(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-510199
(P2023-510199A)
(43)公表日　令和5年3月13日(2023.3.13)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/47*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/47		４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ	*45/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/06		４Ｃ０８５
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*43/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	４Ｈ０４５
Ａ６１Ｐ	*13/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/10		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全58頁）　最終頁に続く

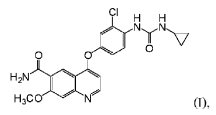
(21)出願番号　特願2022-540702(P2022-540702)
(86)(22)出願日　令和2年12月18日(2020.12.18)
(85)翻訳文提出日　令和4年8月22日(2022.8.22)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/065799
(87)国際公開番号　WO2021/138079
(87)国際公開日　令和3年7月8日(2021.7.8)
(31)優先権主張番号　62/956,469
(32)優先日　令和2年1月2日(2020.1.2)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,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

(71)出願人　522242018
メルク・シャープ・アンド・ドーム・エルエルシー
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０６５－０９０７、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・１２６
(71)出願人　506137147
エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社
東京都文京区小石川四丁目６番１０号
(74)代理人　100114188
弁理士　小野 誠
(74)代理人　100119253
弁理士　金山 賢教
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＰＤ－１アンタゴニスト、ＩＬＴ４アンタゴニストおよびレンバチニブまたはその塩を使用する組合せ癌治療

(57)【要約】
癌（例えばＲＣＣ）を治療する方法であって、それを必要とするヒト患者に、（ａ）ＰＤ－１アンタゴニストと、（ｂ）ＩＬＴ４アンタゴニストと、（ｃ）式（Ｉ）によって表されるレンバチニブまたはその薬学的に許容される塩とを投与することを含む方法が本明細書に提供される。そのような薬剤を含むキット、および癌の治療のためのそのような薬剤の治療用組合せの使用も提供される。

【化１】



(I),

【選択図】　図１

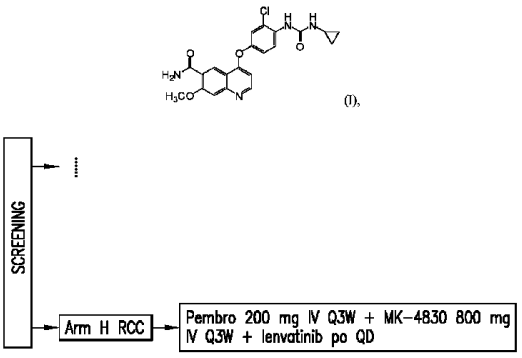
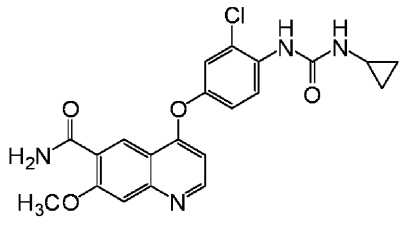


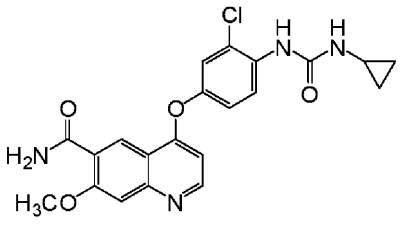
FIG.1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
癌を治療する方法であって、それを必要とするヒト患者に、
（ａ）ＰＤ－１アンタゴニストと、
（ｂ）ＩＬＴ４アンタゴニストと、
（ｃ）式（Ｉ）によって表されるレンバチニブ
【化１】



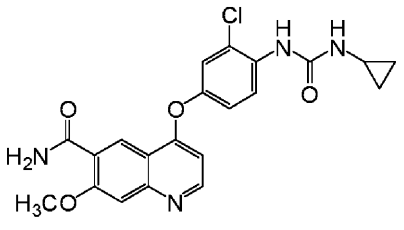
(I),

またはその薬学的に許容される塩とを投与することを含む方法。
【請求項２】
前記癌が、膀胱癌、乳癌、非小細胞肺癌、結腸直腸癌、腎細胞癌（ＲＣＣ）、肝細胞癌および黒色腫からなる群から選択される、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記癌がＲＣＣである、請求項２に記載の方法。
【請求項４】
前記ＲＣＣが進行ＲＣＣである、請求項３に記載の方法。
【請求項５】
前記ＲＣＣが転移性ＲＣＣである、請求項３に記載の方法。
【請求項６】
（ａ）ＰＤ－１アンタゴニストと、
（ｂ）ＩＬＴ４アンタゴニストと、
（ｃ）式（Ｉ）によって表されるレンバチニブ
【化２】



(I),

またはその薬学的に許容される塩と
を含むキット。
【請求項７】
前記ＰＤ－１アンタゴニストと、前記ＩＬＴ４アンタゴニストと、式（Ｉ）によって表されるレンバチニブ
【化３】



(I),

またはその薬学的に許容される塩とをヒト患者に投与するための説明書をさらに含む、請求項６に記載のキット。

【請求項８】

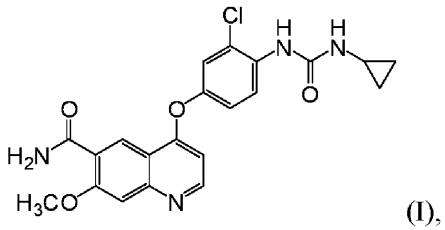
ヒト患者の癌を治療するための治療用組合せの使用であって、前記治療用組合せが、

（ａ）ＰＤ－１アンタゴニストと、

（ｂ）ＩＬＴ４アンタゴニストと、

（ｃ）式（Ｉ）によって表されるレンバチニブ

【化４】



(I),

またはその薬学的に許容される塩とを含む使用。

【請求項９】

前記癌が、膀胱癌、乳癌、非小細胞肺癌、結腸直腸癌、腎細胞癌（ＲＣＣ）、肝細胞癌および黒色腫からなる群から選択される、請求項８に記載の使用。

【請求項１０】

前記癌がＲＣＣである、請求項９に記載の使用。

【請求項１１】

前記ＲＣＣが進行ＲＣＣである、請求項１０に記載の使用。

【請求項１２】

前記ＲＣＣが転移性ＲＣＣである、請求項１０に記載の使用。

【請求項１３】

前記ＰＤ－１アンタゴニストが、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体またはその抗原結合断片である、請求項１～１２のいずれか一項に記載の方法、キットまたは使用。

【請求項１４】

前記ＰＤ－１アンタゴニストが、抗ヒトＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体またはその抗原結合断片であり、前記抗ヒトＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体がアテゾリズマブではない、請求項１～１２のいずれか一項に記載の方法、キットまたは使用。

【請求項１５】

前記抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体がヒト化抗体である、請求項１３に記載の方法、キットまたは使用。

【請求項１６】

前記抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体がヒト抗体である、請求項１３に記載の方法、キットまたは使用。

【請求項１７】

前記ＩＬＴ４アンタゴニストが、抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片である、請求項１～１２のいずれか一項に記載の方法、キットまたは使用。

【請求項１８】

前記抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体がヒト化抗体である、請求項１７に記載の方法、キットまたは使用。

【請求項１９】

前記抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体がヒト抗体である、請求項１７に記載の方法、キットまたは使用。

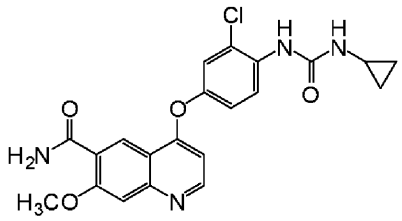
【請求項２０】

前記抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体がペンブロリズマブである、請求項１３に記載の方法、キットまたは使用。

【請求項２１】
前記抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体がニボルマブである、請求項１３に記載の方法、キットまたは使用。
【請求項２２】
前記抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体がセミプリマブである、請求項１３に記載の方法、キットまたは使用。
【請求項２３】
前記抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体が、それぞれ配列番号１、２および３に記載のアミノ酸配列を含むV_L ＣＤＲ１、V_L ＣＤＲ２およびV_L ＣＤＲ３と、それぞれ配列番号６、７および８に記載のアミノ酸配列を含むV_H ＣＤＲ１、V_H ＣＤＲ２およびV_H ＣＤＲ３とを含む、請求項１７に記載の方法、キットまたは使用。
【請求項２４】
前記抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体が、配列番号４に記載のアミノ酸配列を含むV_L領域と、配列番号９に記載のアミノ酸配列を含むV_H領域とを含む、請求項１７に記載の方法、キットまたは使用。
【請求項２５】
前記抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体が、配列番号５に記載のアミノ酸配列を含むかまたはそれからなる軽鎖と、配列番号１０に記載のアミノ酸配列を含むかまたはそれからなる重鎖とを含む、請求項１７に記載の方法、キットまたは使用。
【請求項２６】
（ａ）前記ＰＤ－１アンタゴニストがペンブロリズマブであり、
（ｂ）前記ＩＬＴ４アンタゴニストが、それぞれ配列番号１、２および３に記載のアミノ酸配列を含むV_L ＣＤＲ１、V_L ＣＤＲ２およびV_L ＣＤＲ３と、それぞれ配列番号６、７および８に記載のアミノ酸配列を含むV_H ＣＤＲ１、V_H ＣＤＲ２およびV_H ＣＤＲ３とを含むモノクローナル抗体またはその抗原結合断片である、
請求項１～１２のいずれか一項に記載の方法、キットまたは使用。
【請求項２７】
（ａ）前記ＰＤ－１アンタゴニストがニボルマブであり、
（ｂ）前記ＩＬＴ４アンタゴニストが、それぞれ配列番号１、２および３に記載のアミノ酸配列を含むV_L ＣＤＲ１、V_L ＣＤＲ２およびV_L ＣＤＲ３と、それぞれ配列番号６、７および８に記載のアミノ酸配列を含むV_H ＣＤＲ１、V_H ＣＤＲ２およびV_H ＣＤＲ３とを含むモノクローナル抗体またはその抗原結合断片である、
請求項１～１２のいずれか一項に記載の方法、キットまたは使用。
【請求項２８】
（ａ）前記ＰＤ－１アンタゴニストがセミプリマブであり、
（ｂ）前記ＩＬＴ４アンタゴニストが、それぞれ配列番号１、２および３に記載のアミノ酸配列を含むV_L ＣＤＲ１、V_L ＣＤＲ２およびV_L ＣＤＲ３と、それぞれ配列番号６、７および８に記載のアミノ酸配列を含むV_H ＣＤＲ１、V_H ＣＤＲ２およびV_H ＣＤＲ３とを含むモノクローナル抗体またはその抗原結合断片である、
請求項１～１２のいずれか一項に記載の方法、キットまたは使用。
【請求項２９】
前記ヒト患者に、２００ｍｇ、２４０ｍｇ、または２ｍｇ／ｋｇのペンブロリズマブが投与され、ペンブロリズマブが３週間に１回投与される、請求項２６に記載の方法。
【請求項３０】
前記ヒト患者に、４００ｍｇのペンブロリズマブが投与され、ペンブロリズマブが６週間に１回投与される、請求項２６に記載の方法。
【請求項３１】
前記ヒト患者に、２４０ｍｇ、もしくは３ｍｇ／ｋｇのニボルマブが２週間に１回、または４８０ｍｇのニボルマブが４週間に１回投与される、請求項２７に記載の方法。
【請求項３２】

前記ヒト患者に、３５０ｍｇのセミプリマブが投与され、セミプリマブが３週間に１回投与される、請求項２８に記載の方法。
【請求項３３】
前記ヒト患者に、約１００ｍｇ～約１６００ｍｇの前記抗ヒトＩＬＴ４抗体が投与され、前記抗ヒトＩＬＴ４抗体が３週間に１回投与される、請求項２９～３２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３４】
前記ヒト患者に、１００、２００、３００、４００、８００、１０００または１６００ｍｇの前記抗ヒトＩＬＴ４抗体が投与され、前記抗ヒトＩＬＴ４抗体が３週間に１回投与される、請求項３３に記載の方法。
【請求項３５】
前記ヒト患者に、８００ｍｇの前記抗ヒトＩＬＴ４抗体が投与される、請求項３４に記載の方法。
【請求項３６】
前記ヒト患者に、８、１０、１２、１４、１８、２０または２４ｍｇのレンバチニブが投与され、レンバチニブが１日１回投与される、請求項２９～３５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３７】
ＲＣＣを治療する方法であって、それを必要とするヒト患者に、
（ａ）２００ｍｇのペンブロリズマブと、
（ｂ）それぞれ配列番号１、２および３に記載のアミノ酸配列を含むV_L ＣＤＲ１、V_L ＣＤＲ２およびV_L ＣＤＲ３と、それぞれ配列番号６、７および８に記載のアミノ酸配列を含むV_H ＣＤＲ１、V_H ＣＤＲ２およびV_H ＣＤＲ３とを含む、８００ｍｇの抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片と、
（ｃ）２０ｍｇのレンバチニブとを投与することを含む方法。
【請求項３８】
（ａ）および（ｂ）の各々が、３週間に１回投与される、請求項３７に記載の方法。
【請求項３９】
（ｃ）が１日１回投与される、請求項３８に記載の方法。
【請求項４０】
（ａ）および（ｂ）が同じ日に投与され、（ａ）および（ｂ）が連続的または同時に投与される、請求項３９に記載の方法。
【請求項４１】
前記その薬学的に許容される塩がレンバチニブメシル酸塩である、請求項１～２８のいずれか一項に記載の方法、キットまたは使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０２０年１月２日に出願された米国仮出願第６２／９５６，４６９号の優先権の利益を主張し、この開示全体を参照により組み込む。
【０００２】
（ａ）プログラム死１タンパク質（ＰＤ－１）アンタゴニスト、（ｂ）免疫グロブリン様転写物４（ＩＬＴ４）アンタゴニストおよび（ｃ）式（Ｉ）によって表される４－［３－クロロ－４－（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ］－７－メトキシ－６－キノリンカルボキサミド（レンバチニブ）

【化１】



(I)，

またはその薬学的に許容される塩の組合せを使用して癌（例えば腎細胞癌（ＲＣＣ））を治療する方法が本明細書に提供される。

【背景技術】

【０００３】

ＰＤ－１は、免疫調節、および末梢性寛容の維持では重要な因子として認識されている。ＰＤ－１またはそのリガンド（例えばＰＤ－Ｌ１）を標的とする免疫チェックポイント療法は、複数のヒト癌型に対して臨床応答の革新的な改善をもたらした（Ｂｒａｈｍｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ，３６６：２４５５－２４６５（２０１２）；Ｇａｒｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ，３７２：２０１８－２０２８（２０１５）；Ｈａｍｉｄ ｅｔ ａｌ．，Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ，３６９：１３４－１４４（２０１３）；Ｒｏｂｅｒｔ ｅｔ ａｌ．，Ｌａｎｃｅｔ，３８４：１１０９－１１１７（２０１４）；Ｒｏｂｅｒｔ ｅｔ ａｌ．，Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ，３７２：２５２１－２５３２（２０１５）；Ｒｏｂｅｒｔ ｅｔ ａｌ．，Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ，３７２：３２０－３３０（２０１５）；Ｔｏｐａｌｉａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ，３６６：２４４３－２４５４（２０１２）；Ｔｏｐａｌｉａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｃｌｉｎ Ｏｎｃｏｌ，３２：１０２０－１０３０（２０１４）；Ｗｏｌｃｈｏｋ ｅｔ ａｌ．，Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ，３６９：１２２－１３３（２０１３））。ＰＤ－１軸を標的とする免疫療法には、ＰＤ－１受容体に対するモノクローナル抗体（例えば、ＫＥＹＴＲＵＤＡ（登録商標）（ペンブロリズマブ）、Ｍｅｒｃｋ ａｎｄ Ｃｏ．，Ｉｎｃ．、Ｋｅｎｉｌｗｏｒｔｈ，ＮＪ；ＯＰＤＩＶＯ（登録商標）（ニボルマブ）、Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ Ｃｏｍｐａｎｙ、Ｐｒｉｎｃｅｔｏｎ，ＮＪ）、およびＰＤ－Ｌ１リガンドに結合するモノクローナル抗体（例えば、ＴＥＣＥＮＴＲＩＱ（登録商標）（アテゾリズマブ）、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ、Ｓａｎ Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ，ＣＡ）が含まれる。

【０００４】

自然免疫応答および適応免疫応答を回避するために腫瘍細胞によって使用される別の一般的な戦略は、ヒト白血球抗原（ＨＬＡ）－Ｇの異常発現に関連する（Ｃｕｒｉｇｌｉａｎｏ ｅｔ ａｌ．Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．２０１３およびＧｏｎｚａｌｅｚ ｅｔ ａｌ．Ｃｒｉｔ Ｒｅｖ Ｃｌｉｎ Ｌａｂ Ｓｃｉ．２０１２）。ＨＬＡ－Ｇは、受容体結合を介して、ならびに／またはトロゴサイトーシスおよび走化性障害を介して、免疫細胞機能を直接阻害することができる（Ｍｏｒａｎｄｉ ｅｔ ａｌ．Ｃｙｔｏｋｉｎｅ Ｇｒｏｗｔｈ Ｆａｃｔｏｒ Ｒｅｖｉｅｗ．２０１４およびＬｉｎ ｅｔ ａｌ．Ｍｏｌ Ｍｅｄ．２０１５）。トランスジェニックマウスモデルでは、ＨＬＡ－Ｇ機能の抗体媒介遮断は、腫瘍発生を阻害し、骨髄由来サプレッサー細胞（ＭＤＳＣ）の増殖を遮断することが示されている（Ｌｏｕｍａｎｇｅ ｅｔ ａｌ．Ｉｎｔ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ．２０１４．、Ｌｉｎ ｅｔ ａｌ．Ｈｕｍ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０１３．およびＡｇａｕｇｕｅ ｅｔ ａｌ．Ｂｌｏｏｄ．２０１１）。ＩＬＴ４へのＨＬＡ－Ｇ結合は、単球、樹状細胞および好中球の機能を直接阻害するため、自然免疫抗腫瘍応答を損ない得る。したがって、ＩＬＴ４遮断は、腫瘍微小環境内の寛容原性骨髄細胞の抑制を軽減すると予測され、これは、実験的証拠によって裏付けられている（Ｃｈｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．２０１８，１２８（１２）：５６４７－５６６２）。

【０００５】

チロシンキナーゼは増殖因子シグナル伝達の調節に関与しており、したがって、癌治療の重要な標的である。レンバチニブは、腫瘍増殖に関与する他の血管新生促進性および発癌性の経路関連ＲＴＫ（血小板由来増殖因子（ＰＤＧＦ）受容体ＰＤＧＦＲα；ＫＩＴ；およびＲＥＴ癌原遺伝子（ＲＥＴ）を含む）に加えて、血管内皮増殖因子（ＶＥＧＦ）受容体（ＶＥＧＦＲ１（ＦＬＴ１）、ＶＥＧＦＲ２（ＫＤＲ）およびＶＥＧＦＲ３（ＦＬＴ４））ならびに線維芽細胞増殖因子（ＦＧＦ）受容体ＦＧＦＲ１、２、３および４のキナーゼ活性を選択的に阻害する多重ＲＴＫ（ｍｕｌｔｉｐｌｅ　ＲＴＫ）（多重ＲＴＫ（ｍｕｌｔｉ－ＲＴＫ））阻害剤である。特に、レンバチニブは、Ｘ線結晶構造解析によって確認されるように、ＶＥＧＦＲ２に対する新しい結合様式（Ｔｙｐｅ　Ｖ）を有し、動態解析によれば、キナーゼ活性の迅速かつ強力な阻害を示す。

【０００６】

抗ＰＤ－１アンタゴニスト抗体または抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト抗体の効果は、他の承認された癌療法または実験的な癌療法、例えば、放射線、手術、化学療法剤、標的療法、腫瘍内で調節不全である他のシグナル伝達経路を阻害する薬剤、および他の免疫増強剤と組み合わせて投与された場合に増強される可能性があることが提案されている。しかし、抗ＰＤ－１抗体もしくは抗ＰＤ－Ｌ１抗体と組み合わせたどの薬剤が効果的であり得るか、またはその組合せがどの患者に対して治療の効果を増強し得るかに関する明確な指針はない。したがって、当技術分野では、癌に対する堅牢な免疫応答を生じ得る、効果が高い治療用組合せに対する必要性が満たされていない。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００７】

【非特許文献１】Ｂｒａｈｍｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎ　Ｅｎｇｌ　Ｊ　Ｍｅｄ，３６６：２４５５－２４６５（２０１２）
【非特許文献２】Ｇａｒｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎ　Ｅｎｇｌ　Ｊ　Ｍｅｄ，３７２：２０１８－２０２８（２０１５）
【非特許文献３】Ｈａｍｉｄ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎ　Ｅｎｇｌ　Ｊ　Ｍｅｄ，３６９：１３４－１４４（２０１３）
【非特許文献４】Ｒｏｂｅｒｔ　ｅｔ　ａｌ．，Ｌａｎｃｅｔ，３８４：１１０９－１１１７（２０１４）
【非特許文献５】Ｒｏｂｅｒｔ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎ　Ｅｎｇｌ　Ｊ　Ｍｅｄ，３７２：２５２１－２５３２（２０１５）
【非特許文献６】Ｒｏｂｅｒｔ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎ　Ｅｎｇｌ　Ｊ　Ｍｅｄ，３７２：３２０－３３０（２０１５）
【非特許文献７】Ｔｏｐａｌｉａｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎ　Ｅｎｇｌ　Ｊ　Ｍｅｄ，３６６：２４４３－２４５４（２０１２）
【非特許文献８】Ｔｏｐａｌｉａｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ　Ｃｌｉｎ　Ｏｎｃｏｌ，３２：１０２０－１０３０（２０１４）
【非特許文献９】Ｗｏｌｃｈｏｋ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎ　Ｅｎｇｌ　Ｊ　Ｍｅｄ，３６９：１２２－１３３（２０１３）
【非特許文献１０】Ｃｕｒｉｇｌｉａｎｏ　ｅｔ　ａｌ．Ｃｌｉｎ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．２０１３
【非特許文献１１】Ｇｏｎｚａｌｅｚ　ｅｔ　ａｌ．Ｃｒｉｔ　Ｒｅｖ　Ｃｌｉｎ　Ｌａｂ　Ｓｃｉ．２０１２
【非特許文献１２】Ｍｏｒａｎｄｉ　ｅｔ　ａｌ．Ｃｙｔｏｋｉｎｅ　Ｇｒｏｗｔｈ　Ｆａｃｔｏｒ　Ｒｅｖｉｅｗ．２０１４
【非特許文献１３】Ｌｉｎ　ｅｔ　ａｌ．Ｍｏｌ　Ｍｅｄ．２０１５
【非特許文献１４】Ｌｏｕｍａｎｇｅ　ｅｔ　ａｌ．Ｉｎｔ　Ｊ　Ｃａｎｃｅｒ．２０１４．
【非特許文献１５】Ｌｉｎ　ｅｔ　ａｌ．Ｈｕｍ　Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０１３．
【非特許文献１６】Ａｇａｕｇｕｅ　ｅｔ　ａｌ．Ｂｌｏｏｄ．２０１１

【非特許文献１７】Ｃｈｅｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．２０１８，１２８（１２）：５６４７－５６６２

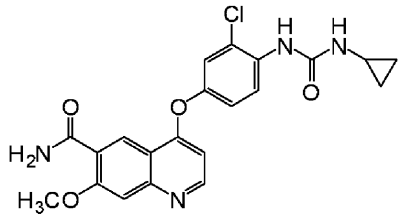
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００８】

本開示は、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＩＬＴ４アンタゴニストおよび式（Ｉ）によって表される４－［３－クロロ－４－（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ］－７－メトキシ－６－キノリンカルボキサミド（レンバチニブ）

【化２】



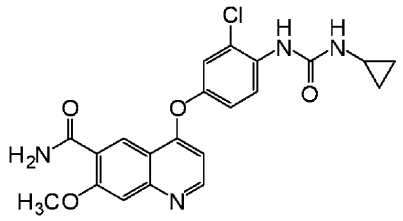
(I),

またはその薬学的に許容される塩の組合せを使用して癌（例えばＲＣＣ）を治療する方法を提供する。

【０００９】

本開示は、ＰＤ－１アンタゴニストと、ＩＬＴ４アンタゴニストと、式（Ｉ）によって表される４－［３－クロロ－４－（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ］－７－メトキシ－６－キノリンカルボキサミド（レンバチニブ）

【化３】



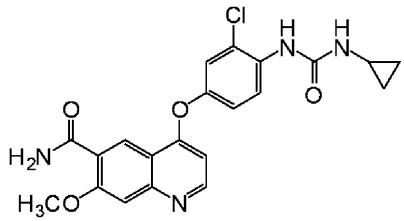
(I),

またはその薬学的に許容される塩とを含むキットをさらに提供する。

【００１０】

癌（例えばＲＣＣ）を治療するための治療用組合せの使用も本明細書に提供され、治療用組合せは、ＰＤ－１アンタゴニストと、ＩＬＴ４アンタゴニストと、式（Ｉ）によって表される４－［３－クロロ－４－（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ］－７－メトキシ－６－キノリンカルボキサミド（レンバチニブ）

【化４】



(I),

またはその薬学的に許容される塩とを含む。

【００１１】

一態様では、癌を治療する方法であって、それを必要とするヒト患者に、

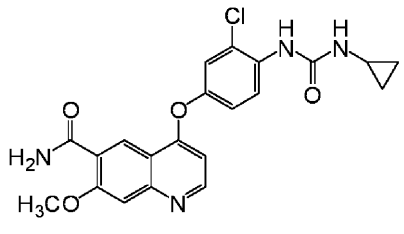
（ａ）ＰＤ－１アンタゴニストと、

（ｂ）ＩＬＴ４アンタゴニストと、

（ｃ）式（Ｉ）によって表される４－［３－クロロ－４－（シクロプロピルアミノカル

ボニル）アミノフェノキシ］－７－メトキシ－６－キノリンカルボキサミド（レンバチニブ）

【化５】



(I),

またはその薬学的に許容される塩とを投与することを含む方法が本明細書に提供される。

【００１２】

いくつかの実施形態では、癌は、膀胱癌、乳癌、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、結腸直腸癌（ＣＲＣ）、腎細胞癌（ＲＣＣ）、肝細胞癌（ＨＣＣ）および黒色腫からなる群から選択される。

【００１３】

ある特定の実施形態では、癌は転移性である。いくつかの実施形態では、癌は再発している。他の実施形態では、癌は難治性である。さらに他の実施形態では、癌は、再発しており、難治性である。

【００１４】

一実施形態では、癌は膀胱癌である。別の実施形態では、癌は乳癌である。さらに別の実施形態では、癌はＮＳＣＬＣである。なお別の実施形態では、癌はＣＲＣである。一実施形態では、癌はＲＣＣである。別の実施形態では、癌はＨＣＣである。さらに別の実施形態では、癌は黒色腫である。

【００１５】

一実施形態では、癌は進行ＲＣＣである。別の実施形態では、癌は転移性ＲＣＣである。さらに別の実施形態では、癌は再発ＲＣＣである。なお別の実施形態では、癌は難治性ＲＣＣである。さらになお別の実施形態では、癌は、再発および難治性ＲＣＣである。

【００１６】

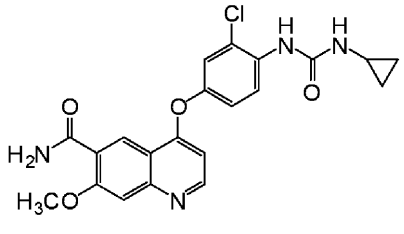
別の態様では、

（ａ）ＰＤ－１アンタゴニストと、

（ｂ）ＩＬＴ４アンタゴニストと、

（ｃ）式（Ｉ）によって表される４－［３－クロロ－４－（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ］－７－メトキシ－６－キノリンカルボキサミド（レンバチニブ）

【化６】



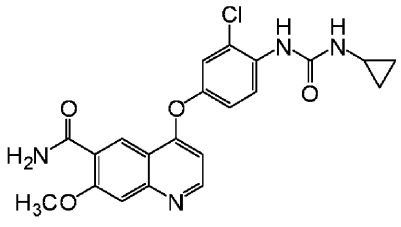
(I),

またはその薬学的に許容される塩とを含むキットが本明細書に提供される。

【００１７】

ある特定の実施形態では、キットは、ＰＤ－１アンタゴニストと、ＩＬＴ４アンタゴニストと、式（Ｉ）によって表される４－［３－クロロ－４－（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ］－７－メトキシ－６－キノリンカルボキサミド（レンバチニ

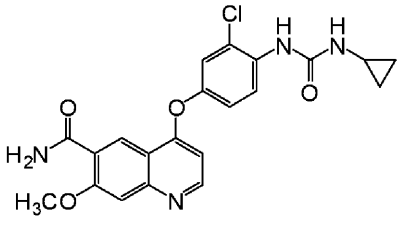
ブ）
【化７】



(I),

またはその薬学的に許容される塩とをヒト患者に投与するための説明書をさらに含む。

【００１８】
なお別の態様では、ヒト患者の癌を治療するための治療用組合せの使用が本明細書に提供され、治療用組合せは、
（ａ）ＰＤ－１アンタゴニストと、
（ｂ）ＩＬＴ４アンタゴニストと、
（ｃ）式（Ｉ）によって表される４－［３－クロロ－４－（シクロプロピルアミノカルボニル）アミノフェノキシ］－７－メトキシ－６－キノリンカルボキサミド（レンバチニブ）
【化８】



(I),

またはその薬学的に許容される塩とを含む。

【００１９】
いくつかの実施形態では、癌は、膀胱癌、乳癌、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、結腸直腸癌（ＣＲＣ）、腎細胞癌（ＲＣＣ）、肝細胞癌（ＨＣＣ）および黒色腫からなる群から選択される。

【００２０】
ある特定の実施形態では、癌は転移性である。いくつかの実施形態では、癌は再発している。他の実施形態では、癌は難治性である。さらに他の実施形態では、癌は、再発しており、難治性である。

【００２１】
一実施形態では、癌は膀胱癌である。別の実施形態では、癌は乳癌である。さらに別の実施形態では、癌はＮＳＣＬＣである。なお別の実施形態では、癌はＣＲＣである。一実施形態では、癌はＲＣＣである。別の実施形態では、癌はＨＣＣである。さらに別の実施形態では、癌は黒色腫である。

【００２２】
一実施形態では、癌は進行ＲＣＣである。別の実施形態では、癌は転移性ＲＣＣである。さらに別の実施形態では、癌は再発ＲＣＣである。なお別の実施形態では、癌は難治性ＲＣＣである。さらになお別の実施形態では、癌は、再発および難治性ＲＣＣである。

【００２３】
本明細書に提供される様々な方法、キットまたは使用のある特定の実施形態では、ＰＤ－１アンタゴニストは、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体またはその抗原結合断片である。

【００２４】
本明細書に提供される様々な方法、キットまたは使用の他の実施形態では、ＰＤ－１ア

ンタゴニストは、抗ヒトＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体またはその抗原結合断片である。
【００２５】
本明細書に提供される様々な方法、キットまたは使用のいくつかの実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体はヒト化抗体である。
【００２６】
本明細書に提供される様々な方法、キットまたは使用の他の実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体はヒト抗体である。
【００２７】
本明細書に提供される様々な方法、キットまたは使用のある特定の実施形態では、ＩＬＴ４アンタゴニストは、抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片である。
【００２８】
本明細書に提供される様々な方法、キットまたは使用のいくつかの実施形態では、抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体はヒト化抗体である。
【００２９】
本明細書に提供される様々な方法、キットまたは使用の他の実施形態では、抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体はヒト抗体である。
【００３０】
本明細書に提供される様々な方法、キットまたは使用の一実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体はペンブロリズマブである。
【００３１】
本明細書に提供される様々な方法、キットまたは使用の別の実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体はニボルマブである。
【００３２】
本明細書に提供される様々な方法、キットまたは使用の別の実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体はセミプリマブである。
【００３３】
本明細書に提供される様々な方法、キットまたは使用のある特定の実施形態では、抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体は、それぞれ配列番号１、２および３に記載のアミノ酸配列を含むV_L ＣＤＲ１、V_L ＣＤＲ２およびV_L ＣＤＲ３と、それぞれ配列番号６、７および８に記載のアミノ酸配列を含むV_H ＣＤＲ１、V_H ＣＤＲ２およびV_H ＣＤＲ３とを含む。
【００３４】
本明細書に提供される様々な方法、キットまたは使用のいくつかの実施形態では、抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体は、配列番号４に記載のアミノ酸配列を含むV_L領域と、配列番号９に記載のアミノ酸配列を含むV_H領域とを含む。
【００３５】
本明細書に提供される様々な方法、キットまたは使用の他の実施形態では、抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体は、配列番号５に記載のアミノ酸配列を含むかまたはそれからなる軽鎖と、配列番号１０に記載のアミノ酸配列を含むかまたはそれからなる重鎖とを含む。
【００３６】
本明細書に提供される様々な方法、キットまたは使用のさらになお別の実施形態では、レンバチニブまたはその薬学的に許容される塩はレンバチニブメシル酸塩である。
【００３７】
本明細書に提供される様々な方法、キットまたは使用の具体的な一実施形態では、ＰＤ－１アンタゴニストはペンブロリズマブであり、ＩＬＴ４アンタゴニストは、それぞれ配列番号１、２および３に記載のアミノ酸配列を含むV_L ＣＤＲ１、V_L ＣＤＲ２およびV_L ＣＤＲ３と、それぞれ配列番号６、７および８に記載のアミノ酸配列を含むV_H ＣＤＲ１、V_H ＣＤＲ２およびV_H ＣＤＲ３とを含むモノクローナル抗体またはその

抗原結合断片である。

【００３８】

本明細書に提供される様々な方法、キットまたは使用の具体的な一実施形態では、ＰＤ－１アンタゴニストはニボルマブであり、ＩＬＴ４アンタゴニストは、それぞれ配列番号１、２および３に記載のアミノ酸配列を含むV_L ＣＤＲ１、V_L ＣＤＲ２およびV_L ＣＤＲ３と、それぞれ配列番号６、７および８に記載のアミノ酸配列を含むV_H ＣＤＲ１、V_H ＣＤＲ２およびV_H ＣＤＲ３とを含むモノクローナル抗体またはその抗原結合断片である。

【００３９】

本明細書に提供される様々な方法、キットまたは使用の具体的な一実施形態では、ＰＤ－１アンタゴニストはセミプリマブであり、ＩＬＴ４アンタゴニストは、それぞれ配列番号１、２および３に記載のアミノ酸配列を含むV_L ＣＤＲ１、V_L ＣＤＲ２およびV_L ＣＤＲ３と、それぞれ配列番号６、７および８に記載のアミノ酸配列を含むV_H ＣＤＲ１、V_H ＣＤＲ２およびV_H ＣＤＲ３とを含むモノクローナル抗体またはその抗原結合断片である。

【００４０】

本明細書に記載される様々な方法のいくつかの実施形態では、ヒト患者に、２００ｍｇ、２４０ｍｇ、または２ｍｇ／ｋｇのペンブロリズマブが投与され、ペンブロリズマブは、３週間に１回投与される。一実施形態では、ヒト患者に、２００ｍｇのペンブロリズマブが３週間に１回投与される。一実施形態では、ヒト患者に、２４０ｍｇのペンブロリズマブが３週間に１回投与される。一実施形態では、ヒト患者に、２ｍｇ／ｋｇのペンブロリズマブが３週間に１回投与される。

【００４１】

本明細書に記載される様々な方法のある特定の実施形態では、ヒト患者に、４００ｍｇのペンブロリズマブが投与され、ペンブロリズマブは、６週間に１回投与される。

【００４２】

本明細書に記載される様々な方法の他の実施形態では、ヒト患者に、２４０ｍｇ、もしくは３ｍｇ／ｋｇのニボルマブが２週間に１回、または４８０ｍｇのニボルマブが４週間に１回投与される。具体的な一実施形態では、ヒト患者に、２４０ｍｇのニボルマブが２週間に１回投与される。具体的な一実施形態では、ヒト患者に、３ｍｇ／ｋｇのニボルマブが２週間に１回投与される。具体的な一実施形態では、ヒト患者に、４８０ｍｇのニボルマブが４週間に１回投与される。

【００４３】

本明細書に記載される様々な方法のさらに他の実施形態では、ヒト患者に、３５０ｍｇのセミプリマブが投与され、セミプリマブは、３週間に１回投与される。

【００４４】

本明細書に記載される様々な方法のなお他の実施形態では、抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、それぞれ配列番号１、２および３に記載のアミノ酸配列を含むV_L ＣＤＲ１、V_L ＣＤＲ２およびV_L ＣＤＲ３と、それぞれ配列番号６、７および８に記載のアミノ酸配列を含むV_H ＣＤＲ１、V_H ＣＤＲ２およびV_H ＣＤＲ３とを含み、ヒト患者に、約１００ｍｇ～約１６００ｍｇの抗ヒトＩＬＴ４抗体が３週間に１回投与される。いくつかの実施形態では、ヒト患者に、１００、２００、３００、４００、８００、１０００または１６００ｍｇの抗ヒトＩＬＴ４抗体が３週間に１回投与される。具体的な一実施形態では、ヒト患者に、１００ｍｇの抗ヒトＩＬＴ４抗体が３週間に１回投与される。具体的な一実施形態では、ヒト患者に、２００ｍｇの抗ヒトＩＬＴ４抗体が３週間に１回投与される。具体的な一実施形態では、ヒト患者に、３００ｍｇの抗ヒトＩＬＴ４抗体が３週間に１回投与される。具体的な一実施形態では、ヒト患者に、４００ｍｇの抗ヒトＩＬＴ４抗体が３週間に１回投与される。具体的な一実施形態では、ヒト患者に、８００ｍｇの抗ヒトＩＬＴ４抗体が３週間に１回投与される。具体的な一実施形態では、ヒト患者に、１０００ｍｇの抗ヒトＩＬＴ４抗体が３週間に１回投与さ

れる。具体的な一実施形態では、ヒト患者に、１６００ｍｇの抗ヒトＩＬＴ４抗体が３週間に１回投与される。

【００４５】

本明細書に記載される様々な方法のさらになお他の実施形態では、ヒト患者に、８、１０、１２、１４、１８、２０または２４ｍｇのレンバチニブが１日１回投与される。

【００４６】

したがって、いくつかの実施形態では、ヒト患者に、

（ａ）３週間に１回、２００ｍｇ、２４０ｍｇ、または２ｍｇ／ｋｇのペンブロリズマブと、

（ｂ）３週間に１回、それぞれ配列番号１、２および３に記載のアミノ酸配列を含むV_L ＣＤＲ１、V_L ＣＤＲ２およびV_L ＣＤＲ３と、それぞれ配列番号６、７および８に記載のアミノ酸配列を含むV_H ＣＤＲ１、V_H ＣＤＲ２およびV_H ＣＤＲ３とを含む、１００、２００、３００、４００、８００、１０００または１６００ｍｇの抗ヒトＩＬＴ４抗体またはその抗原結合断片と、

（ｃ）１日１回、８、１０、１２、１４、１８、２０または２４ｍｇのレンバチニブとが投与される。

【００４７】

ある特定の実施形態では、ヒト患者に、

（ａ）３週間に１回、２００ｍｇのペンブロリズマブと、

（ｂ）３週間に１回、それぞれ配列番号１、２および３に記載のアミノ酸配列を含むV_L ＣＤＲ１、V_L ＣＤＲ２およびV_L ＣＤＲ３と、それぞれ配列番号６、７および８に記載のアミノ酸配列を含むV_H ＣＤＲ１、V_H ＣＤＲ２およびV_H ＣＤＲ３とを含む、８００ｍｇの抗ヒトＩＬＴ４抗体またはその抗原結合断片と、

（ｃ）１日１回、２０ｍｇのレンバチニブとが投与される。

【００４８】

ある特定の実施形態では、ヒト患者に、

（ａ）３週間に１回、２４０ｍｇのペンブロリズマブと、

（ｂ）３週間に１回、それぞれ配列番号１、２および３に記載のアミノ酸配列を含むV_L ＣＤＲ１、V_L ＣＤＲ２およびV_L ＣＤＲ３と、それぞれ配列番号６、７および８に記載のアミノ酸配列を含むV_H ＣＤＲ１、V_H ＣＤＲ２およびV_H ＣＤＲ３とを含む、８００ｍｇの抗ヒトＩＬＴ４抗体またはその抗原結合断片と、

（ｃ）１日１回、２０ｍｇのレンバチニブとが投与される。

【００４９】

ある特定の実施形態では、ヒト患者に、

（ａ）３週間に１回、２ｍｇ／ｋｇのペンブロリズマブと、

（ｂ）３週間に１回、それぞれ配列番号１、２および３に記載のアミノ酸配列を含むV_L ＣＤＲ１、V_L ＣＤＲ２およびV_L ＣＤＲ３と、それぞれ配列番号６、７および８に記載のアミノ酸配列を含むV_H ＣＤＲ１、V_H ＣＤＲ２およびV_H ＣＤＲ３とを含む、８００ｍｇの抗ヒトＩＬＴ４抗体またはその抗原結合断片と、

（ｃ）１日１回、２０ｍｇのレンバチニブとが投与される。

【００５０】

ある特定の実施形態では、ヒト患者に、

（ａ）６週間に１回、４００ｍｇのペンブロリズマブと、

（ｂ）３週間に１回、それぞれ配列番号１、２および３に記載のアミノ酸配列を含むV_L ＣＤＲ１、V_L ＣＤＲ２およびV_L ＣＤＲ３と、それぞれ配列番号６、７および８に記載のアミノ酸配列を含むV_H ＣＤＲ１、V_H ＣＤＲ２およびV_H ＣＤＲ３とを含む、８００ｍｇの抗ヒトＩＬＴ４抗体またはその抗原結合断片と、

（ｃ）１日１回、２０ｍｇのレンバチニブとが投与される。

【００５１】

具体的な実施形態では、ＲＣＣを治療する方法であって、それを必要とするヒト患者に

、
（ａ）３週間に１回、２００ｍｇのペンブロリズマブと、
（ｂ）３週間に１回、それぞれ配列番号１、２および３に記載のアミノ酸配列を含むＶ$_{Ｌ}$ ＣＤＲ１、Ｖ$_{Ｌ}$ ＣＤＲ２およびＶ$_{Ｌ}$ ＣＤＲ３と、それぞれ配列番号６、７および８に記載のアミノ酸配列を含むＶ$_{Ｈ}$ ＣＤＲ１、Ｖ$_{Ｈ}$ ＣＤＲ２およびＶ$_{Ｈ}$ ＣＤＲ３とを含む、８００ｍｇの抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片と、
（ｃ）１日１回、２０ｍｇのレンバチニブとを投与することを含む方法が本明細書に提供される。

【００５２】

そのような方法のある特定の実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体と抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体とは、同じ日に投与される。いくつかの実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体と抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体とは、連続的に投与される。他の実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体と抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体とは、同時に投与される。

【００５３】

本明細書に記載される様々な方法、キットまたは使用のいくつかの実施形態では、レンバチニブの薬学的に許容される塩（レンバチニブメシル酸塩）が使用され得る。レンバチニブメシル酸塩が使用される場合、レンバチニブメシル酸塩の投与量は、レンバチニブが８、１０、１２、１４、１８、２０または２４ｍｇを提供するのと等しいモルのレンバチニブを提供するように適切に調整される。

【図面の簡単な説明】

【００５４】

【図１】ＲＣＣ患者におけるペンブロリズマブおよびレンバチニブと組み合わせたＭＫ－４８３０のためのアームＨを含む、ＭＫ－４８３０の第Ｉ相非盲検マルチアーム多施設試験の概要を示す。

【発明を実施するための形態】

【００５５】

１．定義

特定の技術用語および科学用語を以下に具体的に定義する。本明細書の他の箇所で具体的に定義されていない限り、本明細書で使用される他のすべての技術用語および科学用語は、本開示が関連する分野の当業者によって一般的に理解される意味を有する。

【００５６】

数値的に定義されたパラメータ（例えば、抗ＰＤ－１抗体もしくはその抗原結合断片、抗ＩＬＴ４抗体もしくはその抗原結合断片、もしくはレンバチニブの用量、または本明細書に記載される併用療法による治療時間の長さ）を修飾するために使用される場合の「約」は、パラメータが、そのパラメータについて記載された数値または範囲の２０％以内、１５％以内、１０％以内、９％以内、８％以内、７％以内、６％以内、５％以内、４％以内、３％以内、２％以内、１％以内またはそれ以下であることを意味し、適切な場合、記載されたパラメータは、最も近い整数に丸められてもよい。例えば、約５ｍｇ／ｋｇの用量は、４．５ｍｇ／ｋｇ～５．５ｍｇ／ｋｇの間で変動し得る。

【００５７】

添付の特許請求の範囲を含む本明細書で使用される場合、単語の単数形、例えば、「ａ」、「ａｎ」および「ｔｈｅ」は、文脈が明らかに別段の指示をしない限り、それらの対応する複数の言及を含む。

【００５８】

用語「投与」または「投与する」は、例えば、経口送達、粘膜送達、皮内送達、静脈内送達、皮下送達、筋肉内送達、および／または本明細書に記載されているかもしくは当技術分野で公知の任意の他の物理的送達方法によって、体外に存在する物質（例えば、本明細書に記載の抗ＰＤ－１抗体、抗ＩＬＴ４抗体およびレンバチニブ）を患者に注射または他の方法で物理的に送達する行為を指す。

【００５９】
「ＰＤ－１アンタゴニスト」は、免疫細胞（Ｔ細胞、Ｂ細胞またはＮＫＴ細胞）上に発現されたＰＤ－１への癌細胞上に発現されたＰＤ－Ｌ１の結合を遮断し、好ましくは、免疫細胞によって発現されたＰＤ－１への癌細胞上に発現されたＰＤ－Ｌ２の結合も遮断する任意の化学化合物または生物学的分子を意味する。ＰＤ－１およびそのリガンドの代替名または同義語には、ＰＤ－１についてはＰＤＣＤ１、ＰＤ１、ＣＤ２７９およびＳＬＥＢ２；ＰＤ－Ｌ１についてはＰＤＣＤ１Ｌ１、ＰＤＬ１、Ｂ７Ｈ１、Ｂ７－４、ＣＤ２７４およびＢ７－Ｈ；ならびにＰＤ－Ｌ２についてはＰＤＣＤ１Ｌ２、ＰＤＬ２、Ｂ７－ＤＣ、ＢｔｄｃおよびＣＤ２７３が含まれる。ヒト個体が治療されている治療方法、医薬品および開示される使用のいずれかでは、ＰＤ－１アンタゴニストは、ヒトＰＤ－１へのヒトＰＤ－Ｌ１の結合を遮断し、好ましくは、ヒトＰＤ－１へのヒトＰＤ－Ｌ１およびヒトＰＤ－Ｌ２の両方の結合を遮断する。ヒトＰＤ－１アミノ酸配列は、ＮＣＢＩ　Ｌｏｃｕｓ　Ｎｏ．：ＮＰ＿００５００９に見出すことができる。ヒトＰＤ－Ｌ１アミノ酸配列およびヒトＰＤ－Ｌ２アミノ酸配列は、それぞれＮＣＢＩ　Ｌｏｃｕｓ　Ｎｏ．：ＮＰ＿０５４８６２およびＮＰ＿０７９５１５に見出すことができる。ＰＤ－１アンタゴニストは、抗ＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体アテゾリズマブではない。

【００６０】
「ＩＬＴ４アンタゴニスト」は、ＨＬＡ－Ｇ、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ｂ、ＨＬＡ－Ｆまたはアンジオポエチン様タンパク質（ＡＮＧＰＴＬ、例えば、ＡＮＧＰＴＬ１、ＡＮＧＰＴＬ４またはＡＮＧＰＴＬ７）へのＩＬＴ４の結合を遮断する任意の化学化合物または生物学的分子を意味する。ＩＬＴ４およびそのリガンドの代替名または同義語には、限定するものではないが、ＩＬＴ４についてはＩＬＴ－４、白血球免疫グロブリン様受容体サブファミリーＢメンバー２（ＬＩＬＲＢ２）、ＭＩＲ１０、ＭＩＲ－１０、ＬＩＲ２、ＬＩＲ－２、ＣＤ８５Ｄ；ＨＬＡ－ＧについてはＭＨＣ－Ｇまたは主要組織適合遺伝子複合体、クラスＩ、Ｇ；ＨＬＡ－Ａについては主要組織適合遺伝子複合体、クラスＩ、Ａ；ＨＬＡ－ＢについてはＡＳ、Ｂ－４９０１、主要組織適合遺伝子複合体、クラスＩ、Ｂ；ＨＬＡ－ＦについてはＣＤＡ１２、ＨＬＡ－ＣＤＡ１２または主要組織適合遺伝子複合体、クラスＩ、Ｆ；ＡＮＧＰＴＬ１についてはアンジオポエチン－３、ＡＮＧ３、ＡＮＧＰＴ３、ＡＲＰ１、ＵＮＱ１６２、アンジオポエチン様１；ＡＮＧＰＴＬ４についてはＡＲＰ４、ＨＦＡＲＰ、ＰＧＡＲ、ＵＮＱ１７１、アンジオポエチン様４；およびＡＮＧＰＴＬ７についてはＣＤＴ６、アンジオポエチン様７が含まれる。ヒト個体が治療されている治療方法、医薬品および開示される使用のいずれかでは、ＩＬＴ４アンタゴニストは、ヒトＨＬＡ－Ｇ、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ｂ、ＨＬＡ－Ｆ、ＡＮＧＰＴＬ１、ＡＮＧＰＴＬ４またはＡＮＧＰＴＬ７へのヒトＩＬＴ４の結合を遮断する。ヒトＩＬＴ４前駆体のアミノ酸配列は、ＮＣＢＩ　Ｌｏｃｕｓ　Ｎｏ．：ＡＡＢ８８１１９．１に見出すことができる。ヒトＨＬＡ－Ｇ、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－ＢおよびＨＬＡ－Ｆ前駆体のアミノ酸配列は、それぞれＮＣＢＩ　Ｌｏｃｕｓ　Ｎｏ．：Ｐ１７６９３．１、Ｐ０４４３９．２、Ｐ０１８８９．３、Ｐ３０５１１．３に見出すことができる。ヒトＡＮＧＰＴＬ１、ＡＮＧＰＴＬ４およびＡＮＧＰＴＬ７前駆体のアミノ酸配列は、それぞれＮＣＢＩ　Ｌｏｃｕｓ　Ｎｏ．：ＮＰ＿００１３６３６９２、Ｑ９ＢＹ７６．２およびＯ４３８２７．１に見出すことができる。

【００６１】
本明細書で使用される場合、用語「抗体」は、所望の生物学的活性または結合活性を示す免疫グロブリン分子の任意の形態を指す。したがって、用語「抗体」は、最も広い意味で使用され、限定するものではないが、モノクローナル抗体（完全長モノクローナル抗体を含む）、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体（例えば二重特異性抗体）、ヒト化、完全ヒト抗体およびキメラ抗体を具体的に包含する。「親抗体」は、意図する用途のための抗体の改変、例えば、ヒト治療薬として使用するための抗体のヒト化の前に、免疫系を抗原に曝露することによって得られる抗体である。本明細書で使用される場合、用語「抗体」は、インタクトなポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体だけでなく、特に明記

しない限り、特異的結合についてインタクトな抗体と競合するその任意の抗原結合部分、抗原結合部分を含む融合タンパク質、および抗原認識部位を含む免疫グロブリン分子の任意の他の改変された構成も包含する。

【００６２】

一般に、基本的な抗体構造単位は四量体を含む。各四量体は、ポリペプチド鎖の２つの同一の対を含み、各対は、１つの「軽」鎖（約２５ｋＤａ）と、１つの「重」鎖（約５０～７０ｋＤａ）とを有する。各鎖のアミノ末端部分は、抗原認識を主に担う約１００～１１０個以上のアミノ酸の可変領域を含む。各軽鎖／重鎖対の可変領域は、抗体結合部位を形成する。したがって、一般に、インタクトな抗体は２つの結合部位を有する。重鎖のカルボキシ末端部分は、エフェクター機能を主に担う定常領域を規定し得る。典型的には、ヒト軽鎖は、カッパ軽鎖およびラムダ軽鎖として分類される。さらに、ヒト重鎖は、典型的には、ミュー、デルタ、ガンマ、アルファまたはイプシロンとして分類され、抗体のアイソタイプをそれぞれＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＧ、ＩｇＡおよびＩｇＥと規定する。軽鎖および重鎖内で、可変領域および定常領域は、約１２個以上のアミノ酸の「Ｊ」領域によって連結されており、重鎖はまた、約１０個以上のアミノ酸の「Ｄ」領域を含む。一般に、Ｆｕｎｄａｍｅｎｔａｌ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ Ｃｈ．７（Ｐａｕｌ，Ｗ．，ｅｄ．，２ｎｄ ｅｄ．Ｒａｖｅｎ Ｐｒｅｓｓ，Ｎ．Ｙ．（１９８９）を参照されたい。

【００６３】

本明細書で使用される「可変領域」または「Ｖ領域」または「Ｖ鎖」は、異なる抗体間で配列が可変である、ＩｇＧ鎖のセグメントを意味する。抗体の「可変領域」は、単独でまたは組み合わせて、抗体軽鎖の可変領域または抗体重鎖の可変領域を指す。重鎖の可変領域は、「V_H」と呼ばれ得る。軽鎖の可変領域は、「V_L」と呼ばれ得る。典型的には、重鎖および軽鎖の両方の可変領域は、比較的保存されたフレームワーク領域（ＦＲ）内に位置する、相補性決定領域（ＣＤＲ）とも呼ばれる３つの超可変領域を含む。ＣＤＲは、通常、フレームワーク領域によって整列され、特定のエピトープへの結合を可能にする。一般に、Ｎ末端からＣ末端に向かって、軽鎖可変ドメインおよび重鎖可変ドメインの両方が、ＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３およびＦＲ４を含む。各ドメインへのアミノ酸の割当ては、一般に、Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，Ｋａｂａｔ，ｅｔ ａｌ．；Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．；５ｔｈ ｅｄ．；ＮＩＨ Ｐｕｂｌ．Ｎｏ．９１－３２４２（１９９１）；Ｋａｂａｔ（１９７８）Ａｄｖ．Ｐｒｏｔ．Ｃｈｅｍ．３２：１－７５；Ｋａｂａｔ，ｅｔ ａｌ．，（１９７７）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２５２：６６０９－６６１６；Ｃｈｏｔｈｉａ，ｅｔ ａｌ．，（１９８７）Ｊ Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－９１７またはＣｈｏｔｈｉａ，ｅｔ ａｌ．，（１９８９）Ｎａｔｕｒｅ ３４２：８７８－８８３の定義に従う。

【００６４】

「ＣＤＲ」は、抗体V_Hシートフレームワークの非フレームワーク領域内の３つの超可変領域（Ｈ１、Ｈ２またはＨ３）のうちの１つ、または抗体V_Lシートフレームワークの非フレームワーク領域内の３つの超可変領域（Ｌ１、Ｌ２またはＬ３）のうちの１つを指す。したがって、ＣＤＲは、フレームワーク領域配列内に散在する可変領域配列である。ＣＤＲ領域は、当業者に周知であり、抗体可変ドメイン内の最も超可変性の領域として、例えばＫａｂａｔによって定義されている。ＣＤＲ領域配列はまた、保存されたｂシートフレームワークの一部ではなく、したがって異なる立体配座に適合することができる残基として、Ｃｈｏｔｈｉａによって構造的に定義されている。両用語は、当技術分野ではよく認識されている。ＣＤＲ領域配列はまた、ＡｂＭ、ＣｏｎｔａｃｔおよびＩＭＧＴによって定義されている。カノニカル抗体可変領域内のＣＤＲの位置は、多数の構造の比較によって決定されている（Ａｌ－Ｌａｚｉｋａｎｉ ｅｔ ａｌ．，１９９７，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２７３：９２７－４８；Ｍｏｒｅａ ｅｔ ａｌ．，２０００，Ｍｅｔｈｏｄｓ ２０：２６７－７９）。超可変領域内の残基の数は様々な抗体で異なるため、カノ

ニカル位置に対する追加の残基は、従来、カノニカル可変領域ナンバリングスキームにおける残基番号の隣にａ、ｂ、ｃなどによってナンバリングされている（Ａｌ－Ｌａｚｉｋａｎｉ　ｅｔ　ａｌ．、上記）。そのような命名法も同様に当業者に周知である。例えば、ＫａｂａｔナンバリングおよびＩＭＧＴ固有のナンバリングシステムを含むナンバリングシステム間の対応は、当業者に周知であり、以下の表１に示される。いくつかの実施形態では、ＣＤＲは、Ｋａｂａｔナンバリングシステムによって定義される通りである。他の実施形態では、ＣＤＲは、ＩＭＧＴナンバリングシステムによって定義される通りである。さらに他の実施形態では、ＣＤＲは、ＡｂＭナンバリングシステムによって定義される通りである。なお他の実施形態では、ＣＤＲは、Ｃｈｏｔｈｉａナンバリングシステムによって定義される通りである。さらに他の実施形態では、ＣＤＲは、Ｃｏｎｔａｃｔナンバリングシステムによって定義される通りである。

【００６５】

【表１】

表 1.CDR ﾅﾝﾊﾞﾘﾝｸﾞｼｽﾃﾑ間の対応

	Kabat+ Chothia	IMGT	Kabat	AbM	Chothia	Contact
V_H CDR1	26-35	27-38	31-35	26-35	26-32	30-35
V_H CDR2	50-65	56-65	50-65	50-58	52-56	47-58
V_H CDR3	95-102	105-117	95-102	95-102	95-102	93-101
V_L CDR1	24-34	27-38	24-34	24-34	24-34	30-36
V_L CDR2	50-56	56-65	50-56	50-56	50-56	46-55
V_L CDR3	89-97	105-117	89-97	89-97	89-97	89-96

【００６６】

「キメラ抗体」は、所望の生物学的活性を示す限り、重鎖および／もしくは軽鎖の一部が特定の種（例えばヒト）に由来するか、または特定の抗体クラスもしくはサブクラスに属する配列を含み、（１または複数の）鎖の残りが別の種（例えばマウス）に由来するか、または別の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体、ならびにそのような抗体の断片を指す。

【００６７】

「ヒト抗体」は、ヒト免疫グロブリンタンパク質配列またはその誘導体を含む抗体を指す。ヒト抗体は、マウス内で、マウス細胞内で、またはマウス細胞に由来するハイブリドーマ内で産生される場合、マウス炭水化物鎖を含み得る。同様に、「マウス抗体」または「ラット抗体」は、それぞれマウスもしくはラットの免疫グロブリン配列またはその誘導体のみを含む抗体を指す。

【００６８】

「ヒト化抗体」は、非ヒト（例えばマウス）抗体およびヒト抗体由来の配列を含む抗体の形態を指す。そのような抗体は、非ヒト免疫グロブリンに由来する最小配列を含む。一般に、ヒト化抗体は、少なくとも１つ、典型的には２つの可変ドメインの実質的に全部を含み、超可変ループの全部または実質的に全部が非ヒト免疫グロブリンのものに対応し、ＦＲ領域の全部または実質的に全部がヒト免疫グロブリン配列のものである。ヒト化抗体はまた、免疫グロブリン定常領域（Ｆｃ）の少なくとも一部、典型的にはヒト免疫グロブリンの免疫グロブリン定常領域（Ｆｃ）の少なくとも一部を含んでいてもよい。ヒト化抗体を親齧歯類抗体と区別するために必要な場合、接頭辞「ｈｕｍ」、「ｈｕ」または「ｈ」を抗体クローンの名称に付加してもよい。齧歯類抗体のヒト化形態は、一般に、親齧歯類抗体の同じＣＤＲ配列を含むが、親和性を高めるため、ヒト化抗体の安定性を高めるため、または他の理由のために、ある特定のアミノ酸置換が含まれてもよい。

【００６９】
本明細書で使用される「モノクローナル抗体」または「ｍＡｂ」もしくは「Ｍａｂ」は、実質的に均一な抗体の集団を指し、すなわち、その集団を含む抗体分子は、少量存在し得る天然に存在する可能性のある変異を除いてアミノ酸配列が同一である。対照的に、従来の（ポリクローナル）抗体調製物は、典型的には、それらの可変ドメイン、特にそれらのＣＤＲに異なるアミノ酸配列を有する多数の異なる抗体を含み、これらは、様々なエピトープに特異的であることが多い。修飾語「モノクローナル」は、抗体の実質的に均一な集団から得られる抗体の特徴を示し、何らかの特定の方法による抗体の生成を必要とすると解釈されるべきではない。例えば、本開示に従って使用されるモノクローナル抗体は、Ｋｏｈｌｅｒ ｅｔ ａｌ．（１９７５）Ｎａｔｕｒｅ ２５６：４９５によって最初に記載されたハイブリドーマ法によって作製され得るか、または組換えＤＮＡ法（例えば米国特許第４，８１６，５６７号）によって作製され得る。「モノクローナル抗体」はまた、例えば、Ｃｌａｃｋｓｏｎ ｅｔ ａｌ．（１９９１）Ｎａｔｕｒｅ ３５２：６２４－６２８およびＭａｒｋｓ ｅｔ ａｌ．（１９９１）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２２２：５８１－５９７に記載されている技術を使用してファージ抗体ライブラリーから単離され得る。Ｐｒｅｓｔａ（２００５）Ｊ．Ａｌｌｅｒｇｙ Ｃｌｉｎ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１１６：７３１も参照されたい。

【００７０】
本明細書で使用される場合、特に明記しない限り、「抗体断片」または「抗原結合断片」は、抗原に特異的に結合する能力を保持する、抗体の断片、例えば、１つ以上のＣＤＲ領域を保持する断片を指す。ＰＤ－１またはＩＬＴ４に「特異的に結合する」抗体は、他のタンパク質と比較して（必要に応じて）ＰＤ－１またはＩＬＴ４への優先的な結合を示す抗体であるが、この特異性は絶対的な結合特異性を必要としない。抗体は、例えば、偽陽性などの望ましくない結果を生じることなく、その結合が試料中の標的タンパク質の存在を決定するものである場合、その意図された標的に「特異的」であると考えられる。抗体またはその結合断片は、非標的タンパク質との親和性の少なくとも２倍、好ましくは少なくとも１０倍、さらに好ましくは少なくとも２０倍、最も好ましくは少なくとも１００倍の親和性で標的タンパク質に結合する。

【００７１】
抗原結合部分には、例えば、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｄ、Ｆｖ、ＣＤＲを含む断片、および一本鎖可変断片抗体（ｓｃＦｖ）、ならびに抗原（例えば、ＰＤ－１またはＩＬＴ４）に対する特異的抗原結合を付与するのに十分な免疫グロブリンの少なくとも一部を含むポリペプチドが含まれる。抗体には、ＩｇＧ、ＩｇＡまたはＩｇＭ（またはそのサブクラス）などの任意のクラスの抗体が含まれ、抗体は特定のクラスである必要はない。その重鎖の定常領域の抗体アミノ酸配列に応じて、免疫グロブリンを様々なクラスに割り当てることができる。免疫グロブリンには５つの主要なクラス、すなわち、ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧおよびＩｇＭがあり、これらのいくつかは、サブクラス（アイソタイプ）、例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ１およびＩｇＡ２にさらに分けられ得る。様々なクラスの免疫グロブリンに対応する重鎖定常領域は、それぞれアルファ、デルタ、イプシロン、ガンマおよびミューと呼ばれる。様々なクラスの免疫グロブリンのサブユニット構造および三次元構成は周知である。

【００７２】
本明細書で使用される場合、用語「少なくとも１つの」項目または「１つ以上の」項目はそれぞれ、一覧から選択された単一の項目、および一覧から選択された２つ以上の項目の混合を含む。

【００７３】
本明細書で使用される場合、用語「免疫応答」は、以下のうちのいずれか１つ以上、すなわち、特異的免疫応答、非特異的免疫応答、特異的応答および非特異的応答の両方、自然応答、一次免疫応答、適応免疫、二次免疫応答、記憶免疫応答、免疫細胞活性化、免疫細胞増殖、免疫細胞分化ならびにサイトカイン発現に関する。

【００７４】
本明細書で使用される用語「対象」（あるいは「患者」）は、治療、観察または実験の対象であった哺乳動物を指す。哺乳動物は、雄または雌であり得る。哺乳動物は、ヒト、ウシ（例えば雌牛）、ブタ（ｐｏｒｃｉｎｅ）（例えばブタ（ｐｉｇ））、ヒツジ（ｏｖｉｎｅ）（例えばヒツジ（ｓｈｅｅｐ））、ヤギ（ｃａｐｒａ）（例えばヤギ（ｇｏａｔ））、ウマ（ｅｑｕｉｎｅ）（例えばウマ（ｈｏｒｓｅ））、イヌ（例えば飼犬）、ネコ（例えば家猫）、ウサギ（ｌａｇｏｍｏｒｐｈ）（例えばウサギ（ｒａｂｂｉｔ））、齧歯類（例えば、ラットまたはマウス）、アライグマ（Ｐｒｏｃｙｏｎ　ｌｏｔｏｒ）（例えばアライグマ（ｒａｃｃｏｏｎ））からなる群から選択される１つ以上であり得る。特定の実施形態では、対象はヒトである。

【００７５】
本明細書で使用される用語「それを必要とする対象」は、本明細書で定義される癌または感染性疾患と診断されたかまたはそれを有すると疑われる対象を指す。

【００７６】
本開示によって提供される治療剤および組成物は、任意の好適な経腸投与経路または非経口投与経路を介して投与され得る。用語「経腸」投与「経路」は、消化管の任意の部分を介した投与を指す。経腸経路の例には、経口経路、粘膜経路、頬側経路および直腸経路、または胃内経路が挙げられる。「非経口」投与「経路」は、経腸経路以外の投与経路を指す。非経口投与経路の例には、静脈内投与、筋肉内投与、皮内投与、腹腔内投与、腫瘍内投与、膀胱内投与、動脈内投与、髄腔内投与、嚢内投与、眼窩内投与、心臓内投与、経気管投与、関節内投与、嚢下投与、くも膜下投与、脊髄内投与、硬膜外投与および胸骨内投与、皮下投与または局所投与が挙げられる。本開示の治療剤および組成物は、任意の好適な方法を使用して、例えば、経口摂取、経鼻胃管、胃瘻管、注射、注入、埋め込み型注入ポンプおよび浸透圧ポンプによって投与され得る。好適な投与経路および投与方法は、いくつかの要因、例えば、使用されている具体的な治療剤、所望の吸収速度、使用されている具体的な製剤または剤形、治療されている障害のタイプまたは重症度、具体的な作用部位、および患者の状態に応じて異なり得、当業者によって容易に選択され得る。

【００７７】
抗体（例えば、抗ＰＤ－１抗体または抗ＩＬＴ４抗体）、または抗体内のアミノ酸領域に関して使用される場合、用語「変異体」は、天然のまたは未改変の配列と比較して、１つ以上（例えば、約１～約２５、約１～約２０、約１～約１５、約１～約１０、または約１～約５など）のアミノ酸配列の置換、欠失および／または付加を含むペプチドまたはポリペプチドを指し得る。例えば、抗ＰＤ－１抗体の変異体は、天然のまたは以前に改変されていない抗ＰＤ－１抗体のアミノ酸配列に対する１つ以上（例えば、約１～約２５、約１～約２０、約１～約１５、約１～約１０、または約１～約５など）の変化から生じ得る。変異体は、天然に存在してもよいか、または人工的に構築されてもよい。ポリペプチド変異体は、該変異体をコードする対応する核酸分子から調製され得る。具体的な実施形態では、抗体変異体（例えば、抗ＰＤ－１抗体変異体または抗ＩＬＴ４抗体変異体）は、抗体機能活性を少なくとも保持する。具体的な実施形態では、抗ＰＤ－１抗体変異体は、ＰＤ－１に結合し、および／またはＰＤ－１活性に拮抗する。いくつかの実施形態では、抗ＩＬＴ４抗体変異体は、ＩＬＴ４に結合し、および／またはＩＬＴ４活性に拮抗する。

【００７８】
「保存的に改変された変異体」または「保存的置換」は、タンパク質の生物学的活性または他の所望の特性、例えば、抗原親和性および／または特異性を変化させることなく変化を頻繁に加えることができるような、類似の特徴（例えば、電荷、側鎖サイズ、疎水性／親水性、主鎖立体配座および剛性など）を有する他のアミノ酸によるタンパク質内のアミノ酸の置換を指す。

【００７９】
当業者であれば、一般に、ポリペプチドの非必須領域内の単一アミノ酸置換が生物学的活性を実質的に変化させないことを認識している（例えば、Ｗａｔｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．

（１９８７）Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ ｏｆ ｔｈｅ Ｇｅｎｅ，Ｔｈｅ Ｂｅｎｊａｍｉｎ／Ｃｕｍｍｉｎｇｓ Ｐｕｂ．Ｃｏ．，ｐ．２２４（４ｔｈ Ｅｄ．）を参照）。さらに、構造的または機能的に類似したアミノ酸の置換は、生物学的活性を破壊する可能性が低い。例示的な保存的置換を以下の表２に示す。

【００８０】

【表２】

表 2.例示的な保存的アミノ酸置換

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

【００８１】

「相同性」は、２つのポリペプチド配列が最適にアライメントされた際のそれらの間の配列類似性を指す。２つの比較される配列の両方における位置が同じアミノ酸モノマーサブユニットによって占められる場合、例えば、２つの異なるＡｂの軽鎖ＣＤＲ内の位置がアラニンによって占められる場合、２つのＡｂはその位置で相同である。相同性のパーセントは、比較した位置の総数×１００で割った、２つの配列が共有する相同位置の数である。例えば、配列が最適にアライメントされた際に、２つの配列内の位置１０個のうちの８個が一致する場合、２つの配列は８０％相同である。一般に、比較は、２つの配列が最大パーセントの相同性をもたらすようにアライメントされた際に行われる。例えば、比較はＢＬＡＳＴアルゴリズムによって実施することができ、アルゴリズムのパラメータは、それぞれの参照配列の全長にわたってそれぞれの配列間の最大一致を与えるように選択される。

【００８２】

以下の参考文献は、配列分析に使用されることが多いＢＬＡＳＴアルゴリズムに関する：ＢＬＡＳＴ ＡＬＧＯＲＩＴＨＭＳ：Ａｌｔｓｃｈｕｌ，Ｓ．Ｆ．，ｅｔ ａｌ．，（

１９９０）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２１５：４０３－４１０；Ｇｉｓｈ，Ｗ．，ｅｔ ａｌ．，（１９９３）Ｎａｔｕｒｅ Ｇｅｎｅｔ．３：２６６－２７２；Ｍａｄｄｅｎ，Ｔ．Ｌ．，ｅｔ ａｌ．，（１９９６）Ｍｅｔｈ．Ｅｎｚｙｍｏｌ．２６６：１３１－１４１；Ａｌｔｓｃｈｕｌ，Ｓ．Ｆ．，ｅｔ ａｌ．，（１９９７）Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２５：３３８９－３４０２；Ｚｈａｎｇ，Ｊ．，ｅｔ ａｌ．，（１９９７）Ｇｅｎｏｍｅ Ｒｅｓ．７：６４９－６５６；Ｗｏｏｔｔｏｎ，Ｊ．Ｃ．，ｅｔ ａｌ．，（１９９３）Ｃｏｍｐｕｔ．Ｃｈｅｍ．１７：１４９－１６３；Ｈａｎｃｏｃｋ，Ｊ．Ｍ．ｅｔ ａｌ．，（１９９４）Ｃｏｍｐｕｔ．Ａｐｐｌ．Ｂｉｏｓｃｉ．１０：６７－７０；ＡＬＩＧＮＭＥＮＴ ＳＣＯＲＩＮＧ ＳＹＳＴＥＭＳ：Ｄａｙｈｏｆｆ，Ｍ．Ｏ．，ｅｔ ａｌ．，’’Ａ ｍｏｄｅｌ ｏｆ ｅｖｏｌｕｔｉｏｎａｒｙ ｃｈａｎｇｅ ｉｎ ｐｒｏｔｅｉｎｓ．’’ｉｎ Ａｔｌａｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｅｑｕｅｎｃｅ ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ，（１９７８）ｖｏｌ．５，ｓｕｐｐｌ．３．Ｍ．Ｏ．Ｄａｙｈｏｆｆ（ｅｄ．），ｐｐ．３４５－３５２，Ｎａｔｌ．Ｂｉｏｍｅｄ．Ｒｅｓ．Ｆｏｕｎｄ．，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，ＤＣ；Ｓｃｈｗａｒｔｚ，Ｒ．Ｍ．，ｅｔ ａｌ．，’’Ｍａｔｒｉｃｅｓ ｆｏｒ ｄｅｔｅｃｔｉｎｇ ｄｉｓｔａｎｔ ｒｅｌａｔｉｏｎｓｈｉｐｓ．’’ｉｎ Ａｔｌａｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｅｑｕｅｎｃｅ ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ，（１９７８）ｖｏｌ．５，ｓｕｐｐｌ．３．’’Ｍ．Ｏ．Ｄａｙｈｏｆｆ（ｅｄ．），ｐｐ．３５３－３５８，Ｎａｔｌ．Ｂｉｏｍｅｄ．Ｒｅｓ．Ｆｏｕｎｄ．，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，ＤＣ；Ａｌｔｓｃｈｕｌ，Ｓ．Ｆ．，（１９９１）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２１９：５５５－５６５；Ｓｔａｔｅｓ，Ｄ．Ｊ．，ｅｔ ａｌ．，（１９９１）Ｍｅｔｈｏｄｓ ３：６６－７０；Ｈｅｎｉｋｏｆｆ，Ｓ．，ｅｔ ａｌ．，（１９９２）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８９：１０９１５－１０９１９；Ａｌｔｓｃｈｕｌ，Ｓ．Ｆ．，ｅｔ ａｌ．，（１９９３）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｅｖｏｌ．３６：２９０－３００；ＡＬＩＧＮＭＥＮＴ ＳＴＡＴＩＳＴＩＣＳ：Ｋａｒｌｉｎ，Ｓ．，ｅｔ ａｌ．，（１９９０）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８７：２２６４－２２６８；Ｋａｒｌｉｎ，Ｓ．，ｅｔ ａｌ．，（１９９３）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９０：５８７３－５８７７；Ｄｅｍｂｏ，Ａ．，ｅｔ ａｌ．，（１９９４）Ａｎｎ．Ｐｒｏｂ．２２：２０２２－２０３９；およびＡｌｔｓｃｈｕｌ，Ｓ．Ｆ．’’Ｅｖａｌｕａｔｉｎｇ ｔｈｅ ｓｔａｔｉｓｔｉｃａｌ ｓｉｇｎｉｆｉｃａｎｃｅ ｏｆ ｍｕｌｔｉｐｌｅ ｄｉｓｔｉｎｃｔ ｌｏｃａｌ ａｌｉｇｎｍｅｎｔｓ．’’ｉｎ Ｔｈｅｏｒｅｔｉｃａｌ ａｎｄ Ｃｏｍｐｕｔａｔｉｏｎａｌ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｇｅｎｏｍｅ Ｒｅｓｅａｒｃｈ（Ｓ．Ｓｕｈａｉ，ｅｄ．），（１９９７）ｐｐ．１－１４，Ｐｌｅｎｕｍ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ．

【００８３】

本明細書で使用される「ＲＥＣＩＳＴ １．１応答基準」は、必要に応じて、応答が測定されている状況に基づいて、標的病変または非標的病変について、Ｅｉｓｅｎｈａｕｅｒ，Ｅ．Ａ．ｅｔ ａｌ．，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ ４５：２２８－２４７（２００９）に記載されている定義を意味する。

【００８４】

「持続応答」は、本明細書に記載の治療を停止した後の持続した治療効果を意味する。いくつかの実施形態では、持続応答は、治療期間と少なくとも同じであるか、または治療期間の少なくとも１．５倍、２．０倍、２．５倍もしくは３倍の期間を有する。

【００８５】

本明細書で使用される癌を「治療する」または「治療すること」は、癌を有するかまたは癌と診断された対象に、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体またはその抗原結合断片、抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片およびレンバチニブまたはその薬学的に許容される塩の治療用組合せを投与して、少なくとも１つの肯定的な治療効果、例えば、癌細胞数の減少、腫瘍サイズの減少、末梢器官への癌細胞浸潤の速度の低下、または腫瘍転移もしくは腫瘍増殖の速度の低下などを達成することを意味する。そのような「治療」は、本明細書に記載されるように癌の進行の減速、中断、停止、制御または休

止をもたらし得るが、必ずしも癌、または癌の症状の完全な排除を示すものではない。癌に対する肯定的な治療効果は、いくつかの方法で測定することができる（Ｗ．Ａ．Ｗｅｂｅｒ，Ｊ．Ｎｕｃｌ．Ｍｅｄ．５０：１Ｓ－１０Ｓ（２００９）を参照）。例えば、腫瘍増殖阻害に関して、ＮＣＩ基準によれば、Ｔ／Ｃ≦４２％が抗腫瘍活性の最小レベルである。Ｔ／Ｃ＜１０％は、高い抗腫瘍活性レベルと考えられ、Ｔ／Ｃ（％）＝治療された腫瘍体積の中央値／対照の腫瘍体積の中央値×１００である。いくつかの実施形態では、本開示の併用療法によって達成される治療は、ＰＲ、ＣＲ、ＯＲ、ＰＦＳ、ＤＦＳおよびＯＳのいずれかである。ＰＦＳは、「腫瘍無増悪期間」とも呼ばれ、治療中および治療後に癌が増殖しない時間の長さを示し、患者がＣＲまたはＰＲを経験した時間の量、および患者がＳＤを経験した時間の量を含む。ＤＦＳは、治療中および治療後に患者が疾患を有しないままである時間の長さを指す。ＯＳは、未処置または未治療の個体または患者と比較した、平均余命の延長を指す。いくつかの実施形態では、本開示の併用療法に対する応答は、ＲＥＣＩＳＴ　１．１応答基準を使用して評価されるＰＲ、ＣＲ、ＰＦＳ、ＤＦＳまたはＯＲのいずれかである。癌患者を治療するのに効果的な、本開示の併用療法のための治療レジメンは、患者の病状、年齢および体重、ならびに対象に対して抗癌応答を誘発する療法の能力などの因子に応じて変動し得る。本開示の態様のいずれかの実施形態は、あらゆる対象に対して肯定的な治療効果を達成するのに効果的ではない可能性があるが、当技術分野で公知の任意の統計学的検定、例えば、スチューデントのｔ検定、カイ二乗検定、マン・ホイットニーによるＵ検定、クラスカル・ワリス検定（Ｈ検定）、ヨンクヒール・ータプストラ検定およびウィルコクソン検定によって決定されるように、統計的に有意な数の対象に対してそうすべきである。

【００８６】

本明細書で使用される場合、用語「組合せ」、「併用療法」および「治療用組合せ」は、少なくとも１つの抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体またはその抗原結合断片、少なくとも１つの抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片、およびレンバチニブまたはその薬学的に許容される塩、ならびに場合により追加の治療剤がそれぞれ、重複期間にわたって協調的に患者に投与される治療を指す。少なくとも１つの抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体（またはその抗原結合断片）による治療（「抗ＰＤ－１治療」）の期間は、患者が抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体（またはその抗原結合断片）による治療を受ける期間、すなわち、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体（またはその抗原結合断片）の初回投薬から治療サイクルの最終日までの期間である。同様に、少なくとも１つの抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体（またはその抗原結合断片）による治療（「抗ＩＬＴ４治療」）の期間は、患者が抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体（またはその抗原結合断片）による治療を受ける期間、すなわち、抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体（またはその抗原結合断片）の初回投薬から治療サイクルの最終日までの期間である。レンバチニブまたはその薬学的に許容される塩による治療（「レンバチニブ治療」）の期間は、患者がレンバチニブによる治療を受ける期間、すなわち、レンバチニブの初回投薬から治療サイクルの最終日までの期間である。本明細書に記載される方法および治療用組合せでは、抗ＰＤ－１治療は、抗ＩＬＴ４治療と少なくとも１日重複し、レンバチニブ治療と少なくとも１日重複する。ある特定の実施形態では、抗ＰＤ－１治療、抗ＩＬＴ４治療およびレンバチニブ治療は、同じ期間である。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－１治療は、抗ＩＬＴ４および／またはレンバチニブ治療の前に開始される。他の実施形態では、抗ＰＤ－１治療は、抗ＩＬＴ４および／またはレンバチニブ治療の後に開始される。さらに他の実施形態では、抗ＩＬＴ４治療は、抗ＰＤ－１および／またはレンバチニブ治療の前に開始される。なお他の実施形態では、抗ＩＬＴ４治療は、抗ＰＤ－１および／またはレンバチニブ治療の後に開始される。いくつかの実施形態では、レンバチニブ治療は、抗ＩＬＴ４および／または抗ＰＤ－１治療の前に開始される。他の実施形態では、レンバチニブ治療は、抗ＩＬＴ４および／または抗ＰＤ－１治療の後に開始される。ある特定の実施形態では、抗ＰＤ－１治療は、抗ＩＬＴ４および／またはレンバチニブ治療の終了前に終了する。他の実施形態では、抗ＰＤ－１治療は、抗ＩＬＴ４および／またはレンバチニブ治療の終

了後に終了する。さらに他の実施形態では、抗ＩＬＴ４治療は、抗ＰＤ－１および／またはレンバチニブ治療の終了前に終了する。なお他の実施形態では、抗ＩＬＴ４治療は、抗ＰＤ－１および／またはレンバチニブ治療の終了後に終了する。ある特定の実施形態では、レンバチニブ治療は、抗ＩＬＴ４および／または抗ＰＤ－１治療の終了前に終了する。他の実施形態では、レンバチニブ治療は、抗ＩＬＴ４および／または抗ＰＤ－１治療の終了後に終了する。

【００８７】

用語「治療レジメン」、「投薬プロトコル」および「投薬レジメン」は、本開示の併用療法における各治療剤の投与の用量およびタイミングを指すために区別なく使用される。

【００８８】

「腫瘍」は、癌と診断された、または癌を有すると疑われる対象に適用される場合、任意のサイズの悪性または潜在的に悪性の新生物または組織塊を指し、原発性腫瘍および続発性新生物を含む。腫瘍の非限定的な例には、固形腫瘍（例えば、肉腫（軟骨肉腫など）、癌腫（結腸癌など）、芽細胞腫（肝芽細胞腫など）など）および血液腫瘍（例えば、白血病（急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）など）、リンパ腫（ＤＬＢＣＬなど）、多発性骨髄腫（ＭＭ）など）が挙げられる。

【００８９】

用語「腫瘍体積」または「腫瘍サイズ」は、腫瘍の長さおよび幅として測定され得る、腫瘍の総サイズを指す。腫瘍サイズは、当技術分野で公知の様々な方法によって、例えば、対象から除去した際の（１または複数の）腫瘍の寸法を、例えば、ノギスを使用して、または体内にある間に撮像技術、例えば、骨スキャン、超音波、ＣＴもしくはＭＲＩスキャンを使用して測定することなどによって決定され得る。

【００９０】

そうではないと明示的に述べられていない限り、本明細書に引用されるすべての範囲は包括的である。すなわち、範囲は、範囲の上限および下限の値、ならびにその間のすべての値を含む。一例として、本明細書に記載の温度範囲、割合、等価物の範囲などは、範囲の上限および下限、ならびにそれらの間の連続体における任意の値を含む。本明細書に提供される数値、および用語「約」の使用は、±１％、±２％、±３％、±４％、±５％、±１０％、±１５％および±２０％の変動ならびにそれらの数値等価物を含み得る。すべての範囲はまた、含まれるすべての部分範囲を含むことが意図されているが、必ずしも明示的に記載されているわけではない。例えば、３～７日の範囲は、３、４、５、６および７日を含むことが意図される。さらに、本明細書で使用される用語「または」は、適切な場合には組み合わせることができる代替物を示す。すなわち、用語「または」は、別個に列挙された各代替物、およびそれらの組合せを含む。

【００９１】

本開示の態様または実施形態がマーカッシュグループ、または代替物の他のグループ分けに関して記載される場合、本開示は、全体として列挙されたグループ全体だけでなく、グループの各メンバーを個別に、およびメイングループのすべての可能なサブグループを包含するだけでなく、グループメンバーのうちの１つ以上が存在しないメイングループも包含する。本開示はまた、特許請求の範囲におけるグループメンバーのいずれかのうちの１つ以上の明示的な除外を想定する。

【００９２】

他に定義されない限り、本明細書で使用されるあらゆる技術用語および科学用語は、本開示が関連する当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。矛盾する場合、定義を含む本明細書が優先する。本明細書および特許請求の範囲を通して、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」という語、または「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」もしくは「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」などの変形例は、記載された整数または整数群を含むが、任意の他の整数または整数群を除外しないことを意味すると理解される。文脈上他に要求されない限り、単数形の用語は複数形を含み、複数形の用語は単数形を含むものとする。用語「例えば（ｅ．ｇ．）」または「例えば（ｆｏｒ　ｅｘａｍｐｌｅ）」に続く任意の（１ま

たは複数の）例は、網羅的または限定的であることを意味しない。
【００９３】
例示的な方法および材料が本明細書に記載されているが、本明細書に記載の方法および材料と類似または同等の方法および材料も、本開示の実施または試験に使用することができる。材料、方法および実施例は例示にすぎず、限定することを意図するものではない。
【００９４】
２．ＰＤ－１アンタゴニスト
ＰＤ－１へのＰＤ－Ｌ１の結合を遮断し、好ましくはＰＤ－１へのＰＤ－Ｌ２の結合も遮断する任意の化学化合物または生物学的分子を含む、本明細書に開示される様々な方法、キットおよび使用に使用され得るＰＤ－１アンタゴニストが本明細書に提供される。
【００９５】
ＰＤ－１ポリペプチド、ＰＤ－１ポリペプチド断片、ＰＤ－１ペプチドまたはＰＤ－１エピトープに結合し、ＰＤ－１とそのリガンドＰＤ－Ｌ１またはＰＤ－Ｌ２との間の相互作用を遮断する任意のモノクローナル抗体を使用することができる。いくつかの実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体は、ＰＤ－１ポリペプチド、ＰＤ－１ポリペプチド断片、ＰＤ－１ペプチドまたはＰＤ－１エピトープに結合し、ＰＤ－１とＰＤ－Ｌ１との間の相互作用を遮断する。他の実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体は、ＰＤ－１ポリペプチド、ＰＤ－１ポリペプチド断片、ＰＤ－１ペプチドまたはＰＤ－１エピトープに結合し、ＰＤ－１とＰＤ－Ｌ２との間の相互作用を遮断する。さらに他の実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体は、ＰＤ－１ポリペプチド、ＰＤ－１ポリペプチド断片、ＰＤ－１ペプチドまたはＰＤ－１エピトープに結合し、ＰＤ－１とＰＤ－Ｌ１との間の相互作用およびＰＤ－１とＰＤ－Ｌ２との間の相互作用を遮断する。
【００９６】
ＰＤ－Ｌ１ポリペプチド、ＰＤ－Ｌ１ポリペプチド断片、ＰＤ－Ｌ１ペプチドまたはＰＤ－Ｌ１エピトープに結合し、ＰＤ－Ｌ１とＰＤ－１との間の相互作用を遮断する任意のモノクローナル抗体も使用することができる。
【００９７】
ある特定の実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体は、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、セミプリマブ、ピディリズマブ（米国特許第７，３３２，５８２号）、ＡＭＰ－５１４（ＭｅｄＩｍｍｕｎｅ　ＬＬＣ、Ｇａｉｔｈｅｒｓｂｕｒｇ，ＭＤ）、ＰＤＲ００１（米国特許第９，６８３，０４８号）、ＢＧＢ－Ａ３１７（米国特許第８，７３５，５５３号）およびＭＧＡ０１２（ＭａｃｒｏＧｅｎｉｃｓ、Ｒｏｃｋｖｉｌｌｅ，ＭＤ）からなる群から選択される。一実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体はペンブロリズマブである。別の実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体はニボルマブである。別の実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体はセミプリマブである。さらに別の実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体はピディリズマブである。一実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体はＡＭＰ－５１４である。別の実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体はＰＤＲ００１である。さらに別の実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体はＢＧＢ－Ａ３１７である。なお別の実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体はＭＧＡ０１２である。
【００９８】
いくつかの実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体は、その開示全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第７４８８８０２号、米国特許第７５２１０５１号、米国特許第８００８４４９号、米国特許第８３５４５０９号、米国特許第８１６８７５７号、国際公開第２００４／００４７７１号、国際公開第２００４／０７２２８６号、国際公開第２００４／０５６８７５号、米国特許第２０１１／０２７１３５８号および国際公開第２００８／１５６７１２号に開示されている任意の抗体、その抗原結合断片またはその変異体であり得る。
【００９９】
本明細書に記載される様々な方法、キットおよび使用に使用され得る、ヒトＰＤ－Ｌ１

に結合するモノクローナル抗体の例は、その開示全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第８３８３７９６号に開示されている。記載される様々な方法、キットおよび使用では、ＰＤ－１アンタゴニストとして有用な具体的な抗ヒトＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体には、デュルバルマブ、アベルマブおよびＢＭＳ－９３６５５９が含まれる。

【０１００】

本明細書に記載される様々な方法、キットおよび使用に有用な他のＰＤ－１アンタゴニストには、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１に特異的に結合し、好ましくはヒトＰＤ－１またはヒトＰＤ－Ｌ１に特異的に結合する免疫接着分子、例えば、免疫グロブリン分子のＦｃ領域などの定常領域に融合された、ＰＤ－Ｌ１またはＰＤ－Ｌ２の細胞外結合部分またはＰＤ－１結合部分を含む融合タンパク質が含まれる。ＰＤ－１に特異的に結合する免疫接着分子の例は、その開示全体が参照により本明細書に組み込まれる国際公開第２０１０／０２７８２７号および国際公開第２０１１／０６６３４２号に記載されている。本明細書に記載される様々な方法、キットおよび使用では、ＰＤ－１アンタゴニストとして有用な具体的な融合タンパク質には、ＰＤ－Ｌ２－Ｆｃ融合タンパク質であり、ヒトＰＤ－１に結合するＡＭＰ－２２４（Ｂ７－ＤＣＩｇとしても知られる）が含まれる。

【０１０１】

様々な実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体もしくは抗ヒトＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、本明細書に記載される抗ヒトＰＤ－１抗体または抗ヒトＰＤ－Ｌ１抗体のアミノ酸配列の変異体を含む。変異体アミノ酸配列は、１、２、３、４または５個のアミノ酸の置換、欠失および／または付加を有することを除いて、参照配列と同一である。いくつかの実施形態では、置換、欠失および／または付加は、ＣＤＲ内にある。いくつかの実施形態では、置換、欠失および／または付加は、フレームワーク領域内にある。ある特定の実施形態では、アミノ酸置換のうちの１、２、３、４または５個は、保存的置換である。

【０１０２】

一実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体もしくは抗ヒトＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、本明細書に記載される抗ヒトＰＤ－１抗体または抗ヒトＰＤ－Ｌ１抗体のV_Lドメインのうちの１つに対して少なくとも９５％、９０％、８５％、８０％、７５％または５０％の配列相同性を有するV_Lドメインを有し、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１に対する特異的結合を示す。別の実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体もしくは抗ヒトＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、本明細書に記載される抗ヒトＰＤ－１抗体または抗ヒトＰＤ－Ｌ１抗体のV_Hドメインのうちの１つに対して少なくとも９５％、９０％、８５％、８０％、７５％または５０％の配列相同性を有するV_Hドメインを有し、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１に対する特異的結合を示す。さらに別の実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体もしくは抗ヒトＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、本明細書に記載される抗ヒトＰＤ－１抗体または抗ヒトＰＤ－Ｌ１抗体のV_Lドメインのうちの１つに対して少なくとも９５％、９０％、８５％、８０％、７５％または５０％の配列相同性を有するV_Lドメインと、本明細書に記載される抗ヒトＰＤ－１抗体または抗ヒトＰＤ－Ｌ１抗体のV_Hドメインのうちの１つに対して少なくとも９５％、９０％、８５％、８０％、７５％または５０％の配列相同性を有するV_Hドメインとを有し、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１に対する特異的結合を示す。

【０１０３】

一実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体もしくは抗ヒトＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、本明細書に記載される抗ヒトＰＤ－１抗体または抗ヒトＰＤ－Ｌ１抗体のV_Lドメインのうちの１つに最大１、２、３、４、５個またはそれ以上のアミノ酸の置換、欠失および／または付加を有するV_Lドメインを有し、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１に対する特異的結合を示す。別の実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体もしくは抗ヒトＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、本明細書に記載される抗ヒトＰＤ－１抗体または抗ヒトＰＤ－Ｌ１抗体のV_Hドメイ

ンのうちの１つに最大１、２、３、４、５個またはそれ以上のアミノ酸の置換、欠失および／または付加を有するＶ$_H$ドメインを有し、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１に対する特異的結合を示す。さらに別の実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体もしくは抗ヒトＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、本明細書に記載される抗ヒトＰＤ－１抗体または抗ヒトＰＤ－Ｌ１抗体のＶ$_L$ドメインのうちの１つに最大１、２、３、４、５個またはそれ以上のアミノ酸の置換、欠失および／または付加を有するＶ$_L$ドメインと、本明細書に記載される抗ヒトＰＤ－１抗体または抗ヒトＰＤ－Ｌ１抗体のＶ$_H$ドメインのうちの１つに最大１、２、３、４、５個またはそれ以上のアミノ酸の置換、欠失および／または付加を有するＶ$_H$ドメインとを有し、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１に対する特異的結合を示す。

【０１０４】

様々な実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体もしくは抗ヒトＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、ＩｇＭ、ＩｇＧ、ＩｇＤ、ＩｇＡおよびＩｇＥを含む任意のクラスの免疫グロブリンから選択される。好ましくは、抗体はＩｇＧ抗体である。ＩｇＧ$_1$、ＩｇＧ$_2$、ＩｇＧ$_3$およびＩｇＧ$_4$を含む、ＩｇＧの任意のアイソタイプを使用することができる。様々な定常ドメインが、本明細書に提供されるＶ$_L$領域およびＶ$_H$領域に付加されてもよい。例えば、本発明の抗体（または断片）の特定の意図された使用が、変更されたエフェクター機能を必要とする場合、ＩｇＧ１以外の重鎖定常ドメインを使用してもよい。ＩｇＧ１抗体は長い半減期を提供し、補体活性化および抗体依存性細胞傷害性などのエフェクター機能を提供するが、そのような活性は、抗体のあらゆる使用にとって望ましくない可能性がある。そのような場合、例えば、ＩｇＧ４定常ドメインを使用してもよい。様々な実施形態では、重鎖定常ドメインは、抗体の所望の特徴を生じさせるための１つ以上のアミノ酸変異（例えば、Ｓ２２８Ｐ変異を有するＩｇＧ４）を含む。これらの所望の特徴には、限定するものではないが、改変されたエフェクター機能、物理的安定性または化学的安定性、抗体の半減期などが含まれる。

【０１０５】

通常、本明細書に開示される抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体または抗ヒトＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体およびその抗原結合断片のアミノ酸配列変異体は、参照抗体または抗原結合断片（例えば、重鎖、軽鎖、Ｖ$_H$、Ｖ$_L$またはヒト化配列）のアミノ酸配列と少なくとも７５％のアミノ酸配列同一性、さらに好ましくは少なくとも８０％、さらに好ましくは少なくとも８５％、さらに好ましくは少なくとも９０％、最も好ましくは少なくとも９５、９８または９９％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を有する。配列に対する同一性または相同性は、本明細書では、最大パーセント配列同一性を達成するために配列をアライメントし、必要に応じてギャップを導入した後、配列同一性の一部として保存的置換を考慮せずに、参照配列と同一である、候補配列内のアミノ酸残基の割合として定義される。Ｎ末端、Ｃ末端、または抗体配列への内部伸長、欠失もしくは挿入のいずれも、配列同一性または相同性に影響を及ぼすと解釈されるべきではない。

【０１０６】

配列同一性とは、２つの配列が最適にアライメントされた際に、２つのポリペプチドのアミノ酸が同等の位置で同じである程度を指す。配列同一性は、ＢＬＡＳＴアルゴリズムを使用して決定することができ、アルゴリズムのパラメータは、それぞれの参照配列の全長にわたってそれぞれの配列間の最大一致をもたらすように選択される。以下の参考文献は、配列分析に使用されることが多いＢＬＡＳＴアルゴリズムに関する：ＢＬＡＳＴ ＡＬＧＯＲＩＴＨＭＳ：Ａｌｔｓｃｈｕｌ，Ｓ．Ｆ．，ｅｔ ａｌ．，（１９９０）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２１５：４０３－４１０；Ｇｉｓｈ，Ｗ．，ｅｔ ａｌ．，（１９９３）Ｎａｔｕｒｅ Ｇｅｎｅｔ．３：２６６－２７２；Ｍａｄｄｅｎ，Ｔ．Ｌ．，ｅｔ ａｌ．，（１９９６）Ｍｅｔｈ．Ｅｎｚｙｍｏｌ．２６６：１３１－１４１；Ａｌｔｓｃｈｕｌ，Ｓ．Ｆ．，ｅｔ ａｌ．，（１９９７）Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２５：３３８９－３４０２；Ｚｈａｎｇ，Ｊ．，ｅｔ ａｌ．，（１９９７）Ｇｅｎｏｍｅ Ｒｅｓ．７：６４９－６５６；Ｗｏｏｔｔｏｎ，Ｊ．Ｃ．，ｅｔ ａｌ．，（１９９３）

Comput. Chem. 17：149－163；Hancock, J. M. et al., (1994) Comput. Appl. Biosci. 10：67－70；ALIGNMENT SCORING SYSTEMS：Dayhoff, M. O., et al., ''A model of evolutionary change in proteins.''in Atlas of Protein Sequence and Structure, (1978) vol. 5, suppl. 3. M. O. Dayhoff (ed.), pp. 345－352, Natl. Biomed. Res. Found., Washington, DC；Schwartz, R. M., et al., ''Matrices for detecting distant relationships.''in Atlas of Protein Sequence and Structure, (1978) vol. 5, suppl. 3. M. O. Dayhoff (ed.), pp. 353－358, Natl. Biomed. Res. Found., Washington, DC；Altschul, S. F., (1991) J. Mol. Biol. 219：555－565；States, D. J., et al., (1991) Methods 3：66－70；Henikoff, S., et al., (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89：10915－10919；Altschul, S. F., et al., (1993) J. Mol. Evol. 36：290－300；ALIGNMENT STATISTICS：Karlin, S., et al., (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87：2264－2268；Karlin, S., et al., (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90：5873－5877；Dembo, A., et al., (1994) Ann. Prob. 22：2022－2039；およびAltschul, S. F.''Evaluating the statistical significance of multiple distinct local alignments.''in Theoretical and Computational Methods in Genome Research (S. Suhai, ed.), (1997) pp. 1－14, Plenum, New York.

【0107】

いくつかの実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体または抗ヒトＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体はヒト抗体である。他の実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体または抗ヒトＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体はヒト化抗体である。

【0108】

いくつかの実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体または抗ヒトＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体の軽鎖は、ヒトカッパ骨格を有する。他の実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体または抗ヒトＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体の軽鎖は、ヒトラムダ骨格を有する。

【0109】

いくつかの実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体または抗ヒトＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体の重鎖は、ヒトＩｇＧ１骨格を有する。他の実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体または抗ヒトＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体の重鎖は、ヒトＩｇＧ２骨格を有する。さらに他の実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体または抗ヒトＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体の重鎖は、ヒトＩｇＧ３骨格を有する。なお他の実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体または抗ヒトＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体の重鎖は、ヒトＩｇＧ４骨格を有する。

【0110】

いくつかの実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体または抗ヒトＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体の重鎖は、ヒトＩｇＧ１変異体骨格を有する。他の実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体または抗ヒトＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体の重鎖は、ヒトＩｇＧ２変異体骨格を有する。さらに他の実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体または抗ヒトＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体の重鎖は、ヒトＩｇＧ３変異体骨格

を有する。なお他の実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体または抗ヒトＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体の重鎖は、ヒトＩｇＧ４変異体（例えば、Ｓ２２８Ｐ変異を有するＩｇＧ４）骨格を有する。

【０１１１】

３．ＩＬＴ４アンタゴニスト

ＨＬＡ－Ｇ、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ｂ、ＨＬＡ－Ｆ、ＡＮＧＰＴＬ１、ＡＮＧＰＴＬ４またはＡＮＧＰＴＬ７へのＩＬＴ４の結合を遮断する任意の化学化合物または生物学的分子を含む、本明細書に開示される様々な方法、キットおよび使用に使用され得るＩＬＴ４アンタゴニストも本明細書に提供される。

【０１１２】

ＩＬＴ４ポリペプチド、ＩＬＴ４ポリペプチド断片、ＩＬＴ４ペプチドまたはＩＬＴ４エピトープに結合し、ＩＬＴ４とＨＬＡ－Ｇ、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ｂ、ＨＬＡ－Ｆ、ＡＮＧＰＴＬ１、ＡＮＧＰＴＬ４またはＡＮＧＰＴＬ７との間の相互作用を遮断する任意のモノクローナル抗体を使用することができる。

【０１１３】

本明細書に提供される様々な方法、キットまたは使用のある特定の実施形態では、抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、それぞれ配列番号１、２および３に記載のアミノ酸配列を含むV_L ＣＤＲ１、V_L ＣＤＲ２およびV_L ＣＤＲ３と、それぞれ配列番号６、７および８に記載のアミノ酸配列を含むV_H ＣＤＲ１、V_H ＣＤＲ２およびV_H ＣＤＲ３とを含む。

【０１１４】

本明細書に提供される様々な方法、キットまたは使用のいくつかの実施形態では、抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、配列番号４に記載のアミノ酸配列を含むV_L領域と、配列番号９に記載のアミノ酸配列を含むV_H領域とを含む。

【０１１５】

本明細書に提供される様々な方法、キットまたは使用の他の実施形態では、抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、配列番号５に記載のアミノ酸配列を含むかまたはそれからなる軽鎖と、配列番号１０に記載のアミノ酸配列を含むかまたはそれからなる重鎖とを含む。

【０１１６】

いくつかの実施形態では、抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体は、その開示全体が参照により本明細書に組み込まれる国際公開第２０１８／１８７５１８号および国際公開第２０１９／１２６５１４号に開示されている任意の抗体、その抗原結合断片またはその変異体であり得る。

【０１１７】

様々な実施形態では、抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、本明細書に開示される抗ＩＬＴ４抗体のアミノ酸配列の変異体を含む。変異体アミノ酸配列は、１、２、３、４または５個のアミノ酸の置換、欠失および／または付加を有することを除いて、参照配列と同一である。いくつかの実施形態では、置換、欠失および／または付加は、ＣＤＲ内にある。いくつかの実施形態では、置換、欠失および／または付加は、フレームワーク領域内にある。ある特定の実施形態では、アミノ酸置換のうちの１、２、３、４または５個は、保存的置換である。

【０１１８】

一実施形態では、抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、本明細書に記載される抗ＩＬＴ４抗体のV_Lドメインのうちの１つに対して少なくとも９５％、９０％、８５％、８０％、７５％または５０％の配列相同性を有するV_Lドメインを有し、ＩＬＴ４に対する特異的結合を示す。別の実施形態では、抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、本明細書に記載される抗ＩＬＴ４抗体のV_Hドメインのうちの１つに対して少なくとも９５％、９０％、８５％、８０％、７５％または５０％の配列相同性を有するV_Hドメインを有し、ＩＬＴ４に対する特異的結合を示す。さら

に別の実施形態では、抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、本明細書に記載される抗ＩＬＴ４抗体のV_Lドメインのうちの１つに対して少なくとも９５％、９０％、８５％、８０％、７５％または５０％の配列相同性を有するV_Lドメインと、本明細書に記載される抗ＩＬＴ４抗体のV_Hドメインのうちの１つに対して少なくとも９５％、９０％、８５％、８０％、７５％または５０％の配列相同性を有するV_Hドメインとを有し、ＩＬＴ４に対する特異的結合を示す。

【０１１９】

一実施形態では、抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、本明細書に記載される抗ＩＬＴ４抗体のV_Lドメインのうちの１つに最大１、２、３、４、５個またはそれ以上のアミノ酸の置換、欠失および／または付加を有するV_Lドメインを有し、ＩＬＴ４への特異的結合を示す。別の実施形態では、抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、本明細書に記載される抗ＩＬＴ４抗体のV_Hドメインのうちの１つに最大１、２、３、４、５個またはそれ以上のアミノ酸の置換、欠失および／または付加を有するV_Hドメインを有し、ＩＬＴ４に対する特異的結合を示す。さらに別の実施形態では、抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、本明細書に記載される抗ＩＬＴ４抗体のV_Lドメインのうちの１つに最大１、２、３、４、５個またはそれ以上のアミノ酸の置換、欠失および／または付加を有するV_Lドメインと、本明細書に記載される抗ＩＬＴ４抗体のV_Hドメインのうちの１つに最大１、２、３、４、５個またはそれ以上のアミノ酸の置換、欠失および／または付加を有するV_Hドメインとを有し、ＩＬＴ４に対する特異的結合を示す。

【０１２０】

様々な実施形態では、抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、ＩｇＭ、ＩｇＧ、ＩｇＤ、ＩｇＡおよびＩｇＥを含む任意のクラスの免疫グロブリンから選択される。好ましくは、抗体はＩｇＧ抗体である。IgG_1、IgG_2、IgG_3およびIgG_4を含む、ＩｇＧの任意のアイソタイプを使用することができる。様々な定常ドメインが、本明細書に提供されるV_L領域およびV_H領域に付加されてもよい。例えば、本発明の抗体（または断片）の特定の意図された使用が、変更されたエフェクター機能を必要とする場合、ＩｇＧ１以外の重鎖定常ドメインを使用してもよい。ＩｇＧ１抗体は長い半減期を提供し、補体活性化および抗体依存性細胞傷害性などのエフェクター機能を提供するが、そのような活性は、抗体のあらゆる使用にとって望ましくない可能性がある。そのような場合、例えば、ＩｇＧ４定常ドメインを使用してもよい。様々な実施形態では、重鎖定常ドメインは、抗体の所望の特徴を生じさせるための１つ以上のアミノ酸変異（例えば、Ｓ２２８Ｐ変異を有するＩｇＧ４）を含む。これらの所望の特徴には、限定するものではないが、改変されたエフェクター機能、物理的安定性または化学的安定性、抗体の半減期などが含まれる。

【０１２１】

通常、本明細書に開示される抗ＩＬＴ４モノクローナル抗体およびその抗原結合断片のアミノ酸配列変異体は、参照抗体または抗原結合断片（例えば、重鎖、軽鎖、V_H、V_Lまたはヒト化配列）のアミノ酸配列と少なくとも７５％のアミノ酸配列同一性、さらに好ましくは少なくとも８０％、さらに好ましくは少なくとも８５％、さらに好ましくは少なくとも９０％、最も好ましくは少なくとも９５、９８または９９％のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を有する。配列に対する同一性または相同性は、本明細書では、最大パーセント配列同一性を達成するために配列をアライメントし、必要に応じてギャップを導入した後、配列同一性の一部として保存的置換を考慮せずに、参照配列と同一である、候補配列内のアミノ酸残基の割合として定義される。Ｎ末端、Ｃ末端、または抗体配列への内部伸長、欠失もしくは挿入のいずれも、配列同一性または相同性に影響を及ぼすと解釈されるべきではない。

【０１２２】

配列同一性とは、２つの配列が最適にアライメントされた際に、２つのポリペプチドのアミノ酸が同等の位置で同じである程度を指す。配列同一性は、ＢＬＡＳＴアルゴリズム

を使用して決定することができ、アルゴリズムのパラメータは、それぞれの参照配列の全長にわたってそれぞれの配列間の最大一致をもたらすように選択される。以下の参考文献は、配列分析に使用されることが多いＢＬＡＳＴアルゴリズムに関する：ＢＬＡＳＴ ＡＬＧＯＲＩＴＨＭＳ：Ａｌｔｓｃｈｕｌ，Ｓ．Ｆ．，ｅｔ ａｌ．，（１９９０）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２１５：４０３－４１０；Ｇｉｓｈ，Ｗ．，ｅｔ ａｌ．，（１９９３）Ｎａｔｕｒｅ Ｇｅｎｅｔ．３：２６６－２７２；Ｍａｄｄｅｎ，Ｔ．Ｌ．，ｅｔ ａｌ．，（１９９６）Ｍｅｔｈ．Ｅｎｚｙｍｏｌ．２６６：１３１－１４１；Ａｌｔｓｃｈｕｌ，Ｓ．Ｆ．，ｅｔ ａｌ．，（１９９７）Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２５：３３８９－３４０２；Ｚｈａｎｇ，Ｊ．，ｅｔ ａｌ．，（１９９７）Ｇｅｎｏｍｅ Ｒｅｓ．７：６４９－６５６；Ｗｏｏｔｔｏｎ，Ｊ．Ｃ．，ｅｔ ａｌ．，（１９９３）Ｃｏｍｐｕｔ．Ｃｈｅｍ．１７：１４９－１６３；Ｈａｎｃｏｃｋ，Ｊ．Ｍ．ｅｔ ａｌ．，（１９９４）Ｃｏｍｐｕｔ．Ａｐｐｌ．Ｂｉｏｓｃｉ．１０：６７－７０；ＡＬＩＧＮＭＥＮＴ ＳＣＯＲＩＮＧ ＳＹＳＴＥＭＳ：Ｄａｙｈｏｆｆ，Ｍ．Ｏ．，ｅｔ ａｌ．，’’Ａ ｍｏｄｅｌ ｏｆ ｅｖｏｌｕｔｉｏｎａｒｙ ｃｈａｎｇｅ ｉｎ ｐｒｏｔｅｉｎｓ．’’ｉｎ Ａｔｌａｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｅｑｕｅｎｃｅ ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ，（１９７８）ｖｏｌ．５，ｓｕｐｐｌ．３．Ｍ．Ｏ．Ｄａｙｈｏｆｆ（ｅｄ．），ｐｐ．３４５－３５２，Ｎａｔｌ．Ｂｉｏｍｅｄ．Ｒｅｓ．Ｆｏｕｎｄ．，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，ＤＣ；Ｓｃｈｗａｒｔｚ，Ｒ．Ｍ．，ｅｔ ａｌ．，’’Ｍａｔｒｉｃｅｓ ｆｏｒ ｄｅｔｅｃｔｉｎｇ ｄｉｓｔａｎｔ ｒｅｌａｔｉｏｎｓｈｉｐｓ．’’ｉｎ Ａｔｌａｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｅｑｕｅｎｃｅ ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ，（１９７８）ｖｏｌ．５，ｓｕｐｐｌ．３．Ｍ．Ｏ．Ｄａｙｈｏｆｆ（ｅｄ．），ｐｐ．３５３－３５８，Ｎａｔｌ．Ｂｉｏｍｅｄ．Ｒｅｓ．Ｆｏｕｎｄ．，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，ＤＣ；Ａｌｔｓｃｈｕｌ，Ｓ．Ｆ．，（１９９１）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２１９：５５５－５６５；Ｓｔａｔｅｓ，Ｄ．Ｊ．，ｅｔ ａｌ．，（１９９１）Ｍｅｔｈｏｄｓ ３：６６－７０；Ｈｅｎｉｋｏｆｆ，Ｓ．，ｅｔ ａｌ．，（１９９２）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８９：１０９１５－１０９１９；Ａｌｔｓｃｈｕｌ，Ｓ．Ｆ．，ｅｔ ａｌ．，（１９９３）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｅｖｏｌ．３６：２９０－３００；ＡＬＩＧＮＭＥＮＴ ＳＴＡＴＩＳＴＩＣＳ：Ｋａｒｌｉｎ，Ｓ．，ｅｔ ａｌ．，（１９９０）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８７：２２６４－２２６８；Ｋａｒｌｉｎ，Ｓ．，ｅｔ ａｌ．，（１９９３）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９０：５８７３－５８７７；Ｄｅｍｂｏ，Ａ．，ｅｔ ａｌ．，（１９９４）Ａｎｎ．Ｐｒｏｂ．２２：２０２２－２０３９；およびＡｌｔｓｃｈｕｌ，Ｓ．Ｆ．’’Ｅｖａｌｕａｔｉｎｇ ｔｈｅ ｓｔａｔｉｓｔｉｃａｌ ｓｉｇｎｉｆｉｃａｎｃｅ ｏｆ ｍｕｌｔｉｐｌｅ ｄｉｓｔｉｎｃｔ ｌｏｃａｌ ａｌｉｇｎｍｅｎｔｓ．’’ｉｎ Ｔｈｅｏｒｅｔｉｃａｌ ａｎｄ Ｃｏｍｐｕｔａｔｉｏｎａｌ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｇｅｎｏｍｅ Ｒｅｓｅａｒｃｈ（Ｓ．Ｓｕｈａｉ，ｅｄ．），（１９９７）ｐｐ．１－１４，Ｐｌｅｎｕｍ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ．

【０１２３】

いくつかの実施形態では、抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体はヒト抗体である。他の実施形態では、抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体はヒト化抗体である。

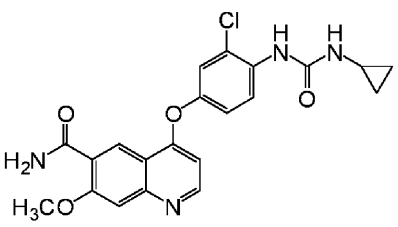
【０１２４】

いくつかの実施形態では、抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体の軽鎖は、ヒトカッパ骨格を有する。他の実施形態では、抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体の軽鎖は、ヒトラムダ骨格を有する。

【０１２５】

いくつかの実施形態では、抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体の重鎖は、ヒトＩｇＧ１骨格を有する。他の実施形態では、抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体の重鎖は、ヒトＩｇＧ２骨格を有する。さらに他の実施形態では、抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体の重鎖は、ヒトＩｇＧ３骨格を有する。なお他の実施形態では、抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体の重鎖は、ヒトＩｇＧ４骨格を有する。

【０１２６】
いくつかの実施形態では、抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体の重鎖は、ヒトＩｇＧ１変異体骨格を有する。他の実施形態では、抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体の重鎖は、ヒトＩｇＧ２変異体骨格を有する。さらに他の実施形態では、抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体の重鎖は、ヒトＩｇＧ３変異体骨格を有する。なお他の実施形態では、抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体の重鎖は、ヒトＩｇＧ４変異体（例えば、Ｓ２２８Ｐ変異を有するＩｇＧ４）骨格を有する。
【０１２７】
ある特定の実施形態では、ＩＬＴ４アンタゴニストは、ＨＬＡ－Ｇ、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ｂ、ＨＬＡ－Ｆ、ＡＮＧＰＴＬ１、ＡＮＧＰＴＬ４またはＡＮＧＰＴＬ７に結合し、ＨＬＡ－Ｇ、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ｂ、ＨＬＡ－Ｆ、ＡＮＧＰＴＬ１、ＡＮＧＰＴＬ４またはＡＮＧＰＴＬ７へのＩＬＴ４の結合を遮断する分子である。一実施形態では、ＩＬＴ４アンタゴニストは、ＨＬＡ－Ｇに結合し、ＨＬＡ－ＧへのＩＬＴ４の結合を遮断する分子である。一実施形態では、ＩＬＴ４アンタゴニストは、ＨＬＡ－Ａに結合し、ＨＬＡ－ＡへのＩＬＴ４の結合を遮断する分子である。一実施形態では、ＩＬＴ４アンタゴニストは、ＨＬＡ－Ｂに結合し、ＨＬＡ－ＢへのＩＬＴ４の結合を遮断する分子である。一実施形態では、ＩＬＴ４アンタゴニストは、ＨＬＡ－Ｆに結合し、ＨＬＡ－ＦへのＩＬＴ４の結合を遮断する分子である。一実施形態では、ＩＬＴ４アンタゴニストは、ＡＮＧＰＴＬ１に結合し、ＡＮＧＰＴＬ１へのＩＬＴ４の結合を遮断する分子である。一実施形態では、ＩＬＴ４アンタゴニストは、ＡＮＧＰＴＬ４に結合し、ＡＮＧＰＴＬ４へのＩＬＴ４の結合を遮断する分子である。一実施形態では、ＩＬＴ４アンタゴニストは、ＡＮＧＰＴＬ７に結合し、ＡＮＧＰＴＬ７へのＩＬＴ４の結合を遮断する分子である。いくつかの実施形態では、ＨＬＡ－Ｇ、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ｂ、ＨＬＡ－Ｆ、ＡＮＧＰＴＬ１、ＡＮＧＰＴＬ４またはＡＮＧＰＴＬ７に結合する分子は、ＨＬＡ－Ｇ、ＨＬＡ－Ａ、ＨＬＡ－Ｂ、ＨＬＡ－Ｆ、ＡＮＧＰＴＬ１、ＡＮＧＰＴＬ４またはＡＮＧＰＴＬ７に特異的に結合するモノクローナル抗体である。
【０１２８】
４．ＰＤ－１アンタゴニスト、ＩＬＴ４アンタゴニストおよびレンバチニブまたはその薬学的に許容される塩の組合せを使用して癌を治療する方法
別の態様では、記載されるＰＤ－１アンタゴニスト、ＩＬＴ４アンタゴニストおよびレンバチニブまたはその薬学的に許容される塩の組合せを使用して癌（例えばＲＣＣ）を治療する方法が本明細書に提供される。
【０１２９】
いくつかの実施形態では、ＰＤ－１アンタゴニストは、抗ＰＤ－１抗体またはその抗原結合断片である。ある特定の実施形態では、ＩＬＴ４アンタゴニストは、抗ＩＬＴ４抗体またはその抗原結合断片である。
【０１３０】
ある特定の実施形態では、癌を治療する方法は、それを必要とするヒト患者に、
（ａ）ＰＤ－１アンタゴニストと、
（ｂ）ＩＬＴ４アンタゴニストと、
（ｃ）式（Ｉ）によって表されるレンバチニブ
【化９】



(I),

またはその薬学的に許容される塩とを投与することを含む。

【０１３１】

いくつかの実施形態では、癌は、膀胱癌、乳癌、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、結腸直腸癌（ＣＲＣ）、腎細胞癌（ＲＣＣ）、肝細胞癌（ＨＣＣ）および黒色腫からなる群から選択される。

【０１３２】

ある特定の実施形態では、癌は転移性である。いくつかの実施形態では、癌は再発している。他の実施形態では、癌は難治性である。さらに他の実施形態では、癌は、再発しており、難治性である。

【０１３３】

一実施形態では、癌は膀胱癌である。別の実施形態では、癌は乳癌である。さらに別の実施形態では、癌はＮＳＣＬＣである。なお別の実施形態では、癌はＣＲＣである。一実施形態では、癌はＲＣＣである。別の実施形態では、癌はＨＣＣである。さらに別の実施形態では、癌は黒色腫である。

【０１３４】

一実施形態では、癌は進行ＲＣＣである。別の実施形態では、癌は転移性ＲＣＣである。さらに別の実施形態では、癌は再発ＲＣＣである。なお別の実施形態では、癌は難治性ＲＣＣである。さらになお別の実施形態では、癌は、再発および難治性ＲＣＣである。

【０１３５】

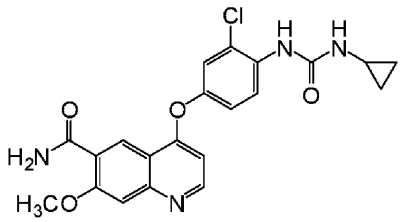
ある特定の実施形態では、ＲＣＣを治療する方法であって、それを必要とするヒト患者に、

（ａ）ＰＤ－１アンタゴニストと、

（ｂ）ＩＬＴ４アンタゴニストと、

（ｃ）式（Ｉ）によって表されるレンバチニブ

【化１０】



(I),

またはその薬学的に許容される塩とを投与することを含む方法が本明細書に提供される。

【０１３６】

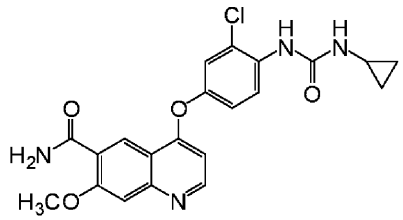
いくつかの実施形態では、進行ＲＣＣを治療する方法であって、それを必要とするヒト患者に、

（ａ）ＰＤ－１アンタゴニストと、

（ｂ）ＩＬＴ４アンタゴニストと、

（ｃ）式（Ｉ）によって表されるレンバチニブ

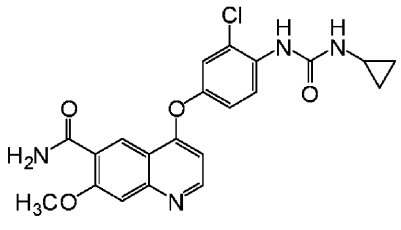
【化１１】



(I),

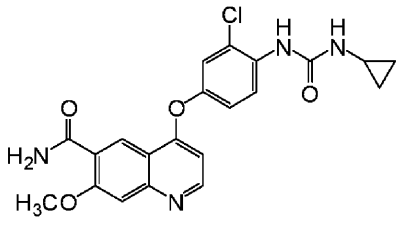
またはその薬学的に許容される塩とを投与することを含む方法が本明細書に提供される

。
【０１３７】
他の実施形態では、転移性ＲＣＣを治療する方法であって、それを必要とするヒト患者に、
（ａ）ＰＤ－１アンタゴニストと、
（ｂ）ＩＬＴ４アンタゴニストと、
（ｃ）式（Ｉ）によって表されるレンバチニブ
【化１２】



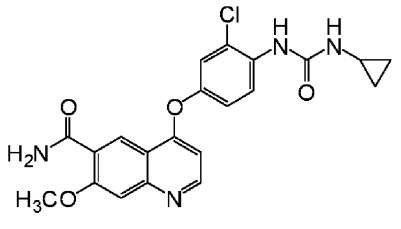
(I),

またはその薬学的に許容される塩とを投与することを含む方法が本明細書に提供される。
【０１３８】
さらに他の実施形態では、再発ＲＣＣを治療する方法であって、それを必要とするヒト患者に、
（ａ）ＰＤ－１アンタゴニストと、
（ｂ）ＩＬＴ４アンタゴニストと、
（ｃ）式（Ｉ）によって表されるレンバチニブ
【化１３】



(I),

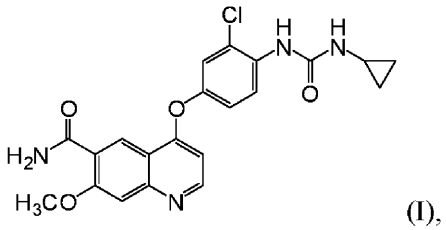
またはその薬学的に許容される塩とを投与することを含む方法が本明細書に提供される。
【０１３９】
さらになお他の実施形態では、難治性ＲＣＣを治療する方法であって、それを必要とするヒト患者に、
（ａ）ＰＤ－１アンタゴニストと、
（ｂ）ＩＬＴ４アンタゴニストと、
（ｃ）式（Ｉ）によって表されるレンバチニブ
【化１４】



(I),

またはその薬学的に許容される塩とを投与することを含む方法が本明細書に提供される。
【０１４０】

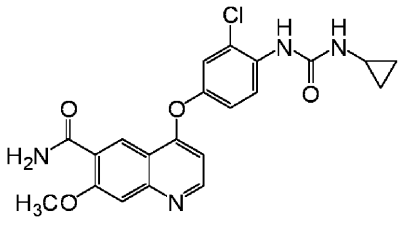
他の実施形態では、再発および難治性ＲＣＣを治療する方法であって、それを必要とするヒト患者に、
（ａ）ＰＤ－１アンタゴニストと、
（ｂ）ＩＬＴ４アンタゴニストと、
（ｃ）式（Ｉ）によって表されるレンバチニブ
【化１５】



(I),

またはその薬学的に許容される塩とを投与することを含む方法が本明細書に提供される。
【０１４１】
ある特定の実施形態では、癌を治療する方法は、それを必要とするヒト患者に、
（ａ）セクションＶ．２に開示されるＰＤ－１アンタゴニストと、
（ｂ）セクションＶ．３に開示されるＩＬＴ４アンタゴニストと、
（ｃ）レンバチニブまたはその薬学的に許容される塩とを投与することを含む。
【０１４２】
ある特定の実施形態では、ＰＤ－１アンタゴニストは、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体またはその抗原結合断片である。いくつかの実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体はヒト抗体である。他の実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体はヒト化抗体である。
【０１４３】
ある特定の実施形態では、ＰＤ－１アンタゴニストは、抗ヒトＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体またはその抗原結合断片である。いくつかの実施形態では、抗ヒトＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体はヒト抗体である。他の実施形態では、抗ヒトＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体はヒト化抗体である。
【０１４４】
ある特定の実施形態では、ＩＬＴ４アンタゴニストは、抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片である。いくつかの実施形態では、抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体はヒト抗体である。他の実施形態では、抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体はヒト化抗体である。
【０１４５】
したがって、ある特定の実施形態では、癌を治療する方法であって、それを必要とするヒト患者に、
（ａ）ヒト抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体もしくはヒト化抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体またはその抗原結合断片と、
（ｂ）ヒト抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体もしくはヒト化抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片と、
（ｃ）式（Ｉ）によって表されるレンバチニブ

【化１６】



(I),

またはその薬学的に許容される塩とを投与することを含む方法が本明細書に提供される。

【０１４６】

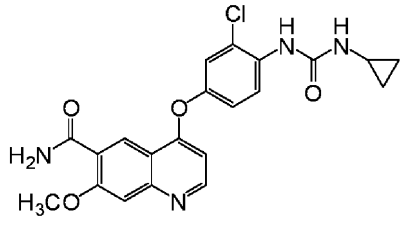
いくつかの実施形態では、癌を治療する方法であって、それを必要とするヒト患者に、

（ａ）ヒト抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体またはその抗原結合断片と、

（ｂ）ヒト抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片と、

（ｃ）式（Ｉ）によって表されるレンバチニブ

【化１７】



(I),

またはその薬学的に許容される塩とを投与することを含む方法が本明細書に提供される。

【０１４７】

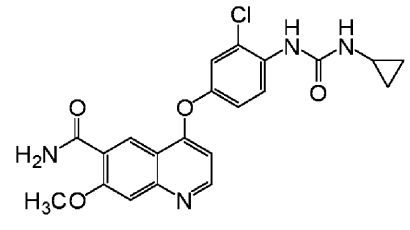
他の実施形態では、癌を治療する方法であって、それを必要とするヒト患者に、

（ａ）ヒト化抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体またはその抗原結合断片と、

（ｂ）ヒト化抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片と、

（ｃ）式（Ｉ）によって表されるレンバチニブ

【化１８】



(I),

またはその薬学的に許容される塩とを投与することを含む方法が本明細書に提供される。

【０１４８】

本明細書に提供される様々な方法の一実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体またはその抗原結合断片はペンブロリズマブである。

【０１４９】

本明細書に提供される様々な方法の別の実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体またはその抗原結合断片はニボルマブである。

【０１５０】

本明細書に提供される様々な方法の別の実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体またはその抗原結合断片はセミプリマブである。

【０１５１】
本明細書に提供される様々な方法のある特定の実施形態では、抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、それぞれ配列番号１、２および３に記載のアミノ酸配列を含むV_L ＣＤＲ１、V_L ＣＤＲ２およびV_L ＣＤＲ３と、それぞれ配列番号６、７および８に記載のアミノ酸配列を含むV_H ＣＤＲ１、V_H ＣＤＲ２およびV_H ＣＤＲ３とを含む。
【０１５２】
本明細書に提供される様々な方法のいくつかの実施形態では、抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、配列番号４に記載のアミノ酸配列を含むV_L領域と、配列番号９に記載のアミノ酸配列を含むV_H領域とを含む。
【０１５３】
本明細書に提供される様々な方法の他の実施形態では、抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、配列番号５に記載のアミノ酸配列を含むかまたはそれからなる軽鎖と、配列番号１０に記載のアミノ酸配列を含むかまたはそれからなる重鎖とを含む。
【０１５４】
したがって、本明細書に提供される様々な方法の具体的な一実施形態では、癌を治療する方法は、それを必要とするヒト患者に、
（ａ）ペンブロリズマブと、
（ｂ）それぞれ配列番号１、２および３に記載のアミノ酸配列を含むV_L ＣＤＲ１、V_L ＣＤＲ２およびV_L ＣＤＲ３と、それぞれ配列番号６、７および８に記載のアミノ酸配列を含むV_H ＣＤＲ１、V_H ＣＤＲ２およびV_H ＣＤＲ３とを含む抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片と、
（ｃ）レンバチニブまたはその薬学的に許容される塩とを投与することを含む。
【０１５５】
本明細書に提供される様々な方法の具体的な一実施形態では、癌を治療する方法は、それを必要とするヒト患者に、
（ａ）ニボルマブと、
（ｂ）それぞれ配列番号１、２および３に記載のアミノ酸配列を含むV_L ＣＤＲ１、V_L ＣＤＲ２およびV_L ＣＤＲ３と、それぞれ配列番号６、７および８に記載のアミノ酸配列を含むV_H ＣＤＲ１、V_H ＣＤＲ２およびV_H ＣＤＲ３とを含む抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片と、
（ｃ）レンバチニブまたはその薬学的に許容される塩とを投与することを含む。
【０１５６】
本明細書に提供される様々な方法の具体的な一実施形態では、癌を治療する方法は、それを必要とするヒト患者に、
（ａ）セミプリマブと、
（ｂ）それぞれ配列番号１、２および３に記載のアミノ酸配列を含むV_L ＣＤＲ１、V_L ＣＤＲ２およびV_L ＣＤＲ３と、それぞれ配列番号６、７および８に記載のアミノ酸配列を含むV_H ＣＤＲ１、V_H ＣＤＲ２およびV_H ＣＤＲ３とを含む抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片と、
（ｃ）レンバチニブまたはその薬学的に許容される塩とを投与することを含む。
【０１５７】
本明細書に提供される様々な方法の具体的な一実施形態では、ＲＣＣを治療する方法は、それを必要とするヒト患者に、
（ａ）ペンブロリズマブと、
（ｂ）それぞれ配列番号１、２および３に記載のアミノ酸配列を含むV_L ＣＤＲ１、V_L ＣＤＲ２およびV_L ＣＤＲ３と、それぞれ配列番号６、７および８に記載のアミノ酸配列を含むV_H ＣＤＲ１、V_H ＣＤＲ２およびV_H ＣＤＲ３とを含む抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片と、

（ｃ）レンバチニブまたはその薬学的に許容される塩とを投与することを含む。

【０１５８】

本明細書に提供される様々な方法の具体的な一実施形態では、ＲＣＣを治療する方法は、それを必要とするヒト患者に、

（ａ）ニボルマブと、

（ｂ）それぞれ配列番号１、２および３に記載のアミノ酸配列を含むV_L ＣＤＲ１、V_L ＣＤＲ２およびV_L ＣＤＲ３と、それぞれ配列番号６、７および８に記載のアミノ酸配列を含むV_H ＣＤＲ１、V_H ＣＤＲ２およびV_H ＣＤＲ３とを含む抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片と、

（ｃ）レンバチニブまたはその薬学的に許容される塩とを投与することを含む。

【０１５９】

本明細書に提供される様々な方法の具体的な一実施形態では、ＲＣＣを治療する方法は、それを必要とするヒト患者に、

（ａ）セミプリマブと、

（ｂ）それぞれ配列番号１、２および３に記載のアミノ酸配列を含むV_L ＣＤＲ１、V_L ＣＤＲ２およびV_L ＣＤＲ３と、それぞれ配列番号６、７および８に記載のアミノ酸配列を含むV_H ＣＤＲ１、V_H ＣＤＲ２およびV_H ＣＤＲ３とを含む抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片と、

（ｃ）レンバチニブまたはその薬学的に許容される塩とを投与することを含む。

【０１６０】

一実施形態では、ＲＣＣは進行ＲＣＣである。別の実施形態では、ＲＣＣは転移性ＲＣＣである。さらに別の実施形態では、ＲＣＣは再発ＲＣＣである。なお別の実施形態では、ＲＣＣは難治性ＲＣＣである。さらになお別の実施形態では、ＲＣＣは、再発および難治性ＲＣＣである。

【０１６１】

５．投薬および投与

ＰＤ－１アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１モノクローナル抗体またはその抗原結合断片）、ＩＬＴ４アンタゴニスト（例えば、抗ＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片）および多重ＲＴＫ阻害剤（例えば、レンバチニブまたはその薬学的に許容される塩）の組合せを使用して癌（例えばＲＣＣ）を治療するための投薬レジメンおよび投与経路が本明細書にさらに提供される。

【０１６２】

本明細書に開示される抗ＰＤ－１モノクローナル抗体もしくはその抗原結合断片、抗ＩＬＴ４モノクローナル抗体もしくはその抗原結合断片、またはレンバチニブもしくはその薬学的に許容される塩は、例えば、連日、１週間に１～７回、毎週、隔週、３週間ごと、４週間ごと、５週間ごと、６週間ごと、毎月、隔月、四半期ごと、半年ごと、毎年などに投与される用量によって投与され得る。用量は、例えば、静脈内、皮下、局所、経口、経鼻、直腸、筋肉内、脳内、脊髄内投与され得るか、または吸入によって投与され得る。ある特定の実施形態では、用量は静脈内投与される。ある特定の実施形態では、用量は皮下投与される。ある特定の実施形態では、用量は経口投与される。ある治療間隔にわたる総用量は、一般に少なくとも０．０５μｇ／ｋｇ体重、さらに一般に少なくとも０．２μｇ／ｋｇ、０．５μｇ／ｋｇ、１μｇ／ｋｇ、１０μｇ／ｋｇ、１００μｇ／ｋｇ、０．２５ｍｇ／ｋｇ、１．０ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、５．０ｍｇ／ｍｌ、１０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、５０ｍｇ／ｋｇまたはそれ以上である。対象の血清中の抗体（例えば抗ＰＤ－１抗体）またはその抗原結合断片の所定の標的濃度、例えば、０．１、０．３、１、３、１０、３０、１００、３００μｇ／ｍＬまたはそれ以上を達成するための用量も提供され得る。

【０１６３】

いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－１モノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、１０、２０、５０、８０、１００、２００、３００、４００、５００、１０００または２

５００ｍｇ／対象で、毎週、隔週、３週間ごと、４週間ごと、５週間ごと、６週間ごと、毎月、隔月または四半期ごとに皮下または静脈内投与される。いくつかの具体的な方法では、抗ＰＤ－１モノクローナル抗体またはその抗原結合断片の用量は、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、約０．０５ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約０．２ｍｇ／ｋｇ～約９ｍｇ／ｋｇ、約０．３ｍｇ／ｋｇ～約８ｍｇ／ｋｇ、約０．４ｍｇ／ｋｇ～約７ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約６ｍｇ／ｋｇ、約０．６ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約０．７ｍｇ／ｋｇ～約４ｍｇ／ｋｇ、約０．８ｍｇ／ｋｇ～約３ｍｇ／ｋｇ、約０．９ｍｇ／ｋｇ～約２ｍｇ／ｋｇ、約１．０ｍｇ／ｋｇ～約１．５ｍｇ／ｋｇ、約１．０ｍｇ／ｋｇ～約２．０ｍｇ／ｋｇ、約１．０ｍｇ／ｋｇ～約３．０ｍｇ／ｋｇ、または約２．０ｍｇ／ｋｇ～約４．０ｍｇ／ｋｇである。いくつかの具体的な方法では、抗ＰＤ－１モノクローナル抗体またはその抗原結合断片の用量は、約１０ｍｇ～約５００ｍｇ、約２５ｍｇ～約５００ｍｇ、約５０ｍｇ～約５００ｍｇ、約１００ｍｇ～約５００ｍｇ、約２００ｍｇ～約５００ｍｇ、約１５０ｍｇ～約２５０ｍｇ、約１７５ｍｇ～約２５０ｍｇ、約２００ｍｇ～約２５０ｍｇ、約１５０ｍｇ～約２４０ｍｇ、約１７５ｍｇ～約２４０ｍｇ、または約２００ｍｇ～約２４０ｍｇである。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－１モノクローナル抗体またはその抗原結合断片の用量は、５０ｍｇ、７５ｍｇ、１００ｍｇ、１２５ｍｇ、１５０ｍｇ、１７５ｍｇ、２００ｍｇ、２２５ｍｇ、２４０ｍｇ、２５０ｍｇ、３００ｍｇ、４００ｍｇまたは５００ｍｇである。

【０１６４】

いくつかの実施形態では、抗ＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、１０、２０、５０、８０、１００、２００、３００、４００、５００、８００、１０００、１６００、２０００または２５００ｍｇ／対象で、毎週、隔週、３週間ごと、４週間ごと、５週間ごと、６週間ごと、毎月、隔月または四半期ごとに皮下または静脈内投与される。いくつかの具体的な方法では、抗ＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片の用量は、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、約０．０５ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約０．２ｍｇ／ｋｇ～約９ｍｇ／ｋｇ、約０．３ｍｇ／ｋｇ～約８ｍｇ／ｋｇ、約０．４ｍｇ／ｋｇ～約７ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約６ｍｇ／ｋｇ、約０．６ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約０．７ｍｇ／ｋｇ～約４ｍｇ／ｋｇ、約０．８ｍｇ／ｋｇ～約３ｍｇ／ｋｇ、約０．９ｍｇ／ｋｇ～約２ｍｇ／ｋｇ、約１．０ｍｇ／ｋｇ～約１．５ｍｇ／ｋｇ、約１．０ｍｇ／ｋｇ～約２．０ｍｇ／ｋｇ、約１．０ｍｇ／ｋｇ～約３．０ｍｇ／ｋｇ、または約２．０ｍｇ／ｋｇ～約４．０ｍｇ／ｋｇである。いくつかの具体的な方法では、抗ＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片の用量は、約１０ｍｇ～約２５００ｍｇ、約２５ｍｇ～約２５００ｍｇ、約５０ｍｇ～約２５００ｍｇ、約１００ｍｇ～約２５００ｍｇ、約２００ｍｇ～約２５００ｍｇ、約３００ｍｇ～約２０００ｍｇ、約１００ｍｇ～約１６００ｍｇ、約２００ｍｇ～約１０００ｍｇ、約３００ｍｇ～約１６００ｍｇ、約３００ｍｇ～約８００ｍｇ、または約４００ｍｇ～約８００ｍｇである。いくつかの実施形態では、抗ＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片の用量は、５０ｍｇ、７５ｍｇ、１００ｍｇ、１５０ｍｇ、２００ｍｇ、３００ｍｇ、４００ｍｇ、５００ｍｇ、６００ｍｇ、８００ｍｇ、１０００ｍｇ、１６００ｍｇまたは２０００ｍｇである。

【０１６５】

本明細書に記載される様々な方法のいくつかの実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体またはその抗原結合断片はペンブロリズマブであり、ヒト患者に、２００ｍｇ、２４０ｍｇ、または２ｍｇ／ｋｇのペンブロリズマブが投与され、ペンブロリズマブは３週間に１回投与される。一実施形態では、ヒト患者に、２００ｍｇのペンブロリズマブが３週間に１回投与される。一実施形態では、ヒト患者に、２４０ｍｇのペンブロリズマブが３週間に１回投与される。一実施形態では、ヒト患者に、２ｍｇ／ｋｇのペンブロリズマブが３週間に１回投与される。

【０１６６】

本明細書に記載される様々な方法のある特定の実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体またはその抗原結合断片はペンブロリズマブであり、ヒト患者に、４００ｍｇのペンブロリズマブが投与され、ペンブロリズマブは６週間に１回投与される。

【０１６７】

本明細書に記載される様々な方法の他の実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体またはその抗原結合断片はニボルマブであり、ヒト患者に、２４０ｍｇ、または３ｍｇ／ｋｇのニボルマブが投与され、ニボルマブは２週間に１回投与される。具体的な一実施形態では、ヒト患者に、２４０ｍｇのニボルマブが２週間に１回投与される。具体的な一実施形態では、ヒト患者に、３ｍｇ／ｋｇのニボルマブが２週間に１回投与される。本明細書に記載される様々な方法の他の実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体またはその抗原結合断片はニボルマブであり、ヒト患者に、４８０ｍｇのニボルマブが投与され、ニボルマブは４週間に１回投与される。

【０１６８】

本明細書に記載される様々な方法のさらに他の実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体またはその抗原結合断片はセミプリマブであり、ヒト患者に、３５０ｍｇのセミプリマブが投与され、セミプリマブは３週間に１回投与される。

【０１６９】

本明細書に記載される様々な方法のなお他の実施形態では、抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、それぞれ配列番号１、２および３に記載のアミノ酸配列を含むV_L ＣＤＲ１、V_L ＣＤＲ２およびV_L ＣＤＲ３と、それぞれ配列番号６、７および８に記載のアミノ酸配列を含むV_H ＣＤＲ１、V_H ＣＤＲ２およびV_H ＣＤＲ３とを含み、ヒト患者に、約１００～約１６００ｍｇの抗ヒトＩＬＴ４抗体が投与され、抗ヒトＩＬＴ４抗体は３週間に１回投与される。本明細書に記載される様々な方法のなお他の実施形態では、抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、それぞれ配列番号１、２および３に記載のアミノ酸配列を含むV_L ＣＤＲ１、V_L ＣＤＲ２およびV_L ＣＤＲ３と、それぞれ配列番号６、７および８に記載のアミノ酸配列を含むV_H ＣＤＲ１、V_H ＣＤＲ２およびV_H ＣＤＲ３とを含み、ヒト患者に、１００、２００、３００、４００、８００または１６００ｍｇの抗ヒトＩＬＴ４抗体が投与され、抗ヒトＩＬＴ４抗体は３週間に１回投与される。具体的な一実施形態では、ヒト患者に、１００ｍｇの抗ヒトＩＬＴ４抗体が３週間に１回投与される。具体的な一実施形態では、ヒト患者に、２００ｍｇの抗ヒトＩＬＴ４抗体が３週間に１回投与される。具体的な一実施形態では、ヒト患者に、３００ｍｇの抗ヒトＩＬＴ４抗体が３週間に１回投与される。具体的な一実施形態では、ヒト患者に、４００ｍｇの抗ヒトＩＬＴ４抗体が３週間に１回投与される。具体的な一実施形態では、ヒト患者に、８００ｍｇの抗ヒトＩＬＴ４抗体が３週間に１回投与される。具体的な一実施形態では、ヒト患者に、１６００ｍｇの抗ヒトＩＬＴ４抗体が３週間に１回投与される。

【０１７０】

ある特定の実施形態では、レンバチニブまたはその薬学的に許容される塩は、経口投与される。いくつかの実施形態では、レンバチニブまたはその薬学的に許容される塩は、それぞれがレンバチニブとして、８、１０、１２、１４、１８、２０または２４ｍｇの１日用量で投与される。

【０１７１】

したがって、本明細書に提供される様々な方法のいくつかの実施形態では、ヒト患者に、

（ａ）２００ｍｇ、２４０ｍｇ、または２ｍｇ／ｋｇのペンブロリズマブと、

（ｂ）それぞれ配列番号１、２および３に記載のアミノ酸配列を含むV_L ＣＤＲ１、V_L ＣＤＲ２およびV_L ＣＤＲ３と、それぞれ配列番号６、７および８に記載のアミノ酸配列を含むV_H ＣＤＲ１、V_H ＣＤＲ２およびV_H ＣＤＲ３とを含む、１００、２００、３００、４００、８００、１０００または１６００ｍｇの抗ヒトＩＬＴ４抗体またはその抗原結合断片と、

（ｃ）８、１０、１２、１４、１８、２０または２４ｍｇのレンバチニブとが投与され、
（ａ）および（ｂ）の各々は３週間に１回投与され、（ｃ）は連日投与される。
【０１７２】
本明細書に提供される様々な方法のある特定の実施形態では、ヒト患者に、
（ａ）２００ｍｇのペンブロリズマブと、
（ｂ）それぞれ配列番号１、２および３に記載のアミノ酸配列を含むV_L ＣＤＲ１、V_L ＣＤＲ２およびV_L ＣＤＲ３と、それぞれ配列番号６、７および８に記載のアミノ酸配列を含むV_H ＣＤＲ１、V_H ＣＤＲ２およびV_H ＣＤＲ３とを含む、３００ｍｇの抗ヒトＩＬＴ４抗体またはその抗原結合断片と、
（ｃ）２０ｍｇのレンバチニブとが投与され、
（ａ）および（ｂ）の各々は３週間に１回投与され、（ｃ）は連日投与される。
【０１７３】
本明細書に提供される様々な方法のある特定の実施形態では、ヒト患者に、
（ａ）２４０ｍｇのペンブロリズマブと、
（ｂ）それぞれ配列番号１、２および３に記載のアミノ酸配列を含むV_L ＣＤＲ１、V_L ＣＤＲ２およびV_L ＣＤＲ３と、それぞれ配列番号６、７および８に記載のアミノ酸配列を含むV_H ＣＤＲ１、V_H ＣＤＲ２およびV_H ＣＤＲ３とを含む、３００ｍｇの抗ヒトＩＬＴ４抗体またはその抗原結合断片と、
（ｃ）２０ｍｇのレンバチニブとが投与され、
（ａ）および（ｂ）の各々は３週間に１回投与され、（ｃ）は連日投与される。
【０１７４】
本明細書に提供される様々な方法のある特定の実施形態では、ヒト患者に、
（ａ）２ｍｇ／ｋｇのペンブロリズマブと、
（ｂ）それぞれ配列番号１、２および３に記載のアミノ酸配列を含むV_L ＣＤＲ１、V_L ＣＤＲ２およびV_L ＣＤＲ３と、それぞれ配列番号６、７および８に記載のアミノ酸配列を含むV_H ＣＤＲ１、V_H ＣＤＲ２およびV_H ＣＤＲ３とを含む、３００ｍｇの抗ヒトＩＬＴ４抗体またはその抗原結合断片と、
（ｃ）２０ｍｇのレンバチニブとが投与され、
（ａ）および（ｂ）の各々は３週間に１回投与され、（ｃ）は連日投与される。
【０１７５】
本明細書に提供される様々な方法のある特定の実施形態では、ヒト患者に、
（ａ）４００ｍｇのペンブロリズマブと、
（ｂ）それぞれ配列番号１、２および３に記載のアミノ酸配列を含むV_L ＣＤＲ１、V_L ＣＤＲ２およびV_L ＣＤＲ３と、それぞれ配列番号６、７および８に記載のアミノ酸配列を含むV_H ＣＤＲ１、V_H ＣＤＲ２およびV_H ＣＤＲ３とを含む、３００ｍｇの抗ヒトＩＬＴ４抗体またはその抗原結合断片と、
（ｃ）２０ｍｇのレンバチニブとが投与され、
（ａ）は６週間に１回投与され、（ｂ）は３週間に１回投与され、（ｃ）は連日投与される。
【０１７６】
本明細書に提供される様々な方法のある特定の実施形態では、ヒト患者に、
（ａ）２００ｍｇのペンブロリズマブと、
（ｂ）それぞれ配列番号１、２および３に記載のアミノ酸配列を含むV_L ＣＤＲ１、V_L ＣＤＲ２およびV_L ＣＤＲ３と、それぞれ配列番号６、７および８に記載のアミノ酸配列を含むV_H ＣＤＲ１、V_H ＣＤＲ２およびV_H ＣＤＲ３とを含む、８００ｍｇの抗ヒトＩＬＴ４抗体またはその抗原結合断片と、
（ｃ）２０ｍｇのレンバチニブとが投与され、
（ａ）および（ｂ）の各々は３週間に１回投与され、（ｃ）は連日投与される。
【０１７７】

本明細書に提供される様々な方法のある特定の実施形態では、ヒト患者に、
（ａ）２４０ｍｇのペンブロリズマブと、
（ｂ）それぞれ配列番号１、２および３に記載のアミノ酸配列を含むV_L ＣＤＲ１、V_L ＣＤＲ２およびV_L ＣＤＲ３と、それぞれ配列番号６、７および８に記載のアミノ酸配列を含むV_H ＣＤＲ１、V_H ＣＤＲ２およびV_H ＣＤＲ３とを含む、８００ｍｇの抗ヒトＩＬＴ４抗体またはその抗原結合断片と、
（ｃ）２０ｍｇのレンバチニブとが投与され、
（ａ）および（ｂ）の各々は３週間に１回投与され、（ｃ）は連日投与される。

【０１７８】

本明細書に提供される様々な方法のある特定の実施形態では、ヒト患者に、
（ａ）２ｍｇ／ｋｇのペンブロリズマブと、
（ｂ）それぞれ配列番号１、２および３に記載のアミノ酸配列を含むV_L ＣＤＲ１、V_L ＣＤＲ２およびV_L ＣＤＲ３と、それぞれ配列番号６、７および８に記載のアミノ酸配列を含むV_H ＣＤＲ１、V_H ＣＤＲ２およびV_H ＣＤＲ３とを含む、８００ｍｇの抗ヒトＩＬＴ４抗体またはその抗原結合断片と、
（ｃ）２０ｍｇのレンバチニブとが投与され、
（ａ）および（ｂ）の各々は３週間に１回投与され、（ｃ）は連日投与される。

【０１７９】

本明細書に提供される様々な方法のある特定の実施形態では、ヒト患者に、
（ａ）４００ｍｇのペンブロリズマブと、
（ｂ）それぞれ配列番号１、２および３に記載のアミノ酸配列を含むV_L ＣＤＲ１、V_L ＣＤＲ２およびV_L ＣＤＲ３と、それぞれ配列番号６、７および８に記載のアミノ酸配列を含むV_H ＣＤＲ１、V_H ＣＤＲ２およびV_H ＣＤＲ３とを含む、８００ｍｇの抗ヒトＩＬＴ４抗体またはその抗原結合断片と、
（ｃ）２０ｍｇのレンバチニブとが投与され、
（ａ）は６週間に１回投与され、（ｂ）は３週間に１回投与され、（ｃ）は連日投与される。

【０１８０】

いくつかの実施形態では、併用療法における治療剤（例えば、抗ＰＤ－１モノクローナル抗体もしくはその結合断片、抗ＩＬＴ４モノクローナル抗体もしくはその結合断片、またはレンバチニブ）のうちの少なくとも１つは、該薬剤が同じ状態を治療するための単剤療法として使用される際に典型的に使用される同じ投与レジメン（治療の用量、頻度および期間）を使用して投与される。他の実施形態では、患者には、併用療法において、治療剤（例えば、抗ＰＤ－１モノクローナル抗体もしくはその結合断片、抗ＩＬＴ４モノクローナル抗体もしくはその結合断片、またはレンバチニブ）のうちの少なくとも１つが、該薬剤が単剤療法として使用される場合よりも少ない総量、例えば、少ない用量、少ない頻度の用量、および／または短い治療期間投与される。

【０１８１】

本明細書に開示される併用療法は、腫瘍を除去するための手術の前または後に使用され得、放射線治療の前、最中または後に使用され得る。

【０１８２】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される併用療法は、バイオ療法剤または化学療法剤によって以前に治療されたことがない、すなわち、治療未経験である患者に投与される。他の実施形態では、併用療法は、バイオ療法剤または化学療法剤による以前の治療後に持続応答を達成することができなかった患者、すなわち、治療経験のある患者に投与される。

【０１８３】

本明細書に開示される治療用組合せは、限定するものではないが、特定の疾患または状態（例えば癌）の予防、治療、制御、改善、またはリスクの低減に使用される他の抗癌剤を含む１つ以上の他の活性剤と組み合わせて使用され得る。そのような他の活性剤は、本

明細書に開示される組合せの治療剤のうちの１つ以上と同時または連続的に、そのために一般的に使用される経路によって、および量で投与され得る。

【０１８４】

１つ以上の追加の活性剤は、抗ＰＤ－１モノクローナル抗体もしくはその抗原結合断片、抗ＩＬＴ４モノクローナル抗体もしくはその抗原結合断片、またはレンバチニブもしくはその薬学的に許容される塩と同時投与され得る。追加の（１または複数の）活性剤は、抗ＰＤ－１モノクローナル抗体またはその抗原結合断片、抗ＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片、およびレンバチニブまたはその薬学的に許容される塩から選択される１つ以上の同時投与薬剤とともに単一剤形で投与され得る。追加の（１または複数の）活性剤はまた、抗ＰＤ－１モノクローナル抗体もしくはその抗原結合断片、抗ＩＬＴ４モノクローナル抗体もしくはその抗原結合断片、またはレンバチニブもしくはその薬学的に許容される塩を含有する剤形とは別個の（１または複数の）剤形で投与され得る。

【０１８５】

６．キット

なお別の態様では、好適な包装材料に包装された、本明細書に開示される治療剤（例えば、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＩＬＴ４アンタゴニストおよびレンバチニブ）またはその医薬組成物を含むキットが本明細書に提供される。キットは、その中の構成要素の説明またはその中の構成要素のインビトロ、インビボもしくはエクスビボでの使用のための説明書を含むラベルまたは包装挿入物を含んでいてもよい。

【０１８６】

いくつかの実施形態では、キットは、

（ａ）ＰＤ－１アンタゴニストと、

（ｂ）ＩＬＴ４アンタゴニストと、

（ｃ）レンバチニブまたはその薬学的に許容される塩とを含む。

【０１８７】

ある特定の実施形態では、キットは、ＰＤ－１アンタゴニストと、ＩＬＴ４アンタゴニストと、レンバチニブまたはその薬学的に許容される塩とをヒト患者に投与するための説明書をさらに含む。

【０１８８】

いくつかの実施形態では、ＰＤ－１アンタゴニストは、抗ＰＤ－１モノクローナル抗体またはその抗原結合断片である。いくつかの実施形態では、ＰＤ－１アンタゴニストは、抗ＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体またはその抗原結合断片である。いくつかの実施形態では、ＩＬＴ４アンタゴニストは、抗ＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片である。

【０１８９】

一実施形態では、キットは、（ａ）１つ以上の投与量の抗ＰＤ－１モノクローナル抗体またはその抗原結合断片、（ｂ）１つ以上の投与量の抗ＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片、（ｃ）１つ以上の投与量のレンバチニブまたはその薬学的に許容される塩、および（ｄ）抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体またはその抗原結合断片と、抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片と、レンバチニブまたはその薬学的に許容される塩とをヒト患者に投与するための説明書を含む。

【０１９０】

いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－１モノクローナル抗体またはその抗原結合断片はペンブロリズマブである。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－１モノクローナル抗体またはその抗原結合断片はニボルマブである。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－１モノクローナル抗体またはその抗原結合断片はセミプリマブである。

【０１９１】

本明細書中の様々なキットでは、セクションＶ．６に記載される抗ＰＤ－１モノクローナル抗体、抗ＩＬＴ４モノクローナル抗体またはレンバチニブもしくはその薬学的に許容される塩の投与量が使用され得る。いくつかの実施形態では、キットは、一定期間の治療

（例えば、３、６、１２または２４週間など）に十分な各成分の投与量を含む。例えば、キットは、２００ｍｇのペンブロリズマブの投与量と、８００ｍｇの抗ＩＬＴ４抗体の１回の投与量と、２０ｍｇのレンバチニブの２１回の投与量（またはレンバチニブの同等量の薬学的に許容される塩）とを含むことができ、これらは３週間の治療に十分である。または、キットはまた、４００ｍｇのペンブロリズマブの投与量と、８００ｍｇの抗ＩＬＴ４抗体の２回の投与量と、２０ｍｇのレンバチニブの４２回の投与量（またはレンバチニブの同等量の薬学的に許容される塩）とを含むことができ、これらは６週間の治療に十分である。

【０１９２】

いくつかの実施形態では、キットは、構成要素を別個に保持するための手段、例えば、容器、分割ボトルまたは分割ホイルパケットを含む。本開示のキットは、異なる剤形、例えば、経口および非経口の投与のため、異なる投与間隔での別個の組成物の投与のため、または別個の組成物の互いに対する滴定のために使用され得る。

【０１９３】

７．癌を治療するための治療用組合せの使用

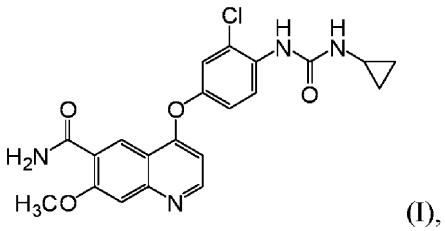
なお別の態様では、ヒト患者の癌（例えばＲＣＣ）を治療するための治療用組合せの使用が本明細書に提供され、治療用組合せは、

（ａ）ＰＤ－１アンタゴニストと、

（ｂ）ＩＬＴ４アンタゴニストと、

（ｃ）式（Ｉ）によって表されるレンバチニブ

【化１９】



(I),

またはその薬学的に許容される塩とを含む。

【０１９４】

いくつかの実施形態では、癌は、膀胱癌、乳癌、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、結腸直腸癌（ＣＲＣ）、腎細胞癌（ＲＣＣ）、肝細胞癌（ＨＣＣ）および黒色腫からなる群から選択される。

【０１９５】

ある特定の実施形態では、癌は転移性である。いくつかの実施形態では、癌は再発している。他の実施形態では、癌は難治性である。さらに他の実施形態では、癌は、再発しており、難治性である。

【０１９６】

一実施形態では、癌は膀胱癌である。別の実施形態では、癌は乳癌である。さらに別の実施形態では、癌はＮＳＣＬＣである。なお別の実施形態では、癌はＣＲＣである。一実施形態では、癌はＲＣＣである。別の実施形態では、癌はＨＣＣである。さらに別の実施形態では、癌は黒色腫である。

【０１９７】

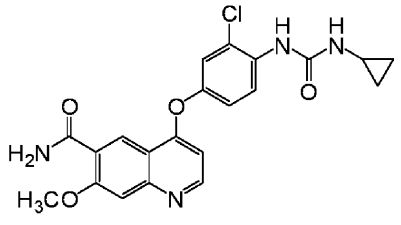
一実施形態では、癌は進行ＲＣＣである。別の実施形態では、癌は転移性ＲＣＣである。さらに別の実施形態では、癌は再発ＲＣＣである。なお別の実施形態では、癌は難治性ＲＣＣである。さらになお別の実施形態では、癌は、再発および難治性ＲＣＣである。

【０１９８】

一実施形態では、ヒト患者のＲＣＣを治療するための治療用組合せの使用が本明細書に提供され、治療用組合せは、

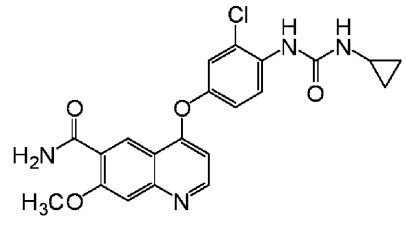
（ａ）ＰＤ－１アンタゴニストと、

（ｂ）ＩＬＴ４アンタゴニストと、
（ｃ）式（Ｉ）によって表されるレンバチニブ
【化２０】



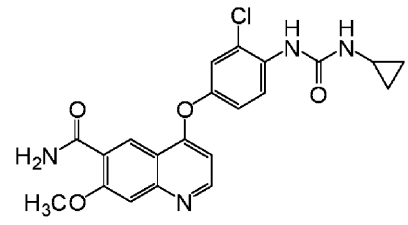
(I),

またはその薬学的に許容される塩とを含む。
【０１９９】
いくつかの実施形態では、ヒト患者の進行ＲＣＣを治療するための治療用組合せの使用が本明細書に提供され、治療用組合せは、
（ａ）ＰＤ－１アンタゴニストと、
（ｂ）ＩＬＴ４アンタゴニストと、
（ｃ）式（Ｉ）によって表されるレンバチニブ
【化２１】



(I),

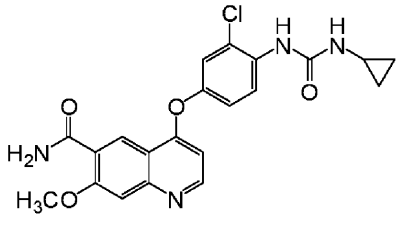
またはその薬学的に許容される塩とを含む。
【０２００】
他の実施形態では、ヒト患者の転移性ＲＣＣを治療するための治療用組合せの使用が本明細書に提供され、治療用組合せは、
（ａ）ＰＤ－１アンタゴニストと、
（ｂ）ＩＬＴ４アンタゴニストと、
（ｃ）式（Ｉ）によって表されるレンバチニブ
【化２２】



(I),

またはその薬学的に許容される塩とを含む。
【０２０１】
さらに他の実施形態では、ヒト患者の再発ＲＣＣを治療するための治療用組合せの使用が本明細書に提供され、治療用組合せは、
（ａ）ＰＤ－１アンタゴニストと、
（ｂ）ＩＬＴ４アンタゴニストと、
（ｃ）式（Ｉ）によって表されるレンバチニブ

【化２３】



(I),

またはその薬学的に許容される塩とを含む。

【０２０２】

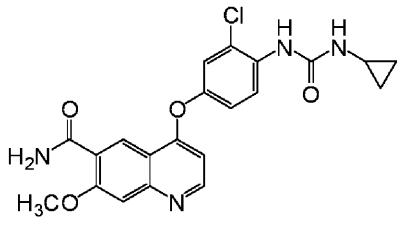
さらになお他の実施形態では、ヒト患者の難治性ＲＣＣを治療するための治療用組合せの使用が本明細書に提供され、治療用組合せは、

（ａ）ＰＤ－１アンタゴニストと、

（ｂ）ＩＬＴ４アンタゴニストと、

（ｃ）式（Ｉ）によって表されるレンバチニブ

【化２４】



(I),

またはその薬学的に許容される塩とを含む。

【０２０３】

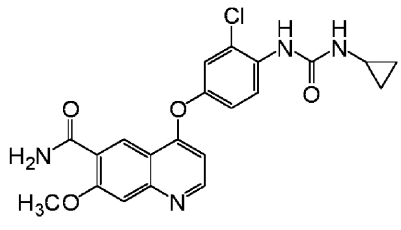
他の実施形態では、ヒト患者の再発および難治性ＲＣＣを治療するための治療用組合せの使用が本明細書に提供され、治療用組合せは、

（ａ）ＰＤ－１アンタゴニストと、

（ｂ）ＩＬＴ４アンタゴニストと、

（ｃ）式（Ｉ）によって表されるレンバチニブ

【化２５】



(I),

またはその薬学的に許容される塩とを含む。

【０２０４】

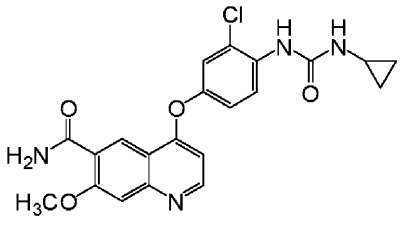
なお他の実施形態では、癌を治療するための治療用組合せの使用が本明細書に提供され、治療用組合せは、

（ａ）セクションＶ．２に開示されるＰＤ－１アンタゴニストと、

（ｂ）セクションＶ．３に開示されるＩＬＴ４アンタゴニストと、

（ｃ）式（Ｉ）によって表されるレンバチニブ

【化２６】



(I),

またはその薬学的に許容される塩とを含む。

【０２０５】

ある特定の実施形態では、ＰＤ－１アンタゴニストは、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体またはその抗原結合断片である。いくつかの実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体はヒト抗体である。他の実施形態では、抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体はヒト化抗体である。

【０２０６】

ある特定の実施形態では、ＰＤ－１アンタゴニストは、抗ヒトＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体またはその抗原結合断片である。いくつかの実施形態では、抗ヒトＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体はヒト抗体である。他の実施形態では、抗ヒトＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体はヒト化抗体である。

【０２０７】

ある特定の実施形態では、ＩＬＴ４アンタゴニストは、抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片である。いくつかの実施形態では、抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体はヒト抗体である。他の実施形態では、抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体はヒト化抗体である。

【０２０８】

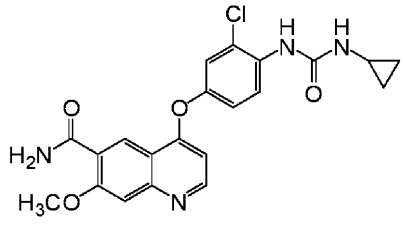
したがって、ある特定の実施形態では、癌を治療するための治療用組合せの使用が本明細書に提供され、治療用組合せは、

（ａ）ヒト抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体もしくはヒト化抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体またはその抗原結合断片と、

（ｂ）ヒト抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体もしくはヒト化抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片と、

（ｃ）式（Ｉ）によって表されるレンバチニブ

【化２７】



(I),

またはその薬学的に許容される塩とを含む。

【０２０９】

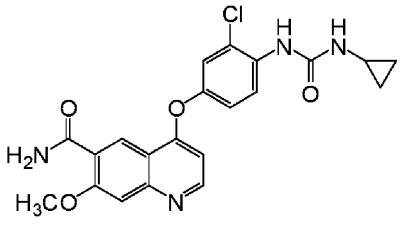
いくつかの実施形態では、癌を治療するための治療用組合せの使用が本明細書に提供され、治療用組合せは、

（ａ）ヒト抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体またはその抗原結合断片と、

（ｂ）ヒト抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片と、

（ｃ）式（Ｉ）によって表されるレンバチニブ

【化２８】



(I),

またはその薬学的に許容される塩とを含む。

【０２１０】

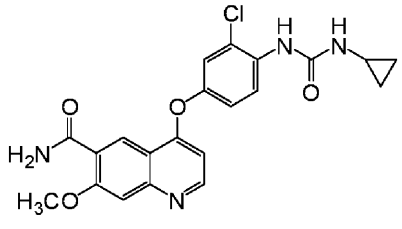
他の実施形態では、癌を治療するための治療用組合せの使用が本明細書に提供され、治療用組合せは、

（ａ）ヒト化抗ヒトＰＤ－１モノクローナル抗体またはその抗原結合断片と、

（ｂ）ヒト化抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片と、

（ｃ）式（Ｉ）によって表されるレンバチニブ

【化２９】



(I),

またはその薬学的に許容される塩とを含む。

【０２１１】

本明細書に提供される様々な使用のいくつかの実施形態では、抗ＰＤ－１モノクローナル抗体またはその抗原結合断片はペンブロリズマブである。本明細書に提供される様々な使用のいくつかの実施形態では、抗ＰＤ－１モノクローナル抗体またはその抗原結合断片はニボルマブである。本明細書に提供される様々な使用のいくつかの実施形態では、抗ＰＤ－１モノクローナル抗体またはその抗原結合断片はセミプリマブである。

【０２１２】

本明細書に提供される様々な使用のある特定の実施形態では、抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、それぞれ配列番号１、２および３に記載のアミノ酸配列を含むV_L ＣＤＲ１、V_L ＣＤＲ２およびV_L ＣＤＲ３と、それぞれ配列番号６、７および８に記載のアミノ酸配列を含むV_H ＣＤＲ１、V_H ＣＤＲ２およびV_H ＣＤＲ３とを含む。

【０２１３】

本明細書に提供される様々な使用のいくつかの実施形態では、抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、配列番号４に記載のアミノ酸配列を含むV_L領域と、配列番号９に記載のアミノ酸配列を含むV_H領域とを含む。

【０２１４】

本明細書に提供される様々な使用の他の実施形態では、抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片は、配列番号５に記載のアミノ酸配列を含むかまたはそれからなる軽鎖と、配列番号１０に記載のアミノ酸配列を含むかまたはそれからなる重鎖とを含む。

【０２１５】

したがって、具体的な一実施形態では、癌を治療するための治療用組合せの使用が本明細書に提供され、治療用組合せは、

（ａ）ペンブロリズマブと、

（ｂ）それぞれ配列番号１、２および３に記載のアミノ酸配列を含むV_L ＣＤＲ１、

V_L ＣＤＲ２およびV_L ＣＤＲ３と、それぞれ配列番号６、７および８に記載のアミノ酸配列を含むV_H ＣＤＲ１、V_H ＣＤＲ２およびV_H ＣＤＲ３とを含む抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片と、

（ｃ）レンバチニブまたはその薬学的に許容される塩とを含む。

【０２１６】

具体的な一実施形態では、癌を治療するための治療用組合せの使用が本明細書に提供され、治療用組合せは、

（ａ）ニボルマブと、

（ｂ）それぞれ配列番号１、２および３に記載のアミノ酸配列を含むV_L ＣＤＲ１、V_L ＣＤＲ２およびV_L ＣＤＲ３と、それぞれ配列番号６、７および８に記載のアミノ酸配列を含むV_H ＣＤＲ１、V_H ＣＤＲ２およびV_H ＣＤＲ３とを含む抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片と、

（ｃ）レンバチニブまたはその薬学的に許容される塩とを含む。

【０２１７】

具体的な一実施形態では、癌を治療するための治療用組合せの使用が本明細書に提供され、治療用組合せは、

（ａ）セミプリマブと、

（ｂ）それぞれ配列番号１、２および３に記載のアミノ酸配列を含むV_L ＣＤＲ１、V_L ＣＤＲ２およびV_L ＣＤＲ３と、それぞれ配列番号６、７および８に記載のアミノ酸配列を含むV_H ＣＤＲ１、V_H ＣＤＲ２およびV_H ＣＤＲ３とを含む抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片と、

（ｃ）レンバチニブまたはその薬学的に許容される塩とを含む。

【０２１８】

具体的な一実施形態では、ＲＣＣを治療するための治療用組合せの使用が本明細書に提供され、治療用組合せは、

（ａ）ペンブロリズマブと、

（ｂ）それぞれ配列番号１、２および３に記載のアミノ酸配列を含むV_L ＣＤＲ１、V_L ＣＤＲ２およびV_L ＣＤＲ３と、それぞれ配列番号６、７および８に記載のアミノ酸配列を含むV_H ＣＤＲ１、V_H ＣＤＲ２およびV_H ＣＤＲ３とを含む抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片と、

（ｃ）レンバチニブまたはその薬学的に許容される塩とを含む。

【０２１９】

具体的な一実施形態では、ＲＣＣを治療するための治療用組合せの使用が本明細書に提供され、治療用組合せは、

（ａ）ニボルマブと、

（ｂ）それぞれ配列番号１、２および３に記載のアミノ酸配列を含むV_L ＣＤＲ１、V_L ＣＤＲ２およびV_L ＣＤＲ３と、それぞれ配列番号６、７および８に記載のアミノ酸配列を含むV_H ＣＤＲ１、V_H ＣＤＲ２およびV_H ＣＤＲ３とを含む抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片と、

（ｃ）レンバチニブまたはその薬学的に許容される塩とを含む。

【０２２０】

具体的な一実施形態では、ＲＣＣを治療するための治療用組合せの使用が本明細書に提供され、治療用組合せは、

（ａ）セミプリマブと、

（ｂ）それぞれ配列番号１、２および３に記載のアミノ酸配列を含むV_L ＣＤＲ１、V_L ＣＤＲ２およびV_L ＣＤＲ３と、それぞれ配列番号６、７および８に記載のアミノ酸配列を含むV_H ＣＤＲ１、V_H ＣＤＲ２およびV_H ＣＤＲ３とを含む抗ヒトＩＬＴ４モノクローナル抗体またはその抗原結合断片と、

（ｃ）レンバチニブまたはその薬学的に許容される塩とを含む。

【０２２１】

一実施形態では、ＲＣＣは進行ＲＣＣである。別の実施形態では、ＲＣＣは転移性ＲＣＣである。さらに別の実施形態では、ＲＣＣは再発ＲＣＣである。なお別の実施形態では、ＲＣＣは難治性ＲＣＣである。さらになお別の実施形態では、ＲＣＣは、再発および難治性ＲＣＣである。

【０２２２】

本発明のいくつかの実施形態を説明してきた。本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく、様々な変更を加えることができることが理解されるであろう。各実施形態は、そのような組合せが実施形態の説明と一致する限り、１つ以上の他の実施形態と組み合わせることができることがさらに理解されるであろう。

【０２２３】

［実施例］

このセクション（セクションＶＩ）の実施例は、限定ではなく例示として提供されている。

【０２２４】

［実施例１］

ＲＣＣ患者に対して、抗ＩＬＴ４抗体およびレンバチニブと組み合わせて抗ＰＤ－１抗体を投与する臨床試験

進行固形腫瘍を有する参加者に対する単剤療法としての、またはペンブロリズマブと組み合わせた抗ＩＬＴ４抗体（「ＭＫ－４８３０」）の第１相非盲検マルチアーム多施設試験が進行中である（ＮＣＴ０３５６４６９１）。

【０２２５】

２０１９年５月１０日のデータカットオフの時点で、合計５１例の参加者に、少なくとも１用量のＭＫ－４８３０を投与している。進行中のＭＫ－４８３０単剤療法フェーズでは、ＭＫ－４８３０単剤療法は、１６００ｍｇの最大計画用量レベルに達した。進行中のＭＫ－４８３０＋ペンブロリズマブの併用フェーズでは、ＭＫ－４８３０用量レベルは、８００ｍｇの最大用量に達した。

【０２２６】

目標用量制限毒性（ＤＬＴ）率はコホートのいずれでも達成されず、最大耐用量（ＭＴＤ）は定義されなかった。

【０２２７】

治療した合計５１例の参加者のうち、予備データから、２６例（５１％）が１つ以上の薬物関連ＡＥを有し、その大部分がグレード１であったことが示された。全参加者中で最も一般的な試験薬物関連ＡＥは、関節痛（９．８％）、疲労（９．８％）、食欲不振（７．８％）、下痢（７．８％）および掻痒（７．８％）であった。ＭＫ－４８３０単剤療法コホートでは、１６００ｍｇ用量レベルで一過性のグレード３の血圧上昇のエピソードが１回認められた。グレード４または５の薬物関連ＡＥまたはＳＡＥはなかった。

【０２２８】

予備データに基づいて、本試験を支援するために、特定の適応症（例えばＲＣＣ）に対する追加の検討を組み込む。図１は、ＲＣＣ試験デザインの概要を示す。アームＨは、疾患の事前の全身治療を受けていない進行ＲＣＣ患者を対象に、８００ｍｇのＭＫ－４８３０、２００ｍｇのペンブロリズマブおよび２０ｍｇのレンバチニブの組合せを試験するためのものである。

【０２２９】

主な目的は、ペンブロリズマブ＋レンバチニブと組み合わせたＭＫ－４８３０の安全性および忍容性を決定することである（アームＨ）。

【０２３０】

第２の目的は、ペンブロリズマブ＋レンバチニブと組み合わせて投与したＭＫ－４８３０の薬物動態（ＰＫ）を評価することである（アームＨ）。

【０２３１】

拡大フェーズの第３の／探索的目的には、ペンブロリズマブ＋レンバチニブと組み合わ

せてＭＫ－４８３０を投与した後の循環抗ＭＫ－４８３０抗体および抗ペンブロリズマブ抗体の発現を評価すること（アームＨ）、ペンブロリズマブ＋レンバチニブと組み合わせて投与したペンブロリズマブのＰＫを評価すること（アームＨ）が含まれる。

【０２３２】

主要転帰尺度には、以下が含まれる：

１．用量制限毒性（ＤＬＴ）［時間枠：サイクル１（最大２１日間）］

試験責任医師によって、試験治療投与に関連する可能性がある、おそらく関連する、または確実に関連すると評価された場合、以下の毒性の発生：

・グレード４の非血液学的毒性（非臨床検査）

・血小板減少症を除いて、７日以上持続するグレード４の血液学的毒性：

・重症度がグレード３以上の非血液学的ＡＥ（例外あり）

・グレード３またはグレード４のアラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼおよび／またはビリルビン臨床検査値

・他の非血液学的臨床検査値（以下の場合）：

参加者を治療するために臨床的に重大な医学的介入が必要である、または異常が入院につながる、または異常が１週間を超えて持続する、または異常が薬物誘発性肝損傷をもたらす

・発熱性好中球減少症グレード３またはグレード４

・治療関連毒性によるサイクル２の開始の長期遅延（２週間超）。

・サイクル１中に、参加者に治療を中断させる治療関連毒性。

・グレード５毒性

２．有害事象（ＡＥ）［時間枠：最大約２７ヶ月］

ＡＥを経験した参加者の数。ＡＥは、医学的治療または手技の使用に関連する異常な臨床検査所見、症状または疾患を含め、医学的治療または手技に関連すると考えられるかどうかにかかわらず、試験の経過中に発生する何らかの好ましくない意図しない徴候として定義される。

３．ＡＥによる試験治療の中断［時間枠：最大約２４ヶ月］

ＡＥのために治療を中止した参加者の数。

【０２３３】

二次転帰尺度には、以下が含まれる：

１．血漿ＭＫ－４８３０の曲線下面積（ＡＵＣ）［時間枠：サイクル１～４、６および８、およびその後４サイクルごとの１日目の注入前および注入終了２４時間、ならびにサイクル１～４、６および８の１日目、およびサイクル１～３の８日目および１５日目の注入後２時間（最大約２４ヶ月）］

２．血漿ＭＫ－４８３０の最小薬物濃度（Ｃｍｉｎ）［時間枠：サイクル１～４、６および８、およびその後４サイクルごとの１日目の注入前および注入終了２４時間、ならびにサイクル１～４、６および８の１日目、およびサイクル１～３の８日目および１５日目の注入後２時間（最大約２４ヶ月）］

３．血漿ＭＫ－４８３０の最大薬物濃度（Ｃｍａｘ）［時間枠：サイクル１～４、６および８、およびその後４サイクルごとの１日目の注入前および注入終了２４時間、ならびにサイクル１～４、６および８の１日目、およびサイクル１～３の８日目および１５日目の注入後２時間（最大約２４ヶ月）］

【０２３４】

三次／探索的転帰尺度には、以下が含まれる：

１．循環抗ＭＫ－４８３０抗体レベル

２．循環抗ペンブロリズマブ抗体レベル

３．血漿ペンブロリズマブのＡＵＣ［時間枠：サイクル１～４、６および８、およびその後４サイクルごとの１日目の注入前および注入終了２４時間、ならびにサイクル１～４、６および８の１日目、およびサイクル１～３の８日目および１５日目の注入後２時間（最大約２４ヶ月）］

４．血漿ペンブロリズマブのＣｍｉｎ［時間枠：サイクル１～４、６および８、およびその後４サイクルごとの１日目の注入前および注入終了２４時間、ならびにサイクル１～４、６および８の１日目、およびサイクル１～３の８日目および１５日目の注入後２時間（最大約２４ヶ月）］

５．血漿ペンブロリズマブのＣｍａｘ［時間枠：サイクル１～４、６および８、およびその後４サイクルごとの１日目の注入前および注入終了２４時間、ならびにサイクル１～４、６および８の１日目、およびサイクル１～３の８日目および１５日目の注入後２時間（最大約２４ヶ月）］

治療期間中に画像評価を行う。

【０２３５】

進行ＲＣＣを有する少なくとも１８歳の男性および女性参加者をこの試験に登録する。

【０２３６】

採用基準：

・現地の試験責任医師／放射線科によって評価される、ＲＥＣＩＳＴ　１．１による測定可能な疾患を有すること。

・評価可能なベースライン腫瘍試料を分析のために提出すること（最新の腫瘍試料または保存腫瘍試料のいずれか）。

・生検に適した１つ以上の別個の悪性病変を有すること。

・Ｅａｓｔｅｒｎ　Ｃｏｏｐｅｒａｔｉｖｅ　Ｏｎｃｏｌｏｇｙ　Ｇｒｏｕｐ（ＥＣＯＧ）Ｐｅｒｆｏｒｍａｎｃｅ　Ｓｃａｌｅに従ってパフォーマンスステータスが０または１であること。

・十分な臓器機能を示すこと。

・男性参加者は、治療期間中、および試験治療の最後の投与後少なくとも１８０日間にわたり承認された（１または複数の）避妊法を使用することに同意し、この期間中は精子の提供を控えなければならない。

・女性参加者は、妊娠しておらず、授乳しておらず、妊娠可能な女性（ＷＯＣＢＰ）でもない場合、またはＷＯＣＢＰであれば治療期間中および試験治療の最後の投与後少なくとも１２０日間にわたり試験避妊ガイダンスに従うことに同意している場合、参加資格がある。

【０２３７】

アームＨに特有の採用基準：

・肉腫様特徴の有無にかかわらず、明細胞成分を伴うＲＣＣの組織学的に確認された診断を有すること。

・局所進行性／転移性疾患または再発性疾患を有すること。

・進行ＲＣＣのための事前の全身療法を受けていないこと。

【０２３８】

除外基準：

・試験治療の初回投与前４週間（緩和放射線のための２週間）以内に化学療法、根治的放射線もしくは生物学的癌治療を受けたことがあるか、または４週間超前に投与された癌治療薬に起因するＡＥから回復していないこと。

・あらゆる放射線関連毒性からグレード１以下に回復しておらず、コルチコステロイドを必要とし、放射線肺炎を有したこと。

・潜在的に治癒的な治療が完了しており、２年間にわたり悪性腫瘍の証拠が認められない場合を除き、第２の悪性腫瘍の病歴を有すること。

・未治療の中枢神経系転移が確認されているか、または脳軟膜転移癌が確認されていること。

・何らかの事前の免疫療法を受けており、グレード３以上の残存免疫関連ＡＥのためにその治療を中止したこと

・以前にモノクローナル抗体による治療に対して重度の過敏反応を示したか、またはペンブロリズマブの何らかの成分に対して既知の感受性を有すること。

・治療を必要とする活動性感染を有すること。
・間質性肺疾患の病歴を有すること。
・ステロイドを必要とする非感染性肺炎の病歴を有すること、または現在肺炎を有すること。
・白斑または回復した小児喘息／アトピーを除き、過去２年間に全身治療を必要とした活動性自己免疫疾患を有すること。
・不安定狭心症、試験薬投与の１日目から６ヶ月以内の急性心筋梗塞、またはＮｅｗ Ｙｏｒｋ Ｈｅａｒｔ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ Ｃｌａｓｓ ＩＩＩもしくはＩＶの鬱血性心不全を含む、臨床的に重大な心疾患を有すること。
・ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）の既知の病歴。
・既知の活動性Ｂ型肝炎またはＣ型肝炎。
・試験治療の初回投与前７日以内に、連日＞１０ｍｇの用量のプレドニゾンまたは同等物の全身ステロイドを慢性的に服用していること。
・重大な検出可能な感染を伴うことなく、大手術の影響から完全に回復していないこと。全身麻酔を必要とする手術は、初回の試験治療投与の少なくとも２週間前に完了しなければならない。領域／硬膜外麻酔を必要とする手術は、初回の試験治療投与の少なくとも７２時間前に完了しなければならず、参加者は回復しなければならない。
・計画された治療開始から３０日以内に生ウイルスワクチンを投与されたこと。
・治験薬の試験に現在参加し、試験治療を受けているか、または治験薬の試験に参加し、試験治療を受けたことがあるか、またはＭＫ－４８３０の投与から２８日以内に治験装置を使用したことがあること。

【０２３９】

アームＨに特有の除外基準：

・何らかの抗ＰＤ－１剤、抗ＰＤ－Ｌ１剤もしくは抗ＰＤ－Ｌ２剤、または何らかの他の免疫調節受容体もしくは機構を標的とする抗体による事前の治療を受けていること。
・無作為化前の１２ヶ月以内に完了した、ＲＣＣのための事前の全身抗癌療法を受けていること。
・臨床的に重大な消化管（ＧＩ）異常を有すること。
・スクリーニング前６ヶ月以内に深部静脈血栓症または肺塞栓症の病歴を有すること。
・高血圧の制御が不良である。
・活動性ＧＩ出血を有する。
・創傷治癒が不十分という証拠を有する。
・無作為化前の３０日以内に活動性出血障害、または重大な出血エピソードの他の病歴を有すること。
・無作為化前６週間以内に喀血を有すること。

【０２４０】

試験治療を以下のエラー！参照元が見つかりませんに概説する。

【０２４１】

【表３】

表 1.試験治療

試験治療名	投与製剤	(1 または複数の)単位用量強度/効力	投薬頻度	(1 または複数の)投与量レベル	投与経路	レジメン/治療期間
MK-4830	注入用溶液	100mg/バイアル	3 週間ごと(Q3W)	800 mg, 1600 mg	IV 注入	最大 35 サイクルにわたる各 21 日間サイクルの 1 日目
ペンブロリズマブ	注入用溶液	100mg/バイアル	3 週間ごと(Q3W)	200 mg	IV 注入	最大 35 サイクルにわたる各 21 日間サイクルの 1 日目
レンバチニブ	カプセル	10mg 、4mg	1 日 1 回(QD)	20 mg	経口	連日

【０２４２】
３週間ごと（Ｑ３Ｗ）にＩＶ注入として、指定された用量でＭＫ－４８３０を投与する。ペンブロリズマブ注入の完了後にＭＫ－４８３０を投与する。
【０２４３】
指定された用量でレンバチニブを連日経口投与する。血圧をモニタリングする。
【０２４４】
良好な安全性転帰を伴ってアームＨが完了した時点で、コホートの拡大を行って、進行ＲＣＣの治療におけるペンブロリズマブおよびレンバチニブと組み合わせたＭＫ－４８３０の効果をさらに検討する。
【０２４５】
[配列表]
本明細書は、配列表のコンピュータ可読形式（ＣＲＦ）コピーとともに提出される。２０２０年１１月１９日に作成され、サイズが９．６０ＫＢである、２４９４８－ＷＯ－ＰＣＴ－ＳＥＱＬＩＳＴ．ｔｘｔと題されるＣＲＦは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。
【０２４６】
以下の表４は、本明細書に開示される全配列を要約する。
【０２４７】

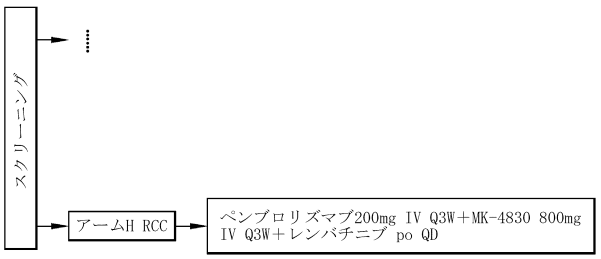
【表４】

表 4.配列番号および対応する配列

配列番号	概要	配列
1	MK-4830、VL-CDR1	TGSSSNIGAGYDVH
2	MK-4830、VL-CDR2	GDSNRPS
3	MK-4830、VL-CDR3	QSFDNSLSAYV
4	MK-4830、VL	ESVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQ QLPGTAPKLLIYGDSNRPSGVPDRFSVSKSGASASLAITG LQAEDEADYYCQSFDNSLSAYVFGGGTQLTVL
5	MK-4830、軽鎖	ESVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQ QLPGTAPKLLIYGDSNRPSGVPDRFSVSKSGASASLAITG LQAEDEADYYCQSFDNSLSAYVFGGGTQLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTVAPTECS
6	MK-4830、VH-CDR1	GYYWS
7	MK-4830、VH-CDR2	EINHAGSTNYNPSLKS
8	MK-4830、VH-CDR3	LPTRWVTTRYFDL
9	MK-4830、VH	EVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQ PPGKGLEWIGEINHAGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPTRWVTTRYFDLWGRGTLV TVSS
10	MK-4830、重鎖	EVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQ PPGKGLEWIGEINHAGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARLPTRWVTTRYFDLWGRGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQ FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK

【図面】

【図１】



【配列表】

2023510199000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 20/65799

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - A61K 31/47; A61K 39/395; C07K 16/28; A61P 35/00 (2021.01)
CPC - A61K 31/47; A61K 39/39558; C07K 16/28; A61P 35/00; A61K 2300/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Lee et al. 'A Phase 1b/2 trial of Lenvatinib plus Pembrolizumab in Patients with Renal Cell Carcinoma', Annals of Oncology 28 (Supplement 5), 2017, v295-v296. pg. v295, para 3 to pg. v296, para 3	1-32;37-40
Y	US 2018/0298096 A1 (MERCK SHARP and Dohme Corp. et al.) 18 October 2018 (18.10.2018) para [0006]-[0009];[0027];[0031]; [0097]; [0042];[0045]-[0048];[0305];[0309];[0366]	1-32; 37-40
Y	TRINH et al. 'Management of Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: a Minireview of Current Clinical Guidelines', Asia Pacific Journal of Oncology Nursing, April-June 2019, Volume 6(2), pp. 154-160. pg. 155, Table.	14;16;22;28;32
A	US 2015/0273033 A1 (COGNATE BIOSERVICES, INC. et al.) 01 October 2015 (01.10.2015) ENTIRE DOCUMENT	1-32; 37-40
A	WO 2016/137985 A1 (MERCK PATENT GMBH et al.) 01 September 2016 (01.09.2016) ENTIRE DOCUMENT	1-32; 37-40

☐ 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
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 FEBRUARY 2021	MAR 15 2021
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Lee Young Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 20/65799

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

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

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

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

3. ☒ Claims Nos.: 33-36 and 41
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

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

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

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2019)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*15/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	15/00		
Ａ６１Ｐ	*17/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/00		
Ａ６１Ｐ	*11/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00		
Ａ６１Ｐ	*1/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/00		
Ａ６１Ｐ	*13/12 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/12		
Ａ６１Ｐ	*1/16 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/16		
Ａ６１Ｋ	*39/395 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	
Ａ６１Ｐ	*35/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｎ	
Ｃ０７Ｋ	*16/28 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/04		
		Ｃ０７Ｋ	16/28	ＺＮＡ	

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

(74)代理人　100124855
弁理士　坪倉 道明
(74)代理人　100129713
弁理士　重森 一輝
(74)代理人　100137213
弁理士　安藤 健司
(74)代理人　100143823
弁理士　市川 英彦
(74)代理人　100183519
弁理士　櫻田 芳恵
(74)代理人　100196483
弁理士　川嵜 洋祐
(74)代理人　100160749
弁理士　飯野 陽一
(74)代理人　100160255
弁理士　市川 祐輔
(74)代理人　100182132
弁理士　河野 隆
(74)代理人　100172683
弁理士　綾 聡平
(74)代理人　100219265
弁理士　鈴木 崇大
(74)代理人　100146318
弁理士　岩瀬 吉和
(74)代理人　100127812
弁理士　城山 康文
(72)発明者　アルトゥーラ，レイチェル・エー
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０６５－０９０７、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・１２６
(72)発明者　ブランディッシュ，フィリップ・イー
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・０２４９２、ニーダム、プレザント・ストリート・４４
(72)発明者　ペリーニ，ロドルフォ・フルーリー
アメリカ合衆国、ペンシルベニア・１９４５４－２５０５、ノース・ウェールズ、ノース・サムニ

ータウン・パイク・３５１

Ｆターム（参考） 4C084 AA23 MA16 MA66 ZA59 ZA66 ZA75 ZA81 ZA89 ZB26 ZC75
4C085 AA14 BB31 CC23 DD62 EE03 GG01
4C086 AA01 AA02 BC28 MA03 MA04 MA16 MA66 NA14 ZA59 ZA66
ZA75 ZA81 ZA89 ZB26 ZC75
4H045 AA11 AA30 BA10 DA76 EA20