(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-511831
(P2024-511831A)
(43)公表日　令和6年3月15日(2024.3.15)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07K	*16/28 (2006.01)*	C07K	16/28		4C084
A61K	*39/395 (2006.01)*	A61K	39/395	N	4C085
A61P	*35/00 (2006.01)*	A61P	35/00		4H045
A61P	*43/00 (2006.01)*	A61P	43/00	121	
A61K	*45/06 (2006.01)*	A61K	45/06		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全318頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-560276(P2023-560276)
(86)(22)出願日　令和4年3月29日(2022.3.29)
(85)翻訳文提出日　令和5年11月29日(2023.11.29)
(86)国際出願番号　PCT/IB2022/052897
(87)国際公開番号　WO2022/208353
(87)国際公開日　令和4年10月6日(2022.10.6)
(31)優先権主張番号　63/168,991
(32)優先日　令和3年3月31日(2021.3.31)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/275,651
(32)優先日　令和3年11月4日(2021.11.4)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　513032275
グラクソスミスクライン、インテレクチュアル、プロパティー、ディベロップメント、リミテッド
ＧＬＡＸＯＳＭＩＴＨＫＬＩＮＥ ＩＮＴＥＬＬＥＣＴＵＡＬ ＰＲＯＰＥＲＴＹ ＤＥＶＥＬＯＰＭＥＮＴ ＬＩＭＩＴＥＤ
イギリス国スティーブニッジ、ガネルズ、ウッド、ロード、ジーエスケー、メディスンズ、リサーチ、センター
(74)代理人　100120031
弁理士　宮嶋 学
(74)代理人　100120617
弁理士　浅野 真理
(74)代理人　100126099
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　抗原結合タンパク質およびそれらの組み合わせ

(57)【要約】
ＣＤ９６媒介性疾患の治療のための組成物、および関連する方法が提供される。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ガン治療を必要とするヒトにおいてガンを治療する方法であって、ＣＤ９６結合タンパク質、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを前記ヒトに投与することを含み、前記ＣＤ９６結合タンパク質が配列番号１１５のＣＤＲＨ１；配列番号１４５のＣＤＲＨ２；配列番号１４７のＣＤＲＨ３；配列番号９７のＣＤＲＬ１；配列番号９９のＣＤＲＬ２；および配列番号１０１のＣＤＲＬ３を含む、方法。
【請求項２】
前記ＣＤ９６結合タンパク質が配列番号８６のＶＨ領域および配列番号８５のＶＬ領域を含む、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記ＣＤ９６結合タンパク質が抗体である、請求項１または２に記載の方法。
【請求項４】
前記ＣＤ９６抗体がヒト野生型ＩｇＧ１　Ｆｃドメインをさらに含む、請求項３に記載の方法。
【請求項５】
前記ＣＤ９６抗体が配列番号１６５の重鎖および配列番号１６６の軽鎖を含む、請求項４に記載の方法。
【請求項６】
前記ＴＩＧＩＴアンタゴニストが抗ＴＩＧＩＴ抗体である、請求項１～５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７】
前記抗ＴＩＧＩＴ抗体が配列番号３６２のＶＨ領域および配列番号３６３のＶＬ領域を含む、請求項６に記載の方法。
【請求項８】
前記抗ＴＩＧＩＴ抗体がＥＯＳ８８４４８８である、請求項７に記載の方法。
【請求項９】
前記ＰＤ－１アンタゴニストが抗ＰＤ－１抗体である、請求項１～８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０】
前記抗ＰＤ－１抗体が配列番号１６０の重鎖配列および配列番号１６１の軽鎖配列を含む、請求項９に記載の方法。
【請求項１１】
前記抗ＰＤ－１抗体がドスタルリマブである、請求項１０に記載の方法。
【請求項１２】
前記ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストが約１．０：０．８０～約１．０：１．２（ＰＤ－１アンタゴニスト：ＴＩＧＩＴアンタゴニスト）の比率で前記ヒトに投与される、請求項１～１１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１３】
前記ＣＤ９６結合タンパク質、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストが、同時にまたは任意の順序で逐次的に前記ヒトに投与される、請求項１～１２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４】
前記ＣＤ９６結合タンパク質、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含む医薬組成物が前記ヒトに投与される、請求項１～１２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５】
ガンの治療における使用のための、ＣＤ９６結合タンパク質、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含む組み合わせ物であって、前記ＣＤ９６結合タンパク質が配列番号１１５のＣＤＲＨ１；配列番号１４５のＣＤＲＨ２；配列番号１４７のＣ

ＤＲＨ３；配列番号９７のＣＤＲＬ１；配列番号９９のＣＤＲＬ２；および配列番号１０１のＣＤＲＬ３を含む、組み合わせ物。
【請求項１６】
ガンの治療用の医薬の製造における、ＣＤ９６結合タンパク質、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストの使用であって、前記ＣＤ９６結合タンパク質が配列番号１１５のＣＤＲＨ１；配列番号１４５のＣＤＲＨ２；配列番号１４７のＣＤＲＨ３；配列番号９７のＣＤＲＬ１；配列番号９９のＣＤＲＬ２；および配列番号１０１のＣＤＲＬ３を含む、使用。
【請求項１７】
前記ガンが固形腫瘍である、請求項１～１４のいずれか一項に記載の方法、請求項１５に記載の使用のための組み合わせ物または請求項１６に記載の使用。
【請求項１８】
前記ガンが卵巣ガン、肺ガン、胃ガン、膀胱ガン、結腸直腸ガン、肝臓ガン、腎臓ガンおよび頭頸部扁平上皮ガンからなる群より選択される、請求項１～１４のいずれか一項に記載の方法、請求項１５に記載の使用のための組み合わせ物または請求項１６に記載の使用。
【請求項１９】
前記ガンが肺ガンである、請求項１８に記載の方法、使用のための組み合わせ物または使用。
【請求項２０】
前記肺ガンが非小細胞肺ガン（ＮＳＣＬＣ）である、請求項１９に記載の方法、使用のための組み合わせ物または使用。
【発明の詳細な説明】
【関連出願の相互参照】
【０００１】
本出願は、２０２１年３月３１日出願の米国仮出願第６３／１６８，９９１号および２０２１年１１月４日出願の米国仮出願第６３／２７５，６５１号に基づく優先権を主張する。前述の各出願の全内容は、参照により本明細書に援用される。
【技術分野】
【０００２】
電子的に提出された配列表
本出願には、ＡＳＣＩＩ形式で電子的に提出された配列表が含まれており、その全体が参照により本出願に援用される。２０２２年２月１日に作成された当該ＡＳＣＩＩコピーは、「ＰＵ６７０９５＿ＷＯ＿ＳＬ＿ＡＳＣＩＩ」と命名され、サイズは３６３ＫＢである。
【０００３】
技術分野
本発明は、ＣＤ９６、特にヒトＣＤ９６に特異的に結合する抗原結合タンパク質およびその断片に関する。本発明はまた、上記抗原結合断片を用いて疾患または障害を治療する方法、上記抗原結合断片を含む医薬組成物、および製造方法に関する。本発明の他の実施態様は、以下の説明から明らかになるであろう。
【背景技術】
【０００４】
ＣＤ９６／ＴＡＣＴＩＬＥ（「Ｔ細胞活性化後期発現増加型」）は、免疫グロブリンスーパーファミリーに属する細胞表面受容体で、主にＴ細胞、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞、ナチュラルキラーＴ（ＮＫＴ）細胞に発現している。ＣＤ９６は、ネクチンおよびネクチン様リガンドと相互作用することが知られているＣＤ２２６およびＴＩＧＩＴ（「ＩｇおよびＩＴＩＭドメインを持つＴ細胞免疫受容体」、ＷＵＣＡＭ、Ｖｓｔｍ３、ＶＳＩＧ９としても知られる）を含む受容体ファミリーに属する。ＣＤ１５５／ＮＥＣＬ５（「ネクチン様タンパク質－５」）は３つのレセプター（ＣＤ９６、ＴＩＧＩＴ、ＣＤ２２６

）すべてに対する主要なリガンドである。ＴＩＧＩＴはＣＤ２２６（１１９ｎＭ）よりも高い親和性（３．１５ｎＭ）でＣＤ１５５に結合し、ＣＤ９６の結合は中間的（３７．６ｎＭ）である（Martinet L. & Smyth M.J. Nat Rev Immunol. 2015 Apr; 15(4): 243-54）。ＣＤ１５５の他に、ＴＩＧＩＴとＣＤ２２６は別のリガンドＣＤ１１２とも結合するが、親和性はかなり低い。最近、ＣＤ１１２にも結合する新しい受容体ＣＤ１１２Ｒが発見された（Zhu Y., et al. 2016 Feb 8; 213(2): 167-76）。

【０００５】

この軸のレセプターの中で、ＣＤ２２６（ＤＮＡＭ－１）はＮＫ細胞の主要な活性化レセプターの一つである。ＣＤ２２６はガン細胞に対するＮＫ細胞の細胞傷害性を増強することが報告されており、腫瘍の免疫監視に重要である（Lakshmikanth T., et al., 2009; 119(5): 1251-63; Chan C.J. et al., 2010; 184(2): 902-11; Gilfillan S., et al., 2008; 205(13): 2965-73; 井口真中 et al., J Exp Med. 2008; 205(13): 2959-64）。逆に、ＣＤ９６（Chan C.J. et al., Nat Immunol. 2014; 15(5): 431-8）とＴＩＧＩＴ（Lozano E., et al., 2012; 188(8): 3869-75）は、ＮＫ細胞および／またはＴ細胞の機能を阻害することによって免疫応答を減衰させることが知られている。ＴＩＧＩＴの発現はＴ細胞の疲弊（Lozano E. et al., 2015; 125(11): 4053-62）およびＮＫ細胞の疲弊（Zhang Q., et al., Nat Immunol. 2018; 19(7): 723-32）と関連しており、いくつかの抗ＴＩＧＩＴ抗体が臨床開発中である。

【０００６】

全体として、ＣＤ２２６とＴＩＧＩＴについては、ＣＤ９６に比べてかなり多くの文献があり、メカニズムも理解されている。ＣＤ２２６は他の免疫活性化受容体のような古典的なＩＴＡＭモチーフを持っていない。リガンドが結合し受容体が二量体化すると、ＰＫＣやＶａｖ１タンパク質を含む一連のリン酸化イベントを通してポジティブなシグナル伝達を行う。ＴＩＧＩＴの細胞質尾部は、ＩＴＴモチーフと古典的な阻害性ＩＴＩＭモチーフを含む。ＣＤ１５５が結合すると、ＩＴＴモチーフのチロシンリン酸化が起こり、ＳＨＩＰ１が関与する免疫抑制シグナルが下流に伝達される。一方、ＣＤ９６のシグナル伝達はまだ解明されていない。ＣＤ９６の細胞質尾部には、潜在的に抑制性のＩＴＩＭモチーフが存在し、また複数の免疫活性化受容体（ＩＣＯＳやＣＤ２８など）に存在する潜在的に活性化性のＹＸＸＭモチーフが存在することが知られている（Georgiev H., et al., Front Immunol.）

【０００７】

ＣＤ９６は２５年以上前に発見されたが（Wang P.L., et al., 1992; 148(8): 2600-8）、ＣＤ２２６やＴＩＧＩＴとリガンドＣＤ１５５を共有する免疫グロブリンファミリーのメンバーであるという事実以外、ＣＤ９６の機能についてはほとんど知られていなかった（Fuchs A., et al., 2004; 172(7): 3994-8）。その後、ＣＤ９６とガンを関連付ける論文の多くは、白血病幹細胞（ＬＳＣ）マーカーとしてのＣＤ９６に焦点を当てたものであった。ＣＤ９６が潜在的なガン免疫の標的として示唆された最初の論文は、２０１４年にMark Smyth教授の研究室から発表された；ＣＤ９６がＮＫ細胞のＣＤ１５５結合においてＣＤ２２６と競合し、ＬＰＳによる活性化後のマウスにおいてＣＤ９６がＩＦＮγ（ガンマ）を含む炎症性サイトカインの産生を負に制御することが示された（Chan C.J., et al.）。ＣＤ９６ノックアウトマウスや抗ＣＤ９６抗体処置マウスは、ＭＣＡ誘発肉腫形成に対する感受性が低かった（同）。同じ研究において、ＣＤ２２６またはＣＤ１５５の遮断はより悪い転帰をもたらし、これはＣＤ１５５：ＣＤ２２６活性化経路の消失によるものと推測されている（同）。

【０００８】

その後、ガン治療におけるＣＤ９６の阻害を支持するさらなるｉｎ ｖｉｖｏ研究が発表されている（例えば、Blake S.J. et al., Cancer Discov. 2016; 6(4): 446-59; Brooks J., et al.: 475-88; Harjunpaa H., et al., 2018; 7(7): e1445949）。したがって、疾患の治療に使用するためのＣＤ９６を標的とする改良された抗原結合タンパク質およびその断片に対する必要性が存在する。そのような組成物および関連する方

法は、本開示において提供される。

【発明の概要】

【０００９】

本発明は、第１の態様において、ＣＤ９６結合タンパク質を提供する。本発明はまた、第２の態様において、ＣＤ９６結合タンパク質をコードする核酸構築物を提供する。第３の態様において、本発明は、第２の態様による核酸を含む、発現ベクターを提供する。第４の態様において、本発明は、先の態様に記載の核酸または発現ベクターを含む、組換え宿主細胞を提供する。本発明はさらに、第５の態様において、上記核酸配列またはベクターの発現に好適な条件下で先の態様に記載の宿主細胞を培養することを含み、それによりＣＤ９６結合タンパク質を含むポリペプチドが製造される、方法を提供する。本開示の第６の態様は、先の態様に記載の製造方法によって製造されたＣＤ９６結合タンパク質である。本発明はまた、第７の態様において、先の態様のいずれか１つに記載のＣＤ９６結合タンパク質および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物を提供する。本開示の別の態様は、疾患の治療を必要とする対象において疾患を治療する方法であって、治療上有効な量の先行する態様のいずれか一つに記載されるＣＤ９６結合タンパク質または医薬組成物を上記対象に投与することを含む、方法である。本開示のさらなる態様は、対象がＣＤ９６を発現するか否かをさらに含む、先の態様に記載の治療方法である。本開示の別の態様は、治療における使用または疾患の治療における使用のための、先行する態様のいずれか１つに記載のＣＤ９６結合タンパク質または医薬組成物である。

【００１０】

本発明の好ましい実施態様に関する以下の詳細な説明は、添付の図面と併せて読むと、より良く理解されるであろう。本発明を説明する目的で、現在好ましい実施態様が図面に示されている。しかしながら、本発明は、図面に示された実施態様の正確な配置および手段に限定されないことが理解されるべきである。

【図面の簡単な説明】

【００１１】

【図１】ヒトＣＤ３$^{+}$Ｔ細胞へのＣＤ９６結合タンパク質の結合（Ａ）、およびヒトＣＤ９６を発現するＣＨＯ細胞へのＣＤ１５５の結合を阻害するＣＤ９６結合タンパク質の能力（Ｂ）を示している。

【図２】ヒト（ａ）、カニクイザル（ｂ）またはマウス（ｃ）のＣＤ９６に対するＣＤ９６結合タンパク質の結合に関する溶液平衡滴定（ＳＥＴ）データを示す。

【図３】ヒトまたはカニクイザルＣＤ９６アイソフォームを一過性にトランスフェクトしたＨＥＫ細胞へのＣＤ９６結合タンパク質の結合を示す。

【図４】初代ヒトＴ細胞（全ＣＤ３$^{+}$Ｔ細胞対ＣＤ４$^{+}$またはＣＤ８$^{+}$サブセット）に対するＣＤ９６結合タンパク質の結合（対アイソタイプコントロール）を示す。

【図５】ＣＤ９６結合タンパク質と活性化初代カニクイザルＴ細胞との結合を示す。

【図６】イメージングサイトメトリーを用いたヒトＰＢＭＣへの結合後のＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞におけるイメージングサイトメトリーを用いたＣＤ９６の内在化を示す；ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の代表的な細胞イメージング（灰色＝ＣＤ８染色、白色＝ＣＤ９６結合タンパク質－ＰＥ染色）

【図７】ＣＤ９６結合タンパク質が、初代ヒトＴ細胞において膜ＣＤ９６に予め複合体化された場合、ＣＤ１５５：Ｆｃの上記Ｔ細胞への結合を妨げることを示す。

【図８】ＣＤ９６結合タンパク質によってヒトＴ細胞に予め結合されたＣＤ１５５：Ｆｃの置換を示す。

【図９－１】初代ヒトＴ細胞上のＣＤ９６へのＣＤ９６結合タンパク質の結合が、Ｆｃγ受容体を介した架橋および／またはシグナル伝達を誘導しないことを示す、ヒトＦｃγレポーターアッセイデータを示す。

【図９－２】初代ヒトＴ細胞上のＣＤ９６へのＣＤ９６結合タンパク質の結合が、Ｆｃγ受容体を介した架橋および／またはシグナル伝達を誘導しないことを示す、ヒトＦｃγレポーターアッセイデータを示す。

【図１０】ＣＤ４$^+$およびＣＤ８$^+$Ｔ細胞におけるヒトＡＤＣＣ標的細胞死滅アッセイデータを示す；ＣＤ９６結合タンパク質の存在下では、ＣＤ４$^+$またはＣＤ８$^+$Ｔ細胞のいずれにおいても細胞死増加の証拠は観察されなかった。
【図１１】ＣＤ４$^+$Ｔ細胞におけるヒトＣＤＣ標的細胞殺傷アッセイを示す；ＣＤ９６結合タンパク質から誘導された補体依存性細胞毒性の証拠は観察されない。
【図１２】混合ＰＭＢＣ－ＭＬＲアッセイにおけるＣＤ９６結合タンパク質（ＣＨＯ細胞またはＨＥＫ細胞から発現）のＩＦＮγ放出のＥＣ５０データを示す。
【図１３】ＣＤ４$^+$（Ａ）またはＣＤ８$^+$（Ｂ）Ｔ細胞の存在下または不存在下での、混合ＰＢＭＣ－ＭＬＲアッセイにおけるＣＤ９６結合タンパク質（ＨＥＫ細胞から発現）のＩＦＮγ産生に対する活性を示す。
【図１４】混合ＰＢＭＣ－ＭＬＲアッセイにおけるＩＦＮγおよびグランザイムＢの分泌に対するＣＤ９６結合タンパク質の効果を示す。
【図１５】混合ＰＢＭＣ－ＭＬＲアッセイにおいて、ＣＤ９６結合タンパク質および対照の存在下での、３日目における異なる細胞集団におけるＩＦＮγ$^+$細胞の頻度を示す。
【図１６】混合ＰＢＭＣ－ＭＬＲアッセイにおいて、ＣＤ９６結合タンパク質およびコントロールで処理した場合の、ＣＤ４$^+$、ＣＤ８$^+$およびＮＫ細胞集団におけるＣＤ９６$^+$細胞の頻度を示す。
【図１７】混合ＰＢＭＣ－ＭＬＲアッセイにおける、ＣＤ９６結合タンパク質での処理および対照でのＣＤ４$^+$、ＣＤ８$^+$、およびＮＫ細胞集団におけるＣＤ９６の発現レベルを示す。
【図１８】混合ＰＢＭＣ－ＭＬＲアッセイにおけるＣＤ２２６$^+$単独陽性対ＣＤ２２６$^+$ＣＤ９６$^+$二重陽性ＮＫ細胞の比率に対するＣＤ９６結合タンパク質の効果を示すＦＡＣｓの特徴付けを示す。
【図１９】混合ＰＢＭＣ－ＭＬＲアッセイにおけるＮＫ細胞総集団のうち、ＩＦＮγ$^+$ＧｒｚＢ$^+$二重陽性細胞に対するＣＤ９６結合タンパク質の効果を示すＦＡＣｓの特性図を示す。
【図２０】ヒトＰＢＭＣアッセイにおけるＩＦＮγ産生に対するプレート結合ＣＤ１５５－Ｆｃの阻害効果を示す。
【図２１】単独または抗ＰＤ１抗体もしくは抗ＴＩＧＩＴ抗体と組み合わせた腎ガンＴＩＬ機能アッセイにおけるＣＤ９６結合タンパク質の活性を示す。
【図２２Ａ】ＮＫ細胞依存性Ｂ１６Ｆ１０メラノーマ肺コロニー形成モデルにおけるＣＤ９６結合タンパク質の生物発光イメージング試験データを示し、Ｂ１６Ｆ１０ ＲＦｌｕｃメラノーマ細胞の注射後約１５分で取得された代表的な生物発光画像を示す。
【図２２Ｂ】ＮＫ細胞依存性Ｂ１６Ｆ１０メラノーマ肺コロニー形成モデルにおけるＣＤ９６結合タンパク質の生物発光イメージング試験データを示し、Ｂ１６Ｆ１０ ＲＦｌｕｃメラノーマ細胞の注射後約１５分で取得された代表的な生物発光画像を示す。
【図２３】ＣＤ４、ＣＤ８、またはＮＫ細胞の枯渇を伴う；枯渇を伴わないマウスにおける、Ｂ１６Ｆ１０細胞注射後１４日目の肺生物発光シグナルを示す。
【図２４】様々な群における肺転移に対するＣＤ９６結合タンパク質（対コントロール）の効果を示す、１４日目および２０日目のｉｎ ｖｉｖｏ生物発光肺シグナルを示す。
【図２５】２０日目（試験終了）における、ＣＤ９６結合タンパク質処理ＣＤ４$^+$／ＣＤ８$^+$枯渇マウス肺対コントロールの画像を示す。
【図２６】抗ＴＩＧＩＴｍＡｂ存在下におけるＣＤ９６結合タンパク質またはアイソタイプコントロール存在下でのＣＤ１５５コートＰＢＭＣアッセイにおけるＩＦＮγ産生を示し、ＭＳＤにより評価される。
【図２７】ＣＤ１５５コートＰＢＭＣアッセイにおける、抗ＴＩＧＩＴｍＡｂ存在下でのＣＤ９６結合タンパク質またはアイソタイプコントロール存在下でのＴＮＦα産生を示す（ＭＳＤにより評価）。
【図２８】抗ＴＩＧＩＴｍＡｂの存在下または非存在下、ＣＤ９６結合タンパク質またはアイソタイプコントロールの存在下で３日間での、ＣＤ１５５コートＰＢＭＣアッセイに

おけるＩＦＮγ産生を示し、ＭＳＤにより評価した。
【図２９Ａ】実施例１１に記載されるようにＣｙＴＯＦにより決定された、ヒト腫瘍における免疫サブセットにわたるＣＤ２２６軸発現を示す。図２９Ａ：ドナーのサブセットからの生きたＣＤ４５$^{+}$細胞（６１個を連結し、均一多様体近似投影（ＵＭＡＰ）分析により分析した）。Ｎ＝１２個の細胞サブセットをゲートし、２軸ゲート戦略を定義するために、正規免疫マーカーの発現を使用した。
【図２９Ｂ】実施例１１に記載されるようにＣｙＴＯＦにより決定された、ヒト腫瘍における免疫サブセットにわたるＣＤ２２６軸発現を示す。図２９Ｂ：Ｎ＝１４の腫瘍適応症と全サンプル（ｎ＝１０４）にわたるサンプル間の２軸ゲーティングされた集団の頻度。
【図２９Ｃ】実施例１１に記載されるようにＣｙＴＯＦにより決定された、ヒト腫瘍における免疫サブセットにわたるＣＤ２２６軸発現を示す。図２９Ｃ：ＣＤ２２６軸メンバーの発現を強調するＵＭＡＰを、シグナル強度（中央値質量強度、ＭＭＩ）について色分けして示す。
【図２９Ｄ】実施例１１に記載されるようにＣｙＴＯＦにより決定された、ヒト腫瘍における免疫サブセットにわたるＣＤ２２６軸発現を示す。図２９Ｄ：主要な免疫細胞サブセットにわたるＣＤ２２６軸メンバーの発現パーセント（％）を照合したもの。各記号は単一サンプルを表す。
【図３０Ａ】実施例１１に記載されるようにＣｙＴＯＦによって決定された、腫瘍適応症にわたるＮＫ細胞サブセット上のＣＤ２２６軸発現を示す。図３０Ａ：最低３０個のＮＫ細胞（２軸ゲーティングにより同定された７６個）を有する全ドナーからのＮＫ細胞を、ＵＭＡＰ解析のために連結した。ＮＫ細胞の２軸ゲーティング定義（図２９ＡのＵＭＡＰ解析により知らされている）には、ＣＤ３$^{-}$ＣＤ１９$^{-}$ＣＤ１５$^{-}$ＣＤ１１ｂ$^{-}$ＣＤ１１ｃ$^{-}$でもあるＣＤ５６$^{+}$細胞および／またはＮＫＧ２Ｄ$^{+}$細胞が含まれる。ユニークなタンパク質発現パターンを有する関心領域（ＲＯＩ）を図３０Ａ～３０Ｂに示す。
【図３０Ｂ】実施例１１に記載されるようにＣｙＴＯＦによって決定された、腫瘍適応症にわたるＮＫ細胞サブセット上のＣＤ２２６軸発現を示す。ユニークなタンパク質発現パターンを有する関心領域（ＲＯＩ）を図３０Ａ～３０Ｂに示す。図３０Ｂ：ＣＤ２２６軸メンバーの発現を強調するＮＫ細胞ＵＭＡＰを、シグナル強度（ＭＭＩ）により色分けして示す。
【図３０Ｃ】実施例１１に記載されるようにＣｙＴＯＦによって決定された、腫瘍適応症にわたるＮＫ細胞サブセット上のＣＤ２２６軸発現を示す。図３０Ｃ：腫瘍の適応症にわたる各サンプル中の各ＲＯＩ（ＵＭＡＰ上でゲーティングされたもの）内に含まれるＮＫ細胞の頻度を示す。
【図３０Ｄ】実施例１１に記載されるようにＣｙＴＯＦによって決定された、腫瘍適応症にわたるＮＫ細胞サブセット上のＣＤ２２６軸発現を示す。図３０Ｄ：ＮＫ　ＲＯＩ間の様々なマーカーのシグナル強度（金属強度の中央値、ＭＭＩ）。様々なクラスターが強調表示されている（枠で囲んだ）。すべてのＲＯＩでＭＭＩが５未満のマーカーおよびＣＤ２２６軸リガンド（ＣＤ１５５およびＣＤ１１２）は除去した。ＰＶＲＩＧに基づく解析はＮ＝６１サンプルで実施した。
【図３１Ａ】実施例１１に記載されるようにＣｙＴＯＦにより決定された、ヒト腫瘍全体のＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞サブセット上のＣＤ２２６軸発現を示す。図３１Ａ：２軸ゲーティングにより同定された、最低３０個のＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞（ｎ＝９７）を有する全ドナーからのＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞を、ＵＭＡＰ解析のために連結した。腫瘍浸潤ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞の２軸ゲーティング定義には、ＣＤ８$^{-}$ＣＤ１９$^{-}$ＣＤ５６$^{-}$ＣＤ１５$^{-}$ＣＤ１４$^{-}$ＣＤ１１ｂ$^{-}$で、Ｔｒｅｇ細胞を定義するＦｏｘＰ３の発現を有する、ＣＤ３$^{+}$ＣＤ４$^{+}$細胞が含まれた。得られたＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞ＵＭＡＰ上で、ユニークなタンパク質発現パターンを持つ関心領域（ＲＯＩ）を図３１Ａおよび図３１Ｂに示す。
【図３１Ｂ】実施例１１に記載されるようにＣｙＴＯＦにより決定された、ヒト腫瘍全体のＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞サブセット上のＣＤ２２６軸発現を示す。得られたＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞ＵＭＡＰ上で、ユニークなタンパク質発現パターンを持つ関心領域（ＲＯＩ）を図３１Ａおよ

び図３１Ｂに示す。図３１Ｂ：ＣＤ２２６軸メンバーの発現を強調したＣＤ４＋Ｔ細胞ＵＭＡＰを、シグナル強度（ＭＭＩ）で色分けしたもの。
【図３１Ｃ】実施例１１に記載されるようにＣｙＴＯＦにより決定された、ヒト腫瘍全体のＣＤ４＋Ｔ細胞サブセット上のＣＤ２２６軸発現を示す。図３１Ｃ：腫瘍の適応症にわたるサンプル間の（ＵＭＡＰ上でゲーティングされた）各ＲＯＩ内に含まれるＣＤ４＋Ｔ細胞の頻度。
【図３１Ｄ】実施例１１に記載されるようにＣｙＴＯＦにより決定された、ヒト腫瘍全体のＣＤ４＋Ｔ細胞サブセット上のＣＤ２２６軸発現を示す。図３１Ｄ：ＣＤ４＋Ｔ細胞ＲＯＩ間の様々なマーカーのシグナル強度（ＭＭＩ）。様々なクラスターが強調表示（枠で囲んだ）されている。最小限の発現（すべてのＲＯＩでＭＭＩが５未満）およびＣＤ２２６軸リガンド（ＣＤ１５５およびＣＤ１１２）を有するマーカーは除去した。ＰＶＲＩＧに基づく解析はＮ＝６１のサンプルで行った。
【図３２Ａ】実施例１１に記載されるようにＣｙＴＯＦによって決定された、ヒト腫瘍にわたるＣＤ８＋Ｔ細胞サブセット上のＣＤ２２６軸発現を示す。図３２Ａ：２軸ゲーティングにより同定された最低３０個のＣＤ８＋Ｔ細胞（ｎ＝９０）を有する全ドナーからのＣＤ８＋Ｔ細胞を、ＵＭＡＰ解析のために連結した。腫瘍浸潤ＣＤ８＋Ｔ細胞の２軸ゲーティング定義には、ＣＤ４－ＣＤ１９－ＣＤ５６－ＣＤ１５－ＣＤ１４－ＣＤ１１ｂ－でもあるＣＤ３＋ＣＤ＋８細胞が含まれた。得られたＣＤ８＋Ｔ細胞のＵＭＡＰ上で、ユニークなタンパク質発現パターンを有する関心領域（ＲＯＩ）を図３２Ａ～３２Ｂに示す。
【図３２Ｂ】実施例１１に記載されるようにＣｙＴＯＦによって決定された、ヒト腫瘍にわたるＣＤ８＋Ｔ細胞サブセット上のＣＤ２２６軸発現を示す。得られたＣＤ８＋Ｔ細胞のＵＭＡＰ上で、ユニークなタンパク質発現パターンを有する関心領域（ＲＯＩ）を図３２Ａ～３２Ｂに示す。図３２Ｂ：ＣＤ２２６軸メンバーの発現を強調したＣＤ８＋Ｔ細胞ＵＭＡＰを、シグナル強度（ＭＭＩ）で色分けしたもの。
【図３２Ｃ】実施例１１に記載されるようにＣｙＴＯＦによって決定された、ヒト腫瘍にわたるＣＤ８＋Ｔ細胞サブセット上のＣＤ２２６軸発現を示す。図３２Ｃ：腫瘍の適応症にわたる各サンプル中の（ＵＭＡＰ上でゲーティングされた）各ＲＯＩ内に含まれるＣＤ８＋Ｔ細胞の頻度。
【図３２Ｄ】実施例１１に記載されるようにＣｙＴＯＦによって決定された、ヒト腫瘍にわたるＣＤ８＋Ｔ細胞サブセット上のＣＤ２２６軸発現を示す。図３２Ｄ：ＣＤ８＋Ｔ細胞ＲＯＩ内の様々なマーカーのシグナル強度（ＭＭＩ）。様々なクラスターが強調表示されている（枠で囲んだ）。発現が最小のマーカー（すべてのＲＯＩでＭＭＩが５未満）およびＣＤ２２６軸リガンド（ＣＤ１５５およびＣＤ１１２）は除去した。ＰＶＲＩＧに基づく解析はＮ＝６１のサンプルで行った。
【図３３】実施例１１に記載されたようにＣｙＴＯＦによって決定された、ヒト腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）上のＣＤ２２６軸メンバー（ＣＤ９６、ＰＶＲＩＧ、ＴＩＧＩＴ、ＣＤ２２６）およびＰＤ－１発現の要約を示す。発現レベルは、－（発現なし）から＋＋＋（非常に高い）の相対発現で示される。相対発現は、関連するすべての免疫サブセットにわたる全体的な総発現を比較する。
【発明の具体的説明】
【００１２】
本開示は、ＣＤ９６結合タンパク質、当該タンパク質をコードする核酸、および関連する主題を提供する。
【００１３】
本明細書および特許請求の範囲において使用される場合、単数形「ａ」、「ａｎｄ」、および「ｔｈｅ」は、文脈が明確に指示しない限り、複数の参照を含む。したがって、例えば、「ペプチド鎖」への言及は、１つ以上のペプチド鎖への言及であり、当業者に公知のその等価物を含む。
【００１４】
本明細書および特許請求の範囲において使用される場合、用語「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ

）」は、「含む（including）」または「からなる（consisting）」を包含する。例えば、Ｘを「含む」組成物は、Ｘのみからなる場合もあれば、Ｘ＋Ｙのような付加的なものを含む場合もある。

【００１５】

「から本質的に構成される」という用語は、特徴の範囲を、指定された材料またはステップ、および記載された特徴の基本的特性に重大な影響を与えないものに限定している。

【００１６】

「からなる」という用語は、追加成分の存在を除外する。

【００１７】

他に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野における当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に記載されるものと類似または同等の任意の組成物および方法が、本開示の方法の実施または試験において使用されうるが、例示的な組成物および方法が本明細書に記載される。本明細書に記載される本開示の態様および実施態様のいずれかを組み合わせることもできる。例えば、本明細書に開示される任意の従属請求項または独立請求項の主題は、多重に組み合わされてもよい（例えば、各従属請求項からの１つ以上の記載は、それらが従属する独立請求項に基づいて単一の請求項に組み合わされてもよい）。

【００１８】

本明細書で提供される範囲には、記述された特定の範囲内のすべての値、および特定の範囲の終点に関する値が含まれる。また、本開示の図および表には、本明細書に開示される方法のいずれかの要素を構成しうる範囲、および離散値が記載されている。

【００１９】

本明細書に記載される濃度は、常温常圧で決定される。これは、例えば、室温またはプロセスストリームの特定部分内の温度および圧力の場合がある。好ましくは、濃度は、２５℃および１バールの圧力の標準状態で決定される。

【００２０】

「約」という用語は、特定の測定値について平均値の２標準偏差以内の値を意味する。

【００２１】

「親和性」とは、ある分子と他の分子との結合の強さのことである。抗原結合タンパク質の標的に対する結合親和性は、平衡法（酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）、ラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ）など）、または速度論（ＢＩＡＣＯＲＥ装置などを用いた表面プラズモン共鳴分析など）により決定することができる。

【００２２】

本明細書で使用する「抗原」という用語は、抗原結合タンパク質によって選択的に認識される高分子の構造を指す。抗原には、タンパク質（多糖を含むか、または含まない）または１つ以上のＴ細胞エピトープを含むタンパク質組成物が含まれるが、これらに限定されない。本明細書で想定されるように、抗原結合タンパク質の標的結合ドメインは、特定のアミノ酸配列や高分子ではなく、糖タンパク質の糖側鎖を認識することがある。したがって、糖部分または硫酸化糖部分が抗原として機能する。

【００２３】

本明細書で使用する「抗原結合タンパク質」という用語は、単離されたタンパク質、抗体、抗体断片（例えば、Ｆａｂなど）、および他の抗体由来のタンパク質構築物、例えば、ＣＤ９６に結合可能なドメイン（例えば、ドメイン抗体など）を含むものを指す。このような代替抗体フォーマットには、トリアボディ、テトラボディ、ミニ抗体、ミニボディが含まれる。また、アフィボディ、ＳｐＡスカフォールド、ＬＤＬ受容体クラスＡドメイン、アビマー（例えば、米国特許出願公開第２００５／００５３９７３号明細書、同第２００５／００８９９３２号明細書、同第２００５／０１６４３０１号明細書を参照）、またはＥＧＦドメインなどの適切な非免疫グロブリンタンパク質スカフォールドまたは骨格上に、本開示に従う任意の分子の１つ以上のＣＤＲを配置することができる代替スカフォールドも含まれる。ＡＢＰには、このような抗体や他の分子の抗原結合断片も含まれる。

さらに、ＡＢＰは、適切な軽鎖と対になった場合、全長抗体、（Ｆａｂ’）$_2$断片、Ｆａｂ断片、二重特異性分子もしくは二重パラトピック分子、またはそれらに相当するもの（ｓｃＦＶ、バイボディ、トリボディまたはテトラボディ、Ｔａｎｄａｂなど）にフォーマットされた本発明のＶＨ領域を含んでもよい。ＡＢＰは、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、またはＩｇＧ４、あるいはＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＥ、またはＩｇＤ、あるいはそれらの修飾変異体である抗体を含んでいてもよい。抗体重鎖の定常ドメインは適宜選択することができる。軽鎖定常ドメインは、κまたはλ定常ドメインであってもよい。ＡＢＰはまた、抗原結合領域と非免疫グロブリン領域を含む国際公開第８６／０１５３３号に記載されているタイプのキメラ抗体であってもよい。本開示の抗原結合タンパク質は、抗体および賦形剤を含む凍結乾燥粉末として提供され得、これは薬学的に許容可能な担体（例えば、滅菌水）と再構成されうる。この再構成された医薬組成物は、その後、皮下または静脈内（例えば、さらに希釈して）のいずれかで投与することができる。本開示の抗原結合タンパク質はまた、抗体、賦形剤および薬学的に許容可能な担体を含む液体処方物として提供されうる。この液体医薬組成物は、（例えば、さらに希釈して）皮下または静脈内に投与することができる。用語「ＡＢＰ」、「抗原結合タンパク質」および「結合タンパク質」は、本明細書において互換的に使用される。本明細書において、「ペプチド」、「ポリペプチド」および「タンパク質」という用語は、互換的に使用され、ペプチド結合によって共有結合したアミノ酸残基を含む化合物を指す。タンパク質またはペプチドは少なくとも２つのアミノ酸を含んでいなければならず、タンパク質またはペプチドの配列を構成するアミノ酸の最大数に制限はない。ポリペプチドには、ペプチド結合によって互いに結合した２個以上のアミノ酸を含むペプチドまたはタンパク質が含まれる。本明細書において、この用語は、例えば、一般にペプチド、オリゴペプチドおよびオリゴマーとしても当技術分野で言及される短い鎖と、多くの種類があり、一般にタンパク質として当技術分野で言及される長い鎖の両方を指す。「ポリペプチド」には、例えば、生物学的に活性な断片、実質的に相同なポリペプチド、オリゴペプチド、ホモダイマー、ヘテロダイマー、ポリペプチドの変異体、修飾ポリペプチド、誘導体、アナログ、融合タンパク質などが含まれる。ポリペプチドには、天然ペプチド、組換えペプチド、合成ペプチド、またはそれらの組み合わせが含まれる。

【００２４】

本明細書で使用する「抗体変異体」という用語は、少なくとも１つの重鎖、軽鎖、またはこれらの組み合わせにおける少なくとも１つのアミノ酸修飾（例えば、異なるアミノ酸側鎖を有することによって）、翻訳後修飾、または他の修飾によって、親抗体に比べて構造変化（例えば、異なるアミノ酸側鎖、異なる翻訳後修飾、または他の修飾）をもたらすことにより、親抗体と異なる抗体を意味する。構造変化は、ＬＣ－ＭＳ、直接シークエンシングなどの当該技術分野でよく知られた様々な方法によって直接的に、あるいは等電点集束などの方法を介して間接的に決定することができる。このような方法は当業者によく知られている。

【００２５】

本明細書で用いる「エピトープ」という用語は、特定の結合ドメインと接触する抗原の部分を指す。エピトープは、直鎖状であってもよいし、コンフォメーション／不連続であってもよい。コンフォメーション性エピトープまたは不連続性エピトープは、他の配列によって分離された、すなわち抗原の一次配列において連続した配列にないアミノ酸残基を含む。これらの残基はペプチド鎖の異なる領域に由来していても、抗原の三次元構造では近接している。多量体抗原の場合、コンフォメーションエピトープや不連続エピトープには、異なるペプチド鎖の残基が含まれることがある。エピトープ内に含まれる特定の残基は、コンピュータモデリングプログラムにより、またはＸ線結晶構造解析のような当該分野で公知の方法により得られる三次元構造により決定することができる。本明細書で想定されるように、エピトープという用語は、抗原結合タンパク質またはドメインによって認識されうるポリペプチドに対する翻訳後修飾、例えばグリコシル化タンパク質の糖部分を含む。

【００２６】
本明細書で使用する「単離された」という用語は、自然の状態から変化または除去されたことを意味する。例えば、生きた動物に天然に存在する核酸またはペプチドは「単離された」ものではないが、天然状態の共存物質から部分的または完全に分離された同じ核酸またはペプチドは「単離された」ものである。単離された核酸またはタンパク質は、実質的に精製された形態で存在することもできるし、例えば宿主細胞のような非天然環境で存在することもできる。
【００２７】
ＣＤ９６（分化クラスター９６）はＴＡＣＴＩＬＥとしても知られ、Ｔ細胞とＮＫ細胞に発現する受容体で、ＣＤ２２６（ＤＮＡＭ０１）と配列類似性を持ち、免疫グロブリンスーパーファミリーに属する１型膜貫通糖タンパク質である。
【００２８】
ヒトＣＤ９６には３つのアイソフォームがある：２つの膜型（Ｖ１；Ｖ２）と可溶性型である。より長いＶ１アイソフォームは５８５アミノ酸のタンパク質で、ＭＷは６５，６３４Ｄａである。より短いアイソフォームＶ２（５６９ａａ）は６３，８８８ＤａのＭＷを持つ。Ｖ２はＶ１と異なり、第２のドメインのＩｇフォールドが短く欠失している。ＣＤ９６の第１のドメインはＣＤ１５５結合に必要なエピトープを含んでおり、第２のドメインは結合の大きさ／強さを調節すると報告されている。ＣＤ９６Ｖ２はＣＤ９６Ｖ１よりもはるかに強くＣＤ１５５に結合し、急性骨髄性白血病ＡＭＬ（細胞）を除き、主に発現している型である。可溶型ＣＤ９６（ｓＣＤ９６）についてはほとんど知られていない。ｓＣＤ９６は健康なドナー血液で検出され（１～３ｎｇ／ｍｌ）、Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）ＨＢＶ／肝硬変患者ではより高いレベルが検出されたことが報告されている。
【００２９】
正常ヒト組織のｍＲＮＡ解析によると、ＣＤ９６（ＣＤ９６のＶ１とＶ２の両方を検出するプローブ）の発現が最も高いのは造血細胞である。ＣＤ９６の発現は、脾臓、肺、甲状腺、小腸などのリンパ球を多く含む組織でも観察される。造血細胞の中では、ＣＤ９６はＴ細胞とＮＫ細胞に最も多く、一部のＢ細胞では発現が低い。ＣＤ９６と同様に、ＴＩＧＩＴとＣＤ２２６は造血細胞で最も多く、Ｔ細胞とＮＫ細胞の両方で発現している。ＣＤ２２６は従来のＤＣ細胞でも発現している。リガンドＣＤ１５５はヒト正常組織で幅広い発現パターンを示し、ＤＣ細胞やマクロファージ（抗原提示細胞）でも発現している。ＣＤ１５５はＴ細胞やＮＫ細胞では発現していない。
【００３０】
本明細書において、「ＣＤ９６アンタゴニスト」または「ＣＤ９６結合タンパク質」とは、Ｔ細胞またはＮＫ細胞に発現するＣＤ９６とＣＤ１５５との結合を阻害する化学化合物または生物学的分子を意味する。
【００３１】
抗原結合タンパク質－標的抗原相互作用の結合親和性（ＫＤ）は、１ｍＭ以下、１００ｎＭ以下、１０ｎＭ以下、２ｎＭ以下、または１ｎＭ以下であってもよい。あるいは、ＫＤは５～１０ｎＭ；または１～２ｎＭであってもよい。ＫＤは１ｐＭ～５００ｐＭ；または５００ｐＭ～１ｎＭであってもよい。例えば、ある種の有用なこのような変異体は、少なくとも約４０ｎＭ、または少なくとも約３５ｎＭ、または少なくとも約３０ｎＭ、例えば約１０ｐＭ～約３０ｎＭの結合親和性（ＫＤ）を有する。
【００３２】
抗原結合タンパク質の結合親和性は、会合定数（Ｋａ）と解離定数（Ｋｄ）によって決定される（ＫＤ＝Ｋｄ／Ｋａ）。結合親和性は、表面プラズモン共鳴（例えばＢＩＡＣＯＲＥ装置を使用）により測定することができる。例えば、被験抗体をプロテイン－Ａコートされたセンサー表面で捕捉し、この表面上に標的抗原を流すことにより測定することができる。あるいは、結合親和性はＦＯＲＴＥＢＩＯによって測定することができる。例えば、被験抗体レセプターをプロテインＡコートされたニードルで捕捉し、この表面上に標的抗原を流す。あるいは、ＭＳＤ－ＳＥＴ分析（ＭＳＤ溶液平衡滴定）を用いて結合親和

性（ＫＤ）を測定することもできる（例えば、標準結合ＭＳＤプレートで滴定され、ＭＳＤ ＳＥＣＴまたはＩＭＡＧＥＲを用いて検出された被験抗体を用いて）。ＭＳＤ－ＳＥＴは抗体の溶液相、平衡親和性を決定する。この既知の方法は、一連の抗体濃度を滴定した平衡状態における遊離抗原の検出に依存する。

【００３３】

Ｋｄは、１×１０$^{-3}$Ｍｓ$^{-1}$以下、１×１０$^{-4}$Ｍｓ$^{-1}$以下、または１×１０$^{-5}$Ｍｓ$^{-1}$以下であってよい。Ｋｄは１×１０$^{-5}$Ｍｓ$^{-1}$～１×１０$^{-4}$Ｍｓ$^{-1}$、または１×１０$^{-4}$Ｍｓ$^{-1}$～１×１０$^{-3}$Ｍｓ$^{-1}$であってもよい。Ｋｄが遅い場合、抗原結合タンパク質－標的抗原複合体の解離が遅くなり、標的抗原の中和が改善される可能性がある。

【００３４】

本明細書で使用される「特異的抗原結合活性」という用語は、例えば表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）によって測定される抗原結合活性を意味する。ＣＤ９６特異的結合活性は、ＢＩＡＣＯＲＥ装置を用いたＳＰＲにより、例えば結合モードで測定することができる。これは結合活性をサンプル中の総タンパク質含量で割ったものである。

【００３５】

本明細書では、「ＶＨ」および「ＶＬ」という用語は、抗原結合タンパク質の重鎖可変領域および軽鎖可変領域をそれぞれ指すために使用される。

【００３６】

「ＣＤＲ」とは、抗原結合タンパク質の相補性決定領域アミノ酸配列と定義される。これらは免疫グロブリン重鎖および軽鎖の超可変領域である。免疫グロブリンの可変部には、重鎖と軽鎖にそれぞれ３つのＣＤＲ（またはＣＤＲ領域）が存在する。したがって、本明細書で使用する「ＣＤＲ」は、３つの重鎖ＣＤＲすべて、３つの軽鎖ＣＤＲすべて、重鎖および軽鎖ＣＤＲすべて、または少なくとも１つのＣＤＲを指し、ここで少なくとも１つのＣＤＲはＣＤＲＨ３である。フレームワーク領域は、これらのＣＤＲ領域のそれぞれに続く。許容される重鎖可変領域および軽鎖可変領域のフレームワーク１、フレームワーク２およびフレームワーク３領域は、当業者によって容易に認識される。許容可能な重鎖定常領域（ヒンジ領域を含む）および軽鎖定常領域は、同様に当業者によって容易に認識される。許容される抗体のアイソタイプも同様に、当業者に容易に認識される。

【００３７】

本明細書を通して、可変ドメイン配列および全長抗体配列中のアミノ酸残基は、Ｋａｂａｔ番号付け規則にしたがって番号付けされている。同様に、本明細書で使用する用語「ＣＤＲ」、「ＣＤＲＬ１」、「ＣＤＲＬ２」、「ＣＤＲＬ３」、「ＣＤＲＨ１」、「ＣＤＲＨ２」、「ＣＤＲＨ３」は、Ｋａｂａｔ番号付け規則にしたがっている。

【００３８】

可変ドメイン配列および完全長抗体配列のアミノ酸残基には、別の番号付け規則があることは当業者には明らかであろう。また、ＣＤＲ配列についても、例えばＣｈｏｔｈｉａ番号付け規則にしたがって設定されたものなど、別の番号付け規則が存在する。抗体の構造およびタンパク質のフォールディングは、他の残基がＣＤＲ配列の一部とみなされることを意味する場合があり、当業者にはそのように理解されるであろう。

【００３９】

当業者が利用可能なＣＤＲ配列の他の番号付け法には、「ＡｂＭ」（University of Bath）法および「ｃｏｎｔａｃｔ」（University College London）法が含まれる。Ｋａｂａｔ法、Ｃｈｏｔｈｉａ法、ＡｂＭ法、ｃｏｎｔａｃｔ法のうち少なくとも２つの方法を用いて最小重複領域を決定し、「最小結合単位」を提供することができる。最小結合単位はＣＤＲの一部分であってもよい。

【００４０】

以下の表１は、各ＣＤＲまたは結合単位について、それぞれの番号付け規則を用いた１つの定義を表している。表１では、可変ドメインアミノ酸配列の番号付けにＫａｂａｔ番号付けスキームを用いている。ＣＤＲの定義のいくつかは、使用する個々の文献によって

異なる場合があることに注意すべきである。

【００４１】

【表１】

表１

	Kabat CDR	Chothia CDR	AbM CDR	接触 CDR	最小結合単位
H1	31-35/35A/35B	26-32/33/34	26-35/35A/35B	30-35/35A/35B	31-32
H2	50-65	52-56	50-58	47-58	52-56
H3	95-102	95-102	95-102	93-101	95-101
L1	24-34	24-34	24-34	30-36	30-34
L2	50-56	50-56	50-56	46-55	50-55
L3	89-97	89-97	89-97	89-96	89-96

【００４２】

本開示の一実施態様は、

（ａ）（ｉ）配列番号２、６、１０、１４、１８、２２、２６、３０、３４、３８、４２、４６、５０、５４、５８、６２、６６、７０、７４、７８、８２、８６、９０および９４由来のＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、および／または、配列番号１、５、９、１３、１７、２１、２５、２９、３３、３７、４１、４５、４９、５３、５７、６１、６５、６９、７３、７７、８１、８５、８９および９３由来のＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、ＣＤＲＬ３から選択される、いずれか一つのＣＤＲ、またはＣＤＲの組み合わせ；もしくは（ｉｉ）１、２または３個のアミノ酸の改変を有する（ｉ）のＣＤＲの変異体；または（ｂ）配列番号２、６、１０、１４、１８、２２、２６、３０、３４、３８、４２、４６、５０、５４、５８、６２、６６、７０、７４、７８、８２、８６、９０もしくは９４の配列に対して少なくとも８０％の同一性（または、少なくとも８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、９９．５％の同一性）での配列を含むＶＨ領域、および／または、配列番号１、５、９、１３、１７、２１、２５、２９、３３、３７、４１、４５、４９、５３、５７、６１、６５、６９、７３、７７、８１、８５、８９もしくは９３の配列に対して少なくとも８０％の同一性での配列を含むＶＬ領域；

を含む、ＣＤ９６結合タンパク質である。

【００４３】

別の実施態様は、ＣＤ９６結合タンパク質は、

（ａ）（ｉ）配列番号２、６、１０、１４、１８、２２、２６、３０、３４、３８、４２、４６、５０、５４、５８、６２、６６、７０、７４、７８、８２、８６、９０および９４由来のＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、および／または、配列番号１、５、９、１３、１７、２１、２５、２９、３３、３７、４１、４５、４９、５３、５７、６１、６５、６９、７３、７７、８１、８５、８９および９３由来のＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、ＣＤＲＬ３から選択される、いずれか一つのＣＤＲ、またはＣＤＲの組み合わせ；もしくは（ｉｉ）１、２または３個のアミノ酸の改変を有する（ｉ）のＣＤＲの変異体；または（ｂ）配列番号２、６、１０、１４、１８、２２、２６、３０、３４、３８、４２、４６、５０、５４、５８、６２、６６、７０、７４、７８、８２、８６、９０もしくは９４の配列を含むＶＨ領域、および／または、配列番号１、５、９、１３、１７、２１、２５、２９、３３、３７、４１、４５、４９、５３、５７、６１、６５、６９、７３、７７、８１、８５、８９もしくは９３の配列に対して少なくとも８０％の同一性（または、少なくとも８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、９９．５％の同一性）での配列を含むＶＬ領域；

を含む。

【００４４】
本開示の別の実施態様は、配列番号１０５～１２５から選択されるＣＤＲＨ１；配列番号１２６～１４６から選択されるＣＤＲＨ２；および／または配列番号１４７～１５０から選択されるＣＤＲＨ３；配列番号９７～９８から選択されるＣＤＲＬ１；配列番号９９～１００から選択されるＣＤＲＬ２；および／または配列番号１０１～１０４から選択されるＣＤＲＬ３
を含む、先行する態様に記載のＣＤ９６結合タンパク質である。
【００４５】
本開示の別の実施態様では、上記結合タンパク質が、配列番号１４７、１４８、１４９または１５０に対して１００％の同一性であるＣＤＲＨ３を含む、先行するいずれかの態様に記載のＣＤ９６結合タンパク質である
【００４６】
本開示の別の実施態様は、上記結合タンパク質が、配列番号１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４または１２５の配列に対して１００％の同一性であるＣＤＲＨ１、配列番号１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５または１４６に対して１００％の同一性であるＣＤＲＨ２、および／または、配列番号１４７、１４８、１４９または１５０に対して１００％の同一性であるＣＤＲＨ３；配列番号９７または９８に対して１００％の同一性であるＣＤＲＬ１、配列番号９９または１００に対して１００％の同一性であるＣＤＲＬ２、および／または、配列番号１０１、１０２、１０３または１０４に対して１００％の同一性であるＣＤＲＬ３を含む、先行するいずれかの態様に記載のＣＤ９６結合タンパク質である。
【００４７】
本開示の別の実施態様は、上記結合タンパク質中に６つのＣＤＲのすべてが存在する、先行するいずれかの態様に記載のＣＤ９６結合タンパク質である。
【００４８】
本開示の別の実施態様は、配列番号１１５のＣＤＲＨ１；配列番号１４５のＣＤＲＨ２；および配列番号１４７のＣＤＲＨ３；ならびに／または配列番号９７のＣＤＲＬ１；配列番号９９のＣＤＲＬ２；および配列番号１０１のＣＤＲＬ３；を含む、先行するいずれかの態様に記載のＣＤ９６結合タンパク質である。
【００４９】
本開示の別の実施態様は、上記結合タンパク質が、配列番号８６に対して７５％の同一性であるＶＨ領域；および／または、配列番号８５に対して７５％の同一性であるＶＬ領域（または、これら配列に対して少なくとも８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、９９．５％の同一性）；を含む、先行するいずれかの態様に記載のＣＤ９６結合タンパク質である。本開示の別の態様では、上記結合タンパク質が、配列番号８６に対して１００％の同一性であるＶＨ領域；および／または、配列番号８５に対して１００％の同一性であるＶＬ領域；を含む、先行するいずれかの実施態様に記載のＣＤ９６結合タンパク質である。
【００５０】
本開示の一実施態様では、本発明は、本明細書に記載されるＣＤＲのいずれか（単独または記載される組み合わせ）を含み、Ｆｃγ受容体に結合しうる、および／またはＩＦＮγ放出を促進しうるＦｃ領域も含むＣＤ９６結合タンパク質を提供する。このようなＦｃ領域は、野生型ＩｇＧ１Ｆｃでありうる。
【００５１】
本開示の一実施態様では、本発明は、本明細書に記載されるＶＨ領域のいずれか（単独または記載される組み合わせ）を含み、Ｆｃγ受容体に結合しうる、および／またはＩＦＮγ放出を促進しうるＦｃ領域も含むＣＤ９６結合タンパク質を提供する。このようなＦ

ｃ領域は、野生型ＩｇＧ１Ｆｃでありうる。
【００５２】
本開示の一実施態様は、本発明は、本明細書に記載されるＶＬ領域のいずれか（単独または記載される組み合わせ）を含み、Ｆｃγ受容体に結合しうる、および／またはＩＦＮγ放出を促進しうるＦｃ領域も含むＣＤ９６結合タンパク質を提供する。このようなＦｃ領域は、野生型ＩｇＧ１Ｆｃでありうる。
【００５３】
本開示の別の実施態様は、抗体であり、上記結合タンパク質が、配列番号１６５に対して７５％の同一性（または、少なくとも８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、９９．５％の同一性）である（完全な）重鎖；および／または配列番号１６６に対して７５％の同一性（または、少なくとも８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、９９．５％の同一性）である（完全な）軽鎖を含む、先行するいずれかの態様に記載のＣＤ９６結合タンパク質である。
【００５４】
本開示の別の態様は、上記結合タンパク質が、配列番号８６に対して１００％の同一性であるＶＨ領域；および／または、配列番号８５に対して１００％の同一性であるＶＬ領域；を含む、先行するいずれかの実施態様に記載のＣＤ９６結合タンパク質である。
【００５５】
本開示の別の態様は、抗体であり、上記結合タンパク質が、配列番号１６５に対して１００％の同一性である（完全な）重鎖；および／または配列番号１６６に対して１００％の同一性である（完全な）軽鎖を含む（ＣＤＲは、配列番号１６５および１６６に下線が付されている）か；または、ＣＤ９６に結合する抗体であり、重鎖が配列番号１６７の核酸配列にコードされ、および／または軽鎖が配列番号１６８の核酸配列にコードされる、先行するいずれかの態様に記載のＣＤ９６結合タンパク質である。
【００５６】
本開示の別の態様は、抗体であり、上記結合タンパク質が、配列番号１７０に対して１００％の同一性である（完全な）重鎖；および／または配列番号１６９に対して１００％の同一性である（完全な）軽鎖を含む（ＣＤＲは、下線が付されている）か；または、ＣＤ９６に結合する抗体であり、重鎖が配列番号１７２の核酸配列にコードされ、および／または軽鎖が配列番号１７１の核酸配列にコードされる、先行するいずれかの態様に記載のＣＤ９６結合タンパク質である。
【００５７】
本開示の別の態様は、抗体であり、上記結合タンパク質が、配列番号１７４に対して１００％の同一性である（完全な）重鎖；および／または配列番号１７３に対して１００％の同一性である（完全な）軽鎖を含む（ＣＤＲは、下線が付されている）か；または、ＣＤ９６に結合する抗体であり、重鎖が配列番号１７６の核酸配列にコードされ、および／または軽鎖が配列番号１７５の核酸配列にコードされる、先行するいずれかの態様に記載のＣＤ９６結合タンパク質である。
【００５８】
本発明は、本明細書に記載のいずれかのアミノ酸配列と１００％の同一性である結合タンパク質、および本明細書に記載のアミノ酸配列の変異体（例えば、本明細書の配列と、少なくとも７５％の同一性、または少なくとも８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、９９．５％の同一性である配列）を有するタンパク質を含む。
【００５９】
本発明は、本明細書に記載のいずれかの核酸配列と１００％の同一性である核酸配列、および本明細書に記載の配列の変異体（例えば、本明細書の配列と、少なくとも７５％の同一性、または少なくとも８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、９９．５％の同一性の配列）の配列を含む、

本発明の結合タンパク質をコードする核酸配列を含む。

【００６０】

本出願において提供されるアミノ酸配列を有するＣＤＲおよび可変領域は、ＣＤ１５５のそれと同等またはそれよりも良好なＣＤ９６に対する結合親和性を有する、および／またはＣＤ１５５がＣＤ９６に結合するのを阻止もしくは置換しうる可変領域である（これを決定するために使用されうる結合アッセイの例は、本明細書の実施例１および２に記載される）。本明細書に記載される配列の有用な変異体は、可変領域がＣＤ１５５のそれと同等かそれよりも良好なＣＤ９６に対する結合親和性を有するか、またはＣＤ１５５がＣＤ９６に結合するのを妨げうるかもしくは置換しうる変異体である（これを決定するために使用されうる結合アッセイの例は、本明細書の実施例１および２に記載される）。例えば、特定の有用なこのような変異体は、結合親和性が例えば本明細書で詳述されるＭＳＤ－ＳＥＴアッセイによって決定される場合、少なくとも約４０ｎＭまたは少なくとも約３５ｎＭまたは少なくとも約３０ｎＭ（例えば約１０ｐＭ～約３０ｎＭ）である結合親和性（ＫＤ）を有する。

【００６１】

本発明による有用なＣＤ９６結合タンパク質（抗体など）は、このような可変領域、および本明細書に記載されるようなＦｃ領域も含み得、ここで、上記Ｆｃ領域は、Ｆｃγレセプターに結合し得、および／またはＩＦＮγ放出を促進しうる。本発明によるそのようなＦｃ領域は、野生型ＩｇＧ１Ｆｃまたはその機能的変異体（例えば、その領域がＦｃガンマレセプターに結合しうる、および／またはＩＦＮガンマ放出を促進しうるＦｃ無効変異体）である。したがって、本発明のＣＤＲおよび／または可変領域のいずれかを、本発明のＦｃ領域、例えば野生型ＩｇＧ１Ｆｃまたはその機能的変異体と組み合わせることができる。

【００６２】

本開示の別の実施態様は、上記結合タンパク質が、合成ペプチド、ヒト化配列またはキメラ配列を含む、先行するいずれかの実施態様に記載のＣＤ９６結合タンパク質である。

【００６３】

本明細書において、「保存的配列改変」という用語は、アミノ酸配列を含む抗体または抗体断片の結合特性に有意な影響または変化を与えないアミノ酸改変を指すことを意図している。このような保存的改変には、アミノ酸置換、付加、欠失が含まれる。改変は、部位特異的突然変異誘発やＰＣＲを介した突然変異誘発など、当技術分野で知られている標準的な技術によって、本発明の抗体または抗体断片に導入することができる。保存的アミノ酸置換とは、アミノ酸残基を類似の側鎖を有するアミノ酸残基で置換するものである。類似の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは当技術分野で定義されている。これらのファミリーには、塩基性側鎖（例えば、リジン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸）、非荷電極性側鎖（例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、スレオニン、チロシン、システイン、トリプトファン）、非極性側鎖（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン）、β分岐側鎖（例えば、スレオニン、バリン、イソロイシン）、芳香族側鎖（例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）が挙げられる。

【００６４】

「ドメイン」という用語は、タンパク質の残りの部分とは独立した三次構造を保持する折りたたまれたタンパク質の構造を指す。一般に、ドメインはタンパク質の個別の機能特性を担っており、多くの場合、タンパク質の残りの部分および／またはドメインの機能を損なうことなく、他のタンパク質に付加、除去、または移動させることができる。

【００６５】

「核酸」または「ポリヌクレオチド」という用語は、一本鎖または二本鎖のデオキシリボ核酸（ＤＮＡ）またはリボ核酸（ＲＮＡ）およびそのポリマーを指す。特に限定しない限り、この用語は、参照核酸と類似の結合特性を有し、天然に存在するヌクレオチドと類

似の様式で代謝される天然ヌクレオチドの既知の類似体を含む核酸を包含する。別段の指示がない限り、特定の核酸配列は、明示的に示された配列と同様に、その保存的に改変された変異体（例えば、縮退コドン置換）、対立遺伝子、オルソログ、ＳＮＰ、および相補配列も暗黙的に包含する。具体的には、縮退コドン置換は、１つ以上の選択された（または全ての）コドンの３位が混合塩基および／またはデオキシイノシン残基で置換された配列を生成することによって達成されうる（Batzer et. al., Nucleic Acid Res. 19:5081 (1991); Ohtsukaら, J. Biol. Chem. 260:2605-2608 (1985)；およびRossolini et. al., Mol. Cell. Probes 8:91-98 (1994)）。

【００６６】

本開示の一実施態様はでは、先行するいずれかの実施態様に定義されるＣＤ９６結合タンパク質をコードする核酸配列である。

【００６７】

本開示のさらなる実施態様は、配列番号４、８、１２、１６、２０、２４、２８、３２、３６、４０、４４、４８、５２、５６、６０、６４、６８、７２、７６、８０、８４、８８、９２または９６をコードする重鎖；および／または配列番号３、７、１１、１５、１９、２３、２７、３１、３５、３９、４３、４７、５１、５５、５９、６３、６７、７１、７５、７９、８３、８７、９１または９５をコードする軽鎖を含む、先行する実施態様に記載の核酸配列である。本開示の別の実施態様では、先行するいずれかの実施態様に記載の核酸配列を含む、発現ベクターである。

【００６８】

本明細書に記載される組成物は、任意の数の従来技術によって製造されうる。例えば、組成物は、組換え発現系において発現され、そして組換え発現系から精製されうる。一実施態様では、組成物は、先の実施態様のいずれかに記載のＣＤ９６結合タンパク質の発現に適した条件下（組成物が発現される）で宿主細胞を培養する方法によって産生され、任意選択で精製され、任意選択で医薬組成物に処方物化される。

【００６９】

組成物を製造するために、多くの異なる発現系や精製レジメを使用することができる。一般に、宿主細胞は抗体をコードする組換え発現ベクターで形質転換される。哺乳動物由来の真核細胞株（例えば、ＣＨＯ、Ｐｅｒｃ６、ＨＥＫ２９３、ＨｅＬａ、ＮＳ０）を含む広範な宿主細胞を採用することができる。好適な宿主細胞としては、ＣＨＯ（ＣＨＯＫ１、ＣＨＯ－ＤＧ４４など）のような哺乳動物細胞が挙げられる。

【００７０】

宿主細胞は単離された宿主細胞であってもよい。宿主細胞は通常、多細胞生物（例えば、植物または動物）の一部ではない。宿主細胞はヒト以外の宿主細胞であってもよい。

【００７１】

真核生物または哺乳動物の細胞宿主と使用するための適切なクローニングおよび発現ベクター、ならびにクローニングの方法は当技術分野で知られている。

【００７２】

細胞は抗体の発現を促進する条件下で培養することができる。例えば、生産用バイオリアクターを用いて細胞を培養する。生産用バイオリアクターの容量は（ｉ）約２０，０００リットル、約１０，０００リットル、約５，０００リットル、約２，０００リットル、約１，０００リットル、または約５００リットル、または（ｉｉ）５００～２０，０００リットル、５００～１０，０００リットル、５００～５，０００リットル、１，０００～１０，０００リットル、または２，０００～１０，０００リットルであってもよい。例えば、細胞は生産用バイオリアクターでｐＨ６．７５～ｐＨ７．００程度で培養することができる。あるいは、生産用バイオリアクターで約１２日～約１８日間培養することもできる。あるいは、ｐＨ６．７５～ｐＨ７．００の生産用バイオリアクターで、約１２～１８日間培養してもよい。この培養ステップは、例えば、脱アミド化抗体変異体のレベルを制御するのに役立つ可能性がある。

【００７３】

組成物は、通常のタンパク質精製手順によって回収・精製することができる。例えば、組成物は培養培地から直接採取してもよい。細胞培養培地の回収は、例えば遠心分離および／または深層濾過による清澄化を介して行うことができる。組成物の回収に続いて、十分な純度を確保するための精製が行われる。

【００７４】

本開示のさらなる実施態様は、先行するいずれかの実施態様に記載の核酸配列または発現ベクターを含む、組換え宿主細胞である。本開示の別の実施態様は、ＣＤ９６を製造する方法であって、上記核酸配列またはベクターの発現のための好適な条件下で先行する実施態様に記載される宿主細胞を培養することを含み、それによりＣＤ９６結合タンパク質を含むポリペプチドが製造される、方法である。本開示のさらなる実施態様は、先行する実施例に記載の方法によって製造されたＣＤ９６結合タンパク質である。本開示の別の実施態様は、先行するいずれか一つの実施態様に記載のＣＤ９６結合タンパク質を発現するように操作された、細胞株である。

【００７５】

クエリー核酸配列とサブジェクト核酸配列との間の「同一性パーセント」とは、ペアワイズＢＬＡＳＴＮアライメントを行った後、サブジェクト核酸配列がクエリー核酸配列と１００％のクエリーカバレッジを有する場合に、ＢＬＡＳＴＮアルゴリズムにより算出される「同一性」値を百分率で表したものである。クエリー核酸配列と対象核酸配列との間のこのような一対ＢＬＡＳＴＮアラインメントは、National Center for Biotechnology Instituteのウェブサイトで入手可能なＢＬＡＳＴＮアルゴリズムのデフォルト設定を使用し、低複雑性領域のフィルターをオフにして実施される。重要なことに、クエリー核酸配列は、本明細書の１つ以上の請求項で同定される核酸配列によって記載されうる。

【００７６】

クエリーアミノ酸配列と対象アミノ酸配列との間の「同一性パーセント」とは、ペアワイズＢＬＡＳＴＰアライメントを行った後、対象アミノ酸配列がクエリーアミノ酸配列と１００％のクエリーカバレッジを有する場合に、ＢＬＡＳＴＰアルゴリズムにより算出される「同一性」の値を百分率で表したものである。クエリーアミノ酸配列と対象アミノ酸配列との間のこのような一対ＢＬＡＳＴＰアラインメントは、National Center for Biotechnology Instituteのウェブサイトで入手可能なＢＬＡＳＴＰアルゴリズムのデフォルト設定を使用し、低複雑性領域のフィルターをオフにして実施される。重要なことは、クエリーアミノ酸配列は、本明細書中の１つ以上の請求項において同定されるアミノ酸配列によって記載されうることである。

【００７７】

クエリー配列は、対象配列と１００％同一であってもよいし、同一性が１００％未満となるように、対象配列と比較してある整数個までのアミノ酸またはヌクレオチドの変化を含んでいてもよい。例えば、クエリー配列は対象配列と少なくとも５０、６０、７０、７５、８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、または９９％同一である。このような改変には、少なくとも１つのアミノ酸の欠失、置換（保存的置換および非保存的置換を含む）、または挿入が含まれ、上記改変は、クエリー配列のアミノ末端位置またはカルボキシ末端位置、またはそれらの末端位置の間の任意の位置で起こり得、クエリー配列中のアミノ酸またはヌクレオチドの間に個々に、またはクエリー配列内の１つ以上の連続したグループのいずれかに散在する。

【００７８】

本明細書で使用する「配列同一性」とは、配列を比較することによって決定される、２つ以上のアミノ酸配列または２つ以上の核酸配列間の関連性の程度である。配列の比較および配列同一性の決定は、数学的アルゴリズムを使用して達成されうる；当業者は、２つの配列を整列させ、それらの間の同一性のパーセントを決定するために利用可能なコンピュータープログラムを認識するであろう。当業者は、異なるアルゴリズムがわずかに異なる結果をもたらしうることを理解するであろう。

【００７９】
抗体に関して本明細書で使用される用語「特異的に結合する」およびその文法的変形は、特定の抗原を認識して結合するが、試料中の他の分子を実質的に認識しないか、または試料中の他の分子に実質的に結合しない、抗体または抗体断片を意味する。例えば、ある種の抗原に特異的に結合する抗体は、１つ以上の種の抗原にも結合する可能性がある。しかし、このような種を超えた反応性自体は、抗体の特異的な分類を変えるものではない。別の例では、ある抗原に特異的に結合する抗体は、その抗原の異なる対立遺伝子型にも結合することがある。しかし、このような交差反応性は、それ自体で抗体の特異的という分類を変えるものではない。場合によっては、「特異的結合」または「特異的に結合する」という用語は、抗体、タンパク質、またはペプチドと第２の化学種との相互作用に関して使用され、相互作用が化学種上の特定の構造（例えば、抗原決定基またはエピトープ）の存在に依存することを意味する。抗体がエピトープ「Ａ」に特異的である場合、標識「Ａ」と抗体を含む反応において、エピトープ「Ａ」を含む分子（または遊離の非標識「Ａ」）が存在すると、抗体に結合する標識「Ａ」の量が減少する。
【００８０】
本明細書で使用する「医薬組成物」という用語は、患者への投与に適した組成物を意味する。
【００８１】
本明細書に記載の医薬組成物は、本明細書に記載のＣＤ９６結合タンパク質の精製調製物を含んでもよい。
【００８２】
例えば、医薬処方物は、薬学的に許容可能な担体と組み合わせた、本明細書に記載のＣＤ９６結合体の精製処方物を含むことができる。
【００８３】
典型的には、このような医薬組成物は、公知であり、許容される医薬慣行によって指定されるような、薬学的に許容可能な担体を含む。そのような担体の例としては、生理食塩水、リンゲル液、またはデキストロース溶液のような滅菌担体が挙げられ、任意に適切な緩衝剤でｐＨを５～８の範囲内に緩衝化する。
【００８４】
医薬組成物は、注射または注入（例えば、静脈内、腹腔内、皮内、皮下、筋肉内、または門脈内）によって投与されうる。このような組成物は、好適には、目に見える粒子状物質を含まない。医薬組成物は、１ｍｇ～１０ｇの抗原結合タンパク質、例えば、５ｍｇ～１ｇの抗原結合タンパク質を含んでもよい。あるいは、組成物は、５ｍｇ～５００ｍｇの抗原結合タンパク質、例えば、５ｍｇ～５０ｍｇの抗原結合タンパク質を含んでもよい。
【００８５】
このような医薬組成物の調製方法は、当業者に周知である。医薬組成物は、１ｍｇ～１０ｇの抗原結合タンパク質を単位剤形とし、任意に使用説明書とともに含有することができる。医薬組成物は、当業者に周知または明らかな方法にしたがって、投与前に再構成するために凍結乾燥（フリーズドライ）してもよい。抗体がＩｇＧ１アイソタイプを有する場合、このアイソタイプの抗体の銅媒介分解の程度を低下させるために、クエン酸塩（例えば、クエン酸ナトリウム）またはＥＤＴＡまたはヒスチジンなどの銅のキレート剤を医薬組成物に添加してもよい。医薬組成物はまた、アルギニンなどの可溶化剤、ポリソルベート８０などの界面活性剤／凝集防止剤、およびバイアルのヘッドスペースの酸素を置換するための窒素などの不活性ガスを含んでいてもよい。
【００８６】
本開示の一実施態様は、先行する実施態様のいずれか一つに記載のＣＤ９６結合タンパク質および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物である。本開示のさらなる実施態様は、治療上有効な量の先行する実施態様のいずれか一つに記載のＣＤ９６結合タンパク質および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物である。
【００８７】

本明細書で使用される「抗腫瘍効果」という用語は、腫瘍増殖速度の減少、腫瘍体積の減少、腫瘍細胞数の減少、転移の数の減少、余命の延長、またはガン状態に関連する種々の生理学的症状の改善によって明示されうる生物学的効果を指す。「抗腫瘍効果」は、そもそも腫瘍の発生を予防する本発明のペプチド、ポリヌクレオチド、細胞および抗体の能力によっても現すことができる。

【００８８】

本明細書で使用される場合、「ガン」、「新生物」、および「腫瘍」という用語は互換的に使用され、単数形または複数形のいずれにおいても、宿主生物にとって病理学上の悪性形質転換を受けた細胞を指す。特定の実施態様において企図される組成物および方法によって標的とされうる細胞の例示的な例としては、以下のガンが挙げられるが、これらに限定されない：滑膜肉腫、非小細胞肺ガン（ＮＳＣＬＣ）、粘液様円形細胞脂肪肉腫（ＭＲＣＬＳ）、および多発性骨髄腫（ＭＭ）。原発性ガン細胞は、確立された技術、特に組織学的検査によって非ガン細胞と容易に区別することができる。本明細書で用いるガン細胞の定義には、原発性ガン細胞だけでなく、ガン細胞の前身に由来するあらゆる細胞が含まれる。これには、転移したガン細胞、ガン細胞由来のｉｎ ｖｉｔｒｏ培養物や細胞株が含まれる。「臨床的に検出可能な」腫瘍とは、通常、固形腫瘍として現れるタイプのガンを指す場合、腫瘍の腫瘤に基づいて検出可能なもの；例えば、コンピュータ断層撮影（ＣＴ）スキャン、磁気共鳴画像法（ＭＲＩ）、Ｘ線検査、超音波検査、または身体検査での触診などの手順によって検出可能なもの、および／または患者から得られるサンプル中の１つ以上のガン特異的抗原の発現によって検出可能なものである。腫瘍は造血（または血液、血液学、血液関連）ガン、例えば血液細胞や免疫細胞に由来するガンであってもよく、これは「液状腫瘍」と呼ばれることがある。血液腫瘍に基づく臨床状態の具体例としては、慢性骨髄球性白血病、急性骨髄球性白血病、慢性リンパ性白血病、急性リンパ性白血病などの白血病；多発性骨髄腫、ＭＧＵＳ、ワルデンシュトレーム・マクログロブリン血症などの形質細胞悪性腫瘍；非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫などのリンパ腫；などが挙げられる。

【００８９】

ガンは、異常な数の芽球細胞または望ましくない細胞増殖が存在するガン、またはリンパ系悪性腫瘍と骨髄系悪性腫瘍の両方を含む血液ガンとして診断されるガンであってもよい。骨髄性悪性腫瘍には、急性骨髄性（または骨髄球性、または骨髄原性、または骨髄芽球性）白血病（未分化または分化型）、急性前骨髄性（または前骨髄球性、または前骨髄原性、または前骨髄芽球性）白血病、急性骨髄単球性（または骨髄単芽球性）白血病、急性単球性（または単芽球性）白血病、赤血球白血病および巨核球性（または巨核芽球性）白血病が含まれるが、これらに限定されない。これらの白血病は、急性骨髄性（または骨髄球性または骨髄原性）白血病（ＡＭＬ）と総称されることもある。骨髄性悪性腫瘍には、慢性骨髄性（または骨髄性）白血病（ＣＭＬ）、慢性骨髄単球性白血病（ＣＭＭＬ）、本態性血小板血症（または血小板症）、および真性多血症（ＰＣＶ）を含むがこれらに限定されない骨髄増殖性障害（ＭＰＤ）も含まれる。骨髄性悪性腫瘍には、骨髄異形成（または骨髄異形成症候群、ＭＤＳ）も含まれ、難治性貧血（ＲＡ）、芽球過剰型難治性貧血（ＲＡＥＢ）、形質転換型芽球過剰型難治性貧血（ＲＡＥＢＴ）と呼ばれることがある；また、無症候性骨髄異形成を伴うか、または伴わない骨髄線維症（ＭＦＳ）も含まれる。

【００９０】

造血器ガンにはリンパ系悪性腫瘍も含まれ、リンパ節、脾臓、骨髄、末梢血、および／または節外部位に罹患することがある。リンパ系ガンにはＢ細胞性悪性腫瘍があり、これにはＢ細胞性非ホジキンリンパ腫（Ｂ－ＮＨＬ）が含まれるが、これらに限定されない。Ｂ－ＮＨＬには、低悪性度、中悪性度、または高悪性度のものがある。低悪性度Ｂ細胞リンパ腫としては、濾胞性リンパ腫（ＦＬ）；小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）；結節性ＭＺＬ、節外性ＭＺＬ、脾臓ＭＺＬおよび絨毛性リンパ球を伴う脾臓ＭＺＬを含む辺縁帯リンパ腫（ＭＺＬ）；リンパ形質細胞性リンパ腫（ＬＰＬ）；および粘膜関連リンパ組織（ＭＡＬＴまたは節外辺縁帯）リンパ腫が挙げられる。中悪性度Ｂ－ＮＨＬには、白血病の

浸潤を伴うか、または伴わないマントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）、びまん性大細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、濾胞性大細胞（または悪性度３、または悪性度３Ｂ）リンパ腫、原発性縦隔リンパ腫（ＰＭＬ）が含まれる。高悪性度Ｂ－ＮＨＬには、バーキットリンパ腫（ＢＬ）、バーキット様リンパ腫、小型非開裂細胞リンパ腫（ＳＮＣＣＬ）およびリンパ芽球性リンパ腫が含まれる。その他のＢ－ＮＨＬには、免疫芽球性リンパ腫（または免疫細胞腫）、原発性滲出液リンパ腫、ＨＩＶ関連（またはＡＩＤＳ関連）リンパ腫、移植後リンパ増殖性障害（ＰＴＬＤ）またはリンパ腫が含まれる。Ｂ細胞悪性腫瘍には、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、前リンパ球性白血病（ＰＬＬ）、ワルデンシュトレーム・マクログロブリン血症（ＷＭ）、毛様細胞白血病（ＨＣＬ）、大顆粒リンパ球（ＬＧＬ）白血病、急性リンパ性（またはリンパ球性またはリンパ芽球性）白血病、およびキャッスルマン病も含まれるが、これらに限定されない。非ホジキンリンパ腫にはＴ細胞非ホジキンリンパ腫（Ｔ－ＮＨＬ）も含まれ、これにはＴ細胞非ホジキンリンパ腫（ＮＯＳ）、末梢Ｔ細胞リンパ腫（ＰＴＣＬ）が含まれるが、これらに限定されない、未分化大細胞リンパ腫（ＡＬＣＬ）、血管免疫芽球性リンパ性障害（ＡＩＬＤ）、鼻ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞／Ｔ細胞リンパ腫、ガンマ／デルタリンパ腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、菌状息肉症、セザリー症候群が含まれるが、これらに限定されない。

【００９１】

造血器ガンには、古典的ホジキンリンパ腫、結節性硬化型ホジキンリンパ腫、混合細胞性ホジキンリンパ腫、リンパ球優位（ＬＰ）ホジキンリンパ腫、結節性ＬＰホジキンリンパ腫、リンパ球減少型ホジキンリンパ腫などのホジキンリンパ腫（または疾患）も含まれる。造血器ガンには、くすぶり型ＭＭを含む多発性骨髄腫（ＭＭ）、未定義（または不明確もしくは不明確な）単クローン性ガンマ症（ＭＧＵＳ）、形質細胞腫（骨、髄外）、リンパ形質細胞性リンパ腫（ＬＰＬ）、ワルデンストレーム・マクログロブリン血症、形質細胞白血病、原発性アミロイドーシス（ＡＬ）などの形質細胞疾患またはガンも含まれる。造血器ガンには、多形核白血球（または好中球）、好塩基球、好酸球、樹状細胞、血小板、赤血球、ナチュラルキラー細胞などの造血系細胞のガンも含まれる。本明細書で「造血細胞組織」と呼ぶ造血細胞を含む組織には、骨髄；末梢血；胸腺；および末梢リンパ組織、例えば脾臓、リンパ節、粘膜に関連するリンパ組織（腸関連リンパ組織など）、扁桃腺、パイエル板、虫垂、および他の粘膜に関連するリンパ組織、例えば気管支の内膜などが含まれる。

【００９２】

一実施態様では、本発明の結合タンパク質で治療されうるガンは、固形腫瘍（例えば、再発性、転移性または進行性の固形腫瘍）を含みうる。そのような固形腫瘍の例は、卵巣ガン、肺ガン（例えば、ＮＳＣＬＣ）、胃ガン、膀胱ガン、結腸直腸ガン、肝臓ガン（例えば、ＨＣＣ）、腎臓ガン（例えば、ＲＣＣ）および頭頸部扁平上皮ガン（ＨＮＳＣＣ）を含む。

【００９３】

本明細書で使用する用語「治療的」とは、治療および／または予防を意味する。治療効果は、疾患状態の抑制、寛解、または根絶によって得られる。

【００９４】

本明細書で使用する「治療上有効な量」または「有効量」とは、治療上または予防上の利益をもたらす量、あるいは研究者、獣医師、医学博士、または他の臨床医が求めている組織、系、または対象の生物学的または医学的反応を引き出す量を意味する。治療上有効な量および治療レジメは、一般に経験的に決定され、患者の年齢、体重、健康状態、治療対象の疾患または障害などの要因に依存する場合がある。このような要因は、主治医の権限に属する。

【００９５】

本明細書で使用する用語「治療する」およびその文法的変形は、治療的療法を意味する。特定の病態に関して、治療するとは、以下を意味する：（１）病態の１つまたは複数の生物学的発現の状態を改善または予防すること、（２）（ａ）病態または（ｂ）病態の１

つまたは複数の生物学的発現の原因となる生物学的カスケードにおける１つまたは複数のポイントを阻害すること、（３）病態またはその治療に関連する症状、効果または副作用の１つまたは複数を軽減すること、（４）病態または病態の１つ以上の生物学的症状の進行を遅らせること、および／または（５）寛解の期間にわたって追加の治療を行うことなく、その症状の寛解状態とみなされる期間、病態の１つ以上の生物学的症状を排除または検出不能なレベルまで減少させることによって、上記病態または病態の１つ以上の生物学的症状を治癒すること。当業者であれば、特定の疾患または状態について寛解とみなされる期間を理解するであろう。予防的治療もまた、それによって企図される。当業者は、「予防」が絶対的な用語ではないことを理解するであろう。医学において「予防」とは、状態またはその生物学的発現の可能性もしくは重篤度を実質的に減少させるため、またはそのような状態またはその生物学的発現の発症を遅延させるための薬剤の予防的投与を指すと理解される。予防的治療は、例えば、対象がガンの強い家族歴を有する場合や、対象が発ガン物質に暴露された場合など、ガンを発症するリスクが高いと考えられる場合に適切である。

【００９６】

本明細書において、「個体」、「対象」、および「患者」という用語は、互換的に使用される。一実施態様において、対象は、霊長類、例えばマーモセットまたはサルなどの哺乳動物、またはヒトである。さらなる実施態様において、対象はヒトである。

【００９７】

対象に投与される抗原結合タンパク質の用量は、一般に、対象の体重の１μｇ／ｋｇ～１５０ｍｇ／ｋｇ、０．１ｍｇ／ｋｇ～１００ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ～５０ｍｇ／ｋｇ、１～２５ｍｇ／ｋｇ、約０．３ｍｇ／ｋｇ～約３ｍｇ／ｋｇ、または１～１０ｍｇ／ｋｇである。例えば、用量は１０ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ、または６０ｍｇ／ｋｇであってもよい。用量はまた、１０ｍｇ／ｋｇ～１１０ｍｇ／ｍｇ、１５ｍｇ／ｋｇ～２５ｍｇ／ｋｇまたは１５ｍｇ／ｋｇ～１００ｍｇ／ｋｇでありうる。抗原結合タンパク質は、例えば、非経口的、皮下、静脈内または筋肉内に投与することができる。投与量はまた、対象当たり約２０ｍｇ～約７５０ｍｇ、対象当たり約７５ｍｇ～約７５０ｍｇ、対象当たり約２０ｍｇ～約２００ｍｇなど、対象当たりベースで投与することもできる。投与量は、これらの投与量範囲と任意の離散的なサブ範囲とすることができる。例えば、用量はまた、対象当たり約１００ｍｇ（例えば、４週間に１回）、または対象当たり約３００ｍｇ（または、静脈内投与とほぼ同じ、または同等の生物学的利用能が達成されることを条件として、投与される他の用量は、皮下投与であってもよい－例えば、対象当たり３００ｍｇの皮下投与の総用量を達成するために、対象当たり１００ｍｇを３回投与する）。

【００９８】

本明細書で提供される範囲は、その種類を問わず、記述された特定の範囲内のすべての値、および特定の範囲の終点に関する値を含む。

【００９９】

所望であれば、本開示の抗体または抗原結合タンパク質の１日有効量（例えば、医薬組成物として）は、１日を通して適切な間隔で別々に投与される２回、３回、４回、５回、６回またはそれ以上の用量として、任意に、単位剤形で投与することができる。

【０１００】

投与は、２時間～２４時間、例えば２時間～１２時間、または２時間～６時間にわたる緩徐連続注入によって行うことができる。このような投与により、副作用が軽減される可能性がある。

【０１０１】

投与は、必要に応じて１回または複数回、例えば、１日３回、１日１回、２日に１回、１週間に１回、１４日に１回、１ヶ月に１回、３ヶ月に１回、４ヶ月に１回、６ヶ月に１回、または１２ヶ月に１回繰り返すことができる。抗原結合タンパク質は、維持療法により、例えば週１回、６ヶ月以上の期間投与することができる。抗原結合タンパク質の投与

は、例えば３～６ヶ月間投与し、その後３～６ヶ月間投与せず、再び抗原結合タンパク質を３～６ヶ月間投与する、といったサイクルで間欠的に投与することもできる。

【０１０２】

例えば、１４日または２８日に１回、投与日に複数回投与する形で皮下投与することができる。一実施態様では、組成物の投与量は、４週間（２８日）に１回１００ｍｇである。

【０１０３】

抗原結合タンパク質は、特定の部位に治療を標的化するように対象に投与されてもよい。

【０１０４】

本開示の方法におけるＣＤ９６結合タンパク質は、抗体、低分子阻害剤などの１つ以上の他の治療的に活性な薬剤と組み合わせて、または共投与して、または細胞療法と組み合わせて使用されうる。本明細書で使用される「共投与」という用語は、本明細書に記載されるＣＤ９６結合タンパク質と、化学療法および放射線治療を含むガンの治療に有用であることが知られているさらなる活性剤または薬剤との同時投与または任意の方法による別個の逐次投与のいずれかを意味する。本明細書で使用されるさらなる活性剤という用語には、ガンの治療を必要とする患者に投与された場合に有利な特性を示すことが知られているかまたは示す、任意の化合物または治療剤が含まれる。好ましくは、投与が同時でない場合、化合物は互いに時間的に近接して投与される。さらに、化合物が同じ投与形態で投与されるかどうかは問題ではない。例えば、ある化合物は注射により投与され、別の化合物は経口投与されうる。

【０１０５】

典型的には、治療される感受性腫瘍に対して活性を有する任意の抗新生物剤が、本発明におけるガンの治療において共投与されうる。そのような薬剤の例は、V.T.Devita、T.S.LawrenceおよびS.A.Rosenberg（編集者）著「Cancer Principles and Practice of Oncology」第１０版（２０１４年１２月５日）、Lippincott Williams & Wilkins Publishersに記載されている。当業者であれば、薬剤の特定の特性および関係するガンに基づいて、どの薬剤の組み合わせが有用であるかを見分けることができるであろう。ガンの治療に有用な典型的な抗新生物剤は、これらに限定されるものではないが、シグナル伝達経路阻害剤；非受容性チロシンキナーゼ血管新生阻害剤；免疫療法剤；プロアポトーシス剤；細胞周期シグナル伝達阻害剤；プロテアソーム阻害剤；熱ショックタンパク質阻害剤；ガン代謝阻害剤；およびガン遺伝子治療剤が挙げられる。

【０１０６】

現在開示されているＣＤ９６結合タンパク質と併用または共投与して使用するためのさらなる活性成分または成分の例は、抗新生物剤である。抗新生物剤の例としては、化学療法剤；免疫調節剤；および免疫刺激性アジュバントが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１０７】

現在開示されているＣＤ９６結合タンパク質は、抗ＴＩＧＩＴ抗体と組み合わせて使用することもできる。このような組み合わせは、ＣＤ１５５／ＣＤ２２６の活性化をさらに高める可能性がある。抗ＴＩＧＩＴ抗体との併用は、腎細胞ガン（ＲＣＣ）などの腎腫瘍のような固形腫瘍の治療に用いることができる。このような抗ＴＩＧＩＴ抗体の例としては、チラゴルマブが挙げられる。

【０１０８】

抗微小管剤または抗有糸分裂剤は、細胞周期のＭ期または有糸分裂期にある腫瘍細胞の微小管に対して活性を示す相特異的な薬剤である。抗微小管剤の例としては、ジテルペノイドおよびビンカアルカロイドが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１０９】

白金配位錯体は、ＤＮＡと相互作用する非相特異的な抗ガン剤である。白金錯体は腫瘍細胞に入り、アクエーションを受け、ＤＮＡと鎖内および鎖間架橋を形成し、腫瘍に有害

な生物学的効果をもたらす。白金錯体の例としては、シスプラチンやカルボプラチンが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【０１１０】

アルキル化剤は、非相の抗ガン特異的薬剤であり、強い親電子性である。通常、アルキル化剤は、リン酸基、アミノ基、スルフヒドリル基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、イミダゾール基などのＤＮＡ分子の求核部位を通して、アルキル化によってＤＮＡに共有結合を形成する。このようなアルキル化は核酸の機能を破壊し、細胞死につながる。アルキル化剤の例としては、シクロホスファミド、メルファラン、クロラムブシルなどのナイトロジェンマスタード；ブスルファンなどのアルキルスルホン酸塩；カルムスチンなどのニトロソウレア；ダカルバジンなどのトリアゼンなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【０１１１】

抗生物質性の抗新生物剤は非相特異的な薬剤であり、ＤＮＡと結合またはインターカレートする。この作用は核酸の通常の機能を破壊し、細胞死を引き起こす。抗生物質性の抗新生物剤の例としては、ダクチノマイシンなどのアクチノマイシン；ダウノルビシンやドキソルビシンなどのアントロサイクリン；ブレオマイシンなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【０１１２】

トポイソメラーゼＩ阻害剤としては、カンプトテシン類が挙げられるが、これらに限定されるものではない。カンプトテシン類の細胞毒性活性は、トポイソメラーゼＩ阻害活性に関係していると考えられている。

【０１１３】

トポイソメラーゼＩＩ阻害剤にはエピポドフィロトキシン類が含まれるが、これらに限定されるものではない。エピポドフィロトキシンは、マンドレイク植物由来の相特異的な抗新生物剤である。エピポドフィロトキシンは通常、トポイソメラーゼＩＩおよびＤＮＡと三元複合体を形成してＤＮＡ鎖切断を引き起こすことにより、細胞周期のＳ期およびＧ２期の細胞に影響を及ぼす。鎖切断は蓄積し、細胞死に至る。エピポドフィロトキシンの例としては、エトポシドおよびテニポシドが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【０１１４】

代謝拮抗型抗新生物剤は、細胞周期のＳ期（ＤＮＡ合成）に作用する相特異的な抗新生物剤であり、ＤＮＡ合成を阻害するか、プリンまたはピリミジン塩基合成を阻害してＤＮＡ合成を制限する。その結果、Ｓ期は進行せず、細胞死が起こる。代謝拮抗型抗新生物剤の例としては、フルオロウラシル、メトトレキサート、シタラビン、メルカプトプリン、チオグアニン、ゲムシタビンなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【０１１５】

ホルモンおよびホルモン類似体は、ホルモンとガンの成長および／または成長の欠如との間に関係があるガンの治療に有用な化合物である。ガン治療に有用なホルモンおよびホルモン類似体の例としては、これらに限定されるものではないが、プレドニゾン、プレドニゾロンなどの副腎皮質ステロイド；アミノグルテチミド、アナストロゾール、レトラゾール、ボラゾール、エキセメスタンなどのアロマターゼ阻害剤；酢酸メゲストロールなどのプロゲストリン；酢酸メゲストロールなどのプロゲストリン；酢酸メゲストロールなどのプロゲストリン；フルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、酢酸シプロテロンなどのエストロゲン、アンドロゲン、抗アンドロゲン；フィナステリド、デュタステリドなどの５α－還元酵素；タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、イオドキシフェン、選択的エストロゲン受容体モジュレーター（ＳＥＲＭＳ）などの抗エストロゲン；およびゴナドトロピン放出ホルモン（ＧｎＲＨ）およびその類似体であって、ロイチン化ホルモン（ＬＨ）および／または卵胞刺激ホルモン（ＦＳＨ）の放出を刺激するもの、ＬＨＲＨアゴニスト、および酢酸ゴセレリンやロイプロリドなどのアンタゴニストが挙げられる。

【０１１６】
シグナル伝達経路阻害剤とは、細胞内変化を引き起こす化学的プロセスをブロックまたは阻害する阻害剤のことである。本明細書で用いる場合、この変化は細胞増殖または分化である。本発明で有用なシグナル伝達阻害剤には、受容体チロシンキナーゼ、非受容体チロシンキナーゼ、ＳＨ２／ＳＨ３ドメインブロッカー、セリン／スレオニンキナーゼ、ホスファチジルイノシトール－３キナーゼ、ミオイノシトールシグナル伝達、およびＲａｓガン遺伝子の阻害剤が含まれるが、これらに限定されるものではない。
【０１１７】
いくつかのタンパク質チロシンキナーゼは、細胞増殖の制御に関与する様々なタンパク質において、特定のチロシン残基のリン酸化を触媒する。このようなタンパク質チロシンキナーゼは、受容体キナーゼと非受容体キナーゼに大別される。
【０１１８】
受容体チロシンキナーゼは、細胞外リガンド結合ドメイン、膜貫通ドメイン、チロシンキナーゼドメインを持つ膜貫通タンパク質である。受容体チロシンキナーゼは細胞増殖の制御に関与しており、一般に増殖因子受容体と呼ばれている。これらのキナーゼの多くは、過剰発現や変異などにより、不適切あるいは制御不能な活性化、すなわち異常なキナーゼ成長因子受容体活性を示し、制御不能な細胞増殖をもたらすことが示されている。したがって、このようなキナーゼの異常な活性は悪性組織の増殖に関係している。したがって、このようなキナーゼの阻害剤はガンの治療法を提供しうる。成長因子受容体には、例えば、上皮成長因子受容体（ＥＧＦｒ）、血小板由来成長因子受容体（ＰＤＧＦｒ）、ｅｒｂＢ２、ｅｒｂＢ４、血管内皮成長因子受容体（ＶＥＧＦＲ）、免疫グロブリン様ドメインと上皮成長因子相同ドメインを持つチロシンキナーゼ（ＴＩＥ－２）、インスリン成長因子Ｉ（ＩＧＦＩ）レセプター、マクロファージコロニー刺激因子Ｃｆｍｓ）、ＢＴＫ、ｃｋｉｔ、ｃｍｅｔ、線維芽細胞成長因子（ＦＧＦ）レセプター、Ｔｒｋレセプター（ＴｒｋＡ、ＴｒｋＢ、ＴｒｋＣ）、エフリン（ｅｆ）レセプター、ＲＥＴ原遺伝子などが挙げられる。成長受容体の阻害剤としては、リガンド拮抗剤、抗体、チロシンキナーゼ阻害剤、アンチセンスオリゴヌクレオチドなどが開発中である。成長因子受容体および成長因子受容体の機能を阻害する薬剤については、例えば、Kath J.C., Exp. Opin. Ther. Patents, 10(6):803-818 (2000); Shawver L.K., et al., Drug Discov. Today, 2(2): 50-63 (1997); およびLofts, F. J. and Gullick W.J., 「Growth factor receptors as targets.」 in New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, Kerr D.J. and Workman P. (editors), (June 27, 1994), CRC Pressに記載されている。成長因子受容体阻害剤の非限定的な例としては、パゾパニブやソラフェニブが挙げられる。
【０１１９】
成長因子受容体キナーゼではないチロシンキナーゼは、非受容体チロシンキナーゼと呼ばれる。本発明において有用な非受容体型チロシンキナーゼは、抗ガン剤の標的または潜在的標的であり、ｃＳｒｃ、Ｌｃｋ、Ｆｙｎ、Ｙｅｓ、Ｊａｋ、ｃＡｂｌ、ＦＡＫ（Focal adhesion kinase）、Ｂｒｕｔｏｎｓチロシンキナーゼ、Ｂｃｒ－Ａｂｌなどが挙げられる。このような非受容体キナーゼおよび非受容体チロシンキナーゼ機能を阻害する薬剤については、Sinha S. and Corey S.J., J. Hematother. Stem Cell Res: 465-480 (2004)およびBolen, J.B., Brugge, J.S., Annu. Rev. Immunol., 15: 371-404 (1997) に記載されている。
【０１２０】
ＳＨ２／ＳＨ３ドメインブロッカーは、ＰＩ３－Ｋ ｐ８５サブユニット、Ｓｒｃファミリーキナーゼ、アダプター分子（Ｓｈｃ、Ｃｒｋ、Ｎｃｋ、Ｇｒｂ２）、Ｒａｓ－ＧＡＰなど、様々な酵素やアダプタータンパク質におけるＳＨ２ドメインやＳＨ３ドメインの結合を阻害する薬剤である。抗ガン剤の標的としてのＳＨ２／ＳＨ３ドメインについては、Smithgall T.E., J. Pharmacol. Toxicol. Methods, 34(3): 125-32 (1995) に記載されている。

【０１２１】
セリン／スレオニンキナーゼの阻害剤としては、Ｒａｆキナーゼ（ｒａｆｋ）、ミトジェンまたは細胞外調節キナーゼ（ＭＥＫ）、および細胞外調節キナーゼ（ＥＲＫ）の遮断剤を含むＭＡＰキナーゼカスケード遮断剤；ＰＫＣ（α、β、γ、ε、μ、λ、ι、ζ）の遮断剤を含むプロテインキナーゼＣファミリーメンバー遮断剤；ＩｋＢキナーゼ（ＩＫＫａ、ＩＫＫｂ）；ＰＫＢファミリーキナーゼ；ＡＫＴキナーゼファミリーメンバー；ＴＧＦβ受容体キナーゼ；および哺乳類ラパマイシン標的（ｍＴＯＲ）阻害剤（ラパマイシン（ＦＫ５０６）およびラパログを含むがこれらに限定されない）、ＲＡＤ００１またはエベロリムス（ＡＦＩＮＩＴＯＲ）、ＣＣＩ－７７９またはテムシロリムス、ＡＰ２３５７３、ＡＺＤ８０５５、ＷＹＥ－３５４、ＷＹＥ－６００、ＷＹＥ－６８７およびＰｐ１２１が挙げられるが、これらに限定されない。セリン／スレオニンキナーゼ阻害剤の例としては、トラメチニブ、ダブラフェニブ、Ａｋｔ阻害剤のアフレセルチブ、Ｎ－｛（１Ｓ）－２－アミノ－１－［（３，４－ジフルオロフェニル）メチル］エチル｝－５－クロロ－４－（４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－フランカルボキサミドなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１２２】
ＰＩ３－キナーゼ、ＡＴＭ、ＤＮＡ－ＰＫ、Ｋｕの阻害剤を含むホスファチジルイノシトール３－キナーゼファミリーの阻害剤も本発明に有用である。このようなキナーゼについては、Abraham R.T., Curr. Opin. Immunol: 412-418 (1996); Canman C.E., and Lim D.S., Oncogene, 17(25): 3301-3308 (1998); Jackson S.P., Int. J. Biochem. Cell Biol: 935-938(1997);およびZhong H. et al., Cancer Res., 60(6): 1541-1545 (2000)で論述されている。

【０１２３】
また、本発明では、ホスホリパーゼＣブロッカーやミオイノシトールアナログなどのミオイノシトールシグナル阻害剤も有用である。このようなシグナル阻害剤は、Powis G., and Kozikowski A.,「Inhibitors of Myo-Inositol Signaling.」 in New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, Kerr D.J. and Workman P. (編集者), (１９９４年６月２７日), CRC Pressに記載されている。

【０１２４】
シグナル伝達経路阻害剤のもう一つのグループは、ガン遺伝子Ｒａｓの阻害剤である。このような阻害剤には、ファルネシルトランスフェラーゼ、ゲラニル－ゲラニルトランスフェラーゼ、ＣＡＡＸプロテアーゼの阻害剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド、リボザイム、その他の免疫療法が含まれる。このような阻害剤は、野生型変異ｒａｓを含む細胞のｒａｓ活性化を阻害し、抗増殖剤として作用することが示されている。Ｒａｓガン遺伝子阻害については、Scharovsky O.G. et al., J. Biomed. Sci., 7(4): 292-298 (2000); Ashby M.N., Curr. Opin. Lipidol: 99-102 (1998); and Bennett C.F. and Cowsert L.M., Biochem. Biophys. Acta., 1489(1): 19-30 (1999)で論述されている。

【０１２５】
受容体キナーゼのリガンド結合に対するアンタゴニストは、シグナル伝達阻害剤としても機能する。このシグナル伝達経路阻害剤のグループには、受容体チロシンキナーゼの細胞外リガンド結合ドメインに対するヒト化抗体または他のアンタゴニストの使用が含まれる。受容体キナーゼリガンド結合に対する抗体または他のアンタゴニストの例としては、セツキシマブ（ＥＲＢＩＴＵＸ）、トラスツズマブ（ＨＥＲＣＥＰＴＩＮ）；トラスツズマブエムタンシン（ＫＡＤＣＹＬＡ）；ペルツズマブ（ＰＥＲＪＥＴＡ）；ラパチニブ、エルロチニブ、およびゲフィチニブを含むＥｒｂＢ阻害剤；および２Ｃ３ ＶＥＧＦＲ２特異的抗体（Brekken R. et al., Cancer Res: 5117-5124 (2000)）を含むが、これらに限定されるものではない。

【０１２６】
非受容体キナーゼ血管新生阻害剤もまた本発明で使用することができる。血管新生に関

連するＶＥＧＦＲおよびＴＩＥ２の阻害剤については、シグナル伝達阻害剤（両受容体とも受容体チロシンキナーゼ）について前述した。ｅｒｂＢ２およびＥＧＦＲの阻害剤が血管新生、主としてＶＥＧＦ発現を阻害することが示されているので、一般に血管新生はｅｒｂＢ２／ＥＧＦＲシグナル伝達と関連している。したがって、非受容体型チロシンキナーゼ阻害剤を本発明のＥＧＦＲ／ｅｒｂＢ２阻害剤と併用することができる。例えば、ＶＥＧＦＲ（受容体チロシンキナーゼ）を認識せず、リガンドに結合する抗ＶＥＧＦ抗体；血管新生を阻害するインテグリン（αβ３）の低分子阻害剤；エンドスタチンおよびアンジオスタチン（非ＲＴＫ）も、開示された化合物との併用に有用であることが証明されよう（Bruns C.J.ら, Cancer Res., 60(11): 2926-2935 (2000); Schreiber A.B.ら, Science, 232(4755): 1250-1253 (1986); Yen L., et al., Oncogene, 19 (31): 3460-3469 (2000)）。

【０１２７】

免疫療法レジメンに使用される薬剤もまた、本発明との併用に有用である。ｅｒｂＢ２またはＥＧＦＲに対する免疫応答を生じさせる免疫学的戦略は数多く存在する。これらの戦略は一般に腫瘍ワクチン接種の領域である。低分子阻害剤を用いてｅｒｂＢ２／ＥＧＦＲシグナル伝達経路を複合的に阻害することで、免疫学的アプローチの有効性が大幅に向上する可能性がある。ｅｒｂＢ２／ＥＧＦＲに対する免疫学的／腫瘍ワクチンアプローチについては、Reilly R.T. et al, Cancer Res., 60(13): 3569-3576(2000)；およびChen Y., et al: 1965-1971 (1998)で論述されている。

【０１２８】

プロアポトーシスレジメンに使用される薬剤（例えば、Ｂｃｌ－２アンチセンスオリゴヌクレオチド）もまた、本発明の組み合わせにおいて使用されうる。タンパク質のＢｃｌ－２ファミリーのメンバーは、アポトーシスをブロックする。したがって、Ｂｃｌ－２のアップレギュレーションは、化学療法抵抗性に関連している。研究では、上皮成長因子（ＥＧＦ）がＢｃｌ－２ファミリーの抗アポトーシスメンバー（すなわち、Ｍｃｌ－１）を刺激することが示されている。したがって、腫瘍におけるＢｃｌ－２の発現をダウンレギュレートするようにデザインされた戦略は、臨床的利益を示してきた。Ｂｃｌ－２に対するアンチセンスオリゴヌクレオチド戦略を用いたこのようなプロアポトーシス戦略については、Waters J.S. et al., J. Clin. Oncol: 1812-1823(2000);およびKitada S. et al., Antisense Res. Dev., 4(2): 71-79 (1994)で論述されている。

【０１２９】

細胞周期シグナル伝達阻害剤は、細胞周期の制御に関与する分子を阻害する。サイクリン依存性キナーゼ（ＣＤＫ）と呼ばれるタンパク質キナーゼファミリーと、サイクリンと呼ばれるタンパク質ファミリーとの相互作用が、真核生物の細胞周期の進行を制御している。細胞周期の正常な進行には、異なるサイクリン／ＣＤＫ複合体の協調的な活性化と不活性化が必要である。細胞周期のシグナル伝達を阻害するいくつかの薬剤が開発中である。例えば、ＣＤＫ２、ＣＤＫ４、ＣＤＫ６を含むサイクリン依存性キナーゼとその阻害剤の例は、例えば、Rosania G.R., and Chang Y.T., Exp. Opin. Ther. Patents, 10(2): 215-230 (2000）に記載されている。さらに、ｐ２１ＷＡＦ１／ＣＩＰ１は、サイクリン依存性キナーゼ（Ｃｄｋｓ）の強力かつ普遍的な阻害剤として記載されている（Ball K.L., Prog. Cell Cycle Res., 3: 125-134 (1997)）。ｐ２１ＷＡＦ１／ＣＩＰ１の発現を誘導することが知られている化合物は、細胞増殖の抑制や腫瘍抑制活性に関与しており（Richon V.M.ら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 97(18): 10014-10019 (2000)）、細胞周期シグナル伝達阻害剤として含まれている。ヒストン脱アセチル化酵素（ＨＤＡＣ）阻害剤は、ｐ２１ＷＡＦ１／ＣＩＰ１の転写活性化に関与しており（Vigushin D.M., and Coombes R.C., Anticancer Drugs, 13(1): 1-13 (2002)）、本明細書で併用するのに適した細胞周期シグナル伝達阻害剤である。このようなＨＤＡＣ阻害剤の例としては、ボリノスタット、ロミデプシン、パノビノスタット、バルプロ酸、およびモセチノスタットが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１３０】

プロテアソーム阻害薬は、プロテアソーム（ｐ５３タンパク質のようなタンパク質を分解する細胞複合体）の働きを阻害する薬である。いくつかのプロテアソーム阻害剤が販売されているか、ガンの治療薬として研究されている。本明細書で併用するのに適したプロテアソーム阻害剤としては、ボルテゾミブ、ジスルフィラム、エピガロカテキンガレート、サリノスポラミドＡ、およびカルフィルゾミブが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１３１】

７０キロダルトンの熱ショックタンパク質（Ｈｓｐ７０ｓ）と９０キロダルトンの熱ショックタンパク質（Ｈｓｐ９０ｓ）は、ユビキタスに発現する熱ショックタンパク質のファミリーである。Ｈｓｐ７０ｓとＨｓｐ９０ｓは特定のガン種で過剰発現している。いくつかのＨｓｐ７０およびＨｓｐ９０阻害剤がガンの治療において研究されている。本明細書で併用するＨｓｐ７０およびＨｓｐ９０阻害剤の例としては、タネスピマイシンおよびラジシコールが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【０１３２】

多くの腫瘍細胞は、正常組織とは著しく異なる代謝を示す。例えば、グルコースをピルビン酸に変換する代謝過程である解糖速度が増加し、生成されたピルビン酸はミトコンドリアでトリカルボン酸（ＴＣＡ）サイクルを介してさらに酸化されるのではなく、乳酸に還元される。この効果は好気的条件下でもしばしば見られ、ワールブルグ効果として知られている。

【０１３３】

乳酸デヒドロゲナーゼＡ（ＬＤＨ－Ａ）は、筋肉細胞に発現する乳酸デヒドロゲナーゼのアイソフォームであり、ピルビン酸を乳酸に還元して細胞外に排出することにより、腫瘍細胞の代謝において極めて重要な役割を果たしている。この酵素は多くの腫瘍タイプで発現が上昇していることが示されている。ワールブルグ効果で説明されるグルコース代謝の変化は、ガン細胞の成長と増殖に不可欠であり、ＲＮＡ－ｉを用いてＬＤＨ－Ａをノックダウンすると、異種移植モデルにおいて細胞増殖と腫瘍の成長が抑制されることが示されている（Tennant D.A. et al., Nat. Rev. Cancer, 10(4): 267-277 (2010); Fantin V.R., et al., Cancer Cell, 9(6): 425-434 (2006)）。

【０１３４】

高レベルの脂肪酸合成酵素（ＦＡＳ）がガンの前駆病変で見つかっている。ＦＡＳの薬理学的阻害は、ガンの発生と維持に関与する重要なガン遺伝子の発現に影響を及ぼす。Alli P.M., et al., Oncogene, 24(1): 39-46 (2005)。

【０１３５】

ＬＤＨ－Ａ阻害剤および脂肪酸生合成阻害剤（またはＦＡＳ阻害剤）を含むガン代謝阻害剤は、本明細書で併用するのに適している。

【０１３６】

ガン遺伝子治療には、治療目的でガン喚起を改変するために、ウイルスまたは非ウイルス遺伝子導入ベクターを用いて組換えＤＮＡ／ＲＮＡを選択的に導入することが含まれる。ガン遺伝子治療の例としては、自殺遺伝子治療やオンコリティック遺伝子治療、獲得Ｔ細胞治療などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【０１３７】

本明細書で使用する「免疫調節物質」とは、免疫系に作用するモノクローナル抗体を含むあらゆる物質を指す。本発明のＣＤ９６結合タンパク質は、免疫調節剤とみなすことができる。免疫調節剤は、ガンの治療のための抗新生物剤として使用することができる。例えば、免疫調節剤には、イピリムマブ（ＹＥＲＶＯＹ）などのＣＴＬＡ－４に対する抗体または他のアンタゴニスト、およびドスタリムマブ（ＪＥＭＰＥＲＬＩ）、ニボルマブ（ＯＰＤＩＶＯ）、ペムブロリズマブ（ＫＥＹＴＲＵＤＡ）、およびセミプリムマブ（ＬＩＢＴＡＹＯ）などのＰＤ－１に対する抗体または他のアンタゴニストが含まれるが、これらに限定されない。その他の免疫調整剤としては、ＰＤ－Ｌ１、ＯＸ－４０、ＬＡＧ３、ＴＩＭ－３、４１ＢＢ、ＧＩＴＲに対する抗体またはその他のアンタゴニストが挙げられ

るが、これらに限定されない。

【０１３８】

本明細書において、「ＰＤ－１アンタゴニスト」とは、ガン細胞上に発現したＰＤ－Ｌ１と免疫細胞（Ｔ細胞、Ｂ細胞またはＮＫＴ細胞）上に発現したＰＤ－１との結合を阻害し、好ましくは、ガン細胞上に発現したＰＤ－Ｌ２と免疫細胞上に発現したＰＤ－１との結合も阻害する化学化合物または生物学的分子を意味する。ＰＤ－１およびそのリガンドの別名または同義語としては、以下が挙げられる：ＰＤ－１については、ＰＤＣＤ１、ＰＤ１、ＣＤ２７９およびＳＬＥＢ２；ＰＤ－Ｌ１については、ＰＤＣＤ１Ｌ１、ＰＤＬ１、Ｂ７Ｈ１、Ｂ７－４、ＣＤ２７４およびＢ７－Ｈ；ならびにＰＤ－Ｌ２については、ＰＤＣＤ１Ｌ２、ＰＤＬ２、Ｂ７－ＤＣ、ＢｔｄｃおよびＣＤ２７３が挙げられる。ヒトＰＤ－１のアミノ酸配列はＮＣＢＩ Ｌｏｃｕｓ Ｎｏ．ＮＰ＿００５００９で見いだされうる。ヒトＰＤ－Ｌ１およびＰＤ－Ｌ２アミノ酸配列は、それぞれＮＣＢＩ Ｌｏｃｕｓ Ｎｏ．ＮＰ＿０５４８６２１およびＮＰ＿０７９５１５で見いだされうる。

【０１３９】

本発明のいずれかの態様において有用なＰＤ－１アンタゴニストには、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１に特異的に結合するモノクローナル抗体（ｍＡｂ）またはその抗原結合断片が含まれ、好ましくはヒトＰＤ－１またはヒトＰＤ－Ｌ１に特異的に結合する。ｍＡｂは、ヒト抗体、ヒト化抗体またはキメラ抗体であってもよく、ヒト定常領域を含んでもよい。いくつかの実施態様において、ヒト定常領域は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３およびＩｇＧ４定常領域からなる群から選択され、好ましい実施態様において、ヒト定常領域は、ＩｇＧ１またはＩｇＧ４定常領域である。いくつかの実施態様において、抗原結合断片は、Ｆａｂ、Ｆａｂ’－ＳＨ、Ｆ（ａｂ’）２、ｓｃＦｖおよびＦｖ断片からなる群より選択される。

【０１４０】

実施態様において、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１の阻害剤である化合物は、ＰＣＣ０２０８０２５（ＢＭＳ２０２）、ＢＭＳ１１６６、ＢＭＳ－８、ＢＭＳ－３７、ＢＭＳ－２０２、ＢＭＳ－２３０、ＢＭＳ－２４２、ＢＭＳ－１００１、ＳＢ４１５２８６、ボリノスタット、パノビノスタット、アザシチジン、デシタビン、エンチトスタット、ＪＱ１、Ｉ－ＢＥＴ１５１、ＧＳＫ５０３、またはＣＡ－１７０である。

【０１４１】

ヒトＰＤ－１に結合し、本発明の様々な態様および実施態様において有用なｍＡｂの例は、米国特許第８，５５２，１５４号明細書；米国特許第８，３５４，５０９号明細書；米国特許第８，１６８，７５７号明細書；米国特許第８，００８，４４９号明細書；米国特許第７，５２１，０５１号明細書；米国特許第７，４８８，８０２号明細書；国際公開第２００４／０７２２８６号；国際公開第２００４／０５６８７５号；および国際公開第２００４／００４７７１号に記載されている。

【０１４２】

本発明のいずれかの態様および実施態様において有用な他のＰＤ－１アンタゴニストには、ＰＤ－１に特異的に結合するイムノアドヘシン、好ましくはヒトＰＤ－１に特異的に結合するイムノアドヘシン、例えば、免疫グロブリン分子のＦｃ領域のような定常領域に融合したＰＤ－Ｌ１またはＰＤ－Ｌ２の細胞外部分またはＰＤ－１結合部分を含む融合タンパク質が含まれる。ＰＤ－１に特異的に結合するイムノアドヘシン分子の例は、国際公開第２０１０／０２７８２７号および国際公開第２０１１／０６６３４２号に記載されている。本発明の治療方法、医薬品および用途におけるＰＤ－１アンタゴニストとして有用な特異的融合タンパク質としては、ＰＤ－Ｌ２－ＦＣ融合タンパク質であり、ヒトＰＤ－１に結合するＡＭＰ－２２４（Ｂ７－ＤＣＩｇとしても知られる）が挙げられる。

【０１４３】

ニボルマブはヒト化抗ＰＤ－１モノクローナル抗体で、ＯＰＤＩＶＯとして市販されている。ニボルマブは切除不能または転移性の一部のメラノーマの治療に適応がある。ニボルマブは、Ｉｇスーパーファミリーの膜貫通タンパク質であるＰＤ－１に結合し、そのリ

ガンドであるＰＤ－Ｌ１およびＰＤ－Ｌ２によるＰＤ－１の活性化を阻害することで、Ｔ細胞を活性化し、腫瘍細胞や病原体に対する細胞媒介性免疫応答を引き起こす。活性化されたＰＤ－１は、Ｐ１３ｋ／Ａｋｔ経路の活性化を抑制することにより、Ｔ細胞の活性化とエフェクター機能を負に制御する。ニボルマブの他の名称は以下のとおり：ＢＭＳ－９３６５５８、ＭＤＸ－１１０６、ＯＮＯ－４５３８など。ニボルマブのアミノ酸配列、使用方法、製造方法は米国特許第８，００８，４４９号明細書に開示されている。

【０１４４】

ペムブロリズマブはヒト化モノクローナル抗ＰＤ－１抗体で、キートルーダとして市販されている。ペムブロリズマブは、切除不能または転移性の一部の黒色腫の治療に適応がある。ペムブロリズマブのアミノ酸配列および使用方法は、米国特許第８，１６８，７５７号明細書に開示されている。

【０１４５】

一実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストが、以下のＣＤＲのいずれか一つまたは組み合わせを含む：

ＣＤＲＨ１：ＳＹＤＭＳ（配列番号１５１）

ＣＤＲＨ２：ＴＩＳＧＧＧＳＹＴＹＹＱＤＳＶＫＧ（配列番号１５２）

ＣＤＲＨ３：ＰＹＹＡＭＤＹ（配列番号１５３）

ＣＤＲＬ１：ＫＡＳＱＤＶＧＴＡＶＡ（配列番号１５４）

ＣＤＲＬ２：ＷＡＳＴＬＨＴ（配列番号１５５）

ＣＤＲＬ３：ＱＨＹＳＳＹＰＷＴ（配列番号１５６）。

【０１４６】

一実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１に記載のアミノ酸配列に対して２個以下のアミノ酸変化（「ＣＤＲ変異体」）を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ１（「ＣＤＲＨ１」）を含む。

【０１４７】

一実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５２に記載のアミノ酸配列に対して５個以下（例えば、４個以下、３個以下、２個以下、または１個）のアミノ酸変化（「ＣＤＲ変異体」）を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ２（「ＣＤＲＨ２」）を含む。さらなる実施態様では、ＣＤＲＨ２が、配列番号１５２に記載のアミノ酸配列に対して２個以下のアミノ酸変化を有するアミノ酸配列を含む。

【０１４８】

一実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５３に記載のアミノ酸配列に対して２個以下のアミノ酸変化（「ＣＤＲ変異体」）を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域ＣＤＲ３「ＣＤＲＨ３」）を含む。

【０１４９】

一実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５４に記載のアミノ酸配列に対して３個以下（例えば、１または２個）のアミノ酸変化（「ＣＤＲ変異体」）を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ１（「ＣＤＲＬ１」）を含む。

【０１５０】

一実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５５に記載のアミノ酸配列に対して１または２個のアミノ酸変化（「ＣＤＲ変異体」）を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ２（「ＣＤＲＬ２」）を含む。

【０１５１】

一実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５６に記載のアミノ酸配列に対して３個以下（例えば、１または２個）のアミノ酸変化（「ＣＤＲ変異体」）を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域ＣＤＲ３（「ＣＤＲＬ３」）を含む。特定の実施態様では、ＣＤＲＬ３が、配列番号１５６に記載のアミノ酸配列に対して２個以下のアミノ酸変化を有するアミノ酸配列を含む。さらなる実施態様では、ＣＤＲＬ３が、配列番号１５７に記載のアミノ酸配列を含む。

【０１５２】

一実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１に記載のアミノ酸配列に対して１個以下のアミノ酸変化を有するアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ１；配列番号１５２に記載のアミノ酸配列に対して５個以下のアミノ酸変化を有するアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ２；配列番号１５３に記載のアミノ酸配列に対して１個以下のアミノ酸変化を有するアミノ酸配列を含むＣＤＲＨ３；配列番号１５４に記載のアミノ酸配列に対して３個以下のアミノ酸変化を有するアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ１；配列番号１５５に記載のアミノ酸配列に対して１個以下のアミノ酸変化を有するアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ２；および／または配列番号１５６に記載のアミノ酸配列に対して３個以下のアミノ酸変化を有するアミノ酸配列を含むＣＤＲＬ３を含む。

【０１５３】

本発明の一実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８に記載のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域にＣＤＲＨ１（配列番号１５１）、ＣＤＲＨ２（配列番号１５２）およびＣＤＲＨ３（配列番号１５３）を含む。いくつかの実施態様では、本発明のＰＤ－１抗体が、配列番号１５８に対して少なくとも９０％の配列同一性を有する。好適には、本発明のＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８に対して、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する重鎖可変領域を含んでもよい。

【０１５４】

ＰＤ－１アンタゴニスト重鎖（V_H）可変領域：

【化１】

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGSYTYYQDSVKGRFTI
SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPYYAMDYWGQGTTVTVSS（配列番号１５８）

【０１５５】

一実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８に対して、少なくとも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（「V_H」）を含む。一実施態様では、V_Hが、配列番号１５８に記載のアミノ酸配列に対して、少なくとも１個のアミノ酸変化を有するアミノ酸配列（配列番号１５８に記載のアミノ酸配列に対して、例えば、１～５個、例えば、１～３個、特に、２個以下のアミノ酸変化）を含む。

【０１５６】

一実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５９に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域にＣＤＲＬ１（配列番号１５４）、ＣＤＲＬ２（配列番号１５５）およびＣＤＲＬ３（配列番号１５６）を含む。本発明の一実施態様では、本発明のＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８の重鎖可変領域および配列番号１５９の軽鎖可変領域を含む。

【０１５７】

いくつかの実施態様では、本発明のＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５９に対して少なくとも９０％の配列同一性を有する軽鎖可変領域を含む。好適には、本発明のＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５９に対して、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する軽鎖可変領域を含んでもよい。

【０１５８】

ＰＤ－１アンタゴニスト軽鎖（V_L）可変領域：

【化２】

DIQLTQSPSFLSAYVGDRVTITCKASQDVGTAVAWYQQKPGKAPKLLIYWASTLHTGVPSRFSGSGSGTEF
TLTISSLQPEDFATYYCQHYSSYPWTFGQGTKLEIK（配列番号１５９）

【０１５９】
一実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５９に対して、少なくとも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（「V_L」）を含む。一実施態様では、V_Lが、配列番号１５９に記載のアミノ酸配列に対して、少なくとも１個のアミノ酸変化を有するアミノ酸配列（配列番号１５９に記載のアミノ酸配列に対して、例えば、１～５個、例えば、１～３個、特に、２個以下のアミノ酸変化）を含む。

【０１６０】
一実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８に対して、少なくとも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV_Hを含み；配列番号１５９に対して、少なくとも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むV_Lを含む。一実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８に対して少なくとも約９０％の同一性を有するV_H、および配列番号１５９に対して少なくとも約９０％の同一性を有するV_Lを含む。

【０１６１】
一実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８に記載のアミノ配列を有するV_H、および配列番号１５９に記載のアミノ酸配列を有するV_Lを含む。

【０１６２】
一実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストが、モノクローナル抗体であり、配列番号１６０に対して、少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する重鎖（ＨＣ）アミノ酸配列を含む。

【０１６３】
【化３】

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGSYTYYQDSVKGRFTI
SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPYYAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA
LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVD
KRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSLGK（配列番号１６０）

【０１６４】
一実施態様では、ＨＣが、配列番号１６０に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも１個のアミノ酸変化（配列番号１６０に記載のアミノ酸配列に対して、例えば、１～１０個、例えば、１～７個、特に、６個以下のアミノ酸変化）を有するアミノ酸配列を含む。さらなる実施態様では、ＨＣが、配列番号１６０に記載のアミノ酸配列に対して１、２、３、４、５、６または７個のアミノ酸変化を含む。

【０１６５】
一実施態様では、ＨＣ鎖が、配列番号１６０の３８０および／または３８５の位置に変化を含む。これらの位置のアスパラギン残基は、例えば脱アミド化（アスパラギン（Ｎ）

残基からアスパラギン酸（Ｄ）残基への変換）によって修飾されていてもよい。したがって、一実施態様では、ＨＣが、配列番号１６２（Ｎ３８０Ｄ）、配列番号１６３（Ｎ３８５Ｄ）または配列番号１６４（Ｎ３８０ＤおよびＮ３８５Ｄ）のアミノ酸配列を含む。

【０１６６】

一実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストがモノクローナル抗体であり、配列番号１６１に対して、少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有する軽鎖（ＬＣ）アミノ酸配列を含む。

【０１６７】

【化４】

DIQLTQSPSFLSAYVGDRVTITCKASQDVGTAVAWYQQKPGKAPKLLIYWASTLHTGVPSRFSGSGSGTEF
TLTISSLQPEDFATYYCQHYSSYPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE
C（配列番号１６１）

【０１６８】

一実施態様では、ＬＣが、配列番号１６１に記載のアミノ酸配列に対して少なくとも１個のアミノ酸変化（配列番号１６１に記載のアミノ酸配列に対して、例えば、１～１０個、例えば、１～５個、特に、３個以下のアミノ酸変化）を有するアミノ酸配列を含む。さらなる実施態様では、ＬＣが、配列番号１６１に記載のアミノ酸配列に対して１、２または３個のアミノ酸変化を含む。

【０１６９】

一実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０に記載のアミノ酸配列に対して、少なくとも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＨＣ；配列番号１６１に記載のアミノ酸配列に対して、少なくとも約９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＬＣを含む。したがって、上記抗体は、配列番号１６０のアミノ酸配列に対して少なくとも約９０％の同一性を有する重鎖；および／または配列番号１６１のアミノ酸配列に対して少なくとも約９０％の同一性を有する軽鎖を有する抗体である。

【０１７０】

一実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０のアミノ酸配列に対して少なくとも約９０％の同一性を有する重鎖アミノ酸配列；および／または配列番号１６１のアミノ酸配列に対して少なくとも約９０％の同一性を有する軽鎖アミノ酸配列を含む。

【０１７１】

一実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０の重鎖配列および配列番号１６１の軽鎖配列を含む。一実施態様では、上記抗体が、配列番号１６０の重鎖配列および配列番号１６１の軽鎖配列を含むドスタルリマブである。

【０１７２】

抗ＰＤ－Ｌ１抗体およびその製造方法は当技術分野で知られている。ＰＤ－Ｌ１に対するこのような抗体は、ポリクローナルまたはモノクローナル、および／または組換え型、および／またはヒト化されたものであってもよい。ＰＤ－Ｌ１抗体は、ガン治療のための免疫調節剤として開発中である。

【０１７３】

例示的なＰＤ－Ｌ１抗体は、米国特許第９，２１２，２２４号明細書；米国特許第８，７７９，１０８号明細書；米国特許第８，５５２，１５４号明細書；米国特許第８，３８３，７９６号明細書；米国特許第８，２１７，１４９号明細書；米国特許出願公開第２０１１／０２８０８７７号明細書；国際公開第２０１３／０７９１７４号；および国際公開

第２０１３／０１９９０６号に開示されている。ＰＤ－Ｌ１（ＣＤ２７４またはＢ７－Ｈ１とも呼ばれる）に対する追加の例示的な抗体および使用方法は、米国特許第８，１６８，１７９号明細書；米国特許第７，９４３，７４３号明細書；米国特許第７，５９５，０４８号明細書；国際公開第２０１４／０５５８９７号；国際公開第２０１３／０１９９０６号；および国際公開第２０１０／０７７６３４号に開示されている。本発明の治療方法、医薬および使用においてＰＤ－１アンタゴニストとして有用な特定の抗ヒトＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体には、ＭＰＤＬ３２８０Ａ、ＢＭＳ－９３６５５９、ＭＥＤＩ４７３６、ＭＳＢ００１０７１８Ｃが含まれる。

【０１７４】

アテゾリズマブは、テセントリクとして市販されている完全ヒト化抗ＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体である。アテゾリズマブは、一部の局所進行性または転移性の尿路上皮ガンの治療に適応がある。アテゾリズマブはＰＤ－Ｌ１とＰＤ－１およびＣＤ８０との相互作用を阻害する。他の例示的なＰＤ－Ｌ１抗体には、アベルマブ（ＢＡＶＥＮＣＩＯ）、デュルバルマブ（ＩＭＦＩＮＺＩ）などがある。

【０１７５】

ＯＸ４０としても知られるＣＤ１３４は、ＴＮＦＲスーパーファミリー受容体の一つであり、ＣＤ２８とは異なり、安静時のナイーブＴ細胞には構成的に発現していない。ＯＸ４０は二次的な共刺激分子であり、活性化後２４～７２時間後に発現する。そのリガンドであるＯＸ４０Ｌもまた、安静時の抗原提示細胞には発現しないが、活性化後に発現する。ＯＸ４０の発現はＴ細胞の完全な活性化に依存しており、ＣＤ２８がないとＯＸ４０の発現は遅れ、そのレベルは４倍低くなる。ＯＸ－４０抗体、ＯＸ－４０融合タンパク質、およびそれらの使用方法は、米国特許第７，５０４，１０１号明細書、米国特許第７，５０４，１０１号明細書；米国特許第７，７５８，８５２号明細書；米国特許第７，８５８，７６５号明細書；米国特許第７，５５０，１４０号明細書；米国特許第７，９６０，５１５号明細書；国際公開第２０１２／０２７３２８号；国際公開第２０１３／０２８２３１号に開示されている。

【０１７６】

現在開示されているＣＤ９６結合タンパク質と併用または共投与して使用するためのさらなる有効成分または成分（抗新生物剤）のさらなる例は、ＣＤ２０に対する抗体または他のアンタゴニスト、レチノイド、または他のキナーゼ阻害剤である。このような抗体またはアンタゴニストの例としては、リツキシマブ（リツキサンおよびＭＡＢＴＨＥＲＡ）、オファツムマブ（ＡＲＺＥＲＲＡ）、およびベキサロテン（ＴＡＲＧＲＥＴＩＮ）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１７７】

現在開示されているＣＤ９６結合タンパク質と併用または共投与して使用するためのさらなる有効成分または成分（抗新生物剤）のさらなる例は、アミノアルキルグルコサミニドリン酸塩（ＡＧＰ）を含むがこれらに限定されないＴｏｌｌ様受容体４（ＴＬＲ４）アンタゴニストである。

【０１７８】

ＡＧＰは、サイトカイン産生を刺激し、マクロファージを活性化し、自然免疫応答を促進し、免疫動物の抗体産生を増強するワクチンアジュバントおよび免疫賦活剤として有用であることが知られている。ＡＧＰはＴＬＲ４の合成リガンドである。ＡＧＰおよびＴＬＲ４を介したその免疫調節作用は、国際公開第２００６／０１６９９７号、国際公開第２００１／０９０１２９号、および／または米国特許第６，１１３，９１８号明細書などの特許公報に開示されており、文献にも報告されている。追加のＡＧＰ誘導体は、米国特許第７，１２９，２１９号、米国特許第６，９１１，４３４号明細書、および米国特許第６，５２５，０２８号明細書に開示されている。ある種のＡＧＰはＴＬＲ４のアゴニストとして作用するが、他のＡＧＰはＴＬＲ４アンタゴニストとして認識されている。

【０１７９】

現在開示されているＣＤ９６結合タンパク質と併用または共投与して使用するためのさ

らなる有効成分または成分（抗新生物剤）の追加の非限定的な例は、ＩＣＯＳに対する抗体である。

【０１８０】

アゴニスト活性を有するヒトＩＣＯＳに対するマウス抗体のＣＤＲは、ＰＣＴ／ＥＰ２０１２／０５５７３５（国際公開第２０１２／１３１００４号）に示されている。ＩＣＯＳに対する抗体は、国際公開第２００８／１３７９１５号、国際公開第２０１０／０５６８０４号、欧州特許第１３７４９０２号明細書、欧州特許第１３７４９０１号明細書、および欧州特許第１１２５５８５号明細書にも開示されている。

【０１８１】

現在開示されているＣＤ９６結合タンパク質と併用または共投与して使用するためのさらなる有効成分または成分（抗腫瘍剤）の追加の例は、ポリＡＤＰリボースポリメラーゼ（ＰＡＲＰ）阻害剤である。このような阻害剤の非限定的な例としては、ニラパリブ、オラパリブ、ルカパリブ、およびタラゾパリブが挙げられる。

【０１８２】

現在開示されているＣＤ９６結合タンパク質と併用または共投与して使用するためのさらなる有効成分または成分（抗新生物剤）のさらなる非限定的な例は、ＳＴＩＮＧ調節化合物、ＣＤ３９阻害剤、およびＡ２ａおよびＡ２ａアデノシン拮抗剤である。

【０１８３】

ＣＤ９６結合タンパク質またはその薬学的に許容可能な塩と組み合わせて使用することができる選択的な抗新生物剤には、以下のものが含まれるが、これらに限定されない：アバレリクス、アベマシクリブ、アビラテロン、アファチニブ、アフリベルセプト、アルドキソルビシン、アレクチニブ、アレムツズマブ、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アキシチニブ、ＡＺＤ－９２９１、ベリノスタット、ベンダムスチン、ベバシズマブ、ブリナツモマブ、ボスチニブ、ブレンツキシマブ・ベドチン、カバジタキセル、カボザンチニブ、カペシタビン、セリチニブ、クロファラビン、コビメチニブ、クリゾチニブ、ダラツムマブ、ダサチニブ、デガレリクス、デノスマブ、ジヌツキシマブ、ドセタキセル、エロツズマブ、エンチノスタット、エンザルタミド、エピルビシン、エリブリン、フィルグラスチム、フルマチニブ、フルベストラント、フルキンチニブ、ゲムツズマブ・オゾガマイシン、イブリツモマブ、イブルチニブ、イデラリシブ、イマチニブ、イリノテカン、イキサベピロン、イキサゾミブ、レナリドミド、レンバチニブ、ロイコボリン、メクロレタミン、ネシツムマブ、ネララビン、ネツピタント、ニロチニブ、オビヌツズマブ、オラパリブ、オマセタキシン、オシメルチニブ、オキサリプラチン、パクリタキセル、パルボシクリブ、パロノセトロン、パニツムマブ、ペグフィルグラスチム、ペグインターフェロン、アルファ－２ｂ、ペメトレキセド、プレリキサホル、ポマリドミド、ポナチニブ、プララトレキサート、キザルチニブ、ラジウム－２２３、ラムシルマブ、レゴラフェニブ、ロラピタント、ルカパリブ、シプレウセル－Ｔ、ソニデギブ、スニチニブ、タリモジェン・ラヘルパレプベック、チピラシル、トポテカン、トラベクテジン、トリフルリジン、トリプトレリン、ウリジン、バンデタニブ、ベラパリブ、ベムラフェニブ、ベネトクラクス、ビンクリスチン、ビスモデギブ、ゾレドロン酸。

【０１８４】

本明細書で使用する「ＰＶＲＩＧアンタゴニスト」とは、ＰＶＲＩＧ（免疫細胞（Ｔ細胞、Ｂ細胞、またはＮＫＴ細胞）上に発現するＰＶＲＩＧなど）に対するＰＶＲＬ２（ガン細胞上に発現するＰＶＲＬ２など）の結合を阻害する化学化合物または生物学的分子を意味する。ＰＶＲＩＧおよびそのリガンドの別名または同義語には、以下のものがある：ＰＶＲＩＧについては、Ｃ７ｏｒｆ１５、Ｃ７ｏｒｆ１５ＭＧＣ１３８２９５、ＣＤ１１２Ｒ、ＭＧＣ１０４３２２、ＭＧＣ１３８２９７、ＭＧＣ２４６３、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、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、および膜貫通タンパク質ＰＶＲＩＧ；ＰＶＲＬ２については、ＮＥＣＴＩＮ２、ＣＤ１１２、ＨＶＥＢ、ＰＲＲ２、ＰＶＲＲ２、およびネクチン細胞接着分子２が挙げられる。

【０１８５】
本発明のいずれかの態様で有用なＰＶＲＩＧアンタゴニストには、ＰＶＲＩＧまたはＰＶＲＬ２に特異的に結合するモノクローナル抗体（ｍＡｂ）、またはその抗原結合断片が含まれ、好ましくはヒトＰＶＲＩまたはＰＶＲＬ２に特異的に結合する。ｍＡｂはヒト抗体、ヒト化抗体またはキメラ抗体であってもよく、ヒト定常領域を含んでもよい。一部の実施態様では、ヒト定常領域は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３およびＩｇＧ４定常領域からなる群から選択され、好ましい実施態様では、ヒト定常領域はＩｇＧ１またはＩｇＧ４定常領域である。いくつかの実施態様において、抗原結合断片は、Ｆａｂ、Ｆａｂ’－ＳＨ、Ｆ（ａｂ’）$_2$、ｓｃＦｖおよびＦｖ断片からなる群より選択される。

【０１８６】
ヒトＰＶＲＩＧに結合し、本開示の様々な態様および実施態様において有用なｍＡｂの例は、例えば、国際公開第２０２０／０１８８７９号および同第２０１６／１３４３３３号に記載されている。

【０１８７】
したがって、現在開示されているＣＤ９６結合タンパク質と併用または共投与して使用するためのさらなる有効成分または成分（抗新生物剤）の追加の例は、ＰＶＲＩＧに対する抗体または他のアンタゴニストである。このような抗体またはアンタゴニストの例としては、ＳＲＦ８１３（Surface Oncology）またはＣＯＭ７０１（ＣＧＥＮ－１５０２９）（Compugen）などの抗ＰＶＲＩＧ抗体が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１８８】
一実施態様では、抗ＰＶＲＩＧ抗体は以下を含む：（ａ）配列番号１８１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１８２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１８３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１８４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１８５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１８６を含むＣＤＲＬ３；（ｂ）配列番号１８７を含むＣＤＲＨ１、配列番号１８８を含むＣＤＲＨ２、配列番号１８９を含むＣＤＲＨ３、配列番号１９０を含むＣＤＲＬ１、配列番号１９１を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１９２を含むＣＤＲＬ３；（ｃ）配列番号１９３を含むＣＤＲＨ１、配列番号１９４を含むＣＤＲＨ２、配列番号１９５を含むＣＤＲＨ３、配列番号１９６を含むＣＤＲＬ１、配列番号１９７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１９８を含むＣＤＲＬ３；（ｄ）配列番号１９９を含むＣＤＲＨ１、配列番号２００を含むＣＤＲＨ２、配列番号２０１を含むＣＤＲＨ３、配列番号２０２を含むＣＤＲＬ１、配列番号２０３を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２０４を含むＣＤＲＬ３；（ｅ）配列番号２０５を含むＣＤＲＨ１、配列番号２０６を含むＣＤＲＨ２、配列番号２０７を含むＣＤＲＨ３、配列番号２０８を含むＣＤＲＬ１、配列番号２０９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２１０を含むＣＤＲＬ３；（ｆ）配列番号２１１を含むＣＤＲＨ１、配列番号２１２を含むＣＤＲＨ２、配列番号２１３を含むＣＤＲＨ３、配列番号２１４を含むＣＤＲＬ１、配列番号２１５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２１６を含むＣＤＲＬ３；（ｇ）配列番号２１７を含むＣＤＲＨ１、配列番号２１８を含むＣＤＲＨ２、配列番号２１９を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２０を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２１を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２２を含むＣＤＲＬ３；（ｈ）配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３；（ｉ）配列番号２２９を含むＣＤＲＨ１、配列番号２３０を含むＣＤＲＨ２、配列番号２３１を含むＣＤＲＨ３、配列番号２３２を含むＣＤＲＬ１、配列番号２３３を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２３４を含むＣＤＲＬ３；（ｊ）配列番号２３５を含むＣＤＲＨ１、配列番号２３６を含むＣＤＲＨ２、配列番号２３７を含むＣＤＲＨ３、配列番号２３８を含むＣＤＲＬ１、配列番号２３９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２４０を含むＣＤＲＬ３；（ｋ）配列番号２４１を含むＣＤＲＨ１、配列番号２４２を含むＣＤＲＨ２、配列番号２４３を含むＣＤＲＨ３、配列番号２４４を含むＣＤＲＬ１、配列番号２４５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２４６を含むＣＤＲＬ３；（ｌ）配列番号２４７を含むＣＤＲＨ１、配列番号２４８を含むＣＤＲＨ２、配列番号２４９を含むＣＤＲＨ３、配列番

号２５０を含むＣＤＲＬ１、配列番号２５１を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２５２を含むＣＤＲＬ３；（ｍ）　配列番号２５３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２５４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２５５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２５６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２５７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２５８を含むＣＤＲＬ３；または（ｎ）配列番号２５９を含むＣＤＲＨ１、配列番号２６０を含むＣＤＲＨ２、配列番号２６１を含むＣＤＲＨ３、配列番号２６２を含むＣＤＲＬ１、配列番号２６３を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２６４を含むＣＤＲＬ３。

【０１８９】

一実施態様では、抗ＰＶＲＩＧ抗体は以下を含む：（ａ）配列番号２６５を含むＶＨおよび配列番号２６６を含むＶＬ；（ｂ）配列番号２６７を含むＶＨおよび配列番号２６８を含むＶＬ；（ｃ）配列番号２６９を含むＶＨおよび配列番号２７０を含むＶＬ；（ｄ）配列番号２７１を含むＶＨおよび配列番号２７２を含むＶＬ；（ｅ）配列番号２７３を含むＶＨおよび配列番号２７４を含むＶＬ；（ｆ）配列番号２７５を含むＶＨおよび配列番号２７６を含むＶＬ；（ｇ）配列番号２７７を含むＶＨおよび配列番号２７８を含むＶＬ；（ｈ）配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬ；（ｉ）配列番号２８１を含むＶＨおよび配列番号２８２を含むＶＬ；（ｊ）配列番号２８３を含むＶＨおよび配列番号２８４を含むＶＬ；（ｋ）配列番号２８５を含むＶＨおよび配列番号２８６を含むＶＬ；（ｌ）配列番号２８７を含むＶＨおよび配列番号２８８を含むＶＬ；（ｍ）配列番号２８９を含むＶＨおよび配列番号２９０を含むＶＬ；または（ｎ）配列番号２９１を含むＶＨおよび配列番号２９２を含むＶＬ。

【０１９０】

一実施態様では、抗ＰＶＲＩＧ抗体は以下を含む：配列番号２９３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２９４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２９４を含むＣＤＲＨ３、配列番号２９６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２９７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２９８を含むＣＤＲＬ３。

【０１９１】

一実施態様では、抗ＰＶＲＩＧ抗体は以下を含む：（ａ）配列番号２９９を含むＶＨおよび配列番号３００を含むＶＬ；または（ｂ）配列番号３０１を含むＶＨおよび配列番号３０２を含むＶＬ。

【０１９２】

本明細書において「ＴＩＧＩＴアンタゴニスト」とは、ＴＩＧＩＴのリガンド結合および／またはシグナル伝達活性を阻害することにより、ＴＩＧＩＴの活性を阻害する化学化合物または生物学的分子を意味する。実施態様において、本開示のＴＩＧＩＴアンタゴニストは、ＴＩＧＩＴのＣＤ１５５／ＮＥＣＬ５への結合および／またはＣＤ１５５／ＮＥＣＬ５によって誘導されるシグナル伝達を阻害する。

【０１９３】

本発明のいずれかの態様で有用なＴＩＧＩＴアンタゴニストには、ＴＩＧＩＴ、例えばＴ細胞、ＮＫ細胞、またはＮＫＴ細胞の表面に発現しているＴＩＧＩＴに特異的に結合するモノクローナル抗体（ｍＡｂ）、またはその抗原結合断片が含まれる。ｍＡｂはヒト抗体、ヒト化抗体またはキメラ抗体であってもよく、ヒト定常領域を含んでもよい。いくつかの実施態様において、ヒト定常領域は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３およびＩｇＧ４定常領域からなる群から選択され、好ましい実施態様において、ヒト定常領域は、ＩｇＧ１またはＩｇＧ４定常領域である。いくつかの実施態様において、抗原結合断片は、Ｆａｂ、Ｆａｂ’－ＳＨ、Ｆ（ａｂ’）$_2$、ｓｃＦｖおよびＦｖ断片からなる群より選択される。

【０１９４】

一実施態様では、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、配列番号３９２を含む重鎖配列および配列番号３９３を含む軽鎖配列を含む。さらなる実施態様では、抗ＴＩＧＩＴ抗体が以下を含む：（ａ）配列番号３２０を含むＣＤＲＨ１、配列番号３２１を含むＣＤＲＨ２、配列番号３２２を含むＣＤＲＨ３、配列番号３１７を含むＣＤＲＬ１、配列番号３１８を含むＣＤＲ

Ｌ２、および配列番号３１９を含むＣＤＲＬ３。別のさらなる実施態様では、抗ＴＩＧＩＴ抗体が以下を含む：（ａ）配列番号３２６を含むＣＤＲＨ１、配列番号３２７を含むＣＤＲＨ２、配列番号３２８を含むＣＤＲＨ３、配列番号３２３を含むＣＤＲＬ１、配列番号３２４を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３２５を含むＣＤＲＬ３。別のさらなる実施態様では、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、配列番号３１５および配列番号３１６から選択される配列を含む重鎖可変配列、ならびに配列番号３１３および配列番号３１４から選択される配列を含む軽鎖可変配列を含む。

【０１９５】

一実施態様では、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、配列番号３２９を含む重鎖可変配列および配列番号３３０を含む軽鎖可変配列を含む。別の実施態様では、抗ＴＩＧＩＴ抗体が以下を含む：（ａ）配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３。さらに別の実施態様では、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、配列番号３３７、配列番号３３９および配列番号３４１から選択される配列を含む重鎖可変配列、ならびに配列番号３３８、配列番号３４０および配列番号３４２から選択される配列を含む軽鎖可変配列を含む。

【０１９６】

一実施態様では、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、配列番号３２０、配列番号３２６および配列番号３３４から選択される配列を含むＣＤＲＨ１配列、配列番号３２１、配列番号３２７および配列番号３３５から選択される配列を含むＣＤＲＨ２配列、ならびに配列番号３２２、配列番号３２８および配列番号３３６から選択される配列を含むＣＤＲＨ３配列を含む。

【０１９７】

一実施態様では、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、配列番号３１７、配列番号３２３および配列番号３３１から選択される配列を含むＣＤＲＬ１配列、配列番号３１８、配列番号３２４および配列番号３３２から選択される配列を含むＣＤＲＬ２配列、ならびに配列番号３１９、配列番号３２５および配列番号３３３から選択される配列を含むＣＤＲＬ３配列を含む。

【０１９８】

一実施態様では、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、配列番号３１５、配列番号３１６、配列番号３２９、配列番号３５２、配列番号３５４、配列番号３５６、配列番号３５８、配列番号３６０、配列番号３６２、配列番号３６４、配列番号３６６、配列番号３６８、配列番号３７０、配列番号３７２、配列番号３７４、配列番号３７６、配列番号３７８、配列番号３８０、配列番号３８２、配列番号３８４、配列番号３８６、配列番号３８８、配列番号３９０、配列番号３９５、配列番号４０２、配列番号４０４、配列番号４０６、配列番号４０８、配列番号４１０、配列番号４１１、配列番号４１２、配列番号４１３、配列番号４１４、配列番号４１５、配列番号４１６、配列番号４１７、配列番号４１８、配列番号４１９、配列番号４２０、配列番号４２１、配列番号４２２、配列番号４２３、配列番号４２４、配列番号４２５、配列番号４２６、配列番号４２７、配列番号４２８、配列番号４２９、配列番号４３７、配列番号４３９、配列番号４４１、配列番号４４３、配列番号４４５、配列番号４４６、配列番号４４７および配列番号４４８から選択される配列を含む重鎖可変配列を含む。

【０１９９】

さらに別の実施態様では、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、配列番号３３０、配列番号３１３、配列番号３１４、配列番号３３８、配列番号３４０、配列番号３４２、配列番号３４５、配列番号３５３、配列番号３５５、配列番号３５７、配列番号３５９、配列番号３６１、配列番号３６３、配列番号３６５、配列番号３６７、配列番号３６９、配列番号３７１、配列番号３７３、配列番号３７５、配列番号３７７、配列番号３７９、配列番号３８１、配列番号３８３、配列番号３８５、配列番号３８７、配列番号３８９、配列番号３９１、配列番号３９４、配列番号４０３、配列番号４０５、配列番号４０７、配列番号４０９、配

列番号４３０、配列番号４３１、配列番号４３２、配列番号４３３、配列番号４３４、配列番号４３５、配列番号４３６、配列番号４３８、配列番号４４０、配列番号４４２、および配列番号４４４から選択される配列を含む軽鎖可変配列を含む。

【０２００】

別のさらなる実施態様では、上記抗ＴＩＧＩＴ抗体は、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含む：

【表２】

VH 配列番号	VL 配列番号
315	313
316	314
329	330
337	338
339	340
341	342
343	345
344	345
352	353
354	355
356	357
358	359
360	361
362	363
364	365
366	367
368	369
370	371
372	373
374	375
376	377
378	379
380	381
382	383
384	385
386	387
388	389
390	391
395	394
402	403
404	405
406	407
408	409
437	438
439	440
441	442
443	444

表Ｘ

【０２０１】

一実施態様では、ＴＩＧＩＴアンタゴニストである化学物質は、リオチロニン、ＯＭＰ－３１３Ｍ３２またはＭＴＩＧ７１９２Ａである。

【０２０２】
本明細書に開示されるＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニスト、および／またはＣＤ９６アンタゴニストの２つ以上の組み合わせは、本開示により提供される。
【０２０３】
一実施態様では、組み合わせは、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせは、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよい。別の好ましい実施態様では、組み合わせは、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせは、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせは、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせは、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよい。
【０２０４】
本明細書に開示されるアンタゴニストの２つ以上の組み合わせは、２つ以上のアンタゴニストの比率として表現されてもよい。例えば、本明細書に開示されるアンタゴニストの組み合わせは、アンタゴニストの固定された用量に対する別のアンタゴニストの固定された用量の比率（例えば、ＰＤ－１の固定された用量に対するＴＩＧＩＴアンタゴニストの固定された用量）として提供されてもよい。
【０２０５】
一実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストに対するＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５～少なくとも約１：２でありうる。さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストに対するＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５、少なくとも約１：０．３０、少なくとも約１：０．３５、少なくとも約１：０．４０、少なくとも約１：０．４５、少なくとも約１：０．５０、少なくとも約１：０．５５、少なくとも約１：０．６０、少なくとも約１：０．６５、少なくとも約１：０．７０、少なくとも約１：０．７５、少なくとも約１：０．８０、少なくとも約１：０．８５、少なくとも約１：０．９０、少なくとも約１：０．９５、少なくとも約１：１、少なくとも約１：１．０５、少なくとも約１：１．１０、少なくとも約１：１．１５、少なくとも約１：１．２０、少なくとも約１：１．２５、少なくとも約１：１．３０、少なくとも約１：１．３５、少なくとも約１：１．４０、少なくとも約１：１．４５、少なくとも約１：１．５０、少なくとも約１：１．５５、少なくとも約１：１．６０、少なくとも約１：１．６５、少なくとも約１：１．７０、少なくとも約１：１．７５、少なくとも約１：１．８０、少なくとも約１：１．８５、少なくとも約１：１．９０、少なくとも約１：１．９５、または少なくとも約１．２でありうる。別のさらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストに対するＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、１：０．２５、１：０．２６、１：０．２７、１：０．２８、１：０．２９、１：０．３０、１：０．３１、１：０．３２、１：０．３３、１：０．３４、１：０．３５、１：０．３６、１：０．３７、１：０．３８、１：０．３９、１：０．４０、１：０．４１、１：０．４２、１：０．４３、１：０．４４、１：０．４５、１：０．４６、１：０．４７、１：０．４８、１：０．４９、１：０．５０、１：０．５１、１：０．５２、１：０．５３、１：０．５４、１：０．５５、１：０．５６、１：０．５７、１：０．５８、１：０．５９、１：０．６０、１：０．６１、１：０．６２、１：０．６３、１：０．６４、１：０．６５、１：０．６６、１：０．６７、１：０．６８、１：０．６９、１：０．７０、１：０．７１、１：０．７２、１：０．７３、１：０．７４、１：０．７５、１：０．７６、１：０．７７、１：０．７８、１：０．７９、１：０．８０、１：０．８１、１：０．８２、１：０．８３、１：０．８４、１：０．８５、１：０．８６、１：０．８７、１：０．８８、１：０．８９、１：０．９０、１：０．９１、１：０．９２、１：０．９３、１：０．９４、１：０．９５、１：０．９６、１：０．９７、１：０．９８、１：０．９９、１：１、１：１．０１、１：１．０２、１：１．０３、１：１．０４、１：１．０５、１：１．０６、１：

１．０７、１：１．０８、１：１．０９、１：１．１０、１：１．１１、１：１．１２、１：１．１３、１：１．１４、１：１．１５、１：１．１６、１：１．１７、１：１．１８、１：１．１９、１：１．２０、１：１．２１、１：１．２２、１：１．２３、１：１．２４、１：１．２５、１：１．２６、１：１．２７、１：１．２８、１：１．２９、１：１．３０、１：１．３１、１：１．３２、１：１．３３、１：１．３４、１：１．３５、１：１．３６、１：１．３７、１：１．３８、１：１．３９、１：１．４０、１：１．４１、１：１．４２、１：１．４３、１：１．４４、１：１．４５、１：１．４６、１：１．４７、１：１．４８、１：１．４９、１：１．５０、１：１．５１、１：１．５２、１：１．５３、１：１．５４、１：１．５５、１：１．５６、１：１．５７、１：１．５８、１：１．５９、１：１．６０、１：１．６１、１：１．６２、１：１．６３、１：１．６４、１：１．６５、１：１．６６、１：１．６７、１：１．６８、１：１．６９、１：１．７０、１：１．７１、１：１．７２、１：１．７３、１：１．７４、１：１．７５、１：１．７６、１：１．７７、１：１．７８、１：１．７９、１：１．８０、１：１．８１、１：１．８２、１：１．８３、１：１．８４、１：１．８５、１：１．８６、１：１．８７、１：１．８８、１：１．８９、１：１．９０、１：１．９１、１：１．９２、１：１．９３、１：１．９４、１：１．９５、１：１．９６、１：１．９７、１：１．９８、１：１．９９、または１：２でありうる。

【０２０６】

一実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストに対するＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５～少なくとも約１：２であってもよい。さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストに対するＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５、少なくとも約１：０．３０、少なくとも約１：０．３５、少なくとも約１：０．４０、少なくとも約１：０．４５、少なくとも約１：０．５０、少なくとも約１：０．５５、少なくとも約１：０．６０、少なくとも約１：０．６５、少なくとも約１：０．７０、少なくとも約１：０．７５、少なくとも約１：０．８０、少なくとも約１：０．８５、少なくとも約１：０．９０、少なくとも約１：０．９５、少なくとも約１：１、少なくとも約１：１．０５、少なくとも約１：１．１０、少なくとも約１：１．１５、少なくとも約１：１．２０、少なくとも約１：１．２５、少なくとも約１：１．３０、少なくとも約１：１．３５、少なくとも約１：１．４０、少なくとも約１：１．４５、少なくとも約１：１．５０、少なくとも約１：１．５５、少なくとも約１：１．６０、少なくとも約１：１．６５、少なくとも約１：１．７０、少なくとも約１：１．７５、少なくとも約１：１．８０、少なくとも約１：１．８５、少なくとも約１：１．９０、少なくとも約１：１．９５、または少なくとも約１．２であってもよい。別のさらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストに対するＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、１：０．２５、１：０．２６、１：０．２７、１：０．２８、１：０．２９、１：０．３０、１：０．３１、１：０．３２、１：０．３３、１：０．３４、１：０．３５、１：０．３６、１：０．３７、１：０．３８、１：０．３９、１：０．４０、１：０．４１、１：０．４２、１：０．４３、１：０．４４、１：０．４５、１：０．４６、１：０．４７、１：０．４８、１：０．４９、１：０．５０、１：０．５１、１：０．５２、１：０．５３、１：０．５４、１：０．５５、１：０．５６、１：０．５７、１：０．５８、１：０．５９、１：０．６０、１：０．６１、１：０．６２、１：０．６３、１：０．６４、１：０．６５、１：０．６６、１：０．６７、１：０．６８、１：０．６９、１：０．７０、１：０．７１、１：０．７２、１：０．７３、１：０．７４、１：０．７５、１：０．７６、１：０．７７、１：０．７８、１：０．７９、１：０．８０、１：０．８１、１：０．８２、１：０．８３、１：０．８４、１：０．８５、１：０．８６、１：０．８７、１：０．８８、１：０．８９、１：０．９０、１：０．９１、１：０．９２、１：０．９３、１：０．９４、１：０．９５、１：０．９６、１：０．９７、１：０．９８、１：０．９９、１：１、１：１．０１、１：１．０２、１：１．０３、１：１．０４、１：１．０５、１：１．０６、１：１．０７、１：１．０８、１：１．０９、１：１．１０、１：１．１１、１：１．１２、１：１．１３、１：１．１４、１：１．１５、１：１．１６、１：１．１７、１

：１．１８、１：１．１９、１：１．２０、１：１．２１、１：１．２２、１：１．２３、１：１．２４、１：１．２５、１：１．２６、１：１．２７、１：１．２８、１：１．２９、１：１．３０、１：１．３１、１：１．３２、１：１．３３、１：１．３４、１：１．３５、１：１．３６、１：１．３７、１：１．３８、１：１．３９、１：１．４０、１：１．４１、１：１．４２、１：１．４３、１：１．４４、１：１．４５、１：１．４６、１：１．４７、１：１．４８、１：１．４９、１：１．５０、１：１．５１、１：１．５２、１：１．５３、１：１．５４、１：１．５５、１：１．５６、１：１．５７、１：１．５８、１：１．５９、１：１．６０、１：１．６１、１：１．６２、１：１．６３、１：１．６４、１：１．６５、１：１．６６、１：１．６７、１：１．６８、１：１．６９、１：１．７０、１：１．７１、１：１．７２、１：１．７３、１：１．７４、１：１．７５、１：１．７６、１：１．７７、１：１．７８、１：１．７９、１：１．８０、１：１．８１、１：１．８２、１：１．８３、１：１．８４、１：１．８５、１：１．８６、１：１．８７、１：１．８８、１：１．８９、１：１．９０、１：１．９１、１：１．９２、１：１．９３、１：１．９４、１：１．９５、１：１．９６、１：１．９７、１：１．９８、１：１．９９、または１：２でありうる。

【０２０７】

一実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストに対するＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５～少なくとも約１：２でありうる。さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストに対するＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５、少なくとも約１：０．３０、少なくとも約１：０．３５、少なくとも約１：０．４０、少なくとも約１：０．４５、少なくとも約１：０．５０、少なくとも約１：０．５５、少なくとも約１：０．６０、少なくとも約１：０．６５、少なくとも約１：０．７０、少なくとも約１：０．７５、少なくとも約１：０．８０、少なくとも約１：０．８５、少なくとも約１：０．９０、少なくとも約１：０．９５、少なくとも約１：１、少なくとも約１：１．０５、少なくとも約１：１．１０、少なくとも約１：１．１５、少なくとも約１：１．２０、少なくとも約１：１．２５、少なくとも約１：１．３０、少なくとも約１：１．３５、少なくとも約１：１．４０、少なくとも約１：１．４５、少なくとも約１：１．５０、少なくとも約１：１．５５、少なくとも約１：１．６０、少なくとも約１：１．６５、少なくとも約１：１．７０、少なくとも約１：１．７５、少なくとも約１：１．８０、少なくとも約１：１．８５、少なくとも約１：１．９０、少なくとも約１：１．９５、または少なくとも約１．２でありうる。別のさらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストに対するＣＤ９６アンタゴニストの比率は、１：０．２５、１：０．２６、１：０．２７、１：０．２８、１：０．２９、１：０．３０、１：０．３１、１：０．３２、１：０．３３、１：０．３４、１：０．３５、１：０．３６、１：０．３７、１：０．３８、１：０．３９、１：０．４０、１：０．４１、１：０．４２、１：０．４３、１：０．４４、１：０．４５、１：０．４６、１：０．４７、１：０．４８、１：０．４９、１：０．５０、１：０．５１、１：０．５２、１：０．５３、１：０．５４、１：０．５５、１：０．５６、１：０．５７、１：０．５８、１：０．５９、１：０．６０、１：０．６１、１：０．６２、１：０．６３、１：０．６４、１：０．６５、１：０．６６、１：０．６７、１：０．６８、１：０．６９、１：０．７０、１：０．７１、１：０．７２、１：０．７３、１：０．７４、１：０．７５、１：０．７６、１：０．７７、１：０．７８、１：０．７９、１：０．８０、１：０．８１、１：０．８２、１：０．８３、１：０．８４、１：０．８５、１：０．８６、１：０．８７、１：０．８８、１：０．８９、１：０．９０、１：０．９１、１：０．９２、１：０．９３、１：０．９４、１：０．９５、１：０．９６、１：０．９７、１：０．９８、１：０．９９、１：１、１：１．０１、１：１．０２、１：１．０３、１：１．０４、１：１．０５、１：１．０６、１：１．０７、１：１．０８、１：１．０９、１：１．１０、１：１．１１、１：１．１２、１：１．１３、１：１．１４、１：１．１５、１：１．１６、１：１．１７、１：１．１８、１：１．１９、１：１．２０、１：１．２１、１：１．２２、１：１．２３、１：１．２４、１：１．２５、１：１．２６、１：１．２７、１：１．２８、１：１．２９、１：１．

３０、１：１．３１、１：１．３２、１：１．３３、１：１．３４、１：１．３５、１：１．３６、１：１．３７、１：１．３８、１：１．３９、１：１．４０、１：１．４１、１：１．４２、１：１．４３、１：１．４４、１：１．４５、１：１．４６、１：１．４７、１：１．４８、１：１．４９、１：１．５０、１：１．５１、１：１．５２、１：１．５３、１：１．５４、１：１．５５、１：１．５６、１：１．５７、１：１．５８、１：１．５９、１：１．６０、１：１．６１、１：１．６２、１：１．６３、１：１．６４、１：１．６５、１：１．６６、１：１．６７、１：１．６８、１：１．６９、１：１．７０、１：１．７１、１：１．７２、１：１．７３、１：１．７４、１：１．７５、１：１．７６、１：１．７７、１：１．７８、１：１．７９、１：１．８０、１：１．８１、１：１．８２、１：１．８３、１：１．８４、１：１．８５、１：１．８６、１：１．８７、１：１．８８、１：１．８９、１：１．９０、１：１．９１、１：１．９２、１：１．９３、１：１．９４、１：１．９５、１：１．９６、１：１．９７、１：１．９８、１：１．９９、または１：２でありうる。

【０２０８】

一実施態様では、ＴＩＧＩＴアンタゴニストに対するＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５～少なくとも約１：２でありうる。さらなる実施態様では、ＴＩＧＩＴアンタゴニストに対するＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５、少なくとも約１：０．３０、少なくとも約１：０．３５、少なくとも約１：０．４０、少なくとも約１：０．４５、少なくとも約１：０．５０、少なくとも約１：０．５５、少なくとも約１：０．６０、少なくとも約１：０．６５、少なくとも約１：０．７０、少なくとも約１：０．７５、少なくとも約１：０．８０、少なくとも約１：０．８５、少なくとも約１：０．９０、少なくとも約１：０．９５、少なくとも約１：１、少なくとも約１：１．０５、少なくとも約１：１．１０、少なくとも約１：１．１５、少なくとも約１：１．２０、少なくとも約１：１．２５、少なくとも約１：１．３０、少なくとも約１：１．３５、少なくとも約１：１．４０、少なくとも約１：１．４５、少なくとも約１：１．５０、少なくとも約１：１．５５、少なくとも約１：１．６０、少なくとも約１：１．６５、少なくとも約１：１．７０、少なくとも約１：１．７５、少なくとも約１：１．８０、少なくとも約１：１．８５、少なくとも約１：１．９０、少なくとも約１：１．９５、または少なくとも約１．２でありうる。別のさらなる実施態様では、ＴＩＧＩＴアンタゴニストに対するＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、１：０．２５、１：０．２６、１：０．２７、１：０．２８、１：０．２９、１：０．３０、１：０．３１、１：０．３２、１：０．３３、１：０．３４、１：０．３５、１：０．３６、１：０．３７、１：０．３８、１：０．３９、１：０．４０、１：０．４１、１：０．４２、１：０．４３、１：０．４４、１：０．４５、１：０．４６、１：０．４７、１：０．４８、１：０．４９、１：０．５０、１：０．５１、１：０．５２、１：０．５３、１：０．５４、１：０．５５、１：０．５６、１：０．５７、１：０．５８、１：０．５９、１：０．６０、１：０．６１、１：０．６２、１：０．６３、１：０．６４、１：０．６５、１：０．６６、１：０．６７、１：０．６８、１：０．６９、１：０．７０、１：０．７１、１：０．７２、１：０．７３、１：０．７４、１：０．７５、１：０．７６、１：０．７７、１：０．７８、１：０．７９、１：０．８０、１：０．８１、１：０．８２、１：０．８３、１：０．８４、１：０．８５、１：０．８６、１：０．８７、１：０．８８、１：０．８９、１：０．９０、１：０．９１、１：０．９２、１：０．９３、１：０．９４、１：０．９５、１：０．９６、１：０．９７、１：０．９８、１：０．９９、１：１、１：１．０１、１：１．０２、１：１．０３、１：１．０４、１：１．０５、１：１．０６、１：１．０７、１：１．０８、１：１．０９、１：１．１０、１：１．１１、１：１．１２、１：１．１３、１：１．１４、１：１．１５、１：１．１６、１：１．１７、１：１．１８、１：１．１９、１：１．２０、１：１．２１、１：１．２２、１：１．２３、１：１．２４、１：１．２５、１：１．２６、１：１．２７、１：１．２８、１：１．２９、１：１．３０、１：１．３１、１：１．３２、１：１．３３、１：１．３４、１：１．３５、１：１．３６、１：１．３７、１：１．３８、１：１．３９、１：１．４０、１

：１．４１、１：１．４２、１：１．４３、１：１．４４、１：１．４５、１：１．４６、１：１．４７、１：１．４８、１：１．４９、１：１．５０、１：１．５１、１：１．５２、１：１．５３、１：１．５４、１：１．５５、１：１．５６、１：１．５７、１：１．５８、１：１．５９、１：１．６０、１：１．６１、１：１．６２、１：１．６３、１：１．６４、１：１．６５、１：１．６６、１：１．６７、１：１．６８、１：１．６９、１：１．７０、１：１．７１、１：１．７２、１：１．７３、１：１．７４、１：１．７５、１：１．７６、１：１．７７、１：１．７８、１：１．７９、１：１．８０、１：１．８１、１：１．８２、１：１．８３、１：１．８４、１：１．８５、１：１．８６、１：１．８７、１：１．８８、１：１．８９、１：１．９０、１：１．９１、１：１．９２、１：１．９３、１：１．９４、１：１．９５、１：１．９６、１：１．９７、１：１．９８、１：１．９９、または１：２でありうる。

【０２０９】

一実施態様では、ＴＩＧＩＴアンタゴニストに対するＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５～少なくとも約１：２でありうる。さらなる実施態様では、ＴＩＧＩＴアンタゴニストに対するＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５、少なくとも約１：０．３０、少なくとも約１：０．３５、少なくとも約１：０．４０、少なくとも約１：０．４５、少なくとも約１：０．５０、少なくとも約１：０．５５、少なくとも約１：０．６０、少なくとも約１：０．６５、少なくとも約１：０．７０、少なくとも約１：０．７５、少なくとも約１：０．８０、少なくとも約１：０．８５、少なくとも約１：０．９０、少なくとも約１：０．９５、少なくとも約１：１、少なくとも約１：１．０５、少なくとも約１：１．１０、少なくとも約１：１．１５、少なくとも約１：１．２０、少なくとも約１：１．２５、少なくとも約１：１．３０、少なくとも約１：１．３５、少なくとも約１：１．４０、少なくとも約１：１．４５、少なくとも約１：１．５０、少なくとも約１：１．５５、少なくとも約１：１．６０、少なくとも約１：１．６５、少なくとも約１：１．７０、少なくとも約１：１．７５、少なくとも約１：１．８０、少なくとも約１：１．８５、少なくとも約１：１．９０、少なくとも約１：１．９５、または少なくとも約１．２でありうる。別のさらなる実施態様では、ＴＩＧＩＴアンタゴニストに対するＣＤ９６アンタゴニストの比率は、１：０．２５、１：０．２６、１：０．２７、１：０．２８、１：０．２９、１：０．３０、１：０．３１、１：０．３２、１：０．３３、１：０．３４、１：０．３５、１：０．３６、１：０．３７、１：０．３８、１：０．３９、１：０．４０、１：０．４１、１：０．４２、１：０．４３、１：０．４４、１：０．４５、１：０．４６、１：０．４７、１：０．４８、１：０．４９、１：０．５０、１：０．５１、１：０．５２、１：０．５３、１：０．５４、１：０．５５、１：０．５６、１：０．５７、１：０．５８、１：０．５９、１：０．６０、１：０．６１、１：０．６２、１：０．６３、１：０．６４、１：０．６５、１：０．６６、１：０．６７、１：０．６８、１：０．６９、１：０．７０、１：０．７１、１：０．７２、１：０．７３、１：０．７４、１：０．７５、１：０．７６、１：０．７７、１：０．７８、１：０．７９、１：０．８０、１：０．８１、１：０．８２、１：０．８３、１：０．８４、１：０．８５、１：０．８６、１：０．８７、１：０．８８、１：０．８９、１：０．９０、１：０．９１、１：０．９２、１：０．９３、１：０．９４、１：０．９５、１：０．９６、１：０．９７、１：０．９８、１：０．９９、１：１、１：１．０１、１：１．０２、１：１．０３、１：１．０４、１：１．０５、１：１．０６、１：１．０７、１：１．０８、１：１．０９、１：１．１０、１：１．１１、１：１．１２、１：１．１３、１：１．１４、１：１．１５、１：１．１６、１：１．１７、１：１．１８、１：１．１９、１：１．２０、１：１．２１、１：１．２２、１：１．２３、１：１．２４、１：１．２５、１：１．２６、１：１．２７、１：１．２８、１：１．２９、１：１．３０、１：１．３１、１：１．３２、１：１．３３、１：１．３４、１：１．３５、１：１．３６、１：１．３７、１：１．３８、１：１．３９、１：１．４０、１：１．４１、１：１．４２、１：１．４３、１：１．４４、１：１．４５、１：１．４６、１：１．４７、１：１．４８、１：１．４９、１：１．５０、１：１．５１、１：１．５２、

１：１．５３、１：１．５４、１：１．５５、１：１．５６、１：１．５７、１：１．５８、１：１．５９、１：１．６０、１：１．６１、１：１．６２、１：１．６３、１：１．６４、１：１．６５、１：１．６６、１：１．６７、１：１．６８、１：１．６９、１：１．７０、１：１．７１、１：１．７２、１：１．７３、１：１．７４、１：１．７５、１：１．７６、１：１．７７、１：１．７８、１：１．７９、１：１．８０、１：１．８１、１：１．８２、１：１．８３、１：１．８４、１：１．８５、１：１．８６、１：１．８７、１：１．８８、１：１．８９、１：１．９０、１：１．９１、１：１．９２、１：１．９３、１：１．９４、１：１．９５、１：１．９６、１：１．９７、１：１．９８、１：１．９９、または１：２でありうる。

【０２１０】

一実施態様では、ＰＶＲＩＧアンタゴニストに対するＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５～少なくとも約１：２でありうる。さらなる実施態様では、ＰＶＲＩＧアンタゴニストに対するＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５、少なくとも約１：０．３０、少なくとも約１：０．３５、少なくとも約１：０．４０、少なくとも約１：０．４５、少なくとも約１：０．５０、少なくとも約１：０．５５、少なくとも約１：０．６０、少なくとも約１：０．６５、少なくとも約１：０．７０、少なくとも約１：０．７５、少なくとも約１：０．８０、少なくとも約１：０．８５、少なくとも約１：０．９０、少なくとも約１：０．９５、少なくとも約１：１、少なくとも約１：１．０５、少なくとも約１：１．１０、少なくとも約１：１．１５、少なくとも約１：１．２０、少なくとも約１：１．２５、少なくとも約１：１．３０、少なくとも約１：１．３５、少なくとも約１：１．４０、少なくとも約１：１．４５、少なくとも約１：１．５０、少なくとも約１：１．５５、少なくとも約１：１．６０、少なくとも約１：１．６５、少なくとも約１：１．７０、少なくとも約１：１．７５、少なくとも約１：１．８０、少なくとも約１：１．８５、少なくとも約１：１．９０、少なくとも約１：１．９５、または少なくとも約１．２でありうる。別のさらなる実施態様では、ＰＶＲＩＧアンタゴニストに対するＣＤ９６アンタゴニストの比率は、１：０．２５、１：０．２６、１：０．２７、１：０．２８、１：０．２９、１：０．３０、１：０．３１、１：０．３２、１：０．３３、１：０．３４、１：０．３５、１：０．３６、１：０．３７、１：０．３８、１：０．３９、１：０．４０、１：０．４１、１：０．４２、１：０．４３、１：０．４４、１：０．４５、１：０．４６、１：０．４７、１：０．４８、１：０．４９、１：０．５０、１：０．５１、１：０．５２、１：０．５３、１：０．５４、１：０．５５、１：０．５６、１：０．５７、１：０．５８、１：０．５９、１：０．６０、１：０．６１、１：０．６２、１：０．６３、１：０．６４、１：０．６５、１：０．６６、１：０．６７、１：０．６８、１：０．６９、１：０．７０、１：０．７１、１：０．７２、１：０．７３、１：０．７４、１：０．７５、１：０．７６、１：０．７７、１：０．７８、１：０．７９、１：０．８０、１：０．８１、１：０．８２、１：０．８３、１：０．８４、１：０．８５、１：０．８６、１：０．８７、１：０．８８、１：０．８９、１：０．９０、１：０．９１、１：０．９２、１：０．９３、１：０．９４、１：０．９５、１：０．９６、１：０．９７、１：０．９８、１：０．９９、１：１、１：１．０１、１：１．０２、１：１．０３、１：１．０４、１：１．０５、１：１．０６、１：１．０７、１：１．０８、１：１．０９、１：１．１０、１：１．１１、１：１．１２、１：１．１３、１：１．１４、１：１．１５、１：１．１６、１：１．１７、１：１．１８、１：１．１９、１：１．２０、１：１．２１、１：１．２２、１：１．２３、１：１．２４、１：１．２５、１：１．２６、１：１．２７、１：１．２８、１：１．２９、１：１．３０、１：１．３１、１：１．３２、１：１．３３、１：１．３４、１：１．３５、１：１．３６、１：１．３７、１：１．３８、１：１．３９、１：１．４０、１：１．４１、１：１．４２、１：１．４３、１：１．４４、１：１．４５、１：１．４６、１：１．４７、１：１．４８、１：１．４９、１：１．５０、１：１．５１、１：１．５２、１：１．５３、１：１．５４、１：１．５５、１：１．５６、１：１．５７、１：１．５８、１：１．５９、１：１．６０、１：１．６１、１：１．６２、１：１．６３、１：１

．６４、１：１．６５、１：１．６６、１：１．６７、１：１．６８、１：１．６９、１：１．７０、１：１．７１、１：１．７２、１：１．７３、１：１．７４、１：１．７５、１：１．７６、１：１．７７、１：１．７８、１：１．７９、１：１．８０、１：１．８１、１：１．８２、１：１．８３、１：１．８４、１：１．８５、１：１．８６、１：１．８７、１：１．８８、１：１．８９、１：１．９０、１：１．９１、１：１．９２、１：１．９３、１：１．９４、１：１．９５、１：１．９６、１：１．９７、１：１．９８、１：１．９９、または１：２でありうる。

【０２１１】

一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブである。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含む抗ＴＩＧＩＴ抗体を含む。

【０２１２】

一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、　配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。

【０２１３】

一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含む

ＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０２１４】

一実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブであり、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。

【０２１５】

一実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、表Ｘに示される重鎖および軽鎖

可変配列を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブであり、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０２１６】

一実施態様では、組み合わせが、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＲＶＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０２１７】

別の実施態様では、組み合わせは、ＰＤ１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせは、ＰＤ１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせは、ＰＤ１アンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせは、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよい。

【０２１８】

一実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．２５～少なくとも約１：２：２でありうる。さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．２５、少なくとも約１：０．３０：０．３０、少なくとも約１：０．３５：０．３５、少なくとも約１：０．４０：０．４０、少なくとも約１：０．４５：０．４５、少なくとも約１：０．５０：０．５０、少なくとも約１：０．５５：０．５５、少なくとも約１：０．６０：０．６０、少なくとも約１：０．６５：０．６５、少なくとも約１：０．７０：０．７０、少なくとも約１：０．７５：０．７５、少なくとも約１：０．８０：０．８０、少なくとも約１：０．８５：０．８５、少なくとも約１：０．９０：０．９０、少なくとも約１：０．９５：０．９５、少なくとも約１：１：１、少なくとも約１：１．０５：１．０５、少なくとも約１：１．１０：１．１０、少なくとも約１：１．１５：１．１５、少なくとも約１：１．２０：１．２０、少なくとも約１：１．２５：１．２５、少なくとも約１：１．３０：１．３０、少なくとも約１：１．３５：１．３５、少なくとも約１：１．４０：１．４０、少なくとも約１：１．４５：１．４５、少なくとも約１：１．５０：１．５０、少なくとも約１：１．５５：１．５５、少なくとも約１：１．６０：１．６０、少なくとも約１：１．６５：１．６５、少なくとも約１：１．７０：１．７０、少なくとも約１：１．７５：１．７５、少なくとも約１：１．８０：１．８０、少なくとも約１：１．８５：１．８５、少なくとも約１：１．９０：１．９０、少なくとも約１：１．９５：１．９５または少なくとも約１：２：２でありうる。

【０２１９】

一実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．２５～少なくとも約１：２：２でありうる。さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．２５、少なくとも約１：０．３０：０．３０、少なくとも約１：０．３５：０．３５、少なくとも約１：０．４０：０．４０、少なくとも約１：０．４５：０．４５、少なくとも約１：０．５０：０．５０、少なくとも約１：０．５５：０．５５、少なくとも約１：０．６０：０．６０、少なくとも約１：０．６５：０．６５、少なくとも約１：０．７０：０．７０、少なくとも約１：０．７５：０．７５、少なくとも約１：０．８０：０．８０、少なくとも約１：０．８５：０．８５、少なくとも約１：０．９０：０．９０、少なくとも約１：０．９５：０．９５、少なくとも約１：１：１、少なくとも約１：１．０５：１．０５、少なくとも約１：１．１０：１．１０、少なくとも約１：１．１５：１．１５、少なくとも約１：１．２０：１．２０、少なくとも約１：１．２５：１．２５、少なくとも約１：１．３０：１．３０、少なくとも約１：１．３５：１．３５、少なくとも約１：１．４０：１．４０、少なくとも約１：１．４５：１．４５、少なくとも約１：１．５０：１．５０、少なくとも約１：１．５５：１．５５、少なくとも約１：１．６０：１．６０、少なくとも約１：１．６５：１．６５、少なくとも約１：１．７０：１．７０、少なくとも約１：１．７５：１．７５、少なくとも約１：１．８０：１．８０、少なくとも約１：１．８５：１．８５、少なくとも約１：１．９０：１．９０、少なくとも約１：１．９５：１．９５または少なくとも約１：２：２でありうる。

【０２２０】

一実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．２５～少なくとも約１：２：２でありうる。さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．２５、少なくとも約１：０．３０：０．３０、少なくとも約１：０．３５：０．３５、少なくとも約１：０．４０：０．４０、少なくとも約１：０．４５：０．４５、少なくとも約１：０．５０：０．５０、少なくとも約１：０．５５：０．５５、少なくとも約１：０．６０：０．６０、少なくとも約１：０．６５：０．６５、少なくとも約１：０．７０：０．７０、少なくとも約１：０．７５：０．７５、少なくとも約１：０．８０：０．８０、少なくとも約１：０．８５：０．８５、少なくとも約１：０．９０：０．９０、少なくとも約１：０．９５：０．９５、少なくとも約１：１：１、少なくとも約１：１．０５：１．０５、少なくとも約１：１．１０：１．１０、少なくとも約１：１．１５：１．１５、少なくとも約１：１．２０：１．２０、少なくとも約１：１．２５：１．２５、少なくとも約１：１．３０：１．３０、少なくとも約１：１．３５：１．３５、少なくとも約１：１．４０：１．４０、少なくとも約１：１．４５：１．４５、少なくとも約１：１．５０：１．５０、少なくとも約１：１．５５：１．５５、少なくとも約１：１．６０：１．６０、少なくとも約１：１．６５：１．６５、少なくとも約１：１．７０：１．７０、少なくとも約１：１．７５：１．７５、少なくとも約１：１．８０：１．８０、少なくとも約１：１．８５：１．８５、少なくとも約１：１．９０：１．９０、少なくとも約１：１．９５：１．９５または少なくとも約１：２：２でありうる。

【０２２１】

一実施態様では、ＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．２５～少なくとも約１：２：２でありうる。さらなる実施態様では、ＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．２５、少なくとも約１：０．３０：０．３０、少なくとも約１：０．３５：０．３５、少なくとも約１：０．４０：０．４０、少なくとも約１：０．４５：０．４５、少なくとも約１：０．５０：０．５０、少なくとも約１：０．５５：０．５５、少なくとも約１：０．６０：０．６０、少なくとも約１：０．６５：０．６５、少なくとも約１：０．７０：０．７０、少

なくとも約１：０．７５：０．７５、少なくとも約１：０．８０：０．８０、少なくとも約１：０．８５：０．８５、少なくとも約１：０．９０：０．９０、少なくとも約１：０．９５：０．９５、少なくとも約１：１：１、少なくとも約１：１．０５：１．０５、少なくとも約１：１．１０：１．１０、少なくとも約１：１．１５：１．１５、少なくとも約１：１．２０：１．２０、少なくとも約１：１．２５：１．２５、少なくとも約１：１．３０：１．３０、少なくとも約１：１．３５：１．３５、少なくとも約１：１．４０：１．４０、少なくとも約１：１．４５：１．４５、少なくとも約１：１．５０：１．５０、少なくとも約１：１．５５：１．５５、少なくとも約１：１．６０：１．６０、少なくとも約１：１．６５：１．６５、少なくとも約１：１．７０：１．７０、少なくとも約１：１．７５：１．７５、少なくとも約１：１．８０：１．８０、少なくとも約１：１．８５：１．８５、少なくとも約１：１．９０：１．９０、少なくとも約１：１．９５：１．９５または少なくとも約１：２：２でありうる。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブであり、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。

【０２２２】

一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７

を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブであり、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０２２３】

一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０２２４】

一実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣ

ＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０２２５】

一実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブであり、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０２２６】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．２５、少なくとも約１：０．３０：０．３０、少なくとも約１：０．３５：０．３５、少なくとも約１：０．４０：０．４０、少なくとも約１：０．４５：０．４５、少なくとも約１：０．５０：０．５０．少なくとも約１：０．５５：０．５５、少なくとも約１：０．６０：０．６０、少なくとも約１：０．６５：０．６５、少なくとも約１：０．７０：０．７０、少なくとも約１：０．７５：０．７５、少なくとも約１：０．８０：０．８０、少なくとも約１：０．８５：０．８５、少なくとも約１：０．９０：０．９０、少なくとも約１：０．９５：０．９５、少なくとも約１：１：１、少なくとも約１：１．０５：１．０５、少なくとも約１：１．１０：１．１０、少なくとも約１：１．１５：１．１５、少なくとも約１：１．２０：１．２０、少なくとも約１：１．２５：１．２５、少なくとも約１：１．３０：１．３０、少なくとも約１：１．３５：１．３５、少なくとも約１：１．４０：１．４０、少なくとも約１：１．４５：１．４５、少なくとも約１：１．５０：１．５０、少なくとも約１：１．５５：１．５５、少なくとも約１：１．６０：１．６０、少なくとも約１：１．６５：１．６５、少なくとも約１：１．７０：１．７０、少なくとも約１：１．７５：１．７５、少なくとも約１：１．８０：１．８０、少なくとも約１：１．８５：１．８５、少なくとも約１：１．９０：１．９０、少なくとも約１：１．９５：１．９５または少なくとも約１：２：２でありうる。

【０２２７】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．３０、少なくとも約１：

０．２５：０．３５、少なくとも約１：０．２５：０．４０、少なくとも約１：０．２５：０．４５、少なくとも約１：０．２５：０．５０、少なくとも約１：０．２５：０．５５、少なくとも約１：０．２５：０．６０、少なくとも約１：０．２５：０．６５、少なくとも約１：０．２５：０．７０、少なくとも約１：０．２５：０．７５、少なくとも約１：０．２５：０．８０、少なくとも約１：０．２５：０．８５、少なくとも約１：０．２５：０．９０、少なくとも約１：０．２５：０．９５、少なくとも約１：０．２５：１、少なくとも約１：０．２５：１．０５、少なくとも約１：０．２５：１．１０、少なくとも約１：０．２５：１．１５、少なくとも約１：０．２５：１．２０、少なくとも約１：０．２５：１．２５、少なくとも約１：０．２５：１．３０、少なくとも約１：０．２５：１．３５、少なくとも約１：０．２５：１．４０、少なくとも約１：０．２５：１．４５、少なくとも約１：０．２５：１．５０、少なくとも約１：０．２５：１．５５、少なくとも約１：０．２５：１．６０、少なくとも約１：０．２５：１．６５、少なくとも約１：０．２５：１．７０、少なくとも約１：０．２５：１．７５、少なくとも約１：０．２５：１．８０、少なくとも約１：０．２５：１．８５、少なくとも約１：０．２５：１．９０、少なくとも約１：０．２５：１．９５または少なくとも約１：０．２５：２でありうる。

【０２２８】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．３０：０．２５、少なくとも約１：０．３０：０．３０、少なくとも約１：０．３０：０．３５、少なくとも約１：０．３０：０．４０、少なくとも約１：０．３０：０．４５、少なくとも約１：０．３０：０．５０、少なくとも約１：０．３０：０．５５、少なくとも約１：０．３０：０．６０、少なくとも約１：０．３０：０．６５、少なくとも約１：０．３０：０．７０、少なくとも約１：０．３０：０．７５、少なくとも約１：０．３０：０．８０、少なくとも約１：０．３０：０．８５、少なくとも約１：０．３０：０．９０、少なくとも約１：０．３０：０．９５、少なくとも約１：０．３０：１、少なくとも約１：０．３０：１．０５、少なくとも約１：０．３０：１．１０、少なくとも約１：０．３０：１．１５、少なくとも約１：０．３０：１．２０、少なくとも約１：０．３０：１．２５、少なくとも約１：０．３０：１．３０、少なくとも約１：０．３０：１．３５、少なくとも約１：０．３０：１．４０、少なくとも約１：０．３０：１．４５、少なくとも約１：０．３０：１．５０、少なくとも約１：０．３０：１．５５、少なくとも約１：０．３０：１．６０、少なくとも約１：０．３０：１．６５、少なくとも約１：０．３０：１．７０、少なくとも約１：０．３０：１．７５、少なくとも約１：０．３０：１．８０、少なくとも約１：０．３０：１．８５、少なくとも約１：０．３０：１．９０、少なくとも約１：０．３０：１．９５または少なくとも約１：０．３０：２でありうる。

【０２２９】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．３５：０．２５、少なくとも約１：０．３５：０．３０、少なくとも約１：０．３５：０．３５、少なくとも約１：０．３５：０．４０、少なくとも約１：０．３５：０．４５、少なくとも約１：０．３５：０．５０、少なくとも約１：０．３５：０．５５、少なくとも約１：０．３５：０．６０、少なくとも約１：０．３５：０．６５、少なくとも約１：０．３５：０．７０、少なくとも約１：０．３５：０．７５、少なくとも約１：０．３５：０．８０、少なくとも約１：０．３５：０．８５、少なくとも約１：０．３５：０．９０、少なくとも約１：０．３５：０．９５、少なくとも約１：０．３５：１、少なくとも約１：０．３５：１．０５、少なくとも約１：０．３５：１．１０、少なくとも約１：０．３５：１．１５、少なくとも約１：０．３５：１．２０、少なくとも約１：０．３５：１．２５、少なくとも約１：０．３５：１．３０、少なくとも約１：０．３５：１．３５、少なくとも約１：０．３５：１．４０、少なくとも約１：０．３５：１．４５、少なくとも約１：０．３５：１．５０、少なくとも約１：０．３５：１．５５、少なくとも約１：０．３５：１．６０、少なくとも

約１：０．３５：１．６５、少なくとも約１：０．３５：１．７０、少なくとも約１：０．３５：１．７５、少なくとも約１：０．３５：１．８０、少なくとも約１：０．３５：１．８５、少なくとも約１：０．３５：１．９０、少なくとも約１：０．３５：１．９５または少なくとも約１：０．３５：２でありうる。

【０２３０】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．４０：０．２５、少なくとも約１：０．４０：０．３０、少なくとも約１：０．４０：０．３５、少なくとも約１：０．４０：０．４０、少なくとも約１：０．４０：０．４５、少なくとも約１：０．４０：０．５０、少なくとも約１：０．４０：０．５５、少なくとも約１：０．４０：０．６０、少なくとも約１：０．４０：０．６５、少なくとも約１：０．４０：０．７０、少なくとも約１：０．４０：０．７５、少なくとも約１：０．４０：０．８０、少なくとも約１：０．４０：０．８５、少なくとも約１：０．４０：０．９０、少なくとも約１：０．４０：０．９５、少なくとも約１：０．４０：１、少なくとも約１：０．４０：１．０５、少なくとも約１：０．４０：１．１０、少なくとも約１：０．４０：１．１５、少なくとも約１：０．４０：１．２０、少なくとも約１：０．４０：１．２５、少なくとも約１：０．４０：１．３０、少なくとも約１：０．４０：１．３５、少なくとも約１：０．４０：１．４０、少なくとも約１：０．４０：１．４５、少なくとも約１：０．４０：１．５０、少なくとも約１：０．４０：１．５５、少なくとも約１：０．４０：１．６０、少なくとも約１：０．４０：１．６５、少なくとも約１：０．４０：１．７０、少なくとも約１：０．４０：１．７５、少なくとも約１：０．４０：１．８０、少なくとも約１：０．４０：１．８５、少なくとも約１：０．４０：１．９０、少なくとも約１：０．４０：１．９５または少なくとも約１：０．４０：２でありうる。

【０２３１】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．４５：０．２５、少なくとも約１：０．４５：０．３０、少なくとも約１：０．４５：０．３５、少なくとも約１：０．４５：０．４０、少なくとも約１：０．４５：０．４５、少なくとも約１：０．４５：０．５０、少なくとも約１：０．４５：０．５５、少なくとも約１：０．４５：０．６０、少なくとも約１：０．４５：０．６５、少なくとも約１：０．４５：０．７０、少なくとも約１：０．４５：０．７５、少なくとも約１：０．４５：０．８０、少なくとも約１：０．４５：０．８５、少なくとも約１：０．４５：０．９０、少なくとも約１：０．４５：０．９５、少なくとも約１：０．４５：１、少なくとも約１：０．４５：１．０５、少なくとも約１：０．４５：１．１０、少なくとも約１：０．４５：１．１５、少なくとも約１：０．４５：１．２０、少なくとも約１：０．４５：１．２５、少なくとも約１：０．４５：１．３０、少なくとも約１：０．４５：１．３５、少なくとも約１：０．４５：１．４０、少なくとも約１：０．４５：１．４５、少なくとも約１：０．４５：１．５０、少なくとも約１：０．４５：１．５５、少なくとも約１：０．４５：１．６０、少なくとも約１：０．４５：１．６５、少なくとも約１：０．４５：１．７０、少なくとも約１：０．４５：１．７５、少なくとも約１：０．４５：１．８０、少なくとも約１：０．４５：１．８５、少なくとも約１：０．４５：１．９０、少なくとも約１：０．４５：１．９５または少なくとも約１：０．４５：２でありうる。

【０２３２】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．５０：０．２５、少なくとも約１：０．５０：０．３０、少なくとも約１：０．５０：０．３５、少なくとも約１：０．５０：０．４０、少なくとも約１：０．５０：０．４５、少なくとも約１：０．５０：０．５０、少なくとも約１：０．５０：０．５５、少なくとも約１：０．５０：０．６０、少なくとも約１：０．５０：０．６５、少なくとも約１：０．５０：０．７０、少なくとも約１：０．５０：０．７５、少なくとも約１：０．５０：０．８０、少なくとも約１：０．

５０：０．８５、少なくとも約１：０．５０：０．９０、少なくとも約１：０．５０：０．９５、少なくとも約１：０．５０：１、少なくとも約１：０．５０：１．０５、少なくとも約１：０．５０：１．１０、少なくとも約１：０．５０：１．１５、少なくとも約１：０．５０：１．２０、少なくとも約１：０．５０：１．２５、少なくとも約１：０．５０：１．３０、少なくとも約１：０．５０：１．３５、少なくとも約１：０．５０：１．４０、少なくとも約１：０．５０：１．４５、少なくとも約１：０．５０：１．５０、少なくとも約１：０．５０：１．５５、少なくとも約１：０．５０：１．６０、少なくとも約１：０．５０：１．６５、少なくとも約１：０．５０：１．７０、少なくとも約１：０．５０：１．７５、少なくとも約１：０．５０：１．８０、少なくとも約１：０．５０：１．８５、少なくとも約１：０．５０：１．９０、少なくとも約１：０．５０：１．９５または少なくとも約１：０．５０：２でありうる。

【０２３３】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．５５：０．２５、少なくとも約１：０．５５：０．３０、少なくとも約１：０．５５：０．３５、少なくとも約１：０．５５：０．４０、少なくとも約１：０．５５：０．４５、少なくとも約１：０．５５：０．５０、少なくとも約１：０．５５：０．５５、少なくとも約１：０．５５：０．６０、少なくとも約１：０．５５：０．６５、少なくとも約１：０．５５：０．７０、少なくとも約１：０．５５：０．７５、少なくとも約１：０．５５：０．８０、少なくとも約１：０．５５：０．８５、少なくとも約１：０．５５：０．９０、少なくとも約１：０．５５：０．９５、少なくとも約１：０．５５：１、少なくとも約１：０．５５：１．０５、少なくとも約１：０．５５：１．１０、少なくとも約１：０．５５：１．１５、少なくとも約１：０．５５：１．２０、少なくとも約１：０．５５：１．２５、少なくとも約１：０．５５：１．３０、少なくとも約１：０．５５：１．３５、少なくとも約１：０．５５：１．４０、少なくとも約１：０．５５：１．４５、少なくとも約１：０．５５：１．５０、少なくとも約１：０．５５：１．５５、少なくとも約１：０．５５：１．６０、少なくとも約１：０．５５：１．６５、少なくとも約１：０．５５：１．７０、少なくとも約１：０．５５：１．７５、少なくとも約１：０．５５：１．８０、少なくとも約１：０．５５：１．８５、少なくとも約１：０．５５：１．９０、１：０．５５：１．９５または少なくとも約１：０．５５：２でありうる。

【０２３４】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．６０：０．２５、少なくとも約１：０．６０：０．３０、少なくとも約１：０．６０：０．３５、少なくとも約１：０．６０：０．４０、少なくとも約１：０．６０：０．４５、少なくとも約１：０．６０：０．５０、少なくとも約１：０．６０：０．５５、少なくとも約１：０．６０：０．６０、少なくとも約１：０．６０：０．６５、少なくとも約１：０．６０：０．７０、少なくとも約１：０．６０：０．７５、少なくとも約１：０．６０：０．８０、少なくとも約１：０．６０：０．８５、少なくとも約１：０．６０：０．９０、少なくとも約１：０．６０：０．９５、少なくとも約１：０．６０：１、少なくとも約１：０．６０：１．０５、少なくとも約１：０．６０：１．１０、少なくとも約１：０．６０：１．１５、少なくとも約１：０．６０：１．２０、少なくとも約１：０．６０：１．２５、少なくとも約１：０．６０：１．３０、少なくとも約１：０．６０：１．３５、少なくとも約１：０．６０：１．４０、少なくとも約１：０．６０：１．４５、少なくとも約１：０．６０：１．５０、少なくとも約１：０．６０：１．５５、少なくとも約１：０．６０：１．６０、少なくとも約１：０．６０：１．６５、少なくとも約１：０．６０：１．７０、少なくとも約１：０．６０：１．７５、少なくとも約１：０．６０：１．８０、少なくとも約１：０．６０：１．８５、少なくとも約１：０．６０：１．９０、少なくとも約１：０．６０：１．９５または少なくとも約１：０．６０：２でありうる。

【０２３５】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．６５：０．２５、少なくとも約１：０．６５：０．３０、少なくとも約１：０．６５：０．３５、少なくとも約１：０．６５：０．４０、少なくとも約１：０．６５：０．４５、少なくとも約１：０．６５：０．５０、少なくとも約１：０．６５：０．５５、少なくとも約１：０．６５：０．６０、少なくとも約１：０．６５：０．６５、少なくとも約１：０．６５：０．７０、少なくとも約１：０．６５：０．７５、少なくとも約１：０．６５：０．８０、少なくとも約１：０．６５：０．８５、少なくとも約１：０．６５：０．９０、少なくとも約１：０．６５：０．９５、少なくとも約１：０．６５：１、少なくとも約１：０．６５：１．０５、少なくとも約１：０．６５：１．１０、少なくとも約１：０．６５：１．１５、少なくとも約１：０．６５：１．２０、少なくとも約１：０．６５：１．２５、少なくとも約１：０．６５：１．３０、少なくとも約１：０．６５：１．３５、少なくとも約１：０．６５：１．４０、少なくとも約１：０．６５：１．４５、少なくとも約１：０．６５：１．５０、少なくとも約１：０．６５：１．５５、少なくとも約１：０．６５：１．６０、少なくとも約１：０．６５：１．６５、少なくとも約１：０．６５：１．７０、少なくとも約１：０．６５：１．７５、少なくとも約１：０．６５：１．８０、少なくとも約１：０．６５：１．８５、少なくとも約１：０．６５：１．９０、少なくとも約１：０．６５：１．９５または少なくとも約１：０．６５：２でありうる。

【０２３６】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．７０：０．２５、少なくとも約１：０．７０：０．３０、少なくとも約１：０．７０：０．３５、少なくとも約１：０．７０：０．４０、少なくとも約１：０．７０：０．４５、少なくとも約１：０．７０：０．５０、少なくとも約１：０．７０：０．５５、少なくとも約１：０．７０：０．６０、少なくとも約１：０．７０：０．６５、少なくとも約１：０．７０：０．７０、少なくとも約１：０．７０：０．７５、少なくとも約１：０．７０：０．８０、少なくとも約１：０．７０：０．８５、少なくとも約１：０．７０：０．９０、少なくとも約１：０．７０：０．９５、少なくとも約１：０．７０：１、少なくとも約１：０．７０：１．０５、少なくとも約１：０．７０：１．１０、少なくとも約１：０．７０：１．１５、少なくとも約１：０．７０：１．２０、少なくとも約１：０．７０：１．２５、少なくとも約１：０．７０：１．３０、少なくとも約１：０．７０：１．３５、少なくとも約１：０．７０：１．４０、少なくとも約１：０．７０：１．４５、少なくとも約１：０．７０：１．５０、少なくとも約１：０．７０：１．５５、少なくとも約１：０．７０：１．６０、少なくとも約１：０．７０：１．６５、少なくとも約１：０．７０：１．７０、少なくとも約１：０．７０：１．７５、少なくとも約１：０．７０：１．８０、少なくとも約１：０．７０：１．８５、少なくとも約１：０．７０：１．９０、少なくとも約１：０．７０：１．９５または少なくとも約１：０．７０：２でありうる。

【０２３７】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．７５：０．２５、少なくとも約１：０．７５：０．３０、少なくとも約１：０．７５：０．３５、少なくとも約１：０．７５：０．４０、少なくとも約１：０．７５：０．４５、少なくとも約１：０．７５：０．５０、少なくとも約１：０．７５：０．５５、少なくとも約１：０．７５：０．６０、少なくとも約１：０．７５：０．６５、少なくとも約１：０．７５：０．７０、少なくとも約１：０．７５：０．７５、少なくとも約１：０．７５：０．８０、少なくとも約１：０．７５：０．８５、少なくとも約１：０．７５：０．９０、少なくとも約１：０．７５：０．９５、少なくとも約１：０．７５：１、少なくとも約１：０．７５：１．０５、少なくとも約１：０．７５：１．１０、少なくとも約１：０．７５：１．１５、少なくとも約１：０．７５：１．２０、少なくとも約１：０．７５：１．２５、少なくとも約１：０．７５：１．３０、少なくとも約１：０．７５：１．３５、少なくとも約１：０．７５：１．

４０、少なくとも約１：０．７５：１．４５、少なくとも約１：０．７５：１．５０、少なくとも約１：０．７５：１．５５、少なくとも約１：０．７５：１．６０、少なくとも約１：０．７５：１．６５、少なくとも約１：０．７５：１．７０、少なくとも約１：０．７５：１．７５、少なくとも約１：０．７５：１．８０、少なくとも約１：０．７５：１．８５、少なくとも約１：０．７５：１．９０、少なくとも約１：０．７５：１．９５または少なくとも約１：０．７５：２でありうる。

【０２３８】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．８０：０．２５、少なくとも約１：０．８０：０．３０、少なくとも約１：０．８０：０．３５、少なくとも約１：０．８０：０．４０、少なくとも約１：０．８０：０．４５、少なくとも約１：０．８０：０．５０、少なくとも約１：０．８０：０．５５、少なくとも約１：０．８０：０．６０、少なくとも約１：０．８０：０．６５、少なくとも約１：０．８０：０．７０、少なくとも約１：０．８０：０．７５、少なくとも約１：０．８０：０．８０、少なくとも約１：０．８０：０．８５、少なくとも約１：０．８０：０．９０、少なくとも約１：０．８０：０．９５、少なくとも約１：０．８０：１、少なくとも約１：０．８０：１．０５、少なくとも約１：０．８０：１．１０、少なくとも約１：０．８０：１．１５、少なくとも約１：０．８０：１．２０、少なくとも約１：０．８０：１．２５、少なくとも約１：０．８０：１．３０、少なくとも約１：０．８０：１．３５、少なくとも約１：０．８０：１．４０、少なくとも約１：０．８０：１．４５、少なくとも約１：０．８０：１．５０、少なくとも約１：０．８０：１．５５、少なくとも約１：０．８０：１．６０、少なくとも約１：０．８０：１．６５、少なくとも約１：０．８０：１．７０、少なくとも約１：０．８０：１．７５、少なくとも約１：０．８０：１．８０、少なくとも約１：０．８０：１．８５、少なくとも約１：０．８０：１．９０、少なくとも約１：０．８０：１．９５または少なくとも約１：０．８０：２でありうる。

【０２３９】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．８５：０．２５、少なくとも約１：０．８５：０．３０、少なくとも約１：０．８５：０．３５、少なくとも約１：０．８５：０．４０、少なくとも約１：０．８５：０．４５、少なくとも約１：０．８５：０．５０、少なくとも約１：０．８５：０．５５、少なくとも約１：０．８５：０．６０、少なくとも約１：０．８５：０．６５、少なくとも約１：０．８５：０．７０、少なくとも約１：０．８５：０．７５、少なくとも約１：０．８５：０．８０、少なくとも約１：０．８５：０．８５、少なくとも約１：０．８５：０．９０、少なくとも約１：０．８５：０．９５、少なくとも約１：０．８５：１、少なくとも約１：０．８５：１．０５、少なくとも約１：０．８５：１．１０、少なくとも約１：０．８５：１．１５、少なくとも約１：０．８５：１．２０、少なくとも約１：０．８５：１．２５、少なくとも約１：０．８５：１．３０、少なくとも約１：０．８５：１．３５、少なくとも約１：０．８５：１．４０、少なくとも約１：０．８５：１．４５、少なくとも約１：０．８５：１．５０、少なくとも約１：０．８５：１．５５、少なくとも約１：０．８５：１．６０、少なくとも約１：０．８５：１．６５、少なくとも約１：０．８５：１．７０、少なくとも約１：０．８５：１．７５、少なくとも約１：０．８５：１．８０、少なくとも約１：０．８５：１．８５、少なくとも約１：０．８５：１．９０、少なくとも約１：０．８５：１．９５または少なくとも約１：０．８５：２でありうる。

【０２４０】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．９０：０．２５、少なくとも約１：０．９０：０．３０、少なくとも約１：０．９０：０．３５、少なくとも約１：０．９０：０．４０、少なくとも約１：０．９０：０．４５、少なくとも約１：０．９０：０．５０、少なくとも約１：０．９０：０．５５、少なくとも約１：０．９０：０．６０、少な

くとも約１：０．９０：０．６５、少なくとも約１：０．９０：０．７０、少なくとも約１：０．９０：０．７５、少なくとも約１：０．９０：０．８０、少なくとも約１：０．９０：０．８５、少なくとも約１：０．９０：０．９０、少なくとも約１：０．９０：０．９５、少なくとも約１：０．９０：１、少なくとも約１：０．９０：１．０５、少なくとも約１：０．９０：１．１０、少なくとも約１：０．９０：１．１５、少なくとも約１：０．９０：１．２０、少なくとも約１：０．９０：１．２５、少なくとも約１：０．９０：１．３０、少なくとも約１：０．９０：１．３５、少なくとも約１：０．９０：１．４０、少なくとも約１：０．９０：１．４５、少なくとも約１：０．９０：１．５０、少なくとも約１：０．９０：１．５５、少なくとも約１：０．９０：１．６０、少なくとも約１：０．９０：１．６５、少なくとも約１：０．９０：１．７０、少なくとも約１：０．９０：１．７５、少なくとも約１：０．９０：１．８０、少なくとも約１：０．９０：１．８５、少なくとも約１：０．９０：１．９０、少なくとも約１：０．９０：１．９５または少なくとも約１：０．９０：２でありうる。

【０２４１】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．９５：０．２５、少なくとも約１：０．９５：０．３０、少なくとも約１：０．９５：０．３５、少なくとも約１：０．９５：０．４０、少なくとも約１：０．９５：０．４５、少なくとも約１：０．９５：０．５０、少なくとも約１：０．９５：０．５５、少なくとも約１：０．９５：０．６０、少なくとも約１：０．９５：０．６５、少なくとも約１：０．９５：０．７０、少なくとも約１：０．９５：０．７５、少なくとも約１：０．９５：０．８０、少なくとも約１：０．９５：０．８５、少なくとも約１：０．９５：０．９０、少なくとも約１：０．９５：０．９５、少なくとも約１：０．９５：１、少なくとも約１：０．９５：１．０５、少なくとも約１：０．９５：１．１０、少なくとも約１：０．９５：１．１５、少なくとも約１：０．９５：１．２０、少なくとも約１：０．９５：１．２５、少なくとも約１：０．９５：１．３０、少なくとも約１：０．９５：１．３５、少なくとも約１：０．９５：１．４０、少なくとも約１：０．９５：１．４５、少なくとも約１：０．９５：１．５０、少なくとも約１：０．９５：１．５５、少なくとも約１：０．９５：１．６０、少なくとも約１：０．９５：１．６５、少なくとも約１：０．９５：１．７０、少なくとも約１：０．９５：１．７５、少なくとも約１：０．９５：１．８０、少なくとも約１：０．９５：１．８５、少なくとも約１：０．９５：１．９０、少なくとも約１：０．９５：１．９５または少なくとも約１：０．９５：２でありうる。

【０２４２】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１：０．２５、少なくとも約１：１：０．３０、少なくとも約１：１：０．３５、少なくとも約１：１：０．４０、少なくとも約１：１：０．４５、少なくとも約１：１：０．５０、少なくとも約１：１：０．５５、少なくとも約１：１：０．６０、少なくとも約１：１：０．６５、少なくとも約１：１：０．７０、少なくとも約１：１：０．７５、少なくとも約１：１：０．８０、少なくとも約１：１：０．８５、少なくとも約１：１：０．９０、少なくとも約１：１：０．９５、少なくとも約１：１：１、少なくとも約１：１：１．０５、少なくとも約１：１：１．１０、少なくとも約１：１：１．１５、少なくとも約１：１：１．２０、少なくとも約１：１：１．２５、少なくとも約１：１：１．３０、少なくとも約１：１：１．３５、少なくとも約１：１：１．４０、少なくとも約１：１：１．４５、少なくとも約１：１：１．５０、少なくとも約１：１：１．５５、少なくとも約１：１：１．６０、少なくとも約１：１：１．６５、少なくとも約１：１：１．７０、少なくとも約１：１：１．７５、少なくとも約１：１：１．８０、少なくとも約１：１：１．８５、少なくとも約１：１：１．９０、少なくとも約１：１：１．９５または少なくとも約１：１：２でありうる。

【０２４３】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲ

ＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．０５：０．２５、少なくとも約１：１．０５：０．３０、少なくとも約１：１．０５：０．３５、少なくとも約１：１．０５：０．４０、少なくとも約１：１．０５：０．４５、少なくとも約１：１．０５：０．５０、少なくとも約１：１．０５：０．５５、少なくとも約１：１．０５：０．６０、少なくとも約１：１．０５：０．６５、少なくとも約１：１．０５：０．７０、少なくとも約１：１．０５：０．７５、少なくとも約１：１．０５：０．８０、少なくとも約１：１．０５：０．８５、少なくとも約１：１．０５：０．９０、少なくとも約１：１．０５：０．９５、少なくとも約１：１．０５：１、少なくとも約１：１．０５：１．０５、少なくとも約１：１．０５：１．１０、少なくとも約１：１．０５：１．１５、少なくとも約１：１．０５：１．２０、少なくとも約１：１．０５：１．２５、少なくとも約１：１．０５：１．３０、少なくとも約１：１．０５：１．３５、少なくとも約１：１．０５：１．４０、少なくとも約１：１．０５：１．４５、少なくとも約１：１．０５：１．５０、少なくとも約１：１．０５：１．５５、少なくとも約１：１．０５：１．６０、少なくとも約１：１．０５：１．６５、少なくとも約１：１．０５：１．７０、少なくとも約１：１．０５：１．７５、少なくとも約１：１．０５：１．８０、少なくとも約１：１．０５：１．８５、少なくとも約１：１．０５：１．９０、少なくとも約１：１．０５：１．９５または少なくとも約１：１．０５：２でありうる。

【０２４４】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．１０：０．２５、少なくとも約１：１．１０：０．３０、少なくとも約１：１．１０：０．３５、少なくとも約１：１．１０：０．４０、少なくとも約１：１．１０：０．４５、少なくとも約１：１．１０：０．５０、少なくとも約１：１．１０：０．５５、少なくとも約１：１．１０：０．６０、少なくとも約１：１．１０：０．６５、少なくとも約１：１．１０：０．７０、少なくとも約１：１．１０：０．７５、少なくとも約１：１．１０：０．８０、少なくとも約１：１．１０：０．８５、少なくとも約１：１．１０：０．９０、少なくとも約１：１．１０：０．９５、少なくとも約１：１．１０：１、少なくとも約１：１．１０：１．０５、少なくとも約１：１．１０：１．１０、少なくとも約１：１．１０：１．１５、少なくとも約１：１．１０：１．２０、少なくとも約１：１．１０：１．２５、少なくとも約１：１．１０：１．３０、少なくとも約１：１．１０：１．３５、少なくとも約１：１．１０：１．４０、少なくとも約１：１．１０：１．４５、少なくとも約１：１．１０：１．５０、少なくとも約１：１．１０：１．５５、少なくとも約１：１．１０：１．６０、少なくとも約１：１．１０：１．６５、少なくとも約１：１．１０：１．７０、少なくとも約１：１．１０：１．７５、少なくとも約１：１．１０：１．８０、少なくとも約１：１．１０：１．８５、少なくとも約１：１．１０：１．９０、少なくとも約１：１．１０：１．９５または少なくとも約１：１．１０：２でありうる。

【０２４５】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．１５：０．２５、少なくとも約１：１．１５：０．３０、少なくとも約１：１．１５：０．３５、少なくとも約１：１．１５：０．４０、少なくとも約１：１．１５：０．４５、少なくとも約１：１．１５：０．５０、少なくとも約１：１．１５：０．５５、少なくとも約１：１．１５：０．６０、少なくとも約１：１．１５：０．６５、少なくとも約１：１．１５：０．７０、少なくとも約１：１．１５：０．７５、少なくとも約１：１．１５：０．８０、少なくとも約１：１．１５：０．８５、少なくとも約１：１．１５：０．９０、少なくとも約１：１．１５：０．９５、少なくとも約１：１．１５：１、少なくとも約１：１．１５：１．０５、少なくとも約１：１．１５：１．１０、少なくとも約１：１．１５：１．１５、少なくとも約１：１．１５：１．２０、少なくとも約１：１．１５：１．２５、少なくとも約１：１．１５：１．３０、少なくとも約１：１．１５：１．３５、少なくとも約１：１．１５：１．４０、少なくとも約１：１．１５：１．４５、少なくとも約１：１．１５：１．５０、少

なくとも約１：１．１５：１．５５、少なくとも約１：１．１５：１．６０、少なくとも約１：１．１５：１．６５、少なくとも約１：１．１５：１．７０、少なくとも約１：１．１５：１．７５、少なくとも約１：１．１５：１．８０、少なくとも約１：１．１５：１．８５、少なくとも約１：１．１５：１．９０、少なくとも約１：１．１５：１．９５または少なくとも約１：１．１５：２でありうる。

【０２４６】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．２０：０．２５、少なくとも約１：１．２０：０．３０、少なくとも約１：１．２０：０．３５、少なくとも約１：１．２０：０．４０、少なくとも約１：１．２０：０．４５、少なくとも約１：１．２０：０．５０、少なくとも約１：１．２０：０．５５、少なくとも約１：１．２０：０．６０、少なくとも約１：１．２０：０．６５、少なくとも約１：１．２０：０．７０、少なくとも約１：１．２０：０．７５、少なくとも約１：１．２０：０．８０、少なくとも約１：１．２０：０．８５、少なくとも約１：１．２０：０．９０、少なくとも約１：１．２０：０．９５、少なくとも約１：１．２０：１、少なくとも約１：１．２０：１．０５、少なくとも約１：１．２０：１．１０、少なくとも約１：１．２０：１．１５、少なくとも約１：１．２０：１．２０、少なくとも約１：１．２０：１．２５、少なくとも約１：１．２０：１．３０、少なくとも約１：１．２０：１．３５、少なくとも約１：１．２０：１．４０、少なくとも約１：１．２０：１．４５、少なくとも約１：１．２０：１．５０、少なくとも約１：１．２０：１．５５、少なくとも約１：１．２０：１．６０、少なくとも約１：１．２０：１．６５、少なくとも約１：１．２０：１．７０、少なくとも約１：１．２０：１．７５、少なくとも約１：１．２０：１．８０、少なくとも約１：１．２０：１．８５、少なくとも約１：１．２０：１．９０、少なくとも約１：１．２０：１．９５または少なくとも約１：１．２０：２でありうる。

【０２４７】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．２５：０．２５、少なくとも約１：１．２５：０．３０、少なくとも約１：１．２５：０．３５、少なくとも約１：１．２５：０．４０、少なくとも約１：１．２５：０．４５、少なくとも約１：１．２５：０．５０、少なくとも約１：１．２５：０．５５、少なくとも約１：１．２５：０．６０、少なくとも約１：１．２５：０．６５、少なくとも約１：１．２５：０．７０、少なくとも約１：１．２５：０．７５、少なくとも約１：１．２５：０．８０、少なくとも約１：１．２５：０．８５、少なくとも約１：１．２５：０．９０、少なくとも約１：１．２５：０．９５、少なくとも約１：１．２５：１、少なくとも約１：１．２５：１．０５、少なくとも約１：１．２５：１．１０、少なくとも約１：１．２５：１．１５、少なくとも約１：１．２５：１．２０、少なくとも約１：１．２５：１．２５、少なくとも約１：１．２５：１．３０、少なくとも約１：１．２５：１．３５、少なくとも約１：１．２５：１．４０、少なくとも約１：１．２５：１．４５、少なくとも約１：１．２５：１．５０、少なくとも約１：１．２５：１．５５、少なくとも約１：１．２５：１．６０、少なくとも約１：１．２５：１．６５、少なくとも約１：１．２５：１．７０、少なくとも約１：１．２５：１．７５、少なくとも約１：１．２５：１．８０、少なくとも約１：１．２５：１．８５、少なくとも約１：１．２５：１．９０、少なくとも約１：１．２５：１．９５または少なくとも約１：１．２５：２でありうる。

【０２４８】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．３０：０．２５、少なくとも約１：１．３０：０．３０、少なくとも約１：１．３０：０．３５、少なくとも約１：１．３０：０．４０、少なくとも約１：１．３０：０．４５、少なくとも約１：１．３０：０．５０、少なくとも約１：１．３０：０．５５、少なくとも約１：１．３０：０．６０、少なくとも約１：１．３０：０．６５、少なくとも約１：１．３０：０．７０、少なくとも約

１：１．３０：０．７５、少なくとも約１：１．３０：０．８０、少なくとも約１：１．３０：０．８５、少なくとも約１：１．３０：０．９０、少なくとも約１：１．３０：０．９５、少なくとも約１：１．３０：１、少なくとも約１：１．３０：１．０５、少なくとも約１：１．３０：１．１０、少なくとも約１：１．３０：１．１５、少なくとも約１：１．３０：１．２０、少なくとも約１：１．３０：１．２５、少なくとも約１：１．３０：１．３０、少なくとも約１：１．３０：１．３５、少なくとも約１：１．３０：１．４０、少なくとも約１：１．３０：１．４５、少なくとも約１：１．３０：１．５０、少なくとも約１：１．３０：１．５５、少なくとも約１：１．３０：１．６０、少なくとも約１：１．３０：１．６５、少なくとも約１：１．３０：１．７０、少なくとも約１：１．３０：１．７５、少なくとも約１：１．３０：１．８０、少なくとも約１：１．３０：１．８５、少なくとも約１：１．３０：１．９０、少なくとも約１：１．３０：１．９５または少なくとも約１：１．３０：２でありうる。

【０２４９】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．３５：０．２５、少なくとも約１：１．３５：０．３０、少なくとも約１：１．３５：０．３５、少なくとも約１：１．３５：０．４０、少なくとも約１：１．３５：０．４５、少なくとも約１：１．３５：０．５０、少なくとも約１：１．３５：０．５５、少なくとも約１：１．３５：０．６５、少なくとも約１：１．３５：０．７０、少なくとも約１：１．３５：０．７５、少なくとも約１：１．３５：０．８０、少なくとも約１：１．３５：０．８５、少なくとも約１：１．３５：０．９０、少なくとも約１：１．３５：０．９５、少なくとも約１：１．３５：１、少なくとも約１：１．３５：１．０５、少なくとも約１：１．３５：１．１０、少なくとも約１：１．３５：１．１５、少なくとも約１：１．３５：１．２０、少なくとも約１：１．３５：１．２５、少なくとも約１：１．３５：１．３０、少なくとも約１：１．３５：１．３５、少なくとも約１：１．３５：１．４０、少なくとも約１：１．３５：１．４５、少なくとも約１：１．３５：１．５０、少なくとも約１：１．３５：１．５５、少なくとも約１：１．３５：１．６０、少なくとも約１：１．３５：１．６５、少なくとも約１：１．３５：１．７０、少なくとも約１：１．３５：１．７５、少なくとも約１：１．３５：１．８０、少なくとも約１：１．３５：１．８５、少なくとも約１：１．３５：１．９０、少なくとも約１：１．３５：１．９５または少なくとも約１：１．３５：２でありうる。

【０２５０】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．４０：０．２５、少なくとも約１：１．４０：０．３０、少なくとも約１：１．４０：０．３５、少なくとも約１：１．４０：０．４０、少なくとも約１：１．４０：０．４５、少なくとも約１：１．４０：０．５０、少なくとも約１：１．４０：０．５５、少なくとも約１：１．４０：０．６０、少なくとも約１：１．４０：０．６５、少なくとも約１：１．４０：０．７０、少なくとも約１：１．４０：０．７５、少なくとも約１：１．４０：０．８０、少なくとも約１：１．４０：０．８５、少なくとも約１：１．４０：０．９０、少なくとも約１：１．４０：０．９５、少なくとも約１：１．４０：１、少なくとも約１：１．４０：１．０５、少なくとも約１：１．４０：１．１０、少なくとも約１：１．４０：１．１５、少なくとも約１：１．４０：１．２０、少なくとも約１：１．４０：１．２５、少なくとも約１：１．４０：１．３０、少なくとも約１：１．４０：１．３５、少なくとも約１：１．４０：１．４０、少なくとも約１：１．４０：１．４５、少なくとも約１：１．４０：１．５０、少なくとも約１：１．４０：１．５５、少なくとも約１：１．４０：１．６０、少なくとも約１：１．４０：１．６５、少なくとも約１：１．４０：１．７０、少なくとも約１：１．４０：１．７５、少なくとも約１：１．４０：１．８０、少なくとも約１：１．４０：１．８５、少なくとも約１：１．４０：１．９０、少なくとも約１：１．４０：１．９５または少なくとも約１：１．４０：２でありうる。

【０２５１】
さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．４５：０．２５、少なくとも約１：１．４５：０．３０、少なくとも約１：１．４５：０．３５、少なくとも約１：１．４５：０．４０、少なくとも約１：１．４５：０．４５、少なくとも約１：１．４５：０．５０、少なくとも約１：１．４５：０．５５、少なくとも約１：１．４５：０．６０、少なくとも約１：１．４５：０．６５、少なくとも約１：１．４５：０．７０、少なくとも約１：１．４５：０．７５、少なくとも約１：１．４５：０．８０、少なくとも約１：１．４５：０．８５、少なくとも約１：１．４５：０．９０、少なくとも約１：１．４５：０．９５、少なくとも約１：１．４５：１、少なくとも約１：１．４５：１．０５、少なくとも約１：１．４５：１．１０、少なくとも約１：１．４５：１．１５、少なくとも約１：１．４５：１．２０、少なくとも約１：１．４５：１．２５、少なくとも約１：１．４５：１．３０、少なくとも約１：１．４５：１．３５、少なくとも約１：１．４５：１．４０、少なくとも約１：１．４５：１．４５、少なくとも約１：１．４５：１．５０、少なくとも約１：１．４５：１．５５、少なくとも約１：１．４５：１．６０、少なくとも約１：１．４５：１．６５、少なくとも約１：１．４５：１．７０、少なくとも約１：１．４５：１．７５、少なくとも約１：１．４５：１．８０、少なくとも約１：１．４５：１．８５、少なくとも約１：１．４５：１．９０、少なくとも約１：１．４５：１．９５または少なくとも約１：１．４５：２でありうる。

【０２５２】
さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．５０：０．２５、少なくとも約１：１．５０：０．３０、少なくとも約１：１．５０：０．３５、少なくとも約１：１．５０：０．４０、少なくとも約１：１．５０：０．４５、少なくとも約１：１．５０：０．５０、少なくとも約１：１．５０：０．５５、少なくとも約１：１．５０：０．６０、少なくとも約１：１．５０：０．６５、少なくとも約１：１．５０：０．７０、少なくとも約１：１．５０：０．７５、少なくとも約１：１．５０：０．８０、少なくとも約１：１．５０：０．８５、少なくとも約１：１．５０：０．９０、少なくとも約１：１．５０：０．９５、少なくとも約１：１．５０：１、少なくとも約１：１．５０：１．０５、少なくとも約１：１．５０：１．１０、少なくとも約１：１．５０：１．１５、少なくとも約１：１．５０：１．２０、少なくとも約１：１．５０：１．２５、少なくとも約１：１．５０：１．３０、少なくとも約１：１．５０：１．３５、少なくとも約１：１．５０：１．４０、少なくとも約１：１．５０：１．４５、少なくとも約１：１．５０：１．５０、少なくとも約１：１．５０：１．５５、少なくとも約１：１．５０：１．６０、少なくとも約１：１．５０：１．６５、少なくとも約１：１．５０：１．７０、少なくとも約１：１．５０：１．７５、少なくとも約１：１．５０：１．８０、少なくとも約１：１．５０：１．８５、少なくとも約１：１．５０：１．９０、少なくとも約１：１．５０：１．９５または少なくとも約１：１．５０：２でありうる。

【０２５３】
さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．５５：０．２５、少なくとも約１：１．５５：０．３０、少なくとも約１：１．５５：０．３５、少なくとも約１：１．５５：０．４０、少なくとも約１：１．５５：０．４５、少なくとも約１：１．５５：０．５０、少なくとも約１：１．５５：０．５５、少なくとも約１：１．５５：０．６０、少なくとも約１：１．５５：０．６５、少なくとも約１：１．５５：０．７０、少なくとも約１：１．５５：０．７５、少なくとも約１：１．５５：０．８０、少なくとも約１：１．５５：０．８５、少なくとも約１：１．５５：０．９０、少なくとも約１：１．５５：０．９５、少なくとも約１：１．５５：１、少なくとも約１：１．５５：１．０５、少なくとも約１：１．５５：１．１０、少なくとも約１：１．５５：１．１５、少なくとも約１：１．５５：１．２０、少なくとも約１：１．５５：１．２５、少なくとも約１：１．５

５：１．３０、少なくとも約１：１．５５：１．３５、少なくとも約１：１．５５：１．４０、少なくとも約１：１．５５：１．４５、少なくとも約１：１．５５：１．５０、少なくとも約１：１．５５：１．５５、少なくとも約１：１．５５：１．６０、少なくとも約１：１．５５：１．６５、少なくとも約１：１．５５：１．７０、少なくとも約１：１．５５：１．７５、少なくとも約１：１．５５：１．８０、少なくとも約１：１．５５：１．８５、少なくとも約１：１．５５：１．９０、少なくとも約１：１．５５：１．９５または少なくとも約１：１．５５：２でありうる。

【０２５４】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．６０：０．２５、少なくとも約１：１．６０：０．３０、少なくとも約１：１．６０：０．３５、少なくとも約１：１．６０：０．４０、少なくとも約１：１．６０：０．４５、少なくとも約１：１．６０：０．５０、少なくとも約１：１．６０：０．５５、少なくとも約１：１．６０：０．６０、少なくとも約１：１．６０：０．６５、少なくとも約１：１．６０：０．７０、少なくとも約１：１．６０：０．７５、少なくとも約１：１．６０：０．８０、少なくとも約１：１．６０：０．８５、少なくとも約１：１．６０：０．９０、少なくとも約１：１．６０：０．９５、少なくとも約１：１．６０：１、少なくとも約１：１．６０：１．０５、少なくとも約１：１．６０：１．１０、少なくとも約１：１．６０：１．１５、少なくとも約１：１．６０：１．２０、少なくとも約１：１．６０：１．２５、少なくとも約１：１．６０：１．３０、少なくとも約１：１．６０：１．３５、少なくとも約１：１．６０：１．４０、少なくとも約１：１．６０：１．４５、少なくとも約１：１．６０：１．５０、少なくとも約１：１．６０：１．５５、少なくとも約１：１．６０：１．６０、少なくとも約１：１．６０：１．６５、少なくとも約１：１．６０：１．７０、少なくとも約１：１．６０：１．７５、少なくとも約１：１．６０：１．８０、少なくとも約１：１．６０：１．８５、少なくとも約１：１．６０：１．９０、少なくとも約１：１．６０：１．９５または少なくとも約１：１．６０：２でありうる。

【０２５５】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．６５：０．２５、少なくとも約１：１．６５：０．３０、少なくとも約１：１．６５：０．３５、少なくとも約１：１．６５：０．４０、少なくとも約１：１．６５：０．４５、少なくとも約１：１．６５：０．５０、少なくとも約１：１．６５：０．５５、少なくとも約１：１．６５：０．６０、少なくとも約１：１．６５：０．６５、少なくとも約１：１．６５：０．７０、少なくとも約１：１．６５：０．７５、少なくとも約１：１．６５：０．８０、少なくとも約１：１．６５：０．８５、少なくとも約１：１．６５：０．９０、少なくとも約１：１．６５：０．９５、少なくとも約１：１．６５：１、少なくとも約１：１．６５：１．０５、少なくとも約１：１．６５：１．１０、少なくとも約１：１．６５：１．１５、少なくとも約１：１．６５：１．２０、少なくとも約１：１．６５：１．２５、少なくとも約１：１．６５：１．３０、少なくとも約１：１．６５：１．３５、少なくとも約１：１．６５：１．４０、少なくとも約１：１．６５：１．４５、少なくとも約１：１．６５：１．５０、少なくとも約１：１．６５：１．５５、少なくとも約１：１．６５：１．６０、少なくとも約１：１．６５：１．６５、少なくとも約１：１．６５：１．７０、少なくとも約１：１．６５：１．７５、少なくとも約１：１．６５：１．８０、少なくとも約１：１．６５：１．８５、少なくとも約１：１．６５：１．９０、少なくとも約１：１．６５：１．９５または少なくとも約１：１．６５：２でありうる。

【０２５６】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．７０：０．２５、少なくとも約１：１．７０：０．３０、少なくとも約１：１．７０：０．３５、少なくとも約１：１．７０：０．４０、少なくとも約１：１．７０：０．４５、少なくとも約１：１．７０：０．５

０、少なくとも約１：１．７０：０．５５、少なくとも約１：１．７０：０．６０、少なくとも約１：１．７０：０．６５、少なくとも約１：１．７０：０．７０、少なくとも約１：１．７０：０．７５、少なくとも約１：１．７０：０．８０、少なくとも約１：１．７０：０．８５、少なくとも約１：１．７０：０．９０、少なくとも約１：１．７０：０．９５、少なくとも約１：１．７０：１、少なくとも約１：１．７０：１．０５、少なくとも約１：１．７０：１．１０、少なくとも約１：１．７０：１．１５、少なくとも約１：１．７０：１．２０、少なくとも約１：１．７０：１．２５、少なくとも約１：１．７０：１．３０、少なくとも約１：１．７０：１．３５、少なくとも約１：１．７０：１．４０、少なくとも約１：１．７０：１．４５、少なくとも約１：１．７０：１．５０、少なくとも約１：１．７０：１．５５、少なくとも約１：１．７０：１．６０、少なくとも約１：１．７０：１．６５、少なくとも約１：１．７０：１．７０、少なくとも約１：１．７０：１．７５、少なくとも約１：１．７０：１．８０、少なくとも約１：１．７０：１．８５、少なくとも約１：１．７０：１．９０、少なくとも約１：１．７０：１．９５または少なくとも約１：１．７０：２でありうる。

【０２５７】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．７５：０．２５、少なくとも約１：１．７５：０．３０、少なくとも約１：１．７５：０．３５、少なくとも約１：１．７５：０．４０、少なくとも約１：１．７５：０．４５、少なくとも約１：１．７５：０．５０、少なくとも約１：１．７５：０．５５、少なくとも約１：１．７５：０．６０、少なくとも約１：１．７５：０．６５、少なくとも約１：１．７５：０．７０、少なくとも約１：１．７５：０．７５、少なくとも約１：１．７５：０．８０、少なくとも約１：１．７５：０．８５、少なくとも約１：１．７５：０．９０、少なくとも約１：１．７５：０．９５、少なくとも約１：１．７５：１、少なくとも約１：１．７５：１．０５、少なくとも約１：１．７５：１．１０、少なくとも約１：１．７５：１．１５、少なくとも約１：１．７５：１．２０、少なくとも約１：１．７５：１．２５、少なくとも約１：１．７５：１．３０、少なくとも約１：１．７５：１．３５、少なくとも約１：１．７５：１．４０、少なくとも約１：１．７５：１．４５、少なくとも約１：１．７５：１．５０、少なくとも約１：１．７５：１．５５、少なくとも約１：１．７５：１．６０、少なくとも約１：１．７５：１．６５、少なくとも約１：１．７５：１．７０、少なくとも約１：１．７５：１．７５、少なくとも約１：１．７５：１．８０、少なくとも約１：１．７５：１．８５、少なくとも約１：１．７５：１．９０、少なくとも約１：１．７５：１．９５または少なくとも約１：１．７５：２でありうる。

【０２５８】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．８０：０．２５、少なくとも約１：１．８０：０．３０、少なくとも約１：１．８０：０．３５、少なくとも約１：１．８０：０．４０、少なくとも約１：１．８０：０．４５、少なくとも約１：１．８０：０．５０、少なくとも約１：１．８０：０．５５、少なくとも約１：１．８０：０．６０、少なくとも約１：１．８０：０．６５、少なくとも約１：１．８０：０．７０、少なくとも約１：１．８０：０．７５、少なくとも約１：１．８０：０．８０、少なくとも約１：１．８０：０．８５、少なくとも約１：１．８０：０．９０、少なくとも約１：１．８０：０．９５、少なくとも約１：１．８０：１、少なくとも約１：１．８０：１．０５、少なくとも約１：１．８０：１．１０、少なくとも約１：１．８０：１．１５、少なくとも約１：１．８０：１．２０、少なくとも約１：１．８０：１．２５、少なくとも約１：１．８０：１．３０、少なくとも約１：１．８０：１．３５、少なくとも約１：１．８０：１．４０、少なくとも約１：１．８０：１．４５、少なくとも約１：１．８０：１．５０、少なくとも約１：１．８０：１．５５、少なくとも約１：１．８０：１．６０、少なくとも約１：１．８０：１．６５、少なくとも約１：１．８０：１．７０、少なくとも約１：１．８０：１．７５、少なくとも約１：１．８０：１．８０、少なくとも約１：１．８０：

１．８５、少なくとも約１：１．８０：１．９０、少なくとも約１：１．８０：１．９５または少なくとも約１：１．８０：２でありうる。

【０２５９】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．８５：０．２５、少なくとも約１：１．８５：０．３０、少なくとも約１：１．８５：０．３５、少なくとも約１：１．８５：０．４０、少なくとも約１：１．８５：０．４５、少なくとも約１：１．８５：０．５０、少なくとも約１：１．８５：０．５５、少なくとも約１：１．８５：０．６０、少なくとも約１：１．８５：０．６５、少なくとも約１：１．８５：０．７０、少なくとも約１：１．８５：０．７５、少なくとも約１：１．８５：０．８０、少なくとも約１：１．８５：０．８５、少なくとも約１：１．８５：０．９０、少なくとも約１：１．８５：０．９５、少なくとも約１：１．８５：１、少なくとも約１：１．８５：１．０５、少なくとも約１：１．８５：１．１０、少なくとも約１：１．８５：１．１５、少なくとも約１：１．８５：１．２０、少なくとも約１：１．８５：１．２５、少なくとも約１：１．８５：１．３０、少なくとも約１：１．８５：１．３５、少なくとも約１：１．８５：１．４０、少なくとも約１：１．８５：１．４５、少なくとも約１：１．８５：１．５０、少なくとも約１：１．８５：１．５５、少なくとも約１：１．８５：１．６０、少なくとも約１：１．８５：１．６５、少なくとも約１：１．８５：１．７０、少なくとも約１：１．８５：１．７５、少なくとも約１：１．８５：１．８０、少なくとも約１：１．８５：１．８５、少なくとも約１：１．８５：１．９０、少なくとも約１：１．８５：１．９５または少なくとも約１：１．８５：２でありうる。

【０２６０】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．９０：０．２５、少なくとも約１：１．９０：０．３０、少なくとも約１：１．９０：０．３５、少なくとも約１：１．９０：０．４０、少なくとも約１：１．９０：０．４５、少なくとも約１：１．９０：０．５０、少なくとも約１：１．９０：０．５５、少なくとも約１：１．９０：０．６０、少なくとも約１：１．９０：０．６５、少なくとも約１：１．９０：０．７０、少なくとも約１：１．９０：０．７５、少なくとも約１：１．９０：０．８０、少なくとも約１：１．９０：０．８５、少なくとも約１：１．９０：０．９０、少なくとも約１：１．９０：０．９５、少なくとも約１：１．９０：１、少なくとも約１：１．９０：１．０５、少なくとも約１：１．９０：１．１０、少なくとも約１：１．９０：１．１５、少なくとも約１：１．９０：１．２０、少なくとも約１：１．９０：１．２５、少なくとも約１：１．９０：１．３０、少なくとも約１：１．９０：１．３５、少なくとも約１：１．９０：１．４０、少なくとも約１：１．９０：１．４５、少なくとも約１：１．９０：１．５０、少なくとも約１：１．９０：１．５５、少なくとも約１：１．９０：１．６０、少なくとも約１：１．９０：１．６５、少なくとも約１：１．９０：１．７０、少なくとも約１：１．９０：１．７５、少なくとも約１：１．９０：１．８０、少なくとも約１：１．９０：１．８５、少なくとも約１：１．９０：１．９０、少なくとも約１：１．９０：１．９５または少なくとも約１：１．９０：２でありうる。

【０２６１】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．９５：０．２５、少なくとも約１：１．９５：０．３０、少なくとも約１：１．９５：０．３５、少なくとも約１：１．９５：０．４０、少なくとも約１：１．９５：０．４５、少なくとも約１：１．９５：０．５０、少なくとも約１：１．９５：０．５５、少なくとも約１：１．９５：０．６０、少なくとも約１：１．９５：０．６５、少なくとも約１：１．９５：０．７０、少なくとも約１：１．９５：０．７５、少なくとも約１：１．９５：０．８０、少なくとも約１：１．９５：０．８５、少なくとも約１：１．９５：０．９０、少なくとも約１：１．９５：０．９５、少なくとも約１：１．９５：１、少なくとも約１：１．９５：１．０５、少なく

とも約１：１．９５：１．１０、少なくとも約１：１．９５：１．１５、少なくとも約１：１．９５：１．２０、少なくとも約１：１．９５：１．２５、少なくとも約１：１．９５：１．３０、少なくとも約１：１．９５：１．３５、少なくとも約１：１．９５：１．４０、少なくとも約１：１．９５：１．４５、少なくとも約１：１．９５：１．５０、少なくとも約１：１．９５：１．５５、少なくとも約１：１．９５：１．６０、少なくとも約１：１．９５：１．６５、少なくとも約１：１．９５：１．７０、少なくとも約１：１．９５：１．７５、少なくとも約１：１．９５：１．８０、少なくとも約１：１．９５：１．８５、少なくとも約１：１．９５：１．９０、少なくとも約１：１．９５：１．９５、　ｏｒ少なくとも約１：１．９５：２でありうる。

【０２６２】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：２：０．２５、少なくとも約１：２：０．３０、少なくとも約１：２：０．３５、少なくとも約１：２：０．４０、少なくとも約１：２：０．４５、少なくとも約１：２：０．５０、少なくとも約１：２：０．５５、少なくとも約１：２：０．６０、少なくとも約１：２：０．６５、少なくとも約１：２：０．７０、少なくとも約１：２：０．７５、少なくとも約１：２：０．８０、少なくとも約１：２：０．８５、少なくとも約１：２：０．９０、少なくとも約１：２：０．９５、少なくとも約１：２：１、少なくとも約１：２：１．０５、少なくとも約１：２：１．１０、少なくとも約１：２：１．１５、少なくとも約１：２：１．２０、少なくとも約１：２：１．２５、少なくとも約１：２：１．３０、少なくとも約１：２：１．３５、少なくとも約１：２：１．４０、少なくとも約１：２：１．４５、少なくとも約１：２：１．５０、少なくとも約１：２：１．５５、少なくとも約１：２：１．６０、少なくとも約１：２：１．６５、少なくとも約１：２：１．７０、少なくとも約１：２：１．７５、少なくとも約１：２：１．８０、少なくとも約１：２：１．８５、少なくとも約１：２：１．９０、少なくとも約１：２：１．９５または少なくとも約１：２：２でありうる。

【０２６３】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．２５、少なくとも約１：０．３０：０．２５、少なくとも約１：０．３５：０．２５、少なくとも約１：０．４０：０．２５、少なくとも約１：０．４５：０．２５、少なくとも約１：０．５０：０．２５、少なくとも約１：０．５５：０．２５、少なくとも約１：０．６０：０．２５、少なくとも約１：０．６５：０．２５、少なくとも約１：０．７０：０．２５、少なくとも約１：０．７５：０．２５、少なくとも約１：０．８０：０．２５、少なくとも約１：０．８５：０．２５、少なくとも約１：０．９０：０．２５、少なくとも約１：０．９５：０．２５、少なくとも約１：１：０．２５、少なくとも約１：１．０５：０．２５、少なくとも約１：１．１０：０．２５、少なくとも約１：１．１５：０．２５、少なくとも約１：１．２０：０．２５、少なくとも約１：１．２５：０．２５、少なくとも約１：１．３０：０．２５、少なくとも約１：１．３５：０．２５、少なくとも約１：１．４０：０．２５、少なくとも約１：１．４５：０．２５、少なくとも約１：１．５０：０．２５、少なくとも約１：１．５５：０．２５、少なくとも約１：１．６０：０．２５、少なくとも約１：１．６５：０．２５、少なくとも約１：１．７０：０．２５、少なくとも約１：１．７５：０．２５、少なくとも約１：１．８０：０．２５、少なくとも約１：１．８５：０．２５、少なくとも約１：１．９０：０．２５、少なくとも約１：１．９５：０．２５または少なくとも約１：２：０．２５でありうる。

【０２６４】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．３０、少なくとも約１：０．３０：０．３０、少なくとも約１：０．３５：０．３０、少なくとも約１：０．４０：０．３０、少なくとも約１：０．４５：０．３０、少なくとも約１：０．５０：０．３０、少なくとも約１：０．５５：０．３０、少なくとも約１：０．６０：０．３０、少な

くとも約１：０．６５：０．３０、少なくとも約１：０．７０：０．３０、少なくとも約１：０．７５：０．３０、少なくとも約１：０．８０：０．３０、少なくとも約１：０．８５：０．３０、少なくとも約１：０．９０：０．３０、少なくとも約１：０．９５：０．３０、少なくとも約１：１：０．３０、少なくとも約１：１．０５：０．３０、少なくとも約１：１．１０：０．３０、少なくとも約１：１．１５：０．３０、少なくとも約１：１．２０：０．３０、少なくとも約１：１．２５：０．３０、少なくとも約１：１．３０：０．３０、少なくとも約１：１．３５：０．３０、少なくとも約１：１．４０：０．３０、少なくとも約１：１．４５：０．３０、少なくとも約１：１．５０：０．３０、少なくとも約１：１．５５：０．３０、少なくとも約１：１．６０：０．３０、少なくとも約１：１．６５：０．３０、少なくとも約１：１．７０：０．３０、少なくとも約１：１．７５：０．３０、少なくとも約１：１．８０：０．３０、少なくとも約１：１．８５：０．３０、少なくとも約１：１．９０：０．３０、少なくとも約１：１．９５：０．３０または少なくとも約１：２：０．３０でありうる。

【０２６５】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．３５、少なくとも約１：０．３０：０．３５、少なくとも約１：０．３５：０．３５、少なくとも約１：０．４０：０．３５、少なくとも約１：０．４５：０．３５、少なくとも約１：０．５０：０．３５、少なくとも約１：０．５５：０．３５、少なくとも約１：０．６０：０．３５、少なくとも約１：０．６５：０．３５、少なくとも約１：０．７０：０．３５、少なくとも約１：０．７５：０．３５、少なくとも約１：０．８０：０．３５、少なくとも約１：０．８５：０．３５、少なくとも約１：０．９０：０．３５、少なくとも約１：０．９５：０．３５、少なくとも約１：１：０．３５、少なくとも約１：１．０５：０．３５、少なくとも約１：１．１０：０．３５、少なくとも約１：１．１５：０．３５、少なくとも約１：１．２０：０．３５、少なくとも約１：１．２５：０．３５、少なくとも約１：１．３０：０．３５、少なくとも約１：１．３５：０．３５、少なくとも約１：１．４０：０．３５、少なくとも約１：１．４５：０．３５、少なくとも約１：１．５０：０．３５、少なくとも約１：１．５５：０．３５、少なくとも約１：１．６０：０．３５、少なくとも約１：１．６５：０．３５、少なくとも約１：１．７０：０．３５、少なくとも約１：１．７５：０．３５、少なくとも約１：１．８０：０．３５、少なくとも約１：１．８５：０．３５、少なくとも約１：１．９０：０．３５、少なくとも約１：１．９５：０．３５または少なくとも約１：２：０．３５でありうる。

【０２６６】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．４０、少なくとも約１：０．３０：０．４０、少なくとも約１：０．３５：０．４０、少なくとも約１：０．４０：０．４０、少なくとも約１：０．４５：０．４０、少なくとも約１：０．５０：０．４０、少なくとも約１：０．５５：０．４０、少なくとも約１：０．６０：０．４０、少なくとも約１：０．６５：０．４０、少なくとも約１：０．７０：０．４０、少なくとも約１：０．７５：０．４０、少なくとも約１：０．８０：０．４０、少なくとも約１：０．８５：０．４０、少なくとも約１：０．９０：０．４０、少なくとも約１：０．９５：０．４０、少なくとも約１：１：０．４０、少なくとも約１：１．０５：０．４０、少なくとも約１：１．１０：０．４０、少なくとも約１：１．１５：０．４０、少なくとも約１：１．２０：０．４０、少なくとも約１：１．２５：０．４０、少なくとも約１：１．３０：０．４０、少なくとも約１：１．３５：０．４０、少なくとも約１：１．４０：０．４０、少なくとも約１：１．４５：０．４０、少なくとも約１：１．５０：０．４０、少なくとも約１：１．５５：０．４０、少なくとも約１：１．６０：０．４０、少なくとも約１：１．６５：０．４０、少なくとも約１：１．７０：０．４０、少なくとも約１：１．７５：０．４０、少なくとも約１：１．８０：０．４０、少なくとも約１：１．８５：０．４０、少なくとも約１：１．９０：０．４０、少なくとも約１：１．９５：０．４０

または少なくとも約１：２：０．４０でありうる。
【０２６７】
さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．４５、少なくとも約１：０．３０：０．４５、少なくとも約１：０．３５：０．４５、少なくとも約１：０．４０：０．４５、少なくとも約１：０．４５：０．４５、少なくとも約１：０．５０：０．４５、少なくとも約１：０．５５：０．４５、少なくとも約１：０．６０：０．４５、少なくとも約１：０．６５：０．４５、少なくとも約１：０．７０：０．４５、少なくとも約１：０．７５：０．４５、少なくとも約１：０．８０：０．４５、少なくとも約１：０．８５：０．４５、少なくとも約１：０．９０：０．４５、少なくとも約１：０．９５：０．４５、少なくとも約１：１：０．４５、少なくとも約１：１．０５：０．４５、少なくとも約１：１．１０：０．４５、少なくとも約１：１．１５：０．４５、少なくとも約１：１．２０：０．４５、少なくとも約１：１．２５：０．４５、少なくとも約１：１．３０：０．４５、少なくとも約１：１．３５：０．４５、少なくとも約１：１．４０：０．４５、少なくとも約１：１．４５：０．４５、少なくとも約１：１．５０：０．４５、少なくとも約１：１．５５：０．４５、少なくとも約１：１．６０：０．４５、少なくとも約１：１．６５：０．４５、少なくとも約１：１．７０：０．４５、少なくとも約１：１．７５：０．４５、少なくとも約１：１．８０：０．４５、少なくとも約１：１．８５：０．４５、少なくとも約１：１．９０：０．４５、少なくとも約１：１．９５：０．４５または少なくとも約１：２：０．４５でありうる。
【０２６８】
さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．５０、少なくとも約１：０．３０：０．５０、少なくとも約１：０．３５：０．５０、少なくとも約１：０．４０：０．５０、少なくとも約１：０．４５：０．５０、少なくとも約１：０．５０：０．５０、少なくとも約１：０．５５：０．５０、少なくとも約１：０．６０：０．５０、少なくとも約１：０．６５：０．５０、少なくとも約１：０．７０：０．５０、少なくとも約１：０．７５：０．５０、少なくとも約１：０．８０：０．５０、少なくとも約１：０．８５：０．５０、少なくとも約１：０．９０：０．５０、少なくとも約１：０．９５：０．５０、少なくとも約１：１：０．５０、少なくとも約１：１．０５：０．５０、少なくとも約１：１．１０：０．５０、少なくとも約１：１．１５：０．５０、少なくとも約１：１．２０：０．５０、少なくとも約１：１．２５：０．５０、少なくとも約１：１．３０：０．５０、少なくとも約１：１．３５：０．５０、少なくとも約１：１．４０：０．５０、少なくとも約１：１．４５：０．５０、少なくとも約１：１．５０：０．５０、少なくとも約１：１．５５：０．５０、少なくとも約１：１．６０：０．５０、少なくとも約１：１．６５：０．５０、少なくとも約１：１．７０：０．５０、少なくとも約１：１．７５：０．５０、少なくとも約１：１．８０：０．５０、少なくとも約１：１．８５：０．５０、少なくとも約１：１．９０：０．５０、少なくとも約１：１．９５：０．５０または少なくとも約１：２：０．５０でありうる。
【０２６９】
さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．５５、少なくとも約１：０．３０：０．５５、少なくとも約１：０．３５：０．５５、少なくとも約１：０．４０：０．５５、少なくとも約１：０．４５：０．５５、少なくとも約１：０．５０：０．５５、少なくとも約１：０．５５：０．５５、少なくとも約１：０．６０：０．５５、少なくとも約１：０．６５：０．５５、少なくとも約１：０．７０：０．５５、少なくとも約１：０．７５：０．５５、少なくとも約１：０．８０：０．５５、少なくとも約１：０．８５：０．５５、少なくとも約１：０．９０：０．５５、少なくとも約１：０．９５：０．５５、少なくとも約１：１：０．５５、少なくとも約１：１．０５：０．５５、少なくとも約１：１．１０：０．５５、少なくとも約１：１．１５：０．５５、少なくとも約１

：１．２０：０．５５、少なくとも約１：１．２５：０．５５、少なくとも約１：１．３０：０．５５、少なくとも約１：１．３５：０．５５、少なくとも約１：１．４０：０．５５、少なくとも約１：１．４５：０．５５、少なくとも約１：１．５０：０．５５、少なくとも約１：１．５５：０．５５、少なくとも約１：１．６０：０．５５、少なくとも約１：１．６５：０．５５、少なくとも約１：１．７０：０．５５、少なくとも約１：１．７５：０．５５、少なくとも約１：１．８０：０．５５、少なくとも約１：１．８５：０．５５、少なくとも約１：１．９０：０．５５、少なくとも約１：１．９５：０．５５または少なくとも約１：２：０．５５でありうる。

【０２７０】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．６０、少なくとも約１：０．３０：０．６０、少なくとも約１：０．３５：０．６０、少なくとも約１：０．４０：０．６０、少なくとも約１：０．４５：０．６０、少なくとも約１：０．５０：０．６０、少なくとも約１：０．５５：０．６０、少なくとも約１：０．６０：０．６０、少なくとも約１：０．６５：０．６０、少なくとも約１：０．７０：０．６０、少なくとも約１：０．７５：０．６０、少なくとも約１：０．８０：０．６０、少なくとも約１：０．８５：０．６０、少なくとも約１：０．９０：０．６０、少なくとも約１：０．９５：０．６０、少なくとも約１：１：０．６０、少なくとも約１：１．０５：０．６０、少なくとも約１：１．１０：０．６０、少なくとも約１：１．１５：０．６０、少なくとも約１：１．２０：０．６０、少なくとも約１：１．２５：０．６０、少なくとも約１：１．３０：０．６０、少なくとも約１：１．３５：０．６０、少なくとも約１：１．４０：０．６０、少なくとも約１：１．４５：０．６０、少なくとも約１：１．５０：０．６０、少なくとも約１：１．５５：０．６０、少なくとも約１：１．６０：０．６０、少なくとも約１：１．６５：０．６０、少なくとも約１：１．７０：０．６０、少なくとも約１：１．７５：０．６０、少なくとも約１：１．８０：０．６０、少なくとも約１：１．８５：０．６０、少なくとも約１：１．９０：０．６０、少なくとも約１：１．９５：０．６０または少なくとも約１：２：０．６０でありうる。

【０２７１】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．６５、少なくとも約１：０．３０：０．６５、少なくとも約１：０．３５：０．６５、少なくとも約１：０．４０：０．６５、少なくとも約１：０．４５：０．６５、少なくとも約１：０．５０：０．６５、少なくとも約１：０．５５：０．６５、少なくとも約１：０．６０：０．６５、少なくとも約１：０．６５：０．６５、少なくとも約１：０．７０：０．６５、少なくとも約１：０．７５：０．６５、少なくとも約１：０．８０：０．６５、少なくとも約１：０．８５：０．６５、少なくとも約１：０．９０：０．６５、少なくとも約１：０．９５：０．６５、少なくとも約１：１：０．６５、少なくとも約１：１．０５：０．６５、少なくとも約１：１．１０：０．６５、少なくとも約１：１．１５：０．６５、少なくとも約１：１．２０：０．６５、少なくとも約１：１．２５：０．６５、少なくとも約１：１．３０：０．６５、少なくとも約１：１．３５：０．６５、少なくとも約１：１．４０：０．６５、少なくとも約１：１．４５：０．６５、少なくとも約１：１．５０：０．６５、少なくとも約１：１．５５：０．６５、少なくとも約１：１．６０：０．６５、少なくとも約１：１．６５：０．６５、少なくとも約１：１．７０：０．６５、少なくとも約１：１．７５：０．６５、少なくとも約１：１．８０：０．６５、少なくとも約１：１．８５：０．６５、少なくとも約１：１．９０：０．６５、少なくとも約１：１．９５：０．６５または少なくとも約１：２：０．６５でありうる。

【０２７２】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．７０、少なくとも約１：０．３０：０．７０、少なくとも約１：０．３５：０．７０、少なくとも約１：０．４０

：０．７０、少なくとも約１：０．４５：０．７０、少なくとも約１：０．５０：０．７０、少なくとも約１：０．５５：０．７０、少なくとも約１：０．６０：０．７０、少なくとも約１：０．６５：０．７０、少なくとも約１：０．７０：０．７０、少なくとも約１：０．７５：０．７０、少なくとも約１：０．８０：０．７０、少なくとも約１：０．８５：０．７０、少なくとも約１：０．９０：０．７０、少なくとも約１：０．９５：０．７０、少なくとも約１：１：０．７０、少なくとも約１：１．０５：０．７０、少なくとも約１：１．１０：０．７０、少なくとも約１：１．１５：０．７０、少なくとも約１：１．２０：０．７０、少なくとも約１：１．２５：０．７０、少なくとも約１：１．３０：０．７０、少なくとも約１：１．３５：０．７０、少なくとも約１：１．４０：０．７０、少なくとも約１：１．４５：０．７０、少なくとも約１：１．５０：０．７０、少なくとも約１：１．５５：０．７０、少なくとも約１：１．６０：０．７０、少なくとも約１：１．６５：０．７０、少なくとも約１：１．７０：０．７０、少なくとも約１：１．７５：０．７０、少なくとも約１：１．８０：０．７０、少なくとも約１：１．８５：０．７０、少なくとも約１：１．９０：０．７０、少なくとも約１：１．９５：０．７０または少なくとも約１：２：０．７０でありうる。

【０２７３】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．７５、少なくとも約１：０．３０：０．７５、少なくとも約１：０．３５：０．７５、少なくとも約１：０．４０：０．７５、少なくとも約１：０．４５：０．７５、少なくとも約１：０．５０：０．７５、少なくとも約１：０．５５：０．７５、少なくとも約１：０．６０：０．７５、少なくとも約１：０．６５：０．７５、少なくとも約１：０．７０：０．７５、少なくとも約１：０．７５：０．７５、少なくとも約１：０．８０：０．７５、少なくとも約１：０．８５：０．７５、少なくとも約１：０．９０：０．７５、少なくとも約１：０．９５：０．７５、少なくとも約１：１：０．７５、少なくとも約１：１．０５：０．７５、少なくとも約１：１．１０：０．７５、少なくとも約１：１．１５：０．７５、少なくとも約１：１．２０：０．７５、少なくとも約１：１．２５：０．７５、少なくとも約１：１．３０：０．７５、少なくとも約１：１．３５：０．７５、少なくとも約１：１．４０：０．７５、少なくとも約１：１．４５：０．７５、少なくとも約１：１．５０：０．７５、少なくとも約１：１．５５：０．７５、少なくとも約１：１．６０：０．７５、少なくとも約１：１．６５：０．７５、少なくとも約１：１．７０：０．７５、少なくとも約１：１．７５：０．７５、少なくとも約１：１．８０：０．７５、少なくとも約１：１．８５：０．７５、少なくとも約１：１．９０：０．７５、少なくとも約１：１．９５：０．７５または少なくとも約１：２：０．７５でありうる。

【０２７４】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．８０、少なくとも約１：０．３０：０．８０、少なくとも約１：０．３５：０．８０、少なくとも約１：０．４０：０．８０、少なくとも約１：０．４５：０．８０、少なくとも約１：０．５０：０．８０、少なくとも約１：０．５５：０．８０、少なくとも約１：０．６０：０．８０、少なくとも約１：０．６５：０．８０、少なくとも約１：０．７０：０．８０、少なくとも約１：０．７５：０．８０、少なくとも約１：０．８０：０．８０、少なくとも約１：０．８５：０．８０、少なくとも約１：０．９０：０．８０、少なくとも約１：０．９５：０．８０、少なくとも約１：１：０．８０、少なくとも約１：１．０５：０．８０、少なくとも約１：１．１０：０．８０、少なくとも約１：１．１５：０．８０、少なくとも約１：１．２０：０．８０、少なくとも約１：１．２５：０．８０、少なくとも約１：１．３０：０．８０、少なくとも約１：１．３５：０．８０、少なくとも約１：１．４０：０．８０、少なくとも約１：１．４５：０．８０、少なくとも約１：１．５０：０．８０、少なくとも約１：１．５５：０．８０、少なくとも約１：１．６０：０．８０、少なくとも約１：１．６５：０．８０、少なくとも約１：１．７０：０．８０、少なくとも約１：１

．７５：０．８０、少なくとも約１：１．８０：０．８０、少なくとも約１：１．８５：０．８０、少なくとも約１：１．９０：０．８０、少なくとも約１：１．９５：０．８０または少なくとも約１：２：０．８０でありうる。

【０２７５】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．８５、少なくとも約１：０．３０：０．８５、少なくとも約１：０．３５：０．８５、少なくとも約１：０．４０：０．８５、少なくとも約１：０．４５：０．８５、少なくとも約１：０．５０：０．８５、少なくとも約１：０．５５：０．８５、少なくとも約１：０．６０：０．８５、少なくとも約１：０．６５：０．８５、少なくとも約１：０．７０：０．８５、少なくとも約１：０．７５：０．８５、少なくとも約１：０．８０：０．８５、少なくとも約１：０．８５：０．８５、少なくとも約１：０．９０：０．８５、少なくとも約１：０．９５：０．８５、少なくとも約１：１：０．８５、少なくとも約１：１．０５：０．８５、少なくとも約１：１．１０：０．８５、少なくとも約１：１．１５：０．８５、少なくとも約１：１．２０：０．８５、少なくとも約１：１．２５：０．８５、少なくとも約１：１．３０：０．８５、少なくとも約１：１．３５：０．８５、少なくとも約１：１．４０：０．８５、少なくとも約１：１．４５：０．８５、少なくとも約１：１．５０：０．８５、少なくとも約１：１．５５：０．８５、少なくとも約１：１．６０：０．８５、少なくとも約１：１．６５：０．８５、少なくとも約１：１．７０：０．８５、少なくとも約１：１．７５：０．８５、少なくとも約１：１．８０：０．８５、少なくとも約１：１．８５：０．８５、少なくとも約１：１．９０：０．８５、少なくとも約１：１．９５：０．８５または少なくとも約１：２：０．８５でありうる。

【０２７６】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．９０、少なくとも約１：０．３０：０．９０、少なくとも約１：０．３５：０．９０、少なくとも約１：０．４０：０．９０、少なくとも約１：０．４５：０．９０、少なくとも約１：０．５０：０．９０、少なくとも約１：０．５５：０．９０、少なくとも約１：０．６０：０．９０、少なくとも約１：０．６５：０．９０、少なくとも約１：０．７０：０．９０、少なくとも約１：０．７５：０．９０、少なくとも約１：０．８０：０．９０、少なくとも約１：０．８５：０．９０、少なくとも約１：０．９０：０．９０、少なくとも約１：０．９５：０．９０、少なくとも約１：１：０．９０、少なくとも約１：１．０５：０．９０、少なくとも約１：１．１０：０．９０、少なくとも約１：１．１５：０．９０、少なくとも約１：１．２０：０．９０、少なくとも約１：１．２５：０．９０、少なくとも約１：１．３０：０．９０、少なくとも約１：１．３５：０．９０、少なくとも約１：１．４０：０．９０、少なくとも約１：１．４５：０．９０、少なくとも約１：１．５０：０．９０、少なくとも約１：１．５５：０．９０、少なくとも約１：１．６０：０．９０、少なくとも約１：１．６５：０．９０、少なくとも約１：１．７０：０．９０、少なくとも約１：１．７５：０．９０、少なくとも約１：１．８０：０．９０、少なくとも約１：１．８５：０．９０、少なくとも約１：１．９０：０．９０、少なくとも約１：１．９５：０．９０または少なくとも約１：２：０．９０でありうる。

【０２７７】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．９５、少なくとも約１：０．３０：０．９５、少なくとも約１：０．３５：０．９５、少なくとも約１：０．４０：０．９５、少なくとも約１：０．４５：０．９５、少なくとも約１：０．５０：０．９５、少なくとも約１：０．５５：０．９５、少なくとも約１：０．６０：０．９５、少なくとも約１：０．６５：０．９５、少なくとも約１：０．７０：０．９５、少なくとも約１：０．７５：０．９５、少なくとも約１：０．８０：０．９５、少なくとも約１：０．８５：０．９５、少なくとも約１：０．９０：０．９５、少なくとも約１：０．９５：０

．９５、少なくとも約１：１：０．９５、少なくとも約１：１．０５：０．９５、少なくとも約１：１．１０：０．９５、少なくとも約１：１．１５：０．９５、少なくとも約１：１．２０：０．９５、少なくとも約１：１．２５：０．９５、少なくとも約１：１．３０：０．９５、少なくとも約１：１．３５：０．９５、少なくとも約１：１．４０：０．９５、少なくとも約１：１．４５：０．９５、少なくとも約１：１．５０：０．９５、少なくとも約１：１．５５：０．９５、少なくとも約１：１．６０：０．９５、少なくとも約１：１．６５：０．９５、少なくとも約１：１．７０：０．９５、少なくとも約１：１．７５：０．９５、少なくとも約１：１．８０：０．９５、少なくとも約１：１．８５：０．９５、少なくとも約１：１．９０：０．９５、少なくとも約１：１．９５：０．９５または少なくとも約１：２：０．９５でありうる。

【０２７８】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１、少なくとも約１：０．３０：１、少なくとも約１：０．３５：１、少なくとも約１：０．４０：１、少なくとも約１：０．４５：１、少なくとも約１：０．５０：１、少なくとも約１：０．５５：１、少なくとも約１：０．６０：１、少なくとも約１：０．６５：１、少なくとも約１：０．７０：１、少なくとも約１：０．７５：１、少なくとも約１：０．８０：１、少なくとも約１：０．８５：１、少なくとも約１：０．９０：１、少なくとも約１：０．９５：１、少なくとも約１：１：１、少なくとも約１：１．０５：１、少なくとも約１：１．１０：１、少なくとも約１：１．１５：１、少なくとも約１：１．２０：１、少なくとも約１：１．２５：１、少なくとも約１：１．３０：１、少なくとも約１：１．３５：１、少なくとも約１：１．４０：１、少なくとも約１：１．４５：１、少なくとも約１：１．５０：１、少なくとも約１：１．５５：１、少なくとも約１：１．６０：１、少なくとも約１：１．６５：１、少なくとも約１：１．７０：１、少なくとも約１：１．７５：１、少なくとも約１：１．８０：１、少なくとも約１：１．８５：１、少なくとも約１：１．９０：１、少なくとも約１：１．９５：１または少なくとも約１：２：１でありうる。

【０２７９】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．０５、少なくとも約１：０．３０：１．０５、少なくとも約１：０．３５：１．０５、少なくとも約１：０．４０：１．０５、少なくとも約１：０．４５：１．０５、少なくとも約１：０．５０：１．０５、少なくとも約１：０．５５：１．０５、少なくとも約１：０．６０：１．０５、少なくとも約１：０．６５：１．０５、少なくとも約１：０．７０：１．０５、少なくとも約１：０．７５：１．０５、少なくとも約１：０．８０：１．０５、少なくとも約１：０．８５：１．０５、少なくとも約１：０．９０：１．０５、少なくとも約１：０．９５：１．０５、少なくとも約１：１：１．０５、少なくとも約１：１．０５：１．０５、少なくとも約１：１．１０：１．０５、少なくとも約１：１．１５：１．０５、少なくとも約１：１．２０：１．０５、少なくとも約１：１．２５：１．０５、少なくとも約１：１．３０：１．０５、少なくとも約１：１．３５：１．０５、少なくとも約１：１．４０：１．０５、少なくとも約１：１．４５：１．０５、少なくとも約１：１．５０：１．０５、少なくとも約１：１．５５：１．０５、少なくとも約１：１．６０：１．０５、少なくとも約１：１．６５：１．０５、少なくとも約１：１．７０：１．０５、少なくとも約１：１．７５：１．０５、少なくとも約１：１．８０：１．０５、少なくとも約１：１．８５：１．０５、少なくとも約１：１．９０：１．０５、少なくとも約１：１．９５：１．０５または少なくとも約１：２：１．０５でありうる。

【０２８０】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．１０、少なくとも約１：０．３０：１．１０、少なくとも約１：０．３５：１．１０、少なくとも約１：０．４０：１．１０、少なくとも約１：０．４５：１．１０、少なくとも約１：０．５０：１．１

０、少なくとも約１：０．５５：１．１０、少なくとも約１：０．６０：１．１０、少なくとも約１：０．６５：１．１０、少なくとも約１：０．７０：１．１０、少なくとも約１：０．７５：１．１０、少なくとも約１：０．８０：１．１０、少なくとも約１：０．８５：１．１０、少なくとも約１：０．９０：１．１０、少なくとも約１：０．９５：１．１０、少なくとも約１：１：１．１０、少なくとも約１：１．０５：１．１０、少なくとも約１：１．１０：１．１０、少なくとも約１：１．１５：１．１０、少なくとも約１：１．２０：１．１０、少なくとも約１：１．２５：１．１０、少なくとも約１：１．３０：１．１０、少なくとも約１：１．３５：１．１０、少なくとも約１：１．４０：１．１０、少なくとも約１：１．４５：１．１０、少なくとも約１：１．５０：１．１０、少なくとも約１：１．５５：１．１０、少なくとも約１：１．６０：１．１０、少なくとも約１：１．６５：１．１０、少なくとも約１：１．７０：１．１０、少なくとも約１：１．７５：１．１０、少なくとも約１：１．８０：１．１０、少なくとも約１：１．８５：１．１０、少なくとも約１：１．９０：１．１０、少なくとも約１：１．９５：１．１０または少なくとも約１：２：１．１０でありうる。

【０２８１】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．１５、少なくとも約１：０．３０：１．１５、少なくとも約１：０．３５：１．１５、少なくとも約１：０．４０：１．１５、少なくとも約１：０．４５：１．１５、少なくとも約１：０．５０：１．１５、少なくとも約１：０．５５：１．１５、少なくとも約１：０．６０：１．１５、少なくとも約１：０．６５：１．１５、少なくとも約１：０．７０：１．１５、少なくとも約１：０．７５：１．１５、少なくとも約１：０．８０：１．１５、少なくとも約１：０．８５：１．１５、少なくとも約１：０．９０：１．１５、少なくとも約１：０．９５：１．１５、少なくとも約１：１：１．１５、少なくとも約１：１．０５：１．１５、少なくとも約１：１．１０：１．１５、少なくとも約１：１．１５：１．１５、少なくとも約１：１．２０：１．１５、少なくとも約１：１．２５：１．１５、少なくとも約１：１．３０：１．１５、少なくとも約１：１．３５：１．１５、少なくとも約１：１．４０：１．１５、少なくとも約１：１．４５：１．１５、少なくとも約１：１．５０：１．１５、少なくとも約１：１．５５：１．１５、少なくとも約１：１．６０：１．１５、少なくとも約１：１．６５：１．１５、少なくとも約１：１．７０：１．１５、少なくとも約１：１．７５：１．１５、少なくとも約１：１．８０：１．１５、少なくとも約１：１．８５：１．１５、少なくとも約１：１．９０：１．１５、少なくとも約１：１．９５：１．１５または少なくとも約１：２：１．１５でありうる。

【０２８２】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．２０、少なくとも約１：０．３０：１．２０、少なくとも約１：０．３５：１．２０、少なくとも約１：０．４０：１．２０、少なくとも約１：０．４５：１．２０、少なくとも約１：０．５０：１．２０、少なくとも約１：０．５５：１．２０、少なくとも約１：０．６０：１．２０、少なくとも約１：０．６５：１．２０、少なくとも約１：０．７０：１．２０、少なくとも約１：０．７５：１．２０、少なくとも約１：０．８０：１．２０、少なくとも約１：０．８５：１．２０、少なくとも約１：０．９０：１．２０、少なくとも約１：０．９５：１．２０、少なくとも約１：１：１．２０、少なくとも約１：１．０５：１．２０、少なくとも約１：１．１０：１．２０、少なくとも約１：１．１５：１．２０、少なくとも約１：１．２０：１．２０、少なくとも約１：１．２５：１．２０、少なくとも約１：１．３０：１．２０、少なくとも約１：１．３５：１．２０、少なくとも約１：１．４０：１．２０、少なくとも約１：１．４５：１．２０、少なくとも約１：１．５０：１．２０、少なくとも約１：１．５５：１．２０、少なくとも約１：１．６０：１．２０、少なくとも約１：１．６５：１．２０、少なくとも約１：１．７０：１．２０、少なくとも約１：１．７５：１．２０、少なくとも約１：１．８０：１．２０、少なくとも約１：１．８５：

１．２０、少なくとも約１：１．９０：１．２０、少なくとも約１：１．９５：１．２０または少なくとも約１：２：１．２０でありうる。

【０２８３】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．２５、少なくとも約１：０．３０：１．２５、少なくとも約１：０．３５：１．２５、少なくとも約１：０．４０：１．２５、少なくとも約１：０．４５：１．２５、少なくとも約１：０．５０：１．２５、少なくとも約１：０．５５：１．２５、少なくとも約１：０．６０：１．２５、少なくとも約１：０．６５：１．２５、少なくとも約１：０．７０：１．２５、少なくとも約１：０．７５：１．２５、少なくとも約１：０．８０：１．２５、少なくとも約１：０．８５：１．２５、少なくとも約１：０．９０：１．２５、少なくとも約１：０．９５：１．２５、少なくとも約１：１：１．２５、少なくとも約１：１．０５：１．２５、少なくとも約１：１．１０：１．２５、少なくとも約１：１．１５：１．２５、少なくとも約１：１．２０：１．２５、少なくとも約１：１．２５：１．２５、少なくとも約１：１．３０：１．２５、少なくとも約１：１．３５：１．２５、少なくとも約１：１．４０：１．２５、少なくとも約１：１．４５：１．２５、少なくとも約１：１．５０：１．２５、少なくとも約１：１．５５：１．２５、少なくとも約１：１．６０：１．２５、少なくとも約１：１．６５：１．２５、少なくとも約１：１．７０：１．２５、少なくとも約１：１．７５：１．２５、少なくとも約１：１．８０：１．２５、少なくとも約１：１．８５：１．２５、少なくとも約１：１．９０：１．２５、少なくとも約１：１．９５：１．２５または少なくとも約１：２：１．２５でありうる。

【０２８４】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．３０、少なくとも約１：０．３０：１．３０、少なくとも約１：０．３５：１．３０、少なくとも約１：０．４０：１．３０、少なくとも約１：０．４５：１．３０、少なくとも約１：０．５０：１．３０、少なくとも約１：０．５５：１．３０、少なくとも約１：０．６０：１．３０、少なくとも約１：０．６５：１．３０、少なくとも約１：０．７０：１．３０、少なくとも約１：０．７５：１．３０、少なくとも約１：０．８０：１．３０、少なくとも約１：０．８５：１．３０、少なくとも約１：０．９０：１．３０、少なくとも約１：０．９５：１．３０、少なくとも約１：１：１．３０、少なくとも約１：１．０５：１．３０、少なくとも約１：１．１０：１．３０、少なくとも約１：１．１５：１．３０、少なくとも約１：１．２０：１．３０、少なくとも約１：１．２５：１．３０、少なくとも約１：１．３０：１．３０、少なくとも約１：１．３５：１．３０、少なくとも約１：１．４０：１．３０、少なくとも約１：１．４５：１．３０、少なくとも約１：１．５０：１．３０、少なくとも約１：１．５５：１．３０、少なくとも約１：１．６０：１．３０、少なくとも約１：１．６５：１．３０、少なくとも約１：１．７０：１．３０、少なくとも約１：１．７５：１．３０、少なくとも約１：１．８０：１．３０、少なくとも約１：１．８５：１．３０、少なくとも約１：１．９０：１．３０、少なくとも約１：１．９５：１．３０または少なくとも約１：２：１．３０でありうる。

【０２８５】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．３５、少なくとも約１：０．３０：１．３５、少なくとも約１：０．３５：１．３５、少なくとも約１：０．４０：１．３５、少なくとも約１：０．４５：１．３５、少なくとも約１：０．５０：１．３５、少なくとも約１：０．５５：１．３５、少なくとも約１：０．６０：１．３５、少なくとも約１：０．６５：１．３５、少なくとも約１：０．７０：１．３５、少なくとも約１：０．７５：１．３５、少なくとも約１：０．８０：１．３５、少なくとも約１：０．８５：１．３５、少なくとも約１：０．９０：１．３５、少なくとも約１：０．９５：１．３５、少なくとも約１：１：１．３５、少なくとも約１：１．０５：１．３５、少なく

とも約１：１．１０：１．３５、少なくとも約１：１．１５：１．３５、少なくとも約１：１．２０：１．３５、少なくとも約１：１．２５：１．３５、少なくとも約１：１．３０：１．３５、少なくとも約１：１．３５：１．３５、少なくとも約１：１．４０：１．３５、少なくとも約１：１．４５：１．３５、少なくとも約１：１．５０：１．３５、少なくとも約１：１．５５：１．３５、少なくとも約１：１．６０：１．３５、少なくとも約１：１．６５：１．３５、少なくとも約１：１．７０：１．３５、少なくとも約１：１．７５：１．３５、少なくとも約１：１．８０：１．３５、少なくとも約１：１．８５：１．３５、少なくとも約１：１．９０：１．３５、少なくとも約１：１．９５：１．３５または少なくとも約１：２：１．３５でありうる。

【０２８６】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．４０、少なくとも約１：０．３０：１．４０、少なくとも約１：０．３５：１．４０、少なくとも約１：０．４０：１．４０、少なくとも約１：０．４５：１．４０、少なくとも約１：０．５０：１．４０、少なくとも約１：０．５５：１．４０、少なくとも約１：０．６０：１．４０、少なくとも約１：０．６５：１．４０、少なくとも約１：０．７０：１．４０、少なくとも約１：０．７５：１．４０、少なくとも約１：０．８０：１．４０、少なくとも約１：０．８５：１．４０、少なくとも約１：０．９０：１．４０、少なくとも約１：０．９５：１．４０、少なくとも約１：１：１．４０、少なくとも約１：１．０５：１．４０、少なくとも約１：１．１０：１．４０、少なくとも約１：１．１５：１．４０、少なくとも約１：１．２０：１．４０、少なくとも約１：１．２５：１．４０、少なくとも約１：１．３０：１．４０、少なくとも約１：１．３５：１．４０、少なくとも約１：１．４０：１．４０、少なくとも約１：１．４５：１．４０、少なくとも約１：１．５０：１．４０、少なくとも約１：１．５５：１．４０、少なくとも約１：１．６０：１．４０、少なくとも約１：１．６５：１．４０、少なくとも約１：１．７０：１．４０、少なくとも約１：１．７５：１．４０、少なくとも約１：１．８０：１．４０、少なくとも約１：１．８５：１．４０、少なくとも約１：１．９０：１．４０、少なくとも約１：１．９５：１．４０または少なくとも約１：２：１．４０でありうる。

【０２８７】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．４５、少なくとも約１：０．３０：１．４５、少なくとも約１：０．３５：１．４５、少なくとも約１：０．４０：１．４５、少なくとも約１：０．４５：１．４５、少なくとも約１：０．５０：１．４５、少なくとも約１：０．５５：１．４５、少なくとも約１：０．６０：１．４５、少なくとも約１：０．６５：１．４５、少なくとも約１：０．７０：１．４５、少なくとも約１：０．７５：１．４５、少なくとも約１：０．８０：１．４５、少なくとも約１：０．８５：１．４５、少なくとも約１：０．９０：１．４５、少なくとも約１：０．９５：１．４５、少なくとも約１：１：１．４５、少なくとも約１：１．０５：１．４５、少なくとも約１：１．１０：１．４５、少なくとも約１：１．１５：１．４５、少なくとも約１：１．２０：１．４５、少なくとも約１：１．２５：１．４５、少なくとも約１：１．３０：１．４５、少なくとも約１：１．３５：１．４５、少なくとも約１：１．４０：１．４５、少なくとも約１：１．４５：１．４５、少なくとも約１：１．５０：１．４５、少なくとも約１：１．５５：１．４５、少なくとも約１：１．６０：１．４５、少なくとも約１：１．６５：１．４５、少なくとも約１：１．７０：１．４５、少なくとも約１：１．７５：１．４５、少なくとも約１：１．８０：１．４５、少なくとも約１：１．８５：１．４５、少なくとも約１：１．９０：１．４５、少なくとも約１：１．９５：１．４５または少なくとも約１：２：１．４５でありうる。

【０２８８】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．５０、少なくとも約１：

０．３０：１．５０、少なくとも約１：０．３５：１．５０、少なくとも約１：０．４０：１．５０、少なくとも約１：０．４５：１．５０、少なくとも約１：０．５０：１．５０、少なくとも約１：０．５５：１．５０、少なくとも約１：０．６０：１．５０、少なくとも約１：０．６５：１．５０、少なくとも約１：０．７０：１．５０、少なくとも約１：０．７５：１．５０、少なくとも約１：０．８０：１．５０、少なくとも約１：０．８５：１．５０、少なくとも約１：０．９０：１．５０、少なくとも約１：０．９５：１．５０、少なくとも約１：１：１．５０、少なくとも約１：１．０５：１．５０、少なくとも約１：１．１０：１．５０、少なくとも約１：１．１５：１．５０、少なくとも約１：１．２０：１．５０、少なくとも約１：１．２５：１．５０、少なくとも約１：１．３０：１．５０、少なくとも約１：１．３５：１．５０、少なくとも約１：１．４０：１．５０、少なくとも約１：１．４５：１．５０、少なくとも約１：１．５０：１．５０、少なくとも約１：１．５５：１．５０、少なくとも約１：１．６０：１．５０、少なくとも約１：１．６５：１．５０、少なくとも約１：１．７０：１．５０、少なくとも約１：１．７５：１．５０、少なくとも約１：１．８０：１．５０、少なくとも約１：１．８５：１．５０、少なくとも約１：１．９０：１．５０、少なくとも約１：１．９５：１．５０または少なくとも約１：２：１．５０でありうる。

【０２８９】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．５５、少なくとも約１：０．３０：１．５５、少なくとも約１：０．３５：１．５５、少なくとも約１：０．４０：１．５５、少なくとも約１：０．４５：１．５５、少なくとも約１：０．５０：１．５５、少なくとも約１：０．５５：１．５５、少なくとも約１：０．６０：１．５５、少なくとも約１：０．６５：１．５５、少なくとも約１：０．７０：１．５５、少なくとも約１：０．７５：１．５５、少なくとも約１：０．８０：１．５５、少なくとも約１：０．８５：１．５５、少なくとも約１：０．９０：１．５５、少なくとも約１：０．９５：１．５５、少なくとも約１：１：１．５５、少なくとも約１：１．０５：１．５５、少なくとも約１：１．１０：１．５５、少なくとも約１：１．１５：１．５５、少なくとも約１：１．２０：１．５５、少なくとも約１：１．２５：１．５５、少なくとも約１：１．３０：１．５５、少なくとも約１：１．３５：１．５５、少なくとも約１：１．４０：１．５５、少なくとも約１：１．４５：１．５５、少なくとも約１：１．５０：１．５５、少なくとも約１：１．５５：１．５５、少なくとも約１：１．６０：１．５５、少なくとも約１：１．６５：１．５５、少なくとも約１：１．７０：１．５５、少なくとも約１：１．７５：１．５５、少なくとも約１：１．８０：１．５５、少なくとも約１：１．８５：１．５５、少なくとも約１：１．９０：１．５５、少なくとも約１：１．９５：１．５５または少なくとも約１：２：１．５５でありうる。

【０２９０】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．６０、少なくとも約１：０．３０：１．６０、少なくとも約１：０．３５：１．６０、少なくとも約１：０．４０：１．６０、少なくとも約１：０．４５：１．６０、少なくとも約１：０．５０：１．６０、少なくとも約１：０．５５：１．６０、少なくとも約１：０．６０：１．６０、少なくとも約１：０．６５：１．６０、少なくとも約１：０．７０：１．６０、少なくとも約１：０．７５：１．６０、少なくとも約１：０．８０：１．６０、少なくとも約１：０．８５：１．６０、少なくとも約１：０．９０：１．６０、少なくとも約１：０．９５：１．６０、少なくとも約１：１：１．６０、少なくとも約１：１．０５：１．６０、少なくとも約１：１．１０：１．６０、少なくとも約１：１．１５：１．６０、少なくとも約１：１．２０：１．６０、少なくとも約１：１．２５：１．６０、少なくとも約１：１．３０：１．６０、少なくとも約１：１．３５：１．６０、少なくとも約１：１．４０：１．６０、少なくとも約１：１．４５：１．６０、少なくとも約１：１．５０：１．６０、少なくとも約１：１．５５：１．６０、少なくとも約１：１．６０：１．６０、少なくとも

約１：１．６５：１．６０、少なくとも約１：１．７０：１．６０、少なくとも約１：１．７５：１．６０、少なくとも約１：１．８０：１．６０、少なくとも約１：１．８５：１．６０、少なくとも約１：１．９０：１．６０、少なくとも約１：１．９５：１．６０または少なくとも約１：２：１．６０でありうる。

【０２９１】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．６５、少なくとも約１：０．３０：１．６５、少なくとも約１：０．３５：１．６５、少なくとも約１：０．４０：１．６５、少なくとも約１：０．４５：１．６５、少なくとも約１：０．５０：１．６５、少なくとも約１：０．５５：１．６５、少なくとも約１：０．６０：１．６５、少なくとも約１：０．６５：１．６５、少なくとも約１：０．７０：１．６５、少なくとも約１：０．７５：１．６５、少なくとも約１：０．８０：１．６５、少なくとも約１：０．８５：１．６５、少なくとも約１：０．９０：１．６５、少なくとも約１：０．９５：１．６５、少なくとも約１：１：１．６５、少なくとも約１：１．０５：１．６５、少なくとも約１：１．１０：１．６５、少なくとも約１：１．１５：１．６５、少なくとも約１：１．２０：１．６５、少なくとも約１：１．２５：１．６５、少なくとも約１：１．３０：１．６５、少なくとも約１：１．３５：１．６５、少なくとも約１：１．４０：１．６５、少なくとも約１：１．４５：１．６５、少なくとも約１：１．５０：１．６５、少なくとも約１：１．５５：１．６５、少なくとも約１：１．６０：１．６５、少なくとも約１：１．６５：１．６５、少なくとも約１：１．７０：１．６５、少なくとも約１：１．７５：１．６５、少なくとも約１：１．８０：１．６５、少なくとも約１：１．８５：１．６５、少なくとも約１：１．９０：１．６５、少なくとも約１：１．９５：１．６５または少なくとも約１：２：１．６５でありうる。

【０２９２】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．７０、少なくとも約１：０．３０：１．７０、少なくとも約１：０．３５：１．７０、少なくとも約１：０．４０：１．７０、少なくとも約１：０．４５：１．７０、少なくとも約１：０．５０：１．７０、少なくとも約１：０．５５：１．７０、少なくとも約１：０．６０：１．７０、少なくとも約１：０．６５：１．７０、少なくとも約１：０．７０：１．７０、少なくとも約１：０．７５：１．７０、少なくとも約１：０．８０：１．７０、少なくとも約１：０．８５：１．７０、少なくとも約１：０．９０：１．７０、少なくとも約１：０．９５：１．７０、少なくとも約１：１：１．７０、少なくとも約１：１．０５：１．７０、少なくとも約１：１．１０：１．７０、少なくとも約１：１．１５：１．７０、少なくとも約１：１．２０：１．７０、少なくとも約１：１．２５：１．７０、少なくとも約１：１．３０：１．７０、少なくとも約１：１．３５：１．７０、少なくとも約１：１．４０：１．７０、少なくとも約１：１．４５：１．７０、少なくとも約１：１．５０：１．７０、少なくとも約１：１．５５：１．７０、少なくとも約１：１．６０：１．７０、少なくとも約１：１．６５：１．７０、少なくとも約１：１．７０：１．７０、少なくとも約１：１．７５：１．７０、少なくとも約１：１．８０：１．７０、少なくとも約１：１．８５：１．７０、少なくとも約１：１．９０：１．７０、少なくとも約１：１．９５：１．７０または少なくとも約１：２：１．７０でありうる。

【０２９３】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．７５、少なくとも約１：０．３０：１．７５、少なくとも約１：０．３５：１．７５、少なくとも約１：０．４０：１．７５、少なくとも約１：０．４５：１．７５、少なくとも約１：０．５０：１．７５、少なくとも約１：０．５５：１．７５、少なくとも約１：０．６０：１．７５、少なくとも約１：０．６５：１．７５、少なくとも約１：０．７０：１．７５、少なくとも約１：０．７５：１．７５、少なくとも約１：０．８０：１．７５、少なくとも約１：０．

８５：１．７５、少なくとも約１：０．９０：１．７５、少なくとも約１：０．９５：１．７５、少なくとも約１：１：１．７５、少なくとも約１：１．０５：１．７５、少なくとも約１：１．１０：１．７５、少なくとも約１：１．１５：１．７５、少なくとも約１：１．２０：１．７５、少なくとも約１：１．２５：１．７５、少なくとも約１：１．３０：１．７５、少なくとも約１：１．３５：１．７５、少なくとも約１：１．４０：１．７５、少なくとも約１：１．４５：１．７５、少なくとも約１：１．５０：１．７５、少なくとも約１：１．５５：１．７５、少なくとも約１：１．６０：１．７５、少なくとも約１：１．６５：１．７５、少なくとも約１：１．７０：１．７５、少なくとも約１：１．７５：１．７５、少なくとも約１：１．８０：１．７５、少なくとも約１：１．８５：１．７５、少なくとも約１：１．９０：１．７５、少なくとも約１：１．９５：１．７５または少なくとも約１：２：１．７５でありうる。

【０２９４】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．８０、少なくとも約１：０．３０：１．８０、少なくとも約１：０．３５：１．８０、少なくとも約１：０．４０：１．８０、少なくとも約１：０．４５：１．８０、少なくとも約１：０．５０：１．８０、少なくとも約１：０．５５：１．８０、少なくとも約１：０．６０：１．８０、少なくとも約１：０．６５：１．８０、少なくとも約１：０．７０：１．８０、少なくとも約１：０．７５：１．８０、少なくとも約１：０．８０：１．８０、少なくとも約１：０．８５：１．８０、少なくとも約１：０．９０：１．８０、少なくとも約１：０．９５：１．８０、少なくとも約１：１：１．８０、少なくとも約１：１．０５：１．８０、少なくとも約１：１．１０：１．８０、少なくとも約１：１．１５：１．８０、少なくとも約１：１．２０：１．８０、少なくとも約１：１．２５：１．８０、少なくとも約１：１．３０：１．８０、少なくとも約１：１．３５：１．８０、少なくとも約１：１．４０：１．８０、少なくとも約１：１．４５：１．８０、少なくとも約１：１．５０：１．８０、少なくとも約１：１．５５：１．８０、少なくとも約１：１．６０：１．８０、少なくとも約１：１．６５：１．８０、少なくとも約１：１．７０：１．８０、少なくとも約１：１．７５：１．８０、少なくとも約１：１．８０：１．８０、少なくとも約１：１．８５：１．８０、少なくとも約１：１．９０：１．８０、少なくとも約１：１．９５：１．８０または少なくとも約１：２：１．８０でありうる。

【０２９５】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．８５、少なくとも約１：０．３０：１．８５、少なくとも約１：０．３５：１．８５、少なくとも約１：０．４０：１．８５、少なくとも約１：０．４５：１．８５、少なくとも約１：０．５０：１．８５、少なくとも約１：０．５５：１．８５、少なくとも約１：０．６０：１．８５、少なくとも約１：０．６５：１．８５、少なくとも約１：０．７０：１．８５、少なくとも約１：０．７５：１．８５、少なくとも約１：０．８０：１．８５、少なくとも約１：０．８５：１．８５、少なくとも約１：０．９０：１．８５、少なくとも約１：０．９５：１．８５、少なくとも約１：１：１．８５、少なくとも約１：１．０５：１．８５、少なくとも約１：１．１０：１．８５、少なくとも約１：１．１５：１．８５、少なくとも約１：１．２０：１．８５、少なくとも約１：１．２５：１．８５、少なくとも約１：１．３０：１．８５、少なくとも約１：１．３５：１．８５、少なくとも約１：１．４０：１．８５、少なくとも約１：１．４５：１．８５、少なくとも約１：１．５０：１．８５、少なくとも約１：１．５５：１．８５、少なくとも約１：１．６０：１．８５、少なくとも約１：１．６５：１．８５、少なくとも約１：１．７０：１．８５、少なくとも約１：１．７５：１．８５、少なくとも約１：１．８０：１．８５、少なくとも約１：１．８５：１．８５、少なくとも約１：１．９０：１．８５、少なくとも約１：１．９５：１．８５または少なくとも約１：２：１．８５でありうる。

【０２９６】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．９０、少なくとも約１：０．３０：１．９０、少なくとも約１：０．３５：１．９０、少なくとも約１：０．４０：１．９０、少なくとも約１：０．４５：１．９０、少なくとも約１：０．５０：１．９０、少なくとも約１：０．５５：１．９０、少なくとも約１：０．６０：１．９０、少なくとも約１：０．６５：１．９０、少なくとも約１：０．７０：１．９０、少なくとも約１：０．７５：１．９０、少なくとも約１：０．８０：１．９０、少なくとも約１：０．８５：１．９０、少なくとも約１：０．９０：１．９０、少なくとも約１：０．９５：１．９０、少なくとも約１：１：１．９０、少なくとも約１：１．０５：１．９０、少なくとも約１：１．１０：１．９０、少なくとも約１：１．１５：１．９０、少なくとも約１：１．２０：１．９０、少なくとも約１：１．２５：１．９０、少なくとも約１：１．３０：１．９０、少なくとも約１：１．３５：１．９０、少なくとも約１：１．４０：１．９０、少なくとも約１：１．４５：１．９０、少なくとも約１：１．５０：１．９０、少なくとも約１：１．５５：１．９０、少なくとも約１：１．６０：１．９０、少なくとも約１：１．６５：１．９０、少なくとも約１：１．７０：１．９０、少なくとも約１：１．７５：１．９０、少なくとも約１：１．８０：１．９０、少なくとも約１：１．８５：１．９０、少なくとも約１：１．９０：１．９０、少なくとも約１：１．９５：１．９０または少なくとも約１：２：１．９０でありうる。

【０２９７】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．９５、少なくとも約１：０．３０：１．９５、少なくとも約１：０．３５：１．９５、少なくとも約１：０．４０：１．９５、少なくとも約１：０．４５：１．９５、少なくとも約１：０．５０：１．９５、少なくとも約１：０．５５：１．９５、少なくとも約１：０．６０：１．９５、少なくとも約１：０．６５：１．９５、少なくとも約１：０．７０：１．９５、少なくとも約１：０．７５：１．９５、少なくとも約１：０．８０：１．９５、少なくとも約１：０．８５：１．９５、少なくとも約１：０．９０：１．９５、少なくとも約１：０．９５：１．９５、少なくとも約１：１：１．９５、少なくとも約１：１．０５：１．９５、少なくとも約１：１．１０：１．９５、少なくとも約１：１．１５：１．９５、少なくとも約１：１．２０：１．９５、少なくとも約１：１．２５：１．９５、少なくとも約１：１．３０：１．９５、少なくとも約１：１．３５：１．９５、少なくとも約１：１．４０：１．９５、少なくとも約１：１．４５：１．９５、少なくとも約１：１．５０：１．９５、少なくとも約１：１．５５：１．９５、少なくとも約１：１．６０：１．９５、少なくとも約１：１．６５：１．９５、少なくとも約１：１．７０：１．９５、少なくとも約１：１．７５：１．９５、少なくとも約１：１．８０：１．９５、少なくとも約１：１．８５：１．９５、少なくとも約１：１．９０：１．９５、少なくとも約１：１．９５：１．９５または少なくとも約１：２：１．９５でありうる。

【０２９８】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：２、少なくとも約１：０．３０：２、少なくとも約１：０．３５：２、少なくとも約１：０．４０：２、少なくとも約１：０．４５：２、少なくとも約１：０．５０：２、少なくとも約１：０．５５：２、少なくとも約１：０．６０：２、少なくとも約１：０．６５：２、少なくとも約１：０．７０：２、少なくとも約１：０．７５：２、少なくとも約１：０．８０：２、少なくとも約１：０．８５：２、少なくとも約１：０．９０：２、少なくとも約１：０．９５：２、少なくとも約１：１：２、少なくとも約１：１．０５：２、少なくとも約１：１．１０：２、少なくとも約１：１．１５：２、少なくとも約１：１．２０：２、少なくとも約１：１．２５：２、少なくとも約１：１．３０：２、少なくとも約１：１．３５：２、少なくとも約１：１．４０：２、少なくとも約１：１．４５：２、少なくとも約１：１．５０：２、少なくとも約１：１．５５：２、少なくとも約１：１．６０：２、少なくとも約１：１

．６５：２、少なくとも約１：１．７０：２、少なくとも約１：１．７５：２、少なくとも約１：１．８０：２、少なくとも約１：１．８５：２、少なくとも約１：１．９０：２、少なくとも約１：１．９５：２または少なくとも約１：２：２でありうる。

【０２９９】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．２５、少なくとも約１：０．３０：０．３０、少なくとも約１：０．３５：０．３５、少なくとも約１：０．４０：０．４０、少なくとも約１：０．４５：０．４５、少なくとも約１：０．５０：０．５０．少なくとも約１：０．５５：０．５５、少なくとも約１：０．６０：０．６０、少なくとも約１：０．６５：０．６５、少なくとも約１：０．７０：０．７０、少なくとも約１：０．７５：０．７５、少なくとも約１：０．８０：０．８０、少なくとも約１：０．８５：０．８５、少なくとも約１：０．９０：０．９０、少なくとも約１：０．９５：０．９５、少なくとも約１：１：１、少なくとも約１：１．０５：１．０５、少なくとも約１：１．１０：１．１０、少なくとも約１：１．１５：１．１５、少なくとも約１：１．２０：１．２０、少なくとも約１：１．２５：１．２５、少なくとも約１：１．３０：１．３０、少なくとも約１：１．３５：１．３５、少なくとも約１：１．４０：１．４０、少なくとも約１：１．４５：１．４５、少なくとも約１：１．５０：１．５０、少なくとも約１：１．５５：１．５５、少なくとも約１：１．６０：１．６０、少なくとも約１：１．６５：１．６５、少なくとも約１：１．７０：１．７０、少なくとも約１：１．７５：１．７５、少なくとも約１：１．８０：１．８０、少なくとも約１：１．８５：１．８５、少なくとも約１：１．９０：１．９０、少なくとも約１：１．９５：１．９５または少なくとも約１：２：２でありうる。

【０３００】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．３０、少なくとも約１：０．２５：０．３５、少なくとも約１：０．２５：０．４０、少なくとも約１：０．２５：０．４５、少なくとも約１：０．２５：０．５０、少なくとも約１：０．２５：０．５５、少なくとも約１：０．２５：０．６０、少なくとも約１：０．２５：０．６５、少なくとも約１：０．２５：０．７０、少なくとも約１：０．２５：０．７５、少なくとも約１：０．２５：０．８０、少なくとも約１：０．２５：０．８５、少なくとも約１：０．２５：０．９０、少なくとも約１：０．２５：０．９５、少なくとも約１：０．２５：１、少なくとも約１：０．２５：１．０５、少なくとも約１：０．２５：１．１０、少なくとも約１：０．２５：１．１５、少なくとも約１：０．２５：１．２０、少なくとも約１：０．２５：１．２５、少なくとも約１：０．２５：１．３０、少なくとも約１：０．２５：１．３５、少なくとも約１：０．２５：１．４０、少なくとも約１：０．２５：１．４５、少なくとも約１：０．２５：１．５０、少なくとも約１：０．２５：１．５５、少なくとも約１：０．２５：１．６０、少なくとも約１：０．２５：１．６５、少なくとも約１：０．２５：１．７０、少なくとも約１：０．２５：１．７５、少なくとも約１：０．２５：１．８０、少なくとも約１：０．２５：１．８５、少なくとも約１：０．２５：１．９０、少なくとも約１：０．２５：１．９５または少なくとも約１：０．２５：２でありうる。

【０３０１】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．３０：０．２５、少なくとも約１：０．３０：０．３０、少なくとも約１：０．３０：０．３５、少なくとも約１：０．３０：０．４０、少なくとも約１：０．３０：０．４５、少なくとも約１：０．３０：０．５０、少なくとも約１：０．３０：０．５５、少なくとも約１：０．３０：０．６０、少なくとも約１：０．３０：０．６５、少なくとも約１：０．３０：０．７０、少なくとも約１：０．３０：０．７５、少なくとも約１：０．３０：０．８０、少なくとも約１：０．３０：０．８５、少なくとも約１：０．３０：０．９０、少なくとも約１：０．３０：０．

９５、少なくとも約１：０．３０：１、少なくとも約１：０．３０：１．０５、少なくとも約１：０．３０：１．１０、少なくとも約１：０．３０：１．１５、少なくとも約１：０．３０：１．２０、少なくとも約１：０．３０：１．２５、少なくとも約１：０．３０：１．３０、少なくとも約１：０．３０：１．３５、少なくとも約１：０．３０：１．４０、少なくとも約１：０．３０：１．４５、少なくとも約１：０．３０：１．５０、少なくとも約１：０．３０：１．５５、少なくとも約１：０．３０：１．６０、少なくとも約１：０．３０：１．６５、少なくとも約１：０．３０：１．７０、少なくとも約１：０．３０：１．７５、少なくとも約１：０．３０：１．８０、少なくとも約１：０．３０：１．８５、少なくとも約１：０．３０：１．９０、少なくとも約１：０．３０：１．９５または少なくとも約１：０．３０：２でありうる。

【０３０２】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．３５：０．２５、少なくとも約１：０．３５：０．３０、少なくとも約１：０．３５：０．３５、少なくとも約１：０．３５：０．４０、少なくとも約１：０．３５：０．４５、少なくとも約１：０．３５：０．５０、少なくとも約１：０．３５：０．５５、少なくとも約１：０．３５：０．６０、少なくとも約１：０．３５：０．６５、少なくとも約１：０．３５：０．７０、少なくとも約１：０．３５：０．７５、少なくとも約１：０．３５：０．８０、少なくとも約１：０．３５：０．８５、少なくとも約１：０．３５：０．９０、少なくとも約１：０．３５：０．９５、少なくとも約１：０．３５：１、少なくとも約１：０．３５：１．０５、少なくとも約１：０．３５：１．１０、少なくとも約１：０．３５：１．１５、少なくとも約１：０．３５：１．２０、少なくとも約１：０．３５：１．２５、少なくとも約１：０．３５：１．３０、少なくとも約１：０．３５：１．３５、少なくとも約１：０．３５：１．４０、少なくとも約１：０．３５：１．４５、少なくとも約１：０．３５：１．５０、少なくとも約１：０．３５：１．５５、少なくとも約１：０．３５：１．６０、少なくとも約１：０．３５：１．６５、少なくとも約１：０．３５：１．７０、少なくとも約１：０．３５：１．７５、少なくとも約１：０．３５：１．８０、少なくとも約１：０．３５：１．８５、少なくとも約１：０．３５：１．９０、少なくとも約１：０．３５：１．９５または少なくとも約１：０．３５：２でありうる。

【０３０３】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．４０：０．２５、少なくとも約１：０．４０：０．３０、少なくとも約１：０．４０：０．３５、少なくとも約１：０．４０：０．４０、少なくとも約１：０．４０：０．４５、少なくとも約１：０．４０：０．５０、少なくとも約１：０．４０：０．５５、少なくとも約１：０．４０：０．６０、少なくとも約１：０．４０：０．６５、少なくとも約１：０．４０：０．７０、少なくとも約１：０．４０：０．７５、少なくとも約１：０．４０：０．８０、少なくとも約１：０．４０：０．８５、少なくとも約１：０．４０：０．９０、少なくとも約１：０．４０：０．９５、少なくとも約１：０．４０：１、少なくとも約１：０．４０：１．０５、少なくとも約１：０．４０：１．１０、少なくとも約１：０．４０：１．１５、少なくとも約１：０．４０：１．２０、少なくとも約１：０．４０：１．２５、少なくとも約１：０．４０：１．３０、少なくとも約１：０．４０：１．３５、少なくとも約１：０．４０：１．４０、少なくとも約１：０．４０：１．４５、少なくとも約１：０．４０：１．５０、少なくとも約１：０．４０：１．５５、少なくとも約１：０．４０：１．６０、少なくとも約１：０．４０：１．６５、少なくとも約１：０．４０：１．７０、少なくとも約１：０．４０：１．７５、少なくとも約１：０．４０：１．８０、少なくとも約１：０．４０：１．８５、少なくとも約１：０．４０：１．９０、少なくとも約１：０．４０：１．９５または少なくとも約１：０．４０：２でありうる。

【０３０４】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９

６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．４５：０．２５、少なくとも約１：０．４５：０．３０、少なくとも約１：０．４５：０．３５、少なくとも約１：０．４５：０．４０、少なくとも約１：０．４５：０．４５、少なくとも約１：０．４５：０．５０、少なくとも約１：０．４５：０．５５、少なくとも約１：０．４５：０．６０、少なくとも約１：０．４５：０．６５、少なくとも約１：０．４５：０．７０、少なくとも約１：０．４５：０．７５、少なくとも約１：０．４５：０．８０、少なくとも約１：０．４５：０．８５、少なくとも約１：０．４５：０．９０、少なくとも約１：０．４５：０．９５、少なくとも約１：０．４５：１、少なくとも約１：０．４５：１．０５、少なくとも約１：０．４５：１．１０、少なくとも約１：０．４５：１．１５、少なくとも約１：０．４５：１．２０、少なくとも約１：０．４５：１．２５、少なくとも約１：０．４５：１．３０、少なくとも約１：０．４５：１．３５、少なくとも約１：０．４５：１．４０、少なくとも約１：０．４５：１．４５、少なくとも約１：０．４５：１．５０、少なくとも約１：０．４５：１．５５、少なくとも約１：０．４５：１．６０、少なくとも約１：０．４５：１．６５、少なくとも約１：０．４５：１．７０、少なくとも約１：０．４５：１．７５、少なくとも約１：０．４５：１．８０、少なくとも約１：０．４５：１．８５、少なくとも約１：０．４５：１．９０、少なくとも約１：０．４５：１．９５または少なくとも約１：０．４５：２でありうる。

【０３０５】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．５０：０．２５、少なくとも約１：０．５０：０．３０、少なくとも約１：０．５０：０．３５、少なくとも約１：０．５０：０．４０、少なくとも約１：０．５０：０．４５、少なくとも約１：０．５０：０．５０、少なくとも約１：０．５０：０．５５、少なくとも約１：０．５０：０．６０、少なくとも約１：０．５０：０．６５、少なくとも約１：０．５０：０．７０、少なくとも約１：０．５０：０．７５、少なくとも約１：０．５０：０．８０、少なくとも約１：０．５０：０．８５、少なくとも約１：０．５０：０．９０、少なくとも約１：０．５０：０．９５、少なくとも約１：０．５０：１、少なくとも約１：０．５０：１．０５、少なくとも約１：０．５０：１．１０、少なくとも約１：０．５０：１．１５、少なくとも約１：０．５０：１．２０、少なくとも約１：０．５０：１．２５、少なくとも約１：０．５０：１．３０、少なくとも約１：０．５０：１．３５、少なくとも約１：０．５０：１．４０、少なくとも約１：０．５０：１．４５、少なくとも約１：０．５０：１．５０、少なくとも約１：０．５０：１．５５、少なくとも約１：０．５０：１．６０、少なくとも約１：０．５０：１．６５、少なくとも約１：０．５０：１．７０、少なくとも約１：０．５０：１．７５、少なくとも約１：０．５０：１．８０、少なくとも約１：０．５０：１．８５、少なくとも約１：０．５０：１．９０、少なくとも約１：０．５０：１．９５または少なくとも約１：０．５０：２でありうる。

【０３０６】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．５５：０．２５、少なくとも約１：０．５５：０．３０、少なくとも約１：０．５５：０．３５、少なくとも約１：０．５５：０．４０、少なくとも約１：０．５５：０．４５、少なくとも約１：０．５５：０．５０、少なくとも約１：０．５５：０．５５、少なくとも約１：０．５５：０．６０、少なくとも約１：０．５５：０．６５、少なくとも約１：０．５５：０．７０、少なくとも約１：０．５５：０．７５、少なくとも約１：０．５５：０．８０、少なくとも約１：０．５５：０．８５、少なくとも約１：０．５５：０．９０、少なくとも約１：０．５５：０．９５、少なくとも約１：０．５５：１、少なくとも約１：０．５５：１．０５、少なくとも約１：０．５５：１．１０、少なくとも約１：０．５５：１．１５、少なくとも約１：０．５５：１．２０、少なくとも約１：０．５５：１．２５、少なくとも約１：０．５５：１．３０、少なくとも約１：０．５５：１．３５、少なくとも約１：０．５５：１．４０、少なくとも約１：０．５５：１．４５、少なくとも約１：０．５５：１．５０、少な

くとも約１：０．５５：１．５５、少なくとも約１：０．５５：１．６０、少なくとも約１：０．５５：１．６５、少なくとも約１：０．５５：１．７０、少なくとも約１：０．５５：１．７５、少なくとも約１：０．５５：１．８０、少なくとも約１：０．５５：１．８５、少なくとも約１：０．５５：１．９０、１：０．５５：１．９５または少なくとも約１：０．５５：２でありうる。

【０３０７】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．６０：０．２５、少なくとも約１：０．６０：０．３０、少なくとも約１：０．６０：０．３５、少なくとも約１：０．６０：０．４０、少なくとも約１：０．６０：０．４５、少なくとも約１：０．６０：０．５０、少なくとも約１：０．６０：０．５５、少なくとも約１：０．６０：０．６０、少なくとも約１：０．６０：０．６５、少なくとも約１：０．６０：０．７０、少なくとも約１：０．６０：０．７５、少なくとも約１：０．６０：０．８０、少なくとも約１：０．６０：０．８５、少なくとも約１：０．６０：０．９０、少なくとも約１：０．６０：０．９５、少なくとも約１：０．６０：１、少なくとも約１：０．６０：１．０５、少なくとも約１：０．６０：１．１０、少なくとも約１：０．６０：１．１５、少なくとも約１：０．６０：１．２０、少なくとも約１：０．６０：１．２５、少なくとも約１：０．６０：１．３０、少なくとも約１：０．６０：１．３５、少なくとも約１：０．６０：１．４０、少なくとも約１：０．６０：１．４５、少なくとも約１：０．６０：１．５０、少なくとも約１：０．６０：１．５５、少なくとも約１：０．６０：１．６０、少なくとも約１：０．６０：１．６５、少なくとも約１：０．６０：１．７０、少なくとも約１：０．６０：１．７５、少なくとも約１：０．６０：１．８０、少なくとも約１：０．６０：１．８５、少なくとも約１：０．６０：１．９０、少なくとも約１：０．６０：１．９５または少なくとも約１：０．６０：２でありうる。

【０３０８】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．６５：０．２５、少なくとも約１：０．６５：０．３０、少なくとも約１：０．６５：０．３５、少なくとも約１：０．６５：０．４０、少なくとも約１：０．６５：０．４５、少なくとも約１：０．６５：０．５０、少なくとも約１：０．６５：０．５５、少なくとも約１：０．６５：０．６０、少なくとも約１：０．６５：０．６５、少なくとも約１：０．６５：０．７０、少なくとも約１：０．６５：０．７５、少なくとも約１：０．６５：０．８０、少なくとも約１：０．６５：０．８５、少なくとも約１：０．６５：０．９０、少なくとも約１：０．６５：０．９５、少なくとも約１：０．６５：１、少なくとも約１：０．６５：１．０５、少なくとも約１：０．６５：１．１０、少なくとも約１：０．６５：１．１５、少なくとも約１：０．６５：１．２０、少なくとも約１：０．６５：１．２５、少なくとも約１：０．６５：１．３０、少なくとも約１：０．６５：１．３５、少なくとも約１：０．６５：１．４０、少なくとも約１：０．６５：１．４５、少なくとも約１：０．６５：１．５０、少なくとも約１：０．６５：１．５５、少なくとも約１：０．６５：１．６０、少なくとも約１：０．６５：１．６５、少なくとも約１：０．６５：１．７０、少なくとも約１：０．６５：１．７５、少なくとも約１：０．６５：１．８０、少なくとも約１：０．６５：１．８５、少なくとも約１：０．６５：１．９０、少なくとも約１：０．６５：１．９５または少なくとも約１：０．６５：２でありうる。

【０３０９】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．７０：０．２５、少なくとも約１：０．７０：０．３０、少なくとも約１：０．７０：０．３５、少なくとも約１：０．７０：０．４０、少なくとも約１：０．７０：０．４５、少なくとも約１：０．７０：０．５０、少なくとも約１：０．７０：０．５５、少なくとも約１：０．７０：０．６０、少なくとも約１：０．７０：０．６５、少なくとも約１：０．７０：０．７０、少なくとも約１

：０．７０：０．７５、少なくとも約１：０．７０：０．８０、少なくとも約１：０．７０：０．８５、少なくとも約１：０．７０：０．９０、少なくとも約１：０．７０：０．９５、少なくとも約１：０．７０：１、少なくとも約１：０．７０：１．０５、少なくとも約１：０．７０：１．１０、少なくとも約１：０．７０：１．１５、少なくとも約１：０．７０：１．２０、少なくとも約１：０．７０：１．２５、少なくとも約１：０．７０：１．３０、少なくとも約１：０．７０：１．３５、少なくとも約１：０．７０：１．４０、少なくとも約１：０．７０：１．４５、少なくとも約１：０．７０：１．５０、少なくとも約１：０．７０：１．５５、少なくとも約１：０．７０：１．６０、少なくとも約１：０．７０：１．６５、少なくとも約１：０．７０：１．７０、少なくとも約１：０．７０：１．７５、少なくとも約１：０．７０：１．８０、少なくとも約１：０．７０：１．８５、少なくとも約１：０．７０：１．９０、少なくとも約１：０．７０：１．９５または少なくとも約１：０．７０：２でありうる。

【０３１０】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．７５：０．２５、少なくとも約１：０．７５：０．３０、少なくとも約１：０．７５：０．３５、少なくとも約１：０．７５：０．４０、少なくとも約１：０．７５：０．４５、少なくとも約１：０．７５：０．５０、少なくとも約１：０．７５：０．５５、少なくとも約１：０．７５：０．６０、少なくとも約１：０．７５：０．６５、少なくとも約１：０．７５：０．７０、少なくとも約１：０．７５：０．７５、少なくとも約１：０．７５：０．８０、少なくとも約１：０．７５：０．８５、少なくとも約１：０．７５：０．９０、少なくとも約１：０．７５：０．９５、少なくとも約１：０．７５：１、少なくとも約１：０．７５：１．０５、少なくとも約１：０．７５：１．１０、少なくとも約１：０．７５：１．１５、少なくとも約１：０．７５：１．２０、少なくとも約１：０．７５：１．２５、少なくとも約１：０．７５：１．３０、少なくとも約１：０．７５：１．３５、少なくとも約１：０．７５：１．４０、少なくとも約１：０．７５：１．４５、少なくとも約１：０．７５：１．５０、少なくとも約１：０．７５：１．５５、少なくとも約１：０．７５：１．６０、少なくとも約１：０．７５：１．６５、少なくとも約１：０．７５：１．７０、少なくとも約１：０．７５：１．７５、少なくとも約１：０．７５：１．８０、少なくとも約１：０．７５：１．８５、少なくとも約１：０．７５：１．９０、少なくとも約１：０．７５：１．９５または少なくとも約１：０．７５：２でありうる。

【０３１１】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．８０：０．２５、少なくとも約１：０．８０：０．３０、少なくとも約１：０．８０：０．３５、少なくとも約１：０．８０：０．４０、少なくとも約１：０．８０：０．４５、少なくとも約１：０．８０：０．５０、少なくとも約１：０．８０：０．５５、少なくとも約１：０．８０：０．６０、少なくとも約１：０．８０：０．６５、少なくとも約１：０．８０：０．７０、少なくとも約１：０．８０：０．７５、少なくとも約１：０．８０：０．８０、少なくとも約１：０．８０：０．８５、少なくとも約１：０．８０：０．９０、少なくとも約１：０．８０：０．９５、少なくとも約１：０．８０：１、少なくとも約１：０．８０：１．０５、少なくとも約１：０．８０：１．１０、少なくとも約１：０．８０：１．１５、少なくとも約１：０．８０：１．２０、少なくとも約１：０．８０：１．２５、少なくとも約１：０．８０：１．３０、少なくとも約１：０．８０：１．３５、少なくとも約１：０．８０：１．４０、少なくとも約１：０．８０：１．４５、少なくとも約１：０．８０：１．５０、少なくとも約１：０．８０：１．５５、少なくとも約１：０．８０：１．６０、少なくとも約１：０．８０：１．６５、少なくとも約１：０．８０：１．７０、少なくとも約１：０．８０：１．７５、少なくとも約１：０．８０：１．８０、少なくとも約１：０．８０：１．８５、少なくとも約１：０．８０：１．９０、少なくとも約１：０．８０：１．９５または少なくとも約１：０．８０：２でありうる。

【０３１２】
さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．８５：０．２５、少なくとも約１：０．８５：０．３０、少なくとも約１：０．８５：０．３５、少なくとも約１：０．８５：０．４０、少なくとも約１：０．８５：０．４５、少なくとも約１：０．８５：０．５０、少なくとも約１：０．８５：０．５５、少なくとも約１：０．８５：０．６０、少なくとも約１：０．８５：０．６５、少なくとも約１：０．８５：０．７０、少なくとも約１：０．８５：０．７５、少なくとも約１：０．８５：０．８０、少なくとも約１：０．８５：０．８５、少なくとも約１：０．８５：０．９０、少なくとも約１：０．８５：０．９５、少なくとも約１：０．８５：１、少なくとも約１：０．８５：１．０５、少なくとも約１：０．８５：１．１０、少なくとも約１：０．８５：１．１５、少なくとも約１：０．８５：１．２０、少なくとも約１：０．８５：１．２５、少なくとも約１：０．８５：１．３０、少なくとも約１：０．８５：１．３５、少なくとも約１：０．８５：１．４０、少なくとも約１：０．８５：１．４５、少なくとも約１：０．８５：１．５０、少なくとも約１：０．８５：１．５５、少なくとも約１：０．８５：１．６０、少なくとも約１：０．８５：１．６５、少なくとも約１：０．８５：１．７０、少なくとも約１：０．８５：１．７５、少なくとも約１：０．８５：１．８０、少なくとも約１：０．８５：１．８５、少なくとも約１：０．８５：１．９０、少なくとも約１：０．８５：１．９５または少なくとも約１：０．８５：２でありうる。

【０３１３】
さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．９０：０．２５、少なくとも約１：０．９０：０．３０、少なくとも約１：０．９０：０．３５、少なくとも約１：０．９０：０．４０、少なくとも約１：０．９０：０．４５、少なくとも約１：０．９０：０．５０、少なくとも約１：０．９０：０．５５、少なくとも約１：０．９０：０．６０、少なくとも約１：０．９０：０．６５、少なくとも約１：０．９０：０．７０、少なくとも約１：０．９０：０．７５、少なくとも約１：０．９０：０．８０、少なくとも約１：０．９０：０．８５、少なくとも約１：０．９０：０．９０、少なくとも約１：０．９０：０．９５、少なくとも約１：０．９０：１、少なくとも約１：０．９０：１．０５、少なくとも約１：０．９０：１．１０、少なくとも約１：０．９０：１．１５、少なくとも約１：０．９０：１．２０、少なくとも約１：０．９０：１．２５、少なくとも約１：０．９０：１．３０、少なくとも約１：０．９０：１．３５、少なくとも約１：０．９０：１．４０、少なくとも約１：０．９０：１．４５、少なくとも約１：０．９０：１．５０、少なくとも約１：０．９０：１．５５、少なくとも約１：０．９０：１．６０、少なくとも約１：０．９０：１．６５、少なくとも約１：０．９０：１．７０、少なくとも約１：０．９０：１．７５、少なくとも約１：０．９０：１．８０、少なくとも約１：０．９０：１．８５、少なくとも約１：０．９０：１．９０、少なくとも約１：０．９０：１．９５または少なくとも約１：０．９０：２でありうる。

【０３１４】
さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．９５：０．２５、少なくとも約１：０．９５：０．３０、少なくとも約１：０．９５：０．３５、少なくとも約１：０．９５：０．４０、少なくとも約１：０．９５：０．４５、少なくとも約１：０．９５：０．５０、少なくとも約１：０．９５：０．５５、少なくとも約１：０．９５：０．６０、少なくとも約１：０．９５：０．６５、少なくとも約１：０．９５：０．７０、少なくとも約１：０．９５：０．７５、少なくとも約１：０．９５：０．８０、少なくとも約１：０．９５：０．８５、少なくとも約１：０．９５：０．９０、少なくとも約１：０．９５：０．９５、少なくとも約１：０．９５：１、少なくとも約１：０．９５：１．０５、少なくとも約１：０．９５：１．１０、少なくとも約１：０．９５：１．１５、少なくとも約１：０．９５：１．２０、少なくとも約１：０．９５：１．２５、少なくとも約１：０．９５

：１．３０、少なくとも約１：０．９５：１．３５、少なくとも約１：０．９５：１．４０、少なくとも約１：０．９５：１．４５、少なくとも約１：０．９５：１．５０、少なくとも約１：０．９５：１．５５、少なくとも約１：０．９５：１．６０、少なくとも約１：０．９５：１．６５、少なくとも約１：０．９５：１．７０、少なくとも約１：０．９５：１．７５、少なくとも約１：０．９５：１．８０、少なくとも約１：０．９５：１．８５、少なくとも約１：０．９５：１．９０、少なくとも約１：０．９５：１．９５または少なくとも約１：０．９５：２でありうる。

【０３１５】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１：０．２５、少なくとも約１：１：０．３０、少なくとも約１：１：０．３５、少なくとも約１：１：０．４０、少なくとも約１：１：０．４５、少なくとも約１：１：０．５０、少なくとも約１：１：０．５５、少なくとも約１：１：０．６０、少なくとも約１：１：０．６５、少なくとも約１：１：０．７０、少なくとも約１：１：０．７５、少なくとも約１：１：０．８０、少なくとも約１：１：０．８５、少なくとも約１：１：０．９０、少なくとも約１：１：０．９５、少なくとも約１：１：１、少なくとも約１：１：１．０５、少なくとも約１：１：１．１０、少なくとも約１：１：１．１５、少なくとも約１：１：１．２０、少なくとも約１：１：１．２５、少なくとも約１：１：１．３０、少なくとも約１：１：１．３５、少なくとも約１：１：１．４０、少なくとも約１：１：１．４５、少なくとも約１：１：１．５０、少なくとも約１：１：１．５５、少なくとも約１：１：１．６０、少なくとも約１：１：１．６５、少なくとも約１：１：１．７０、少なくとも約１：１：１．７５、少なくとも約１：１：１．８０、少なくとも約１：１：１．８５、少なくとも約１：１：１．９０、少なくとも約１：１：１．９５または少なくとも約１：１：２でありうる。

【０３１６】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．０５：０．２５、少なくとも約１：１．０５：０．３０、少なくとも約１：１．０５：０．３５、少なくとも約１：１．０５：０．４０、少なくとも約１：１．０５：０．４５、少なくとも約１：１．０５：０．５０、少なくとも約１：１．０５：０．５５、少なくとも約１：１．０５：０．６０、少なくとも約１：１．０５：０．６５、少なくとも約１：１．０５：０．７０、少なくとも約１：１．０５：０．７５、少なくとも約１：１．０５：０．８０、少なくとも約１：１．０５：０．８５、少なくとも約１：１．０５：０．９０、少なくとも約１：１．０５：０．９５、少なくとも約１：１．０５：１、少なくとも約１：１．０５：１．０５、少なくとも約１：１．０５：１．１０、少なくとも約１：１．０５：１．１５、少なくとも約１：１．０５：１．２０、少なくとも約１：１．０５：１．２５、少なくとも約１：１．０５：１．３０、少なくとも約１：１．０５：１．３５、少なくとも約１：１．０５：１．４０、少なくとも約１：１．０５：１．４５、少なくとも約１：１．０５：１．５０、少なくとも約１：１．０５：１．５５、少なくとも約１：１．０５：１．６０、少なくとも約１：１．０５：１．６５、少なくとも約１：１．０５：１．７０、少なくとも約１：１．０５：１．７５、少なくとも約１：１．０５：１．８０、少なくとも約１：１．０５：１．８５、少なくとも約１：１．０５：１．９０、少なくとも約１：１．０５：１．９５または少なくとも約１：１．０５：２でありうる。

【０３１７】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．１０：０．２５、少なくとも約１：１．１０：０．３０、少なくとも約１：１．１０：０．３５、少なくとも約１：１．１０：０．４０、少なくとも約１：１．１０：０．４５、少なくとも約１：１．１０：０．５０、少なくとも約１：１．１０：０．５５、少なくとも約１：１．１０：０．６０、少なくとも約１：１．１０：０．６５、少なくとも約１：１．１０：０．７０、少なくとも約１：１．１０：０．７５、少なくとも約１：１．１０：０．８０、少なくとも約１：１．１

０：０．８５、少なくとも約１：１．１０：０．９０、少なくとも約１：１．１０：０．９５、少なくとも約１：１．１０：１、少なくとも約１：１．１０：１．０５、少なくとも約１：１．１０：１．１０、少なくとも約１：１．１０：１．１５、少なくとも約１：１．１０：１．２０、少なくとも約１：１．１０：１．２５、少なくとも約１：１．１０：１．３０、少なくとも約１：１．１０：１．３５、少なくとも約１：１．１０：１．４０、少なくとも約１：１．１０：１．４５、少なくとも約１：１．１０：１．５０、少なくとも約１：１．１０：１．５５、少なくとも約１：１．１０：１．６０、少なくとも約１：１．１０：１．６５、少なくとも約１：１．１０：１．７０、少なくとも約１：１．１０：１．７５、少なくとも約１：１．１０：１．８０、少なくとも約１：１．１０：１．８５、少なくとも約１：１．１０：１．９０、少なくとも約１：１．１０：１．９５または少なくとも約１：１．１０：２でありうる。

【０３１８】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．１５：０．２５、少なくとも約１：１．１５：０．３０、少なくとも約１：１．１５：０．３５、少なくとも約１：１．１５：０．４０、少なくとも約１：１．１５：０．４５、少なくとも約１：１．１５：０．５０、少なくとも約１：１．１５：０．５５、少なくとも約１：１．１５：０．６０、少なくとも約１：１．１５：０．６５、少なくとも約１：１．１５：０．７０、少なくとも約１：１．１５：０．７５、少なくとも約１：１．１５：０．８０、少なくとも約１：１．１５：０．８５、少なくとも約１：１．１５：０．９０、少なくとも約１：１．１５：０．９５、少なくとも約１：１．１５：１、少なくとも約１：１．１５：１．０５、少なくとも約１：１．１５：１．１０、少なくとも約１：１．１５：１．１５、少なくとも約１：１．１５：１．２０、少なくとも約１：１．１５：１．２５、少なくとも約１：１．１５：１．３０、少なくとも約１：１．１５：１．３５、少なくとも約１：１．１５：１．４０、少なくとも約１：１．１５：１．４５、少なくとも約１：１．１５：１．５０、少なくとも約１：１．１５：１．５５、少なくとも約１：１．１５：１．６０、少なくとも約１：１．１５：１．６５、少なくとも約１：１．１５：１．７０、少なくとも約１：１．１５：１．７５、少なくとも約１：１．１５：１．８０、少なくとも約１：１．１５：１．８５、少なくとも約１：１．１５：１．９０、少なくとも約１：１．１５：１．９５または少なくとも約１：１．１５：２でありうる。

【０３１９】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．２０：０．２５、少なくとも約１：１．２０：０．３０、少なくとも約１：１．２０：０．３５、少なくとも約１：１．２０：０．４０、少なくとも約１：１．２０：０．４５、少なくとも約１：１．２０：０．５０、少なくとも約１：１．２０：０．５５、少なくとも約１：１．２０：０．６０、少なくとも約１：１．２０：０．６５、少なくとも約１：１．２０：０．７０、少なくとも約１：１．２０：０．７５、少なくとも約１：１．２０：０．８０、少なくとも約１：１．２０：０．８５、少なくとも約１：１．２０：０．９０、少なくとも約１：１．２０：０．９５、少なくとも約１：１．２０：１、少なくとも約１：１．２０：１．０５、少なくとも約１：１．２０：１．１０、少なくとも約１：１．２０：１．１５、少なくとも約１：１．２０：１．２０、少なくとも約１：１．２０：１．２５、少なくとも約１：１．２０：１．３０、少なくとも約１：１．２０：１．３５、少なくとも約１：１．２０：１．４０、少なくとも約１：１．２０：１．４５、少なくとも約１：１．２０：１．５０、少なくとも約１：１．２０：１．５５、少なくとも約１：１．２０：１．６０、少なくとも約１：１．２０：１．６５、少なくとも約１：１．２０：１．７０、少なくとも約１：１．２０：１．７５、少なくとも約１：１．２０：１．８０、少なくとも約１：１．２０：１．８５、少なくとも約１：１．２０：１．９０、少なくとも約１：１．２０：１．９５または少なくとも約１：１．２０：２でありうる。

【０３２０】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．２５：０．２５、少なくとも約１：１．２５：０．３０、少なくとも約１：１．２５：０．３５、少なくとも約１：１．２５：０．４０、少なくとも約１：１．２５：０．４５、少なくとも約１：１．２５：０．５０、少なくとも約１：１．２５：０．５５、少なくとも約１：１．２５：０．６０、少なくとも約１：１．２５：０．６５、少なくとも約１：１．２５：０．７０、少なくとも約１：１．２５：０．７５、少なくとも約１：１．２５：０．８０、少なくとも約１：１．２５：０．８５、少なくとも約１：１．２５：０．９０、少なくとも約１：１．２５：０．９５、少なくとも約１：１．２５：１、少なくとも約１：１．２５：１．０５、少なくとも約１：１．２５：１．１０、少なくとも約１：１．２５：１．１５、少なくとも約１：１．２５：１．２０、少なくとも約１：１．２５：１．２５、少なくとも約１：１．２５：１．３０、少なくとも約１：１．２５：１．３５、少なくとも約１：１．２５：１．４０、少なくとも約１：１．２５：１．４５、少なくとも約１：１．２５：１．５０、少なくとも約１：１．２５：１．５５、少なくとも約１：１．２５：１．６０、少なくとも約１：１．２５：１．６５、少なくとも約１：１．２５：１．７０、少なくとも約１：１．２５：１．７５、少なくとも約１：１．２５：１．８０、少なくとも約１：１．２５：１．８５、少なくとも約１：１．２５：１．９０、少なくとも約１：１．２５：１．９５または少なくとも約１：１．２５：２でありうる。

【０３２１】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．３０：０．２５、少なくとも約１：１．３０：０．３０、少なくとも約１：１．３０：０．３５、少なくとも約１：１．３０：０．４０、少なくとも約１：１．３０：０．４５、少なくとも約１：１．３０：０．５０、少なくとも約１：１．３０：０．５５、少なくとも約１：１．３０：０．６０、少なくとも約１：１．３０：０．６５、少なくとも約１：１．３０：０．７０、少なくとも約１：１．３０：０．７５、少なくとも約１：１．３０：０．８０、少なくとも約１：１．３０：０．８５、少なくとも約１：１．３０：０．９０、少なくとも約１：１．３０：０．９５、少なくとも約１：１．３０：１、少なくとも約１：１．３０：１．０５、少なくとも約１：１．３０：１．１０、少なくとも約１：１．３０：１．１５、少なくとも約１：１．３０：１．２０、少なくとも約１：１．３０：１．２５、少なくとも約１：１．３０：１．３０、少なくとも約１：１．３０：１．３５、少なくとも約１：１．３０：１．４０、少なくとも約１：１．３０：１．４５、少なくとも約１：１．３０：１．５０、少なくとも約１：１．３０：１．５５、少なくとも約１：１．３０：１．６０、少なくとも約１：１．３０：１．６５、少なくとも約１：１．３０：１．７０、少なくとも約１：１．３０：１．７５、少なくとも約１：１．３０：１．８０、少なくとも約１：１．３０：１．８５、少なくとも約１：１．３０：１．９０、少なくとも約１：１．３０：１．９５または少なくとも約１：１．３０：２でありうる。

【０３２２】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．３５：０．２５、少なくとも約１：１．３５：０．３０、少なくとも約１：１．３５：０．３５、少なくとも約１：１．３５：０．４０、少なくとも約１：１．３５：０．４５、少なくとも約１：１．３５：０．５０、少なくとも約１：１．３５：０．５５、少なくとも約１：１．３５：０．６５、少なくとも約１：１．３５：０．７０、少なくとも約１：１．３５：０．７５、少なくとも約１：１．３５：０．８０、少なくとも約１：１．３５：０．８５、少なくとも約１：１．３５：０．９０、少なくとも約１：１．３５：０．９５、少なくとも約１：１．３５：１、少なくとも約１：１．３５：１．０５、少なくとも約１：１．３５：１．１０、少なくとも約１：１．３５：１．１５、少なくとも約１：１．３５：１．２０、少なくとも約１：１．３５：１．２５、少なくとも約１：１．３５：１．３０、少なくとも約１：１．３５：１．３５、少なくとも約１：１．３５：１．４０、少なくとも約１：１．３５：１．４

５、少なくとも約１：１．３５：１．５０、少なくとも約１：１．３５：１．５５、少なくとも約１：１．３５：１．６０、少なくとも約１：１．３５：１．６５、少なくとも約１：１．３５：１．７０、少なくとも約１：１．３５：１．７５、少なくとも約１：１．３５：１．８０、少なくとも約１：１．３５：１．８５、少なくとも約１：１．３５：１．９０、少なくとも約１：１．３５：１．９５または少なくとも約１：１．３５：２でありうる。

【０３２３】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．４０：０．２５、少なくとも約１：１．４０：０．３０、少なくとも約１：１．４０：０．３５、少なくとも約１：１．４０：０．４０、少なくとも約１：１．４０：０．４５、少なくとも約１：１．４０：０．５０、少なくとも約１：１．４０：０．５５、少なくとも約１：１．４０：０．６０、少なくとも約１：１．４０：０．６５、少なくとも約１：１．４０：０．７０、少なくとも約１：１．４０：０．７５、少なくとも約１：１．４０：０．８０、少なくとも約１：１．４０：０．８５、少なくとも約１：１．４０：０．９０、少なくとも約１：１．４０：０．９５、少なくとも約１：１．４０：１、少なくとも約１：１．４０：１．０５、少なくとも約１：１．４０：１．１０、少なくとも約１：１．４０：１．１５、少なくとも約１：１．４０：１．２０、少なくとも約１：１．４０：１．２５、少なくとも約１：１．４０：１．３０、少なくとも約１：１．４０：１．３５、少なくとも約１：１．４０：１．４０、少なくとも約１：１．４０：１．４５、少なくとも約１：１．４０：１．５０、少なくとも約１：１．４０：１．５５、少なくとも約１：１．４０：１．６０、少なくとも約１：１．４０：１．６５、少なくとも約１：１．４０：１．７０、少なくとも約１：１．４０：１．７５、少なくとも約１：１．４０：１．８０、少なくとも約１：１．４０：１．８５、少なくとも約１：１．４０：１．９０、少なくとも約１：１．４０：１．９５または少なくとも約１：１．４０：２でありうる。

【０３２４】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．４５：０．２５、少なくとも約１：１．４５：０．３０、少なくとも約１：１．４５：０．３５、少なくとも約１：１．４５：０．４０、少なくとも約１：１．４５：０．４５、少なくとも約１：１．４５：０．５０、少なくとも約１：１．４５：０．５５、少なくとも約１：１．４５：０．６０、少なくとも約１：１．４５：０．６５、少なくとも約１：１．４５：０．７０、少なくとも約１：１．４５：０．７５、少なくとも約１：１．４５：０．８０、少なくとも約１：１．４５：０．８５、少なくとも約１：１．４５：０．９０、少なくとも約１：１．４５：０．９５、少なくとも約１：１．４５：１、少なくとも約１：１．４５：１．０５、少なくとも約１：１．４５：１．１０、少なくとも約１：１．４５：１．１５、少なくとも約１：１．４５：１．２０、少なくとも約１：１．４５：１．２５、少なくとも約１：１．４５：１．３０、少なくとも約１：１．４５：１．３５、少なくとも約１：１．４５：１．４０、少なくとも約１：１．４５：１．４５、少なくとも約１：１．４５：１．５０、少なくとも約１：１．４５：１．５５、少なくとも約１：１．４５：１．６０、少なくとも約１：１．４５：１．６５、少なくとも約１：１．４５：１．７０、少なくとも約１：１．４５：１．７５、少なくとも約１：１．４５：１．８０、少なくとも約１：１．４５：１．８５、少なくとも約１：１．４５：１．９０、少なくとも約１：１．４５：１．９５または少なくとも約１：１．４５：２でありうる。

【０３２５】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．５０：０．２５、少なくとも約１：１．５０：０．３０、少なくとも約１：１．５０：０．３５、少なくとも約１：１．５０：０．４０、少なくとも約１：１．５０：０．４５、少なくとも約１：１．５０：０．５０、少なくとも約１：１．５０：０．５５、少なくとも約１：１．５０：０．６０、少なく

とも約１：１．５０：０．６５、少なくとも約１：１．５０：０．７０、少なくとも約１：１．５０：０．７５、少なくとも約１：１．５０：０．８０、少なくとも約１：１．５０：０．８５、少なくとも約１：１．５０：０．９０、少なくとも約１：１．５０：０．９５、少なくとも約１：１．５０：１、少なくとも約１：１．５０：１．０５、少なくとも約１：１．５０：１．１０、少なくとも約１：１．５０：１．１５、少なくとも約１：１．５０：１．２０、少なくとも約１：１．５０：１．２５、少なくとも約１：１．５０：１．３０、少なくとも約１：１．５０：１．３５、少なくとも約１：１．５０：１．４０、少なくとも約１：１．５０：１．４５、少なくとも約１：１．５０：１．５０、少なくとも約１：１．５０：１．５５、少なくとも約１：１．５０：１．６０、少なくとも約１：１．５０：１．６５、少なくとも約１：１．５０：１．７０、少なくとも約１：１．５０：１．７５、少なくとも約１：１．５０：１．８０、少なくとも約１：１．５０：１．８５、少なくとも約１：１．５０：１．９０、少なくとも約１：１．５０：１．９５または少なくとも約１：１．５０：２でありうる。

【０３２６】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．５５：０．２５、少なくとも約１：１．５５：０．３０、少なくとも約１：１．５５：０．３５、少なくとも約１：１．５５：０．４０、少なくとも約１：１．５５：０．４５、少なくとも約１：１．５５：０．５０、少なくとも約１：１．５５：０．５５、少なくとも約１：１．５５：０．６０、少なくとも約１：１．５５：０．６５、少なくとも約１：１．５５：０．７０、少なくとも約１：１．５５：０．７５、少なくとも約１：１．５５：０．８０、少なくとも約１：１．５５：０．８５、少なくとも約１：１．５５：０．９０、少なくとも約１：１．５５：０．９５、少なくとも約１：１．５５：１、少なくとも約１：１．５５：１．０５、少なくとも約１：１．５５：１．１０、少なくとも約１：１．５５：１．１５、少なくとも約１：１．５５：１．２０、少なくとも約１：１．５５：１．２５、少なくとも約１：１．５５：１．３０、少なくとも約１：１．５５：１．３５、少なくとも約１：１．５５：１．４０、少なくとも約１：１．５５：１．４５、少なくとも約１：１．５５：１．５０、少なくとも約１：１．５５：１．５５、少なくとも約１：１．５５：１．６０、少なくとも約１：１．５５：１．６５、少なくとも約１：１．５５：１．７０、少なくとも約１：１．５５：１．７５、少なくとも約１：１．５５：１．８０、少なくとも約１：１．５５：１．８５、少なくとも約１：１．５５：１．９０、少なくとも約１：１．５５：１．９５または少なくとも約１：１．５５：２でありうる。

【０３２７】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．６０：０．２５、少なくとも約１：１．６０：０．３０、少なくとも約１：１．６０：０．３５、少なくとも約１：１．６０：０．４０、少なくとも約１：１．６０：０．４５、少なくとも約１：１．６０：０．５０、少なくとも約１：１．６０：０．５５、少なくとも約１：１．６０：０．６０、少なくとも約１：１．６０：０．６５、少なくとも約１：１．６０：０．７０、少なくとも約１：１．６０：０．７５、少なくとも約１：１．６０：０．８０、少なくとも約１：１．６０：０．８５、少なくとも約１：１．６０：０．９０、少なくとも約１：１．６０：０．９５、少なくとも約１：１．６０：１、少なくとも約１：１．６０：１．０５、少なくとも約１：１．６０：１．１０、少なくとも約１：１．６０：１．１５、少なくとも約１：１．６０：１．２０、少なくとも約１：１．６０：１．２５、少なくとも約１：１．６０：１．３０、少なくとも約１：１．６０：１．３５、少なくとも約１：１．６０：１．４０、少なくとも約１：１．６０：１．４５、少なくとも約１：１．６０：１．５０、少なくとも約１：１．６０：１．５５、少なくとも約１：１．６０：１．６０、少なくとも約１：１．６０：１．６５、少なくとも約１：１．６０：１．７０、少なくとも約１：１．６０：１．７５、少なくとも約１：１．６０：１．８０、少なくとも約１：１．６０：１．８５、少なくとも約１：１．６０：１．９０、少なくとも約１：１．６０：１．９５また

は少なくとも約１：１．６０：２でありうる。
【０３２８】
さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．６５：０．２５、少なくとも約１：１．６５：０．３０、少なくとも約１：１．６５：０．３５、少なくとも約１：１．６５：０．４０、少なくとも約１：１．６５：０．４５、少なくとも約１：１．６５：０．５０、少なくとも約１：１．６５：０．５５、少なくとも約１：１．６５：０．６０、少なくとも約１：１．６５：０．６５、少なくとも約１：１．６５：０．７０、少なくとも約１：１．６５：０．７５、少なくとも約１：１．６５：０．８０、少なくとも約１：１．６５：０．８５、少なくとも約１：１．６５：０．９０、少なくとも約１：１．６５：０．９５、少なくとも約１：１．６５：１、少なくとも約１：１．６５：１．０５、少なくとも約１：１．６５：１．１０、少なくとも約１：１．６５：１．１５、少なくとも約１：１．６５：１．２０、少なくとも約１：１．６５：１．２５、少なくとも約１：１．６５：１．３０、少なくとも約１：１．６５：１．３５、少なくとも約１：１．６５：１．４０、少なくとも約１：１．６５：１．４５、少なくとも約１：１．６５：１．５０、少なくとも約１：１．６５：１．５５、少なくとも約１：１．６５：１．６０、少なくとも約１：１．６５：１．６５、少なくとも約１：１．６５：１．７０、少なくとも約１：１．６５：１．７５、少なくとも約１：１．６５：１．８０、少なくとも約１：１．６５：１．８５、少なくとも約１：１．６５：１．９０、少なくとも約１：１．６５：１．９５または少なくとも約１：１．６５：２でありうる。
【０３２９】
さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．７０：０．２５、少なくとも約１：１．７０：０．３０、少なくとも約１：１．７０：０．３５、少なくとも約１：１．７０：０．４０、少なくとも約１：１．７０：０．４５、少なくとも約１：１．７０：０．５０、少なくとも約１：１．７０：０．５５、少なくとも約１：１．７０：０．６０、少なくとも約１：１．７０：０．６５、少なくとも約１：１．７０：０．７０、少なくとも約１：１．７０：０．７５、少なくとも約１：１．７０：０．８０、少なくとも約１：１．７０：０．８５、少なくとも約１：１．７０：０．９０、少なくとも約１：１．７０：０．９５、少なくとも約１：１．７０：１、少なくとも約１：１．７０：１．０５、少なくとも約１：１．７０：１．１０、少なくとも約１：１．７０：１．１５、少なくとも約１：１．７０：１．２０、少なくとも約１：１．７０：１．２５、少なくとも約１：１．７０：１．３０、少なくとも約１：１．７０：１．３５、少なくとも約１：１．７０：１．４０、少なくとも約１：１．７０：１．４５、少なくとも約１：１．７０：１．５０、少なくとも約１：１．７０：１．５５、少なくとも約１：１．７０：１．６０、少なくとも約１：１．７０：１．６５、少なくとも約１：１．７０：１．７０、少なくとも約１：１．７０：１．７５、少なくとも約１：１．７０：１．８０、少なくとも約１：１．７０：１．８５、少なくとも約１：１．７０：１．９０、少なくとも約１：１．７０：１．９５または少なくとも約１：１．７０：２でありうる。
【０３３０】
さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．７５：０．２５、少なくとも約１：１．７５：０．３０、少なくとも約１：１．７５：０．３５、少なくとも約１：１．７５：０．４０、少なくとも約１：１．７５：０．４５、少なくとも約１：１．７５：０．５０、少なくとも約１：１．７５：０．５５、少なくとも約１：１．７５：０．６０、少なくとも約１：１．７５：０．６５、少なくとも約１：１．７５：０．７０、少なくとも約１：１．７５：０．７５、少なくとも約１：１．７５：０．８０、少なくとも約１：１．７５：０．８５、少なくとも約１：１．７５：０．９０、少なくとも約１：１．７５：０．９５、少なくとも約１：１．７５：１、少なくとも約１：１．７５：１．０５、少なくとも約１：１．７５：１．１０、少なくとも約１：１．７５：１．１５、少なくとも約１：

１．７５：１．２０、少なくとも約１：１．７５：１．２５、少なくとも約１：１．７５：１．３０、少なくとも約１：１．７５：１．３５、少なくとも約１：１．７５：１．４０、少なくとも約１：１．７５：１．４５、少なくとも約１：１．７５：１．５０、少なくとも約１：１．７５：１．５５、少なくとも約１：１．７５：１．６０、少なくとも約１：１．７５：１．６５、少なくとも約１：１．７５：１．７０、少なくとも約１：１．７５：１．７５、少なくとも約１：１．７５：１．８０、少なくとも約１：１．７５：１．８５、少なくとも約１：１．７５：１．９０、少なくとも約１：１．７５：１．９５または少なくとも約１：１．７５：２でありうる。

【０３３１】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．８０：０．２５、少なくとも約１：１．８０：０．３０、少なくとも約１：１．８０：０．３５、少なくとも約１：１．８０：０．４０、少なくとも約１：１．８０：０．４５、少なくとも約１：１．８０：０．５０、少なくとも約１：１．８０：０．５５、少なくとも約１：１．８０：０．６０、少なくとも約１：１．８０：０．６５、少なくとも約１：１．８０：０．７０、少なくとも約１：１．８０：０．７５、少なくとも約１：１．８０：０．８０、少なくとも約１：１．８０：０．８５、少なくとも約１：１．８０：０．９０、少なくとも約１：１．８０：０．９５、少なくとも約１：１．８０：１、少なくとも約１：１．８０：１．０５、少なくとも約１：１．８０：１．１０、少なくとも約１：１．８０：１．１５、少なくとも約１：１．８０：１．２０、少なくとも約１：１．８０：１．２５、少なくとも約１：１．８０：１．３０、少なくとも約１：１．８０：１．３５、少なくとも約１：１．８０：１．４０、少なくとも約１：１．８０：１．４５、少なくとも約１：１．８０：１．５０、少なくとも約１：１．８０：１．５５、少なくとも約１：１．８０：１．６０、少なくとも約１：１．８０：１．６５、少なくとも約１：１．８０：１．７０、少なくとも約１：１．８０：１．７５、少なくとも約１：１．８０：１．８０、少なくとも約１：１．８０：１．８５、少なくとも約１：１．８０：１．９０、少なくとも約１：１．８０：１．９５または少なくとも約１：１．８０：２でありうる。

【０３３２】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．８５：０．２５、少なくとも約１：１．８５：０．３０、少なくとも約１：１．８５：０．３５、少なくとも約１：１．８５：０．４０、少なくとも約１：１．８５：０．４５、少なくとも約１：１．８５：０．５０、少なくとも約１：１．８５：０．５５、少なくとも約１：１．８５：０．６０、少なくとも約１：１．８５：０．６５、少なくとも約１：１．８５：０．７０、少なくとも約１：１．８５：０．７５、少なくとも約１：１．８５：０．８０、少なくとも約１：１．８５：０．８５、少なくとも約１：１．８５：０．９０、少なくとも約１：１．８５：０．９５、少なくとも約１：１．８５：１、少なくとも約１：１．８５：１．０５、少なくとも約１：１．８５：１．１０、少なくとも約１：１．８５：１．１５、少なくとも約１：１．８５：１．２０、少なくとも約１：１．８５：１．２５、少なくとも約１：１．８５：１．３０、少なくとも約１：１．８５：１．３５、少なくとも約１：１．８５：１．４０、少なくとも約１：１．８５：１．４５、少なくとも約１：１．８５：１．５０、少なくとも約１：１．８５：１．５５、少なくとも約１：１．８５：１．６０、少なくとも約１：１．８５：１．６５、少なくとも約１：１．８５：１．７０、少なくとも約１：１．８５：１．７５、少なくとも約１：１．８５：１．８０、少なくとも約１：１．８５：１．８５、少なくとも約１：１．８５：１．９０、少なくとも約１：１．８５：１．９５または少なくとも約１：１．８５：２でありうる。

【０３３３】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．９０：０．２５、少なくとも約１：１．９０：０．３０、少なくとも約１：１．９０：０．３５、少なくとも約１：１．９０：０

．４０、少なくとも約１：１．９０：０．４５、少なくとも約１：１．９０：０．５０、少なくとも約１：１．９０：０．５５、少なくとも約１：１．９０：０．６０、少なくとも約１：１．９０：０．６５、少なくとも約１：１．９０：０．７０、少なくとも約１：１．９０：０．７５、少なくとも約１：１．９０：０．８０、少なくとも約１：１．９０：０．８５、少なくとも約１：１．９０：０．９０、少なくとも約１：１．９０：０．９５、少なくとも約１：１．９０：１、少なくとも約１：１．９０：１．０５、少なくとも約１：１．９０：１．１０、少なくとも約１：１．９０：１．１５、少なくとも約１：１．９０：１．２０、少なくとも約１：１．９０：１．２５、少なくとも約１：１．９０：１．３０、少なくとも約１：１．９０：１．３５、少なくとも約１：１．９０：１．４０、少なくとも約１：１．９０：１．４５、少なくとも約１：１．９０：１．５０、少なくとも約１：１．９０：１．５５、少なくとも約１：１．９０：１．６０、少なくとも約１：１．９０：１．６５、少なくとも約１：１．９０：１．７０、少なくとも約１：１．９０：１．７５、少なくとも約１：１．９０：１．８０、少なくとも約１：１．９０：１．８５、少なくとも約１：１．９０：１．９０、少なくとも約１：１．９０：１．９５または少なくとも約１：１．９０：２でありうる。

【０３３４】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．９５：０．２５、少なくとも約１：１．９５：０．３０、少なくとも約１：１．９５：０．３５、少なくとも約１：１．９５：０．４０、少なくとも約１：１．９５：０．４５、少なくとも約１：１．９５：０．５０、少なくとも約１：１．９５：０．５５、少なくとも約１：１．９５：０．６０、少なくとも約１：１．９５：０．６５、少なくとも約１：１．９５：０．７０、少なくとも約１：１．９５：０．７５、少なくとも約１：１．９５：０．８０、少なくとも約１：１．９５：０．８５、少なくとも約１：１．９５：０．９０、少なくとも約１：１．９５：０．９５、少なくとも約１：１．９５：１、少なくとも約１：１．９５：１．０５、少なくとも約１：１．９５：１．１０、少なくとも約１：１．９５：１．１５、少なくとも約１：１．９５：１．２０、少なくとも約１：１．９５：１．２５、少なくとも約１：１．９５：１．３０、少なくとも約１：１．９５：１．３５、少なくとも約１：１．９５：１．４０、少なくとも約１：１．９５：１．４５、少なくとも約１：１．９５：１．５０、少なくとも約１：１．９５：１．５５、少なくとも約１：１．９５：１．６０、少なくとも約１：１．９５：１．６５、少なくとも約１：１．９５：１．７０、少なくとも約１：１．９５：１．７５、少なくとも約１：１．９５：１．８０、少なくとも約１：１．９５：１．８５、少なくとも約１：１．９５：１．９０、少なくとも約１：１．９５：１．９５、ｏｒ少なくとも約１：１．９５：２でありうる。

【０３３５】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：２：０．２５、少なくとも約１：２：０．３０、少なくとも約１：２：０．３５、少なくとも約１：２：０．４０、少なくとも約１：２：０．４５、少なくとも約１：２：０．５０、少なくとも約１：２：０．５５、少なくとも約１：２：０．６０、少なくとも約１：２：０．６５、少なくとも約１：２：０．７０、少なくとも約１：２：０．７５、少なくとも約１：２：０．８０、少なくとも約１：２：０．８５、少なくとも約１：２：０．９０、少なくとも約１：２：０．９５、少なくとも約１：２：１、少なくとも約１：２：１．０５、少なくとも約１：２：１．１０、少なくとも約１：２：１．１５、少なくとも約１：２：１．２０、少なくとも約１：２：１．２５、少なくとも約１：２：１．３０、少なくとも約１：２：１．３５、少なくとも約１：２：１．４０、少なくとも約１：２：１．４５、少なくとも約１：２：１．５０、少なくとも約１：２：１．５５、少なくとも約１：２：１．６０、少なくとも約１：２：１．６５、少なくとも約１：２：１．７０、少なくとも約１：２：１．７５、少なくとも約１：２：１．８０、少なくとも約１：２：１．８５、少なくとも約１：２：１．９０、少なくとも約１：２：１．９５または少なくとも約１：２：２でありうる。

【０３３６】
さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．２５、少なくとも約１：０．３０：０．２５、少なくとも約１：０．３５：０．２５、少なくとも約１：０．４０：０．２５、少なくとも約１：０．４５：０．２５、少なくとも約１：０．５０：０．２５、少なくとも約１：０．５５：０．２５、少なくとも約１：０．６０：０．２５、少なくとも約１：０．６５：０．２５、少なくとも約１：０．７０：０．２５、少なくとも約１：０．７５：０．２５、少なくとも約１：０．８０：０．２５、少なくとも約１：０．８５：０．２５、少なくとも約１：０．９０：０．２５、少なくとも約１：０．９５：０．２５、少なくとも約１：１：０．２５、少なくとも約１：１．０５：０．２５、少なくとも約１：１．１０：０．２５、少なくとも約１：１．１５：０．２５、少なくとも約１：１．２０：０．２５、少なくとも約１：１．２５：０．２５、少なくとも約１：１．３０：０．２５、少なくとも約１：１．３５：０．２５、少なくとも約１：１．４０：０．２５、少なくとも約１：１．４５：０．２５、少なくとも約１：１．５０：０．２５、少なくとも約１：１．５５：０．２５、少なくとも約１：１．６０：０．２５、少なくとも約１：１．６５：０．２５、少なくとも約１：１．７０：０．２５、少なくとも約１：１．７５：０．２５、少なくとも約１：１．８０：０．２５、少なくとも約１：１．８５：０．２５、少なくとも約１：１．９０：０．２５、少なくとも約１：１．９５：０．２５または少なくとも約１：２：０．２５でありうる。

【０３３７】
さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．３０、少なくとも約１：０．３０：０．３０、少なくとも約１：０．３５：０．３０、少なくとも約１：０．４０：０．３０、少なくとも約１：０．４５：０．３０、少なくとも約１：０．５０：０．３０、少なくとも約１：０．５５：０．３０、少なくとも約１：０．６０：０．３０、少なくとも約１：０．６５：０．３０、少なくとも約１：０．７０：０．３０、少なくとも約１：０．７５：０．３０、少なくとも約１：０．８０：０．３０、少なくとも約１：０．８５：０．３０、少なくとも約１：０．９０：０．３０、少なくとも約１：０．９５：０．３０、少なくとも約１：１：０．３０、少なくとも約１：１．０５：０．３０、少なくとも約１：１．１０：０．３０、少なくとも約１：１．１５：０．３０、少なくとも約１：１．２０：０．３０、少なくとも約１：１．２５：０．３０、少なくとも約１：１．３０：０．３０、少なくとも約１：１．３５：０．３０、少なくとも約１：１．４０：０．３０、少なくとも約１：１．４５：０．３０、少なくとも約１：１．５０：０．３０、少なくとも約１：１．５５：０．３０、少なくとも約１：１．６０：０．３０、少なくとも約１：１．６５：０．３０、少なくとも約１：１．７０：０．３０、少なくとも約１：１．７５：０．３０、少なくとも約１：１．８０：０．３０、少なくとも約１：１．８５：０．３０、少なくとも約１：１．９０：０．３０、少なくとも約１：１．９５：０．３０または少なくとも約１：２：０．３０でありうる。

【０３３８】
さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．３５、少なくとも約１：０．３０：０．３５、少なくとも約１：０．３５：０．３５、少なくとも約１：０．４０：０．３５、少なくとも約１：０．４５：０．３５、少なくとも約１：０．５０：０．３５、少なくとも約１：０．５５：０．３５、少なくとも約１：０．６０：０．３５、少なくとも約１：０．６５：０．３５、少なくとも約１：０．７０：０．３５、少なくとも約１：０．７５：０．３５、少なくとも約１：０．８０：０．３５、少なくとも約１：０．８５：０．３５、少なくとも約１：０．９０：０．３５、少なくとも約１：０．９５：０．３５、少なくとも約１：１：０．３５、少なくとも約１：１．０５：０．３５、少なくとも約１：１．１０：０．３５、少なくとも約１：１．１５：０．３５、少なくとも約１：１．２０：０．３５、少なくとも約１：１．２５：０．３５、少なくとも約１：１．３０：

０．３５、少なくとも約１：１．３５：０．３５、少なくとも約１：１．４０：０．３５、少なくとも約１：１．４５：０．３５、少なくとも約１：１．５０：０．３５、少なくとも約１：１．５５：０．３５、少なくとも約１：１．６０：０．３５、少なくとも約１：１．６５：０．３５、少なくとも約１：１．７０：０．３５、少なくとも約１：１．７５：０．３５、少なくとも約１：１．８０：０．３５、少なくとも約１：１．８５：０．３５、少なくとも約１：１．９０：０．３５、少なくとも約１：１．９５：０．３５または少なくとも約１：２：０．３５でありうる。

【０３３９】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．４０、少なくとも約１：０．３０：０．４０、少なくとも約１：０．３５：０．４０、少なくとも約１：０．４０：０．４０、少なくとも約１：０．４５：０．４０、少なくとも約１：０．５０：０．４０、少なくとも約１：０．５５：０．４０、少なくとも約１：０．６０：０．４０、少なくとも約１：０．６５：０．４０、少なくとも約１：０．７０：０．４０、少なくとも約１：０．７５：０．４０、少なくとも約１：０．８０：０．４０、少なくとも約１：０．８５：０．４０、少なくとも約１：０．９０：０．４０、少なくとも約１：０．９５：０．４０、少なくとも約１：１：０．４０、少なくとも約１：１．０５：０．４０、少なくとも約１：１．１０：０．４０、少なくとも約１：１．１５：０．４０、少なくとも約１：１．２０：０．４０、少なくとも約１：１．２５：０．４０、少なくとも約１：１．３０：０．４０、少なくとも約１：１．３５：０．４０、少なくとも約１：１．４０：０．４０、少なくとも約１：１．４５：０．４０、少なくとも約１：１．５０：０．４０、少なくとも約１：１．５５：０．４０、少なくとも約１：１．６０：０．４０、少なくとも約１：１．６５：０．４０、少なくとも約１：１．７０：０．４０、少なくとも約１：１．７５：０．４０、少なくとも約１：１．８０：０．４０、少なくとも約１：１．８５：０．４０、少なくとも約１：１．９０：０．４０、少なくとも約１：１．９５：０．４０または少なくとも約１：２：０．４０でありうる。

【０３４０】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．４５、少なくとも約１：０．３０：０．４５、少なくとも約１：０．３５：０．４５、少なくとも約１：０．４０：０．４５、少なくとも約１：０．４５：０．４５、少なくとも約１：０．５０：０．４５、少なくとも約１：０．５５：０．４５、少なくとも約１：０．６０：０．４５、少なくとも約１：０．６５：０．４５、少なくとも約１：０．７０：０．４５、少なくとも約１：０．７５：０．４５、少なくとも約１：０．８０：０．４５、少なくとも約１：０．８５：０．４５、少なくとも約１：０．９０：０．４５、少なくとも約１：０．９５：０．４５、少なくとも約１：１：０．４５、少なくとも約１：１．０５：０．４５、少なくとも約１：１．１０：０．４５、少なくとも約１：１．１５：０．４５、少なくとも約１：１．２０：０．４５、少なくとも約１：１．２５：０．４５、少なくとも約１：１．３０：０．４５、少なくとも約１：１．３５：０．４５、少なくとも約１：１．４０：０．４５、少なくとも約１：１．４５：０．４５、少なくとも約１：１．５０：０．４５、少なくとも約１：１．５５：０．４５、少なくとも約１：１．６０：０．４５、少なくとも約１：１．６５：０．４５、少なくとも約１：１．７０：０．４５、少なくとも約１：１．７５：０．４５、少なくとも約１：１．８０：０．４５、少なくとも約１：１．８５：０．４５、少なくとも約１：１．９０：０．４５、少なくとも約１：１．９５：０．４５または少なくとも約１：２：０．４５でありうる。

【０３４１】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．５０、少なくとも約１：０．３０：０．５０、少なくとも約１：０．３５：０．５０、少なくとも約１：０．４０：０．５０、少なくとも約１：０．４５：０．５０、少なくとも約１：０．５０：０．５０

、少なくとも約１：０．５５：０．５０、少なくとも約１：０．６０：０．５０、少なくとも約１：０．６５：０．５０、少なくとも約１：０．７０：０．５０、少なくとも約１：０．７５：０．５０、少なくとも約１：０．８０：０．５０、少なくとも約１：０．８５：０．５０、少なくとも約１：０．９０：０．５０、少なくとも約１：０．９５：０．５０、少なくとも約１：１：０．５０、少なくとも約１：１．０５：０．５０、少なくとも約１：１．１０：０．５０、少なくとも約１：１．１５：０．５０、少なくとも約１：１．２０：０．５０、少なくとも約１：１．２５：０．５０、少なくとも約１：１．３０：０．５０、少なくとも約１：１．３５：０．５０、少なくとも約１：１．４０：０．５０、少なくとも約１：１．４５：０．５０、少なくとも約１：１．５０：０．５０、少なくとも約１：１．５５：０．５０、少なくとも約１：１．６０：０．５０、少なくとも約１：１．６５：０．５０、少なくとも約１：１．７０：０．５０、少なくとも約１：１．７５：０．５０、少なくとも約１：１．８０：０．５０、少なくとも約１：１．８５：０．５０、少なくとも約１：１．９０：０．５０、少なくとも約１：１．９５：０．５０または少なくとも約１：２：０．５０でありうる。

【０３４２】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．５５、少なくとも約１：０．３０：０．５５、少なくとも約１：０．３５：０．５５、少なくとも約１：０．４０：０．５５、少なくとも約１：０．４５：０．５５、少なくとも約１：０．５０：０．５５、少なくとも約１：０．５５：０．５５、少なくとも約１：０．６０：０．５５、少なくとも約１：０．６５：０．５５、少なくとも約１：０．７０：０．５５、少なくとも約１：０．７５：０．５５、少なくとも約１：０．８０：０．５５、少なくとも約１：０．８５：０．５５、少なくとも約１：０．９０：０．５５、少なくとも約１：０．９５：０．５５、少なくとも約１：１：０．５５、少なくとも約１：１．０５：０．５５、少なくとも約１：１．１０：０．５５、少なくとも約１：１．１５：０．５５、少なくとも約１：１．２０：０．５５、少なくとも約１：１．２５：０．５５、少なくとも約１：１．３０：０．５５、少なくとも約１：１．３５：０．５５、少なくとも約１：１．４０：０．５５、少なくとも約１：１．４５：０．５５、少なくとも約１：１．５０：０．５５、少なくとも約１：１．５５：０．５５、少なくとも約１：１．６０：０．５５、少なくとも約１：１．６５：０．５５、少なくとも約１：１．７０：０．５５、少なくとも約１：１．７５：０．５５、少なくとも約１：１．８０：０．５５、少なくとも約１：１．８５：０．５５、少なくとも約１：１．９０：０．５５、少なくとも約１：１．９５：０．５５または少なくとも約１：２：０．５５でありうる。

【０３４３】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．６０、少なくとも約１：０．３０：０．６０、少なくとも約１：０．３５：０．６０、少なくとも約１：０．４０：０．６０、少なくとも約１：０．４５：０．６０、少なくとも約１：０．５０：０．６０、少なくとも約１：０．５５：０．６０、少なくとも約１：０．６０：０．６０、少なくとも約１：０．６５：０．６０、少なくとも約１：０．７０：０．６０、少なくとも約１：０．７５：０．６０、少なくとも約１：０．８０：０．６０、少なくとも約１：０．８５：０．６０、少なくとも約１：０．９０：０．６０、少なくとも約１：０．９５：０．６０、少なくとも約１：１：０．６０、少なくとも約１：１．０５：０．６０、少なくとも約１：１．１０：０．６０、少なくとも約１：１．１５：０．６０、少なくとも約１：１．２０：０．６０、少なくとも約１：１．２５：０．６０、少なくとも約１：１．３０：０．６０、少なくとも約１：１．３５：０．６０、少なくとも約１：１．４０：０．６０、少なくとも約１：１．４５：０．６０、少なくとも約１：１．５０：０．６０、少なくとも約１：１．５５：０．６０、少なくとも約１：１．６０：０．６０、少なくとも約１：１．６５：０．６０、少なくとも約１：１．７０：０．６０、少なくとも約１：１．７５：０．６０、少なくとも約１：１．８０：０．６０、少なくとも約１：１．８５：０

．６０、少なくとも約１：１．９０：０．６０、少なくとも約１：１．９５：０．６０または少なくとも約１：２：０．６０でありうる。

【０３４４】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．６５、少なくとも約１：０．３０：０．６５、少なくとも約１：０．３５：０．６５、少なくとも約１：０．４０：０．６５、少なくとも約１：０．４５：０．６５、少なくとも約１：０．５０：０．６５、少なくとも約１：０．５５：０．６５、少なくとも約１：０．６０：０．６５、少なくとも約１：０．６５：０．６５、少なくとも約１：０．７０：０．６５、少なくとも約１：０．７５：０．６５、少なくとも約１：０．８０：０．６５、少なくとも約１：０．８５：０．６５、少なくとも約１：０．９０：０．６５、少なくとも約１：０．９５：０．６５、少なくとも約１：１：０．６５、少なくとも約１：１．０５：０．６５、少なくとも約１：１．１０：０．６５、少なくとも約１：１．１５：０．６５、少なくとも約１：１．２０：０．６５、少なくとも約１：１．２５：０．６５、少なくとも約１：１．３０：０．６５、少なくとも約１：１．３５：０．６５、少なくとも約１：１．４０：０．６５、少なくとも約１：１．４５：０．６５、少なくとも約１：１．５０：０．６５、少なくとも約１：１．５５：０．６５、少なくとも約１：１．６０：０．６５、少なくとも約１：１．６５：０．６５、少なくとも約１：１．７０：０．６５、少なくとも約１：１．７５：０．６５、少なくとも約１：１．８０：０．６５、少なくとも約１：１．８５：０．６５、少なくとも約１：１．９０：０．６５、少なくとも約１：１．９５：０．６５または少なくとも約１：２：０．６５でありうる。

【０３４５】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．７０、少なくとも約１：０．３０：０．７０、少なくとも約１：０．３５：０．７０、少なくとも約１：０．４０：０．７０、少なくとも約１：０．４５：０．７０、少なくとも約１：０．５０：０．７０、少なくとも約１：０．５５：０．７０、少なくとも約１：０．６０：０．７０、少なくとも約１：０．６５：０．７０、少なくとも約１：０．７０：０．７０、少なくとも約１：０．７５：０．７０、少なくとも約１：０．８０：０．７０、少なくとも約１：０．８５：０．７０、少なくとも約１：０．９０：０．７０、少なくとも約１：０．９５：０．７０、少なくとも約１：１：０．７０、少なくとも約１：１．０５：０．７０、少なくとも約１：１．１０：０．７０、少なくとも約１：１．１５：０．７０、少なくとも約１：１．２０：０．７０、少なくとも約１：１．２５：０．７０、少なくとも約１：１．３０：０．７０、少なくとも約１：１．３５：０．７０、少なくとも約１：１．４０：０．７０、少なくとも約１：１．４５：０．７０、少なくとも約１：１．５０：０．７０、少なくとも約１：１．５５：０．７０、少なくとも約１：１．６０：０．７０、少なくとも約１：１．６５：０．７０、少なくとも約１：１．７０：０．７０、少なくとも約１：１．７５：０．７０、少なくとも約１：１．８０：０．７０、少なくとも約１：１．８５：０．７０、少なくとも約１：１．９０：０．７０、少なくとも約１：１．９５：０．７０または少なくとも約１：２：０．７０でありうる。

【０３４６】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．７５、少なくとも約１：０．３０：０．７５、少なくとも約１：０．３５：０．７５、少なくとも約１：０．４０：０．７５、少なくとも約１：０．４５：０．７５、少なくとも約１：０．５０：０．７５、少なくとも約１：０．５５：０．７５、少なくとも約１：０．６０：０．７５、少なくとも約１：０．６５：０．７５、少なくとも約１：０．７０：０．７５、少なくとも約１：０．７５：０．７５、少なくとも約１：０．８０：０．７５、少なくとも約１：０．８５：０．７５、少なくとも約１：０．９０：０．７５、少なくとも約１：０．９５：０．７５、少なくとも約１：１：０．７５、少なくとも約１：１．０５：０．７５、少なくと

も約１：１．１０：０．７５、少なくとも約１：１．１５：０．７５、少なくとも約１：１．２０：０．７５、少なくとも約１：１．２５：０．７５、少なくとも約１：１．３０：０．７５、少なくとも約１：１．３５：０．７５、少なくとも約１：１．４０：０．７５、少なくとも約１：１．４５：０．７５、少なくとも約１：１．５０：０．７５、少なくとも約１：１．５５：０．７５、少なくとも約１：１．６０：０．７５、少なくとも約１：１．６５：０．７５、少なくとも約１：１．７０：０．７５、少なくとも約１：１．７５：０．７５、少なくとも約１：１．８０：０．７５、少なくとも約１：１．８５：０．７５、少なくとも約１：１．９０：０．７５、少なくとも約１：１．９５：０．７５または少なくとも約１：２：０．７５でありうる。

【０３４７】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．８０、少なくとも約１：０．３０：０．８０、少なくとも約１：０．３５：０．８０、少なくとも約１：０．４０：０．８０、少なくとも約１：０．４５：０．８０、少なくとも約１：０．５０：０．８０、少なくとも約１：０．５５：０．８０、少なくとも約１：０．６０：０．８０、少なくとも約１：０．６５：０．８０、少なくとも約１：０．７０：０．８０、少なくとも約１：０．７５：０．８０、少なくとも約１：０．８０：０．８０、少なくとも約１：０．８５：０．８０、少なくとも約１：０．９０：０．８０、少なくとも約１：０．９５：０．８０、少なくとも約１：１：０．８０、少なくとも約１：１．０５：０．８０、少なくとも約１：１．１０：０．８０、少なくとも約１：１．１５：０．８０、少なくとも約１：１．２０：０．８０、少なくとも約１：１．２５：０．８０、少なくとも約１：１．３０：０．８０、少なくとも約１：１．３５：０．８０、少なくとも約１：１．４０：０．８０、少なくとも約１：１．４５：０．８０、少なくとも約１：１．５０：０．８０、少なくとも約１：１．５５：０．８０、少なくとも約１：１．６０：０．８０、少なくとも約１：１．６５：０．８０、少なくとも約１：１．７０：０．８０、少なくとも約１：１．７５：０．８０、少なくとも約１：１．８０：０．８０、少なくとも約１：１．８５：０．８０、少なくとも約１：１．９０：０．８０、少なくとも約１：１．９５：０．８０または少なくとも約１：２：０．８０でありうる。

【０３４８】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．８５、少なくとも約１：０．３０：０．８５、少なくとも約１：０．３５：０．８５、少なくとも約１：０．４０：０．８５、少なくとも約１：０．４５：０．８５、少なくとも約１：０．５０：０．８５、少なくとも約１：０．５５：０．８５、少なくとも約１：０．６０：０．８５、少なくとも約１：０．６５：０．８５、少なくとも約１：０．７０：０．８５、少なくとも約１：０．７５：０．８５、少なくとも約１：０．８０：０．８５、少なくとも約１：０．８５：０．８５、少なくとも約１：０．９０：０．８５、少なくとも約１：０．９５：０．８５、少なくとも約１：１：０．８５、少なくとも約１：１．０５：０．８５、少なくとも約１：１．１０：０．８５、少なくとも約１：１．１５：０．８５、少なくとも約１：１．２０：０．８５、少なくとも約１：１．２５：０．８５、少なくとも約１：１．３０：０．８５、少なくとも約１：１．３５：０．８５、少なくとも約１：１．４０：０．８５、少なくとも約１：１．４５：０．８５、少なくとも約１：１．５０：０．８５、少なくとも約１：１．５５：０．８５、少なくとも約１：１．６０：０．８５、少なくとも約１：１．６５：０．８５、少なくとも約１：１．７０：０．８５、少なくとも約１：１．７５：０．８５、少なくとも約１：１．８０：０．８５、少なくとも約１：１．８５：０．８５、少なくとも約１：１．９０：０．８５、少なくとも約１：１．９５：０．８５または少なくとも約１：２：０．８５でありうる。

【０３４９】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．９０、少なくとも約１：０

．３０：０．９０、少なくとも約１：０．３５：０．９０、少なくとも約１：０．４０：０．９０、少なくとも約１：０．４５：０．９０、少なくとも約１：０．５０：０．９０、少なくとも約１：０．５５：０．９０、少なくとも約１：０．６０：０．９０、少なくとも約１：０．６５：０．９０、少なくとも約１：０．７０：０．９０、少なくとも約１：０．７５：０．９０、少なくとも約１：０．８０：０．９０、少なくとも約１：０．８５：０．９０、少なくとも約１：０．９０：０．９０、少なくとも約１：０．９５：０．９０、少なくとも約１：１：０．９０、少なくとも約１：１．０５：０．９０、少なくとも約１：１．１０：０．９０、少なくとも約１：１．１５：０．９０、少なくとも約１：１．２０：０．９０、少なくとも約１：１．２５：０．９０、少なくとも約１：１．３０：０．９０、少なくとも約１：１．３５：０．９０、少なくとも約１：１．４０：０．９０、少なくとも約１：１．４５：０．９０、少なくとも約１：１．５０：０．９０、少なくとも約１：１．５５：０．９０、少なくとも約１：１．６０：０．９０、少なくとも約１：１．６５：０．９０、少なくとも約１：１．７０：０．９０、少なくとも約１：１．７５：０．９０、少なくとも約１：１．８０：０．９０、少なくとも約１：１．８５：０．９０、少なくとも約１：１．９０：０．９０、少なくとも約１：１．９５：０．９０または少なくとも約１：２：０．９０でありうる。

【０３５０】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．９５、少なくとも約１：０．３０：０．９５、少なくとも約１：０．３５：０．９５、少なくとも約１：０．４０：０．９５、少なくとも約１：０．４５：０．９５、少なくとも約１：０．５０：０．９５、少なくとも約１：０．５５：０．９５、少なくとも約１：０．６０：０．９５、少なくとも約１：０．６５：０．９５、少なくとも約１：０．７０：０．９５、少なくとも約１：０．７５：０．９５、少なくとも約１：０．８０：０．９５、少なくとも約１：０．８５：０．９５、少なくとも約１：０．９０：０．９５、少なくとも約１：０．９５：０．９５、少なくとも約１：１：０．９５、少なくとも約１：１．０５：０．９５、少なくとも約１：１．１０：０．９５、少なくとも約１：１．１５：０．９５、少なくとも約１：１．２０：０．９５、少なくとも約１：１．２５：０．９５、少なくとも約１：１．３０：０．９５、少なくとも約１：１．３５：０．９５、少なくとも約１：１．４０：０．９５、少なくとも約１：１．４５：０．９５、少なくとも約１：１．５０：０．９５、少なくとも約１：１．５５：０．９５、少なくとも約１：１．６０：０．９５、少なくとも約１：１．６５：０．９５、少なくとも約１：１．７０：０．９５、少なくとも約１：１．７５：０．９５、少なくとも約１：１．８０：０．９５、少なくとも約１：１．８５：０．９５、少なくとも約１：１．９０：０．９５、少なくとも約１：１．９５：０．９５または少なくとも約１：２：０．９５でありうる。

【０３５１】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１、少なくとも約１：０．３０：１、少なくとも約１：０．３５：１、少なくとも約１：０．４０：１、少なくとも約１：０．４５：１、少なくとも約１：０．５０：１、少なくとも約１：０．５５：１、少なくとも約１：０．６０：１、少なくとも約１：０．６５：１、少なくとも約１：０．７０：１、少なくとも約１：０．７５：１、少なくとも約１：０．８０：１、少なくとも約１：０．８５：１、少なくとも約１：０．９０：１、少なくとも約１：０．９５：１、少なくとも約１：１：１、少なくとも約１：１．０５：１、少なくとも約１：１．１０：１、少なくとも約１：１．１５：１、少なくとも約１：１．２０：１、少なくとも約１：１．２５：１、少なくとも約１：１．３０：１、少なくとも約１：１．３５：１、少なくとも約１：１．４０：１、少なくとも約１：１．４５：１、少なくとも約１：１．５０：１、少なくとも約１：１．５５：１、少なくとも約１：１．６０：１、少なくとも約１：１．６５：１、少なくとも約１：１．７０：１、少なくとも約１：１．７５：１、少なくとも約１：１．８０：１、少なくとも約１：１．８５：１、少なくとも約１：１．９０：１、

少なくとも約１：１．９５：１または少なくとも約１：２：１でありうる。

【０３５２】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．０５、少なくとも約１：０．３０：１．０５、少なくとも約１：０．３５：１．０５、少なくとも約１：０．４０：１．０５、少なくとも約１：０．４５：１．０５、少なくとも約１：０．５０：１．０５、少なくとも約１：０．５５：１．０５、少なくとも約１：０．６０：１．０５、少なくとも約１：０．６５：１．０５、少なくとも約１：０．７０：１．０５、少なくとも約１：０．７５：１．０５、少なくとも約１：０．８０：１．０５、少なくとも約１：０．８５：１．０５、少なくとも約１：０．９０：１．０５、少なくとも約１：０．９５：１．０５、少なくとも約１：１：１．０５、少なくとも約１：１．０５：１．０５、少なくとも約１：１．１０：１．０５、少なくとも約１：１．１５：１．０５、少なくとも約１：１．２０：１．０５、少なくとも約１：１．２５：１．０５、少なくとも約１：１．３０：１．０５、少なくとも約１：１．３５：１．０５、少なくとも約１：１．４０：１．０５、少なくとも約１：１．４５：１．０５、少なくとも約１：１．５０：１．０５、少なくとも約１：１．５５：１．０５、少なくとも約１：１．６０：１．０５、少なくとも約１：１．６５：１．０５、少なくとも約１：１．７０：１．０５、少なくとも約１：１．７５：１．０５、少なくとも約１：１．８０：１．０５、少なくとも約１：１．８５：１．０５、少なくとも約１：１．９０：１．０５、少なくとも約１：１．９５：１．０５または少なくとも約１：２：１．０５でありうる。

【０３５３】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．１０、少なくとも約１：０．３０：１．１０、少なくとも約１：０．３５：１．１０、少なくとも約１：０．４０：１．１０、少なくとも約１：０．４５：１．１０、少なくとも約１：０．５０：１．１０、少なくとも約１：０．５５：１．１０、少なくとも約１：０．６０：１．１０、少なくとも約１：０．６５：１．１０、少なくとも約１：０．７０：１．１０、少なくとも約１：０．７５：１．１０、少なくとも約１：０．８０：１．１０、少なくとも約１：０．８５：１．１０、少なくとも約１：０．９０：１．１０、少なくとも約１：０．９５：１．１０、少なくとも約１：１：１．１０、少なくとも約１：１．０５：１．１０、少なくとも約１：１．１０：１．１０、少なくとも約１：１．１５：１．１０、少なくとも約１：１．２０：１．１０、少なくとも約１：１．２５：１．１０、少なくとも約１：１．３０：１．１０、少なくとも約１：１．３５：１．１０、少なくとも約１：１．４０：１．１０、少なくとも約１：１．４５：１．１０、少なくとも約１：１．５０：１．１０、少なくとも約１：１．５５：１．１０、少なくとも約１：１．６０：１．１０、少なくとも約１：１．６５：１．１０、少なくとも約１：１．７０：１．１０、少なくとも約１：１．７５：１．１０、少なくとも約１：１．８０：１．１０、少なくとも約１：１．８５：１．１０、少なくとも約１：１．９０：１．１０、少なくとも約１：１．９５：１．１０または少なくとも約１：２：１．１０でありうる。

【０３５４】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．１５、少なくとも約１：０．３０：１．１５、少なくとも約１：０．３５：１．１５、少なくとも約１：０．４０：１．１５、少なくとも約１：０．４５：１．１５、少なくとも約１：０．５０：１．１５、少なくとも約１：０．５５：１．１５、少なくとも約１：０．６０：１．１５、少なくとも約１：０．６５：１．１５、少なくとも約１：０．７０：１．１５、少なくとも約１：０．７５：１．１５、少なくとも約１：０．８０：１．１５、少なくとも約１：０．８５：１．１５、少なくとも約１：０．９０：１．１５、少なくとも約１：０．９５：１．１５、少なくとも約１：１：１．１５、少なくとも約１：１．０５：１．１５、少なくとも約１：１．１０：１．１５、少なくとも約１：１．１５：１．１５、少なくとも約１：

１．２０：１．１５、少なくとも約１：１．２５：１．１５、少なくとも約１：１．３０：１．１５、少なくとも約１：１．３５：１．１５、少なくとも約１：１．４０：１．１５、少なくとも約１：１．４５：１．１５、少なくとも約１：１．５０：１．１５、少なくとも約１：１．５５：１．１５、少なくとも約１：１．６０：１．１５、少なくとも約１：１．６５：１．１５、少なくとも約１：１．７０：１．１５、少なくとも約１：１．７５：１．１５、少なくとも約１：１．８０：１．１５、少なくとも約１：１．８５：１．１５、少なくとも約１：１．９０：１．１５、少なくとも約１：１．９５：１．１５または少なくとも約１：２：１．１５でありうる。

【０３５５】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．２０、少なくとも約１：０．３０：１．２０、少なくとも約１：０．３５：１．２０、少なくとも約１：０．４０：１．２０、少なくとも約１：０．４５：１．２０、少なくとも約１：０．５０：１．２０、少なくとも約１：０．５５：１．２０、少なくとも約１：０．６０：１．２０、少なくとも約１：０．６５：１．２０、少なくとも約１：０．７０：１．２０、少なくとも約１：０．７５：１．２０、少なくとも約１：０．８０：１．２０、少なくとも約１：０．８５：１．２０、少なくとも約１：０．９０：１．２０、少なくとも約１：０．９５：１．２０、少なくとも約１：１：１．２０、少なくとも約１：１．０５：１．２０、少なくとも約１：１．１０：１．２０、少なくとも約１：１．１５：１．２０、少なくとも約１：１．２０：１．２０、少なくとも約１：１．２５：１．２０、少なくとも約１：１．３０：１．２０、少なくとも約１：１．３５：１．２０、少なくとも約１：１．４０：１．２０、少なくとも約１：１．４５：１．２０、少なくとも約１：１．５０：１．２０、少なくとも約１：１．５５：１．２０、少なくとも約１：１．６０：１．２０、少なくとも約１：１．６５：１．２０、少なくとも約１：１．７０：１．２０、少なくとも約１：１．７５：１．２０、少なくとも約１：１．８０：１．２０、少なくとも約１：１．８５：１．２０、少なくとも約１：１．９０：１．２０、少なくとも約１：１．９５：１．２０または少なくとも約１：２：１．２０でありうる。

【０３５６】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．２５、少なくとも約１：０．３０：１．２５、少なくとも約１：０．３５：１．２５、少なくとも約１：０．４０：１．２５、少なくとも約１：０．４５：１．２５、少なくとも約１：０．５０：１．２５、少なくとも約１：０．５５：１．２５、少なくとも約１：０．６０：１．２５、少なくとも約１：０．６５：１．２５、少なくとも約１：０．７０：１．２５、少なくとも約１：０．７５：１．２５、少なくとも約１：０．８０：１．２５、少なくとも約１：０．８５：１．２５、少なくとも約１：０．９０：１．２５、少なくとも約１：０．９５：１．２５、少なくとも約１：１：１．２５、少なくとも約１：１．０５：１．２５、少なくとも約１：１．１０：１．２５、少なくとも約１：１．１５：１．２５、少なくとも約１：１．２０：１．２５、少なくとも約１：１．２５：１．２５、少なくとも約１：１．３０：１．２５、少なくとも約１：１．３５：１．２５、少なくとも約１：１．４０：１．２５、少なくとも約１：１．４５：１．２５、少なくとも約１：１．５０：１．２５、少なくとも約１：１．５５：１．２５、少なくとも約１：１．６０：１．２５、少なくとも約１：１．６５：１．２５、少なくとも約１：１．７０：１．２５、少なくとも約１：１．７５：１．２５、少なくとも約１：１．８０：１．２５、少なくとも約１：１．８５：１．２５、少なくとも約１：１．９０：１．２５、少なくとも約１：１．９５：１．２５または少なくとも約１：２：１．２５でありうる。

【０３５７】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．３０、少なくとも約１：０．３０：１．３０、少なくとも約１：０．３５：１．３０、少なくとも約１：０．４０：

１．３０、少なくとも約１：０．４５：１．３０、少なくとも約１：０．５０：１．３０、少なくとも約１：０．５５：１．３０、少なくとも約１：０．６０：１．３０、少なくとも約１：０．６５：１．３０、少なくとも約１：０．７０：１．３０、少なくとも約１：０．７５：１．３０、少なくとも約１：０．８０：１．３０、少なくとも約１：０．８５：１．３０、少なくとも約１：０．９０：１．３０、少なくとも約１：０．９５：１．３０、少なくとも約１：１：１．３０、少なくとも約１：１．０５：１．３０、少なくとも約１：１．１０：１．３０、少なくとも約１：１．１５：１．３０、少なくとも約１：１．２０：１．３０、少なくとも約１：１．２５：１．３０、少なくとも約１：１．３０：１．３０、少なくとも約１：１．３５：１．３０、少なくとも約１：１．４０：１．３０、少なくとも約１：１．４５：１．３０、少なくとも約１：１．５０：１．３０、少なくとも約１：１．５５：１．３０、少なくとも約１：１．６０：１．３０、少なくとも約１：１．６５：１．３０、少なくとも約１：１．７０：１．３０、少なくとも約１：１．７５：１．３０、少なくとも約１：１．８０：１．３０、少なくとも約１：１．８５：１．３０、少なくとも約１：１．９０：１．３０、少なくとも約１：１．９５：１．３０または少なくとも約１：２：１．３０でありうる。

【０３５８】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．３５、少なくとも約１：０．３０：１．３５、少なくとも約１：０．３５：１．３５、少なくとも約１：０．４０：１．３５、少なくとも約１：０．４５：１．３５、少なくとも約１：０．５０：１．３５、少なくとも約１：０．５５：１．３５、少なくとも約１：０．６０：１．３５、少なくとも約１：０．６５：１．３５、少なくとも約１：０．７０：１．３５、少なくとも約１：０．７５：１．３５、少なくとも約１：０．８０：１．３５、少なくとも約１：０．８５：１．３５、少なくとも約１：０．９０：１．３５、少なくとも約１：０．９５：１．３５、少なくとも約１：１：１．３５、少なくとも約１：１．０５：１．３５、少なくとも約１：１．１０：１．３５、少なくとも約１：１．１５：１．３５、少なくとも約１：１．２０：１．３５、少なくとも約１：１．２５：１．３５、少なくとも約１：１．３０：１．３５、少なくとも約１：１．３５：１．３５、少なくとも約１：１．４０：１．３５、少なくとも約１：１．４５：１．３５、少なくとも約１：１．５０：１．３５、少なくとも約１：１．５５：１．３５、少なくとも約１：１．６０：１．３５、少なくとも約１：１．６５：１．３５、少なくとも約１：１．７０：１．３５、少なくとも約１：１．７５：１．３５、少なくとも約１：１．８０：１．３５、少なくとも約１：１．８５：１．３５、少なくとも約１：１．９０：１．３５、少なくとも約１：１．９５：１．３５または少なくとも約１：２：１．３５でありうる。

【０３５９】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．４０、少なくとも約１：０．３０：１．４０、少なくとも約１：０．３５：１．４０、少なくとも約１：０．４０：１．４０、少なくとも約１：０．４５：１．４０、少なくとも約１：０．５０：１．４０、少なくとも約１：０．５５：１．４０、少なくとも約１：０．６０：１．４０、少なくとも約１：０．６５：１．４０、少なくとも約１：０．７０：１．４０、少なくとも約１：０．７５：１．４０、少なくとも約１：０．８０：１．４０、少なくとも約１：０．８５：１．４０、少なくとも約１：０．９０：１．４０、少なくとも約１：０．９５：１．４０、少なくとも約１：１：１．４０、少なくとも約１：１．０５：１．４０、少なくとも約１：１．１０：１．４０、少なくとも約１：１．１５：１．４０、少なくとも約１：１．２０：１．４０、少なくとも約１：１．２５：１．４０、少なくとも約１：１．３０：１．４０、少なくとも約１：１．３５：１．４０、少なくとも約１：１．４０：１．４０、少なくとも約１：１．４５：１．４０、少なくとも約１：１．５０：１．４０、少なくとも約１：１．５５：１．４０、少なくとも約１：１．６０：１．４０、少なくとも約１：１．６５：１．４０、少なくとも約１：１．７０：１．４０、少なくとも約１：１．

７５：１．４０、少なくとも約１：１．８０：１．４０、少なくとも約１：１．８５：１．４０、少なくとも約１：１．９０：１．４０、少なくとも約１：１．９５：１．４０または少なくとも約１：２：１．４０でありうる。

【０３６０】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．４５、少なくとも約１：０．３０：１．４５、少なくとも約１：０．３５：１．４５、少なくとも約１：０．４０：１．４５、少なくとも約１：０．４５：１．４５、少なくとも約１：０．５０：１．４５、少なくとも約１：０．５５：１．４５、少なくとも約１：０．６０：１．４５、少なくとも約１：０．６５：１．４５、少なくとも約１：０．７０：１．４５、少なくとも約１：０．７５：１．４５、少なくとも約１：０．８０：１．４５、少なくとも約１：０．８５：１．４５、少なくとも約１：０．９０：１．４５、少なくとも約１：０．９５：１．４５、少なくとも約１：１：１．４５、少なくとも約１：１．０５：１．４５、少なくとも約１：１．１０：１．４５、少なくとも約１：１．１５：１．４５、少なくとも約１：１．２０：１．４５、少なくとも約１：１．２５：１．４５、少なくとも約１：１．３０：１．４５、少なくとも約１：１．３５：１．４５、少なくとも約１：１．４０：１．４５、少なくとも約１：１．４５：１．４５、少なくとも約１：１．５０：１．４５、少なくとも約１：１．５５：１．４５、少なくとも約１：１．６０：１．４５、少なくとも約１：１．６５：１．４５、少なくとも約１：１．７０：１．４５、少なくとも約１：１．７５：１．４５、少なくとも約１：１．８０：１．４５、少なくとも約１：１．８５：１．４５、少なくとも約１：１．９０：１．４５、少なくとも約１：１．９５：１．４５または少なくとも約１：２：１．４５でありうる。

【０３６１】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．５０、少なくとも約１：０．３０：１．５０、少なくとも約１：０．３５：１．５０、少なくとも約１：０．４０：１．５０、少なくとも約１：０．４５：１．５０、少なくとも約１：０．５０：１．５０、少なくとも約１：０．５５：１．５０、少なくとも約１：０．６０：１．５０、少なくとも約１：０．６５：１．５０、少なくとも約１：０．７０：１．５０、少なくとも約１：０．７５：１．５０、少なくとも約１：０．８０：１．５０、少なくとも約１：０．８５：１．５０、少なくとも約１：０．９０：１．５０、少なくとも約１：０．９５：１．５０、少なくとも約１：１：１．５０、少なくとも約１：１．０５：１．５０、少なくとも約１：１．１０：１．５０、少なくとも約１：１．１５：１．５０、少なくとも約１：１．２０：１．５０、少なくとも約１：１．２５：１．５０、少なくとも約１：１．３０：１．５０、少なくとも約１：１．３５：１．５０、少なくとも約１：１．４０：１．５０、少なくとも約１：１．４５：１．５０、少なくとも約１：１．５０：１．５０、少なくとも約１：１．５５：１．５０、少なくとも約１：１．６０：１．５０、少なくとも約１：１．６５：１．５０、少なくとも約１：１．７０：１．５０、少なくとも約１：１．７５：１．５０、少なくとも約１：１．８０：１．５０、少なくとも約１：１．８５：１．５０、少なくとも約１：１．９０：１．５０、少なくとも約１：１．９５：１．５０または少なくとも約１：２：１．５０でありうる。

【０３６２】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．５５、少なくとも約１：０．３０：１．５５、少なくとも約１：０．３５：１．５５、少なくとも約１：０．４０：１．５５、少なくとも約１：０．４５：１．５５、少なくとも約１：０．５０：１．５５、少なくとも約１：０．５５：１．５５、少なくとも約１：０．６０：１．５５、少なくとも約１：０．６５：１．５５、少なくとも約１：０．７０：１．５５、少なくとも約１：０．７５：１．５５、少なくとも約１：０．８０：１．５５、少なくとも約１：０．８５：１．５５、少なくとも約１：０．９０：１．５５、少なくとも約１：０．９５：１．

５５、少なくとも約１：１：１．５５、少なくとも約１：１．０５：１．５５、少なくとも約１：１．１０：１．５５、少なくとも約１：１．１５：１．５５、少なくとも約１：１．２０：１．５５、少なくとも約１：１．２５：１．５５、少なくとも約１：１．３０：１．５５、少なくとも約１：１．３５：１．５５、少なくとも約１：１．４０：１．５５、少なくとも約１：１．４５：１．５５、少なくとも約１：１．５０：１．５５、少なくとも約１：１．５５：１．５５、少なくとも約１：１．６０：１．５５、少なくとも約１：１．６５：１．５５、少なくとも約１：１．７０：１．５５、少なくとも約１：１．７５：１．５５、少なくとも約１：１．８０：１．５５、少なくとも約１：１．８５：１．５５、少なくとも約１：１．９０：１．５５、少なくとも約１：１．９５：１．５５または少なくとも約１：２：１．５５でありうる。

【０３６３】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．６０、少なくとも約１：０．３０：１．６０、少なくとも約１：０．３５：１．６０、少なくとも約１：０．４０：１．６０、少なくとも約１：０．４５：１．６０、少なくとも約１：０．５０：１．６０、少なくとも約１：０．５５：１．６０、少なくとも約１：０．６０：１．６０、少なくとも約１：０．６５：１．６０、少なくとも約１：０．７０：１．６０、少なくとも約１：０．７５：１．６０、少なくとも約１：０．８０：１．６０、少なくとも約１：０．８５：１．６０、少なくとも約１：０．９０：１．６０、少なくとも約１：０．９５：１．６０、少なくとも約１：１：１．６０、少なくとも約１：１．０５：１．６０、少なくとも約１：１．１０：１．６０、少なくとも約１：１．１５：１．６０、少なくとも約１：１．２０：１．６０、少なくとも約１：１．２５：１．６０、少なくとも約１：１．３０：１．６０、少なくとも約１：１．３５：１．６０、少なくとも約１：１．４０：１．６０、少なくとも約１：１．４５：１．６０、少なくとも約１：１．５０：１．６０、少なくとも約１：１．５５：１．６０、少なくとも約１：１．６０：１．６０、少なくとも約１：１．６５：１．６０、少なくとも約１：１．７０：１．６０、少なくとも約１：１．７５：１．６０、少なくとも約１：１．８０：１．６０、少なくとも約１：１．８５：１．６０、少なくとも約１：１．９０：１．６０、少なくとも約１：１．９５：１．６０または少なくとも約１：２：１．６０でありうる。

【０３６４】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．６５、少なくとも約１：０．３０：１．６５、少なくとも約１：０．３５：１．６５、少なくとも約１：０．４０：１．６５、少なくとも約１：０．４５：１．６５、少なくとも約１：０．５０：１．６５、少なくとも約１：０．５５：１．６５、少なくとも約１：０．６０：１．６５、少なくとも約１：０．６５：１．６５、少なくとも約１：０．７０：１．６５、少なくとも約１：０．７５：１．６５、少なくとも約１：０．８０：１．６５、少なくとも約１：０．８５：１．６５、少なくとも約１：０．９０：１．６５、少なくとも約１：０．９５：１．６５、少なくとも約１：１：１．６５、少なくとも約１：１．０５：１．６５、少なくとも約１：１．１０：１．６５、少なくとも約１：１．１５：１．６５、少なくとも約１：１．２０：１．６５、少なくとも約１：１．２５：１．６５、少なくとも約１：１．３０：１．６５、少なくとも約１：１．３５：１．６５、少なくとも約１：１．４０：１．６５、少なくとも約１：１．４５：１．６５、少なくとも約１：１．５０：１．６５、少なくとも約１：１．５５：１．６５、少なくとも約１：１．６０：１．６５、少なくとも約１：１．６５：１．６５、少なくとも約１：１．７０：１．６５、少なくとも約１：１．７５：１．６５、少なくとも約１：１．８０：１．６５、少なくとも約１：１．８５：１．６５、少なくとも約１：１．９０：１．６５、少なくとも約１：１．９５：１．６５または少なくとも約１：２：１．６５でありうる。

【０３６５】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９

６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．７０、少なくとも約１：０．３０：１．７０、少なくとも約１：０．３５：１．７０、少なくとも約１：０．４０：１．７０、少なくとも約１：０．４５：１．７０、少なくとも約１：０．５０：１．７０、少なくとも約１：０．５５：１．７０、少なくとも約１：０．６０：１．７０、少なくとも約１：０．６５：１．７０、少なくとも約１：０．７０：１．７０、少なくとも約１：０．７５：１．７０、少なくとも約１：０．８０：１．７０、少なくとも約１：０．８５：１．７０、少なくとも約１：０．９０：１．７０、少なくとも約１：０．９５：１．７０、少なくとも約１：１：１．７０、少なくとも約１：１．０５：１．７０、少なくとも約１：１．１０：１．７０、少なくとも約１：１．１５：１．７０、少なくとも約１：１．２０：１．７０、少なくとも約１：１．２５：１．７０、少なくとも約１：１．３０：１．７０、少なくとも約１：１．３５：１．７０、少なくとも約１：１．４０：１．７０、少なくとも約１：１．４５：１．７０、少なくとも約１：１．５０：１．７０、少なくとも約１：１．５５：１．７０、少なくとも約１：１．６０：１．７０、少なくとも約１：１．６５：１．７０、少なくとも約１：１．７０：１．７０、少なくとも約１：１．７５：１．７０、少なくとも約１：１．８０：１．７０、少なくとも約１：１．８５：１．７０、少なくとも約１：１．９０：１．７０、少なくとも約１：１．９５：１．７０または少なくとも約１：２：１．７０でありうる。

【０３６６】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．７５、少なくとも約１：０．３０：１．７５、少なくとも約１：０．３５：１．７５、少なくとも約１：０．４０：１．７５、少なくとも約１：０．４５：１．７５、少なくとも約１：０．５０：１．７５、少なくとも約１：０．５５：１．７５、少なくとも約１：０．６０：１．７５、少なくとも約１：０．６５：１．７５、少なくとも約１：０．７０：１．７５、少なくとも約１：０．７５：１．７５、少なくとも約１：０．８０：１．７５、少なくとも約１：０．８５：１．７５、少なくとも約１：０．９０：１．７５、少なくとも約１：０．９５：１．７５、少なくとも約１：１：１．７５、少なくとも約１：１．０５：１．７５、少なくとも約１：１．１０：１．７５、少なくとも約１：１．１５：１．７５、少なくとも約１：１．２０：１．７５、少なくとも約１：１．２５：１．７５、少なくとも約１：１．３０：１．７５、少なくとも約１：１．３５：１．７５、少なくとも約１：１．４０：１．７５、少なくとも約１：１．４５：１．７５、少なくとも約１：１．５０：１．７５、少なくとも約１：１．５５：１．７５、少なくとも約１：１．６０：１．７５、少なくとも約１：１．６５：１．７５、少なくとも約１：１．７０：１．７５、少なくとも約１：１．７５：１．７５、少なくとも約１：１．８０：１．７５、少なくとも約１：１．８５：１．７５、少なくとも約１：１．９０：１．７５、少なくとも約１：１．９５：１．７５または少なくとも約１：２：１．７５でありうる。

【０３６７】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．８０、少なくとも約１：０．３０：１．８０、少なくとも約１：０．３５：１．８０、少なくとも約１：０．４０：１．８０、少なくとも約１：０．４５：１．８０、少なくとも約１：０．５０：１．８０、少なくとも約１：０．５５：１．８０、少なくとも約１：０．６０：１．８０、少なくとも約１：０．６５：１．８０、少なくとも約１：０．７０：１．８０、少なくとも約１：０．７５：１．８０、少なくとも約１：０．８０：１．８０、少なくとも約１：０．８５：１．８０、少なくとも約１：０．９０：１．８０、少なくとも約１：０．９５：１．８０、少なくとも約１：１：１．８０、少なくとも約１：１．０５：１．８０、少なくとも約１：１．１０：１．８０、少なくとも約１：１．１５：１．８０、少なくとも約１：１．２０：１．８０、少なくとも約１：１．２５：１．８０、少なくとも約１：１．３０：１．８０、少なくとも約１：１．３５：１．８０、少なくとも約１：１．４０：１．８０、少なくとも約１：１．４５：１．８０、少なくとも約１：１．５０：１．８０、少な

くとも約１：１．５５：１．８０、少なくとも約１：１．６０：１．８０、少なくとも約１：１．６５：１．８０、少なくとも約１：１．７０：１．８０、少なくとも約１：１．７５：１．８０、少なくとも約１：１．８０：１．８０、少なくとも約１：１．８５：１．８０、少なくとも約１：１．９０：１．８０、少なくとも約１：１．９５：１．８０または少なくとも約１：２：１．８０でありうる。

【０３６８】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．８５、少なくとも約１：０．３０：１．８５、少なくとも約１：０．３５：１．８５、少なくとも約１：０．４０：１．８５、少なくとも約１：０．４５：１．８５、少なくとも約１：０．５０：１．８５、少なくとも約１：０．５５：１．８５、少なくとも約１：０．６０：１．８５、少なくとも約１：０．６５：１．８５、少なくとも約１：０．７０：１．８５、少なくとも約１：０．７５：１．８５、少なくとも約１：０．８０：１．８５、少なくとも約１：０．８５：１．８５、少なくとも約１：０．９０：１．８５、少なくとも約１：０．９５：１．８５、少なくとも約１：１：１．８５、少なくとも約１：１．０５：１．８５、少なくとも約１：１．１０：１．８５、少なくとも約１：１．１５：１．８５、少なくとも約１：１．２０：１．８５、少なくとも約１：１．２５：１．８５、少なくとも約１：１．３０：１．８５、少なくとも約１：１．３５：１．８５、少なくとも約１：１．４０：１．８５、少なくとも約１：１．４５：１．８５、少なくとも約１：１．５０：１．８５、少なくとも約１：１．５５：１．８５、少なくとも約１：１．６０：１．８５、少なくとも約１：１．６５：１．８５、少なくとも約１：１．７０：１．８５、少なくとも約１：１．７５：１．８５、少なくとも約１：１．８０：１．８５、少なくとも約１：１．８５：１．８５、少なくとも約１：１．９０：１．８５、少なくとも約１：１．９５：１．８５または少なくとも約１：２：１．８５でありうる。

【０３６９】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．９０、少なくとも約１：０．３０：１．９０、少なくとも約１：０．３５：１．９０、少なくとも約１：０．４０：１．９０、少なくとも約１：０．４５：１．９０、少なくとも約１：０．５０：１．９０、少なくとも約１：０．５５：１．９０、少なくとも約１：０．６０：１．９０、少なくとも約１：０．６５：１．９０、少なくとも約１：０．７０：１．９０、少なくとも約１：０．７５：１．９０、少なくとも約１：０．８０：１．９０、少なくとも約１：０．８５：１．９０、少なくとも約１：０．９０：１．９０、少なくとも約１：０．９５：１．９０、少なくとも約１：１：１．９０、少なくとも約１：１．０５：１．９０、少なくとも約１：１．１０：１．９０、少なくとも約１：１．１５：１．９０、少なくとも約１：１．２０：１．９０、少なくとも約１：１．２５：１．９０、少なくとも約１：１．３０：１．９０、少なくとも約１：１．３５：１．９０、少なくとも約１：１．４０：１．９０、少なくとも約１：１．４５：１．９０、少なくとも約１：１．５０：１．９０、少なくとも約１：１．５５：１．９０、少なくとも約１：１．６０：１．９０、少なくとも約１：１．６５：１．９０、少なくとも約１：１．７０：１．９０、少なくとも約１：１．７５：１．９０、少なくとも約１：１．８０：１．９０、少なくとも約１：１．８５：１．９０、少なくとも約１：１．９０：１．９０、少なくとも約１：１．９５：１．９０または少なくとも約１：２：１．９０でありうる。

【０３７０】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．９５、少なくとも約１：０．３０：１．９５、少なくとも約１：０．３５：１．９５、少なくとも約１：０．４０：１．９５、少なくとも約１：０．４５：１．９５、少なくとも約１：０．５０：１．９５、少なくとも約１：０．５５：１．９５、少なくとも約１：０．６０：１．９５、少なくとも約１：０．６５：１．９５、少なくとも約１：０．７０：１．９５、少なくとも約１

：０．７５：１．９５、少なくとも約１：０．８０：１．９５、少なくとも約１：０．８５：１．９５、少なくとも約１：０．９０：１．９５、少なくとも約１：０．９５：１．９５、少なくとも約１：１：１．９５、少なくとも約１：１．０５：１．９５、少なくとも約１：１．１０：１．９５、少なくとも約１：１．１５：１．９５、少なくとも約１：１．２０：１．９５、少なくとも約１：１．２５：１．９５、少なくとも約１：１．３０：１．９５、少なくとも約１：１．３５：１．９５、少なくとも約１：１．４０：１．９５、少なくとも約１：１．４５：１．９５、少なくとも約１：１．５０：１．９５、少なくとも約１：１．５５：１．９５、少なくとも約１：１．６０：１．９５、少なくとも約１：１．６５：１．９５、少なくとも約１：１．７０：１．９５、少なくとも約１：１．７５：１．９５、少なくとも約１：１．８０：１．９５、少なくとも約１：１．８５：１．９５、少なくとも約１：１．９０：１．９５、少なくとも約１：１．９５：１．９５または少なくとも約１：２：１．９５でありうる。

【０３７１】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：２、少なくとも約１：０．３０：２、少なくとも約１：０．３５：２、少なくとも約１：０．４０：２、少なくとも約１：０．４５：２、少なくとも約１：０．５０：２、少なくとも約１：０．５５：２、少なくとも約１：０．６０：２、少なくとも約１：０．６５：２、少なくとも約１：０．７０：２、少なくとも約１：０．７５：２、少なくとも約１：０．８０：２、少なくとも約１：０．８５：２、少なくとも約１：０．９０：２、少なくとも約１：０．９５：２、少なくとも約１：１：２、少なくとも約１：１．０５：２、少なくとも約１：１．１０：２、少なくとも約１：１．１５：２、少なくとも約１：１．２０：２、少なくとも約１：１．２５：２、少なくとも約１：１．３０：２、少なくとも約１：１．３５：２、少なくとも約１：１．４０：２、少なくとも約１：１．４５：２、少なくとも約１：１．５０：２、少なくとも約１：１．５５：２、少なくとも約１：１．６０：２、少なくとも約１：１．６５：２、少なくとも約１：１．７０：２、少なくとも約１：１．７５：２、少なくとも約１：１．８０：２、少なくとも約１：１．８５：２、少なくとも約１：１．９０：２、少なくとも約１：１．９５：２または少なくとも約１：２：２でありうる。

【０３７２】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．２５、少なくとも約１：０．３０：０．３０、少なくとも約１：０．３５：０．３５、少なくとも約１：０．４０：０．４０、少なくとも約１：０．４５：０．４５、少なくとも約１：０．５０：０．５０．少なくとも約１：０．５５：０．５５、少なくとも約１：０．６０：０．６０、少なくとも約１：０．６５：０．６５、少なくとも約１：０．７０：０．７０、少なくとも約１：０．７５：０．７５、少なくとも約１：０．８０：０．８０、少なくとも約１：０．８５：０．８５、少なくとも約１：０．９０：０．９０、少なくとも約１：０．９５：０．９５、少なくとも約１：１：１、少なくとも約１：１．０５：１．０５、少なくとも約１：１．１０：１．１０、少なくとも約１：１．１５：１．１５、少なくとも約１：１．２０：１．２０、少なくとも約１：１．２５：１．２５、少なくとも約１：１．３０：１．３０、少なくとも約１：１．３５：１．３５、少なくとも約１：１．４０：１．４０、少なくとも約１：１．４５：１．４５、少なくとも約１：１．５０：１．５０、少なくとも約１：１．５５：１．５５、少なくとも約１：１．６０：１．６０、少なくとも約１：１．６５：１．６５、少なくとも約１：１．７０：１．７０、少なくとも約１：１．７５：１．７５、少なくとも約１：１．８０：１．８０、少なくとも約１：１．８５：１．８５、少なくとも約１：１．９０：１．９０、少なくとも約１：１．９５：１．９５または少なくとも約１：２：２でありうる。

【０３７３】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．３０、少なくとも約１：０

．２５：０．３５、少なくとも約１：０．２５：０．４０、少なくとも約１：０．２５：０．４５、少なくとも約１：０．２５：０．５０、少なくとも約１：０．２５：０．５５、少なくとも約１：０．２５：０．６０、少なくとも約１：０．２５：０．６５、少なくとも約１：０．２５：０．７０、少なくとも約１：０．２５：０．７５、少なくとも約１：０．２５：０．８０、少なくとも約１：０．２５：０．８５、少なくとも約１：０．２５：０．９０、少なくとも約１：０．２５：０．９５、少なくとも約１：０．２５：１、少なくとも約１：０．２５：１．０５、少なくとも約１：０．２５：１．１０、少なくとも約１：０．２５：１．１５、少なくとも約１：０．２５：１．２０、少なくとも約１：０．２５：１．２５、少なくとも約１：０．２５：１．３０、少なくとも約１：０．２５：１．３５、少なくとも約１：０．２５：１．４０、少なくとも約１：０．２５：１．４５、少なくとも約１：０．２５：１．５０、少なくとも約１：０．２５：１．５５、少なくとも約１：０．２５：１．６０、少なくとも約１：０．２５：１．６５、少なくとも約１：０．２５：１．７０、少なくとも約１：０．２５：１．７５、少なくとも約１：０．２５：１．８０、少なくとも約１：０．２５：１．８５、少なくとも約１：０．２５：１．９０、少なくとも約１：０．２５：１．９５または少なくとも約１：０．２５：２でありうる。

【０３７４】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．３０：０．２５、少なくとも約１：０．３０：０．３０、少なくとも約１：０．３０：０．３５、少なくとも約１：０．３０：０．４０、少なくとも約１：０．３０：０．４５、少なくとも約１：０．３０：０．５０、少なくとも約１：０．３０：０．５５、少なくとも約１：０．３０：０．６０、少なくとも約１：０．３０：０．６５、少なくとも約１：０．３０：０．７０、少なくとも約１：０．３０：０．７５、少なくとも約１：０．３０：０．８０、少なくとも約１：０．３０：０．８５、少なくとも約１：０．３０：０．９０、少なくとも約１：０．３０：０．９５、少なくとも約１：０．３０：１、少なくとも約１：０．３０：１．０５、少なくとも約１：０．３０：１．１０、少なくとも約１：０．３０：１．１５、少なくとも約１：０．３０：１．２０、少なくとも約１：０．３０：１．２５、少なくとも約１：０．３０：１．３０、少なくとも約１：０．３０：１．３５、少なくとも約１：０．３０：１．４０、少なくとも約１：０．３０：１．４５、少なくとも約１：０．３０：１．５０、少なくとも約１：０．３０：１．５５、少なくとも約１：０．３０：１．６０、少なくとも約１：０．３０：１．６５、少なくとも約１：０．３０：１．７０、少なくとも約１：０．３０：１．７５、少なくとも約１：０．３０：１．８０、少なくとも約１：０．３０：１．８５、少なくとも約１：０．３０：１．９０、少なくとも約１：０．３０：１．９５または少なくとも約１：０．３０：２でありうる。

【０３７５】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．３５：０．２５、少なくとも約１：０．３５：０．３０、少なくとも約１：０．３５：０．３５、少なくとも約１：０．３５：０．４０、少なくとも約１：０．３５：０．４５、少なくとも約１：０．３５：０．５０、少なくとも約１：０．３５：０．５５、少なくとも約１：０．３５：０．６０、少なくとも約１：０．３５：０．６５、少なくとも約１：０．３５：０．７０、少なくとも約１：０．３５：０．７５、少なくとも約１：０．３５：０．８０、少なくとも約１：０．３５：０．８５、少なくとも約１：０．３５：０．９０、少なくとも約１：０．３５：０．９５、少なくとも約１：０．３５：１、少なくとも約１：０．３５：１．０５、少なくとも約１：０．３５：１．１０、少なくとも約１：０．３５：１．１５、少なくとも約１：０．３５：１．２０、少なくとも約１：０．３５：１．２５、少なくとも約１：０．３５：１．３０、少なくとも約１：０．３５：１．３５、少なくとも約１：０．３５：１．４０、少なくとも約１：０．３５：１．４５、少なくとも約１：０．３５：１．５０、少なくとも約１：０．３５：１．５５、少なくとも約１：０．３５：１．６０、少なくとも約

１：０．３５：１．６５、少なくとも約１：０．３５：１．７０、少なくとも約１：０．３５：１．７５、少なくとも約１：０．３５：１．８０、少なくとも約１：０．３５：１．８５、少なくとも約１：０．３５：１．９０、少なくとも約１：０．３５：１．９５または少なくとも約１：０．３５：２でありうる。

【０３７６】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．４０：０．２５、少なくとも約１：０．４０：０．３０、少なくとも約１：０．４０：０．３５、少なくとも約１：０．４０：０．４０、少なくとも約１：０．４０：０．４５、少なくとも約１：０．４０：０．５０、少なくとも約１：０．４０：０．５５、少なくとも約１：０．４０：０．６０、少なくとも約１：０．４０：０．６５、少なくとも約１：０．４０：０．７０、少なくとも約１：０．４０：０．７５、少なくとも約１：０．４０：０．８０、少なくとも約１：０．４０：０．８５、少なくとも約１：０．４０：０．９０、少なくとも約１：０．４０：０．９５、少なくとも約１：０．４０：１、少なくとも約１：０．４０：１．０５、少なくとも約１：０．４０：１．１０、少なくとも約１：０．４０：１．１５、少なくとも約１：０．４０：１．２０、少なくとも約１：０．４０：１．２５、少なくとも約１：０．４０：１．３０、少なくとも約１：０．４０：１．３５、少なくとも約１：０．４０：１．４０、少なくとも約１：０．４０：１．４５、少なくとも約１：０．４０：１．５０、少なくとも約１：０．４０：１．５５、少なくとも約１：０．４０：１．６０、少なくとも約１：０．４０：１．６５、少なくとも約１：０．４０：１．７０、少なくとも約１：０．４０：１．７５、少なくとも約１：０．４０：１．８０、少なくとも約１：０．４０：１．８５、少なくとも約１：０．４０：１．９０、少なくとも約１：０．４０：１．９５または少なくとも約１：０．４０：２でありうる。

【０３７７】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．４５：０．２５、少なくとも約１：０．４５：０．３０、少なくとも約１：０．４５：０．３５、少なくとも約１：０．４５：０．４０、少なくとも約１：０．４５：０．４５、少なくとも約１：０．４５：０．５０、少なくとも約１：０．４５：０．５５、少なくとも約１：０．４５：０．６０、少なくとも約１：０．４５：０．６５、少なくとも約１：０．４５：０．７０、少なくとも約１：０．４５：０．７５、少なくとも約１：０．４５：０．８０、少なくとも約１：０．４５：０．８５、少なくとも約１：０．４５：０．９０、少なくとも約１：０．４５：０．９５、少なくとも約１：０．４５：１、少なくとも約１：０．４５：１．０５、少なくとも約１：０．４５：１．１０、少なくとも約１：０．４５：１．１５、少なくとも約１：０．４５：１．２０、少なくとも約１：０．４５：１．２５、少なくとも約１：０．４５：１．３０、少なくとも約１：０．４５：１．３５、少なくとも約１：０．４５：１．４０、少なくとも約１：０．４５：１．４５、少なくとも約１：０．４５：１．５０、少なくとも約１：０．４５：１．５５、少なくとも約１：０．４５：１．６０、少なくとも約１：０．４５：１．６５、少なくとも約１：０．４５：１．７０、少なくとも約１：０．４５：１．７５、少なくとも約１：０．４５：１．８０、少なくとも約１：０．４５：１．８５、少なくとも約１：０．４５：１．９０、少なくとも約１：０．４５：１．９５または少なくとも約１：０．４５：２でありうる。

【０３７８】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．５０：０．２５、少なくとも約１：０．５０：０．３０、少なくとも約１：０．５０：０．３５、少なくとも約１：０．５０：０．４０、少なくとも約１：０．５０：０．４５、少なくとも約１：０．５０：０．５０、少なくとも約１：０．５０：０．５５、少なくとも約１：０．５０：０．６０、少なくとも約１：０．５０：０．６５、少なくとも約１：０．５０：０．７０、少なくとも約１：０．５０：０．７５、少なくとも約１：０．５０：０．８０、少なくとも約１：０．５

０：０．８５、少なくとも約１：０．５０：０．９０、少なくとも約１：０．５０：０．９５、少なくとも約１：０．５０：１、少なくとも約１：０．５０：１．０５、少なくとも約１：０．５０：１．１０、少なくとも約１：０．５０：１．１５、少なくとも約１：０．５０：１．２０、少なくとも約１：０．５０：１．２５、少なくとも約１：０．５０：１．３０、少なくとも約１：０．５０：１．３５、少なくとも約１：０．５０：１．４０、少なくとも約１：０．５０：１．４５、少なくとも約１：０．５０：１．５０、少なくとも約１：０．５０：１．５５、少なくとも約１：０．５０：１．６０、少なくとも約１：０．５０：１．６５、少なくとも約１：０．５０：１．７０、少なくとも約１：０．５０：１．７５、少なくとも約１：０．５０：１．８０、少なくとも約１：０．５０：１．８５、少なくとも約１：０．５０：１．９０、少なくとも約１：０．５０：１．９５または少なくとも約１：０．５０：２でありうる。

【０３７９】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．５５：０．２５、少なくとも約１：０．５５：０．３０、少なくとも約１：０．５５：０．３５、少なくとも約１：０．５５：０．４０、少なくとも約１：０．５５：０．４５、少なくとも約１：０．５５：０．５０、少なくとも約１：０．５５：０．５５、少なくとも約１：０．５５：０．６０、少なくとも約１：０．５５：０．６５、少なくとも約１：０．５５：０．７０、少なくとも約１：０．５５：０．７５、少なくとも約１：０．５５：０．８０、少なくとも約１：０．５５：０．８５、少なくとも約１：０．５５：０．９０、少なくとも約１：０．５５：０．９５、少なくとも約１：０．５５：１、少なくとも約１：０．５５：１．０５、少なくとも約１：０．５５：１．１０、少なくとも約１：０．５５：１．１５、少なくとも約１：０．５５：１．２０、少なくとも約１：０．５５：１．２５、少なくとも約１：０．５５：１．３０、少なくとも約１：０．５５：１．３５、少なくとも約１：０．５５：１．４０、少なくとも約１：０．５５：１．４５、少なくとも約１：０．５５：１．５０、少なくとも約１：０．５５：１．５５、少なくとも約１：０．５５：１．６０、少なくとも約１：０．５５：１．６５、少なくとも約１：０．５５：１．７０、少なくとも約１：０．５５：１．７５、少なくとも約１：０．５５：１．８０、少なくとも約１：０．５５：１．８５、少なくとも約１：０．５５：１．９０、１：０．５５：１．９５または少なくとも約１：０．５５：２でありうる。

【０３８０】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．６０：０．２５、少なくとも約１：０．６０：０．３０、少なくとも約１：０．６０：０．３５、少なくとも約１：０．６０：０．４０、少なくとも約１：０．６０：０．４５、少なくとも約１：０．６０：０．５０、少なくとも約１：０．６０：０．５５、少なくとも約１：０．６０：０．６０、少なくとも約１：０．６０：０．６５、少なくとも約１：０．６０：０．７０、少なくとも約１：０．６０：０．７５、少なくとも約１：０．６０：０．８０、少なくとも約１：０．６０：０．８５、少なくとも約１：０．６０：０．９０、少なくとも約１：０．６０：０．９５、少なくとも約１：０．６０：１、少なくとも約１：０．６０：１．０５、少なくとも約１：０．６０：１．１０、少なくとも約１：０．６０：１．１５、少なくとも約１：０．６０：１．２０、少なくとも約１：０．６０：１．２５、少なくとも約１：０．６０：１．３０、少なくとも約１：０．６０：１．３５、少なくとも約１：０．６０：１．４０、少なくとも約１：０．６０：１．４５、少なくとも約１：０．６０：１．５０、少なくとも約１：０．６０：１．５５、少なくとも約１：０．６０：１．６０、少なくとも約１：０．６０：１．６５、少なくとも約１：０．６０：１．７０、少なくとも約１：０．６０：１．７５、少なくとも約１：０．６０：１．８０、少なくとも約１：０．６０：１．８５、少なくとも約１：０．６０：１．９０、少なくとも約１：０．６０：１．９５または少なくとも約１：０．６０：２でありうる。

【０３８１】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．６５：０．２５、少なくとも約１：０．６５：０．３０、少なくとも約１：０．６５：０．３５、少なくとも約１：０．６５：０．４０、少なくとも約１：０．６５：０．４５、少なくとも約１：０．６５：０．５０、少なくとも約１：０．６５：０．５５、少なくとも約１：０．６５：０．６０、少なくとも約１：０．６５：０．６５、少なくとも約１：０．６５：０．７０、少なくとも約１：０．６５：０．７５、少なくとも約１：０．６５：０．８０、少なくとも約１：０．６５：０．８５、少なくとも約１：０．６５：０．９０、少なくとも約１：０．６５：０．９５、少なくとも約１：０．６５：１、少なくとも約１：０．６５：１．０５、少なくとも約１：０．６５：１．１０、少なくとも約１：０．６５：１．１５、少なくとも約１：０．６５：１．２０、少なくとも約１：０．６５：１．２５、少なくとも約１：０．６５：１．３０、少なくとも約１：０．６５：１．３５、少なくとも約１：０．６５：１．４０、少なくとも約１：０．６５：１．４５、少なくとも約１：０．６５：１．５０、少なくとも約１：０．６５：１．５５、少なくとも約１：０．６５：１．６０、少なくとも約１：０．６５：１．６５、少なくとも約１：０．６５：１．７０、少なくとも約１：０．６５：１．７５、少なくとも約１：０．６５：１．８０、少なくとも約１：０．６５：１．８５、少なくとも約１：０．６５：１．９０、少なくとも約１：０．６５：１．９５または少なくとも約１：０．６５：２でありうる。

【０３８２】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．７０：０．２５、少なくとも約１：０．７０：０．３０、少なくとも約１：０．７０：０．３５、少なくとも約１：０．７０：０．４０、少なくとも約１：０．７０：０．４５、少なくとも約１：０．７０：０．５０、少なくとも約１：０．７０：０．５５、少なくとも約１：０．７０：０．６０、少なくとも約１：０．７０：０．６５、少なくとも約１：０．７０：０．７０、少なくとも約１：０．７０：０．７５、少なくとも約１：０．７０：０．８０、少なくとも約１：０．７０：０．８５、少なくとも約１：０．７０：０．９０、少なくとも約１：０．７０：０．９５、少なくとも約１：０．７０：１、少なくとも約１：０．７０：１．０５、少なくとも約１：０．７０：１．１０、少なくとも約１：０．７０：１．１５、少なくとも約１：０．７０：１．２０、少なくとも約１：０．７０：１．２５、少なくとも約１：０．７０：１．３０、少なくとも約１：０．７０：１．３５、少なくとも約１：０．７０：１．４０、少なくとも約１：０．７０：１．４５、少なくとも約１：０．７０：１．５０、少なくとも約１：０．７０：１．５５、少なくとも約１：０．７０：１．６０、少なくとも約１：０．７０：１．６５、少なくとも約１：０．７０：１．７０、少なくとも約１：０．７０：１．７５、少なくとも約１：０．７０：１．８０、少なくとも約１：０．７０：１．８５、少なくとも約１：０．７０：１．９０、少なくとも約１：０．７０：１．９５または少なくとも約１：０．７０：２でありうる。

【０３８３】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．７５：０．２５、少なくとも約１：０．７５：０．３０、少なくとも約１：０．７５：０．３５、少なくとも約１：０．７５：０．４０、少なくとも約１：０．７５：０．４５、少なくとも約１：０．７５：０．５０、少なくとも約１：０．７５：０．５５、少なくとも約１：０．７５：０．６０、少なくとも約１：０．７５：０．６５、少なくとも約１：０．７５：０．７０、少なくとも約１：０．７５：０．７５、少なくとも約１：０．７５：０．８０、少なくとも約１：０．７５：０．８５、少なくとも約１：０．７５：０．９０、少なくとも約１：０．７５：０．９５、少なくとも約１：０．７５：１、少なくとも約１：０．７５：１．０５、少なくとも約１：０．７５：１．１０、少なくとも約１：０．７５：１．１５、少なくとも約１：０．７５：１．２０、少なくとも約１：０．７５：１．２５、少なくとも約１：０．７５：１．３０、少なくとも約１：０．７５：１．３５、少なくとも約１：０．７５：１．４

０、少なくとも約１：０．７５：１．４５、少なくとも約１：０．７５：１．５０、少なくとも約１：０．７５：１．５５、少なくとも約１：０．７５：１．６０、少なくとも約１：０．７５：１．６５、少なくとも約１：０．７５：１．７０、少なくとも約１：０．７５：１．７５、少なくとも約１：０．７５：１．８０、少なくとも約１：０．７５：１．８５、少なくとも約１：０．７５：１．９０、少なくとも約１：０．７５：１．９５または少なくとも約１：０．７５：２でありうる。

【０３８４】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．８０：０．２５、少なくとも約１：０．８０：０．３０、少なくとも約１：０．８０：０．３５、少なくとも約１：０．８０：０．４０、少なくとも約１：０．８０：０．４５、少なくとも約１：０．８０：０．５０、少なくとも約１：０．８０：０．５５、少なくとも約１：０．８０：０．６０、少なくとも約１：０．８０：０．６５、少なくとも約１：０．８０：０．７０、少なくとも約１：０．８０：０．７５、少なくとも約１：０．８０：０．８０、少なくとも約１：０．８０：０．８５、少なくとも約１：０．８０：０．９０、少なくとも約１：０．８０：０．９５、少なくとも約１：０．８０：１、少なくとも約１：０．８０：１．０５、少なくとも約１：０．８０：１．１０、少なくとも約１：０．８０：１．１５、少なくとも約１：０．８０：１．２０、少なくとも約１：０．８０：１．２５、少なくとも約１：０．８０：１．３０、少なくとも約１：０．８０：１．３５、少なくとも約１：０．８０：１．４０、少なくとも約１：０．８０：１．４５、少なくとも約１：０．８０：１．５０、少なくとも約１：０．８０：１．５５、少なくとも約１：０．８０：１．６０、少なくとも約１：０．８０：１．６５、少なくとも約１：０．８０：１．７０、少なくとも約１：０．８０：１．７５、少なくとも約１：０．８０：１．８０、少なくとも約１：０．８０：１．８５、少なくとも約１：０．８０：１．９０、少なくとも約１：０．８０：１．９５または少なくとも約１：０．８０：２でありうる。

【０３８５】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．８５：０．２５、少なくとも約１：０．８５：０．３０、少なくとも約１：０．８５：０．３５、少なくとも約１：０．８５：０．４０、少なくとも約１：０．８５：０．４５、少なくとも約１：０．８５：０．５０、少なくとも約１：０．８５：０．５５、少なくとも約１：０．８５：０．６０、少なくとも約１：０．８５：０．６５、少なくとも約１：０．８５：０．７０、少なくとも約１：０．８５：０．７５、少なくとも約１：０．８５：０．８０、少なくとも約１：０．８５：０．８５、少なくとも約１：０．８５：０．９０、少なくとも約１：０．８５：０．９５、少なくとも約１：０．８５：１、少なくとも約１：０．８５：１．０５、少なくとも約１：０．８５：１．１０、少なくとも約１：０．８５：１．１５、少なくとも約１：０．８５：１．２０、少なくとも約１：０．８５：１．２５、少なくとも約１：０．８５：１．３０、少なくとも約１：０．８５：１．３５、少なくとも約１：０．８５：１．４０、少なくとも約１：０．８５：１．４５、少なくとも約１：０．８５：１．５０、少なくとも約１：０．８５：１．５５、少なくとも約１：０．８５：１．６０、少なくとも約１：０．８５：１．６５、少なくとも約１：０．８５：１．７０、少なくとも約１：０．８５：１．７５、少なくとも約１：０．８５：１．８０、少なくとも約１：０．８５：１．８５、少なくとも約１：０．８５：１．９０、少なくとも約１：０．８５：１．９５または少なくとも約１：０．８５：２でありうる。

【０３８６】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．９０：０．２５、少なくとも約１：０．９０：０．３０、少なくとも約１：０．９０：０．３５、少なくとも約１：０．９０：０．４０、少なくとも約１：０．９０：０．４５、少なくとも約１：０．９０：０．５０、少なくとも約１：０．９０：０．５５、少なくとも約１：０．９０：０．６０、少なく

とも約１：０．９０：０．６５、少なくとも約１：０．９０：０．７０、少なくとも約１：０．９０：０．７５、少なくとも約１：０．９０：０．８０、少なくとも約１：０．９０：０．８５、少なくとも約１：０．９０：０．９０、少なくとも約１：０．９０：０．９５、少なくとも約１：０．９０：１、少なくとも約１：０．９０：１．０５、少なくとも約１：０．９０：１．１０、少なくとも約１：０．９０：１．１５、少なくとも約１：０．９０：１．２０、少なくとも約１：０．９０：１．２５、少なくとも約１：０．９０：１．３０、少なくとも約１：０．９０：１．３５、少なくとも約１：０．９０：１．４０、少なくとも約１：０．９０：１．４５、少なくとも約１：０．９０：１．５０、少なくとも約１：０．９０：１．５５、少なくとも約１：０．９０：１．６０、少なくとも約１：０．９０：１．６５、少なくとも約１：０．９０：１．７０、少なくとも約１：０．９０：１．７５、少なくとも約１：０．９０：１．８０、少なくとも約１：０．９０：１．８５、少なくとも約１：０．９０：１．９０、少なくとも約１：０．９０：１．９５または少なくとも約１：０．９０：２でありうる。

【０３８７】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．９５：０．２５、少なくとも約１：０．９５：０．３０、少なくとも約１：０．９５：０．３５、少なくとも約１：０．９５：０．４０、少なくとも約１：０．９５：０．４５、少なくとも約１：０．９５：０．５０、少なくとも約１：０．９５：０．５５、少なくとも約１：０．９５：０．６０、少なくとも約１：０．９５：０．６５、少なくとも約１：０．９５：０．７０、少なくとも約１：０．９５：０．７５、少なくとも約１：０．９５：０．８０、少なくとも約１：０．９５：０．８５、少なくとも約１：０．９５：０．９０、少なくとも約１：０．９５：０．９５、少なくとも約１：０．９５：１、少なくとも約１：０．９５：１．０５、少なくとも約１：０．９５：１．１０、少なくとも約１：０．９５：１．１５、少なくとも約１：０．９５：１．２０、少なくとも約１：０．９５：１．２５、少なくとも約１：０．９５：１．３０、少なくとも約１：０．９５：１．３５、少なくとも約１：０．９５：１．４０、少なくとも約１：０．９５：１．４５、少なくとも約１：０．９５：１．５０、少なくとも約１：０．９５：１．５５、少なくとも約１：０．９５：１．６０、少なくとも約１：０．９５：１．６５、少なくとも約１：０．９５：１．７０、少なくとも約１：０．９５：１．７５、少なくとも約１：０．９５：１．８０、少なくとも約１：０．９５：１．８５、少なくとも約１：０．９５：１．９０、少なくとも約１：０．９５：１．９５または少なくとも約１：０．９５：２でありうる。

【０３８８】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１：０．２５、少なくとも約１：１：０．３０、少なくとも約１：１：０．３５、少なくとも約１：１：０．４０、少なくとも約１：１：０．４５、少なくとも約１：１：０．５０、少なくとも約１：１：０．５５、少なくとも約１：１：０．６０、少なくとも約１：１：０．６５、少なくとも約１：１：０．７０、少なくとも約１：１：０．７５、少なくとも約１：１：０．８０、少なくとも約１：１：０．８５、少なくとも約１：１：０．９０、少なくとも約１：１：０．９５、少なくとも約１：１：１、少なくとも約１：１：１．０５、少なくとも約１：１：１．１０、少なくとも約１：１：１．１５、少なくとも約１：１：１．２０、少なくとも約１：１：１．２５、少なくとも約１：１：１．３０、少なくとも約１：１：１．３５、少なくとも約１：１：１．４０、少なくとも約１：１：１．４５、少なくとも約１：１：１．５０、少なくとも約１：１：１．５５、少なくとも約１：１：１．６０、少なくとも約１：１：１．６５、少なくとも約１：１：１．７０、少なくとも約１：１：１．７５、少なくとも約１：１：１．８０、少なくとも約１：１：１．８５、少なくとも約１：１：１．９０、少なくとも約１：１：１．９５または少なくとも約１：１：２でありうる。

【０３８９】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９

６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．０５：０．２５、少なくとも約１：１．０５：０．３０、少なくとも約１：１．０５：０．３５、少なくとも約１：１．０５：０．４０、少なくとも約１：１．０５：０．４５、少なくとも約１：１．０５：０．５０、少なくとも約１：１．０５：０．５５、少なくとも約１：１．０５：０．６０、少なくとも約１：１．０５：０．６５、少なくとも約１：１．０５：０．７０、少なくとも約１：１．０５：０．７５、少なくとも約１：１．０５：０．８０、少なくとも約１：１．０５：０．８５、少なくとも約１：１．０５：０．９０、少なくとも約１：１．０５：０．９５、少なくとも約１：１．０５：１、少なくとも約１：１．０５：１．０５、少なくとも約１：１．０５：１．１０、少なくとも約１：１．０５：１．１５、少なくとも約１：１．０５：１．２０、少なくとも約１：１．０５：１．２５、少なくとも約１：１．０５：１．３０、少なくとも約１：１．０５：１．３５、少なくとも約１：１．０５：１．４０、少なくとも約１：１．０５：１．４５、少なくとも約１：１．０５：１．５０、少なくとも約１：１．０５：１．５５、少なくとも約１：１．０５：１．６０、少なくとも約１：１．０５：１．６５、少なくとも約１：１．０５：１．７０、少なくとも約１：１．０５：１．７５、少なくとも約１：１．０５：１．８０、少なくとも約１：１．０５：１．８５、少なくとも約１：１．０５：１．９０、少なくとも約１：１．０５：１．９５または少なくとも約１：１．０５：２でありうる。

【０３９０】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．１０：０．２５、少なくとも約１：１．１０：０．３０、少なくとも約１：１．１０：０．３５、少なくとも約１：１．１０：０．４０、少なくとも約１：１．１０：０．４５、少なくとも約１：１．１０：０．５０、少なくとも約１：１．１０：０．５５、少なくとも約１：１．１０：０．６０、少なくとも約１：１．１０：０．６５、少なくとも約１：１．１０：０．７０、少なくとも約１：１．１０：０．７５、少なくとも約１：１．１０：０．８０、少なくとも約１：１．１０：０．８５、少なくとも約１：１．１０：０．９０、少なくとも約１：１．１０：０．９５、少なくとも約１：１．１０：１、少なくとも約１：１．１０：１．０５、少なくとも約１：１．１０：１．１０、少なくとも約１：１．１０：１．１５、少なくとも約１：１．１０：１．２０、少なくとも約１：１．１０：１．２５、少なくとも約１：１．１０：１．３０、少なくとも約１：１．１０：１．３５、少なくとも約１：１．１０：１．４０、少なくとも約１：１．１０：１．４５、少なくとも約１：１．１０：１．５０、少なくとも約１：１．１０：１．５５、少なくとも約１：１．１０：１．６０、少なくとも約１：１．１０：１．６５、少なくとも約１：１．１０：１．７０、少なくとも約１：１．１０：１．７５、少なくとも約１：１．１０：１．８０、少なくとも約１：１．１０：１．８５、少なくとも約１：１．１０：１．９０、少なくとも約１：１．１０：１．９５または少なくとも約１：１．１０：２でありうる。

【０３９１】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．１５：０．２５、少なくとも約１：１．１５：０．３０、少なくとも約１：１．１５：０．３５、少なくとも約１：１．１５：０．４０、少なくとも約１：１．１５：０．４５、少なくとも約１：１．１５：０．５０、少なくとも約１：１．１５：０．５５、少なくとも約１：１．１５：０．６０、少なくとも約１：１．１５：０．６５、少なくとも約１：１．１５：０．７０、少なくとも約１：１．１５：０．７５、少なくとも約１：１．１５：０．８０、少なくとも約１：１．１５：０．８５、少なくとも約１：１．１５：０．９０、少なくとも約１：１．１５：０．９５、少なくとも約１：１．１５：１、少なくとも約１：１．１５：１．０５、少なくとも約１：１．１５：１．１０、少なくとも約１：１．１５：１．１５、少なくとも約１：１．１５：１．２０、少なくとも約１：１．１５：１．２５、少なくとも約１：１．１５：１．３０、少なくとも約１：１．１５：１．３５、少なくとも約１：１．１５：１．４０、少なくとも約１：１．１５：１．４５、少なくとも約１：１．１５：１．５０、少な

くとも約１：１．１５：１．５５、少なくとも約１：１．１５：１．６０、少なくとも約１：１．１５：１．６５、少なくとも約１：１．１５：１．７０、少なくとも約１：１．１５：１．７５、少なくとも約１：１．１５：１．８０、少なくとも約１：１．１５：１．８５、少なくとも約１：１．１５：１．９０、少なくとも約１：１．１５：１．９５または少なくとも約１：１．１５：２でありうる。

【０３９２】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．２０：０．２５、少なくとも約１：１．２０：０．３０、少なくとも約１：１．２０：０．３５、少なくとも約１：１．２０：０．４０、少なくとも約１：１．２０：０．４５、少なくとも約１：１．２０：０．５０、少なくとも約１：１．２０：０．５５、少なくとも約１：１．２０：０．６０、少なくとも約１：１．２０：０．６５、少なくとも約１：１．２０：０．７０、少なくとも約１：１．２０：０．７５、少なくとも約１：１．２０：０．８０、少なくとも約１：１．２０：０．８５、少なくとも約１：１．２０：０．９０、少なくとも約１：１．２０：０．９５、少なくとも約１：１．２０：１、少なくとも約１：１．２０：１．０５、少なくとも約１：１．２０：１．１０、少なくとも約１：１．２０：１．１５、少なくとも約１：１．２０：１．２０、少なくとも約１：１．２０：１．２５、少なくとも約１：１．２０：１．３０、少なくとも約１：１．２０：１．３５、少なくとも約１：１．２０：１．４０、少なくとも約１：１．２０：１．４５、少なくとも約１：１．２０：１．５０、少なくとも約１：１．２０：１．５５、少なくとも約１：１．２０：１．６０、少なくとも約１：１．２０：１．６５、少なくとも約１：１．２０：１．７０、少なくとも約１：１．２０：１．７５、少なくとも約１：１．２０：１．８０、少なくとも約１：１．２０：１．８５、少なくとも約１：１．２０：１．９０、少なくとも約１：１．２０：１．９５または少なくとも約１：１．２０：２でありうる。

【０３９３】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．２５：０．２５、少なくとも約１：１．２５：０．３０、少なくとも約１：１．２５：０．３５、少なくとも約１：１．２５：０．４０、少なくとも約１：１．２５：０．４５、少なくとも約１：１．２５：０．５０、少なくとも約１：１．２５：０．５５、少なくとも約１：１．２５：０．６０、少なくとも約１：１．２５：０．６５、少なくとも約１：１．２５：０．７０、少なくとも約１：１．２５：０．７５、少なくとも約１：１．２５：０．８０、少なくとも約１：１．２５：０．８５、少なくとも約１：１．２５：０．９０、少なくとも約１：１．２５：０．９５、少なくとも約１：１．２５：１、少なくとも約１：１．２５：１．０５、少なくとも約１：１．２５：１．１０、少なくとも約１：１．２５：１．１５、少なくとも約１：１．２５：１．２０、少なくとも約１：１．２５：１．２５、少なくとも約１：１．２５：１．３０、少なくとも約１：１．２５：１．３５、少なくとも約１：１．２５：１．４０、少なくとも約１：１．２５：１．４５、少なくとも約１：１．２５：１．５０、少なくとも約１：１．２５：１．５５、少なくとも約１：１．２５：１．６０、少なくとも約１：１．２５：１．６５、少なくとも約１：１．２５：１．７０、少なくとも約１：１．２５：１．７５、少なくとも約１：１．２５：１．８０、少なくとも約１：１．２５：１．８５、少なくとも約１：１．２５：１．９０、少なくとも約１：１．２５：１．９５または少なくとも約１：１．２５：２でありうる。

【０３９４】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．３０：０．２５、少なくとも約１：１．３０：０．３０、少なくとも約１：１．３０：０．３５、少なくとも約１：１．３０：０．４０、少なくとも約１：１．３０：０．４５、少なくとも約１：１．３０：０．５０、少なくとも約１：１．３０：０．５５、少なくとも約１：１．３０：０．６０、少なくとも約１：１．３０：０．６５、少なくとも約１：１．３０：０．７０、少なくとも約１

：１．３０：０．７５、少なくとも約１：１．３０：０．８０、少なくとも約１：１．３０：０．８５、少なくとも約１：１．３０：０．９０、少なくとも約１：１．３０：０．９５、少なくとも約１：１．３０：１、少なくとも約１：１．３０：１．０５、少なくとも約１：１．３０：１．１０、少なくとも約１：１．３０：１．１５、少なくとも約１：１．３０：１．２０、少なくとも約１：１．３０：１．２５、少なくとも約１：１．３０：１．３０、少なくとも約１：１．３０：１．３５、少なくとも約１：１．３０：１．４０、少なくとも約１：１．３０：１．４５、少なくとも約１：１．３０：１．５０、少なくとも約１：１．３０：１．５５、少なくとも約１：１．３０：１．６０、少なくとも約１：１．３０：１．６５、少なくとも約１：１．３０：１．７０、少なくとも約１：１．３０：１．７５、少なくとも約１：１．３０：１．８０、少なくとも約１：１．３０：１．８５、少なくとも約１：１．３０：１．９０、少なくとも約１：１．３０：１．９５または少なくとも約１：１．３０：２でありうる。

【０３９５】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．３５：０．２５、少なくとも約１：１．３５：０．３０、少なくとも約１：１．３５：０．３５、少なくとも約１：１．３５：０．４０、少なくとも約１：１．３５：０．４５、少なくとも約１：１．３５：０．５０、少なくとも約１：１．３５：０．５５、少なくとも約１：１．３５：０．６５、少なくとも約１：１．３５：０．７０、少なくとも約１：１．３５：０．７５、少なくとも約１：１．３５：０．８０、少なくとも約１：１．３５：０．８５、少なくとも約１：１．３５：０．９０、少なくとも約１：１．３５：０．９５、少なくとも約１：１．３５：１、少なくとも約１：１．３５：１．０５、少なくとも約１：１．３５：１．１０、少なくとも約１：１．３５：１．１５、少なくとも約１：１．３５：１．２０、少なくとも約１：１．３５：１．２５、少なくとも約１：１．３５：１．３０、少なくとも約１：１．３５：１．３５、少なくとも約１：１．３５：１．４０、少なくとも約１：１．３５：１．４５、少なくとも約１：１．３５：１．５０、少なくとも約１：１．３５：１．５５、少なくとも約１：１．３５：１．６０、少なくとも約１：１．３５：１．６５、少なくとも約１：１．３５：１．７０、少なくとも約１：１．３５：１．７５、少なくとも約１：１．３５：１．８０、少なくとも約１：１．３５：１．８５、少なくとも約１：１．３５：１．９０、少なくとも約１：１．３５：１．９５または少なくとも約１：１．３５：２でありうる。

【０３９６】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．４０：０．２５、少なくとも約１：１．４０：０．３０、少なくとも約１：１．４０：０．３５、少なくとも約１：１．４０：０．４０、少なくとも約１：１．４０：０．４５、少なくとも約１：１．４０：０．５０、少なくとも約１：１．４０：０．５５、少なくとも約１：１．４０：０．６０、少なくとも約１：１．４０：０．６５、少なくとも約１：１．４０：０．７０、少なくとも約１：１．４０：０．７５、少なくとも約１：１．４０：０．８０、少なくとも約１：１．４０：０．８５、少なくとも約１：１．４０：０．９０、少なくとも約１：１．４０：０．９５、少なくとも約１：１．４０：１、少なくとも約１：１．４０：１．０５、少なくとも約１：１．４０：１．１０、少なくとも約１：１．４０：１．１５、少なくとも約１：１．４０：１．２０、少なくとも約１：１．４０：１．２５、少なくとも約１：１．４０：１．３０、少なくとも約１：１．４０：１．３５、少なくとも約１：１．４０：１．４０、少なくとも約１：１．４０：１．４５、少なくとも約１：１．４０：１．５０、少なくとも約１：１．４０：１．５５、少なくとも約１：１．４０：１．６０、少なくとも約１：１．４０：１．６５、少なくとも約１：１．４０：１．７０、少なくとも約１：１．４０：１．７５、少なくとも約１：１．４０：１．８０、少なくとも約１：１．４０：１．８５、少なくとも約１：１．４０：１．９０、少なくとも約１：１．４０：１．９５または少なくとも約１：１．４０：２でありうる。

【０３９７】
さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．４５：０．２５、少なくとも約１：１．４５：０．３０、少なくとも約１：１．４５：０．３５、少なくとも約１：１．４５：０．４０、少なくとも約１：１．４５：０．４５、少なくとも約１：１．４５：０．５０、少なくとも約１：１．４５：０．５５、少なくとも約１：１．４５：０．６０、少なくとも約１：１．４５：０．６５、少なくとも約１：１．４５：０．７０、少なくとも約１：１．４５：０．７５、少なくとも約１：１．４５：０．８０、少なくとも約１：１．４５：０．８５、少なくとも約１：１．４５：０．９０、少なくとも約１：１．４５：０．９５、少なくとも約１：１．４５：１、少なくとも約１：１．４５：１．０５、少なくとも約１：１．４５：１．１０、少なくとも約１：１．４５：１．１５、少なくとも約１：１．４５：１．２０、少なくとも約１：１．４５：１．２５、少なくとも約１：１．４５：１．３０、少なくとも約１：１．４５：１．３５、少なくとも約１：１．４５：１．４０、少なくとも約１：１．４５：１．４５、少なくとも約１：１．４５：１．５０、少なくとも約１：１．４５：１．５５、少なくとも約１：１．４５：１．６０、少なくとも約１：１．４５：１．６５、少なくとも約１：１．４５：１．７０、少なくとも約１：１．４５：１．７５、少なくとも約１：１．４５：１．８０、少なくとも約１：１．４５：１．８５、少なくとも約１：１．４５：１．９０、少なくとも約１：１．４５：１．９５または少なくとも約１：１．４５：２でありうる。

【０３９８】
さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．５０：０．２５、少なくとも約１：１．５０：０．３０、少なくとも約１：１．５０：０．３５、少なくとも約１：１．５０：０．４０、少なくとも約１：１．５０：０．４５、少なくとも約１：１．５０：０．５０、少なくとも約１：１．５０：０．５５、少なくとも約１：１．５０：０．６０、少なくとも約１：１．５０：０．６５、少なくとも約１：１．５０：０．７０、少なくとも約１：１．５０：０．７５、少なくとも約１：１．５０：０．８０、少なくとも約１：１．５０：０．８５、少なくとも約１：１．５０：０．９０、少なくとも約１：１．５０：０．９５、少なくとも約１：１．５０：１、少なくとも約１：１．５０：１．０５、少なくとも約１：１．５０：１．１０、少なくとも約１：１．５０：１．１５、少なくとも約１：１．５０：１．２０、少なくとも約１：１．５０：１．２５、少なくとも約１：１．５０：１．３０、少なくとも約１：１．５０：１．３５、少なくとも約１：１．５０：１．４０、少なくとも約１：１．５０：１．４５、少なくとも約１：１．５０：１．５０、少なくとも約１：１．５０：１．５５、少なくとも約１：１．５０：１．６０、少なくとも約１：１．５０：１．６５、少なくとも約１：１．５０：１．７０、少なくとも約１：１．５０：１．７５、少なくとも約１：１．５０：１．８０、少なくとも約１：１．５０：１．８５、少なくとも約１：１．５０：１．９０、少なくとも約１：１．５０：１．９５または少なくとも約１：１．５０：２でありうる。

【０３９９】
さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．５５：０．２５、少なくとも約１：１．５５：０．３０、少なくとも約１：１．５５：０．３５、少なくとも約１：１．５５：０．４０、少なくとも約１：１．５５：０．４５、少なくとも約１：１．５５：０．５０、少なくとも約１：１．５５：０．５５、少なくとも約１：１．５５：０．６０、少なくとも約１：１．５５：０．６５、少なくとも約１：１．５５：０．７０、少なくとも約１：１．５５：０．７５、少なくとも約１：１．５５：０．８０、少なくとも約１：１．５５：０．８５、少なくとも約１：１．５５：０．９０、少なくとも約１：１．５５：０．９５、少なくとも約１：１．５５：１、少なくとも約１：１．５５：１．０５、少なくとも約１：１．５５：１．１０、少なくとも約１：１．５５：１．１５、少なくとも約１：１．５５：１．２０、少なくとも約１：１．５５：１．２５、少なくとも約１：１．５５

：１．３０、少なくとも約１：１．５５：１．３５、少なくとも約１：１．５５：１．４０、少なくとも約１：１．５５：１．４５、少なくとも約１：１．５５：１．５０、少なくとも約１：１．５５：１．５５、少なくとも約１：１．５５：１．６０、少なくとも約１：１．５５：１．６５、少なくとも約１：１．５５：１．７０、少なくとも約１：１．５５：１．７５、少なくとも約１：１．５５：１．８０、少なくとも約１：１．５５：１．８５、少なくとも約１：１．５５：１．９０、少なくとも約１：１．５５：１．９５または少なくとも約１：１．５５：２でありうる。

【０４００】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．６０：０．２５、少なくとも約１：１．６０：０．３０、少なくとも約１：１．６０：０．３５、少なくとも約１：１．６０：０．４０、少なくとも約１：１．６０：０．４５、少なくとも約１：１．６０：０．５０、少なくとも約１：１．６０：０．５５、少なくとも約１：１．６０：０．６０、少なくとも約１：１．６０：０．６５、少なくとも約１：１．６０：０．７０、少なくとも約１：１．６０：０．７５、少なくとも約１：１．６０：０．８０、少なくとも約１：１．６０：０．８５、少なくとも約１：１．６０：０．９０、少なくとも約１：１．６０：０．９５、少なくとも約１：１．６０：１、少なくとも約１：１．６０：１．０５、少なくとも約１：１．６０：１．１０、少なくとも約１：１．６０：１．１５、少なくとも約１：１．６０：１．２０、少なくとも約１：１．６０：１．２５、少なくとも約１：１．６０：１．３０、少なくとも約１：１．６０：１．３５、少なくとも約１：１．６０：１．４０、少なくとも約１：１．６０：１．４５、少なくとも約１：１．６０：１．５０、少なくとも約１：１．６０：１．５５、少なくとも約１：１．６０：１．６０、少なくとも約１：１．６０：１．６５、少なくとも約１：１．６０：１．７０、少なくとも約１：１．６０：１．７５、少なくとも約１：１．６０：１．８０、少なくとも約１：１．６０：１．８５、少なくとも約１：１．６０：１．９０、少なくとも約１：１．６０：１．９５または少なくとも約１：１．６０：２でありうる。

【０４０１】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．６５：０．２５、少なくとも約１：１．６５：０．３０、少なくとも約１：１．６５：０．３５、少なくとも約１：１．６５：０．４０、少なくとも約１：１．６５：０．４５、少なくとも約１：１．６５：０．５０、少なくとも約１：１．６５：０．５５、少なくとも約１：１．６５：０．６０、少なくとも約１：１．６５：０．６５、少なくとも約１：１．６５：０．７０、少なくとも約１：１．６５：０．７５、少なくとも約１：１．６５：０．８０、少なくとも約１：１．６５：０．８５、少なくとも約１：１．６５：０．９０、少なくとも約１：１．６５：０．９５、少なくとも約１：１．６５：１、少なくとも約１：１．６５：１．０５、少なくとも約１：１．６５：１．１０、少なくとも約１：１．６５：１．１５、少なくとも約１：１．６５：１．２０、少なくとも約１：１．６５：１．２５、少なくとも約１：１．６５：１．３０、少なくとも約１：１．６５：１．３５、少なくとも約１：１．６５：１．４０、少なくとも約１：１．６５：１．４５、少なくとも約１：１．６５：１．５０、少なくとも約１：１．６５：１．５５、少なくとも約１：１．６５：１．６０、少なくとも約１：１．６５：１．６５、少なくとも約１：１．６５：１．７０、少なくとも約１：１．６５：１．７５、少なくとも約１：１．６５：１．８０、少なくとも約１：１．６５：１．８５、少なくとも約１：１．６５：１．９０、少なくとも約１：１．６５：１．９５または少なくとも約１：１．６５：２でありうる。

【０４０２】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．７０：０．２５、少なくとも約１：１．７０：０．３０、少なくとも約１：１．７０：０．３５、少なくとも約１：１．７０：０．４０、少なくとも約１：１．７０：０．４５、少なくとも約１：１．７０：０．５０

、少なくとも約１：１．７０：０．５５、少なくとも約１：１．７０：０．６０、少なくとも約１：１．７０：０．６５、少なくとも約１：１．７０：０．７０、少なくとも約１：１．７０：０．７５、少なくとも約１：１．７０：０．８０、少なくとも約１：１．７０：０．８５、少なくとも約１：１．７０：０．９０、少なくとも約１：１．７０：０．９５、少なくとも約１：１．７０：１、少なくとも約１：１．７０：１．０５、少なくとも約１：１．７０：１．１０、少なくとも約１：１．７０：１．１５、少なくとも約１：１．７０：１．２０、少なくとも約１：１．７０：１．２５、少なくとも約１：１．７０：１．３０、少なくとも約１：１．７０：１．３５、少なくとも約１：１．７０：１．４０、少なくとも約１：１．７０：１．４５、少なくとも約１：１．７０：１．５０、少なくとも約１：１．７０：１．５５、少なくとも約１：１．７０：１．６０、少なくとも約１：１．７０：１．６５、少なくとも約１：１．７０：１．７０、少なくとも約１：１．７０：１．７５、少なくとも約１：１．７０：１．８０、少なくとも約１：１．７０：１．８５、少なくとも約１：１．７０：１．９０、少なくとも約１：１．７０：１．９５または少なくとも約１：１．７０：２でありうる。

【０４０３】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．７５：０．２５、少なくとも約１：１．７５：０．３０、少なくとも約１：１．７５：０．３５、少なくとも約１：１．７５：０．４０、少なくとも約１：１．７５：０．４５、少なくとも約１：１．７５：０．５０、少なくとも約１：１．７５：０．５５、少なくとも約１：１．７５：０．６０、少なくとも約１：１．７５：０．６５、少なくとも約１：１．７５：０．７０、少なくとも約１：１．７５：０．７５、少なくとも約１：１．７５：０．８０、少なくとも約１：１．７５：０．８５、少なくとも約１：１．７５：０．９０、少なくとも約１：１．７５：０．９５、少なくとも約１：１．７５：１、少なくとも約１：１．７５：１．０５、少なくとも約１：１．７５：１．１０、少なくとも約１：１．７５：１．１５、少なくとも約１：１．７５：１．２０、少なくとも約１：１．７５：１．２５、少なくとも約１：１．７５：１．３０、少なくとも約１：１．７５：１．３５、少なくとも約１：１．７５：１．４０、少なくとも約１：１．７５：１．４５、少なくとも約１：１．７５：１．５０、少なくとも約１：１．７５：１．５５、少なくとも約１：１．７５：１．６０、少なくとも約１：１．７５：１．６５、少なくとも約１：１．７５：１．７０、少なくとも約１：１．７５：１．７５、少なくとも約１：１．７５：１．８０、少なくとも約１：１．７５：１．８５、少なくとも約１：１．７５：１．９０、少なくとも約１：１．７５：１．９５または少なくとも約１：１．７５：２でありうる。

【０４０４】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．８０：０．２５、少なくとも約１：１．８０：０．３０、少なくとも約１：１．８０：０．３５、少なくとも約１：１．８０：０．４０、少なくとも約１：１．８０：０．４５、少なくとも約１：１．８０：０．５０、少なくとも約１：１．８０：０．５５、少なくとも約１：１．８０：０．６０、少なくとも約１：１．８０：０．６５、少なくとも約１：１．８０：０．７０、少なくとも約１：１．８０：０．７５、少なくとも約１：１．８０：０．８０、少なくとも約１：１．８０：０．８５、少なくとも約１：１．８０：０．９０、少なくとも約１：１．８０：０．９５、少なくとも約１：１．８０：１、少なくとも約１：１．８０：１．０５、少なくとも約１：１．８０：１．１０、少なくとも約１：１．８０：１．１５、少なくとも約１：１．８０：１．２０、少なくとも約１：１．８０：１．２５、少なくとも約１：１．８０：１．３０、少なくとも約１：１．８０：１．３５、少なくとも約１：１．８０：１．４０、少なくとも約１：１．８０：１．４５、少なくとも約１：１．８０：１．５０、少なくとも約１：１．８０：１．５５、少なくとも約１：１．８０：１．６０、少なくとも約１：１．８０：１．６５、少なくとも約１：１．８０：１．７０、少なくとも約１：１．８０：１．７５、少なくとも約１：１．８０：１．８０、少なくとも約１：１．８０：１

．８５、少なくとも約１：１．８０：１．９０、少なくとも約１：１．８０：１．９５または少なくとも約１：１．８０：２でありうる。

【０４０５】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．８５：０．２５、少なくとも約１：１．８５：０．３０、少なくとも約１：１．８５：０．３５、少なくとも約１：１．８５：０．４０、少なくとも約１：１．８５：０．４５、少なくとも約１：１．８５：０．５０、少なくとも約１：１．８５：０．５５、少なくとも約１：１．８５：０．６０、少なくとも約１：１．８５：０．６５、少なくとも約１：１．８５：０．７０、少なくとも約１：１．８５：０．７５、少なくとも約１：１．８５：０．８０、少なくとも約１：１．８５：０．８５、少なくとも約１：１．８５：０．９０、少なくとも約１：１．８５：０．９５、少なくとも約１：１．８５：１、少なくとも約１：１．８５：１．０５、少なくとも約１：１．８５：１．１０、少なくとも約１：１．８５：１．１５、少なくとも約１：１．８５：１．２０、少なくとも約１：１．８５：１．２５、少なくとも約１：１．８５：１．３０、少なくとも約１：１．８５：１．３５、少なくとも約１：１．８５：１．４０、少なくとも約１：１．８５：１．４５、少なくとも約１：１．８５：１．５０、少なくとも約１：１．８５：１．５５、少なくとも約１：１．８５：１．６０、少なくとも約１：１．８５：１．６５、少なくとも約１：１．８５：１．７０、少なくとも約１：１．８５：１．７５、少なくとも約１：１．８５：１．８０、少なくとも約１：１．８５：１．８５、少なくとも約１：１．８５：１．９０、少なくとも約１：１．８５：１．９５または少なくとも約１：１．８５：２でありうる。

【０４０６】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．９０：０．２５、少なくとも約１：１．９０：０．３０、少なくとも約１：１．９０：０．３５、少なくとも約１：１．９０：０．４０、少なくとも約１：１．９０：０．４５、少なくとも約１：１．９０：０．５０、少なくとも約１：１．９０：０．５５、少なくとも約１：１．９０：０．６０、少なくとも約１：１．９０：０．６５、少なくとも約１：１．９０：０．７０、少なくとも約１：１．９０：０．７５、少なくとも約１：１．９０：０．８０、少なくとも約１：１．９０：０．８５、少なくとも約１：１．９０：０．９０、少なくとも約１：１．９０：０．９５、少なくとも約１：１．９０：１、少なくとも約１：１．９０：１．０５、少なくとも約１：１．９０：１．１０、少なくとも約１：１．９０：１．１５、少なくとも約１：１．９０：１．２０、少なくとも約１：１．９０：１．２５、少なくとも約１：１．９０：１．３０、少なくとも約１：１．９０：１．３５、少なくとも約１：１．９０：１．４０、少なくとも約１：１．９０：１．４５、少なくとも約１：１．９０：１．５０、少なくとも約１：１．９０：１．５５、少なくとも約１：１．９０：１．６０、少なくとも約１：１．９０：１．６５、少なくとも約１：１．９０：１．７０、少なくとも約１：１．９０：１．７５、少なくとも約１：１．９０：１．８０、少なくとも約１：１．９０：１．８５、少なくとも約１：１．９０：１．９０、少なくとも約１：１．９０：１．９５または少なくとも約１：１．９０：２でありうる。

【０４０７】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．９５：０．２５、少なくとも約１：１．９５：０．３０、少なくとも約１：１．９５：０．３５、少なくとも約１：１．９５：０．４０、少なくとも約１：１．９５：０．４５、少なくとも約１：１．９５：０．５０、少なくとも約１：１．９５：０．５５、少なくとも約１：１．９５：０．６０、少なくとも約１：１．９５：０．６５、少なくとも約１：１．９５：０．７０、少なくとも約１：１．９５：０．７５、少なくとも約１：１．９５：０．８０、少なくとも約１：１．９５：０．８５、少なくとも約１：１．９５：０．９０、少なくとも約１：１．９５：０．９５、少なくとも約１：１．９５：１、少なくとも約１：１．９５：１．０５、少なくと

も約１：１．９５：１．１０、少なくとも約１：１．９５：１．１５、少なくとも約１：１．９５：１．２０、少なくとも約１：１．９５：１．２５、少なくとも約１：１．９５：１．３０、少なくとも約１：１．９５：１．３５、少なくとも約１：１．９５：１．４０、少なくとも約１：１．９５：１．４５、少なくとも約１：１．９５：１．５０、少なくとも約１：１．９５：１．５５、少なくとも約１：１．９５：１．６０、少なくとも約１：１．９５：１．６５、少なくとも約１：１．９５：１．７０、少なくとも約１：１．９５：１．７５、少なくとも約１：１．９５：１．８０、少なくとも約１：１．９５：１．８５、少なくとも約１：１．９５：１．９０、少なくとも約１：１．９５：１．９５、ｏｒ少なくとも約１：１．９５：２でありうる。

【０４０８】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：２：０．２５、少なくとも約１：２：０．３０、少なくとも約１：２：０．３５、少なくとも約１：２：０．４０、少なくとも約１：２：０．４５、少なくとも約１：２：０．５０、少なくとも約１：２：０．５５、少なくとも約１：２：０．６０、少なくとも約１：２：０．６５、少なくとも約１：２：０．７０、少なくとも約１：２：０．７５、少なくとも約１：２：０．８０、少なくとも約１：２：０．８５、少なくとも約１：２：０．９０、少なくとも約１：２：０．９５、少なくとも約１：２：１、少なくとも約１：２：１．０５、少なくとも約１：２：１．１０、少なくとも約１：２：１．１５、少なくとも約１：２：１．２０、少なくとも約１：２：１．２５、少なくとも約１：２：１．３０、少なくとも約１：２：１．３５、少なくとも約１：２：１．４０、少なくとも約１：２：１．４５、少なくとも約１：２：１．５０、少なくとも約１：２：１．５５、少なくとも約１：２：１．６０、少なくとも約１：２：１．６５、少なくとも約１：２：１．７０、少なくとも約１：２：１．７５、少なくとも約１：２：１．８０、少なくとも約１：２：１．８５、少なくとも約１：２：１．９０、少なくとも約１：２：１．９５または少なくとも約１：２：２でありうる。

【０４０９】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．２５、少なくとも約１：０．３０：０．２５、少なくとも約１：０．３５：０．２５、少なくとも約１：０．４０：０．２５、少なくとも約１：０．４５：０．２５、少なくとも約１：０．５０：０．２５、少なくとも約１：０．５５：０．２５、少なくとも約１：０．６０：０．２５、少なくとも約１：０．６５：０．２５、少なくとも約１：０．７０：０．２５、少なくとも約１：０．７５：０．２５、少なくとも約１：０．８０：０．２５、少なくとも約１：０．８５：０．２５、少なくとも約１：０．９０：０．２５、少なくとも約１：０．９５：０．２５、少なくとも約１：１：０．２５、少なくとも約１：１．０５：０．２５、少なくとも約１：１．１０：０．２５、少なくとも約１：１．１５：０．２５、少なくとも約１：１．２０：０．２５、少なくとも約１：１．２５：０．２５、少なくとも約１：１．３０：０．２５、少なくとも約１：１．３５：０．２５、少なくとも約１：１．４０：０．２５、少なくとも約１：１．４５：０．２５、少なくとも約１：１．５０：０．２５、少なくとも約１：１．５５：０．２５、少なくとも約１：１．６０：０．２５、少なくとも約１：１．６５：０．２５、少なくとも約１：１．７０：０．２５、少なくとも約１：１．７５：０．２５、少なくとも約１：１．８０：０．２５、少なくとも約１：１．８５：０．２５、少なくとも約１：１．９０：０．２５、少なくとも約１：１．９５：０．２５または少なくとも約１：２：０．２５でありうる。

【０４１０】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．３０、少なくとも約１：０．３０：０．３０、少なくとも約１：０．３５：０．３０、少なくとも約１：０．４０：０．３０、少なくとも約１：０．４５：０．３０、少なくとも約１：０．５０：０．３０、少なくとも約１：０．５５：０．３０、少なくとも約１：０．６０：０．３０、少なく

とも約１：０．６５：０．３０、少なくとも約１：０．７０：０．３０、少なくとも約１：０．７５：０．３０、少なくとも約１：０．８０：０．３０、少なくとも約１：０．８５：０．３０、少なくとも約１：０．９０：０．３０、少なくとも約１：０．９５：０．３０、少なくとも約１：１：０．３０、少なくとも約１：１．０５：０．３０、少なくとも約１：１．１０：０．３０、少なくとも約１：１．１５：０．３０、少なくとも約１：１．２０：０．３０、少なくとも約１：１．２５：０．３０、少なくとも約１：１．３０：０．３０、少なくとも約１：１．３５：０．３０、少なくとも約１：１．４０：０．３０、少なくとも約１：１．４５：０．３０、少なくとも約１：１．５０：０．３０、少なくとも約１：１．５５：０．３０、少なくとも約１：１．６０：０．３０、少なくとも約１：１．６５：０．３０、少なくとも約１：１．７０：０．３０、少なくとも約１：１．７５：０．３０、少なくとも約１：１．８０：０．３０、少なくとも約１：１．８５：０．３０、少なくとも約１：１．９０：０．３０、少なくとも約１：１．９５：０．３０または少なくとも約１：２：０．３０でありうる。

【０４１１】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．３５、少なくとも約１：０．３０：０．３５、少なくとも約１：０．３５：０．３５、少なくとも約１：０．４０：０．３５、少なくとも約１：０．４５：０．３５、少なくとも約１：０．５０：０．３５、少なくとも約１：０．５５：０．３５、少なくとも約１：０．６０：０．３５、少なくとも約１：０．６５：０．３５、少なくとも約１：０．７０：０．３５、少なくとも約１：０．７５：０．３５、少なくとも約１：０．８０：０．３５、少なくとも約１：０．８５：０．３５、少なくとも約１：０．９０：０．３５、少なくとも約１：０．９５：０．３５、少なくとも約１：１：０．３５、少なくとも約１：１．０５：０．３５、少なくとも約１：１．１０：０．３５、少なくとも約１：１．１５：０．３５、少なくとも約１：１．２０：０．３５、少なくとも約１：１．２５：０．３５、少なくとも約１：１．３０：０．３５、少なくとも約１：１．３５：０．３５、少なくとも約１：１．４０：０．３５、少なくとも約１：１．４５：０．３５、少なくとも約１：１．５０：０．３５、少なくとも約１：１．５５：０．３５、少なくとも約１：１．６０：０．３５、少なくとも約１：１．６５：０．３５、少なくとも約１：１．７０：０．３５、少なくとも約１：１．７５：０．３５、少なくとも約１：１．８０：０．３５、少なくとも約１：１．８５：０．３５、少なくとも約１：１．９０：０．３５、少なくとも約１：１．９５：０．３５または少なくとも約１：２：０．３５でありうる。

【０４１２】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．４０、少なくとも約１：０．３０：０．４０、少なくとも約１：０．３５：０．４０、少なくとも約１：０．４０：０．４０、少なくとも約１：０．４５：０．４０、少なくとも約１：０．５０：０．４０、少なくとも約１：０．５５：０．４０、少なくとも約１：０．６０：０．４０、少なくとも約１：０．６５：０．４０、少なくとも約１：０．７０：０．４０、少なくとも約１：０．７５：０．４０、少なくとも約１：０．８０：０．４０、少なくとも約１：０．８５：０．４０、少なくとも約１：０．９０：０．４０、少なくとも約１：０．９５：０．４０、少なくとも約１：１：０．４０、少なくとも約１：１．０５：０．４０、少なくとも約１：１．１０：０．４０、少なくとも約１：１．１５：０．４０、少なくとも約１：１．２０：０．４０、少なくとも約１：１．２５：０．４０、少なくとも約１：１．３０：０．４０、少なくとも約１：１．３５：０．４０、少なくとも約１：１．４０：０．４０、少なくとも約１：１．４５：０．４０、少なくとも約１：１．５０：０．４０、少なくとも約１：１．５５：０．４０、少なくとも約１：１．６０：０．４０、少なくとも約１：１．６５：０．４０、少なくとも約１：１．７０：０．４０、少なくとも約１：１．７５：０．４０、少なくとも約１：１．８０：０．４０、少なくとも約１：１．８５：０．４０、少なくとも約１：１．９０：０．４０、少なくとも約１：１．９５：０．４０ま

たは少なくとも約１：２：０．４０でありうる。
【０４１３】
さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．４５、少なくとも約１：０．３０：０．４５、少なくとも約１：０．３５：０．４５、少なくとも約１：０．４０：０．４５、少なくとも約１：０．４５：０．４５、少なくとも約１：０．５０：０．４５、少なくとも約１：０．５５：０．４５、少なくとも約１：０．６０：０．４５、少なくとも約１：０．６５：０．４５、少なくとも約１：０．７０：０．４５、少なくとも約１：０．７５：０．４５、少なくとも約１：０．８０：０．４５、少なくとも約１：０．８５：０．４５、少なくとも約１：０．９０：０．４５、少なくとも約１：０．９５：０．４５、少なくとも約１：１：０．４５、少なくとも約１：１．０５：０．４５、少なくとも約１：１．１０：０．４５、少なくとも約１：１．１５：０．４５、少なくとも約１：１．２０：０．４５、少なくとも約１：１．２５：０．４５、少なくとも約１：１．３０：０．４５、少なくとも約１：１．３５：０．４５、少なくとも約１：１．４０：０．４５、少なくとも約１：１．４５：０．４５、少なくとも約１：１．５０：０．４５、少なくとも約１：１．５５：０．４５、少なくとも約１：１．６０：０．４５、少なくとも約１：１．６５：０．４５、少なくとも約１：１．７０：０．４５、少なくとも約１：１．７５：０．４５、少なくとも約１：１．８０：０．４５、少なくとも約１：１．８５：０．４５、少なくとも約１：１．９０：０．４５、少なくとも約１：１．９５：０．４５または少なくとも約１：２：０．４５でありうる。
【０４１４】
さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．５０、少なくとも約１：０．３０：０．５０、少なくとも約１：０．３５：０．５０、少なくとも約１：０．４０：０．５０、少なくとも約１：０．４５：０．５０、少なくとも約１：０．５０：０．５０、少なくとも約１：０．５５：０．５０、少なくとも約１：０．６０：０．５０、少なくとも約１：０．６５：０．５０、少なくとも約１：０．７０：０．５０、少なくとも約１：０．７５：０．５０、少なくとも約１：０．８０：０．５０、少なくとも約１：０．８５：０．５０、少なくとも約１：０．９０：０．５０、少なくとも約１：０．９５：０．５０、少なくとも約１：１：０．５０、少なくとも約１：１．０５：０．５０、少なくとも約１：１．１０：０．５０、少なくとも約１：１．１５：０．５０、少なくとも約１：１．２０：０．５０、少なくとも約１：１．２５：０．５０、少なくとも約１：１．３０：０．５０、少なくとも約１：１．３５：０．５０、少なくとも約１：１．４０：０．５０、少なくとも約１：１．４５：０．５０、少なくとも約１：１．５０：０．５０、少なくとも約１：１．５５：０．５０、少なくとも約１：１．６０：０．５０、少なくとも約１：１．６５：０．５０、少なくとも約１：１．７０：０．５０、少なくとも約１：１．７５：０．５０、少なくとも約１：１．８０：０．５０、少なくとも約１：１．８５：０．５０、少なくとも約１：１．９０：０．５０、少なくとも約１：１．９５：０．５０または少なくとも約１：２：０．５０でありうる。
【０４１５】
さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．５５、少なくとも約１：０．３０：０．５５、少なくとも約１：０．３５：０．５５、少なくとも約１：０．４０：０．５５、少なくとも約１：０．４５：０．５５、少なくとも約１：０．５０：０．５５、少なくとも約１：０．５５：０．５５、少なくとも約１：０．６０：０．５５、少なくとも約１：０．６５：０．５５、少なくとも約１：０．７０：０．５５、少なくとも約１：０．７５：０．５５、少なくとも約１：０．８０：０．５５、少なくとも約１：０．８５：０．５５、少なくとも約１：０．９０：０．５５、少なくとも約１：０．９５：０．５５、少なくとも約１：１：０．５５、少なくとも約１：１．０５：０．５５、少なくとも約１：１．１０：０．５５、少なくとも約１：１．１５：０．５５、少なくとも約１：

１．２０：０．５５、少なくとも約１：１．２５：０．５５、少なくとも約１：１．３０：０．５５、少なくとも約１：１．３５：０．５５、少なくとも約１：１．４０：０．５５、少なくとも約１：１．４５：０．５５、少なくとも約１：１．５０：０．５５、少なくとも約１：１．５５：０．５５、少なくとも約１：１．６０：０．５５、少なくとも約１：１．６５：０．５５、少なくとも約１：１．７０：０．５５、少なくとも約１：１．７５：０．５５、少なくとも約１：１．８０：０．５５、少なくとも約１：１．８５：０．５５、少なくとも約１：１．９０：０．５５、少なくとも約１：１．９５：０．５５または少なくとも約１：２：０．５５でありうる。

【０４１６】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．６０、少なくとも約１：０．３０：０．６０、少なくとも約１：０．３５：０．６０、少なくとも約１：０．４０：０．６０、少なくとも約１：０．４５：０．６０、少なくとも約１：０．５０：０．６０、少なくとも約１：０．５５：０．６０、少なくとも約１：０．６０：０．６０、少なくとも約１：０．６５：０．６０、少なくとも約１：０．７０：０．６０、少なくとも約１：０．７５：０．６０、少なくとも約１：０．８０：０．６０、少なくとも約１：０．８５：０．６０、少なくとも約１：０．９０：０．６０、少なくとも約１：０．９５：０．６０、少なくとも約１：１：０．６０、少なくとも約１：１．０５：０．６０、少なくとも約１：１．１０：０．６０、少なくとも約１：１．１５：０．６０、少なくとも約１：１．２０：０．６０、少なくとも約１：１．２５：０．６０、少なくとも約１：１．３０：０．６０、少なくとも約１：１．３５：０．６０、少なくとも約１：１．４０：０．６０、少なくとも約１：１．４５：０．６０、少なくとも約１：１．５０：０．６０、少なくとも約１：１．５５：０．６０、少なくとも約１：１．６０：０．６０、少なくとも約１：１．６５：０．６０、少なくとも約１：１．７０：０．６０、少なくとも約１：１．７５：０．６０、少なくとも約１：１．８０：０．６０、少なくとも約１：１．８５：０．６０、少なくとも約１：１．９０：０．６０、少なくとも約１：１．９５：０．６０または少なくとも約１：２：０．６０でありうる。

【０４１７】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．６５、少なくとも約１：０．３０：０．６５、少なくとも約１：０．３５：０．６５、少なくとも約１：０．４０：０．６５、少なくとも約１：０．４５：０．６５、少なくとも約１：０．５０：０．６５、少なくとも約１：０．５５：０．６５、少なくとも約１：０．６０：０．６５、少なくとも約１：０．６５：０．６５、少なくとも約１：０．７０：０．６５、少なくとも約１：０．７５：０．６５、少なくとも約１：０．８０：０．６５、少なくとも約１：０．８５：０．６５、少なくとも約１：０．９０：０．６５、少なくとも約１：０．９５：０．６５、少なくとも約１：１：０．６５、少なくとも約１：１．０５：０．６５、少なくとも約１：１．１０：０．６５、少なくとも約１：１．１５：０．６５、少なくとも約１：１．２０：０．６５、少なくとも約１：１．２５：０．６５、少なくとも約１：１．３０：０．６５、少なくとも約１：１．３５：０．６５、少なくとも約１：１．４０：０．６５、少なくとも約１：１．４５：０．６５、少なくとも約１：１．５０：０．６５、少なくとも約１：１．５５：０．６５、少なくとも約１：１．６０：０．６５、少なくとも約１：１．６５：０．６５、少なくとも約１：１．７０：０．６５、少なくとも約１：１．７５：０．６５、少なくとも約１：１．８０：０．６５、少なくとも約１：１．８５：０．６５、少なくとも約１：１．９０：０．６５、少なくとも約１：１．９５：０．６５または少なくとも約１：２：０．６５でありうる。

【０４１８】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．７０、少なくとも約１：０．３０：０．７０、少なくとも約１：０．３５：０．７０、少なくとも約１：０．４０：

０．７０、少なくとも約１：０．４５：０．７０、少なくとも約１：０．５０：０．７０、少なくとも約１：０．５５：０．７０、少なくとも約１：０．６０：０．７０、少なくとも約１：０．６５：０．７０、少なくとも約１：０．７０：０．７０、少なくとも約１：０．７５：０．７０、少なくとも約１：０．８０：０．７０、少なくとも約１：０．８５：０．７０、少なくとも約１：０．９０：０．７０、少なくとも約１：０．９５：０．７０、少なくとも約１：１：０．７０、少なくとも約１：１．０５：０．７０、少なくとも約１：１．１０：０．７０、少なくとも約１：１．１５：０．７０、少なくとも約１：１．２０：０．７０、少なくとも約１：１．２５：０．７０、少なくとも約１：１．３０：０．７０、少なくとも約１：１．３５：０．７０、少なくとも約１：１．４０：０．７０、少なくとも約１：１．４５：０．７０、少なくとも約１：１．５０：０．７０、少なくとも約１：１．５５：０．７０、少なくとも約１：１．６０：０．７０、少なくとも約１：１．６５：０．７０、少なくとも約１：１．７０：０．７０、少なくとも約１：１．７５：０．７０、少なくとも約１：１．８０：０．７０、少なくとも約１：１．８５：０．７０、少なくとも約１：１．９０：０．７０、少なくとも約１：１．９５：０．７０または少なくとも約１：２：０．７０でありうる。

【０４１９】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．７５、少なくとも約１：０．３０：０．７５、少なくとも約１：０．３５：０．７５、少なくとも約１：０．４０：０．７５、少なくとも約１：０．４５：０．７５、少なくとも約１：０．５０：０．７５、少なくとも約１：０．５５：０．７５、少なくとも約１：０．６０：０．７５、少なくとも約１：０．６５：０．７５、少なくとも約１：０．７０：０．７５、少なくとも約１：０．７５：０．７５、少なくとも約１：０．８０：０．７５、少なくとも約１：０．８５：０．７５、少なくとも約１：０．９０：０．７５、少なくとも約１：０．９５：０．７５、少なくとも約１：１：０．７５、少なくとも約１：１．０５：０．７５、少なくとも約１：１．１０：０．７５、少なくとも約１：１．１５：０．７５、少なくとも約１：１．２０：０．７５、少なくとも約１：１．２５：０．７５、少なくとも約１：１．３０：０．７５、少なくとも約１：１．３５：０．７５、少なくとも約１：１．４０：０．７５、少なくとも約１：１．４５：０．７５、少なくとも約１：１．５０：０．７５、少なくとも約１：１．５５：０．７５、少なくとも約１：１．６０：０．７５、少なくとも約１：１．６５：０．７５、少なくとも約１：１．７０：０．７５、少なくとも約１：１．７５：０．７５、少なくとも約１：１．８０：０．７５、少なくとも約１：１．８５：０．７５、少なくとも約１：１．９０：０．７５、少なくとも約１：１．９５：０．７５または少なくとも約１：２：０．７５でありうる。

【０４２０】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．８０、少なくとも約１：０．３０：０．８０、少なくとも約１：０．３５：０．８０、少なくとも約１：０．４０：０．８０、少なくとも約１：０．４５：０．８０、少なくとも約１：０．５０：０．８０、少なくとも約１：０．５５：０．８０、少なくとも約１：０．６０：０．８０、少なくとも約１：０．６５：０．８０、少なくとも約１：０．７０：０．８０、少なくとも約１：０．７５：０．８０、少なくとも約１：０．８０：０．８０、少なくとも約１：０．８５：０．８０、少なくとも約１：０．９０：０．８０、少なくとも約１：０．９５：０．８０、少なくとも約１：１：０．８０、少なくとも約１：１．０５：０．８０、少なくとも約１：１．１０：０．８０、少なくとも約１：１．１５：０．８０、少なくとも約１：１．２０：０．８０、少なくとも約１：１．２５：０．８０、少なくとも約１：１．３０：０．８０、少なくとも約１：１．３５：０．８０、少なくとも約１：１．４０：０．８０、少なくとも約１：１．４５：０．８０、少なくとも約１：１．５０：０．８０、少なくとも約１：１．５５：０．８０、少なくとも約１：１．６０：０．８０、少なくとも約１：１．６５：０．８０、少なくとも約１：１．７０：０．８０、少なくとも約１：１．

７５：０．８０、少なくとも約１：１．８０：０．８０、少なくとも約１：１．８５：０．８０、少なくとも約１：１．９０：０．８０、少なくとも約１：１．９５：０．８０または少なくとも約１：２：０．８０でありうる。

【０４２１】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．８５、少なくとも約１：０．３０：０．８５、少なくとも約１：０．３５：０．８５、少なくとも約１：０．４０：０．８５、少なくとも約１：０．４５：０．８５、少なくとも約１：０．５０：０．８５、少なくとも約１：０．５５：０．８５、少なくとも約１：０．６０：０．８５、少なくとも約１：０．６５：０．８５、少なくとも約１：０．７０：０．８５、少なくとも約１：０．７５：０．８５、少なくとも約１：０．８０：０．８５、少なくとも約１：０．８５：０．８５、少なくとも約１：０．９０：０．８５、少なくとも約１：０．９５：０．８５、少なくとも約１：１：０．８５、少なくとも約１：１．０５：０．８５、少なくとも約１：１．１０：０．８５、少なくとも約１：１．１５：０．８５、少なくとも約１：１．２０：０．８５、少なくとも約１：１．２５：０．８５、少なくとも約１：１．３０：０．８５、少なくとも約１：１．３５：０．８５、少なくとも約１：１．４０：０．８５、少なくとも約１：１．４５：０．８５、少なくとも約１：１．５０：０．８５、少なくとも約１：１．５５：０．８５、少なくとも約１：１．６０：０．８５、少なくとも約１：１．６５：０．８５、少なくとも約１：１．７０：０．８５、少なくとも約１：１．７５：０．８５、少なくとも約１：１．８０：０．８５、少なくとも約１：１．８５：０．８５、少なくとも約１：１．９０：０．８５、少なくとも約１：１．９５：０．８５または少なくとも約１：２：０．８５でありうる。

【０４２２】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．９０、少なくとも約１：０．３０：０．９０、少なくとも約１：０．３５：０．９０、少なくとも約１：０．４０：０．９０、少なくとも約１：０．４５：０．９０、少なくとも約１：０．５０：０．９０、少なくとも約１：０．５５：０．９０、少なくとも約１：０．６０：０．９０、少なくとも約１：０．６５：０．９０、少なくとも約１：０．７０：０．９０、少なくとも約１：０．７５：０．９０、少なくとも約１：０．８０：０．９０、少なくとも約１：０．８５：０．９０、少なくとも約１：０．９０：０．９０、少なくとも約１：０．９５：０．９０、少なくとも約１：１：０．９０、少なくとも約１：１．０５：０．９０、少なくとも約１：１．１０：０．９０、少なくとも約１：１．１５：０．９０、少なくとも約１：１．２０：０．９０、少なくとも約１：１．２５：０．９０、少なくとも約１：１．３０：０．９０、少なくとも約１：１．３５：０．９０、少なくとも約１：１．４０：０．９０、少なくとも約１：１．４５：０．９０、少なくとも約１：１．５０：０．９０、少なくとも約１：１．５５：０．９０、少なくとも約１：１．６０：０．９０、少なくとも約１：１．６５：０．９０、少なくとも約１：１．７０：０．９０、少なくとも約１：１．７５：０．９０、少なくとも約１：１．８０：０．９０、少なくとも約１：１．８５：０．９０、少なくとも約１：１．９０：０．９０、少なくとも約１：１．９５：０．９０または少なくとも約１：２：０．９０でありうる。

【０４２３】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．９５、少なくとも約１：０．３０：０．９５、少なくとも約１：０．３５：０．９５、少なくとも約１：０．４０：０．９５、少なくとも約１：０．４５：０．９５、少なくとも約１：０．５０：０．９５、少なくとも約１：０．５５：０．９５、少なくとも約１：０．６０：０．９５、少なくとも約１：０．６５：０．９５、少なくとも約１：０．７０：０．９５、少なくとも約１：０．７５：０．９５、少なくとも約１：０．８０：０．９５、少なくとも約１：０．８５：０．９５、少なくとも約１：０．９０：０．９５、少なくとも約１：０．９５：０．

９５、少なくとも約１：１：０．９５、少なくとも約１：１．０５：０．９５、少なくとも約１：１．１０：０．９５、少なくとも約１：１．１５：０．９５、少なくとも約１：１．２０：０．９５、少なくとも約１：１．２５：０．９５、少なくとも約１：１．３０：０．９５、少なくとも約１：１．３５：０．９５、少なくとも約１：１．４０：０．９５、少なくとも約１：１．４５：０．９５、少なくとも約１：１．５０：０．９５、少なくとも約１：１．５５：０．９５、少なくとも約１：１．６０：０．９５、少なくとも約１：１．６５：０．９５、少なくとも約１：１．７０：０．９５、少なくとも約１：１．７５：０．９５、少なくとも約１：１．８０：０．９５、少なくとも約１：１．８５：０．９５、少なくとも約１：１．９０：０．９５、少なくとも約１：１．９５：０．９５または少なくとも約１：２：０．９５でありうる。

【０４２４】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１、少なくとも約１：０．３０：１、少なくとも約１：０．３５：１、少なくとも約１：０．４０：１、少なくとも約１：０．４５：１、少なくとも約１：０．５０：１、少なくとも約１：０．５５：１、少なくとも約１：０．６０：１、少なくとも約１：０．６５：１、少なくとも約１：０．７０：１、少なくとも約１：０．７５：１、少なくとも約１：０．８０：１、少なくとも約１：０．８５：１、少なくとも約１：０．９０：１、少なくとも約１：０．９５：１、少なくとも約１：１：１、少なくとも約１：１．０５：１、少なくとも約１：１．１０：１、少なくとも約１：１．１５：１、少なくとも約１：１．２０：１、少なくとも約１：１．２５：１、少なくとも約１：１．３０：１、少なくとも約１：１．３５：１、少なくとも約１：１．４０：１、少なくとも約１：１．４５：１、少なくとも約１：１．５０：１、少なくとも約１：１．５５：１、少なくとも約１：１．６０：１、少なくとも約１：１．６５：１、少なくとも約１：１．７０：１、少なくとも約１：１．７５：１、少なくとも約１：１．８０：１、少なくとも約１：１．８５：１、少なくとも約１：１．９０：１、少なくとも約１：１．９５：１または少なくとも約１：２：１でありうる。

【０４２５】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．０５、少なくとも約１：０．３０：１．０５、少なくとも約１：０．３５：１．０５、少なくとも約１：０．４０：１．０５、少なくとも約１：０．４５：１．０５、少なくとも約１：０．５０：１．０５、少なくとも約１：０．５５：１．０５、少なくとも約１：０．６０：１．０５、少なくとも約１：０．６５：１．０５、少なくとも約１：０．７０：１．０５、少なくとも約１：０．７５：１．０５、少なくとも約１：０．８０：１．０５、少なくとも約１：０．８５：１．０５、少なくとも約１：０．９０：１．０５、少なくとも約１：０．９５：１．０５、少なくとも約１：１：１．０５、少なくとも約１：１．０５：１．０５、少なくとも約１：１．１０：１．０５、少なくとも約１：１．１５：１．０５、少なくとも約１：１．２０：１．０５、少なくとも約１：１．２５：１．０５、少なくとも約１：１．３０：１．０５、少なくとも約１：１．３５：１．０５、少なくとも約１：１．４０：１．０５、少なくとも約１：１．４５：１．０５、少なくとも約１：１．５０：１．０５、少なくとも約１：１．５５：１．０５、少なくとも約１：１．６０：１．０５、少なくとも約１：１．６５：１．０５、少なくとも約１：１．７０：１．０５、少なくとも約１：１．７５：１．０５、少なくとも約１：１．８０：１．０５、少なくとも約１：１．８５：１．０５、少なくとも約１：１．９０：１．０５、少なくとも約１：１．９５：１．０５または少なくとも約１：２：１．０５でありうる。

【０４２６】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．１０、少なくとも約１：０．３０：１．１０、少なくとも約１：０．３５：１．１０、少なくとも約１：０．４０：１．１０、少なくとも約１：０．４５：１．１０、少なくとも約１：０．５０：１．１０

、少なくとも約１：０．５５：１．１０、少なくとも約１：０．６０：１．１０、少なくとも約１：０．６５：１．１０、少なくとも約１：０．７０：１．１０、少なくとも約１：０．７５：１．１０、少なくとも約１：０．８０：１．１０、少なくとも約１：０．８５：１．１０、少なくとも約１：０．９０：１．１０、少なくとも約１：０．９５：１．１０、少なくとも約１：１：１．１０、少なくとも約１：１．０５：１．１０、少なくとも約１：１．１０：１．１０、少なくとも約１：１．１５：１．１０、少なくとも約１：１．２０：１．１０、少なくとも約１：１．２５：１．１０、少なくとも約１：１．３０：１．１０、少なくとも約１：１．３５：１．１０、少なくとも約１：１．４０：１．１０、少なくとも約１：１．４５：１．１０、少なくとも約１：１．５０：１．１０、少なくとも約１：１．５５：１．１０、少なくとも約１：１．６０：１．１０、少なくとも約１：１．６５：１．１０、少なくとも約１：１．７０：１．１０、少なくとも約１：１．７５：１．１０、少なくとも約１：１．８０：１．１０、少なくとも約１：１．８５：１．１０、少なくとも約１：１．９０：１．１０、少なくとも約１：１．９５：１．１０または少なくとも約１：２：１．１０でありうる。

【０４２７】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．１５、少なくとも約１：０．３０：１．１５、少なくとも約１：０．３５：１．１５、少なくとも約１：０．４０：１．１５、少なくとも約１：０．４５：１．１５、少なくとも約１：０．５０：１．１５、少なくとも約１：０．５５：１．１５、少なくとも約１：０．６０：１．１５、少なくとも約１：０．６５：１．１５、少なくとも約１：０．７０：１．１５、少なくとも約１：０．７５：１．１５、少なくとも約１：０．８０：１．１５、少なくとも約１：０．８５：１．１５、少なくとも約１：０．９０：１．１５、少なくとも約１：０．９５：１．１５、少なくとも約１：１：１．１５、少なくとも約１：１．０５：１．１５、少なくとも約１：１．１０：１．１５、少なくとも約１：１．１５：１．１５、少なくとも約１：１．２０：１．１５、少なくとも約１：１．２５：１．１５、少なくとも約１：１．３０：１．１５、少なくとも約１：１．３５：１．１５、少なくとも約１：１．４０：１．１５、少なくとも約１：１．４５：１．１５、少なくとも約１：１．５０：１．１５、少なくとも約１：１．５５：１．１５、少なくとも約１：１．６０：１．１５、少なくとも約１：１．６５：１．１５、少なくとも約１：１．７０：１．１５、少なくとも約１：１．７５：１．１５、少なくとも約１：１．８０：１．１５、少なくとも約１：１．８５：１．１５、少なくとも約１：１．９０：１．１５、少なくとも約１：１．９５：１．１５または少なくとも約１：２：１．１５でありうる。

【０４２８】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．２０、少なくとも約１：０．３０：１．２０、少なくとも約１：０．３５：１．２０、少なくとも約１：０．４０：１．２０、少なくとも約１：０．４５：１．２０、少なくとも約１：０．５０：１．２０、少なくとも約１：０．５５：１．２０、少なくとも約１：０．６０：１．２０、少なくとも約１：０．６５：１．２０、少なくとも約１：０．７０：１．２０、少なくとも約１：０．７５：１．２０、少なくとも約１：０．８０：１．２０、少なくとも約１：０．８５：１．２０、少なくとも約１：０．９０：１．２０、少なくとも約１：０．９５：１．２０、少なくとも約１：１：１．２０、少なくとも約１：１．０５：１．２０、少なくとも約１：１．１０：１．２０、少なくとも約１：１．１５：１．２０、少なくとも約１：１．２０：１．２０、少なくとも約１：１．２５：１．２０、少なくとも約１：１．３０：１．２０、少なくとも約１：１．３５：１．２０、少なくとも約１：１．４０：１．２０、少なくとも約１：１．４５：１．２０、少なくとも約１：１．５０：１．２０、少なくとも約１：１．５５：１．２０、少なくとも約１：１．６０：１．２０、少なくとも約１：１．６５：１．２０、少なくとも約１：１．７０：１．２０、少なくとも約１：１．７５：１．２０、少なくとも約１：１．８０：１．２０、少なくとも約１：１．８５：１

．２０、少なくとも約１：１．９０：１．２０、少なくとも約１：１．９５：１．２０または少なくとも約１：２：１．２０でありうる。

【０４２９】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．２５、少なくとも約１：０．３０：１．２５、少なくとも約１：０．３５：１．２５、少なくとも約１：０．４０：１．２５、少なくとも約１：０．４５：１．２５、少なくとも約１：０．５０：１．２５、少なくとも約１：０．５５：１．２５、少なくとも約１：０．６０：１．２５、少なくとも約１：０．６５：１．２５、少なくとも約１：０．７０：１．２５、少なくとも約１：０．７５：１．２５、少なくとも約１：０．８０：１．２５、少なくとも約１：０．８５：１．２５、少なくとも約１：０．９０：１．２５、少なくとも約１：０．９５：１．２５、少なくとも約１：１：１．２５、少なくとも約１：１．０５：１．２５、少なくとも約１：１．１０：１．２５、少なくとも約１：１．１５：１．２５、少なくとも約１：１．２０：１．２５、少なくとも約１：１．２５：１．２５、少なくとも約１：１．３０：１．２５、少なくとも約１：１．３５：１．２５、少なくとも約１：１．４０：１．２５、少なくとも約１：１．４５：１．２５、少なくとも約１：１．５０：１．２５、少なくとも約１：１．５５：１．２５、少なくとも約１：１．６０：１．２５、少なくとも約１：１．６５：１．２５、少なくとも約１：１．７０：１．２５、少なくとも約１：１．７５：１．２５、少なくとも約１：１．８０：１．２５、少なくとも約１：１．８５：１．２５、少なくとも約１：１．９０：１．２５、少なくとも約１：１．９５：１．２５または少なくとも約１：２：１．２５でありうる。

【０４３０】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．３０、少なくとも約１：０．３０：１．３０、少なくとも約１：０．３５：１．３０、少なくとも約１：０．４０：１．３０、少なくとも約１：０．４５：１．３０、少なくとも約１：０．５０：１．３０、少なくとも約１：０．５５：１．３０、少なくとも約１：０．６０：１．３０、少なくとも約１：０．６５：１．３０、少なくとも約１：０．７０：１．３０、少なくとも約１：０．７５：１．３０、少なくとも約１：０．８０：１．３０、少なくとも約１：０．８５：１．３０、少なくとも約１：０．９０：１．３０、少なくとも約１：０．９５：１．３０、少なくとも約１：１：１．３０、少なくとも約１：１．０５：１．３０、少なくとも約１：１．１０：１．３０、少なくとも約１：１．１５：１．３０、少なくとも約１：１．２０：１．３０、少なくとも約１：１．２５：１．３０、少なくとも約１：１．３０：１．３０、少なくとも約１：１．３５：１．３０、少なくとも約１：１．４０：１．３０、少なくとも約１：１．４５：１．３０、少なくとも約１：１．５０：１．３０、少なくとも約１：１．５５：１．３０、少なくとも約１：１．６０：１．３０、少なくとも約１：１．６５：１．３０、少なくとも約１：１．７０：１．３０、少なくとも約１：１．７５：１．３０、少なくとも約１：１．８０：１．３０、少なくとも約１：１．８５：１．３０、少なくとも約１：１．９０：１．３０、少なくとも約１：１．９５：１．３０または少なくとも約１：２：１．３０でありうる。

【０４３１】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．３５、少なくとも約１：０．３０：１．３５、少なくとも約１：０．３５：１．３５、少なくとも約１：０．４０：１．３５、少なくとも約１：０．４５：１．３５、少なくとも約１：０．５０：１．３５、少なくとも約１：０．５５：１．３５、少なくとも約１：０．６０：１．３５、少なくとも約１：０．６５：１．３５、少なくとも約１：０．７０：１．３５、少なくとも約１：０．７５：１．３５、少なくとも約１：０．８０：１．３５、少なくとも約１：０．８５：１．３５、少なくとも約１：０．９０：１．３５、少なくとも約１：０．９５：１．３５、少なくとも約１：１：１．３５、少なくとも約１：１．０５：１．３５、少なくと

も約１：１．１０：１．３５、少なくとも約１：１．１５：１．３５、少なくとも約１：１．２０：１．３５、少なくとも約１：１．２５：１．３５、少なくとも約１：１．３０：１．３５、少なくとも約１：１．３５：１．３５、少なくとも約１：１．４０：１．３５、少なくとも約１：１．４５：１．３５、少なくとも約１：１．５０：１．３５、少なくとも約１：１．５５：１．３５、少なくとも約１：１．６０：１．３５、少なくとも約１：１．６５：１．３５、少なくとも約１：１．７０：１．３５、少なくとも約１：１．７５：１．３５、少なくとも約１：１．８０：１．３５、少なくとも約１：１．８５：１．３５、少なくとも約１：１．９０：１．３５、少なくとも約１：１．９５：１．３５または少なくとも約１：２：１．３５でありうる。

【０４３２】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．４０、少なくとも約１：０．３０：１．４０、少なくとも約１：０．３５：１．４０、少なくとも約１：０．４０：１．４０、少なくとも約１：０．４５：１．４０、少なくとも約１：０．５０：１．４０、少なくとも約１：０．５５：１．４０、少なくとも約１：０．６０：１．４０、少なくとも約１：０．６５：１．４０、少なくとも約１：０．７０：１．４０、少なくとも約１：０．７５：１．４０、少なくとも約１：０．８０：１．４０、少なくとも約１：０．８５：１．４０、少なくとも約１：０．９０：１．４０、少なくとも約１：０．９５：１．４０、少なくとも約１：１：１．４０、少なくとも約１：１．０５：１．４０、少なくとも約１：１．１０：１．４０、少なくとも約１：１．１５：１．４０、少なくとも約１：１．２０：１．４０、少なくとも約１：１．２５：１．４０、少なくとも約１：１．３０：１．４０、少なくとも約１：１．３５：１．４０、少なくとも約１：１．４０：１．４０、少なくとも約１：１．４５：１．４０、少なくとも約１：１．５０：１．４０、少なくとも約１：１．５５：１．４０、少なくとも約１：１．６０：１．４０、少なくとも約１：１．６５：１．４０、少なくとも約１：１．７０：１．４０、少なくとも約１：１．７５：１．４０、少なくとも約１：１．８０：１．４０、少なくとも約１：１．８５：１．４０、少なくとも約１：１．９０：１．４０、少なくとも約１：１．９５：１．４０または少なくとも約１：２：１．４０でありうる。

【０４３３】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．４５、少なくとも約１：０．３０：１．４５、少なくとも約１：０．３５：１．４５、少なくとも約１：０．４０：１．４５、少なくとも約１：０．４５：１．４５、少なくとも約１：０．５０：１．４５、少なくとも約１：０．５５：１．４５、少なくとも約１：０．６０：１．４５、少なくとも約１：０．６５：１．４５、少なくとも約１：０．７０：１．４５、少なくとも約１：０．７５：１．４５、少なくとも約１：０．８０：１．４５、少なくとも約１：０．８５：１．４５、少なくとも約１：０．９０：１．４５、少なくとも約１：０．９５：１．４５、少なくとも約１：１：１．４５、少なくとも約１：１．０５：１．４５、少なくとも約１：１．１０：１．４５、少なくとも約１：１．１５：１．４５、少なくとも約１：１．２０：１．４５、少なくとも約１：１．２５：１．４５、少なくとも約１：１．３０：１．４５、少なくとも約１：１．３５：１．４５、少なくとも約１：１．４０：１．４５、少なくとも約１：１．４５：１．４５、少なくとも約１：１．５０：１．４５、少なくとも約１：１．５５：１．４５、少なくとも約１：１．６０：１．４５、少なくとも約１：１．６５：１．４５、少なくとも約１：１．７０：１．４５、少なくとも約１：１．７５：１．４５、少なくとも約１：１．８０：１．４５、少なくとも約１：１．８５：１．４５、少なくとも約１：１．９０：１．４５、少なくとも約１：１．９５：１．４５または少なくとも約１：２：１．４５でありうる。

【０４３４】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．５０、少なくとも約１：０

．３０：１．５０、少なくとも約１：０．３５：１．５０、少なくとも約１：０．４０：１．５０、少なくとも約１：０．４５：１．５０、少なくとも約１：０．５０：１．５０、少なくとも約１：０．５５：１．５０、少なくとも約１：０．６０：１．５０、少なくとも約１：０．６５：１．５０、少なくとも約１：０．７０：１．５０、少なくとも約１：０．７５：１．５０、少なくとも約１：０．８０：１．５０、少なくとも約１：０．８５：１．５０、少なくとも約１：０．９０：１．５０、少なくとも約１：０．９５：１．５０、少なくとも約１：１：１．５０、少なくとも約１：１．０５：１．５０、少なくとも約１：１．１０：１．５０、少なくとも約１：１．１５：１．５０、少なくとも約１：１．２０：１．５０、少なくとも約１：１．２５：１．５０、少なくとも約１：１．３０：１．５０、少なくとも約１：１．３５：１．５０、少なくとも約１：１．４０：１．５０、少なくとも約１：１．４５：１．５０、少なくとも約１：１．５０：１．５０、少なくとも約１：１．５５：１．５０、少なくとも約１：１．６０：１．５０、少なくとも約１：１．６５：１．５０、少なくとも約１：１．７０：１．５０、少なくとも約１：１．７５：１．５０、少なくとも約１：１．８０：１．５０、少なくとも約１：１．８５：１．５０、少なくとも約１：１．９０：１．５０、少なくとも約１：１．９５：１．５０または少なくとも約１：２：１．５０でありうる。

【０４３５】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．５５、少なくとも約１：０．３０：１．５５、少なくとも約１：０．３５：１．５５、少なくとも約１：０．４０：１．５５、少なくとも約１：０．４５：１．５５、少なくとも約１：０．５０：１．５５、少なくとも約１：０．５５：１．５５、少なくとも約１：０．６０：１．５５、少なくとも約１：０．６５：１．５５、少なくとも約１：０．７０：１．５５、少なくとも約１：０．７５：１．５５、少なくとも約１：０．８０：１．５５、少なくとも約１：０．８５：１．５５、少なくとも約１：０．９０：１．５５、少なくとも約１：０．９５：１．５５、少なくとも約１：１：１．５５、少なくとも約１：１．０５：１．５５、少なくとも約１：１．１０：１．５５、少なくとも約１：１．１５：１．５５、少なくとも約１：１．２０：１．５５、少なくとも約１：１．２５：１．５５、少なくとも約１：１．３０：１．５５、少なくとも約１：１．３５：１．５５、少なくとも約１：１．４０：１．５５、少なくとも約１：１．４５：１．５５、少なくとも約１：１．５０：１．５５、少なくとも約１：１．５５：１．５５、少なくとも約１：１．６０：１．５５、少なくとも約１：１．６５：１．５５、少なくとも約１：１．７０：１．５５、少なくとも約１：１．７５：１．５５、少なくとも約１：１．８０：１．５５、少なくとも約１：１．８５：１．５５、少なくとも約１：１．９０：１．５５、少なくとも約１：１．９５：１．５５または少なくとも約１：２：１．５５でありうる。

【０４３６】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．６０、少なくとも約１：０．３０：１．６０、少なくとも約１：０．３５：１．６０、少なくとも約１：０．４０：１．６０、少なくとも約１：０．４５：１．６０、少なくとも約１：０．５０：１．６０、少なくとも約１：０．５５：１．６０、少なくとも約１：０．６０：１．６０、少なくとも約１：０．６５：１．６０、少なくとも約１：０．７０：１．６０、少なくとも約１：０．７５：１．６０、少なくとも約１：０．８０：１．６０、少なくとも約１：０．８５：１．６０、少なくとも約１：０．９０：１．６０、少なくとも約１：０．９５：１．６０、少なくとも約１：１：１．６０、少なくとも約１：１．０５：１．６０、少なくとも約１：１．１０：１．６０、少なくとも約１：１．１５：１．６０、少なくとも約１：１．２０：１．６０、少なくとも約１：１．２５：１．６０、少なくとも約１：１．３０：１．６０、少なくとも約１：１．３５：１．６０、少なくとも約１：１．４０：１．６０、少なくとも約１：１．４５：１．６０、少なくとも約１：１．５０：１．６０、少なくとも約１：１．５５：１．６０、少なくとも約１：１．６０：１．６０、少なくとも約

１：１．６５：１．６０、少なくとも約１：１．７０：１．６０、少なくとも約１：１．７５：１．６０、少なくとも約１：１．８０：１．６０、少なくとも約１：１．８５：１．６０、少なくとも約１：１．９０：１．６０、少なくとも約１：１．９５：１．６０または少なくとも約１：２：１．６０でありうる。

【０４３７】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．６５、少なくとも約１：０．３０：１．６５、少なくとも約１：０．３５：１．６５、少なくとも約１：０．４０：１．６５、少なくとも約１：０．４５：１．６５、少なくとも約１：０．５０：１．６５、少なくとも約１：０．５５：１．６５、少なくとも約１：０．６０：１．６５、少なくとも約１：０．６５：１．６５、少なくとも約１：０．７０：１．６５、少なくとも約１：０．７５：１．６５、少なくとも約１：０．８０：１．６５、少なくとも約１：０．８５：１．６５、少なくとも約１：０．９０：１．６５、少なくとも約１：０．９５：１．６５、少なくとも約１：１：１．６５、少なくとも約１：１．０５：１．６５、少なくとも約１：１．１０：１．６５、少なくとも約１：１．１５：１．６５、少なくとも約１：１．２０：１．６５、少なくとも約１：１．２５：１．６５、少なくとも約１：１．３０：１．６５、少なくとも約１：１．３５：１．６５、少なくとも約１：１．４０：１．６５、少なくとも約１：１．４５：１．６５、少なくとも約１：１．５０：１．６５、少なくとも約１：１．５５：１．６５、少なくとも約１：１．６０：１．６５、少なくとも約１：１．６５：１．６５、少なくとも約１：１．７０：１．６５、少なくとも約１：１．７５：１．６５、少なくとも約１：１．８０：１．６５、少なくとも約１：１．８５：１．６５、少なくとも約１：１．９０：１．６５、少なくとも約１：１．９５：１．６５または少なくとも約１：２：１．６５でありうる。

【０４３８】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．７０、少なくとも約１：０．３０：１．７０、少なくとも約１：０．３５：１．７０、少なくとも約１：０．４０：１．７０、少なくとも約１：０．４５：１．７０、少なくとも約１：０．５０：１．７０、少なくとも約１：０．５５：１．７０、少なくとも約１：０．６０：１．７０、少なくとも約１：０．６５：１．７０、少なくとも約１：０．７０：１．７０、少なくとも約１：０．７５：１．７０、少なくとも約１：０．８０：１．７０、少なくとも約１：０．８５：１．７０、少なくとも約１：０．９０：１．７０、少なくとも約１：０．９５：１．７０、少なくとも約１：１：１．７０、少なくとも約１：１．０５：１．７０、少なくとも約１：１．１０：１．７０、少なくとも約１：１．１５：１．７０、少なくとも約１：１．２０：１．７０、少なくとも約１：１．２５：１．７０、少なくとも約１：１．３０：１．７０、少なくとも約１：１．３５：１．７０、少なくとも約１：１．４０：１．７０、少なくとも約１：１．４５：１．７０、少なくとも約１：１．５０：１．７０、少なくとも約１：１．５５：１．７０、少なくとも約１：１．６０：１．７０、少なくとも約１：１．６５：１．７０、少なくとも約１：１．７０：１．７０、少なくとも約１：１．７５：１．７０、少なくとも約１：１．８０：１．７０、少なくとも約１：１．８５：１．７０、少なくとも約１：１．９０：１．７０、少なくとも約１：１．９５：１．７０または少なくとも約１：２：１．７０でありうる。

【０４３９】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．７５、少なくとも約１：０．３０：１．７５、少なくとも約１：０．３５：１．７５、少なくとも約１：０．４０：１．７５、少なくとも約１：０．４５：１．７５、少なくとも約１：０．５０：１．７５、少なくとも約１：０．５５：１．７５、少なくとも約１：０．６０：１．７５、少なくとも約１：０．６５：１．７５、少なくとも約１：０．７０：１．７５、少なくとも約１：０．７５：１．７５、少なくとも約１：０．８０：１．７５、少なくとも約１：０．８

５：１．７５、少なくとも約１：０．９０：１．７５、少なくとも約１：０．９５：１．７５、少なくとも約１：１：１．７５、少なくとも約１：１．０５：１．７５、少なくとも約１：１．１０：１．７５、少なくとも約１：１．１５：１．７５、少なくとも約１：１．２０：１．７５、少なくとも約１：１．２５：１．７５、少なくとも約１：１．３０：１．７５、少なくとも約１：１．３５：１．７５、少なくとも約１：１．４０：１．７５、少なくとも約１：１．４５：１．７５、少なくとも約１：１．５０：１．７５、少なくとも約１：１．５５：１．７５、少なくとも約１：１．６０：１．７５、少なくとも約１：１．６５：１．７５、少なくとも約１：１．７０：１．７５、少なくとも約１：１．７５：１．７５、少なくとも約１：１．８０：１．７５、少なくとも約１：１．８５：１．７５、少なくとも約１：１．９０：１．７５、少なくとも約１：１．９５：１．７５または少なくとも約１：２：１．７５でありうる。

【０４４０】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．８０、少なくとも約１：０．３０：１．８０、少なくとも約１：０．３５：１．８０、少なくとも約１：０．４０：１．８０、少なくとも約１：０．４５：１．８０、少なくとも約１：０．５０：１．８０、少なくとも約１：０．５５：１．８０、少なくとも約１：０．６０：１．８０、少なくとも約１：０．６５：１．８０、少なくとも約１：０．７０：１．８０、少なくとも約１：０．７５：１．８０、少なくとも約１：０．８０：１．８０、少なくとも約１：０．８５：１．８０、少なくとも約１：０．９０：１．８０、少なくとも約１：０．９５：１．８０、少なくとも約１：１：１．８０、少なくとも約１：１．０５：１．８０、少なくとも約１：１．１０：１．８０、少なくとも約１：１．１５：１．８０、少なくとも約１：１．２０：１．８０、少なくとも約１：１．２５：１．８０、少なくとも約１：１．３０：１．８０、少なくとも約１：１．３５：１．８０、少なくとも約１：１．４０：１．８０、少なくとも約１：１．４５：１．８０、少なくとも約１：１．５０：１．８０、少なくとも約１：１．５５：１．８０、少なくとも約１：１．６０：１．８０、少なくとも約１：１．６５：１．８０、少なくとも約１：１．７０：１．８０、少なくとも約１：１．７５：１．８０、少なくとも約１：１．８０：１．８０、少なくとも約１：１．８５：１．８０、少なくとも約１：１．９０：１．８０、少なくとも約１：１．９５：１．８０または少なくとも約１：２：１．８０でありうる。

【０４４１】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．８５、少なくとも約１：０．３０：１．８５、少なくとも約１：０．３５：１．８５、少なくとも約１：０．４０：１．８５、少なくとも約１：０．４５：１．８５、少なくとも約１：０．５０：１．８５、少なくとも約１：０．５５：１．８５、少なくとも約１：０．６０：１．８５、少なくとも約１：０．６５：１．８５、少なくとも約１：０．７０：１．８５、少なくとも約１：０．７５：１．８５、少なくとも約１：０．８０：１．８５、少なくとも約１：０．８５：１．８５、少なくとも約１：０．９０：１．８５、少なくとも約１：０．９５：１．８５、少なくとも約１：１：１．８５、少なくとも約１：１．０５：１．８５、少なくとも約１：１．１０：１．８５、少なくとも約１：１．１５：１．８５、少なくとも約１：１．２０：１．８５、少なくとも約１：１．２５：１．８５、少なくとも約１：１．３０：１．８５、少なくとも約１：１．３５：１．８５、少なくとも約１：１．４０：１．８５、少なくとも約１：１．４５：１．８５、少なくとも約１：１．５０：１．８５、少なくとも約１：１．５５：１．８５、少なくとも約１：１．６０：１．８５、少なくとも約１：１．６５：１．８５、少なくとも約１：１．７０：１．８５、少なくとも約１：１．７５：１．８５、少なくとも約１：１．８０：１．８５、少なくとも約１：１．８５：１．８５、少なくとも約１：１．９０：１．８５、少なくとも約１：１．９５：１．８５または少なくとも約１：２：１．８５でありうる。

【０４４２】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．９０、少なくとも約１：０．３０：１．９０、少なくとも約１：０．３５：１．９０、少なくとも約１：０．４０：１．９０、少なくとも約１：０．４５：１．９０、少なくとも約１：０．５０：１．９０、少なくとも約１：０．５５：１．９０、少なくとも約１：０．６０：１．９０、少なくとも約１：０．６５：１．９０、少なくとも約１：０．７０：１．９０、少なくとも約１：０．７５：１．９０、少なくとも約１：０．８０：１．９０、少なくとも約１：０．８５：１．９０、少なくとも約１：０．９０：１．９０、少なくとも約１：０．９５：１．９０、少なくとも約１：１：１．９０、少なくとも約１：１．０５：１．９０、少なくとも約１：１．１０：１．９０、少なくとも約１：１．１５：１．９０、少なくとも約１：１．２０：１．９０、少なくとも約１：１．２５：１．９０、少なくとも約１：１．３０：１．９０、少なくとも約１：１．３５：１．９０、少なくとも約１：１．４０：１．９０、少なくとも約１：１．４５：１．９０、少なくとも約１：１．５０：１．９０、少なくとも約１：１．５５：１．９０、少なくとも約１：１．６０：１．９０、少なくとも約１：１．６５：１．９０、少なくとも約１：１．７０：１．９０、少なくとも約１：１．７５：１．９０、少なくとも約１：１．８０：１．９０、少なくとも約１：１．８５：１．９０、少なくとも約１：１．９０：１．９０、少なくとも約１：１．９５：１．９０または少なくとも約１：２：１．９０でありうる。

【０４４３】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．９５、少なくとも約１：０．３０：１．９５、少なくとも約１：０．３５：１．９５、少なくとも約１：０．４０：１．９５、少なくとも約１：０．４５：１．９５、少なくとも約１：０．５０：１．９５、少なくとも約１：０．５５：１．９５、少なくとも約１：０．６０：１．９５、少なくとも約１：０．６５：１．９５、少なくとも約１：０．７０：１．９５、少なくとも約１：０．７５：１．９５、少なくとも約１：０．８０：１．９５、少なくとも約１：０．８５：１．９５、少なくとも約１：０．９０：１．９５、少なくとも約１：０．９５：１．９５、少なくとも約１：１：１．９５、少なくとも約１：１．０５：１．９５、少なくとも約１：１．１０：１．９５、少なくとも約１：１．１５：１．９５、少なくとも約１：１．２０：１．９５、少なくとも約１：１．２５：１．９５、少なくとも約１：１．３０：１．９５、少なくとも約１：１．３５：１．９５、少なくとも約１：１．４０：１．９５、少なくとも約１：１．４５：１．９５、少なくとも約１：１．５０：１．９５、少なくとも約１：１．５５：１．９５、少なくとも約１：１．６０：１．９５、少なくとも約１：１．６５：１．９５、少なくとも約１：１．７０：１．９５、少なくとも約１：１．７５：１．９５、少なくとも約１：１．８０：１．９５、少なくとも約１：１．８５：１．９５、少なくとも約１：１．９０：１．９５、少なくとも約１：１．９５：１．９５または少なくとも約１：２：１．９５でありうる。

【０４４４】

さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：２、少なくとも約１：０．３０：２、少なくとも約１：０．３５：２、少なくとも約１：０．４０：２、少なくとも約１：０．４５：２、少なくとも約１：０．５０：２、少なくとも約１：０．５５：２、少なくとも約１：０．６０：２、少なくとも約１：０．６５：２、少なくとも約１：０．７０：２、少なくとも約１：０．７５：２、少なくとも約１：０．８０：２、少なくとも約１：０．８５：２、少なくとも約１：０．９０：２、少なくとも約１：０．９５：２、少なくとも約１：１：２、少なくとも約１：１．０５：２、少なくとも約１：１．１０：２、少なくとも約１：１．１５：２、少なくとも約１：１．２０：２、少なくとも約１：１．２５：２、少なくとも約１：１．３０：２、少なくとも約１：１．３５：２、少なくとも約１：１．４０：２、少なくとも約１：１．４５：２、少なくとも約１：１．５０：２、少なくとも約１：１．５５：２、少なくとも約１：１．６０：２、少なくとも約１：１．

６５：２、少なくとも約１：１．７０：２、少なくとも約１：１．７５：２、少なくとも約１：１．８０：２、少なくとも約１：１．８５：２、少なくとも約１：１．９０：２、少なくとも約１：１．９５：２または少なくとも約１：２：２でありうる。

【０４４５】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．２５、少なくとも約１：０．３０：０．３０、少なくとも約１：０．３５：０．３５、少なくとも約１：０．４０：０．４０、少なくとも約１：０．４５：０．４５、少なくとも約１：０．５０：０．５０．少なくとも約１：０．５５：０．５５、少なくとも約１：０．６０：０．６０、少なくとも約１：０．６５：０．６５、少なくとも約１：０．７０：０．７０、少なくとも約１：０．７５：０．７５、少なくとも約１：０．８０：０．８０、少なくとも約１：０．８５：０．８５、少なくとも約１：０．９０：０．９０、少なくとも約１：０．９５：０．９５、少なくとも約１：１：１、少なくとも約１：１．０５：１．０５、少なくとも約１：１．１０：１．１０、少なくとも約１：１．１５：１．１５、少なくとも約１：１．２０：１．２０、少なくとも約１：１．２５：１．２５、少なくとも約１：１．３０：１．３０、少なくとも約１：１．３５：１．３５、少なくとも約１：１．４０：１．４０、少なくとも約１：１．４５：１．４５、少なくとも約１：１．５０：１．５０、少なくとも約１：１．５５：１．５５、少なくとも約１：１．６０：１．６０、少なくとも約１：１．６５：１．６５、少なくとも約１：１．７０：１．７０、少なくとも約１：１．７５：１．７５、少なくとも約１：１．８０：１．８０、少なくとも約１：１．８５：１．８５、少なくとも約１：１．９０：１．９０、少なくとも約１：１．９５：１．９５または少なくとも約１：２：２でありうる。

【０４４６】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．３０、少なくとも約１：０．２５：０．３５、少なくとも約１：０．２５：０．４０、少なくとも約１：０．２５：０．４５、少なくとも約１：０．２５：０．５０、少なくとも約１：０．２５：０．５５、少なくとも約１：０．２５：０．６０、少なくとも約１：０．２５：０．６５、少なくとも約１：０．２５：０．７０、少なくとも約１：０．２５：０．７５、少なくとも約１：０．２５：０．８０、少なくとも約１：０．２５：０．８５、少なくとも約１：０．２５：０．９０、少なくとも約１：０．２５：０．９５、少なくとも約１：０．２５：１、少なくとも約１：０．２５：１．０５、少なくとも約１：０．２５：１．１０、少なくとも約１：０．２５：１．１５、少なくとも約１：０．２５：１．２０、少なくとも約１：０．２５：１．２５、少なくとも約１：０．２５：１．３０、少なくとも約１：０．２５：１．３５、少なくとも約１：０．２５：１．４０、少なくとも約１：０．２５：１．４５、少なくとも約１：０．２５：１．５０、少なくとも約１：０．２５：１．５５、少なくとも約１：０．２５：１．６０、少なくとも約１：０．２５：１．６５、少なくとも約１：０．２５：１．７０、少なくとも約１：０．２５：１．７５、少なくとも約１：０．２５：１．８０、少なくとも約１：０．２５：１．８５、少なくとも約１：０．２５：１．９０、少なくとも約１：０．２５：１．９５または少なくとも約１：０．２５：２でありうる。

【０４４７】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．３０：０．２５、少なくとも約１：０．３０：０．３０、少なくとも約１：０．３０：０．３５、少なくとも約１：０．３０：０．４０、少なくとも約１：０．３０：０．４５、少なくとも約１：０．３０：０．５０、少なくとも約１：０．３０：０．５５、少なくとも約１：０．３０：０．６０、少なくとも約１：０．３０：０．６５、少なくとも約１：０．３０：０．７０、少なくとも約１：０．３０：０．７５、少なくとも約１：０．３０：０．８０、少なくとも約１：０．３０：０．８５、少なくとも約１：０．３０：０．９０、少なくとも約１：０．３０：０

．９５、少なくとも約１：０．３０：１、少なくとも約１：０．３０：１．０５、少なくとも約１：０．３０：１．１０、少なくとも約１：０．３０：１．１５、少なくとも約１：０．３０：１．２０、少なくとも約１：０．３０：１．２５、少なくとも約１：０．３０：１．３０、少なくとも約１：０．３０：１．３５、少なくとも約１：０．３０：１．４０、少なくとも約１：０．３０：１．４５、少なくとも約１：０．３０：１．５０、少なくとも約１：０．３０：１．５５、少なくとも約１：０．３０：１．６０、少なくとも約１：０．３０：１．６５、少なくとも約１：０．３０：１．７０、少なくとも約１：０．３０：１．７５、少なくとも約１：０．３０：１．８０、少なくとも約１：０．３０：１．８５、少なくとも約１：０．３０：１．９０、少なくとも約１：０．３０：１．９５または少なくとも約１：０．３０：２でありうる。

【０４４８】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．３５：０．２５、少なくとも約１：０．３５：０．３０、少なくとも約１：０．３５：０．３５、少なくとも約１：０．３５：０．４０、少なくとも約１：０．３５：０．４５、少なくとも約１：０．３５：０．５０、少なくとも約１：０．３５：０．５５、少なくとも約１：０．３５：０．６０、少なくとも約１：０．３５：０．６５、少なくとも約１：０．３５：０．７０、少なくとも約１：０．３５：０．７５、少なくとも約１：０．３５：０．８０、少なくとも約１：０．３５：０．８５、少なくとも約１：０．３５：０．９０、少なくとも約１：０．３５：０．９５、少なくとも約１：０．３５：１、少なくとも約１：０．３５：１．０５、少なくとも約１：０．３５：１．１０、少なくとも約１：０．３５：１．１５、少なくとも約１：０．３５：１．２０、少なくとも約１：０．３５：１．２５、少なくとも約１：０．３５：１．３０、少なくとも約１：０．３５：１．３５、少なくとも約１：０．３５：１．４０、少なくとも約１：０．３５：１．４５、少なくとも約１：０．３５：１．５０、少なくとも約１：０．３５：１．５５、少なくとも約１：０．３５：１．６０、少なくとも約１：０．３５：１．６５、少なくとも約１：０．３５：１．７０、少なくとも約１：０．３５：１．７５、少なくとも約１：０．３５：１．８０、少なくとも約１：０．３５：１．８５、少なくとも約１：０．３５：１．９０、少なくとも約１：０．３５：１．９５または少なくとも約１：０．３５：２でありうる。

【０４４９】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．４０：０．２５、少なくとも約１：０．４０：０．３０、少なくとも約１：０．４０：０．３５、少なくとも約１：０．４０：０．４０、少なくとも約１：０．４０：０．４５、少なくとも約１：０．４０：０．５０、少なくとも約１：０．４０：０．５５、少なくとも約１：０．４０：０．６０、少なくとも約１：０．４０：０．６５、少なくとも約１：０．４０：０．７０、少なくとも約１：０．４０：０．７５、少なくとも約１：０．４０：０．８０、少なくとも約１：０．４０：０．８５、少なくとも約１：０．４０：０．９０、少なくとも約１：０．４０：０．９５、少なくとも約１：０．４０：１、少なくとも約１：０．４０：１．０５、少なくとも約１：０．４０：１．１０、少なくとも約１：０．４０：１．１５、少なくとも約１：０．４０：１．２０、少なくとも約１：０．４０：１．２５、少なくとも約１：０．４０：１．３０、少なくとも約１：０．４０：１．３５、少なくとも約１：０．４０：１．４０、少なくとも約１：０．４０：１．４５、少なくとも約１：０．４０：１．５０、少なくとも約１：０．４０：１．５５、少なくとも約１：０．４０：１．６０、少なくとも約１：０．４０：１．６５、少なくとも約１：０．４０：１．７０、少なくとも約１：０．４０：１．７５、少なくとも約１：０．４０：１．８０、少なくとも約１：０．４０：１．８５、少なくとも約１：０．４０：１．９０、少なくとも約１：０．４０：１．９５または少なくとも約１：０．４０：２でありうる。

【０４５０】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧ

ＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．４５：０．２５、少なくとも約１：０．４５：０．３０、少なくとも約１：０．４５：０．３５、少なくとも約１：０．４５：０．４０、少なくとも約１：０．４５：０．４５、少なくとも約１：０．４５：０．５０、少なくとも約１：０．４５：０．５５、少なくとも約１：０．４５：０．６０、少なくとも約１：０．４５：０．６５、少なくとも約１：０．４５：０．７０、少なくとも約１：０．４５：０．７５、少なくとも約１：０．４５：０．８０、少なくとも約１：０．４５：０．８５、少なくとも約１：０．４５：０．９０、少なくとも約１：０．４５：０．９５、少なくとも約１：０．４５：１、少なくとも約１：０．４５：１．０５、少なくとも約１：０．４５：１．１０、少なくとも約１：０．４５：１．１５、少なくとも約１：０．４５：１．２０、少なくとも約１：０．４５：１．２５、少なくとも約１：０．４５：１．３０、少なくとも約１：０．４５：１．３５、少なくとも約１：０．４５：１．４０、少なくとも約１：０．４５：１．４５、少なくとも約１：０．４５：１．５０、少なくとも約１：０．４５：１．５５、少なくとも約１：０．４５：１．６０、少なくとも約１：０．４５：１．６５、少なくとも約１：０．４５：１．７０、少なくとも約１：０．４５：１．７５、少なくとも約１：０．４５：１．８０、少なくとも約１：０．４５：１．８５、少なくとも約１：０．４５：１．９０、少なくとも約１：０．４５：１．９５または少なくとも約１：０．４５：２でありうる。

【０４５１】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．５０：０．２５、少なくとも約１：０．５０：０．３０、少なくとも約１：０．５０：０．３５、少なくとも約１：０．５０：０．４０、少なくとも約１：０．５０：０．４５、少なくとも約１：０．５０：０．５０、少なくとも約１：０．５０：０．５５、少なくとも約１：０．５０：０．６０、少なくとも約１：０．５０：０．６５、少なくとも約１：０．５０：０．７０、少なくとも約１：０．５０：０．７５、少なくとも約１：０．５０：０．８０、少なくとも約１：０．５０：０．８５、少なくとも約１：０．５０：０．９０、少なくとも約１：０．５０：０．９５、少なくとも約１：０．５０：１、少なくとも約１：０．５０：１．０５、少なくとも約１：０．５０：１．１０、少なくとも約１：０．５０：１．１５、少なくとも約１：０．５０：１．２０、少なくとも約１：０．５０：１．２５、少なくとも約１：０．５０：１．３０、少なくとも約１：０．５０：１．３５、少なくとも約１：０．５０：１．４０、少なくとも約１：０．５０：１．４５、少なくとも約１：０．５０：１．５０、少なくとも約１：０．５０：１．５５、少なくとも約１：０．５０：１．６０、少なくとも約１：０．５０：１．６５、少なくとも約１：０．５０：１．７０、少なくとも約１：０．５０：１．７５、少なくとも約１：０．５０：１．８０、少なくとも約１：０．５０：１．８５、少なくとも約１：０．５０：１．９０、少なくとも約１：０．５０：１．９５または少なくとも約１：０．５０：２でありうる。

【０４５２】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．５５：０．２５、少なくとも約１：０．５５：０．３０、少なくとも約１：０．５５：０．３５、少なくとも約１：０．５５：０．４０、少なくとも約１：０．５５：０．４５、少なくとも約１：０．５５：０．５０、少なくとも約１：０．５５：０．５５、少なくとも約１：０．５５：０．６０、少なくとも約１：０．５５：０．６５、少なくとも約１：０．５５：０．７０、少なくとも約１：０．５５：０．７５、少なくとも約１：０．５５：０．８０、少なくとも約１：０．５５：０．８５、少なくとも約１：０．５５：０．９０、少なくとも約１：０．５５：０．９５、少なくとも約１：０．５５：１、少なくとも約１：０．５５：１．０５、少なくとも約１：０．５５：１．１０、少なくとも約１：０．５５：１．１５、少なくとも約１：０．５５：１．２０、少なくとも約１：０．５５：１．２５、少なくとも約１：０．５５：１．３０、少なくとも約１：０．５５：１．３５、少なくとも約１：０．５５：１．４０、少なくとも約１：０．５５：１．４５、少なくとも約１：０．５５：１．５０、少

なくとも約１：０．５５：１．５５、少なくとも約１：０．５５：１．６０、少なくとも約１：０．５５：１．６５、少なくとも約１：０．５５：１．７０、少なくとも約１：０．５５：１．７５、少なくとも約１：０．５５：１．８０、少なくとも約１：０．５５：１．８５、少なくとも約１：０．５５：１．９０、１：０．５５：１．９５または少なくとも約１：０．５５：２でありうる。

【０４５３】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．６０：０．２５、少なくとも約１：０．６０：０．３０、少なくとも約１：０．６０：０．３５、少なくとも約１：０．６０：０．４０、少なくとも約１：０．６０：０．４５、少なくとも約１：０．６０：０．５０、少なくとも約１：０．６０：０．５５、少なくとも約１：０．６０：０．６０、少なくとも約１：０．６０：０．６５、少なくとも約１：０．６０：０．７０、少なくとも約１：０．６０：０．７５、少なくとも約１：０．６０：０．８０、少なくとも約１：０．６０：０．８５、少なくとも約１：０．６０：０．９０、少なくとも約１：０．６０：０．９５、少なくとも約１：０．６０：１、少なくとも約１：０．６０：１．０５、少なくとも約１：０．６０：１．１０、少なくとも約１：０．６０：１．１５、少なくとも約１：０．６０：１．２０、少なくとも約１：０．６０：１．２５、少なくとも約１：０．６０：１．３０、少なくとも約１：０．６０：１．３５、少なくとも約１：０．６０：１．４０、少なくとも約１：０．６０：１．４５、少なくとも約１：０．６０：１．５０、少なくとも約１：０．６０：１．５５、少なくとも約１：０．６０：１．６０、少なくとも約１：０．６０：１．６５、少なくとも約１：０．６０：１．７０、少なくとも約１：０．６０：１．７５、少なくとも約１：０．６０：１．８０、少なくとも約１：０．６０：１．８５、少なくとも約１：０．６０：１．９０、少なくとも約１：０．６０：１．９５または少なくとも約１：０．６０：２でありうる。

【０４５４】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．６５：０．２５、少なくとも約１：０．６５：０．３０、少なくとも約１：０．６５：０．３５、少なくとも約１：０．６５：０．４０、少なくとも約１：０．６５：０．４５、少なくとも約１：０．６５：０．５０、少なくとも約１：０．６５：０．５５、少なくとも約１：０．６５：０．６０、少なくとも約１：０．６５：０．６５、少なくとも約１：０．６５：０．７０、少なくとも約１：０．６５：０．７５、少なくとも約１：０．６５：０．８０、少なくとも約１：０．６５：０．８５、少なくとも約１：０．６５：０．９０、少なくとも約１：０．６５：０．９５、少なくとも約１：０．６５：１、少なくとも約１：０．６５：１．０５、少なくとも約１：０．６５：１．１０、少なくとも約１：０．６５：１．１５、少なくとも約１：０．６５：１．２０、少なくとも約１：０．６５：１．２５、少なくとも約１：０．６５：１．３０、少なくとも約１：０．６５：１．３５、少なくとも約１：０．６５：１．４０、少なくとも約１：０．６５：１．４５、少なくとも約１：０．６５：１．５０、少なくとも約１：０．６５：１．５５、少なくとも約１：０．６５：１．６０、少なくとも約１：０．６５：１．６５、少なくとも約１：０．６５：１．７０、少なくとも約１：０．６５：１．７５、少なくとも約１：０．６５：１．８０、少なくとも約１：０．６５：１．８５、少なくとも約１：０．６５：１．９０、少なくとも約１：０．６５：１．９５または少なくとも約１：０．６５：２でありうる。

【０４５５】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．７０：０．２５、少なくとも約１：０．７０：０．３０、少なくとも約１：０．７０：０．３５、少なくとも約１：０．７０：０．４０、少なくとも約１：０．７０：０．４５、少なくとも約１：０．７０：０．５０、少なくとも約１：０．７０：０．５５、少なくとも約１：０．７０：０．６０、少なくとも約１：０．７０：０．６５、少なくとも約１：０．７０：０．７０、少なくとも約

１：０．７０：０．７５、少なくとも約１：０．７０：０．８０、少なくとも約１：０．７０：０．８５、少なくとも約１：０．７０：０．９０、少なくとも約１：０．７０：０．９５、少なくとも約１：０．７０：１、少なくとも約１：０．７０：１．０５、少なくとも約１：０．７０：１．１０、少なくとも約１：０．７０：１．１５、少なくとも約１：０．７０：１．２０、少なくとも約１：０．７０：１．２５、少なくとも約１：０．７０：１．３０、少なくとも約１：０．７０：１．３５、少なくとも約１：０．７０：１．４０、少なくとも約１：０．７０：１．４５、少なくとも約１：０．７０：１．５０、少なくとも約１：０．７０：１．５５、少なくとも約１：０．７０：１．６０、少なくとも約１：０．７０：１．６５、少なくとも約１：０．７０：１．７０、少なくとも約１：０．７０：１．７５、少なくとも約１：０．７０：１．８０、少なくとも約１：０．７０：１．８５、少なくとも約１：０．７０：１．９０、少なくとも約１：０．７０：１．９５または少なくとも約１：０．７０：２でありうる。

【０４５６】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．７５：０．２５、少なくとも約１：０．７５：０．３０、少なくとも約１：０．７５：０．３５、少なくとも約１：０．７５：０．４０、少なくとも約１：０．７５：０．４５、少なくとも約１：０．７５：０．５０、少なくとも約１：０．７５：０．５５、少なくとも約１：０．７５：０．６０、少なくとも約１：０．７５：０．６５、少なくとも約１：０．７５：０．７０、少なくとも約１：０．７５：０．７５、少なくとも約１：０．７５：０．８０、少なくとも約１：０．７５：０．８５、少なくとも約１：０．７５：０．９０、少なくとも約１：０．７５：０．９５、少なくとも約１：０．７５：１、少なくとも約１：０．７５：１．０５、少なくとも約１：０．７５：１．１０、少なくとも約１：０．７５：１．１５、少なくとも約１：０．７５：１．２０、少なくとも約１：０．７５：１．２５、少なくとも約１：０．７５：１．３０、少なくとも約１：０．７５：１．３５、少なくとも約１：０．７５：１．４０、少なくとも約１：０．７５：１．４５、少なくとも約１：０．７５：１．５０、少なくとも約１：０．７５：１．５５、少なくとも約１：０．７５：１．６０、少なくとも約１：０．７５：１．６５、少なくとも約１：０．７５：１．７０、少なくとも約１：０．７５：１．７５、少なくとも約１：０．７５：１．８０、少なくとも約１：０．７５：１．８５、少なくとも約１：０．７５：１．９０、少なくとも約１：０．７５：１．９５または少なくとも約１：０．７５：２でありうる。

【０４５７】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．８０：０．２５、少なくとも約１：０．８０：０．３０、少なくとも約１：０．８０：０．３５、少なくとも約１：０．８０：０．４０、少なくとも約１：０．８０：０．４５、少なくとも約１：０．８０：０．５０、少なくとも約１：０．８０：０．５５、少なくとも約１：０．８０：０．６０、少なくとも約１：０．８０：０．６５、少なくとも約１：０．８０：０．７０、少なくとも約１：０．８０：０．７５、少なくとも約１：０．８０：０．８０、少なくとも約１：０．８０：０．８５、少なくとも約１：０．８０：０．９０、少なくとも約１：０．８０：０．９５、少なくとも約１：０．８０：１、少なくとも約１：０．８０：１．０５、少なくとも約１：０．８０：１．１０、少なくとも約１：０．８０：１．１５、少なくとも約１：０．８０：１．２０、少なくとも約１：０．８０：１．２５、少なくとも約１：０．８０：１．３０、少なくとも約１：０．８０：１．３５、少なくとも約１：０．８０：１．４０、少なくとも約１：０．８０：１．４５、少なくとも約１：０．８０：１．５０、少なくとも約１：０．８０：１．５５、少なくとも約１：０．８０：１．６０、少なくとも約１：０．８０：１．６５、少なくとも約１：０．８０：１．７０、少なくとも約１：０．８０：１．７５、少なくとも約１：０．８０：１．８０、少なくとも約１：０．８０：１．８５、少なくとも約１：０．８０：１．９０、少なくとも約１：０．８０：１．９５または少なくとも約１：０．８０：２でありうる。

【０４５８】
さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．８５：０．２５、少なくとも約１：０．８５：０．３０、少なくとも約１：０．８５：０．３５、少なくとも約１：０．８５：０．４０、少なくとも約１：０．８５：０．４５、少なくとも約１：０．８５：０．５０、少なくとも約１：０．８５：０．５５、少なくとも約１：０．８５：０．６０、少なくとも約１：０．８５：０．６５、少なくとも約１：０．８５：０．７０、少なくとも約１：０．８５：０．７５、少なくとも約１：０．８５：０．８０、少なくとも約１：０．８５：０．８５、少なくとも約１：０．８５：０．９０、少なくとも約１：０．８５：０．９５、少なくとも約１：０．８５：１、少なくとも約１：０．８５：１．０５、少なくとも約１：０．８５：１．１０、少なくとも約１：０．８５：１．１５、少なくとも約１：０．８５：１．２０、少なくとも約１：０．８５：１．２５、少なくとも約１：０．８５：１．３０、少なくとも約１：０．８５：１．３５、少なくとも約１：０．８５：１．４０、少なくとも約１：０．８５：１．４５、少なくとも約１：０．８５：１．５０、少なくとも約１：０．８５：１．５５、少なくとも約１：０．８５：１．６０、少なくとも約１：０．８５：１．６５、少なくとも約１：０．８５：１．７０、少なくとも約１：０．８５：１．７５、少なくとも約１：０．８５：１．８０、少なくとも約１：０．８５：１．８５、少なくとも約１：０．８５：１．９０、少なくとも約１：０．８５：１．９５または少なくとも約１：０．８５：２でありうる。

【０４５９】
さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．９０：０．２５、少なくとも約１：０．９０：０．３０、少なくとも約１：０．９０：０．３５、少なくとも約１：０．９０：０．４０、少なくとも約１：０．９０：０．４５、少なくとも約１：０．９０：０．５０、少なくとも約１：０．９０：０．５５、少なくとも約１：０．９０：０．６０、少なくとも約１：０．９０：０．６５、少なくとも約１：０．９０：０．７０、少なくとも約１：０．９０：０．７５、少なくとも約１：０．９０：０．８０、少なくとも約１：０．９０：０．８５、少なくとも約１：０．９０：０．９０、少なくとも約１：０．９０：０．９５、少なくとも約１：０．９０：１、少なくとも約１：０．９０：１．０５、少なくとも約１：０．９０：１．１０、少なくとも約１：０．９０：１．１５、少なくとも約１：０．９０：１．２０、少なくとも約１：０．９０：１．２５、少なくとも約１：０．９０：１．３０、少なくとも約１：０．９０：１．３５、少なくとも約１：０．９０：１．４０、少なくとも約１：０．９０：１．４５、少なくとも約１：０．９０：１．５０、少なくとも約１：０．９０：１．５５、少なくとも約１：０．９０：１．６０、少なくとも約１：０．９０：１．６５、少なくとも約１：０．９０：１．７０、少なくとも約１：０．９０：１．７５、少なくとも約１：０．９０：１．８０、少なくとも約１：０．９０：１．８５、少なくとも約１：０．９０：１．９０、少なくとも約１：０．９０：１．９５または少なくとも約１：０．９０：２でありうる。

【０４６０】
さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．９５：０．２５、少なくとも約１：０．９５：０．３０、少なくとも約１：０．９５：０．３５、少なくとも約１：０．９５：０．４０、少なくとも約１：０．９５：０．４５、少なくとも約１：０．９５：０．５０、少なくとも約１：０．９５：０．５５、少なくとも約１：０．９５：０．６０、少なくとも約１：０．９５：０．６５、少なくとも約１：０．９５：０．７０、少なくとも約１：０．９５：０．７５、少なくとも約１：０．９５：０．８０、少なくとも約１：０．９５：０．８５、少なくとも約１：０．９５：０．９０、少なくとも約１：０．９５：０．９５、少なくとも約１：０．９５：１、少なくとも約１：０．９５：１．０５、少なくとも約１：０．９５：１．１０、少なくとも約１：０．９５：１．１５、少なくとも約１：０．９５：１．２０、少なくとも約１：０．９５：１．２５、少なくとも約１：０．９

５：１．３０、少なくとも約１：０．９５：１．３５、少なくとも約１：０．９５：１．４０、少なくとも約１：０．９５：１．４５、少なくとも約１：０．９５：１．５０、少なくとも約１：０．９５：１．５５、少なくとも約１：０．９５：１．６０、少なくとも約１：０．９５：１．６５、少なくとも約１：０．９５：１．７０、少なくとも約１：０．９５：１．７５、少なくとも約１：０．９５：１．８０、少なくとも約１：０．９５：１．８５、少なくとも約１：０．９５：１．９０、少なくとも約１：０．９５：１．９５または少なくとも約１：０．９５：２でありうる。

【０４６１】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１：０．２５、少なくとも約１：１：０．３０、少なくとも約１：１：０．３５、少なくとも約１：１：０．４０、少なくとも約１：１：０．４５、少なくとも約１：１：０．５０、少なくとも約１：１：０．５５、少なくとも約１：１：０．６０、少なくとも約１：１：０．６５、少なくとも約１：１：０．７０、少なくとも約１：１：０．７５、少なくとも約１：１：０．８０、少なくとも約１：１：０．８５、少なくとも約１：１：０．９０、少なくとも約１：１：０．９５、少なくとも約１：１：１、少なくとも約１：１：１．０５、少なくとも約１：１：１．１０、少なくとも約１：１：１．１５、少なくとも約１：１：１．２０、少なくとも約１：１：１．２５、少なくとも約１：１：１．３０、少なくとも約１：１：１．３５、少なくとも約１：１：１．４０、少なくとも約１：１：１．４５、少なくとも約１：１：１．５０、少なくとも約１：１：１．５５、少なくとも約１：１：１．６０、少なくとも約１：１：１．６５、少なくとも約１：１：１．７０、少なくとも約１：１：１．７５、少なくとも約１：１：１．８０、少なくとも約１：１：１．８５、少なくとも約１：１：１．９０、少なくとも約１：１：１．９５または少なくとも約１：１：２でありうる。

【０４６２】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．０５：０．２５、少なくとも約１：１．０５：０．３０、少なくとも約１：１．０５：０．３５、少なくとも約１：１．０５：０．４０、少なくとも約１：１．０５：０．４５、少なくとも約１：１．０５：０．５０、少なくとも約１：１．０５：０．５５、少なくとも約１：１．０５：０．６０、少なくとも約１：１．０５：０．６５、少なくとも約１：１．０５：０．７０、少なくとも約１：１．０５：０．７５、少なくとも約１：１．０５：０．８０、少なくとも約１：１．０５：０．８５、少なくとも約１：１．０５：０．９０、少なくとも約１：１．０５：０．９５、少なくとも約１：１．０５：１、少なくとも約１：１．０５：１．０５、少なくとも約１：１．０５：１．１０、少なくとも約１：１．０５：１．１５、少なくとも約１：１．０５：１．２０、少なくとも約１：１．０５：１．２５、少なくとも約１：１．０５：１．３０、少なくとも約１：１．０５：１．３５、少なくとも約１：１．０５：１．４０、少なくとも約１：１．０５：１．４５、少なくとも約１：１．０５：１．５０、少なくとも約１：１．０５：１．５５、少なくとも約１：１．０５：１．６０、少なくとも約１：１．０５：１．６５、少なくとも約１：１．０５：１．７０、少なくとも約１：１．０５：１．７５、少なくとも約１：１．０５：１．８０、少なくとも約１：１．０５：１．８５、少なくとも約１：１．０５：１．９０、少なくとも約１：１．０５：１．９５または少なくとも約１：１．０５：２でありうる。

【０４６３】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．１０：０．２５、少なくとも約１：１．１０：０．３０、少なくとも約１：１．１０：０．３５、少なくとも約１：１．１０：０．４０、少なくとも約１：１．１０：０．４５、少なくとも約１：１．１０：０．５０、少なくとも約１：１．１０：０．５５、少なくとも約１：１．１０：０．６０、少なくとも約１：１．１０：０．６５、少なくとも約１：１．１０：０．７０、少なくとも約１：１．１０：０．７５、少なくとも約１：１．１０：０．８０、少なくとも約１：１．

１０：０．８５、少なくとも約１：１．１０：０．９０、少なくとも約１：１．１０：０．９５、少なくとも約１：１．１０：１、少なくとも約１：１．１０：１．０５、少なくとも約１：１．１０：１．１０、少なくとも約１：１．１０：１．１５、少なくとも約１：１．１０：１．２０、少なくとも約１：１．１０：１．２５、少なくとも約１：１．１０：１．３０、少なくとも約１：１．１０：１．３５、少なくとも約１：１．１０：１．４０、少なくとも約１：１．１０：１．４５、少なくとも約１：１．１０：１．５０、少なくとも約１：１．１０：１．５５、少なくとも約１：１．１０：１．６０、少なくとも約１：１．１０：１．６５、少なくとも約１：１．１０：１．７０、少なくとも約１：１．１０：１．７５、少なくとも約１：１．１０：１．８０、少なくとも約１：１．１０：１．８５、少なくとも約１：１．１０：１．９０、少なくとも約１：１．１０：１．９５または少なくとも約１：１．１０：２でありうる。

【０４６４】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．１５：０．２５、少なくとも約１：１．１５：０．３０、少なくとも約１：１．１５：０．３５、少なくとも約１：１．１５：０．４０、少なくとも約１：１．１５：０．４５、少なくとも約１：１．１５：０．５０、少なくとも約１：１．１５：０．５５、少なくとも約１：１．１５：０．６０、少なくとも約１：１．１５：０．６５、少なくとも約１：１．１５：０．７０、少なくとも約１：１．１５：０．７５、少なくとも約１：１．１５：０．８０、少なくとも約１：１．１５：０．８５、少なくとも約１：１．１５：０．９０、少なくとも約１：１．１５：０．９５、少なくとも約１：１．１５：１、少なくとも約１：１．１５：１．０５、少なくとも約１：１．１５：１．１０、少なくとも約１：１．１５：１．１５、少なくとも約１：１．１５：１．２０、少なくとも約１：１．１５：１．２５、少なくとも約１：１．１５：１．３０、少なくとも約１：１．１５：１．３５、少なくとも約１：１．１５：１．４０、少なくとも約１：１．１５：１．４５、少なくとも約１：１．１５：１．５０、少なくとも約１：１．１５：１．５５、少なくとも約１：１．１５：１．６０、少なくとも約１：１．１５：１．６５、少なくとも約１：１．１５：１．７０、少なくとも約１：１．１５：１．７５、少なくとも約１：１．１５：１．８０、少なくとも約１：１．１５：１．８５、少なくとも約１：１．１５：１．９０、少なくとも約１：１．１５：１．９５または少なくとも約１：１．１５：２でありうる。

【０４６５】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．２０：０．２５、少なくとも約１：１．２０：０．３０、少なくとも約１：１．２０：０．３５、少なくとも約１：１．２０：０．４０、少なくとも約１：１．２０：０．４５、少なくとも約１：１．２０：０．５０、少なくとも約１：１．２０：０．５５、少なくとも約１：１．２０：０．６０、少なくとも約１：１．２０：０．６５、少なくとも約１：１．２０：０．７０、少なくとも約１：１．２０：０．７５、少なくとも約１：１．２０：０．８０、少なくとも約１：１．２０：０．８５、少なくとも約１：１．２０：０．９０、少なくとも約１：１．２０：０．９５、少なくとも約１：１．２０：１、少なくとも約１：１．２０：１．０５、少なくとも約１：１．２０：１．１０、少なくとも約１：１．２０：１．１５、少なくとも約１：１．２０：１．２０、少なくとも約１：１．２０：１．２５、少なくとも約１：１．２０：１．３０、少なくとも約１：１．２０：１．３５、少なくとも約１：１．２０：１．４０、少なくとも約１：１．２０：１．４５、少なくとも約１：１．２０：１．５０、少なくとも約１：１．２０：１．５５、少なくとも約１：１．２０：１．６０、少なくとも約１：１．２０：１．６５、少なくとも約１：１．２０：１．７０、少なくとも約１：１．２０：１．７５、少なくとも約１：１．２０：１．８０、少なくとも約１：１．２０：１．８５、少なくとも約１：１．２０：１．９０、少なくとも約１：１．２０：１．９５または少なくとも約１：１．２０：２でありうる。

【０４６６】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．２５：０．２５、少なくとも約１：１．２５：０．３０、少なくとも約１：１．２５：０．３５、少なくとも約１：１．２５：０．４０、少なくとも約１：１．２５：０．４５、少なくとも約１：１．２５：０．５０、少なくとも約１：１．２５：０．５５、少なくとも約１：１．２５：０．６０、少なくとも約１：１．２５：０．６５、少なくとも約１：１．２５：０．７０、少なくとも約１：１．２５：０．７５、少なくとも約１：１．２５：０．８０、少なくとも約１：１．２５：０．８５、少なくとも約１：１．２５：０．９０、少なくとも約１：１．２５：０．９５、少なくとも約１：１．２５：１、少なくとも約１：１．２５：１．０５、少なくとも約１：１．２５：１．１０、少なくとも約１：１．２５：１．１５、少なくとも約１：１．２５：１．２０、少なくとも約１：１．２５：１．２５、少なくとも約１：１．２５：１．３０、少なくとも約１：１．２５：１．３５、少なくとも約１：１．２５：１．４０、少なくとも約１：１．２５：１．４５、少なくとも約１：１．２５：１．５０、少なくとも約１：１．２５：１．５５、少なくとも約１：１．２５：１．６０、少なくとも約１：１．２５：１．６５、少なくとも約１：１．２５：１．７０、少なくとも約１：１．２５：１．７５、少なくとも約１：１．２５：１．８０、少なくとも約１：１．２５：１．８５、少なくとも約１：１．２５：１．９０、少なくとも約１：１．２５：１．９５または少なくとも約１：１．２５：２でありうる。

【０４６７】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．３０：０．２５、少なくとも約１：１．３０：０．３０、少なくとも約１：１．３０：０．３５、少なくとも約１：１．３０：０．４０、少なくとも約１：１．３０：０．４５、少なくとも約１：１．３０：０．５０、少なくとも約１：１．３０：０．５５、少なくとも約１：１．３０：０．６０、少なくとも約１：１．３０：０．６５、少なくとも約１：１．３０：０．７０、少なくとも約１：１．３０：０．７５、少なくとも約１：１．３０：０．８０、少なくとも約１：１．３０：０．８５、少なくとも約１：１．３０：０．９０、少なくとも約１：１．３０：０．９５、少なくとも約１：１．３０：１、少なくとも約１：１．３０：１．０５、少なくとも約１：１．３０：１．１０、少なくとも約１：１．３０：１．１５、少なくとも約１：１．３０：１．２０、少なくとも約１：１．３０：１．２５、少なくとも約１：１．３０：１．３０、少なくとも約１：１．３０：１．３５、少なくとも約１：１．３０：１．４０、少なくとも約１：１．３０：１．４５、少なくとも約１：１．３０：１．５０、少なくとも約１：１．３０：１．５５、少なくとも約１：１．３０：１．６０、少なくとも約１：１．３０：１．６５、少なくとも約１：１．３０：１．７０、少なくとも約１：１．３０：１．７５、少なくとも約１：１．３０：１．８０、少なくとも約１：１．３０：１．８５、少なくとも約１：１．３０：１．９０、少なくとも約１：１．３０：１．９５または少なくとも約１：１．３０：２でありうる。

【０４６８】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．３５：０．２５、少なくとも約１：１．３５：０．３０、少なくとも約１：１．３５：０．３５、少なくとも約１：１．３５：０．４０、少なくとも約１：１．３５：０．４５、少なくとも約１：１．３５：０．５０、少なくとも約１：１．３５：０．５５、少なくとも約１：１．３５：０．６５、少なくとも約１：１．３５：０．７０、少なくとも約１：１．３５：０．７５、少なくとも約１：１．３５：０．８０、少なくとも約１：１．３５：０．８５、少なくとも約１：１．３５：０．９０、少なくとも約１：１．３５：０．９５、少なくとも約１：１．３５：１、少なくとも約１：１．３５：１．０５、少なくとも約１：１．３５：１．１０、少なくとも約１：１．３５：１．１５、少なくとも約１：１．３５：１．２０、少なくとも約１：１．３５：１．２５、少なくとも約１：１．３５：１．３０、少なくとも約１：１．３５：１．３５、少なくとも約１：１．３５：１．４０、少なくとも約１：１．３５：１．

４５、少なくとも約１：１．３５：１．５０、少なくとも約１：１．３５：１．５５、少なくとも約１：１．３５：１．６０、少なくとも約１：１．３５：１．６５、少なくとも約１：１．３５：１．７０、少なくとも約１：１．３５：１．７５、少なくとも約１：１．３５：１．８０、少なくとも約１：１．３５：１．８５、少なくとも約１：１．３５：１．９０、少なくとも約１：１．３５：１．９５または少なくとも約１：１．３５：２でありうる。

【０４６９】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．４０：０．２５、少なくとも約１：１．４０：０．３０、少なくとも約１：１．４０：０．３５、少なくとも約１：１．４０：０．４０、少なくとも約１：１．４０：０．４５、少なくとも約１：１．４０：０．５０、少なくとも約１：１．４０：０．５５、少なくとも約１：１．４０：０．６０、少なくとも約１：１．４０：０．６５、少なくとも約１：１．４０：０．７０、少なくとも約１：１．４０：０．７５、少なくとも約１：１．４０：０．８０、少なくとも約１：１．４０：０．８５、少なくとも約１：１．４０：０．９０、少なくとも約１：１．４０：０．９５、少なくとも約１：１．４０：１、少なくとも約１：１．４０：１．０５、少なくとも約１：１．４０：１．１０、少なくとも約１：１．４０：１．１５、少なくとも約１：１．４０：１．２０、少なくとも約１：１．４０：１．２５、少なくとも約１：１．４０：１．３０、少なくとも約１：１．４０：１．３５、少なくとも約１：１．４０：１．４０、少なくとも約１：１．４０：１．４５、少なくとも約１：１．４０：１．５０、少なくとも約１：１．４０：１．５５、少なくとも約１：１．４０：１．６０、少なくとも約１：１．４０：１．６５、少なくとも約１：１．４０：１．７０、少なくとも約１：１．４０：１．７５、少なくとも約１：１．４０：１．８０、少なくとも約１：１．４０：１．８５、少なくとも約１：１．４０：１．９０、少なくとも約１：１．４０：１．９５または少なくとも約１：１．４０：２でありうる。

【０４７０】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．４５：０．２５、少なくとも約１：１．４５：０．３０、少なくとも約１：１．４５：０．３５、少なくとも約１：１．４５：０．４０、少なくとも約１：１．４５：０．４５、少なくとも約１：１．４５：０．５０、少なくとも約１：１．４５：０．５５、少なくとも約１：１．４５：０．６０、少なくとも約１：１．４５：０．６５、少なくとも約１：１．４５：０．７０、少なくとも約１：１．４５：０．７５、少なくとも約１：１．４５：０．８０、少なくとも約１：１．４５：０．８５、少なくとも約１：１．４５：０．９０、少なくとも約１：１．４５：０．９５、少なくとも約１：１．４５：１、少なくとも約１：１．４５：１．０５、少なくとも約１：１．４５：１．１０、少なくとも約１：１．４５：１．１５、少なくとも約１：１．４５：１．２０、少なくとも約１：１．４５：１．２５、少なくとも約１：１．４５：１．３０、少なくとも約１：１．４５：１．３５、少なくとも約１：１．４５：１．４０、少なくとも約１：１．４５：１．４５、少なくとも約１：１．４５：１．５０、少なくとも約１：１．４５：１．５５、少なくとも約１：１．４５：１．６０、少なくとも約１：１．４５：１．６５、少なくとも約１：１．４５：１．７０、少なくとも約１：１．４５：１．７５、少なくとも約１：１．４５：１．８０、少なくとも約１：１．４５：１．８５、少なくとも約１：１．４５：１．９０、少なくとも約１：１．４５：１．９５または少なくとも約１：１．４５：２でありうる。

【０４７１】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．５０：０．２５、少なくとも約１：１．５０：０．３０、少なくとも約１：１．５０：０．３５、少なくとも約１：１．５０：０．４０、少なくとも約１：１．５０：０．４５、少なくとも約１：１．５０：０．５０、少なくとも約１：１．５０：０．５５、少なくとも約１：１．５０：０．６０、少な

くとも約１：１．５０：０．６５、少なくとも約１：１．５０：０．７０、少なくとも約１：１．５０：０．７５、少なくとも約１：１．５０：０．８０、少なくとも約１：１．５０：０．８５、少なくとも約１：１．５０：０．９０、少なくとも約１：１．５０：０．９５、少なくとも約１：１．５０：１、少なくとも約１：１．５０：１．０５、少なくとも約１：１．５０：１．１０、少なくとも約１：１．５０：１．１５、少なくとも約１：１．５０：１．２０、少なくとも約１：１．５０：１．２５、少なくとも約１：１．５０：１．３０、少なくとも約１：１．５０：１．３５、少なくとも約１：１．５０：１．４０、少なくとも約１：１．５０：１．４５、少なくとも約１：１．５０：１．５０、少なくとも約１：１．５０：１．５５、少なくとも約１：１．５０：１．６０、少なくとも約１：１．５０：１．６５、少なくとも約１：１．５０：１．７０、少なくとも約１：１．５０：１．７５、少なくとも約１：１．５０：１．８０、少なくとも約１：１．５０：１．８５、少なくとも約１：１．５０：１．９０、少なくとも約１：１．５０：１．９５または少なくとも約１：１．５０：２でありうる。

【０４７２】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．５５：０．２５、少なくとも約１：１．５５：０．３０、少なくとも約１：１．５５：０．３５、少なくとも約１：１．５５：０．４０、少なくとも約１：１．５５：０．４５、少なくとも約１：１．５５：０．５０、少なくとも約１：１．５５：０．５５、少なくとも約１：１．５５：０．６０、少なくとも約１：１．５５：０．６５、少なくとも約１：１．５５：０．７０、少なくとも約１：１．５５：０．７５、少なくとも約１：１．５５：０．８０、少なくとも約１：１．５５：０．８５、少なくとも約１：１．５５：０．９０、少なくとも約１：１．５５：０．９５、少なくとも約１：１．５５：１、少なくとも約１：１．５５：１．０５、少なくとも約１：１．５５：１．１０、少なくとも約１：１．５５：１．１５、少なくとも約１：１．５５：１．２０、少なくとも約１：１．５５：１．２５、少なくとも約１：１．５５：１．３０、少なくとも約１：１．５５：１．３５、少なくとも約１：１．５５：１．４０、少なくとも約１：１．５５：１．４５、少なくとも約１：１．５５：１．５０、少なくとも約１：１．５５：１．５５、少なくとも約１：１．５５：１．６０、少なくとも約１：１．５５：１．６５、少なくとも約１：１．５５：１．７０、少なくとも約１：１．５５：１．７５、少なくとも約１：１．５５：１．８０、少なくとも約１：１．５５：１．８５、少なくとも約１：１．５５：１．９０、少なくとも約１：１．５５：１．９５または少なくとも約１：１．５５：２でありうる。

【０４７３】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．６０：０．２５、少なくとも約１：１．６０：０．３０、少なくとも約１：１．６０：０．３５、少なくとも約１：１．６０：０．４０、少なくとも約１：１．６０：０．４５、少なくとも約１：１．６０：０．５０、少なくとも約１：１．６０：０．５５、少なくとも約１：１．６０：０．６０、少なくとも約１：１．６０：０．６５、少なくとも約１：１．６０：０．７０、少なくとも約１：１．６０：０．７５、少なくとも約１：１．６０：０．８０、少なくとも約１：１．６０：０．８５、少なくとも約１：１．６０：０．９０、少なくとも約１：１．６０：０．９５、少なくとも約１：１．６０：１、少なくとも約１：１．６０：１．０５、少なくとも約１：１．６０：１．１０、少なくとも約１：１．６０：１．１５、少なくとも約１：１．６０：１．２０、少なくとも約１：１．６０：１．２５、少なくとも約１：１．６０：１．３０、少なくとも約１：１．６０：１．３５、少なくとも約１：１．６０：１．４０、少なくとも約１：１．６０：１．４５、少なくとも約１：１．６０：１．５０、少なくとも約１：１．６０：１．５５、少なくとも約１：１．６０：１．６０、少なくとも約１：１．６０：１．６５、少なくとも約１：１．６０：１．７０、少なくとも約１：１．６０：１．７５、少なくとも約１：１．６０：１．８０、少なくとも約１：１．６０：１．８５、少なくとも約１：１．６０：１．９０、少なくとも約１：１．６０：１．９５

または少なくとも約１：１．６０：２でありうる。
【０４７４】
さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．６５：０．２５、少なくとも約１：１．６５：０．３０、少なくとも約１：１．６５：０．３５、少なくとも約１：１．６５：０．４０、少なくとも約１：１．６５：０．４５、少なくとも約１：１．６５：０．５０、少なくとも約１：１．６５：０．５５、少なくとも約１：１．６５：０．６０、少なくとも約１：１．６５：０．６５、少なくとも約１：１．６５：０．７０、少なくとも約１：１．６５：０．７５、少なくとも約１：１．６５：０．８０、少なくとも約１：１．６５：０．８５、少なくとも約１：１．６５：０．９０、少なくとも約１：１．６５：０．９５、少なくとも約１：１．６５：１、少なくとも約１：１．６５：１．０５、少なくとも約１：１．６５：１．１０、少なくとも約１：１．６５：１．１５、少なくとも約１：１．６５：１．２０、少なくとも約１：１．６５：１．２５、少なくとも約１：１．６５：１．３０、少なくとも約１：１．６５：１．３５、少なくとも約１：１．６５：１．４０、少なくとも約１：１．６５：１．４５、少なくとも約１：１．６５：１．５０、少なくとも約１：１．６５：１．５５、少なくとも約１：１．６５：１．６０、少なくとも約１：１．６５：１．６５、少なくとも約１：１．６５：１．７０、少なくとも約１：１．６５：１．７５、少なくとも約１：１．６５：１．８０、少なくとも約１：１．６５：１．８５、少なくとも約１：１．６５：１．９０、少なくとも約１：１．６５：１．９５または少なくとも約１：１．６５：２でありうる。
【０４７５】
さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．７０：０．２５、少なくとも約１：１．７０：０．３０、少なくとも約１：１．７０：０．３５、少なくとも約１：１．７０：０．４０、少なくとも約１：１．７０：０．４５、少なくとも約１：１．７０：０．５０、少なくとも約１：１．７０：０．５５、少なくとも約１：１．７０：０．６０、少なくとも約１：１．７０：０．６５、少なくとも約１：１．７０：０．７０、少なくとも約１：１．７０：０．７５、少なくとも約１：１．７０：０．８０、少なくとも約１：１．７０：０．８５、少なくとも約１：１．７０：０．９０、少なくとも約１：１．７０：０．９５、少なくとも約１：１．７０：１、少なくとも約１：１．７０：１．０５、少なくとも約１：１．７０：１．１０、少なくとも約１：１．７０：１．１５、少なくとも約１：１．７０：１．２０、少なくとも約１：１．７０：１．２５、少なくとも約１：１．７０：１．３０、少なくとも約１：１．７０：１．３５、少なくとも約１：１．７０：１．４０、少なくとも約１：１．７０：１．４５、少なくとも約１：１．７０：１．５０、少なくとも約１：１．７０：１．５５、少なくとも約１：１．７０：１．６０、少なくとも約１：１．７０：１．６５、少なくとも約１：１．７０：１．７０、少なくとも約１：１．７０：１．７５、少なくとも約１：１．７０：１．８０、少なくとも約１：１．７０：１．８５、少なくとも約１：１．７０：１．９０、少なくとも約１：１．７０：１．９５または少なくとも約１：１．７０：２でありうる。
【０４７６】
さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．７５：０．２５、少なくとも約１：１．７５：０．３０、少なくとも約１：１．７５：０．３５、少なくとも約１：１．７５：０．４０、少なくとも約１：１．７５：０．４５、少なくとも約１：１．７５：０．５０、少なくとも約１：１．７５：０．５５、少なくとも約１：１．７５：０．６０、少なくとも約１：１．７５：０．６５、少なくとも約１：１．７５：０．７０、少なくとも約１：１．７５：０．７５、少なくとも約１：１．７５：０．８０、少なくとも約１：１．７５：０．８５、少なくとも約１：１．７５：０．９０、少なくとも約１：１．７５：０．９５、少なくとも約１：１．７５：１、少なくとも約１：１．７５：１．０５、少なくとも約１：１．７５：１．１０、少なくとも約１：１．７５：１．１５、少なくとも約１

：１．７５：１．２０、少なくとも約１：１．７５：１．２５、少なくとも約１：１．７５：１．３０、少なくとも約１：１．７５：１．３５、少なくとも約１：１．７５：１．４０、少なくとも約１：１．７５：１．４５、少なくとも約１：１．７５：１．５０、少なくとも約１：１．７５：１．５５、少なくとも約１：１．７５：１．６０、少なくとも約１：１．７５：１．６５、少なくとも約１：１．７５：１．７０、少なくとも約１：１．７５：１．７５、少なくとも約１：１．７５：１．８０、少なくとも約１：１．７５：１．８５、少なくとも約１：１．７５：１．９０、少なくとも約１：１．７５：１．９５または少なくとも約１：１．７５：２でありうる。

【０４７７】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．８０：０．２５、少なくとも約１：１．８０：０．３０、少なくとも約１：１．８０：０．３５、少なくとも約１：１．８０：０．４０、少なくとも約１：１．８０：０．４５、少なくとも約１：１．８０：０．５０、少なくとも約１：１．８０：０．５５、少なくとも約１：１．８０：０．６０、少なくとも約１：１．８０：０．６５、少なくとも約１：１．８０：０．７０、少なくとも約１：１．８０：０．７５、少なくとも約１：１．８０：０．８０、少なくとも約１：１．８０：０．８５、少なくとも約１：１．８０：０．９０、少なくとも約１：１．８０：０．９５、少なくとも約１：１．８０：１、少なくとも約１：１．８０：１．０５、少なくとも約１：１．８０：１．１０、少なくとも約１：１．８０：１．１５、少なくとも約１：１．８０：１．２０、少なくとも約１：１．８０：１．２５、少なくとも約１：１．８０：１．３０、少なくとも約１：１．８０：１．３５、少なくとも約１：１．８０：１．４０、少なくとも約１：１．８０：１．４５、少なくとも約１：１．８０：１．５０、少なくとも約１：１．８０：１．５５、少なくとも約１：１．８０：１．６０、少なくとも約１：１．８０：１．６５、少なくとも約１：１．８０：１．７０、少なくとも約１：１．８０：１．７５、少なくとも約１：１．８０：１．８０、少なくとも約１：１．８０：１．８５、少なくとも約１：１．８０：１．９０、少なくとも約１：１．８０：１．９５または少なくとも約１：１．８０：２でありうる。

【０４７８】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．８５：０．２５、少なくとも約１：１．８５：０．３０、少なくとも約１：１．８５：０．３５、少なくとも約１：１．８５：０．４０、少なくとも約１：１．８５：０．４５、少なくとも約１：１．８５：０．５０、少なくとも約１：１．８５：０．５５、少なくとも約１：１．８５：０．６０、少なくとも約１：１．８５：０．６５、少なくとも約１：１．８５：０．７０、少なくとも約１：１．８５：０．７５、少なくとも約１：１．８５：０．８０、少なくとも約１：１．８５：０．８５、少なくとも約１：１．８５：０．９０、少なくとも約１：１．８５：０．９５、少なくとも約１：１．８５：１、少なくとも約１：１．８５：１．０５、少なくとも約１：１．８５：１．１０、少なくとも約１：１．８５：１．１５、少なくとも約１：１．８５：１．２０、少なくとも約１：１．８５：１．２５、少なくとも約１：１．８５：１．３０、少なくとも約１：１．８５：１．３５、少なくとも約１：１．８５：１．４０、少なくとも約１：１．８５：１．４５、少なくとも約１：１．８５：１．５０、少なくとも約１：１．８５：１．５５、少なくとも約１：１．８５：１．６０、少なくとも約１：１．８５：１．６５、少なくとも約１：１．８５：１．７０、少なくとも約１：１．８５：１．７５、少なくとも約１：１．８５：１．８０、少なくとも約１：１．８５：１．８５、少なくとも約１：１．８５：１．９０、少なくとも約１：１．８５：１．９５または少なくとも約１：１．８５：２でありうる。

【０４７９】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．９０：０．２５、少なくとも約１：１．９０：０．３０、少なくとも約１：１．９０：０．３５、少なくとも約１：１．９０

：０．４０、少なくとも約１：１．９０：０．４５、少なくとも約１：１．９０：０．５０、少なくとも約１：１．９０：０．５５、少なくとも約１：１．９０：０．６０、少なくとも約１：１．９０：０．６５、少なくとも約１：１．９０：０．７０、少なくとも約１：１．９０：０．７５、少なくとも約１：１．９０：０．８０、少なくとも約１：１．９０：０．８５、少なくとも約１：１．９０：０．９０、少なくとも約１：１．９０：０．９５、少なくとも約１：１．９０：１、少なくとも約１：１．９０：１．０５、少なくとも約１：１．９０：１．１０、少なくとも約１：１．９０：１．１５、少なくとも約１：１．９０：１．２０、少なくとも約１：１．９０：１．２５、少なくとも約１：１．９０：１．３０、少なくとも約１：１．９０：１．３５、少なくとも約１：１．９０：１．４０、少なくとも約１：１．９０：１．４５、少なくとも約１：１．９０：１．５０、少なくとも約１：１．９０：１．５５、少なくとも約１：１．９０：１．６０、少なくとも約１：１．９０：１．６５、少なくとも約１：１．９０：１．７０、少なくとも約１：１．９０：１．７５、少なくとも約１：１．９０：１．８０、少なくとも約１：１．９０：１．８５、少なくとも約１：１．９０：１．９０、少なくとも約１：１．９０：１．９５または少なくとも約１：１．９０：２でありうる。

【０４８０】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：１．９５：０．２５、少なくとも約１：１．９５：０．３０、少なくとも約１：１．９５：０．３５、少なくとも約１：１．９５：０．４０、少なくとも約１：１．９５：０．４５、少なくとも約１：１．９５：０．５０、少なくとも約１：１．９５：０．５５、少なくとも約１：１．９５：０．６０、少なくとも約１：１．９５：０．６５、少なくとも約１：１．９５：０．７０、少なくとも約１：１．９５：０．７５、少なくとも約１：１．９５：０．８０、少なくとも約１：１．９５：０．８５、少なくとも約１：１．９５：０．９０、少なくとも約１：１．９５：０．９５、少なくとも約１：１．９５：１、少なくとも約１：１．９５：１．０５、少なくとも約１：１．９５：１．１０、少なくとも約１：１．９５：１．１５、少なくとも約１：１．９５：１．２０、少なくとも約１：１．９５：１．２５、少なくとも約１：１．９５：１．３０、少なくとも約１：１．９５：１．３５、少なくとも約１：１．９５：１．４０、少なくとも約１：１．９５：１．４５、少なくとも約１：１．９５：１．５０、少なくとも約１：１．９５：１．５５、少なくとも約１：１．９５：１．６０、少なくとも約１：１．９５：１．６５、少なくとも約１：１．９５：１．７０、少なくとも約１：１．９５：１．７５、少なくとも約１：１．９５：１．８０、少なくとも約１：１．９５：１．８５、少なくとも約１：１．９５：１．９０、少なくとも約１：１．９５：１．９５、　ｏｒ少なくとも約１：１．９５：２でありうる。

【０４８１】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：２：０．２５、少なくとも約１：２：０．３０、少なくとも約１：２：０．３５、少なくとも約１：２：０．４０、少なくとも約１：２：０．４５、少なくとも約１：２：０．５０、少なくとも約１：２：０．５５、少なくとも約１：２：０．６０、少なくとも約１：２：０．６５、少なくとも約１：２：０．７０、少なくとも約１：２：０．７５、少なくとも約１：２：０．８０、少なくとも約１：２：０．８５、少なくとも約１：２：０．９０、少なくとも約１：２：０．９５、少なくとも約１：２：１、少なくとも約１：２：１．０５、少なくとも約１：２：１．１０、少なくとも約１：２：１．１５、少なくとも約１：２：１．２０、少なくとも約１：２：１．２５、少なくとも約１：２：１．３０、少なくとも約１：２：１．３５、少なくとも約１：２：１．４０、少なくとも約１：２：１．４５、少なくとも約１：２：１．５０、少なくとも約１：２：１．５５、少なくとも約１：２：１．６０、少なくとも約１：２：１．６５、少なくとも約１：２：１．７０、少なくとも約１：２：１．７５、少なくとも約１：２：１．８０、少なくとも約１：２：１．８５、少なくとも約１：２：１．９０、少なくとも約１：２：１．９５または少なくとも約１：２：２でありうる。

【０４８２】
さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．２５、少なくとも約１：０．３０：０．２５、少なくとも約１：０．３５：０．２５、少なくとも約１：０．４０：０．２５、少なくとも約１：０．４５：０．２５、少なくとも約１：０．５０：０．２５、少なくとも約１：０．５５：０．２５、少なくとも約１：０．６０：０．２５、少なくとも約１：０．６５：０．２５、少なくとも約１：０．７０：０．２５、少なくとも約１：０．７５：０．２５、少なくとも約１：０．８０：０．２５、少なくとも約１：０．８５：０．２５、少なくとも約１：０．９０：０．２５、少なくとも約１：０．９５：０．２５、少なくとも約１：１：０．２５、少なくとも約１：１．０５：０．２５、少なくとも約１：１．１０：０．２５、少なくとも約１：１．１５：０．２５、少なくとも約１：１．２０：０．２５、少なくとも約１：１．２５：０．２５、少なくとも約１：１．３０：０．２５、少なくとも約１：１．３５：０．２５、少なくとも約１：１．４０：０．２５、少なくとも約１：１．４５：０．２５、少なくとも約１：１．５０：０．２５、少なくとも約１：１．５５：０．２５、少なくとも約１：１．６０：０．２５、少なくとも約１：１．６５：０．２５、少なくとも約１：１．７０：０．２５、少なくとも約１：１．７５：０．２５、少なくとも約１：１．８０：０．２５、少なくとも約１：１．８５：０．２５、少なくとも約１：１．９０：０．２５、少なくとも約１：１．９５：０．２５または少なくとも約１：２：０．２５でありうる。

【０４８３】
さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．３０、少なくとも約１：０．３０：０．３０、少なくとも約１：０．３５：０．３０、少なくとも約１：０．４０：０．３０、少なくとも約１：０．４５：０．３０、少なくとも約１：０．５０：０．３０、少なくとも約１：０．５５：０．３０、少なくとも約１：０．６０：０．３０、少なくとも約１：０．６５：０．３０、少なくとも約１：０．７０：０．３０、少なくとも約１：０．７５：０．３０、少なくとも約１：０．８０：０．３０、少なくとも約１：０．８５：０．３０、少なくとも約１：０．９０：０．３０、少なくとも約１：０．９５：０．３０、少なくとも約１：１：０．３０、少なくとも約１：１．０５：０．３０、少なくとも約１：１．１０：０．３０、少なくとも約１：１．１５：０．３０、少なくとも約１：１．２０：０．３０、少なくとも約１：１．２５：０．３０、少なくとも約１：１．３０：０．３０、少なくとも約１：１．３５：０．３０、少なくとも約１：１．４０：０．３０、少なくとも約１：１．４５：０．３０、少なくとも約１：１．５０：０．３０、少なくとも約１：１．５５：０．３０、少なくとも約１：１．６０：０．３０、少なくとも約１：１．６５：０．３０、少なくとも約１：１．７０：０．３０、少なくとも約１：１．７５：０．３０、少なくとも約１：１．８０：０．３０、少なくとも約１：１．８５：０．３０、少なくとも約１：１．９０：０．３０、少なくとも約１：１．９５：０．３０または少なくとも約１：２：０．３０でありうる。

【０４８４】
さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．３５、少なくとも約１：０．３０：０．３５、少なくとも約１：０．３５：０．３５、少なくとも約１：０．４０：０．３５、少なくとも約１：０．４５：０．３５、少なくとも約１：０．５０：０．３５、少なくとも約１：０．５５：０．３５、少なくとも約１：０．６０：０．３５、少なくとも約１：０．６５：０．３５、少なくとも約１：０．７０：０．３５、少なくとも約１：０．７５：０．３５、少なくとも約１：０．８０：０．３５、少なくとも約１：０．８５：０．３５、少なくとも約１：０．９０：０．３５、少なくとも約１：０．９５：０．３５、少なくとも約１：１：０．３５、少なくとも約１：１．０５：０．３５、少なくとも約１：１．１０：０．３５、少なくとも約１：１．１５：０．３５、少なくとも約１：１．２０：０．３５、少なくとも約１：１．２５：０．３５、少なくとも約１：１．３

０：０．３５、少なくとも約１：１．３５：０．３５、少なくとも約１：１．４０：０．３５、少なくとも約１：１．４５：０．３５、少なくとも約１：１．５０：０．３５、少なくとも約１：１．５５：０．３５、少なくとも約１：１．６０：０．３５、少なくとも約１：１．６５：０．３５、少なくとも約１：１．７０：０．３５、少なくとも約１：１．７５：０．３５、少なくとも約１：１．８０：０．３５、少なくとも約１：１．８５：０．３５、少なくとも約１：１．９０：０．３５、少なくとも約１：１．９５：０．３５または少なくとも約１：２：０．３５でありうる。

【０４８５】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．４０、少なくとも約１：０．３０：０．４０、少なくとも約１：０．３５：０．４０、少なくとも約１：０．４０：０．４０、少なくとも約１：０．４５：０．４０、少なくとも約１：０．５０：０．４０、少なくとも約１：０．５５：０．４０、少なくとも約１：０．６０：０．４０、少なくとも約１：０．６５：０．４０、少なくとも約１：０．７０：０．４０、少なくとも約１：０．７５：０．４０、少なくとも約１：０．８０：０．４０、少なくとも約１：０．８５：０．４０、少なくとも約１：０．９０：０．４０、少なくとも約１：０．９５：０．４０、少なくとも約１：１：０．４０、少なくとも約１：１．０５：０．４０、少なくとも約１：１．１０：０．４０、少なくとも約１：１．１５：０．４０、少なくとも約１：１．２０：０．４０、少なくとも約１：１．２５：０．４０、少なくとも約１：１．３０：０．４０、少なくとも約１：１．３５：０．４０、少なくとも約１：１．４０：０．４０、少なくとも約１：１．４５：０．４０、少なくとも約１：１．５０：０．４０、少なくとも約１：１．５５：０．４０、少なくとも約１：１．６０：０．４０、少なくとも約１：１．６５：０．４０、少なくとも約１：１．７０：０．４０、少なくとも約１：１．７５：０．４０、少なくとも約１：１．８０：０．４０、少なくとも約１：１．８５：０．４０、少なくとも約１：１．９０：０．４０、少なくとも約１：１．９５：０．４０または少なくとも約１：２：０．４０でありうる。

【０４８６】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．４５、少なくとも約１：０．３０：０．４５、少なくとも約１：０．３５：０．４５、少なくとも約１：０．４０：０．４５、少なくとも約１：０．４５：０．４５、少なくとも約１：０．５０：０．４５、少なくとも約１：０．５５：０．４５、少なくとも約１：０．６０：０．４５、少なくとも約１：０．６５：０．４５、少なくとも約１：０．７０：０．４５、少なくとも約１：０．７５：０．４５、少なくとも約１：０．８０：０．４５、少なくとも約１：０．８５：０．４５、少なくとも約１：０．９０：０．４５、少なくとも約１：０．９５：０．４５、少なくとも約１：１：０．４５、少なくとも約１：１．０５：０．４５、少なくとも約１：１．１０：０．４５、少なくとも約１：１．１５：０．４５、少なくとも約１：１．２０：０．４５、少なくとも約１：１．２５：０．４５、少なくとも約１：１．３０：０．４５、少なくとも約１：１．３５：０．４５、少なくとも約１：１．４０：０．４５、少なくとも約１：１．４５：０．４５、少なくとも約１：１．５０：０．４５、少なくとも約１：１．５５：０．４５、少なくとも約１：１．６０：０．４５、少なくとも約１：１．６５：０．４５、少なくとも約１：１．７０：０．４５、少なくとも約１：１．７５：０．４５、少なくとも約１：１．８０：０．４５、少なくとも約１：１．８５：０．４５、少なくとも約１：１．９０：０．４５、少なくとも約１：１．９５：０．４５または少なくとも約１：２：０．４５でありうる。

【０４８７】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．５０、少なくとも約１：０．３０：０．５０、少なくとも約１：０．３５：０．５０、少なくとも約１：０．４０：０．５０、少なくとも約１：０．４５：０．５０、少なくとも約１：０．５０：０．５

０、少なくとも約１：０．５５：０．５０、少なくとも約１：０．６０：０．５０、少なくとも約１：０．６５：０．５０、少なくとも約１：０．７０：０．５０、少なくとも約１：０．７５：０．５０、少なくとも約１：０．８０：０．５０、少なくとも約１：０．８５：０．５０、少なくとも約１：０．９０：０．５０、少なくとも約１：０．９５：０．５０、少なくとも約１：１：０．５０、少なくとも約１：１．０５：０．５０、少なくとも約１：１．１０：０．５０、少なくとも約１：１．１５：０．５０、少なくとも約１：１．２０：０．５０、少なくとも約１：１．２５：０．５０、少なくとも約１：１．３０：０．５０、少なくとも約１：１．３５：０．５０、少なくとも約１：１．４０：０．５０、少なくとも約１：１．４５：０．５０、少なくとも約１：１．５０：０．５０、少なくとも約１：１．５５：０．５０、少なくとも約１：１．６０：０．５０、少なくとも約１：１．６５：０．５０、少なくとも約１：１．７０：０．５０、少なくとも約１：１．７５：０．５０、少なくとも約１：１．８０：０．５０、少なくとも約１：１．８５：０．５０、少なくとも約１：１．９０：０．５０、少なくとも約１：１．９５：０．５０または少なくとも約１：２：０．５０でありうる。

【０４８８】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．５５、少なくとも約１：０．３０：０．５５、少なくとも約１：０．３５：０．５５、少なくとも約１：０．４０：０．５５、少なくとも約１：０．４５：０．５５、少なくとも約１：０．５０：０．５５、少なくとも約１：０．５５：０．５５、少なくとも約１：０．６０：０．５５、少なくとも約１：０．６５：０．５５、少なくとも約１：０．７０：０．５５、少なくとも約１：０．７５：０．５５、少なくとも約１：０．８０：０．５５、少なくとも約１：０．８５：０．５５、少なくとも約１：０．９０：０．５５、少なくとも約１：０．９５：０．５５、少なくとも約１：１：０．５５、少なくとも約１：１．０５：０．５５、少なくとも約１：１．１０：０．５５、少なくとも約１：１．１５：０．５５、少なくとも約１：１．２０：０．５５、少なくとも約１：１．２５：０．５５、少なくとも約１：１．３０：０．５５、少なくとも約１：１．３５：０．５５、少なくとも約１：１．４０：０．５５、少なくとも約１：１．４５：０．５５、少なくとも約１：１．５０：０．５５、少なくとも約１：１．５５：０．５５、少なくとも約１：１．６０：０．５５、少なくとも約１：１．６５：０．５５、少なくとも約１：１．７０：０．５５、少なくとも約１：１．７５：０．５５、少なくとも約１：１．８０：０．５５、少なくとも約１：１．８５：０．５５、少なくとも約１：１．９０：０．５５、少なくとも約１：１．９５：０．５５または少なくとも約１：２：０．５５でありうる。

【０４８９】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．６０、少なくとも約１：０．３０：０．６０、少なくとも約１：０．３５：０．６０、少なくとも約１：０．４０：０．６０、少なくとも約１：０．４５：０．６０、少なくとも約１：０．５０：０．６０、少なくとも約１：０．５５：０．６０、少なくとも約１：０．６０：０．６０、少なくとも約１：０．６５：０．６０、少なくとも約１：０．７０：０．６０、少なくとも約１：０．７５：０．６０、少なくとも約１：０．８０：０．６０、少なくとも約１：０．８５：０．６０、少なくとも約１：０．９０：０．６０、少なくとも約１：０．９５：０．６０、少なくとも約１：１：０．６０、少なくとも約１：１．０５：０．６０、少なくとも約１：１．１０：０．６０、少なくとも約１：１．１５：０．６０、少なくとも約１：１．２０：０．６０、少なくとも約１：１．２５：０．６０、少なくとも約１：１．３０：０．６０、少なくとも約１：１．３５：０．６０、少なくとも約１：１．４０：０．６０、少なくとも約１：１．４５：０．６０、少なくとも約１：１．５０：０．６０、少なくとも約１：１．５５：０．６０、少なくとも約１：１．６０：０．６０、少なくとも約１：１．６５：０．６０、少なくとも約１：１．７０：０．６０、少なくとも約１：１．７５：０．６０、少なくとも約１：１．８０：０．６０、少なくとも約１：１．８５：

０．６０、少なくとも約１：１．９０：０．６０、少なくとも約１：１．９５：０．６０または少なくとも約１：２：０．６０でありうる。

【０４９０】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．６５、少なくとも約１：０．３０：０．６５、少なくとも約１：０．３５：０．６５、少なくとも約１：０．４０：０．６５、少なくとも約１：０．４５：０．６５、少なくとも約１：０．５０：０．６５、少なくとも約１：０．５５：０．６５、少なくとも約１：０．６０：０．６５、少なくとも約１：０．６５：０．６５、少なくとも約１：０．７０：０．６５、少なくとも約１：０．７５：０．６５、少なくとも約１：０．８０：０．６５、少なくとも約１：０．８５：０．６５、少なくとも約１：０．９０：０．６５、少なくとも約１：０．９５：０．６５、少なくとも約１：１：０．６５、少なくとも約１：１．０５：０．６５、少なくとも約１：１．１０：０．６５、少なくとも約１：１．１５：０．６５、少なくとも約１：１．２０：０．６５、少なくとも約１：１．２５：０．６５、少なくとも約１：１．３０：０．６５、少なくとも約１：１．３５：０．６５、少なくとも約１：１．４０：０．６５、少なくとも約１：１．４５：０．６５、少なくとも約１：１．５０：０．６５、少なくとも約１：１．５５：０．６５、少なくとも約１：１．６０：０．６５、少なくとも約１：１．６５：０．６５、少なくとも約１：１．７０：０．６５、少なくとも約１：１．７５：０．６５、少なくとも約１：１．８０：０．６５、少なくとも約１：１．８５：０．６５、少なくとも約１：１．９０：０．６５、少なくとも約１：１．９５：０．６５または少なくとも約１：２：０．６５でありうる。

【０４９１】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．７０、少なくとも約１：０．３０：０．７０、少なくとも約１：０．３５：０．７０、少なくとも約１：０．４０：０．７０、少なくとも約１：０．４５：０．７０、少なくとも約１：０．５０：０．７０、少なくとも約１：０．５５：０．７０、少なくとも約１：０．６０：０．７０、少なくとも約１：０．６５：０．７０、少なくとも約１：０．７０：０．７０、少なくとも約１：０．７５：０．７０、少なくとも約１：０．８０：０．７０、少なくとも約１：０．８５：０．７０、少なくとも約１：０．９０：０．７０、少なくとも約１：０．９５：０．７０、少なくとも約１：１：０．７０、少なくとも約１：１．０５：０．７０、少なくとも約１：１．１０：０．７０、少なくとも約１：１．１５：０．７０、少なくとも約１：１．２０：０．７０、少なくとも約１：１．２５：０．７０、少なくとも約１：１．３０：０．７０、少なくとも約１：１．３５：０．７０、少なくとも約１：１．４０：０．７０、少なくとも約１：１．４５：０．７０、少なくとも約１：１．５０：０．７０、少なくとも約１：１．５５：０．７０、少なくとも約１：１．６０：０．７０、少なくとも約１：１．６５：０．７０、少なくとも約１：１．７０：０．７０、少なくとも約１：１．７５：０．７０、少なくとも約１：１．８０：０．７０、少なくとも約１：１．８５：０．７０、少なくとも約１：１．９０：０．７０、少なくとも約１：１．９５：０．７０または少なくとも約１：２：０．７０でありうる。

【０４９２】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．７５、少なくとも約１：０．３０：０．７５、少なくとも約１：０．３５：０．７５、少なくとも約１：０．４０：０．７５、少なくとも約１：０．４５：０．７５、少なくとも約１：０．５０：０．７５、少なくとも約１：０．５５：０．７５、少なくとも約１：０．６０：０．７５、少なくとも約１：０．６５：０．７５、少なくとも約１：０．７０：０．７５、少なくとも約１：０．７５：０．７５、少なくとも約１：０．８０：０．７５、少なくとも約１：０．８５：０．７５、少なくとも約１：０．９０：０．７５、少なくとも約１：０．９５：０．７５、少なくとも約１：１：０．７５、少なくとも約１：１．０５：０．７５、少なく

とも約１：１．１０：０．７５、少なくとも約１：１．１５：０．７５、少なくとも約１：１．２０：０．７５、少なくとも約１：１．２５：０．７５、少なくとも約１：１．３０：０．７５、少なくとも約１：１．３５：０．７５、少なくとも約１：１．４０：０．７５、少なくとも約１：１．４５：０．７５、少なくとも約１：１．５０：０．７５、少なくとも約１：１．５５：０．７５、少なくとも約１：１．６０：０．７５、少なくとも約１：１．６５：０．７５、少なくとも約１：１．７０：０．７５、少なくとも約１：１．７５：０．７５、少なくとも約１：１．８０：０．７５、少なくとも約１：１．８５：０．７５、少なくとも約１：１．９０：０．７５、少なくとも約１：１．９５：０．７５または少なくとも約１：２：０．７５でありうる。

【０４９３】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．８０、少なくとも約１：０．３０：０．８０、少なくとも約１：０．３５：０．８０、少なくとも約１：０．４０：０．８０、少なくとも約１：０．４５：０．８０、少なくとも約１：０．５０：０．８０、少なくとも約１：０．５５：０．８０、少なくとも約１：０．６０：０．８０、少なくとも約１：０．６５：０．８０、少なくとも約１：０．７０：０．８０、少なくとも約１：０．７５：０．８０、少なくとも約１：０．８０：０．８０、少なくとも約１：０．８５：０．８０、少なくとも約１：０．９０：０．８０、少なくとも約１：０．９５：０．８０、少なくとも約１：１：０．８０、少なくとも約１：１．０５：０．８０、少なくとも約１：１．１０：０．８０、少なくとも約１：１．１５：０．８０、少なくとも約１：１．２０：０．８０、少なくとも約１：１．２５：０．８０、少なくとも約１：１．３０：０．８０、少なくとも約１：１．３５：０．８０、少なくとも約１：１．４０：０．８０、少なくとも約１：１．４５：０．８０、少なくとも約１：１．５０：０．８０、少なくとも約１：１．５５：０．８０、少なくとも約１：１．６０：０．８０、少なくとも約１：１．６５：０．８０、少なくとも約１：１．７０：０．８０、少なくとも約１：１．７５：０．８０、少なくとも約１：１．８０：０．８０、少なくとも約１：１．８５：０．８０、少なくとも約１：１．９０：０．８０、少なくとも約１：１．９５：０．８０または少なくとも約１：２：０．８０でありうる。

【０４９４】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．８５、少なくとも約１：０．３０：０．８５、少なくとも約１：０．３５：０．８５、少なくとも約１：０．４０：０．８５、少なくとも約１：０．４５：０．８５、少なくとも約１：０．５０：０．８５、少なくとも約１：０．５５：０．８５、少なくとも約１：０．６０：０．８５、少なくとも約１：０．６５：０．８５、少なくとも約１：０．７０：０．８５、少なくとも約１：０．７５：０．８５、少なくとも約１：０．８０：０．８５、少なくとも約１：０．８５：０．８５、少なくとも約１：０．９０：０．８５、少なくとも約１：０．９５：０．８５、少なくとも約１：１：０．８５、少なくとも約１：１．０５：０．８５、少なくとも約１：１．１０：０．８５、少なくとも約１：１．１５：０．８５、少なくとも約１：１．２０：０．８５、少なくとも約１：１．２５：０．８５、少なくとも約１：１．３０：０．８５、少なくとも約１：１．３５：０．８５、少なくとも約１：１．４０：０．８５、少なくとも約１：１．４５：０．８５、少なくとも約１：１．５０：０．８５、少なくとも約１：１．５５：０．８５、少なくとも約１：１．６０：０．８５、少なくとも約１：１．６５：０．８５、少なくとも約１：１．７０：０．８５、少なくとも約１：１．７５：０．８５、少なくとも約１：１．８０：０．８５、少なくとも約１：１．８５：０．８５、少なくとも約１：１．９０：０．８５、少なくとも約１：１．９５：０．８５または少なくとも約１：２：０．８５でありうる。

【０４９５】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．９０、少なくとも約１：

０．３０：０．９０、少なくとも約１：０．３５：０．９０、少なくとも約１：０．４０：０．９０、少なくとも約１：０．４５：０．９０、少なくとも約１：０．５０：０．９０、少なくとも約１：０．５５：０．９０、少なくとも約１：０．６０：０．９０、少なくとも約１：０．６５：０．９０、少なくとも約１：０．７０：０．９０、少なくとも約１：０．７５：０．９０、少なくとも約１：０．８０：０．９０、少なくとも約１：０．８５：０．９０、少なくとも約１：０．９０：０．９０、少なくとも約１：０．９５：０．９０、少なくとも約１：１：０．９０、少なくとも約１：１．０５：０．９０、少なくとも約１：１．１０：０．９０、少なくとも約１：１．１５：０．９０、少なくとも約１：１．２０：０．９０、少なくとも約１：１．２５：０．９０、少なくとも約１：１．３０：０．９０、少なくとも約１：１．３５：０．９０、少なくとも約１：１．４０：０．９０、少なくとも約１：１．４５：０．９０、少なくとも約１：１．５０：０．９０、少なくとも約１：１．５５：０．９０、少なくとも約１：１．６０：０．９０、少なくとも約１：１．６５：０．９０、少なくとも約１：１．７０：０．９０、少なくとも約１：１．７５：０．９０、少なくとも約１：１．８０：０．９０、少なくとも約１：１．８５：０．９０、少なくとも約１：１．９０：０．９０、少なくとも約１：１．９５：０．９０または少なくとも約１：２：０．９０でありうる。

【０４９６】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：０．９５、少なくとも約１：０．３０：０．９５、少なくとも約１：０．３５：０．９５、少なくとも約１：０．４０：０．９５、少なくとも約１：０．４５：０．９５、少なくとも約１：０．５０：０．９５、少なくとも約１：０．５５：０．９５、少なくとも約１：０．６０：０．９５、少なくとも約１：０．６５：０．９５、少なくとも約１：０．７０：０．９５、少なくとも約１：０．７５：０．９５、少なくとも約１：０．８０：０．９５、少なくとも約１：０．８５：０．９５、少なくとも約１：０．９０：０．９５、少なくとも約１：０．９５：０．９５、少なくとも約１：１：０．９５、少なくとも約１：１．０５：０．９５、少なくとも約１：１．１０：０．９５、少なくとも約１：１．１５：０．９５、少なくとも約１：１．２０：０．９５、少なくとも約１：１．２５：０．９５、少なくとも約１：１．３０：０．９５、少なくとも約１：１．３５：０．９５、少なくとも約１：１．４０：０．９５、少なくとも約１：１．４５：０．９５、少なくとも約１：１．５０：０．９５、少なくとも約１：１．５５：０．９５、少なくとも約１：１．６０：０．９５、少なくとも約１：１．６５：０．９５、少なくとも約１：１．７０：０．９５、少なくとも約１：１．７５：０．９５、少なくとも約１：１．８０：０．９５、少なくとも約１：１．８５：０．９５、少なくとも約１：１．９０：０．９５、少なくとも約１：１．９５：０．９５または少なくとも約１：２：０．９５でありうる。

【０４９７】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１、少なくとも約１：０．３０：１、少なくとも約１：０．３５：１、少なくとも約１：０．４０：１、少なくとも約１：０．４５：１、少なくとも約１：０．５０：１、少なくとも約１：０．５５：１、少なくとも約１：０．６０：１、少なくとも約１：０．６５：１、少なくとも約１：０．７０：１、少なくとも約１：０．７５：１、少なくとも約１：０．８０：１、少なくとも約１：０．８５：１、少なくとも約１：０．９０：１、少なくとも約１：０．９５：１、少なくとも約１：１：１、少なくとも約１：１．０５：１、少なくとも約１：１．１０：１、少なくとも約１：１．１５：１、少なくとも約１：１．２０：１、少なくとも約１：１．２５：１、少なくとも約１：１．３０：１、少なくとも約１：１．３５：１、少なくとも約１：１．４０：１、少なくとも約１：１．４５：１、少なくとも約１：１．５０：１、少なくとも約１：１．５５：１、少なくとも約１：１．６０：１、少なくとも約１：１．６５：１、少なくとも約１：１．７０：１、少なくとも約１：１．７５：１、少なくとも約１：１．８０：１、少なくとも約１：１．８５：１、少なくとも約１：１．９０：１

、少なくとも約１：１．９５：１または少なくとも約１：２：１でありうる。
【０４９８】
さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．０５、少なくとも約１：０．３０：１．０５、少なくとも約１：０．３５：１．０５、少なくとも約１：０．４０：１．０５、少なくとも約１：０．４５：１．０５、少なくとも約１：０．５０：１．０５、少なくとも約１：０．５５：１．０５、少なくとも約１：０．６０：１．０５、少なくとも約１：０．６５：１．０５、少なくとも約１：０．７０：１．０５、少なくとも約１：０．７５：１．０５、少なくとも約１：０．８０：１．０５、少なくとも約１：０．８５：１．０５、少なくとも約１：０．９０：１．０５、少なくとも約１：０．９５：１．０５、少なくとも約１：１：１．０５、少なくとも約１：１．０５：１．０５、少なくとも約１：１．１０：１．０５、少なくとも約１：１．１５：１．０５、少なくとも約１：１．２０：１．０５、少なくとも約１：１．２５：１．０５、少なくとも約１：１．３０：１．０５、少なくとも約１：１．３５：１．０５、少なくとも約１：１．４０：１．０５、少なくとも約１：１．４５：１．０５、少なくとも約１：１．５０：１．０５、少なくとも約１：１．５５：１．０５、少なくとも約１：１．６０：１．０５、少なくとも約１：１．６５：１．０５、少なくとも約１：１．７０：１．０５、少なくとも約１：１．７５：１．０５、少なくとも約１：１．８０：１．０５、少なくとも約１：１．８５：１．０５、少なくとも約１：１．９０：１．０５、少なくとも約１：１．９５：１．０５または少なくとも約１：２：１．０５でありうる。
【０４９９】
さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．１０、少なくとも約１：０．３０：１．１０、少なくとも約１：０．３５：１．１０、少なくとも約１：０．４０：１．１０、少なくとも約１：０．４５：１．１０、少なくとも約１：０．５０：１．１０、少なくとも約１：０．５５：１．１０、少なくとも約１：０．６０：１．１０、少なくとも約１：０．６５：１．１０、少なくとも約１：０．７０：１．１０、少なくとも約１：０．７５：１．１０、少なくとも約１：０．８０：１．１０、少なくとも約１：０．８５：１．１０、少なくとも約１：０．９０：１．１０、少なくとも約１：０．９５：１．１０、少なくとも約１：１：１．１０、少なくとも約１：１．０５：１．１０、少なくとも約１：１．１０：１．１０、少なくとも約１：１．１５：１．１０、少なくとも約１：１．２０：１．１０、少なくとも約１：１．２５：１．１０、少なくとも約１：１．３０：１．１０、少なくとも約１：１．３５：１．１０、少なくとも約１：１．４０：１．１０、少なくとも約１：１．４５：１．１０、少なくとも約１：１．５０：１．１０、少なくとも約１：１．５５：１．１０、少なくとも約１：１．６０：１．１０、少なくとも約１：１．６５：１．１０、少なくとも約１：１．７０：１．１０、少なくとも約１：１．７５：１．１０、少なくとも約１：１．８０：１．１０、少なくとも約１：１．８５：１．１０、少なくとも約１：１．９０：１．１０、少なくとも約１：１．９５：１．１０または少なくとも約１：２：１．１０でありうる。
【０５００】
さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．１５、少なくとも約１：０．３０：１．１５、少なくとも約１：０．３５：１．１５、少なくとも約１：０．４０：１．１５、少なくとも約１：０．４５：１．１５、少なくとも約１：０．５０：１．１５、少なくとも約１：０．５５：１．１５、少なくとも約１：０．６０：１．１５、少なくとも約１：０．６５：１．１５、少なくとも約１：０．７０：１．１５、少なくとも約１：０．７５：１．１５、少なくとも約１：０．８０：１．１５、少なくとも約１：０．８５：１．１５、少なくとも約１：０．９０：１．１５、少なくとも約１：０．９５：１．１５、少なくとも約１：１：１．１５、少なくとも約１：１．０５：１．１５、少なくとも約１：１．１０：１．１５、少なくとも約１：１．１５：１．１５、少なくとも約１

：１．２０：１．１５、少なくとも約１：１．２５：１．１５、少なくとも約１：１．３０：１．１５、少なくとも約１：１．３５：１．１５、少なくとも約１：１．４０：１．１５、少なくとも約１：１．４５：１．１５、少なくとも約１：１．５０：１．１５、少なくとも約１：１．５５：１．１５、少なくとも約１：１．６０：１．１５、少なくとも約１：１．６５：１．１５、少なくとも約１：１．７０：１．１５、少なくとも約１：１．７５：１．１５、少なくとも約１：１．８０：１．１５、少なくとも約１：１．８５：１．１５、少なくとも約１：１．９０：１．１５、少なくとも約１：１．９５：１．１５または少なくとも約１：２：１．１５でありうる。

【０５０１】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．２０、少なくとも約１：０．３０：１．２０、少なくとも約１：０．３５：１．２０、少なくとも約１：０．４０：１．２０、少なくとも約１：０．４５：１．２０、少なくとも約１：０．５０：１．２０、少なくとも約１：０．５５：１．２０、少なくとも約１：０．６０：１．２０、少なくとも約１：０．６５：１．２０、少なくとも約１：０．７０：１．２０、少なくとも約１：０．７５：１．２０、少なくとも約１：０．８０：１．２０、少なくとも約１：０．８５：１．２０、少なくとも約１：０．９０：１．２０、少なくとも約１：０．９５：１．２０、少なくとも約１：１：１．２０、少なくとも約１：１．０５：１．２０、少なくとも約１：１．１０：１．２０、少なくとも約１：１．１５：１．２０、少なくとも約１：１．２０：１．２０、少なくとも約１：１．２５：１．２０、少なくとも約１：１．３０：１．２０、少なくとも約１：１．３５：１．２０、少なくとも約１：１．４０：１．２０、少なくとも約１：１．４５：１．２０、少なくとも約１：１．５０：１．２０、少なくとも約１：１．５５：１．２０、少なくとも約１：１．６０：１．２０、少なくとも約１：１．６５：１．２０、少なくとも約１：１．７０：１．２０、少なくとも約１：１．７５：１．２０、少なくとも約１：１．８０：１．２０、少なくとも約１：１．８５：１．２０、少なくとも約１：１．９０：１．２０、少なくとも約１：１．９５：１．２０または少なくとも約１：２：１．２０でありうる。

【０５０２】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．２５、少なくとも約１：０．３０：１．２５、少なくとも約１：０．３５：１．２５、少なくとも約１：０．４０：１．２５、少なくとも約１：０．４５：１．２５、少なくとも約１：０．５０：１．２５、少なくとも約１：０．５５：１．２５、少なくとも約１：０．６０：１．２５、少なくとも約１：０．６５：１．２５、少なくとも約１：０．７０：１．２５、少なくとも約１：０．７５：１．２５、少なくとも約１：０．８０：１．２５、少なくとも約１：０．８５：１．２５、少なくとも約１：０．９０：１．２５、少なくとも約１：０．９５：１．２５、少なくとも約１：１：１．２５、少なくとも約１：１．０５：１．２５、少なくとも約１：１．１０：１．２５、少なくとも約１：１．１５：１．２５、少なくとも約１：１．２０：１．２５、少なくとも約１：１．２５：１．２５、少なくとも約１：１．３０：１．２５、少なくとも約１：１．３５：１．２５、少なくとも約１：１．４０：１．２５、少なくとも約１：１．４５：１．２５、少なくとも約１：１．５０：１．２５、少なくとも約１：１．５５：１．２５、少なくとも約１：１．６０：１．２５、少なくとも約１：１．６５：１．２５、少なくとも約１：１．７０：１．２５、少なくとも約１：１．７５：１．２５、少なくとも約１：１．８０：１．２５、少なくとも約１：１．８５：１．２５、少なくとも約１：１．９０：１．２５、少なくとも約１：１．９５：１．２５または少なくとも約１：２：１．２５でありうる。

【０５０３】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．３０、少なくとも約１：０．３０：１．３０、少なくとも約１：０．３５：１．３０、少なくとも約１：０．４０

：１．３０、少なくとも約１：０．４５：１．３０、少なくとも約１：０．５０：１．３０、少なくとも約１：０．５５：１．３０、少なくとも約１：０．６０：１．３０、少なくとも約１：０．６５：１．３０、少なくとも約１：０．７０：１．３０、少なくとも約１：０．７５：１．３０、少なくとも約１：０．８０：１．３０、少なくとも約１：０．８５：１．３０、少なくとも約１：０．９０：１．３０、少なくとも約１：０．９５：１．３０、少なくとも約１：１：１．３０、少なくとも約１：１．０５：１．３０、少なくとも約１：１．１０：１．３０、少なくとも約１：１．１５：１．３０、少なくとも約１：１．２０：１．３０、少なくとも約１：１．２５：１．３０、少なくとも約１：１．３０：１．３０、少なくとも約１：１．３５：１．３０、少なくとも約１：１．４０：１．３０、少なくとも約１：１．４５：１．３０、少なくとも約１：１．５０：１．３０、少なくとも約１：１．５５：１．３０、少なくとも約１：１．６０：１．３０、少なくとも約１：１．６５：１．３０、少なくとも約１：１．７０：１．３０、少なくとも約１：１．７５：１．３０、少なくとも約１：１．８０：１．３０、少なくとも約１：１．８５：１．３０、少なくとも約１：１．９０：１．３０、少なくとも約１：１．９５：１．３０または少なくとも約１：２：１．３０でありうる。

【０５０４】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．３５、少なくとも約１：０．３０：１．３５、少なくとも約１：０．３５：１．３５、少なくとも約１：０．４０：１．３５、少なくとも約１：０．４５：１．３５、少なくとも約１：０．５０：１．３５、少なくとも約１：０．５５：１．３５、少なくとも約１：０．６０：１．３５、少なくとも約１：０．６５：１．３５、少なくとも約１：０．７０：１．３５、少なくとも約１：０．７５：１．３５、少なくとも約１：０．８０：１．３５、少なくとも約１：０．８５：１．３５、少なくとも約１：０．９０：１．３５、少なくとも約１：０．９５：１．３５、少なくとも約１：１：１．３５、少なくとも約１：１．０５：１．３５、少なくとも約１：１．１０：１．３５、少なくとも約１：１．１５：１．３５、少なくとも約１：１．２０：１．３５、少なくとも約１：１．２５：１．３５、少なくとも約１：１．３０：１．３５、少なくとも約１：１．３５：１．３５、少なくとも約１：１．４０：１．３５、少なくとも約１：１．４５：１．３５、少なくとも約１：１．５０：１．３５、少なくとも約１：１．５５：１．３５、少なくとも約１：１．６０：１．３５、少なくとも約１：１．６５：１．３５、少なくとも約１：１．７０：１．３５、少なくとも約１：１．７５：１．３５、少なくとも約１：１．８０：１．３５、少なくとも約１：１．８５：１．３５、少なくとも約１：１．９０：１．３５、少なくとも約１：１．９５：１．３５または少なくとも約１：２：１．３５でありうる。

【０５０５】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．４０、少なくとも約１：０．３０：１．４０、少なくとも約１：０．３５：１．４０、少なくとも約１：０．４０：１．４０、少なくとも約１：０．４５：１．４０、少なくとも約１：０．５０：１．４０、少なくとも約１：０．５５：１．４０、少なくとも約１：０．６０：１．４０、少なくとも約１：０．６５：１．４０、少なくとも約１：０．７０：１．４０、少なくとも約１：０．７５：１．４０、少なくとも約１：０．８０：１．４０、少なくとも約１：０．８５：１．４０、少なくとも約１：０．９０：１．４０、少なくとも約１：０．９５：１．４０、少なくとも約１：１：１．４０、少なくとも約１：１．０５：１．４０、少なくとも約１：１．１０：１．４０、少なくとも約１：１．１５：１．４０、少なくとも約１：１．２０：１．４０、少なくとも約１：１．２５：１．４０、少なくとも約１：１．３０：１．４０、少なくとも約１：１．３５：１．４０、少なくとも約１：１．４０：１．４０、少なくとも約１：１．４５：１．４０、少なくとも約１：１．５０：１．４０、少なくとも約１：１．５５：１．４０、少なくとも約１：１．６０：１．４０、少なくとも約１：１．６５：１．４０、少なくとも約１：１．７０：１．４０、少なくとも約１：１

．７５：１．４０、少なくとも約１：１．８０：１．４０、少なくとも約１：１．８５：１．４０、少なくとも約１：１．９０：１．４０、少なくとも約１：１．９５：１．４０または少なくとも約１：２：１．４０でありうる。

【０５０６】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．４５、少なくとも約１：０．３０：１．４５、少なくとも約１：０．３５：１．４５、少なくとも約１：０．４０：１．４５、少なくとも約１：０．４５：１．４５、少なくとも約１：０．５０：１．４５、少なくとも約１：０．５５：１．４５、少なくとも約１：０．６０：１．４５、少なくとも約１：０．６５：１．４５、少なくとも約１：０．７０：１．４５、少なくとも約１：０．７５：１．４５、少なくとも約１：０．８０：１．４５、少なくとも約１：０．８５：１．４５、少なくとも約１：０．９０：１．４５、少なくとも約１：０．９５：１．４５、少なくとも約１：１：１．４５、少なくとも約１：１．０５：１．４５、少なくとも約１：１．１０：１．４５、少なくとも約１：１．１５：１．４５、少なくとも約１：１．２０：１．４５、少なくとも約１：１．２５：１．４５、少なくとも約１：１．３０：１．４５、少なくとも約１：１．３５：１．４５、少なくとも約１：１．４０：１．４５、少なくとも約１：１．４５：１．４５、少なくとも約１：１．５０：１．４５、少なくとも約１：１．５５：１．４５、少なくとも約１：１．６０：１．４５、少なくとも約１：１．６５：１．４５、少なくとも約１：１．７０：１．４５、少なくとも約１：１．７５：１．４５、少なくとも約１：１．８０：１．４５、少なくとも約１：１．８５：１．４５、少なくとも約１：１．９０：１．４５、少なくとも約１：１．９５：１．４５または少なくとも約１：２：１．４５でありうる。

【０５０７】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．５０、少なくとも約１：０．３０：１．５０、少なくとも約１：０．３５：１．５０、少なくとも約１：０．４０：１．５０、少なくとも約１：０．４５：１．５０、少なくとも約１：０．５０：１．５０、少なくとも約１：０．５５：１．５０、少なくとも約１：０．６０：１．５０、少なくとも約１：０．６５：１．５０、少なくとも約１：０．７０：１．５０、少なくとも約１：０．７５：１．５０、少なくとも約１：０．８０：１．５０、少なくとも約１：０．８５：１．５０、少なくとも約１：０．９０：１．５０、少なくとも約１：０．９５：１．５０、少なくとも約１：１：１．５０、少なくとも約１：１．０５：１．５０、少なくとも約１：１．１０：１．５０、少なくとも約１：１．１５：１．５０、少なくとも約１：１．２０：１．５０、少なくとも約１：１．２５：１．５０、少なくとも約１：１．３０：１．５０、少なくとも約１：１．３５：１．５０、少なくとも約１：１．４０：１．５０、少なくとも約１：１．４５：１．５０、少なくとも約１：１．５０：１．５０、少なくとも約１：１．５５：１．５０、少なくとも約１：１．６０：１．５０、少なくとも約１：１．６５：１．５０、少なくとも約１：１．７０：１．５０、少なくとも約１：１．７５：１．５０、少なくとも約１：１．８０：１．５０、少なくとも約１：１．８５：１．５０、少なくとも約１：１．９０：１．５０、少なくとも約１：１．９５：１．５０または少なくとも約１：２：１．５０でありうる。

【０５０８】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．５５、少なくとも約１：０．３０：１．５５、少なくとも約１：０．３５：１．５５、少なくとも約１：０．４０：１．５５、少なくとも約１：０．４５：１．５５、少なくとも約１：０．５０：１．５５、少なくとも約１：０．５５：１．５５、少なくとも約１：０．６０：１．５５、少なくとも約１：０．６５：１．５５、少なくとも約１：０．７０：１．５５、少なくとも約１：０．７５：１．５５、少なくとも約１：０．８０：１．５５、少なくとも約１：０．８５：１．５５、少なくとも約１：０．９０：１．５５、少なくとも約１：０．９５：１

．５５、少なくとも約１：１：１．５５、少なくとも約１：１．０５：１．５５、少なくとも約１：１．１０：１．５５、少なくとも約１：１．１５：１．５５、少なくとも約１：１．２０：１．５５、少なくとも約１：１．２５：１．５５、少なくとも約１：１．３０：１．５５、少なくとも約１：１．３５：１．５５、少なくとも約１：１．４０：１．５５、少なくとも約１：１．４５：１．５５、少なくとも約１：１．５０：１．５５、少なくとも約１：１．５５：１．５５、少なくとも約１：１．６０：１．５５、少なくとも約１：１．６５：１．５５、少なくとも約１：１．７０：１．５５、少なくとも約１：１．７５：１．５５、少なくとも約１：１．８０：１．５５、少なくとも約１：１．８５：１．５５、少なくとも約１：１．９０：１．５５、少なくとも約１：１．９５：１．５５または少なくとも約１：２：１．５５でありうる。

【０５０９】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．６０、少なくとも約１：０．３０：１．６０、少なくとも約１：０．３５：１．６０、少なくとも約１：０．４０：１．６０、少なくとも約１：０．４５：１．６０、少なくとも約１：０．５０：１．６０、少なくとも約１：０．５５：１．６０、少なくとも約１：０．６０：１．６０、少なくとも約１：０．６５：１．６０、少なくとも約１：０．７０：１．６０、少なくとも約１：０．７５：１．６０、少なくとも約１：０．８０：１．６０、少なくとも約１：０．８５：１．６０、少なくとも約１：０．９０：１．６０、少なくとも約１：０．９５：１．６０、少なくとも約１：１：１．６０、少なくとも約１：１．０５：１．６０、少なくとも約１：１．１０：１．６０、少なくとも約１：１．１５：１．６０、少なくとも約１：１．２０：１．６０、少なくとも約１：１．２５：１．６０、少なくとも約１：１．３０：１．６０、少なくとも約１：１．３５：１．６０、少なくとも約１：１．４０：１．６０、少なくとも約１：１．４５：１．６０、少なくとも約１：１．５０：１．６０、少なくとも約１：１．５５：１．６０、少なくとも約１：１．６０：１．６０、少なくとも約１：１．６５：１．６０、少なくとも約１：１．７０：１．６０、少なくとも約１：１．７５：１．６０、少なくとも約１：１．８０：１．６０、少なくとも約１：１．８５：１．６０、少なくとも約１：１．９０：１．６０、少なくとも約１：１．９５：１．６０または少なくとも約１：２：１．６０でありうる。

【０５１０】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．６５、少なくとも約１：０．３０：１．６５、少なくとも約１：０．３５：１．６５、少なくとも約１：０．４０：１．６５、少なくとも約１：０．４５：１．６５、少なくとも約１：０．５０：１．６５、少なくとも約１：０．５５：１．６５、少なくとも約１：０．６０：１．６５、少なくとも約１：０．６５：１．６５、少なくとも約１：０．７０：１．６５、少なくとも約１：０．７５：１．６５、少なくとも約１：０．８０：１．６５、少なくとも約１：０．８５：１．６５、少なくとも約１：０．９０：１．６５、少なくとも約１：０．９５：１．６５、少なくとも約１：１：１．６５、少なくとも約１：１．０５：１．６５、少なくとも約１：１．１０：１．６５、少なくとも約１：１．１５：１．６５、少なくとも約１：１．２０：１．６５、少なくとも約１：１．２５：１．６５、少なくとも約１：１．３０：１．６５、少なくとも約１：１．３５：１．６５、少なくとも約１：１．４０：１．６５、少なくとも約１：１．４５：１．６５、少なくとも約１：１．５０：１．６５、少なくとも約１：１．５５：１．６５、少なくとも約１：１．６０：１．６５、少なくとも約１：１．６５：１．６５、少なくとも約１：１．７０：１．６５、少なくとも約１：１．７５：１．６５、少なくとも約１：１．８０：１．６５、少なくとも約１：１．８５：１．６５、少なくとも約１：１．９０：１．６５、少なくとも約１：１．９５：１．６５または少なくとも約１：２：１．６５でありうる。

【０５１１】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧ

ＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．７０、少なくとも約１：０．３０：１．７０、少なくとも約１：０．３５：１．７０、少なくとも約１：０．４０：１．７０、少なくとも約１：０．４５：１．７０、少なくとも約１：０．５０：１．７０、少なくとも約１：０．５５：１．７０、少なくとも約１：０．６０：１．７０、少なくとも約１：０．６５：１．７０、少なくとも約１：０．７０：１．７０、少なくとも約１：０．７５：１．７０、少なくとも約１：０．８０：１．７０、少なくとも約１：０．８５：１．７０、少なくとも約１：０．９０：１．７０、少なくとも約１：０．９５：１．７０、少なくとも約１：１：１．７０、少なくとも約１：１．０５：１．７０、少なくとも約１：１．１０：１．７０、少なくとも約１：１．１５：１．７０、少なくとも約１：１．２０：１．７０、少なくとも約１：１．２５：１．７０、少なくとも約１：１．３０：１．７０、少なくとも約１：１．３５：１．７０、少なくとも約１：１．４０：１．７０、少なくとも約１：１．４５：１．７０、少なくとも約１：１．５０：１．７０、少なくとも約１：１．５５：１．７０、少なくとも約１：１．６０：１．７０、少なくとも約１：１．６５：１．７０、少なくとも約１：１．７０：１．７０、少なくとも約１：１．７５：１．７０、少なくとも約１：１．８０：１．７０、少なくとも約１：１．８５：１．７０、少なくとも約１：１．９０：１．７０、少なくとも約１：１．９５：１．７０または少なくとも約１：２：１．７０でありうる。

【０５１２】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．７５、少なくとも約１：０．３０：１．７５、少なくとも約１：０．３５：１．７５、少なくとも約１：０．４０：１．７５、少なくとも約１：０．４５：１．７５、少なくとも約１：０．５０：１．７５、少なくとも約１：０．５５：１．７５、少なくとも約１：０．６０：１．７５、少なくとも約１：０．６５：１．７５、少なくとも約１：０．７０：１．７５、少なくとも約１：０．７５：１．７５、少なくとも約１：０．８０：１．７５、少なくとも約１：０．８５：１．７５、少なくとも約１：０．９０：１．７５、少なくとも約１：０．９５：１．７５、少なくとも約１：１：１．７５、少なくとも約１：１．０５：１．７５、少なくとも約１：１．１０：１．７５、少なくとも約１：１．１５：１．７５、少なくとも約１：１．２０：１．７５、少なくとも約１：１．２５：１．７５、少なくとも約１：１．３０：１．７５、少なくとも約１：１．３５：１．７５、少なくとも約１：１．４０：１．７５、少なくとも約１：１．４５：１．７５、少なくとも約１：１．５０：１．７５、少なくとも約１：１．５５：１．７５、少なくとも約１：１．６０：１．７５、少なくとも約１：１．６５：１．７５、少なくとも約１：１．７０：１．７５、少なくとも約１：１．７５：１．７５、少なくとも約１：１．８０：１．７５、少なくとも約１：１．８５：１．７５、少なくとも約１：１．９０：１．７５、少なくとも約１：１．９５：１．７５または少なくとも約１：２：１．７５でありうる。

【０５１３】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．８０、少なくとも約１：０．３０：１．８０、少なくとも約１：０．３５：１．８０、少なくとも約１：０．４０：１．８０、少なくとも約１：０．４５：１．８０、少なくとも約１：０．５０：１．８０、少なくとも約１：０．５５：１．８０、少なくとも約１：０．６０：１．８０、少なくとも約１：０．６５：１．８０、少なくとも約１：０．７０：１．８０、少なくとも約１：０．７５：１．８０、少なくとも約１：０．８０：１．８０、少なくとも約１：０．８５：１．８０、少なくとも約１：０．９０：１．８０、少なくとも約１：０．９５：１．８０、少なくとも約１：１：１．８０、少なくとも約１：１．０５：１．８０、少なくとも約１：１．１０：１．８０、少なくとも約１：１．１５：１．８０、少なくとも約１：１．２０：１．８０、少なくとも約１：１．２５：１．８０、少なくとも約１：１．３０：１．８０、少なくとも約１：１．３５：１．８０、少なくとも約１：１．４０：１．８０、少なくとも約１：１．４５：１．８０、少なくとも約１：１．５０：１．８０、少

なくとも約１：１．５５：１．８０、少なくとも約１：１．６０：１．８０、少なくとも約１：１．６５：１．８０、少なくとも約１：１．７０：１．８０、少なくとも約１：１．７５：１．８０、少なくとも約１：１．８０：１．８０、少なくとも約１：１．８５：１．８０、少なくとも約１：１．９０：１．８０、少なくとも約１：１．９５：１．８０または少なくとも約１：２：１．８０でありうる。

【０５１４】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．８５、少なくとも約１：０．３０：１．８５、少なくとも約１：０．３５：１．８５、少なくとも約１：０．４０：１．８５、少なくとも約１：０．４５：１．８５、少なくとも約１：０．５０：１．８５、少なくとも約１：０．５５：１．８５、少なくとも約１：０．６０：１．８５、少なくとも約１：０．６５：１．８５、少なくとも約１：０．７０：１．８５、少なくとも約１：０．７５：１．８５、少なくとも約１：０．８０：１．８５、少なくとも約１：０．８５：１．８５、少なくとも約１：０．９０：１．８５、少なくとも約１：０．９５：１．８５、少なくとも約１：１：１．８５、少なくとも約１：１．０５：１．８５、少なくとも約１：１．１０：１．８５、少なくとも約１：１．１５：１．８５、少なくとも約１：１．２０：１．８５、少なくとも約１：１．２５：１．８５、少なくとも約１：１．３０：１．８５、少なくとも約１：１．３５：１．８５、少なくとも約１：１．４０：１．８５、少なくとも約１：１．４５：１．８５、少なくとも約１：１．５０：１．８５、少なくとも約１：１．５５：１．８５、少なくとも約１：１．６０：１．８５、少なくとも約１：１．６５：１．８５、少なくとも約１：１．７０：１．８５、少なくとも約１：１．７５：１．８５、少なくとも約１：１．８０：１．８５、少なくとも約１：１．８５：１．８５、少なくとも約１：１．９０：１．８５、少なくとも約１：１．９５：１．８５または少なくとも約１：２：１．８５でありうる。

【０５１５】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．９０、少なくとも約１：０．３０：１．９０、少なくとも約１：０．３５：１．９０、少なくとも約１：０．４０：１．９０、少なくとも約１：０．４５：１．９０、少なくとも約１：０．５０：１．９０、少なくとも約１：０．５５：１．９０、少なくとも約１：０．６０：１．９０、少なくとも約１：０．６５：１．９０、少なくとも約１：０．７０：１．９０、少なくとも約１：０．７５：１．９０、少なくとも約１：０．８０：１．９０、少なくとも約１：０．８５：１．９０、少なくとも約１：０．９０：１．９０、少なくとも約１：０．９５：１．９０、少なくとも約１：１：１．９０、少なくとも約１：１．０５：１．９０、少なくとも約１：１．１０：１．９０、少なくとも約１：１．１５：１．９０、少なくとも約１：１．２０：１．９０、少なくとも約１：１．２５：１．９０、少なくとも約１：１．３０：１．９０、少なくとも約１：１．３５：１．９０、少なくとも約１：１．４０：１．９０、少なくとも約１：１．４５：１．９０、少なくとも約１：１．５０：１．９０、少なくとも約１：１．５５：１．９０、少なくとも約１：１．６０：１．９０、少なくとも約１：１．６５：１．９０、少なくとも約１：１．７０：１．９０、少なくとも約１：１．７５：１．９０、少なくとも約１：１．８０：１．９０、少なくとも約１：１．８５：１．９０、少なくとも約１：１．９０：１．９０、少なくとも約１：１．９５：１．９０または少なくとも約１：２：１．９０でありうる。

【０５１６】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：１．９５、少なくとも約１：０．３０：１．９５、少なくとも約１：０．３５：１．９５、少なくとも約１：０．４０：１．９５、少なくとも約１：０．４５：１．９５、少なくとも約１：０．５０：１．９５、少なくとも約１：０．５５：１．９５、少なくとも約１：０．６０：１．９５、少なくとも約１：０．６５：１．９５、少なくとも約１：０．７０：１．９５、少なくとも約

１：０．７５：１．９５、少なくとも約１：０．８０：１．９５、少なくとも約１：０．８５：１．９５、少なくとも約１：０．９０：１．９５、少なくとも約１：０．９５：１．９５、少なくとも約１：１：１．９５、少なくとも約１：１．０５：１．９５、少なくとも約１：１．１０：１．９５、少なくとも約１：１．１５：１．９５、少なくとも約１：１．２０：１．９５、少なくとも約１：１．２５：１．９５、少なくとも約１：１．３０：１．９５、少なくとも約１：１．３５：１．９５、少なくとも約１：１．４０：１．９５、少なくとも約１：１．４５：１．９５、少なくとも約１：１．５０：１．９５、少なくとも約１：１．５５：１．９５、少なくとも約１：１．６０：１．９５、少なくとも約１：１．６５：１．９５、少なくとも約１：１．７０：１．９５、少なくとも約１：１．７５：１．９５、少なくとも約１：１．８０：１．９５、少なくとも約１：１．８５：１．９５、少なくとも約１：１．９０：１．９５、少なくとも約１：１．９５：１．９５または少なくとも約１：２：１．９５でありうる。

【０５１７】

さらなる実施態様では、ＣＤ９６アンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率は、少なくとも約１：０．２５：２、少なくとも約１：０．３０：２、少なくとも約１：０．３５：２、少なくとも約１：０．４０：２、少なくとも約１：０．４５：２、少なくとも約１：０．５０：２、少なくとも約１：０．５５：２、少なくとも約１：０．６０：２、少なくとも約１：０．６５：２、少なくとも約１：０．７０：２、少なくとも約１：０．７５：２、少なくとも約１：０．８０：２、少なくとも約１：０．８５：２、少なくとも約１：０．９０：２、少なくとも約１：０．９５：２、少なくとも約１：１：２、少なくとも約１：１．０５：２、少なくとも約１：１．１０：２、少なくとも約１：１．１５：２、少なくとも約１：１．２０：２、少なくとも約１：１．２５：２、少なくとも約１：１．３０：２、少なくとも約１：１．３５：２、少なくとも約１：１．４０：２、少なくとも約１：１．４５：２、少なくとも約１：１．５０：２、少なくとも約１：１．５５：２、少なくとも約１：１．６０：２、少なくとも約１：１．６５：２、少なくとも約１：１．７０：２、少なくとも約１：１．７５：２、少なくとも約１：１．８０：２、少なくとも約１：１．８５：２、少なくとも約１：１．９０：２、少なくとも約１：１．９５：２または少なくとも約１：２：２でありうる。

【０５１８】

また、本明細書に開示される組み合わせを含む組成物も提供される。一実施態様において、組成物は、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様において、組成物は、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様において、組成物は、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組成物は、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様において、組成物は、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様において、組成物は、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組成物は、ＰＤ１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、およびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様において、組成物は、ＰＤ１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、およびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様において、組成物は、ＰＤ１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、およびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様において、組成物は、ＰＤ１アンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニスト、およびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組成物は、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニスト、およびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよい。

【０５１９】

また、本明細書に開示された組み合わせを含む処方物も提供される。一実施態様では、処方物は、ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとを含みうる。別の実施態様において、処方物は、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、処方物は、ＰＤ－１アンタゴニストとＣＤ９６アンタゴ

ニストとを含んでもよい。別の実施態様では、処方物は、ＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストとを含んでもよい。別の実施態様では、処方物は、ＴＩＧＩＴアンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストとを含んでもよい。別の実施態様では、処方物は、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよい。このような処方物は、対象への投与前に凍結乾燥され、薬学的に許容可能な担体中に再懸濁されうる。

【０５２０】

別の実施態様では、処方物は、ＰＤ１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、およびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様において、処方物は、ＰＤ１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、およびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、処方物は、ＰＤ１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、およびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、処方物は、ＰＤ１アンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニスト、およびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、処方物は、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニスト、およびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよい。さらなる実施態様において、処方物は、液体処方物または凍結乾燥処方物であってもよい。

【０５２１】

一実施態様では、処方物は、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧ、および／またはＣＤ９６アンタゴニストを、それぞれ少なくとも約１ｍｇ／ｍｌ～少なくとも約１００ｍｇ／ｍｌの濃度で含む。さらなる実施態様において、処方物は、液体処方物または凍結乾燥処方物でありうる。

【０５２２】

一実施態様では、処方物は、少なくとも約２０ｍｇ／ｍｌのＰＤ１アンタゴニスト、少なくとも約２０ｍｇ／ｍｌのＴＩＧＩＴアンタゴニスト、１０ｍＭのＬ－ヒスチジン緩衝液、少なくとも約７％ｗ／ｖのスクロース、少なくとも約０．０２％ｗ／ｖのポリソルベート８０、および少なくとも約１０ｍＭのＬ－メチオニンを含む。一実施態様では、処方物は、少なくとも約２５ｍｇ／ｍｌのＰＤ１アンタゴニスト、少なくとも約２５ｍｇ／ｍｌのＴＩＧＩＴアンタゴニスト、１０ｍＭのＬ－ヒスチジン緩衝液、少なくとも約７％ｗ／ｖのスクロース、少なくとも約０．０２％ｗ／ｖのポリソルベート８０、および少なくとも約１０ｍＭのＬ－メチオニンを含む。一実施態様では、処方物は、少なくとも約５０ｍｇ／ｍｌのＰＤ１アンタゴニスト、少なくとも約５０ｍｇ／ｍｌのＴＩＧＩＴアンタゴニスト、１０ｍＭのＬ－ヒスチジン緩衝液、少なくとも約７％ｗ／ｖのスクロース、少なくとも約０．０２％ｗ／ｖのポリソルベート８０、および少なくとも約１０ｍＭのＬ－メチオニンを含む。

【０５２３】

一実施態様では、処方物は、少なくとも約２０ｍｇ／ｍｌのＰＤ１アンタゴニスト、少なくとも約２０ｍｇ／ｍｌのＴＩＧＩＴアンタゴニスト、少なくとも約２０ｍｇ／ｍｌのＰＶＲＩＧアンタゴニスト、１０ｍＭのＬ－ヒスチジン緩衝液、少なくとも約７％ｗ／ｖのスクロース、少なくとも約０．０２％ｗ／ｖのポリソルベート８０、および少なくとも約１０ｍＭのＬ－メチオニンを含む。一実施態様では、処方物は、少なくとも約２５ｍｇ／ｍｌのＰＤ１アンタゴニスト、少なくとも約２５ｍｇ／ｍｌのＴＩＧＩＴアンタゴニスト、少なくとも約２５ｍｇ／ｍｌのＰＶＲＩＧアンタゴニスト、１０ｍＭのＬ－ヒスチジン緩衝液、少なくとも約７％ｗ／ｖのスクロース、少なくとも約０．０２％ｗ／ｖのポリソルベート８０、および少なくとも約１０ｍＭのＬ－メチオニンを含む。一実施態様では、処方物は、少なくとも約５０ｍｇ／ｍｌのＰＤ１アンタゴニスト、少なくとも約５０ｍｇ／ｍｌのＴＩＧＩＴアンタゴニスト、少なくとも約５０ｍｇ／ｍｌのＰＶＲＩＧアンタゴニスト、１０ｍＭのＬ－ヒスチジン緩衝液、少なくとも約７％ｗ／ｖのスクロース、少なくとも約０．０２％ｗ／ｖのポリソルベート８０、および少なくとも約１０ｍＭのＬ－メチオニンを含む。

【０５２４】

一実施態様では、処方物は、少なくとも約２０ｍｇ／ｍｌのＰＤ１アンタゴニスト、少なくとも約２０ｍｇ／ｍｌのＴＩＧＩＴアンタゴニスト、少なくとも約２０ｍｇ／ｍｌのＣＤ９６アンタゴニスト、１０ｍＭのＬ－ヒスチジン緩衝液、少なくとも約７％ｗ／ｖのスクロース、少なくとも約０．０２％ｗ／ｖのポリソルベート８０、および少なくとも約１０ｍＭのＬ－メチオニンを含む。一実施態様では、処方物は、少なくとも約２５ｍｇ／ｍｌのＰＤ１アンタゴニスト、少なくとも約２５ｍｇ／ｍｌのＴＩＧＩＴアンタゴニスト、少なくとも約２５ｍｇ／ｍｌのＣＤ９６アンタゴニスト、１０ｍＭのＬ－ヒスチジン緩衝液、少なくとも約７％ｗ／ｖのスクロース、少なくとも約０．０２％ｗ／ｖのポリソルベート８０、および少なくとも約１０ｍＭのＬ－メチオニンを含む。一実施態様では、処方物は、少なくとも約５０ｍｇ／ｍｌのＰＤ１アンタゴニスト、少なくとも約５０ｍｇ／ｍｌのＴＩＧＩＴアンタゴニスト、少なくとも約５０ｍｇ／ｍｌのＣＤ９６アンタゴニスト、１０ｍＭのＬ－ヒスチジン緩衝液、少なくとも約７％ｗ／ｖのスクロース、少なくとも約０．０２％ｗ／ｖのポリソルベート８０、および少なくとも約１０ｍＭのＬ－メチオニンを含む。

【０５２５】

一実施態様では、処方物が、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、処方物が、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＨを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含む。一実施態様では、処方物が、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含む。一実施態様では、処方物が、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含む抗ＴＩＧＩＴ抗体を含む。

【０５２６】

一実施態様では、処方物が、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブである。

【０５２７】

一実施態様では、処方物が、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、処方物が、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、処方物が、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、

配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、処方物が、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。

【０５２８】

一実施態様では、処方物が、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、処方物が、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、処方物が、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、処方物が、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０５２９】

一実施態様では、処方物が、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、処方物が、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、処方物が、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。

【０５３０】

一実施態様では、処方物が、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブであり、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。

【０５３１】

一実施態様では、処方物が、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、処方物が、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んで

もよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、処方物が、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、処方物が、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、処方物が、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブであり、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０５３２】

一実施態様では、処方物が、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、処方物が、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、処方物が、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＲＶＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０５３３】

一実施態様では、処方物が、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、処方物が、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、処方物が、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、処方物が、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、

ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、処方物が、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブであり、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。

【０５３４】

一実施態様では、処方物が、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、処方物が、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、処方物が、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、処方物が、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、処方物が、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブであり、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０５３５】

一実施態様では、処方物が、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、処方物が、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが

、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、処方物が、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、処方物が、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０５３６】

一実施態様では、処方物が、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、処方物が、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、処方物が、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、処方物が、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、処方物が、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブであり、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０５３７】

治療は、治療的、予防的、または防止的でありうる。対象は、その治療が必要なヒトである。治療を必要とする人には、将来その病気を発症する可能性のある人に加えて、すでに特定の医学的疾患を患っている人も含まれる。

【０５３８】

したがって、本明細書に記載される本開示の方法、抗原結合タンパク質および組成物は、特定される場合、予防的処置または防止的処置に使用されうる。この場合、本開示の方法、抗原結合タンパク質および組成物は、疾患の１つ以上の局面または症状の発症を予防

または遅延させるために使用されうる。対象は無症状でありうる。対象は、疾患に対する遺伝的素因を有しうる。このような個体には、予防上有効な量の抗原結合タンパク質が投与される。予防上有効な量とは、本明細書に記載の疾患の１つ以上の局面または症状の発症を予防または遅延させる量である。

【０５３９】

本開示の方法、抗原結合タンパク質および組成物は、実行可能な治療的処置を構成するために、完全な治癒に影響を及ぼす必要はなく、または疾患のすべての症状または発現を根絶する必要はない。当該技術分野において認識されているように、治療方法において治療薬として採用される薬剤は、所定の疾患状態の重症度を低下させうるが、有用な治療薬とみなされるために疾患のすべての症状を根絶する必要はない。同様に、予防的に投与される治療薬が有効な予防薬となるためには、疾患の発症を完全に予防する効果は必要ない。単に、疾患の影響を軽減する（例えば、その症状の数または重症度を軽減することによって、または別の治療法の有効性を増加させることによって、または別の有益な効果をもたらすことによって）か、または対象において疾患が発生するかもしくは悪化させる可能性を減少させる（例えば、疾患の発症を遅延させることによって）だけで十分である。

【０５４０】

本開示の別の態様は、疾患の治療を必要としている患者において疾患を治療する方法であって、治療上有効な量の、先行する態様のいずれか一つに記載のＣＤ９６結合タンパク質または医薬組成物を上記対象に投与することを含む、方法である。本開示のさらなる態様は、上記対象がＣＤ９６を発現するかを含む、先行する態様のいずれか一つに記載の治療方法である。

【０５４１】

本開示の別の態様は、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための、先行する請求項のいずれか一項に記載のＣＤ９６結合タンパク質または医薬組成物である。

【０５４２】

本開示の別の態様は、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための、先行する態様のいずれか一つに記載のＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよび／もしくはＣＤ９６アンタゴニスト、または医薬組成物のうちの２つ以上の組み合わせである。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよい。

【０５４３】

一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番

号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含む。一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含む。一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含む抗ＴＩＧＩＴ抗体を含む。一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブである。

【０５４４】

一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。

【０５４５】

一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、治療におけ

る使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０５４６】

一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブであり、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。

【０５４７】

一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、Ｃ

ＤＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブであり、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０５４８】

一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＲＶＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０５４９】

一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号

２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブであり、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。

【０５５０】

一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブであり、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０５５１】

一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤ

ＲＬ３を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０５５２】

一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、

配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブであり、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含み、ＰＤ－１アンタゴニストがペムブロリズマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストがビボストリマブであり、ＰＤ－１アンタゴニストに対するＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率が、少なくとも約１：０．８０～少なくとも約１：１：２であってもよい。さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストがペムブロリズマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストがビボストリマブであり、ＰＤ－１アンタゴニストに対するＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率が、少なくとも約１：０．８０、少なくとも約１：０．８５、少なくとも約１：０．９０、少なくとも約１：０．９５、少なくとも約１：１、少なくとも約１：１．０５、少なくとも約１：１．１０、少なくとも約１：１．１５または少なくとも約１：１．２０であってもよい。別のさらなる実施態様では、ＴＩＧＩＴアンタゴニストがビボストリマブであり、ＰＤ－１アンタゴニストに対するＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率が、１：０．８０、１：０．８１、１：０．８２、１：０．８３、１：０．８４、１：０．８５、１：０．８６、１：０．８７、１：０．８８、１：０．８９、１：０．９０、１：０．９１、１：０．９２、１：０．９３、１：０．９４、１：０．９５、１：０．９６、１：０．９７、１：０．９８、１：０．９９、１：１、１：１．０１、１：１．０２、１：１．０３、１：１．０４、１：１．０５、１：１．０６、１：１．０７、１：１．０８、１：１．０９、１：１．１０、１：１．１１、１：１．１２、１：１．１３、１：１．１４、１：１．１５、１：１．１６、１：１．１７、１：１．１８、１：１．１９または１：１．２０であってもよい。別のさらなる実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、少なくとも約１：１の比率のペムブロリズマブおよびビボストリマブを含んでもよい。

【０５５３】

一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含み、ＰＤ－１アンタゴニストがドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストがチラゴリマブであり、ＰＤ－１アンタゴニストに対するＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率が、少なくとも約１：０．８０～少なくとも約１：１：２であってもよい。さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含み、ＰＤ－１アンタゴニストがドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストがチラゴリマブであり、ＰＤ－１アンタゴニストに対するＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率が、少なくとも約１：０．８０、少なくとも約１：０．８５、少なくとも約１：０．９０、少なくとも約１：０．９５、少なくとも約１：１、少なくとも約１：１．０５、少なくとも約１：１．１０、少なくとも約１：１．１５または少なくとも約１：１．２０であってもよい。別のさらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含み、ＰＤ－１アンタゴニストがドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストがチラゴリマブであり、ＰＤ－１アンタゴニストに対するＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率が、１：０．８０、１：０．８１、１：０．８２、１：０．８３、１：０．８４、１：０．８５、１：０．８６、１：０．８７、１：０．８８、１：０．８９、１：０．９０、１：０．９１、１：０．９２、１：０．９３、１：０．９４、１：０．９５、１：０．９６、１：０．９７、１：０．９８、１：０．９９、１：１、１：１．０１、１：１．０２、１：１．０３、１：１．０４、１：１．０５、１：１．０６、１：１．０７、１：１．０８、１：１．０９、１：１．１０、１：１．１１、１：１．１２、１：１．１３、１：１．１４、１：１．１５、１：

１．１６、１：１．１７、１：１．１８、１：１．１９または１：１．２０であってもよい。別のさらなる実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、少なくとも約１：１の比率のドスタルリマブおよびチラゴリマブを含んでもよい。

【０５５４】

一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含み、ＰＤ－１アンタゴニストがドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストがビボストリマブであり、ＰＤ－１アンタゴニストに対するＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率が、少なくとも約１：０．８０～少なくとも約１：１：２であってもよい。さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含み、ＰＤ－１アンタゴニストがドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストがビボストリマブであり、ＰＤ－１アンタゴニストに対するＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率が、少なくとも約１：０．８０、少なくとも約１：０．８５、少なくとも約１：０．９０、少なくとも約１：０．９５、少なくとも約１：１、少なくとも約１：１．０５、少なくとも約１：１．１０、少なくとも約１：１．１５または少なくとも約１：１．２０であってもよい。別のさらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含み、ＰＤ－１アンタゴニストがドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストがビボストリマブであり、ＰＤ－１アンタゴニストに対するＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率が、１：０．８０、１：０．８１、１：０．８２、１：０．８３、１：０．８４、１：０．８５、１：０．８６、１：０．８７、１：０．８８、１：０．８９、１：０．９０、１：０．９１、１：０．９２、１：０．９３、１：０．９４、１：０．９５、１：０．９６、１：０．９７、１：０．９８、１：０．９９、１：１、１：１．０１、１：１．０２、１：１．０３、１：１．０４、１：１．０５、１：１．０６、１：１．０７、１：１．０８、１：１．０９、１：１．１０、１：１．１１、１：１．１２、１：１．１３、１：１．１４、１：１．１５、１：１．１６、１：１．１７、１：１．１８、１：１．１９または１：１．２０であってもよい。別のさらなる実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、少なくとも約１：１の比率のドスタルリマブおよびビボストリマブを含んでもよい。

【０５５５】

一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含み、ＰＤ－１アンタゴニストがドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストがＡＳＰ８３７４（ＰＴＺ－２０１）であり、ＰＤ－１アンタゴニストに対するＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率が、少なくとも約１：０．８０～少なくとも約１：１：２であってもよい。さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含み、ＰＤ－１アンタゴニストがドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストがＡＳＰ８３７４（ＰＴＺ－２０１）であり、ＰＤ－１アンタゴニストに対するＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率が、少なくとも約１：０．８０、少なくとも約１：０．８５、少なくとも約１：０．９０、少なくとも約１：０．９５、少なくとも約１：１、少なくとも約１：１．０５、少なくとも約１：１．１０、少なくとも約１：１．１５または少なくとも約１：１．２０であってもよい。別のさらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含み、ＰＤ－１アンタゴニストがドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストがＡＳＰ８３７４（ＰＴＺ－２０１）であり、ＰＤ－１アンタゴニストに対するＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率が、１：０．８０、１：０．８１、１：０．８２、１：０．８３、１：０．８４、１：０．８５、１：０．８６、１：０．８７、１：０．８８、１：０．８９、１：０．９０、１：０．９１、１：０．９２、１：０．９３、１：０．９４、１：０．９５、１：０．９６、１：０．９７、１：０．９８、１：０．９９、１：１、１：１．０１、１：１．０２、１：１．０３、１：１．０４、１：１．０５、１：１．０６、１：１．０７、１：１．０８、１：１．０９、１：１．１０、１：１．１１、

１：１．１２、１：１．１３、１：１．１４、１：１．１５、１：１．１６、１：１．１７、１：１．１８、１：１．１９または１：１．２０であってもよい。別のさらなる実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、少なくとも約１：１の比率のドスタルリマブおよびＡＳＰ８３７４（ＰＴＺ－２０１）を含んでもよい。

【０５５６】

一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含み、ＰＤ－１アンタゴニストがドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストがＥＯＳ８８４４４８であり、ＰＤ－１アンタゴニストに対するＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率が、少なくとも約１：０．８０～少なくとも約１：１：２であってもよい。さらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含み、ＰＤ－１アンタゴニストがドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストがＥＯＳ８８４４４８であり、ＰＤ－１アンタゴニストに対するＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率が、少なくとも約１：０．８０、少なくとも約１：０．８５、少なくとも約１：０．９０、少なくとも約１：０．９５、少なくとも約１：１、少なくとも約１：１．０５、少なくとも約１：１．１０、少なくとも約１：１．１５または少なくとも約１：１．２０であってもよい。別のさらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含み、ＰＤ－１アンタゴニストがドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストがＥＯＳ８８４４４８であり、ＰＤ－１アンタゴニストに対するＴＩＧＩＴアンタゴニストの比率が、１：０．８０、１：０．８１、１：０．８２、１：０．８３、１：０．８４、１：０．８５、１：０．８６、１：０．８７、１：０．８８、１：０．８９、１：０．９０、１：０．９１、１：０．９２、１：０．９３、１：０．９４、１：０．９５、１：０．９６、１：０．９７、１：０．９８、１：０．９９、１：１、１：１．０１、１：１．０２、１：１．０３、１：１．０４、１：１．０５、１：１．０６、１：１．０７、１：１．０８、１：１．０９、１：１．１０、１：１．１１、１：１．１２、１：１．１３、１：１．１４、１：１．１５、１：１．１６、１：１．１７、１：１．１８、１：１．１９または１：１．２０であってもよい。別のさらなる実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、少なくとも約１：１の比率のドスタルリマブおよびＥＯＳ８８４４４８を含んでもよい。

【０５５７】

本発明の別の態様は、疾患の治療に使用するための医薬の製造における、先行する請求項のいずれか一項に記載のＣＤ９６結合タンパク質または医薬組成物の使用である。

【０５５８】

一実施態様では、疾患の治療に使用するための医薬の製造における、先行する態様のいずれか一つに記載のＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよび／もしくはＣＤ９６アンタゴニスト、または医薬組成物のうちの２つ以上の組み合わせの使用である。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＰＤ

－１アンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよい。一実施態様では、疾患の治療に使用のための医薬の製造における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含む。一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含む。一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含む抗ＴＩＧＩＴ抗体を含む。一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブである。

【０５５９】

一実施態様では、治療における使用のためのまたは疾患の治療における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、疾患の治療に使用のための医薬の製造における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、疾患の治療に使用のための医薬の製造における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、疾患の治療に使用のための医薬の製造における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。

【０５６０】

一実施態様では、疾患の治療に使用のための医薬の製造における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１

アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、疾患の治療に使用のための医薬の製造における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、疾患の治療に使用のための医薬の製造における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、疾患の治療に使用のための医薬の製造における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０５６１】

一実施態様では、疾患の治療に使用のための医薬の製造における使用のための組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、疾患の治療に使用のための医薬の製造における使用のための組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、疾患の治療に使用のための医薬の製造における使用のための組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、疾患の治療に使用のための医薬の製造における使用のための組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブであり、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。

【０５６２】

一実施態様では、疾患の治療に使用のための医薬の製造における使用のための組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、疾患の治療に使用のための医薬の製造における使用のための組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号

３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、疾患の治療に使用のための医薬の製造における使用のための組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、疾患の治療に使用のための医薬の製造における使用のための組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、疾患の治療に使用のための医薬の製造における使用のための組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブであり、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０５６３】

一実施態様では、疾患の治療に使用のための医薬の製造における使用のための組み合わせが、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、疾患の治療に使用のための医薬の製造における使用のための組み合わせが、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、疾患の治療に使用のための医薬の製造における使用のための組み合わせが、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＲＶＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０５６４】

一実施態様では、疾患の治療に使用のための医薬の製造における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、疾患の治療に使用のための医薬の製造における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、疾患の治療に使用のための医薬の製造における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴア

ンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、疾患の治療に使用のための医薬の製造における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、疾患の治療に使用のための医薬の製造における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブであり、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。

【０５６５】

一実施態様では、疾患の治療に使用のための医薬の製造における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、疾患の治療に使用のための医薬の製造における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、疾患の治療に使用のための医薬の製造における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、疾患の治療に使用のための医薬の製造における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、疾患の治療に使用のための医薬の製造における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブであり、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０５６６】

一実施態様では、疾患の治療に使用のための医薬の製造における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニス

トを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、疾患の治療に使用のための医薬の製造における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、疾患の治療に使用のための医薬の製造における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、疾患の治療に使用のための医薬の製造における使用のための組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０５６７】

一実施態様では、疾患の治療に使用のための医薬の製造における使用のための組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、疾患の治療に使用のための医薬の製造における使用のための組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、疾患の治療に使用のための医薬の製造における使用のための組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、疾患の治療に使用のための医薬の製造における使用のための組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニスト

を含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、疾患の治療に使用のための医薬の製造における使用のための組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブであり、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０５６８】

本開示の別の態様では、治療上有効な量の、先行する態様のいずれか一つに記載のＣＤ９６結合タンパク質を含む医薬組成物である。

【０５６９】

本開示の別の態様では、対象に対して治療上有効な量の、先行する態様のいずれか一つに記載のＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよび／もしくはＣＤ９６アンタゴニスト、または医薬組成物のうちの２つ以上の組み合わせを含む、医薬組成物である。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよい。

【０５７０】

一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニス

トが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含む抗ＴＩＧＩＴ抗体を含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブである。

【０５７１】

一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。

【０５７２】

一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０５７３】

一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２

、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブであり、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。

【０５７４】

一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブであり、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０５７５】

一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶ

Ｌを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＲＶＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０５７６】

一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブであり、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。

【０５７７】

一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み

合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブであり、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０５７８】

一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０５７９】

一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、Ｔ

ＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブであり、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。本開示の別の態様では、ガン治療を必要とする対象においてガンを治療する方法であって、対象に対して治療上有効な量（例えば、本明細書で提供される固定された量）の、先行する態様のいずれか一つに記載のＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよび／もしくはＣＤ９６アンタゴニスト、または医薬組成物のうちの２つ以上の組み合わせを投与することを含む、方法である。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよい。

【０５８０】
一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含む抗ＴＩＧＩＴ抗体を含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブである。

【０５８１】
一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。

【０５８２】
一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３

、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０５８３】

一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブであり、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。

【０５８４】

一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＴＩＧＩＴアンタ

ゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブであり、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０５８５】

一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＲＶＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０５８６】

一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含み、ＰＶ

ＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブであり、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。

【０５８７】

一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブであり、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０５８８】

一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み

合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０５８９】

一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、アンタゴニストの組み合わせを含む医薬組成物が、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブであり、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０５９０】

本開示の別の態様は、疾患の治療を必要としている患者において疾患を治療する方法で

あって、治療上有効な量の、先行する態様のいずれか一つに記載のＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよび／もしくはＣＤ９６アンタゴニストのうちの２つ以上の組み合わせ、または医薬組成物を投与することを含む、方法である。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよい。

【０５９１】

本開示の別の態様は、疾患の治療を必要としている患者において疾患を治療する方法であって、治療上有効な量のＰＤ－１アンタゴニストと、治療上有効な量のＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよび／もしくはＣＤ９６アンタゴニストのうちの２つ以上の組み合わせを対象に投与することを含む、方法である。一実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよい。一実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよい。一実施態様では、組み合わせが、を含んでもよい。別の実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよい。さらなる実施態様では、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよび／またはＣＤ９６アンタゴニストの２つ以上の組み合わせの投与の前、投与と同時に、または投与の後に、ＰＤ－１アンタゴニストが投与される。別のさらなる実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストが皮下投与され、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよび／またはＣＤ９６アンタゴニストの２つ以上の組み合わせが静脈投与される。別の実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストが静脈投与され、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよび／またはＣＤ９６アンタゴニストの２つ以上の組み合わせが静脈投与される。別の実施態様では、ＰＤ－１アンタゴニストが皮下投与され、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよび／またはＣＤ９６アンタゴニストの２つ以上の組み合わせが皮下投与される。

【０５９２】

一実施態様では、疾患を治療する方法において使用される組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、疾患を治療する方法において使用される組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含

んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含む。一実施態様では、疾患を治療する方法において使用される組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含む。一実施態様では、疾患を治療する方法において使用される組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含む抗ＴＩＧＩＴ抗体を含む。一実施態様では、疾患を治療する方法において使用される組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブである。

【０５９３】

一実施態様では、疾患を治療する方法において使用される組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、疾患を治療する方法において使用される組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、疾患を治療する方法において使用される組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、疾患を治療する方法において使用される組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。

【０５９４】

一実施態様では、疾患を治療する方法において使用される組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、疾患を治療する方法において使用される組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、疾患を治療する方法において使用される組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、疾患を治療する方法において使用される組み合わせが、ＰＤ－１アン

タゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０５９５】

一実施態様では、疾患を治療する方法において使用される組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、疾患を治療する方法において使用される組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、疾患を治療する方法において使用される組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、疾患を治療する方法において使用される組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブであり、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。

【０５９６】

一実施態様では、疾患を治療する方法において使用される組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、疾患を治療する方法において使用される組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、疾患を治療する方法において使用される組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、疾患を治療する方法において使用される組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、疾患を治療する方法において使用される組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブであり、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０５９７】

一実施態様では、疾患を治療する方法において使用される組み合わせが、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＶＲＩＧアンタゴニスト

が、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、疾患を治療する方法において使用される組み合わせが、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、疾患を治療する方法において使用される組み合わせが、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＲＶＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０５９８】

一実施態様では、疾患を治療する方法において使用される組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、疾患を治療する方法において使用される組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、疾患を治療する方法において使用される組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、疾患を治療する方法において使用される組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、疾患を治療する方法において使用される組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブであり、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。

【０５９９】

一実施態様では、疾患を治療する方法において使用される組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣ

ＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、疾患を治療する方法において使用される組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、疾患を治療する方法において使用される組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、疾患を治療する方法において使用される組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、疾患を治療する方法において使用される組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブであり、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０６００】

一実施態様では、疾患を治療する方法において使用される組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、疾患を治療する方法において使用される組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、疾患を治療する方法において使用される組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含む

ＬＣを含む。一実施態様では、疾患を治療する方法において使用される組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０６０１】

一実施態様では、疾患を治療する方法において使用される組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、疾患を治療する方法において使用される組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、疾患を治療する方法において使用される組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、疾患を治療する方法において使用される組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、疾患を治療する方法において使用される組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブであり、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０６０２】

本開示はまた、それを必要とする対象にＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストの組み合わせを投与する方法であって、それを必要とする対象に第１のＰＤ－１アンタゴニストおよび第１のＴＩＧＩＴアンタゴニストの組み合わせを投与し；所定の期間後に、それを必要とする対象に第１のＰＤ－１アンタゴニストおよび第１のＴＩＧＩＴアンタゴニストの組み合わせの投与を終了すること；およびそれを必要とする対象に第２のＰＤ－１アンタゴニストおよび第２のＴＩＧＩＴアンタゴニストの組み合わせを逐次的に投与することを含み；第１のＰＤ－１アンタゴニストが第２のＰＤ－１アンタゴニストとは異なり、第１のＴＩＧＩＴアンタゴニストが第２のＴＩＧＩＴアンタゴニストとは異なる、方法を提供する。一実施態様では、所定の期間は、少なくとも約１週間、少なくとも約２週間、少なくとも約３週間、少なくとも約４週間、少なくとも約５週間、少なくとも約７週間、少なくとも約８週間、少なくとも約９週間、少なくとも約１０週間、少な

くとも約１１週間、少なくとも約１２週間、少なくとも約４箇月間、少なくとも約５箇月間、少なくとも約６箇月間、少なくとも約７箇月間、少なくとも約８箇月間、少なくとも約９箇月間、少なくとも約１０箇月間、少なくとも約１１箇月間、もしくは少なくとも約１年間、またはそれ以上である。本開示はまた、それを必要とする対象にＰＤ－１アンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストの組み合わせを投与する方法であって、それを必要とする対象に第１のＰＤ－１アンタゴニストおよび第１のＰＶＲＩＧアンタゴニストの組み合わせを投与し；所定の期間後に、それを必要とする対象に第１のＰＤ－１アンタゴニストおよび第１のＰＶＲＩＧアンタゴニストの組み合わせの投与を終了すること；およびそれを必要とする対象に第２のＰＤ－１アンタゴニストおよび第２のＰＶＲＩＧアンタゴニストの組み合わせを逐次的に投与することを含み；第１のＰＤ－１アンタゴニストが第２のＰＤ－１アンタゴニストとは異なり、第１のＰＶＲＩＧアンタゴニストが第２のＰＶＲＩＧアンタゴニストとは異なる、方法を提供する。一実施態様では、所定の期間は、少なくとも約１週間、少なくとも約２週間、少なくとも約３週間、少なくとも約４週間、少なくとも約５週間、少なくとも約７週間、少なくとも約８週間、少なくとも約９週間、少なくとも約１０週間、少なくとも約１１週間、少なくとも約１２週間、少なくとも約４箇月間、少なくとも約５箇月間、少なくとも約６箇月間、少なくとも約７箇月間、少なくとも約８箇月間、少なくとも約９箇月間、少なくとも約１０箇月間、少なくとも約１１箇月間、もしくは少なくとも約１年間、またはそれ以上である。

【０６０３】

本開示はまた、それを必要とする対象にＰＤ－１アンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストの組み合わせを投与する方法であって、それを必要とする対象に第１のＰＤ－１アンタゴニストおよび第１のＣＤ９６アンタゴニストの組み合わせを投与し；所定の期間後に、それを必要とする対象に第１のＰＤ－１アンタゴニストおよび第１のＣＤ９６アンタゴニストの組み合わせの投与を終了すること；およびそれを必要とする対象に第２のＰＤ－１アンタゴニストおよび第２のＣＤ９６アンタゴニストの組み合わせを逐次的に投与することを含み；第１のＰＤ－１アンタゴニストが第２のＰＤ－１アンタゴニストとは異なり、第１のＣＤ９６アンタゴニストが第２のＣＤ９６アンタゴニストとは異なる、方法を提供する。一実施態様では、所定の期間は、少なくとも約１週間、少なくとも約２週間、少なくとも約３週間、少なくとも約４週間、少なくとも約５週間、少なくとも約７週間、少なくとも約８週間、少なくとも約９週間、少なくとも約１０週間、少なくとも約１１週間、少なくとも約１２週間、少なくとも約４箇月間、少なくとも約５箇月間、少なくとも約６箇月間、少なくとも約７箇月間、少なくとも約８箇月間、少なくとも約９箇月間、少なくとも約１０箇月間、少なくとも約１１箇月間、もしくは少なくとも約１年間、またはそれ以上である。

【０６０４】

本開示はまた、それを必要とする対象にＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストの組み合わせを投与する方法であって、それを必要とする対象に第１のＴＩＧＩＴアンタゴニストおよび第１のＰＶＲＩＧアンタゴニストの組み合わせを投与し；所定の期間後に、それを必要とする対象に第１のＴＩＧＩＴアンタゴニストおよび第１のＰＶＲＩＧアンタゴニストの組み合わせの投与を終了すること；およびそれを必要とする対象に第２のＴＩＧＩＴアンタゴニストおよび第２のＰＶＲＩＧアンタゴニストの組み合わせを逐次的に投与することを含み；第１のＴＩＧＩＴアンタゴニストが第２のＴＩＧＩＴアンタゴニストとは異なり、第１のＰＶＲＩＧアンタゴニストが第２のＰＶＲＩＧアンタゴニストとは異なる、方法を提供する。一実施態様では、所定の期間は、少なくとも約１週間、少なくとも約２週間、少なくとも約３週間、少なくとも約４週間、少なくとも約５週間、少なくとも約７週間、少なくとも約８週間、少なくとも約９週間、少なくとも約１０週間、少なくとも約１１週間、少なくとも約１２週間、少なくとも約４箇月間、少なくとも約５箇月間、少なくとも約６箇月間、少なくとも約７箇月間、少なくとも約８箇月間、少なくとも約９箇月間、少なくとも約１０箇月間、少なくとも約１１箇月間、もしくは少なくとも約１年間、またはそれ以上である。

【０６０５】
本開示はまた、それを必要とする対象にＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストの組み合わせを投与する方法であって、それを必要とする対象に第１のＴＩＧＩＴアンタゴニストおよび第１のＣＤ９６アンタゴニストの組み合わせを投与し；所定の期間後に、それを必要とする対象に第１のＴＩＧＩＴアンタゴニストおよび第１のＣＤ９６アンタゴニストの組み合わせの投与を終了すること；およびそれを必要とする対象に第２のＴＩＧＩＴアンタゴニストおよび第２のＣＤ９６アンタゴニストの組み合わせを逐次的に投与することを含み；第１のＴＩＧＩＴアンタゴニストが第２のＴＩＧＩＴアンタゴニストとは異なり、第１のＣＤ９６アンタゴニストが第２のＣＤ９６アンタゴニストとは異なる、方法を提供する。一実施態様では、所定の期間は、少なくとも約１週間、少なくとも約２週間、少なくとも約３週間、少なくとも約４週間、少なくとも約５週間、少なくとも約７週間、少なくとも約８週間、少なくとも約９週間、少なくとも約１０週間、少なくとも約１１週間、少なくとも約１２週間、少なくとも約４箇月間、少なくとも約５箇月間、少なくとも約６箇月間、少なくとも約７箇月間、少なくとも約８箇月間、少なくとも約９箇月間、少なくとも約１０箇月間、少なくとも約１１箇月間、もしくは少なくとも約１年間、またはそれ以上である。
【０６０６】
本開示はまた、それを必要とする対象にＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストの組み合わせを投与する方法であって、それを必要とする対象に第１のＰＶＲＩＧアンタゴニストおよび第１のＣＤ９６アンタゴニストの組み合わせを投与し；所定の期間後に、それを必要とする対象に第１のＰＤ－１アンタゴニストおよび第１のＰＶＲＩＧアンタゴニストの組み合わせの投与を終了すること；およびそれを必要とする対象に第２のＰＶＲＩＧアンタゴニストおよび第２のＣＤ９６アンタゴニストの組み合わせを逐次的に投与することを含み；第１のＰＶＲＩＧアンタゴニストが第２のＰＶＲＩＧアンタゴニストとは異なり、第１のＣＤ９６アンタゴニストが第２のＣＤ９６アンタゴニストとは異なる、方法を提供する。一実施態様では、所定の期間は、少なくとも約１週間、少なくとも約２週間、少なくとも約３週間、少なくとも約４週間、少なくとも約５週間、少なくとも約７週間、少なくとも約８週間、少なくとも約９週間、少なくとも約１０週間、少なくとも約１１週間、少なくとも約１２週間、少なくとも約４箇月間、少なくとも約５箇月間、少なくとも約６箇月間、少なくとも約７箇月間、少なくとも約８箇月間、少なくとも約９箇月間、少なくとも約１０箇月間、少なくとも約１１箇月間、もしくは少なくとも約１年間、またはそれ以上である。
【０６０７】
一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含む抗ＴＩＧＩＴ抗体を含む。一実施

態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブである。

【０６０８】

一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。

【０６０９】

一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０６１０】

一実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を

含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブであり、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。

【０６１１】

一実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブであり、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０６１２】

一実施態様では、組み合わせが、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＲＶＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０６１３】

一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配

列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブであり、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。

【０６１４】

一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含

むＬＣを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブであり、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０６１５】

一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０６１６】

一実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニス

トが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブであり、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０６１７】

本開示はまた、それを必要とする対象にＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストの組み合わせを投与する方法であって、それを必要とする対象に第１のＰＤ－１アンタゴニスト、第１のＴＩＧＩＴアンタゴニストおよび第１のＰＶＲＩＧアンタゴニストの組み合わせを投与し；所定の期間後に、それを必要とする対象に第１のＰＤ－１アンタゴニスト、第１のＴＩＧＩＴアンタゴニストおよび第１のＰＶＲＩＧアンタゴニストの組み合わせの投与を終了すること；およびそれを必要とする対象に第２のＰＤ－１アンタゴニスト、第２のＴＩＧＩＴアンタゴニストおよび第２のＰＶＲＩＧアンタゴニストの組み合わせを逐次的に投与することを含み；第１のＰＤ－１アンタゴニストが第２のＰＤ－１アンタゴニストとは異なり、第１のＴＩＧＩＴアンタゴニストが第２のＴＩＧＩＴアンタゴニストとは異なり、第１のＰＶＲＩＧアンタゴニストが第２のＰＶＲＩＧアンタゴニストとは異なる、方法を提供する。一実施態様では、所定の期間は、少なくとも約１週間、少なくとも約２週間、少なくとも約３週間、少なくとも約４週間、少なくとも約５週間、少なくとも約７週間、少なくとも約８週間、少なくとも約９週間、少なくとも約１０週間、少なくとも約１１週間、少なくとも約１２週間、少なくとも約４箇月間、少なくとも約５箇月間、少なくとも約６箇月間、少なくとも約７箇月間、少なくとも約８箇月間、少なくとも約９箇月間、少なくとも約１０箇月間、少なくとも約１１箇月間、もしくは少なくとも約１年間、またはそれ以上である。

【０６１８】

本開示はまた、それを必要とする対象にＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストの組み合わせを投与する方法であって、それを必要とする対象に第１のＰＤ－１アンタゴニスト、第１のＴＩＧＩＴアンタゴニストおよび第１のＣＤ９６アンタゴニストの組み合わせを投与し；所定の期間後に、それを必要とする対象に第１のＰＤ－１アンタゴニスト、第１のＴＩＧＩＴアンタゴニストおよび第１のＣＤ９６アンタゴニストの組み合わせの投与を終了すること；およびそれを必要とする対象に第２のＰＤ－１アンタゴニスト、第２のＴＩＧＩＴアンタゴニストおよび第２のＣＤ９６アンタゴニストの組み合わせを逐次的に投与することを含み；第１のＰＤ－１アンタゴニストが第２のＰＤ－１アンタゴニストとは異なり、第１のＴＩＧＩＴアンタゴニストが第２のＴＩＧＩＴアンタゴニストとは異なり、第１のＣＤ９６アンタゴニストが第２のＣＤ９６アンタゴニストとは異なる、方法を提供する。一実施態様では、所定の期間は、少なくとも約１週間、少なくとも約２週間、少なくとも約３週間、少なくとも約４週間、少なくとも約５週間、少なくとも約７週間、少なくとも約８週間、少なくとも約９週間、少なくとも約１０週間、少なくとも約１１週間、少なくとも約１２週間、少なくとも約４箇月間、少なくとも約５箇月間、少なくとも約６箇月間、少なくとも約７箇月間、少なくとも約８箇月間、少なくとも約９箇月間、少なくとも約１０箇月間、少なくとも約１１箇月間、もしくは少なくとも約１年間、またはそれ以上である。

【０６１９】

本開示はまた、それを必要とする対象にＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴ

ニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストの組み合わせを投与する方法であって、それを必要とする対象に第１のＰＤ－１アンタゴニスト、第１のＴＩＧＩＴアンタゴニストおよび第１のＰＶＲＩＧアンタゴニストの組み合わせを投与し；所定の期間後に、それを必要とする対象に第１のＰＤ－１アンタゴニスト、第１のＴＩＧＩＴアンタゴニストおよび第１のＰＶＲＩＧアンタゴニストの組み合わせの投与を終了すること；およびそれを必要とする対象に第２のＰＤ－１アンタゴニスト、第２のＴＩＧＩＴアンタゴニストおよび第２のＰＶＲＩＧアンタゴニストの組み合わせを逐次的に投与することを含み；第１のＰＤ－１アンタゴニストが第２のＰＤ－１アンタゴニストとは異なり、第１のＴＩＧＩＴアンタゴニストが第２のＴＩＧＩＴアンタゴニストとは異なり、第１のＰＶＲＩＧアンタゴニストが第２のＰＶＲＩＧアンタゴニストとは異なる、方法を提供する。一実施態様では、所定の期間は、少なくとも約１週間、少なくとも約２週間、少なくとも約３週間、少なくとも約４週間、少なくとも約５週間、少なくとも約７週間、少なくとも約８週間、少なくとも約９週間、少なくとも約１０週間、少なくとも約１１週間、少なくとも約１２週間、少なくとも約４箇月間、少なくとも約５箇月間、少なくとも約６箇月間、少なくとも約７箇月間、少なくとも約８箇月間、少なくとも約９箇月間、少なくとも約１０箇月間、少なくとも約１１箇月間、もしくは少なくとも約１年間、またはそれ以上である。

【０６２０】

本開示はまた、それを必要とする対象にＰＤ－１アンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストの組み合わせを投与する方法であって、それを必要とする対象に第１のＰＤ－１アンタゴニスト、第１のＰＶＲＩＧアンタゴニストおよび第１のＣＤ９６アンタゴニストの組み合わせを投与し；所定の期間後に、それを必要とする対象に第１のＰＤ－１アンタゴニスト、第１のＰＶＲＩＧアンタゴニストおよび第１のＣＤ９６アンタゴニストの組み合わせの投与を終了すること；およびそれを必要とする対象に第２のＰＤ－１アンタゴニスト、第２のＰＶＲＩＧアンタゴニストおよび第２のＣＤ９６アンタゴニストの組み合わせを逐次的に投与することを含み；第１のＰＤ－１アンタゴニストが第２のＰＤ－１アンタゴニストとは異なり、第１のＰＶＲＩＧアンタゴニストが第２のＰＶＲＩＧアンタゴニストとは異なり、第１のＣＤ９６アンタゴニストが第２のＣＤ９６アンタゴニストとは異なる、方法を提供する。一実施態様では、所定の期間は、少なくとも約１週間、少なくとも約２週間、少なくとも約３週間、少なくとも約４週間、少なくとも約５週間、少なくとも約７週間、少なくとも約８週間、少なくとも約９週間、少なくとも約１０週間、少なくとも約１１週間、少なくとも約１２週間、少なくとも約４箇月間、少なくとも約５箇月間、少なくとも約６箇月間、少なくとも約７箇月間、少なくとも約８箇月間、少なくとも約９箇月間、少なくとも約１０箇月間、少なくとも約１１箇月間、もしくは少なくとも約１年間、またはそれ以上である。

【０６２１】

本開示はまた、それを必要とする対象にＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストの組み合わせを投与する方法であって、それを必要とする対象に第１のＴＩＧＩＴアンタゴニスト、第１のＰＶＲＩＧアンタゴニストおよび第１のＣＤ９６アンタゴニストの組み合わせを投与し；所定の期間後に、それを必要とする対象に第１のＴＩＧＩＴアンタゴニスト、第１のＰＶＲＩＧアンタゴニストおよび第１のＣＤ９６アンタゴニストの組み合わせの投与を終了すること；およびそれを必要とする対象に第２のＴＩＧＩＴアンタゴニスト、第２のＰＶＲＩＧアンタゴニストおよび第２のＣＤ９６アンタゴニストの組み合わせを逐次的に投与することを含み；第１のＴＩＧＩＴアンタゴニストが第２のＴＩＧＩＴアンタゴニストとは異なり、第１のＰＶＲＩＧアンタゴニストが第２のＰＶＲＩＧアンタゴニストとは異なり、第１のＣＤ９６アンタゴニストが第２のＣＤ９６アンタゴニストとは異なる、方法を提供する。一実施態様では、所定の期間は、少なくとも約１週間、少なくとも約２週間、少なくとも約３週間、少なくとも約４週間、少なくとも約５週間、少なくとも約７週間、少なくとも約８週間、少なくとも約９週間、少なくとも約１０週間、少なくとも約１１週間、少なくとも約１２週間、少なくとも約４箇月間、少なくとも約５箇月間、少なくとも約６箇月間、少なくとも約７箇月

間、少なくとも約８箇月間、少なくとも約９箇月間、少なくとも約１０箇月間、少なくとも約１１箇月間、もしくは少なくとも約１年間、またはそれ以上である。

【０６２２】

本開示の一実施態様は、疾患の治療を必要とする対象（例えば、ヒト対象）において疾患を治療する方法であって、治療上有効な量の、先行する実施態様のいずれか一つに記載のＣＤ９６結合タンパク質または先行する実施態様のいずれか一つに記載の医薬組成物を上記対象に投与することを含む、方法である。

【０６２３】

本開示はまた、疾患または障害（例えば、ガン）を治療する方法であって、それを必要とする対象に第１のＰＤ－１アンタゴニストおよび第１のＴＩＧＩＴアンタゴニストの組み合わせを投与し；所定の期間後に、それを必要とする対象に第１のＰＤ－１アンタゴニストおよび第１のＴＩＧＩＴアンタゴニストの組み合わせの投与を終了すること；およびそれを必要とする対象に第２のＰＤ－１アンタゴニストおよび第２のＴＩＧＩＴアンタゴニストの組み合わせを逐次的に投与することを含み；第１のＰＤ－１アンタゴニストが第２のＰＤ－１アンタゴニストとは異なり、第１のＴＩＧＩＴアンタゴニストが第２のＴＩＧＩＴアンタゴニストとは異なる、方法を提供する。一実施態様では、所定の期間は、少なくとも約１週間、少なくとも約２週間、少なくとも約３週間、少なくとも約４週間、少なくとも約５週間、少なくとも約７週間、少なくとも約８週間、少なくとも約９週間、少なくとも約１０週間、少なくとも約１１週間、少なくとも約１２週間、少なくとも約４箇月間、少なくとも約５箇月間、少なくとも約６箇月間、少なくとも約７箇月間、少なくとも約８箇月間、少なくとも約９箇月間、少なくとも約１０箇月間、少なくとも約１１箇月間、もしくは少なくとも約１年間、またはそれ以上である。

【０６２４】

本開示はまた、疾患または障害（例えば、ガン）を治療する方法であって、それを必要とする対象に第１のＰＤ－１アンタゴニストおよび第１のＰＶＲＩＧアンタゴニストの組み合わせを投与し；所定の期間後に、それを必要とする対象に第１のＰＤ－１アンタゴニストおよび第１のＰＶＲＩＧアンタゴニストの組み合わせの投与を終了すること；およびそれを必要とする対象に第２のＰＤ－１アンタゴニストおよび第２のＰＶＲＩＧアンタゴニストの組み合わせを逐次的に投与することを含み；第１のＰＤ－１アンタゴニストが第２のＰＤ－１アンタゴニストとは異なり、第１のＰＶＲＩＧアンタゴニストが第２のＰＶＲＩＧアンタゴニストとは異なる、方法を提供する。一実施態様では、所定の期間は、少なくとも約１週間、少なくとも約２週間、少なくとも約３週間、少なくとも約４週間、少なくとも約５週間、少なくとも約７週間、少なくとも約８週間、少なくとも約９週間、少なくとも約１０週間、少なくとも約１１週間、少なくとも約１２週間、少なくとも約４箇月間、少なくとも約５箇月間、少なくとも約６箇月間、少なくとも約７箇月間、少なくとも約８箇月間、少なくとも約９箇月間、少なくとも約１０箇月間、少なくとも約１１箇月間、もしくは少なくとも約１年間、またはそれ以上である。

【０６２５】

本開示はまた、疾患または障害（例えば、ガン）を治療する方法であって、それを必要とする対象に第１のＰＤ－１アンタゴニストおよび第１のＣＤ９６アンタゴニストの組み合わせを投与し；所定の期間後に、それを必要とする対象に第１のＰＤ－１アンタゴニストおよび第１のＣＤ９６アンタゴニストの組み合わせの投与を終了すること；およびそれを必要とする対象に第２のＰＤ－１アンタゴニストおよび第２のＣＤ９６アンタゴニストの組み合わせを逐次的に投与することを含み；第１のＰＤ－１アンタゴニストが第２のＰＤ－１アンタゴニストとは異なり、第１のＣＤ９６アンタゴニストが第２のＣＤ９６アンタゴニストとは異なる、方法を提供する。一実施態様では、所定の期間は、少なくとも約１週間、少なくとも約２週間、少なくとも約３週間、少なくとも約４週間、少なくとも約５週間、少なくとも約７週間、少なくとも約８週間、少なくとも約９週間、少なくとも約１０週間、少なくとも約１１週間、少なくとも約１２週間、少なくとも約４箇月間、少なくとも約５箇月間、少なくとも約６箇月間、少なくとも約７箇月間、少なくとも約８箇月

間、少なくとも約９箇月間、少なくとも約１０箇月間、少なくとも約１１箇月間、もしくは少なくとも約１年間、またはそれ以上である。

【０６２６】

本開示はまた、疾患または障害（例えば、ガン）を治療する方法であって、それを必要とする対象に第１のＴＩＧＩＴアンタゴニストおよび第１のＰＶＲＩＧアンタゴニストの組み合わせを投与し；所定の期間後に、それを必要とする対象に第１のＴＩＧＩＴアンタゴニストおよび第１のＰＶＲＩＧアンタゴニストの組み合わせの投与を終了すること；およびそれを必要とする対象に第２のＴＩＧＩＴアンタゴニストおよび第２のＰＶＲＩＧアンタゴニストの組み合わせを逐次的に投与することを含み；第１のＴＩＧＩＴアンタゴニストが第２のＴＩＧＩＴアンタゴニストとは異なり、第１のＰＶＲＩＧアンタゴニストが第２のＰＶＲＩＧアンタゴニストとは異なる、方法を提供する。一実施態様では、所定の期間は、少なくとも約１週間、少なくとも約２週間、少なくとも約３週間、少なくとも約４週間、少なくとも約５週間、少なくとも約７週間、少なくとも約８週間、少なくとも約９週間、少なくとも約１０週間、少なくとも約１１週間、少なくとも約１２週間、少なくとも約４箇月間、少なくとも約５箇月間、少なくとも約６箇月間、少なくとも約７箇月間、少なくとも約８箇月間、少なくとも約９箇月間、少なくとも約１０箇月間、少なくとも約１１箇月間、もしくは少なくとも約１年間、またはそれ以上である。

【０６２７】

本開示はまた、疾患または障害（例えば、ガン）を治療する方法であって、それを必要とする対象に第１のＴＩＧＩＴアンタゴニストおよび第１のＣＤ９６アンタゴニストの組み合わせを投与し；所定の期間後に、それを必要とする対象に第１のＴＩＧＩＴアンタゴニストおよび第１のＣＤ９６アンタゴニストの組み合わせの投与を終了すること；およびそれを必要とする対象に第２のＴＩＧＩＴアンタゴニストおよび第２のＣＤ９６アンタゴニストの組み合わせを逐次的に投与することを含み；第１のＴＩＧＩＴアンタゴニストが第２のＴＩＧＩＴアンタゴニストとは異なり、第１のＣＤ９６アンタゴニストが第２のＣＤ９６アンタゴニストとは異なる、方法を提供する。一実施態様では、所定の期間は、少なくとも約１週間、少なくとも約２週間、少なくとも約３週間、少なくとも約４週間、少なくとも約５週間、少なくとも約７週間、少なくとも約８週間、少なくとも約９週間、少なくとも約１０週間、少なくとも約１１週間、少なくとも約１２週間、少なくとも約４箇月間、少なくとも約５箇月間、少なくとも約６箇月間、少なくとも約７箇月間、少なくとも約８箇月間、少なくとも約９箇月間、少なくとも約１０箇月間、少なくとも約１１箇月間、もしくは少なくとも約１年間、またはそれ以上である。

【０６２８】

本開示はまた、疾患または障害（例えば、ガン）を治療する方法であって、それを必要とする対象に第１のＰＶＲＩＧアンタゴニストおよび第１のＣＤ９６アンタゴニストの組み合わせを投与し；所定の期間後に、それを必要とする対象に第１のＰＶＲＩＧアンタゴニストおよび第１のＣＤ９６アンタゴニストの組み合わせの投与を終了すること；およびそれを必要とする対象に第２のＰＶＲＩＧアンタゴニストおよび第２のＣＤ９６アンタゴニストの組み合わせを逐次的に投与することを含み；第１のＰＶＲＩＧアンタゴニストが第２のＰＶＲＩＧアンタゴニストとは異なり、第１のＣＤ９６アンタゴニストが第２のＣＤ９６アンタゴニストとは異なる、方法を提供する。一実施態様では、所定の期間は、少なくとも約１週間、少なくとも約２週間、少なくとも約３週間、少なくとも約４週間、少なくとも約５週間、少なくとも約７週間、少なくとも約８週間、少なくとも約９週間、少なくとも約１０週間、少なくとも約１１週間、少なくとも約１２週間、少なくとも約４箇月間、少なくとも約５箇月間、少なくとも約６箇月間、少なくとも約７箇月間、少なくとも約８箇月間、少なくとも約９箇月間、少なくとも約１０箇月間、少なくとも約１１箇月間、もしくは少なくとも約１年間、またはそれ以上である。

【０６２９】

一実施態様では、疾患または障害を治療する方法がＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含む組み合わせを投与することを含み、ＰＤ－１アンタゴニスト

が、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含む抗ＴＩＧＩＴ抗体を含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブである。

【０６３０】

一実施態様では、疾患または障害を治療する方法がＰＤ－１アンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含む組み合わせを投与することを含み、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。

【０６３１】

一実施態様では、疾患または障害を治療する方法がＰＤ－１アンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含む組み合わせを投与することを含み、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ

－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０６３２】

一実施態様では、疾患または障害を治療する方法がＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含む組み合わせを投与することを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブであり、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。

【０６３３】

一実施態様では、疾患または障害を治療する方法がＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含む組み合わせを投与することを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブであり、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０６３４】

一実施態様では、疾患または障害を治療する方法がＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含む組み合わせを投与することを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニス

トが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＲＶＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０６３５】

一実施態様では、疾患または障害（例えば、ガン）を治療する方法が、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含む組み合わせを投与することを含み、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＰＶＲＩＧアンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブであり、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。

【０６３６】

一実施態様では、疾患または障害を治療する方法が、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含む組み合わせを投与することを含み、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＴＩＧ

ＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブであり、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０６３７】

一実施態様では、疾患または障害を治療する方法が、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含む組み合わせを投与することを含み、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＰＤ－１アンタゴニストが、ドスタルリマブであり、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０６３８】
一実施態様では、疾患または障害を治療する方法が、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含む組み合わせを投与することを含み、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。一実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、抗ＴＩＧＩＴ抗体が、表Ｘに示される重鎖および軽鎖可変配列を含み、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。一実施態様では、組み合わせが、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストおよびＣＤ９６アンタゴニストを含んでもよく、ＴＩＧＩＴアンタゴニストが、ビボストリマブであり、ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含み、ＣＤ９６アンタゴニストが、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。

【０６３９】
本開示はまた、疾患または障害（例えば、ガン）を治療する方法であって、それを必要とする対象に第１のＰＤ－１アンタゴニスト、第１のＴＩＧＩＴアンタゴニストおよび第１のＰＶＲＩＧアンタゴニストの組み合わせを投与し；所定の期間後に、それを必要とする対象に第１のＰＤ－１アンタゴニスト、第１のＴＩＧＩＴアンタゴニストおよび第１のＰＶＲＩＧアンタゴニストの組み合わせの投与を終了すること；およびそれを必要とする対象に第２のＰＤ－１アンタゴニスト、第２のＴＩＧＩＴアンタゴニストおよび第２のＰＶＲＩＧアンタゴニストの組み合わせを逐次的に投与することを含み；第１のＰＤ－１アンタゴニストが第２のＰＤ－１アンタゴニストとは異なり、第１のＴＩＧＩＴアンタゴニストが第２のＴＩＧＩＴアンタゴニストとは異なり、第１のＰＶＲＩＧアンタゴニストが第２のＰＶＲＩＧアンタゴニストとは異なる、方法を提供する。一実施態様では、所定の期間は、少なくとも約１週間、少なくとも約２週間、少なくとも約３週間、少なくとも約４週間、少なくとも約５週間、少なくとも約７週間、少なくとも約８週間、少なくとも約９週間、少なくとも約１０週間、少なくとも約１１週間、少なくとも約１２週間、少なくとも約４箇月間、少なくとも約５箇月間、少なくとも約６箇月間、少なくとも約７箇月間、少なくとも約８箇月間、少なくとも約９箇月間、少なくとも約１０箇月間、少なくとも約１１箇月間、もしくは少なくとも約１年間、またはそれ以上である。

【０６４０】
本開示はまた、疾患または障害（例えば、ガン）を治療する方法であって、それを必要

とする対象に第１のＰＤ－１アンタゴニスト、第１のＴＩＧＩＴアンタゴニストおよび第１のＣＤ９６アンタゴニストの組み合わせを投与し；所定の期間後に、それを必要とする対象に第１のＰＤ－１アンタゴニスト、第１のＴＩＧＩＴアンタゴニストおよび第１のＣＤ９６アンタゴニストの組み合わせの投与を終了すること；およびそれを必要とする対象に第２のＰＤ－１アンタゴニスト、第２のＴＩＧＩＴアンタゴニストおよび第２のＣＤ９６アンタゴニストの組み合わせを逐次的に投与することを含み；第１のＰＤ－１アンタゴニストが第２のＰＤ－１アンタゴニストとは異なり、第１のＴＩＧＩＴアンタゴニストが第２のＴＩＧＩＴアンタゴニストとは異なり、第１のＣＤ９６アンタゴニストが第２のＣＤ９６アンタゴニストとは異なる、方法を提供する。一実施態様では、所定の期間は、少なくとも約１週間、少なくとも約２週間、少なくとも約３週間、少なくとも約４週間、少なくとも約５週間、少なくとも約７週間、少なくとも約８週間、少なくとも約９週間、少なくとも約１０週間、少なくとも約１１週間、少なくとも約１２週間、少なくとも約４箇月間、少なくとも約５箇月間、少なくとも約６箇月間、少なくとも約７箇月間、少なくとも約８箇月間、少なくとも約９箇月間、少なくとも約１０箇月間、少なくとも約１１箇月間、もしくは少なくとも約１年間、またはそれ以上である。

【０６４１】

本開示はまた、疾患または障害（例えば、ガン）を治療する方法であって、それを必要とする対象に第１のＰＤ－１アンタゴニスト、第１のＴＩＧＩＴアンタゴニストおよび第１のＰＶＲＩＧアンタゴニストの組み合わせを投与し；所定の期間後に、それを必要とする対象に第１のＰＤ－１アンタゴニスト、第１のＴＩＧＩＴアンタゴニストおよび第１のＰＶＲＩＧアンタゴニストの組み合わせの投与を終了すること；およびそれを必要とする対象に第２のＰＤ－１アンタゴニスト、第２のＴＩＧＩＴアンタゴニストおよび第２のＰＶＲＩＧアンタゴニストの組み合わせを逐次的に投与することを含み；第１のＰＤ－１アンタゴニストが第２のＰＤ－１アンタゴニストとは異なり、第１のＴＩＧＩＴアンタゴニストが第２のＴＩＧＩＴアンタゴニストとは異なり、第１のＰＶＲＩＧアンタゴニストが第２のＰＶＲＩＧアンタゴニストとは異なる、方法を提供する。一実施態様では、所定の期間は、少なくとも約１週間、少なくとも約２週間、少なくとも約３週間、少なくとも約４週間、少なくとも約５週間、少なくとも約７週間、少なくとも約８週間、少なくとも約９週間、少なくとも約１０週間、少なくとも約１１週間、少なくとも約１２週間、少なくとも約４箇月間、少なくとも約５箇月間、少なくとも約６箇月間、少なくとも約７箇月間、少なくとも約８箇月間、少なくとも約９箇月間、少なくとも約１０箇月間、少なくとも約１１箇月間、もしくは少なくとも約１年間、またはそれ以上である。

【０６４２】

本開示はまた、疾患または障害（例えば、ガン）を治療する方法であって、それを必要とする対象に第１のＰＤ－１アンタゴニスト、第１のＰＶＲＩＧアンタゴニストおよび第１のＣＤ９６アンタゴニストの組み合わせを投与し；所定の期間後に、それを必要とする対象に第１のＰＤ－１アンタゴニスト、第１のＰＶＲＩＧアンタゴニストおよび第１のＣＤ９６アンタゴニストの組み合わせの投与を終了すること；およびそれを必要とする対象に第２のＰＤ－１アンタゴニスト、第２のＰＶＲＩＧアンタゴニストおよび第２のＣＤ９６アンタゴニストの組み合わせを逐次的に投与することを含み；第１のＰＤ－１アンタゴニストが第２のＰＤ－１アンタゴニストとは異なり、第１のＰＶＲＩＧアンタゴニストが第２のＰＶＲＩＧアンタゴニストとは異なり、第１のＣＤ９６アンタゴニストが第２のＣＤ９６アンタゴニストとは異なる、方法を提供する。一実施態様では、所定の期間は、少なくとも約１週間、少なくとも約２週間、少なくとも約３週間、少なくとも約４週間、少なくとも約５週間、少なくとも約７週間、少なくとも約８週間、少なくとも約９週間、少なくとも約１０週間、少なくとも約１１週間、少なくとも約１２週間、少なくとも約４箇月間、少なくとも約５箇月間、少なくとも約６箇月間、少なくとも約７箇月間、少なくとも約８箇月間、少なくとも約９箇月間、少なくとも約１０箇月間、少なくとも約１１箇月間、もしくは少なくとも約１年間、またはそれ以上である。

【０６４３】

本開示はまた、疾患または障害（例えば、ガン）を治療する方法であって、それを必要とする対象に第１のＴＩＧＩＴアンタゴニスト、第１のＰＶＲＩＧアンタゴニストおよび第１のＣＤ９６アンタゴニストの組み合わせを投与し；所定の期間後に、それを必要とする対象に第１のＴＩＧＩＴアンタゴニスト、第１のＰＶＲＩＧアンタゴニストおよび第１のＣＤ９６アンタゴニストの組み合わせの投与を終了すること；およびそれを必要とする対象に第２のＴＩＧＩＴアンタゴニスト、第２のＰＶＲＩＧアンタゴニストおよび第２のＣＤ９６アンタゴニストの組み合わせを逐次的に投与することを含み；第１のＴＩＧＩＴアンタゴニストが第２のＴＩＧＩＴアンタゴニストとは異なり、第１のＰＶＲＩＧアンタゴニストが第２のＰＶＲＩＧアンタゴニストとは異なり、第１のＣＤ９６アンタゴニストが第２のＣＤ９６アンタゴニストとは異なる、方法を提供する。一実施態様では、所定の期間は、少なくとも約１週間、少なくとも約２週間、少なくとも約３週間、少なくとも約４週間、少なくとも約５週間、少なくとも約７週間、少なくとも約８週間、少なくとも約９週間、少なくとも約１０週間、少なくとも約１１週間、少なくとも約１２週間、少なくとも約４箇月間、少なくとも約５箇月間、少なくとも約６箇月間、少なくとも約７箇月間、少なくとも約８箇月間、少なくとも約９箇月間、少なくとも約１０箇月間、少なくとも約１１箇月間、もしくは少なくとも約１年間、またはそれ以上である。

【０６４４】

本開示の一実施態様は、疾患の治療を必要とする対象において疾患を治療する方法であって、治療上有効な量の先行する実施態様のいずれか一つに記載のＣＤ９６結合タンパク質または医薬組成物を上記対象に投与することを含む、方法である。本開示のさらなる実施態様は、上記対象がＣＤ９６を発現するかを決定することをさらに含む、疾患の治療を必要とする対象において疾患を治療する方法である。本開示のさらなる実施態様は、治療における使用のための、先行する実施態様のいずれか一つに記載のＣＤ９６結合タンパク質または医薬組成物である。本開示のさらなる実施態様は、疾患の治療における使用のための、先行する実施態様のいずれか一つに記載のＣＤ９６結合タンパク質または医薬組成物である。さらなる実施態様は、先行する実施態様のいずれか一つに記載のＣＤ９６結合タンパク質または医薬組成物の、疾患の治療用の医薬の製造における使用である。本開示のさらなる実施態様は、疾患の治療、療法の方法であって、治療上有効な量の先行する実施態様のいずれか一つに記載のＣＤ９６結合タンパク質または医薬組成物を対象に投与することを含み、治療される疾患がガンである、方法である。さらなる態様では、ガンが、固形腫瘍（例えば、再発性、転移性または進行性の固形腫瘍）である。上記ガンは、肝臓ガン（例えば、ＨＣＣ）、卵巣ガン、肺ガン（例えば、非小細胞肺ガン（ＮＳＣＬＣ））、腎臓ガン（例えば、ＲＣＣ）、結腸ガン、胃ガン、膀胱ガン、頭頸部扁平上皮ガン（ＨＮＳＣＣ）でありうるか、または白血病および／もしくはＢ細胞悪性腫瘍でありうる。

【０６４５】

実施態様

実施態様１は、

（ａ）（ｉ）配列番号２、６、１０、１４、１８、２２、２６、３０、３４、３８、４２、４６、５０、５４、５８、６２、６６、７０、７４、７８、８２、８６、９０および９４由来のＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、および／または、配列番号１、５、９、１３、１７、２１、２５、２９、３３、３７、４１、４５、４９、５３、５７、６１、６５、６９、７３、７７、８１、８５、８９および９３由来のＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、ＣＤＲＬ３から選択される、いずれか一つのＣＤＲ、またはＣＤＲの組み合わせ；もしくは（ｉｉ）１、２または３個のアミノ酸の改変を有する（ｉ）のＣＤＲの変異体；または

（ｂ）配列番号２、６、１０、１４、１８、２２、２６、３０、３４、３８、４２、４６、５０、５４、５８、６２、６６、７０、７４、７８、８２、８６、９０もしくは９４の配列に対して少なくとも８０％の同一性での配列を含むＶＨ領域、および／または、配列番号１、５、９、１３、１７、２１、２５、２９、３３、３７、４１、４５、４９、５３、５７、６１、６５、６９、７３、７７、８１、８５、８９もしくは９３の配列に対して少なくとも８０％の同一性での配列を含むＶＬ領域；

を含む、ＣＤ９６結合タンパク質である。
【０６４６】
実施態様２は、（ａ）（ｉ）の上記ＣＤＲが、
（１）配列番号１０５～１２５から選択されるＣＤＲＨ１；配列番号１２６～１４６から選択されるＣＤＲＨ２；および／または配列番号１４７～１５０から選択されるＣＤＲＨ３；配列番号９７～９８から選択されるＣＤＲＬ１；配列番号９９～１００から選択されるＣＤＲＬ２；および／または配列番号１０１～１０４から選択されるＣＤＲＬ３
である、実施態様１に記載のＣＤ９６結合タンパク質である。
【０６４７】
実施態様３は、上記結合タンパク質が、配列番号１４７、１４８、１４９または１５０に対して１００％の同一性であるＣＤＲ３を含む、先行するいずれかの実施態様に記載のＣＤ９６結合タンパク質である。
【０６４８】
実施態様４は、上記結合タンパク質が、配列番号１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４または１２５の配列に対して１００％の同一性であるＣＤＲＨ１、配列番号１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５または１４６に対して１００％の同一性であるＣＤＲＨ２、および／または、配列番号１４７、１４８、１４９または１５０に対して１００％の同一性であるＣＤＲＨ３；配列番号９７または９８に対して１００％の同一性であるＣＤＲＬ１、配列番号９９または１００に対して１００％の同一性であるＣＤＲＬ２、および／または、配列番号１０１、１０２、１０３または１０４に対して１００％の同一性であるＣＤＲＬ３を含む、先行するいずれかの実施態様に記載のＣＤ９６結合タンパク質である。
【０６４９】
実施態様５は、上記結合タンパク質中に６つのＣＤＲのすべてが存在する、先行するいずれかの実施態様に記載のＣＤ９６結合タンパク質である。
【０６５０】
実施態様６は、以下の６つのＣＤＲ
配列番号１１５のＣＤＲＨ１；
配列番号１４５のＣＤＲＨ２；および
配列番号１４７のＣＤＲＨ３；ならびに
配列番号９７のＣＤＲＬ１；
配列番号９９のＣＤＲＬ２；および
配列番号１０１のＣＤＲＬ３；
を含む、ＣＤ９６結合タンパク質である。
【０６５１】
実施態様７は、上記結合タンパク質が、
配列番号８６に対して７５％の同一性であるＶＨ領域；および／または、
配列番号８５に対して７５％の同一性であるＶＬ領域；
を含む、実施態様６に記載のＣＤ９６結合タンパク質である。
【０６５２】
実施態様８は、上記結合タンパク質が、
配列番号８６に対して１００％の同一性であるＶＨ領域；および／または、
配列番号８５に対して１００％の同一性であるＶＬ領域；
を含む、先行するいずれかの実施態様に記載のＣＤ９６結合タンパク質である。
【０６５３】
実施態様９は、上記結合タンパク質が、合成ペプチド、ヒト化配列またはキメラ配列を含む、先行するいずれかの実施態様に記載のＣＤ９６結合タンパク質である。

【０６５４】
実施態様１０は、上記タンパク質が、ＣＤ１５５の結合親和性（ＫＤ）と等しいかそれよりも良好な結合親和性（ＫＤ）でＣＤ９６に結合するか、またはＣＤ１５５がＣＤ９６に結合するのを阻止もしくは置換しうる、先行するいずれかの実施態様に記載のＣＤ９６結合タンパク質である。
【０６５５】
実施態様１１は、少なくとも約３０ｎＭの結合親和性（ＫＤ）でＣＤ９６に結合する、先行するいずれかの実施態様に記載のＣＤ９６結合タンパク質である。
【０６５６】
実施態様１２は、抗体であり、Ｆｃガンマ受容体に結合しうる、および／またはＩＦＮガンマ放出を促進しうるＦｃ領域を含む、先行するいずれかの実施態様に記載のＣＤ９６結合タンパク質である。
【０６５７】
実施態様１３は、上記Ｆｃ領域が野生型ＩＧｇ１ Ｆｃまたはその機能的な変異体である、実施態様１２に記載のＣＤ９６結合タンパク質である。
【０６５８】
実施態様１４は、抗体であり、上記結合タンパク質が、配列番号１６５のアミノ酸配列に対して１００％の同一性である重鎖；および／または配列番号１６６のアミノ酸配列に対して１００％の同一性である軽鎖を含む、ＣＤ９６結合タンパク質である。
【０６５９】
実施態様１５は、抗体であり、上記結合タンパク質が、配列番号１７０のアミノ酸配列に対して１００％の同一性である重鎖；および／または配列番号１６９のアミノ酸配列に対して１００％の同一性である軽鎖を含む、ＣＤ９６結合タンパク質である。
【０６６０】
実施態様１６は、抗体であり、上記結合タンパク質が、配列番号１７４のアミノ酸配列に対して１００％の同一性である重鎖；および／または配列番号１７３のアミノ酸配列に対して１００％の同一性である軽鎖を含む、ＣＤ９６結合タンパク質である。
【０６６１】
実施態様１７は、先行するいずれかの実施態様に定義されるＣＤ９６結合タンパク質をコードする核酸配列である。
【０６６２】
実施態様１８は、上記配列が、重鎖をコードする配列番号４、８、１２、１６、２０、２４、２８、３２、３６、４０、４４、４８、５２、５６、６０、６４、６８、７２、７６、８０、８４、８８、９２、９６、１６７、１７２または１７６；および／または軽鎖をコードする配列番号３、７、１１、１５、１９、２３、２７、３１、３５、３９、４３、４７、５１、５５、５９、６３、６７、７１、７５、７９、８３、８７、９１、９５、１６８、１７１または１７５の配列を含む、実施態様１７に記載の核酸配列である。
【０６６３】
実施態様１９は、実施態様１７または１８に定義される核酸配列を含む発現ベクターである。
【０６６４】
実施態様２０は、（ｉ）配列番号１６７の重鎖および配列番号１６８の軽鎖の核酸配列をコードするベクター、（ｉｉ）配列番号１７２の重鎖および配列番号１７１の軽鎖の核酸配列をコードするベクター、および（ｉｉｉ）配列番号１７６の重鎖および配列番号１７５の軽鎖の核酸配列コードするベクターから選択される、実施態様１９に記載の発現ベクターである。
【０６６５】
実施態様２１は、実施態様１７もしくは１８に定義される核酸配列または実施態様１９もしくは２０に定義される発現ベクターを含む、組換え宿主細胞である。
【０６６６】

実施態様２２は、ＣＤ９６を製造する方法であって、上記核酸配列またはベクターの発現のための好適な条件下で実施態様２１に定義される宿主細胞を培養することを含み、それによりＣＤ９６結合タンパク質を含むポリペプチドが製造される、方法である。

【０６６７】

実施態様２３は、実施態様２２の方法によって製造されたＣＤ９６結合タンパク質である。

【０６６８】

実施態様２４は、実施態様１～１６のいずれか一つに記載のＣＤ９６結合タンパク質を発現するように操作された、細胞株である。

【０６６９】

実施態様２５は、実施態様１～１６のいずれか一つに定義されるＣＤ９６結合タンパク質および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物である。

【０６７０】

実施態様２６は、実施態様６、８または１４～１６のいずれか一つに定義されるＣＤ９６結合タンパク質および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、実施態様２５に記載の医薬組成物である。

【０６７１】

実施態様２７は、疾患の治療を必要とする対象において疾患を治療する方法であって、治療上有効な量の実施態様１～１６のいずれかに定義されるＣＤ９６結合タンパク質または実施態様２５もしくは２６に定義される医薬組成物を上記対象に投与することを含む、方法である。

【０６７２】

実施態様２８は、疾患の治療を必要とする対象において疾患を治療する方法であって、治療上有効な量の実施態様６、８または１４～１６のいずれか一つに定義されるＣＤ９６結合タンパク質を上記対象に投与することを含む、方法である。

【０６７３】

実施態様２９は、上記対象がＣＤ９６を発現するかを決定することをさらに含む、実施態様２７または２８に記載の方法である。

【０６７４】

実施態様３０は、治療における使用のための、実施態様１～１６のいずれか一つに定義されるＣＤ９６結合タンパク質または実施態様２５もしくは２６に定義される医薬組成物である。

【０６７５】

実施態様３１は、対象の疾患の治療における使用のための、実施態様１～１６のいずれか一つに定義されるＣＤ９６結合タンパク質または実施態様２５もしくは２６に定義される医薬組成物である。

【０６７６】

実施態様３２は、上記対象がヒトである、実施態様３２に記載の使用のためのＣＤ９６結合タンパク質である。

【０６７７】

実施態様３３は、固形腫瘍における使用のための、実施態様３１または３２に記載の使用のためのＣＤ９６結合タンパク質である。

【０６７８】

実施態様３４は、上記タンパク質が実施態様１４～１６に記載の抗体であり、上記固形腫瘍が、卵巣ガン、肺ガン（例えば、ＮＳＣＬＣ）、胃ガン、膀胱ガン、結腸直腸ガン、肝臓ガン（例えば、ＨＣＣ）、腎臓ガン（例えば、ＲＣＣ）および頭頸部扁平上皮ガン（ＨＮＳＣＣ）から選択される、実施態様３１または３２に記載の使用のためのＣＤ９６結合タンパク質である。

【０６７９】

実施態様３５は、実施態様１～１６のいずれか一つに定義されるＣＤ９６結合タンパク

質または実施態様２５もしくは２６に定義される医薬組成物の、疾患の治療用の医薬の製造における使用である。

【０６８０】

実施態様３６は、ＰＤ－１アンタゴニストおよび／または抗ＴＩＧＩＴ抗体をさらに含む、実施態様２５もしくは２６に定義される医薬組成物である。

【０６８１】

実施態様３７は、上記ＰＤ－１アンタゴニストが配列番号１６０の重鎖配列および配列番号１６１の軽鎖配列を含む抗体である、実施態様３６に記載の医薬組成物である。

【０６８２】

実施態様３８は、ＰＤ－１アンタゴニストおよび／または抗ＴＩＧＩＴ抗体を投与することをさらに含む、実施態様２７または２８に記載の方法である。

【０６８３】

実施態様３９は、上記疾患がガンであり、上記ＣＤ９６結合タンパク質ならびにＰＤ－１アンタゴニストおよび／または抗ＴＩＧＩＴ抗体が、同時の経路または任意の順序で逐次的な経路で患者（例えば、ヒト患者）に投与される、実施態様３８に記載の方法である。

【０６８４】

実施態様４０は、上記ガンが、固形腫瘍であり、上記ＰＤ－１アンタゴニストが配列番号１６０の重鎖配列および配列番号１６２の軽鎖配列を含む抗体である、実施態様３９に記載の方法である。

【０６８５】

実施態様４１は、上記固形腫瘍が、卵巣ガン、肺ガン（例えば、ＮＳＣＬＣ）、胃ガン、膀胱ガン、結腸直腸ガン、肝臓ガン（例えば、ＨＣＣ）、腎臓ガン（例えば、ＲＣＣ）および頭頸部扁平上皮ガン（ＨＮＳＣＣ）から選択される、実施態様４０に記載の方法である。

【０６８６】

実施態様４２は、上記ＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストが１：０．２５～約１：２における比率の組み合わせ、または約１．０：１．０の比率の組み合わせである、実施態様３９に記載の方法である。

【０６８７】

実施態様４３は、（ａ）ＰＤ－１アンタゴニスト、（ｂ）ＰＶＲＩＧアンタゴニスト、（ｃ）ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、または（ｄ）（ａ）、（ｂ）もしくは（ｃ）のうちの２つ以上の組み合わせを投与することをさらに含む、実施態様２７または２８に記載の方法である。

【０６８８】

実施態様４４は、上記疾患がガンであり、上記ＣＤ９６結合タンパク質ならびにＰＤ－１アンタゴニストおよび／または抗ＰＶＲＩＧアンタゴニストが、同時の経路または任意の順序で逐次的な経路で患者（例えば、ヒト患者）に投与される、実施態様４３に記載の方法である。

【０６８９】

実施態様４５は、（１）有効な量の組み合わせのＰＤ－１アンタゴニストおよびＴＩＧＩＴアンタゴニストを約１．０：０．８０～約１．０：１．２（ＰＤ－１アンタゴニスト：ＴＩＧＩＴアンタゴニスト）の比率で投与すること；（２）有効な量の、配列番号８６のＶＨ領域および配列番号８５のＶＨ領域を含むＣＤ９６結合タンパク質を投与することを含む、ガンを治療する方法である。

【０６９０】

実施態様４６は、上記組み合わせのＰＤ－１アンタゴニストがペムブロリズマブまたはドスタルリマブを含む、実施態様４５に記載の方法である。

【０６９１】

実施態様４７は、上記ＴＩＧＩＴアンタゴニストがチラゴルマブ（ＭＴＩＧ７１９２Ａ

）、ビボストリマブ（ＭＫ－７６８４）、ＡＳＰ８３７４（ＰＴＺ－２０１）およびＥＯＳ８８４４４８からなる群より選択される、実施態様４５に記載の方法である。
【実施例】
【０６９２】
実施例１
ＣＤ９６結合タンパク質の樹立
結合タンパク質の樹立
ヒトＣＤ９６に特異的な完全ヒト抗体を、ビオチン化した組換えヒトＣＤ９６およびカニクイザルＣＤ９６を用いたナイーブ真核生物ライブラリーから、セルソーティングおよびＦＡＣＳベースの選択技術と組み合わせて単離した。ナイーブ真核生物ライブラリーの選択から得られた重鎖を軽鎖ライブラリーに対してシャッフルし、さらに選択を行って最適な軽鎖の組み合わせを同定した。
【０６９３】
抗体の親和性／効力を向上させるために、アフィニティー成熟を行った。これには、抗体４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－１（配列番号２のＧＡＧＹＹＧＤＫＤＰＭＤＶ）のＣＤＲＨ３を、ＣＤＲＨ１またはＣＤＲＨ２に多様性を有する予め作製されたライブラリーに組み込むことを含んだ。この多様なライブラリーに対してさらなる選択を行い、リード分子を同定し、配列決定した。リード分子の可変軽鎖および可変重鎖のアミノ酸配列および核酸配列を配列番号１～９６に示す。ＣＤＲ領域のアミノ酸配列を配列番号９７～１５０に示す。
【０６９４】
Ｆｃの選別
リード分子の選択の過程で、結合タンパク質はヒトＩｇＧ１ ＷＴ分子として、あるいはＦｃ無効化ヒトＩｇＧ１分子として評価した。Ｆｃ無効化分子を作製するために、２３４、２３５、２３７位のアミノ酸残基、具体的にはＬ２３４とＬ２３５、またはＬ２３５とＧ２３７をアラニンに変異させ、Ｆｃ無効化ヒトＩｇＧ１分子ｈＩｇＧ１「ＬＡＬＡ」（Ｌ２３４Ａ／Ｌ２３５Ａ）およびｈＩｇＧ１「ＬＡＧＡ」（Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３７Ａ）を作製した。これらの結合タンパク質はＣＤ９６結合とＣＤ１５５結合の中和を示した。３つのＣＤ９６結合タンパク質、４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６（８６Ｆ０８－６６）、４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－１６（８６Ｆ０８－１６）および４２Ｙ０７３－８６Ｆ０４－２３（８６Ｆ０４－２３）を、さらなる評価のために選択した。結合タンパク質４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６はＧＳＫ ６０９７６０８（モノクローナル抗体）としても知られている。これら３つのＣＤ９６結合タンパク質を、異なるＩｇＧ変異体（ヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ４ＰＥ、またはＩｇＧ１ Ｆｃ無効化）と共に、初代Ｔ細胞結合、およびＣＤ１５５中和活性について評価した。図１に示すように、Ｆｃの変異はＣＤ９６発現細胞への結合、あるいはＣＤ１５５のＣＤ９６発現細胞への結合の中和には影響しなかった。
【０６９５】
実施例２
ＣＤ９６結合タンパク質の特徴化
ヒトまたはカニクイザルＣＤ９６を発現するＣＨＯ細胞への結合
ヒトＣＤ９６ｖ２またはカニクイザルＣＤ９６ｖ２を発現するＣＨＯ細胞をＰＢＳ中で調製した。カニクイザルＣＤ９６ｖ２細胞を１μＭのバイオレット増殖色素（ＶＰＤ４５０）で染色した。細胞を予め温めた培地（１０％子牛胎児血清を含むＲＰＭＩ）で希釈し、３７℃でさらに１０分間インキュベートした後、４００ｇで５分間遠心し、フローバッファー（ＰＢＳ＋０．５％ＢＳＡ＋２ｍＭ ＥＤＴＡ）で１．５×１０^{6}／ｍｌに再懸濁した。染色したＣＨＯ－ｃｙＣＤ９６細胞と染色していないＣＨＯ－ｈｕＣＤ９６細胞を合わせ、試験用抗ＣＤ９６結合タンパク質の希釈液とともに３８４ウェルアッセイプレートのウェルに加え、４℃で１時間インキュベートした。細胞をさらに抗ＩｇＧ ＡＰＣ結合抗体とインキュベートし、ＣＨＯ－ｃｙＣＤ９６細胞とＣＨＯ－ｈｕＣＤ９６細胞のそ

れぞれにおける表面結合抗体量をフローサイトメトリーで測定した。蛍光強度の中央値（ＭＦＩ）を４パラメータ・ロジスティック・モデルを用いてフィッティングし、結合のＥＣ５０を算出した。データは表２に要約されている。

【０６９６】

ヒトＣＤ９６ｖ２を発現するＣＨＯ細胞に対するヒトＣＤ１５６結合の中和

ＣＤ９６結合タンパク質をＰＢＳ中に調製し、Ｕ底９６ウェルプレートに入れた。ヒトＣＤ９６ｖ２を発現するＣＨＯ細胞を加え、室温で３０分間インキュベートした。遠心分離により細胞を３回洗浄した後、ヒトＣＤ１５５－Ｆｃ－ＡＦ６４７結合体を加え、さらに室温で３０分間インキュベートした。３回の洗浄後、細胞を固定し、フローサイトメトリーでＣＤ１５５－Ｆｃ－ＡＦ６４７の染色レベルを分析した。蛍光強度の中央値（ＭＦＩ）を、４パラメータ・ロジスティック・モデルを用いてフィッティングし、ＩＣ５０値を算出した。データを表２に要約する。

【０６９７】

初代ヒトＴ細胞に対するＣＤ９６結合タンパク質の結合

ヒトＰＢＭＣは、Ｈｉｓｔｏｐａｑｕｅ－１０７７を用いた密度勾配遠心法により、白血球除去フィルターから分離した。続いて、ＣＤ３$^{+}$Ｔ細胞をＰａｎ Ｔ ｃｅｌｌ Ｉｓｏｌａｔｉｏｎ Ｋｉｔ（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ社製）を用いて、製造者の指示にしたがって単離した。試験用ＣＤ９６結合タンパク質の連続希釈液をヒトＴ細胞と４℃で１時間インキュベートした。バッファーで３回洗浄した後、抗ヒトＩｇＧ－ＡＰＣ結合体を４℃で１時間加えた。３回の洗浄後、細胞を固定し、フローサイトメトリーでＡＰＣ染色を分析した。蛍光強度の中央値（ＭＦＩ）を、４パラメータ・ロジスティック・モデルを用いてフィッティングし、結合のＥＣ５０を算出した。データを表２に要約する。

【０６９８】

【表３】

表２．ＣＤ９６結合タンパク質によるｈＣＤ９６ｖ２発現ＣＨＯ細胞に対するヒトＣＤ１５５結合の結合データおよび中和

クローン	系列	CHO-huCD96 EC50 (nM)	CHO-cyCD96 EC50 (nM)	中和 IC50 (nM)	T細胞結合 EC50 (nM)
42Y073-1A01-85	1A01	0.47	0.01	0.03	0.32
42Y073-1A01-97	1A01	0.77	0.02	0.03	ND
42Y073-1A01-100	1A01	0.02	0.04	0.06	0.01
42Y073-1A01-103	1A01	0.02	0.03	0.03	0.01
42Y073-1A01-126	1A01	0.02	0.03	0.10	ND
42Y073-1A01-191	1A01	0.01	0.02	0.03	0.38
42Y073-86F04-3	86F04	0.04	0.04	0.31	0.09
42Y073-86F04-4	86F04	0.04	0.07	0.18	0.05
42Y073-86F04-5	86F04	0.05	0.07	0.38	0.05
42Y073-86F04-6	86F04	0.06	0.11	0.25	0.01
42Y073-86F04-18	86F04	0.07	0.11	0.59	0.01
42Y073-86F04-23	86F04	0.06	0.03	0.76	0.01
42Y073-86F04-33	86F04	0.04	0.05	0.71	0.06
42Y073-86F04-88	86F04	0.05	0.16	0.21	0.06
42Y073-86F08-1	86F08	0.07	0.00	0.33	0.05
42Y073-86F08-3	86F08	0.04	0.08	0.28	0.05
42Y073-86F08-4	86F08	0.04	0.07	0.38	0.01
42Y073-86F08-8	86F08	0.17	0.03	0.93	0.04
42Y073-86F08-16	86F08	0.03	0.04	0.78	0.01
42Y073-86F08-17	86F08	0.10	0.03	0.52	0.01
42Y073-86F08-22	86F08	0.03	0.09	0.41	0.18
42Y073-86F08-47	86F08	0.05	0.06	0.17	0.03
42Y073-86F08-66	86F08	0.05	0.02	1.55	0.01
42Y073-2B04-46	2B04	1.06	0.04	0.40	ND

【０６９９】

さらなる特徴化のための４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６の選別

リード分子を選択するために、抗ＣＤ９６結合タンパク質の生物物理学的特性を評価した。すなわち、免疫原性、脱アミド化、グリコシル化、酸化、アスパラギン酸異性化をｉｎ ｓｉｌｉｃｏ解析で予測し、凝集、断片化、化学的変性特性を以下の条件：５０ｍＭリン酸ナトリウムｐＨ７．５および５０ｍＭ酢酸ナトリウムｐＨ５．０を１０ｍｇ／ｍｌまたは１ｍｇ／ｍｌのいずれか、非ストレスおよびストレス（４０℃、２週間の熱ストレス）条件、で評価した。抗ＣＤ９６結合タンパク質を、ＨＥＫ一過性システムで発現させ、プロテイン－Ａアフィニティーおよびサイズ排除クロマトグラフィーを用いて精製した。抗ＣＤ９６結合タンパク質は以下のようにスコア化した：

【０７００】

【表４】

表３－サンプル調製のリスク：

回収率			
クライテリア	低い	潜在的	高い
透析後	>80%	80-70%	<70%
インキュベーション後	>98%	95-98%	<95%

【０７０１】
【表５】

表４－ａＳＥＣ（分析的サイズ排除クロマトグラフィ）による凝集化＆断片化リスク：

特徴	低い	潜在的	高い
モノマーの合計%	>95.0%	94-95%	<94%
HMwS の合計%	<5.0%	5.0-5.5%	>5.5%
LMwS の合計%	<2.5%	2.5-3%	>3%

【０７０２】
【表６】

表５－ＤＬＳ（動的光散乱法）による凝集化リスク

特徴	低い	潜在的	高い
平均 Rh* (nm)	4.5-7	7-8	>8
平均重量%	>98%	N/A	<98%

*Rh＝水力学的半径

【０７０３】
ＢＩＡＣＯＲＥ（表面プラズモン共鳴）による抗原結合
非ストレスサンプルとストレスサンプル間の抗原結合の変化が±１０％以内であれば、許容範囲（低リスク）と考えられた。この範囲外の分子は、結合活性の低下による潜在的リスクを示す可能性がある。
【０７０４】
データを表６と表７にまとめている。表６では、予測されたリスクの順序における位置を示している（Ｋａｂａｔ番号付け）。表７では、観察されたリスクと観察された条件について、以下の略語を使用している：Ａｇｇ＝凝集化；重量％の増加＝不均一性の増加；結合損失＝アッセイ限界以上の結合損失が観察された；結合の増加＝ＨＭｗＳ＝高分子量種、ＬＭｗＳ＝低分子量種、Ｒｈ＝水力学的半径（半径が大きいほど凝集の可能性がある）、ＰＢＳ＝リン酸緩衝生理食塩水、Ｕ＝非ストレス、Ｓ＝ストレス、Ａ＝５０ｍＭ 酢酸ナトリウム ｐＨ５．０、Ｐ＝５０ｍＭ リン酸ナトリウム ｐＨ７．５。
【０７０５】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６、４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－１６、および４２Ｙ０

７３－８６Ｆ０４－２３は、最小限の開発責任と最小限のｉｎ ｓｉｌｉｃｏリスクを示した。しかしながら、４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６は、以下の属性が観察されたため、向上およびさらなる特性解析のために選択された：
－分析的サイズ排除クロマトグラフィー（ａＳＥＣ）によって決定された、高分子量種（ＨＭｗＳ；＜５％）、低分子量種（ＬＭｗＳ；＜２．５％）およびモノマー（９５％）の割合が許容可能なレベルであった；
－動的光散乱（ＤＬＳ）により決定される粒度分布（ＳＥＣのピーク２で９８％以上）および流体力学的半径（４．５～７ｎｍ）の期待値；
－キャピラリー等電点集束法（ｃＩＥＦ）により決定される、非ストレス時とストレス時の化学的不均一性の予期せぬ最小限の変化。
－抗原結合については、抗原結合アッセイにより１０％未満の変化と判定された。

【０７０６】
【表７－１】

表６－ＣＤ９６結合タンパク質のＩｎ ｓｉｌｉｃｏ生物物理学的分析の結果

	酸化	脱アミド化	異性化	その他
42Y073-86F04-3	潜在的 (H_cdr2:54)	低い	低い	低い
42Y073-86F04-5	低い	低い	低い	低い
42Y073-86F04-18	潜在的 (H_cdr2:54)	低い	低い	低い
42Y073-86F04-23	潜在的 (H_cdr2:54)	低い	低い	低い
42Y073-86F04-33	低い	低い	低い	低い
42Y073-86F08-3	低い	低い	低い	潜在的 (DP motif H_cdr3:100C)
42Y073-86F08-4	低い	低い	低い	潜在的 (DP motif H_cdr3:100C)
42Y073-86F08-16	低い	低い	低い	潜在的 (DP motif H_cdr3:100C)
42Y073-86F08-22	低い	低い	低い	潜在的 (DP motif H_cdr3:100C)
42Y073-86F08-47	低い	低い	低い	潜在的 (DP motif H_cdr3:100C)
42Y073-2B04-46	低い	低い	潜在的 (H_cdr2:52)	低い

【表７－２】

42Y073-1A01-85	低い	低い	低い	潜在的 (DP motif H_cdr3:101)
42Y073-1A01-100	低い	低い	低い	潜在的 (DP motif H_cdr3:101)
42Y073-1A01-103	低い	低い	低い	潜在的 (DP motif H_cdr3:101)
42Y073-1A01-126	低い	低い	低い	潜在的 (DP motif H_cdr3:101)
42Y073-86F08-66	低い (H_cdr3:100E、H_fr2:48)	低い	低い	潜在的 (DP motif H_cdr3:100C)
42Y073-86F08-16	低い	低い	低い	潜在的 (DP motif H_cdr3:100C)
42Y073-86F04-23	潜在的 (H_cdr2:54)	低い	低い	低い

【０７０７】
【表８－１】

表７－ＣＤ９６結合タンパク質のさらなる生物物理学分析の結果

	サンプル調製	凝集化&断片化 (aSEC)	凝集化 (DLS)	抗原結合	cIEF
42Y073-86F04-3	低い	低い	高い (U、S、A＆Pにおける凝集化 およびU、S＆Pにおける重量％の増加)	低い	低い
42Y073-86F04-5	低い	低い	潜在的 (U、S＆Pおける凝集化および重量％の増加)	低い	低い
42Y073-86F04-18	低い	低い	低い	低い	低い
42Y073-86F04-23	低い	低い	低い	低い	低い
42Y073-86F04-33	低い	低い	低い	低い	低い

【表８－２】

42Y073-86F08-3	低い	低い	低い	潜在的 (S & A における 11%の結合損失)	低い
42Y073-86F08-4	低い	高い (S & A における HMwS)	低い	High (S & A における 37%の結合損失)	低い
42Y073-86F08-16	低い	低い	低い	低い (S & P における 9.57%の結合上昇)	低い
42Y073-86F08-22	低い	高い (S & A における HMwS)	低い	High (S & A における 41%の結合損失)	低い
42Y073-86F08-47	低い	低い	低い	潜在的 (S & P における 34%の結合上昇)	低い
42Y073-2B04-46	高い (PBS における収率損失)	高い (U、S & A における HMwS および LMwS)	高い (S、A おける凝集化および重量%の増加)	高い (S & A における 36%の結合損失)	低い
42Y073-1A01-85	低い	低い	低い	低い (S & P における 9.99%の結合損失)	低い
42Y073-1A01-100	低い	低い	低い	低い	低い
42Y073-1A01-103	低い	低い	低い	低い	低い
42Y073-1A01-126	低い	低い	低い	潜在的 (S & P における 13%の結合損失)	低い
42Y073-86F08-66	低い	低い	低い	潜在的 (S & A における 12%の結合損失)	低い
42Y073-86F08-16	低い	低い	低い	低い (A における結合損失)	低い
42Y073-86F04-23	潜在的 (U & A における 74.3%の回収)	低い (S における LMwS)	低い (U、S & P における Rh)	低い	低い

【０７０８】

ＣＤ９６結合タンパク質のエピトープ結合

本明細書で紹介する抗ＣＤ９６結合タンパク質が結合するＣＤ９６のエピトープを決定するために、エピトープビニング競合アッセイを実施した。簡単に説明すると、ＨｕＣＤ９６－Ｈｉｓを第１のＣＤ９６結合タンパク質と室温で１時間インキュベートした後、ＢＬＩでプロテインＡセンサーに捕捉された第２の結合タンパク質の結合を測定した。第２のＣＤ９６結合タンパク質の結合が観察された場合、２つの結合タンパク質は非競合的であるとみなされ、異なるエピトープビンに割り当てられた。第２のＣＤ９６結合タンパク質の結合が見られなかった場合、２つの結合タンパク質は競合的であるとみなされ、同じ

エピトープ配列群に割り当てられた。各ＣＤ９６結合タンパク質について、第１の結合タンパク質と第２の結合タンパク質の両方に同じ結合タンパク質を用いた自己配列群コントロールが含まれた。

【０７０９】

４２Ｙ０７３－２Ｂ０４－４６を除くすべてのＣＤ９６結合タンパク質間で競合が観察され、４２Ｙ０７３－２Ｂ０４－４６を除くすべてがＣＤ９６の類似エピトープに結合することが示された。このデータは、４２Ｙ０７３－２Ｂ０４－４６を除いて、本明細書で紹介するすべてのＣＤ９６結合タンパク質が、ＣＤ９６の同じエピトープに結合するか、または空間的に近いエピトープに結合して、それ以上のＣＤ９６結合タンパク質の結合が阻害される（すなわち、それらは同じエピトープ配列群に属する）ことを示唆している。しかしながら、４２Ｙ０７３－２Ｂ０４－４６が本明細書で提示した他のＣＤ９６結合タンパク質と競合しないという所見は、このクローンがＣＤ９６の別個のエピトープに結合する（したがって、別個のエピトープ配列群に属する）ことを示唆している。したがって、本明細書中に提示されるＣＤ９６結合タンパク質による、ｈＣＤ９６ｖ２発現ＣＨＯ細胞に結合するヒトＣＤ１５５の結合および中和は、ＣＤ９６の特定のエピトープへの結合に限定されないことが、表２に示されるデータとともに理解されるであろう。

【０７１０】

ＣＤ９６アイソフォームに対するＣＤ９６結合タンパク質のさらなる結合親和性の研究

ＣＨＯ細胞から発現・精製した野生型Ｆｃを持つ完全ヒトＩｇＧ１抗体４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６の組換えＣＤ９６に対する結合親和性を、溶液平衡滴定（ＭＳＤ－ＳＥＴ）アッセイを用いて測定した。４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６はリコンビナントヒトＣＤ９６ｖ２に平均ＫＤ２０ｐＭで結合し、リコンビナントカニクイザルＣＤ９６ｖ２には平均ＫＤ２７８ｐＭで結合した（図２）。さらに、４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６は組換えマウスＣＤ９６ｖ２と平均ＫＤ４７９ｐＭで結合することが示された。

【０７１１】

表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）アッセイでは、４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６は、経路のホモログである組換えヒトＣＤ１５５、ヒトＣＤ２２６、ヒトＴＩＧＩＴ、ヒトｎｅｃｔｉｎ－１には結合しなかった。

【０７１２】

ＭＥＤ－ＳＥＴアッセイ手順

概要：ＭＳＤ－ＳＥＴ（ＭＳＤ溶液平衡滴定）分析を、２５℃でのヒトおよびマウスＣＤ９６タンパク質に対するこれらの抗体の親和性を決定するために使用した。この温度では解離速度が遅すぎてＢＩＡＣＯＲＥでは測定できなかったためである。ＭＳＤ－ＳＥＴは、抗体の溶液相平衡親和性を決定する。この方法は、一連の抗体濃度を滴定した平衡状態における遊離抗原の検出に依存する。

【０７１３】

手順：

ビオチン化ヒトＣＤ９６タンパク質は１．５ｎＭの一定濃度で、カニクイザルビオチン化ＣＤ９６タンパク質は３ｎＭで使用した。抗体サンプルは、ヒトＣＤ９６とカニクイザルＣＤ９６について、６ｎＭから２２点の曲線にわたり５分の１で用量設定した。用量設定した抗体とＣＤ９６タンパク質を室温で２４時間インキュベートした。２４時間後、５ｎＭの抗体を標準バインドＭＳＤプレート（Ｍｅｓｏ Ｓｃａｌｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ、Ｌ１５ＸＡ）に室温で３０分間コートした。その後、プレートをＳＴＡＲＴＩＮＧ ＢＬＯＣＫブロッキングバッファー（Ｔｈｅｒｍｏ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ，＃３７５４２）で、７００ｒｐｍで振とうしながら３０分間ブロッキングし、続いて洗浄バッファーで３回洗浄した。インキュベートした溶液をＭＳＤプレートに加え、７００ｒｐｍで１５０秒間振とうした後、１回洗浄した。プレート上に捕捉された抗原は、ＳＵＬＦＯＴＡＧ標識ストレプトアビジン（Ｍｅｓｏ Ｓｃａｌｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ、Ｒ３２ＡＤ－１）を用いて、プレート上で３分間インキュベートすることにより検出した。プレートを洗浄バッファーで３回洗浄し、界面活性剤入りの１ｘＲｅａｄ Ｂｕｆｆｅｒ Ｔ（Ｍｅｓｏ Ｓｃ

ａｌｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ、Ｒ９２ＴＣ－１）を用いてＭＳＤ ＳＥＣＴまたはＩＭＡＧＥＲ装置で読み取った。遊離抗原パーセントを、ＧＲＡＰＨＰＡＤ ＰＲＩＳＭソフトウェアを用いて滴定した抗体の関数としてプロットし、二次方程式にフィッティングした。

【０７１４】

ＣＤ９６タンパク質を過剰発現するＨＥＫ細胞に対するＣＤ９６結合タンパク質の結合

４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６の、細胞膜上のヒトまたはカニクイザルＣＤ９６の既知のアイソフォームへの結合は、これらの異なるアイソフォームをトランスフェクトしたＨＥＫ細胞を用いたフローサイトメトリーによって決定した（図３）。発現されたアイソフォームに対する最大結合反応や実験間の違い（発現効率のばらつきによる可能性が高い）にもかかわらず、４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６のＥＣ５０が示すように、これらのＣＤ９６アイソフォームに対して同等の結合活性を示した（表８）。これらのデータを総合すると、４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６はヒトとカニクイザルに存在するすべての膜型ＣＤ９６を認識できることが示唆される。

【０７１５】

【表９】

表８．ＣＤ９６アイソフォームを用いて一過性にトランスフェクトしたＨＥＫ細胞への結合に対する４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６の能力

	ヒト CD96v1	ヒト CD96v2	Cyno CD96v1	Cyno CD96v2	血液由来 Cyno CD96v2
幾何平均 EC50 (範囲) nM (n=3)	5.28 (3.13-8.89)	6.44 (4.72-8.78)	9.17 (6.83-12.3)	7.88 (5.54-11.21)	7.34 (5.27-10.23)

【０７１６】

ヒトおよびカニクイザルのＴ細胞上のネイティブＣＤ９６に対するＣＤ９６結合タンパク質の結合親和性

４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６がヒトおよびサルの初代細胞上に発現されたネイティブＣＤ９６に結合することを確認するために、両種のＣＤ３$^{+}$Ｔ細胞およびサブセット（ＣＤ４$^{+}$またはＣＤ８$^{+}$）に対する４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６の結合をフローサイトメトリーにより決定した。４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６は、ヒトＣＤ４$^{+}$およびＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞に高い親和性で結合した（ＥＣ５０はそれぞれ４７ｐｍおよび４５ｐＭ）（図４および表９）。４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６は、ＣＤ９６を過剰発現するＨＥＫ細胞（ｎＭ）と比較して、初代ヒトＴ細胞への結合に対してより高い効力（ｐＭ）を有するが、これは、強い構成的プロモーターエレメントの制御下にあるＣＤ９６アイソフォームの一過性トランスフェクション後のＣＤ９６の発現と比較して、初代細胞上のＣＤ９６の発現が比較的低い結果である。

【０７１７】

【表１０】

表９．初代ヒトＴ細胞（総ＣＤ３$^+$Ｔ細胞対ＣＤ４$^+$またはＣＤ８$^+$サブセット）に対する４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６の能力

	ヒト総CD3＋T細胞	ヒトCD４$^+$T細胞	ヒトCD８$^+$T細胞
幾何平均　EC50（範囲）pM (n=6)	49.9 (39.6-62.6)	47.0 (37.7-58.5)	44.7 (31.6-63.3)

【０７１８】

４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６がカニクイザルのＣＤ９６に結合することを確認するため、初代サルＴ細胞への結合を測定した。４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６と市販の抗ＣＤ９６抗体６Ｆ９の結合から、ヒトＴ細胞と比較して、カニクイザルＴ細胞はＣＤ９６の発現レベルがはるかに低いことがわかった。同様の観察がアカゲザルＴ細胞でもなされた。ＣＤ９６の標的エンゲージメントを厳密に定量するために、精製したカニクイザルＣＤ３$^+$Ｔ細胞を抗ＣＤ２／３／２８ビーズを用いて１７日間活性化し、ＣＤ９６の発現をアップレギュレートした。４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６の結合は、カニクイザルの３つの異なる活性化Ｔ細胞サンプルで測定され、４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６の結合はこれらすべてのサンプルで確認された。最大シグナルはサンプル間で差があったが、ＥＣ５０は非常に類似しており（平均７６．６ｐＭ）、ヒトＴ細胞で観察された値（４９．９ｐＭ）の２倍以内であった（図５）。

【０７１９】

ヒトＴ細胞およびＮＫ細胞に結合した際のＣＤ９６結合タンパク質の内在化

結合後の４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６の運命を、イメージングサイトメトリーを用いて、３人のドナーのヒトＰＢＭＣ培養物で測定した。４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６による高度に点状の染色が、ベースライン時に３人のドナーの全ての３つの細胞集団（ＣＤ４$^+$Ｔ細胞、ＣＤ８$^+$Ｔ細胞、ＮＫ細胞）において細胞膜上で観察され、この染色パターンは４５時間の時間経過にわたって維持された（図６）。定義された３つの細胞集団（ＣＤ４$^+$、ＣＤ８$^+$およびＮＫ細胞）すべてにおいて、４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６－ＰＥの内在化は緩徐であり、４５時間の時間経過にわたって完全ではなかった。これらのデータは、４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６の内在化は、Ｔ細胞表面レセプターを標的とする他の抗体と比較して遅いことを示唆している。

【０７２０】

ＣＤ９６発現細胞に対して、ＣＤ９６結合タンパク質がＣＤ９６リガンドであるＣＤ１５５の結合を阻害する

初代ヒトＴ細胞において、４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６を膜ＣＤ９６に予め結合させると、後者のリガンド（リコンビナントヒトＣＤ１５５：Ｆｃ）への結合が阻害されることが示された（ＩＣ５０　０．１６ｎＭ）（図７）。

【０７２１】

ＣＤ９６結合タンパク質によって証明されたＣＤ９６：ＣＤ１５５相互作用の分布

ＣＤ１５５：Ｆｃを初代ヒトＴ細胞に予め結合させた場合、４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６は用量依存的にＣＤ１５５を競合除去することができ（ＩＣ５０　１．９３ｎＭ）（図８）、これは４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６がＣＤ９６の天然リガンドであるＣＤ９６結合ＣＤ１５５を置換できることを示している。

【０７２２】

ＣＤ９６結合タンパク質によるＦｃ受容体の会合

４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６はＷＴ Ｆｃを持つ完全ヒトＩｇＧ１抗体であるため、関連するＦｃレセプターに結合すると予想される。

【０７２３】

活性化ヒトＦｃγ受容体レポーター（ＦｃγＲＩ、ＦｃγＲＩＩａ（Ｒ）、ＦｃγＲＩＩａ（Ｈ）、ＦｃγＲＩＩＩａ（Ｖ）およびＦｃγＲＩＩＩａ（Ｆ））を発現する組換え細胞株パネル（Ｐｒｏｍｅｇａ）を用いることにより、初代ヒトＴ細胞上のＣＤ９６への４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６の結合は、ヒトＦｃγ受容体の活性化をもたらさないことを証明した（図９）。対照の抗ＣＤ５２抗体（Ｃａｍｐａｔｈ）は、試験したすべてのＦｃγ受容体発現細胞でＦｃγＲ活性化シグナルを効率的に誘導した。

【０７２４】

ヒト初代細胞を用いた細胞死アッセイでレポーターアッセイの所見を確認することは重要であった。ＮＫ細胞を含む新鮮なヒトＰＢＭＣ培養物では、４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６の存在下でＣＤ４ Ｔ細胞もＣＤ８ Ｔ細胞も細胞死が増加したという証拠はなかった（図１０）。同じ実験において、抗ＣＤ５２抗体（Ｃａｍｐａｔｈ）の存在下では、ＣＤ４ Ｔ細胞もＣＤ８ Ｔ細胞も効果的に枯渇した。

【０７２５】

補体活性化の古典的経路の第一段階は、抗体でオプソニン化された細胞への補体成分Ｃ１ｑの結合によって媒介される。ヒト補体成分Ｃ１ｑと４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６の結合親和性を、ＳＰＲを用いて測定したところ、ＩｇＧ１ ＷＴアイソタイプコントロールの結合親和性（ＫＤ ６４３．５ｎＭ）よりも高かった（ＫＤ ９４．４ｎＭ）。４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６が補体依存性細胞傷害（ＣＤＣ）を誘導する可能性について、初代ヒトＴ細胞を標的として検討した。

【０７２６】

補体源としてヒト血清を用いたＣＤＣアッセイでは、４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６によるＣＤ４またはＣＤ８ Ｔ細胞の枯渇の証拠はなかったが、対照の抗ＣＤ５２抗体は両方のサブセットの枯渇を効率的に媒介した（図１１）。これらのデータを総合すると、４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６で修飾されたＣＤ９６発現Ｔ細胞のＡＤＣＣまたはＣＤＣを介した枯渇のリスクは軽微であることが示唆される。

【０７２７】

実施例３

Ｉｎ ｖｉｔｒｏでのＣＤ９６結合タンパク質の有効性およびメカニズム研究

【０７２８】

初代混合ヒトＰＢＭＣ－ＭＬＲアッセイにおける４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６のｉｎ ｖｉｔｒｏでの有効性

ＣＨＯ細胞から発現・精製した４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６とＨＥＫ細胞から発現・精製した４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６の効果を、ＣＤ１５５、抗ＣＤ３、抗ＴＩＧＩＴを添加しない一次ＰＢＭＣアッセイで試験した。このアッセイのために、８人の異なるヒトドナーからのＰＢＭＣを混合し、溶液中の異なる抗体とともにウェルに加えた。３日間培養後、上清中のＩＦＮγを、均一系時間分解蛍光（ＨＴＲＦ）検出法を用いて測定した。このアッセイでは、ＰＢＭＣは異なるドナー間のＭＨＣミスマッチによって活性化されるため、抗ＣＤ３は必要なかった。ＣＤ９６結合タンパク質（ＣＨＯ細胞またはＨＥＫ細胞で発現）の効力はどちらも同程度であった（図１２）。両者ともテセントリク（ＥＣ５０ ４９ｐＭ）より強力であった。同じ実験を別に繰り返すと、ＥＣ５０は４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６（ＨＥＫ）、４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６（ＣＨＯ）、テセントリクでそれぞれ２２ｐＭ、１０ｐＭ、１４０ｐＭであった（図１２）。細胞生存率も３日後に測定したが、テセントリクだけが細胞生存率の若干の低下を示した。抗ＣＤ９６ｍＡｂｓまたはアイソタイプコントロールのいずれも細胞生存率を低下させず、ＡＤＣＣアッセイで観察された細胞枯渇の欠如と一致した。

【０７２９】

混合ヒトＰＢＭＣ－ＭＬＲアッセイにおいて、ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞が４２Ｙ０７３－８６Ｆ０

８－６６に誘導されたＩＦＮγの主な供給源である

ＰＢＭＣアッセイにおいて、４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６（ＨＥＫ）および４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６（ＣＨＯ）処理により上清中に分泌されたＩＦＮγの増加が観察されたのは、どのような細胞亜集団が原因であるかという疑問に答えるため、細胞枯渇試験が実施された。４つの異なるドナーからのＰＢＭＣを、リンパ球活性化および抗体処理のために混合する前に、ＣＤ４$^+$Ｔ細胞またはＣＤ８$^+$Ｔ細胞を別々に枯渇させた。ヒトＣＤ４またはＣＤ８ ＭｉｃｒｏＢｅａｄｓ（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ社製）を用いて枯渇させ、フローサイトメトリーによりＣＤ４$^+$またはＣＤ８$^+$Ｔ細胞の純度を確認した。ＣＤ４$^+$細胞はＰＢＭＣから９８．５～９９．５％枯渇し、ＣＤ８$^+$細胞はＰＢＭＣから９７．２～１００％枯渇した。非枯渇細胞と比較して、Ｔ細胞枯渇を伴うＰＢＭＣ－ＭＬＲ混合アッセイから得られたデータは、ＣＤ８$^+$Ｔ細胞ではなくＣＤ４$^+$Ｔ細胞が、このアッセイにおいて４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６（ＨＥＫ）によるＩＦＮγの誘導を担う主要なサブセットであることを示した（図１３）。

【０７３０】

ＣＤ９６結合タンパク質の作用メカニズムを理解するためのフローサイトメトリー研究

抗ＣＤ９６の作用機序をさらに理解するため、ヒトＰＢＭＣの異なる細胞集団における細胞表面レセプターおよび細胞内サイトカインの発現変化を調べるフローサイトメトリー研究が行われた。同じ混合ＰＢＭＣ－ＭＬＲアッセイ系を用いた。ＭＨＣミスマッチによる細胞活性化のために、８人のドナーのＰＢＭＣを混合した。抗ＣＤ９６抗体またはアイソタイプコントロール抗体を添加した後、ＰＢＭＣを０日（ベースライン）または３日間インキュベートし、その後細胞を固定し、フローサイトメトリーで様々なマーカーを定量した。この実験における４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６の活性を確認するため、３日目以降の上清中の分泌ＩＦＮγとグランザイムＢもＭＳＤとＥＬＩＳＡで測定した。先に観察されたように、４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６はＩＦＮγおよびグランザイムＢの放出を増強した（図１４）。抗ＴＩＧＩＴｍＡｂクローン１Ｆ４（Ｒｏｃｈｅ、ｈＩｇＧ１－ＷＴ）では、分泌されたＩＦＮγおよびグランザイムＢの増加は観察されなかった。

【０７３１】

４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６によるＩＦＮγの増加にどのような細胞集団が寄与しているかを理解するために、フローサイトメトリーにより異なる細胞集団におけるＩＦＮγの細胞内染色を測定した。ＩｇＧ１アイソタイプコントロール処理群においても、０日目と比較して３日目に、ＩＦＮγ$^+$ ＣＤ４$^+$、ＣＤ８$^+$およびＮＫ細胞サブセットの頻度だけでなく、発現に有意な増加が見られ（データは示さず）、これは、異なるドナーからのＰＢＭＣを混合することによるリンパ球活性化を示した（図１５）。４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６で処理すると、ＣＤ４$^+$、ＣＤ８$^+$およびＮＫ細胞という３つの免疫サブセットすべてにおいて、ＩＦＮγ$^+$細胞の頻度がさらに有意に増加した（図１５）。抗ＴＩＧＩＴ抗体（クローン１Ｆ４）は、ＮＫ細胞集団中のＩＦＮγ$^+$細胞の頻度のみを増加させた。

【０７３２】

さらに、ＣＤ９６の発現は、３日目の細胞活性化により、３つの細胞集団すべてにおいて、０日目と比較して有意に増加した。抗ＣＤ９６抗体投与は、ＣＤ４$^+$、ＣＤ８$^+$、ＮＫ細胞の３つのサブセットすべてにおいて、ＣＤ９６ ＭＦＩとＣＤ９６$^+$細胞頻度を、マッチさせたアイソタイプコントロール群と比較して有意に減少させた。Ｆｃ無効化８６Ｆ０８－６６－ＬＡＧＡ抗体処理もＣＤ９６プロファイルの減少をもたらしたが、４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６処理群におけるＣＤ９６発現の減少はより顕著であった（図１６－１７）。抗ＴＩＧＩＴ ａｂクローン１Ｆ４は効果を示さなかった。４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６処理によるＣＤ９６発現のこのような減少は、抗ＣＤ９６検出抗体と治療用Ａｂとの競合によるもので、治療用抗体によるレセプターの占有を示すか、または４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６の結合によるＣＤ９６レセプターの内在化によるものである可能性がある。解析に用いた検出抗体は市販のＡｂクローン６Ｆ９（ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）である。

【０７３３】
ＣＤ２２６はＮＫ細胞の主要な活性化レセプターの一つであるが、Ｔ細胞におけるその役割はあまり確立されていない。そのメカニズムをより詳細に理解するため、我々はＰＢＭＣ－ＭＬＲアッセイにおけるＮＫ細胞のＣＤ２２６$^{+}$集団の特徴づけに焦点を当てた。３日目の細胞活性化に伴うＣＤ９６発現のアップレギュレーションにより、ＣＤ２２６$^{+}$ＣＤ９６$^{+}$ＮＫ細胞の頻度が増加した。４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６で処理すると、３日目にＣＤ２２６$^{+}$単陽性対ＣＤ２２６$^{+}$ＣＤ９６$^{+}$二重陽性ＮＫ細胞の比率が、アイソタイプコントロール（５．９１％／４６．４％＝０．１２７）および８６Ｆ０８－６６ＩｇＧ１ ＬＡＧＡＦｃ無効抗体（１３．８％／４７．２％＝０．２９）と比較して高くなった（図１８）。ＣＤ２２６はこの軸の活性化レセプターであり、ＣＤ９６は同じ軸の推定チェックポイントレセプターであることから、ＣＤ２２６$^{+}$単陽性細胞はＣＤ２２６$^{+}$ＣＤ９６$^{+}$二重陽性細胞よりも活性化されたＮＫ細胞を表している可能性がある。

【０７３４】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６処理により、４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６処理後３日目のＣＤ２２６$^{+}$ＮＫ細胞のうち、ＩＦＮγ^{+}細胞とＧｒｚＢ$^{+}$細胞の頻度が高くなった。Ｆｃ無効化ＩｇＧ１－ＬＡＧＡリード抗体（８６Ｆ０８－６６－ＬＡＧＡ）では効果は認められなかった。

【０７３５】
全体として、４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６処理により、アイソタイプコントロールＡｂまたはＦｃ無効化ＩｇＧ１－ＬＡＧＡリード抗体（８６Ｆ０８－６６－ＬＡＧＡ）と比較して、３日目の全ＮＫ細胞中により多くのＩＦＮγ^{+}ＧｒｚＢ$^{+}$二重陽性細胞が認められた（図１９）。

【０７３６】
ＣＤ９６結合タンパク質をスクリーニングするためのＣＤ１５５－ＰＢＭＣアッセイ
ヒトＰＢＭＣのＩＦＮγ産生に対するプレート結合ＣＤ１５５－Ｆｃの阻害効果を測定するために、丸底９６ウェル非ＴＣプレート（＃３５１１７７）に、異なる用量のｒｈＣＤ１５５－Ｆｃ（Ｃａｔ＃９１７４－ＣＤ－０５０、Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ）を４℃で一晩コートし、５％ＢＳＡ（Ｃａｔ＃９５７６、Ｓｉｇｍａ）を含むＡＩＭ－Ｖ培地（Ｃａｔ＃１２０５５－０９１、Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ）で、室温で３０分間ブロッキングした。ＰＢＭＣ（Ｃａｔ＃７００２５、Ｓｔｅｍｃｅｌｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）をＣＤ９６結合タンパク質、抗ＴＩＧＩＴ ｍＡｂ（Ｃａｔ＃ＭＡＢ７８９８、Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ）またはアイソタイプコントロールで、室温で１０分間前処理し、０．０１μｇ／ｍｌの抗ＣＤ３ｍＡｂを含むＡＩＭ－Ｖ培地のウェルに２×１０^{5}細胞／ウェルで添加し、３日間培養した。上清を回収し、－２０℃で保存し、ＭＳＤまたはＥＬＩＳＡによるＩＦＮγおよびグランザイムＢの測定を行った。ヒトＰＭＢＣにおけるＩＦＮγ産生に対するプレート結合ＣＤ１５５－Ｆｃの阻害効果を図２０に示す。ＣＤ９６結合タンパク質は、ＣＤ１５５－Ｆｃが介在するＩＦＮγ阻害を緩和するようである（対ＩｇＧ１－ＷＴアイソタイプコントロール抗体）（図２６）。ＣＤ９６結合タンパク質がＣＤ１５５－Ｆｃを介したＴＮＦα抑制を緩和する能力を決定するために、追加のアッセイを実施した（抗ＴＩＧＩＴｍＡｂ存在下）（図２７）。抗ＴＩＧＩＴｍＡｂの存在下または非存在下でＩＦＮγ産生に対するＣＤ１５５－Ｆｃ阻害を緩和するＣＤ９６結合タンパク質の能力が明らかであることを、抗ＴＩＧＩＴｍＡｂの存在下または非存在下でさらにアッセイを実施した（図２８）。

【０７３７】
ヒト腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）アッセイにおけるＣＤ９６結合タンパク質の作用
腫瘍微小環境（ＴＭＥ）は免疫抑制的であり、腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）はしばしば免疫機能不全または「疲弊」している。４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６の潜在的な治療効果をｉｎ ｖｉｔｒｏで評価するために、初代ヒトＴＩＬアッセイが開発された。新鮮な原発性切除腫瘍を機械的および酵素的に解離し、腫瘍細胞とＴＩＬの両方を含む単細胞懸濁液とした。細胞懸濁液中のＴＩＬは、最適量以下の可溶性抗ＣＤ３（クローンＨＩＴ

３ａ）で穏やかに活性化され、９６ウェルの超低付着性丸底スフェロイド形成プレートにトリプリケイトで播種した。その後、抗体をウェルに添加し、６日後に上清中のＩＦＮγを測定した。４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６を、３つの濃度（１０、２、０．５μｇ／ｍＬ）単独、または抗ＰＤ－１（キイトルーダ／ペムブロリズマブ）（１０μｇ／ｍＬ）もしくは抗ＴＩＧＩＴ（１００μｇ／ｍＬ）との併用で、このアッセイで評価した。抗ＰＤ－１単独も、抗ＣＤ３単独を上回るＩＦＮγ誘導の陽性対照として試験した。適切なアイソタイプコントロールも含めた。

【０７３８】

合計６個の腫瘍（子宮内膜腫瘍４個と腎腫瘍２個）をこのアッセイで試験した。４つの子宮内膜腫瘍では、抗ＰＤ－１と抗ＣＤ３の併用は抗ＣＤ３単独と同等のＩＦＮγレベルを誘導したが、これは抗ＣＤ３の刺激が高すぎる可能性があり、さらなる技術開発が必要であることを示している。２つの腎腫瘍のうち１つ（サンプル５００１０６３）では、抗ＰＤ－１治療は抗ＣＤ３単独治療よりもＩＦＮγ産生を増強した（一元配置分散分析でｐ＜０．０５）。さらに、抗ＰＤ－１＋４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６（１０μｇ／ｍＬ）併用治療は、ＩＦＮγレベルを７７６４ｐｇ／ｍＬまで有意に（一元配置分散分析でｐ＜０．００１）増強し、１０μｇ／ｍＬの４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６単独（５９９ｐｇ／ｍｌ）、抗ＰＤ－１単独（２６９２ｐｇ／ｍＬ）、または両者の単純な相加効果よりも高かった（図２１）。２番目の腎腫瘍（試料１００２２７３）では、抗ＰＤ－１処置は、抗ＣＤ３刺激単独よりもＩＦＮγ産生を増強しなかった。これらの腫瘍は、ＰＤ－１軸発現またはＣＤ９６軸発現について事前にスクリーニングされなかった。このようなＴＩＬアッセイの複雑さは広く認識されており、抗ＰＤ－１治療に対する反応は患者の腫瘍間でばらつきが観察されている。スクリーニングされていない患者における抗ＰＤ－１（キイトルーダ）の全奏効率が２５％以下であることを考えると、これは驚くべきことではない。

【０７３９】

実施例４

Ｉｎ ｖｉｖｏでの有効性およびメカニズム研究

【０７４０】

ＮＫ細胞依存性Ｂ１６Ｆ１０メラノーマ肺コロニー形成モデルにおけるＣＤ９６結合タンパク質生物学的発光イメージング研究

ＮＫ細胞は自然リンパ球ファミリーの一員であり、細胞傷害活性と炎症性サイトカインの放出を通じて、腫瘍の初期増殖と転移の拡大を制御する上で重要な役割を果たしている。ＮＫ細胞依存性の抗ガン活性を研究するｉｎ ｖｉｖｏモデルとしてよく用いられるのは、Ｂ１６Ｆ１０メラノーマ肺コロニー形成モデルである。このモデルについては、ＣＤ９６ガンに関連する文献（Blake S.J.、et al. 2016）にも記載されている。我々は、同じモデルを用いて４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６（ＨＥＫ細胞で産生）活性をｉｎ ｖｉｖｏで研究することにした。肺転移を制御する抗ＣＤ９６ｍＡｂの有効性をリアルタイムで、より定量的に測定するため、通常のＢ１６Ｆ１０メラノーマ細胞を使用する代わりに、Ｒｅｄ Ｆｉｒｅｆｌｙ ｌｕｃｉｆｅｒａｓｅ（ＲＦｌｕｃ）をコードするＢ１６Ｆ１０細胞を使用し、腫瘍負荷量を示す肺からのルシフェラーゼシグナルのｉｎ ｖｉｖｏイメージングを可能にした。

【０７４１】

Ｂ１６Ｆ１０ ＲＦｌｕｃ転移性メラノーマ細胞を５０万個ほど尾静脈投与した後、ｉｎ ｖｉｖｏ生物発光イメージングを０日目（細胞注入後～１５分）、７日目、１０日目、１４日目、１７日目、２０日目に行った（これまでのモデル開発研究から、細胞の初期コロニー形成は注入後１５分という早い時期に肺で起こる）。投与頻度は週２回であった（図２２）。２０日目のｉｎ ｖｉｖｏイメージングに続いて、マウス肺のｅｘ ｖｉｖｏ生物発光イメージング用にマウスを採取した。

【０７４２】

このシステムにおける特定の免疫細胞タイプ（ＣＤ４$^{+}$、ＣＤ８$^{+}$、ＮＫ細胞）の役割

をさらに評価するため、確立された抗体処理法を用いてＣＤ４＋細胞、ＣＤ８＋細胞、ＮＫ細胞、またはＣＤ４＋細胞とＣＤ８＋細胞の両方を枯渇させた。その後のフローサイトメトリー解析で、ＣＤ４＋／ＣＤ８＋枯渇群ではＴ細胞だけでなくＮＫ細胞の枯渇も確認された。

【０７４３】

１４日目の生物発光イメージングでは、ＮＫ細胞枯渇群の肺でシグナルが有意に増加した（図２３）。肺のシグナル（ｐ／ｓ）が低ければ転移は少ない。実際、２０匹中１９匹のマウスが試験終了まで生存しなかったが、これは肺腫瘍の負担が大きかったためと推定される。このデータは、このモデルにおける肺転移の抑制にＮＫ細胞が重要な役割を果たしていることを明確に支持している。

【０７４４】

ＮＫ欠失マウスがまだ生存している１４日目に実施したｉｎ ｖｉｖｏ生物発光イメージングでは、ＮＫ枯渇群では、４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６（ＨＥＫ細胞で産生）投与により、アイソタイプコントロール投与と比較して肺転移が有意に減少した（＊Ｐ＜０．０５）ことが示された（図２４、Ａ）。非枯渇群でもその傾向が見られたが、統計学的に有意ではなかった。２０日目では、Ｔ細胞非枯渇群では、肺のシグナルは４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６投与群で減少したが、統計学的に有意ではなかった（ｎｓ）。Ｔ細胞枯渇群では、４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６はアイソタイプコントロールと比較して肺シグナルを有意に減少させた（＊＊Ｐ＜０．０１）（図２４、Ｂ）。肺のシグナル（Ｐ／Ｓ）が低ければ転移は少ない。２０日目にマウスを犠牲にした後の肺のデジタル写真により、４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６の効果が確認された（図２５）。

【０７４５】

実施例５

有効性データおよびメカニズムの概要

【０７４６】

４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６のＴ細胞に対する作用の証拠

ヒト：ＣＤ９６は、腫瘍微小環境と同様に、ＰＢＭＣ中のＣＤ４およびＣＤ８ Ｔ細胞に容易に検出可能なレベルで発現している。ＴＩＬｓでは、ＮＫ細胞以外に、ＣＤ９６はＣＤ８、ＣＤ４Ｔ ｅｆｆ細胞およびＴｒｅｇにも認められた。その発現パターンと一致して、フローサイトメトリー解析は、４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６投与が、ＰＢＭＣ－ＭＬＲ混合アッセイにおいてＩＦＮγ＋ＣＤ４＋およびＣＤ８＋Ｔ細胞の割合を増加させることを示した。枯渇試験は、ＣＤ４ Ｔ細胞が枯渇した場合、混合ＰＢＭＣ－ＭＬＲアッセイにおいて４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６によるＩＦＮγ放出の劇的な喪失を示した。しかし、ＣＤ８の枯渇は、この特定のアッセイではあまり影響を与えなかった。

【０７４７】

マウス：ｉｎ ｖｉｖｏのセッティングにおいて、Ｂ１６Ｆ１０肺着色アッセイでは、腫瘍細胞注入後１４日目、ＮＫ枯渇マウスがまだ生存している場合、ＮＫ細胞が枯渇された場合、４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６投与は、おそらくＴ細胞を活性化することを通して、アイソタイプコントロールと比較して、依然として統計的に有意な肺転移の減少を示した。

【０７４８】

ＮＫ細胞作用の証拠

ヒト：ＣＤ９６は腫瘍微小環境と同様にＰＢＭＣ中のＮＫ細胞にも容易に検出可能なレベルで発現している。実際、ＴＩＬ亜集団の中で、ＣＤ９６の発現レベルが最も高いのはＮＫ細胞であった。ＣＤ２２６はＮＫ細胞の主要な活性化レセプターの一つであり、ＣＤ９６の強力なＮＫ活性標的検証データも文献に報告されている。ｉｎ ｖｉｔｒｏの設定において、フローサイトメトリーを用いた細胞内サイトカイン染色研究では、ＰＢＭＣ－ＭＬＲ混合アッセイで４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６を処理すると、ＩＦＮγ＋ＧｒｚＢ＋ＮＫ細胞が増加することが示された。

【０７４９】

マウス：ｉｎ ｖｉｖｏでは、ＮＫ細胞依存性の高いモデルとしてよく知られているＢ１６Ｆ１０肺コロニー形成モデルを用いたところ、４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６は、ＣＤ４およびＣＤ８ Ｔ細胞の両方を枯渇させた場合に肺転移を有意に抑制することができ、ＮＫ活性を介することが強く示唆された。

【０７５０】

実施例６：抗ＣＤ９６ｍＡｂ－非臨床的毒性研究

ＧＳＫ６０９７６０８Ｂ（以下、ＧＳＫ６０９７６０８、４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６と同じ）は、ガン治療薬として開発中の分化クラスター（ＣＤ）９６を標的とするモノクローナル抗体（ｍＡｂ）である。抗ＣＤ９６ｍＡｂの静脈内投与用量範囲および４週間反復投与毒性試験は、カニクイザルおよびＢＡＬＢ／ｃマウスで実施された。さらに、サルを用いた単回投与ＰＫおよびＰＤ試験が実施された。ヒト血液サンプルを用いたｉｎ ｖｉｔｒｏ ＣＲＡおよびドスタルリマブ（抗ＰＤ－１ｍＡｂ）との併用ＣＲＡが実施された。結合プロファイルの評価は、ヒトマイクロアレイとフォローアップ確認結合アッセイを用いて行われた。予備的な免疫組織化学（ＩＨＣ）研究が、選択されたヒトおよびカニクイザルの組織を用いて実施された。

【０７５１】

抗ＣＤ９６ｍＡｂの安全性プロファイルを評価する非臨床動物として、ＢＡＬＢ／ｃマウスとカニクイザルを選択した。サルは、抗ＣＤ９６ｍＡｂがヒトとサルのＣＤ９６レセプターに同様の親和性で交差反応することから、抗ＣＤ９６ｍＡｂの潜在的毒性を評価するのに適切な非臨床種であると考えられた。初期のＰＫおよび有効性試験の結果、ならびにマウス脾細胞への抗ＣＤ９６ｍＡｂのｉｎ ｖｉｔｒｏ結合、およびＣＤ３／ＣＤ２８で前刺激し抗ＣＤ９６ｍＡｂとインキュベートしたマウス脾細胞によるサイトカイン産生に基づき、ＢＡＬＢ／ｃマウスで追加の非臨床安全性試験を実施した。

【０７５２】

この抗ＣＤ９６ｍＡｂは、サルの毒性試験において、１００ｍｇ／ｋｇ／週までの週４回の投与で良好な忍容性を示した。ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞、ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞およびＮＫ細胞上のＣＤ９６受容体占有率（ＲＯ）または標的関与は、すべての試験を通じて維持された。低力価の抗薬物抗体（ＡＤＡ）の発現率は低く、受容体結合や全身曝露には影響しなかった。ＣＤ９６を発現する循環細胞数に変化はなく、一次および二次免疫組織を含む組織における病理組織学的所見もなかったことから、ＣＤ９６を発現するエフェクター細胞の断片結晶化（Ｆｃ）依存性枯渇のリスクは低いことが示唆された。抗ＣＤ９６ｍＡｂは、マウスにおいて１００ｍｇ／ｋｇ／週で４週間忍容性を示したが、より低用量の１０ｍｇ／ｋｇ／週では、３週目の投与後にＡＤＡまたは循環免疫複合体による免疫介在性アナフィラキシーを引き起こした。

【０７５３】

抗ＣＤ９６ｍＡｂ単独、ドスタルリマブ 単独、および抗ＣＤ９６ｍＡｂとドスタルリマブの併用を評価するｉｎ ｖｉｔｒｏ ＣＲＡを、健常な男女５人のドナーから単離したＰＢＭＣを用いて実施した。培地対照と比較して、免疫調節性抗炎症サイトカインであるインターロイキン（ＩＬ）－１０の増加は、各抗体治療でほとんどのドナーで最小であり、ＩＬ－６および／または腫瘍壊死因子α（ＴＮＦ－α）の治療に関連した増加は、抗ＣＤ９６ｍＡｂ単独およびドスタルリマブ単独の各条件で１人のドナーで軽度から中等度であった。これらのレベルは、汎サイトカイン（pan-cytokine）反応を誘導した抗ＣＤ３および抗ＣＤ２８陽性対照より低かった。全体として、併用治療によるサイトカイン反応の増強はみられなかった。しかし、抗ＣＤ９６ｍＡｂ単独条件でＩＬ－６とＴＮＦ－αが増加した１人のドナーは、併用治療に対しても感受性が高かった。この結果から、サイトカイン放出症候群（ＣＲＳ）のリスクは全体的に低いが、サイトカインの誘導には個々の参加者の反応があるかもしれない。

【０７５４】

忍容性および関連する有害所見が認められなかったことから、サル（性別平均第４週平均曲線下面積［ＡＵＣ］０～１６８ｈ）およびマウス（性別平均第４週平均曲線下面積［

ＡＵＣ］０～１６８ｈ）において、副作用が認められないレベル（ＮＯＡＥＬ）は１００ｍｇ／ｋｇ／週（試験された最高用量）と決定された：５８０ｍｇ・ｈ／ｍＬ［範囲：４８３～６４７ｍｇ・ｈ／ｍＬ］、Ｃｍａｘ：５．５４ｍｇ／ｍＬ［範囲：５．１０～６．５４ｍｇ／ｍＬ］）およびマウス（性別平均第４週平均ＡＵＣ０～１６８ｈ：３１９ｍｇ・ｈ／ｍＬ、Ｃｍａｘ：２．９８ｍｇ／ｍＬ）において、１００ｍｇ／ｋｇ／週（試験最高用量）が決定された。

【０７５５】

実施例７：抗ＣＤ９６ｍＡｂの単剤およびドスタルリマブ （ＴＳＲ０４２としても知られる）との併用による最初のヒト試験

ＧＳＫ６０９７６０８Ｂ（以下ＧＳＫ６０９７６０８、４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６と同じ）は、分化クラスター（ＣＤ）９６を標的とするモノクローナル抗体（ｍＡｂ）（抗ＣＤ９６ｍＡｂ）で、ガンの治療薬として開発されている。関連受容体であるＣＤ１５５によるＣＤ９６の会合は、免疫反応をダウンレギュレートする「オフスイッチ」、すなわち免疫チェックポイントとして機能する。このＣＤ９６アンタゴニスト抗体は、ＣＤ９６：ＣＤ１５５阻害軸をブロックし、Ｔ細胞およびナチュラルキラー（ＮＫ）細胞の抗腫瘍活性を高めるために開発された。今回初めてヒトで実施されるＦＴＩＨ試験では、ＧＳＫ６０９７６０８の単剤投与およびドスタルリマブとの併用投与による安全性、忍容性、薬物動態（ＰＫ）、薬力学（ＰＤ）、予備的臨床活性を評価する。ドスタルリマブ（ＴＳＲ０４２としても知られる）は、免疫グロブリン（Ｉｇ）Ｇ４（ＩｇＧ４）アイソタイプのヒト化ｍＡｂであり、プログラム細胞死タンパク質１（ＰＤ－１）と高い親和性を有し、プログラム死リガンド（ＰＤ－Ｌ）１およびＰＤ－Ｌ２との結合を阻害する。同クラスの他の抗体で観察された抗腫瘍活性に基づき、ドスタルリマブ は幅広いガン領域で臨床活性を示すことが期待される。

【０７５６】

ＧＳＫ６０９７６０８は、経路間の分子的相互作用と多様な免疫集団への対処の有用性を支持するエビデンスに基づき、ＰＤ－（Ｌ）１（プログラム細胞死タンパク質１および／またはプログラム死リガンド１）阻害と協調して働くだけでなく、現在のＴ細胞ベースの治療薬に抵抗性であるか、抵抗性を獲得している患者にも利益をもたらす可能性がある。

【０７５７】

抗ＰＤ１との併用に関する科学的根拠

免疫チェックポイント経路であるＰＤ－（Ｌ）１およびＣＴＬＡ－４を阻害することは、複数の腫瘍型において治療効果があるにもかかわらず、ほとんどの患者はチェックポイント阻害剤の単剤療法に反応しないため、併用アプローチによってその活性を高める戦略が積極的に検討されている。抗ＣＤ９６ｍＡｂ（ＧＳＫ６０９７６０８）とＰＤ－（Ｌ）１経路を阻害するようにデザインされた薬剤（ドスタルリマブ 、抗ＰＤ－１ｍＡｂ）を併用する根拠は、経路間の分子的相互作用を支持するエビデンス、多様な免疫集団に対応する有用性、介入戦略間の治療的相補性に基づく。

【０７５８】

メカニズムレベルでは、ＰＤ－１シグナルはＣＤ２２６の細胞内ドメインを脱リン酸化し、ＣＤ９６が介在するＣＤ１５５リダイレクション後の共刺激の可能性を減弱させることが示されている。注目すべきことに、ニボルマブ（抗ＰＤ－１）治療後のメラノーマ腫瘍組織ではＣＤ９６の発現が上昇しており、ＣＤ９６阻害軸がＰＤ１遮断に対する適応抵抗性メカニズムの可能性を示唆している。ＧＳＫ６０９７６０８が介在するインターフェロンガンマ（ＩＦＮγ）の誘導はＰＤ－Ｌ１の発現をアップレギュレートする可能性があることから、ＣＤ９６遮断によって経路成分の相互的なアップレギュレーションも観察される可能性がある。これらの観察を総合すると、ＣＤ９６とＰＤ－（Ｌ）１の共同遮断は、効果的な抗腫瘍免疫応答を可能にするために必要である可能性が示唆される。

【０７５９】

ドスタルリマブの臨床経験

ドスタルリマブは現在、子宮内膜ガン（マイクロサテライト安定型およびマイクロサテライト不安定性高値［ＭＳＩ－Ｈ］腫瘍）、非小細胞肺ガン（ＮＳＣＬＣ）、非子宮内膜ＭＳＩ－Ｈ固形ガンおよびポリメラーゼε変異ガンを含む再発または進行固形ガン患者に対する単剤療法として開発されている。さらに、ドスタルリマブは、進行固形ガン（メラノーマ、ＮＳＣＬＣ、大腸ガンを含む）または進行ガンもしくは転移性ガン（内皮性卵巣ガン、トリプルネガティブ乳ガン、尿路上皮ガンを含む）患者に対する他の治療薬との併用療法として開発されている。

【０７６０】

２０１９年１月２１日現在、ドスタルリマブを用いた進行中の第１相試験が４件、進行中の第２相試験が２件、進行中の第３相試験が１件ある。

【０７６１】

ドスタルリマブの安全性と忍容性は、ドスタルリマブを少なくとも１回投与された６２７人以上の進行ガン患者を対象に評価されている。ＦＴＩＨ試験４０１０　０１－００１（ＧＡＲＮＥＴ）においてドスタルリマブ単剤療法を受けた３３５人の参加者のうち、９３．７％が少なくとも１つの試験治療下で発現した有害事象（ＴＥＡＥ）を報告し、疲労、悪心、下痢の事象が最も多く報告された。試験介入関連のＴＥＡＥ（Ｇｒａｄｅ３）は３６人（１０．７％）に報告された。試験介入関連のＴＥＡＥ Ｇｒａｄｅ３の大多数は、疲労（６人）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）増加（４人）、貧血（４人）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）増加（３人）、リパーゼ増加（３人）を除いて、各２人の参加者のみに発生した。重篤な有害事象（ＳＡＥ）は１０６人の参加者（３１．６％）に発生し、このうち２１人の参加者において、これらのＳＡＥは試験介入に関連すると考えられた。肺炎（４人）、呼吸困難（２人）、発熱（２人）、斑状丘疹状発疹（２人）を除き、試験介入関連のＳＡＥはすべて１人ずつに発生した。ドスタルリマブ単剤療法を受けた２３人（６．９％）が、重症度 Ｇｒａｄｅ３の免疫関連有害事象（ｉｒＡＥ）を少なくとも１件経験した。Ｇｒａｄｅ３のｉｒＡＥを経験した２３人中１８人について、有害事象（ＡＥ）は治験責任医師により試験介入関連と評価された。Ｇｒａｄｅ３のｉｒＡＥの大部分は、２の参加者で報告された。２人以上の参加者で報告されたＧｒａｄｅ　３のｉｒＡＥｓは、ＡＳＴ上昇（４人）、ＡＬＴ上昇（４人）、リパーゼ上昇（４人）、発疹（３人）であった。

【０７６２】

ドスタルリマブと他の治療薬の併用治療を受けた２９２人の参加者のうち、９４．５％が少なくとも１つのＴＥＡＥを報告し、疲労、悪心、呼吸困難の事象が最も多く報告された。ＳＡＥは１０８人（３７．０％）に発生し、この１０８人のうち２０人ではＳＡＥは試験介入に関連していた。

【０７６３】

ヒトでの使用経験から得られた安全性データおよび入手可能な非臨床薬理学および毒性学的情報に基づき、ドスタルリマブは、承認されたｍＡｂ　ＰＤ－１阻害剤であるペムブロリズマブおよびニボルマブの安全性経験と一致すると思われる許容可能な臨床および非臨床安全性プロファイルを実証した。

【０７６４】

同クラスの他の抗体で観察された抗腫瘍活性に基づき、ドスタルリマブは幅広いガン領域で臨床活性を示すことが期待される。ＭＳＩ－Ｈ子宮内膜ガン患者１５人と腫瘍評価が１回以上行われたＮＳＣＬＣ患者２４人から得られた予備的有効性データが、２０１８年４月の米国ガン研究学会年次総会で発表された。奏効は、固形ガンにおける免疫関連奏効評価基準（ｉｒＲＥＣＩＳＴ）を用いて研究者により評価された。ＭＳＩ－Ｈ子宮内膜ガン患者１５人の全奏効率は４７％で、すべて部分奏効（ＰＲ）であり、２０％は病勢安定（ＳＤ）、３３％は病勢進行であった。ＮＳＣＬＣの２４人の参加者のうち、ＯＲＲは２９％であり、すべてのＰＲで構成され、４２％がＳＤ、１７％が病勢進行であった。したがって、ドスタルリマブを投与されたＮＳＣＬＣ患者の予備的有効性データは、進行・再発ガン患者におけるペムブロリズマブなど他のＰＤ（Ｌ）１阻害薬の有効性報告（ＯＲＲ

：１９％）に匹敵するようである［Ｈｅｒｂｓｔ、２０１６］。

【０７６５】

目的およびエンドポイント

このＦＴＩＨ非盲検用量漸増試験は、局所進行性、再発性、または転移性の固形ガン患者を対象に、ＧＳＫ６０９７６０８の単剤療法（群Ａ）またはドスタルリマブ との併用療法（群Ｂ）として、安全性、忍容性、ＰＫ、ＰＤ、および予備的な臨床活性を評価するもので、本試験により推奨第２相用量（ＲＰ２Ｄ）を決定する。

【０７６６】

【表１１－１】

表１０．研究概要

目的	エンドポイント
主要	
• 進行または再発固形ガン患者を対象に、GSK6097608 を単剤（A 群）またはドスタルリマブ と併用（B 群）で静脈内投与し、安全性、忍容性、RP2D を検討する。	• DLT の発生率 • AE および SAE の発生率、期間、重症度
副次的	
• 進行または再発の固形ガン患者を対象に、GSK6097608 を単剤（A 群）またはドスタルリマブ と併用（B 群）で静脈内投与し、安全性および忍容性をさらに評価する	• 安全性評価（臨床検査値、バイタルサイン、心臓パラメータなど）の変化 • 投与量の変更（投与量の減量や延期など） • - AE による離脱
• 進行性または再発性の固形ガン患者を対象に、GSK6097608 の単剤療法（A 群）またはドスタルリマブとの併用療法（B 群）の抗腫瘍活性を評価する	• - RECIST 1.1 基準に基づく ORR
• GSK6097608 単独療法（A 群）およびドスタルリマブとの併用療法（B 群）の免疫原性を評価する	• GSK6097608（群 A および群 B）およびドスタルリマブ（群 B）に対する ADA の発現率および力価
• GSK6097608 の単剤療法（A 群）およびドスタルリマブとの併用療法（B 群）の PK 特性を明らかにする	• GSK6097608（群 A および B）：血漿中濃度、Cmax、Cmin、AUC、t½などの PK パラメータ（データが許す限り） • ドスタルリマブ（群 B）：血漿中濃度、Cmax、Cmin、AUC、t½などの PK パラメータ（データが許す限り）

【表１１－２】

探索的	
• GSK6097608の臨床活性をさらに評価する	• iRECIST基準に基づくORR • RECIST 1.1およびiRECISTに基づくDCR、TTR、DoR、TTP（データが許す限り）
• GSK6097608を単剤投与（A群）またはドスタルリマブ と併用投与（B群）した場合の血中および腫瘍におけるPD効果を検討する	• CD96軸、免疫細胞の表現型、遺伝子発現（RNA）、ゲノムDNA、T細胞またはB細胞レセプター配列、無細胞の腫瘍核酸、免疫機能の様々な測定値を含む血液および腫瘍バイオマーカーのPD評価
• GSK6097608のPD、臨床活性、安全性に関する曝露反応関係を評価する	• PK、臨床活性、安全性エンドポイント、PDマーカーの各パラメータ間の関係 o PK（血漿中濃度、Cmax、Cmin、AUC、t½などのPKパラメータ（データが許す限り）） o PDバイオマーカー（免疫細胞の表現型、免疫機能の測定など） o RECIST 1.1基準に基づくORR o 安全性（臨床検査値、AE、SAEなど）
• GSK6097608単剤療法（A群）およびドスタルリマブ との併用療法（B群）において、抗腫瘍活性と腫瘍および血中バイオマーカーとの関連を検討する	• 抗腫瘍活性とベースラインバイオマーカー（IHCによるCD96軸やその他の免疫表現型マーカー、腫瘍中の転写（RNA）、可溶性血清バイオマーカー、生殖細胞系列や腫瘍DNAの特徴など）との相関性
• 薬理遺伝学： 生殖細胞DNAの遺伝的変異と治療反応との関係を調べる	• 生殖細胞系列遺伝学的評価は、以下の目的で実施される： o GSK6097608単独または併用薬を含む反応性 o 疾患の罹りやすさ、重症度、進行、関連疾患
• 腸内細菌叢の構成と治療反応との関係を探る	• 便サンプルからのマイクロバイオームの配列決定。参加者濃縮のための選択バイオマーカー候補を特定するためのデータ解析 • 治療前の抗生物質／プロバイオティクスの使用と抗腫瘍活性の相関性

略語： ADA = 抗薬物抗体、AE = 有害事象、AUC = 曲線下面積、Cmax = 最高濃度、Cmin = 最低濃度、DCR = 病勢コントロール率、DLT = 用量制限毒性、DNA = デオキシリボ核酸、DまたはR = 奏効期間、IHC = 免疫組織化学、iRECIST = 固形ガンにおける免疫ベースの治療法のための修正奏効評価基準、バージョン1．1；IV = 静注；ORR = 全奏効率；PD = 薬力学的；PK = 薬物動態学的；RNA = リボ核酸；RECIST 1.1 = 固形ガンにおける奏効評価基準、バージョン1.1；RP2D = フェーズ2推奨用量；SAE = 重篤な有害事象；t½ = 半減期；TTP = 増悪までの期間；TTR = 奏効までの期間。

【０７６７】

全体の設計

本試験は、局所進行性、再発性、または転移性の固形ガン患者を対象に、ＧＳＫ６０９７６０８を単剤（Ａ群）またはドスタルリマブ と併用（Ｂ群）で漸増投与し、安全性、忍容性、ＰＫ、ＰＤ、および予備的臨床活性を検討することを目的としたＦＴＩＨ非盲検非ランダム化多施設共同試験である。

【０７６８】

ＧＳＫ６０９７６０８を３週間ごと（Ｑ３Ｗ）に点滴静注し、用量漸増委員会（ＤＥＣ）の指導のもと、単剤療法として漸増用量で評価する（Ａ群）。ＰＫおよびＰＤをさらに

評価するため、ＲＰ２ＤでＰＫ／ＰＤコホートに追加参加者を登録する（最大１５名）。対象腫瘍は、非小細胞肺ガン（ＮＳＣＬＣ）、頭頸部扁平上皮ガン（ＨＮＳＣＣ）、または新たな非臨床データおよび／または臨床データに基づいて定義されたその他の腫瘍型である。また、用量探索のため、既に承認されている用量レベルでのＰＫ／ＰＤコホート（１コホートあたり１５人まで）に追加参加者を登録することもある。これらの追加参加者は、安全性および予備的な抗ガン活性の評価、ならびに全体的なＰＫ／ＰＤデータプロファイルの評価に寄与する。

【０７６９】

ＰＫデータに基づき、忍容性があり、十分な薬物曝露が得られるＧＳＫ６０９７６０８の用量が同定されれば、併用群（群Ｂ）への登録を開始することができる。群Ｂでは、ＧＳＫ６０９７６０８の漸増用量をドスタルリマブ の固定用量レジメンとともに評価する。ＰＫおよびＰＤをさらに評価するため、ＲＰ２Ｄにおいて以下の腫瘍型におけるＰＫ／ＰＤコホート（最大１５人）に追加登録する：ＮＳＣＬＣ、ＨＮＳＣＣ、または新たな非臨床および／または臨床データに基づいて定義されたその他の腫瘍型。ＲＰ２Ｄで治療されるコホートに加えて、用量探索のため、既に承認された用量レベルでのＰＫ／ＰＤコホートにも参加者が登録される可能性がある（１コホートあたり１５名まで）。

【０７７０】

これらの追加参加者は、安全性と予備的な抗ガン活性の評価、および全体的なＰＫ／ＰＤデータプロファイルの評価に貢献する。

【０７７１】

スクリーニング時および試験介入期間中の病勢評価は、固形ガンにおける奏効評価基準（ＲＥＣＩＳＴ）バージョン１．１（ＲＥＣＩＳＴ １．１）および免疫ベース治療薬のための修正ＲＥＣＩＳＴ（ｉＲＥＣＩＳＴ）にしたがって治験責任医師が実施する。病勢進行による治療中止の判断はｉＲＥＣＩＳＴに基づくが、一部の副次的および探索的な抗ガン活性解析はＲＥＣＩＳＴ １．１に基づく。スキャンは中央で収集され、中央レビューを選択できるように保存される。

【０７７２】

分析

各投与コホート終了後、Neuenschwander Continual Reassessment Method（ＮＣＲＭ）を用いて単剤療法および併用療法の用量漸増を行う。用量漸増の決定は主に用量制限毒性（ＤＬＴ）に基づいて行われるが、臨床安全性評価、ＰＫ、ＰＤデータを総合的に考慮する。正式な統計的仮説は検証されず、解析は記述的なものとなる。

【０７７３】

本試験は２群非盲検介入試験である。

【０７７４】

参加者の人数

約１００名の参加者が試験介入を受けるために登録される。登録される参加者の総数は推定であり、ＤＬＴプロファイルを十分に特徴付け、ＲＰ２Ｄを決定するために必要な数によって異なる。

【０７７５】

介入グループと期間

群Ａ（単剤療法）では、ＧＳＫ６０９７６０８は治験責任医師または適切な資格を有する被指名者の医学的管理の下、参加者に約３０分かけて静脈内投与される。

【０７７６】

群Ｂ（併用療法）では、まずＧＳＫ６０９７６０８を静脈内投与する。その後、ＧＳＫ６０９７６０８の点滴終了後、ドスタルリマブを３０分かけて点滴静注する。両治療とも治験責任医師またはその代理人の管理下で行われる。

【０７７７】

試験は３つの期間で構成される：スクリーニング（初回投与２８日前までの評価）、治療（病勢進行、許容できない毒性、死亡、同意撤回まで）、治療中止およびフォローアッ

プ（９０日間）。試験参加の全期間は、インフォームド・コンセント・フォーム（ＩＣＦ）への署名に始まり、プロトコールで定義された最終フォローアップ評価期間まで継続する。試験参加期間の上限は、参加者の試験介入期間によって異なり、おおよそ最長２年間である。

【０７７８】

腫瘍イメージングおよび疾患評価

病変の評価方法および時期、病勢の評価、病勢進行および奏効基準は、ＲＥＣＩＳＴ１．１（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors、version 1.1）にしたがって実施される。ＲＥＣＩＳＴ１．１は、スクリーニング時の病勢評価（標的病変と非標的病変の判定）および腫瘍反応エンドポイントの主要評価項目として使用される。ｉＲＥＣＩＳＴは、治験責任医師が腫瘍反応と進行を評価し、治療方針を決定するために使用される。

【０７７９】

実施例８：ＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの二重併用によるガンの治療

ガンの治療を受けている患者は、第１の治療法を皮下投与し、第２の治療法を静脈内投与する治療レジメンを受ける。具体的には、まずＰＤ－１アンタゴニストを皮下注射する。その後、ＴＩＧＩＴアンタゴニストとＰＶＲＩＧアンタゴニストの組み合わせを静脈内注射により投与する。

【０７８０】

治療レジメンのための適切なＰＤ－１アンタゴニストは、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含む。別の適切なＰＤ－１アンタゴニストは、配列番号１５８を含なＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含む。さらに別の好適なＰＤ－１アンタゴニストは、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含む。ドスタルリマブは、さらに別の好適なＰＤ－１アンタゴニストである。

【０７８１】

治療レジメンに好適なＴＩＧＩＴアンタゴニストは、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含む。別の適切なＴＩＧＩＴアンタゴニストは、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含む。ビボストリマブは、さらに別の好適なＴＩＧＩＴアンタゴニストである。さらに別の好適なＴＩＧＩＴアンタゴニストは、表Ｘに示すような重鎖と軽鎖の可変配列を含む抗ＴＩＧＩＴ抗体を含む。

【０７８２】

治療レジメンに適したＰＶＲＩＧアンタゴニストは、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含む。別の適切なＰＶＲＩＧアンタゴニストは、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。

【０７８３】

実施例９：ＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの二剤併用によるガンの治療と、それに続く別のＰＤ－１アンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの二剤併用によるガンの治療

ガンの治療を受けている患者は、第１の治療法を一定期間受けた後、第２の異なる治療法に一定期間切り替える治療レジメンを受ける。より具体的には、第１の治療法は、第１のＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの併用投与を一定期間行い、その後、第１のＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストの投与を中止することを含む。その後、ＣＤ９６アンタゴニストと組み合わせた、第１のＰＤ－１アンタゴニスト

とは異なる第２のＰＤ－１アンタゴニストの投与を含む第２の治療が開始される。
【０７８４】
一例では、患者は、ペムブロリズマブなどの第１のＰＤ－１アンタゴニストとビボストリマブなどのＴＩＧＩＴアンタゴニストとの組み合わせを一定期間投与され、その後、第１のＰＤ－１アンタゴニストとＴＩＧＩＴアンタゴニストとの治療は中止される。その後、患者にドスタルリマブなどの第２の異なるＰＤ－１アンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストの組み合わせを一定期間投与する。
【０７８５】
別の例では、患者にドスタルリマブなどの第１のＰＤ－１アンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストとの組み合わせを一定期間投与し、その後、第１のＰＤ－１アンタゴニストとＣＤ９６アンタゴニストとの投与を中止する。その後、ペムブロリズマブなどの第２の異なるＰＤ－１アンタゴニストとビボストリマブなどのＴＩＧＩＴアンタゴニストを一定期間併用投与する。
【０７８６】
治療レジメンのための別の適切なＰＤ－１アンタゴニストは、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含む。さらに別の適切なＰＤ－１アンタゴニストは、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含む。さらに別の好適なＰＤ－１アンタゴニストは、配列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含む。
【０７８７】
治療レジメンのための別の適切なＴＩＧＩＴアンタゴニストは、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含む。さらに別の好適なＴＩＧＩＴアンタゴニストは、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含む。治療レジメンに適した別のＴＩＧＩＴアンタゴニストは、表Ｘに示すような重鎖と軽鎖の可変配列を含む抗ＴＩＧＩＴ抗体を含む。
【０７８８】
好適なＣＤ９６アンタゴニストは、配列番号１１５を含むＣＤＲＨ１、配列番号１４５を含むＣＤＲＨ２、配列番号１４７を含むＣＤＲＨ３、配列番号９７を含むＣＤＲＬ１、配列番号９９を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１０１を含むＣＤＲＬ３を含む。別の適切なＣＤ９６アンタゴニストは、配列番号８６を含むＶＨおよび配列番号８５を含むＶＬを含む。さらに別の適切なＣＤ９６アンタゴニストは、配列番号１６５を含むＨＣおよび配列番号１６６を含むＬＣを含む。
【０７８９】
<u>実施例１０：ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、ＰＶＲＩＧアンタゴニストの３剤併用によるガン治療</u>
ガンの治療を受けている患者は、３種類のアンタゴニストの組み合わせを用いた治療レジメンを受ける。より具体的には、患者はＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、およびＰＶＲＩＧアンタゴニストの組み合わせを投与される。ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、およびＰＶＲＩＧアンタゴニストは、順次投与してもよい。あるいは、ＰＤ－１アンタゴニスト、ＴＩＧＩＴアンタゴニスト、およびＰＶＲＩＧアンタゴニストを同時に投与してもよい。
【０７９０】
治療レジメンのための適切なＰＤ－１アンタゴニストは、配列番号１５１を含むＣＤＲＨ１、配列番号１５２を含むＣＤＲＨ２、配列番号１５３を含むＣＤＲＨ３、配列番号１５４を含むＣＤＲＬ１、配列番号１５５を含むＣＤＲＬ２、および配列番号１５６を含むＣＤＲＬ３を含む。別の適切なＰＤ－１アンタゴニストは、配列番号１５８を含むＶＨおよび配列番号１５９を含むＶＬを含む。さらに別の好適なＰＤ－１アンタゴニストは、配

列番号１６０を含むＨＣおよび配列番号１６１を含むＬＣを含む。ドスタルリマブは、さらに別の好適なＰＤ－１アンタゴニストである。

【０７９１】

治療レジメンに好適なＴＩＧＩＴアンタゴニストは、配列番号３３４を含むＣＤＲＨ１、配列番号３３５を含むＣＤＲＨ２、配列番号３３６を含むＣＤＲＨ３、配列番号３３１を含むＣＤＲＬ１、配列番号３３２を含むＣＤＲＬ２、および配列番号３３３を含むＣＤＲＬ３を含む。別の適切なＴＩＧＩＴアンタゴニストは、配列番号３２９を含むＶＨおよび配列番号３３０を含むＶＬを含む。ビボストリマブは、さらに別の好適なＴＩＧＩＴアンタゴニストである。治療レジメンに適した別のＴＩＧＩＴアンタゴニストは、表Ｘに示すような重鎖と軽鎖の可変配列を含む抗ＴＩＧＩＴ抗体を含む。

【０７９２】

治療レジメンに適したＰＶＲＩＧアンタゴニストは、配列番号２２３を含むＣＤＲＨ１、配列番号２２４を含むＣＤＲＨ２、配列番号２２５を含むＣＤＲＨ３、配列番号２２６を含むＣＤＲＬ１、配列番号２２７を含むＣＤＲＬ２、および配列番号２２８を含むＣＤＲＬ３を含む。別の適切なＰＶＲＩＧアンタゴニストは、配列番号２７９を含むＶＨおよび配列番号２８０を含むＶＬを含む。

【０７９３】

実施例１１：ＣｙＴＯＦベースの高次元免疫表現型解析を用いたガンにおけるＣＤ２２６免疫軸の解明

ＣＤ２２６軸メンバー（ＣＤ９６、ＰＶＲＩＧ、ＴＩＧＩＴ、ＣＤ２２６）の発現を、高パラメータＣｙＴＯＦ（飛行時間型マスサイトメトリー）を用いて、様々なヒト腫瘍の免疫サブセット間で解析した。その結果、腫瘍の適応症間でＣＤ２２６軸メンバー間の発現プロファイルに顕著な相違があることが示された。例えば、ＴＩＧＩＴの発現はＣＤ４＋制御性Ｔ（Ｔｒｅｇ）細胞で最も高く、その発現はＩＣＯＳ、ＦｏｘＰ３、ＣＤ２５、ＣＣＲ８と強い相関があることが分かった。対照的に、ＣＤ９６とＰＶＲＩＧは、Ｔ細胞とＮＫ細胞のサブセット全体で幅広い発現を示した。特定のＣＤ２２６軸メンバー（すなわち、Ｔｒｅｇ細胞上のＴＩＧＩＴ）の発現プロファイルは腫瘍全体で比較的一貫していたにもかかわらず、特定の適応症に特有の細胞サブセット／クラスターもいくつか同定された。

【０７９４】

材料および方法

様々なガンの適応症に由来する腫瘍サンプル（１０４）を、特注の４６パラメータＣｙＴＯＦパネルを用いて免疫型分類した。ＦｌｏｗＳＯＭ、ＵＭＡＰ、ｔＳＮＥを含む一連の高次元分析ツールを用いて、各受容体の明確な発現プロファイルを明らかにした。特筆すべきは、この研究は６つの別々の実験を包含し、実験間のバッチ効果を評価するために参照対照（健康なＰＢＭＣ）を用いたことである。

【０７９５】

すべての材料は、Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ社（ＤＬＳ、Ｈｕｎｔｓｖｉｌｌｅ、ＡＬ）から、前処理／分離した凍結保存サンプルとして購入した。すべてのサンプルは未処置であった。染色当日、サンプルを解凍し、生体外で直接染色した。著しい物質損失を防ぐため、サンプルを染色後４８時間以内にＣｙＴＯＦに取り込んだ。一部の患者では、適合する末梢血単核球（ＰＢＭＣ）も採取し、解析した（データはここには示していない）。解析した腫瘍の種類を以下の表１１に示す。

【０７９６】

【表１２】

表１１．ガン患者サンプル

徴候	腫瘍の情報
膀胱 (n=5)	原発性腫瘍
乳 (n=5)	原発性腫瘍
ccRCC (n=13)	原発性腫瘍
頸部 (n=3)	原発性腫瘍
CRC (n=5)	原発性腫瘍
EC (n=2)	原発性腫瘍
胃 (n=10)	原発性腫瘍
HNSCC (n=9)	原発性腫瘍
肝臓 (n=5)	原発性腫瘍
肺 SCC (n=7)	原発性腫瘍
メラノーマ (n=6)	転移性のリンパ節
NSCLC (n=24)	原発性腫瘍
卵巣 (n=10)	原発性腫瘍

【０７９７】

細胞の解凍

凍結細胞を３７℃の水浴中で融解し、１ｍＬの予め加温したＡＩＭ－Ｖ培地にゆっくりと加え、さらに９ｍＬのＡＩＭ－Ｖ培地を細胞に加えた。その後、細胞を３００ｘｇ、室温で５分間遠心し、１ｍＬ ＡＩＭ－Ｖ培地に再懸濁し、７０μＭフィルターでろ過した。洗浄ステップを１０ｍＬのＡＩＭ－Ｖ培地で繰り返した。Ｖｉ－Ｃｅｌｌセルカウンターを用いて、１：１０希釈で細胞を数えた。細胞数に応じて、２００μＬ Ｃｅｌｌ Ｓｔａｉｎｉｎｇ Ｂｕｆｆｅｒ中の２～４ｅ^{6}個の細胞を丸底ポリスチレン９６ウェルプレートのウェルに添加した。

【０７９８】

細胞の染色

固定前のすべての遠心工程を、３００×ｇ、室温で３分間行った。２００μｌのＰＢＳで１回洗浄した後、細胞を１００μｌの生存率染色液（ＰＢＳ中 １：４０００ Ｃｉｓｐｌａｔｉｎ－１９８Ｐｔ）に再懸濁し、室温で５分間インキュベートした。細胞を２００μｌ Ｃｅｌｌ Ｓｔａｉｎｉｎｇ Ｂｕｆｆｅｒで２回洗浄した。

【０７９９】

細胞を５μＬのＨｕｍａｎ ＴｒｕＳｔａｉｎ ＦｃＸを含む４５μＬのＣｅｌｌ Ｓｔａｉｎｉｎｇ Ｂｕｆｆｅｒに再懸濁し、室温で１０分間インキュベートした。その後、５０μＬの一次表面抗体カクテルを、パネル最適化の際に経験的に決定した抗体希釈度で細胞懸濁液に直接添加し、室温で３０分間インキュベートした。このステップの間、各サンプルを、ライブバーコーディングとその後のＣｙＴＯＦ取得のためのマルチプレックス化のために、カドミウム同位体で標識したＣＤ４５抗体で染色した。その後、細胞を２００μｌ Ｃｅｌｌ Ｓｔａｉｎｉｎｇ Ｂｕｆｆｅｒで２回洗浄し、２μＬの抗ＦＩＴＣを含む１００μＬ Ｃｅｌｌ Ｓｔａｉｎｉｎｇ Ｂｕｆｆｅｒに再懸濁し、室温で２０分間インキュベートした。

【０８００】

その後、細胞を２００μｌのＣｅｌｌ Ｓｔａｉｎｉｎｇ Ｂｕｆｆｅｒで２回洗浄し、１００ｕＬの新しく調製した１×Ｆｉｘ／Ｐｅｒｍ溶液に再懸濁し、４℃で４５分間インキュベートした。固定後の全ての遠心工程を、８００×ｇ、３分間、室温で行った。インキュベーション後、細胞を１００μＬの１×Ｐｅｒｍ／Ｗａｓｈバッファーで２回洗浄し、５０μＬの細胞内抗体カクテルをパネル最適化の際に経験的に決定した抗体希釈度で細

胞懸濁液に添加し、室温で３０分間インキュベートした。細胞を２００μＬの１×Ｐｅｒｍ／Ｗａｓｈバッファーで２回洗浄し、ＭａｘＰａｒ Ｆｉｘ／Ｐｅｒｍ Ｂｕｆｆｅｒ中１：２０００のＤＮＡ Ｉｎｔｅｒｃａｌａｔｏｒ溶液２００μＬに再懸濁し、４℃で一晩インキュベートした。

【０８０１】

ＣｙＴＯＦ２の取得

マスサイトメトリー取得当日、細胞をＣｅｌｌ Ｓｔａｉｎｉｎｇ Ｂｕｆｆｅｒで２回洗浄し、続いてｍｉｌｌｉＱ水で２回洗浄した。洗浄量はすべて２００μＬで、遠心分離を８００×ｇ、３分間、室温で行った。装置のセットアップとキャリブレーションを行った後、ＣｙＴＯＦ ２．０（Ｆｌｕｉｄｉｇｍ）でサンプルを取得した。解析には、固有のタンパク質を検出する４２チャンネル、ＣＤ４５バーコーディング用の追加チャンネル２つ、および細胞ＩＤマーカー２つを備えたカスタムマスサイトメトリーパネルを使用した（表１２）。

【０８０２】

【表１３】

表１２．通例のマスサイトメトリーパネル

生存WBC ID	PMN	B 細胞	Myeloid	NK 細胞	T 細胞	分化＆記憶		エフェクターの状態	CD226 軸	その他 (IO)
DNA (interc.)	CD15	CD19	CD11b	NKG2D	CD3	CD45RO	CD57	Granz. A	CD96	PD-1
シスプラチン			CD11c	CD56	CD4	CD45RA	CD101	Granz. B	CD226	PD-L1
CD45			CD14	CD16	CD8	TCF1	KLRG1	CD25	TIGIT	CCR8
			CD206		FoxP3	Tbet	CX3CR1	CD38	CD155	ICOS
			HLA-DR			CD27		IFNγ	CD112	
						CD28		Ki67	PVRIG^	
						CD127		CD107a		

^ PVRIGを細胞透過処理後に染色し、最初の４３の解離腫瘍細胞（DTC）を研究した後にパネルにインテグレートした。

【０８０３】

データ取得および解析のワークフロー

サンプルをＣｙＴＯＦ２とＳｕｐｅｒ Ｓａｍｐｌｅｒで取得した。フローサイトメトリー標準（ＦＣＳ）の前処理は、Ｆｌｕｉｄｉｇｍ ＣｙＴＯＦ Ｓｏｆｔｗａｒｅ（ランダム化、正規化、連結）を用いて行った。ダウンストリーム解析および可視化は、ＦｌｏｗＪｏ（uniform manifold approximation and projection（ＵＭＡＰ）およびbiaxial gating）とＡｒｒａｙ ＳｔｕｄｉｏおよびＭｏｒｐｈｅｕｓ（共発現および関連性）を用いて行った。

【０８０４】

結果および結論

上述の発現プロファイリング解析の結果を図２９－３３に示す。

【０８０５】

免疫集団に冠する観察（より広範囲に）：ＣＤ２２６軸メンバーを発現するＴ／ＮＫ細胞の選択的なクラスターが患者サンプル全体に認められ、選択的な集団が特定の適応症に特異的に関連することがわかったが（図２９Ａ～２９Ｄ）、ほとんどの適応症は顕著な不均一性を示した。

【０８０６】

ＣＤ２２６軸の観察：ＴＩＧＩＴは高度に活性化されたＴ細胞／Ｔｒｅｇと最も顕著に関連していた。ＴＩＧＩＴはＣＤ９６／ＰＶＲＩＧ／ＣＤ２２６と比較してＰＤ－１とより密接に相関していた。ＴＩＧＩＴはＰＤ－１と並んで慢性的に刺激されたＮＫ細胞にも見られた。

【０８０７】
ＣＤ９６は幹様（ＴＣＦ１＋）メモリーＴ細胞（ＣＤ４＋とＣＤ８＋の両方）と活性化／シリアルキラーＮＫ細胞の様々な集団に見られた。ＣＤ９６はＮＫ細胞に最も高発現していたが、様々なＴ細胞サブセットにも見られた。
【０８０８】
ＣＤ２２６の発現は軸のメンバー間で比較的異なっていたが、特定のＴ細胞集団（特にＣＤ４＋）ではＣＤ９６と相関していた。
【０８０９】
ＰＶＲＩＧは、ＮＫ細胞集団とＣＤ８＋Ｔ細胞集団全体において低レベルで発現していた。ＰＶＲＩＧを発現するユニークな免疫集団を見つけるためには、さらなる解析が必要である。
【０８１０】
ＣＤ１５５は広範な骨髄性／ＡＰＣ発現を示したが、ＣＤ１１２は免疫集団では検出されなかった。
【０８１１】
配列表
Ｋａｂａｔで定義されたＣＤＲが下線で示される。
【０８１２】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－１　軽鎖可変　アミノ酸配列
【化５】

配列番号１
DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVLHTITFGGGTKVEIK

【０８１３】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－１　重鎖可変　アミノ酸配列
【化６】

配列番号２
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTASYA
QKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYYGDKDPMDVWGQGTTVTVS
S

【０８１４】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－１　軽鎖可変　核酸配列
【化７】

配列番号３
GACATCCAGCTGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTG
ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGA
AGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCG
TGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAG
CCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGTGCTGCACACCATCACT
TTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAG

【０８１５】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－１　重鎖可変　核酸配列

【化８】

配列番号４

CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAA
GGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCGGGACCTTCAGCAGCTACGCCATCAGCTGGGTGAG
GCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGGCATCATCCCCATTTTCGGCAC
CGCCAGCTACGCCCAGAAGTTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGAGCAC
CAGCACCGCCTACATGGAACTCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTAT
TGCGCCAGGGGCGCCGGCTACTACGGCGACAAGGACCCCATGGACGTGTGGGGCCAG
GGCACCACCGTGACTGTGAGCAGC

【０８１６】

４２Ｙ０７３－８６Ｆ０４－３　軽鎖可変　アミノ酸配列

【化９】

配列番号５

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQPYFSPPTFGGGTKVEIK

【０８１７】

４２Ｙ０７３－８６Ｆ０４－３　重鎖可変　アミノ酸配列

【化１０】

配列番号６

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSYNAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIMGTARY
AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLGESGMDVWGQGTTVTVSS

【０８１８】

４２Ｙ０７３－８６Ｆ０４－３　軽鎖可変　核酸配列

【化１１】

配列番号７

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTG
ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGA
AGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCG
TGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAG
CCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCCCTACTTCAGCCCCCCC
ACTTTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAG

【０８１９】

４２Ｙ０７３－８６Ｆ０４－３　重鎖可変　核酸配列

【化１２】

配列番号８
CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAA
GGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCGGGACCTTCAGCTACAACGCCATCAGCTGGGTGAG
GCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGGCATCATCCCCATTATGGGCAC
CGCCAGGTACGCCCAGAAGTTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGAGCAC
CAGCACCGCCTACATGGAACTCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTAT
TGCGCCAGGCTGCTGGGCGAGAGCGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGT
GACTGTGAGCAGC

【０８２０】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０４－４　軽鎖可変　アミノ酸配列
【化１３】

配列番号９
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQPYFSPPTFGGGTKVEIK

【０８２１】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０４－４　重鎖可変　アミノ酸配列
【化１４】

配列番号１０
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFESEAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGRARY
AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLGESGMDVWGQGTTVTVSS

【０８２２】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０４－４　軽鎖可変　核酸配列
【化１５】

配列番号１１
GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTG
ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGA
AGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCG
TGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAG
CCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCCCTACTTCAGCCCCCCC
ACTTTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAG

【０８２３】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０４－４　重鎖可変　核酸配列

【化１６】

配列番号１２
CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAA
GGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCGGGACCTTCGAGAGCGAGGCCATCAGCTGGGTGAG
GCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGGCATCATCCCCATTTTCGGCAG
GGCCAGGTACGCCCAGAAGTTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGAGCAC
CAGCACCGCCTACATGGAACTCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTAT
TGCGCCAGGCTGCTGGGCGAGAGCGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGT
GACTGTGAGCAGC

【０８２４】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０４－５　軽鎖可変　アミノ酸配列
【化１７】

配列番号１３
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQPYFSPPTFGGGTKVEIK

【０８２５】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０４－５　重鎖可変　アミノ酸配列
【化１８】

配列番号１４
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSHAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGRGKY
AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLGESGMDVWGQGTTVTVSS

【０８２６】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０４－５　軽鎖可変　核酸配列
【化１９】

配列番号１５
GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTG
ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGA
AGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCG
TGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAG
CCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCCCTACTTCAGCCCCCCC
ACTTTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAG

【０８２７】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０４－５　重鎖可変　核酸配列

【化２０】

配列番号１６
CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAA
GGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCGGGACCTTCAGCAGCCACGCCATCAGCTGGGTGAG
GCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGGCATCATCCCCATTTTCGGCAG
GGGCAAGTACGCCCAGAAGTTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGAGCAC
CAGCACCGCCTACATGGAACTCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTAT
TGCGCCAGGCTGCTGGGCGAGAGCGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGT
GACTGTGAGCAGC

【０８２８】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０４－６　軽鎖可変　アミノ酸配列
【化２１】

配列番号１７
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQPYFSPPTFGGGTKVEIK

【０８２９】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０４－６　重鎖可変　アミノ酸配列
【化２２】

配列番号１８
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSGHAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGRARY
AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLGESGMDVWGQGTTVTVSS

【０８３０】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０４－６　軽鎖可変　核酸配列
【化２３】

配列番号１９
GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTG
ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGA
AGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCG
TGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAG
CCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCCCTACTTCAGCCCCCCC
ACTTTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAG

【０８３１】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０４－６　重鎖可変　核酸配列

【化２４】

配列番号２０
CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAA
GGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCGGGACCTTCAGCGGCCACGCCATCAGCTGGGTGAG
GCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGGCATCATCCCCATTTTCGGCAG
GGCCAGGTACGCCCAGAAGTTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGAGCAC
CAGCACCGCCTACATGGAACTCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTAT
TGCGCCAGGCTGCTGGGCGAGAGCGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGT
GACTGTGAGCAGC

【０８３２】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０４－１８　軽鎖可変　アミノ酸配列
【化２５】

配列番号２１
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQPYFSPPTFGGGTKVEIK

【０８３３】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０４－１８　重鎖可変　アミノ酸配列
【化２６】

配列番号２２
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSRAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIMGTARY
AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLGESGMDVWGQGTTVTVSS

【０８３４】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０４－１８　軽鎖可変　核酸配列
【化２７】

配列番号２３
GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTG
ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGA
AGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCG
TGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAG
CCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCCCTACTTCAGCCCCCCC
ACTTTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAG

【０８３５】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０４－１８　重鎖可変　核酸配列

【化２８】

配列番号２４

CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAA
GGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCGGGACCTTCAGCAGCAGGGCCATCAGCTGGGTGAG
GCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGGCATCATCCCCATTATGGGCAC
CGCCAGGTACGCCCAGAAGTTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGAGCAC
CAGCACCGCCTACATGGAACTCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTAT
TGCGCCAGGCTGCTGGGCGAGAGCGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGT
GACTGTGAGCAGC

【０８３６】

４２Ｙ０７３－８６Ｆ０４－３３　軽鎖可変　アミノ酸配列

【化２９】

配列番号２５

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQPYFSPPTFGGGTKVEIK

【０８３７】

４２Ｙ０７３－８６Ｆ０４－３３　重鎖可変　アミノ酸配列

【化３０】

配列番号２６

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGILPIFGRANY
AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLGESGMDVWGQGTTVTVSS

【０８３８】

４２Ｙ０７３－８６Ｆ０４－３３　軽鎖可変　核酸配列

【化３１】

配列番号２７

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTG
ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGA
AGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCG
TGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAG
CCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCCCTACTTCAGCCCCCCC
ACTTTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAG

【０８３９】

４２Ｙ０７３－８６Ｆ０４－３３　重鎖可変　核酸配列

【化３２】

配列番号２８
CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAA
GGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCGGGACCTTCAGCAGCTACGCCATCAGCTGGGTGAG
GCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGGCATCCTGCCCATTTTCGGCAG
GGCCAACTACGCCCAGAAGTTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGAGCAC
CAGCACCGCCTACATGGAACTCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTAT
TGCGCCAGGCTGCTGGGCGAGAGCGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGT
GACTGTGAGCAGC

【０８４０】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０４－８８　軽鎖可変　アミノ酸配列
【化３３】

配列番号２９
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQPYFSPPTFGGGTKVEIK

【０８４１】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０４－８８　重鎖可変　アミノ酸配列
【化３４】

配列番号３０
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSSAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGRANY
AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLGESGMDVWGQGTTVTVSS

【０８４２】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０４－８８　軽鎖可変　核酸配列
【化３５】

配列番号３１
GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTG
ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGA
AGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCG
TGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAG
CCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCCCTACTTCAGCCCCCCC
ACTTTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAG

【０８４３】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０４－８８　重鎖可変　核酸配列

【化３６】

配列番号３２
CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAA
GGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCGGGACCTTCAGCAGCAGCGCCATCAGCTGGGTGAG
GCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGGCATCATCCCCATTTTCGGCAG
GGCCAACTACGCCCAGAAGTTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGAGCAC
CAGCACCGCCTACATGGAACTCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTAT
TGCGCCAGGCTGCTGGGCGAGAGCGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGT
GACTGTGAGCAGC

【０８４４】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－３　軽鎖可変　アミノ酸配列
【化３７】

配列番号３３
DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVLHTITFGGGTKVEIK

【０８４５】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－３　重鎖可変　アミノ酸配列
【化３８】

配列番号３４
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFVNYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPALGTANY
AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYYGDKDPMDVWGQGTTVTV
SS

【０８４６】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－３　軽鎖可変　核酸配列
【化３９】

配列番号３５
GACATCCAGCTGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTG
ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGA
AGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCG
TGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAG
CCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGTGCTGCACACCATCACT
TTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAG

【０８４７】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－３　重鎖可変　核酸配列

【化４０】

配列番号３６
CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAA
GGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCGGGACCTTCGTGAACTACGCCATCAGCTGGGTGAG
GCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGGCATCATCCCCGCCCTGGGCAC
CGCCAACTACGCCCAGAAGTTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGAGCAC
CAGCACCGCCTACATGGAACTCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTAT
TGCGCCAGGGGCGCCGGCTACTACGGCGACAAGGACCCCATGGACGTGTGGGGCCAG
GGCACCACCGTGACTGTGAGCAGC

【０８４８】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－４　軽鎖可変　アミノ酸配列
【化４１】

配列番号３７
DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVLHTITFGGGTKVEIK

【０８４９】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－４　重鎖可変　アミノ酸配列
【化４２】

配列番号３８
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSEYAIHWVRQAPGQGLEWMGNIIPIFGTAGYA
QKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYYGDKDPMDVWGQGTTVTVS
S

【０８５０】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－４　軽鎖可変　核酸配列
【化４３】

配列番号３９
GACATCCAGCTGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTG
ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGA
AGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCG
TGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAG
CCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGTGCTGCACACCATCACT
TTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAG

【０８５１】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－４　重鎖可変　核酸配列

【化４４】

配列番号４０
CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAA
GGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCGGGACCTTCAGCGAGTACGCCATCCACTGGGTGAG
GCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCAACATCATCCCCATTTTCGGCACC
GCCGGCTACGCCCAGAAGTTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGAGCACC
AGCACCGCCTACATGGAACTCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATT
GCGCCAGGGGCGCCGGCTACTACGGCGACAAGGACCCCATGGACGTGTGGGGCCAG
GGCACCACCGTGACTGTGAGCAGC

【０８５２】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－８　軽鎖可変　アミノ酸配列
【化４５】

配列番号４１
DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVLHTITFGGGTKVEIK

【０８５３】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－８　重鎖可変　アミノ酸配列
【化４６】

配列番号４２
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFWLYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPQLGTANY
AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYYGDKDPMDVWGQGTTVTV
SS

【０８５４】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－８　軽鎖可変　核酸配列
【化４７】

配列番号４３
GACATCCAGCTGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTG
ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGA
AGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCG
TGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAG
CCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGTGCTGCACACCATCACT
TTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAG

【０８５５】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－８　重鎖可変　核酸配列

【化４８】

配列番号４４

CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAA
GGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCGGGACCTTCTGGCTGTACGCCATCAGCTGGGTGAG
GCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGGCATCATCCCCCAGCTGGGCAC
CGCCAACTACGCCCAGAAGTTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGAGCAC
CAGCACCGCCTACATGGAACTCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTAT
TGCGCCAGGGGCGCCGGCTACTACGGCGACAAGGACCCCATGGACGTGTGGGGCCAG
GGCACCACCGTGACTGTGAGCAGC

【０８５６】

４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－１７　軽鎖可変　アミノ酸配列

【化４９】

配列番号４５

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVLHTITFGGGTKVEIK

【０８５７】

４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－１７　重鎖可変　アミノ酸配列

【化５０】

配列番号４６

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFREYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPVFGTANY
AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYYGDKDPMDVWGQGTTVTV
SS

【０８５８】

４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－１７　軽鎖可変　核酸配列

【化５１】

配列番号４７

GACATCCAGCTGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTG
ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGA
AGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCG
TGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAG
CCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGTGCTGCACACCATCACT
TTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAG

【０８５９】

４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－１７　重鎖可変　核酸配列

【化５２】

配列番号４８
CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAA
GGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCGGGACCTTCAGGGAGTACGCCATCAGCTGGGTGAG
GCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGGCATCATCCCCGTGTTCGGCAC
CGCCAACTACGCCCAGAAGTTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGAGCAC
CAGCACCGCCTACATGGAACTCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTAT
TGCGCCAGGGGCGCCGGCTACTACGGCGACAAGGACCCCATGGACGTGTGGGGCCAG
GGCACCACCGTGACTGTGAGCAGC

【０８６０】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－２２　軽鎖可変　アミノ酸配列
【化５３】

配列番号４９
DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVLHTITFGGGTKVEIK

【０８６１】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－２２　重鎖可変　アミノ酸配列
【化５４】

配列番号５０
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDSYAMHWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTAW
YAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYYGDKDPMDVWGQGTTVT
VSS

【０８６２】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－２２　軽鎖可変　核酸配列
【化５５】

配列番号５１
GACATCCAGCTGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTG
ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGA
AGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCG
TGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAG
CCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGTGCTGCACACCATCACT
TTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAG

【０８６３】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－２２　重鎖可変　核酸配列

【化５６】

配列番号５２

CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCGCCAGCGTGAA
GGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTTCGACAGCTACGCCATGCACTGGGTGAGG
CAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGGCATCATCCCCATTTTCGGCACC
GCCTGGTACGCCCAGAAGTTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGAGCACC
AGCACCGCCTACATGGAACTCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATT
GCGCCAGGGGCGCCGGCTACTACGGCGACAAGGACCCCATGGACGTGTGGGGCCAG
GGCACCACCGTGACTGTGAGCAGC

【０８６４】

４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－４７　軽鎖可変　アミノ酸配列

【化５７】

配列番号５３

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVLHTITFGGGTKVEIK

【０８６５】

４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－４７　重鎖可変　アミノ酸配列

【化５８】

配列番号５４

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSQYAIHWVRQAPGQGLEWMGVIIPIFGKANY
AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYYGDKDPMDVWGQGTTVTV
SS

【０８６６】

４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－４７　軽鎖可変　核酸配列

【化５９】

配列番号５５

GACATCCAGCTGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTG
ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGA
AGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCG
TGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAG
CCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGTGCTGCACACCATCACT
TTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAG

【０８６７】

４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－４７　重鎖可変　核酸配列

【化６０】

配列番号５６
CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAA
GGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCGGGACCTTCAGCCAGTACGCCATCCACTGGGTGAG
GCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGTGATCATCCCCATTTTCGGCAAG
GCCAACTACGCCCAGAAGTTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGAGCACC
AGCACCGCCTACATGGAACTCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATT
GCGCCAGGGGCGCCGGCTACTACGGCGACAAGGACCCCATGGACGTGTGGGGCCAG
GGCACCACCGTGACTGTGAGCAGC

【０８６８】
４２Ｙ０７３－２Ｂ０４－４６　軽鎖可変　アミノ酸配列
【化６１】

配列番号５７
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARF
SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQLDNWPITFGGGTKVEIK

【０８６９】
４２Ｙ０７３－２Ｂ０４－４６　重鎖可変　アミノ酸配列
【化６２】

配列番号５８
QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFRRYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDGWGSTNY
NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGSVDFWSGSDYYYYMDVWGKG
ATVTVSS

【０８７０】
４２Ｙ０７３－２Ｂ０４－４６　軽鎖可変　核酸配列
【化６３】

配列番号５９
GAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCCGCAACCCTGTCCCTGAGCCCCGGCGAAAGGGCC
ACTCTGAGCTGCAGGGCCAGCCAGAGCGTGAGCAGCTACCTCGCCTGGTACCAGCAG
AAGCCCGGCCAGGCCCCTAGGCTGCTGATCTACGACGCCAGCAAGAGGGCCACCGGC
ATTCCCGCCAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCA
GCCTGGAGCCCGAGGACTTCGCCGTCTACTACTGCCAGCAGCTGGACAACTGGCCC
ATCACCTTCGGGGGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAG

【０８７１】
４２Ｙ０７３－２Ｂ０４－４６　重鎖可変　核酸配列

【化６４】

配列番号６０
CAGGTGCAGCTGCAGCAGTGGGGCGCCGGACTGCTGAAGCCCAGCGAGACCCTGAG
CCTGACCTGCGCCGTGTACGGCGGGTCCTTCAGGAGGTACTACTGGAGCTGGATCAGG
CAGCCCCCCGGCAAAGGCCTGGAGTGGATCGGCGAGATCGACGGCTGGGGCAGCAC
CAACTACAACCCCAGCCTCAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGACACCAGCAAGAAC
CAGTTCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCCGACACCGCCGTGTACTATTGCG
CCAGGGGCGGCAGCGTGGACTTCTGGAGCGGCAGCGACTACTACTACTACATGGACGT
GTGGGGCAAGGGCGCCACCGTCACCGTGAGCAGC

【０８７２】
４２Ｙ０７３－１Ａ０１－８５　軽鎖可変　アミノ酸配列
【化６５】

配列番号６１
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSLYPPRTFGGGTKVEIK

【０８７３】
４２Ｙ０７３－１Ａ０１－８５　重鎖可変　アミノ酸配列
【化６６】

配列番号６２
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYPMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGFTS
YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARETAYYTTKGNWFDPWGQGTLV
TVSA

【０８７４】
４２Ｙ０７３－１Ａ０１－８５　軽鎖可変　核酸配列
【化６７】

配列番号６３
GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTG
ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGA
AGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCG
TGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAG
CCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCCTGTACCCCCCC
AGGACTTTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAG

【０８７５】
４２Ｙ０７３－１Ａ０１－８５　重鎖可変　核酸配列

【化６８】

配列番号６４

CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAAAAGCCCGGCGCCAGCGTGAA
GGTCAGCTGCAAGGCCTCCGGGTACACCTTCACCAGCTACCCCATGCACTGGGTGAGG
CAGGCCCCCGGCCAGGGCCTCGAGTGGATGGGCATCATCAACCCCAGCGGAGGCTTC
ACCAGCTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGGGTGACCATGACAAGGGACACCAGCACC
AGCACCGTGTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTATTACT
GCGCAAGGGAGACCGCCTACTACACCACCAAGGGCAACTGGTTCGACCCCTGGGGCC
AGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCGCC

【０８７６】

４２Ｙ０７３－１Ａ０１－９７　軽鎖可変　アミノ酸配列

【化６９】

配列番号６５

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSLYPPRTFGGGTKVEIK

【０８７７】

４２Ｙ０７３－１Ａ０１－９７　重鎖可変　アミノ酸配列

【化７０】

配列番号６６

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRAAMHWVRQAPGQGLEWMGIINPAGGYTS
YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARETAYYTTKGNWFDPWGQGTLV
TVSS

【０８７８】

４２Ｙ０７３－１Ａ０１－９７　軽鎖可変　核酸配列

【化７１】

配列番号６７

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTG
ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGA
AGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCG
TGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAG
CCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCCTGTACCCCCCCAGG
ACTTTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAG

【０８７９】

４２Ｙ０７３－１Ａ０１－９７　重鎖可変　核酸配列

【化７２】

配列番号６８
CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAAAAGCCCGGCGCCAGCGTGAA
GGTCAGCTGCAAGGCCTCCGGGTACACCTTCACCAGGGCCGCCATGCACTGGGTGAG
GCAGGCCCCCGGCCAGGGCCTCGAGTGGATGGGCATCATCAACCCCGCCGGAGGCTA
CACCAGCTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGGGTGACCATGACAAGGGACACCAGCAC
CAGCACCGTGTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTATTAC
TGCGCAAGGGAGACCGCCTACTACACCACCAAGGGCAACTGGTTCGACCCCTGGGGC
CAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCTCT

【０８８０】
４２Ｙ０７３－１Ａ０１－１００　軽鎖可変　アミノ酸配列
【化７３】

配列番号６９
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSLYPPRTFGGGTKVEIK

【０８８１】
４２Ｙ０７３－１Ａ０１－１００　重鎖可変　アミノ酸配列
【化７４】

配列番号７０
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYRMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGLTQ
YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARETAYYTTKGNWFDPWGQGTLV
TVSS

【０８８２】
４２Ｙ０７３－１Ａ０１－１００　軽鎖可変　核酸配列
【化７５】

配列番号７１
GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTG
ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGA
AGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCG
TGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAG
CCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCCTGTACCCCCCCCAGG
ACTTTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAG

【０８８３】
４２Ｙ０７３－１Ａ０１－１００　重鎖可変　核酸配列

【化７６】

配列番号７２

CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAAAAGCCCGGCGCCAGCGTGAA
GGTCAGCTGCAAGGCCTCCGGGTACACCTTCACCACCTACAGGATGCACTGGGTGAGG
CAGGCCCCCGGCCAGGGCCTCGAGTGGATGGGCATCATCAACCCCAGCGGAGGCCTG
ACCCAGTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGGGTGACCATGACAAGGGACACCAGCACC
AGCACCGTGTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTATTACT
GCGCAAGGGAGACCGCCTACTACACCACCAAGGGCAACTGGTTCGACCCCTGGGGCC
AGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCTCT

【０８８４】

４２Ｙ０７３－１Ａ０１－１０３　軽鎖可変　アミノ酸配列

【化７７】

配列番号７３

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSLYPPRTFGGGTKVEIK

【０８８５】

４２Ｙ０７３－１Ａ０１－１０３　重鎖可変　アミノ酸配列

【化７８】

配列番号７４

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTAYQMHWVRQAPGQGLEWMGIINPAGGWTS
YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARETAYYTTKGNWFDPWGQGTLV
TVSS

【０８８６】

４２Ｙ０７３－１Ａ０１－１０３　軽鎖可変　核酸配列

【化７９】

配列番号７５

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTG
ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGA
AGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCG
TGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAG
CCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCCTGTACCCCCCCCAGG
ACTTTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAG

【０８８７】

４２Ｙ０７３－１Ａ０１－１０３　重鎖可変　核酸配列

【化８０】

配列番号７６
CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAAAAGCCCGGCGCCAGCGTGAA
GGTCAGCTGCAAGGCCTCCGGGTACACCTTCACCGCCTACCAGATGCACTGGGTGAGG
CAGGCCCCCGGCCAGGGCCTCGAGTGGATGGGCATCATCAACCCCGCCGGAGGCTGG
ACCAGCTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGGGTGACCATGACAAGGGACACCAGCACC
AGCACCGTGTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTATTACT
GCGCAAGGGAGACCGCCTACTACACCACCAAGGGCAACTGGTTCGACCCCTGGGGCC
AGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCTCT

【０８８８】
４２Ｙ０７３－１Ａ０１－１２６　軽鎖可変　アミノ酸配列
【化８１】

配列番号７７
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSLYPPRTFGGGTKVEIK

【０８８９】
４２Ｙ０７３－１Ａ０１－１２６　重鎖可変　アミノ酸配列
【化８２】

配列番号７８
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYNMHWVRQAPGQGLEWMGWINPAGGST
SYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARETAYYTTKGNWFDPWGQGTL
VTVSA

【０８９０】
４２Ｙ０７３－１Ａ０１－１２６　軽鎖可変　核酸配列
【化８３】

配列番号７９
GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTG
ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGA
AGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCG
TGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAG
CCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCCTGTACCCCCCCAGG
ACTTTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAG

【０８９１】
４２Ｙ０７３－１Ａ０１－１２６　重鎖可変　核酸配列

【化８４】

配列番号８０
CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAAAAGCCCGGCGCCAGCGTGAA
GGTCAGCTGCAAGGCCTCCGGGTACACCTTCACCAGGTACAACATGCACTGGGTGAGG
CAGGCCCCCGGCCAGGGCCTCGAGTGGATGGGCTGGATCAACCCCGCCGGAGGCAG
CACCAGCTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGGGTGACCATGACAAGGGACACCAGCAC
CAGCACCGTGTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTATTAC
TGCGCAAGGGAGACCGCCTACTACACCACCAAGGGCAACTGGTTCGACCCCTGGGGC
CAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCGCC

【０８９２】
４２Ｙ０７３－１Ａ０１－１９１　軽鎖可変　アミノ酸配列
【化８５】

配列番号８１
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSLYPPRTFGGGTKVEIK

【０８９３】
４２Ｙ０７３－１Ａ０１－１９１　重鎖可変　アミノ酸配列
【化８６】

配列番号８２
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTKYRMHWVRQAPGQGLEWMGIINPQGGSTS
YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARETAYYTTKGNWFDPWGQGTLV
TVSA

【０８９４】
４２Ｙ０７３－１Ａ０１－１９１　軽鎖可変　核酸配列
【化８７】

配列番号８３
GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTG
ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGA
AGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCG
TGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAG
CCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCCTGTACCCCCCCAGG
ACTTTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAG

【０８９５】
４２Ｙ０７３－１Ａ０１－１９１　重鎖可変　核酸配列

【化８８】

配列番号８４
CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAAAAGCCCGGCGCCAGCGTGAA
GGTCAGCTGCAAGGCCTCCGGGTACACCTTCACCAAGTACAGGATGCACTGGGTGAGG
CAGGCCCCCGGCCAGGGCCTCGAGTGGATGGGCATCATCAACCCCCAGGGAGGCAGC
ACCAGCTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGGGTGACCATGACAAGGGACACCAGCACC
AGCACCGTGTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTATTACT
GCGCAAGGGAGACCGCCTACTACACCACCAAGGGCAACTGGTTCGACCCCTGGGGCC
AGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCGCC

【０８９６】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６　軽鎖可変　アミノ酸配列
【化８９】

配列番号８５
DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVLHTITFGGGTKVEIK

【０８９７】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６　重鎖可変　アミノ酸配列
【化９０】

配列番号８６
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFVEYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPAFGTAQY
AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYYGDKDPMDVWGQGTTVTV
SS

【０８９８】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６　軽鎖可変　核酸配列
【化９１】

配列番号８７
GACATCCAGCTGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTG
ACCATCACCTGCA GGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAG
AAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCT GATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGC
GTGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAC TTCACCCTGACCATCAGC
AGCCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGTGCTGCACACCATCA
CTTTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAG

【０８９９】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６　重鎖可変　核酸配列

【化９２】

配列番号８８
CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAA
GGTGAGCTGCAAGG CCTCCGGCGGGACCTTCGTGGAGTACGCCATCAGCTGGGTGA
GGCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTG GATGGGCGGCATCATCCCCGCCTTCGGC
ACCGCCCAGTACGCCCAGAAGTTCCAGGGAAGGGTCACCATC ACCGCCGACGAGAGC
ACCAGCACCGCCTACATGGAACTCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACT
ATTGCGCCAGGGGAGCCGGCTACTACGGCGACAAGGACCCCATGGACGTGTGGGGCC
AGGGCACCAC CGTGACTGTGAGCAGC

【０９００】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－１６　軽鎖可変　アミノ酸配列
【化９３】

配列番号８９
DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVLHTITFGGGTKVEIK

【０９０１】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－１６　重鎖可変　アミノ酸配列
【化９４】

配列番号９０
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNEYAISWVRQAPGQGLEWMGGIVPVFGTAK
YAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYYGDKDPMDVWGQGTTVT
VSS

【０９０２】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－１６　軽鎖可変　核酸配列
【化９５】

配列番号９１
GACATCCAGCTGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTG
ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGA
AGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCG
TGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAG
CCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGTGCTGCACACCATCACT
TTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAG

【０９０３】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－１６　重鎖可変　核酸配列

【化９６】

配列番号９２
CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAA
GGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCGGGACCTTCAACGAGTACGCCATCAGCTGGGTGAG
GCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGGCATCGTGCCCGTGTTCGGCAC
CGCCAAGTACGCCCAGAAGTTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGAGCAC
CAGCACCGCCTACATGGAACTCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTAT
TGCGCCAGGGGCGCCGGCTACTACGGCGACAAGGACCCCATGGACGTGTGGGGCCAG
GGCACCACCGTGACTGTGAGCAGC

【０９０４】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０４－２３　軽鎖可変　アミノ酸配列
【化９７】

配列番号９３
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQPYFSPPTFGGGTKVEIK

【０９０５】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０４－２３　重鎖可変　アミノ酸配列
【化９８】

配列番号９４
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSGYPISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIMGTARY
AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLGESGMDVWGQGTTVTVSS

【０９０６】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０４－２３　軽鎖可変　核酸配列
【化９９】

配列番号９５
GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTG
ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGA
AGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCG
TGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAG
CCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCCCTACTTCAGCCCCCCC
ACTTTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAG

【０９０７】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０４－２３　重鎖可変　核酸配列

【化１００】

配列番号９６
CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAA
GGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCGGGACCTTCAGCGGCTACCCCATCAGCTGGGTGAG
GCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGGCATCATCCCCATTATGGGCAC
CGCCAGGTACGCCCAGAAGTTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGAGCAC
CAGCACCGCCTACATGGAACTCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTAT
TGCGCCAGGCTGCTGGGCGAGAGCGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGT
GACTGTGAGCAGC

【０９０８】
ＣＤＲＬ１　アミノ酸配列１
【化１０１】

配列番号９７
RASQSISSYLN

【０９０９】
ＣＤＲＬ１　アミノ酸配列２
【化１０２】

配列番号９８
RASQSVSSYLA

【０９１０】
ＣＤＲＬ２　アミノ酸配列１
【化１０３】

配列番号９９
AASSLQS

【０９１１】
ＣＤＲＬ２　アミノ酸配列２
【化１０４】

配列番号１００
DASKRAT

【０９１２】
ＣＤＲＬ３　アミノ酸配列１
【化１０５】

配列番号１０１
QQVLHTIT

【０９１３】
ＣＤＲＬ３　アミノ酸配列２

【化１０６】

配列番号１０２
QQPYFSPPT

【０９１４】
ＣＤＲＬ３　アミノ酸配列３
【化１０７】

配列番号１０３
QQLDNWPIT

【０９１５】
ＣＤＲＬ３　アミノ酸配列４
【化１０８】

配列番号１０４
QQSLYPPRT

【０９１６】
ＣＤＲＨ１　アミノ酸配列１
【化１０９】

配列番号１０５
SYAIS

【０９１７】
ＣＤＲＨ１　アミノ酸配列２
【化１１０】

配列番号１０６
YNAIS

【０９１８】
ＣＤＲＨ１　アミノ酸配列３
【化１１１】

配列番号１０７
SEAIS

【０９１９】
ＣＤＲＨ１　アミノ酸配列４

【化１１２】

配列番号１０８
SHAIS

【０９２０】
ＣＤＲＨ１　アミノ酸配列５
【化１１３】

配列番号１０９
GHAIS

【０９２１】
ＣＤＲＨ１　アミノ酸配列６
【化１１４】

配列番号１１０
SRAIS

【０９２２】
ＣＤＲＨ１　アミノ酸配列７
【化１１５】

配列番号１１１
SSAIS

【０９２３】
ＣＤＲＨ１　アミノ酸配列８
【化１１６】

配列番号１１２
NYAIS

【０９２４】
ＣＤＲＨ１　アミノ酸配列９
【化１１７】

配列番号１１３
EYAIH

【０９２５】
ＣＤＲＨ１　アミノ酸配列１０

【化１１８】

配列番号１１４
LYAIS

【０９２６】
ＣＤＲＨ１　アミノ酸配列１１
【化１１９】

配列番号１１５
EYAIS

【０９２７】
ＣＤＲＨ１　アミノ酸配列１２
【化１２０】

配列番号１１６
SYAMH

【０９２８】
ＣＤＲＨ１　アミノ酸配列１３
【化１２１】

配列番号１１７
QYAIH

【０９２９】
ＣＤＲＨ１　アミノ酸配列１４
【化１２２】

配列番号１１８
RYYWS

【０９３０】
ＣＤＲＨ１　アミノ酸配列１５
【化１２３】

配列番号１１９
SYPMH

【０９３１】
ＣＤＲＨ１　アミノ酸配列１６

【化１２４】

配列番号１２０
RAAMH

【０９３２】
ＣＤＲＨ１　アミノ酸配列１７
【化１２５】

配列番号１２１
TYRMH

【０９３３】
ＣＤＲＨ１　アミノ酸配列１８
【化１２６】

配列番号１２２
AYQMH

【０９３４】
ＣＤＲＨ１　アミノ酸配列１９
【化１２７】

配列番号１２３
RYNMH

【０９３５】
ＣＤＲＨ１　アミノ酸配列２０
【化１２８】

配列番号１２４
KYRMH

【０９３６】
ＣＤＲＨ１　アミノ酸配列２１
【化１２９】

配列番号１２５
GYPIS

【０９３７】
ＣＤＲＨ２　アミノ酸配列１

【化１３０】

配列番号１２６
GIIPIFGTASYAQKFQG

【０９３８】
ＣＤＲＨ２　アミノ酸配列２
【化１３１】

配列番号１２７
GIIPIMGTARYAQKFQG

【０９３９】
ＣＤＲＨ２　アミノ酸配列３
【化１３２】

配列番号１２８
GIIPIFGRARYAQKFQG

【０９４０】
ＣＤＲＨ２　アミノ酸配列４
【化１３３】

配列番号１２９
GIIPIFGRGKYAQKFQG

【０９４１】
ＣＤＲＨ２　アミノ酸配列５
【化１３４】

配列番号１３０
GILPIFGRANYAQKFQG

【０９４２】
ＣＤＲＨ２　アミノ酸配列６
【化１３５】

配列番号１３１
GIIPIFGRANYAQKFQG

【０９４３】
ＣＤＲＨ２　アミノ酸配列７
【化１３６】

配列番号１３２
GIIPALGTANYAQKFQG

【０９４４】
ＣＤＲＨ２　アミノ酸配列８
【化１３７】

配列番号１３３
NIIPIFGTAGYAQKFQG

【０９４５】
ＣＤＲＨ２　アミノ酸配列９
【化１３８】

配列番号１３４
GIIPQLGTANYAQKFQG

【０９４６】
ＣＤＲＨ２　アミノ酸配列１０
【化１３９】

配列番号１３５
GIIPVFGTANYAQKFQG

【０９４７】
ＣＤＲＨ２　アミノ酸配列１１
【化１４０】

配列番号１３６
GIIPIFGTAWYAQKFQG

【０９４８】
ＣＤＲＨ２　アミノ酸配列１２
【化１４１】

配列番号１３７
VIIPIFGKANYAQKFQG

【０９４９】
ＣＤＲＨ２　アミノ酸配列１３
【化１４２】

配列番号１３８
EIDGWGSTNYNPSLKS

【０９５０】
ＣＤＲＨ２　アミノ酸配列１４
【化１４３】

配列番号１３９
IINPSGGFTSYAQKFQG

【０９５１】
ＣＤＲＨ２　アミノ酸配列１５
【化１４４】

配列番号１４０
IINPAGGYTSYAQKFQG

【０９５２】
ＣＤＲＨ２　アミノ酸配列１６
【化１４５】

配列番号１４１
IINPSGGLTQYAQKFQG

【０９５３】
ＣＤＲＨ２　アミノ酸配列１７
【化１４６】
配列番号１４２
IINPAGGWTSYAQKFQG

【０９５４】
ＣＤＲＨ２　アミノ酸配列１８
【化１４７】

配列番号１４３
WINPAGGSTSYAQKFQG

【０９５５】
ＣＤＲＨ２　アミノ酸配列１９
【化１４８】

配列番号１４４
IINPQGGSTSYAQKFQG

【０９５６】
ＣＤＲＨ２　アミノ酸配列２０
【化１４９】

配列番号１４５
GIIPAFGTAQYAQKFQG

【０９５７】
ＣＤＲＨ２　アミノ酸配列２１

【化１５０】

配列番号１４６
GIVPVFGTAKYAQKFQG

【０９５８】
ＣＤＲＨ３　アミノ酸配列１
【化１５１】

配列番号１４７
GAGYYGDKDPMDV

【０９５９】
ＣＤＲＨ３　アミノ酸配列２
【化１５２】

配列番号１４８
LLGESGMDV

【０９６０】
ＣＤＲＨ３　アミノ酸配列３
【化１５３】

配列番号１４９
GGSVDFWSGSDYYYYMDV

【０９６１】
ＣＤＲＨ３　アミノ酸配列４
【化１５４】

配列番号１５０
ETAYYTTKGNWFDP

【０９６２】
ＰＤ－１アンタゴニスト　ＣＤＲＨ１
【化１５５】

配列番号１５１
SYDMS

【０９６３】
ＰＤ－１アンタゴニスト　ＣＤＲＨ２

【化１５６】

配列番号１５２
TISGGGSYTYYQDSVKG

【０９６４】
ＰＤ－１アンタゴニスト　ＣＤＲＨ３
【化１５７】

配列番号１５３
PYYAMDY

【０９６５】
ＰＤ－１アンタゴニスト　ＣＤＲＬ１
【化１５８】

配列番号１５４
KASQDVGTAVA

【０９６６】
ＰＤ－１アンタゴニスト　ＣＤＲＬ２
【化１５９】

配列番号１５５
WASTLHT

【０９６７】
ＰＤ－１アンタゴニスト　ＣＤＲＬ３
【化１６０】

配列番号１５６
QHYSSYPWT

【０９６８】
ＰＤ－１アンタゴニスト　代替的ＣＤＲＬ３
【化１６１】

配列番号１５７
QHYNSYPWT

【０９６９】
ＰＤ－１アンタゴニスト　重鎖可変領域

【化１６２】

配列番号１５８
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGSYTY
YQDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPYYAMDYWGQGTTVTVSS

【０９７０】
ＰＤ－１アンタゴニスト　軽鎖可変領域
【化１６３】

配列番号１５９
DIQLTQSPSFLSAYVGDRVTITCKASQDVGTAVAWYQQKPGKAPKLLIYWASTLHTGVPSRF
SGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQHYSSYPWTFGQGTKLEIK

【０９７１】
ＰＤ－１アンタゴニスト　モノクローナル抗体　重鎖
【化１６４】

配列番号１６０
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGSYTY
YQDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPYYAMDYWGQGTTVTVSSAST
KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

【０９７２】
ＰＤ－１アンタゴニスト　モノクローナル抗体　軽鎖
【化１６５】

配列番号１６１
DIQLTQSPSFLSAYVGDRVTITCKASQDVGTAVAWYQQKPGKAPKLLIYWASTLHTGVPSRF
SGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQHYSSYPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ
LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA
DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【０９７３】
Ｎ３８０Ｄ改変を有するＰＤ－１アンタゴニスト　重鎖配列

【化１６６】

配列番号１６２
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGSYTY
YQDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPYYAMDYWGQGTTVTVSSAST
KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

【０９７４】
Ｎ３８５Ｄ改変を有するＰＤ－１アンタゴニスト　軽鎖配列
【化１６７】

配列番号１６３
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGSYTY
YQDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPYYAMDYWGQGTTVTVSSAST
KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEDNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

【０９７５】
ＮＮ３８０ＤおよびＮ３８５Ｄ改変を有するＰＤ－１アンタゴニスト　重鎖配列
【化１６８】

配列番号１６４
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGSYTY
YQDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPYYAMDYWGQGTTVTVSSAST
KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESDGQPEDNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

【０９７６】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６　全長重鎖　アミノ酸配列

【化１６９】

配列番号１６５
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFVEYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPAFGTAQY
AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYYGDKDPMDVWGQGTTVTV
SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【０９７７】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６　全長軽鎖　アミノ酸配列
【化１７０】

配列番号１６６
DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVLHTITFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK
SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY
EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【０９７８】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６　全長重鎖　ＤＮＡ配列

【化１７１】

配列番号１６７

CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAA
GGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCGGGACCTTCGTGGAGTACGCCATCAGCTGGGTGAG
GCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGGCATCATCCCCGCCTTCGGCAC
CGCCCAGTACGCCCAGAAGTTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGAGCAC
CAGCACCGCCTACATGGAACTCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTAT
TGCGCCAGGGGAGCCGGCTACTACGGCGACAAGGACCCCATGGACGTGTGGGGCCAG
GGCACCACCGTGACTGTGAGCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTG
GCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAA
GGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGG
CGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGT
GGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCAC
AAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACC
CACACCTGCCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTG
TTCCCCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTG
TGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACG
GCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCT
ACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGT
ACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAA
GGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGA
GCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGAC
ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCC
CCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGA
GCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACA
ATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

【０９７９】

４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－６６　全長軽鎖　ＤＮＡ配列

【化１７２】

配列番号１６８

GACATCCAGCTGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTG
ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGA
AGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCG
TGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAG
CCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGTGCTGCACACCATCACT
TTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTC
ATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTG
CTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCCTGC
AGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACA
GCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACG
CCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGG
GCGAGTGC

【０９８０】

４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－１６　全長軽鎖　アミノ酸配列

【化１７３】

配列番号１６９
DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVLHTITFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK
SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADY
EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【０９８１】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－１６　全長重鎖　アミノ酸配列
【化１７４】

配列番号１７０
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNEYAISWVRQAPGQGLEWMGGIVPVFGTAK
YAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGAGYYGDKDPMDVWGQGTTVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【０９８２】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－１６　全長軽鎖　ＤＮＡ配列
【化１７５】

配列番号１７１
GACATCCAGCTGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTG
ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGA
AGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCG
TGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAG
CCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGTGCTGCACACCATCACT
TTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTC
ATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTG
CTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCCTGC
AGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACA
GCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACG
CCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGG
GCGAGTGC

【０９８３】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０８－１６　全長重鎖　ＤＮＡ配列

【化１７６】

配列番号１７２

CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAA
GGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCGGGACCTTCAACGAGTACGCCATCAGCTGGGTGAG
GCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGGCATCGTGCCCGTGTTCGGCAC
CGCCAAGTACGCCCAGAAGTTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGAGCAC
CAGCACCGCCTACATGGAACTCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTAT
TGCGCCAGGGGCGCCGGCTACTACGGCGACAAGGACCCCATGGACGTGTGGGGCCAG
GGCACCACCGTGACTGTGAGCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTG
GCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAA
GGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGG
CGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGT
GGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCAC
AAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACC
CACACCTGCCCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTG
TTCCCCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTG
TGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACG
GCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCT
ACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGT
ACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAA
GGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGA
GCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGAC
ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCC
CCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGA
GCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACA
ATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

【０９８４】

４２Ｙ０７３－８６Ｆ０４－２３　全長軽鎖　アミノ酸配列

【化１７７】

配列番号１７３

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQPYFSPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ
LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA
DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【０９８５】

４２Ｙ０７３－８６Ｆ０４－２３　全長重鎖　アミノ酸配列

【化１７８】

配列番号１７４
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSGYPISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIMGTARY
AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLGESGMDVWGQGTTVTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【０９８６】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０４－２３　全長軽鎖　ＤＮＡ配列
【化１７９】

配列番号１７５
GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGAGACAGGGTG
ACCATCACCTGCAGGGCCAGCCAGTCCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGA
AGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCAAGCTCACTGCAGAGCGGCG
TGCCCTCTAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAG
CCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCCCTACTTCAGCCCCCCC
ACTTTCGGCGGCGGCACCAAGGTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCCCCAGCGTG
TTCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTC
TGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCCT
GCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTA
CAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTAC
GCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGG
GGCGAGTGC

【０９８７】
４２Ｙ０７３－８６Ｆ０４－２３　全長重鎖　ＤＮＡ配列

【化１８０】

配列番号１７６

CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGCAGCAGCGTGAA
GGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCGGGACCTTCAGCGGCTACCCCATCAGCTGGGTGAG
GCAGGCTCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGGCATCATCCCCATTATGGGCAC
CGCCAGGTACGCCCAGAAGTTCCAGGGAAGGGTCACCATCACCGCCGACGAGAGCAC
CAGCACCGCCTACATGGAACTCAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTAT
TGCGCCAGGCTGCTGGGCGAGAGCGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGT
GACTGTGAGCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAG
CAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCC
CGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTT
CCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCC
CAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAAC
ACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCC
CCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAG
CCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATG
TGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGC
ACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTC
CGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTG
TCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGC
CCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCA
GGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTG
GGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACAG
CGATGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAG
GGCAACGTGTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGA
AGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

【０９８８】

実施例で使用されたＣＤ１５５－ｆｃ　アミノ酸配列（太字の配列は、リーダー配列を含まない成熟ＣＤ１５５　ＥＣＤ（細胞外ドメイン）、残りは、ヒトＩｇＧ１　Ｆｃ領域）

【化１８１】

配列番号１７７

WPPPGTGDVVVQAPTQVPGFLGDSVTLPCYLQVPNMEVTHVSQLTWARHGESGSMAVF
HQTQGPSYSESKRLEFVAARLGAELRNASLRMFGLRVEDEGNYTCLFVTFPQGSRSVDI
WLRVLAKPQNTAEVQKVQLTGEPVPMARCVSTGGRPPAQITWHSDLGGMPNTSQVPGF
LSGTVTVTSLWILVPSSQVDGKNVTCKVEHESFEKPQLLTVNLTVYYPPEVSISGYDNNWY
LGQNEATLTCDARSNPEPTGYNWSTTMGPLPPFAVAQGAQLLIRPVDKPINTTLICNVTNA
LGARQAELTVQVKEGPPSEHSGISRNSGENLYFQGDPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【０９８９】

ＣＤ１５５　アミノ酸配列（天然のリーダー配列に下線を引き、膜貫通部分および細胞質内部分が太字である）

【化１８２】

配列番号１７８

MARAMAAAWPLLLVALLVLSWPPPGTGDVVVQAPTQVPGFLGDSVTLPCYLQVPNMEVTH
VSQLTWARHGESGSMAVFHQTQGPSYSESKRLEFVAARLGAELRNASLRMFGLRVEDEG
NYTCLFVTFPQGSRSVDIWLRVLAKPQNTAEVQKVQLTGEPVPMARCVSTGGRPPAQITW
HSDLGGMPNTSQVPGFLSGTVTVTSLWILVPSSQVDGKNVTCKVEHESFEKPQLLTVNLTV
YYPPEVSISGYDNNWYLGQNEATLTCDARSNPEPTGYNWSTTMGPLPPFAVAQGAQLLIRP
VDKPINTTLICNVTNALGARQAELTVQVKEGPPSEHSGISRN**AIIFLVLGILVFLILLGIGIYFY**
WSKCSREVLWHCHLCPSSTEHASASANGHVSYSAVSRENSSSQDPQTEGTR

【０９９０】

ヒトＩｇＧ１　Ｆｃ領域　アミノ酸配列

【化１８３】

配列番号１７９

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS
VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【０９９１】

ヒトＩｇＧ１　Ｆｃ領域　核酸配列

【化１８４】

配列番号１８０

GCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGC
GGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACC
GTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTG
CAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTG
GGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACA
AGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCCTGCCC
CCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCTAAGGACACCC
TGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGA
CCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACC
AAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTG
CTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGCCC
TGCCTGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCA
GGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACC
TGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGC
CAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCT
TCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAG
CTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTG
TCCCCTGGCAAG

【０９９２】

【表１４－１】

配列番号	配列
181	FTFSEYTMN
182	AIVGSGDSTYYADSVKG
183	AKDYSSGDWIDYGMDV
184	QASQDISNYLN
185	DASNLAT
186	QQFDLLPPT
187	FTFSDYAMI
188	AISGGGESTYYADSVKG
189	AKDYSSGDWIDYGMDV
190	QASQDISNYLN
191	DASNLAT
192	QQFDLLPPT
193	GTFDNYYIS
194	GIFPIFGTANYAQKFQG
195	AREVGHYSGSPYYMDV
196	RASQSINSWLA
197	DASSLES
198	QQVGPYLT
199	FTFGDYAMS
200	FIGSKFYGGETEYTASVKG
201	ARGPRRYTYGMDV
202	RASQSISSYLN
203	AASSLQS
204	QQSSTPLT
205	FTFDDYAVH
206	GISWSSGLIGYADSVKG
207	AKGPPTYQDYFDL
208	RASQSVSRYLA
209	DASNRAT
210	QQVSFFPPIT
211	FTFSGHLMS
212	AISGSAGETYYADSVKG
213	ARDAYYDDWSGWADWYFDL
214	RASQSVSRYLA
215	DASNRAT
216	QQVSLLPPT
217	FTFGDVAMS
218	YIGSKAYGGETEYTASVKG
219	ARAGHSYGSIASNWFDP
220	RASQSISSYLN
221	GASSLQS
222	QQGFYTPWT
223	GTFSSAAIS
224	NIIPIVGIANYAQKFQG
225	ARDTGRGYTRHFWFDP

【表１４－２】

226	RASQSISSYLN
227	AASSLQS
228	QQSDILYT
229	GTFSNYAIS
230	GIIPIFGTANYAQKFQG
231	ARGRGALALVGPYYGMDV
232	RSSQSLLHSNGYNYLD
233	LGSHRAS
234	MQALRAPT
235	FTFGDYAMS
236	FIGSKAYGGTTEYTASVKG
237	ARGPRRYTYGMDV
238	RASQSISSYLN
239	AASSLQS
240	QQSSTPLT
241	GTFSSYAIS
242	GIIPISGTANYAQKFQG
243	ARDTGRGYTRHFWFDP
244	RASQSISSYLN
245	AASSLQS
246	QQSDILYT
247	GTFGNYAIS
248	GIIPIPGIANYAQKFQG
249	ARDTGRGYTRHFWFDP
250	RASQSISSYLN
251	AASSLQS
252	QQSDILYT
253	GTFSSAAIS
254	GIFPISGHANYAQKFQG
255	ARDTGRGYTRHFWFDP
256	RASQSISSYLN
257	AASSLQS
258	QQSDILYT
259	GTFATYAIS
260	GIFPLSGTANYAQKFQG
261	ARDTGRGYTRHFWFDP
262	RASQSISSYLN
263	AASSLQS
264	QQSDILYT
265	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSEYTMNWVRQAPGK GLEWVSAIVGSGDSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKDYSSGDWIDYGMDVWGQGTTVTVSS
266	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPK LLIYDASNLATGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQF DLLPPTFGGGTKVEIK

【表１４－３】

267	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAMIWVRQAPGKG LEWVSAISGGGESTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCAKDYSSGDWIDYGMDVWGQGTTVTVSS
268	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPK LLIYDASNLATGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQF DLLPPTFGGGTKVEIK
269	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFDNYYISWVRQAPGQ GLEWMGGIFPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCAREVGHYSGSPYYMDVWGKGTTVTVSS
270	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSINSWLAWYQQKPGKAPK LLISDASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQV GPYLTFGGGTKVEIK
271	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQAPGKG LEWVGFIGSKFYGGETEYTASVKGRFTISRDGSKSIAYLQMNSLKT EDTAVYYCARGPRRYTYGMDVWGQGTTVTVSS
272	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPK LLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQS STPLTFGGGTKVEIK
273	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAVHWVRQAPGKG LEWVSGISWSSGLIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCAKGPPTYQDYFDLWGRGTLVTVSS
274	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQKPGQAPR LLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQV SFFPPITFGGGTKVEIK
275	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGHLMSWVRQAPGK GLEWVSAISGSAGETYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDAYYDDWSGWADWYFDLWGRGTLVTVSS
276	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQKPGQAPR LLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQV SLLPPTFGGGTKVEIK
277	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDVAMSWFRQAPGKG LEWVGYIGSKAYGGETEYTASVKGRFTISRDGSKSIAYLQMNSLK TEDTAVYYCARAGHSYGSIASNWFDPWGQGTLVTVSS
278	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPK LLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQG FYTPWTFGGGTKVEIK
279	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSAAISWVRQAPGQG LEWMGNIIPIVGIANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCARDTGRGYTRHFWFDPWGQGTLVTVSS
280	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPK LLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQS DILYTFGGGTKVEIK
281	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSNYAISWVRQAPGQG LEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARGRGALALVGPYYGMDVWGQGTTVTVSS

【表１４－４】

282	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKP GQSPQLLIYLGSHRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQALRAPTFGGGTKVEIK
283	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQAPGKG LEWVGFIGSKAYGGTTEYTASVKGRFTISRDGSKSIAYLQMNSLKT EDTAVYYCARGPRRYTYGMDVWGQGTTVTVSS
284	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPK LLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQS STPLTFGGGTKVEIK
285	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQG LEWMGGIIPISGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARDTGRGYTRHFWFDPWGQGTLVTVSS
286	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPK LLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQS DILYTFGGGTKVEIK
287	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFGNYAISWVRQAPGQ GLEWMGGIIPIPGIANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCARDTGRGYTRHFWFDPWGQGTLVTVSS
288	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPK LLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQS DILYTFGGGTKVEIK
289	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSAAISWVRQAPGQG LEWMGGIFPISGHANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCARDTGRGYTRHFWFDPWGQGTLVTVSS
290	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPK LLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQS DILYTFGGGTKVEIK
291	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFATYAISWVRQAPGQG LEWMGGIFPLSGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCARDTGRGYTRHFWFDPWGQGTLVTVSS
292	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPK LLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQS DILYTFGGGTKVEIK
293	GYTFTDYN
294	IYPYIGGS
295	AREDKTARNAMDY
296	ENIYSN
297	EAT
298	QHFWGTPYT
299	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNINWVRQAPGQG LEWMGYIYPYIGGSGYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCAREDKTARNAMDYWGQGTLVTVSS
300	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPK LLIYEATNLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHF WGTPYTFGQGTKLEIK

【表１４－５】

301	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAPGQG LEWIGVINPGSGGIYYAQKFQGRVTMTADTSTSTVYMELSSLRSE DTAVYYCARSETHDTWFAYWGQGTLVTVSS
302	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSVRIAVAWFQQKPGKAPK ALIYLASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSVQPEDFATYYCLQH WNYPYTFGQGTKLEIK
303	GTFSSAAIS
304	NIIPIVGIANYAQKFQG
305	ARDTGRGYTRHFWFDP
306	RASQSISSYLN
307	AASSLQS
308	QQSDILYT
309	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSAAISWVRQAPGQG LEWMGNIIPIVGIANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCARDTGRGYTRHFWFDPWGQGTLVTVSS
310	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPK LLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQS DILYTFGGGTKVEIK
311	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTVLYSSNNKKYLAWYQQK PGQPPNLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVA VYYCQQYYSTPFTFGPGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
312	EVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPS RGLEWLGKTYYRFKWYSDYAVSVKGRITINPDTSKNQFSLQLNSV TPEDTAVFYCTRESTTYDLLAGPFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK
313	DIVMTQSPSSLAVSPGEKVTMTCKSSQSLYYSGVKENLLAWYQQ KPGQSPKLLIYYASIRFTGVPDRFTGSGSGTDYTLTITSVQAEDMG QYFCQQGINNPLTFGDGTKLEIKR
314	DVVLTQTPLSLSVSFGDQVSISCRSSQSLVNSYGNTFLSWYLHKP GQSPQLLIFGISNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISTIKPEDLGMY YCLQGTHQPPTFGPGTKLEVK
315	EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTFSSFTMHWVRQSPGKG LEWVAFIRSGSGIVFYADAVRGRFTISRDNAKNLLFLQMNDLKSED TAMYYCARRPLGHNTFDSWGQGTLVTVSS
316	EVQLQQSGPELVKPGTSMKISCKASGYSFTGHLMNWVKQSHGKN LEWIGLIIPYNGGTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELLSLTSDD SAVYFCSRGLRGFYAMDYWGQGTSVTVSS

【表１４－６】

317	KSSQSLYYSGVKENLLA
318	ASIRFT
319	QQGINNPLT
320	GFTFSSFTMH
321	FIRSGSGIVFYADAVRG
322	RPLGHNTFDS
323	RSSQSLVNSYGNTFLS
324	GISNRFS
325	LQGTHQPPT
326	GYSFTGHLMN
327	LIIPYNGGTSYNQKFKG
328	GLRGFYAMDY
329	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSSYVMHWVRQAPGQ GLEWIGYIDPYNDGAKYAQKFQGRVTLTSDKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARGGPYGWYFDVWGQGTTVTVSS
330	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEHIYSYLSWYQQKPGKVPK LLIYNAKTLAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQHH FGSPLTFGQGTRLEIK
331	RASEHIYSYLS
332	NAKTLAE
333	QHHFGSPLT
334	SYVMH
335	YIDPYNDGAKYAQKFQG
336	GGPYGWYFDV
337	EVQLQQSGPELVKPGSSVKMSCKASGYTFSSYVMHWVKQKPGQ GLEWIGYIDPYNDGAKYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSE DSAVYYCARGGPYGWYFDVWGAGTTVTVSS
338	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASEHIYSYLSWYQQKQGKSPQ LLVYNAKTLAEGVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGTYYCQH HFGSPLTFGAGTTLELK
339	EVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGSSIASDYWGWIRKFPGNK MEWMGFITYSGSTSYNPSLKSRISITRDTSKNQFFLQLHSVTTDD TATYSCARMPSFITLASLSTWEGYFDFWGPGTMVTVSS
340	DIQMTQSPSLLSASVGDRVTLNCKASQSIHKNLAWYQQKLGEAPK FLIYYANSLQTGIPSRFSGSGSGTDFTLTISGLQPEDVATYFCQQY YSGWTFGGGTKVELK
341	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSDYAWNWIRQFPGNK LEWMGYISNSGSASYNPSLKSRISITRDTSKNQFFLQLNSVTTEDT ATYYCATLIYYDYGGAMNFWGQGTSVTVSS
342	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQGVSTTVAWYQQKPGQSP KLLIYSASYRYTGVPDRFTGSGSGTDFTFTISSVQSEDLAVYYCQH YYSTPWTFGGGTKLEIK
343	QVHLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGIYYWSWIRQPPGK GLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD TAVYYCARDYYVSGNYYNVDYYFFGVDVWGQGTTVTVSS

【表１４－７】

344	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVSSGIYYWSWIRQPPG KGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCARDYYVSGNYYNVDYYFFGVDVWGQGTTVTVSS
345	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPR LLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQR SNWPPLFTFGPGTKVDIK
346	RASQSVSSYLA
347	DASNRAT
348	QQRSNWPPLFT
349	SGIYYWS
350	YIYYSGSTNYNPSLKS
351	DYYVSGNYYNVDYYFF
352	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGK GLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARVSYYYDSSKLRWAEYFQHWGQGTLVTVSS
353	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPR LLIYDASKRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQV HNFPLTFGGGTKVEIK
354	EVQLVESGGGWQPGRSLRLSCAASGFTFESYGMVWVRQAPGKG LEWVASILYDGSNRYYADSVKGRFTVSRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARVSYYYDSVELRWAEYFQHWGQGTLVTVSS
355	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPR LLIYDASKRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQV HNFPLTFGGGTKVEIK
356	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQ GLEWMGVINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLR SEDTAVYYCARDHSDYWSGILDVWGQGTMVTVSS
357	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQ YFSPPWTFGGGTKVEIK
358	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFEKYYMHWVRQAPGQ GLEWMGVIGPSGASTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLR SEDTAVYYCARDHSDYWSGILHSWGQGTMVTVSS
359	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQ YFSPPWTFGGGTKVEIK
360	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQ GLEWMGVIGPSGASTSYAQKFQGRVTLTRDTSTSTVYMELSSLR SEDTAVYYCARDHSDYWSGIMEVWGQGTMVTVSS
361	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQ YFSPPWTFGGGTKVEIK
362	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQ GLEWMGVIGPSGASTSYAQKFQGRVTLTRDTSTSTVYMELSSLR SEDTAVYYCARDHSDYWSGIMEVWGQGTTVTVSS

【表１４－８】

363	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQ YFSPPWTFGGGTKVEIK
364	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWAWIRQPPGKG LEWIGSIYHSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCAIEGANYYDFGYVAFDIWGQGTMVTVSS
365	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAP RLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQ SPPWPRTFGGGTKVEIK
366	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSGSYYLAWIRQPPGK GLEWIGSIFRSGSTYYNPSLESRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD TAVYYCAIEGANFKDFGYVAFDIWGQGTMVTVSS
367	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAP RLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQ SPPWPRTFGGGTKVEIK
368	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSRYYWAWIRQPPGK GLEWIGSIGTSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTATD TAVYYCAIEGANFRDFGYVAFDIWGQGTMVTVSS
369	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAP RLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQ SPPWPRTFGGGTKVEIK
370	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISVWRQAPGQG LEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARLHLGSSAYYGMDVWGQGTTVTVSS
371	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPK LLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQR YVFPPTFGGGTKVEIK
372	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFQNYAISVWRQAPGQ GLEWMGVIVPIFGTANYAQKFQGRVTVTADESTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARLHLGQKAYYGMDVWGQGTTVTVSS
373	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPK LLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQR YVFPPTFGGGTKVEIK
374	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFGDYAMHVWRQAPGK GLEVWSGITWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTALYYCAKPVPKSRGLDVWGQGTMVTVSS
375	DIQLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPK LLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQA FYLPWTFGGGTKVEIK
376	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFRDYAMHVWRQAPGK GLEVWSGITWNSGLIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTALYYCAKPVPRLRGLDVWGQGTMVTVSS
377	DIQLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPK LLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQA FYLPWTFGGGTKVEIK

【表１４－９】

378	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFGSYYMHWVRQAPGK GLEVWAVIWPDGSNKLYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTALYYCAKPVPKSRALDVWGQGTMVTVSS
379	DIQLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPK LLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQA FYLPWTFGGGTKVEIK
380	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSSYMHWVRQAPGK GLEVWAVIGADGSNKYYADSVEGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTALYYCAKPVPRRRGLDVWGQGTMVTVSS
381	DIQLTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPK LLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQA FYLPWTFGGGTKVEIK
382	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSGSYYLAWIRQPPGK GLEWIGSIFRSGSTYYNPSLESRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD TAVYYCAIEGANFKDFGYVAFDIWGQGTTVTVSS
383	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAP RLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQ SPPWPRTFGGGTKVEIK
384	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSGSYYLAWIRQPPGK GLEWIGSIFRSGSTYYNPSLESRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD TAVYYCAIEGANFKDFGYVAFDIWGQGTTVTVSS
385	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPR LLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQE NPRPRTFGGGTKVEIK
386	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSGSYYLAWIRQPPGK GLEWIGSIFRSGSTYYNPSLESRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD TAVYYCAIEGANFKDFGYVAFDIWGQGTTVTVSS
387	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASKSVSSNLAWYQQKPGQAP RLLIYFASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQT SPWPRTFGGGTKVEIK
388	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQG LEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCAREAQSYRVPFDIWGQGTMVTVSS
389	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAP RLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQ YAIWPPFTFGGGTKVEIK
390	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYLISWVRQAPGQG LEWMGGIYPIFATANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCAREAQSYRVPFDIWGQGTMVTVSS
391	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAP RLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQ YAIWPPFTFGGGTKVEIK

【表１４－１０】

392	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGLYYWGWIRQPPG KGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRATISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCARDGVLALNKRSFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
393	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQ HTVRPPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
394	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQ HTVRPPLTFGGGTKVEIK
395	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGLYYWGWIRQPPG KGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRATISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCARDGVLALNKRSFDIWGQGTMVTVSS
396	DYYMY
397	YITKGGGSTYYPDTVKG
398	QTNYDFTMDY
399	KASQDVGTSVA
400	WASARHT
401	QQYSSYPLT
402	EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCATSGFTFSDYYMYWIRQTPEKRL EWVAYITKGGGSTYYPDTVKGRFTISRDNAKNTLYLQVSRLKSED TAIYYCARQTNYDFTMDYWGQGTSVTVSS
403	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSIICKASQDVGTSVAWYQQKPGQSP NLLIYWASARHTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFCQ QYSSYPLTFGAGTKLELK
404	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKG LEWVAVISYAGEVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSS
405	QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTA PKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFC AVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLG
406	EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKG LEWVAVISYDGTPVYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDPLPLHYYGMDVWGQGTTVTVSS
407	QSALTQPRSASGNPGQRVTISCSGSSSNMGRRPVNWYQQIPGTA PKLLIYSQNQRPSGVPDRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFC AVWDGDRRSLQLGGGTQLAVLG

【表１４－１１】

408	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMSWVRQAPGKG IEWVATISGGGTNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAKWLLSYYAMDYWGQGTLVTVSS
409	DIQMTQSPSSISASVGDRITITCRASQNINVWLSWYQQKPGKAPK LLIYKASKSHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQG QSYPYTFGQGTKLEIK
410	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMSWVRQAPGQ GLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLR SEDTAVYYCARARYPSSWPYGMDVWGQGTTVTVSS
411	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFLSYYMNWVRQAPGQ GLEWMGIIDPSGGRTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLR SEDTAVYYCARARYPSSWPYGTDVWGQGTTVTVSS
412	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFRSYYMSWVRQAPGQ GLEWMGIIDPSGGRTSFAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLR SEDTAVYYCARARYPESWPYGMDVWGQGTTVTVSS
413	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFGSYYMGWVRQAPGQ GLEWMGIIDPSGGRTSYARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLR SEDTAVYYCARARTPSSWPYGMDVWGQGTTVTVSS
414	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSRYYWGWIRQPPGK GLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD TAVYYCARDGLYHTPEYFQHWGQGTLVTVSS
415	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIGSSQYYWGWIRQPPG KGLEWIGSIYRSGGTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCARDGLYHTPEYFQHWGQGTLVTVSS
416	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSRYYWGWIRQPPGK GLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD TAVYYCARDGLYHTPEYFQHWGQGTLVTVSS
417	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGK GLEWVSYISGSSSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCARHRIADSPSRAFDIWGQGTMVTVSS
418	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGK GLEWVSYISSSGTINYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCARHRIADSPSRAFDIWGQGTMVTVSS
419	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTIGGYSMNWVRQAPGK GLEWVSYISSSSTIHYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCARHRIGRSPSRAFDIWGQGTMVTVSS
420	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKDPGTDSSGYYYIWRYWGQGTLVTVSS
421	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSPYGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKDPGTDSSGYYYIWRYWGQGTLVTVSS
422	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGPYGMSWVRQAPGK GLEWVSAISGSGASTWYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKDPGTHYSGYYYIWRYWGQGTLVTVSS

【表１４－１２】

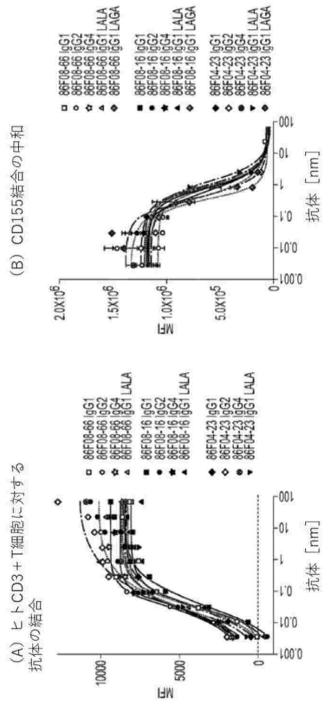
423	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGPYGMSWVRQAPGK GLEWVSAISGSGASTWHADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAKDPGTDSTGYYYIWRYWGQGTLVTVSS
424	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQ GLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLR SEDTAVYYCARDHDIAAAGRLADYWGQGTLVTVSS
425	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTEYYMHWVRQAPGQ GLEWMGIISPSAGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARDHDIAAAGRLADYWGQGTLVTVSS
426	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTEYYMHWVRQAPGQ GLEWMGIISPSAGSTKYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRS EDTAVYYCARDHDIRLAGRLADYWGQGTLVTVSS
427	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGK GLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD TAVYYCAREAGRGTTGLLFDYWGQGTLVTVSS
428	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSLYYWGWIRQPPGK GLEWIGSIYYSGSTFYNPSFKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD TAVYYCAREAGRGTTGLLFDYWGQGTLVTVSS
429	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIASSVYYWGWIRQPPGK GLEWIGSIYYSGSTWYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD TAVYYCAREAGRTGTGLLFDYWGQGTLVTVSS
430	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSINSYLNWYQQKPGKAPK LLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQS LLTPFTFGGGTKVEIK
431	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPR LLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQR FAFPYTFGGGTKVEIK
432	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPR LLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQR FAHPYTFGGGTKVEIK
433	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSSNNKNYLAWYQQK PGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVA VYYCQQSYFFPTFGGGTKVEIK
434	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAP RLLIYSASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQY VPHPPFTFGGGTKVEIK
435	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAP KLLISAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ AVILPITFGGGTKVEIK
436	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAPK LLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQY GILPRTFGGGTKVEIK
437	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDHYMDWVRQAPGK GLEWVGRTRNKANSYTTEYAASVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSL KTEDTAVYYCARGQYYYGSSSRGYYYMDVWGQGTTVTVSS

【表１４－１３】

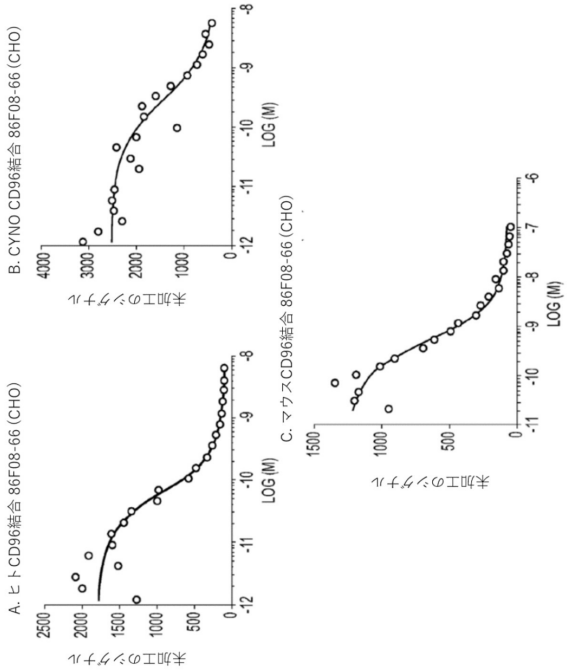
438	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQ AVPSPLTFGGGTKVEIK
439	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMSWVRQAPGKG LEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCAKGPRYQDRAGMDVWGQGTTVTVSS
440	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPK LLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQS LATPYTFGGGTKVEIK
441	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQG LEWMGSIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARGPSEVGAILGYVWFDPWGQGTLVTVSS
442	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKP GQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQARRIPITFGGGTKVEIK
443	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQG LEWMGGIIPIFGTASYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARQSTWHKLYGTDVWGQGTTVTVSS
444	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ GDSLPPTFGGGTKVEIK
445	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFLSSAISWVRQAPGQG LEWMGSLIPYFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCARGPSEVGAILGYVWFDPWGQGTLVTVSS
446	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSAWAISWVRQAPGQ GLEWMGSIIPYFGKANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCARGPSEVSGILGYVWFDPWGQGTLVTVSS
447	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFLSSAISWVRQAPGQG LEWMGSIIPLFGKANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARGPSEVKGILGYVWFDPWGQGTLVTVSS
448	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFLSSAISWVRQAPGQG LEWMGSIIPYFGKANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARGPSEVKGILGYVWFDPWGQGTLVTVSS

【図面】

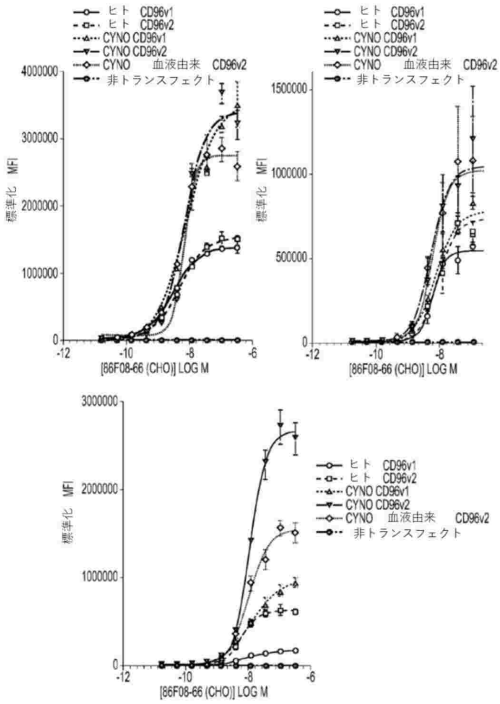
【図１】


(A) ヒトCD3＋T細胞に対する抗体の結合
(B) CD155結合の中和
抗体［nM］
MFI

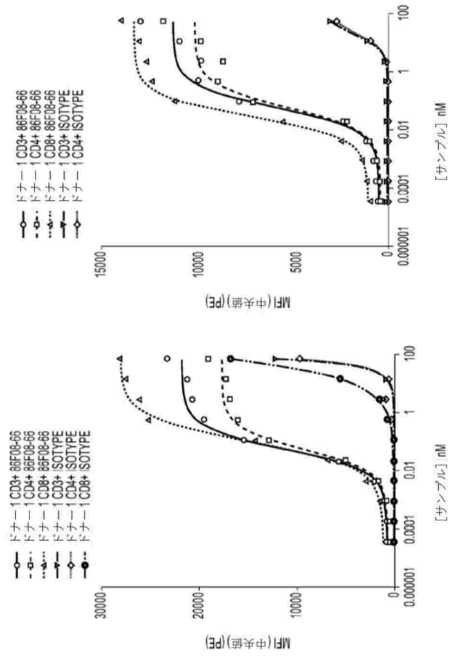
【図２】


A. ヒトCD96結合 86F08-66 (CHO)
B. CYNO CD96結合 86F08-66 (CHO)
C. マウスCD96結合 86F08-66 (CHO)
未加工のシグナル
LOG (M)

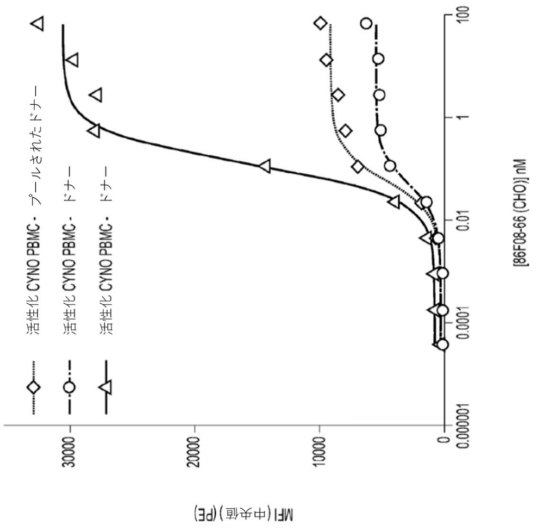
【図３】


ヒト CD96v1
ヒト CD96v2
CYNO CD96v1
CYNO CD96v2
CYNO 血液由来 CD96v2
非トランスフェクト
標準化 MFI
[86F08-66 (CHO)] LOG M

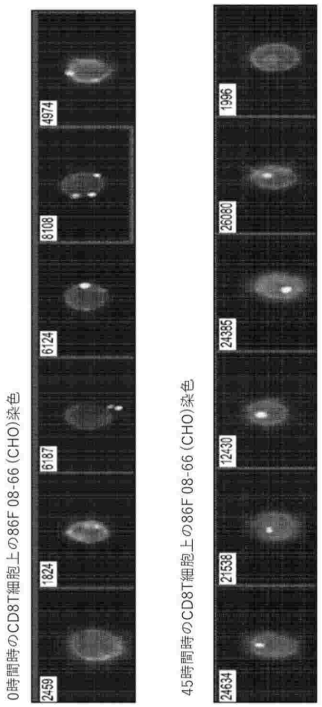
【図４】


ドナー1 CD3+ 86F08-66
ドナー1 CD4+ 86F08-66
ドナー1 CD8+ 86F08-66
ドナー1 CD3+ ISOTYPE
ドナー1 CD4+ ISOTYPE
ドナー1 CD8+ ISOTYPE
MFI（中央値）(PE)
［サンプル］nM

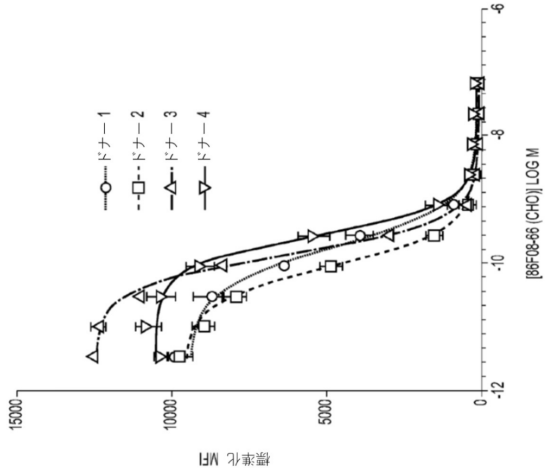
【図５】


活性化 CYNO PBMC・プールされたドナー
活性化 CYNO PBMC・ドナー
活性化 CYNO PBMC・ドナー
MFI（中央値）(PE)
30000
20000
10000
0
0.0000001
0.000001
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
[86F08-66 (CHO)] nM

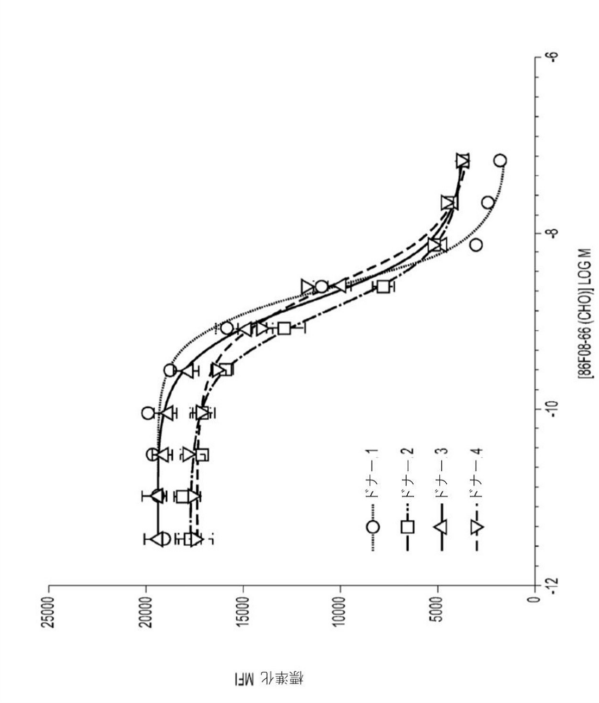
【図６】


0時間時のCD8T細胞上の86F 08-66 (CHO)染色
2459
1824
6187
6124
8108
4974
45時間時のCD8T細胞上の86F 08-66 (CHO)染色
24634
21538
12430
24385
26080
1996

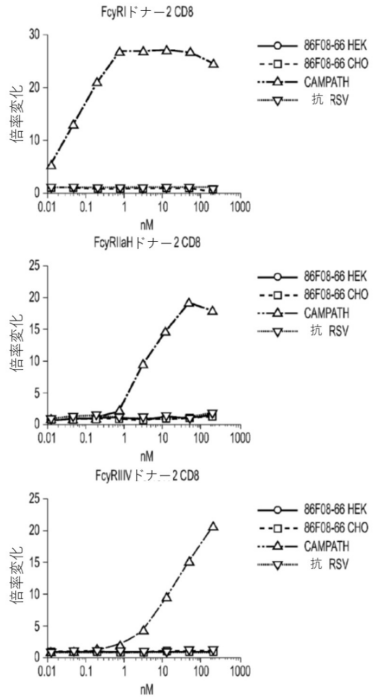
【図７】


ドナー1
ドナー2
ドナー3
ドナー4
標準化 MFI
15000
10000
5000
0
-12
-10
-8
-6
[86F08-66 (CHO)] LOG M

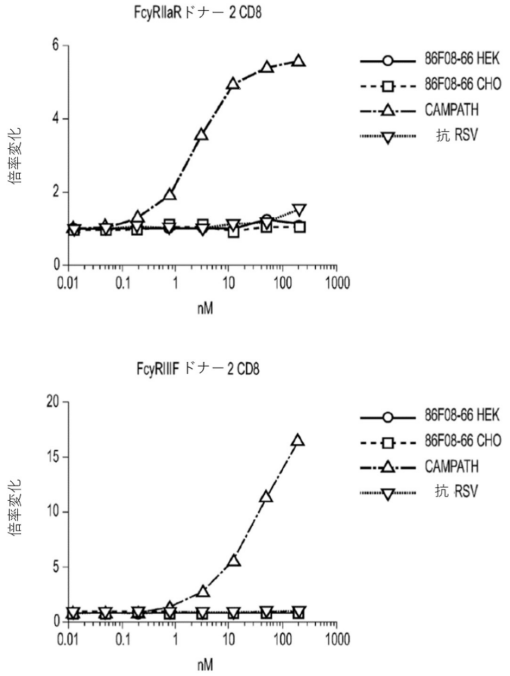
【図８】


ドナー1
ドナー2
ドナー3
ドナー4
標準化 MFI
25000
20000
15000
10000
5000
0
-12
-10
-8
-6
[86F08-66 (CHO)] LOG M

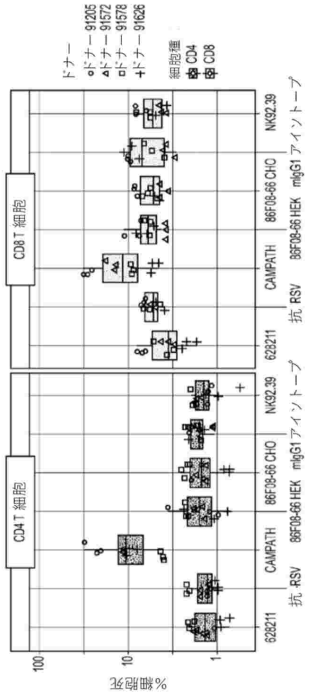
【図９－１】



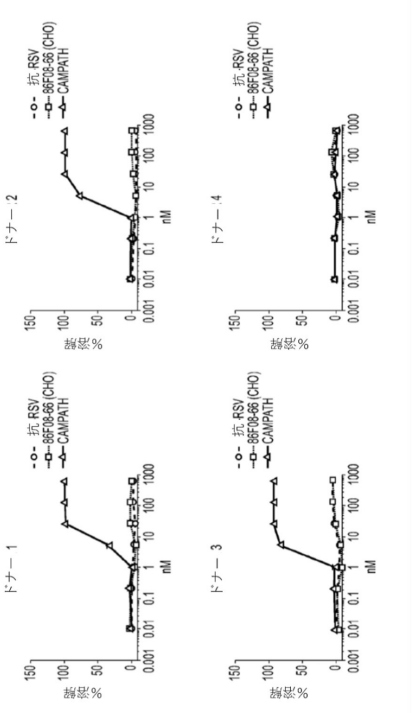
【図９－２】



【図１０】



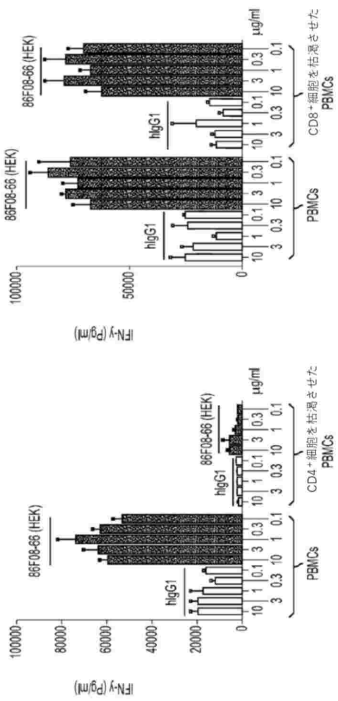
【図１１】



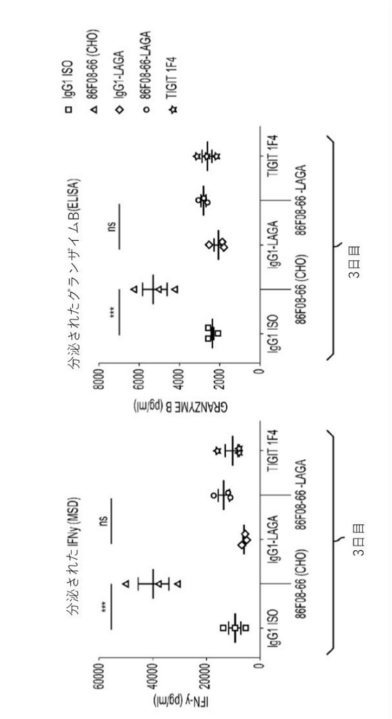
【図１２】

	実験 1 EC50		実験 2 EC50	
	µg/ml	pM	µg/ml	pM
42Y073-86F08-66 (CHO)	0.0027	18 pM	0.0033	22 pM
42Y073-86F08-66 (HEK)	0.0013	9 pM	0.0015	10 pM
TECENTRIQ	0.0073	49 pM	0.0210	140 pM

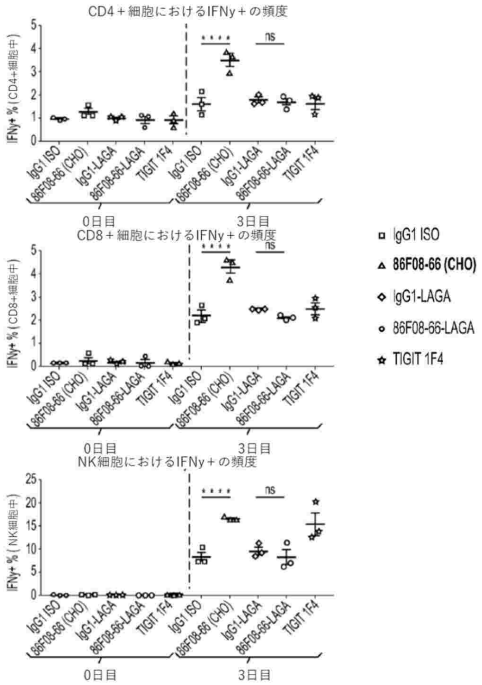
【図１３】



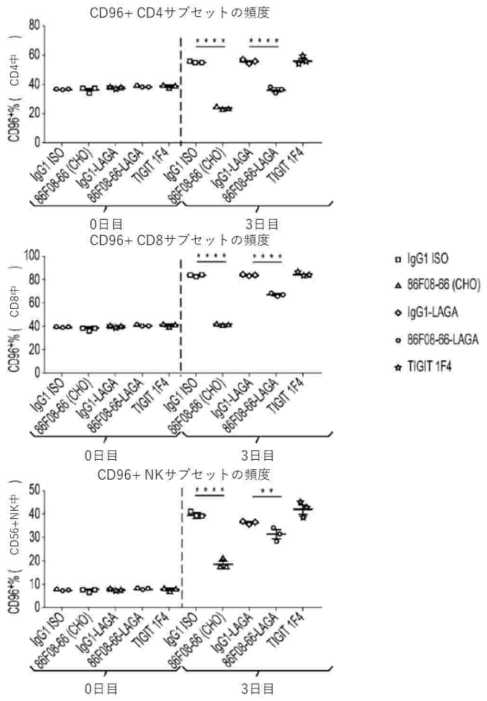
【図１４】



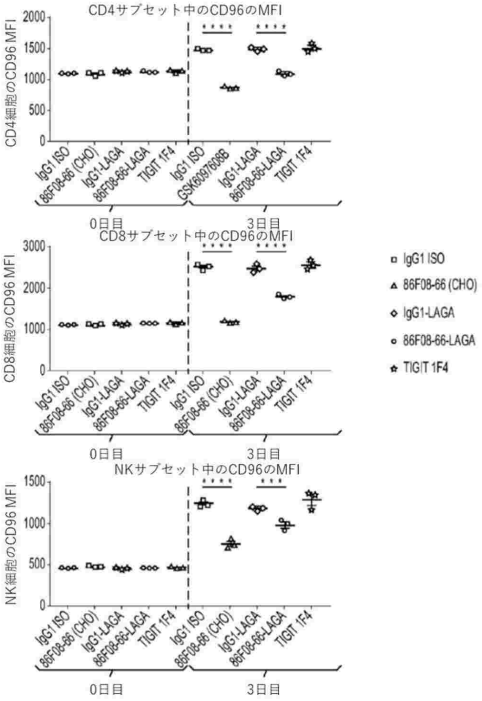
【図１５】



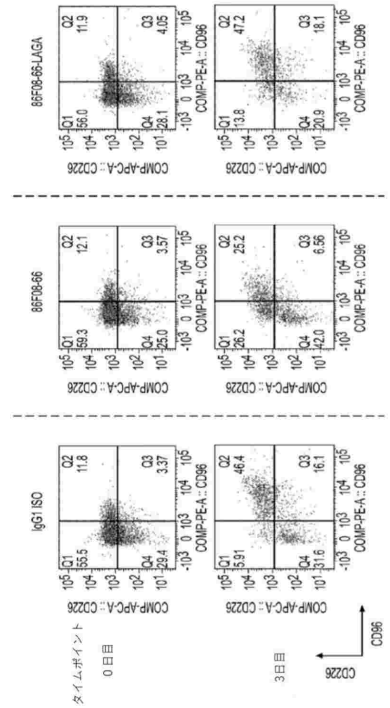
【図１６】



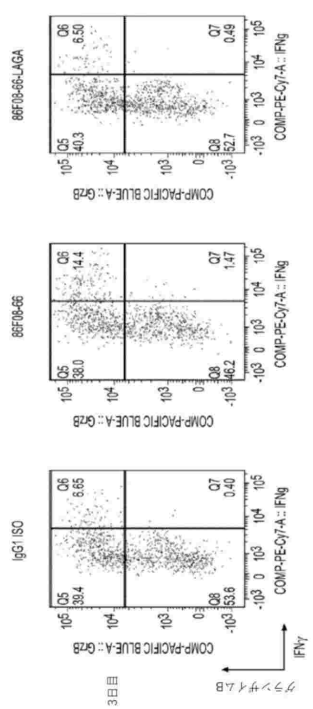
【図１７】



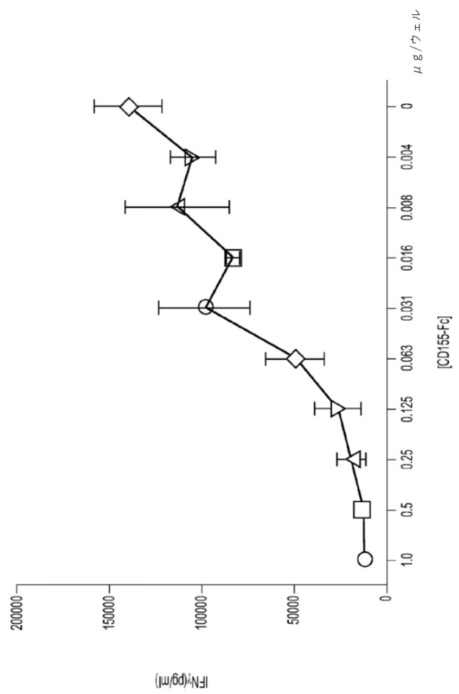
【図１８】



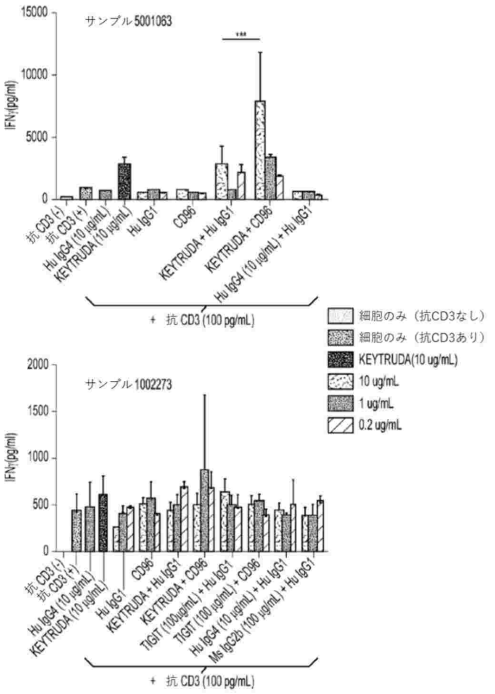
【図１９】



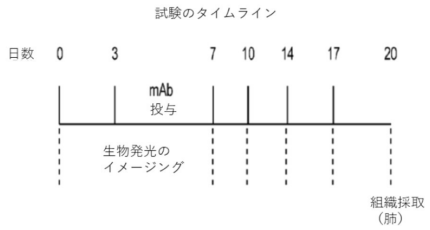
【図２０】



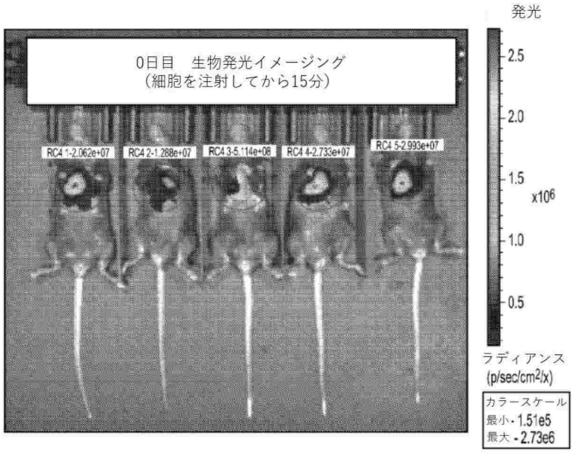
【図２１】



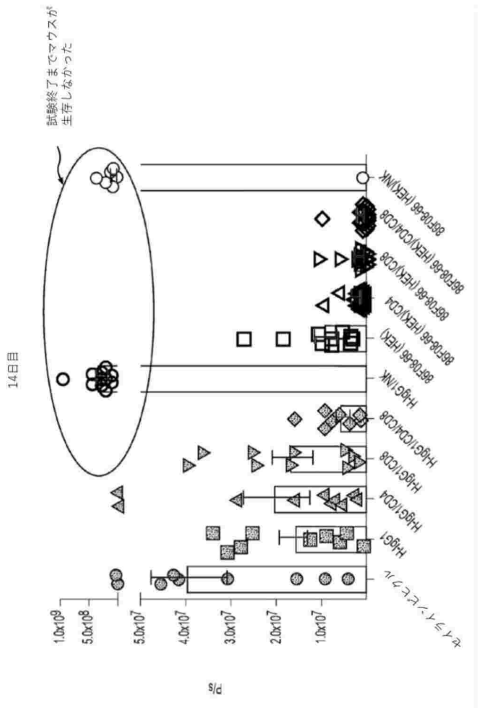
【図２２Ａ】



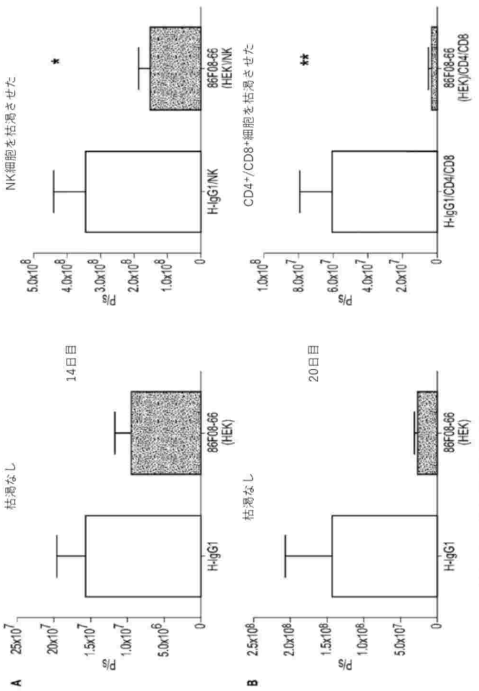
【図２２Ｂ】



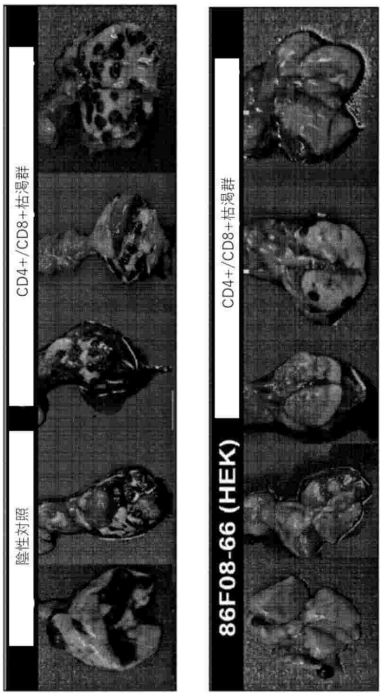
【図２３】



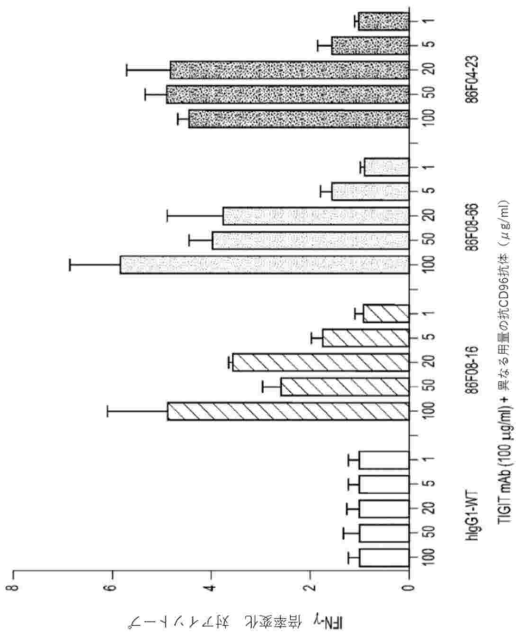
【図２４】



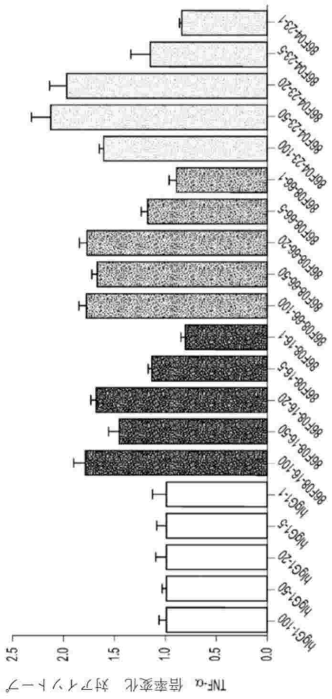
【図２５】



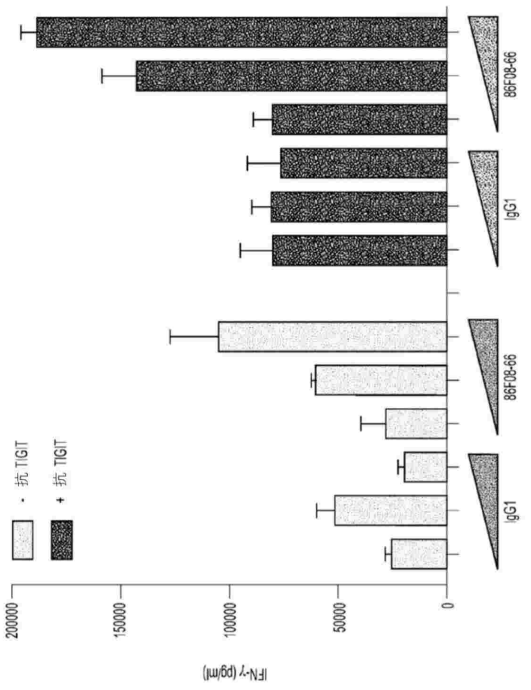
【図２６】



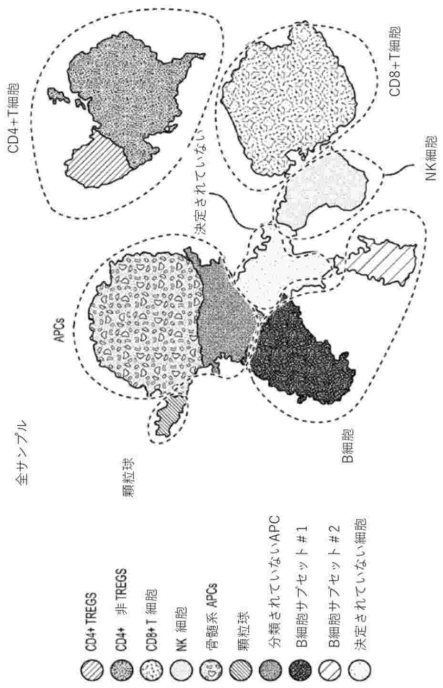
【図２７】



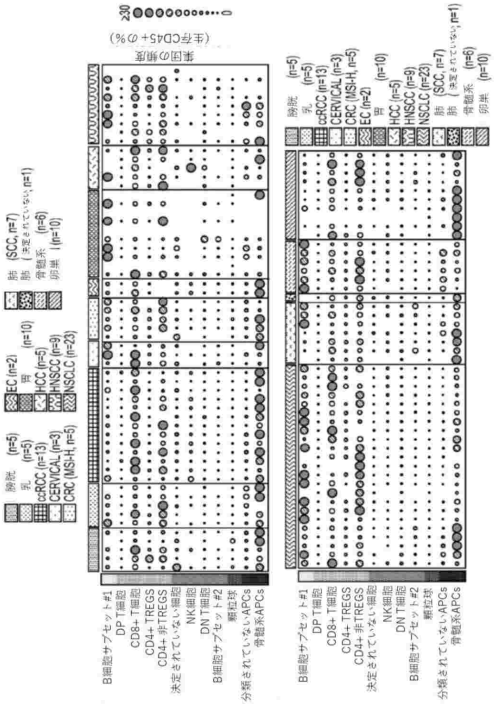
【図２８】



【図２９Ａ】



【図２９Ｂ】



【図２９Ｃ】

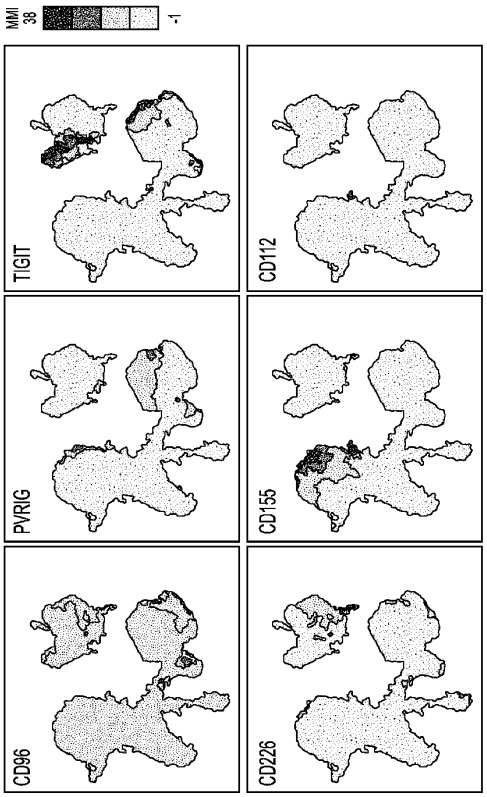
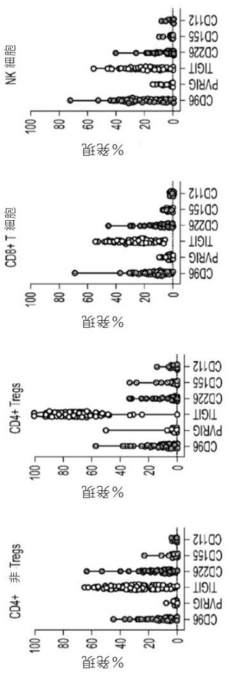


FIG. 29C

【図２９Ｄ】



【図３０Ａ】

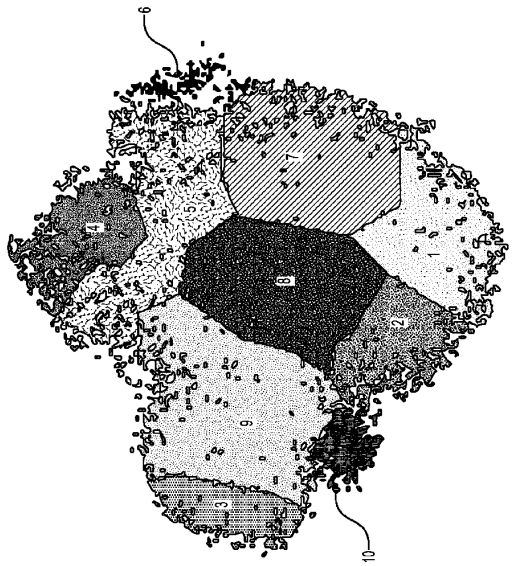


FIG. 30A

【図３０Ｂ】

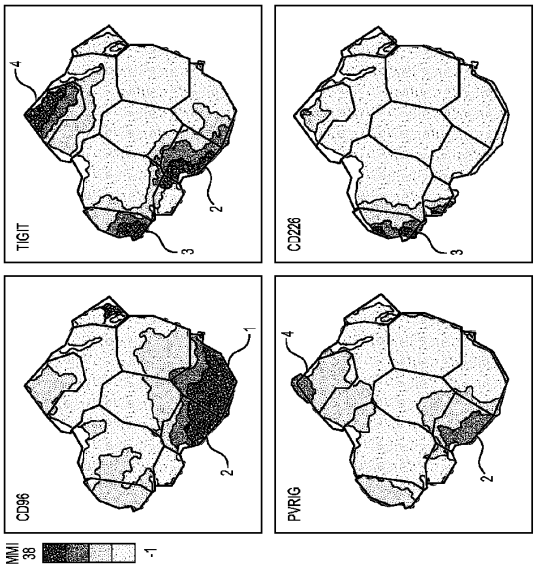
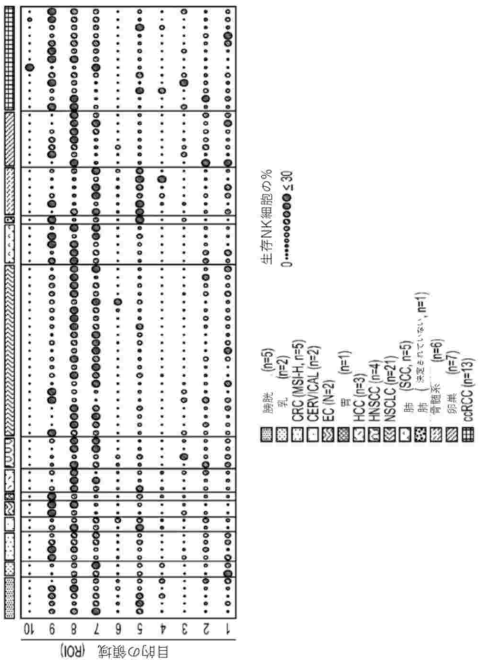
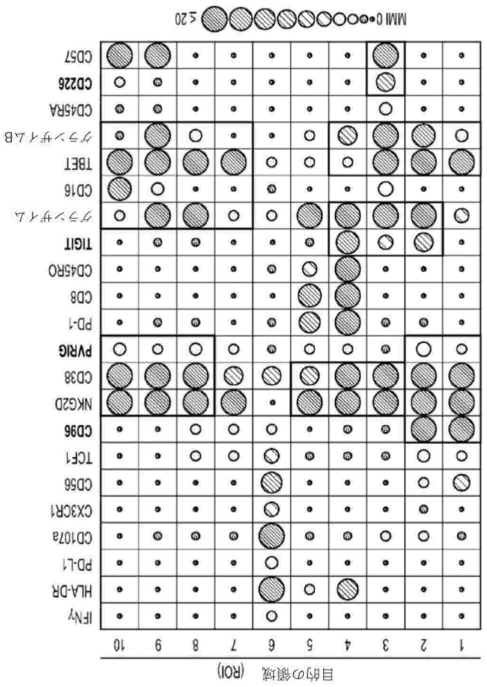


FIG. 30B

【図３０Ｃ】



【図３０Ｄ】



【図３１Ａ】



FIG. 31A

【図３１Ｂ】

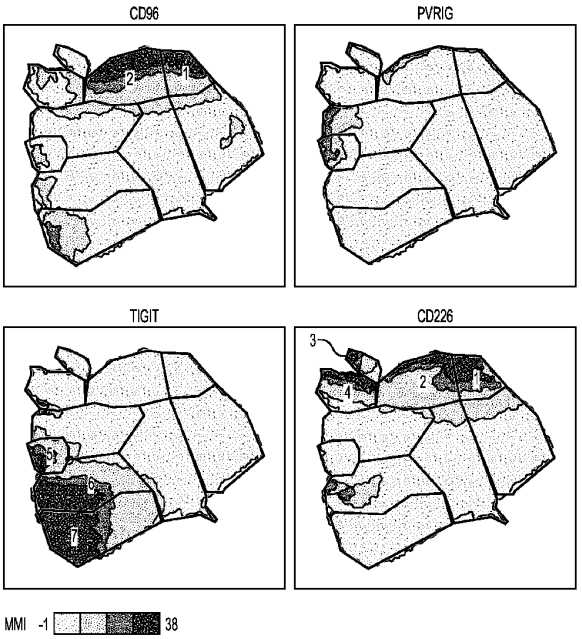
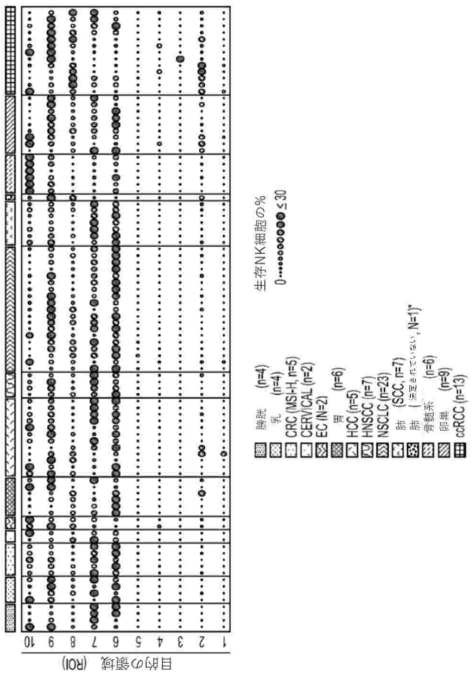
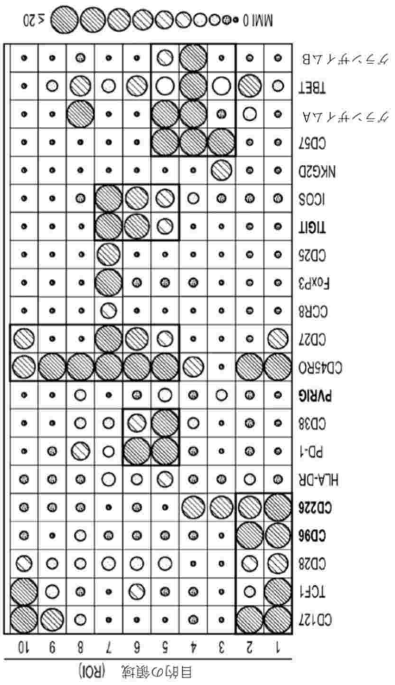


FIG. 31B

【図３１Ｃ】



【図３１Ｄ】



【図３２Ａ】

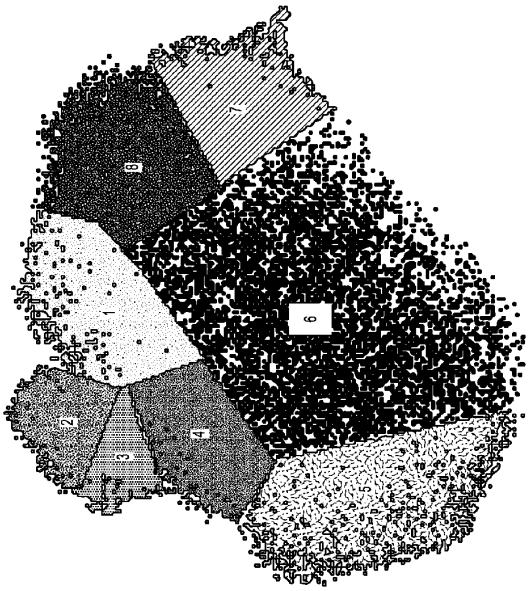


FIG. 32A

【図３２Ｂ】

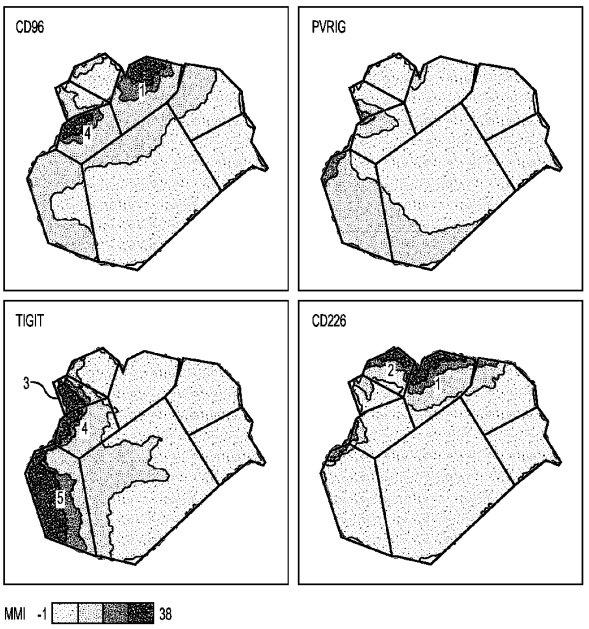
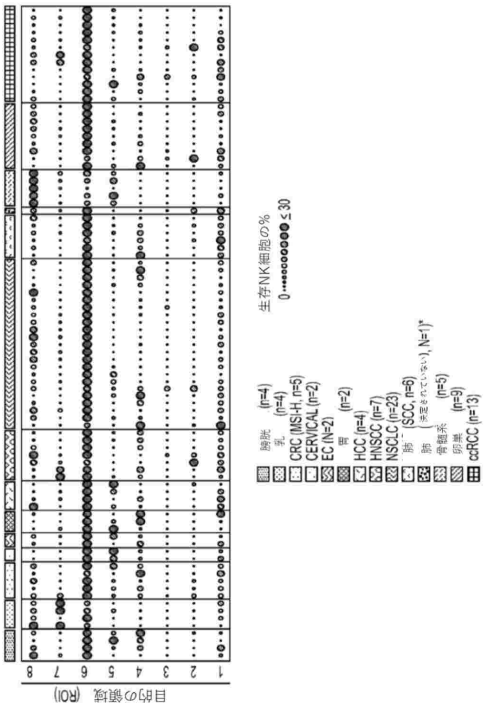
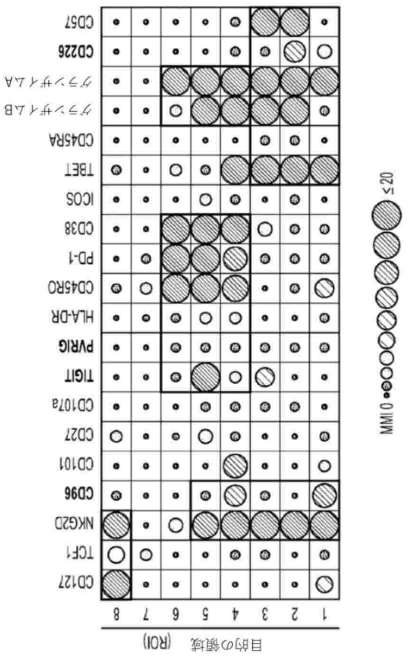


FIG. 32B

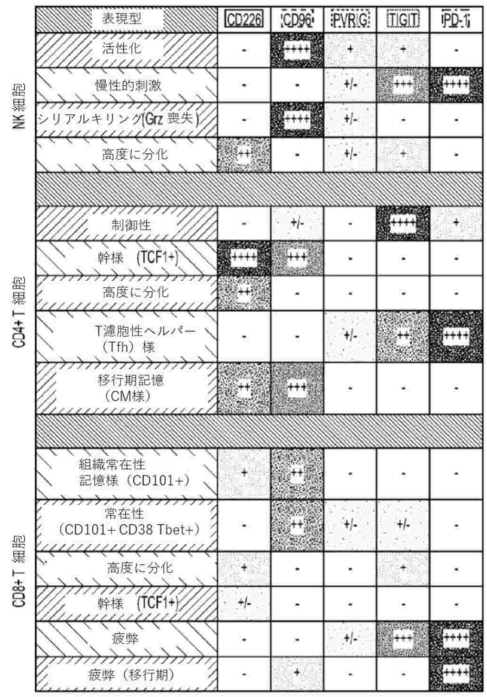
【図３２Ｃ】



【図３２Ｄ】



【図３３】



【配列表】

20245118310000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2022/052897

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/28 A61P35/00 A61K39/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07K A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, Sequence Search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	S. J. BLAKE ET AL: "Molecular Pathways: Targeting CD96 and TIGIT for Cancer Immunotherapy", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 22, no. 21, 1 November 2016 (2016-11-01), pages 5183-5188, XP055419815, US ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0933 abstract; figure 1; table 1 page 5186, left-hand column, paragraph 2nd full ----- -/--	1-20

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [ ] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
2 June 2022	13/06/2022

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Schulz, Regine

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2022/052897

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	XIAN-YANG LI ET AL: "CD155 loss enhances tumor suppression via combined host and tumor-intrinsic mechanisms", THE JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, vol. 128, no. 6, 14 May 2018 (2018-05-14), pages 2613-2625, XP055694771, GB ISSN: 0021-9738, DOI: 10.1172/JCI98769 abstract; figure 7 page 2621, left-hand column	1-20
X	S. J. BLAKE ET AL: "Suppression of Metastases Using a New Lymphocyte Checkpoint Target for Cancer Immunotherapy", CANCER DISCOVERY, vol. 6, no. 4, 1 April 2016 (2016-04-01), pages 446-459, XP055344484, US ISSN: 2159-8274, DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-0944 abstract; figures 1-6 page 448 - page 457	1-20
A	HARJUNPÄÄ HEIDI ET AL: "Deficiency of host CD96 and PD-1 or TIGIT enhances tumor immunity without significantly compromising immune homeostasis", ONCOIMMUNOLOGY, [Online] vol. 7, no. 7, 26 March 2018 (2018-03-26), page e1445949, XP55924164, DOI: 10.1080/2162402X.2018.1445949 Retrieved from the Internet: URL:https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/2162402X.2018.1445949?needAccess=true> [retrieved on 2022-05-23] abstract; figures 1-5 page 2, right-hand column, paragraph first page 8, paragraph bridging - page p	1-20
X	Jake S. O'donnell: "Anticancer immunotherapies targeting the", , 1 March 2019 (2019-03-01), XP055685785, Retrieved from the Internet: URL:https://www.nature.com/articles/s41571-018-0142-8.pdf [retrieved on 2020-04-15] abstract; figures 1-3 page 157	1-20

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2022/052897

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

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. [X] forming part of the international application as filed:

      [X] in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      [ ] on paper or in the form of an image file.

   b. [ ] furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      [ ] in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).

      [ ] on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. [ ] In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI	テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｎ　15/13　(2006.01)	Ｃ１２Ｎ　15/13　ＺＮＡ	

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

弁理士　反町 洋

(72)発明者　アイリス、ロート
アメリカ合衆国カリフォルニア州、サウス、サンフランシスコ、イースト、グランド、アベニュー、２５９

(72)発明者　ヤン、ワイ．デゲンハルト
アメリカ合衆国ペンシルベニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、１２５０

(72)発明者　ジュン、グアン
アメリカ合衆国ペンシルベニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、１２５０

(72)発明者　ケネス、ウィリアム、ヘンス
アメリカ合衆国ペンシルベニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、１２５０

(72)発明者　ピーター、ジョセフ、モーリー
イギリス国スティーブニッジ、ガネルズ、ウッド、ロード

Ｆターム（参考）　4C084　AA23 NA05 ZB261 ZB262 ZC751 ZC752
4C085　AA14 BB01 BB36 CC23 EE03
4H045　AA11 AA20 AA30 BA10 CA40 DA76 EA22 EA28 FA74