

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-532490

(P2022-532490A)

(43)公表日 令和4年7月15日(2022.7.15)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	G	4 B 0 6 4
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		4 B 0 6 5
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02		4 C 0 8 4
A 6 1 P	35/04 (2006.01)	A 6 1 P	35/04		4 C 0 8 5
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	4 H 0 4 5
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求
				(全74頁)	最終頁に続く
(21)出願番号	特願2021-563296(P2021-563296)	(71)出願人	597160510 リジェネロン・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド REGENERON PHARMACEUTICALS, INC. アメリカ合衆国10591-6707 ニューヨーク州タリータウン、オールド・ソー・ミル・リバー・ロード777番		
(86)(22)出願日	令和2年5月12日(2020.5.12)	(74)代理人	100078282 弁理士 山本 秀策		
(85)翻訳文提出日	令和3年10月25日(2021.10.25)	(74)代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹		
(86)国際出願番号	PCT/US2020/032515	(74)代理人	100181674 弁理士 飯田 貴敏		
(87)国際公開番号	WO2020/232019	(74)代理人	100181641		
(87)国際公開日	令和2年11月19日(2020.11.19)				
(31)優先権主張番号	62/847,068				
(32)優先日	令和1年5月13日(2019.5.13)				
(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,				
			最終頁に続く		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 癌の治療における有効性の増強のためのPD-1阻害剤とLAG-3阻害剤の組み合わせ

(57)【要約】

本開示は、癌を治療する方法または癌の成長を阻害する方法であって、癌を有する患者を選択すること、および治療有効量のLAG-3阻害剤を治療有効量のPD-1阻害剤（例えば、抗PD-1抗体またはその抗原結合断片）と組み合わせて投与することを含む方法を提供する。ある特定の実施形態では、PD-1阻害剤の投与は、癌の成長の阻害においてLAG-3阻害剤（例えば、抗LAG-3抗体またはその抗原結合断片）の有効性を増強する。

【選択図】図1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

癌を治療する方法または腫瘍の成長を阻害する方法であって、それを必要とする対象に、それぞれ治療有効量の（a）プログラム死 1（PD-1）に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片；および（b）リンパ球活性化遺伝子-3（LAG-3）に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片を投与することを含む、方法。

【請求項 2】

前記抗 PD-1 抗体が、50～1500mg 含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記抗 PD-1 抗体が、350mg 含む、請求項 1 または 2 に記載の方法。

10

【請求項 4】

前記抗 LAG-3 抗体が、0.1mg／前記対象の体重 1kg～50mg／前記対象の体重 1kg 含む、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記治療有効量の前記抗 LAG-3 抗体が、50～8000mg 含む、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記抗 LAG-3 抗体が、前記抗 PD-1 抗体の前、同時、または後に投与される、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記抗 LAG-3 抗体が、前記抗 PD-1 抗体の前に投与される、請求項 6 に記載の方法。

20

【請求項 8】

前記抗 LAG-3 抗体が、前記抗 PD-1 抗体と同日に投与される、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 9】

1 用量以上の前記抗 LAG-3 抗体が、1 用量以上の前記抗 PD-1 抗体と組み合わせて投与される、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

それぞれの用量の前記抗 PD-1 抗体が、0.3、1、3、または 10mg／前記対象の体重 1kg 含む、請求項 9 に記載の方法。

30

【請求項 11】

それぞれの用量の前記抗 PD-1 抗体が、350mg 含む、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 12】

それぞれの用量の前記抗 LAG-3 抗体が、0.1mg／前記対象の体重 1kg～50mg／前記対象の体重 1kg 含む、請求項 9～11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

それぞれの用量の前記抗 LAG-3 抗体が、50～8000mg 含む、請求項 9～11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

それぞれの用量の前記抗 PD-1 抗体が、1、3 または 10mg／前記対象の体重 1kg 含む、それぞれの用量の前記抗 LAG-3 抗体が、1、3、10、20、30、または 40mg／前記対象の体重 1kg 含む、請求項 12 に記載の方法。

40

【請求項 15】

それぞれの用量の前記抗 PD-1 抗体が、200mg、250mg または 350mg 含む、それぞれの用量の前記抗 LAG-3 抗体が、800mg、1000mg、1400mg、または 1600mg 含む、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 16】

それぞれの用量の前記抗 PD-1 抗体が、直前の投薬の 0.5 週間～12 週間後に投与される、請求項 9～15 のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 17】

それぞれの用量の前記抗LAG-3抗体が、直前の投薬の0.5週間～12週間後に投与される、請求項9～16のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

それぞれの用量の前記抗PD-1抗体が、3週間に1回または6週間に1回投与される、請求項9～17のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

それぞれの用量の前記抗LAG-3抗体が、3週間に1回または6週間に1回投与される、請求項9～18のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

前記抗体が、静脈内、皮下、または腹腔内投与される、請求項1～19のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 21】

前記癌が、星状細胞腫、膀胱癌、血液癌、血液癌、骨癌、脳癌、乳癌、子宮頸癌、腎明細胞癌、結腸直腸癌、マイクロサテライトが中程度の結腸直腸癌、皮膚扁平上皮癌、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、子宮内膜癌、食道癌、線維肉腫、胃癌、神経膠芽腫、多形神経膠芽腫、頭頸部扁平上皮癌、肝細胞癌、白血病、肝臓癌、平滑筋肉腫、肺癌、リンパ腫、黒色腫、中皮腫、ミエローマ、鼻咽頭癌、非小細胞肺癌、骨肉腫、卵巣癌、脾臓癌、原発および／または再発性癌、前立腺癌、腎細胞癌、横紋筋肉腫、小細胞肺癌、扁平上皮癌、滑膜肉腫、甲状腺癌、トリプルネガティブ乳癌、子宮癌、およびウィルムス腫瘍からなる群から選択される、請求項1～20のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 22】

前記対象が、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、手術、放射線療法または化学療法の一つ以上を含む以前の抗癌療法を受けている、請求項1～21のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

前記対象が、以前の療法に対して抵抗性であるか、または反応が不十分であるか、または再発している、請求項1～22のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 24】

前記対象が、以前の抗癌療法を受けていない、請求項1～21のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 25】

前記以前の抗癌療法が、PD-1阻害剤またはPD-L1阻害剤を含む、請求項22に記載の方法。

【請求項 26】

前記治療が、腫瘍成長の遅延、腫瘍細胞数の低減、腫瘍退縮、生存の増加、部分応答、および完全応答からなる群から選択される治療効果を生じさせる、請求項1～25のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 27】

腫瘍成長が、未治療の対象と比較して少なくとも10日遅延される、請求項26に記載の方法。

【請求項 28】

前記腫瘍成長が、未治療の対象と比較して少なくとも50%阻害される、請求項26に記載の方法。

【請求項 29】

前記腫瘍成長が、いずれかの抗体を単独療法として投与された対象と比較して、少なくとも20%阻害される、請求項26に記載の方法。

【請求項 30】

前記対象に、第三の治療剤または療法を投与することをさらに含み、前記第三の治療剤または療法が、放射線、手術、化学療法剤、癌ワクチン、PD-L1阻害剤、CTLA-4

10

20

30

40

50

阻害剤、TIM3阻害剤、BTLA阻害剤、TIGIT阻害剤、CD47阻害剤、CD28アゴニスト、CD38阻害剤、インドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼ(IDO)阻害剤、血管内皮増殖因子(VEGF)アンタゴニスト、アンジオポエチン-2(Ang2)阻害剤、トランスフォーミング成長因子ベータ(TGFβ)阻害剤、上皮成長因子受容体(EGFR)阻害剤、腫瘍特異的抗原に対する抗体、無菌化ウシ型結核菌ワクチン、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、腫瘍溶解性ウイルス、細胞毒、インターロイキン6受容体(IL-6R)阻害剤、インターロイキン4受容体(IL-4R)阻害剤、IL-10阻害剤、IL-2、IL-7、IL-21、IL-12、IL-15、抗体薬物コンジュゲート、GITRアゴニスト、4-1BBアゴニスト、CD20×CD3二重特異性抗体、MUC16×CD3二重特異性抗体、および抗炎症薬からなる群から選択される、請求項1~29のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項31】

前記抗PD-1抗体またはその抗原結合断片が、重鎖可変領域(HCVR)の重鎖相補性決定領域(HCDR1、HCDR2およびHCDR3)ならびに軽鎖可変領域(LCVR)の三つの軽鎖相補性決定領域(LCDR1、LCDR2およびLCDR3)を含み、HCDR1は、配列番号3のアミノ酸配列を含み、HCDR2は、配列番号4のアミノ酸配列を含み、HCDR3は、配列番号5のアミノ酸配列を含み、LCDR1は、配列番号6のアミノ酸配列を含み、LCDR2は、配列番号7のアミノ酸配列を含み、LCDR3は、配列番号8のアミノ酸配列を含む、請求項1~30のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項32】

前記HCVRが、配列番号1のアミノ酸配列を含み、前記LCVRが、配列番号2のアミノ酸配列を含む、請求項31に記載の方法。

【請求項33】

前記抗PD-1抗体が、配列番号9のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号10のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項1~32のいずれか一項に記載の方法。

【請求項34】

前記抗LAG-3抗体またはその抗原結合断片が、HCVRの前記重鎖CDR(HCDR1、HCDR2およびHCDR3)ならびにLCVRの三つの軽鎖CDR(LCDR1、LCDR2およびLCDR3)を含み、HCDR1が、配列番号13のアミノ酸配列を含み、HCDR2は、配列番号14のアミノ酸配列を含み、HCDR3は、配列番号15のアミノ酸配列を含み、LCDR1は、配列番号16のアミノ酸配列を含み、LCDR2は、配列番号17のアミノ酸配列を含み、LCDR3は、配列番号18のアミノ酸配列を含む、請求項1~33のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項35】

前記HCVRが、配列番号11のアミノ酸配列を含み、前記LCVRが、配列番号12のアミノ酸配列を含む、請求項34に記載の方法。

【請求項36】

前記抗LAG-3抗体が、配列番号19のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号20のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項1~35のいずれか一項に記載の方法。

【請求項37】

前記阻害が、単独療法としてのいずれかの抗体の投与より効果的である、請求項1~36のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項38】

癌を治療する方法または腫瘍の成長を阻害する方法であって、

(1) 腫瘍を有する患者を選択することであって、前記選択された患者が、PD-1阻害剤またはPD-L1阻害剤を含む以前の治療を受けている、選択すること；および

(2) 前記患者に(a)配列番号1/2のHCVR/LCVRアミノ酸配列対を含む抗PD-1抗体350mg；および(b)配列番号11/12のHCVR/LCVRアミノ酸配列対を含む抗LAG-3抗体1、3、10、20、もしくは40mg/kgまたは1600mgを投与することを含む、方法。

50

【請求項 39】

工程（2）の前記投与が、3週間に1回、または6週間に1回生じる、請求項38に記載の方法。

【請求項 40】

前記患者が、以下の基準：

（i）プラチナベースの療法に不適格、またはプラチナ療法の最終投薬の6ヶ月以内の腫瘍の進行もしくは再発；

（ii）悪性腫瘍の確定診断；

（iii）臨床的利益をもたらすような利用可能な療法がない腫瘍の進行の提示；

（iv）1回のプラチナ含有レジメン後の疾患の進行／再発；

（v）転移性疾患のための2回以下の前療法を伴う、抗PD-1／PD-L1を経験したステージIIIB、IIIC、またはIV NSCLC；

（vi）抗血管新生療法の2回以下の前レジメンを受けた、明細胞成分を有する抗PD-1／PD-L1を経験した進行したccRCCまたは転移性ccRCC；

（vii）転移性疾患のための2回以下の前レジメンを受けた、抗PD-1／PD-L1を経験した進行した非ブドウ膜黒色腫または転移性非ブドウ膜黒色腫；

（xiii）自己幹細胞移植後に進行したか、または自己幹細胞移植の候補ではない、抗PD-1／PD-L1を経験した再発した／難治性DLBCL；

（ix）根治選択肢のない、抗PD-1／PD-L1を経験した再発性および／または転移性HNSCC（HPV状態に無関係）；

（x）手術に適さない、抗PD-1／PD-L1を経験した局所進行したCSCCまたは転移性CSCC；および

（xi）前記患者が、腫瘍組織における $\geq 1\%$ のLAG-3発現を有し、前記腫瘍組織が、腫瘍細胞および腫瘍浸潤免疫細胞を含む、の一つ以上を有すると選択される、請求項38に記載の方法。

【請求項 41】

癌を治療する方法または腫瘍の成長を阻害する方法であって、

（1）腫瘍を有する患者を選択することであって、前記選択された患者が、PD-1阻害剤またはPD-L1阻害剤を用いた以前の治療を受けていない、選択すること；および

（2）前記患者に（a）配列番号1／2のHCVR／LCVRアミノ酸配列対を含む抗PD-1抗体350mg；および（b）配列番号11／12のHCVR／LCVRアミノ酸配列対を含む抗LAG-3抗体1、3、10、20、もしくは40mg／kgまたは1600mgを投与することを含む、方法。

【請求項 42】

工程（2）の前記投与が、3週間に1回、または6週間に1回生じる、請求項41に記載の方法。

【請求項 43】

前記患者が、以下の基準：

（i）プラチナベースの療法に不適格、またはプラチナ療法の最終投薬の6ヶ月以内の腫瘍の進行もしくは再発を有していた；

（ii）悪性腫瘍の確定診断；

（iii）臨床的利益をもたらすような利用可能な療法がない腫瘍の進行の提示；

（iv）転移性疾患のための前療法を伴わない、抗PD-1／PD-L1ナインのステージIIIB、IIIC、またはIV NSCLCのいずれか；

（v）1回のプラチナ含有レジメン後の疾患の進行／再発；

（vi）抗血管新生療法の2回以下の前レジメンを受けた、明細胞成分を有する抗PD-1／PD-L1ナインの進行したccRCCまたは転移性ccRCC；

（vii）5回以下の以前の療法ラインを受けた、抗PD-1／PD-L1ナインの転移性TNBC（エストロゲン、プロゲステロン、およびヒト上皮成長因子受容体2陰性）

；

(v i i i) 転移性疾患のための2回以下の前レジメンを受けた、抗PD-1 / PD-L1 ナイブの進行した非ブドウ膜黒色腫または転移性非ブドウ膜黒色腫；

(i x) 自己幹細胞移植後に進行したか、または自己幹細胞移植の候補ではない、抗PD-1 / PD-L1 ナイブの再発した／難治性DLBCL；

(x) 根治選択肢のない、抗PD-1 / PD-L1 ナイブの再発性および／または転移性HNSCC (HPV状態に無関係)；

(x i) 手術に適さない、抗PD-1 / PD-L1 ナイブの局所進行したCSCCまたは転移性CSCC；および

(x i i) 前記患者が、腫瘍組織における $\geq 1\%$ のLAG-3発現を有し、前記腫瘍組織が、腫瘍細胞および腫瘍浸潤免疫細胞を含む、の一つ以上を有すると選択される、請求項41に記載の方法。

10

【請求項44】

癌を治療する方法または腫瘍の成長を阻害する方法であって、

(1) 腫瘍を有する患者を選択すること；および

(2) 前記患者に、(a) 配列番号11 / 12のHCVR / LCVRアミノ酸配列対を含む抗LAG-3抗体1、3、10、20、または40mg / kgを、単独療法として、約1ヶ月～約12ヶ月間投与し；次いで、前記患者に、(a)と組み合わせて、(b) 配列番号1 / 2のHCVR / LCVRアミノ酸配列対を含む抗PD-1抗体350mgをさらに投与することを含む、方法。

【請求項45】

20

前記投与工程が、3週間に1回、または6週間に1回生じる、請求項44に記載の方法。

【請求項46】

癌を治療する方法または腫瘍の成長を阻害する方法であって、それを必要とする患者に

(1) 配列番号1 / 2のHCVR / LCVRアミノ酸配列対を含む抗PD-1抗体を含む初回負荷用量；および配列番号11 / 12のHCVR / LCVRアミノ酸配列対を含む抗LAG-3抗体；ならびに

(2) 1回以上の二次用量であって、直前の投薬の1～4週間後に生じる、1回以上の二次用量、を投与することを含む、方法。

【請求項47】

それを必要とする患者に、

30

(3) 1回以上の三次用量を投与することをさらに含み、前記1回以上の三次用量が、直前の投薬の3～12週間後に生じる、請求項46に記載の方法。

【請求項48】

前記1回以上の二次用量が、直前の投薬の3週間後に生じる、請求項46に記載の方法。

【請求項49】

前記1回以上の三次用量が、直前の投薬の3週間または6週間後に生じる、請求項47に記載の方法。

【請求項50】

前記初回負荷用量が、(a) 抗PD-1抗体500mg～1500mgおよび(b) 20または40mg / kgの抗LAG-3抗体を含む、請求項46に記載の方法。

40

【請求項51】

前記1回以上の二次用量が、(a) 抗PD-1抗体350mgおよび(b) 1、3、10、20、または40mg / kgの抗LAG-3抗体を含む、請求項46に記載の方法。

【請求項52】

前記1回以上の三次用量が、(a) 抗PD-1抗体350mgおよび(b) 1、3、10、20、または40mg / kgの抗LAG-3抗体を含む、請求項47に記載の方法。

【請求項53】

前記初回負荷用量が、(a) 抗PD-1抗体500mg～1500mgおよび(b) 抗LAG-3抗体50mg～8000mgを含む、請求項46に記載の方法。

【請求項54】

50

前記1回以上の二次用量が、(a)抗PD-1抗体350mgおよび(b)抗LAG-3抗体800mg、1000mg、1400mg、1600mgまたは2000mgを含む、請求項46に記載の方法。

【請求項55】

前記1回以上の三次用量が、(a)抗PD-1抗体350mgおよび(b)抗LAG-3抗体800mg、1000mg、1400mg、1600mgまたは2000mgを含む、請求項47に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

本開示は、一部、LAG-3およびPD-1の阻害剤を含む組成物、ならびに癌を治療する方法を提供する。

【0002】

配列表

配列表の公的な写しは、ASCIIフォーマットの配列表としてEFS-Webを介して電子的に本明細書と同時に提出され、当該写しのファイル名は「10568WO01__SEQ__LIST__ST25」であり、2020年5月12日が作成日であり、サイズはおよそ20キロバイトである。このASCIIフォーマット書面に含まれる配列表は、本明細書の一部であり、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

20

【0003】

腫瘍微小環境におけるプログラム死-1(PD-1)受容体シグナル伝達は、腫瘍細胞が宿主免疫システムによる免疫監視を逃れるのに鍵となる役割を果たす。PD-1受容体は、PD-リガンド-1(PD-L1)およびPD-L2の二つのリガンドを有する。PD-1シグナル伝達経路の遮断は、複数の腫瘍タイプを有する患者において臨床活性を示しており、PD-1/PDL1シグナル伝達を遮断する抗体治療剤(例えば、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、およびセミプリマブ)は、例えば、転移性黒色腫および転移性扁平上皮非小細胞肺癌を含む様々な癌の治療が承認されている。

【0004】

30

PD-1と同様に、リンパ球活性化遺伝子-3(LAG-3)は、T細胞活性を負に制御する。LAG-3(CD223とも呼称される)は、活性化したCD4T細胞とCD8T細胞、 $\gamma\delta$ T細胞、ナチュラルキラーT細胞、B細胞、ナチュラルキラー細胞、形質細胞様樹状細胞、および制御性T細胞に発現されている503個のアミノ酸の膜貫通型タンパク質受容体である。LAG-3は、免疫グロブリン(Ig)スーパーファミリーのメンバーである。LAG-3の主な機能は、免疫反応を減弱化することである。MHCクラスII分子へのLAG-3結合は、LAG-3発現細胞への陰性シグナルの送達をもたらす、抗原依存性CD4およびCD8T細胞応答を下方制御する。LAG-3はまた、T細胞が増殖し、サイトカインを産生し、標的細胞を溶解する能力を負に制御し、これはT細胞の「疲弊」と呼ばれている。LAG-3は、T制御(Treg)細胞機能を増強させる役割を果たすことも報告されている(Pardoll 2012, Nature Reviews Cancer 12:252-264)。

40

PD-1とLAG-3の両方が、腫瘍免疫において重要な役割を果たしているため、それらは免疫療法の理想的な標的である。LAG-3とPD-1の両方を標的とすること(抗PD-1抵抗性腫瘍におけるものを含む)は、いくつかの腫瘍タイプにわたる患者において客観的な応答をもたらす得る。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Pardoll 2012, Nature Reviews Canc

50

e r 1 2 : 2 5 2 - 2 6 4

【発明の概要】

【0006】

本開示は、癌を治療する方法および腫瘍成長を阻害する方法に関する。

【0007】

本明細書では、対象における少なくとも一つの症状もしくは徴候を治療する方法、改善する方法、または癌の成長を阻害する方法が、本明細書において提供される。本開示の本態様による方法は、治療有効量の、プログラム死1 (PD-1) に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片を、治療有効量の、LAG-3 に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片と組み合わせて、それを必要とする対象に投与することを含む。

10

【0008】

ある特定の実施形態では、それを必要とする対象における癌を治療する方法または腫瘍の成長を阻害する方法が提供される。本開示の本態様による方法は、対象に、治療有効量のそれぞれの (a) プログラム死1 (PD-1) に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片；および (b) リンパ球活性化遺伝子-3 (LAG-3) に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片を投与することを含む。一部の態様では、1用量以上の抗LAG-3抗体は、1用量以上の抗PD-1抗体と組み合わせて投与される。

【0009】

一部の態様では、治療は、腫瘍成長の遅延、腫瘍細胞数の低減、腫瘍退縮、生存、部分応答、および完全応答の増加からなる群から選択される治療効果を生じる。一部の態様では、腫瘍成長は、未治療の対象と比較して少なくとも10日間遅延される。一部の態様では、腫瘍成長は、未治療の対象と比較して少なくとも50%阻害される。一部の態様では、腫瘍成長は、単独療法としていずれかの抗体を投与された対象と比較して、少なくとも20%阻害される。

20

【0010】

一部の態様では、阻害は、単独療法としてのいずれかの抗体の投与よりも効果的である。

【0011】

ある特定の実施形態では、対象における少なくとも一つの症状もしくは徴候を治療する方法、改善する方法、または癌の成長を阻害する方法が提供される。ある特定の実施形態では、腫瘍の成長を遅延させる方法または腫瘍再発を予防する方法が提供される。本態様による方法は、1用量以上の治療有効量の、PD-1 に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片を、1用量以上の治療有効量の、LAG-3 に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片と組み合わせて、それを必要とする対象に連続して投与することを含む。

30

【0012】

一実施形態では、抗PD-1抗体および抗LAG-3抗体は、処置の第一（「最前」）線（例えば、初回処置または第一の処置）として投与される。別の実施形態では、抗PD-1抗体および抗LAG-3抗体は、処置の第二線（例えば、再発後および／または第一の処置が失敗した場合を含む、同じ治療または異なる治療を用いた初回処置後）として投与される。

【0013】

ある特定の実施形態では、癌を治療する方法または腫瘍の成長を阻害する方法が提供される。本態様による方法は、(1) 腫瘍を有する患者を選択すること、選択された患者は、PD-1阻害剤またはPD-L1阻害剤を含む以前の治療を受けている；ならびに(2) 患者に、(a) 配列番号1/2のHCVR/LCVRアミノ酸配列対を含む抗PD-1抗体350mg；および(b) 配列番号11/12のHCVR/LCVRアミノ酸配列対を含む抗LAG-3抗体1、3、10、20、もしくは40mg/kgまたは1600mgを投与することを含む。一部の態様では、工程(2)の投与は、3週間に1回、または6週間に1回生じる。一部の態様では、工程(1)の選択は、以下の基準：(i) プラチナベースの療法に不適格、またはプラチナ療法の最終投薬の6ヶ月以内の腫瘍の進行もしくは再発；(ii) 悪性腫瘍の確定診断；(iii) 臨床的利益をもたらしそうな利用可能

40

50

な療法がない腫瘍の進行の提示；（i v）1回のプラチナ含有レジメン後の疾患の進行／再発；（v）転移性疾患のための2回以下の以前の療法を伴う、抗PD-1／PD-L1を経験したステージIIIB、IIIC、またはIV NSCLC；（v i）抗血管新生療法の2回以下の前レジメンを受けた、明細胞成分を有する抗PD-1／PD-L1を経験した進行したccRCCまたは転移性ccRCC；（v i i）転移性疾患のための2回以下の前レジメンを受けた、抗PD-1／PD-L1を経験した進行した非ブドウ膜黒色腫または転移性非ブドウ膜黒色腫；（x i i i）自己幹細胞移植後に進行したか、または自己幹細胞移植の候補ではない、抗PD-1／PD-L1を経験した再発した／難治性DLBCL；（i x）根治選択肢のない、抗PD-1／PD-L1を経験した再発性および／または転移性HNSCC（HPV状態に無関係）；（x）手術が適切でない、抗PD-1／PD-L1を経験した局所進行したCSCCまたは転移性CSCC；および（x i）腫瘍組織における $\geq 1\%$ のLAG-3発現の一つ以上を満たす患者をさらに同定する。腫瘍組織は、腫瘍細胞および／または腫瘍浸潤免疫細胞を含み得る。

10

【0014】

ある特定の実施形態では、癌を治療する方法または腫瘍の成長を阻害する方法が提供される。本態様による方法、（1）腫瘍を有する患者を選択すること、選択された患者は、PD-1阻害剤またはPD-L1阻害剤を用いた以前の治療を受けていない；ならびに（2）患者に、（a）配列番号1／2のHCVR／LCVRアミノ酸配列対を含む抗PD-1抗体350mg；および（b）配列番号11／12のHCVR／LCVRアミノ酸配列対を含む抗LAG-3抗体1、3、10、20、もしくは40mg/kgまたは1600mgを投与することを含む。一部の態様では、工程（2）の投与は、3週間に1回、または6週間に1回生じる。一部の態様では、工程（1）の選択は、以下の基準：（i）プラチナベースの療法に不適格、またはプラチナ療法の最終投薬の6ヶ月以内の腫瘍の進行もしくは再発を有する；（i i）悪性腫瘍の確定診断；（i i i）臨床的利益をもたらさそうな利用可能な療法がない腫瘍の進行の提示；（i v）転移性疾患のための以前の療法を伴わない、抗PD-1／PD-L1ナীবのステージIIIB、IIIC、またはIV NSCLCのいずれか；（v）1回のプラチナ含有レジメン後の疾患の進行／再発；（v i）抗血管新生療法の2回以下の前レジメンを受けた、明細胞成分を有する抗PD-1／PD-L1ナীবの進行したccRCCまたは転移性ccRCC；（v i i）5回以下の以前の療法ラインを受けた、抗PD-1／PD-L1ナীবの転移性TNBC（エストロゲン、プロゲステロン、およびヒト上皮成長因子受容体2陰性）；（v i i i）転移性疾患のための2回以下の前レジメンを受けた、抗PD-1／PD-L1ナীবの進行した非ブドウ膜黒色腫または転移性非ブドウ膜黒色腫；（i x）自己幹細胞移植後に進行したか、または自己幹細胞移植の候補ではない、抗PD-1／PD-L1ナীবの再発した／難治性DLBCL；（x）根治選択肢のない、抗PD-1／PD-L1ナীবの再発性HNSCCおよび／または転移性HNSCC（HPV状態に無関係）；（x i）手術が適切でない、抗PD-1／PD-L1ナীবの局所進行したCSCCまたは転移性CSCC；および（x i i）患者が腫瘍組織における $\geq 1\%$ のLAG-3発現を有する、の一つ以上を満たす患者をさらに同定する。腫瘍組織は、腫瘍細胞および／または腫瘍浸潤免疫細胞を含み得る。

20

30

40

【0015】

ある特定の実施形態では、癌を治療する方法または腫瘍の成長を阻害する方法が提供される。本態様による方法は、（1）腫瘍を有する患者を選択すること；および（2）患者に、（a）配列番号11／12のHCVR／LCVRアミノ酸配列対を含む抗LAG-3抗体1、3、10、20、もしくは40mg/kgまたは1600mgを、単独療法として、約1ヶ月～約12ヶ月間投与し；次いで、患者に、（a）と組み合わせて、（b）配列番号1／2のHCVR／LCVRアミノ酸配列対を含む抗PD-1抗体350mgをさらに投与することを含む。一部の態様では、工程（2）の投与は、3週間に1回、または6週間に1回生じる。

【0016】

50

ある特定の実施形態では、癌を治療する方法または腫瘍の成長を阻害する方法が提供される。本態様による方法は、それを必要とする患者に、(1) 配列番号 1 / 2 の H C V R / L C V R アミノ酸配列対を含む抗 P D - 1 抗体を含む初回負荷用量；および配列番号 1 1 / 1 2 の H C V R / L C V R アミノ酸配列対を含む抗 L A G - 3 抗体；ならびに (2) 1 回以上の二次用量、1 回以上の二次用量は、直前の投薬の 1 ~ 4 週間後に生じる、を投与することを含む。一部の態様では、方法は、それを必要とする患者に、(3) 1 回以上の三次用量を投与することをさらに含み、1 回以上の三次用量は、直前の投薬の 3 ~ 1 2 週間後に生じる。一部の態様では、1 回以上の二次用量は、直前の投薬の 3 週間後に生じる。一部の態様では、1 回以上の三次用量は、直前の投薬の 3 週間または 6 週間後に生じる。一部の態様では、初回負荷用量は、(a) 抗 P D - 1 抗体 5 0 0 m g ~ 1 5 0 0 m g および (b) 2 0 または 4 0 m g / k g 抗 L A G - 3 抗体を含む。一部の態様では、1 回以上の二次用量は、(a) 抗 P D - 1 抗体 3 5 0 m g および (b) 1、3、1 0、2 0、または 4 0 m g / k g 抗 L A G - 3 抗体を含む。一部の態様では、1 回以上の三次用量は、(a) 抗 P D - 1 抗体 3 5 0 m g および (b) 1、3、1 0、2 0、または 4 0 m g / k g 抗 L A G - 3 抗体を含む。一部の態様では、初回負荷用量は、(a) 抗 P D - 1 抗体 5 0 0 m g ~ 1 5 0 0 m g および (b) 抗 L A G - 3 抗体 5 0 m g ~ 8 0 0 0 m g を含む。一部の態様では、1 回以上の二次用量は、(a) 抗 P D - 1 抗体 3 5 0 m g および (b) 抗 L A G - 3 抗体 6 0 0 m g、8 0 0 m g、1 0 0 0 m g、1 2 0 0 m g、1 4 0 0 m g、1 6 0 0 m g、または 2 0 0 0 m g を含む。一部の態様では、1 回以上の三次用量は、(a) 抗 P D - 1 抗体 3 5 0 m g および (b) 抗 L A G - 3 抗体 6 0 0 m g、8 0 0 m g、1 0 0 0 m g、1 2 0 0 m g、1 4 0 0 m g、1 6 0 0 m g、または 2 0 0 0 m g を含む。

10

20

【0017】

ある特定の実施形態では、癌または腫瘍は、腎臓癌、肺癌、乳癌、子宮内膜癌、扁平上皮癌、黒色腫、およびリンパ腫からなる群から選択される。

【0018】

ある特定の実施形態では、癌または腫瘍は、星状細胞腫、膀胱癌、血液癌、血液癌、骨癌、脳癌、乳癌、子宮頸癌、腎明細胞癌、結腸直腸癌、マイクロサテライトが中程度の結腸直腸癌、皮膚扁平上皮癌、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、子宮内膜癌、食道癌、線維肉腫、胃癌、神経膠芽腫、多形神経膠芽腫、頭頸部扁平上皮癌、肝細胞癌、白血病、肝臓癌、平滑筋肉腫、肺癌、リンパ腫、黒色腫、中皮腫、ミエローマ、鼻咽頭癌、非小細胞肺癌、骨肉腫、卵巣癌、脾臓癌、原発および／または再発性癌、前立腺癌、腎細胞癌、横紋筋肉腫、小細胞肺癌、扁平上皮癌、滑膜肉腫、甲状腺癌、トリプルネガティブ乳癌、子宮癌、ならびにウィルス腫瘍からなる群から選択される。一部の態様では、癌は、原発癌である。一部の態様では、癌は、転移性および／または再発性の癌である。

30

【0019】

ある特定の実施形態では、抗 P D - 1 抗体のそれぞれの用量は、0 . 1 ~ 2 0 m g / 対象の体重 1 k g を含む。ある特定の実施形態では、抗 P D - 1 抗体のそれぞれの用量は、0 . 3、1、3、または 1 0 m g / 対象の体重 1 k g を含む。ある特定の実施形態では、抗 P D - 1 抗体のそれぞれの用量は、5 0 ~ 1 5 0 0 m g、例えば、3 5 0 m g を含む。一部の態様では、抗 P D - 1 抗体のそれぞれの用量は、3 5 0 m g を含む。一部の態様では、治療有効量の抗 P D - 1 抗体は、5 0 ~ 1 5 0 0 m g を含む。

40

【0020】

ある特定の実施形態では、抗 L A G - 3 抗体のそれぞれの用量は、0 . 1 m g / k g ~ 5 0 m g / 対象の体重 1 k g、例えば、1、3、1 0、2 0、3 0、または 4 0 m g / 対象の体重 1 k g を含む。ある特定の実施形態では、抗 L A G - 3 抗体のそれぞれの用量は、5 0 ~ 8 0 0 0 m g、例えば、1 6 0 0 m g を含む。一部の態様では、抗 L A G - 3 抗体の治療有効量は、5 0 ~ 8 0 0 0 m g を含む。

【0021】

ある特定の実施形態では、抗 P D - 1 抗体のそれぞれの用量は、0 . 3、1、3、または

50

10 mg / 対象の体重 1 kg を含み、抗 LAG-3 抗体のそれぞれの用量は、50 mg ~ 8000 mg を含む。ある特定の実施形態では、抗 PD-1 抗体のそれぞれの用量は、1、3、または 10 mg / 対象の体重 1 kg を含み、LAG-3 抗体のそれぞれの用量は、100、300、1000、1600、または 3000 mg を含む。ある特定の実施形態では、抗 PD-1 抗体のそれぞれの用量は、50 ~ 1500 mg、例えば、100 mg、150 mg、200 mg、250 mg、300 mg、350 mg、400 mg、450 mg、または 500 mg を含み、抗 LAG-3 抗体のそれぞれの用量は、100、300、400、500、600、700、800、900、1000、1100、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2500、または 3000 mg を含む。ある特定の実施形態では、抗 PD-1 抗体のそれぞれの用量は、1、3、または 10 mg / kg を含み、抗 LAG-3 抗体のそれぞれの用量は、1、3、10、20、30、または 40 mg / 対象の体重 1 kg を含む。ある特定の
10 実施形態では、抗 PD-1 抗体のそれぞれの用量は、200 mg、250 mg または 350 mg を含み、抗 LAG-3 抗体のそれぞれの用量は、800 mg、1000 mg、1400 mg または 1600 mg を含む。

【0022】

ある特定の実施形態では、抗体は、静脈内、皮下、または腹腔内投与される。

【0023】

ある特定の実施形態では、方法は、治療有効量の抗 PD-1 抗体、または抗 PD-L1 抗体を、抗 LAG-3 抗体の前、同時、または後に投与することを含む。ある特定の実施形態では、方法は、治療有効量の抗 LAG-3 抗体を、抗 PD-1、または抗 PD-L1 抗体の前、同時、または後に投与することを含む。一実施形態では、方法は、抗 LAG-3 抗体を抗 PD-1 抗体の前に投与することを含む。一部の態様では、抗 LAG-3 抗体は、第一の療法、例えば、数週間または数か月にわたる 1 ~ 4 回の投薬として投与することができ、次いで、抗 PD-1 抗体は、併用療法として投与される。一実施形態では、方法は、抗 PD-1 抗体を抗 LAG-3 抗体の前に投与することを含む。一実施形態では、方法は、抗 PD-1 抗体を、抗 LAG-3 抗体と同じ日に投与することを含む。一部の態様では、抗 LAG-3 抗体および抗 PD-1 抗体は、同じ日だが、連続して投与され、抗 LAG-3 抗体が最初に投与される。
20

【0024】

ある特定の実施形態では、方法は、数ヶ月から数年にわたって複数の治療用量それぞれの抗 PD-1 抗体および抗 LAG-3 抗体を投与することを含む。処置間隔（単独療法または併用療法のいずれにしろ）は、約 0.5 週間 ~ 約 12 週間であることができ、すなわち、処置は、約 0.5 週間 ~ 約 12 週間、例えば、約 18 日間隔で投与される。言い換えると、処置は、直前の投薬の 0.5 週間 ~ 12 週間後に投与される。例えば、一部の態様では、それぞれの用量の抗 PD-1 抗体は、直前の投薬の 0.5 週間 ~ 12 週間後に投与される。一部の態様では、それぞれの用量の抗 LAG-3 抗体は、直前の投薬の 0.5 週間 ~ 12 週間後に投与される。ある特定の実施形態では、それぞれの用量の抗 PD-1 抗体は、1 週間に 1 回、2 週間に 1 回、3 週間に 1 回、4 週間に 1 回、または 6 週間に 1 回投与され、それぞれの用量の抗 LAG-3 抗体は、1 週間に 1 回、2 週間に 1 回、3 週間に 1 回、4 週間に 1 回、または 6 週間に 1 回に投与される。一実施形態では、それぞれの用量の抗 PD-1 抗体は、3 週間に 1 回投与され、それぞれの用量の抗 LAG-3 抗体は、3 週間に 1 回投与される。ある特定の実施形態では、患者は、処置を、3 週間に 1 回、数ヶ月から数年の間受けることができ、次いで、処置を 6 週間毎、数ヶ月から数年の間受けることができる。一部の実施形態では、抗 PD-1 抗体および抗 LAG-3 抗体の一方または両方は、疾患が進行するまで投与される。一部の実施形態では、抗 PD-1 抗体および抗 LAG-3 抗体の一方または両方は、処置に起因する毒性が許容できなくなるまで、投与される。
30
40

【0025】

ある特定の実施形態では、抗 PD-1 抗体および抗 LAG-3 抗体は、第三の治療剤また
50

は療法と組み合わせて投与される。

【0026】

一部の態様では、さらなる治療剤または療法は、放射線、手術、化学療法剤、癌ワクチン、PD-L1阻害剤、CTLA-4阻害剤、TIM3阻害剤、BTLA阻害剤、TIGIT阻害剤、CD47阻害剤、CD28アゴニスト、CD38阻害剤、インドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼ(IDO)阻害剤、血管内皮増殖因子(VEGF)アンタゴニスト、アンジオポエチン-2(Ang2)阻害剤、トランスフォーミング成長因子ベータ(TGFβ)阻害剤、上皮成長因子受容体(EGFR)阻害剤、腫瘍特異的抗原に対する抗体、CD28アゴニスト、GITRアゴニスト、4-1BBアゴニスト、CD20×CD3二重特異性抗体(例えば、REGN1979)、MUC16×CD3二重特異性抗体、無菌化ウシ型結核菌ワクチン、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、腫瘍溶解性ウイルス、細胞毒、インターロイキン6受容体(IL-6R)阻害剤、インターロイキン4受容体(IL-4R)阻害剤、IL-10阻害剤、IL-2、IL-7、IL-21、IL-12、IL-15、抗体薬物結合体(ADC)(例えば、抗CD19-DM4 ADC、および抗DS6-DM4 ADC)、キメラ抗原受容体T細胞(例えば、CD19標的化T細胞)または他の細胞療法、ならびに抗炎症薬からなる群から選択される。

10

【0027】

ある特定の実施形態によれば、抗PD-1抗体または抗原結合タンパク質は、配列番号1のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域(HCVR)の重鎖相補性決定領域(HCDR)および配列番号2のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(LCVR)の軽鎖CDRを含む。本明細書において提供される方法の文脈で使用され得る抗原結合タンパク質の一つのかかるタイプは、REGN2810(センプリマブ、LIBTAYO(登録商標))としても知られる)などの抗PD-1抗体である。

20

【0028】

ある特定の実施形態によれば、抗PD-1抗体またはその抗原結合断片は、重鎖可変領域(HCVR)の重鎖相補性決定領域(HCDR1、HCDR2およびHCDR3)および軽鎖可変領域(LCVR)の三つの軽鎖相補性決定領域(LCDR1、LCDR2およびLCDR3)を含み、HCDR1は、配列番号3のアミノ酸配列を含み、HCDR2は、配列番号4のアミノ酸配列を含み、HCDR3は、配列番号5のアミノ酸配列を含み、LCDR1は、配列番号6のアミノ酸配列を含み、LCDR2は、配列番号7のアミノ酸配列を含み、LCDR3は、配列番号8のアミノ酸配列を含む。

30

【0029】

一部の態様では、抗PD-1抗体またはその抗原結合断片は、配列番号1のアミノ酸配列を有するHCVRおよび配列番号2のアミノ酸配列を有するLCVRを含む。

【0030】

一部の態様では、抗PD-1抗体は、配列番号9のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号10のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0031】

ある特定の実施形態によれば、抗LAG-3抗体または抗原結合タンパク質は、配列番号11のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域(HCVR)の重鎖相補性決定領域(HCDR)および配列番号12の軽鎖可変領域(LCVR)の軽鎖CDR(LCDR1、LCDR2およびLCDR3)を含む。本明細書において提供される方法の文脈で使用され得る抗原結合タンパク質の一つのかかるタイプは、REGN3767などの抗LAG-3抗体である。

40

【0032】

ある特定の実施形態によれば、抗LAG-3抗体またはその抗原結合断片は、HCVRの三つの重鎖CDR(HCDR1、HCDR2およびHCDR3)ならびにLCVRの三つの軽鎖CDR(LCDR1、LCDR2およびLCDR3)を含み、HCDR1は、配列番号13のアミノ酸配列を含み、HCDR2は、配列番号14のアミノ酸配列を含み、HCDR3は、配列番号15のアミノ酸配列を含み、LCDR1は、配列番号16のアミノ

50

酸配列を含み、L C D R 2 は、配列番号 1 7 のアミノ酸配列を含み、L C D R 3 は、配列番号 1 8 のアミノ酸配列を含む。

【0033】

一部の態様では、抗 L A G - 3 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 1 1 のアミノ酸配列を有する H C V R および配列番号 1 2 のアミノ酸配列を有する L C V R を含む。

【0034】

一部の態様では、抗 L A G - 3 抗体は、配列番号 1 9 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0035】

L A G - 3 阻害剤および任意選択的に薬学的に許容可能な担体と関連して P D - 1 阻害剤を含む組み合わせが、さらに提供される。例えば、このような組み合わせは、共製剤を含んでもよく、または阻害剤は、別個の組成物中にあることもできる。P D - 1 阻害剤および／または L A G - 3 阻害剤は、一部の実施形態では、それぞれ、P D - 1 および／または L A G - 3 に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片である。一部の実施形態では、P D - 1 阻害剤は、P D - 1 に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片であり、R E G N 2 8 1 0 を含む。一部の実施形態では、L A G - 3 阻害剤は、L A G - 3 に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片であり、R E G N 3 7 6 7 を含む。

【0036】

ある特定の実施形態では、抗 P D - 1 抗体またはその抗原結合断片および抗 L A G - 3 抗体またはその抗原結合断片は、別個にまたは組み合わせで製剤することができる。したがって、抗 P D 1 抗体またはその抗原結合断片および抗 L A G - 3 抗体またはその抗原結合断片は、組み合わせられ、ヒトを含む、対象における癌を治療するため、または癌の成長を阻害するための医薬の製造において使用することができる。

【0037】

ある特定の実施形態では、癌は、星状細胞腫、膀胱癌、血液癌、血液癌、骨癌、脳癌、乳癌、子宮頸癌、腎明細胞癌、結腸直腸癌、マイクロサテライトが中程度の結腸直腸癌、皮膚扁平上皮癌、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、子宮内膜癌、食道癌、線維肉腫、胃癌、神経膠芽腫、多形神経膠芽腫、頭頸部扁平上皮癌、肝細胞癌、白血病、肝臓癌、平滑筋肉腫、肺癌、リンパ腫、黒色腫、中皮腫、ミエローマ、鼻咽頭癌、非小細胞肺癌、骨肉腫、卵巣癌、膵臓癌、原発および／または再発性癌、前立腺癌、腎細胞癌、横紋筋肉腫、小細胞肺癌、扁平上皮癌、滑膜肉腫、甲状腺癌、トリプルネガティブ乳癌、子宮癌、またはウィルムス腫瘍である。一部の態様では、癌は、原発癌である。一部の態様では、癌は、転移性および／または再発性の癌である。

【0038】

ある特定の実施形態では、対象または患者は、P D - 1 阻害剤、P D - L 1 阻害剤、手術、放射線療法または化学療法の一つ以上を含む以前の抗癌療法を受けている。一部の態様では、以前の抗癌療法は、P D - 1 阻害剤または P D - L 1 阻害剤を含む。ある特定の実施形態では、対象は、以前の療法に抵抗性もしくは不十分な応答性であるか、または以前の療法後に再発している。

【0039】

ある特定の実施形態では、対象は、以前の抗癌療法を受けていない。

【0040】

このような組み合わせは、1 回以上のさらなる治療剤または療法を任意選択的に含む。

【0041】

抗体の組み合わせ（例えば、R E G N 2 8 1 0 ／ R E G N 3 7 6 7）を含む注射用デバイス（例えば、皮下注射針およびシリンジ、自己注射器もしくは事前充填シリンジ）または容器（例えば、バイアル）も、本明細書において提供される。

【0042】

例えば、非経口、例えば、本開示による注射用デバイスを使用した注射によって、組み合わせの成分を対象の体内に導入する工程を含む、本開示の組み合わせを対象（例えば、癌

10

20

30

40

50

に罹患しているヒト)に投与する方法が、さらに提供される。

【0043】

他の実施形態は、後続く発明を実施するための形態の検討から明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0044】

【図1】図1は、個々の患者の研究フロー図を示す。

【0045】

【図2】図2は、用量漸増スキームおよびコホートを示す研究設計図を示す。

【0046】

【図3A】図3Aおよび図3Bは、REGN3767単独療法またはREGN3767+センプリマブの開始後のT細胞サブセット増殖の分析を提供する。

10

【図3B】同上。

【発明を実施するための形態】

【0047】

本発明が、記述される特定の方法および実験条件に限定されず、それはこのような方法および条件が変化する場合があるからであることが理解されるべきである。本開示の範囲は添付の特許請求の範囲のみによって制限されるため、本明細書で使用される用語は、特定の実施形態のみを説明する目的であり、制限することを意図しないことも理解されるべきである。

【0048】

別途定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、本開示の属する分野の当業者によって一般に理解されるものと同一の意味を有する。本明細書で使用される場合、「約」という用語は、特定の言及される数値に関して使用される場合、値が言及された値から1%以下まで変動し得ることを意味する。例えば、本明細書で使用される場合、「約100」という表現には、99および101、ならびに間のすべての値(例えば、99.1、99.2、99.3、99.4など)が含まれる。

20

【0049】

本明細書で使用される場合、「抗体」という用語には、四つのポリペプチド鎖、ジスルフィド結合によって相互接続した二つの重(H)鎖および二つの軽(L)鎖、ならびにそれらの多量体(例えば、IgM)を含む、免疫グロブリン分子が包含される。典型的な抗体において、各重鎖は、重鎖可変領域(本明細書ではHCVRまたはVHと省略される)と重鎖定常領域とを含む。重鎖定常領域は、CH1、CH2、およびCH3の三つのドメインを含む。各軽鎖は、軽鎖可変領域(本明細書ではLCVRまたはVLと省略される)と軽鎖定常領域とを含む。軽鎖定常領域は、一つのドメイン(CL1)を含む。VH領域およびVL領域は、フレームワーク領域(FR)と呼ばれる、より保存された領域が点在する相補性決定領域(CDR)と呼ばれる超可変領域へとさらに細分され得る。各VHおよびVLは、以下の順序でアミノ末端からカルボキシ末端に配置された三つのCDRと四つのFRから構成される:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。本開示の異なる実施形態では、抗IL-4R抗体(またはその抗原結合部分)のFRは、ヒト生殖系列配列と同一であってもよく、または自然にもしくは人為的に修飾されていてもよい。アミノ酸コンセンサス配列は、二つ以上のCDRの並列分析に基づいて定義され得る。

30

【0050】

本明細書で使用される場合、「抗体」という用語は、完全抗体分子の抗原結合断片も含む。本明細書で使用される場合、抗体の「抗原結合部分」、抗体の「抗原結合断片」という用語は、抗原に特異的に結合して複合体を形成する、任意の天然に存在する、酵素的に得ることができる、合成の、または遺伝子操作されたポリペプチドまたは糖タンパク質を含む。抗体の抗原結合断片は、例えば、抗体可変領域および任意選択的に定常ドメインをコードするDNAの操作および発現を伴う、タンパク質消化または組換え遺伝子工学技術などの、あらゆる好適な標準的方法を使用する、完全抗体分子に由来してもよい。その

40

50

ようなDNAは既知であり、かつ／または例えば、市販の供給源、DNAライブラリ（例えば、ファージ抗体ライブラリを含む）から容易に入手可能であるか、もしくは合成され得る。DNAを配列決定し、化学的にまたは分子生物学技法を使用することによって操作して、例えば、一つ以上の可変ドメインおよび／もしくは定常ドメインを好適な構成に配置するか、またはコドンを導入する、システイン残基を作成する、アミノ酸を修飾、付加、もしくは欠失させるなどが可能である。

【0051】

抗原結合断片の非限定例としては、(i) Fab断片、(ii) F(ab')₂断片、(iii) Fd断片、(iv) Fv断片、(v) 一本鎖Fv(scFv)分子、(vi) dAb断片、および(vii) 抗体の超可変領域（例えば、CDR3ペプチドなどの単離された相補性決定領域(CDR)）を模倣するアミノ酸残基、または拘束FR3-CDR3-FR4ペプチドからなる最小認識単位が挙げられる。ドメイン特異的抗体、単ドメイン抗体、ドメイン欠失した抗体、キメラ抗体、CDR移植抗体、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、ミニボディ、ナノボディ（例えば、一価ナノボディ、二価ナノボディなど）、小モジュラー免疫薬(SMIP)、およびサメ可変IgNARDドメインなどの他の操作された分子もまた、本明細書で使用される場合、「抗原結合断片」という表現に包含される。

10

【0052】

抗体の抗原結合断片は、典型的に、少なくとも一つの可変ドメインを含む。可変ドメインはあらゆる大きさであってもよい、またはアミノ酸組成であってもよく、一般的に一つ以上のフレームワーク配列に隣接するか、またはフレーム内にある少なくとも一つのCDRを含み得る。VLドメインと結合したVHドメインを有する抗原結合断片において、VHドメインおよびVLドメインは、任意の好適な配置で互いに対して配置され得る。例えば、可変領域は、二量体であってもよく、VH-VH、VH-VLまたはVL-VL二量体を含むしてもよい。あるいは、抗体の抗原結合断片は、単量体のVHまたはVLドメインを含むしてもよい。

20

【0053】

ある特定の実施形態では、抗体の抗原結合断片は、少なくとも一つの定常ドメインに共有結合された少なくとも一つの可変ドメインを含む。本開示の抗体の抗原結合断片内で見られ得る可変ドメインおよび定常ドメインの非限定的な例示的な構成には、(i) VH-CH1、(ii) VH-CH2、(iii) VH-CH3、(iv) VH-CH1-CH2、(v) VH-CH1-CH2-CH3、(vi) VH-CH2-CH3、(vii) VH-CL、(viii) VL-CH1、(ix) VL-CH2、(x) VL-CH3、(xi) VL-CH1-CH2、(xii) VL-CH1-CH2-CH3、(xiii) VL-CH2-CH3、および(xiv) VL-CLが挙げられる。上で列挙された例示的な構成のいずれかを含む、可変ドメインおよび定常ドメインのいずれの構成において、可変ドメインおよび定常ドメインは、互いに直接結合されてもよい、または完全もしくは部分ヒンジまたはリンカー領域により結合されてもよい。ヒンジ領域は、単一ポリペプチド分子における隣接する可変ドメインおよび／または定常ドメイン間の可動性または半可動性連鎖をもたらす、少なくとも2個（例えば、5、10、15、20、40、60個以上）のアミノ酸からなってもよい。さらに、本開示の抗体の抗原結合断片は、互いの、および／または一つ以上のモノマーVHもしくはVLドメインとの（例えば、ジスルフィド結合による）非共有会合で、上に列挙される可変ドメイン構成および定常ドメイン構成のいずれかのホモ二量体またはヘテロ二量体（または他の多量体）を含み得る。

30

40

【0054】

本明細書で使用される場合、用語「抗体」はまた、多重特異性（例えば、二重特異性）抗体を含む。多重特異性抗体または抗体の抗原結合断片は、典型的に、少なくとも二つの異なる可変ドメインを含み、各々の可変ドメインは、別個の抗原、または同じ抗原上の異なるエピトープに特異的に結合することができる。任意の多重特異性抗体フォーマットは、

50

当該技術分野で利用可能な常套的な技術を使用して、本開示の抗体または抗体の抗原結合断片に関連した使用のために適合され得る。例えば、本開示は、二重特異性抗体の使用を含む方法を含み、免疫グロブリンの一つのアームは、PD-1もしくはLAG-3、またはその断片に特異的であり、免疫グロブリンの他方のアームは、第二の治療標的に特異的であるか、または治療部分にコンジュゲートされている。本開示に関して使用することのできる例示的な二重特異性のフォーマットとしては、非限定的に、例えば、scFvベースまたはダイアボディ二重特異性のフォーマット (diabody bispecific format)、IgG-scFv 融合体、二重可変ドメイン (DVD)-Ig、クアドロマ (Quadroma)、ノブ・イントゥ・ホール (knobs-into-holes)、共通軽鎖 (例えば、ノブ・イントゥ・ホールを有する共通軽鎖など)、CrossMab、CrossFab、(SEED) ボディ、ロイシンジッパー、デュオボディ (Duobody)、IgG1/IgG2、二重作用 Fab (DAF)-IgG、および Mab 2 二重特異性フォーマット (例えば、Klein et al., 2012, mAbs 4: 6, 1~11、およびそこで引用される参考文献を、前述のフォーマットの考察のために参照) が挙げられる。二重特異性抗体は、ペプチド/核酸コンジュゲーションを使用して構築されてもよい。例えば直交的な化学反応性を有する非天然アミノ酸を使用して、部位特異的抗体-オリゴヌクレオチド結合体を生成し、次いでこれを規定の組成、結合価および構造を有する多量体性複合体へと自己アセンブリさせる。(例えば、Kazane et al., J. Am. Chem. Soc. [Epub: Dec. 4, 2012] を参照されたい)。

10

20

【0055】

本開示の方法で使用される抗体は、ヒト抗体であってもよい。「ヒト抗体」という用語は、本明細書で使用される場合、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列由来の可変領域および定常領域を有する抗体を含むことを意図する。それにも関わらず、本開示のヒト抗体は、例えば CDR において、特に CDR3 において、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列によってコードされないアミノ酸残基を含み得る (例えば、インビトロでの無作為もしくは部位特異的な突然変異誘発により、またはインビボでの体細胞変異により変異が導入される)。しかしながら、「ヒト抗体」という用語は、本明細書で使用される場合、マウスなどの別の哺乳類種の生殖系列由来の CDR 配列がヒトフレームワーク配列上に移植されている抗体を含むようには意図されていない。

30

【0056】

本開示の方法において使用される抗体は、組換えヒト抗体であってもよい。「遺伝子組換えヒト抗体」という用語は、本明細書で使用される場合、遺伝子組換え手段によって、調製される、発現する、作成される、または単離されるすべてのヒト抗体、例えば、宿主細胞 (以下で詳述する) 中に形質導入された組換え発現ベクターを用いて発現した抗体、組換え体から単離され抗体、コンビナトリアルヒト抗体ライブラリ (以下で詳述する)、ヒト免疫グロブリン遺伝子に対してトランスジェニックである動物 (例えば、マウス) から単離された抗体 (例えば、Taylor et al., (1992) Nucl. Acids Res. 20: 6287-6295 を参照されたい)、または抗体ヒト免疫グロブリン遺伝子配列から他の DNA 配列へスプライスすることを含むあらゆるその他の手段によって調製される、発現する、作成される、もしくは単離される抗体などを含むように意図される。そのような遺伝子組換えヒト抗体は、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列由来の可変領域および定常領域を有する。ある特定の実施形態では、しかしながら、そのような遺伝子組換えヒト抗体はインビトロでの突然変異誘発 (または、ヒト Ig 配列にトランスジェニックな動物を使用する場合、インビボでの体細胞の突然変異誘発) に供されるため、組換え抗体の V_H 領域および V_L 領域のアミノ酸配列は、ヒト生殖系列 V_H 配列および V_L 配列に由来し、関連する配列である一方で、インビボでのヒト抗体生殖系列レパートリー中には自然に存在し得ない。

40

【0057】

本明細書に記載されるものと類似または同等の任意の方法および材料が、本開示の実施で

50

使用され得るが、例示的な方法および材料をこれから記載する。本明細書に述べたすべての出版物はその全体を参照することにより本明細書に組み込まれる。

【0058】

一般的方法

分子生物学における標準的な方法は、Sambrook, Fritsch and Maniatis (1982 & 1989 2nd Edition, 2001 3rd Edition) Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y., Sambrook and Russell (2001) Molecular Cloning, 3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y., Wu (1993) Recombinant DNA, Vol. 217, Academic Press, San Diego, Calif.) に記載されている。標準的な方法はまた、Ausbel, et al. (2001) Current Protocols in Molecular Biology, Vols. 1-4, John Wiley and Sons, Inc. New York, N. Y. でも見られ、これは、細菌細胞におけるクローニングおよびDNA突然変異誘発 (1巻)、哺乳類細胞および酵母におけるクローニング (2巻)、糖コンジュゲートおよびタンパク質発現 (3巻)、ならびにバイオインフォマティクス (4巻) について記載している。

10

20

【0059】

免疫沈降、クロマトグラフィー、電気泳動、遠心分離、および結晶化を含むタンパク質精製のための方法が記載されている (Coligan, et al. (2000) Current Protocols in Protein Science, Vol. 1, John Wiley and Sons, Inc., New York)。化学分析、化学修飾、翻訳後修飾、融合タンパク質の産生、タンパク質のグリコシル化が記載されている (例えば、Coligan, et al. (2000) Current Protocols in Protein Science, Vol. 2, John Wiley and Sons, Inc., New York、Ausubel, et al. (2001) Current Protocols in Molecular Biology, Vol. 3, John Wiley and Sons, Inc., NY, NY, pp. 16.0.5-16.22.17、Sigma-Aldrich, Co. (2001) Products for Life Science Research, St. Louis, Mo.; pp. 45-89、Amersham Pharmacia Biotech (2001) BioDirectory, Piscataway, N. J., pp. 384-391を参照のこと)。ポリクローナル抗体およびモノクローナル抗体の産生、精製、および断片化が記載されている (Coligan, et al. (2001) Current Protocols in Immunology, Vol. 1, John Wiley and Sons, Inc., New York、Harlow and Lane (1999) Using Antibodies, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y., Harlow and Lane、上記参照)。リガンド／受容体の相互作用を特徴付けるための標準的な技術が利用可能である (例えば、Coligan, et al. (2001) Current Protocols in Immunology, Vol. 4, John Wiley, Inc., New York)。

30

40

【0060】

モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、およびヒト化抗体が調製され得る (例えば、Sheperd and Dean (eds.) (2000) Monoclonal Antibodies, Oxford Univ. Press, New York, N. Y., Kontermann and Dubel (eds.) (2001) Antibo

50

dy Engineering, Springer-Verlag, New York, Harlow and Lane (1988) Antibodies A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y., pp. 139-243、Carpenter, et al. (2000) J. Immunol. 165:6205、He, et al. (1998) J. Immunol. 160:1029、Tang et al. (1999) J. Biol. Chem. 274:27371-27378、Baca et al. (1997) J. Biol. Chem. 272:10678-10684、Chothia et al. (1989) Nature 342:877-883、Foote and Winter (1992) J. Mol. Biol. 224:487-499、米国特許第6,329,511号を参照のこと)。

【0061】

ヒト化の代替方法は、ファージ上に提示されるヒト抗体ライブラリ、またはトランスジェニックマウスにおけるヒト抗体ライブラリを使用することである (Vaughan et al. (1996) Nature Biotechnol. 14:309-314、Barbas (1995) Nature Medicine 1:837-839、Mendez et al. (1997) Nature Genetics 15:146-156、Hoogenboom and Chames (2000) Immunol. Today 21:371-377、Barbas et al. (2001) Phage Display: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y.、Kay et al. (1996) Phage Display of Peptides and Proteins: A Laboratory Manual, Academic Press, San Diego, Calif.、de Bruin et al. (1999) Nature Biotechnol. 17:397-399)。単鎖抗体およびダイアボディが記載されている (例えば、Malecki et al. (2002) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99:213-218、Conrath et al. (2001) J. Biol. Chem. 276:7346-7350、Desmyter et al. (2001) J. Biol. Chem. 276:26285-26290、Hudson and Kortt (1999) J. Immunol. Methods 231:177-189、および米国特許第4,946,778号を参照のこと)。二官能性抗体が提供されている (例えば、Mack, et al. (1995) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92:7021-7025、Carter (2001) J. Immunol. Methods 248:7-15、Volkel, et al. (2001) Protein Engineering 14:815-823、Segal, et al. (2001) J. Immunol. Methods 248:1-6、Brennan, et al. (1985) Science 229:81-83、Raso, et al. (1997) J. Biol. Chem. 272:27623、Morrison (1985) Science 229:1202-1207、Traunecker, et al. (1991) EMBO J. 10:3655-3659、ならびに米国特許第5,932,448号、同第5,532,210号、および同第6,129,914号を参照のこと)。完全ヒト抗体は、VelociMouseなどの遺伝子操作されたマウスでも開発され得る。例えば、DeChiara et al., Producing fully ES cell-derived mice from eight-cell stage embryo injections, Methods Enzymol, 476:285-94 (2010)、DeChiara et al., VelociMouse: fully ES cell-derived F0-generation mice obtained from the injection of ES cells into eight-cell-stage embryos. Methods Mol Biol

10

20

30

40

50

、530:311-24(2009)、米国特許第7576259号、同第7659442号、または同第7294754号、およびUS2008/0078000A1を参照のこと。

【0062】

抗原の精製は、典型的には、抗体の生成に必要とされない。動物は、目的の抗原を有する細胞で免疫化され得る。次いで、脾臓細胞は、免疫化された動物から単離されてもよく、脾臓細胞は、骨髓腫細胞株と融合してハイブリドーマを産生することができる（例えば、Meygaard et al. (1997) *Immunity* 7:283-290、Wright et al. (2000) *Immunity* 13:233-242、Preston et al.、上記参照、Kaithamana et al. (1999) *J. Immunol.* 163:5157-5164を参照のこと）。

10

【0063】

抗体は、例えば、小薬物分子、酵素、リポソーム、ポリエチレングリコール（PEG）にコンジュゲートされ得る。抗体は、治療、診断、キット、または他の目的に有用であり、例えば、染料、放射性同位体、酵素、または金属、例えば、金コロイドに結合した抗体を含む（例えば、Le Doussal et al. (1991) *J. Immunol.* 146:169-175、Gibellini et al. (1998) *J. Immunol.* 160:3891-3898、Hsing and Bishop (1999) *J. Immunol.* 162:2804-2811、Everts et al. (2002) *J. Immunol.* 168:883-889を参照のこと）。

20

【0064】

蛍光活性化セルソーティング（FACS）を含むフローサイトメトリーのための方法が利用可能である（例えば、Owens, et al. (1994) *Flow Cytometry Principles for Clinical Laboratory Practice*, John Wiley and Sons, Hoboken, N. J.、Givan (2001) *Flow Cytometry*, 2nd ed.; Wiley-Liss, Hoboken, N. J.、Shapiro (2003) *Practical Flow Cytometry*, John Wiley and Sons, Hoboken, N. J.を参照のこと）。例えば、診断試薬として使用するための、核酸プライマーおよびプローブを含む核酸、ポリペプチド、ならびに抗体の修飾に適した蛍光試薬が利用可能である（*Molecular Probes (2003) Catalogue*, Molecular Probes, Inc., Eugene, Oreg.、*Sigma-Aldrich (2003) Catalogue*, St. Louis, Mo.）。

30

【0065】

免疫系の組織学の標準的な方法が記載されている（例えば、Muller-Harmelink (ed.) (1986) *Human Thymus: Histopathology and Pathology*, Springer Verlag, New York, N. Y.、Hiatt, et al. (2000) *Color Atlas of Histology*, Lippincott, Williams, and Wilkins, Philadelphia, Pa.、Louis, et al. (2002) *Basic Histology: Text and Atlas*, McGraw-Hill, New York, N. Y.を参照のこと）。

40

【0066】

例えば、抗原断片、リーダー配列、タンパク質フォールディング、機能性ドメイン、グリコシル化部位、および配列アライメントを決定するためのソフトウェアパッケージおよびデータベースが利用可能である（例えば、GenBank, Vector NTI（登録商標）Suite (Informax, Inc, Bethesda, Md.)、GCG Wisconsin Package (Accelrys, Inc., San Diego, Calif.)、DeCypher（登録商標）(TimeLogic Corp., Crystal Bay, Nev.)、Menne, et al. (2000) *Bio*

50

informatics 16:741-742、Menne, et al. (2000) Bioinformatics Applications Note 16:741-742、Wren, et al. (2002) Comput. Methods Programs Biomed. 68:177-181、von Heijne (1983) Eur. J. Biochem. 133:17-21、von Heijne (1986) Nucleic Acids Res. 14:4683-4690を参照のこと)。

【0067】

PD-1阻害剤

本開示のある特定の例示的な実施形態によれば、方法は、治療有効量の抗PD-1抗体またはその抗原結合断片を投与することを含む。「PD-1」という用語は、CD279としても知られる、プログラム死-1タンパク質、T細胞共阻害剤を指す。全長PD-1のアミノ酸配列は、受託番号NP_005009.2としてGenBankにおいて提供される。PD-1は、T細胞共阻害剤CD28/CTLA-4/ICOSファミリーのメンバーである。PD-1は、IgV様である細胞外N末端ドメイン、膜貫通ドメイン、ならびに免疫受容体チロシンベース阻害(ITIM)モチーフおよび免疫受容体チロシンベーススイッチ(ITSM)モチーフを含有する細胞内ドメインを有する288個のアミノ酸タンパク質である(Chattopadhyay et al. 2009, Immunol. Rev.)。PD-1受容体は、PD-リガンド-1(PD-L1)およびPD-L2の二つのリガンドを有する。

【0068】

PD-L1は、細胞外IgV様ドメイン、膜貫通ドメインおよび約30個のアミノ酸の高度に保存された細胞内ドメインを有する290個のアミノ酸タンパク質である。PD-L1は、抗原提示細胞(例えば、樹状細胞、マクロファージ、およびB細胞)などの多くの細胞、ならびに造血細胞および非造血細胞(例えば、血管内皮細胞、膵島、および免疫特権部位)上で恒常的に発現される。PD-L1はまた、多種多様な腫瘍、ウイルス感染細胞、および自己免疫組織上で発現され、免疫抑制性環境の構成成分である(Ribas 2012, NEJM 366:2517-2519)。

【0069】

PD-1阻害剤は、PD-1に特異的に結合し、PD-1の一つ以上の生物活性に拮抗する、抗体およびその抗原結合断片、ならびに他の物質(例えば、ペプチドおよび小分子)を含む。PD-1に特異的に結合する分子は、「抗PD-1」と称され得る。本開示の実施形態では、PD-1阻害剤は、PD-L1またはPD-L2に結合する抗体またはその抗原結合断片である。

【0070】

本開示の実施形態では、PD-1阻害剤は、米国特許第9,987,500号に記載される抗体またはその抗原結合断片である。

【0071】

特定の実施形態によれば、本開示の方法で使用される抗体は、PD-1に特異的に結合する。「特異的に結合する」という用語は、抗体またはその抗原結合断片が、生理学的条件下で比較的安定である抗原と複合体を形成することを意味する。抗体が抗原に特異的に結合するかどうかを判定する方法は、当該技術分野において周知であり、例えば、平衡透析、表面プラズモン共鳴法などが挙げられる。例えば、本開示の文脈において使用される場合、PD-1に「特異的に結合する」抗体は、表面プラズモン共鳴アッセイで測定される、約500nM未満、約300nM未満、約200nM未満、約100nM未満、約90nM未満、約80nM未満、約70nM未満、約60nM未満、約50nM未満、約40nM未満、約30nM未満、約20nM未満、約10nM未満、約5nM未満、約4nM未満、約3nM未満、約2nM未満、約1nM未満または約0.5nM未満のK_Dを有する、PD-1またはその部分に結合する抗体を含む。しかしながら、ヒトPD-1に特異的に結合する単離された抗体は、他の(非ヒト)種由来のPD-1分子などの他の抗原に対する交差反応性を有し得る。

【0072】

本開示のある特定の例示的な実施形態によれば、抗PD-1抗体またはその抗原結合断片は、米国特許第9,987,500号に記載される抗PD-1抗体のアミノ酸配列のいずれかを含む重鎖可変領域(HCVR)、軽鎖可変領域(LCVR)、および／または相補性決定領域(CDR)を含む。

【0073】

ある特定の例示的な実施形態では、本開示の方法の文脈において使用され得る抗PD-1抗体またはその抗原結合断片は、配列番号1のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域(HCVR)の重鎖相補性決定領域(HCDR)および配列番号2のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(LCVR)の軽鎖相補性決定領域(LCDR)を含む。ある特定の実施形態によれば、抗PD-1抗体またはその抗原結合断片は、三つのHCDR(HCDR1、HCDR2およびHCDR3)ならびに三つのLCDR(LCDR1、LCDR2およびLCDR3)を含み、HCDR1は、配列番号3のアミノ酸配列を含み、HCDR2は、配列番号4のアミノ酸配列を含み、HCDR3は、配列番号5のアミノ酸配列を含み、LCDR1は、配列番号6のアミノ酸配列を含み、LCDR2は、配列番号7のアミノ酸配列を含み、LCDR3は、配列番号8のアミノ酸配列を含む。さらに他の実施形態では、抗PD-1抗体またはその抗原結合断片は、配列番号1を含むHCVRおよび配列番号2を含むLCVRを含む。ある特定の実施形態では、本開示の方法は、抗PD-1抗体の使用を含み、抗体は、配列番号9のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。一部の実施形態では、抗PD-1抗体は、配列番号10のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。配列番号1のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域および配列番号2のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む例示的な抗体は、REGN2810(センプリマブ; LIBTAYO(登録商標))としても知られる完全ヒト抗PD-1抗体である。

【0074】

ある特定の例示的な実施形態によれば、本開示の方法は、REGN2810、またはその生物学的均等物の使用を含む。本明細書で使用される場合、「生物学的均等物」という用語は、類似の実験条件下で同じモル用量で、単回投与または複数回投与のいずれかで投与されたとき、吸収の速度および／または程度が、REGN2810のものと有意な差を示さない医薬均等物または医薬代替物である抗PD-1抗体もしくはPD-1結合タンパク質またはその断片を指す。本開示の文脈において、用語は、安全性、純度および／または効力において、REGN2810と臨床的に意義のある差異を有しない、PD-1に結合する抗原結合タンパク質を指す。

【0075】

本開示の方法の文脈において使用され得る他の抗PD-1抗体は、例えば、ニボルマブ(米国特許第8,008,449号)、ペムブロリズマブ(米国特許第8,354,509号)、MED10608(米国特許第8,609,089号)、ピディリズマブ(米国特許第8,686,119号)、または米国特許第6,808,710号、7,488,802号、8,168,757号、8,354,509号、8,779,105号、もしくは8900587号に記載される抗PD-1抗体のいずれかとして当該技術分野で言及され、知られている抗体を含む。本開示の実施形態では、PD-1阻害剤は、米国公開第20110008369号、米国公開第20130017199号、米国公開第20130022595号、国際公開第2006121168号、国際公開第2009115433号、国際公開第2012145493号、国際公開第2013014668号、国際公開第2009101611号、欧州公開第2262837号、および欧州公開第2504028号のいずれかに記載される。

【0076】

本開示の方法の文脈において使用される抗PD-1抗体は、pH依存性結合特徴を有し得る。例えば、本開示の方法において使用するための抗PD-1抗体は、中性pHと比較して酸性pHでPD-1への結合の低減を示し得る。あるいは、本開示の抗PD-1抗体は、中性pHと比較して酸性pHでその抗原への結合の増強を示し得る。「酸性pH」とい

う表現には、約 6.2 未満、例えば、約 6.0、5.95、5.9、5.85、5.8、5.75、5.7、5.65、5.6、5.55、5.5、5.45、5.4、5.35、5.3、5.25、5.2、5.15、5.1、5.05、5.0 以下の pH 値が含まれる。本明細書で使用される場合、「中性 pH」という表現は、約 7.0～約 7.4 の pH を意味する。「中性 pH」という表現には、約 7.0、7.05、7.1、7.15、7.2、7.25、7.3、7.35、および 7.4 の pH 値が含まれる。

【0077】

ある特定の例では、「中性 pH と比較して酸性 pH での PD-1 への結合の低減」は、中性 pH での PD-1 への抗体結合の K_D 値に対する酸性 pH での PD-1 への抗体結合の K_D 値の比に関して表される。例えば、抗体またはその抗原結合断片は、抗体またはその抗原結合断片が、約 3.0 以上の酸性／中性 K_D 比を示す場合、本開示の目的のための「中性 pH と比較して、酸性 pH で PD-1 への結合の低減を示すとみなされ得る。ある特定の例示的な実施形態では、本開示の抗体または抗原結合断片についての酸性／中性 K_D 比は、約 3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5、10.0、10.5、11.0、11.5、12.0、12.5、13.0、13.5、14.0、14.5、15.0、20.0、25.0、30.0、40.0、50.0、60.0、70.0、100.0 以上であり得る。

10

【0078】

pH 依存的結合特性を有する抗体は、例えば、中性 pH と比べて酸性の pH において、特定の抗原との結合減少（または結合増大）に対して抗体の集合をスクリーニングすることによって得ることができる。加えて、アミノ酸濃度における抗原結合領域の修飾は pH 依存的特徴を有する抗体を産生し得る。例えば、抗原結合領域（例えば、CDR 内）の一つ以上のアミノ酸をヒスチジン残基によって置換することによって、中性 pH と比べ酸性 pH において減少した抗原結合を有する抗体を得ることができる。本明細書にて使用される場合、「酸性 pH」という表現は、6.0 以下の pH を意味する。

20

【0079】

LAG-3 阻害剤

「LAG-3」という用語は、CD223 としても知られる、免疫チェックポイント受容体または T 細胞共阻害剤であるリンパ球活性化遺伝子-3 タンパク質を指す。全長 LAG-3 のアミノ酸配列は、受託番号 NP_002277.4 として GenBank において提供される。LAG-3 は、免疫グロブリン (Ig) スーパーファミリーのメンバーである。LAG-3 は、四つの細胞外 Ig 様ドメイン D1～D4 を有する 503 個のアミノ酸 1 型膜貫通型タンパク質であり、活性化 T 細胞、ナチュラルキラー細胞、B 細胞、形質細胞様樹状細胞、および制御性 T 細胞上で発現される。LAG-3 受容体は、抗原提示細胞 (APC) に存在する MHC クラス II 分子に結合する。

30

【0080】

本明細書で使用される場合、「T 細胞共阻害剤」という用語は、T 細胞活性化または抑制を介して免疫応答を調節するリガンドおよび／または受容体を指す。「T 細胞共阻害剤」という用語は、T 細胞共シグナル伝達分子としても知られており、これらには、プログラム細胞死-1 (PD-1)、細胞傷害性 T-リンパ球抗原-4 (CTLA-4)、B および T リンパ球アテニュエーター (BTLA)、CD-28、2B4、LY108、T 細胞免疫グロブリンおよびムチン 3 (TIM3)、T 細胞免疫グロブリンおよび ITIM を有する T 細胞免疫受容体 (TIGIT、VSIG9 としても知られる)、白血球関連免疫グロブリン様受容体 1 (LAIR1、CD305 としても知られる)、誘導性 T 細胞共刺激分子 (ICOS、CD278 としても知られる)、T 細胞活性化の V ドメイン Ig 抑制剤 (VISTA) および CD160 が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0081】

LAG-3 阻害剤は、LAG-3 に特異的に結合し、LAG-3 の一つ以上の生物活性に拮抗する、抗体およびその抗原結合断片、ならびに他の物質（例えば、ペプチドおよび小

50

分子)を含む。LAG-3に特異的に結合する分子は、「抗LAG-3」と称され得る。

【0082】

本開示の実施形態では、LAG-3阻害剤は、米国特許第20170101472号に記載される抗体またはその抗原結合断片である。

【0083】

ある特定の実施形態によれば、本開示の方法で使用される抗体は、LAG-3に特異的に結合する。「特異的に結合する」という用語は、抗体またはその抗原結合断片が、生理学的条件下で比較的安定である抗原と複合体を形成することを意味する。抗体が抗原に特異的に結合するかどうかを判定する方法は、当該技術分野において周知であり、例えば、平衡透析、表面プラズモン共鳴法などが挙げられる。例えば、本開示の文脈において使用される場合、LAG-3に「特異的に結合する」抗体は、表面プラズモン共鳴アッセイで測定される、約500 nM未満、約300 nM未満、約200 nM未満、約100 nM未満、約90 nM未満、約80 nM未満、約70 nM未満、約60 nM未満、約50 nM未満、約40 nM未満、約30 nM未満、約20 nM未満、約10 nM未満、約5 nM未満、約4 nM未満、約3 nM未満、約2 nM未満、約1 nM未満または約0.5 nM未満の K_D を有する、LAG-3またはその部分に結合する抗体を含む。しかしながら、ヒトLAG-3に特異的に結合する単離された抗体は、他の(非ヒト)種由来のLAG-3分子などの他の抗原に対する交差反応性を有し得る。

10

【0084】

本開示のある特定の例示的な実施形態によれば、抗LAG-3抗体またはその抗原結合断片は、米国特許第20170101472号に記載される抗LAG-3抗体のアミノ酸配列のいずれかを含む重鎖可変領域(HCVR)、軽鎖可変領域(LCVR)、および/または相補性決定領域(CDR)を含む。

20

【0085】

ある特定の例示的な実施形態では、本開示の方法の文脈において使用され得る抗LAG-3抗体またはその抗原結合断片は、配列番号11のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域(HCVR)の重鎖相補性決定領域(HCDR)および配列番号12のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(LCVR)の軽鎖相補性決定領域(LCDR)を含む。ある特定の実施形態によれば、抗LAG-3抗体またはその抗原結合断片は、三つのHCDR(HCDR1、HCDR2およびHCDR3)ならびに三つのLCDR(LCDR1、LCDR2およびLCDR3)を含み、HCDR1は、配列番号13のアミノ酸配列を含み、HCDR2は、配列番号14のアミノ酸配列を含み、HCDR3は、配列番号15のアミノ酸配列を含み、LCDR1は、配列番号16のアミノ酸配列を含み、LCDR2は、配列番号17のアミノ酸配列を含み、LCDR3は、配列番号18のアミノ酸配列を含む。さらに他の実施形態では、抗LAG-3抗体またはその抗原結合断片は、配列番号11を含むHCVRおよび配列番号12を含むLCVRを含む。ある特定の実施形態では、本開示の方法は、抗LAG-3抗体の使用を含み、抗体は、配列番号19のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。一部の実施形態では、抗LAG-3抗体は、配列番号20のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。配列番号11のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域および配列番号12のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む例示的な抗体は、REGN3767としても知られる完全ヒト抗LAG-3抗体である。

30

40

【0086】

ある特定の例示的な実施形態によれば、本開示の方法は、REGN3767、またはその生物学的均等物の使用を含む。本明細書で使用される場合、「生物学的均等物」という用語は、類似の実験条件下で同じモル用量で、単回投与または複数回投与のいずれかで投与されたとき、吸収の速度および/または程度が、REGN3767のものと有意な差を示さない医薬均等物または医薬代替物である抗LAG-3抗体もしくはLAG-3結合タンパク質またはその断片を指す。本開示の文脈において、用語は、安全性、純度および/または効力において、REGN3767と臨床的に意義のある差異を有しない、LAG-3に結合する抗原結合タンパク質を指す。

50

【0087】

本開示の方法の文脈において使用され得る他の抗LAG-3抗体は、例えば、リアルチマブ（米国公開第20110150892号）、LAG525（国際公開第2017/037203号）、GSK2831781（米国公開第2016/0017037号）、Sym022（国際公開第2018/069500号）、INCAGN02385（米国公開第20180127499号）として当該技術分野で言及され、知られる抗体、または米国特許／公開第5976877号、第6143273号、第6197524号、第8551481号、第20110070238号、第20110150892号、第20130095114号、第20140093511号、第20140127226号、第20140286935号、ならびに国際公開第95/30750号、国際公開第97/03695号、国際公開第98/58059号、国際公開第2004/078928号、国際公開第2008/132601号、国際公開第2010/019570号、国際公開第2014/008218号、欧州公開第0510079B1号、欧州公開第0758383B1号、欧州公開第0843557B1号、欧州公開第0977856B1号、欧州公開第1897548B2号、欧州公開第2142210A1号、および欧州公開第2320940B1号に記載される抗LAG-3抗体のいずれかを含む。

10

【0088】

癌の治療方法または腫瘍増殖の阻害方法

本開示は、対象における少なくとも一つの症状もしくは徴候の重症度を治療するか、改善するか、または低減する方法、または癌の成長を阻害する方法を含む。本態様による方法は、治療有効量の、PD-1に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片を、治療有効量の、LAG-3に特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片と組み合わせてそれを必要とする対象に投与することを含む。本明細書で使用される場合、「治療する」、「治療すること」などという用語は、症状を緩和すること、症状の原因を一時的もしくは永続的のいずれかで排除すること、腫瘍の成長を遅らせるかもしくは阻害すること、腫瘍細胞量もしくは腫瘍負荷を低減させること、腫瘍退縮を促進すること、腫瘍の縮小、壊死および／または消失を引き起こすこと、および／または対象の生存期間を延ばすことを意味する。

20

【0089】

本明細書で使用される場合、「それを必要とする対象」という表現は、癌の一つ以上の症状または徴候を示すヒトまたは非ヒト哺乳動物、および／または癌と診断され、かつ癌の治療を必要とするヒトまたは非ヒト哺乳動物を意味する。多くの実施形態では、「対象」という用語は、用語「患者」と互換的に使用されてもよい。例えば、ヒト対象は、原発性腫瘍または転移性腫瘍を有し、および／もしくは、リンパ節の肥大、腹部膨満、胸痛／胸部圧迫感、原因不明の体重減少、発熱、寝汗、持続性疲労、食欲不振、脾臓肥大、および痒みを含むが、これらに限定されない一つ以上の症状または徴候を有すると診断され得る。特定の実施形態では、表現は、星状細胞腫、膀胱癌、血液癌、血液癌、骨癌、脳癌、乳癌、子宮頸癌、腎明細胞癌、結腸直腸癌、マイクロサテライトが中程度の結腸直腸癌、皮膚扁平上皮癌、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、子宮内膜癌、食道癌、線維肉腫、胃癌、神経膠芽腫、多形神経膠芽腫、頭頸部扁平上皮癌、肝細胞癌、白血病、肝臓癌、平滑筋肉腫、肺癌、リンパ腫、黒色腫、中皮腫、ミエローマ、鼻咽頭癌、非小細胞肺癌、骨肉腫、卵巣癌、膵臓癌、原発および／または再発性癌、前立腺癌、腎細胞癌、横紋筋肉腫、小細胞肺癌、扁平上皮癌、滑膜肉腫、甲状腺癌、トリプルネガティブ乳癌、子宮癌、またはウィルムス腫瘍を有し、その治療を必要とするヒト対象を含む。ある特定の実施形態では、「それを必要とする対象」という表現には、以前の療法（例えば、放射線、化学療法もしくは手術などの従来抗癌剤または療法を用いた処置、あるいは抗癌生物製剤を用いた処置）に抵抗性もしくは難治性であるか、または以前の治療によっては適切に制御されない癌を有する患者が含まれる。例えば、表現は、PD-1またはPD-L1阻害剤（例えば、抗PD-1抗体）で処置された対象を含む。表現はまた、例えば、毒性副作用のために、従来抗癌療法が推奨できない癌を有する対象も含む。例えば、表現は、毒性副作用

30

40

50

を伴う、1サイクル以上の化学療法を受けた患者を含む。ある特定の実施形態では、「それを必要とする対象」という表現には、処置されたが、その後再発したか、または転移した癌を有する患者が含まれる。例えば、腫瘍退縮をもたらす一つ以上の抗癌剤を用いた処置を受けている可能性があるが、その後、一つ以上の抗癌剤に抵抗性の癌（例えば、化学療法抵抗性癌）を再発した癌を有する患者は、本明細書において提供される方法を用いて処置される。

【0090】

表現「それを必要とする対象」はまた、癌を発症するリスクがある対象、例えば、癌の家族歴を有する人、癌の既往歴を有する人、または免疫系が損なわれた人を含む。一部の態様では、対象は、以前の療法に抵抗性もしくは不十分な応答性であるか、または以前の療法後に再発している。

【0091】

ある特定の実施形態では、本明細書において提供される方法を使用して、一つ以上の癌関連バイオマーカー（例えば、PD-L1、またはLAG-3）のレベルの上昇を示す患者を処置し得る。例えば、本発明の方法は、治療有効量の抗LAG-3抗体を抗PD-1抗体と組み合わせて、上昇したレベルのLAG-3および／またはPD-L1を有する患者に投与することを含む。一実施形態では、本方法は、癌組織におけるLAG-3発現に基づき選択される癌を有する患者において使用され、癌組織は、腫瘍細胞および腫瘍浸潤免疫細胞を含む。ある特定の実施形態では、本方法を使用して、癌を有する患者が処置され、患者は、癌組織および／または免疫細胞における $\geq 1\%$ のLAG-3発現に基づき選択される。一実施形態では、本方法は、癌組織におけるLAG-3発現に基づき選択される癌を有する患者において使用され、癌組織は、腫瘍細胞および腫瘍浸潤免疫細胞を含む。ある特定の実施形態では、本方法を使用して、癌を有する患者が処置され、患者は、癌組織および／または免疫細胞における $\geq 1\%$ のLAG-3発現に基づき選択される。癌組織および／または腫瘍関連免疫細胞におけるLAG-3またはPD-L1発現を決定する方法は、当該技術分野において周知である。ある特定の実施形態では、腫瘍組織におけるLAG-3の発現は、当該技術分野で公知の任意のアッセイによって、例えば、ELISAアッセイによって、または免疫組織化学（IHC）アッセイ（例えば、He et al 2017, J. Thoracic Oncol. 12: 814-823; 国際公開第2016124558号または国際公開第2016191751号に記載される）によって決定される。ある特定の実施形態では、LAG-3またはPD-L1の発現は、例えば、インサイツハイブリダイゼーションによって、またはRT-PCRによって、RNA発現を定量することによって決定される。ある特定の実施形態では、LAG-3の発現は、例えば、免疫ポジトロン放出断層撮影またはiPET [例えば、The Oncologist, 12: 1379 (2007); Journal of Nuclear Medicine, 52 (8): 1171 (2011); 米国特許公開第2018/0228926号を参照] によって、標識された抗LAG-3抗体を用いた画像化によって決定される。ある特定の実施形態では、PD-L1の発現は、例えば、免疫ポジトロン放出断層撮影またはiPET（米国特許公開第2018/0161464号）によって、標識された抗PD-L1抗体を用いて画像化することによって決定される。

【0092】

ある特定の実施形態では、本明細書において提供される方法は、癌を有する対象において使用される。「腫瘍」、「癌」および「悪性腫瘍」という用語は、本明細書では互換的に使用される。癌の例としては、星状細胞腫、膀胱癌、血液癌、血液癌、骨癌、脳癌、乳癌、子宮頸癌、腎明細胞癌、結腸直腸癌、マイクロサテライトが中程度の結腸直腸癌、皮膚扁平上皮癌、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、子宮内膜癌、食道癌、線維肉腫、胃癌、神経膠芽腫、多形神経膠芽腫、頭頸部扁平上皮癌、肝細胞癌、白血病、肝臓癌、平滑筋肉腫、肺癌、リンパ腫、黒色腫、中皮腫、ミエローマ、鼻咽頭癌、非小細胞肺癌、骨肉腫、卵巣癌、脾臓癌、原発および／または再発性癌、前立腺癌、腎細胞癌、横紋筋肉腫、小細胞肺癌、扁平上皮癌、滑膜肉腫、甲状腺癌、トリプルネガティブ乳癌、子宮癌、およびウ

10

20

30

40

50

イルムス腫瘍が挙げられるが、これらに限定されない。一部の態様では、癌は、原発癌である。一部の態様では、癌は、転移性および／または再発性の癌である。

【0093】

ある特定の実施形態では、癌または腫瘍は、黒色腫、腎明細胞癌、非小細胞肺癌、トリプルネガティブ乳癌、子宮内膜癌、皮膚扁平上皮癌、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、および頭頸部扁平上皮癌からなる群から選択される。

【0094】

ある特定の実施形態によれば、本開示は、腫瘍の成長を治療するか、遅延させるか、または阻害する方法を含む。ある特定の実施形態では、これは、腫瘍退縮を促進する方法を含む。ある特定の実施形態では、これは、腫瘍細胞負荷量を低減するか、または腫瘍負荷量を低減する方法を含む。ある特定の実施形態では、本開示は、腫瘍再発を予防する方法を含む。本態様による方法は、治療有効量の抗PD-1抗体を抗LAG-3抗体と組み合わせて、それを必要とする対象に連続して投与することを含み、それぞれの抗体は、対象に複数の用量で、例えば、特定の治療投与レジメンの一部として投与される。例えば、治療投与レジメンは、1用量以上の抗PD-1抗体を対象に、1日に約1回、2日に1回、3日に1回、4日に1回、5日に1回、6日に1回、1週間に1回、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、1ヶ月に1回、6週間に1回、2ヶ月に1回、3ヶ月に1回、4ヶ月に1回以下の頻度で投与することを含んでもよい。ある特定の実施形態では、1用量以上の抗PD-1抗体は、1用量以上の治療有効量の抗LAG-3抗体と組み合わせて投与され、1用量以上の抗LAG-3抗体は、対象に、1日に約1回、2日に1回、3日に1回、4日に1回、5日に1回、6日に1回、1週間に1回、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、1ヶ月に1回、6週間に1回、2ヶ月に1回、3ヶ月に1回、4ヶ月に1回以下の頻度で投与される。

10

20

【0095】

ある特定の実施形態では、本開示は、抹消器官への腫瘍転移または腫瘍浸潤を阻害するか、遅延させるか、または停止させる方法を含む。本態様による方法は、治療有効量の抗PD-1抗体をそれを必要とする対象に投与することを含む。ある特定の実施形態では、抗PD-1抗体は、抗LAG-3抗体と組み合わせて投与される。

【0096】

特定の実施形態では、本開示は、抗腫瘍有効性を増加させるか、または腫瘍阻害を増加させる方法を提供する。ある特定の実施形態では、いずれかの抗体を単独療法として投与された対象と比較して、例えば、約20%、20%超、30%超、40%超、50%超、60%超、70%超または80%超、腫瘍阻害を増加させる方法が提供される。

30

【0097】

ある特定の実施形態による、本明細書において提供される方法は、癌を有する対象に、治療有効量の抗PD-1抗体を、治療有効量の抗LAG-3抗体を投与する前、同時、または後に投与することを含む。一部の態様では、抗PD-1抗体は、抗LAG-3抗体の約1日、1日超、2日超、3日超、4日超、5日超、6日超、7日超、または8日超前に投与されてもよい。一部の態様では、抗PD-1抗体および抗LAG-3抗体は、互いに同時、または30分以内、または60分以内、または2時間以内、または3時間以内、または1日以内に投与される。

40

【0098】

ある特定の実施形態では、本明細書において提供される方法は、治療有効量の抗PD-1抗体を癌を有する対象に投与することを含む。特定の実施形態では、癌は、緩徐進行性であるか、または高悪性度である。ある特定の実施形態では、対象は、以前の療法に応答性でないか、または以前の療法後再発している。以前の療法は、手術、放射線、および／もしくは化学療法、またはPD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、および／もしくは任意の他の抗癌生物製剤を用いた処置を含み得る。

【0099】

ある特定の実施形態では、本開示の方法は、抗PD-1抗体を抗LAG-3抗体と組み合

50

わせて、それを必要とする対象に「第一線」処置（例えば、初回処置）として投与することを含む。他の実施形態では、抗LAG-3抗体と組み合わせた抗PD-1抗体は、「第二線」処置（例えば、以前の療法の後）として投与される。例えば、抗LAG-3抗体と組み合わせた抗PD-1抗体は、「第二線」処置として、例えば、化学療法またはリツキシマブを用いた以前の療法後に再発している対象に投与される。

【0100】

ある特定の実施形態では、本開示の方法を使用して、MRD陽性疾患を有する患者が処置される。最小限の残存疾患（MRD）は、処置中または処置後の患者に残る少数の癌細胞を指し、患者は、疾患の症状または兆候を示し得るか、または示し得ない。このような残存癌細胞は、除去されない場合、疾患の再発をしばしばもたらす。本開示は、MRD検査時に患者における残存癌細胞を阻害する、および／または除去する方法を含む。MRDは、当該技術分野において公知の方法（例えば、MRDフローサイトメトリー）に従ってアッセイされてもよい。本開示の本態様による方法は、抗PD-1抗体を抗LAG-3抗体と組み合わせて、それを必要とする対象に投与することを含む。

10

【0101】

ある特定の実施形態による、本明細書において提供される方法は、対象に、治療有効量のそれぞれの抗PD-1抗体および抗LAG-3抗体を第三の治療剤と組み合わせて投与することを含む。第三の治療剤は、例えば、放射線、化学療法、手術、癌ワクチン、CAR T、PD-L1阻害剤（例えば、抗PD-L1抗体）、CD3阻害剤、CD20阻害剤、CTLA-4阻害剤、CD38阻害剤、TIM3阻害剤、BTLA阻害剤、TIGIT阻害剤、CD47阻害剤、インドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼ（IDO）阻害剤、血管内皮増殖因子（VEGF）アンタゴニスト、Ang2阻害剤、トランスフォーミング成長因子ベータ（TGFβ）阻害剤、上皮成長因子受容体（EGFR）阻害剤、腫瘍特異的抗原に対する抗体〔例えば、CA9、CA125、黒色腫関連抗原3（MAGE3）、癌胎児抗原（CEA）〕、無菌化ウシ型結核菌ワクチン、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、腫瘍溶解性ウイルス、細胞毒、CD28アゴニスト、GITRアゴニスト、4-1BBアゴニスト、CD20×CD3二重特異性抗体（例えば、REGN1979）、MUC16×CD3二重特異性抗体、ビメンチン、腫瘍-M2-PK、前立腺特異的抗原（PSA）、ムチン-1、MART-1、およびCA19-9）、ワクチン（例えば、無菌化ウシ型結核菌）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、細胞毒、化学療法剤、IL-6R阻害剤、IL-4R阻害剤、IL-10阻害剤、IL-2、IL-7、IL-12、IL-21、およびIL-15などのサイトカイン、コルチコステロイドなどの抗炎症薬、ならびに非ステロイド抗炎症薬からなる群から選択される剤であってもよい。

20

30

【0102】

ある特定の実施形態では、抗体は、化学療法剤、放射線または手術を含む療法と組み合わせて投与されてもよい。本明細書で使用される場合、語句「と組み合わせて」は、抗体が、第三の治療薬の投与と同時に、直前、または直後に対象に投与されることを意味する。ある特定の実施形態では、第三の治療剤は、抗体との共製剤として投与される。関連する実施形態では、本開示は、治療有効量の抗PD-1抗体を抗LAG-3抗体と組み合わせて、バックグラウンド抗癌治療計画にある対象に投与することを含む方法を含む。バックグラウンド抗癌治療計画は、例えば、化学療法剤、または放射線の投与コースを含んでもよい。抗LAG-3抗体と組み合わせた抗PD-1抗体は、バックグラウンド抗癌治療計画の最初に加えられてもよい。一部の実施形態では、抗体は、「バックグラウンド工程ダウン」スキームの一部として加えられ、バックグラウンド抗癌療法は、経時的に（例えば、段階的様式で）対象から徐々に撤退し、一方、抗体は、対象に、一定用量で、または経時的に漸増用量で、または漸減用量で投与される。

40

【0103】

ある特定の実施形態では、本開示の方法は、それを必要とする対象に、治療有効量の抗PD-1抗体を、治療有効量の抗LAG-3抗体と組み合わせて投与することを含み、抗体の投与は、腫瘍成長の阻害の増加を導く。ある特定の実施形態では、腫瘍成長は、未処置

50

の対象またはいずれかの抗体を単独療法として投与された対象と比較して、少なくとも約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70% または約 80% 阻害される。ある特定の実施形態では、対象への抗 PD-1 抗体および／または抗 LAG-3 抗体の投与は、腫瘍退縮、腫瘍縮小および／または消失の増加を導く。ある特定の実施形態では、抗 PD-1 抗体および／または抗 LAG-3 抗体の投与は、腫瘍成長の遅延および発生を導き、例えば、腫瘍成長は、未処置の対象または単独療法としていずれかの抗体を用いて処置された対象と比較して、約 3 日、3 日超、約 7 日、7 日超、少なくとも 10 日、15 日超、1 ヶ月超、3 ヶ月超、6 ヶ月超、1 年超、2 年超、または 3 年超遅延され得る。ある特定の実施形態では、抗 LAG-3 抗体と組み合わせた抗 PD-1 抗体の投与は、腫瘍再発を予防し、および／または対象の生存の持続時間を増加させ、例えば、未処置の対象またはいずれかの抗体を単独療法として投与される対象より、15 日超、1 ヶ月超、3 ヶ月超、6 ヶ月超、12 ヶ月超、18 ヶ月超、24 ヶ月超、36 ヶ月超、または 48 ヶ月超、生存の持続時間を増加させる。ある特定の実施形態では、組み合わせでの抗体の投与は、進行のない生存または全体的な生存を増加させる。ある特定の実施形態では、抗 LAG-3 抗体と組み合わせた抗 PD-1 抗体の投与は、対象における応答および応答の持続時間を、例えば、未処置の対象またはいずれかの抗体を単独療法として受けた対象より、2% 超、3% 超、4% 超、5% 超、6% 超、7% 超、8% 超、9% 超、10% 超、20% 超、30% 超、40% 超または 50% 超増加させる。ある特定の実施形態では、癌を有する対象への抗 PD-1 抗体および／または抗 LAG-3 抗体の投与は、腫瘍細胞の全証拠の完全な消失（「完全応答」）を導く。ある特定の実施形態では、癌を有する対象への抗 PD-1 抗体および／または抗 LAG-3 抗体の投与は、腫瘍細胞または腫瘍サイズにおける少なくとも 30% 以上の増加（「部分応答」）を導く。ある特定の実施形態では、癌を有する対象への抗 PD-1 抗体および／または抗 LAG-3 抗体の投与は、新たな測定可能な病変を含む腫瘍細胞／病変の完全または部分的消失を導く。腫瘍低減は、当該技術分野において公知の方法のいずれか、例えば、X 線、ポジトロン放出断層撮影（PET）、コンピュータ断層撮影（CT）、磁気共鳴画像法（MRI）、細胞学、組織学、または分子遺伝学的解析によって測定することができる。一部の態様では、患者集団への抗 LAG-3 抗体と組み合わせた抗 PD-1 抗体の投与は、処置に応答するより多くの患者をもたらし、応答するより多くの患者がいなくても、より長く処置に対して応答する患者をもたらし、および／または療法に応答する患者は、より強い応答を有する。

10

20

30

【0104】

ある特定の実施形態では、投与された抗体の組み合わせは、患者に安全であるか、または十分に忍容され、単独療法としていずれかの抗体を投与された患者と比較して、重篤な副作用の増加は存在しないか、または許容できる増加が存在する。

【0105】

併用療法

ある特定の実施形態による、本開示の方法は、対象に、抗 LAG-3 抗体を抗 PD-1 抗体を組み合わせることを含む。ある特定の実施形態では、本開示の方法は、癌を治療するための相加または相乗的活性の抗体を投与することを含む。本明細書で使用される場合、「と組み合わせる」という表現は、抗 LAG-3 抗体が、抗 PD-1 抗体の前、後、または同時に投与されることを意味する。用語「と組み合わせる」はまた、抗 PD-1 抗体および抗 LAG-3 抗体の連続または同時投与を含む。例えば、抗 LAG-3 抗体の「前に」投与されるとき、抗 PD-1 抗体は、抗 LAG-3 抗体の投与の 150 時間超、約 150 時間、約 100 時間、約 72 時間、約 60 時間、約 48 時間、約 36 時間、約 24 時間、約 12 時間、約 10 時間、約 8 時間、約 6 時間、約 4 時間、約 2 時間、約 1 時間、約 30 分、約 15 分または約 10 分前に投与されてもよい。抗 LAG-3 抗体の「後」に投与されるとき、抗 PD-1 抗体は、抗 LAG-3 抗体の投与の約 10 分、約 15 分、約 30 分、約 1 時間、約 2 時間、約 4 時間、約 6 時間、約 8 時間、約 10 時間、約 12 時間、約 24 時間、約 36 時間、約 48 時間、約 60 時間、約 72 時間、または 72 時間超後に投与されてもよい。抗 LAG-3 抗体と「同時」投与は、抗 PD-1 抗体が、対象

40

50

に、別個の投薬形態で、抗LAG-3抗体の投与の5分未満以内（前、後、または同時）、例えば、抗LAG-3抗体注入の完了の5分以内に投与されるか、または対象に、抗PD-1抗体と抗LAG-3抗体の両方を含む単一の合わせた投薬製剤として投与されることを意味する。一部の態様では、抗PD-1抗体は、抗LAG-3抗体と同日に投与される。一部の態様では、抗PD-1抗体および抗LAG-3抗体は、別個の投薬形態だが、互いに8時間以内、例えば、互いに6時間以内、または5時間以内、または4時間以内、または3時間以内、または2時間以内、または60分以内に投与される。

【0106】

ある特定の実施形態では、本明細書において提供される方法は、第三の治療剤の投与を含み、第三の治療剤は、抗癌剤である。本明細書で使用される場合、「抗癌剤」とは、細胞毒ならびに代謝拮抗物質、アルキル化剤、アントラサイクリン、抗生物質、抗有糸分裂薬、プロカルバジン、ヒドロキシウレア、アスパラギナーゼ、コルチコステロイド、ミトタン（O，P'ー（DDD））、生物製剤（例えば、抗体およびインターフェロン）ならびに放射性薬剤などの薬剤を含むが、これらに限定されない、癌を治療するのに有用な任意の薬剤を意味する。本明細書で使用される場合、「細胞毒または細胞毒性剤」はまた、化学療法剤を指し、細胞に有害である任意の薬剤を意味する。例としては、タキソール（登録商標）（パクリタキセル）、テモゾラミド、シトカラシンB、グラミシジンD、エチジウムプロミド、エメチン、シスプラチン、マイトマイシン、エトポシド、テノポシド、ビンクリスチン、ビンピラスチン、コイシン、ドキシソルビシン、ダウノルビシン、ジヒドロキシアンスラシンジオン、ミトキサントロン、ミトラマイシン、アクチノマイシンD、1- α -デヒドロテストステロン、グルココルチコイド、プロカイン、テトラカイン、リドカイン、プロプラノロール、およびピューロマイシンならびにその類似体または相同体が挙げられる。ある特定の実施形態では、本明細書において提供される方法は、放射線、手術、癌ワクチン、PD-L1阻害剤（例えば、抗PD-L1抗体）、CD20阻害剤、CD3阻害剤、CTLA-4阻害剤（例えば、イピリマブ）、CD38阻害剤、TIM3阻害剤、BTLA阻害剤、TIGIT阻害剤、CD47阻害剤、別のT細胞共阻害剤またはリガンドのアンタゴニスト（例えば、CD-28、2B4、LY108、LAIR1、ICOS、CD160もしくはVISTAに対する抗体）、インドールアミン-2，3-ジオキシゲナーゼ（IDO）阻害剤、血管内皮増殖因子（VEGF）アンタゴニスト〔例えば、アフリベルセプトなどの「VEGF-Trap」または米国特許第7，087，411号に記載される他のVEGF阻害融合タンパク質、あるいは抗VEGF抗体またはその抗原結合断片（例えば、ベバシズマブ、もしくはラニビズマブ）またはVEGF受容体の小分子キナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、ソラフェニブ、もしくはパゾパニブ）〕、Ang2阻害剤（例えば、ネスバキユマブ）、トランスフォーミング成長因子ベータ（TGF β ）阻害剤、上皮成長因子受容体（EGFR）阻害剤（例えば、エルロチニブ、セツキシマブ）、共刺激受容体に対するアゴニスト（例えば、グルココルチコイド誘導性TNFR関連タンパク質に対するアゴニスト）、腫瘍特異的抗原に対する抗体〔例えば、CA9、CA125、黒色腫関連抗原3（MAGE3）、癌胎児抗原（CEA）〕、CD28アゴニスト、GITRアゴニスト、4-1BBアゴニスト、CD20 $\times$ CD3二重特異性抗体（例えば、REGN1979）、MUC16 $\times$ CD3二重特異性抗体、ビメンチン、腫瘍-M2-PK、前立腺特異的抗原（PSA）、ムチン-1、MART-1、およびCA19-9）、ワクチン（例えば、無菌化ウシ型結核菌、癌ワクチン）、抗原提示を増加させるためのアジュバント（例えば、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子）、腫瘍溶解性ウイルス、細胞毒、化学療法剤（例えば、ダカルバジン、テモゾロミド、シクロホスファミド、ドセタキセル、ドキシソルビシン、ダウノルビシン、シスプラチン、カルボプラチン、ゲムシタビン、メトトレキサート、ミトキサントロン、オキサリプラチン、パクリタキセル、およびビンクリスチン）、放射線療法、IL-6R阻害剤（例えば、サリルマブ）、IL-4R阻害剤（例えば、デュピルマブ）、IL-10阻害剤、IL-2、IL-7、IL-12、IL-21、およびIL-15などのサイトカイン、抗体薬物結合体（ADC）（例えば、抗CD19-DM4 ADC、および抗DS6-DM4 ADC）、

10

20

30

40

50

キメラ抗原受容体T細胞（例えば、CD19標的化T細胞）または他の細胞療法、ならびに抗炎症薬（例えば、コルチコステロイド、および非ステロイド抗炎症薬）からなる群から選択される第三の治療剤の投与を含む。

【0107】

ある特定の実施形態では、本明細書において提供される方法は、抗PD-1抗体および抗LAG-3抗体を、長期持続可能な抗腫瘍応答を生じ、および／または癌を有する患者の生存を増強するための放射線療法／化学療法と組み合わせて投与することを含む。

【0108】

一部の実施形態では、本開示の方法は、抗PD-1抗体および抗LAG-3抗体を癌患者に投与する前、同時または後に放射線療法を投与することを含む。例えば、放射線療法は、1用量以上の抗体の投与後に、腫瘍病変に対して1回以上の線量で投与されてもよい。一部の実施形態では、放射線療法を腫瘍性病変に局所投与して、抗PD-1抗体および／または抗LAG-3抗体の全身投与の前または後に、患者の腫瘍の局所免疫原性を増させ（アジュバント作用性放射線照射（*adjuvinating radiation*））、および／または腫瘍細胞を死滅させ（切除性放射線照射（*ablative radiation*））てもよい。ある特定の実施形態では、抗体は、放射線療法および化学療法剤と（例えば、テモゾロミドもしくはシクロホスファミド）またはVEGFアンタゴニスト（例えば、アフリベルセプト）と組み合わせて投与されてもよい。

【0109】

医薬組成物および投与

抗PD-1抗体を抗LAG-3抗体と組み合わせて対象に投与することを含む方法が、本明細書において提供され、抗体は、別個または合わせた（単一）医薬組成物内に含有される。本開示の医薬組成物は、適切な担体、賦形剤、および適切な輸送、送達、忍容性などをもたらす他の薬剤と共に製剤化されてもよい。数多くの適切な製剤が、すべての薬剤師に既知の処方集：Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa.において見出され得る。これらの製剤としては、例えば、粉末、ペースト、軟膏、ゼリー、ワックス、油、脂質、小胞を含有する脂質（カチオン性またはアニオン性）（LIPOFECTIN（商標）など）、DNA共役体、無水吸収ペースト、水中油および油中水乳剤、乳剤カルボワックス（様々な分子量のポリエチレングリコール）、半固体ゲル、ならびにカルボワックスを含有する半固体混合物が挙げられる。Powell et al., "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311も参照されたい。

【0110】

例えば、リポソーム、微粒子、マイクロカプセルへの封入、変異ウイルスを発現することができる組換え細胞、受容体介在性エンドサイトーシスなど、様々な送達系が既知であり、本開示の医薬組成物を投与するために使用され得る（例えば、Wu et al., 1987, J. Biol. Chem. 262:4429-4432を参照されたい）。投与方法としては、皮内経路、筋肉内経路、腹腔内経路、静脈内経路、皮下経路、鼻腔内経路、硬膜外経路、および経口経路が挙げられるが、これらに限定されない。組成物は、任意の好都合な経路によって、例えば、注入もしくはボーラス注射によって、上皮もしくは粘膜皮膚内層（*linings*）（例えば、口腔粘膜、直腸粘膜および腸粘膜など）を介した吸収によって投与することができ、かつ他の生物学的に活性な薬剤と一緒に投与することができる。

【0111】

本開示の医薬組成物は、標準的な針およびシリンジで皮下または静脈内に送達され得る。一実施形態では、シリンジは、事前充填シリンジである。加えて、皮下送達に関して、ペン型送達デバイスは、本開示の医薬組成物の送達において、容易に用途を見出す。そのようなペン型送達デバイスは、再利用可能であるか、または使い捨てであり得る。再利用可

10

20

30

40

50

能なペン型送達デバイスは、概して、医薬組成物を含有する交換可能なカートリッジを利用する。カートリッジ内部の医薬組成物のすべてが投与され、カートリッジが空になると、空のカートリッジは、容易に廃棄することができ、医薬組成物を含有する新しいカートリッジと交換され得る。次に、ペン型送達デバイスは再利用することができる。使い捨てペン型送達デバイスでは、交換可能なカートリッジはない。むしろ、使い捨てペン型送達デバイスは、医薬組成物がデバイス内部のリザーバ内に保持された事前に充填された状態で販売される。いったんリザーバの医薬組成物が空になると、デバイス全体が廃棄される。

【0112】

ある特定の状況では、医薬組成物は、制御放出系で送達され得る。一実施形態では、ポンプを使用することができる。別の実施形態では、多量体性材料を使用することができる。Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Boca Raton, Flaを参照されたい。さらに別の実施形態では、制御放出系を組成物の標的の近傍に配置することができる。したがって全身用量のほんの一部しか必要としない（例えば、Goodson, 1984, Medical Applications of Controlled Release、上記、vol. 2, pp. 115-138を参照されたい）。他の制御放出系は、Langer, 1990, Science 249: 1527-1533によるレビューにおいて検討されている。

【0113】

注入可能な調製物は、静脈内、皮下、皮内、および筋肉内注射、点滴などのための剤形を含み得る。これらの注射可能な調製物は、公知の方法によって調製されてもよい。例えば、注入可能な調製物は、例えば、注入に従来使用される無菌水性媒体または油性媒体に、上述される抗体またはその塩を溶解、懸濁、または乳化させることによって調製され得る。注射用水性媒体としては、例えば、生理食塩水、グルコースを含有する等張液、および他の助剤などがあり、これらは、アルコール（例えば、エタノール）、ポリアルコール（例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール）、非イオン性界面活性剤（例えば、ポリソルベート80、HCO-50（水素化ヒマシ油のポリオキシエチレン（50 mol）付加物））などの適切な可溶化剤と併用され得る。油性媒体としては、例えば、ゴマ油、ダイズ油などが採用され、これらは安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールなどの可溶化剤と併用され得る。このようにして調製した注射液は、好ましくは、適切なアンプル中に充填される。

【0114】

有利に、上述の経口または非経口使用のための医薬組成物は、活性成分の用量を適合させるのに適した単位用量で剤形に調製される。単位用量におけるこのような剤形には、例えば、錠剤、丸剤、カプセル剤、注射剤（アンプル剤）、坐剤などが含まれる。

【0115】

投与レジメン

本開示は、治療応答が達成される限り、対象に抗PD-1抗体を、1週間に約4回、1週間に2回、1週間に1回、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、5週間に1回、6週間に1回、8週間に1回、12週間に1回の投与頻度またはそれ未満の頻度で投与することを含む方法を含む。ある特定の実施形態では、本開示は、治療応答が達成される限り、対象に抗LAG-3抗体を、1週間に約4回、1週間に2回、1週間に1回、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、5週間に1回、6週間に1回、8週間に1回、12週間に1回の投与頻度またはそれ未満の頻度で投与することを含む方法を含む。ある特定の実施形態では、方法は、治療応答が達成される限り、1週間に約4回、1週間に2回、1週間に1回、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、5週間に1回、6週間に1回、8週間に1回、9週間に1回、12週間に1回の投与頻度またはそれ未満の頻度での抗LAG-3抗体と組み合わせた抗PD-1抗体の投与を含む。

【0116】

本開示のある特定の実施形態によると、抗LAG-3抗体と組み合わせた複数用量の抗PD-1抗体は、定義された時間コースにわたって対象に投与されてもよい。本開示の本態様による方法は、対象に、1用量以上の抗PD-1抗体を1用量以上の抗LAG-3抗体と組み合わせて連続して投与することを含む。本明細書で使用される場合、「逐次的に投与する」とは、抗体の各用量が、例えば所定の間隔（例えば、時間、日、週または月）によって分離された異なる日のような、異なる時点で対象に投与されることを意味する。本開示は、抗PD-1抗体の一回開始用量、続いて、1回以上の二次用量の抗PD-1抗体、任意選択的に、続いて、1回以上の三次用量の抗PD-1抗体を逐次的に患者に投与することを含む方法を含む。ある特定の実施形態では、方法は、患者に、1回開始用量の抗LAG-3抗体、続いて、1回以上の二次用量の抗LAG-3抗体、任意選択的に、続いて、1回以上の三次用量の抗LAG-3抗体を連続して投与することをさらに含む。

10

【0117】

本開示のある特定の実施形態によると、複数用量の抗PD-1抗体および抗LAG-3抗体は、定義された時間コースにわたって対象に投与されてもよい。本開示の本態様による方法は、対象に、複数用量の抗PD-1抗体および抗LAG-3抗体を連続して投与することを含む。本明細書で使用される場合、「連続して投与する」とは、抗LAG-3抗体と組み合わせたそれぞれの用量の抗PD-1抗体が、例えば所定の間隔（例えば、時間、日、週または月）をあけた異なる日など、異なる時点で対象に投与されることを意味する。

【0118】

本開示のある特定の実施形態によると、複数の用量の抗LAG-3抗体は、対象に、数ヶ月または数年間、3または6週間に1回投与することができ、次いで、対象は、抗PD-1抗体を抗LAG-3抗体と組み合わせて、数ヶ月または数年間投与される。一部の態様では、抗LAG-3抗体投薬は、単独療法と併用療法とは異なる。一部の態様では、抗LAG-3抗体投薬は、単独療法または抗PD-1抗体と組み合わせて投与されるかどうかによらず、同じである。

20

【0119】

「初回用量」、「二次用量」および「三次用量」という用語は、投与の時間的順序を指す。したがって、「初回用量」は、治療レジメンの開始時に投与される用量である（また「ベースライン用量」とも呼称される）、「二次用量」は初回用量の後に投与される用量であり、「三次用量」は二次用量の後に投与される用量である。初回投与量、二次用量、および三次用量はすべて、同じ量の抗体（抗PD-1抗体またはanti-LAG-3抗体）を含有してもよい。しかしながら、特定の実施形態では、初回用量、二次用量および／または三次用量に含有される量は、治療経過の間に（例えば適宜調整されて加減され）、互いに異なっている。ある特定の実施形態では、1用量以上（例えば、1、2、3、4、または5）が、治療レジメンの開始時に「負荷用量」として投与され、その後に続く用量が、より低い頻度ベースで投与される（例えば、「維持用量」）。例えば、抗PD-1抗体は、癌を有する患者に、負荷用量の約1~20mg/kg、続いて、1回以上の維持用量約3mg/kg患者の体重1kgで投与されてもよい。

30

【0120】

本開示の一つの例示的な実施形態では、それぞれの二次および／または三次用量は、直前の投薬の1/2~1.4（例えば、1/2、1、1.1/2、2、2.1/2、3、3.1/2、4、4.1/2、5、5.1/2、6、6.1/2、7、7.1/2、8、8.1/2、9、9.1/2、10、10.1/2、11、11.1/2、12、12.1/2、13、13.1/2、14、14.1/2以上）週間後に投与される。本明細書で使用される場合、「直前の投薬」という句は、一連の複数回投与において、間に用量を挟まずに、一連の中のすぐ次の用量の投与前に患者に投与される、抗PD-1抗体（および／または抗LAG-3抗体）の用量を意味する。

40

【0121】

一部の態様による方法は、患者に任意の数の二次用量および／または三次用量の抗PD-

50

1 抗体（および／または抗LAG-3抗体）を投与することを含み得る。例えば、ある特定の実施形態では、患者に単一の二次用量のみが投与される。他の実施形態では、2回以上（例えば、2、3、4、5、6、7、8、またはそれ以上）の二次用量を患者に投与する。同様に、ある特定の実施形態では、患者に単一の三次用量のみが投与される。他の実施形態では、2回以上（例えば、2、3、4、5、6、7、8、またはそれ以上）の三次用量を患者に投与する。

【0122】

複数の二次用量を含む実施形態では、それぞれの二次用量は、他の二次用量と同じ頻度で投与されてもよい。例えば、それぞれの二次用量は、患者に直前の投薬の1～2週間後に投与されてもよい。同様に、複数の三次用量を含む実施形態では、それぞれの三次用量は、他の三次用量と同じ頻度で投与されてもよい。例えば、それぞれの三次用量は、患者に直前の投薬の2～4週間後に投与されてもよい。あるいは、二次用量および／または三次用量が患者に投与される頻度は、治療レジメンの過程で変化することがある。投与の頻度は、臨床検査後の個々の患者のニーズに応じて、医師による治療過程の間に、調節され得る。

【0123】

ある特定の実施形態では、1用量以上の抗PD-1抗体および／または抗LAG-3抗体は、治療レジメンの開始時に、「導入用量」として、より多い頻度原則（1週間に2回、1週間に1回または2週間に1回）で投与され、続いて、より少ない頻度原則（例えば、4～12週間に1回）で投与される続く用量（「統合用量」または「維持用量」）で投与される。

【0124】

一部の実施形態では、抗PD-1抗体と比べて類似または異なる頻度で別個の投薬で投与される、抗PD-1抗体および抗LAG-3抗体の同時投与が、本明細書において企図される。一部の実施形態では、抗LAG-3抗体は、抗PD-1抗体の前、後または同時に投与される。ある特定の実施形態では、抗LAG-3抗体は、単一投薬製剤として抗PD-1抗体と共に投与される。

【0125】

本開示は、癌を治療するための患者への抗LAG-3抗体と組み合わせた抗PD-1抗体の連続投与を含む方法に関する。一部の実施形態では、本方法は、1用量以上の抗PD-1抗体、続いて、1用量以上の抗LAG-3抗体を投与することを含む。ある特定の実施形態では、本方法は、1回用量の抗PD-1抗体、続いて、1回用量の抗LAG-3抗体を投与することを含む。一部の実施形態では、1用量以上の約0.1mg/kg～約20mg/kg抗PD-1抗体が投与され、続いて、1用量以上の約0.1mg/kg～約50mg/kg抗LAG-3抗体を投与して、癌を有する対象における腫瘍成長を阻害し、および／または腫瘍再発を予防してもよい。一部の実施形態では、抗PD-1抗体は、1用量以上で投与され、続いて、1用量以上の抗LAG-3抗体が投与され、これにより、抗腫瘍有効性の増加（例えば、未処置の対象またはいずれかの抗体を単独療法として投与された対象と比較して、腫瘍成長のより大きな阻害、腫瘍再発の予防の増加）がもたらされる。

【0126】

本開示はまた、癌を治療するための患者への抗PD-1抗体と組み合わせた抗LAG-3抗体の連続投与を含む方法に関する。一部の実施形態では、本方法は、1用量以上の抗LAG-3抗体、続いて、1用量以上の抗PD-1抗体を投与することを含む。ある特定の実施形態では、本方法は、1回用量の抗LAG-3抗体、続いて、1回用量の抗PD-1抗体を投与することを含む。一部の実施形態では、1用量以上の約0.1mg/kg～約50mg/kg抗LAG-3抗体が投与され、続いて、1用量以上の約0.1mg/kg～約20mg/kg抗PD-1抗体を投与して、癌を有する対象における腫瘍成長を阻害し、および／または腫瘍再発を予防してもよい。一部の実施形態では、1用量以上の抗LAG-3抗体約50mg～約8000mgを投与し、続いて、1用量以上の抗PD-1抗

体約50mg～約1500mgを投与して、癌を有する対象における腫瘍成長を阻害し、および／または腫瘍再発を予防してもよい。一部の実施形態では、抗LAG-3抗体は、1用量以上で投与され、続いて、1用量以上の抗PD-1抗体が投与され、これにより、抗腫瘍有効性の増加（例えば、未処置の対象またはいずれかの抗体を単独療法として投与された対象と比較して、腫瘍成長のより大きな阻害、腫瘍再発の予防の増加）がもたらされる。

【0127】

投薬量

本開示の方法により対象に投与される抗PD-1抗体および／または抗LAG-3抗体の量は、一般に、治療有効量である。本明細書で使用される場合、語句「治療有効量」は、未処置の対象またはいずれかの抗体を単独療法として投与された対象と比較して、（a）癌の重症度または癌の症状の持続時間の低減；（b）腫瘍成長の阻害、または腫瘍壊死の増加、腫瘍縮小および／または腫瘍消失；（c）腫瘍成長および発生の遅延；（d）腫瘍転移の阻害または遅延もしくは停止；（e）腫瘍成長の再発の予防；（f）癌を有する対象の生存の増加；ならびに／あるいは（g）従来の抗癌療法の使用または必要の低減（例えば、化学療法剤もしくは細胞毒性剤の使用の低減もしくは排除）の一つ以上の治療効果をもたらすか、または有する抗体（抗PD-1抗体または抗LAG-3抗体）の量を意味する。

【0128】

抗PD-1抗体の場合では、治療有効量は、抗PD-1抗体約0.05mg～約1500mg、例えば、約0.05mg、約0.1mg、約1.0mg、約1.5mg、約2.0mg、約10mg、約20mg、約30mg、約40mg、約50mg、約60mg、約70mg、約80mg、約90mg、約100mg、約110mg、約120mg、約130mg、約140mg、約150mg、約160mg、約170mg、約180mg、約190mg、約200mg、約210mg、約220mg、約230mg、約240mg、約250mg、約260mg、約270mg、約280mg、約290mg、約300mg、約310mg、約320mg、約330mg、約340mg、約350mg、約360mg、約370mg、約380mg、約390mg、約400mg、約410mg、約420mg、約430mg、約440mg、約450mg、約460mg、約470mg、約480mg、約490mg、約500mg、約510mg、約520mg、約530mg、約540mg、約550mg、約560mg、約570mg、約580mg、約590mg、約600mg、約700mg、約800mg、約900mg、約1000mg、約1050mg、約1100mg、約1200mg、約1300mg、約1400mg、または約1500mgであり得る。ある特定の実施形態では、抗PD-1抗体350mgが投与される。ある特定の実施形態では、抗PD-1抗体1050mgが投与される。

【0129】

抗LAG-3抗体の場合では、治療有効量は、抗LAG-3抗体約10mg～約8000mg、例えば、約10mg、約20mg、約50mg、約70mg、約100mg、約120mg、約150mg、約200mg、約250mg、約300mg、約350mg、約400mg、約450mg、約500mg、約550mg、約600mg、約700mg、約800mg、約900mg、約1000mg、約1050mg、約1100mg、約1500mg、約1600mg、約1700mg、約2000mg、約2050mg、約2100mg、約2200mg、約2500mg、約2700mg、約2800mg、約2900mg、約3000mg、約3200mg、約4000mg、約5000mg、約6000mg、約7000mg、または約8000mgであり得る。

【0130】

個々の用量に含有される抗PD-1抗体または抗LAG-3抗体のいずれかの量は、対象の体重のキログラム当たりのミリグラム（すなわち、mg/kg）に関して表され得る。ある特定の実施形態では、本開示の方法において使用される抗PD-1抗体または抗LAG-3抗体の量は、対象の体重のキログラム当たりのミリグラム（すなわち、mg/kg）に関して表され得る。

10

20

30

40

50

G-3抗体のいずれかは、対象に、約1～約50mg／対象の体重1kgの用量で投与され得る。例えば、抗PD-1抗体は、約0.1mg／対象の体重1kg～約20mg／対象の体重1kgの用量で投与され得る。抗LAG-3抗体は、約0.1mg／対象の体重1kg～約50mg／対象の体重1kgの用量で投与され得る。

【実施例】

【0131】

以下の実施例は、本開示の方法および組成物をどのように作製および使用するかの完全な開示および説明を当業者に提供するために提示され、本発明者らが彼らの発明とみなすものの範囲を限定することを意図していない。使用した数字（例えば、量、温度など）に対する正確さを確保するために努力がなされているが、一部の実験誤差および偏差を考慮に入れるべきである。別途示さない限り、部は重量部であり、分子量は平均分子量であり、温度は大気圧でまたは大気圧付近での℃（摂氏）である。実施例に記載される組成物および方法は、本開示の一部を成す。

10

【0132】

実施例1：進行した悪性腫瘍を有する患者における抗PD-1抗体および抗LAG-3抗体の臨床試験

これは、進行した悪性腫瘍を有する患者における単独療法として、およびREGN2810と組み合わせて投与したREGN3767の安全性、忍容性、活性、および薬物動態の第I相ファースト・イン・ヒューマン（FIH）、非盲検、多施設、用量漸増試験である。試験フロー図（個々の患者について）を図1に示し、用量漸増スキームおよびコホートを示す研究設計図を図2に示す。

20

【0133】

本実施例において使用する例示的な抗PD-1抗体は、REGN2810（セミプリマブ、LIBTAYO（登録商標）としても知られる）である。本実施例において使用するLAG2抗体は、REGN3767である。

【0134】

目的

本試験の主要な目的は、リンパ腫を含む進行した悪性腫瘍を有する患者における単独療法として、およびREGN2810と組み合わせて投与したREGN3767の拡大のための選択した用量レベルを決定するために、安全性および薬物動態を評価することである。用量拡大相における主要な目的は、奏効率（ORR）によって測定される、REGN3767単独およびREGN2810との組み合わせ（コホートにより別個に）の予備的抗腫瘍活性を評価することである。

30

【0135】

副次的な目的は、（i）固形腫瘍（RECIST）1.1（固形腫瘍）における応答評価基準またはルガーノ基準（リンパ腫）に基づく奏効率（ORR）によって測定される、用量漸増におけるREGN3767単独またはREGN2810との組み合わせ（コホートにより別個に）の予備的抗腫瘍活性を評価すること；（ii）固形腫瘍における免疫応答評価基準に基づくORR（iRECIST）、最良総合効果（BOR）、応答の持続時間（DOR）、疾患コントロール率、および固形腫瘍における応答評価基準に基づく無増悪生存期間（PFS）（RECIST 1.1）、iRECIST、およびルガーノ基準によって測定される、用量漸増および拡大におけるREGN3767単独およびREGN2810との組み合わせ（コホートにより別個に）の予備的抗腫瘍活性を評価すること；（iii）用量漸増相において決定される、それぞれの拡大コホートにおける安全性特性を特徴付けること；（iv）単独療法としてのREGN3767ならびに組み合わせで与えたときのREGN3767およびREGN2810の薬物動態を特徴付けること；ならびに（v）REGN3767およびREGN2810についての抗薬物抗体（ADA）によって測定される、免疫原性を評価することを含む。

40

【0136】

さらなる目的は、（i）全生存を評価すること；（ii）腫瘍体積を評価すること；（i

50

i i) ADAによって測定される、REGN2810およびREGN3767に対する免疫原性の薬物濃度とのいずれかの関係性を評価すること；(iv)推定の血清バイオマーカー（サイトカイン、循環腫瘍核酸などを非限定的に含み得る）における薬力学的変化を評価すること；(v)関連する診査バイオマーカーについて薬物動態／薬力学的解析（E-R解析）を行うこと；(vi)循環腫瘍核酸、目的の免疫チェックポイント分子および他のバイオマーカーのPBMCサブセット分布および拡大、腫瘍RNA拡大、腫瘍浸潤リンパ球（CD8+T細胞、CD4+T細胞、T制御性細胞、および組織許容、B細胞、骨髄由来細胞、NK細胞などの他のサブタイプなど）の数および分布、PD-1、PD-L1、LAG-3、MHCクラスIIおよび可能性のある他の免疫モジュレーターまたはそれらのリガンドの発現レベル（メッセンジャーRNAおよび／またはタンパク質）、公知の癌遺伝子および可能性のある腫瘍ネオアンチゲンにおける変異、ならびに腫瘍変異負荷量を非限定的に含み得る、目的のバイオマーカーの臨床応答に対する予測可能性および相関性を評価することを含む。

10

【0137】

試験集団

用量漸増相の標的集団は、抗LAG-3薬物を用いた以前の療法を受けておらず、標準療法の候補でないか、または臨床的利益をもたらすと予想される利用可能な療法がない進行した悪性腫瘍を有する患者、および不治であり、標準療法への応答に失敗し、標準療法にもかかわらず腫瘍の進行を示した悪性腫瘍を有する患者を含む。

20

【0138】

拡大コホートの標的集団は、抗LAG-3薬物を用いた以前の療法を受けておらず、かつ以下である、選択した悪性腫瘍を有する患者（表1を参照）を含む：

- ・ 抗PD-PD1／PD-L1を用いた療法を以前に受けていないが、抗PD-1ベースの療法を受ける適切な候補である（コホート1、3、5、6、9、および11）、または
- ・ 少なくとも6週間、抗PD-1／PD-L1ベースの療法を既に我慢したが、その後、その療法で進行したか、または6ヶ月間のその後の安定した応答を含む最善の応答としてのSDもしくはPRを有していた（コホート2、4、7、10、12および13）か、または
- ・ 標準療法の候補でなく、または臨床的利益をもたらすと予想される利用可能な療法がなく、REGN3767単独療法が適している（コホート8）、または
- ・ REGN3767単独療法に適しており、それらの疾患のための承認された抗PD-1療法にアクセスできない（コホート14）、または
- ・ 切除不能または転移性皮膚黒色腫を有し、全身療法を受けない（コホート15）、または
- ・ 切除不能または転移性皮膚黒色腫のための以前の全身療法を受けていないが、>6か月の処置をせず、かつ疾患のない間隔で、ネオアジュバント療法またはアジュバント療法（抗PD-1／PD-L1療法を含み得る）を受けていた（コホート16）。

30

40

50

【表 1】

表 1：拡大コホート

拡大コホート	腫瘍タイプ	抗 PD-1/PD-L1 ナイーブ ¹	抗 PD-1/PD-L1 経験 ²	処置
1	NSCLC	X		REGN3767 と REGN2810 の組み合わせ
2	NSCLC		X	REGN3767 と REGN2810 の組み合わせ
3	ccRCC	X		REGN3767 と REGN2810 の組み合わせ
4	ccRCC		X	REGN3767 と REGN2810 の組み合わせ
5	TNBC	X		REGN3767 と REGN2810 の組み合わせ
6	黒色腫	X		REGN3767 と REGN2810 の組み合わせ
7	黒色腫		X	REGN3767 と REGN2810 の組み合わせ
8	DLBCL	X		REGN3767 単独療法
9	DLBCL	X		REGN3767 と REGN2810 の組み合わせ
10	DLBCL		X	REGN3767 と REGN2810 の組み合わせ
11	HNSCC	X		REGN3767 と REGN2810 の組み合わせ
12	HNSCC		X	REGN3767 と REGN2810 の組み合わせ
13	CSCC		X	REGN3767 と REGN2810 の組み合わせ
14	CSCC	X		REGN3767 単独療法
15	黒色腫(全身処置ナイーブ)	X		REGN3767 と REGN2810 の組み合わせ
16	黒色腫(ネオアジュバント/アジュバント後)	患者は、ネオアジュバントおよび/またはアジュバント療法を受けていなければならない。これには、抗 PD-1/PD-L1 療法が含まれるが、これらに限定されない。		REGN3767 と REGN2810 の組み合わせ

¹ 抗 LAG-3 を除く、その他の以前の免疫療法を許容。

² 経験した抗 PD-1/PD-L1 を、少なくとも 6 週間の療法の許容として定義。

【0139】

選択基準

患者は、本試験の登録に適格であるためには、以下の基準を満たす必要がある。

【0140】

1. 18 歳以上の男性および女性。

【0141】

2. 用量漸増コホート：腫瘍の進行を呈する悪性腫瘍（リンパ腫を含む）の組織学的または細胞学的確定診断を有し、臨床的利益をもたらすような利用可能な療法がなく、かつ PD-1 / PD-L1 阻害剤を用いて以前に処置されていない患者。これらの患者は、RE

10

20

30

40

50

C I S T 1. 1 またはルガーノ基準に従い測定可能な疾患を必要としない。

【0142】

3. 用量拡大コホート：以下の基準に合致する、R E C I S T 1. 1 またはルガーノ基準に従い、測定可能な疾患を含む以下の腫瘍のうちの一つの組織学的または細胞学的な確定診断を有する患者：

- ・ 転移性疾患のための以前の療法を有さないか、または1回のプラチナ含有レジメン後の疾患の進行／再発を有する、抗PD-1／PD-L1ナীবのステージIIIB、IIIC、またはIV NSCLC（非小細胞肺癌）。公知の標的化可能な遺伝子変異または再配列（EGFR変異、ALK再配列、ROS1再配列）を有する患者は除外される（コホート1）。試験を行うかどうか、および使用する試験方法の決定は、現地の手順またはガイドラインの要件に従う。

10

- ・ 転移性疾患のための2回以下の以前の療法を用いた、抗PD-1／PD-L1を経験した*、ステージIIIB、IIIC、またはIV NSCLC。公知の標的化可能な遺伝子変異または再配列（EGFR変異、ALK再配列、ROS1再配列）を有する患者は除外される（コホート2）。試験を行うかどうか、および使用する試験方法の決定は、現地の手順またはガイドラインの要件に従う。

- ・ 抗血管新生療法の2回以下の前レジメンを受けた、明細胞成分を伴う、抗PD-1／PD-L1ナীবの進行したccRCCまたは転移性ccRCC（コホート3）。

- ・ 抗血管新生療法の2回以下の前レジメンを受けた、明細胞成分を伴う、抗PD-1／PD-L1を経験した*、ccRCCまたは転移性ccRCC（腎明細胞癌）（コホート4）。

20

- ・ 5回以下の以前の療法ラインを受けた、抗PD-1／PD-L1ナীবの転移性TNBC（エストロゲン、プロゲステロン、およびヒト上皮成長因子受容体2陰性乳癌）（コホート5）。

- ・ 転移性疾患のための2回以下の前レジメンを受けた、抗PD-1／PD-L1ナীবの進行した非ブドウ膜黒色腫または転移性非ブドウ膜黒色腫#（コホート6）。

- ・ 転移性疾患のための2回以下の前レジメンを受けた、抗PD-1／PD-L1を経験した*進行した非ブドウ膜黒色腫または転移性非ブドウ膜黒色腫#（コホート7）。

- ・ 自己幹細胞移植後に進行したか、または自己幹細胞移植の候補ではない、抗PD-1／PD-L1ナীবの再発したDLBCL／難治性DLBCL（びまん性大細胞型B細胞リンパ腫）。定義には、DLBCL形態学を有するMYC、BCL2および／またはBCL6再配列（「ダブルヒットもしくはトリプルヒット」）を有する主にDLBCLまたは高悪性度B細胞リンパ腫である複雑な組織学を有する患者が含まれる（コホート8および9）。¶

30

- ・ 自己幹細胞移植後に進行したか、または自己幹細胞移植の候補ではない、抗PD-1／PD-L1を経験した*再発したDLBCL／難治性DLBCL。定義には、DLBCL形態学を有するMYC、BCL2および／またはBCL6再配列（「ダブルヒットもしくはトリプルヒット」）を有する主にDLBCLまたは高悪性度B細胞リンパ腫である複雑な組織学を有する患者が含まれる（コホート10）。

- ・ プラチナベースの化学療法を辞退するか、もしくは不適格であるか、またはアジュバント（すなわち、手術後の放射線と共に）、原発性（すなわち、放射線と共に）、再発性、または転移性の設定において、プラチナ療法の最後の投薬の6ヶ月以内の腫瘍の進行または再発を有している、根治選択肢のない、抗PD-1／PD-L1ナীবの再発性HNSCCおよび／または転移性HNSCC（HPVの状態に無関係）。放射線学上の進行に加えて、臨床進行は許容され、かつ、キャリパー測定に適している少なくともサイズ10mmの病変（例えば、RECIST 1.1による表在性皮膚病変）、または可視化され、測定により写真により記録され、進行していることが示されている病変の進行として定義される。さらなる詳細については、選択基準【00154】を参照のこと（コホート11）。

40

- ・ 根治選択肢のない、抗PD-1／PD-L1を経験した*再発性HNSCCおよび／ま

50

たは転移性HNSCC（HPV状態に無関係）。さらなる詳細については、選択基準〔00154〕を参照のこと（コホート12）。

・ 抗PD-1／PD-L1経験した*局所進行したCSCCまたは転移性CSCC（皮膚扁平上皮癌）。局所的に進行したCSCCを有する患者は、手術には適さない。不適切であるとみなされるべき手術の許容可能な理由は、1) ≥ 2 回の手術処置後のCSCCの再発および根治切除の可能性が低いという予測、ならびに／または2)手術から予想される実質的な罹患率もしくは変形の一方または両方である。さらなる詳細については、選択基準〔00155〕を参照のこと（コホート13）。

・ 抗PD-1／PD-L1ナীবの局所進行したCSCCまたは転移性CSCC。患者は、進行したCSCCの処置が承認された抗PD-1療法にアクセスできない場合がある。局所的に進行したCSCCを有する患者は、手術には適さない。不適切であるとみなされるべき手術の許容可能な理由は、1) ≥ 2 回の手術処置後のCSCCの再発および根治切除の可能性が低いという予測、ならびに／または2)手術から予想される実質的な罹患率もしくは変形の一方または両方である。さらなる詳細については、選択基準〔00155〕を参照のこと（コホート14）。

・ 全身処置ナীবの切除不能な皮膚黒色腫または転移性皮膚黒色腫S。このコホートに登録する前に、コホート6を満たさなければならない（コホート15）。

・ 黒色腫のための以前のネオアジュバント療法および／またはアジュバント療法を経験したが、切除不能な疾患または転移性疾患のための以前の全身療法の経験のない、切除不能な皮膚黒色腫または転移性皮膚黒色腫S（コホート16）。

このコホートに適格であるためには、患者は、以下でなければならない：

- ・ 切除不能な疾患または転移性疾患のための全身療法を受けたことがない
- ・ ネオアジュバントおよび／またはアジュバント療法を受けていた処置の治療法としては、抗PD-1／抗PD-L1、抗CTLA-4、BRAF／MEK阻害剤を含み得るが、これらに限定されない。
- ・ ネオアジュバントおよび／またはアジュバント処置レジメンを完了した（すなわち、毒性のために中止しなかった）
- ・ > 6 か月の処置をせず、かつ疾患のない間隔を有していた。

注：

〔0143〕

†以前に放射線照射された病変は、進行が、放射線療法後に確認される限り、標的病変として追跡され得る。以前の放射線照射された病変は、少なくとも一つの他の測定可能な標的病変がある場合、非標的病変として追跡され得る。

〔0144〕

*抗PD-1／PD-L1経験した患者は、スクリーニングの3ヶ月以内に最新の抗PD-1／PD-L1の投薬を受けていなければならない（Blasig, 2017）。経験した抗PD-1／PD-L1は、少なくとも6週間にわたって抗PD-1／PD-L1療法を耐容したか、または耐容しており（すなわち、毒性のために中止しなかった）、（i）抗PD-1／PD-L1を用いた療法、もしくは最終投薬の12週間以内のいずれかでの疾患の進行；または（ii）抗PD-1／PD-L1療法の間の6ヶ月間、その後の安定な応答を含む最善の応答（ベースラインから70%以下の辞退）としてのSDもしくはPRを有するとして定義される。

〔0145〕

*抗PD-1／PD-L1経験した患者は、経験したとみなされるには、少なくとも6週間の抗PD-1／PD-L1含有レジメンを有していたはずである。患者が、抗PD-1／PD-L1を6週間未満受け、かつ毒性および／または疾患の進行を示す処置中の画像化のため中止しなかった場合、彼らは、登録について、抗PD-1／PD-L1ナীবとみなされ得る。

〔0146〕

#合わせた先端の黒子型黒色腫および粘膜黒色腫は、それぞれのコホートの $< 15\%$ に限

10

20

30

40

50

定される。

【0147】

§ 先端の黒子型黒色腫は、それぞれのコホートの＜15％に限定される。

【0148】

¶ コホート9の患者は、試験登録前に、89Zr-DFO-REGN3767（抗LAG-3免疫PET [iPET] 抗体）を受けている必要がある。

【0149】

4. 0または1のEastern Cooperative Oncology Group 性能状態

【0150】

5. 少なくとも3ヶ月の推定余命

【0151】

6. 以下の適切な器官および骨髄の機能：

- ・ ヘモグロビン $\geq 9.0 \text{ g/dL}$
- ・ 絶対好中球数 $\geq 1.5 \times 10^9 / \text{L}$
- ・ 血小板数 $\geq 75 \times 10^9 / \text{L}$ （リンパ腫患者の場合、 $\geq 50 \times 10^9 / \text{L}$ ）
- ・ 血清クレアチニン $\leq 1.5 \times$ 正常上限（ULN）または推定糸球体濾過速度 $> 50 \text{ mL/分/1.73 m}^2$ （用量漸増コホート）または推定糸球体濾過速度 $> 30 \text{ mL/分/1.73 m}^2$ （用量拡大コホート）
- ・ 総ビリルビン $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ （注：既知のジルベール症候群を有する患者については、 $\leq 3 \times$ 施設ULNが許容される）
- ・ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼおよびアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT） $\leq 3 \times \text{ULN}$ （または肝転移の場合、 $\leq 5 \times \text{ULN}$ ）
- ・ アルカリホスファターゼ $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ （または肝臓もしくは骨転移の場合、 $\leq 5.0 \times \text{ULN}$ ）
- ・ カルシウム $\leq 12.5 \text{ mg/dL}$ 。スクリーニング時に $\leq 12.5 \text{ mg/dL}$ まで減少した、ビスホスホネート療法で管理された高カルシウム血症の既往を有する患者が適格である。

【0152】

7. クリニックビジットおよび試験関連手順を順守する意思があり、可能であること。

【0153】

8. 署名済みのインフォームドコンセントの用意

【0154】

9. HNSCCを有する患者については、患者は、口腔、中咽頭、喉頭、または下咽頭である原発腫瘍部位を有する。原発が不明の、首の頸部鎖のリンパ節の扁平上皮癌は、HPVが関連するかどうかの適格な診断である（p16 IHCもしくはHPVインサイツハイブリダイゼーションおよび／またはHPVポリメラーゼ連鎖反応 [PCR] による）。鼻咽頭癌腫を有する患者は除外される。

【0155】

10. CSCCを有する患者について浸潤性CSCCの組織学上の確定診断

【0156】

腫瘍の原発部位に関する注記：意図は、腫瘍がUV曝露に起因する可能性がある患者を研究することである。扁平上皮癌の原発部位が、乾燥した赤色の唇（朱赤）であった患者は、適格ではない。乾燥した赤色の唇（朱赤）上に拡大した皮膚発毛（無毛でない）唇上に生じる腫瘍を有する患者は、医療モニターとの情報交換および承認後に適格となる場合がある。扁平上皮癌の原発部位が、肛門生殖器領域（陰茎、陰囊、および肛門周囲領域）である患者は、適格ではない。原発部位が鼻である患者は、原発部位が皮膚であり、鼻粘膜ではなく、皮膚への外向きの拡大を伴うことを明確に確立できる場合のみ適格である。

【0157】

腫瘍組織学に関する注記：混合組織型（例えば、肉腫様細胞、腺扁平上皮）を有する患者

10

20

30

40

50

は、概して適格ではない。主な組織型が侵襲性 C S C C である混合型組織型を有する患者（混合型組織型の最小成分のみを有する）は、医療モニターとの情報交換および承認後に適格となる場合がある。

【0158】

除外基準

以下の基準のいずれかを満たす患者は、本試験から除外される：

【0159】

1. 別の試験で現在受けている処置は、治験薬の研究に参加し、処置を受けたか、試験療法（89Zr-DFO-REGN3767を除く）の第一の投薬の4週間以内に治験装置を使用したか、試験療法の第一の投薬の3週間以内に承認された全身療法を用いた処置を受けたか、または試験療法の第一の投薬の5半減期以内（いずれか長い方）にいずれかの以前の全身療法を受けている。7日より長い半減期を有するペバシズマブ、セツキシマブ、リツキシマブ、または他の非免疫調節抗体を用いて以前に処置された患者は、少なくとも30日、最後の処置から経過した場合、許可する。イピリムマブなどの7日より長い半減期を有する免疫調節抗体で以前に処置された患者は、少なくとも3半減期が、最後の処置から経過した場合、許可する。CAR-T細胞などの免疫調節細胞療法で以前に処置された患者は、少なくとも30日、最後の処置から経過した場合、許可する。

10

【0160】

注：適切なコホートに登録した抗PD-1/PD-L1を経験した患者については、上記の全身療法について注記した排出期間は、以前の抗PD-1/PD-L1療法に適用しない。以前の抗PD-1/PD-L1療法は、薬物の半減期または承認状態にかかわらず、試験薬の第一の投薬の3週間より前に生じてなければならない。以前の抗PD-1/PD-L1療法は、スクリーニングの3ヶ月未満前に生じなければならない。89Zr-DFO-REGN3767（抗LAG-3免疫-PET [iPET] 抗体）を受けた患者は、投与以降の時間にかかわらず、拡大コホート9で許可する。7日より長い半減期を有するペバシズマブ、セツキシマブ、リツキシマブ、または他の非免疫調節抗体を用いて以前に処置された患者は、少なくとも30日、最後の処置から経過した場合、スポンサーとの考察後、許可する。イピリムマブなどの7日より長い半減期を有する免疫調節抗体で以前に処置された患者は、少なくとも3半減期が、最後の処置から経過した場合、スポンサーとの考察後、許可する。CAR-T細胞などの細胞療法で以前に処置された患者は、少なくとも30日、最後の処置から経過した場合、スポンサーとの考察後、許可する。

20

30

【0161】

2. 89Zr-DFO-REGN3767（抗LAG-3 iPET 抗体）を除き、任意のLAG-3 標的化生物製剤または小分子を用いた以前の処置。

【0162】

3. 登録前2週間以内の放射線療法で、放射線によるAEからベースラインまで回復しなかった。

【0163】

4. 拡大コホートのみ：進行しているか、または可能性のある治癒療法を経験した非黒色腫皮膚癌もしくはインサイツ子宮頸癌腫を除く有効な処置を必要とする別の悪性腫瘍、または登録前少なくとも2年間、決定的な局所管理で有効に処置されているとみなされる任意の他の腫瘍。

40

【0164】

5. 原発性脳腫瘍および未治療もしくは活性な中枢神経系転移。以前に処置された中枢神経系転移を有する患者は、彼らが安定している（すなわち、試験処置の第一の投薬の前少なくとも6週間画像化することにより、進行の証拠がなく、神経学的症状がベースラインまで戻っている）限り、参加してもよく、中枢神経系転移の新規転移または拡大を示す証拠がなく、患者は、REGN3767/REGN2810の第一の投薬前4週間以内に中枢神経系転移の管理のための全身コルチコステロイドを必要としない。

【0165】

50

6. インフォームドコンセントの前年の脳炎、髄膜炎、または管理不能な発作。

【0166】

7. *irAE* のリスクを示唆し得る、全身性免疫抑制処置を用いた処置を必要とする重大な自己免疫疾患の進行中または最近（5年以内に）の証拠。以下は除外されない：白斑、回復した小児喘息、ホルモン補充のみを必要とする甲状腺機能低下症、1型糖尿病、または全身処置を必要としない乾癬。

【0167】

8. 試験薬の第一の投薬前1週間以内のコルチコステロイド療法（ $>10\text{ mg}$ のプレドニゾン／1日または均等なもの）。短期間のステロイドを必要とする患者は除外しない。

【0168】

9. 間質性肺疾患、または活性な非感染性肺炎（過去5年間）の既往、または任意の証拠。以前の放射線照射野における放射線肺炎の既往は許容する。

【0169】

10. ヒト免疫不全ウイルスによる管理不能な感染、B型肝炎またはC型肝炎感染、または慢性感染に関連するか、もしくは慢性感染をもたらす免疫不全の診断。軽度の癌関連免疫不全（例えば、ガンマグロブリンで処置され、慢性的または再発性感染を伴わない免疫不全）は許容する。

【0170】

注：

患者は、スクリーニング時にHIV、HCV、およびHBVについて検査する。

【0171】

感染が管理されたHIV（自然発生的または安定した抗ウイルスレジメンのいずれかで、検出不能なウイルス量および350を超えるCD4カウント）患者は許可する。管理されたHIV感染を有する患者については、現地の基準に従ってモニタリングを行う。

【0172】

感染を管理しているB型肝炎（HepBsAg+）（検出限界未満である血清B型肝炎ウイルスDNA PCR、かつB型肝炎のための抗ウイルス療法を受けている）を有する患者は、許容する。管理された感染を有する患者は、HBV DNAの定期的なモニタリングを受けなければならない。患者は、治験研究薬の最終投薬から少なくとも6カ月間、抗ウイルス療法を受け続けなければならない。

【0173】

C型肝炎ウイルス抗体陽性（HCV Ab+）であり、管理された感染（自然発生または抗HCV療法のコース前に十分なまでの応答のいずれかの、PCRによる検出不能なHCV RNA）を有する患者は、許可する。

【0174】

HIVまたは肝炎を有する患者は、治験開始前、および治験参加期間全体を通して、この疾患を管理する専門医（例えば、感染性疾患または肝臓専門医）によって、その疾患を観察されなければならない。

【0175】

11. 全身療法を必要とする活性な感染。

【0176】

12. 試験薬開始計画から30日以内の生ワクチンの接種。

【0177】

13. スクリーニング前4週間以内の大きな外科処置、開放生検、または重大な外傷性損傷。

【0178】

14. 試験療法の第一の投薬前6カ月以内の心筋梗塞。

【0179】

15. 同種幹細胞移植または固形臓器移植の既往。

【0180】

10

20

30

40

50

16. 試験参加が患者の最善の利益とならない医学的状態。

【0181】

17. 最新の抗PD-1／PD-L1もしくは抗CTLA-4療法の永久的な中止を必要とするか、または試験療法の開始の少なくとも30日前にベースラインまで回復していない、グレード2以上の処置関連免疫介在性AEを有する患者。

【0182】

注：ホルモン療法もしくは他の非免疫抑制療法（消散なし）で管理した内分泌免疫介在性AE、または登録前の消散を伴う、グレード1のirAE投与の任意の器官系。

【0183】

18. [除外基準は削除]

【0184】

19. 研究の要件での参加を妨げる、既知の精神医学的または薬物乱用障害。

【0185】

20. 試験のプロジェクト持続時間内（スクリーニング訪問から試験薬の最終投薬の180日後まで）に、妊娠している女性、授乳中である女性、妊娠を予定している女性、または子供の父親を予定している男性。

【0186】

21. 初回処置の開始前、本試験中、および試験薬の最後の投薬後少なくとも6ヶ月間、高度に有効な避妊法を行う意思のない、妊娠可能性のある男性*または女性**。

適切な避妊措置には、スクリーニング前の2回以上の月経サイクルのためのホルモン避妊薬または他の処方避妊薬のみの、エストロゲンとプロゲステロンとプロゲステロンの組合せなどの経口避妊薬の安定な使用、子宮内避妊器具、子宮内ホルモン放出システム、両側卵管結紮術、精管切除術および性的禁欲が含まれる。***

【0187】

*血管切除術が記録されている男性には、避妊は必要ない。

【0188】

**閉経後の女性とは、妊娠可能である見なされないよう、少なくとも12カ月間、無月経でなければならない。子宮摘出術または卵管結紮術が書面で証明できる女性に対しては、妊娠検査と避妊は要求されない。

【0189】

***性的禁欲とは、試験治療薬と関連するリスクのある全期間中に、異性間性交を慎むこととして規定される場合にのみ、高度に有効な方法とみなされる。性的禁欲の信頼性は、臨床試験の期間、および患者の好ましい通常のライフスタイルに関連して評価される必要がある。

【0190】

22. 試験実施施設試験チームのメンバーおよび／またはその近親者。

【0191】

23. [除外基準は削除]

【0192】

試験設計

これは、進行した悪性腫瘍を有する患者における単独療法として、およびREGN2810と組み合わせて投与したREGN3767の安全性、忍容性、活性、および薬物動態の第I相ファースト・イン・ヒューマン、非盲検、多施設、用量漸増試験である。単独療法として、およびREGN2810との併用療法としてREGN3767を用いた11の用量漸増コホートを計画する。試験フロー図（個々の患者について）を図1に示し、用量漸増スキームおよびコホートを示す研究設計図を図2に示す。

【0193】

期間

最大28日間のスクリーニング期間後、患者は、最大17回の21日間の処置サイクル（合計で最大51週間の処置）を受け、その後、24週間の追跡期間を受ける。それぞれの

10

20

30

40

50

患者は、21日毎にREGN3767 (+/- REGN2810) を受ける。研究の合計期間は、スクリーニング期間を除き、約78週間(546日)である。しかし、さらに51週間の処置が、利益を示し続ける患者に利用可能である。

【0194】

処置は、51週間の処置期間が完了するまで、または疾患の進行、許容できない毒性、同意の撤回、または試験中止基準を満たすまで、継続する。51週間の療法完了後、さらに51週間、療法を継続してもよい。

【0195】

応答の評価を、試験薬の投薬の遅延にかかわらず、最初の24週間、6週間毎に、次いで、その後の27週間、9週間毎に行う。少なくとも24週間の処置(少なくとも8回の治療サイクル)後、完全応答(CR)を確認した患者は、処置を中止し、全ての関連する処置評価を継続することを選択してもよい。同様に、3回の連続的な腫瘍評価のために維持している、安定な疾患(SD)または部分応答(PR)で少なくとも24週間処置した患者は、処置を継続するが、全ての関連する試験評価を継続することを選択してもよい。

【0196】

CRまたは安定なPRもしくはSDの中止後6ヶ月以内に進行した患者(試験療法の完了を含む)は、同じ用量(再開サイクル1で)または拡大のため選択した用量(いずれか高い方)で試験処置(関連する試験適格性基準の確認後)を再開することができる。患者は、最大17回のサイクルの療法を受けることができる。患者が、同じ用量を再開する場合、薬物動態およびバイオマーカー試料を、事象の処置スケジュールの再開に従って収集する。患者が、最初に処置された用量または組み合わせとは異なる用量または組み合わせでの処置を開始する場合、試料および安全性評価が必要であり、患者は、事象の再治療スケジュールに従って開始する。

【0197】

応答を経験し、その後、進行する患者については、進行時の腫瘍生検が必要である。

【0198】

最小2用量のREGN3767単独療法を許容する用量漸増中の患者、および最小1用量のREGN3767単独療法を許容する拡大コホートの患者は、しかしながら、その後、進行性疾患(PD)を示し、再処置期に入り、合わせたLAG-3とPD-1妨害によって応答を「救済する」という試みで、REGN2810 350mg~最大用量レベルまたは最大のそのポイント(公知である場合)までREGN2810と組み合わせで許容される固定用量均等物のREGN3767を加える選択肢を有する。REGN2810用量の選択は、単独療法から「救済」療法を受けるための再処置との組み合わせへの患者の移行時の、REGN3767との許容可能な組み合わせであることが知られた用量レベルに基づく。拡大コホートでは、最小の1用量のREGN3767を許容する単独療法を受けている患者は、拡大(セミプリマブ350mg+REGN3767 1600mg)から選択した併用療法用量を受けるという選択肢を有する。患者は、「救済組み合わせサイクル1」に入り、最大17サイクルの併用療法を受ける。患者の現在のREGN3767単独療法の用量と、REGN2810と組み合わせたREGN3767の既知の許容可能な用量の間に相違がある場合、血中のREGN3767薬物濃度を、組み合わせで許容可能であるレベルまで減退させ流ための併用療法でのそれぞれの薬物の投与を開始するのに適切な時間を決定する。患者は、スケジュールした訪問を継続するべきである。薬物動態およびバイオマーカー試料を、事象の救済スケジュールに従い、収集する。これらの患者の安全性データの用量評価(用量漸増)期への取り込みを、以下に記載する。

【0199】

患者は、最長51週間の処置期間を完了した後(または患者が、継続または救済に入った場合、さらに51週間の処置終了時に)、追跡に入る。処置を再開または再処置を受ける患者も、それぞれの処置を中止後、追跡処置を受けるべきである。患者は、追跡調査に複数回入ってもよい。

【0200】

10

20

30

40

50

安全性評価を、それぞれの試験薬の投薬訪問時に行う。

【0201】

11回の用量漸増コホートを計画する。5用量レベルのREGN3767（1、3、10、20および40mg/kg）を、単独療法として調査する。3用量レベルのREGN3767（1、3、および10mg/kg）を、3mg/kgのREGN2810と組み合わせて調査する。3mg/kg REGN2810と組み合わせた10mg/kg REGN3767を、許容可能であると決定し、その後の用量レベルのREGN3767（10、20および40mg/kg、または均等な固定用量）を、REGN2810と組み合わせて調査する。体重ベース（mg/kg単位）と固定した投薬（mg単位）の両方が、低減する薬物動態個体間変動に関して、広範な試験したモノクローナル抗体療法にわたって類似するので、REGN3767を、用量漸増で、350mgの固定用量のセンプリマブと組み合わせて投薬する。REGN3767のMTDに達していないため、40mg/kg REGN3767（単独療法およびセンプリマブ350mgとの組み合わせ）を用いる二つの追加コホートを調査する。登録すべき第一のコホートは、1mg/kgのREGN3767単独療法を受ける。それぞれの追加コホートのその後の登録は、以前のコホートで観察した用量制限毒性（DLT）の数によって制限し得る。

10

【0202】

広範な許容可能な用量レベルを用量漸増で同定すると、拡大コホートへの登録を開示する。1より多い用量レベルを、拡大コホートで試験してもよい。

【0203】

選択した用量の確認後、追加の拡大コホートを登録してもよい。固形腫瘍拡大コホートは、サイモンの2段階設計を有し、DLBCL拡大コホートは、単一（パイロット）段階を有する。患者を、患者の腫瘍タイプ；以前の抗PD-1／抗プログラム死リガンド1（PD-L1）療法の有無、その患者のための療法レジメンの妥当性の評価、および割り当てた処置コホートにおける患者スロットの利用可能性に基づいて、特定の処置コホートに割り当てる。安全性の問題が、サイモンの2段階設計またはリンパ腫パイロットコホートの段階1中に、個々の拡大コホートで生じた場合、登録を一時中止してもよい。登録を、同じ用量またはより少ない用量のREGN3767で再開してもよい。一時中止を引き起こす安全性問題には、早期または後期の安全事象が含まれ得る。患者を、20mg/kg Q3W REGN3767単独療法（単独療法の用量漸増知見から決定した用量）、または固定用量の均等物、またはREGN3767とREGN2810の組み合わせ（組み合わせ用量漸増知見によって決定すべき用量レベル）で最大51週間処置する。それぞれの固形腫瘍拡大コホートについての段階2の登録は、最小数の腫瘍応答を、段階1で観察した場合にのみ生じる。

20

30

【0204】

REGN3767およびREGN2810について、体重ベースの用量と固定用量の両方を、本試験で試験する。固定投薬と体重ベースの投薬の両方が、低減する薬物動態変動性で同様に挙動するのを示したので、体重ベースの投薬を、適当な固定用量に変換してもよい。したがって、試験設計は、固定用量のREGN3767とREGN2810の組み合わせの選択をもたらす。

40

【0205】

拡大コホートの患者については、処置前生検が必要であり（患者が、別の試験から最近生検を受けていた場合を除く）、患者が、臨床上不安定であるか、またはこの手法を許容できない場合を除き、29±7日目での処置中の腫瘍生検が必要である。処置中（29日目）の生検が医学的に適切でない場合、医療モニターとの考察を、29日目より前に行い、根拠を説明し、文書化しなければならない。

【0206】

試験コホート

用量漸増コホート

11回の用量漸増コホートを計画する（図2）。5用量レベルのREGN3767（1、

50

3、10、20、および40mg/kg)を、単独療法として調査する。3用量レベルのREGN3767(1、3、および10mg/kg)を、3mg/kgのREGN2810と組み合わせて調査する。3mg/kg REGN2810と組み合わせた10mg/kg REGN3767を、許容可能であると決定する場合、その後の用量レベルのREGN3767(10、20および40mg/kg)を、REGN2810と組み合わせて調査する。体重ベース(mg/kg単位)と固定した投薬(mg単位)の両方が、低減する薬物動態個体間変動に関して、広範な試験したモノクローナル抗体療法にわたって類似するので、REGN3767を、用量漸増で、350mgの固定用量のREGN2810と組み合わせて投薬する。40mg/kg REGN3767(または均等な固定用量)(単独療法およびREGN2810 350mgとの組み合わせ)を用いる二つの追加のコホートを調査する。

10

【0207】

拡大コホート

疾患特異的コホートを、拡大のための用量レベルの選択後、登録する。拡大コホートの登録開始のタイミングおよび順序を、利用可能なデータに基づき決定する。コホートは、試験中、異なる時点でオープンにしてもよい。固形腫瘍拡大コホートは、サイモンの2段階設計を有し、DLBCL拡大コホートは、単一(パイロット)段階を有することになる。患者を、患者の腫瘍タイプ;以前の抗PD-1/抗PD-L1療法の有無、その患者のための療法レジメンの妥当性の評価、および割り当てた処置コホートにおける患者スロットの利用可能性に基づいて、特定の処置コホートに割り当てる。安全性の問題が、サイモンの2段階設計またはリンパ腫パイロットコホートの段階1中に、個々の拡大コホートで生じた場合、登録を一時中止してもよい。登録を、同じ用量またはより少ない用量のREGN3767および/またはREGN2810で再開してもよい。一時中止を引き起こす安全性問題には、早期または後期の安全事象が含まれ得る。患者を、20mg/kg REGN3767(単独療法の用量漸増知見から選択した用量)単独療法、またはREGN3767とREGN2810の組み合わせ(組み合わせ用量漸増知見によって決定した用量)で最大51週間処置する。固定投薬と体重ベースの投薬の両方が、低減する薬物動態個体間変動に関して、広範な試験したモノクローナル抗体療法にわたって類似するので、REGN3767およびREGN2810についての体重ベースの投薬を、適当な固定用量に変換してもよい(Wang, 2009)。固定用量コホートについては、患者を、REGN3767単独療法1600mg、またはREGN3767とREGN2810の組み合わせ(REGN3767 1600mgとREGN2810 350mg)で処置する。それぞれの固形腫瘍拡大コホートについての段階2の登録は、最小数の腫瘍応答を、段階1で観察した場合に生じる。

20

30

【0208】

体重ベースの投薬と固定投薬の両方が、低減する薬物動態個体間変動に関して、広範な試験したモノクローナル抗体療法にわたって類似するので、拡大コホート8を除くほとんどの拡大コホートで、REGN3767(mg/kg単位)およびREGN2810についての体重ベースの投薬を、適当な固定用量(mg単位)に変換してもよい。

【0209】

単独療法拡大コホート8および14の患者を、それぞれ、20mg/kg REGN3767および固定用量均等物1600mg(推定患者体重80kgについての20mg/kg REGN3767から変換)を用いて、最大51週間処置する。この体重ベースの用量および固定用量等価物を、用量漸増中に収集した情報に基づき、ならびに拡大コホート8(コホート14の固定用量について)において単独療法の体重ベースの経験から選択した。用量漸増期では、REGN3767についてMTDには達しておらず、20mg/kg REGN3767単独療法について、または20mg/kg REGN3767およびREGN2810 350mgの組み合わせについて、安全性の懸念はなかった。さらに、拡大コホート8では、REGN3767単独療法活性を、20mg/kg Q3Wで観察した。したがって、用量拡大での新規単独療法コホート(例えば、コホート14)は

40

50

、固定用量相当である R E G N 3 7 6 7 1 6 0 0 m g でオープンになる。表 2 を参照されたい。

【 0 2 1 0 】

段階 2 の所定の cohorts が、成功の基準を満たす場合、次いで、固形腫瘍 cohorts について最大 40 人の患者までの追加の患者を、cohorts に登録してもよい。DLBCL については、cohorts が成功した場合、cohorts サイズを、20 人の患者に拡大してもよい。DLBCL 拡大 cohorts 9 については、抗LAG-3 iPET 試験の登録要件に合致する 20 人の患者を登録する。さらに、真の応答率が、観察した応答率より高くなるように、所定の登録 cohorts の特徴が、ベースラインの臨床データ（例えば、腫瘍サブタイプ）または出ているバイオマーカーデータ（例えば、腫瘍PD-L1 および／またはLAG-3 発現など）に基づく予測患者集団から変動する場合、追加の cohorts が、より定義した選択基準を有するその腫瘍タイプにおいてオープンとなり得る。

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表 2 : 拡大コホートおよびそれぞれの用量のリスト

拡大コホート	腫瘍タイプ	抗 PD-1/PD-L1 ナイーブ / 経験		処置	処置レジメン
1	NSCLC	ナイーブ		組み合わせ	REGN3767 1600mg+REGN2810 350mg
2	NSCLC		経験した	組み合わせ	REGN3767 1600mg+REGN2810 350mg
3	ccRCC	ナイーブ		組み合わせ	REGN3767 1600mg+REGN2810 350mg
4	ccRCC		経験した	組み合わせ	REGN3767 1600mg+REGN2810 350mg
5	TNBC	ナイーブ		組み合わせ	REGN3767 1600mg+REGN2810 350mg
6	黒色腫	ナイーブ		組み合わせ	REGN3767 1600mg+REGN2810 350mg
7	黒色腫		経験した	組み合わせ	REGN3767 1600mg+REGN2810 350mg
8	DLBCL	ナイーブ		REGN3767 単 独療法	20mg/kg REGN3767
9	DLBCL	ナイーブ		組み合わせ	REGN3767 1600mg+REGN2810 350mg
10	DLBCL		経験した	組み合わせ	REGN3767 1600mg+REGN2810 350mg
11	頭頸部	ナイーブ		組み合わせ	REGN3767 1600mg+REGN2810 350mg
12	頭頸部		経験した	組み合わせ	REGN3767 1600mg+REGN2810 350mg
13	CSCC		経験した	組み合わせ	REGN3767 1600mg+REGN2810 350mg
14	CSCC	ナイーブ		REGN3767 単 独療法	REGN3767 1600mg
15	黒色腫(全身処置 ナイーブ)	ナイーブ		組み合わせ	REGN3767 1600mg+REGN2810 350mg

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

16	黒色腫(ネオアジュバント/アジュバント後)	患者は、ネオアジュバントおよび/またはアジュバント療法を受けていなければならない。これには、抗 PD-1/抗 PD-L1 療法が含まれるが、これらに限定されない。	組み合わせ	REGN3767 1600mg+REGN2810 350mg
----	-----------------------	---	-------	--------------------------------------

10

【0211】

用量漸増規則

従来の 3 + 3 設計の変法（「4 + 3」）を、REGN3767 単独療法と REGN3767 + REGN2810 コホートの両方についての全ての用量レベルの評価のため使用した。試験設計の図を、図 2 に示す。

【0212】

DLT の評価期間は、28 日間である。それぞれの用量レベルで最低 3 人の患者が、患者安全性を維持しながら、第 I 相用量漸増の効率を最大にするために、DLT について評価可能である必要があるが、患者が DLT について評価可能である前に中止する場合、4 人の患者を、それぞれの用量レベルで登録する。忍容性の規則は、以下のとおりである。

20

- ・ 全ての可能性のある DLT 評価可能な患者が、DLT なく 28 日間の DLT 期間を完了する（3 人のうち 0 人の患者、または 4 人のうち 0 人の患者）場合、用量レベルの忍容性を達成したとみなす。

- ・ 3 人の患者が、DLT を経験することなく、DLT 期間を完了するが、DLT 評価期間において 4 番目の患者が存在する場合、4 番目の患者が、DLT 評価期間を完了するか、または DLT について評価可能である前に、療法を中止するときのみ、用量レベルの忍容性を達成したとみなす。

- ・ 3 人または 4 人の DLT が評価可能な患者のいずれかにおいて 1 人の DLT が存在する場合、次いで、合計 7 人の患者について、それぞれ、4 人以上または 3 人以上の患者を登録する。6 人の患者において 1 人の DLT、または 7 人の患者に 1 人の DLT がある場合、用量を、許容可能とみなす。2 ~ 7 人の評価可能な患者において 2 人以上の DLT が存在する場合、MTD を達成する。

30

- ・ 許容される最大用量レベルにおいて、安全性をさらに評価するために、合計 6 ~ 10 人の DLT 評価可能な患者について、さらに 3 ~ 4 人の患者を登録してもよい。6 ~ 8 人の患者において 0 ~ 1 人の DLT があるか、または 9 ~ 10 人の患者において 2 人の DLT が存在する場合、用量を許容可能とみなす。

【0213】

安全性をさらに評価するために、任意の用量レベルで、3 ~ 4 人の追加の患者を登録してもよい。併用療法コホートで処置したこれらの追加の患者は、彼らが、全ての他の適格基準を満たす必要があるが、抗 PD-1 または抗 PD-L1 療法を用いた処置を以前に受けている必要がある。

40

【0214】

用量漸増（図 2）を、以下の通り進める：

- ・ 1. 0 mg / kg REGN3767 (DL1) が、忍容性であるとみなされる（3 ~ 7 人の患者）場合、3. 0 mg / kg REGN3767 (DL2) で登録を開始する。

- ・ DLT において 4 人の患者の登録後、第一の組み合わせコホート（1. 0 mg / kg REGN3767 + 3. 0 mg / kg REGN2810 ; DL3）の登録を開始してもよい。

- ・ 3. 0 mg / kg REGN3767 (DL2) が忍容性であるとみなされると、1. 0 mg / kg REGN3767 (DL4) までの用量漸増を開始してもよい。

50

・ 3.0 mg / kg REGN3767 + 3.0 mg / kg REGN2810 組み合わせコホート (DL5) を、DL2とDL3の両方が忍容性があるとみなされた後にのみ登録する。

・ 1.0 mg / kg REGN3767 + 3.0 mg / kg REGN2810 組み合わせコホート (DL6) を、DL4とDL5の両方が忍容性があるとみなされた後にのみ登録する。

・ 1.0 mg / kg REGN3767 (DL4) が忍容性であるとみなされると、2.0 mg / kg REGN3767 (DL7) までの用量漸増を開始してもよい。

【0215】

組み合わせMTDまたは選択用量を、3 mg / kg REGN2810 (DL3、DL5 およびDL6) を有する三つの組み合わせコホートにおいて同定すると、REGN2810 350 mg (固定用量) と組み合わせたREGN3767の同定した用量で登録を開始してもよい (DL8)。その後の組み合わせコホートは、以下の通り、REGN2810 350 mgも含む。

・ 2.0 mg / kg REGN3767 + REGN2810 350 mg 組み合わせコホート (DL9) を、DL8とDL7の両方が忍容性があるとみなされた後にのみ登録する。

・ データの合計に基づき、DL9を登録した後、拡大まで移行するよう選択した用量レベルを決定してもよい。

・ 2.0 mg / kg REGN3767 (DL7) が忍容性であるとみなされると、4.0 mg / kg REGN3767 (DL10) までの用量漸増を開始してもよい。

・ 4.0 mg / kg REGN3767 + REGN2810 350 mg 組み合わせコホート (DL11) を、DL9とDL10の両方が忍容性があるとみなされた後にのみ登録する。

・ 複数のコホートが同時にオープンである場合、より少ない数のコホートを優先すべきである。

【0216】

本試験では、許容する患者内用量漸増はない (再処置または救済の設定を除く)。コホートに登録した開始の患者全員 (次の用量コホートについてのスクリーニングを、現在の用量が忍容性であるという確認前に開始してもよい) が、用量を制限する毒性観察期間を完了し、データを考察したら、次のコホートへの漸増を行う。

【0217】

最初の単独療法コホートでは、登録した最初の4人の患者 (すなわち、DL1における) についての最初の試験薬投与から48時間を必要とする。例えば、患者1を月曜日に処置した場合、患者2を、水曜日に治療することができない。予想外の毒性を観察した場合、それぞれのその後の単独療法コホートを、待機期間を置くことなく患者登録することができる。この同じアプローチ (48時間の待機期間) を、第一の組み合わせコホート (すなわち、DL3における) の開始登録で利用する。

【0218】

用量制限毒性

用量漸増の安全性または新規の併用療法の開始の決定のためのDLT観察期間を、第一の2用量の試験薬 (必要に応じて、REGN2810あり、またはなしのREGN3767) の安全性および忍容性をモニターすることを意図し、サイクル1の1日目から開始される28日間と定義する。DLTについて評価可能であるためには、患者は、少なくとも第一の2用量の試験薬 (すなわち、1日目および22日目) を受け、第一の投与後少なくとも28日間、第二の投与から少なくとも7日間モニターしなければならないか、またはDLT期間の完了前に、DLTを経験する (以下で定義する)。35日目以降の第二の用量の試験薬の投与の遅延および / または試験薬中止は、試験薬に関連する場合のDLTとみなす。したがって、DLT観察期間の持続時間は、第二の投薬を遅延させた患者、および現象がDLTであるかどうかを決定するために、持続期間を評価する必要がある、AEを

10

20

30

40

50

経験している患者についてより長い。

【0219】

投与ウィンドウ内で用量2を投与できないこと（試験薬毒性による）に加えて、DLT全般を、一般に、以下の試験薬物関連毒性のいずれかと定義する：

非血液学的毒性：

- グレード ≥ 2 のぶどう膜炎
- 任意のグレード ≥ 3 の非血液学的毒性（無症状のアミラーゼまたはリパーゼ上昇などの臨床上無意味な臨床検査異常を除く）

血液学的毒性：

- > 7 日間継続するグレード4の好中球減少
- グレード4の血小板減少症
- 出血を伴うグレード3の血小板減少症
- グレード ≥ 3 の発熱性好中球減少症または感染を記録したグレード ≥ 3 の好中球減少症

10

【0220】

毒性の頻度、発生までの時間、および重症度、ならびに標準的な医学的管理の成功および投薬中断／遅延を分析して、所定の毒性を、用量漸増目的のためのDLTとみなすべきかどうかを決定する。DLTの定義を満たすirAEと非irAEの両方を、DLTであるとみなす。

【0221】

一般的に、AEを、予想外のものとして扱う。抗LAG-3抗体（単独または組み合わせでの）でのデータが、公的に利用可能になったとき、LAG-3、抗PD-1／PD-L1または組み合わせを遮断する他の剤を用いて観察した物と事象の頻度または重症度が異なる可能性を評価するために、このようなTEAEを原則継続してモニターする。

20

【0222】

DLTの定義を満たしていると思われる処置で生じた有害事象（TEAE）を考察し、AEが、DLT定義を満たすかどうかの最終決定は、全ての関連するデータおよび総意の注意深い考察に基づく。

【0223】

患者が、処置研究に留まり、および／または試験手法に参加し続ける可動かにかかわらず、事象が、DLT観察期間中に生じる場合、このような事象は、関与するコホートについてDLTとしてカウントする。

30

【0224】

最大忍容用量

MTDを、6～7人の評価可能な患者のうち2人以上のDLTにより投与を中止する直前の用量レベルとして定義し、単独療法および併用療法について別個に決定する。しかしながら、REGN2810および他のPD-1／PD-L1抗体を用いた単独療法に起因するAEの既知の出現により、組み合わせコホートについて、組み合わせ毒性の強度、頻度および新規性を、MTDの決定および用量レベルで追加の患者を加えるための決定において考慮してもよい。DLTについて用量漸増を中止しない場合、MTDを決定しないとみなす。追加の3人の患者を、忍容される最大用量レベルとみなす単独療法および組み合わせコホートのそれぞれに登録する（すなわち、これらのコホートのそれぞれにおいて6～10人の患者）。RE REGN3767単独療法またはREGN2810との併用療法についての用量漸増が、DLTにより1.0mg/kgで中止される場合、コホートを、0.3mg/kgの用量で登録する。REGN3767単独療法または併用療法についての用量漸増が、DLTにより、3.0、10、または20mg/kg用量レベルで中止する場合、REGN3767の用量を、新規に登録した患者（それぞれ、単独療法または併用療法コホートにおいて）についての以前に試験した用量レベルまで低減する。単独療法として忍容可能でないREGN3767の用量を用いた併用療法を開始することが可能な患者はいない。

40

【0225】

50

追加試験処置

追加の 51 週間の試験処置を、以下の患者についての開始の 51 週間処置後に提供してもよい：

- ・ ≥ 24 週の処置後の CR または延長した PR / SD により療法中止となった後の試験中に、PD を発症した患者
- ・ ≥ 51 週 / 17 サイクルの処置完了後の追跡期間中に、PD を発症した患者
- ・ 単独療法処置中かつ併用療法への移行中に、PD を発症した患者
- ・ 進行性疾患を伴わない、51 週間 / 17 サイクルの処置の完了後の処置を継続する決断をした患者。

【0226】

拡大または推奨第 2 相の用量のため選択した用量レベル

拡大のため選択した用量レベルは、MTD 以下であるか、または試験した最大用量であり、単独療法および併用療法コホートについて異なってもよい。拡大のため選択した用量レベルの決定は、安全性および PK データに基づく。

【0227】

進行性疾患を有する患者のための REGN2810 の REGN3767 への追加

用量漸増中の最小 2 用量の REGN3767 を忍容する単独療法コホートにおける患者、および拡大コホートにおける最小 1 用量の REGN3767 を忍容する患者は、しかしながら、その後、PD を示し、合わせた LAG-3 と PD-1 妨害によって応答を「救済する」という試みで、REGN2810 3.0 mg / kg または 350 mg ~ レベルまたは最大のそのポイント（公知である場合）の REGN2810 と組み合わせて忍容される最大用量の REGN3767 を加える選択肢を有する。REGN2810 350 mg との組み合わせ REGN3767 用量レベルが、忍容可能であると見出すと、組み合わせ（「救済」）療法に移行している患者は、REGN2810 350 mg との組み合わせ REGN3767 を受ける。患者の現在の REGN3767 単独療法の用量と、REGN2810 と組み合わせた REGN3767 の既知の許容可能な用量の間に相違がある場合、血中の REGN3767 薬物濃度を、組み合わせで許容可能であるレベルまで減退させ流ための併用療法でのそれぞれの薬物の投与を開始するのに適切な時間を決定する。試験薬を投与する適切な時間は、21 日間の REGN3767 の保存的半減期、または最新の利用可能な半減期を想定した線形 PK モデルに基づく。患者は、スケジュールした訪問を継続すべきである。次いで、患者は、最大 17 回の追加サイクルの療法を受けることができる。患者は、組み合わせ用量で処置を開始するため、追加の試料および安全性評価が必要である。患者の処置および評価は、事象の救済スケジュールに従う。これらの患者は、DLT 評価に必要な組み合わせコホートにおける最初の 3 ~ 4 には関与しない。しかしながら、それらの安全性データを、MTD の決定において評価する。以前にイデラリシブ療法を用いた患者は、REGN2810 を用いた救済に適格でない。

【0228】

処置および評価

単独療法処置スケジュール

REGN3767 を、IV 注入により患者外来で投与する。中断が必要な場合、それぞれのコホートについて以下に規定するものよりも長い注入期間は、許容する。計画した単独療法レジメンは、以下を含む：

- ・ DL1：51 週間 21 日毎の 30 分かけた 1.0 mg / kg REGN3767 IV 注入
- ・ DL2：51 週間 21 日毎の 30 分かけた 3.0 mg / kg REGN3767 IV 注入
- ・ DL4：51 週間 21 日毎の 30 分かけた 10 mg / kg REGN3767 IV 注入
- ・ DL7：51 週間 21 日毎の 30 分かけた 20 mg / kg REGN3767 IV 注入
- ・ DL10：51 週間 21 日毎の 60 分かけた 40 mg / kg REGN3767 IV 注入

10

20

30

40

50

- ・ DL-1m：51週間21日毎の30分かけた0.3mg/kg REGN3767 IV注入（必要に応じて）
- ・ 拡大コホート8：51週間21日毎の30分かけた20mg/kg REGN3767 IV注入
- ・ 拡大コホート14：51週間21日毎の30分かけたREGN3767 1600mg IV注入。

【0229】

組み合わせ処置スケジュール

併用療法については、試験薬投与の順序は、最初にREGN3767であり、その後、同日にREGN2810である。試験薬物を、IV注入により患者外来で投与する。中断が必要な場合、それぞれのコホートについて以下に規定するものよりも長い注入期間は、許容する。割り当てるべき計画した組み合わせレジメンは、以下を含む：

- ・ DL3：51週間21日毎のそれぞれ30分かけた1.0mg/kg REGN3767および3.0mg/kg REGN2810 IV注入
- ・ DL5：51週間21日毎のそれぞれ30分かけた3.0mg/kg REGN3767および3.0mg/kg REGN2810 IV注入
- ・ DL6：51週間21日毎のそれぞれ30分かけた10mg/kg REGN3767および3.0mg/kg REGN2810 IV注入
- ・ DL8：51週間21日毎の30分かけた10mg/kg REGN3767およびREGN2810 350mg（固定用量）IV注入
- ・ DL9：51週間21日毎のそれぞれ30分かけた20mg/kg REGN3767およびREGN2810 350mg IV注入
- ・ DL11：51週間21日毎の60分かけた40mg/kg REGN3767および60分かけたREGN2810 350mg IV注入
- ・ DL-1c：51週間21日毎のそれぞれ30分かけた0.3mg/kg REGN3767および3.0mg/kg REGN2810 IV注入（必要に応じて）
- ・ 組み合わせ療法拡大コホート：51週間21日毎のそれぞれ30分かけたREGN3767 1600mgおよびREGN2810 350mg IV注入。

【0230】

禁忌薬

本試験に参加している間、患者は、試験の特定の投薬レジメンによって、単独療法としてまたはREGN2810との組み合わせでのREGN3767以外の腫瘍の処置のための任意の標準薬剤または試験薬剤を受けることはできない。患者は、試験中生ワクチンを受けてはいけない。患者が、8週間の試験処置を完了すると、焦点対症療法（例えば、放射線）は、腫瘍の局所管理が可能になる場合がある。患者の福祉に必要とみなし、試験薬の評価を妨げない予想する任意の他の医薬を投与してもよい。

【0231】

コルチコステロイド補充以外の免疫抑制用量（1日当たり>10mgのプレドニゾンまたは相当量）を使用する患者は、本試験に適格ではない。患者は、命を脅かす緊急事態および／またはirAEを処置する場合を除き、試験を通じていかなる時も、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン（Soluo-Medrol（登録商標））またはデキサメタゾン（Decadron（登録商標））などの全身性コルチコステロイドを受けないことを推奨する。

【0232】

同様に、患者は、命を脅かす緊急事態および／またはirAEを処置する場合を除き、試験を通じていかなる時も、他の免疫抑制医薬（例えば、メトトレキサート）を受けないことを推奨する。irAE、注入関連反応、または命を脅かす緊急事態を処置するのに必要な他の免疫抑制医薬を使用してもよい。免疫抑制薬を必要とする有害事象を、プロトコルに具体的に記載されていない医薬で処置してもよい。

【0233】

10

20

30

40

50

許可される医薬

> 10 mg / 日プレドニゾン相当物であっても、生理的補充用量の全身性コルチコステロイドを許可する。非自己免疫状態の予防（例えば、造影剤アレルギー）または処置（例えば、接触アレルギーによって引き起こされる遅延型過敏症反応）のための短期間のコルチコステロイドを許可する。

【0234】

ゴナドトロピン放出ホルモンアゴニスト療法（例えば、前立腺癌のため）は、継続してもよく、禁止していない。

【0235】

骨転移（ビスホスホネート、デノスマブ）の処置は、禁止していない。

【0236】

安全性手法

有害事象（AE）は、試験薬を投与した患者における任意の有害な医学的事件であり、試験薬と因果関係を有している場合とない場合がある。したがって、AEは、試験薬と関連するとみなされるかどうかに関わらず、試験薬の使用と時間的に関連する、任意の好ましくない、意図せざる兆候（臨床検査所見異常を含む）、症状、疾患である。また、AEには、試験薬の使用と時間的に関連する、既存の状態の任意の悪化も含む（すなわち、頻度および／または強度における任意の臨床上の意義のある変化）。基礎にある悪性腫瘍の進行は、基礎にある癌の典型的な進行パターン（時間経過、罹患臓器などを含む）と明らかに一致する場合、それは、AEとみなさない。症状が、根底にある悪性腫瘍の進行のみによると決定できないか、または試験下の疾患についての予想した進行パターンに適合しない場合、進行の臨床症状を、AEとして報告してもよい。重篤なAE（SAE）は、任意の用量で死をもたらし、命を脅かし、入院を必要とし、持続的もしくは重大な障害をもたらし、および／または重要な医療事象である任意の有害な医療上の出来事である。

【0237】

患者を、体温、安静時血圧（座位）、脈拍、および呼吸数を含むバイタルサインについてモニタリングする。患者をまた、抗薬物抗体についてモニタリングし、ベースラインからのECGの変化についてモニタリングし、免疫変化（例えば、リウマチ因子、甲状腺刺激ホルモン、および抗核抗体価およびパターンの変化）についてモニタリングし、凝固変化についてモニタリングし、B症状の変化についてモニタリングする。

【0238】

REGN2810（抗PD-1）は、他のチェックポイント遮断剤（例えば、抗CTLA-4）と共に、免疫関連有害事象（irAE）と呼ばれる固有の毒性セットと関連する。免疫関連AEは、正常な宿主組織に向けられた制御されていない細胞免疫によって引き起こされると考えられる。irAEは、初回投薬後すぐ、または処置の最終投薬後数ヶ月後に生じ得る。早期検出および管理は、重度の薬剤誘発性毒性のリスクを低減する。LAG-3はチェックポイント分子でもあるため、REREGN3767などの抗LAG-3抗体も、irAEと関連し得る。

【0239】

irAEの症状（例えば、肺炎）の発症は、微妙であるため、irAEの管理には早期の介入が必要である。

【0240】

他の手法と同じ訪問時にスケジュールする場合、バイタルサインは、臨床検査評価、薬物動態、または診査試料採取の前に測定しなければならない。

【0241】

有効性解析

試験適格性を決定する、またはベースライン集団を特徴付ける目的で、試験薬の初回投与前に、以下の手法を行う：身長、血清妊娠検査、胸部X線（CTを実施したとしても）、脳CTまたはMRI、保存腫瘍試料収集、RF、ANA、およびトロポニン、HPV検査（腫瘍）。胸部X線は、いずれかのその後の試験中の胸部X線（例えば、潜在的な肺炎の

10

20

30

40

50

評価における)のためのベースラインを提供するために必要である。HPVの状態および将来のHPV検査のための試料収集は、HNSCC患者のためのみである。ヒト免疫不全ウイルス、C型肝炎、およびB型肝炎を、スクリーニング時に検査する。制御されたHBV感染を有する患者については、患者を試験中、定期的なモニタリングを行う。管理されたHIVまたはHCV感染を有する患者については、現地の基準に従ってモニタリングを行う。

【0242】

主要な有効性解析は、固形腫瘍に關与するコホートについてはRECISTバージョン1.1(Eisenhauer, 2009)により、DLBCLコホートについてはルガーノ基準(Cheson, 2014)により決定する最良総合効果を含む。このような結果を、それぞれの拡大コホートによる記述統計量を両側95%信頼区間と共に使用して、要約する。

10

【0243】

ORRを、95%信頼区間と共に、記述統計量によって要約する。BORについて評価できない患者は、非応答者とみなす。

【0244】

所定の拡大コホートについては、応答者の数が、サイモンの2段階設計で特定した応答者の最小数以上である場合、処置は、有効であるとみなし、さらなる調査の価値がある。

【0245】

適用可能な拡大コホート内で、タイプIの誤差は、サイモンの2段階設計によって制御する。複数検査の目的のための有意性レベルを調整することは、拡大コホートに適用できない。これらの拡大コホートについての有効性の統計解析を、別個に行い、報告し、すなわち、それぞれのコホートからの有効性結果および臨床結論は、他のコホートに影響せず、その逆も同様である。

20

【0246】

有効性の副次的解析は、iRECIST、DOR、疾患制御率およびPFSによって測定するORRを含む。これらの副次的な有効性評価項目を、用量漸増コホートおよび拡大コホートによって記述的に要約する。

【0247】

有効性手法

30

腫瘍評価のためのCTまたはMRIは、ある特定の時点で行う。CTスキャンまたはMRIの使用を選択したら、可能な限り同じ治療法を使用して、その後の評価を行わなければならない。

【0248】

腫瘍応答評価を、RECISTバージョン1.1基準(Eisenhauer, 2009)、ルガーノ基準(リンパ腫患者のみ)およびirRC(Wolchok, 2009)によって行う(表3)。

40

50

【表 3】

表 3：固形腫瘍における改定応答評価基準（バージョン 1. 1）による応答

標的病変	非標的病変	新規病変	全体的応答	a) 確認が必要な場合の最良総合応答
CR	CR	なし	CR	≥ 4 週間の確認
CR	非 CR/非 PD	なし	PR	≥ 4 週間の確認
CR	未評価	なし	PR	
PR	非 CR/非 PD/未評価	なし	PR	
SD	非 CR/非 PD/未評価	なし	SD	ベースラインから少なくとも 1 回 ≥ 4 週間の記録
PD	任意	あり、またはなし	PD	SD、PR、または CR の既往なし
任意	PD ^a	あり、またはなし	PD	
任意	任意	あり	PD	

CR=完全応答;PD=進行性疾患;PR=部分応答;SD=安定な疾患。

^{a)} 例外的な状況では、非標的病変における明確な進行を PD として許容してもよい。

10

【0249】

注：その時点で疾患の進行の客観的証拠なく、処置中止を必要とする健康状態の全体的な悪化を有する患者を、「症状悪化」として報告すべきである。治療の中止後でさえ、客観的な進行を記録するためのあらゆる努力を払わなければならない。

20

【0250】

CSCC 患者における応答評価に関する追加のガイダンス：

切除不能な局所領域で進行した基底細胞癌（BCC）または CSCC を有する患者の一部では、レントゲン写真上で疾患を測定することができない場合がある。放射線学的に測定不可能な CSCC 病変については、BCC におけるビスモデギブの第 II 相試験からのアプローチを用いる（Sekulic, 2012）。応答を、潰瘍の外部から目に見える寸法もしくはレントゲン写真の寸法（適用可能な場合）における 30% 以上の減少または完全な消失（ベースラインで存在する場合）として定義する。残留瘢痕化は、外部から目に見える寸法を測定する場合、含むべきである。応答を、応答の初期決定から少なくとも 4 週間後に確認しなければならない。進行性疾患を、外部から目に見える寸法またはレントゲン写真の寸法（適用可能な場合）の 20% 以上の増加、新規潰瘍、新規病変として定義する（Sekulic, 2012）。これらの基準は、現在の試験においてレントゲン写真上で測定可能でない CSCC 病変に適用する。写真画像の中心的な概説を行ってもよい。

30

【0251】

リンパ腫を有する患者についての応答評価

リンパ腫を有する患者における疾患の応答を、ルガーノ基準を使用して評価する（Cheson 2014）（表 4）。

40

【表 4 - 1】

表 4 : ルガーノ基準による悪性リンパ腫応答の定義

CMR/CR	FDG-PET-CT ベースの応答	CT ベースの応答
	完全代謝応答 (CMR)	完全放射線応答 (CR) (以下のすべて)
標的結節/結節外	5-PS 上の残留塊を含むもしくは 含まないスコア 1、2、または 3	結節疾患: $LDi \leq 1.5\text{cm}$
非標的		結節外疾患: 存在しない
脾臓		正常まで戻る
新規病変		なし
骨髄		形態学により正常; 不確定な場合、 IHC 陰性

10

PMR/PR	FDG-PET-CT ベースの応答	CT ベースの応答
	部分代謝応答 (PMR)	部分寛解 (PR) (以下のすべて)
標的結節/結節外	ベースラインおよび任意のサイ ズの残留塊と比較して取込みの 低減したスコア 4、5 ・ 中間: 疾患への応答を示唆する ・ EoT: 残存疾患を示す	すべての標的病変の SPD のベー スラインから $\geq 50\%$ の減少
非標的		増加なし
脾臓		脾臓の拡大した部分 (13cm を超え る値) におけるベースラインから $\geq 50\%$ の減少
新規病変		なし
骨髄	正常な骨髄における取り込みよ りも多いが、ベースラインと比 較して低減した残留取り込み 結節応答を含む骨髄における持 続的局所変化 ・ MRI もしくは生検、または間 のスキャンを用いたさらなる評 価	適用可能でない

20

30

NMR/SD	FDG-PET-CT ベースの応答	CT ベースの応答
	代謝応答なし (NMR)	安定な疾患 (SD)
標的結節/結節外	合間または EoT でのベースライ ンからの FDG-PET-CT 取り込みの 有意な変化を伴わないスコア 4、5	・ すべての標的病変の SPD のベー スラインから $< 50\%$ の減少 ・ PD についての基準を満たしてい ない
非標的		進行なし
脾臓		進行なし
新規病変		なし
骨髄	ベースラインからの変化なし	適用可能でない

40

【表 4 - 2】

PMD/PD	FDG-PET-CT ベースの応答	CT ベースの応答
	進行性代謝疾患 (PMD)	進行性疾患 以下の一つ
標的結節/結節外	合間または EoT でのベースラインからの FDG-PET-CT 取り込みの有意な変化を伴わないスコア 4、5	PPD の進行: 個々の結節/病変が以下を伴う異常でなければならない: ・LDi>1.5cm、かつ ・PPD 最低値から $\geq 50\%$ の増加、かつ 最低値からの LDi または SDi の増加 ・<2cm の病変について>0.5cm ・>2cm の病変について>1.0cm
非標的		明確な進行
脾臓		進行なし
新規病変		・既存の脾腫の進行 ・新規または再発性脾腫
骨髄	ベースラインからの変化なし	新規/再発性の合併症

10

20

略語
5PS:5 点スケール
CT: コンピュータ断層撮影
FDG:フルオロデオキシグルコース
IHC:免疫組織化学
LDi: 病変の最長横径
MRI: 磁気共鳴画像法
PET:ポジトロン放出断層撮影
PPD: LDi のクロス乗積および垂直直径
SDI:LDi に垂直な短軸
SPD:複数の病変についての垂直直径の積の和
↑PET 5PS: 1:バックグラウンドを超える取り込みなし; 2:取り込み $\leq$ 縦隔 3:取り込み>縦隔だが $\leq$ 肝臓 4:適度な取り込み>肝臓 5:肝臓よりも著しく高い取り込みおよび/または新規病変; X:リンパ腫に関連する可能性が低い新規取り込み領域

30

40

【0252】

頸部、胸部、腹部、骨盤、肝臓、および脾臓、ならびに任意の他の既知の疾患部位の CT または MRI スキャンを、ある特定の時点および疾患の進行が疑われる場合の任意の時間で行う。スキャンは、結節位置の記載を含み、6 つの最も大きな主要な結節または結節疾患塊を、指標病変として選択し、垂直寸法で測定すべきである。腫瘍病変の評価は、全てのリンパ節、脾臓、および肝臓肥大の 2 次元直径を含む。すべての測定可能な病変および評価可能な病変を評価し、記録しなければならない。

【0253】

PET スキャンを、指定した時点で行う。FDG-PET-CT のスライス厚が $\leq 5\text{ mm}$ である場合、FDG-PET-CT が可能であり、病変の信頼できる測定値を測定し、記録することができる。

50

【0254】

骨髓試料の収集は、リンパ腫を有する患者については任意であり、指定した時時点で行う。

【0255】

手法および評価

REGN3767単独またはREGN2810との組み合わせの安全性および忍容性を、AEの臨床評価ならびにバイタルサイン（体温、血圧、脈拍、および呼吸）、身体検査（完全および限定）、12誘導心電図（ECG）、ならびに標準血液学、化学、および尿検査を含む臨床検査評価を含む臨床評価の反復測定によってモニターする。

【0256】

血清およびADA（抗REGN3767または抗REGN2810）試料における機能的REGN3767および機能的REGN2810を決定するための血液試料を収集する。

【0257】

血清および血漿試料を、追加のバイオマーカーの分析のために収集する。臨床上活性な疾患または根底にある疾患を、血清、血漿、末梢血単核細胞（PBMC）、および腫瘍組織で調査する。

【0258】

抗腫瘍活性を、ポジトロン放出断層撮影（PET）コンピュータ断層撮影（CT）、CTおよび磁気共鳴画像法（MRI）によって評価する。

【0259】

ゲノムDNA試料を、任意の薬理ゲノミクスサブ試験に同意した患者から収集する。

【0260】

試験評価項目

用量漸増相において、主要な評価項目は安全性であり、DLT率、有害事象（AE；免疫関連を含む）、重篤な有害事象（SAE）、死亡、および臨床検査異常（有害事象に関する共通用語基準[CTCAE]によりグレード3以上）、ならびに薬物動態を含む。用量拡大期では、主要な評価項目は、RECIST 1.1（固形腫瘍）およびルガーノ基準（リンパ腫）に基づく奏効率（ORR）である。副次的な評価項目は、RECIST 1.1（固形腫瘍）およびルガーノ基準（リンパ腫）での奏功率（漸増期について）；RECIST、irRC、およびルガーノ基準に基づく最良総合奏功（BOR）、応答の持続時間（DOR）、疾患コントロール率、および無増悪生存期間（PFS）；免疫に関連するものを含む、AE、SAE、死亡、および臨床検査異常（CTCAEによりグレード3以上）、ならびに薬物動態およびADAを含む。

【0261】

結果

この研究では、例示的な抗LAG-3抗体、REGN3767、単独（モノ）または例示的な抗PD-1抗体、REGN2810；（セミプリマブ-rwlc）との組み合わせの用量漸増試験の最初の安全性、薬物動態（PK）、および有効性を、進行した悪性腫瘍を有する患者において決定した。

【0262】

以前の療法で進行した患者および／または療法が、入手可能な臨床的利益を伴わない患者を登録し、用量漸増コホートに登録した大部分の患者は、抗PD-1／PD-L1処置を受けていない。患者は、3週間毎（Q3W）に1、3、10、または20mg/kgの用量でREGN3767を受け、≤51週間Q3W IVで3mg/kgまたは350mgの用量でREGN2810を受けた。単独療法REGN3767からREGN2810（セミプリマブ）との組み合わせまでのクロスオーバーを、進行時に許可する。REGN3767の薬物動態を評価した。腫瘍測定を、最初の24週間、6週間毎に、その後は9週間毎に行った。

【0263】

患者の特徴および傾向：単独療法コホートは、年齢中央値68歳（22～83歳の範囲）

10

20

30

40

50

で、4人の患者が0の、23人の患者が1のECOG PS（ECOGパフォーマンスステータス、化学療法を忍容する患者の能力の尺度）を有する、27人の患者を含んでいた。併用療法コホートは、年齢中央値60歳（30～83歳の範囲）で、15人の患者が0の、27人の患者が1のECOG PSを有する、42人の患者を含んでいた（表5および表6）。

【表5】

表5：患者特徴

	REGN3767 単独療法 (N=27)	REGN3767+セミプリマ ブ (N=42)	単独から組み合わせ (N=13)
年齢中央値、歳(範囲)	68(22～83)	60(30～83)	64(22～83)
女性、n(%)	14(51.9)	24(57.1)	7(53.8)
ECOG PS 0;1、n(%)	4(14.8);23(85.2)	15(35.7);27(64.3)	3(23.1);10(76.9)
癌の最も一般的な原発部位 n(%)			
結腸	2(7.4)	10(23.8)	2(15.4)
肺 [†]	2(7.4)	4(9.5)	1(7.7)
胆道	1(3.7)	3(7.1)	0
卵巣	2(7.4)	2(4.8)	1(7.7)
膵臓	1(3.7)	3(7.1)	0
以前の全身療法ライン、n(%)			
任意	25(92.6)	42(100)	12(92.3)
1～2	9(33.3)	16(38.1)	7(53.8)
≥3	16(59.3)	26(61.9)	5(38.5)
以前の抗 PD-1/PD-L1	0	3(7.2)	0
以前の放射線療法	15(55.6)	27(64.3)	9(69.2)
≥3	16(59.3)	26(61.9)	5(38.5)
以前の抗 PD-1/PD-L1	0	3(7.2)	0
以前の放射線療法	15(55.6)	27(64.3)	9(69.2)

10

20

30

40

50

【表 6】

表 6：患者の傾向

n(%)	REGN3767 単独療法 (N=27)	REGN3767+セミ プリマブ (N=42)	単独から組み合 わせ (N=13)
処置を完了	1 (3.7)	0	0
治療を中止	26 (96.3)	41 (97.6)	13 (100)
処置の中止の主な理由			
疾患の進行	16 (59.3)	36 (85.7)	8 (61.5) [†]
死亡 [‡]	4 (14.8)	3 (7.1)	0
その他	3 (11.1)	0	0
同意の撤回	2 (7.4)	1 (2.4)	0
調査者の決定	1 (3.7)	0	0
患者の決定	0	1 (2.4)	2 (15.4)
有害事象	0	0	3 (23.1)

10

20

【0264】

表 7 は、REGN3767 への患者の曝露を示す。

30

【表 7】

表 7：REGN3767 への曝露

	REGN3767 単独療法 (N=27)	REGN3767+セミ プリマブ (N=42)	単独から組み合 わせ (N=13)
曝露期間、週、中央値 (範囲)	12.0 (2~51)	9.1 (3~80)	16.7 (6~66)
試験薬の投与回数、中央 値(範囲)	4 (1~17)	33 (1~23)	6 (2~20)

40

【0265】

安全性：単独療法、併用療法で処置した患者および単独療法から併用療法に移行した患者で記録した処置で発生した有害事象（TEAE）を、表 8～10 に示す。

50

【表 8】

表 8 : R E G N 3 7 6 7 単独療法で処置した患者における T E A E

帰属にかかわらず TEAE、 n (%)	REGN3767 単独療法 (N=27)	
	任意のグレード	グレード ≥ 3
任意	23 (85. 2)	11 (40. 7)
重篤	6 (22. 2)	5 (18. 5)
免疫関連	2 (7. 4)	1 (3. 7)
中止に至った	0	0
死亡という結果を伴う	1 (3. 7)	1 (3. 7)
任意のグレードで最も一般的 (患者の 15%以上で発生)		
腹部疼痛	5 (18. 5)	0
食欲減退	5 (18. 5)	0
下痢	5 (18. 5)	0
疲労	5 (18. 5)	0
悪心	5 (18. 5)	1 (3. 7)
嘔吐	5 (18. 5)	1 (3. 7)

10

20

30

40

50

【表 9】

表 9：REGN3767+セミプリマブで処置した患者における TEAE

帰属にかかわらず TEAE、 n(%)	REGN3767+セミプリマブ (N=42)	
	任意のグレード	グレード ≥ 3
任意	38 (90. 5)	19 (45. 2)
重篤	9 (21. 4)	9 (21. 4)
免疫関連	14 (33. 3)	3 (7. 1)
中止に至った	0	0
死亡という結果を伴う	1 (2. 4)	1 (2. 4)
任意のグレードで最も一般的 (患者の 15%以上で発生)		
疲労	16 (38. 1)	1 (2. 4)
悪心	10 (23. 8)	0
嘔吐	9 (21. 4)	1 (2. 4)
貧血	7 (16. 7)	3 (7. 1)
悪寒	7 (16. 7)	0
食欲減退	7 (16. 7)	2 (4. 8)
下痢	7 (16. 7)	0
頭痛	7 (16. 7)	0
甲状腺機能低下症	7 (16. 7)	1 (2. 4)

10

20

30

40

50

【表 10】

表 10：単独療法から併用療法に移行した患者における T E A E

帰属にかかわらず TEAE、n(%)	単独から組み合わせ (N=13)	
	任意のグレード	グレード ≥3
任意	11 (84.6)	6 (46.2)
重篤	3 (23.1)	3 (23.1)
免疫関連	9 (69.2)	3 (23.1)
中止に至った	3 (23.1)	2 (15.4)
死亡という結果を伴う	0	0
任意のグレードで最も一般的(患者の 15%以上で発生)		
疲労	5 (38.5)	0
黄斑丘疹性発疹	5 (38.5)	2 (15.4)
悪心	5 (38.5)	1 (7.7)
下痢	4 (30.8)	0
食欲減退	3 (23.1)	1 (7.7)
末梢浮腫	3 (23.1)	0
低カリウム血症	2 (15.4)	2 (15.4)
その他 [†]	2 (15.4)	0

10

20

【0266】

REGN3767 単独療法で処置した患者または単独療法から併用療法に渡った患者において観察した D L T はなかった。

30

【0267】

薬物動態：REGN3767 濃度は、用量依存的に増加し、REGN2810 との組み合わせによって影響を受けなかった。REGN3767 曝露は、20 mg / kg Q3W と比較して、1600 mg Q3W で類似する。

【0268】

有効性：セミブリマブ組み合わせコホートにおいて REGN3767 用量の増加に伴い、より高い P D - 1 + エフェクターメモリー T 細胞増殖の傾向を観察した（図 3）。表 11 は、単独療法および組み合わせコホートにおける患者での応答率の予備的評価を示す。

40

50

【表 1 1】

表 1 1：調査者がRECIST 1. 1により予備的奏効率を評価した

	REGN3767 単独療法 (N=25) †	REGN3767+セミプリマブ (N=42)	単独から組み合わせ (N=12) †
最良全体応答、n(%)			
部分応答	0	2(4.8) †	2(16.7) §
安定な疾患#	12(48.0)	11(26.2)	6(50.0)
進行性疾患	7(28.0)	24(57.1)	3(25.0)
未知¶	6(24.0)	5(11.9)	1(8.3)
DOR の範囲、月	NA	3.5～13.6+	12.5+～17.3+
応答が継続中の患者、 n(%) ††	NA	1(50.0)	2(100)

10

20

【0 2 6 9】

小細胞肺癌を有する2人の患者は、部分応答し、患者のうち1人は、持続延長応答(>12ヶ月)を示している。胆管癌を有する患者は、セミプリマブ単独療法での進行後、数ヶ月後に腫瘍縮小および安定な疾患を示した。子宮内膜癌を有する患者および皮膚扁平上皮癌を有する別の患者の両方が、部分応答を有していた。部分応答を有する患者は、持続可能な応答を示した(>1年)。

【0 2 7 0】

結論：REGN2810と組み合わせたREGN3767の安全性プロファイルは、概して忍容性であった。セミプリマブについて以前に報告したものと比較して、REGN3767単独療法またはREGN3767+セミプリマブでの新規の安全性警告は存在しなかった。REGN3767濃度は、用量依存的に増加し、セミプリマブとの共投与によって影響を受けなかった。REGN3767単独療法について観察した抹消T細胞に対する薬理学的効果は存在しなかった。予備的データは、REGN3767+セミプリマブ投薬とPD-1発現メモリーT細胞サブセットの生成との間の用量依存性の関連を示唆する。非常に処置が困難な患者集団にもかかわらず、早期有効性シグナルを検出した。単独療法およびセミプリマブとの組み合わせとしてのREGN3767 20mg/kgまたは1600mgの固定用量相当 Q3Wを、さらなる評価のため選択した。

30

40

【0 2 7 1】

用量拡大コホートの結果

これまでの結果は、R3767とセミプリマブの組み合わせについての黒色腫患者における有望な有効性を示す。PD-(L)1ナীবの黒色腫患者についての全体応答は、66.7%であり、部分応答を、9人のうち6人の患者において観察した。PD-(L)1を経験した黒色腫を有する患者集団では、2PRを、15人の患者(ORR 13.3%)で観察した。以下の表12および13に示す通り、頭頸部の扁平上皮癌(HNSCC)、腎細胞癌、NSCLCおよびDLBCLを有するPD-(L)1ナীবの患者とPD-(L)1経験患者の両方において、多数の部分応答も観察した。

50

【表 1 2】

表 1 2 : P D - (L) 1 - ナイブの患者における R E C I S T 1 . 1 による調査者評価による全腫瘍応答率

	実施例 1 NSCLC (N=15)	実施例 3 ccRCC (N=15)	実施例 6 黒色腫 (N=9)	実施例 11 HNSCC (N=15)
最良全体応答 (BOR)				
完全応答 (CR)	0	0	0	0
部分応答 (PR)	4 (26. 7%)	3 (20. 0%)	6 (66. 7%)	5 (33. 3%)
安定な疾患 (SD)	3 (20. 0%)	6 (40. 0%)	0	2 (13. 3%)
進行性疾患 (PD)	8 (53. 3%)	5 (33. 3%)	2 (22. 2%)	5 (33. 3%)
未評価 (NE)	0	1 (6. 7%)	1 (11. 1%)	3 (20. 0%)
応答				
奏効率 (ORR) (CR+PR)	4 (26. 7%)	3 (20. 0%)	6 (66. 7%)	5 (33. 3%)
ORR について 95% CI	(7. 8%、 55. 1%)	(4. 3%、 48. 1%)	(29. 9%、 92. 5%)	(11. 8%、 61. 6%)
疾患コントロール率 (DCR) (CR+PR+SD)	7 (46. 7%)	9 (60. 0%)	6 (66. 7%)	7 (46. 7%)
DCR について 95% CI	(21. 3%、 73. 4%)	(32. 3%、 83. 7%)	(29. 9%、 92. 5%)	(21. 3%、 73. 4%)

10

20

【表 1 3】

表 1 3 : P D - (L) 1 経験患者における R E C I S T 1 . 1 による調査者評価による全腫瘍応答率

	実施例 2 NSCLC (N=15)	実施例 4 ccRCC (N=12)	実施例 7 黒色腫 (N=15)	実施例 12 HNSCC (N=15)
最良全体応答 (BOR)				
完全応答 (CR)	0	0	0	0
部分応答 (PR)	1 (6. 7%)	1 (8. 3%)	2 (13. 3%)	2 (13. 3%)
安定な疾患 (SD)	6 (40. 0%)	8 (66. 7%)	4 (26. 7%)	8 (53. 3%)
進行性疾患 (PD)	6 (40. 0%)	3 (25. 0%)	8 (53. 3%)	4 (26. 7%)
未評価 (NE)	2 (13. 3%)	0	1 (6. 7%)	1 (6. 7%)
応答				
奏効率 (ORR) (CR+PR)	1 (6. 7%)	1 (8. 3%)	2 (13. 3%)	2 (13. 3%)
ORR について 95% CI	(0. 2%、 31. 9%)	(0. 2%、 38. 5%)	(1. 7%、 40. 5%)	(1. 7%、 40. 5%)
疾患コントロール率 (DCR) (CR+PR+SD)	7 (46. 7%)	9 (75%)	6 (40. 0%)	10 (66. 7%)

30

40

【0 2 7 2】

概して、申請時に、C S C C および D L B C L (未確認の部分応答) を有する患者において応答を観察した。

【0 2 7 3】

本開示は、本明細書に記載される特定の実施形態による範囲に限定されるものではない。実際に、本開示の種々の修飾は、本明細書に記載されるものに加えて、上記の記述および付随する図から、当業者に明らかとなるであろう。そのような変更は、添付される特許請求の範囲の範囲内にあることが意図される。

【図面】
【図 1】

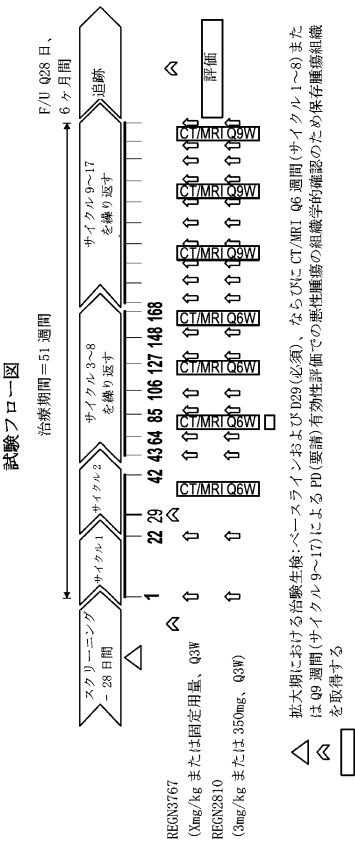


図 1

【図 2】

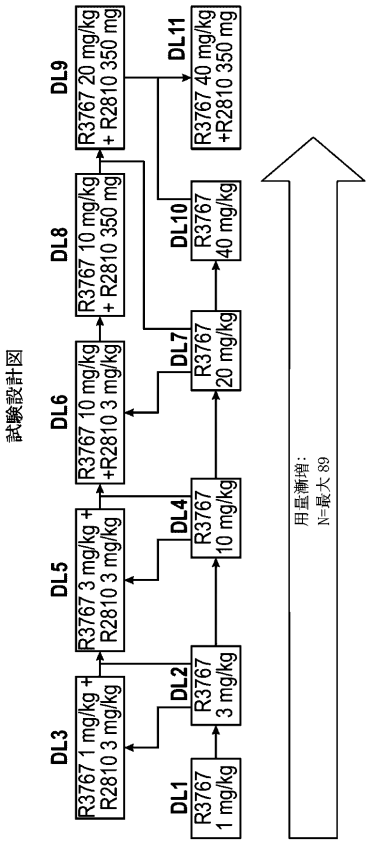


図 2

【図 3 A】

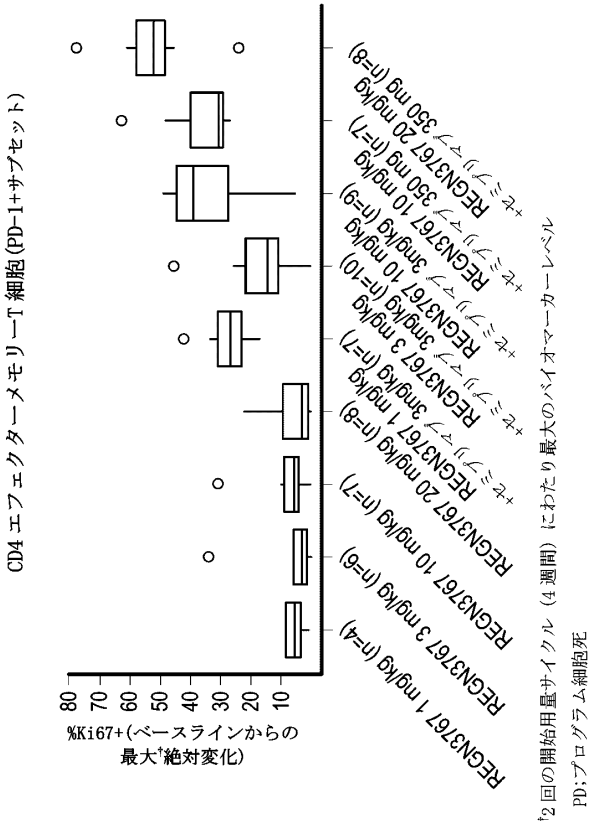


図 3 A

【図 3 B】

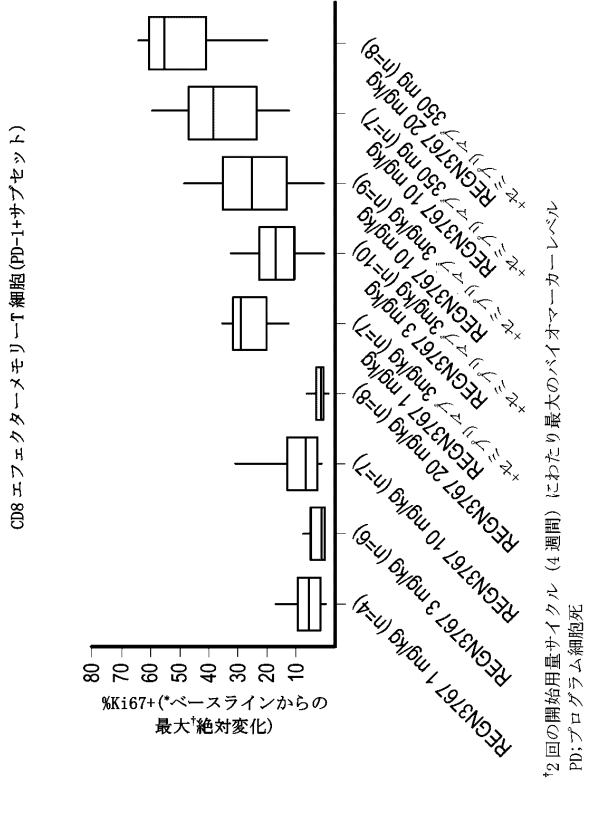


図 3 B

【配列表】

2022532490000001.app

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/032515

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K39/00 A61P35/00 C07K16/28 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) A61K A61P 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, BIOSIS, 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	WO 2017/062888 A1 (REGENERON PHARMA [US]) 13 April 2017 (2017-04-13) examples 10-14,19; sequences 416,428 -----	1-55
X	WO 2017/198741 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]) 23 November 2017 (2017-11-23) example 13 -----	1-55
X	WO 2018/185232 A1 (SYMPHOGEN AS [DK]) 11 October 2018 (2018-10-11) example 8 -----	1-55
X	WO 2015/042246 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]) 26 March 2015 (2015-03-26) example 7 -----	1-55
	----- -/-	
☒ 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		Date of mailing of the international search report
8 July 2020		17/07/2020
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 Cilensek, Zoran

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/032515

Q(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Anonymous ET AL: "This briefing reflects the Relatlimab in combination with nivolumab for advanced melanoma - second line Developer/Company Bristol-Myers Squibb Licensing and market availability plans", 1 February 2019 (2019-02-01), XP055712600, Retrieved from the Internet: URL: http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2019/02/14940-Relatlimab-in-combination-with-nivolumab-for-advanced-melanoma-V1.0-FEB2019-NONCONF.pdf [retrieved on 2020-07-07] the whole document -----	1-55
X,P	Kyriakos P Papadopoulos: "First-in-human study of REGN3767 (R3767), a human LAG-3 monoclonal antibody (mAb), cemiplimab in patients (pts) with advanced malignancies. Journal of Clinical Oncology", 26 May 2019 (2019-05-26), XP055712378, Retrieved from the Internet: URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.15.suppl.2508 [retrieved on 2020-07-07] the whole document -----	1-55

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2020/032515

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of Item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☒ forming part of the international application as filed:
- ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- ☐ on paper or in the form of an image file.
- b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
- ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
- ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2020/032515

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2017062888 A1	13-04-2017	AU 2016334256 A1	19-04-2018
		BR 112018007046 A2	23-10-2018
		CA 3000209 A1	13-04-2017
		CL 2018000908 A1	27-07-2018
		CN 108368178 A	03-08-2018
		CO 2018003738 A2	10-07-2018
		EA 201890762 A1	28-09-2018
		EP 3359571 A1	15-08-2018
		JP 2018536392 A	13-12-2018
		KR 20180070604 A	26-06-2018
		PH 12018500664 A1	01-10-2018
		TW 201726730 A	01-08-2017
		US 2017101472 A1	13-04-2017
		US 2019284277 A1	19-09-2019
		WO 2017062888 A1	13-04-2017
		ZA 201801943 B	30-01-2019
WO 2017198741 A1	23-11-2017	AR 108516 A1	29-08-2018
		AU 2017266298 A1	25-10-2018
		BR 112018072986 A2	06-03-2019
		CA 3020649 A1	23-11-2017
		CL 2018003153 A1	18-01-2019
		CN 109415439 A	01-03-2019
		CO 2018012374 A2	30-11-2018
		EA 201892616 A1	31-05-2019
		JP 6585801 B2	02-10-2019
		JP 6585860 B2	02-10-2019
		JP 2019050804 A	04-04-2019
		JP 2019522460 A	15-08-2019
		JP 2020007340 A	16-01-2020
		KR 20190006177 A	17-01-2019
		PE 1082019 A1	15-01-2019
		SG 11201809627Q A	28-12-2018
		TW 201806974 A	01-03-2018
		US 2017334995 A1	23-11-2017
		WO 2017198741 A1	23-11-2017
WO 2018185232 A1	11-10-2018	AU 2018247916 A1	17-10-2019
		BR 112019020662 A2	05-05-2020
		CA 3058960 A1	11-10-2018
		CL 2019002850 A1	13-03-2020
		CN 110621698 A	27-12-2019
		CO 2019012080 A2	17-01-2020
		EA 201992350 A1	23-03-2020
		EP 3606957 A1	12-02-2020
		JP 2020513009 A	30-04-2020
		KR 20190137105 A	10-12-2019
		PE 20191741 A1	12-12-2019
		PH 12019502191 A1	15-06-2020
		SG 10201912941P A	27-02-2020
		SG 11201908919X A	30-10-2019
		TW 201841652 A	01-12-2018
		WO 2018185232 A1	11-10-2018
WO 2015042246 A1	26-03-2015	AU 2014323523 A1	07-04-2016
		AU 2020203056 A1	28-05-2020
		CA 2924524 A1	26-03-2015
		CN 105793287 A	20-07-2016

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2020/032515

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		DK 3178849 T3	01-07-2019
		EA 201690617 A1	29-07-2016
		EP 3046939 A1	27-07-2016
		EP 3178849 A1	14-06-2017
		EP 3508502 A1	10-07-2019
		ES 2728578 T3	25-10-2019
		HR P20190774 T1	14-06-2019
		HU E044730 T2	28-11-2019
		IL 244547 A	27-02-2020
		JP 6595458 B2	23-10-2019
		JP 2016531849 A	13-10-2016
		JP 2020011984 A	23-01-2020
		KR 20160055269 A	17-05-2016
		LT 3178849 T	10-06-2019
		PL 3178849 T3	30-08-2019
		PT 3178849 T	11-06-2019
		SG 10201802264P A	30-05-2018
		SG 11201601763S A	28-04-2016
		SI 3178849 T1	28-06-2019
		US 2016222116 A1	04-08-2016
		US 2020062845 A1	27-02-2020
		WO 2015042246 A1	26-03-2015

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	U
A 6 1 P 37/04 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	T
C 0 7 K 16/28 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	E
C 0 7 K 16/46 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
C 0 7 K 19/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/04	
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	C 0 7 K 16/28	Z N A
C 1 2 N 15/62 (2006.01)	C 0 7 K 16/46	
C 1 2 P 21/08 (2006.01)	C 0 7 K 19/00	
C 1 2 N 5/10 (2006.01)	C 1 2 N 15/13	
	C 1 2 N 15/62	Z
	C 1 2 P 21/08	
	C 1 2 N 5/10	

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,N
E,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,K
G,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,N
I,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,
TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士 石川 大輔

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 クルーク, グレン

アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 0 5 9 1-6 7 0 7, タリータウン, オールド ソー ミル リ
バー ロード 7 7 7, リジェネロン ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 シムズ, ターシャ エヌ.

アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 0 5 9 1-6 7 0 7, タリータウン, オールド ソー ミル リ
バー ロード 7 7 7, リジェネロン ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド 気付

F ターム (参考) 4B064 AG27 CA10 CA19 CC24 DA01

4B065 AA91X AB01 AC14 BA02 CA25 CA44

4C084 AA22 NA05 ZB021 ZB091 ZB261 ZB271 ZC751

4C085 AA13 AA14 BB12 EE03 GG02 GG04 GG06

4H045 AA11 AA30 BA10 BA41 DA76 EA20 EA28 FA74