

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7348072号

(P7348072)

(45)発行日 令和5年9月20日(2023.9.20)

(24)登録日 令和5年9月11日(2023.9.11)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 39/395

E Z N A

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395

T

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 43/00

1 2 1

請求項の数 13 (全238頁)

(21)出願番号 特願2019-565817(P2019-565817)

(86)(22)出願日 平成30年6月1日(2018.6.1)

(65)公表番号 特表2020-521778(P2020-521778
A)

(43)公表日 令和2年7月27日(2020.7.27)

(86)国際出願番号 PCT/IB2018/000696

(87)国際公開番号 WO2018/220446

(87)国際公開日 平成30年12月6日(2018.12.6)

審査請求日 令和3年6月1日(2021.6.1)

(31)優先権主張番号 62/538,563

(32)優先日 平成29年7月28日(2017.7.28)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/513,960

(32)優先日 平成29年6月1日(2017.6.1)

最終頁に続く

(73)特許権者 517290958

コンピュジェン リミテッド

イスラエル国, ホロン 5 8 8 5 8 4 9
, ハロクミム ストリート 2 6

(74)代理人 100079108

弁理士 稲葉 良幸

(74)代理人 100109346

弁理士 大貫 敏史

(74)代理人 100117189

弁理士 江口 昭彦

(74)代理人 100134120

弁理士 内藤 和彦

(72)発明者 リャン, スペンサー

イスラエル国, ホロン 5 8 8 5 8 4 9
, ハロクミム ストリート 2 6, コンピ

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 三重併用抗体療法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

抗 T I G I T 抗体を含む、がんを治療するための医薬組成物であって、抗 P V R I G 抗体及び抗 P D - 1 抗体と組み合わせて投与される、医薬組成物。

【請求項2】

抗 T I G I T 抗体が、

- ・配列番号 6 7 に記載の v h C D R 1、配列番号 6 8 に記載の v h C D R 2、配列番号 6 9 に記載の v h C D R 3、配列番号 7 2 に記載の v l C D R 1、配列番号 7 3 に記載の v l C D R 2 及び配列番号 7 4 に記載の v l C D R 3 ;

- ・配列番号 7 7 に記載の v h C D R 1、配列番号 7 8 に記載の v h C D R 2、配列番号 7 9 に記載の v h C D R 3、配列番号 8 2 に記載の v l C D R 1、配列番号 8 3 に記載の v l C D R 2 及び配列番号 8 4 に記載の v l C D R 3 ;

- ・配列番号 3 4 7 に記載の v h C D R 1、配列番号 3 4 8 に記載の v h C D R 2、配列番号 3 4 9 に記載の v h C D R 3、配列番号 3 5 2 に記載の v l C D R 1、配列番号 3 5 3 に記載の v l C D R 2 及び配列番号 3 5 4 に記載の v l C D R 3 ; 又は

- ・配列番号 4 7 7 に記載の v h C D R 1、配列番号 4 7 8 に記載の v h C D R 2、配列番号 4 7 9 に記載の v h C D R 3、配列番号 4 8 2 に記載の v l C D R 1、配列番号 4 8 3 に記載の v l C D R 2 及び配列番号 4 8 4 に記載の v l C D R 3 ;

を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項3】

前記抗TIGIT抗体が、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、およびCHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)のうちの少なくとも1つから選択される抗体である、請求項1又は2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

前記抗PVRIg抗体が、

- ・配列番号1020に記載のvhCDR1、配列番号1021に記載のvhCDR2、配列番号1022に記載のvhCDR3、配列番号1025に記載のvlCDR1、配列番号1026に記載のvlCDR2及び配列番号1027に記載のvlCDR3；又は
 - ・配列番号1030に記載のvhCDR1、配列番号1031に記載のvhCDR2、配列番号1032に記載のvhCDR3、配列番号1035に記載のvlCDR1、配列番号1036に記載のvlCDR2及び配列番号1037に記載のvlCDR3；
- を含む、請求項1に記載の医薬組成物。

10

【請求項5】

前記抗PVRIg抗体が、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)のうちの少なくとも1つから選択される抗体である、請求項1～4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項6】

前記抗PD-1抗体が、ペムブロリズマブ、セミプリマブおよびニボルマブのうちの少なくとも1つから選択される抗体である、請求項1～5のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

【請求項7】

前記三重の組み合わせが、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、ペムブロリズマブ及びCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)；CPA. 9. 086. H4 (S241P)、ペムブロリズマブ及びCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)；CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、ペムブロリズマブ及びCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)；CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、ペムブロリズマブ及びCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)；CPA. 9. 083. H4 (S241P)、ペムブロリズマブ及びCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)；CPA. 9. 086. H4 (S241P)、ペムブロリズマブ及びCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)；CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、ペムブロリズマブ及びCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)；CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、ペムブロリズマブ及びCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)；CPA. 9. 083. H4 (S241P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)；CPA. 9. 086. H4 (S241P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)；CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)；CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)；CPA. 9. 083. H4 (S241P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)；CPA. 9. 086. H4 (S241P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)；CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)；CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)；CPA. 9. 083. H4 (S241P)、セミプリマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)；CPA. 9. 086. H4 (S241P)、セミプリマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)；CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、セミプリマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)；CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、セミプリマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)；CPA. 9. 083. H4 (S241P)、セミプリマブ、およびCHA. 7

30

40

50

． 5 3 8 ． 1 ． 2 ． H 4 (S 2 4 1 P) ; C P A ． 9 ． 0 8 6 ． H 4 (S 2 4 1 P) 、セ
ミプリマブ、および C H A ． 7 ． 5 3 8 ． 1 ． 2 ． H 4 (S 2 4 1 P) ; C H A ． 9 ． 5
4 7 ． 7 ． H 4 (S 2 4 1 P 、セミプリマブ、および C H A ． 7 ． 5 3 8 ． 1 ． 2 ． H 4
(S 2 4 1 P) ; ならびに C H A ． 9 ． 5 4 7 ． 1 3 ． H 4 (S 2 4 1 P) 、セミプリマ
ブ、および C H A ． 7 ． 5 3 8 ． 1 ． 2 ． H 4 (S 2 4 1 P) から選択される、請求項 1
～ 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記抗体が、順次投与される、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記抗体が、別個の注入として、または前記抗体の混合物の 1 回の注入として投与され
る、請求項 8 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 10】

前記抗体が、任意の順序で順次投与される、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の医薬
組成物。

【請求項 11】

前記抗体が、数時間または数日間にわたって連続的に投与される、請求項 10 に記載の
医薬組成物。

【請求項 12】

前記がんが、扁平上皮がん、肺がん（小細胞肺がん、非小細胞肺がん、肺の腺がん、お
よび肺の扁平上皮がんを含む）、腹膜のがん、肝細胞がん、胃（g a s t r i c）がんま
たは胃（s t o m a c h）がん（胃腸がんを含む）、食道がん、黒色腫、非黒色腫皮膚が
ん（扁平上皮および基底細胞がん）、精巣胚細胞腫瘍、高頻度 M S I がん、中皮腫、メル
ケル細胞がん、膵臓がん、神経膠腫、膠芽腫、子宮頸がん、卵巣がん、肝臓がん、膀胱が
ん、肝細胞腫、乳がん、結腸がん、結腸直腸がん、子宮内膜または子宮がん、唾液腺がん
、腎臓または腎がん、前立腺がん、外陰がん、甲状腺がん、肝がん、および様々な種類の
頭頸部がん、喉頭がん、口腔がん、尿路上皮がん、K R A S 変異腫瘍、骨髓異形成症候群
（M D S）、ならびに B 細胞悪性腫瘍、B 細胞リンパ腫（N H L または H L）（低度／濾
胞性非ホジキンリンパ腫（N H L）；小リンパ球（S L）N H L；中程度／濾胞性 N H L
；中程度拡散性 N H L；高度免疫芽細胞性 N H L；高度リンパ芽球性 N H L；高度小型非
開裂細胞性 N H L；巨大病変 N H L；マンツル細胞リンパ腫；A I D S 関連リンパ腫；お
よびワルデンシュトレームマクログロブリン血症を含む）；慢性リンパ性白血病（C L L
）；急性リンパ芽球性白血病（A L L）；急性骨髄性白血病（A M L）、急性骨髄性白血
病（A M L）、T 細胞急性リンパ芽球性白血病（T - A L L）、びまん性大細胞型 B 細胞
リンパ腫、有毛細胞白血病；慢性骨髄芽球性白血病；成人 T 細胞白血病／リンパ腫；骨髓
腫；多発性骨髓腫、および移植後リンパ増殖性障害（P T L D）、リンパ系悪性腫瘍、脂
肪腫に関連した異常な血管増殖、浮腫（脳腫瘍に関連するものなど）、マイグ症候群、直
腸がん、腎細胞がん、軟部組織肉腫、カポジ肉腫、カルチノイドがん、早期または進行性
（転移を含む）の卵巣にかかわるものからなる群から選択される、請求項 1 ～ 11 のい
ずれか一項に記載の医薬組成物。

20

30

【請求項 13】

前記抗体が投与キットで提供され、各抗体の投与単位が、個々の投与単位で個別に、ま
たは単一の投与単位としての抗体の混合物として一緒に包装される、請求項 1 ～ 12 のい
ずれか一項に記載の医薬組成物。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

この出願は、2017 年 6 月 1 日に提出された米国特許出願第 62 / 513, 960 号
、2017 年 6 月 5 日に提出された同第 62 / 515, 452 号、2017 年 7 月 28 日
に出願された同第 62 / 538, 563 号、2017 年 8 月 17 日に提出された同第 62

50

／547, 051号、2017年11月7日に出願された同第62／582, 756号、および2018年1月16日に出願された同第62／618, 005号に対して米国特許法第119条に基づく優先権を主張するものであり、これらの全ては、その全体が参照により本明細書に明示的に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

TIGITは、エフェクターおよび制御性(Treg)CD4+T細胞、エフェクターCD8+T細胞、ならびにNK細胞上で高度に発現される共阻害受容体である。TIGITは、(1)直接シグナル伝達、(2)リガンドシグナル伝達の誘導、ならびに(3)共刺激受容体CD226(別名DNAM-1)との競合およびそれによるシグナル伝達の妨害によって免疫応答を減弱させることが示されている。TIGITシグナル伝達は、NK細胞において最もよく研究されており、その同族リガンドであるポリオウイルス受容体(PVR、別名CD155)との結合がその細胞質ITIMドメインを介してNK細胞の細胞傷害性を直接抑制することが示されている。TIGIT遺伝子のノックアウトまたはTIGIT/PVR相互作用の抗体遮断は、生体外でのNK細胞殺傷を増強すると共に、生体内での自己免疫疾患を悪化させることが示されている。T細胞およびNK細胞に対するその直接的な影響に加えて、TIGITは、樹状細胞または腫瘍細胞におけるPVR媒介性シグナル伝達を誘導し得、これがIL10等の抗炎症性サイトカインの産生の増加につながる。T細胞において、TIGITはまた、共刺激受容体CD226のホモ二量体化を妨害することによって、およびPVRへの結合についてそれと競合することによって、リンパ球応答を阻害し得る。

【0003】

TIGITは、様々な種類の腫瘍に浸潤する腫瘍浸潤リンパ球(TIL)およびTregを含むリンパ球で高度に発現される。PVRはまた、腫瘍中で広く発現され、これは、TIGIT-PVRシグナル伝達軸ががんの主要な免疫逃避機構であり得ることを示唆している。注目すべきことに、TIGIT発現は、別の重要な共阻害性受容体PD1の発現と密接に相関している。TIGITおよびPD1は、多数のヒトおよびマウスの腫瘍のTIL上で共発現される。TIGITおよびCTLA4とは異なり、T細胞応答のPD1阻害は、共刺激受容体とのリガンド結合の競合を伴わない。

【0004】

免疫チェックポイントであるポリオウイルス受容体関連免疫グロブリンドメイン(PVRIG、CD112Rとしても知られる)は、TIGIT受容体ファミリー内の新しい阻害性受容体を表すことを含む。PVRIGは、その同族リガンドであるポリオウイルス受容体関連2(PVRL2、CD112、またはネクチン-2としても知られる)に高い親和性で結合し、TおよびNK細胞内のITIMモチーフを介して抑制シグナルを伝達する。TIGITのPVRとの親和性およびPVRIGのPVRL2との親和性がCD226のPVRまたはPVRL2との親和性よりも高いことから、TIGITおよびPVRIGにはCD226からPVRおよびPVRL2を打ち負かす能力があり、TIGITおよびPVRIGがリンパ球機能を低下させ得る間接的な機序をもたらすことが示唆される。したがって、同じファミリーの2つの受容体であるTIGITおよびPVRIGは、TおよびNK細胞応答を減衰させる阻害シグナルを伝達する。

【0005】

したがって、TIGITおよびPVRIGは、抗PD-1抗体を含むチェックポイント阻害剤との三重併用療法にとって魅力的である。

【発明の概要】

【0006】

本発明は、本明細書に開示され、請求項内に提供されるTIGIT抗体と、PVRIG抗体と、抗PD-1抗体を含むチェックポイント阻害剤との組み合わせを含む、方法および組成物を提供する。本発明は、該抗体およびその組成物をコードする核酸をさらに提供する。

【0007】

本発明は、a) 腫瘍細胞を含む該患者からの生検を提供することと、b) 該生検におけるPD-L1陽性腫瘍細胞または免疫細胞の頻度を測定することと、c) 該PD-L1陽性腫瘍細胞または免疫細胞の頻度が、使用される抗体に関連するアイソタイプ対照抗体を用いて同じ腫瘍細胞を染色する場合と比較して1%を超える場合に、抗TIGIT抗体、抗PVRIG抗体、および抗PD-1抗体を含む三重併用療法を施すことと、d) 該PD-L1陽性腫瘍細胞または免疫細胞の頻度が、使用される抗体に関連するアイソタイプ対照抗体を用いて同じ腫瘍細胞を染色する場合と比較して1%未満の場合に、抗TIGIT抗体および抗PVRIG抗体を含む二重併用療法を施すこととを含む、該患者のがんを治療する方法を提供する。

10

【0008】

方法のいくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体は、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、およびCHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)のうちの少なくとも1つから選択される抗体である。

【0009】

方法のいくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体は、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)のうちの少なくとも1つから選択される抗体である。

【0010】

方法のいくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、ペンブロリズマブ、セミプリマブ、およびニボルマブのうちの少なくとも1つから選択される抗体である。

20

【0011】

方法のいくつかの実施形態において、二重併用療法は、CPA. 9. 083. H4 (S241P) およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P) およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P) およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P) およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 083. H4 (S241P) およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P) およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P) およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、ならびにCHA. 9. 547. 13. H4 (S241P) およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)の投与から選択される。

30

【0012】

方法のいくつかの実施形態において、三重併用療法は、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、ペンブロリズマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、ペンブロリズマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、ペンブロリズマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、ペンブロリズマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、ペンブロリズマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、ペンブロリズマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、ペンブロリズマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、ペンブロリズマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、

40

50

ニボルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、セミプリマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、セミプリマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、セミプリマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、セミプリマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、セミプリマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、セミプリマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、セミプリマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、ならびにCHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、セミプリマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)の投与から選択される。

【0013】

方法のいくつかの実施形態において、抗体は、同時に投与される。

【0014】

方法のいくつかの実施形態において、抗体は、順次投与される。

【0015】

方法のいくつかの実施形態において、がんは、前立腺がん、肝臓がん(HCC)、結腸直腸がん、卵巣がん、子宮内膜がん、乳がん、トリプルネガティブ乳がん、膵臓がん、胃(stomach)(胃(gastric))がん、子宮頸がん、頭頸部がん、甲状腺がん、精巣がん、尿路上皮がん、肺がん(小細胞肺、非小細胞肺)、黒色腫、非黒色腫皮膚がん(扁平上皮および基底細胞がん)、神経膠腫、腎がん(RCC)、リンパ腫(NHLまたはHL)、急性骨髄性白血病(AML)、T細胞急性リンパ芽球性白血病(T-ALL)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、精巣胚細胞腫瘍、中皮腫、食道がん、メルケル細胞がん、高頻度MSIがん、KRAS変異腫瘍、成人T細胞白血病／リンパ腫、および骨髄異形成症候群(MDS)からなる群から選択される。方法のいくつかの実施形態において、がんは、がんのトリプルネガティブ乳がん、胃(stomach)(胃(gastric))がん、肺がん(小細胞肺、非小細胞肺)、メルケル細胞がん、高頻度MSIがん、KRAS変異腫瘍、成人T細胞白血病／リンパ腫、および骨髄異形成症候群(MDS)からなる群から選択される。方法のいくつかの実施形態において、がんは、がんのトリプルネガティブ乳がん、胃(stomach)(胃(gastric))がん、肺がん(小細胞肺、非小細胞肺)、メルケル細胞がん、および高頻度MSIがんからなる群から選択される。

【0016】

本発明は、抗TIGIT抗体、抗PVRIG抗体、および抗PD-1抗体を含む三重併用療法を施すことを含む、該患者のがんを治療する方法をさらに提供する。

【0017】

方法のいくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体は、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、およびCHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)のうちの少なくとも1つから選択される抗体である。

【0018】

10

20

30

40

50

方法のいくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体は、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) のうちの少なくとも1つから選択される抗体である。

【0019】

方法のいくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、ペンブロリズマブ、セミプリマブ、およびニボルマブのうちの少なくとも1つから選択される抗体である。

【0020】

方法のいくつかの実施形態において、三重併用療法は、CPA. 9. 083. H4 (S241P) およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P) およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P) およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P) およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 083. H4 (S241P) およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P) およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P) およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、ならびにCHA. 9. 547. 13. H4 (S241P) およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) の投与から選択される二重併用療法と組み合わせた抗PD-1抗体の投与を含む。

【0021】

方法のいくつかの実施形態において、三重併用療法は、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、ペンブロリズマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、ペンブロリズマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、ペンブロリズマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、ペンブロリズマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、ペンブロリズマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、ペンブロリズマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、ペンブロリズマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、ペンブロリズマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、セミプリマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、セミプリマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、セミプリマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、セミプリマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、セミプリマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、セミプリマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S

10

20

30

40

50

241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P、セミプリマブ、およびCHA.7.538.1.2.H4(S241P)、ならびにCHA.9.547.13.H4(S241P)、セミプリマブ、およびCHA.7.538.1.2.H4(S241P)の投与から選択される。

【0022】

方法のいくつかの実施形態において、抗体は、同時に投与される。

【0023】

方法のいくつかの実施形態において、抗体は、順次投与される。

【0024】

方法のいくつかの実施形態において、三重併用療法の際のがんは、前立腺がん、肝臓がん(HCC)、結腸直腸がん、卵巣がん、子宮内膜がん、乳がん、トリプルネガティブ乳がん、膵臓がん、胃(stomach)(胃(gastric))がん、子宮頸がん、頭頸部がん、甲状腺がん、精巣がん、尿路上皮がん、肺がん(小細胞肺、非小細胞肺)、黒色腫、非黒色腫皮膚がん(扁平上皮および基底細胞がん)、神経膠腫、腎がん(RCC)、リンパ腫(NHLまたはHL)、急性骨髄性白血病(AML)、T細胞急性リンパ芽球性白血病(T-ALL)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、精巣胚細胞腫瘍、中皮腫、食道がん、メルケル細胞がん、高頻度MSIがん、KRAS変異腫瘍、成人T細胞白血病／リンパ腫、および骨髄異形成症候群(MDS)からなる群から選択される。方法のいくつかの実施形態において、がんは、がんのトリプルネガティブ乳がん、胃(stomach)(胃(gastric))がん、肺がん(小細胞肺、非小細胞肺)、メルケル細胞がん、高頻度MSIがん、KRAS変異腫瘍、成人T細胞白血病／リンパ腫、および骨髄異形成症候群(MDS)からなる群から選択される。

【0025】

本発明は、a)抗TIGIT抗体の単位用量を含む容器と、b)抗PVRIG抗体の単位用量を含む容器と、を含む、薬学的服用量キットをさらに提供する。

【0026】

本発明は、a)抗TIGIT抗体の単位用量を含む容器と、b)抗PVRIG抗体の単位用量を含む容器と、c)抗PD-1抗体を含む容器と、を含む、薬学的服用量キットをさらに提供する。

【0027】

さらなる態様において、本発明は、a)患者の腫瘍試料からの細胞集団を提供することと、b)i)TIGITタンパク質、ii)PVRIGタンパク質、iii)PVRタンパク質、iv)PD-1タンパク質、v)PD-L1タンパク質、vi)PVR L2、およびvii)~viii)における抗体に関連するアイソタイプ対照と結合する標識化抗体で該集団を染色することと、c)蛍光活性化セルソーティング(FACS)を実行することと、d)TIGIT、PVRIG、PVR、PD-1、PVR L2、およびPD-L1のそれぞれについて、該アイソタイプ対照抗体と比較したタンパク質を発現する該集団における細胞の割合を決定し、TIGITまたはPVRのいずれか、PVRIGまたはPVR L2のいずれか、およびPD-1またはPD-L1のいずれかで陽性細胞の割合が>1%の場合に、ステップe)に進むことと、e)TIGIT、PVRIG、およびPD-1に対する抗体を該患者に投与することを含む、方法を提供する。

【0028】

さらなる態様において、本発明はa)患者の腫瘍試料からの細胞集団を提供することと、b)i)TIGITタンパク質、ii)PVRタンパク質、iii)PD-1タンパク質、iv)PD-L1タンパク質、およびv)~viii)における抗体に関連するアイソタイプ対照と結合する標識化抗体で該集団を染色することと、c)蛍光活性化セルソーティング(FACS)を実行することと、d)TIGIT、PVR、PD-1、およびPD-L1のそれぞれについて、該アイソタイプ対照抗体と比較したタンパク質を発現する該集団における細胞の割合を決定することと、ここで、陽性細胞の割合が4つ全ての受容体に対して≥1%の場合に、e)TIGITおよびPD-1に対する抗体を該患者に投与

10

20

30

40

50

することを含む、方法を提供する。

【0029】

追加の態様において、本発明は、a) 患者の腫瘍試料からの細胞集団を提供することと、b) i) PVRIGタンパク質、ii) PVRL2タンパク質、iii) PD-1タンパク質、iv) PD-L1タンパク質、およびv) i) ~ iv) における抗体に関連するアイソタイプ対照と結合する標識化抗体で該集団を染色することと、c) 蛍光活性化セルソーティング (FACS) を実行することと、d) PVRIG、PVRL2、PD-1、およびPD-L1のそれぞれについて、該アイソタイプ対照抗体と比較したタンパク質を発現する該集団における細胞の割合を決定することと、ここで、陽性細胞の割合が4つ全ての受容体に対して $\geq 1\%$ の場合に、e) PVRIGおよびPD-1に対する抗体を該患者に投与することを含む、方法を提供する。

10

【0030】

さらなる態様において、本発明は、a) 患者の腫瘍試料からの細胞集団を提供することと、b) i) PVRIGタンパク質、ii) PVRL2タンパク質、iii) TIGITタンパク質、iv) PVRタンパク質、およびv) i) ~ iv) における抗体に関連するアイソタイプ対照と結合する標識化抗体で該集団を染色することと、c) 蛍光活性化セルソーティング (FACS) を実行することと、d) PVRIG、PVRL2、TIGIT、およびPVRのそれぞれについて、該アイソタイプ対照抗体と比較したタンパク質を発現する該集団における細胞の割合を決定することと、ここで、陽性細胞の割合が4つ全ての受容体に対して $\geq 1\%$ の場合に、e) PVRIGおよびTIGITに対する抗体を該患者に投与することを含む、方法を提供する。

20

【0031】

追加の態様において、本発明は、a) 患者の腫瘍試料からの細胞集団を提供することと、b) i) PVRIGタンパク質、ii) TIGITタンパク質、iii) PVRL2タンパク質、iv) PD-1タンパク質、v) PD-L1タンパク質、およびvi) i) ~ v) における抗体に関連するアイソタイプ対照と結合する標識化抗体で該集団を染色することと、c) 蛍光活性化セルソーティング (FACS) を実行することと、d) PVRIG、TIGIT、PVRL2、PD-1、およびPD-L1のそれぞれについて、該アイソタイプ対照抗体と比較したタンパク質を発現する該集団における細胞の割合を決定することと、ここで、陽性細胞の割合が5つ全ての受容体に対して $\geq 1\%$ の場合に、e) PVRIG、TIGIT、およびPD-1に対する抗体を該患者に投与することを含む、方法を提供する。

30

【0032】

さらなる態様において、本発明は、a) 患者の腫瘍試料からの細胞集団を提供することと、b) i) PVRIGタンパク質、ii) PVRL2タンパク質、iii) TIGITタンパク質、iv) PVRタンパク質、v) PD-1タンパク質、およびvi) i) ~ v) における抗体に関連するアイソタイプ対照と結合する標識化抗体で該集団を染色することと、c) 蛍光活性化セルソーティング (FACS) を実行することと、d) PVRIG、PVRL2、TIGIT、およびPVRのそれぞれについて、該アイソタイプ対照抗体と比較したタンパク質を発現する該集団における細胞の割合を決定することと、ここで、陽性細胞の割合が4つ全ての受容体に対して $\geq 1\%$ の場合に、e) PVRIG、TIGIT、およびPD-1に対する抗体を該患者に投与することを含む、方法を提供する。

40

【0033】

いくつかの実施形態において、本発明は、a) 腫瘍細胞を含む該患者からの生検を提供することと、b) 該生検におけるPD-L1陽性腫瘍細胞または免疫細胞の頻度を測定することと、c) 該PD-L1陽性腫瘍細胞または免疫細胞の頻度が、使用される抗体に関連するアイソタイプ対照抗体を用いて同じ腫瘍細胞を染色する場合と比較して 1% を超える場合に、抗TIGIT抗体、抗PVRIG抗体、および抗PD-1抗体を含む三重併用療法を施すことと、d) 該PD-L1陽性腫瘍細胞または免疫細胞の頻度が、使用される抗体に関連するアイソタイプ対照抗体を用いて同じ腫瘍細胞を染色する場合と比較して 1

50

%未満の場合に、抗TIGIT抗体および抗PVRIG抗体を含む二重併用療法を施すことを含む、患者においてがんを治療する方法を提供する。

【0034】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体は、図3において記載されるもののうちのいずれをも含む、本明細書に記載されるあらゆる抗TIGIT抗体から選択される抗体である。

【0035】

3いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体は、図5および／または図63において記載されるもののうちのいずれをも含む、本明細書に記載されるあらゆる抗PVRIG抗体から選択される抗体である。

10

【0036】

いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、図7において記載されるもののうちのいずれをも含む、本明細書に記載されるあらゆる抗PD-1抗体から選択される抗体である。

【0037】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体は、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、およびCHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)のうちの少なくとも1つから選択される抗体である。

【0038】

いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体は、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)のうちの少なくとも1つから選択される抗体である。

20

【0039】

いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、ペンブロリズマブ、センプリマブ、およびニボルマブのうちの少なくとも1つから選択される抗体である。

【0040】

8いくつかの実施形態において、二重併用療法は、CPA. 9. 083. H4 (S241P)およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 083. H4 (S241P)およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、ならびにCHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)の投与から選択される。

30

【0041】

いくつかの実施形態において、三重併用療法は、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、ペンブロリズマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、ペンブロリズマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、ペンブロリズマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、ペンブロリズマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、ペンブロリズマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、ペンブロリズマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、ペンブロリズマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、ペンブ

40

50

ロリズマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、セミプリマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、セミプリマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、セミプリマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、セミプリマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、セミプリマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、セミプリマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、ならびにCHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、セミプリマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)の投与から選択される。

【0042】

いくつかの実施形態において、抗体は、同時に投与される。

【0043】

いくつかの実施形態において、抗体は、順次投与される。

【0044】

いくつかの実施形態において、がんは、前立腺がん、肝臓がん（HCC）、結腸直腸がん、卵巣がん、子宮内膜がん、乳がん、トリプルネガティブ乳がん、膵臓がん、胃（stomach）（胃（gastric））がん、子宮頸がん、頭頸部がん、甲状腺がん、精巣がん、尿路上皮がん、肺がん（小細胞肺、非小細胞肺）、黒色腫、非黒色腫皮膚がん（扁平上皮および基底細胞がん）、神経膠腫、腎がん（RCC）、リンパ腫（NHLまたはHL）、急性骨髄性白血病（AML）、T細胞急性リンパ芽球性白血病（T-ALL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、精巣胚細胞腫瘍、中皮腫、食道がん、メルケル細胞がん、高頻度MSIがん、KRAS変異腫瘍、成人T細胞白血病／リンパ腫、および骨髄異形成症候群（MDS）からなる群から選択される。

【0045】

いくつかの実施形態において、がんは、トリプルネガティブ乳がん、胃（stomach）（胃（gastric））がん、肺がん（小細胞肺、非小細胞肺）、メルケル細胞がん、および高頻度MSIがん、KRAS変異腫瘍、成人T細胞白血病／リンパ腫、および骨髄異形成症候群（MDS）からなる群から選択される。

【0046】

いくつかの実施形態において、本発明は、抗TIGIT抗体、抗PVRIG抗体、および抗PD-1抗体を含む三重併用療法を施すことを含む、患者においてがんを治療する方法を提供する。

【0047】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体は、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (

10

20

30

40

50

S 2 4 1 P)、およびCHA. 9. 5 4 7. 1 3. H 4 (S 2 4 1 P)のうちの少なくとも1つから選択される抗体である。

【0048】

いくつかの実施形態において、該抗PVRIG抗体は、CHA. 7. 5 1 8. 1. H 4 (S 2 4 1 P)およびCHA. 7. 5 3 8. 1. 2. H 4 (S 2 4 1 P)のうちの少なくとも1つから選択される抗体である。

【0049】

1いくつかの態様において、抗PD-1抗体は、ペンブロリズマブ、セミプリマブ、およびニボルマブからなる群から選択される抗体である。

【0050】

いくつかの実施形態において、三重併用療法は、CPA. 9. 0 8 3. H 4 (S 2 4 1 P)およびCHA. 7. 5 1 8. 1. H 4 (S 2 4 1 P)、CPA. 9. 0 8 6. H 4 (S 2 4 1 P)およびCHA. 7. 5 1 8. 1. H 4 (S 2 4 1 P)、CHA. 9. 5 4 7. 7. H 4 (S 2 4 1 P)およびCHA. 7. 5 1 8. 1. H 4 (S 2 4 1 P)、CHA. 9. 5 4 7. 1 3. H 4 (S 2 4 1 P)およびCHA. 7. 5 1 8. 1. H 4 (S 2 4 1 P)、CPA. 9. 0 8 3. H 4 (S 2 4 1 P)およびCHA. 7. 5 3 8. 1. 2. H 4 (S 2 4 1 P)、CPA. 9. 0 8 6. H 4 (S 2 4 1 P)およびCHA. 7. 5 3 8. 1. 2. H 4 (S 2 4 1 P)、CHA. 9. 5 4 7. 7. H 4 (S 2 4 1 P)およびCHA. 7. 5 3 8. 1. 2. H 4 (S 2 4 1 P)、ならびにCHA. 9. 5 4 7. 1 3. H 4 (S 2 4 1 P)およびCHA. 7. 5 3 8. 1. 2. H 4 (S 2 4 1 P)の投与から選択される二重併用療法と組み合わせた抗PD-1抗体の投与を含む。

【0051】

いくつかの実施形態において、三重併用療法は、CPA. 9. 0 8 3. H 4 (S 2 4 1 P)、ペンブロリズマブ、およびCHA. 7. 5 1 8. 1. H 4 (S 2 4 1 P)、CPA. 9. 0 8 6. H 4 (S 2 4 1 P)、ペンブロリズマブ、およびCHA. 7. 5 1 8. 1. H 4 (S 2 4 1 P)、CHA. 9. 5 4 7. 7. H 4 (S 2 4 1 P)、ペンブロリズマブ、およびCHA. 7. 5 1 8. 1. H 4 (S 2 4 1 P)、CHA. 9. 5 4 7. 1 3. H 4 (S 2 4 1 P)、ペンブロリズマブ、およびCHA. 7. 5 1 8. 1. H 4 (S 2 4 1 P)、CPA. 9. 0 8 3. H 4 (S 2 4 1 P)、ペンブロリズマブ、およびCHA. 7. 5 3 8. 1. 2. H 4 (S 2 4 1 P)、CPA. 9. 0 8 6. H 4 (S 2 4 1 P)、ペンブロリズマブ、およびCHA. 7. 5 3 8. 1. 2. H 4 (S 2 4 1 P)、CHA. 9. 5 4 7. 7. H 4 (S 2 4 1 P)、ペンブロリズマブ、およびCHA. 7. 5 3 8. 1. 2. H 4 (S 2 4 1 P)、CPA. 9. 0 8 3. H 4 (S 2 4 1 P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 5 1 8. 1. H 4 (S 2 4 1 P)、CPA. 9. 0 8 6. H 4 (S 2 4 1 P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 5 1 8. 1. H 4 (S 2 4 1 P)、CHA. 9. 5 4 7. 7. H 4 (S 2 4 1 P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 5 1 8. 1. H 4 (S 2 4 1 P)、CHA. 9. 5 4 7. 1 3. H 4 (S 2 4 1 P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 5 3 8. 1. 2. H 4 (S 2 4 1 P)、CPA. 9. 0 8 3. H 4 (S 2 4 1 P)、セミプリマブ、およびCHA. 7. 5 1 8. 1. H 4 (S 2 4 1 P)、CPA. 9. 0 8 6. H 4 (S 2 4 1 P)、セミプリマブ、およびCHA. 7. 5 1 8. 1. H 4 (S 2 4 1 P)、CHA. 9. 5 4 7. 7. H 4 (S 2 4 1 P)、セミプリマブ、およびCHA. 7. 5 1 8. 1. H 4 (S 2 4 1 P)、CHA. 9. 5 4 7. 1 3. H 4 (S 2 4 1 P)、セミプリマブ、およびCHA. 7. 5

10

20

30

40

50

18. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、セミプリマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、セミプリマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P、セミプリマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、ならびにCHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、セミプリマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)の投与から選択される。

【0052】

いくつかの実施形態において、抗体は、同時に投与される。

【0053】

いくつかの実施形態において、抗体は、順次投与される。

【0054】

いくつかの実施形態において、がんは、前立腺がん、肝臓がん(HCC)、結腸直腸がん、卵巣がん、子宮内膜がん、乳がん、トリプルネガティブ乳がん、膵臓がん、胃(stomach)(胃(gastric))がん、子宮頸がん、頭頸部がん、甲状腺がん、精巣がん、尿路上皮がん、肺がん(小細胞肺、非小細胞肺)、黒色腫、非黒色腫皮膚がん(扁平上皮および基底細胞がん)、神経膠腫、腎がん(RCC)、リンパ腫(NHLまたはHL)、急性骨髄性白血病(AML)、T細胞急性リンパ芽球性白血病(T-ALL)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、精巣胚細胞腫瘍、中皮腫、食道がん、メルケル細胞がん、高頻度MSIがん、KRAS変異腫瘍、成人T細胞白血病／リンパ腫、および骨髄異形成症候群(MDS)からなる群から選択される。

【0055】

いくつかの実施形態において、がんは、トリプルネガティブ乳がん、胃(stomach)(胃(gastric))がん、肺がん(小細胞肺、非小細胞肺)、メルケル細胞がん、および高頻度MSIがん、KRAS変異腫瘍、成人T細胞白血病／リンパ腫、および骨髄異形成症候群(MDS)からなる群から選択される。

【0056】

いくつかの実施形態において、本発明は、a)抗TIGIT抗体の単位用量を含む容器と、b)抗PVRIg抗体の単位用量を含む容器と、を含む、薬学的服用量キットを提供する。

【0057】

いくつかの実施形態において、本発明は、a)抗TIGIT抗体の単位用量を含む容器と、b)抗PVRIg抗体の単位用量を含む容器と、c)抗PD-1抗体を含む容器と、を含む、薬学的服用量キットを提供する。

【0058】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体は、図3において記載されるもののうちのいずれをも含む、本明細書に記載されるあらゆる抗TIGIT抗体から選択される抗体である。

【0059】

いくつかの実施形態において、抗PVRIg抗体は、図5および／または図63において記載されるもののうちのいずれをも含む、本明細書に記載されるあらゆる抗PVRIg抗体から選択される抗体である。

【0060】

いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、図7において記載されるもののうちのいずれをも含む、本明細書に記載されるあらゆる抗PD-1抗体から選択される抗体である。

【0061】

いくつかの実施形態において、本発明は、a)患者の腫瘍試料からの細胞集団を提供することと、b) i) TIGITタンパク質、ii) PVRIgタンパク質、iii) PVRIgタンパク質、iv) PD-1タンパク質、v) PD-L1タンパク質、およびvi) i

10

20

30

40

50

）～v）における抗体に関連するアイソタイプ対照と結合する標識化抗体で該集団を染色することと、c）蛍光活性化セルソーティング（FACS）を実行することと、d）TIGIT、PVRI G、PVR、PD-1、およびPD-L1のそれぞれについて、該アイソタイプ対照抗体と比較したタンパク質を発現する該集団における細胞の割合を決定することと、ここで、陽性細胞の割合が5つ全ての受容体に対して>1%の場合に、e）TIGIT、PVRI G、およびPD-1に対する抗体を該患者に投与することを含む、方法を提供する。

【0062】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体は、図3において記載されるもののうちのいずれをも含む、本明細書に記載されるあらゆる抗TIGIT抗体から選択される抗体である。

10

【0063】

いくつかの実施形態において、抗PVRI G抗体は、図5および／または図63において記載されるもののうちのいずれをも含む、本明細書に記載されるあらゆる抗PVRI G抗体から選択される抗体である。

【0064】

いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、図7において記載されるもののうちのいずれをも含む、本明細書に記載されるあらゆる抗PD-1抗体から選択される抗体である。

【0065】

いくつかの態様において、TIGIT抗体は、CPA.9.086である。

20

【0066】

いくつかの実施形態において、PD-1抗体は、ペンブロリズマブおよびニボルマブから選択される。

【0067】

いくつかの実施形態において、PVRI G抗体は、CHA.7.518.1.H4（S241P）である。

【0068】

いくつかの実施形態において、本発明は、a）患者の腫瘍試料からの細胞集団を提供することと、b）i）PVRI Gタンパク質、ii）TIGITタンパク質、iii）PVR L2タンパク質、iv）PD-1タンパク質、v）PD-L1タンパク質、およびvi）i）～v）における抗体に関連するアイソタイプ対照と結合する標識化抗体で該集団を染色することと、c）蛍光活性化セルソーティング（FACS）を実行することと、d）PVRI G、TIGIT、PVR L2、PD-1、およびPD-L1のそれぞれについて、該アイソタイプ対照抗体と比較したタンパク質を発現する該集団における細胞の割合を決定することと、ここで、陽性細胞の割合が5つ全ての受容体に対して>1%の場合に、e）PVRI GおよびPD-1に対する抗体を該患者に投与することを含む、方法を提供する。

30

【0069】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体は、図3において記載されるもののうちのいずれをも含む、本明細書に記載されるあらゆる抗TIGIT抗体から選択される抗体である。

40

【0070】

いくつかの実施形態において、抗PVRI G抗体は、図5および／または図63において記載されるもののうちのいずれをも含む、本明細書に記載されるあらゆる抗PVRI G抗体から選択される抗体である。

【0071】

いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、図7において記載されるもののうちのいずれをも含む、本明細書に記載されるあらゆる抗PD-1抗体から選択される抗体である。

50

【0072】

いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体は、図62において記載されるもののうちのいずれをも含む、本明細書に記載されるあらゆる抗PD-L1抗体から選択される抗体である。

【0073】

いくつかの実施形態において、PVRIg抗体は、CHA.7.518.1.H4(S241P)である。

【0074】

いくつかの実施形態において、PD-1抗体は、ペンブロリズマブおよびニボルマブから選択される。

【0075】

いくつかの態様において、TIGIT抗体は、CPA.9.086である。

【0076】

いくつかの実施形態において、本発明は、a)患者の腫瘍試料からの細胞集団を提供することと、b) i) PVRIgタンパク質、ii) PD-1タンパク質、iii) PVRL2タンパク質、iv) TIGITタンパク質、v) PVRタンパク質、およびvi) i) ~ v) における抗体に関連するアイソタイプ対照と結合する標識化抗体で該集団を染色することと、c) 蛍光活性化セルソーティング(FACS)を実行することと、d) PVRIg、PVRL2、TIGIT、およびPVRのそれぞれについて、該アイソタイプ対照抗体と比較したタンパク質を発現する該集団における細胞の割合を決定することと、ここで、陽性細胞の割合が5つ全ての受容体に対して>1%の場合に、e) PVRIgおよびTIGITに対する抗体を該患者に投与することとを含む、方法を提供する。

【0077】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体は、図3において記載されるもののうちのいずれをも含む、本明細書に記載されるあらゆる抗TIGIT抗体から選択される抗体である。

【0078】

いくつかの実施形態において、抗PVRIg抗体は、図5および／または図63において記載されるもののうちのいずれをも含む、本明細書に記載されるあらゆる抗PVRIg抗体から選択される抗体である。

【0079】

いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、図7において記載されるもののうちのいずれをも含む、本明細書に記載されるあらゆる抗PD-1抗体から選択される抗体である。

【0080】

いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体は、図62において記載されるもののうちのいずれをも含む、本明細書に記載されるあらゆる抗PD-L1抗体から選択される抗体である。

【0081】

いくつかの実施形態において、PVRIg抗体は、CHA.7.518.1.H4(S241P)である。

【0082】

いくつかの態様において、TIGIT抗体は、CPA9.086である。

【0083】

いくつかの実施形態において、PD-1抗体は、ペンブロリズマブおよびニボルマブから選択される。

【0084】

いくつかの実施形態において、本発明は、a)腫瘍細胞を含む該患者からの生検を提供することと、b)該生検におけるPD-L1陽性腫瘍細胞または免疫細胞の頻度を測定することと、c)該PD-L1陽性腫瘍細胞または免疫細胞の頻度が、使用される抗体に関

10

20

30

40

50

連するアイソタイプ対照抗体を用いて同じ腫瘍細胞を染色する場合と比較して1%を超える場合に、抗TIGIT抗体、抗PVRIG抗体、および抗PD-L1抗体を含む三重併用療法を施すことと、d) 該PD-L1陽性腫瘍細胞または免疫細胞の頻度が、使用される抗体に関連するアイソタイプ対照抗体を用いて同じ腫瘍細胞を染色する場合と比較して1%未満の場合に、抗TIGIT抗体および抗PVRIG抗体を含む二重併用療法を施すこととを含む、患者においてがんを治療する方法を提供する。

【0085】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体は、図3において記載されるもののうちのいずれをも含む、本明細書に記載されるあらゆる抗TIGIT抗体から選択される抗体である。

【0086】

いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体は、図5および／または図63において記載されるもののうちのいずれをも含む、本明細書に記載されるあらゆる抗PVRIG抗体から選択される抗体である。

【0087】

いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、図62において記載されるもののうちのいずれをも含む、本明細書に記載されるあらゆる抗PD-L1抗体から選択される抗体である。

【0088】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体は、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、およびCHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)のうちの少なくとも1つから選択される抗体である。

【0089】

いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体は、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)のうちの少なくとも1つから選択される抗体である。

【0090】

58. 該抗PD-L1抗体が、アテゾリズマブ、アベルマブ、およびデュルバルマブのうちの少なくとも1つから選択される抗体である、請求項52～57のいずれか一項に記載の方法。

【0091】

いくつかの実施形態において、二重併用療法は、CPA. 9. 083. H4 (S241P)およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 083. H4 (S241P)およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、ならびにCHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)の投与から選択される。

【0092】

いくつかの実施形態において、三重併用療法は、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、アテゾリズマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、アテゾリズマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、アテゾリズマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、アテゾリズマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、

10

20

30

40

50

CPA. 9. 083. H4 (S241P)、アテゾリズマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、アテゾリズマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、アテゾリズマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、アテゾリズマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、アベルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、アベルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、アベルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、アベルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、アベルマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、アベルマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、アベルマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、ならびにCHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、アベルマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、デュルバルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、デュルバルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、デュルバルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、デュルバルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、デュルバルマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、デュルバルマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、デュルバルマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、ならびにCHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、デュルバルマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)の投与から選択される。

【0093】

いくつかの実施形態において、抗体は、同時に投与される。

【0094】

いくつかの実施形態において、抗体は、順次投与される。

【0095】

いくつかの実施形態において、がんは、前立腺がん、肝臓がん（HCC）、結腸直腸がん、卵巣がん、子宮内膜がん、乳がん、トリプルネガティブ乳がん、膵臓がん、胃（stomach）（胃（gastric））がん、子宮頸がん、頭頸部がん、甲状腺がん、精巣がん、尿路上皮がん、肺がん（小細胞肺、非小細胞肺）、黒色腫、非黒色腫皮膚がん（扁平上皮および基底細胞がん）、神経膠腫、腎がん（RCC）、リンパ腫（NHLまたはHL）、急性骨髄性白血病（AML）、T細胞急性リンパ芽球性白血病（T-ALL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、精巣胚細胞腫瘍、中皮腫、食道がん、メルケル細胞がん、高頻度MSIがん、KRAS変異腫瘍、成人T細胞白血病／リンパ腫、および骨髄異形成症候群（MDS）からなる群から選択される。

【0096】

いくつかの実施形態において、がんは、トリプルネガティブ乳がん、胃（stomach）（胃（gastric））がん、肺がん（小細胞肺、非小細胞肺）、メルケル細胞がん、および高頻度MSIがん、KRAS変異腫瘍、成人T細胞白血病／リンパ腫、および骨髄異形成症候群（MDS）からなる群から選択される。

【0097】

いくつかの実施形態において、本発明は、抗TIGIT抗体、抗PVRIG抗体、および抗PD-L1抗体を含む三重併用療法を施すことを含む、患者においてがんを治療する

方法を提供する。

【0098】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体は、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、およびCHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)のうちの少なくとも1つから選択される抗体である。

【0099】

いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体は、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)のうちの少なくとも1つから選択される抗体である。

【0100】

いくつかの態様において、抗PD-L1抗体は、アテゾリズマブ、アベルマブ、およびデュルバルマブからなる群から選択される抗体である。

【0101】

いくつかの実施形態において、三重併用療法は、CPA. 9. 083. H4 (S241P)およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 083. H4 (S241P)およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、ならびにCHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)の投与から選択される二重併用療法と組み合わせた抗PD-L1抗体の投与を含む。

【0102】

いくつかの実施形態において、三重併用療法は、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、アテゾリズマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、アテゾリズマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、アテゾリズマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、アテゾリズマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、アテゾリズマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、アテゾリズマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、アテゾリズマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、アテゾリズマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、アベルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、アベルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、アベルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、アベルマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、アベルマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、アベルマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、ならびにCHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、アベルマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、デュルバルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (

10

20

30

40

50

S 2 4 1 P)、デュルバルマブ、およびCHA. 7. 5 1 8. 1. H 4 (S 2 4 1 P)、CHA. 9. 5 4 7. 7. H 4 (S 2 4 1 P)、デュルバルマブ、およびCHA. 7. 5 1 8. 1. H 4 (S 2 4 1 P)、CHA. 9. 5 4 7. 1 3. H 4 (S 2 4 1 P)、デュルバルマブ、およびCHA. 7. 5 1 8. 1. H 4 (S 2 4 1 P)、CPA. 9. 0 8 3. H 4 (S 2 4 1 P)、デュルバルマブ、およびCHA. 7. 5 3 8. 1. 2. H 4 (S 2 4 1 P)、CPA. 9. 0 8 6. H 4 (S 2 4 1 P)、デュルバルマブ、およびCHA. 7. 5 3 8. 1. 2. H 4 (S 2 4 1 P)、CHA. 9. 5 4 7. 7. H 4 (S 2 4 1 P)、デュルバルマブ、およびCHA. 7. 5 3 8. 1. 2. H 4 (S 2 4 1 P)、ならびにCHA. 9. 5 4 7. 1 3. H 4 (S 2 4 1 P)、デュルバルマブ、およびCHA. 7. 5 3 8. 1. 2. H 4 (S 2 4 1 P)の投与から選択される。

10

【0103】

いくつかの実施形態において、抗体は、同時に投与される。

【0104】

いくつかの実施形態において、抗体は、順次投与される。

【0105】

いくつかの実施形態において、がんは、前立腺がん、肝臓がん(HCC)、結腸直腸がん、卵巣がん、子宮内膜がん、乳がん、トリプルネガティブ乳がん、膵臓がん、胃(stomach)(胃(gastric))がん、子宮頸がん、頭頸部がん、甲状腺がん、精巣がん、尿路上皮がん、肺がん(小細胞肺、非小細胞肺)、黒色腫、非黒色腫皮膚がん(扁平上皮および基底細胞がん)、神経膠腫、腎がん(RCC)、リンパ腫(NHLまたはHL)、急性骨髄性白血病(AML)、T細胞急性リンパ芽球性白血病(T-ALL)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、精巣胚細胞腫瘍、中皮腫、食道がん、メルケル細胞がん、高頻度MSIがん、KRAS変異腫瘍、成人T細胞白血病／リンパ腫、および骨髄異形成症候群(MDS)からなる群から選択される。

20

【0106】

いくつかの実施形態において、がんは、トリプルネガティブ乳がん、胃(stomach)(胃(gastric))がん、肺がん(小細胞肺、非小細胞肺)、メルケル細胞がん、および高頻度MSIがん、KRAS変異腫瘍、成人T細胞白血病／リンパ腫、および骨髄異形成症候群(MDS)からなる群から選択される。

【図面の簡単な説明】

30

【0107】

【図1A】ヒトIgG1(いくつかの有用なアミノ酸置換を有する)、IgG2、IgG3、IgG4、本発明において特定の用途を見出すヒンジバリエントを有するIgG4の定常ドメイン、ならびにカッパおよびラムダ軽鎖の定常ドメインのアミノ酸配列を図示する。

【図1B】ヒトIgG1(いくつかの有用なアミノ酸置換を有する)、IgG2、IgG3、IgG4、本発明において特定の用途を見出すヒンジバリエントを有するIgG4の定常ドメイン、ならびにカッパおよびラムダ軽鎖の定常ドメインのアミノ酸配列を図示する。

【図2】ヒトならびにカニクイザル(カニクイザル(cyno)と称される)のTIGIT、PVRIG、およびPD-1タンパク質の配列を図示する。

40

【図3A】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA. 9. 0 8 3. H 4 (S 2 4 1 P)、CPA. 9. 0 8 6. H 4 (S 2 4 1 P)、CHA. 9. 5 4 7. 7. H 4 (S 2 4 1 P)、およびCHA. 9. 5 4 7. 1 3. H 4 (S 2 4 1 P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3AA】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA. 9. 0 8 3. H 4 (S 2 4 1 P)、CPA. 9. 0 8 6. H 4 (S 2 4 1 P)、CHA. 9. 5 4 7. 7. H 4 (S 2 4 1 P)、およびCHA. 9. 5 4 7. 1 3. H 4 (S 2 4 1 P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他

50

の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3AAA】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3AAAA】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

10

【図3B】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3BB】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

20

【図3BBB】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3BBBB】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

30

【図3C】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3CC】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

40

【図3CCC】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3CCCC】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

50

に他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3D】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3DD】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

10

【図3DDD】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3DDDD】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

20

【図3E】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3EE】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

30

【図3EEE】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3EEEE】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

40

【図3F】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3FF】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他

50

の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3FFF】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3FFFF】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

10

【図3G】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3GG】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

20

【図3GGG】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3GGGG】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

30

【図3H】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3HH】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

40

【図3HHH】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3HHHH】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに

50

に他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3I】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3II】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

10

【図3III】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3IIII】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

20

【図3J】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3JJ】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

30

【図3JJJ】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3JJJJ】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

40

【図3K】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3KK】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他

50

の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3KKK】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3KKKK】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

10

【図3L】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3LL】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

20

【図3LLL】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3LLLL】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

30

【図3M】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3MM】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

40

【図3MMM】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3MMMM】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

50

に他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3N】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3NN】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

10

【図3NNN】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3NNNN】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

20

【図3O】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3OO】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

30

【図3OOO】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3OOOO】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

40

【図3P】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3PP】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他

50

の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3PPP】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3PPPP】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

10

【図3Q】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3QQ】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

20

【図3QQQ】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3QQQQ】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

30

【図3R】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3RR】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

40

【図3RRR】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3RRRR】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

50

に他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3S】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3SS】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

10

【図3SSS】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3SSSS】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

20

【図3T】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3TT】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

30

【図3TTT】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3U】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

40

【図3UU】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3UUU】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに

50

他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3V】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3VV】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

10

【図3VVV】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3W】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

20

【図3WW】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3WWW】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

30

【図3X】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3XX】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

40

【図3XXX】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3Y】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の

50

多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3YY】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3YYY】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

10

【図3Z】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図3ZZ】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

20

【図3ZZZ】TIGITとPVRとの相互作用を遮断する4つの抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29、ならびに他の多数の抗TIGIT抗体の配列を図示する。

【図4A】ヒト(A)、カニクイザル(B)、およびマウス(C)のTIGIT過剰発現Exp1293 HEK細胞と結合する抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29のFACSによるK_Dの結果を示す。

30

【図4B】ヒト(A)、カニクイザル(B)、およびマウス(C)のTIGIT過剰発現Exp1293 HEK細胞と結合する抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29のFACSによるK_Dの結果を示す。

【図4C】ヒト(A)、カニクイザル(B)、およびマウス(C)のTIGIT過剰発現Exp1293 HEK細胞と結合する抗TIGIT抗体であるCPA.9.083.H4(S241P)、CPA.9.086.H4(S241P)、CHA.9.547.7.H4(S241P)、およびCHA.9.547.13.H4(S241P)、ならびにベンチマーク抗体であるBM26およびBM29のFACSによるK_Dの結果を示す。

40

【図5A】抗PVRIG抗体であるCHA.7.518.1.H4(S241P)およびCHA.7.538.1.2.H4(S241P)の2つの配列を図示する。他のPVRIG抗体を図63に提供した。

【図5B】抗PVRIG抗体であるCHA.7.518.1.H4(S241P)およびCHA.7.538.1.2.H4(S241P)の2つの配列を図示する。他のPVRIG抗体を図63に提供した。

【図5C】抗PVRIG抗体であるCHA.7.518.1.H4(S241P)およびCHA.7.538.1.2.H4(S241P)の2つの配列を図示する。他のPVRIG抗体を図63に提供した。

50

【図5D】抗PVRIG抗体であるCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) の2つの配列を図示する。他のPVRIG抗体を図63に提供した。

【図5E】抗PVRIG抗体であるCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) の2つの配列を図示する。他のPVRIG抗体を図63に提供した。

【図5F】抗PVRIG抗体であるCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) の2つの配列を図示する。他のPVRIG抗体を図63に提供した。

【図6】フローサイトメトリーによるCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) とのPVRIGの結合を示す。(A) PVRIG過剰発現HEK293細胞との結合。CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) は、ヒトおよびカニクイザルのPVRIG過剰発現HEK293細胞と結合するが、マウスのPVRIG過剰発現または親HEK293細胞とは結合しない。(B) Jurkat細胞とのCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) の結合。特異的な結合を、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) に対して観察したが、重要でないアイソタイプ対照抗体に対して観察していない。細胞上に発現された標的と結合するCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) の解離定数(K_D)を表に列挙した。

10

【図7A】2つの抗PD-1抗体の配列を図示する。

【図7B】2つの抗PD-1抗体の配列を図示する。

20

【図7C】2つの抗PD-1抗体の配列を図示する。

【図7D】2つの抗PD-1抗体の配列を図示する。

【図7E】2つの抗PD-1抗体の配列を図示する。

【図7F】2つの抗PD-1抗体の配列を図示する。

【図8】実施例1の実験において記載したように、CMVpp65応答性T細胞上でのPVRIG、TIGIT、PD1の発現を示す。(A) 四量体が染色されたCMV-CTLの検出のためのゲーティングの手法。3ドナーにおけるゲーティングの段階および四量体陽性細胞を示す。リンパ球を、FS/SS象限(左上)、続いてシングレットの選択、続いてCD14-CD19-CD56-細胞の除去、続いてCD3+CD8+陽性細胞においてゲーティングした。CD3+CD8+陽性集団内で、各四量体と結合する細胞の割合を個々のドナーにおいて決定した。HLA-A*02:01CMV四量体を使用した染色結果を示した。(B) 3ドナーから拡大されたCMVpp65応答性T細胞上でのPVRIG、TIGIT、およびPD-1の発現を示した。

30

【図9】実施例1の実験において記載したように、CD8+CMV+T細胞上でのPVRIG、TIGIT、およびPD-1発現の動態を示す。(A) IL-2、IL-7、CMVpp65ペプチドを用いた0、72、144、216、および288時間の刺激後のpp65四量体陽性CD8T細胞の割合を示した。刺激後の異なる時点でのCMVpp65応答性CD8T細胞上での(B) TIGIT、(C) CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、(D) PD-1発現。(n=3)

【図10】実施例1の実験において記載したように、フローサイトメトリーにより評価したColo205およびPanc. 04. 05細胞上のPVR L2、PVR、PDL1、およびHLA-A2の発現を示す。右上隅の数字は、アイソタイプ対照抗体と比較した、腫瘍細胞株上で発現されるリガンド(PVR L2、PVR、PDL1)またはHLA-A2の割合を示す。

40

【図11A】実施例1の実験において記載したように、がん細胞株との共培養におけるCMVpp65応答性CD8T細胞上での阻害性受容体遮断の効果を示す。2ドナー(ドナー4およびドナー156)のCMVpp65応答性T細胞を、10ug/mlのCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、抗TIGIT、抗PD-1、またはアイソタイプ対照のいずれか単独または組み合わせの存在下で、0.03ug/mlのCMVpp65ペプチドを負荷したPanc. 04. 05またはColo205と24時間共培養した。

50

(A) CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、抗TIGIT、または抗PD1抗体を、単独で、二重併用で、または三重併用で試験した。(B) CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) および抗TIGIT抗体を、単独または併用で試験した。(C) CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) および抗PD1抗体は、単独または併用で試験した。(D) 抗TIGITおよび抗PD1抗体は、単独または併用で試験した。馴化された培地をサイトカイン分泌についてアッセイした。棒グラフはIFN- γ の平均+標準偏差を示し、各点は技術的な複製を表す。データは、 $n > 2$ の実験を表示する。

【図11B】実施例1の実験において記載したように、がん細胞株との共培養におけるCMVpp65応答性CD8T細胞上での阻害性受容体遮断の効果を示す。2ドナー（ドナー4およびドナー156）のCMVpp65応答性T細胞を、 $10\text{ }\mu\text{g}/\text{ml}$ のCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、抗TIGIT、抗PD-1、またはアイソタイプ対照のいずれか単独または組み合わせの存在下で、 $0.03\text{ }\mu\text{g}/\text{ml}$ のCMVpp65ペプチドを負荷したPanc. 04. 05またはColo205と24時間共培養した。

(A) CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、抗TIGIT、または抗PD1抗体を、単独で、二重併用で、または三重併用で試験した。(B) CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) および抗TIGIT抗体を、単独または併用で試験した。(C) CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) および抗PD1抗体は、単独または併用で試験した。(D) 抗TIGITおよび抗PD1抗体は、単独または併用で試験した。馴化された培地をサイトカイン分泌についてアッセイした。棒グラフはIFN- γ の平均+標準偏差を示し、各点は技術的な複製を表す。データは、 $n > 2$ の実験を表示する。

【図11C】実施例1の実験において記載したように、がん細胞株との共培養におけるCMVpp65応答性CD8T細胞上での阻害性受容体遮断の効果を示す。2ドナー（ドナー4およびドナー156）のCMVpp65応答性T細胞を、 $10\text{ }\mu\text{g}/\text{ml}$ のCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、抗TIGIT、抗PD-1、またはアイソタイプ対照のいずれか単独または組み合わせの存在下で、 $0.03\text{ }\mu\text{g}/\text{ml}$ のCMVpp65ペプチドを負荷したPanc. 04. 05またはColo205と24時間共培養した。

(A) CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、抗TIGIT、または抗PD1抗体を、単独で、二重併用で、または三重併用で試験した。(B) CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) および抗TIGIT抗体を、単独または併用で試験した。(C) CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) および抗PD1抗体は、単独または併用で試験した。(D) 抗TIGITおよび抗PD1抗体は、単独または併用で試験した。馴化された培地をサイトカイン分泌についてアッセイした。棒グラフはIFN- γ の平均+標準偏差を示し、各点は技術的な複製を表す。データは、 $n > 2$ の実験を表示する。

【図11D】実施例1の実験において記載したように、がん細胞株との共培養におけるCMVpp65応答性CD8T細胞上での阻害性受容体遮断の効果を示す。2ドナー（ドナー4およびドナー156）のCMVpp65応答性T細胞を、 $10\text{ }\mu\text{g}/\text{ml}$ のCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、抗TIGIT、抗PD-1、またはアイソタイプ対照のいずれか単独または組み合わせの存在下で、 $0.03\text{ }\mu\text{g}/\text{ml}$ のCMVpp65ペプチドを負荷したPanc. 04. 05またはColo205と24時間共培養した。

(A) CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、抗TIGIT、または抗PD1抗体を、単独で、二重併用で、または三重併用で試験した。(B) CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) および抗TIGIT抗体を、単独または併用で試験した。(C) CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) および抗PD1抗体は、単独または併用で試験した。(D) 抗TIGITおよび抗PD1抗体は、単独または併用で試験した。馴化された培地をサイトカイン分泌についてアッセイした。棒グラフはIFN- γ の平均+標準偏差を示し、各点は技術的な複製を表す。データは、 $n > 2$ の実験を表示する。

【図11E】実施例1の実験において記載したように、がん細胞株との共培養におけるCMVpp65応答性CD8T細胞上での阻害性受容体遮断の効果を示す。2ドナー（ドナー4およびドナー156）のCMVpp65応答性T細胞を、 $10\text{ }\mu\text{g}/\text{ml}$ のCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、抗TIGIT、抗PD-1、またはアイソタイプ

対照のいずれか単独または組み合わせの存在下で、 $0.03 \mu\text{g}/\text{ml}$ のCMVpp65ペプチドを負荷したPanc. 04.05またはColo205と24時間共培養した。

(A) CHA. 7.518.1.H4 (S241P)、抗TIGIT、または抗PD1抗体を、単独で、二重併用で、または三重併用で試験した。(B) CHA. 7.518.1.H4 (S241P) および抗TIGIT抗体を、単独または併用で試験した。(C) CHA. 7.518.1.H4 (S241P) および抗PD1抗体は、単独または併用で試験した。(D) 抗TIGITおよび抗PD1抗体は、単独または併用で試験した。馴化された培地をサイトカイン分泌についてアッセイした。棒グラフはIFN- γ の平均+標準偏差を示し、各点は技術的な複製を表す。データは、 $n > 2$ の実験を表示する。

【図11F】実施例1の実験において記載したように、がん細胞株との共培養におけるCMVpp65応答性CD8T細胞上での阻害性受容体遮断の効果を示す。2ドナー（ドナー4およびドナー156）のCMVpp65応答性T細胞を、 $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ のCHA. 7.518.1.H4 (S241P)、抗TIGIT、抗PD-1、またはアイソタイプ対照のいずれか単独または組み合わせの存在下で、 $0.03 \mu\text{g}/\text{ml}$ のCMVpp65ペプチドを負荷したPanc. 04.05またはColo205と24時間共培養した。

(A) CHA. 7.518.1.H4 (S241P)、抗TIGIT、または抗PD1抗体を、単独で、二重併用で、または三重併用で試験した。(B) CHA. 7.518.1.H4 (S241P) および抗TIGIT抗体を、単独または併用で試験した。(C) CHA. 7.518.1.H4 (S241P) および抗PD1抗体は、単独または併用で試験した。(D) 抗TIGITおよび抗PD1抗体は、単独または併用で試験した。馴化された培地をサイトカイン分泌についてアッセイした。棒グラフはIFN- γ の平均+標準偏差を示し、各点は技術的な複製を表す。データは、 $n > 2$ の実験を表示する。

【図12】実施例2の実験において記載したように、解離した腫瘍からの細胞上でのPVRI Gの発現を示す。(A) 試料を病理学的な報告により定義される腫瘍の種類に基づいてグループ化した。各試料について、PVRI Gの発現は、CD4+T細胞、CD8+T細胞、CD4-CD8-T細胞、およびNK細胞上で示された。列内の各点は、個々の試料を表す。MFI値が1を上回る試料は、PVRI Gの発現を検出したことを示す。中央値を中央線によって図示し、上位および下位の四分位数を中央線の上下の灰色の区域によって図示した。(B) 検査した全ての腫瘍試料にわたって、CD4+T細胞、CD8+T細胞、CD4-CD8-T細胞、およびNK細胞上でのPVRI Gの発現を示した。中央値を中央線によって図示し、上位および下位の四分位数を中央線の上下の明るい灰色および暗い灰色の区域によって図示した。ウィスカは四分位間の範囲の1.5倍を図示する。(C) アイソタイプ対照（赤色）と比較したPVRI G（青色）の代表的なFACSヒストグラムは、肺および腎臓腫瘍から単離された4つの細胞サブセットについて示す。

【図13】実施例2の実験において記載したように、解離した子宮内膜の腫瘍からのCD4+およびCD8+T細胞上でのPD1、TIGIT、およびPVRI G発現の相関分析を示す。各子宮内膜の試料について、MFIをCD4およびCD8 T細胞上のPVRI G、PD1、およびTIGITに対して計算した。スピアマンの相関分析を実行し、 r^2 およびp値を報告した。

【図14】実施例2の実験において記載したように、解離した肺および腎臓がんの試料からのCD8+T細胞上のPD1、TIGIT、およびPVRI G発現の共発現の分析を示す。

【図15】実施例2の実験において記載したように、適合されるNATを有する解離した腫瘍からのT細胞上のPVRI G発現の比較を示す。(A) 結腸/胃/直腸、子宮内膜/子宮、腎臓、肺、および卵巣の腫瘍からの適合される腫瘍および正常な隣接組織を、CD4およびCD8T細胞上でのPVRI G発現について評価した。各行は、適合されるドナーを表す。対合のステューデントt検定を、NAT対CD4およびCD8T細胞上でPVRI Gを発現する腫瘍を比較する全ての試料で実行した。(B) PVRI Gの倍率変化（NAT対腫瘍における）を、CD4およびCD8T細胞のPD1倍率変化に対してプロット化した。スピアマンの相関分析を行い、 r 値およびp値を示した。

【図16】実施例2の実験において記載したように、解離した腫瘍試料の全てからの免疫および非免疫サブセット上でのPVR L2の発現を示した。腫瘍由来の様々な細胞サブセット上でのPVR L2の発現を示した。1を上回るMFI値は、PVR L2の発現を検出したことを示す。中央値を中央線によって図示し、上位および下位の四分位数を中央線の上下の明るい灰色および暗い灰色の区域によって図示した。ウィスカは四分位間の範囲の1.5倍を図示する。

【図17】実施例2の実験において記載したように、解離した腫瘍からの非免疫サブセット上でのPVR L2の発現を示す。試料を病理学的な報告により定義される腫瘍の種類に基づいてグループ化した。各試料について、PVR L2の発現は、CD45非免疫細胞上

10

で示される。各点は、個々の試料を表す。中央値を中央線によって図示し、上位および下位の四分位数を中央線の上下の灰色の区域によって図示した。

【図18】実施例2の実験において記載したように、解離した腫瘍からの骨髓細胞サブセット上でのPVR L2の発現を示す。試料を病理学的な報告により定義される腫瘍の種類に基づいてグループ化した。各試料について、PVR L2の発現は、単球、mDC、およびpDC集団を含む骨髓細胞上で示される。各点は、個々の試料を表す。中央値を中央線によって図示し、上位および下位の四分位数を中央線の上下の灰色の区域によって図示した。

【図19】実施例2の実験において記載したように、解離した腫瘍および適合されるNATからの単球およびCD45腫瘍細胞上でのPVR L2発現の比較を示す。(A)結腸／胃／直腸、子宮内膜／子宮、腎臓、肺、および卵巣の腫瘍からの適合される腫瘍および正常な隣接組織を、CD45細胞上および単球上のPVR L2発現について評価した。各行は、適合されるドナーを表す。対合される学生t検定を、NAT対CD45細胞上および単球細胞上でPVR L2を発現する腫瘍を比較する全ての試料で実行した。(B)PVR L2の倍率変化(NAT対腫瘍における)を、CD45細胞および単球のPD-L1倍率変化に対してプロット化した。スピアマンの相関分析を行い、r値およびp値を示した。

20

【図20】実施例2の実験において記載したように、腫瘍組織における単球およびCD45細胞上のPVR L2とT細胞上のPVR IGの共発現を示す。同試料から、CD8T細胞上のPVR IG、および単球またはCD45細胞上のPVR L2の発現をプロット化した。腫瘍の種類をグループ化し、各点は個々の腫瘍を表す。参照線を2のMFI値で引いた。

30

【図21A】実施例3の実験において記載したように、結腸、皮膚、および乳がんにおけるPVR L2およびPD-L1の発現を示す。

【図21B】実施例3の実験において記載したように、結腸、皮膚、および乳がんにおけるPVR L2およびPD-L1の発現を示す。

【図22】実施例3の実験において記載したように、PD-L1陰性およびPD-L1陽性の腫瘍におけるPVR L2の発現を示す。PD-L1染色に基づいて、腫瘍をPD-L1陰性(各腫瘍に対する重複コアのそれぞれにおいてPD-L1の染色を観察していない)またはPD-L1陽性(各腫瘍に対する重複コアの両方において陽性染色を観察した)として分類した。A)PVR L2の発現を分析し、がん種ごとに示した。B)PD-L1陰性の腫瘍のうち、各がん種に対するPVR L2発現試料(PVR L2部分陽性またはそれ以上／合計試料数)の数を示した。

40

【図23】実施例3の実験において記載したように、腫瘍の浸潤前部でのPVR L2およびPD-L1の発現を示す。A.この腫瘍試料において、PVR L2は、青色および赤色の線で示したように、浸潤前部での免疫細胞および腫瘍細胞の両方に発現した。B)この腫瘍試料において、PD-L1は免疫区画内で発現した。

【図24】実施例4の実験において記載したように、CT26腫瘍モデルにおける単一、二重、三重併用での抗体治療の抗腫瘍応答を示す。10~15匹のBalb/cマウスの群に、 5×10^5 個のCT26細胞を皮下に注入した。マウスは、指定された抗体の組み合わせを注入した後7日目から開始して、週に2回、3週間治療した。A)陽性対照群(

50

抗PDL-1+抗CTLA-4抗体)を含む、全ての試験群の腫瘍体積を週2回測定した。指定された群と比較した三重併用群のTGIおよびp値を表において要約した。B)割り当てられた群の生存集団。C)スパイダープロットは治療群にわたる個体の応答を示し、同時にPRは腫瘍サイズが1000mm³を超えない部分的なレスポンドを示す。

【図25】実施例2および3の実験において記載したように、様々なヒト腫瘍におけるPVRI GおよびPVRL2、ならびにPD-L1の発現プロファイルを示す。

【図26】実施例4の実験において記載したように、同系腫瘍の増殖を縮小するためのTIGIT-/-マウスにおける抗PVRI G抗体、または野生型Balb/cマウスにおける抗PVRI G抗体と抗PD-1抗体との組み合わせの使用に関する生体内でのデータを示す。

【図27】PVRI Gは、ヒトがんからの細胞傷害性リンパ球サブセット上で最も高度に発現した。A)5~8つの健康なドナーPBMCからの白血球細胞サブセット上でのPVRI Gの発現を示した。PVRI G発現をアイソタイプ対照MFIに対するPVRI G MFIの比率として定義した。B)5つの健康なドナーPBMCからのCD8⁺T細胞サブセットと比較した末梢血Treg上でのPVRI G、TIGIT、CD96、およびPD-1の発現が示される。C)3つの健康なドナーからのCMV pp65特異的T細胞を、pp65(495~503)ペプチド、IL-2およびIL-7で最大7日間、生体外で増殖させた。HLA-A2/pp65(495~503)四量体陽性細胞上でのTIGIT(青色)およびPVRI G(黒色)の発現を示した。D)ヒトT細胞を同種DCと共に培養し、TIGITおよびPVRI Gの発現は、活性化後0、1、2、および7日目にCD4⁺T細胞上に示される。E)代表的なFACSプロットは、代表的な肺および腎臓がんからのTIL(CD4⁺T細胞、CD8⁺T細胞、およびNK細胞)上のアイソタイプ対照(赤色)と比較したPVRI G(青色)の発現を示す。F)肺がん試料由来のCD4およびCD8⁺TIL上でのPVRI G、TIGIT、およびPD-1の共発現を示した。G)様々ながん種の解離したヒト腫瘍由来のCD8⁺およびCD4⁺TIL上でのPVRI Gの発現を示した。各点は、個々の患者からの別々の腫瘍を表す。H)子宮内膜がん、腎臓がん、および肺腫瘍からのPVRI G、TIGIT、およびPD-1についてCD8⁺TIL対Treg⁺TIL上での相対的発現を評価した。各腫瘍について、CD8⁺TIL上での発現倍率をTreg⁺TIL上での発現倍率に対して正規化し、プロット化した。A、B、C、G、およびHについて、平均値+SEMを誤差バーで示した。

【図28A】PVRL2発現は、腫瘍の微小環境で増強した。A)PVRL2の発現は、肺、卵巣/子宮内膜、乳房、結腸、および腎臓の腫瘍上でIHCによって評価した。各腫瘍について、2つのコアを2人の独立した観測者によって評価した。各デスクリプタについて代表的な染色を図B)に示す。間質における腫瘍細胞上および免疫細胞内でPVRL2発現を示す代表的な黒色腫瘍を示す。C)解離した腫瘍からのPVRL2発現を、CD45⁺、CD14⁺TAM、およびCD14⁺CD33⁺mDC細胞サブセット上でFACSによって調査した。平均値±SEMを各がん種に対して示した。D)IgG(赤色)と比較したPVRL2発現(青色)の代表的なFACSプロットを、肺がんについて示した。E)PVRI GおよびPVRL2発現の両方を評価することができた腫瘍試料について、CD8⁺T細胞上でのPVRI G発現を、各腫瘍についてCD14⁺TAM上でのPVRL2発現に対してプロット化した。各点は、個々の腫瘍試料を表す。赤色の線は、IgGと比較したPVRI GまたはPVRL2の2倍の発現を表す。

【図28B】PVRL2発現は、腫瘍の微小環境で増強した。A)PVRL2の発現は、肺、卵巣/子宮内膜、乳房、結腸、および腎臓の腫瘍上でIHCによって評価した。各腫瘍について、2つのコアを2人の独立した観測者によって評価した。各デスクリプタについて代表的な染色を図B)に示す。間質における腫瘍細胞上および免疫細胞内でPVRL2発現を示す代表的な黒色腫瘍を示す。C)解離した腫瘍からのPVRL2発現を、CD45⁺、CD14⁺TAM、およびCD14⁺CD33⁺mDC細胞サブセット上でFACSによって調査した。平均値±SEMを各がん種に対して示した。D)IgG(赤色)と比較したPVRL2発現(青色)の代表的なFACSプロットを、肺がんについて示し

10

20

30

40

50

た。E) PVRIGおよびPVR L 2発現の両方を評価することができた腫瘍試料について、CD8 T細胞上でのPVRIG発現を、各腫瘍についてCD14 + TAM上でのPVR L 2発現に対してプロット化した。各点は、個々の腫瘍試料を表す。赤色の線は、IgGと比較したPVRIGまたはPVR L 2の2倍の発現を表す。

【図28C】PVR L 2発現は、腫瘍の微小環境で増強した。A) PVR L 2の発現は、肺、卵巣／子宮内膜、乳房、結腸、および腎臓の腫瘍上でIHCによって評価した。各腫瘍について、2つのコアを2人の独立した観測者によって評価した。各デスクリプタについて代表的な染色を図B)に示す。間質における腫瘍細胞上および免疫細胞内でPVR L 2発現を示す代表的な黒色腫瘍を示す。C) 解離した腫瘍からのPVR L 2発現を、CD45⁻、CD14⁺TAM、およびCD14⁻CD33^高mDC細胞サブセット上でFACSによって調査した。平均値±SEMを各がん種に対して示した。D) IgG (赤色)と比較したPVR L 2発現 (青色)の代表的なFACSプロットを、肺がんについて示した。E) PVRIGおよびPVR L 2発現の両方を評価することができた腫瘍試料について、CD8 T細胞上でのPVRIG発現を、各腫瘍についてCD14 + TAM上でのPVR L 2発現に対してプロット化した。各点は、個々の腫瘍試料を表す。赤色の線は、IgGと比較したPVRIGまたはPVR L 2の2倍の発現を表す。

10

【図28D】PVR L 2発現は、腫瘍の微小環境で増強した。A) PVR L 2の発現は、肺、卵巣／子宮内膜、乳房、結腸、および腎臓の腫瘍上でIHCによって評価した。各腫瘍について、2つのコアを2人の独立した観測者によって評価した。各デスクリプタについて代表的な染色を図B)に示す。間質における腫瘍細胞上および免疫細胞内でPVR L 2発現を示す代表的な黒色腫瘍を示す。C) 解離した腫瘍からのPVR L 2発現を、CD45⁻、CD14⁺TAM、およびCD14⁻CD33^高mDC細胞サブセット上でFACSによって調査した。平均値±SEMを各がん種に対して示した。D) IgG (赤色)と比較したPVR L 2発現 (青色)の代表的なFACSプロットを、肺がんについて示した。E) PVRIGおよびPVR L 2発現の両方を評価することができた腫瘍試料について、CD8 T細胞上でのPVRIG発現を、各腫瘍についてCD14 + TAM上でのPVR L 2発現に対してプロット化した。各点は、個々の腫瘍試料を表す。赤色の線は、IgGと比較したPVRIGまたはPVR L 2の2倍の発現を表す。

20

【図28E】PVR L 2発現は、腫瘍の微小環境で増強した。A) PVR L 2の発現は、肺、卵巣／子宮内膜、乳房、結腸、および腎臓の腫瘍上でIHCによって評価した。各腫瘍について、2つのコアを2人の独立した観測者によって評価した。各デスクリプタについて代表的な染色を図B)に示す。間質における腫瘍細胞上および免疫細胞内でPVR L 2発現を示す代表的な黒色腫瘍を示す。C) 解離した腫瘍からのPVR L 2発現を、CD45⁻、CD14⁺TAM、およびCD14⁻CD33^高mDC細胞サブセット上でFACSによって調査した。平均値±SEMを各がん種に対して示した。D) IgG (赤色)と比較したPVR L 2発現 (青色)の代表的なFACSプロットを、肺がんについて示した。E) PVRIGおよびPVR L 2発現の両方を評価することができた腫瘍試料について、CD8 T細胞上でのPVRIG発現を、各腫瘍についてCD14 + TAM上でのPVR L 2発現に対してプロット化した。各点は、個々の腫瘍試料を表す。赤色の線は、IgGと比較したPVRIGまたはPVR L 2の2倍の発現を表す。

30

【図28F】PVR L 2発現は、腫瘍の微小環境で増強した。A) PVR L 2の発現は、肺、卵巣／子宮内膜、乳房、結腸、および腎臓の腫瘍上でIHCによって評価した。各腫瘍について、2つのコアを2人の独立した観測者によって評価した。各デスクリプタについて代表的な染色を図B)に示す。間質における腫瘍細胞上および免疫細胞内でPVR L 2発現を示す代表的な黒色腫瘍を示す。C) 解離した腫瘍からのPVR L 2発現を、CD45⁻、CD14⁺TAM、およびCD14⁻CD33^高mDC細胞サブセット上でFACSによって調査した。平均値±SEMを各がん種に対して示した。D) IgG (赤色)と比較したPVR L 2発現 (青色)の代表的なFACSプロットを、肺がんについて示した。E) PVRIGおよびPVR L 2発現の両方を評価することができた腫瘍試料について、CD8 T細胞上でのPVRIG発現を、各腫瘍についてCD14 + TAM上でのPVR

40

50

L2発現に対してプロット化した。各点は、個々の腫瘍試料を表す。赤色の線は、IgGと比較したPVRIgまたはPVRL2の2倍の発現を表す。

【図29】腫瘍細胞上でのPVRL2およびPD-L1の個々の制御。A) PD-L1およびPVRL2の発現を、連続切片に対するIHCにより評価した。PD-L1陰性(左)およびPD-L1陽性(腫瘍)でのPVRL2の発現を示した。PD-L1陰性腫瘍は、所与の腫瘍について重複コアで染色が観察されないとして定義した。PD-L1陽性染色は、所与の腫瘍の重複コアの両方で少なくとも部分的に陽性として定義した。PD-L1陽性およびPD-L1陰性腫瘍からのPVRL2陽性腫瘍の数を表に示す(陽性/合計)。B、C) PVRL2⁺PD-L1⁻子宮内膜(B)腫瘍およびPVRL2⁺PD-L1⁻肺(C)腫瘍の代表的な発現。D) 未成熟BM-DCを示される刺激物質と共に培養し、培養2日目にPVR、PVRL2、PD-L1の発現をFACSによって評価した。各条件について、発現を培地のみの対照条件に対して正規化した。E) IFN-γまたは培地単独で処理したHT-29細胞上でのPVR、PVRL2、およびPD-L1の発現を示す。PD-L1またはPVRL2を青色で示し、IgGアイソタイプ対照染色を赤色で示した。

【図30】CHA.7.518.1.H4(S241P)は、T細胞活性化を増強する高親和性抗体である。A) FACSによるHEK293 PVRIgまたはHEK293親細胞とのCHA.7.518.1.H4(S241P)またはIgGアイソタイプ対照の結合を示した。HEK293 hPVRIg、HEK293 cPVRIg、およびJurkat細胞とのCHA.7.518.1.H4(S241P)の結合についてのFACSによるKD値を示した。B) CHA.7.518.1.H4(S241P)は、PVRIgを異所的に発現するHEK293細胞とのPVRL2 Fcの結合を妨害する。3連値の平均値±標準偏差を示した。C) CHA.7.518.1.H4(S241P)は、PVRL2を内因性で発現するHEK293細胞とのPVRIg Fcの結合を遮断する。D) ヒトCD4T細胞を、10 μg/mlの抗PVRIg抗体およびヒトIgGアイソタイプ対照抗体の存在下で、細胞表面結合抗CD3抗体およびhPVRL2を発現するaAPC CHO細胞と共培養した。11の異なるドナーから単離されたCD4T細胞の増殖に対する抗PVRIg抗体の効果を示した。バーは平均±SEMを図示する。E) gp100特異的T細胞株(TIL-209、TIL-463)を、10 μg/mlの抗PVRIgまたはIgGアイソタイプ対照抗体と共に、HLA-A2およびPVRL2を発現するように操作したCHO細胞と共培養した。IFN-γおよびTNF-α産生は、共培養の24時間後に試験した。3連値の平均値±標準偏差を示した。アイソタイプ対照と比較した各条件のIFN-γおよびTNF-αの変化率を、各バーの上の数字で示す。F) MEL624、Colo205、およびPanc.05.04細胞上でのIgG(青色)と比較したPVR、PVRL2、およびPD-L1(赤色)の発現を示す。T細胞については、TIL-209およびTIL-463 gp100特異的T細胞上での、ならびにCMV pp65特異的T細胞上での、IgG(青色)と比較したPVRIg、TIGIT、およびPD-1(赤色)の発現が示される。CMV pp65応答性T細胞を増殖させるために、PBMCをpp65(495~503)ペプチド、IL-2、およびIL-7と共に10日間培養した。PVRIg、TIGIT、PD-1の発現は、HLA-A2/pp65四量体陽性細胞上で示される。G) 黒色腫瘍に由来するTILから増殖させたgp100特異的T細胞(TIL-209、TIL-463)を、10 μg/mlの示される抗体の存在下でMEL624細胞と共培養した。馴化された培地中のIFN-γ濃度を24時間時点で決定した。H、I) 増殖させたCMV pp65特異的T細胞を、Colo205およびPanc.05.04細胞、CMV pp65ペプチド、および10 μg/mlの示された抗体と共培養した。馴化された培地中のIFN-γ濃度を24時間時点で決定した。E、G、H、Iについて、3連実験の平均値±標準偏差を示した。アイソタイプ対照と比較した各条件のIFN-γの変化率を、各バーの上の数字で示す。

【図31】PVRIg欠損マウスはT細胞機能を増加させた。A) 精製したマウス免疫細胞サブセットからのqRT-PCRによって測定したPVRIgのRNA発現を評価した

。ハウスキーピングに対する相対的発現は、 ΔCt 法によって決定した。B) pme l $CD8^+TCR$ トランスジェニックT細胞をgp100 (25~33)で活性化し、PVRIGおよびTIGIT RNA転写物レベルを、示される時点でqRT-PCRによって評価した。グラフは、5つの異なる実験からの結果の平均値 $\pm$ SEMを示す。C) 脾臓をPVRIG $^{-/-}$ およびWT同腹仔から採取し、NK、 $CD4^+$ および $CD8^+$ T細胞(「休止」細胞)上でのPVRIGの発現についてフローサイトメトリーによって分析した。さらに、 $CD3^+$ T細胞を脾細胞から単離し、抗CD3/抗CD28ビーズで11日間活性化した。活性化後、 $CD4^+$ および $CD8^+$ T細胞(「活性化」細胞)上でのPVRIG発現をフローサイトメトリーによって分析した。各点は、個々のマウス由来の細胞を表す。D) WTおよびPVRIG $^{-/-}$ 由来の脾細胞をCell Proliferation Dye eFluor450で標識し、対照-Fc(マウスIgG2a)の存在下またはマウスPVR L2 Fcと共に培養した。4日間の培養後、細胞分裂をフローサイトメトリーによって分析した。ある実験からの代表的なFACSプロット(左)および3つの独立した実験のPVR L2 Fcによる阻害割合(PVR L2 Fc増殖%から対照-Fc増殖%を減算したものと定義する)の要約(右)を提示した。*は、WTに対するPVRIG $^{-/-}$ T細胞におけるタンパク質対照の存在下での増殖と比較した、PVR L2-Fcの存在下での増殖の変化について対合されるスチューデントt検定、 p 値 <0.05 を示す。E) pme l PVRIG $^{-/-}$ またはpme l PVRIG WTマウス由来のpme l $CD8^+$ T細胞を同族のペプチドおよびIL2で11日間活性化した。次いで、活性化したpme l $CD8^+$ 細胞をB16-Db/gp100細胞と共に18時間共培養し、共培養後、CD107発現およびサイトカイン産生について評価した。各対合される点によって示したように4つの独立した実験を提示した。*は、WTに対するPVRIG $^{-/-}$ を比較するスチューデントt検定、 p 値 <0.05 を示す。

【図32】PVRIG欠損は、腫瘍増殖の低減およびCD8エフェクターT細胞機構の増加をもたらす。A) C57BL/6 WTまたはPVRIG $^{-/-}$ マウスに、 5×10^5 のMC38細胞を皮下に注入した。腫瘍体積を週2回測定した。*は、WTマウスに対するPVRIG $^{-/-}$ マウス(ANOVA)についての p 値 <0.05 を示す。B) 個々の腫瘍増殖曲線を示す。実施した2つの実験のうちの代表的な1つを示す。C) C57BL/6 WTまたはPVRIG $^{-/-}$ マウスに、 5×10^5 のMC38細胞を皮下に注入した。注入後14日目に、マウスを抗PD-L1で週2回、2週間治療した。腫瘍体積を週2回測定した。両方とも抗PD-L1を用いて治療したWTマウスに対するPVRIG $^{-/-}$ マウスについて、 p 値 $=0.052$ である。(D) 個々の腫瘍増殖曲線を示す。実施した2つの実験のうちの代表的な1つを示す。(E) 18日目での4つの治療群からの腫瘍流入領域リンパ節における $CD8^+IFN-\gamma^+TNF-\alpha^+$ エフェクター細胞の頻度を示す。(F) 18日目での1mgの腫瘍組織あたりの $CD8+IFN-\gamma+TNF-\alpha$ エフェクター細胞の総数を示した。(G~H) 野生型およびPVRIG欠損マウスごとに2つの治療群から単離した18日目のMC38のTILからの $CD45^+$ 豊富細胞で実行されるマウス汎がん免疫コードセットパネル(Nanostring Technologies、Seattle、WA)のnSolver 3.0の高度な分析に由来する、TILと比較した総TILスコアおよび細胞傷害性T細胞スコアである。

【図33】アンタゴニスト抗PVRIG抗体は、PD-1阻害剤またはTIGIT遺伝子欠損の組み合わせにおいて腫瘍増殖を相乗的に阻害する。A) 抗mPVRIG mAbまたはIgGアイソタイプ対照抗体の段階希釈液で予め培養したmPVRIG HEK293操作細胞とのmPVR L2 Fc融合タンパク質の結合を示した。B) BALB/cマウスに、 5×10^5 個のCT26細胞を皮下に注入した。注入後14日目にマウスを殺し、脾臓、流入領域リンパ節および腫瘍を採取した。 $CD3^+CD4^+$ T細胞、 $CD3^+CD8^+$ T細胞、 $CD3^+CD49b^+$ NK細胞、 $CD11b^+Gr-1^+$ 骨髄由来サプレッサ細胞(MDSC)および $CD11b^+F4/80^+$ マクロファージ上でのPVRIGの発現について、細胞をフローサイトメトリーによって分析した。C、D) BALB/cマウスに、 5×10^5 のCT26細胞を皮下に注入した。注入後7日目に、マウスを抗PD

ーL1および／または抗PVRIG抗体で週2回、3週間治療した（矢印は抗体処置を示す）。C）腫瘍体積を示した。***は、抗PD-L1+aPVRIG治療群と比較した、抗PD-L1+ラットIgG2bについてのp値<0.001（ANOVA）を示す。矢印は、抗体が投与された時期を示す。D．完全なレスポンドのマウスの生存分析。＊は、抗PD-L1+抗PVRIG治療群と比較した、抗PD-L1+ラットIgG2bについてのp値<0.05（ログランク検定）を示す。3つの研究のうちの1つの代表的な研究が示される。E．C57BL/6またはTIGIT^{-/-}マウスに、 1×10^5 のB16/Db-hmgp100細胞を皮下に注入した。注入当日（0日目）から開始して、マウスを指定のmAbで週2回、3週間にわたって治療した。腫瘍体積を週2回測定し、平均値±SEMを示す。対照WT+mIgG1アイソタイプ対照と比較した、示される日に測定した腫瘍増殖阻害。***は、WT+mIgG1アイソタイプ対照と比較した、TIGIT^{-/-}+aPVRIGについてのp値<0.001を示す。矢印は、抗体が投与された時期を示す。F．各マウスについて個々の腫瘍増殖曲線を示す。実施した2つの実験のうちの代表的な1つを示す。

【図34】PVRIGが、ヒトがんにおけるTILのT細胞およびNK細胞上で発現される。A）健康なドナーPBMCからのCD4T細胞サブセット上でのPVRIG、TIGIT、CD96、およびPD-1の発現を示した。平均値±SEMを示した。B）ヒトT細胞を同種異系PBMCと共培養し、CD4およびCD8T細胞上でのPVRIGタンパク質の発現を示す（上図）。C）腫瘍を解離し、単一細胞を抗CD3および抗CD28で活性化した。IgGアイソタイプ対照（赤色）と比較したPVRIG（青色）の発現を活性化後0日目（生体外で直接）および5日目に評価した。D）解離したヒト腫瘍からのNK細胞上でのPVRIGの発現を示した。各点は、個々の患者からの別々の腫瘍を表す。平均値±95%信頼区間を示す。E）解離した腫瘍細胞を抗CD3および抗CD28ビーズで5日間活性化した。活性化後0日目に生体外で直接、および5日目の、CD4およびCD8T細胞上でのIgG対照（赤色）と比較したPVRIG（青色）の発現を、2つの解離した腫瘍試料について示す。F）PVRIGの発現を、解離した腫瘍から、および解離したドナーに一致する正常な隣接組織からのCD4およびCD8T細胞について評価した。各線は、個々の患者から得られた一致した組織を表す。対合されるスチューデントt検定を実施した。G）腫瘍からのCD4およびCD8T細胞上での、IgGアイソタイプ対照と比較したPVRIG、TIGIT、およびPD-1の発現倍率の規模の相関分析を示す。各点は、個々の腫瘍試料を表す。スピアマンの相関係数およびp値が示される。

【図35】PVRL2の発現は大腸がん、皮膚がん、乳がんにおいて増強される。A）顕微鏡写真は、pH9での抗原回復後の、陰性細胞CHO-S（左）と比較した陽性細胞CHO-SヒトPVRL2（右）のFFPE切片とのSigma抗ヒトPVRL2抗体の結合を示す。B）抗PVRL2抗体をPVRL2⁺（HT29、MCF7、PC3、PANC1、RT4、NCI-H1573）およびPVRL2⁻（Jurkat、OPM2、Daudi、CA46）細胞株のパネルに対して試験した。C～F）肺の正常組織およびがん組織におけるPVRL2の発現例。C）染色のない正常組織。D）部分的な陽性染色を示す肺腺がん。E）陽性染色を示す肺腺がん。F）強い陽性染色を示す肺腺がん。

【図36】PVRL2は、正常な隣接組織と比較して、腫瘍におけるTAMおよびCD45⁻細胞上で上方制御される。ドナーに適合される腫瘍および正常な隣接組織からのCD45⁻細胞およびTAM上でのPVRL2の発現を示した。対合されるスチューデントt検定によるp値を示す。

【図37】PVRIGおよびPVRL2は、同じ腫瘍試料中で共発現される。CD4T細胞（A）およびNK細胞（B）上でのPVRIG発現を、個々の腫瘍についてTAM上でのPVRL2発現に対してプロット化した。

【図38】ヒトT細胞に対するCHA.7.518.1.H4（S241P）の活性。A）細胞表面に結合した抗CD3およびPVRL2を発現するCHO細胞で活性化されたCD4T細胞上でのPVRIGの発現。B）HLA-A2、B-2m、およびPVRL2の発現が、CHO-S親細胞株および操作されたCHO-S細胞株上で示される。アイソタ

10

20

30

40

50

イブと比較した発現倍率を、数字によって示した。C) 細胞表面に結合した抗CD3およびPVRL2を異所的に発現するCHO細胞を、様々な濃度の抗PVRI G抗体または関連IgG対照の存在下で精製CD8T細胞と共培養した。増殖%を示した。各点は、3連実験値の平均を表す。D) HLA-A2/B2mおよびPVRL2異所的発現CHO細胞を、1ug/mlのgp100および様々な濃度の抗PVRI G抗体または関連IgG対照の存在下で、2つのgp100特異的T細胞株(TIL F4、TIL 209)と共培養した。共培養3日目のTNF-α濃度は低下した。各値は、3連実験の平均を表す。

【図39】mPVRI G結合相互作用および代用抗mPVRI G抗体の特徴付け。A、B) mPVRL2とのmPVRI Gの結合を、表面プラズモン共鳴によって評価した。C) 可溶性受容体Fcまたは対照タンパク質を、ELISA形式において固定化したmPVRL2 HISと共に用量反応で培養した。結合した受容体Fcを示した。D) 可溶性PVRL2 HISタンパク質を、PVRI G FcまたはDNAM Fcコーティングプレートと共に用量反応で培養した。E) mPVRL2 siRNA、mPVRS RNA、またはスクランブルsiRNAトランスフェクションでトランスフェクトされたB16-F10細胞系へのmPVRI G Fcまたは対照Fc融合タンパク質の結合を示した。F) mPVRI Gを過剰発現するHEK293細胞との抗mPVRI Gの結合を検査することにより、ラット抗マウスPVRI G mAbの親和性の特徴付けを行った。G) アイスotype対照ラットIgGと対比した、mPVRI Gを内因性で発現するD10.G4.1細胞株との抗mPVRI Gの結合を検査することにより、ラット抗マウスPVRI G mAbの親和性の特徴付けを行った。H) scr siRNA (橙色のヒストグラム) と対比した、マウスPVRI G-siRNAをトランスフェクトしたD10.G4.1細胞 (緑のヒストグラム) との抗mPVRI Gの結合。I) PVRL2を内因性で発現するB16-F10細胞との、抗mPVRI G抗体で予め培養したmPVRI G Fcの結合。

【図40】トランスジェニックPVRI GおよびTIGITノックアウトマウスの作製。PVRI G条件付きノックアウトマウスおよびTig itノックアウトマウス株は、Oz gene Pty Ltd (Bentley WA, Australia) によって作製された。A) PVRI Gエクソン1~4がフロックス化された (floxed) 標的化構築物をC57BL/6 ES細胞株、Bruce4 (Koentgen et al., Int Immunol 5:957-964, 1993) にエレクトロポレーションした。B) Tig itエクソン1 (ATGを含む) ならびにエクソン2および3のコード領域がFRT隣接ネオカセットで置換された標的化構築物をC57BL/6 ES細胞株、Bruce4にエレクトロポレーションした。相同組換えES細胞クローンをサザンハイブリダイゼーションにより特定し、goGermline胚盤胞に注入した (Koentgen et al., genesis 54:326-333, 2016)。雄のキメラマウスを取得し、C57BL/6 J雌と交配して、C57BL/6バックグラウンド上にヘテロ接合生殖細胞系列子孫を樹立した。生殖細胞系列マウスをユビキタスFLP C57BL/6マウス株と交配し、FRT隣接選択可能マーカーカセットを除去し、条件付きまたはノックアウト対立遺伝子 (それぞれPVRI GおよびTig itについて) を作製した。PVRI Gノックアウトについては、マウスをユビキタスCre C57BL/6マウス株とさらに交配し、loxP隣接エクソンを除去し、ノックアウト対立遺伝子を作製した。

【図41-1】PVRI Gノックアウトマウスは、野生型マウスと免疫表現型的に同様である。マウス (野生型コホートおよびPVRI Gノックアウトコホートにつきn=5) を安楽死させてから、静脈血を抗凝固剤コーティングチューブに収集し、臓器を採取した。新しく採取した骨髓、胸腺、脾臓、皮膚および腸間膜リンパ節から単細胞を回収した。細胞を蛍光色素結合表面マーカー抗体で染色し、BD LSR Fortessaフローサイトメータで取得した。パネルは、リンパ組織型にわたる骨髓細胞 (A)、樹状細胞 (B)、B細胞 (C)、T細胞 (D)、CD4T細胞 (E)、CD8T細胞 (F)、およびNK細胞 (G) の同等の頻度を示す。(H~I) 全静脈血をHemavet 950獣医血液学システムで流して、野生型およびPVRI G欠損マウスからの血液細胞サブセットの示差的数および頻度を比較した。

10

20

30

40

50

【図41-2】PVRIGノックアウトマウスは、野生型マウスと免疫表現型的に同様である。マウス（野生型コホートおよびPVRIGノックアウトコホートにつき $n=5$ ）を安楽死させてから、静脈血を抗凝固剤コーティングチューブに収集し、臓器を採取した。新しく採取した骨髄、胸腺、脾臓、皮膚および腸間膜リンパ節から単細胞を回収した。細胞を蛍光色素結合表面マーカー抗体で染色し、BD LSR Fortessaフローサイトメータで取得した。パネルは、リンパ組織型にわたる骨髄細胞（A）、樹状細胞（B）、B細胞（C）、T細胞（D）、CD4T細胞（E）、CD8T細胞（F）、およびNK細胞（G）の同等の頻度を示す。（H~I）全静脈血をHemavet 950獣医血液学システムで流して、野生型およびPVRIG欠損マウスからの血液細胞サブセットの示差の数および頻度を比較した。

10

【図42】抗PD-L1を用いたWTと比較して、増加した抗PD-L1で処置したPVRIG^{-/-}マウスのT細胞エフェクター機能。MC38腫瘍をWTまたはPVRIG^{-/-}マウスに注入し、その後抗PD-L1またはラットIgG2bアイソタイプ対照で治療した。18日目に、CD45+腫瘍浸潤リンパ球を腫瘍から精製し、RNAを抽出し、転写物プロファイリングを実行した。いくつかのT細胞関連遺伝子が見られ、各点は個々のマウスを表す。スチューデントt検定によるp値を示す。

【図43】抗TIGITおよび抗PVRIG抗体は、腫瘍細胞の殺傷を誘導する。ヒトCMV特異的CD8+T細胞を増殖させた生体外共培養アッセイを利用して、抗原特異的腫瘍細胞殺傷に対するベンチマーク抗TIGIT抗体およびCHA.7.518.1.H4（S241P）の効果を評価した。アッセイに使用したHLA-A2+標的細胞株は、Mel624（A）およびPanc05.04（B）であった。Synagis hIgG4はアイソタイプ対照抗体である。標的細胞におけるルシフェラーゼ活性を、Bio-Gloルシフェラーゼ基質を用いて測定した。代表的なデータ（ $n \geq 2$ ）は、3つの異なるドナーからのヒトCMV特異的CD8+T細胞との16時間の共培養後の、Mel624またはPanc05.04細胞の特異的殺傷割合（平均値+/-標準偏差）を示す。

20

【図44】CHA.7.518.1.H4（S241P）を用いた抗TIGIT抗体の用量依存的腫瘍細胞殺傷。ヒトCMV特異的CD8+T細胞を増殖させた生体外共培養アッセイを利用して、抗原特異的Mel624細胞殺傷に対する、2つの異なる抗TIGIT抗体、BM26およびCPA.9.086の、CHA.7.518.1.H4（S241P）と組み合わせた際の効果を評価した。標的細胞におけるルシフェラーゼ活性を、Bio-Gloルシフェラーゼ基質を用いて測定した。代表的なデータ（ $n \geq 2$ ）は、1つのドナーからのヒトCMV特異的CD8+T細胞との16時間の共培養後の、Mel624細胞の特異的殺傷割合（平均値+/-標準偏差）を示す。

30

【図45】CPA.9.086のCDR配列、IMGTおよびKabat付番。

【図46】抗TIGIT hIgG4+CHA.7.518.1.H4（S241P）の組み合わせは、腫瘍細胞の殺傷を誘導する。CMV応答性CD8+T細胞と、Mel624 PVR、PVR L2およびルシフェラーゼOEとを共培養して、CMV応答性ドナー4では、 $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ の抗TIGIT抗体および $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ のCHA.7.518.1.H4（S241P）の単回投与、一方でCMV応答性ドナー156では、用量滴定は、 $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ のaTIGIT抗体および $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ のCHA.7.518.1.H4（S241P）から開始する。

40

【図47】抗TIGIT抗体は、抗PD-1抗体と組み合わせた際にIFN- γ を増強する。ヒトCMV特異的CD8+T細胞を用いた生体外での共培養アッセイを利用して、抗PD-1抗体であるペンブロリズマブと組み合わせた、抗原特異的サイトカイン分泌に対するベンチマーク抗体であるBM26およびBM29と比較した、CPA.9.086の効果を評価した。アッセイに使用した標的細胞株は、ヒトPVRおよびPD-L1を内因性で発現するHLA-A2+膵臓腺がん細胞Panc.05.04であった。Panc.05.04細胞に、 $0.01 \mu\text{g}/\text{ml}$ のCMV pp65ペプチドを37°Cで1時間パルスした。次いで、細胞を洗浄し、96ウェル丸底組織培養処理プレートに50,000細胞/ウェルで播種した。抗ヒトTIGIT抗体またはアイソタイプ対照hIgG4抗体

50

(抗Synagis)を、抗PD-1抗体(斜線付きバー)または $10\mu\text{g}/\text{mL}$ の対照hIgG4アイソタイプ抗体(塗りつぶされたバー)と組み合わせて、 $0.1\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度で追加した。単一ドナーからのヒトCMV特異的CD8+T細胞を上記のプロトコルに従って増殖した。50,000のヒトCD8+T細胞を各ウェルに追加した。共培養物を 37°C 、5%CO₂で24時間培養した。共培養上清中のヒトIFN- γ の量を、サイトメトリービーズアッセイ(BD Biosciences)を使用したフローサイトメトリーにより測定した。

【図48】腫瘍におけるPVRIG/TIGIT軸の発現プロファイリングを示す。肺および子宮内膜がんは、PVRIG-PVRL2およびTIGIT-PVR経路の両方で高い。(A、B)PVRIGおよびTIGIT発現を、FACSによって解離したヒト腫瘍からのCD4⁺およびCD8⁺T細胞上で分析した。発現倍率は、PVRIGまたはTIGITのMFIをIgG対照のMFIで割ることにより計算した。灰色の線=発現が検出されない。橙色の各点は個々の腫瘍試料であり、試料の中央値は青いバーで示した。C、D)CD8+T細胞上のPVRIG対CD45-細胞上のPVRL2、またはCD8+T細胞上のTIGIT対CD45-細胞上のPVRの発現を、解離した腫瘍からプロット化した。各点は、個々の腫瘍試料を表す。

【図49-1】CD8T細胞上でのPD-1、PVRIG、およびTIGITの発現データを示しており、PVRIG+TIGIT+PD-1+CD8+TILが高度に頻出し、プロファイルが枯渇したことを示す。A)ヒトがんからのTILを、CD8⁺T細胞でのPD1、PVRIG、およびTIGIT発現に対して染色した。CD8+T細胞上でのPD-1、PVRIG、またはTIGITの組み合わせを発現する細胞の割合を、ブルゲーティング化することによって決定した。B)肺腫瘍からのCD4⁺およびCD8+T細胞上での代表的なPD-1、PVRIG、およびTIGITの発現を示した。C)ヒトがんからのTILを、CD8+T細胞上での細胞表面PD1、PVRIG、およびTIGITに対して染色し、透過処理し、EomesおよびT-betで染色した。各細胞サブセット内で、Eomes+T-bet細胞の割合を示した。対合される学生t検定を実行し、p値を示した。D)代表的なFACSプロットは、卵巣腫瘍および膀胱腫瘍からのPD-1、PVRIG、またはTIGITを発現するCD8T細胞上でのEomesおよびT-bet発現を示す。E)PD-1、PVRIG、およびTIGIT発現に基づく細胞を発現するEomes+T-bet細胞の割合を決定した。したがって、PVRIG発現は、T細胞の枯渇に関連することが知られる表現型であるEomes+T-bet転写因子の発現と相関する。三重陽性PVRIG+TIGIT+PD-1+細胞はさらに、Eomes+T-bet細胞の割合が高かった。

【図49-2】CD8T細胞上でのPD-1、PVRIG、およびTIGITの発現データを示しており、PVRIG+TIGIT+PD-1+CD8+TILが高度に頻出し、プロファイルが枯渇したことを示す。A)ヒトがんからのTILを、CD8⁺T細胞でのPD1、PVRIG、およびTIGIT発現に対して染色した。CD8+T細胞上でのPD-1、PVRIG、またはTIGITの組み合わせを発現する細胞の割合を、ブルゲーティング化することによって決定した。B)肺腫瘍からのCD4⁺およびCD8+T細胞上での代表的なPD-1、PVRIG、およびTIGITの発現を示した。C)ヒトがんからのTILを、CD8+T細胞上での細胞表面PD1、PVRIG、およびTIGITに対して染色し、透過処理し、EomesおよびT-betで染色した。各細胞サブセット内で、Eomes+T-bet細胞の割合を示した。対合される学生t検定を実行し、p値を示した。D)代表的なFACSプロットは、卵巣腫瘍および膀胱腫瘍からのPD-1、PVRIG、またはTIGITを発現するCD8T細胞上でのEomesおよびT-bet発現を示す。E)PD-1、PVRIG、およびTIGIT発現に基づく細胞を発現するEomes+T-bet細胞の割合を決定した。したがって、PVRIG発現は、T細胞の枯渇に関連することが知られる表現型であるEomes+T-bet転写因子の発現と相関する。三重陽性PVRIG+TIGIT+PD-1+細胞はさらに、Eomes+T-bet細胞の割合が高かった。

10

20

30

40

50

【図50】PVR L 2はがんにおいて誘発され、PD-L 1腫瘍において発現されたことを示す。A) PVR L 2の発現は、肺、卵巣／子宮内膜、乳房、結腸、腎臓、および皮膚の腫瘍上でIHCによって評価した。バーは平均値±SEMを表す。各腫瘍について、2つのコアを病理学者が評価し、腫瘍細胞上の膜染色の蔓延率および強度に基づいてスコアを付けた。各腫瘍について、2つのコアの平均スコアを示した。B) PD-L 1およびPVR L 2の発現を、連続切片に対するIHCにより評価した。腫瘍を組織型に基づいてグループ化し、PD-L 1陰性およびPD-L 1陽性でのPVR L 2の発現を示す。PD-L 1陰性腫瘍は、所与の腫瘍の二重コアのいずれかからの腫瘍または免疫細胞上に膜染色がないとして定義した。PD-L 1陽性染色は、腫瘍の少なくとも1つのコアでの膜染色として定義した。バーは、各群について平均値±SEMを表す。C) PVR L 2 + PD-L 1類内膜がん性腫瘍およびPVR L 2 + PD-L 1肺腫瘍の代表的な発現。

10

【図51】抗PVRIG/TIGIT/PD-1が相乗的にT細胞機能を増加させることを示す。(A) CMV pp65 CD8 T細胞はTIGIT/PD-1/PVRIG発現について染色され、腫瘍細胞株はPD-L 1、HLA-A 2、PVRおよびPVR L 2について染色された。代表的なFACSヒストグラムを表示する。B) CMV pp65特異的T細胞を、Panc 0504およびColo 205細胞、10 μg/mlのCMV pp65ペプチドおよび示される抗体と共培養した。馴化された培地中のIFN-γ濃度を18時間時点で決定した。棒グラフの上の割合は、アイソタイプIgGを超えるIFN-γ分泌の増加%である。

20

【図52】PVRIG-PVR L 2相互作用の遮断が、PD-1およびTIGITの発現を誘導することを示す。1～2ドナーからのCMV pp65特異的T細胞を、Panc 0504、10 μg/mlのCMV pp65ペプチドおよび示される抗体と18時間共培養した。次に、細胞をFACSのために染色し、各治療条件についての細胞のPD-1、TIGIT、およびLAG 3の割合を示す。各受容体についての代表的なヒストグラムを示した。赤色=アイソタイプ、青色=標的発現。A) TIGIT発現は、CHA 7.518.1.H4 (S241P) または抗PD1治療によって誘導された。(B) PD-1発現は、CHA 7.518.1.H4 (S241P) および／またはCPA.9.083.H4 (S241P) によって誘導された。(C) LAG-3の発現は、CHA 7.518.1.H4 (S241P)、抗TIGIT、または抗PD-1によって誘導されなかった。

30

【図53】外科的な切除の24時間以内に得られた腫瘍を解離し、表面に結合する抗CD3を発現するMEL 624細胞、および10 μg/mlの示された抗体と共に共培養したCD3+TILを精製した。馴化された培地中のIFN-γ濃度を72時間時点で決定した。hIgG4に対する各条件のIFN-γの変化%を示す。

【図54】腫瘍増殖の低減をもたらすPVRIG抗体による遮断または欠乏。PVRIG抗体による遮断または欠乏は、腫瘍増殖を阻害する。A) BALB/cマウスに、5×10⁵個のCT26細胞を皮下に注入した。注入後7日目に、マウスを抗PD-L 1および／または抗PVRIG抗体で週2回、3週間治療した。腫瘍体積を示した。群あたりn=10のマウス。平均値⁺/SEMを示した。***抗PD-L 1⁺抗PVRIG治療群と比較した抗PD-L 1⁺ラットIgG2bについてのp値<0.001(反復測定によるANOVA)を示す。B) C57BL/6 WTまたはPVRIG^{-/-}マウスに、5×10⁵のMC38細胞を皮下に注入した。群あたりn=10のマウス。平均値⁺/SEMを示した。*WTマウスに対するPVRIG^{-/-}マウス(反復測定によるANOVA)のp値<0.05を示す。個々の腫瘍増殖曲線をさらに示す。n=2の実験からの代表的なデータ。

40

【図55】ヒト腫瘍におけるPVRIG/TIGIT軸の発現プロファイリング。肺および子宮内膜がんは、PVRIG-PVR L 2およびTIGIT-PVR経路の両方で高い。(A、B) PVRIGおよびTIGIT発現を、FACSによって解離したヒト腫瘍からのCD4⁺およびCD8⁺T細胞上で分析した。発現倍率は、PVRIGまたはTIGITのMFIをIgG対照のMFIで割ることにより計算した。灰色の線=発現が検出されない。橙色の各点は個々の腫瘍試料であり、試料の中央値は青いバーで示した。C、D

50

） $CD8^+$ T細胞上のPVRIG対 $CD45^-$ 細胞上のPVRL2、または $CD8^+$ T細胞上のTIGIT対 $CD45^-$ 細胞上のPVRの発現を、解離したヒト腫瘍からプロット化した。各点は、個々の腫瘍試料を表す。

【図56】 $CD8^+$ TILで最も高い%であり、最も枯渇した、PVRIG+TIGIT+PD1+細胞。PVRIG+TIGIT+PD1+ $CD8^+$ TILは高度に頻出しており、枯渇した表現型を有する。A) ヒトがんからの $CD8^+$ TILは、PD-1、PVRIG、およびTIGITについて染色された。 $CD8^+$ T細胞上でのPD-1、PVRIG、またはTIGITの組み合わせを発現する $CD8^+$ TILの割合を、ブルゲーティング化することによって決定した。各点は、個々の腫瘍試料を表す。B) ヒトがんからの $CD8^+$ TILを、細胞表面PD1、PVRIG、およびTIGITに対して染色し、透過処理し、細胞内EomesおよびT-betで染色した。Eomes+T-bet- $CD8^+$ T細胞の割合を示した。対合されるスチューデントt検定を実行し、p値を示した。C) PD-1、PVRIG、およびTIGITを発現するEomes+T-bet- $CD8^+$ T細胞の割合を、複数のヒトがんにもわたって測定した。

【図57】腫瘍の種類によって異なるPVRに対するPVRL2の相対発現。PVRL2およびPVRの相対的なRNAおよびタンパク質発現は、異なるヒト腫瘍にわたる。TCGAからのPVRL2およびPVRのRNA発現は、複数のヒト腫瘍にわたるPVRに対するPVRL2の比率としてプロット化した（左側のパネル）。PVRと比較してPVRL2 RNA発現が高い腫瘍には、乳房、卵巣、前立腺、子宮内膜、膀胱、脾臓、および肺が含まれる。 $CD45^-$ 腫瘍細胞上でのPVRに対するPVRL2のタンパク質発現（gMFI）の比率は、解離したヒト腫瘍からプロット化した（右側のパネル）。各点は、個々の腫瘍試料を表す。PVRと比較してPVRL2タンパク質発現が高い腫瘍には、卵巣、乳房、子宮内膜、肺、前立腺、口腔、および胃が含まれる。より高いRNA発現は、乳房、卵巣、子宮内膜、前立腺、肺がんを含むいくつかの腫瘍にわたり、PVRL2のタンパク質レベルが高いことと相関する。

【図58】ヒト腫瘍において存在するPVRL2+PVR-腫瘍細胞およびAPC。PVRL2+PVR-腫瘍細胞およびAPCは、ヒト腫瘍において存在する。A) $CD45^-$ 腫瘍細胞、ならびにB) cDC2 ($CD1c^+CD14^-HLA-DR^{高}Lin^-CD141^-$) および $CD14^+$ TAM上でのFACSにより決定し、解離した腫瘍からのPVRL2およびPVR発現をプロット化した。PVRL2+PVR-腫瘍細胞およびAPCは、陽性プロットの割合において赤色の点として表す。IgGアイソタイプ対照（赤色）と比較したPVRL2およびPVR発現（青色）の代表的なFACSプロットを、卵巣および子宮内膜腫瘍について示した。

【図59】初代 $CD3^+$ TILでペンブロリズマブ以上の活性を有するCHA7.518.1.H4(S241P)+CPA.9.083.H4(S241P)の組み合わせ。CHA7.518.1.H4(S241P)および／またはCPA.9.083.H4(S241P)は、新しく単離したヒトTILでペンブロリズマブと同等もしくはそれを超える有効性を有する。外科的な切除の24時間以内に得られたヒト腫瘍を解離し、 $CD3^+$ TILを精製した。単離した $CD3^+$ TILを、表面に結合する抗 $CD3$ を発現する改変されたMel-624腫瘍細胞株、および $10\mu g/ml$ の示された抗体と共に共培養した。馴化された培地中のIFN- γ 分泌を72時間の時点で測定した。hIgGアイソタイプ対照に関する各治療についてのIFN- γ の変化率を示す。

【図60】PVRIG/PVRL2の遮断は、PD-1およびTIGIT発現を誘導する。PVRIG/PVRL2の遮断は、PD-1およびTIGIT発現を誘導する。2ドナーからのCMVpp65特異的 $CD8^+$ T細胞を、Panc.05.04、CMVpp65ペプチド、および $10\mu g/ml$ の示された抗体と共に18時間共培養した。細胞を染色し、各治療後のA) TIGIT+、B) PD-1+、およびC) LAG3+ $CD8^+$ T細胞の割合を示す。

【図61A】向上した抗腫瘍効果を示す三重併用。A) 最小疾患モデルにおけるCT26腫瘍の増殖動態。10匹の雌Balb/c群に、右脇腹にCT26細胞を注入した。腫瘍

10

20

30

40

50

が所望の平均値体積（ $30 \sim 60 \text{ mm}^3$ ）に達した際に、抗体の I . p . 投与を開始した。マウスを、合計 6 回の投与量で隔週に 3 回、二重または三重の組み合わせとして、 10 mg/kg の抗 T I G I T m I g G 1 または抗 P V R I G m I g G 1、 3 mg/kg の抗 P D - L 1 m I g G 1、および 10 mg/kg の対照アイソタイプのそれぞれを用いて治療した。組み合わせにおける抗 T I G I T m I g G 1 での T G I を、 $\text{TGI} \% = [1 - (\text{試験物品の平均腫瘍体積} / \text{対照物品の平均腫瘍体積}) * 100]$ によって計算した。アスタリスク（***、****）は、アイソタイプ対照に関する二重または三重の組み合わせに対する、2 因子 A N O V A による二重または三重の組み合わせ群の違いについて、それぞれ $p < 0.001$ または $p < 0.0001$ であることを示す。B）3 治療群における各マウスの個々の腫瘍体積のスパイダープロットを、 $> 1500 \text{ mm}^3$ の腫瘍体積または 45 日目（研究のエンドポイント）に達するまで測定した。C）マウスのカプラン・マイヤー生存曲線は、3 つの異なる治療群において治療した。ログランク（M a n t e l - C o x）検定では、 $p \text{ 値} < 0.0001$ であり、二重抗体併用治療でのマウスにおける 40 % 生存に対して、三重抗体併用でのマウスにおける 90 % 生存を明らかにした。

10

【図 6 1 B】向上した抗腫瘍効果を示す三重併用。A）最小疾患モデルにおける C T 2 6 腫瘍の増殖動態。10 匹の雌 B a l b / c 群に、右脇腹に C T 2 6 細胞を注入した。腫瘍が所望の平均値体積（ $30 \sim 60 \text{ mm}^3$ ）に達した際に、抗体の I . p . 投与を開始した。マウスを、合計 6 回の投与量で隔週に 3 回、二重または三重の組み合わせとして、 10 mg/kg の抗 T I G I T m I g G 1 または抗 P V R I G m I g G 1、 3 mg/kg の抗 P D - L 1 m I g G 1、および 10 mg/kg の対照アイソタイプのそれぞれを用いて治療した。組み合わせにおける抗 T I G I T m I g G 1 での T G I を、 $\text{TGI} \% = [1 - (\text{試験物品の平均腫瘍体積} / \text{対照物品の平均腫瘍体積}) * 100]$ によって計算した。アスタリスク（***、****）は、アイソタイプ対照に関する二重または三重の組み合わせに対する、2 因子 A N O V A による二重または三重の組み合わせ群の違いについて、それぞれ $p < 0.001$ または $p < 0.0001$ であることを示す。B）3 治療群における各マウスの個々の腫瘍体積のスパイダープロットを、 $> 1500 \text{ mm}^3$ の腫瘍体積または 45 日目（研究のエンドポイント）に達するまで測定した。C）マウスのカプラン・マイヤー生存曲線は、3 つの異なる治療群において治療した。ログランク（M a n t e l - C o x）検定では、 $p \text{ 値} < 0.0001$ であり、二重抗体併用治療でのマウスにおける 40 % 生存に対して、三重抗体併用でのマウスにおける 90 % 生存を明らかにした。

20

30

【図 6 1 C】向上した抗腫瘍効果を示す三重併用。A）最小疾患モデルにおける C T 2 6 腫瘍の増殖動態。10 匹の雌 B a l b / c 群に、右脇腹に C T 2 6 細胞を注入した。腫瘍が所望の平均値体積（ $30 \sim 60 \text{ mm}^3$ ）に達した際に、抗体の I . p . 投与を開始した。マウスを、合計 6 回の投与量で隔週に 3 回、二重または三重の組み合わせとして、 10 mg/kg の抗 T I G I T m I g G 1 または抗 P V R I G m I g G 1、 3 mg/kg の抗 P D - L 1 m I g G 1、および 10 mg/kg の対照アイソタイプのそれぞれを用いて治療した。組み合わせにおける抗 T I G I T m I g G 1 での T G I を、 $\text{TGI} \% = [1 - (\text{試験物品の平均腫瘍体積} / \text{対照物品の平均腫瘍体積}) * 100]$ によって計算した。アスタリスク（***、****）は、アイソタイプ対照に関する二重または三重の組み合わせに対する、2 因子 A N O V A による二重または三重の組み合わせ群の違いについて、それぞれ $p < 0.001$ または $p < 0.0001$ であることを示す。B）3 治療群における各マウスの個々の腫瘍体積のスパイダープロットを、 $> 1500 \text{ mm}^3$ の腫瘍体積または 45 日目（研究のエンドポイント）に達するまで測定した。C）マウスのカプラン・マイヤー生存曲線は、3 つの異なる治療群において治療した。ログランク（M a n t e l - C o x）検定では、 $p \text{ 値} < 0.0001$ であり、二重抗体併用治療でのマウスにおける 40 % 生存に対して、三重抗体併用でのマウスにおける 90 % 生存を明らかにした。

40

【図 6 2 A】例示的な抗 P D - L 1 抗体の配列を示す。

50

【図 6 3 N N N】多数の例示的な P V R I G 抗体の配列を示す。

【図 6 3 0】多数の例示的な P V R I G 抗体の配列を示す。
 【図 6 3 0 0】多数の例示的な P V R I G 抗体の配列を示す。
 【図 6 3 0 0 0】多数の例示的な P V R I G 抗体の配列を示す。
 【図 6 3 P】多数の例示的な P V R I G 抗体の配列を示す。
 【図 6 3 P P】多数の例示的な P V R I G 抗体の配列を示す。
 【図 6 3 P P P】多数の例示的な P V R I G 抗体の配列を示す。
 【図 6 3 Q】多数の例示的な P V R I G 抗体の配列を示す。
 【図 6 3 Q Q】多数の例示的な P V R I G 抗体の配列を示す。
 【図 6 3 Q Q Q】多数の例示的な P V R I G 抗体の配列を示す。
 【図 6 3 R】多数の例示的な P V R I G 抗体の配列を示す。
 【図 6 3 R R】多数の例示的な P V R I G 抗体の配列を示す。
 【図 6 3 R R R】多数の例示的な P V R I G 抗体の配列を示す。
 【図 6 3 S】多数の例示的な P V R I G 抗体の配列を示す。
 【図 6 3 S S】多数の例示的な P V R I G 抗体の配列を示す。
 【図 6 3 S S S】多数の例示的な P V R I G 抗体の配列を示す。
 【図 6 3 U】多数の例示的な P V R I G 抗体の配列を示す。
 【図 6 3 U U】多数の例示的な P V R I G 抗体の配列を示す。
 【図 6 3 U U U】多数の例示的な P V R I G 抗体の配列を示す。
 【図 6 3 V】多数の例示的な P V R I G 抗体の配列を示す。
 【図 6 3 V V】多数の例示的な P V R I G 抗体の配列を示す。
 【図 6 3 V V V】多数の例示的な P V R I G 抗体の配列を示す。
 【図 6 3 W】多数の例示的な P V R I G 抗体の配列を示す。
 【図 6 3 W W】多数の例示的な P V R I G 抗体の配列を示す。
 【図 6 3 W W W】多数の例示的な P V R I G 抗体の配列を示す。
 【図 6 3 X】多数の例示的な P V R I G 抗体の配列を示す。
 【図 6 3 X X】多数の例示的な P V R I G 抗体の配列を示す。
 【図 6 3 X X X】多数の例示的な P V R I G 抗体の配列を示す。
 【図 6 3 Y】多数の例示的な P V R I G 抗体の配列を示す。
 【図 6 3 Y Y】多数の例示的な P V R I G 抗体の配列を示す。
 【図 6 3 Y Y Y】多数の例示的な P V R I G 抗体の配列を示す。
 【図 6 3 Z】多数の例示的な P V R I G 抗体の配列を示す。
 【図 6 3 Z Z】多数の例示的な P V R I G 抗体の配列を示す。
 【図 6 3 Z Z Z】多数の例示的な P V R I G 抗体の配列を示す。
 【発明を実施するための形態】

【0108】

A. 序論

P D - 1 のような免疫のチェックポイント阻害剤に対する治療用抗体は、がん治療のための診療所における限られた状況で非常に有望であることを示す。がんは、患者ががん性細胞を認識し排除する能力がないものと考えることができる。多くの場合、これらの形質転換した（例えば、がん性）細胞は、免疫監視に反作用する。体内での T 細胞活性化を制限して無制限な T 細胞活性を予防する天然の制御機構が存在し、これを、がん性細胞が免疫応答を回避または抑制するために利用し得る。免疫エフェクター細胞、特に T 細胞ががんを認識し排除する能力を回復させることが、免疫療法の目的である。「免疫療法」と称されることがある免疫腫瘍学の分野は、急速に進化しており、Y e r v o y（登録商標）、K e y t r u d a（登録商標）、および O p d i v o（登録商標）などの T 細胞チェックポイント阻害抗体が、いくつかの最近承認されたものである。これらの抗体は、それらが T 細胞性免疫の通常は負の制御性因子を遮断するため、一般に「チェックポイント阻害剤」と称される。共刺激性と共抑制性の両方の種々の免疫調節シグナルを使用して、最適な抗原特異的免疫応答を統合することができると一般に理解されている。

【0109】

一般的に、これらのモノクローナル抗体は、通常の状態下では細胞傷害性T細胞（CTL）の活性化を予防または抑制する、CTLA-4およびPD-1のようなチェックポイント阻害剤タンパク質に結合する。チェックポイントタンパク質を阻害することにより、例えば、これらのタンパク質を結合する抗体の使用を介して、腫瘍に対する増加したT細胞応答を達成することができる。つまり、これらのがんチェックポイントタンパク質は免疫応答を抑制し、このタンパク質が、例えばチェックポイントタンパク質に対する抗体を使用して遮断されるとき、免疫系が活性化されることで免疫刺激につながり、その結果、がんおよび感染性疾患等の状態の治療をもたらす。

【0110】

本発明は、より良い患者の治療効果をもたらすために、いくつかの抗チェックポイント阻害剤を組み合わせる使用組成物および方法に関する。特に、抗TIGIT、抗PVRIG、および抗PD-1抗体の組み合わせが考えられる。さらに、これらの方法は、患者の腫瘍からのPD-L1発現レベルの評価と共に組み合わせることで特に有用である。PD-L1陽性腫瘍細胞または免疫細胞の割合が、使用される抗体についての抗体関連アイソタイプ対照抗体で染色された同じ腫瘍細胞と比較して1%を超える（>1%）場合に、その後、抗TIGIT、抗PVRIG、および抗PD-1抗体の三重併用が施されるべきである。一方で、PD-L1陽性腫瘍細胞または免疫細胞の頻度がアイソタイプ対照と比較して1%を下回る（<1%）患者には、抗TIGIT抗体および抗PVRIG抗体の二重併用が施されるべきである。

【0111】

本明細書で議論されるように、TIGITは、エフェクターおよび制御性（Treg）CD4+T細胞、エフェクターCD8+T細胞、およびNK細胞で高度に発現される共阻害受容体である。TIGITは、（1）直接的なシグナル伝達、（2）リガンドシグナル伝達の誘導、ならびに（3）共刺激受容体CD226（DNAM-1としても知られる）によるシグナル伝達との競合およびその妨害によって免疫応答を減弱させることが示されている。

【0112】

ヒトポリオウイルス受容体関連免疫グロブリンドメイン含有タンパク質、または「PVRIG」は、NKおよびT細胞の細胞表面上で発現され、他の既知の免疫チェックポイントといくつかの類似点を共有する。PVRIGは、US62/118,208、62/141,120、62/235,823、62/376,334、15/048,967、62/376,335、62/417,217、および62/477,974を参照して、チェックポイント阻害剤として検証されており、これらの全ては、特にその中の抗体の配列、図および図の凡例について、その全体が参照により本明細書に明示的に組み込まれる。それらの文書において示されるように、PVR2は、PVRIGの相対物であることが特定/確認された。PVRIGと結合する抗体が生成され、その後、それらのサブセットがPVRIGと結合し、PVRIGおよびPVR2の相互作用を遮断することの両方が確認された。PVRIGとそのリガンド（PVR2）が結合すると、NKおよびT細胞の標的細胞に対する免疫応答を減弱させるように作用する（すなわち、PD-1/PDL1に類似した）抑制シグナルが励起される。PVR2のPVRIGとの結合の遮断により、PVRIGのこの抑制シグナルが断たれ、その結果、NKおよびT細胞の免疫応答が調節される。

【0113】

PD-1、または「プログラムされた細胞死タンパク質1」は、既知のチェックポイント阻害物質である。2つの承認された抗PD-1抗体、ペンブロリズマブ（Keytruda（登録商標））、セミプリマブ（REGN2810）、およびニボルマブ（Opdivo（登録商標））、ならびに開発中であるさらに多く（WO2015/112900に記載されるピジリズマブ、BAP049クローン（その配列は参照により本明細書に明示的に組み込まれる）、WO2015/035606に記載される抗体317-4B6（その配列は参照により本明細書に明示的に組み込まれる）、US2016/0075783

に記載される抗体 A P E 2 0 5 8（その配列は参照により本明細書に明示的に組み込まれる）を含むが、これらに限定されない）が存在する。

【0114】

3つの承認された抗 P D - L 1 抗体、アテゾリズマブ（T E C E N T R I Q（登録商標））、アベルマブ（B A V E N C I O（登録商標））、およびデュルバルマブ、ならびに開発中の他の抗 P D - L 1 抗体が存在する。

【0115】

NKおよびT細胞に対するこれらの抗体の組み合わせの機能的効果は、増殖、サイトカイン放出、細胞表面マーカーのパラメーターの変化を測定することにより、生体外で（および、以下でより詳細に記載されるように、いくつかの場合は生体内で）評価できる。したがって、NK、エフェクターT、およびT r e g 細胞に対する抗 T I G I T 抗体の機能的効果は、増殖、サイトカイン放出、細胞表面受容体のパラメーターの変化を測定することにより、生体外で（および、以下でより詳細に記載されるように、いくつかの場合は生体内で）評価できる。NK細胞の場合、細胞増殖、細胞傷害（C D 1 0 7 a、グランザイム、およびパーフォリンの発現の増加、または標的細胞の殺傷を直接的に測定することにより測定される標的細胞への殺傷能力）、サイトカイン産生（例えば、I F N - γ および T N F）、および細胞表面受容体発現（例えば、C D 2 5）の増加は、免疫調節、例えば、がん細胞の増強された殺傷の指標である。エフェクターTおよびT r e g 細胞の場合、増殖の増加、活動的な細胞表面受容体の発現の増加（例えば、C D 2 5、C D 6 9、C D 1 3 7、P D - 1）、細胞傷害（上記で述べられたような標的細胞への殺傷能力）、およびサイトカイン産生（例えば、I L - 2、I L - 4、I L - 6、I F N - γ 、T N F - α 、I L - 1 0、I L - 1 7 A）は、免疫調節、例えば、がん細胞の増強された殺傷の指標である。したがって、治療の評価は、以下のうちの1つ以上を評価するアッセイを使用し、行うことができる：（i）免疫応答を増加させる、（i i） $\alpha \beta$ および／または $\gamma \delta$ T細胞の活性化を増加させる、（i i i）細胞傷害性T細胞活性を増加させる、（i v）NKおよび／またはNK T細胞活性を増加させる、（v） $\alpha \beta$ および／または $\gamma \delta$ T細胞抑制を軽減させる、（v i）炎症促進性サイトカイン分泌を増加させる、（v i i）I L - 2分泌を増加させる；（v i i i）インターフェロン- γ 産生を増加させる、（i x）T h 1 応答を増加させる、（x）T h 2 応答を減少させる、（x i）制御性T細胞の少なくとも1つの細胞数および／または活性化を減少させるかまたは排除する。

【0116】

特に、実施例1において示されるアッセイのうちのいずれか1つを使用して、T細胞活性化および／またはT細胞阻害の抑制を測定することができる。

【0117】

したがって、いくつかの実施形態において、本発明は、抗 T I G I T、抗 P V R I G、および抗 P D - 1 抗体（または、明細書で概説されているように、いくつかの場合では抗 T I G I T および抗 P V R I G 抗体のみ）の併用療法の使用を提供し、それを必要とする対象において以下のうちの1つ以上を実行する：（a）炎症性サイトカインを上方制御する；（b）T細胞の増殖および／もしくは発展を増加する；（c）T細胞によるインターフェロンもしくはT N F - α 産生を増加する；（d）I L - 2分泌を増加する；（e）抗体応答を活発化する；（f）がん細胞増殖を阻害する；（g）抗原特異的T細胞免疫を促進する；（h）C D 4 + および／もしくはC D 8 + T細胞活性化を促進する；（i）T r e g 媒介細胞の抑制を緩和する；（j）NK細胞活性を促進する；（k）がん細胞のアポトーシスもしくは溶解を促進する；ならびに／または（l）がん細胞に対する細胞傷害もしくは細胞増殖抑制効果。

【0118】

したがって、本発明は、併用療法、ならびにT I G I T、P V R I G、およびP D - 1 発現の1つ以上のレベルを測定する診断アッセイと併せて、ならびに／またはT I G I T（例えば、P V R）、P V R I G（P V R L 2）、およびP D - 1（P D - L 1）のリガンドのレベルを測定することに使用するための抗 T I G I T、抗 P V R I G、および抗 P

D-1 抗体を提供する。

B. 定義

本出願をより完全に理解できるようにするために、いくつかの定義を以下に示す。かかる定義は、文法的同等物を包含することを意図する。

【0119】

本明細書において「除去」とは、活性の低下または排除を意味する。いくつかの実施形態において、抗体の定常ドメインから活性を排除することが有用である。したがって、例えば、「FcγR結合を切除する」とは、Fc領域アミノ酸バリエーションが、その特定のバリエーションを含まないFc領域と比較して50%未満の開始結合を有することを意味し、70-80-90-95-98%未満の活性喪失が好ましく、一般に、活性はBiacore

10

【0120】

本明細書において「抗原結合ドメイン」または「ABD」とは、ポリペプチド配列の一部として存在する場合、本明細書で考察される標的抗原と特異的に結合する6つの相補性決定領域(CDR)のセットを意味する。したがって、「TIGIT抗原結合ドメイン」は、本明細書に概説されるTIGIT抗原(その配列は図2に示される)と結合する。当該技術分野で知られているように、これらのCDRは、可変重鎖CDR(vhCDRまたはV_HCDR)の第1のセットおよび可変軽鎖CDRの第2のセット(vLCDRまたはV_LCDR)として一般に存在し、各々が3つのCDR、すなわち重鎖についてvhCDR1、vhCDR2、vhCDR3、軽鎖についてvLCDR1、vLCDR2およびvLCDR3を含む。CDRは、可変重および可変軽ドメインにそれぞれ存在し、一緒になってFv領域を形成する。したがって、いくつかの場合において、抗原結合ドメインの6つのCDRには、可変重および可変軽鎖が寄与される。「Fab」フォーマットにおいて、6つのCDRのセットには、2つの異なるポリペプチド配列、すなわち可変重ドメイン(vhまたはV_H、vhCDR1、vhCDR2およびvhCDR3を含む)および可変軽ドメイン(vlまたはV_L、vLCDR1、vLCDR2およびvLCDR3を含む)が寄与され、このうちvhドメインのC末端が重鎖のCH1ドメインのN末端と結合し、vldメインのC末端が定常軽鎖ドメインのN末端と結合している(したがって、軽鎖を形成する)。

20

30

【0121】

本明細書における「修飾」とは、ポリペプチド配列におけるアミノ酸の置換、挿入、および/もしくは欠失、またはタンパク質と化学的に連結された部分に対する改変を意味する。例えば、修飾は、タンパク質と結合した改変された炭水化物またはPEG構造であり得る。本明細書における「アミノ酸修飾」は、ポリペプチド配列中のアミノ酸の置換、挿入、および/または欠失を意味する。明確にするために、別段の記載がない限り、アミノ酸修飾は常に、DNAによってコードされるアミノ酸、例えばDNAおよびRNA中にコドンをもつ20個のアミノ酸に対するものである。

40

【0122】

本明細書における「アミノ酸置換」または「置換」は、親ポリペプチド配列中の特定の位置のアミノ酸を異なるアミノ酸で置換することを意味する。特に、いくつかの実施形態において、置換は、特定の位置で天然に存在しない(生物内で天然に存在しないか、またはいずれの生物中にも存在しない)アミノ酸に対するものである。例えば、置換N297Aは、297位のアスパラギンがアラニンで置換されているバリエーションポリペプチド(この場合はFcバリエーション)を指す。明確にするために、核酸コード配列を変化させるが、開始アミノ酸を変化させない(例えば、宿主生物発現レベルを増加させるためにCGG(アルギニン)をコードする)をCGA(アルギニンをなおコードする)に交換する)ように操作されたタンパク質は、「アミノ酸置換」ではない。すなわち、同じタンパク質をコー

50

ドする新たな遺伝子の創出にもかかわらず、タンパク質は、それが開始される特定の位置に同じアミノ酸を有する場合、それはアミノ酸置換ではない。

【0123】

本明細書で使用される「アミノ酸挿入」または「挿入」は、親ポリペプチド配列の特定の位置にアミノ酸配列を付加することを意味する。例えば、 $-233E$ または $233E$ は、 233 位の後、および 234 位の前のグルタミン酸の挿入を示す。さらに、 $-233ADE$ または $A233ADE$ は、 233 位の後、および 234 位の前の $AlaAspGlu$ の挿入を示す。

【0124】

本明細書で使用される「アミノ酸欠失」または「欠失」は、親ポリペプチド配列中の特定の位置でアミノ酸配列を除去することを意味する。例えば、 $E233-$ または $E233\#$ 、 $E233()$ または $E233del$ は、 233 位のグルタミン酸の欠失を示す。さらに、 $EDA233-$ または $EDA233\#$ は、 233 位で始まる配列 $GluAspAla$ の欠失を示す。

【0125】

本明細書で使用される「バリエーションタンパク質」または「タンパク質バリエーション」または「バリエーション」とは、少なくとも1つのアミノ酸修飾に基づいて親タンパク質のそれとは異なるタンパク質を意味する。タンパク質バリエーションは、タンパク質自体、タンパク質を含む組成物、またはそれをコードするアミノ酸配列を指し得る。好ましくは、タンパク質バリエーションは、親タンパク質と比較して少なくとも1つのアミノ酸修飾、例えば、親と比較して約1～約70個のアミノ酸修飾、好ましくは約1～約5個のアミノ酸修飾を有する。以下に記載するように、いくつかの実施形態では、親ポリペプチド、例えばFc親ポリペプチドは、IgG1、IgG2、IgG3またはIgG4由来のFc領域等のヒト野生型配列であるが、バリエーションを有するヒト配列もまた、「親ポリペプチド」としての役割を果たすことができる。本明細書のタンパク質バリエーション配列は、好ましくは、親タンパク質配列と少なくとも約80%の同一性、最も好ましくは少なくとも約90%の同一性、より好ましくは少なくとも約95-98-99%の同一性を有する。バリエーションタンパク質は、バリエーションタンパク質それ自体、タンパク質バリエーションを含む組成物、またはそれをコードするDNA配列を指すことができる。したがって、本明細書で使用される「抗体バリエーション」または「バリエーション抗体」とは、少なくとも1つのアミノ酸修飾に基づいて親抗体とは異なる抗体を意味し、本明細書で使用される「IgGバリエーション」または「バリエーションIgG」とは、少なくとも1つのアミノ酸修飾に基づいて親IgG（ここでも、多くの場合はヒトIgGに由来）とは異なる抗体を意味し、本明細書で使用される「免疫グロブリンバリエーション」または「バリエーション免疫グロブリン」とは、少なくとも1つのアミノ酸修飾に基づいて親免疫グロブリン配列のそれとは異なる免疫グロブリン配列を意味する。本明細書で使用される「Fcバリエーション」または「バリエーションFc」とは、Fcドメインにアミノ酸修飾を含むタンパク質を意味する。本発明のFcバリエーションは、それらを構成するアミノ酸修飾に従って定義される。したがって、例えば、 $S241P$ または $S228P$ は、親IgG4ヒンジポリペプチドと比較して 228 位に置換プロリンを有するヒンジバリエーションであり、ここでの付番 $S228P$ はEUインデックスに従い、 $S241P$ はKabatt付番である。EUインデックス、またはKabattもしくはEU付番スキームと同様のEUインデックスは、EU抗体の付番を指す(Edelman et al., 1969, Proc Natl Acad Sci USA 63:78-85、参照により全体が本明細書に組み込まれる)。修飾は、付加、欠失、または置換であり得る。置換には、天然に存在するアミノ酸および場合によっては合成アミノ酸が含まれ得る。例としては、米国特許第6,586,207号、WO98/48032、WO03/073238、US2004-0214988A1、WO05/35727A2、WO05/74524A2、J. W. Chin et al., (2002), Journal of the American Chemical Society 124:9026-9027、J. W. Chin, & P. G. Schultz, (2002), ChemBioCh

10

20

30

40

50

em 11:1135-1137、J. W. Chin, et al., (2002), P I C A S U n i t e d S t a t e s o f A m e r i c a 99:11020-11024、および L. Wang, & P. G. Schultz, (2002), Chem. 1-10 が含まれ、参照により全体が組み込まれる。

【0126】

本明細書で使用されるとき、本明細書における「タンパク質」は、タンパク質、ポリペプチド、オリゴペプチド、およびペプチドを含む、少なくとも2つの共有結合したアミノ酸を意味する。ペプチジル基は、天然に存在するアミノ酸およびペプチド結合、または合成ペプチド模倣構造、すなわち、ペプトイド（全体が参照により組み込まれる Simon et al., PNAS USA 89 (20): 9367 (1992) を参照）等の「類似体」を含み得る。アミノ酸は、当業者には理解されるであろうとおり、天然に存在するものでも合成物（例えば、DNAによってコードされるアミノ酸ではないもの）のいずれかであり得る。例えば、ホモフェニルアラニン、シトルリン、オルニチン、およびノレオロイシンは、本発明の目的では合成アミノ酸と考えられ、D-およびL-（RまたはS）立体配置のアミノ酸の両方を利用することができる。本発明のバリエーションは、Cropp & Schultz, 2004, Trends Genet. 20 (12): 625-30、Anderson et al., 2004, Proc Natl Acad Sci USA 101 (2): 7566-71、Zhang et al., 2003, 303 (5656): 371-3、および Chin et al., 2003, Science 301 (5635): 964-7（全体が参照によって組み込まれる）によって説明されている方法が含まれるがこれらに限定されない、Schultz および共同研究者らによって開発された技術を使用して組み込まれた合成アミノ酸の使用を含む修飾を含み得る。さらに、ポリペプチドには、1つ以上の側鎖または末端の合成誘導体化、グリコシル化、PEG化、円順列、環化、他の分子へのリンカー、タンパク質またはタンパク質ドメインへの融合、およびペプチドタグまたは標識の付加が含まれ得る。

【0127】

本明細書で使用される「残基」とは、タンパク質における位置、およびその関連するアミノ酸同一性を意味する。例えば、アスパラギン297（Asn297またはN297とも称される）は、ヒト抗体 IgG1 中の297位での残基である。

【0128】

本明細書で使用される「Fab」または「Fab領域」とは、VH、CH1、VL、およびCL免疫グロブリンドメインを含むポリペプチドを意味する。Fabは、単離したこの領域、または完全長抗体もしくは抗体断片との関連でのこの領域を指し得る。

【0129】

本明細書で使用される「Fv」または「Fv断片」または「Fv領域」とは、単一抗体のVLおよびVHドメインを含むポリペプチドを意味する。当業者には理解されるであろうとおり、それらは一般に、2本の鎖で構成されている。

【0130】

本明細書における「一本鎖Fv」または「scFv」とは、一般に本明細書で論じられるようなscFvリンカーを使用して可変軽ドメインと共有結合し、scFvまたはscFvドメインを形成する、可変重ドメインを意味する。scFvドメインは、N末端からC末端（vh-リンカー-vlまたはvl-リンカー-vh）のいずれの配向であり得る。一般に、リンカーは、当該技術分野で一般に既知のscFvリンカーであり、このうちリンカーペプチドには主として以下のアミノ酸残基：Gly、Ser、Ala、またはThrが含まれる。リンカーペプチドは、それらが所望の活性を保持するように互いに対して正しい立体配座をとるような状態で2つの分子を連結するのに十分な長さを有すべきである。一実施形態において、リンカーは、約1〜50アミノ酸長、好ましくは約1〜30アミノ酸長である。一実施形態において、1〜20アミノ酸長のリンカーが使用され得、いくつかの実施形態において、約5〜約10アミノ酸が使用されている。有用なリンカーには、例えば、nが少なくとも1つの整数（一般に3〜4）である（GS）n、（GS

G G S) n、(G G G G S) n、および(G G G S) n、グリシンーアラニンポリマー、アラニンーセリンポリマー、ならびに他の可動性リンカーを含むグリシンセリンポリマーが含まれる。代替的に、ポリエチレングリコール(P E G)、ポリプロピレングリコール、ポリオキシアルキレン、またはポリエチレングリコールとポリプロピレングリコールとのコポリマーを含むがこれらに限定されない様々な非タンパク質性ポリマーが、リンカーとして有用であり得、すなわちリンカーとして有用であり得る。

【0131】

本明細書で使用される「I g Gサブクラス修飾」または「アイソタイプ修飾」とは、1つのI g Gアイソタイプの1つのアミノ酸を、異なる、整合したI g Gアイソタイプの対応するアミノ酸に変換するアミノ酸修飾を意味する。例えば、E Uの296位においてI g G 1はチロシンを、I g G 2はフェニルアラニンを含むため、I g G 2におけるF 296 Y置換は、I g Gサブクラス修飾であると考えられる。同様に、I g G 1は241位にプロリンを有し、I g G 4はそこでセリンを有するため、S 241 Pを有するI g G 4分子は、I g Gサブクラス修飾であると考えられる。サブクラス修飾は、本明細書のアミノ酸置換と考えられることに留意されたい。

【0132】

本明細書で使用される「天然に存在しない修飾」とは、アイソタイプ性ではないアミノ酸修飾を意味する。例えば、I g Gのうちのいずれも297位にアスパラギンを含まないため、I g G 1、I g G 2、I g G 3、またはI g G 4（またはそれらのハイブリッド）におけるN 297 A置換は、天然に存在しない修飾であると考えられる。

【0133】

本明細書で使用される「アミノ酸」および「アミノ酸同一性」とは、DNAおよびRNAによってコードされている20種の天然に存在するアミノ酸のうちの1つを意味する。

【0134】

本明細書で使用される「エフェクター機能」とは、抗体F c領域とF c受容体またはリガンドとの相互作用から生じる生化学的事象を意味する。エフェクター機能には、A D C C、A D C P、およびC D Cが含まれるが、これらに限定されない。多くの場合において、異なるI g Gアイソタイプ（例えば、I g G 4）またはF cドメイン内のアミノ酸置換のいずれかを使用して、ほとんどまたは全てのエフェクター機能を切除することが望ましく、しかしながら、F c R n受容体との結合を保持することが望ましいのは、これがヒト血清中の抗体の半減期に寄与するためである。

【0135】

本明細書で使用される「I g G F cリガンド」とは、I g G抗体のF c領域と結合してF c / F cリガンド複合体を形成する任意の生物由来の分子、好ましくはポリペプチドを意味する。F cリガンドには、F c γ R I、F c γ R I I、F c γ R I I I、F c R n、C 1 q、C 3、マンナン結合レクチン、マンノース受容体、s t a p h y l o c o c c a lプロテインA、s t r e p t o c o c c a lプロテインG、およびウイルスF c γ Rが含まれるが、これらに限定されない。F cリガンドにはまた、F c γ Rと同種であるF c受容体のファミリーである、F c受容体ホモログ(F c R H)が含まれる(D a v i s e t a l., 2002, I m m u n o l o g i c a l R e v i e w s 190:123-136、参照により全体が組み込まれる)。F cリガンドは、F cと結合する未発見の分子を含み得る。特定のI g G F cリガンドは、F c R nおよびF cガンマ受容体である。本明細書で使用される「F cリガンド」とは、抗体のF c領域と結合してF c / F cリガンド複合体を形成する任意の生物由来の分子、好ましくはポリペプチドを意味する。

【0136】

本明細書で使用される「親ポリペプチド」とは、バリエーションを生成するようにその後修飾される開始ポリペプチドを意味する。親ポリペプチドは、天然に存在するポリペプチド、または天然に存在するポリペプチドのバリエーションもしくは操作された形式であり得る。親ポリペプチドとは、ポリペプチド自体、親ポリペプチドを含む組成物、またはそれをコードするアミノ酸配列を指し得る。したがって、本明細書で使用される「親免疫グロブリン

10

20

30

40

50

ン」とは、バリエーションを生成するように修飾される非修飾免疫グロブリンポリペプチドを意味し、本明細書で使用される「親抗体」とは、バリエーション抗体を生成するように修飾される非修飾抗体を意味する。「親抗体」には、以下に概説されるように、既知の市販の組換え産生抗体が含まれることに留意すべきである。

【0137】

本明細書で使用される「Fc」または「Fc領域」または「Fcドメイン」とは、第1の定常領域免疫グロブリンドメインを除く抗体の定常領域、および場合によってはヒンジの一部を含む、ポリペプチドを意味する。したがって、Fcは、IgA、IgD、およびIgGの最後の2つの定常領域免疫グロブリンドメイン、IgEおよびIgMの最後の3つの定常領域免疫グロブリンドメイン、およびこれらのドメインに対する可動性ヒンジN末端を指す。IgAおよびIgMの場合は、Fcは、J鎖を含み得る。IgGの場合は、Fcドメインは、免疫グロブリンドメインC γ 2およびC γ 3（C γ 2およびC γ 3）、ならびにC γ 1（C γ 1）とC γ 2（C γ 2）との間の下部ヒンジ領域を含む。Fc領域の境界は異なり得るが、ヒトIgG重鎖Fc領域は、通常、そのカルボキシ末端に残基C226またはP230を含むものと定義され、ここでの付番はKabataと同様のEUIンデックスに従う。いくつかの実施形態において、以下でより詳細に説明されるように、例えば、1つ以上のFc γ R受容体またはFcRn受容体との結合を変化させるために、Fc領域に対してアミノ酸修飾が行われる。

10

【0138】

本明細書における「重鎖定常領域」とは、抗体のCH1-ヒンジーCH2-CH3部分を意味する。

20

【0139】

本明細書で使用される「位置」とは、タンパク質の配列中の場所を意味する。位置は、順次に、または確立された形式、例えば、抗体付番のためのEUIンデックスに従って、付番され得る。

【0140】

本明細書で使用される「標的抗原」とは、所与の抗体の可変領域が特異的に結合する分子を意味する。本明細書における目的の標的抗原とは、TIGIT、通常はヒトTIGITおよび任意にカニクイザルTIGITであり、その配列が示される。

【0141】

本明細書で使用される「標的細胞」とは、標的抗原を発現する細胞を意味する。

30

【0142】

本明細書で使用される「可変領域」とは、実質的にV κ （V、カッパ）またはV λ （V、ラムダ）のうちのいずれかでコードされる1つ以上のIgドメイン、ならびに／または、それぞれ、カッパ、ラムダ、および重鎖免疫グロブリン遺伝子座を構成するVH遺伝子を含む、免疫グロブリンの領域を意味する。

【0143】

本明細書における「野生型またはWT」とは、対立遺伝子バリエーション型を含む、自然界に見出されるアミノ酸配列またはヌクレオチド配列を意味する。WTタンパク質は、意図的に修飾されていないアミノ酸配列またはヌクレオチド配列を有する。

40

【0144】

本発明の抗体は一般に、単離されるか、または組換えである。本明細書に開示される様々なポリペプチドを説明するために使用される「単離された」とは、それが発現された細胞または細胞培養物から特定および分離および／または回収されたポリペプチドを意味する。通常、単離されたポリペプチドは、少なくとも1つの精製ステップによって調製されるであろう。「単離された抗体」とは、異なる抗原特異性を有する他の抗体を実質的に含まない抗体を指す。「組換え」とは、外来性宿主細胞において組換え核酸技術を用いて抗体が生成されることを意味する。

【0145】

特定の抗原またはエピトープとの「特異的結合」もしくは「～に特異的に結合する」ま

50

たは特定の抗原またはエпитープ「〜に対して特異的である」とは、非特異的相互作用とは測定可能な程度に異なる結合を意味する。特異的結合は、例えば、一般に結合活性を有さない同様の構造の分子である対照分子の結合と比較した分子の結合を決定することによって、測定することができる。例えば、特異的結合は、標的と類似の対照分子との競合によって決定することができる。

【0146】

特定の抗原またはエпитープに対する特異的結合とは、例えば、抗原またはエпитープに対して少なくとも約 10^{-9} M、少なくとも約 10^{-10} M、少なくとも約 10^{-11} M、少なくとも約 10^{-12} M、少なくとも約 10^{-13} M、少なくとも約 10^{-14} M、少なくとも約 10^{-15} MのKDを有する抗体によって示され得、KDとは特定の抗体-抗原相互作用の解離速度を指す。典型的には、抗原に特異的に結合する抗体は、抗原またはエピトープと比較して対照分子に対して20倍、50倍、100倍、500倍、1000倍、5,000倍、10,000倍、またはそれを超えるKDを有するであろう。

10

【0147】

また、特定の抗原またはエピトープとの特異的結合は、例えば、抗原またはエピトープに対するKAまたはKaが、対照と比べて、そのエピトープに対して少なくとも20倍、50倍、100倍、500倍、1000倍、5,000倍、10,000倍、またはそれを超える抗体によって示され得、KAまたはKaは、特定の抗体-抗原相互作用の会合速度を指す。結合親和性は、一般に、表面プラズモン共鳴（例えば、Biacoreアッセイ）および抗原発現細胞によるフローサイトメトリーを用いて測定される。

20

V. 抗体

以下で論じられるように、「抗体」という用語は全般的に使用される。従来の抗体構造単位は、典型的には四量体を含む。各四量体は、典型的には、2本の同一のポリペプチド鎖対からなり、各対は、1本の「軽」鎖（典型的には、約25 kDaの分子量）と、1本の「重」鎖（典型的には、約50〜70 kDaの分子量）とを有する。ヒト軽鎖は、カップ軽鎖およびラムダ軽鎖として分類される。本発明は、一般にIgGクラスに基づく抗体を対象とし、これは、IgG1、IgG2、IgG3、およびIgG4を含むがこれらに限定されない、いくつかのサブクラスを有する。一般に、IgG1、IgG2、およびIgG4が、IgG3よりも頻繁に使用される。IgG1は、356（DまたはE）および358（LまたはM）で多型を有する異なるアロタイプを有することに留意すべきである。本明細書に図示される配列は356D/358Mアロタイプを使用するが、他のアロタイプが本明細書に含まれる。すなわち、本明細書に含まれるIgG1 Fcドメインを含む任意の配列は、356D/358Mアロタイプの代わりに356E/358Lを有することができる。

30

【0148】

各鎖のアミノ末端部分は、「Fvドメイン」または「Fv領域」として当該技術分野および本明細書では一般に称される、抗原認識に主に関与する約100〜110またはそれ以上のアミノ酸の可変領域を含む。可変領域において、重鎖および軽鎖のVドメインの各々について3つのループが集約されて、抗原結合部位を形成する。ループの各々は、相補性決定領域（これ以降「CDR」と称される）と称され、ここではアミノ酸配列における変形が最も顕著である。「可変」とは、可変領域のある特定のセグメントが抗体間で配列において大きく異なるという事実を指す。可変領域内の可変性は均一に分布していない。その代わり、V領域は、各々が9〜15アミノ酸長またはそれ以上長い「超可変領域」と称される極可変性のより短い領域によって隔てられた15〜30のアミノ酸のフレームワーク領域（FR）と称される比較的不变の区間からなる。

40

【0149】

各VHおよびVLは、アミノ末端からカルボキシ末端へとFR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4の順序で配列された3つの超可変領域（「相補性決定領域」、「CDR」）および4つのFRで構成される。

【0150】

50

超可変領域は、一般に、軽鎖可変領域においておよそアミノ酸残基 24～34（LCD R 1、「L」は軽鎖を表す）、50～56（LCD R 2）、および 89～97（LCD R 3）、ならびに重鎖可変領域においてはおよそ約 31～35 B（HCD R 1、「H」は重鎖を表す）、50～65（HCD R 2）、および 95～102（HCD R 3）のアミノ酸残基（Kabat et al., SEQUENCES OF PROTEINS OF IMMUNOLOGICAL INTEREST, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)）ならびに／または超可変ループを形成する残基（例えば、軽鎖可変領域における残基 26～32（LCD R 1）、50～52（LCD R 2）、および 91～96（LCD R 3）、ならびに重鎖可変領域における 26～32（HCD R 1）、53～55（HCD R 2）、および 96～101（HCD R 3）を包含する（Chothia and Lesk (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917）。本発明の特定の CDR を以下に記載する。

【0151】

当業者には理解されるであろうとおり、CDR の正確な付番および配置は、異なる付番系間で異なり得る。しかしながら、可変重鎖および／または可変軽鎖の開示は、関連する（固有の）CDR の開示を含むことが理解されるべきである。したがって、各可変重鎖領域の開示は、vhCDR（例えば、vhCDR 1、vhCDR 2、および vhCDR 3）の開示であり、各可変軽鎖領域の開示は、vlCDR（例えば、vlCDR 1、vlCDR 2、および vlCDR 3）の開示である。CDR 付番の有用な比較は以下の通りであり、Lafranc et al., Dev. Comp. Immunol. 27 (1):55-77 (2003) を参照されたい。

【0152】

【表 1】

	Kabat+Chothia	IMGT	Kabat	AbM	Chothia	Contact
vhCDR1	26-35	27-38	31-35	26-35	26-32	30-35
vhCDR2	50-65	56-65	50-65	50-58	53-55	47-58
vhCDR3	95-102	105-117	95-102	95-102	96-101	93-101
vlCDR1	24-34	27-38	24-34	24-34	26-32	30-36
vlCDR2	50-56	56-65	50-56	50-56	50-52	46-55
vlCDR3	89-97	105-117	89-97	89-97	91-96	89-96

【0153】

本明細書全体を通して、Kabat 付番系は一般に、可変ドメイン内の残基（およそ、軽鎖可変領域の残基 1～107 および重鎖可変領域の残基 1～113）およびヒンジを参照する場合に使用され、EU 付番系は、Fc 領域に対するものである（例えば、Kabat et al., 上述 (1991) を参照）。

【0154】

本発明は、多数の異なる CDR セットを提供する。この場合において、「完全 CDR セット」は、3つの可変軽鎖および3つの可変重鎖 CDR、例えば vlCDR 1、vlCDR 2、vlCDR 3、vhCDR 1、vhCDR 2、および vhCDR 3 を含む。これらは、それぞれより大きな可変軽または可変重鎖ドメインの一部であり得る。さらに、本明細書により詳細に概説されるように、可変重および可変軽ドメインは、重および軽鎖が使用される場合には別個のポリペプチド鎖上に、または scFv 配列の場合には単一ポリペプチド鎖上にあり得る。

【0155】

CDR は、抗原結合の形成、またはより具体的には、抗体のエピトープ結合部位の形成に寄与する。「エピトープ」とは、パラトープとして知られている抗体分子の可変領域内

の特異的抗原結合部位と相互作用する決定基を指す。エピトープは、アミノ酸または糖側鎖などの分子の群分けであり、通常、特異的構造特性、ならびに特異的電荷特性を有する。単一抗原が、2つ以上のエピトープを有し得る。

【0156】

エピトープは、結合に直接関与するアミノ酸残基（エピトープの免疫優性構成要素とも称される）および結合に直接関与しない他のアミノ酸残基、例えば、特異的抗原結合ペプチドによって効果的に遮断されるアミノ酸残基、換言すると、特異的抗原結合ペプチドのフットプリント内にあるアミノ酸残基を含み得る。

【0157】

エピトープは、立体配座または直線状のいずれかであり得る。立体配座エピトープは、直線状のポリペプチド鎖の異なるセグメントからのアミノ酸の空間的な並置によって生成される。直線状エピトープは、ポリペプチド鎖内の隣接アミノ酸残基によって生成されるものである。立体配座エピトープおよび非立体配座エピトープは、変性溶媒の存在下で前者との結合は失われるが、後者との結合は失われないという点で区別され得る。

【0158】

エピトープは、典型的には、固有の空間立体配座内に、少なくとも3個、より一般的には、少なくとも5個、または8～10個のアミノ酸を含む。同一のエピトープを認識する抗体は、ある抗体が別の抗体の標的抗原との結合を遮断する能力、例えば、「ビニング」を示す単純な免疫アッセイにおいて検証され得る。以下に概説するように、本発明は、列挙された抗原結合ドメインおよび本明細書の抗体を含むだけでなく、列挙された抗原結合ドメインによって結合されるエピトープとの結合について競合するものも含む。

【0159】

各鎖のカルボキシ末端部分は、エフェクター機能に主に関与する定常領域を定義する。Kabatらは、重鎖および軽鎖の可変領域の多数の一次配列を収集した。配列の保存の程度に基づき、彼らは、個々の一次配列をCDRおよびフレームワークに分類し、そのリストを作成した（参照により全体が組み込まれるSEQUENCES OF IMMUNOLOGICAL INTEREST, 5th edition, NIH publication, No. 91-3242, E. A. Kabat et al. を参照されたい）。

【0160】

免疫グロブリンのIgGサブクラスには、重鎖においていくつかの免疫グロブリンドメインが存在する。本明細書の「免疫グロブリン（Ig）ドメイン」とは、明確に異なる三次構造を有する免疫グロブリンの領域を意味する。定常重（CH）ドメインおよびヒンジドメインを含む重鎖ドメインが本発明における目的対象である。IgG抗体の関連において、IgGアイソタイプは、各々、3つのCH領域を有する。したがって、IgGの関連における「CH」ドメインは以下の通りである。「CH1」は、Kabatと同様のEUIンデックスに従って118～220位を指す。「CH2」は、Kabatと同様のEUIンデックスに従って237～340位を指し、「CH3」は、Kabatと同様のEUIンデックスに従って341～447位を指す。本明細書において示され、以下に記載されるように、pIバリエーションは、CH領域、および以下に論じられるように、ヒンジ領域のうちの1つ以上に存在し得る。

【0161】

重鎖のIgドメインの別の種類は、ヒンジ領域である。本明細書において、「ヒンジ」または「ヒンジ領域」または「抗体ヒンジ領域」または「免疫グロブリンヒンジ領域」とは、抗体の第1および第2の定常ドメイン間のアミノ酸を含む可動性ポリペプチドを意味する。構造に関して、IgG CH1ドメインはEUの220位で終了し、IgG CH2ドメインは残基EUの237位で開始する。したがって、IgGについては、抗体ヒンジは、221位（IgG1中のD221）から236位（IgG1中のG236）を含むように本明細書で定義され、付番は、Kabatと同様にEUIンデックスに従う。いくつかの実施形態では、例えば、Fc領域に関連して、下側ヒンジが含まれ、「下側ヒンジ」は一般に226位または230位を指す。

【0162】

軽鎖は、一般に、可変軽ドメイン（軽鎖CDRを含み、可変重ドメインと一緒にFv領域を形成する）、および定常軽鎖領域（しばしばCLまたはCκと称される）の2つのドメインを含む。

【0163】

以下に概説される追加の置換のための目的とする別の領域は、Fc領域である。

A. キメラおよびヒト化抗体

いくつかの実施形態では、本明細書の抗体は、異なる種由来の混合物、例えばキメラ抗体および／またはヒト化抗体に由来し得る。一般に、「キメラ抗体」および「ヒト化抗体」の両方は、2つ以上の種由来の領域を組み合わせる抗体を指す。例えば、「キメラ抗体」は典型的には、マウス（または場合によってはラット）由来の可変領域（複数可）およびヒト由来の定常領域（複数可）を含む。「ヒト化抗体」は一般に、可変ドメインフレームワーク領域がヒト抗体に見出される配列で交換された、非ヒト抗体を指す。一般に、ヒト化抗体において、CDRを除く抗体全体は、ヒト起源のポリヌクレオチドによってコードされるか、またはそのCDR内を除いてかかる抗体と同一である。非ヒト生物を起源とする核酸によって一部または全てがコードされるCDRを、ヒト抗体可変領域のベータシートフレームワークに接合して、その特異性が接合されたCDRによって決定される抗体を作製する。かかる抗体の作製は、例えば、WO 92/11018、Jones, 1986, Nature 321:522-525、Verhoeyen et al., 1988, Science 239:1534-1536に記載され、これらは全て参照により組み込まれる。選択されたアクセプターフレームワーク残基の、対応するドナー残基への「逆変異」が、最初の接合された構築物において失われた親和性を回復するためにしばしば必要とされる（US 5530101、US 5585089、US 5693761、US 5693762、US 6180370、US 5859205、US 5821337、US 6054297、US 6407213、これらは全て参照により組み込まれる）。ヒト化抗体はまた、最適には、免疫グロブリン定常領域、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の少なくとも一部分を含み、したがって典型的にはヒトFc領域を含むであろう。ヒト化抗体はまた、遺伝子操作された免疫系を有するマウスを用いて生成され得る。Roque et al., 2004, Biotechnol. Prog. 20:639-654、参照により全体が本明細書に組み込まれる。非ヒト抗体をヒト化および再形成するための様々な技法および方法は、当該技術分野で周知である（Tsurushita & Vasquez, 2004, Humanization of Monoclonal Antibodies, Molecular Biology of B Cells, 533-545, Elsevier Science (USA)、およびそこで引用される参考文献を参照されたく、これらは全て参照により組み込まれる）。ヒト化方法には、Jones et al., 1986, Nature 321:522-525; Riechmann et al., 1988; Nature 332:323-329、Verhoeyen et al., 1988, Science, 239:1534-1536、Queen et al., 1989, Proc Natl Acad Sci, USA 86:10029-33、He et al., 1998, J. Immunol. 160:1029-1035、Carter et al., 1992, Proc Natl Acad Sci USA 89:4285-9、Presta et al., 1997, Cancer Res. 57(20):4593-9、Gorman et al., 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:4181-4185、O'Connor et al., 1998, Protein Eng 11:321-8に記載される方法が含まれるが、これらに限定されず、これらは全て参照により組み込まれる。ヒト化、または非ヒト抗体可変領域の免疫原性を低下させる他の方法には、例えば、参照により全体が組み込まれるRoguska et al., 1994, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:969-973に記載されているような表面再構成法が含まれ得る。

10

20

30

40

50

【0164】

特定の実施形態において、本発明の抗体は、特定の生殖細胞系列重鎖免疫グロブリン遺伝子由来の重鎖可変領域および／または特定の生殖細胞系列軽鎖免疫グロブリン遺伝子由来の軽鎖可変領域（本明細書に一般的に記載される任意の変異を有する）を含む。例えば、かかる抗体は、特定の生殖細胞系列配列「の産物」であるまたはそれ「に由来する」重鎖または軽鎖可変領域を含むヒト抗体を含み得るかまたはそれからなり得る。ヒト生殖細胞系列免疫グロブリン配列「の産物」であるまたはそれ「に由来する」ヒト抗体は、ヒト抗体のアミノ酸配列をヒト生殖細胞系列免疫グロブリンのアミノ酸配列と比較することと、ヒト抗体の配列に最も近い配列である（すなわち、最も高い同一性％）ヒト生殖細胞系列免疫グロブリンを選択することとによって、そのようなものとして特定され得る。特定のヒト生殖細胞系列免疫グロブリン配列「の産物」であるまたはそれ「に由来する」ヒト抗体は、例えば、天然に生じる体細胞突然変異または部位特異的突然変異の意図的導入に起因して、生殖細胞系列配列と比較してアミノ酸の相違を含み得る。しかしながら、ヒト化抗体は、典型的には、ヒト生殖細胞系列免疫グロブリン遺伝子によってコードされるアミノ酸配列とアミノ酸配列において少なくとも90％同一であり、他の種の生殖細胞系列免疫グロブリンアミノ酸配列（例えば、マウス生殖細胞系列配列）と比較したときに、抗体をヒト配列に由来するものとして特定するアミノ酸残基を含む。ある特定の場合には、ヒト化抗体は、生殖細胞系列免疫グロブリン遺伝子によってコードされるアミノ酸配列と、アミノ酸配列において少なくとも95、96、97、98もしくは99％、または少なくとも96％、97％、98％、または99％までも同一であり得る。典型的には、特定のヒト生殖細胞系列配列に由来するヒト化抗体は、ヒト生殖細胞系列免疫グロブリン遺伝子によってコードされるアミノ酸配列と10～20アミノ酸以下の相違しか示さない。ある特定の場合には、ヒト化抗体は、生殖細胞系列免疫グロブリン遺伝子によってコードされるアミノ酸配列とは5アミノ酸以下、またはさらには4、3、2、もしくは1アミノ酸以下の相違しか示さない場合がある（同様に、本明細書における任意のバリエーションの導入前、すなわち、本発明のバリエーションの導入前は、バリエーションの数は一般的に低い）。

【0165】

一実施形態において、親抗体は、当該技術分野で知られているように、親和性成熟されたものである。構造に基づく方法が、例えば、US SN 11/004,590に記載されているように、ヒト化および親和性成熟のために用いられ得る。Wu et al., 1999, J. Mol. Biol. 294:151-162、Baca et al., 1997, J. Biol. Chem. 272(16):10678-10684、Rosok et al., 1996, J. Biol. Chem. 271(37):22611-22618、Rader et al., 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:8910-8915、Krauss et al., 2003, Protein Engineering 16(10):753-759に記載される方法を含むがこれらに限定されない選択に基づく方法が抗体可変領域のヒト化および／または親和性成熟のために使用でき、これらは全て参照により本明細書に組み込まれる。他のヒト化方法は、CDRの部分のみを接合することを含み得、US SN 09/810,510; Tan et al., 2002, J. Immunol. 169:1119-1125; De Pascalis et al., 2002, J. Immunol. 169:3076-3084に記載される方法が含まれるがこれらに限定されず、これらは全て参照により組み込まれる。

B. 特異的抗TIGIT抗体

本発明は、いくつかの特異的なTIGITと結合する列挙される6つのCDRのセット、および定義された可変重（V_H、V_H、またはV_H）、および可変軽（V_L、V_LまたはV_L）を含む、全長抗体を含む抗原結合ドメインを提供する。

【0166】

一実施形態において、抗TIGIT抗体は、図3に示されるCPA.9.083.H4（S241P）からの6つのCDRのセット（V_HCDR1、V_HCDR2、V_HCDR

3、v l C D R 1、v l C D R 2、およびv l C D R 3)を含む抗体である。一実施形態において、抗T I G I T抗体は、図3に示されるC P A . 9 . 0 8 3 . H 4 (S 2 4 1 P)からの可変重(v h)および可変軽(v l)ドメインを含み、I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、およびI g G 4のヒトI g G定常ドメイン(S 2 4 1 P)と連結される、抗体である。一実施形態において、抗T I G I T抗体は、C P A . 9 . 0 8 3 . H 4 (S 2 4 1 P)である。

【0167】

一実施形態において、抗T I G I T抗体は、図3に示されるC P A . 9 . 0 8 6 . H 4 (S 2 4 1 P)からの6つのC D Rのセット(v h C D R 1、v h C D R 2、v h C D R 3、v l C D R 1、v l C D R 2、およびv l C D R 3)を含む抗体である。一実施形態において、抗T I G I T抗体は、図3に示されるC P A . 9 . 0 8 6 . H 4 (S 2 4 1 P)からの可変重(v h)および可変軽(v l)ドメインを含み、I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、およびI g G 4のヒトI g G定常ドメイン(S 2 4 1 P)と連結される、抗体である。一実施形態において、抗T I G I T抗体は、C P A . 9 . 0 8 6 . H 4 (S 2 4 1 P)である。

【0168】

一実施形態において、抗T I G I T抗体は、図3に示されるC H A . 9 . 5 4 7 . 7 . H 4 (S 2 4 1 P)からの6つのC D Rのセット(v h C D R 1、v h C D R 2、v h C D R 3、v l C D R 1、v l C D R 2、およびv l C D R 3)を含む抗体である。一実施形態において、抗T I G I T抗体は、図3に示されるC H A . 9 . 5 4 7 . 7 . H 4 (S 2 4 1 P)からの可変重(v h)および可変軽(v l)ドメインを含み、I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、およびI g G 4のヒトI g G定常ドメイン(S 2 4 1 P)と連結される、抗体である。一実施形態において、抗T I G I T抗体は、C H A . 9 . 5 4 7 . 7 . H 4 (S 2 4 1 P)である。

【0169】

一実施形態において、抗T I G I T抗体は、図3に示されるC H A . 9 . 5 4 7 . 1 3 . H 4 (S 2 4 1 P)からの6つのC D Rのセット(v h C D R 1、v h C D R 2、v h C D R 3、v l C D R 1、v l C D R 2、およびv l C D R 3)を含む抗体である。一実施形態において、抗T I G I T抗体は、図3に示されるC H A . 9 . 5 4 7 . 1 3 . H 4 (S 2 4 1 P)からの可変重(v h)および可変軽(v l)ドメインを含み、I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、およびI g G 4のヒトI g G定常ドメイン(S 2 4 1 P)と連結される、抗体である。一実施形態において、抗T I G I T抗体は、C H A . 9 . 5 4 7 . 1 3 . H 4 (S 2 4 1 P)である。

【0170】

本明細書で概説される抗P V R I G抗体との組み合わせにおいて使用が見出されるさらなる抗T I G I T抗体は、譲受人C o m p u g e nによって2017年6月1日に出願された「抗T I G I T抗体および使用の方法」と題されたU S S N 6 2 / 5 1 3 , 9 1 6の図4のもの、および図3に含まれるものである。

C. 併用療法において使用するための追加の抗T I G I T抗体

本明細書で概説される抗P V R I G抗体および任意で抗P D - 1抗体との組み合わせにおいて使用できる追加の抗T I G I T抗体も含まれる。以下でさらに詳細に論じられるように、抗T I G I T抗体は、抗P V R I G抗体との組み合わせにおいて特定の有効性を示す。したがって、いくつかの実施形態において、代替の抗T I G I T抗体は、本明細書で概説される抗P V R I G抗体、特にC H A . 7 . 5 3 8 . 1 . 2 . H 4 (S 2 4 1 P)またはC H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P)のいずれかと組み合わせて使用される。

【0171】

したがって、一実施形態において、米国特許第9,499,596号で概説される抗T I G I T抗体(参照によりその全体が、特に以下に列挙される配列番号について本明細書に組み込まれる)は、C H A . 7 . 5 3 8 . 1 . 2 . H 4 (S 2 4 1 P)またはC H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P)と組み合わせることができる。具体的には、配列番

号21の軽鎖配列、および配列番号22の重鎖配列（USP9, 499, 596から）を有する抗TIGIT抗体は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4（S241P）またはCHA. 7. 518. 1. H4（S241P）と組み合わせることができる。さらに、配列番号29の軽鎖配列、および配列番号30の重鎖配列（USP9, 499, 596から）を有する抗TIGIT抗体は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4（S241P）またはCHA. 7. 518. 1. H4（S241P）と組み合わせることができる。

【0172】

同様に、一実施形態において、WO2016/191643で概説される抗TIGIT抗体（参照によりその全体が、特に以下に列挙される配列番号について、および特にOMP-313M32抗体の配列について本明細書に組み込まれる）は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4（S241P）またはCHA. 7. 518. 1. H4（S241P）と組み合わせることができる。具体的には、配列番号72の軽鎖配列、および配列番号70の重鎖配列（WO2016/191643から）を有する抗TIGIT抗体は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4（S241P）またはCHA. 7. 518. 1. H4（S241P）と組み合わせることができる。

【0173】

したがって、一実施形態において、WO2017/053748で概説される抗TIGIT抗体（参照によりその全体が、特に以下に列挙される配列番号について本明細書に組み込まれる）は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4（S241P）またはCHA. 7. 518. 1. H4（S241P）と組み合わせることができる。具体的には、配列番号36の可変軽鎖配列、および配列番号34の可変重鎖配列（WO2017/053748から）を有する抗TIGIT抗体は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4（S241P）またはCHA. 7. 518. 1. H4（S241P）と組み合わせることができる。さらに、配列番号36の可変軽鎖配列、および配列番号35の可変重鎖配列（WO2017/053748から）を有する抗TIGIT抗体は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4（S241P）またはCHA. 7. 518. 1. H4（S241P）と組み合わせることができる。さらに、配列番号38の可変軽鎖配列、および配列番号37の可変重鎖配列（WO2017/053748から）を有する抗TIGIT抗体は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4（S241P）またはCHA. 7. 518. 1. H4（S241P）と組み合わせることができる。さらに、配列番号40の可変軽鎖配列、および配列番号39の可変重鎖配列（WO2017/053748から）を有する抗TIGIT抗体は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4（S241P）またはCHA. 7. 518. 1. H4（S241P）と組み合わせることができる。一実施形態において、抗TIGIT抗体には、現在臨床試験中（World Wide Web、gov/ct2/show/NCT02794571?term=MTIG7192A&rank=1を参照されたい）のGenentechの抗体であるMTIG7192Aが含まれる。一実施形態において、MTIG7192A抗TIGIT抗体は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4（S241P）またはCHA. 7. 518. 1. H4（S241P）と組み合わせることができる。

【0174】

同様に、一実施形態において、WO2016/191643で概説される抗TIGIT抗体（参照によりその全体が、特に以下に列挙される配列番号について、および特にOMP-313M32抗体の配列について本明細書に組み込まれる）は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4（S241P）またはCHA. 7. 518. 1. H4（S241P）と組み合わせることができる。具体的には、配列番号72の軽鎖配列、および配列番号70の重鎖配列（WO2016/191643から）を有する抗TIGIT抗体は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4（S241P）またはCHA. 7. 518. 1. H4（S241P）と組み合わせることができる。一実施形態において、抗TIGIT抗体には、現在臨床試験中（World Wide Web、clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03119428?term=OMP-313M32&rank=1を参照されたい）のOncomedの抗体である、OMP-313M32が含まれる。

一実施形態において、OMP-313M32抗TIGIT抗体は、CHA.7.538.1.2.H4(S241P)またはCHA.7.518.1.H4(S241P)と組み合わせることができる。

【0175】

さらに、一実施形態において、WO2016/028656で概説される抗TIGIT抗体（参照によりその全体が、特に以下に列挙された配列番号について、ならびに特にMEB125.31C6.A1.205 VH4/VL1（ヒトIgG1定常ドメインを有する配列番号127のVH、配列番号130のVL）、MEB125.31C6.A1.205 VH5/VL4（配列番号128のVH、配列番号133のVL、およびヒトIgG1定常領域）、およびMEB125.31.C6, A1.205 VH5/VL3（配列番号128のVH、配列番号132のVL、およびヒトIgG1定常領域）抗体の配列について本明細書に組み込まれる）は、CHA.7.538.1.2.H4(S241P)またはCHA.7.518.1.H4(S241P)と組み合わせることができる。具体的には、抗TIGIT抗体MEB125.31C6.A1.205 VH4/VL1（ヒトIgG1定常ドメインを有する配列番号127のVH、配列番号130のVL）（WO2016/028656から）は、CHA.7.538.1.2.H4(S241P)またはCHA.7.518.1.H4(S241P)と組み合わせることができる。具体的には、抗TIGIT抗体MEB125.31C6.A1.205 VH5/VL4（配列番号128のVH、配列番号133のVL、およびヒトIgG1定常領域（WO2016/028656から）は、CHA.7.538.1.2.H4(S241P)またはCHA.7.518.1.H4(S241P)と組み合わせることができる。具体的には、抗TIGIT抗体MEB125.31.C6.A1.205 VH5/VL3（配列番号128のVH、配列番号132のVL、およびヒトIgG1定常領域）（WO2016/028656から）は、CHA.7.538.1.2.H4(S241P)またはCHA.7.518.1.H4(S241P)と組み合わせることができる。具体的には、配列番号7のVH、配列番号8のVL、およびヒトIgG1定常領域（WO2016/028656から）を含む抗TIGIT抗体は、CHA.7.538.1.2.H4(S241P)またはCHA.7.518.1.H4(S241P)と組み合わせることができる。具体的には、配列番号63のVH、配列番号64のVL、およびヒトIgG1定常領域（WO2016/028656から）を含む抗TIGIT抗体は、CHA.7.538.1.2.H4(S241P)またはCHA.7.518.1.H4(S241P)と組み合わせることができる。具体的には、配列番号94のVH、配列番号95のVL、およびヒトIgG1定常領域（WO2016/028656から）を含む抗TIGIT抗体は、CHA.7.538.1.2.H4(S241P)またはCHA.7.518.1.H4(S241P)と組み合わせることができる。具体的には、配列番号126のVH、配列番号131のVL、およびヒトIgG1定常領域（WO2016/028656から）を含む抗TIGIT抗体は、CHA.7.538.1.2.H4(S241P)またはCHA.7.518.1.H4(S241P)と組み合わせることができる。具体的には、配列番号125のVH、配列番号133のVL、およびヒトIgG1定常領域（WO2016/028656から）を含む抗TIGIT抗体は、CHA.7.538.1.2.H4(S241P)またはCHA.7.518.1.H4(S241P)と組み合わせることができる。具体的には、配列番号126のVH、配列番号130のVL、およびヒトIgG1定常領域（WO2016/028656から）を含む抗TIGIT抗体は、CHA.7.538.1.2.H4(S241P)またはCHA.7.518.1.H4(S241P)と組み合わせることができる。具体的には、配列番号125のVH、配列番号132のVL、およびヒトIgG1定常領域（WO2016/028656から）を含む抗TIGIT抗体は、CHA.7.538.1.2.H4(S24

10

20

30

40

50

1 P) または C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) と組み合わせることができる。具体的には、配列番号 1 4 3 の V H 、配列番号 1 4 5 の V L 、およびヒト I g G 1 定常領域 (W O 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から) を含む抗 T I G I T 抗体は、C H A . 7 . 5 3 8 . 1 . 2 . H 4 (S 2 4 1 P) または C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) と組み合わせることができる。具体的には、配列番号 1 4 4 の V H 、配列番号 1 4 6 の V L 、およびヒト I g G 1 定常領域 (W O 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から) を含む抗 T I G I T 抗体は、C H A . 7 . 5 3 8 . 1 . 2 . H 4 (S 2 4 1 P) または C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) と組み合わせることができる。具体的には、配列番号 1 4 9 の V H 、配列番号 1 5 1 の V L 、およびヒト I g G 1 定常領域 (W O 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から) を含む抗 T I G I T 抗体は、C H A . 7 . 5 3 8 . 1 . 2 . H 4 (S 2 4 1 P) または C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) と組み合わせることができる。具体的には、配列番号 1 5 0 の V H 、配列番号 1 5 2 の V L 、およびヒト I g G 1 定常領域 (W O 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から) を含む抗 T I G I T 抗体は、C H A . 7 . 5 3 8 . 1 . 2 . H 4 (S 2 4 1 P) または C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) と組み合わせることができる。

【 0 1 7 6 】

したがって、一実施形態において、W O 2 0 1 7 / 0 3 0 8 2 3 で概説される抗 T I G I T 抗体 (参照によりその全体が、特に以下に列挙される配列番号について本明細書に組み込まれる) は、C H A . 7 . 5 3 8 . 1 . 2 . H 4 (S 2 4 1 P) または C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) と組み合わせることができる。具体的には、配列番号 8 の可変軽鎖配列、および配列番号 7 の可変重鎖配列 (W O 2 0 1 7 / 0 3 0 8 2 3 から) を有する抗 T I G I T 抗体は、C H A . 7 . 5 3 8 . 1 . 2 . H 4 (S 2 4 1 P) または C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) と組み合わせることができる。具体的には、配列番号 1 3 の可変軽鎖配列、および配列番号 9 の可変重鎖配列 (W O 2 0 1 7 / 0 3 0 8 2 3 から) を有する抗 T I G I T 抗体は、C H A . 7 . 5 3 8 . 1 . 2 . H 4 (S 2 4 1 P) または C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) と組み合わせることができる。具体的には、配列番号 2 4 の可変軽鎖配列、および配列番号 2 3 の可変重鎖配列 (W O 2 0 1 7 / 0 3 0 8 2 3 から) を有する抗 T I G I T 抗体は、C H A . 7 . 5 3 8 . 1 . 2 . H 4 (S 2 4 1 P) または C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) と組み合わせることができる。具体的には、配列番号 2 9 の可変軽鎖配列、および配列番号 2 5 の可変重鎖配列 (W O 2 0 1 7 / 0 3 0 8 2 3 から) を有する抗 T I G I T 抗体は、C H A . 7 . 5 3 8 . 1 . 2 . H 4 (S 2 4 1 P) または C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) と組み合わせることができる。いくつかの実施形態において、配列番号 1 4 、1 5 、1 6 、6 3 、6 4 、6 5 、6 6 、6 7 、6 8 、6 9 、7 0 、7 1 、7 2 、7 3 、7 4 、7 5 、7 6 、7 7 、7 8 、7 9 、または 8 0 の配列から選択される可変軽鎖、および配列番号 1 0 、1 1 、1 2 、4 8 、4 9 、5 0 、5 1 、5 2 、5 3 、5 4 、5 5 、または 5 6 の可変重鎖配列 (W O 2 0 1 7 / 0 3 0 8 2 3 から) を有する抗 T I G I T 抗体は、C H A . 7 . 5 3 8 . 1 . 2 . H 4 (S 2 4 1 P) または C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) と組み合わせることができる。いくつかの実施形態において、配列番号 1 4 、1 5 、1 6 、6 3 、6 4 、6 5 、6 6 、6 7 、6 8 、6 9 、7 0 、7 1 、7 2 、7 3 、7 4 、7 5 、7 6 、7 7 、7 8 、7 9 、または 8 0 の配列から選択される可変軽鎖、および配列番号 1 0 、1 1 、1 2 、4 8 、4 9 、5 0 、5 1 、5 2 、5 3 、5 4 、5 5 、または 5 6 の可変重鎖配列 (W O 2 0 1 7 / 0 3 0 8 2 3 から) を有する抗 T I G I T 抗体は、C H A . 7 . 5 3 8 . 1 . 2 . H 4 (S 2 4 1 P) または C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) と組み合わせることができる。いくつかの実施形態において、配列番号 3 0 、3 1 、または 3 2 の配列から選択される可変軽鎖、および配列番号 2 6 、2 7 、2 8 、8 9 、9 0 、9 1 、9 2 、9 3 、9 4 、9 5 、9 6 、9 7 、9 8 、9 9 、1 0 0 、1 0 1 、1 0 2 、1 0 3 、1 0 4 、1 0 5 、1 0 6 、1 0 7 、1 0 8 、1 0 9 、1 1 0 、1 1 1 、または 1 1 2 の可変重鎖配列 (W O 2 0 1 7 / 0 3 0 8 2 3 から) を有する抗 T I G I T 抗体は、C H A . 7 . 5 3 8 . 1 . 2 . H 4 (S 2 4 1 P) または C H A . 7 . 5

18. 1. H4 (S241P) と組み合わせることができる。一実施形態において、抗TIGIT抗体には、現在臨床治験中 (World Wide Web、clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02964013?term=MK-7684&rank=1を参照されたい) のMerck抗体である、MK-7684が含まれる。一実施形態において、MK-7684抗TIGIT抗体は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) またはCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) と組み合わせることができる。

【0177】

したがって、一実施形態において、米国特許出願第2016/0176963号で概説される抗TIGIT抗体 (参照によりその全体が、特に以下に列挙される配列番号について本明細書に組み込まれる) は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) またはCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) と組み合わせることができる。具体的には、配列番号6、9、11、または13の可変軽鎖配列、および配列番号2、3、4、5、7、8、10、または12の可変重鎖配列 (US2016/0176963から) を有する抗TIGIT抗体は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) またはCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) と組み合わせることができる。具体的には、配列番号6の可変軽鎖配列、および配列番号2、3、4、または5の可変重鎖配列 (US2016/0176963から) を有する抗TIGIT抗体は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) またはCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) と組み合わせることができる。具体的には、配列番号9の可変軽鎖配列、および配列番号7または8の可変重鎖配列 (US2016/0176963から) を有する抗TIGIT抗体は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) またはCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) と組み合わせることができる。具体的には、配列番号11の可変軽鎖配列、および配列番号10の可変重鎖配列 (US2016/0176963から) を有する抗TIGIT抗体は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) またはCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) と組み合わせることができる。具体的には、配列番号13の可変軽鎖配列、および配列番号12の可変重鎖配列 (US2016/0176963から) を有する抗TIGIT抗体は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) またはCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) と組み合わせることができる。一実施形態において、抗TIGIT抗体には、現在臨床治験中 (World Wide Web、clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02913313?term=BMS-986207&rank=1を参照されたい) のBMS抗体である、BMS-986207が含まれる。一実施形態において、BMS-986207抗TIGIT抗体は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) またはCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) と組み合わせることができる。

【0178】

一実施形態において、抗TIGIT抗体には、Arcus Bio抗体である、AB154が含まれる。一実施形態において、AB154抗TIGIT抗体は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) またはCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) と組み合わせることができる。

【0179】

さらに、一実施形態において、WO2017/037707で概説される抗TIGIT抗体は、(参照によりその全体が、特に以下に列挙される配列番号について、ならびに特に以下に列挙される配列番号の配列について、ならびに特にVSI9#1抗体 (配列番号7のVHおよび配列番号8のVL)、および258-csl#4抗体 (配列番号18のVHおよび配列番号19のVL) について本明細書に組み込まれる。具体的には、抗TIGIT抗体のVSI9#1抗体 (WO2017/037707から; 配列番号7のVHおよび配列番号8のVL) は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) またはCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) と組み合わせることができる。具体的には、抗TIGIT抗体の258-csl#4抗体 (WO2017/037707から; 配列

10

20

30

40

50

番号18のV_Hおよび配列番号19のV_L)は、CHA.7.538.1.2.H4(S241P)またはCHA.7.518.1.H4(S241P)と組み合わせることができる。

【0180】

さらに、一実施形態において、WO2017/059095に概説される抗TIGIT抗体は、(参照によりその全体が、特に以下に列挙される配列番号について、特にそこに開示される配列について本明細書に組み込まれる。具体的には、配列番号13のV_H配列、および配列番号26のV_L配列(WO2017/059095から)を含む抗TIGIT抗体は、CHA.7.538.1.2.H4(S241P)またはCHA.7.518.1.H4(S241P)と組み合わせることができる。具体的には、配列番号12のV_H配列、および配列番号26のV_L配列(WO2017/059095から)を含む抗TIGIT抗体は、CHA.7.538.1.2.H4(S241P)またはCHA.7.518.1.H4(S241P)と組み合わせることができる。具体的には、配列番号14のV_H配列、および配列番号26のV_L配列(WO2017/059095から)を含む抗TIGIT抗体は、CHA.7.538.1.2.H4(S241P)またはCHA.7.518.1.H4(S241P)と組み合わせることができる。具体的には、配列番号15のV_H配列、および配列番号26のV_L配列(WO2017/059095から)を含む抗TIGIT抗体は、CHA.7.538.1.2.H4(S241P)またはCHA.7.518.1.H4(S241P)と組み合わせることができる。具体的には、配列番号9のV_H配列、および配列番号26のV_L配列(WO2017/059095から)を含む抗TIGIT抗体は、CHA.7.538.1.2.H4(S241P)またはCHA.7.518.1.H4(S241P)と組み合わせることができる。具体的には、配列番号10のV_H配列、および配列番号26のV_L配列(WO2017/059095から)を含む抗TIGIT抗体は、CHA.7.538.1.2.H4(S241P)またはCHA.7.518.1.H4(S241P)と組み合わせることができる。具体的には、配列番号11のV_H配列、および配列番号26のV_L配列(WO2017/059095から)を含む抗TIGIT抗体は、CHA.7.538.1.2.H4(S241P)またはCHA.7.518.1.H4(S241P)と組み合わせることができる。具体的には、配列番号99の重鎖、および配列番号92の軽鎖、または(それ)配列番号100の重鎖、および配列番号92の軽鎖(WO2017/059095から)を含む抗TIGIT抗体は、CHA.7.538.1.2.H4(S241P)またはCHA.7.518.1.H4(S241P)と組み合わせることができる。具体的には、配列番号97の重鎖、および配列番号92の軽鎖、または(i i)配列番号98の重鎖、および配列番号92の軽鎖(WO2017/059095から)を含む抗TIGIT抗体は、CHA.7.538.1.2.H4(S241P)またはCHA.7.518.1.H4(S241P)と組み合わせることができる。具体的には、配列番号101の重鎖、および配列番号92の軽鎖、または(i i)配列番号102の重鎖、および配列番号92の軽鎖(WO2017/059095から)を含む抗TIGIT抗体は、CHA.7.538.1.2.H4(S241P)またはCHA.7.518.1.H4(S241P)と組み合わせることができる。具体的には、配列番号103の重鎖、および配列番号92の軽鎖、または(i i)配列番号104の重鎖、および配列番号92の軽鎖(WO2017/059095から)を含む抗TIGIT抗体は、CHA.7.538.1.2.H4(S241P)またはCHA.7.518.1.H4(S241P)と組み合わせることができる。具体的には、配列番号90の重鎖、および配列番号92の軽鎖、または(i i)配列番号91の重鎖、および配列番号92の軽鎖(WO2017/059095から)を含む抗TIGIT抗体は、CHA.7.538.1.2.H4(S241P)またはCHA.7.518.1.H4(S241P)と組み合わせることができる。具体的には、配列番号93の重鎖、および配列番号92の軽鎖、または(i i)配列番号94の重鎖、および配列番号92の軽鎖(WO2017/059095から)を含む抗TIGIT抗体は、CHA.7.538.1.2.H4(S241P)またはCHA.7.518.1.H4(S241P)と組み合わせることができる。

10

20

30

40

50

4 (S241P) と組み合わせることができる。具体的には、配列番号95の重鎖、および配列番号92の軽鎖、または (i i) 配列番号96の重鎖、および配列番号92の軽鎖 (WO2017/059095から) を含む抗TIGIT抗体は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) またはCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) と組み合わせることができる。さらに、一実施形態において、WO2016/106302に概説される抗TIGIT抗体は、(参照によりその全体が、特に以下に列挙される配列番号について、特にそこに開示される特定の配列の配列について本明細書に組み込まれる。具体的には、配列番号2、3、4、5、7、8、10、または12から選択される重鎖配列 (WO2016/106302から)、および配列番号6、9、11、または13からの軽鎖配列 (WO2016/106302から) を含む抗TIGIT抗体は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) またはCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) と組み合わせることができる。具体的には、抗TIGIT抗体の22G2 (WO2016/106302から) は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) またはCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) と組み合わせることができる。具体的には、抗TIGIT抗体の11G11 (WO2016/106302から) は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) またはCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) と組み合わせることができる。具体的には、抗TIGIT抗体の15A6 (WO2016/106302から) は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) またはCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) と組み合わせることができる。

【0181】

さらに、一実施形態において、米国特許公開第2017281764号に概説される抗TIGIT抗体は、(参照によりその全体が、特に以下に列挙される配列番号について、特にそこに開示される配列について本明細書に組み込まれる。具体的には、配列番号10のV_H配列、および配列番号14のV_L配列 (US2017/281764から) を含む抗TIGIT抗体は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) またはCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) と組み合わせることができる。具体的には、配列番号18のV_H配列、および配列番号22のV_L配列 (US2017/281764から) を含む抗TIGIT抗体は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) またはCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) と組み合わせることができる。具体的には、配列番号26のV_H配列、および配列番号30のV_L配列 (US2017/281764から) を含む抗TIGIT抗体は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) またはCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) と組み合わせることができる。具体的には、配列番号35のV_H配列、および配列番号37のV_L配列 (US2017/281764から) を含む抗TIGIT抗体は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) またはCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) と組み合わせることができる。具体的には、配列番号34のV_H配列、および配列番号36のV_L配列 (US2017/281764から) を含む抗TIGIT抗体は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) またはCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) と組み合わせることができる。

【0182】

別の実施形態において、国際特許公開第WO2015/009856号に概説される抗TIGIT抗体は、(参照によりその全体が、特に以下に列挙される配列番号について、特にそこに開示される配列について (国際特許公開第WO2016/011264号を参照されたい) 本明細書に組み込まれる。具体的には、配列番号15のV_H配列、および配列番号13のV_L配列 (WO2015/009856から) を含む抗TIGIT抗体は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) またはCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) と組み合わせることができる。具体的には、配列番号16のV_H配列、および配列番号14のV_L配列 (WO2015/009856から) を含む抗TIGIT抗体は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) またはCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) と組み合わせることができる。

【0183】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体は、米国特許出願第2017/0037133号、国際特許公開第WO2017/048824号のいずれにも記載される抗体であり、MBSA43 (eBioscienceから市販) は、抗TIGIT抗体のpab2197またはpab2196 (米国特許出願第2017/0081409)、EOS084448、CASC-674 (Adimab LLCから入手可能) である。具体的には、米国特許出願第2017/0037133号に記載される抗TIGIT抗体は、CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) またはCHA.7.518.1.H4 (S241P) と組み合わせることができる。具体的には、国際特許公開第WO2017/048824号に記載される抗TIGIT抗体は、CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) またはCHA.7.518.1.H4 (S241P) と組み合わせることができる。具体的には、抗TIGIT抗体のMBSA43は、CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) またはCHA.7.518.1.H4 (S241P) と組み合わせることができる。具体的には、抗TIGIT抗体のpab2197は、CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) またはCHA.7.518.1.H4 (S241P) と組み合わせることができる。具体的には、抗TIGIT抗体のpab2196は、CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) またはCHA.7.518.1.H4 (S241P) と組み合わせることができる。具体的には、抗TIGIT抗体のEOS084448は、CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) またはCHA.7.518.1.H4 (S241P) と組み合わせることができる。具体的には、抗TIGIT抗体のCASC-674は、CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) またはCHA.7.518.1.H4 (S241P) と組み合わせることができる。

【0184】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体は、米国特許第9,713,364号 (その全体が参照により本明細書に組み込まれる) に記載される抗体である。いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はPTZ-201 (ASP8374) である。具体的には、抗TIGIT抗体のPTZ-201 (ASP8374) は、CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) またはCHA.7.518.1.H4 (S241P) と組み合わせることができる。いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体は、米国特許第9,713,364号に記載されるMAB1、MAB2、MAB3、MAB4、MAB5、MAB6、MAB7、MAB8、MAB9、MAB10、MAB11、MAB12、MAB13、MAB14、MAB15、MAB16、MAB17、MAB18、40 MAB19、MAB20、またはMAB21からなる群から選択される抗体である。具体的には、米国特許第9,713,364号からの抗TIGIT抗体のMAB1は、CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) またはCHA.7.518.1.H4 (S241P) と組み合わせることができる。具体的には、米国特許第9,713,364号からの抗TIGIT抗体のMAB2は、CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) またはCHA.7.518.1.H4 (S241P) と組み合わせることができる。具体的には、米国特許第9,713,364号からの抗TIGIT抗体のMAB3は、CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) またはCHA.7.518.1.H4 (S241P) と組み合わせることができる。具体的には、米国特許第9,713,364号からの抗TIGIT抗体のMAB4は、CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) またはCHA.7.518.1.H4 (S241P) と組み合わせることができる。具体的には、米国特許第9,713,364号からの抗TIGIT抗体のMAB5は、CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) またはCHA.7.518.1.H4 (S241P) と組み合わせることができる。具体的には、米国特許第9,713,364号からの抗TIGIT抗体のMAB6は、CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) またはCHA.7.518.1.H4 (S241P) と組み合わせることができる。具体的には、米国特許第9,713,364号からの抗TIGIT抗体のMAB7は、CHA.7.538.1.2.H4 (S241P) またはCHA.7.518.1.H4 (S241P) と組み合わせることができる。

1 P) と組み合わせることができる。具体的には、米国特許第 9, 713, 364 号からの抗 TIGIT 抗体の MAB8 は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) または CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) と組み合わせることができる。具体的には、米国特許第 9, 713, 364 号からの抗 TIGIT 抗体の MAB9 は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) または CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) と組み合わせることができる。具体的には、米国特許第 9, 713, 364 号からの抗 TIGIT 抗体の MAB10 は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) または CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) と組み合わせることができる。具体的には、米国特許第 9, 713, 364 号からの抗 TIGIT 抗体の MAB11 は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) または CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) と組み合わせることができる。具体的には、米国特許第 9, 713, 364 号からの抗 TIGIT 抗体の MAB12 は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) または CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) と組み合わせることができる。具体的には、米国特許第 9, 713, 364 号からの抗 TIGIT 抗体の MAB13 は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) または CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) と組み合わせることができる。具体的には、米国特許第 9, 713, 364 号からの抗 TIGIT 抗体の MAB14 は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) または CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) と組み合わせることができる。具体的には、米国特許第 9, 713, 364 号からの抗 TIGIT 抗体の MAB15 は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) または CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) と組み合わせることができる。具体的には、米国特許第 9, 713, 364 号からの抗 TIGIT 抗体の MAB16 は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) または CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) と組み合わせることができる。具体的には、米国特許第 9, 713, 364 号からの抗 TIGIT 抗体の MAB17 は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) または CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) と組み合わせることができる。具体的には、米国特許第 9, 713, 364 号からの抗 TIGIT 抗体の MAB18 は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) または CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) と組み合わせることができる。具体的には、米国特許第 9, 713, 364 号からの抗 TIGIT 抗体の MAB19 は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) または CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) と組み合わせることができる。具体的には、米国特許第 9, 713, 364 号からの抗 TIGIT 抗体の MAB20 は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) または CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) と組み合わせることができる。具体的には、米国特許第 9, 713, 364 号からの抗 TIGIT 抗体の MAB21 は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) または CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) と組み合わせることができる。

【0185】

いくつかの態様において、抗 TIGIT 抗体は、10A7、1F4、14A6、28H5、31C6、15A6、22G2、11G11、および／または 10D7 であり、そのそれぞれの内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。具体的には、抗 TIGIT 抗体の 10A7 は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) または CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) と組み合わせることができる。具体的には、抗 TIGIT 抗体の 1F4 は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) または CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) と組み合わせることができる。具体的には、抗 TIGIT 抗体の 14A6 は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) または CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) と組み合わせることができる。具体的には、抗 TIGIT 抗体の 28H5 は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) または CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) と組み合わせることができる。具体的には、抗 TIGIT 抗体の 31C6 は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) または CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) と組み合わせることができる。具

体的には、抗TIGIT抗体の15A6は、CHA.7.538.1.2.H4(S241P)またはCHA.7.518.1.H4(S241P)と組み合わせることができる。具体的には、抗TIGIT抗体の22G2は、CHA.7.538.1.2.H4(S241P)またはCHA.7.518.1.H4(S241P)と組み合わせることができる。具体的には、抗TIGIT抗体の11G11は、CHA.7.538.1.2.H4(S241P)またはCHA.7.518.1.H4(S241P)と組み合わせることができる。具体的には、抗TIGIT抗体の10D7は、CHA.7.538.1.2.H4(S241P)またはCHA.7.518.1.H4(S241P)と組み合わせることができる。

【0186】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体は、その全体が本明細書に組み込まれる国際特許公開第WO2016/028656号に記載されるそれらのうちの1つである。具体的には、国際特許公開第WO2016/028656号に提供される（および本明細書の図3に再現する）抗TIGIT抗体は、CHA.7.538.1.2.H4(S241P)またはCHA.7.518.1.H4(S241P)と組み合わせることができる。

【0187】

本明細書に記載される抗TIGIT抗体は、本発明の三重併用療法の方法による用途を見出すことができ、以下のように名付ける。かかるTIGIT抗体は、例えば「CPA.9.086」のような参照番号を有する。これは、これらの抗体が2本の重鎖および2本の軽鎖を含むという理解に基づいて、例えば図3に図示されるような、可変重鎖および可変軽鎖の組み合わせを表す。「CPA.9.086.VH」は、CPA.9.086の可変重部分を指し、一方で「CPA.9.086.VL」は可変軽鎖である。「CPA.9.086.vhCDR1」、「CPA.9.086.vhCDR2」、「CPA.9.086.vhCDR3」、「CPA.9.086.vlCDR1」、「CPA.9.086.vlCDR2」、および「CPA.9.086.vlCDR3」は、示されるCDRを指す。「CPA.9.086.HC」は、この分子の重鎖全体（例えば、可変および定常ドメイン）を指し、「CPA.9.086.LC」は、同じ分子の軽鎖全体（例えば、可変および定常ドメイン）を指す。一般に、ヒトカップ軽鎖は、本明細書における各ファージ（またはヒト化ハイブリドーマ）抗体の定常ドメインに使用されるが、いくつかの実施形態では、ラムダ軽鎖定常ドメインが使用される。「CPA.9.086.H1」は、ヒトIgG1の定常ドメインを含む可変重および軽ドメインを含む完全長抗体を指す（したがって例えばH1；IgG1、IgG2、IgG3、およびIgG4配列を図1に示す）。したがって、「CPA.9.086.H2」は、ヒトIgG2と連結されたCPA.9.086可変ドメインとなる。「CPA.9.086.H3」は、ヒトIgG3と連結されたCPA.9.086可変ドメインとなり、「CPA.9.086.H4」は、ヒトIgG4と連結されたCPA.9.086可変ドメインとなる。場合によっては、ヒトIgGは、追加の変異を有し得、かかるものは以下に記載され、これには注釈を付けられ得ることに留意されたい。例えば、多くの実施形態において、ヒトIgG4にS241P変異が存在し得、これは、例えば、「CPA.9.086.H4(S241P)」と注釈を付けられ得る。このS241Pヒンジバリエントを有するヒトIgG4配列を図1に示す。他の可能性のあるバリエントは、IgG1(N297A)（またはこの部位でグリコシル化を切除し、したがってFcγRIIIa結合に関連するエフェクター機能の多くを切除した他のバリエント）、およびFcγR受容体への結合を低下させるIgG1(D265A)である。本発明で使用される抗TIGIT抗体は、TIGIT抗体ドメイン配列のうちのいずれをも含むことができる。本発明で使用される抗TIGIT抗体は、TIGIT抗原結合ドメインのうちのいずれをも含むことができる。

【0188】

本発明は、可変重および軽ドメイン、ならびに完全長重および軽鎖をさらに提供する。

【0189】

いくつかの実施形態において、本発明は、上記で概説した s c F v リンカーによって連結された可変重ドメインおよび可変軽ドメインを含む T I G I T と結合する s c F v を提供する。V L および V H ドメインは、いずれかの配向、例えば N 末端から C 末端まで「V H - リンカー - V L」または「V L - リンカー - V H」であり得る。これらは、それらの構成要素部分によって命名され、例えば、「s c F v - C P A . 9 . 0 8 6 . V H - リンカー - V L」または「s c F v - C P A . 9 . 0 8 6 . V L - リンカー - V H」である。したがって、「s c F v - C P A . 9 . 0 8 6」はいずれの配向にあってもよい。本発明で使用される抗 T I G I T 抗体は、T I G I T と結合する任意の s c F v を含むことができる。本発明で使用される抗 T I G I T 抗体は、T I G I T と結合する任意の s c F v を含むことができる。本発明で使用される抗 T I G I T 抗体は、以下のうちのいずれをも含むことができる：

10

C P A . 9 . 0 1 8、C P A . 9 . 0 1 8 . V H、C P A . 9 . 0 1 8 . V L、C P A . 9 . 0 1 8 . H C、C P A . 9 . 0 1 8 . L C、C P A . 9 . 0 1 8 . H 1、C P A . 9 . 0 1 8 . H 2、C P A . 9 . 0 1 8 . H 3、C P A . 9 . 0 1 8 . H 4；C P A . 9 . 0 1 8 . H 4 (S 2 4 1 P)；C P A . 9 . 0 1 8 . v h C D R 1、C P A . 9 . 0 1 8 . v h C D R 2、C P A . 9 . 0 1 8 . v h C D R 3、C P A . 9 . 0 1 8 . v l C D R 1、C P A . 9 . 0 1 8 . v l C D R 2、C P A . 9 . 0 1 8 . v l C D R 3、および s c F v - C P A . 9 . 0 1 8；

C P A . 9 . 0 2 7、C P A . 9 . 0 2 7 . V H、C P A . 9 . 0 2 7 . V L、C P A . 9 . 0 2 7 . H C、C P A . 9 . 0 2 7 . L C、C P A . 9 . 0 2 7 . H 1、C P A . 9 . 0 2 7 . H 2、C P A . 9 . 0 2 7 . H 3、C P A . 9 . 0 2 7 . H 4；C P A . 9 . 0 1 8 . H 4 (S 2 4 1 P)；C P A . 9 . 0 2 7 . v h C D R 1、C P A . 9 . 0 2 7 . v h C D R 2、C P A . 9 . 0 2 7 . v h C D R 3、C P A . 9 . 0 2 7 . v l C D R 1、C P A . 9 . 0 2 7 . v l C D R 2、C P A . 9 . 0 2 7 . v l C D R 3、および s c F v - C P A . 9 . 0 2 7；

20

C P A . 9 . 0 4 9、C P A . 9 . 0 4 9 . V H、C P A . 9 . 0 4 9 . V L、C P A . 9 . 0 4 9 . H C、C P A . 9 . 0 4 9 . L C、C P A . 9 . 0 4 9 . H 1、C P A . 9 . 0 4 9 . H 2、C P A . 9 . 0 4 9 . H 3；C P A . 9 . 0 4 9 . H 4；C P A . 9 . 0 4 9 . H 4 (S 2 4 1 P)；C P A . 9 . 0 4 9 . v h C D R 1、C P A . 9 . 0 4 9 . v h C D R 2、C P A . 9 . 0 4 9 . v h C D R 3、C P A . 9 . 0 4 9 . v l C D R 1、C P A . 9 . 0 4 9 . v l C D R 2、C P A . 9 . 0 4 9 . v l C D R 3、および s c F v - C P A . 9 . 0 4 9；

30

C P A . 9 . 0 5 7、C P A . 9 . 0 5 7 . V H、C P A . 9 . 0 5 7 . V L、C P A . 9 . 0 5 7 . H C、C P A . 9 . 0 5 7 . L C、C P A . 9 . 0 5 7 . H 1、C P A . 9 . 0 5 7 . H 2、C P A . 9 . 0 5 7 . H 3；C P A . 9 . 0 5 7 . H 4；C P A . 9 . 0 5 7 . H 4 (S 2 4 1 P)；C P A . 9 . 0 5 7 . v h C D R 1、C P A . 9 . 0 5 7 . v h C D R 2、C P A . 9 . 0 5 7 . v h C D R 3、C P A . 9 . 0 5 7 . v l C D R 1、C P A . 9 . 0 5 7 . v l C D R 2、C P A . 9 . 0 5 7 . v l C D R 3、および s c F v - C P A . 9 . 0 5 7；

C P A . 9 . 0 5 9、C P A . 9 . 0 5 9 . V H、C P A . 9 . 0 5 9 . V L、C P A . 9 . 0 5 9 . H C、C P A . 9 . 0 5 9 . L C、C P A . 9 . 0 5 9 . H 1、C P A . 9 . 0 5 9 . H 2、C P A . 9 . 0 5 9 . H 3；C P A . 9 . 0 5 9 . H 4；C P A . 9 . 0 5 9 . H 4 (S 2 4 1 P)；C P A . 9 . 0 5 9 . v h C D R 1、C P A . 9 . 0 5 9 . v h C D R 2、C P A . 9 . 0 5 9 . v h C D R 3、C P A . 9 . 0 5 9 . v l C D R 1、C P A . 9 . 0 5 9 . v l C D R 2、C P A . 9 . 0 5 9 . v l C D R 3、および s c F v - C P A . 9 . 0 5 9；

40

C P A . 9 . 0 8 3、C P A . 9 . 0 8 3 . V H、C P A . 9 . 0 8 3 . V L、C P A . 9 . 0 8 3 . H C、C P A . 9 . 0 8 3 . L C、C P A . 9 . 0 8 3 . H 1、C P A . 9 . 0 8 3 . H 2、C P A . 9 . 0 8 3 . H 3；C P A . 9 . 0 8 3 . H 4；C P A . 9 . 0 8 3 . H 4 (S 2 4 1 P)；C P A . 9 . 0 8 3 . v h C D R 1、C P A . 9 . 0 8

50

3. vhCDR2、CPA. 9. 083. vhCDR3、CPA. 9. 083. vLCDR1、CPA. 9. 083. vLCDR2、CPA. 9. 083. vLCDR3、および scFv-CPA. 9. 083；

CPA. 9. 086、CPA. 9. 086. VH、CPA. 9. 086. VL、CPA. 9. 086. HC、CPA. 9. 086. LC、CPA. 9. 086. H1、CPA. 9. 086. H2、CPA. 9. 086. H3；CPA. 9. 086. H4；CPA. 9. 086. H4 (S241P)；CPA. 9. 086. vhCDR1、CPA. 9. 086. vhCDR2、CPA. 9. 086. vhCDR3、CPA. 9. 086. vLCDR1、CPA. 9. 086. vLCDR2、CPA. 9. 086. vLCDR3、および scFv-CPA. 9. 086；

CPA. 9. 089、CPA. 9. 089. VH、CPA. 9. 089. VL、CPA. 9. 089. HC、CPA. 9. 089. LC、CPA. 9. 089. H1、CPA. 9. 089. H2、CPA. 9. 089. H3；CPA. 9. 089. H4；CPA. 9. 089. H4 (S241P)；CPA. 9. 089. vhCDR1、CPA. 9. 089. vhCDR2、CPA. 9. 089. vhCDR3、CPA. 9. 089. vLCDR1、CPA. 9. 089. vLCDR2、CPA. 9. 089. vLCDR3、および scFv-CPA. 9. 089；

CPA. 9. 093、CPA. 9. 093. VH、CPA. 9. 093. VL、CPA. 9. 093. HC、CPA. 9. 093. LC、CPA. 9. 093. H1、CPA. 9. 093. H2、CPA. 9. 093. H3；CPA. 9. 093. H4；CPA. 9. 093. H4 (S241P)；CPA. 9. 093. vhCDR1、CPA. 9. 093. vhCDR2、CPA. 9. 093. vhCDR3、CPA. 9. 093. vLCDR1、CPA. 9. 093. vLCDR2、CPA. 9. 093. vLCDR3、および scFv-CPA. 9. 093；

CPA. 9. 101、CPA. 9. 101. VH、CPA. 9. 101. VL、CPA. 9. 101. HC、CPA. 9. 101. LC、CPA. 9. 101. H1、CPA. 9. 101. H2、CPA. 9. 101. H3；CPA. 9. 101. H4；CPA. 9. 101. H4 (S241P)；CPA. 9. 101. vhCDR1、CPA. 9. 101. vhCDR2、CPA. 9. 101. vhCDR3、CPA. 9. 101. vLCDR1、CPA. 9. 101. vLCDR2、CPA. 9. 101. vLCDR3、および scFv-CPA. 9. 101；ならびに

CPA. 9. 103、CPA. 9. 103. VH、CPA. 9. 103. VL、CPA. 9. 103. HC、CPA. 9. 103. LC、CPA. 9. 103. H1、CPA. 9. 103. H2、CPA. 9. 103. H3；CPA. 9. 103. H4；CPA. 9. 103. H4 (S241P)；CPA. 9. 103. vhCDR1、CPA. 9. 103. vhCDR2、CPA. 9. 103. vhCDR3、CPA. 9. 103. vLCDR1、CPA. 9. 103. vLCDR2、CPA. 9. 103. vLCDR3、および scFv-CPA. 9. 103。

【0190】

さらに、本発明は、ハイブリドーマから生成されたマウス抗体であるいくつかのCHA抗体を提供する。当該技術分野で周知のように、これらの6つのCDRは、ヒトフレームワーク可変重および可変軽領域に入れられる場合、または可変重および軽ドメインがヒト化される場合に有用である。したがって、本発明は、以下のCDRの組を含む抗体、通常は完全長またはscFvドメインを提供し、その配列は図3および／または配列表に示される：

CHA. 9. 536. 1、CHA. 9. 536. 1. VH、CHA. 9. 536. 1. VL、CHA. 9. 536. 1. HC、CHA. 9. 536. 1. LC、CHA. 9. 536. 1. H1、CHA. 9. 536. 1. H2、CHA. 9. 536. 1. H3；CHA. 9. 536. 1. H4、CHA. 9. 536. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 536. 1. vhCDR1、CHA. 9. 536. 1. vhCDR2、CHA. 9. 5

10

20

30

40

50

36. 1. vhCDR3、CHA. 9. 536. 1. vlCDR1、CHA. 9. 536. 1. vlCDR2、およびCHA. 9. 536. 1. vhCDR3；
CHA. 9. 536. 3. CHA. 9. 536. 3. VH、CHA. 9. 536. 3. VL、CHA. 9. 536. 3. HC、CHA. 9. 536. 3. LC、CHA. 9. 536. 3. H1、CHA. 9. 536. 3. H2、CHA. 9. 536. 3. H3；CHA. 9. 536. 3. H4、CHA. 9. 536. 3. H4 (S241P)；CHA. 9. 536. 3. vhCDR1、CHA. 9. 536. 3. vhCDR2、CHA. 9. 536. 3. vhCDR3、CHA. 9. 536. 3. vlCDR1、CHA. 9. 536. 3. vlCDR2、およびCHA. 9. 536. 3. vhCDR3；
CHA. 9. 536. 4. CHA. 9. 536. 4. VH、CHA. 9. 536. 4. VL、CHA. 9. 536. 4. HC、CHA. 9. 536. 4. LC、CHA. 9. 536. 4. H1、CHA. 9. 536. 4. H2、CHA. 9. 536. 4. H3；CHA. 9. 536. 4. H4、CHA. 9. 536. 4. H4 (S241P)、CHA. 9. 536. 4. vhCDR1、CHA. 9. 536. 4. vhCDR2、CHA. 9. 536. 4. vhCDR3、CHA. 9. 536. 4. vlCDR1、CHA. 9. 536. 4. vlCDR2、およびCHA. 9. 536. 4. vhCDR3；
CHA. 9. 536. 5. CHA. 9. 536. 5. VH、CHA. 9. 536. 5. VL、CHA. 9. 536. 5. HC、CHA. 9. 536. 5. LC、CHA. 9. 536. 5. H1、CHA. 9. 536. 5. H2、CHA. 9. 536. 5. H3；CHA. 9. 536. 5. H4、CHA. 9. 536. 5. H4 (S241P)、CHA. 9. 536. 5. vhCDR1、CHA. 9. 536. 5. vhCDR2、CHA. 9. 536. 5. vhCDR3、CHA. 9. 536. 5. vlCDR1、CHA. 9. 536. 5. vlCDR2、およびCHA. 9. 536. 5. vhCDR3；
CHA. 9. 536. 6. CHA. 9. 536. 6. VH、CHA. 9. 536. 6. VL、CHA. 9. 536. 6. HC、CHA. 9. 536. 6. LC、CHA. 9. 536. 6. H1、CHA. 9. 536. 6. H2、CHA. 9. 536. 6. H3；CHA. 9. 536. 6. H4、CHA. 9. 536. 6. vhCDR1、CHA. 9. 536. 6. vhCDR2、CHA. 9. 536. 6. vhCDR3、CHA. 9. 536. 6. vlCDR1、CHA. 9. 536. 6. vlCDR2、およびCHA. 9. 536. 6. vhCDR3；
CHA. 9. 536. 7. CHA. 9. 536. 7. VH、CHA. 9. 536. 7. VL、CHA. 9. 536. 7. HC、CHA. 9. 536. 7. LC、CHA. 9. 536. 7. H1、CHA. 9. 536. 7. H2、CHA. 9. 536. 7. H3；CHA. 9. 536. 7. H4、CHA. 9. 536. 5. H4 (S241P)；CHA. 9. 536. 7. vhCDR1、CHA. 9. 536. 7. vhCDR2、CHA. 9. 536. 7. vhCDR3、CHA. 9. 536. 7. vlCDR1、CHA. 9. 536. 7. vlCDR2、およびCHA. 9. 536. 7. vhCDR3；
CHA. 9. 536. 8. CHA. 9. 536. 8. VH、CHA. 9. 536. 8. VL、CHA. 9. 536. 8. HC、CHA. 9. 536. 8. LC、CHA. 9. 536. 8. H1、CHA. 9. 536. 8. H2、CHA. 9. 536. 8. H3；CHA. 9. 536. 8. H4、CHA. 9. 536. 8. H4 (S241P)、CHA. 9. 536. 8. vhCDR1、CHA. 9. 536. 8. vhCDR2、CHA. 9. 536. 8. vhCDR3、CHA. 9. 536. 8. vlCDR1、CHA. 9. 536. 8. vlCDR2、およびCHA. 9. 536. 8. vhCDR3；
CHA. 9. 560. 1. CHA. 9. 560. 1. VH、CHA. 9. 560. 1. VL、CHA. 9. 560. 1. HC、CHA. 9. 560. 1. LC、CHA. 9. 560. 1. H1、CHA. 9. 560. 1. H2、CHA. 9. 560. 1. H3；CHA. 9. 560. 1. H4、CHA. 9. 560. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 560. 1. vhCDR1、CHA. 9. 560. 1. vhCDR2、CHA. 9. 560. 1. vhCDR3、CHA. 9. 560. 1. vlCDR1、CHA. 9. 560.

10

20

30

40

50

1. v l C D R 2、および C H A. 9. 5 6 0. 1. v h C D R 3 ;
C H A. 9. 5 6 0. 3、C H A. 9. 5 6 0. 3 V H、C H A. 9. 5 6 0. 3. V
L、C H A. 9. 5 6 0. 3. H C、C H A. 9. 5 6 0. 3. L C、C H A. 9. 5 6
0. 3. H 1、C H A. 9. 5 6 0. 3. H 2、C H A. 9. 5 6 0. 3. H 3 ; C H A
. 9. 5 6 0. 3. H 4、C H A. 9. 5 6 0. 3. H 4 (S 2 4 1 P) ; C H A. 9.
5 6 0. 3. v h C D R 1、C H A. 9. 5 6 0. 3. v h C D R 2、C H A. 9. 5 6
0. 3. v h C D R 3、C H A. 9. 5 6 0. 3. v l C D R 1、C H A. 9. 5 6 0.
3. v l C D R 2、および C H A. 9. 5 6 0. 3. v h C D R 3 ;
C H A. 9. 5 6 0. 4、C H A. 9. 5 6 0. 4 V H、C H A. 9. 5 6 0. 4. V
L、C H A. 9. 5 6 0. 4. H C、C H A. 9. 5 6 0. 4. L C、C H A. 9. 5 6
0. 4. H 1、C H A. 9. 5 6 0. 4. H 2、C H A. 9. 5 6 0. 4. H 3 ; C H A
. 9. 5 6 0. 4. H 4、C H A. 9. 5 6 0. 4. H 4 (S 2 4 1 P)、C H A. 9.
5 6 0. 4. v h C D R 1、C H A. 9. 5 6 0. 4. v h C D R 2、C H A. 9. 5 6
0. 4. v h C D R 3、C H A. 9. 5 6 0. 4. v l C D R 1、C H A. 9. 5 6 0.
4. v l C D R 2、および C H A. 9. 5 6 0. 4. v h C D R 3 ;
C H A. 9. 5 6 0. 5、C H A. 9. 5 6 0. 5 V H、C H A. 9. 5 6 0. 5. V
L、C H A. 9. 5 6 0. 5. H C、C H A. 9. 5 6 0. 5. L C、C H A. 9. 5 6
0. 5. H 1、C H A. 9. 5 6 0. 5. H 2、C H A. 9. 5 6 0. 5. H 3 ; C H A
. 9. 5 6 0. 5. H 4、C H A. 9. 5 6 0. 5. v h C D R 1、C H A. 9. 5 6 0
. 5. v h C D R 2、C H A. 9. 5 6 0. 5. v h C D R 3、C H A. 9. 5 6 0. 5
. v l C D R 1、C H A. 9. 5 6 0. 5. v l C D R 2、および C H A. 9. 5 6 0.
5. v h C D R 3 ;
C H A. 9. 5 6 0. 6、C H A. 9. 5 6 0. 6 V H、C H A. 9. 5 6 0. 6. V
L、C H A. 9. 5 6 0. 6. H C、C H A. 9. 5 6 0. 6. L C、C H A. 9. 5 6
0. 6. H 1、C H A. 9. 5 6 0. 6. H 2、C H A. 9. 5 6 0. 6. H 3 ; C H A
. 9. 5 6 0. 6. H 4、C H A. 9. 5 6 0. 6. H 4 (S 2 4 1 P)、C H A. 9.
5 6 0. 6. v h C D R 1、C H A. 9. 5 6 0. 6. v h C D R 2、C H A. 9. 5 6
0. 6. v h C D R 3、C H A. 9. 5 6 0. 6. v l C D R 1、C H A. 9. 5 6 0.
6. v l C D R 2、および C H A. 9. 5 6 0. 6. v h C D R 3 ;
C H A. 9. 5 6 0. 7、C H A. 9. 5 6 0. 7 V H、C H A. 9. 5 6 0. 7. V
L、C H A. 9. 5 6 0. 7. H C、C H A. 9. 5 6 0. 7. L C、C H A. 9. 5 6
0. 7. H 1、C H A. 9. 5 6 0. 7. H 2、C H A. 9. 5 6 0. 7. H 3 ; C H A
. 9. 5 6 0. 7. H 4 ; C H A. 9. 5 6 0. 7. H 4 (S 2 4 1 P) ; C H A. 9.
5 6 0. 7. v h C D R 1、C H A. 9. 5 6 0. 7. v h C D R 2、C H A. 9. 5 6
0. 7. v h C D R 3、C H A. 9. 5 6 0. 7. v l C D R 1、C H A. 9. 5 6 0.
7. v l C D R 2、および C H A. 9. 5 6 0. 7. v h C D R 3 ;
C H A. 9. 5 6 0. 8、C H A. 9. 5 6 0. 8 V H、C H A. 9. 5 6 0. 8. V
L、C H A. 9. 5 6 0. 8. H C、C H A. 9. 5 6 0. 8. L C、C H A. 9. 5 6
0. 8. H 1、C H A. 9. 5 6 0. 8. H 2、C H A. 9. 5 6 0. 8. H 3 ; C H A
. 9. 5 6 0. 8. H 4、C H A. 9. 5 6 0. 8. H 4 (S 2 4 1 P) ; C H A. 9.
5 6 0. 8. v h C D R 1、C H A. 9. 5 6 0. 8. v h C D R 2、C H A. 9. 5 6
0. 8. v h C D R 3、C H A. 9. 5 6 0. 8. v l C D R 1、C H A. 9. 5 6 0.
8. v l C D R 2、および C H A. 9. 5 6 0. 8. v h C D R 3 ;
C H A. 9. 5 4 6. 1、C H A. 9. 5 4 6. 1 V H、C H A. 9. 5 4 6. 1. V
L、C H A. 9. 5 4 6. 1. H C、C H A. 9. 5 4 6. 1. L C、C H A. 9. 5 4
6. 1. H 1、C H A. 9. 5 4 6. 1. H 2、C H A. 9. 5 4 6. 1. H 3 ; C H A
. 9. 5 4 6. 1. H 4、C H A. 9. 5 4 6. 1. H 4 (S 2 4 1 P)、C H A. 9.
5 4 6. 1. v h C D R 1、C H A. 9. 5 4 6. 1. v h C D R 2、C H A. 9. 5 4
6. 1. v h C D R 3、C H A. 9. 5 4 6. 1. v l C D R 1、C H A. 9. 5 4 6.
1. v l C D R 2、および C H A. 9. 5 4 6. 1. v h C D R 3 ;

10

20

30

40

50

CHA. 9. 547. 1、CHA. 9. 547. 1VH、CHA. 9. 547. 1. V
L、CHA. 9. 547. 1. HC、CHA. 9. 547. 1. LC、CHA. 9. 54
7. 1. H1、CHA. 9. 547. 1. H2、CHA. 9. 547. 1. H3；CHA
. 9. 547. 1. H4、CHA. 9. 547. 1. H4 (S241P)、CHA. 9.
547. 1. vhCDR1、CHA. 9. 547. 1. vhCDR2、CHA. 9. 54
7. 1. vhCDR3、CHA. 9. 547. 1. vlCDR1、CHA. 9. 547.
1. vlCDR2、およびCHA. 9. 547. 1. vhCDR3；

CHA. 9. 547. 2、CHA. 9. 547. 2VH、CHA. 9. 547. 2. V
L、CHA. 9. 547. 2. HC、CHA. 9. 547. 2. LC、CHA. 9. 54
7. 2. H1、CHA. 9. 547. 2. H2、CHA. 9. 547. 2. H3；CHA
. 9. 547. 2. H4、CHA. 9. 547. 2. H4 (S241P)、CHA. 9.
547. 2. vhCDR1、CHA. 9. 547. 2. vhCDR2、CHA. 9. 54
7. 2. vhCDR3、CHA. 9. 547. 2. vlCDR1、CHA. 9. 547.
2. vlCDR2、およびCHA. 9. 547. 2. vhCDR3；

CHA. 9. 547. 3、CHA. 9. 547. 3VH、CHA. 9. 547. 3. V
L、CHA. 9. 547. 3. HC、CHA. 9. 547. 3. LC、CHA. 9. 54
7. 3. H1、CHA. 9. 547. 3. H2、CHA. 9. 547. 3. H3；CHA
. 9. 547. 3. H4、CHA. 9. 547. 3. H4 (S241P)、CHA. 9.
547. 3. vhCDR1、CHA. 9. 547. 3. vhCDR2、CHA. 9. 54
7. 3. vhCDR3、CHA. 9. 547. 3. vlCDR1、CHA. 9. 547.
3. vlCDR2、およびCHA. 9. 547. 3. vhCDR3；

CHA. 9. 547. 4、CHA. 9. 547. 4VH、CHA. 9. 547. 4. V
L、CHA. 9. 547. 4. HC、CHA. 9. 547. 4. LC、CHA. 9. 54
7. 4. H1、CHA. 9. 547. 4. H2、CHA. 9. 547. 4. H3；CHA
. 9. 547. 4. H4、CHA. 9. 547. 4. H4 (S241P)、CHA. 9.
547. 4. vhCDR1、CHA. 9. 547. 4. vhCDR2、CHA. 9. 54
7. 4. vhCDR3、CHA. 9. 547. 4. vlCDR1、CHA. 9. 547.
4. vlCDR2、およびCHA. 9. 547. 4. vhCDR3；

CHA. 9. 547. 6、CHA. 9. 547. 6 VH、CHA. 9. 547. 6.
VL、CHA. 9. 547. 6. HC、CHA. 9. 547. 6. LC、CHA. 9. 5
47. 6. H1、CHA. 9. 547. 6. H2、CHA. 9. 547. 6. H3；CH
A. 9. 547. 6. H4、CHA. 9. 547. 6. H4 (S241P)、CHA. 9.
. 547. 6. vhCDR1、CHA. 9. 547. 6. vhCDR2、CHA. 9. 5
47. 6. vhCDR3、CHA. 9. 547. 6. vlCDR1、CHA. 9. 547
. 6. vlCDR2、およびCHA. 9. 547. 6. vhCDR3；

CHA. 9. 547. 7、CHA. 9. 547. 7VH、CHA. 9. 547. 7. V
L、CHA. 9. 547. 7. HC、CHA. 9. 547. 7. LC、CHA. 9. 54
7. 7. H1、CHA. 9. 547. 7. H2、CHA. 9. 547. 7. H3；CHA
. 9. 547. 7. H4、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、CHA. 9.
547. 7. vhCDR1、CHA. 9. 547. 7. vhCDR2、CHA. 9. 54
7. 7. vhCDR3、CHA. 9. 547. 7. vlCDR1、CHA. 9. 547.
7. vlCDR2、およびCHA. 9. 547. 7. vhCDR3；

CHA. 9. 547. 8、CHA. 9. 547. 8VH、CHA. 9. 547. 8. V
L、CHA. 9. 547. 8. HC、CHA. 9. 547. 8. LC、CHA. 9. 54
7. 8. H1、CHA. 9. 547. 8. H2、CHA. 9. 547. 8. H3；CHA
. 9. 547. 8. H4、CHA. 9. 547. 8. H4 (S241P)、CHA. 9.
547. 8. vhCDR1、CHA. 9. 547. 8. vhCDR2、CHA. 9. 54
7. 8. vhCDR3、CHA. 9. 547. 8. vlCDR1、CHA. 9. 547.
8. vlCDR2、およびCHA. 9. 547. 8. vhCDR3；

CHA. 9. 547. 9、CHA. 9. 547. 9、CHA. 9. 547. 9VH、C

10

20

30

40

50

HA. 9. 547. 9. VL、CHA. 9. 547. 9. HC、CHA. 9. 547. 9. LC、CHA. 9. 547. 9. H1、CHA. 9. 547. 9. H2、CHA. 9. 547. 9. H3；CHA. 9. 547. 9. H4、CHA. 9. 547. 9. H4、CHA. 9. 547. 9. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 9. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 9. vhCDR1、CHA. 9. 547. 9. vhCDR2、CHA. 9. 547. 9. vhCDR3、CHA. 9. 547. 9. vlCDR1、CHA. 9. 547. 9. vlCDR2、およびCHA. 9. 547. 9. vhCDR3；
CHA. 9. 547. 13、CHA. 9. 547. 13、CHA. 9. 547. 13VH、CHA. 9. 547. 13. VL、CHA. 9. 547. 13. HC、CHA. 9. 547. 13. LC、CHA. 9. 547. 13. H1、CHA. 9. 547. 13. H2、CHA. 9. 547. 13. H3；CHA. 9. 547. 13. H4、CHA. 9. 547. 13. H4、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 13. vhCDR1、CHA. 9. 547. 13. vhCDR2、CHA. 9. 547. 13. vhCDR3、CHA. 9. 547. 13. vlCDR1、CHA. 9. 547. 13. vlCDR2、およびCHA. 9. 547. 13. vhCDR3；

10

CHA. 9. 541. 1、CHA. 9. 541. 1. VH、CHA. 9. 541. 1. VL、CHA. 9. 541. 1. HC、CHA. 9. 541. 1. LC、CHA. 9. 541. 1. H1、CHA. 9. 541. 1. H2、CHA. 9. 541. 1. H3；CHA. 9. 541. 1. H4、CHA. 9. 541. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 541. 1. vhCDR1、CHA. 9. 541. 1. vhCDR2、CHA. 9. 541. 1. vhCDR3、CHA. 9. 541. 1. vlCDR1、CHA. 9. 541. 1. vlCDR2、およびCHA. 9. 541. 1. vhCDR3；

20

CHA. 9. 541. 3、CHA. 9. 541. 3. VH、CHA. 9. 541. 3. VL、CHA. 9. 541. 3. HC、CHA. 9. 541. 3. LC、CHA. 9. 541. 3. H1、CHA. 9. 541. 3. H2、CHA. 9. 541. 3. H3；CHA. 9. 541. 3. H4、CHA. 9. 541. 3. H4 (S241P)、CHA. 9. 541. 3. vhCDR1、CHA. 9. 541. 3. vhCDR2、CHA. 9. 541. 3. vhCDR3、CHA. 9. 541. 3. vlCDR1、CHA. 9. 541. 3. vlCDR2、およびCHA. 9. 541. 3. vhCDR3；

30

CHA. 9. 541. 4、CHA. 9. 541. 4. VH、CHA. 9. 541. 4. VL、CHA. 9. 541. 4. HC、CHA. 9. 541. 4. LC、CHA. 9. 541. 4. H1、CHA. 9. 541. 4. H2、CHA. 9. 541. 4. H3；CHA. 9. 541. 4. H4、CHA. 9. 541. 4. H4 (S241P)、CHA. 9. 541. 4. vhCDR1、CHA. 9. 541. 4. vhCDR2、CHA. 9. 541. 4. vhCDR3、CHA. 9. 541. 4. vlCDR1、CHA. 9. 541. 4. vlCDR2、およびCHA. 9. 541. 4. vhCDR3；

CHA. 9. 541. 5、CHA. 9. 541. 5. VH、CHA. 9. 541. 5. VL、CHA. 9. 541. 5. HC、CHA. 9. 541. 5. LC、CHA. 9. 541. 5. H1、CHA. 9. 541. 5. H2、CHA. 9. 541. 5. H3；CHA. 9. 541. 5. H4、CHA. 9. 541. 5. H4 (S241P)、CHA. 9. 541. 5. vhCDR1、CHA. 9. 541. 5. vhCDR2、CHA. 9. 541. 5. vhCDR3、CHA. 9. 541. 5. vlCDR1、CHA. 9. 541. 5. vlCDR2、およびCHA. 9. 541. 5. vhCDR3；

40

CHA. 9. 541. 6、CHA. 9. 541. 6. VH、CHA. 9. 541. 6. VL、CHA. 9. 541. 6. HC、CHA. 9. 541. 6. LC、CHA. 9. 541. 6. H1、CHA. 9. 541. 6. H2、CHA. 9. 541. 6. H3；CHA. 9. 541. 6. H4、CHA. 9. 541. 6. H4 (S241P)、CHA. 9. 541. 6. vhCDR1、CHA. 9. 541. 6. vhCDR2、CHA. 9. 541. 6. vhCDR3、CHA. 9. 541. 6. vlCDR1、CHA. 9. 541. 6. vlCDR2、およびCHA. 9. 541. 6. vhCDR3；

50

． 6． v l C D R 2、および C H A． 9． 5 4 1． 6． v h C D R 3；

C H A． 9． 5 4 1． 7、C H A． 9． 5 4 1． 7． V H、C H A． 9． 5 4 1． 7． V L、C H A． 9． 5 4 1． 7． H C、C H A． 9． 5 4 1． 7． L C、C H A． 9． 5 4 1． 7． H 1、C H A． 9． 5 4 1． 7． H 2、C H A． 9． 5 4 1． 7． H 3；C H A． 9． 5 4 1． 7． H 4、C H A． 9． 5 4 1． 7． H 4 (S 2 4 1 P)、C H A． 9． 5 4 1． 7． v h C D R 1、C H A． 9． 5 4 1． 7． v h C D R 2、C H A． 9． 5 4 1． 7． v h C D R 3、C H A． 9． 5 4 1． 7． v l C D R 1、C H A． 9． 5 4 1． 7． v l C D R 2、および C H A． 9． 5 4 1． 7． v h C D R 3；ならびに

C H A． 9． 5 4 1． 8、C H A． 9． 5 4 1． 8． V H、C H A． 9． 5 4 1． 8． V L、C H A． 9． 5 4 1． 8． H C、C H A． 9． 5 4 1． 8． L C、C H A． 9． 5 4 1． 8． H 1、C H A． 9． 5 4 1． 8． H 2、C H A． 9． 5 4 1． 8． H 3；C H A． 9． 5 4 1． 8． H 4、C H A． 9． 5 4 1． 8． H 4 (S 2 4 1 P)；C H A． 9． 5 4 1． 8 v h C D R 1、C H A． 9． 5 4 1． 8． v h C D R 2、C H A． 9． 5 4 1． 8． v h C D R 3、C H A． 9． 5 4 1． 8． v l C D R 1、C H A． 9． 5 4 1． 8． v l C D R 2、および C H A． 9． 5 4 1． 8． v h C D R 3。

【 0 1 9 1 】

上記の抗体の C D R を含む s c F v の場合、これらは、s c F v と標示され、s c F v は、上記のように再びいずれかの配向で、v h C D R を有する可変重鎖ドメイン、リンカー、および v l C D R を有する可変軽鎖ドメインを含む。したがって、本発明は、s c F v - C H A． 9． 5 3 6． 3． 1、s c F v - C H A． 9． 5 3 6． 3、s c F v - C H A． 9． 5 3 6． 4、s c F v - C H A． 9． 5 3 6． 5、s c F v - C H A． 9． 5 3 6． 7、s c F v - C H A． 9． 5 3 6． 8、s c F v - C H A． 9． 5 6 0． 1、s c F v - C H A． 9． 5 6 0． 3、s c F v - C H A． 9． 5 6 0． 4、s c F v - C H A． 9． 5 6 0． 5、s c F v - C H A． 9． 5 6 0． 6、s c F v - C H A． 9． 5 6 0． 7、s c F v - C H A． 9． 5 6 0． 8、s c F v - C H A． 9． 5 4 6． 1、s c F v - C H A． 9． 5 4 7． 1、s c F v - C H A． 9． 5 4 7． 2、s c F v - C H A． 9． 5 4 7． 3、s c F v - C H A． 9． 5 4 7． 4、s c F v - C H A． 9． 5 4 7． 6、s c F v - C H A． 9． 5 4 7． 7、s c F v - C H A． 9． 5 4 7． 8、s c F v - C H A． 9． 5 4 7． 9、s c F v - C H A． 9． 5 4 7． 13、s c F v - C H A． 9． 5 4 1． 1、s c F v - C H A． 9． 5 4 1． 3、s c F v - C H A． 9． 5 4 1． 4、s c F v - C H A． 9． 5 4 1． 5、s c F v - C H A． 9． 5 4 1． 6、s c F v - C H A． 9． 5 4 1． 7、および s c F v - C H A． 9． 5 4 1． 8 の使用を含む。

【 0 1 9 2 】

さらに、C H A． 9． 5 4 3 は、T I G I T に結合するが、T I G I T - P V R 相互作用を遮断しない。

【 0 1 9 3 】

本明細書で考察されるように、本発明は、上記で概説される C D R におけるバリエーションを含む、上記の構成要素 (C P A および C H A) のバリエーションの使用をさらに提供する。したがって、本発明は、抗体が依然として T I G I T に結合する限り、一組の C D R に 1 つ、2 つまたは 3 つのアミノ酸の相違を含み得る、本明細書に概説される 6 つ一組の C D R を含む抗体を提供する。B i a c o r e アッセイ等の、本明細書に概説される C D R 配列と比較して変異を含む抗 T I G I T 抗体かを試験するための好適なアッセイが、当該技術分野で知られている。

【 0 1 9 4 】

さらに、本発明は、上記の可変重鎖および軽鎖のバリエーションをさらに提供する。この場合、可変重鎖は、本明細書の「V H」配列と、80%、90%、95%、98%、または 99% 同一であり得、および／または F c バリエーションを使用する場合、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 個またはそれよりも多くのアミノ酸変化を含み得る。本明細書の「V L」配列 (および特に C P A． 9． 0 8 6) と、80%、90%、95%、98%、または 99% 同一であり得、および／または F c バリエーションを使用する場合、1、2、

10

20

30

40

50

3、4、5、6、7、8、9、10個またはそれよりも多くのアミノ酸変化を含み得る、可変軽鎖が提供される。これらの実施形態において、本発明で使用する抗TIGIT抗体は、依然としてTIGITと結合する。Biacoreアッセイ等の、本明細書に概説されるCDR配列と比較して変異を含む抗TIGIT抗体かを試験するための好適なアッセイが、当該技術分野で知られている。

【0195】

同様に、本明細書の完全長「HC」および「LC」配列（および特にCPA.9.086）と、80%、90%、95%、98%、または99%同一であり、および／またはFcバリエーションを使用する場合、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個またはそれよりも多くのアミノ酸変化を含む、重鎖および軽鎖が提供される。これらの実施形態において、本発明は、抗体が依然としてTIGITに結合する限り、これらのバリエーションを含む。Biacoreアッセイ等の、本明細書に概説されるCDR配列と比較して変異を含む抗TIGIT抗体かを試験するための好適なアッセイが、当該技術分野で知られている。

【0196】

加えて、本明細書のCPAまたはCHA抗体のいずれかの可変重および可変軽鎖のフレームワーク領域は、当該技術分野で知られているようにヒト化（あるいは、CHA抗体の場合、代替のヒト化方法が行われ得る範囲で「再ヒト化」）することができ（時折、バリエーションが必要に応じてCDRにおいて生成される）、このようにして、図23のVH鎖およびVL鎖のヒト化バリエーション（および特にCPA.9.086）を生成することができる。さらに、続いてヒト化可変重および軽ドメインを、IgG1、IgG2、IgG3、およびIgG4（IgG4（S241P）を含む）由来の定常領域等のヒト定常領域と融合させることができる。

【0197】

特に、当該技術分野で知られているように、マウスVHおよびVL鎖は、例えば、ヒト化方法について参照によりその全体が本明細書に組み込まれるYe et al. Nucleic Acids Res. 41:W34-W40（2013）に概説されるように、NCBIウェブサイトのIgBLASTプログラムを用いて、当該技術分野で知られているようにヒト化することができる。IgBLASTは、マウスVHおよび／またはVL配列を採取し、それを既知のヒト生殖細胞系列配列のライブラリと比較する。本明細書に示されるように、本明細書で生成されるヒト化配列について、使用したデータベースは、IMGTヒトVH遺伝子（F+ORF、273生殖細胞系列配列）およびIMGTヒトVLカッパ遺伝子（F+ORF、74生殖細胞系列配列）であった。例となる5つのCHA配列を選択した：CHA.9.536、CHA9.560、CHA.9.546、CHA.9.547およびCHA.9.541（図3参照）。このヒト化の実施形態のために、ヒト生殖細胞系列IGHV1-46（対立遺伝子1）を、アクセプタ配列およびヒト重鎖IGHJ4（対立遺伝子1）接合領域（J遺伝子）として5つ全てについて選択した。4つ（CHA.7.518、CHA.7.530、CHA.7.538__1、およびCHA.7.538__2）のうちの3つについては、ヒト生殖細胞系列IGKV1-39（対立遺伝子1）をアクセプタ配列として選択し、ヒト軽鎖IGKJ2（対立遺伝子1）（J遺伝子）を選択した。J遺伝子は、www.imgt.orgのinternational ImmunoGenetics情報システム、IMGT（登録商標）にてコンパイルされたヒト接合領域配列から選択した。CDRは、AbM定義（www.bioinfo.org.uk/abs/を参照）に従って定義した。いくつかの実施形態において、本発明で使用する抗TIGIT抗体には、TIGIT結合部分または抗原結合ドメインが含まれ、異なるTIGIT結合部分または抗原結合ドメインのVHおよびVL配列は、「混合化および適合化」され他のTIGIT結合部分または抗原結合ドメインを創出できる。かかる「混合化および適合化」抗TIGIT抗体のTIGIT結合は、上述される結合アッセイ、例えば、ELISAまたはBiacoreアッセイ）を使用して試験することができる。いくつかの実施形態において、VHおよびVL鎖が混合化および適合化される場合、特定のVH/VL対からのVH配列が構造的に同様のVH配列と置き換えられる。同様に

10

20

30

40

50

、いくつかの実施形態において、特定の V_H/V_L 対からの V_L 配列が構造的同様の V_L 配列と置き換えられる。例えば、同種抗体の V_H および V_L 配列は、混合化および適合化に特に適している。

【0198】

したがって、本発明で使用する抗TIGIT抗体は、(a) 本明細書に列挙される配列、(b) (a) で指定したCDRアミノ酸配列とは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個またはそれよりも多くのアミノ酸置換だけ異なる配列；(c) (a) または(b) で指定した配列との90%以上、95%以上、98%以上、または99%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列；(d) 本明細書に列挙されるアミノ酸をコードする核酸配列を有するポリヌクレオチドによってコードされるアミノ酸配列を有するポリペプチドからなる群から選択される、CDRアミノ酸配列を含むことができる。特に、抗TIGIT抗体は、(a)、(b)、(c)、または(d) から選択される配列を有することができるCPA. 9. 086抗体からの抗原結合ドメインを含むことができる。

【0199】

本発明で使用する抗TIGIT抗体の定義には、本明細書に列挙されるTIGIT抗体からの結合ドメインと同一性を共有するTIGIT結合ドメインを含む抗体がさらに含まれる。つまり、特定の実施形態において、本発明に従う抗TIGIT抗体は、好ましい抗TIGIT抗体の抗TIGITアミノ酸配列からの結合ドメインの全てまたは一部とそれぞれ同一であるアミノ酸配列を含む、重鎖および軽鎖可変領域を含み、この抗体は、親抗TIGIT抗体の所望の機能特性を保持する。2つの配列間の同一性パーセントは、2つの配列を最適にアラインメントするために導入する必要があるギャップの数および各ギャップの長さを考慮に入れた、それらの配列が共有する同一位置の数の関数である（即ち、相同性% = 同一位置の数 / 位置の総数 × 100）。配列の比較および2つの配列間の同一性パーセントの決定は、以下の非限定的な実施例において記載するように、数学アルゴリズムを使用して達成することができる。

【0200】

2つのアミノ酸配列間の同一性パーセントは、PAM120重み残差テーブル (weight residue table)、12のギャップ長ペナルティ、および4のギャップペナルティを使用して、ALIGNプログラム (バージョン2.0) に組み込まれているE. Meyers and W. Miller (Comput. Appl. Biosci., 4:11-17 (1988)) のアルゴリズムを使用して決定することができる。さらに、2つのアミノ酸配列間の同一性パーセントは、Blossum 62行列またはPAM250行列のいずれか、ならびに16、14、12、10、8、6、または4のギャップ重み、および1、2、3、4、5、または6の長さ重みを使用して、GCGソフトウェアパッケージ (市販されている) 中のGAPプログラムに組み込まれているNeedlemanおよびWunsch (J. Mol. Biol. 48:444-453 (1970)) アルゴリズムを使用して決定することができる。

【0201】

一般に、TIGIT結合ドメインまたは抗原結合ドメイン間の比較のための同一性の割合は、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも90%であり、少なくとも約95%、96%、97%、98%、または99%パーセント同一性を有することが好ましい。同一性の割合は、全アミノ酸配列、例えば重もしくは軽鎖全体にかかるか、または鎖の一部にかかるものであり得る。例えば、本発明で使用する抗TIGIT抗体の定義に含まれるのは、そのTIGIT結合部分または抗原結合ドメインが可変領域全体（例えば、同一性が可変領域にかけて95%または98%同一である場合）、もしくは定常領域全体、もしくはFcドメインのみにかけて同一性を共有する抗体である。特に、本発明で使用する抗TIGIT抗体には、CPA. 9. 086抗体と少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも90%を有し、少なくとも約95%、96%、97%、98%、または99%パーセント同一性を有することが好ましいTIGIT結合部分または抗原結合ドメインを有する抗体が含まれる。

【0202】

加えて、CDRは同一であるが、可変ドメイン（または重もしくは軽鎖全体）のフレームワーク部分において変化を有し得る配列もまた含まれる。例えば、本発明で使用する抗TIGIT抗体には、図3に示すものと同一のCDRを有するが、可変領域にかけて同一性がより低く、例えば95または98%パーセント同一性であり得るものが含まれる。特に、本発明は、CPA. 9. 086と同一のCDRを有するが、CPA. 9. 086と95%または98%同一のフレームワーク領域を有するTIGIT結合部分または抗原結合ドメインを有する、抗TIGIT抗体の使用を提供する。

D. 抗PD-1抗体と組み合わせた抗TIGIT抗体

別の実施形態において、本発明は、本発明の抗TIGIT抗体と抗PD-1抗体との組み合わせを提供する。2つの承認された抗PD-1抗体、ペムブロリズマブ（Keytruda（登録商標））およびニボルマブ（Opdivo（登録商標））、ならびに開発中のさらに多くのものが存在し、これらは本発明の抗TIGIT抗体と併用され得る。

【0203】

したがって、本発明は以下の特定の組み合わせを提供する：図3Fに示されるCPA. 9. 083. H4（S241P）とペムブロリズマブ；図3Fに示されるCPA. 9. 083. H4（S241P）とニボルマブ；図3Gに示されるCPA. 9. 086. H4（S241P）とペムブロリズマブ；図3Gに示されるCPA. 9. 086. H4（S241P）とニボルマブ；図4HHに示されるCHA. 9. 547. 7H4（S241P）とペムブロリズマブ；図3HHに示されるCHA. 9. 547. 7H4（S241P）とニボルマブ；図3VVに示されるCHA. 9. 547. 13. H4（S241P）とペムブロリズマブ；および図3VVに示されるCHA. 9. 547. 13. H4（S241P）とニボルマブ；全て譲受人Compugenにより2017年6月1日出願された「抗TIGIT抗体および使用方法」と題されたUS 2017/0156251、916の図4からである。抗PD-1抗体と組み合わせることができる他の抗TIGIT抗体も同様に図3に提供する。

E. 特異的抗PVRIg抗体

本発明は、いくつかの特異的なPVRIgと結合する列挙される6つのCDRのセット、および定義された可変重（vh、VH、またはVH）、および可変軽（vl、VLまたはVL）を含む、全長抗体を含む抗原結合ドメインを提供する。

【0204】

一実施形態において、抗PVRIg抗体は、図5に示されるCHA. 7. 518. 1. H4（S241P）からの6つのCDRのセット（vhCDR1、vhCDR2、vhCDR3、vlCDR1、vlCDR2、およびvlCDR3）を含む抗体である。一実施形態において、抗TIGIT抗体は、図5に示されるCHA. 7. 518. 1. H4（S241P）からの可変重（vh）および可変軽（vl）ドメインを含み、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、およびIgG4のヒトIgG定常ドメイン（S241P）と連結される、抗体である。一実施形態において、抗TIGIT抗体は、CHA. 7. 518. 1. H4（S241P）である。いくつかの実施形態において、抗PVRIg抗体は、図5または図63に示される抗PVRIg抗体である。

【0205】

特に、参照により本明細書に具体的に組み込まれるZhuらのWO 2017/041004の2H6抗PVRIg抗体を使用することができ、WO 2017/041004からの配列番号6のvhCDR1、配列番号7のvhCDR2、配列番号8のvhCDR3、配列番号9のvlCDR1、配列番号10のvlCDR2、および配列番号11のvhCDR3を有する。Zhuらの2H6抗PVRIg抗体は、配列番号6を含む可変重ドメインおよび配列番号3を含む可変軽ドメインを有し、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、およびIgG4（S241P）のヒトIgG定常ドメインと連結されることができる。この段落の全ての配列番号は、WO 2017/041004からであり、図5においてもさらに提供される。

【0206】

特に、参照により本明細書に具体的に組み込まれるWO2018/017864からの334M5抗PVRI G抗体を使用することができ、WO2018/017864からの配列番号31のvhCDR1、配列番号32のvhCDR2、配列番号33のvhCDR3、配列番号26のvlCDR1、配列番号27のvlCDR2、および配列番号28のvhCDR3を有する。WO2018/017864からの334M5抗PVRI G抗体は、配列番号30を含む可変重ドメインおよび配列番号25を含む可変軽ドメインを有し、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、およびIgG4 (S241P) のヒトIgG定常ドメインと連結されることができる。この段落の全ての配列番号は、WO2018/017864からであり、図5においてもさらに提供される。

10

F. 追加の抗PVRI G抗体

本発明の三重併用による用途を見出すことができるPVRI G抗体は、以下のように名付ける。本明細書に記載されるこれらのPVRI G抗体は、以下のように名付ける。PVRI G抗体は、例えば「CPA. 7. 013」のような参照番号を有する。これは、例えば図63に図示されるような、可変重および可変軽鎖の組み合わせを表す。「CPA. 7. 013. VH」はCPA. 7. 013の可変重部分を指し、一方「CPA. 7. 013. VL」は可変軽鎖である。「CPA. 7. 013. vhCDR1」、「CPA. 7. 013. vhCDR2」、「CPA. 7. 013. vhCDR3」、「CPA. 7. 013. vlCDR1」、「CPA. 7. 013. vlCDR2」、および「CPA. 7. 013. vlCDR3」は、示されるCDRを指す。「CPA. 7. 013. HC」は、この分子の重鎖全体（例えば、可変および定常ドメイン）を指し、「CPA. 7. 013. LC」は、同じ分子の軽鎖全体（例えば、可変および定常ドメイン）を指す。「CPA. 7. 013. H1」は、ヒトIgG1の定常ドメインを含む可変重および軽ドメインを含む完全長抗体を指す（したがってH1；IgG1、IgG2、IgG3、およびIgG4を例えば図1に提供する）。したがって、「CPA. 7. 013. H2」は、ヒトIgG2と連結されたCPA. 7. 013可変ドメインである。「CPA. 7. 013. H3」は、ヒトIgG3と連結されたCPA. 7. 013可変ドメインであり、「CPA. 7. 013. H4」は、ヒトIgG4と連結されたCPA. 7. 013可変ドメインである。

20

【0207】

本発明の三重併用による用途を見出すことができるPVRI G抗体は、以下のように名付ける。これらの抗体は参照番号、例えば「CHA. 7. 518. 1」を有する。これは、これらの抗体が2本の重鎖および2本の軽鎖を含むという理解に基づいて、例えば図5および63に図示されるような、可変重および可変軽鎖の組み合わせを表す。「CPA. 7. 518. 1. VH」は、CPA. 7. 518. 1の可変重部分を指し、一方で「CPA. 7. 518. 1. VL」は、可変軽鎖である。「CPA. 7. 518. 1. vhCDR1」、「CPA. 7. 518. 1. vhCDR2」、「CPA. 7. 518. 1. vhCDR3」、「CPA. 7. 518. 1. vlCDR1」、「CPA. 7. 518. 1. vlCDR2」、および「CPA. 7. 518. 1. vlCDR3」は、示されるCDRを指す。「CPA. 7. 518. 1. HC」は、この分子の重鎖全体（例えば、可変および定常ドメイン）を指し、「CPA. 7. 518. 1. LC」は、同じ分子の軽鎖全体（例えば、可変および定常ドメイン）を指す。一般に、ヒトカッパ軽鎖は、本明細書における各ファージ（またはヒト化ハイブリドーマ）抗体の定常ドメインに使用されるが、いくつかの実施形態において、ラムダ軽鎖定常ドメインが使用される。「CPA. 7. 518. 1. H1」は、ヒトIgG1の定常ドメインを含む可変重および軽ドメインを含む完全長抗体を指す（したがってH1；IgG1、IgG2、IgG3、およびIgG4を例えば図1に提供する）。したがって、「CPA. 7. 518. 1. H2」は、ヒトIgG2と連結されたCPA. 7. 518. 1可変ドメインとなる。「CPA. 7. 518. 1. H3」は、ヒトIgG3と連結されたCPA. 7. 518. 1可変ドメインとなり、「CPA. 7. 518. 1. H4」は、ヒトIgG4と連結されたCPA. 7. 518. 1可変ドメインとなる。場合によっては、ヒトIgGは、追加の変異を有し得、かかるものは

30

40

50

以下に記載され、これには注釈を付けられ得ることに留意されたい。例えば、多くの実施形態において、ヒト IgG4 に S241P 変異が存在し得、これは、例えば、「CPA. 7. 518. 1. H4 (S241P)」と注釈を付けられ得る。この S241P ヒンジバリエーションを有するヒト IgG4 配列を図 1 に示す。他の可能性のあるバリエーションは、IgG1 (N297A) (またはこの部位でグリコシル化を切除し、したがって FcγRIIa 結合に関連するエフェクター機能の多くを切除した他のバリエーション)、および FcγR 受容体との結合を低減させる IgG1 (D265A) である。本発明で使用する抗 PVRIg 抗体は、PVRIg 抗体配列のうちのいずれをも含むことができる。本発明で使用する抗 PVRIg 抗体は、PVRIg 抗原結合ドメイン配列のうちのいずれをも含むことができる。

10

【0208】

本発明は、可変重および軽ドメイン、ならびに完全長重および軽鎖をさらに提供し、それらのいずれも、本発明に従う使用のための抗 PVRIg 抗体の一部として利用することができる。

【0209】

いくつかの実施形態において、本発明は、上記で概説した scFv リンカーによって連結された可変重ドメインおよび可変軽ドメインを含む PVRIg と結合する scFv を提供する。VL および VH ドメインは、いずれかの配向、例えば N 末端から C 末端まで「VH-リンカー-VL」または「VL-リンカー-VH」であり得る。これらは、その構成要素部分によって命名され、例えば、「scFv-CHA. 7. 518. 1 VH-リンカー-VL」または「scFv-CPA. 7. 518. 1. VL-リンカー-VH」などである。したがって、「scFv-CPA. 7. 518. 1」はいずれの配向にあってもよい。本発明で使用する抗 PVRIg 抗体は、PVRIg と結合する scFv を含むことができる。

20

【0210】

本発明は、いくつかの列挙される 6 つの CDR のセットを含む、全長抗体を含む抗原結合ドメインを提供する。本発明で使用する抗 PVRIg 抗体は、本明細書で提供される PVRIg 抗体配列からの 6 つの CDR のセットのうちのいずれをも含むことができる。

【0211】

本発明は、可変重および軽ドメイン、ならびに完全長重および軽鎖をさらに提供する。

30

【0212】

多くの実施形態において、本発明で使用する抗 PVRIg 抗体は、ヒト（ファージ由来）であり、PVRIg と PVLR2 との結合を遮断する。本発明の抗 PVRIg 抗体は、受容体-リガンド相互作用の結合および遮断の両方が可能な PVRIg 抗体ならびに／または抗原結合ドメイン配列を含むことができる。抗 PVRIg は、受容体-リガンド相互作用の結合および遮断の両方が可能な PVRIg 抗体配列からの CDR を含むことができる。受容体-リガンド相互作用の結合および遮断の両方を行う CPA 抗体、ならびに CDR 配列は以下のとおりであり、その構成要素も概説されており、その配列を図 63 に示す；

40

CPA. 7. 001、CPA. 7. 001. VH、CPA. 7. 001. VL、CPA. 7. 001. HC、CPA. 7. 001. LC、および CPA. 7. 001. H1、CPA. 7. 001. H2、CPA. 7. 001. H3、CPA. 7. 001. H4；CPA. 7. 001. vhCDR1、CPA. 7. 001. vhCDR2、CPA. 7. 001. vhCDR3、CPA. 7. 001. vlCDR1、CPA. 7. 001. vlCDR2、および CPA. 7. 001. vlCDR3；

CPA. 7. 003、CPA. 7. 003. VH、CPA. 7. 003. VL、CPA. 7. 003. HC、CPA. 7. 003. LC、CPA. 7. 003. H1、CPA. 7. 003. H2、CPA. 7. 003. H3、CPA. 7. 003. H4；CPA. 7. 003. vhCDR1、CPA. 7. 003. vhCDR2、CPA. 7. 003. vhCDR3、CPA. 7. 003. vlCDR1、CPA. 7. 003. vlCDR2、

50

および CPA. 7. 003. vLCDR3 ;

CPA. 7. 004、 CPA. 7. 004. VH、 CPA. 7. 004. VL、 CPA. 7. 004. HC、 CPA. 7. 004. LC、 CPA. 7. 004. H1、 CPA. 7. 004. H2、 CPA. 7. 004. H3 CPA. 7. 004. H4 ; CPA. 7. 004. vhCDR1、 CPA. 7. 004. vhCDR2、 CPA. 7. 004. v hCDR3、 CPA. 7. 004. vLCDR1、 CPA. 7. 004. vLCDR2、 および CPA. 7. 004. vLCDR3 ;

CPA. 7. 006、 CPA. 7. 006. VH、 CPA. 7. 006. VL、 CPA. 7. 006. HC、 CPA. 7. 006. LC、 CPA. 7. 006. H1、 CPA. 7. 006. H2、 CPA. 7. 006. H3 CPA. 7. 006. H4 ; CPA. 7. 006. vhCDR1、 CPA. 7. 006. vhCDR2、 CPA. 7. 006. v hCDR3、 CPA. 7. 006. vLCDR1、 CPA. 7. 006. vLCDR2、 および CPA. 7. 006. vLCDR3 ;

CPA. 7. 008、 CPA. 7. 008. VH、 CPA. 7. 008. VL、 CPA. 7. 008. HC、 CPA. 7. 008. LC、 CPA. 7. 008. H1、 CPA. 7. 008. H2、 CPA. 7. 008. H3 CPA. 7. 008. H4 ; CPA. 7. 008. vhCDR1、 CPA. 7. 008. vhCDR2、 CPA. 7. 008. v hCDR3、 CPA. 7. 008. vLCDR1、 CPA. 7. 008. vLCDR2、 および CPA. 7. 008. vLCDR3 ;

CPA. 7. 009、 CPA. 7. 009. VH、 CPA. 7. 009. VL、 CPA. 7. 009. HC、 CPA. 7. 009. LC、 CPA. 7. 009. H1、 CPA. 7. 009. H2、 CPA. 7. 009. H3 CPA. 7. 009. H4 ; CPA. 7. 009. vhCDR1、 CPA. 7. 009. vhCDR2、 CPA. 7. 009. v hCDR3、 CPA. 7. 009. vLCDR1、 CPA. 7. 009. vLCDR2、 および CPA. 7. 009. vLCDR3 ;

CPA. 7. 010、 CPA. 7. 010. VH、 CPA. 7. 010. VL、 CPA. 7. 010. HC、 CPA. 7. 010. LC、 CPA. 7. 010. H1、 CPA. 7. 010. H2、 CPA. 7. 010. H3 CPA. 7. 010. H4 ; CPA. 7. 010. vhCDR1、 CPA. 7. 010. vhCDR2、 CPA. 7. 010. v hCDR3、 CPA. 7. 010. vLCDR1、 CPA. 7. 010. vLCDR2、 および CPA. 7. 010. vLCDR3 ;

CPA. 7. 011、 CPA. 7. 011. VH、 CPA. 7. 011. VL、 CPA. 7. 011. HC、 CPA. 7. 011. LC、 CPA. 7. 011. H1、 CPA. 7. 011. H2、 CPA. 7. 011. H3 CPA. 7. 011. H4 ; CPA. 7. 011. vhCDR1、 CPA. 7. 011. vhCDR2、 CPA. 7. 011. v hCDR3、 CPA. 7. 011. vLCDR1、 CPA. 7. 011. vLCDR2、 および CPA. 7. 011. vLCDR3 ;

CPA. 7. 012、 CPA. 7. 012. VH、 CPA. 7. 012. VL、 CPA. 7. 012. HC、 CPA. 7. 012. LC、 CPA. 7. 012. H1、 CPA. 7. 012. H2、 CPA. 7. 012. H3 CPA. 7. 012. H4 ; CPA. 7. 012. vhCDR1、 CPA. 7. 012. vhCDR2、 CPA. 7. 012. v hCDR3、 CPA. 7. 012. vLCDR1、 CPA. 7. 012. vLCDR2、 および CPA. 7. 012. vLCDR3 ;

CPA. 7. 013、 CPA. 7. 013. VH、 CPA. 7. 013. VL、 CPA. 7. 013. HC、 CPA. 7. 013. LC、 CPA. 7. 013. H1、 CPA. 7. 013. H2、 CPA. 7. 013. H3 CPA. 7. 013. H4 ; CPA. 7. 013. vhCDR1、 CPA. 7. 013. vhCDR2、 CPA. 7. 013. v hCDR3、 CPA. 7. 013. vLCDR1、 CPA. 7. 013. vLCDR2、 および CPA. 7. 013. vLCDR3 ;

CPA. 7. 014、 CPA. 7. 014. VH、 CPA. 7. 014. VL、 CPA

10

20

30

40

50

. 7. 014. HC、CPA. 7. 014. LC、CPA. 7. 014. H1、CPA. 7. 014. H2、CPA. 7. 014. H3 CPA. 7. 014. H4；CPA. 7. 014. vhCDR1、CPA. 7. 014. vhCDR2、CPA. 7. 014. vhCDR3、CPA. 7. 014. vlCDR1、CPA. 7. 014. vlCDR2、およびCPA. 7. 014. vlCDR3；

CPA. 7. 015、CPA. 7. 015. VH、CPA. 7. 015. VL、CPA. 7. 015. HC、CPA. 7. 015. LC、CPA. 7. 015. H1、CPA. 7. 015. H2、CPA. 7. 015. H3 CPA. 7. 015. H4；CPA. 7. 015. vhCDR1、CPA. 7. 015. vhCDR2、CPA. 7. 015. vhCDR3、CPA. 7. 015. vlCDR1、CPA. 7. 015. vlCDR2、およびCPA. 7. 015. vlCDR3；

10

CPA. 7. 017、CPA. 7. 017. VH、CPA. 7. 017. VL、CPA. 7. 017. HC、CPA. 7. 017. LC、CPA. 7. 017H1、CPA. 7. 017. H2、CPA. 7. 017. H3 CPA. 7. 017. H4；CPA. 7. 017. vhCDR1、CPA. 7. 000171. vhCDR2、CPA. 7. 017. vhCDR3、CPA. 7. 017. vlCDR1、CPA. 7. 017. vlCDR2、およびCPA. 7. 017. vlCDR3；

CPA. 7. 018、CPA. 7. 018. VH、CPA. 7. 018. VL、CPA. 7. 018. HC、CPA. 7. 018. LC、CPA. 7. 018. H1、CPA. 7. 018. H2、CPA. 7. 018. H3 CPA. 7. 018. H4；CPA. 7. 017. vhCDR1、CPA. 7. 017. vhCDR2、CPA. 7. 017. vhCDR3、CPA. 7. 017. vlCDR1、CPA. 7. 017. vlCDR2、およびCPA. 7. 017. vlCDR3；

20

CPA. 7. 019、CPA. 7. 019. VH、CPA. 7. 019. VL、CPA. 7. 019. HC、CPA. 7. 019. LC、CPA. 7. 019. H1、CPA. 7. 019. H2、CPA. 7. 019. H3 CPA. 7. 019. H4；CPA. 7. 019. vhCDR1、CPA. 7. 019. vhCDR2、CPA. 7. 019. vhCDR3、CPA. 7. 019. vlCDR1、CPA. 7. 019. vlCDR2、およびCPA. 7. 019. vlCDR3；

CPA. 7. 021、CPA. 7. 021. VH、CPA. 7. 021. VL、CPA. 7. 021. HC、CPA. 7. 021. LC、CPA. 7. 021. H1、CPA. 7. 021. H2、CPA. 7. 021. H3 CPA. 7. 021. H4；CPA. 7. 021. vhCDR1、CPA. 7. 021. vhCDR2、CPA. 7. 021. vhCDR3、CPA. 7. 021. vlCDR1、CPA. 7. 021. vlCDR2、およびCPA. 7. 021. vlCDR3；

30

CPA. 7. 022、CPA. 7. 022. VH、CPA. 7. 022. VL、CPA. 7. 022. HC、CPA. 7. 022. LC、CPA. 7. 022. H1、CPA. 7. 022. H2、CPA. 7. 022. H3 CPA. 7. 022. H4；CPA. 7. 022. vhCDR1、CPA. 7. 022. vhCDR2、CPA. 7. 002201. vhCDR3、CPA. 7. 022. vlCDR1、CPA. 7. 022. vlCDR2、およびCPA. 7. 022. vlCDR3；

40

CPA. 7. 023、CPA. 7. 023. VH、CPA. 7. 023. VL、CPA. 7. 023. HC、CPA. 7. 023. LC、CPA. 7. 023. H1、CPA. 7. 023. H2、CPA. 7. 023. H3 CPA. 7. 023. H4；CPA. 7. 023. vhCDR1、CPA. 7. 023. vhCDR2、CPA. 7. 023. vhCDR3、CPA. 7. 023. vlCDR1、CPA. 7. 023. vlCDR2、およびCPA. 7. 023. vlCDR3；

CPA. 7. 024、CPA. 7. 024. VH、CPA. 7. 024. VL、CPA. 7. 024. HC、CPA. 7. 024. LC、CPA. 7. 024. H1、CPA. 7. 024. H2、CPA. 7. 024. H3 CPA. 7. 024. H4；CPA. 7

50

. 024. vhCDR1、CPA. 7. 024. vhCDR2、CPA. 7. 024. v
hCDR3、CPA. 7. 024. vlCDR1、CPA. 7. 024. vlCDR2、
およびCPA. 7. 024. vlCDR3；

CPA. 7. 033、CPA. 7. 033. VH、CPA. 7. 033. VL、CPA
. 7. 033. HC、CPA. 7. 033. LC、CPA. 7. 033. H1、CPA.
7. 033. H2、CPA. 7. 033. H3 CPA. 7. 033. H4；CPA. 7
. 033. vhCDR1、CPA. 7. 033. vhCDR2、CPA. 7. 033. v
hCDR3、CPA. 7. 033. vlCDR1、CPA. 7. 033. vlCDR2、
およびCPA. 7. 033. vlCDR3；

CPA. 7. 034、CPA. 7. 034. VH、CPA. 7. 034. VL、CPA
. 7. 034. HC、CPA. 7. 034. LC、CPA. 7. 034. H1、CPA.
7. 034. H2、CPA. 7. 034. H3 CPA. 7. 034. H4；CPA. 7
. 034. vhCDR1、CPA. 7. 034. vhCDR2、CPA. 7. 034. v
hCDR3、CPA. 7. 034. vlCDR1、CPA. 7. 034. vlCDR2、
およびCPA. 7. 034. vlCDR3；

CPA. 7. 036、CPA. 7. 036. VH、CPA. 7. 036. VL、CPA
. 7. 036. HC、CPA. 7. 036. LC、CPA. 7. 036. H1、CPA.
7. 036. H2、CPA. 7. 036. H3 CPA. 7. 036. H4；CPA. 7
. 036. vhCDR1、CPA. 7. 036. vhCDR2、CPA. 7. 036. v
hCDR3、CPA. 7. 036. vlCDR1、CPA. 7. 036. vlCDR2、
およびCPA. 7. 036. vlCDR3；

CPA. 7. 040、CPA. 7. 040. VH、CPA. 7. 040. VL、CPA
. 7. 040. HC、CPA. 7. 040. LC、CPA. 7. 040. H1、CPA.
7. 040. H2、CPA. 7. 040. H3、およびCPA. 7. 040. H4；CP
A. 7. 040. vhCDR1、CPA. 7. 040. vhCDR2、CPA. 7. 04
0. vhCDR3、CPA. 7. 040. vlCDR1、CPA. 7. 040. vlCD
R2、およびCPA. 7. 040. vlCDR3；

CPA. 7. 046、CPA. 7. 046. VH、CPA. 7. 046. VL、CPA
. 7. 046. HC、CPA. 7. 046. LC、CPA. 7. 046. H1、CPA.
7. 046. H2、CPA. 7. 046. H3 CPA. 7. 046. H4；CPA. 7
. 046. vhCDR1、CPA. 7. 046. vhCDR2、CPA. 7. 046. v
hCDR3、CPA. 7. 046. vlCDR1、CPA. 7. 046. vlCDR2、
およびCPA. 7. 046. vlCDR3；

CPA. 7. 047、CPA. 7. 047. VH、CPA. 7. 047. VL、CPA
. 7. 047. HC、CPA. 7. 047. LC、CPA. 7. 047. H1、CPA.
7. 047. H2、CPA. 7. 047. H3 CPA. 7. 047. H4；CPA. 7
. 047. vhCDR1、CPA. 7. 047. vhCDR2、CPA. 7. 047. v
hCDR3、CPA. 7. 047. vlCDR1、CPA. 7. 004701. vlCD
R2、およびCPA. 7. 047. vlCDR3；

CPA. 7. 049、CPA. 7. 049. VH、CPA. 7. 049. VL、CPA
. 7. 049. HC、CPA. 7. 049. LC、CPA. 7. 049. H1、CPA.
7. 049. H2、CPA. 7. 049. H3 CPA. 7. 049. H4；CPA. 7
. 049. vhCDR1、CPA. 7. 049. vhCDR2、CPA. 7. 049. v
hCDR3、CPA. 7. 049. vlCDR1、CPA. 7. 049. vlCDR2、
およびCPA. 7. 049. vlCDR3；ならびに

CPA. 7. 050、CPA. 7. 050. VH、CPA. 7. 050. VL、CPA
. 7. 050. HC、CPA. 7. 050. LC、CPA. 7. 050. H1、CPA.
7. 050. H2、CPA. 7. 050. H3 CPA. 7. 050. H4、CPA. 7
. 050. vhCDR1、CPA. 7. 050. vhCDR2、CPA. 7. 050. v
hCDR3、CPA. 7. 050. vlCDR1、CPA. 7. 050. vlCDR2、

10

20

30

40

50

および CPA. 7. 050. v L C D R 3。

【0213】

さらに、P V R I G と結合したが、P V R I G と P V L R 2 との相互作用を遮断しなかったいくつかの CPA 抗体が本明細書で生成された。本発明の使用される抗 P V R I G 抗体は、受容体ーリガンド相互作用の結合することが可能であるが遮断しない P V R I G 抗体および／または抗原結合ドメイン配列を含むことができる。本発明の使用される抗 P V R I G は、受容体ーリガンド相互作用の結合することが可能であるが遮断しない配列が可能な P V R I G 抗体配列からの C D R を含むことができる。受容体ーリガンド相互作用の結合する、遮断しない CPA 抗体、および C D R 配列は以下の通りであり、その構成要素も概説されており、その配列を図 63 に示す：

CPA. 7. 028、CPA. 7. 028. V H、CPA. 7. 028. V L、CPA. 7. 028. H C、CPA. 7. 028. L C、CPA. 7. 028. H 1、CPA. 7. 028. H 2、CPA. 7. 028. H 3、および CPA. 7. 028. H 4；CPA. 7. 028. v h C D R 1、CPA. 7. 028. v h C D R 2、CPA. 7. 028. v h C D R 3、CPA. 7. 028. v L C D R 1、CPA. 7. 028. v L C D R 2、および CPA. 7. 028. v L C D R 3。

【0214】

CPA. 7. 030、CPA. 7. 030. V H、CPA. 7. 030. V L、CPA. 7. 030. H C、CPA. 7. 030. L C、CPA. 7. 030. H 1、CPA. 7. 030. H 2、CPA. 7. 030. H 3、および CPA. 7. 030. H 4；CPA. 7. 030. v h C D R 1、CPA. 7. 030. v h C D R 2、CPA. 7. 030. v h C D R 3、CPA. 7. 030. v L C D R 1、CPA. 7. 030. v L C D R 2、および CPA. 7. 030. v L C D R 3。

【0215】

CPA. 7. 041、CPA. 7. 041. V H、CPA. 7. 041. V L、CPA. 7. 041. H C、CPA. 7. 041. L C、CPA. 7. 041. H 1、CPA. 7. 041. H 2、CPA. 7. 041. H 3、および CPA. 7. 041. H 4；CPA. 7. 041. v h C D R 1、CPA. 7. 041. v h C D R 2、CPA. 7. 041. v h C D R 3、CPA. 7. 041. v L C D R 1、CPA. 7. 041. v L C D R 2、および CPA. 7. 041. v L C D R 3。

【0216】

CPA. 7. 016、CPA. 7. 016. V H、CPA. 7. 016. V L、CPA. 7. 016. H C、CPA. 7. 016. L C、CPA. 7. 016. H 1、CPA. 7. 016. H 2、CPA. 7. 016. H 3、および CPA. 7. 016. H 4；CPA. 7. 016. v h C D R 1、CPA. 7. 016. v h C D R 2、CPA. 7. 016. v h C D R 3、CPA. 7. 016. v L C D R 1、CPA. 7. 016. v L C D R 2、および CPA. 7. 016. v L C D R 3。

【0217】

CPA. 7. 020、CPA. 7. 020. V H、CPA. 7. 020. V L、CPA. 7. 020. H C、CPA. 7. 020. L C、CPA. 7. 020. H 1、CPA. 7. 020. H 2、CPA. 7. 020. H 3、および CPA. 7. 020. H 4；CPA. 7. 020. v h C D R 1、CPA. 7. 020. v h C D R 2、CPA. 7. 020. v h C D R 3、CPA. 7. 020. v L C D R 1、CPA. 7. 020. v L C D R 2、および CPA. 7. 020. v L C D R 3。

【0218】

CPA. 7. 038、CPA. 7. 038. V H、CPA. 7. 038. V L、CPA. 7. 038. H C、CPA. 7. 038. L C、CPA. 7. 038. H 1、CPA. 7. 038. H 2、CPA. 7. 038. H 3、および CPA. 7. 038. H 4；CPA. 7. 038. v h C D R 1、CPA. 7. 038. v h C D R 2、CPA. 7. 038. v h C D R 3、CPA. 7. 038. v L C D R 1、CPA. 7. 038. v L C D

R2、およびCPA. 7. 038. vLCDR3。

【0219】

CPA. 7. 044、CPA. 7. 044. VH、CPA. 7. 044. VL、CPA. 7. 044. HC、CPA. 7. 044. LC、CPA. 7. 044. H1、CPA. 7. 044. H2、CPA. 7. 044. H3、およびCPA. 7. 044. H4；CPA. 7. 044. vhCDR1、CPA. 7. 044. vhCDR2、CPA. 7. 044. vhCDR3、CPA. 7. 044. vLCDR1、CPA. 7. 044. vLCDR2、およびCPA. 7. 044. vLCDR3。

【0220】

CPA. 7. 045、CPA. 7. 045. VH、CPA. 7. 045. VL、CPA. 7. 045. HC、CPA. 7. 045. LC、CPA. 7. 045. H1、CPA. 7. 045. H2、CPA. 7. 045. H3、およびCPA. 7. 045. H4；CPA. 7. 045. vhCDR1、CPA. 7. 045. vhCDR2、CPA. 7. 045. vhCDR3、CPA. 7. 045. vLCDR1、CPA. 7. 045. vLCDR2、およびCPA. 7. 045. vLCDR3。

【0221】

本明細書で考察されるように、本発明は、上記で概説されるCDRにおけるバリエーションを含む、上記の構成要素のバリエーションをさらに提供する。さらに、可変重鎖は、本明細書の「VH」配列と、80%、90%、95%、98%、または99%同一であり得、および／またはFcバリエーションを使用する場合、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個またはそれよりも多くのアミノ酸変化を含み得る。本明細書の「VL」配列と、80%、90%、95%、98%、または99%同一であり得、および／またはFcバリエーションを使用する場合、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個またはそれよりも多くのアミノ酸変化を含み得る、可変軽鎖が提供される。同様に、本明細書の「HC」および「LC」配列と、80%、90%、95%、98%、または99%同一であり、および／またはFcバリエーションを使用する場合、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個またはそれよりも多くのアミノ酸変化を含む、重鎖および軽鎖が提供される。本発明で使用される抗PVRIgは、これらのPVRIg抗体および／または抗原結合ドメイン領域配列のうちのいずれをも含むことができる。

【0222】

さらに、本発明は、ハイブリドーマから生成されたマウス抗体であるいくつかのCHA抗体を提供する。当該技術分野で周知のように、6つのCDRは、ヒトフレームワーク可変重および可変軽領域のいずれかに入れられる場合、または可変重および軽ドメインがヒト化される場合に有用である。例えば、図5および63を参照されたい。

【0223】

本発明で使用される抗PVRIgは、PVRIg抗体配列からのCDRの以下のCHAセットのうちのいずれをも含むことができる。したがって、本発明は、CDRの以下のCHAセットを含む抗PVRIgの使用を提供し、その配列は図5および／または図63に示される：

CHA. 7. 502. vhCDR1、CHA. 7. 502. vhCDR2、CHA. 7. 502. vhCDR3、CHA. 7. 502. vLCDR1、CHA. 7. 502. vLCDR2、およびCHA. 7. 502. vLCDR3。

【0224】

CHA. 7. 503. vhCDR1、CHA. 7. 503. vhCDR2、CHA. 7. 503. vhCDR3、CHA. 7. 503. vLCDR1、CHA. 7. 503. vLCDR2、およびCHA. 7. 503. vLCDR3。

【0225】

CHA. 7. 506. vhCDR1、CHA. 7. 506. vhCDR2、CHA. 7. 506. vhCDR3、CHA. 7. 506. vLCDR1、CHA. 7. 506. vLCDR2、およびCHA. 7. 506. vLCDR3。

【0226】

CHA. 7. 508. v h C D R 1、CHA. 7. 508. v h C D R 2、CHA. 7. 508. v h C D R 3、CHA. 7. 508. v l C D R 1、CHA. 7. 508. v l C D R 2、およびCHA. 7. 508. v l C D R 3。

【0227】

CHA. 7. 510. v h C D R 1、CHA. 7. 510. v h C D R 2、CHA. 7. 510. v h C D R 3、CHA. 7. 510. v l C D R 1、CHA. 7. 510. v l C D R 2、およびCHA. 7. 510. v l C D R 3。

【0228】

CHA. 7. 512. v h C D R 1、CHA. 7. 512. v h C D R 2、CHA. 7. 512. v h C D R 3、CHA. 7. 512. v l C D R 1、CHA. 7. 512. v l C D R 2、およびCHA. 7. 512. v l C D R 3。

10

【0229】

CHA. 7. 514. v h C D R 1、CHA. 7. 514. v h C D R 2、CHA. 7. 514. v h C D R 3、CHA. 7. 514. v l C D R 1、CHA. 7. 514. v l C D R 2、およびCHA. 7. 514. v l C D R 3。

【0230】

CHA. 7. 516. v h C D R 1、CHA. 7. 516. v h C D R 2、CHA. 7. 516. v h C D R 3、CHA. 7. 516. v l C D R 1、CHA. 7. 516. v l C D R 2、およびCHA. 7. 516. v l C D R 3。

20

【0231】

CHA. 7. 518. v h C D R 1、CHA. 7. 518. v h C D R 2、CHA. 7. 518. v h C D R 3、CHA. 7. 518. v l C D R 1、CHA. 7. 518. v l C D R 2、およびCHA. 7. 518. v l C D R 3。

【0232】

CHA. 7. 520__1. v h C D R 1、CHA. 7. 520__1. v h C D R 2、CHA. 7. 520__1. v h C D R 3、CHA. 7. 520__1. v l C D R 1、CHA. 7. 520__1. v l C D R 2、およびCHA. 7. 520__1. v l C D R 3。

【0233】

CHA. 7. 520__2. v h C D R 1、CHA. 7. 520__2. v h C D R 2、CHA. 7. 520__2. v h C D R 3、CHA. 7. 520__2. v l C D R 1、CHA. 7. 520__2. v l C D R 2、およびCHA. 7. 520__2. v l C D R 3。

30

【0234】

CHA. 7. 522. v h C D R 1、CHA. 7. 522. v h C D R 2、CHA. 7. 522. v h C D R 3、CHA. 7. 522. v l C D R 1、CHA. 7. 522. v l C D R 2、およびCHA. 7. 522. v l C D R 3。

【0235】

CHA. 7. 524. v h C D R 1、CHA. 7. 524. v h C D R 2、CHA. 7. 524. v h C D R 3、CHA. 7. 524. v l C D R 1、CHA. 7. 524. v l C D R 2、およびCHA. 7. 524. v l C D R 3。

40

【0236】

CHA. 7. 526. v h C D R 1、CHA. 7. 526. v h C D R 2、CHA. 7. 526. v h C D R 3、CHA. 7. 526. v l C D R 1、CHA. 7. 526. v l C D R 2、およびCHA. 7. 526. v l C D R 3。

【0237】

CHA. 7. 527. v h C D R 1、CHA. 7. 527. v h C D R 2、CHA. 7. 527. v h C D R 3、CHA. 7. 527. v l C D R 1、CHA. 7. 527. v l C D R 2、およびCHA. 7. 527. v l C D R 3。

【0238】

CHA. 7. 528. v h C D R 1、CHA. 7. 528. v h C D R 2、CHA. 7. 528. v h C D R 3、CHA. 7. 528. v l C D R 1、CHA. 7. 528. v l C D R 2、およびCHA. 7. 528. v l C D R 3。

50

. 528. vhCDR3、CHA. 7. 528. vlCDR1、CHA. 7. 528. vlCDR2、およびCHA. 7. 528. vlCDR3。

【0239】

CHA. 7. 530. vhCDR1、CHA. 7. 530. vhCDR2、CHA. 7. 530. vhCDR3、CHA. 7. 530. vlCDR1、CHA. 7. 530. vlCDR2、およびCHA. 7. 530. vlCDR3。

【0240】

CHA. 7. 534. vhCDR1、CHA. 7. 534. vhCDR2、CHA. 7. 534. vhCDR3、CHA. 7. 534. vlCDR1、CHA. 7. 534. vlCDR2、およびCHA. 7. 534. vlCDR3。

10

【0241】

CHA. 7. 535. vhCDR1、CHA. 7. 535. vhCDR2、CHA. 7. 535. vhCDR3、CHA. 7. 535. vlCDR1、CHA. 7. 535. vlCDR2、およびCHA. 7. 535. vlCDR3。

【0242】

CHA. 7. 537. vhCDR1、CHA. 7. 537. vhCDR2、CHA. 7. 537. vhCDR3、CHA. 7. 537. vlCDR1、CHA. 7. 537. vlCDR2、およびCHA. 7. 537. vlCDR3。

【0243】

CHA. 7. 538__1. vhCDR1、CHA. 7. 538__1. vhCDR2、CHA. 7. 538__1. vhCDR3、CHA. 7. 538__1. vlCDR1、CHA. 7. 538__1. vlCDR2、およびCHA. 7. 538__1. vlCDR3。

20

【0244】

CHA. 7. 538__2. vhCDR1、CHA. 7. 538__2. vhCDR2、CHA. 7. 538__2. vhCDR3、CHA. 7. 538__2. vlCDR1、CHA. 7. 538__2. vlCDR2、およびCHA. 7. 538__2. vlCDR3。

【0245】

CHA. 7. 543. vhCDR1、CHA. 7. 543. vhCDR2、CHA. 7. 543. vhCDR3、CHA. 7. 543. vlCDR1、CHA. 7. 543. vlCDR2、およびCHA. 7. 543. vlCDR3。

30

【0246】

CHA. 7. 544. vhCDR1、CHA. 7. 544. vhCDR2、CHA. 7. 544. vhCDR3、CHA. 7. 544. vlCDR1、CHA. 7. 544. vlCDR2、およびCHA. 7. 544. vlCDR3。

【0247】

CHA. 7. 545. vhCDR1、CHA. 7. 545. vhCDR2、CHA. 7. 545. vhCDR3、CHA. 7. 545. vlCDR1、CHA. 7. 545. vlCDR2、およびCHA. 7. 545. vlCDR3。

【0248】

CHA. 7. 546. vhCDR1、CHA. 7. 546. vhCDR2、CHA. 7. 546. vhCDR3、CHA. 7. 546. vlCDR1、CHA. 7. 546. vlCDR2、およびCHA. 7. 546. vlCDR3。

40

【0249】

CHA. 7. 547. vhCDR1、CHA. 7. 547. vhCDR2、CHA. 7. 547. vhCDR3、CHA. 7. 547. vlCDR1、CHA. 7. 547. vlCDR2、およびCHA. 7. 547. vlCDR3。

【0250】

CHA. 7. 548. vhCDR1、CHA. 7. 548. vhCDR2、CHA. 7. 548. vhCDR3、CHA. 7. 548. vlCDR1、CHA. 7. 548. vlCDR2、およびCHA. 7. 548. vlCDR3。

50

【0251】

CHA. 7. 549. v h C D R 1、CHA. 7. 549. v h C D R 2、CHA. 7. 549. v h C D R 3、CHA. 7. 549. v l C D R 1、CHA. 7. 549. v l C D R 2、およびCHA. 7. 549. v l C D R 3。

【0252】

CHA. 7. 550. v h C D R 1、CHA. 7. 550. v h C D R 2、CHA. 7. 550. v h C D R 3、CHA. 7. 550. v l C D R 1、CHA. 7. 550. v l C D R 2、およびCHA. 7. 550. v l C D R 3。

【0253】

上記のように、これらのCDRのセットは、上述されるアミノ酸バリエーションでもあり得る。

10

【0254】

さらに、可変重および可変軽鎖のフレームワーク領域は、当技術分野で公知のようにヒト化することができ（時折、バリエーションが必要に応じてCDRにおいて生成される）、したがって図63のVHおよびVL鎖のヒト化バリエーションを生成することができた。さらに、続いてヒト化可変重および軽ドメインを、IgG1、IgG2、IgG3、およびIgG4からの定常領域などのヒト定常領域と融合させることができる。

【0255】

特に、当該技術分野で公知のように、マウスVHおよびVL鎖は、例えば、ヒト化方法について参照によりその全体が本明細書に組み込まれるYe et al. Nucleic Acids Res. 41:W34-W40 (2013)に概説されるように、NCBIウェブサイトのIgBLASTプログラムを用いて、当該技術分野で公知のようにヒト化することができる。IgBLASTは、マウスVHおよび／またはVL配列を採取し、それを既知のヒト生殖細胞系列配列のライブラリと比較する。本明細書に示されるように、本明細書で生成されるヒト化配列について、使用したデータベースは、IMGTヒトVH遺伝子（F+ORF、273生殖細胞系列配列）およびIMGTヒトVLカッパ遺伝子（F+ORF、74生殖細胞系列配列）であった。例示的な5つのCHA配列が選択された：CHA. 7. 518、CHA. 7. 530、CHA. 7. 538__1、CHA. 7. 538__2、およびCHA. 7. 524（VHおよびVL配列については図5および63を参照されたい）。このヒト化の実施形態のために、ヒト生殖細胞系列IGHV1-46（対立遺伝子1）を、アクセプタ配列およびヒト重鎖IGHJ4（対立遺伝子1）接合領域（J遺伝子）として5つ全てについて選択した。4つ（CHA. 7. 518、CHA. 7. 530、CHA. 7. 538__1、およびCHA. 7. 538__2）のうちの3つについては、ヒト生殖細胞系列IGKV1-39（対立遺伝子1）をアクセプタ配列として選択し、ヒト軽鎖IGKJ2（対立遺伝子1）（J遺伝子）を選択した。J遺伝子は、www.imgt.orgのinternational ImmunoGenetics情報システム、IMGT（登録商標）にてコンパイルされたヒト接合領域配列から選択した。CDRは、AbM定義（www.bioinfo.org.uk/abs/を参照されたい）に従って定義した。図63は、PVRIGとの結合を最適化するための、いくつかの可能性のある変更と共にヒト化配列も示す。本発明で使用する抗PVRIG抗体は、これらのヒト化PVRIG抗体または抗原結合ドメイン領域配列のうちのいずれをも含むことができる。

20

30

40

【0256】

CHA抗体の特定のヒト化抗体には、例えば図5および63に示されるそれらが含まれる。本発明で使用する抗PVRIGは、図5または63に示されるCHA PVRIG抗体配列を含むことができる。当該技術分野で公知のように、各ヒト化可変重（ヒト化重；HH）および可変軽（ヒト化軽；HL）配列は、ヒトIgG1、IgG2、IgG3、およびIgG4の定常領域と組み合わせることができる。すなわち、CHA. 7. 518.HH1は最初のヒト化可変重鎖であり、CHA. 7. 518.HH1.1は、IgG1定常領域を有する「HH1」ヒト化配列を含む完全長重鎖である（CHA. 7. 518.

50

HH1、2は、IgG2を有するCHA.7.518.HH1、等々である)。

【0257】

いくつかの実施形態において、本発明で使用する抗PVRIg抗体には、抗PVRIg抗体が含まれ、異なる抗PVRIg抗体のV_HおよびV_L配列は、「混合化および適合化」され他の抗PVRIg抗体を創出できる。かかる「混合化および適合化」抗体のPVRIg結合は、上述される結合アッセイ、例えば、ELISA)を使用して試験することができる。いくつかの実施形態において、V_HおよびV_L鎖が混合化および適合化される場合、特定のV_H/V_L対からのV_H配列が構造的に同様のV_H配列と置き換えられる。同様に、いくつかの実施形態において、特定のV_H/V_L対からのV_L配列が構造的に同様のV_L配列と置き換えられる。例えば、同種抗体のV_HおよびV_L配列は、混合化および適合化に特に適している。本発明で使用する抗PVRIgは、「混合化および適合化」されている異なる抗PVRIg抗体からのPVRIg V_HおよびV_L配列を含むことができる。

【0258】

したがって、本発明の抗体は、(a)本明細書に列挙される配列、(b)(a)で指定したCDRアミノ酸配列とは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個またはそれよりも多くのアミノ酸置換だけ異なる配列；(c)(a)または(b)で指定した配列との90%以上、95%以上、98%以上、または99%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列；(d)本明細書に列挙されるアミノ酸をコードする核酸配列を有するポリヌクレオチドによってコードされるアミノ酸配列を有するポリペプチドからなる群から選択される、CDRアミノ酸配列を含む。本発明で使用する抗PVRIgは、PVRIgバリエーションのCDR配列を含むことができる。

【0259】

さらに、本明細書に列挙するPVRIg抗体との同一性を共有する抗体がPVRIg抗体の定義に含まれる。すなわち、特定の実施形態において、本発明に従う抗PVRIg抗体は、それぞれ好ましい抗PVRIg免疫分子の単離された抗PVRIgアミノ酸配列と相同であるアミノ酸配列を含む重および軽鎖可変領域を含み、抗体は、親抗PVRIg抗体の所望の機能特性を保持する。2つの配列間の同一性パーセントは、2つの配列を最適にアラインメントするために導入する必要があるギャップの数および各ギャップの長さを考慮に入れた、それらの配列が共有する同一位置の数の関数である(例えば、相同性% = 同一位置の数/位置の総数×100)。配列の比較および2つの配列間の同一性パーセントの決定は、以下の非限定的な実施例において記載するように、数学アルゴリズムを使用して達成することができる。本発明で使用する抗PVRIg抗体は、本明細書に記載される単離された抗PVRIgアミノ酸配列と相同であるアミノ酸配列を含む重および軽鎖可変領域を含むことができる。

【0260】

2つのアミノ酸配列間の同一性パーセントは、PAM120重み残差テーブル(weight residue table)、12のギャップ長ペナルティ、および4のギャップペナルティを使用して、ALIGNプログラム(バージョン2.0)に組み込まれているE. Meyers and W. Miller (Comput. Appl. Biosci., 4:11-17 (1988))のアルゴリズムを使用して決定することができる。さらに、2つのアミノ酸配列間の同一性パーセントは、Blossum 62行列またはPAM250行列のいずれか、ならびに16、14、12、10、8、6、または4のギャップ重み、および1、2、3、4、5、または6の長さ重みを使用して、GCGソフトウェアパッケージ(市販されている)中のGAPプログラムに組み込まれているNeedlemanおよびWunsch (J. Mol. Biol. 48:444-453 (1970))アルゴリズムを使用して決定することができる。

【0261】

一般に、PVRIg抗体間の比較のための同一性の割合は、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも90%であり、少なくとも約95%、96%、97%、98%、または99%パーセント同一性を有することが好ましい。同一性の割合は、全アミノ酸配

列、例えば重もしくは軽鎖全体にかかるか、または鎖の一部にかかるものであり得る。例えば、可変領域全体にかけて（例えば、同一性が可変領域にかけて95%または98%同一である場合）、または定常領域全体にかけて、またはFcドメインのみにかけて同一性を共有するものが、本発明の抗PVRIG抗体の定義に含まれる。

G. 抗腫瘍抗体とのTIGIT抗体

いくつかの実施形態において、本発明の抗TIGIT抗体は、一般に免疫系に作用して患者の自然免疫応答を増加させる免疫腫瘍／チェックポイント阻害剤とは異なり、代わりに特異的な腫瘍標的抗原（TTA）に指向される抗体と共投与される。本発明のTIGIT抗体と組み合わせることができる、承認されたまたは開発中のいずれかの多数の抗TTA抗体が存在する。現在承認されている抗体には、セツキシマブ、パニツムマブ、ニノツズマブ（全てEGFRに対する）、リツキシマブ（CD20）、トラスツズマブおよびペルツズマブ（HER2）、アレムツズマブ（CD52）、ベバシズマブ（VEGF）、オファツムマブ（CD20）、デノスマブ（RANKリガンド）、ブレンツキシマブ（CD30）、ダラツムマブ（CD38）、イブリツモマブ（CD20）およびイピリムマブ（CTLA-4）が含まれるが、これらに限定されない。本明細書の抗TIGIT抗体と組み合わせることができる、臨床試験における特異的な標的腫瘍抗体には、イピリムマブ、トレメリムマブ（例えば、米国特許公開第2017/0306025号を参照されたい）等の抗CTLA4 mAb；ニボルマブBMS-936558/MDX-1106/ONO-4538、AMP224、CT-011、MK-3475等の抗PD-1、アテゾリズマブ（IMpower133）、BMS-936559/MDX-1105、MEDI4736、RG-7446/MPDL3280A等の抗PD-L1アンタゴニスト、および米国特許公開番号2017/0281764に記載されるそれらのもの；IMP-321等の抗LAG-3、抗TIM-3、抗BTLA、抗B7-H4、抗B7-H3、抗VISTA；CP-870、893、ルカツムマブ、ダセツズマブ等の抗CD40 mAbを含む、免疫刺激タンパク質を標的とするアゴニスト抗体；BMS-663513ウレルマブ（抗4-1BB、例えば、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第7,288,638号および同第8,962,804号を参照されたい）等の抗CD137 mAb；PF-05082566ウトミルマブ（例えば、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第8,821,867号、同第8,337,850号、および同第9,468,678号、ならびに国際特許出願公開第WO2012/32433号を参照されたい）；抗OX40等の抗OX40 mAb（例えば、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、WO2006/029879またはWO2010096418を参照されたい）；TRX518（例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許第7,812,135号を参照されたい）等の抗GITR mAb；バルリルマブCDX-1127（例えば、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、WO2016/145085および米国特許公開第US2011/0274685号および同第US2012/0213771号を参照されたい）等の抗CD27 mAb、抗ICOS mAb（例えば、MEDI-570、JTX-2011、および抗TIM3抗体（例えば、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる、WO2013/006490または米国特許出願公開第US2006/2557758号を参照されたい）、ならびに前立腺がん、卵巣がん、乳がん、子宮内膜がん、多発性骨髄腫、黒色腫、リンパ腫、小細胞肺癌を含む肺がん、腎臓がん、結腸直腸がん、膵臓がん、胃がん、脳がんに対するモノクローナル抗体（一般にwww.clinicaltrials.govを参照されたい）が含まれるが、これらに限定されない。

H. 特異的抗PD-1抗体

別の実施形態において、本発明は、本発明の抗TIGIT抗体と抗PD-1抗体との組み合わせを提供する。承認された2つの抗PD-1抗体、ペンブロリズマブ（Keytruda（登録商標）；MK-3475-033）、セミプリマブ（REGN2810；US2017/0174779を参照されたい）、およびニボルマブ（Opdivo（登録商標）；CheckMate078）、ならびに開発中のさらに多くのものが存在し、こ

10

20

30

40

50

れらは本発明の抗TIGIT抗体と併用され得る。他の実施形態において、抗PD-1抗体には、例えばSHR-1210 (CTR20160175およびCTR20170090)、SHR-1210 (CTR20170299およびCTR20170322)、JS-001 (CTR20160274)、IBI308 (CTR20160735)、BGB-A317 (CTR20160872)、および／または米国特許公開第2017/0081409号に列挙されるPD-1抗体が含まれる。例示的な抗PD-1抗体配列は図7に示されており、これらのうちのいずれも本明細書に記載される併用療法の方法と共に使用することができる。

【0262】

いくつかの実施形態において、本発明の抗TIGIT抗体は、三重併用療法として本明細書に記載される抗PVRIG抗体、および本明細書に記載される抗PD-1抗体、または当技術分野で公知の他の抗PD-1抗体と併用される。

I. 特異的抗PD-L1抗体

別の実施形態において、本発明は、本発明の抗TIGIT抗体と抗PD-L1抗体との組み合わせを提供する。3つの承認された抗PD-L1抗体、アテゾリズマブ (TECENTRIQ (登録商標) ; MPDL3280A)、アベルマブ (BAVENCIO (登録商標) ; MSB001071 8C)、およびデュルバルマブ (MED14736)、ならびに開発中の他の抗PD-L1抗体が存在する。多数の抗PD-L1抗体が利用可能であり、およびさらに多くのものが開発中であり、これらは本発明の抗TIGIT抗体と併用され得る。実施形態において、PD-L1抗体は、米国特許公開第2017/0281764号、ならびに国際特許公開第WO2013/079174 (アベルマブ)、およびWO2010/077634 (または米国特許出願第20160222117号、もしくは米国特許第8,217,149号 ; アテゾリズマブ) に記載されるものである。いくつかの実施形態において、PD-L1抗体は、配列番号34の重鎖配列、および配列番号36の軽鎖配列 (US2017/281764から) を含む。いくつかの実施形態において、PD-L1抗体はアテゾリズマブ (TECENTRIQ (登録商標) ; MPDL3280A ; IMpower110) である。いくつかの実施形態において、PD-L1抗体はアベルマブ (BAVENCIO (登録商標) ; MSB001071 8C) である。いくつかの実施形態において、PD-L1抗体はデュルバルマブ (MED14736) である。いくつかの実施形態において、PD-L1抗体は、例えば、アテゾリズマブ (IMpower133)、BMS-936559 / MDX-1105、および／またはRG-7446 / MPDL3280A、および／またはYW243.55.S70、ならびに本明細書の図62に提供されるそれらのいずれをも含む。

【0263】

いくつかの実施形態において、本発明の抗TIGIT抗体は、三重併用療法として本明細書に記載される抗PVRIG抗体、および本明細書に記載される抗PD-L1抗体、または当技術分野で公知の他の抗PD-L1抗体と併用される。

【0264】

J. 任意選択の抗体操作

本発明の抗体は、アミノ酸置換によってアミノ酸配列を改変するように修飾または操作され得る。本明細書で考察されるように、アミノ酸置換は、抗原に対するCDRの親和性を改変するため (結合の増加および減少の両方を含む)、ならびに抗体の追加の機能特性を改変するために行われ得る。例えば、抗体は、Fc領域内に修飾を含むように、典型的には、抗体の1つ以上の機能特性、例えば、血清半減期、補体結合、Fc受容体結合、および／または抗原依存性細胞傷害性を改変するように操作され得る。さらに、本発明の少なくともいくつかの実施形態に従う抗体は、同じく抗体の1つ以上の機能特性を改変するために、化学修飾され得る (例えば、1つ以上の化学的部分が抗体に結合し得る) か、またはそのグリコシル化を改変するように修飾され得る。かかる実施形態については、以下にさらに記載される。Fc領域内の残基の付番は、KabattのEUインデックスの付番である。

【0265】

一実施形態において、 C_{H1} のヒンジ領域は、ヒンジ領域内のシステイン残基の数が変更される、例えば、増加または減少するように修飾される。このアプローチについては、米国特許第5,677,425号(Bodmerら)にさらに記載されている。 C_{H1} のヒンジ領域内のシステイン残基の数は、例えば、軽および重鎖のアセンブリを容易にするように、または抗体の安定性を増加もしくは減少させるように改変される。

【0266】

さらに別の実施形態において、抗体は、特にIgG4定常ドメインが使用される場合、生体内でのFabアーム交換を抑止するように修飾され得る。具体的には、このプロセスは、機能的に一価である抗体を効果的にもたらす他のIgG4抗体間でのIgG4半分子(重鎖1本+軽鎖1本)の交換を伴う。重鎖のヒンジ領域および定常ドメインに対する変異がこの交換を抑止する(Aalberse, RC, Schuurman J., 2002, Immunology 105:9-19を参照されたい)。本明細書に概説されるように、本発明において特に有用である変異は、IgG4定常ドメインの関連におけるS241Pである。IgG4は、顕著なエフェクター機能を持たないため本発明での使用が見出され、したがって、細胞枯渇なしに受容体-リガンド結合を遮断するために使用される。

【0267】

いくつかの実施形態において、アミノ酸置換は、一般にFcγR受容体との結合を改変するために、Fc領域内で行われ得る。本明細書で使用される「Fcガンマ受容体」、「FcγR」、または「FcガンマR」とは、IgG抗体Fc領域と結合し、かつFcγR遺伝子によってコードされるタンパク質ファミリーの任意のメンバーを意味する。ヒトにおいて、このファミリーには、FcγRI(CD64)(アイソフォームFcγRIa、FcγRIb、およびFcγRIcを含む)；FcγRII(CD32)(アイソフォームFcγRIIa(アロタイプH131およびR131を含む)、FcγRIIb(FcγRIIb-1およびFcγRIIb-2を含む)、およびFcγRIIc；ならびにFcγRIII(CD16)(アイソフォームFcγRIIIa(アロタイプV158およびF158を含む)およびFcγRIIIb(アロタイプFcγRIIIb-NA1およびFcγRIIIb-NA2を含む)(Jefferys et al., 2002, Immunol Lett 82:57-65(参照により全体が組み込まれる))、ならびに任意の発見されていないヒトFcγRまたはFcγRアイソフォームもしくはアロタイプが含まれるが、これらに限定されない。FcγRは、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、およびサルを含むが、これらに限定されない任意の生物由来であり得る。マウスFcγRには、FcγRI(CD64)、FcγRII(CD32)、FcγRIII-1(CD16)、およびFcγRIII-2(CD16-2)、ならびに任意の発見されていないマウスFcγRまたはFcγRアイソフォームもしくはアロタイプが含まれるが、これらに限定されない。

【0268】

FcγR受容体のうちの1つ以上との結合を改変するために行われ得るいくつかの有用なFc置換が存在する。結合の増加および結合の減少をもたらす置換が有用であり得る。例えば、FcγRIIIaとの結合の増加は、一般に、ADCC(抗体依存性細胞媒介性細胞傷害性、すなわち、FcγRを発現する非特異的細胞傷害性細胞が標的細胞上の結合抗体を認識し、その後、標的細胞の溶解を引き起こす細胞媒介性反応の増加をもたらすことが知られている。同様に、いくつかの状況下では、FcγRIIb(抑制性受容体)との結合の減少も有益であり得る。本発明で有用なアミノ酸置換には、米国特許出願第11/124,620号(特に図41)および米国特許第6,737,056号に記載されているものが含まれ、これらの両方は、参照によりそれらの全体、特にその中に開示されるバリエーションが本明細書に明示的に組み込まれる。

【0269】

さらに他の実施形態において、抗体のエフェクター機能を改変するために、少なくとも

1つのアミノ酸残基を異なるアミノ酸残基で置き換えることによりFc領域が改変される。例えば、アミノ酸残基234、235、236、237、297、318、320、および322から選択される1つ以上のアミノ酸は、抗体がエフェクターリガンドに対して改変された親和性を有するように異なるアミノ酸残基で置き換えることができるが、親抗体の抗原結合能力は保持される。親和性が改変するエフェクターリガンドは、例えば、Fc受容体または補体のC1成分であり得る。このアプローチについては、Winterらによる米国特許第5,624,821号および第5,648,260号の両方にさらに詳細に記載される。

【0270】

アミノ酸残基329、331および322から選択される1つ以上のアミノ酸は、抗体が改変されたC1q結合および／または低減もしくは消失された補体依存性細胞傷害性(CDC)を有するように、異なるアミノ酸残基で置き換えることができる。このアプローチについては、Idusogieらによる米国特許第6,194,551号にさらに詳細に記載される。

【0271】

別の例において、アミノ酸231および239位内の1つ以上のアミノ酸残基が改変され、それにより抗体の補体を固定する能力が改変される。このアプローチについては、BodmerらによるPCT公開第WO94/29351にさらに記載される。

【0272】

さらに別の例において、Fc領域は、以下の位置：238、239、248、249、252、254、255、256、258、265、267、268、269、270、272、276、278、280、283、285、286、289、290、292、293、294、295、296、298、301、303、305、307、309、312、315、320、322、324、326、327、329、330、331、333、334、335、337、338、340、360、373、376、378、382、388、389、398、414、416、419、430、434、435、437、438、もしくは439の1つ以上のアミノ酸を修飾することによって、抗体依存性細胞傷害性(ADCC)を媒介する抗体の能力を増加させ、および／またはFcγ受容体に対する抗体の親和性を増加させるように修飾される。このアプローチについては、PrestaによるPCT公開第WO00/42072号にさらに記載される。さらに、FcγRI、FcγRII、FcγRII、およびFcRnに対するヒトIgG1上の結合部位がマッピングされており、結合が改善されたバリエーションが記載される(Shields, R. L. et al. (2001) J. Biol. Chem. 276:6591-6604を参照されたい)。256、290、298、333、334、および339位での特異的変異が、FcγRIIIとの結合を改善することが示される。さらに、以下の変異体の組み合わせ：T256A/S298A、S298A/E333A、S298A/K224A、およびS298A/E333A/K334Aが、FcγRIII結合を改善することが示される。さらに、M252Y/S254T/T256EまたはM428L/N434S等の変異が、FcRnとの結合を改善し、抗体の循環半減期を増加させる(Chan CA and Carter PJ (2010) Nature Rev Immunol 10:301-316を参照されたい)。

【0273】

さらに、本発明の抗体は、その生物学的半減期を増加させるように修飾される。種々のアプローチが可能である。例えば、米国特許第6,277,375号(Ward)に記載されるように、以下の変異：T252L、T254S、T256Fのうちの1つ以上が導入され得る。あるいは、生物学的半減期を増加するために、抗体は、米国特許第5,869,046号および同第6,121,022号(Prestaら)に記載されるように、IgGのFc領域のCH2ドメインの2つのループから得られるサルベージ受容体結合エピトープを含むようにCH1またはCL領域内で改変され得る。血清半減期を増加させるためのさらなる変異は、米国特許第8,883,973号、同第6,737,056号、お

10

20

30

40

50

よび同第7, 371, 826号に開示され、これには428L、434A、434S、および428L/434Sが含まれる。

【0274】

さらに別の実施形態において、抗体のグリコシル化が修飾される。例えば、アグリコシル化抗体が作製され得る（すなわち、抗体はグリコシル化を欠いている）。グリコシル化は、例えば、抗原に対する抗体の親和性を増加させるか、またはADCC等のエフェクター機能を低減するように改変され得る。かかる炭水化物修飾は、例えば、抗体配列内の1つ以上のグリコシル化部位、例えば、N297を改変することによって達成され得る。例えば、1つ以上の可変領域フレームワークのグリコシル化領域の排除をもたらす、1つ以上のアミノ酸置換を行ない、それによってその部位でのグリコシル化を排除することができ、いくつかの実施形態ではアラニン置換が有用である。

10

【0275】

加えてまたは代替的に、改変した種類のグリコシル化を有する抗体、例えば、フコシル残基の量が低減した低フコシル化抗体または二分GlcNaC構造が増加した抗体が作製され得る。かかるグリコシル化パターンの改変は、抗体のADCC能力を増加させることが示されている。かかる炭水化物修飾は、例えば、抗体をグリコシル化機構が改変された宿主細胞で発現させることによって達成され得る。グリコシル化機構が改変された細胞については、当該技術分野で説明されており、本発明の少なくともいくつかの実施形態に従う組換え抗体を発現させ、それによりグリコシル化が改変された抗体を産生する宿主細胞として使用され得る。例えば、Ms704、Ms705、およびMs709細胞株で発現する抗体が炭水化物のフコースを欠くように、細胞株Ms704、Ms705、およびMs709は、フコシルトランスフェラーゼ遺伝子FUT8 ($\alpha(1,6)$ フコシルトランスフェラーゼ)を欠く。Ms704、Ms705、およびMs709 FUT8細胞株は、2つの置換ベクターを使用したCHO/DG44細胞内のFUT8遺伝子の標的破壊によって作製される(Yamaneらによる米国特許公開第2004/0110704号、およびYamane-Ohnuki et al. (2004) Biotechnol Bioeng 87:614-22)。別の例として、HanaiらによるEP1,176,195は、機能的に破壊されたFUT8遺伝子を有する細胞株について記述しており、フコシルトランスフェラーゼをコードするため、かかる細胞株内で発現される抗体は、 $\alpha(1,6)$ 結合関連酵素を減少または除去することにより低フコシル化を示す。Hanaiらは細胞株についてさらに記載しており、それらは、抗体のFc領域と結合するN-アセチルグルコサミンにフコースを追加する低い酵素活性を有し、または、例えば、ラット骨髄腫細胞株YB2/0 (ATCC CRL 1662)などは酵素活性を有しない。PresetaによるPCT公開第WO03/035835号は、Asn(297)連結炭水化物とフコースを付着させる能力が低減し、さらにその宿主細胞で発現される抗体の低フコシル化ももたらすバリエーションCHO細胞株、Lec13細胞について記載する(Shields, R. L. et al. (2002) J. Biol. Chem. 277:26733-26740もさらに参照されたい)。UmanaらによるPCT公開第WO99/54342号は、糖タンパク質修飾グリコシルトランスフェラーゼ(例えば、 $\beta(1,4)$ -N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼIIII (GnTIIII))を発現するように操作された細胞株について記載し、そのように操作された細胞株で発現した抗体は、二分したGlcNaC構造の増加を示し、抗体のADCC活性の増加をもたらす(Umana et al. (1999) Nat. Biotech. 17:176-180もさらに参照されたい)。代替てきに、フコシダーゼ酵素を使用して、抗体のフコース残基を切断でき得る。例えば、フコシダーゼの α -L-フコシダーゼは、抗体からフコシル残基を除去する(Tarentino, A. L. et al. (1975) Biochem. 14:5516-23)。

20

30

40

【0276】

本発明によって企図される本明細書における抗体の別の修飾は、例えば、半減期を高めるための、PEG化、すなわち他の水溶性部分(典型的にはポリマー)の付加である。抗

50

体は、例えば、抗体の生物学的（例えば血清）半減期を増加させるためにPEG化することができる。抗体、その抗体、またはその断片をPEG化するには、通常、1つ以上のPEG基が抗体または抗体断片と結合する条件下で、PEGの反応性エステルまたはアルデヒド誘導体などのポリエチレングリコール（PEG）と反応させる。好ましくは、PEG化は、反応性PEG分子（または類似の反応性水溶性ポリマー）とのアシル化反応またはアルキル化反応を介して実施される。本明細書で使用される「ポリエチレングリコール」という用語は、モノ（C₁～C₁₀）アルコキシ、またはアリールオキシポリエチレングリコール、またはポリエチレングリコールマレイミドなどの、他のタンパク質を誘導体化するために使用されているPEGの任意の形態を包含することが意図される。特定の実施形態において、PEG化される抗体は、非グリコシル化抗体である。タンパク質をペグ化するための方法は当技術分野で公知であり、本発明の少なくともいくつかの実施形態に従う抗体に適用することができる。例えば、NishimuraらによるEP 0 154 316、およびIshikawaらによるEP 0 401 384を参照されたい。

【0277】

FcγRおよび／もしくはFcRnに対する結合親和性を改変し、ならびに／または生体内血清半減期を増加させるために行われる置換に加えて、以下にさらに詳細に記載されるように、追加の抗体修飾が行われ得る。

【0278】

いくつかの場合において、親和性成熟が行われる。CDRにおけるアミノ酸修飾は、「親和性成熟」と称されることがある。「親和性成熟」抗体は、1つ以上のCDRにおいて1つ以上の改変（複数可）を有するものであり、この改変は、それらの改変（複数可）を有しない親抗体と比較して抗原に対する抗体の親和性の改善をもたらす。いくつかの場合において、抗体のその抗原に対する親和性を低下させることが望ましい場合がある。

【0279】

いくつかの実施形態において、1つ以上のアミノ酸修飾が、本発明の抗体のCDRのうちの1つ以上において行われる。一般に、任意の単一のCDRにおいて1または2または3アミノ酸のみが置換され、一般に、1、2、3以下である。4、5、6、7、8、9、または10の変更改がCDRのセット内で行われる。しかしながら、任意のCDRにおける無置換、1、2、または3置換の任意の組み合わせが、独立してかつ任意選択で、任意の他の置換と組み合わせられ得ることを理解されたい。

【0280】

親和性成熟は、「親」抗体と比較して抗原に対する抗体の結合親和性を少なくとも約10%～50-100-150%以上、または1～5倍増加させるために行われ得る。好ましい親和性成熟抗体は、抗原に対してナノモル親和性またはさらにはピコモル親和性を有する。親和性成熟抗体は、公知の手順によって生成される。例えば、可変重鎖（VH）および可変軽鎖（VL）ドメインシャッフリングによる親和性成熟が記載されるMarks et al., 1992, Biotechnology 10: 779-783を参照されたい。CDRおよび／またはフレームワーク残基のランダム変異誘発は、例えば、Barbas, et al. 1994, Proc. Nat. Acad. Sci, USA 91: 3809-3813; Shier et al., 1995, Gene 169: 147-155; Yelton et al., 1995, J. Immunol. 155: 1994-2004; Jackson et al., 1995, J. Immunol. 154 (7): 3310-9; およびHawkins et al., 1992, J. Mol. Biol. 226: 889-896に記載される。

【0281】

代替的に、例えば、抗原に対する抗体の親和性を著しく改変しない「サイレント」なアミノ酸修飾が、本発明の抗体のCDRのうちの1つ以上で行われ得る。これらは、（本発明の抗体をコードする核酸に対して行われ得るような）発現の最適化を含むいくつかの理由で行われ得る。

【0282】

10

20

30

40

50

したがって、バリエーションCDRおよび抗体が本発明のCDRおよび抗体の定義に含まれ、すなわち、本発明の抗体は、本発明の列挙される抗体のCDRのうちの1つ以上にアミノ酸修飾を含み得る。さらに、以下に概説されるように、アミノ酸修飾は、独立してかつ任意選択で、フレームワークおよび定常領域を含む、CDR外の任意の領域でも行われ得る。

VI. 併用療法における抗TIGIT抗体

本発明のTIGITおよびPVRIG抗体は、本明細書に記載されるように、例えば抗PD-1抗体などのチェックポイント阻害剤と組み合わせて使用される場合に、がんの治療において特定の用途を見出す。一般に、本発明の抗体は、がん性細胞を直接的に攻撃するというよりは免疫調節性であり、本発明の抗TIGITおよび抗PVRIG抗体は、一般にそれぞれTIGITおよびPVRIGの作用を阻害することにより免疫系を刺激する。したがって、腫瘍成長および発達に必須である分子経路を阻害すること、ならびに／または腫瘍細胞を枯渇させることを目的とする腫瘍標的化療法とは異なり、がん免疫療法は、患者自身の免疫系を刺激してがん細胞を排除し、息の長い腫瘍破壊を提供することを目的とする。種々のアプローチをがん免疫療法において使用することができ、腫瘍特異的T細胞応答を誘導するための治療用がんワクチン、および免疫抑制経路を除去するための免疫刺激抗体（すなわち、抑制性受容体の拮抗物質＝免疫チェックポイント）がその一部である。

【0283】

標的化療法または従来の抗がん療法による臨床応答は、がん細胞が耐性を発達させ、腫瘍の再発が起きるため、一過性である傾向にある。しかしながら、過去数年のがん免疫療法の臨床使用により、この種の療法が永続的な臨床応答を有し得、長期的な生存率に対する劇的な影響を示すことが示されている。しかしながら、応答は長期的ではあるが、少数の患者しか応答しない（多数の患者が応答するが応答は一過性である従来のまたは標的化療法とは相対的）。

【0284】

腫瘍が臨床で検出されるまでに、腫瘍は、免疫耐性および免疫抑制特性を獲得すること、ならびに種々の機序および種々の免疫細胞を通して免疫抑制腫瘍微小環境を創出することによって、既に免疫防御系をかいくぐっている。

【0285】

したがって、本発明の抗体は、がんの治療において有用である。免疫腫瘍学的作用機序の性質に起因して、TIGITおよび、またはPVRIGは、必ずしも特定のがんの種で過剰発現されるか、またはそれと相関する必要はなく、すなわち、目標は、抗TIGIT抗体にT細胞およびNK細胞活性化の抑制を解除させて、免疫系ががんを狙うようにすることである。

VII. 核酸組成物

本発明の抗TIGIT、抗PVRIG、および抗PD-1抗体をコードする核酸組成物、ならびに核酸および核酸で形質転換した宿主細胞を含む発現ベクター、および／または発現ベクター組成物も提供される。当該技術者には理解されようが、本明細書に図示されるタンパク質配列は、遺伝コードの縮重に起因して、任意の数の可能性のある核酸配列によってコードされ得る。

【0286】

抗体をコードする核酸組成物は、抗体の形式に依存することになる。2本の重鎖および2本の軽鎖を含む従来の四量体抗体は、一方は重鎖をコードする核酸し、もう一方は軽鎖をコードする核酸という2つの異なる核酸によってコードされる。これらは、当該技術分野で公知であるように、単一の発現ベクターまたは2つの発現ベクターの内に入れ、宿主細胞に形質転換することができ、そこでそれらが発現されて本発明の抗体を形成する。いくつかの実施形態において、例えばscFv構築物を使用する場合、可変重鎖－リンカー－可変軽鎖をコードする単一の核酸が通常使用され、これを宿主細胞への形質転換のために発現ベクター内に挿入し得る。核酸は、シグナルおよび分泌配列、調節配列、プロモー

ター、複製起点、選択遺伝子などが含まれるがこれらに限定されない、適切な転写および翻訳制御配列を含む発現ベクター内に入れることができる。

【0287】

本発明の少なくともいくつかの実施形態に従う組換え抗体を発現させるための好ましい哺乳動物宿主細胞には、チャイニーズハムスター卵巣（CHO細胞）、PER.C6、HEK293、および当該技術分野で既知の他の細胞が含まれる。

【0288】

核酸は、全細胞において、細胞溶解物において、または部分的に精製されているかもしくは実質的に純粋な形態において存在し得る。核酸は、アルカリ／SDS処理、CsClバンディング、カラムクロマトグラフィー、アガロースゲル電気泳動、および当該技術分野で周知の他のものを含む標準的な技法によって、他の細胞成分または他の汚染物質、例えば、他の細胞核酸またはタンパク質から精製されるときに、「単離される」または「実質的に純粋にされる」。

【0289】

scFv遺伝子を創出するために、V_HおよびV_LをコードするDNA断片を、可動性リンカーをコードする、例えば、アミノ酸配列（Gly4-Ser）3および本明細書で考察されるその他をコードする別の断片に動作可能に連結させて、その結果、V_HおよびV_L配列が連続した1本鎖タンパク質として、V_LおよびV_H領域が可動性リンカーによって接合された状態で発現され得るようにする（例えば、Bird et al. (1988) Science 242:423-426; Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883; McCafferty et al., (1990) Nature 348:552-554を参照されたい）。

VIII. 本発明の抗体の製剤

前述の方法の実行に使用される治療用組成物は、所望の送達方法に好適な担体を含む薬学的組成物に製剤化され得る。好適な担体には、治療用組成物と組み合わせたときに、その治療用組成物の抗腫瘍機能を保持し、かつ一般に患者の免疫系と反応性ではない任意の物質が含まれる。例としては、いくつかの標準的な薬学的担体、例えば、無菌リン酸緩衝生理食塩水、静菌水等のうちの任意のものが含まれるが、これらに限定されない（一般には、Remington's Pharmaceutical Sciences 16th Edition, A. Osal., Ed., 1980を参照されたい）。許容される担体、賦形剤、または安定剤は、用いる投薬量および濃度でレシピエントに対し無毒であり、緩衝液を含み得る。

【0290】

好ましい実施形態において、本発明の抗体を含む薬学的組成物は、酸付加塩および塩基付加塩の両方を含むことを意図する、薬学的に許容される塩として存在する等、水溶性形態であり得る。「薬学的に許容される酸付加塩」は、無機酸等によって形成された、遊離塩基の生物学的有効性を保持し、かつ生物学的または別様に不適切でない塩を指す。「薬学的に許容される塩基付加塩」には、無機塩基等から誘導されるものが含まれる。

【0291】

好ましくは無菌水溶液の形態である本発明の抗体を含む薬学的組成物の投与は、皮下および静脈内を含むがこれらに限定されない様々な方法で行われ得る。

【0292】

投薬量および投薬頻度は、好ましい実施形態では、治療的または予防的に有効であるように選択される。当該技術分野で即知であるように、タンパク質分解、全身対局所送達、および新たなプロテアーゼ合成の速度、ならびに年齢、体重、全般的な健康、性別、食生活、投与時間、薬物相互作用、および状態の重症度に対する調整が必要であり得、これは、当業者によって慣習的な実験を用いて確認可能であろう。

【0293】

患者を治療するために、治療有効量の本発明のFcバリエーションが投与され得る。本明細

10

20

30

40

50

書における「治療有効量」は、それを投与した目的である効果を生む用量を意味する。正確な用量は治療の目的により異なり、既知の技法を使用して当業者によって確認可能であろう。

A. 併用製剤

本発明の抗体（抗TIGIT、抗PVRIG、および抗PD-1抗体の三重併用として、または抗TIGITおよび抗PVRIG抗体の二重併用としてのいずれか）は、当業者が理解するように、様々な方法で行うことができる。いくつかの場合において、抗体は、例えば別個の注入（例えば、各IVバッグが単一の抗体を保持する）として、または抗体の混合物の1回の注入として同時に投与される。あるいは、抗体は、例えば数時間または数日間にわたって連続的に投与され得る。

【0294】

いくつかの場合において、抗体は投与キットで提供され、各抗体の投与単位は、個々の投与単位で個別に、または単一の投与単位としての抗体の混合物として一緒に包装される。

IX. 併用療法および使用

A. がん療法

本明細書で使用される「がん」は、悪性増殖または腫瘍（例えば、無制御性細胞増殖）を引き起こす異常および無制御の細胞分裂を特徴とする任意の腫瘍性疾患（浸潤性または転移性であろうと）を広く指す。本明細書で使用される用語「がん」または「がん性」は、悪性増殖または腫瘍を引き起こす異常および無制御の細胞分裂を特徴とする任意の腫瘍性疾患（浸潤性、非浸潤性、または転移性であろうと）を包含するものと理解すべきであり、これらの非限定的例が本明細書に記載される。これは、無制御性細胞増殖を典型的に特徴とする哺乳動物におけるいずれの生理学的状態も含む。がんの例は、実施例において例示されており、また、明細書内にも記載される。

【0295】

がんの非限定的な例は、本明細書で提供されるあらゆる抗TIGIT、抗PVRIG、抗PD-1および／または抗PD-L1抗体のような抗TIGIT抗体、抗PVRIG抗体、および抗TIGIT抗体と他の抗体との併用で治療できる。かかるがんには、がん腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、および白血病が含まれるがこれらに限定されない。かかるがんのより具体的な例には、扁平上皮がん、肺がん（小細胞肺がん、非小細胞肺がん、肺の腺がん、および肺の扁平上皮がんを含む）、腹膜のがん、肝細胞がん、胃（gastric）がんまたは胃（stomach）がん（胃腸がんを含む）、食道がん、黒色腫、中皮腫、メルケル細胞がん、膵臓がん、膠芽腫、子宮頸がん、卵巣がん、肝臓がん、膀胱がん、肝細胞腫、乳がん、結腸がん、結腸直腸がん、子宮内膜または子宮がん、唾液腺がん、腎臓または腎がん、前立腺がん、外陰がん、甲状腺がん、肝がん、および様々な種類の頭頸部がん、喉頭がん、口腔がん、尿路上皮がん、KRAS変異腫瘍、骨髓異形成症候群（MDS）、ならびにB細胞悪性腫瘍、B細胞リンパ腫（低度／濾胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）；小リンパ球（SL）NHL；中程度／濾胞性NHL；中程度拡散性NHL；高度免疫芽細胞性NHL；高度リンパ芽球性NHL；高度小型非開裂細胞性NHL；巨大病変NHL；マントル細胞リンパ腫；AIDS関連リンパ腫；およびワルデンシュトレームマクログロブリン血症を含む）；慢性リンパ性白血病（CLL）；急性リンパ芽球性白血病（ALL）；有毛細胞白血病；慢性骨髓芽球性白血病；成人T細胞白血病／リンパ腫；骨髓腫；多発性骨髓腫、および移植後リンパ増殖性障害（PTLD）、リンパ系悪性腫瘍、脂肪腫に関連した異常な血管増殖、浮腫（脳腫瘍に関連するものなど）、マイグ症候群、直腸がん、腎細胞がん、軟部組織肉腫、カボジ肉腫、カルチノイドがん、早期または進行性（転移を含む）の卵巣にかかわるものが含まれる。本発明の治療に適するがん性状態には、TIGIT、PVRIG、PVRL、PD-1、および／もしくはPD-L1を発現するか、または発現しないがんが含まれ、さらに、非転移性または非浸潤性のがん、ならびに浸潤性または転移性のがんを含み、免疫、間質、または疾患細胞によるTIGIT、PVRIG、PVRL、PD-1、および／またはPD-L1の発現は、抗腫瘍応答および抗浸潤性免疫応答を抑制する。本発明の方法は、血管新生腫瘍の治療に特に好適

である。いくつかの実施形態において、がんは、前立腺がん、肝臓がん（HCC）、結腸直腸がん、卵巣がん、子宮内膜がん、乳がん、トリプルネガティブ乳がん、膵臓がん、胃（stomach）（胃（gastric））がん、子宮頸がん、頭頸部がん、甲状腺がん、精巣がん、尿路上皮がん、肺がん（小細胞肺、非小細胞肺）、黒色腫、非黒色腫皮膚がん（扁平上皮および基底細胞がん）、神経膠腫、腎がん（RCC）、リンパ腫（NHLまたはHL）、急性骨髄性白血病（AML）、T細胞急性リンパ芽球性白血病（T-ALL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、精巣胚細胞腫瘍、中皮腫、食道がん、メルケル細胞がん、高頻度MSIがん、KRAS変異腫瘍、成人T細胞白血病／リンパ腫、および骨髄異形成症候群（MDS）からなる群から選択される。方法のいくつかの実施形態において、がんは、がんのトリプルネガティブ乳がん、胃（stomach）（胃（gastric））がん、肺がん（小細胞肺、非小細胞肺）、メルケル細胞がん、高頻度MSIがん、KRAS変異腫瘍、成人T細胞白血病／リンパ腫、および骨髄異形成症候群（MDS）からなる群から選択される。

10

【0296】

本明細書における「がん療法」は、がんを予防または治療するか、またはがんの症状の1つ以上を改善する任意の方法を指す。典型的には、かかる療法は、化学療法、または放射線療法、または他の生物学的製剤と組み合わせてその活性を増加するための、すなわち、TIGITおよび／またはPVRIGの発現が抗腫瘍応答および、化学療法もしくは放射線療法の有効性、または生物学的有効性を抑制する個体における、免疫刺激性抗TIGITおよび抗PVRIG抗体（抗原結合断片を含む）の投与を含む。

20

【0297】

本発明は、三剤併用療法のための抗TIGIT抗体および抗PVRIG抗体の併用療法ならびに使用を、随時の抗PD-1抗体の追加と共に提供する。本発明は、抗TIGIT抗体および抗PVRIG抗体の併用療法ならびに使用を、随時の抗PD-L1抗体の追加と共に提供する。上記または図に列挙されるPVRIG抗体のうちのいずれも、三重併用療法に利用できる。上記または図に列挙されるTIGIT抗体のうちのいずれも、三重併用療法に利用できる。上記または図に列挙されるPD-1抗体のうちのいずれも、三重併用療法に利用できる。上記または図に列挙されるPD-L1抗体のうちのいずれも、三重併用療法に利用できる。いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体は、図3において記載されるもののうちのいずれをも含む、本明細書に記載されるあらゆる抗TIGIT抗体から選択される抗体である。いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体は、図5および／または図63において記載されるもののうちのいずれをも含む、本明細書に記載されるあらゆる抗PVRIG抗体から選択される抗体である。いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、図7において記載されるもののうちのいずれをも含む、本明細書に記載されるあらゆる抗PD-1抗体から選択される抗体である。

30

【0298】

いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、ペンブロリズマブ（Keytruda（登録商標）；MK-3475-033）、ニボルマブ（Opdivo（登録商標）；CheckMate078）、ケンブリマブ（REGN2810）、SHR-1210（CTR20160175およびCTR20170090）、SHR-1210（CTR20170299およびCTR20170322）、JS-001（CTR20160274）、IBI308（CTR20160735）、BGB-A317（CTR20160872）および／または米国特許公開第2017/0081409号に列挙されるPD-1抗体から選択される。

40

【0299】

いくつかの実施形態において、PD-L1抗体は、米国特許公開第2017/0281764号、ならびに国際特許公開第WO2013/079174（アベルマブ）、およびWO2010/077634（または米国特許出願第20160222117号、もしくは米国特許第8,217,149号；アテゾリズマブ）に記載されるものから選択される。いくつかの実施形態において、PD-L1抗体は、配列番号34の重鎖配列、および配

50

列番号36の軽鎖配列（US2017/281764から）を含む。いくつかの実施形態において、PD-L1抗体はアテゾリズマブ（TECENTRIQ（登録商標）；MPDL3280A；IMpower110）である。いくつかの実施形態において、PD-L1抗体はアベルマブ（BAVENCIO（登録商標）；MSB0010718C）である。いくつかの実施形態において、PD-L1抗体はデュルバルマブ（MEDI4736）である。いくつかの実施形態において、PD-L1抗体は、例えば、アテゾリズマブ（IMpower133）、BMS-936559/MDX-1105、および／またはRG-7446/MPDL3280A、および／またはYW243.55.S70、ならびに本明細書の図62に提供されるそれらのいずれをも含む。

【0300】

いくつかの実施形態において、抗PVRIg抗体は、その配列が図5および／または63に示される抗体から選択される：

CPA.7.001、CPA.7.001.VH、CPA.7.001.VL、CPA.7.001.HC、CPA.7.001.LC、およびCPA.7.001.H1、CPA.7.001.H2、CPA.7.001.H3、CPA.7.001.H4；CPA.7.001.vhCDR1、CPA.7.001.vhCDR2、CPA.7.001.vhCDR3、CPA.7.001.vLCDR1、CPA.7.001.vLCDR2、およびCPA.7.001.vLCDR3；

CPA.7.003、CPA.7.003.VH、CPA.7.003.VL、CPA.7.003.HC、CPA.7.003.LC、CPA.7.003.H1、CPA.7.003.H2、CPA.7.003.H3、CPA.7.003.H4；CPA.7.003.vhCDR1、CPA.7.003.vhCDR2、CPA.7.003.vhCDR3、CPA.7.003.vLCDR1、CPA.7.003.vLCDR2、およびCPA.7.003.vLCDR3；

CPA.7.004、CPA.7.004.VH、CPA.7.004.VL、CPA.7.004.HC、CPA.7.004.LC、CPA.7.004.H1、CPA.7.004.H2、CPA.7.004.H3 CPA.7.004.H4；CPA.7.004.vhCDR1、CPA.7.004.vhCDR2、CPA.7.004.vhCDR3、CPA.7.004.vLCDR1、CPA.7.004.vLCDR2、およびCPA.7.004.vLCDR3；

CPA.7.006、CPA.7.006.VH、CPA.7.006.VL、CPA.7.006.HC、CPA.7.006.LC、CPA.7.006.H1、CPA.7.006.H2、CPA.7.006.H3 CPA.7.006.H4；CPA.7.006.vhCDR1、CPA.7.006.vhCDR2、CPA.7.006.vhCDR3、CPA.7.006.vLCDR1、CPA.7.006.vLCDR2、およびCPA.7.006.vLCDR3；

CPA.7.008、CPA.7.008.VH、CPA.7.008.VL、CPA.7.008.HC、CPA.7.008.LC、CPA.7.008.H1、CPA.7.008.H2、CPA.7.008.H3 CPA.7.008.H4；CPA.7.008.vhCDR1、CPA.7.008.vhCDR2、CPA.7.008.vhCDR3、CPA.7.008.vLCDR1、CPA.7.008.vLCDR2、およびCPA.7.008.vLCDR3；

CPA.7.009、CPA.7.009.VH、CPA.7.009.VL、CPA.7.009.HC、CPA.7.009.LC、CPA.7.009.H1、CPA.7.009.H2、CPA.7.009.H3 CPA.7.009.H4；CPA.7.009.vhCDR1、CPA.7.009.vhCDR2、CPA.7.009.vhCDR3、CPA.7.009.vLCDR1、CPA.7.009.vLCDR2、およびCPA.7.009.vLCDR3；

CPA.7.010、CPA.7.010.VH、CPA.7.010.VL、CPA.7.010.HC、CPA.7.010.LC、CPA.7.010.H1、CPA.7

10

20

30

40

50

. 010. H2、CPA. 7. 010. H3 CPA. 7. 010. H4; CPA. 7. 010. vhCDR1、CPA. 7. 010. vhCDR2、CPA. 7. 010. vhCDR3、CPA. 7. 010. vlCDR1、CPA. 7. 010. vlCDR2、およびCPA. 7. 010. vlCDR3;
CPA. 7. 011、CPA. 7. 011. VH、CPA. 7. 011. VL、CPA. 7. 011. HC、CPA. 7. 011. LC、CPA. 7. 011. H1、CPA. 7. 011. H2、CPA. 7. 011. H3 CPA. 7. 011. H4; CPA. 7. 011. vhCDR1、CPA. 7. 011. vhCDR2、CPA. 7. 011. vhCDR3、CPA. 7. 011. vlCDR1、CPA. 7. 011. vlCDR2、およびCPA. 7. 011. vlCDR3;
CPA. 7. 012、CPA. 7. 012. VH、CPA. 7. 012. VL、CPA. 7. 012. HC、CPA. 7. 012. LC、CPA. 7. 012. H1、CPA. 7. 012. H2、CPA. 7. 012. H3 CPA. 7. 012. H4; CPA. 7. 012. vhCDR1、CPA. 7. 012. vhCDR2、CPA. 7. 012. vhCDR3、CPA. 7. 012. vlCDR1、CPA. 7. 012. vlCDR2、およびCPA. 7. 012. vlCDR3;
CPA. 7. 013、CPA. 7. 013. VH、CPA. 7. 013. VL、CPA. 7. 013. HC、CPA. 7. 013. LC、CPA. 7. 013. H1、CPA. 7. 013. H2、CPA. 7. 013. H3 CPA. 7. 013. H4; CPA. 7. 013. vhCDR1、CPA. 7. 013. vhCDR2、CPA. 7. 013. vhCDR3、CPA. 7. 013. vlCDR1、CPA. 7. 013. vlCDR2、およびCPA. 7. 013. vlCDR3;
CPA. 7. 014、CPA. 7. 014. VH、CPA. 7. 014. VL、CPA. 7. 014. HC、CPA. 7. 014. LC、CPA. 7. 014. H1、CPA. 7. 014. H2、CPA. 7. 014. H3 CPA. 7. 014. H4; CPA. 7. 014. vhCDR1、CPA. 7. 014. vhCDR2、CPA. 7. 014. vhCDR3、CPA. 7. 014. vlCDR1、CPA. 7. 014. vlCDR2、およびCPA. 7. 014. vlCDR3;
CPA. 7. 015、CPA. 7. 015. VH、CPA. 7. 015. VL、CPA. 7. 015. HC、CPA. 7. 015. LC、CPA. 7. 015. H1、CPA. 7. 015. H2、CPA. 7. 015. H3 CPA. 7. 015. H4; CPA. 7. 015. vhCDR1、CPA. 7. 015. vhCDR2、CPA. 7. 015. vhCDR3、CPA. 7. 015. vlCDR1、CPA. 7. 015. vlCDR2、およびCPA. 7. 015. vlCDR3;
CPA. 7. 017、CPA. 7. 017. VH、CPA. 7. 017. VL、CPA. 7. 017. HC、CPA. 7. 017. LC、CPA. 7. 017. H1、CPA. 7. 017. H2、CPA. 7. 017. H3 CPA. 7. 017. H4; CPA. 7. 017. vhCDR1、CPA. 7. 000171. vhCDR2、CPA. 7. 017. vhCDR3、CPA. 7. 017. vlCDR1、CPA. 7. 017. vlCDR2、およびCPA. 7. 017. vlCDR3;
CPA. 7. 018、CPA. 7. 018. VH、CPA. 7. 018. VL、CPA. 7. 018. HC、CPA. 7. 018. LC、CPA. 7. 018. H1、CPA. 7. 018. H2、CPA. 7. 018. H3 CPA. 7. 018. H4; CPA. 7. 017. vhCDR1、CPA. 7. 017. vhCDR2、CPA. 7. 017. vhCDR3、CPA. 7. 017. vlCDR1、CPA. 7. 017. vlCDR2、およびCPA. 7. 017. vlCDR3;
CPA. 7. 019、CPA. 7. 019. VH、CPA. 7. 019. VL、CPA. 7. 019. HC、CPA. 7. 019. LC、CPA. 7. 019. H1、CPA. 7. 019. H2、CPA. 7. 019. H3 CPA. 7. 019. H4; CPA. 7. 019. vhCDR1、CPA. 7. 019. vhCDR2、CPA. 7. 019. vh

10

20

30

40

50

CDR3、CPA. 7. 019. vLCDR1、CPA. 7. 019. vLCDR2、およびCPA. 7. 019. vLCDR3；
CPA. 7. 021、CPA. 7. 021. VH、CPA. 7. 021. VL、CPA. 7. 021. HC、CPA. 7. 021. LC、CPA. 7. 021. H1、CPA. 7. 021. H2、CPA. 7. 021. H3 CPA. 7. 021. H4；CPA. 7. 021. vhCDR1、CPA. 7. 021. vhCDR2、CPA. 7. 021. vhCDR3、CPA. 7. 021. vLCDR1、CPA. 7. 021. vLCDR2、およびCPA. 7. 021. vLCDR3；
CPA. 7. 022、CPA. 7. 022. VH、CPA. 7. 022. VL、CPA. 7. 022. HC、CPA. 7. 022. LC、CPA. 7. 022. H1、CPA. 7. 022. H2、CPA. 7. 022. H3 CPA. 7. 022. H4；CPA. 7. 022. vhCDR1、CPA. 7. 022. vhCDR2、CPA. 7. 002201. vhCDR3、CPA. 7. 022. vLCDR1、CPA. 7. 022. vLCDR2、およびCPA. 7. 022. vLCDR3；
CPA. 7. 023、CPA. 7. 023. VH、CPA. 7. 023. VL、CPA. 7. 023. HC、CPA. 7. 023. LC、CPA. 7. 023. H1、CPA. 7. 023. H2、CPA. 7. 023. H3 CPA. 7. 023. H4；CPA. 7. 023. vhCDR1、CPA. 7. 023. vhCDR2、CPA. 7. 023. vhCDR3、CPA. 7. 023. vLCDR1、CPA. 7. 023. vLCDR2、およびCPA. 7. 023. vLCDR3；
CPA. 7. 024、CPA. 7. 024. VH、CPA. 7. 024. VL、CPA. 7. 024. HC、CPA. 7. 024. LC、CPA. 7. 024. H1、CPA. 7. 024. H2、CPA. 7. 024. H3 CPA. 7. 024. H4；CPA. 7. 024. vhCDR1、CPA. 7. 024. vhCDR2、CPA. 7. 024. vhCDR3、CPA. 7. 024. vLCDR1、CPA. 7. 024. vLCDR2、およびCPA. 7. 024. vLCDR3；
CPA. 7. 033、CPA. 7. 033. VH、CPA. 7. 033. VL、CPA. 7. 033. HC、CPA. 7. 033. LC、CPA. 7. 033. H1、CPA. 7. 033. H2、CPA. 7. 033. H3 CPA. 7. 033. H4；CPA. 7. 033. vhCDR1、CPA. 7. 033. vhCDR2、CPA. 7. 033. vhCDR3、CPA. 7. 033. vLCDR1、CPA. 7. 033. vLCDR2、およびCPA. 7. 033. vLCDR3；
CPA. 7. 034、CPA. 7. 034. VH、CPA. 7. 034. VL、CPA. 7. 034. HC、CPA. 7. 034. LC、CPA. 7. 034. H1、CPA. 7. 034. H2、CPA. 7. 034. H3 CPA. 7. 034. H4；CPA. 7. 034. vhCDR1、CPA. 7. 034. vhCDR2、CPA. 7. 034. vhCDR3、CPA. 7. 034. vLCDR1、CPA. 7. 034. vLCDR2、およびCPA. 7. 034. vLCDR3；
CPA. 7. 036、CPA. 7. 036. VH、CPA. 7. 036. VL、CPA. 7. 036. HC、CPA. 7. 036. LC、CPA. 7. 036. H1、CPA. 7. 036. H2、CPA. 7. 036. H3 CPA. 7. 036. H4；CPA. 7. 036. vhCDR1、CPA. 7. 036. vhCDR2、CPA. 7. 036. vhCDR3、CPA. 7. 036. vLCDR1、CPA. 7. 036. vLCDR2、およびCPA. 7. 036. vLCDR3；
CPA. 7. 040、CPA. 7. 040. VH、CPA. 7. 040. VL、CPA. 7. 040. HC、CPA. 7. 040. LC、CPA. 7. 040. H1、CPA. 7. 040. H2、CPA. 7. 040. H3、およびCPA. 7. 040. H4；CPA. 7. 040. vhCDR1、CPA. 7. 040. vhCDR2、CPA. 7. 040. vhCDR3、CPA. 7. 040. vLCDR1、CPA. 7. 040. vLCDR2、およびCPA. 7. 040. vLCDR3；

10

20

30

40

50

CPA. 7. 046、CPA. 7. 046. VH、CPA. 7. 046. VL、CPA. 7. 046. HC、CPA. 7. 046. LC、CPA. 7. 046. H1、CPA. 7. 046. H2、CPA. 7. 046. H3 CPA. 7. 046. H4；CPA. 7. 046. vhCDR1、CPA. 7. 046. vhCDR2、CPA. 7. 046. vhCDR3、CPA. 7. 046. vlCDR1、CPA. 7. 046. vlCDR2、およびCPA. 7. 046. vlCDR3；

CPA. 7. 047、CPA. 7. 047. VH、CPA. 7. 047. VL、CPA. 7. 047. HC、CPA. 7. 047. LC、CPA. 7. 047. H1、CPA. 7. 047. H2、CPA. 7. 047. H3 CPA. 7. 047. H4；CPA. 7. 047. vhCDR1、CPA. 7. 047. vhCDR2、CPA. 7. 047. vhCDR3、CPA. 7. 047. vlCDR1、CPA. 7. 004701. vlCDR2、およびCPA. 7. 047. vlCDR3；

CPA. 7. 049、CPA. 7. 049. VH、CPA. 7. 049. VL、CPA. 7. 049. HC、CPA. 7. 049. LC、CPA. 7. 049. H1、CPA. 7. 049. H2、CPA. 7. 049. H3 CPA. 7. 049. H4；CPA. 7. 049. vhCDR1、CPA. 7. 049. vhCDR2、CPA. 7. 049. vhCDR3、CPA. 7. 049. vlCDR1、CPA. 7. 049. vlCDR2、およびCPA. 7. 049. vlCDR3；ならびに

CPA. 7. 050、CPA. 7. 050. VH、CPA. 7. 050. VL、CPA. 7. 050. HC、CPA. 7. 050. LC、CPA. 7. 050. H1、CPA. 7. 050. H2、CPA. 7. 050. H3 CPA. 7. 050. H4、CPA. 7. 050. vhCDR1、CPA. 7. 050. vhCDR2、CPA. 7. 050. vhCDR3、CPA. 7. 050. vlCDR1、CPA. 7. 050. vlCDR2、およびCPA. 7. 050. vlCDR3。

CPA. 7. 028、CPA. 7. 028. VH、CPA. 7. 028. VL、CPA. 7. 028. HC、CPA. 7. 028. LC、CPA. 7. 028. H1、CPA. 7. 028. H2、CPA. 7. 028. H3、およびCPA. 7. 028. H4；CPA. 7. 028. vhCDR1、CPA. 7. 028. vhCDR2、CPA. 7. 028. vhCDR3、CPA. 7. 028. vlCDR1、CPA. 7. 028. vlCDR2、およびCPA. 7. 028. vlCDR3。

CPA. 7. 030、CPA. 7. 030. VH、CPA. 7. 030. VL、CPA. 7. 030. HC、CPA. 7. 030. LC、CPA. 7. 030. H1、CPA. 7. 030. H2、CPA. 7. 030. H3、およびCPA. 7. 030. H4；CPA. 7. 030. vhCDR1、CPA. 7. 030. vhCDR2、CPA. 7. 030. vhCDR3、CPA. 7. 030. vlCDR1、CPA. 7. 030. vlCDR2、およびCPA. 7. 030. vlCDR3。

CPA. 7. 041、CPA. 7. 041. VH、CPA. 7. 041. VL、CPA. 7. 041. HC、CPA. 7. 041. LC、CPA. 7. 041. H1、CPA. 7. 041. H2、CPA. 7. 041. H3、およびCPA. 7. 041. H4；CPA. 7. 041. vhCDR1、CPA. 7. 041. vhCDR2、CPA. 7. 041. vhCDR3、CPA. 7. 041. vlCDR1、CPA. 7. 041. vlCDR2、およびCPA. 7. 041. vlCDR3。

CPA. 7. 016、CPA. 7. 016. VH、CPA. 7. 016. VL、CPA. 7. 016. HC、CPA. 7. 016. LC、CPA. 7. 016. H1、CPA. 7. 016. H2、CPA. 7. 016. H3、およびCPA. 7. 016. H4；CPA. 7. 016. vhCDR1、CPA. 7. 016. vhCDR2、CPA. 7. 016. vhCDR3、CPA. 7. 016. vlCDR1、CPA. 7. 016. vlCDR2、およびCPA. 7. 016. vlCDR3。

CPA. 7. 020、CPA. 7. 020. VH、CPA. 7. 020. VL、CPA. 7. 020. HC、CPA. 7. 020. LC、CPA. 7. 020. H1、CPA. 7

10

20

30

40

50

. 020. H2、CPA. 7. 020. H3、および CPA. 7. 020. H4；CPA. 7. 020. vhCDR1、CPA. 7. 020. vhCDR2、CPA. 7. 020. vhCDR3、CPA. 7. 020. vlCDR1、CPA. 7. 020. vlCDR2、および CPA. 7. 020. vlCDR3。

CPA. 7. 038、CPA. 7. 038. VH、CPA. 7. 038. VL、CPA. 7. 038. HC、CPA. 7. 038. LC、CPA. 7. 038. H1、CPA. 7. 038. H2、CPA. 7. 038. H3、および CPA. 7. 038. H4；CPA. 7. 038. vhCDR1、CPA. 7. 038. vhCDR2、CPA. 7. 038. vhCDR3、CPA. 7. 038. vlCDR1、CPA. 7. 038. vlCDR2、および CPA. 7. 038. vlCDR3。

10

CPA. 7. 044、CPA. 7. 044. VH、CPA. 7. 044. VL、CPA. 7. 044. HC、CPA. 7. 044. LC、CPA. 7. 044. H1、CPA. 7. 044. H2、CPA. 7. 044. H3、および CPA. 7. 044. H4；CPA. 7. 044. vhCDR1、CPA. 7. 044. vhCDR2、CPA. 7. 044. vhCDR3、CPA. 7. 044. vlCDR1、CPA. 7. 044. vlCDR2、および CPA. 7. 044. vlCDR3。

CPA. 7. 045、CPA. 7. 045. VH、CPA. 7. 045. VL、CPA. 7. 045. HC、CPA. 7. 045. LC、CPA. 7. 045. H1、CPA. 7. 045. H2、CPA. 7. 045. H3、および CPA. 7. 045. H4；CPA. 7. 045. vhCDR1、CPA. 7. 045. vhCDR2、CPA. 7. 045. vhCDR3、CPA. 7. 045. vlCDR1、CPA. 7. 045. vlCDR2、および CPA. 7. 045. vlCDR3。

20

【0301】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体は、その配列が図3に示される抗体から選択される：

CPA. 9. 018、CPA. 9. 018. VH、CPA. 9. 018. VL、CPA. 9. 018. HC、CPA. 9. 018. LC、CPA. 9. 018. H1、CPA. 9. 018. H2、CPA. 9. 018. H3、CPA. 9. 018. H4；CPA. 9. 018. H4 (S241P)；CPA. 9. 018. vhCDR1、CPA. 9. 018. vhCDR2、CPA. 9. 018. vhCDR3、CPA. 9. 018. vlCDR1、CPA. 9. 018. vlCDR2、CPA. 9. 018. vlCDR3、および scFv-CPA. 9. 018；

30

CPA. 9. 027、CPA. 9. 027. VH、CPA. 9. 027. VL、CPA. 9. 027. HC、CPA. 9. 027. LC、CPA. 9. 027. H1、CPA. 9. 027. H2、CPA. 9. 027. H3、CPA. 9. 027. H4；CPA. 9. 018. H4 (S241P)；CPA. 9. 027. vhCDR1、CPA. 9. 027. vhCDR2、CPA. 9. 027. vhCDR3、CPA. 9. 027. vlCDR1、CPA. 9. 027. vlCDR2、CPA. 9. 027. vlCDR3、および scFv-CPA. 9. 027；

CPA. 9. 049、CPA. 9. 049. VH、CPA. 9. 049. VL、CPA. 9. 049. HC、CPA. 9. 049. LC、CPA. 9. 049. H1、CPA. 9. 049. H2、CPA. 9. 049. H3；CPA. 9. 049. H4；CPA. 9. 049. H4 (S241P)；CPA. 9. 049. vhCDR1、CPA. 9. 049. vhCDR2、CPA. 9. 049. vhCDR3、CPA. 9. 049. vlCDR1、CPA. 9. 049. vlCDR2、CPA. 9. 049. vlCDR3、および scFv-CPA. 9. 049；

40

CPA. 9. 057、CPA. 9. 057. VH、CPA. 9. 057. VL、CPA. 9. 057. HC、CPA. 9. 057. LC、CPA. 9. 057. H1、CPA. 9. 057. H2、CPA. 9. 057. H3；CPA. 9. 057. H4；CPA. 9. 057. H4 (S241P)；CPA. 9. 057. vhCDR1、CPA. 9. 057

50

. v h C D R 2、 C P A. 9. 0 5 7. v h C D R 3、 C P A. 9. 0 5 7. v l C D R 1、 C P A. 9. 0 5 7. v l C D R 2、 C P A. 9. 0 5 7. v l C D R 3、 および s c F v - C P A. 9. 0 5 7 ;
C P A. 9. 0 5 9、 C P A. 9. 0 5 9. V H、 C P A. 9. 0 5 9. V L、 C P A. 9. 0 5 9. H C、 C P A. 9. 0 5 9. L C、 C P A. 9. 0 5 9. H 1、 C P A. 9. 0 5 9. H 2、 C P A. 9. 0 5 9. H 3 ; C P A. 9. 0 5 9. H 4 ; C P A. 9. 0 5 9. H 4 (S 2 4 1 P) ; C P A. 9. 0 5 9. v h C D R 1、 C P A. 9. 0 5 9. v h C D R 2、 C P A. 9. 0 5 9. v h C D R 3、 C P A. 9. 0 5 9. v l C D R 1、 C P A. 9. 0 5 9. v l C D R 2、 C P A. 9. 0 5 9. v l C D R 3、 および s c F v - C P A. 9. 0 5 9 ;
C P A. 9. 0 8 3、 C P A. 9. 0 8 3. V H、 C P A. 9. 0 8 3. V L、 C P A. 9. 0 8 3. H C、 C P A. 9. 0 8 3. L C、 C P A. 9. 0 8 3. H 1、 C P A. 9. 0 8 3. H 2、 C P A. 9. 0 8 3. H 3 ; C P A. 9. 0 8 3. H 4 ; C P A. 9. 0 8 3. H 4 (S 2 4 1 P) ; C P A. 9. 0 8 3. v h C D R 1、 C P A. 9. 0 8 3. v h C D R 2、 C P A. 9. 0 8 3. v h C D R 3、 C P A. 9. 0 8 3. v l C D R 1、 C P A. 9. 0 8 3. v l C D R 2、 C P A. 9. 0 8 3. v l C D R 3、 および s c F v - C P A. 9. 0 8 3 ;
C P A. 9. 0 8 6、 C P A. 9. 0 8 6. V H、 C P A. 9. 0 8 6. V L、 C P A. 9. 0 8 6. H C、 C P A. 9. 0 8 6. L C、 C P A. 9. 0 8 6. H 1、 C P A. 9. 0 8 6. H 2、 C P A. 9. 0 8 6. H 3 ; C P A. 9. 0 8 6. H 4 ; C P A. 9. 0 8 6. H 4 (S 2 4 1 P) ; C P A. 9. 0 8 6. v h C D R 1、 C P A. 9. 0 8 6. v h C D R 2、 C P A. 9. 0 8 6. v h C D R 3、 C P A. 9. 0 8 6. v l C D R 1、 C P A. 9. 0 8 6. v l C D R 2、 C P A. 9. 0 8 6. v l C D R 3、 および s c F v - C P A. 9. 0 8 6 ;
C P A. 9. 0 8 9、 C P A. 9. 0 8 9. V H、 C P A. 9. 0 8 9. V L、 C P A. 9. 0 8 9. H C、 C P A. 9. 0 8 9. L C、 C P A. 9. 0 8 9. H 1、 C P A. 9. 0 8 9. H 2、 C P A. 9. 0 8 9. H 3 ; C P A. 9. 0 8 9. H 4 ; C P A. 9. 0 8 9. H 4 (S 2 4 1 P) ; C P A. 9. 0 8 9. v h C D R 1、 C P A. 9. 0 8 9. v h C D R 2、 C P A. 9. 0 8 9. v h C D R 3、 C P A. 9. 0 8 9. v l C D R 1、 C P A. 9. 0 8 9. v l C D R 2、 C P A. 9. 0 8 9. v l C D R 3、 および s c F v - C P A. 9. 0 8 9 ;
C P A. 9. 0 9 3、 C P A. 9. 0 9 3. V H、 C P A. 9. 0 9 3. V L、 C P A. 9. 0 9 3. H C、 C P A. 9. 0 9 3. L C、 C P A. 9. 0 9 3. H 1、 C P A. 9. 0 9 3. H 2、 C P A. 9. 0 9 3. H 3 ; C P A. 9. 0 9 3. H 4 ; C P A. 9. 0 9 3. H 4 (S 2 4 1 P) ; C P A. 9. 0 9 3. v h C D R 1、 C P A. 9. 0 9 3. v h C D R 2、 C P A. 9. 0 9 3. v h C D R 3、 C P A. 9. 0 9 3. v l C D R 1、 C P A. 9. 0 9 3. v l C D R 2、 C P A. 9. 0 9 3. v l C D R 3、 および s c F v - C P A. 9. 0 9 3 ;
C P A. 9. 1 0 1、 C P A. 9. 1 0 1. V H、 C P A. 9. 1 0 1. V L、 C P A. 9. 1 0 1. H C、 C P A. 9. 1 0 1. L C、 C P A. 9. 1 0 1. H 1、 C P A. 9. 1 0 1. H 2、 C P A. 9. 1 0 1. H 3 ; C P A. 9. 1 0 1. H 4 ; C P A. 9. 1 0 1. H 4 (S 2 4 1 P) ; C P A. 9. 1 0 1. v h C D R 1、 C P A. 9. 1 0 1. v h C D R 2、 C P A. 9. 1 0 1. v h C D R 3、 C P A. 9. 1 0 1. v l C D R 1、 C P A. 9. 1 0 1. v l C D R 2、 C P A. 9. 1 0 1. v l C D R 3、 および s c F v - C P A. 9. 1 0 1 ; ならびに
C P A. 9. 1 0 3、 C P A. 9. 1 0 3. V H、 C P A. 9. 1 0 3. V L、 C P A. 9. 1 0 3. H C、 C P A. 9. 1 0 3. L C、 C P A. 9. 1 0 3. H 1、 C P A. 9. 1 0 3. H 2、 C P A. 9. 1 0 3. H 3 ; C P A. 9. 1 0 3. H 4 ; C P A. 9. 1 0 3. H 4 (S 2 4 1 P) ; C P A. 9. 1 0 3. v h C D R 1、 C P A. 9. 1 0 3. v h C D R 2、 C P A. 9. 1 0 3. v h C D R 3、 C P A. 9. 1 0 3. v l C D R

10

20

30

40

50

1、CPA. 9. 103. vLCDR2、CPA. 9. 103. vLCDR3、およびscFv-CPA. 9. 103。

CHA. 9. 536. 1、CHA. 9. 536. 1. VH、CHA. 9. 536. 1. VL、CHA. 9. 536. 1. HC、CHA. 9. 536. 1. LC、CHA. 9. 536. 1. H1、CHA. 9. 536. 1. H2、CHA. 9. 536. 1. H3；CHA. 9. 536. 1. H4、CHA. 9. 536. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 536. 1. vhCDR1、CHA. 9. 536. 1. vhCDR2、CHA. 9. 536. 1. vhCDR3、CHA. 9. 536. 1. vLCDR1、CHA. 9. 536. 1. vLCDR2、およびCHA. 9. 536. 1. vhCDR3；

CHA. 9. 536. 3、CHA. 9. 536. 3. VH、CHA. 9. 536. 3. VL、CHA. 9. 536. 3. HC、CHA. 9. 536. 3. LC、CHA. 9. 536. 3. H1、CHA. 9. 536. 3. H2、CHA. 9. 536. 3. H3；CHA. 9. 536. 3. H4、CHA. 9. 536. 3. H4 (S241P)；CHA. 9. 536. 3. vhCDR1、CHA. 9. 536. 3. vhCDR2、CHA. 9. 536. 3. vhCDR3、CHA. 9. 536. 3. vLCDR1、CHA. 9. 536. 3. vLCDR2、およびCHA. 9. 536. 3. vhCDR3；

CHA. 9. 536. 4、CHA. 9. 536. 4. VH、CHA. 9. 536. 4. VL、CHA. 9. 536. 4. HC、CHA. 9. 536. 4. LC、CHA. 9. 536. 4. H1、CHA. 9. 536. 4. H2、CHA. 9. 536. 4. H3；CHA. 9. 536. 4. H4、CHA. 9. 536. 4. H4 (S241P)、CHA. 9. 536. 4. vhCDR1、CHA. 9. 536. 4. vhCDR2、CHA. 9. 536. 4. vhCDR3、CHA. 9. 536. 4. vLCDR1、CHA. 9. 536. 4. vLCDR2、およびCHA. 9. 536. 4. vhCDR3；

CHA. 9. 536. 5、CHA. 9. 536. 5. VH、CHA. 9. 536. 5. VL、CHA. 9. 536. 5. HC、CHA. 9. 536. 5. LC、CHA. 9. 536. 5. H1、CHA. 9. 536. 5. H2、CHA. 9. 536. 5. H3；CHA. 9. 536. 5. H4、CHA. 9. 536. 5. H4 (S241P)、CHA. 9. 536. 5. vhCDR1、CHA. 9. 536. 5. vhCDR2、CHA. 9. 536. 5. vhCDR3、CHA. 9. 536. 5. vLCDR1、CHA. 9. 536. 5. vLCDR2、およびCHA. 9. 536. 5. vhCDR3；

CHA. 9. 536. 6、CHA. 9. 536. 6. VH、CHA. 9. 536. 6. VL、CHA. 9. 536. 6. HC、CHA. 9. 536. 6. LC、CHA. 9. 536. 6. H1、CHA. 9. 536. 6. H2、CHA. 9. 536. 6. H3；CHA. 9. 536. 6. H4、CHA. 9. 536. 6. vhCDR1、CHA. 9. 536. 6. vhCDR2、CHA. 9. 536. 6. vhCDR3、CHA. 9. 536. 6. vLCDR1、CHA. 9. 536. 6. vLCDR2、およびCHA. 9. 536. 6. vhCDR3；

CHA. 9. 536. 7、CHA. 9. 536. 7. VH、CHA. 9. 536. 7. VL、CHA. 9. 536. 7. HC、CHA. 9. 536. 7. LC、CHA. 9. 536. 7. H1、CHA. 9. 536. 7. H2、CHA. 9. 536. 7. H3；CHA. 9. 536. 7. H4、CHA. 9. 536. 5. H4 (S241P)；CHA. 9. 536. 7. vhCDR1、CHA. 9. 536. 7. vhCDR2、CHA. 9. 536. 7. vhCDR3、CHA. 9. 536. 7. vLCDR1、CHA. 9. 536. 7. vLCDR2、およびCHA. 9. 536. 7. vhCDR3；

CHA. 9. 536. 8、CHA. 9. 536. 8. VH、CHA. 9. 536. 8. VL、CHA. 9. 536. 8. HC、CHA. 9. 536. 8. LC、CHA. 9. 536. 8. H1、CHA. 9. 536. 8. H2、CHA. 9. 536. 8. H3；CHA. 9. 536. 8. H4、CHA. 9. 536. 8. H4 (S241P)、CHA. 9. 536. 8. vhCDR1、CHA. 9. 536. 8. vhCDR2、CHA. 9. 536. 8. vhCDR3、CHA. 9. 536. 8. vLCDR1、CHA. 9. 536.

10

20

30

40

50

8. vlCDR2、およびCHA. 9. 536. 8. vhCDR3 ;
CHA. 9. 560. 1、CHA. 9. 560. 1VH、CHA. 9. 560. 1. VL
、CHA. 9. 560. 1. HC、CHA. 9. 560. 1. LC、CHA. 9. 560
. 1. H1、CHA. 9. 560. 1. H2、CHA. 9. 560. 1. H3 ;CHA.
9. 560. 1. H4、CHA. 9. 560. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 5
60. 1. vhCDR1、CHA. 9. 560. 1. vhCDR2、CHA. 9. 560
. 1. vhCDR3、CHA. 9. 560. 1. vlCDR1、CHA. 9. 560. 1
. vlCDR2、およびCHA. 9. 560. 1. vhCDR3 ;
CHA. 9. 560. 3、CHA. 9. 560. 3VH、CHA. 9. 560. 3. VL
、CHA. 9. 560. 3. HC、CHA. 9. 560. 3. LC、CHA. 9. 560
. 3. H1、CHA. 9. 560. 3. H2、CHA. 9. 560. 3. H3 ;CHA.
9. 560. 3. H4、CHA. 9. 560. 3. H4 (S241P) ;CHA. 9. 5
60. 3. vhCDR1、CHA. 9. 560. 3. vhCDR2、CHA. 9. 560
. 3. vhCDR3、CHA. 9. 560. 3. vlCDR1、CHA. 9. 560. 3
. vlCDR2、およびCHA. 9. 560. 3. vhCDR3 ;
CHA. 9. 560. 4、CHA. 9. 560. 4VH、CHA. 9. 560. 4. VL
、CHA. 9. 560. 4. HC、CHA. 9. 560. 4. LC、CHA. 9. 560
. 4. H1、CHA. 9. 560. 4. H2、CHA. 9. 560. 4. H3 ;CHA.
9. 560. 4. H4、CHA. 9. 560. 4. H4 (S241P)、CHA. 9. 5
60. 4. vhCDR1、CHA. 9. 560. 4. vhCDR2、CHA. 9. 560
. 4. vhCDR3、CHA. 9. 560. 4. vlCDR1、CHA. 9. 560. 4
. vlCDR2、およびCHA. 9. 560. 4. vhCDR3 ;
CHA. 9. 560. 5、CHA. 9. 560. 5VH、CHA. 9. 560. 5. VL
、CHA. 9. 560. 5. HC、CHA. 9. 560. 5. LC、CHA. 9. 560
. 5. H1、CHA. 9. 560. 5. H2、CHA. 9. 560. 5. H3 ;CHA.
9. 560. 5. H4、CHA. 9. 560. 5. vhCDR1、CHA. 9. 560.
5. vhCDR2、CHA. 9. 560. 5. vhCDR3、CHA. 9. 560. 5.
vlCDR1、CHA. 9. 560. 5. vlCDR2、およびCHA. 9. 560. 5
. vhCDR3 ;
CHA. 9. 560. 6、CHA. 9. 560. 6VH、CHA. 9. 560. 6. VL
、CHA. 9. 560. 6. HC、CHA. 9. 560. 6. LC、CHA. 9. 560
. 6. H1、CHA. 9. 560. 6. H2、CHA. 9. 560. 6. H3 ;CHA.
9. 560. 6. H4、CHA. 9. 560. 6. H4 (S241P)、CHA. 9. 5
60. 6. vhCDR1、CHA. 9. 560. 6. vhCDR2、CHA. 9. 560
. 6. vhCDR3、CHA. 9. 560. 6. vlCDR1、CHA. 9. 560. 6
. vlCDR2、およびCHA. 9. 560. 6. vhCDR3 ;
CHA. 9. 560. 7、CHA. 9. 560. 7VH、CHA. 9. 560. 7. VL
、CHA. 9. 560. 7. HC、CHA. 9. 560. 7. LC、CHA. 9. 560
. 7. H1、CHA. 9. 560. 7. H2、CHA. 9. 560. 7. H3 ;CHA.
9. 560. 7. H4 ;CHA. 9. 560. 7. H4 (S241P) ;CHA. 9. 5
60. 7. vhCDR1、CHA. 9. 560. 7. vhCDR2、CHA. 9. 560
. 7. vhCDR3、CHA. 9. 560. 7. vlCDR1、CHA. 9. 560. 7
. vlCDR2、およびCHA. 9. 560. 7. vhCDR3 ;
CHA. 9. 560. 8、CHA. 9. 560. 8VH、CHA. 9. 560. 8. VL
、CHA. 9. 560. 8. HC、CHA. 9. 560. 8. LC、CHA. 9. 560
. 8. H1、CHA. 9. 560. 8. H2、CHA. 9. 560. 8. H3 ;CHA.
9. 560. 8. H4、CHA. 9. 560. 8. H4 (S241P) ;CHA. 9. 5
60. 8. vhCDR1、CHA. 9. 560. 8. vhCDR2、CHA. 9. 560
. 8. vhCDR3、CHA. 9. 560. 8. vlCDR1、CHA. 9. 560. 8
. vlCDR2、およびCHA. 9. 560. 8. vhCDR3 ;

10

20

30

40

50

CHA. 9. 546. 1、CHA. 9. 546. 1 VH、CHA. 9. 546. 1. VL
、CHA. 9. 546. 1. HC、CHA. 9. 546. 1. LC、CHA. 9. 546
. 1. H1、CHA. 9. 546. 1. H2、CHA. 9. 546. 1. H3；CHA.
9. 546. 1. H4、CHA. 9. 546. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 5
46. 1. vhCDR1、CHA. 9. 546. 1. vhCDR2、CHA. 9. 546
. 1. vhCDR3、CHA. 9. 546. 1. vlCDR1、CHA. 9. 546. 1
. vlCDR2、およびCHA. 9. 546. 1. vhCDR3；
CHA. 9. 547. 1、CHA. 9. 547. 1 VH、CHA. 9. 547. 1. VL
、CHA. 9. 547. 1. HC、CHA. 9. 547. 1. LC、CHA. 9. 547
. 1. H1、CHA. 9. 547. 1. H2、CHA. 9. 547. 1. H3；CHA.
9. 547. 1. H4、CHA. 9. 547. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 5
47. 1. vhCDR1、CHA. 9. 547. 1. vhCDR2、CHA. 9. 547
. 1. vhCDR3、CHA. 9. 547. 1. vlCDR1、CHA. 9. 547. 1
. vlCDR2、およびCHA. 9. 547. 1. vhCDR3；
CHA. 9. 547. 2、CHA. 9. 547. 2 VH、CHA. 9. 547. 2. VL
、CHA. 9. 547. 2. HC、CHA. 9. 547. 2. LC、CHA. 9. 547
. 2. H1、CHA. 9. 547. 2. H2、CHA. 9. 547. 2. H3；CHA.
9. 547. 2. H4、CHA. 9. 547. 2. H4 (S241P)、CHA. 9. 5
47. 2. vhCDR1、CHA. 9. 547. 2. vhCDR2、CHA. 9. 547
. 2. vhCDR3、CHA. 9. 547. 2. vlCDR1、CHA. 9. 547. 2
. vlCDR2、およびCHA. 9. 547. 2. vhCDR3；
CHA. 9. 547. 3、CHA. 9. 547. 3 VH、CHA. 9. 547. 3. VL
、CHA. 9. 547. 3. HC、CHA. 9. 547. 3. LC、CHA. 9. 547
. 3. H1、CHA. 9. 547. 3. H2、CHA. 9. 547. 3. H3；CHA.
9. 547. 3. H4、CHA. 9. 547. 3. H4 (S241P)、CHA. 9. 5
47. 3. vhCDR1、CHA. 9. 547. 3. vhCDR2、CHA. 9. 547
. 3. vhCDR3、CHA. 9. 547. 3. vlCDR1、CHA. 9. 547. 3
. vlCDR2、およびCHA. 9. 547. 3. vhCDR3；
CHA. 9. 547. 4、CHA. 9. 547. 4 VH、CHA. 9. 547. 4. VL
、CHA. 9. 547. 4. HC、CHA. 9. 547. 4. LC、CHA. 9. 547
. 4. H1、CHA. 9. 547. 4. H2、CHA. 9. 547. 4. H3；CHA.
9. 547. 4. H4、CHA. 9. 547. 4. H4 (S241P)、CHA. 9. 5
47. 4. vhCDR1、CHA. 9. 547. 4. vhCDR2、CHA. 9. 547
. 4. vhCDR3、CHA. 9. 547. 4. vlCDR1、CHA. 9. 547. 4
. vlCDR2、およびCHA. 9. 547. 4. vhCDR3；
CHA. 9. 547. 6、CHA. 9. 547. 6 VH、CHA. 9. 547. 6. V
L、CHA. 9. 547. 6. HC、CHA. 9. 547. 6. LC、CHA. 9. 54
7. 6. H1、CHA. 9. 547. 6. H2、CHA. 9. 547. 6. H3；CHA
. 9. 547. 6. H4、CHA. 9. 547. 6. H4 (S241P)、CHA. 9.
547. 6. vhCDR1、CHA. 9. 547. 6. vhCDR2、CHA. 9. 54
7. 6. vhCDR3、CHA. 9. 547. 6. vlCDR1、CHA. 9. 547.
6. vlCDR2、およびCHA. 9. 547. 6. vhCDR3；
CHA. 9. 547. 7、CHA. 9. 547. 7 VH、CHA. 9. 547. 7. VL
、CHA. 9. 547. 7. HC、CHA. 9. 547. 7. LC、CHA. 9. 547
. 7. H1、CHA. 9. 547. 7. H2、CHA. 9. 547. 7. H3；CHA.
9. 547. 7. H4、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、CHA. 9. 5
47. 7. vhCDR1、CHA. 9. 547. 7. vhCDR2、CHA. 9. 547
. 7. vhCDR3、CHA. 9. 547. 7. vlCDR1、CHA. 9. 547. 7
. vlCDR2、およびCHA. 9. 547. 7. vhCDR3；
CHA. 9. 547. 8、CHA. 9. 547. 8 VH、CHA. 9. 547. 8. VL

10

20

30

40

50

、CHA. 9. 547. 8. HC、CHA. 9. 547. 8. LC、CHA. 9. 547. 8. H1、CHA. 9. 547. 8. H2、CHA. 9. 547. 8. H3；CHA. 9. 547. 8. H4、CHA. 9. 547. 8. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 8. vhCDR1、CHA. 9. 547. 8. vhCDR2、CHA. 9. 547. 8. vhCDR3、CHA. 9. 547. 8. vlCDR1、CHA. 9. 547. 8. vlCDR2、およびCHA. 9. 547. 8. vhCDR3；
CHA. 9. 547. 9、CHA. 9. 547. 9、CHA. 9. 547. 9VH、CHA. 9. 547. 9. VL、CHA. 9. 547. 9. HC、CHA. 9. 547. 9. LC、CHA. 9. 547. 9. H1、CHA. 9. 547. 9. H2、CHA. 9. 547. 9. H3；CHA. 9. 547. 9. H4、CHA. 9. 547. 9. H4、CHA. 9. 547. 9. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 9. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 9. vhCDR1、CHA. 9. 547. 9. vhCDR2、CHA. 9. 547. 9. vhCDR3、CHA. 9. 547. 9. vlCDR1、CHA. 9. 547. 9. vlCDR2、およびCHA. 9. 547. 9. vhCDR3；
CHA. 9. 547. 13、CHA. 9. 547. 13、CHA. 9. 547. 13VH、CHA. 9. 547. 13. VL、CHA. 9. 547. 13. HC、CHA. 9. 547. 13. LC、CHA. 9. 547. 13. H1、CHA. 9. 547. 13. H2、CHA. 9. 547. 13. H3；CHA. 9. 547. 13. H4、CHA. 9. 547. 13. H4、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 13. vhCDR1、CHA. 9. 547. 13. vhCDR2、CHA. 9. 547. 13. vhCDR3、CHA. 9. 547. 13. vlCDR1、CHA. 9. 547. 13. vlCDR2、およびCHA. 9. 547. 13. vhCDR3；
CHA. 9. 541. 1、CHA. 9. 541. 1. VH、CHA. 9. 541. 1. VL、CHA. 9. 541. 1. HC、CHA. 9. 541. 1. LC、CHA. 9. 541. 1. H1、CHA. 9. 541. 1. H2、CHA. 9. 541. 1. H3；CHA. 9. 541. 1. H4、CHA. 9. 541. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 541. 1. vhCDR1、CHA. 9. 541. 1. vhCDR2、CHA. 9. 541. 1. vhCDR3、CHA. 9. 541. 1. vlCDR1、CHA. 9. 541. 1. vlCDR2、およびCHA. 9. 541. 1. vhCDR3；
CHA. 9. 541. 3、CHA. 9. 541. 3. VH、CHA. 9. 541. 3. VL、CHA. 9. 541. 3. HC、CHA. 9. 541. 3. LC、CHA. 9. 541. 3. H1、CHA. 9. 541. 3. H2、CHA. 9. 541. 3. H3；CHA. 9. 541. 3. H4、CHA. 9. 541. 3. H4 (S241P)、CHA. 9. 541. 3. vhCDR1、CHA. 9. 541. 3. vhCDR2、CHA. 9. 541. 3. vhCDR3、CHA. 9. 541. 3. vlCDR1、CHA. 9. 541. 3. vlCDR2、およびCHA. 9. 541. 3. vhCDR3；
CHA. 9. 541. 4、CHA. 9. 541. 4. VH、CHA. 9. 541. 4. VL、CHA. 9. 541. 4. HC、CHA. 9. 541. 4. LC、CHA. 9. 541. 4. H1、CHA. 9. 541. 4. H2、CHA. 9. 541. 4. H3；CHA. 9. 541. 4. H4、CHA. 9. 541. 4. H4 (S241P)、CHA. 9. 541. 4. vhCDR1、CHA. 9. 541. 4. vhCDR2、CHA. 9. 541. 4. vhCDR3、CHA. 9. 541. 4. vlCDR1、CHA. 9. 541. 4. vlCDR2、およびCHA. 9. 541. 4. vhCDR3；
CHA. 9. 541. 5、CHA. 9. 541. 5. VH、CHA. 9. 541. 5. VL、CHA. 9. 541. 5. HC、CHA. 9. 541. 5. LC、CHA. 9. 541. 5. H1、CHA. 9. 541. 5. H2、CHA. 9. 541. 5. H3；CHA. 9. 541. 5. H4、CHA. 9. 541. 5. H4 (S241P)、CHA. 9. 541. 5. vhCDR1、CHA. 9. 541. 5. vhCDR2、CHA. 9. 541. 5. vhCDR3、CHA. 9. 541. 5. vlCDR1、CHA. 9. 541.

10

20

30

40

50

5. v l C D R 2、および C H A. 9. 5 4 1. 5. v h C D R 3 ;
C H A. 9. 5 4 1. 6. C H A. 9. 5 4 1. 6. V H、C H A. 9. 5 4 1. 6. V
L、C H A. 9. 5 4 1. 6. H C、C H A. 9. 5 4 1. 6. L C、C H A. 9. 5 4
1. 6. H 1、C H A. 9. 5 4 1. 6. H 2、C H A. 9. 5 4 1. 6. H 3 ; C H A
. 9. 5 4 1. 6. H 4、C H A. 9. 5 4 1. 6. H 4 (S 2 4 1 P)、C H A. 9.
5 4 1. 6. v h C D R 1、C H A. 9. 5 4 1. 6. v h C D R 2、C H A. 9. 5 4
1. 6. v h C D R 3、C H A. 9. 5 4 1. 6. v l C D R 1、C H A. 9. 5 4 1.
6. v l C D R 2、および C H A. 9. 5 4 1. 6. v h C D R 3 ;
C H A. 9. 5 4 1. 7. C H A. 9. 5 4 1. 7. V H、C H A. 9. 5 4 1. 7. V
L、C H A. 9. 5 4 1. 7. H C、C H A. 9. 5 4 1. 7. L C、C H A. 9. 5 4
1. 7. H 1、C H A. 9. 5 4 1. 7. H 2、C H A. 9. 5 4 1. 7. H 3 ; C H A
. 9. 5 4 1. 7. H 4、C H A. 9. 5 4 1. 7. H 4 (S 2 4 1 P)、C H A. 9.
5 4 1. 7. v h C D R 1、C H A. 9. 5 4 1. 7. v h C D R 2、C H A. 9. 5 4
1. 7. v h C D R 3、C H A. 9. 5 4 1. 7. v l C D R 1、C H A. 9. 5 4 1.
7. v l C D R 2、および C H A. 9. 5 4 1. 7. v h C D R 3 ; ならびに
C H A. 9. 5 4 1. 8. C H A. 9. 5 4 1. 8. V H、C H A. 9. 5 4 1. 8. V
L、C H A. 9. 5 4 1. 8. H C、C H A. 9. 5 4 1. 8. L C、C H A. 9. 5 4
1. 8. H 1、C H A. 9. 5 4 1. 8. H 2、C H A. 9. 5 4 1. 8. H 3 ; C H A
. 9. 5 4 1. 8. H 4、C H A. 9. 5 4 1. 8. H 4 (S 2 4 1 P) ; C H A. 9.
5 4 1. 8. v h C D R 1、C H A. 9. 5 4 1. 8. v h C D R 2、C H A. 9. 5 4 1
. 8. v h C D R 3、C H A. 9. 5 4 1. 8. v l C D R 1、C H A. 9. 5 4 1. 8
. v l C D R 2、および C H A. 9. 5 4 1. 8. v h C D R 3。

【0302】

いくつかの実施形態において、抗 T I G I T 抗体は C P A. 9. 0 8 3. H 4 (S 2 4
1 P) であり、抗 P D - 1 抗体はペンブロリズマブであり、ならびに抗 P V R I G 抗体は
上記および／または図 5 もしくは 6 3 からの 1 つである。

【0303】

いくつかの実施形態において、抗 T I G I T 抗体は C P A. 9. 0 8 6. H 4 (S 2 4
1 P) であり、抗 P D - 1 抗体はペンブロリズマブであり、ならびに抗 P V R I G 抗体は
上記および／または図 5 もしくは 6 3 からの 1 つである。

【0304】

いくつかの実施形態において、抗 T I G I T 抗体は C H A. 9. 5 4 7. 7. H 4 (S
2 4 1 P) であり、抗 P D - 1 抗体はペンブロリズマブであり、ならびに抗 P V R I G 抗
体は上記および／または図 5 もしくは 6 3 からの 1 つである。

【0305】

いくつかの実施形態において、抗 T I G I T 抗体は C H A. 9. 5 4 7. 1 3. H 4 (S
2 4 1 P) であり、抗 P D - 1 抗体はペンブロリズマブであり、ならびに抗 P V R I G
抗体は上記および／または図 5 もしくは 6 3 からの 1 つである。

【0306】

いくつかの実施形態において、抗 T I G I T 抗体は C P A. 9. 0 8 3. H 4 (S 2 4
1 P) であり、抗 P D - 1 抗体はニボルマブであり、ならびに抗 P V R I G 抗体は上記お
よび／または図 5 もしくは 6 3 からの 1 つである。

【0307】

いくつかの実施形態において、抗 T I G I T 抗体は C P A. 9. 0 8 6. H 4 (S 2 4
1 P) であり、抗 P D - 1 抗体はニボルマブであり、ならびに抗 P V R I G 抗体は上記お
よび／または図 5 もしくは 6 3 からの 1 つである。

【0308】

いくつかの実施形態において、抗 T I G I T 抗体は C H A. 9. 5 4 7. 7. H 4 (S
2 4 1 P) であり、抗 P D - 1 抗体はニボルマブであり、ならびに抗 P V R I G 抗体は上
記および／または図 5 もしくは 6 3 からの 1 つである。

10

20

30

40

50

【0309】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)であり、PD-1抗体はニボルマブであり、ならびに抗PVRIG抗体は上記および／または図5もしくは63からの1つである。

【0310】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCPA. 9. 083. H4 (S241P)であり、抗PD-1抗体はセンプリマブであり、ならびに抗PVRIG抗体は上記および／または図5もしくは63からの1つである。

【0311】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCPA. 9. 086. H4 (S241P)であり、抗PD-1抗体はセンプリマブであり、ならびに抗PVRIG抗体は上記および／または図5もしくは63からの1つである。

10

【0312】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)であり、抗PD-1抗体はセンプリマブであり、ならびに抗PVRIG抗体は上記および／または図5もしくは63からの1つである。

【0313】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)であり、PD-1抗体はセンプリマブであり、ならびに抗PVRIG抗体は上記および／または図5もしくは63からの1つである。

20

【0314】

いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体はCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)であり、抗PD-1抗体はペンブロリズマブであり、ならびに抗TIGIT抗体は上記および／または図3からの1つである。

【0315】

いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体はCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)であり、抗PD-1抗体はペンブロリズマブであり、ならびに抗TIGIT抗体は上記および／または図3からの1つである。

【0316】

いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体はCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)であり、抗PD-1抗体はニボルマブであり、ならびに抗TIGIT抗体は上記および／または図3からの1つである。

30

【0317】

いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体はCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)であり、抗PD-1抗体はニボルマブであり、ならびに抗TIGIT抗体は上記および／または図3からの1つである。

【0318】

いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体はCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)であり、抗PD-1抗体はセンプリマブであり、ならびに抗TIGIT抗体は上記および／または図3からの1つである。

40

【0319】

いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体はCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)であり、抗PD-1抗体はセンプリマブであり、ならびに抗TIGIT抗体は上記および／または図3からの1つである。

【0320】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCPA. 9. 083. H4 (S241P)であり、抗PVRIG抗体はCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)であり、および抗PD-1抗体はペンブロリズマブである。

【0321】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCPA. 9. 083. H4 (S24

50

1 P) であり、抗 P V R I G 抗体は C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、および抗 P D - 1 抗体はペンブロリズマブである。

【 0 3 2 2 】

いくつかの実施形態において、抗 T I G I T 抗体は C P A . 9 . 0 8 6 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、抗 P V R I G 抗体は C H A . 7 . 5 3 8 . 1 . 2 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、および抗 P D - 1 抗体はペンブロリズマブである。

【 0 3 2 3 】

いくつかの実施形態において、抗 T I G I T 抗体は C P A . 9 . 0 8 6 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、抗 P V R I G 抗体は C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、および抗 P D - 1 抗体はペンブロリズマブである。

【 0 3 2 4 】

いくつかの実施形態において、抗 T I G I T 抗体は C H A . 9 . 5 4 7 . 7 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、抗 P V R I G 抗体は C H A . 7 . 5 3 8 . 1 . 2 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、および抗 P D - 1 抗体はペンブロリズマブである。

【 0 3 2 5 】

いくつかの実施形態において、抗 T I G I T 抗体は C H A . 9 . 5 4 7 . 7 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、抗 P V R I G 抗体は C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、および抗 P D - 1 抗体はペンブロリズマブである。

【 0 3 2 6 】

いくつかの実施形態において、抗 T I G I T 抗体は C H A . 9 . 5 4 7 . 1 3 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、抗 P V R I G 抗体は C H A . 7 . 5 3 8 . 1 . 2 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、および抗 P D - 1 抗体はペンブロリズマブである。

【 0 3 2 7 】

いくつかの実施形態において、抗 T I G I T 抗体は C H A . 9 . 5 4 7 . 1 3 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、抗 P V R I G 抗体は C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、および抗 P D - 1 抗体はペンブロリズマブである。

【 0 3 2 8 】

いくつかの実施形態において、抗 T I G I T 抗体は C P A . 9 . 0 8 3 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、抗 P V R I G 抗体は C H A . 7 . 5 3 8 . 1 . 2 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、および抗 P D - 1 抗体は S H R - 1 2 1 0 である。

【 0 3 2 9 】

いくつかの実施形態において、抗 T I G I T 抗体は C P A . 9 . 0 8 3 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、抗 P V R I G 抗体は C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、および抗 P D - 1 抗体は S H R - 1 2 1 0 である。

【 0 3 3 0 】

いくつかの実施形態において、抗 T I G I T 抗体は C P A . 9 . 0 8 6 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、抗 P V R I G 抗体は C H A . 7 . 5 3 8 . 1 . 2 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、および抗 P D - 1 抗体は S H R - 1 2 1 0 である。

【 0 3 3 1 】

いくつかの実施形態において、抗 T I G I T 抗体は C P A . 9 . 0 8 6 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、抗 P V R I G 抗体は C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、および抗 P D - 1 抗体は S H R - 1 2 1 0 である。

【 0 3 3 2 】

いくつかの実施形態において、抗 T I G I T 抗体は C H A . 9 . 5 4 7 . 7 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、抗 P V R I G 抗体は C H A . 7 . 5 3 8 . 1 . 2 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、および抗 P D - 1 抗体は S H R - 1 2 1 0 である。

【 0 3 3 3 】

いくつかの実施形態において、抗 T I G I T 抗体は C H A . 9 . 5 4 7 . 7 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、抗 P V R I G 抗体は C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、および抗 P D - 1 抗体は S H R - 1 2 1 0 である。

10

20

30

40

50

【0334】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)であり、抗PVRIg抗体はCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)であり、および抗PD-1抗体はSHR-1210である。

【0335】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)であり、抗PVRIg抗体はCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)であり、および抗PD-1抗体はSHR-1210である。

【0336】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCPA. 9. 083. H4 (S241P)であり、抗PVRIg抗体はCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)であり、および抗PD-1抗体はIBI308である。

10

【0337】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCPA. 9. 083. H4 (S241P)であり、抗PVRIg抗体はCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)であり、および抗PD-1抗体はIBI308である。

【0338】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCPA. 9. 086. H4 (S241P)であり、抗PVRIg抗体はCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)であり、および抗PD-1抗体はIBI308である。

20

【0339】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCPA. 9. 086. H4 (S241P)であり、抗PVRIg抗体はCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)であり、および抗PD-1抗体はIBI308である。

【0340】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)であり、抗PVRIg抗体はCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)であり、および抗PD-1抗体はIBI308である。

【0341】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)であり、抗PVRIg抗体はCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)であり、および抗PD-1抗体はIBI308である。

30

【0342】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)であり、抗PVRIg抗体はCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)であり、および抗PD-1抗体はIBI308である。

【0343】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)であり、抗PVRIg抗体はCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)であり、および抗PD-1抗体はIBI308である。

40

【0344】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCPA. 9. 083. H4 (S241P)であり、抗PVRIg抗体はCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)であり、および抗PD-1抗体はBGB-A317である。

【0345】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCPA. 9. 083. H4 (S241P)であり、抗PVRIg抗体はCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)であり、および抗PD-1抗体はBGB-A317である。

【0346】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCPA. 9. 086. H4 (S24

50

1 P) であり、抗 P V R I G 抗体は C H A . 7 . 5 3 8 . 1 . 2 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、および抗 P D - 1 抗体は B G B - A 3 1 7 である。

【 0 3 4 7 】

いくつかの実施形態において、抗 T I G I T 抗体は C P A . 9 . 0 8 6 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、抗 P V R I G 抗体は C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、および抗 P D - 1 抗体は B G B - A 3 1 7 である。

【 0 3 4 8 】

いくつかの実施形態において、抗 T I G I T 抗体は C H A . 9 . 5 4 7 . 7 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、抗 P V R I G 抗体は C H A . 7 . 5 3 8 . 1 . 2 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、および抗 P D - 1 抗体は B G B - A 3 1 7 である。

10

【 0 3 4 9 】

いくつかの実施形態において、抗 T I G I T 抗体は C H A . 9 . 5 4 7 . 7 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、抗 P V R I G 抗体は C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、および抗 P D - 1 抗体は B G B - A 3 1 7 である。

【 0 3 5 0 】

いくつかの実施形態において、抗 T I G I T 抗体は C H A . 9 . 5 4 7 . 1 3 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、抗 P V R I G 抗体は C H A . 7 . 5 3 8 . 1 . 2 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、および抗 P D - 1 抗体は B G B - A 3 1 7 である。

【 0 3 5 1 】

いくつかの実施形態において、抗 T I G I T 抗体は C H A . 9 . 5 4 7 . 1 3 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、抗 P V R I G 抗体は C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、および抗 P D - 1 抗体は B G B - A 3 1 7 である。

20

【 0 3 5 2 】

いくつかの実施形態において、抗 T I G I T 抗体は C P A . 9 . 0 8 3 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、抗 P V R I G 抗体は C H A . 7 . 5 3 8 . 1 . 2 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、および抗 P D - 1 抗体は米国特許公開第 2 0 1 7 / 0 0 8 1 4 0 9 号に列挙される抗 P D - 1 抗体である。

【 0 3 5 3 】

いくつかの実施形態において、抗 T I G I T 抗体は C P A . 9 . 0 8 3 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、抗 P V R I G 抗体は C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、および抗 P D - 1 抗体は米国特許公開第 2 0 1 7 / 0 0 8 1 4 0 9 号に列挙される抗 P D - 1 抗体である。

30

【 0 3 5 4 】

いくつかの実施形態において、抗 T I G I T 抗体は C P A . 9 . 0 8 6 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、抗 P V R I G 抗体は C H A . 7 . 5 3 8 . 1 . 2 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、および抗 P D - 1 抗体は米国特許公開第 2 0 1 7 / 0 0 8 1 4 0 9 号に列挙される抗 P D - 1 抗体である。

【 0 3 5 5 】

いくつかの実施形態において、抗 T I G I T 抗体は C P A . 9 . 0 8 6 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、抗 P V R I G 抗体は C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、および抗 P D - 1 抗体は米国特許公開第 2 0 1 7 / 0 0 8 1 4 0 9 号に列挙される抗 P D - 1 抗体である。

40

【 0 3 5 6 】

いくつかの実施形態において、抗 T I G I T 抗体は C H A . 9 . 5 4 7 . 7 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、抗 P V R I G 抗体は C H A . 7 . 5 3 8 . 1 . 2 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、および抗 P D - 1 抗体は米国特許公開第 2 0 1 7 / 0 0 8 1 4 0 9 号に列挙される抗 P D - 1 抗体である。

【 0 3 5 7 】

いくつかの実施形態において、抗 T I G I T 抗体は C H A . 9 . 5 4 7 . 7 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、抗 P V R I G 抗体は C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、および抗 P D - 1 抗体は B G B - A 3 1 7 である。

50

あり、および抗PD-1抗体は米国特許公開第2017/0081409号に列挙される抗PD-1抗体である。

【0358】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCHA.9.547.13.H4(S241P)であり、抗PVRIG抗体はCHA.7.538.1.2.H4(S241P)であり、および抗PD-1抗体は米国特許公開第2017/0081409号に列挙される抗PD-1抗体である。

【0359】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCHA.9.547.13.H4(S241P)であり、抗PVRIG抗体はCHA.7.518.1.H4(S241P)であり、および抗PD-1抗体は米国特許公開第2017/0081409号に列挙される抗PD-1抗体である。

10

【0360】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCPA.9.083.H4(S241P)であり、抗PVRIG抗体はCHA.7.538.1.2.H4(S241P)であり、および抗PD-1抗体はセンプリマブである。

【0361】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCPA.9.083.H4(S241P)であり、抗PVRIG抗体はCHA.7.518.1.H4(S241P)であり、および抗PD-1抗体はセンプリマブである。

20

【0362】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCPA.9.086.H4(S241P)であり、抗PVRIG抗体はCHA.7.538.1.2.H4(S241P)であり、および抗PD-1抗体はセンプリマブである。

【0363】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCPA.9.086.H4(S241P)であり、抗PVRIG抗体はCHA.7.518.1.H4(S241P)であり、および抗PD-1抗体はセンプリマブである。

【0364】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCHA.9.547.7.H4(S241P)であり、抗PVRIG抗体はCHA.7.538.1.2.H4(S241P)であり、および抗PD-1抗体はセンプリマブである。

30

【0365】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCHA.9.547.7.H4(S241P)であり、抗PVRIG抗体はCHA.7.518.1.H4(S241P)であり、および抗PD-1抗体はセンプリマブである。

【0366】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCHA.9.547.13.H4(S241P)であり、抗PVRIG抗体はCHA.7.538.1.2.H4(S241P)であり、および抗PD-1抗体はセンプリマブである。

40

【0367】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCHA.9.547.13.H4(S241P)であり、抗PVRIG抗体はCHA.7.518.1.H4(S241P)であり、および抗PD-1抗体はセンプリマブである。

【0368】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCPA.9.083.H4(S241P)であり、抗PD-L1抗体はアテゾリズマブであり、ならびに抗PVRIG抗体は上記および／または図5もしくは63からの1つである。

【0369】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCPA.9.086.H4(S24

50

1 Pであり、抗PD-L1抗体はアテゾリズマブであり、ならびに抗PVRIG抗体は上記および／または図5もしくは63からの1つである。

【0370】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCHA.9.547.7.H4 (S241P)であり、抗PD-L1抗体はアテゾリズマブであり、ならびに抗PVRIG抗体は上記および／または図5もしくは63からの1つである。

【0371】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCHA.9.547.13.H4 (S241P)であり、抗PD-L1抗体はアテゾリズマブであり、ならびに抗PVRIG抗体は上記および／または図5もしくは63からの1つである。

10

【0372】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCPA.9.083.H4 (S241P)であり、抗PD-L1抗体はアベルマブであり、ならびに抗PVRIG抗体は上記および／または図5もしくは63からの1つである。

【0373】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCPA.9.086.H4 (S241P)であり、抗PD-L1抗体はアベルマブであり、ならびに抗PVRIG抗体は上記および／または図5もしくは63からの1つである。

【0374】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCHA.9.547.7.H4 (S241P)であり、抗PD-L1抗体はアベルマブであり、ならびに抗PVRIG抗体は上記および／または図5もしくは63からの1つである。

20

【0375】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCHA.9.547.13.H4 (S241P)であり、抗PD-L1抗体はアベルマブであり、ならびに抗PVRIG抗体は上記および／または図5もしくは63からの1つである。

【0376】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCPA.9.083.H4 (S241P)であり、抗PD-L1抗体はデュルバルマブであり、ならびに抗PVRIG抗体は上記および／または図5もしくは63からの1つである。

30

【0377】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCPA.9.086.H4 (S241P)であり、抗PD-L1抗体はデュルバルマブであり、ならびに抗PVRIG抗体は上記および／または図5もしくは63からの1つである。

【0378】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCHA.9.547.7.H4 (S241P)であり、抗PD-L1抗体はデュルバルマブであり、ならびに抗PVRIG抗体は上記および／または図5もしくは63からの1つである。

【0379】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCHA.9.547.13.H4 (S241P)であり、抗PD-L1抗体はデュルバルマブであり、ならびに抗PVRIG抗体は上記および／または図5もしくは63からの1つである。

40

【0380】

いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体はCHA.7.518.1.H4 (S241P)であり、抗PD-L1抗体はアテゾリズマブであり、ならびに抗TIGIT抗体は上記および／または図3からの1つである。

【0381】

いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体はCHA.7.538.1.2.H4 (S241P)であり、抗PD-L1抗体はアテゾリズマブであり、ならびに抗TIGIT抗体は上記および／または図3からの1つである。

50

【0382】

いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体はCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)であり、抗PD-L1抗体はアテゾリズマブであり、ならびに抗TIGIT抗体は上記および／または図3からの1つである。

【0383】

いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体はCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)であり、抗PD-L1抗体はアテゾリズマブであり、ならびに抗TIGIT抗体は上記および／または図3からの1つである。

【0384】

いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体はCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)であり、抗PD-L1抗体はアベルマブであり、ならびに抗TIGIT抗体は上記および／または図3からの1つである。

10

【0385】

いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体はCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)であり、抗PD-L1抗体はアベルマブであり、ならびに抗TIGIT抗体は上記および／または図3からの1つである。

【0386】

いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体はCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)であり、抗PD-L1抗体はアベルマブであり、ならびに抗TIGIT抗体は上記および／または図3からの1つである。

20

【0387】

いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体はCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)であり、抗PD-L1抗体はアベルマブであり、ならびに抗TIGIT抗体は上記および／または図3からの1つである。

【0388】

いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体はCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)であり、抗PD-L1抗体はデュルバルマブであり、ならびに抗TIGIT抗体は上記および／または図3からの1つである。

【0389】

いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体はCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)であり、抗PD-L1抗体はデュルバルマブであり、ならびに抗TIGIT抗体は上記および／または図3からの1つである。

30

【0390】

いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体はCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)であり、抗PD-L1抗体はデュルバルマブであり、ならびに抗TIGIT抗体は上記および／または図3からの1つである。

【0391】

いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体はCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)であり、抗PD-L1抗体はデュルバルマブであり、ならびに抗TIGIT抗体は上記および／または図3からの1つである。

40

【0392】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCPA. 9. 083. H4 (S241P)であり、抗PVRIG抗体はCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)であり、および抗PD-L1抗体はアテゾリズマブである。

【0393】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCPA. 9. 083. H4 (S241P)であり、抗PVRIG抗体はCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)であり、および抗PD-L1抗体はアテゾリズマブである。

【0394】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCPA. 9. 086. H4 (S24

50

1 P) であり、抗 P V R I G 抗体は C H A . 7 . 5 3 8 . 1 . 2 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、および抗 P D - L 1 抗体はアテゾリズマブである。

【 0 3 9 5 】

いくつかの実施形態において、抗 T I G I T 抗体は C P A . 9 . 0 8 6 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、抗 P V R I G 抗体は C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、および抗 P D - L 1 抗体はアテゾリズマブである。

【 0 3 9 6 】

いくつかの実施形態において、抗 T I G I T 抗体は C H A . 9 . 5 4 7 . 7 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、抗 P V R I G 抗体は C H A . 7 . 5 3 8 . 1 . 2 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、および抗 P D - L 1 抗体はアテゾリズマブである。

10

【 0 3 9 7 】

いくつかの実施形態において、抗 T I G I T 抗体は C H A . 9 . 5 4 7 . 7 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、抗 P V R I G 抗体は C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、および抗 P D - L 1 抗体はアテゾリズマブである。

【 0 3 9 8 】

いくつかの実施形態において、抗 T I G I T 抗体は C H A . 9 . 5 4 7 . 1 3 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、抗 P V R I G 抗体は C H A . 7 . 5 3 8 . 1 . 2 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、および抗 P D - L 1 抗体はアテゾリズマブである。

【 0 3 9 9 】

いくつかの実施形態において、抗 T I G I T 抗体は C H A . 9 . 5 4 7 . 1 3 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、抗 P V R I G 抗体は C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、および抗 P D - L 1 抗体はアテゾリズマブである。

20

【 0 4 0 0 】

いくつかの実施形態において、抗 T I G I T 抗体は C P A . 9 . 0 8 3 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、抗 P V R I G 抗体は C H A . 7 . 5 3 8 . 1 . 2 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、および抗 P D - L 1 抗体はアベルマブである。

【 0 4 0 1 】

いくつかの実施形態において、抗 T I G I T 抗体は C P A . 9 . 0 8 3 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、抗 P V R I G 抗体は C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、および抗 P D - L 1 抗体はアベルマブである。

30

【 0 4 0 2 】

いくつかの実施形態において、抗 T I G I T 抗体は C P A . 9 . 0 8 6 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、抗 P V R I G 抗体は C H A . 7 . 5 3 8 . 1 . 2 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、および抗 P D - L 1 抗体はアベルマブである。

【 0 4 0 3 】

いくつかの実施形態において、抗 T I G I T 抗体は C P A . 9 . 0 8 6 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、抗 P V R I G 抗体は C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、および抗 P D - L 1 抗体はアベルマブである。

【 0 4 0 4 】

いくつかの実施形態において、抗 T I G I T 抗体は C H A . 9 . 5 4 7 . 7 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、抗 P V R I G 抗体は C H A . 7 . 5 3 8 . 1 . 2 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、および抗 P D - L 1 抗体はアベルマブである。

40

【 0 4 0 5 】

いくつかの実施形態において、抗 T I G I T 抗体は C H A . 9 . 5 4 7 . 7 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、抗 P V R I G 抗体は C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、および抗 P D - L 1 抗体はアベルマブである。

【 0 4 0 6 】

いくつかの実施形態において、抗 T I G I T 抗体は C H A . 9 . 5 4 7 . 1 3 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、抗 P V R I G 抗体は C H A . 7 . 5 3 8 . 1 . 2 . H 4 (S 2 4 1 P) であり、および抗 P D - L 1 抗体はアベルマブである。

50

【0407】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)であり、抗PVRIG抗体はCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)であり、および抗PD-L1抗体はアベルマブである。

【0408】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCPA. 9. 083. H4 (S241P)であり、抗PVRIG抗体はCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)であり、および抗PD-L1抗体はデュルバルマブである。

【0409】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCPA. 9. 083. H4 (S241P)であり、抗PVRIG抗体はCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)であり、および抗PD-L1抗体はデュルバルマブである。

10

【0410】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCPA. 9. 086. H4 (S241P)であり、抗PVRIG抗体はCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)であり、および抗PD-L1抗体はデュルバルマブである。

【0411】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCPA. 9. 086. H4 (S241P)であり、抗PVRIG抗体はCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)であり、および抗PD-L1抗体はデュルバルマブである。

20

【0412】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)であり、抗PVRIG抗体はCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)であり、および抗PD-L1抗体はデュルバルマブである。

【0413】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)であり、抗PVRIG抗体はCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)であり、および抗PD-L1抗体はデュルバルマブである。

【0414】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)であり、抗PVRIG抗体はCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)であり、および抗PD-L1抗体はデュルバルマブである。

30

【0415】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体はCHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)であり、抗PVRIG抗体はCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)であり、および抗PD-L1抗体はデュルバルマブである。

B. バイオマーカー分析

本明細書に示されるように、施される併用療法の選択は、腫瘍生検からの特定のバイオマーカーの発現の評価を使用して行うことができる。すなわち、患者の腫瘍試料から生検を採取し、タンパク質染色化および選別化を使用して特定のタンパク質の存在およびレベルを試験することにより、好適な療法を選択できる。実施例2において示されるように、腫瘍からの細胞をスクリーニングし、免疫細胞集団と非免疫細胞集団とを特定することができ、その後免疫細胞集団は、リガンドおよび抗原レベルの両方を調査することを含むPD-1、PD-L1、PVRIG、PVR、PVR L2、およびTIGITを含むいくつかのバイオマーカーのレベルについて評価した。

40

【0416】

したがって、例えば、免疫細胞集団を特定するために、CD45、CD3、CD8、CD33、CD25、CD127、CD14、CD4、およびCD56のうちの1つ以上に対する抗体を評価して、以下の表1に示されるように腫瘍試料中の細胞集団を分類できる：

【0417】

50

【表 2】

細胞サブセット名	ゲーティングマーカー
CD4 ⁺ T 細胞	CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD14 ⁻ CD4 ⁺
CD8 ⁺ T 細胞	CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD14 ⁻ CD8 ⁺
CD4 ⁺ CD8 ⁻ T 細胞	CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD14 ⁻ CD4 ⁺ CD8 ⁻
NK 細胞	CD45 ⁺ CD3 ⁻ CD14 ⁻ CD56 ⁺
単球	CD45 ⁺ CD3 ⁻ CD14 ⁺
mDC	CD45 ⁺ CD3 ⁻ CD14 ⁺ CD56 ⁻ CD33 ^高
pDC	CD45 ⁺ CD3 ⁻ CD14 ⁺ CD56 ⁺ CD33 ^中
CD45 ⁺ 細胞	CD45 ⁺

10

【0418】

次にこれらの細胞型のいくつかを、一般的に標識化抗体を使用して、PD-1、PD-L1、PVRIG、PVR、PVRL2、およびTIGITのうちの1つ以上の発現について評価し、スコア化する。PD-L1陽性腫瘍細胞または免疫細胞の割合が、使用される抗体についての抗体関連アイソタイプ対照抗体で染色された同じ腫瘍細胞と比較して1%を超える(>1%)場合に、抗TIGIT、抗PVRIG、および抗PD1抗体の三重併用が施されるべきである。一方で、PD-L1陽性腫瘍細胞または免疫細胞の頻度がアイソタイプ対照と比較して1%を下回る(<1%)患者には、抗TIGIT抗体および抗PVRIG抗体の二重併用が施されるべきである。

20

1. 抗TIGIT、抗PVRIG、および抗PD-1抗体の併用療法

いくつかの実施形態において、PD-1、PD-L1、PVRIG、PVR、PVRL2、およびTIGITから選択される少なくとも1つの細胞表面マーカーの発現について、腫瘍からの免疫細胞が任意に試験されたら、治療の決定を下すことができる。PD-L1陽性腫瘍細胞または免疫細胞の発現が>1%である場合に、患者は、本明細書で概説される抗TIGIT、抗PVRIG、および抗PD-1抗体の三重併用を施すことができる。

30

【0419】

したがって、一実施形態において、抗TIGIT抗体CPA.9.083からのCDRセットを含む抗体は、抗PVRIG抗体CHA.7.518.1からのCDRセットを含む抗体、およびペンブロリズマブと組み合わせられる。特定の実施形態において、CPA.9.083.H4(S241P)は、CHA.7.518.1.H4(S241P)、およびペンブロリズマブと組み合わせられる。

【0420】

一実施形態において、抗TIGIT抗体CPA.9.083からのCDRセットを含む抗体は、抗PVRIG抗体CHA.7.538.1.2からのCDRセットを含む抗体、およびペンブロリズマブと組み合わせられる。特定の実施形態において、CPA.9.083.H4(S241P)は、CHA.7.538.1.2.H4(S241P)、およびペンブロリズマブと組み合わせられる。

40

【0421】

一実施形態において、抗TIGIT抗体CPA.9.086からのCDRセットを含む抗体は、抗PVRIG抗体CHA.7.518.1からのCDRセットを含む抗体、およびペンブロリズマブと組み合わせられる。特定の実施形態において、CPA.9.086.H4(S241P)は、CHA.7.518.1.H4(S241P)、およびペンブロリ

50

ズマブと組み合わせられる。

【0422】

一実施形態において、抗TIGIT抗体CPA. 9. 086からのCDRセットを含む抗体は、抗PVRIg抗体CHA. 7. 538. 1. 2からのCDRセットを含む抗体、およびペンブロリズマブと組み合わせられる。特定の実施形態において、CPA. 9. 086. H4 (S241P) は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、およびペンブロリズマブと組み合わせられる。

【0423】

一実施形態において、抗TIGIT抗体CHA. 9. 547. 7からのCDRセットを含む抗体は、抗PVRIg抗体CHA. 7. 518. 1からのCDRセットを含む抗体、およびペンブロリズマブと組み合わせられる。特定の実施形態において、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P) は、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、およびペンブロリズマブと組み合わせられる。

10

【0424】

一実施形態において、抗TIGIT抗体CHA. 9. 547. 7からのCDRセットを含む抗体は、抗PVRIg抗体CHA. 7. 538. 1. 2からのCDRセットを含む抗体、およびペンブロリズマブと組み合わせられる。特定の実施形態において、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P) は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、およびペンブロリズマブと組み合わせられる。

【0425】

一実施形態において、抗TIGIT抗体CHA. 9. 547. 13からのCDRセットを含む抗体は、抗PVRIg抗体CHA. 7. 518. 1からのCDRセットを含む抗体、およびペンブロリズマブと組み合わせられる。特定の実施形態において、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P) は、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、およびペンブロリズマブと組み合わせられる。

20

【0426】

一実施形態において、抗TIGIT抗体CHA. 9. 547. 13からのCDRセットを含む抗体は、抗PVRIg抗体CHA. 7. 538. 1. 2からのCDRセットを含む抗体、およびペンブロリズマブと組み合わせられる。特定の実施形態において、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P) は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、およびペンブロリズマブと組み合わせられる。

30

【0427】

したがって、一実施形態において、抗TIGIT抗体CPA. 9. 083からのCDRセットを含む抗体は、抗PVRIg抗体CHA. 7. 518. 1からのCDRセットを含む抗体、およびニボルマブと組み合わせられる。特定の実施形態において、CPA. 9. 083. H4 (S241P) は、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、およびニボルマブと組み合わせられる。

【0428】

一実施形態において、抗TIGIT抗体CPA. 9. 083からのCDRセットを含む抗体は、抗PVRIg抗体CHA. 7. 538. 1. 2からのCDRセットを含む抗体、およびニボルマブと組み合わせられる。特定の実施形態において、CPA. 9. 083. H4 (S241P) は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、およびニボルマブと組み合わせられる。

40

【0429】

一実施形態において、抗TIGIT抗体CPA. 9. 086からのCDRセットを含む抗体は、抗PVRIg抗体CHA. 7. 518. 1からのCDRセットを含む抗体、およびニボルマブと組み合わせられる。特定の実施形態において、CPA. 9. 086. H4 (S241P) は、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、およびニボルマブと組み合わせられる。

【0430】

50

一実施形態において、抗TIGIT抗体CPA. 9. 086からのCDRセットを含む抗体は、抗PVRIG抗体CHA. 7. 538. 1. 2からのCDRセットを含む抗体、およびニボルマブと組み合わせられる。特定の実施形態において、CPA. 9. 086. H4 (S241P) は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、およびニボルマブと組み合わせられる。

【0431】

一実施形態において、抗TIGIT抗体CHA. 9. 547. 7からのCDRセットを含む抗体は、抗PVRIG抗体CHA. 7. 518. 1からのCDRセットを含む抗体、およびニボルマブと組み合わせられる。特定の実施形態において、CHA. 9. 547. 7 H4 (S241P) は、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、およびニボルマブと組み合わせられる。

10

【0432】

一実施形態において、抗TIGIT抗体CHA. 9. 547. 7からのCDRセットを含む抗体は、抗PVRIG抗体CHA. 7. 538. 1. 2からのCDRセットを含む抗体、およびニボルマブと組み合わせられる。特定の実施形態において、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P) は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、およびニボルマブと組み合わせられる。

【0433】

一実施形態において、抗TIGIT抗体CHA. 9. 547. 13からのCDRセットを含む抗体は、抗PVRIG抗体CHA. 7. 518. 1からのCDRセットを含む抗体、およびニボルマブと組み合わせられる。特定の実施形態において、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P) は、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、およびニボルマブと組み合わせられる。

20

【0434】

一実施形態において、抗TIGIT抗体CHA. 9. 547. 13からのCDRセットを含む抗体は、抗PVRIG抗体CHA. 7. 538. 1. 2からのCDRセットを含む抗体、およびニボルマブと組み合わせられる。特定の実施形態において、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P) は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、およびニボルマブと組み合わせられる。

【0435】

したがって、一実施形態において、抗TIGIT抗体CPA. 9. 083からのCDRセットを含む抗体は、抗PVRIG抗体CHA. 7. 518. 1からのCDRセットを含む抗体、およびセミプリマブと組み合わせられる。特定の実施形態において、CPA. 9. 083. H4 (S241P) は、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、およびセミプリマブと組み合わせられる。

30

【0436】

一実施形態において、抗TIGIT抗体CPA. 9. 083からのCDRセットを含む抗体は、抗PVRIG抗体CHA. 7. 538. 1. 2からのCDRセットを含む抗体、およびセミプリマブと組み合わせられる。特定の実施形態において、CPA. 9. 083. H4 (S241P) は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、およびセミプリマブと組み合わせられる。

40

【0437】

一実施形態において、抗TIGIT抗体CPA. 9. 086からのCDRセットを含む抗体は、抗PVRIG抗体CHA. 7. 518. 1からのCDRセットを含む抗体、およびセミプリマブと組み合わせられる。特定の実施形態において、CPA. 9. 086. H4 (S241P) は、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、およびセミプリマブと組み合わせられる。

【0438】

一実施形態において、抗TIGIT抗体CPA. 9. 086からのCDRセットを含む抗体は、抗PVRIG抗体CHA. 7. 538. 1. 2からのCDRセットを含む抗体、

50

およびセミプリマブと組み合わせられる。特定の実施形態において、CPA. 9. 086. H4 (S241P) は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、およびセミプリマブと組み合わせられる。

【0439】

一実施形態において、抗TIGIT抗体CHA. 9. 547. 7からのCDRセットを含む抗体は、抗PVRIg抗体CHA. 7. 518. 1からのCDRセットを含む抗体、およびセミプリマブと組み合わせられる。特定の実施形態において、CHA. 9. 547. 7H4 (S241P) は、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、およびセミプリマブと組み合わせられる。

【0440】

一実施形態において、抗TIGIT抗体CHA. 9. 547. 7からのCDRセットを含む抗体は、抗PVRIg抗体CHA. 7. 538. 1. 2からのCDRセットを含む抗体、およびセミプリマブと組み合わせられる。特定の実施形態において、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P) は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、およびセミプリマブと組み合わせられる。

【0441】

一実施形態において、抗TIGIT抗体CHA. 9. 547. 13からのCDRセットを含む抗体は、抗PVRIg抗体CHA. 7. 518. 1からのCDRセットを含む抗体、およびセミプリマブと組み合わせられる。特定の実施形態において、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P) は、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、および

【0442】

一実施形態において、抗TIGIT抗体CHA. 9. 547. 13からのCDRセットを含む抗体は、抗PVRIg抗体CHA. 7. 538. 1. 2からのCDRセットを含む抗体、およびセミプリマブと組み合わせられる。特定の実施形態において、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P) は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、およびセミプリマブと組み合わせられる。

2. 抗TIGITおよび抗PVRIg抗体の併用療法

同様に、PD-1、PD-L1、PVRIg、PVR、PVRL2、およびTIGITから選択される少なくとも1つの細胞表面マーカーの発現について、腫瘍からの免疫細胞が試験されていると、治療の決定を下すことができる。PD-L1陽性腫瘍細胞または免疫細胞の発現が<1%である場合に、患者は、本明細書で概説される抗TIGITおよび抗PVRIg抗体の二重併用を施すことができる。

【0443】

したがって、一実施形態において、抗TIGIT抗体CPA. 9. 083からのCDRセットを含む抗体は、抗PVRIg抗体CHA. 7. 518. 1からのCDRセットを含む抗体と組み合わせられる。特定の実施形態において、CPA. 9. 083. H4 (S241P) は、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) と組み合わせられる。

【0444】

一実施形態において、抗TIGIT抗体CPA. 9. 083からのCDRセットを含む抗体は、抗PVRIg抗体CHA. 7. 538. 1. 2からのCDRセットを含む抗体と組み合わせられる。特定の実施形態において、CPA. 9. 083. H4 (S241P) は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) と組み合わせられる。

【0445】

一実施形態において、抗TIGIT抗体CPA. 9. 086からのCDRセットを含む抗体は、抗PVRIg抗体CHA. 7. 518. 1からのCDRセットを含む抗体と組み合わせられる。特定の実施形態において、CPA. 9. 086. H4 (S241P) は、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) と組み合わせられる。

【0446】

一実施形態において、抗TIGIT抗体CPA. 9. 086からのCDRセットを含む

10

20

30

40

50

抗体は、抗PVRIG抗体CHA. 7. 538. 1. 2からのCDRセットを含む抗体と組み合わせられる。特定の実施形態において、CPA. 9. 086. H4 (S241P) は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) と組み合わせられる。

【0447】

一実施形態において、抗TIGIT抗体CHA. 9. 547. 7からのCDRセットを含む抗体は、抗PVRIG抗体CHA. 7. 518. 1からのCDRセットを含む抗体と組み合わせられる。特定の実施形態において、CHA. 9. 547. 7H4 (S241P) は、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) と組み合わせられる。

【0448】

一実施形態において、抗TIGIT抗体CHA. 9. 547. 7からのCDRセットを含む抗体は、抗PVRIG抗体CHA. 7. 538. 1. 2からのCDRセットを含む抗体と組み合わせられる。特定の実施形態において、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P) は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) と組み合わせられる。

【0449】

一実施形態において、抗TIGIT抗体CHA. 9. 547. 13からのCDRセットを含む抗体は、抗PVRIG抗体CHA. 7. 518. 1からのCDRセットを含む抗体と組み合わせられる。特定の実施形態において、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P) は、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) と組み合わせられる。

【0450】

一実施形態において、抗TIGIT抗体CHA. 9. 547. 13からのCDRセットを含む抗体は、抗PVRIG抗体CHA. 7. 538. 1. 2からのCDRセットを含む抗体と組み合わせられる。特定の実施形態において、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P) は、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) と組み合わせられる。

【0451】

一実施形態において、本発明は、本発明の抗TIGIT抗体と抗PD-1抗体との組み合わせを提供する。一実施形態において、本発明は、本発明の抗TIGIT抗体と抗PD-L1抗体との組み合わせを提供する。

【0452】

一実施形態において、がんを有する患者からの腫瘍から生検を採取し、FACS分析のために当該技術分野で即知であるように解離させる。細胞は、(1) TIGIT (例えば、本明細書に記載されるいずれかまたはMBSA43のような当技術分野における他のものを使用して) ; (2) PD-1 (例えば、EH12. 2H7、Keytruda (登録商標)、Opdivo (登録商標)、センプリマブなどのような当技術分野において即知であるものを使用して) ; (3) PD-L1 (例えば、本明細書で概説されるBM-1、アテゾリズマブ、アベルマブ、およびデュルバルマブのような当技術分野において即知であるものを使用して) 、および(4) PVR (例えば、SKII. 4のような当技術分野において即知であるものを使用して) 、ならびに(5) 使用される抗体に関連するアイソタイプ対照抗体に対する標識抗体で染色される。FACSが行われ、各受容体について、対照抗体と比較した受容体を発現する細胞の割合が算出される。TIGIT、PD-1、PD-1、およびPVRについての陽性細胞の割合が全ての4つの受容体について $\geq 1\%$ である場合に、患者は本明細書に概説されるようにTIGITおよびPD-1に対する抗体で治療される。

【0453】

一実施形態において、がんを有する患者からの腫瘍から生検を採取し、FACS分析のために当該技術分野で即知であるように解離させる。細胞は、(1) PVRIG (例えば、一般的にCHA. 7. 518. 1H4 (S241P) を使用するが、WO2016/134333 (特に遮断しない場合でも結合するものを含む) またはWO2017/041004で概説されるいずれか) を使用できる) ; (2) PD-1 (例えば、EH12. 2H7、Keytruda (登録商標)、Opdivo (登録商標)、センプリマブなどを含む当技術分野において既知であるものを使用して) ; (3) PD-L1 (例えば、本明

10

20

30

40

50

細書で概説されるBM-1、アテゾリズマブ、アベルマブ、およびデュルバルマブなどの当技術分野において既知であるものを使用して)、および(4)PVRL2(例えば、TX11などの当技術分野において既知であるものを使用して)、ならびに(5)使用される抗体に関連するアイソタイプ対照抗体に対する標識抗体で染色される。FACSが行われ、各受容体について、対照抗体と比較した受容体を発現する細胞の割合が算出される。PVRIg、PD-1、PD-1およびPVRL2についての陽性細胞の割合が全ての4つの受容体について $\geq 1\%$ である場合に、患者は本明細書に概説されるようにPVRIgおよびPD-1に対する抗体で治療される。

【0454】

一実施形態において、がんを有する患者からの腫瘍から生検を採取し、FACS分析のために当該技術分野で即知であるように解離させる。細胞は、(1)PVRIg(例えば、一般的にCHA.7.518.1H4(S241P)を使用するが、WO2016/134333(特に遮断しない場合でも結合するものを含む)またはWO2017/041004で概説されるいずれか)を使用できる);(2)TIGIT(例えば、本明細書に記載されるいずれかまたはMBSA43のような当技術分野における他のものを使用して);(3)PVR(例えば、SKII.4のような当技術分野において即知であるものを使用して)、および(4)PVRL2(例えば、TX11などの当技術分野において既知であるものを使用して)、ならびに(5)使用される抗体に関連するアイソタイプ対照抗体に対する標識抗体で染色される。FACSが行われ、各受容体について、対照抗体と比較した受容体を発現する細胞の割合が算出される。PVRIg、TIGIT、PVR、およびPVRL2についての陽性細胞の割合が全ての4つの受容体について $\geq 1\%$ である場合に、患者は本明細書に概説されるようにPVRIgおよびTIGITに対する抗体で治療される。この点に関する好ましい組み合わせは、CHA.7.518.1.H4(S241P)およびCPA.9.086である。

【0455】

一実施形態において、がんを有する患者からの腫瘍から生検を採取し、FACS分析のために当該技術分野で即知であるように解離させる。細胞は、(1)PVRIg(例えば、一般的にCHA.7.518.1H4(S241P)を使用するが、WO2016/134333(特に遮断しない場合でも結合するものを含む)またはWO2017/041004で概説されるいずれか)を使用できる);(2)TIGIT(例えば、本明細書に記載されるいずれかまたはMBSA43のような当技術分野における他のものを使用して);(3)PVR(例えば、SKII.4のような当技術分野において即知であるものを使用して)、および(4)PVRL2(例えば、TX11などの当技術分野において既知であるものを使用して);(5)PD-1(例えば、EH12.2H7、Keytruda(登録商標)、Opdivo(登録商標)、センプリマブなどのような当技術分野において即知であるものを使用して);ならびに(6)使用される抗体に関連するアイソタイプ対照抗体に対する標識抗体で染色される。FACSが行われ、各受容体について、対照抗体と比較した受容体を発現する細胞の割合が算出される。PVRIg、TIGIT、PVR、PVRL2、およびPD-1についての陽性細胞の割合が全ての5つの受容体について $\geq 1\%$ である場合に、患者は本明細書に概説されるようにPVRIg、TIGIT、およびPD-1に対する抗体で治療される。この点に関する好ましい組み合わせは、CHA.7.518.1.H4(S241P)、CPA.9.086、およびEH12.2H7である。この点に関する他の好ましい組み合わせは、CHA.7.518.1.H4(S241P)、CPA.9.086、およびKeytruda(登録商標)である。この点に関するさらに他の好ましい組み合わせは、CHA.7.518.1.H4(S241P)、CPA.9.086、およびOpdivo(登録商標)である。

【0456】

一実施形態において、がんを有する患者からの腫瘍から生検を採取し、FACS分析のために当該技術分野で即知であるように解離させる。細胞は、(1)PVRIg(例えば、一般的にCHA.7.518.1H4(S241P)を使用するが、WO2016/1

10

20

30

40

50

34333（特に遮断しない場合でも結合するものを含む）またはWO2017/041004で概説されるいずれか）を使用できる）；（2）TIGIT（例えば、本明細書に記載されるいずれかまたはMBSA43のような当技術分野における他のものを使用して）；（3）PD-L1（例えば、本明細書で概説されるBM-1、アテゾリズマブ、アベルマブ、およびデュルバルマブのような当技術分野において即知であるものを使用して）、および（4）PVR（例えば、SKII.4のような当技術分野において即知であるものを使用して）；（5）PD-1（例えば、EH12.2H7、Keytruda（登録商標）、Opdivo（登録商標）、セミプリマブなどのような当技術分野において即知であるものを使用して）；ならびに（6）使用される抗体に関連するアイソタイプ対照抗体に対する標識抗体で染色される。FACSが行われ、各受容体について、対照抗体と比較した受容体を発現する細胞の割合が算出される。PVRIG、TIGIT、PD-L1、PVR、およびPD-1についての陽性細胞の割合が全ての5つの受容体について≥1%である場合に、患者は本明細書に概説されるようにPVRIG、TIGIT、およびPD-1に対する抗体で治療される。この点に関する好ましい組み合わせは、CHA.7.518.1.H4（S241P）、CPA.9.086、およびEH12.2H7である。この点に関する他の好ましい組み合わせは、CHA.7.518.1.H4（S241P）、CPA.9.086、およびKeytruda（登録商標）である。この点に関するさらに他の好ましい組み合わせは、CHA.7.518.1.H4（S241P）、CPA.9.086、およびOpdivo（登録商標）である。

3. 難治性患者に対するPD-1抗体を伴う抗TIGITおよび抗PVRIG抗体の併用療法

いくつかの実施形態において、治療は、高PD-L1発現を有する腫瘍細胞を標的とするための抗TIGIT抗体、抗PVRIG抗体、および抗PD-1抗体の組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、治療は、腫瘍がPD-L1を発現する患者に使用するための抗TIGIT抗体、抗PVRIG抗体、および抗PD-1抗体の組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、治療は、腫瘍がPD-L1を発現する、および／または抗PD-1療法に対して難治性であるがん患者に使用するための抗TIGIT抗体、抗PVRIG抗体、および抗PD-1抗体の組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、治療は、腫瘍がPD-L1を発現し、かつ抗PD-1療法に対して難治性であるがん患者に使用するための抗TIGIT抗体、抗PVRIG抗体、および抗PD-1抗体の組み合わせを含む。

【0457】

したがって、一実施形態において、抗TIGIT抗体CPA.9.083からのCDRセットを含む抗体は、腫瘍がPD-L1を発現する、および／または抗PD-1療法に対して難治性であるがん患者に使用するために抗PVRIG抗体CHA.7.518.1からのCDRセットを含む抗体、およびペンブロリズマブと組み合わせられる。特定の実施形態において、CPA.9.083.H4（S241P）は、腫瘍がPD-L1を発現する、および／または抗PD-1療法に対して難治性であるがん患者に使用するためにCHA.7.518.1.H4（S241P）、およびペンブロリズマブと組み合わせられる。

【0458】

一実施形態において、抗TIGIT抗体CPA.9.083からのCDRセットを含む抗体は、腫瘍がPD-L1を発現する、および／または抗PD-1療法に対して難治性であるがん患者に使用するために抗PVRIG抗体CHA.7.538.1.2からのCDRセットを含む抗体、およびペンブロリズマブと組み合わせられる。特定の実施形態において、CPA.9.083.H4（S241P）は、腫瘍がPD-L1を発現する、および／または抗PD-1療法に対して難治性であるがん患者に使用するためにCHA.7.538.1.2.H4（S241P）、およびペンブロリズマブと組み合わせられる。

【0459】

一実施形態において、抗TIGIT抗体CPA.9.086からのCDRセットを含む抗体は、腫瘍がPD-L1を発現する、および／または抗PD-1療法に対して難治性で

あるがん患者に使用するために抗PVRIG抗体CHA. 7. 518. 1からのCDRセットを含む抗体、およびペンブロリズマブと組み合わせられる。特定の実施形態において、CPA. 9. 086. H4 (S241P)は、腫瘍がPD-L1を発現する、および／または抗PD-1療法に対して難治性であるがん患者に使用するためにCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、およびペンブロリズマブと組み合わせられる。

【0460】

一実施形態において、抗TIGIT抗体CPA. 9. 086からのCDRセットを含む抗体は、腫瘍がPD-L1を発現する、および／または抗PD-1療法に対して難治性であるがん患者に使用するために抗PVRIG抗体CHA. 7. 538. 1. 2からのCDRセットを含む抗体、およびペンブロリズマブと組み合わせられる。特定の実施形態において、CPA. 9. 086. H4 (S241P)は、腫瘍がPD-L1を発現する、および／または抗PD-1療法に対して難治性であるがん患者に使用するためにCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、およびペンブロリズマブと組み合わせられる。

10

【0461】

一実施形態において、抗TIGIT抗体CHA. 9. 547. 7からのCDRセットを含む抗体は、腫瘍がPD-L1を発現する、および／または抗PD-1療法に対して難治性であるがん患者に使用するために抗PVRIG抗体CHA. 7. 518. 1からのCDRセットを含む抗体、およびペンブロリズマブと組み合わせられる。特定の実施形態において、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)は、腫瘍がPD-L1を発現する、および／または抗PD-1療法に対して難治性であるがん患者に使用するためにCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、およびペンブロリズマブと組み合わせられる。

20

【0462】

一実施形態において、抗TIGIT抗体CHA. 9. 547. 7からのCDRセットを含む抗体は、腫瘍がPD-L1を発現する、および／または抗PD-1療法に対して難治性であるがん患者に使用するために抗PVRIG抗体CHA. 7. 538. 1. 2からのCDRセットを含む抗体、およびペンブロリズマブと組み合わせられる。特定の実施形態において、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)は、腫瘍がPD-L1を発現する、および／または抗PD-1療法に対して難治性であるがん患者に使用するためにCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、およびペンブロリズマブと組み合わせられる。

30

【0463】

一実施形態において、抗TIGIT抗体CHA. 9. 547. 13からのCDRセットを含む抗体は、腫瘍がPD-L1を発現する、および／または抗PD-1療法に対して難治性であるがん患者に使用するために抗PVRIG抗体CHA. 7. 518. 1からのCDRセットを含む抗体、およびペンブロリズマブと組み合わせられる。特定の実施形態において、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)は、腫瘍がPD-L1を発現する、および／または抗PD-1療法に対して難治性であるがん患者に使用するためにCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、およびペンブロリズマブと組み合わせられる。

【0464】

一実施形態において、抗TIGIT抗体CHA. 9. 547. 13からのCDRセットを含む抗体は、腫瘍がPD-L1を発現する、および／または抗PD-1療法に対して難治性であるがん患者に使用するために抗PVRIG抗体CHA. 7. 538. 1. 2からのCDRセットを含む抗体、およびペンブロリズマブと組み合わせられる。特定の実施形態において、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)は、腫瘍がPD-L1を発現する、および／または抗PD-1療法に対して難治性であるがん患者に使用するためにCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、およびペンブロリズマブと組み合わせられる。

40

【0465】

したがって、一実施形態において、抗TIGIT抗体CPA. 9. 083からのCDRセットを含む抗体は、腫瘍がPD-L1を発現する、および／または抗PD-1療法に対して難治性であるがん患者に使用するために抗PVRIG抗体CHA. 7. 518. 1か

50

らのCDRセットを含む抗体、およびニボルマブと組み合わせられる。特定の実施形態において、CPA. 9. 083. H4 (S241P) は、腫瘍がPD-L1を発現する、および／または抗PD-1療法に対して難治性であるがん患者に使用するためにCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、およびニボルマブと組み合わせられる。

【0466】

一実施形態において、抗TIGIT抗体CPA. 9. 083からのCDRセットを含む抗体は、腫瘍がPD-L1を発現する、および／または抗PD-1療法に対して難治性であるがん患者に使用するために抗PVRIG抗体CHA. 7. 538. 1. 2からのCDRセットを含む抗体、およびニボルマブと組み合わせられる。特定の実施形態において、CPA. 9. 083. H4 (S241P) は、腫瘍がPD-L1を発現する、および／または抗PD-1療法に対して難治性であるがん患者に使用するためにCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、およびニボルマブと組み合わせられる。

10

【0467】

一実施形態において、抗TIGIT抗体CPA. 9. 086からのCDRセットを含む抗体は、腫瘍がPD-L1を発現する、および／または抗PD-1療法に対して難治性であるがん患者に使用するために抗PVRIG抗体CHA. 7. 518. 1からのCDRセットを含む抗体、およびニボルマブと組み合わせられる。特定の実施形態において、CPA. 9. 086. H4 (S241P) は、腫瘍がPD-L1を発現する、および／または抗PD-1療法に対して難治性であるがん患者に使用するためにCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、およびニボルマブと組み合わせられる。

20

【0468】

一実施形態において、抗TIGIT抗体CPA. 9. 086からのCDRセットを含む抗体は、腫瘍がPD-L1を発現する、および／または抗PD-1療法に対して難治性であるがん患者に使用するために抗PVRIG抗体CHA. 7. 538. 1. 2からのCDRセットを含む抗体、およびニボルマブと組み合わせられる。特定の実施形態において、CPA. 9. 086. H4 (S241P) は、腫瘍がPD-L1を発現する、および／または抗PD-1療法に対して難治性であるがん患者に使用するためにCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、およびニボルマブと組み合わせられる。

【0469】

一実施形態において、抗TIGIT抗体CHA. 9. 547. 7からのCDRセットを含む抗体は、腫瘍がPD-L1を発現する、および／または抗PD-1療法に対して難治性であるがん患者に使用するために抗PVRIG抗体CHA. 7. 518. 1からのCDRセットを含む抗体、およびニボルマブと組み合わせられる。特定の実施形態において、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P) は、腫瘍がPD-L1を発現する、および／または抗PD-1療法に対して難治性であるがん患者に使用するためにCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、およびニボルマブと組み合わせられる。

30

【0470】

一実施形態において、抗TIGIT抗体CHA. 9. 547. 7からのCDRセットを含む抗体は、腫瘍がPD-L1を発現する、および／または抗PD-1療法に対して難治性であるがん患者に使用するために抗PVRIG抗体CHA. 7. 538. 1. 2からのCDRセットを含む抗体、およびニボルマブと組み合わせられる。特定の実施形態において、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P) は、腫瘍がPD-L1を発現する、および／または抗PD-1療法に対して難治性であるがん患者に使用するためにCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、およびニボルマブと組み合わせられる。

40

【0471】

一実施形態において、抗TIGIT抗体CHA. 9. 547. 13からのCDRセットを含む抗体は、腫瘍がPD-L1を発現する、および／または抗PD-1療法に対して難治性であるがん患者に使用するために抗PVRIG抗体CHA. 7. 518. 1からのCDRセットを含む抗体、およびニボルマブと組み合わせられる。特定の実施形態において、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P) は、腫瘍がPD-L1を発現する、および

50

び／または抗PD-1療法に対して難治性であるがん患者に使用するためにCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、およびニボルマブと組み合わせられる。

【0472】

一実施形態において、抗TIGIT抗体CHA. 9. 547. 13からのCDRセットを含む抗体は、腫瘍がPD-L1を発現する、および／または抗PD-1療法に対して難治性であるがん患者に使用するために抗PVRIG抗体CHA. 7. 538. 1. 2からのCDRセットを含む抗体、およびニボルマブと組み合わせられる。特定の実施形態において、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)は、腫瘍がPD-L1を発現する、および／または抗PD-1療法に対して難治性であるがん患者に使用するためにCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、およびニボルマブと組み合わせられる。

10

【0473】

いくつかの実施形態において、抗TIGIT抗体は、図3において記載されるもののうちのいずれをも含む、本明細書に記載されるあらゆる抗TIGIT抗体から選択される抗体である。いくつかの実施形態において、抗PVRIG抗体は、図5および／または図63において記載されるもののうちのいずれをも含む、本明細書に記載されるあらゆる抗PVRIG抗体から選択される抗体である。いくつかの実施形態において、抗PD-1抗体は、図7において記載されるもののうちのいずれをも含む、本明細書に記載されるあらゆる抗PD-1抗体から選択される抗体である。

4. 治療の評価

一般に、本発明の抗体は、単独でまたは併用（PVRIGと共にPD-1、TIGITと共にPD-1、またはTIGITと共にPVRIG、および／またはPVRIGと共にTIGITとPD-1との両方）でがんを有する患者に投与され、本明細書に記載されるいくつかの方法で有効性が評価される。このため、がん量、腫瘍のサイズ、転移の存在または程度の評価等の、有効性の標準的なアッセイを実行し得るが、免疫腫瘍学的治療もまた免疫状態評価に基づいて評価され得る。これは、生体外アッセイおよび生体内アッセイの両方を含むいくつかの方法で行うことができる。例えば、腫瘍量、サイズ、侵襲性、LN関与、転移などといった「古典的な」測定と併せて、免疫状態（例えば、ipi治療後のICOS+CD4+T細胞の存在）の変化の評価を実施することができる。したがって、以下のうちのいずれかまたは全てを評価することができる：CD4⁺T細胞活性化もしくは増殖、CD8⁺T（CTL）細胞活性化もしくは増殖、CD8⁺T細胞媒介性細胞傷害性活性および／もしくはCTL媒介性細胞枯渇、NK細胞活性およびNK媒介性細胞枯渇に対するPVRIGの抑制効果、Treg細胞分化および増殖ならびにTreg細胞もしくは骨髄由来抑制細胞（MDSC）媒介性免疫抑制もしくは免疫耐性に対するPVRIGの増強効果、ならびに／または免疫細胞による炎症性サイトカイン産生、例えば、T細胞もしくは他の免疫細胞によるIL-2、IFN- γ もしくはTNF- α 産生に対するPVRIGの影響。

20

【0474】

いくつかの実施形態では、治療の評価は、例えば、CFSE希釈法、免疫エフェクター細胞のKi67細胞内染色、および3H-チミジン組み込み法を使用して、免疫細胞増殖を評価することによって行われる。

40

【0475】

いくつかの実施形態において、治療の評価は、CD25、CD69、CD137、ICOS、PD1、GITR、OX40、およびCD107Aの表面発現によって測定される細胞脱顆粒のうちの1つ以上を含む、遺伝子発現の増加または活性化関連マーカーの増加したタンパク質レベルを評価することによって行われる。

【0476】

いくつかの実施形態において、治療の評価は、治療の不在下で、例えば、本発明の抗体の投与前に、T細胞増殖の量を評価することによって行われる。投与後、患者がT細胞増殖の増加を有する場合、例えば、患者のT細胞のサブセットが増殖している場合、これはT細胞が活性化されたことの指標である。

50

【0477】

同様に、本発明の抗体を用いた治療の評価は、治療の有効性を評価するために、投与前および投与後に患者のIFN- γ レベルを測定することによって行うことができる。これは、数時間または数日以内に行われ得る。

【0478】

一般に、遺伝子発現アッセイは、当該技術分野で即知であるように行われる。例えば、Goodkind et al., Computers and Chem. Eng. 29 (3): 589 (2005)、Han et al., Bioinform. Biol. Insights 11/15/15 9 (Suppl. 1): 29-46、Campo et al., Nod. Pathol. 2013 Jan; 26 suppl. 1: S97-S110を参照されたく、その遺伝子発現測定技法は、参照により本明細書に明示的に組み込まれる。

10

【0479】

一般に、タンパク質発現測定もまた同様に、当該技術分野で即知であるように行われ、例えば、Wang et al., Recent Advances in Capillary Electrophoresis-Based Proteomic Techniques for Biomarker Discovery, Methods. Mol. Biol. 2013: 984: 1-12、Taylor et al., BioMed Res. Volume 2014, Article ID 361590, 8 pages、Becerik et al., Mutat. Res 2011 June 17: 722 (2): 171-182を参照されたく、その測定技法は、参照により本明細書に明示的に組み込まれる

20

いくつかの実施形態において、治療の評価は、酵素活性（プロテアーゼ活性を含む）、細胞膜透過性、細胞接着、ATP産生、補酵素産生、およびヌクレオチド取り込み活性などの多数の細胞パラメーターを推測することを通じた標的細胞生存検出によって測定される細胞傷害性活性を評価することによって行なわれる。これらのアッセイの具体的な例としては、トリパンブルーまたはPI染色、 ^{51}Cr または ^{35}S 放出法、LDH活性、MTTおよび／またはWSTアッセイ、カルセイン-AMアッセイ、発光系アッセイ、ならびに他のものが含まれるが、これらに限定されない。

【0480】

30

いくつかの実施形態では、治療の評価は、サイトカイン産生によって測定されるT細胞活性を評価することによって行われ、周知の技法を使用して、IFN- γ 、TNF- α 、GM-CSF、IL-2、IL-6、IL-4、IL-5、IL-10、および／またはIL-13を含むがこれらに限定されないサイトカインを使用して、細胞内、培養上清液中のいずれかで測定する。

【0481】

したがって、治療の評価は、以下のうちの1つ以上を評価するアッセイを使用して行うことができる：(i) 免疫応答を増加させる、(ii) $\alpha\beta$ および／または $\gamma\delta$ T細胞の活性化を増加させる、(iii) 細胞傷害性T細胞活性を増加させる、(iv) NKおよび／またはNK T細胞活性を増加させる、(v) $\alpha\beta$ および／または $\gamma\delta$ T細胞抑制を軽減させる、(vi) 炎症促進性サイトカイン分泌を増加させる、(vii) IL-2分泌を増加させる；(viii) インターフェロン- γ 産生を増加させる、(ix) Th1応答を増加させる、(x) Th2応答を減少させる、(xi) 制御性T細胞(Treg)の少なくとも1つの細胞数および／または活性化を減少させるかまたは排除する。

40

有効性を測定するためのアッセイ

いくつかの実施形態において、T細胞活性化は、実施例に記載のように、混合リンパ球反応(MLR)アッセイを使用して評価される。活性の増加は免疫刺激活性を示す。活性の適切な増加を以下に概説する。

【0482】

一実施形態において、シグナル伝達経路アッセイは、例えば、異なる因子のリン酸化ま

50

たは脱リン酸化によって、または他の翻訳後修飾を測定することによって測定される免疫応答の増加または減少を測定する。活性の増加は免疫刺激活性を示す。活性の適切な増加を以下に概説する。

【0483】

一実施形態において、シグナル伝達経路アッセイは、例えば、サイトカイン分泌によって、または増殖によって、または例えば、CD137、CD107a、PD1などのような活性化マーカーの発現の変化によって測定される、 $\alpha\beta$ および／または $\gamma\delta$ T細胞の活性化の増加または減少を測定する。活性の増加は免疫刺激活性を示す。活性の適切な増加を以下に概説する。

【0484】

一実施形態において、シグナル伝達経路アッセイは、例えば、例えばがん細胞のような標的細胞の直接的な殺傷によって、またはサイトカイン分泌によって、または増殖によって、または例えば、CD137、CD107a、PD1などのような活性化マーカーの発現の変化によって測定される、細胞傷害性T細胞活性の増加または減少を測定する。活性の増加は免疫刺激活性を示す。活性の適切な増加を以下に概説する。

【0485】

一実施形態において、シグナル伝達経路アッセイは、例えば、標的細胞、例えばがん細胞の直接的な殺傷によって、またはサイトカイン分泌によって、または例えば、CD107aなどのような活性化マーカーの発現の変化によって測定される、NKおよび／またはNKTの細胞活性の増加または減少を測定する。活性の増加は免疫刺激活性を示す。活性の適切な増加を以下に概説する。

【0486】

一実施形態において、シグナル伝達経路アッセイは、例えば、サイトカイン分泌によって、または増殖によって、または例えば、CD137、CD107a、PD1などのような活性化マーカーの発現の変化によって測定される、 $\alpha\beta$ および／または $\gamma\delta$ のT細胞の抑制の増加または減少を測定する。活性の増加は免疫刺激活性を示す。活性の適切な増加を以下に概説する。

【0487】

一実施形態において、シグナル伝達経路アッセイは、例えば、ELISAによって、またはLuminescenceによって、またはMultiplexビーズに基づく方法によって、または細胞内染色およびFACS解析によって、またはAlisportなどによって測定される炎症促進性サイトカイン分泌の増加または減少を測定する。活性の増加は免疫刺激活性を示す。活性の適切な増加を以下に概説する。

【0488】

一実施形態において、シグナル伝達経路アッセイは、例えば、ELISAによって、またはLuminescenceによって、またはMultiplexビーズに基づく方法によって、または細胞内染色およびFACS解析によって、またはAlisportなどによって測定されるIL-2分泌の増加または減少を測定する。活性の増加は免疫刺激活性を示す。活性の適切な増加を以下に概説する。

【0489】

一実施形態において、シグナル伝達経路アッセイは、例えば、ELISAによって、またはLuminescenceによって、またはMultiplexビーズ系方法によって、または細胞内染色およびFACS解析によって、またはAlisport等によって測定されるインターフェロン- γ 産生の増加または減少を測定する。活性の増加は免疫刺激活性を示す。活性の適切な増加を以下に概説する。

【0490】

一実施形態において、シグナル伝達経路アッセイは、例えば、サイトカイン分泌によって、または活性化マーカーの発現の変化によって測定されるTh1応答の増加または減少を測定する。活性の増加は免疫刺激活性を示す。活性の適切な増加を以下に概説する。

【0491】

10

20

30

40

50

一実施形態において、シグナル伝達経路アッセイは、例えば、サイトカイン分泌によって、または活性化マーカーの発現の変化によって測定されるTh2応答の増加または減少を測定する。活性の増加は免疫刺激活性を示す。活性の適切な増加を以下に概説する。

【0492】

一実施形態において、シグナル伝達経路アッセイは、例えば、フローサイトメトリーによって、またはIHCによって測定される制御性T細胞(Treg)の少なくとも1つの細胞数および／または活性の増加または減少を測定する。応答の減少は免疫刺激活性を示す。適切な減少は、以下に概説する増加の場合と同じである。

【0493】

一実施形態において、シグナル伝達経路アッセイは、例えば、フローサイトメトリーによって、またはIHCによって測定されるM2マクロファージ細胞数の増加または減少を測定する。応答の減少は免疫刺激活性を示す。適切な減少は、以下に概説する増加の場合と同じである。

【0494】

一実施形態において、シグナル伝達経路アッセイは、例えば、サイトカイン分泌によって、または活性化マーカーの発現の変化によって測定されるM2マクロファージ腫瘍形成促進活性の増加または減少を測定する。応答の減少は免疫刺激活性を示す。適切な減少は、以下に概説する増加の場合と同じである。

【0495】

一実施形態において、シグナル伝達経路アッセイは、例えば、フローサイトメトリーによって、またはIHCによって測定されるN2好中球増加の増加または減少を測定する。応答の減少は免疫刺激活性を示す。適切な減少は、以下に概説する増加の場合と同じである。

【0496】

一実施形態において、シグナル伝達経路アッセイは、例えば、サイトカイン分泌によって、または活性化マーカーの発現の変化によって測定されるN2好中球腫瘍形成促進活性の増加または減少を測定する。応答の減少は免疫刺激活性を示す。適切な減少は、以下に概説する増加の場合と同じである。

【0497】

一実施形態において、シグナル伝達経路アッセイは、例えば、サイトカイン分泌によって、または増殖によって、または例えば、CD137、CD107a、PD1などのような活性化マーカーの発現の変化によって測定される、T細胞活性化の阻害の増加または減少を測定する。活性の増加は免疫刺激活性を示す。活性の適切な増加を以下に概説する。

【0498】

一実施形態において、シグナル伝達経路アッセイは、例えば、例えばがん細胞のような標的細胞の直接的な殺傷によって、またはサイトカイン分泌によって、または増殖によって、または例えば、CD137、CD107a、PD1などのような活性化マーカーの発現の変化によって測定される、CTL活性化の阻害の増加または減少を測定する。活性の増加は免疫刺激活性を示す。活性の適切な増加を以下に概説する。

【0499】

一実施形態において、シグナル伝達経路アッセイは、例として活性化マーカーの発現の変化によって測定される $\alpha\beta$ および／または $\gamma\delta$ のT細胞枯渇の増加または減少を測定する。応答の減少は免疫刺激活性を示す。適切な減少は、以下に概説する増加の場合と同じである。

【0500】

一実施形態において、シグナル伝達経路アッセイは、例えば、サイトカイン分泌によって、または増殖によって、または例えば、CD137、CD107a、PD1などのような活性化マーカーの発現の変化によって測定される、 $\alpha\beta$ および／または $\gamma\delta$ T細胞の応答の増加または減少を測定する。活性の増加は免疫刺激活性を示す。活性の適切な増加を以下に概説する。

10

20

30

40

50

【0501】

一実施形態において、シグナル伝達経路アッセイは、例えば、サイトカイン分泌によって、または増殖によって、または例えば、CD45RA、CCR7などのような活性化マーカーの発現の変化によって測定される、抗原特異的メモリー応答の刺激の増加または減少を測定する。活性の増加は免疫刺激活性を示す。活性の適切な増加を以下に概説する。

【0502】

一実施形態において、シグナル伝達経路アッセイは、例えばMTT、Cr放出、カルサインAMなどの細胞傷害性アッセイによって、または例えばCFSE希釈もしくはヨウ化プロピジウム染色などのようなフローサイトメトリー系アッセイによって測定される、がん細胞のアポトーシスまたは溶解の増加または減少を測定する。活性の増加は免疫刺激活性を示す。活性の適切な増加を以下に概説する。

10

【0503】

一実施形態において、シグナル伝達経路アッセイは、例えばMTT、Cr放出、カルサインAMなどの細胞傷害性アッセイによって、または例えばCFSE希釈もしくはヨウ化プロピジウム染色などのようなフローサイトメトリーに基づくアッセイによって測定される、がん細胞の細胞傷害性または細胞増殖抑制性の効果の刺激の増加または減少を測定する。活性の増加は免疫刺激活性を示す。活性の適切な増加を以下に概説する。

【0504】

一実施形態において、シグナル伝達経路アッセイは、例えばMTT、Cr放出、カルサインAMなどの細胞傷害性アッセイによって、または例えばCFSE希釈もしくはヨウ化プロピジウム染色などのようなフローサイトメトリー系アッセイによって測定される、がん細胞の直接殺傷の増加または減少を測定する。活性の増加は免疫刺激活性を示す。活性の適切な増加を以下に概説する。

20

【0505】

一実施形態、シグナル伝達経路アッセイは、例えば、サイトカイン分泌によって、または増殖によって、または活性化マーカーの発現の変化によって測定されるTh17活性の増加または減少を測定する。活性の増加は免疫刺激活性を示す。活性の適切な増加を以下に概説する。

【0506】

一実施形態において、シグナル伝達経路アッセイは、例えば、例えばMTT、Cr放出、カルサインAMなどの細胞傷害性アッセイによって、または例えばCFSE希釈もしくはヨウ化プロピジウム染色などのようなフローサイトメトリーに基づくアッセイによって測定される、補体依存性細胞傷害性および／または抗体依存性細胞媒介性細胞傷害性の誘導の増加または減少を測定する。活性の増加は免疫刺激活性を示す。活性の適切な増加を以下に概説する。

30

【0507】

一実施形態において、T細胞活性化は、例えば、標的細胞、例えばがん細胞の直接的な殺傷によって、またはサイトカイン分泌によって、または増殖によって、または例えば、CD137、CD107a、PD1などのような活性化マーカーの発現の変化によって測定される。T細胞については、増殖、活性化の細胞表面マーカー（例えば、CD25、CD69、CD137、PD1）、細胞傷害性（標的細胞を殺傷する能力）、およびサイトカイン産生（例えば、IL-2、IL-4、IL-6、IFN γ 、TNF- α 、IL-10、IL-17A）の増加が、がん細胞の強化された殺傷と一致する免疫調節の指標となり得る。

40

【0508】

一実施形態において、NK細胞活性化は、例えば、標的細胞、例えばがん細胞の直接的な殺傷によって、またはサイトカイン分泌によって、または例えばCD107aなどのような活性化マーカーの発現の変化によって測定される。NK細胞については、増殖、細胞傷害性（標的細胞を殺傷し、CD107a、グランザイム、およびパーフォリン発現を増加させる能力）、サイトカイン産生（例えば、IFN γ およびTNF）、および細胞表面

50

受容体発現（例えば、CD25）の増加が、がん細胞の強化された殺傷と一致する免疫調節の指標となり得る。

【0509】

一実施形態において、 $\gamma\delta$ T細胞活性化は、例えば、サイトカイン分泌によって、または増殖によって、または活性化マーカーの発現の変化によって測定される。

【0510】

一実施形態において、Th1細胞活性化は、例えば、サイトカイン分泌によって、または活性化マーカーの発現の変化によって測定される。

【0511】

活性または応答の適切な増加（または減少、上記で概説されたように適切なもの）は、参照試料または対照試料のいずれか、例えば、本発明の抗PVRI G抗体を含まない試験試料におけるシグナルと比べた、少なくとも約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、または98~99%パーセントの増加である。活性における特定の増加は、添付される図に示される。例えば、T細胞増殖の増加に関して、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) は約60%の増加を示し、CHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) は47%の増加を示す。T細胞増殖またはIFN- γ のいずれかにおいて約10~70%の関連性のある増加が示され、約20~60%もまた有用である。

【0512】

同様に、参照または対照試料と比較して、少なくとも1倍、2倍、3倍、4倍または5倍の増加が有効性を示す。

X. 例示的な実施形態

1. 患者においてがんを治療する方法であって、

a) 腫瘍細胞を含む該患者からの生検を提供することと、
b) 該生検におけるPD-L1陽性腫瘍細胞または免疫細胞の頻度を測定することと、
c) 該PD-L1陽性腫瘍細胞または免疫細胞の頻度が、使用される抗体に関連するアイソタイプ対照抗体を用いて同じ腫瘍細胞を染色する場合と比較して1%を超える場合に、抗TIGIT抗体、抗PVRI G抗体、および抗PD-1抗体を含む三重併用療法を施すことと、

d) 該PD-L1陽性腫瘍細胞または免疫細胞の頻度が、使用される抗体に関連するアイソタイプ対照抗体を用いて同じ腫瘍細胞を染色する場合と比較して1%未満の場合に、抗TIGIT抗体および抗PVRI G抗体を含む二重併用療法を施すこととを含む、方法。
2. 該抗TIGIT抗体が、図3において記載されるもののうちのいずれをも含む、本明細書に記載されるあらゆる抗TIGIT抗体から選択される抗体である、請求項1に記載の方法。

3. 該抗PVRI G抗体が、図5および／または図63において記載されるもののうちのいずれをも含む、本明細書に記載されるあらゆる抗PVRI G抗体から選択される抗体である、請求項1に記載の方法。

4. 該抗PD-1抗体が、図7において記載されるもののうちのいずれをも含む、本明細書に記載されるあらゆる抗PD-1抗体から選択される抗体である、請求項1に記載の方法。

5. 該抗TIGIT抗体が、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、およびCHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)のうちの少なくとも1つから選択される抗体である、請求項1~4のいずれか一項に記載の方法。

6. 該抗PVRI G抗体が、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)のうちの少なくとも1つから選択される抗体である、請求項1~5のいずれか一項に記載の方法。

7. 該抗PD-1抗体が、ペンブロリズマブ、センプリマブ、およびニボルマブのうちの少なくとも1つから選択される抗体である、請求項1~6のいずれか一項に記載の方法。

8. 該二重併用療法が、CPA. 9. 083. H4 (S241P) およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P) およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P) およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P) およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 083. H4 (S241P) およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P) およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P) およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、ならびにCHA. 9. 547. 13. H4 (S241P) およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) の投与から選択される、請求項1～7のいずれか一項に記載の方法。

10

9. 該三重併用療法が、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、ペンブロリズマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、ペンブロリズマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、ペンブロリズマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、ペンブロリズマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、ペンブロリズマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、ペンブロリズマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、ペンブロリズマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、ペンブロリズマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) の投与から選択される、請求項1～8のいずれか一項に記載の方法。

20

30

10. 該記抗体が、同時に投与される、請求項1～9のいずれか一項に記載の方法。

11. 該抗体が連続的に投与される、請求項1～10のいずれか一項に記載の方法。

12. 該がんが、前立腺がん、肝臓がん(HCC)、結腸直腸がん、卵巣がん、子宮内膜がん、乳がん、トリプルネガティブ乳がん、膵臓がん、胃(stomach)(胃(gastric))がん、子宮頸がん、頭頸部がん、甲状腺がん、精巣がん、尿路上皮がん、肺がん(小細胞肺、非小細胞肺)、黒色腫、非黒色腫皮膚がん(扁平上皮および基底細胞がん)、神経膠腫、腎がん(RCC)、リンパ腫(NHLまたはHL)、急性骨髄性白血病(AML)、T細胞急性リンパ芽球性白血病(T-ALL)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、精巣胚細胞腫瘍、中皮腫、食道がん、メルケル細胞がん、および高頻度MSIがん、KRAS変異腫瘍、成人T細胞白血病/リンパ腫、および骨髄異形成症候群(MDS)からなる群から選択される、請求項1～11のいずれか一項に記載の方法。

40

13. 該がんが、トリプルネガティブ乳がん、胃(stomach)(胃(gastric))がん、肺がん(小細胞肺、非小細胞肺)、およびメルケル細胞がん、高頻度MSIがん、KRAS変異腫瘍、成人T細胞白血病/リンパ腫、および骨髄異形成症候群(MDS)からなる群から選択される、請求項1～12のいずれか一項に記載の方法。

14. 抗TIGIT抗体、抗PVRIG抗体、および抗PD-1抗体を含む三重併用療法

50

を施すことを含む、患者においてがんを治療する方法。

15. 該抗TIGIT抗体が、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、およびCHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)のうちの少なくとも1つから選択される抗体である、請求項14に記載の方法。

16. 該抗PVRIG抗体が、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)のうちの少なくとも1つから選択される抗体である、請求項14または15に記載の方法。

17. 該抗PD-1抗体が、ペンブロリズマブおよびニボルマブからなる群から選択される抗体である、請求項14、15、または16のいずれか一項に記載の方法。

18. 該三重併用療法が、CPA. 9. 083. H4 (S241P)およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 083. H4 (S241P)およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、ならびにCHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)の投与から選択される二重併用療法と組み合わせた抗PD-1抗体の投与を含む、請求項14～17のいずれか一項に記載の方法。

19. 該三重併用療法が、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、ペンブロリズマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、ペンブロリズマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、ペンブロリズマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、ペンブロリズマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、ペンブロリズマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、ペンブロリズマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、ペンブロリズマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、ペンブロリズマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、ニボルマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、セミプリマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、セミプリマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、セミプリマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、セミプリマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)

10

20

30

40

50

1 P)、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、セミプリマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、セミプリマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、セミプリマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、ならびにCHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、セミプリマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)の投与から選択される、請求項14～18のいずれか一項に記載の方法。

20. 該記抗体が、同時に投与される、請求項14～19のいずれか一項に記載の方法。

21. 該抗体が連続的に投与される、請求項14～20のいずれか一項に記載の方法。

22. 該がんが、前立腺がん、肝臓がん(HCC)、結腸直腸がん、卵巣がん、子宮内膜がん、乳がん、トリプルネガティブ乳がん、膵臓がん、胃(stomach)(胃(gastric))がん、子宮頸がん、頭頸部がん、甲状腺がん、精巣がん、尿路上皮がん、肺がん(小細胞肺、非小細胞肺)、黒色腫、非黒色腫皮膚がん(扁平上皮および基底細胞がん)、神経膠腫、腎がん(RCC)、リンパ腫(NHLまたはHL)、急性骨髄性白血病(AML)、T細胞急性リンパ芽球性白血病(T-ALL)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、精巣胚細胞腫瘍、中皮腫、食道がん、メルケル細胞がん、高頻度MSIがん、KRAS変異腫瘍、成人T細胞白血病／リンパ腫、および骨髄異形成症候群(MDS)からなる群から選択される、請求項14～21のいずれか一項に記載の方法。

23. 該がんが、トリプルネガティブ乳がん、胃(stomach)(胃(gastric))がん、肺がん(小細胞肺、非小細胞肺)、およびメルケル細胞がん、高頻度MSIがん、KRAS変異腫瘍、成人T細胞白血病／リンパ腫、および骨髄異形成症候群(MDS)からなる群から選択される、請求項14～22のいずれか一項に記載の方法。

24.

a) 抗TIGIT抗体の単位用量を含む容器と、

b) 抗PVRIG抗体の単位用量を含む容器と、を含む、医薬品投与キット。

25.

a) 抗TIGIT抗体の単位用量を含む容器と、

b) 抗PVRIG抗体の単位用量を含む容器と、

c) 抗PD-1抗体を含む容器と、を含む、医薬品投与キット。

26. 該抗TIGIT抗体が、図3において記載されるもののうちのいずれをも含む、本明細書に記載されるあらゆる抗TIGIT抗体から選択される抗体である、請求項24または25に記載の方法。

27. 該抗PVRIG抗体が、図5および／または図63において記載されるもののうちのいずれをも含む、本明細書に記載されるあらゆる抗PVRIG抗体から選択される抗体である、請求項24または25に記載の方法。

28. 該抗PD-1抗体が、図7において記載されるもののうちのいずれをも含む、本明細書に記載されるあらゆる抗PD-1抗体から選択される抗体である、請求項24または25に記載の方法。

29.

a) 患者の腫瘍試料から細胞集団を提供することと、

b) 該集団を、

i) TIGITタンパク質、

ii) PVRIGタンパク質、

iii) PVRタンパク質、

iiii) PD-1タンパク質、

v) PD-L1タンパク質、

vi) PVRL2、および

vii) i)～vi)の抗体に対して関連するアイソタイプ対照と結合する標識抗体で染色することと、

c) 蛍光活性化セルソーティング(FACS)を実行することと、

10

20

30

40

50

d) TIGIT、PVRIG、PVR、PD-1、PVR L2、およびPD-L1のそれぞれについて、該アイソタイプ対照抗体と比較したタンパク質を発現する該集団における細胞の割合を決定し、

TIGITまたはPVRのいずれか、PVRIGまたはPVR L2のいずれか、およびPD-1またはPD-L1のいずれかで陽性細胞の割合が>1%の場合に、ステップe)に進むことと、

e) TIGIT、PVRIG、およびPD-1に対する抗体を該患者に投与することとを含む、方法。

30. 該抗TIGIT抗体が、図3において記載されるもののうちのいずれをも含む、本明細書に記載されるあらゆる抗TIGIT抗体から選択される抗体である、請求項27に記載の方法。

10

31. 該抗PVRIG抗体が、図5および／または図63において記載されるもののうちのいずれをも含む、本明細書に記載されるあらゆる抗PVRIG抗体から選択される抗体である、請求項27に記載の方法。

32. 該抗PD-1抗体が、図7において記載されるもののうちのいずれをも含む、本明細書に記載されるあらゆる抗PD-1抗体から選択される抗体である、請求項27に記載の方法。

33. 前記TIGIT抗体がCPA. 9. 086である、請求項29、31、または32に記載の方法。

34. 該PD-1抗体が、ペンブロリズマブ、センプリマブ、およびニボルマブから選択される、請求項29、30、または31に記載の方法。

20

35. 該PVRIG抗体がCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)である、請求項29、30、または32に記載の方法。

36. 患者においてがんを治療する方法であって、

a) 腫瘍細胞を含む該患者からの生検を提供することと、

b) 該生検におけるPD-L1陽性腫瘍細胞または免疫細胞の頻度を測定することと、

c) 該PD-L1陽性腫瘍細胞または免疫細胞の頻度が、使用される抗体に関連するアイソタイプ対照抗体を用いて同じ腫瘍細胞を染色する場合と比較して1%を超える場合に、抗TIGIT抗体、抗PVRIG抗体、および抗PD-L1抗体を含む三重併用療法を施すことと、

30

d) 該PD-L1陽性腫瘍細胞または免疫細胞の頻度が、使用される抗体に関連するアイソタイプ対照抗体を用いて同じ腫瘍細胞を染色する場合と比較して1%未満の場合に、抗TIGIT抗体および抗PVRIG抗体を含む二重併用療法を施すこととを含む、方法。

37. 該抗TIGIT抗体が、図3において記載されるもののうちのいずれをも含む、本明細書に記載されるあらゆる抗TIGIT抗体から選択される抗体である、請求項36に記載の方法。

38. 該抗PVRIG抗体が、図5および／または図63において記載されるもののうちのいずれをも含む、本明細書に記載されるあらゆる抗PVRIG抗体から選択される抗体である、請求項36に記載の方法。

39. 該抗PD-1抗体が、図62において記載されるもののうちのいずれをも含む、本明細書に記載されるあらゆる抗PD-L1抗体から選択される抗体である、請求項36に記載の方法。

40

40. 該抗TIGIT抗体が、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、およびCHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)のうちの少なくとも1つから選択される抗体である、請求項36～39のいずれか一項に記載の方法。

41. 該抗PVRIG抗体が、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)のうちの少なくとも1つから選択される抗体である、請求項36～39のいずれか一項に記載の方法。

42. 該抗PD-L1抗体が、アテゾリズマブ、アベルマブ、およびデュルバルマブのう

50

ちの少なくとも1つから選択される抗体である、請求項36～41のいずれか一項に記載の方法。

43. 該二重併用療法が、CPA. 9. 083. H4 (S241P) およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P) およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P) およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P) およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 083. H4 (S241P) およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P) およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P) およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、ならびにCHA. 9. 547. 13. H4 (S241P) およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) の投与から選択される、請求項36～42のいずれか一項に記載の方法。

44. 該三重併用療法が、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、アテゾリズマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、アテゾリズマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、アテゾリズマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、アテゾリズマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、アテゾリズマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、アテゾリズマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、アテゾリズマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、アテゾリズマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、アベルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、アベルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、アベルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、アベルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、アベルマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、アベルマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、アベルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、デュルバルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、デュルバルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、デュルバルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、デュルバルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、デュルバルマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、デュルバルマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、デュルバルマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、ならびにCHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、デュルバルマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P) の投与から選択される、請求項36～43のいずれか一項に記載の方法。

45. 該記抗体が、同時に投与される、請求項36～44のいずれか一項に記載の方法。

46. 該抗体が連続的に投与される、請求項36～45のいずれか一項に記載の方法。

47. 該がんが、前立腺がん、肝臓がん(HCC)、結腸直腸がん、卵巣がん、子宮内膜

10

20

30

40

50

がん、乳がん、トリプルネガティブ乳がん、膵臓がん、胃（stomach）（胃（gastric））がん、子宮頸がん、頭頸部がん、甲状腺がん、精巣がん、尿路上皮がん、肺がん（小細胞肺、非小細胞肺）、黒色腫、非黒色腫皮膚がん（扁平上皮および基底細胞がん）、神経膠腫、腎がん（RCC）、リンパ腫（NHLまたはHL）、急性骨髄性白血病（AML）、T細胞急性リンパ芽球性白血病（T-ALL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、精巣胚細胞腫瘍、中皮腫、食道がん、メルケル細胞がん、高頻度MSIがん、KRAS変異腫瘍、成人T細胞白血病／リンパ腫、および骨髄異形成症候群（MDS）からなる群から選択される、請求項36～46のいずれか一項に記載の方法。

48. 該がんが、トリプルネガティブ乳がん、胃（stomach）（胃（gastric））がん、肺がん（小細胞肺、非小細胞肺）、およびメルケル細胞がん、高頻度MSIがん、KRAS変異腫瘍、成人T細胞白血病／リンパ腫、および骨髄異形成症候群（MDS）からなる群から選択される、請求項36～47のいずれか一項に記載の方法。

10

49. 抗TIGIT抗体、抗PVRIG抗体、および抗PD-L1抗体を含む三重併用療法を施すことを含む、患者においてがんを治療する方法。

50. 該抗TIGIT抗体が、CPA. 9. 083. H4（S241P）、CPA. 9. 086. H4（S241P）、CHA. 9. 547. 7. H4（S241P）、およびCHA. 9. 547. 13. H4（S241P）のうちの少なくとも1つから選択される抗体である、請求項49に記載の方法。

51. 該抗PVRIG抗体が、CHA. 7. 518. 1. H4（S241P）およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4（S241P）のうちの少なくとも1つから選択される抗体である、請求項49または50に記載の方法。

20

52. 該抗PD-L1抗体が、アテゾリズマブ、アベルマブ、およびデュルバルマブからなる群から選択される抗体である、請求項49、50、または51のいずれか一項に記載の方法。

53. 該三重併用療法が、CPA. 9. 083. H4（S241P）およびCHA. 7. 518. 1. H4（S241P）、CPA. 9. 086. H4（S241P）およびCHA. 7. 518. 1. H4（S241P）、CHA. 9. 547. 7. H4（S241P）およびCHA. 7. 518. 1. H4（S241P）、CHA. 9. 547. 13. H4（S241P）およびCHA. 7. 518. 1. H4（S241P）、CPA. 9. 083. H4（S241P）およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4（S241P）、CPA. 9. 086. H4（S241P）およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4（S241P）、CHA. 9. 547. 7. H4（S241P）およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4（S241P）、ならびにCHA. 9. 547. 13. H4（S241P）およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4（S241P）の投与から選択される二重併用療法と組み合わせた抗PD-L1抗体の投与を含む、請求項49～52のいずれか一項に記載の方法。

30

54. 該三重併用療法が、CPA. 9. 083. H4（S241P）、アテゾリズマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4（S241P）、CPA. 9. 086. H4（S241P）、アテゾリズマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4（S241P）、CHA. 9. 547. 7. H4（S241P）、アテゾリズマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4（S241P）、CHA. 9. 547. 13. H4（S241P）、アテゾリズマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4（S241P）、CPA. 9. 083. H4（S241P）、アテゾリズマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4（S241P）、CPA. 9. 086. H4（S241P）、アテゾリズマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4（S241P）、CHA. 9. 547. 7. H4（S241P）、アテゾリズマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4（S241P）、CHA. 9. 547. 13. H4（S241P）、アテゾリズマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4（S241P）、CPA. 9. 083. H4（S241P）、アベルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4（S241P）、CPA. 9. 086. H4（S241P）、アベルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4（S241P）、CHA.

40

50

9. 547. 7. H4 (S241P)、アベルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、アベルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、アベルマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、アベルマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P、アベルマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、ならびにCHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、アベルマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、デュルバルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、デュルバルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P)、デュルバルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、デュルバルマブ、およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、デュルバルマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CPA. 9. 086. H4 (S241P)、デュルバルマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、CHA. 9. 547. 7. H4 (S241P、デュルバルマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)、ならびにCHA. 9. 547. 13. H4 (S241P)、デュルバルマブ、およびCHA. 7. 538. 1. 2. H4 (S241P)の投与から選択される、請求項49～53のいずれか一項に記載の方法。

55. 該記抗体が、同時に投与される、請求項49～54のいずれか一項に記載の方法。

56. 該抗体が連続的に投与される、請求項49～54のいずれか一項に記載の方法。

57. 該がんが、前立腺がん、肝臓がん(HCC)、結腸直腸がん、卵巣がん、子宮内膜がん、乳がん、トリプルネガティブ乳がん、膵臓がん、胃(stomach)(胃(gastric))がん、子宮頸がん、頭頸部がん、甲状腺がん、精巣がん、尿路上皮がん、肺がん(小細胞肺、非小細胞肺)、黒色腫、非黒色腫皮膚がん(扁平上皮および基底細胞がん)、神経膠腫、腎がん(RCC)、リンパ腫(NHLまたはHL)、急性骨髄性白血病(AML)、T細胞急性リンパ芽球性白血病(T-ALL)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、精巣胚細胞腫瘍、中皮腫、食道がん、メルケル細胞がん、高頻度MSIがん、KRAS変異腫瘍、成人T細胞白血病／リンパ腫、および骨髄異形成症候群(MDS)からなる群から選択される、請求項49～56のいずれか一項に記載の方法。

58. 該がんが、トリプルネガティブ乳がん、胃(stomach)(胃(gastric))がん、肺がん(小細胞肺、非小細胞肺)、およびメルケル細胞がん、高頻度MSIがん、KRAS変異腫瘍、成人T細胞白血病／リンパ腫、および骨髄異形成症候群(MDS)からなる群から選択される、請求項49～57のいずれか一項に記載の方法。

【実施例】

【0513】

実施例1：機能分析

この研究の目的は、ヒトT細胞機能でのCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)の機能的活性を、主要な生体外細胞系アッセイで単独、または抗TIGITおよび／もしくは抗PD-1抗体との組み合わせのいずれかで特徴付けることである。CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)が、CD8T細胞応答を研究するための抗原代用物モデルとして利用されるウイルス抗原特異的CD8T細胞のサイトカイン産生を増強したことを示す。CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)と抗TIGIT抗体との組み合わせは、T細胞機能の相加的増加、またはいくつかの条件では相乗的増加をもたらす。さらに、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、抗TIGIT、抗PD-1の三重併用を実行し、二重併用または個々の抗体と比較して、三重併用を使用してPD-L1高標的腫瘍細胞と共培養されたT細胞機能の最大の増加を観察した。PD-L1低標的腫瘍細胞との共培養において、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)、抗TIGIT、抗PD-1の三重併用は、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)および抗TIGIT

Tの二重併用と比較して、T細胞機能をさらに増強せず、CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) および抗TIGIT治療は、PD-1発現が低いか、または陰性の患者に有効であり得ることを示唆する。総合すると、ヒトCD8+T細胞機能の増強におけるCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)の有効性を、個別に、または抗TIGIT、または抗PD-1と組み合わせて示す。

この報告は、細胞系アッセイにおける完全ヒト化IgG4抗PVRIg抗体であるCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)の特徴付けについて記載する。CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)は、高い親和性および特異性でPVRIgと結合し、PVRIgとPVRL2との相互作用を遮断する。T細胞機能でのCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)の効果を理解するために、生体外アッセイでサイトカイン産生に対するCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)の効果を調査した。このアッセイは、T細胞活性化の2つのシグナル仮説に基づいて設計された：シグナル1はT細胞受容体の活性化に由来する；シグナル2はT細胞応答の増強または阻害を助ける免疫制御性受容体である。これらのアッセイの設計は、ウイルス抗原(CMV)に由来する抗原ペプチドでパルスした標的細胞株とヒトT細胞との共培養からなる。このシグナルは、T細胞受容体を介したT細胞活性化の「シグナル1」を提供する。これらの標的細胞株は、内在性PVRL2を発現し、この状況下のPVRL2において、T細胞に「シグナル2」を提供する。

CMV：腫瘍細胞株アッセイ

CMVpp65応答性T細胞を、CTL「凍結保存PBMCの解凍」プロトコルに従ってCMV応答性ドナーを解凍することにより拡大し、2e6細胞/mlを、1%glutamax (Gibco)、1%NEAA、ペニシリン/ストレプトマイシン (Gibco)、10%ヒトAB血清 (Corning)、1ug/ml CMVペプチド、2ng/ml IL-2 (R&D)、および10ng/ml IL-7 (R&D)を添加した培地 (Gibco)に再懸濁した。PBMCは、3日目および6日目にIL-2およびIL-7を補充して8日間培養した。8日目に細胞を採取し、完全RPMI培地中の2e6/mlを低用量IL-2 (100U/ml)で5日間再播種した。9日目に、CD8+T細胞の純度およびCMV四量体応答性について細胞表現型を決定する。細胞を、0.25μLのCD3 (クローン：OKT) -アロフィコシアニンセブン (APC-Cy7; Biolegend)、0.25μLのCD8 (クローン：H1T8a) -Alexafluor 488 (AF488; Biolegend)、0.125μLのCD14 (クローン：HCD14)、0.5μLのCD19 (クローン：HIBCD14)、0.5μLのCD56 (クローン：HCD56) -ペリジニクロロフィルタンパク質 (PerCP; Biolegend)、1.25μLのTIGIT (クローン：MBSA43) -アロフィコシアニン (APC; e-Bioscience)、または1.25μLのIgG4 (社内) -アイソタイプ対照 (APC: Biolegend)、1.25μLのCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) -アロフィコシアニン (社内)、または1.25μLのIgG4-APCアイソタイプ対照 (社内)、および0.5μLのPD-1 (クローン：EH12. 2H7) -ブリリアントバイオレット421 (BV421; Biolegend)、または1.25μLのIgG1 (クローン：MOPC21) -ブリリアントバイオレット421 (BV421; Biolegend)で染色した。四量体応答性CD8+T細胞の頻度を評価するために、非標識PBMCは、10μLのiTAg四量体-HLA-A*02:01 CMV pp65 (NLVPMVATV) -フィコエリトリン (PE, MBL-BION)で室温で30分間培養後に染色した。細胞をPBS/BSA/アジド溶液で洗浄し、緩衝液に再懸濁した。Fortessaを使用してデータを取得し、FlowJo (TreeStar) およびPrism (Graphpad) ソフトウェアを使用して解析した。

【0514】

共培養アッセイで使用した標的細胞は、Panc. 05. 4およびColo205細胞株 (ATCC) であった。これらの細胞株は、1.25μLのPVR (SKII. 4) -phycoerythrin (PE, Biolegend)、1.25μLのPVRL2

10

20

30

40

50

(TX31) - peridinin chlorophyll protein (PerCP5.5; Biolegend)、2.5ul PD-L1 (29E.2A3) - Brilliant Violet 785 (BV785; Biolegend)、および1.25 ulのHLA-A2 (BB7.2) - allophycocyanin (APC; Biolegend) 発現を染色した。1.25ulの各蛍光体に対応するアイソタイプもさらに評価した (MOPC-21)。

【0515】

共培養を構成するために、腫瘍細胞株を培養物から採取し、定期的に混合しながら37℃で1時間CMVペプチド (Anaspec) でパルスした腫瘍細胞株を採取した。インキュベーション後、標的細胞を完全に洗浄し、計数し、完全RPMI培地に再懸濁させた。アッセイは、T細胞 (100,000) 対標的細胞 (100,000) の比が1:1であるように設定した。標的細胞、T細胞、および10ug/mlの各抗体処理剤を96ウェルU底プレート (Costar) に一緒に添加し、37℃で24時間インキュベートした。抗体処理には、CHA.7.518.1.H4 (S241P) hIgG4、抗TIGIT hIgG4 (ベンチマーク26、Compugen)、抗PD-1 hIgG4 (ベンチマーク3、Compugen)、およびヒトIgG4アイソタイプ対照 (Compugen) が含まれます。全ての個々および併用群にわたる総抗体濃度を一致させるために、追加のヒトIgG4アイソタイプ対照を単一または二重併用の条件で追加し、最終総抗体濃度を30ug/mlにした。24時間のインキュベーション期間の後、共培養上清を、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-10、IL-13、IL-17A、IL-17F、IL-21、IL-22、TNF-α、および/またはIFN-γを含む分泌されたサイトカインについて、サイトメトリックビーズアレイ (CBA) ヒトTh1/Th2/Th17サイトカインキット (BD Biosciences)、またはLEGENDplex (商標) ヒトThサイトカインキット (BioLegend) を用いて分析した。Fortessaを使用してデータを取得し、FlowJo (TreeStar) およびPrism (Graphpad) ソフトウェアを使用して解析した。

1. 結果および考察

a. CMV T細胞アッセイ: CMV pp65 応答性T細胞は、PVRIG、TIGIT、およびPD1を発現する。

【0516】

ヒトサイトメガロウイルス (CMV) は、人口の高い割合に感染する広範囲に及ぶ持続性のβヘルペスウイルスであり、西ヨーロッパおよび米国ではわずかに血清陽性率が低い (Cannon MJ et al. 2010)。慢性ウイルス感染症またはがんを有する患者の免疫系は、機能が損なわれることが多く、ウイルスに対する効果的な応答を開始したり、または悪性細胞を認識および排除することができない。これらの患者において、抑制性受容体の発現が増加し、これはT細胞機能不全と関連していることを見出した。したがって、負のチェックポイント受容体の上方制御は、T細胞枯渇の反転の潜在的な標的として機能し得る。CMV pp65 タンパク質と特異的なCD8 T細胞は十分に特徴づけられており、これらのCMV特異的T細胞を使用して、T細胞上の調節受容体の役割を研究できる。

【0517】

CMV pp65 ペプチド、IL-2、およびIL-7を使用したHLA-A2+ドナーPBMCの刺激により、CMV pp65 特異的T細胞は、四量体染色により50~90%の範囲の純度まで強力な拡大をもたらした。図8Aは、拡大後のいくつかのドナーからのCMV pp65 特異的T細胞の割合を示す。T細胞でのPVRIG、TIGIT、およびPD-1の表面発現を、CMV+ドナーから評価し、フローサイトメトリーによる受容体発現のそれぞれのアイソタイプと比較した。CMV pp65 特異的T細胞は、活性化9日目にPVRIG (gMFI比の中央値: 7)、TIGIT (gMFI比の中央値: 37)、およびPD1 (gMFI比の中央値: 2) を発現した (図8B)。

【0518】

さらに、時間経過におけるCMV pp65特異的T細胞の拡大に対するPVRIG、TIGIT、およびPD1の発現の動態を評価した。各ドナーについて、CMV pp65応答性CD8+T細胞の頻度を経時的にプロットした(図9A)。CMV pp65応答性T細胞の頻度の有意な拡大(範囲:50~97%)を全てのドナーで観察し、ドナー198は3日目で最初に拡大した(3日目のCMV+割合:85.7%)。しかしながら、ドナー198は6日目にCMV四量体発現を喪失していた(6日目CMV+割合:50.4%)。CMV特異的CD8+T細胞のPVRIG、TIGIT、およびPD-1の発現は、12日間の時間経過にわたりフローサイトメトリーにより評価した。ドナー4、ドナー198、およびドナー210において、CMV pp65特異的CD8+T細胞内のTIGIT発現が、12日間の拡大期間中に増加した(3ドナーでの3ドナーTIGIT発現のgMFIの平均値、0日目のgMFI:1.2、12日目のgMFI:4.7)(図9B)。CMV+T細胞のPVRIG発現も増加した(3ドナーの平均gMFI PVRIG平均値、0日目のgMFI:0.92、12日目のgMFI:8.6)(図6C)。PD-1発現も評価され、発現の最小誘導を観察した(gMFI PD-1の平均値、0日目のgMFI:0.93、12日目のgMFI:2)(図9C)。

b. CHA. 7.518.1.H4(S241P)、抗TIGIT、および抗PD1抗体は、IFN-γ分泌を増強した

CD8 CMV細胞によるTIGIT、PVRIG、およびPD-1発現の上方制御がT細胞機能不全と相関するという理論的根拠により、炎症性サイトカイン産生能に対するPVRIG、TIGIT、およびPD-1遮断の効果を評価することを目的とした。2ドナーからのCMV pp65応答性T細胞を、サイトカイン産生のフローサイトメトリー分析の前に、CMVペプチドを負荷したPD-L1高(Panc04.05)およびPD-L1低(Colo205)腫瘍細胞株と共培養した(図10)。

【0519】

Panc.04.05(PD-L1高)共培養において、抗TIGITの単一遮断により、IgG対照mAbsと比較してIFN-γ産生が増強したのに対し、CHA.7.518.1.H4(S241P)または抗PD-1は最小限の効果であった(図11)。二重の抗TIGITおよびCHA.7.518.1.H4(S241P)の遮断は、CHA.7.518.1.H4(S241P)または抗TIGITの単独遮断と比較して、CD8+T細胞のサイトカイン産生を相乗的かつ一貫して増強した。ドナー4において、CHA.7.518.1.H4(S241P)、抗TIGIT、および抗PD-1の三重併用でIFN-γのさらなる増強が観察され、PD-L1、PVR、およびPVRL2が腫瘍細胞上に高レベルで発現する場合に、T細胞活性化における最大の増強が三重併用で達成されることを示唆する。Colo205(PD-L1低)共培養において、単独の抗TIGIT遮断でIFN-γ分泌が増強したのに対し、CHA.7.518.1.H4(S241P)または抗PD1抗体は、Panc.04.05共培養の結果と同様に、最小限の効果であった。さらに、Panc.04.05共培養と同様に、抗TIGITおよびCHA.7.518.1.H4(S241P)の二重遮断も、抗TIGIT、抗PD-1、またはCHA.7.518.1.H4(S241P)単独と比較して相乗的にIFN-γを増加させ、CHA.7.518.1.H4(S241P)または抗TIGITのいずれか大きい方と抗PD-1を組み合わせる。Panc.04.05(PD-L1高)とは対照的に、ドナー4に対する三重併用条件は、Colo205共培養(PD-L1低)におけるCHA.7.518.1.H4(S241P)および抗TIGITの二重併用よりも優れておらず、PVRおよびPVRL2が腫瘍細胞で高レベル、かつPD-L1が低レベルで発現する場合に、CHA.7.518.1.H4(S241P)および抗TIGITの二重併用が、IFN-γ発現の最大限の増強をもたらしたことを示唆する。これらの発見は、TIGITおよびPVRIG遮断がPD-L1低腫瘍におけるCD8+T細胞応答を増強するのに十分であり、三重併用がPD-L1高腫瘍におけるT細胞活性化の最大限の増強をもたらしたことを示す。

c. 概要

10

20

30

40

50

ヒト抗CMV T細胞応答は生体外での抗原特異的な方法として利用され、チェックポイント阻害剤抗体の機能的能力を評価する。TIGITおよびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)の共遮断は、単一の抗体遮断と比較して、T細胞機能のより大きな回復をもたらすことを観察し、TIGITおよびPVRI G経路の破壊は、CD8腫瘍細胞の共培養におけるPD1経路の破壊よりも重要であり得ることを示唆する。さらに、PD-1、TIGIT、およびPVRI Gに対する抗体を使用した三重遮断により、PD-L1陽性腫瘍細胞または免疫細胞が>1%の場合に、IFN-γが最大限に増強することが観察され、それはPD-L1高発現レベルと同等である。これらの発見は、TIGITおよびPVRI G遮断がPD-L1低腫瘍におけるCD8+T細胞応答を増強するのに十分であり、三重併用がPD-L1高腫瘍におけるT細胞活性化の最大限の増強をもたらしたことを示す。

10

【0520】

本発明は、a) 患者の腫瘍試料からの細胞集団を提供することと、b) i) TIGITタンパク質、ii) PVRI Gタンパク質、iii) PVRタンパク質、iv) PD-1タンパク質、v) PD-L1タンパク質、vi) PVRL2、およびvii) i) ~vi) における抗体に関連するアイソタイプ対照と結合する標識化抗体で該集団を染色することと、c) 蛍光活性化セルソーティング (FACS) を実行することと、d) TIGIT、PVRI G、PVR、PD-1、PVRL2、およびPD-L1のそれぞれについて、該アイソタイプ対照抗体と比較したタンパク質を発現する該集団における細胞の割合を決定し、TIGITまたはPVRのいずれか、PVRI GまたはPVRL2のいずれか、およびPD-1またはPD-L1のいずれかで陽性細胞の割合が>1%の場合に、ステップe) に進むことと、e) TIGIT、PVRI G、およびPD-1に対する抗体を該患者に投与することを含む、方法を提供する。

20

【0521】

本発明は、a) 患者の腫瘍試料からの細胞集団を提供することと、b) i) TIGITタンパク質、ii) PVRI Gタンパク質、iii) PVRタンパク質、iv) PD-1タンパク質、v) PD-L1タンパク質、vi) PVRL2、およびvii) i) ~vi) における抗体に関連するアイソタイプ対照と結合する標識化抗体で該集団を染色することと、c) 蛍光活性化セルソーティング (FACS) を実行することと、d) TIGIT、PVRI G、PVR、PD-1、PVRL2、およびPD-L1のそれぞれについて、該アイソタイプ対照抗体と比較したタンパク質を発現する該集団における細胞の割合を決定し、TIGITまたはPVRのいずれか、PVRI GまたはPVRL2のいずれか、およびPD-1またはPD-L1のいずれかで陽性細胞の割合が>1%の場合に、ステップe) に進むことと、e) TIGIT、PVRI G、およびPD-1に対する抗体を該患者に投与することを含む、方法を提供する。

30

【0522】

本発明は、a) 患者の腫瘍試料からの細胞集団を提供することと、b) i) TIGITタンパク質、およびii) PVRタンパク質、およびiii) i) ~ii) における抗体に関連するアイソタイプ対照と結合する標識化抗体で該集団を染色することと、c) 蛍光活性化セルソーティング (FACS) を実行することと、d) TIGITおよびPVRのそれぞれについて、該アイソタイプ対照抗体と比較したタンパク質を発現する該集団における細胞の割合を決定し、TIGITまたはPVRのいずれかで陽性細胞の割合が>1%の場合に、ステップe) に進むことと、e) TIGIT、PVRI G、およびPD-1に対する抗体を該患者に投与することを含む、方法を提供する。

40

【0523】

本発明は、a) 患者の腫瘍試料からの細胞集団を提供することと、b) i) PVRI Gタンパク質、およびii) PVRL2タンパク質、およびiii) i) ~ii) における抗体に関連するアイソタイプ対照と結合する標識化抗体で該集団を染色することと、c) 蛍光活性化セルソーティング (FACS) を実行することと、d) PVRI GおよびPVRL2のそれぞれについて、該アイソタイプ対照抗体と比較したタンパク質を発現する該

50

集団における細胞の割合を決定し、PVRIGまたはPVRL2のいずれかで陽性細胞の割合が>1%の場合に、ステップe)に進むことと、e) TIGIT、PVRIG、およびPD-1に対する抗体を該患者に投与することを含む、方法を提供する。

【0524】

本発明は、a) 患者の腫瘍試料からの細胞集団を提供することと、b) i) PD-1タンパク質、およびii) PD-L1タンパク質、およびiii) i) ~ ii) における抗体に関連するアイソタイプ対照と結合する標識化抗体で該集団を染色することと、c) 蛍光活性化セルソーティング(FACS)を実行することと、d) PD-1およびPD-L1のそれぞれについて、該アイソタイプ対照抗体と比較したタンパク質を発現する該集団における細胞の割合を決定し、PD-1またはPD-L1のいずれかで陽性細胞の割合が>1%の場合に、ステップe)に進むことと、e) TIGIT、PVRIG、およびPD-1に対する抗体を該患者に投与することを含む、方法を提供する。

実施例2：ヒトがんおよび正常な隣接組織におけるPVRIGおよびPVRL2の発現

この研究の目的は、ヒト腫瘍および正常な隣接試料におけるPVRIGおよびPVRL2の発現を調査することであった。PVRIGは、CD8+T細胞で最も高く、それに続いてNK細胞、CD4-CD8-T細胞、およびCD4+T細胞で発現されたことを観察した。単球、mDC、pDC、または腫瘍細胞では発現を観察しなかった。調査した腫瘍種のうち、子宮内膜、肺、および腎臓腫瘍は、リンパ球で最も高いレベルのPVRIGを発現した。同一患者からの腫瘍組織と比較した、正常な隣接組織からのCD4+およびCD8+T細胞でのPVRIG発現の比較は、腫瘍組織のPVRIGにおいて有意な増強を示した。PVRIG発現の程度とTIGITまたはPD-1発現の程度との相関分析により、CD4およびCD8-T細胞で正の有意な相関を示した。さらに、PD-1、TIGIT、およびPVRIGの共発現単細胞分析により、PVRIGは細胞のサブセットでPD-1およびTIGITと共発現されることが示された。これらのデータは、PVRIGおよびTIGIT、ならびに／またはPD-1の組み合わせの遮断がT細胞応答の増強をもたらすであろうという結論を支持する。PVRIG、PVRL2についてのリガンドは、骨髄細胞(単球、mDC、pDC)、および腫瘍上皮と間質細胞とで構成される可能性が高い複数の腫瘍からのCD45非免疫細胞で発現した。正常な隣接対腫瘍組織に由来する細胞でのPVRL2の比較は、単球およびCD45非免疫細胞でのPVRL2の発現において有意な増強を示した。PVRL2発現の程度とPD-L1発現の程度との相関分析により、CD45非免疫細胞および単球で正の有意な相関を示した。これらの試料において、同一試料でPVRIGとPVRL2との共発現を評価して、どの腫瘍種が受容体とリガンドとの両方の高い共発現を有するかを評価した。調査した腫瘍種のうち、子宮内膜試料、腎臓試料、肺腫瘍試料の大部分でPVRIGとPVRL2との両方の高発現が観察された。まとめると、これらのデータは、PVRIGおよびPVRL2が腫瘍微小環境からの白血球および腫瘍細胞に発現されることを示しており、この経路を利用して抗腫瘍応答を制御できることを示唆する。

【0525】

複数の異なる組織からの解離したヒト腫瘍、および適合した正常な隣接組織からの細胞でのフローサイトメトリーを使用して、PVRIGおよびPVRL2の発現を調査した。腫瘍における免疫制御因子の発現は、特定の治療に対して、どの腫瘍種または患者が最も応答し得るかを予測するのに役立ち得る。

【0526】

健康なヒト末梢血単核細胞(PBMC)ドナーは、スタンフォード血液バンクから入手した。バフィーコートまたはLRS産物を1xPBS+2%FBSで1:1に希釈し、PBMCをFicoll-Paque勾配(Sigma)によって単離した。精製したPBMCをPBS+2%FBSで2回洗浄し、液体窒素で貯蔵した。腫瘍および正常な隣接組織(NAT)試料は、National Cancer Institute支援リソースであるCooperative Human Tissue Networkによって提供された。腫瘍種を、各試料の病理学的報告の検討に基づいて決定した。PVRIGおよび

P V R L 2 の発現を調査した腫瘍種ごとの試料数を以下に報告する。

【 0 5 2 7 】

【表 3】

標的	乳房	結核、淋病、 梅毒	子宮内癌、卵巣癌	頭頸部	腎臓	肺	肝臓	脾臓
PVRIG	4	15	22	4	14	8	9	5
PVRL2	6	21	28	5	16	11	12	17

【 0 5 2 8 】

1. 腫瘍解離プロトコル

腫瘍および N A T 試料を外科用メスで小片に切断し、酵素混合物を含む G e n t l e M A C s (商 標) C チューブ (M i l t e n y i B i o t e c) に移した。製造元のプロトコルに従って、G e n t l e M A C s (M i l t e n y i B i o t e c) で試料を解離した。解離後、F A C S 染色化の前に細胞を 1 0 0 μ m フィルターを通してろ過した。

2. 抗体および試薬：

免疫および非免疫細胞集団を特定するために、次の抗体は製造元が推奨する濃度であった：

【 0 5 2 9 】

【表 4】

表 2. 特定の細胞サブセットを特定するために使用される抗体を示した。

抗体	発蛍光団	クローン	供給元	型番
CD45	Alexa Fluor 700	HI30	BioLegend	304024
CD3	APC Cy7	OKT3	BioLegend	317342
CD8	BV 785	RPA-T8	BioLegend	301046
CD33	BV711	WM53	BioLegend	303424
CD25	BV 650	BC96	BioLegend	302634
CD127	BV 605	A019D5	BioLegend	351334
CD14	BUV395	MoP9	BD Pharmingen	563562
CD4	BUV496	SK3	BD Pharmingen	564651
CD56	PE Dazzle	HCD56	BioLegend	318348

【 0 5 3 0 】

以下の抗体をアイソタイプ対照混合物に 5 u g / m l で使用した。

【 0 5 3 1 】

【表 5】

表 3. 目的の標的に対するアイソタイプ対照として使用される抗体が示される。

抗体	発蛍光団	クローン	供給元	型番
mIgG1	AF647	社内	Compugen	社内
hIgG4	PE	社内	Compugen	社内
mIgG1	BV421	MOPC21	BioLegend	400158
mIgG1	PerCP Cy5-5	MOPC21	BioLegend	400150
mIgG1	PE Cy7	MOPC21	BioLegend	400126
mIgG1	FITC	MOPC21	BioLegend	400110

【0532】

次の混合物を使用して、目的の標的を $5 \mu\text{g}/\text{mL}$ で染色した。

【0533】

【表6】

表4. 目的の標的の分析に使用される抗体が示される

抗体	発蛍光団	クローン	供給元	型番
PDL1	AF647	BM1 (M1)	Compugen	社内
PVRIG	PE	518 (H4)	BioLegend	93930
PD1	BV421	EH12.2H7 (M1)	BioLegend	329920
PVR	PerCP Cy5-5	SKH.4 (M1)	BioLegend	337612
PVRL2	PE Cy7	TX31 (M1)	BioLegend	337414
TIGIT	FITC	MBSA43 (M1)	eBioscience	11-9500-42

【0534】

全てのアイソタイプ対照抗体および標的抗体を、 $5 \mu\text{g}/\text{mL}$ 最終濃度で使用した。

3. FACS染色

PBMCまたは解離した腫瘍細胞の 1×10^6 個の細胞を、染色のために96穴V底プレートに播種した。試料を最初に生細胞と死細胞とを区別するためにLive Dead (Thermo Scientific) 水溶液で染色し、Fc受容体を遮断するために抗CD16 (BioLegend)、抗CD32 (Thermo Scientific)、抗CD64 (BioLegend) 抗体の混合物で染色した。試料をFACSバッファで2回洗浄し、使用した抗体に対する抗体に関連するアイソタイプ対照または「抗体および試薬」の段落に記載される標的抗体混合物で染色した。全ての染色を、4℃で30分間行った。その後、試料を2回洗浄し、BD Fortessaフローサイトメータで取得した。FlowJoを使用して分析を行い、上記の表1において特定された特定の集団をゲーティングした（全て生細胞でゲーティング）。

【0535】

少なくとも100個の細胞を伴う各集団から、MFI値をエクスポートし、標的のMFIに関連するアイソタイプ対照のMFIで除算することによりMFI比 (MFI_r) を算出した。MFI_r値が1よりも大きい場合に、陽性の発現が検出されたことを示す。

4. 結果および考察

a. PVRIGは複数の腫瘍種のTILで発現し、TIGITおよびPD1と共に共発現した。

【0536】

フローサイトメトリーにより腫瘍由来の細胞でのPVRIGの発現を調査するために、腫瘍を分離し、免疫細胞系統マーカーで染色して免疫および非免疫細胞サブセットを特定し、PVRIG、TIGIT、PD1、PVRL2、およびPVRでこれらのサブセットのこれらのターゲットの発現を調査した。PVRIGの発現を、乳房、結腸／直腸／胃、子宮内膜、頭頸部、肺、腎臓、前立腺、および卵巣腫瘍からのCD4⁺T細胞、CD8⁺T細胞、CD4⁺CD8⁺T細胞、およびNK細胞で検出した（図12A）。調査した全ての腫瘍組織にわたって、PVRIGは最も高くから最も低くまでを、CD8⁺T細胞、NK細胞、CD4⁺CD8⁺T細胞、およびCD4⁺T細胞で発現した。単球、mDC、pDC、または非免疫細胞ではPVRIG発現を検出しなかった（図1B）。CD8⁺T細胞およびNK細胞は免疫系内で重要な細胞傷害性リンパ球であることが知られており、これはPVRIGがこれらの細胞傷害性リンパ球の活性を直接的に調節できることを示唆す

る。

【0537】

次に、腫瘍浸潤T細胞でのTIGITおよびPD-1の程度と関連するPVRI Gの発現の程度を調べた。この分析については、相関分析を実行するのに十分な数の試料を有するため、子宮内膜試料に分析の焦点を合わせた。PVRI Gは、CD4およびCD8T細胞の両方でTIGITおよびPD1発現と顕著にかつ直接的に相関しており、これらの分子がTME内で共制御されていることを示唆する(図13)。

【0538】

さらに、CD8T細胞での単一細胞系でPVRI G、TIGIT、およびPD1の共発現を調査した。PVRI GとPD-1およびTIGITとの共発現を、代表的な肺および腎臓がんで観察した(図14)。

10

b. PVRI G発現は、正常な隣接組織に対して腫瘍からのT細胞で有意に増強した

結腸／直腸／胃、子宮内膜、腎臓、肺、または卵巣腫瘍のサブセットについては、同ドナーから適合される腫瘍および正常な隣接腫瘍(NAT)試料を取得することができた。これらの適合される試料を使用して、NATまたは腫瘍試料に由来する細胞のPVRI GおよびPD1の発現を比較し、健康な組織と比較して腫瘍において発現の変調があるかを特定した(図15)。全体として、PVRI Gは、適合される正常な隣接部位と比較して、腫瘍組織由来のCD4およびCD8T細胞で有意に増強した(図15A)。腫瘍種内で、PVRI Gは、結腸腫瘍9個のうち3個、子宮内膜腫瘍1個または2個、腎臓腫瘍11個のうち4個、および肺腫瘍5個のうち4個で少なくとも2倍に上方制御された(図15A)。同試料において、PD-1発現も評価した。CD4およびCD8T細胞のPVRI G倍率変化(NATと腫瘍との間)とPD-1倍率変化との間の相関分析は、これらの試料において正の有意な相関を示し、これらの分子が腫瘍において同様に共制御できることを示唆する。

20

c. PVRL2は、複数の腫瘍の骨髄細胞およびCD45-(非免疫)細胞に発現した

調査したPVRI G発現と同試料において、PVRI GのリガンドであるPVRL2の発現も調査した。PVRL2発現を、2つの主要な細胞サブセット、単球、mDC、およびpDC集団を含む骨髄細胞、ならびに腫瘍上皮、間質細胞、および内皮細胞で構成される可能性が高いCD45非免疫細胞で検出した(図16)。

【0539】

30

CD45非免疫細胞でのPVRL2発現を、乳房、結腸／直腸／胃、子宮内膜、肺、前立腺、および卵巣腫瘍からの細胞で検出した(図17)。PVRL2の発現の最も高い中央値を、子宮内膜および卵巣腫瘍で検出した。

【0540】

免疫細胞では、PVRL2は、乳房、結腸／直腸／胃、子宮内膜／子宮、頭頸部、肺、腎臓、前立腺、および卵巣組織からの骨髄細胞で発現した。(

図18)。骨髄細胞(単球、mDC、pDC)でのPVRL2の発現の中央値は、腫瘍種にわたって同等であった。

【0541】

腫瘍組織を正常な隣接組織と比較すると、腫瘍CD45-細胞または腫瘍組織からの単球でPVRL2の発現が有意に増強した(図19)。単球またはCD45-細胞でのPVRL2発現は、結腸腫瘍9個のうち5個、子宮内膜腫瘍2個のうち1個、腎臓腫瘍11個のうち5個、肺腫瘍5個のうち4個、卵巣腫瘍1個のうち1個で正常な隣接と比較して腫瘍において少なくとも2倍に誘導した。これらのデータは、腫瘍細胞および腫瘍内の免疫細胞でのPVRL2の発現の増強を支持する。PVRL2倍率変化(NATと腫瘍との間)とCD45細胞および単球でのPD-L1倍率変化との相関分析は、これらの試料において正の有意な相関を示し、これらの分子が腫瘍において同様に共制御できることを示唆する。

40

d. PVRI GおよびPVRL2が同腫瘍内で共発現した

さらに、どの腫瘍種がT細胞でのPVRI Gと、単球および腫瘍細胞の各々でのPVRI

50

L2との両方の高い発現を有するかを評価した。この試料セットにおいて、子宮内膜、肺、および腎臓組織からの腫瘍は、T細胞ではPVRIG、および単球またはCD45-細胞のいずれかではPVR L2の両方の高い発現を示し（図20）、これらの腫瘍種は、CHA.7.518.1.H4（S241P）治療により応答し得ることを示唆する。

e. 結論

これらの研究の結果は、PVRIGが腫瘍微小環境内のCD8T細胞およびNK細胞などのエフェクターリンパ球に発現されることを示す。PVRIGおよびPVR L2の両方が、乳房、結腸／直腸／胃、子宮内膜、肺、前立腺、および卵巣腫瘍からの複数の腫瘍試料で発現した。T細胞でのPVRIGの発現は、適合される正常な隣接組織と比較して腫瘍組織で有意に増強した。さらに、子宮内膜試料からのCD4およびCD8T細胞での、PVRIGおよびPD-1、ならびにPVRIGおよびTIGIT発現の間に有意な直接相関を観察した。単一細胞系で、PVRIGとPD1、またはPVRIGとTIGITとの共発現をCD8T細胞で観察した。PVRIG、PVR L2についてのリガンドは、抗原提示細胞（単球、mDC、pDC）およびさらに複数の腫瘍組織からのCD45-細胞（おそらく上皮、間質、内皮細胞で構成される）で発現される。PVR L2発現の誘導を、正常な隣接組織と比較して腫瘍由来の細胞で検出した。受容体およびリガンドの細胞発現プロファイルは、複数の腫瘍種に対するエフェクターリンパ球応答の制御におけるこの経路の役割を示唆する。

実施例3：IHCによるヒトのがんおよび正常組織におけるPVR L2およびPD-L1の発現

この研究の目的は、ヒトの健康な組織およびがん組織におけるPVR L2およびPD-L1の発現を調査することであった。ホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）固定試料においてPVR L2を染色するために、PVR L2に対する2つの抗体を特定した。PD-L1を、商業的に検証された抗体を使用して評価した。これらの抗体を使用して、乳房、結腸、肺、卵巣、および皮膚組織からなる腫瘍マイクロアレイ（TMA）の連続的な組織切片におけるPVR L2およびPD-L1の発現を調査した。PVR L2発現は、健康な組織と比較して、乳、結腸、肺、卵巣、および皮膚がんで増強されることを観察した。2つのPVR L2抗体間でも同様の染色が観察され、得られた結果を確認するための助けとなる。PD-L1発現は、健康な組織と比較して、乳、結腸、肺、卵巣、および皮膚がんでも増強した。PVR L2の発現を、腫瘍上皮および浸潤免疫細胞でも観察した。これらの腫瘍試料において、PD-L1発現よりもPVR L2発現のより高い増強があった。個々の腫瘍試料を、PD-L1陰性および陽性発現によってさらに分類し、PVR L2発現をこれらのサブグループにおいて分析した。全てのPD-L1陽性腫瘍でもPVR L2を発現し、腫瘍における併用療法に対する理論的根拠を提供する。PD-L1陰性腫瘍において、これらの試料のサブセットでPVR L2発現を検出し、PD-L1陰性腫瘍におけるPVR L2経路を標的とする理論的根拠を提供した。総合すると、これらのデータは、PVR L2発現が、乳、結腸、肺、卵巣、および皮膚がんからの腫瘍微小環境において増強し、PVR L2経路を標的とする薬剤を用いた単剤療法および併用治療に対して理論的根拠を提供することを示す。

プロトコル

抗体

この研究において、抗PVR L2（Abcam ab135246、Sigma HPA-012759）および抗PDL1（Spring Bio Sp142）を使用した。アイソタイプ対照抗体（ウサギIgG）を陰性対照として使用した。

IHC染色化

乳房、結腸、肺、卵巣、皮膚腫瘍からのマイクロアレイを取得した。各マイクロアレイには、スライド上に重複して存在する2～4ドナーからの健康な組織と、30～40ドナーからの腫瘍組織とが含まれる。抗PVR L2 Abcam ab135246染色化を、熱誘導性抗原回復（HIER）を伴わずに1：250希釈で実行した。抗PVR L2（Sigma HPA-012759）を、pH9.5でのHIERを伴って0.1ug/m

で使用した。抗PD-L1 (SpringBio SP142) を、製造元の推奨に基づくpH6.2でのHIERを伴って1ug/mlで使用した。各関連する条件で、適合されるウサギIgGアイソタイプ対照を使用した。各コアを、2つの個々の作動因子による染色化なし(スコア0)、部分陽性(スコア1)、陽性(スコア2)、強い陽性(スコア3)に基づいて定性的にスコア化した。2つの作動因子の間にスコアの不一致がある場合に、最終スコアのために試料を両方の作動因子により再評価した。同腫瘍に由来する2つのコアからのスコアを平均化し、各腫瘍について1つのスコアを取得した。供給元によって提供された病理学データによってスコアをプロットし、試料をグループ化した。

結果および考察

PVRL2およびPD-L1の発現は、乳、結腸、肺、卵巣、および皮膚がんが増強した2つの抗PVRL2抗体(ab135246、HPA-012759)を、ホルマリン固定パラフィン包埋組織におけるPVRL2発現を評価するための能力について試験した。PVRL2およびPD-L1の発現を、乳、結腸、肺、卵巣、および皮膚がんの腫瘍マイクロアレイの連続的な切片で評価した。PVRL2およびPD-L1の発現は、乳、結腸、肺、卵巣、および皮膚がんにおいて増強した(図21)。

PVRL2は、PD-L1陽性およびPD-L1陰性腫瘍において発現した。

【0542】

PVRL2およびPD-L1の発現は同TMAの連続的な切片で行われたため、腫瘍の同部分からのこれらの腫瘍のそれぞれにおいてPVRL2およびPD-L1の発現を調査することができた(図22)。PD-L1陰性腫瘍試料のサブセット、特に肺、卵巣、乳房腫瘍は、両方の抗PVRL2抗体によって検出されるPVRL2(少なくとも部分的な陽性によって定義される)を発現した。これらのデータは、PVRL2がPD-L1陰性腫瘍において発現できることを示す。差別的に、全てのPD-L1陽性腫瘍は、両方のPVRL2抗体によって検出されるPVRL2を発現した。

PVRL2は、上皮細胞および浸潤前部での免疫区画に発現した

腫瘍の浸潤前部での免疫チェックポイントの空間的発現は、抗腫瘍応答の制御において重要である。PD-1およびPD-L1などの既知のチェックポイント標的は、浸潤前部で顕著な発現を有する。これらのTMAはパンチ生検から生成され、腫瘍全体を含んでいないため、これらの試料を腫瘍の浸潤前部での免疫浸潤の存在について検査した。免疫浸潤巣および腫瘍上皮においてPVRL2の発現を観察した1つの試料を特定した(図23)。

結論

これらの結果は、同器官の健康な組織と比較して、乳、結腸、肺、卵巣、皮膚腫瘍においてPVRL2発現が増強したことを示す。PVRL2は、腫瘍上皮および浸潤白血球の両方に発現した。さらに、全てのPD-L1陽性腫瘍がPVRL2を発現することを示し、PVRL2経路を標的とする薬剤がPD-1/PD-L1阻害剤と組み合わせて有効であり得ることを示唆する。さらに、PVRL2発現がPD-L1陰性腫瘍で検出され、PVRL2経路を標的とする薬剤がPD-L1陰性腫瘍で有効であり得ることを示唆する。

実施例4：CT26腫瘍モデルにおける単一、二重、および三重併用抗体治療の抗腫瘍応答論理的根拠および目的

PVRIG、TIGIT、およびPD-L1の抗体遮断が、単一または二重抗体治療と比較して、同系マウス腫瘍モデルにおいて腫瘍の成長阻害および生存率を増強できるかを調査する。

材料および方法

生体内腫瘍モデル

CT26結腸がん性細胞(ATCC)を、10%FBS、および100ug/mlペニシリン/ストレプトマイシンを含むRPMI 1640で培養した。腫瘍移植のために、 5×10^5 個のCT26細胞を、8週齢の雌BALB/cマウスの右脇腹内の皮下に注入した。腫瘍の無作為化に続いて、抗体を腹腔内(i.p.)注入により投与し、腫瘍注入

10

20

30

40

50

後7日目に腫瘍が $60 \sim 90 \text{ mm}^3$ の体積に達した際に開始し、合計6回の投与で3週間継続した。腫瘍サイズは、2～3日毎に電子キャリパーで測定し、 $0.5 \times W^2 \times L \text{ mm}^3$ と報告された。マウスを、研究終了時、または $\geq 3250 \text{ mm}^3$ の腫瘍体積、腫瘍潰瘍、 $\geq 20\%$ の体重減少、または瀕死の外観を含む臨床エンドポイントのいずれかで殺した。抗体

これらの研究において使用したキメラ抗マウスPVRIG抗体(クローン407、内製)は、マウスIgG1(mIgG1)抗体として操作した。この抗体は、マウスPVRIGを過剰発現する293HEK細胞と結合し、リガンドであるマウスPVR L2の結合を遮断することを示した。抗マウスPD-L1 mIgG1抗体(クローンYW243.55.S70)を、WO/2010/077634における記載に従って生成した。抗マウスTIGIT mIgG1抗体(クローン11A11)を、WO2016/028656における記載に従って生成した。Synagis IgG1をアイソタイプ対照として使用し、内部で生産した。抗体を、低エンドトキシン($< 0.05 \text{ EU/mg}$)の滅菌PBSで製剤化した。抗PVRIG抗体を 10 mg/kg 、抗PD-L1を 5 mg/kg 、抗TIGITを 18 mg/kg の用量で投与した。

統計分析

反復測定を伴う二元配置ANOVA、続いて選択された対の群についての反復測定を伴う二元配置ANOVAを、JUMPソフトウェア(Statistical Discoveries(商標))により決定した。全ての研究動物が生存していた最終日に測定した腫瘍体積を比較することによって、腫瘍増殖測定値の分析を行った。腫瘍のないマウスの割合の統計的差異を、Log Rank Mantel-Cox試験によって決定した。 $P < 0.05$ の値を有意とみなした。 $*p < 0.05$ 、 $**p < 0.01$ 、 $***p < 0.001$ 。

結果

抗PD-L1抗体と組み合わせた抗TIGITおよび抗PVRIG抗体の生体内での有効性
マウスPVRIG、TIGIT、およびPD-L1遮断の併用療法の生体内での有効性を、マウス同系CT26.WT異所性皮下腫瘍モデルにおいて評価した。担腫瘍マウスを抗PD-L1抗体と組み合わせた抗PVRIG抗体で治療すると、アイソタイプ対照と比較して47%の腫瘍成長阻害(TGI)をもたらした。しかしながら、この研究において、単独の抗PD-L1抗体治療と比較して、抗PD-L1抗体と抗PVRIG抗体との二重併用では利点を観察しなかった。三重併用(抗PVRIG、抗TIGIT、および抗PD-L1)におけるTIGITの遮断は、抗TIGIT抗体を用いた他の二重併用治療と比較した場合に、TGIにおいて有意な改善をもたらした(抗PD-L1+抗TIGIT、抗PVRIG+抗TIGIT、および抗PD-L1+抗TIGIT、それぞれ29%、61%、および55% TGIに相応する)(図24AおよびC)。三重併用は、より高い応答率(55%対40%)、促進された持続性のある抗腫瘍活性、35日目までの生存率がより高くなる傾向をもたらした(図24B)。

実施例5:PVRIGアンタゴニスによりT細胞エフェクター機能が増強され、腫瘍増殖が低下する

摘要

最近の進歩にもかかわらず、大多数の患者は、チェックポイント阻害剤から長期的な利益を得ていない。PVRIGは、DNAM/TIGITファミリーの新規免疫抑制性受容体であり、ここでは、抗腫瘍応答の制御におけるPVRIGの役割を実証する。PVRIGはPVR L2と結合し、正常な組織由来のリンパ球と比較して、腫瘍浸潤リンパ球で発現が著しく増強される。PVRIG拮抗作用がヒトT細胞活性化を増強し、PVRIGとPD-1阻害剤またはTIGIT阻害剤との併用により、さらに相乗的にリンパ球機能が増加した。次に、前臨床腫瘍モデルにおけるPVRIGの役割について検討した。PVRIG^{-/-}マウスは、生体外で有意にT細胞活性化の増強を示し、CD8エフェクター機能の増強によって媒介されるMC38腫瘍増殖を低下させた。アンタゴニスト抗PVRIG抗体は、抗PD-L1と組み合わせて、またはTIGIT^{-/-}マウスで試験した場合に、

腫瘍増殖を有意に低下させた。要約すると、PVRIG-PVRL2経路がヒトがんにおいて誘導され、PVRIG-PVRL2相互作用に拮抗することによりT細胞機能の増強および腫瘍増殖の低下が生じることを示す。

重要度

これらのデータにより、PVRIGががん治療のための有望な標的であることが示され、単剤療法として、またはTIGITもしくはPD1と組み合わせて新規ながん免疫療法剤としてPVRIG阻害剤CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)を試験するための論理的根拠が提供される。

導入

ますます多くの証拠により、内因性免疫応答ががんの開始、進行、および抑制を形作る際に重要であることが示されている(1)(2)。患者の免疫状態および腫瘍微小環境(TME)内の腫瘍浸潤白血球(TIL)の内容は、がん生存率だけでなく、患者が療法にどのように応答するか的主要な予後指標でもある(3)(4)。T細胞は、抗腫瘍応答を引き起こすことができるTILの重要な構成要素であり、ほとんどの抗腫瘍免疫応答は、最終的に、エフェクターリンパ球細胞の機能性に依存する。患者の腫瘍のTMEにおけるCD8T細胞のエンリッチメント、ならびに変異荷重およびTh1極性化TMEなどの有効なCD8T細胞応答に対する免疫応答を偏らせる他の因子は全て、好都合な抗腫瘍免疫応答に関する重要な予後指標である(5)(6)。

【0543】

多くの固形腫瘍にわたる重要な所見は、エフェクターT細胞がTME内で活性化されたまたは「枯渇」した発現型を有することである(7)。これにより、TME内のT細胞は最初に同種抗原を認識し、活性化され、腫瘍に輸送されたが、その後、有効な抗腫瘍応答を引き起こすことができないことが示される。予め活性化または枯渇したT細胞は、PD-1およびCTLA-4(8)などの共抑制性受容体の表面発現の増加によって定義される。これらの共抑制性受容体をそれらの同族リガンドとの相互作用を阻害する抗体で治療的に標的とすることにより、複数の進行したがんを有する患者において顕著な臨床の有効性が示された(9)。機構的には、これらの共抑制性受容体を標的とすると、TME中に既存の既に腫瘍応答性であるT細胞の拡大、およびT細胞受容体の多様性が広がったT細胞プールの産生につながることを示されている(10)(11)(12)。現在診療所にあるチェックポイント阻害剤はがん治療に革命をもたらし、がんとの戦いにおける免疫系の力を示したが、多くの患者は依然として再発し、かつ／または治療に応答しない。結果として、がんにおける免疫応答およびさらなる免疫に基づく経路の標的化の理解を増強することは、さらなる治療処置につながるであろう。

【0544】

これらの新規の経路のなかで、可能性のある新規のがん免疫療法として、ネクチンおよびネクチン様のファミリー内の受容体およびリガンドの群が現在研究されている。このファミリーの受容体には、DNAM-1(CD226)、CD96(TACTILE)、TIGIT、および最近ではPVRIG(CD112R)が含まれる(13)(14)(15)。これらの分子のうち、DNAMは、活性化シグナルをリンパ球に送達するために、2つのリガンド、PVR(CD155)およびPVRL2(CD112)に結合する、このサブファミリー内の活性化受容体である(16)。このファミリーの2つの受容体は、ヒトリンパ球機能、TIGIT、およびより最近ではPVRIGを阻害することが示される(17)(18)。TIGITは、PVRと高い親和性で相互作用し、PVRL2とは親和性をはるかに弱いことが報告されており、ITSMモチーフを介してリンパ球に阻害シグナルを送達することによってT細胞応答およびNK細胞応答の両方を阻害することが示される(19)(20)。より最近では、PVRIGはPVRL2に高親和性で結合し、そのITIMモチーフを介して阻害シグナルを伝達することが示された(15)。どちらの場合においても、TIGITのPVRとの親和性およびPVRIGのPVRL2との親和性がDNAMのPVRまたはPVRL2との親和性よりも高いことから、TIGITおよびPVRIGにはDNAMからPVRおよびPVRL2を打ち負かす能力があり、T

I G I TおよびP V R I GがT細胞機能を低下させ得る間接的な機序をもたらすことが示唆される。このファミリー内では、P V RもC D 9 6のリガンドである。C D 9 6の機能は、マウスリンパ球（21）では阻害的であるが、ヒトリンパ球では活性化させるものであることが報告されている（22）。これらのデータに基づき、ヒトリンパ球について、2つの受容体、T I G I TおよびP V R I Gが、それぞれP V RおよびP V R L 2と高い親和性で結合し、T細胞機能を抑えるための阻害シグナルを送達することを仮定する。

【0545】

ヒトP V R I Gはある最近の報告でT細胞応答を阻害することが示されているが、がん免疫監視におけるP V R I GおよびP V R L 2の役割は十分に理解されていない。特に、がんにおけるこの経路の発現プロファイルおよびC D 8 T細胞抗腫瘍応答の制御におけるP V R I Gの役割は報告されていない。さらに、マウスP V R I G遺伝子の機能的特徴付けおよび前臨床腫瘍モデルにおける生体内でのP V R I G－P V R L 2相互作用の妨害の効果は報告されていない。本明細書では、がんにおけるP V R I GおよびP V R L 2発現プロファイルならびに腫瘍細胞共培養アッセイおよび前臨床腫瘍モデルにおけるP V R I G拮抗作用の効果を報告することによって、がんの設定におけるP V R I Gの役割を解明した。P V R I GがT I G I TまたはC D 9 6と比較してT細胞サブセット上の区別された発現プロファイルを有し、P V R I GおよびP V R L 2発現が正常な隣接組織と比較してがんにおいて誘導されたことが示される。複数のヒト生体外アッセイ系において、高親和性P V R I G拮抗性モノクローナル抗体（C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4（S 2 4 1 P））は、特に抗T I G I Tまたは抗P D 1抗体と組み合わせた場合に、T細胞機能を増強した。さらに、アンタゴニスト抗体またはP V R I G欠損マウスを用いたマウスP V R I Gの新規の特徴付けが報告され、P V R I G－P V R L 2相互作用の阻害により腫瘍増殖が低下し、P D－1阻害またはT I G I T遺伝子欠損と組み合わせると効果が最も強力であったことが示される。総括的に、このデータにより、P V R I Gが、T細胞の抗腫瘍応答を制御する上で重要な阻害性受容体であり、がん患者の臨床試験のためのC H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4（S 2 4 1 P）の開発を支援するものであることが示される。

材料および方法

ヒト末梢血および腫瘍発現研究

健康なドナーのヒトP B M Cは、ヘルシンキ宣言に従ってS t a n f o r d U n i v e r s i t yから入手した。ヒト組織は、N a t i o n a l C a n c e r I n s t i t u t e支援リソースであるC o o p e r a t i v e H u m a n T i s s u e N e t w o r kによって提供された。ヒトがん組織および適合される正常な隣接組織を、製造業者のプロトコル（M i l t e n y i B i o t e c）に従って単一細胞に解離させた。解離させた細胞を、異なる細胞サブセットでの様々な標的の発現についてフローサイトメトリーによって分析した。個々の細胞サブセットでの各標的の発現について、アイソタイプ対照のM F I値で割った標的のM F I値をとることによって発現倍率値を算出した。他の研究者がこれらの同じ組織標本から試料を受け取った可能性がある。腫瘍種を、各試料の病理学的報告の検討に基づいて決定した。I H C試験では、補足的方法に記載の条件を用いて、抗P V R L 2抗体（H P A－0 1 2 7 5 9、S i g m a）およびP D－L 1（S p 1 4 2、S p r i n g B i o）を用いて腫瘍マイクロアレイ（B i o c h a i n i n s t i t u t e）を染色した。スコアリングは、同腫瘍からの2連したコアについて2人の独立した評者によって行われた。

P V R I G抗体の作製および特徴付け

抗ヒトP V R I Gおよび抗マウスP V R I G抗体を、補足的方法で詳述したように作製した。簡潔には、抗体結合特異性および親和性を、遺伝子を発現しない細胞への検出可能な結合がないP V R I G操作細胞への選択的結合によって評価した。これらの抗P V R I G抗体の拮抗活性を、P V R I GとP V R L 2との相互作用が妨害されたE L I S AおよびF A C Sに基づくアッセイを用いて決定した。細胞に基づくアッセイにおける特徴付けのために、抗体を、P B M Cまたは腫瘍由来T細胞との培養中でP V R L 2を発現する標的細胞からなるいくつかのT細胞標的化細胞共培養アッセイ系において試験した。g p 1

00特異的T細胞株は、既に記載したように黒色腫瘍から増殖させた(23)。CMVpp65応答性T細胞を、CMVpp65(495~503)、IL-2、およびIL-7を用いて、健康なドナーのPBMC(CTL immunospot)から10日間増殖させた。併用試験のために、PD-1、TIGIT、およびPVRIGに対する抗体を10μg/mlで使用した。馴化培地中のサイトカイン濃度を、Cytometric Bead Array(CBA)を用いて決定し、補足的方法に記載されているようにFACS染色を行った。

マウスPVRIGの発現および機能の特徴付け

マウスPVRIGとmPVRL2およびmPVRとの結合相互作用を、組換えPVRIG、PVRL2、およびPVRタンパク質を用いたSPRおよびELISA、ならびに異所的に操作したPVRIGおよびPVRL2過剰発現細胞株またはPVRもしくはPVRL2 siRNAトランスフェクト細胞株を用いたFACSによって評価した。PVRIGおよびTIGIT欠損マウスを、補足的方法に記載されているように作製した。発現分析を行って、様々な細胞サブセットにおける脾臓、リンパ節、および腫瘍中のPVRIGの発現を調べた。マウスPVRIGのT細胞調節活性を示す細胞機能アッセイを、補足的方法に詳述されるように、WTおよびPVRIG^{-/-}T細胞、ならびにPVRL2 FcまたはPVRL2を異所的に発現した標的細胞を使用して確立した。CT26、MC38、およびB16/Db-hmgp100腫瘍モデルを、補足的方法に記載されるように行った。全ての試験は、Tel-Aviv University(Tel-Aviv, Israel)またはJohns Hopkins University(Baltimore, USA)のInstitutional Animal Care and Use committeeによって承認された。

結果

PVRIG発現は、末梢血および腫瘍のエフェクターT細胞で最も高い。

【0546】

Igスーパーファミリー(IgSF)は何百ものタンパク質からなるが、それらのうちのほんの少数のみがT細胞阻害性受容体である。IgSFのタンパク質は迅速に進化する傾向があり(24)、したがって、これらのタンパク質間の配列類似性は一般に低く、新規の免疫受容体の特定には最適ではない。新規の免疫チェックポイントを特定するために、遺伝子構造、タンパク質ドメイン、予測された細胞局在、および発現パターン等の既知の免疫チェックポイントの間で共有されたゲノムおよびプロテオーム特性に基づいたバイオインフォマティクスアルゴリズムを開発した。これらのアルゴリズムを使用して、PVRIGを新規免疫受容体として特定した。最近、ヒトPVRIG(CD112R)がPVRL2と結合し、T細胞機能を阻害することも報告されている(15)。しかしながら、腫瘍免疫監視の制御におけるこの経路の関連性は報告されていない。ここでは、ヒトがんおよび前臨床腫瘍モデルにおけるPVRIGおよびPVRL2の発現および機能を解明した。健康なドナー由来の末梢血において、PVRIGは、リンパ球でのみ発現され、この発現は、CD8T細胞およびNK細胞で最も高かった。(図27A)。T細胞のさらなるサブセット分析により、Tregサブセットと比較してCD8またはCD4メモリー/エフェクターT細胞サブセットでPVRIG発現が最も高かったことが示された(図27B、図34A)。主にメモリーT細胞発現パターンにより、PVRIGは、メモリー/エフェクターT細胞と比較してTreg上で同等以上の発現を示す傾向のあるファミリー(TIGIT、CD96)の他の受容体と区別される。さらに、2つのアッセイ系(図27CのCMVリコール応答、図27D、図34BのDC-MLR)におけるT細胞活性化後のPVRIGおよびTIGITの発現動態を比較し、PVRIGが、TIGITと比較して、遅延した誘導速度論、および後期の時点でのより持続した発現を有することを示す。TIGITと比較したメモリー/エフェクター細胞上のPVRIGの優先的発現により、T細胞応答の調節におけるPVRIGの固有の役割が示唆される。

【0547】

活性化後のT細胞上でのPVRIG発現の遅延および持続的誘導により、これが腫瘍微

10

20

30

40

50

小環境において発現されることが示唆された。次に、FACSにより生体外で直接、分離させたヒト腫瘍由来の白血球上のPVRIGの発現を分析した。PVRIGの発現は、複数の腫瘍型由来のCD8T細胞、CD4T細胞、およびNK細胞で検出された(図27E~G、補足図27C)。PVRIGは、CD4およびCD8T細胞でPD-1およびTIGITと共発現し(図27F)、平均して、膀胱、結腸直腸、および前立腺と比較して、乳、子宮内膜、頭頸部、肺、腎臓、および卵巣腫瘍由来のCD4⁺およびCD8⁺TILにおいてより高い発現が検出された。PVRIG発現が生体外で低い/存在しない腫瘍試料において、抗CD3および抗CD28による活性化により、PVRIGの発現が増強され、PVRIGのTIL発現が再活性化の際にさらに誘導されることが示唆される(図34D)。結腸、肺、腎臓、子宮内膜、および卵巣腫瘍について、同じ患者由来の正常な隣接組織を得て、腫瘍から単離したリンパ球対正常組織から単離したリンパ球に対するPVRIG発現の比較を行うことができた。TILにより、適合される正常な隣接組織(NAT)から単離された細胞と比較して、CD4およびCD8T細胞でのPVRIGの有意な誘導が示された(図34E)。PBMCと同様に、さらに、肺、子宮内膜、および腎臓腫瘍由来のTreg対CD8T細胞でのPVRIG、TIGIT、およびPD1発現を比較した。TILではTIGITの発現はCD8T細胞と比較してTregでより高かったが、PVRIGおよびPD1ではTregと比較してCD8T細胞で同様のまたはより高い発現が観察された(図27E)。次に、TILの生体外での発現の程度または腫瘍とNATとの間の発現における倍率変化の程度の相関分析によって、T細胞集団に対するPVRIG、TIGIT、およびPD-1の共制御を試験した。両方の分析において、CD4およびCD8T細胞は、PVRIGとPD1またはTIGITとの間に有意な正相関を示した(図34F)。総合すると、これらのデータにより、PVRIGは、複数のヒトがん由来のT細胞およびNK細胞で発現されるため、腫瘍におけるT細胞機能を制御するのに重要であり得る新規の阻害性受容体標的とされることが示される。

PVRL2発現は正常な隣接組織と比較して腫瘍組織において増強される

PD-L1発現がPD-1阻害剤に対する応答を予測するのに役立つことが示されたので、PVRL2の発現がヒトがん組織におけるその同族受容体PVRIGの発現と同時であるかを調べた。IHCにおいて使用を検証したPVRL2抗体を使用して(図35A)、肺、結腸、皮膚、乳、卵巣/子宮内膜、および腎臓がん組織からなる腫瘍マイクロアレイ(TMA)を染色した。腎臓を除くPVRL2発現は、これらの器官からの正常組織の大部分において存在しないか、または最小限に発現された。腫瘍組織において、PVRL2は相当数の肺、結腸、皮膚、乳、および卵巣/子宮内膜がん試料において誘導された(図28A)。PVRL2発現は、腫瘍細胞および浸潤全部での免疫細胞で検出された(図28B)。PVRL2を発現する特定の免疫細胞サブセットを決定するために、新たに分離した腫瘍に対してフローサイトメトリーを行った。IHC発現プロファイルと一致して、CD45⁺免疫細胞、特に骨髄細胞(例えば、CD14⁺腫瘍関連マクロファージ(TAM)および骨髄DC)上、ならびに複数の腫瘍型由来のCD45⁻非免疫細胞上でPVRL2の発現が検出された(図28C、D)。リンパ球ではPVRL2の発現は検出されなかった(データは図示せず)。結腸、肺、腎臓、子宮内膜、および卵巣腫瘍から単離されたCD45⁻細胞およびTAM上のPVRL2発現の比較により、同ドナーの適合される正常な隣接組織(NAT)から単離された細胞と比較して、腫瘍から単離された細胞においてPVRL2の有意な誘導が示された(図36D)。どの腫瘍がPVRIGとPVRL2との両方を発現するかを評価するために、骨髄細胞および複数の腫瘍種のCD45⁻細胞のPVRL2と比較した、リンパ球でのPVRIGの発現を調査した。調査したがん種の中で、子宮内膜、肺、および腎臓がんが、PVRIG^{hi}リンパ球およびPVRL2^高TAMまたはCD45⁻非免疫細胞の最も高い分布率を有した(図28E、図37)。これらのデータは、PVRIG-PVRL2経路が、子宮内膜、肺、および腎臓がんにおけるT細胞-TAM相互作用およびT細胞-腫瘍細胞相互作用を制御することにより、抗腫瘍応答の調節において特に重要であり得ることを示す。

PD-L1と比較して、PVRL2発現は、PD-L1-腫瘍で異なって制御され、存在

する。

【0548】

PVRIGおよびPD-1は、腫瘍浸潤リンパ球（TIL）上で共発現させることができるため、同じTMAの連続的な切片を染色することによって同腫瘍でのPVR L2およびPD-L1の共発現も調査した。全てのPD-L1陽性腫瘍もPVR L2を発現しており、これら2つの経路の制御においてある程度の重複があり、PVRIG阻害剤とPD-1/PD-L1阻害剤とを組み合わせる根拠を示す（図29A）。PD-L1陰性腫瘍において、PVR L2を様々ながん種にわたるこれらの腫瘍の大部分において検出した（図29A）。これは、PVR L2発現が一部の腫瘍においてPD-L1よりも一般的であり、この経路を標的化することがPD-L1陰性腫瘍において特に効果的であり得ることを示唆した。PD-L1は適応性のある抵抗モデルの一部として、IFN- γ によって腫瘍において誘導されることが報告されているため（25）、さらに、骨髓由来樹状細胞および腫瘍上皮細胞株での様々な炎症刺激によるPVR、PVR L2、およびPD-L1発現の制御を評価した（図29D）。炎症性シグナルによる未成熟なBM-DCの治療により、概して、PVR、PVR L2、およびPD-L1発現の両方の増加が生じ、これにより、PVR、PVR L2、およびPD-L1発現がDC成熟時に増加することが示される。対照的に、IFN- γ を用いた上皮細胞の治療では、PD-L1の発現は増加したが、PVR L2の高い基準発現は影響を及ぼさない（図29E）。PVR L2はゲノムストレス、DNA損傷、および腫瘍抑制遺伝子によって報告されており（26）（27）、PD-L1と比較してPVR L2発現の異なる制御をさらに支持する。要約すると、これらのデータにより、PD-L1およびPVR L2が、DC等の抗原提示細胞で共制御され得るが、上皮細胞ではIFN- γ によって差異的に制御され得ることが示される。PD-L1陰性腫瘍におけるPVR L2の存在により、この経路を標的とすることが、PD-1阻害剤に対して非応答性の患者において有益な可能性があり得ることが示唆される。

CHA. 7. 518. 1. H4（S241P）は、PVRIGとPVR L2との相互作用を妨害する、PVRIGに対する高親和性ヒト化モノクローナル抗体である

ヒトPVRIG-PVR L2相互作用に拮抗する機能的結果を調査するために、PVRIGとPVR L2との相互作用を遮断する高親和性のアンタゴニスト抗PVRIG抗体CHA. 7. 518. 1. H4（S241P）を作製した。この抗体は、ヒトPVRIGまたはカニクイザルPVRIGを異所的に発現するHEK293細胞と選択的に結合し、ナノモル以下の親和性でPVRIGを内因性発現するJurkat細胞とも結合した（図30A）。生化学的アッセイにおいて、CHA. 7. 518. 1. H4（S241P）は、PVRIG FcとPVR L2⁺HEK293細胞との相互作用を遮断し（図30B）、またPVR L2 FcのPVRIG⁺HEK293細胞との結合を遮断した（図30C）。この抗体を用いて、いくつかのT細胞アッセイにおいてアンタゴニスト抗PVRIGの機能的効果を観察した。細胞表面抗CD3抗体およびヒトPVR L2を異所的に発現する人工の抗原提示細胞（aAPC）を作製し、抗PVRIG（CHA. 7. 518. 1. H4（S241P））またはアイソタイプ対照の存在下で初代ヒトCD4 T細胞と共培養した。CHO抗CD3 aAPCとの共培養の際に増殖しているCD4 T細胞でPVRIG発現を誘導した（図38A）。CHA. 7. 518. 1. H4（S241P）によるPVRIGの拮抗作用により、複数のドナー由来のCD4 T細胞の増殖が増強された（図30D）。さらに、黒色腫瘍に由来した2つのヒトgp100応答性CD8 T細胞株に対する抗PVRIGの効果を試験した。これらのT細胞系を、アイソタイプ対照IgGまたは抗PVRIG抗体の存在下で、HLA-A2およびPVR L2を発現するaAPCと共に個々に共培養した（図38B）。両方の株において観察されるように、抗PVRIGは、IFN- γ およびTNF- α 産生を約20～50%増加させた。用量反応評価において、CHA. 7. 518. 1. H4（S241P）は、複数のアッセイにおいて1桁のナノモルEC50値を示した（図38C、D）。これらのデータをまとめると、CHA. 7. 518. 1. H4（S241P）によってPVRIG-PVR L2相互作用に拮抗することで、T細胞活性化の増加が生じることが示される。

10

20

30

40

50

TIGITまたはPD-1阻害剤と組み合わせたCHA7.518.1.H4(S241P)により、T細胞機能の相乗的な増強が生じた。

【0549】

PVRIGおよびTIGIT遮断の組み合わせにより、T細胞-樹状細胞共培養アッセイ(15)において相乗的にCD4T細胞機能が増強し、T細胞-APC相互作用の制御におけるこの経路の役割が示唆される。腫瘍細胞共培養の背景でのCD8T細胞に対するPVRIGおよびTIGIT遮断の効果は報告されていない。発明者らの腫瘍発現プロファイリングによりCD45⁺免疫細胞でのPVRIL2の発現を示したため、さらに、2T細胞アッセイ系を用いたT細胞-腫瘍細胞共培養におけるこの経路の標的化の効果を調査した。まず、抗PVRIG、抗TIGIT、またはアイソタイプ対照抗体の存在下で、単独または併用のいずれかで、2つのgp100腫瘍抗原特異的CD8T細胞株と黒色腫細胞株MEL624との共培養を行った。MEL624細胞はPVRおよびPVRIL2の両方を発現し、TIL-209およびTIL-463は両方とも、PVRIG、TIGIT、およびPD-1を発現した(図30F)。TIL-209では、抗PVRIGまたは抗TIGIT単独ではIFN- γ が増強せず、抗PVRIGと抗TIGITの組み合わせでは相乗的にIFN- γ 産生が増強したことが観察された(図30G)。TIL-463では、抗PVRIGまたは抗TIGITではIFN- γ 産生が適度に増加し、抗PVRIGおよび抗TIGITの組合せでは相加的にIFN- γ が増加したことを観察した(図30G)。追加のアッセイ系において、ヒトT細胞応答を研究するためのモデル系として、CMVpp65応答性CD8T細胞を利用した。HLA-A2⁺CMVpp65CD8T細胞をCMVpp65(495~503)の存在下で増殖させ、PVRIG、TIGIT、およびPD-1の発現を10日目に観察した(図30F)。PVRIGは、CMVpp65特異的CD8T細胞で、ヒトがん試料で観察されたものと同様の程度で発現した(図27)。標的細胞として、同様の量のPVRおよびPVRIL2を発現するPD-L1^高(Panc05.04)およびPD-L1^低(Colo205)HLA-A2⁺がん細胞株を特定した(図30F)。次に、PVRIG、TIGIT、および/またはPD-1に対する遮断抗体の存在下で、CMVpp65応答性T細胞とpp65(495~503)ペプチドをパルスしたHLA-A2⁺腫瘍細胞株との共培養を行った。抗PVRIGAbにより、Panc05.04細胞との共培養ではIFN- γ が約50%増加し、Colo205との共培養では最小限にIFN- γ が増加したことを観察した(図30H)。抗TIGITと抗PVRIGAbとの組み合わせにより、両方の標的細胞株で相乗的にIFN- γ 産生が増強し、PD-1抗体のみと比較してより高いIFN- γ の増強が生じた(図30H)。さらに、抗PVRIGと抗PD-1との組み合わせにより、個々の抗体と比較した場合に、IFN- γ 産生が相乗的に増強した(図30I)。総合すると、これらのデータにより、腫瘍細胞との相互作用によるヒトCD8T細胞の活性化の増強におけるPVRIGおよびTIGIT、またはPVRIGおよびPD1の遮断の組み合わせの強力な相乗効果を示唆する。

PVRIGの欠損により、T細胞増殖の増加および腫瘍成長の減少が生じた。

【0550】

マウスPVRIGの配列およびそのマウスPVRIL2との相互作用が報告されているが、マウスPVRIGの発現プロファイルおよび免疫調節活性は十分に理解されていない。まず、NK、NKT、およびT細胞におけるmPVRIGRNA発現および転写物を分析した(図31A)。活性化されたマウスCD8T細胞は、TIGITと比較して、誘導速度論が遅延したPVRIG転写産物の上昇を有した(図31B)。組換えmPVRIGが、いくつかのアッセイ配向で行われた表面プラズモン共鳴(SPR)およびELISAによってmPVRIL2タンパク質と結合することを確認した(図39A~D)。親和性はmPVRIL2との相互作用より約10倍小さかったが、mPVRIGとmPVRとの間の相互作用も観察された(図39E)。PVRまたはPVRIL2がmPVRIGの主要なリガンドであるかどうかを決定するために、PVRおよびPVRIL2を発現するB16F10細胞とのマウスPVRIGFcの結合を試験した(データは図示せず)。PVRIG

Fc は、B16F10細胞との用量依存的結合を示し、この結合はB16F10細胞におけるPVRL2 siRNAノックダウン時に完全に消滅した(図39F)。これと比較して、PVRIg Fc融合タンパク質の結合は、PVRノックダウン後にわずかに、しかし一貫して減少し(図39E)、mPVRIgとmPVRとの間に非常に弱い相互作用が生じることが示唆された。総合すると、これらの結果により、マウスにおいてPVRL2がヒトにおける場合のようにPVRIgの主要なリガンドであることが示される。免疫応答におけるPVRIgの役割を描写するために、PVRIg欠損(-/-)マウスを作製した(図40)。PVRIg^{-/-}マウスは予想されるメンデル比で生まれ、10カ月齢まで顕著な発現型を示さず、8週齢で野生型マウスと比較して同様の白血球細胞性(末梢およびリンパ組織)を有した(図41)。野生型(WT)CD8T細胞およびNK細胞はPVRIgを発現し、PVRIg^{-/-}細胞ではPVRIgの発現は検出されなかった(図31C)。マウスT細胞応答の制御におけるPVRIgの役割を調べるために、2つのアッセイ系においてWTおよびPVRIg^{-/-}T細胞の増殖を調査した。WTまたはPVRIg^{-/-}T細胞を、可溶性PVRL2 Fcまたは対照Fcタンパク質の存在下で固定化抗CD3で活性化した。可溶性PVRL2 Fcは、WTCD4⁺T細胞増殖を有意に阻害したが、PVRIg^{-/-}CD4⁺T細胞増殖を阻害せず(図31D)、これは、PVRIg^{-/-}細胞が阻害シグナルを欠いていることを示唆する。腫瘍細胞とのCD8⁺T細胞の相互作用におけるマウスPVRIgの役割を評価するために、PVRIg^{-/-}マウスを、gp100₂₅₋₃₃に特異的なトランスジェニックTCRを発現するpme1TCRトランスジェニックマウスに交配した(28)。活性化したPVRIg^{-/-}またはWT pme1CD8⁺T細胞を、PVRL2を内因性発現するB16-Db/gp100黒色腫瘍と共培養し(データは図示せず)、活性化およびエフェクター機能を評価した。PVRIg^{-/-}pme1CD8⁺T細胞は、WT細胞と比較してエフェクターサイトカイン(IFN-γおよびTNF-α)の脱顆粒および産生の増強を示した(図31E)。これらのデータにより、マウスPVRIgがPVRL2⁺腫瘍標的細胞との共培養の際に腫瘍特異的T細胞の活性化およびエフェクター機能を阻害することが示される。

【0551】

次に、MC38同系モデルにおける腫瘍増殖に対するPVRIg欠損の効果を研究した。PVRIg^{-/-}マウスは、WTマウスと比較して有意に減少した腫瘍増殖を示した(図32A~B)。さらに、PVRIg^{-/-}マウスは、抗PD-L1治療WTマウスまたはアイソタイプ対照を用いて治療されたPVRIg^{-/-}マウスと比較して、有意な(p=0.052)腫瘍成長阻害に反映される、PD-L1遮断後14日目から追加の抗腫瘍応答を示した(図32C、D)。腫瘍成長の減少と一致して、抗PD-L1治療PVRIg^{-/-}マウスは、抗PD-L1治療野生型マウスおよびアイソタイプ治療PVRIg^{-/-}マウスと比較して、生体外刺激時にIFN-γ⁺TNF-α⁺エフェクターCD8T細胞の有意な増強を示した(図32E)。さらに、抗PD-L1治療PVRIg^{-/-}マウスは、抗PD-L1治療野生型マウスおよびアイソタイプ治療PVRIg^{-/-}マウスと比較した場合に、エフェクターサイトカイン産生CD8⁺腫瘍浸潤リンパ球(TIL)の数も増加していた(図32F)。実験の途中で採取された腫瘍からのCD45⁺免疫細胞のトランスクリプトームプロファイリングは(18日目;マウスは2用量の抗PD-L1またはアイソタイプ対照を受け取った)、TIL数および細胞傷害性TILに対する遺伝子シグネチャが、それらの野生型対応物と比較して、抗PD-L1治療PVRIg欠損マウスにおいて有意に増強されたことを示した(図32G~H)。T細胞媒介遺伝子(GRZB、IFN-γ)における有意な変化を、他の群と比較したPVRIg^{-/-}+抗PD-L1群において観察した(補足図42)。総合すると、これらのデータは、特にPD-L1遮断と組み合わせた場合に、PVRIg欠乏がT細胞活性化を増加させ、生体内における腫瘍増殖を減少させることを示す。

PD-1抗体またはTIGIT欠損と組み合わせた抗mPVRIg抗体は、腫瘍増殖を阻害した。

【0552】

P V R I Gの遺伝的欠損により腫瘍増殖が減少することを示した後、続いて、ヒト生体外データによって示されたように、P V R I G－P V R L 2相互作用の抗体媒介性阻害により、特にP D 1またはT I G I T阻害剤と組み合わせた場合に、抗腫瘍免疫が改善し得ることの実証を目標に定めた。これを評価するために、高親和性のアンタゴニスト抗mP V R I G抗体を作製した。F A C Sによって決定した抗mP V R I G m A bの親和性評価により、C H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P)と同様に、ナノモル以下のK d (H E K 2 9 3 m P V R I Gでは0 . 3 3 n M、D 1 0 . G 4 . 1細胞では0 . 3 9 n M) が示された(図3 9 F～G)。この抗体の特異性は、mP V R I Gノックダウン時にD 1 0 . G 4 . 1細胞との結合の大部分が抑止された際に、さらに確認された(図3 9 H)。mP V R I G F cとB 1 6 F 1 0との結合およびmP V R L 2 F cとmP V R I Gを過剰発現するH E K 2 9 3細胞との結合を阻害することによるmP V R I G－mP V R L 2相互作用の妨害について、抗mP V R I Gを試験した(図3 3 A)。抗mP V R I G抗体によるP V R I G－P V R L 2相互作用の完全な遮断が、両方のアッセイ形式(図3 3 A、図3 9 I)で観察され、アンタゴニスト抗mP V R I G抗体を示した。次に、同系のC T 2 6皮下結腸腫瘍モデルにおけるmP V R I G遮断の生体内の有効性を試験した。P V R I G発現は、対応する脾臓または流入領域リンパ節サブセットと比較して、腫瘍微小環境におけるN KおよびT細胞上で上昇した(図3 3 B)。単剤療法として腫瘍保持マウスを抗mP V R I G遮断m A bで治療することでは、腫瘍増殖を減少させることはできなかった(データは図示せず)。しかしながら、抗P V R I Gおよび抗P D－L 1 m A bの組合せは、C T 2 6腫瘍増殖を効果的に遅延させ(図3 3 C)、完全寛解マウスの割合が4 0 %で、治療マウスの生存期間を有意に増加させた(図3 3 D)。ヒトT細胞アッセイデータと一致して、これらのデータにより、P D－1およびP V R I G阻害剤の組合せが腫瘍増殖を減少させ得ることが示される。

【0 5 5 3】

さらに、抗腫瘍応答の制御におけるP V R I GおよびT I G I T両方のシグナル伝達の切除効果を試験した。これらの研究のために、B 1 6 F 1 0 / D b－h m g p 1 0 0 黒色腫細胞を注入したW TマウスまたはT I G I T－／－マウスのいずれかにおける抗mP V R I G抗体の有効性を試験した。抗mP V R I G遮断m A bを用いた腫瘍保有W Tマウスの治療は、アイソタイプ治療(1 1日目で1 7 %のT G Iおよび1 8日目のエンドポイントで8 %のT G I)と比較してわずかな効果しかなかった。腫瘍増殖に対するT I G I T欠失の影響も、W T対照群(1 1日目で1 7 %のT G Iおよびエンドポイントで1 3 %のT G I)と比較してわずかであった。しかしながら、T I G I T欠失を抗P V R I G m A b治療と組み合わせた場合に、有意な腫瘍増殖阻害が観察された(1 1日目で6 3 %、エンドポイントで4 9 %のT G I(図3 3 E、F)。腫瘍増殖阻害に従って、抗P V R I G m A b 4 0 7で治療したT I G I T－／－マウスは、W T対照群と比較して生存率が高かったが、侵襲性で急速に増殖する腫瘍モデルでは統計的有意性は達成されなかった(データは図示せず)。総合すると、これらのデータは、P D 1またはT I G I T阻害剤とのP V R I G阻害剤の相乗的活性を示し、かつP D 1またはT I G I T阻害剤によるC H A . 7 . 5 1 8 . 1 . H 4 (S 2 4 1 P)の臨床試験の論理的根拠を提供する発明者らのヒト機能データと一致する。

考察

C T L A 4およびP D－1などの免疫T細胞チェックポイントを標的とする抗体はがん患者の生存を増加させてきたが、がん患者の大部分は依然として臨床的利益を示さない。この可能性のある理由の1つは、T細胞の抗腫瘍免疫を阻害する追加のT細胞調節因子の存在である。ここでは、エフェクターT細胞機能の制御におけるP V R I Gの役割を解明し、P V R I G拮抗作用がT細胞の抗腫瘍応答を高め、腫瘍増殖を減少させることを示す。

【0 5 5 4】

P V R I Gは、ネクチンおよびネクチン様ファミリーの新規のメンバーであり、ファミリー内のいくつかの既知の免疫制御性受容体の中の1つとされる。このファミリー内の受容体の相互作用を理解することは、P V R I Gの関連性および作用機序を理解する上で非

10

20

30

40

50

常に重要である。これらの受容体のうち、DNAM、TIGIT、およびCD96は、同じリガンドPVRおよびPVRL2を共有する点で、PVRIGと最も密接に関連している。DNAMは、PVRおよびPVRL2の両方と結合し、リンパ球に共刺激シグナルを送達する。TIGITは、PVRと結合し、PVRL2と弱く結合することが報告されている。ELISAまたはSPRを用いてTIGITとPVRL2との間の相互作用を検出することはできず（データは図示せず）、PVRがTIGITの主要リガンドであることが示唆された。同様の方法を用いて、本発明者らおよび最近の報告により、PVRL2とPVRIGとの間の高い親和性の相互作用が検出され、PVRIGがPVRL2に対する優勢な阻害性受容体であることが示唆された。これらのデータにより、TIGITおよびPVRIGがこの軸に二重シグナル伝達ノードを含み、このファミリー内のT細胞活性化を最大限に増加させるためには、これらの両方を遮断することが必要であることが示唆される。異なるリガンドとの相互作用に加えて、PVRIGはPD-1と同様にエフェクターT細胞またはメモリーT細胞で最も発現が高いが、TIGITは制御性T細胞で最も発現が高いことが観察された。さらに、PVRIGが、TIGITと比較して、T細胞活性化後に遅れた誘導を示したことが観察された。これらのデータにより、PVRIGが、PVRL2に対する高い親和性で相互作用し、メモリー細胞上での異なった発現およびTIGITに対する遅れた誘導プロファイルを有するという、このファミリー内で固有の役割を有することが示唆される。

【0555】

ここではさらに、PVRIG欠損マウスおよびアンタゴニスト抗PVRIG抗体を用いた抗腫瘍T細胞応答の制御におけるPVRIGの新規の役割が報告される。マウスPVRIGは、T細胞およびNK細胞上で発現され、リンパ球活性化時に誘導され、末梢と比較してTMEにおいて最高であることを示した。さらに、PVRIG欠損により、生体外でT細胞機能を増加させ、生体内で腫瘍増殖の減少が生じることを示す。PVRIGに対するアンタゴニスト抗体は、抗PD-L1またはTIGITの遺伝子的欠損と組み合わせたときに腫瘍増殖を減少させ、T細胞応答の制御におけるPVRIGの不可欠な役割を示した。これらの新規のデータにより、PD1またはTIGIT拮抗作用と組み合わせてPVRIGを標的とし、がんの治療のための可能性のある新規療法である前臨床腫瘍モデルを用いた生体内での概念実証が提供される。

【0556】

臨床治験における試験が継続されているPVRIGとPVRL2との相互作用を妨害する高親和性の抗ヒトPVRIG抗体について、ここで報告する。臨床治験における患者の選択に関する情報を提供し得る可能性のあるがんの兆候を決定するために、FACSおよびIHCによってヒトがんにおけるこの軸の発現プロファイルを調査した。PVRIGについて、FACSによるCD4およびCD8T細胞でのPVRIGの平均発現は、子宮内膜、肺、腎臓、および卵巣がんにおいて最も高いことが観察されたが、この差異は、現在数の試料によるチューキーの多重比較検定を用いたANOVAによって決定して、他のがん種との統計学的差異を達成しなかった。PVRIGがT細胞活性化時に誘導され、腫瘍浸潤T細胞の大部分が抗原を経験していることからすれば、PVRIG発現の中央値が腫瘍試料およびがんの種類にわたって類似していたことは、おそらく驚くにはあたらない。PVRIG発現がPD-1およびTIGIT発現と相関することが観察され、これらの3つの阻害性受容体の相互作用が抗腫瘍応答を制御する上で重要となることが示唆された。この報告において、PVRIG抗体をCD8T細胞腫瘍細胞共培養においてTIGIT抗体と組み合わせた場合に、PVRIGまたはTIGIT阻害剤と組み合わせたPD-1よりも良好にT細胞機能の相乗的増加が観察された。DC-T細胞相互作用の制御におけるPVRIGおよびTIGITの役割を示す以前の研究と共に、これらのデータにより、この経路がT細胞-APCおよびT細胞-腫瘍細胞相互作用の制御に関与し、PVRIGを標的とすることにより抗腫瘍免疫応答を増加させる複数の機序を提供することが示される。

【0557】

さらに、PD-L1の発現とPD-1阻害剤に対する臨床的応答とが相互に関連付けら

れたため、特定のがん種がより高い発現を有するかを評価するために、FACSおよびIHCによって腫瘍におけるPVR L2発現を分析した。解離した腫瘍細胞を評価すると、子宮内膜、頭頸部、腎臓、肺、および卵巣試料由来のマクロファージにおける平均PVR L2発現が、他の腫瘍型と比較して高かったことが観察された。CD45⁺非免疫細胞での平均PVR L2発現は、他のがんと比較して、乳、結腸直腸、子宮内膜、肺、卵巣、および前立腺がんで高かった。PVRIGおよびPVR L2発現に基づいて、子宮内膜、頭頸部、肺、腎臓、および卵巣がんの腫瘍発生率が高く、高いPVRIGおよびPVR L2発現を伴うこと、またこれらのがんがこの経路の阻害剤に応答し得る可能性のあるがんであることが決定された。

【0558】

PVR L2発現は、炎症性メディエーターによって生体外で抗原産生細胞で調節され得るが、がん細胞でのPVR L2発現は変化しないことが観察された。これらのデータにより、抗原提示細胞でのPVR L2発現が、炎症によって制御され得、炎症性腫瘍の指標であり得ることが示唆される。実際に、PD-L1+腫瘍は全て、腫瘍細胞および免疫区画の両方においてPVR L2も発現することが観察された。骨髓細胞でのPVR L2の発現は、抗腫瘍効果をさらに増強するためにPD-1またはTIGITによる併用設定においてPVRIG阻害剤に対する応答を予測するのに役立ち得る。興味深いことに、PD-L1陰性腫瘍の一部は、主に腫瘍細胞でもPVR L2を発現し、免疫細胞では発現しなかった。上皮細胞でのPVRおよびPVR L2の発現は、xyzによる腫瘍形成、さらにストレスおよびDNA損傷に応答して誘導されることが報告されている。これらのデータは、腫瘍細胞におけるPVR L2発現の制御がIFN-γに依存しないという生体外の所見と一致する。PD-L1は、IFN-γに応答して適応耐性設定で誘導され、炎症性応答に関連するため、PD-L1の非存在下でのPVR L2の発現は、PVR L2発現がPD-L1よりも一般的であり、PVR L2が非炎症性腫瘍において発現されることを示唆する。上記に基づいて、PVRおよびPVR L2の存在がPD-L1とは無関係に免疫応答の抑制に寄与し、PVRIGおよびTIGITの阻害剤が、PD-L1陰性であるか、またはPD-1阻害剤に対して応答性／促進性ではない患者において特に重要である可能性がある。

【0559】

要約すると、この報告は、ヒトがんにおけるこの軸の発現を特徴付けること、CD8⁺腫瘍細胞相互作用の制御におけるPVRIG/TIGITの卓越した役割を示すこと、およびPD-1阻害またはTIGIT欠損と組み合わせたPVRIG拮抗作用により、腫瘍増殖における相乗的な減少が生じることを示すことを含む、PVRIG生物学に対するいくつかの新規の洞察を提供する。これらのデータにより、PVRIG生物学の現在の理解が広がり、がん患者における高親和性抗PVRIG抗体であるCHA.7.518.1.H4(S241P)の臨床治験の論理的根拠が提供される。

参考文献

1. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100(1):57-70.
2. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144(5):646-74 doi 10.1016/j.cell.2011.02.013.
3. Galon J, Mlecnik B, Bindea G, Angell HK, Berger A, Lagorce C, et al. Towards the introduction of the 'Immunoscore' in the classification of malignant tumours. *J Pathol* 2014;232(2):199-209 doi 10.1002/path.4287.
4. Zitvogel L, Galluzzi L, Smyth MJ, Kroemer G. Mechanism of action of conventional and targeted anticancer therapies: reinstating

immunosurveillance. *Immunity* 2013;39 (1) : 74–88 doi 10.1016/j.immuni.2013.06.014.

5. Danilova L, Wang H, Sunshine J, Kaunitz GJ, Cottrell TR, Xu H, et al. Association of PD-1/PD-L axis expression with cytolytic activity, mutational load, and prognosis in melanoma and other solid tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113 (48) : E7769–E77 doi 10.1073/pnas.1607836113.

6. Topalian SL, Taube JM, Anders RA, Pardoll DM. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2016;16 (5) : 275–87 doi 10.1038/nrc.2016.36.

7. Zarour HM. Reversing T-cell Dysfunction and Exhaustion in Cancer. *Clin Cancer Res* 2016;22 (8) : 1856–64 doi 10.1158/1078-0432.CCR-15-1849.

8. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12 (4) : 252–64 doi 10.1038/nrc3239.

9. Sharma P, Allison JP. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential. *Cell* 2015;161 (2) : 205–14 doi 10.1016/j.cell.2015.03.030.

10. Cha E, Klinger M, Hou Y, Cummings C, Ribas A, Faham M, et al. Improved survival with T cell clonotype stability after anti-CTLA-4 treatment in cancer patients. *Sci Transl Med* 2014;6 (238) : 238ra70 doi 10.1126/scitranslmed.3008211.

11. Robert L, Tsoi J, Wang X, Emerson R, Homet B, Chodon T, et al. CTLA4 blockade broadens the peripheral T-cell receptor repertoire. *Clin Cancer Res* 2014;20 (9) : 2424–32 doi 10.1158/1078-0432.CCR-13-2648.

12. Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku IP, Taylor EJ, Robert L, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature* 2014;515 (7528) : 568–71 doi 10.1038/nature13954.

13. Chan CJ, Andrews DM, Smyth MJ. Receptors that interact with nectin and nectin-like proteins in the immunosurveillance and immunotherapy of cancer. *Curr Opin Immunol* 2012;24 (2) : 246–51 doi 10.1016/j.coi.2012.01.009.

14. Martinet L, Smyth MJ. Balancing natural

10

20

30

40

50

killer cell activation through paired receptors. *Nat Rev Immunol* 2015;15 (4) :243–54 doi 10.1038/nri3799.

15. Zhu Y, Paniccia A, Schulick AC, Chen W, Konig MR, Byers JT, et al. Identification of CD112R as a novel checkpoint for human T cells. *J Exp Med* 2016;213 (2) :167–76 doi 10.1084/jem.20150785.

16. Bottino C, Castriconi R, Pende D, Rivera P, Nanni M, Carnemolla B, et al. Identification of PVR (CD155) and Nectin-2 (CD112) as cell surface ligands for the human DNAM-1 (CD226) activating molecule. *J Exp Med* 2003;198 (4) :557–67 doi 10.1084/jem.20030788.

17. Yu X, Harden K, Gonzalez LC, Francesco M, Chiang E, Irving B, et al. The surface protein TIGIT suppresses T cell activation by promoting the generation of mature immunoregulatory dendritic cells. *Nat Immunol* 2009;10 (1) :48–57 doi 10.1038/ni.1674.

18. Stanietsky N, Simic H, Arapovic J, Toporik A, Levy O, Novik A, et al. The interaction of TIGIT with PVR and PVRL2 inhibits human NK cell cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106 (42) :17858–63 doi 10.1073/pnas.0903474106.

19. Johnston RJ, Comps-Agrar L, Hackney J, Yu X, Huseni M, Yang Y, et al. The immunoreceptor TIGIT regulates antitumor and antiviral CD8(+) T cell effector function. *Cancer Cell* 2014;26 (6) :923–37 doi 10.1016/j.ccell.2014.10.018.

20. Zhang B, Zhao W, Li H, Chen Y, Tian H, Li L, et al. Immunoreceptor TIGIT inhibits the cytotoxicity of human cytokine-induced killer cells by interacting with CD155. *Cancer Immunol Immunother* 2016;65 (3) :305–14 doi 10.1007/s00262-016-1799-4.

21. Chan CJ, Martinet L, Gilfillan S, Souza-Fonseca-Guimaraes F, Chow MT, Town L, et al. The receptors CD96 and CD226 oppose each other in the regulation of natural killer cell functions. *Nat Immunol* 2014;15 (5) :431–8 doi 10.1038/ni.2850.

22. Fuchs A, Cella M, Giurisato E, Shaw AS, Colonna M. Cutting edge: CD96 (tactile) promotes NK cell–target cell adhesion by interacting with the poliovirus receptor (CD155). *J Immunol* 2004;172 (7) :3994–8.

23. Machlenkin A, Uzana R, Frankenburg S, Eis

10

20

30

40

50

enberg G, Eisenbach L, Pitcovski J, et al. Capture of tumor cell membranes by trogocytosis facilitates detection and isolation of tumor-specific functional CTLs. *Cancer Res* 2008; 68 (6) : 2006-13 doi 10.1158/0008-5472.CAN-07-3119.

24. Ohtani H, Nakajima T, Akari H, Ishida T, Kimura A. Molecular evolution of immunoglobulin superfamily genes in primates. *Immunogenetics* 2011; 63 (7) : 417-28 doi 10.1007/s00251-011-0519-7.

10

25. Taube JM, Anders RA, Young GD, Xu H, Sharma R, McMiller TL, et al. Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape. *Sci Transl Med* 2012; 4 (127) : 127ra37 doi 10.1126/scitranslmed.3003689.

26. Cerboni C, Fionda C, Soriani A, Zingoni A, Doria M, Cippitelli M, et al. The DNA Damage Response: A Common Pathway in the Regulation of NKG2D and DNAM-1 Ligand Expression in Normal, Infected, and Cancer Cells. *Front Immunol* 2014; 4: 508 doi 10.3389/fimmu.2013.00508.

20

27. de Andrade LF, Smyth MJ, Martinet L. DNAM-1 control of natural killer cells functions through nectin and nectin-like proteins. *Immunol Cell Biol* 2014; 92 (3) : 237-44 doi 10.1038/icb.2013.95.

30

28. Overwijk WW, Tsung A, Irvine KR, Parkhurst MR, Goletz TJ, Tsung K, et al. gp100/pmel 17 is a murine tumor rejection antigen: induction of "self"-reactive, tumoricidal T cells using high-affinity, altered peptide ligand. *J Exp Med* 1998; 188 (2) : 277-86.

実施例6：腫瘍細胞殺傷アッセイ

腫瘍細胞殺傷に対する抗ヒトTIGIT抗体およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) の単独または併用の効果を、ヒトCMV特異的CD8⁺T細胞を用いた生体外共培養アッセイによって評価した。アッセイに用いたHLA-A2⁺標的細胞株は、ヒトPVRおよびPVRL2を安定に発現する黒色腫細胞株Mel624、ならびにヒトPVRおよびPVRL2の内因性レベルを発現する膵臓腺がん細胞株Panc05. 04であった。両方の腫瘍細胞株を、レンチウイルス形質導入 (System Biosciences) を介してルシフェラーゼレポーター遺伝子で安定に形質導入した。Mel624およびPanc05. 04細胞に、それぞれ、0. 0033 μg/ml または 0. 01 μg/ml のCMV pp65ペプチドを37℃で1時間パルスした。次いで、細胞を洗浄し、20, 000細胞/ウェルで播種した。ベンチマーク抗ヒトTIGIT抗体およびCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P) を、組み合わせて、または10 μg/ml の対照hIgG4アイソタイプ抗体と共に培養物に添加した。ドナー4、ドナー72、およびドナー234として示される3種の異なるドナー由来のヒトCMV特異的CD8⁺T細胞

40

50

胞を100,000細胞／ウェルで追加した。共培養物を37℃で16時間インキュベートした。インキュベーション後、プレートをインキュベーターから取り出し、30分間室温に平衡化させた。Bio-Gloルシフェラーゼ基質(Promega)を各ウェルに加え、混合物を遮光しながら室温で10分間平衡化した。超高感度発光検出器を備えたEnvisionマルチラベルリーダー(Perkin Elmer)で、発光または相対光単位(RLU)を定量化した。殺傷率を、 $[(\text{処理抗体のRLU} - \text{培地のみのRLU}) / \text{培地のみのRLU}] \times 100$ によって算出した。

結果

図43AおよびBは、Mel624およびPanc05.04細胞の殺傷に対する抗TIGIT抗体およびCHA.7.518.1.H4(S241P)治療の効果をそれぞれ示す。単独で共培養物に添加すると、抗TIGIT抗体およびCHA.7.518.1.H4(S241P)の両方が、アイソタイプ対照抗体と比較して腫瘍細胞株の顕著なT細胞殺傷を誘導した。抗TIGIT抗体について、特異的殺傷率は、Mel624細胞については19~41%、試験した3種の異なるCMV反応性ドナーにわたるPanc05.04細胞については3~44%の範囲であった。CHA.7.518.1.H4(S241P)については、特異的殺傷率は、Mel624細胞については16~20%、Panc05.04細胞については0.21~29%の範囲であった。いくつかの場合では、抗TIGIT抗体およびCHA.7.518.1.H4(S241P)の併用治療において、腫瘍細胞殺傷に対する相加効果が観察された。

[0560]

腫瘍細胞殺傷に対する抗TIGIT抗体およびCHA.7.518.1.H4(S241P)の効果が用量依存的であるかを決定するために、各抗体について10点、2倍希釈系列を用いてアッセイを実行し、抗TIGIT抗体については0.5μg/mL、CHA.7.518.1.H4(S241P)については10μg/mLで開始した(図44)。抗TIGIT抗体、BM26、またはCPA.9.086のいずれかをCHA.7.518.1.H4(S241P)と組み合わせると、Mel624殺傷は用量依的に減少した。EC₅₀が2.6±1.7nMであったBM26とCHA.7.518.1.H4(S241P)との組み合わせと比較して、EC₅₀が0.40±0.49nMであったCPA.9.086とCHA.7.518.1.H4(S241P)との組み合わせについて、より強力な殺傷が観察された。

実施例7：K_D生物学的測定

KinExA平衡実験を、22℃でのKinExA 3200機器(Sapidyne Instruments, Boise, ID, USA)を使用して実行した。組換えHisタグ化ヒトTIGITは、Sino Biologicals(Beijing, China)から入手し、1倍のPBS中に再構成した。KinExA分析のための抗原および抗体試料は全て、100μg/mLの濾過したBSAおよび0.02%のアジ化ナトリウムを含む脱気PBST緩衝液(0.05%のTween20を含むPBS)中で調製した。使用した二次検出抗体は、pH7.4の1倍PBS中0.5mg/mLの原液から上記のPBST緩衝液(BSAおよびアジドを含む)中で400~700倍に希釈した、Alexa Flour 647で標識したヤギ抗ヒトIgG(H+L)(Jackson ImmunoResearch Laboratories)であった。各KinExA実験について、約20μgのヒトTIGITを、50mMの炭酸ナトリウム、pH9.2の1mL中に希釈し、これを50mgのアズラクトンビーズ(Ultralink Support, Thermo Scientific, Rockford, IL, USA)に直接添加し、一晩4℃で揺動させた。揺動後、ビーズを10mg/mLのBSAを含有するpH8.5の1Mトリス緩衝液で1回すすぎ、同じ緩衝液中で室温で1時間揺動させる。結合したビーズをKinExA機器のビーズリザーバーに加え、KinExA機器用の泳動緩衝液でもある0.02%のアジ化ナトリウムを含有する1倍のHBS-N(0.01MのHepes、0.15MのNaCl(GE Healthcare))を用いて約30mLに希釈した。全ての抗原結合ビーズは、調製直後に使用した。

【0561】

CPA. 9. 086 (表1) に関する K_D の2回の反復測定のために、957 aM～212 pMの範囲の14濃度のTIGITを、2. 5 pMのCPA. 9. 086結合部位および1. 8 pMのCPA. 9. 086結合部位を用いて室温で約72時間平衡化した。CPA. 9. 083について、478 aM～196 pMの範囲の14濃度のTIGITを、1. 8 pMのCPA. 9. 083結合部位を用いて約72時間平衡化した。ベンチマーク抗体の2連測定のために、BM26 hIgG4、9. 6 fM～3. 53 nMの範囲の14濃度のTIGITを、20 pMのBM26結合部位および8. 0 pMのBM26結合部位を用いて約72時間平衡化した。CHA. 9. 547. 13について、10. 5 fM～2. 2 nMの範囲の14濃度のTIGITを、8 pMのmAb CHA. 9. 547. 13結合部位を用いて約72時間平衡化した。全ての実験について平衡化した各試料のビーズパックを通して流入した体積は、流量0. 25 mL/分で4 mL～11 mLの範囲であった。 K_D を推定し、曲線適合の95%信頼区間(CI)を生成するために、KinEx A Proソフトウェア(バージョン4. 2. 10; Sapidyn Instrument)を用いて1: 1の「標準平衡」結合モデルでデータを適合させた。

結果

CPA. 9. 083およびCPA. 9. 086は共に、フェムtomol結合親和性でヒトTIGITに結合したのに対し、CHA. 9. 547. 13およびBM26はピcomol親和性で結合した。したがって、CPA. 9. 083およびCPA. 9. 086は、試験した4つの異なる抗体の中で最も高い親和性でヒトTIGITと結合した。

【0562】

【表7】

表1: KinEx Aによって決定した抗ヒトTIGIT hIgG4抗体の K_D 測定値

抗体	$K_D \pm 95\%CI$ (n=1)	$K_D \pm 95\%CI$ (n=2)
CHA. 9. 547. 13	18. 8 $\pm$ 5. 8 pM	決定せず
CPA. 9. 083	694 $\pm$ 277 fM	決定せず
CPA. 9. 086	553 $\pm$ 230 fM	665 $\pm$ 378 fM
BM26	8. 2 $\pm$ 2. 8 pM	11. 2 $\pm$ 3. 6 pM

【0563】

実施例8: 免疫チェックポイントTIGITを標的とする新規の治療用抗体CPA. 9. 086の開発および機能的特徴付け

背景: TIGITは、異なる腫瘍型に浸潤するエフェクターおよび制御性CD4+T細胞(Treg)、エフェクターCD8+T細胞、およびNK細胞を含むリンパ球で高度に発現される、共阻害性受容体である。報告されているリガンド、ポリオウイルス受容体(PVR)、およびPVR様タンパク質(PVRL2およびPVRL3)とのTIGITの関与により、リンパ球活性化が直接的に抑制される。PVRはまた、腫瘍中で広く発現され、これは、TIGIT-PVRシグナル伝達軸ががんの主要な免疫逃避機構であり得ることを示唆している。ここでは、TIGITを標的とする治療用抗体であるCPA. 9. 086の生物物理学および機能的特徴付けを報告する。さらに、TIGITと新たなチェックポイント阻害剤PVRIGとの共遮断により、T細胞応答が増大することを示す。

【0564】

材料および方法: ヒトファージディスプレイおよびマウスハイブリドーマ抗体発見計画を実施して、治療用抗TIGIT抗体を作製した。得られた抗体を、高い親和性で組換えおよび細胞表面発現ヒトTIGITと結合する能力について評価した。カニクイザルおよびマウスTIGITに対する抗体の交差応答性も調査した。ヒトTIGITと高親和性で結合し、カニクイザルTIGITと交差応答する抗体のサブセットを、TIGITとPVRとの間の相互作用を遮断する能力についてさらに特徴付けた。遮断抗体を、単独で、ま

たは抗PVRIG抗体CHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)と組み合わせて生体外で抗原特異的T細胞活性化を増強する能力についてスクリーニングした。

【0565】

結果：ヒトTIGITに高いフェムトモル親和性で結合する鉛抗体CPA. 9. 086を特定した。この抗体は、試験したベンチマーク抗体よりも高い親和性でヒトCD8+T細胞で内因性発現されるTIGITと結合し、またカニクイザルおよびマウスTIGITの両方に対して交差応答性であった。生体外活性について試験すると、CPA. 9. 086は、試験したベンチマーク抗体と同等またはそれ以上の効力でCMV特異的CD8+T細胞によるサイトカイン分泌および腫瘍細胞殺傷を増大させた。CPA. 9. 086と抗PD1抗体またはCHA. 7. 518. 1. H4 (S241P)との組み合わせにより、CMV特異的CD8+T細胞活性の増強が生じた。さらに、TIGITは、末梢血と比較して固形腫瘍由来のTregおよびエフェクターCD8+T細胞で主に発現され、これらの集団がCPA. 9. 086によって優先的に標的化される可能性が高いことを示した。

【0566】

結論：現在、前臨床開発中である非常に高い親和性のアンタゴニストTIGIT抗体CPA. 9. 086の開発を記載する。CPA. 9. 086のフェムトモル親和性により、患者における投薬量を低下させ、投薬頻度を減少させることができると仮定する。CPA. 9. 086は、単独で、または他のチェックポイント抗体と組み合わせて、ヒトT細胞活性化を増強することができる。したがって、データにより、がんの治療のためのTIGIT、PD1、およびPVRIGの標的化の有用性を示す。

実施例9：併用治療に対する適応選択およびバイオマーカーを支持するためのヒトがんにおけるTIGIT/PVRIG軸の分析

背景：PVRIGおよびTIGITは、Compugen's Predictive Discovery Platformによって免疫阻害受容体として同定され、抗腫瘍活性を阻害することが報告されている。PVRIG（例えば、CHA7. 518. 1. H4 (S241P)）およびTIGIT（例えば、CPA. 9. 083. H4 (S241P)）に対する拮抗抗体の臨床開発を遂行している。ここでは、TIGIT/PVRIG軸における発現を特徴付けるために原発性ヒトがん組織および免疫細胞を分析し、これらの抗体に対する適応選択および組み合わせ戦略を支持する。

【0567】

方法：CHA7. 518. 1. H4 (S241P)およびCPA. 9. 083. H4 (S241P)を、PVRIGおよびTIGITとその同族リガンド（それぞれPVR L2およびPVR）との相互作用を遮断する能力に基づいて特定し、腫瘍細胞株との共培養において抗原特異的CD8T細胞活性化を増強する能力についてスクリーニングした。解離した膀胱、乳、結腸直腸、頭頸部、肺、腎臓、卵巣、前立腺、および胃腫瘍における受容体/リガンド発現を評価するために、免疫組織化学およびフローサイトメトリーを実行した。

【0568】

結果：調査したがんの中で、PVRIGおよびPVR L2の発現は、正常な隣接組織と比較して、子宮内膜、肺、腎臓、卵巣、頭頸部がんで最も高かった。解離した腫瘍からの、PVR L2発現がCD45⁺細胞および骨髓細胞で検出されたのに対し、PVRIG発現はTおよびNK TILで検出された。PVRIG、TIGIT、およびPD1の共発現分析により、PVRIGはTIGITおよびPD1の両方と共発現し、PVRIG⁺TIGIT⁺PD1⁺細胞がCD8 TILの大部分を占めることを示した。PD-L1と比較して、PVR L2発現はいくつかのがん種にわたりでより多く存在し、PVR L2の発現をPD-L1陰性試料において検出した。生体外で、CHA7. 518. 1. H4 (S241P)とPD1阻害剤またはCPA. 9. 083. H4 (S241P)との組み合わせは、機能的活性の最大の増加をもたらすCHA7. 518. 1. H4 (S241P)、CPA. 9. 083. H4 (S241P)、およびPD-1抗体の三重併用を用いてCD8サイトカイン産生および細胞傷害活性を増強した。いくつかの免疫受容体は、CD8T

細胞でのCHA7.518.1.H4(S241P)によるPVRI G遮断の応答において誘導された。総合すると、これらのデータは、CHA7.518.1.H4(S241P)およびCPA.9.083.H4(S241P)についての適応選択および組み合わせ戦略、ならびに応答の指標となりうる潜在的なバイオマーカーを支持する。

【0569】

結論：要約すると、PVRI GおよびPVRL2はヒトがんの腫瘍微小環境で誘導され、単剤療法、またはTIGIT、およびPD-1を標的とする抗体を用いた二重、または三重併用療法のいずれかとしてのCHA7.518.1.H4(S241P)のがん治療薬としての可能性を示す。これらのデータは、PD-1阻害剤に応答しないそれらの者を含む、免疫チェックポイント阻害剤応答性がん患者集団を拡大するこの組み合わせアプローチの可能性を強調する。

実施例10：PVRI G発現は、T細胞消耗と関連し、TIGITと相乗作用して抗腫瘍応答を阻害する

摘要

独自の算定数値検出プラットフォームを採用することにより、ネクチンファミリーの2つの阻害性受容体、TIGITおよびPVRI Gで構成される新しいチェックポイント受容体ファミリーを特定した。PVRI GおよびTIGITは両方ともT細胞の活性化時に発現するが、T細胞サブセットおよび発現動態の間で相対的な発現の違いを示す。PVRI GがPVRL2と結合するのに対してTIGITはいくつかのリガンドと結合し、その中で、PVRがTIGITに対する主要な機能性リガンドであることを観察した。PVRI Gの明確な発現プロファイルおよび独自の高親和性PVRI G-PVRL2相互作用は、PVRI Gが免疫の制御において独自の役割を果たしていることを示唆する。新規PVRI G-マウスを使用して、PVRI Gの遺伝的欠損により前臨床モデルにおいてT細胞応答が増加し、腫瘍増殖の減少をもたらすことを観察し、がんにおけるこの経路を標的とする可能性を示した。PVRI Gアンタゴニストに対する臨床的ニッチをさらに定義するために、ヒト腫瘍試料におけるTIGIT/PVRI G、およびPD-1軸の発現を調査した。調査したヒトのがんの中で、腫瘍由来T細胞でのPVRI GおよびTIGITの発現は、子宮内膜、肺、腎臓、および卵巣がんで最も高かった。PVRI G、TIGIT、およびPD1の共発現分析は、PVRI GがTIGITおよびPD1の両方と関連、共発現し、 $PVRI G^{+}TIGIT^{+}PD1^{+}$ 細胞がCD8腫瘍浸潤リンパ球(TIL)の大部分を占めることを示した。興味深いことに、 $CD8^{+}TIL$ でのTIGIT発現ではなくPVRI G発現が、疲労したEomes^高Tbet^低表現型と関連していた。PVR、PVRL2、およびPD-L1においても相対的な発現レベルにおいて組織特異的な違いを示し、子宮内膜および卵巣腫瘍はPVRまたはPD-L1と比較してより高いPVRL2発現の割合を有した。抗PVRI G(CHA7.518.1.H4(S241P))および抗TIGIT(CPA.9.083.H4(S241P))拮抗抗体を用いた初代ヒトTILの培養は、PD-1遮断と比較して、T細胞機能を同程度以上に増強した。図54~60を参照されたい。

CHA7.518.1.H4(S241P)およびCPA.9.083.H4(S241P)のネクチンおよびネクチン様ファミリーにおける標的PVRI GおよびTIGIT：
結論

PVRI GおよびTIGITは非重複性チェックポイント受容体であり、がん治療のための有望な標的である

PVRよりPVRL2が高い腫瘍において、PVRI G/PVRL2の相互作用がより優位であり、PVRI Gの直接的な標的化が必要となり得る

実施例11：免疫腫瘍学におけるPVRI G経路の示差的な特徴、および複数固形腫瘍の治療におけるCHA7.518.1.H4(S241P)の可能性を示す新しい前臨床データ

データは、CHA7.518.1.H4(S241P)についての臨床開発計画およびバイオマーカー戦略に対する理論的根拠をさらに強化する

10

20

30

40

50

CHA7.518.1.H4 (S241P) は、GLP 毒性研究において高用量で安全であることが示されている

腫瘍免疫学におけるPVRI G経路の示差的な特徴、および複数固形腫瘍の治療においてPVRI Gを標的とする画期的な治療抗体候補であるCHA7.518.1.H4 (S241P) の可能性を示す新しい前臨床データを提供する。2018年1月16日から20日に開催されるKeystone Symposia Conference、A3で発表されたデータ：T Cell Dysfunction, Cancer and Infection (実施例9および関連図において提供される) は、免疫腫瘍学におけるPVRI G/TIGIT軸の優位性を示し、単独療法、およびCPA.9.083.H4 (S241P) との組み合わせとしてのCHA7.518.1.H4 (S241P) に対する会社の臨床開発プログラムおよびバイオマーカー戦略を支持する。

10

【0570】

「PVRI G Expression is Associated with T Cell Exhaustion and Synergizes with TIGIT to Inhibit Anti-Tumor Responses」というタイトルのポスター (ポスター番号2028) は、PVRI Gに対するリガンドであるPVRL2の発現が、TIGITに対するリガンドであるPVRの発現よりも、肺、乳、子宮内膜、および卵巣を含むいくつかの腫瘍種においてより優位であることを示すデータが含まれる。これらの結果は、PVRI Gが上昇したPVRL2を発現する腫瘍を有する患者集団の主要なチェックポイントである可能性を示唆しており、その多くがPD-1阻害剤に応答しない。したがって、これらの患者は、単独療法としてCHA7.518.1.H4 (S241P) に応答する高い可能性の増加を有し得る。

20

【0571】

さらに、発現研究により、PVRI G、およびTIGIT、およびそれぞれのリガンドは、一般に上記の腫瘍種ならびに腎臓、および頭頸部がんにおいて発現されることが示されており、2つの経路が機能している患者集団において、抗腫瘍免疫応答を十分に刺激するためにTIGITおよびPVRI Gの両方の遮断が必要であり得ることを示す。さらに、複数の腫瘍種で見出された疲弊したTILが、3つのチェックポイント、TIGIT、PD-1、およびPVRI Gを大部分に共発現していることも示しており、かかる患者集団における三重併用の関連性をさらに支持する。

30

【0572】

PVRI G-TIGIT軸および様々な軸構成要素間の相互作用についての理解が深まることにより、マウスからヒトへの移行におけるPVRI G/PVRL2経路の進化も明らかになり、マウスにおける低下した活性経路がもたらされる。データは、この経路に関連するマウス生物学が、この経路が抗腫瘍免疫で及ぼし得るヒトへの影響を過小評価していることを明確に示しており、CHA7.518.1.H4 (S241P) が前臨床研究で見られたものよりもさらに大きな治療的影響を有し得ることを示唆する。

【0573】

「PVRI G経路の潜在的な優位性、および発現プロファイルと組み合わせた前臨床試験で示されたTIGITおよびPD-1経路との相互作用は、臨床第1b相試験の開始準備を進めているなかで、単独療法、および二重、および三重併用としてCHA7.518.1.H4 (S241P) を試験する臨床アプローチを支持する生物学的根拠を提供する。全ての来訪者の治験デザインを維持しながら、CHA7.518.1.H4 (S241P)」に「応答する可能性が最も高い患者を豊かにするためのバイオマーカー戦略は、これらの発現プロファイルによって推進されるであろうと、Compugenの社長およびCEOであるAnat Cohen-Dayag博士は述べている。「CHA7.518.1.H4 (S241P) についてのGLP 毒性研究の結果も奨励されており、高用量で安全であることを示している。データから、PVRI G経路および画期的な治療抗体であるCHA7.518.1.H4 (S241P) は、現在の免疫チェックポイント阻害剤療法に「応答しないまたは抵抗性の患者集団のニーズを満たすための新しいがん免疫療法の基礎

40

50

として重要な臨床的価値を保持し得るという考えをもたらす」。

CHA7.518.1.H4 (S241P) および CPA.9.083.H4 (S241P) について

CHA7.518.1.H4 (S241P) は、Compugen により発見された新規 B7/CD28 様免疫チェックポイントの標的候補である PVRIg と高い親和性で結合するヒト化ハイブリドーマ抗体であり、この標的物と PVRL2 との相互作用の遮断を示す。CHA7.518.1.H4 (S241P) による PVRIg の遮断は、腫瘍微小環境で T 細胞を活性化して抗腫瘍免疫応答を生成する機構の所望されるメカニズムと一致して、T 細胞活性化の強力な再現可能な増強を示している。さらに、アンタゴニスト抗 PD-1 抗体と組み合わせた CHA7.518.1.H4 (S241P) は、ヒト T 細胞刺激に対して相乗効果を示しており、これらの組み合わせが腫瘍に対する免疫応答をさらに増強する可能性を示す。

10

【0574】

TIGIT を標的化する Compugen の抗体である CPA.9.083.H4 (S241P) は、CHA7.518.1.H4 (S241P) と組み合わせて使用するために開発された。前臨床データは、軸の 2 つの負の共刺激アームである TIGIT および PVRIg の二重遮断を強力に支持することにより、抗原刺激に対する T 細胞応答がより強固になり、したがって、抗腫瘍免疫応答の増強がもたらされ得る。

実施例 12：三重併用治療を用いた生体内での有効性および生存

論理的根拠および目的

20

この実施例では、マウス TIGIT、PVRIg、および PD-L1 遮断の組み合わせが、同系マウス腫瘍モデルにおいて腫瘍増殖阻害 (TGI) および生存を有意に増強できるかについてを提供する。

プロトコル

動物

5 週齢の雌マウスは、Charles River Laboratories から購入した。マウスを Compugen USA での動物施設で飼育し、餌および水を自由を提供し、研究開始以前に最低 6 日順応させた。全ての研究は、Compugen USA (South San Francisco, CA) の Institutional Animal Care and Use Committee によって承認されたものであった。同系マウス腫瘍モデル

30

5×10^5 個の CT26 結腸がん性 (ATCC) 細胞を、雌の Balb/c マウスの右脇腹内の皮下に (s.c.) 注入し、最大 8 日増殖させた。30~60 mm³ と測定された腫瘍を有するマウスを無作為化 (無作為化の日を 0 日目と示す) し、群毎に 10 匹のマウスで 3 つの群とした。動物は、200 μ L のマウス IgG1 (mIgG1) アイソタイプ対照抗体、抗 TIGIT mIgG1 抗体および抗 PVRIg mIgG1 抗体の二重併用、または抗 TIGIT mIgG1、抗 PVRIg mIgG1、および抗 PD-L1 mIgG1 抗体の三重併用のそれぞれを腹腔内 (i.p.) 注入により受けた。抗 TIGIT mIgG1 抗体は、CPA.9.086 のヒト可変重および軽鎖と mIgG1 の定常領域とを含む CPA.9.086 のキメラ形式である。抗体を、8 日目で開始されそれから週に 3 回、2 週にわたり 10 mg/kg の抗 TIGIT、10 mg/kg の抗 PVRIg、および 3 mg/kg の抗 PD-L1 の準最適用量の固定用量で投与した。腫瘍の成長を、長さ (L) および幅 (W) のキャリパー測定によって決定し、腫瘍サイズは式 (L x W²) / 2 で計算した。腫瘍サイズは、研究のエンドポイントとして指定された 2000 mm³ を超えることは許可されず、マウスはその後安楽死させた。

40

統計分析

反復測定を伴う二元配置 ANOVA、続いて選択された対の群についての反復測定を伴う二元配置 ANOVA を、プリズムソフトウェアを使用して行った。全ての研究動物が生存していた最後の日に測定した腫瘍体積を比較することによって、腫瘍増殖測定値の分析を行った。腫瘍のないマウスの割合の統計的差異を、Log Rank Mantel-C

50

x 試験によって決定した。

結果と要約

この研究では、3つの異なる免疫チェックポイント経路である、TIGIT、PVRIG、およびPD-L1を遮断する効果を、マウスにおけるTGIおよび生存で調査した。マウス結腸がん性CT26モデルを使用した、抗TIGIT mIgG1と抗PVRIG mIgG1の組み合わせは、アイソタイプ対照抗体を投与したマウスと比較して、小さいが有意なTGI（25日目に20.7%のTGI）をもたらした。3つの抗体を組み合わせた場合に、TGIは25日目で58.3%に増加し、これは二重併用と比較して統計的に有意な有効性であった（25日目の二元配置ANOVAで $p < 0.001$ ）。研究の終了（28日目）までに腫瘍のない（CR）マウスは存在しなかったが、三重併用における有効性の増強は、二重併用と比較して生存の増加と関連した。三重遮断は、研究のエンドポイント（28日目）での90%の生存を伴う全生存の有意な増強を示した。ここで報告された抗腫瘍効果に加えて、観察された全ての群において著しい体重変化はなかった（データは図示せず）。総合すると、三重併用は忍容性が高く、TIGITおよびPVRIG遮断のみの二重併用と比較した生体内での結腸がん性において優れた抗腫瘍効果をもたらした。図61を参照されたい。

【図面】

【図 1 A】

【図 1 B】

[illegible]

ヒトヒゲムシ(花蜜蛾類) (哺乳類)

ASTIGKSPVYVAPKSPISSTIAALGCTLVKIDYPPVTVVNNKSGALJSGVHTPPAVIQSGQSYLSI SSA VTVPSSSLGCTKYTCNVNPHKSNKVDK
QWLNKQKQKCKVKNKSLHSEKJESKAGQREQVYVTVLPSQJEMTKVNSLCTLCVKGFTPSDIAVWESNQCPENNYKTTPTPVLDSQCSF
HTLSYRIVDSWQRQVNVKSVSYNHJALHNHYTQKSLISLSTCK (配列番号: 6)

ヒトヒゲムシ(花蜜蛾類) (S 2411P ヒンジ変異)

ASTIGKSPVYVAPKSPISSTIAALGCTLVKIDYPPVTVVNNKSGALJSGVHTPPAVIQSGQSYLSI SSA VTVPSSSLGCTKYTCNVNPHKSNKVDK
QWLNKQKQKCKVKNKSLHSEKJESKAGQREQVYVTVLPSQJEMTKVNSLCTLCVKGFTPSDIAVWESNQCPENNYKTTPTPVLDSQCSF
HTLSYRIVDSWQRQVNVKSVSYNHJALHNHYTQKSLISLSTCK (配列番号: 7)

ヒトヒゲムシ(花蜜蛾類)

RTVTAASVSYVTFPSFSDIQKSGTASVYVCLNKNPYPREAKVQWYDNALQSCNSQISVTPQSDKSTYSLSSTITLSKADYKHKYACLVTHQGI
SSPTVKSNRHC (配列番号: 8)

ヒトヒゲムシ(花蜜蛾類)

QVTKVATPTECS (配列番号: 9)

10

20

30

40

50

【図 2】

ヒト TIGIT 細胞外ドメイン

AMTCTETTCNISAAGKGSILQCHLSSTTAQYTVQVNWQQDLAICNADLWHSISEKDAVAPCGLGLTLQSLTVNDICRYFCVHLYPD
GTVLCRIEVLVLESSVAEHCAKIQIP (配列番号：10)

カニキザル TIGIT 細胞外ドメイン

AMTCTETTCNISAAGKGSVHQQCHLSSTMAQYTVQVNWQCHIDISI AIRNAEFCWHHYPAKDRVAPCPGCTIGTQSTIMNDICRYFCVTHIT
YPTCTYCRILEVLVLESSVAEHSARFQIP (配列番号：11)

ヒト PVRIG 細胞外ドメイン

TPVWVQVRYMLATLSTTRCCFLGCSNLSLVVSWGCPNCAAGCTTLAVLHPKRCJRWAPARQARWETQSSSILUEGCASSPCANITTCCK
FASPTGCSWEACGSLPSSPCISAPPTITAPILRAD (配列番号：12)

カニキザル PVRIG 細胞外ドメイン

TPVWVQVQMEATLSSITVHCGLGPCSISLVVSWGCPGAGGCTKLAVLHPELGTQWAPARQARWETQSSISALFDSGASPPANTTTC
CKTASPTGCSWESCCSLPSSDCLSAPTPTVILRAD (配列番号：13)

ヒト PD-1 細胞外ドメイン

PGWFLDSRDPWNPPTJSPALLVTEGDNATFTCSNITSISKVLYWYRMSFNQDKLAAPFEDISQPCQDCRRVITQLPNGRDFHMSVVR
ARRNDKGYLLCCASLAPKAQIKESIRAEIRVTERRAIVTAHPSIRPACQIQTIV (配列番号：14)

カニキザル PD-1 細胞外ドメイン

PGWFLDSRDPWNPPTJSPALLVTEGDNATFTCSNISAISKVLYWYRMSFNQDKLAAPFEDISQPCQDCRRVIRIPNGRDFHMSVVR
ARRNDKGYLLCCASLAPKAQIKESIRAEIRVTERRAIVTAHPSIRPACQIQTIV (配列番号：15)

【図 3 A】

種別	配列	配列番号
可変域 (V1) ドメイン	QVQLVESGGIGVQPGGSLRLSCAAGFTESSYGMHWIRQAPGKGLIEWAFHFDSSNWADSKGRFTISDNKSKNTLYCMWSLRKETAVY YCAEMLVDQYYMELVWGGGTVVSS	16
HCDR1	GFTESSYG	17
HCDR2	RYDGSNK	18
HCDR3	AKEMLCQYYMVDV	19
CDR1C (IgG4S241P) CPA.9.01B.H41S2 41P)	QVQLVESGGIGVQPGGSLRLSCAAGFTESSYGMHWIRQAPGKGLIEWAFHFDSSNWADSKGRFTISDNKSKNTLYCMWSLRKETAVY YCAEMLVDQYYMELVWGGGTVVSSASTGSPVPLAPCSRSTSESTAALGCLVMDYFPEVTVSWNGALTSVGHVTPFPAVIGSGVLSVY VTVPSSSLGTYTCNVDHNPENYKVDVRESKYGCPCPAPEFLGGSPVFLPPKPDITMISRTPEVTCVVDVSDPELQFNWYVDGVEV HNAKTPREQNPSTYRWKSVLYHQDVLNGKEYCKVSNGLPSIEKTSKAGQPREQVYTPPSQEMTKNQSLTCLVKGYPDAIE WESGQPRNNKTYTPVLDSDGSEFLYSRLTVDSRWQDGNVFCSCWHEALNHYTCISLSPGK DIVWMTQSPISIPVSGPEASISCSQNLHNGINLYNWYLQKPGQSPQLLYWGNSHAASGVDRFSGSGSGTDFTLKSRVEADGVVYCMQ GLQEPTEFGGTVKDKR	20
可変域 (V1) ドメイン	GLQEPTEFGGTVKDKR	21
HCDR1	QNLHNGINLY	22
HCDR2	WGS	23
HCDR3	MGQLQIPT	24
全长終端 (CPA.9.01B.H41S 241P)	DVWMTQSPISIPVSGPEASISCSQNLHNGINLYNWYLQKPGQSPQLLYWGNSHAASGVDRFSGSGSGTDFTLKSRVEADGVVYCMQ GLQEPTEFGGTVKDKRTVAAPSPHPSPGQLKSGTASVWCLLVNFPREARYQVKNALQSGNSQSVTEQDSYSLSTLTLSKADYE KHKYACEVTHQCLSPVTKSPNREGC	25

【図 3 B】

種別	配列	配列番号
可変域 (V1) ドメイン	EVQLVETGGGLQPGSLRLSCAAGFTESSYAMHHVVRQAPGKGLEWVAIVSDGSKNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYIQ MNSIRAEADVAVYCARDRIPLHYGMDVWVGQGTTVTVSS	26
HCDR1	GFTESSYA	27
HCDR2	ISYDGSNK	28
HCDR3	ARCLPLHYGMDV	29
全长 C (IgG4S241P) CPA.9.027.H41S2 41P)	EVQLVETGGGLQPGSLRLSCAAGFTESSYAMHHVVRQAPGKGLEWVAIVSDGSKNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYIQ MNSIRAEADVAVYCARDRIPLHYGMDVWVGQGTTVTVSSASTGSPVPLAPCSRSTSESTAALGCLVMDYFPEVTVSWN SGALTSGVHTPAVLQSSGLVSLSSVTPSSSLGTYTCNVDHNPENYKVDVRESKYGCPCPAPEFLGGSPVFLPPK PKDTLMISRTPETCVVDVSDGSEFLYSRLTVDSRWQDGNVFCSCWHEALNHYTCISLSPGK GLPSSIEKTSKAGQPREQVYTPPSQEMTKNQSLTCLVKGYPDAIEWESGQPRNNKTYTPVLDSDGSEFLYSRL TVDSRWQDGNVFCSCWHEALNHYTCISLSPGK TSALTCPRASGNGPQRYTSCGSSSNMGRBPVNWYQDIPGTAPKLLYSQNRQPSGVDRFSGSGSGTASLTISGLDSE DEAEYCAVWDSESLLLGGGTQLAVLG	30
可変域 (V1) ドメイン	TSALTCPRASGNGPQRYTSCGSSSNMGRBPVNWYQDIPGTAPKLLYSQNRQPSGVDRFSGSGSGTASLTISGLDSE DEAEYCAVWDSESLLLGGGTQLAVLG	31
HCDR1	SSNMGRBP	32
HCDR2	SDN	33
HCDR3	AWWDSESLQ	34
全长終端 (CPA.9.027.H41S 241P)	QSAITCPRASGNGPQRYTSCGSSSNMGRBPVNWYQDIPGTAPKLLYSQNRQPSGVDRFSGSGSGTASLTISGLDSE DEAEYCAVWDSESLLLGGGTQLAVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWAKDSSPKAGVE TTTPSKQANIKVAASSYSLTPGQWKSHRYSQVTEGSTVEKTPATES	35

【図 3 C】

種別	配列	配列番号
可変域 (V1) ドメイン	EVQLVETGGGLQPGSLRLSCAAGFTESSYAMHHVVRQAPGKGLEWVAIVSDGSKNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYIQ MNSIRAEADVAVYCARDRIPLHYGMDVWVGQGTTVTVSS	36
HCDR1	GFTESSYA	37
HCDR2	ISYDGSNK	38
HCDR3	ARCLPLHYGMDV	39
全长 C (IgG4S241P) CPA.9.049.H41S2 41P)	EVQLVETGGGLQPGSLRLSCAAGFTESSYAMHHVVRQAPGKGLEWVAIVSDGSKNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYIQ MNSIRAEADVAVYCARDRIPLHYGMDVWVGQGTTVTVSSASTGSPVPLAPCSRSTSESTAALGCLVMDYFPEVTVSWN SGALTSGVHTPAVLQSSGLVSLSSVTPSSSLGTYTCNVDHNPENYKVDVRESKYGCPCPAPEFLGGSPVFLPPK PKDTLMISRTPETCVVDVSDGSEFLYSRLTVDSRWQDGNVFCSCWHEALNHYTCISLSPGK GLPSSIEKTSKAGQPREQVYTPPSQEMTKNQSLTCLVKGYPDAIEWESGQPRNNKTYTPVLDSDGSEFLYSRL TVDSRWQDGNVFCSCWHEALNHYTCISLSPGK TSALTCPRASGNGPQRYTSCGSSSNMGRBPVNWYQDIPGTAPKLLYSQNRQPSGVDRFSGSGSGTASLTISGLDSE DEAEYCAVWDSESLLLGGGTQLAVLG	40
可変域 (V1) ドメイン	TSALTCPRASGNGPQRYTSCGSSSNMGRBPVNWYQDIPGTAPKLLYSQNRQPSGVDRFSGSGSGTASLTISGLDSE DEAEYCAVWDSESLLLGGGTQLAVLG	41
HCDR1	SSNMGRBP	42
HCDR2	SDN	43
HCDR3	AWWDSESLQ	44
全长終端 (CPA.9.049.H41S 241P)	QSAITCPRASGNGPQRYTSCGSSSNMGRBPVNWYQDIPGTAPKLLYSQNRQPSGVDRFSGSGSGTASLTISGLDSE DEAEYCAVWDSESLLLGGGTQLAVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWAKDSSPKAGVE TTTPSKQANIKVAASSYSLTPGQWKSHRYSQVTEGSTVEKTPATES	45

【図 3 D】

図号	配列	配列番号
可変域 (v h) ドメイン	EVQLVETGGGLGCPGRSLRSLCAASGETTSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISDGTPTVYADSVKGRFTISRDNSKNTLYIQ MNSLRAEDTAVYVCARDRLPHHYGMVDWVGQGTVTVTSS	46
VHCDR1	GGSISSSYY	47
VHCDR2	IYSGST	48
VHCDR3	ARGSAAGNPFdi	49
シド領域 (IgG4(S241P); CPA.9.057.H4(S2 41P))	QVQLQESGGPLGVPKSETLSICTCTVSGGSSSSSYVWGMIRDPQKGLGWISGYSYSGSYNPSLSKRVITSDVTSKNGISLIS SYTAADTAIYVYCARQGAAGNPFdiWCGTMTVTSSASTGSPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVQDYFPEVPTVSWNSGA LTSQVHTPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPAPPELGGPSVLEFPKPKDT LMISRTPEVTCVVDVSDQEDPEQFNWVYDGVFNHNAKTPRECFNSTRVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSKNGIPS SIKRTISKAKGQPEPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFELYSLTVDK SRVQGENYFSCSMVHEALNHHYTKQSLSPGK QSVLTQPSRSGNPGQRYTISCSGSSNMIGRRPVNWYQQIPGTAPKLLYSONQRPISGVDPDRFSGSGSGTSAALTSGLQSE DEAEYFCAVWDIGRRSLQGGGTQALVIG ADYFCATWDLSLAWVFGGKTLVIG	50
可変域 (v l) ドメイン	SSNIGRRP	51
VICDR1	RNT	52
VICDR2	RNT	53
VICDR3	A1WDDSLAW	54
シド領域 (CPA.9.057.H4(S 241P))	QSVLTQPSRSGNPGQRYTISCSGSSNMIGRRPVNWYQQIPGTAPKLLYSONQRPISGVDPDRFSGSGSGTSAALTSGLQSE ADYFCATWDLSLAWVFGGKTLVIGQPKAASVLTLPSSSEELQANKATLVCLISDPFGAVTVAWKADSPVKAGV ETITPSKQSNKRYAASSYLSLTPQWKSHRYSQVTHEGSTVEKTVAPTECS	55

【図 3 E】

図号	配列	配列番号
可変域 (v h) ドメイン	EVQLVETGGGLGCPGRSLRSLCAASGETTSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISDGTPTVYADSVKGRFTISRDNSKNTLYIQ MNSLRAEDTAVYVCARDRLPHHYGMVDWVGQGTVTVTSS	56
VHCDR1	GFTVSNY	57
VHCDR2	IYSGST	58
VHCDR3	ARGARVSGQIFY	59
シド領域 (IgG4(S241P); CPA.9.059.H4(S2 41P))	EVQLVETGGGLGCPGRSLRSLCAASGETTSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISDGTPTVYADSVKGRFTISRDNSKNTLYIQ MNSLRAEDTAVYVCARDRLPHHYGMVDWVGQGTVTVTSSASTGSPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVQDYFPEVPTVSWNS GALTSGVHTPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPAPPELGGPSVLEFPKPK KDTLMISRTPEVTCVVDVSDQEDPEQFNWVYDGVFNHNAKTPRECFNSTRVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSKNGIPS SIKRTISKAKGQPEPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFELYSLT VDKSRVQGENYFSCSMVHEALNHHYTKQSLSPGK DIQLQDSFSLASGDRVITTCRAASGDSSEFSNYYQKQPGKAPKLLYAASTLQGVPSRFSGSAAGTEFTLTISLQPEDFATY YCLQDSFPTWT	60
可変域 (v l) ドメイン	HDLSL	61
VICDR1	HDLSL	62
VICDR2	AAS	63
VICDR3	LQLDSFPTWT	64
シド領域 (CPA.9.059.H4(S 241P))	DIQLQDSFSLASGDRVITTCRAASGDSSEFSNYYQKQPGKAPKLLYAASTLQGVPSRFSGSAAGTEFTLTISLQPEDFATY YCLQDSFPTWTGGTGVKRRIVAAAPSVLPSSQELKSGIASVCLIMNFPREKRVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSTLTLLKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	65

【図 3 F】

図号	配列	配列番号
可変域 (v h) ドメイン	EVQLVETGGGLGCPGRSLRSLCAASGETTSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISDGTPTVYADSVKGRFTISRDNSKNTLYIQ MNSLRAEDTAVYVCARDRLPHHYGMVDWVGQGTVTVTSS	66
VHCDR1	GFTSSYA	67
VHCDR2	ISYDGPV	68
VHCDR3	ARCLPLHYGMGV	69
シド領域 (IgG4(S241P); CPA.9.083.H4(S2 41P))	EVQLVETGGGLGCPGRSLRSLCAASGETTSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISDGTPTVYADSVKGRFTISRDNSKNTLYIQ MNSLRAEDTAVYVCARDRLPHHYGMVDWVGQGTVTVTSSASTGSPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVQDYFPEVPTVSWN SGALTSGVHTPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPAPPELGGPSVLEFPKPK PKDTLMISRTPEVTCVVDVSDQEDPEQFNWVYDGVFNHNAKTPRECFNSTRVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSKNGIPS SIKRTISKAKGQPEPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFELYSL TVDKSRVQGENYFSCSMVHEALNHHYTKQSLSPGK QSVLTQPSRSGNPGQRYTISCSGSSNMIGRRPVNWYQQIPGTAPKLLYSONQRPISGVDPDRFSGSGSGTSAALTSGLQSE DEAEYFCAVWDIGRRSLQGGGTQALVIG	70
可変域 (v l) ドメイン	SSNIGRRP	71
VICDR1	SSNIGRRP	72
VICDR2	SON	73
VICDR3	AWDDGRRSLQ	74
シド領域 (CPA.9.083.H4(S 241P))	QSVLTQPSRSGNPGQRYTISCSGSSNMIGRRPVNWYQQIPGTAPKLLYSONQRPISGVDPDRFSGSGSGTSAALTSGLQSE DEAEYFCAVWDIGRRSLQGGGTQALVIGQPKAASVLTLPSSSEELQANKATLVCLISDPFGAVTVAWKADSPVKAGV ETITPSKQSNKRYAASSYLSLTPQWKSHRYSQVTHEGSTVEKTVAPTECS	75

【図 3 G】

図号	配列	配列番号
可変域 (v h) ドメイン	EVQLVETGGGLGCPGRSLRSLCAASGETTSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISDGTPTVYADSVKGRFTISRDNSKNTLYIQ MNSLRAEDTAVYVCARDRLPHHYGMVDWVGQGTVTVTSS	76
VHCDR1	GFTSSYA	77
VHCDR2	ISYAGEV	78
VHCDR3	ARCLPLHYGMGV	79
シド領域 (IgG4(S241P); CPA.9.086.H4(S2 41P))	EVQLVETGGGLGCPGRSLRSLCAASGETTSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISDGTPTVYADSVKGRFTISRDNSKNTLYIQ MNSLRAEDTAVYVCARDRLPHHYGMVDWVGQGTVTVTSSASTGSPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVQDYFPEVPTVSWN SGALTSGVHTPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPAPPELGGPSVLEFPKPK PKDTLMISRTPEVTCVVDVSDQEDPEQFNWVYDGVFNHNAKTPRECFNSTRVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSKNGIPS SIKRTISKAKGQPEPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFELYSL TVDKSRVQGENYFSCSMVHEALNHHYTKQSLSPGK QSVLTQPSRSGNPGQRYTISCSGSSNMIGRRPVNWYQQIPGTAPKLLYSONQRPISGVDPDRFSGSGSGTSAALTSGLQSE DEAEYFCAVWDIGRRSLQGGGTQALVIG	80
可変域 (v l) ドメイン	SSNIGRRP	81
VICDR1	SSNIGRRP	82
VICDR2	SON	83
VICDR3	AWDDIGRRVQ	84
シド領域 (CPA.9.086.H4(S 241P))	QSVLTQPSRSGNPGQRYTISCSGSSNMIGRRPVNWYQQIPGTAPKLLYSONQRPISGVDPDRFSGSGSGTSAALTSGLQSE DEAEYFCAVWDIGRRSLQGGGTQALVIGQPKAASVLTLPSSSEELQANKATLVCLISDPFGAVTVAWKADSPVKAGV ETITPSKQSNKRYAASSYLSLTPQWKSHRYSQVTHEGSTVEKTVAPTECS	85

【図 3 H】

CPA.9.089		配列番号
図 3 H	EVQLVETGGGILCPGSRILSCAASGETFSSYAMHINVRQAPGKGLWVAIVSDRTFVYADSVKGRFTISRDNSKNTLYIQ	86
変換 (v b) フォン	MNSLRADTAIVYCARDPILPHHYGMDVWGDTTVYSS	
WCDR1	GFTFSYA	87
WCDR2	ISYDRTPV	88
WCDR3	ARCLPLHYGMGV	89
変換 (v b) フォン	EVQLVETGGGILCPGSRILSCAASGETFSSYAMHINVRQAPGKGLWVAIVSDRTFVYADSVKGRFTISRDNSKNTLYIQ	90
(IG4(S241P); CPA.9.089.H4(S241P))	SGALTSGVHTPAVLQSSGLVSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTYDKRVESKYGPPCPAPFELGGPSVFLPPK PKDTLMISRTEPTCVVDVSDQDEPQFNWYDGVENVHNAKTPREEDQFNSTYRVSVLTVDHWDWLNKGEYKCKVSNK GLPSIEKTKAKAGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFELYSLR TVDSRWDEGNVFCSVWHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
変換 (v b) フォン	QSAITQPRASGNGPQVITISCSGSSNMGRPPVWYQIQPGTAPKLLYSQNRPSVDFPDSGSGTASLTISGLDSE	91
変換 (v b) フォン	DEAEFCATWDDSEPTHTFGQGTVEIKR	
WCDR1	SSNNGRP	92
WCDR2	SON	93
WCDR3	ATWDDSEPTHT	94
変換 (v b) フォン	QSAITQPRASGNGPQVITISCSGSSNMGRPPVWYQIQPGTAPKLLYSQNRPSVDFPDSGSGTASLTISGLDSE	95
(CPA.9.089.H4(S241P))	DEAEFCATWDDSEPTHTFGQGTVEIKR	

【図 3 I】

CPA.9.093		配列番号
図 3 I	EVQLVETGGGILCPGSRILSCAASGETFSSYAMHINVRQAPGKGLWVAIVSDRTFVYADSVKGRFTISRDNSKNTLYIQ	96
変換 (v b) フォン	MNSLRADTAIVYCARDPILPHHYGMDVWGDTTVYSS	
WCDR1	GFTFSYA	97
WCDR2	ISYEDRK	98
WCDR3	ARCLPLHYGMGV	99
変換 (v b) フォン	EVQLVETGGGILCPGSRILSCAASGETFSSYAMHINVRQAPGKGLWVAIVSDRTFVYADSVKGRFTISRDNSKNTLYIQ	100
(IG4(S241P); CPA.9.093.H4(S241P))	SGALTSGVHTPAVLQSSGLVSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTYDKRVESKYGPPCPAPFELGGPSVFLPPK PKDTLMISRTEPTCVVDVSDQDEPQFNWYDGVENVHNAKTPREEDQFNSTYRVSVLTVDHWDWLNKGEYKCKVSNK GLPSIEKTKAKAGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFELYSLR TVDSRWDEGNVFCSVWHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
変換 (v b) フォン	QSAITQPRASGNGPQVITISCSGSSNMGRPPVWYQIQPGTAPKLLYSQNRPSVDFPDSGSGTASLTISGLDSE	101
変換 (v b) フォン	DEAEFCATWDDSEPTHTFGQGTVEIKR	
WCDR1	SSNNGRP	102
WCDR2	SON	103
WCDR3	ATWDDSEPTHT	104
変換 (v b) フォン	QSAITQPRASGNGPQVITISCSGSSNMGRPPVWYQIQPGTAPKLLYSQNRPSVDFPDSGSGTASLTISGLDSE	105
(CPA.9.093.H4(S241P))	DEAEFCATWDDSEPTHTFGQGTVEIKR	

10

20

【図 3 J】

CPA.9.101		配列番号
図 3 J	EVQLVETGGGILCPGSRILSCAASGETFSSYAMHINVRQAPGKGLWVAIVSDRTFVYADSVKGRFTISRDNSKNTLYIQ	106
変換 (v b) フォン	MNSLRADTAIVYCARDPILPHHYGMDVWGDTTVYSS	
WCDR1	GFTFSYA	107
WCDR2	ISYSGST	108
WCDR3	ARGAPFQVPPY	109
変換 (v b) フォン	EVQLVETGGGILCPGSRILSCAASGETFSSYAMHINVRQAPGKGLWVAIVSDRTFVYADSVKGRFTISRDNSKNTLYIQ	110
(IG4(S241P); CPA.9.101.H4(S241P))	MNSLRADTAIVYCARDPILPHHYGMDVWGDTTVYSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVDYFPEVTVSWNSG ALTSGVHTPAVLQSSGLVSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTYDKRVESKYGPPCPAPFELGGPSVFLPPKPK DTLMISRTEPTCVVDVSDQDEPQFNWYDGVENVHNAKTPREEDQFNSTYRVSVLTVDHWDWLNKGEYKCKVSNKGL PSIEKTKAKAGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFELYSLR TVDSRWDEGNVFCSVWHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
変換 (v b) フォン	DIQWTQSPFSLASGDRVITTCRASHAASLSFWYQNGPKAPKLLVAASTLTQGVSRFSGASGTEFTLTSLQPEDFAT	111
変換 (v b) フォン	YVQLQDSPTHTFGQGTVEIKR	
WCDR1	HAIASL	112
WCDR2	AAS	113
WCDR3	LQLDSEPTHT	114
変換 (v b) フォン	DIQWTQSPFSLASGDRVITTCRASHAASLSFWYQNGPKAPKLLVAASTLTQGVSRFSGASGTEFTLTSLQPEDFAT	115
(CPA.9.101.H4(S241P))	YVQLQDSPTHTFGQGTVEIKR	

【図 3 K】

CPA.9.103		配列番号
図 3 K	EVQLVETGGGILCPGSRILSCAASGETFSSYAMHINVRQAPGKGLWVAIVSDRTFVYADSVKGRFTISRDNSKNTLYIQ	116
変換 (v b) フォン	MNSLRADTAIVYCARDPILPHHYGMDVWGDTTVYSS	
WCDR1	GFTFSYA	117
WCDR2	ISYSGST	118
WCDR3	ARGAPNGQVPPY	119
変換 (v b) フォン	EVQLVETGGGILCPGSRILSCAASGETFSSYAMHINVRQAPGKGLWVAIVSDRTFVYADSVKGRFTISRDNSKNTLYIQ	120
(IG4(S241P); CPA.9.103.H4(S241P))	MNSLRADTAIVYCARDPILPHHYGMDVWGDTTVYSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVDYFPEVTVSWNSG ALTSGVHTPAVLQSSGLVSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTYDKRVESKYGPPCPAPFELGGPSVFLPPKPK DTLMISRTEPTCVVDVSDQDEPQFNWYDGVENVHNAKTPREEDQFNSTYRVSVLTVDHWDWLNKGEYKCKVSNKGL PSIEKTKAKAGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFELYSLR TVDSRWDEGNVFCSVWHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
変換 (v b) フォン	DIQWTQSPFSLASGDRVITTCRASHAASLSFWYQNGPKAPKLLVAASTLTQGVSRFSGASGTEFTLTSLQPEDFAT	121
変換 (v b) フォン	YVQLQDSPTHTFGQGTVEIKR	
WCDR1	HAIKSL	122
WCDR2	AAS	123
WCDR3	LQLDSEPTHT	124
変換 (v b) フォン	DIQWTQSPFSLASGDRVITTCRASHAASLSFWYQNGPKAPKLLVAASTLTQGVSRFSGASGTEFTLTSLQPEDFAT	125
(CPA.9.103.H4(S241P))	YVQLQDSPTHTFGQGTVEIKR	

30

40

50

【図 3 L】

例)	配列	配列番号
可変域 (x 1) 3-4 イン	EVQLQDSPELVPKSSVMMCKASGYSSTVSMHHWVKCKPGGLEWIGVDPNDGAKYNEKFGKATLSDKSSTAY MELSLTSDSAVYVCARGGPTGWTFDWWGAGTTVYSS	126
VICDR1	GYTFSSYV	127
VICDR2	IDPVNDGA	128
VICDR3	AREGPGVWFDV	129
全長11C (IgG4(S241P))	EVQLQDSPELVPKSSVMMCKASGYSSTVSMHHWVKCKPGGLEWIGVDPNDGAKYNEKFGKATLSDKSSTAY MELSLTSDSAVYVCARGGPTGWTFDWWGAGTTVYSSASTKGPSPVPLAPCRSTSESTAALGCLVDPFPVTVSSNS GALTSEVHTFAVCQSSGLYS.SSVTVPSLSGLTCTTCVNDHPKNTYKRVESKYGPPCPGAPPELGGPSVLEPPKMP KDTLMISRTPETVCVVDVSDQDEPVQNNVGVGVENNAKTPREQFNSTYRVSVTLHQDW:NGKFKCKYSKNG LPSEKTSKAKGQRPQVYTPPSQDEMTKQVSLTCLVAGFPSPDIAVEWENSGQPENNYKTTTPVLDSDGSFELYSLT VDKSRWQEGNVFSCGMHEALNHNHTQKSLSPGK	130
可変域 (x 1) 3-4 イン	DIQMTQSPASLASVGEVTITCRASEHTISLSWYQCKQKSPQLLYNAKTLAEGVSRFSGSGSTQELKINSIQLPDFG TYCQCHHEGSLTFGAGTTLEKRTVAAPSVFPPSDGLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQMWYDVALQSGNSQSVTEQ DSQDSTYSLSTLSKADYEKHKYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	131
VICDR1	EHVSY	132
VICDR2	NAK	133
VICDR3	QHHEGSLT	134
全長48C	DIQMTQSPASLASVGEVTITCRASEHTISLSWYQCKQKSPQLLYNAKTLAEGVSRFSGSGSTQELKINSIQLPDFG TYCQCHHEGSLTFGAGTTLEKRTVAAPSVFPPSDGLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQMWYDVALQSGNSQSVTEQ DSQDSTYSLSTLSKADYEKHKYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	135

【図 3 M】

例)	配列	配列番号
可変域 (x 1) 3-4 イン	QVHLQESGRLVKPSETLSITCTVSGSVSSGVYMWIRPDPCKGLEWIGVYVSGSTVNPSPKSRVTSVDSKQFSLKLS SVTAADTAVYVCARDYVSGSNVYVDVTFEGVDWVGQGTITVYSS	136
VICDR1	GGNSGIMY	137
VICDR2	YVSGST	138
VICDR3	AREYVSGIMYVDVWFGVDV	139
全長11C (IgG4(S241P))	QVHLQESGRLVKPSETLSITCTVSGSVSSGVYMWIRPDPCKGLEWIGVYVSGSTVNPSPKSRVTSVDSKQFSLKLS SVTAADTAVYVCARDYVSGSNVYVDVTFEGVDWVGQGTITVYSSASTKGPSPVPLAPCRSTSESTAALGCLVDPFPV TVSSNSGALTSEVHTFAVLCQSGLYSLSVTVPSLSGLTCTTCVNDHPKNTYKRVESKYGPPCPGAPPELGGPSV FLPPHPTLMISRTPETVCVVDVSDQDEPVQNNVGVGVENNAKTPREQFNSTYRVSVTLHQDW:NGKFKCKYSKNG KVNNGLPSSIEKTSKAKGQRPQVYTPPSQDEMTKQVSLTCLVAGFPSPDIAVEWENSGQPENNYKTTTPVLDSDGSF ELYSLTVDKSRWQEGNVFSCGMHEALNHNHTQKSLSPGK	140
可変域 (x 1) 3-4 イン	EVIQTSPATLSLSPGERATLCKASQGVNSYIAWYQCKPGQAPRLIYDASNAATGIPARFSGSGSTDFLTISSELPEDFAVY YCDQSNWPPLETFGGTKVCIK	141
VICDR1	QSVSY	142
VICDR2	DA5	143
VICDR3	QQRSNWPPLETF	144
全長48C	EVIQTSPATLSLSPGERATLCKASQGVNSYIAWYQCKPGQAPRLIYDASNAATGIPARFSGSGSTDFLTISSELPEDFAVY YCDQSNWPPLETFGGTKVCIKRTVAAPSVFPPSDGLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQMWYDVALQSGNSQSVTE QDQKSTYSLSTLSKADYEKHKYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	145

【図 3 N】

例)	配列	配列番号
可変域 (x 1) 3-4 イン	QVQLVDSGARVKPGASVVKASGTSSTETITLHWIRQAPGQGLEWVAGLWPNNGSTVYAKFGQGVMTITRTSTSYMFEISLR EDTAVYTCARSGVYDSEAWVGQGTITVYSSASTKGPSPVPLAPCRSTSESTAALGCLVDPFPVTVSSNSGALTSEVHTFAVLCQSG YSLSVTVPSLSGLTCTTCVNDHPKNTYKRVESKYGPPCPGAPPELGGPSVLEPPKMPKDTLMISRTPETVCVVDVSDQDEPVQ NNVGVGVENNAKTPREQFNSTYRVSVTLHQDW:NGKFKCKYSKNGLPSEKTSKAKGQRPQVYTPPSQDEMTKQVSLTCLVAG FSPDIAVEWENSGQPENNYKTTTPVLDSDGSFELYSLTVDKSRWQEGNVFSCGMHEALNHNHTQKSLSPGK	146
VICDR1	GYTFEYTLH	147
VICDR2	GINPNNGST	148
VICDR3	SGVDYSFAY	149
全長11C (IgG4(S241P)) CHA.9.536.1.H4 (S241P))	QVQLVDSGARVKPGASVVKASGTSSTETITLHWIRQAPGQGLEWVAGLWPNNGSTVYAKFGQGVMTITRTSTSYMFEISLR EDTAVYTCARSGVYDSEAWVGQGTITVYSSASTKGPSPVPLAPCRSTSESTAALGCLVDPFPVTVSSNSGALTSEVHTFAVLCQSG YSLSVTVPSLSGLTCTTCVNDHPKNTYKRVESKYGPPCPGAPPELGGPSVLEPPKMPKDTLMISRTPETVCVVDVSDQDEPVQ NNVGVGVENNAKTPREQFNSTYRVSVTLHQDW:NGKFKCKYSKNGLPSEKTSKAKGQRPQVYTPPSQDEMTKQVSLTCLVAG FSPDIAVEWENSGQPENNYKTTTPVLDSDGSFELYSLTVDKSRWQEGNVFSCGMHEALNHNHTQKSLSPGK	150
可変域 (x 1) 3-4 イン	DIQMTQSPASLASVGEVTITCRASEHTISLSWYQCKQKSPQLLYNAKTLAEGVSRFSGSGSTQELKINSIQLPDFG TYCQCHHEGSLTFGAGTTLEKRTVAAPSVFPPSDGLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQMWYDVALQSGNSQSVTEQDSQDSTYSLSTLSKADYE KHKYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	151
VICDR1	RASQDVNAV	152
VICDR2	SPSYRT	153
VICDR3	QQHSTFT	154
全長48C (CHA.9.536.1.H4) (S241P))	DIQMTQSPASLASVGEVTITCRASEHTISLSWYQCKQKSPQLLYNAKTLAEGVSRFSGSGSTQELKINSIQLPDFG TYCQCHHEGSLTFGAGTTLEKRTVAAPSVFPPSDGLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQMWYDVALQSGNSQSVTEQDSQDSTYSLSTLSKADYE KHKYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	155

【図 3 O】

例)	配列	配列番号
可変域 (x 1) 3-4 イン	QVQLVDSGARVKPGASVVKASGTSSTETITLHWIRQAPGQGLEWVAGLWPNNGSTVYAKFGQGVMTITRTSTSYMFEISLR EDTAVYTCARSGVYDSEAWVGQGTITVYSSASTKGPSPVPLAPCRSTSESTAALGCLVDPFPVTVSSNSGALTSEVHTFAVLCQSG YSLSVTVPSLSGLTCTTCVNDHPKNTYKRVESKYGPPCPGAPPELGGPSVLEPPKMPKDTLMISRTPETVCVVDVSDQDEPVQ NNVGVGVENNAKTPREQFNSTYRVSVTLHQDW:NGKFKCKYSKNGLPSEKTSKAKGQRPQVYTPPSQDEMTKQVSLTCLVAG FSPDIAVEWENSGQPENNYKTTTPVLDSDGSFELYSLTVDKSRWQEGNVFSCGMHEALNHNHTQKSLSPGK	156
VICDR1	GYTFEYTLH	157
VICDR2	GINPNNGST	158
VICDR3	SGVDYSFAY	159
全長11C (IgG4(S241P)) CHA.9.536.3.H4 (S241P))	QVQLVDSGARVKPGASVVKASGTSSTETITLHWIRQAPGQGLEWVAGLWPNNGSTVYAKFGQGVMTITRTSTSYMFEISLR EDTAVYTCARSGVYDSEAWVGQGTITVYSSASTKGPSPVPLAPCRSTSESTAALGCLVDPFPVTVSSNSGALTSEVHTFAVLCQSG YSLSVTVPSLSGLTCTTCVNDHPKNTYKRVESKYGPPCPGAPPELGGPSVLEPPKMPKDTLMISRTPETVCVVDVSDQDEPVQ NNVGVGVENNAKTPREQFNSTYRVSVTLHQDW:NGKFKCKYSKNGLPSEKTSKAKGQRPQVYTPPSQDEMTKQVSLTCLVAG FSPDIAVEWENSGQPENNYKTTTPVLDSDGSFELYSLTVDKSRWQEGNVFSCGMHEALNHNHTQKSLSPGK	160
可変域 (x 1) 3-4 イン	DIQMTQSPASLASVGEVTITCRASEHTISLSWYQCKQKSPQLLYNAKTLAEGVSRFSGSGSTQELKINSIQLPDFG TYCQCHHEGSLTFGAGTTLEKRTVAAPSVFPPSDGLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQMWYDVALQSGNSQSVTEQDSQDSTYSLSTLSKADYE KHKYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	161
VICDR1	RASQDVNAV	162
VICDR2	SPSYRT	163
VICDR3	QQHSTFT	164
全長48C (CHA.9.536.1.H4) (S241P))	DIQMTQSPASLASVGEVTITCRASEHTISLSWYQCKQKSPQLLYNAKTLAEGVSRFSGSGSTQELKINSIQLPDFG TYCQCHHEGSLTFGAGTTLEKRTVAAPSVFPPSDGLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQMWYDVALQSGNSQSVTEQDSQDSTYSLSTLSKADYE KHKYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	165

【図 3 P】

CHA.9.536.4		配列	配列番号
可変域 (v.h) フォ イン	VICDR1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKTSGYTFEYTLHWVRQAPGQGLEWVGGINPANGGTSYAQKFGRAVMTVDTS	166
		TAYMEISSLRSEDATAYVYCAAGSYDYSAFWGGGLVTYSS	
		GYTFEYTLH	167
		GINPANGGTS	168
VICDR2	VICDR3	SGYDYSAFAY	169
		QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKTSGYTFEYTLHWVRQAPGQGLEWVGGINPANGGTSYAQKFGRAVMTVDTS	170
		TAYMEISSLRSEDATAYVYCAAGSYDYSAFWGGGLVTYSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW	
		NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTYTCNVDRHKPSN TKDKAVESKYGPPCPAPFLGGPSVFLPP	
可変域 (v.h) フォ イン	VICDR1	KPKDTLMISRTPEVTCVVDVQSEDPEVQFNWYVDGVGVHNNAKTPREFQFNSTYRVSVTLVHQQDWLNGKEYCKVSN	
		KGLPSIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSQDEEMTKNQVSLTCLVKGYPFSDIAVEWESNGQPENNWYKTTTPVLDSDGSFELYSR	
		LTVDKSRWQEGNVFSCSVHMEALHNHYTCISLSLSPGK	
		DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDQKNAAVWYQQKPGKAPKLLIYSPSYRYTGVPSRFSGSGTDFT	171
VICDR2	VICDR3	TISVQPEDFATYYCQHHSTPFTFGGTLKLEK	
		RASQDVKNAAV	172
		SPSYRYT	173
		QHHSTPFT	174
完全補綴 (CHA.9.536.4.H4 S241P))	VICDR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDQKNAAVWYQQKPGKAPKLLIYSPSYRYTGVPSRFSGSGTDFT	175
		TISVQPEDFATYYCQHHSTPFTFGGTLKLEK	
		GNSSQSVTEQDSVGSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVYTSFNIRGEC	

【図 3 Q】

CHA.9.536.5		配列	配列番号
可変域 (v.h) フォ イン	VICDR1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKTSGYTFEYTLHWVRQAPGQGLEWISGINPANGGTSYAQKFGRAVMTVDTS	176
		TAYMEISSLRSEDATAYVYCAAGSYDYSAFWGGGLVTYSS	
		GYTFEYTLH	177
		GINPANGGTS	178
VICDR2	VICDR3	SGYDYSAFAY	179
		QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKTSGYTFEYTLHWVRQAPGQGLEWISGINPANGGTSYAQKFGRAVMTVDTS	180
		TAYMEISSLRSEDATAYVYCAAGSYDYSAFWGGGLVTYSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW	
		NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTYTCNVDRHKPSN TKDKAVESKYGPPCPAPFLGGPSVFLPP	
可変域 (v.h) フォ イン	VICDR1	KPKDTLMISRTPEVTCVVDVQSEDPEVQFNWYVDGVGVHNNAKTPREFQFNSTYRVSVTLVHQQDWLNGKEYCKVSN	
		KGLPSIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSQDEEMTKNQVSLTCLVKGYPFSDIAVEWESNGQPENNWYKTTTPVLDSDGSFELYSR	
		LTVDKSRWQEGNVFSCSVHMEALHNHYTCISLSLSPGK	
		DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDQKNAAVWYQQKPGKAPKLLIYSPSYRYTGVPSRFSGSGTDFT	181
VICDR2	VICDR3	TISVQPEDFATYYCQHHSTPFTFGGTLKLEK	
		RASQDVKNAAV	182
		SPSYRYT	183
		QHHSTPFT	184
完全補綴 (CHA.9.536.5.H4 S241P))	VICDR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDQKNAAVWYQQKPGKAPKLLIYSPSYRYTGVPSRFSGSGTDFT	185
		TISVQPEDFATYYCQHHSTPFTFGGTLKLEK	
		GNSSQSVTEQDSVGSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVYTSFNIRGEC	

10

20

【図 3 R】

CHA.9.536.6		配列	配列番号
可変域 (v.h) フォ イン	VICDR1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKTSGYTFEYTLHWVRQAPGQGLEWISGINPANGGTSYAQKFGRAVMTVDTS	186
		TAYMEISSLRSEDATAYVYCAAGSYDYSAFWGGGLVTYSS	
		GYTFEYTLH	187
		GINPANGGTS	188
VICDR2	VICDR3	SGYDYSAFAY	189
		QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKTSGYTFEYTLHWVRQAPGQGLEWISGINPANGGTSYAQKFGRAVMTVDTS	190
		TAYMEISSLRSEDATAYVYCAAGSYDYSAFWGGGLVTYSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW	
		NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTYTCNVDRHKPSN TKDKAVESKYGPPCPAPFLGGPSVFLPP	
可変域 (v.h) フォ イン	VICDR1	KPKDTLMISRTPEVTCVVDVQSEDPEVQFNWYVDGVGVHNNAKTPREFQFNSTYRVSVTLVHQQDWLNGKEYCKVSN	
		KGLPSIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSQDEEMTKNQVSLTCLVKGYPFSDIAVEWESNGQPENNWYKTTTPVLDSDGSFELYSR	
		LTVDKSRWQEGNVFSCSVHMEALHNHYTCISLSLSPGK	
		DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDQKNAAVWYQQKPGKAPKLLIYSPSYRYTGVPSRFSGSGTDFT	191
VICDR2	VICDR3	TISVQPEDFATYYCQHHSTPFTFGGTLKLEK	
		RASQDVKNAAV	192
		SPSYRYT	193
		QHHSTPFT	194
完全補綴 (CHA.9.536.6.H4 S241P))	VICDR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDQKNAAVWYQQKPGKAPKLLIYSPSYRYTGVPSRFSGSGTDFT	195
		TISVQPEDFATYYCQHHSTPFTFGGTLKLEK	
		GNSSQSVTEQDSVGSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVYTSFNIRGEC	

【図 3 S】

CHA.9.536.7		配列	配列番号
可変域 (v.h) フォ イン	VICDR1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKTSGYTFEYTLHWVRQAPGQGLEWISGINPANGGTSYAQKFGRAVMTVDTS	196
		TAYMEISSLRSEDATAYVYCAAGSYDYSAFWGGGLVTYSS	
		GYTFEYTLH	197
		GINPANGGTS	198
VICDR2	VICDR3	SGYDYSAFAY	199
		QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKTSGYTFEYTLHWVRQAPGQGLEWISGINPANGGTSYAQKFGRAVMTVDTS	200
		TAYMEISSLRSEDATAYVYCAAGSYDYSAFWGGGLVTYSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW	
		NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTYTCNVDRHKPSN TKDKAVESKYGPPCPAPFLGGPSVFLPP	
可変域 (v.h) フォ イン	VICDR1	KPKDTLMISRTPEVTCVVDVQSEDPEVQFNWYVDGVGVHNNAKTPREFQFNSTYRVSVTLVHQQDWLNGKEYCKVSN	
		KGLPSIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSQDEEMTKNQVSLTCLVKGYPFSDIAVEWESNGQPENNWYKTTTPVLDSDGSFELYSR	
		LTVDKSRWQEGNVFSCSVHMEALHNHYTCISLSLSPGK	
		DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDQKNAAVWYQQKPGKAPKLLIYSPSYRYTGVPSRFSGSGTDFT	201
VICDR2	VICDR3	TISVQPEDFATYYCQHHSTPFTFGGTLKLEK	
		RASQDVKNAAV	202
		SPSYRYT	203
		QHHSTPFT	204
完全補綴 (CHA.9.536.7.H4 S241P))	VICDR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDQKNAAVWYQQKPGKAPKLLIYSPSYRYTGVPSRFSGSGTDFT	205
		TISVQPEDFATYYCQHHSTPFTFGGTLKLEK	
		GNSSQSVTEQDSVGSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVYTSFNIRGEC	

30

40

50

【図 3 T】

CHA.9.536.8		配列番号
可変域 (x1b) ドメイン	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGTFETNIGVNIWVROAPQGGLWVWGQGLTVTVSS TAYMELSSRSEDATVAYYCAGSYVDYTFSEAWWGQGLTVTVSS	206
VHCDR1	GYTFEYTH	207
VHCDR2	GINPNNGGTS	208
VHCDR3	SGYDYSFAY	209
非特異性結合領域 (IgG4(S241P); CHA.9.536.8.H4(S241P))	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKTSGYTFEYTHLHWVROQA*GGGLEWIGGINPNNGGTSYIAQKFGGRATLVDAKSTS TAYMELSSRSEDATVAYYCAGSYVDYTFSEAWWGQGLTVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVYS NSGALTSEVHFFPAVLQSSGLYSLSSVTPVSSSLGKITYTCVQDHKPSNTKVDKRVESKGPCCPAPPEFLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDSVDEDFQFQFNWVGVGVEVHNATKPRFQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVK KGLPSIEKTIKAKGQPREPOVITLPPSQDEEMTKNQVSLTCLVKGFPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPPLDSGGSFFLYSR LTVDSRWQEGNVFCSVMHEALNHYTKQSLSPGK	210
可変域 (x1) ドメイン	DICMTQPSLSLSASGSDRVITTCRASQDUKNALVYQQK*GKAPKLIYSPISRTITGVPSRFGSGSGDTFT TISVQPEDFATYTCQDHSTPEFTFGGGLTKLEKTKVAAPSVFPFPPSDCKSGTASVCLINIFVPREAKVQWVQVNA.QS GNQESVTEQDSIDSTYLSLSTLTLSKADYEHKHWACEVTHQGLSPVTSFENRGE	211
VHCDR1	RASQDVKNVAV	212
VHCDR2	SPSYRYT	213
VHCDR3	QQHYSTFT	214
非特異性結合領域 (CHA.9.536.8.H4(S241P))	DICMTQPSLSLSASGSDRVITTCRASQDUKNALVYQQK*GKAPKLIYSPISRTITGVPSRFGSGSGDTFT TISVQPEDFATYTCQDHSTPEFTFGGGLTKLEKTKVAAPSVFPFPPSDCKSGTASVCLINIFVPREAKVQWVQVNA.QS GNQESVTEQDSIDSTYLSLSTLTLSKADYEHKHWACEVTHQGLSPVTSFENRGE	215

【図 3 U】

CHA.9.560.1		配列番号
可変域 (x1b) ドメイン	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGTFETNIGVNIWVROAPQGGLWVWGQGLTVTVSS TAYMELSSRSEDATVAYYCAGSYVDYTFSEAWWGQGLTVTVSS	216
VHCDR1	GYTFEYTH	217
VHCDR2	WINTYGPT	218
VHCDR3	GNVYVGM DY	219
非特異性結合領域 (IgG4(S241P); CHA.9.560.1.H4(S241P))	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGTFETNIGVNIWVROAPQGGLWVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVYS TAYMELSSRSEDATVAYYCAGSYVDYTFSEAWWGQGLTVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVYS NSGALTSEVHFFPAVLQSSGLYSLSSVTPVSSSLGKITYTCVQDHKPSNTKVDKRVESKGPCCPAPPEFLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDSVDEDFQFQFNWVGVGVEVHNATKPRFQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVK KGLPSIEKTIKAKGQPREPOVITLPPSQDEEMTKNQVSLTCLVKGFPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPPLDSGGSFFLY SR.LTVDSRWQEGNVFCSVMHEALNHYTKQSLSPGK	220
可変域 (x1) ドメイン	QAVVTQPSLTVSPGGTVTLTGSSSTGAVTTSNHNWVQKPGQDAFRLIGSTNIGRGSWTPARFSGSLGGKAAALTL SGAQPEDEAEYCALWFSENHWVFGGGLTK.TVL	221
VHCDR1	RSSTGAVTTSNHN	222
VHCDR2	GTNIGRS	223
VHCDR3	ALWFSNHWV	224
非特異性結合領域 (CHA.9.560.1.H4(S241P))	QAVVTQPSLTVSPGGTVTLTGSSSTGAVTTSNHNWVQKPGQDAFRLIGSTNIGRGSWTPARFSGSLGGKAAALTL SGAQPEDEAEYCALWFSENHWVFGGGLTK.TVLQPKAAPSITLFPFSSEELQANKATLVCLISDPFGAVTVAWKADSSPVK AGVETTTSPGQNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRYSQCVTHEGSTVEKTYAPECS	225

【図 3 V】

CHA.9.560.3		配列番号
可変域 (x1b) ドメイン	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGTFETNIGVNIWVROAPQGGLWVWGQGLTVTVSS TAYMELSSRSEDATVAYYCAGSYVDYTFSEAWWGQGLTVTVSS	226
VHCDR1	GYTFEYTH	227
VHCDR2	WINTYGPT	228
VHCDR3	GNVYVGM DY	229
非特異性結合領域 (IgG4(S241P); CHA.9.560.3.H4(S241P))	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGTFETNIGVNIWVROAPQGGLWVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVYS TAYMELSSRSEDATVAYYCAGSYVDYTFSEAWWGQGLTVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVYS NSGALTSEVHFFPAVLQSSGLYSLSSVTPVSSSLGKITYTCVQDHKPSNTKVDKRVESKGPCCPAPPEFLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDSVDEDFQFQFNWVGVGVEVHNATKPRFQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVK KGLPSIEKTIKAKGQPREPOVITLPPSQDEEMTKNQVSLTCLVKGFPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPPLDSGGSFFLY SR.LTVDSRWQEGNVFCSVMHEALNHYTKQSLSPGK	230
可変域 (x1) ドメイン	QAVVTQPSLTVSPGGTVTLTGSSSTGAVTTSNHNWVQKPGQDAFRLIGSTNIGRGSWTPARFSGSLGGKAAALTL SGAQPEDEAEYCALWFSENHWVFGGGLTK.TVL	231
VHCDR1	GSSSTGAVTTSNHN	232
VHCDR2	GTNIGRS	233
VHCDR3	ALWFSNHWV	234
非特異性結合領域 (CHA.9.560.3.H4(S241P))	QAVVTQPSLTVSPGGTVTLTGSSSTGAVTTSNHNWVQKPGQDAFRLIGSTNIGRGSWTPARFSGSLGGKAAALTL SGAQPEDEAEYCALWFSENHWVFGGGLTK.TVLQPKAAPSITLFPFSSEELQANKATLVCLISDPFGAVTVAWKADSSPVK AGVETTTSPGQNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRYSQCVTHEGSTVEKTYAPECS	235

【図 3 W】

CHA.9.560.4		配列番号
可変域 (x1b) ドメイン	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGTFETNIGVNIWVROAPQGGLWVWGQGLTVTVSS TAYMELSSRSEDATVAYYCAGSYVDYTFSEAWWGQGLTVTVSS	236
VHCDR1	GYTFEYTH	237
VHCDR2	WINTYGPT	238
VHCDR3	GNVYVGM DY	239
非特異性結合領域 (IgG4(S241P); CHA.9.560.4.H4(S241P))	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGTFETNIGVNIWVROAPQGGLWVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVYS TAYMELSSRSEDATVAYYCAGSYVDYTFSEAWWGQGLTVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVYS NSGALTSEVHFFPAVLQSSGLYSLSSVTPVSSSLGKITYTCVQDHKPSNTKVDKRVESKGPCCPAPPEFLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDSVDEDFQFQFNWVGVGVEVHNATKPRFQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVK KGLPSIEKTIKAKGQPREPOVITLPPSQDEEMTKNQVSLTCLVKGFPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPPLDSGGSFFLY SR.LTVDSRWQEGNVFCSVMHEALNHYTKQSLSPGK	240
可変域 (x1) ドメイン	QAVVTQPSLTVSPGGTVTLTGSSSTGAVTTSNHNWVQKPGQDAFRLIGSTNIGRGSWTPARFSGSLGGKAAALTL SGAQPEDEAEYCALWFSENHWVFGGGLTK.TVL	241
VHCDR1	GSSSTGAVTTSNHN	242
VHCDR2	GTNIGRS	243
VHCDR3	ALWFSNHWV	244
非特異性結合領域 (CHA.9.560.4.H4(S241P))	QAVVTQPSLTVSPGGTVTLTGSSSTGAVTTSNHNWVQKPGQDAFRLIGSTNIGRGSWTPARFSGSLGGKAAALTL SGAQPEDEAEYCALWFSENHWVFGGGLTK.TVLQPKAAPSITLFPFSSEELQANKATLVCLISDPFGAVTVAWKADSSPVK AGVETTTSPGQNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRYSQCVTHEGSTVEKTYAPECS	245

10

20

30

40

50

【図 3 X】

CHA.9.560.5			配列番号
可変域 (x h) フォ イン	QVQLVSGAEVKKPGASVKISCASTFTNIGMINWVRQAPGQGLEWMGWINTYIGET ^Y IAQKFGRRFTFLD ST ST TAYLEISIRSEDTAVYCSRGN ^Y GYGMDYWGQGLTVYSS		246
VHCDR1	GYTFN ^Y GMN		247
VHCDR2	WINTYIGET		248
VHCDR3	GN ^Y YVGM ^Y DY		249
非変域 (x h) フォ イン	QVQLVSGAEVKKPGASVKISCASTFTNIGMINWVRQAPGQGLEWMGWINTYIGET ^Y IAQKFGRRFTFLD ST ST TAYLEISIRSEDTAVYCSRGN ^Y GYGMDYWGQGLTVYSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVYSW NSGALTSGVHTFPAIVLQSSG ^Y LSLSRVTVPS ^Y SSLG ^Y TK ^Y TCVDHKPSN ^Y TKVDKVESKGPCCPAP ^Y PELGGPSVFLPP KPKDTIMISRTPEVTCVDVDSGEDPEVGRNW ^Y GGVEFHNAKTPREFQNSTYRWVS ^Y TVLHODWLNKGEYKCKVSN KGLPSIEKTSKAKGQRP ^Y QVTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGYFSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFELYSR LTVDKSRWQEGN ^Y FGSV ^Y MHEALHNHYTQKSLSLSPGK		250
	QAVVTQEP ^Y SLTVSPGGTVTLTGSSSTGAVTTSNHNWVQKPGQAFRLGRTNGRGSWTPARFSGSLGGKAAL ^{TI} SGAQPEDEAE ^Y YCALWFSEN ^{HW} YFGGGTK ^{TVL}		251
	GSSTGAVTTSNHN		252
	GTNGRGS		253
VHCDR3	ALWFSN ^{HW}		254
非変域 (x h) フォ イン	QAVVTQEP ^Y SLTVSPGGTVTLTGSSSTGAVTTSNHNWVQKPGQAFRLGRTNGRGSWTPARFSGSLGGKAAL ^{TI} SGAQPEDEAE ^Y YCALWFSEN ^{HW} YFGGGTK ^{TVL}		255
	AGVETTTPSKSNKYAASVLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEK ^Y TAPTES		

【図 3 Y】

CHA.9.560.6			配列番号
可変域 (x h) フォ イン	QVQLVSGAEVKKPGASVKISCASTFTNIGMINWVRQAPGQGLEWMGWINTYIGET ^Y IAQKFGRRFTFLD ST ST TAYLEISIRSEDTAVYCSRGN ^Y GYGMDYWGQGLTVYSS		256
VHCDR1	GYTFN ^Y GMN		257
VHCDR2	WINTYIGET		258
VHCDR3	GN ^Y YVGM ^Y DY		259
非変域 (x h) フォ イン	QVQLVSGAEVKKPGASVKISCASTFTNIGMINWVRQAPGQGLEWMGWINTYIGET ^Y IAQKFGRRFTFLD ST ST TAYLEISIRSEDTAVYCSRGN ^Y GYGMDYWGQGLTVYSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVYSW NSGALTSGVHTFPAIVLQSSG ^Y LSLSRVTVPS ^Y SSLG ^Y TK ^Y TCVDHKPSN ^Y TKVDKVESKGPCCPAP ^Y PELGGPSVFLPP KPKDTIMISRTPEVTCVDVDSGEDPEVGRNW ^Y GGVEFHNAKTPREFQNSTYRWVS ^Y TVLHODWLNKGEYKCKVSN KGLPSIEKTSKAKGQRP ^Y QVTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGYFSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFELYSR LTVDKSRWQEGN ^Y FGSV ^Y MHEALHNHYTQKSLSLSPGK		260
	QAVVTQEP ^Y SLTVSPGGTVTLTGSSSTGAVTTSNHNWVQKPGQAFRLGRTNGRGSWTPARFSGSLGGKAAL ^{TI} SGAQPEDEAE ^Y YCALWFSEN ^{HW} YFGGGTK ^{TVL}		261
	GSSTGAVTTSNHN		262
	GTNGRGS		263
VHCDR3	ALWFSN ^{HW}		264
非変域 (x h) フォ イン	QAVVTQEP ^Y SLTVSPGGTVTLTGSSSTGAVTTSNHNWVQKPGQAFRLGRTNGRGSWTPARFSGSLGGKAAL ^{TI} SGAQPEDEAE ^Y YCALWFSEN ^{HW} YFGGGTK ^{TVL}		265
	AGVETTTPSKSNKYAASVLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEK ^Y TAPTES		

10

20

【図 3 Z】

CHA.9.560.7			配列番号
可変域 (x h) フォ イン	QVQLVSGAEVKKPGASVKISCASTFTNIGMINWVRQAPGQGLEWMGWINTYIGET ^Y IAQKFGRRFTFLD ST ST TAYLEISIRSEDTAVYCSRGN ^Y GYGMDYWGQGLTVYSS		266
VHCDR1	GYTFN ^Y GMN		267
VHCDR2	WINTYIGET		268
VHCDR3	GN ^Y YVGM ^Y DY		269
非変域 (x h) フォ イン	QVQLVSGAEVKKPGASVKISCASTFTNIGMINWVRQAPGQGLEWMGWINTYIGET ^Y IAQKFGRRFTFLD ST ST TAYLEISIRSEDTAVYCSRGN ^Y GYGMDYWGQGLTVYSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVYSW NSGALTSGVHTFPAIVLQSSG ^Y LSLSRVTVPS ^Y SSLG ^Y TK ^Y TCVDHKPSN ^Y TKVDKVESKGPCCPAP ^Y PELGGPSVFLPP KPKDTIMISRTPEVTCVDVDSGEDPEVGRNW ^Y GGVEFHNAKTPREFQNSTYRWVS ^Y TVLHODWLNKGEYKCKVSN KGLPSIEKTSKAKGQRP ^Y QVTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGYFSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFELYSR LTVDKSRWQEGN ^Y FGSV ^Y MHEALHNHYTQKSLSLSPGK		270
	QAVVTQEP ^Y SLTVSPGGTVTLTGSSSTGAVTTSNHNWVQKPGQAFRLGRTNGRGSWTPARFSGSLGGKAAL ^{TI} SGAQPEDEAE ^Y YCALWFSEN ^{HW} YFGGGTK ^{TVL}		271
	GSSTGAVTTSNHN		272
	GTNGRGS		273
VHCDR3	ALWFSN ^{HW}		274
非変域 (x h) フォ イン	QAVVTQEP ^Y SLTVSPGGTVTLTGSSSTGAVTTSNHNWVQKPGQAFRLGRTNGRGSWTPARFSGSLGGKAAL ^{TI} SGAQPEDEAE ^Y YCALWFSEN ^{HW} YFGGGTK ^{TVL}		275
	AGVETTTPSKSNKYAASVLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEK ^Y TAPTES		

【図 3 A A】

CHA.9.560.8			配列番号
可変域 (x h) フォ イン	QVQLVSGAEVKKPGASVKISCASTFTNIGMINWVRQAPGQGLEWMGWINTYIGET ^Y IAQKFGRRFTFLD ST ST TAYLEISIRSEDTAVYCSRGN ^Y GYGMDYWGQGLTVYSS		276
VHCDR1	GYTFN ^Y GMN		277
VHCDR2	WINTYIGET		278
VHCDR3	GN ^Y YVGM ^Y DY		279
非変域 (x h) フォ イン	QVQLVSGAEVKKPGASVKISCASTFTNIGMINWVRQAPGQGLEWMGWINTYIGET ^Y IAQKFGRRFTFLD ST ST TAYLEISIRSEDTAVYCSRGN ^Y GYGMDYWGQGLTVYSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVYSW NSGALTSGVHTFPAIVLQSSG ^Y LSLSRVTVPS ^Y SSLG ^Y TK ^Y TCVDHKPSN ^Y TKVDKVESKGPCCPAP ^Y PELGGPSVFLPP KPKDTIMISRTPEVTCVDVDSGEDPEVGRNW ^Y GGVEFHNAKTPREFQNSTYRWVS ^Y TVLHODWLNKGEYKCKVSN KGLPSIEKTSKAKGQRP ^Y QVTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGYFSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFELYSR LTVDKSRWQEGN ^Y FGSV ^Y MHEALHNHYTQKSLSLSPGK		280
	QAVVTQEP ^Y SLTVSPGGTVTLTGSSSTGAVTTSNHNWVQKPGQAFRLGRTNGRGSWTPARFSGSLGGKAAL ^{TI} SGAQPEDEAE ^Y YCALWFSEN ^{HW} YFGGGTK ^{TVL}		281
	GSSTGAVTTSNHN		282
	GTNGRGS		283
VHCDR3	ALWFSN ^{HW}		284
非変域 (x h) フォ イン	QAVVTQEP ^Y SLTVSPGGTVTLTGSSSTGAVTTSNHNWVQKPGQAFRLGRTNGRGSWTPARFSGSLGGKAAL ^{TI} SGAQPEDEAE ^Y YCALWFSEN ^{HW} YFGGGTK ^{TVL}		285
	AGVETTTPSKSNKYAASVLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEK ^Y TAPTES		

30

40

50

【図 3 B B】

CHA.9.546.1			配列番号
可変域 (x.b) ドメイン	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYIMSWVRQAPGKGLWWSISGGGNTITYADSVKGRFTISRDNSKNTLYIQMNSLRADTAVYICARWLLSYAMDYWGQGTLVVSS		286
VHCDR1	GFTESSYIMS		287
VHCDR2	TISGGGNTY		288
VHCDR3	WLLSYAMDY		289
CDR1HC (IgG4S241P); (CHA.9.546.1.H4 S241P))	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYIMSWVRQAPGKGLWWSISGGGNTITYADSVKGRFTISRDNSKNTLYIQMNSLRADTAVYICARWLLSYAMDYWGQGTLVVSSASTKGPSVPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAIVLQSSGLVSLSSVWPVSSSLGTYTICNDHKPSNTKVDKRVESKGPCCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPDITLMISRTPEVTCVVDSVDEQDFVGFQWVWYDGVFVHNATKPREQFNSTYRVWSVLTIVHODWILNGKEYCKVSNKGLPSIEKTSKAGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPTPALDSDGSFFLYSRITVDKSRWQEGEVFSCSWMEHLNHYTQKLSLSPGK		290
可変域 (x.l) ドメイン	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTCRASQININWLTWYQQKPGKAPKLLIKASNIHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDEATYYCQGGGSPYTFGGGTKLEIK		291
VHCDR1	RASQININWLT		292
VHCDR2	KASNIHT		293
VHCDR3	QQGGSPYTF		294
CDR1HC (CHA.9.546.1.H4 S241P))	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTCRASQININWLTWYQQKPGKAPKLLIKASNIHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDEATYYCQGGGSPYTFGGGTKLEIKTAAPSVPFPPSDQLKSGTASVCLLNINFPREAKYQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC		295

【図 3 C C】

CHA.9.547.1			配列番号
可変域 (x.b) ドメイン	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYIMSWVRQAPGKGLWWSISGGGNTITYADSVKGRFTISRDNSKNTLYIQMNSLRADTAVYICARWLLSYAMDYWGQGTLVVSS		296
VHCDR1	GFTESSYIMS		297
VHCDR2	TISGGGNTY		298
VHCDR3	WLLSYAMDY		299
CDR1HC (IgG4S241P); (CHA.9.547.1.H4 S241P))	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYIMSWVRQAPGKGLWWSISGGGNTITYADSVKGRFTISRDNSKNTLYIQMNSLRADTAVYICARWLLSYAMDYWGQGTLVVSSASTKGPSVPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAIVLQSSGLVSLSSVWPVSSSLGTYTICNDHKPSNTKVDKRVESKGPCCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPDITLMISRTPEVTCVVDSVDEQDFVGFQWVWYDGVFVHNATKPREQFNSTYRVWSVLTIVHODWILNGKEYCKVSNKGLPSIEKTSKAGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPTPALDSDGSFFLYSRITVDKSRWQEGEVFSCSWMEHLNHYTQKLSLSPGK		300
可変域 (x.l) ドメイン	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTCRASQININWLTWYQQKPGKAPKLLIKASNIHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDEATYYCQGGGSPYTFGGGTKLEIK		301
VHCDR1	RASQININWLT		302
VHCDR2	KASNIHT		303
VHCDR3	QQGGSPYTF		304
CDR1HC (CHA.9.547.1.H4 S241P))	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTCRASQININWLTWYQQKPGKAPKLLIKASNIHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDEATYYCQGGGSPYTFGGGTKLEIKTAAPSVPFPPSDQLKSGTASVCLLNINFPREAKYQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC		305

10

20

【図 3 D D】

CHA.9.547.2			配列番号
可変域 (x.b) ドメイン	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYIMSWVRQAPGKGLWWSISGGGNTITYADSVKGRFTISRDNSKNTLYIQMNSLRADTAVYICARWLLSYAMDYWGQGTLVVSS		306
VHCDR1	GFTESSYIMS		307
VHCDR2	TISGGGNTY		308
VHCDR3	WLLSYAMDY		309
CDR1HC (IgG4S241P); (CHA.9.547.2.H4 S241P))	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYIMSWVRQAPGKGLWWSISGGGNTITYADSVKGRFTISRDNSKNTLYIQMNSLRADTAVYICARWLLSYAMDYWGQGTLVVSSASTKGPSVPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAIVLQSSGLVSLSSVWPVSSSLGTYTICNDHKPSNTKVDKRVESKGPCCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPDITLMISRTPEVTCVVDSVDEQDFVGFQWVWYDGVFVHNATKPREQFNSTYRVWSVLTIVHODWILNGKEYCKVSNKGLPSIEKTSKAGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPTPALDSDGSFFLYSRITVDKSRWQEGEVFSCSWMEHLNHYTQKLSLSPGK		310
可変域 (x.l) ドメイン	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTCRASQININWLTWYQQKPGKAPKLLIKASNIHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDEATYYCQGGGSPYTFGGGTKLEIK		311
VHCDR1	RASQININWLT		312
VHCDR2	KASNIHT		313
VHCDR3	QQGGSPYTF		314
CDR1HC (CHA.9.547.2.H4 S241P))	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTCRASQININWLTWYQQKPGKAPKLLIKASNIHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDEATYYCQGGGSPYTFGGGTKLEIKTAAPSVPFPPSDQLKSGTASVCLLNINFPREAKYQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC		315

【図 3 E E】

CHA.9.547.3			配列番号
可変域 (x.b) ドメイン	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYIMSWVRQAPGKGLWWSISGGGNTITYADSVKGRFTISRDNSKNTLYIQMNSLRADTAVYICARWLLSYAMDYWGQGTLVVSS		316
VHCDR1	GFTESSYIMS		317
VHCDR2	TISGGGNTY		318
VHCDR3	WLLSYAMDY		319
CDR1HC (IgG4S241P); (CHA.9.547.3.H4 S241P))	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYIMSWVRQAPGKGLWWSISGGGNTITYADSVKGRFTISRDNSKNTLYIQMNSLRADTAVYICARWLLSYAMDYWGQGTLVVSSASTKGPSVPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAIVLQSSGLVSLSSVWPVSSSLGTYTICNDHKPSNTKVDKRVESKGPCCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPDITLMISRTPEVTCVVDSVDEQDFVGFQWVWYDGVFVHNATKPREQFNSTYRVWSVLTIVHODWILNGKEYCKVSNKGLPSIEKTSKAGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPTPALDSDGSFFLYSRITVDKSRWQEGEVFSCSWMEHLNHYTQKLSLSPGK		320
可変域 (x.l) ドメイン	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTCRASQININWLTWYQQKPGKAPKLLIKASNIHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDEATYYCQGGGSPYTFGGGTKLEIK		321
VHCDR1	RASQININWLT		322
VHCDR2	KASNIHT		323
VHCDR3	QQGGSPYTF		324
CDR1HC (CHA.9.547.3.H4 S241P))	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTCRASQININWLTWYQQKPGKAPKLLIKASNIHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDEATYYCQGGGSPYTFGGGTKLEIKTAAPSVPFPPSDQLKSGTASVCLLNINFPREAKYQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC		325

30

40

50

【図 3 F F】

CHA.9.547.4			
図例	配列	配列番号	
可変領域 (s.b.) の イン	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSIMSWVRQAPGKGLWVATISGGGNTITYADSVKGRFTISDRNSKN TLYQMNS-RAEDTAVYCAKWLISYAMDYWGQGLTVYSS	346	
VICDR1	GFTFSYMS	327	
VICDR2	TISGGGNTITY	328	
VICDR3	WLLSYAMDY	329	
注11C (IgG4(S241P); CHA.9.547.4.H4(S241P))	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSIMSWVRQAPGKGLWVATISGGGNTITYADSVKGRFTISDRNSKN TLYQMNS-RAEDTAVYCAKWLISYAMDYWGQGLTVYSSASTKGFSPFLAPCSRSTSESTAALGCLVDYFPEPTVVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLVSLSSVTPVPSLSGLTKITYCNVDHKPSNTKVDKRVESKGPCCPAPFELGGPSVLF PPKPKDT-MSIRTPETVCVWVDSQEDPEVQFNWYDGVFNHNAKTKPREGQFNSTRVSVLTVHQDWLNGKEYCKV SNKGLPSSEIKTSKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPPALDSDGSFFLY SRITVDKSNRWDEGNVFCSWMEAH-NHYTKQSLSPGK	330	
可変領域 (s.b.) の イン	DIQMTQSPFSLASVGRDITTCBASQININWLLTWYQDQPGKAPKLLYKASNIHTGVSPRFSGSGSDFTLTIS LOPEDFATYYCQGGSPPTFTGGGTKLEIK	331	
VICDR1	RASQININWLT	332	
VICDR2	KASNIHT	333	
VICDR3	QQGGSYPYT	334	
注11C (CHA.9.547.4.H4(S241P))	DIQMTQSPFSLASVGRDITTCBASQININWLLTWYQDQPGKAPKLLYKASNIHTGVSPRFSGSGSDFTLTIS LOPEDFATYYCQGGSPPTFTGGGTKLEIKRTVAAPSVFPPSDQLKSGTASVCLINIFY-REAKYQWVKDVALQSGNS QESVTEQDSKDSITYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHOGLSSPVTKSFNRGEC	335	

【図 3 G G】

CHA.9.547.6			
図例	配列	配列番号	
可変領域 (s.b.) の イン	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSIMSWVRQAPGKGLWVATISGGGNTITYADSVKGRFTISDRNSKN TLYQMNS-RAEDTAVYCAKWLISYAMDYWGQGLTVYSS	336	
VICDR1	GFTFSYMS	337	
VICDR2	TISGGGNTITY	338	
VICDR3	WLLSYAMDY	339	
注11C (IgG4(S241P); CHA.9.547.6.H4(S241P))	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSIMSWVRQAPGKGLWVATISGGGNTITYADSVKGRFTISDRNSKN TLYQMNS-RAEDTAVYCAKWLISYAMDYWGQGLTVYSSASTKGFSPFLAPCSRSTSESTAALGCLVDYFPEPTVVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLVSLSSVTPVPSLSGLTKITYCNVDHKPSNTKVDKRVESKGPCCPAPFELGGPSVLF PPKPKDT-MSIRTPETVCVWVDSQEDPEVQFNWYDGVFNHNAKTKPREGQFNSTRVSVLTVHQDWLNGKEYCKV SNKGLPSSEIKTSKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPPALDSDGSFFLY SRITVDKSNRWDEGNVFCSWMEAH-NHYTKQSLSPGK	340	
可変領域 (s.b.) の イン	DIQMTQSPFSLASVGRDITTCBASQININWLLTWYQDQPGKAPKLLYKASNIHTGVSPRFSGSGSDFTLTIS LOPEDFATYYCQGGSPPTFTGGGTKLEIK	341	
VICDR1	RASQININWLT	342	
VICDR2	KASNIHT	343	
VICDR3	QQGGSYPYT	344	
注11C (CHA.9.547.6.H4(S241P))	DIQMTQSPFSLASVGRDITTCBASQININWLLTWYQDQPGKAPKLLYKASNIHTGVSPRFSGSGSDFTLTIS LOPEDFATYYCQGGSPPTFTGGGTKLEIKRTVAAPSVFPPSDQLKSGTASVCLINIFY-REAKYQWVKDVALQSGNS QESVTEQDSKDSITYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHOGLSSPVTKSFNRGEC	345	

10

20

【図 3 H H】

CHA.9.547.7			
図例	配列	配列番号	
可変領域 (s.b.) の イン	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSIMSWVRQAPGKGLWVATISGGGNTITYADSVKGRFTISDRNSKN TLYQMNS-RAEDTAVYCAKWLISYAMDYWGQGLTVYSS	346	
VICDR1	GFTFSYMS	347	
VICDR2	TISGGGNTITY	348	
VICDR3	WLLSYAMDY	349	
注11C (IgG4(S241P) for CHA.9.547.7.H4S 241P))	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSIMSWVRQAPGKGLWVATISGGGNTITYADSVKGRFTISDRNSKN TLYQMNS-RAEDTAVYCAKWLISYAMDYWGQGLTVYSSASTKGFSPFLAPCSRSTSESTAALGCLVDYFPEPTVVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLVSLSSVTPVPSLSGLTKITYCNVDHKPSNTKVDKRVESKGPCCPAPFELGGPSVLF PPKPKDT-MSIRTPETVCVWVDSQEDPEVQFNWYDGVFNHNAKTKPREGQFNSTRVSVLTVHQDWLNGKEYCKV SNKGLPSSEIKTSKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPPALDSDGSFFLY SRITVDKSNRWDEGNVFCSWMEAH-NHYTKQSLSPGK	350	
可変領域 (s.b.) の イン	DIQMTQSPFSLASVGRDITTCBASQININWLLTWYQDQPGKAPKLLYKASNIHTGVSPRFSGSGSDFTLTIS LOPEDFATYYCQGGSPPTFTGGGTKLEIK	351	
VICDR1	RASQININWLT	352	
VICDR2	KASNIHT	353	
VICDR3	QQGGSYPYT	354	
注11C (CHA.9.547.7.H4S 241P))	DIQMTQSPFSLASVGRDITTCBASQININWLLTWYQDQPGKAPKLLYKASNIHTGVSPRFSGSGSDFTLTIS LOPEDFATYYCQGGSPPTFTGGGTKLEIKRTVAAPSVFPPSDQLKSGTASVCLINIFY-REAKYQWVKDVALQSGNS QESVTEQDSKDSITYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHOGLSSPVTKSFNRGEC	355	

【図 3 I I】

CHA.9.547.8			
図例	配列	配列番号	
可変領域 (s.b.) の イン	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSIMSWVRQAPGKGLWVATISGGGNTITYADSVKGRFTISDRNSKN TLYQMNS-RAEDTAVYCAKWLISYAMDYWGQGLTVYSS	356	
VICDR1	GFTFSYMS	357	
VICDR2	TISGGGNTITY	358	
VICDR3	WLLSYAMDY	359	
注11C (IgG4(S241P); CHA.9.547.8.H4(S241P))	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSIMSWVRQAPGKGLWVATISGGGNTITYADSVKGRFTISDRNSKN TLYQMNS-RAEDTAVYCAKWLISYAMDYWGQGLTVYSSASTKGFSPFLAPCSRSTSESTAALGCLVDYFPEPTVVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLVSLSSVTPVPSLSGLTKITYCNVDHKPSNTKVDKRVESKGPCCPAPFELGGPSVLF PPKPKDT-MSIRTPETVCVWVDSQEDPEVQFNWYDGVFNHNAKTKPREGQFNSTRVSVLTVHQDWLNGKEYCKV SNKGLPSSEIKTSKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPPALDSDGSFFLY SRITVDKSNRWDEGNVFCSWMEAH-NHYTKQSLSPGK	360	
可変領域 (s.b.) の イン	DIQMTQSPFSLASVGRDITTCBASQININWLLTWYQDQPGKAPKLLYKASNIHTGVSPRFSGSGSDFTLTIS LOPEDFATYYCQGGSPPTFTGGGTKLEIK	361	
VICDR1	RASQININWLT	362	
VICDR2	KASNIHT	363	
VICDR3	QQGGSYPYT	364	
注11C (CHA.9.547.8.H4(S241P))	DIQMTQSPFSLASVGRDITTCBASQININWLLTWYQDQPGKAPKLLYKASNIHTGVSPRFSGSGSDFTLTIS LOPEDFATYYCQGGSPPTFTGGGTKLEIKRTVAAPSVFPPSDQLKSGTASVCLINIFY-REAKYQWVKDVALQSGNS QESVTEQDSKDSITYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHOGLSSPVTKSFNRGEC	365	

30

40

50

【図 3 J J】

図例	図例番号
可変部 (x h) のみ イン	366
可変部 (x h) のみ イン	367
可変部 (x h) のみ イン	368
可変部 (x h) のみ イン	369
可変部 (x h) のみ イン	370
可変部 (x h) のみ イン	371
可変部 (x h) のみ イン	372
可変部 (x h) のみ イン	373
可変部 (x h) のみ イン	374
可変部 (x h) のみ イン	375

【図 3 K K】

図例	図例番号
可変部 (x h) のみ イン	376
可変部 (x h) のみ イン	377
可変部 (x h) のみ イン	378
可変部 (x h) のみ イン	379
可変部 (x h) のみ イン	380
可変部 (x h) のみ イン	381
可変部 (x h) のみ イン	382
可変部 (x h) のみ イン	383
可変部 (x h) のみ イン	384
可変部 (x h) のみ イン	385

【図 3 L L】

図例	図例番号
可変部 (x h) のみ イン	386
可変部 (x h) のみ イン	387
可変部 (x h) のみ イン	388
可変部 (x h) のみ イン	389
可変部 (x h) のみ イン	390
可変部 (x h) のみ イン	391
可変部 (x h) のみ イン	392
可変部 (x h) のみ イン	393
可変部 (x h) のみ イン	394
可変部 (x h) のみ イン	395

【図 3 N N】

図例	図例番号
可変部 (x h) のみ イン	396
可変部 (x h) のみ イン	397
可変部 (x h) のみ イン	398
可変部 (x h) のみ イン	399
可変部 (x h) のみ イン	400
可変部 (x h) のみ イン	401
可変部 (x h) のみ イン	402
可変部 (x h) のみ イン	403
可変部 (x h) のみ イン	404
可変部 (x h) のみ イン	405

【図 3 O O】

CHA.9.541.5		配列番号
可変域 (x b) ドメイン	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGTTINVGMMWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGFTYAQFGGRFTLTDTSTSTVYELSSIRSEDTAVYICARGNGNPLGMDYWGQGLTVVSS	406
VHCDR1	GYTINVGMM	407
VHCDR2	WINTYTGFT	408
VHCDR3	GNGNPLGMDY	409
CDR1C (IgG4(S241P); CHA.9.541.5 H4(S241P))	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGTTINVGMMWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGFTYAQFGGRFTLTDTSTVYELSSIRSEDTAVYICARGNGNPLGMDYWGQGLTVVSSASTKGPSVPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGYSLSISWTVPSSSLGTYTCVDHHPKSNITKVDKRVSKYGPCCPAPFELGGPSVLEPKDTIMSRTEFTCVVDVQSDPELQFNWYVDGVFNHNAKTPREEQFNSTYRVSVTLVHQDWLNGKEYCKVSNKGLPSSIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGPISDAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFELYSRITVDKSRWQEGNIVFSCSVWHEALHNHYTKLSLSLSPGK	410
可変域 (x 1) ドメイン	EVLQTSPATLSLSPGERVTMISCGNGNPLGMDIYWYQQRPGQAPRLWYDTSKASGVPARFSGSGSDTYLTISISM EPEFAVYICQSGSYPLTFGQGTLEIK	411
VHCDR1	GNGNPLGMDY	412
VHCDR2	DTSKLAS	413
VHCDR3	FQSGSYPLT	414
CDR1C (CHA.9.541.5 H4(S241P))	EVLQTSPATLSLSPGERVTMISCGNGNPLGMDIYWYQQRPGQAPRLWYDTSKASGVPARFSGSGSDTYLTISISM EPEFAVYICQSGSYPLTFGQGTLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLINNFPREAVQWVQVNDALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSNRGE	415

【図 3 P P】

CHA.9.541.6		配列番号
可変域 (x b) ドメイン	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGTTINVGMMWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGFTYAQFGGRFTLTDTSTSTVYELSSIRSEDTAVYICARGNGNPLGMDYWGQGLTVVSS	416
VHCDR1	GYTINVGMM	417
VHCDR2	WINTYTGFT	418
VHCDR3	GNGNPLGMDY	419
CDR1C (IgG4(S241P); CHA.9.541.6 H4(S241P))	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGTTINVGMMWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGFTYAQFGGRFTLTDTSTVYELSSIRSEDTAVYICARGNGNPLGMDYWGQGLTVVSSASTKGPSVPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGYSLSISWTVPSSSLGTYTCVDHHPKSNITKVDKRVSKYGPCCPAPFELGGPSVLEPKDTIMSRTEFTCVVDVQSDPELQFNWYVDGVFNHNAKTPREEQFNSTYRVSVTLVHQDWLNGKEYCKVSNKGLPSSIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGPISDAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFELYSRITVDKSRWQEGNIVFSCSVWHEALHNHYTKLSLSLSPGK	420
可変域 (x 1) ドメイン	EVLQTSPATLSLSPGERVTMISCGNGNPLGMDIYWYQQRPGQAPRLWYDTSKASGVPARFSGSGSDTYLTISISM EPEFAVYICQSGSYPLTFGQGTLEIK	421
VHCDR1	GNGNPLGMDY	422
VHCDR2	DTSKLAS	423
VHCDR3	FQSGSYPLT	424
CDR1C (CHA.9.541.6 H4(S241P))	EVLQTSPATLSLSPGERVTMISCGNGNPLGMDIYWYQQRPGQAPRLWYDTSKASGVPARFSGSGSDTYLTISISM EPEFAVYICQSGSYPLTFGQGTLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLINNFPREAVQWVQVNDALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSNRGE	425

10

20

【図 3 Q Q】

CHA.9.541.7		配列番号
可変域 (x b) ドメイン	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGTTINVGMMWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGFTYAQFGGRFTLTDTSTSTVYELSSIRSEDTAVYICARGNGNPLGMDYWGQGLTVVSS	426
VHCDR1	GYTINVGMM	427
VHCDR2	WINTYTGFT	428
VHCDR3	GNGNPLGMDY	429
CDR1C (IgG4(S241P); CHA.9.541.7 H4(S241P))	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGTTINVGMMWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGFTYAQFGGRFTLTDTSTVYELSSIRSEDTAVYICARGNGNPLGMDYWGQGLTVVSSASTKGPSVPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGYSLSISWTVPSSSLGTYTCVDHHPKSNITKVDKRVSKYGPCCPAPFELGGPSVLEPKDTIMSRTEFTCVVDVQSDPELQFNWYVDGVFNHNAKTPREEQFNSTYRVSVTLVHQDWLNGKEYCKVSNKGLPSSIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGPISDAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFELYSRITVDKSRWQEGNIVFSCSVWHEALHNHYTKLSLSLSPGK	430
可変域 (x 1) ドメイン	EVLQTSPATLSLSPGERVTMISCGNGNPLGMDIYWYQQRPGQAPRLWYDTSKASGVPARFSGSGSDTYLTISISM EPEFAVYICQSGSYPLTFGQGTLEIK	431
VHCDR1	GNGNPLGMDY	432
VHCDR2	DTSKLAS	433
VHCDR3	FQSGSYPLT	434
CDR1C (CHA.9.541.7 H4(S241P))	EVLQTSPATLSLSPGERVTMISCGNGNPLGMDIYWYQQRPGQAPRLWYDTSKASGVPARFSGSGSDTYLTISISM EPEFAVYICQSGSYPLTFGQGTLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLINNFPREAVQWVQVNDALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSNRGE	435

【図 3 R R】

CHA.9.541.8		配列番号
可変域 (x b) ドメイン	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGTTINVGMMWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGFTYAQFGGRFTLTDTSTSTVYELSSIRSEDTAVYICARGNGNPLGMDYWGQGLTVVSS	436
VHCDR1	GYTINVGMM	437
VHCDR2	WINTYTGFT	438
VHCDR3	GNGNPLGMDY	439
CDR1C (IgG4(S241P); CHA.9.541.8 H4(S241P))	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGTTINVGMMWVRQAPGQGLEWMGWINTYTGFTYAQFGGRFTLTDTSTVYELSSIRSEDTAVYICARGNGNPLGMDYWGQGLTVVSSASTKGPSVPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGYSLSISWTVPSSSLGTYTCVDHHPKSNITKVDKRVSKYGPCCPAPFELGGPSVLEPKDTIMSRTEFTCVVDVQSDPELQFNWYVDGVFNHNAKTPREEQFNSTYRVSVTLVHQDWLNGKEYCKVSNKGLPSSIEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGPISDAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFELYSRITVDKSRWQEGNIVFSCSVWHEALHNHYTKLSLSLSPGK	440
可変域 (x 1) ドメイン	EVLQTSPATLSLSPGERVTMISCGNGNPLGMDIYWYQQRPGQAPRLWYDTSKASGVPARFSGSGSDTYLTISISM EPEFAVYICQSGSYPLTFGQGTLEIK	441
VHCDR1	GNGNPLGMDY	442
VHCDR2	DTSKLAS	443
VHCDR3	FQSGSYPLT	444
CDR1C (CHA.9.541.8 H4(S241P))	EVLQTSPATLSLSPGERVTMISCGNGNPLGMDIYWYQQRPGQAPRLWYDTSKASGVPARFSGSGSDTYLTISISM EPEFAVYICQSGSYPLTFGQGTLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLINNFPREAVQWVQVNDALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSNRGE	445

30

40

50

【図 3 S S】

CHA.9.542.10			配列番号
種別	配列		
可変域 (v.b.) ドメイン	EVQLVESGGIGVLPDGGSLRLSCAASGFTFSYIMSWVRQAPGKGLIEWSTISGGGNTITYADSVKGRFTISRDNSKNTLYIQMNSRAEDTAVYYCAKWLISYAMDYWGQGLTUTVSS		446
VHCDR1	GFTFSYIMSW		447
VHCDR2	TISGGGNTITY		448
VHCDR3	WLISYAMDY		449
C.H.A. 9. 5.4.7 1.1. 11.4 (S.2.4 1.P.) の全長HC	EVQLVESGGIGVLPDGGSLRLSCAASGFTFSYIMSWVRQAPGKGLIEWSTISGGGNTITYADSVKGRFTISRDNSKNTLYIQMNSRAEDTAVYYCAKWLISYAMDYWGQGLTUTVSSASTKGPSVPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVYSWNGSALTSGVHTFPAIVLQSSGLYSLSSVATVPSSSLGTIKTYCNMDHKPSNITVDKRVESKGPCCPAPAEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVQVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNKATKPREQGFNSTYRVSVLTIVHODWILNGKEYCKVSNKGLPSIEKTIKAKGQRPQVYTLPPSQDEEMTKNQVSLTCLVKGFPSDIAVEVESNGQPENNYKTTTPVALDSGSFELYSRITVDKSNRWQEGNVFSCSWHHEALNHYTKLSLSPEK		450
可変域 (v.b.) ドメイン	DIQMTQSPFSLASVGDRVTITCRASQININWLSWYQDQKPGKAPKLLIYKASKSHIGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQGGQSYPTFGGGTKLEIK		451
VHCDR1	RASQININWLS		452
VHCDR2	KASKSHT		453
VHCDR3	QGGQSYPT		454
C.H.A. 9. 5.4 7. 1.2. 11.4 (S 2.4.1.P.) の全長 軽鎖	DIQMTQSPFSLASVGDRVTITCRASQININWLSWYQDQKPGKAPKLLIYKASKSHIGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQGGQSYPTFGGGTKLEIKTVAAPSVFPPFSDEQLKSGTASVCLINNYFREAKYQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHOGLSPVTKSFNRGEC		455

【図 3 T T】

CHA.9.547.11			配列番号
種別	配列		
可変域 (v.b.) ドメイン	EVQLVESGGIGVLPDGGSLRLSCAASGFTFSYIMSWVRQAPGKGLIEWSTISGGGNTITYADSVKGRFTISRDNSKNTLYIQMNSRAEDTAVYYCAKWLISYAMDYWGQGLTUTVSS		456
VHCDR1	GFTFSYIMSW		457
VHCDR2	TISGGGNTITY		458
VHCDR3	WLISYAMDY		459
C.H.A. 9. 5.4.7 1.1. 11.4 (S.2.4 1.P.) の全長HC	EVQLVESGGIGVLPDGGSLRLSCAASGFTFSYIMSWVRQAPGKGLIEWSTISGGGNTITYADSVKGRFTISRDNSKNTLYIQMNSRAEDTAVYYCAKWLISYAMDYWGQGLTUTVSSASTKGPSVPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVYSWNGSALTSGVHTFPAIVLQSSGLYSLSSVATVPSSSLGTIKTYCNMDHKPSNITVDKRVESKGPCCPAPAEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVQVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNKATKPREQGFNSTYRVSVLTIVHODWILNGKEYCKVSNKGLPSIEKTIKAKGQRPQVYTLPPSQDEEMTKNQVSLTCLVKGFPSDIAVEVESNGQPENNYKTTTPVALDSGSFELYSRITVDKSNRWQEGNVFSCSWHHEALNHYTKLSLSPEK		460
可変域 (v.b.) ドメイン	DIQMTQSPFSLASVGDRITITCRASQININWLSWYQDQKPGKAPKLLIYKASKSHIGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQGGQSYPTFGGGTKLEIK		461
VHCDR1	RASQININWLS		462
VHCDR2	KASKSHT		463
VHCDR3	QGGQSYPT		464
C.H.A. 9. 5.4 7. 1.1. 11.4 (S 2.4.1.P.) の全長 軽鎖	DIQMTQSPFSLASVGDRITITCRASQININWLSWYQDQKPGKAPKLLIYKASKSHIGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQGGQSYPTFGGGTKLEIKTVAAPSVFPPFSDEQLKSGTASVCLINNYFREAKYQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHOGLSPVTKSFNRGEC		465

【図 3 U U】

CHA.9.547.12			配列番号
種別	配列		
可変域 (v.b.) ドメイン	EVQLVESGGIGVLPDGGSLRLSCAASGFTFSYIMSWVRQAPGKGLIEWATISGGGNTITYADSVKGRFTISRDNSKNTLYIQMNSRAEDTAVYYCAKWLISYAMDYWGQGLTUTVSS		466
VHCDR1	GFTFSYIMSW		467
VHCDR2	TISGGGNTITY		468
VHCDR3	WLISYAMDY		469
C.H.A. 9. 5.4.7 1.2. 11.4 (S.2.4 1.P.) の全長HC	EVQLVESGGIGVLPDGGSLRLSCAASGFTFSYIMSWVRQAPGKGLIEWATISGGGNTITYADSVKGRFTISRDNSKNTLYIQMNSRAEDTAVYYCAKWLISYAMDYWGQGLTUTVSSASTKGPSVPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVYSWNGSALTSGVHTFPAIVLQSSGLYSLSSVATVPSSSLGTIKTYCNMDHKPSNITVDKRVESKGPCCPAPAEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVQVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNKATKPREQGFNSTYRVSVLTIVHODWILNGKEYCKVSNKGLPSIEKTIKAKGQRPQVYTLPPSQDEEMTKNQVSLTCLVKGFPSDIAVEVESNGQPENNYKTTTPVALDSGSFELYSRITVDKSNRWQEGNVFSCSWHHEALNHYTKLSLSPEK		470
可変域 (v.b.) ドメイン	DIQMTQSPFSLASVGDRVTITCRASQININWLSWYQDQKPGKAPKLLIYKASKSHIGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQGGQSYPTFGGGTKLEIK		471
VHCDR1	RASQININWLS		472
VHCDR2	KASKSHT		473
VHCDR3	QGGQSYPT		474
C.H.A. 9. 5.4 7. 1.2. 11.4 (S 2.4.1.P.) の全長 軽鎖	DIQMTQSPFSLASVGDRVTITCRASQININWLSWYQDQKPGKAPKLLIYKASKSHIGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQGGQSYPTFGGGTKLEIKTVAAPSVFPPFSDEQLKSGTASVCLINNYFREAKYQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHOGLSPVTKSFNRGEC		475

【図 3 V V】

CHA.9.547.13			配列番号
種別	配列		
可変域 (v.b.) ドメイン	EVQLVESGGIGVLPDGGSLRLSCAASGFTFSYIMSWVRQAPGKGLIEWATISGGGNTITYADSVKGRFTISRDNSKNTLYIQMNSRAEDTAVYYCAKWLISYAMDYWGQGLTUTVSS		476
VHCDR1	GFTFSYIMSW		477
VHCDR2	TISGGGNTITY		478
VHCDR3	WLISYAMDY		479
C.H.A. 9. 5.4.7 1.3. 11.4 (S.2.4 1.P.) の全長HC	EVQLVESGGIGVLPDGGSLRLSCAASGFTFSYIMSWVRQAPGKGLIEWATISGGGNTITYADSVKGRFTISRDNSKNTLYIQMNSRAEDTAVYYCAKWLISYAMDYWGQGLTUTVSSASTKGPSVPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVYSWNGSALTSGVHTFPAIVLQSSGLYSLSSVATVPSSSLGTIKTYCNMDHKPSNITVDKRVESKGPCCPAPAEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVQVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNKATKPREQGFNSTYRVSVLTIVHODWILNGKEYCKVSNKGLPSIEKTIKAKGQRPQVYTLPPSQDEEMTKNQVSLTCLVKGFPSDIAVEVESNGQPENNYKTTTPVALDSGSFELYSRITVDKSNRWQEGNVFSCSWHHEALNHYTKLSLSPEK		480
可変域 (v.b.) ドメイン	DIQMTQSPFSLASVGDRITITCRASQININWLSWYQDQKPGKAPKLLIYKASKSHIGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQGGQSYPTFGGGTKLEIK		481
VHCDR1	RASQININWLS		482
VHCDR2	KASKSHT		483
VHCDR3	QGGQSYPT		484
C.H.A. 9. 5.4.7 1.3. 11.4 (S.2.4 1.P.) の全長 軽鎖	DIQMTQSPFSLASVGDRITITCRASQININWLSWYQDQKPGKAPKLLIYKASKSHIGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQGGQSYPTFGGGTKLEIKTVAAPSVFPPFSDEQLKSGTASVCLINNYFREAKYQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHOGLSPVTKSFNRGEC		485

10

20

30

40

50

【図 3 WW】

種別	配列	配列番号
可変域 (v h) ドメイン	EVQLQSGPELVFPGASVKMSCKASQYSGTGTMTIMNWRQSHGKLEW ¹ GLIFTYNGGTSY ² QNFKG ³ KATLT ⁴ YDTSSTAY ⁵ MELLSLTSVDSAVY ⁶ YCARGVRE ⁷ ALDYWGQGTSTVSVSS ⁸	486
vicDR1	GYSTGYTMN	487
vicDR2	LIPNMGGS	488
vicDR3	GVRFALCY	489
注1: C、H、A、9、5、4、3 注2: H、I、4、(S、2、4、1、P) 注3: の全長はC	マウスハインリッヒ、配列は利用できない	
可変域 (v l) ドメイン	DWMTCTPLSLPVSGDQWSKRSQSILANS ¹ GVTL ² LSWY ³ LHKPQSPQLLYEISNR ⁴ SGVPDRFSGSGGTDFTLNISTNF ⁵ EDLGMYCLQGTTHQWTFGGGTLEIK ⁶	490
vicDR1	RSSQLANS ⁶ GNLIS	491
vicDR2	ESNRF	492
vicDR3	LGTHQPWT	493
注1: C、H、A、9、5、4、3 注2: H、I、4、(S、2、4、1、P) 注3:) の全長はC	マウスハインリッヒ、配列は利用できない	

【図 3 YY】

種別	配列	配列番号
可変域 (v h) ドメイン	QVHQLQSGPELVFPGASVKMSCKASQYSGTGTMTIMNWRQSHGKLEW ¹ GLIFTYNGGTSY ² QNFKG ³ KATLT ⁴ YDTSSTAY ⁵ MELLSLTSVDSAVY ⁶ YCARGVRE ⁷ ALDYWGQGTSTVSVSS ⁸	504
vicDR1	GGYSSGIW	505
vicDR2	IYSSGT	506
vicDR3	ARDYVSGNMYVDYFPGVD	507
注1: C、H、A、9、5、4、3 注2: H、I、4、(S、2、4、1、P) 注3: の全長はC	マウスハインリッヒ、配列は利用できない	
可変域 (v l) ドメイン	DWMTCTPLSLPVSGDQWSKRSQSILANS ¹ GVTL ² LSWY ³ LHKPQSPQLLYEISNR ⁴ SGVPDRFSGSGGTDFTLNISTNF ⁵ EDLGMYCLQGTTHQWTFGGGTLEIK ⁶	509
vicDR1	QGVSSY	510
vicDR2	DAS	511
vicDR3	QQRNWPPLFT	512
注1: C、H、A、9、5、4、3 注2: H、I、4、(S、2、4、1、P) 注3:) の全長はC	マウスハインリッヒ、配列は利用できない	

【図 3 XX】

種別	配列	配列番号
可変域 (v h) ドメイン	EVQLQSGPELVFPGASVKMSCKASQYSGTGTMTIMNWRQSHGKLEW ¹ GLIFTYNGGTSY ² QNFKG ³ KATLT ⁴ YDTSSTAY ⁵ MELLSLTSVDSAVY ⁶ YCARGVRE ⁷ ALDYWGQGTSTVSVSS ⁸	494
vicDR1	GYSTGYTMN	495
vicDR2	IDPNDGA	496
vicDR3	ARGGPGWYFDV	497
注1: C、H、A、9、5、4、3 注2: H、I、4、(S、2、4、1、P) 注3:) の全長はC	マウスハインリッヒ、配列は利用できない	
可変域 (v l) ドメイン	DWMTCTPLSLPVSGDQWSKRSQSILANS ¹ GVTL ² LSWY ³ LHKPQSPQLLYEISNR ⁴ SGVPDRFSGSGGTDFTLNISTNF ⁵ EDLGMYCLQGTTHQWTFGGGTLEIK ⁶	499
vicDR1	EHYSY	500
vicDR2	NAR	501
vicDR3	QHFGSPIT	502
注1: C、H、A、9、5、4、3 注2: H、I、4、(S、2、4、1、P) 注3:) の全長はC	マウスハインリッヒ、配列は利用できない	

【図 3 AAA】

種別	配列	配列番号
可変域 (v h) ドメイン	DYQLVLSGGGLVPGASVKMSCKASQYSGTGTMTIMNWRQSHGKLEW ¹ GLIFTYNGGTSY ² QNFKG ³ KATLT ⁴ YDTSSTAY ⁵ MELLSLTSVDSAVY ⁶ YCARGVRE ⁷ ALDYWGQGTSTVSVSS ⁸	514
vicDR1	NFGMI	515
vicDR2	FISGSSSYADTVKG	516
vicDR3	MRI DYVAMDY	517
注1: C、H、A、9、5、4、3 注2: H、I、4、(S、2、4、1、P) 注3:) の全長はC	マウスハインリッヒ、配列は利用できない	
可変域 (v l) ドメイン	DWMTCTPLSLPVSGDQWSKRSQSILANS ¹ GVTL ² LSWY ³ LHKPQSPQLLYEISNR ⁴ SGVPDRFSGSGGTDFTLNISTNF ⁵ EDLGMYCLQGTTHQWTFGGGTLEIK ⁶	518
vicDR1	RASKSISKYLA	519
vicDR2	SGSTLQS	520
vicDR3	QQUNYYPWT	521
注1: C、H、A、9、5、4、3 注2: H、I、4、(S、2、4、1、P) 注3:) の全長はC	マウスハインリッヒ、配列は利用できない	

【 3 B B B】

US2017/0281764 (JN Biosciences) 分子	配列番号
例の	
塩基 (US2017/02817 64分子の配列番号18)	522
EVQLVQSGPELVKPGASVKISCKISGYIFETIMHWYKSHGKNIHWICINPNNG GTSYKQKFKRATITVDKSESTAYMELISLTSDISAVYCARPCWYNYAMDYWG QGISYVNS FYTMH	523
vICDR1 (US2017/2817 64分子の配列番号19)	524
GINPNNGTISYKQKFKG	
vICDR2 (US2017/2817 64分子の配列番号20)	
PGWYNYAMDY	525
vICDR3 (US2017/2817 64分子の配列番号21)	
塩基 (US2017/2817 64分子の配列番号22)	526
DIVMTQSHKFMSTVCDRVNITCKASQVSTAVAWYQKPGQSPKLLYSASYRT CYPRFTGSCGTDFTITSSVQMEDLAVYHCQQHTPTWTHCGGCTKLEK	527
vICDR1 (US2017/2817 64分子の配列番号23)	
KASQGVSTAVA	
vICDR2 (US2017/2817 64分子の配列番号24)	528
SASYRYT	
vICDR3 (US2017/2817 64分子の配列番号25)	529
QQHYTPWT	

【 3 D D D】

US2017/0281764 (JN Biosciences) 分子	配列番号
例の	
塩基 (US2017/2817 64分子の配列番号35)	528
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGTTISNGMIWVRQAPGKGLLEWVAFISSGSSS IYYADTVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRADETAIVYCCARMRLDYAMDYWGQ GTMVTVSS	
塩基 (US2017/2817 64分子の配列番号37)	529
DIVMTQSPSSLASVGDRTVITCRASKISKYLAWYQKPGKAPKLLYSGSTLQSGV PSRISGSGIDFTLTSSIQHDEAIYYCQJINIPDWTLGGGKLVLEK	
US2017/0281764 (JN Biosciences) 分子	
例の	
塩基 (US2017/2817 64分子の配列番号34)	540
MDSRLNLVELLLKGVQCEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSNFGMHVY RQAPKGGFWVAHISGSSSIYADITVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRADETAIVY CCARMRLDYAMDYWGQGMVTVSS	
塩基 (US2017/2817 64分子の配列番号36)	541
MRGQVQLGILLLLWISGAQCDIOMIQSPSSLASVGDRTVITCRASKISKYLAWYQ QKPKAPKLLYSGSTLQSGVPSRISGSGTDFTLTSSIQPEDAIYYCQJINEYP WTFGGGTKVEIK	

【 3 C C C】

US2017/0281764 (JN Biosciences) 分子	配列番号
例の	
塩基 (US2017/2817 64分子の配列番号26)	530
EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFAISDYDMSWVRQTEKRLIEWVAVISDGGY NTYVDPDVKGRFTISRDNAKNTLYLQMISLSSEDTAIYYCARQLLRYVFDYWGQQT TLTVSS	
vICDR1 (US2017/2817 64分子の配列番号27)	531
DYDMS	
vICDR2 (US2017/2817 64分子の配列番号28)	532
YISDGGYNTYVDPDVKG	
vICDR3 (US2017/2817 64分子の配列番号29)	533
QILLRYVFDY	
塩基 (US2017/2817 64分子の配列番号30)	531
DIVMTQSPSSLASVGGIKVIMICKSSQSLLYSSNOKNYLAWYQKPGQSPKLLIYW ASTRISGVDRFTGSGSGTDFTLTSSVKAFTDLAVYYCQYHSYPTWTHGGGTLLEK	531
vICDR1 (US2017/2817 64分子の配列番号31)	535
KSSQSLLYSSNOKNYLA	
vICDR2 (US2017/2817 64分子の配列番号32)	536
WASTRES	
vICDR3 (US2017/2817 64分子の配列番号33)	537
QQYHSYPTWT	

【 3 E E E】

WO2015/009836分子 GENENTECH, INC. 343OFF, HOFFMANN-LA ROCHE AG; WO2016/0112644 塩基343分子	配列番号
例の	
塩基 (WO2015/0098 36分子の配列番号15)	542
EVQLVESGGGLTQPKSLKLSCLASGFTSSITMIWVRQSPGKGLLEWVAIRSGSGIVT YADAVRGRTISRDNAKNTLYLQINDLKSEDTAMYYCARRPLGHNTFTDSWGQGLTAV VSS	
vICDR1 (WO2015/0098 36分子の配列番号4)	543
GFISSETMH	
vICDR2 (WO2015/0098 36分子の配列番号5)	544
FIRSGGVFYADAVRG	
vICDR3 (WO2015/0098 36分子の配列番号6)	545
RPLGHNTFDS	
塩基 (WO2015/0098 36分子の配列番号13)	546
DIVMTQSPSSLASVPGEKVIMICKSSQSLYYSQVKENILAWYQKPGQSPKLLIYYASII RFTGVDPDRFTGSGSGTDYTLTITSVQAFDMQYFCQQGHNPITKGDGTLLEK	
vICDR1 (WO2015/0098 36分子の配列番号11)	547
KSSQSLYYSQVKENILIA	
vICDR2 (WO2015/0098 36分子の配列番号2)	548
ASIRIT	
vICDR3 (WO2015/0098 36分子の配列番号3)	549
QQGHNPIT	

【図 3 F F F】

WO2013/009856から、配列番号1から、表5と相補配列にて得られる、配列番号139713641から、
配列番号

配列番号	配列
550	EVQLQQSGPELVKPGTSMKISKASGSPFTGILNNWVKQSGIKGNLWIGLIPYNGGTS YNQKFKCKATLVDSKSSSTAYAMELLSLTSDSAVYFCRGLRGFYAMDYWGQGTSTV TSS
551	GYSTFGILMN
552	LHPYNGGTSYNQKFKG
553	GLRGFYAMDY
554	DVVLQTLQPLSLYSVLSGDDVSICRSQSLSVNSYGNLPSWYLLKPGSQPLLIPGINSRUS GVDPKSGSGSGTDFTLKSIKTPKPDIGMYVCIQGTTHQPTTCGPGTKLVK
555	ISSQSLVNSYGNLPS
556	GISNRIS
557	LQGTHTQPTT

【図 3 G G G】

US9713641から、表5と相補配列にて得られる、配列番号139713641から、
配列番号

配列番号	配列
558	EVQLQQSGPELVKPGTSMKISKASGSPFTGILNNWVKQSGIKGNLWIGLIPYNGGTS YNQKFKCKATLVDSKSSSTAYAMELLSLTSDSAVYFCRGLRGFYAMDYWGQGTSTV TSS
559	GYSTFGILMN
560	LHPYNGGTSYNQKFKG
561	GLRGFYAMDY
562	DVVLQTLQPLSLYSVLSGDDVSICRSQSLSVNSYGNLPSWYLLKPGSQPLLIPGINSRUS GVDPKSGSGSGTDFTLKSIKTPKPDIGMYVCIQGTTHQPTTCGPGTKLVK
563	ISSQSLVNSYGNLPS
564	GISNRIS
565	LQGTHTQPTT

【図 3 H H H】

US9713641から、表5と相補配列にて得られる、配列番号139713641から、
配列番号

配列番号	配列
566	EVQLQQSGPELVKPGTSMKISKASGSPFTGILNNWVKQSGIKGNLWIGLIPYNGGTS YNQKFKCKATLVDSKSSSTAYAMELLSLTSDSAVYFCRGLRGFYAMDYWGQGTSTV TSS
567	GYSTFGILMN
568	LHPYNGGTSYNQKFKG
569	GLRGFYAMDY
570	DVVLQTLQPLSLYSVLSGDDVSICRSQSLSVNSYGNLPSWYLLKPGSQPLLIPGINSRUS GVDPKSGSGSGTDFTLKSIKTPKPDIGMYVCIQGTTHQPTTCGPGTKLVK
571	ISSQSLVNSYGNLPS
572	GISNRIS
573	LQGTHTQPTT

【図 3 I I I】

US9713641から、表5と相補配列にて得られる、配列番号139713641から、
配列番号

配列番号	配列
574	EVQLQQSGPELVKPGTSMKISKASGSPFTGILNNWVKQSGIKGNLWIGLIPYNGGTS YNQKFKCKATLVDSKSSSTAYAMELLSLTSDSAVYFCRGLRGFYAMDYWGQGTSTV TSS
575	GYSTFGILMN
576	LHPYNGGTSYNQKFKG
577	GLRGFYAMDY
578	DVVLQTLQPLSLYSVLSGDDVSICRSQSLSVNSYGNLPSWYLLKPGSQPLLIPGINSRUS GVDPKSGSGSGTDFTLKSIKTPKPDIGMYVCIQGTTHQPTTCGPGTKLVK
579	ISSQSLVNSYGNLPS
580	GISNRIS
581	LQGTHTQPTT

【図 3 J J J】

[illegible]

【図 3 L L L】

[illegible]

【図 3 K K K】

WO2016/028056A1 (表4で利用可能な再編成表)	配列番号
変種	
WO2016/028056 56分の配列番号1)	126 LVOIQSGPGLVKPSQSLTCSVTGSIASDYWGVRKTPGCKMEWMGHITYSGSTSY NPSLKRSIRITROTSNAPQFLQLISVTDDTATYSCARMPSHILASLSTWEGYDFWGP GIMVTVSS
変種	
WO2016/028056 56分の配列番号1)	127 SDYWG
変種	
WO2016/028056 56分の配列番号2)	128 FITYSGNSINYNLSLK
変種	
WO2016/028056 56分の配列番号3)	129 MPSFTTILASLSTWEGYDF
変種	
WO2016/028056 56分の配列番号4)	130 DHQMTQPSILSASQGDRTVNCCKASQSIHKNLAWYQOKLGAPKELIYYANSIQTGIPS RFSNGSGTDFTHLSGQPHVDVATYFCQYYSWGTHGGGKIVHLK
変種	
WO2016/028056 56分の配列番号4)	131 KASQSIHKNLA
変種	
WO2016/028056 56分の配列番号5)	132 YANSIQT
変種	
WO2016/028056 56分の配列番号5)	133 QQYYSWGVI

【図 3 M M M】

配列番号	配列	配列番号	
740	WO2020116/028656から、(表4で本明細書にて再掲される)	744	WO2020116/028656から、(表4で本明細書にて再掲される)
742	EVQLQESGGPKVPKPTLSLTCTYSGGSISDYWGWIROPPKGLGWIGHTYSGTSYNP SLKSRITSRDTSKNQFSLSSTVAADTAVYYCARMPSHILASLTWEGYDFWGQGT MVTVSS	746	EVQLQESGGPKVPKPTLSLTCTYSGGSISDYWGWIROPPKGGFWMGHTYSGTSYN PSLSKRITSRDTSKNQFSLSSTVAADTAVYYCARMPSHILASLTWEGYDFWGQG TMVTASS
743	SDYWG	747	SDYWG
744	FITYSGTSYINPSLKS	748	FITYSGTSYINPSLKS
745	MPSHITLASLTWTCGYDF	749	MPSHITLASLTWTCGYDF
746	WO2020116/028656から、(表4で本明細書にて再掲される)	750	WO2020116/028656から、(表4で本明細書にて再掲される)
747	SDYWG	751	SDYWG
748	FITYSGTSYINPSLKS	752	FITYSGTSYINPSLKS
749	MPSHITLASLTWTCGYDF	753	MPSHITLASLTWTCGYDF

【図 3000】

例題	配列	配列番号
WO2016/028656から、(表4)で本明細書にて再記される。		
塩基	EVOLQESQGIKVKPSFTLSLCTCTSGGSSDYWCWIKOPCKGLEWGHITYSGSTSNP SLKSRVSRDTSKNQTSLSKLUSVTAADTAIVYCARMPSTILASLSTWELGYDWGGC IMVTVAS	750
αCDRI (WO2016/028656から、 566から(配列番号13))	SDYWG	751
αCDR2 (WO2016/028656から)	FITYSGSTSNPSLKS	752
αCDR3 (WO2016/028656から)	MPSFTILASLSTWELGYDF	753
WO2016/028656から、(表4)で本明細書にて再記される。		
塩基		

【図 3 P P P】

何の	配列	配列番号
WO2016/028656から、(表4で利用態様にて例示される)		
変換	EVQLQESGPGLVKPSETLSLICTYSGSISSDYWGWIROPCKGLFWIGFTYSGTSYNP SLKSPGTRDLSKNSPKLLISVTAADTAVYYCARPSTITLASLTWEGYDFWGQGT MTVTS	758
WO2016/028656から、(表4で利用態様にて例示される)		
変換	SDYWG	759
WO2016/028656から、(表4で利用態様にて例示される)		
変換	FITYSGTSYNNPSLKS	760
WO2016/028656から、(表4で利用態様にて例示される)		
変換	MPSETITLASLTWEGYDF	761
WO2016/028656から、(表4で利用態様にて例示される)		

【図 3 Q Q Q】

何の	配列	配列番号
WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から、(表 4 で本明細書にて開示される)		
塩基	EVQLQSPGLVKPSETLSLCAVSGYSSDYWGWIQQPKGLEWIGITTYSGTSYN PSLSRVTISYDTSKNQISLKSLSTAADTAIVYVCARMPSFITLASLSTWGYDFWQG GIMVIVSS	766
WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から(配列番号 1 7)		
vhCDR1	SDYWG	767
vhCDR2	FITYSGTSYNPSLKS	768
vhCDR3	MPSFITLASLSTWGYDF	769
WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から、(表 4 で本明細書にて開示される)		
配列		配列番号

【図 3 R R R】

配列番号	配列	変換
774	EVQLQESCPGLVKPSTLTSLTCAGVGYSSDYWGVRQPPQKGLEWIGIT TYSSTSYNPSLKSRTISRDTSK.NQTSLSKLSVTAADAVYYCARMPSEI FLASLTWEGYDF:WGQGIMVTVSS	(WO2016/028656から、表4で説明書にて再定される) 変換例
775	SDYWG	(WO2016/028656から、表4で説明書にて再定される) 変換例
776	FTYSGSYNPSLKS	(WO2016/028656から、表4で説明書にて再定される) 変換例
777	MPSFTLTLASLTWEGYDF	(WO2016/028656から、表4で説明書にて再定される) 変換例

【図 3 Q Q Q】

何の	配列	配列番号
WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から、(表 4 で本明細書にて開示される)		
塩基	EVQLQSPGLVKPSETLSLCAVSGYSSDYWGWIQQPKGLEWIGITTYSGTSYN PSLSRVTISYDTSKNQISLKSLSTAADTAIVYVCARMPSFITLASLSTWGYDFWQG GIMVIVSS	766
WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から(配列番号 1 7)		
vhCDR1	SDYWG	767
vhCDR2	FITYSGTSYNPSLKS	768
vhCDR3	MPSFITLASLSTWGYDF	769
WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から、(表 4 で本明細書にて開示される)		
配列		配列番号

【図 3 R R R】

配列番号	配列	変換
774	EVQLQESCPGLVKPSTLTSLTCAGVGYSSDYWGVRQPPQKGLEWIGIT TYSSTSYNPSLKSRTISRDTSK.NQTSLSKLSVTAADAVYYCARMPSEI FLASLTWEGYDF:WGQGIMVTVSS	(WO2016/028656から、表4で説明書にて再定される) 変換例
775	SDYWG	(WO2016/028656から、表4で説明書にて再定される) 変換例
776	FTYSGSYNPSLKS	(WO2016/028656から、表4で説明書にて再定される) 変換例
777	MPSFTLTLASLTWEGYDF	(WO2016/028656から、表4で説明書にて再定される) 変換例

【図 3 S S S】

WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から (表 4 で詳細図にて再現される) 例 4)	配列	配列番号
例 1)	EVQLQESGPGLVKPSFETLSLTCTVSGSSIASDYWGWRQPPGKGLFWIGHFITVSGSTSYN SLKSRVITSRDTSKNQFSKLSSVTAADTAVYYCARMPSHTLASLSTWEGYDFWGQG GIMTVSS	782
例 2)	SDYWG	783
例 3)	FITYSGSTSYNPSLKS	784
例 4)	MPSHTLASLSTWEGYDF	785
WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から (表 4 で詳細図にて再現される) 例 5)	配列	配列番号
例 1)	EVQLQESGPGLVKPSFETLSLTCTVSGSSIASDYWGWRQPPGKGLFWIGHFITVSGSTSYN SLKSRVITSRDTSKNQFSKLSSVTAADTAVYYCARMPSHTLASLSTWEGYDFWGQG TMTVSS	786
例 2)	SDYWG	787
例 3)	FITYSGSTSYNPSLKS	788
例 4)	MPSHTLASLSTWEGYDF	789

【図 3 T T T】

WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から (表 4 で詳細図にて再現される) 例 6)	配列	配列番号
例 1)	EVQLQESGPGLVKPSFETLSLTCTVSGSSIASDYWGWRQPPGKGLFWIGHFITVSGSTSYN SLKSRVITSRDTSKNQFSKLSSVTAADTAVYYCARMPSHTLASLSTWEGYDFWGQG TMTVSS	790
例 2)	SDYWG	791
例 3)	FITYSGSTSYNPSLKS	792
例 4)	MPSHTLASLSTWEGYDF	793
WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から (表 4 で詳細図にて再現される) 例 5)	配列	配列番号
例 1)	EVQLQESGPGLVKPSFETLSLTCTVSGSSIASDYWGWRQPPGKGLFWIGHFITVSGSTSYN SLKSRVITSRDTSKNQFSKLSSVTAADTAVYYCARMPSHTLASLSTWEGYDFWGQG TMTVSS	794
例 2)	SDYWG	795
例 3)	FITYSGSTSYNPSLKS	796
例 4)	MPSHTLASLSTWEGYDF	797

【図 3 U U U】

WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から (表 4 で詳細図にて再現される) 例 6)	配列	配列番号
例 1)	EVQLQESGPGLVKPSFETLSLTCTVSGSSIASDYWGWRQPPGKGLFWIGHFITVSGSTSYN SLKSRVITSRDTSKNQFSKLSSVTAADTAVYYCARMPSHTLASLSTWEGYDFWGQG GIMTVSS	798
例 2)	SDYWG	799
例 3)	FITYSGSTSYNPSLKS	800
例 4)	MPSHTLASLSTWEGYDF	801
WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から (表 4 で詳細図にて再現される) 例 5)	配列	配列番号
例 1)	EVQLQESGPGLVKPSFETLSLTCTVSGSSIASDYWGWRQPPGKGLFWIGHFITVSGSTSYN SLKSRVITSRDTSKNQFSKLSSVTAADTAVYYCARMPSHTLASLSTWEGYDFWGQG TMTVSS	802
例 2)	SDYWG	803
例 3)	FITYSGSTSYNPSLKS	804
例 4)	MPSHTLASLSTWEGYDF	805

【図 3 V V V】

WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から (表 4 で詳細図にて再現される) 例 6)	配列	配列番号
例 1)	EVQLQESGPGLVKPSFETLSLTCTVSGSSIASDYWGWRQPPGKGLFWIGHFITVSGSTSYN SLKSRVITSRDTSKNQFSKLSSVTAADTAVYYCARMPSHTLASLSTWEGYDFWGQG GIMTVSS	806
例 2)	SDYWG	807
例 3)	FITYSGSTSYNPSLKS	808
例 4)	MPSHTLASLSTWEGYDF	809
WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から (表 4 で詳細図にて再現される) 例 5)	配列	配列番号
例 1)	EVQLQESGPGLVKPSFETLSLTCTVSGSSIASDYWGWRQPPGKGLFWIGHFITVSGSTSYN SLKSRVITSRDTSKNQFSKLSSVTAADTAVYYCARMPSHTLASLSTWEGYDFWGQG GIMTVSS	810
例 2)	SDYWG	811
例 3)	FITYSGSTSYNPSLKS	812
例 4)	MPSHTLASLSTWEGYDF	813

【図 3 WWW】

WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から、(表 4 で本明細書にて再現される) 何れ		配列	配列番号
480 (WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 からの配列番号 4 3)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGSSIADYWGWIQPPGKGLIEWIGFITYSGTSYNP SLKSRVTSIRDTSKNQFSLKSSVTADDTAVYYCARMPSETILASLSTWEGYTDFAWGQG IMVTYSS		814
	vHCDR1 (WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から)		815
	vHCDR2 (WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から)		816
	vHCDR3 (WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から)		817
WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から、(表 4 で本明細書にて再現される) 何れ		配列	配列番号
480 (WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 からの配列番号 4 4)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGSSIADYWGWIQPPGKKNFVWIGFITYSGTSYNP PSLKSRVTSIRDTSKNQFSLSLSSVTAADTAVYYCARMPSETILASLSTWEGYTDFAWGQ GIMVTYSS		818
	vHCDR1 (WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から)		819
	vHCDR2 (WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から)		820
	vHCDR3 (WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から)		821

【図 3 YYY】

WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から、(表 4 で本明細書にて再現される) 何れ		配列	配列番号
480 (WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 からの配列番号 4 7)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGSSIADYWGWIQPPGKGLIEWIGFITYSGTSYNP PSLKSRVTSIRDTSKNQFSLSLSSVTAADTAVYYCARMPSETILASLSTWEGYTDFAWGQ GIMVTYSS		830
	vHCDR1 (WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から)		831
	vHCDR2 (WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から)		832
	vHCDR3 (WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から)		833

【図 3 XXX】

WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から、(表 4 で本明細書にて再現される) 何れ		配列	配列番号
480 (WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 からの配列番号 4 5)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGSSIADYWGWIQPPGKGLIEWIGFITYSGTSYNP SLKSRVTSIRDTSKNQFSLSLSSVTAADTAVYYCARMPSETILASLSTWEGYTDFAWGQ IMVTYSS		822
	vHCDR1 (WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から)		823
	vHCDR2 (WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から)		824
	vHCDR3 (WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から)		825
WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から、(表 4 で本明細書にて再現される) 何れ		配列	配列番号
480 (WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 からの配列番号 4 6)	EVQLQESGAGLIKPSETLSLTCTVSGSSIADYWGWIQPPGKGLIEWIGFITYSGTSYNP PSLKSRVTSIRDTSKNQFSLSLSSVTAADTAVYYCARMPSETILASLSTWEGYTDFAWGQ GIMVTYSS		826
	vHCDR1 (WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から)		827
	vHCDR2 (WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から)		828
	vHCDR3 (WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から)		829

【図 3 ZZZ】

WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から、(表 4 で本明細書にて再現される) 何れ		配列	配列番号
480 (WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 からの配列番号 2 3)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGSSIDYWGWIQPPGKGLIEWIGFITYSGTSYNP SLKSRVTSIRDTSKNQFSLSLSSVTAADTAVYYCARMPSETILASLSTWEGYTDFAWGQGI MVTYSS		834
	vHCDR1 (WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 からの配列番号)		835
	vHCDR2 (WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 からの配列番号)		836
	vHCDR3 (WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 からの配列番号)		837

【図 3 A A A A】

WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から、(表 4 で本明細書にて再掲される)		配列番号
例の	配列	
種類	EVOLQESGEHGLVKPSEFTLSLTCAVSGSSSDYKGVIRQDPGKGI EWAMGFITYSGTSTYN PSLKSRHTISDTSKNQPSIKLHSVTAADTAVYYCARMPSPFIIASISLWHGYDFDWGQG IMVTVSS	838
(WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 からの配列番号 2 4)		
vICDR1	SDYWG	839
(WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から)		
vICDR2	FHYSGSISYNPISIKS	840
(WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 からの配列番号 2 5)		
vICDR3	MPSEFTLASLSTWEGYDFE	841
(WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から)		
WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から、(表 4 で本明細書にて再掲される)		配列番号
例の	配列	
種類	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCKASQSIHKNLAWYQOKPGKAPKLLIYYANSIQTGVP SRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQYYSGWTFGSGTKVHK	842
(WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 からの配列番号 2 5)		
vICDR1	KASQSIHKNLAW	843
(WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から)		
vICDR2	YANSIQT	844
(WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から)		
vICDR3	QYYSGWT	845
(WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から)		

【図 3 B B B B】

WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から、(表 4 で本明細書にて再掲される)		配列番号
例の	配列	
種類	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCKASQSIHKNLAWYQOKPGKAPKLLIYYANSIQTGVP RFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQYYSGWTFGGGKVK	846
(WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 からの配列番号 2 6)		
vICDR1	KASQSIHKNLAW	847
(WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から)		
vICDR2	YANSIQT	848
(WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から)		
vICDR3	QYYSGWT	849
(WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から)		
WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から、(表 4 で本明細書にて再掲される)		配列番号
例の	配列	
種類	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCKASQSIHKNLAWYQOKPGKAPKLLIYYANSIQTGIPS RFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQYYSGWTFGGGKVK	850
(WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 からの配列番号 2 7)		
vICDR1	KASQSIHKNLAW	851
(WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から)		
vICDR2	YANSIQT	852
(WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から)		
vICDR3	QYYSGWI	853
(WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から)		

【図 3 C C C C】

WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から、(表 4 で本明細書にて再掲される)		配列番号
例の	配列	
種類	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCKASQSIHKNLAWYQOKPGKVPKLLIYYANSIQTGVP SRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQYYSGWTFGGGKVK	854
(WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 からの配列番号 2 8)		
vICDR1	KASQSIHKNLAW	855
(WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から)		
vICDR2	YANSIQT	856
(WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から)		
vICDR3	QYYSGWT	857
(WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から)		
WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から、(表 4 で本明細書にて再掲される)		配列番号
例の	配列	
種類	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCKASQSIHKNLAWYQOKPGKVPKLLIYYANSIQTGVP RFSGSGGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQYYSGWTFGGGKVK	858
(WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 からの配列番号 2 9)		
vICDR1	KASQSIHKNLAW	859
(WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から)		
vICDR2	YANSIQT	860
(WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から)		
vICDR3	QYYSGWI	861
(WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から)		

【図 3 D D D D】

WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から、(表 4 で本明細書にて再掲される)		配列番号
例の	配列	
種類	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCKASQSIHKNLAWYQOKPGKVPKLLIYYANSIQTGIPS RFSGSGGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQYYSGWTFGGGKVK	862
(WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 からの配列番号 3 0)		
vICDR1	KASQSIHKNLAW	863
(WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から)		
vICDR2	YANSIQT	864
(WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から)		
vICDR3	QYYSGWT	865
(WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から)		
WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から、(表 4 で本明細書にて再掲される)		配列番号
例の	配列	
種類	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCKASQSIHKNLAWYQOKPGKAPKLLIYYANSIQTGVP SRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQYYSGWTFGGGKVK	866
(WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 からの配列番号 3 1)		
vICDR1	KASQSIHKNLAW	867
(WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から)		
vICDR2	YANSIQT	868
(WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から)		
vICDR3	QYYSGWT	869
(WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 から)		

[illegible]

例)	変換	変換番号
WO2016/028656から、(表4で利用表にて変換される)		
例)	変換	変換番号
4桁組	DIQMTSPSSLSASGDRVTITCKASQSIHKNLAWYQOKPGKAPRLIYYANSIQTGVPS RISGSGSDITFLTINSLQPEDFATVCCQYYSYGWTGGGKVEIK	878
56ビットの配列番号51)		
vICDR1 (WO2016/028656から)	KASQSIHKNLAW	879
vICDR2 (WO2016028656)	YANSIQT	880
vICDR3 (WO2016028656)	QQYYSYGWT	881
WO2016/028656から、(表4で利用表にて変換される)		
例)	変換	変換番号
4桁組	DIQMTSPSSLSASGDRVTITCKASQSIHKNLAWYQOKPGKAPRLIYYANSIQTGVPS RISGSGSDITFLTINSLQPEDFATVCCQYYSYGWTGGGKVEIK	882
56ビットの配列番号52)		
vICDR1 (WO2016/028656から)	KASQSIHKNLAW	883
vICDR2 (WO2016028656)	YANSIQT	884
vICDR3 (WO2016028656)	QQYYSYGWT	885

配列番号	配列	塩基	配列番号
WO2016/028656から、(表4)で本明細書にて申述される)			
886	DYQLQSGCPGLVKPSQSLSLCTVTSYSDYAWNWRQFPKNKLEWVGYSNCSGAS YNPLSRISRTIDSKNQFLNSVTITDIAITYCATLIYDYDGMANNWGGGTSVT VSS		
887	GYSTSDYAWN		
988	YNSGCSASYNLSKS		
889	LIYYDYGAMINF		

【図 3 HHHH】		配列番号	
WO/2016/028656から、表4で和明滅にて中絶される	如何	890	DIVATOSIKFTSTSYGDRSSITCKASQGVSTVYAWYQOKPQSQPKLLVSSASRYTGVDPRTTG SGSGCHDFITINSSQNEDELAUYCYCHYASIPWTRGCKTKLEK
		891	KASQGVSTTV A
		892	SASRYT
		893	QIYYSPTWT
		894	YASNLQT
		895	YASSLQT
		896	YASITLQT
		897	YATTLQT
		898	YASYLOT
		899	YANQLQT
		900	YAGSLQT
		901	YASQLQT
		902	YADSLQT
			(WO/2016/028656から、表4で和明滅にて中絶される)
890	WO/2016/028656から、表4で和明滅にて中絶される		
891	WO/2016/028656から、表4で和明滅にて中絶される		
892	WO/2016/028656から、表4で和明滅にて中絶される		
893	WO/2016/028656から、表4で和明滅にて中絶される		
894	WO/2016/028656から、表4で和明滅にて中絶される		
895	WO/2016/028656から、表4で和明滅にて中絶される		
896	WO/2016/028656から、表4で和明滅にて中絶される		
897	WO/2016/028656から、表4で和明滅にて中絶される		
898	WO/2016/028656から、表4で和明滅にて中絶される		
899	WO/2016/028656から、表4で和明滅にて中絶される		
900	WO/2016/028656から、表4で和明滅にて中絶される		
901	WO/2016/028656から、表4で和明滅にて中絶される		
902	WO/2016/028656から、表4で和明滅にて中絶される		

【図 3 I I I I I】

何の	配列	配列番号
WO2016/028656(5) (表 4で制御部にて生成される)		
転写	DIKATOSIKTIVTSNGDRCSITCKASQCVSTTVAWYQKPGQSPKLLVNSASRYTGYPDRITG	903
5 8 6 3 5 の配列番号 8 2	SGSGTDFITFUSVQSEHIAVYVCQHYVSPWTFGRGFKLHK	
vICDR1	KASQCVSTTV A	904
(WO2016/028656(5))		
vICDR2	SASRYT	905
(WO2016/028656(5))		
vICDR3	QHYVSTPWT	906
(WO2016/028656(5))		
v1CDR3<9>アセント	QQYVSGT	907
(WO2016/028656(5))		
v1CDR3<9>アセント	QQYVSGYT	908
(WO2016/028656(5))		
v1CDR3<9>アセント	QQYVSGIT	909
(WO2016/028656(5))		
v1CDR3<9>アセント	QQYVSGVT	910
(WO2016/028656(5))		
v1CDR3<9>アセント	QQYVSGLT	911
(WO2016/028656(5))		

【図 3 K K K K K】

何の	配列	配列番号
WO2016/028656(5) (表 4で制御部にて生成される)		
転写	ELVQLNSGRRLVLPKSSKAKRLKASGYTSSVYHRYVAKQKGLWGLVDPVNDGAKVNAK	921
5 8 6 3 5 の配列番号 8 2	PAGAKLITSDKSSSTAVMEISLITSDSAVYCARGLGVAGVHDVWVGAGITVYSS	922
SYVAHE		923
YIDPYNDGAKYNEKPA		924
GPYKRYVDV		925
YIDPYNGAKYNEKLG		926
YIDPYNGAKYNEKIG		927
YIDPYNGAKYNEKH		928
YIDPYNGAKYNEKFG		929
YIDPYNGAKYNEKRG		930
YIDPYNGAKYNEKFG		931
YIDPYNGAKYNEKFG		932
YIDPYNDGAKYNEKLG		933
YIDPYNDGAKYNEKIG		934
YIDPYNDGAKYNEKFG		935
YIDPYNDGAKYNEKFG		936
YIDPYNDGAKYNEKFG		937
YIDPYNDGAKYNEKFG		938
YIDPYNDGAKYNEKFG		939
YIDPYNDGAKYNEKFG		940

【図 3 J J J J J】

何の	配列	配列番号
WO2016/028656(5) (表 4で制御部にて生成される)		
転写	DYQLQESQGLYKPSQSLTCTVTGYTSITSDYAWVWRQFGNKLEWVGYSNNGSAS	912
5 8 6 3 5 の配列番号 8 3	YNPSLKSRISTRDTSKNQFTLQLNSVTITATVYCATLVYDYGGMNFWGQGTSTV	VSS
GVSTSDYAWN		913
(WO2016/028656(5))		
vICDR2	YNSKCSASYNPSLKS	914
(WO2016/028656(5))		
vICDR3	LIYYDYGAMNF	915
(WO2016/028656(5))		
v1CDR3<3>アセント	MPSFTTASLSTFEGYTFD	916
(WO2016/028656(5))		
v1CDR3<3>アセント	MPSFTLASLSTVEGYTFD	917
(WO2016/028656(5))		
v1CDR3<3>アセント	MPSFTLASLSTIEGYTFD	918
(WO2016/028656(5))		
v1CDR3<3>アセント	MPSFTTASLSTVEGYTFD	919
(WO2016/028656(5))		
v1CDR3<3>アセント	MPSFTLASLSTIEGYTFD	920
(WO2016/028656(5))		

【図 3 L L L L L】

何の	配列	配列番号
WO2016/028656(5) (表 4で制御部にて生成される)		
転写	DQNTQSPASLSANGLVTVITCRASBEHYSYLSWYQKQKGSQQLVYNAKTLAIGVPSRISNG	941
5 8 6 3 5 の配列番号 8 1	SGTQSLKSLNQDFHGTATYQLHQEGSLTFGAGITLHK	
RASEHWYLS		942
NAKTLAE		943
QHIQSGSLT		944
(WO2016/028656(5))		
AAKTLAE		945
(WO2016/028656(5))		
YAKTLAE		946
(WO2016/028656(5))		
WAKTLAF		947
(WO2016/028656(5))		
SAKTLAF		948
(WO2016/028656(5))		
TAKTLAE		949
(WO2016/028656(5))		
FAKTLAE		950
(WO2016/028656(5))		
NAKTLAE		951
(WO2016/028656(5))		
NKTLAE		952
(WO2016/028656(5))		
NKTLAE		953
(WO2016/028656(5))		
NKTLAE		954
(WO2016/028656(5))		
NKTLAE		955
(WO2016/028656(5))		
NKTLAE		956
(WO2016/028656(5))		

【図 3 M M M M】

WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 かゝ (表 4 で本明細書にて内記される)		配列	配列番号
何の			
参照	(WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 かゝの配列番号 1 2 4)	EVQI VQSGAEVKKPGASVKASKASYITSSYMHVWYRQAPQRI EWIGYIDPYNDGAKYS QKIQGRVLTISASTAYMELSLRSEDITAVYYCARGPGYGYWYDWWGQGTIVSS	957
参照	(WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 かゝの配列番号 1 2 5)	SYVMHW	958
		YIDPYNDGAKYSQKHFQ	959
		CCPGYGYWYDV	960
WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 かゝ (表 4 で本明細書にて内記される)		配列	配列番号
何の			
参照	(WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 かゝの配列番号 1 2 6)	EVQI VQSGAEVKKPGASVKASKASYITSSYMHVWYRQAPQRI EWIGYIDPYNDGAKYS QKIQGRVLTISDKSISTAYMELSLRSEDITAVYYCARGPGYGYWYDWWGQGTIVSS	961
参照	(WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 かゝの配列番号 1 2 7)	SYVMHW	962
		YIDPYNDGAKYQKHFQ	963
		CCPGYGYWYDV	964

【図 3 N N N N】

WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 かゝ (表 4 で詳細記述にて再掲される)		配列	配列番号
何の			
参照	(WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 かゝの配列番号 1 2 6)	EVQIVQSGAEVKKPGASVKASKASYITSSYMHVWYRQAPQRI EWIGYIDPYNDGAKY AQKIQGRVLTIRDTSTSYMELSLISEDITAVYYCARGPGYGYWYDWWGQGTIVSS	965
参照	(WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 かゝの配列番号 1 2 7)	SYVMHW	966
		YIDPYNDGAKYQAK	967
		CCPGYGYWYDV	968
WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 かゝ (表 4 で詳細記述にて再掲される)		配列	配列番号
何の			
参照	(WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 かゝの配列番号 1 2 7)	EVQIVQSGAEVKKPGASVKASKASYITSSYMHVWYRQAPQRI EWIGYIDPYNDGAKY AQKIQGRVLTISDKSISTAYMELSLISEDITAVYYCARGPGYGYWYDWWGQGTIVSS	969
参照	(WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 かゝの配列番号 1 2 7)	SYVMHW	970
		YIDPYNDGAKYQAKTQ	971
		CCPGYGYWYDV	972

【図 3 O O O O】

WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 かゝ (表 4 で詳細記述にて示現される)		配列	配列番号
何の			
参照	(WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 かゝの配列番号 1 2 8)	EVQI VQSGAEVKKPGASVKASKASYITSSYMHVWYRQAPQRI EWIGYIDPYNDGAKY QKIQGRVLTISDKSISTAYMELSLRSEDITAVYYCARGPGYGYWYDWWGQGTIVSS	973
参照	(WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 かゝの配列番号 1 2 9)	SYVMHW	974
		YIDPYNDGAKYAQKHFQ	975
		CCPGYGYWYDV	976
WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 かゝ (表 4 で詳細記述にて示現される)		配列	配列番号
何の			
参照	(WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 かゝの配列番号 1 3 0)	EVQI VQSGAEVKKPGASVKASKASYITSSYMHVWYRQAPQRI EWIGYIDPYNDGAKY AQKIQGRVLTISDKSISTAYMELSLRSEDITAVYYCARGPGYGYWYDWWGQGTIVSS	977
参照	(WO 2 0 1 6 / 0 2 8 6 5 6 かゝの配列番号 1 3 1)	SYVMHW	978
		YIDPYNDGAKYAQKHFQ	979
		CCPGYGYWYDV	980

【図 3 P P P P】

WO2016/028656 (表4で詳細記述にて示される)		配列	配列番号
何の			
参照	(WO2016/028656 かゝの配列番号130)	DQMTQSPHSASVGRVYITCRASHIHVSYSYQKPKAPKLINNAKILLAKVPSRSG SGSGDTLTISLQPEDFATYYCQHHCSPITFGQGTIRLEK	981
参照	(WO2016/028656 かゝの配列番号131)	RASEHIVSYLS	982
		NAKTLAE	983
		QHHCSPIT	984
WO2016/028656 (表4で詳細記述にて示される)		配列	配列番号
何の			
参照	(WO2016/028656 かゝの配列番号131)	DQMTQSPHSASVGRVYITCRASHIHVSYSYQKPKAPKLINNAKILLAKVPSRSGCSGCTQFTLTISLQPEDFATYYCQHHCSPITFGQGTIRLEK	985
参照	(WO2016/028656 かゝの配列番号132)	RASEHIVSYLS	986
		NAKTLAE	987
		QHHCSPIT	988

【図 3 Q Q Q Q】

配列番号	配列	配列番号
989	DIQMTQPSISASAGCDRYVITCRASEHINYSISWYQKQCKVKPKLIYNAAKTLAEGVPSFSG SCSGTGFILTSILQPEDVATYCCQHIFCSPLTCQCTRIEK	990
991	RASEHINSYLS NAKTLAE	992
993	QHHFCSPLT	994
995	RASEHINSYLS NAKTLAE	996
997	QHHFCSPLT	

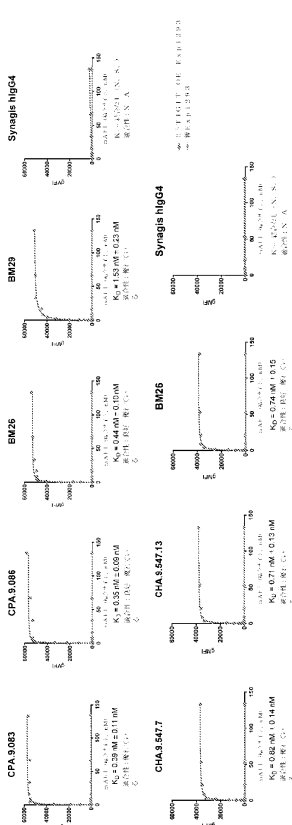
【図 3 S S S S】

WO2016/028656A1 (表4と同構成にて作成される) 例4	例4	WO2016/028656A1 (表4と同構成にて作成される) 例4	例4
VH18C10 (WO2016/028656 表4の配列番号1361)	QVQIMFSGPGIVQPSQIISITCTVSGPPI TSYTVHVVQRPKGLFVIGAWSSGSDYNSA IKSRLNINRDSKQVFIKINSIQTEIDIAIECTKSGWAHEDYWGQGMVTVSS	VH18C10 (WO2016/028656 表4の配列番号1371)	例4 1017 QVQIVSQCGLVQPSRLKINCVASCTHSDYMAWVRLPQKGLVWASVSGSRTHYCD SVKRTISRKPNKIIYLQMNISCSHDITATVFCARHICITDHIYYWQCQITVIVSS
VJ18C10 (WO2016/028656 表4の配列番号1361)	DQIMTQPSILSASVGLDRVTLCIASQNIYSIAWYQLKICLAPKLLYNANSIQAGPSRSG SGSDTFAITISGIQEDVATFYCQVSGGYTGAGCTLEIK	VJ18C10 (WO2016/028656 表4の配列番号1394)	例4 1018 NVMQAQPSKMSISAGDRTVMCKACQNDNNIAWYQQRKQPSKLIIFYASNRISGVPIPR FUGGCGYCTDPIILKSVQAEIDAAPYCYQRVNHFTKSGIKLEIK

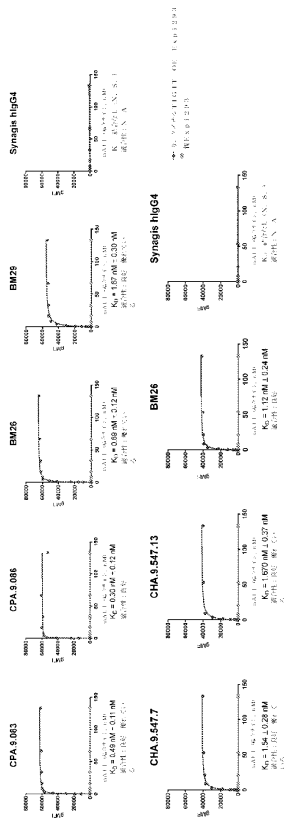
【図 3 R R R R】

WO2016/028636から(表4)で抽出された列を結合した	配列	配列番号
配列1		
配列2		
配列3		
配列4		
配列5		
配列6		
配列7		
配列8		
配列9		
配列10		
配列11		
配列12		
配列13		
配列14		
配列15		
配列16		
配列17		
配列18		
配列19		
配列20		
配列21		
配列22		
配列23		
配列24		
配列25		
配列26		
配列27		
配列28		
配列29		
配列30		
配列31		
配列32		
配列33		
配列34		
配列35		
配列36		
配列37		
配列38		
配列39		
配列40		
配列41		
配列42		
配列43		
配列44		
配列45		
配列46		
配列47		
配列48		
配列49		
配列50		
配列51		
配列52		
配列53		
配列54		
配列55		
配列56		
配列57		
配列58		
配列59		
配列60		
配列61		
配列62		
配列63		
配列64		
配列65		
配列66		
配列67		
配列68		
配列69		
配列70		
配列71		
配列72		
配列73		
配列74		
配列75		
配列76		
配列77		
配列78		
配列79		
配列80		
配列81		
配列82		
配列83		
配列84		
配列85		
配列86		
配列87		
配列88		
配列89		
配列90		
配列91		
配列92		
配列93		
配列94		
配列95		
配列96		
配列97		
配列98		
配列99		
配列100		
配列101		
配列102		
配列103		
配列104		
配列105		
配列106		
配列107		
配列108		
配列109		
配列110		
配列111		
配列112		
配列113		
配列114		
配列115		
配列116		
配列117		
配列118		
配列119		
配列120		
配列121		
配列122		
配列123		
配列124		
配列125		
配列126		
配列127		
配列128		
配列129		
配列130		
配列131		
配列132		
配列133		
配列134		
配列135		
配列136		
配列137		
配列138		
配列139		
配列140		
配列141		
配列142		
配列143		
配列144		
配列145		
配列146		
配列147		
配列148		
配列149		
配列150		
配列151		
配列152		
配列153		
配列154		
配列155		
配列156		
配列157		
配列158		
配列159		
配列160		
配列161		
配列162		
配列163		
配列164		
配列165		
配列166		
配列167		
配列168		
配列169		
配列170		
配列171		
配列172		
配列173		
配列174		
配列175		
配列176		
配列177		
配列178		
配列179		
配列180		
配列181		
配列182		
配列183		
配列184		
配列185		
配列186		
配列187		
配列188		
配列189		
配列190		
配列191		
配列192		
配列193		
配列194		
配列195		
配列196		
配列197		
配列198		
配列199		
配列200		
配列201		
配列202		
配列203		
配列204		
配列205		
配列206		
配列207		
配列208		
配列209		
配列210		
配列211		
配列212		
配列213		
配列214		
配列215		
配列216		
配列217		
配列218		
配列219		
配列220		
配列221		
配列222		
配列223		
配列224		
配列225		
配列226		
配列227		
配列228		
配列229		
配列230		
配列231		
配列232		
配列233		
配列234		
配列235		
配列236		
配列237		
配列238		
配列239		
配列240		
配列241		
配列242		
配列243		
配列244		
配列245		
配列246		
配列247		
配列248		
配列249		
配列250		
配列251		
配列252		
配列253		
配列254		
配列255		
配列256		
配列257		
配列258		
配列259		
配列260		
配列261		
配列262		
配列263		
配列264		
配列265		
配列266		
配列267		
配列268		
配列269		
配列270		
配列271		
配列272		
配列273		
配列274		
配列275		
配列276		
配列277		
配列278		
配列279		
配列280		
配列281		
配列282		
配列283		
配列284		
配列285		
配列286		
配列287		
配列288		
配列289		
配列290		
配列291		
配列292		
配列293		
配列294		
配列295		
配列296		
配列297		
配列298		
配列299		
配列300		
配列301		
配列302		
配列303		
配列304		
配列305		
配列306		
配列307		
配列308		
配列309		
配列310		
配列311		
配列312		
配列313		
配列314		
配列315		
配列316		
配列317		
配列318		
配列319		
配列320		
配列321		
配列322		
配列323		
配列324		
配列325		
配列326		
配列327		
配列328		
配列329		
配列330		
配列331		
配列332		
配列333		
配列334		
配列335		
配列336		
配列337		
配列338		
配列339		
配列340		
配列341		
配列342		
配列343		
配列344		
配列345		
配列346		
配列347		
配列348		
配列349		
配列350		
配列351		
配列352		
配列353		
配列354		
配列355		
配列356		
配列357		
配列358		
配列359		
配列360		
配列361		
配列362		
配列363		
配列364		
配列365		
配列366		
配列367		
配列368		
配列369		
配列370		
配列371		
配列372		
配列373		
配列374		
配列375		
配列376		
配列377		
配列378		
配列379		
配列380		
配列381		
配列382		
配列383		
配列384		
配列385		
配列386		
配列387		
配列388		
配列389		
配列390		
配列391		
配列392		
配列393		
配列394		
配列395		
配列396		
配列397		
配列398		
配列399		
配列400		
配列401		
配列402		
配列403		
配列404		
配列405		
配列406		
配列407		
配列408		
配列409		
配列410		
配列411		
配列412		
配列413		
配列414		
配列415		
配列416		
配列417		
配列418		
配列419		
配列420		
配列421		
配列422		
配列423		
配列424		
配列425		
配列426		
配列427		
配列428		
配列429		
配列430		
配列431		
配列432		
配列433		
配列434		
配列435		
配列436		
配列437		
配列438		
配列439		
配列440		
配列441		
配列442		
配列443		
配列444		
配列445		
配列446		
配列447		
配列448		
配列449		
配列450		
配列451		
配列452		
配列453		
配列454		
配列455		
配列456		
配列457		
配列458		
配列459		
配列460		
配列461		
配列462		
配列463		
配列464		
配列465		
配列466		
配列467		
配列468		
配列469		
配列470		
配列471		
配列472		
配列473		
配列474		
配列475		
配列476		
配列477		
配列478		
配列479		
配列480		
配列481		
配列482		
配列483		
配列484		
配列485		
配列486		
配列487		
配列488		
配列489		
配列490		
配列491		
配列492		
配列493		
配列494		
配列495		
配列496		
配列497		
配列498		
配列499		
配列500		
配列501		
配列502		
配列503		
配列504		
配列505		
配列506		
配列507		
配列508		
配列509		
配列510		
配列511		
配列512		
配列513		
配列514		
配列515		
配列516		
配列517		
配列518		
配列519		
配列520		
配列521		
配列522		
配列523		
配列524		
配列525		
配列526		
配列527		
配列528		
配列529		
配列530		
配列531		
配列532		
配列533		
配列534		
配列535		
配列536		
配列537		
配列538		
配列539		
配列540		
配列541		
配列542		
配列543		
配列544		
配列545		
配列546		
配列547		
配列548		
配列549		
配列550		
配列551		
配列552		
配列553		
配列554		
配列555		
配列556		
配列557		
配列558		
配列559		
配列560		
配列561		
配列562		
配列563		
配列564		
配列565		
配列566		

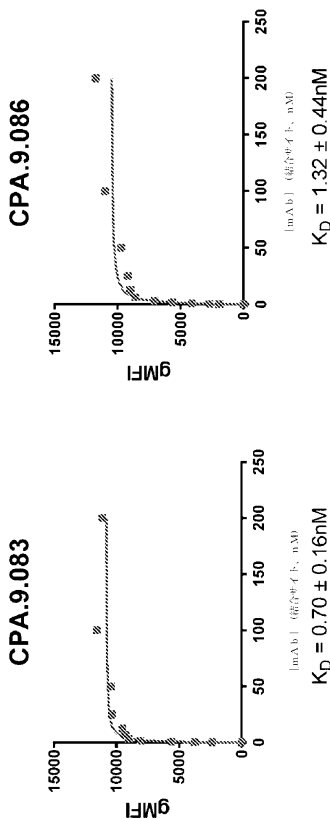
【図 4 A】



【図 4 B】



【図 4 C】



【図 5 A】

配列	配列番号
CH7.518.1 例の 可変長 (x 1) の イン	1019 SYVMEISLSRSEDTAVYCAREDKTARNAIDYWGQGLTVTS
vCDR1	1020 CYTFIDN
vCDR2	1021 DPYGGCS
vCDR3	1022 AREDKTARNAIDY
結合部 (4G4S24IP) CH7.518 の結合部 の結合部	1023 QYQVQSGAEVKKIKASVSKASGCTHETDINWVRQQLLEWVIGYDIDIGCSYAQKQGRVNIHDIISI SYVMEISLSRSEDTAVYCAREDKTARNAIDYWGQGLTVTSASIKGTSVPLAPKSRISISIAALGCLVKDYHPE PVIVSNKSAITSGMITHPAVLQSGYLSVSVIPSSIGIKTYICNVDIRKINIKVDKIVSKYPPCTCPAPIL GCTSYLTPFKDILMSRTEVTCVYVDSQEDPEQFVNVGVNKAIRPREQFNSTYRVAVLYHQD WLNKGEKIKVSKNGLPSHKAKAQPRQVYILPSPQELMIKKNQSLCLVKGHYSIDIAVWESNQLQKQAN YKTPPLDQKSHPLYSRLIVDKSRWQKQNVISCVNHEALHNHYTQKSLSPGK DIQMTQPSLSASVGDVYITLCHVSLDSENIAWYQKQPKAPKILTEATNIATGVTSIRISGSGGTDITLTSVQPEDFA DYVYCOLEWNPDTIQCTKIFIK
可変長 (x 1) の イン	1024 DIQMTQPSLSASVGDVYITLCHVSLDSENIAWYQKQPKAPKILTEATNIATGVTSIRISGSGGTDITLTSVQPEDFA DYVYCOLEWNPDTIQCTKIFIK
vCDR1	1025 ENISN
vCDR2	1026 EAT
vCDR3	1027 QIHWGITYI
結合部 (4G4S24IP) CH7.518 の結合部 の結合部	1028 DIQMTQPSLSASVGDVYITLCHVSLDSENIAWYQKQPKAPKILTEATNIATGVTSIRISGSGGTDITLTSVQPEDFA DYVYCOLEWNPDTIQCTKIFIKVAAFNHPEPSLQILKSGTASVCLNNIYPRIAKQVQKVDNALQSGNS QESVTEQDKDSTVLSLSTLTSKADYERKHYACFVTHQCLSPVTKSNRGE

【図 5 B】

配列	配列番号
CH7.538.12 例の 可変長 (x 1) の イン	1029 QYQVQSGAEVKKIKASVSKASGCTHETDINWVRQQLLEWVIGYDIDIGCSYAQKQGRVNIHDIISI SYVMEISLSRSEDTAVYCAREDKTARNAIDYWGQGLTVTS
vCDR1	1030 GYAFTNYL
vCDR2	1031 INPSCGI
vCDR3	1032 ARETHDTWFAV
結合部 (4G4S24IP) CH7.538 の結合部 の結合部	1033 QYQVQSGAEVKKIKASVSKASGCTHETDINWVRQQLLEWVIGYDIDIGCSYAQKQGRVNIHDIISI SYVMEISLSRSEDTAVYCAREDKTARNAIDYWGQGLTVTSASIKGTSVPLAPKSRISISIAALGCLVKDYHPEVTSKNS GATISGVHTFPAVLQSKGISVSVVTPSSIGIKTYICNVDIRKINIKVDKIVSKYPPCTCPAPILGTSVPLP PKDILMSRTEVTCVYVDSQEDPEQFVNVGVNKAIRPREQFNSTYRVAVLYHQDNLNGEYKCKVSN KGTSPSEKTSKAKQPRQVYITLPSQEBEMTKSQVSLCYKGTFSIDIAVWESNQLQKQAN RLTYDKSRWQKQNVISCVNHEALHNHYTQKSLSPGK DIQMTQPSLSASVGDVYITLCHVSLDSENIAWYQKQPKAPKILTEATNIATGVTSIRISGSGGTDITLTSVQPEDFA DYVYCOLEWNPDTIQCTKIFIK
可変長 (x 1) の イン	1034 DIQMTQPSLSASVGDVYITLCHVSLDSENIAWYQKQPKAPKILTEATNIATGVTSIRISGSGGTDITLTSVQPEDFA DYVYCOLEWNPDTIQCTKIFIK
vCDR1	1035 QSVRIA
vCDR2	1036 LAS
vCDR3	1037 LIQWNYVT
結合部 (4G4S24IP) CH7.538 の結合部 の結合部	1038 DIQMTQPSLSASVGDVYITLCHVSLDSENIAWYQKQPKAPKILTEATNIATGVTSIRISGSGGTDITLTSVQPEDFA DYVYCOLEWNPDTIQCTKILIRIVAAFNHPEPSLQILKSGTASVCLNNIYPRIAKQVQKVDNALQSGNSQISVTE QSKDSTVLSLSTLTSKADYERKHYACFVTHQCLSPVTKSNRGE

【図 5 C】

Zh u n a n (WO2017/041004)	配列	配列番号
種別	WO2017/041004-2 この配列番号3)	1039
配列	EVQLQQSGAEIARSCASVAKMSCKVNDYFTFNINMHWIQTPTGQRJEWIGYYPNGCTINYNQKFKGKATLIADTSSTAMQIBELISEDAVAVFCARQCIHYIYIDWGCAGTIVTSSG	1040
種別	WO2017/041004-2 この配列番号6)	1041
配列	DIYFTFNINMH	1042
種別	WO2017/041004-2 この配列番号7)	1043
配列	YIYPCNGCTNNQ	1044
種別	WO2017/041004-2 この配列番号8)	1045
配列	QGHYYIYDV	1046
種別	WO2017/041004-2 この配列番号9)	1047
配列	DIEMTQSPATLSVTPGDRVLSICRASQSRDYLHWYQQKSHESPRLLIKYVSQSISGIPS	1048
種別	WO2017/041004-2 この配列番号10)	1049
配列	RISGSGSEFTLSINSVEPDVGVYVCNGHSLPIETSGTGKLEIKTV	1050
種別	WO2017/041004-2 この配列番号11)	1051
配列	RASQSRDYLH	1052
種別	WO2017/041004-2 この配列番号12)	1053
配列	YVSQIS	1054
種別	WO2017/041004-2 この配列番号13)	1055
配列	QNGHSLPIET	1056

【図 5 D】

Zh u n a n (WO2017/041004)	配列	配列番号
種別	WO2017/041004-2 この配列番号2)	1047
配列	QVQLQQSGAEIARPCASVAKMSCKASYTHISDWMMHWKQRPQQLWICVYINPSIGYIEYNQKFKGKATHADKSSSIATVQIRSIISDTSAAVYCARSSGSWFAVWQQTIVTSSA	1048
種別	WO2017/041004-2 この配列番号3)	1049
配列	SQWMMH	1050
種別	WO2017/041004-2 この配列番号4)	1051
配列	YINPSIGYIEYNQKFKHD	1052
種別	WO2017/041004-2 この配列番号5)	1053
配列	CSSGSWFAV	1054
種別	WO2017/041004-2 この配列番号6)	1055
配列	DWITQSPASIAVSIQQRATPSCRASQSNSTSSSYMHVWYQQKPGQPPKILIRYASNIISGVPARISGSGSGDFTLNIPVELEDTATYYCQIISWEPYTHGGGTLEIK	1056
種別	WO2017/041004-2 この配列番号7)	1057
配列	RASQSVISNSYMH	1058
種別	WO2017/041004-2 この配列番号8)	1059
配列	YASNLES	1060
種別	WO2017/041004-2 この配列番号9)	1061
配列	QISWEPYTH	1062

【図 5 E】

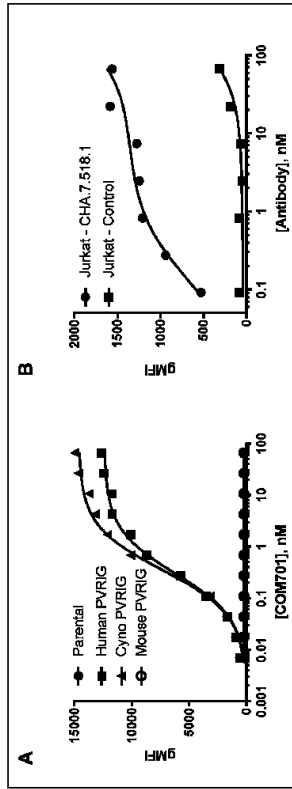
Zh u n a n (WO2017/041004)	配列	配列番号
種別	WO2017/041004-2 この配列番号2)	1055
配列	QVQLQQSGAEIARPCASVAKMSCKASYTHISDWMMHWKQRPQQLWICVYINPSIGYIEYNQKFKGKATHADKSSSIATVQIRSIISDTSAAVYCARSSGSWFAVWQQTIVTSSA	1056
種別	WO2017/041004-2 この配列番号3)	1057
配列	SQWMMH	1058
種別	WO2017/041004-2 この配列番号4)	1059
配列	YINPSIGYIEYNQKFKHD	1060
種別	WO2017/041004-2 この配列番号5)	1061
配列	CSSGSWFAV	1062
種別	WO2017/041004-2 この配列番号6)	1063
配列	DVAMTQPTLSVTPGDRVLSICRASQSRDYLHWYQQKSHESPRLLIKYVSQSISGIPS	1064
種別	WO2017/041004-2 この配列番号7)	1065
配列	QNGHSLPIET	1066
種別	WO2017/041004-2 この配列番号8)	1067
配列	KSSQSLNSDKKTYLN	1068
種別	WO2017/041004-2 この配列番号9)	1069
配列	LYSKLDS	1070
種別	WO2017/041004-2 この配列番号10)	1071
配列	WQQTTHPRIT	1072

【図 5 F】

Zh u n a n (WO2017/041004)	配列	配列番号
種別	WO2017/041004-2 この配列番号2)	1063
配列	EVQLQQSGAEIARPCASVAKMSCKASYTHISDWMMHWKQRPQQLWICVYINPSIGYIEYNQKFKGKATHADKSSSIATVQIRSIISDTSAAVYCARSSGSWFAVWQQTIVTSSA	1064
種別	WO2017/041004-2 この配列番号3)	1065
配列	TNYVWLG	1066
種別	WO2017/041004-2 この配列番号4)	1067
配列	DIHFGDYPNYNEKFG	1068
種別	WO2017/041004-2 この配列番号5)	1069
配列	TRGYEDV	1070
種別	WO2017/041004-2 この配列番号6)	1071
配列	DIQHTQSPSISVAGEKVTMSCKSQSLNSDKKTYLNWQKPGQPPKILIRYASNIISGVPARISGSGSGDFTLNIPVELEDTATYYCQIISWEPYTHGGGTLEIK	1072
種別	WO2017/041004-2 この配列番号7)	1073
配列	KSSQSLNSDKKTYLN	1074
種別	WO2017/041004-2 この配列番号8)	1075
配列	GASTRES	1076
種別	WO2017/041004-2 この配列番号9)	1077
配列	QNDHSYPT	1078

【図 6】

Figure 6



Cell type	CHA.7.518.1 K _d (nM)
human PVRIg OE cells	0.30 ± 0.02
cyno PVRIg OE cells	0.35 ± 0.02
mouse PVRIg OE cells	No Binding
Jurkat cells	0.15 ± 0.09

【図 7 A】

抗体番号	配列番号
1071	EVQLVSKGCGFVQPKGSIKLSCAAASCEHSSYAMSAVRQNPERRIVVAVITLGGKRNLYYPDSVKGRFTISK DNAKNTLLQNSLSRSEDIAIYVYCIIRKXCDGYIWIAYWQQGTLIVSS
1072	CTTSSYA
1073	ILGCGRN1
1074	TRCGYDGYTFAY
1075	EVQLVSKGCGFVQPKGSIKLSCAAASCEHSSYAMSAVRQNPERRIVVAVITLGGKRNLYYPDSVKGRFTISK DNAKNTLLQNSLSRSEDIAIYVYCIIRKXCDGYIWIAYWQQGTLIVSSASTKGSFTFLAKSRSESTIA ALGCLVKNDFHPIVTSVNSGALISCAHIHPTAVLQSKLYSLSNVITPSSIGTKTYCNVDIKPSNTRVD KRVESKYPCTCTPTAFILGSPVLPFKPDILMSRIPEVTCVVDVSDQEDPEQINAVYDGLVHNVA KTRPEQFNSTYRVSVLTVLQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQKSLTCLVKGFTPSDAVWEVNSQCPENNYKTTPTVLDSDGSFHLYSRLTVDSRWQEGNVTSCSWMHE AIHINIDYQKSLISLCK
1076	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSSYLAWYQQKRTCAQAPRLIIVDASNRATGIPARFSGSGTDFTLT DISSLNTHPEITDTTAAVTCQSSKEIVPWITCGGTLEIKR
1077	ESVDSGSEF
1078	AAS
1079	QQSSNVPWT
1080	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSSYLAWYQQKRTCAQAPRLIIVDASNRATGIPARFSGSGTDFTLT DISSLNTHPEITDTTAAVTCQSSKEIVPWITCGGTLEIKR EAKYQWKNALQSNASQSVTLQSDKDSIYSLSLILSKADYIKRIKYYACVEVTHQGLSPVTKSNIRGLC

【図 7 B】

抗体番号	配列
1081	QVQLVQSGYVEKKPKASVYKSKASCYITFTNYVAVVWRQATQCLLWAGGQINSGCOTNLIKGRNRV TLITDSSTITAYNELSKIQFDITAVYTCARRDYRFDMGFDYWGQCTTIVTSSASTKGSFTFLAPCSRSTSES TAALGCLVNDYFPTPTVTSVNSGALISCVLITPAVLQSKGLYSLSAVITPSSIGTKTYCNVDIKPSNTRK VDKRVESKYPCTCTPTAFILGSPVLPFKPDILMSRIPEVTCVVDVSDQEDPEQINAVYDGLVHNVA NAKTRPEQFNSTYRVSVLTVLQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT MTKNQYSLTCLVKGFTPSDAVWEVNSQCPENNYKTTPTVLDSDGSFHLYSRLTVDSRWQEGNVTSCSWM HEAIHINIDYQKSLISLCK
1082	EVLVQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSSYLAWYQQKRTCAQAPRLIIVDASNRATGIPARFSGSGTDFTLT DISSLNTHPEITDTTAAVTCQSSKEIVPWITCGGTLEIKR YVQKVTNALQSNASQSVTLQSDKDSIYSLSLILSKADYIKRIKYYACVEVTHQGLSPVTKSNIRGLC

【図 7 C】

抗体番号	配列番号
1083	QVQLVSKGCGFVQPKGSIKLSCAAASCEHSSYAMSAVRQNPERRIVVAVITLGGKRNLYYPDSVKGRFTISK SRNSKNTLLQNSLSRSEDIAIYVYCIIRKXCDGYIWIAYWQQGTLIVSS
1084	CTTSSNG
1085	IIVYDKSR
1086	ATNDY
1087	QVQLVSKGCGFVQPKGSIKLSCAAASCEHSSYAMSAVRQNPERRIVVAVITLGGKRNLYYPDSVKGRFTISK SRNSKNTLLQNSLSRSEDIAIYVYCIIRKXCDGYIWIAYWQQGTLIVSSASTKGSFTFLAPCSRSTSESIAALGCL VKDYTPVTSVNSGALISCVLITPAVLQSKGLYSLSAVITPSSIGTKTYCNVDIKPSNTRVDKRVES KYPCTCTPTAFILGSPVLPFKPDILMSRIPEVTCVVDVSDQEDPEQINAVYDGLVHNVAKTRPEQFNSTYRVSVLTVLQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQKSLTCLVKGFTPSDAVWEVNSQCPENNYKTTPTVLDSDGSFHLYSRLTVDSRWQEGNVTSCSWMHEALHN IYDQKSLISLCK
1088	EVLVQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSSYLAWYQQKRTCAQAPRLIIVDASNRATGIPARFSGSGTDFTLT DISSLNTHPEITDTTAAVTCQSSKEIVPWITCGGTLEIKR
1089	QSVSSY
1090	DAS
1091	QQSSNVPWT
1092	EVLVQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSSYLAWYQQKRTCAQAPRLIIVDASNRATGIPARFSGSGTDFTLT DISSLNTHPEITDTTAAVTCQSSKEIVPWITCGGTLEIKR WKNVALQSNASQSVTLQSDKDSIYSLSLILSKADYIKRIKYYACVEVTHQGLSPVTKSNIRGLC

【図 7 D】

配列番号	配列
1095	QVQLVSCGCAVYQVPSLRLDCKASGHTFSNCSGMHWVRQAQCKGLBWAVVWYDCSKRYADSKGRFTII SRDNSKNTITIQMNSLRKEDTAVYCAINDIYWQGTHTVYSSASTKGPSYPIAPCSRSSTSTAAIGCTI VKDYPPTVYVSWNSGAILTSCVITHTPAVITQSGGLYSLSVTVPSSTI GTIKTYCNVDI IKPSNTKYDKRVT KYGTPCTAPEELGGPSVFLHPPKQDILMSRITVTCVVDVSDQDPVQFNWYDGVVHNAKTRP RLQINSHYRVASVITVLIQDWLNGKLYCKVSKGLPSLKIISKAKQPRIPQVYITLPSQLEVMKNQV SLTCLVKGTPSDIAVEWESGQPTNNYKTIPTPVLDSKSHYSRITVDSRWQGLGNVPSCSAMIEALIH NIVTQSLSLSLGK
1094	LIVLIQFPAHLSLSKERAILSEKASQNSYLAWYQKQKQAIRLLINDASNRATIGPAPNSGSGCTDFTLII SSELPEDTAVYVYQQSSNWPRITQCGTIKILIKRTVAAPSYHPTSDIQLKSGTASVYGLNNTYTRAKVQ WKVDNAIQSGNSQSYTHQDSKSTVSI SSTITISKADYFKHAYACVTHQGISPVTKSPARKCEC

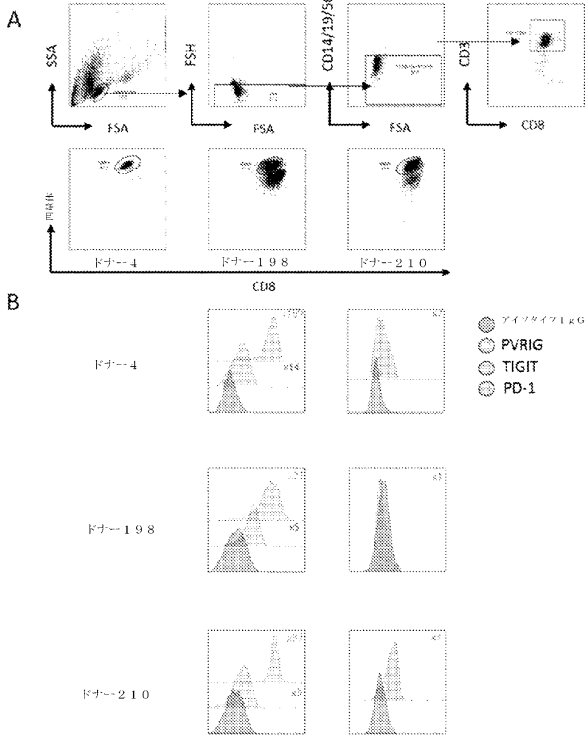
【図 7 F】

配列番号	配列
1103	EVQLLESGGVLVQVCGSLRLSCAASGHTFSNFGMTWVRQAQKGLIHWSCSGGRDITYADSKGRFTISR DASKYITLIQMSLSLKGDTAVYCAVYCKVGNIDYWGQGTHTVYSSASTKGPSYPIAPCSRSSTSTAAIG CLVKDYPTVYVSWNSGAILTSCVITHTPAVITQSGGLYSLSVTVPSSTI GTIKTYCNVDI IKPSNTKYDKRV ESKYGTPCTAPEELGGPSVFLHPPKQDILMSRITVTCVVDVSDQDPVQFNWYDGVVHNAKTR PRELQINSHYRVASVITVLIQDWLNGKLYCKVSKGLPSLKIISKAKQPRIPQVYITLPSQLEVMKNQ VSLTCLVKGTPSDIAVEWESGQPTNNYKTIPTPVLDSKSHYSRITVDSRWQGLGNVPSCSAMIEALIH NIVTQSLSLSLGK
1104	DIQMTQSPSSLSASVGSHITTCRASISINILNYYQQKFKAPNLLIYAASLSLHCGNPSRISCSGCTDFTLII RTIQPEDTAVYVYQQSSNTITITGCGTIVDFRTVAAPSYHPTSDIQLKSGTASVYGLNNTYTRAKVQ WKVDNAIQSGNSQSYTHQDSKSTVSI SSTITISKADYFKHAYACVTHQGISPVTKSPARKCEC

【図 7 E】

配列番号	配列
1095	EVQLLESGGVLVQVCGSLRLSCAASGHTFSNFGMTWVRQAQKGLIHWSCSGGRDITY ADSKGRFTISRDNKNTLIQMNISKEDTAVYCAVYCKVGNIDYWGQGTHTVYSS
1096	GITTSNIG
1097	ISKKGRTI
1098	VKVGNTVFDY
1099	DIQMTQSPSSLSASVGSHITTCRASISINILNYYQQKFKAPNLLIYAASLSLHCGVPS RFSGSGCTDFTLITRLIQPEDTAVYVYQQSSNTITITGCGTIVDF
1100	LSNITF
1101	AAS
1102	QQSSNTITF

【図 8】



10

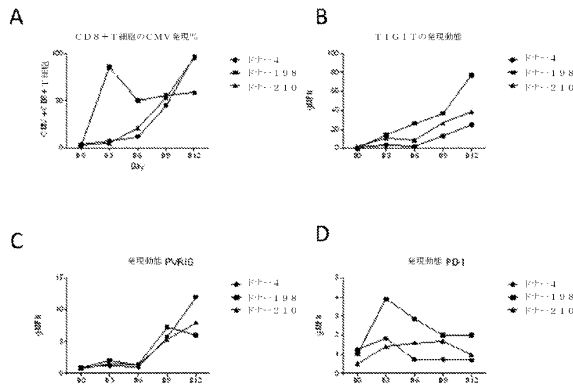
20

30

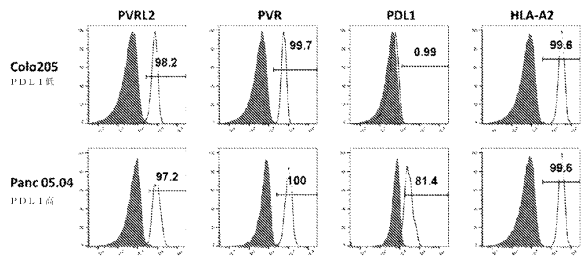
40

50

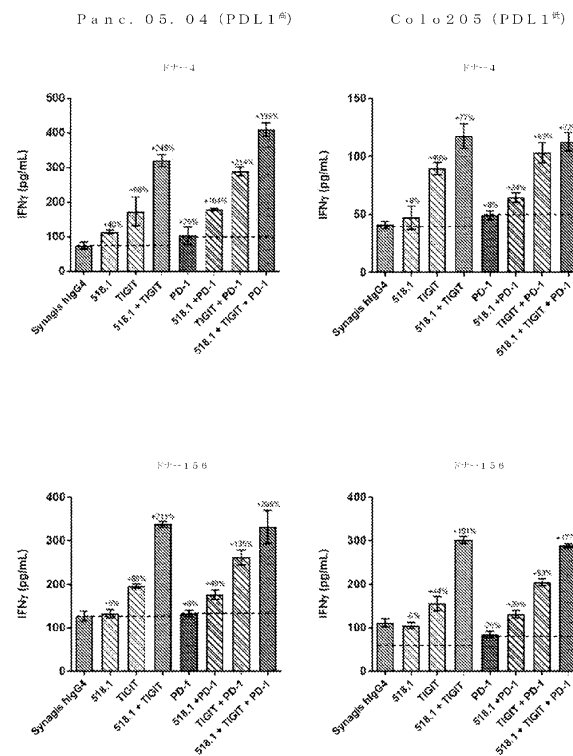
【図 9】



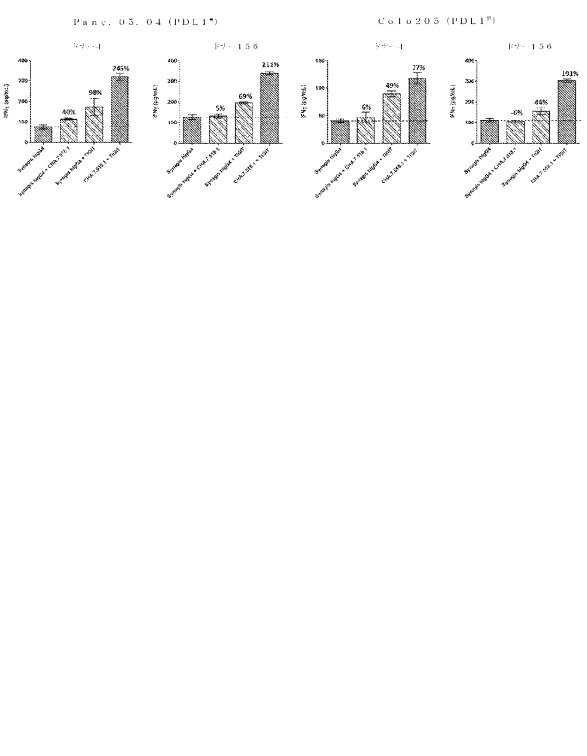
【図 10】



【図 11 A】



【図 11 B】



10

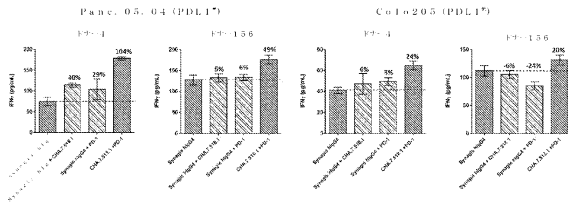
20

30

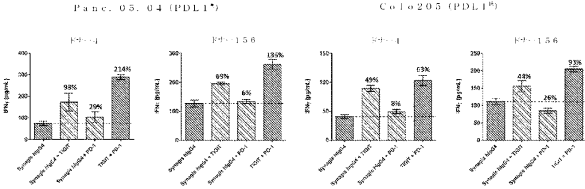
40

50

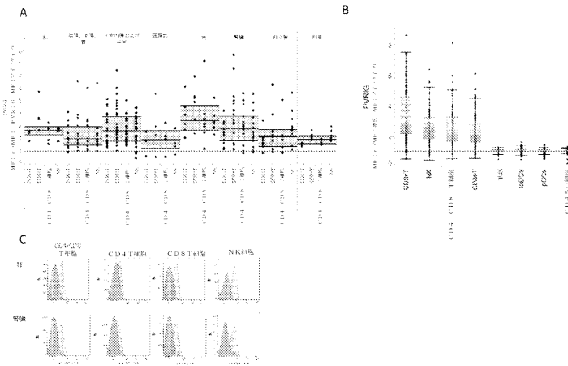
【図 11 C】



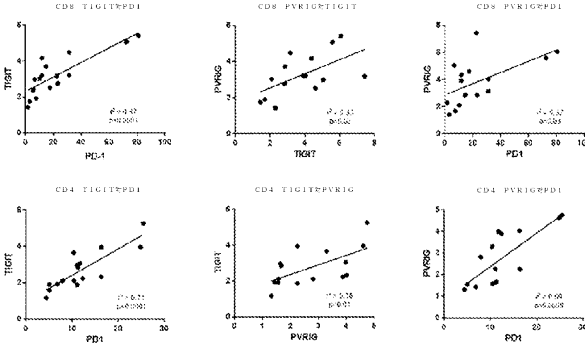
【図 11 D】



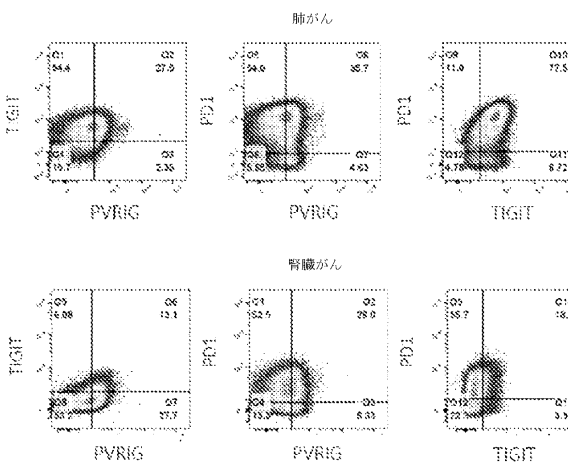
【図 12】



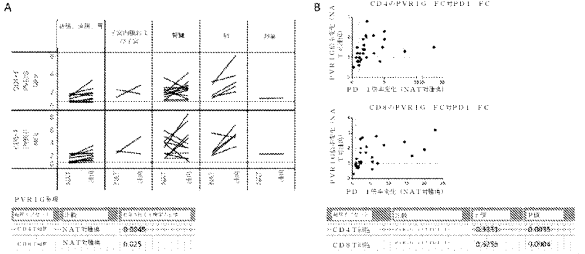
【図 13】



【図 14】



【図 15】



10

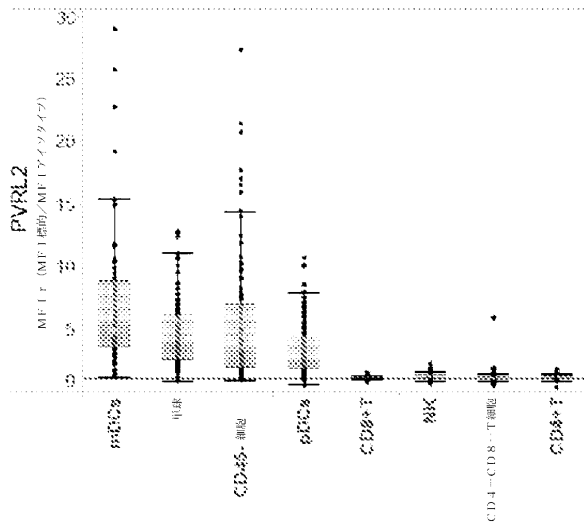
20

30

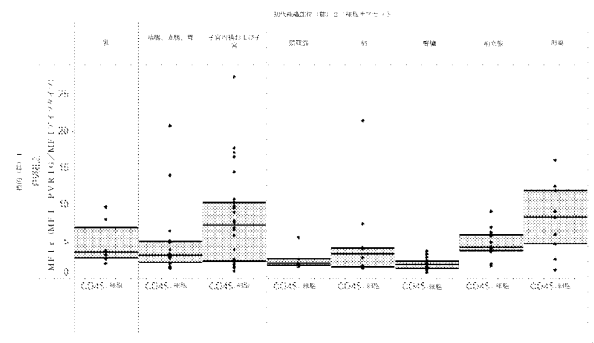
40

50

【図 16】

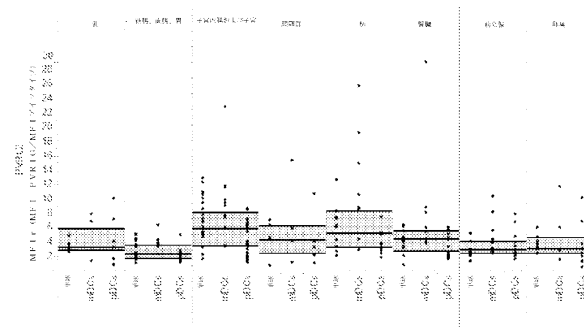


【図 17】

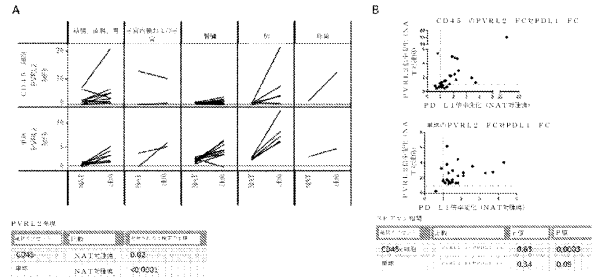


10

【図 18】



【図 19】



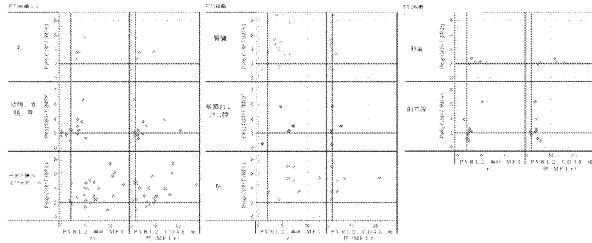
20

30

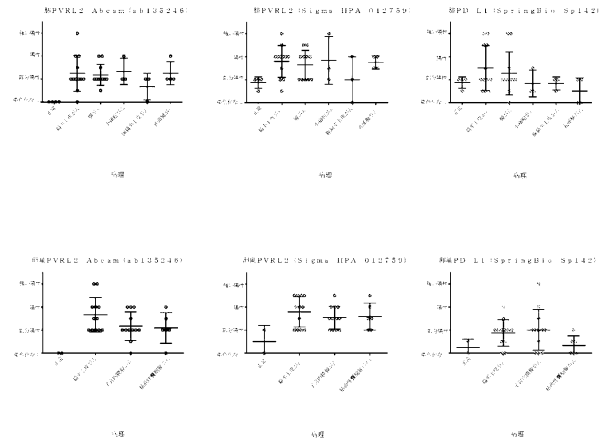
40

50

【図 20】

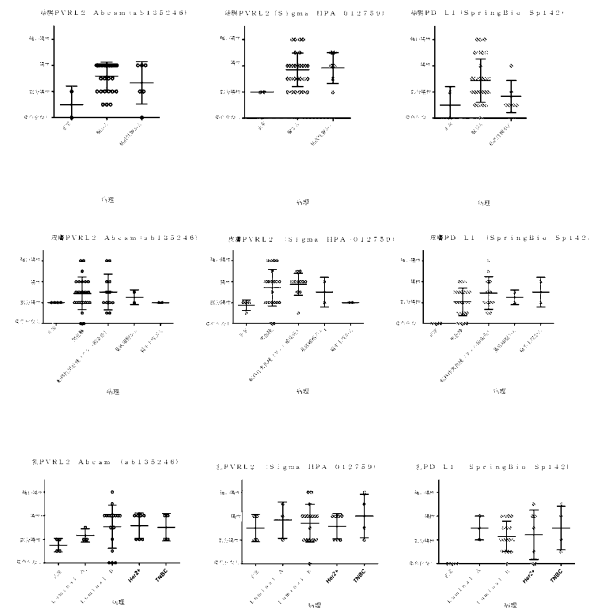


【図 21 A】

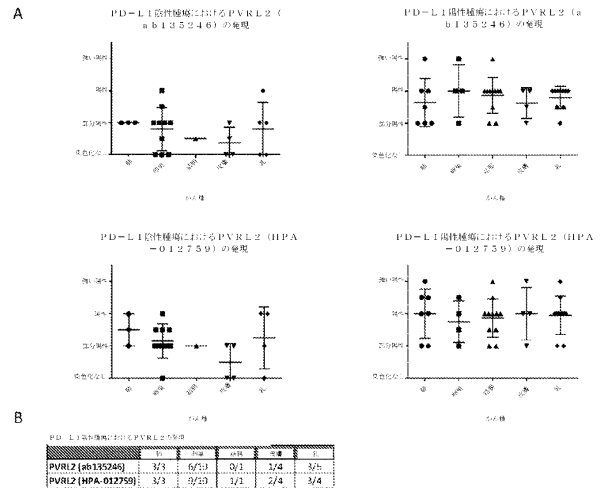


10

【図 21 B】



【図 22】



20

B

対数値 (Log value) vs 対数値 (Log value)					
	対数値 (Log value)	対数値 (Log value)	対数値 (Log value)	対数値 (Log value)	対数値 (Log value)
PVRL2 (ab135246)	3/3	5/13	0/1	1/4	3/5
PVRL2 (HPA-012759)	3/3	5/13	1/1	2/4	3/4

30

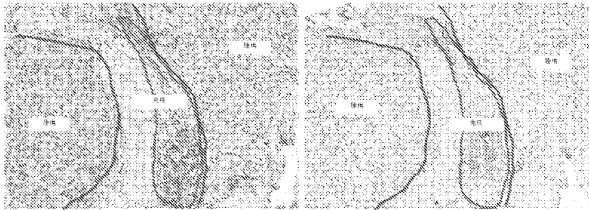
40

50

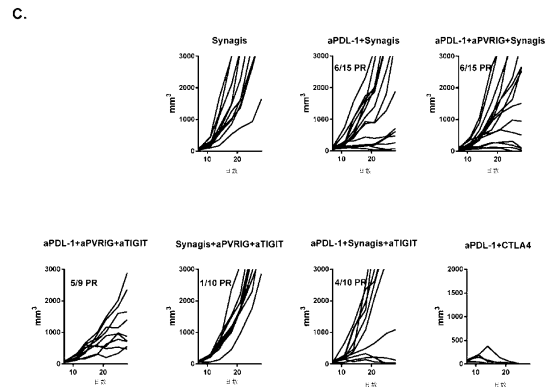
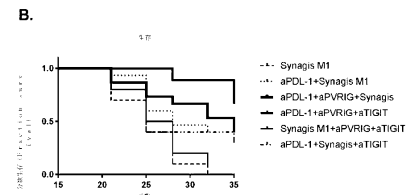
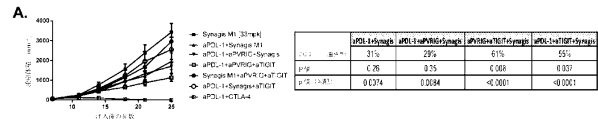
【図 23】

A. PVRL2 (HPA-012759)

B. PD-L1 (SP142)

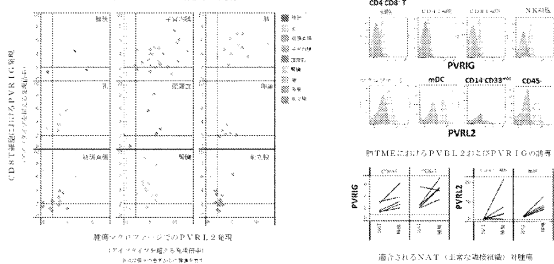


【図 24】

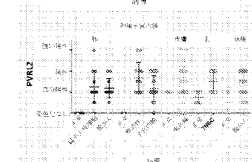


【圖 25】

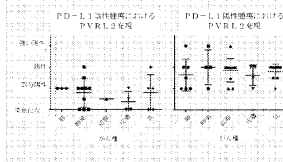
解除した雄豚のPVRを折により測定された。那、腎臓、子宮内膜がんにおけるPVR L1 GおよびPVR L2の最も高い共変型



…… IHCにより決定されるがんにおけるPVRL2発現の……
…… 特徴

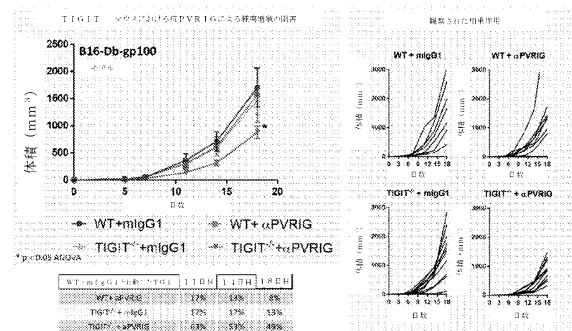


PD-L1と比較したPVR1.2の広範な発現

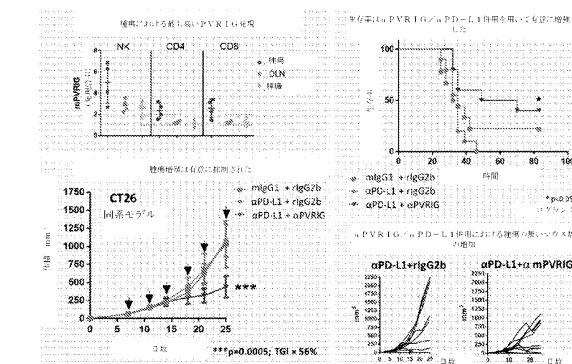


【図 26】

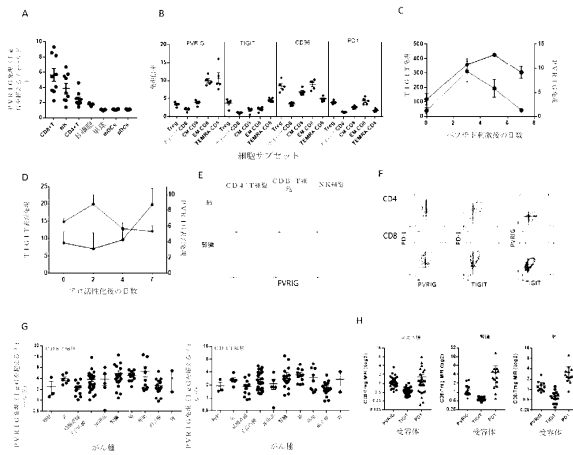
PVRIG抗体遮断薬によるTIGIT マウスにおける腫瘍増殖の低下



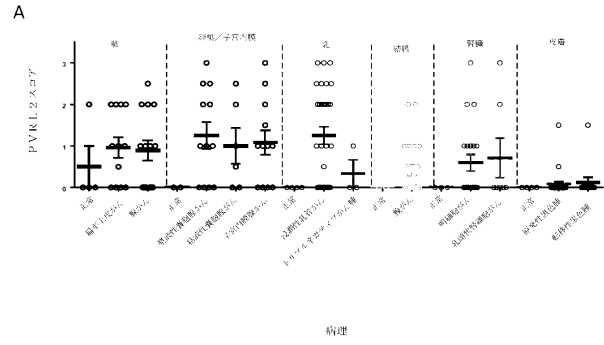
PVR1G遮断抗体は、PD1経路遮断薬との組み合わせにおいて腫瘍増殖を抑制し、生存を増加させる



【図 2 7】



【図 2 8 A】

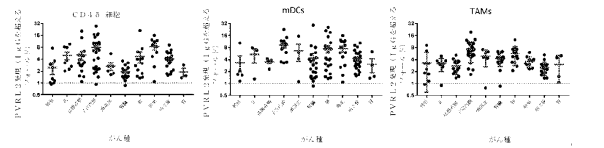


10

【図 2 8 B】



【図 2 8 C】



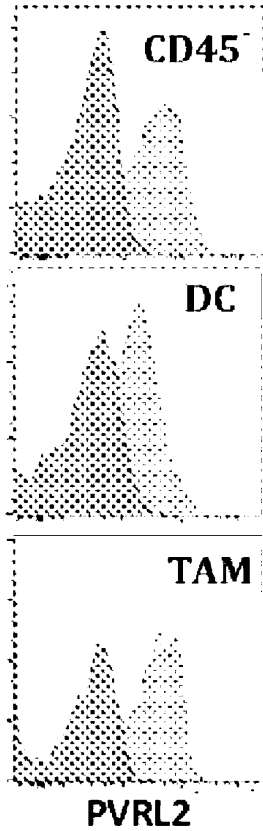
20

30

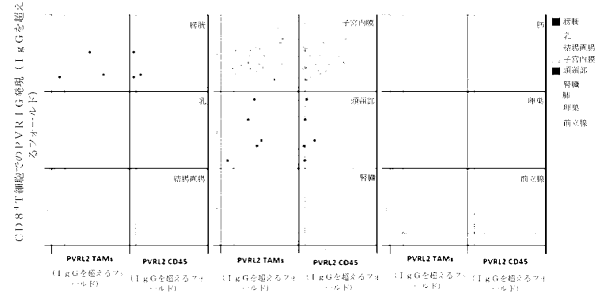
40

50

【図 28 D】



【図 28 E】



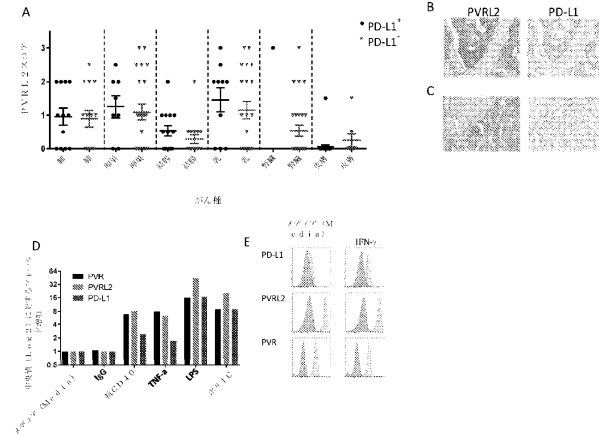
10

20

【図 28 F】

組織種	全細胞中の割合			PD-L1+			PD-L1-		
	PVRL2+	合計	割合%	PVRL2+	合計	割合%	PVRL2+	合計	割合%
肝臓									
正常	1	4	25	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
癌細胞	8	14	57	3	5	60	5	9	56
癌細胞周囲	8	13	62	5	7	71	3	5	50
脾臓									
正常	0	2	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
癌細胞周囲	8	12	67	2	3	67	6	9	67
癌細胞周囲	4	5	67	1	1	100	3	5	60
癌細胞周囲	8	12	67	3	4	75	5	8	63
腎臓									
正常	0	2	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
癌細胞	16	30	53	8	14	57	7	16	44
膵臓									
正常	0	4	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
癌細胞周囲	3	24	13	1	5	25	2	20	10
癌細胞周囲	1	12	8	1	4	25	6	8	75
腸									
正常	0	3	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
癌細胞周囲	8	20	40	0	0	N/A	8	20	40
癌細胞周囲	2	7	29	1	1	100	3	5	17
肺									
正常	1	3	33	0	0	N/A	1	3	33
癌細胞周囲	19	30	63	6	10	60	13	20	65

【図 29】

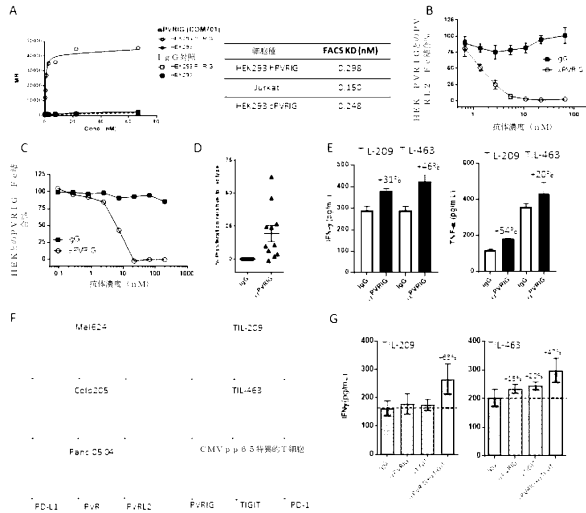


30

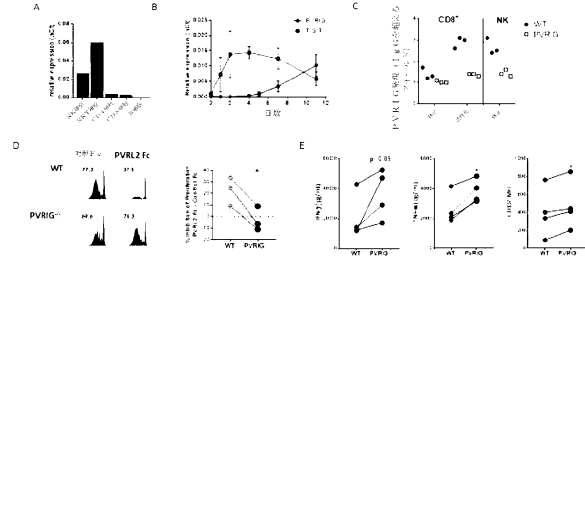
40

50

【図 3 0】

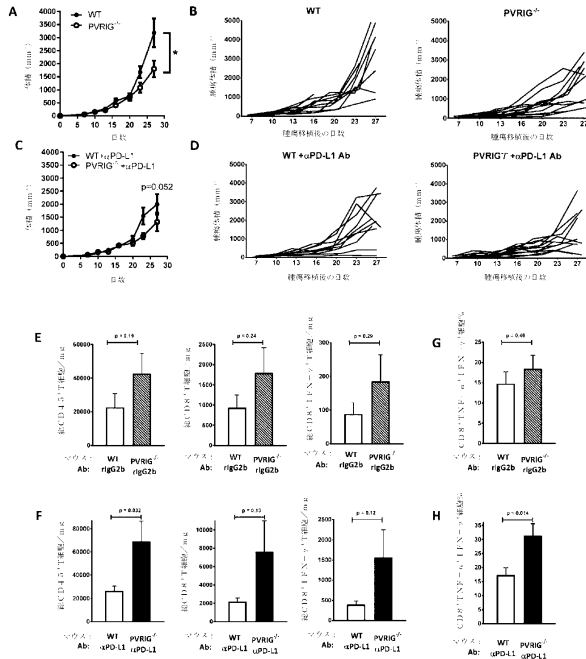


【図 3 1】

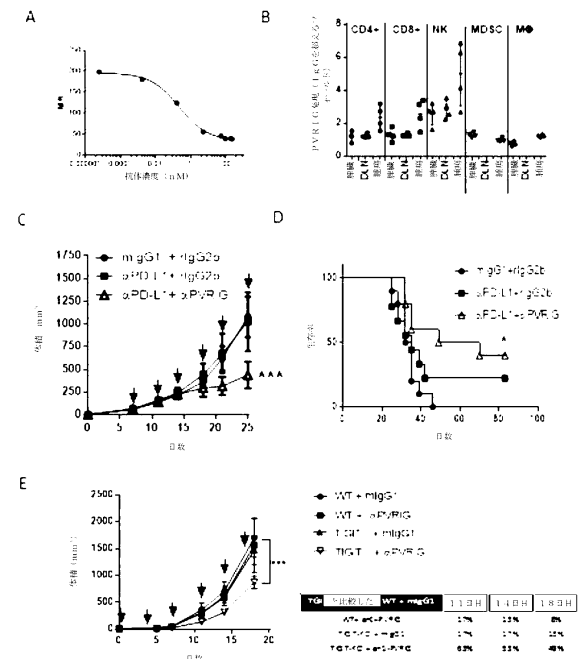


10

【図 3 2】



【図 3 3】



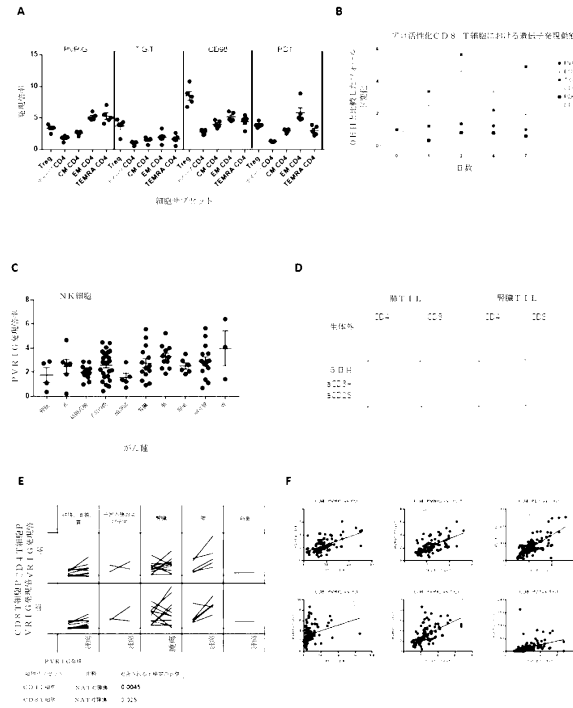
20

30

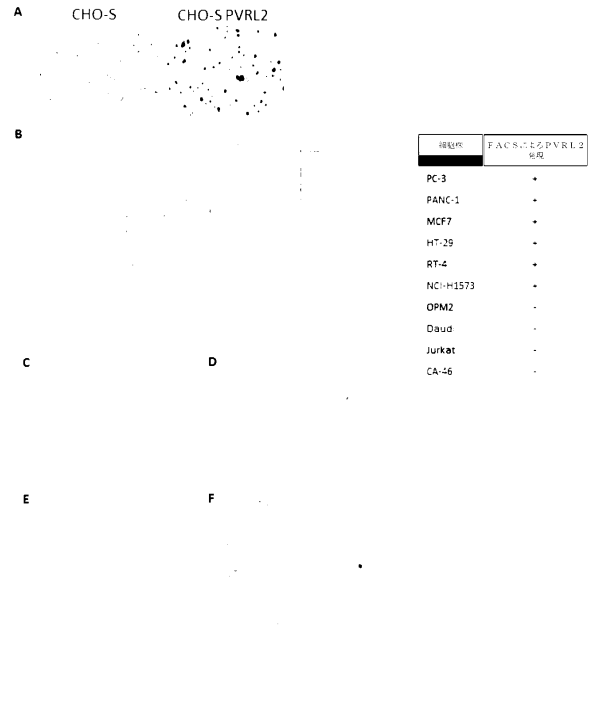
40

50

【図 3 4】



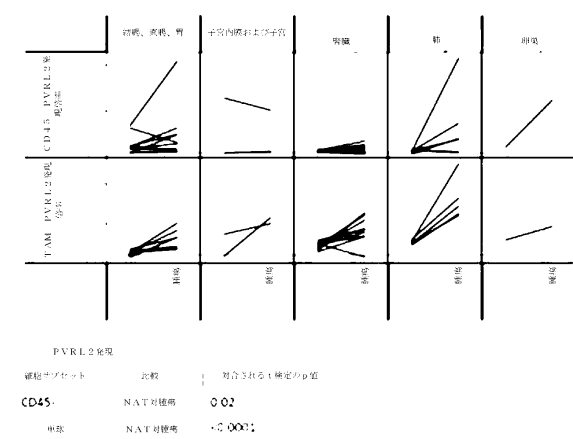
【図 3 5】



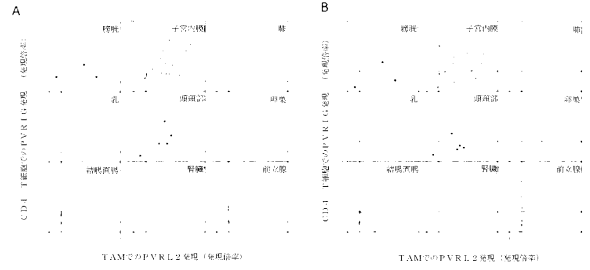
10

20

【図 3 6】



【図 3 7】

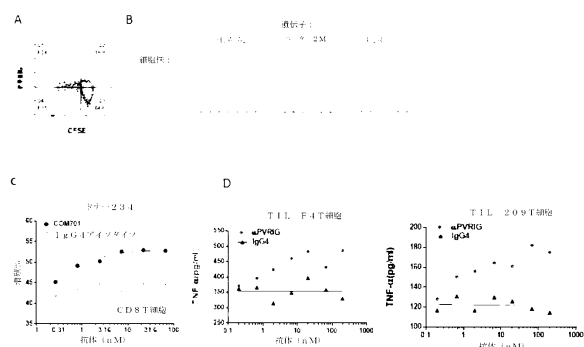


30

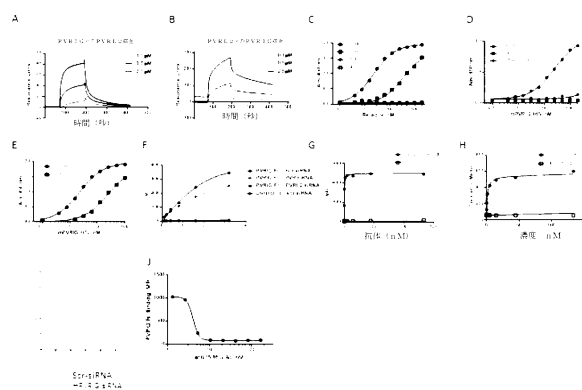
40

50

【圖 3 8】

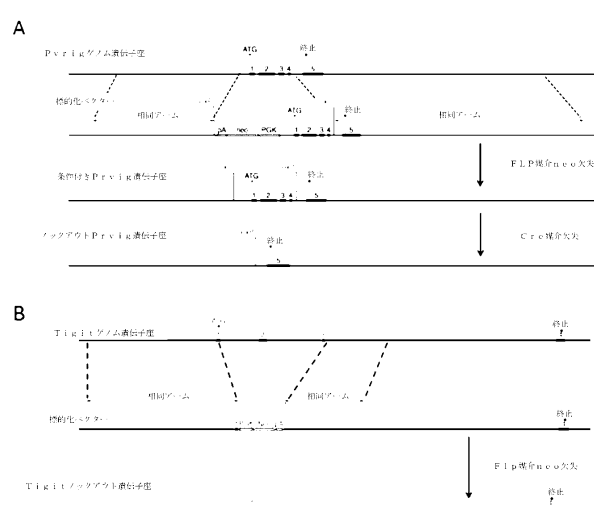


【図 3 9】

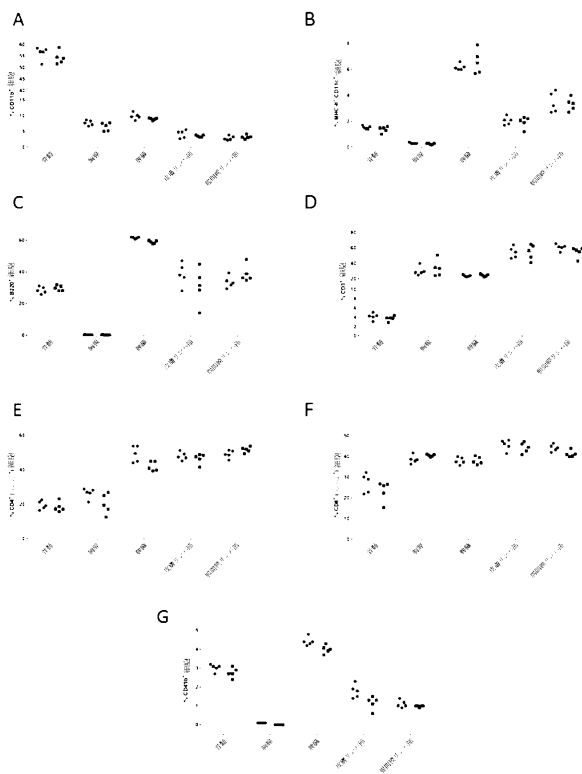


10

【図 40】



【圖 4 1 - 1】



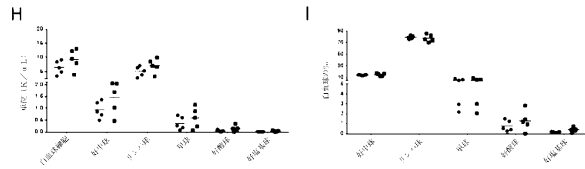
20

30

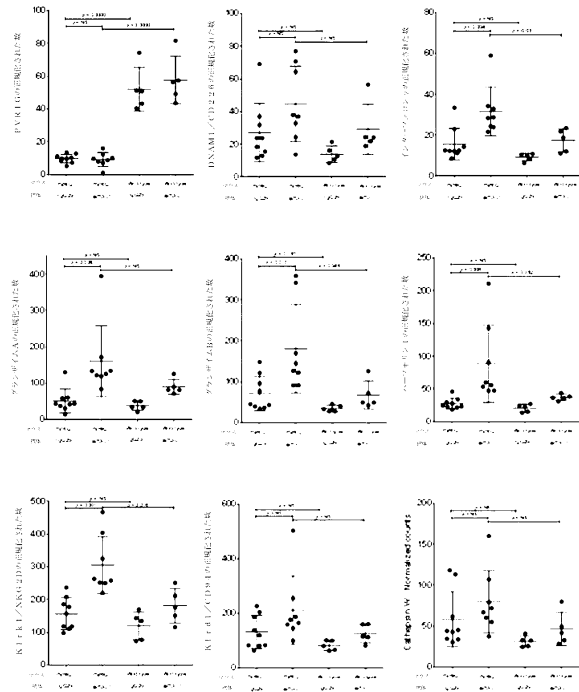
40

50

【図 4 1 - 2】



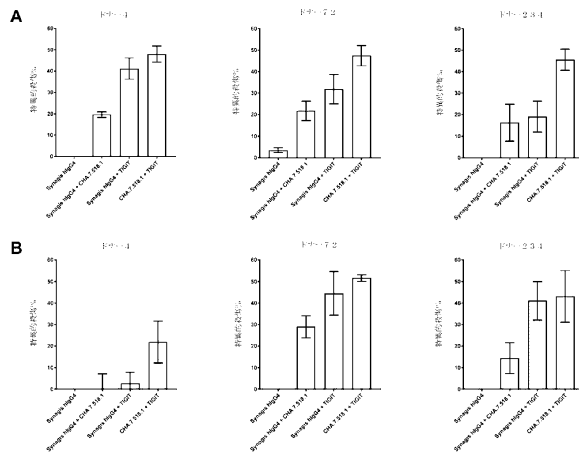
【図 4 2】



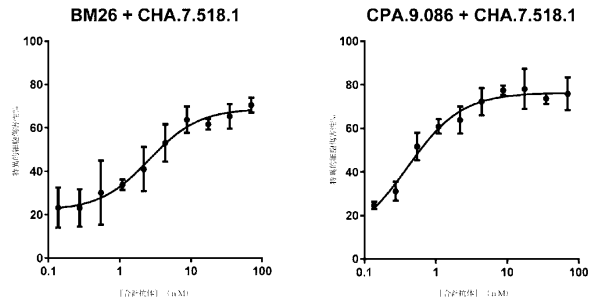
10

20

【図 4 3】



【図 4 4】



30

40

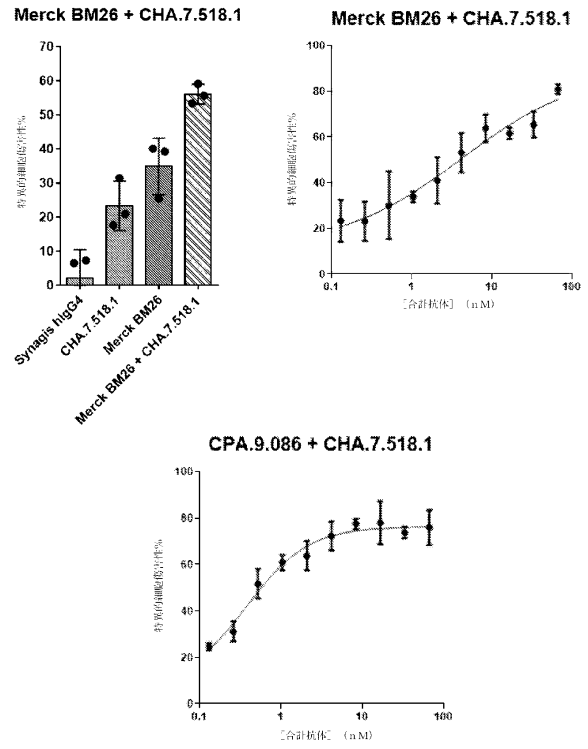
50

【図 4 5】

CPA9.086 CDR 配列

	H-CDR1	H-CDR2	H-CDR3	L-CDR1	L-CDR2	L-CDR3
変異						
IMGT	GTFTSYA (変異数: 1/0/0)	ISYAGEVK (変異数: 1/0/7)	ARDPLHYGMIV (変異数: 1/0/0)	SSNIGRRP (変異数: 1/1/1)	SNV (変異数: 1/1/1)	AVWDDIGRLVQ (変異数: 1/1/1)
Kabat	SYAMH (変異数: 1/0/0)	VISAGEVYVDSVKG (変異数: 1/0/0)	DPLPLHYGMIV (変異数: 1/0/0)	SGSSNMIGRRPVN (変異数: 1/1/2)	SQNQRPS (変異数: 1/1/1)	AVWDDIGRLVQ (変異数: 1/1/0)

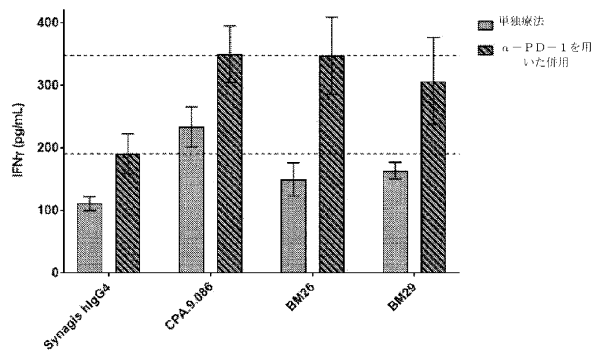
【図 4 6】



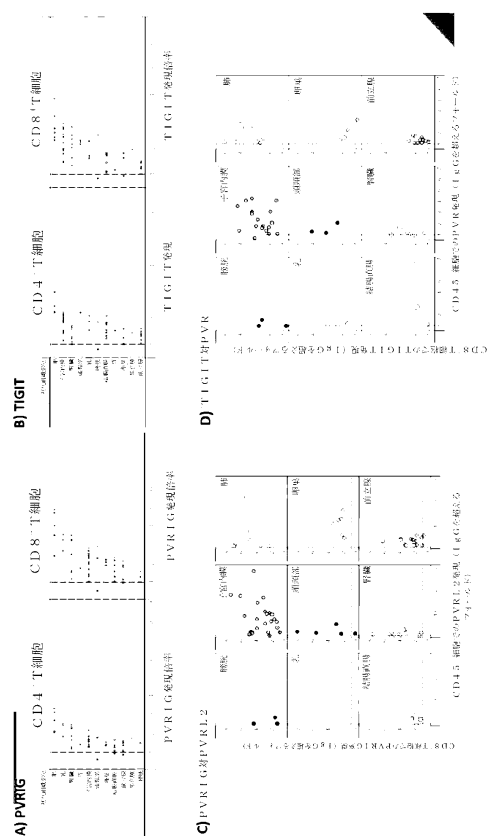
10

20

【図 4 7】



【図 4 8】

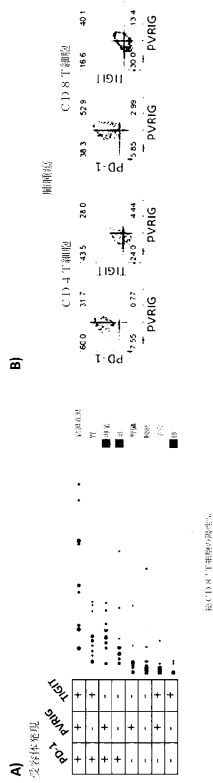


30

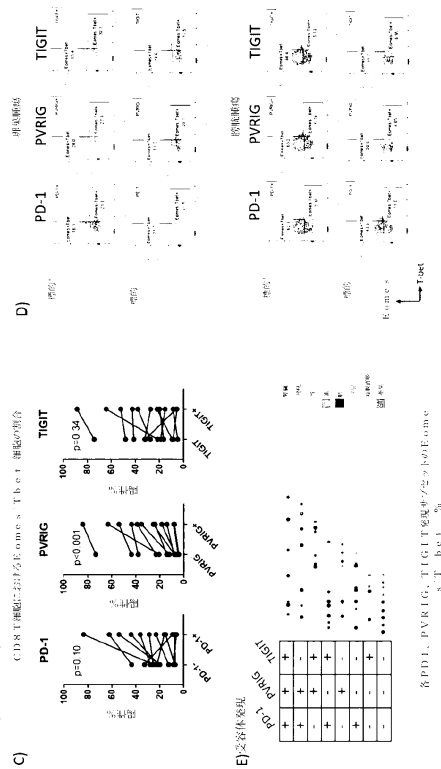
40

50

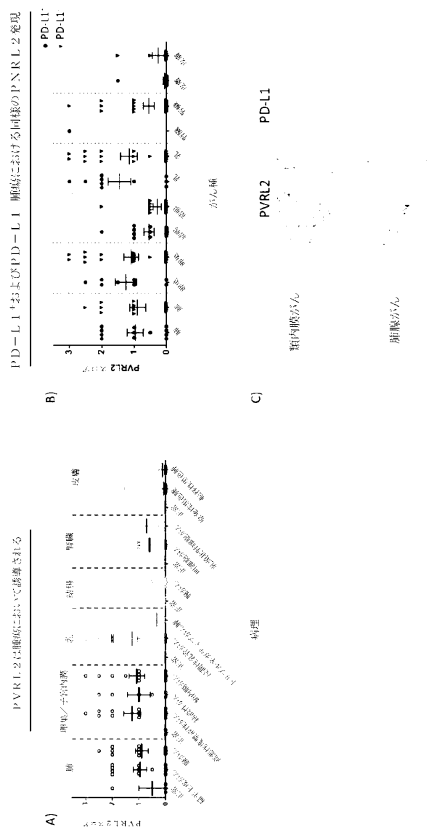
【図 49-1】



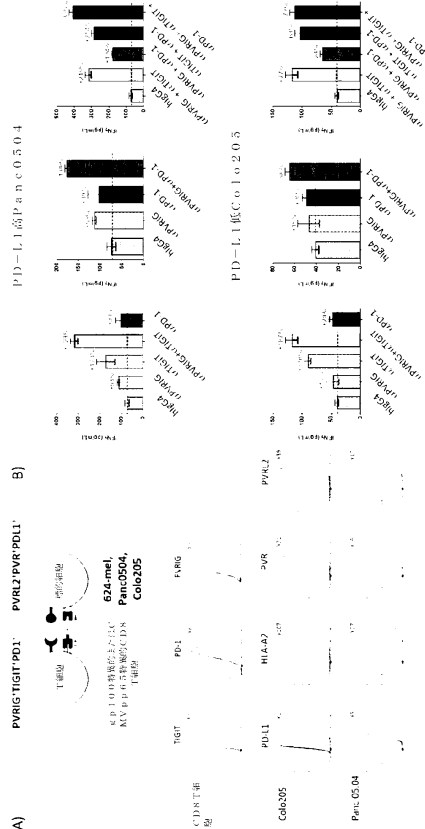
【圖 49-2】



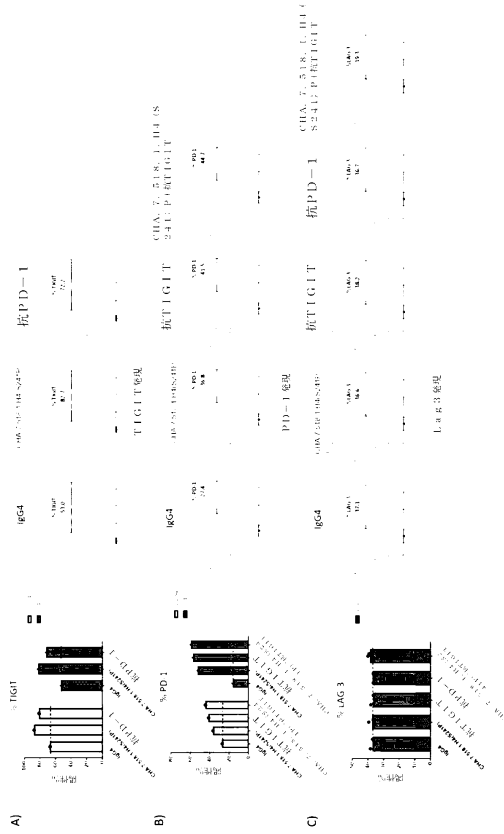
【図 50】



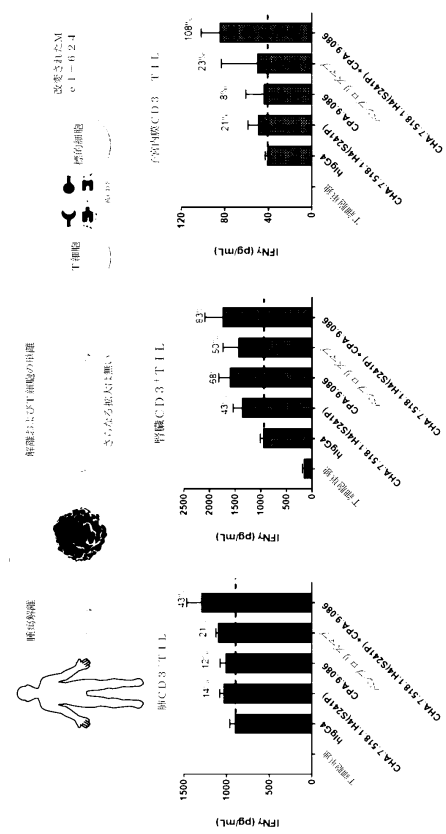
【図 5 1】



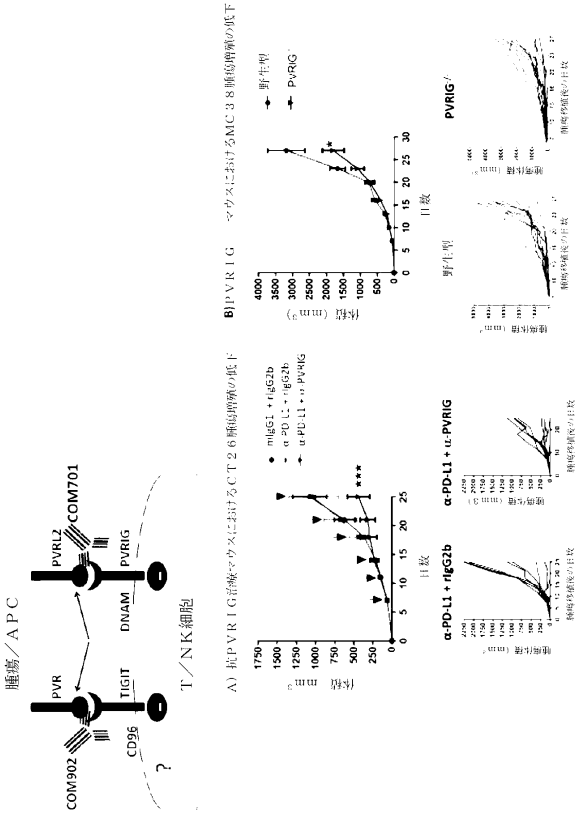
【図 5 2】



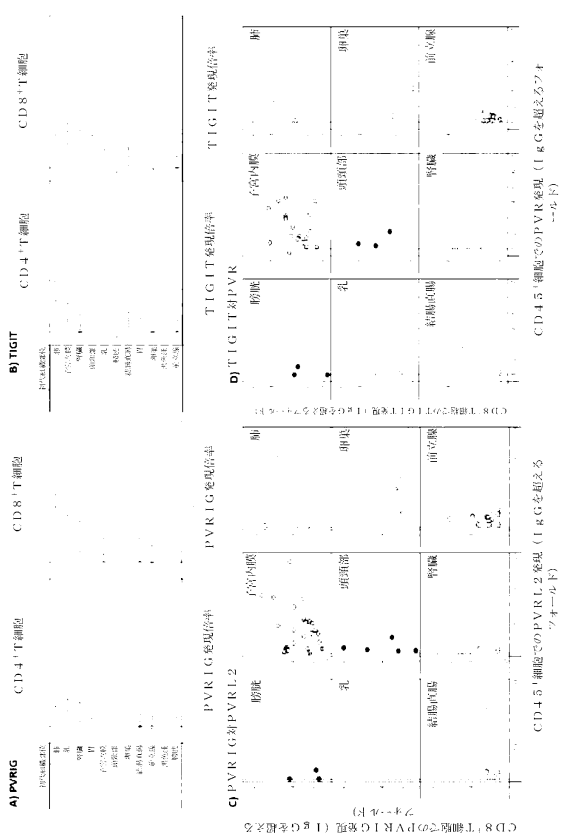
【図 5 3】



【図 5 4】



【図 5 5】



10

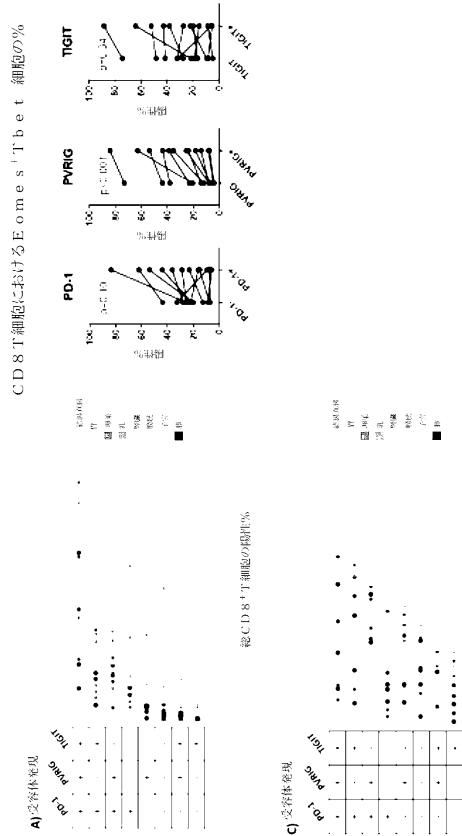
20

30

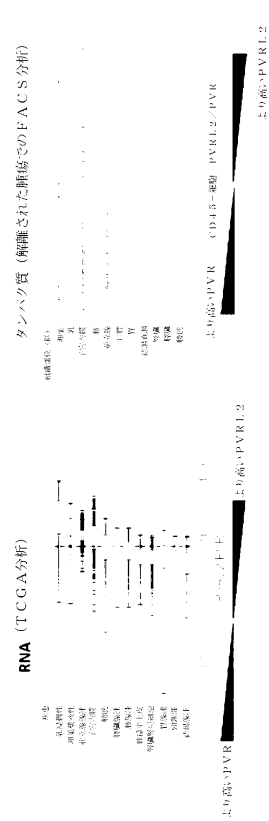
40

50

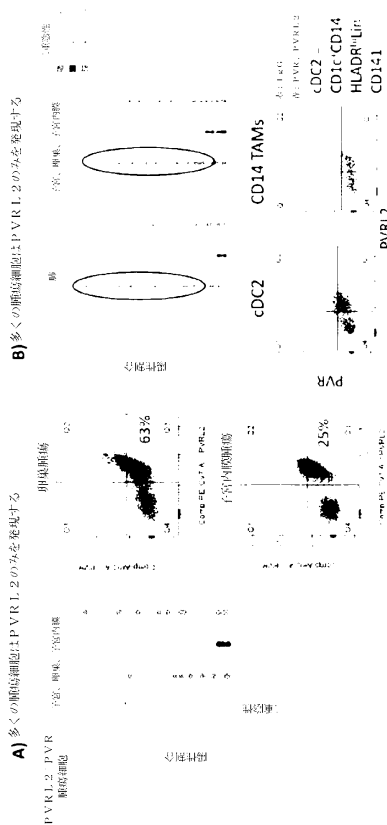
【図 5 6】



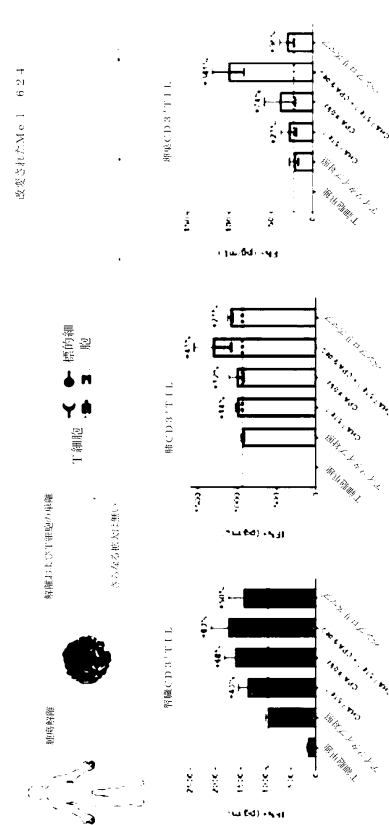
【図 5 7】



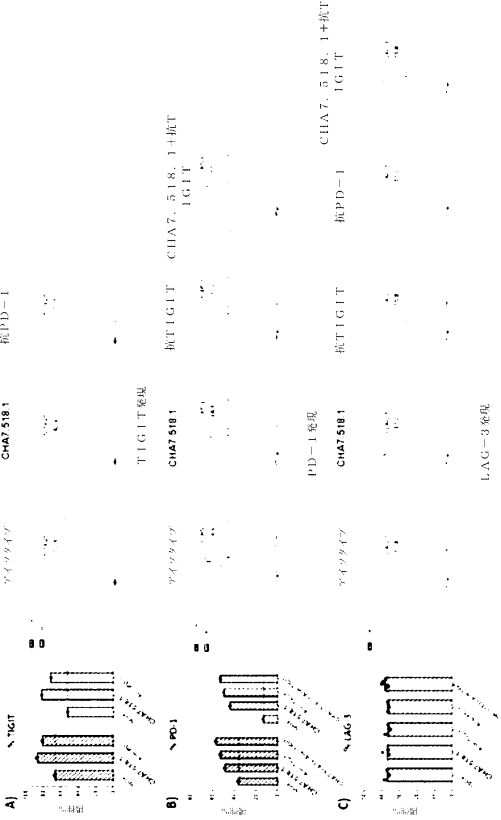
【図 58】



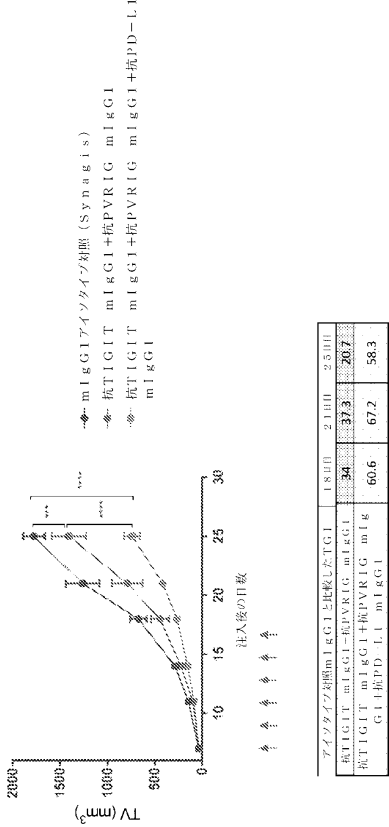
【図 5 9】



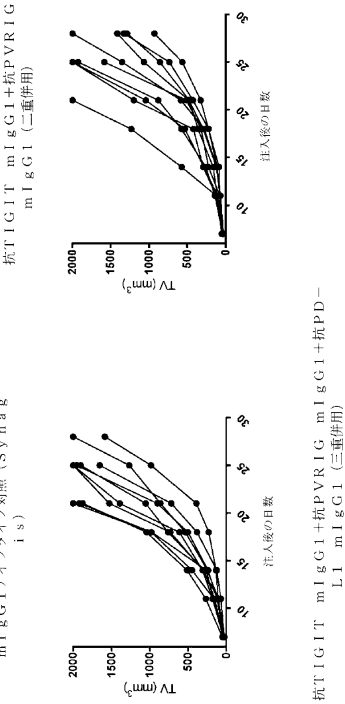
【図 6 0】



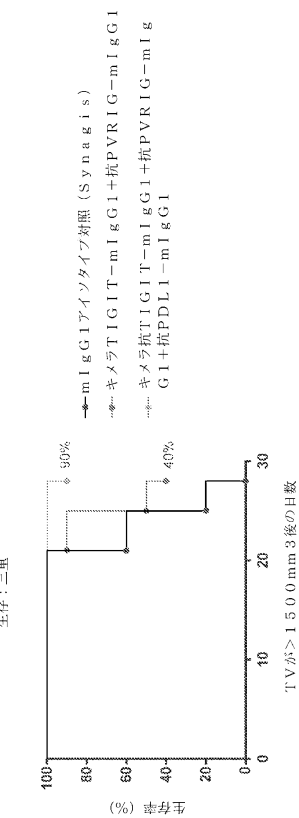
【図 6 1 A】



【図 6 1 B】



【図 6 1 C】



10

20

30

40

50

【図 6 2 A】

何の	配列	配列番号
WO2017/100541から (Med immune, LLC: US2017/0306025: テムセルシマアツ)		
重鎖 (WO2017/100541からの配列番号2)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMWYRQAPGKGLEWVANIKQDGSKEYV DSVKGRFTSRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAYYCAREGWEGLAFDYWCQGTLYVSS	1117
vCDR1 (WO2017/100541からの配列番号3)	RYWNS	1118
vCDR2 (WO2017/100541からの配列番号4)	NIKQDGSKEYVDYVSKG	1119
vCDR3 (WO2017/100541からの配列番号5)	EGWTGELAD	1120
軽鎖 (WO2017/100541からの配列番号1)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQRYSSSYLAWYQRPQCAPRLIYDASSKATGPD RFGSGSGTDFTLTISRIFEDFAVYVCQQVGSIPWTFGGGTKVEIK	1121
vCDR1 (WO2017/100541からの配列番号6)	RASQRYSSSYLA	1122
vCDR2 (WO2017/100541からの配列番号7)	DASKRAT	1123
vCDR3 (WO2017/100541からの配列番号8)	QQYCSLPWT	1124

図 6 2 B

【図 6 2 B】

何の	配列	配列番号
US2017/0281764 (JN Biosciences) から		
重鎖 (US2017/81764からの配列番号34)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSDSWIHVYRQAPGKGLEWVAWSPYGGTYYDS VKRFTISADTSKNTAYLQMNSLRLEDITAYTCARRIPGGDYNQGGTLYVSASTRGPS VPLASGSGGTAALGCLYKDIPEFTVYSWSSGALISGHIPTALQSSLSYSYVTP SSLCOTITNVNIRKSTAYDKKVEPKSDKTHICPGAPELLGGSVLPKPKDILMR PEYLCVVA SHEDPEYKFWYLDQVEYVNAKPREQYASIKYVSYLLIEDQALNKA PFGKSNKQETFTALDSDSFEIYNSLTDASRYQQVFCSSVHEILSNATYQSLSLGG DQGFESKPSASVSGDRVYTTISRLQPHEDFAVYVCQQVGLAKPLIYASFLYSG CSGTDYLTSSITSSIQPHEDFAVYVCQQVGLAKPLIYASFLYSGVPS VCTLNYPREAKYQKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSISSTLTLSKADYTKIKYVACE VTHQGLSPVTKSNRGGC	1125
軽鎖 (US2017/81764からの配列番号36)		1126

【図 6 2 C】

何の	配列	配列番号
WO2015/009856から (GENENTECH, INC. およびF. HOFFMANN-LA ROCHE AG)		
重鎖 (WO2015/009856からの配列番号23)	EVQLVPSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSDSWIHVYRQAPKGLFWVAWISPYGGST YYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRIIPGDFYWGQGTLYT VSA	1127
vCDR1 (WO2015/009856からの配列番号17)	GFTSDSWIH	1128
vCDR2 (WO2015/009856からの配列番号18)	A WISPYGGSTYYADSVKG	1129
vCDR3 (WO2015/009856からの配列番号19)	RRIWPGGFDY	1130
軽鎖 (WO2015/009856からの配列番号24)	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQDVSTAVA WYQKPKGKAPKLLIYASFLYSGVPS RFGSGSGTDFTLTISLQPEDFAIYYCQQYL YHPATFGQGTKEIKR	1131
vCDR1 (WO2015/009856からの配列番号20)	RASQDVSTAVA	1132
vCDR2 (WO2015/009856からの配列番号21)	SASHIYS	1133
vCDR3 (WO2015/009856からの配列番号22)	QQYLYHPAT	1134

【図 6 2 D】

何の	配列	配列番号
WO2015/009856から (GENENTECH, INC. およびF. HOFFMANN-LA RO CHE AG)		
重鎖 (WO2015/009856からの配列番号40)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSDSWIHVYRQAPKGLEWVA WISPYGG STYYADSVKGRFTISADTSKNTA YLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGDFYWGQG TLTVSSASTK (配列番号40)、または	1135
軽鎖 (WO2015/009856からの配列番号)	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQDVSTAVA WYQKPKGKAPKLLIYASFL YSG VPSRFGSGSGTDFTLTISLQPHEDFAIYYCQQYL YHPATFGQGTKEIKR (配列番号24)	1136
WO2015/009856から (GENENTECH, INC. およびF. HOFF MANN-LA ROCHE AG)		
重鎖 (WO2015/009856からの配列番号41)	EVQLVPSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSDSWIHVYRQAPKGLFWVAWISPYG STYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGDFYWGQG TLTVSS	1137
軽鎖 (WO2015/009856からの配列番号)	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQDVSTAVA WYQKPKGKAPKLLIYASFL YSGVPS RFGSGSGTDFTLTISLQPEDFAIYYCQQYL YHPATFGQGTKEIKR	1138

【図 6 2 E】

何の	配列	配列番号
US 2 0 1 6 / 2 2 2 1 1 7 から (G E N E N T E C H , I N C .)		
重鎖 (U S 2 0 1 6 / 2 2 2 1 1 7 からの配列番号 2 0)	EVQLVDSGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHNVROAIGKLEWVAWISPYGGSTYYADS VKGRFTISRDTISNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCARRIHWPGGFDYWGQGTLVTVSA	1139
重鎖 (U S 2 0 1 6 / 2 2 2 1 1 7 からの配列番号 2 3)	EVQLVDSGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGSWIHVROAIGKLEWVAWISPYGGSTYYADS VKGRFTISRDTISNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCARRIHWPGGFDYWGQGTLVTVSA	1140
重鎖 (U S 2 0 1 6 / 2 2 2 1 1 7 からの配列番号 2 4)	EVQLVDSGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGSWIHVROAIGKLEWVAWISPYGGSTYYADS VKGRFTISRDTISNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCARRIHWPGGFDYWGQGTLVTVSA	1141
US 2 0 1 6 / 2 2 2 1 1 7 から (G E N E N T E C H , I N C .)		
何の	配列	配列番号
軽鎖 (U S 2 0 1 6 / 2 2 2 1 1 7 からの配列番号 2 1)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITTCRASQDVSTAVAWYQOKPGKAPKLLIYSASF L YSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFAIYYCQQLYHPAIFGQGTKEIKR	1142
軽鎖 (U S 2 0 1 6 / 2 2 2 1 1 7 からの配列番号 2 2)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITTCRASQDVSTAVAWYQOKPGKAPKLLIYSASF L YSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFAIYYCQQLYHPAIFGQGTKEIKR	1143
軽鎖 (U S 2 0 1 6 / 2 2 2 1 1 7 からの配列番号 2 3)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITTCRASQDVSTAVAWYQOKPGKAPKLLIYSASF L YSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFAIYYCQQLYHPAIFGQGTKEIKR	1144

【図 6 2 F】

何の	配列	配列番号
US 2 0 1 6 / 2 2 2 1 1 7 から (G E N E N T E C H , I N C .)		
軽鎖 (U S 2 0 1 6 / 2 2 2 1 1 7 からの配列番号 2 8)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITTCRASQDVSTAVAWYQOKPGKAPKLLIYSASF L YSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFAIYYCQQLYHPAIFGQGTKEIKR	1145
軽鎖 (U S 2 0 1 6 / 2 2 2 1 1 7 からの配列番号 2 9)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITTCRASQDVSTAVAWYQOKPGKAPKLLIYSASF L YSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFAIYYCQQLYHPAIFGQGTKEIKR	1146
軽鎖 (U S 2 0 1 6 / 2 2 2 1 1 7 からの配列番号 3 0)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITTCRASQDVSTAVAWYQOKPGKAPKLLIYSASF L YSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFAIYYCQQLYHPAIFGQGTKEIKR	1147
軽鎖 (U S 2 0 1 6 / 2 2 2 1 1 7 からの配列番号 3 1)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITTCRASQDVSTAVAWYQOKPGKAPKLLIYSASF L YSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFAIYYCQQLYHPAIFGQGTKEIKR	1148
軽鎖 (U S 2 0 1 6 / 2 2 2 1 1 7 からの配列番号 3 2)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITTCRASQDVSTAVAWYQOKPGKAPKLLIYSASF L YSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFAIYYCQQLYHPAIFGQGTKEIKR	1149
軽鎖 (U S 2 0 1 6 / 2 2 2 1 1 7 からの配列番号 3 3)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITTCRASQDVSTAVAWYQOKPGKAPKLLIYSASF L YSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFAIYYCQQLYHPAIFGQGTKEIKR	1150
軽鎖 (U S 2 0 1 6 / 2 2 2 1 1 7 からの配列番号 3 4)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITTCRASQDVSTAVAWYQOKPGKAPKLLIYSASF L YSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFAIYYCQQLYHPAIFGQGTKEIKR	1151

【図 6 2 G】

何の	配列	配列番号
US 2 0 1 6 / 2 2 2 1 1 7 から (G E N E N T E C H , I N C .)		
軽鎖 (U S 2 0 1 6 / 2 2 2 1 1 7 からの配列番号 3 5)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITTCRASQDVSTAVAWYQOKPGKAPKLLIYSASF L YSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFAIYYCQQLYHPAIFGQGTKEIKR	1152
軽鎖 (U S 2 0 1 6 / 2 2 2 1 1 7 からの配列番号 3 6)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITTCRASQDVSTAVAWYQOKPGKAPKLLIYSASF L YSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFAIYYCQQLYHPAIFGQGTKEIKR	1153
軽鎖 (U S 2 0 1 6 / 2 2 2 1 1 7 からの配列番号 3 7)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITTCRASQDVSTAVAWYQOKPGKAPKLLIYSASF L YSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFAIYYCQQLYHPAIFGQGTKEIKR	1154
軽鎖 (U S 2 0 1 6 / 2 2 2 1 1 7 からの配列番号 3 8)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITTCRASQDVSTAVAWYQOKPGKAPKLLIYSASF L YSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFAIYYCQQLYHPAIFGQGTKEIKR	1155
軽鎖 (U S 2 0 1 6 / 2 2 2 1 1 7 からの配列番号 3 9)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITTCRASQDVSTAVAWYQOKPGKAPKLLIYSASF L YSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFAIYYCQQLYHPAIFGQGTKEIKR	1156
軽鎖 (U S 2 0 1 6 / 2 2 2 1 1 7 からの配列番号 4 0)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITTCRASQDVSTAVAWYQOKPGKAPKLLIYSASF L YSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDFAIYYCQQLYHPAIFGQGTKEIKR	1157

【図 6 2 H】

何の	配列	配列番号
WO 2 0 1 3 / 7 9 1 7 4 から (M e r c k : アーベラマブまたは A 0 9 - 2 4 8 - 2)		
重鎖 (WO 2 0 1 3 / 7 9 1 7 4 からの配列番号 3 2)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMAWVROAIGKLEWVSSYPGGCITYADTVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARILGTVITVDYWGQGLTVYSSASTKGPSVFLPSSKSTSGGTAALCLLKYDYFEPIVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSSIVTYPSSSLGTQTYICNVNKHSTNLYDKKVEKSCDKHTHTCPD APELLGFSYELTPKPKSDTLMSIRPTENTCVVDVGHEDPEUKENWYDCVDEHN AKTKPRFEQVNSTVAVNSULTYLIQDWLNGEKCKVSNKALPAPEKTKSAGQPREPQVYTLPSRDELTKNQSLCLVKGFTYSDIAVEWESNGGPENNTKTTTPVLDSGGSHLYSKLTVDSRWQQGNVPSGVMIIEALHNHYTQKSI SLSPCK	1158
軽鎖 (WO 2 0 1 3 / 7 9 1 7 4 からの配列番号 3 3)	QSAITQPASVSGSPCCSTISCTISSDVGGTVYVWYQQHPGKAPKLMYDVSNIKSCVSNRFSGSKNTASLTISGLQAEDAEADYCSYSSSIRVETGCTKTVLQPKANPTVTLTPSSSEELQANKATLVCLISPTQTGANTVAAWKADGPSFKAGVETTKPSKQSNKKYAAASST SLTPHQWKSRRYSQVTHHGISTVTKVAPTICS	1159

【図 6 2 I】

何の	配列	配列番号
核酸 (V1) (US 8 2 1 7 1 4 9 からの配列番号 2 0)	EVQLVDSGCGLVQPGGSLRLSCAASGFTSDSWIHWRQAPGKGLEWVAWISPYGCGSTYYA DSYKGRFTISADTSKNTAYLQINSLRAEDTAVYYCARRHWPQCFDYNWQCGTLTVTSA	1160
核酸 (V L) (US 8 2 1 7 1 4 9 からの配列番号 2 1)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDNTSAVAYWQQKTCAPKCLLYSASHLVSGVPSRFSG (SGTDTLTLSLQPTIDEFTYYCQQYLHPATRQQTKVEIKRTVAARVHPPDSQLKSGT	1161
アネゾリウムズ (代替配列)	配列	配列番号
何の	何の	
重鎖 (IMGT データベース または D R u g B a n k データベースから)	EVQLVDSGCGLVQPGGSLRLSCAASGFTSDSWIHWRQAPGKGLEWVAWISPYGCGSTYYA DSYKGRFTISADTSKNTAYLQINSLRAEDTAVYYCARRHWPQCFDYNWQCGTLTVTSAATK GPSVFLAPSSKSTSGCTAALGCLVKDYFPEPTVYSWNSGALTSGVHFFPAVLQSGCLYSLSV YIVPSSSI GTIYTCYAVNLIKPSNKTVDKKVLPSCDKTHICPCPAIHLIGGPSVFLPPKPK DITLMISRTPEVTCVAVDSHEDPEPKFVWVYDGVVEHNAKTKPREQYNSTYRVASVLTVL HQQWLNKGRKCYKSNKALPAPEKTKAKGQPREPQYTLTPSREEMTKNQVSTCLVKG FPYSDIAVFENYSGQPENNYKTTTPVLDSDGSFHTYSLTYDKSRWQQGNVPSQSYMHFAIH NIYDTQKSLSLSGK	1162
軽鎖 (IMGT データベース または D R u g B a n k データベースから)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDNTSAVAYWQQKTCAPKCLLYSASHLVSGVPSRFSG SGCTDFTLTLSLQPTIDEFTYYCQQYLHPATRQQTKVEIKRTVAARVHPPDSQLKSGT ASVYCLNNFTPEAKVQWQYDNALQNSQESVTEQDSKDSYLSLTLSKADYEHKV YACTVTHQGLSPVTKSNRGEC	1163

CPA.7.003

【図 6 3 A】

何の	配列	配列番号
可変域 (v h) フレージン	QMQLVDSGAEVKPKGSVVKVSCASGFTSSVAISVWRQAPGGLEW MGGIPIFGTANYAQKFGGRVTITADESTAYME LSLSRSEDTAVYYCARLEEYSPGMDVWGQGTITVYS	1164
vCDR1	GGTSSVA	1165
vCDR2	IPIPGTA	1166
vCDR3	AREVSSPGMDV	1167
フレームワーク	QMQLVDSGAEVKPKGSVVKVSCASGFTSSVAISVWRQAPGGLEW MGGIPIFGTANYAQKFGGRVTITADESTAYME LSLSRSEDTAVYYCARLEEYSPGMDVWGQGTITVYSASTKGPSVFLAPSSKSTSGTGAALGCLVKDYFPEPTVYSWNSGAL TSGVHTPAVIGSLVSSVTVPSSSLGTQTYCNVNHKPSNTVDKVEPKSCDKHTICPCPAPELLGGPSVFLPPKPKD TLMISRTPEVTCVAVDSHEDPEPKFVWVYDGVVEHNAKTKPREQYNSTYRVASVLTVLHQQWLNKGRKCYKSNKALPA PEKTSKAGQPREPQYTLTPSREEMTKNQVSTCLVKGPSPDIAVWESVGGQPNKYKTTTPVLDSDGSFHTYSLTYDKSR WQGNVPSQSYMHFAIHNIYDTQKSLSLSGK	1168
可変域 (v l) フレージン	QAVVTDPESLTVPGGTVTLTGSTGATSGHYPWFQCKPGQAPKTIYDIGNKHSWTPAMFSGSLGGKAALTSGAQPE DEADYCLLSYGASWVFGGKTLTVLG	1169
vCDR1	TGAVTSGHY	1170
vCDR2	DTG	1171
vCDR3	LLSYGASWV	1172
フレームワーク	QAVVTDPESLTVPGGTVTLTGSTGATSGHYPWFQCKPGQAPKTIYDIGNKHSWTPAMFSGSLGGKAALTSGAQPE DEADYCLLSYGASWVFGGKTLTVLGPPSPSEELQANKATLCLISDFYGAIVAWKADSPKAGVTTT PSKSNKNKAASLYLTPEQWKSHRYSYQVTHEGSTVEKTVAPTECS	1173

CPA.7.001

【図 6 3 B】

何の	配列	配列番号
可変域 (v h) フレージン	EVQLVDSGAEVKPKGSVVKVSCASGFTSSVAISVWRQAPGKGLEW MGGIPIFGTANYAQKFGGRVTITADEST TDITAYMELSSRSEDTAVYYCATVSRVGVNYYMYMDV WKGQGTITVYS	1184
vCDR1	GYLTSL	1185
vCDR2	FDPDEGT	1186
vCDR3	ATVSRVGVNYYMYMDV	1187
フレームワーク	EVQLVDSGAEVKPKGSVVKVSCASGFTSSVAISVWRQAPGKGLEW MGGIPIFGTANYAQKFGGRVTITADEST TDITAYMELSSRSEDTAVYYCATVSRVGVNYYMYMDVWGQGTITVYSASTKGPSVFLAPSSKSTSGTGAALGCLV KDYFPEPTVYSWNSGALTSGVHTPAVIGSLVSSVTVPSSSLGTQTYCNVNHKPSNTVDKVEPKSCDKHTIC PCPAPELLGGPSVFLPPKPKDITLMISRTPEVTCVAVDSHEDPEPKFVWVYDGVVEHNAKTKPREQYNSTYRVAS VLTVLHQQWLNKGRKCYKSNKALPAPEKTSKAGQPREPQYTLTPSREEMTKNQVSTCLVKGPSPDIAVWESVGGQPNKY KTTTPVLDSDGSFHTYSLTYDKSRWQQGNVPSQSYMHFAIHNIYDTQKSLSLSGK	1188
可変域 (v l) フレージン	DVAVMTQSPSLVPTFGGPASISCRSSQSLYRNGNNYLDWYLQKPGQSPQLLYLGSNRAASGVPDRFSGSGSDFTLKI SRVEAEDGVYCYMQALQTPRTTGGTKLEIR	1189
vCDR1	QSLYRNGNNY	1190
vCDR2	LGS	1191
vCDR3	MQALQTPRT	1192
フレームワーク	DVAVMTQSPSLVPTFGGPASISCRSSQSLYRNGNNYLDWYLQKPGQSPQLLYLGSNRAASGVPDRFSGSGSDFTLKI SRVEAEDGVYCYMQALQTPRTTGGTKLEIRTAAPSVFPPSPDEQLKSGTASVCLNNYFPREAKVQWVQWV LQSNQSLSYLTQDKSDYSTSLSTLSKADYEHKVYACEVTHQGLSSPVTKSNRGEC	1193

CPA.7.004

【図 6 3 D】

CPA.7.006

図の 位置 (x, y) メーン	配列	参照番号
EVOLQSGAEVRPQSSVRVSCPSGGTGTGTAFVWROA-PGGGLEWMMGGEDGETTIAQFGQVMTEDTS TOTAWELLSRSEDATAVVYCARGFEEVSDGLDDWGGGTITVYSS	QVQLVQSGAEVRPQSSVRVSCPSGGTGTGTAFVWROA-PGGGLEWMMGGTGPISATINRAQNLQDRLTITADEST TVHMDLSIRSEDATAVVYCARGFEEVSDGLDDWGGGTITVYSSASTKGPSVPIAPSSKTSGGTAALCLVQVDFPEP VTVSNWSGALTSGVHTFPAVLQSSGLVSLSVTPSSSLGTQTYICVNHKPSNTK/DKVEPKSCDCHTCPCPAP ELGGSVLFPKPKDPTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVVHMAKTPREEQVNSTYRVSVLTVLH QDWLNGKEYCKVSKALPAPIEKTSKAGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGYGPDIAVEVESNGQPE NNYKTPITPVLSDGSFYLTKYLDKSRWQDQGNVFSCVIMHEALHNHYTQKSISLSPGK DIVMTQTPLSLPVTPGEPASCSRSSQSLFSDSGNTYLDWYLQKPGQSPQLLWLGSHRASGVPRDFSGSGSDTFLIK SRVAEADVGVVYCMQHMEPLITFGGGTKVEIKR	1194
VICDR1	GGTGTGTA	1195
VICDR2	TPISAT	1196
VICDR3	ARGFEVSDGLDD	1197
変換 (x, y) メーン	QVQLVQSGAEVRPQSSVRVSCPSGGTGTGTAFVWROA-PGGGLEWMMGGTGPISATINRAQNLQDRLTITADEST TVHMDLSIRSEDATAVVYCARGFEEVSDGLDDWGGGTITVYSSASTKGPSVPIAPSSKTSGGTAALCLVQVDFPEP VTVSNWSGALTSGVHTFPAVLQSSGLVSLSVTPSSSLGTQTYICVNHKPSNTK/DKVEPKSCDCHTCPCPAP ELGGSVLFPKPKDPTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVVHMAKTPREEQVNSTYRVSVLTVLH QDWLNGKEYCKVSKALPAPIEKTSKAGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGYGPDIAVEVESNGQPE NNYKTPITPVLSDGSFYLTKYLDKSRWQDQGNVFSCVIMHEALHNHYTQKSISLSPGK DIVMTQTPLSLPVTPGEPASCSRSSQSLFSDSGNTYLDWYLQKPGQSPQLLWLGSHRASGVPRDFSGSGSDTFLIK SRVAEADVGVVYCMQHMEPLITFGGGTKVEIKR	1198
VICDR1	QSLVYSDGNTY	1200
VICDR2	RLS	1201
VICDR3	MOHMEPLI	1202
変換 (x, y) メーン	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASCSRSSQSLFSDSGNTYLDWYLQKPGQSPQLLWLGSHRASGVPRDFSGSGSDTFLIK SRVAEADVGVVYCMQHMEPLITFGGGTKVEIKR ALQSGNSQESVTEQDSKOSTYSLSTLTSKADYEHKVVACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1203

【図 6 3 E】

CPA.7.008

図の 位置 (x, y) メーン	配列	参照番号
EVOLQSGEGLVPKPSGCTSLTCVNSGSGSTNNWVWVROAPGKGLEWVHSGTYSNLSKRVITSEDKSKNOIS LRLSSVTAADTAVVYCARVGAAYVWGCGTLTVYSS	QVLOEQSGEGLVPKPSGCTSLTCVNSGSGSTNNWVWVROAPGKGLEWVHSGTYSNLSKRVITSEDKSKNOIS LRLSSVTAADTAVVYCARVGAAYVWGCGTLTVYSSASTKGPSVPIAPSSKTSGGTAALCLVQVDFPEPVTYSWNI LRLSSVTAADTAVVYCARVGAAYVWGCGTLTVYSSASTKGPSVPIAPSSKTSGGTAALCLVQVDFPEPVTYSWNI SALTSVGHVTRFANLQSSGLVSLSVTPSSSLGTQTYICVNHKPSNTK/DKVEPKSCDCHTCPCPAPPELLGGRS VHFPKPKDPTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVVHMAKTPREEQVNSTYRVSVLTVHQQDWING KEWCKYSNKAAPAEKTSKAGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGYGPDIAVEVESNGPENNYKITTP VLDSGSEFLYSLTKYLDKSRWQDQGNVFSCVIMHEALHNHYTQKSISLSPGK QAGLTQPPSVYSGIQTATLTCTGMSNNVYVEGAAWLQDQHGAPKLLVRRNNRNPSPGSKFSASRSRGNTASITIG LOPEDEADYCSAWDSLSINAVYFGGGTQLTVLG	1204
VICDR1	SSSSSTNNW	1205
VICDR2	VHSGSI	1206
VICDR3	ARVGAAYV	1207
変換 (x, y) メーン	QVLOEQSGEGLVPKPSGCTSLTCVNSGSGSTNNWVWVROAPGKGLEWVHSGTYSNLSKRVITSEDKSKNOIS LRLSSVTAADTAVVYCARVGAAYVWGCGTLTVYSSASTKGPSVPIAPSSKTSGGTAALCLVQVDFPEPVTYSWNI LRLSSVTAADTAVVYCARVGAAYVWGCGTLTVYSSASTKGPSVPIAPSSKTSGGTAALCLVQVDFPEPVTYSWNI SALTSVGHVTRFANLQSSGLVSLSVTPSSSLGTQTYICVNHKPSNTK/DKVEPKSCDCHTCPCPAPPELLGGRS VHFPKPKDPTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVVHMAKTPREEQVNSTYRVSVLTVHQQDWING KEWCKYSNKAAPAEKTSKAGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGYGPDIAVEVESNGPENNYKITTP VLDSGSEFLYSLTKYLDKSRWQDQGNVFSCVIMHEALHNHYTQKSISLSPGK QAGLTQPPSVYSGIQTATLTCTGMSNNVYVEGAAWLQDQHGAPKLLVRRNNRNPSPGSKFSASRSRGNTASITIG LOPEDEADYCSAWDSLSINAVYFGGGTQLTVLG	1208
VICDR1	SNNVGYEG	1210
VICDR2	RNN	1211
VICDR3	SAWDSLSINAVY	1212
変換 (x, y) メーン	QVGLTQPPSVYSGIQTATLTCTGMSNNVYVEGAAWLQDQHGAPKLLVRRNNRNPSPGSKFSASRSRGNTASITIG LOPEDEADYCSAWDSLSINAVYFGGGTQLTVLG QAGLTQPPSVYSGIQTATLTCTGMSNNVYVEGAAWLQDQHGAPKLLVRRNNRNPSPGSKFSASRSRGNTASITIG LOPEDEADYCSAWDSLSINAVYFGGGTQLTVLGQPKAAPSVTLPPSSEELQANKATLVCLISDFPGAVTVANWADS SPWAKGVITTPPSKGSNNKYAASSYLSITPFGWKSIHRYSQDTHIEGSTVEKTVAPTCS	1213

【図 6 3 F】

CPA.7.009

図の 位置 (x, y) メーン	配列	参照番号
EVOLQSGAEVRPQSSVRVSCPSGGTGTGTAFVWROA-PGGGLEWMMGGEDGETTIAQFGQVMTEDTS TOTAWELLSRSEDATAVVYCARGFEEVSDGLDDWGGGTITVYSS	EVOLQSGAEVRPQSSVRVSCPSGGTGTGTAFVWROA-PGGGLEWMMGGEDGETTIAQFGQVMTEDTS TOTAWELLSRSEDATAVVYCARGFEEVSDGLDDWGGGTITVYSSASTKGPSVPIAPSSKTSGGTAALCLVQVDFPEP VTVSNWSGALTSGVHTFPAVLQSSGLVSLSVTPSSSLGTQTYICVNHKPSNTK/DKVEPKSCDCHTCPCPAP ELGGSVLFPKPKDPTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVVHMAKTPREEQVNSTYRVSVLTVLH QDWLNGKEYCKVSKALPAPIEKTSKAGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGYGPDIAVEVESNGQPE NNYKTPITPVLSDGSFYLTKYLDKSRWQDQGNVFSCVIMHEALHNHYTQKSISLSPGK DIVMTQTPLSLPVTPGEPASCSRSSQSLFSDSGNTYLDWYLQKPGQSPQLLWLGSHRASGVPRDFSGSGSDTFLIK SRVAEADVGVVYCMQHMEPLITFGGGTKVEIKR	1214
VICDR1	GGTGTGTA	1215
VICDR2	FPDGEET	1216
VICDR3	ATAKPGIAVAGNNYMYMDV	1217
変換 (x, y) メーン	EVOLQSGAEVRPQSSVRVSCPSGGTGTGTAFVWROA-PGGGLEWMMGGEDGETTIAQFGQVMTEDTS TOTAWELLSRSEDATAVVYCARGFEEVSDGLDDWGGGTITVYSSASTKGPSVPIAPSSKTSGGTAALCLVQVDFPEP VTVSNWSGALTSGVHTFPAVLQSSGLVSLSVTPSSSLGTQTYICVNHKPSNTK/DKVEPKSCDCHTCPCPAP ELGGSVLFPKPKDPTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVVHMAKTPREEQVNSTYRVSVLTVLH QDWLNGKEYCKVSKALPAPIEKTSKAGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGYGPDIAVEVESNGQPE NNYKTPITPVLSDGSFYLTKYLDKSRWQDQGNVFSCVIMHEALHNHYTQKSISLSPGK DIVMTQTPLSLPVTPGEPASCSRSSQSLFSDSGNTYLDWYLQKPGQSPQLLWLGSHRASGVPRDFSGSGSDTFLIK SRVAEADVGVVYCMQHMEPLITFGGGTKVEIKR	1218
VICDR1	QSLVYRNGNW	1220
VICDR2	LSG	1221
VICDR3	MQALQTPPT	1222
変換 (x, y) メーン	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASCSRSSQSLFSDSGNTYLDWYLQKPGQSPQLLWLGSHRASGVPRDFSGSGSDTFLIK SRVAEADVGVVYCMQHMEPLITFGGGTKVEIKR ALQSGNSQESVTEQDSKOSTYSLSTLTSKADYEHKVVACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	1223

【図 6 3 G】

CPA.7.010

図の 位置 (x, y) メーン	配列	参照番号
EVOLQSGEGLVPKPSGCTSLTCVNSGSGSTNNWVWVROAPGKGLEWVHSGTYSNLSKRVITSEDKSKNOIS LRLSSVTAADTAVVYCARVGAAYVWGCGTLTVYSS	EVOLQSGEGLVPKPSGCTSLTCVNSGSGSTNNWVWVROAPGKGLEWVHSGTYSNLSKRVITSEDKSKNOIS LRLSSVTAADTAVVYCARVGAAYVWGCGTLTVYSSASTKGPSVPIAPSSKTSGGTAALCLVQVDFPEPVTYSWNI LRLSSVTAADTAVVYCARVGAAYVWGCGTLTVYSSASTKGPSVPIAPSSKTSGGTAALCLVQVDFPEPVTYSWNI SALTSVGHVTRFANLQSSGLVSLSVTPSSSLGTQTYICVNHKPSNTK/DKVEPKSCDCHTCPCPAPPELLGGRS VHFPKPKDPTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVVHMAKTPREEQVNSTYRVSVLTVHQQDWING KEWCKYSNKAAPAEKTSKAGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGYGPDIAVEVESNGPENNYKITTP VLDSGSEFLYSLTKYLDKSRWQDQGNVFSCVIMHEALHNHYTQKSISLSPGK QAGLTQPPSVYSGIQTATLTCTGMSNNVYVEGAAWLQDQHGAPKLLVRRNNRNPSPGSKFSASRSRGNTASITIG LOPEDEADYCSAWDSLSINAVYFGGGTQLTVLG	1224
VICDR1	SEFTSSYA	1225
VICDR2	ISYDGSN	1226
VICDR3	ASSPIGYSGYWGGMV	1227
変換 (x, y) メーン	EVOLQSGEGLVPKPSGCTSLTCVNSGSGSTNNWVWVROAPGKGLEWVHSGTYSNLSKRVITSEDKSKNOIS LRLSSVTAADTAVVYCARVGAAYVWGCGTLTVYSSASTKGPSVPIAPSSKTSGGTAALCLVQVDFPEPVTYSWNI LRLSSVTAADTAVVYCARVGAAYVWGCGTLTVYSSASTKGPSVPIAPSSKTSGGTAALCLVQVDFPEPVTYSWNI SALTSVGHVTRFANLQSSGLVSLSVTPSSSLGTQTYICVNHKPSNTK/DKVEPKSCDCHTCPCPAPPELLGGRS VHFPKPKDPTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVVHMAKTPREEQVNSTYRVSVLTVHQQDWING KEWCKYSNKAAPAEKTSKAGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGYGPDIAVEVESNGPENNYKITTP VLDSGSEFLYSLTKYLDKSRWQDQGNVFSCVIMHEALHNHYTQKSISLSPGK QAGLTQPPSVYSGIQTATLTCTGMSNNVYVEGAAWLQDQHGAPKLLVRRNNRNPSPGSKFSASRSRGNTASITIG LOPEDEADYCSAWDSLSINAVYFGGGTQLTVLG	1228
VICDR1	SGIDVRIK	1230
VICDR2	FGSDNY	1231
VICDR3	LWHTSGWV	1232
変換 (x, y) メーン	QVGLTQPPSVYSGIQTATLTCTGMSNNVYVEGAAWLQDQHGAPKLLVRRNNRNPSPGSKFSASRSRGNTASITIG LOPEDEADYCSAWDSLSINAVYFGGGTQLTVLG QAGLTQPPSVYSGIQTATLTCTGMSNNVYVEGAAWLQDQHGAPKLLVRRNNRNPSPGSKFSASRSRGNTASITIG LOPEDEADYCSAWDSLSINAVYFGGGTQLTVLGQPKAAPSVTLPPSSEELQANKATLVCLISDFPGAVTVANWADS SPWAKGVITTPPSKGSNNKYAASSYLSITPFGWKSIHRYSQDTHIEGSTVEKTVAPTCS	1233

【図 6 3 H】

CPA.7.011

何の	配列	配列番号
可変長 (x 1) : メイン	EVQLVDSGAEVKPKGASVKSVCKVSGYTLTSLSMHWVROAPGKGLWMMGGDFDPEDGETIAQFGGRVMTEDTS TDIAYMELSSLRSEDIAVYVCATGPAAGGVGYMYMDV WKGGTITVTS5	1234
vICDR1	GYTLTSL	1235
vICDR2	FDPEDEET	1236
vICDR3	ATGPAAGGVGYMYMDV	1237
包摂LC	EVQLVDSGAEVKPKGASVKSVCKVSGYTLTSLSMHWVROAPGKGLWMMGGDFDPEDGETIAQFGGRVMTEDTS TDIAYMELSSLRSEDIAVYVCATGPAAGGVGYMYMDVWKGGTITVTS5ASTKGPSVFLAPSSKTSGCTAALGCLV KDFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPALQSSGLSVSVTPSSSLGTQTYICNVNHPKSNTKVQDKVEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLPPKPKDTLMISRTPETVCVAVDVSHEDEPKFKNWYVDGVVHNAKTPREEQYNSTRVVS VLVAHQDWLNGKEYCKCKSNKALPAPIETLSKAGQPREPOVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGPYPSDAVEWES NGQPEENIKITPPPLSDSGSFELSKLTVDKSRWQDGNVFCVSMHEALHNHTQKSLSPGK DVMVTQSPSLPIPTPGEPASISCRSSQSLLYRNGNYLDWYLQKPGQSPQLLYLGSNHPASGVPDRFSGSGSDTFLKI SRVEAEDGVGYVCMDALQTPPTFGGKTKVKKR	1238
可変長 (x 1) : メイン	SRVEAEDGVGYVCMDALQTPPTFGGKTKVKKR	1239
vICDR1	QSLYRNGNY	1240
vICDR2	LGS	1241
vICDR3	MDALQTPPT	1242
包摂LC	DVMVTQSPSLPIPTPGEPASISCRSSQSLLYRNGNYLDWYLQKPGQSPQLLYLGSNHPASGVPDRFSGSGSDTFLKI SRVEAEDGVGYVCMDALQTPPTFGGKTKVKKRVAAPSVFPPPSDEQLKSGTASVCLLNFPYPREAKYQWKVDNA LQSGNSQSVTEQDSKDSYSLSTLSKADYEKHVYACEVTHQGLSPVTSFNRRGEC	1243

CPA.7.012

何の	配列	配列番号
可変長 (x 1) : メイン	EVQLVETGGELQIPGRSLRSCAASGFTSSZAMHWVROAPGKGLWVAIVSDGSKNYADSVKGRFTSRONSKNT LYIQMNSIRAEIDIAVYCARDVWYVCSSTCYFEGMDVWGGGTITVTS5	1244
vICDR1	GFTSSYA	1245
vICDR2	ISYDGNK	1246
vICDR3	ARDVWVWYVCSSTCYFEGMDV	1247
包摂LC	EVQLVETGGELQIPGRSLRSCAASGFTSSZAMHWVROAPGKGLWVAIVSDGSKNYADSVKGRFTSRONSKNT LYIQMNSIRAEIDIAVYCARDVWYVCSSTCYFEGMDVWGGGTITVTS5ASTKGPSVFLAPSSKTSGCTAALGCL VKDFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPALQSSGLSVSVTPSSSLGTQTYICNVNHPKSNTKVQDKVEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLPPKPKDTLMISRTPETVCVAVDVSHEDEPKFKNWYVDGVVHNAKTPREEQYNSTRVVS VLVAHQDWLNGKEYCKCKSNKALPAPIETLSKAGQPREQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGPYPSDAVEW ESNGQPEENIKITPPPLSDSGSFELSKLTVDKSRWQDGNVFCVSMHEALHNHTQKSLSPGK DVMVTQSPSLPIPTPGEPASISCRSSQSLLYRNGNYLDWYLQKPGQSPQLLYLGSNHPASGVPDRFSGSGSDTFLKI SRVEAEDGVGYVCMDALQTPPTFGGKTKVKKR	1248
可変長 (x 1) : メイン	SRVEAEDGVGYVCMDALQTPPTFGGKTKVKKR	1249
vICDR1	QDIRDY	1250
vICDR2	DAS	1251
vICDR3	QQENLPIIT	1252
包摂LC	DVMVTQSPSLPIPTPGEPASISCRSSQSLLYRNGNYLDWYLQKPGQSPQLLYLGSNHPASGVPDRFSGSGSDTFLKI SRVEAEDGVGYVCMDALQTPPTFGGKTKVKKRVAAPSVFPPPSDEQLKSGTASVCLLNFPYPREAKYQWKVDNAL QSGVTSQSVTEQDSKDSYSLSTLSKADYEKHVYACEVTHQGLSPVTSFNRRGEC	1253

10

20

【図 6 3 J】

CPA.7.013

何の	配列	配列番号
可変長 (x 1) : メイン	EVQLVDSGAEVKPKGASVKSVCKVSGYTLTSLSMHWVROAPGKGLWMMGGDFDPEDGETIAQFGGRVMTEDTS TDIAYMELSSLRSEDIAVYVCATGPAAGGVGYMYMDV WKGGTITVTS5	1254
vICDR1	GYTLTSL	1255
vICDR2	FDPEDEET	1256
vICDR3	ATGPAAGGVGYMYMDV	1257
包摂LC	EVQLVDSGAEVKPKGASVKSVCKVSGYTLTSLSMHWVROAPGKGLWMMGGDFDPEDGETIAQFGGRVMTEDTS TDIAYMELSSLRSEDIAVYVCATGPAAGGVGYMYMDVWKGGTITVTS5ASTKGPSVFLAPSSKTSGCTAALGCLV KDFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPALQSSGLSVSVTPSSSLGTQTYICNVNHPKSNTKVQDKVEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLPPKPKDTLMISRTPETVCVAVDVSHEDEPKFKNWYVDGVVHNAKTPREEQYNSTRVVS VLVAHQDWLNGKEYCKCKSNKALPAPIETLSKAGQPREPOVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGPYPSDAVEWES NGQPEENIKITPPPLSDSGSFELSKLTVDKSRWQDGNVFCVSMHEALHNHTQKSLSPGK DVMVTQSPSLPIPTPGEPASISCRSSQSLLYRNGNYLDWYLQKPGQSPQLLYLGSNHPASGVPDRFSGSGSDTFLKI SRVEAEDGVGYVCMDALQTPPTFGGKTKVKKR	1258
可変長 (x 1) : メイン	SRVEAEDGVGYVCMDALQTPPTFGGKTKVKKR	1259
vICDR1	QSLYRNGNY	1260
vICDR2	LGS	1261
vICDR3	MDALQTPPT	1262
包摂LC	DVMVTQSPSLPIPTPGEPASISCRSSQSLLYRNGNYLDWYLQKPGQSPQLLYLGSNHPASGVPDRFSGSGSDTFLKI SRVEAEDGVGYVCMDALQTPPTFGGKTKVKKRVAAPSVFPPPSDEQLKSGTASVCLLNFPYPREAKYQWKVDNA LQSGNSQSVTEQDSKDSYSLSTLSKADYEKHVYACEVTHQGLSPVTSFNRRGEC	1263

CPA.7.014

何の	配列	配列番号
可変長 (x 1) : メイン	EVQLVDSGAEVKPKGASVKSVCKVSGYTLTSLSMHWVROAPGKGLWMMGGDFDPEDGETIAQFGGRVMTEDTS TDIAYMELSSLRSEDIAVYVCATGPAAGGVGYMYMDV WKGGTITVTS5	1264
vICDR1	GYTLTSL	1265
vICDR2	FDPEDEET	1266
vICDR3	ATGPAAGGVGYMYMDV	1267
包摂LC	EVQLVDSGAEVKPKGASVKSVCKVSGYTLTSLSMHWVROAPGKGLWMMGGDFDPEDGETIAQFGGRVMTEDTS TDIAYMELSSLRSEDIAVYVCATGPAAGGVGYMYMDVWKGGTITVTS5ASTKGPSVFLAPSSKTSGCTAALGCLV KDFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPALQSSGLSVSVTPSSSLGTQTYICNVNHPKSNTKVQDKVEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLPPKPKDTLMISRTPETVCVAVDVSHEDEPKFKNWYVDGVVHNAKTPREEQYNSTRVVS VLVAHQDWLNGKEYCKCKSNKALPAPIETLSKAGQPREQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGPYPSDAVEWES NGQPEENIKITPPPLSDSGSFELSKLTVDKSRWQDGNVFCVSMHEALHNHTQKSLSPGK DVMVTQSPSLPIPTPGEPASISCRSSQSLLYRNGNYLDWYLQKPGQSPQLLYLGSNHPASGVPDRFSGSGSDTFLKI SRVEAEDGVGYVCMDALQTPPTFGGKTKVKKR	1268
可変長 (x 1) : メイン	SRVEAEDGVGYVCMDALQTPPTFGGKTKVKKR	1269
vICDR1	QSLYRNGNY	1270
vICDR2	LGS	1271
vICDR3	MDALQTPPT	1272
包摂LC	DVMVTQSPSLPIPTPGEPASISCRSSQSLLYRNGNYLDWYLQKPGQSPQLLYLGSNHPASGVPDRFSGSGSDTFLKI SRVEAEDGVGYVCMDALQTPPTFGGKTKVKKRVAAPSVFPPPSDEQLKSGTASVCLLNFPYPREAKYQWKVDNAL QSGVTSQSVTEQDSKDSYSLSTLSKADYEKHVYACEVTHQGLSPVTSFNRRGEC	1273

30

40

50

【図 6 3 L】

CPA.7.015

図例	配列	配列番号
可変域 (s.b.) メイン	QITIKESGGVOPGGSLRSCAAAGTFTSSJGHHWRQAPGKLEWAFIRYDGSNKYADSVIGRFTSRDNSKN TLVLMQNSLRAREDATAVVYCARLIDFWMDGNDMDWEGQTLTVVSS	1274
VCDR1	QFTTSSYG	1275
VCDR2	IRYDGSNK	1276
VCDR3	ARDIDFWMDGMDV	1277
非特異性	QITIKESGGVOPGGSLRSCAAAGTFTSSJGHHWRQAPGKLEWAFIRYDGSNKYADSVIGRFTSRDNSKN TLVLMQNSLRAREDATAVVYCARLIDFWMDGNDMDWEGQTLTVVSSASTKGPSVPLAPSKSTSGTAALGCLVKDY PEPNTYSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLSVSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKSNTKDKWEPKSCDHTCPCP PAPELLGGPSVLEPPKQDTLMISRPETVCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNKTRPREQYNSTRVSVTLV LHODWNGEKYCKSNKALPAPERIKSKAGQPREQVYTLPPSREMTKNQVSLCLVKGYPSDAVIEWSGQP PENNYKTPPLVDSGGFSLYSLVDKSRWQDGNVFCSCVMHEALHNHYTKQSLSPGK	1278
	EIVLTQSPVLSGGFSLYSLVDKSRWQDGNVFCSCVMHEALHNHYTKQSLSPGK EDFAVYVCCQVSSPMYTFGLGLEIKR	1279
VCDR1	QSVSSMY	1280
VCDR2	GAS	1281
VCDR3	QQVSSPMY	1282
非特異性	EIVLTQSPVLSGGFSLYSLVDKSRWQDGNVFCSCVMHEALHNHYTKQSLSPGK EDFAVYVCCQVSSPMYTFGLGLEIKR	1283
	SQSVTEQDSKSTYSLSLTLSKADYEHKHVYACEVTHQGLSPVTSFNRGEC	

CPA.7.017

図例	配列	配列番号
可変域 (s.b.) メイン	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGTFHNYGISWVRQA-PKG-LEWMGQIPLFTTKYAKF-QGRVTADEPTS TAYMELGSLRSEDATVAYCARDIRMAADGMV=DYWGCGTLTVSS	1284
VCDR1	SGTHNNG	1285
VCDR2	IPLFTIT	1286
VCDR3	ARDIRMAADGMVFDY	1287
非特異性	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGTFHNYGISWVRQA-PKG-LEWMGQIPLFTTKYAKF-QGRVTADEPTS TAYMELGSLRSEDATVAYCARDIRMAADGMV=DYWGCGTLTVSSASTKGPSVPLAPSKSTSGTAALGCLVKDY PEPNTYSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLSVSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKSNTKDKWEPKSCDHTCPCP APELLGGPSVLEPPKQDTLMISRPETVCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNKTRPREQYNSTRVSVTLV HQDWLNGEKYCKSNKALPAPERIKSKAGQPREQVYTLPPSREMTKNQVSLCLVKGYPSDAVIEWSGQP ENNYKTPPLVDSGGFSLYSLVDKSRWQDGNVFCSCVMHEALHNHYTKQSLSPGK	1288
	QSVLTQSPVSGTPEGKVTISCTSGSSNIGAGTDIQWYQQLPGTAPKLIVGNRRPSGVDPDRFSKSGTSASLVGIR EDEADYYCCSDSLVNVVFGGTLTVIG	1289
VCDR1	SNNGRHE	1290
VCDR2	KND	1291
VCDR3	SSWDAALNGV	1292
非特異性	QSVLTQSPVSGTPEGKVTISCTSGSSNIGAGTDIQWYQQLPGTAPKLIVGNRRPSGVDPDRFSKSGTSASLVGIR EDEADYYCCSDSLVNVVFGGTLTVIG	1293
	KAGVETITPSKSNMKAASYSLSITPEQWVSHRSYSCQTHGSGVTKVAPTES	

【図 6 3 N】

CPA.7.018

図例	配列	配列番号
可変域 (s.b.) メイン	EVQLVDSGAEVKPGASVNSKYSGYTLTSLSMHWVRQAPGKLEWMGIGDPDEGEITVAKQFQGRVMTEDTS TDATYMWELLSRSEDATVAYCATVPMVIRGARRYYMDVWEGKGTIVVSS	1294
VCDR1	GYTLTSL	1295
VCDR2	EDFEDGET	1296
VCDR3	ATEVPMVIRGARRYYMDV	1297
非特異性	EVQLVDSGAEVKPGASVNSKYSGYTLTSLSMHWVRQAPGKLEWMGIGDPDEGEITVAKQFQGRVMTEDTS TDATYMWELLSRSEDATVAYCATVPMVIRGARRYYMDVWEGKGTIVVSSASTKGPSVPLAPSKSTSGTAALGCLVKDY PEPNTYSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLSVSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKSNTKDKWEPKSCDHTCPCP PAPELLGGPSVLEPPKQDTLMISRPETVCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNKTRPREQYNSTRVSVTLV HQDWLNGEKYCKSNKALPAPERIKSKAGQPREQVYTLPPSREMTKNQVSLCLVKGYPSDAVIEWSGQP ENNYKTPPLVDSGGFSLYSLVDKSRWQDGNVFCSCVMHEALHNHYTKQSLSPGK	1298
	DVMYMTQSLFLAVTPGEPASIKRSQQLTYINENNYLDWVYQKPSQQLIYLGSTRASGVDPDRFSKSGSDTFLTI SRVEAEDVGLVCMGSLQTPPTFGGTLTRLEIKR	1299
VCDR1	QLLVNENY	1300
VCDR2	LGS	1301
VCDR3	MDGLQTPPT	1302
非特異性	DVMYMTQSLFLAVTPGEPASIKRSQQLTYINENNYLDWVYQKPSQQLIYLGSTRASGVDPDRFSKSGSDTFLTI SRVEAEDVGLVCMGSLQTPPTFGGTLTRLEIKR	1303
	LOGSNSQSVTEQDSKSTYSLSLTLSKADYEHKHVYACEVTHQGLSPVTSFNRGEC	

CPA.7.019

図例	配列	配列番号
可変域 (s.b.) メイン	QVQLVQSGAEVKPGASVNSKYSGYTLTSLSMHWVRQAPGKLEWMGIGDPDEGEITVAKQFQGRVMTEDTS LMSVTAADATVAYTCARGAWELSLGDFWDPWFGTLTVSS	1304
VCDR1	GGVSRISVY	1305
VCDR2	IYSSGSI	1306
VCDR3	ARGAWELSLGDFWDP	1307
非特異性	QVQLVQSGAEVKPGASVNSKYSGYTLTSLSMHWVRQAPGKLEWMGIGDPDEGEITVAKQFQGRVMTEDTS LMSVTAADATVAYTCARGAWELSLGDFWDPWFGTLTVSSASTKGPSVPLAPSKSTSGTAALGCLVKDY PEPNTYSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLSVSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKSNTKDKWEPKSCDHTCPCP APELLGGPSVLEPPKQDTLMISRPETVCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNKTRPREQYNSTRVSVTLV HQDWLNGEKYCKSNKALPAPERIKSKAGQPREQVYTLPPSREMTKNQVSLCLVKGYPSDAVIEWSGQP ENNYKTPPLVDSGGFSLYSLVDKSRWQDGNVFCSCVMHEALHNHYTKQSLSPGK	1308
	QSVLTQSPVSGTPEGKVTISCTSGSSNIGAGTDIQWYQQLPGTAPKLIVGNRRPSGVDPDRFSKSGTSASLVGIR QAEADYYCCSDSLVNVVFGGTLTVIG	1309
VCDR1	SNNGAGYD	1310
VCDR2	GNN	1311
VCDR3	QSVDSLSNVV	1312
非特異性	QSVLTQSPVSGTPEGKVTISCTSGSSNIGAGTDIQWYQQLPGTAPKLIVGNRRPSGVDPDRFSKSGTSASLVGIR QAEADYYCCSDSLVNVVFGGTLTVIG	1313
	PKAGVETITPSKSNMKAASYSLSITPEQWVSHRSYSCQTHGSGVTKVAPTES	

【図 6 3 M】

【図 6 3 O】

【図 6 3 P】

CPA. 7.021

図の 位置 (x, y) アイコン	配列	図の 位置 (x, y) アイコン
vCDR1	EVQLVDSGAEVKPKGSVVKVSGYTLTSLSMHWRAQPGKGLWVAVISFDGTEIHADSVKGRFTISRDNSKST VFLQWINSRPPDQALVYCAKSGNIYFSGMDVWGQGTITVTVSS	1314
vCDR2	GFTEGTS	1315
vCDR3	ISFDGTEI	1316
vCDR3	AKSGNIYFSGMDV	1317
vCDR1	EVQLVDSGAEVKPKGSVVKVSGYTLTSLSMHWRAQPGKGLWVAVISFDGTEIHADSVKGRFTISRDNSKST VFLQWINSRPPDQALVYCAKSGNIYFSGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFLAPSSKTSGGTAALGCLVADYFP EPTVSVNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPSTKVDKVEPKSCDKHTCCPCP AFELGGPSVFLTPPKKDTLLMSRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWVGVVHNAAKTPEEQVNSTYRVSVL HODWLNGKEYCKVSKNALPAPIETSKAKGQPREPQVYTLPPSREMITKQVSLCLVKGFPYSDIAVE EHWYITPPVLDSDGSFELYSKLTVDKSRWQOGNWFSCSMHEALHNHYTKQSLSPGK	1318
vCDR2	DIQMTQSPSLTASVIGDVRITTCRAQGSISGVAIAWFQQKPGKAPNLLIWEISTLESQVPSRISGSGSGTEYTLISLQIP DOFATYCCQYISYPLTFGGQGTVEIKR	1319
vCDR1	QSSISGW	1320
vCDR2	EIS	1321
vCDR3	QQYVSPILT	1322
vCDR1	DIQMTQSPSLTASVIGDVRITTCRAQGSISGVAIAWFQQKPGKAPNLLIWEISTLESQVPSRISGSGSGTEYTLISLQIP DOFATYCCQYISYPLTFGGQGTVEIKRTVAAPSVFPPSDQELSGTASVCLLNNFPREAKVQWVQKVDNALQSGNS QESYVEQDSKSTSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	1323

CAP. 7.022

図の 位置 (x, y) アイコン	配列	図の 位置 (x, y) アイコン
vCDR1	EVQLVDSGAEVKPKGSVVKVSGYTLTSLSMHWRAQPGKGLWVAVISFDGTEIHADSVKGRFTISRDNSKST VFLQWINSRPPDQALVYCAKSGNIYFSGMDVWGQGTITVTVSS	1324
vCDR2	GFTEGTS	1325
vCDR3	ISFDGTEI	1326
vCDR3	AKSGNIYFSGMDV	1327
vCDR1	EVQLVDSGAEVKPKGSVVKVSGYTLTSLSMHWRAQPGKGLWVAVISFDGTEIHADSVKGRFTISRDNSKST VFLQWINSRPPDQALVYCAKSGNIYFSGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFLAPSSKTSGGTAALGCL VADYFPNTVSVNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPSTKVDKVEPKSCDKHTC PCPAPFELGGPSVFLTPPKKDTLLMSRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWVGVVHNAAKTPEEQVNSTYRVS VSLTVLHODWLNGKEYCKVSKNALPAPIETSKAKGQPREPQVYTLPPSREMITKQVSLCLVKGFPYSDIAVE EHWYITPPVLDSDGSFELYSKLTVDKSRWQOGNWFSCSMHEALHNHYTKQSLSPGK	1328
vCDR2	DIQMTQSPSLTASVIGDVRITTCRAQGSISGVAIAWFQQKPGKAPNLLIWEISTLESQVPSRISGSGSGTEYTLISLQIP DOFATYCCQYISYPLTFGGQGTVEIKRTVAAPSVFPPSDQELSGTASVCLLNNFPREAKVQWVQKVDNALQSGNS QESYVEQDSKSTSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	1329
vCDR1	QSSISGW	1330
vCDR2	EIS	1331
vCDR3	QQYVSPILT	1332
vCDR1	DIQMTQSPSLTASVIGDVRITTCRAQGSISGVAIAWFQQKPGKAPNLLIWEISTLESQVPSRISGSGSGTEYTLISLQIP DOFATYCCQYISYPLTFGGQGTVEIKRTVAAPSVFPPSDQELSGTASVCLLNNFPREAKVQWVQKVDNALQSGNS QESYVEQDSKSTSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	1333

10

20

【図 6 3 R】

CPA. 7.023

図の 位置 (x, y) アイコン	配列	図の 位置 (x, y) アイコン
vCDR1	EVQLVDSGAEVKPKGSVVKVSGYTLTSLSMHWRAQPGKGLWVAVISFDGTEIHADSVKGRFTISRDNSKST VFLQWINSRPPDQALVYCAKSGNIYFSGMDVWGQGTITVTVSS	1334
vCDR2	GFTEGTS	1335
vCDR3	ISFDGTEI	1336
vCDR3	AKSGNIYFSGMDV	1337
vCDR1	EVQLVDSGAEVKPKGSVVKVSGYTLTSLSMHWRAQPGKGLWVAVISFDGTEIHADSVKGRFTISRDNSKST VFLQWINSRPPDQALVYCAKSGNIYFSGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFLAPSSKTSGGTAALGCLVADYFP EPTVSVNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPSTKVDKVEPKSCDKHTCCPCP AFELGGPSVFLTPPKKDTLLMSRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWVGVVHNAAKTPEEQVNSTYRVSVL HODWLNGKEYCKVSKNALPAPIETSKAKGQPREPQVYTLPPSREMITKQVSLCLVKGFPYSDIAVE EHWYITPPVLDSDGSFELYSKLTVDKSRWQOGNWFSCSMHEALHNHYTKQSLSPGK	1338
vCDR2	DIQMTQSPSLTASVIGDVRITTCRAQGSISGVAIAWFQQKPGKAPNLLIWEISTLESQVPSRISGSGSGTEYTLISLQIP DOFATYCCQYISYPLTFGGQGTVEIKR	1339
vCDR1	QSSISGW	1340
vCDR2	EIS	1341
vCDR3	QQYVSPILT	1342
vCDR1	DIQMTQSPSLTASVIGDVRITTCRAQGSISGVAIAWFQQKPGKAPNLLIWEISTLESQVPSRISGSGSGTEYTLISLQIP DOFATYCCQYISYPLTFGGQGTVEIKRTVAAPSVFPPSDQELSGTASVCLLNNFPREAKVQWVQKVDNALQSGNS QESYVEQDSKSTSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	1343

CAP. 7.024

図の 位置 (x, y) アイコン	配列	図の 位置 (x, y) アイコン
vCDR1	EVQLVDSGAEVKPKGSVVKVSGYTLTSLSMHWRAQPGKGLWVAVISFDGTEIHADSVKGRFTISRDNSKST VFLQWINSRPPDQALVYCAKSGNIYFSGMDVWGQGTITVTVSS	1344
vCDR2	GFTEGTS	1345
vCDR3	ISFDGTEI	1346
vCDR3	AKSGNIYFSGMDV	1347
vCDR1	EVQLVDSGAEVKPKGSVVKVSGYTLTSLSMHWRAQPGKGLWVAVISFDGTEIHADSVKGRFTISRDNSKST VFLQWINSRPPDQALVYCAKSGNIYFSGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFLAPSSKTSGGTAALGCLV ADYFPNTVSVNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPSTKVDKVEPKSCDKHTC PCPAPFELGGPSVFLTPPKKDTLLMSRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWVGVVHNAAKTPEEQVNSTYRVS VSLTVLHODWLNGKEYCKVSKNALPAPIETSKAKGQPREPQVYTLPPSREMITKQVSLCLVKGFPYSDIAVE EHWYITPPVLDSDGSFELYSKLTVDKSRWQOGNWFSCSMHEALHNHYTKQSLSPGK	1348
vCDR2	DIQMTQSPSLTASVIGDVRITTCRAQGSISGVAIAWFQQKPGKAPNLLIWEISTLESQVPSRISGSGSGTEYTLISLQIP DOFATYCCQYISYPLTFGGQGTVEIKR	1349
vCDR1	QSSISGW	1350
vCDR2	EIS	1351
vCDR3	QQYVSPILT	1352
vCDR1	DIQMTQSPSLTASVIGDVRITTCRAQGSISGVAIAWFQQKPGKAPNLLIWEISTLESQVPSRISGSGSGTEYTLISLQIP DOFATYCCQYISYPLTFGGQGTVEIKRTVAAPSVFPPSDQELSGTASVCLLNNFPREAKVQWVQKVDNALQSGNS QESYVEQDSKSTSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	1353

30

40

50

【図 6 3 T】

CPA.7.033

例の	配列	配列番号
可変部 (x 1) : メイン	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTSSSAISWVRQAPGQGFWMGGIPIGTIDYAQKFGQGRVITITDEIST AYMELSLTSEDYAVYCA ~~RD~~ TARRV ~~RG~~ VPPYYAMDVWGGGTITVSS	1354
VHCDR1	GGTSSSA	1355
VHCDR2	IIPYGIT	1356
VHCDR3	ARDTARRV ~~RG~~ VPPYYAMDV	1357
CDR1+2	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTSSSAISWVRQAPGQGFWMGGIPIGTIDYAQKFGQGRVITITDEIST AYMELSLTSEDYAVYCA ~~RD~~ TARRV ~~RG~~ VPPYYAMDVWGGGTITVSSASTKGSVFLAPSSKTSGGTAALGC LVKDYFEPVTVSWNSGALTSGVHTFPALQSSGLVSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKNTKDKKVEPKCDKTH TCPICPAPELLGGPSVFLPAPKQDTLMISRTPELTQAVDVSHEDEPEKFNWVGVGVHMAKTRPREEQYNSTRV VSLTVLHQDWLNGKEYKCKSNKALPAPIETKSKAKQPREPQVYTLPPSREEMTNQVSLTCLVKGFPYSDIAVEW ESNGGPENNYKTTTPYLDSDGSFLYSKLTVDKSRWQQGNVTFSCYVIMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1358
可変部 (x 1) : メイン	ETTLTQSPAFMSATPGDEVINSCKASQDIDDNVSWYQKPGGAPFLICEASTLVPGIPPRFSGSGTDFLTIKNMES EDAAYFCLO ~~HN~~ LP ~~_~~ IFGGGTVDQIKR	1359
VHCDR1	QDIDDD	1360
VHCDR2	EAS	1361
VHCDR3	LOH ~~DN~~ LIPLI	1362
全長部	ETTLTQSPAFMSATPGDEVINSCKASQDIDDNVSWYQKPGGAPFLICEASTLVPGIPPRFSGSGTDFLTIKNMES EDAAYFCLO ~~HN~~ LP ~~_~~ IFGGGTVDQIKRTVAAPSVFIFPPQDEQLKSGTASVCLINNEYPREAKVQWVONALQSGN SQESVTEQDSKOSTYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	1363

CPA.7.034

例の	配列	配列番号
可変部 (x 1) : メイン	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKVSGYTLTSLSHWVRQAPGKGLWMGGDEPDETIVAQKFGQGRVITMTEDTS TDIAYMELSLI ~~R~~ SEDATVYCAT ~~ED~~ GPVAGPYGYYGMDVWGGGTITVSS	1364
VHCDR1	GYLTIELS	1365
VHCDR2	EDPEDGET	1366
VHCDR3	ATEDGPVAGPYGYYGMDV	1367
CDR1+2	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKVSGYTLTSLSHWVRQAPGKGLWMGGDEPDETIVAQKFGQGRVITMTEDTS TDIAYMELSLI ~~R~~ SEDATVYCAT ~~ED~~ GPVAGPYGYYGMDVWGGGTITVSSASTKGSVFLAPSSKTSGGTAALGC LVKDYFEPVTVSWNSGALTSGVHTFPALQSSGLVSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKNTKDKKVEPKCDKTH TCPICPAPELLGGPSVFLPAPKQDTLMISRTPELTQAVDVSHEDEPEKFNWVGVGVHMAKTRPREEQYNSTRV VSLTVLHQDWLNGKEYKCKSNKALPAPIETKSKAKQPREPQVYTLPPSREEMTNQVSLTCLVKGFPYSDIAVEW ESNGGPENNYKTTTPYLDSDGSFLYSKLTVDKSRWQQGNVTFSCYVIMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1368
可変部 (x 1) : メイン	DVYMTQSPVLPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGYNI ~~LD~~ WYLQKPGQSPQLLI ~~FG~~ STRASGVPDFRFSGSGTDFLTIS KVEAEDVGVYCY ~~MD~~ QVONPRTFGGTVDIKR	1369
VHCDR1	QSLYRNGHY	1370
VHCDR2	LGS	1371
VHCDR3	MDAQVONPRT	1372
全長部	DVYMTQSPVLPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGYNI ~~LD~~ WYLQKPGQSPQLLI ~~FG~~ STRASGVPDFRFSGSGTDFLTIS KVEAEDVGVYCY ~~MD~~ QVONPRTFGGTVDIKRTVAAPSVFIFPPQDEQLKSGTASVCLINNEYPREAKVQWVONAL CISGNSQESVTEQDSKOSTYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	1373

【図 6 3 V】

CPA.7.036

例の	配列	配列番号
可変部 (x 1) : メイン	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTSSSAISWVRQAPGQGFWMGGIPIGTIDYAQKFGQGRVITITDEIST AYMELSLTSEDYAVYCA ~~RD~~ TARRV ~~RG~~ VPPYYAMDVWGGGTITVSS	1374
VHCDR1	GGTSSSA	1375
VHCDR2	IIPYGIT	1376
VHCDR3	ARDTARRV ~~RG~~ VPPYYAMDV	1377
CDR1+2	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTSSSAISWVRQAPGQGFWMGGIPIGTIDYAQKFGQGRVITITDEIST AYMELSLTSEDYAVYCA ~~RD~~ TARRV ~~RG~~ VPPYYAMDVWGGGTITVSSASTKGSVFLAPSSKTSGGTAALGC LVKDYFEPVTVSWNSGALTSGVHTFPALQSSGLVSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKNTKDKKVEPKCDKTH TCPICPAPELLGGPSVFLPAPKQDTLMISRTPELTQAVDVSHEDEPEKFNWVGVGVHMAKTRPREEQYNSTRV VSLTVLHQDWLNGKEYKCKSNKALPAPIETKSKAKQPREPQVYTLPPSREEMTNQVSLTCLVKGFPYSDIAVEW ESNGGPENNYKTTTPYLDSDGSFLYSKLTVDKSRWQQGNVTFSCYVIMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1378
可変部 (x 1) : メイン	DIVMTQSPVLPVTPGEPASISCRPSQSLSDSGNTYLDWYLQKPGQSPQLLI ~~HT~~ LSRASGVPDFRFSGSGTDFLTIK SRVEAEDGVYCY ~~MD~~ ORLOP ~~LF~~ FGGTVDIKR	1379
VHCDR1	QSLSDSGNTY	1380
VHCDR2	TLS	1381
VHCDR3	MDROPEPLI	1382
全長部	DIVMTQSPVLPVTPGEPASISCRPSQSLSDSGNTYLDWYLQKPGQSPQLLI ~~HT~~ LSRASGVPDFRFSGSGTDFLTIK SRVEAEDGVYCY ~~MD~~ ORLOP ~~LF~~ FGGTVDIKRTVAAPSVFIFPPQDEQLKSGTASVCLINNEYPREAKVQWVONAL LQSGNSQESVTEQDSKOSTYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	1383

CPA.7.040

例の	配列	配列番号
可変部 (x 1) : メイン	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKVSGYTLTSLSHWVRQAPGKGLWMGGDEPDETIVAQKFGQGRVITMTEDTS TDIAYMELSLI ~~R~~ SEDATVYCAT ~~ED~~ GPVAGPYGYYGMDVWGGGTITVSS	1384
VHCDR1	GYLTIELS	1385
VHCDR2	EDPEDGET	1386
VHCDR3	ATEDGPVAGPYGYYGMDV	1387
CDR1+2	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKVSGYTLTSLSHWVRQAPGKGLWMGGDEPDETIVAQKFGQGRVITMTEDTS TDIAYMELSLI ~~R~~ SEDATVYCAT ~~ED~~ GPVAGPYGYYGMDVWGGGTITVSSASTKGSVFLAPSSKTSGGTAALGC LVKDYFEPVTVSWNSGALTSGVHTFPALQSSGLVSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKNTKDKKVEPKCDKTH TCPICPAPELLGGPSVFLPAPKQDTLMISRTPELTQAVDVSHEDEPEKFNWVGVGVHMAKTRPREEQYNSTRV VSLTVLHQDWLNGKEYKCKSNKALPAPIETKSKAKQPREPQVYTLPPSREEMTNQVSLTCLVKGFPYSDIAVEW ESNGGPENNYKTTTPYLDSDGSFLYSKLTVDKSRWQQGNVTFSCYVIMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1388
可変部 (x 1) : メイン	DVYMTQSPVLPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGYNI ~~LD~~ WYLQKPGQSPQLLI ~~FG~~ STRASGVPDFRFSGSGTDFLTIK SRVEAEDVGVYCY ~~MD~~ QVONPRTFGGTVDIKR	1389
VHCDR1	QSLYRNGYNI	1390
VHCDR2	WGS	1391
VHCDR3	MDAQVONPRT	1392
全長部	DVYMTQSPVLPVTPGEPASISCRSSQSLLYRNGYNI ~~LD~~ WYLQKPGQSPQLLI ~~FG~~ STRASGVPDFRFSGSGTDFLTIK SRVEAEDVGVYCY ~~MD~~ QVONPRTFGGTVDIKRTVAAPSVFIFPPQDEQLKSGTASVCLINNEYPREAKVQWVONAL ALQSGNSQESVTEQDSKOSTYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	1393

【図 6 3 W】

【図 6 3 X】

CPA.7.046

図例	配列	配列番号
可変長 (x 1) の サイン	QVQLVDSGAELVKPKGSSVVKVSKASGGTSSSAISWVRQAPGQGEFWMGGIPGIVDIAQKFGQGRVITTDIST AYMELSLTSEDATVYCCARDTARRVRGVPPYYIYAMDVWGQGGTTVYSS	1394
VHCDR1	GGTSSSA	1395
VHCDR2	IIPYGI	1396
VHCDR3	ARDTARRVRGVPPYYIYAMDV	1397
注11C	QVQLVDSGAELVKPKGSSVVKVSKASGGTSSSAISWVRQAPGQGEFWMGGIPGIVDIAQKFGQGRVITTDIST AYMELSLTSEDATVYCCARDTARRVRGVPPYYIYAMDVWGQGGTTVYSSASTKGPSVFLPASPSTSGTAAIGC LVQDFPEPTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLVSLSWVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVQKVPKSCDKTH TCPCPAPELLGGPSVFLPPKPKDILMSRTPETCVVDNSHEDPEVKFNWYDGVGVHNAKTKPREEQNSTYRV VSVLTVHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIETISKAGQGRPEQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGYPDSIAVEW ESNGQPNNTKTPPVLDSGGSEFLYSKLVDSKRWQCGNVTSCVMHEALHHHTYTKQSLSPGK DYVMITQSPILSVPTGPEPASISCRSSQLLHSDGNYLDWYLQKPGQSPQLLYWGSPYRASGVPDFRSGSGGTDFTLK QSEDFALVYCCQAGDWLPITFGGGTKVEIKR	1398
可変長 (x 1) の サイン	DYVMITQSPILSVPTGPEPASISCRSSQLLHSDGNYLDWYLQKPGQSPQLLYWGSPYRASGVPDFRSGSGGTDFTLK QSEDFALVYCCQAGDWLPITFGGGTKVEIKR	1399
VHCDR1	QTMNIV	1400
VHCDR2	DAS	1401
VHCDR3	QYQGDWLPIT	1402
注11E	DYVMITQSPILSVPTGPEPASISCRSSQLLHSDGNYLDWYLQKPGQSPQLLYWGSPYRASGVPDFRSGSGGTDFTLK QSEDFALVYCCQAGDWLPITFGGGTKVEIKR	1403
注11E	GNQSESVTEQDSKSTYSLSLTLSKADYKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	

CPA.7.047

図例	配列	配列番号
可変長 (x 1) の サイン	EVQLVDSGAELVKPKGSSVVKVSKASGGTSSSAISWVRQAPGQGEFWMGGIPGIVDIAQKFGQGRVITTDIST TOTAYMELSLTSEDATVYCCARDTARRVRGVPPYYIYAMDVWGQGGTTVYSS	1404
VHCDR1	GYTLHLS	1405
VHCDR2	EDPEDGET	1406
VHCDR3	ATAIPEATISYYIYAMDV	1407
注11C	EVQLVDSGAELVKPKGSSVVKVSKASGGTSSSAISWVRQAPGQGEFWMGGIPGIVDIAQKFGQGRVITTDIST TOTAYMELSLTSEDATVYCCARDTARRVRGVPPYYIYAMDVWGQGGTTVYSSASTKGPSVFLPASPSTSGTAAIGC LVQDFPEPTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLVSLSWVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVQKVPKSCDKTH TCPCPAPELLGGPSVFLPPKPKDILMSRTPETCVVDNSHEDPEVKFNWYDGVGVHNAKTKPREEQNSTYRV VSVLTVHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIETISKAGQGRPEQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGYPDSIAVEW ESNGQPNNTKTPPVLDSGGSEFLYSKLVDSKRWQCGNVTSCVMHEALHHHTYTKQSLSPGK DYVMITQSPILSVPTGPEPASISCRSSQLLHSDGNYLDWYLQKPGQSPQLLYWGSPYRASGVPDFRSGSGGTDFTLK ISRVEADYGVYVCQADLHSDGVTGGGTKVEIKR	1408
可変長 (x 1) の サイン	ISRVEADYGVYVCQADLHSDGVTGGGTKVEIKR	1409
VHCDR1	QSLVNRGNY	1410
VHCDR2	WGS	1411
VHCDR3	MQAVQNPPI	1412
注11E	DYVMITQSPILSVPTGPEPASISCRSSQLLHSDGNYLDWYLQKPGQSPQLLYWGSPYRASGVPDFRSGSGGTDFTLK ISRVEADYGVYVCQADLHSDGVTGGGTKVEIKR	1413
注11E	ALQSGNSQSVTEQDSKSTYSLSLTLSKADYKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	

10

20

【図 6 3 Z】

CPA.7.049

図例	配列	配列番号
可変長 (x 1) の サイン	QMQLVDSGAELVKPKGSSVVKVSKASGGTSSSAISWVRQAPGQGEFWMGGIPGIVDIAQKFGQGRVITTDIST AYMELSLTSEDATVYCCARDTARRVRGVPPYYIYAMDVWGQGGTTVYSS	1414
VHCDR1	GGTSSSA	1415
VHCDR2	IIPYGI	1416
VHCDR3	ARDTARRVRGVPPYYIYAMDV	1417
注11C	QMQLVDSGAELVKPKGSSVVKVSKASGGTSSSAISWVRQAPGQGEFWMGGIPGIVDIAQKFGQGRVITTDIST AYMELSLTSEDATVYCCARDTARRVRGVPPYYIYAMDVWGQGGTTVYSSASTKGPSVFLPASPSTSGTAAIGC LVQDFPEPTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLVSLSWVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVQKVPKSCDKTH TCPCPAPELLGGPSVFLPPKPKDILMSRTPETCVVDNSHEDPEVKFNWYDGVGVHNAKTKPREEQNSTYRV VSVLTVHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIETISKAGQGRPEQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGYPDSIAVEW ESNGQPNNTKTPPVLDSGGSEFLYSKLVDSKRWQCGNVTSCVMHEALHHHTYTKQSLSPGK DYVMITQSPILSVPTGPEPASISCRSSQLLHSDGNYLDWYLQKPGQSPQLLYWGSPYRASGVPDFRSGSGGTDFTLK EISRVEADYGVYVCQADLHSDGVTGGGTKVEIKR	1418
可変長 (x 1) の サイン	EISRVEADYGVYVCQADLHSDGVTGGGTKVEIKR	1419
VHCDR1	RLSDSDGNTN	1420
VHCDR2	SLS	1421
VHCDR3	MQRKFEFL	1422
注11E	DYVMITQSPILSVPTGPEPASISCRSSQLLHSDGNYLDWYLQKPGQSPQLLYWGSPYRASGVPDFRSGSGGTDFTLK EISRVEADYGVYVCQADLHSDGVTGGGTKVEIKR	1423
注11E	ALQSGNSQSVTEQDSKSTYSLSLTLSKADYKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	

CPA.7.050

図例	配列	配列番号
可変長 (x 1) の サイン	EVQLVDSGAELVKPKGSSVVKVSKASGGTSSSAISWVRQAPGQGEFWMGGIPGIVDIAQKFGQGRVITTDIST AYMELSLTSEDATVYCCARDTARRVRGVPPYYIYAMDVWGQGGTTVYSS	1424
VHCDR1	GGTSSSA	1425
VHCDR2	IIPYGI	1426
VHCDR3	ARDTARRVRGVPPYYIYAMDV	1427
注11C	EVQLVDSGAELVKPKGSSVVKVSKASGGTSSSAISWVRQAPGQGEFWMGGIPGIVDIAQKFGQGRVITTDIST AYMELSLTSEDATVYCCARDTARRVRGVPPYYIYAMDVWGQGGTTVYSSASTKGPSVFLPASPSTSGTAAIGC LVQDFPEPTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLVSLSWVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVQKVPKSCDKTH TCPCPAPELLGGPSVFLPPKPKDILMSRTPETCVVDNSHEDPEVKFNWYDGVGVHNAKTKPREEQNSTYRV VSVLTVHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIETISKAGQGRPEQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGYPDSIAVEW ESNGQPNNTKTPPVLDSGGSEFLYSKLVDSKRWQCGNVTSCVMHEALHHHTYTKQSLSPGK DYVMITQSPILSVPTGPEPASISCRSSQLLHSDGNYLDWYLQKPGQSPQLLYWGSPYRASGVPDFRSGSGGTDFTLK ISRVEADYGVYVCQADLHSDGVTGGGTKVEIKR	1428
可変長 (x 1) の サイン	ISRVEADYGVYVCQADLHSDGVTGGGTKVEIKR	1429
VHCDR1	QSLHSDGNY	1430
VHCDR2	LGS	1431
VHCDR3	MQALHTGVT	1432
注11E	DYVMITQSPILSVPTGPEPASISCRSSQLLHSDGNYLDWYLQKPGQSPQLLYWGSPYRASGVPDFRSGSGGTDFTLK ISRVEADYGVYVCQADLHSDGVTGGGTKVEIKR	1433
注11E	ALQSGNSQSVTEQDSKSTYSLSLTLSKADYKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	

30

40

50

【図 6 3 Y】

【図 6 3 B B】

CPA.7.028

図の 説明	配列	配列番号
可変域 (x 1) の メイン	QLQLIESGFLVKPESFTLSLTCTVTGSSISSSYWAWIRQPGKLEWIGGNYSGSYWVSLERSVTSQDTSKMQFS LKITSVTAADTAVYVCARGAWELRLGDWFDWGGQGLTVYSS	1434
vCDR1	GGSSSSSY	1435
vCDR2	IYSGST	1436
vCDR3	ARGAWELRLGDWFD	1437
全长110	QLQLIESGFLVKPESFTLSLTCTVTGSSISSSYWAWIRQPGKLEWIGGNYSGSYWVSLERSVTSQDTSKMQFS LKITSVTAADTAVYVCARGAWELRLGDWFDWGGQGLTVYSSASTKGPSVFLAPSSKTSGGTAALGQVDDYPEP VTVSWASGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVFPSSSLGTQTYICNVNHPKSNITKVDKVEPKSCDKHTCPCPAP ELLGPSVFLPPKRDITLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKWNYVDGVENVHNAKTRPREEQVNTYRVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGPYPSDAVEWESNGQPE NNYKTPPVDSDGSFFFLYSLKTVDKSRWQQGNVFCSMVHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1438
可変域 (x 1) の メイン	QSVLTQPPSVSGAPGQVTSCTGSSSNGAGYDIQWYQQLPGTAPKLLVGSNRPSPVDRFSGSKGTSASLATGL QAEDEADYCYOSVDSLSVYVFGGGTQLTVLGQPKAAPSVTLPPSSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAMKADSS PVKAGVETTTFSKQSNKYAAASSVLSLTFEQWKSHRYSQCQTHEGSTVEKTVAPTECS	1439
vCDR1	SSNIGAGVD	1440
vCDR2	GYS	1441
vCDR3	QSYDSSLSVVV	1442
全长108	QSVLTQPPSVSGAPGQVTSCTGSSSNGAGYDIQWYQQLPGTAPKLLVGSNRPSPVDRFSGSKGTSASLATGL QAEDEADYCYOSVDSLSVYVFGGGTQLTVLGQPKAAPSVTLPPSSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAMKADSS PVKAGVETTTFSKQSNKYAAASSVLSLTFEQWKSHRYSQCQTHEGSTVEKTVAPTECS	1443

CPA.7.030

図の 説明	配列	配列番号
可変域 (x 1) の メイン	QVQLQESGGGVQFPGSRLSCAASRTFFEDYAMHWIRQPGKLEWVSGISWKSQGINVADSVKGRFTISRDNAQ NSLYLQMNSLRRAEDTALYVCVKDPTLVATDRAFIHWGGTMTVSS	1444
vCDR1	RTFEDVA	1445
vCDR2	ISWSGGI	1446
vCDR3	VKDPITLVATDRAFI	1447
全长110	QVQLQESGGGVQFPGSRLSCAASRTFFEDYAMHWIRQPGKLEWVSGISWKSQGINVADSVKGRFTISRDNAQ NSLYLQMNSLRRAEDTALYVCVKDPTLVATDRAFIHWGGTMTVSSASTKGPSVFLAPSSKTSGGTAALGCLVKDY PPKPTVSNWASGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVFPSSSLGTQTYICNVNHPKSNITKVDKVEPKSCDKHTCPPC PAPELLGGPSVLEPPPKDITLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKENYVDGVENVHNAKTRPREEQVNTYRVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGPYPSDAVEWESNGQ PENNYKTPPVDSDGSFFFLYSLKTVDKSRWQQGNVFCSMVHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1448
可変域 (x 1) の メイン	DVMTQSPGSLPPVTPGEPASISCRSSQSLHSHNGYNLDWYQKPGQSPQLLVGNSNRASGVPDRFSGSGSDTFTLKI SRVEADGVGYCMQVLTQPTDPTFGQGLTKLEIKRAAPS	1449
vCDR1	QSLHSHNGYN	1450
vCDR2	LGS	1451
vCDR3	MQVLTQPTD	1452
全长108	DVMTQSPGSLPPVTPGEPASISCRSSQSLHSHNGYNLDWYQKPGQSPQLLVGNSNRASGVPDRFSGSGSDTFTLKI SRVEADGVGYCMQVLTQPTDPTFGQGLTKLEIKRAAPS LQSSNSQESVTEQDSKDSYSLSTLSLKADYEHKHHVACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	1453

10

20

【図 6 3 D D】

CPA.7.041

図の 説明	配列	配列番号
可変域 (x 1) の メイン	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTSSAISBWRQAPGQGFVWVGIGPIYGTIDYAQKFGQVTTITBESTST AYMELSLTSEDYAVYVCARDTARRVRGVPPYYVYAMDVWGGQGLTVYSS	1454
vCDR1	GGTFSSSA	1455
vCDR2	IIPYGIT	1456
vCDR3	ARDTARRVRGVPPYYVYAMDV	1457
全长110	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTSSAISBWRQAPGQGFVWVGIGPIYGTIDYAQKFGQVTTITBESTST AYMELSLTSEDYAVYVCARDTARRVRGVPPYYVYAMDVWGGQGLTVYSSASTKGPSVFLAPSSKTSGGTAALGCL LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVFPSSSLGTQTYICNVNHPKSNITKVDKVEPKSCDKHT TCPCPAPELLGGPSVLEPPPKDITLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKENYVDGVENVHNAKTRPREEQVNTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGPYPSDAVEW ESWGQPENNYKTPPVDSDGSFFFLYSLKTVDKSRWQQGNVFCSMVHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1458
可変域 (x 1) の メイン	EWLTQSPGSLPPVTPGEPASISCRSSQSLHSHNGYNLDWYQKPGQSPQLLVGNSNRASGVPDRFSGSGSDTFTLTISSLOE DFAVYCYQYDWPQTFGQGLTKLEIKRTVAAPS	1459
vCDR1	QNISS	1460
vCDR2	VAS	1461
vCDR3	HQSSSLPT	1462
全长108	QSVLTQPPSVSGAPGQVTSCTGSSSNGAGYDIQWYQQLPGTAPKLLVGSNRPSPVDRFSGSKGTSASLATGL QAEDEADYCYOSVDSLSVYVFGGGTQLTVLGQPKAAPSVTLPPSSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAMKADSS PVKAGVETTTFSKQSNKYAAASSVLSLTFEQWKSHRYSQCQTHEGSTVEKTVAPTECS	1463

CPA.7.016

図の 説明	配列	配列番号
可変域 (x 1) の メイン	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKCTSGTSSAISBWRQAPGQGFVWVGIGPIYGTIDYAQKFGQVTTITBESTSTA YMELSLTSEDYAVYVCARDTARRVRGVPPYYVYAMDVWGGQGLTVYSS	1464
vCDR1	GGTFSSSA	1465
vCDR2	IIPYGIT	1466
vCDR3	ARDTARRVRGVPPYYVYAMDV	1467
全长110	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKCTSGTSSAISBWRQAPGQGFVWVGIGPIYGTIDYAQKFGQVTTITBESTSTA YMELSLTSEDYAVYVCARDTARRVRGVPPYYVYAMDVWGGQGLTVYSSASTKGPSVFLAPSSKTSGGTAALGCL LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVFPSSSLGTQTYICNVNHPKSNITKVDKVEPKSCDKHT TCPCPAPELLGGPSVLEPPPKDITLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKENYVDGVENVHNAKTRPREEQVNTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTSKAGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGPYPSDAVEW ESWGQPENNYKTPPVDSDGSFFFLYSLKTVDKSRWQQGNVFCSMVHEALHNHYTQKSLSLSPGK	1468
可変域 (x 1) の メイン	EWLTQSPGSLPPVTPGEPASISCRSSQSLHSHNGYNLDWYQKPGQSPQLLVGNSNRASGVPDRFSGSGSDTFTLTISSLOE DFAVYCYQYDWPQTFGQGLTKLEIKRTVAAPS	1469
vCDR1	QSVSY	1470
vCDR2	DAS	1471
vCDR3	QVNDWDPQT	1472
全长108	EWLTQSPGSLPPVTPGEPASISCRSSQSLHSHNGYNLDWYQKPGQSPQLLVGNSNRASGVPDRFSGSGSDTFTLTISSLOE DFAVYCYQYDWPQTFGQGLTKLEIKRTVAAPS SQESVTEQDSKDSYSLSTLSLKADYEHKHHVACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	1473

30

40

50

【図 6 3 C C】

【図 6 3 E E】

【図 6 3 F F】

CPA.7.020

図の 説明 (x, y) : x, y サイズ	配列	図の番号
vICDR1	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVVKVSKASGDTFSSAISVWRQAPGQGFEWMGIPGIVGIDYVAKQFGGRVITTDIST TSTAYMELSLTSEDIAVYCARDTARRVRGVPYMYAMDVWGQGTITVSS	1474
	GGTFSSSA	1475
	LIPIVGIT	1476
vICDR2	ARDTARRVRGVPYMYAMDV	1477
vICDR3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVVKVSKASGDTFSSAISVWRQAPGQGFEWMGIPGIVGIDYVAKQFGGRVITTDIST TSTAYMELSLTSEDIAVYCARDTARRVRGVPYMYAMDVWGQGTITVSSASTKGPSVFLAPSKSTSGG TAALGCLGIDHFFPEVTVSWNSGALTSGVHTFPALVQSSGLTSSVTVPSLSLTQTYICNVNHPKSNITKVDKKV EPKSCDKHTCCPCAPPELLGGSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWVDGVEVHNAKTRP REQYNSTYRVSVTLVHGDWLNKGKVKSNKALPAPIETKSKAKGQPREPQVYTLPPSREMTKNQVSLTC LVAGFYPSDIAVEWESNGDSGSEFLYSKLTVDKSRWQOGNWFSCVMHEALHNHYTKSL	1478
	SLSPGK	
	EVMTQSPATLSISGERATLCRTSQNVGEVAVYQQKPGQAPRLIYDTFERAAGIPAFVSGSGSGTDFTLTISR VEPEDFAVYCCQRRDWPHTFGGTRLEIKRTVAAPS	1479
vICDR1	QNVYGE	1480
	DTF	1481
vICDR3	QQRDWPIT	1482
vICDR1	EVMTQSPATLSISGERATLCRTSQNVGEVAVYQQKPGQAPRLIYDTFERAAGIPAFVSGSGSGTDFTLTISR VEPEDFAVYCCQRRDWPHTFGGTRLEIKRTVAAPS/FHPPSDQLKSGTASVCLNNIYPREAVQWVMDN ALOSGNSQESVTEQDSKSTYSLSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	1483
	ALOSGNSQESVTEQDSKSTYSLSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	

CPA.7.038

図の 説明 (x, y) : x, y サイズ	配列	図の番号
vICDR1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVVKVSKASGDTFSSAISVWRQAPGQGFEWMGIPGIVGIDYVAKQFGGRVITTDIST TSTAYMELSLTSEDIAVYCARDTARRVRGVPYMYAMDVWGQGTITVSS	1484
	GGTFSSSA	1485
	LIPIVGIT	1486
vICDR2	ARDTARRVRGVPYMYAMDV	1487
vICDR3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVVKVSKASGDTFSSAISVWRQAPGQGFEWMGIPGIVGIDYVAKQFGGRVITTDIST TSTAYMELSLTSEDIAVYCARDTARRVRGVPYMYAMDVWGQGTITVSSASTKGPSVFLAPSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEVTVSWNSGALTSGVHTFPALVQSSGLTSSVTVPSLSLTQTYICNVNHPKSNITKVDKKVPEKSCDKH THTCCPCAPPELLGGSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWVDGVEVHNAKTRPREEQYNSTYR VSVTLVHGDWLNKGKVKSNKALPAPIETKSKAKGQPREPQVYTLPPSREMTKNQVSLTCVKGFPYSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSGSEFLYSKLTVDKSRWQOGNWFSCVMHEALHNHYTKSLSPGK	1488
	SLSPGK	
	EVMTQSPATLSISGERATLCRTSQNVGEVAVYQQKPGQAPRLIYDTFERAAGIPAFVSGSGSGTDFTLTISR VEPEDFAVYCCQRRDWPHTFGGTRLEIKRTVAAPS	1489
vICDR1	RDIDS	1490
	DAS	1491
vICDR3	HQYDNULT	1492
vICDR1	DIAMTQSPATLSISGERATLCRTSQNVGEVAVYQQKPGQAPRLIYDTFERAAGIPAFVSGSGSGTDFTLTISR VEPEDFAVYCCQRRDWPHTFGGTRLEIKRTVAAPS/FHPPSDQLKSGTASVCLNNIYPREAVQWVMDN ALOSGNSQESVTEQDSKSTYSLSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	1493
	ALOSGNSQESVTEQDSKSTYSLSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	

【図 6 3 H H】

CPA.7.044

図の 説明 (x, y) : x, y サイズ	配列	図の番号
vICDR1	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVVKVSKASGDTFSSAISVWRQAPGQGFEWMGIPGIVGIDYVAKQFGGRVITTDIST TSTAYMELSLTSEDIAVYCARDTARRVRGVPYMYAMDVWGQGTITVSS	1494
	GGTFSSSA	1495
	LIPIVGIT	1496
vICDR2	ARDTARRVRGVPYMYAMDV	1497
vICDR3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVVKVSKASGDTFSSAISVWRQAPGQGFEWMGIPGIVGIDYVAKQFGGRVITTDIST TSTAYMELSLTSEDIAVYCARDTARRVRGVPYMYAMDVWGQGTITVSSASTKGPSVFLAPSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEVTVSWNSGALTSGVHTFPALVQSSGLTSSVTVPSLSLTQTYICNVNHPKSNITKVDKKVPEKSCDKH THTCCPCAPPELLGGSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWVDGVEVHNAKTRPREEQYNSTYR VSVTLVHGDWLNKGKVKSNKALPAPIETKSKAKGQPREPQVYTLPPSREMTKNQVSLTCVKGFPYSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSGSEFLYSKLTVDKSRWQOGNWFSCVMHEALHNHYTKSLSPGK	1498
	SLSPGK	
	EVMTQSPATLSISGERATLCRTSQNVGEVAVYQQKPGQAPRLIYDTFERAAGIPAFVSGSGSGTDFTLTISR VEPEDFAVYCCQRRDWPHTFGGTRLEIKRTVAAPS	1499
vICDR1	ESVTF	1500
	DAS	1501
vICDR3	HQYDNULT	1502
vICDR1	EVMTQSPATLSISGERATLCRTSQNVGEVAVYQQKPGQAPRLIYDTFERAAGIPAFVSGSGSGTDFTLTISR VEPEDFAVYCCQRRDWPHTFGGTRLEIKRTVAAPS/FHPPSDQLKSGTASVCLNNIYPREAVQWVMDN ALOSGNSQESVTEQDSKSTYSLSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	1503
	ALOSGNSQESVTEQDSKSTYSLSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	

CPA.7.045

図の 説明 (x, y) : x, y サイズ	配列	図の番号
vICDR1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVVKVSKASGDTFSSAISVWRQAPGQGFEWMGIPGIVGIDYVAKQFGGRVITTDIST TSTAYMELSLTSEDIAVYCARDTARRVRGVPYMYAMDVWGQGTITVSS	1504
	GGTFSSSA	1505
	LIPIVGIT	1506
vICDR2	ARDTARRVRGVPYMYAMDV	1507
vICDR3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVVKVSKASGDTFSSAISVWRQAPGQGFEWMGIPGIVGIDYVAKQFGGRVITTDIST TSTAYMELSLTSEDIAVYCARDTARRVRGVPYMYAMDVWGQGTITVSSASTKGPSVFLAPSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEVTVSWNSGALTSGVHTFPALVQSSGLTSSVTVPSLSLTQTYICNVNHPKSNITKVDKKVPEKSCDKH THTCCPCAPPELLGGSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWVDGVEVHNAKTRPREEQYNSTYR VSVTLVHGDWLNKGKVKSNKALPAPIETKSKAKGQPREPQVYTLPPSREMTKNQVSLTCVKGFPYSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSGSEFLYSKLTVDKSRWQOGNWFSCVMHEALHNHYTKSLSPGK	1508
	SLSPGK	
	EVMTQSPATLSISGERATLCRTSQNVGEVAVYQQKPGQAPRLIYDTFERAAGIPAFVSGSGSGTDFTLTISR VEPEDFAVYCCQRRDWPHTFGGTRLEIKRTVAAPS	1509
vICDR1	QSLYRNGHNF	1510
	LGS	1511
vICDR3	MQALQTPPT	1512
vICDR1	DIAMTQSPATLSISGERATLCRTSQNVGEVAVYQQKPGQAPRLIYDTFERAAGIPAFVSGSGSGTDFTLTISR VEPEDFAVYCCQRRDWPHTFGGTRLEIKRTVAAPS/FHPPSDQLKSGTASVCLNNIYPREAVQWVMDN ALOSGNSQESVTEQDSKSTYSLSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	1513
	ALOSGNSQESVTEQDSKSTYSLSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	

【図 6 3 J J】

CHA.7.502

何の	配列	配列番号
可変域 (v-h) ドメイン	DVQLVESGGDLVQPGGSRKLSCTASGFTFSNFGMHVWRQAPEKGLEWVAVISSGSSTIYYADTVKGRFTISRDNPEPTLFIQMTSLRSEDAMYYCTRLDYYTNSYSMDHWGQGTSVTVSS	1514
vhCDR1	GFTFSNFG	1515
vhCDR2	ISSGSSTI	1516
vhCDR3	TRLDYYTNSYSMDH	1517
可変域 (v-l) ドメイン	QIVLTQSPALMSASPGEKVTLTCSASSSLPYIYMYQQKPGSSPKPWLYLTSLASGVPARFSGSRSGTSYSLTISSEAEADAATYYCQQWSSNPFTFGSGTKLEIK	1518
vlCDR1	SSLPY	1519
vlCDR2	LTS	1520
vlCDR3	QQWSSNPFT	1521

【図 6 3 K K】

CHA.7.503

何の	配列	配列番号
可変域 (v-h) ドメイン	QVQLQQSGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTSNWVHWVKORPGQGLEWIGYINP SNGYTECNQKFRDKATLSADKSSSTAYMQLNSLTADSAVVYCALMISAWLPYWG QGTLTVSA	1522
vhCDR1	GYTFTSNW	1523
vhCDR2	INPSNGYT	1524
vhCDR3	ALMISAWLPY	1525
可変域 (v-l) ドメイン	DIVLTQSPASLAISLQGRATISCRASQSVSASSSYVHWYQKPGQPPLIKIYASSLE SGVPSRFSGSGGTDFTLNIHPVEEEDATYYCLHTWEIPYTFGGGTKLEIK	1526
vlCDR1	QSVSASSSY	1527
vlCDR2	YAS	1528
vlCDR3	LHTWEIPYT	1529

10

【図 6 3 L L】

CHA.7.506

何の	配列	配列番号
可変域 (v-h) ドメイン	QVQLQQSGAELTRPGASVNLSCKASGYTFSYWMQVWVKORPGGLEWIGAIYPG DGDTRFNQKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLASEDSAVVYCATYYRYDDYWGQGT TLTVSS	1530
vhCDR1	GYTFSYW	1531
vhCDR2	IYPGDDT	1532
vhCDR3	ATYYRYDDY	1533
可変域 (v-l) ドメイン	QIVLTQSPALMSASPGEKVMTMTCSASSSYVMHWYQKQSGTSPKRWIYDTSKLASG VPTRFSGSGGTSTSLTISSEAEADAATYYCQQWSSNPYTFGGGTKLEIK	1534
vlCDR1	SSVSY	1535
vlCDR2	DTS	1536
vlCDR3	QQWSSNPYT	1537

【図 6 3 M M】

CHA.7.508

何の	配列	配列番号
可変域 (v-h) ドメイン	EVQLQQSGPDLVKPGASMKISCKASGYTFIDYNHWVKQSGKSLDWIGYIPYNG GTGVNQKFKNKATLTVDSSTAYMEVRSLTFFDSAVVYFCAREADYYGNRGQFDY WGGTLTVSA	1538
vhCDR1	GYTFIDYN	1539
vhCDR2	IYPYNGGT	1540
vhCDR3	AREADYYGNRGQFDY	1541
可変域 (v-l) ドメイン	DIQMTQSPASLSVSGETVTITCRASENIFSNLAWYQKQKSGPQLLVYSEANLAD GVPSRFSGSGGTQYSLKINSLSQSEDFGNYYCQHFWEIPTYTFGGGTTLEIK	1542
vlCDR1	ENIFSN	1543
vlCDR2	GEA	1544
vlCDR3	QHFWEIPTYT	1545

20

【図 6 3 N N】

CHA.7.510

何の	配列	配列番号
可変域 (v-h) ドメイン	QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGSLNTSGTGVGVIRQPSGKGLEWLTIIHWVN DNKIFYNTFLKSRLTISKETSNQVFLKIASVDTADAATYYCARMAYGNLWVFNWGQ GTLVAVST	1546
vhCDR1	GFSLNTSGTG	1547
vhCDR2	IHWNDNK	1548
vhCDR3	ARMAYGNLWFVN	1549
可変域 (v-l) ドメイン	DIVLTQSPASLAISLQGRASISCRASRVTISGYSYMIYVYQKPGQPPLIFYLASNL ASGVPSRFSGSGGTDFTLNHPVEEEDAATYYCQHSRELPYTFGGGTKLEIK	1550
vlCDR1	RSVTISGYSY	1551
vlCDR2	LAS	1552
vlCDR3	QHSRELPYT	1553

【図 6 3 O O】

CHA.7.512

何の	配列	配列番号
可変域 (v-h) ドメイン	QIQLVQSGPELKPRETVKISCASGYTETDYSMHVVKQAPGKGLKWMGWINTET GEPTYADDFKGRFAFSLASASSAYLQINILKDEDTATYFCARSRGGYYEDYYALDY WGQTSVTVSS	1554
vhCDR1	GYTETDYS	1555
vhCDR2	INTETGEP	1556
vhCDR3	ARSRGGYYEDYYALDY	1557
可変域 (v-l) ドメイン	DIQMTQSPASLASVSGSVTITCRASGNIIHYLAWYQKQKSGPQLLVYNNAKNLAD GVPSRFSGSGGTQFSLKINSLQPEDFGSYVCQHEWISPTTFGGGTKLEIK	1558
vlCDR1	GNIIHY	1559
vlCDR2	NAK	1560
vlCDR3	QHEWISPTT	1561

30

40

50

【図 6 3 P P】

CHA.7.514

何の	配列	配列番号
可変域 (v h) ドメイン	EVQLQSGGADLVKPGASVKLSCTASG FN IKD TY VDWVKQRPQGLDWIGRID PANG NTKYDPKFGKATITDSSNTAYLQLSNLTSED ^{AVYYC} ARYG SY PF DY WGRGTTLAVSS	1562
vhCDR1	GFNIKDIY	1563
vhCDR2	IDPANGNT	1564
vhCDR3	ARYGSYPYFDY	1565
可変域 (v l) ドメイン	SIVMTQTPKFLISAGDRVITICKASQ SV RNDVAWYQKQPGQSPKLLMYASNRYTGVPRITGSGYGTDFITITISTVQAEDLAVYFC QQDYSSPPT FGGGTKLEIK	1566
viCDR1	QSVRND	1567
viCDR2	YAS	1568
viCDR3	QQDYSSPPT	1569

【図 6 3 Q Q】

CHA.7.516

何の	配列	配列番号
可変域 (v h) ドメイン	QVQLQQSGPELVKPGVSVKISKVSGY TFTDYV MHWVKQSHAKSLFWIGHS PSYSG NTINYNQNFKGKATMTVDKSSSTAYMALARLTSEDSAIYYC AREGDLPMFAY WGQGLTVTVSA	1570
vhCDR1	GYTFTDYV	1571
vhCDR2	ISPYSGNT	1572
vhCDR3	AREGDLPMFAY	1573
可変域 (v l) ドメイン	QIVLTQSPTIMSASPGKVTMTCSASSSVSYIYWYQQNP6SGSPRLIY DT SILASGVPRFSGSGSGTYSLTISRMEAEADAATYYC QQWTSYPLT FGSGTKLEIK	1574
viCDR1	SSVSY	1575
viCDR2	DT S	1576
viCDR3	QQWTSYPLT	1577

10

【図 6 3 R R】

CHA.7.518

何の	配列	配列番号
可変域 (v h) ドメイン	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGY FT FDYINHWVKQSHGKSLFWIGVIY PIGGS GYNQKFKSKATLSADNPSS ^{AYMEL} RLSTSEDSAVYYC AREDKTARNAMDY WGQGLTPVTVSS	1578
vhCDR1	GYFTFDYN	1579
vhCDR2	IYPIGGS	1580
vhCDR3	AREDKTARNAMDY	1581
可変域 (v l) ドメイン	DIQMTQSPASLSVSGEVTITCRVSENI YSN IAWYQKQKQSPQLLVYE AIN LAEGVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQSEDFGSYYC QHF WGT PYT FGGGTKLEIK	1582
viCDR1	ENIYSN	1583
viCDR2	EAT	1584
viCDR3	QHFHWGTPYT	1585

【図 6 3 S S】

CHA.7.520_1

何の	配列	配列番号
可変域 (v h) ドメイン	DVQLQESGPELVKPSQSLSLTCTV TGSY TSDYAWHWIROFPGNKLEWIMGV ISYSG SISYNPSLKSISITRDTSKNQFFLQINSVTTEDTATYYCARHYRPPY AMDY WGQGLTSVTVSS	1586
vhCDR1	GSYTSDYA	1587
vhCDR2	ISYSGST	1588
vhCDR3	ARHYRPPYAMDY	1589
可変域 (v l) ドメイン	DIVMTQSPSSIAMSVGGKVTMSCKSS QSL LNSS NQKNY IAWYQKQPGQSPKLLVY FAS TRESGVPRDFIGSGSGTDFTLTITSVQAEDLADYFC QQHYSTPFT FGSGTKLEIK	1590
viCDR1	QSLNSSNQKNY	1591
viCDR2	FAS	1592
viCDR3	QQHYSTPFT	1593

20

【図 6 3 T T】

CHA.7.520_2

何の	配列	配列番号
可変域 (v h) ドメイン	QVQLQQSGPELVKPSQSLITCTV SG FLTSFGVHWVVRQSPGKLEWLGVIW SGGT IVYDAAFISRLSISKDNSKSVFFKMNLSLTNDTAIYYC ARK RGNFYVMDYWGQGLSVTVSS	1594
vhCDR1	GFSLTSFG	1595
vhCDR2	IWSGGT	1596
vhCDR3	ARKRGNFYVMDY	1597
可変域 (v l) ドメイン	DIVMTQSPSSIAMSVGQKVTMSCKSS QSL LNSS NQKNY IAWYQKQPGQSPKLLVY FAS TRESGVPRDFIGSGSGTDFTLTITSVQAEDLADYFC QQHYSTPFT FGSGTKLEIK	1598
viCDR1	QSLNSSNQKNY	1599
viCDR2	FAS	1600
viCDR3	QQHYSTPFT	1601

【図 6 3 U U】

CHA.7.522

何の	配列	配列番号
可変域 (v h) ドメイン	QVQLQQSGSELVRPGTSVKLSCKASGY TFT SYVHWVVRQ RHG QGLEWIGNV YPG SGSTNYDEKFKSGKGLTVDTSSSTAYMHLSSLTSEDSAVYYC TRG VLRFPLDYWGQGLTTLVSS	1602
vhCDR1	GYFTSYW	1603
vhCDR2	VYPGSGST	1604
vhCDR3	TRGVLRFPLDY	1605
可変域 (v l) ドメイン	DIVMTQAAPSVPTPGESVSI CRSSKSL HSNGNTIYWFLQRPQSGPHLIY RMS NLASGVPRDFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGYYCY MQH LEYPLTGAGTKLEIK	1606
viCDR1	KSLHSNGNTY	1607
viCDR2	RMS	1608
viCDR3	MQHLEYPLT	1609

30

40

50

【図 6 3 V V】

CHA.7.524

何の	配列	配列番号
可変域 (v h) ドメイン	QVQLQQSGPEVVRPGVSVKISKCKSGYKFPDYV/MHWVKQSHAKSIFWIGIISLYSGNTNYNQKFKGKATMTVDKSSSTAYMELARLTSEDSAIYYCAREGDLPMFAYWGQGLVTVSA	1610
vhCDR1	GYKFPDYV	1611
vhCDR2	ISIVSGNT	1612
vhCDR3	AREGDLPMFAY	1613
		1614
可変域 (v l) ドメイン	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCNASSSVSYMYWYQKQKPISSPRLLVDTISNLASGVFVRFSGSGSGTSYSLTIGRMEADAATYYCQWSSYPLTFGAGTKVEVK	
vlCDR1	SSVSY	1615
vlCDR2	DTS	1616
vlCDR3	QQWSSYPLT	1617

【図 6 3 WW】

CHA.7.525

何の	配列	配列番号
可変域 (v h) ドメイン	QVQLKESGPGGLVAPSSQLSITCTVSGFSLTAYNNWVRQPPGKGLWLGMIWGDGNTDYN SPLKSRLTISKDNKSKQVFLKMDSLQTDDTARYYCARDLKVRDRSPYTM DYWGQGSTVTVS	1618
vhCDR1	GFSLTAYN	1619
vhCDR2	IWGDGNT	1620
vhCDR3	ARDLKVRDRSPYTM DY	1621
		1622
可変域 (v l) ドメイン	NIMMTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSVLYSSNQKNYLAWYQKPGQSPKLIY WASNRESGVPRFTGSGSGTDFTLTISVQAEDLAVYYCHQYLSSYTFGGG TKLEIK	
vlCDR1	QSVLYSSNQKNY	1623
vlCDR2	WAS	1624
vlCDR3	HQYLSSYT	1625

10

【図 6 3 X X】

CHA.7.527

何の	配列	配列番号
可変域 (v h) ドメイン	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLCTVTGYSLTSDYAWNWRQFPGNKLEWMGYITYSGTITYNPSLKSRISTRDTSKNQFFLQLTSTVTEDTATYYCARRGSGTTVVG DWYFDVWGAGTTVTVS	1626
vhCDR1	GYSLTSDYA	1627
vhCDR2	ITYSGGT	1628
vhCDR3	ARRGSGTTVVG DWYFDV	1629
		1630
可変域 (v l) ドメイン	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQSLLYSFNQKYYLAWYQKPGQSPKLIYWASTRESGVPRFTGSGSGTDFTPTISSVTAEDLAVYYCQQFYTPYTFGGG TKLEMK	
vlCDR1	QSLLYSFNQKYY	1631
vlCDR2	WAS	1632
vlCDR3	QQFYTPYT	1633

【図 6 3 Y Y】

CHA.7.528

何の	配列	配列番号
可変域 (v h) ドメイン	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFITKSNMHVWKQSHGKSLWIGIYIPYNGGTGYNQKFKSKATLTVDISSTAYMELRSLTLED SAVYLCAREADYYGNRGQFDYWGQGLVTVSA	1634
vhCDR1	GYTFITKSN	1635
vhCDR2	IYPYNGGT	1636
vhCDR3	AREADYYGNRGQFDY	1637
		1638
可変域 (v l) ドメイン	DIQMTQSPASLSVSGETVTITCRASDNIFSNLAWYHQKQKSPHLLVYGATNLADGVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLSQSEDFGDYCYQHFWGTPYTFGGG TKLEIK	
vlCDR1	DNIFSN	1639
vlCDR2	GAT	1640
vlCDR3	QHFHWGTPYT	1641

20

【図 6 3 Z Z】

CHA.7.530

何の	配列	配列番号
可変域 (v h) ドメイン	QVQLQQSGAELMRPGTSVKVSCKASGYAFTNHLEWIKRPGQGLEWIGVINPGSDSDYNEKFKDKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSDSAVYFCARSLYNSWVFYWGQGLTVTVSA	1642
vhCDR1	GYAFTNHL	1643
vhCDR2	INPGSDST	1644
vhCDR3	ARSLYNSWVFY	1645
		1646
可変域 (v l) ドメイン	DIQMTQSPASLSASVGETVTTCRASENIVSYLAWYQKRGKSPQLLVYNAKTLVEGVPSRFSGSGSGTQTSKINSLSQSEDFGSYYCQHHYGTPYTFGGG TKLEIK	
vlCDR1	ENIVSY	1647
vlCDR2	NAK	1648
vlCDR3	QHHYGTPYT	1649

【図 6 3 A A A】

CHA.7.534

何の	配列	配列番号
可変域 (v h) ドメイン	EVQLQQSGAELVKPGASVRLSCTASGFSIRDITYHWVKRQPEQGLDWIGKIDPANGKSEYDPKFGGRATMTTDTSSNTAVLQLSSLTSEDTAVVYCTRYGYYPYFDVWGAGTTVTVS	1650
vhCDR1	GFSIRDIT	1651
vhCDR2	IDPANGKS	1652
vhCDR3	TRYGYYPY-DV	1653
		1654
可変域 (v l) ドメイン	SIVMTQTPKFLVSAQDRVAITCKASQSVRHDVWVWYQKPGQSPKLIYASSRYTGVPDRFTGSGGYGDTFTTISTVQAEDLALYFCLQDFSSPWTFGGG TKLEIK	
vlCDR1	QSVRHD	1655
vlCDR2	YAS	1656
vlCDR3	LQDFSSPWTF	1657

30

40

50

【図 6 3 B B B】

CHA.7.535

何の	配列	配列番号
可変域 (v h) ドメイン	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKTSQYFTKNTMHWVRQSHGKSLIEWIGGINPNSSGGASFNQKFMGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSED ~~SAVYYCARDGYDGDWFFDVWG~~ AGTTVTVSS	1658
vhCDR1	GYFTKNT	1659
vhCDR2	INPNSSGA	1660
vhCDR3	ARDGYDGDWFFDV	1661
可変域 (v l) ドメイン	DIQMNQSPFSLASLGDVTITCHASQNIYVWLSWYQQKPGNIPKLIYKASDLHTGVP ~~SRFSGSGSDFTLTNISLQPEDATYYCQQGGQSYPRITFGG~~ GTGLEIK	1662
vlCDR1	QNIYVW	1663
vlCDR2	KAS	1664
vlCDR3	QQGGQSYPRIT	1665

【図 6 3 C C C】

CHA.7.537

何の	配列	配列番号
可変域 (v h) ドメイン	QVQLKESGPGLVAPSSQSLITCTVSGFSLIGHGVNWIRQPPGKGLWLGVIWGDGNIDYNSALKSRISISKDNKSQVFLKMNSLQTD ~~DARTYFCAVNSAMDPYWGQGTAVTVSS~~	1666
vhCDR1	GFSLIGHG	1667
vhCDR2	IWGDGNT	1668
vhCDR3	AVNSAMDY	1669
可変域 (v l) ドメイン	NIVMTQSPKSM ~~SM~~ SVGERVTINCTASENVASEVSWYQQKPGQPKLLIYGTSNRYTGVPDRFTGSGSATDFTLTISVQAEDLDGYHCGQSYNYPITFGSGGTGLEIE	1670
vlCDR1	ENVASF	1671
vlCDR2	GTS	1672
vlCDR3	GQSYNYPIT	1673

10

【図 6 3 D D D】

CHA.7.538_1

何の	配列	配列番号
可変域 (v h) ドメイン	QVQLQQSGAELVRPGASVKISCKTSQYFTNYLIEWVKQRPGGLEWIGVINPGSGIY ~~YNDKFKVKTTLTADKSSSTAYMQLSSITSDOSAVVFCARSETHDTWFAYWGQGLTLVTSA~~	1674
vhCDR1	GYFTNYL	1675
vhCDR2	INPGSGGI	1676
vhCDR3	ARSETHDTWFAY	1677
可変域 (v l) ドメイン	DIVMTQSQKFISTSVGDRVSI ~~TC~~ KASQSVRIA ~~VAWFQQKPGQSPKALIVLAS~~ TRHTGVPDRFTGSGSGTDFLTLTISNVQSEDLADYTC ~~LQHWNYPYITFGG~~ GTGLEIKR	1678
vlCDR1	QSVRIA	1679
vlCDR2	LAS	1680
vlCDR3	LQHWNYPYT	1681

【図 6 3 E E E】

CHA.7.538_2

何の	配列	配列番号
可変域 (v h) ドメイン	QVQLQQSGAELVRPGTSVKM ~~SKAA~~ GYFTINYLIEWVKQRPGHGLEWIGDIYPGSGY ~~TNYNEKFKGKATLTADTSSSTAYMQLSSITSEDSAIYYCASPYGSSYGFAFWGQGT~~ TLVTSA	1682
vhCDR1	GYFTINYL	1683
vhCDR2	IYPGGGYT	1684
vhCDR3	ASPYGSSYGFAF	1685
可変域 (v l) ドメイン	DIVMTQSQKFISTSVGDRVSI ~~TC~~ KASQSVRIA ~~VAWFQQKPGQSPKALIVLAS~~ TRHTGVPDRFTGSGSGTDFLTLTISNVQSEDLADYTC ~~LQHWNYPYITFGG~~ GTGLEIKR	1686
vlCDR1	QSVRIA	1687
vlCDR2	LAS	1688
vlCDR3	LQHWNYPYT	1689

20

【図 6 3 F F F】

CHA.7.543

何の	配列	配列番号
可変域 (v h) ドメイン	QVQLKESGPGLVAPSSQSLITCTVSGFSLSGYGIKWVRQPPGKGLWLGVIWPGGGTIDYNSALKSRISISKDNKSQVFLKMNSLQTD ~~DARTYFCASDSLGIITFGYWGQGT~~ LTVTSA	1690
vhCDR1	GFSLSGYG	1691
vhCDR2	IWGDGST	1692
vhCDR3	ASDSLGIITFGY	1693
可変域 (v l) ドメイン	DIQM ~~QT~~ TSSLASLGDRTVISC ~~RASQDISNY~~ LINWYQQKPDGTVKLLIY ~~Y~~ TSRLHSGVPSRFSGSGSDTGLTISNLEQEDIATYYC ~~QQGNTLPLT~~ FGAGTKLEIK	1694
vlCDR1	QDISNY	1695
vlCDR2	YTS	1696
vlCDR3	QQGNTLPLT	1697

【図 6 3 G G G】

CHA.7.544

何の	配列	配列番号
可変域 (v h) ドメイン	QVQLKESGPGLVAPSSQSLITCTVSGFSLTSYAITWVRQPPGKGLWLGVIWPGGGTIDYNSALKSRISISKDNKSHLFKMN ~~SLQTD~~ DARTYFCVRSYDGYLDWYFDVWGTTVTVSS	1698
vhCDR1	GFSLTSYA	1699
vhCDR2	IWPGGGT	1700
vhCDR3	VRSYDGYLDWYFDV	1701
可変域 (v l) ドメイン	NIVMTQSPKSM ~~SM~~ SVGERVTLSC ~~KA~~ SENVGYVSWYQQKPDQSPKLLIYGASNRYTGVPDRFTGSGSATDFTLTISVQAEDLS ~~DYHCGQSYSPYITFGG~~ GTGLEII	1702
vlCDR1	ENVGTY	1703
vlCDR2	GAS	1704
vlCDR3	GQSYSPYIT	1705

30

40

50

【図 6 3 H H H】

CHA.7.545

何の	配列	配列番号
可変域 (v h) ドメイン	QIQLVQSGPDLKKPGETVKISKASGYFTTTYGMSSVVKQAPGRGLKWMGWINTYSGVSTFPDDFKGRFAFSLETSASTAYLQINNLIKNEDSATYFCARLGMGSTTGAGYFDVWGTGTTTVSS	1706
vhCDR1	GYFTITYG	1707
vhCDR2	INTYSGVS	1708
vhCDR3	ARLGMGSTTGAGYFDV	1709
		1710
可変域 (v l) ドメイン	DIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSVSSWYLHWYQOKSGASPKLIWYGTSLNLSGVPARFSGSGSGTSYSLTSSVEAEDAATYCCQQYRSDPYTFGSGTKLEIK	
vlCDR1	SSVSSWY	1711
vlCDR2	GTS	1712
vlCDR3	QQYRSDPYT	1713

【図 6 3 I I I】

CHA.7.546

何の	配列	配列番号
可変域 (v h) ドメイン	QIQLVQSGPELKKPGETVKISKASGYFTTTYGMSSVVKQAPGKGLKWMGWINTYSGVSTYADDFEGRFASFLETSVSTAYLQINNLIKNEDTATYFCARLGRGSTTGAGYLDVWGTGTTTVSS	1714
vhCDR1	GYFTITYG	1715
vhCDR2	INTYSGVS	1716
vhCDR3	ARLGRGSTTGAGYLDV	1717
		1718
可変域 (v l) ドメイン	DIVLTQSPAIMSASPGEKVMTCASSVSSWYLHWYQOKSGASPKLIWYGTSLNLSGVPARFSGSGSGTSYSLTSSVEAEDAATYCCQQYHSDPYTFGSGTKLEIK	
vlCDR1	SSVSSWY	1719
vlCDR2	GTS	1720
vlCDR3	QQYHSDPYT	1721

10

【図 6 3 J J J】

CHA.7.547

何の	配列	配列番号
可変域 (v h) ドメイン	QIQLVQSGPDLKKPGETVKISKASGYFTTTYGMSSVVKQAPGRGLKWMGWINTYSGVSTFPDDFKGRFAFSLETSASTAYLQINNLIKNEDSATYFCARLGMGSTTGAGYFDVWGTGTTTVSS	1722
vhCDR1	GYFTITYG	1723
vhCDR2	INTYSGVS	1724
vhCDR3	ARLGMGSTTGAGYFDV	1725
		1726
可変域 (v l) ドメイン	ENVLTQSPAIMSASLGEKVTLSRASSVSNVMYVYQOKSDASPKLIWYITSNLAPGVPARFSGSGSGNSYSLTSSVEGEDAATYCCQQFTSSPWTFGGGTKLEIK	
vlCDR1	SSVNY	1727
vlCDR2	YTS	1728
vlCDR3	QQFTSSPWT	1729

【図 6 3 K K K】

CHA.7.548

何の	配列	配列番号
可変域 (v h) ドメイン	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYFTFDYSMNWVKQSHGKSLWIGDITPNNGSPNRYNQKFKDKATITVDKSSSTVYMFIRSLTSFDSAVVYCASLFFDYVWGHGTTITVSS	1730
vhCDR1	GYFTDYS	1731
vhCDR2	ITPNNGSP	1732
vhCDR3	ASLFFDY	1733
		1734
可変域 (v l) ドメイン	DIVMTQSPSSLSVSAAGEKVTMSCKSSQLNSGNQKNYLAWYQQKPGQPPLIYIGASTRDSGVPDRFTGSGSGTDFTLTITSVQAEDLAVVYCCQNDHTYPYTFGGGTKLEIK	
vlCDR1	QSLNSGNQKNY	1735
vlCDR2	GAS	1736
vlCDR3	QNDHTYPYT	1737

20

【図 6 3 L L L】

CHA.7.549

何の	配列	配列番号
可変域 (v h) ドメイン	QVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGFTFTTHWMHWVRQRPQGLEWIGNYPSNGGSNYNEKFKTKATLTVDRSSSTAYMHLSSLTSEDSAVVYCARRVNWDGYYFDYWGGGTTTLTVSS	1738
vhCDR1	GFTFTTHW	1739
vhCDR2	IYPSNGGS	1740
vhCDR3	ARRVNWDGYYFDY	1741
		1742
可変域 (v l) ドメイン	DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTCASQNVGTNVAWYQOKPGQSPKLLIYSASRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFCQQYNSYPLTFGGGKLEIK	
vlCDR1	QNVGTN	1743
vlCDR2	SAS	1744
vlCDR3	QQYNSYPLT	1745

【図 6 3 M M M】

CHA.7.550

何の	配列	配列番号
可変域 (v h) ドメイン	QVQLQESGTELVKPGASVKLSCKASGYFTTSYWHWVKQRPGQGLEWIGNINPSNGGTNVNEKFKSKAALTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVVYCARRGLPYFFDYWGQGTTTLTVSS	1746
vhCDR1	GYFTSYW	1747
vhCDR2	INPSNGGT	1748
vhCDR3	ARRGLPYFFDY	1749
		1750
可変域 (v l) ドメイン	DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTCCKGSQNVGVNVAWYQQKPGQSPKALVYSASDRHSGVPDRFAGSGSGTDFTLTISNVQSEDLAEYFCQQYNSYPLTFAGTKLEIK	
vlCDR1	QNVGVN	1751
vlCDR2	SAS	1752
vlCDR3	QQYNSYPLT	1753

30

40

50

【図 6 3 V V V】

INCT 16KV 39*01 アークブレーキ用ワークに基づく現在の六ト五列 (ADM (C) 定義)

IGKV1-39*01 DIOMTOSPSLSSGVRVITTCRASISSYLNWQPGKPLLIIYAASLSQSGVSRFSGSGDFTLISLQDEPFIYQOQSYSTPP
(配列番号 1814) 通称領域 INCT J002421GK37-01|YTFQDQCTVLEIX (配列番号 1815)

	10	20	30	40	50	60	70	80
无列								
ADM	b b b	p p b	b b b	b i i	i i i b b	i b b	b b b	i b b
	10	20	30	40	50	60	70	80
530	DIQTOSTPSSLSANGDVATTC	RASENIYSTLS	WYQKRGKSNLYV	NXNTLVE	QVPSRFGSGSGCTGFTLTISSLDQSPDQVTC			
	* * *							
439-19	DIQTOSTPSSLSANGDVATTC	RASENIYSTLS	WYQKRGKSNLYV	LAASLQS	QVPSRFGSGSGCTGFTLTISSLDQSPDQVTC			
5301	DIQTOSTPSSLSANGDVATTC	RASENIYSTLS	WYQKRGKSNLYV	NXNTLVE	QVPSRFGSGSGCTGFTLTISSLDQSPDQVTC			
5302	DIQTOSTPSSLSANGDVATTC	RASENIYSTLS	WYQKRGKSNLYV	NXNTLVE	QVPSRFGSGSGCTGFTLTISSLDQSPDQVTC			
	#	#	S					

配列	90	100	
AbM	90	100	
	ibi	iib	a b b
9530	QHNGTPTT	GGCTGLEIK	*
	(配列番号1816)		
	QQSGTTP		
IGKV1-19	QHNGTPTT	GGCTGLEIK	(配列番号1817)
4530L1	QHNGTPTT	GGCTGLEIK	(配列番号1818)
4530L2	QHNGTPTT	GGCTGLEIK	(配列番号1819)

★脱アミノ置換: Q/S/A/D

【図 6 3 WWW】

何の	配列
ヒトヒト CH4.7.518 VH h518H41	QVQI VQSGAEVKKPGASVKASKGYTEIDYINWVQAQKQGHFAWGHGVPYLKESGVAQRHQ GRVTMRDTSTSTVYMELSLRSEDIAVYVCAREDKTARNAMDYWGQGLTVVSS (配列番号1826)
ヒトヒト CH4.7.518 VH h518H42	QVQI VQSGAEVKKPGASVKASKGYTEIDYINWVQAQKQGLEWIKYIYPIGGSGVAQKQGG RYTMRTDTSTSTVYMELSLRSEDIAVYVCAREDKTARNAMDYWGQGLTVVSS (配列番号1827)
ヒトヒト CH4.7.518 VH h518H43	QVQI VQSGAEVKKPGASVKASKGYTEIDYINWVQAQKQGLEWIKYIYPIGGSGVAQKQGG KATLEADISTISICAYMELSLRSEDIAVYVCAREDKTARNAMDYWGQGLTVVSS (配列番号1828)
ヒトヒト CH4.7.518 VH h518H44	QVQI VQSGAEVKKPGASVKASKGYTEIDYINWVQAQKQGLEWIKYIYPIGGSGVAQKQGG AHLADINSTIAVMELSLRSEDIAVYVCAREDKTARNAMDYWGQGLTVVSS (配列番号1829)
ヒトヒト CH4.7.518 VL h518HL1	DIQMTQSPSSLSASGDRVITCRYSNIYNSIAWYQKQPGAKPKLLIYEAJNLAEGPSRISGSGSGI DTITLTSSIQPEDFATVYVQHFWGTPPTQGGTKLEIK (配列番号1830)
ヒトヒト CH4.7.518 VL h518HL2	DIQMTQSPSSLSASGDRVITCRYSNIYNSIAWYQKQPGAKPKLLIYEAJNLAEGPSRISGSGSGI DYTLTSSIQPEDFATVYVQHFWGTPPTQGGTKLEIK (配列番号1831)
ヒトヒト CH4.7.518 VL h518HL3	DIQMTQSPSSLSASGDRVITCRYSNIYNSIAWYQKQPGAKPKLLIYEAJNLAEGPSRISGSGSGI DYTLTSSIQPEDFATVYVQHFWGTPPTQGGTKLEIK (配列番号1832)

【図 6 3 X X X】

何の ヒト化 CH4.7.538_1 VH h538IH1	配列 QVQLVQSGAEYKRRGASVAVSCK ASGAFNTYILIEWVRQAKGQGLIEWGVINFGSGGGYYAQKFG GRVTMDRTSTISVYMEISLSRSEDIAVYVCARSETHDTWFAIYWGQGTLVTVSS (配列番号 1 8 2 7)
ヒト化 CH4.7.538_1 VH h538IH2	QVQLVQSGAEYKRRGASVAVSCK ASGAFNTYILIEWVRQAKGQGLIEWGVINFGSGGGYYAQKFG RVMTADRTSTISVYMEISLSRSEDIAVYVCARSETHDTWFAIYWGQGTLVTVSS (配列番号 1 8 2 8)
ヒト化 CH4.7.538_1 VH h538IH3	QVQLVQSGAEYKRRGASVAVSCK FSGXAEINYLIEWVRQAKGQGLIEWGVINFGSGGGYYAQKFG RVILADISISLYMEISLSRSEDIAVYVCARSETHDTWFAIYWGQGTLVTVSS (配列番号 1 8 2 9)
ヒト化 CH4.7.538_1 VH h538IH4	QVQLVQSGAEYKRRGASVAVSCK TSGAFNTYILIEWVRQAKGQGLIEWGVINFGSGGGYYAQKFG RVTLIADKSSISLYMEISLSRSDIAVYVCARSETHDTWFAIYWGQGTLVTVSS (配列番号 1 8 3 0)
ヒト化 CH4.7.538_1/538_2 VL h538II1	DQMIGQSPNSLSASGDRTHITCKASQSRVAVAWYQKPGKAPKLLIYASIRHTGVPSRSGSGSGIT DFTLTISSLQPEDFATYYCLQHWNYEYFGGQTKLEK (配列番号 1 8 3 1)
ヒト化 CH4.7.538_1/538_2 VL h538II2	DQMIGQSPNSLSASGDRTHITCKASQSRVAVAWYQKPGKAPKLLIYASIRHTGVPSRSGSGSGIT DFTLTISVQPEDFATYYCLQHWNYEYFGGQTKLEK (配列番号 1 8 3 2)

【図 6 3 Y Y Y】

何の セト北	CHA7.538_2 VH h5382H1	QVQVYQSGAEVKRPGASVKASKGQYFETNFWGWAQRAQGLQLEWANGDVEGGGYINVAQKRFQGRVITMTDITSTVYMEISSLRSEDIAVYVCAPPYGSSYGEAFWGQGLTVTSSS (配列番号1833)
ヒト北	CHA7.538_2 VH h5382H2	QVQVYQSGAEVKRPGASVKASKGQYFETNFWGWAQRAQGLQLEWANGDVEGGGYINVAQKRFQGRVITMTDITSTVYMEISSLRSEDIAVYVCAPPYGSSYGEAFWGQGLTVTSSS (配列番号1834)
セト北	CHA7.538_2 VH h5382H3	QVQVYQSGAEVKRPGASVKASKGQYFETNFWGWAQRAQGLQLEWANGDVEGGGYINVAQKRFQGRVITMTDITSTVYMEISSLRSEDIAVYVCAPPYGSSYGEAFWGQGLTVTSSS (配列番号1835)
ヒト北	CHA7.538_1/538_2 VL h538H1	DIQMTQPSLSSASVGDRTVTKCASQSYRIAAVAWYQKQKAPKLIVL ¹ ASTRIITGVPSTRSGSGSGITDFTLTSSIQPHDEATVYCLQHWXPYPLTFCQGTKLHK (配列番号1836)
ヒト北	CHA7.538_1/538_2 VL h538H2	DIQMTQPSLSSASVGDRTVTKCASQSYRIAAVAWYQKQKAPKLIVL ¹ ASTRIITGVPSTRSGSGSGITDFTLTSSIQPHDEATVYCLQHWXPYPLTFCQGTKLHK (配列番号1837)

【図 6 3 Z Z Z Z】

例の ヒト化 CHA.7.524 VH h524H1	配列 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFDYVMHWVROAPGQGLEWMGIGSIYSGNTNYAQKFQGRV TMTTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAREGDLPMFAIWGQGTLVTYSS (配列番号1838)
ヒト化 CHA.7.524 VH h524H2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFDYVMHWVROAPGQGLEWMGIGSIYSGNTNYAQKFQGRV MTVDISTSTVYMEISLRLSDTAVYCARLGDLPMFAIWGQGTLVTYSS (配列番号1839)
ヒト化 CHA.7.524 VH h524H3	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKGSGYKFDYVMHWVROAPGQGLEWMGIGSIYSGNTNYAQKFQGRAT MTVDISTSTAYMEISLRLSEDTAVYCARLGDLPMFAIWGQGTLVTYSS (配列番号1840)
ヒト化 CHA.7.524 VH h524H4	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKGSGYKFDYVMHWVROAPGQGLEWMGIGSIYSGNTNYAQKFQGRAT MTVDKSTSTAYMEISLRLSEDTAVYCARLGDLPMFAIWGQGTLVTYSS (配列番号1841)
ヒト化 CHA.7.524 VL h524L1	HVLTQSPATLSISPGERATLSKNASSSYVMYVYQQKPGQAPRLIYDINSLASGIPARESCSGSGTDTLT ISSLEPEDFAVYYCQQWSSYPITFGQGTKLEIK (配列番号1842)
ヒト化 CHA.7.524 VL h524L2	HVLTQSPATLSISPGERATLSKNASSSYVMYVYQQKPGQAPRLIYDINSLASGIPARESCSGSGTDTLT TISSLEPEDFAVYYCQQWSSYPITFGQGTKLEIK (配列番号1843)
ヒト化 CHA.7.524 VL h524L3	HVLTQSPATLSISPGERVIMSCNASSSYVMYVYQQKPGQAPRLIYDINSLASGVPARESCSGSGTDTT LTISSWEHPDFAVYYCQQWSSYPITFGQGTKVEIK (配列番号1844)

【図 6 3 A A A A】

例の ヒト化 CHA.7.530 VH h530H1	配列 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNHLIEWVROAPGQGLEWMGVINPGSDSDTYAQKFQGRV TMTTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYCARSLYYNSWFYWGQGTIVTSS (配列番号1845)
ヒト化 CHA.7.530 VH h530H2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNHLIEWVROAPGQGLEWMGVINPGSDSDTYAQKFQGRV MTADISTSTVYMEISLRLSEDTAVYCARSLYYNSWFYWGQGTIVTSS (配列番号1846)
ヒト化 CHA.7.530 VH 530H3	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNHLIEWVROAPGQGLEWMGVINPGSDSDTYAQKFQGRAT LTADTSTSTAYMEISLRLSEDTAVYCARSLYYNSWFYWGQGTIVTSS (配列番号1847)
ヒト化 CHA.7.530 VH h530H4	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNHLIEWVROAPGQGLEWMGVINPGSDSDTYAQKFQGRATL TADKSTSTAYMEISLRLSEDTAVYCARSLYYNSWFYWGQGTIVTSS (配列番号1848)
ヒト化 CHA.7.530 VL h530L1	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASENITSYLAWYQKPGKAPKLLYNAKTLVEGVPFRFSGSGSGTDTT LTISSLQPEDFAVYYCQHHYGPYITFGQGTKLEIK (配列番号1849)
ヒト化 CHA.7.530 VL h530L2	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASENITSYLAWYQKPGKAPKTI VYNAKTLVEGVPFRFSGSGSGTDF TLTISSIQPEDFGTYTCQHHYGTITPTFGQGTKLEIK (配列番号1850)

【配列表】

0007348072000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

- (33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
- (31)優先権主張番号 62/582,756
- (32)優先日 平成29年11月7日(2017.11.7)
- (33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
- (31)優先権主張番号 62/515,452
- (32)優先日 平成29年6月5日(2017.6.5)
- (33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
- (31)優先権主張番号 62/547,051
- (32)優先日 平成29年8月17日(2017.8.17)
- (33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
- (31)優先権主張番号 62/618,005
- (32)優先日 平成30年1月16日(2018.1.16)
- (33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

前置審査

- ユージェン リミテッド内
- (72)発明者 リオン, リン
イスラエル国, ホロン 5 8 8 5 8 4 9, ハロクミム ストリート 2 6, コンピュージェン リミテ
ッド内
- (72)発明者 ウィーラン, サラ
イスラエル国, ホロン 5 8 8 5 8 4 9, ハロクミム ストリート 2 6, コンピュージェン リミテ
ッド内
- (72)発明者 コツリ, マヤ
イスラエル国, ホロン 5 8 8 5 8 4 9, ハロクミム ストリート 2 6, コンピュージェン リミテ
ッド内
- (72)発明者 マクレンキン, アーサー
イスラエル国, ホロン 5 8 8 5 8 4 9, ハロクミム ストリート 2 6, コンピュージェン リミテ
ッド内
- (72)発明者 オフィール, エラン
イスラエル国, ホロン 5 8 8 5 8 4 9, ハロクミム ストリート 2 6, コンピュージェン リミテ
ッド内
- (72)発明者 アルテベル, ゴーヤ
イスラエル国, ホロン 5 8 8 5 8 4 9, ハロクミム ストリート 2 6, コンピュージェン リミテ
ッド内
- (72)発明者 アズレイ, メイア
イスラエル国, ホロン 5 8 8 5 8 4 9, ハロクミム ストリート 2 6, コンピュージェン リミテ
ッド内
- (72)発明者 ログローニオ, ケイトリン
イスラエル国, ホロン 5 8 8 5 8 4 9, ハロクミム ストリート 2 6, コンピュージェン リミテ
ッド内
- (72)発明者 クマール, サンディーブ
イスラエル国, ホロン 5 8 8 5 8 4 9, ハロクミム ストリート 2 6, コンピュージェン リミテ
ッド内
- (72)発明者 デサイ, ラディカ
イスラエル国, ホロン 5 8 8 5 8 4 9, ハロクミム ストリート 2 6, コンピュージェン リミテ

ッド内

(72)発明者 チャン, クリストファー
イスラエル国, ホロン 5885849, ハロクミム ストリート 26, コンピュージェン リミテ
ッド内

審査官 菊池 美香

(56)参考文献 国際公開第2016/106302 (WO, A1)
国際公開第2016/134333 (WO, A1)
Cancer Res., April 2017, Vol. 77, 13_Supplement, Abstract 581
Journal of Immunotherapy, Nov. 2017, Vol. 5, Suppl. 2, p. 182, Abstract No. P369

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A61K 39/395

A61P 35/00

A61P 35/02

A61P 43/00

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)