプターの活性化によってアッセイされ得る。活性化する抗ヒトCD27抗体を使用したCD27レセプターの活性化は、ヒトCD27⁺免疫細胞の活性化、増殖および/または生存を誘導すると示されている。CD27レセプターを刺激する効果を示すことによって、CD27アゴニストは、免疫応答（例えば、抗原特異的T細胞媒介性免疫応答）を誘導することおよび/または増強することができる。本発明において使用される抗ヒトCD27抗体は、可溶型であるとき、アゴニスト活性を発揮し得る。あるいは、本発明において使用される抗ヒトCD27抗体は、架橋されているとき、アゴニスト活性を発揮し得る。抗ヒトCD27抗体は、架橋に向けて、そのFc機能に関して適応され得る。可溶型であるときアゴニスト活性を発揮する抗ヒトCD27抗体の使用が、好ましい。

10

20

30

40

50

【0024】

抗ヒトCD27アゴニスト抗体は、当該分野で公知である。例えば、hCD27.15は、WO2012/004367に開示されており、1F5は、WO2011/130434およびVitale et al., Clin. Cancer Res., 2012, 18(14):3812-3821に開示されている。1F5もしくはhCD27.15またはこれらの公知の抗体のうちの1つに由来する抗体の使用が、好ましい。hCD27.15またはそれに由来する抗体アナログの使用が、その有益な結合特性および可溶型であるとき（いかなるさらなる架橋なしで）良好なアゴニスト活性を示す能力に照らして、最も好ましい。本発明において、ある特定の抗体に由来する抗体は、アナログと見なされ得る。当業者は、抗体アナログの適切な機能のために、本発明の文脈の範囲内において、ある特定の実施形態に係る誘導化された抗体（または抗体アナログ）が、その起源の抗体の抗原結合領域を含むか、または同じエピトープに少なくとも結合することを理解するだろう。抗体アナログは、抗CD27抗体、例えば、hCD27.15または1F5とヒトCD27との結合を（交差）阻止し得る。抗体アナログは、特に、下記で定義されるような、抗体フラグメント、改変されたエフェクター機能を有する抗体、キメラ抗体およびヒト化抗体を含む。本発明に係る抗体アナログは、CD27アゴニスト機能を維持する。

【0025】

hCD27.15の抗原結合領域を特定する、この抗体の重鎖CDR1、CDR2およびCDR3アミノ酸配列ならびに軽鎖CDR1、CDR2およびCDR3アミノ酸配列は、WO2012/004367にすでに開示されている。これらの配列は、重鎖可変領域および軽鎖可変領域のアミノ酸配列（それぞれ配列番号8および10）とともに、本明細書の配列表の配列番号1～6にも提示されている。これらのCDR配列を含むhCD27.15の抗体アナログまたはその配列バリエーションは、特に、本発明において使用するためのものであると見なされる。

【0026】

1F5の抗原結合領域を特定する、この抗体の重鎖CDR1、CDR2およびCDR3アミノ酸配列ならびに軽鎖CDR1、CDR2およびCDR3アミノ酸配列は、WO2011/130434にすでに開示されている。これらの配列は、重鎖可変領域および軽鎖可変領域のアミノ酸配列（配列番号17および18）とともに、本明細書の配列表の配列番号11～16にも提示されている。これらのCDR配列を含む1F5の抗体アナログまたはその配列バリエーションは、特に、本発明において使用するためのものであると見なされる。

【0027】

あるいは、これらの抗体の同じエピトープに結合するが異なるCDRを有する、hCD27.15または1F5のアナログもまた、選択され得る。ヒトCD27上のhCD27.15または1F5のエピトープに結合する抗体をスクリーニングするために、“Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Ed Harlow and David La

ne (1988) ” に記載されているアッセイなどの日常的な交差阻止 (cross - block) アッセイが行われ得る。同じエピトープに結合する抗体は、そのようなアッセイにおいて交差阻止する可能性があるが、交差阻止は、重複するエピトープに結合する抗体または重複していない近傍のエピトープに結合する抗体による、抗体結合の立体障害に起因し得るので、必ずしもすべての交差阻止抗体が、まったく同じエピトープに結合するわけでない。CD27アゴニスト機能を維持しているそのような交差阻止抗体もまた、本発明の範囲内である。

【0028】

あるいは、当該抗体が目的のエピトープに結合するか否かを判定するために、例えば、Champe et al. , 1995 , J. Biol. Chem. 270 : 1388 - 1394 に記載されているような、エピトープマッピングの公知の手法を行うことができる。ヒトCD27におけるアミノ酸残基の、Cunningham and Wells , 1989 , Science 244 : 1081 - 1085 によって報告された「アラニンスキニング突然変異誘発」またはいくつかの他の形態の点突然変異誘発もまた、本発明の抗CD27抗体に対する機能的エピトープを判定するために使用され得る。

【0029】

抗体のエピトープをマッピングする別の公知の方法は、Slootstraら (Slootstra et al. , 1996 , Mol. Diversity 1 : 87 - 96) およびTimmermanら (Timmerman et al. , 2007 , J. Mol. Recognit. 20 : 283 - 299) によって報告されたようなクレジットカード型ミニPEPSCANカード (credit - card format mini PEPSCAN cards) を使用してスクリーニングされ得る合成直鎖ペプチドおよびCLIPSペプチドへの抗体の結合を調べるものである。各ペプチドへの抗体の結合は、PEPSCANに基づく酵素結合イムノアッセイ (ELISA) において測定される。

【0030】

hCD27 . 15と同じエピトープに結合するさらなる抗体は、公知の手法を用いて、例えば、CD27に対して産生された抗体をそのエピトープへの結合についてスクリーニングすること、またはエピトープ配列を含むヒトCD27のフラグメントを含むペプチドで動物を免疫することによって、得られる場合がある。同じ機能的エピトープに結合する抗体は、類似の生物学的活性、例えば、CD27アゴニスト活性を示すと予想され得、そのような活性は、それらの抗体の機能的アッセイによって確認することができる。1F5の同じエピトープに結合するこの抗体のアナログに対しても、これらの手法を同様に使用できる。

【0031】

ある実施形態によると、hCD27 . 15の同じエピトープに結合するが異なるCDRを有するこの抗体のアナログは、約50 nM以下のIC₅₀で、ヒトCD27とhCD27 . 15との結合を阻止し得る。あるいは、hCD27 . 15の同じエピトープに結合するが異なるCDRを有するこの抗体のアナログは、約50 nM以下のIC₅₀で、hCD27 . 15によるヒトCD27への結合において阻止され得る。同様に、1F5の同じエピトープに結合するが異なるCDRを有するこの抗体のアナログは、約50 nM以下のIC₅₀で、ヒトCD27と1F5との結合を阻止し得るか、あるいは、約50 nM以下のIC₅₀で、1F5によるヒトCD27への結合において阻止され得る。約50 nM以下は、 $50 \times 10^{-9} \sim 0.1 \times 10^{-12}$ M、例えば、 $20 \times 10^{-9} \sim 1.0 \times 10^{-11}$ M、 $10 \times 10^{-9} \sim 1.0 \times 10^{-10}$ Mまたは $10 \times 10^{-9} \sim 1.0 \times 10^{-19}$ を含むと理解されるべきである。

【0032】

異なるCDRは、本発明において使用される、ヒトCD27に結合する抗体、例えば、hCD27 . 15または1F5の公知のCDRの配列バリエーションであり得る。本明細書中で使用されるとき、配列「バリエーション」とは、開示された配列と1つ以上のアミノ酸残基

が異なるが、得られる分子の生物学的活性を保持する、配列のことを指す。本発明は、様々な配列によって明示的に開示される抗体、例えば、hCD27.15または1F5のバリエーションを含む。V_HドメインのCDR1、CDR2およびCDR3配列に対して、いくつかの実施形態によると、バリエーション配列は、そのCDR1、CDR2およびCDR3配列に対して合わせて最大6つのアミノ酸置換、例えば、1、2、3、4、5または6つのアミノ酸置換を含み得る。同様に、V_LドメインのCDR1、CDR2およびCDR3配列に対して、いくつかの実施形態によると、バリエーション配列は、そのCDR1、CDR2およびCDR3配列に対して合わせて最大6つのアミノ酸置換、例えば、1、2、3、4、5または6つのアミノ酸置換を含み得る。当業者は、特に保存的アミノ酸置換が生物学的活性の維持をもたらし得ることを理解するだろう。開示されるすべてのアミノ酸配列およびDNA配列について、配列バリエーションもまた本発明の範囲内であると認識される。

【0033】

「保存的に改変されたバリエーション」または「保存的アミノ酸置換」とは、当業者に公知であって、一般に、得られる分子の生物学的活性を変化させずに行われ得る、アミノ酸の置換のことを指す。当業者は、一般に、ポリペプチドの非必須領域における1アミノ酸置換は、実質的に生物学的活性を変化させないことを認識する（例えば、Watson, et al., Molecular Biology of the Gene, The Benjamin/Cummings Pub. Co., p. 224 (4th Edition 1987)を参照のこと）。そのような例示的な置換は、好ましくは、表2に示される置換に従って行われる。

【0034】

【表2】

表2：例示的な保存的アミノ酸置換

元の残基	保存的置換
Ala (A)	Gly; Ser
Arg (R)	Lys, His
Asn (N)	Gln; His
Asp (D)	Glu; Asn
Cys (C)	Ser; Ala
Gln (Q)	Asn
Glu (E)	Asp; Gln
Gly (G)	Ala
His (H)	Asn; Gln
Ile (I)	Leu; Val
Leu (L)	Ile; Val
Lys (K)	Arg; His
Met (M)	Leu; Ile; Tyr
Phe (F)	Tyr; Met; Leu
Pro (P)	Ala
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe
Tyr (Y)	Trp; Phe
Val (V)	Ile; Leu

10

20

30

40

50

【0035】

本発明の抗ヒトCD27アゴニスト抗体は、免疫応答の刺激によって回復する症状の処置、特に、抗原特異的Tリンパ球の刺激によって回復する症状の処置における使用が意図されている。この処置の特徴は、いくつかの免疫チェックポイントタンパク質阻害剤が投与されることである。したがって、CD27アゴニスト抗体は、いくつかの免疫チェックポイントタンパク質阻害剤と同時に投与される。本発明の中で、用語「いくつかの」は、少なくとも1つあるいは1つ以上、例えば、1、2、3、4、5または6つを意味すると理解されるべきである。

【0036】

用語「免疫チェックポイントタンパク質」は、当該分野で公知である。この用語の公知の意味において、「免疫チェックポイントタンパク質」のレベルにおいて、免疫系が、免疫反応のバランスを取るために、その構成要素に対して阻害性シグナルを提供することは、当業者には明らかだろう。公知の免疫チェックポイントタンパク質は、CTLA-4、PD1ならびにそのリガンドであるPD-L1およびPD-L2、そしてさらにLAG-3、BTLA、B7H3、B7H4、TIM3、KIRを含む。LAG3、BTLA、B7H3、B7H4、TIM3およびKIRが関わる経路は、CTLA-4およびPD-1に依存的な経路に類似した免疫チェックポイント経路を構成すると当該分野において認識されている（例えば、Pardoll, 2012. Nature Rev Cancer 12: 252-264; Mellman et al., 2011. Nature 480: 480-489を参照のこと）。

10

20

【0037】

本発明の中で、免疫チェックポイントタンパク質阻害剤は、免疫チェックポイントタンパク質の機能を阻害する任意の化合物である。阻害には、機能の減少および完全な遮断が含まれる。特に、免疫チェックポイントタンパク質は、ヒト免疫チェックポイントタンパク質である。したがって、免疫チェックポイントタンパク質阻害剤は、好ましくは、ヒト免疫チェックポイントタンパク質の阻害剤である。免疫チェックポイントタンパク質は、当該分野において報告されている（例えば、Pardoll, 2012. Nature Rev. cancer 12: 252-264を参照のこと）。免疫チェックポイントという呼称には、インビトロまたはインビボにおける免疫チェックポイントタンパク質の阻害による、抗原レセプターによって引き起こされるTリンパ球応答の刺激の実験的証明が含まれ、例えば、免疫チェックポイントタンパク質の発現を欠くマウスは、抗原特異的Tリンパ球応答の増強または自己免疫の徴候を示す（例えば、Waterhouse et al., 1995. Science 270: 985-988; Nishimura et al., 1999. Immunity 11: 141-151に開示されている）。それには、インビトロまたはインビボにおける免疫チェックポイントタンパク質の意図的な刺激に起因する、抗原レセプターによって引き起こされるCD4+またはCD8+T細胞応答の阻害の証明も含まれ得る（例えば、Zhu et al., 2005. Nature Immunol. 6: 1245-1252）。

30

【0038】

好ましい免疫チェックポイントタンパク質阻害剤は、免疫チェックポイントタンパク質を特異的に認識する抗体である。いくつかのCTLA-4、PD1、PDL-1、PD-L2、LAG-3、BTLA、B7H3、B7H4、TIM3およびKIR阻害剤が、公知であり、これらの公知の免疫チェックポイントタンパク質阻害剤と同様に、代替の免疫チェックポイント阻害剤が、（近い）将来、開発される可能性がある。例えば、イピリムマブは、Yervoy (Bristol-Myers Squibb) という名称で現在販売されている完全ヒトCTLA-4阻止抗体である。第2のCTLA-4阻害剤は、トレメリムマブ (tremelimumab) (Ribas et al., 2013, J. Clin. Oncol. 31: 616-22において言及されている) である。PD-1阻害剤の例としては、ヒトPD-1を阻止するヒト化抗体、例えば、ランブロリズマブ（例えば、WO2008/156712; Hamid et al., N. Engl. J

40

50

・Med. 369:134-144 2013においてhPD109Aならびにそのヒト化誘導体h409A11、h409A16およびh409A17として開示されている) またはピジリズマブ(pidilizumab)(Rosenblatt et al., 2011. J. Immunother. 34:409-18に開示されている)、ならびにニボルマブ(以前にMDX-1106またはBMS-936558として知られていた抗体、Topalian et al., 2012. N. Eng. J. Med. 366:2443-2454、US8008449B2に開示されている)などの完全ヒト抗体が挙げられるが、これらに限定されない。他のPD-1阻害剤としては、限定されないが、B7-DC-IgまたはAMP-244としても知られるPD-L2 Fc融合タンパク質(Mkrtichyan M, et al. J. Immunol. 189:2338-47 2012に開示されている)ならびに治療において使用するための現在研究中および/または開発中の他のPD-1阻害剤を含む可溶性PD-1リガンドの調製物が挙げられ得る。さらに、免疫チェックポイント阻害剤としては、PD-L1を阻止するヒト化抗体または完全ヒト抗体、例えば、MED1-4736(WO2011066389A1に開示されている)、MPDL3280A(US8217149B2に開示されている)およびMIH1(eBioscienceを介して入手可能なAffymetrix(16.5983.82))ならびに現在研究中の他のPD-L1阻害剤が挙げられ得るが、これらに限定されない。本発明によると、免疫チェックポイント阻害剤は、好ましくは、CTLA-4阻害剤、PD-1阻害剤またはPD-L1阻害剤から選択される、例えば、上で述べた公知のCTLA-4阻害剤、PD-1阻害剤またはPD-L1阻害剤(イピリムマブ、トレメリムマブ、ランブロリズマブ(labrolizumab)、ニボルマブ、ピジリズマブ、AMP-244、MED1-4736、MPDL3280A、MIH1)から選択される。これらの免疫チェックポイントタンパク質の公知の阻害剤は、そのまま使用されるか、またはアナログ、特に、キメラ化された形態、ヒト化された形態もしくはヒト型の抗体が、使用され得る。

【0039】

当業者が承知するように、代替のおよび/または等価な名称が、上で述べたある特定の抗体に対して使用されることがある。そのような代替のおよび/または等価な名称は、本発明の文脈において相互交換可能である。例えば、ランブロリズマブは、代替の等価な名称MK-3475およびペンブロリズマブとしても知られることが知られている。

【0040】

PD1阻害剤およびPD-L1阻害剤、例えば、上で述べた公知のPD-1阻害剤またはPD-L1阻害剤からの免疫チェックポイント阻害剤の選択が、より好ましく、最も好ましくは、選択は、上で述べた公知のPD1阻害剤などのPD-1阻害剤から行われる。好ましい実施形態において、PD1阻害剤は、ニボルマブもしくはペンブロリズマブ、またはヒトPD1に対する別のアンタゴニスト抗体である。

【0041】

本発明は、免疫応答を刺激すると当該分野で公知の他の免疫チェックポイント阻害剤の選択も含む。これには、抗原特異的Tリンパ球を直接または間接的に刺激するかまたは増強する阻害剤が含まれる。これらの他の免疫チェックポイント阻害剤としては、免疫チェックポイントタンパク質ならびにPD-L2、LAG3、BTLA、B7H4およびTIM3が関わる経路を標的にする作用物質が挙げられるがこれらに限定されない。例えば、当該分野で公知のヒトPD-L2阻害剤には、MIH18(Pfistershammer et al., 2006. Eur. J. Immunol. 36:1104-13に開示されている)が含まれる。別の例である当該分野で公知のLAG3阻害剤には、可溶性LAG3(WO2009044273A2およびBrignon et al. 2009. Clin. Cancer Res. 15:6225-6231に開示されたIMP321またはLAG3-Ig)ならびにヒトLAG3を阻止するマウス抗体もしくはヒト化抗体(例えば、WO2008132601A1に開示されており、それに由来するIMP701)またはヒトLAG3を阻止する完全ヒト抗体(例えば、EP2320940A2に

開示されている)が含まれる。別の例は、限定されないが、ヒトBTLAとそのリガンドとの相互作用を阻止する抗体(例えば、WO2011014438に開示されている4C7)を含む、BTLAに対する遮断薬の使用によって提供される。なおも別の例は、限定されないが、ヒトB7H4に対する抗体(WO2013025779A1およびWO2013067492A1に開示されている)または可溶性の組換え型のB7H4に対する抗体(例えば、US20120177645A1に開示されているもの、または抗ヒトB7H4クローンH74:eBiocience#14-5948)を含む、B7H4を中和する作用物質の使用によって提供される。なおも別の例は、限定されないが、ヒトB7-H3を中和する抗体(例えば、BRCA84Dとして開示されているMGA271およびUS20120294796A1における誘導体)を含む、B7-H3を中和する作用物質によって提供される。なおも別の例は、限定されないが、ヒトTIM3を標的化する抗体(例えば、WO2013006490A2に開示されているようなもの、またはJones et al., J Exp Med. 2008 Nov 24; 205(12): 2763-79によって開示された抗ヒトTIM3阻止抗体F38-2E2)を含む、TIM3を標的化する作用物質によって提供される。免疫チェックポイントタンパク質の公知の阻害剤は、それらの公知の形態で使用され得るか、またはアナログ、特に、キメラ化された形態の抗体、最も好ましくは、ヒト化された形態が使用され得る。

10

【0042】

本発明は、本発明の様々な態様の範囲内における抗ヒトCD27アゴニスト抗体との組み合わせのための、CTLA-4阻害剤、PD-1阻害剤またはPDL1阻害剤から選択される2つ以上の免疫チェックポイント阻害剤の選択も含む。例えば、イビリマブ(抗CTLA4)とニボルマブ(抗PD1)との併用療法は、単独療法において得られる臨床活性とは異なるとみられる臨床活性を示した(Wolchok et al., 2013, N. Eng. J. Med., 369: 122-33)。イビリマブ(Rizvi et al., ASCO 2013およびclinicaltrials.gov NCT01750580)と組み合わせられるかもしくはニボルマブ(Sanborn et al., ASCO 2013およびclinicaltrials.gov NCT01714739)と組み合わせられるリリルマブ(Lirilumab)(US8119775B2およびBenson et al., Blood 120: 4324-4333(2012)に開示されているような、抗KIR、BMS-986015またはIPH2102としても知られるもの)などのチェックポイント阻害剤の有効性を改善すると示された作用物質の組み合わせ、抗PD-1(Woo et al., 2012 Cancer Res. 72: 917-27)もしくは抗PD-L1(Butler NS et al., Nat Immunol. 2011 13: 188-95)と組み合わせられるLAG3を標的化する作用物質、抗CTLA-4と組み合わせられるICOSを標的化する作用物質(Fu et al., Cancer Res. 2011 71: 5445-54)、または抗CTLA-4と組み合わせられる4-1BBを標的化する作用物質(Curran et al., PLoS One. 2011 6(4): e19499)もまた含まれる。本発明の様々な実施形態の中で想定される抗ヒトCD27アゴニスト抗体と免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせとしては、表3に提示されている組み合わせが挙げられる。この表において、抗ヒトCD27アゴニスト抗体および免疫チェックポイント阻害剤の名称は、公知の化合物とそのアナログの両方について言及している。抗体の場合、アナログには、改変されたFc機能を有するアナログ、キメラ化された抗体およびヒト化抗体が含まれる。抗体の場合、好ましくは、ヒト型またはヒト化された形態が、選択される。CD27アゴニストとは、抗ヒトCD27アゴニスト抗体のことを指す。

20

30

40

【0043】

【表 3】

表 3

抗ヒトCD27アゴニストと免疫チェックポイントタンパク質阻害剤との組み合わせ												
	CTLA-4阻害剤	イピリムマブ	トレメリムマブ	PD-1阻害剤	ラングロリズマブ (ペンブロリズマブ/MK-3475)	ニボルマブ	ビジリズマブ	AMP244	PD-L1阻害剤	MEDI-4736	MPDL3280A	MIH1
hCD27.15	1											
hCD27.15		1										
hCD27.15			1									
hCD27.15				1								
hCD27.15					1							
hCD27.15						1						
hCD27.15							1					
hCD27.15								1				
hCD27.15									1			
hCD27.15										1		
hCD27.15											1	
hCD27.15	2			2								
hCD27.15		2		2								
hCD27.15			2	2								
hCD27.15	2				2							
hCD27.15		2			2							
hCD27.15			2		2							
hCD27.15	2					2						
hCD27.15		2				2						
hCD27.15			2			2						
hCD27.15	2						2					
hCD27.15		2					2					
hCD27.15			2				2					
hCD27.15	2							2				
hCD27.15		2						2				
hCD27.15			2					2				
hCD27.15	2								2			
hCD27.15		2							2			
hCD27.15			2						2			
hCD27.15	2									2		
hCD27.15		2								2		
hCD27.15			2							2		
hCD27.15	2										2	
hCD27.15		2									2	
hCD27.15			2								2	
hCD27.15												1

10

20

30

40

40

40

CD 2 7 アゴニスト		2							2								
CD 2 7 アゴニスト										1							
CD 2 7 アゴニスト											1						
CD 2 7 アゴニスト												1					
CD 2 7 アゴニスト													1				
CD 2 7 アゴニスト														1			
CD 2 7 アゴニスト															1		
CD 2 7 アゴニスト	2																
CD 2 7 アゴニスト		2															
CD 2 7 アゴニスト			2														
CD 2 7 アゴニスト				2								2					
CD 2 7 アゴニスト					2							2					
CD 2 7 アゴニスト						2						2					
CD 2 7 アゴニスト							2					2					
CD 2 7 アゴニスト								2				2					
CD 2 7 アゴニスト									2			2					
CD 2 7 アゴニスト										2		2					
CD 2 7 アゴニスト	2										2						
CD 2 7 アゴニスト		2									2						
CD 2 7 アゴニスト			2								2						
CD 2 7 アゴニスト				2							2						
CD 2 7 アゴニスト					2						2						
CD 2 7 アゴニスト						2					2						
CD 2 7 アゴニスト							2				2						
CD 2 7 アゴニスト								2			2						
CD 2 7 アゴニスト									2		2						
CD 2 7 アゴニスト										2		2					

本発明の抗ヒトCD 2 7抗体と免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせを提示している上記の表において、示されている数字（N）は、抗ヒトCD 2 7アゴニスト抗体と組み合わせられる免疫チェックポイント阻害剤の数（N＝1またはN＝2）を指す。ある数字が提示されているとき、その組み合わせは、その数字の位置の縦列に列挙されている免疫チェックポイント阻害剤を含む。

【 0 0 4 4 】

現在知られている免疫チェックポイントタンパク質阻害剤の多くは、抗体である。抗体技術の進歩に鑑みて、抗体を免疫チェックポイントタンパク質阻害剤として使用することが、本発明において好ましい。しかしながら、他の技術に基づく代替の免疫チェックポイント阻害剤を使用することもまた、代替の実施形態において想定される。

【 0 0 4 5 】

当業者が承知するように、免疫チェックポイントタンパク質などのタンパク質の機能を干渉するがゆえに阻害剤として作用する結合性化合物を開発するために他の技術も利用可能である。例えば、当業者が理解するように、非免疫グロブリンタンパク質足場上で操作された結合性ペプチドのライブラリーが、免疫チェックポイントタンパク質を阻害する結合性ペプチドを選択するために使用され得る。そのようなタンパク質足場の例としては、アドネクチン（Adnectins）、アフィボディ（Affibodies）、アンチカリン（Anticalins）およびDARPin（Gebauer and Skerra, Current opinion Chem. Biol., 2009, 13: 245 - 255およびCaravella and Lugovskoy, Current opinion Chem. Biol., 2010, 14: 520 - 528）が挙げられるが、これらに限定されない。選択方法としては、例えば、免疫チェックポイントタンパク質に結合するペプチドを発現するタンパク質足場を識別するファージディスプレイが挙げられる。さらに、免疫チェックポイントタンパク質の阻害機能を潜在的に示すペプ

チドを含むコンビナトリアルペプチドライブラリーが、好適な免疫チェックポイントタンパク質阻害剤についてスクリーニングされ得る。そのようなライブラリーのうち、例えば、幅広いペプチドセットをビーズ上に発現していて、1つのビーズが1つのペプチドに結合している、1ビーズ1化合物コンビナトリアルライブラリーが、使用され得る。選択手順の後、ビーズを回収し、ペプチドを同定する (Lam et al., Methods, 1996, 9: 482 - 93; Xiao et al., Comb. Chem. High Throughput Screen, 2013, 16: 441 - 8)。例えば、質量分析方法を使用する。

【0046】

本発明において、用語「抗体」は、最も広い意味において使用され、モノクローナル抗体 (完全長モノクローナル抗体を含む)、ポリクローナル抗体および多重特異性抗体 (例えば、二重特異性抗体) ならびにそれらの結合フラグメントを特に包含するが、これらに限定されない。

【0047】

「抗体フラグメント」および「抗体結合フラグメント」は、通常、親抗体の抗原結合領域または可変領域 (例えば、1つ以上のCDR) の少なくとも一部を含む、抗体の抗原結合フラグメントのことを意味する。抗体フラグメントは、親抗体の結合特異性の少なくともいくらかを保持する。典型的には、抗体フラグメントは、結合活性がモルベースで表現されるとき、親の結合活性の少なくとも10%を保持する。好ましくは、抗体フラグメントは、標的に対する親抗体の結合親和性の少なくとも20%、50%、70%、80%、90%、95%もしくは100%またはそれ以上を保持する。ゆえに、当業者に明らかであるように、多くの用途における「抗体フラグメント」は、抗体に取って代わることがあり、用語「抗体」は、そのような代理が適切であるとき、「抗体フラグメント」を含むと理解されるべきである。抗体フラグメントの例としては、Fab、Fab'、F(ab')₂およびFvフラグメント; ダイアボディ; 鎖状抗体; 一本鎖抗体分子、例えば、sc-Fv、ユニボディ (unibodies) またはデュオボディ (duobodies) (Genmabの技術); ナノボディ (Ablynxの技術); ドメイン抗体 (Domanthisの技術); および抗体フラグメントから形成される多重特異性抗体が挙げられるが、これらに限定されない。操作された抗体バリエーションは、Holliger and Hudson, 2005, Nat. Biotechnol. 23: 1126 - 1136 において概説されている。

【0048】

「Fabフラグメント」は、1本の軽鎖ならびに1本の重鎖のCH1および可変領域を含む。Fab分子の重鎖は、別の重鎖分子とジスルフィド結合を形成できない。

【0049】

「Fc」領域は、抗体のCH1およびCH2ドメインを含む2つの重鎖フラグメントを含む。その2つの重鎖フラグメントは、2つ以上のジスルフィド結合およびCH3ドメインの疎水性相互作用によって互いに保持される。

【0050】

「Fab'フラグメント」は、1本の軽鎖、ならびにVHドメインおよびCH1ドメイン、およびまたCH1ドメインとCH2ドメインとの間の領域を含む1本の重鎖の一部を含み、鎖間ジスルフィド結合が、2つのFab'フラグメントの2本の重鎖の間で形成されることにより、F(ab')₂分子が形成され得る。

【0051】

「F(ab')₂フラグメント」は、CH1ドメインとCH2ドメインとの間の定常領域の一部を含む2本の軽鎖および2本の重鎖を含み、鎖間ジスルフィド結合が、その2本の重鎖の間に形成される。したがって、F(ab')₂フラグメントは、その2本の重鎖の間のジスルフィド結合によって互いに保持される2つのFab'フラグメントから構成される。

【0052】

10

20

30

40

50

「Fv領域」は、重鎖と軽鎖の両方に由来する可変領域を含むが、定常領域を欠く。

「一本鎖Fv抗体」(または「scFv抗体」)とは、抗体のV_HドメインおよびV_Lドメインを含む抗体フラグメントのことを指し、ここで、これらのドメインは、1つのポリペプチド鎖として存在する。一般に、Fvポリペプチドは、scFvが抗原結合にとって望ましい構造を形成するのを可能にするポリペプチドリンカーをV_HドメインとV_Lドメインとの間にさらに含む。scFvの概説については、Pluckthun, 1994, The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenburg and Moore eds. Springer-Verlag, New York, pp. 269-315を参照のこと。国際特許出願公開番号WO88/01649ならびに米国特許第4,946,778号および同第5,260,203号もまた参照のこと。

10

【0053】

「ダイアボディ」は、2つの抗原結合部位を有する小さな抗体フラグメントである。これらのフラグメントは、同じポリペプチド鎖において軽鎖可変ドメイン(V_L)に接続された重鎖可変ドメイン(V_H)を含む(V_H-V_LまたはV_L-V_H)。同じ鎖上のそれらの2つのドメイン間での対形成を可能にするには短すぎるリンカーを使用することによって、それらのドメインは、別の鎖の相補的なドメインと対形成せざるを得ず、2つの抗原結合部位をもたらす。ダイアボディは、例えば、EP404,097; WO93/11161; およびHolliger et al., 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448においてより十分に説明されている。

20

【0054】

「ドメイン抗体フラグメント」は、重鎖の可変領域だけまたは軽鎖の可変領域だけを含む免疫学的に機能的な免疫グロブリンフラグメントである。場合によっては、2つ以上のV_H領域が、ペプチドリンカーを用いて共有結合的に連結され、それにより、二価のドメイン抗体フラグメントがもたらされる。二価のドメイン抗体フラグメントの2つのV_H領域は、同じ抗原を標的にしてもよいし、異なる抗原を標的にしてもよい。

【0055】

本発明の抗体フラグメントは、低いジスルフィド結合能を有する重鎖の二量体化(または多量体化)を可能にするのに十分な定常領域の一部を含み得、例えば、重鎖間のジスルフィド結合に通常関わるヒンジシステインの少なくとも1つが、当業者が利用可能な公知の方法を用いて変更される。別の実施形態において、抗体フラグメント、例えば、Fc領域を含む抗体フラグメントは、インタクトな抗体として存在するときのFc領域に通常関連する生物学的機能、例えば、FcRnの結合、抗体半減期の調節、ADCC(抗体依存性細胞傷害)機能および/または補体の結合の少なくとも1つを保持する(例えば、その抗体が、ADCC機能または補体の結合に必要なグリコシル化プロファイルを有する場合)。

30

【0056】

上記抗体は、ヒトCD27に対して産生されたものであり、ゆえに、ヒトCD27に結合するおよび/またはヒトCD27と相互作用する結合ドメインを含む。上記抗体は、ヒト抗原に対する抗体を誘発するのに適した非ヒト種の動物において産生され得る。あるいは、上記抗体は、McCafferty et al., 1990, Nature, 348:552-554、Clackson et al., 1991, Nature, 352:624-628およびMarks et al., 1991, J. Mol. Biol. 222:581-597に記載されている手法を使用して作製された抗体ファージライブラリーから単離され得る。当業者は、ヒト抗原に対する抗体を誘発するのに好適な非ヒト種を選択することができるだろう。例えば、選択は、非ヒト哺乳動物、例えば、マウス(ラットまたはマウス)もしくはハムスター種を含むげっ歯類あるいはラクダ科動物種から行われ得る。

40

【0057】

上記抗体は、非ヒト種において産生されるとき、好ましくは、当該分野で公知の方法お

50

よび手法を用いてキメラ化されることにより、「キメラ抗体」が形成される。用語「キメラ」抗体とは、所望の生物学的活性を示す限りは、重鎖および/または軽鎖の一部が、特定の種に由来するかまたは特定の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体における対応する配列と同一または相同でありつつ、その鎖の残りの部分が、別の種に由来するかまたは別の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体ならびにそのような抗体のフラグメントにおける対応する配列と同一または相同である、抗体のことを指す（例えば、米国特許第4,816,567号およびMorrisson et al., 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855を参照のこと）。本発明において、「キメラ抗体」は、好ましくは、「ヒト化抗体」である。

【0058】

本明細書中で使用されるとき、用語「ヒト化抗体」とは、非ヒト（例えば、マウス）抗体由来ならびにヒト抗体由来の配列を含む抗体の形態のことを指す。そのような抗体は、非ヒト免疫グロブリンに由来する最小配列を含む。一般に、ヒト化抗体は、超可変ループのすべてまたは実質的にすべてが、非ヒト免疫グロブリンの超可変ループに対応し、FR領域のすべてまたは実質的にすべてが、ヒト免疫グロブリン配列のFR領域である、少なくとも1つおよび典型的には2つの可変ドメインの実質的にすべてを含む。ヒト化抗体は、必要に応じて、免疫グロブリン定常領域（Fc）の少なくとも一部、典型的には、ヒト免疫グロブリンの少なくとも一部も含み得る。げっ歯類抗体のヒト化型は、親のげっ歯類抗体の同じCDR配列を本質的に含むが、親和性を高めるため、ヒト化抗体の安定性を高めるため、または他の理由のために、ある特定のアミノ酸置換が含まれ得る。しかしながら、CDRループの交換は、元の抗体と同じ結合特性を有する抗体を均一にもたらさないもので、CDRループの支持に関わる残基であるフレームワーク残基（FR）の変更もまた、抗原結合親和性を保存するためにヒト化抗体に導入され得る（Kabatt et al., 1991, J. Immunol. 147:1709）。

【0059】

用語「抗体」には、「完全ヒト」抗体、すなわち、ヒト免疫グロブリンタンパク質配列だけを含む抗体も含まれる。完全ヒト抗体は、非ヒト細胞（例えば、マウスまたはハムスター）においてまたはマウス細胞に由来するハイブリドーマにおいて産生される場合、非ヒト、例えば、ネズミ科（ラットまたはマウス）の糖鎖を含み得る。同様に、「マウス抗体」または「ラット抗体」とは、それぞれマウス免疫グロブリン配列だけまたはラット免疫グロブリン配列だけを含む抗体のことを指す。

【0060】

完全ヒト抗体は、人間において、ヒト免疫グロブリン生殖細胞系列配列を有するトランスジェニック非ヒト動物において、ファージディスプレイによって、または他の分子生物学的方法によって、産生され得る。また、組換え免疫グロブリンは、トランスジェニックマウスにおいても産生され得る。Mendez et al., 1997, Nature Genetics 15:146-156を参照のこと。Abgenix、Medarex、MeMoおよびKymabの技術も参照のこと。

【0061】

本発明の抗体には、変更されたエフェクター機能を提供するために、改変された（または阻止された）Fc領域を有する抗体も含まれる。例えば、米国特許第5,624,821号；WO2003/086310；WO2005/120571；WO2006/0057702；Presta, 2006, Adv. Drug Delivery Rev. 58:640-656；Vincent and Zurini, Biotechnol. J., 2012, 7:1444-50；Kaneko and Niwa, Biodrugs, 2011, 25:1-11を参照のこと。そのような改変を用いることにより、免疫系の様々な反応を増強することまたは抑制することができ、診断および治療において有益な効果がもたらされ得る。Fc領域の変更には、アミノ酸の変更（置換、欠失および挿入）、グリコシル化または脱グリコシル化および複数のFcの付加が含まれる。好ましくは、低下したFcエフェクター機能を示すFc領域が使用される。本発明の抗体には、

Fc領域を含むヒトIgG4を有する抗体も含まれる。かつ/またはN297Qグリコシル化欠損変異を有するFc領域が使用される。

【0062】

Fcに対する変更は、治療用抗体における抗体の半減期も変更することがあり、より長い半減期は、より低い頻度の投薬をもたらし得、同時に利便性の向上および材料の使用の減少ももたらし得る。Presta, 2005, J. Allergy Clin. Immunol. 116: 731 at 734-35を参照のこと。

【0063】

本発明の抗体は、あまり好ましくないが、完全なエフェクター機能を提供するインタクトなFc領域を有する抗体、例えば、その抗体に対する標的と会合している細胞において補体依存性細胞傷害(CDC)または抗体依存性細胞傷害(ADCC)を誘導するアイソタイプIgG1の抗体も含む。

【0064】

上記抗体はまた、貯蔵中のその抗体の安定性を改善する分子またはインビボにおけるその抗体の半減期を延長する分子に結合体化(例えば、共有結合的に連結)され得る。半減期を延長する分子の例は、アルブミン(例えば、ヒト血清アルブミン)およびポリエチレングリコール(PEG)である。アルブミンに連結されたおよびPEG化された抗体の誘導体は、当該分野で周知の手法を用いて調製され得る。例えば、Chapman, 2002, Adv. Drug Deliv. Rev. 54: 531-545; Anderson and Tomasi, 1988, J. Immunol. Methods 109: 37-42; Suzuki et al., 1984, Biochim. Biophys. Acta 788: 248-255; および Brekke and Sandlie, 2003, Nature Rev. 2: 52-62を参照のこと。

【0065】

本明細書中で使用されるとき、用語「約」は、当業者によって測定されたときの特定の値に対して許容され得る誤差範囲内の値のことを指し、その誤差範囲は、その値がどのようにして計測または測定されたか、すなわち、計測システムの限界に部分的に依存する。例えば、「約」は、当該分野の慣例に従って1以内または1を超える標準偏差のことを意味し得る。あるいは、「約」または「～を本質的に含む」は、20%までの範囲を意味し得る。さらに、特に生体系または生物学的プロセスに関して、この用語は、ある値の最大1桁または最大5倍を意味し得る。特定の値が、本願および請求項において提供されるとき、別段述べられない限り、「約」または「～を本質的に含む」の意味は、その特定の値に対する許容され得る誤差範囲内であると見なされるべきである。

【0066】

上記抗体は、IgM、IgG、IgD、IgAおよびIgEを含む任意のクラスの免疫グロブリンから選択され得る。好ましくは、抗体は、IgG抗体である。IgG1、IgG2、IgG3およびIgG4を含む任意のアイソタイプのIgGを使用することができる。IgGアイソタイプのバリエーションもまた企図される。ヒト化抗体は、2つ以上のクラスまたはアイソタイプ由来の配列を含み得る。所望の生物学的活性をもたらすのに必要な定常ドメイン配列の最適化は、実施例に記載される生物学的アッセイにおいて抗体をスクリーニングすることによって容易に達成される。

【0067】

同様に、いずれかのクラスの軽鎖を本明細書中の組成物および方法において使用することができる。具体的には、カップー、ラムダまたはそれらのバリエーションが、本組成物および本方法において有用である。

【0068】

用語「モノクローナル抗体」は、本明細書中で使用されるとき、実質的に均一な抗体の集団から得られる抗体のことを指し、すなわち、その集団を構成する個々の抗体は、微量で存在し得る天然に存在する可能性のある変異を除いては、同一である。モノクローナル抗体は、単一の抗原部位に対して産生されているので、高度に特異的である。さらに、種

10

20

30

40

50

々の決定基（エピトープ）に対して産生された種々の抗体を通常含む従来の（ポリクローナル）抗体調製物とは対照的に、各モノクローナル抗体は、抗原上の単一の決定基に対して産生されている。修飾語「モノクローナル」は、抗体の実質的に均一な集団から得られているという抗体の性質を示すものであって、任意の特定の方法による抗体の作製を必要とするとは解釈されるべきでない。例えば、本発明に従って使用されるモノクローナル抗体は、Kohler et al., 1975, Nature 256: 495によって初めて報告されたハイブリドーマ法によって作製されてもよいし、組換えDNA法（例えば、米国特許第4,816,567号を参照のこと）によって作製されてもよい。「モノクローナル抗体」は、例えば、Clackson et al., 1991, Nature 352: 624-628およびMarks et al., 1991, J. Mol. Biol. 222: 581-597に記載されている手法を使用してファージ抗体ライブラリーからも単離され得る。本明細書中のモノクローナル抗体は、「キメラ」抗体を明確に含む。

10

20

30

40

50

【0069】

モノクローナル抗体は、試験の被験体にヒト抗原を注射し、次いで、所望の配列または機能特性を有する抗体を発現しているハイブリドーマを作製するという当該分野の知識および技術に従って、作製され得る。モノクローナル抗体をコードするDNAは、従来の手順を用いて（例えば、モノクローナル抗体の重鎖および軽鎖をコードする遺伝子に特異的に結合することができるオリゴヌクレオチドプローブを使用することによって）容易に単離され、配列決定される。ハイブリドーマ細胞は、そのようなDNAの好ましい供給源として働く。

【0070】

治療的な用途のために、抗体は、そのまままたは処置結合体として使用され得る。本明細書中で使用されるとき、処置「結合体」とは、治療的な部分、例えば、細菌毒素、細胞傷害性薬物もしくは放射性毒素に結合体化された抗体またはそのフラグメントのことを指す。有毒な部分は、当該分野において利用可能な方法を用いて、本発明の抗体に結合体化され得る。

【0071】

本発明が、抗ヒトCD27アゴニスト抗体と免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせの驚くべき免疫刺激作用にあるという事実に鑑みて、本発明は、その様々な実施形態において、免疫刺激、特に、抗原特異的Tリンパ球の刺激によって回復すると知られているかまたは回復すると予想される症状の処置に適している。本発明において、抗原特異的Tリンパ球という用語は、特に、CD4+および/またはCD8+T細胞を含む。

【0072】

免疫刺激、特に、抗原特異的Tリンパ球の刺激は、CD27+免疫細胞の刺激または免疫チェックポイントタンパク質、例えば、CTLA-4、PD1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、BTLA、B7H3、B7H4、TIM3およびKIRの阻害によって達成され得る。したがって、ある特定の実施形態によると、本発明は、CD27+免疫細胞の刺激によって回復すると知られているかまたは回復すると予想される症状の処置に適している。ある特定の代替の実施形態によると、本発明は、免疫チェックポイントタンパク質、例えば、CTLA-4、PD1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、BTLA、B7H3、B7H4、TIM3またはKIRの阻害によって回復すると知られているかまたは回復すると予想される症状の処置に適している。

【0073】

免疫応答の文脈における刺激という用語の意味は、当業者に公知であろう。この用語が増強を含み、ゆえに、既存の免疫応答および誘導の増大または免疫応答の新規の発生の両方に関することは、明らかであろう。

【0074】

当業者は、どの細胞が、CD27、CTLA-4、PD1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、BTLA、B7H3、B7H4、TIM3およびKIRに関連するかを承知

しているだろう。特に、CD27陽性細胞は、それらの細胞表面上にCTLA-4、PD1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、BTLA、B7H3、B7H4、TIM3およびKIRを発現していることもあるし、発現していないこともある（および逆もまた同様である）ことが知られている。したがって、本発明において処置可能な症状は、CD27と免疫チェックポイントタンパク質、例えば、CTLA-4、PD-1もしくはPD-L1、PD-L2、LAG-3、BTLA、B7H3、B7H4、TIM3またはKIRの両方を発現している細胞が関わる症状に必ず限定されるわけではない。

【0075】

本発明の様々な態様は、「免疫応答の刺激、特に、抗原特異的Tリンパ球の刺激によって回復する(ameliorated)症状の処置」を目的としている。「免疫応答の刺激、特に、抗原特異的Tリンパ球の刺激によって回復する症状の処置」は、「免疫応答の刺激、特に、抗原特異的Tリンパ球の刺激が有益である処置」として代わりに定義され得る。処置の文脈における用語「回復」と「有益」の両方が、医師が予測できるおよび/または確証できる十分な改善を臨床的に意味することを指す。

【0076】

本発明において、「症状」の処置は、抗ヒトCD27アゴニスト抗体およびいくつかの免疫チェックポイント阻害剤の、予防的使用および治療的使用を含む任意の治療的な使用を含む。ゆえに、用語「症状」は、疾患状態だけでなく、生理機能を有害な状態に変化させない予防的な背景における生理学的状態のことも指し得る。抗ヒトCD27アゴニスト抗体およびいくつかの免疫チェックポイント阻害剤の予防的な使用の背景における症状には、例えば、ワクチン接種後の免疫化（ある抗原に対して免疫記憶を誘導するおよび/または発生させる生理学的プロセス）が含まれる。したがって、本発明の文脈における処置は、予防的に誘導される生理学的プロセスを支持することを目的とすることがある。

【0077】

免疫刺激、特に、抗原特異的Tリンパ球の刺激によって回復する症状には、感染症、例えば、細菌感染症、真菌感染症、ウイルス感染症および寄生生物感染症が含まれる。さらに、ワクチン接種後の免疫化は、免疫刺激、特に、抗原特異的Tリンパ球の刺激によって回復し得る。ワクチン接種は、病原体、例えば、細菌、真菌、ウイルスもしくは寄生生物から選択される病原体、またはトキシン、または良性腫瘍もしくは癌を含む悪性腫瘍上に発現される抗原を含む自己抗原に対するものであり得る。また、癌などの無制御の細胞増殖に関連する症状は、免疫刺激、特に、抗原特異的Tリンパ球の刺激によって回復し得る。これらの症状は、CD27⁺免疫細胞の刺激および/または免疫チェックポイントタンパク質、例えば、CTLA-4、PD1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、BTLA、B7H3、B7H4、TIM3もしくはKIRの阻害によって回復し得る。

【0078】

本発明における癌としては、白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄球性白血病、骨髄芽球性 前骨髄球性、骨髄単球性 単球性 赤白血病、慢性白血病、慢性骨髄性（顆粒球性）白血病、慢性リンパ性白血病、マンツル細胞リンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、バーキットリンパ腫および辺縁帯B細胞リンパ腫、真性多血症 リンパ腫、ホジキン病、非ホジキン病、多発性骨髄腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、重鎖病、固形腫瘍、肉腫および癌腫、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫(chondrosarcoma)、骨原性肉腫、骨肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫(endotheliosarcoma)、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫(lymphangi endotheliosarcoma)、滑膜腫、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸肉腫、直腸結腸癌、脾癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭状癌、乳頭状腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支原性癌、腎細胞癌、ヘパトーマ、胆管癌、絨毛癌、セミノーマ、胎児性癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、子宮癌、精巣腫瘍、肺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神経膠腫、星状細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽腫、聴神経腫、乏突起膠腫、髄膜腫(meningioma)、メラノーマ、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、

10

20

30

40

50

鼻咽頭癌、食道癌、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脳および中枢神経系（CNS）の癌、子宮頸癌、絨毛癌、直腸結腸癌、結合組織癌、消化系の癌、子宮体癌、食道癌、眼癌、頭頸部癌、胃癌、上皮内新生物、腎臓癌、喉頭癌、肝臓癌、肺癌（小細胞、大細胞）、メラノーマ、神経芽細胞腫；口腔癌（例えば、唇、舌、口および咽頭）、卵巣癌、膵癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、直腸癌；呼吸器系の癌、肉腫、皮膚癌、胃癌、精巣癌、甲状腺癌、子宮癌ならびに泌尿器系の癌が挙げられるが、これらに限定されない。

【0079】

より好ましくない癌としては、CD27を発現している腫瘍、例えば、慢性リンパ性白血病、マントル細胞リンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、パーキットリンパ腫および辺縁帯B細胞リンパ腫からなる群より選択される腫瘍が挙げられる。

10

【0080】

免疫刺激、特に、抗原特異的Tリンパ球の刺激によって回復する感染症を引き起こす病原性ウイルスのいくつかの例としては、HIV、肝炎（A、B、C、DまたはE）、ヘルペスウイルス（例えば、VZV、HSV-1、HAV-6、HSV-IIおよびCMV、エプスタイン・バーウイルス）、アデノウイルス、インフルエンザウイルス、フラビウイルス、エコーウイルス、ライノウイルス、コクサッキーウイルス、コロナウイルス（coronavirus）、呼吸器合胞体ウイルス、耳下腺炎ウイルス、ロタウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、パルボウイルス、ワクシニアウイルス、HTLVウイルス、デングウイルス、パピローマウイルス、軟属腫ウイルス、ポリオウイルス、狂犬病ウイルス、JCウイルスおよびアルボウイルス脳炎ウイルスが挙げられる。

20

【0081】

免疫刺激、特に、抗原特異的Tリンパ球の刺激によって回復する感染症を引き起こす病原菌のいくつかの例としては、クラミジア、リケッチア菌、マイコバクテリア、ブドウ球菌、連鎖球菌、肺炎球菌、髄膜炎菌および淋菌（*Neisseria gonorrhoeae*）、クレブシエラ、プロテウス、セラチア、シュドモナス、レジオネラ、ジフテリア、サルモネラ、桿菌、コレラ、破傷風、ボツリヌス、炭疽、ペスト、レプトスピラ症およびライム病の病原菌が挙げられる。

【0082】

免疫刺激、特に、抗原特異的Tリンパ球の刺激によって回復する感染症を引き起こす病原性真菌のいくつかの例としては、*Candida*（*albicans*、*krusei*、*glabrata*、*tropicalis*など）、*Cryptococcus neoformans*、*Aspergillus*（*fumigatus*、*niger*など）、*Mucorales*属（*mucor*、*absidia*、*rhizopus*）、*Sporothrix schenckii*、*Blastomyces dermatitidis*、*Paracoccidioides brasiliensis*、*Coccidioides immitis*および*Histoplasma capsulatum*が挙げられる。

30

【0083】

免疫刺激、特に、抗原特異的Tリンパ球の刺激によって回復する感染症を引き起こす病原性寄生生物のいくつかの例としては、*Entamoeba histolytica*、*Balantidium coli*、*Naegleria fowleri*、*Acanthamoeba* sp.、*Giardia lamblia*、*Cryptosporidium* sp.、*Pneumocystis carinii*、*Plasmodium vivax*、*Babesia microti*、*Trypanosoma brucei*、*Trypanosoma cruzi*、*Leishmania donovani*、*Toxoplasma gondii*および*Nippostrongylus brasiliensis*が挙げられる。

40

【0084】

免疫刺激、特に、抗原特異的Tリンパ球の刺激によって回復する症状が、ある抗原に対する免疫化である場合、抗ヒトCD27アゴニスト抗体およびいくつかの免疫チェックポ

50

イント阻害剤は、通常、ワクチンとの組み合わせで投与される。そのワクチンは、ある病原体、例えば、細菌、真菌、ウイルスもしくは寄生生物から選択される病原体に特異的ないくつかの抗原もしくは抗原決定基、またはトキシン、または良性腫瘍上もしくは癌などの悪性腫瘍上に発現された抗原を含む自己抗原を含み得る。そのワクチン接種が対象にしている病原体および癌は、上で示されたように選択され得る。

【0085】

ある特定の実施形態によると、ワクチン接種は、HIV、肝炎(A、B、C、D、E)、インフルエンザ、ヘルペス、ジアルジア、マラリア、リーシュマニア、*Staphylococcus aureus*または*Pseudomonas Aeruginosa*、好ましくは、HIVに対するものである。これらの病原体に対して、現在、有効なワクチンは無いが、または既存のワクチンは完全に有効とはいえない。

10

【0086】

本発明の発明者らは、抗ヒトCD27アゴニスト抗体といくつかの免疫チェックポイントタンパク質阻害剤、特に、CTLA4またはPD1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、BTLA、B7H3、B7H4、TIM3またはKIRの阻害剤とを組み合わせたとき、予想外の免疫刺激作用を見出した。試験は、それらの組み合わせの相乗効果および/または増強効果を示唆する。したがって、ある特定の実施形態によると、抗ヒトCD27アゴニスト抗体は、いくつかの免疫チェックポイント阻害剤とともに、免疫応答の相乗刺激および/または増強刺激、特に、抗原特異的Tリンパ球の相乗刺激および/または増強刺激のためのものである。

20

【0087】

本発明の抗ヒトCD27アゴニスト抗体は、好ましくは、その抗体を含む組成物として提供される。その組成物は、担体とともにその抗体を含む。ある特定の実施形態に係る組成物は、好ましくは、医薬組成物である。

【0088】

医薬組成物または滅菌された組成物を調製するために、抗体またはそのフラグメントは、医薬的に許容され得る担体および/または賦形剤と混和される。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences and U.S. Pharmacopeia: National Formulary, Mack Publishing Company, Easton, PA (1984)を参照のこと。治療用および診断用の薬剤の製剤は、生理的に許容され得る担体、賦形剤または安定剤と、例えば、凍結乾燥された粉末、スラリー、水溶液または懸濁液の形態で混合することによって調製され得る(例えば、Hardman, et al., 2001, Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, NY; Genaro, 2000, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams, and Wilkins, New York, NY; Avis, et al. (eds.), 1993, Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Marcel Dekker, NY; Lieberman, et al. (eds.), 1990, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Marcel Dekker, NY; Lieberman, et al. (eds.), 1990, Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Marcel Dekker, NY; Weiner and Kotkoskie, 2000, Excipient Toxicity and Safety, Marcel Dekker, Inc., New York, NYを参照のこと)。

30

40

【0089】

結合性化合物、特に、抗体、単独でまたは通常の抗癌薬などの別の薬剤と組み合わせで投与される組成物の毒性および治療効果は、例えば、LD₅₀(集団の50%に対して致

50

死の用量)およびED₅₀(集団の50%において治療的に有効な用量)を測定するための、細胞培養物または実験動物において、標準的な医薬的手順によって測定され得る。有毒作用と治療効果との用量比は、治療指数であり、それは、LD₅₀とED₅₀との比として表現され得る。これらの細胞培養アッセイおよび動物試験から得られるデータは、ヒトにおいて使用するためのある範囲の投与量を製剤化する際に使用され得る。そのような化合物の投与量は、好ましくは、毒性がほとんどまたはまったくないED₅₀を含むある範囲の循環濃度の範囲内に入る。投与量は、使用される剤形および用いられる投与経路に応じて、この範囲内で変動し得る。

【0090】

好適な投与経路としては、非経口投与、例えば、筋肉内、静脈内または皮下投与、および経口投与が挙げられる。医薬組成物において使用されるまたは本発明の方法を実施するために使用される抗体の投与は、種々の従来の方法、例えば、経口摂取、吸入、局所的適用または皮膚、皮下、腹腔内、非経口、動脈内もしくは静脈内注射で行われ得る。1つの実施形態において、本発明の結合性化合物は、静脈内に投与される。別の実施形態において、本発明の結合性化合物は、皮下に投与される。

【0091】

あるいは、抗体は、全身様式ではなく局所的な様式、例えば、しばしばデポー製剤または徐放製剤として抗体を作用部位に直接注射することによって、投与され得る。さらに、抗体は、標的化された薬物送達系において投与され得る。

【0092】

抗体、サイトカインおよび小分子の適切な用量の選択における指針は、入手可能である(例えば、Wawrzynczak, 1996, *Antibody Therapy*, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, UK; Kresina(ed.), 1991, *Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis*, Marcel Dekker, New York, NY; Bach(ed.), 1993, *Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases*, Marcel Dekker, New York, NY; Baert, et al., 2003, *New Engl. J. Med.* 348: 601-608; Milgrom, et al., 1999, *New Engl. J. Med.* 341: 1966-1973; Slamon, et al., 2001, *New Engl. J. Med.* 344: 783-792; Beniaminovitz, et al., 2000, *New Engl. J. Med.* 342: 613-619; Ghosh, et al., 2003, *New Engl. J. Med.* 348: 24-32; Lipsky, et al., 2000, *New Engl. J. Med.* 343: 1594-1602を参照のこと)。

【0093】

適切な用量の決定は、例えば、処置に影響すると当該分野で知られているかもしくは疑われているかまたは処置に影響すると予測されるパラメータまたは因子を用いて、臨床医によって行われる。一般に、用量は、至適用量よりいくらか少ない量から始めて、その後、任意の負の副作用に対して所望のまたは最適な効果が達成されるまで、少しずつ増加させる。重要な診断の尺度は、例えば、炎症の症候の尺度、または産生される炎症性サイトカインのレベルを含む。

【0094】

好ましい用量プロトコルは、望ましくない著しい副作用を回避する最大用量または投薬頻度を含むプロトコルである。1週間の総量は、一般に、少なくとも0.05 μg/kg体重、より一般には、少なくとも0.2 μg/kg、最も一般には、少なくとも0.5 μg/kg、典型的には、少なくとも1 μg/kg、より典型的には、少なくとも10 μg/kg、最も典型的には、少なくとも100 μg/kg、好ましくは、少なくとも0.2 mg/kg、より好ましくは、少なくとも1.0 mg/kg、最も好ましくは、少なくと

10

20

30

40

50

も 2.0 mg / kg、最適には、少なくとも 10 mg / kg、より最適には、少なくとも 25 mg / kg、最も至適には、少なくとも 50 mg / kg である（例えば、Yang, et al., 2003, New Engl. J. Med. 349: 427 - 434; Herold, et al., 2002, New Engl. J. Med. 346: 1692 - 1698; Liu, et al., 1999, J. Neurol. Neurosurg. Psych. 67: 451 - 456; Portielji, et al., 2003, Cancer Immunol. Immunother. 52: 133 - 144 を参照のこと）。治療的小分子、例えば、ペプチド模倣物、天然物または有機化学物質の所望の用量は、mol / kg の基準において、抗体またはポリペプチドに対するものとほぼ同じである。

10

【0095】

「投与」、「治療」および「処置」は、動物、ヒト、実験の被験体、細胞、組織、器官または生体液に適用されるとき、外来性の医薬品、治療用薬剤、診断用薬剤または組成物と、その動物、ヒト、被験体、細胞、組織、器官または生体液との接触のことを指す。「投与」、「治療」および「処置」は、例えば、治療、薬物動態学、診断、研究および実験の方法のことを指し得る。細胞の処置は、試薬と細胞との接触、ならびに試薬と流体との接触を包含し、ここで、その流体は、細胞と接触している。「投与」、「治療」および「処置」は、例えば、試薬、診断用組成物、結合性組成物または別の細胞による、細胞のインビトロおよびエキソビボにおける処置のことも意味する。

20

【0096】

本明細書中で使用されるとき、「阻害する」または「処置する」または「処置」は、疾患に関連する症候の発生の延期および／または前記疾患とともに生じるもしくは生じると予想されるそのような症候の重症度の低下を含む。それらの用語は、既存の症候を回復させること、追加の症候を予防すること、およびそのような症候の根本原因を回復させるかまたは予防することをさらに含む。したがって、それらの用語は、有益な結果が、ある疾患を有する脊椎動物被験体にもたらされることを表す。

【0097】

本明細書中で使用されるとき、用語「治療有効量」または「有効量」とは、単独でまたはさらなる医薬品と組み合わせて細胞、組織または被験体に投与されたとき、処置されるべき疾患または症状の予防または回復に有効な抗体の量のことを指す。治療的に有効な用量とは、さらに、症候の回復、例えば、関連する病状の処置、治癒、予防もしくは回復またはそのような症状の処置、治癒、予防もしくは回復の速度の上昇をもたらすのに十分な化合物の量のことを指す。治療的に有効な用量は、単独で投与される個々の活性成分に適用されるとき、その成分だけについて言及する。治療的に有効な用量は、組み合わせに適用されるとき、併用で投与されるか、連続的に投与されるか、または同時に投与されるかに関係なく治療効果をもたらす活性成分の合計量のことを指す。有効量の治療薬は、典型的には、少なくとも 10 % ; 通常、少なくとも 20 % ; 好ましくは、少なくとも約 30 % ; より好ましくは、少なくとも 40 %、最も好ましくは、少なくとも 50 % 症候を減少させる。

30

【0098】

第 2 の治療薬との同時投与または処置のための方法は、当該分野で周知であり、例えば、Hardman, et al. (eds.), 2001, Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed., McGraw-Hill, New York, NY; Poole and Peterson (eds.), 2001, Pharmacotherapeutics for Advanced Practice: A Practical Approach, Lippincott, Williams & Wilkins, Phila., PA; Chabner and Longo (eds.), 2001, Cancer Chemotherapy and Biotherapy, Lippincott, Williams & Wilkins, Phila., PA

40

50

を参照のこと。

【0099】

本発明において、用語「同時投与される」は、個々の活性な構成要素（本明細書中では、抗ヒトCD27アゴニスト抗体およびいくつかの免疫チェックポイント阻害剤）が、同じ被験体に投与されることを意味していると理解されるべきである。そのような投与は、同時であってもよいし二者択一的であってもよく、活性な構成要素は、免疫チェックポイント阻害剤およびCD27を標的にしている治療薬を含むほとんどの抗体治療薬が、ヒト被験体において2～4週間という終末相半減期を示すという事実に鑑みて、最大3ヶ月間の時間枠内で投与されればよい。ゆえに、そのような抗体に対する薬力学的応答は、投与後数ヶ月間にわたって検出可能であり得る。

10

【0100】

本発明の医薬組成物は、細胞傷害剤、化学療法剤、細胞分裂抑制剤、抗血管新生剤もしくは代謝拮抗剤、腫瘍標的化剤、免疫刺激剤もしくは免疫調節剤、または細胞傷害剤、細胞分裂抑制剤もしくはその他の有毒な薬剤に結合体化された抗体を含むがこれらに限定されない他の薬剤も含み得る。医薬組成物はまた、他の治療様式、例えば、外科術、化学療法および放射線照射とともに使用され得る。

【0101】

好ましい実施形態によると、抗ヒトCD27アゴニスト抗体は、その抗ヒトCD27アゴニスト抗体を医薬的に許容され得る担体とともに含む医薬組成物として提供され、前記医薬組成物は、容器内に包装され、前記容器は、情報担体に結び付けられており、ここで、前記情報担体は、免疫応答の刺激、特に、抗原特異的Tリンパ球の刺激によって回復する症状の処置において使用するために、好ましくは医薬組成物において、免疫チェックポイント阻害剤と抗ヒトCD27アゴニスト抗体を併用することを示す情報を含む。その容器は、医薬組成物、好ましくは、滅菌された医薬組成物、より好ましくは、注射可能な医薬組成物を保持するために適した任意の容器であり得る。好ましい実施形態によると、その容器は、単位投与量の抗ヒトCD27アゴニスト抗体を含む。

20

【0102】

情報担体は、任意の好適な情報担体、例えば、情報を運ぶのに適した表面を有する物体、例えば、紙または厚紙であり得る。あるいは、機械可読な情報を含むデータ記憶媒体が、使用され得る。その情報は、視覚的な形態、例えば、書面での情報の形態またはいくつかの像の形態で提供され得る。あるいは、その情報は、触れることによって「読み取り可能な」形態、例えば、点字で、提供され得る。その情報が、機械可読な情報を含むデータ記憶媒体上に存在する場合、その情報は、視覚情報および/または聴覚情報に変換され得る機械コードまたは類似の信号として格納され得る。

30

【0103】

情報担体および医薬組成物を含む容器は、それらが単一の製品として共に提供され得るように関連づけられている。例えば、それらは、箱をはじめとした容器などの密閉箱の中に共に封入されることによって関連づけられ得る。

【0104】

本発明のさらなる態様は、免疫応答の刺激によって回復する症状の処置、特に、抗原特異的Tリンパ球の刺激から恩恵を受ける症状の処置において使用するための免疫チェックポイント阻害剤に関し、ここで、前記処置において、抗ヒトCD27アゴニスト抗体が投与される。この免疫チェックポイント阻害剤は、抗ヒトCD27アゴニスト抗体とともに、予想外の免疫刺激をもたらす治療的な組み合わせを形成する。ある特定の実施形態によると、免疫チェックポイント阻害剤は、抗ヒトCD27アゴニスト抗体とともに、免疫応答の相乗刺激および/または増強刺激、特に、抗原特異的Tリンパ球の相乗刺激および/または増強刺激のためのものである。本発明の免疫チェックポイント阻害剤の様々な特徴および好ましい実施形態の技術的詳細は、本発明の抗ヒトCD27アゴニスト抗体に関連してすでに論じられたものと似ている。

40

【0105】

50

抗ヒトCD27アゴニスト抗体と同様に、本発明の免疫チェックポイント阻害剤は、その免疫チェックポイント阻害剤を医薬的に許容され得る担体とともに含む医薬組成物として提供され得、前記医薬組成物は、容器内に包装され、前記容器は、情報担体に結び付けられており、ここで、前記情報担体は、免疫応答の刺激によって回復する症状の処置、特に、抗原特異的Tリンパ球の刺激から恩恵を受ける症状の処置において使用するために、好ましくは医薬組成物において、抗ヒトCD27アゴニスト抗体と免疫チェックポイント阻害剤を併用することを示す情報を含む。その容器は、医薬組成物、好ましくは、滅菌された医薬組成物、より好ましくは、注射可能な医薬品を保持するために適した任意の容器であり得る。好ましい実施形態によると、その容器は、単位投与量の抗ヒトCD27アゴニスト抗体を含む。本発明のこの実施形態に対しても、様々な技術的特徴および好ましい実施形態の詳細は、抗ヒトCD27アゴニスト抗体に関する説明の一部から明らかだろう。

10

20

30

40

50

【0106】

本発明のなおもさらなる態様は、免疫応答の刺激によって回復する症状の処置、特に、抗原特異的Tリンパ球の刺激から恩恵を受ける症状の処置において使用するための、抗ヒトCD27アゴニスト抗体といくつかの免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせに関する。本発明に係るこの組み合わせは、主に、この機能的な組み合わせを本発明の範囲内であると見なさせるのに当業者が好適であると考える機能的な組み合わせおよび任意の物理的な組み合わせである。例えば、その組み合わせにおいて、抗ヒトCD27アゴニスト抗体は、いくつかの免疫チェックポイント阻害剤とともに被験体に同時投与され得る。あるいは、その組み合わせは、以下を備えるキット・オブ・パーツであり得る：

(i) 抗ヒトCD27アゴニスト抗体を医薬的に許容され得る担体とともに含む第1の医薬組成物を保持している第1の容器；

(ii) 免疫チェックポイント阻害剤を医薬的に許容され得る担体とともに含む第2の医薬組成物を保持している第2の容器；

(iii) 必要に応じて、免疫応答の刺激によって回復する症状の処置、特に、抗原特異的Tリンパ球の刺激または増強から恩恵を受ける症状の処置において使用するための、好ましくは第1の医薬組成物における抗ヒトCD27アゴニスト抗体の、好ましくは第2の医薬組成物における免疫チェックポイント阻害剤との併用を示す情報を含む情報担体。

【0107】

したがって、代替の実施形態によると、第1および第2の容器ならびに第1および第2の医薬組成物は以下を備えるキット・オブ・パーツを提供することと一致する：

(A) 抗ヒトCD27アゴニスト抗体および免疫チェックポイント阻害剤を医薬的に許容され得る担体とともに含む医薬組成物を保持している容器；

(B) 必要に応じて、好ましくは医薬組成物における抗ヒトCD27アゴニスト抗体を、好ましくは医薬組成物における免疫チェックポイント阻害剤とともに、免疫応答の刺激によって回復する症状の処置、特に、抗原特異的Tリンパ球の刺激から恩恵を受ける症状の処置において使用するために併用することを示す情報を含む情報担体。

【0108】

本発明の組み合わせに対しても、様々な技術的特徴および好ましい実施形態の詳細は、抗ヒトCD27アゴニスト抗体に関する説明の一部において論じられたものと似ている。

【0109】

本発明のさらなる態様は、免疫応答の刺激によって回復する症状を処置するため、特に、抗原特異的Tリンパ球の刺激をもたらす症状を処置するための方法に関し、前記方法は、CD27アゴニスト、好ましくは、抗ヒトCD27アゴニスト抗体をいくつかの免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせ投与する工程を含む。

【0110】

本発明の処置の方法に対しても、様々な技術的特徴および好ましい実施形態の詳細は、抗ヒトCD27アゴニスト抗体に関して上で論じられたものと似ている。

【0111】

本発明およびその効果は、以下の非限定的な実施例を参照してさらに例証される。

【実施例 1】

【0112】

チェックポイントタンパク質の遮断と組み合わせられるCD27アゴニズムは予想外の免疫刺激をもたらす

CD27アゴニストをPD-1阻止抗体またはPD-L1阻止抗体と組み合わせることの効果を調べるために、ヒト末梢血単核球(PBMNC)をバフィーコートから単離した。まず、バフィーコートを、RTにおいて、ヘパリン溶液(Leo Pharma, DB 6132, 5000U/ml)が補充されたDMEM/F12培地(Gibco, 11320)で300mlという総容積に希釈した。細胞懸濁液を混合した後、アリコート(aliquotes)を、コニカルチューブ内のFicoll-Plus勾配上にローディングし、20、450gで30分間、ブレーキなしで遠心分離した。次に、血漿を吸引によって除去し、PBMNCを血漿/Ficoll界面から回収した。PBMNCをDMEM/F12培地で2回洗浄し、10%ウシ胎仔(Foetal Calf)血清が補充されたRPMI1640培地(Gibco, 52400)に再懸濁した。PBMNCを、96ウェル平底プレート(Nunc)において 2×10^5 細胞/ウェルでプレATINGした。抗体(抗PD1(hPD109AのhIgG4キメラ、下記を参照のこと、WO/2008/156712)、抗hCD27(hCD27.15のhIgG4キメラ)、キメラ化については下記を参照のこと)、抗PDL1(MIH1, eBioscience 16.5983.82)、ヒトIgG4アイソタイプコントロール(Sigma, 14639)およびマウスIgG1アイソタイプコントロール(eBioscience, 16.4714.85))およびそれらの希釈物を、PBSにおいて希釈し、上記PBMNCに加えた。ヒトIgG4キメラバージョンのhPD1.09AおよびhCD27.15は、そのVH遺伝子およびVL遺伝子を、それぞれヒトIgG4およびヒトカッパ一定常ドメインをコードするcDNAの上流にクローニングすることによって構築した。完全なcDNAをpcDNA3.1(Invitrogen)にサブクローニングし、Lipofectamine 2000(Invitrogen)を製造者の指示書に従って使用して293T/17細胞(ATCC)に一過性にトランスフェクトした。5~7日後、上清を回収し、標準的なプロテインA精製を用いて抗体を精製した。最後に、10%ウシ胎仔血清が補充されたRPMI1640培地中に希釈されたブドウ球菌エンテロトキシンB(Sigma S4881)を、25ng/mlという最終濃度で上記ウェルに加えた。細胞を、37、5%CO₂および95%湿度で2日間インキュベートした。免疫活性化のレベルを評価するために、Dulos et al., J. Immunother, 2012, 35:169-78に記載されている方法に従って上清中のIL-2分泌レベルを測定した。この目的のために、上清を吸引し、遠心分離によっていずれの細胞材料も除去された。次に、4における一晩のインキュベーションによってPBS中の2μg/mlの抗hIL-2抗体(BD Pharmingen, 555051)でコーティングしておいたNunc maxisorp ELISAプレートに、上清を加えた。上清を加える前に、ウェルを空にし、200μl/ウェルのPBS/1%BSAで室温(RT)において1時間ブロッキングした。上清をRTにおいて1時間インキュベートし、PBST(0.01%Tween 20を含むPBS)で3回洗浄した。続いて、PBS/PBS-1%BSA(1:1)における、100μlの0.5μg/mlの抗hIL2-ビオチン(BD Pharmingen 555040)を加え、RTにおいて1時間インキュベートした。PBSTで3回洗浄した後、100μlのPBS/PBS-1%BSA(1:1)における、1:5000希釈されたstreptavidin-HRP(BD Pharmingen, 554066)を加えた。PBSTで3回洗浄し、水で1回洗浄した後、100μl/ウェルのTMB安定化色素原(Invitrogen, SB02)を加えることによって、IL-2を検出した。100μlの0.5M H₂SO₄によって反応を停止し、450nmおよび620nmにおける吸光度を読み出した。このアッセイでは、上清中のIL-2タンパク質レベルを定量するために、組換えヒトIL-2(Sig

10

20

30

40

50

ma, H7041)を使用した。図1Aには、CD27アゴニスト抗体とPD-1阻止抗体との協同作用が示されており、図1Bには、CD27アゴニスト抗体とPD-L1阻止抗体との協同作用が示されている。

【0113】

ヒト全血においてCD27アゴニストをPD-1阻止抗体およびPD-L1阻止抗体と組み合わせることの効果を調べるために、10%ウシ胎仔(Foetal Bovine)血清(Hyclone)が補充されたRPMI1640培地(Gibco, 52400)中で血液を10倍希釈した。希釈された血液を96ウェルNunc lon delta表面平底プレートにプレーティングした(100 μ l/ウェル)。抗体である抗hCD27(hCD27, 15のhIgG4キメラ、上記を参照のこと)、抗PD-1(hPD1, 09AのhIgG4キメラ、上記を参照のこと)、抗PDL1(MIH1, eBioscience 16, 5983, 82)、ヒトIgG4アイソタイプコントロール(Sigma, 14639)およびマウスIgG1アイソタイプコントロール(eBioscience, 16, 4714, 85)およびそれらの希釈物をPBSにおいて希釈し、希釈された血液に加えた。最後に、10%ウシ胎仔血清が補充されたRPMI1640培地中に希釈されたブドウ球菌エンテロトキシンB(Sigma S4881)を、25ng/mlという最終濃度で上記ウェルに加えた。細胞を、37、5%CO₂および95%湿度で2日間インキュベートした。免疫活性化のレベルを評価するために、上清中のIL-2分泌レベルを測定した。この目的のために、上清を吸引し、遠心分離によっていずれの細胞材料も除去された。次に、4における一晩のインキュベーションによってPBS中の2 μ g/mlの抗hIL-2抗体(BD Pharmingen, 555051)でコーティングしておいたNunc maxisorp ELISAプレートに、上清を加えた。上清を加える前に、ウェルを空にし、200 μ l/ウェルのPBS/1%BSAで室温(RT)において1時間ブロッキングした。上清をRTにおいて1時間インキュベートし、PBST(0.01%Tween 20を含むPBS)で3回洗浄した。続いて、PBS/PBS-1%BSA(1:1)における、100 μ lの0.5 μ g/mlの抗hIL2-ビオチン(BD Pharmingen 555040)を加え、RTにおいて1時間インキュベートした。PBSTで3回洗浄した後、100 μ lのPBS/PBS-1%BSA(1:1)における、1:5000希釈されたストربتアビジン-HRP(BD Pharmingen, 554066)を加えた。PBSTで3回洗浄し、水で1回洗浄した後、100 μ l/ウェルのTMB安定化色素原(Invitrogen, SB02)を加えることによって、IL-2を検出した。100 μ lの0.5M H₂SO₄によって反応を停止し、450nmおよび620nmにおける吸光度を読み出した。このアッセイでは、上清中のIL-2タンパク質レベルを定量するために、組換えヒトIL-2(Sigma, H7041)を使用した。また、この試験では、IL-2レベルは、CD27アゴニスト抗体とPD-1またはPDL-1阻害抗体との組み合わせによって、これらの抗体単独と比較して、予想外のレベルに上昇した。

【0114】

これらの結果によってもたらされる、CD27アゴニスト抗体と他の免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせが類似の効果をもたらし得るという予想が、CD27アゴニスト(hCD27, 15のhIgG4キメラ、上記を参照のこと)と抗CTLA4(14D3, eBioscience 16, 1529, 82)との組み合わせを含む同じ全血試験プロトコルを用いて行ったさらなる実験において確かめられた。これらの実験の結果(図2A~2Cを参照のこと)は、個々の抗体の単独(上記のようなIgG4アイソタイプコントロール; IgG2Aアイソタイプコントロール: BD Pharmingen 554126)と比較して、CD27アゴニスト抗体とCTLA4阻害抗体との組み合わせによって、類似の協同作用を示した。

【0115】

これらの結果に基づくと、抗ヒトCD27アゴニスト抗体と少なくとも1つの免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせが、免疫応答の刺激によって回復する症状、例えば、

10

20

30

40

50

抗原特異的 T リンパ球の刺激によって回復する症状において有益な効果をもたらすと予想され得る。

【実施例 2】

【0116】

ヒト P B M C S E B スーパー抗原によって誘導される I L 2 分泌における抗 C D 2 7、抗 L A G - 3 および抗 P D 1 抗体の活性の評価

抗ヒト C D 2 7 アゴニスト抗体と免疫チェックポイントタンパク質阻害剤との組み合わせの効果をさらに示すために、さらなる確認実験を行った。この実験では、h C D 2 7 . 1 5 アナログを抗 L A G 3 抗体および抗 P D 1 抗体と組み合わせて使用した。使用されるアナログは、h C D 2 7 . 1 5 の機能的な重鎖 C D R 1、C D R 2、C D R 3 (それぞれ配列番号 1、2、3) および軽鎖 C D R 1、C D R 2、C D R 3 (それぞれ配列番号 4、5、6) を含む。さらに、それは、機能的に連結された機能的なヒト I g G 4 定常ドメイン (C H 1 - C H 3, G e n B a n k アクセッション # K 0 1 3 1 6) を含む。h C D 2 7 . 1 5 アナログの機能を、W O 2 0 1 2 / 0 0 4 3 6 7 の実施例 2 (49 ~ 50 頁) に開示されたものに対応する C D 2 7 結合アッセイおよび W O 2 0 1 2 / 0 0 4 3 6 7 の実施例 3 (54 ~ 55 頁) に開示されている N F - B 試験に対応する C D 2 7 シグナル伝達試験において証明した。

【0117】

使用されたヒト抗 L A G 3 抗体は、配列番号 2 3 に記載の重鎖アミノ酸配列および配列番号 2 4 に記載の軽鎖アミノ酸配列を含んだ。使用されたヒト抗 P D 1 抗体は、配列番号 2 1 に記載の重鎖アミノ酸配列および配列番号 2 2 に記載の軽鎖アミノ酸配列を含んだ。抗ヒト C D 2 7 アゴニスト抗体と免疫チェックポイントタンパク質阻害剤との組み合わせの効果を調べるために、ヒト P B M C を、健常ドナー由来のヘパリン処理されたヒト血液から、S e p M a t e (登録商標) チューブ (S t e m C e l l) を使用して単離した。15 ml の F i c o l l - 1 0 7 7 を S e p M a t e (登録商標) チューブに加え、その上に 25 ml のヒト血液を慎重に乗せ、R T において 1, 250 g で 12 分間、軽いブレーキをかけて (10 のうちの 5、10 が最大のブレーキ) 遠心分離した。白血球が F i c o l l の中間相に単離され、それを R T の 40 ml の H a n k s B a l a n c e s S a l t S o l u t i o n (H B S S) に希釈した。次に、細胞を 4、300 g で 10 分間遠心分離し、ペレットを 50 ml の H B S S に再懸濁した。最後に、細胞懸濁液を 250 g で 10 分間遠心分離することにより、血小板を除去し、ペレットを 12 ml の完全培地 (H E P E S および P e n n / S t e p および 10 % ヒト A + B + 血清を含む R P M I 1 6 4 0) に再懸濁した。細胞を V i - c e l l によって定量した。次に、50 μ l の P B M C 細胞懸濁液 (1 \times 10⁷ 細胞 / ml (最終 5 \times 10⁵ 細胞 / ウェル) を、96 ウェル丸底プレートにおいてプレーティングした。10 μ g / ml の終濃度の 50 μ l の抗体 (1 抗体処理あたりであるので、組み合わせ条件の場合は 100 μ l の総抗体) を、37 °C において 30 分間加える。次に、0.5、1、8、16、32、64 および 80 ng / ml の終濃度の、4 \times 濃度の 50 μ l のブドウ球菌 (S t a p h y l o c c u s) エンテロトキシン B (S E B) スーパー抗原 (T o x i n T e c h n o l o g y, S a r a s o t a, F L) を加え、37 °C で 72 時間インキュベートした。上清を回収し、遠心分離によっていずれの細胞材料も除去された。免疫活性化に対する尺度としての I L - 2 分泌レベルを、H u m a n I L - 2 V - P L E X K i t (カタログ番号 K 1 5 1 Q Q D - 4, M e s o S c a l e D i s c o v e r y, R o c k v i l l e, M D 製) を製造者の指示書に従って使用して、検出した。ネガティブコントロールとして、(サブ) - アイソタイプ一致抗体を使用した。

【0118】

図 3 A ~ 3 D は、上に記載された実験方法を用いて、4 人の別個のドナーから得られた結果を示している。各ドナーに対して、抗 C D 2 7 / 抗 L A G 3 組み合わせの結果が、左のパネルに示されており、抗 C D 2 7 / 抗 P D 1 組み合わせの結果が、右のパネルに示されている。各 S E B 濃度に対して、バーは、左から右に：アイソタイプコントロール；免

10

20

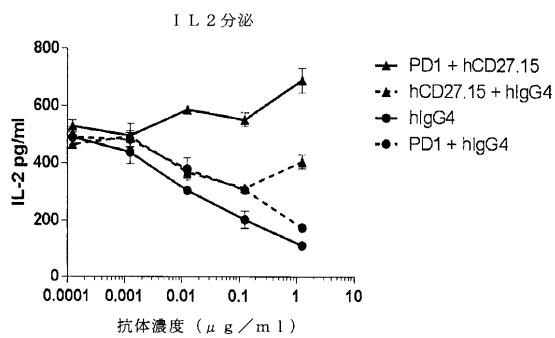
30

40

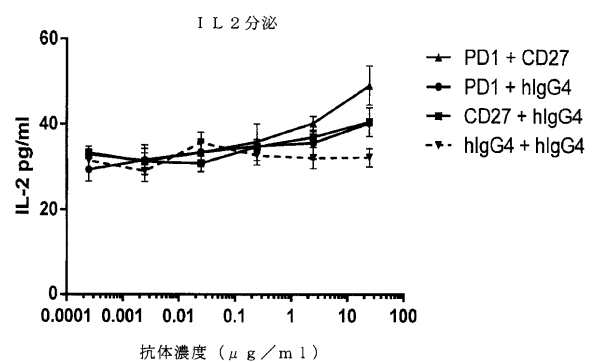
50

疫チェックポイント阻害剤（抗L a g 3または抗P D 1）；抗C D 2 7；免疫チェックポイント阻害剤（抗L a g 3または抗P D 1）＋抗C D 2 7を表す。抗C D 2 7抗体は、単剤として、アイソタイプコントロールを超えておよそ1.5～2倍のI L - 2の増加を示す。抗C D 2 7抗体は、抗L A G - 3抗体および抗P D 1抗体と、組み合わせ活性を示した。類似の効果が、抗ヒトC D 2 7アゴニスト抗体（アナログを含む）と他の免疫チェックポイントタンパク質阻害剤との組み合わせに対しても予想され得る。

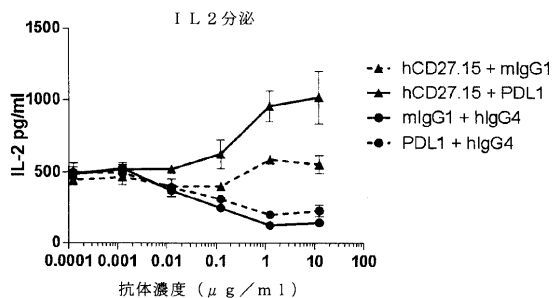
【図1A】



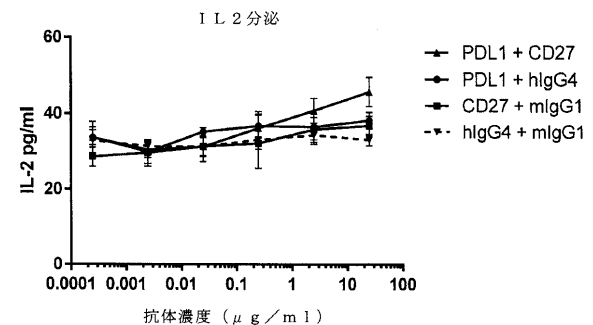
【図2A】



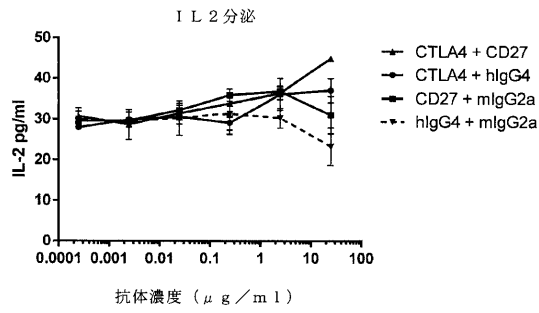
【図1B】



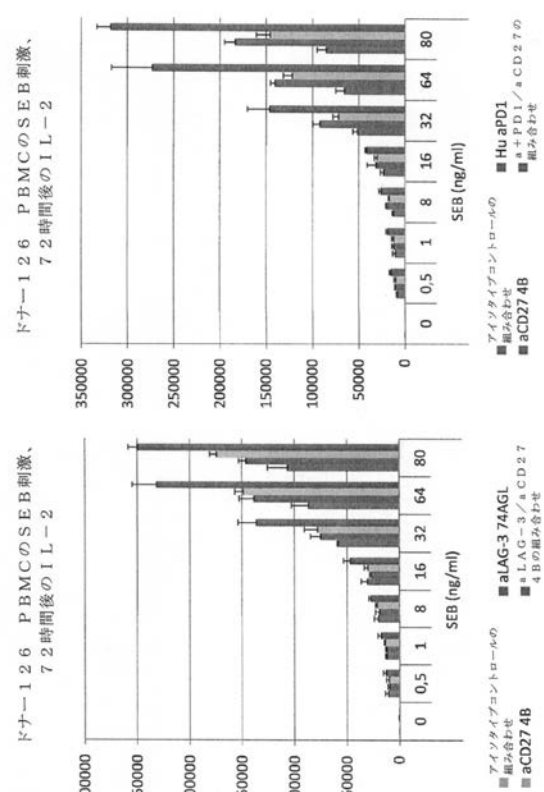
【図2B】



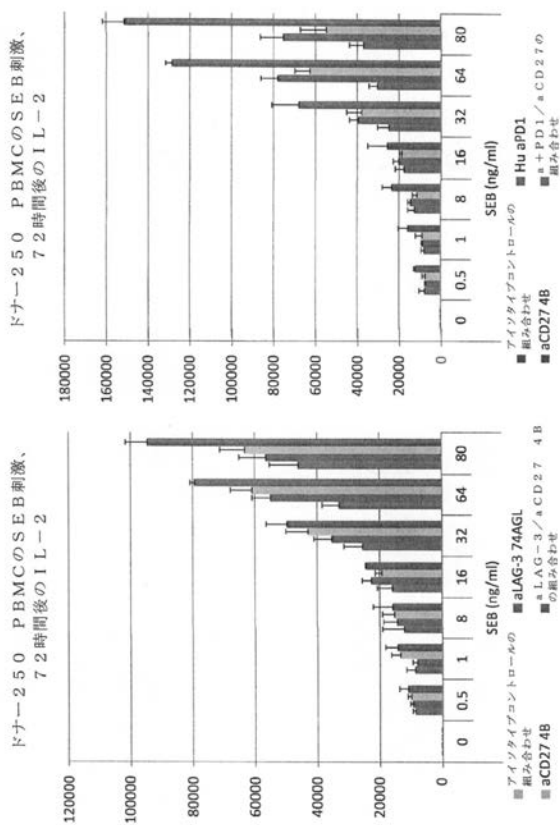
【図 2 C】



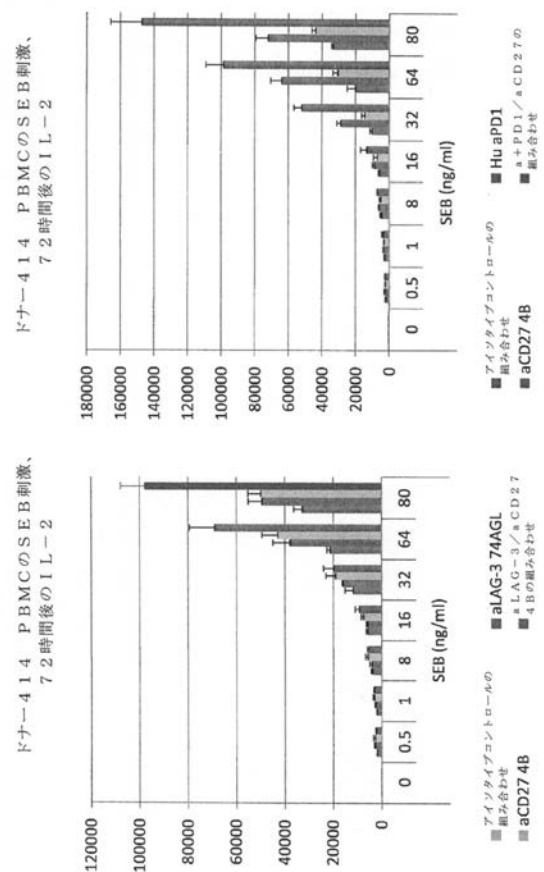
【図 3 A】



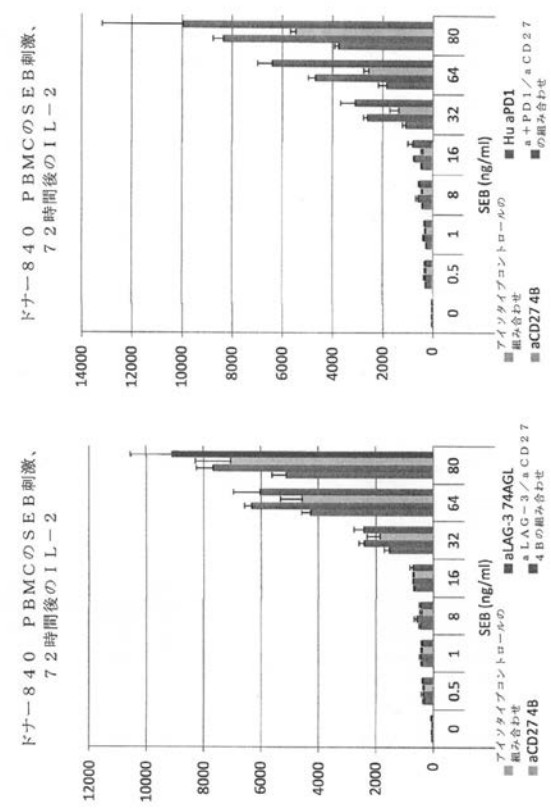
【図 3 B】



【図 3 C】



【図 3 D】



【配列表】

2016531907000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/NL2014/050543

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K39/395 C07K16/28 ADD. A61K39/00		
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) A61K C07K		
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, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	L. A. VITALE ET AL: "Development of a Human Monoclonal Antibody for Potential Therapy of CD27-Expressing Lymphoma and Leukemia", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 18, no. 14, 15 May 2012 (2012-05-15), pages 3812-3821, XP055132599, ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3308 the whole document ----- -/--	1-29
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
3 December 2014		09/12/2014
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 Lechner, Oskar

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/NL2014/050543

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHERN SIANG LEE ET AL: "Novel antibodies targeting immune regulatory checkpoints for cancer therapy", BRITISH JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY, vol. 76, no. 2, 23 July 2013 (2013-07-23), pages 233-247, XP055151740, ISSN: 0306-5251, DOI: 10.1111/bcp.12164 page 241, right-hand column, paragraph 1 page 240, left-hand column, paragraph 3 page 239, right-hand column, last paragraph page 2; figure 2 References 123, 124 -----	1-29
X	MICHAEL A. CURRAN ET AL: "Combination CTLA-4 Blockade and 4-1BB Activation Enhances Tumor Rejection by Increasing T-Cell Infiltration, Proliferation, and Cytokine Production", PLOS ONE, vol. 6, no. 4, 29 April 2011 (2011-04-29), page e19499, XP055136232, DOI: 10.1371/journal.pone.0019499 abstract -----	1-29
X	SIMEONE-E ET A.: "Immunomodulating antibodies in the treatment of metastatic melanoma: The experience with anti-CTLA-4, anti-CD137 and anti-PD1.", JOURNAL OF IMMUNOTOXICOLOGY, vol. 9, no. 3, 2012, XP009181173, abstract page 246, left-hand column, last paragraph -----	1-29
A	Anonymous: "Combination of Anti-CD137 & Ipilimumab in Patients With Melanoma Clinical Trial Clinical Trials Search.org", 1 January 2010 (2010-01-01), XP055151898, Retrieved from the Internet: URL: http://www.clinicaltrialssearch.org/combination-of-anti-cd137--ipilimumab-in-patients-with-melanoma-nct00803374.html [retrieved on 2014-11-10] the whole document ----- -/--	1-29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/NL2014/050543

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	I. MELERO ET AL: "Agonist Antibodies to TNFR Molecules That Costimulate T and NK Cells", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 19, no. 5, 1 March 2013 (2013-03-01), pages 1044-1053, XP055132838, ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2065 the whole document	1-29
A	----- IRA MELLMAN ET AL: "Cancer immunotherapy comes of age", NATURE, vol. 480, no. 7378, 1 January 2011 (2011-01-01), pages 480-489, XP055054665, ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/nature10673 page 485, right-hand column, last paragraph; figure 3 page 486, right-hand column, last paragraph	1-29
A	----- DREW M. PARDOLL: "The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy", NATURE REVIEWS CANCER, vol. 12, no. 4, 22 March 2012 (2012-03-22) , pages 252-264, XP055150744, ISSN: 1474-175X, DOI: 10.1038/nrc3239 the whole document page 206, left-hand column, paragraph 1 page 206, right-hand column, paragraph 2 page 207, left-hand column, paragraph 1	1-29
A	----- FRENCH RUTH R ET AL: "Eradication of lymphoma by CD8 T cells following anti-CD40 monoclonal antibody therapy is critically dependent on CD27 costimulation", BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, vol. 109, no. 11, 1 June 2007 (2007-06-01) , pages 4810-4815, XP002582844, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/BLOOD-2006-11-057216 [retrieved on 2007-02-20] abstract	1-29
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/NL2014/050543

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	S.-R. WOO ET AL: "Immune Inhibitory Molecules LAG-3 and PD-1 Synergistically Regulate T-cell Function to Promote Tumoral Immune Escape", CANCER RESEARCH, vol. 72, no. 4, 20 December 2011 (2011-12-20), pages 917-927, XP055151722, ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1620 abstract	1-29
A	----- K. SAKUISHI ET AL: "Targeting Tim-3 and PD-1 pathways to reverse T cell exhaustion and restore anti-tumor immunity", NATURE REVIEWS IMMUNOLOGY, vol. 6, no. 10, 27 September 2010 (2010-09-27), pages 715-2194, XP055151727, ISSN: 1474-1733, DOI: 10.1038/nri1936 abstract	1-29
A	----- LAWRENCE J THOMAS ET AL: "Anti-tumor Activity of a Fully Human anti-CD27 Monoclonal Antibody in a Transgenic Mouse Model CD27 AS A TARGET FOR IMMUNOTHERAPY HUMAN ANTI-HUMAN CD27 ANTIBODIES", AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH 102ND ANNUAL MEETING 2011, 1 April 2011 (2011-04-01), XP055151917, abstract	1-29
A	----- DARIA CAPECE ET AL: "Targeting Costimulatory Molecules to Improve Antitumor Immunity", JOURNAL OF BIOMEDICINE AND BIOTECHNOLOGY, vol. 179, no. 11, 1 January 2012 (2012-01-01), pages 7365-17, XP055100761, ISSN: 1110-7243, DOI: 10.4049/jimmunol.1000024 abstract	1-29
A	----- JULIET C. GRAY ET AL: "Optimising anti-tumour CD8 T-cell responses using combinations of immunomodulatory antibodies", EUROPEAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 38, no. 9, 1 September 2008 (2008-09-01), pages 2499-2511, XP055151985, ISSN: 0014-2980, DOI: 10.1002/eji.200838208 abstract	1-29
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/NL2014/050543

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	<p>Li He ET AL: "Combination therapies augment the anti-tumor activity of agonist anti-CD27 mAb in human CD27 transgenic mouse models IFNγ + CD4 T cells", 10 November 2013 (2013-11-10), XP055132852, Retrieved from the Internet: URL: http://www.cellidex.com/docs/SITCPoster2013finalversion_Preclinical-Combination-Therapies.pdf [retrieved on 2014-08-01] the whole document</p> <p>-----</p>	1-29
A,P	<p>LI-ZHEN HE ET AL: "Combination therapies augment the anti-tumor activity of agonist CD27 mAb in human CD27 transgenic mouse models", JOURNAL FOR IMMUNOTHERAPY OF CANCER, BIOMED CENTRAL LTD, LONDON, UK, vol. 1, no. Suppl 1, 7 November 2013 (2013-11-07), page P76, XP021167289, ISSN: 2051-1426, DOI: 10.1186/2051-1426-1-S1-P76 the whole document</p> <p>-----</p>	1-29
A,P	<p>LAWRENCE J THOMAS ET AL: "Targeting human CD27 with an agonist antibody stimulates T-cell activation and antitumor immunity", ONCOIMMUNOLOGY, vol. 3, no. 1, 1 January 2014 (2014-01-01) , page e27255, XP055132845, ISSN: 2162-4011, DOI: 10.4161/onci.27255 the whole document</p> <p>-----</p>	1-29
A,P	<p>ZHIQIANG GUO ET AL: "PD-1 Blockade and OX40 Triggering Synergistically Protects against Tumor Growth in a Murine Model of Ovarian Cancer", PLOS ONE, vol. 9, no. 2, 27 February 2014 (2014-02-27), page e89350, XP055132840, ISSN: 1932-6203, DOI: 10.1371/journal.pone.0089350 the whole document</p> <p>-----</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/NL2014/050543

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	ZHIQIANG GUO ET AL: "Combined TIM-3 blockade and CD137 activation affords the long-term protection in a murine model of ovarian cancer", JOURNAL OF TRANSLATIONAL MEDICINE, BIOMED CENTRAL, LONDON, GB, vol. 11, no. 1, 17 September 2013 (2013-09-17), page 215, XP021164386, ISSN: 1479-5876, DOI: 10.1186/1479-5876-11-215 the whole document	1-18
A,P	----- HUAFENG WEI ET AL: "Combinatorial PD-1 Blockade and CD137 Activation Has Therapeutic Efficacy in Murine Cancer Models and Synergizes with Cisplatin", PLOS ONE, vol. 8, no. 12, 19 December 2013 (2013-12-19), page e84927, XP055132841, ISSN: 1932-6203, DOI: 10.1371/journal.pone.0084927 the whole document	1-18
A,P	----- LEI LU ET AL: "Combined PD-1 blockade and GITR triggering induce a potent antitumor immunity in murine cancer models and synergizes with chemotherapeutic drugs", JOURNAL OF TRANSLATIONAL MEDICINE, BIOMED CENTRAL, LONDON, GB, vol. 12, no. 1, 7 February 2014 (2014-02-07), page 36, XP021176018, ISSN: 1479-5876, DOI: 10.1186/1479-5876-12-36 the whole document -----	1-18

フロントページの続き

(51) Int.Cl.			F I	テーマコード (参考)	
A 6 1 P	31/10	(2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P	31/10	
A 6 1 P	33/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	33/00	
C 1 2 N	15/09	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
			C 1 2 N	15/00	A

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

(72) 発明者 ファン・エルサス, アンドレア

オランダ、エン・エル - 5 3 4 3 イェー・エル オス、ルースブルークガールデ、 1 3 9

F ターム(参考) 4C085 AA03 AA13 AA14 CC23 DD62 EE01 EE03

4H045 AA11 DA75 EA20