(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第6878405号
(P6878405)

(45)発行日　令和3年5月26日(2021.5.26)　(24)登録日　令和3年5月6日(2021.5.6)

(51)Int.Cl.		F I		
A61K 39/395	(2006.01)	A61K	39/395	T
A61K 45/00	(2006.01)	A61K	39/395	N
A61P 35/00	(2006.01)	A61K	45/00	
A61P 43/00	(2006.01)	A61P	35/00	
A61K 38/20	(2006.01)	A61P	43/00	121

請求項の数 41　(全 329 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2018-504697(P2018-504697)
(86)(22)出願日　平成28年7月28日(2016.7.28)
(65)公表番号　特表2018-522027(P2018-522027A)
(43)公表日　平成30年8月9日(2018.8.9)
(86)国際出願番号　PCT/US2016/044547
(87)国際公開番号　WO2017/019896
(87)国際公開日　平成29年2月2日(2017.2.2)
審査請求日　令和1年7月26日(2019.7.26)
(31)優先権主張番号　62/198,476
(32)優先日　平成27年7月29日(2015.7.29)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/344,731
(32)優先日　平成28年6月2日(2016.6.2)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　504389991
ノバルティス　アーゲー
スイス国　バーゼル　リヒトシュトラーセ　３５
(73)特許権者　399052796
デイナ　ファーバー　キャンサー　インスティチュート，インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　マサチューセッツ　０２２１５，　ボストン，ブルックライン　アベニュー　４５０

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＰＤ－１に対する抗体分子を含む組み合わせ治療

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
抗ＰＤ－１抗体分子および腫瘍抗原提示を増強する薬剤を含む組成物であって、
抗ＰＤ－１抗体分子が
（ａ）配列番号４のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号５のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）；および配列番号１３のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１４のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３３のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）；
（ｂ）配列番号１のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号２のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＨ；および配列番号１０のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１１のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３２のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｃ）配列番号２２４のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号５のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＨ；および配列番号１３のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１４のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３３のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＬ；または
（ｄ）配列番号２２４のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号２のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＨ；および配列番号１０のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１１のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３２のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＬ

を含み、
腫瘍抗原提示を増強する薬剤がＳＴＩＮＧアゴニスト、ＴＬＲアゴニスト、Ａ２ＡＲアンタゴニストまたは腫瘍溶解性ウイルスまたはこれらの組み合わせから選択される、組成物。
【請求項２】
対象における癌の処置に使用するための抗ＰＤ－１抗体分子および腫瘍抗原提示を増強する薬剤を含む組み合わせ物であって、
抗ＰＤ－１抗体分子が
（ａ）配列番号４のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号５のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）；および配列番号１３のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１４のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３３のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）；
（ｂ）配列番号１のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号２のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＨ；および配列番号１０のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１１のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３２のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｃ）配列番号２２４のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号５のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＨ；および配列番号１３のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１４のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３３のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＬ；または
（ｄ）配列番号２２４のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号２のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＨ；および配列番号１０のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１１のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３２のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＬ
を含み、
腫瘍抗原提示を増強する薬剤がＳＴＩＮＧアゴニスト、ＴＬＲアゴニスト、Ａ２ＡＲアンタゴニストまたは腫瘍溶解性ウイルスまたはこれらの組み合わせから選択される、組み合わせ物。
【請求項３】
抗ＰＤ－１抗体分子が
配列番号３８、５０、８２または８６のアミノ酸配列、または配列番号３８、５０、８２または８６の何れかと少なくとも８５％同一のアミノ酸配列を含むＶＨ；および／または配列番号４２、４６、５４、５８、６２、６６、７０、７４または７８のアミノ酸配列、または配列番号４２、４６、５４、５８、６２、６６、７０、７４または７８の何れかと少なくとも８５％同一であるアミノ酸配列を含むＶＬ
を含む、請求項１に記載の組成物または請求項２に記載の使用のための組み合わせ物。
【請求項４】
抗ＰＤ－１抗体分子が
（ａ）配列番号３８のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号４２のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｂ）配列番号３８のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号６６のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｃ）配列番号３８のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号７０のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｄ）配列番号５０のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号７０のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｅ）配列番号３８のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号４６のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｆ）配列番号５０のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号４６のアミノ酸配列を含むＶＬ；

（ｇ）配列番号５０のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号５４のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｈ）配列番号３８のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号５４のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｉ）配列番号３８のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号５８のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｊ）配列番号３８のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号６２のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｋ）配列番号５０のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号６６のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｌ）配列番号３８のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号７４のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｍ）配列番号３８のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号７８のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｎ）配列番号８２のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号７０のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｏ）配列番号８２のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号６６のアミノ酸配列を含むＶＬ；または
（ｐ）配列番号８６のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号６６のアミノ酸配列を含むＶＬ
を含む、請求項１または３に記載の組成物または請求項２または３に記載の使用のための組み合わせ物。

【請求項５】
抗ＰＤ－１抗体分子が
配列番号４０、５２、８４、８８、９１または１０２のアミノ酸配列を含む重鎖；および／または
配列番号４４、４８、５６、６０、６４、６８、７２、７６または８０のアミノ酸配列を含む軽鎖
を含む、請求項１、３または４の何れかに記載の組成物または請求項２－４の何れかに記載の使用のための組み合わせ物。

【請求項６】
抗ＰＤ－１抗体分子が
（ａ）配列番号９１のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号４４のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｂ）配列番号９１のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号５６のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｃ）配列番号９１のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号６８のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｄ）配列番号９１のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号７２のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｅ）配列番号１０２のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号７２のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｆ）配列番号４０のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号４４のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｇ）配列番号４０のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号４８のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｈ）配列番号５２のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号４８のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｉ）配列番号５２のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号５６のアミノ酸配列を含む軽鎖；

（ｊ）配列番号４０のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号５６のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｋ）配列番号４０のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号６０のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｌ）配列番号４０のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号６４のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｍ）配列番号５２のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号６８のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｎ）配列番号４０のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号６８のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｏ）配列番号５２のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号７２のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｐ）配列番号４０のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号７２のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｑ）配列番号４０のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号７６のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｒ）配列番号４０のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号８０のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｓ）配列番号８４のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号７２のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｔ）配列番号８４のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号６８のアミノ酸配列を含む軽鎖；または
（ｕ）配列番号８８のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号６８のアミノ酸配列を含む軽鎖
を含む、請求項１または３－５の何れかに記載の組成物または請求項２－５の何れかに記載の使用のための組み合わせ物。

【請求項７】
抗ＰＤ－１抗体分子が、ヒト化抗体分子、および／または単特異的抗体分子または二特異的抗体分子である、請求項１または３－６の何れかに記載の組成物または請求項２－６の何れかに記載の使用のための組み合わせ物。

【請求項８】
抗ＰＤ－１抗体分子が
モノクローナル抗体、Ｆａｂ、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ、または一本鎖Ｆｖフラグメント（ｓｃＦｖ）であるか；または
ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３およびＩｇＧ４から選択される重鎖定常領域、および／またはカッパまたはラムダの軽鎖定常領域から選択される軽鎖定常領域を含む、
請求項１または３－７の何れかに記載の組成物または請求項２－７の何れかに記載の使用のための組み合わせ物。

【請求項９】
抗ＰＤ－１抗体分子が
（ａ）配列番号２１２または２１４の１０８位に変異を有するヒトＩｇＧ４重鎖定常領域およびカッパ軽鎖定常領域；
（ｂ）配列番号２１２または２１４の１０８位にセリンからプロリン変異を有するヒトＩｇＧ４重鎖定常領域およびカッパ軽鎖定常領域；
（ｃ）配列番号２１６の１８０位にアスパラギンからアラニン変異を有するヒトＩｇＧ１重鎖定常領域およびカッパ軽鎖定常領域；
（ｄ）配列番号２１７の１４８位にアスパラギン酸からアラニン変異および配列番号２１７の２１２位にプロリンからアラニン変異を有するヒトＩｇＧ１重鎖定常領域およびカッパ軽鎖定常領域；または
（ｅ）配列番号２１８の１１７位にロイシンからアラニン変異および配列番号２１８の１

１８位にロイシンからアラニン変異を有するヒトＩｇＧ１重鎖定常領域およびカッパ軽鎖定常領域
を含む、請求項１または３－８の何れかに記載の組成物または請求項２－８の何れかに記載の使用のための組み合わせ物。
【請求項１０】
抗ＰＤ－１抗体分子が、抗体の抗原結合フラグメント、場合により、半抗体または半抗体の抗原結合フラグメントを含む、請求項１または３－９の何れかに記載の組成物または請求項２－９の何れかに記載の使用のための組み合わせ物。
【請求項１１】
組成物または組み合わせ物が
（ａ）抗ＰＤ－１抗体分子およびＳＴＩＮＧアゴニストまたはＳＴＩＮＧアゴニストの薬学的に許容される塩を含み、場合により、ＳＴＩＮＧアゴニストが環状ジヌクレオチドを含み、場合により、環状ジヌクレオチドが例えば、修飾核酸塩基、修飾リボースまたは修飾リン酸結合を含む修飾環状ジヌクレオチドであり、場合により、ＳＴＩＮＧアゴニストがＲｐ，Ｒｐジチオ２’，３’ｃ－ジ－ＡＭＰまたはその環状ジヌクレオチドアナログ、ｃ－［Ｇ（２’，５’）ｐＧ（３’，５’）ｐ］またはそのジチオリボースＯ置換誘導体、ｃ－［Ａ（２’，５’）ｐＡ（３’，５’）ｐ］またはそのジチオリボースＯ置換誘導体、ｃ－［Ｇ（２’，５’）ｐＡ（３’，５’）ｐ］またはそのジチオリボースＯ置換誘導体、２’－Ｏ－プロパルギル－環状－［Ａ（２’，５’）ｐＡ（３’，５’）ｐ］（２’－Ｏ－プロパルギル－ＭＬ－ＣＤＡ）から選択され；場合により、組み合わせ物を黒色腫、頭頸部癌または肺癌から選択される癌の処置に使用し、場合により、肺癌が非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）である；
（ｂ）抗ＰＤ－１抗体分子およびＴＬＲアゴニストを含み、場合により、ＴＬＲアゴニストがＴＬＲ－１アゴニスト、ＴＬＲ－２アゴニスト、ＴＬＲ－３アゴニスト、ＴＬＲ－４アゴニスト、ＴＬＲ－５アゴニスト、ＴＬＲ－６アゴニスト、ＴＬＲ－７アゴニスト、ＴＬＲ－８アゴニスト、ＴＬＲ－９アゴニスト、ＴＬＲ－１０アゴニスト、ＴＬＲ－１／２アゴニスト、ＴＬＲ－２／６アゴニストまたはＴＬＲ－７／８アゴニストの１以上から選択され、例えば、ＴＬＲアゴニストがイミキモド、８５２Ａ、カルメット・ゲラン桿菌（ＢＣＧ）、ＥＭＤ　１２０１０８、ＩＭＯ－２０５５、Ｐａｍ３Ｃｙｓ、ＣＦＡ、ＭＡＬＰ２、Ｐａｍ２Ｃｙｓ、ＦＳＬ－１、Ｈｉｂ－ＯＭＰＣ、ポリイノシン酸：ポリシチジル酸（ポリＩ：Ｃ）、ポリアデニル酸－ポリウリジル酸（ポリＡＵ）、ポリ－Ｌ－リシンおよびカルボキシメチルセルロースで安定化したポリイノシン酸－ポリシチジル酸、モノホスホリル脂質Ａ（ＭＰＬ）、ＬＰＳ、シアリル－Ｔｎ（ＳＴｎ）、細菌フラゲリン、レシキモド、ロキソリビンまたは非メチル化ＣｐＧジヌクレオチド（ＣｐＧ－ＯＤＮ）から選択され、場合により、組み合わせ物が黒色腫、リンパ腫または結腸癌から選択される癌の処置に使用される；
（ｃ）抗ＰＤ－１抗体分子およびＡ２ａＲアンタゴニストを含み、場合により、Ａ２ａＲアンタゴニストがＡ２ａＲの阻害剤またはＡ２ａＲ経路アンタゴニストであり、場合により、Ａ２ａＲ経路アンタゴニストがＣＤ７３阻害剤、例えば、抗ＣＤ７３抗体であり、例えば、Ａ２ａＲアンタゴニストがイストラデフィリン、トザデナント、プレラデナント、ビパデナント、ＰＢＦ－５０９、ＡＴＬ－４４４、ＭＳＸ－３、ＳＣＨ－５８２６１、ＳＣＨ－４１２，３４８、ＳＣＨ－４４２，４１６、ＶＥＲ－６６２３、ＶＥＲ－６９４７、ＶＥＲ－７８３５、ＣＧＳ－１５９４３、ＺＭ－２４１，３８５またはＭＥＤＩ９４４７から選択され、場合により、組み合わせ物が肺癌の処置に使用され、例えば、肺癌が非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）である；または
（ｄ）抗ＰＤ－１抗体分子および腫瘍溶解性ウイルスを含み、場合により、腫瘍溶解性ウイルスが腫瘍溶解性アデノウイルス、腫瘍溶解性単純ヘルペスウイルス、腫瘍溶解性レトロウイルス、腫瘍溶解性パルボウイルス、腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、腫瘍溶解性シンドビスウイルス、腫瘍溶解性インフルエンザウイルスまたは腫瘍溶解性ＲＮＡウイルスから選択され、例えば、腫瘍溶解性ＲＮＡウイルスが腫瘍溶解性レオウイルス、腫瘍溶解

性ニューカッスル病ウイルス（ＮＤＶ）、腫瘍溶解性麻疹ウイルスまたは腫瘍溶解性水胞性口炎ウイルス（ＶＳＶ）であり、場合により、腫瘍溶解性アデノウイルスが制限増殖型アデノウイルス（ＣＲＡｄ）であり、場合により、腫瘍溶解性ウイルスが免疫または炎症性応答の阻害剤、アポトーシス促進性タンパク質、サイトカイン、免疫グロブリン、腫瘍関連抗原または二特異的アダプタータンパク質をコードする核酸配列を含み、場合により、腫瘍溶解性ウイルスがＣｏｌｏＡｄ１、ＯＮＣＯＳ－１０２、ＶＣＮ－０１、ＩＣＯＶＩＲ－５、Ｃｅｌｙｖｉｒ、ＣＧ００７０またはＤＮＸ－２４０１から選択され、場合により、組み合わせ物が脳癌の処置に使用され、例えば、脳癌が神経膠芽腫である、
請求項１または３－１０の何れかに記載の組成物または請求項２－１０の何れかに記載の使用のための組み合わせ物。

【請求項１２】
ＶＨが配列番号３８のアミノ酸配列を含み、ＶＬが配列番号５４のアミノ酸配列を含む、請求項１または３－１１の何れかに記載の組成物または請求項２－１１の何れかに記載の使用のための組み合わせ物。

【請求項１３】
ＶＨが配列番号３８のアミノ酸配列を含み、ＶＬが配列番号７０のアミノ酸配列を含む、請求項１または３－１１の何れかに記載の組成物または請求項２－１１の何れかに記載の使用のための組み合わせ物。

【請求項１４】
抗ＰＤ－１抗体分子が、配列番号９１のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号５６のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項１または３－１１の何れかに記載の組成物または請求項２－１１の何れかに記載の使用のための組み合わせ物。

【請求項１５】
抗ＰＤ－１抗体分子が、配列番号９１のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号７２のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項１または３－１１の何れかに記載の組成物または請求項２－１１の何れかに記載の使用のための組み合わせ物。

【請求項１６】
癌が肺癌、黒色腫、腎癌、肝臓癌、前立腺癌、乳癌、結腸直腸癌、胃癌、膵臓癌、甲状腺癌、頭頸部癌、子宮内膜癌、脳癌、鼻咽頭癌、子宮癌、卵巣癌、内分泌癌、血液癌またはこれら癌の転移病変から選択され、場合により、癌が高ＭＳＩ（高マイクロサテライト不安定性）癌である、請求項２－１５の何れかに記載の使用のための組み合わせ物。

【請求項１７】
（ａ）肺癌が非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、肺腺癌、扁平上皮細胞肺癌または小細胞肺癌から選択され、場合により、ＮＳＣＬＣがＫＲＡＳ変異を含む；
（ｂ）黒色腫が進行型黒色腫、切除不能黒色腫、転移黒色腫、ＢＲＡＦ変異を伴う黒色腫、ＮＲＡＳ変異を伴う黒色腫、皮膚黒色腫または眼内黒色腫から選択され；
（ｃ）腎癌が腎細胞癌（ＲＣＣ）、転移腎細胞癌または明細胞腎細胞癌（ＣＣＲＣＣ）から選択され；
（ｄ）血液癌がリンパ腫、骨髄腫または白血病から選択され、場合により、リンパ腫が非ホジキンリンパ腫である；
（ｅ）脳癌が神経膠芽腫であり；
（ｆ）乳癌がトリプルネガティブ乳癌またはＥＲ＋乳癌から選択され；または
（ｇ）肝臓癌が肝細胞癌である
請求項１６に記載の使用のための組み合わせ物。

【請求項１８】
抗ＰＤ－１抗体分子を、腫瘍抗原提示を増強する薬剤の使用と同時に、前にまたは後に使用される、請求項２－１７の何れかに記載の使用のための組み合わせ物。

【請求項１９】
組成物または組み合わせ物がさらにＴＩＭ－３モジュレーター、血管内皮細胞増殖因子受容体（ＶＥＧＦＲ）阻害剤、ｃ－Ｍｅｔ阻害剤、ＴＧＦｂ阻害剤、ＩＤＯ／ＴＤＯ阻害

剤、ワクチンまたは二または三特異的細胞アンガジェ（ｅｎｇａｇｅｒ）の１以上から選択される腫瘍抗原提示を増強する薬剤を含み、場合により：
（ａ）組成物または組み合わせ物が、例えば、肺癌、黒色腫または腎癌から選択される癌の処置のために、ＴＩＭ－３モジュレーターを含み、場合により、肺癌が非小細胞肺癌であるかまたは腎癌が腎細胞癌であり；または
（ｂ）組成物または組み合わせ物が、例えば、肝臓癌の処置のために、ｃ－ＭＥＴ阻害剤を含み、場合により、肝臓癌が肝細胞癌である、
請求項１または３－１５の何れかに記載の組成物または請求項２－１８の何れかに記載の使用のための組み合わせ物。
【請求項２０】
組成物または組み合わせ物がさらにＧＩＴＲアゴニスト、ＰＤ－Ｌ１、ＬＡＧ－３、ＴＩＭ－３またはＣＴＬＡ－４の１以上から選択される免疫チェックポイント分子の阻害剤、ＣＳＦ－１／１Ｒ阻害剤、ＩＬ－１７阻害剤、ＩＬ－１β阻害剤、ＣＸＣＲ２阻害剤、ＰＩ３Ｋγ またはＰＩ３Ｋδの阻害剤、ＢＡＦＦ－Ｒ阻害剤、ＭＡＬＴ－１／ＢＴＫ阻害剤、ＪＡＫ阻害剤、ＣＲＴＨ２阻害剤、ＶＥＧＦＲ阻害剤、ＩＬ－１５またはそのバリアント、ＩＤＯ／ＴＤＯ阻害剤、Ａ２ａＲアンタゴニスト、ＴＧＦｂ阻害剤またはＰＦＫＦＢ３阻害剤の１以上から選択される腫瘍免疫抑制を減少させる薬剤を含み、場合により、
（ａ）組み合わせ物が、例えば、肺癌、頭頸部癌またはＦｏｘＰ３発現癌から選択される癌の処置のために、ＧＩＴＲアゴニストを含み、場合により、肺癌が非小細胞肺癌である；
（ｂ）組み合わせ物が、例えば、甲状腺癌、肺癌、乳癌、子宮内膜癌またはリンパ腫から選択される癌の処置のために、ＰＤ－Ｌ１の阻害剤を含み；
（ｃ）組み合わせ物が、例えば、肺癌、黒色腫、腎癌または血液癌から選択される癌の処置のために、ＬＡＧ－３の阻害剤を含み、場合により、肺癌が非小細胞肺癌であるかまたは腎癌が腎細胞癌である；
（ｄ）組み合わせ物が、例えば、脳癌、膵臓癌、乳癌、子宮内膜癌または黒色腫から選択される癌の処置のために、ＣＳＦ－１／１Ｒ阻害剤を含み、場合により、脳癌が神経膠芽腫であるかまたは乳癌がトリプルネガティブ乳癌である；
（ｅ）組み合わせ物が、例えば、乳癌、肺癌または結腸癌から選択される癌の処置のために、ＩＬ－１７阻害剤を含み、場合により、乳癌がトリプルネガティブ乳癌であるかまたは肺癌が非小細胞肺癌である；
（ｆ）組み合わせ物が、例えば、乳癌、肺癌または結腸癌から選択される癌の処置のために、ＩＬ－１β阻害剤を含み、場合により、乳癌がトリプルネガティブ乳癌であるかまたは肺癌が非小細胞肺癌である；
（ｇ）組み合わせ物が、例えば、固形腫瘍の処置のために、ＩＬ－１５またはそのバリアントを含み；または
（ｈ）組み合わせ物がＴＧＦｂ阻害剤を含む
請求項１、３－１５または１９の何れかに記載の組成物または請求項２－１９の何れかに記載の使用のための組み合わせ物。
【請求項２１】
組み合わせ物が、さらに、ＧＩＴＲアゴニスト、表１の抗体分子以外のＰＤ－１阻害剤、ＰＤ－Ｌ１阻害剤、ＩＡＰ（Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ ｏｆ Ａｐｏｐｔｏｓｉｓ Ｐｒｏｔｅｉｎ）の阻害剤、ＥＧＦＲ（Ｅｐｉｄｅｒｍａｌ Ｇｒｏｗｔｈ Ｆａｃｔｏｒ Ｒｅｃｅｐｔｏｒ）の阻害剤、ラパマイシンの標的（ｍＴＯＲ）の阻害剤、ＩＬ－１５またはそのバリアント、ＣＴＬＡ－４阻害剤、ＣＤ３と腫瘍抗原に結合する二特異的抗体分子、ＣＤ４０アゴニスト、ＯＸ４０アゴニストまたはＣＤ２７アゴニストの１以上から選択されるエフェクター細胞応答を増強する薬剤を含み；場合により：
（ａ）組み合わせ物が、例えば、乳癌、肺癌または結腸癌から選択される癌の処置のために、ＩＡＰの阻害剤を含み、場合により、乳癌がトリプルネガティブ乳癌であるかまたは肺癌が非小細胞肺癌である；

（ｂ）組み合わせ物が、例えば、乳癌、肺癌または結腸癌から選択される癌の処置のために、ｍＴＯＲの阻害剤を含み、場合により、乳癌がトリプルネガティブ乳癌であるかまたは肺癌が非小細胞肺癌である；または
（ｃ）組み合わせ物が、例えば、乳癌、肺癌または結腸癌から選択される癌の処置のために、ＥＧＦＲの阻害剤を含み、場合により、乳癌がトリプルネガティブ乳癌であるかまたは肺癌が非小細胞肺癌である、
請求項１、３－１５、１９または２０の何れかに記載の組成物または請求項２－２０の何れかに記載の使用のための組み合わせ物。
【請求項２２】
対象における癌を処置するための医薬の製造における抗ＰＤ－１抗体分子および腫瘍抗原提示を増強する薬剤を含む組み合わせ物の使用であって、
抗ＰＤ－１抗体分子が
（ａ）配列番号４のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号５のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）；および配列番号１３のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１４のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３３のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）；
（ｂ）配列番号１のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号２のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＨ；および配列番号１０のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１１のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３２のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｃ）配列番号２２４のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号５のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＨ；および配列番号１３のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１４のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３３のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＬ；または
（ｄ）配列番号２２４のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号２のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＨ；および配列番号１０のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１１のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３２のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＬ
を含み、
腫瘍抗原提示を増強する薬剤がＳＴＩＮＧアゴニスト、ＴＬＲアゴニスト、Ａ２ＡＲアンタゴニストまたは腫瘍溶解性ウイルスまたはこれらの組み合わせから選択される、使用。
【請求項２３】
抗ＰＤ－１抗体分子が
配列番号３８、５０、８２または８６のアミノ酸配列、または配列番号３８、５０、８２または８６の何れかと少なくとも８５％同一のアミノ酸配列を含むＶＨ；および／または配列番号４２、４６、５４、５８、６２、６６、７０、７４または７８のアミノ酸配列、または配列番号４２、４６、５４、５８、６２、６６、７０、７４または７８の何れかと少なくとも８５％同一であるアミノ酸配列を含むＶＬ
を含む、請求項２２に記載の使用。
【請求項２４】
抗ＰＤ－１抗体分子が
（ａ）配列番号３８のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号４２のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｂ）配列番号３８のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号６６のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｃ）配列番号３８のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号７０のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｄ）配列番号５０のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号７０のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｅ）配列番号３８のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号４６のアミノ酸配列を含む

ＶＬ；
（ｆ）配列番号５０のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号４６のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｇ）配列番号５０のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号５４のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｈ）配列番号３８のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号５４のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｉ）配列番号３８のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号５８のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｊ）配列番号３８のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号６２のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｋ）配列番号５０のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号６６のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｌ）配列番号３８のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号７４のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｍ）配列番号３８のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号７８のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｎ）配列番号８２のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号７０のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｏ）配列番号８２のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号６６のアミノ酸配列を含むＶＬ；または
（ｐ）配列番号８６のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号６６のアミノ酸配列を含むＶＬ
を含む、請求項２２または２３に記載の使用。
【請求項２５】
抗ＰＤ－１抗体分子が
配列番号４０、５２、８４、８８、９１または１０２のアミノ酸配列を含む重鎖；および／または
配列番号４４、４８、５６、６０、６４、６８、７２、７６または８０のアミノ酸配列を含む軽鎖
を含む、請求項２２－２４の何れかに記載の使用。
【請求項２６】
抗ＰＤ－１抗体分子が
（ａ）配列番号９１のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号４４のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｂ）配列番号９１のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号５６のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｃ）配列番号９１のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号６８のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｄ）配列番号９１のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号７２のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｅ）配列番号１０２のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号７２のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｆ）配列番号４０のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号４４のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｇ）配列番号４０のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号４８のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｈ）配列番号５２のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号４８のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｉ）配列番号５２のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号５６のアミノ酸配列を含む

軽鎖；
（ｊ）配列番号４０のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号５６のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｋ）配列番号４０のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号６０のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｌ）配列番号４０のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号６４のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｍ）配列番号５２のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号６８のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｎ）配列番号４０のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号６８のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｏ）配列番号５２のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号７２のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｐ）配列番号４０のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号７２のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｑ）配列番号４０のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号７６のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｒ）配列番号４０のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号８０のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｓ）配列番号８４のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号７２のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｔ）配列番号８４のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号６８のアミノ酸配列を含む軽鎖；または
（ｕ）配列番号８８のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号６８のアミノ酸配列を含む軽鎖
を含む、請求項２２－２５の何れかに記載の使用。
【請求項２７】
抗ＰＤ－１抗体分子が、ヒト化抗体分子、および／または単特異的抗体分子または二特異的抗体分子である、請求項２２－２６の何れかに記載の使用。
【請求項２８】
抗ＰＤ－１抗体分子が
モノクローナル抗体、Ｆａｂ、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ、または一本鎖Ｆｖフラグメント（ｓｃＦｖ）であるか；または
ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３およびＩｇＧ４から選択される重鎖定常領域、および／またはカッパまたはラムダの軽鎖定常領域から選択される軽鎖定常領域を含む、
請求項２２－２７の何れかに記載の使用。
【請求項２９】
抗ＰＤ－１抗体分子が
（ａ）配列番号２１２または２１４の１０８位に変異を有するヒトＩｇＧ４重鎖定常領域およびカッパ軽鎖定常領域；
（ｂ）配列番号２１２または２１４の１０８位にセリンからプロリン変異を有するヒトＩｇＧ４重鎖定常領域およびカッパ軽鎖定常領域；
（ｃ）配列番号２１６の１８０位にアスパラギンからアラニン変異を有するヒトＩｇＧ１重鎖定常領域およびカッパ軽鎖定常領域；
（ｄ）配列番号２１７の１４８位にアスパラギン酸からアラニン変異および配列番号２１７の２１２位にプロリンからアラニン変異を有するヒトＩｇＧ１重鎖定常領域およびカッパ軽鎖定常領域；または
（ｅ）配列番号２１８の１１７位にロイシンからアラニン変異および配列番号２１８の１１８位にロイシンからアラニン変異を有するヒトＩｇＧ１重鎖定常領域およびカッパ軽鎖定常領域

を含む、請求項２２－２８の何れかに記載の使用。
【請求項３０】
抗ＰＤ－１抗体分子が、抗体の抗原結合フラグメント、場合により、半抗体または半抗体の抗原結合フラグメントを含む、請求項２２－２９の何れかに記載の使用。
【請求項３１】
組み合わせ物が
（ａ）抗ＰＤ－１抗体分子およびＳＴＩＮＧアゴニストまたはＳＴＩＮＧアゴニストの薬学的に許容される塩を含み、場合により、ＳＴＩＮＧアゴニストが環状ジヌクレオチドを含み、場合により、環状ジヌクレオチドが例えば、修飾核酸塩基、修飾リボースまたは修飾リン酸結合を含む修飾環状ジヌクレオチドであり、場合により、ＳＴＩＮＧアゴニストがＲｐ，Ｒｐジチオ２’，３’ｃ－ジ－ＡＭＰまたはその環状ジヌクレオチドアナログ、ｃ－［Ｇ（２’，５’）ｐＧ（３’，５’）ｐ］またはそのジチオリボースＯ置換誘導体、ｃ－［Ａ（２’，５’）ｐＡ（３’，５’）ｐ］またはそのジチオリボースＯ置換誘導体、ｃ－［Ｇ（２’，５’）ｐＡ（３’，５’）ｐ］またはそのジチオリボースＯ置換誘導体、２’－Ｏ－プロパルギル－環状－［Ａ（２’，５’）ｐＡ（３’，５’）ｐ］（２’－Ｏ－プロパルギル－ＭＬ－ＣＤＡ）から選択され；場合により、組み合わせ物を黒色腫、頭頸部癌または肺癌から選択される癌の処置に使用し、場合により、肺癌が非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）である；
（ｂ）抗ＰＤ－１抗体分子およびＴＬＲアゴニストを含み、場合により、ＴＬＲアゴニストがＴＬＲ－１アゴニスト、ＴＬＲ－２アゴニスト、ＴＬＲ－３アゴニスト、ＴＬＲ－４アゴニスト、ＴＬＲ－５アゴニスト、ＴＬＲ－６アゴニスト、ＴＬＲ－７アゴニスト、ＴＬＲ－８アゴニスト、ＴＬＲ－９アゴニスト、ＴＬＲ－１０アゴニスト、ＴＬＲ－１／２アゴニスト、ＴＬＲ－２／６アゴニストまたはＴＬＲ－７／８アゴニストの１以上から選択され、例えば、ＴＬＲアゴニストがイミキモド、８５２Ａ、カルメット・ゲラン桿菌（ＢＣＧ）、ＥＭＤ １２０１０８、ＩＭＯ－２０５５、Ｐａｍ３Ｃｙｓ、ＣＦＡ、ＭＡＬＰ２、Ｐａｍ２Ｃｙｓ、ＦＳＬ－１、Ｈｉｂ－ＯＭＰＣ、ポリイノシン酸：ポリシチジル酸（ポリＩ：Ｃ）、ポリアデニル酸－ポリウリジル酸（ポリＡＵ）、ポリ－Ｌ－リシンおよびカルボキシメチルセルロースで安定化したポリイノシン酸－ポリシチジル酸、モノホスホリル脂質Ａ（ＭＰＬ）、ＬＰＳ、シアリル－Ｔｎ（ＳＴｎ）、細菌フラゲリン、レシキモド、ロキソリビンまたは非メチル化ＣｐＧジヌクレオチド（ＣｐＧ－ＯＤＮ）から選択され、場合により、組み合わせ物が黒色腫、リンパ腫または結腸癌から選択される癌の処置に使用される；
（ｃ）抗ＰＤ－１抗体分子およびＡ２ａＲアンタゴニストを含み、場合により、Ａ２ａＲアンタゴニストがＡ２ａＲの阻害剤またはＡ２ａＲ経路アンタゴニストであり、場合により、Ａ２ａＲ経路アンタゴニストがＣＤ７３阻害剤、例えば、抗ＣＤ７３抗体であり、例えば、Ａ２ａＲアンタゴニストがイストラデフィリン、トザデナント、プレラデナント、ビパデナント、ＰＢＦ－５０９、ＡＴＬ－４４４、ＭＳＸ－３、ＳＣＨ－５８２６１、ＳＣＨ－４１２，３４８、ＳＣＨ－４４２，４１６、ＶＥＲ－６６２３、ＶＥＲ－６９４７、ＶＥＲ－７８３５、ＣＧＳ－１５９４３、ＺＭ－２４１，３８５またはＭＥＤＩ９４４７から選択され、場合により、組み合わせ物が肺癌の処置に使用され、例えば、肺癌が非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）である；または
（ｄ）抗ＰＤ－１抗体分子および腫瘍溶解性ウイルスを含み、場合により、腫瘍溶解性ウイルスが腫瘍溶解性アデノウイルス、腫瘍溶解性単純ヘルペスウイルス、腫瘍溶解性レトロウイルス、腫瘍溶解性パルボウイルス、腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、腫瘍溶解性シンドビスウイルス、腫瘍溶解性インフルエンザウイルスまたは腫瘍溶解性ＲＮＡウイルスから選択され、例えば、腫瘍溶解性ＲＮＡウイルスが腫瘍溶解性レオウイルス、腫瘍溶解性ニューカッスル病ウイルス（ＮＤＶ）、腫瘍溶解性麻疹ウイルスまたは腫瘍溶解性水胞性口炎ウイルス（ＶＳＶ）であり、場合により、腫瘍溶解性アデノウイルスが制限増殖型アデノウイルス（ＣＲＡｄ）であり、場合により、腫瘍溶解性ウイルスが免疫または炎症性応答の阻害剤、アポトーシス促進性タンパク質、サイトカイン、免疫グロブリン、腫瘍

関連抗原または二特異的アダプタータンパク質をコードする核酸配列を含み、場合により、腫瘍溶解性ウイルスがＣｏｌｏＡｄ１、ＯＮＣＯＳ－１０２、ＶＣＮ－０１、ＩＣＯＶＩＲ－５、Ｃｅｌｙｖｉｒ、ＣＧ００７０またはＤＮＸ－２４０１から選択され、場合により、組み合わせ物が脳癌の処置に使用され、例えば、脳癌が神経膠芽腫である、
請求項２２－３０の何れかに記載の使用。
【請求項３２】
ＶＨが配列番号３８のアミノ酸配列を含み、ＶＬが配列番号５４のアミノ酸配列を含む、請求項２２－３１の何れかに記載の使用。
【請求項３３】
ＶＨが配列番号３８のアミノ酸配列を含み、ＶＬが配列番号７０のアミノ酸配列を含む、請求項２２－３１の何れかに記載の使用。
【請求項３４】
抗ＰＤ－１抗体分子が、配列番号９１のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号５６のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項２２－３１の何れかに記載の使用。
【請求項３５】
抗ＰＤ－１抗体分子が、配列番号９１のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号７２のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項２２－３１の何れかに記載の使用。
【請求項３６】
癌が肺癌、黒色腫、腎癌、肝臓癌、前立腺癌、乳癌、結腸直腸癌、胃癌、膵臓癌、甲状腺癌、頭頸部癌、子宮内膜癌、脳癌、鼻咽頭癌、子宮癌、卵巣癌、内分泌癌、血液癌またはこれら癌の転移病変から選択され、場合により、癌が高ＭＳＩ（高マイクロサテライト不安定性）癌である、請求項２２－３５の何れかに記載の使用。
【請求項３７】
（ａ）肺癌が非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、肺腺癌、扁平上皮細胞肺癌または小細胞肺癌から選択され、場合により、ＮＳＣＬＣがＫＲＡＳ変異を含む；
（ｂ）黒色腫が進行型黒色腫、切除不能黒色腫、転移黒色腫、ＢＲＡＦ変異を伴う黒色腫、ＮＲＡＳ変異を伴う黒色腫、皮膚黒色腫または眼内黒色腫から選択され；
（ｃ）腎癌が腎細胞癌（ＲＣＣ）、転移腎細胞癌または明細胞腎細胞癌（ＣＣＲＣＣ）から選択され；
（ｄ）血液癌がリンパ腫、骨髄腫または白血病から選択され、場合により、リンパ腫が非ホジキンリンパ腫である；
（ｅ）脳癌が神経膠芽腫であり；
（ｆ）乳癌がトリプルネガティブ乳癌またはＥＲ＋乳癌から選択され；または
（ｇ）肝臓癌が肝細胞癌である
請求項３６に記載の使用。
【請求項３８】
抗ＰＤ－１抗体分子を、腫瘍抗原提示を増強する薬剤の使用と同時に、前にまたは後に使用される、請求項２２－３７の何れかに記載の使用。
【請求項３９】
組み合わせ物がさらにＴＩＭ－３モジュレーター、血管内皮細胞増殖因子受容体（ＶＥＧＦＲ）阻害剤、ｃ－Ｍｅｔ阻害剤、ＴＧＦｂ阻害剤、ＩＤＯ／ＴＤＯ阻害剤、ワクチンまたは二または三特異的細胞アンガジェ（ｅｎｇａｇｅｒ）の１以上から選択される腫瘍抗原提示を増強する薬剤を含み、場合により：
（ａ）組み合わせ物が、例えば、肺癌、黒色腫または腎癌から選択される癌の処置のために、ＴＩＭ－３モジュレーターを含み、場合により、肺癌が非小細胞肺癌であるかまたは腎癌が腎細胞癌であり；または
（ｂ）組み合わせ物が、例えば、肝臓癌の処置のために、ｃ－ＭＥＴ阻害剤を含み、場合により、肝臓癌が肝細胞癌である、
請求項２２－３８の何れかに記載の使用。
【請求項４０】

組み合わせ物がさらにＧＩＴＲアゴニスト、ＰＤ－Ｌ１、ＬＡＧ－３、ＴＩＭ－３またはＣＴＬＡ－４の１以上から選択される免疫チェックポイント分子の阻害剤、ＣＳＦ－１／１Ｒ阻害剤、ＩＬ－１７阻害剤、ＩＬ－１β阻害剤、ＣＸＣＲ２阻害剤、ＰＩ３Ｋγまたは ＰＩ３Ｋδの阻害剤、ＢＡＦＦ－Ｒ阻害剤、ＭＡＬＴ－１／ＢＴＫ阻害剤、ＪＡＫ阻害剤、ＣＲＴＨ２阻害剤、ＶＥＧＦＲ阻害剤、ＩＬ－１５またはそのバリアント、ＩＤＯ／ＴＤＯ阻害剤、Ａ２ａＲアンタゴニスト、ＴＧＦｂ阻害剤またはＰＦＫＦＢ３阻害剤の１以上から選択される腫瘍免疫抑制を減少させる薬剤を含み、場合により、

（ａ）組み合わせ物が、例えば、肺癌、頭頸部癌またはＦｏｘＰ３発現癌から選択される癌の処置のために、ＧＩＴＲアゴニストを含み、場合により、肺癌が非小細胞肺癌である；

（ｂ）組み合わせ物が、例えば、甲状腺癌、肺癌、乳癌、子宮内膜癌またはリンパ腫から選択される癌の処置のために、ＰＤ－Ｌ１の阻害剤を含み；

（ｃ）組み合わせ物が、例えば、肺癌、黒色腫、腎癌または血液癌から選択される癌の処置のために、ＬＡＧ－３の阻害剤を含み、場合により、肺癌が非小細胞肺癌であるかまたは腎癌が腎細胞癌である；

（ｄ）組み合わせ物が、例えば、脳癌、膵臓癌、乳癌、子宮内膜癌または黒色腫から選択される癌の処置のために、ＣＳＦ－１／１Ｒ阻害剤を含み、場合により、脳癌が神経膠芽腫であるかまたは乳癌がトリプルネガティブ乳癌である；

（ｅ）組み合わせ物が、例えば、乳癌、肺癌または結腸癌から選択される癌の処置のために、ＩＬ－１７阻害剤を含み、場合により、乳癌がトリプルネガティブ乳癌であるかまたは肺癌が非小細胞肺癌である；

（ｆ）組み合わせ物が、例えば、乳癌、肺癌または結腸癌から選択される癌の処置のために、ＩＬ－１β阻害剤を含み、場合により、乳癌がトリプルネガティブ乳癌であるかまたは肺癌が非小細胞肺癌である；

（ｇ）組み合わせ物が、例えば、固形腫瘍の処置のために、ＩＬ－１５またはそのバリアントを含み；または

（ｈ）組み合わせ物がＴＧＦｂ阻害剤を含む

請求項２２－３９の何れかに記載の使用。

【請求項４１】

組み合わせ物が、さらに、ＧＩＴＲアゴニスト、表１の抗体分子以外のＰＤ－１阻害剤、ＰＤ－Ｌ１阻害剤、ＩＡＰ（Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ ｏｆ Ａｐｏｐｔｏｓｉｓ Ｐｒｏｔｅｉｎ）の阻害剤、ＥＧＦＲ（Ｅｐｉｄｅｒｍａｌ Ｇｒｏｗｔｈ Ｆａｃｔｏｒ Ｒｅｃｅｐｔｏｒ）の阻害剤、ラパマイシンの標的（ｍＴＯＲ）の阻害剤、ＩＬ－１５またはそのバリアント、ＣＴＬＡ－４阻害剤、ＣＤ３と腫瘍抗原に結合する二特異的抗体分子、ＣＤ４０アゴニスト、ＯＸ４０アゴニストまたはＣＤ２７アゴニストの１以上から選択されるエフェクター細胞応答を増強する薬剤を含み；場合により：

（ａ）組み合わせ物が、例えば、乳癌、肺癌または結腸癌から選択される癌の処置のために、ＩＡＰの阻害剤を含み、場合により、乳癌がトリプルネガティブ乳癌であるかまたは肺癌が非小細胞肺癌である；

（ｂ）組み合わせ物が、例えば、乳癌、肺癌または結腸癌から選択される癌の処置のために、ｍＴＯＲの阻害剤を含み、場合により、乳癌がトリプルネガティブ乳癌であるかまたは肺癌が非小細胞肺癌である；または

（ｃ）組み合わせ物が、例えば、乳癌、肺癌または結腸癌から選択される癌の処置のために、ＥＧＦＲの阻害剤を含み、場合により、乳癌がトリプルネガティブ乳癌であるかまたは肺癌が非小細胞肺癌である、

請求項２２－４０の何れかに記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願の相互参照

本出願は、２０１５年７月２９日出願の米国仮出願６２／１９８,４７６および２０１６年６月２日出願の米国仮出願６２／３４４,７３１号に基づく優先権を主張し、これらの出願の内容を、その全体について、引用により本明細書に包含させる。

【０００２】

配列表

本出願は、ASCII形式で電子的に提供し、ここにその全体を引用により包含させる配列表を含む。２０１６年７月２５日作成の該ASCIIコピーはC2160-7009WO_SL.txtなる名称であり、２５６,１９５バイトサイズである。

【背景技術】

【０００３】

背景

Ｔ細胞が抗原に対する免疫応答に介在する能力は、二つの異なるシグナル伝達相互作用を必要とする(Viglietta, V. et al. (2007) Neurotherapeutics 4:666-675; Korman, A. J. et al. (2007) Adv. Immunol. 90:297-339)。まず、抗原提示細胞(ＡＰＣ)表面に発現している抗原が、抗原特異的ナイーブＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞に提示される。このような提示が、Ｔ細胞受容体(ＴＣＲ)を経るシグナルを送達し、これがＴ細胞に提示抗原特異的免疫応答の開始を指示する。次いで、ＡＰＣおよび別個のＴ細胞表面分子の間の相互作用により介在される種々の共刺激性および阻害性シグナルが、Ｔ細胞の活性化および増殖ならびに最終的にそれらの阻害を誘発する。

【０００４】

免疫系は共刺激性および共阻害性リガンドおよび受容体のネットワークにより厳しく制御される。これらの分子はＴ細胞活性化のための第二シグナルを提供し、感染に対する免疫応答を最大化し、同時に自己に対する免疫を制限するために、正および負のシグナルのバランスの取れたネットワークを提供する(Wang, L. et al. (Epub Mar. 7, 2011) J. Exp. Med. 208(3):577-92; Lepenies, B. et al. (2008) Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets 8:279-288)。共刺激性シグナルの例は、ＡＰＣのＢ７.１(ＣＤ８０)およびＢ７.２(ＣＤ８６)リガンドとＣＤ２８およびＣＤ４$^{+}$　Ｔリンパ球のＣＴＬＡ－４受容体の結合を含む(Sharpe, A. H. et al. (2002) Nature Rev. Immunol. 2:116-126; Lindley, P. S. et al. (2009) Immunol. Rev. 229:307-321)。Ｂ７.１またはＢ７.２のＣＤ２８への結合はＴ細胞活性化を刺激し、一方Ｂ７.１またはＢ７.２のＣＴＬＡ－４への結合は、そのような活性化を阻害する(Dong, C. et al. (2003) Immunolog. Res. 28(1):39-48; Greenwald, R. J. et al. (2005) Ann. Rev. Immunol. 23:515-548)。ＣＤ２８は、Ｔ細胞表面に構成的に発現され(Gross, J., et al. (1992) J. Immunol. 149:380-388)、一方ＣＴＬＡ－４発現はＴ細胞活性化後迅速に上方制御される(Linsley, P. et al. (1996) Immunity 4:535-543)。

【０００５】

ＣＤ２８受容体の他のリガンドは、“Ｂ７スーパーファミリー”としても知られるＢ７分子の関連する一群を含む(Coyle, A. J. et al. (2001) Nature Immunol. 2(3):203-209; Sharpe, A. H. et al. (2002) Nature Rev. Immunol. 2:116-126; Collins, M. et al. (2005) Genome Biol. 6:223.1-223.7; Korman, A. J. et al. (2007) Adv. Immunol. 90:297-339)。Ｂ７スーパーファミリーの数メンバーが知られ、Ｂ７.１(ＣＤ８０)、Ｂ７.２(ＣＤ８６)、誘導型共刺激因子リガンド(ＩＣＯＳ－Ｌ)、プログラム死１リガンド(ＰＤ－Ｌ１；Ｂ７－Ｈ１)、プログラム死２リガンド(ＰＤ－Ｌ２；Ｂ７－ＤＣ)、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４およびＢ７－Ｈ６を含む(Collins, M. et al. (2005) Genome Biol. 6:223.1-223.7)。

【０００６】

プログラム死１(ＰＤ－１)タンパク質は、Ｔ細胞制御因子の拡張ＣＤ２８／ＣＴＬＡ－４ファミリーの阻害性メンバーである(Okazaki et al. (2002) Curr Opin Immunol 14: 391779-82; Bennett et al. (2003) J. Immunol. 170:711-8)。ＣＤ２８ファミリーの他のメンバーはＣＤ２８、ＣＴＬＡ－４、ＩＣＯＳおよびＢＴＬＡを含む。ＰＤ－１は他のＣ

Ｄ２８ファミリーメンバーの特徴である不対システイン残基を欠く、単量体として存在することが示唆される。ＰＤ－１は活性化Ｂ細胞、Ｔ細胞および単球に発現される。

【０００７】

ＰＤ－１遺伝子は５５kDa　Ｉ型膜貫通タンパク質をコードする(Agata et al. (1996) Int Immunol. 8:765-72)。構造はＣＴＬＡ－４に類似するが、ＰＤ－１は、Ｂ７－１およびＢ７－２結合に重要なＭＹＰＰＹモチーフ(配列番号２３６)を欠く。ＰＤ－１に対する２リガンド、ＰＤ－Ｌ１(Ｂ７－Ｈ１)およびＰＤ－Ｌ２(Ｂ７－ＤＣ)が同定されており、ＰＤ－１への結合によりＴ細胞活性化を下方制御することが示されている(Freeman et al. (2000) J. Exp. Med. 192:1027-34; Carter et al. (2002) Eur. J. Immunol. 32:634-43)。ＰＤ－Ｌ１およびＰＤ－Ｌ２の両方とも、ＰＤ－１に結合するが、他のＣＤ２８ファミリーメンバーには結合しないＢ７ホモログである。ＰＤ－Ｌ１は、多様なヒト癌で多い(Dong et al. (2002) Nat. Med. 8:787-9)。

【０００８】

ＰＤ－１は、ＴＣＲシグナルを負に制御する免疫阻害性タンパク質として知られる(Ishida, Y. et al. (1992) EMBO J. 11:3887-3895; Blank, C. et al. (Epub 2006 Dec. 29) Immunol. Immunother. 56(5):739-745)。ＰＤ－１とＰＤ－Ｌ１の相互作用は免疫チェックポイントとして作用でき、これは、例えば、腫瘍浸潤性リンパ球減少、Ｔ細胞受容体介在増殖減少および／または癌細胞による免疫回避をもたらし得る(Dong et al. (2003) J. Mol. Med. 81:281-7; Blank et al. (2005) Cancer Immunol. Immunother. 54:307-314; Konishi et al. (2004) Clin. Cancer Res. 10:5094-100)。免疫抑制は、ＰＤ－１とＰＤ－Ｌ１またはＰＤ－Ｌ２の局所相互作用阻害により逆転でき、効果は、ＰＤ－１とＰＤ－Ｌ２の相互作用を同様に遮断したとき、相加的である(Iwai et al. (2002) Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 99:12293-7; Brown et al. (2003) J. Immunol. 170:1257-66)。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００９】

免疫応答制御における免疫チェックポイント経路の重要性を考えると、ＰＤ－１のような免疫阻害性タンパク質の活性を修飾し、それ故に、免疫系の活性化に至る新規組み合わせ治療の開発の必要性が存在する。このような薬剤は、例えば、癌免疫療法および慢性感染のような他の状態の処置に使用できる。

【課題を解決するための手段】

【００１０】

要約

ここに開示するのは、少なくとも一部、次のカテゴリー(ｉ)抗原提示(例えば、腫瘍抗原提示)を増強する薬剤、(ii)エフェクター細胞応答(例えば、Ｂ細胞および／またはＴ細胞活性化および／または動員)を増強する薬剤または(iii)腫瘍免疫抑制を減少させる薬剤の１、２または全てから選択される２、３またはそれ以上の治療剤の組み合わせ物を含む方法および組成物である。ある実施態様において、組み合わせ物はプログラム死１(ＰＤ－１)の阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)を含む。

【００１１】

理論に縛られることを望まないが、抗腫瘍免疫を増強する治療方法は、免疫応答、例えば、抗腫瘍免疫応答の１以上の段階の複数成分をターゲティングすることにより免疫応答が最適化されたとき、より効率的に働くと考えられる。例えば、腫瘍免疫抑制性シグナル伝達(例えば、マクロファージ極性化増加、T_{reg}枯渇増加および／または骨髄系由来サプレッサー細胞(ＭＤＳＣ)減少による)を遮断しながら、例えば、樹状細胞の活性化および／または成熟により、抗原提示を増強させる方法と、細胞性および液性免疫応答(例えば、貪食細胞および／または腫瘍浸潤性リンパ球(例えば、ＮＫ細胞およびＴ細胞)の刺激、例えば、脱抑制による)を増強する方法の組み合わせは、より有効なおよび／または長期の治療応答をもたらし得る。従って、ここに開示するのは、(ｉ)抗原提示、例えば、抗原提示増加(例えば、樹状細胞活性または成熟、抗原取り込みまたは抗原プロセシング

の１以上の増強による)、(ii)エフェクター細胞応答、例えば、エフェクター細胞応答増加(例えば、リンパ節における、例えば、Ｂ細胞および／またはＴ細胞活性化および／または動員増強)または(iii)腫瘍免疫抑制、例えば、腫瘍免疫抑制減少(例えば、Ｔ細胞浸潤および殺腫瘍細胞増加)の１、２または全てを最適化する組み合わせ治療である。ここに記載する組み合わせ物は、例えば、障害の処置において、組み合わせ物における治療剤の単剤療法投与と比較して、抗癌作用増強、毒性減少および／または副作用減少のような優れた有益な効果を提供できる。例えば、組み合わせ物における治療剤の１以上を、同じ治療効果を達成するために必要な単剤療法投与と比較して、低用量でまたは短い投与期間で投与できる。それ故に、前記組み合わせ治療を使用する癌および他の免疫障害の処置のための組成物および方法が開示される。

【００１２】

従って、ある態様において、本発明は、対象における障害、例えば、過増殖性状態または障害(例えば、癌)を処置(例えば、阻止、低減、軽減または予防)する方法に関する。方法は、対象に次のカテゴリー(ｉ)抗原(例えば、腫瘍抗原)提示を増強する薬剤、(ii)エフェクター細胞応答(例えば、Ｂ細胞および／またはＴ細胞活性化および／または動員)を増強する薬剤または(iii)腫瘍免疫抑制を減少させる薬剤の１、２または全てから選択される２、３またはそれ以上の治療剤の組み合わせ物を投与し、それにより障害、例えば、過増殖性状態または障害(例えば、癌)を処置することを含む。ある実施態様において、組み合わせ物はＰＤ－１阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)を含む。処置される癌は、例えば、肺癌(扁平上皮)、肺癌(腺癌)、頭頸部癌、子宮頸癌(扁平上皮)、胃癌、甲状腺癌、皮膚癌、黒色腫、鼻咽頭癌(例えば、分化型または未分化転移または局所再発鼻咽頭癌)、腎癌、神経内分泌腫瘍(ＮＥＴ)または乳癌のような、ここに記載する癌であり得る。ある実施態様において、癌は皮膚癌、例えば、メルケル細胞癌または黒色腫である。ある実施態様において、癌はメルケル細胞癌である。他の実施態様において、癌は黒色腫である。他の実施態様において、癌は乳癌、例えば、トリプルネガティブ乳癌(ＴＮＢＣ)である。他の実施態様において、癌は腎癌、例えば、腎細胞癌(例えば、明細胞腎細胞癌)である。他の実施態様において、癌は甲状腺癌、例えば、未分化甲状腺癌(ＡＴＣ)である。他の実施態様において、癌は神経内分泌腫瘍(ＮＥＴ)、例えば、非定型肺カルチノイド腫瘍である。ある実施態様において、癌は肺癌、例えば、非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ)である。

【００１３】

他の態様において、本発明は、過増殖性(例えば、癌)細胞の活性(例えば、増殖、生存もしくは生存能または全て)を低減させる方法に関する。方法は、細胞と、次のカテゴリー(ｉ)抗原(例えば、腫瘍抗原)提示を増強する薬剤、(ii)エフェクター細胞応答(例えば、Ｂ細胞および／またはＴ細胞活性化および／または動員)を増強する薬剤または(iii)腫瘍免疫抑制を減少させる薬剤の１、２または全てから選択される２、３またはそれ以上の治療剤の組み合わせ物を接触させ、それにより過増殖性細胞における活性を低減させることを含む。ある実施態様において、組み合わせ物はＰＤ－１阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)を含む。本方法は、対象において、例えば、治療プロトコールの一部として実施され得る。癌細胞は、例えば、肺癌(扁平上皮)、肺癌(腺癌)、頭頸部癌、子宮頸癌(扁平上皮)、胃癌、甲状腺癌、皮膚癌、黒色腫、鼻咽頭癌(例えば、分化型または未分化転移または局所再発鼻咽頭癌)、腎癌、神経内分泌腫瘍(ＮＥＴ)または乳癌のような、ここに記載する癌からの細胞であり得る。ある実施態様において、癌は皮膚癌、例えば、メルケル細胞癌または黒色腫である。ある実施態様において、癌はメルケル細胞癌である。他の実施態様において、癌は黒色腫である。他の実施態様において、癌は乳癌、例えば、トリプルネガティブ乳癌(ＴＮＢＣ)である。他の実施態様において、癌は腎癌、例えば、腎細胞癌(例えば、明細胞腎細胞癌)である。他の実施態様において、癌は甲状腺癌、例えば、未分化甲状腺癌(ＡＴＣ)である。他の実施態様において、癌は神経内分泌腫瘍(ＮＥＴ)、例えば、非定型肺カルチノイド腫瘍である。ある実施態様において、癌は肺癌、例えば、非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ)である。

【００１４】
ここに開示する方法のある実施態様において、方法は、さらに対象における免疫細胞(例えば、Ｔ細胞)の浸潤レベル(例えば、腫瘍浸潤性リンパ球(ＴＩＬ)のレベル)の決定を含む。ある実施態様において、免疫細胞浸潤レベルは、インビボで、例えば、非観血的に実施決定される(例えば、検出可能に標識したＴ細胞マーカーに対する抗体の適当な造影技術、例えば、陽電子放出断層撮影(ＰＥＴ)走査を使用する検出による)。他の実施態様において、免疫細胞浸潤レベルは、対象から獲得したサンプル(例えば、腫瘍生検)で決定される(例えば、免疫組織化学的手法の使用)。対象における低レベルのまたは検出不可能な腫瘍浸潤への応答性のある実施態様において、カテゴリー(ｉ)もしくは(ii)または(ｉ)および(ii)両方の１以上の薬剤が投与される。対象における検出可能レベルまたは高レベルの腫瘍浸潤に対する応答性の他の実施態様において、カテゴリー(iii)の１以上の薬剤が投与される。例えば、ここに記載する治療剤の有効性をモニターするために、検出過程も使用できる。例えば、検出過程を、カテゴリー(ｉ)、(ii)および／または(iii)の治療剤の有効性のモニターに使用できる。

【００１５】
他の態様において、本発明は、次のカテゴリー(ｉ)抗原(例えば、腫瘍抗原)提示を増強する薬剤、(ii)エフェクター細胞応答(例えば、Ｂ細胞および／またはＴ細胞の活性化および／または動員)を増強する薬剤または(iii)腫瘍免疫抑制を減少させる薬剤の１、２または全てから選択される２、３またはそれ以上の治療剤の組み合わせ物を含む、組成物(例えば、１以上の組成物または投与形態)に関する。ある実施態様において、組み合わせ物はＰＤ－１阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)を含む。

【００１６】
さらに他の態様において、本発明は、障害、例えば、癌の処置に使用するための、組成物(例えば、ここに記載する１以上の組成物または投与形態)に関する。ある実施態様において、使用するための組成物は、次のカテゴリー(ｉ)抗原(例えば、腫瘍抗原)提示を増強する薬剤、(ii)エフェクター細胞応答(例えば、Ｂ細胞および／またはＴ細胞の活性化および／または動員)を増強する薬剤または(iii)腫瘍免疫抑制を減少させる薬剤の１、２または全てから選択される２、３またはそれ以上の治療剤の組み合わせ物を含む。ある実施態様において、使用される組み合わせ物はＰＤ－１阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)を含む。癌は、例えば、肺癌(扁平上皮)、肺癌(腺癌)、頭頸部癌、子宮頸癌(扁平上皮)、胃癌、甲状腺癌、皮膚癌、黒色腫、鼻咽頭癌(例えば、分化型または未分化転移または局所再発鼻咽頭癌)、腎癌、神経内分泌腫瘍(ＮＥＴ)または乳癌のような、ここに記載する癌であり得る。ある実施態様において、癌は皮膚癌、例えば、メルケル細胞癌または黒色腫である。ある実施態様において、癌はメルケル細胞癌である。他の実施態様において、癌は黒色腫である。他の実施態様において、癌は乳癌、例えば、トリプルネガティブ乳癌(ＴＮＢＣ)である。他の実施態様において、癌は腎癌、例えば、腎細胞癌(例えば、明細胞腎細胞癌)である。他の実施態様において、癌は甲状腺癌、例えば、未分化甲状腺癌(ＡＴＣ)である。他の実施態様において、癌は神経内分泌腫瘍(ＮＥＴ)、例えば、非定型肺カルチノイド腫瘍である。ある実施態様において、癌は肺癌、例えば、非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ)である。

【００１７】
次のカテゴリー(ｉ)抗原(例えば、腫瘍抗原)提示を増強する薬剤、(ii)エフェクター細胞応答(例えば、Ｂ細胞および／またはＴ細胞の活性化および／または動員)を増強する薬剤または(iii)腫瘍免疫抑制を減少させ、それにより細胞における活性を減少させる薬剤の１、２または全てから選択される２、３またはそれ以上の治療剤の組み合わせ物および(場合により)使用指示を含む製剤、例えば、投与製剤およびキット、例えば、治療キットも開示される。ある実施態様において、組み合わせ物はＰＤ－１阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)を含む。

【００１８】
ここに開示する治療剤の組み合わせ物は、２以上のここに記載する治療剤を含む。組み

合わせ物における治療剤は、下記のとおり、同じカテゴリーに属しても、例えば、カテゴリー(ｉ)の２以上の治療剤でも、２以上のカテゴリーの少なくとも１剤(例えば、カテゴリー(ｉ)の治療剤とカテゴリー(ii)の治療剤の組み合わせ物)を含んでもよい。ある治療剤はカテゴリー(ｉ)～(iii)の２以上のカテゴリーに属し得る。例えば、治療剤(例えば、とりわけ、ＧＩＴＲアゴニスト、ＩＤＯアンタゴニスト、ＴＧＦ－ｂ阻害剤)は複数カテゴリーにおける治療剤として作用し得る。

【００１９】

ここに記載する方法、組成物、投与製剤およびキットのさらなる特性または実施態様は、次の１以上を含み得る。

【００２０】

組み合わせ物

ある実施態様において、組み合わせ物は、１、２、３、４またはそれ以上の抗原(例えば、腫瘍抗原)提示を増強する治療剤を含む(ここでは“抗原提示組み合わせ物”と称する)。ある実施態様において、抗原提示組み合わせ物は、抗原提示を増強する薬剤(例えば、ワクチン、例えば、細胞または抗原ベースのワクチン)、腫瘍細胞の溶解を増強する薬剤(例えば、腫瘍溶解性ウイルス)、貪食細胞を刺激(例えば、脱抑制)する薬剤、例えば、Ｉ型インターフェロン(ＩＦＮ)アクティベーター(例えば、ＴＬＲアゴニスト、ＲＩＧ－Ｉ様受容体アゴニスト(ＲＬＲ))および／または樹状細胞またはマクロファージ(例えば、マクロファージＩ)を活性化および／または補充する薬剤、例えば、二または三特異的細胞アンガジェ(engager)の１以上を含む。

【００２１】

ある実施態様において、抗原提示組み合わせ物は、(ｉ)インターフェロン遺伝子刺激因子のアゴニスト(ＳＴＩＮＧアゴニスト)、(ii)トール様受容体(ＴＬＲ)のアゴニスト(例えば、ＴＬＲ－３、－４、－５、－７、－８または－９のアゴニスト)、(iii)ＴＩＭ－３モジュレーター(例えば、抗ＴＩＭ－３抗体分子)、(iv)血管内皮細胞増殖因子受容体(ＶＥＧＦＲ)阻害剤、(ｖ)ｃ－Ｍｅｔ阻害剤、(vi)ＴＧＦｂ阻害剤(例えば、抗ＴＧＦｂ抗体)、(vii)ＩＤＯ／ＴＤＯ阻害剤、(viii)Ａ２ＡＲアンタゴニスト、(ix)腫瘍溶解性ウイルス、(ｘ)ワクチン(例えば、足場ワクチン)または(xi)二または三特異的細胞アンガジェから選択される１、２、３、４、５またはそれ以上の治療剤を含む。前記薬剤(ｉ)～(xi)のあらゆる組み合わせ物を、抗原提示組み合わせ物において使用できる。ある例示的実施態様において、抗原提示組み合わせ物はＳＴＩＮＧアゴニストを含む。他の例示的実施態様において、抗原提示組み合わせ物はＴＬＲアゴニスト(例えば、ＴＬＲ７アゴニスト)を含む。他の例示的実施態様において、抗原提示組み合わせ物はＳＴＩＮＧアゴニストおよびＴＬＲアゴニスト(例えば、ＴＬＲ７アゴニスト)を含む。ある実施態様において、抗原提示組み合わせ物は、ＳＴＩＮＧアゴニスト、ＴＬＲアゴニスト、Ａ２ＡＲアンタゴニストまたは腫瘍溶解性ウイルスまたはこれらの組み合わせおよび場合により、(iii)～(vii)または(ｘ)～(xi)の１以上から選択される。ある実施態様において、抗原提示組み合わせ物はＳＴＩＮＧアゴニストまたはＴＬＲアゴニストまたは両方の組み合わせ物および場合により、(iii)～(xi)の１以上から選択される。他の実施態様において、抗原提示組み合わせ物はＳＴＩＮＧアゴニスト、ＴＬＲアゴニスト(例えば、ＴＬＲ７アゴニスト)およびＴＩＭ－３モジュレーター(例えば、抗ＴＩＭ－３阻害剤)を含む。他の実施態様において、抗原提示組み合わせ物はＳＴＩＮＧアゴニスト、ＴＬＲアゴニスト(例えば、ＴＬＲ７アゴニスト)およびＶＥＧＦＲ阻害剤を含む。他の実施態様において、抗原提示組み合わせ物はＳＴＩＮＧアゴニスト、ＴＬＲアゴニスト(例えば、ＴＬＲ７アゴニスト)およびｃ－ＭＥＴ阻害剤を含む。さらに他の実施態様において、抗原提示組み合わせ物は腫瘍溶解性ウイルスを含む。他の実施態様において、抗原提示組み合わせ物は、腫瘍溶解性ウイルスおよびサイトカイン、例えば、ＧＭ－ＣＳＦまたはＣＳＦ(例えば、ＣＳＦ１またはＣＳＦ２)の１以上を発現する腫瘍溶解性ウイルスを含む。ある実施態様において、抗原提示組み合わせ物は、Ｆｃドメインを伴うまたは伴わない、二または三特異的細胞アンガジェ、例えば、ＣＤ４７およびＣＤ１９に対する二または三特異的抗体分子を含む。ある実施

態様において、抗原提示組み合わせ物は、ＴＧＦｂ阻害剤(例えば、抗ＴＧＦｂ抗体)を含む。他の実施態様において、抗原提示組み合わせ物はＩＤＯ／ＴＤＯ阻害剤を含む。さらに他の実施態様において、抗原提示組み合わせ物はＡ２ＡＲアンタゴニストを含む。さらに他の実施態様において、抗原提示組み合わせ物はワクチンを含む(例えば、ＭＵＣ１または樹状細胞ベースのワクチン(例えば、プロベンジ(登録商標))と組み合わせたＩＬ－２)。さらに他の実施態様において、抗原提示組み合わせ物はワクチンおよびＴＬＲアゴニスト(例えば、ここに記載するＴＬＲアゴニスト)を含む。ある実施態様において、抗原提示組み合わせ物はワクチンおよびＳＴＩＮＧアゴニストを含む。ある実施態様において、抗原提示組み合わせ物はワクチン、ＳＴＩＮＧアゴニストおよびＴＬＲアゴニストを含む。

【００２２】

ある実施態様において、組み合わせ物は、１、２、３、４、５またはそれ以上のエフェクター細胞応答を増強する治療剤を含む(ここでは“エフェクター細胞組み合わせ物”と称する)。ある実施態様において、エフェクター細胞組み合わせ物は、リンパ球アクティベーター、例えば、ＮＫ細胞アクティベーターおよび／またはＴ細胞アクティベーターを含む。ある実施態様において、エフェクター細胞組み合わせ物は腫瘍浸潤性リンパ球(ＴＩＬ)、例えば、ＮＫ細胞またはＴ細胞を活性化(例えば、脱抑制)する。ある実施態様において、エフェクター細胞組み合わせ物は、ＮＫ受容体のモジュレーター(例えば、抗体分子)(例えば、ＮＫＧ２Ａ、ＫＩＲ３ＤＬ、ＮＫｐ４６、ＭＩＣＡまたはＣＥＡＣＡＭ１の１以上のモジュレーター)、インターロイキンまたはインターロイキンバリアント(例えば、ＩＬ－２、ＩＬ－１５、ＩＬ－２１、ＩＬ－１３ＲまたはＩＬ－１２サイトカインまたはそのバリアントまたはこれらの組み合わせ)、二または三特異的細胞アンガジェ(例えば、ＮＫＧ２ＡおよびＣＤ１３８の二特異的抗体分子またはＣＤ３およびＴＣＲの二特異的抗体分子)、ＮＫ細胞治療またはＮＫ細胞および抗原／免疫刺激因子を含むワクチンから選択されるＮＫ細胞モジュレーターを含む。ある実施態様において、エフェクター細胞組み合わせ物は、免疫調節剤(例えば、ここに記載する共刺激性分子のアクティベーターまたは免疫チェックポイント分子の阻害剤の１以上)を含む。ある実施態様において、エフェクター細胞組み合わせ物は、チェックポイント阻害剤の阻害剤(例えば、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＴＩＭ－３、ＬＡＧ－３、ＶＩＳＴＡ、ＤＫＧ－α、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４、ＴＩＧＩＴ、ＣＴＬＡ－４、ＢＴＬＡ、ＣＤ１６０、ＴＩＭ１、ＩＤＯ、ＬＡＩＲ１、ＩＬ－１２またはこれらの組み合わせの１以上の阻害剤、例えば、ＰＤ－１およびＴＩＭ－３の阻害剤またはＰＤ－１およびＬＡＧ－３の阻害剤)から選択されるＴ細胞モジュレーターである。ある実施態様において、チェックポイント阻害剤の阻害剤は、抗体分子(例えば、ここに記載する単一もしくは二特異的抗体またはそのフラグメント)である。例えば、チェックポイント阻害剤の阻害剤は、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＴＩＭ－３、ＬＡＧ－３、ＶＩＳＴＡ、Ｂ７－Ｈ４、ＣＴＬＡ－４またはＴＩＧＩＴまたはこれらの任意の組み合わせ(例えばここに記載する組み合わせ)に対する抗体分子である。ある実施態様において、エフェクター細胞組み合わせ物は、共刺激性分子のアゴニストまたはアクティベーターから選択されるＴ細胞モジュレーターを含む。ある実施態様において、共刺激性分子のアゴニストは、ＧＩＴＲ、ＯＸ４０、ＩＣＯＳ、ＳＬＡＭ(例えば、ＳＬＡＭＦ７)、ＨＶＥＭ、ＬＩＧＨＴ、ＣＤ２、ＣＤ２７、ＣＤ２８、ＣＤＳ、ＩＣＡＭ－１、ＬＦＡ－１(ＣＤ１１ａ／ＣＤ１８)、ＩＣＯＳ(ＣＤ２７８)、４－１ＢＢ(ＣＤ１３７)、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＢＡＦＦＲ、ＣＤ７、ＮＫＧ２Ｃ、ＮＫｐ８０、ＣＤ１６０、Ｂ７－Ｈ３またはＣＤ８３リガンドのアゴニスト(例えば、アゴニスト抗体またはその抗原結合フラグメントまたは可溶性融合体)から選択される。他の実施態様において、エフェクター細胞組み合わせ物は、二特異的Ｔ細胞アンガジェ(例えば、ＣＤ３および腫瘍抗原(例えば、とりわけＥＧＦＲ、ＰＳＣＡ、ＰＳＭＡ、ＥｐＣＡＭ、ＨＥＲ２)に結合する二特異的抗体分子)を含む。

【００２３】

ある実施態様において、エフェクター細胞組み合わせ物は、(ｉ)ＧＩＴＲモジュレータ

ー(例えば、ＧＩＴＲアゴニスト)、(ii)ＰＤ－１阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)、(iii)ＰＤ－Ｌ１阻害剤、(iv)ＩＡＰ(Inhibitor of Apoptosis Protein)の阻害剤、(ｖ)ＥＧＦＲ(Epidermal Growth Factor Receptor)の阻害剤、(vi)ラパマイシンの標的(ｍＴＯＲ)阻害剤、(vii)ＩＬ－１５またはそのバリアント、(viii)ＣＴＬＡ－４阻害剤、(ix)二特異的Ｔ細胞アンガジェ(例えば、ＣＤ３および腫瘍抗原(例えば、とりわけＥＧＦＲ、ＰＳＣＡ、ＰＳＭＡ、ＥｐＣＡＭ、ＨＥＲ２)に結合する二特異的抗体分子)、(ｘ)ＣＤ４０アゴニスト(例えば、抗ＣＤ４０抗体分子)、(xi)ＯＸ４０アゴニスト(例えば、抗ＯＸ４０抗体分子)または(xii)ＣＤ２７アゴニスト(例えば、抗ＣＤ２７抗体分子)から選択される１、２、３、４、５またはそれ以上の治療剤を含む。前記薬剤のあらゆる組み合わせが、エフェクター細胞組み合わせ物において使用され得る。ある例示的実施態様において、エフェクター細胞組み合わせ物は、ＧＩＴＲアゴニストを含む。他の実施態様において、エフェクター細胞組み合わせ物はＰＤ－１阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)を含む。他の実施態様において、エフェクター細胞組み合わせ物は、ＰＤ－Ｌ１阻害剤を含む。他の実施態様において、エフェクター細胞組み合わせ物は、ＧＩＴＲアゴニストおよびＰＤ－１阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)を含む。他の実施態様において、エフェクター細胞組み合わせ物は、ＧＩＴＲアゴニストおよびＰＤ－Ｌ１阻害剤を含む。他の実施態様において、エフェクター細胞組み合わせ物は、ＧＩＴＲアゴニスト、ＰＤ－１阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)およびＰＤ－Ｌ１阻害剤を含む。他の実施態様において、エフェクター細胞組み合わせ物は、ＰＤ－１阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)およびＰＤ－Ｌ１阻害剤を含む。ある実施態様において、エフェクター細胞組み合わせ物は、ＧＩＴＲアゴニストおよびＩＡＰの阻害剤を含む。他の実施態様において、エフェクター細胞組み合わせ物は、ＧＩＴＲアゴニストおよびＥＧＦＲ阻害剤の阻害剤を含む。さらに他の実施態様において、エフェクター細胞組み合わせ物は、ＧＩＴＲアゴニストおよびｍＴＯＲ阻害剤の阻害剤を含む。ある実施態様において、エフェクター細胞組み合わせ物は、ＩＬ－１５またはそのバリアントを含む。ある実施態様において、エフェクター細胞組み合わせ物は、ＣＴＬＡ－４阻害剤を含む。ある実施態様において、エフェクター細胞組み合わせ物は、二特異的Ｔ細胞アンガジェ(例えば、ＣＤ３および腫瘍抗原(例えば、とりわけＥＧＦＲ、ＰＳＣＡ、ＰＳＭＡ、ＥｐＣＡＭ、ＨＥＲ２)に結合する二特異的抗体分子を含む。ある実施態様において、エフェクター細胞組み合わせ物は、ＣＤ４０アゴニスト(例えば、抗ＣＤ４０抗体分子)を含む。ある実施態様において、エフェクター細胞組み合わせ物は、ＯＸ４０アゴニスト(例えば、抗ＯＸ４０抗体分子)を含む。ある実施態様において、エフェクター細胞組み合わせ物は、ＣＤ２７アゴニスト(例えば、抗ＣＤ２７抗体分子)を含む。

【００２４】

ある実施態様において、組み合わせ物は、１、２、３、４、５またはそれ以上の腫瘍免疫抑制を減少させる治療剤を含む(ここでは“抗腫瘍免疫抑制組み合わせ物”と称する)。ある実施態様において、組み合わせ物は、T_{reg}、マクロファージ２またはＭＤＳＣの１以上の活性またはレベルを調節する。ある実施態様において、組み合わせ物は、Ｍ２極性化、T_{reg}枯渇またはＴ細胞動員の１以上を増加させる。ある実施態様において、抗腫瘍免疫抑制組み合わせ物は、(ｉ)免疫調節剤(例えば、ここに記載する共刺激性分子のアクティベーター(例えば、ＧＩＴＲアゴニスト)または免疫チェックポイント分子(例えば、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＬＡＧ－３、ＴＩＭ－３またはＣＴＬＡ－４の１以上)の阻害剤の１以上)、(ii)ＣＳＦ－１／１Ｒ阻害剤(例えば、マクロファージコロニー刺激因子(Ｍ－ＣＳＦ)の阻害剤)、(iii)ＩＬ－１７阻害剤、(iv)ＩＬ－１β阻害剤、(ｖ)ＣＸＣＲ２阻害剤、(vi)ホスホイノシチド３－キナーゼ(ＰＩ３Ｋ、例えば、ＰＩ３Ｋγ またはＰＩ３Ｋδ)の阻害剤、(vii)ＢＡＦＦ－Ｒ阻害剤、(viii)ＭＡＬＴ－１／ＢＴＫ阻害剤、(ix)ＪＡＫ阻害剤、(ｘ)ＣＲＴＨ２阻害剤、(xi)ＶＥＧＦＲ阻害剤、(xiii)ＩＬ－１５またはそのバリアント、(xiv)ＣＴＬＡ－４阻害剤、(xv)ＩＤＯ／ＴＤＯ阻害剤、(xvi)Ａ２ＡＲアンタゴニスト、(xvii)ＴＧＦｂ阻害剤または(xviii)ＰＦＫＦＢ３阻害剤から選択さ

れる１、２、３、４、５またはそれ以上の治療剤を含む。ある実施態様において、免疫調節剤は、免疫チェックポイント分子の阻害剤(例えば、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＬＡＧ－３、ＴＩＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、－３および／または－５)またはＣＴＬＡ－４またはこれらの任意の組み合わせの阻害剤)である。前記薬剤のあらゆる組み合わせが腫瘍免疫抑制組み合わせ物において使用され得る。ある例示的実施態様において、抗腫瘍免疫抑制組み合わせ物は、ＰＤ－１阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)、ＰＤ－Ｌ１阻害剤、ＬＡＧ－３阻害剤、ＴＩＭ－３モジュレーター(例えば、抗ＴＩＭ－３阻害剤)、ＧＩＴＲアゴニスト、ＣＳＦ－１／１Ｒ阻害剤(例えば、Ｍ－ＣＳＦ阻害剤)、ＩＬ－１７阻害剤、ＩＬ－１β阻害剤またはＣＸＣＲ２阻害剤から選択される１、２、３、４、５またはそれ以上の治療剤を含む。ある実施態様において、抗腫瘍免疫抑制組み合わせ物は、ＣＳＦ－１／１Ｒ阻害剤(例えば、Ｍ－ＣＳＦ阻害剤)、ＩＬ－１７阻害剤、ＩＬ－１β阻害剤の１、２または全てを含む。ある実施態様において、抗腫瘍免疫抑制組み合わせ物は、ＩＬ－１７阻害剤、ＣＸＣＲ２阻害剤、ＣＲＴＨ２阻害剤、Ａ２ＡＲアンタゴニストまたはＰＦＫＦＢ３阻害剤またはこれらの組み合わせを含む。

【００２５】

ある実施態様において、組み合わせ物は、抗原提示組み合わせ物の治療剤の１以上を含む。他の実施態様において、組み合わせ物は、エフェクター細胞組み合わせ物の治療剤の１以上を含む。さらに他の実施態様において、組み合わせ物は、抗腫瘍免疫抑制組み合わせ物の治療剤の１以上を含む。他の実施態様において、組み合わせ物は、抗原提示組み合わせ物の治療剤の１以上およびエフェクター細胞組み合わせ物の治療剤の１以上を含む。他の実施態様において、組み合わせ物は、抗原提示組み合わせ物の治療剤の１以上および抗腫瘍免疫抑制組み合わせ物の治療剤の１以上を含む。他の実施態様において、組み合わせ物は、抗原提示組み合わせ物の治療剤の１以上、エフェクター細胞組み合わせ物の治療剤の１以上および抗腫瘍免疫抑制組み合わせ物の治療剤の１以上を含む。他の実施態様において、組み合わせ物は、抗原提示組み合わせ物の治療剤の１以上、エフェクター細胞組み合わせ物の治療剤の１以上および抗腫瘍免疫抑制組み合わせ物の治療剤の１以上を含む。

【００２６】

ある実施態様において、組み合わせ物は

(ｉ)ＳＴＩＮＧアゴニスト、ＴＬＲアゴニスト(例えば、ＴＬＲ７アゴニスト)またはＴＩＭ－３モジュレーター(例えば、ＴＩＭ－３阻害剤)の１、２または全てから選択される抗原提示組み合わせ物の治療剤の１以上；

(ii)ＧＩＴＲモジュレーター(例えば、ＧＩＴＲアゴニスト)、ＰＤ－１阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)またはＰＤ－Ｌ１阻害剤の１、２または全てから選択されるエフェクター細胞組み合わせ物の治療剤の１以上；

(iii)ＣＳＦ－１／１Ｒ阻害剤(例えば、Ｍ－ＣＳＦ阻害剤)、ＩＬ－１７阻害剤またはＩＬ－１β阻害剤の１、２または全てから選択される抗腫瘍免疫抑制組み合わせ物の治療剤の１以上：

(iv)(ｉ)および(ii)の組み合わせ；

(ｖ)(ｉ)および(iii)の組み合わせ；

(vi)(ii)および(iii)の組み合わせ；または

(vii)(ｉ)、(ii)および(iii)の組み合わせ

を含む。

【００２７】

組み合わせ物は、肺癌(扁平上皮)、肺癌(腺癌)、頭頸部癌、子宮頸癌(扁平上皮)、胃癌、甲状腺癌、皮膚癌、黒色腫(例えば、進行型黒色腫)、鼻咽頭癌、腎癌、神経内分泌腫瘍(ＮＥＴ)または乳癌のようなここに記載する癌の処置に使用できる。ある実施態様において、癌は皮膚癌、例えば、メルケル細胞癌または黒色腫である。ある実施態様において、癌はメルケル細胞癌である。他の実施態様において、癌は黒色腫である。他の実施態様に

おいて、癌は乳癌、例えば、トリプルネガティブ乳癌(ＴＮＢＣ)である。他の実施態様において、癌は腎癌、例えば、腎細胞癌(例えば、明細胞腎細胞癌)である。他の実施態様において、癌は甲状腺癌、例えば、未分化甲状腺癌(ＡＴＣ)である。他の実施態様において、癌は神経内分泌腫瘍(ＮＥＴ)、例えば、非定型肺カルチノイド腫瘍である。ある実施態様において、癌は肺癌、例えば、非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ)である。

【００２８】

他の実施態様において、組み合わせ物は、抗原提示組み合わせ物からの治療剤(例えば、ＳＴＩＮＧアゴニスト、ＴＬＲアゴニスト、ワクチンまたは腫瘍溶解性ウイルスの１以上)と、エフェクター細胞および／または抗腫瘍免疫抑制組み合わせ物からの治療剤(例えば、チェックポイント阻害剤の阻害剤、例えば、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＬＡＧ－３、ＴＩＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、－３および／または－５)またはＣＴＬＡ－４またはこれらの任意の組み合わせの阻害剤)の組み合わせ物を含む。ある実施態様において、ＳＴＩＮＧアゴニスト、ＴＬＲアゴニスト、ワクチンまたは腫瘍溶解性ウイルスの１以上をここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子と組み合わせて投与する。ある実施態様において、ＳＴＩＮＧアゴニストおよび／またはワクチンをここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子と組み合わせて投与する。ある実施態様において、腫瘍溶解性ウイルスをここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子と組み合わせて投与する。組み合わせ物を肺癌(扁平上皮)、肺癌(腺癌)、頭頸部癌、子宮頸癌(扁平上皮)、胃癌、甲状腺癌、皮膚癌、黒色腫(例えば、進行型黒色腫)、鼻咽頭癌、腎癌、神経内分泌腫瘍(ＮＥＴ)または乳癌のようなここに記載する癌の処置に使用できる。ある実施態様において、癌は皮膚癌、例えば、メルケル細胞癌または黒色腫である。ある実施態様において、癌はメルケル細胞癌である。他の実施態様において、癌は黒色腫である。他の実施態様において、癌は乳癌、例えば、トリプルネガティブ乳癌(ＴＮＢＣ)である。他の実施態様において、癌は腎癌、例えば、腎細胞癌(例えば、明細胞腎細胞癌)である。他の実施態様において、癌は甲状腺癌、例えば、未分化甲状腺癌(ＡＴＣ)である。他の実施態様において、癌は神経内分泌腫瘍(ＮＥＴ)、例えば、非定型肺カルチノイド腫瘍である。ある実施態様において、癌は肺癌、例えば、非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ)である。

【００２９】

ある実施態様において、組み合わせ物は、詳細な記載において提供する“抗原提示組み合わせ物、エフェクター細胞組み合わせ物および抗腫瘍免疫抑制組み合わせ物の組み合わせ物例”なる標題のセクションに提供する治療剤の組み合わせ物を含む。

【００３０】

ここに開示する組み合わせ物を、一緒に単一組成物で投与しても、別々に２以上の異なる組成物で、例えば、ここに記載する組成物または投与形態で投与してもよい。これら治療剤の投与は任意の順番でよい。第一剤およびさらなる薬剤(例えば、第二、第三剤)を同じ投与経路または異なる投与経路で投与し得る。例えば、第一治療剤を、さらなる薬剤と同時に、前にまたは後に投与してよい。ある実施態様において、第一剤を局所で投与し、例えば、カテゴリー(ｉ)～(iii)の何れかの治療剤を、第一剤の投与が所望の部位、例えば、腫瘍部位(例えば、樹状細胞富化部位)に局在化するように、腫瘍標的剤、例えば、腫瘍ターゲティング抗体(例えば、抗体－薬物コンジュゲートを形成する)または任意の他の送達剤(例えば、標的化製剤のような製剤)とカップリングできる。ある実施態様において、治療剤は抗原(例えば、ワクチン、例えば、インサイチュ癌ワクチン)であり、これは腫瘍環境に標的化され、そうして樹状細胞の活性化をもたらす。治療剤を、腫瘍部位(例えば、腫瘍内または腫瘍周囲投与)に局所投与、例えば、注射できる。治療剤の局在化送達または投与は、そうしなければ治療剤の全身投与と関連する副作用または毒性の１以上を軽減できる。ある例示的実施態様において、治療剤(例えば、ＳＴＩＮＧまたはＴＬＲ)を腫瘍結合抗体(例えば、ＨＥＲ２に結合する抗体)とコンジュゲートし、それにより治療剤をＨＥＲ－２発現細胞に送達できる。

【００３１】

組み合わせ物で投与するとき、第一剤、さらなる薬剤(例えば、第二または第三剤)また

は全てを、個々に、例えば、単剤療法として使用される各薬剤の量または用量より高い、低いまたは同じ量または用量で投与してよい。ある実施態様において、投与される第一剤、さらなる薬剤(例えば、第二または第三剤)または全ての量または用量は、個々に、例えば、単剤療法として使用される各薬剤の量または用量より低い(例えば、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％または少なくとも５０％)。他の実施態様において、所望の効果(例えば、癌の処置)をもたらす第一剤、さらなる薬剤(例えば、第二または第三剤)または全ての量または用量は低い(例えば、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％または少なくとも５０％低い)。

【００３２】

ある実施態様において、組み合わせ物は、抗原提示組み合わせ物、エフェクター細胞組み合わせ物または抗腫瘍免疫抑制組み合わせ物またはこれらの任意の組み合わせから選択される治療剤の１以上に対する抗体分子、例えば、二または三特異的分子の形態であり得る。例えば、チェックポイント阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１および抗ＬＡＧ－３抗体分子)の２以上に対する二特異的分子。他の実施態様において、組み合わせ物は、抗原提示組み合わせ物、エフェクター細胞組み合わせ物および／または抗腫瘍免疫抑制組み合わせ物の２または全てから選択される治療剤の１以上に対する抗体分子、例えば、二または三特異的分子の形態であり得る。ある実施態様において、抗体分子は完全抗体またはそのフラグメント(例えば、Ｆａｂ、$F(ab')_2$、Ｆｖまたは一本鎖Ｆｖフラグメント(ｓｃＦｖ))である。さらに他の実施態様において、抗体分子は、例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＭ、ＩｇＡ１、ＩｇＡ２、ＩｇＤおよびＩｇＥの重鎖定常領域から選択される、特に、例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３およびＩｇＧ４の重鎖定常領域、より具体的には、ＩｇＧ１またはＩｇＧ４(例えば、ヒトＩｇＧ１またはＩｇＧ４)の重鎖定常領域から選択される重鎖定常領域(Ｆｃ)である。ある実施態様において、重鎖定常領域はヒトＩｇＧ１またはヒトＩｇＧ４である。ある実施態様において、定常領域は、抗体分子の性質を修飾するために改変、例えば変異される(例えば、Ｆｃ受容体結合、抗体グリコシル化、システイン残基数、エフェクター細胞機能または補体機能の１以上の増加または減少のため)。ある実施態様において、抗体分子は二特異的または多特異的抗体分子、例えば、ここに記載する二特異的、三特異的抗体分子の形態である。

【００３３】

治療剤およびこれらの組み合わせ物のいくつかの例を次に提供する。組み合わせ物において使用する治療剤のさらに詳細な記載は、詳細な記載において提供する。

【００３４】

免疫調節剤

ある実施態様において、ここに開示する組み合わせ物において(例えば、抗原提示組み合わせ物から選択される治療剤と組み合わせて)使用する免疫調節剤は免疫チェックポイント分子の阻害剤である。ある実施態様において、免疫調節剤はＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３、ＬＡＧ－３、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、－３および／または－５)、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４および／またはＴＧＦベータの阻害剤である。ある実施態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤はＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＬＡＧ－３、ＴＩＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、－３および／または－５)、ＣＴＬＡ－４またはこれらの任意の組み合わせを阻害する。

【００３５】

阻害性分子の阻害はＤＮＡ、ＲＮＡまたはタンパク質レベルで実施され得る。ある実施態様において、阻害性核酸(例えば、ｄｓＲＮＡ、ｓｉＲＮＡまたはｓｈＲＮＡ)を阻害性分子の発現阻害に使用できる。他の実施態様において、阻害性シグナルの阻害剤は、阻害性分子に結合するポリペプチド、例えば、可溶性リガンド(例えば、ＰＤ－１－ＩｇまたはＣＴＬＡ－４　Ｉｇ)または抗体もしくはその抗原結合フラグメント、例えば、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、－３および／または－５)、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３、ＬＡＧ－３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧ

ＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４および／またはＴＧＦベータまたはこれらの組み合わせに結合する抗体またはそのフラグメント(ここでは“抗体分子”とも称する)である。

【００３６】

ある実施態様において、抗体分子は二特異的または多特異的抗体分子の形態である。ある実施態様において、二特異的抗体分子は、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１に対する第一結合特異性および第二結合特異性、例えば、ＴＩＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、－３および／または－５)、ＬＡＧ－３またはＰＤ－Ｌ２に対する第二結合特異性を有する。ある実施態様において、二特異的抗体分子はＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１およびＴＩＭ－３に結合する。他の実施態様において、二特異的抗体分子は、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１およびＬＡＧ－３に結合する。他の実施態様において、二特異的抗体分子は、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１およびＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、－３および／または－５)に結合する。他の実施態様において、二特異的抗体分子は、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１およびＣＥＡＣＡＭ－１に結合する。さらに他の実施態様において、二特異的抗体分子は、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１およびＣＥＡＣＡＭ－３に結合する。さらに他の実施態様において、二特異的抗体分子は、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１およびＣＥＡＣＡＭ－５に結合する。他の実施態様において、二特異的抗体分子は、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１に結合する。さらに他の実施態様において、二特異的抗体分子は、ＰＤ－１およびＰＤ－Ｌ２に結合する。他の実施態様において、二特異的抗体分子は、ＴＩＭ－３およびＬＡＧ－３に結合する。他の実施態様において、二特異的抗体分子は、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、－３および／または－５)およびＬＡＧ－３に結合する。他の実施態様において、二特異的抗体分子は、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、－３および／または－５)およびＴＩＭ－３に結合する。前記分子のあらゆる組み合わせを、ＰＤ－１またはＰＤ－１に対する第一結合特異性およびＴＩＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、－３および／または－５)、ＬＡＧ－３またはＰＤ－Ｌ２の２以上に対する第二および第三結合特異性を含む、多特異的抗体分子、例えば、三特異的抗体にできる。

【００３７】

ある実施態様において、免疫調節剤は、ＰＤ－１、例えば、ヒトＰＤ－１の阻害剤(例えば、ここに記載する抗体分子)である。他の実施態様において、免疫調節剤はＰＤ－Ｌ１、例えば、ヒトＰＤ－Ｌ１の阻害剤である。ある実施態様において、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１の阻害剤はＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１に対する抗体分子である。ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１阻害剤は、単独でまたは他の免疫調節剤と組み合わせて、例えば、ＬＡＧ－３、ＴＩＭ－３、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、－３および／または－５)またはＣＴＬＡ－４の阻害剤と組み合わせて投与できる。例示的実施態様において、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１の阻害剤、例えば、抗ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１抗体分子をＬＡＧ－３阻害剤、例えば、抗ＬＡＧ－３抗体分子と組み合わせて投与する。他の実施態様において、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１の阻害剤、例えば、抗ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１抗体分子を、ＴＩＭ－３阻害剤、例えば、抗ＴＩＭ－３抗体分子と組み合わせて投与する。他の実施態様において、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１の阻害剤、例えば、抗ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１抗体分子を、ＣＥＡＣＡＭ阻害剤(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、－３および／または－５阻害剤)、例えば、抗ＣＥＡＣＡＭ抗体分子と組み合わせて投与する。他の実施態様において、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１の阻害剤、例えば、抗ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１抗体分子を、ＣＥＡＣＡＭ－１阻害剤、例えば、抗ＣＥＡＣＡＭ－１抗体分子と組み合わせて投与する。他の実施態様において、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１の阻害剤、例えば、抗ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１抗体分子を、ＣＥＡＣＡＭ－５阻害剤、例えば、抗ＣＥＡＣＡＭ－５抗体分子と組み合わせて投与する。さらに他の実施態様において、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１の阻害剤、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を、ＬＡＧ－３阻害剤、例えば、抗ＬＡＧ－３抗体分子およびＴＩＭ－３阻害剤、例えば、抗ＴＩＭ－３抗体分子と組み合わせて投与する。免疫調節剤とＰＤ－１阻害剤(例えば、ＰＤ－Ｌ２、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３

、ＬＡＧ－３、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、－３および／または－５)、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４および／またはＴＧＦベータの１以上)の他の組み合わせ物も本発明の範囲内である。当分野で知られるまたはここに開示する抗体分子の何れもチェックポイント分子の阻害剤の前記組み合わせ物に使用できる。

【００３８】

他の実施態様において、免疫調節剤は、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、－３および／または－５)、例えば、ヒトＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、－３および／または－５)の阻害剤である。ある実施態様において、免疫調節剤は、ＣＥＡＣＡＭ－１、例えば、ヒトＣＥＡＣＡＭ－１の阻害剤である。他の実施態様において、免疫調節剤は、ＣＥＡＣＡＭ－３、例えば、ヒトＣＥＡＣＡＭ－３の阻害剤である。他の実施態様において、免疫調節剤は、ＣＥＡＣＡＭ－５、例えば、ヒトＣＥＡＣＡＭ－５の阻害剤である。ある実施態様において、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、－３および／または－５)の阻害剤は、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、－３および／または－５)に対する抗体分子である。ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、－３および／または－５)阻害剤は、単独でまたは他の免疫調節剤と組み合わせて、例えば、ＬＡＧ－３、ＴＩＭ－３、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１またはＣＴＬＡ－４の阻害剤と組み合わせて投与できる。

【００３９】

他の実施態様において、免疫調節剤は、ＬＡＧ－３、例えば、ヒトＬＡＧ－３の阻害剤である。ある実施態様において、ＬＡＧ－３の阻害剤は、ＬＡＧ－３に対する抗体分子である。ＬＡＧ－３阻害剤は、単独でまたは他の免疫調節剤と組み合わせて、例えば、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、－３および／または－５)、ＴＩＭ－３、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１またはＣＴＬＡ－４の阻害剤と組み合わせて投与できる。

【００４０】

他の実施態様において、免疫調節剤は、ＴＩＭ－３、例えば、ヒトＴＩＭ－３の阻害剤である。ある実施態様において、ＴＩＭ－３の阻害剤は、ＴＩＭ－３に対する抗体分子である。ＴＩＭ－３阻害剤は、単独でまたは他の免疫調節剤と組み合わせて、例えば、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、－３および／または－５)、ＬＡＧ－３、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１またはＣＴＬＡ－４の阻害剤と組み合わせて投与できる。

【００４１】

ある実施態様において、ここに開示する組み合わせ物において(例えば、抗原提示組み合わせ物から選択される治療剤と組み合わせて)使用される免疫調節剤は、共刺激性分子のアクティベーターまたはアゴニストである。ある実施態様において、共刺激性分子のアゴニストは、ＯＸ４０、ＣＤ２、ＣＤ２７、ＣＤ２８、ＣＤＳ、ＩＣＡＭ－１、ＬＦＡ－１(ＣＤ１１ａ／ＣＤ１８)、ＩＣＯＳ(ＣＤ２７８)、４－１ＢＢ(ＣＤ１３７)、ＧＩＴＲ、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０、ＣＤ１６０、Ｂ７－Ｈ３またはＣＤ８３リガンドのアゴニスト(例えば、アゴニスト抗体またはその抗原結合フラグメントまたは可溶性融合体)から選択される。

【００４２】

他の実施態様において、免疫調節剤はＧＩＴＲアゴニストである。ある実施態様において、ＧＩＴＲアゴニストは、ＧＩＴＲに対する抗体分子である。ＧＩＴＲアゴニストは、単独でまたは他の免疫調節剤と組み合わせて、例えば、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、－３および／または－５)、ＴＩＭ－３またはＬＡＧ－３の阻害剤と組み合わせて投与できる。ある実施態様において、抗ＧＩＴＲ抗体分子は、ＧＩＴＲおよびＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、－３および／または－５)、ＴＩＭ－３またはＬＡＧ－３に結合する二特異的抗体である。ある例示的実施態様において、抗ＧＩＴＲ抗体分子を抗ＰＤ－１抗体分子(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１分子)と組み合わせて投与する。ＧＩＴ

Ｒ抗体分子および抗ＰＤ－１抗体分子は、別々の抗体組成物の形態でも、二特異的抗体分子でもよい。他の実施態様において、ＧＩＴＲアゴニストを、他の共刺激性分子、例えば、ＯＸ４０、ＣＤ２、ＣＤ２７、ＣＤ２８、ＣＤＳ、ＩＣＡＭ－１、ＬＦＡ－１(ＣＤ１１ａ／ＣＤ１８)、ＩＣＯＳ(ＣＤ２７８)、４－１ＢＢ(ＣＤ１３７)、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０、ＣＤ１６０、Ｂ７－Ｈ３またはＣＤ８３リガンドのアゴニストと組み合わせて投与し得る。

【００４３】

他の実施態様において、免疫調節剤は、共刺激性分子のアクティベーター(例えば、ＯＸ４０アゴニスト)である。ある実施態様において、ＯＸ４０アゴニストは、ＯＸ４０に対する抗体分子である。ＯＸ４０アゴニストは、単独でまたは他の免疫調節剤と組み合わせて、例えば、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、－３および／または－５)、ＴＩＭ－３またはＬＡＧ－３の阻害剤と組み合わせて投与できる。ある実施態様において、抗ＯＸ４０抗体分子は、ＧＩＴＲおよびＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、－３および／または－５)、ＴＩＭ－３またはＬＡＧ－３に結合する二特異的抗体である。ある例示的実施態様において、ＯＸ４０抗体分子を抗ＰＤ－１抗体分子(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１分子)と組み合わせて投与する。ＯＸ４０抗体分子および抗ＰＤ－１抗体分子は、別々の抗体組成物の形態でも、二特異的抗体分子でもよい。他の実施態様において、ＯＸ４０アゴニストを、他の共刺激性分子、例えば、ＧＩＴＲ、ＣＤ２、ＣＤ２７、ＣＤ２８、ＣＤＳ、ＩＣＡＭ－１、ＬＦＡ－１(ＣＤ１１ａ／ＣＤ１８)、ＩＣＯＳ(ＣＤ２７８)、４－１ＢＢ(ＣＤ１３７)、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０、ＣＤ１６０、Ｂ７－Ｈ３またはＣＤ８３リガンドのアゴニストと組み合わせて投与できる。

【００４４】

ここに提供されるのは、チェックポイント阻害剤の阻害剤または共刺激性分子のアゴニストの組み合わせ物の単なる例であることは注意すべきである。これらの薬剤のさらなる組み合わせ物は本発明の範囲内である。

【００４５】

ＰＤ－１に対する抗体分子

ある実施態様において、ＰＤ－１阻害剤は、引用により全体を本明細書に包含させる“ＰＤ－１に対する抗体分子およびその使用”なる名称の米国特許出願公開２０１５／０２１０７６９号(ＵＳＳＮ１４／６０４,４１５)に記載される抗ＰＤ－１抗体分子である。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの何れかから選択される抗体または表１に記載されるまたは表１におけるヌクレオチド配列もしくは前記配列の何れかと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれ以上同一)である配列によりコードされるものからの、少なくとも１つの抗原結合領域、例えば、可変領域またはその抗原結合フラグメントを含む。

【００４６】

さらに他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡ

Ｐ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの何れかから選択される抗体または表１に記載されるまたは表１におけるヌクレオチド配列もしくは前記配列の何れかと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれ以上同一)である配列によりコードされるものからの少なくとも１、２、３または４可変領域を含む。

【００４７】

さらに他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの何れかから選択される抗体または表１に記載されるまたは表１におけるヌクレオチド配列もしくは前記配列の何れかと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれ以上同一)である配列によりコードされるものからの、少なくとも１または２重鎖可変領域を含む。

【００４８】

さらに他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの何れかから選択される抗体または表１に記載されるまたは表１におけるヌクレオチド配列もしくは前記配列の何れかと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれ以上同一)である配列によりコードされるものからの、少なくとも１または２軽鎖可変領域を含む。

【００４９】

さらに他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ＩｇＧ４、例えば、ヒトＩｇＧ４の重鎖定常領域を含む。ある実施態様において、ヒトＩｇＧ４は、ＥＵナンバリングによる２２８位に置換を含む(例えば、ＳｅｒからＰｒｏ置換)。さらに他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ＩｇＧ１、例えば、ヒトＩｇＧ１の重鎖定常領域を含む。ある実施態様において、ヒトＩｇＧ１は、ＥＵナンバリングによる２９７位に置換を含む(例えば、ＡｓｎからＡｌａ置換)。ある実施態様において、ヒトＩｇＧ１はＥＵナンバリングによる２６５位の置換、ＥＵナンバリングによる３２９位の置換または両方を含む(例えば、２６５位のＡｓｐからＡｌａ置換および／または３２９位のＰｒｏからＡｌａ置換)。ある実施態様において、ヒトＩｇＧ１はＥＵナンバリングによる２３４位の置換、ＥＵナンバリングによる２３５の置換または両方を含む(例えば、２３４位のＬｅｕからＡｌａ置換および／または２３５位のＬｅｕからＡｌａ置換)。ある実施態様において、重鎖定常領域は、表３に示すアミノ酸配列またはそれと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれ以上同一)である配列を含む。

【００５０】
さらに他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、カッパ軽鎖定常領域、例えば、ヒトカッパ軽鎖定常領域を含む。ある実施態様において、軽鎖定常領域は、表３に示すアミノ酸配列またはそれと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれ以上同一)である配列を含む。
【００５１】
他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ＩｇＧ４、例えば、ヒトＩｇＧ４の重鎖定常領域およびカッパ軽鎖定常領域、例えば、ヒトカッパ軽鎖定常領域、例えば、表３に示すアミノ酸配列またはそれと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれ以上同一)である配列を含む重鎖および軽鎖定常領域を含む。ある実施態様において、ヒトＩｇＧ４は、ＥＵナンバリングによる２２８位に置換を含む(例えば、ＳｅｒからＰｒｏ置換)。さらに他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ＩｇＧ１、例えば、ヒトＩｇＧ１の重鎖定常領域およびカッパ軽鎖定常領域、例えば、ヒトカッパ軽鎖定常領域、例えば、表３に示すアミノ酸配列またはそれと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれ以上同一)である配列を含む重鎖および軽鎖定常領域を含む。ある実施態様において、ヒトＩｇＧ１は、ＥＵナンバリングによる２９７位に置換を含む(例えば、ＡｓｎからＡｌａ置換)。ある実施態様において、ヒトＩｇＧ１はＥＵナンバリングによる２６５位の置換、ＥＵナンバリングによる３２９位の置換または両方を含む(例えば、２６５位のＡｓｐからＡｌａ置換および／または３２９位のＰｒｏからＡｌａ置換)。ある実施態様において、ヒトＩｇＧ１はＥＵナンバリングによる２３４位の置換、ＥＵナンバリングによる２３５の置換または両方を含む(例えば、２３４位のＬｅｕからＡｌａ置換および／または２３５位のＬｅｕからＡｌａ置換)。
【００５２】
他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅのアミノ酸配列または表１に記載されるまたは表１におけるヌクレオチド配列もしくは前記配列の何れかと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれ以上同一)である配列によりコードされるものを含む、重鎖可変ドメインおよび定常領域、軽鎖可変ドメインおよび定常領域または両方を含む。抗ＰＤ－１抗体分子は、場合により、表４に示す重鎖、軽鎖または両方からのリーダー配列またはそれに実質的に同一の配列を含む。
【００５３】
さらに他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの何れかから選択される抗体または表１に記載されるまたは表１におけるヌクレオチド配列もしくは前記配列の何れかと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれ以上同一)である配列によりコードされるものの重鎖可変領域からの少なくとも１、２または３相補性決定領域(ＣＤＲ)を含む。
【００５４】
さらに他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、表１に示すまたは表１に示すヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域からの少なくとも１

、２または３のＣＤＲ(または集合的にＣＤＲ全て)を含む。ある実施態様において、ＣＤＲの１以上(または集合的にＣＤＲ全て)は、表１に示すまたは表１に示すヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列に対して、１、２、３、４、５、６またはそれ以上の変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する。

【００５５】

さらに他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの何れかから選択される抗体または表１に記載するまたは表１におけるヌクレオチド配列または前記配列の何れかと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれ以上同一)である配列によりコードされるものの軽鎖可変領域からの少なくとも１、２または３のＣＤＲを含む。

【００５６】

さらに他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、表１に示すまたは表１に示すヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域からの少なくとも１、２または３のＣＤＲ(または集合的にＣＤＲ全て)を含む。ある実施態様において、ＣＤＲの１以上(または集合的にＣＤＲ全て)は、表１に示すまたは表１に示すヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列に対して、１、２、３、４、５、６またはそれ以上の変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、軽鎖ＣＤＲに置換、例えば、軽鎖のＣＤＲ１、ＣＤＲ２および／またはＣＤＲ３に１以上の置換を含む。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、軽可変領域の１０２位の軽鎖ＣＤＲ３に置換、例えば、表１による軽可変領域の１０２位に、システイン残基からチロシン残基またはシステイン残基からセリン残基への置換を含む(例えば、マウスまたはキメラについて配列番号１６または２４または修飾配列について配列番号３４、４２、４６、５４、５８、６２、６６、７０、７４または７８の何れか)。

【００５７】

他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、表１に示すまたは表１に示すヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖可変領域からの少なくとも１、２、３、４、５または６のＣＤＲ(または集合的にＣＤＲ全て)を含む。ある実施態様において、ＣＤＲの１以上(または集合的にＣＤＲ全て)は、表１に示すまたは表１に示すヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列に対して、１、２、３、４、５、６またはそれ以上の変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する。

【００５８】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの何れかから選択される抗体または表１に記載するまたは表１におけるヌクレオチド配列によりコードされるものからの全６ＣＤＲまたは密接に関係するＣＤＲ、例えば、同一であるかまたは少なくとも１アミノ酸改変を含むが、改変(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)は２、３または４を超えない。ある実施態様において、抗ＰＤ

－１抗体分子は、ここに記載するあらゆるＣＤＲを含み得る。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、軽鎖ＣＤＲに置換、例えば、軽鎖のＣＤＲ１、ＣＤＲ２および／またはＣＤＲ３に１以上の置換を含む。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、軽可変領域の１０２位の軽鎖ＣＤＲ３に置換、例えば、表１による軽可変領域の１０２位に、システイン残基からチロシン残基またはシステイン残基からセリン残基への置換を含む(例えば、マウスまたはキメラについて配列番号１６または２４または修飾配列について配列番号３４、４２、４６、５４、５８、６２、６６、７０、７４または７８の何れか)。

【００５９】

他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＣまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの何れかから選択される抗体の重鎖可変領域からのKabat et al.による少なくとも１、２または３のＣＤＲ(例えば、表１に示すKabat定義に従う少なくとも１、２または３のＣＤＲ)を含むまたは表１に記載されるまたは表１におけるヌクレオチド配列もしくは前記配列の何れかと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれ以上同一)である配列によりコードされるまたは表１に示すKabat et al.による１、２または３のＣＤＲに対して少なくとも１アミノ酸改変を有するが、改変(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)は２、３または４を超えない。

【００６０】

他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＣまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの何れかから選択される抗体の軽鎖可変領域からのKabat et al.による少なくとも１、２または３のＣＤＲ(例えば、表１に示すKabat定義に従う少なくとも１、２または３のＣＤＲ)を含むまたは表１に記載されるまたは表１におけるヌクレオチド配列もしくは前記配列の何れかと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれ以上同一)である配列によりコードされるまたは表１に示すKabat et al.による１、２または３のＣＤＲに対して少なくとも１アミノ酸改変を有するが、改変(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)は２、３または４を超えない。

【００６１】

さらに他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡ

Ｐ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの何れかから選択される抗体の重鎖および軽鎖可変領域からのKabat et al.による少なくとも１、２、３、４、５または６のＣＤＲ(例えば、表１に示すKabat定義に従う少なくとも１、２、３、４、５または６のＣＤＲ)を含むまたは表１に記載されるまたは表１におけるヌクレオチド配列もしくは前記配列の何れかと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれ以上同一)である配列によりコードされるまたは表１に示すKabat et al.による１、２、３、４、５または６ＣＤＲに対して少なくとも１アミノ酸改変を有するが、改変(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)は２、３または４を超えない。

【００６２】

さらに他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの何れかから選択される抗体の重鎖および軽鎖可変領域からのKabat et al.による全６ＣＤＲ(例えば、表１に示すKabat定義に従う全６ＣＤＲ)を含むまたは表１に記載されるまたは表１におけるヌクレオチド配列もしくは前記配列の何れかと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれ以上同一)である配列によりコードされるまたは表１に示すKabat et al.による全６ＣＤＲに対して少なくとも１アミノ酸改変を有するが、改変(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)は２、３または４を超えない。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ここに記載するあらゆるＣＤＲを含み得る。

【００６３】

他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの何れかから選択される抗体の重鎖可変領域からの少なくとも１、２または３Chothiaの超可変ループ(例えば、表１に示すChothia定義に従う少なくとも１、２または３の超可変ループ)を含むまたは表１に記載するまたは表１におけるヌクレオチド配列によりコードされるものまたは少なくともＰＤ－１と接触する超可変ループからのアミノ酸または表１に示すChothia et al.による１、２または３の超可変ループに対して少なくとも１アミノ酸改変を有するが、改変(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)は２、３または４を超えない。

【００６４】

他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４

９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの何れかから選択される抗体の軽鎖可変領域の少なくとも１、２または３Chothiaの超可変ループ(例えば、表１に示すChothia定義に従う少なくとも１、２または３の超可変ループ)を含むまたは表１に記載するまたは表１におけるヌクレオチド配列によりコードされるものまたは少なくともＰＤ－１と接触する超可変ループからのアミノ酸または表１に示すChothia et al.による１、２または３の超可変ループに対して少なくとも１アミノ酸改変を有するが、改変(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)は２、３または４を超えない。

【００６５】

さらに他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの何れかから選択される抗体の重鎖および軽鎖可変領域からの少なくとも１、２、３、４、５または６の超可変ループ(例えば、表１に示すChothia定義に従う少なくとも１、２、３、４、５または６の超可変ループ)を含むまたは表１に記載するまたは表１におけるヌクレオチド配列によりコードされるものまたは少なくともＰＤ－１と接触する超可変ループからのアミノ酸または表１に示すChothia et al.による１、２、３、４、５または６の超可変ループに対して少なくとも１アミノ酸改変を有するが、改変(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)は２、３または４を超えない。

【００６６】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの何れかから選択される抗体の全６超可変ループ(例えば、表１に示すChothia定義に従う全６超可変ループ)または密接に関係する超可変ループ、例えば、表１に示すChothia et al.による全６超可変ループと同一であるかまたは少なくとも１アミノ酸改変を有するが、改変(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)は２、３または４を超えないかまたは少なくとも１アミノ酸改変を有するが、改変(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)は２、３または４を超えない。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子はここに記載するあらゆる超可変ループを含み得る。

【００６７】

さらに他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの何れかから選択される抗体の対応する超可変ループと同じ標準構造例えば、こ

こに記載する抗体の重および／または軽鎖可変ドメインの少なくともループ１および／またはループ２と同じ標準構造を有する少なくとも１、２または３の超可変ループを含む。超可変ループ標準構造の記載について、例えば、Chothia et al., (1992) J. Mol. Biol. 227:799-817; Tomlinson et al., (1992) J. Mol. Biol. 227:776-798参照。これらの構造は、これらの参考文献に記載された表を参照して決定され得る。

【００６８】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、Kabat et al.およびChothia et al.により定義されたＣＤＲまたは超可変ループの組み合わせを含む。

【００６９】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの何れかから選択される抗体の重鎖可変領域からの、KabatおよびChothia定義に従う少なくとも１、２または３のＣＤＲまたは超可変ループ(例えば表１に示すKabatおよびChothia定義に従う少なくとも１、２または３のＣＤＲまたは超可変ループ)を含むまたは表１におけるヌクレオチド配列または前記配列の何れかと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれ以上同一)である配列によりコードされるまたは表１に示すKabatおよび／またはChothiaに従う１、２または３のＣＤＲまたは超可変ループに対して少なくとも１アミノ酸改変を有するが、改変(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)は２、３または４を超えない。

【００７０】

例えば、抗ＰＤ－１抗体分子は、例えば、表１に示す、Kabat et al.によるＶＨ　ＣＤＲ１またはChothia et al.によるＶＨ超可変ループ１またはこれらの組み合わせを含み得る。ある実施態様において、ＶＨ　ＣＤＲ１のKabatおよびChothia　ＣＤＲの組み合わせはアミノ酸配列ＧＹＴＦＴＴＹＷＭＨ(配列番号２２４)またはそれに実質的に同一のアミノ酸配列(例えば、少なくとも１アミノ酸改変を有するが、改変(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)は２、３または４を超えない)を含む。抗ＰＤ－１抗体分子は、さらに、例えば、表１に示す、例えば、Kabat et al.によるＶＨ　ＣＤＲ　２～３およびKabat et al.によるＶＬ　ＣＤＲ　１～３を含み得る。従って、ある実施態様において、フレームワーク領域は、Kabat et al.に従い定義されるＣＤＲおよびChothia et al.に従い定義される超可変ループの組み合わせに基づき定義される。例えば、抗ＰＤ－１抗体分子は、例えば、表１に示す、Chothia et al.によるＶＨ超可変ループ１に基づき定義されたＶＨ　ＦＲ１およびKabat et al.によるＶＨ　ＣＤＲ　１～２に基づき定義されたＶＨ　ＦＲ２を含み得る。抗ＰＤ－１抗体分子は、さらに、例えば、Kabat et al.によるＶＨ　ＣＤＲ　２～３に基づき定義されたＶＨ　ＦＲ　３～４およびKabat et al.によるＶＬ　ＣＤＲ　１～３に基づき定義されたＶＬ　ＦＲ　１～４を含み得る。

【００７１】

抗ＰＤ－１抗体分子は、KabatおよびChothia定義に従うＣＤＲまたは超可変ループのあらゆる組み合わせを含み得る。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈ

ｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの何れかから選択される抗体の軽鎖可変領域からの、KabatおよびChothia定義に従う、少なくとも１、２または３のＣＤＲ(例えば、表１に示すKabatおよびChothia定義に従う少なくとも１、２または３のＣＤＲ)を含む。

【００７２】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は

(ａ)配列番号４のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号５のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含む重鎖可変領域(ＶＨ)；および配列番号１３のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１４のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３３のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(ＶＬ)；

(ｂ)配列番号１から選択されるＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号２のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＨ；および配列番号１０のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１１のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３２のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＬ；

(ｃ)配列番号２２４のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号５のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＨ；および配列番号１３のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１４のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３３のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＬ；または

(ｄ)配列番号２２４のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号２のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＨ；および配列番号１０のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１１のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３２のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＬ

を含む。

【００７３】

ここでの組み合わせ物において、他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、(ｉ)配列番号１、配列番号４または配列番号２２４から選択されるＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号２または配列番号５のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含む重鎖可変領域(ＶＨ)；および(ii)配列番号１０または配列番号１３のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１１または配列番号１４のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３２または配列番号３３のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(ＶＬ)を含む。

【００７４】

ある実施態様、例えば、可変領域、ＣＤＲ(例えば、Chothia　ＣＤＲまたはKabat　ＣＤＲ)またはここに、例えば、表１に記載する他の配列を含む実施態様において、抗体分子は、単特異的抗体分子、二特異的抗体分子であるかまたは抗体の抗原結合フラグメント、例えば、半抗体または半抗体の抗原結合フラグメントを含む抗体分子である。ある実施態様において、抗体分子は、ＰＤ－１に対する第一結合特異性およびＴＩＭ－３、ＬＡＧ－３、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３および／またはＣＥＡＣＡＭ－５)、ＰＤ－Ｌ１またはＰＤ－Ｌ２に対する第二結合特異性を有する二特異的抗体分子である。ある実施態様において、二特異的抗体分子は、ＰＤ－１およびＴＩＭ－３に結合する。他の実施態様において、二特異的抗体分子は、ＰＤ－１およびＬＡＧ－３に結合する。他の実施態様において、二特異的抗体分子は、ＰＤ－１およびＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３および／またはＣＥＡＣＡＭ－５)に結合する。他の実施態様において、二特異的抗体分子は、ＰＤ－１およびＣＥＡＣＡＭ－１に結合する。さらに他の実施態様において、二特異的抗体分子は、ＰＤ－１およびＣＥＡＣＡＭ－５に結合する。他の実施態様において、二特異的抗体分子は、ＰＤ－１およびＰＤ－Ｌ１に結合する。さらに他の実施態様において、二特異的抗体分子は、ＰＤ－１およびＰＤ－Ｌ２に結合する。前記分子のあらゆる組み合わせは、ＰＤ－１に対する第一結合特異性およびＴＩＭ－３、ＬＡＧ－３、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡ

ＣＡＭ－３またはＣＥＡＣＡＭ－５)、ＰＤ－Ｌ１またはＰＤ－Ｌ２の１以上に対する第二および第三結合特異性を含む、多特異的抗体分子、例えば、三特異的抗体に製造できる。

【００７５】

他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、ＴＩＭ－３、ＬＡＧ－３、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３またはＣＥＡＣＡＭ－５)、ＰＤ－Ｌ１またはＰＤ－Ｌ２の１以上を含む二特異的分子との組み合わせで使用する。ある実施態様において、組み合わせ物において使用する二特異的抗体分子は、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３および／またはＣＥＡＣＡＭ－５)およびＬＡＧ－３に結合する。他の実施態様において、組み合わせ物において使用する二特異的抗体分子は、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３および／またはＣＥＡＣＡＭ－５)およびＴＩＭ－３に結合する。他の実施態様において、組み合わせ物において使用する二特異的抗体分子は、ＬＡＧ－３およびＴＩＭ－３に結合する。

【００７６】

組み合わせ治療の使用

ここに開示する組み合わせ物は、抗原提示の増加、エフェクター細胞機能(例えば、Ｔ細胞増殖、ＩＦＮ－γ分泌または細胞溶解性機能の１以上)の増加、制御性Ｔ細胞機能の阻害、制御性Ｔ細胞、エフェクターＴ細胞およびＮＫ細胞のような複数細胞型の活性に対する作用、腫瘍浸潤性リンパ球増加、Ｔ細胞受容体介在増殖増加および癌性細胞による免疫回避減少の１以上をもたらし得る。ある実施態様において、組み合わせ物におけるＰＤ－１阻害剤の使用は、免疫チェックポイントの遮断または減少に至る、ＰＤ－１の１以上の活性を阻害、減少または中和する。それ故に、このような組み合わせ物を、対象における免疫応答の増強が望まれる障害の処置または予防に使用できる。

【００７７】

従って、他の態様において、対象における免疫応答を調節する方法が提供される。方法は、対象における免疫応答が調節されるように、対象に、ここに開示する組み合わせ物(例えば、治療有効量の抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物)を、単独でまたは１以上の薬剤または手技と組み合わせて投与することを含む。ある実施態様において、抗体分子は、対象における免疫応答を増強、刺激または増加させる。対象は、哺乳動物、例えば、霊長類、好ましくは高等霊長類、例えば、ヒト(例えば、ここに記載する障害を有するまたは有するリスクにある患者)であり得る。ある実施態様において、対象は、免疫応答の増強が必要である。ある実施態様において、対象は、ここに記載する障害、例えば、ここに記載する癌または感染性障害を有するか、それを有するリスクにある。ある実施態様において、対象は、免疫低下しているか、またはそのリスクがある。例えば、対象は、化学療法処置および／または放射線療法を受けているかまたは過去に受けた。これとは別にまたはこれと組み合わせて、対象は、感染の結果として、免疫低下しているか、またはそのリスクがある。

【００７８】

ある態様において、対象における癌または腫瘍を処置する方法(例えば、軽減、阻止または進行遅延の１以上)が提供される。方法は、対象にここに開示する組み合わせ物(例えば、治療有効量の抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物)を投与することを含む。

【００７９】

ある実施態様において、組み合わせ物で処置される癌は、固形腫瘍、血液癌(例えば、白血病、リンパ腫、骨髄腫、例えば、多発性骨髄腫)および転移病変を含むが、これらに限定されない。ある実施態様において、癌は固形腫瘍である。固形腫瘍の例は、悪性腫瘍、例えば、肉腫および癌腫、例えば、肺、乳房、卵巣、リンパ系、消化器(例えば、結腸)、肛門、生殖器および泌尿生殖器管(例えば、腎臓、尿路上皮、膀胱細胞、前立腺)、咽頭、ＣＮＳ(例えば、脳、神経またはグリア細胞)、頭頸部、皮膚(例えば、黒色腫またはメルケル細胞癌)および膵臓に影響するもののような種々の臓器系の腺癌、ならびに結腸癌、直腸癌、腎細胞癌、肝臓癌、非小細胞肺癌、小腸癌および食道癌のような悪性腫瘍を含

む腺癌を含む。癌は、早期、中期、後期または転移癌であり得る。
【００８０】
ある実施態様において、癌は肺癌(例えば、非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ)(例えば、扁平上皮および／または非扁平上皮組織型ＮＳＣＬＣまたはＮＳＣＬＣ腺癌))、皮膚癌(例えば、メルケル細胞癌または黒色腫(例えば、進行型黒色腫))、腎癌(例えば、腎癌(例えば、腎細胞癌)、肝臓癌、骨髄腫(例えば、多発性骨髄腫)、前立腺癌、乳癌(例えば、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体またはＨｅｒ２／ｎｅｕの１、２または全てを発現しない乳癌、例えば、トリプルネガティブ乳癌)、結腸直腸癌、膵臓癌、頭頸部癌(例えば、頭頸部扁平上皮細胞癌(ＨＮＳＣＣ)、脳癌(例えば、神経膠芽腫)、子宮内膜癌、肛門癌、胃食道癌、甲状腺癌(例えば、未分化甲状腺癌)、子宮頸癌、神経内分泌腫瘍(ＮＥＴ)(例えば、非定型肺カルチノイド腫瘍)、リンパ増殖性疾患(例えば、移植後リンパ増殖性疾患)または血液癌、Ｔ細胞リンパ腫、Ｂ細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫または白血病(例えば、骨髄性白血病またはリンパ性白血病)から選択される。
【００８１】
他の実施態様において、癌は、癌(例えば、進行型または転移癌)、黒色腫または肺癌、例えば、非小細胞肺癌から選択される。
ある実施態様において、癌は、肺癌、例えば、非小細胞肺癌または小細胞肺癌である。
【００８２】
ある実施態様において、癌は黒色腫、例えば、進行型黒色腫である。ある実施態様において、癌は、他の治療に応答しない進行型または切除不能黒色腫である。他の実施態様において、癌は、ＢＲＡＦ変異(例えば、ＢＲＡＦ　Ｖ６００変異)を有する黒色腫である。さらに他の実施態様において、ここに開示する組み合わせ物(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物)を、ＢＲＡＦ阻害剤(例えば、ベムラフェニブまたはダブラフェニブ)を併用するまたはしない抗ＣＴＬＡ－４抗体(例えば、イピリムマブ)での処置後、投与する。
【００８３】
他の実施態様において、癌は、ウイルス感染、例えば、慢性ウイルス性肝炎を伴うまたは伴わない肝細胞癌、例えば、進行型肝細胞癌である。
他の実施態様において、癌は、前立腺癌、例えば、進行型前立腺癌である。
【００８４】
さらに他の実施態様において、癌は、骨髄腫、例えば、多発性骨髄腫である。
さらに他の実施態様において、癌は、腎癌、例えば、腎細胞癌(ＲＣＣ)(例えば、転移ＲＣＣまたは明細胞腎細胞癌(ＣＣＲＣＣ))である。
【００８５】
ある実施態様において、癌は、ＭＳＩ高(高マイクロサテライト不安定性)癌(例えば、ＭＳＩ高子宮内膜癌)である。他の実施態様において、癌は、ＥＢＶ＋癌である。ある実施態様において、癌は、ＦｏｘＰ３発現癌(例えば、ＦｏｘＰ３発現非小細胞肺癌または頭頸部扁平上皮細胞癌)である。他の実施態様において、癌は、ＥＧＦＲ変異またはｃＭＥＴ陽性(例えば、ＥＧＦＲ変異またはｃＭＥＴ陽性非小細胞肺癌)である。他の実施態様において、癌は、ＫＲＡＳ変異を有する(例えば、ＫＲＡＳ変異を有する非小細胞肺癌)。
【００８６】
ある態様において、対象における癌を処置する方法が提供される。方法は、対象に次のカテゴリー(ｉ)～(iii)：
(ｉ)ＳＴＩＮＧアゴニスト、ＴＬＲアゴニスト、Ａ２ＡＲアンタゴニストまたは腫瘍溶解性ウイルスから選択される腫瘍抗原提示を増強する薬剤またはこれらの組み合わせ、ａｎｄ、場合により、ＴＩＭ－３モジュレーター、血管内皮細胞増殖因子受容体(ＶＥＧＦＲ)阻害剤、ｃ－Ｍｅｔ阻害剤、ＴＧＦｂ阻害剤、ＩＤＯ／ＴＤＯ阻害剤、ワクチンまたは二または三特異的細胞アンガジェの１以上；
(ii)(場合により)ＧＩＴＲアゴニスト、ＰＤ－１阻害剤、ＰＤ－Ｌ１阻害剤、ＩＡＰ(Inhibitor of Apoptosis Protein)の阻害剤、ＥＧＦＲ(Epidermal Growth Factor Receptor)

の阻害剤、ラパマイシンの標的(ｍＴＯＲ)の阻害剤、ＩＬ－１５またはそのバリアント、ＣＴＬＡ－４阻害剤、ＣＤ３と腫瘍抗原に結合する二特異的抗体分子、ＣＤ４０アゴニスト、ＯＸ４０アゴニストまたはＣＤ２７アゴニストの１以上から選択されるエフェクター細胞応答を増強する薬剤；または
(iii)抗ＰＤ－１抗体分子、および、場合により、ＧＩＴＲアゴニスト、ＰＤ－Ｌ１、ＬＡＧ－３、ＴＩＭ－３またはＣＴＬＡ－４、ＣＳＦ－１／１Ｒ阻害剤、ＩＬ－１７阻害剤、ＩＬ－１β阻害剤、ＣＸＣＲ２阻害剤、ＰＩ３Ｋγ またはＰＩ３Ｋδの阻害剤)の１以上から選択される免疫チェックポイント分子の阻害剤、(vii)ＢＡＦＦ－Ｒ阻害剤、ＭＡＬＴ－１／ＢＴＫ阻害剤、ＪＡＫ阻害剤、ＣＲＴＨ２阻害剤、ＶＥＧＦＲ阻害剤、ＩＬ－１５またはそのバリアント、ＣＴＬＡ－４阻害剤、ＩＤＯ／ＴＤＯ阻害剤、Ａ２ＡＲアンタゴニスト、ＴＧＦｂ阻害剤またはＰＦＫＦＢ３阻害剤から選択される腫瘍免疫抑制を減少させる薬剤の１以上
の２または全てから選択される２、３またはそれ以上の治療剤の組み合わせ物を投与することを含み、
ここで、抗ＰＤ－１抗体分子は
(ａ)配列番号４のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号５のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含む重鎖可変領域(ＶＨ)；および配列番号１３のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１４のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３３のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(ＶＬ)；
(ｂ)配列番号１のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号２のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＨ；および配列番号１０のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１１のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３２のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＬ；
(ｃ)配列番号２２４のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号５のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＨ；および配列番号１３のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１４のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３３のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＬ；または
(ｄ)配列番号２２４のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号２のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＨ；および配列番号１０のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１１のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３２のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＬ
を含む。
【００８７】
ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は
(ａ)配列番号３８のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号４２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；
(ｂ)配列番号３８のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号６６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；
(ｄ)配列番号３８のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号７０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；
(ｄ)配列番号５０のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号７０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；
(ｅ)配列番号３８のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号４６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；
(ｆ)配列番号５０のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号４６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；
(ｇ)配列番号５０のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号５４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；
(ｈ)配列番号３８のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号５４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；

(ｉ)配列番号３８のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号５８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；
(ｊ)配列番号３８のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号６２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；
(ｋ)配列番号５０のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号６６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；
(ｌ)配列番号３８のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号７４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；
(ｍ)配列番号３８のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号７８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；
(ｎ)配列番号８２のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号７０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；
(ｏ)配列番号８２のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号６６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；または
(ｐ)配列番号８６のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号６６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン
を含む。

【００８８】

ある実施態様において、癌はここに記載する癌、例えば、肺癌、扁平上皮細胞肺癌、黒色腫、腎癌、肝臓癌、骨髄腫、前立腺癌、乳癌、ＥＲ＋乳癌、ＩＭ－ＴＮ乳癌、結腸直腸癌、高マイクロサテライト不安定性結腸直腸癌、ＥＢＶ＋胃癌、膵臓癌、甲状腺癌、血液癌、非ホジキンリンパ腫または白血病またはこれら癌の転移病変から選択される。ある実施態様において、癌は、非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ)、ＮＳＣＬＣ腺癌、ＮＳＣＬＣ扁平上皮細胞癌または肝細胞癌から選択される。

【００８９】

ある実施態様において、癌微小環境は、高レベルのＰＤ－Ｌ１発現を有する。これとは別にまたはこれと組み合わせて、癌微小環境は、ＩＦＮγおよび／またはＣＤ８発現が増加し得る。

【００９０】

ある実施態様において、対象は、ＰＤ－Ｌ１レベルもしくは発現が高いまたは腫瘍浸潤性リンパ球(ＴＩＬ)＋である(例えば、ＴＩＬ数が増加している)の１以上または両方である腫瘍を有するまたはそれを有するとして同定される。ある実施態様において、対象は、ＰＤ－Ｌ１レベルまたは発現が高くかつＴＩＬ＋である腫瘍を有するまたはそれを有するとして同定される。ある実施態様において、ここに記載する方法は、さらに、ＰＤ－Ｌ１レベルもしくは発現が高いまたはＴＩＬ＋であるまたは両方である腫瘍を有することに基づき対象を同定することを含む。ある実施態様において、ここに記載する方法は、さらに、ＰＤ－Ｌ１レベルもしくは発現が高いまたはＴＩＬ＋である腫瘍を有することに基づき対象を同定する。ある実施態様において、ＴＩＬ＋である腫瘍は、ＣＤ８およびＩＦＮγについて陽性である。ある実施態様において、対象は、ＰＤ－Ｌ１、ＣＤ８および／またはＩＦＮγの１、２またはそれ以上が陽性である細胞のパーセンテージが高いまたはそのように同定される。ある実施態様において、対象はＰＤ－Ｌ１、ＣＤ８およびＩＦＮγの全てについて陽性である細胞のパーセンテージが高いまたはそのように同定される。

【００９１】

ある実施態様において、ここに記載する方法は、さらに、ＰＤ－Ｌ１、ＣＤ８および／またはＩＦＮγの１、２またはそれ以上が陽性である細胞のパーセンテージが高いことに基づき、対象を同定することを含む。ある実施態様において、ここに記載する方法は、さらに、ＰＤ－Ｌ１、ＣＤ８およびＩＦＮγの全てについて陽性である細胞のパーセンテージが高いことに基づき、対象を同定することを含む。ある実施態様において、対象は、ＰＤ－Ｌ１、ＣＤ８および／またはＩＦＮγの１、２またはそれ以上および肺癌、例えば、扁平上皮細胞肺癌または肺腺癌(例えば、ＮＳＣＬＣ)、頭頸部癌、扁平上皮細胞頸部癌、

胃癌、食道癌、甲状腺癌(例えば、未分化甲状腺癌)、皮膚癌(例えば、メルケル細胞癌または黒色腫)、乳癌(例えば、ＮＴＢＣ)および／または鼻咽頭癌(ＮＰＣ)の１以上を有するまたは有するとして同定される。ある実施態様において、ここに記載する方法は、さらに、対象をＰＤ－Ｌ１、ＣＤ８および／またはＩＦＮγの１、２またはそれ以上および肺癌、例えば、扁平上皮細胞肺癌または肺腺癌(例えば、ＮＳＣＬＣ)、頭頸部癌、扁平上皮細胞頸部癌、胃癌、甲状腺癌(例えば、未分化甲状腺癌)、皮膚癌(例えば、メルケル細胞癌または黒色腫)、神経内分泌腫瘍、乳癌(例えば、ＮＴＢＣ)および／または鼻咽頭癌の１以上を有することに基づき、同定することを含む。

【００９２】

ここに開示する方法および組成物は、前記癌と関連する転移病変の処置に有用である。

【００９３】

さらなる態様において、本発明は、対象に、ここに記載する組み合わせ物、例えば、治療有効量のここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を投与することを含む、対象における感染性疾患を処置する方法を提供する。ある実施態様において、感染疾患は肝炎(例えば、Ｃ型肝炎感染)または敗血症から選択される。

【００９４】

なおさらに、本発明は、対象における抗原に対する免疫応答が増強されるように、対象に(ｉ)抗原および(ii)ここに記載する組み合わせ物、例えば、治療有効量のここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を投与することを含む、対象における抗原に対する免疫応答を増強する方法を提供する。抗原は、例えば、腫瘍抗原、ウイルス抗原、細菌抗原または病原体からの抗原であり得る。

【００９５】

ここに記載する組み合わせ物は、対象に全身(例えば、経口、非経腸、皮下、静脈内、直腸、筋肉内、腹腔内、鼻腔内、経皮または吸入または腔内注入)、局所または鼻、喉および気管支のような粘膜への適用により投与できる。

【００９６】

ここに開示する治療剤の投与量および治療レジメンは、当業者により決定され得る。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、約１～３０mg／kg、例えば、約５～２５mg／kg、約１０～２０mg／kg、約１～５mg／kgまたは約３mg／kgの用量で注射(例えば、皮下または静脈内)により投与する。投与スケジュールは例えば、週に１回から２週、３週または４週に１回までで変わり得る。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、隔週で約１０～２０mg／kgの用量で投与する。

【００９７】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、単独でまたは組み合わせて(例えば、抗ＬＡＧ－３抗体分子と組み合わせて)、隔週で、約５mg／kgまたはそれ未満、約４mg／kgまたはそれ未満、約３mg／kgまたはそれ未満、約２mg／kgまたはそれ未満、約１mg／kgまたはそれ未満の用量で投与する。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、隔週１～５mg／kg、隔週１～４mg／kg、隔週１～３mg／kgまたは隔週１～２mg／kgの用量で投与する。ある実施態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子を、単独でまたは組み合わせて(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子と組み合わせて)、隔週１～５mg／kg；隔週１～４mg／kg、隔週１～３mg／kgまたは隔週１～２mg／kgの用量で投与する。

【００９８】

ここに記載する抗体分子がここに記載する方法において使用するために好ましいが、他の抗ＰＤ－１抗体をその代わりにまたは本発明の抗ＰＤ－１抗体分子と組み合わせて使用できる。

【００９９】

さらなる組み合わせ治療

ここに記載する方法および組み合わせ物を、他の薬剤または治療モダリティと組み合わせて使用できる。ある実施態様において、ここに記載する方法は、対象に、障害の処置または予防に有効な量で、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を、ある薬剤または治療手技

もしくはモダリティと組み合わせて含む、組み合わせ物を投与することを含む。抗ＰＤ－１抗体分子および薬剤または治療手技またはモダリティは、同時に適用しても、任意の順番で逐次適用してもよい。抗ＰＤ－１抗体分子および他の治療剤、手技またはモダリティー（例えば、ここに記載する)のあらゆる組み合わせ物および順番が使用され得る。抗体分子および／または他の治療剤、手技またはモダリティーを、障害が活動性の間または疾患が寛解もしくは低活動性の間適用できる。抗体分子を、他の処置の前、処置と同時、処置後または障害の寛解の間投与できる。

【０１００】

ある実施態様において、ここに記載する方法および組成物を、他の抗体分子、化学療法、他の抗癌治療(例えば、標的化抗癌治療、遺伝子治療、ウイルス治療、ＲＮＡ治療、骨髄移植、ナノ治療または腫瘍溶解剤)、細胞毒性剤、免疫ベースの治療(例えば、サイトカインまたは細胞ベースの免疫治療)、外科手技(例えば、乳腺腫瘍摘出術または乳房切除術)または放射線治療または前記の何れかの組み合わせの１以上と組み合わせて投与する。付加的治療は、アジュバントまたはネオアジュバント治療の形態であり得る。ある実施態様において、付加的治療は酵素阻害剤(例えば、小分子酵素阻害剤)または転移阻害剤である。組み合わせて投与できる細胞毒性剤の例は、微小管阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、代謝拮抗剤、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、アントラサイクリン、ビンカアルカロイド、挿入剤、シグナル伝達経路を妨害できる薬剤、アポトーシスを促進する薬剤、プロテオソーム阻害剤および放射線(例えば、局所または全身照射(例えば、ガンマ照射)を含む。他の実施態様において、付加的治療は手術または放射線またはこれらの組み合わせである。他の実施態様において、付加的治療はＰＩ３Ｋ／ＡＫＴ／ｍＴＯＲ経路、ＨＳＰ９０阻害剤またはチューブリン阻害剤の１以上をターゲティングする治療である。

【０１０１】

前記組み合わせ物の代わりにまたはそれと組み合わせて、ここに記載する方法および組成物を、免疫調節剤(例えば、共刺激性分子のアクティベーターまたは阻害性分子の阻害剤、例えば、免疫チェックポイント分子)、ワクチン、例えば、治療癌ワクチンまたは他の形態の細胞免疫療法の１以上と組み合わせて投与できる。

【０１０２】

ここに開示する組み合わせ物、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物の非限定的組み合わせ物および使用の例は次のものを含む。

【０１０３】

ある実施態様において、ここに開示する組み合わせ物、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、共刺激性分子または阻害性分子、例えば、共阻害性リガンドまたは受容体のモジュレーターと組み合わせて投与する。

【０１０４】

ある実施態様において、ここに開示する組み合わせ物、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、共刺激性分子のモジュレーター、例えば、アゴニストと組み合わせて投与する。ある実施態様において、共刺激性分子のアゴニストは、ＯＸ４０、ＣＤ２、ＣＤ２７、ＣＤＳ、ＩＣＡＭ－１、ＬＦＡ－１(ＣＤ１１ａ／ＣＤ１８)、ＩＣＯＳ(ＣＤ２７８)、４－１ＢＢ(ＣＤ１３７)、ＧＩＴＲ、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０、ＣＤ１６０、Ｂ７－Ｈ３またはＣＤ８３リガンドのアゴニスト(例えば、アゴニスト抗体またはその抗原結合フラグメントまたは可溶性融合体)から選択される。

【０１０５】

ある実施態様において、ここに開示する組み合わせ物、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３、ＬＡＧ－３、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３および／またはＣＥＡＣＡＭ－５)、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４および／またはＴＧＦベータから選択される阻害性(または免疫チェックポイント)分子の阻害剤と組み合わせて投与する。ある実施態様において、阻害剤は可溶性リガンド(例えば、

ＣＴＬＡ－４－Ｉｇ)またはＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２もしくはＣＴＬＡ－４に結合する抗体もしくは抗体フラグメントである。例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を、例えば、癌(例えば、黒色腫、例えば、転移黒色腫、肺癌、例えば、非小細胞肺癌または前立腺癌から選択される癌)の処置に、抗ＣＴＬＡ－４抗体、例えば、イピリムマブと組み合わせて投与できる。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、ＢＲＡＦ阻害剤(例えば、ベムラフェニブまたはダブラフェニブ)を併用するまたは併用しない抗ＣＴＬＡ－４抗体(例えば、イピリムマブ)での処置後投与する。

【０１０６】

他の実施態様において、ここに開示する組み合わせ物、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、抗ＬＡＧ－３抗体またはその抗原結合フラグメントと組み合わせて投与する。

【０１０７】

他の実施態様において、ここに開示する組み合わせ物、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、抗ＴＩＭ－３抗体またはその抗原結合フラグメントと組み合わせて投与する。

【０１０８】

さらに他の実施態様において、ここに開示する組み合わせ物、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、抗ＬＡＧ－３抗体および抗ＴＩＭ－３抗体(またはその抗原結合フラグメント)と組み合わせて投与する。

【０１０９】

他の実施態様において、ここに開示する組み合わせ物、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物、を、ＣＥＡＣＡＭ阻害剤(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１および／またはＣＥＡＣＡＭ－５阻害剤)、例えば、抗ＣＥＡＣＡＭ抗体分子と組み合わせて投与する。他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、ＣＥＡＣＡＭ－１阻害剤、例えば、抗ＣＥＡＣＡＭ－１抗体分子と組み合わせて投与する。他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、ＣＥＡＣＡＭ－５阻害剤、例えば、抗ＣＥＡＣＡＭ－５抗体分子と組み合わせて投与する。

【０１１０】

ここに記載する抗体の組み合わせは、別々に、例えば、別々の抗体またはその抗原結合フラグメントとして投与しても、例えば、二特異的または三特異的抗体分子として連結させてもよい。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子および抗ＴＩＭ－３、抗ＣＥＡＣＡＭ(例えば、抗ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３および／または抗ＣＥＡＣＡＭ－５)または抗ＬＡＧ－３抗体またはその抗原結合フラグメントを含む二特異的抗体が投与される。ある実施態様において、ここに記載する抗体の組み合わせを、癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、固形腫瘍または血液系腫瘍)の処置に使用する。

【０１１１】

他の実施態様において、ここに開示する組み合わせ物、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、サイトカインと組み合わせて投与する。サイトカインは、抗ＰＤ－１抗体分子への融合分子としてまたは別々の組成物として投与され得る。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体を、１、２、３またはそれ以上のサイトカインと、例えば、融合分子または別々の組成物として、組み合わせて投与する。ある実施態様において、サイトカインは、インターロイキン(ＩＬ)－１、ＩＬ－２、ＩＬ－１２、ＩＬ－１５またはＩＬ－２１の１、２、３またはそれ以上から選択されるＩＬである。ある実施態様において、二特異的抗体分子は、第一標的(例えば、ＰＤ－１)に対する第一結合特異性、第二標的(例えば、ＬＡＧ－３またはＴＩＭ－３)に対する第二結合特異性を有し、場合によりインターロイキン(例えば、ＩＬ－１２)ドメイン、例えば、完全長ＩＬ－１２またはその一部に連結している。ある実施態様において、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子とサイトカインの組み合わせ物を癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、固形腫瘍の処置に使用する。

【０１１２】

ある実施態様において、ここに開示する組み合わせ物、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、ＨＬＡ　Ｃに特異的な抗体、例えば、キラー細胞免疫グロブリン様受容体に特異的な抗体(ここでは“抗ＫＩＲ抗体”とも称する)と組み合わせて投与する。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子と抗ＫＩＲ抗体の組み合わせ物を、癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、固形腫瘍、例えば、進行型固形腫瘍)の処置に使用する。

【０１１３】

ある実施態様において、ここに開示する組み合わせ物、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、細胞免疫療法(例えば、プロベンジ(登録商標)(例えば、シプロイセルＴ))と組み合わせておよび場合によりシクロホスファミドと組み合わせて投与する。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子、プロベンジ(登録商標)および／またはシクロホスファミドの組み合わせ物を、癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、前立腺癌、例えば、進行型前立腺癌)の処置に使用する。

【０１１４】

他の実施態様において、ここに開示する組み合わせ物、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、ワクチン、例えば、癌ワクチン、(例えば、樹状細胞腎癌(ＤＣ－ＲＣＣ)ワクチン)と組み合わせて投与する。ある実施態様において、ワクチンは、ペプチドベース、ＤＮＡベース、ＲＮＡベースまたは抗原ベースまたはこれらの組み合わせである。ある実施態様において、ワクチンは、ペプチド、核酸(例えば、ＤＮＡまたはＲＮＡ)、抗原またはこれらの組み合わせの１以上を含む。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子とＤＣ－ＲＣＣワクチンの組み合わせ物を、癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、腎癌、例えば、転移腎細胞癌(ＲＣＣ)または明細胞腎細胞癌(ＣＣＲＣＣ))の処置に使用する。

【０１１５】

他の実施態様において、ここに開示する組み合わせ物、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、アジュバントと組み合わせて投与する。

【０１１６】

さらに他の実施態様において、ここに開示する組み合わせ物、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、化学療法および／または免疫療法と組み合わせて投与する。例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を、単独でまたは化学療法または他の抗癌薬剤(例えば、サリドマイドアナログ、例えば、レナリドマイド)、抗ＴＩＭ－３抗体、腫瘍抗原パルス樹状細胞、腫瘍細胞と樹状細胞の融合体(例えば、電気融合体)または悪性形質細胞により産生された免疫グロブリンイディオタイプでのワクチン接種の１以上と組み合わせて、骨髄腫の処置に使用できる。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、骨髄腫、例えば、多発性骨髄腫の処置に、抗ＴＩＭ－３抗体と組み合わせて使用する。

【０１１７】

ある実施態様において、ここに開示する組み合わせ物、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、肺癌、例えば、非小細胞肺癌の処置に、化学療法と組み合わせて使用する。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、肺癌の処置に、標準的肺、例えば、ＮＳＣＬＣ、化学療法、例えば、白金ダブレット治療と組み合わせて使用する。さらに他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、進行型または転移癌を有する対象(例えば、転移性および再発性ＮＳＣＬ癌を有する患者)に、インドールアミン－ピロール２，３－ジオキシゲナーゼ(ＩＤＯ)阻害剤(例えば、(４Ｅ)－４－[(３－クロロ－４－フルオロアニリノ)－ニトロソメチリデン]－１，２，５－オキサジアゾール－３－アミン(ＩＮＣＢ２４３６０としても知られる)、インドキシモド(１－メチル－Ｄ－トリプトファン)、α－シクロヘキシル－５Ｈ－イミダゾ[５，１－ａ]イソインドール－５－エタノール(ＮＬＧ９１９としても知られる)など)と組み合わせて使用する。

【０１１８】

さらに他の実施態様において、ここに開示する組み合わせ物、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、免疫ベースのストラテジー(例えば、インターロイキン－２またはインターフェロン－α)、標的剤(例えば、ＶＥＧＦに対するモノクローナル抗体の

ようなＶＥＧＦ阻害剤)、スニチニブ、ソラフェニブ、アクシチニブおよびパゾパニブのようなＶＥＧＦチロシンキナーゼ阻害剤、ＲＮＡｉ阻害剤またはＶＥＧＦシグナル伝達の下流メディエーターの阻害剤、例えば、ラパマイシンの哺乳動物標的(ｍＴＯＲ)の阻害剤、例えば、エベロリムスおよびテムシロリムスの１以上と組み合わせて使用する。このような組み合わせ物の何れも、腎癌、例えば、腎細胞癌(ＲＣＣ)(例えば、明細胞腎細胞癌(ＣＣＲＣＣ))または転移ＲＣＣの処置に使用できる。

【０１１９】

ある実施態様において、ここに開示する組み合わせ物、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、ＭＥＫ阻害剤(例えば、ここに記載するＭＥＫ阻害剤)と組み合わせて使用する。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体とＭＥＫ阻害剤の組み合わせ物を、癌(例えば、ここに記載する癌)の処置に使用する。ある実施態様において、組み合わせ物で処置される癌は、黒色腫、結腸直腸癌、非小細胞肺癌、卵巣癌、乳癌、前立腺癌、膵臓癌、造血器腫瘍または腎細胞癌から選択される。ある実施態様において、癌は、ＢＲＡＦ変異(例えば、ＢＲＡＦ　Ｖ６００Ｅ変異)、ＢＲＡＦ野生型、ＫＲＡＳ野生型または活性化ＫＲＡＳ変異を含む。癌は、早期、中期または末期であり得る。

【０１２０】

他の実施態様において、ここに開示する組み合わせ物、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、オキサリプラチン、ロイコボリンまたは５－ＦＵの１、２または全て(例えば、ＦＯＬＦＯＸ共処置)と組み合わせて使用する。これとは別にまたはこれと組み合わせて、組み合わせ物は、さらにＶＥＧＦ阻害剤(例えば、ここに記載するＶＥＧＦ阻害剤)を含む。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体、ＦＯＬＦＯＸ共処置およびＶＥＧＦ阻害剤の組み合わせ物を、癌(例えば、ここに記載する癌)の処置に使用する。ある実施態様において、組み合わせ物で処置される癌は、黒色腫、結腸直腸癌、非小細胞肺癌、卵巣癌、乳癌、前立腺癌、膵臓癌、造血器腫瘍または腎細胞癌から選択される。癌は、早期、中期または末期であり得る。

【０１２１】

他の実施態様において、ここに開示する組み合わせ物、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、腎細胞癌および他の固形腫瘍の処置のために、チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、アクシチニブ)と組み合わせて投与する。

【０１２２】

他の実施態様において、ここに開示する組み合わせ物、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、４－１ＢＢ受容体標的剤(例えば、４－１ＢＢ(ＣＤ－１３７)を通るシグナル伝達を刺激する抗体、例えば、ＰＦ－２５６６)と投与する。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、アクシチニブ)および４－１ＢＢ受容体標的剤と組み合わせて投与する。

【０１２３】

抗ＰＤ－１抗体分子は、物質、例えば、細胞毒性剤または部分(例えば、治療薬物、放射線放出化合物、植物、真菌または細菌起源の分子または生物学的タンパク質(例えば、タンパク質毒素)または粒子(例えば、ウイルスコートタンパク質を介して、例えば、組み換えウイルス粒子)に結合され得る。例えば、抗体は、α－、β－またはγ－エミッターまたはβ－およびγ－エミッターのような放射性同位体に連結され得る。

【０１２４】

抗ＰＤ－１抗体分子および他の治療剤、手技またはモダリティー(例えば、ここに記載する)のあらゆる組み合わせ物および順番が使用され得る。抗体分子および／または他の治療剤、手技またはモダリティーを、障害が活動性の間または疾患が寛解もしくは低活動性の間適用できる。抗体分子を、他の処置の前、処置と同時、処置後または障害の寛解の間投与できる。

【０１２５】

付加的組み合わせ治療

ある実施態様において、ここに開示する組み合わせ物の何れも表７に記載のする薬剤の

１以上をさらに含む。

【０１２６】

ある実施態様において、付加的治療剤は、例えば、ここにおよび表７に記載する、１)タンパク質キナーゼＣ(ＰＫＣ)阻害剤、２)ヒートショックタンパク質９０(ＨＳＰ９０)阻害剤、３)ホスホイノシチド３－キナーゼ(ＰＩ３Ｋ)および／またはラパマイシンの標的(ｍＴＯＲ)の阻害剤、４)チトクロムＰ４５０阻害剤(例えば、ＣＹＰ１７阻害剤または１７アルファ－ヒドロキシラーゼ／Ｃ１７－２０リアーゼ阻害剤)、５)鉄キレート剤、６)アロマターゼ阻害剤、７)ｐ５３阻害剤、例えば、ｐ５３／Ｍｄｍ２相互作用阻害剤、８)アポトーシス誘導因子、９)血管形成阻害剤、１０)アルドステロンシンターゼ阻害剤、１１)スムーズンド(ＳＭＯ)受容体阻害剤、１２)プロラクチン受容体(ＰＲＬＲ)阻害剤、１３)Ｗｎｔシグナル伝達阻害剤、１４)ＣＤＫ４／６阻害剤、１５)線維芽細胞増殖因子受容体２(ＦＧＦＲ２)／線維芽細胞増殖因子受容体４(ＦＧＦＲ４)阻害剤、１６) マクロファージコロニー刺激因子(Ｍ－ＣＳＦ)の阻害剤、１７)ｃ－ＫＩＴ、ヒスタミン放出、Ｆｌｔ３(例えば、ＦＬＫ２／ＳＴＫ１)またはＰＫＣの１以上の阻害剤、１８)ＶＥＧＦＲ－２(例えば、ＦＬＫ－１／ＫＤＲ)、ＰＤＧＦＲベータ、ｃ－ＫＩＴまたはＲａｆキナーゼＣの１以上の阻害剤、１９)ソマトスタチンアゴニストおよび／または成長ホルモン放出阻害剤、２０)未分化リンパ腫キナーゼ(ＡＬＫ)阻害剤、２１)インシュリン様増殖因子１受容体(ＩＧＦ－１Ｒ)阻害剤、２２)Ｐ－糖タンパク質１阻害剤、２３)血管内皮細胞増殖因子受容体(ＶＥＧＦＲ)阻害剤、２４)ＢＣＲ－ＡＢＬキナーゼ阻害剤、２５)ＦＧＦＲ阻害剤、２６)ＣＹＰ１１Ｂ２阻害剤、２７)ＨＤＭ２阻害剤、例えば、ＨＤＭ２－ｐ５３相互作用阻害剤、２８)チロシンキナーゼ阻害剤、２９)ｃ－ＭＥＴ阻害剤、３０)ＪＡＫ阻害剤、３１)ＤＡＣ阻害剤、３２)１１β－ヒドロキシラーゼ阻害剤、３３)ＩＡＰの阻害剤、３４)ＰＩＭキナーゼ阻害剤、３５)Porcupine阻害剤、３６)ＢＲＡＦ、例えば、ＢＲＡＦ　Ｖ６００Ｅまたは野生型ＢＲＡＦの阻害剤、３７)ＨＥＲ３阻害剤、３８)ＭＥＫ阻害剤または３９)脂質キナーゼ阻害剤の１以上から選択される。

【０１２７】

ある実施態様において、付加的治療剤は、化合物Ａ８、化合物Ａ１７、化合物Ａ２３、化合物Ａ２４、化合物Ａ２７、化合物Ａ２９、化合物Ａ３３および化合物Ａ１３の１以上から選択される。

【０１２８】

他の実施態様において、付加的治療剤は、化合物Ａ５、化合物Ａ８、化合物Ａ１７、化合物Ａ２３、化合物Ａ２４、化合物Ａ２９および化合物Ａ４０の１以上から選択される。

【０１２９】

他の実施態様において、付加的治療剤は、化合物Ａ９、化合物Ａ１６、化合物Ａ１７、化合物Ａ２１、化合物Ａ２２、化合物Ａ２５、化合物Ａ２８、化合物Ａ４８および化合物４９の１以上から選択される。

【０１３０】

ある実施態様において、癌は、肺癌(例えば、非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ)(例えば、扁平上皮および／または非扁平上皮組織型ＮＳＣＬＣまたはＮＳＣＬＣ腺癌)から選択されるかまたは表７に挙げる刊行物に開示される。

【０１３１】

付加的実施態様

付加的実施態様は、対象またはサンプル(例えば、癌細胞および場合によりＴＩＬのような免疫細胞を含む対象のサンプル)においてＰＤ－Ｌ１、ＣＤ８またはＩＦＮ－γの１、２または全ての存在を同定し、それによりＰＤ－Ｌ１、ＣＤ８またはＩＦＮ－γの１、２または全てについての値を提供することを含む、癌を処置する方法を提供する。方法は、さらに、ＰＤ－Ｌ１、ＣＤ８および／またはＩＦＮ－γ値と、参照値、例えば、対照値の比較を含み得る。ＰＤ－Ｌ１、ＣＤ８および／またはＩＦＮ－γ値が参照値、例えば、対照値より高いならば、治療有効量のここに記載する組み合わせ物(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体を含む組み合わせ物)を、対象に、場合により１以上の他の薬剤と組

み合わせて投与し、それにより癌を処置する。癌は、例えば、肺癌(扁平上皮)、肺癌(腺癌)、頭頸部癌、子宮頸癌(扁平上皮)、胃癌、甲状腺癌(例えば、未分化甲状腺癌)、皮膚癌(例えば、メルケル細胞癌または黒色腫)、鼻咽頭癌、神経内分泌腫瘍(例えば、非定型肺カルチノイド腫瘍)または乳癌、例えば、ＴＮ乳癌、例えば、ＩＭ－ＴＮ乳癌のような、ここに記載する癌であり得る。ある実施態様において、癌はＥＲ＋乳癌または膵臓癌である。

【０１３２】

また提供されるのは、対象またはサンプル(例えば、癌細胞を含む対象のサンプル)をＰＤ－Ｌ１について試験し、それによりＰＤ－Ｌ１値を同定し、ＰＤ－Ｌ１値を対照値と比較し、ＰＤ－Ｌ１値が対照値より高いならば、治療有効量のここに記載する組み合わせ物(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体を含む組み合わせ物)を、対象に、場合により１以上の他の薬剤と組み合わせて投与し、それにより癌を処置することを含む、癌を処置する方法である。癌は、例えば、ここに記載する癌であってよく、例えば、癌は、非小細胞肺(ＮＳＣＬＣ)腺癌(ＡＣＡ)、ＮＳＣＬＣ扁平上皮細胞癌(ＳＣＣ)または肝細胞癌(ＨＣＣ)である。

【０１３３】

他の態様において、本発明は、ここに記載する抗体分子および使用指示を含む、診断または治療キットに関する。

【０１３４】

ここに記載する全ての刊行物、特許出願、特許および他の引用は、全てのその全体を引用により本明細書に包含させる。

【０１３５】

本発明の他の特長、目的および利点は、記載および図面ならびに特許請求の範囲から明らかである。

【図面の簡単な説明】

【０１３６】

【図１】図１は、マウス抗ＰＤ－１　ｍＡｂ　ＢＡＰ０４９の軽鎖および重鎖可変領域のアミノ酸配列を記載する。上部および下部配列は、２つの独立した分析由来であった。Kabatナンバリングに基づく軽鎖および重鎖ＣＤＲ配列に下線を付す。Chothiaナンバリングに基づく軽鎖および重鎖ＣＤＲ配列を斜体で示す。軽鎖配列の１０２位の不対Ｃｙｓ残基を四角で囲む。配列は、出現順で、それぞれ配列番号８、２２８、１６および２２９として開示される。

【０１３７】

【図２】図２Ａは、生殖系列配列とアラインしたマウス抗ＰＤ－１　ｍＡｂ　ＢＡＰ０４９の軽鎖および重鎖可変領域のアミノ酸配列を示す。上部および下部配列は、それぞれ生殖系列(ＧＬ)およびＢＡＰ０４９(Ｍｕ　ｍＡｂ)配列である。Kabatナンバリングに基づく軽鎖および重鎖ＣＤＲ配列に下線を付す。Chothiaナンバリングに基づく軽鎖および重鎖ＣＤＲ配列を斜体で示す。“－”は同一アミノ酸残基を意味する。配列は、出現順で、それぞれ配列番号２３０、８、２３１および１６として開示した。図２Ｂは、マウスκＪ２遺伝子の配列およびマウス抗ＰＤ－１　ｍＡｂ　ＢＡＰ０４９における対応する変異を記載する。“－”は、同一ヌクレオチド残基を意味する。配列は、出現順で、それぞれ配列番号２３３、２３２、２３４および２３５として開示した。

【０１３８】

【図３】図３Ａ～３Ｂは、蛍光標識マウス抗ＰＤ－１　ｍＡｂ　ＢＡＰ０４９(Ｍｕ　ｍＡｂと、ＢＡＰ０４９(Ｃｈｉ　ｍＡｂ)の３キメラバージョンの競合結合を記載する。実験を２回実施しており、結果をそれぞれ図３Ａおよび３Ｂに示す。３キメラＢＡＰ０４９抗体(Ｃｈｉ　ｍＡｂ　(Ｃｙｓ)、Ｃｈｉ　ｍＡｂ　(Ｔｙｒ)およびＣｈｉ　ｍＡｂ　(Ｓｅｒ))は、それぞれ軽鎖可変領域の１０２位にＣｙｓ残基、Ｔｙｒ残基およびＳｅｒ残基を有する。Ｃｈｉ　ｍＡｂ　(Ｃｙｓ)、Ｃｈｉ　ｍＡｂ　(Ｔｙｒ)およびＣｈｉ　ｍＡｂ　(Ｓｅｒ)は、それぞれ、ＢＡＰ０４９－ｃｈｉ、ＢＡＰ０４９－ｃｈｉ－ＹおよびＢＡ

Ｐ０４９－ｃｈｉ－Ｓとしても知られる。
【０１３９】
【図４】図４は、１６ヒト化ＢＡＰ０４９クローン(ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１～ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６)のＦＡＣＳ結合分析の結果を示す棒グラフである。抗体濃度は、各試験ｍＡｂについて、左側から右側に２００ng／ml、１００ng／ml、５０ng／ml、２５ng／mlおよび１２.５ng／mlである。
【０１４０】
【図５】図５は、ヒト化ＢＡＰ０４９クローンの構造分析を記載する(ａ、ｂ、ｃ、ｄおよびｅは、種々のタイプのフレームワーク領域配列を表す)。サンプル中のｍＡｂの濃度も示す。
【０１４１】
【図６】図６Ａ～６Ｂは、一定濃度のＡｌｅｘａ　４８８標識マウスｍＡｂ　ＢＡＰ０４９、試験抗体の連続希釈物およびＰＤ－１発現３００.１９細胞を使用する競合結合アッセイで測定した、ヒト化ＢＡＰ０４９　ｍＡｂの結合親和性および特異性を示す。実験を２回実施しており、結果をそれぞれ図６Ａおよび６Ｂに示す。
【０１４２】
【図７】図７は、ＦＡＣＳデータ、競合結合および構造分析に基づくヒト化ＢＡＰ０４９クローンのランキングを示す。サンプル中のｍＡｂの濃度も示す。
【０１４３】
【図８】図８Ａ～８Ｂは、選択ヒト化ＢＡＰ０４９クローンによるＰＤ－１へのリガンド結合の遮断を記載する。ＰＤ－１へのＰＤ－Ｌ１－ＩｇおよびＰＤ－Ｌ２－Ｉｇ結合の遮断を図８Ａに示す。ＰＤ－１へのＰＤ－Ｌ２－Ｉｇ結合の遮断を図８Ｂに示す。ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０およびＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１を評価した。マウスｍＡｂ　ＢＡＰ０４９および軽鎖可変領域の１０２位にＴｙｒを有するキメラｍＡｂも分析に包含された。
【０１４４】
【図９】図９Ａ～９Ｂは、１６ヒト化ＢＡＰ０４９クローンおよびＢＡＰ０４９キメラ(ＢＡＰ０４９－ｃｈｉ)についての重鎖可変ドメイン配列のアラインメントを記載する。図９Ａにおいて、配列の全てを示す(出現順に、それぞれ配列番号２２、３８、３８、３８、３８、３８、３８、３８、３８、５０、５０、５０、５０、８２、８２および８６)。図９Ｂにおいて、マウス配列と異なるアミノ酸配列のみを示す(出現順に、それぞれ配列番号２２、３８、３８、３８、３８、３８、３８、３８、３８、３８、５０、５０、５０、５０、８２、８２および８６)。
【０１４５】
【図１０】図１０Ａ～１０Ｂは、１６ヒト化ＢＡＰ０４９クローンおよびＢＡＰ０４９キメラ(ＢＡＰ０４９－ｃｈｉ)についての軽鎖可変ドメイン配列のアラインメントを記載する。図１０Ａにおいて、配列の全てを示す(出現順に、それぞれ配列番号２４、６６、６６、６６、６６、７０、７０、７０、５８、６２、７８、７４、４６、４６、４２、５４および５４)。図１０Ｂにおいて、マウス配列と異なるアミノ酸配列のみを示す(出現順に、それぞれ配列番号２４、６６、６６、６６、６６、７０、７０、７０、５８、６２、７８、７４、４６、４６、４２、５４および５４)。
【０１４６】
【図１１】図１１は、比較的高い割合の患者がＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γにトリプルポジティブである癌の例を示す。
【０１４７】
【図１２】図１２は、比較的低い割合の患者がＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γにトリプルポジティブであるＥＲ＋乳癌および膵臓癌の例を示す。
【０１４８】
【図１３】図１３は、乳癌患者例のＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γにトリプルポジティ

ブである割合を示す。
【０１４９】
【図１４】図１４は、結腸癌患者例のＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γにトリプルポジティブである割合を示す。
【０１５０】
【図１５】図１５は、化合物Ａ１７処置をしたまたはしていないインビトロＥＢＣ－１細胞におけるＰＤ－Ｌ１表面発現のフローサイトメトリーのグラフ表示を示す。ＥＢＣ－１細胞は、ｃＭＥＴ増幅を伴う非小細胞肺癌細胞である。
【０１５１】
【図１６】図１６は、化合物Ａ１７処置をしたまたはしていない腫瘍異種移植モデルにおけるＨｓ.７４６.Ｔ細胞におけるＰＤ－Ｌ１　ｍＲＮＡ発現のグラフ表示を示す。Ｈｓ.７４６.Ｔ細胞は、ｃ－ＭＥＴ増幅およびｃ－ＭＥＴ変異を伴う胃癌細胞である。
【０１５２】
【図１７】図１は、化合物Ａ２３を伴うまたは伴わないインビトロＨ３１２２細胞におけるＰＤ－Ｌ１　ｍＲＮＡ発現のグラフ表示を示す。Ｈ３１２２細胞は、ＡＬＫ転座を伴う非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ)細胞である。
【０１５３】
【図１８】図１８は、化合物Ａ２９処置をしたまたはしていない腫瘍異種移植モデルにおけるＬＯＸＩＭＶ１細胞(ＢＲＡＦ変異体黒色腫細胞)におけるＰＤ－Ｌ１　ｍＲＮＡ発現のグラフ表示を示す。
【０１５４】
【図１９】図１９は、化合物Ａ３４処置をしたまたはしていない腫瘍異種移植モデルにおけるＨＥＹＡ８細胞(ＫＲＡＳ変異体卵巣癌細胞)におけるＰＤ－Ｌ１　ｍＲＮＡ発現のグラフ表示を示す。
【０１５５】
【図２０】図２０は、化合物Ａ１８処置をしたまたはしていない腫瘍異種移植モデルにおけるＵＫＥ－１細胞(ＪＡＫ２　Ｖ６１７Ｆ変異体骨髄増殖性新生物細胞)におけるＰＤ－Ｌ１　ｍＲＮＡ発現のグラフ表示を示す。
【０１５６】
【図２１】図２１は、ここに開示する組み合わせ治療により標的化される抗原プロセシングおよび提示、エフェクター細胞応答および免疫抑制経路を概説する模式図である。
【０１５７】
【図２２】図２２は、進行型固形腫瘍を有する患者での例示的抗ＰＤ－１抗体分子の世界最初のヒト(first-in-human)フェーズＩ／II治験の治験デザインを記載する。＊少なくとも２１患者がＭＴＤの規定に必要であった。腫瘍評価を、スクリーニング時、次いでサイクル３の１日目からサイクル１１の１日目まで２サイクル(１サイクル＝２８日)±１週毎、その後ｉｒＲＣによる疾患進行または患者離脱まで３サイクル毎に実施した。ｉｒＲＣ、固形腫瘍における免疫関連応答評価基準；ＭＴＤ、最大耐用量；ＮＳＣＬＣ、非小細胞肺癌；ＲＰ２Ｄ、推奨フェーズII用量；ＴＮＢＣ、トリプルネガティブ乳癌。
【０１５８】
【図２３】図２３Ａ～２３Ｂは、薬物動態分析に使用したモデルの累積、時間経過および対象内可変性を示す。影付領域は９０％予測区間を表し、黒線は各時点の中央予測であり、黒点は、観察薬物動態データを示す。図２３Ｃは、同用量の例示的抗ＰＤ－１抗体分子を受けているが、体重が異なる患者にわたる予測$C_{トラフ}$(C_{min})濃度を記載する。抗ＰＤ－１抗体分子の２レジメンの体重対均一／固定用量投与後の予測平均定常状態$C_{トラフ}$の比較を示す。
【０１５９】
【図２４】図２４は、フェーズＩ／II治験において抗ＰＤ－１抗体分子で処置したＸ線検査で評価可能な患者の各々についての経時的標的病変における変化パーセントを記載する。患者を、次の投与スケジュールで処置した。１mg／kg　ｑ２ｗ、３mg／kg　ｑ２ｗ、１

０mg／kg　ｑ２ｗ、３mg／kg　ｑ４ｗまたは５mg／kg　ｑ４ｗ(図において投与スケジュールの例を線と共に示す)。

【０１６０】

【図２５】図２５Ａ～２５Ｃは、フェーズＩ／II治験において抗ＰＤ－１抗体分子に臨床的応答を有する転移非定型肺カルチノイド腫瘍を有する患者における、腫瘍評価およびＣＤ８$^{+}$　Ｔリンパ球の免疫組織化学的検出を記載する。図２５Ａは、患者における応答を示すＣＴ走査画像を記載する。左パネルは、抗体処置前の肝臓転移を示す。中央パネルは、最初の再ステージ分類における肝臓の偽性増殖を示す(示していない肺病変の顕著な退縮を伴う)。右パネルは、２回目の再ステージ分類における全病変の応答を示す。図２５Ｂは、患者における転移非定型肺カルチノイド腫瘍負荷(ベースラインからの変化％)および個々の病変(病変サイズ(nm))の減少を示す。図２５Ｃは、サイクル２、１日目の間に患者から得た腫瘍サンプルにおける高レベルのＣＤ８$^{+}$　Ｔリンパ球を示す免疫組織化学染色の画像を記載する。ＢＬ、ベースライン；Ｃ２Ｄ１、サイクル２、１日目。

【０１６１】

表の簡単な説明

表１は、マウス、キメラおよびヒト化抗ＰＤ－１抗体分子のアミノ酸およびヌクレオチド配列の概要である。抗体分子は、マウスｍＡｂ　ＢＡＰ０４９、キメラｍＡｂ　ＢＡＰ０４９－ｃｈｉおよびＢＡＰ０４９－ｃｈｉ－Ｙおよびヒト化ｍＡｂ　ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１～ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６およびＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ～ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅを含む。重鎖および軽鎖ＣＤＲのアミノ酸およびヌクレオチド配列、重鎖および軽鎖可変領域のアミノ酸およびヌクレオチド配列および重鎖および軽鎖のアミノ酸およびヌクレオチド配列を、この表に示す。

【０１６２】

表２は、ヒト化ｍＡｂ　ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１～ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６およびＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ～ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの重鎖および軽鎖フレームワーク領域のアミノ酸およびヌクレオチド配列を示す。

【０１６３】

表３は、ヒトＩｇＧ重鎖およびヒトカッパ軽鎖の定常領域アミノ酸配列を示す。

【０１６４】

表４は、ヒト化ｍＡｂ　ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ～ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの重鎖および軽鎖リーダー配列のアミノ酸配列を示す。

【０１６５】

表５は、ＣＨＯ細胞において発現される選択ヒト化ＢＡＰ０４９　ｍＡｂの収量、力価、単量体含量および内毒素レベルの概要である。

【０１６６】

表６は、ＣＨＯ細胞において発現される選択ヒト化ＢＡＰ０４９　ｍＡｂについてＮｏｖｅｘ　ＩＥＦ分析により検出した荷電アイソフォームを示す。

【０１６７】

表７は、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子および他の免疫調節剤(例えば、共刺激性分子のアクティベーターおよび／または免疫チェックポイント分子の阻害剤の１以上)と組み合わせて投与できる選択治療剤の概要である。表７は、左から右で次のものを提供する。第二治療剤の化合物命名、化合物構造および化合物を開示する特許公報。

【０１６８】

表８は、抗原提示組み合わせ物(カテゴリーＡ)、エフェクター細胞組み合わせ物(カテゴリーＢ)および抗腫瘍免疫抑制組み合わせ物(カテゴリーＣ)からの治療剤の例の一覧を提供する。

【０１６９】

表９は、フェーズＩ／II治験の目的およびエンドポイントの概要である。

【０１７０】

表１０は、フェーズＩ／II治験における患者人口統計学および特徴の概要である。

【０１７１】
表１１は、フェーズＩ／II治験における患者の状況を示す。
【０１７２】
表１２は、フェーズＩ／II治験における治験薬物関連に関わらず有害事象を示す(患者の≧２０％で発生するあらゆるグレート　－　安全性セット)。
【０１７３】
表１３は、最良総合効果を示す(ＲＥＣＩＳＴ　ｖ１.１基準を使用する治験医の疾患状態評価に基づく)。
【発明を実施するための形態】
【０１７４】
詳細な記載
ここに開示するのは、少なくとも一部、次のカテゴリー(ｉ)抗原提示(例えば、腫瘍抗原提示)を増強する薬剤(例えば、樹状細胞活性または成熟、抗原取り込みまたは抗原プロセシングの１以上の増強による)、(ii)エフェクター細胞応答を増強する薬剤(例えば、免疫エフェクター細胞応答、例えば、Ｂ細胞および／またはＴ細胞活性化および／または例えば、リンパ節における動員)または(iii)腫瘍免疫抑制を減少させる薬剤(例えば、Ｔ細胞浸潤および殺腫瘍細胞増加)の１、２または全てから選択される２、３またはそれ以上の治療剤の組み合わせ物を含む、方法および組成物である。ある実施態様において、組み合わせ物はＰＤ－１阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)を含む。理論に縛られることを望まないが、抗腫瘍免疫を増強する治療方法は、免疫応答、例えば、抗腫瘍免疫応答の１以上の段階の複数成分をターゲティングすることにより免疫応答が最適化されたとき、より効率的に働くと考えられる。これらの段階の各々は、図２１に模式的に記載する。例えば、樹状細胞の活性化をもたらす方法と、細胞性および液性免疫を増強する方法の組み合わせは、より有効なおよび／または長期の治療応答をもたらし得る。
【０１７５】
さらなる用語を次におよび本明細書を通して定義する。
ここで使用する単数表現は、文法的対象物の１または１超(例えば、少なくとも１)をいう。
【０１７６】
用語“または”は、ここでは、文脈から他のことが明らかではない限り、用語“および／または”を意味し、それと相互交換可能に使用する。
【０１７７】
“約”および“およそ”は、一般に測定の性質または厳密性を考慮して、測定された量に対して許容される程度の誤差を意味する。誤差の程度の例は、ある値または値の範囲の２０パーセント(％)以内、一般に、１０％以内およびより一般に５％以内である。
【０１７８】
“組み合わせ物”または“組み合わせて”により、治療または治療剤が同時に投与されなければならないおよび／または一緒に送達されるために製剤されなければならないことを含意することは意図されないが、これらの送達方法は本記載の範囲内である。組み合わせ物における治療剤を、１以上の他の付加的治療または治療剤と同時に、前にまたは後に投与してよい。治療剤または治療プロトコールを任意の順番で適用できる。一般に、各薬剤を、その薬剤について決定された用量および／またはタイムスケジュールで投与する。この組み合わせ物において利用する付加的治療剤を一緒に単一組成物で投与しても、異なる組成物で別々に投与してもよいことはさらに認識される。一般に、組み合わせ物において利用される付加的治療剤は、それらが個々に利用されるレベルを超えないレベルで使用される。ある実施態様において、組み合わせ物において利用されるレベルは、個々に使用されるレベルより低い。
【０１７９】
ある実施態様において、付加的治療剤を、治療用量または治療用量未満の用量で投与する。ある実施態様において、阻害、例えば、増殖阻害達成に必要な第二治療剤の濃度は、

第二治療剤を第一治療剤、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子と組み合わせて投与したとき、第二治療剤を独立して投与するときより低い。ある実施態様において、阻害、例えば、増殖阻害達成に必要な第一治療剤の濃度は、第一治療剤を第二治療剤と組み合わせて投与するとき、第一治療剤を独立して投与するときより低い。ある実施態様において、組み合わせ治療において、阻害、例えば、増殖阻害達成に必要な第二治療剤の濃度は、第二治療剤の単剤療法としての治療用量より、例えば、１０～２０％、２０～３０％、３０～４０％、４０～５０％、５０～６０％、６０～７０％、７０～８０％または８０～９０％低い。ある実施態様において、組み合わせ治療において、阻害、例えば、増殖阻害達成に必要な第一治療剤の濃度は、第一治療剤の単剤療法としての治療用量より、例えば、１０～２０％、２０～３０％、３０～４０％、４０～５０％、５０～６０％、６０～７０％、７０～８０％または８０～９０％低い。

【０１８０】

用語“阻害”、“阻害剤”または“アンタゴニスト”は、ある分子、例えば、免疫チェックポイント阻害剤の、あるパラメーター、例えば、活性の減少を含む。例えば、活性、例えば、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１活性の少なくとも５％、１０％、２０％、３０％、４０％またはそれ以上の阻害が、本用語により包含される。それ故に、阻害は１００％である必要はない。

【０１８１】

用語“活性化”、“アクティベーター”または“アゴニスト”は、ある分子、例えば、共刺激性分子のあるパラメーター、例えば、活性の増加を含む。例えば、活性、例えば、共刺激性活性の、少なくとも５％、１０％、２５％、５０％、７５％またはそれ以上の増加が、本用語により包含される。

【０１８２】

用語“抗癌効果”は、例えば、腫瘍体積減少、癌細胞数減少、転移数減少、余命延長、癌細胞増殖減少、癌細胞生存減少または癌性状態と関連する種々の生理学的症状の改善を含むが、これらに限定されない、種々の手段により顕在化され得る、生物学的効果をいう。“抗癌効果”はまたまず第一に、癌の発生の予防における、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顕在化され得る。

【０１８３】

用語“抗腫瘍効果”は、例えば、腫瘍体積減少、腫瘍細胞数減少、腫瘍細胞増殖減少または腫瘍細胞生存減少を含むが、これらに限定されない、種々の手段により顕在化され得る生物学的効果をいう。

【０１８４】

用語“癌”は、異常細胞の急速かつ非制御の増殖により特徴付けられる疾患をいう。癌細胞は、局所的にまたは血流およびリンパ系を介して体の他の部分に拡散し得る。種々の癌の例をここに記載し、乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌)、前立腺癌、卵巣癌、子宮頸癌、皮膚癌(例えば、黒色腫)、膵臓癌、結腸直腸癌、腎癌(例えば、腎細胞癌)、肝臓癌(例えば、肝細胞癌)、脳癌(例えば、神経膠芽腫)、頭頸部癌、子宮内膜癌、鼻咽頭癌、膀胱癌、内分泌癌、リンパ腫、白血病、肺癌(例えば、非小細胞肺癌)などを含むが、これらに限定されない。用語“腫瘍”および“癌”はここで相互交換可能に使用し、例えば、両用語は固形および液性、例えば、汎発性または循環、腫瘍を包含する。ここで使用する用語“癌”または“腫瘍”は、前悪性、ならびに悪性癌および腫瘍を含む。

【０１８５】

用語“抗原提示細胞”または“ＡＰＣ”は、表面で主要組織適合複合体(ＭＨＣ)と複合体化した外来抗原を提示する、アクセサリー細胞(例えば、Ｂ細胞、樹状細胞など)のような免疫系細胞をいう。Ｔ細胞は、これらの複合体をＴ細胞受容体(ＴＣＲ)を使用して認識し得る。ＡＰＣは、抗原を処理し、それをＴ細胞に提示させる。

【０１８６】

用語“共刺激性分子”は、共刺激性リガンドが特異的に結合し、それにより増殖のような、しかし、これに限定されないＴ細胞による共刺激性応答に介在する、Ｔ細胞上の同族

結合パートナーをいう。共刺激性分子は、効率的免疫応答に必要な抗原受容体またはそのリガンド以外の細胞表面分子である。共刺激性分子は、ＭＨＣクラスＩ分子、ＴＮＦ受容体タンパク質、免疫グロブリン様タンパク質、サイトカイン受容体、インテグリン、シグナル伝達リンパ性活性化分子(ＳＬＡＭタンパク質)、活性化ＮＫ細胞受容体、ＢＴＬＡ、Ｔｏｌｌリガンド受容体、ＯＸ４０、ＣＤ２、ＣＤ７、ＣＤ２７、ＣＤ２８、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＣＤＳ、ＩＣＡＭ－１、ＬＦＡ－１(ＣＤ１１ａ／ＣＤ１８)、４－１ＢＢ(ＣＤ１３７)、Ｂ７－Ｈ３、ＣＤＳ、ＩＣＡＭ－１、ＩＣＯＳ(ＣＤ２７８)、ＧＩＴＲ、ＢＡＦＦＲ、ＬＩＧＨＴ、ＨＶＥＭ(ＬＩＧＨＴＲ)、ＫＩＲＤＳ２、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０(ＫＬＲＦ１)、ＮＫｐ４４、ＮＫｐ３０、ＮＫｐ４６、ＣＤ１９、ＣＤ４、ＣＤ８アルファ、ＣＤ８ベータ、ＩＬ２Ｒベータ、ＩＬ２Ｒガンマ、ＩＬ７Ｒアルファ、ＩＴＧＡ４、ＶＬＡ１、ＣＤ４９ａ、ＩＴＧＡ４、ＩＡ４、ＣＤ４９Ｄ、ＩＴＧＡ６、ＶＬＡ－６、ＣＤ４９ｆ、ＩＴＧＡＤ、ＣＤ１１ｄ、ＩＴＧＡＥ、ＣＤ１０３、ＩＴＧＡＬ、ＣＤ１１ａ、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＡＭ、ＣＤ１１ｂ、ＩＴＧＡＸ、ＣＤ１１ｃ、ＩＴＧＢ１、ＣＤ２９、ＩＴＧＢ２、ＣＤ１８、ＬＦＡ－１、ＩＴＧＢ７、ＮＫＧ２Ｄ、ＮＫＧ２Ｃ、ＴＮＦＲ２、ＴＲＡＮＣＥ／ＲＡＮＫＬ、ＤＮＡＭ１(ＣＤ２２６)、ＳＬＡＭＦ４(ＣＤ２４４、２Ｂ４)、ＣＤ８４、ＣＤ９６(Ｔａｃｔｉｌｅ)、ＣＥＡＣＡＭ１、ＣＲＴＡＭ、Ｌｙ９(ＣＤ２２９)、ＣＤ１６０(ＢＹ５５)、ＰＳＧＬ１、ＣＤ１００(ＳＥＭＡ４Ｄ)、ＣＤ６９、ＳＬＡＭＦ６(ＮＴＢ－Ａ、Ｌｙ１０８)、ＳＬＡＭ(ＳＬＡＭＦ１、ＣＤ１５０、ＩＰＯ－３)、ＢＬＡＭＥ(ＳＬＡＭＦ８)、ＳＥＬＰＬＧ(ＣＤ１６２)、ＬＴＢＲ、ＬＡＴ、ＧＡＤＳ、ＳＬＰ－７６、ＰＡＧ／Ｃｂｐ、ＣＤ１９ａおよびＣＤ８３と特異的に結合するリガンドを含むが、これらに限定されない。

【０１８７】

ここで使用する用語“免疫エフェクター細胞”または“エフェクター細胞”は、免疫応答、例えば、免疫エフェクター応答の促進に関与する細胞をいう。免疫エフェクター細胞の例は、Ｔ細胞、例えば、アルファ／ベータＴ細胞およびガンマ／デルタＴ細胞、Ｂ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、肥満細胞および骨髄由来貪食細胞を含むが、これらに限定されない。

【０１８８】

ここで使用する“免疫エフェクター”または“エフェクター”“機能”または“応答”は、標的細胞の免疫攻撃を増強または促進する、例えば、免疫エフェクター細胞の機能または応答をいう。例えば、免疫エフェクター機能または応答は、標的細胞の死滅または成長または増殖阻害を促進する、Ｔ細胞またはＮＫ細胞の性質をいう。Ｔ細胞の場合、一次刺激および共刺激が免疫エフェクター機能または応答の例である。

【０１８９】

用語“エフェクター機能”は、細胞の特殊化機能をいう。Ｔ細胞のエフェクター機能は、例えば、サイトカインの分泌を含む細胞溶解性活性またはヘルパー活性であり得る。

【０１９０】

ここで使用する用語“処置”および“処置する”は、１以上の治療の適用に起因する、障害、例えば増殖性障害の進行、重症度および／または期間の軽減または改善、または障害の１以上の症状(好ましくは、１以上の認識できる症状)の改善をいう。特定の実施態様において、用語“処置”および“処置する”は、患者が必ずしも認識できない、腫瘍の増殖のような増殖性障害の少なくとも一つの測定可能な身体的パラメーターの改善をいう。他の実施態様において、用語“処置”および“処置する”は、例えば、認識できる症状の安定化による身体的な、例えば、身体的パラメーターの安定化による、生理学的な、または両方での、増殖性障害の進行の阻止をいう。他の実施態様において、用語“処置”および“処置する”は、腫瘍サイズまたは癌性細胞数の減少または安定化をいう。

【０１９１】

本発明の組成物および方法は、特定した配列を有するポリペプチドおよび核酸またはそれと実質的に同一または類似の配列、例えば、特定した配列少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一である配列を含む。アミノ酸配列の場合、用語“実質的に同一

”は、ここでは、第一および第二アミノ酸配列が、共通構造ドメインおよび／または共通機能活性を有し得るように、ｉ)同一であるまたはii)第二アミノ酸配列におけるアラインされたアミノ酸残基の保存的置換である十分なまたは最小数のアミノ酸残基を含む、第一アミノ酸をいうために使用する。例えば、参照配列、例えば、ここに提供する配列と少なくとも約８５％、９０％。９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％同一性を有する、共通構造ドメインを含むアミノ酸配列。

【０１９２】

ヌクレオチド配列の場合、用語“実質的に同一”は、ここでは、第一および第二ヌクレオチド配列が、共通機能活性を有するポリペプチドをコードするまたは共通構造ポリペプチドドメインまたは共通機能的ポリペプチド活性をコードするように、第二核酸配列においてアラインされたヌクレオチドと同一である十分なまたは最小数のヌクレオチドを含む、第一核酸配列をいう。例えば、参照配列、例えば、ここに提供する配列と、少なくとも約８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％同一性を有する、ヌクレオチド配列をいう。

【０１９３】

用語“機能的バリアント”は、天然に存在する配列と実質的に同一のアミノ酸配列を有するかまたは実質的に同一のヌクレオチド配列によりコードされ、天然に存在する配列の１以上の活性を有することができる、ポリペプチドをいう。

【０１９４】

配列間の相同性または配列同一性(これらの用語は、ここでは相互交換可能に使用される)の計算は、次のとおり実施する。

【０１９５】

２アミノ酸配列または２核酸配列のパーセント同一性を決定するために、これら配列を、最適比較目的でアラインする(例えば、ギャップを、最適アラインメントのために第一および第二アミノ酸または核酸配列の一方または両方に導入でき、非相同配列を比較目的で無視できる)。好ましい実施態様において、比較目的でアラインされる参照配列の長さは、その参照配列の長さの少なくとも３０％、好ましくは少なくとも４０％、より好ましくは少なくとも５０％、６０％、さらに好ましくは少なくとも７０％、８０％、９０％、１００％である。次いで、対応するアミノ酸位置またはヌクレオチド位置のアミノ酸残基またはヌクレオチドを比較する。第一配列における位置が、第二配列の対応する位置と同じアミノ酸残基またはヌクレオチドで占拠されているならば、これら分子は、その位置で同一である(ここで使用するアミノ酸または核酸“同一性”は、アミノ酸または核酸“相同性”に等しい)。

【０１９６】

２配列間のパーセント同一性は、２配列の最適アラインメントのために導入される必要がある、ギャップおよび各ギャップの長さを考慮した、これら配列により共有される同一位置の数の関数である。

【０１９７】

２配列間の配列の比較およびパーセント同一性決定は、数学的アルゴリズムを使用して達成できる。好ましい実施態様において、２アミノ酸配列間のパーセント同一性を、ＧＣＧソフトウェアパッケージ(http://www.gcg.comで入手可能)におけるＧＡＰプログラムに統合された、Needleman and Wunsch ((1970) J. Mol. Biol. 48:444-453)アルゴリズムを使用して、Ｂｌｏｓｓｕｍ ６２マトリクスまたはＰＡＭ２５０マトリクスおよびギャップ荷重１６、１４、１２、１０、８、６または４および長さ荷重１、２、３、４、５または６を使用して、決定する。さらに他の好ましい実施態様において、２ヌクレオチド配列間のパーセント同一性を、ＧＣＧソフトウェアパッケージ(http://www.gcg.comで入手可能)におけるＧＡＰプログラムを使用して、ＮＷＳｇａｐｄｎａ.ＣＭＰマトリクスおよびギャップ荷重４０、５０、６０、７０または８０および長さ荷重１、２、３、４、５または６を使用して決定する。特に好ましいパラメーターセット(および特に断らない限り使用すべきもの)は、ギャップペナルティ１２、ギャップ伸長ペナルティ４およびフレーム

シフトギャップペナルティ５を伴うＢｌｏｓｓｕｍ　６２スコアリングマトリクスである。

【０１９８】

２アミノ酸またはヌクレオチド配列のパーセント同一性は、ＡＬＩＧＮプログラム(version 2.0)に統合されているE. Meyers and W. Miller ((1989) CABIOS, 4:11-17)のアルゴリズムを使用して、ＰＡＭ１２０荷重残基表、ギャップ長ペナルティ１２およびギャップペナルティ４を使用して決定できる。

【０１９９】

ここに記載する核酸およびタンパク質配列は、例えば、他のファミリーメンバーまたは関連配列を同定するために公的データベースに対するサーチを実施するための“クエリー配列”として使用され得る。このようなサーチは、Altschul, et al. (1990) J. Mol. Biol. 215:403-10のＮＢＬＡＳＴおよびＸＢＬＡＳＴプログラム(version 2.0)を使用して実施できる。ＢＬＡＳＴヌクレオチドサーチは、ＮＢＬＡＳＴプログラム、スコア＝１００、ワード長＝１２を使用して、本発明の核酸(配列番号１)分子と相同なヌクレオチド配列を得るために実施され得る。ＢＬＡＳＴタンパク質サーチは、ＸＢＬＡＳＴプログラム、スコア＝５０、ワード長＝３を使用して、本発明のタンパク質分子に相同なアミノ酸配列を得るために実施され得る。比較目的でギャップ付アラインメントを得るために、Ｇａｐｐｅｄ　ＢＬＡＳＴを、Altschul et al., (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-3402に記載のとおり利用できる。ＢＬＡＳＴおよびＧａｐｐｅｄ　ＢＬＡＳＴプログラムを使用するとき、各プログラム(例えば、ＸＢＬＡＳＴおよびＮＢＬＡＳＴ)のデフォルトパラメーターが使用され得る。http://www.ncbi.nlm.nih.gov参照。

【０２００】

ここで使用する用語“低ストリンジェンシー、中ストリンジェンシー、高ストリンジェンシーまたは超高ストリンジェンシー条件下でハイブリダイズ”は、ハイブリダイゼーションおよび洗浄の条件を述べる。ハイブリダイゼーション反応実施のためのガイダンスは、引用により本明細書に包含させる、Molecular Biology, John Wiley & Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6に見ることができる。水性および非水性方法がその文献に記載され、何れもが使用され得る。ここでいう特定のハイブリダイゼーション条件は次のとおりである。１)低ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件、６×塩化ナトリウム／クエン酸ナトリウム(ＳＳＣ)中、約４５℃、続く０.２×ＳＳＣ、０.１％ＳＤＳ中、少なくとも５０℃での２回洗浄(洗浄の温度は、低ストリンジェンシー条件で５５℃まで上げてよい)；２)中ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件、６×ＳＳＣ中、約４５℃、続く０.２×ＳＳＣ、０.１％ＳＤＳで６０℃の１以上の洗浄；３)高ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件、６×ＳＳＣ中、約４５℃、続く０.２×ＳＳＣ、０.１％ＳＤＳで６５℃の１以上の洗浄；および好ましくは４)超高ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件は、０.５Ｍ　リン酸ナトリウム、７％ＳＤＳ中、６５℃、続く０.２×ＳＳＣ、１％ＳＤＳで６５℃の１以上の洗浄。超高ストリンジェンシー条件(４)が好ましい条件であり、特に断らない限り使用すべきである。

【０２０１】

本発明の分子は、その機能に実質的に影響しない、さらなる保存的または非必須アミノ酸置換を有し得ることは理解される。

【０２０２】

用語“アミノ酸”は、アミノ官能基および酸官能基の両方を含み、天然に存在するアミノ酸のポリマーに包含され得る、天然であれ、合成であれ、全分子を包含することが意図される。アミノ酸の例は、天然に存在するアミノ酸、そのアナログ、誘導体およびコンジナー、バリアント側鎖を有するアミノ酸アナログならびに前記の何れかの全立体異性体を含む。ここで使用する用語“アミノ酸は、Ｄ－またはＬ－光学異性体およびペプチド模倣体を含む。

【０２０３】

“保存的アミノ酸置換”は、アミノ酸残基が類似側鎖を有するアミノ酸残基に置き換え

られるものである。類似側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは当分野で定義されている。これらのファミリーは、塩基性側鎖(例えば、リシン、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)、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、トリプトファン)、ベータ分枝側鎖(例えば、スレオニン、バリン、イソロイシン)および芳香族側鎖(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)を有するアミノ酸を含む。

【０２０４】

用語“ポリペプチド”、“ペプチド”および“タンパク質”(一本鎖であれば)はここで相互交換可能に使用し、あらゆる長さのアミノ酸のポリマーをいう。ポリマーは直鎖でも分枝でもよく、修飾アミノ酸を含んでよく、非アミノ酸で中断されていてよい。本用語はまた、修飾、例えば、ジスルフィド結合形成、グリコシル化、脂質化、アセチル化、リン酸化または標識成分のコンジュゲーションのような任意の他の操作をされている、アミノ酸ポリマーも包含する。ポリペプチドは、天然源から単離しても、真核生物または原核生物宿主から組み換え技術により産生しても、合成法の生成物でもよい。

【０２０５】

用語“核酸”、“核酸配列”、“ヌクレオチド配列”または“ポリヌクレオチド配列”および“ポリヌクレオチド”は、相互交換可能に使用される。これらは、デオキシリボヌクレオチドまたはリボヌクレオチドまたはそのアナログの、あらゆる長さのヌクレオチドの重合形態をいう。ポリヌクレオチドは、一本鎖でも二本鎖でもよく、一本鎖であるならば、コード鎖でも非コード(アンチセンス)鎖でもよい。ポリヌクレオチドは、メチル化ヌクレオチドおよびヌクレオチドアナログのような修飾ヌクレオチドを含み得る。ヌクレオチドの配列は非ヌクレオチド成分により中断され得る。ポリヌクレオチドを、標識成分とのコンジュゲーションによるように、重合化後さらに修飾してよい。核酸は、組み換えポリヌクレオチドまたは天然に存在しないもしくは非天然配置で他のポリヌクレオチドに連結されている、ゲノム、ｃＤＮＡ、半合成または合成起源のポリヌクレオチドであり得る。

【０２０６】

ここで使用する用語“単離”は、その元のまたは天然環境(例えば、天然に存在するならば天然環境)から除かれた物質をいう。例えば、生存動物に存在する天然に存在するポリヌクレオチドまたはポリペプチドは単離されていないが、天然系で共存する物質の一部または全てから人為的に離された同じポリヌクレオチドまたはポリペプチドは単離されている。このようなポリヌクレオチドはベクターの一部であるおよび／またはこのようなポリヌクレオチドまたはポリペプチドは組成物の一部であり、そのようなベクターまたは組成物が、それが天然で見られる環境の一部でない点でなお単離されている。

【０２０７】

本発明の種々の態様を下にさらに詳細に記載する。さらなる定義は本明細書をとおして示される。

【０２０８】

抗原提示組み合わせ物、エフェクター細胞組み合わせ物および抗腫瘍免疫抑制組み合わせ物の組み合わせ物例

抗原提示カテゴリー(Ａ)、エフェクター細胞カテゴリー(Ｂ)および抗腫瘍免疫抑制カテゴリー(Ｃ)の２以上からの治療剤の組み合わせ物の例をここに提供する。

【表１】

表８：カテゴリー(A)～(C)における治療剤の一覧

	A＝抗原提示	B＝エフェクター細胞	C＝抗腫瘍免疫抑制
１	ＳＴＩＮＧアゴニスト	ＧＩＴＲアゴニスト	ＰＤ－１阻害剤
２	ＴＬＲアゴニスト	ＰＤ－１阻害剤	ＰＤ－Ｌ１阻害剤
３	ＴＩＭ－３モジュレーター	ＰＤ－Ｌ１阻害剤	ＬＡＧ－３阻害剤
４	ＶＥＧＦＲ阻害剤	ＩＡＰ阻害剤	ＴＩＭ－３阻害剤
５	ｃ－ＭＥＴ阻害剤	ＥＧＦＲ阻害剤	ＧＩＴＲ阻害剤
６	ＴＧＦｂ阻害剤	ｍＴＯＲ阻害剤	ＣＳＦ－１／１Ｒ阻害剤
７	ＩＤＯ／ＴＤＯ阻害剤	ＩＬ－１５アゴニスト	ＩＬ－１７阻害剤
８	Ａ２ＡＲアンタゴニスト	ＣＴＬＡ－４阻害剤	ＩＬ－１β阻害剤
９	腫瘍溶解性ウイルス	二特異的Ｔ細胞アンガジェ	ＣＸＣＲ２阻害剤
１０	足場ワクチン	ＣＤ４０アゴニスト	ＰＩ３Ｋ－γ、－δ阻害剤
１１	二特異的Ｔ細胞アンガジェ	ＯＸ４０アゴニスト	ＢＡＦＦ－Ｒ阻害剤
１２		ＣＤ２７アゴニスト	ＭＡＬＴ－１／ＢＴＫ阻害剤
１３			ＪＡＫ阻害剤
１４			ＣＲＴＨ２阻害剤
１５			ＶＥＧＦＲ阻害剤
１６			ＩＬ－１５アゴニスト
１７			抗ＴＧＦｂ阻害剤
１８			ＩＤＯ／ＴＤＯ阻害剤
１９			Ａ２ＡＲアンタゴニスト
２０			ＣＴＬＡ－４阻害剤
２１			ＰＦＫＦＢ３阻害剤

【０２０９】

ある実施態様において、本発明の組み合わせ物は、次の１以上を含む。

Ａ１Ｂ１、Ａ１Ｂ２、Ａ１Ｂ３、Ａ１Ｂ４、Ａ１Ｂ５、Ａ１Ｂ６、Ａ１Ｂ７、Ａ１Ｂ８、Ａ１Ｂ９、Ａ１Ｂ１０、Ａ１Ｂ１１、Ａ１Ｂ１２、Ａ２Ｂ１、Ａ２Ｂ２、Ａ２Ｂ３、Ａ２Ｂ４、Ａ２Ｂ５、Ａ２Ｂ６、Ａ２Ｂ７、Ａ２Ｂ８、Ａ２Ｂ９、Ａ２Ｂ１０、Ａ２Ｂ１１、Ａ２Ｂ１２、Ａ３Ｂ１、Ａ３Ｂ２、Ａ３Ｂ３、Ａ３Ｂ４、Ａ３Ｂ５、Ａ３Ｂ６、Ａ３Ｂ７、Ａ３Ｂ８、Ａ３Ｂ９、Ａ３Ｂ１０、Ａ３Ｂ１１、Ａ３Ｂ１２、Ａ４Ｂ１、Ａ４Ｂ２、Ａ４Ｂ３、Ａ４Ｂ４、Ａ４Ｂ５、Ａ４Ｂ６、Ａ４Ｂ７、Ａ４Ｂ８、Ａ４Ｂ９、Ａ４Ｂ１０、Ａ４Ｂ１１、Ａ４Ｂ１２、Ａ５Ｂ１、Ａ５Ｂ２、Ａ５Ｂ３、Ａ５Ｂ４、Ａ５Ｂ５、Ａ５Ｂ６、Ａ５Ｂ７、Ａ５Ｂ８、Ａ５Ｂ９、Ａ５Ｂ１０、Ａ５Ｂ１１、Ａ５Ｂ１２、Ａ６Ｂ１、Ａ６Ｂ２、Ａ６Ｂ３、Ａ６Ｂ４、Ａ６Ｂ５、Ａ６Ｂ６、Ａ６Ｂ７、Ａ６Ｂ８、Ａ６Ｂ９、Ａ６Ｂ１０、Ａ６Ｂ１１、Ａ６Ｂ１２、Ａ７Ｂ１、Ａ７Ｂ２、Ａ７Ｂ３、Ａ７Ｂ４、Ａ７Ｂ５、Ａ７Ｂ６、Ａ７Ｂ７、Ａ７Ｂ８、Ａ７Ｂ９、Ａ７Ｂ１０、Ａ７Ｂ１１、Ａ７Ｂ１２、Ａ８Ｂ１、Ａ８Ｂ２、Ａ８Ｂ３、Ａ８Ｂ４、Ａ８Ｂ５、Ａ８Ｂ６、Ａ８Ｂ７、Ａ８Ｂ８

、Ａ８Ｂ９、Ａ８Ｂ１０、Ａ８Ｂ１１、Ａ８Ｂ１２、Ａ９Ｂ１、Ａ９Ｂ２、Ａ９Ｂ３、Ａ９Ｂ４、Ａ９Ｂ５、Ａ９Ｂ６、Ａ９Ｂ７、Ａ９Ｂ８、Ａ９Ｂ９、Ａ９Ｂ１０、Ａ９Ｂ１１、Ａ９Ｂ１２、Ａ１０Ｂ１、Ａ１０Ｂ２、Ａ１０Ｂ３、Ａ１０Ｂ４、Ａ１０Ｂ５、Ａ１０Ｂ６、Ａ１０Ｂ７、Ａ１０Ｂ８、Ａ１０Ｂ９、Ａ１０Ｂ１０、Ａ１０Ｂ１１、Ａ１０Ｂ１２、Ａ１１Ｂ１、Ａ１１Ｂ２、Ａ１１Ｂ３、Ａ１１Ｂ４、Ａ１１Ｂ５、Ａ１１Ｂ６、Ａ１１Ｂ７、Ａ１１Ｂ８、Ａ１１Ｂ９、Ａ１１Ｂ１０、Ａ１１Ｂ１１、Ａ１１Ｂ１２、Ａ１Ｃ１、Ａ１Ｃ２、Ａ１Ｃ３、Ａ１Ｃ４、Ａ１Ｃ５、Ａ１Ｃ６、Ａ１Ｃ７、Ａ１Ｃ８、Ａ１Ｃ９、Ａ１Ｃ１０、Ａ１Ｃ１１、Ａ１Ｃ１２、Ａ１Ｃ１３、Ａ１Ｃ１４、Ａ１Ｃ１５、Ａ１Ｃ１６、Ａ１Ｃ１７、Ａ１Ｃ１８、Ａ１Ｃ１９、Ａ１Ｃ２０、Ａ１Ｃ２１、Ａ２Ｃ１、Ａ２Ｃ２、Ａ２Ｃ３、Ａ２Ｃ４、Ａ２Ｃ５、Ａ２Ｃ６、Ａ２Ｃ７、Ａ２Ｃ８、Ａ２Ｃ９、Ａ２Ｃ１０、Ａ２Ｃ１１、Ａ２Ｃ１２、Ａ２Ｃ１３、Ａ２Ｃ１４、Ａ２Ｃ１５、Ａ２Ｃ１６、Ａ２Ｃ１７、Ａ２Ｃ１８、Ａ２Ｃ１９、Ａ２Ｃ２０、Ａ２Ｃ２１、Ａ３Ｃ１、Ａ３Ｃ２、Ａ３Ｃ３、Ａ３Ｃ４、Ａ３Ｃ５、Ａ３Ｃ６、Ａ３Ｃ７、Ａ３Ｃ８、Ａ３Ｃ９、Ａ３Ｃ１０、Ａ３Ｃ１１、Ａ３Ｃ１２、Ａ３Ｃ１３、Ａ３Ｃ１４、Ａ３Ｃ１５、Ａ３Ｃ１６、Ａ３Ｃ１７、Ａ３Ｃ１８、Ａ３Ｃ１９、Ａ３Ｃ２０、Ａ３Ｃ２１、Ａ４Ｃ１、Ａ４Ｃ２、Ａ４Ｃ３、Ａ４Ｃ４、Ａ４Ｃ５、Ａ４Ｃ６、Ａ４Ｃ７、Ａ４Ｃ８、Ａ４Ｃ９、Ａ４Ｃ１０、Ａ４Ｃ１１、Ａ４Ｃ１２、Ａ４Ｃ１３、Ａ４Ｃ１４、Ａ４Ｃ１５、Ａ４Ｃ１６、Ａ４Ｃ１７、Ａ４Ｃ１８、Ａ４Ｃ１９、Ａ４Ｃ２０、Ａ４Ｃ２１、Ａ５Ｃ１、Ａ５Ｃ２、Ａ５Ｃ３、Ａ５Ｃ４、Ａ５Ｃ５、Ａ５Ｃ６、Ａ５Ｃ７、Ａ５Ｃ８、Ａ５Ｃ９、Ａ５Ｃ１０、Ａ５Ｃ１１、Ａ５Ｃ１２、Ａ５Ｃ１３、Ａ５Ｃ１４、Ａ５Ｃ１５、Ａ５Ｃ１６、Ａ５Ｃ１７、Ａ５Ｃ１８、Ａ５Ｃ１９、Ａ５Ｃ２０、Ａ５Ｃ２１、Ａ６Ｃ１、Ａ６Ｃ２、Ａ６Ｃ３、Ａ６Ｃ４、Ａ６Ｃ５、Ａ６Ｃ６、Ａ６Ｃ７、Ａ６Ｃ８、Ａ６Ｃ９、Ａ６Ｃ１０、Ａ６Ｃ１１、Ａ６Ｃ１２、Ａ６Ｃ１３、Ａ６Ｃ１４、Ａ６Ｃ１５、Ａ６Ｃ１６、Ａ６Ｃ１７、Ａ６Ｃ１８、Ａ６Ｃ１９、Ａ６Ｃ２０、Ａ６Ｃ２１、Ａ７Ｃ１、Ａ７Ｃ２、Ａ７Ｃ３、Ａ７Ｃ４、Ａ７Ｃ５、Ａ７Ｃ６、Ａ７Ｃ７、Ａ７Ｃ８、Ａ７Ｃ９、Ａ７Ｃ１０、Ａ７Ｃ１１、Ａ７Ｃ１２、Ａ７Ｃ１３、Ａ７Ｃ１４、Ａ７Ｃ１５、Ａ７Ｃ１６、Ａ７Ｃ１７、Ａ７Ｃ１８、Ａ７Ｃ１９、Ａ７Ｃ２０、Ａ７Ｃ２１、Ａ８Ｃ１、Ａ８Ｃ２、Ａ８Ｃ３、Ａ８Ｃ４、Ａ８Ｃ５、Ａ８Ｃ６、Ａ８Ｃ７、Ａ８Ｃ８、Ａ８Ｃ９、Ａ８Ｃ１０、Ａ８Ｃ１１、Ａ８Ｃ１２、Ａ８Ｃ１３、Ａ８Ｃ１４、Ａ８Ｃ１５、Ａ８Ｃ１６、Ａ８Ｃ１７、Ａ８Ｃ１８、Ａ８Ｃ１９、Ａ８Ｃ２０、Ａ８Ｃ２１、Ａ９Ｃ１、Ａ９Ｃ２、Ａ９Ｃ３、Ａ９Ｃ４、Ａ９Ｃ５、Ａ９Ｃ６、Ａ９Ｃ７、Ａ９Ｃ８、Ａ９Ｃ９、Ａ９Ｃ１０、Ａ９Ｃ１１、Ａ９Ｃ１２、Ａ９Ｃ１３、Ａ９Ｃ１４、Ａ９Ｃ１５、Ａ９Ｃ１６、Ａ９Ｃ１７、Ａ９Ｃ１８、Ａ９Ｃ１９、Ａ９Ｃ２０、Ａ９Ｃ２１、Ａ１０Ｃ１、Ａ１０Ｃ２、Ａ１０Ｃ３、Ａ１０Ｃ４、Ａ１０Ｃ５、Ａ１０Ｃ６、Ａ１０Ｃ７、Ａ１０Ｃ８、Ａ１０Ｃ９、Ａ１０Ｃ１０、Ａ１０Ｃ１１、Ａ１０Ｃ１２、Ａ１０Ｃ１３、Ａ１０Ｃ１４、Ａ１０Ｃ１５、Ａ１０Ｃ１６、Ａ１０Ｃ１７、Ａ１０Ｃ１８、Ａ１０Ｃ１９、Ａ１０Ｃ２０、Ａ１０Ｃ２１、Ａ１１Ｃ１、Ａ１１Ｃ２、Ａ１１Ｃ３、Ａ１１Ｃ４、Ａ１１Ｃ５、Ａ１１Ｃ６、Ａ１１Ｃ７、Ａ１１Ｃ８、Ａ１１Ｃ９、Ａ１１Ｃ１０、Ａ１１Ｃ１１、Ａ１１Ｃ１２、Ａ１１Ｃ１３、Ａ１１Ｃ１４、Ａ１１Ｃ１５、Ａ１１Ｃ１６、Ａ１１Ｃ１７、Ａ１１Ｃ１８、Ａ１１Ｃ１９、Ａ１１Ｃ２０、Ａ１１Ｃ２１、Ｂ１Ｃ１、Ｂ１Ｃ２、Ｂ１Ｃ３、Ｂ１Ｃ４、Ｂ１Ｃ５、Ｂ１Ｃ６、Ｂ１Ｃ７、Ｂ１Ｃ８、Ｂ１Ｃ９、Ｂ１Ｃ１０、Ｂ１Ｃ１１、Ｂ１Ｃ１２、Ｂ１Ｃ１３、Ｂ１Ｃ１４、Ｂ１Ｃ１５、Ｂ１Ｃ１６、Ｂ１Ｃ１７、Ｂ１Ｃ１８、Ｂ１Ｃ１９、Ｂ１Ｃ２０、Ｂ１Ｃ２１、Ｂ２Ｃ１、Ｂ２Ｃ２、Ｂ２Ｃ３、Ｂ２Ｃ４、Ｂ２Ｃ５、Ｂ２Ｃ６、Ｂ２Ｃ７、Ｂ２Ｃ８、Ｂ２Ｃ９、Ｂ２Ｃ１０、Ｂ２Ｃ１１、Ｂ２Ｃ１２、Ｂ２Ｃ１３、Ｂ２Ｃ１４、Ｂ２Ｃ１５、Ｂ２Ｃ１６、Ｂ２Ｃ１７、Ｂ２Ｃ１８、Ｂ２Ｃ１９、Ｂ２Ｃ２０、Ｂ２Ｃ２１、Ｂ３Ｃ１、Ｂ３Ｃ２、Ｂ３Ｃ３、Ｂ３Ｃ４、Ｂ３Ｃ５、Ｂ３Ｃ６、Ｂ３Ｃ７、Ｂ３Ｃ８、Ｂ３Ｃ９、Ｂ３Ｃ１０、Ｂ３Ｃ１１、Ｂ３Ｃ１２、Ｂ３Ｃ１３、Ｂ３Ｃ１４、Ｂ３Ｃ１５、Ｂ３Ｃ１６、Ｂ３Ｃ１７、Ｂ３Ｃ１８、Ｂ３Ｃ１９、Ｂ３Ｃ２０、Ｂ３Ｃ２１、Ｂ４Ｃ１、Ｂ４Ｃ２、Ｂ４Ｃ３、Ｂ４Ｃ４、Ｂ４Ｃ５、Ｂ４Ｃ６、Ｂ４Ｃ７、Ｂ４Ｃ８、Ｂ４Ｃ９、Ｂ４Ｃ１０、Ｂ４Ｃ１１、Ｂ４Ｃ１２、Ｂ４Ｃ１３、Ｂ４Ｃ１４、Ｂ４Ｃ１５、Ｂ４

C16、B4C17、B4C18、B4C19、B4C20、B4C21、B5C1、B5C2、B5C3、B5C4、B5C5、B5C6、B5C7、B5C8、B5C9、B5C10、B5C11、B5C12、B5C13、B5C14、B5C15、B5C16、B5C17、B5C18、B5C19、B5C20、B5C21、B6C1、B6C2、B6C3、B6C4、B6C5、B6C6、B6C7、B6C8、B6C9、B6C10、B6C11、B6C12、B6C13、B6C14、B6C15、B6C16、B6C17、B6C18、B6C19、B6C20、B6C21、B7C1、B7C2、B7C3、B7C4、B7C5、B7C6、B7C7、B7C8、B7C9、B7C10、B7C11、B7C12、B7C13、B7C14、B7C15、B7C16、B7C17、B7C18、B7C19、B7C20、B7C21、B8C1、B8C2、B8C3、B8C4、B8C5、B8C6、B8C7、B8C8、B8C9、B8C10、B8C11、B8C12、B8C13、B8C14、B8C15、B8C16、B8C17、B8C18、B8C19、B8C20、B8C21、B9C1、B9C2、B9C3、B9C4、B9C5、B9C6、B9C7、B9C8、B9C9、B9C10、B9C11、B9C12、B9C13、B9C14、B9C15、B9C16、B9C17、B9C18、B9C19、B9C20、B9C21、B10C1、B10C2、B10C3、B10C4、B10C5、B10C6、B10C7、B10C8、B10C9、B10C10、B10C11、B10C12、B10C13、B10C14、B10C15、B10C16、B10C17、B10C18、B10C19、B10C20、B10C21、B11C1、B11C2、B11C3、B11C4、B11C5、B11C6、B11C7、B11C8、B11C9、B11C10、B11C11、B11C12、B11C13、B11C14、B11C15、B11C16、B11C17、B11C18、B11C19、B11C20、B11C21、B12C1、B12C2、B12C3、B12C4、B12C5、B12C6、B12C7、B12C8、B12C9、B12C10、B12C11、B12C12、B12C13、B12C14、B12C15、B12C16、B12C17、B12C18、B12C19、B12C20、B12C21、A1B1C1、A1B1C2、A1B1C3、A1B1C4、A1B1C5、A1B1C6、A1B1C7、A1B1C8、A1B1C9、A1B1C10、A1B1C11、A1B1C12、A1B1C13、A1B1C14、A1B1C15、A1B1C16、A1B1C17、A1B1C18、A1B1C19、A1B1C20、A1B1C21、A1B2C1、A1B2C2、A1B2C3、A1B2C4、A1B2C5、A1B2C6、A1B2C7、A1B2C8、A1B2C9、A1B2C10、A1B2C11、A1B2C12、A1B2C13、A1B2C14、A1B2C15、A1B2C16、A1B2C17、A1B2C18、A1B2C19、A1B2C20、A1B2C21、A1B3C1、A1B3C2、A1B3C3、A1B3C4、A1B3C5、A1B3C6、A1B3C7、A1B3C8、A1B3C9、A1B3C10、A1B3C11、A1B3C12、A1B3C13、A1B3C14、A1B3C15、A1B3C16、A1B3C17、A1B3C18、A1B3C19、A1B3C20、A1B3C21、A1B4C1、A1B4C2、A1B4C3、A1B4C4、A1B4C5、A1B4C6、A1B4C7、A1B4C8、A1B4C9、A1B4C10、A1B4C11、A1B4C12、A1B4C13、A1B4C14、A1B4C15、A1B4C16、A1B4C17、A1B4C18、A1B4C19、A1B4C20、A1B4C21、A1B5C1、A1B5C2、A1B5C3、A1B5C4、A1B5C5、A1B5C6、A1B5C7、A1B5C8、A1B5C9、A1B5C10、A1B5C11、A1B5C12、A1B5C13、A1B5C14、A1B5C15、A1B5C16、A1B5C17、A1B5C18、A1B5C19、A1B5C20、A1B5C21、A1B6C1、A1B6C2、A1B6C3、A1B6C4、A1B6C5、A1B6C6、A1B6C7、A1B6C8、A1B6C9、A1B6C10、A1B6C11、A1B6C12、A1B6C13、A1B6C14、A1B6C15、A1B6C16、A1B6C17、A1B6C18、A1B6C19、A1B6C20、A1B6C21、A1B7C1、A1B7C2

、Ａ１Ｂ７Ｃ３、Ａ１Ｂ７Ｃ４、Ａ１Ｂ７Ｃ５、Ａ１Ｂ７Ｃ６、Ａ１Ｂ７Ｃ７、Ａ１Ｂ７Ｃ８、Ａ１Ｂ７Ｃ９、Ａ１Ｂ７Ｃ１０、Ａ１Ｂ７Ｃ１１、Ａ１Ｂ７Ｃ１２、Ａ１Ｂ７Ｃ１３、Ａ１Ｂ７Ｃ１４、Ａ１Ｂ７Ｃ１５、Ａ１Ｂ７Ｃ１６、Ａ１Ｂ７Ｃ１７、Ａ１Ｂ７Ｃ１８、Ａ１Ｂ７Ｃ１９、Ａ１Ｂ７Ｃ２０、Ａ１Ｂ７Ｃ２１、Ａ１Ｂ８Ｃ１、Ａ１Ｂ８Ｃ２、Ａ１Ｂ８Ｃ３、Ａ１Ｂ８Ｃ４、Ａ１Ｂ８Ｃ５、Ａ１Ｂ８Ｃ６、Ａ１Ｂ８Ｃ７、Ａ１Ｂ８Ｃ８、Ａ１Ｂ８Ｃ９、Ａ１Ｂ８Ｃ１０、Ａ１Ｂ８Ｃ１１、Ａ１Ｂ８Ｃ１２、Ａ１Ｂ８Ｃ１３、Ａ１Ｂ８Ｃ１４、Ａ１Ｂ８Ｃ１５、Ａ１Ｂ８Ｃ１６、Ａ１Ｂ８Ｃ１７、Ａ１Ｂ８Ｃ１８、Ａ１Ｂ８Ｃ１９、Ａ１Ｂ８Ｃ２０、Ａ１Ｂ８Ｃ２１、Ａ１Ｂ９Ｃ１、Ａ１Ｂ９Ｃ２、Ａ１Ｂ９Ｃ３、Ａ１Ｂ９Ｃ４、Ａ１Ｂ９Ｃ５、Ａ１Ｂ９Ｃ６、Ａ１Ｂ９Ｃ７、Ａ１Ｂ９Ｃ８、Ａ１Ｂ９Ｃ９、Ａ１Ｂ９Ｃ１０、Ａ１Ｂ９Ｃ１１、Ａ１Ｂ９Ｃ１２、Ａ１Ｂ９Ｃ１３、Ａ１Ｂ９Ｃ１４、Ａ１Ｂ９Ｃ１５、Ａ１Ｂ９Ｃ１６、Ａ１Ｂ９Ｃ１７、Ａ１Ｂ９Ｃ１８、Ａ１Ｂ９Ｃ１９、Ａ１Ｂ９Ｃ２０、Ａ１Ｂ９Ｃ２１、Ａ１Ｂ１０Ｃ１、Ａ１Ｂ１０Ｃ２、Ａ１Ｂ１０Ｃ３、Ａ１Ｂ１０Ｃ４、Ａ１Ｂ１０Ｃ５、Ａ１Ｂ１０Ｃ６、Ａ１Ｂ１０Ｃ７、Ａ１Ｂ１０Ｃ８、Ａ１Ｂ１０Ｃ９、Ａ１Ｂ１０Ｃ１０、Ａ１Ｂ１０Ｃ１１、Ａ１Ｂ１０Ｃ１２、Ａ１Ｂ１０Ｃ１３、Ａ１Ｂ１０Ｃ１４、Ａ１Ｂ１０Ｃ１５、Ａ１Ｂ１０Ｃ１６、Ａ１Ｂ１０Ｃ１７、Ａ１Ｂ１０Ｃ１８、Ａ１Ｂ１０Ｃ１９、Ａ１Ｂ１０Ｃ２０、Ａ１Ｂ１０Ｃ２１、Ａ１Ｂ１１Ｃ１、Ａ１Ｂ１１Ｃ２、Ａ１Ｂ１１Ｃ３、Ａ１Ｂ１１Ｃ４、Ａ１Ｂ１１Ｃ５、Ａ１Ｂ１１Ｃ６、Ａ１Ｂ１１Ｃ７、Ａ１Ｂ１１Ｃ８、Ａ１Ｂ１１Ｃ９、Ａ１Ｂ１１Ｃ１０、Ａ１Ｂ１１Ｃ１１、Ａ１Ｂ１１Ｃ１２、Ａ１Ｂ１１Ｃ１３、Ａ１Ｂ１１Ｃ１４、Ａ１Ｂ１１Ｃ１５、Ａ１Ｂ１１Ｃ１６、Ａ１Ｂ１１Ｃ１７、Ａ１Ｂ１１Ｃ１８、Ａ１Ｂ１１Ｃ１９、Ａ１Ｂ１１Ｃ２０、Ａ１Ｂ１１Ｃ２１、Ａ１Ｂ１２Ｃ１、Ａ１Ｂ１２Ｃ２、Ａ１Ｂ１２Ｃ３、Ａ１Ｂ１２Ｃ４、Ａ１Ｂ１２Ｃ５、Ａ１Ｂ１２Ｃ６、Ａ１Ｂ１２Ｃ７、Ａ１Ｂ１２Ｃ８、Ａ１Ｂ１２Ｃ９、Ａ１Ｂ１２Ｃ１０、Ａ１Ｂ１２Ｃ１１、Ａ１Ｂ１２Ｃ１２、Ａ１Ｂ１２Ｃ１３、Ａ１Ｂ１２Ｃ１４、Ａ１Ｂ１２Ｃ１５、Ａ１Ｂ１２Ｃ１６、Ａ１Ｂ１２Ｃ１７、Ａ１Ｂ１２Ｃ１８、Ａ１Ｂ１２Ｃ１９、Ａ１Ｂ１２Ｃ２０、Ａ１Ｂ１２Ｃ２１、Ａ２Ｂ１Ｃ１、Ａ２Ｂ１Ｃ２、Ａ２Ｂ１Ｃ３、Ａ２Ｂ１Ｃ４、Ａ２Ｂ１Ｃ５、Ａ２Ｂ１Ｃ６、Ａ２Ｂ１Ｃ７、Ａ２Ｂ１Ｃ８、Ａ２Ｂ１Ｃ９、Ａ２Ｂ１Ｃ１０、Ａ２Ｂ１Ｃ１１、Ａ２Ｂ１Ｃ１２、Ａ２Ｂ１Ｃ１３、Ａ２Ｂ１Ｃ１４、Ａ２Ｂ１Ｃ１５、Ａ２Ｂ１Ｃ１６、Ａ２Ｂ１Ｃ１７、Ａ２Ｂ１Ｃ１８、Ａ２Ｂ１Ｃ１９、Ａ２Ｂ１Ｃ２０、Ａ２Ｂ１Ｃ２１、Ａ２Ｂ２Ｃ１、Ａ２Ｂ２Ｃ２、Ａ２Ｂ２Ｃ３、Ａ２Ｂ２Ｃ４、Ａ２Ｂ２Ｃ５、Ａ２Ｂ２Ｃ６、Ａ２Ｂ２Ｃ７、Ａ２Ｂ２Ｃ８、Ａ２Ｂ２Ｃ９、Ａ２Ｂ２Ｃ１０、Ａ２Ｂ２Ｃ１１、Ａ２Ｂ２Ｃ１２、Ａ２Ｂ２Ｃ１３、Ａ２Ｂ２Ｃ１４、Ａ２Ｂ２Ｃ１５、Ａ２Ｂ２Ｃ１６、Ａ２Ｂ２Ｃ１７、Ａ２Ｂ２Ｃ１８、Ａ２Ｂ２Ｃ１９、Ａ２Ｂ２Ｃ２０、Ａ２Ｂ２Ｃ２１、Ａ２Ｂ３Ｃ１、Ａ２Ｂ３Ｃ２、Ａ２Ｂ３Ｃ３、Ａ２Ｂ３Ｃ４、Ａ２Ｂ３Ｃ５、Ａ２Ｂ３Ｃ６、Ａ２Ｂ３Ｃ７、Ａ２Ｂ３Ｃ８、Ａ２Ｂ３Ｃ９、Ａ２Ｂ３Ｃ１０、Ａ２Ｂ３Ｃ１１、Ａ２Ｂ３Ｃ１２、Ａ２Ｂ３Ｃ１３、Ａ２Ｂ３Ｃ１４、Ａ２Ｂ３Ｃ１５、Ａ２Ｂ３Ｃ１６、Ａ２Ｂ３Ｃ１７、Ａ２Ｂ３Ｃ１８、Ａ２Ｂ３Ｃ１９、Ａ２Ｂ３Ｃ２０、Ａ２Ｂ３Ｃ２１、Ａ２Ｂ４Ｃ１、Ａ２Ｂ４Ｃ２、Ａ２Ｂ４Ｃ３、Ａ２Ｂ４Ｃ４、Ａ２Ｂ４Ｃ５、Ａ２Ｂ４Ｃ６、Ａ２Ｂ４Ｃ７、Ａ２Ｂ４Ｃ８、Ａ２Ｂ４Ｃ９、Ａ２Ｂ４Ｃ１０、Ａ２Ｂ４Ｃ１１、Ａ２Ｂ４Ｃ１２、Ａ２Ｂ４Ｃ１３、Ａ２Ｂ４Ｃ１４、Ａ２Ｂ４Ｃ１５、Ａ２Ｂ４Ｃ１６、Ａ２Ｂ４Ｃ１７、Ａ２Ｂ４Ｃ１８、Ａ２Ｂ４Ｃ１９、Ａ２Ｂ４Ｃ２０、Ａ２Ｂ４Ｃ２１、Ａ２Ｂ５Ｃ１、Ａ２Ｂ５Ｃ２、Ａ２Ｂ５Ｃ３、Ａ２Ｂ５Ｃ４、Ａ２Ｂ５Ｃ５、Ａ２Ｂ５Ｃ６、Ａ２Ｂ５Ｃ７、Ａ２Ｂ５Ｃ８、Ａ２Ｂ５Ｃ９、Ａ２Ｂ５Ｃ１０、Ａ２Ｂ５Ｃ１１、Ａ２Ｂ５Ｃ１２、Ａ２Ｂ５Ｃ１３、Ａ２Ｂ５Ｃ１４、Ａ２Ｂ５Ｃ１５、Ａ２Ｂ５Ｃ１６、Ａ２Ｂ５Ｃ１７、Ａ２Ｂ５Ｃ１８、Ａ２Ｂ５Ｃ１９、Ａ２Ｂ５Ｃ２０、Ａ２Ｂ５Ｃ２１、Ａ２Ｂ６Ｃ１、Ａ２Ｂ６Ｃ２、Ａ２Ｂ６Ｃ３、Ａ２Ｂ６Ｃ４、Ａ２Ｂ６Ｃ５、Ａ２Ｂ６Ｃ６、Ａ２Ｂ６Ｃ７、Ａ２Ｂ６Ｃ８、Ａ２Ｂ６Ｃ９、Ａ２Ｂ６Ｃ１０、Ａ２Ｂ６Ｃ１１、Ａ２Ｂ６Ｃ１２、Ａ２Ｂ６Ｃ１３、Ａ２Ｂ６Ｃ１４、Ａ２Ｂ６Ｃ１５、Ａ２Ｂ６Ｃ１６、Ａ２Ｂ６Ｃ１７、Ａ２Ｂ６Ｃ１８、Ａ２Ｂ６Ｃ１９、Ａ２Ｂ６Ｃ２０、Ａ２Ｂ６Ｃ２１、Ａ２Ｂ

7C1、A2B7C2、A2B7C3、A2B7C4、A2B7C5、A2B7C6、A2B7C7、A2B7C8、A2B7C9、A2B7C10、A2B7C11、A2B7C12、A2B7C13、A2B7C14、A2B7C15、A2B7C16、A2B7C17、A2B7C18、A2B7C19、A2B7C20、A2B7C21、A2B8C1、A2B8C2、A2B8C3、A2B8C4、A2B8C5、A2B8C6、A2B8C7、A2B8C8、A2B8C9、A2B8C10、A2B8C11、A2B8C12、A2B8C13、A2B8C14、A2B8C15、A2B8C16、A2B8C17、A2B8C18、A2B8C19、A2B8C20、A2B8C21、A2B9C1、A2B9C2、A2B9C3、A2B9C4、A2B9C5、A2B9C6、A2B9C7、A2B9C8、A2B9C9、A2B9C10、A2B9C11、A2B9C12、A2B9C13、A2B9C14、A2B9C15、A2B9C16、A2B9C17、A2B9C18、A2B9C19、A2B9C20、A2B9C21、A2B10C1、A2B10C2、A2B10C3、A2B10C4、A2B10C5、A2B10C6、A2B10C7、A2B10C8、A2B10C9、A2B10C10、A2B10C11、A2B10C12、A2B10C13、A2B10C14、A2B10C15、A2B10C16、A2B10C17、A2B10C18、A2B10C19、A2B10C20、A2B10C21、A2B11C1、A2B11C2、A2B11C3、A2B11C4、A2B11C5、A2B11C6、A2B11C7、A2B11C8、A2B11C9、A2B11C10、A2B11C11、A2B11C12、A2B11C13、A2B11C14、A2B11C15、A2B11C16、A2B11C17、A2B11C18、A2B11C19、A2B11C20、A2B11C21、A2B12C1、A2B12C2、A2B12C3、A2B12C4、A2B12C5、A2B12C6、A2B12C7、A2B12C8、A2B12C9、A2B12C10、A2B12C11、A2B12C12、A2B12C13、A2B12C14、A2B12C15、A2B12C16、A2B12C17、A2B12C18、A2B12C19、A2B12C20、A2B12C21、A3B1C1、A3B1C2、A3B1C3、A3B1C4、A3B1C5、A3B1C6、A3B1C7、A3B1C8、A3B1C9、A3B1C10、A3B1C11、A3B1C12、A3B1C13、A3B1C14、A3B1C15、A3B1C16、A3B1C17、A3B1C18、A3B1C19、A3B1C20、A3B1C21、A3B2C1、A3B2C2、A3B2C3、A3B2C4、A3B2C5、A3B2C6、A3B2C7、A3B2C8、A3B2C9、A3B2C10、A3B2C11、A3B2C12、A3B2C13、A3B2C14、A3B2C15、A3B2C16、A3B2C17、A3B2C18、A3B2C19、A3B2C20、A3B2C21、A3B3C1、A3B3C2、A3B3C3、A3B3C4、A3B3C5、A3B3C6、A3B3C7、A3B3C8、A3B3C9、A3B3C10、A3B3C11、A3B3C12、A3B3C13、A3B3C14、A3B3C15、A3B3C16、A3B3C17、A3B3C18、A3B3C19、A3B3C20、A3B3C21、A3B4C1、A3B4C2、A3B4C3、A3B4C4、A3B4C5、A3B4C6、A3B4C7、A3B4C8、A3B4C9、A3B4C10、A3B4C11、A3B4C12、A3B4C13、A3B4C14、A3B4C15、A3B4C16、A3B4C17、A3B4C18、A3B4C19、A3B4C20、A3B4C21、A3B5C1、A3B5C2、A3B5C3、A3B5C4、A3B5C5、A3B5C6、A3B5C7、A3B5C8、A3B5C9、A3B5C10、A3B5C11、A3B5C12、A3B5C13、A3B5C14、A3B5C15、A3B5C16、A3B5C17、A3B5C18、A3B5C19、A3B5C20、A3B5C21、A3B6C1、A3B6C2、A3B6C3、A3B6C4、A3B6C5、A3B6C6、A3B6C7、A3B6C8、A3B6C9、A3B6C10、A3B6C11、A3B6C12、A3B6C13、A3B6C14、A3B6C15、A3B6C16、A3B6C17、A3B6C18、A3B6C19、A3B6C20、A3B6C21、A3B7C1、A3B7C2、A3B7C3、A3B7C4、A3B7

C５、Ａ３Ｂ７Ｃ６、Ａ３Ｂ７Ｃ７、Ａ３Ｂ７Ｃ８、Ａ３Ｂ７Ｃ９、Ａ３Ｂ７Ｃ１０、Ａ３Ｂ７Ｃ１１、Ａ３Ｂ７Ｃ１２、Ａ３Ｂ７Ｃ１３、Ａ３Ｂ７Ｃ１４、Ａ３Ｂ７Ｃ１５、Ａ３Ｂ７Ｃ１６、Ａ３Ｂ７Ｃ１７、Ａ３Ｂ７Ｃ１８、Ａ３Ｂ７Ｃ１９、Ａ３Ｂ７Ｃ２０、Ａ３Ｂ７Ｃ２１、Ａ３Ｂ８Ｃ１、Ａ３Ｂ８Ｃ２、Ａ３Ｂ８Ｃ３、Ａ３Ｂ８Ｃ４、Ａ３Ｂ８Ｃ５、Ａ３Ｂ８Ｃ６、Ａ３Ｂ８Ｃ７、Ａ３Ｂ８Ｃ８、Ａ３Ｂ８Ｃ９、Ａ３Ｂ８Ｃ１０、Ａ３Ｂ８Ｃ１１、Ａ３Ｂ８Ｃ１２、Ａ３Ｂ８Ｃ１３、Ａ３Ｂ８Ｃ１４、Ａ３Ｂ８Ｃ１５、Ａ３Ｂ８Ｃ１６、Ａ３Ｂ８Ｃ１７、Ａ３Ｂ８Ｃ１８、Ａ３Ｂ８Ｃ１９、Ａ３Ｂ８Ｃ２０、Ａ３Ｂ８Ｃ２１、Ａ３Ｂ９Ｃ１、Ａ３Ｂ９Ｃ２、Ａ３Ｂ９Ｃ３、Ａ３Ｂ９Ｃ４、Ａ３Ｂ９Ｃ５、Ａ３Ｂ９Ｃ６、Ａ３Ｂ９Ｃ７、Ａ３Ｂ９Ｃ８、Ａ３Ｂ９Ｃ９、Ａ３Ｂ９Ｃ１０、Ａ３Ｂ９Ｃ１１、Ａ３Ｂ９Ｃ１２、Ａ３Ｂ９Ｃ１３、Ａ３Ｂ９Ｃ１４、Ａ３Ｂ９Ｃ１５、Ａ３Ｂ９Ｃ１６、Ａ３Ｂ９Ｃ１７、Ａ３Ｂ９Ｃ１８、Ａ３Ｂ９Ｃ１９、Ａ３Ｂ９Ｃ２０、Ａ３Ｂ９Ｃ２１、Ａ３Ｂ１０Ｃ１、Ａ３Ｂ１０Ｃ２、Ａ３Ｂ１０Ｃ３、Ａ３Ｂ１０Ｃ４、Ａ３Ｂ１０Ｃ５、Ａ３Ｂ１０Ｃ６、Ａ３Ｂ１０Ｃ７、Ａ３Ｂ１０Ｃ８、Ａ３Ｂ１０Ｃ９、Ａ３Ｂ１０Ｃ１０、Ａ３Ｂ１０Ｃ１１、Ａ３Ｂ１０Ｃ１２、Ａ３Ｂ１０Ｃ１３、Ａ３Ｂ１０Ｃ１４、Ａ３Ｂ１０Ｃ１５、Ａ３Ｂ１０Ｃ１６、Ａ３Ｂ１０Ｃ１７、Ａ３Ｂ１０Ｃ１８、Ａ３Ｂ１０Ｃ１９、Ａ３Ｂ１０Ｃ２０、Ａ３Ｂ１０Ｃ２１、Ａ３Ｂ１１Ｃ１、Ａ３Ｂ１１Ｃ２、Ａ３Ｂ１１Ｃ３、Ａ３Ｂ１１Ｃ４、Ａ３Ｂ１１Ｃ５、Ａ３Ｂ１１Ｃ６、Ａ３Ｂ１１Ｃ７、Ａ３Ｂ１１Ｃ８、Ａ３Ｂ１１Ｃ９、Ａ３Ｂ１１Ｃ１０、Ａ３Ｂ１１Ｃ１１、Ａ３Ｂ１１Ｃ１２、Ａ３Ｂ１１Ｃ１３、Ａ３Ｂ１１Ｃ１４、Ａ３Ｂ１１Ｃ１５、Ａ３Ｂ１１Ｃ１６、Ａ３Ｂ１１Ｃ１７、Ａ３Ｂ１１Ｃ１８、Ａ３Ｂ１１Ｃ１９、Ａ３Ｂ１１Ｃ２０、Ａ３Ｂ１１Ｃ２１、Ａ３Ｂ１２Ｃ１、Ａ３Ｂ１２Ｃ２、Ａ３Ｂ１２Ｃ３、Ａ３Ｂ１２Ｃ４、Ａ３Ｂ１２Ｃ５、Ａ３Ｂ１２Ｃ６、Ａ３Ｂ１２Ｃ７、Ａ３Ｂ１２Ｃ８、Ａ３Ｂ１２Ｃ９、Ａ３Ｂ１２Ｃ１０、Ａ３Ｂ１２Ｃ１１、Ａ３Ｂ１２Ｃ１２、Ａ３Ｂ１２Ｃ１３、Ａ３Ｂ１２Ｃ１４、Ａ３Ｂ１２Ｃ１５、Ａ３Ｂ１２Ｃ１６、Ａ３Ｂ１２Ｃ１７、Ａ３Ｂ１２Ｃ１８、Ａ３Ｂ１２Ｃ１９、Ａ３Ｂ１２Ｃ２０、Ａ３Ｂ１２Ｃ２１、Ａ４Ｂ１Ｃ１、Ａ４Ｂ１Ｃ２、Ａ４Ｂ１Ｃ３、Ａ４Ｂ１Ｃ４、Ａ４Ｂ１Ｃ５、Ａ４Ｂ１Ｃ６、Ａ４Ｂ１Ｃ７、Ａ４Ｂ１Ｃ８、Ａ４Ｂ１Ｃ９、Ａ４Ｂ１Ｃ１０、Ａ４Ｂ１Ｃ１１、Ａ４Ｂ１Ｃ１２、Ａ４Ｂ１Ｃ１３、Ａ４Ｂ１Ｃ１４、Ａ４Ｂ１Ｃ１５、Ａ４Ｂ１Ｃ１６、Ａ４Ｂ１Ｃ１７、Ａ４Ｂ１Ｃ１８、Ａ４Ｂ１Ｃ１９、Ａ４Ｂ１Ｃ２０、Ａ４Ｂ１Ｃ２１、Ａ４Ｂ２Ｃ１、Ａ４Ｂ２Ｃ２、Ａ４Ｂ２Ｃ３、Ａ４Ｂ２Ｃ４、Ａ４Ｂ２Ｃ５、Ａ４Ｂ２Ｃ６、Ａ４Ｂ２Ｃ７、Ａ４Ｂ２Ｃ８、Ａ４Ｂ２Ｃ９、Ａ４Ｂ２Ｃ１０、Ａ４Ｂ２Ｃ１１、Ａ４Ｂ２Ｃ１２、Ａ４Ｂ２Ｃ１３、Ａ４Ｂ２Ｃ１４、Ａ４Ｂ２Ｃ１５、Ａ４Ｂ２Ｃ１６、Ａ４Ｂ２Ｃ１７、Ａ４Ｂ２Ｃ１８、Ａ４Ｂ２Ｃ１９、Ａ４Ｂ２Ｃ２０、Ａ４Ｂ２Ｃ２１、Ａ４Ｂ３Ｃ１、Ａ４Ｂ３Ｃ２、Ａ４Ｂ３Ｃ３、Ａ４Ｂ３Ｃ４、Ａ４Ｂ３Ｃ５、Ａ４Ｂ３Ｃ６、Ａ４Ｂ３Ｃ７、Ａ４Ｂ３Ｃ８、Ａ４Ｂ３Ｃ９、Ａ４Ｂ３Ｃ１０、Ａ４Ｂ３Ｃ１１、Ａ４Ｂ３Ｃ１２、Ａ４Ｂ３Ｃ１３、Ａ４Ｂ３Ｃ１４、Ａ４Ｂ３Ｃ１５、Ａ４Ｂ３Ｃ１６、Ａ４Ｂ３Ｃ１７、Ａ４Ｂ３Ｃ１８、Ａ４Ｂ３Ｃ１９、Ａ４Ｂ３Ｃ２０、Ａ４Ｂ３Ｃ２１、Ａ４Ｂ４Ｃ１、Ａ４Ｂ４Ｃ２、Ａ４Ｂ４Ｃ３、Ａ４Ｂ４Ｃ４、Ａ４Ｂ４Ｃ５、Ａ４Ｂ４Ｃ６、Ａ４Ｂ４Ｃ７、Ａ４Ｂ４Ｃ８、Ａ４Ｂ４Ｃ９、Ａ４Ｂ４Ｃ１０、Ａ４Ｂ４Ｃ１１、Ａ４Ｂ４Ｃ１２、Ａ４Ｂ４Ｃ１３、Ａ４Ｂ４Ｃ１４、Ａ４Ｂ４Ｃ１５、Ａ４Ｂ４Ｃ１６、Ａ４Ｂ４Ｃ１７、Ａ４Ｂ４Ｃ１８、Ａ４Ｂ４Ｃ１９、Ａ４Ｂ４Ｃ２０、Ａ４Ｂ４Ｃ２１、Ａ４Ｂ５Ｃ１、Ａ４Ｂ５Ｃ２、Ａ４Ｂ５Ｃ３、Ａ４Ｂ５Ｃ４、Ａ４Ｂ５Ｃ５、Ａ４Ｂ５Ｃ６、Ａ４Ｂ５Ｃ７、Ａ４Ｂ５Ｃ８、Ａ４Ｂ５Ｃ９、Ａ４Ｂ５Ｃ１０、Ａ４Ｂ５Ｃ１１、Ａ４Ｂ５Ｃ１２、Ａ４Ｂ５Ｃ１３、Ａ４Ｂ５Ｃ１４、Ａ４Ｂ５Ｃ１５、Ａ４Ｂ５Ｃ１６、Ａ４Ｂ５Ｃ１７、Ａ４Ｂ５Ｃ１８、Ａ４Ｂ５Ｃ１９、Ａ４Ｂ５Ｃ２０、Ａ４Ｂ５Ｃ２１、Ａ４Ｂ６Ｃ１、Ａ４Ｂ６Ｃ２、Ａ４Ｂ６Ｃ３、Ａ４Ｂ６Ｃ４、Ａ４Ｂ６Ｃ５、Ａ４Ｂ６Ｃ６、Ａ４Ｂ６Ｃ７、Ａ４Ｂ６Ｃ８、Ａ４Ｂ６Ｃ９、Ａ４Ｂ６Ｃ１０、Ａ４Ｂ６Ｃ１１、Ａ４Ｂ６Ｃ１２、Ａ４Ｂ６Ｃ１３、Ａ４Ｂ６Ｃ１４、Ａ４Ｂ６Ｃ１５、Ａ４Ｂ６Ｃ１６、Ａ４Ｂ６Ｃ１７、Ａ４Ｂ６Ｃ１８、Ａ４Ｂ６Ｃ１９、Ａ４Ｂ６Ｃ２０、Ａ４Ｂ６Ｃ２１、Ａ４Ｂ７Ｃ１、Ａ４Ｂ７Ｃ２、Ａ４Ｂ７Ｃ３、Ａ

４Ｂ７Ｃ４、Ａ４Ｂ７Ｃ５、Ａ４Ｂ７Ｃ６、Ａ４Ｂ７Ｃ７、Ａ４Ｂ７Ｃ８、Ａ４Ｂ７Ｃ９、Ａ４Ｂ７Ｃ１０、Ａ４Ｂ７Ｃ１１、Ａ４Ｂ７Ｃ１２、Ａ４Ｂ７Ｃ１３、Ａ４Ｂ７Ｃ１４、Ａ４Ｂ７Ｃ１５、Ａ４Ｂ７Ｃ１６、Ａ４Ｂ７Ｃ１７、Ａ４Ｂ７Ｃ１８、Ａ４Ｂ７Ｃ１９、Ａ４Ｂ７Ｃ２０、Ａ４Ｂ７Ｃ２１、Ａ４Ｂ８Ｃ１、Ａ４Ｂ８Ｃ２、Ａ４Ｂ８Ｃ３、Ａ４Ｂ８Ｃ４、Ａ４Ｂ８Ｃ５、Ａ４Ｂ８Ｃ６、Ａ４Ｂ８Ｃ７、Ａ４Ｂ８Ｃ８、Ａ４Ｂ８Ｃ９、Ａ４Ｂ８Ｃ１０、Ａ４Ｂ８Ｃ１１、Ａ４Ｂ８Ｃ１２、Ａ４Ｂ８Ｃ１３、Ａ４Ｂ８Ｃ１４、Ａ４Ｂ８Ｃ１５、Ａ４Ｂ８Ｃ１６、Ａ４Ｂ８Ｃ１７、Ａ４Ｂ８Ｃ１８、Ａ４Ｂ８Ｃ１９、Ａ４Ｂ８Ｃ２０、Ａ４Ｂ８Ｃ２１、Ａ４Ｂ９Ｃ１、Ａ４Ｂ９Ｃ２、Ａ４Ｂ９Ｃ３、Ａ４Ｂ９Ｃ４、Ａ４Ｂ９Ｃ５、Ａ４Ｂ９Ｃ６、Ａ４Ｂ９Ｃ７、Ａ４Ｂ９Ｃ８、Ａ４Ｂ９Ｃ９、Ａ４Ｂ９Ｃ１０、Ａ４Ｂ９Ｃ１１、Ａ４Ｂ９Ｃ１２、Ａ４Ｂ９Ｃ１３、Ａ４Ｂ９Ｃ１４、Ａ４Ｂ９Ｃ１５、Ａ４Ｂ９Ｃ１６、Ａ４Ｂ９Ｃ１７、Ａ４Ｂ９Ｃ１８、Ａ４Ｂ９Ｃ１９、Ａ４Ｂ９Ｃ２０、Ａ４Ｂ９Ｃ２１、Ａ４Ｂ１０Ｃ１、Ａ４Ｂ１０Ｃ２、Ａ４Ｂ１０Ｃ３、Ａ４Ｂ１０Ｃ４、Ａ４Ｂ１０Ｃ５、Ａ４Ｂ１０Ｃ６、Ａ４Ｂ１０Ｃ７、Ａ４Ｂ１０Ｃ８、Ａ４Ｂ１０Ｃ９、Ａ４Ｂ１０Ｃ１０、Ａ４Ｂ１０Ｃ１１、Ａ４Ｂ１０Ｃ１２、Ａ４Ｂ１０Ｃ１３、Ａ４Ｂ１０Ｃ１４、Ａ４Ｂ１０Ｃ１５、Ａ４Ｂ１０Ｃ１６、Ａ４Ｂ１０Ｃ１７、Ａ４Ｂ１０Ｃ１８、Ａ４Ｂ１０Ｃ１９、Ａ４Ｂ１０Ｃ２０、Ａ４Ｂ１０Ｃ２１、Ａ４Ｂ１１Ｃ１、Ａ４Ｂ１１Ｃ２、Ａ４Ｂ１１Ｃ３、Ａ４Ｂ１１Ｃ４、Ａ４Ｂ１１Ｃ５、Ａ４Ｂ１１Ｃ６、Ａ４Ｂ１１Ｃ７、Ａ４Ｂ１１Ｃ８、Ａ４Ｂ１１Ｃ９、Ａ４Ｂ１１Ｃ１０、Ａ４Ｂ１１Ｃ１１、Ａ４Ｂ１１Ｃ１２、Ａ４Ｂ１１Ｃ１３、Ａ４Ｂ１１Ｃ１４、Ａ４Ｂ１１Ｃ１５、Ａ４Ｂ１１Ｃ１６、Ａ４Ｂ１１Ｃ１７、Ａ４Ｂ１１Ｃ１８、Ａ４Ｂ１１Ｃ１９、Ａ４Ｂ１１Ｃ２０、Ａ４Ｂ１１Ｃ２１、Ａ４Ｂ１２Ｃ１、Ａ４Ｂ１２Ｃ２、Ａ４Ｂ１２Ｃ３、Ａ４Ｂ１２Ｃ４、Ａ４Ｂ１２Ｃ５、Ａ４Ｂ１２Ｃ６、Ａ４Ｂ１２Ｃ７、Ａ４Ｂ１２Ｃ８、Ａ４Ｂ１２Ｃ９、Ａ４Ｂ１２Ｃ１０、Ａ４Ｂ１２Ｃ１１、Ａ４Ｂ１２Ｃ１２、Ａ４Ｂ１２Ｃ１３、Ａ４Ｂ１２Ｃ１４、Ａ４Ｂ１２Ｃ１５、Ａ４Ｂ１２Ｃ１６、Ａ４Ｂ１２Ｃ１７、Ａ４Ｂ１２Ｃ１８、Ａ４Ｂ１２Ｃ１９、Ａ４Ｂ１２Ｃ２０、Ａ４Ｂ１２Ｃ２１、Ａ５Ｂ１Ｃ１、Ａ５Ｂ１Ｃ２、Ａ５Ｂ１Ｃ３、Ａ５Ｂ１Ｃ４、Ａ５Ｂ１Ｃ５、Ａ５Ｂ１Ｃ６、Ａ５Ｂ１Ｃ７、Ａ５Ｂ１Ｃ８、Ａ５Ｂ１Ｃ９、Ａ５Ｂ１Ｃ１０、Ａ５Ｂ１Ｃ１１、Ａ５Ｂ１Ｃ１２、Ａ５Ｂ１Ｃ１３、Ａ５Ｂ１Ｃ１４、Ａ５Ｂ１Ｃ１５、Ａ５Ｂ１Ｃ１６、Ａ５Ｂ１Ｃ１７、Ａ５Ｂ１Ｃ１８、Ａ５Ｂ１Ｃ１９、Ａ５Ｂ１Ｃ２０、Ａ５Ｂ１Ｃ２１、Ａ５Ｂ２Ｃ１、Ａ５Ｂ２Ｃ２、Ａ５Ｂ２Ｃ３、Ａ５Ｂ２Ｃ４、Ａ５Ｂ２Ｃ５、Ａ５Ｂ２Ｃ６、Ａ５Ｂ２Ｃ７、Ａ５Ｂ２Ｃ８、Ａ５Ｂ２Ｃ９、Ａ５Ｂ２Ｃ１０、Ａ５Ｂ２Ｃ１１、Ａ５Ｂ２Ｃ１２、Ａ５Ｂ２Ｃ１３、Ａ５Ｂ２Ｃ１４、Ａ５Ｂ２Ｃ１５、Ａ５Ｂ２Ｃ１６、Ａ５Ｂ２Ｃ１７、Ａ５Ｂ２Ｃ１８、Ａ５Ｂ２Ｃ１９、Ａ５Ｂ２Ｃ２０、Ａ５Ｂ２Ｃ２１、Ａ５Ｂ３Ｃ１、Ａ５Ｂ３Ｃ２、Ａ５Ｂ３Ｃ３、Ａ５Ｂ３Ｃ４、Ａ５Ｂ３Ｃ５、Ａ５Ｂ３Ｃ６、Ａ５Ｂ３Ｃ７、Ａ５Ｂ３Ｃ８、Ａ５Ｂ３Ｃ９、Ａ５Ｂ３Ｃ１０、Ａ５Ｂ３Ｃ１１、Ａ５Ｂ３Ｃ１２、Ａ５Ｂ３Ｃ１３、Ａ５Ｂ３Ｃ１４、Ａ５Ｂ３Ｃ１５、Ａ５Ｂ３Ｃ１６、Ａ５Ｂ３Ｃ１７、Ａ５Ｂ３Ｃ１８、Ａ５Ｂ３Ｃ１９、Ａ５Ｂ３Ｃ２０、Ａ５Ｂ３Ｃ２１、Ａ５Ｂ４Ｃ１、Ａ５Ｂ４Ｃ２、Ａ５Ｂ４Ｃ３、Ａ５Ｂ４Ｃ４、Ａ５Ｂ４Ｃ５、Ａ５Ｂ４Ｃ６、Ａ５Ｂ４Ｃ７、Ａ５Ｂ４Ｃ８、Ａ５Ｂ４Ｃ９、Ａ５Ｂ４Ｃ１０、Ａ５Ｂ４Ｃ１１、Ａ５Ｂ４Ｃ１２、Ａ５Ｂ４Ｃ１３、Ａ５Ｂ４Ｃ１４、Ａ５Ｂ４Ｃ１５、Ａ５Ｂ４Ｃ１６、Ａ５Ｂ４Ｃ１７、Ａ５Ｂ４Ｃ１８、Ａ５Ｂ４Ｃ１９、Ａ５Ｂ４Ｃ２０、Ａ５Ｂ４Ｃ２１、Ａ５Ｂ５Ｃ１、Ａ５Ｂ５Ｃ２、Ａ５Ｂ５Ｃ３、Ａ５Ｂ５Ｃ４、Ａ５Ｂ５Ｃ５、Ａ５Ｂ５Ｃ６、Ａ５Ｂ５Ｃ７、Ａ５Ｂ５Ｃ８、Ａ５Ｂ５Ｃ９、Ａ５Ｂ５Ｃ１０、Ａ５Ｂ５Ｃ１１、Ａ５Ｂ５Ｃ１２、Ａ５Ｂ５Ｃ１３、Ａ５Ｂ５Ｃ１４、Ａ５Ｂ５Ｃ１５、Ａ５Ｂ５Ｃ１６、Ａ５Ｂ５Ｃ１７、Ａ５Ｂ５Ｃ１８、Ａ５Ｂ５Ｃ１９、Ａ５Ｂ５Ｃ２０、Ａ５Ｂ５Ｃ２１、Ａ５Ｂ６Ｃ１、Ａ５Ｂ６Ｃ２、Ａ５Ｂ６Ｃ３、Ａ５Ｂ６Ｃ４、Ａ５Ｂ６Ｃ５、Ａ５Ｂ６Ｃ６、Ａ５Ｂ６Ｃ７、Ａ５Ｂ６Ｃ８、Ａ５Ｂ６Ｃ９、Ａ５Ｂ６Ｃ１０、Ａ５Ｂ６Ｃ１１、Ａ５Ｂ６Ｃ１２、Ａ５Ｂ６Ｃ１３、Ａ５Ｂ６Ｃ１４、Ａ５Ｂ６Ｃ１５、Ａ５Ｂ６Ｃ１６、Ａ５Ｂ６Ｃ１７、Ａ５Ｂ６Ｃ１８、Ａ５Ｂ６Ｃ１９、Ａ５Ｂ６Ｃ２０、Ａ５Ｂ６Ｃ２１、Ａ５Ｂ７Ｃ１、Ａ５Ｂ７Ｃ２、Ａ５Ｂ７Ｃ３、Ａ５Ｂ７Ｃ４、Ａ５Ｂ７Ｃ５、Ａ５Ｂ７Ｃ６、Ａ５Ｂ７Ｃ７、Ａ５

B７C８、A５B７C９、A５B７C１０、A５B７C１１、A５B７C１２、A５B７C１３、A５B７C１４、A５B７C１５、A５B７C１６、A５B７C１７、A５B７C１８、A５B７C１９、A５B７C２０、A５B７C２１、A５B８C１、A５B８C２、A５B８C３、A５B８C４、A５B８C５、A５B８C６、A５B８C７、A５B８C８、A５B８C９、A５B８C１０、A５B８C１１、A５B８C１２、A５B８C１３、A５B８C１４、A５B８C１５、A５B８C１６、A５B８C１７、A５B８C１８、A５B８C１９、A５B８C２０、A５B８C２１、A５B９C１、A５B９C２、A５B９C３、A５B９C４、A５B９C５、A５B９C６、A５B９C７、A５B９C８、A５B９C９、A５B９C１０、A５B９C１１、A５B９C１２、A５B９C１３、A５B９C１４、A５B９C１５、A５B９C１６、A５B９C１７、A５B９C１８、A５B９C１９、A５B９C２０、A５B９C２１、A５B１０C１、A５B１０C２、A５B１０C３、A５B１０C４、A５B１０C５、A５B１０C６、A５B１０C７、A５B１０C８、A５B１０C９、A５B１０C１０、A５B１０C１１、A５B１０C１２、A５B１０C１３、A５B１０C１４、A５B１０C１５、A５B１０C１６、A５B１０C１７、A５B１０C１８、A５B１０C１９、A５B１０C２０、A５B１０C２１、A５B１１C１、A５B１１C２、A５B１１C３、A５B１１C４、A５B１１C５、A５B１１C６、A５B１１C７、A５B１１C８、A５B１１C９、A５B１１C１０、A５B１１C１１、A５B１１C１２、A５B１１C１３、A５B１１C１４、A５B１１C１５、A５B１１C１６、A５B１１C１７、A５B１１C１８、A５B１１C１９、A５B１１C２０、A５B１１C２１、A５B１２C１、A５B１２C２、A５B１２C３、A５B１２C４、A５B１２C５、A５B１２C６、A５B１２C７、A５B１２C８、A５B１２C９、A５B１２C１０、A５B１２C１１、A５B１２C１２、A５B１２C１３、A５B１２C１４、A５B１２C１５、A５B１２C１６、A５B１２C１７、A５B１２C１８、A５B１２C１９、A５B１２C２０、A５B１２C２１、A６B１C１、A６B１C２、A６B１C３、A６B１C４、A６B１C５、A６B１C６、A６B１C７、A６B１C８、A６B１C９、A６B１C１０、A６B１C１１、A６B１C１２、A６B１C１３、A６B１C１４、A６B１C１５、A６B１C１６、A６B１C１７、A６B１C１８、A６B１C１９、A６B１C２０、A６B１C２１、A６B２C１、A６B２C２、A６B２C３、A６B２C４、A６B２C５、A６B２C６、A６B２C７、A６B２C８、A６B２C９、A６B２C１０、A６B２C１１、A６B２C１２、A６B２C１３、A６B２C１４、A６B２C１５、A６B２C１６、A６B２C１７、A６B２C１８、A６B２C１９、A６B２C２０、A６B２C２１、A６B３C１、A６B３C２、A６B３C３、A６B３C４、A６B３C５、A６B３C６、A６B３C７、A６B３C８、A６B３C９、A６B３C１０、A６B３C１１、A６B３C１２、A６B３C１３、A６B３C１４、A６B３C１５、A６B３C１６、A６B３C１７、A６B３C１８、A６B３C１９、A６B３C２０、A６B３C２１、A６B４C１、A６B４C２、A６B４C３、A６B４C４、A６B４C５、A６B４C６、A６B４C７、A６B４C８、A６B４C９、A６B４C１０、A６B４C１１、A６B４C１２、A６B４C１３、A６B４C１４、A６B４C１５、A６B４C１６、A６B４C１７、A６B４C１８、A６B４C１９、A６B４C２０、A６B４C２１、A６B５C１、A６B５C２、A６B５C３、A６B５C４、A６B５C５、A６B５C６、A６B５C７、A６B５C８、A６B５C９、A６B５C１０、A６B５C１１、A６B５C１２、A６B５C１３、A６B５C１４、A６B５C１５、A６B５C１６、A６B５C１７、A６B５C１８、A６B５C１９、A６B５C２０、A６B５C２１、A６B６C１、A６B６C２、A６B６C３、A６B６C４、A６B６C５、A６B６C６、A６B６C７、A６B６C８、A６B６C９、A６B６C１０、A６B６C１１、A６B６C１２、A６B６C１３、A６B６C１４、A６B６C１５、A６B６C１６、A６B６C１７、A６B６C１８、A６B６C１９、A６B６C２０、A６B６C２１、A６B７C１、A６B７C２、A６B７C３、A６B７C４、A６B７C５、A６B７C６、A６B７C７、A６B７C８、A６B７C９、A６B７C１０、A６B７C１１、A

6B7C12、A6B7C13、A6B7C14、A6B7C15、A6B7C16、A6B7C17、A6B7C18、A6B7C19、A6B7C20、A6B7C21、A6B8C1、A6B8C2、A6B8C3、A6B8C4、A6B8C5、A6B8C6、A6B8C7、A6B8C8、A6B8C9、A6B8C10、A6B8C11、A6B8C12、A6B8C13、A6B8C14、A6B8C15、A6B8C16、A6B8C17、A6B8C18、A6B8C19、A6B8C20、A6B8C21、A6B9C1、A6B9C2、A6B9C3、A6B9C4、A6B9C5、A6B9C6、A6B9C7、A6B9C8、A6B9C9、A6B9C10、A6B9C11、A6B9C12、A6B9C13、A6B9C14、A6B9C15、A6B9C16、A6B9C17、A6B9C18、A6B9C19、A6B9C20、A6B9C21、A6B10C1、A6B10C2、A6B10C3、A6B10C4、A6B10C5、A6B10C6、A6B10C7、A6B10C8、A6B10C9、A6B10C10、A6B10C11、A6B10C12、A6B10C13、A6B10C14、A6B10C15、A6B10C16、A6B10C17、A6B10C18、A6B10C19、A6B10C20、A6B10C21、A6B11C1、A6B11C2、A6B11C3、A6B11C4、A6B11C5、A6B11C6、A6B11C7、A6B11C8、A6B11C9、A6B11C10、A6B11C11、A6B11C12、A6B11C13、A6B11C14、A6B11C15、A6B11C16、A6B11C17、A6B11C18、A6B11C19、A6B11C20、A6B11C21、A6B12C1、A6B12C2、A6B12C3、A6B12C4、A6B12C5、A6B12C6、A6B12C7、A6B12C8、A6B12C9、A6B12C10、A6B12C11、A6B12C12、A6B12C13、A6B12C14、A6B12C15、A6B12C16、A6B12C17、A6B12C18、A6B12C19、A6B12C20、A6B12C21、A7B1C1、A7B1C2、A7B1C3、A7B1C4、A7B1C5、A7B1C6、A7B1C7、A7B1C8、A7B1C9、A7B1C10、A7B1C11、A7B1C12、A7B1C13、A7B1C14、A7B1C15、A7B1C16、A7B1C17、A7B1C18、A7B1C19、A7B1C20、A7B1C21、A7B2C1、A7B2C2、A7B2C3、A7B2C4、A7B2C5、A7B2C6、A7B2C7、A7B2C8、A7B2C9、A7B2C10、A7B2C11、A7B2C12、A7B2C13、A7B2C14、A7B2C15、A7B2C16、A7B2C17、A7B2C18、A7B2C19、A7B2C20、A7B2C21、A7B3C1、A7B3C2、A7B3C3、A7B3C4、A7B3C5、A7B3C6、A7B3C7、A7B3C8、A7B3C9、A7B3C10、A7B3C11、A7B3C12、A7B3C13、A7B3C14、A7B3C15、A7B3C16、A7B3C17、A7B3C18、A7B3C19、A7B3C20、A7B3C21、A7B4C1、A7B4C2、A7B4C3、A7B4C4、A7B4C5、A7B4C6、A7B4C7、A7B4C8、A7B4C9、A7B4C10、A7B4C11、A7B4C12、A7B4C13、A7B4C14、A7B4C15、A7B4C16、A7B4C17、A7B4C18、A7B4C19、A7B4C20、A7B4C21、A7B5C1、A7B5C2、A7B5C3、A7B5C4、A7B5C5、A7B5C6、A7B5C7、A7B5C8、A7B5C9、A7B5C10、A7B5C11、A7B5C12、A7B5C13、A7B5C14、A7B5C15、A7B5C16、A7B5C17、A7B5C18、A7B5C19、A7B5C20、A7B5C21、A7B6C1、A7B6C2、A7B6C3、A7B6C4、A7B6C5、A7B6C6、A7B6C7、A7B6C8、A7B6C9、A7B6C10、A7B6C11、A7B6C12、A7B6C13、A7B6C14、A7B6C15、A7B6C16、A7B6C17、A7B6C18、A7B6C19、A7B6C20、A7B6C21、A7B7C1、A7B7C2、A7B7C3、A7B7C4、A7B7C5、A7B7C6、A7B7C7、A7B7C8、A7B7C9、A7B7C10

、Ａ７Ｂ７Ｃ１１、Ａ７Ｂ７Ｃ１２、Ａ７Ｂ７Ｃ１３、Ａ７Ｂ７Ｃ１４、Ａ７Ｂ７Ｃ１５
、Ａ７Ｂ７Ｃ１６、Ａ７Ｂ７Ｃ１７、Ａ７Ｂ７Ｃ１８、Ａ７Ｂ７Ｃ１９、Ａ７Ｂ７Ｃ２０
、Ａ７Ｂ７Ｃ２１、Ａ７Ｂ８Ｃ１、Ａ７Ｂ８Ｃ２、Ａ７Ｂ８Ｃ３、Ａ７Ｂ８Ｃ４、Ａ７Ｂ
８Ｃ５、Ａ７Ｂ８Ｃ６、Ａ７Ｂ８Ｃ７、Ａ７Ｂ８Ｃ８、Ａ７Ｂ８Ｃ９、Ａ７Ｂ８Ｃ１０、
Ａ７Ｂ８Ｃ１１、Ａ７Ｂ８Ｃ１２、Ａ７Ｂ８Ｃ１３、Ａ７Ｂ８Ｃ１４、Ａ７Ｂ８Ｃ１５、
Ａ７Ｂ８Ｃ１６、Ａ７Ｂ８Ｃ１７、Ａ７Ｂ８Ｃ１８、Ａ７Ｂ８Ｃ１９、Ａ７Ｂ８Ｃ２０、
Ａ７Ｂ８Ｃ２１、Ａ７Ｂ９Ｃ１、Ａ７Ｂ９Ｃ２、Ａ７Ｂ９Ｃ３、Ａ７Ｂ９Ｃ４、Ａ７Ｂ９
Ｃ５、Ａ７Ｂ９Ｃ６、Ａ７Ｂ９Ｃ７、Ａ７Ｂ９Ｃ８、Ａ７Ｂ９Ｃ９、Ａ７Ｂ９Ｃ１０、Ａ
７Ｂ９Ｃ１１、Ａ７Ｂ９Ｃ１２、Ａ７Ｂ９Ｃ１３、Ａ７Ｂ９Ｃ１４、Ａ７Ｂ９Ｃ１５、Ａ
７Ｂ９Ｃ１６、Ａ７Ｂ９Ｃ１７、Ａ７Ｂ９Ｃ１８、Ａ７Ｂ９Ｃ１９、Ａ７Ｂ９Ｃ２０、Ａ
７Ｂ９Ｃ２１、Ａ７Ｂ１０Ｃ１、Ａ７Ｂ１０Ｃ２、Ａ７Ｂ１０Ｃ３、Ａ７Ｂ１０Ｃ４、Ａ
７Ｂ１０Ｃ５、Ａ７Ｂ１０Ｃ６、Ａ７Ｂ１０Ｃ７、Ａ７Ｂ１０Ｃ８、Ａ７Ｂ１０Ｃ９、Ａ
７Ｂ１０Ｃ１０、Ａ７Ｂ１０Ｃ１１、Ａ７Ｂ１０Ｃ１２、Ａ７Ｂ１０Ｃ１３、Ａ７Ｂ１０
Ｃ１４、Ａ７Ｂ１０Ｃ１５、Ａ７Ｂ１０Ｃ１６、Ａ７Ｂ１０Ｃ１７、Ａ７Ｂ１０Ｃ１８、
Ａ７Ｂ１０Ｃ１９、Ａ７Ｂ１０Ｃ２０、Ａ７Ｂ１０Ｃ２１、Ａ７Ｂ１１Ｃ１、Ａ７Ｂ１１
Ｃ２、Ａ７Ｂ１１Ｃ３、Ａ７Ｂ１１Ｃ４、Ａ７Ｂ１１Ｃ５、Ａ７Ｂ１１Ｃ６、Ａ７Ｂ１１
Ｃ７、Ａ７Ｂ１１Ｃ８、Ａ７Ｂ１１Ｃ９、Ａ７Ｂ１１Ｃ１０、Ａ７Ｂ１１Ｃ１１、Ａ７Ｂ
１１Ｃ１２、Ａ７Ｂ１１Ｃ１３、Ａ７Ｂ１１Ｃ１４、Ａ７Ｂ１１Ｃ１５、Ａ７Ｂ１１Ｃ１
６、Ａ７Ｂ１１Ｃ１７、Ａ７Ｂ１１Ｃ１８、Ａ７Ｂ１１Ｃ１９、Ａ７Ｂ１１Ｃ２０、Ａ７
Ｂ１１Ｃ２１、Ａ７Ｂ１２Ｃ１、Ａ７Ｂ１２Ｃ２、Ａ７Ｂ１２Ｃ３、Ａ７Ｂ１２Ｃ４、Ａ
７Ｂ１２Ｃ５、Ａ７Ｂ１２Ｃ６、Ａ７Ｂ１２Ｃ７、Ａ７Ｂ１２Ｃ８、Ａ７Ｂ１２Ｃ９、Ａ
７Ｂ１２Ｃ１０、Ａ７Ｂ１２Ｃ１１、Ａ７Ｂ１２Ｃ１２、Ａ７Ｂ１２Ｃ１３、Ａ７Ｂ１２
Ｃ１４、Ａ７Ｂ１２Ｃ１５、Ａ７Ｂ１２Ｃ１６、Ａ７Ｂ１２Ｃ１７、Ａ７Ｂ１２Ｃ１８、
Ａ７Ｂ１２Ｃ１９、Ａ７Ｂ１２Ｃ２０、Ａ７Ｂ１２Ｃ２１、Ａ８Ｂ１Ｃ１、Ａ８Ｂ１Ｃ２
、Ａ８Ｂ１Ｃ３、Ａ８Ｂ１Ｃ４、Ａ８Ｂ１Ｃ５、Ａ８Ｂ１Ｃ６、Ａ８Ｂ１Ｃ７、Ａ８Ｂ１
Ｃ８、Ａ８Ｂ１Ｃ９、Ａ８Ｂ１Ｃ１０、Ａ８Ｂ１Ｃ１１、Ａ８Ｂ１Ｃ１２、Ａ８Ｂ１Ｃ１
３、Ａ８Ｂ１Ｃ１４、Ａ８Ｂ１Ｃ１５、Ａ８Ｂ１Ｃ１６、Ａ８Ｂ１Ｃ１７、Ａ８Ｂ１Ｃ１
８、Ａ８Ｂ１Ｃ１９、Ａ８Ｂ１Ｃ２０、Ａ８Ｂ１Ｃ２１、Ａ８Ｂ２Ｃ１、Ａ８Ｂ２Ｃ２、
Ａ８Ｂ２Ｃ３、Ａ８Ｂ２Ｃ４、Ａ８Ｂ２Ｃ５、Ａ８Ｂ２Ｃ６、Ａ８Ｂ２Ｃ７、Ａ８Ｂ２Ｃ
８、Ａ８Ｂ２Ｃ９、Ａ８Ｂ２Ｃ１０、Ａ８Ｂ２Ｃ１１、Ａ８Ｂ２Ｃ１２、Ａ８Ｂ２Ｃ１３
、Ａ８Ｂ２Ｃ１４、Ａ８Ｂ２Ｃ１５、Ａ８Ｂ２Ｃ１６、Ａ８Ｂ２Ｃ１７、Ａ８Ｂ２Ｃ１８
、Ａ８Ｂ２Ｃ１９、Ａ８Ｂ２Ｃ２０、Ａ８Ｂ２Ｃ２１、Ａ８Ｂ３Ｃ１、Ａ８Ｂ３Ｃ２、Ａ
８Ｂ３Ｃ３、Ａ８Ｂ３Ｃ４、Ａ８Ｂ３Ｃ５、Ａ８Ｂ３Ｃ６、Ａ８Ｂ３Ｃ７、Ａ８Ｂ３Ｃ８
、Ａ８Ｂ３Ｃ９、Ａ８Ｂ３Ｃ１０、Ａ８Ｂ３Ｃ１１、Ａ８Ｂ３Ｃ１２、Ａ８Ｂ３Ｃ１３、
Ａ８Ｂ３Ｃ１４、Ａ８Ｂ３Ｃ１５、Ａ８Ｂ３Ｃ１６、Ａ８Ｂ３Ｃ１７、Ａ８Ｂ３Ｃ１８、
Ａ８Ｂ３Ｃ１９、Ａ８Ｂ３Ｃ２０、Ａ８Ｂ３Ｃ２１、Ａ８Ｂ４Ｃ１、Ａ８Ｂ４Ｃ２、Ａ８
Ｂ４Ｃ３、Ａ８Ｂ４Ｃ４、Ａ８Ｂ４Ｃ５、Ａ８Ｂ４Ｃ６、Ａ８Ｂ４Ｃ７、Ａ８Ｂ４Ｃ８、
Ａ８Ｂ４Ｃ９、Ａ８Ｂ４Ｃ１０、Ａ８Ｂ４Ｃ１１、Ａ８Ｂ４Ｃ１２、Ａ８Ｂ４Ｃ１３、Ａ
８Ｂ４Ｃ１４、Ａ８Ｂ４Ｃ１５、Ａ８Ｂ４Ｃ１６、Ａ８Ｂ４Ｃ１７、Ａ８Ｂ４Ｃ１８、Ａ
８Ｂ４Ｃ１９、Ａ８Ｂ４Ｃ２０、Ａ８Ｂ４Ｃ２１、Ａ８Ｂ５Ｃ１、Ａ８Ｂ５Ｃ２、Ａ８Ｂ
５Ｃ３、Ａ８Ｂ５Ｃ４、Ａ８Ｂ５Ｃ５、Ａ８Ｂ５Ｃ６、Ａ８Ｂ５Ｃ７、Ａ８Ｂ５Ｃ８、Ａ
８Ｂ５Ｃ９、Ａ８Ｂ５Ｃ１０、Ａ８Ｂ５Ｃ１１、Ａ８Ｂ５Ｃ１２、Ａ８Ｂ５Ｃ１３、Ａ８
Ｂ５Ｃ１４、Ａ８Ｂ５Ｃ１５、Ａ８Ｂ５Ｃ１６、Ａ８Ｂ５Ｃ１７、Ａ８Ｂ５Ｃ１８、Ａ８
Ｂ５Ｃ１９、Ａ８Ｂ５Ｃ２０、Ａ８Ｂ５Ｃ２１、Ａ８Ｂ６Ｃ１、Ａ８Ｂ６Ｃ２、Ａ８Ｂ６
Ｃ３、Ａ８Ｂ６Ｃ４、Ａ８Ｂ６Ｃ５、Ａ８Ｂ６Ｃ６、Ａ８Ｂ６Ｃ７、Ａ８Ｂ６Ｃ８、Ａ８
Ｂ６Ｃ９、Ａ８Ｂ６Ｃ１０、Ａ８Ｂ６Ｃ１１、Ａ８Ｂ６Ｃ１２、Ａ８Ｂ６Ｃ１３、Ａ８Ｂ
６Ｃ１４、Ａ８Ｂ６Ｃ１５、Ａ８Ｂ６Ｃ１６、Ａ８Ｂ６Ｃ１７、Ａ８Ｂ６Ｃ１８、Ａ８Ｂ
６Ｃ１９、Ａ８Ｂ６Ｃ２０、Ａ８Ｂ６Ｃ２１、Ａ８Ｂ７Ｃ１、Ａ８Ｂ７Ｃ２、Ａ８Ｂ７Ｃ
３、Ａ８Ｂ７Ｃ４、Ａ８Ｂ７Ｃ５、Ａ８Ｂ７Ｃ６、Ａ８Ｂ７Ｃ７、Ａ８Ｂ７Ｃ８、Ａ８Ｂ
７Ｃ９、Ａ８Ｂ７Ｃ１０、Ａ８Ｂ７Ｃ１１、Ａ８Ｂ７Ｃ１２、Ａ８Ｂ７Ｃ１３、Ａ８Ｂ７

C14、A8B7C15、A8B7C16、A8B7C17、A8B7C18、A8B7C19、A8B7C20、A8B7C21、A8B8C1、A8B8C2、A8B8C3、A8B8C4、A8B8C5、A8B8C6、A8B8C7、A8B8C8、A8B8C9、A8B8C10、A8B8C11、A8B8C12、A8B8C13、A8B8C14、A8B8C15、A8B8C16、A8B8C17、A8B8C18、A8B8C19、A8B8C20、A8B8C21、A8B9C1、A8B9C2、A8B9C3、A8B9C4、A8B9C5、A8B9C6、A8B9C7、A8B9C8、A8B9C9、A8B9C10、A8B9C11、A8B9C12、A8B9C13、A8B9C14、A8B9C15、A8B9C16、A8B9C17、A8B9C18、A8B9C19、A8B9C20、A8B9C21、A8B10C1、A8B10C2、A8B10C3、A8B10C4、A8B10C5、A8B10C6、A8B10C7、A8B10C8、A8B10C9、A8B10C10、A8B10C11、A8B10C12、A8B10C13、A8B10C14、A8B10C15、A8B10C16、A8B10C17、A8B10C18、A8B10C19、A8B10C20、A8B10C21、A8B11C1、A8B11C2、A8B11C3、A8B11C4、A8B11C5、A8B11C6、A8B11C7、A8B11C8、A8B11C9、A8B11C10、A8B11C11、A8B11C12、A8B11C13、A8B11C14、A8B11C15、A8B11C16、A8B11C17、A8B11C18、A8B11C19、A8B11C20、A8B11C21、A8B12C1、A8B12C2、A8B12C3、A8B12C4、A8B12C5、A8B12C6、A8B12C7、A8B12C8、A8B12C9、A8B12C10、A8B12C11、A8B12C12、A8B12C13、A8B12C14、A8B12C15、A8B12C16、A8B12C17、A8B12C18、A8B12C19、A8B12C20、A8B12C21、A9B1C1、A9B1C2、A9B1C3、A9B1C4、A9B1C5、A9B1C6、A9B1C7、A9B1C8、A9B1C9、A9B1C10、A9B1C11、A9B1C12、A9B1C13、A9B1C14、A9B1C15、A9B1C16、A9B1C17、A9B1C18、A9B1C19、A9B1C20、A9B1C21、A9B2C1、A9B2C2、A9B2C3、A9B2C4、A9B2C5、A9B2C6、A9B2C7、A9B2C8、A9B2C9、A9B2C10、A9B2C11、A9B2C12、A9B2C13、A9B2C14、A9B2C15、A9B2C16、A9B2C17、A9B2C18、A9B2C19、A9B2C20、A9B2C21、A9B3C1、A9B3C2、A9B3C3、A9B3C4、A9B3C5、A9B3C6、A9B3C7、A9B3C8、A9B3C9、A9B3C10、A9B3C11、A9B3C12、A9B3C13、A9B3C14、A9B3C15、A9B3C16、A9B3C17、A9B3C18、A9B3C19、A9B3C20、A9B3C21、A9B4C1、A9B4C2、A9B4C3、A9B4C4、A9B4C5、A9B4C6、A9B4C7、A9B4C8、A9B4C9、A9B4C10、A9B4C11、A9B4C12、A9B4C13、A9B4C14、A9B4C15、A9B4C16、A9B4C17、A9B4C18、A9B4C19、A9B4C20、A9B4C21、A9B5C1、A9B5C2、A9B5C3、A9B5C4、A9B5C5、A9B5C6、A9B5C7、A9B5C8、A9B5C9、A9B5C10、A9B5C11、A9B5C12、A9B5C13、A9B5C14、A9B5C15、A9B5C16、A9B5C17、A9B5C18、A9B5C19、A9B5C20、A9B5C21、A9B6C1、A9B6C2、A9B6C3、A9B6C4、A9B6C5、A9B6C6、A9B6C7、A9B6C8、A9B6C9、A9B6C10、A9B6C11、A9B6C12、A9B6C13、A9B6C14、A9B6C15、A9B6C16、A9B6C17、A9B6C18、A9B6C19、A9B6C20、A9B6C21、A9B7C1、A9B7C2、A9B7C3、A9B7C4、A9B7C5、A9B7C6、A9B7C7、A9B7C8、A9B7C9、A9B7C10、A9B7C11、A9B7C12、A9B7C13、A9B7C14、A9B7C15、A9B7C16、A9B7C17、A

９Ｂ７Ｃ１８、Ａ９Ｂ７Ｃ１９、Ａ９Ｂ７Ｃ２０、Ａ９Ｂ７Ｃ２１、Ａ９Ｂ８Ｃ１、Ａ９Ｂ８Ｃ２、Ａ９Ｂ８Ｃ３、Ａ９Ｂ８Ｃ４、Ａ９Ｂ８Ｃ５、Ａ９Ｂ８Ｃ６、Ａ９Ｂ８Ｃ７、Ａ９Ｂ８Ｃ８、Ａ９Ｂ８Ｃ９、Ａ９Ｂ８Ｃ１０、Ａ９Ｂ８Ｃ１１、Ａ９Ｂ８Ｃ１２、Ａ９Ｂ
８Ｃ１３、Ａ９Ｂ８Ｃ１４、Ａ９Ｂ８Ｃ１５、Ａ９Ｂ８Ｃ１６、Ａ９Ｂ８Ｃ１７、Ａ９Ｂ８Ｃ１８、Ａ９Ｂ８Ｃ１９、Ａ９Ｂ８Ｃ２０、Ａ９Ｂ８Ｃ２１、Ａ９Ｂ９Ｃ１、Ａ９Ｂ９Ｃ２、Ａ９Ｂ９Ｃ３、Ａ９Ｂ９Ｃ４、Ａ９Ｂ９Ｃ５、Ａ９Ｂ９Ｃ６、Ａ９Ｂ９Ｃ７、Ａ９Ｂ９Ｃ８、Ａ９Ｂ９Ｃ９、Ａ９Ｂ９Ｃ１０、Ａ９Ｂ９Ｃ１１、Ａ９Ｂ９Ｃ１２、Ａ９Ｂ９Ｃ１３、Ａ９Ｂ９Ｃ１４、Ａ９Ｂ９Ｃ１５、Ａ９Ｂ９Ｃ１６、Ａ９Ｂ９Ｃ１７、Ａ９Ｂ９Ｃ１８、Ａ９Ｂ９Ｃ１９、Ａ９Ｂ９Ｃ２０、Ａ９Ｂ９Ｃ２１、Ａ９Ｂ１０Ｃ１、Ａ９Ｂ１０Ｃ２、Ａ９Ｂ１０Ｃ３、Ａ９Ｂ１０Ｃ４、Ａ９Ｂ１０Ｃ５、Ａ９Ｂ１０Ｃ６、Ａ９Ｂ１０Ｃ７、Ａ９Ｂ１０Ｃ８、Ａ９Ｂ１０Ｃ９、Ａ９Ｂ１０Ｃ１０、Ａ９Ｂ１０Ｃ１１、Ａ９Ｂ１０Ｃ１２、Ａ９Ｂ１０Ｃ１３、Ａ９Ｂ１０Ｃ１４、Ａ９Ｂ１０Ｃ１５、Ａ９Ｂ１０Ｃ１６、Ａ９Ｂ１０Ｃ１７、Ａ９Ｂ１０Ｃ１８、Ａ９Ｂ１０Ｃ１９、Ａ９Ｂ１０Ｃ２０、Ａ９Ｂ１０Ｃ２１、Ａ９Ｂ１１Ｃ１、Ａ９Ｂ１１Ｃ２、Ａ９Ｂ１１Ｃ３、Ａ９Ｂ１１Ｃ４、Ａ９Ｂ１１Ｃ５、Ａ９Ｂ１１Ｃ６、Ａ９Ｂ１１Ｃ７、Ａ９Ｂ１１Ｃ８、Ａ９Ｂ１１Ｃ９、Ａ９Ｂ１１Ｃ１０、Ａ９Ｂ１１Ｃ１１、Ａ９Ｂ１１Ｃ１２、Ａ９Ｂ１１Ｃ１３、Ａ９Ｂ１１Ｃ１４、Ａ９Ｂ１１Ｃ１５、Ａ９Ｂ１１Ｃ１６、Ａ９Ｂ１１Ｃ１７、Ａ９Ｂ１１Ｃ１８、Ａ９Ｂ１１Ｃ１９、Ａ９Ｂ１１Ｃ２０、Ａ９Ｂ１１Ｃ２１、Ａ９Ｂ１２Ｃ１、Ａ９Ｂ１２Ｃ２、Ａ９Ｂ１２Ｃ３、Ａ９Ｂ１２Ｃ４、Ａ９Ｂ１２Ｃ５、Ａ９Ｂ１２Ｃ６、Ａ９Ｂ１２Ｃ７、Ａ９Ｂ１２Ｃ８、Ａ９Ｂ１２Ｃ９、Ａ９Ｂ１２Ｃ１０、Ａ９Ｂ１２Ｃ１１、Ａ９Ｂ１２Ｃ１２、Ａ９Ｂ１２Ｃ１３、Ａ９Ｂ１２Ｃ１４、Ａ９Ｂ１２Ｃ１５、Ａ９Ｂ１２Ｃ１６、Ａ９Ｂ１２Ｃ１７、Ａ９Ｂ１２Ｃ１８、Ａ９Ｂ１２Ｃ１９、Ａ９Ｂ１２Ｃ２０、Ａ９Ｂ１２Ｃ２１、Ａ１０Ｂ１Ｃ１、Ａ１０Ｂ１Ｃ２、Ａ１０Ｂ１Ｃ３、Ａ１０Ｂ１Ｃ４、Ａ１０Ｂ１Ｃ５、Ａ１０Ｂ１Ｃ６、Ａ１０Ｂ１Ｃ７、Ａ１０Ｂ１Ｃ８、Ａ１０Ｂ１Ｃ９、Ａ１０Ｂ１Ｃ１０、Ａ１０Ｂ１Ｃ１１、Ａ１０Ｂ１Ｃ１２、Ａ１０Ｂ１Ｃ１３、Ａ１０Ｂ１Ｃ１４、Ａ１０Ｂ１Ｃ１５、Ａ１０Ｂ１Ｃ１６、Ａ１０Ｂ１Ｃ１７、Ａ１０Ｂ１Ｃ１８、Ａ１０Ｂ１Ｃ１９、Ａ１０Ｂ１Ｃ２０、Ａ１０Ｂ１Ｃ２１、Ａ１０Ｂ２Ｃ１、Ａ１０Ｂ２Ｃ２、Ａ１０Ｂ２Ｃ３、Ａ１０Ｂ２Ｃ４、Ａ１０Ｂ２Ｃ５、Ａ１０Ｂ２Ｃ６、Ａ１０Ｂ２Ｃ７、Ａ１０Ｂ２Ｃ８、Ａ１０Ｂ２Ｃ９、Ａ１０Ｂ２Ｃ１０、Ａ１０Ｂ２Ｃ１１、Ａ１０Ｂ２Ｃ１２、Ａ１０Ｂ２Ｃ１３、Ａ１０Ｂ２Ｃ１４、Ａ１０Ｂ２Ｃ１５、Ａ１０Ｂ２Ｃ１６、Ａ１０Ｂ２Ｃ１７、Ａ１０Ｂ２Ｃ１８、Ａ１０Ｂ２Ｃ１９、Ａ１０Ｂ２Ｃ２０、Ａ１０Ｂ２Ｃ２１、Ａ１０Ｂ３Ｃ１、Ａ１０Ｂ３Ｃ２、Ａ１０Ｂ３Ｃ３、Ａ１０Ｂ３Ｃ４、Ａ１０Ｂ３Ｃ５、Ａ１０Ｂ３Ｃ６、Ａ１０Ｂ３Ｃ７、Ａ１０Ｂ３Ｃ８、Ａ１０Ｂ３Ｃ９、Ａ１０Ｂ３Ｃ１０、Ａ１０Ｂ３Ｃ１１、Ａ１０Ｂ３Ｃ１２、Ａ１０Ｂ３Ｃ１３、Ａ１０Ｂ３Ｃ１４、Ａ１０Ｂ３Ｃ１５、Ａ１０Ｂ３Ｃ１６、Ａ１０Ｂ３Ｃ１７、Ａ１０Ｂ３Ｃ１８、Ａ１０Ｂ３Ｃ１９、Ａ１０Ｂ３Ｃ２０、Ａ１０Ｂ３Ｃ２１、Ａ１０Ｂ４Ｃ１、Ａ１０Ｂ４Ｃ２、Ａ１０Ｂ４Ｃ３、Ａ１０Ｂ４Ｃ４、Ａ１０Ｂ４Ｃ５、Ａ１０Ｂ４Ｃ６、Ａ１０Ｂ４Ｃ７、Ａ１０Ｂ４Ｃ８、Ａ１０Ｂ４Ｃ９、Ａ１０Ｂ４Ｃ１０、Ａ１０Ｂ４Ｃ１１、Ａ１０Ｂ４Ｃ１２、Ａ１０Ｂ４Ｃ１３、Ａ１０Ｂ４Ｃ１４、Ａ１０Ｂ４Ｃ１５、Ａ１０Ｂ４Ｃ１６、Ａ１０Ｂ４Ｃ１７、Ａ１０Ｂ４Ｃ１８、Ａ１０Ｂ４Ｃ１９、Ａ１０Ｂ４Ｃ２０、Ａ１０Ｂ４Ｃ２１、Ａ１０Ｂ５Ｃ１、Ａ１０Ｂ５Ｃ２、Ａ１０Ｂ５Ｃ３、Ａ１０Ｂ５Ｃ４、Ａ１０Ｂ５Ｃ５、Ａ１０Ｂ５Ｃ６、Ａ１０Ｂ５Ｃ７、Ａ１０Ｂ５Ｃ８、Ａ１０Ｂ５Ｃ９、Ａ１０Ｂ５Ｃ１０、Ａ１０Ｂ５Ｃ１１、Ａ１０Ｂ５Ｃ１２、Ａ１０Ｂ５Ｃ１３、Ａ１０Ｂ５Ｃ１４、Ａ１０Ｂ５Ｃ１５、Ａ１０Ｂ５Ｃ１６、Ａ１０Ｂ５Ｃ１７、Ａ１０Ｂ５Ｃ１８、Ａ１０Ｂ５Ｃ１９、Ａ１０Ｂ５Ｃ２０、Ａ１０Ｂ５Ｃ２１、Ａ１０Ｂ６Ｃ１、Ａ１０Ｂ６Ｃ２、Ａ１０Ｂ６Ｃ３、Ａ１０Ｂ６Ｃ４、Ａ１０Ｂ６Ｃ５、Ａ１０Ｂ６Ｃ６、Ａ１０Ｂ６Ｃ７、Ａ１０Ｂ６Ｃ８、Ａ１０Ｂ６Ｃ９、Ａ１０Ｂ６Ｃ１０、Ａ１０Ｂ６Ｃ１１、Ａ１０Ｂ６Ｃ１２、Ａ１０Ｂ６Ｃ１３、Ａ１０Ｂ６Ｃ１４、Ａ１０Ｂ６Ｃ１５、Ａ１０Ｂ６Ｃ１６、Ａ１０Ｂ６Ｃ１７、Ａ１０Ｂ６Ｃ１８、Ａ１０Ｂ６Ｃ１９、Ａ１０Ｂ６Ｃ２０、Ａ

１０Ｂ６Ｃ２１、Ａ１０Ｂ７Ｃ１、Ａ１０Ｂ７Ｃ２、Ａ１０Ｂ７Ｃ３、Ａ１０Ｂ７Ｃ４、Ａ１０Ｂ７Ｃ５、Ａ１０Ｂ７Ｃ６、Ａ１０Ｂ７Ｃ７、Ａ１０Ｂ７Ｃ８、Ａ１０Ｂ７Ｃ９、Ａ１０Ｂ７Ｃ１０、Ａ１０Ｂ７Ｃ１１、Ａ１０Ｂ７Ｃ１２、Ａ１０Ｂ７Ｃ１３、Ａ１０Ｂ７Ｃ１４、Ａ１０Ｂ７Ｃ１５、Ａ１０Ｂ７Ｃ１６、Ａ１０Ｂ７Ｃ１７、Ａ１０Ｂ７Ｃ１８、Ａ１０Ｂ７Ｃ１９、Ａ１０Ｂ７Ｃ２０、Ａ１０Ｂ７Ｃ２１、Ａ１０Ｂ８Ｃ１、Ａ１０Ｂ８Ｃ２、Ａ１０Ｂ８Ｃ３、Ａ１０Ｂ８Ｃ４、Ａ１０Ｂ８Ｃ５、Ａ１０Ｂ８Ｃ６、Ａ１０Ｂ８Ｃ７、Ａ１０Ｂ８Ｃ８、Ａ１０Ｂ８Ｃ９、Ａ１０Ｂ８Ｃ１０、Ａ１０Ｂ８Ｃ１１、Ａ１０Ｂ８Ｃ１２、Ａ１０Ｂ８Ｃ１３、Ａ１０Ｂ８Ｃ１４、Ａ１０Ｂ８Ｃ１５、Ａ１０Ｂ８Ｃ１６、Ａ１０Ｂ８Ｃ１７、Ａ１０Ｂ８Ｃ１８、Ａ１０Ｂ８Ｃ１９、Ａ１０Ｂ８Ｃ２０、Ａ１０Ｂ８Ｃ２１、Ａ１０Ｂ９Ｃ１、Ａ１０Ｂ９Ｃ２、Ａ１０Ｂ９Ｃ３、Ａ１０Ｂ９Ｃ４、Ａ１０Ｂ９Ｃ５、Ａ１０Ｂ９Ｃ６、Ａ１０Ｂ９Ｃ７、Ａ１０Ｂ９Ｃ８、Ａ１０Ｂ９Ｃ９、Ａ１０Ｂ９Ｃ１０、Ａ１０Ｂ９Ｃ１１、Ａ１０Ｂ９Ｃ１２、Ａ１０Ｂ９Ｃ１３、Ａ１０Ｂ９Ｃ１４、Ａ１０Ｂ９Ｃ１５、Ａ１０Ｂ９Ｃ１６、Ａ１０Ｂ９Ｃ１７、Ａ１０Ｂ９Ｃ１８、Ａ１０Ｂ９Ｃ１９、Ａ１０Ｂ９Ｃ２０、Ａ１０Ｂ９Ｃ２１、Ａ１０Ｂ１０Ｃ１、Ａ１０Ｂ１０Ｃ２、Ａ１０Ｂ１０Ｃ３、Ａ１０Ｂ１０Ｃ４、Ａ１０Ｂ１０Ｃ５、Ａ１０Ｂ１０Ｃ６、Ａ１０Ｂ１０Ｃ７、Ａ１０Ｂ１０Ｃ８、Ａ１０Ｂ１０Ｃ９、Ａ１０Ｂ１０Ｃ１０、Ａ１０Ｂ１０Ｃ１１、Ａ１０Ｂ１０Ｃ１２、Ａ１０Ｂ１０Ｃ１３、Ａ１０Ｂ１０Ｃ１４、Ａ１０Ｂ１０Ｃ１５、Ａ１０Ｂ１０Ｃ１６、Ａ１０Ｂ１０Ｃ１７、Ａ１０Ｂ１０Ｃ１８、Ａ１０Ｂ１０Ｃ１９、Ａ１０Ｂ１０Ｃ２０、Ａ１０Ｂ１０Ｃ２１、Ａ１０Ｂ１１Ｃ１、Ａ１０Ｂ１１Ｃ２、Ａ１０Ｂ１１Ｃ３、Ａ１０Ｂ１１Ｃ４、Ａ１０Ｂ１１Ｃ５、Ａ１０Ｂ１１Ｃ６、Ａ１０Ｂ１１Ｃ７、Ａ１０Ｂ１１Ｃ８、Ａ１０Ｂ１１Ｃ９、Ａ１０Ｂ１１Ｃ１０、Ａ１０Ｂ１１Ｃ１１、Ａ１０Ｂ１１Ｃ１２、Ａ１０Ｂ１１Ｃ１３、Ａ１０Ｂ１１Ｃ１４、Ａ１０Ｂ１１Ｃ１５、Ａ１０Ｂ１１Ｃ１６、Ａ１０Ｂ１１Ｃ１７、Ａ１０Ｂ１１Ｃ１８、Ａ１０Ｂ１１Ｃ１９、Ａ１０Ｂ１１Ｃ２０、Ａ１０Ｂ１１Ｃ２１、Ａ１０Ｂ１２Ｃ１、Ａ１０Ｂ１２Ｃ２、Ａ１０Ｂ１２Ｃ３、Ａ１０Ｂ１２Ｃ４、Ａ１０Ｂ１２Ｃ５、Ａ１０Ｂ１２Ｃ６、Ａ１０Ｂ１２Ｃ７、Ａ１０Ｂ１２Ｃ８、Ａ１０Ｂ１２Ｃ９、Ａ１０Ｂ１２Ｃ１０、Ａ１０Ｂ１２Ｃ１１、Ａ１０Ｂ１２Ｃ１２、Ａ１０Ｂ１２Ｃ１３、Ａ１０Ｂ１２Ｃ１４、Ａ１０Ｂ１２Ｃ１５、Ａ１０Ｂ１２Ｃ１６、Ａ１０Ｂ１２Ｃ１７、Ａ１０Ｂ１２Ｃ１８、Ａ１０Ｂ１２Ｃ１９、Ａ１０Ｂ１２Ｃ２０、Ａ１０Ｂ１２Ｃ２１、Ａ１１Ｂ１Ｃ１、Ａ１１Ｂ１Ｃ２、Ａ１１Ｂ１Ｃ３、Ａ１１Ｂ１Ｃ４、Ａ１１Ｂ１Ｃ５、Ａ１１Ｂ１Ｃ６、Ａ１１Ｂ１Ｃ７、Ａ１１Ｂ１Ｃ８、Ａ１１Ｂ１Ｃ９、Ａ１１Ｂ１Ｃ１０、Ａ１１Ｂ１Ｃ１１、Ａ１１Ｂ１Ｃ１２、Ａ１１Ｂ１Ｃ１３、Ａ１１Ｂ１Ｃ１４、Ａ１１Ｂ１Ｃ１５、Ａ１１Ｂ１Ｃ１６、Ａ１１Ｂ１Ｃ１７、Ａ１１Ｂ１Ｃ１８、Ａ１１Ｂ１Ｃ１９、Ａ１１Ｂ１Ｃ２０、Ａ１１Ｂ１Ｃ２１、Ａ１１Ｂ２Ｃ１、Ａ１１Ｂ２Ｃ２、Ａ１１Ｂ２Ｃ３、Ａ１１Ｂ２Ｃ４、Ａ１１Ｂ２Ｃ５、Ａ１１Ｂ２Ｃ６、Ａ１１Ｂ２Ｃ７、Ａ１１Ｂ２Ｃ８、Ａ１１Ｂ２Ｃ９、Ａ１１Ｂ２Ｃ１０、Ａ１１Ｂ２Ｃ１１、Ａ１１Ｂ２Ｃ１２、Ａ１１Ｂ２Ｃ１３、Ａ１１Ｂ２Ｃ１４、Ａ１１Ｂ２Ｃ１５、Ａ１１Ｂ２Ｃ１６、Ａ１１Ｂ２Ｃ１７、Ａ１１Ｂ２Ｃ１８、Ａ１１Ｂ２Ｃ１９、Ａ１１Ｂ２Ｃ２０、Ａ１１Ｂ２Ｃ２１、Ａ１１Ｂ３Ｃ１、Ａ１１Ｂ３Ｃ２、Ａ１１Ｂ３Ｃ３、Ａ１１Ｂ３Ｃ４、Ａ１１Ｂ３Ｃ５、Ａ１１Ｂ３Ｃ６、Ａ１１Ｂ３Ｃ７、Ａ１１Ｂ３Ｃ８、Ａ１１Ｂ３Ｃ９、Ａ１１Ｂ３Ｃ１０、Ａ１１Ｂ３Ｃ１１、Ａ１１Ｂ３Ｃ１２、Ａ１１Ｂ３Ｃ１３、Ａ１１Ｂ３Ｃ１４、Ａ１１Ｂ３Ｃ１５、Ａ１１Ｂ３Ｃ１６、Ａ１１Ｂ３Ｃ１７、Ａ１１Ｂ３Ｃ１８、Ａ１１Ｂ３Ｃ１９、Ａ１１Ｂ３Ｃ２０、Ａ１１Ｂ３Ｃ２１、Ａ１１Ｂ４Ｃ１、Ａ１１Ｂ４Ｃ２、Ａ１１Ｂ４Ｃ３、Ａ１１Ｂ４Ｃ４、Ａ１１Ｂ４Ｃ５、Ａ１１Ｂ４Ｃ６、Ａ１１Ｂ４Ｃ７、Ａ１１Ｂ４Ｃ８、Ａ１１Ｂ４Ｃ９、Ａ１１Ｂ４Ｃ１０、Ａ１１Ｂ４Ｃ１１、Ａ１１Ｂ４Ｃ１２、Ａ１１Ｂ４Ｃ１３、Ａ１１Ｂ４Ｃ１４、Ａ１１Ｂ４Ｃ１５、Ａ１１Ｂ４Ｃ１６、Ａ１１Ｂ４Ｃ１７、Ａ１１Ｂ４Ｃ１８、Ａ１１Ｂ４Ｃ１９、Ａ１１Ｂ４Ｃ２０、Ａ１１Ｂ４Ｃ２１、Ａ１１Ｂ５Ｃ１、Ａ１１Ｂ５Ｃ２、Ａ１１Ｂ５Ｃ３、Ａ１１Ｂ５Ｃ４、Ａ１１Ｂ５Ｃ５、Ａ１１Ｂ５Ｃ６、Ａ１１Ｂ５Ｃ７、Ａ１１Ｂ５Ｃ８、Ａ１１Ｂ５Ｃ９、Ａ１１Ｂ５Ｃ１０、Ａ１１Ｂ５Ｃ１１、Ａ１１Ｂ５Ｃ１２、Ａ１１Ｂ５Ｃ１３、Ａ１１Ｂ５Ｃ１４、Ａ１１Ｂ５Ｃ１５、Ａ１１

Ｂ５Ｃ１６、Ａ１１Ｂ５Ｃ１７、Ａ１１Ｂ５Ｃ１８、Ａ１１Ｂ５Ｃ１９、Ａ１１Ｂ５Ｃ２０、Ａ１１Ｂ５Ｃ２１、Ａ１１Ｂ６Ｃ１、Ａ１１Ｂ６Ｃ２、Ａ１１Ｂ６Ｃ３、Ａ１１Ｂ６Ｃ４、Ａ１１Ｂ６Ｃ５、Ａ１１Ｂ６Ｃ６、Ａ１１Ｂ６Ｃ７、Ａ１１Ｂ６Ｃ８、Ａ１１Ｂ６Ｃ９、Ａ１１Ｂ６Ｃ１０、Ａ１１Ｂ６Ｃ１１、Ａ１１Ｂ６Ｃ１２、Ａ１１Ｂ６Ｃ１３、Ａ１１Ｂ６Ｃ１４、Ａ１１Ｂ６Ｃ１５、Ａ１１Ｂ６Ｃ１６、Ａ１１Ｂ６Ｃ１７、Ａ１１Ｂ６Ｃ１８、Ａ１１Ｂ６Ｃ１９、Ａ１１Ｂ６Ｃ２０、Ａ１１Ｂ６Ｃ２１、Ａ１１Ｂ７Ｃ１、Ａ１１Ｂ７Ｃ２、Ａ１１Ｂ７Ｃ３、Ａ１１Ｂ７Ｃ４、Ａ１１Ｂ７Ｃ５、Ａ１１Ｂ７Ｃ６、Ａ１１Ｂ７Ｃ７、Ａ１１Ｂ７Ｃ８、Ａ１１Ｂ７Ｃ９、Ａ１１Ｂ７Ｃ１０、Ａ１１Ｂ７Ｃ１１、Ａ１１Ｂ７Ｃ１２、Ａ１１Ｂ７Ｃ１３、Ａ１１Ｂ７Ｃ１４、Ａ１１Ｂ７Ｃ１５、Ａ１１Ｂ７Ｃ１６、Ａ１１Ｂ７Ｃ１７、Ａ１１Ｂ７Ｃ１８、Ａ１１Ｂ７Ｃ１９、Ａ１１Ｂ７Ｃ２０、Ａ１１Ｂ７Ｃ２１、Ａ１１Ｂ８Ｃ１、Ａ１１Ｂ８Ｃ２、Ａ１１Ｂ８Ｃ３、Ａ１１Ｂ８Ｃ４、Ａ１１Ｂ８Ｃ５、Ａ１１Ｂ８Ｃ６、Ａ１１Ｂ８Ｃ７、Ａ１１Ｂ８Ｃ８、Ａ１１Ｂ８Ｃ９、Ａ１１Ｂ８Ｃ１０、Ａ１１Ｂ８Ｃ１１、Ａ１１Ｂ８Ｃ１２、Ａ１１Ｂ８Ｃ１３、Ａ１１Ｂ８Ｃ１４、Ａ１１Ｂ８Ｃ１５、Ａ１１Ｂ８Ｃ１６、Ａ１１Ｂ８Ｃ１７、Ａ１１Ｂ８Ｃ１８、Ａ１１Ｂ８Ｃ１９、Ａ１１Ｂ８Ｃ２０、Ａ１１Ｂ８Ｃ２１、Ａ１１Ｂ９Ｃ１、Ａ１１Ｂ９Ｃ２、Ａ１１Ｂ９Ｃ３、Ａ１１Ｂ９Ｃ４、Ａ１１Ｂ９Ｃ５、Ａ１１Ｂ９Ｃ６、Ａ１１Ｂ９Ｃ７、Ａ１１Ｂ９Ｃ８、Ａ１１Ｂ９Ｃ９、Ａ１１Ｂ９Ｃ１０、Ａ１１Ｂ９Ｃ１１、Ａ１１Ｂ９Ｃ１２、Ａ１１Ｂ９Ｃ１３、Ａ１１Ｂ９Ｃ１４、Ａ１１Ｂ９Ｃ１５、Ａ１１Ｂ９Ｃ１６、Ａ１１Ｂ９Ｃ１７、Ａ１１Ｂ９Ｃ１８、Ａ１１Ｂ９Ｃ１９、Ａ１１Ｂ９Ｃ２０、Ａ１１Ｂ９Ｃ２１、Ａ１１Ｂ１０Ｃ１、Ａ１１Ｂ１０Ｃ２、Ａ１１Ｂ１０Ｃ３、Ａ１１Ｂ１０Ｃ４、Ａ１１Ｂ１０Ｃ５、Ａ１１Ｂ１０Ｃ６、Ａ１１Ｂ１０Ｃ７、Ａ１１Ｂ１０Ｃ８、Ａ１１Ｂ１０Ｃ９、Ａ１１Ｂ１０Ｃ１０、Ａ１１Ｂ１０Ｃ１１、Ａ１１Ｂ１０Ｃ１２、Ａ１１Ｂ１０Ｃ１３、Ａ１１Ｂ１０Ｃ１４、Ａ１１Ｂ１０Ｃ１５、Ａ１１Ｂ１０Ｃ１６、Ａ１１Ｂ１０Ｃ１７、Ａ１１Ｂ１０Ｃ１８、Ａ１１Ｂ１０Ｃ１９、Ａ１１Ｂ１０Ｃ２０、Ａ１１Ｂ１０Ｃ２１、Ａ１１Ｂ１１Ｃ１、Ａ１１Ｂ１１Ｃ２、Ａ１１Ｂ１１Ｃ３、Ａ１１Ｂ１１Ｃ４、Ａ１１Ｂ１１Ｃ５、Ａ１１Ｂ１１Ｃ６、Ａ１１Ｂ１１Ｃ７、Ａ１１Ｂ１１Ｃ８、Ａ１１Ｂ１１Ｃ９、Ａ１１Ｂ１１Ｃ１０、Ａ１１Ｂ１１Ｃ１１、Ａ１１Ｂ１１Ｃ１２、Ａ１１Ｂ１１Ｃ１３、Ａ１１Ｂ１１Ｃ１４、Ａ１１Ｂ１１Ｃ１５、Ａ１１Ｂ１１Ｃ１６、Ａ１１Ｂ１１Ｃ１７、Ａ１１Ｂ１１Ｃ１８、Ａ１１Ｂ１１Ｃ１９、Ａ１１Ｂ１１Ｃ２０、Ａ１１Ｂ１１Ｃ２１、Ａ１１Ｂ１２Ｃ１、Ａ１１Ｂ１２Ｃ２、Ａ１１Ｂ１２Ｃ３、Ａ１１Ｂ１２Ｃ４、Ａ１１Ｂ１２Ｃ５、Ａ１１Ｂ１２Ｃ６、Ａ１１Ｂ１２Ｃ７、Ａ１１Ｂ１２Ｃ８、Ａ１１Ｂ１２Ｃ９、Ａ１１Ｂ１２Ｃ１０、Ａ１１Ｂ１２Ｃ１１、Ａ１１Ｂ１２Ｃ１２、Ａ１１Ｂ１２Ｃ１３、Ａ１１Ｂ１２Ｃ１４、Ａ１１Ｂ１２Ｃ１５、Ａ１１Ｂ１２Ｃ１６、Ａ１１Ｂ１２Ｃ１７、Ａ１１Ｂ１２Ｃ１８、Ａ１１Ｂ１２Ｃ１９、Ａ１１Ｂ１２Ｃ２０またはＡ１１Ｂ１２Ｃ２１。

【０２１０】

抗体分子

ある実施態様において、抗体分子は、哺乳動物、例えば、ヒト、ＰＤ－１に結合する。例えば、抗体分子は、ＰＤ－１のエピトープ、例えば、直鎖または立体構造的エピトープ(例えば、ここに記載するエピトープ)に特異的に結合する。

【０２１１】

ここで使用する用語“抗体分子”は、少なくとも一つの免疫グロブリン可変ドメイン配列を含む、タンパク質、例えば、免疫グロブリン鎖またはそのフラグメントをいう。用語“抗体分子”は、例えば、モノクローナル抗体(免疫グロブリンＦｃ領域を有する完全長抗体を含む)を含む。ある実施態様において、抗体分子は完全長抗体または完全長免疫グロブリン鎖を含む。ある実施態様において、抗体分子は、完全長抗体または完全長免疫グロブリン鎖の抗原結合または機能的フラグメントを含む。ある実施態様において、抗体分子は多特異的抗体分子であり、例えば、複数の免疫グロブリン可変ドメイン配列を有し、ここで、その複数の第一免疫グロブリン可変ドメイン配列が第一エピトープに対する結合

特異性を有し、複数の第二免疫グロブリン可変ドメイン配列が第二エピトープに対する結合特異性を有する。ある実施態様において、多特異的抗体分子は二特異的抗体分子である。二特異的抗体は、２を超えない抗原に特異性を有する。二特異的抗体分子は、第一エピトープに対する結合特異性を有する第一免疫グロブリン可変ドメイン配列および第二エピトープに対する結合特異性を有する第二免疫グロブリン可変ドメイン配列により特徴付けられる。

【０２１２】

ある実施態様において、抗体分子は単特異的抗体分子であり、単一エピトープに結合する。例えば、各々が同じエピトープに結合する複数の免疫グロブリン可変ドメイン配列を有する単特異的抗体分子。

【０２１３】

ある実施態様において、抗体分子は多特異的抗体分子であり、例えば、複数の免疫グロブリン可変ドメイン配列を含み、ここで、その複数の第一免疫グロブリン可変ドメイン配列が第一エピトープに対する結合特異性を有し、複数の第二免疫グロブリン可変ドメイン配列が第二エピトープに対する結合特異性を有する。ある実施態様において、第一および第二エピトープは同じ抗原、例えば、同じタンパク質(または多量体タンパク質のサブユニット)上にある。ある実施態様において、第一および第二エピトープは重複する。ある実施態様において、第一および第二エピトープは重複しない。ある実施態様において、第一および第二エピトープは異なる抗原、例えば、異なるタンパク質(または多量体タンパク質の異なるサブユニット)上にある。ある実施態様において、多特異的抗体分子は第三、第四または第五免疫グロブリン可変ドメインを含む。ある実施態様において、多特異的抗体分子は二特異的抗体分子、三特異的抗体分子または四特異的抗体分子である。

【０２１４】

ある実施態様において、多特異的抗体分子は二特異的抗体分子である。二特異的抗体は、２を超えない抗原に特異性を有する。二特異的抗体分子は、第一エピトープに対する結合特異性を有する第一免疫グロブリン可変ドメイン配列および第二エピトープに対する結合特異性を有する第二免疫グロブリン可変ドメイン配列により特徴付けられる。ある実施態様において、第一および第二エピトープは同じ抗原、例えば、同じタンパク質(または多量体タンパク質のサブユニット)上にある。ある実施態様において、第一および第二エピトープは重複する。ある実施態様において、第一および第二エピトープは重複しない。ある実施態様において、第一および第二エピトープは異なる抗原、例えば、異なるタンパク質(または多量体タンパク質の異なるサブユニット)上にある。ある実施態様において、二特異的抗体分子は、第一エピトープに対する結合特異性を有する重鎖可変ドメイン配列および軽鎖可変ドメイン配列および第二エピトープに対する結合特異性を有する重鎖可変ドメイン配列および軽鎖可変ドメイン配列を含む。ある実施態様において、二特異的抗体分子は、第一エピトープに対する結合特異性を有する半抗体および第二エピトープに対する結合特異性を有する半抗体を含む。ある実施態様において、二特異的抗体分子は、第一エピトープに対する結合特異性を有する半抗体またはそのフラグメントおよび第二エピトープに対する結合特異性を有する半抗体またはそのフラグメントを含む。ある実施態様において、二特異的抗体分子は、第一エピトープに対する結合特異性を有するｓｃＦｖまたはそのフラグメントおよび第二エピトープに対する結合特異性を有するｓｃＦｖまたはそのフラグメントを含む。ある実施態様において、第一エピトープはＰＤ－１上に位置し、第二エピトープはＴＩＭ－３、ＬＡＧ－３、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１および／またはＣＥＡＣＡＭ－５)、ＰＤ－Ｌ１またはＰＤ－Ｌ２上に位置する。

【０２１５】

ある実施態様において、抗体分子は二重特異性抗体および一本鎖分子、ならびに抗体の抗原結合フラグメント(例えば、Ｆａｂ、Ｆ(ａｂ’)$_2$およびＦｖ)を含む。例えば、抗体分子は、重(Ｈ)鎖可変ドメイン配列(ここではＶＨと略す)および軽(Ｌ)鎖可変ドメイン配列(ここではＶＬと略す)を含み得る。ある実施態様において、抗体分子は、重鎖および軽鎖を含むまたはそれから成る(ここでは半抗体と称す)。他の例において、抗体分子は２重

(H)鎖可変ドメイン配列および２軽(Ｌ)鎖可変ドメイン配列を含み、それによりＦａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ(ａｂ’)$_2$、Ｆｃ、Ｆｄ、Ｆｄ’、Ｆｖ、一本鎖抗体(例えばｓｃＦｖ)、単一可変ドメイン抗体、二重特異性抗体(Ｄａｂ)(二価および二特異的)およびキメラ(例えば、ヒト化)抗体のような２抗原結合部位を形成し、これは、抗体全体の修飾により産生できまたは組み換えＤＮＡ技術を使用しでデノボ合成したものであり得る。これらの機能的抗体フラグメントは、その各抗原または受容体に選択的に結合する能力を維持する。抗体および抗体フラグメントは、ＩｇＧ、ＩｇＡ、ＩｇＭ、ＩｇＤおよびＩｇＥを含むが、これらに限定されない抗体の任意のクラスおよび抗体の任意のサブクラス(例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３およびＩｇＧ４)由来であり得る。抗体分子の調製物はモノクローナルまたはポリクローナルであり得る。抗体分子はまたヒト、ヒト化、ＣＤＲ移植またはインビトロ産生抗体であり得る。抗体は、例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３またはＩｇＧ４から選択される重鎖定常領域を有し得る。抗体はまた例えば、カッパまたはラムダから選択される軽鎖を有し得る。用語“免疫グロブリン”(Ｉｇ)は、ここでは、用語“抗体”と相互交換可能に使用する。

【０２１６】

抗体分子の抗原結合フラグメントの例は、(ｉ)ＶＬ、ＶＨ、ＣＬおよびＣＨ１ドメインからなる一価フラグメントであるＦａｂフラグメント、(ii)ヒンジ領域でジスルフィド架橋により連結された２Ｆａｂフラグメントを含む二価フラグメントであるＦ(ａｂ’)$_2$フラグメント、(iii)ＶＨおよびＣＨ１ドメインからなるＦｄフラグメント、(iv)抗体の単一アームのＶＬおよびＶＨドメインからなるＦｖフラグメント、(ｖ)ＶＨドメインからなる二重特異性抗体(ｄＡｂ)フラグメント、(vi)ラクダ類またはラクダ化可変ドメイン、(vii)一本鎖Ｆｖ(ｓｃＦｖ)(例えば、Bird et al. (1988) Science 242:423-426;およびHuston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883参照)、(viii)単一ドメイン抗体かを含む。これらの抗体フラグメントは、当業者に知られる慣用の技術を使用して得ることができ、フラグメントを、インタクト抗体と同じ方法で有用性についてスクリーニングする。

【０２１７】

用語“抗体”はインタクト分子ならびにその機能的フラグメントを含む。抗体の定常領域は、抗体の性質を修飾するため(例えば、Ｆｃ受容体結合、抗体グリコシル化、システイン残基数、エフェクター細胞機能または補体機能の１以上の増加または減少のため)、改変、例えば、変異させ得る。

【０２１８】

抗体分子は単一ドメイン抗体でもあり得る。単一ドメイン抗体は、相補性決定領域が単一ドメインポリペプチドの一部である、抗体を含み得る。例は、重鎖抗体、天然に軽鎖を欠く抗体、慣用の４鎖抗体由来の単一ドメイン抗体、改変抗体および抗体由来のもの以外の単一ドメイン足場を含むが、これらに限定されない。単一ドメイン抗体は、当分野のまたは今後のあらゆる単一ドメイン抗体であり得る。単一ドメイン抗体はマウス、ヒト、ラクダ、ラマ、魚、サメ、ヤギ、ウサギおよびウシを含むが、これらに限定されないあらゆる種由来であり得る。本発明の他の態様によって、単一ドメイン抗体は、軽鎖を欠く重鎖抗体として知られる天然に存在する単一ドメイン抗体である。このような単一ドメイン抗体は、例えば、ＷＯ９４０４６７８号に記載される。明確化のために、天然に軽鎖を欠く重鎖抗体由来のこの可変ドメインは、ここでは、４鎖免疫グロブリンの慣用のＶＨと区別するために、ＶＨＨまたはナノボディとして知られる。このようなＶＨＨ分子は、ラクダ科種、例えばラクダ、ラマ、ヒトコブラクダ、アルパカおよびグアナコに生じる抗体由来であり得る。ラクダ科以外の他の種は天然に軽鎖を欠く重鎖抗体を産生でき、このようなＶＨＨは本発明の範囲内である。

【０２１９】

ＶＨおよびＶＬ領域を、“フレームワーク領域”(ＦＲまたはＦＷ)と称される、より保存された領域が酸剤する、“相補性決定領域”(ＣＤＲ)と称される超可変性の領域に細分できる。

【０２２０】
フレームワーク領域およびＣＤＲの程度は、多数の方法で厳密に定義されている(Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242; Chothia, C. et al. (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917; and the AbM definition used by Oxford Molecular's AbM antibody modeling software. See, generally, e.g., Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains. In: Antibody Engineering Lab Manual (Ed.: Duebel, S. and Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg参照)。
【０２２１】
ここで使用する用語“相補性決定領域”および“ＣＤＲ”は、抗原特異性および結合親和性を付与する、抗体可変領域内のアミノ酸の配列いう。一般に、各重鎖可変領域に３ＣＤＲ(ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３)および各軽鎖可変領域に３ＣＤＲ(ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、ＬＣＤＲ３)がある。
【０２２２】
あるＣＤＲの厳密なアミノ酸配列境界は、Kabat et al. (1991), “Sequences of Proteins of Immunological Interest,” 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD(“Kabat”ナンバリングスキーム)、Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273,927-948(“Chothia”ナンバリングスキーム)に記載のものを含む、多数の周知のスキームの何れかを使用して決定できる。“Chothia”番号スキームに従い定義されたここで使用するＣＤＲは、“超可変ループ”と称することもある。
【０２２３】
例えば、Kabat下、重鎖可変ドメイン(ＶＨ)におけるＣＤＲアミノ酸残基は３１～３５(ＨＣＤＲ１)、５０～６５(ＨＣＤＲ２)および９５～１０２(ＨＣＤＲ３)と番号付けされ、軽鎖可変ドメイン(ＶＬ)におけるＣＤＲアミノ酸残基は２４～３４(ＬＣＤＲ１)、５０～５６(ＬＣＤＲ２)および８９～９７(ＬＣＤＲ３)と番号付けされる。Chothia下、ＶＨにおけるＣＤＲアミノ酸は２６～３２(ＨＣＤＲ１)、５２～５６(ＨＣＤＲ２)および９５～１０２(ＨＣＤＲ３)と番号付けされ、ＶＬにおけるアミノ酸残基は２６～３２(ＬＣＤＲ１)、５０～５２(ＬＣＤＲ２)および９１～９６(ＬＣＤＲ３)と番号付けされ。KabatおよびChothia両方のＣＤＲ定義の組み合わせにより、ＣＤＲは、ヒトＶＨにおいてアミノ酸残基２６～３５(ＨＣＤＲ１)、５０～６５(ＨＣＤＲ２)および９５～１０２(ＨＣＤＲ３)からなり、ヒトＶＬにおいてアミノ酸残基２４～３４(ＬＣＤＲ１)、５０～５６(ＬＣＤＲ２)および８９～９７(ＬＣＤＲ３)からなる。
【０２２４】
一般に、特に断らない限り、抗ＰＤ－１抗体分子は、例えば、表１に記載の、Kabat ＣＤＲおよび／またはChothia超可変ループの１以上のあらゆる組み合わせを含み得る。ある実施態様において、次のKabatおよびChothiaの両方の組み合わせＣＤＲ定義に従うＨＣＤＲ１およびKabatのＣＤＲ定義に従うＨＣＣＤＲ　２～３およびＬＣＣＤＲ　１～３の定義を、表１に記載する抗ＰＤ－１抗体分子の定義に使用する。全ての定義下、各ＶＨおよびＶＬは一般に３ＣＤＲおよび４ＦＲ含み、アミノ末端からカルボキシ末端方向で、次の順に配置される。ＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３、ＦＲ４。
【０２２５】
ここで使用する“免疫グロブリン可変ドメイン配列”は、免疫グロブリン可変ドメインの構造を形成できるアミノ酸配列をいう。例えば、配列は、天然に存在する可変ドメインのアミノ酸配列の一部または全てを含み得る。例えば、配列は１、２またはそれ以上のＮ末端またはＣ末端アミノ酸を含んでも、含まなくてもよく、またはタンパク質構造の形成と適合する他の改変を含んでよい。
【０２２６】
用語“抗原結合部位”は、ＰＤ－１ポリペプチドまたはそのエピトープに結合する境界

面を形成する決定基を含む抗体分子の部分をいう。タンパク質(またはタンパク質模倣体)に関して、抗原結合部位は、一般にＰＤ－１ポリペプチドに結合する境界面を形成する(少なくとも４アミノ酸またはアミノ酸模倣物の)１以上のループを含む。一般に、抗体分子の抗原結合部位は、少なくとも１または２ＣＤＲおよび／または超可変ループまたはより一般に少なくとも３、４、５または６ＣＤＲおよび／または超可変ループを含む。

【０２２７】

用語“競合”または“交差競合”はここで相互交換可能に使用し、抗ＰＤ－１抗体分子、例えば、ここに提供する抗ＰＤ－１抗体分子の標的、例えば、ヒトＰＤ－１への結合を妨害する、抗体分子の能力をいう。結合の妨害は直接的でも間接的でもよい(例えば、抗体分子または標的のアロステリック調節を介する)。抗体分子が他の抗体分子の標的への結合を妨害する程度、それゆえに、それが競合すると言えるか否かは、競合結合アッセイ、例えば、ＦＡＣＳアッセイ、ＥＬＩＳＡまたはＢＩＡコアアッセイを使用して決定できる。ある実施態様において、競合結合アッセイは定量的競合アッセイである。ある実施態様において、第一抗ＰＤ－１抗体分子は、競合結合アッセイ(例えば、ここに記載する競合アッセイ)において、第一抗体分子の標的への結合が１０％またはそれ以上、例えば、２０％またはそれ以上、３０％またはそれ以上、４０％またはそれ以上、５０％またはそれ以上、５５％またはそれ以上、６０％またはそれ以上、６５％またはそれ以上、７０％またはそれ以上、７５％またはそれ以上、８０％またはそれ以上、８５％またはそれ以上、９０％またはそれ以上、９５％またはそれ以上、９８％またはそれ以上、９９％またはそれ以上減少したとき、第二抗ＰＤ－１抗体分子の標的への結合と競合するという。

【０２２８】

ここで使用する用語“モノクローナル抗体”または“モノクローナル抗体組成物”は、単一分子組成の抗体分子の調製物をいう。モノクローナル抗体組成物は、特定のエピトープに単一結合特異性および親和性を示す。モノクローナル抗体は、ハイブリドーマテクノロジーまたはハイブリドーマテクノロジーを使用しない方法(例えば、組み換え方法)により製造できる。

【０２２９】

“効果的ヒト”タンパク質は、中和抗体応答、例えば、ヒト抗マウス抗体(ＨＡＭＡ)応答を惹起しないタンパク質である。ＨＡＭＡは多数の状況で、例えば、抗体分子を、例えば、慢性または再発疾患状態の処置において、繰り返し投与したとき、問題となることがある。ＨＡＭＡ応答は、反復抗体投与を、血清からの抗体クリアランス増加(例えば、Saleh et al., Cancer Immunol. Immunother., 32:180-190 (1990)参照)およびまたアレルギー反応の可能性(例えば、LoBuglio et al., Hybridoma, 5:5117-5123 (1986))のために、無効にする可能性がある。

【０２３０】

抗体分子はポリクローナル抗体でもモノクローナル抗体でもよい。他の実施態様において、抗体は、組み換えにより産生される、例えば、ファージディスプレイまたはコンビナトリアル方法により産生され得る。

【０２３１】

抗体産生のためのファージディスプレイおよびコンビナトリアル方法は当分野で知られる(例えば、全ての内容を引用により本明細書に包含させる、Ladner et al. 米国特許５,２２３,４０９；Kang et al. 国際公開ＷＯ９２／１８６１９号；Dower et al. 国際公開ＷＯ９１／１７２７１号；Winter et al. 国際公開ＷＯ９２／２０７９１号；Markland et al. 国際公開ＷＯ９２／１５６７９号；Breitling et al. 国際公開ＷＯ９３／０１２８８；McCafferty et al. 国際公開ＷＯ９２／０１０４７号；Garrard et al. 国際公開ＷＯ９２／０９６９０号；Ladner et al. 国際公開ＷＯ９０／０２８０９号；Fuchs et al. (1991) Bio/Technology 9:1370-1372; Hay et al. (1992) Hum Antibod Hybridomas 3:81-85; Huse et al. (1989) Science 246:1275-1281; Griffths et al. (1993) EMBO J 12:725-734; Hawkins et al. (1992) J Mol Biol 226:889-896; Clackson et al. (1991) Nature 352:624-628; Gram et al. (1992) PNAS 89:3576-3580; Garrad et al. (1991)

Bio/Technology 9:1373-1377; Hoogenboom et al. (1991) Nuc Acid Res 19:4133-4137; およびBarbas et al. (1991) PNAS 88:7978-7982参照)。

【０２３２】

ある実施態様において、抗体は、完全ヒト抗体(例えば、ヒト免疫グロブリン配列からの抗体を産生するように遺伝子改変されているマウスにおいて産生された抗体)または非ヒト抗体、例えば、齧歯類(マウスまたはラット)、ヤギ、霊長類(例えば、サル)、ラクダ抗体であり得る。好ましくは、非ヒト抗体は齧歯類(マウスまたはラット)抗体である。齧歯類抗体を産生する方法は当分野で知られる。

【０２３３】

ヒトモノクローナル抗体は、マウス系ではなく、ヒト免疫グロブリン遺伝子を担持するトランスジェニックマウスを使用して、産生され得る。目的の抗原で免疫化したこれらのトランスジェニックマウスからの脾細胞を、ヒトタンパク質からのエピトープに特定の親和性を有するヒトｍＡｂを分泌するハイブリドーマの産生に使用する(例えば、Wood et al. 国際出願ＷＯ９１／００９０６号、Kucherlapati et al. ＰＣＴ公開ＷＯ９１／１０７４１号；Lonberg et al. 国際出願ＷＯ９２／０３９１８号；Kay et al. 国際出願９２／０３９１７号；Lonberg, N. et al. 1994 Nature 368:856-859; Green, L.L. et al. 1994 Nature Genet. 7:13-21; Morrison, S.L. et al. 1994 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855; Bruggeman et al. 1993 Year Immunol 7:33-40; Tuaillon et al. 1993 PNAS 90:3720-3724; Bruggeman et al. 1991 Eur J Immunol 21:1323-1326参照)。

【０２３４】

抗体は、可変領域またはその一部、例えば、ＣＤＲが非ヒト生物、例えば、ラットまたはマウスで産生させるものであり得る。キメラ、ＣＤＲ移植およびヒト化抗体は本発明の範囲内である。非ヒト生物、例えば、ラットまたはマウスで産生され、次いで、例えば、可変フレームワークまたは定常領域を修飾して、ヒトにおける抗原性を低減させた抗体は本発明の範囲内である。

【０２３５】

キメラ抗体は、当分野で知られる組み換えＤＮＡ技術により産生できる(Robinson et al.、国際特許公開ＰＣＴ／ＵＳ８６／０２２６９号；Akira, et al.、欧州特許出願１８４,１８７号；Taniguchi, M.、欧州特許出願１７１,４９６号；Morrison et al.、欧州特許出願１７３,４９４号；Neuberger et al.、国際出願ＷＯ８６／０１５３３号；Cabilly et al. 米国特許４,８１６,５６７号；Cabilly et al.、欧州特許出願１２５,０２３号；Better et al. (1988 Science 240:1041-1043); Liu et al. (1987) PNAS 84:3439-3443; Liu et al., 1987, J. Immunol. 139:3521-3526; Sun et al. (1987) PNAS 84:214-218; Nishimura et al., 1987, Canc. Res. 47:999-1005; Wood et al. (1985) Nature 314:446-449;およびShaw et al., 1988, J. Natl Cancer Inst. 80:1553-1559参照)。

【０２３６】

ヒト化またはＣＤＲ移植抗体は、ドナーＣＤＲと置き換えられた、少なくとも１または２、しかし一般に全３レシピエントＣＤＲ(重および／または軽免疫グロブリン鎖)を有する。抗体は、少なくとも非ヒトＣＤＲの一部で置き換えられてよくまたはＣＤＲの一部のみが非ヒトＣＤＲで置き換えられてよい。ヒト化抗体のＰＤ－１への結合に必要な数のＣＤＲを置き換えることのみが必要である。好ましくは、ドナーは、齧歯類抗体、例えば、ラットまたはマウス抗体であり、レシピエントはヒトフレームワークまたはヒトコンセンサスフレームワークである。一般に、ＣＤＲを提供する免疫グロブリンは“ドナー”と呼ばれ、フレームワークを提供する免疫グロブリンは“アクセプター”と呼ばれる。ある実施態様において、ドナー免疫グロブリンは非ヒト(例えば、齧歯類)である。アクセプターフレームワークは、天然に存在する(例えば、ヒト)フレームワークまたはコンセンサスフレームワークまたはそれと約８５％以上、好ましくは９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一である配列である。

【０２３７】

ここで使用する用語“コンセンサス配列”は、関連配列のファミリーにおいて最も高頻

度で存在するアミノ酸(またはヌクレオチド)から形成される配列をいう(例えば、Winnaker, From Genes to Clones (Verlagsgesellschaft, Weinheim, Germany 1987参照)。タンパク質ファミリーにおいて、コンセンサス配列における各位置は、該ファミリーのその位置で最も高頻度で存在するアミノ酸により占拠される。２アミノ酸が等しい頻度で存在するならば、何れもコンセンサス配列に含んでよい。“コンセンサスフレームワーク”は、コンセンサス免疫グロブリン配列におけるフレームワーク領域をいう。

【０２３８】

抗体は、当分野で知られる方法によりヒト化され得る(例えば、全ての内容を引用により本明細書に包含させる、Morrison, S. L., 1985, Science 229:1202-1207, by Oi et al., 1986, BioTechniques 4:214およびQueen et al. ＵＳ５,５８５,０８９号、ＵＳ５,６９３,７６１号およびＵＳ５,６９３,７６２号参照)。

【０２３９】

ヒト化またはＣＤＲ移植抗体は、ＣＤＲ移植またはＣＤＲ置換により産生でき、ここで免疫グロブリン鎖のＣＤＲの１、２または全てが置換され得る。例えば、全ての内容を引用により本明細書に包含させる米国特許５,２２５,５３９号； Jones et al. 1986 Nature 321:552-525; Verhoeyan et al. 1988 Science 239:1534; Beidler et al. 1988 J. Immunol. 141:4053-4060; Winter ＵＳ５,２２５,５３９号参照。内容を明示的に引用により本明細書に包含させる、Winterは、本発明のヒト化抗体の製造に使用できるＣＤＲ移植を記載する(英国特許出願ＧＢ２１８８６３８Ａ号、１９８７年６月２６日出願；Winter ＵＳ５,２２５,５３９号)。

【０２４０】

また本発明の範囲内にあるのは、特定のアミノ酸が置換、欠失または付加されているヒト化抗体である。ドナーからアミノ酸を選択するための基準は、ＵＳ５,５８５,０８９号、例えば、ＵＳ５,５８５,０８９号のカラム１２～１６に記載され、その内容は、引用により本明細書に包含させる。抗体ヒト化の他の技術は、１９９２年１２月２３日公開の、Padlan et al. ＥＰ５１９５９６Ａ１号に記載されている。

【０２４１】

抗体分子は一本鎖抗体であり得る。一本鎖抗体(ｓｃＦＶ)は改変され得る(例えば、Colcher, D. et al. (1999) Ann N Y Acad Sci 880:263-80;およびReiter, Y. (1996) Clin Cancer Res 2:245-52参照)。一本鎖抗体は、同じ標的タンパク質の種々のエピトープに特異性を有する多価抗体を産生するために二量体化または多量体化され得る。

【０２４２】

さらに他の実施態様において、抗体分子は、例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＭ、ＩｇＡ１、ＩｇＡ２、ＩｇＤおよびＩｇＥの重鎖定常領域から選択される、特に、例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３およびＩｇＧ４の(例えば、ヒト)重鎖定常領域から選択される重鎖定常領域を有する。他の実施態様において、抗体分子は、例えば、カッパまたはラムダの(例えば、ヒト)軽鎖定常領域から選択される、軽鎖定常領域を有する。定常領域は、抗体分子の性質を修飾するために改変、例えば変異される(例えば、Ｆｃ受容体結合、抗体グリコシル化、システイン残基数、エフェクター細胞機能および／または補体機能の１以上の増加または減少のため)。ある実施態様において、抗体はエフェクター機能を有し、補体を固定し得る。他の実施態様において、抗体はエフェクター細胞の補充または補体固定をしない。他の実施態様において、抗体は、Ｆｃ受容体への結合能力が減少しているか、その能力を有しない。例えば、それはＦｃ受容体への結合を指示しないアイソタイプまたはサブタイプ、フラグメントまたは他の変異体であり、例えば、それはＦｃ受容体結合領域が変異または欠失している。

【０２４３】

抗体定常領域を改変する方法は当分野で知られる。機能が改変された、例えば細胞上のＦｃＲまたは補体のＣ１成分のようなエフェクターリガンドへの親和性が改変された抗体は、抗体の定常部分における少なくとも１アミノ酸残基を異なる残基で置換することにより産生され得る(例えば、全ての内容を引用により本明細書に包含させる、ＥＰ３８８,１

５１Ａ１号、米国特許５,６２４,８２１号および米国特許５,６４８,２６０号参照)。類似タイプの改変が記載され、これは、マウスまたは他の種の免疫グロブリンに適用されたとき、これらの機能が低減または排除される。

【０２４４】

抗体分子は、誘導体化または他の機能的分子(例えば、他のペプチドまたはタンパク質)と連結させ得る。ここで使用する“誘導体化”抗体分子は、修飾されているものである。誘導体化の方法は、蛍光部分、放射性ヌクレオチド、毒素、酵素またはビオチンのような親和性リガンドの付加を含むが、これらに限定されない。従って、本発明の抗体分子は、免疫接着分子を含む、ここに記載する抗体の誘導体化および他に修飾された形態を含むことが意図される。例えば、抗体分子は、他の抗体(例えば、二特異的抗体または二重特異性抗体)、検出可能薬剤、細胞毒性剤、薬剤および／または抗体または抗体部分と他の分子の結合に介在し得るタンパク質またはペプチド(例えばストレプトアビジンコア領域またはポリヒスチジンタグ)のような１以上の他の分子と機能的に連結(化学カップリング、遺伝子融合、非共有結合的結合またはその他)させ得る。

【０２４５】

あるタイプの誘導体化抗体分子は、２以上の抗体(同じタイプまたは例えば、二特異的抗体を作製するため、異なるタイプ)の架橋により産生される。適当な架橋剤は、適切なスペーサーで分けられた２つの異なる反応性基を有するヘテロ二機能性(例えば、ｍ－マレイミドベンゾイル－Ｎ－ヒドロキシスクシンイミドエステル)またはホモ二機能性(例えば、スベリン酸ジサクシンイミジル)であるものを含む。このようなリンカーは、Pierce Chemical Company, Rockford, Illから入手可能である。

【０２４６】

本発明の抗体分子の誘導体化(または標識)に用い得る有用な検出可能薬剤は、蛍光化合物、種々の酵素、接合団、発光物質、生物発光物質、蛍光放出金属原子、例えば、ユウロピウム(Ｅｕ)および他のランタノイド類および放射性物質(下記)を含む。蛍光検出可能薬剤の例は、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミン、５ジメチルアミン－１－ナフタレンスルホニルクロライド、フィコエリトリンなどを含む。抗体はまたアルカリホスファターゼ、ホースラディッシュペルオキシダーゼ、β－ガラクトシダーゼ、アセチルコリンエステラーゼ、グルコースオキシダーゼなどのような検出可能酵素でも誘導体化し得る。抗体を検出可能酵素で誘導体化したとき、酵素が検出可能反応生成物の生成のために使用するさらなる薬剤の添加により検出される。例えば、検出可能薬剤ホースラディッシュペルオキシダーゼが存在するとき、過酸化水素およびジアミノベンジジンの添加により、検出可能である着色反応生成物がもたらされる。抗体分子はまた接合団(例えば、ストレプトアビジン／ビオチンおよびアビジン／ビオチン)でも誘導体化し得る。例えば、抗体をビオチンで誘導体化し、アビジンまたはストレプトアビジン結合の間接的測定により検出し得る。適当な蛍光物質の例は、ウンベリフェロン、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミン、ジクロロトリアジニルアミンフルオレセイン、ダンシルクロライドまたはフィコエリトリンを含み、発光物質の例はルミノールを含み、生物発光物質の例は、ルシフェラーゼ、ルシフェリンおよびイクオリンを含む。

【０２４７】

標識抗体分子は、例えば、診断的におよび／または実験的に、(ｉ)親和性クロマトグラフィーまたは免疫沈降のような標準技術により予め決定した抗原を単離するため、(ii)タンパク質の豊富さおよび発現パターンを評価するため予め決定した抗原(例えば、細胞ライセートまたは細胞上清において)を検出するため、(iii)臨床試験法の一部として、例えば、ある処置レジメンの有効性を決定するために、組織におけるタンパク質レベルをモニターするためを含む、多数の状況において使用できる。

【０２４８】

抗体分子は、他の分子、一般に標識または治療(例えば、細胞毒性または細胞増殖抑制)薬剤または部分とコンジュゲートさせ得る。放射性同位体は、診断または治療適用におい

て使用され得る。

【０２４９】

本発明は、放射性標識抗体分子およびその標識方法を提供する。ある実施態様において、抗体分子を標識する方法が開示される。方法は、抗体分子とキレート剤を接触させ、それにより、コンジュゲート抗体を産生することを含む。

【０２５０】

上記のとおり、抗体分子は治療剤とコンジュゲートされ得る。治療活性放射性同位体は既に記載されている。他の治療剤の例は、タキソール、サイトカラシンＢ、グラミシジンＤ、臭化エチジウム、エメチン、マイトマイシン、エトポシド、テニポシド、ビンクリスチン、ビンブラスチン、コルヒチン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、ジヒドロキシアントラシンジオン、ミトキサントロン、ミトラマイシン、アクチノマイシンＤ、１－デヒドロテストステロン、グルココルチコイド、プロカイン、テトラカイン、リドカイン、プロプラノロール、ピューロマイシン、メイタンシノイド、例えば、マイタンシノール(米国特許５,２０８,０２０号参照)、ＣＣ－１０６５(米国特許５,４７５,０９２号、５,５８５,４９９号、５,８４６,５４５号参照)およびこれらのアナログまたはホモログを含む。治療剤は、代謝拮抗剤(例えば、メトトレキサート、６－メルカプトプリン、６－チオグアニン、シタラビン、５－フルオロウラシルデカルバジン)、アルキル化剤(例えば、メクロレタミン、チオテパクロラムブシル、ＣＣ－１０６５、メルファラン、カルムスチン(ＢＳＮＵ)およびロムスチン(ＣＣＮＵ)、シクロホスファミド、ブスルファン、ジブロモマンニトール、ストレプトゾシン、マイトマイシンＣおよびｃｉｓ－ジクロロジアミン白金(II)(ＤＤＰ)シスプラチン)、アントラサイクリン(例えば、ダウノルビシン(以前はダウノマイシン)およびドキソルビシン)、抗生物質(例えば、ダクチノマイシン(以前はアクチノマイシン)、ブレオマイシン、ミトラマイシンおよびアントラマイシン(ＡＭＣ))および抗有糸分裂薬剤(例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、タキソールおよびメイタンシノイド)を含むが、これらに限定されない。

【０２５１】

ある態様において、本発明は、ここに開示する標的、例えば、ＰＤ－１受容体と特異的に結合する標的結合分子を提供する方法に関する。例えば、標的結合分子は抗体分子である。方法は、非ヒトタンパク質の少なくとも一部を含む標的タンパク質を提供し(当該一部はヒト標的タンパク質の対応する部分と相同(少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８７％、９０％、９２％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％同一)であるが、少なくとも１アミノ酸(例えば、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８または９アミノ酸)異なる)、抗原に特異的に結合する抗体分子を得て、標的タンパク質の活性の調節における結合剤の有効性を評価することを含む。方法は、さらに結合剤(例えば、抗体分子)または誘導体(例えば、ヒト化抗体分子)をヒト対象に投与することを含む。

【０２５２】

多特異的抗体分子

ある実施態様において、抗体分子は多特異的(例えば、二特異的または三特異的)抗体分子である。二特異的またはヘテロ二量体抗体分子産生のためのプロトコールは当分野で知られ、例えば、ＵＳ５７３１１６８号に記載の、例えば、“ノブ・イン・ホール”手法、例えば、ＷＯ０９／０８９００４号、ＷＯ０６／１０６９０５号およびＷＯ２０１０／１２９３０４号に記載の、静電ステアリングＦｃ対形成、例えば、ＷＯ０７／１１０２０５号に記載の、鎖交換改変ドメイン(ＳＥＥＤ)ヘテロ二量体形成、例えば、ＷＯ０８／１１９３５３号、ＷＯ２０１１／１３１７４６号およびＷＯ２０１３／０６０８６７号に記載の、Ｆａｂアーム交換、例えば、ＵＳ４４３３０５９号に記載の、例えば、アミン官能基およびスルフヒドリル官能基を有するヘテロ二機能性薬剤を使用する二特異的構造を産生するための抗体架橋による、ダブル抗体コンジュゲート、例えば、ＵＳ４４４４８７８号に記載の、２重鎖間のジスルフィド結合の還元および酸化サイクルを介する異なる抗体からの半抗体(重－軽鎖対またはＦａｂ)の再結合による二特異的抗体決定基産生、例えば、ＵＳ５２７３７４３号に記載の、三機能的抗体、例えば、スルフヒドリル官能基により架

橋された、３Ｆａｂ’フラグメント、例えば、ＵＳ５５３４２５４号に記載の、生合成結合タンパク質、例えば、好ましくはジスルフィドまたはアミン反応性化学架橋によりＣ末端テイルにより架橋したｓｃＦｖｓのペア、例えば、ＵＳ５５８２９９６号に記載の、二機能性抗体、例えば、定常ドメインが置換されているロイシンジッパー(例えば、ｃ－ｆｏｓおよびｃ－ｊｕｎ)により二量体化された異なる結合特異性を有するＦａｂフラグメント、例えば、ＵＳ５５９１８２８号に記載する二特異的およびオリゴ特異的単価およびオリゴ価受容体、例えば、ある抗体のＣＨ１領域と、一般に軽鎖を伴う他の抗体のＶＨ領域の間のポリペプチドスペーサーにより連結された、２抗体(２Ｆａｂフラグメント)のＶＨ－ＣＨ１領域、例えば、ＵＳ５６３５６０２号に記載の、二特異的ＤＮＡ－抗体コンジュゲート、例えば、ＤＮＡの二本鎖ピースを介する抗体またはＦａｂフラグメントの架橋、例えば、ＵＳ５６３７４８１号に記載の、二特異的融合体タンパク質、例えば、それらと完全定常領域の間に親水性らせん状ペプチドリンカーを伴う２ｓｃＦｖを含む発現構築物、例えば、ＵＳ５８３７２４２号に記載の、多価および多特異的結合タンパク質、例えば、Ｉｇ重鎖可変領域の結合領域を有する第一ドメインおよびＩｇ軽鎖可変領域の結合領域を有する第二ドメインを有するポリペプチドの二量体、一般に二重特異性抗体と称される(高次構造も、二特異的、三特異的または四特異的分子を産生することが開示されている)、例えば、ＵＳ５８３７８２１号に記載の、二特異的／多価分子の形成のために二量体化され得るペプチドスペーサーで抗体ヒンジ領域およびＣＨ３領域にさらに接続したＶＬおよびＶＨ鎖に連結したミニボディ構築物、二特異的二重特異性抗体を形成するために二両体を形成できる、何れかの配向で短ペプチドリンカー(例えば、５または１０アミノ酸)により連結されたまたは全くリンカーがなく連結されたＶＨおよびＶＬドメイン、例えば、ＵＳ５８４４０９４号に記載の、三量体および四量体、例えば、ＵＳ５８６４０１９号に記載の、一連のＦＶｓ(またはｓｃＦｖｓ)を形成するためにさらにＶＬドメインと結合したＣ末端に架橋可能基を有するペプチド結合により接続されたＶＨドメイン(またはファミリーメンバーにおけるＶＬドメイン)のストリングおよび、例えば、ＵＳ５８６９６２０号に記載の、ペプチドリンカーにより連結されたＶＨおよびＶＬドメインの両方がｃＦＶまたは二重特異性抗体タイプ形式の両方を使用する、例えば、ホモ二価、ヘテロ二価、三価および四価構造を形成するための、非共有結合または化学架橋による多価構造に合わさった一本鎖結合ポリペプチドを含むが、これらに限定されない。多特異的および二特異的分子およびこれを製造する方法のさらなる例は、例えば、ＵＳ５９１０５７３号、ＵＳ５９３２４４８号、ＵＳ５９５９０８３号、ＵＳ５９８９８３０号、ＵＳ６００５０７９号、ＵＳ６２３９２５９号、ＵＳ６２９４３５３号、ＵＳ６３３３３９６号、ＵＳ６４７６１９８号、ＵＳ６５１１６６３号、ＵＳ６６７０４５３号、ＵＳ６７４３８９６号、ＵＳ６８０９１８５号、ＵＳ６８３３４４１号、ＵＳ７１２９３３０号、ＵＳ７１８３０７６号、ＵＳ７５２１０５６号、ＵＳ７５２７７８７号、ＵＳ７５３４８６６号、ＵＳ７６１２１８１号、ＵＳ２００２００４５８７Ａ１号、ＵＳ２００２０７６４０６Ａ１号、ＵＳ２００２１０３３４５Ａ１号、ＵＳ２００３２０７３４６Ａ１号、ＵＳ２００３２１１０７８Ａ１号、ＵＳ２００４２１９６４３Ａ１号、ＵＳ２００４２２０３８８Ａ１号、ＵＳ２００４２４２８４７Ａ１号、ＵＳ２００５００３４０３Ａ１号、ＵＳ２００５００４３５２Ａ１号、ＵＳ２００５０６９５５２Ａ１号、ＵＳ２００５０７９１７０Ａ１号、ＵＳ２００５１００５４３Ａ１号、ＵＳ２００５１３６０４９Ａ１号、ＵＳ２００５１３６０５１Ａ１号、ＵＳ２００５１６３７８２Ａ１号、ＵＳ２００５２６６４２５Ａ１号、ＵＳ２００６０８３７４７Ａ１号、ＵＳ２００６１２０９６０Ａ１号、ＵＳ２００６２０４４９３Ａ１号、ＵＳ２００６２６３３６７Ａ１号、ＵＳ２００７００４９０９Ａ１号、ＵＳ２００７０８７３８１Ａ１号、ＵＳ２００７１２８１５０Ａ１号、ＵＳ２００７１４１０４９Ａ１号、ＵＳ２００７１５４９０１Ａ１号、ＵＳ２００７２７４９８５Ａ１号、ＵＳ２００８０５０３７０Ａ１号、ＵＳ２００８０６９８２０Ａ１号、ＵＳ２００８１５２６４５Ａ１号、ＵＳ２００８１７１８５５Ａ１号、ＵＳ２００８２４１８８４Ａ１号、ＵＳ２００８２５４５１２Ａ１号、ＵＳ２００８２６０７３８Ａ１号、ＵＳ２００９１３０１０６Ａ１号、ＵＳ２００９１４８９０５Ａ１号、ＵＳ２００９１５５２７５Ａ１

号、ＵＳ２００９１６２３５９Ａ１号、ＵＳ２００９１６２３６０Ａ１号、ＵＳ２００９１７５８５１Ａ１号、ＵＳ２００９１７５８６７Ａ１号、ＵＳ２００９２３２８１１Ａ１号、ＵＳ２００９２３４１０５Ａ１号、ＵＳ２００９２６３３９２Ａ１号、ＵＳ２００９２７４６４９Ａ１号、ＥＰ３４６０８７Ａ２号、ＷＯ０００６６０５Ａ２号、ＷＯ０２０７２６３５Ａ２号、ＷＯ０４０８１０５１Ａ１号、ＷＯ０６０２０２５８Ａ２号、ＷＯ２００７０４４８８７Ａ２号、ＷＯ２００７０９５３３８Ａ２号、ＷＯ２００７１３７７６０Ａ２号、ＷＯ２００８１１９３５３Ａ１号、ＷＯ２００９０２１７５４Ａ２号、ＷＯ２００９０６８６３０Ａ１号、ＷＯ９１０３４９３Ａ１号、ＷＯ９３２３５３７Ａ１号、ＷＯ９４０９１３１Ａ１号、ＷＯ９４１２６２５Ａ２号、ＷＯ９５０９９１７Ａ１号、ＷＯ９６３７６２１Ａ２号、ＷＯ９９６４４６０Ａ１号に見られる。上に引用した出願の内容を、引用によりその全体を本明細書に包含させる。

【０２５３】

他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子(例えば、単特異的、二特異的または多特異的抗体分子)は、例えば、融合体分子、例えば融合体タンパク質として、他のパートナー例えば、タンパク質、例えば、１、２またはそれ以上のサイトカインと共有結合により連結、例えば、融合される。他の実施態様において、融合体分子は、１以上のタンパク質、例えば、１、２またはそれ以上のサイトカインを含む。ある実施態様において、サイトカインはインターロイキン(ＩＬ)－１、ＩＬ－２、ＩＬ－１２、ＩＬ－１５またはＩＬ－２１の１、２、３またはそれ以上から選択されるＩＬである。ある実施態様において、二特異的抗体分子は、第一標的(例えば、ＰＤ－１)に対する第一結合特異性、第二標的(例えば、ＬＡＧ－３またはＴＩＭ－３)に対する第二結合特異性を有し、場合によりインターロイキン(例えば、ＩＬ－１２)ドメイン、例えば、完全長ＩＬ－１２またはその一部に連結している。

【０２５４】

“融合体タンパク質”および“融合体ポリペプチド”は、互いに共有結合により連結した少なくとも２部分を有するポリペプチドをいい、ここで、これら部分の各々は、異なる性質を有するポリペプチドである。性質は、インビトロまたはインビボでの活性のような生物学的性質であり得る。性質は、標的分子への結合、反応の触媒などのような単純な化学的または物理的性質でもあり得る。この２部分は、直接単一ペプチド結合によりまたはペプチドリンカーにより連結され得るが、互いにリーディングフレーム内にある。

【０２５５】

本発明は、上記抗体分子をコードする単離核酸分子、そのベクターおよび宿主細胞を提供する。核酸分子は、ＲＮＡ、ゲノムＤＮＡおよびｃＤＮＡを含むが、これらに限定されない。

【０２５６】

組み合わせ物に使用する薬剤例

ここに記載するのは、(ｉ)抗原(例えば、腫瘍抗原)提示を増強する薬剤；(ii)エフェクター細胞応答(例えば、Ｂ細胞および／またはＴ細胞活性化および／または動員)を増強する薬剤または(iii)腫瘍免疫抑制を減少させる薬剤の１以上の組み合わせ物を含み、それにより障害、例えば、過増殖性状態または障害(例えば、癌)を処置する方法および組成物である。ある実施態様において、組み合わせ物はＰＤ－１阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)を含む。これらの組み合わせ物において使用できる薬剤の例をここに提供する。

【０２５７】

ＳＴＩＮＧアゴニスト例

ある実施態様において、組み合わせ物はＳＴＩＮＧアゴニストを含む。ある実施態様において、組み合わせ物を、癌、例えば、ここに記載する癌、例えば、固形腫瘍(例えば、乳癌、扁平上皮細胞癌、黒色腫、肺癌(例えば、非小細胞肺癌)、卵巣癌、ファロピウス管癌、腹膜癌、軟組織肉腫、食道癌、頭頸部癌、子宮内膜癌、子宮頸癌または基底細胞癌)、例えば、血液系腫瘍(例えば、白血病(例えば、慢性リンパ性白血病(ＣＬＬ)またはリン

パ腫(例えば、辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫))の処置に使用する。

【０２５８】

ある実施態様において、ＳＴＩＮＧアゴニストは環状ジヌクレオチド、例えば、プリンまたはピリミジン核酸塩基(例えば、アデノシン、グアニン、ウラシル、チミンまたはシトシン核酸塩基)を含む環状ジヌクレオチドである。ある実施態様において、環状ジヌクレオチドの核酸塩基は同じ核酸塩基または異なる核酸塩基を含む。

【０２５９】

ある実施態様において、ＳＴＩＮＧアゴニストは１アデノシンまたはグアノシン核酸塩基を含む。ある実施態様において、ＳＴＩＮＧアゴニストは１アデノシン核酸塩基および１グアノシン核酸塩基を含む。ある実施態様において、ＳＴＩＮＧアゴニストは２アデノシン核酸塩基または２グアノシン核酸塩基を含む。

【０２６０】

ある実施態様において、ＳＴＩＮＧアゴニストは、例えば、修飾核酸塩基、修飾リボースまたは修飾リン酸結合を含む、修飾環状ジヌクレオチドを含む。ある実施態様において、修飾環状ジヌクレオチドは修飾リン酸結合、例えば、チオホスフェートを含む。

【０２６１】

ある実施態様において、ＳＴＩＮＧアゴニストは、２’,５’または３’,５’リン酸結合を有する環状ジヌクレオチド(例えば、修飾環状ジヌクレオチド)を含む。ある実施態様において、ＳＴＩＮＧアゴニストは、リン酸結合周囲にＲｐまたはＳｐ立体化学を有する環状ジヌクレオチド(例えば、修飾環状ジヌクレオチド)を含む。

【０２６２】

ある実施態様において、ＳＴＩＮＧアゴニストは、Ｒｐ,Ｒｐジチオ２’,３’　ｃ－ｄｉ－ＡＭＰ(例えば、Ｒｐ,Ｒｐ－ジチオｃ－[Ａ(２’,５’)ｐＡ(３’,５’)ｐ])またはその環状ジヌクレオチドアナログである。ある実施態様において、ＳＴＩＮＧアゴニストは、米国特許公開ＵＳ２０１５／００５６２２４に記載の化合物(例えば、図２ｃの化合物、例えば、化合物２１または化合物２２)である。ある実施態様において、ＳＴＩＮＧアゴニストは、ｃ－[Ｇ(２’,５’)ｐＧ(３’,５’)ｐ]、そのジチオリボースＯ置換誘導体またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／１８９８０５号およびＷＯ２０１４／１８９８０６号の図４に記載の化合物である。ある実施態様において、ＳＴＩＮＧアゴニストは、ｃ－[Ａ(２’,５’)ｐＡ(３’,５’)ｐ]またはそのジチオリボースＯ置換誘導体であるかまたはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／１８９８０５号およびＷＯ２０１４／１８９８０６号の図５に記載の化合物である。ある実施態様において、ＳＴＩＮＧアゴニストは、ｃ－[Ｇ(２’,５’)ｐＡ(３’,５’)ｐ]またはそのジチオリボースＯ置換誘導体であるかまたはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／１８９８０５号およびＷＯ２０１４／１８９８０６号の図５に記載の化合物である。ある実施態様において、ＳＴＩＮＧアゴニストは、２’－０－プロパルギル－環状－[Ａ(２’,５’)ｐＡ(３’,５’)ｐ](２’－０－プロパルギル－ＭＬ－ＣＤＡ)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／１８９８０６号の図７に記載の化合物である。

【０２６３】

ＳＴＩＮＧアゴニストの他の例は、例えば、ＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／１８９８０５号およびＷＯ２０１４／１８９８０６号および米国公開２０１５／００５６２２５号に開示されている。

【０２６４】

ＴＬＲアゴニスト例

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせ物は、トール様受容体(ＴＬＲ)アゴニストを含む。ある実施態様において、組み合わせ物を、癌、例えば、ここに記載する癌、例えば、固形腫瘍(例えば、乳癌、扁平上皮細胞癌、黒色腫、卵巣癌、ファロピウス管癌、腹膜癌、軟組織肉腫、食道癌、頭頸部癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、結腸癌(例えば、転移ミスマッチ修復機構保存(ＭＲＰ)結腸癌)、腎癌(例えば、腎細胞癌)または基底細胞癌)、例えば、血液系腫瘍(例えば、白血病(例えば、慢性リンパ性白血病(ＣＬＬ)または

リンパ腫(例えば、辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫))の処置に使用する。

【０２６５】

ＴＬＲは、微生物病原体を認識する自然免疫系のセンサーとして最初に同定された、パターン認識受容体のファミリーである。ヒトにおいて、ＴＬＲはＴＬＲ－１、ＴＬＲ－２、ＴＬＲ－３、ＴＬＲ－４、ＴＬＲ－５、ＴＬＲ－６、ＴＬＲ－７、ＴＬＲ－８、ＴＬＲ－９およびＴＬＲ－１０を含む。ＴＬＲ－１、－２、－４、－５および－６は細胞表面に発現され、ＴＬＲ－３、－７／８および－９はＥＲコンパートメントと共に発現される。ヒト樹状細胞サブセットを別個のＴＬＲ発現パターンに基づき同定し得る。ヒト樹状細胞の骨髄または“慣用の”サブセットはＴＬＲ　１～８を発現し、樹状細胞の形質細胞様サブセットはＴＬＲ－７およびＴＬＲ－９のみ発現する。ＴＬＲへのリガンド結合は、炎症および免疫に関与する因子の生成を誘発する細胞内シグナル伝達経路のカスケードを惹起する。刺激により、ヒト樹状細胞の骨髄サブセットおよび形質細胞様サブセットは、抗原特異的ＣＤ４$^{+}$およびＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞プライミングおよびＮＫ細胞およびＴ細胞の活性化をそれぞれもたらす。

【０２６６】

ある実施態様において、ＴＬＲアゴニストは、ＴＬＲ－１アゴニスト、ＴＬＲ－２アゴニスト、ＴＬＲ－３アゴニスト、ＴＬＲ－４アゴニスト、ＴＬＲ－５アゴニスト、ＴＬＲ－６アゴニスト、ＴＬＲ－７アゴニスト、ＴＬＲ－８アゴニスト、ＴＬＲ－９アゴニスト、ＴＬＲ－１０アゴニスト、ＴＬＲ－１／２アゴニスト、ＴＬＲ－２／６アゴニストまたはＴＬＲ－７／８アゴニストの１以上から選択される。ある実施態様において、ＴＬＲアゴニストはＴＬＲ７アゴニストである。

【０２６７】

ある実施態様において、ＴＬＲアゴニストはイミキモドまたは３－(２－メチルプロピル)－３,５,８－トリアザトリシクロ[７.４.０.０２,６]トリデカ－１(９),２(６),４,７,１０,１２－ヘキサエン－７－アミンである。イミキモドまたは３－(２－メチルプロピル)－３,５,８－トリアザトリシクロ[７.４.０.０２,６]トリデカ－１(９),２(６),４,７,１０,１２－ヘキサエン－７－アミンはＴＬＲ－７および／またはＴＬＲ－８に結合し、活性化できる。

【０２６８】

ある実施態様において、ＴＬＲアゴニストは８５２Ａである。８５２Ａは、例えば、Inglefield et al. J Interferon Cytokine Res.2008; 28(4):253-63に岸亜される。８５２ＡはＴＬＲ－７および／またはＴＬＲ－８に結合し、活性化できる。

【０２６９】

ある実施態様において、ＴＬＲアゴニストは、カルメット・ゲラン桿菌(ＢＣＧ)である。ＢＣＧはＴＬＲ－９に結合し、活性化できる。

【０２７０】

ある実施態様において、ＴＬＲアゴニストはＥＭＤ　１２０１０８である。ＥＭＤ　１２０１０８は、ホスホロチオエートオリゴデオキシヌクレオチドを含む合成オリゴヌクレオチドである。ＥＭＤ　１２０１０８１は、例えば、単球／マクロファージ、形質細胞様樹状細胞(ＤＣ)およびＢ細胞においてＴＬＲ－９に結合し、活性化し、免疫シグナル伝達経路を開始し、Ｂ細胞を活性化し、Ｔヘルパー細胞サイトカイン産生を誘発することができる。

【０２７１】

ある実施態様において、ＴＬＲアゴニストはＩＭＯ－２０５５である。ＩＭＯ－２０５５は、非メチル化ＣｐＧジヌクレオチドを含む合成オリゴヌクレオチドである。細菌ＤＮＡにおける非メチル化ＣｐＧ配列の模倣により、ＩＭＯ－２０５５は、例えば、単球／マクロファージ、形質細胞様樹状細胞(ＤＣ)およびＢ細胞においてＴＬＲ－９に結合し、活性化し、免疫シグナル伝達経路を開始し、Ｂ細胞およびＤＣｓを活性化し、Ｔヘルパー細胞サイトカイン産生を誘発することができる。

【０２７２】
組み合わせ物で使用できる他のＴＬＲアゴニストの例は、例えば、ＴＬＲ－１／２アゴニスト(例えば、Ｐａｍ３Ｃｙｓ)、ＴＬＲ－２アゴニスト(例えば、ＣＦＡ、ＭＡＬＰ２、Ｐａｍ２Ｃｙｓ、ＦＳＬ－１またはＨｉｂ－ＯＭＰＣ)、ＴＬＲ－３アゴニスト(例えば、ポリイノシン酸：ポリシチジル酸(ポリＩ：Ｃ)、ポリアデニル酸－ポリウリジル酸(ポリＡＵ)、ポリ－Ｌ－リシンおよびカルボキシメチルセルロースで安定化したポリイノシン酸－ポリシチジル酸(Ｈｉｌｔｏｎｏｌ(登録商標)))、ＴＬＲ－４アゴニスト(例えば、モホノスホリル脂質Ａ(ＭＰＬ)、ＬＰＳ、シアリル－Ｔｎ(ＳＴｎ))、ＴＬＲ－５アゴニスト(例えば、細菌フラゲリン)、ＴＬＲ－７アゴニスト(例えば、イミキモド)、ＴＬＲ－７／８アゴニスト(例えば、レシキモドまたはロキソリビン)およびＴＬＲ－９アゴニスト(例えば、非メチル化ＣｐＧジヌクレオチド(ＣｐＧ－ＯＤＮ))を含む。
【０２７３】
他の実施態様において、ＴＬＲアゴニストを、例えば、ＷＯ２００４／０６０３１９号および国際公開ＷＯ２０１４／０１２４７９号に記載のとおり、ＧＩＴＲアゴニストと組み合わせて使用する。
【０２７４】
ＶＥＧＦＲ阻害剤例
ある実施態様において、ここに記載する組み合わせ物は、血管内皮細胞増殖因子(ＶＥＧＦ)受容体阻害剤(例えば、ＶＥＧＦＲ(例えば、ＶＥＧＦＲ－１、ＶＥＧＦＲ－２、ＶＥＧＦＲ－３)またはＶＥＧＦの１以上の阻害剤)を含む。ある実施態様において、組み合わせ物を、癌、例えば、ここに記載する癌、例えば、固形腫瘍(例えば、黒色腫、乳癌、結腸癌、食道癌、消化器間質腫瘍(ＧＩＳＴ)、腎癌(例えば、腎細胞癌)、肝臓癌、非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ)、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌または胃癌)、例えば、血液系腫瘍(例えば、リンパ腫)の処置に使用する。
【０２７５】
ある実施態様において、ＶＥＧＦＲ阻害剤はコハク酸バタラニブ(化合物Ａ４７)またはＥＰ２９６１２２号に開示の化合物である。
【０２７６】
ある実施態様において、ＶＥＧＦＲ阻害剤は、ＶＥＧＦＲ－２、ＰＤＧＦＲベータ、ＫＩＴまたはＲａｆキナーゼＣの１以上の阻害剤、１－メチル－５－((２－(５－(トリフルオロメチル)－１Ｈ－イミダゾール－２－イル)ピリジン－４－イル)オキシ)－Ｎ－(４－(トリフルオロメチル)フェニル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－アミン(化合物Ａ３７)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／０３０３７７号に開示の化合物である。
【０２７７】
ここに開示する組み合わせ物において使用できる他のＶＥＧＦＲ経路阻害剤の例は、例えば、ベバシズマブ(アバスチン(登録商標))、アクシチニブ(インライタ(登録商標))、ブリバニブアラニネート(BMS-582664、(Ｓ)－((Ｒ)－１－(４－(４－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－インドール－５－イルオキシ)－５－メチルピロロ[２,１－ｆ][１,２,４]トリアジン－６－イルオキシ)プロパン－２－イル)２－アミノプロパノエート)、ソラフェニブ(ネクサバール(登録商標))、パゾパニブ(ヴォトリエント(登録商標))、スニチニブマレート(スーテント(登録商標))、セジラニブ(AZD2171, CAS 288383-20-1)、vargatef(BIBF1120, CAS 928326-83-4)、フォレチニブ(GSK1363089)、テラチニブ(BAY57-9352, CAS 332012-40-5)、アパチニブ(YN968D1, CAS 811803-05-1)、イマチニブ(グリベック(登録商標))、ポナチニブ(AP24534, CAS 943319-70-8)、チボザニブ(AV951, CAS 475108-18-0)、レゴラフェニブ(BAY73-4506, CAS 755037-03-7)、二塩酸バタラニブ(PTK787, CAS 212141-51-0)、ブリバニブ(BMS-540215, CAS 649735-46-6)、バンデタニブ(カプレルサ(登録商標)またはAZD6474)、モテサニブ二リン酸塩(AMG706, CAS 857876-30-3、ＰＣＴ公開ＷＯ０２／０６６４７０号に記載のＮ－(２,３－ジヒドロ－３,３－ジメチル－１Ｈ－インドール－６－イル)－２－[(４－ピリジニルメチル)アミノ]－３－ピリジンカルボキサミド)、二乳酸ドビチニブ(TKI258, CAS 852433-84-2)、リニファニブ(ABT869, CAS 796967-16-3)、カボ

ザンチニブ(XL184, CAS 849217-68-1)、レスタウルチニブ(CAS 111358-88-4)、Ｎ－[５－[[[５－(１,１－ジメチルエチル)－２－オキサゾリル]メチル]チオ]－２－チアゾリル]－４－ピペリジンカルボキサミド(BMS38703, CAS 345627-80-7)、(３Ｒ,４Ｒ)－４－アミノ－１－((４－((３－メトキシフェニル)アミノ)ピロロ[２,１－ｆ][１,２,４]トリアジン－５－イル)メチル)ピペリジン－３－オール(BMS690514)、Ｎ－(３,４－ジクロロ－２－フルオロフェニル)－６－メトキシ－７－[[(３ａα,５β,６ａα)－オクタヒドロ－２－メチルシクロペンタ[ｃ]ピロール－５－イル]メトキシ]－４－キナゾリンアミン(XL647, CAS 781613-23-8)、４－メチル－３－[[１－メチル－６－(３－ピリジニル)－１Ｈ－ピラゾロ[３,４－ｄ]ピリミジン－４－イル]アミノ]－Ｎ－[３－(トリフルオロメチル)フェニル]－ベンズアミド(BHG712, CAS 940310-85-0)、アフリベルセプト(アイリーア(登録商標))およびエンドスタチン(ENDOSTAR(登録商標))を含むが、これらに限定されない。

【０２７８】

ここに開示する組み合わせ物と使用できる抗ＶＥＧＦ抗体の例は、例えば、Presta et al. (1997) Cancer Res. 57：4593-4599により産生された組み換えヒト化抗ＶＥＧＦモノクローナル抗体であるハイブリドーマＡＴＣＣ　ＨＢ　１０７０９により産生されたモノクローナル抗ＶＥＧＦ抗体Ａ４.６.１と同じエピトープに結合するモノクローナル抗体を含む。ある実施態様において、抗ＶＥＧＦ抗体は、ｒｈｕＭＡｂ　ＶＥＧＦまたはアバスチン(登録商標)としても知られるベバシズマブ(ＢＶ)でる。それは、ヒトＶＥＧＦのその受容体への結合を遮断する、変異ヒトＩｇＧｌフレームワーク領域およびマウス抗ｈＶＥＧＦモノクローナル抗体Ａ.４.６.１からの抗原結合相補性決定領域を含む。ベバシズマブおよび他のヒト化抗ＶＥＧＦ抗体は、２００５年２月２６日公開の米国特許６,８８４,８７９号にさらに記載される。さらなる抗体は、ＰＣＴ公開ＷＯ２００５／０１２３５９号、ＰＣＴ公開ＷＯ２００５／０４４８５３号記載のＧ６またはＢ２０シリーズ抗体(例えば、Ｇ６－３１、Ｂ２０－４.１)を含み、これらの特許出願の内容は、引用により本明細書に明示的に包含させる。さらなる抗体については、米国特許７,０６０,２６９号、６,５８２,９５９号、６,７０３,０２０号、６,０５４,２９７号、ＷＯ９８／４５３３２号、ＷＯ９６／３００４６号、ＷＯ９４／１０２０２号、ＥＰ０６６６８６８Ｂ１号、米国特許出願公開２００６／００９３６０号、２００５／０１８６２０８号、２００３／０２０６８９９号、２００３／０１９０３１７号、２００３／０２０３４０９および２００５／０１１２１２６号；およびPopkov et al, Journal of Immunological Methods 288: 149-164 (2004)参照。他の抗体は、残基Ｆ１７、Ｍ１８、Ｄ１９、Ｙ２１、Ｙ２５、Ｑ８９、１９１、Ｋ１０１、Ｅ１０３およびＣ１０４を含む、あるいは、残基Ｆ１７、Ｙ２１、Ｑ２２、Ｙ２５、Ｄ６３、１８３およびＱ８９を含む、ヒトＶＥＧＦ上の機能的エピトープに結合するものを含む。

【０２７９】

ｃ－ＭＥＴ阻害剤例

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせ物はｃ－ＭＥＴ阻害剤を含む。ある実施態様において、組み合わせ物を、癌、例えば、ここに記載する癌、例えば、固形腫瘍(例えば、非小細胞肺癌、膵臓癌、肝臓癌(例えば、肝細胞癌、例えば、ｃ－ＭＥＴ過発現肝細胞癌)、甲状腺癌(例えば、未分化甲状腺癌)、脳腫瘍(例えば、神経膠芽腫)、腎癌(例えば、腎細胞癌)、頭頸部癌(例えば、頭頸部扁平上皮細胞癌)の処置に使用する。

【０２８０】

ある実施態様において、ｃ－ＭＥＴ阻害剤は、化合物Ａ１７または米国特許７,７６７,６７５号および８,４２０,６４５号に記載の化合物である)。多くの腫瘍細胞型で過発現または変異している受容体チロシンキナーゼであるｃ－ＭＥＴは、腫瘍細胞増殖、生存、侵襲、転移および腫瘍血管形成に重要な役割を有する。ｃ－ＭＥＴの阻害は、ｃ－ＭＥＴタンパク質を過発現するまたは構成的活性化ｃ－ＭＥＴタンパク質を発現する腫瘍細胞の細胞死を誘発し得る。

【０２８１】

ある実施態様において、ｃ－ＭＥＴ阻害剤はＪＮＪ－３８８７７６０５である。ＪＮＪ

－３８８７７６０５は、経口利用可能、小分子ｃ－ＭＥＴ阻害剤である。ＪＮＪ－３８８７７６０５は選択的にｃ－ＭＥＴに結合し、それによりｃ－ＭＥＴリン酸化を阻害し、ｃ－Ｍｅｔシグナル伝達経路を妨害する。

【０２８２】

ある実施態様において、ｃ－Ｍｅｔ阻害剤はＡＭＧ　２０８である。ＡＭＧ　２０８は選択的小分子ｃ－ＭＥＴ阻害剤である。ＡＭＧ　２０８ｃ－ＭＥＴのリガンド依存性およびリガンド非依存性活性化を阻害し、そのチロシンキナーゼ活性を阻害し、これは、ｃ－Ｍｅｔを過発現する腫瘍の細胞増殖阻害をもたらし得る。

【０２８３】

ある実施態様において、ｃ－Ｍｅｔ阻害剤はＡＭＧ　３３７である。ＡＭＧ　３３７は、経口生体利用可能ｃ－ＭＥＴ阻害剤である。ＡＭＧ　３３７はｃ－ＭＥＴに選択的に結合し、それによりｃ－ＭＥＴシグナル伝達経路を妨害する。

【０２８４】

ある実施態様において、ｃ－Ｍｅｔ阻害剤はＬＹ２８０１６５３である。ＬＹ２８０１６５３は、経口利用可能、小分子ｃ－ＭＥＴ阻害剤である。ＬＹ２８０１６５３は選択的にｃ－ＭＥＴに結合し、それによりｃ－ＭＥＴリン酸化を阻害し、ｃ－Ｍｅｔシグナル伝達経路を妨害する。

【０２８５】

ある実施態様において、ｃ－Ｍｅｔ阻害剤はＭＳＣ２１５６１１９Ｊである。ＭＳＣ２１５６１１９Ｊは、経口生体利用可能ｃ－ＭＥＴ阻害剤である。ＭＳＣ２１５６１１９Ｊはｃ－ＭＥＴに選択的に結合しこれは、ｃ－ＭＥＴリン酸化を阻害し、ｃ－Ｍｅｔ介在シグナル伝達経路を妨害する。

【０２８６】

ある実施態様において、ｃ－ＭＥＴ阻害剤はカプマチニブである。カプマチニブはＩＮＣＢ０２８０６０としても知られる。カプマチニブは、経口生体利用可能ｃ－ＭＥＴ阻害剤である。カプマチニブは選択的にｃ－ＭＥＴに結合し、それによりｃ－ＭＥＴリン酸化を阻害し、ｃ－Ｍｅｔシグナル伝達経路を妨害する。

【０２８７】

ある実施態様において、ｃ－ＭＥＴ阻害剤はクリゾチニブである。クリゾチニブはＰＦ－０２３４１０６６としても知られる。クリゾチニブは、受容体チロシンキナーゼ未分化リンパ腫キナーゼ(ＡＬＫ)およびｃ－Ｍｅｔ／肝細胞増殖因子受容体(ＨＧＦＲ)の経口利用可能アミノピリジンベース阻害剤である。クリゾチニブは、ＡＴＰ競合的方法で、ＡＬＫキナーゼおよびＡＬＫ融合体タンパク質に結合し、阻害する。さらに、クリゾチニブはｃ－Ｍｅｔキナーゼを阻害し、ｃ－Ｍｅｔシグナル伝達経路を妨害する。まとめると、この薬剤は腫瘍細胞増殖を阻害する。

【０２８８】

ある実施態様において、ｃ－ＭＥＴ阻害剤はゴルバチニブである。ゴルバチニブは、潜在的抗新生物活性を有する経口生体利用可能ｃ－ＭＥＴおよびＶＥＧＦＲ－２のデュアルキナーゼ阻害剤である。ゴルバチニブはｃ－ＭＥＴおよびＶＥＧＦＲ－２の両方に結合ぢ、活性を阻害し、これは、これらの受容体チロシンキナーゼを過発現する腫瘍細胞増殖および腫瘍細胞生存を阻害し得る。

【０２８９】

ある実施態様において、ｃ－ＭＥＴ阻害剤はチバンチニブである。チバンチニブはＡＲＱ　１９７としても知られる。チバンチニブは、経口生体利用可能小分子ｃ－ＭＥＴ阻害剤である。チバンチニブはｃ－ＭＥＴタンパク質に結合し、ｃ－Ｍｅｔシグナル伝達経路を妨害し、これは、ｃ－ＭＥＴタンパク質を過発現するまたは構成的活性化ｃ－ＭＥＴタンパク質を発現する腫瘍細胞の細胞死を誘発し得る。

【０２９０】

ＴＧＦｂ阻害剤例

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせ物はトランスフォーミング増殖因子

ベータ(ＴＧＦ－β)阻害剤を含む。ある実施態様において、組み合わせ物を、癌、例えば、ここに記載する癌、例えば、固形腫瘍(例えば、脳癌(例えば、神経膠腫)、黒色腫、腎癌(例えば、腎細胞癌)、胸膜悪性中皮腫(例えば、再発性胸膜悪性中皮腫)または乳癌(例えば、転移乳癌))の処置に使用する。

【０２９１】

ある実施態様において、ＴＧＦ－β阻害剤はフレソリムマブ(CAS Registry Number: 948564-73-6)である。フレソリムマブはＧＣ１００８としても知られる。フレソリムマブは、ＴＧＦ－ベータアイソフォーム１、２および３に結合し、阻害するヒトモノクローナル抗体である。

【０２９２】

フレソリムマブの重鎖は次のアミノ酸配列を有する。QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSSNVISWVRQAPGQGLEWMGGVIPIVDIANYAQRFKGRVTITADESTSTTYMELSSLRSEDTAVYYCASTLGLVLDAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK(配列番号２３８)。フレソリムマブの軽鎖は次のアミノ酸配列を有する。ETVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSLGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAPGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYADSPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(配列番号２３９)。

【０２９３】

フレソリムマブは、例えば、ＷＯ２００６／０８６４６９号、ＵＳ８,３８３,７８０号およびＵＳ８,５９１,９０１号に開示される。

【０２９４】

ある実施態様において、ＴＧＦ－β阻害剤はＸＯＭＡ　０８９である。ＸＯＭＡ　０８９はＸＰＡ.４２.０８９としても知られる。ＸＯＭＡ　０８９は、ＴＧＦ－ベータ１および２リガンドに結合し、中和する完全ヒトモノクローナル抗体である。

【０２９５】

ＸＯＭＡ　０８９の重鎖可変領域は次のアミノ酸配列を有する。QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGLWEVRALPSVYWGQGTLVTVSS(配列番号２４０)(ＷＯ２０１２／１６７１４３号の配列番号６として開示)。ＸＯＭＡ　０８９の軽鎖可変領域は次のアミノ酸配列を有する。SYELTQPPSVSVAPGQTARITCGANDIGSKSVHWYQQKAGQAPVLVVSEDIIRPSGIPERISGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDRDSDQYVFGTGTKVTVLG(配列番号２４１)(ＷＯ２０１２／１６７１４３号の配列番号８として開示)。

【０２９６】

ＩＤＯ／ＴＤＯ阻害剤の例

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせ物は、インドールアミン２,３－ジオキシゲナーゼ(ＩＤＯ)および／またはトリプトファン２,３－ジオキシゲナーゼ(ＴＤＯ)の阻害剤を含む。ある実施態様において、組み合わせを、癌、例えば、ここに記載する癌、例えば、固形腫瘍(例えば、黒色腫、非小細胞肺癌、結腸癌、扁平上皮細胞頭頸部癌、卵巣癌、腹膜癌、ファロピウス管癌、乳癌(例えば、転移またはＨＥＲ２陰性乳癌))、例えば、血液系腫瘍(例えば、リンパ腫、例えば、非ホジキンリンパ腫またはホジキンリンパ腫(例えば、汎発性大Ｂ細胞リンパ腫(ＤＬＢＣＬ)))の処置に使用する。

【０２９７】

ある実施態様において、ＩＤＯ／ＴＤＯ阻害剤は(４Ｅ)－４－[(３－クロロ－４－フルオロアニリノ)－ニトロソメチリデン]－１,２,５－オキサジアゾール－３－アミン(ＩＮＣＢ２４３６０としても既知)、インドキシモド(１－メチル－Ｄ－トリプトファン)またはα－シクロヘキシル－５Ｈ－イミダゾ[５,１－ａ]イソインドール－５－エタノール(ＮＬＧ９１９としても既知)から選択される。

【０２９８】
ある実施態様において、ＩＤＯ／ＴＤＯ阻害剤はエパカドスタット(CAS Registry Number: 1204669-58-8)である。エパカドスタットはＩＮＣＢ２４３６０またはＩＮＣＢ０２４３６０(Incyte)としても知られる。エパカドスタットは、１０nMのＩＣ$_{50}$の強力かつ選択的インドールアミン２,３－ジオキシゲナーゼ(ＩＤＯ１)阻害剤であり、ＩＤＯ２またはトリプトファン２,３－ジオキシゲナーゼ(ＴＤＯ)のような他の関連酵素より高度に選択的である。
【０２９９】
ある実施態様において、ＩＤＯ／ＴＤＯ阻害剤はインドキシモド(New Link Genetics)である。１－メチル－トリプトファンのＤ異性体であるインドキシモドは、腫瘍が免疫介在破壊を回避する機構を妨害する、経口投与小分子インドールアミン２,３－ジオキシゲナーゼ(ＩＤＯ)経路阻害剤である。
【０３００】
ある実施態様において、ＩＤＯ／ＴＤＯ阻害剤はＮＬＧ９１９(New Link Genetics)である。ＮＬＧ９１９は強力なＩＤＯ(インドールアミン－(２,３)－ジオキシゲナーゼ)経路阻害剤であり、無細胞アッセイにおいて７nM／７５nMのＫｉ／ＥＣ$_{50}$を有する。
【０３０１】
ある実施態様において、ＩＤＯ／ＴＤＯ阻害剤は、Ｆ００１２８７(Flexus/BMS)である。Ｆ００１２８７は、インドールアミン２,３－ジオキシゲナーゼ１(ＩＤＯ１)の小分子阻害剤である。
【０３０２】
Ａ２ＡＲアンタゴニスト例
ある実施態様において、ここに記載する組み合わせ物は、アデノシンＡ２ａ受容体(Ａ２ａＲ)アンタゴニスト(例えば、Ａ２ａＲ経路の阻害剤、例えば、アデノシン阻害剤、例えば、Ａ２ａＲまたはＣＤ－７３の阻害剤)を含む。ある実施態様において、組み合わせ物を、癌、例えば、ここに記載する癌の処置に使用する。ある実施態様において、癌は肺癌、例えば、非小細胞肺癌である。
【０３０３】
ある実施態様において、Ａ２ａＲアンタゴニストはイストラデフィリン(CAS Registry Number: 155270-99-8)である。イストラデフィリンはＫＷ－６００２または８－[(Ｅ)－２－(３,４－ジメトキシフェニル)ビニル]－１,３－ジエチル－７－メチル－３,７－ジヒドロ－１Ｈ－プリン－２,６－ジオンとしても知られる。イストラデフィリンは、例えば、LeWitt et al. (2008) Annals of Neurology 63 (3): 295-302)に開示される。
【０３０４】
ある実施態様において、Ａ２ａＲアンタゴニストはトザデナント(Biotie)である。トザデナントはＳＹＮ１１５または４－ヒドロキシ－Ｎ－(４－メトキシ－７－モルホリン－４－イル－１,３－ベンゾチアゾール－２－イル)－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミドとしても知られる。トザデナントはＡ２ａ受容体で内因性アデノシンの影響を遮断し、Ｄ２受容体でのドーパミンの効果増強およびｍＧｌｕＲ５受容体でのグルタミン酸の効果阻害をもたらす。ある実施態様において、Ａ２ａＲアンタゴニストはプレラデナント(CAS Registry Number: 377727-87-2)である。プレラデナントはＳＣＨ　４２０８１４または２－(２－フラニル)－７－[２－[４－[４－(２－メトキシエトキシ)フェニル]－１－ピペラジニル]エチル]７Ｈ－ピラゾロ[４,３－ｅ][１,２,４]トリアゾロ[１,５－ｃ]ピリミジン－５－アミンとしても知られる。プレラデナントは、アデノシンＡ２Ａ受容体で強力かつ選択的アンタゴニストとして作用する薬物として開発された。
【０３０５】
ある実施態様において、Ａ２ａＲアンタゴニストはビパデナントである。ビパデナントはＢＩＩＢ０１４、Ｖ２００６または３－[(４－アミノ－３－メチルフェニル)メチル]－７－(フラン－２－イル)トリアゾロ[４,５－ｄ]ピリミジン－５－アミンとしても知られる。例えば、ある実施態様において、Ａ２ａＲアンタゴニストはＰＢＦ－５０９(Palobio

farma)である。例えば、ある実施態様において、Ａ２ａＲアンタゴニスト、例えば、ＰＢＦ－５０９は、約８０mg、１６０mgまたは２４０mgの１日用量で投与される。

【０３０６】

Ａ２ａＲアンタゴニストの他の例は、例えば、ＡＴＬ－４４４、ＭＳＸ－３、ＳＣＨ－５８２６１、ＳＣＨ－４１２,３４８、ＳＣＨ－４４２,４１６、ＶＥＲ－６６２３、ＶＥＲ－６９４７、ＶＥＲ－７８３５、ＣＧＳ－１５９４３またはＺＭ－２４１,３８５を含む。

【０３０７】

ある実施態様において、Ａ２ａＲアンタゴニストはＡ２ａＲ経路アンタゴニスト(例えば、ＣＤ－７３阻害剤、例えば、抗ＣＤ７３抗体)であり、ＭＥＤＩ９４４７である。ＭＥＤＩ９４４７はＣＤ７３特異的モノクローナル抗体である。ＣＤ７３によるアデノシンの細胞外産生のターゲティングは、アデノシンの免疫抑制性効果を低減させ得る。ＭＥＤＩ９４４７は、一定範囲の活性、例えば、ＣＤ７３エクトヌクレオチダーゼ活性の阻害、ＡＭＰ介在リンパ球抑制の軽減および同系腫瘍増殖の阻害を有することが報告された。ＭＥＤＩ９４４７は、腫瘍微小環境内で骨髄およびリンパ系両方の浸潤性白血球集団の変化を誘導できる。これらの変化は、例えば、ＣＤ８エフェクター細胞および活性化マクロファージ増加、ならびに骨髄由来サプレッサー細胞(ＭＤＳＣ)および制御性Ｔリンパ球の割合の減少を含む。

【０３０８】

腫瘍溶解性ウイルス例

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせ物は腫瘍溶解性ウイルスを含む。ある実施態様において、腫瘍溶解性ウイルスは、癌細胞で選択的に複製し、その死亡または増殖遅延を誘発することができる。ある場合、腫瘍溶解性ウイルスは非癌細胞に効果を有さず、または効果は最小限である。腫瘍溶解性ウイルスは、腫瘍溶解性アデノウイルス、腫瘍溶解性単純ヘルペスウイルス、腫瘍溶解性レトロウイルス、腫瘍溶解性パルボウイルス、腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、腫瘍溶解性シンドビスウイルス、腫瘍溶解性インフルエンザウイルスまたは腫瘍溶解性ＲＮＡウイルス(例えば、腫瘍溶解性レオウイルス、腫瘍溶解性ニューカッスル病ウイルス(ＮＤＶ)、腫瘍溶解性麻疹ウイルスまたは腫瘍溶解性水胞性口炎ウイルス(ＶＳＶ))を含むが、これらに限定されない。ある実施態様において、組み合わせ物を、癌、例えば、ここに記載する癌の処置に使用する。ある実施態様において、癌は脳癌、例えば、神経膠芽腫である。

【０３０９】

ある実施態様において、腫瘍溶解性ウイルスは、ウイルス、例えば、全体を引用により本明細書に包含させるＵＳ２０１０／０１７８６８４Ａ１号に記載の組み換え腫瘍溶解性ウイルスである。ある実施態様において、組み換え腫瘍溶解性ウイルスは、例えば、全体を引用により本明細書に包含させるＵＳ２０１０／０１７８６８４Ａ１号に記載の、免疫または炎症性応答の阻害剤を含むかまたはそれをコードする核酸配列(例えば、異種核酸配列)を含む。ある実施態様において、組み換え腫瘍溶解性ウイルス、例えば、腫瘍溶解性ＮＤＶは、アポトーシス促進性タンパク質(例えば、アポプチン)、サイトカイン(例えば、ＧＭ－ＣＳＦ、ＣＳＦ、インターフェロン－ガンマ、インターロイキン－２(ＩＬ－２)、腫瘍壊死因子－アルファ)、免疫グロブリン(例えば、ＥＤ－Ｂフィブロネクチンに対する抗体)、腫瘍関連抗原、二特異的アダプタータンパク質(例えば、二特異的抗体またはＮＤＶ　ＨＮタンパク質に対する抗体フラグメントおよびＣＤ３またはＣＤ２８のようなＴ細胞共刺激性受容体またはヒトＩＬ－２とＮＤＶ　ＨＮタンパク質に対する一本鎖抗体の融合体タンパク質)を含むかまたはそれをコードする核酸配列を含む。例えば、引用により全体を本明細書に包含させるZamarin et al. Future Microbiol. 7.3(2012):347-67参照。ある実施態様において、腫瘍溶解性ウイルスは、ＵＳ８５９１８８１Ｂ２号、ＵＳ２０１２／０１２２１８５Ａ１号またはＵＳ２０１４／０２７１６７７Ａ１号に記載のキメラ腫瘍溶解性ＮＤＶであり、この各々をその全体を引用により本明細書に包含させる。

【０３１０】
ある実施態様において、腫瘍溶解性ウイルスは、癌細胞で排他的に複製するように設計された制限増殖型アデノウイルス(ＣＲＡｄ)である。例えば、Alemany et al. Nature Biotechnol. 18(2000):723-27参照。ある実施態様において、腫瘍溶解性アデノウイルスは、全体を引用により本明細書に包含させる、Alemany et al.の７２５頁の表１に記載のものを含む。
【０３１１】
腫瘍溶解性ウイルスの例は、次のものを含むが、これらに限定されない。
Ｂ群腫瘍溶解性アデノウイルス(ＣｏｌｏＡｄ１)(PsiOxus Therapeutics Ltd.)(例えば、Clinical Trial Identifier: NCT02053220参照)；
顆粒球－マクロファージコロニー刺激因子(ＧＭ－ＣＳＦ)含有アデノウイルスであるＯＮＣＯＳ－１０２(以前はＣＧＴＧ－１０２と呼ばれた)(Oncos Therapeutics)(例えば、Clinical Trial Identifier: NCT01598129参照)；
ヒトＰＨ２０ヒアルロニダーゼをコードする遺伝子修飾腫瘍溶解性ヒトアデノウイルスであるＶＣＮ－０１(VCN Biosciences, S.L.)(例えば、Clinical Trial Identifiers: NCT02045602およびNCT02045589参照)；
脱調節網膜芽細胞腫／Ｅ２Ｆ経路を有する癌細胞で選択的に複製するよう修飾されている野生型ヒトアデノウイルス血清型５(Ｈａｄ５)由来ウイルスである制限増殖型アデノウイルスＩＣＯＶＩＲ－５(Institut Catala d'Oncologia)(例えば、Clinical Trial Identifier: NCT01864759参照)；
腫瘍溶解性アデノウイルスＩＣＯＶＩＲ５に感染させた骨髄由来自己間葉性幹細胞(ＭＳＣｓ)を含むCelyvir(Hospital Infantil Universitario Nino Jesus, Madrid, Spain/ Ramon Alemany)(例えば、Clinical Trial Identifier: NCT01844661参照)；
ヒトＥ２Ｆ－１プロモーターが必須Ｅ１ａウイルス遺伝子の発現を駆動し、それによりＲｂ経路欠損腫瘍細胞へのウイルス複製および細胞毒性を制限する、条件的に複製する腫瘍溶解性血清型５アデノウイルス(Ａｄ５)であるＣＧ００７０(Cold Genesys, Inc.)(ｓｅｅ、例えば、Clinical Trial Identifier： ＮＣＴ０２１４３８０４)；または
網膜芽細胞腫(Ｒｂ)経路欠損細胞において選択的に複製し、あるＲＧＤ結合インテグリンを発現する細胞により効率的に感染するように改変されているアデノウイルスであるＤＮＸ－２４０１(以前の名称デルタ－２４－ＲＧＤ)(Clinica Universidad de Navarra, Universidad de Navarra/DNAtrix, Inc.)(例えば、Clinical Trial Identifier: NCT01956734参照)。
【０３１２】
ある実施態様において、ここに記載する腫瘍溶解性ウイルスを注射、例えば、皮下、動脈内、静脈内、筋肉内、髄腔内または腹腔内注射により投与する。ある実施態様において、ここに記載する腫瘍溶解性ウイルスを腫瘍内、経皮、経粘膜、経口、鼻腔内または肺投与により投与する。
【０３１３】
ワクチン、例えば、足場ワクチン例
ある実施態様において、ここに記載する組み合わせ物はワクチン、例えば、足場ワクチンを含む。ある実施態様において、組み合わせ物を、癌、例えば、ここに記載する癌の処置に使用する。
【０３１４】
癌ワクチンは、例えば、ＰＣＴ公開ＷＯ２００７／０７０６６０号およびＷＯ２０１２／１６７２３０号、ＥＰ１９６０００９Ｂ１号、米国特許ＵＳ８,０６７,２３７号およびＵＳ８,９３２,５８３号および米国公開ＵＳ２０１１／００２０２１６号に記載されている。癌ワクチン内で使用できる成分(例えば、インプラント可能足場材)は、例えば、ＰＣＴ公開ＷＯ２００９／１０２４６５号およびＷＯ２０１３／１０６８５２号に開示されている。癌ワクチンの投与に使用できる方法は、例えば、ＰＣＴ公開ＷＯ２０１３／１５８６７３号、ＷＯ２０１２／０４８１６５号およびＷＯ２０１２／１４９３５８号に開示さ

れている。

【０３１５】

ある実施態様において、癌ワクチンは、(ｉ)細胞または細胞動員組成物および(ii)細胞の遊走を誘発または促進することができる配置シグナルおよび(iii)足場に動員された細胞の修飾をもたらす、足場上／内に被覆または播種された生理活性組成物を含むマクロ多孔性足場を含む。修飾細胞の遊走は、開放された、相互接続マクロ孔および配置シグナルにより促進され得る。

【０３１６】

ある実施態様において、癌ワクチンは、動員組成物および標的抗原組成物を担持する多孔性足場の投与により癌標的への内因性免疫応答を誘発し、ここで、内因性抗原提示細胞は、抗原に遭遇するために足場に動員され、そこで、該細胞は、配置シグナルが足場外のリンパ節組織への放出を誘発するまで残存し、それにより該癌標的への内因性免疫応答を刺激する。

【０３１７】

ある実施態様において、癌ワクチンを、足場組成物を使用して哺乳動物から標的細胞を除去するのに使用する。

【０３１８】

ある実施態様において、インサイチュ癌ワクチンを、癌細胞のインプラントした足場への動員および細胞毒性剤を使用する細胞の破壊により産生する。

【０３１９】

ある実施態様において、シトシン－グアノシンオリゴヌクレオチド(ＣｐＧ－ＯＤＮ)を足場の成分として使用し、これは足場に動員された樹状細胞を効率的に再プログラムおよび配置し、有効な抗腫瘍応答を産生できる。

【０３２０】

ある実施態様において、ポリイノシン－ポリシチジル酸(ポリＩ：Ｃ)および／またはＣｐＧ　ＯＤＮを、腫瘍阻害に対する相乗効果を発揮させるために使用する。

【０３２１】

ある実施態様において、免疫細胞動員化合物(例えばＧＭ－ＣＳＦ)および免疫細胞活性化化合物(例えばＣｐＧ　ＯＤＮ)を含み、場合により腫瘍ライセートのような抗原を含む多孔性棒を、例えば、ワクチン抗原に対する免疫応答の惹起に使用する。ある実施態様において、細胞の動員または放出を促進する孔は、ハイドロゲル注射後ハイドロゲル内でインサイチュで形成される。ある実施態様において、注射可能形状記憶多孔性ハイドロゲルポリマーを投与に使用する。

【０３２２】

他の実施態様において、ここに開示する組み合わせ物は、癌または腫瘍ワクチンを含む。使用できる腫瘍ワクチンの非限定的例は、ｇｐ１００のペプチドのような黒色腫抗原のペプチド、ＭＡＧＥ抗原、Ｔｒｐ－２、ＭＡＲＴ１および／またはチロシナーゼ、サイトカインＧＭ－ＣＳＦを発現するようにトランスフェクトされた腫瘍細胞、ＤＮＡベースのワクチン、ＲＮＡベースのワクチンおよびウイルス伝達ベースのワクチンを含む。癌ワクチンは、予防的でも治療的でもよい。

【０３２３】

腫瘍に対するワクチン接種の多くの実験的戦略が考案されている(Rosenberg, S., 2000, Development of Cancer Vaccines, ASCO Educational Book Spring: 60-62; Logothetis, C., 2000, ASCO Educational Book Spring: 300-302; Khayat, D. 2000, ASCO Educational Book Spring: 414-428; Foon, K. 2000, ASCO Educational Book Spring: 730-738; see also Restifo, N. and Sznol, M., Cancer Vaccines, Ch. 61, pp. 3023-3043 in DeVita, V. et al. (eds.), 1997, Cancer: Principles and Practice of Oncology. Fifth Edition参照)。これらの戦略の一つにおいて、ワクチンが自己または同種腫瘍細胞を使用して産生されている。これらの細胞性ワクチンは、腫瘍細胞がＧＭ－ＣＳＦを発現するように形質導入されているとき、最も有効であることが示されている。ＧＭ－ＣＳＦは

、腫瘍ワクチン接種のための抗原提示の強力なアクティベーターであることが示されている(Dranoff et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90: 3539-43)。

【０３２４】

ここに開示する組み合わせ物、例えば、ＰＤ－１遮断を、腫瘍で発現される組み換えタンパク質および／またはペプチドのコレクションに対する免疫応答を産生するために、これらのタンパク質と共に使用できる。これらのタンパク質は、通常免疫系により自己抗原として見られ、それ故に、それらに対して寛容である。腫瘍抗原はまたタンパク質テロメラーゼも含むことがあり、これは、染色体のテロメアの合成に必要であり、８５％を超えるヒト癌においておよび限られたわずかな数の体性組織において発現される(Kim, N et al. (1994) Science 266: 2011-2013)。(これらの体性組織は、種々の手段で免疫攻撃から保護され得る)。腫瘍抗原はまたタンパク質配列を変えるまたは２つの無関係な配列間の融合体タンパク質を産生する(すなわちフィラデルフィア染色体におけるｂｃｒ－ａｂｌ)体性変異またはＢ細胞腫瘍からのイディオタイプにより、癌細胞において発現される“ネオ抗原”でもあり得る。

【０３２５】

他の腫瘍ワクチンは、ヒト乳頭腫ウイルス(ＨＰＶ)、肝炎ウイルス(ＨＢＶおよびＨＣＶ)、カポジヘルペス肉腫ウイルス(ＫＨＳＶ)およびエプスタイン・バーウイルス(ＥＢＶ)のようなヒト癌と関連付けられているウイルス由来のタンパク質を含み得る。ＰＤ－１遮断と組み合わせて使用し得る他の形態の腫瘍特異的抗原は、腫瘍組織自体から単離された精製ヒートショックタンパク質(ＨＳＰ)である。これらのヒートショックタンパク質は、腫瘍細胞からのタンパク質のフラグメントを含み、これらのＨＳＰは、腫瘍免疫惹起のために抗原提示細胞に送達されるのが高度に効率的である(Suot, R & Srivastava, P (1995) Science 269:1585-1588; Tamura, Y. et al. (1997) Science 278:117-120)。

【０３２６】

樹状細胞(ＤＣ)は、抗原特異的応答の誘発に使用できる強力な抗原提示細胞である。ＤＣはエクスビボで産生され、種々のタンパク質およびペプチド抗原ならびに腫瘍細胞抽出物を積載し得る(Nestle, F. et al. (1998) Nature Medicine 4: 328-332)。ＤＣはまた同様にこれらの腫瘍抗原を発現するために遺伝的手段によっても形質導入され得る。ＤＣはまた免疫化の目的で腫瘍細胞に直接融合もされている(Kugler, A. et al. (2000) Nature Medicine 6:332-336)。ワクチン接種の方法として、ＤＣ免疫化を、より強力な抗腫瘍応答を活性化するために、他の薬剤、例えば、ＰＤ－１遮断と、効果的に組み合わせ得る。

【０３２７】

二特異的Ｔ細胞アンガジェ例

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせ物は二特異的Ｔ細胞アンガジェを含む。ある実施態様において、組み合わせ物を、癌、例えば、ここに記載する癌、例えば、固形腫瘍(例えば、消化器癌、黒色腫または肺癌)または血液系腫瘍(例えば、リンパ腫(例えば、非ホジキンリンパ腫)または白血病(例えば、急性リンパ芽球性白血病)の処置に使用する。

【０３２８】

二特異的Ｔ細胞アンガジェ(ＢｉＴＥ(登録商標))は、癌細胞に対する宿主免疫系、例えば、Ｔ細胞の細胞毒性活性を指示できる、人工的二特異的モノクローナル抗体のクラスである。二特異的Ｔ細胞アンガジェは、Ｔ細胞と腫瘍細胞の間に連結を形成でき、これにより、ＭＨＣ　Ｉまたは共刺激性分子の存在とは無関係に、パーフォリンおよびグランザイムのようなタンパク質を産生することにより、Ｔ細胞の腫瘍細胞に対する細胞毒性活性が発揮される。これらのタンパク質は腫瘍細胞に入り、細胞アポトーシスを開始させる。この作用は、腫瘍細胞に対するＴ細胞攻撃の間に見られる生理学的過程を模倣する。

【０３２９】

ある実施態様において、二特異的Ｔ細胞アンガジェは、異なる抗体の２つの一本鎖可変フラグメント(ｓｃＦｖｓ)を含む融合体タンパク質である。ある実施態様において、ｓｃ

ＦｖｓのＦｃ一方は、例えば、ＣＤ３受容体を介して、Ｔ細胞に結合し、他方は、例えば、腫瘍特異的分子を介して、腫瘍細胞に結合する。

【０３３０】

ある実施態様において、二特異的Ｔ細胞アンガジェは、ＮＫＧ２ＡおよびＣＤ１３８の二特異的抗体分子またはＣＤ３およびＴＣＲの二特異的抗体分子である。ある実施態様において、二特異的Ｔ細胞アンガジェは、ＣＤ３および腫瘍抗原(例えば、とりわけＥＧＦＲ、ＰＳＣＡ、ＰＳＭＡ、ＥｐＣＡＭ、ＨＥＲ２)に結合する二特異的抗体分子である。

【０３３１】

ある実施態様において、二特異的Ｔ細胞アンガジェは、ブリナツモマブ(CAS Registry Number: 853426-35-4)である。ブリナツモマブはＭＴ１０３としても知られる。ブリナツモマブは、Ｔ細胞についてはＣＤ３部位およびＢ細胞についてはＣＤ１９部位を特異的に標的とする。

【０３３２】

ある実施態様において、二特異的Ｔ細胞アンガジェはＭＴ１１０である。ＭＴ１１０は、ＥｐＣＡＭおよびＣＤ３を標的とする一本鎖抗体である。ＭＴ１１０は、例えば、Aman n et al. J Immunother. 2009;32(5):452-64に記載される。

【０３３３】

ある実施態様において、二特異的Ｔ細胞アンガジェは、黒色腫関連コンドロイチン硫酸プロテオグリカン(ＭＣＳＰ)を標的とする。ある実施態様において、二特異的Ｔ細胞アンガジェはＣＤ３３を標的とする。ある実施態様において、二特異的Ｔ細胞アンガジェはトラスツズマブ(ＨＥＲ２／ｎｅｕターゲティング)、セツキシマブまたはパニツムマブ(両者ともＥＧＦ受容体ターゲティング)、その機能的フラグメントを含む。ある実施態様において、二特異的Ｔ細胞アンガジェはＣＤ６６ｅおよびＥｐｈＡ２を標的とする。

【０３３４】

ＧＩＴＲアゴニスト例

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせ物はＧＩＴＲアゴニストを含む。ある実施態様において、組み合わせ物を、癌、例えば、ここに記載する癌、例えば、固形腫瘍または血液系腫瘍の処置に使用する。ある実施態様において、癌は肺癌(例えば、非小細胞肺癌)、頭頸部癌またはＦｏｘＰ３発現癌である。

【０３３５】

ＧＩＴＲアゴニストの例は、米国特許６,１１１,０９０号、欧州特許０９２０５０５Ｂ１号、米国特許８,５８６,０２３号、ＰＣＴ公開ＷＯ２０１０／００３１１８号および２０１１／０９０７５４号に記載のＧＩＴＲ融合体タンパク質または、例えば、米国特許７,０２５,９６２号、欧州特許１９４７１８３Ｂ１号、米国特許７,８１２,１３５号、米国特許８,３８８,９６７号、米国特許８,５９１,８８６号、欧州特許ＥＰ１８６６３３９号、ＰＣＴ公開ＷＯ２０１１／０２８６８３号、米国特許８,７０９,４２４号、ＰＣＴ公開ＷＯ２０１３／０３９９５４号、国際公開ＷＯ２０１３／０３９９５４号、米国公開ＵＳ２０１４／００７２５６６号、国際公開ＷＯ２０１５／０２６６８４号、ＰＣＴ公開ＷＯ２００５／００７１９０号、ＰＣＴ公開ＷＯ２００７／１３３８２２号、ＰＣＴ公開ＷＯ２００５／０５５８０８号、ＰＣＴ公開ＷＯ９９／４０１９６号、ＰＣＴ公開ＷＯ２００１／０３７２０号、ＰＣＴ公開ＷＯ９９／２０７５８号、米国特許６,６８９,６０７号、ＰＣＴ公開ＷＯ２００６／０８３２８９号、ＰＣＴ公開ＷＯ２００５／１１５４５１号、米国特許７,６１８,６３２号、ＰＣＴ公開ＷＯ２０１１／０５１７２６号、国際公開ＷＯ２００４／０６０３１９号および国際公開ＷＯ２０１４／０１２４７９号に記載の抗ＧＩＴＲ抗体のような、例えば、ＧＩＴＲ融合体タンパク質および抗ＧＩＴＲ抗体(例えば、二価抗ＧＩＴＲ抗体)を含む。

【０３３６】

ある実施態様において、ＧＩＴＲアゴニストを、例えば、ＷＯ２０１５／０２６６８４号に記載のＰＤ－１阻害剤と組み合わせて使用する。

【０３３７】

他の実施態様において、ＧＩＴＲアゴニストを、例えば、ＷＯ２００４／０６０３１９号および国際公開ＷＯ２０１４／０１２４７９号に記載のＴＬＲアゴニストと組み合わせて使用する。。

【０３３８】

ＰＤ－１阻害剤の例

ＰＤ－１は、例えば、活性化ＣＤ４$^{+}$およびＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞、$Ｔ_{ｒｅｇ}$およびＢ細胞に発現される、ＣＤ２８／ＣＴＬＡ－４ファミリーメンバーである。これは、エフェクターＴ細胞シグナル伝達および機能を負に制御する。ＰＤ－１は腫瘍浸潤性Ｔ細胞で誘発され、機能的消耗または機能不全を引き起こし得る(Keir et al. (2008) Annu. Rev. Immunol. 26:677-704; Pardoll et al. (2012) Nat Rev Cancer 12(4):252-64)。ＰＤ－１は、その二つのリガンド、プログラム死－リガンド１(ＰＤ－Ｌ１)またはプログラム死－リガンド２(ＰＤ－Ｌ２)の何れかへの結合により、共阻害性シグナルを送達する。ＰＤ－Ｌ１は、Ｔ細胞、ナチュラルキラー(ＮＫ)細胞、マクロファージ、樹状細胞(ＤＣｓ)、Ｂ細胞、上皮性細胞、血管内皮細胞を含む多数の細胞型ならびに多くのタイプの腫瘍で発現される。マウスおよびヒト腫瘍におけるＰＤ－Ｌ１の高発現は、多様な癌で悪い臨床成績と結びつけられている(Keir et al. (2008) Annu. Rev. Immunol. 26:677-704; Pardoll et al. (2012) Nat Rev Cancer 12(4):252-64)。ＰＤ－Ｌ２は樹状細胞、マクロファージおよび一部の腫瘍で発現される。ＰＤ－１経路の遮断が、癌免疫療法について前臨床的および臨床的に評価されている。前臨床および臨床試験の両方とも、抗ＰＤ－１遮断がエフェクターＴ細胞の活性を回復でき、強固な抗腫瘍応答をもたらすことが示されている。例えば、ＰＤ－１経路の遮断は、消耗／機能不全のエフェクターＴ細胞機能(例えば、増殖、ＩＦＮ－γ分泌または細胞溶解性機能)を回復するおよび／または$Ｔ_{ｒｅｇ}$細胞機能を阻害することができる(Keir et al. (2008) Annu. Rev. Immunol. 26:677-704; Pardoll et al. (2012) Nat Rev Cancer 12(4):252-64)。ＰＤ－１経路の遮断は、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１および／またはＰＤ－Ｌ２の抗体、抗原結合そのフラグメント、免疫アドヘシン、融合体タンパク質またはオリゴペプチドで実施され得る。

【０３３９】

ここで使用する用語“プログラム死１”または“ＰＤ－１”は、アイソフォーム、哺乳動物、例えば、ヒトＰＤ－１、ヒトＰＤ－１の種ホモログおよびＰＤ－１と少なくとも１共通エピトープを含むアナログを含む。ＰＤ－１、例えば、ヒトＰＤ－１のアミノ酸配列は当分野で、例えば、Shinohara T et al. (1994) Genomics 23(3):704-6; Finger LA, et al. Gene (1997) 197(1-2):177-87で知られる。

【０３４０】

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせ物は、ＰＤ－１阻害剤、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子(例えば、ヒト化抗体分子)を含む。

【０３４１】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子(例えば、単離または組み換え抗体分子)は、次の性質の１以上を有する。

(ｉ)ＰＤ－１、例えば、ヒトＰＤ－１に、高親和性で、例えば、少なくとも約$１０^{7}Ｍ^{-1}$、一般に約$１０^{8}Ｍ^{-1}$およびより一般に、約$１０^{9}Ｍ^{-1}$～$１０^{10}Ｍ^{-1}$またはそれより強い親和性定数で結合する；

(ii)ＣＤ２８、ＣＴＬＡ－４、ＩＣＯＳまたはＢＴＬＡに実質的に結合しない；

(iii)ＰＤ－１のＰＤ－１リガンド、例えば、ＰＤ－Ｌ１またはＰＤ－Ｌ２への結合または両方を阻害または減少する；

(iv)ＰＤ－１のエピトープ、例えば、マウスモノクローナル抗体ＢＡＰ０４９またはキメラ抗体ＢＡＰ０４９、例えば、ＢＡＰ０４９－ｃｈｉまたはＢＡＰ０４９－ｃｈｉ－Ｙにより認識されるエピトープと同じまたは類似のエピトープに特異的に結合する；

(ｖ)ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、Ｂ

ＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの何れかと同じまたは類似の結合親和性または特異性または両方を示す；

(vi)表１に記載する抗体分子(例えば、重鎖可変領域および軽鎖可変領域)と同じまたは類似の結合親和性または特異性または両方を示す；

(vii)表１に示すアミノ酸配列を有する抗体分子(例えば、重鎖可変領域および軽鎖可変領域)と同じまたは類似の結合親和性または特異性または両方を示す；

(viii)表１に示すヌクレオチド配列によりコードされる抗体分子(例えば、重鎖可変領域および軽鎖可変領域)と同じまたは類似の結合親和性または特異性または両方を示す；

(ix)第二抗体分子のＰＤ－１への結合を阻害、例えば、完全に阻害し、ここで、第二抗体分子は、ここに記載する抗体分子、例えば、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの何れかから選択される、例えば、抗体分子である；

(ｘ)ＰＤ－１への第二抗体分子と同じまたは重複エピトープに結合し、ここで、第二抗体分子はここに記載する抗体分子、例えば、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの何れかから選択される、例えば、抗体分子である；

(xi)ＰＤ－１への第二抗体分子と結合を競合するおよび／または同じエピトープに結合し、ここで、第二抗体分子はここに記載する抗体分子、例えば、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの何れかから選択される、例えば、抗体分子である；

(xii)ここに記載する抗体分子、例えば、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの何れかから選択される、例えば、抗体分子の１以上の生物学的性質を有する；

(xiii)ここに記載する抗体分子、例えば、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの何れかから選択される、例えば、抗体分子の１以上の薬物動態性質を有する；

(xiv)ＰＤ－１の１以上の活性を阻害する、例えば、腫瘍浸潤性リンパ球増加、Ｔ細胞受容体介在増殖増加または癌性細胞による免疫回避減少の１以上をもたらす；

(xv)ヒトＰＤ－１に結合し、カニクイザルＰＤ－１と交差反応性である；

(xvi)ＰＤ－１のＣ鎖、ＣＣ’ループ、Ｃ’鎖またはＦＧループまたはＰＤ－１のＣ鎖、ＣＣ’ループ、Ｃ’鎖またはＦＧループの２、３または全ての組み合わせ内の１以上の残基と結合し、例えば、ここで、結合をＥＬＩＳＡまたはＢｉａｃｏｒｅを使用してアッセイする；または

(xvii)ＰＤ－１への結合にＶＨ領域よりも貢献するＶＬ領域を有する。

【０３４２】

ある実施態様において、抗体分子は、ＰＤ－１に高親和性で、例えば、マウスまたはキメラ抗ＰＤ－１抗体分子、例えば、ここに記載するマウスまたはキメラ抗ＰＤ－１抗体分子のK_Dとほぼ同じまたは少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％または９０％高いまたは低いK_Dで結合する。ある実施態様において、マウスまたはキメラ抗ＰＤ－１抗体分子のK_Dは、例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ方法により測定して、約０.４nM、０.３nM、０.２nM、０.１nMまたは０.０５nM未満である。ある実施態様において、マウスまたはキメラ抗ＰＤ－１抗体分子のK_Dは約０.２nM未満、例えば、約０.１３５nMである。他の実施態様において、マウスまたはキメラ抗ＰＤ－１抗体分子のK_Dは、例えば、ＰＤ－１発現細胞(例えば、３００.１９細胞)への結合により測定して、約１０nM、５nM、３nM、２nMまたは１nMである。ある実施態様において、マウスまたはキメラ抗ＰＤ－１抗体分子のK_Dは約５nM未満、例えば、約４.６０nM(または約０.６９μg／mL)である。

【０３４３】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ＰＤ－１に$1\times10^{-4}s^{-1}$、$5\times10^{-5}s^{-1}$または$1\times10^{-5}s^{-1}$より遅いK_{off}、例えば、約$1.65\times10^{-5}s^{-1}$で結合する。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ＰＤ－１に、$1\times10^{4}M^{-1}s^{-1}$、$5\times10^{4}M^{-1}s^{-1}$、$1\times10^{5}M^{-1}s^{-1}$または$5\times10^{5}M^{-1}s^{-1}$、例えば、約$1.23\times10^{5}M^{-1}s^{-1}$より速い$K_{on}$で結合する。

【０３４４】

ある実施態様において、抗体分子の発現レベルは、マウスまたはキメラ抗体分子、例えば、ここに記載するマウスまたはキメラ抗ＰＤ－１抗体分子の発現レベルより高い、例えば、少なくとも約０.５、１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０倍高い。ある実施態様において、抗体分子はＣＨＯ細胞で発現される。

【０３４５】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、１以上のＰＤ－１関連活性を、マウスまたはキメラ抗ＰＤ－１抗体分子、例えば、ここに記載するマウスまたはキメラ抗ＰＤ－１抗体分子のIC_{50}(５０％阻害阻害濃度)とほぼ同じまたは低い、例えば、少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％または９０％低いIC_{50}で阻害する。ある実施態様において、マウスまたはキメラ抗ＰＤ－１抗体分子のIC_{50}は、例えば、ＰＤ－１発現細胞(例えば、３００.１９細胞)への結合により測定して、約６nM、５nM、４nM、３nM、２nMまたは１nM未満である。ある実施態様において、

マウスまたはキメラ抗ＰＤ－１抗体分子のＩＣ$_{50}$は、約４nM未満、例えば、約３．４０nM(または約０．５１μg／mL)である。ある実施態様において、低減されるＰＤ－１関連活性は、ＰＤ－Ｌ１および／またはＰＤ－Ｌ２のＰＤ－１への結合である。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ブドウ球菌エンテロトキシンＢ(ＳＥＢ)により活性化された末梢血単核細胞(ＰＢＭＣｓ)に結合する。他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ＳＥＢにより活性化された全血のＩＬ－２の発現を増加させる。例えば、抗ＰＤ－１抗体は、アイソタイプ対照(例えば、ＩｇＧ４)を使用したときのＩＬ－２の発現と比較して、ＩＬ－２の発現を少なくとも約２倍、３倍、４倍または５倍増加させる。

【０３４６】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、マウスまたはキメラ抗ＰＤ－１抗体分子、例えば、ここに記載するマウスまたはキメラ抗ＰＤ－１抗体分子と比較して、安定性が改善される、例えば、インビボまたはインビトロで少なくとも約０．５倍、１倍、２倍、３倍、４倍、５倍、６倍、７倍、８倍、９倍または１０倍安定である。

【０３４７】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子はヒト化抗体分子であり、Ｔ細胞エピトープ分析に基づく３００～７００、４００～６５０、４５０～６００のリスクスコアまたはここに記載するリスクスコアを有する。

【０３４８】

他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの何れかから選択される抗体または表１に記載されるまたは表１におけるヌクレオチド配列もしくは前記配列の何れかと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれ以上同一)である配列によりコードされるものからの、少なくとも１つの抗原結合領域、例えば、可変領域またはその抗原結合フラグメントを含む。

【０３４９】

さらに他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＣまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｄ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの何れかから選択される抗体または表１に記載されるまたは表１におけるヌクレオチド配列もしくは前記配列の何れかと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれ以上同一)である配列によりコードされるものからの、少なくとも１、２、３または４の可変領域を含む。

【０３５０】

さらに他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０

４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの何れかから選択される抗体または表１に記載されるまたは表１におけるヌクレオチド配列もしくは前記配列の何れかと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれ以上同一)である配列によりコードされるものからの、少なくとも１または２重鎖可変領域を含む。

【０３５１】

さらに他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの何れかから選択される抗体または表１に記載されるまたは表１におけるヌクレオチド配列もしくは前記配列の何れかと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれ以上同一)である配列によりコードされるものからの、少なくとも１または２軽鎖可変領域を含む。

【０３５２】

さらに他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ＩｇＧ４、例えば、ヒトＩｇＧ４の重鎖定常領域を含む。ある実施態様において、ヒトＩｇＧ４は、ＥＵナンバリングによる２２８位に置換を含む(例えば、ＳｅｒからＰｒｏ置換)。さらに他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ＩｇＧ１、例えば、ヒトＩｇＧ１の重鎖定常領域を含む。ある実施態様において、ヒトＩｇＧ１は、ＥＵナンバリングによる２９７位に置換を含む(例えば、ＡｓｎからＡｌａ置換)。ある実施態様において、ヒトＩｇＧ１はＥＵナンバリングによる２６５位の置換、ＥＵナンバリングによる３２９位の置換または両方を含む(例えば、２６５位のＡｓｐからＡｌａ置換および／または３２９位のＰｒｏからＡｌａ置換)。ある実施態様において、ヒトＩｇＧ１はＥＵナンバリングによる２３４位の置換、ＥＵナンバリングによる２３５の置換または両方を含む(例えば、２３４位のＬｅｕからＡｌａ置換および／または２３５位のＬｅｕからＡｌａ置換)。ある実施態様において、重鎖定常領域は、表３に示すアミノ酸配列またはそれと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれ以上同一)である配列を含む。

【０３５３】

さらに他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、カッパ軽鎖定常領域、例えば、ヒトカッパ軽鎖定常領域を含む。ある実施態様において、軽鎖定常領域は、表３に示すアミノ酸配列またはそれと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれ以上同一)である配列を含む。

【０３５４】

他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ＩｇＧ４、例えば、ヒトＩｇＧ４の重鎖定常領域およびカッパ軽鎖定常領域、例えば、ヒト例えば、表３に示す、カッパ軽鎖定常領域アミノ酸配列またはそれと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれ以上同一)である配列を含む重鎖および軽鎖定常領域を含む。ある実施態様において、ヒトＩｇＧ４は、ＥＵナンバリングによる２２８位に置換を含む(例えば、ＳｅｒからＰｒｏ置換)。さらに他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ＩｇＧ１、例えば、ヒトＩｇＧ１の重鎖定常領域およびカッパ軽鎖定常領域、例えば、ヒト例えば、表３に示す、カッパ軽鎖定常領域アミノ酸配列またはそれと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、

９５％、９７％、９８％、９９％またはそれ以上同一)である配列を含む重鎖および軽鎖定常領域を含む。ある実施態様において、ヒトＩｇＧ１は、ＥＵナンバリングによる２９７位に置換を含む(例えば、ＡｓｎからＡｌａ置換)。ある実施態様において、ヒトＩｇＧ１はＥＵナンバリングによる２６５位の置換、ＥＵナンバリングによる３２９位の置換または両方を含む(例えば、２６５位のＡｓｐからＡｌａ置換および／または３２９位のＰｒｏからＡｌａ置換)。ある実施態様において、ヒトＩｇＧ１はＥＵナンバリングによる２３４位の置換、ＥＵナンバリングによる２３５の置換または両方を含む(例えば、２３４位のＬｅｕからＡｌａ置換および／または２３５位のＬｅｕからＡｌａ置換)。

【０３５５】

他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅのアミノ酸配列または表１に記載されるまたは表１におけるヌクレオチド配列もしくは前記配列の何れかと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれ以上同一)である配列によりコードされるものを含む、重鎖可変ドメインおよび定常領域、軽鎖可変ドメインおよび定常領域または両方を含む。抗ＰＤ－１抗体分子は、場合により、表４に示す重鎖、軽鎖または両方からのリーダー配列またはそれに実質的に同一の配列を含む。

【０３５６】

さらに他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの何れかから選択される抗体または表１に記載されるまたは表１におけるヌクレオチド配列もしくは前記配列の何れかと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれ以上同一)である配列によりコードされるものの重鎖可変領域からの少なくとも１、２または３の相補性決定領域(ＣＤＲ)を含む。

【０３５７】

さらに他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、表１に示すまたは表１に示すヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域からの少なくとも１、２または３のＣＤＲ(または集合的にＣＤＲ全て)を含む。ある実施態様において、ＣＤＲの１以上(または集合的にＣＤＲ全て)は、表１に示すまたは表１に示すヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列に対して、１、２、３、４、５、６またはそれ以上の変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する。

【０３５８】

さらに他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの何れかから選択される抗体または表１に記載するまたは表１におけるヌクレオチド配列または前記配列の何れかと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、

９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれ以上同一)である配列によりコードされるものの軽鎖可変領域からの少なくとも１、２または３のＣＤＲを含む。

【０３５９】

さらに他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、表１に示すまたは表１に示すヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域からの少なくとも１、２または３のＣＤＲ(または集合的にＣＤＲ全て)を含む。ある実施態様において、ＣＤＲの１以上(または集合的にＣＤＲ全て)は、表１に示すまたは表１に示すヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列に対して、１、２、３、４、５、６またはそれ以上の変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、軽鎖ＣＤＲに置換、例えば、軽鎖のＣＤＲ１、ＣＤＲ２および／またはＣＤＲ３に１以上の置換を含む。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、軽可変領域の１０２位の軽鎖ＣＤＲ３に置換、例えば、表１による軽可変領域の１０２位に、システイン残基からチロシン残基またはシステイン残基からセリン残基への置換を含む(例えば、マウスまたはキメラについて配列番号１６または２４または修飾配列について配列番号３４、４２、４６、５４、５８、６２、６６、７０、７４または７８の何れか)。

【０３６０】

他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、表１に示すまたは表１に示すヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖可変領域からの少なくとも１、２、３、４、５または６のＣＤＲ(または集合的にＣＤＲ全て)を含む。ある実施態様において、ＣＤＲの１以上(または集合的にＣＤＲ全て)は、表１に示すまたは表１に示すヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列に対して、１、２、３、４、５、６またはそれ以上の変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する。

【０３６１】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＣまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの何れかから選択される抗体または表１に記載するまたは表１におけるヌクレオチド配列によりコードされるものからの全６ＣＤＲまたは密接に関係するＣＤＲ、例えば、同一であるかまたは少なくとも１アミノ酸改変があるが、改変(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)が２、３または４を超えないＣＤＲを含む。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ここに記載するあらゆるＣＤＲを含み得る。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、軽鎖ＣＤＲに置換、例えば、軽鎖のＣＤＲ１、ＣＤＲ２および／またはＣＤＲ３に１以上の置換を含む。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、軽可変領域の１０２位の軽鎖ＣＤＲ３に置換、例えば、表１による軽可変領域の１０２位に、システイン残基からチロシン残基またはシステイン残基からセリン残基への置換を含む(例えば、マウスまたはキメラについて配列番号１６または２４または修飾配列について配列番号３４、４２、４６、５４、５８、６２、６６、７０、７４または７８の何れか)。

【０３６２】

他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈ

ｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの何れかから選択される抗体の重鎖可変領域からのKabat et al.による少なくとも１、２または３のＣＤＲ(例えば、表１に示すKabat定義に従う少なくとも１、２または３のＣＤＲ)を含むまたは表１に記載されるまたは表１におけるヌクレオチド配列もしくは前記配列の何れかと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれ以上同一)である配列によりコードされるまたは表１に示すKabat et al.による１、２または３ＣＤＲに対して少なくとも１アミノ酸改変を有するが、改変(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)が２、３または４を超えないものを含む。

【０３６３】

他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの何れかから選択される抗体の軽鎖可変領域からのKabat et al.による少なくとも１、２または３のＣＤＲ(例えば、表１に示すKabat定義に従う少なくとも１、２または３のＣＤＲ)を含むまたは表１に記載されるまたは表１におけるヌクレオチド配列もしくは前記配列の何れかと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれ以上同一)である配列によりコードされるまたは表１に示すKabat et al.による１、２または３ＣＤＲに対して少なくとも１アミノ酸改変を有するが、改変(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)が２、３または４を超えないものを含む。

【０３６４】

さらに他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの何れかから選択される抗体の重鎖および軽鎖可変領域からのKabat et al.による少なくとも１、２、３、４、５または６のＣＤＲ(例えば、表１に示すKabat定義に従う少なくとも１、２、３、４、５または６のＣＤＲ)を含むまたは表１に記載されるまたは表１におけるヌクレオチド配列もしくは前記配列の何れかと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれ以上同一)である配列によりコードされるまたは表１に示すKabat et al.による１、２、３、４、５または６ＣＤＲに対して少なくとも１アミノ酸改変を有するが、改変(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)が２、３または４を超えないものを含む。

【０３６５】

さらに他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０

４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの何れかから選択される抗体の重鎖および軽鎖可変領域からのKabat et al.による全６ＣＤＲ(例えば、表１に示すKabat定義に従う全６ＣＤＲ)を含むまたは表１に記載されるまたは表１におけるヌクレオチド配列もしくは前記配列の何れかと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれ以上同一)である配列によりコードされるまたは表１に示すKabat et al.による全６ＣＤＲに対して少なくとも１アミノ酸改変を有するが、改変(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)が２、３または４を超えないものを含む。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ここに記載するあらゆるＣＤＲを含み得る。

【０３６６】

他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの何れかから選択される抗体の重鎖可変領域からの少なくとも１、２または３Chothia超可変ループ(例えば、表１に示すChothia定義に従う少なくとも１、２または３超可変ループ)を含むまたは表１に記載するまたは表１におけるヌクレオチド配列によりコードされるものまたは少なくともＰＤ－１と接触する超可変ループからのアミノ酸または表１に示すChothia et al.による１、２または３超可変ループに対して少なくとも１アミノ酸改変を有するが、改変(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)が２、３または４を超えないものを含む。

【０３６７】

他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの何れかから選択される抗体の軽鎖可変領域の少なくとも１、２または３Chothia超可変ループ(例えば、表１に示すChothia定義に従う少なくとも１、２または３超可変ループ)を含むまたは表１に記載するまたは表１におけるヌクレオチド配列によりコードされるものまたは少なくともＰＤ－１と接触する超可変ループからのアミノ酸または表１に示すChothia et al.による１、２または３超可変ループに対して少なくとも１アミノ酸改変を有するが、改変(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)が２、３または４を超えないものを含む。

【０３６８】

さらに他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４

９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの何れかから選択される抗体の重鎖および軽鎖可変領域からの少なくとも１、２、３、４、５または６の超可変ループ(例えば、表１に示すChothia定義に従う少なくとも１、２、３、４、５または６の超可変ループ)を含むまたは表１に記載するまたは表１におけるヌクレオチド配列によりコードされるものまたは少なくともＰＤ－１と接触する超可変ループからのアミノ酸または表１に示すChothia et al.による１、２、３、４、５または６超可変ループに対して少なくとも１アミノ酸改変を有するが、改変(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)が２、３または４を超えないものを含む。

【０３６９】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの何れかから選択される抗体の全６超可変ループ(例えば、表１に示すChothia定義に従う全６超可変ループ)または密接に関係する超可変ループ、例えば、表１に示すChothia et al.による全６超可変ループと同一であるかまたは少なくとも１アミノ酸改変を有するが、改変(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)が２、３または４を超えないまたは少なくとも１アミノ酸改変を有するが、改変(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)が２、３または４を超えない超可変ループを含む。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子はここに記載するあらゆる超可変ループを含み得る。

【０３７０】

さらに他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの何れかから選択される抗体の対応する超可変ループと同じ標準構造、例えば、ここに記載する抗体の重および／または軽鎖可変ドメインの少なくともループ１および／またはループ２と同じ標準構造を含むを有する少なくとも１、２または３超可変ループ。超可変ループ標準構造の記載について、例えば、Chothia et al., (1992) J. Mol. Biol. 227:799-817; Tomlinson et al., (1992) J. Mol. Biol. 227:776-798参照。これらの構造は、これらの参考文献に記載された表の精査により決定され得る。

【０３７１】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、Kabat et al.およびChothia et al.により定義されたＣＤＲまたは超可変ループの組み合わせを含む。

【０３７２】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈ

ｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの何れかから選択される抗体の重鎖可変領域からの、KabatおよびChothia定義に従う少なくとも１、２または３のＣＤＲまたは超可変ループ(例えば表１に示すKabatおよびChothia定義に従う少なくとも１、２または３のＣＤＲまたは超可変ループ)または表１におけるヌクレオチド配列または前記配列の何れかと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれ以上同一)である配列によりコードされるまたは表１に示すKabatおよび／またはChothiaに従う１、２または３ＣＤＲまたは超可変ループに対して少なくとも１アミノ酸改変を有するが、改変(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)が２、３または４を超えないものを含む。

【０３７３】

例えば、抗ＰＤ－１抗体分子は、例えば、表１に示す、Kabat et al.によるＶＨ　ＣＤＲ１またはChothia et al.によるＶＨ超可変ループ１またはこれらの組み合わせを含み得る。ある実施態様において、ＶＨ　ＣＤＲ１のKabatおよびChothia　ＣＤＲの組み合わせは、アミノ酸配列ＧＹＴＦＴＴＹＷＭＨ(配列番号２２４)またはそれに実質的に同一のアミノ酸配列(例えば、少なくとも１アミノ酸改変を有するが、改変(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)が２、３または４を超えない)を含む。抗ＰＤ－１抗体分子は、さらに、例えば、表１に示す、例えば、Kabat et al.によるＶＨ　ＣＤＲ　２～３およびKabat et al.によるＶＬ　ＣＤＲ　１～３を含み得る。従って、ある実施態様において、フレームワーク領域は、Kabat et al.に従い定義されるＣＤＲおよびChothia et al.に従い定義される超可変ループの組み合わせに基づき定義される。例えば、抗ＰＤ－１抗体分子は、例えば、表１に示す、Chothia et al.によるＶＨ超可変ループ１に基づき定義されたＶＨ　ＦＲ１およびKabat et al.によるＶＨ　ＣＤＲ　１～２に基づき定義されたＶＨ　ＦＲ２を含み得る。抗ＰＤ－１抗体分子は、さらに、例えば、Kabat et al.によるＶＨ　ＣＤＲ　２～３に基づき定義されたＶＨ　ＦＲ　３～４およびKabat et al.によるＶＬ　ＣＤＲ　１～３に基づき定義されたＶＬ　ＦＲ　１～４を含み得る。

【０３７４】

抗ＰＤ－１抗体分子は、KabatおよびChothia定義に従うＣＤＲまたは超可変ループのあらゆる組み合わせを含み得る。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの何れかから選択される抗体の軽鎖可変領域からの、KabatおよびChothia定義に従う少なくとも１、２または３のＣＤＲ(例えば、表１に示すKabatおよびChothia定義に従う少なくとも１、２または３のＣＤＲ)を含む。

【０３７５】

ある実施態様、例えば、可変領域、ＣＤＲ(例えば、Chothia　ＣＤＲまたはKabat　ＣＤＲ)またはここに、例えば、表１に記載する他の配列を含む実施態様において、抗体分子は、単特異的抗体分子、二特異的抗体分子であるかまたは抗体の抗原結合フラグメント、例えば、半抗体または半抗体の抗原結合フラグメントを含む抗体分子である。ある実施態様において、抗体分子は、ＰＤ－１に対する第一結合特異性およびＴＩＭ－３、ＬＡＧ－３、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１および／またはＣＥＡＣＡＭ－５)、ＰＤ－Ｌ１またはＰＤ－Ｌ２に対する第二結合特異性を有する二特異的抗体分子である。

【０３７６】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は

(ａ)配列番号４のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号５のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含む重鎖可変領域(ＶＨ)；および配列番号１３のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１４のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３３のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(ＶＬ)；
(ｂ)配列番号１から選択されるＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号２のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＨ；および配列番号１０のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１１のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３２のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＬ；
(ｃ)配列番号２２４のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号５のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＨ；および配列番号１３のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１４のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３３のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＬ；または
(ｄ)配列番号２２４のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号２のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＨ；および配列番号１０のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１１のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３２のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＬ
を含む。

【０３７７】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、配列番号４のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号５のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＨ；および配列番号１３のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１４のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３３のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＬを含む。

【０３７８】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、配列番号１のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号２のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＨ；および配列番号１０のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１１のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３２のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＬを含む。

【０３７９】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、配列番号２２４のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号５のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＨ；および配列番号１３のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１４のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３３のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＬを含む。

【０３８０】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、配列番号２２４のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号２のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＨ；および配列番号１０のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１１のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３２のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＬを含む。

【０３８１】

ある実施態様において、抗体分子はヒト化抗体分子である。他の実施態様において、抗体分子は単特異的抗体分子である。さらに他の実施態様において、抗体分子は二特異的抗体分子である。

【０３８２】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、
(ｉ)配列番号１、配列番号４または配列番号２２４から選択されるＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号２のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列；および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含む重鎖可変領域(ＶＨ)；および
(ii)配列番号１０のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１１のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３２のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(ＶＬ)

を含む。
【０３８３】
他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、
(ｉ)配列番号１、配列番号４または配列番号２２４から選択されるＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号５のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含む重鎖可変領域(ＶＨ)；および
(ii)配列番号１３のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１４のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３３のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(ＶＬ)
を含む。
【０３８４】
ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、配列番号１のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列を含む。他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、配列番号４のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列を含む。さらに他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、配列番号２２４のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列を含む。
【０３８５】
ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子の軽鎖または重鎖可変フレームワーク(例えば、少なくともＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３および場合によりＦＲ４を包含する領域)は、(ａ)ヒト軽鎖または重鎖可変フレームワーク、例えば、ヒト成熟抗体、ヒト生殖系列配列またはヒトコンセンサス配列からの軽鎖または重鎖可変フレームワーク残基からのアミノ酸の少なくとも８０％、８５％、８７％９０％、９２％、９３％、９５％、９７％、９８％または好ましくは１００％を含む軽鎖または重鎖可変フレームワーク、(ｂ)ヒト軽鎖または重鎖可変フレームワーク、例えば、ヒト成熟抗体、ヒト生殖系列配列またはヒトコンセンサス配列からの軽鎖または重鎖可変フレームワーク残基からのアミノ酸残基の２０％～８０％、４０％～６０％、６０％～９０％または７０％～９５％を含む軽鎖または重鎖可変フレームワーク、(ｃ)非ヒトフレームワーク(例えば、齧歯類フレームワーク)または(ｄ)例えば、抗原性または細胞毒性決定基を除くため、修飾されている、例えば、脱免疫化または一部ヒト化されている、非ヒトフレームワークから選択され得る。ある実施態様において、軽鎖または重鎖可変フレームワーク領域(特にＦＲ１、ＦＲ２および／またはＦＲ３)は、ヒト生殖系列遺伝子のＶＬまたはＶＨセグメントのフレームワークと少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、８７％、８８％、９０％、９２％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％同一または同一である軽鎖または重鎖可変フレームワーク配列を含む。
【０３８６】
ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分は、ＢＡＰ０４９－ｃｈｉ－ＨＣのアミノ酸配列、例えば、図９Ａ～９Ｂまたは配列番号１８、２０、２２または３０に示す全可変領域におけるＦＲ領域の、例えばアミノ酸配列から、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、１０、１５、２０またはそれ以上の変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する重鎖可変ドメインを含む。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ＢＡＰ０４９－ｃｈｉ－ＨＣのアミノ酸配列、例えば、図９Ａ～９Ｂまたは配列番号１８、２０、２２または３０に示す全可変領域におけるＦＲの、例えばアミノ酸配列の１位のＥ、５位のＶ、９位のＡ、１１位のＶ、１２位のＫ、１３位のＫ、１６位のＥ、１８位のＬ、１９位のＲ、２０位のＩまたはＶ、２４位のＧ、３７位のＩ、４０位のＡまたはＳ、４１位のＴ、４２位のＳ、４３位のＲ、４８位のＭまたはＬ、６８位のＶまたはＦ、６９位のＴ、７０位のＩ、７１位のＳ、７２位のＡまたはＲ、７４位のＫまたはＮ、７６位のＴまたはＫ、７７位のＳまたはＮ、７９位のＬ、８１位のＬ、８２位のＥまたはＱ、８３位のＭ、８４位のＳまたはＮ、８７位のＲ、８８位のＡまたは９１位のＴの１以上を有する重鎖可変ドメインを含む。
【０３８７】
ここに記載するＢＡＰ０４９－ｃｈｉ－ＨＣの重鎖置換とは別にまたはこれと組み合わせて、抗ＰＤ－１抗体分子は、ＢＡＰ０４９－ｃｈｉ－ＬＣのアミノ酸配列、例えば、図

１０Ａ～１０Ｂまたは配列番号２４または２６に示すアミノ酸配列から、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、１０、１５、２０またはそれ以上のアミノ酸変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する軽鎖可変ドメインを含む。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ＢＡＰ０４９－ｃｈｉ－ＬＣのアミノ酸配列、例えば、図１０Ａ～１０Ｂまたは配列番号２４または２６に示すアミノ酸配列の１位のＥ、２位のＶ、３位のＱ、４位のＬ、７位のＴ、９位のＤまたはＬまたはＡ、１０位のＦまたはＴ、１１位のＱ、１２位のＳまたはＰ、１３位のＬまたはＡ、１４位のＳ、１５位のＰまたはＬまたはＶ、１６位のＫ、１７位のＱまたはＤ、１８位のＲ、１９位のＡ、２０位のＳ、２１位のＩまたはＬ、２２位のＴ、４３位のＬ、４８位のＫ、４９位のＡまたはＳ、５１位のＲまたはＱ、５５位のＹ、６４位のＩ、６６位のＳまたはＰ、６９位のＳ、７３位のＹ、７４位のＧ、７６位のＥ、７９位のＦ、８２位のＮ、８３位のＮ、８４位のＬまたはＩ、８５位のＥ、８６位のＳまたはＰ、８７位のＤ、８９位のＡまたはＦまたはＩ、９１位のＴまたはＹ、９３位のＦまたは１０２位のＹの１以上を有する軽鎖可変ドメインを含む。

【０３８８】

他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、１、２、３または４重鎖フレームワーク領域(例えば、表２に示すまたは表２に示すヌクレオチド配列によりコードされるＶＨＦＷアミノ酸配列)またはそれに実質的に同一の配列を含む。

【０３８９】

さらに他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、１、２、３または４軽鎖フレームワーク領域(例えば、表２に示すまたは表２に示すヌクレオチド配列によりコードされるＶＬＦＷアミノ酸配列)またはそれに実質的に同一の配列を含む。

【０３９０】

他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、１、２、３または４重鎖フレームワーク領域(例えば、表２に示すまたは表２に示すヌクレオチド配列によりコードされるＶＨＦＷアミノ酸配列)またはそれに実質的に同一の配列；および１、２、３または４軽鎖フレームワーク領域(例えば、表２に示すまたは表２に示すヌクレオチド配列によりコードされるＶＬＦＷアミノ酸配列)またはそれに実質的に同一の配列を含む。

【０３９１】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＣまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｄ またはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅ(例えば、配列番号１４７)の重鎖フレームワーク領域１(ＶＨＦＷ１)を含む。ある実施態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４またはＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５(例えば、配列番号１５１)の重鎖フレームワーク領域１(ＶＨＦＷ１)を含む。

【０３９２】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＣまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅ(例えば、配列番号１５３)の重鎖フレームワーク領域２(ＶＨＦＷ２)を含む。ある実施態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５またはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｄ(例えば、配列番号１５７)の重鎖フレームワーク領域２(ＶＨＦＷ２)を含む。ある実施態様において、抗体分子は、Ｂ

ＡＰ０４９－ｈｕｍ１６(例えば、配列番号１６０)の重鎖フレームワーク領域２(ＶＨＦＷ２)を含む。

【０３９３】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＣまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅ(例えば、配列番号１６２)の重鎖フレームワーク領域３(ＶＨＦＷ３)を含む。ある実施態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６またはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｄ(例えば、配列番号１６６)の重鎖フレームワーク領域３(ＶＨＦＷ３)を含む。

【０３９４】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅ(例えば、配列番号１６９)の重鎖フレームワーク領域４(ＶＨＦＷ４)を含む。

【０３９５】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６またはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ(例えば、配列番号１７４)の軽鎖フレームワーク領域１(ＶＬＦＷ１)を含む。ある実施態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅ(例えば、配列番号１７７)の軽鎖フレームワーク領域１(ＶＬＦＷ１)を含む。ある実施態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６(例えば、配列番号１８１)の軽鎖フレームワーク領域１(ＶＬＦＷ１)を含む。ある実施態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３(例えば、配列番号１８３)の軽鎖フレームワーク領域１(ＶＬＦＷ１)を含む。ある実施態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３またはＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２(例えば、配列番号１８５)の軽鎖フレームワーク領域１(ＶＬＦＷ１)を含む。

【０３９６】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅ(例えば、配列番号１８７)の軽鎖フレームワーク領域２(ＶＬＦＷ２)を含む。ある実施態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３またはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ(例えば、配列番号１９１)の軽鎖フレームワーク領域２(ＶＬＦＷ２)を含む。ある実施態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２(例えば、配列番号１９４)の軽鎖フレームワーク領域２(ＶＬＦ

Ｗ２)を含む。
【０３９７】
ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅ(例えば、配列番号１９６)の軽鎖フレームワーク領域３(ＶＬＦＷ３)を含む。ある実施態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２またはＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３(例えば、配列番号２００)の軽鎖フレームワーク領域３(ＶＬＦＷ３)を含む。ある実施態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１またはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ(例えば、配列番号２０２)の軽鎖フレームワーク領域３(ＶＬＦＷ３)を含む。ある実施態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５またはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ(例えば、配列番号２０５)の軽鎖フレームワーク領域３(ＶＬＦＷ３)を含む。
【０３９８】
ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅ(例えば、配列番号２０８)の軽鎖フレームワーク領域４(ＶＬＦＷ４)を含む。
【０３９９】
ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＣまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅ(例えば、配列番号１４７(ＶＨＦＷ１)、配列番号１５３(ＶＨＦＷ２)および配列番号１６２(ＶＨＦＷ３))の重鎖フレームワーク領域１～３を含む。ある実施態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０またはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｄ(例えば、配列番号１４７(ＶＨＦＷ１)、配列番号１５７(ＶＨＦＷ２)および配列番号１６６(ＶＨＦＷ３))の重鎖フレームワーク領域１～３を含む。ある実施態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４またはＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５(例えば、配列番号１５１(ＶＨＦＷ１)、配列番号１５７(ＶＨＦＷ２)および配列番号１６６(ＶＨＦＷ３))の重鎖フレームワーク領域１～３を含む。ある実施態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６(例えば、配列番号１４７(ＶＨＦＷ１)、配列番号１６０(ＶＨＦＷ２)および配列番号１６６(ＶＨＦＷ３))の重鎖フレームワーク領域１～３を含む。ある実施態様において、抗体分子は、さらに、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅ(例えば、配列番号１６９)の重鎖フレームワーク領域４(ＶＨ

ＦＷ４)を含む。
【０４００】
ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１またはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ(例えば、配列番号１７７(ＶＬＦＷ１)、配列番号１８７(ＶＬＦＷ２)および配列番号２０２(ＶＬＦＷ３))の軽鎖フレームワーク領域１～３を含む。ある実施態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２またはＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３(例えば、配列番号１８５(ＶＬＦＷ１)、配列番号１８７(ＶＬＦＷ２)および配列番号２００(ＶＬＦＷ３))の軽鎖フレームワーク領域１～３を含む。ある実施態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５またはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ(例えば、配列番号１７７(ＶＬＦＷ１)、配列番号１９１(ＶＬＦＷ２)および配列番号２０５(ＶＬＦＷ３))の軽鎖フレームワーク領域１～３を含む。ある実施態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６(例えば、配列番号１８１(ＶＬＦＷ１)、配列番号１８７(ＶＬＦＷ２)および配列番号１９６(ＶＬＦＷ３))の軽鎖フレームワーク領域１～３を含む。ある実施態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７(例えば、配列番号１７７(ＶＬＦＷ１)、配列番号１９１(ＶＬＦＷ２)および配列番号１９６(ＶＬＦＷ３))の軽鎖フレームワーク領域１～３を含む。ある実施態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６またはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ(例えば、配列番号１７４(ＶＬＦＷ１)、配列番号１８７(ＶＬＦＷ２)および配列番号１９６(ＶＬＦＷ３))の軽鎖フレームワーク領域１～３を含む。ある実施態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅ(例えば、配列番号１７７(ＶＬＦＷ１)、配列番号１８７(ＶＬＦＷ２)および配列番号１９６(ＶＬＦＷ３))の軽鎖フレームワーク領域１～３を含む。ある実施態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２(例えば、配列番号１８５(ＶＬＦＷ１)、配列番号１９４(ＶＬＦＷ２)および配列番号１９６(ＶＬＦＷ３))の軽鎖フレームワーク領域１～３を含む。ある実施態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３(例えば、配列番号１８３(ＶＬＦＷ１)、配列番号１９１(ＶＬＦＷ２)および配列番号１９６(ＶＬＦＷ３))の軽鎖フレームワーク領域１～３を含む。ある実施態様において、抗体分子は、さらに、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅ(例えば、配列番号２０８)の軽鎖フレームワーク領域４(ＶＬＦＷ４)を含む。
【０４０１】
ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子はＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１またはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ(例えば、配列番号１４７(ＶＨＦＷ１)、配列番号１５３(ＶＨＦＷ２)および配列番号１６２(ＶＨＦＷ３))の重鎖フレームワーク領域１～３およびＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１またはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ(例えば、配列番号１７７(ＶＬＦＷ１)、配列番号１８７(ＶＬＦＷ２)および配列番号２０２(ＶＬＦＷ３))の軽鎖フレームワーク領域１～３を含む。
【０４０２】
ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子はＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２(例えば、配列番号１４７(ＶＨＦＷ１)、配列番号１５３(ＶＨＦＷ２)および配列番号１６２(ＶＨＦＷ３))の重鎖フレームワーク領域１～３およびＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２(例えば、配列番号１８５(ＶＬＦＷ１)、配列番号１８７(ＶＬＦＷ２)および配列番号２００(ＶＬＦＷ３))の軽鎖フレームワーク領域１～３を含む。

【０４０３】
ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子はＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３(例えば、配列番号１４７(ＶＨＦＷ１)、配列番号１５７(ＶＨＦＷ２)および配列番号１６６(ＶＨＦＷ３))の重鎖フレームワーク領域１～３およびＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３(例えば、配列番号１８５(ＶＬＦＷ１)、配列番号１８７(ＶＬＦＷ２)および配列番号２００(ＶＬＦＷ３))の軽鎖フレームワーク領域１～３を含む。
【０４０４】
ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子はＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４(例えば、配列番号１４７(ＶＨＦＷ１)、配列番号１５７(ＶＨＦＷ２)および配列番号１６６(ＶＨＦＷ３))の重鎖フレームワーク領域１～３およびＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４(例えば、配列番号１７７(ＶＬＦＷ１)、配列番号１９１(ＶＬＦＷ２)および配列番号２０５(ＶＬＦＷ３))の軽鎖フレームワーク領域１～３を含む。
【０４０５】
ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子はＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５またはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ(例えば、配列番号１４７(ＶＨＦＷ１)、配列番号１５３(ＶＨＦＷ２)および配列番号１６２(ＶＨＦＷ３))の重鎖フレームワーク領域１～３およびＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５またはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ(例えば、配列番号１７７(ＶＬＦＷ１)、配列番号１９１(ＶＬＦＷ２)および配列番号２０５(ＶＬＦＷ３))の軽鎖フレームワーク領域１～３を含む。
【０４０６】
ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子はＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６(例えば、配列番号１４７(ＶＨＦＷ１)、配列番号１５３(ＶＨＦＷ２)および配列番号１６２(ＶＨＦＷ３))の重鎖フレームワーク領域１～３およびＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６(例えば、配列番号１８１(ＶＬＦＷ１)、配列番号１８７(ＶＬＦＷ２)および配列番号１９６(ＶＬＦＷ３))の軽鎖フレームワーク領域１～３を含む。
【０４０７】
ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子はＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７(例えば、配列番号１４７(ＶＨＦＷ１)、配列番号１５３(ＶＨＦＷ２)および配列番号１６２(ＶＨＦＷ３))の重鎖フレームワーク領域１～３およびＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７(例えば、配列番号１７７(ＶＬＦＷ１)、配列番号１９１(ＶＬＦＷ２)および配列番号１９６(ＶＬＦＷ３))の軽鎖フレームワーク領域１～３を含む。
【０４０８】
ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子はＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８(例えば、配列番号１４７(ＶＨＦＷ１)、配列番号１５７(ＶＨＦＷ２)および配列番号１６６(ＶＨＦＷ３))の重鎖フレームワーク領域１～３およびＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８(例えば、配列番号１７４(ＶＬＦＷ１)、配列番号１８７(ＶＬＦＷ２)および配列番号１９６(ＶＬＦＷ３))の軽鎖フレームワーク領域１～３を含む。
【０４０９】
ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子はＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９またはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ(例えば、配列番号１４７(ＶＨＦＷ１)、配列番号１５３(ＶＨＦＷ２)および配列番号１６２(ＶＨＦＷ３))の重鎖フレームワーク領域１～３およびＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９またはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ(例えば、配列番号１７４(ＶＬＦＷ１)、配列番号１８７(ＶＬＦＷ２)および配列番号１９６(ＶＬＦＷ３))の軽鎖フレームワーク領域１～３を含む。
【０４１０】
ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子はＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０またはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｄ(例えば、配列番号１４７(ＶＨＦＷ１)、配列番号１５７(ＶＨＦＷ２)および配列番号１６６(ＶＨＦＷ３))の重鎖フレームワーク領域１～３およびＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０またはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｄ(例えば、配列番号１７７(ＶＬＦＷ１)、配列番号１８７(ＶＬＦＷ２)および配列番号１９６(ＶＬＦＷ３))の軽鎖フレー

ムワーク領域１～３を含む。
【０４１１】
ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子はＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１またはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅ(例えば、配列番号１４７(ＶＨＦＷ１)、配列番号１５３(ＶＨＦＷ２)および配列番号１６２(ＶＨＦＷ３))の重鎖フレームワーク領域１～３およびＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１またはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅ(例えば、配列番号１７７(ＶＬＦＷ１)、配列番号１８７(ＶＬＦＷ２)および配列番号１９６(ＶＬＦＷ３))の軽鎖フレームワーク領域１～３を含む。
【０４１２】
ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子はＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２(例えば、配列番号１４７(ＶＨＦＷ１)、配列番号１５３(ＶＨＦＷ２)および配列番号１６２(ＶＨＦＷ３))の重鎖フレームワーク領域１～３およびＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２(例えば、配列番号１８５(ＶＬＦＷ１)、配列番号１９４(ＶＬＦＷ２)および配列番号１９６(ＶＬＦＷ３))の軽鎖フレームワーク領域１～３を含む。
【０４１３】
ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子はＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３(例えば、配列番号１４７(ＶＨＦＷ１)、配列番号１５３(ＶＨＦＷ２)および配列番号１６２(ＶＨＦＷ３))の重鎖フレームワーク領域１～３およびＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３(例えば、配列番号１８３(ＶＬＦＷ１)、配列番号１９１(ＶＬＦＷ２)および配列番号１９６(ＶＬＦＷ３))の軽鎖フレームワーク領域１～３を含む。
【０４１４】
ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子はＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４(例えば、配列番号１５１(ＶＨＦＷ１)、配列番号１５７(ＶＨＦＷ２)および配列番号１６６(ＶＨＦＷ３))の重鎖フレームワーク領域１～３およびＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４(例えば、配列番号１７７(ＶＬＦＷ１)、配列番号１８７(ＶＬＦＷ２)および配列番号１９６(ＶＬＦＷ３))の軽鎖フレームワーク領域１～３を含む。
【０４１５】
ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子はＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５(例えば、配列番号１５１(ＶＨＦＷ１)、配列番号１５７(ＶＨＦＷ２)および配列番号１６６(ＶＨＦＷ３))の重鎖フレームワーク領域１～３およびＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５(例えば、配列番号１７４(ＶＬＦＷ１)、配列番号１８７(ＶＬＦＷ２)および配列番号１９６(ＶＬＦＷ３))の軽鎖フレームワーク領域１～３を含む。
【０４１６】
ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子はＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６(例えば、配列番号１４７(ＶＨＦＷ１)、配列番号１６０(ＶＨＦＷ２)および配列番号１６６(ＶＨＦＷ３))の重鎖フレームワーク領域１～３およびＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６(例えば、配列番号１７４(ＶＬＦＷ１)、配列番号１８７(ＶＬＦＷ２)および配列番号１９６(ＶＬＦＷ３))の軽鎖フレームワーク領域１～３を含む。
【０４１７】
ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、さらに、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅ(例えば、配列番号１６９)の重鎖フレームワーク領域４(ＶＨＦＷ４)およびＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ

０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅ(例えば、配列番号２０８)の軽鎖フレームワーク領域４(ＶＬＦＷ４)を含む。

【０４１８】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、図５または７に示すフレームワーク領域ＦＷ１、ＦＷ２およびＦＷ３の組み合わせを有する重鎖フレームワーク領域を含む。他の実施態様において、抗体分子は、図５または７に示すフレームワーク領域ＦＷ１、ＦＷ２およびＦＷ３の組み合わせを有する軽鎖フレームワーク領域を含む。さらに他の実施態様において、抗体分子は、図５または７に示すフレームワーク領域ＦＷ１、ＦＷ２およびＦＷ３の組み合わせを有する重鎖フレームワーク領域および図５または７に示すフレームワーク領域ＦＷ１、ＦＷ２およびＦＷ３の組み合わせを有する軽鎖フレームワーク領域を含む。

【０４１９】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子の重鎖または軽鎖可変ドメインまたは両方は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの何れかから選択される抗体または表１に記載するまたは表１におけるヌクレオチド配列によりコードされるものの可変領域と、ここに開示するアミノ酸と実質的に同一、例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれ以上同一であるアミノ酸配列またはここに記載する抗体の可変領域と少なくとも１または５残基異なるが、４０、３０、２０または１０残基未満異なるものを含む。

【０４２０】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子の重鎖または軽鎖可変領域または両方は、ここに記載する核酸配列または、例えば、ここに記載する低ストリンジェンシー、中ストリンジェンシーまたは高ストリンジェンシーまたは他のハイブリダイゼーション下で、ここに記載する核酸配列(例えば、表１および２に示す核酸配列)またはその相補体とハイブリダイズする核酸によりコードされるアミノ酸配列を含む。

【０４２１】

他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、表１に示すアミノ酸配列またはそれに実質的に同一の配列(例えば、表１に示す配列と少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一であるまたは１、２、５、１０または１５アミノ酸残基を超えて異ならない配列)を有する、少なくとも１、２、３または４抗原結合領域、例えば、可変領域を含む。他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、表１に示すヌクレオチド配列またはそれに実質的に同一の配列(例えば、表１に示す配列と少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上またはそれ以上同一であるまたは３、６、１５、３０または４５ヌクレオチドを超えて異ならない配列)を有する核酸によりコードされるＶＨおよび／またはＶＬドメインを含む。

【０４２２】

さらに他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、表１に示すアミノ酸配列またはそれと実質的に相同な配列(例えば、それと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一であるおよび／または１、２、３またはそれ以上の置換、挿入また

は欠失、例えば、保存的置換を有する配列)を有する重鎖可変領域からの少なくとも１、２または３のＣＤＲを含む。さらに他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、表１に示すアミノ酸配列またはそれと実質的に相同な配列(例えば、それと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一であるおよび／または１、２、３またはそれ以上の置換、挿入または欠失、例えば、保存的置換を有する配列)を有する軽鎖可変領域からの少なくとも１、２または３のＣＤＲを有する。さらに他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、表１に示すアミノ酸配列またはそれと実質的に相同な配列(例えば、それと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一であるおよび／または１、２、３またはそれ以上の置換、挿入または欠失、例えば、保存的置換を有する配列を有する重鎖および軽鎖可変領域からの少なくとも１、２、３、４、５または６のＣＤＲを含む。

【０４２３】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、表１に要約するここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの何れかから選択される抗体のアミノ酸配列またはそれに実質的に同一の配列(例えば、それと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一であるおよび／または１、２、３またはそれ以上の置換、挿入または欠失、例えば、保存的置換を有する配列)を有する重鎖可変領域からの少なくとも１、２または３のＣＤＲおよび／または超可変ループを含む。他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、表１に要約するここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの何れかから選択される抗体のアミノ酸配列またはそれに実質的に同一の配列(例えば、それと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一であるおよび／または１、２、３またはそれ以上の置換、挿入または欠失、例えば、保存的置換を有する配列)を有する軽鎖可変領域からの少なくとも１、２または３のＣＤＲおよび／または超可変ループを含む。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ここに記載する、例えば、表１に記載する、全６ＣＤＲおよび／または超可変ループを含む。

【０４２４】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ここに記載する可変領域(例えば、ここに開示するＦＲ領域)と同一であるか１、２、３または４アミノ酸異なる配列の可変領域を有する。

【０４２５】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、完全抗体またはそのフラグメント(例えば、Ｆａｂ、$F(ab')_2$、Ｆｖまたは一本鎖Ｆｖフラグメント(ｓｃＦｖ))である。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子はモノクローナル抗体または単一特異性を有する抗体である。抗ＰＤ－１抗体分子はヒト化、キメラ、ラクダ類、サメまたはインビトロ産生抗体分子でもよい。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子はヒト化抗体分子である。抗ＰＤ－１抗体分子の重鎖および軽鎖は完全長(例えば、抗体は少なくとも１お

よび好ましくは２、完全重鎖および少なくとも１および好ましくは２、完全軽鎖を含み得る)でも、抗原結合フラグメント(例えば、Ｆａｂ、Ｆ(ａｂ’)$_2$、Ｆｖ、一本鎖Ｆｖフラグメント、単一ドメイン抗体、二重特異性抗体(ｄＡｂ)、二価抗体または二特異的抗体またはそのフラグメント、単一ドメインそのバリアントまたはラクダ類抗体)を含んでもよい。

【０４２６】

さらに他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＭ、ＩｇＡ１、ＩｇＡ２、ＩｇＤおよびＩｇＥの重鎖定常領域、特に、例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３およびＩｇＧ４の重鎖定常領域、より具体的には、ＩｇＧ１またはＩｇＧ２(例えば、ヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２またはＩｇＧ４)の重鎖定常領域から選択される、重鎖定常領域(Ｆｃ)を有する。ある実施態様において、重鎖定常領域はヒトＩｇＧ１である。他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、例えば、カッパまたはラムダ、好ましくはカッパ(例えば、ヒトカッパ)の軽鎖定常領域から選択される、軽鎖定常領域を有する。ある実施態様において、定常領域は、抗ＰＤ－１抗体分子の性質を修飾するために(例えば、Ｆｃ受容体結合、抗体グリコシル化、システイン残基数、エフェクター細胞機能または補体機能の１以上の増加または減少のため)、改変、例えば、変異される。例えば、定常領域は、Ｆｃ受容体結合を改変するため、２９６位(ＭからＹ)、２９８位(ＳからＴ)、３００位(ＴからＥ)、４７７位(ＨからＫ)および４７８位(ＮからＦ)で変異される(例えば、変異位置は、配列番号２１２または２１４の１３２位(ＭからＹ)、１３４位(ＳからＴ)、１３６位(ＴからＥ)、３１３位(ＨからＫ)および３１４位(ＮからＦ)または配列番号２１５、２１６、２１７または２１８の１３５位(ＭからＹ)、１３７位(ＳからＴ)、１３９位(ＴからＥ)、３１６位(ＨからＫ)および３１７位(ＮからＦ)に対応)。他の実施態様において、ＩｇＧ４、例えば、ヒトＩｇＧ４の重鎖定常領域は、例えば、表３に示す、ＥＵナンバリングによる２２８位(例えば、ＳからＰ)に変異を有する。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、例えば、表３に示す、ＥＵナンバリングによる２２８位(例えば、ＳからＰ)に変異を有するヒトＩｇＧ４および、例えば、表３に示すカッパ軽鎖定常領域を含む。さらに他の実施態様において、ＩｇＧ１、例えば、ヒトＩｇＧ１の重鎖定常領域は、例えば、表３に示す、ＥＵナンバリングによる２９７位(例えば、ＮからＡ)、ＥＵナンバリングによる２６５位(例えば、ＤからＡ)、ＥＵナンバリングによる３２９位(例えば、ＰからＡ)、ＥＵナンバリングによる２３４位(例えば、ＬからＡ)またはＥＵナンバリングによる２３５位(例えば、ＬからＡ)の１以上で変異される。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、例えば、表３に示す、前記位置の１以上で変異したヒトＩｇＧ１および例えば、表３に示す、カッパ軽鎖定常領域を含む。

【０４２７】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は単離または組み換えである。

【０４２８】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子はヒト化抗体分子である。

【０４２９】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、Ｔ細胞エピトープ分析に基づく７００、６００、５００、４００またはそれより少ないリスクスコアを有する。

【０４３０】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子はヒト化抗体分子であり、Ｔ細胞エピトープ分析に基づく３００～７００、４００～６５０、４５０～６００のリスクスコアまたはここに記載するリスクスコアを有する。

【０４３１】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、

(ａ)配列番号４のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号５のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含む重鎖可変領域(ＶＨ)；および配列番号１３のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１４のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列

番号３３のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(ＶＬ)；
(ｂ)配列番号１から選択されるＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号２のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＨ；および配列番号１０のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１１のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３２のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＬ；
(ｃ)配列番号２２４のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号５のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＨ；および配列番号１３のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１４のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３３のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＬ；または
(ｄ)配列番号２２４のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号２のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＨ；および配列番号１０のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１１のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３２のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＬ
を含む。

【０４３２】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、
(ｉ)配列番号１、配列番号４または配列番号２２４から選択されるＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号２のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列；および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含む重鎖可変領域(ＶＨ)；および
(ii)配列番号１０のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１１のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３２のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(ＶＬ)
を含む。

【０４３３】

他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、
(ｉ)配列番号１、配列番号４または配列番号２２４から選択されるＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号５のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含む重鎖可変領域(ＶＨ)；および
(ii)配列番号１３のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１４のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３３のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(ＶＬ)
を含む。

【０４３４】

前記抗体分子のある実施態様において、ＶＨＣＤＲ１は、配列番号１のアミノ酸配列を含む。他の実施態様において、ＶＨＣＤＲ１は、配列番号４のアミノ酸配列を含む。さらに他の実施態様において、配列番号２２４のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列を含む。

【０４３５】

ある実施態様において、前記抗体分子は、配列番号１４７、１５１、１５３、１５７、１６０、１６２、１６６または１６９の何れかのアミノ酸配列またはそれと少なくとも９０％同一または配列番号１４７、１５１、１５３、１５７、１６０、１６２、１６６または１６９の何れかのアミノ酸配列と比較して２を超えないアミノ酸置換、挿入または欠失を有するアミノ酸配列を含む、少なくとも１フレームワーク(ＦＷ)領域を含む、重鎖可変領域を有する。

【０４３６】

他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号１４７、１５１、１５３、１５７、１６０、１６２、１６６または１６９の何れかのアミノ酸配列を含む少なくとも１フレームワーク領域を含む、重鎖可変領域を有する。

【０４３７】

さらに他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号１４７、１５１、１５３、１５７、１６０、１６２、１６６または１６９の何れかのアミノ酸配列を含む、少なくとも２、３または４フレームワーク領域を含む、重鎖可変領域を有する。

【０４３８】

他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号１４７または１５１のＶＨＦＷ１アミノ酸配列、配列番号１５３、１５７または１６０のＶＨＦＷ２アミノ酸配列および配列番号１６２または１６６のＶＨＦＷ３アミノ酸配列を含み、場合により、さらに配列番号１６９のＶＨＦＷ４アミノ酸配列を含む。

【０４３９】

他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号１７４、１７７、１８１、１８３、１８５、１８７、１９１、１９４、１９６、２００、２０２、２０５または２０８の何れかのアミノ酸配列またはそれと少なくとも９０％同一または１７４、１７７、１８１、１８３、１８５、１８７、１９１、１９４、１９６、２００、２０２、２０５または２０８の何れかのアミノ酸配列と比較して２を超えないアミノ酸置換、挿入または欠失を有するアミノ酸配列を含む、少なくとも１フレームワーク領域を含む、軽鎖可変領域を有する。

【０４４０】

他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号１７４、１７７、１８１、１８３、１８５、１８７、１９１、１９４、１９６、２００、２０２、２０５または２０８の何れかのアミノ酸配列を含む、少なくとも１フレームワーク領域を含む、軽鎖可変領域を有する。

【０４４１】

他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号１７４、１７７、１８１、１８３、１８５、１８７、１９１、１９４、１９６、２００、２０２、２０５または２０８の何れかのアミノ酸配列を含む、少なくとも２、３または４フレームワーク領域を含む、軽鎖可変領域を有する。

【０４４２】

他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号１７４、１７７、１８１、１８３または１８５のＶＬＦＷ１アミノ酸配列、配列番号１８７、１９１または１９４のＶＬＦＷ２アミノ酸配列およびＶ配列番号１９６、２００、２０２または２０５のＬＦＷ３アミノ酸配列を含み、場合により、さらに配列番号２０８のＶＬＦＷ４アミノ酸配列を含む。

【０４４３】

他の実施態様において、前記抗体は、配列番号３８、５０、８２または８６の何れかと少なくとも８５％同一のアミノ酸配列を含む、重鎖可変ドメインを含む。

【０４４４】

他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号３８、５０、８２または８６のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む。

【０４４５】

他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号４２、４６、５４、５８、６２、６６、７０、７４または７８の何れかと少なくとも８５％同一であるアミノ酸配列を含む、軽鎖可変ドメインを含む。

【０４４６】

他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号４２、４６、５４、５８、６２、６６、７０、７４または７８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【０４４７】

他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号３８のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む。

【０４４８】

他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号４０のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

【０４４９】

他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号９１のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

【０４５０】

他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号５０のアミノ酸配列を含む重鎖可変

ドメインを含む。
【０４５１】
他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号５２または配列番号１０２のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。
【０４５２】
他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号８２のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む。
【０４５３】
他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号８４のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。
【０４５４】
他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号８６のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む。
【０４５５】
他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号８８のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。
【０４５６】
他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号４２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。
【０４５７】
他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号４４のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【０４５８】
他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号４６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。
【０４５９】
他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号４８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【０４６０】
他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号５４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。
【０４６１】
他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号５６のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【０４６２】
他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号５８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。
【０４６３】
他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号６０のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【０４６４】
他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号６２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。
【０４６５】
他の実施態様において、前記抗体は、配列番号６４のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【０４６６】
他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号６６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。
【０４６７】
他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号６８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含

む。
【０４６８】
他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号７０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。
【０４６９】
他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号７２のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【０４７０】
他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号７４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。
【０４７１】
他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号７６のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【０４７２】
他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号７８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。
【０４７３】
他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号８０のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【０４７４】
他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号３８のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号４２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。
【０４７５】
他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号３８のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号６６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。
【０４７６】
他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号３８のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号７０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。
【０４７７】
他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号５０のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号７０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。
【０４７８】
他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号３８のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号４６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。
【０４７９】
他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号５０のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号４６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。
【０４８０】
他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号５０のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号５４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。
【０４８１】
他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号３８のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号５４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。
【０４８２】
他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号３８のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号５８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。
【０４８３】
他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号３８のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号６２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。
【０４８４】

他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号５０のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号６６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【０４８５】

他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号３８のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号７４のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【０４８６】

他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号３８のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号７８のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【０４８７】

他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号８２のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号７０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【０４８８】

他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号８２のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号６６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【０４８９】

他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号８６のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号６６のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【０４９０】

他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号９１のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号４４のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【０４９１】

他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号９１のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号５６のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【０４９２】

他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号９１のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号６８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【０４９３】

他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号９１のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号７２のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【０４９４】

他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号１０２のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号７２のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【０４９５】

他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号４０のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号４４のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【０４９６】

他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号４０のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号４８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【０４９７】

他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号５２のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号４８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【０４９８】

他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号５２のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号５６のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【０４９９】

他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号４０のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号５６のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【０５００】

他の実施態様において、前記抗体は、配列番号４０のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号６０のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【０５０１】
他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号４０のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号６４のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【０５０２】
他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号５２のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号６８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【０５０３】
他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号４０のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号６８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【０５０４】
他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号５２のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号７２のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【０５０５】
他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号４０のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号７２のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【０５０６】
他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号４０のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号７６のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【０５０７】
他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号４０のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号８０のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【０５０８】
他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号８４のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号７２のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【０５０９】
他の実施態様において、前記抗体は、配列番号８４のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号６８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【０５１０】
他の実施態様において、前記抗体分子は、配列番号８８のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号６８のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。
【０５１１】
他の実施態様において、前記抗体分子はＦａｂ、$F(ab')_2$、Ｆｖまたは一本鎖Ｆｖフラグメント(ｓｃＦｖ)から選択される。
【０５１２】
他の実施態様において、前記抗体分子は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３およびＩｇＧ４から選択される重鎖定常領域を含む。
【０５１３】
他の実施態様において、前記抗体分子は、カッパまたはラムダの軽鎖定常領域から選択される軽鎖定常領域を含む。
【０５１４】
他の実施態様において、前記抗体分子は、ＥＵナンバリングによる２２８位または配列番号２１２または２１４の１０８位に変異を有するヒトＩｇＧ４重鎖定常領域およびカッパ軽鎖定常領域を含む。
【０５１５】
他の実施態様において、前記抗体分子は、ＥＵナンバリングによる２２８位または配列番号２１２または２１４の１０８位にセリンからプロリン変異を有するヒトＩｇＧ４重鎖定常領域およびカッパ軽鎖定常領域を含む。
【０５１６】
他の実施態様において、前記抗体分子は、ＥＵナンバリングによる２９７位または配列番号２１６の１８０位にアスパラギンからアラニン変異を有するヒトＩｇＧ１重鎖定常領

域およびカッパ軽鎖定常領域を含む。

【０５１７】

他の実施態様において、前記抗体分子は、ＥＵナンバリングによる２６５位または配列番号２１７の１４８位にアスパラギン酸からアラニン変異およびＥＵナンバリングによる３２９位または配列番号２１７の２１２位にプロリンからアラニン変異を有するヒトＩｇＧ１重鎖定常領域およびカッパ軽鎖定常領域を含む。

【０５１８】

他の実施態様において、前記抗体分子は、ＥＵナンバリングによる２３４位または１１７位にロイシンからアラニン変異およびＥＵナンバリングによる２３５位または配列番号２１８の１１８位にロイシンからアラニン変異を有するヒトＩｇＧ１重鎖定常領域およびカッパ軽鎖定常領域を含む。

【０５１９】

他の実施態様において、前記抗体分子は、約０．２nM未満の解離定数(K_D)でヒトＰＤ－１に結合できる。

【０５２０】

ある実施態様において、前記抗体分子は、例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ方法により測定して、約０．２nM、０．１５nM、０．１nM、０．０５nMまたは０．０２nM、例えば、約０．１３nM～０．０３nM未満、例えば、約０．０７７nM～０．０８８nM、例えば、約０．０８３nMのK_DでヒトＰＤ－１に結合する。

【０５２１】

他の実施態様において、前記抗体分子は、例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ方法により測定して、約０．２nM、０．１５nM、０．１nM、０．０５nMまたは０．０２nM未満、例えば、約０．１１nM～０．０８nM、例えば、約０．０９３nMのK_DでカニクイザルＰＤ－１に結合する。

【０５２２】

ある実施態様において、前記抗体分子は、ヒトＰＤ－１およびカニクイザルＰＤ－１の両方に、例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ方法により測定して、例えば、nM範囲で、類似のK_Dで結合する。ある実施態様において、前記抗体分子は、ヒトＰＤ－１－Ｉｇ融合体タンパク質に、例えば、ＥＬＩＳＡで測定して、約０．１nM、０．０７５nM、０．０５nM、０．０２５nMまたは０．０１nM未満、例えば、約０．０４nMのK_Dで結合する。

【０５２３】

ある実施態様において、前記抗体分子は、ヒトＰＤ－１を発現するＪｕｒｋａｔ細胞(例えば、ヒトＰＤ－１トランスフェクトＪｕｒｋａｔ細胞)に、例えば、ＦＡＣＳ分析で測定して、約０．１nM、０．０７５nM、０．０５nM、０．０２５nMまたは０．０１nM未満、例えば、約０．０６nMのK_Dで結合する。

【０５２４】

ある実施態様において、前記抗体分子は、カニクイザルＴ細胞に、例えば、ＦＡＣＳ分析で測定して、約１ｎＭ、０．７５nM、０．５nM、０．２５nMまたは０．１nM未満、例えば、約０．４nMのK_Dで結合する。

【０５２５】

ある実施態様において、前記抗体分子は、カニクイザルＰＤ－１を発現する細胞(例えば、カニクイザルＰＤ－１でトランスフェクトした細胞)に、例えば、ＦＡＣＳ分析で測定して、約１ｎＭ、０．７５nM、０．５nM、０．２５nMまたは０．０１nM未満、例えば、約０．６nMのK_Dで結合する。

【０５２６】

ある実施態様において、前記抗体分子は、マウスまたはラットＰＤ－１と交差反応性ではない。他の実施態様において、前記抗体は、アカゲザルＰＤ－１と交差反応性である。例えば、交差反応性は、Ｂｉａｃｏｒｅ方法またはＰＤ－１を発現する細胞(例えば、ヒトＰＤ－１発現３００．１９細胞)を使用する結合アッセイにより測定できる。他の実施態様において、前記抗体分子は、ＰＤ－１の細胞外Ｉｇ様ドメインに結合する。

【０５２７】

他の実施態様において、前記抗体分子は、ＰＤ－１のＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２または両方またはＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２または両方を発現する細胞への結合を減少させる。ある実施態様において、前記抗体分子は、約１．５nM、１nM、０．８nM、０．６nM、０．４nM、０．２nMまたは０．１nM未満、例えば、約０．７９nM～約１．０９nM、例えば、約０．９４nMまたは約０．７８nM以下、例えば、約０．３nMのＩＣ$_{50}$で、ＰＤ－１を発現する細胞(例えば、ヒトＰＤ－１発現３００．１９細胞)へのＰＤ－Ｌ１結合を減少(例えば、遮断)する。ある実施態様において、前記抗体は、約２nM、１．５nM、１nM、０．５nMまたは０．２nM未満、例えば、約１．０５nM～約１．５５nMまたは約１．３nM以下、例えば、約０．９nMのＩＣ$_{50}$で、ＰＤ－１を発現する細胞(例えば、ヒトＰＤ－１発現３００．１９細胞)へのＰＤ－Ｌ２結合を減少(例えば、遮断)する。

【０５２８】

他の実施態様において、前記抗体分子は、抗原特異的Ｔ細胞応答を増強できる。

【０５２９】

ある実施態様において、抗体分子は単特異的抗体分子または二特異的抗体分子である。ある実施態様において、抗体分子はＰＤ－１に対する第一結合特異性およびＴＩＭ－３、ＬＡＧ－３、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３および／またはＣＥＡＣＡＭ－５)、ＰＤ－Ｌ１またはＰＤ－Ｌ２に対する第二結合特異性を有する。ある実施態様において、抗体分子は、抗体の抗原結合フラグメント、例えば、半抗体または半抗体の抗原結合フラグメントを含む。

【０５３０】

ある実施態様において、前記抗体分子は、ブドウ球菌エンテロトキシンＢ(ＳＥＢ)(例えば、２５μg／mLで)活性化された細胞からのＩＬ－２の発現を、例えば、ＳＥＢ　Ｔ細胞活性化アッセイまたはヒト全血エクスビボアッセイにおいて測定して、アイソタイプ対照(例えば、ＩｇＧ４)を使用したときのＩＬ－２の発現と比較して、少なくとも約２倍、３倍、４倍、５倍、例えば、約２～３倍、例えば、約２～２．６倍、例えば、約２．３倍増加させる。

【０５３１】

ある実施態様において、前記抗体分子は、抗ＣＤ３(例えば、０．１μg／mLで)により刺激されたＴ細胞からのＩＦＮ－γ発現を、例えば、ＩＦＮ－γ活性アッセイにおいて測定して、アイソタイプ対照(例えば、ＩｇＧ４)を使用したときのＩＦＮ－γ発現と比較して、少なくとも約２倍、３倍、４倍、５倍、例えば、約１．２～３．４倍、例えば、約２．３倍増加させる。

【０５３２】

ある実施態様において、前記抗体分子は、ＳＥＢ(例えば、３pg／mL)により活性化されたＴ細胞からのＩＦＮ－γ発現を、例えば、ＩＦＮ－γ活性アッセイにおいて測定して、アイソタイプ対照(例えば、ＩｇＧ４)を使用したときのＩＦＮ－γ発現と比較して、少なくとも約２倍、３倍、４倍、５倍、例えば、約０．５～４．５倍、例えば、約２．５倍増加させる。

【０５３３】

ある実施態様において、前記抗体分子は、ＣＭＶペプチドで活性化されたＴ細胞からのＩＦＮ－γ発現を、例えば、ＩＦＮ－γ活性アッセイにおいて測定して、アイソタイプ対照(例えば、ＩｇＧ４)を使用したときのＩＦＮ－γ発現と比較して、少なくとも約２倍、３倍、４倍、５倍、例えば、約２～３．６倍、例えば、約２．８倍増加させる。

【０５３４】

ある実施態様において、前記抗体分子は、ＣＭＶペプチドで活性化されたＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞の増殖を、例えば、少なくともｎ(例えば、ｎ＝２または４)細胞分裂を経るＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞のパーセンテージにより測定して、アイソタイプ対照(例えば、ＩｇＧ４)を使用したときのＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞増殖と比較して、少なくとも約１、２倍、３倍、４倍、５倍、例えば、約１．５倍増加させる。

【０５３５】

ある実施態様において、前記抗体分子は、例えば、サルにおいて測定して、約１００μｇ／mL～約５００μｇ／mL、約１５０μｇ／mL～約４５０μｇ／mL、約２５０μｇ／mL～約３５０μｇ／mLまたは約２００μｇ／mL～約４００μｇ／mL、例えば、約２９２.５μｇ／mLのC_{max}を有する。

【０５３６】

ある実施態様において、前記抗体分子は、例えば、サルにおいて測定して、約２５０時間～約６５０時間、約３００時間～約６００時間、約３５０時間～約５５０時間または約４００時間～約５００時間、例えば、約４６５.５時間の$T_{1/2}$を有する。

【０５３７】

ある実施態様において、前記抗体分子は、例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ方法により測定して、5×10^{-4}、1×10^{-4}、5×10^{-5}または$1\times10^{-5}\ s^{-1}$、例えば、約$2.13\times10^{-4}\ s^{-1}$より遅い$K_d$でＰＤ－１に結合する。ある実施態様において、前記抗体分子は、例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ方法により測定して、1×10^{4}、5×10^{4}、1×10^{5}または$5\times10^{5}\ M^{-1}\ s^{-1}$、例えば、約$2.78\times10^{5}\ M^{-1}\ s^{-1}$より速い$K_a$でＰＤ－１に結合する。

【０５３８】

ある実施態様において、前記抗ＰＤ－１抗体分子は、ＰＤ－１のＣ鎖、ＣＣ’ループ、Ｃ’鎖およびＦＧループ内の１以上の残基と結合する。ＰＤ－１のドメイン構造は、例えば、Cheng et al., “Structure and Interactions of the Human Programmed Cell Death 1 Receptor” J. Biol. Chem. 2013, 288:11771-11785に記載されている。Cheng et. al.に記載のとおり、Ｃ鎖は残基Ｆ４３～Ｍ５０を含み、ＣＣ’ループはＳ５１～Ｎ５４を含み、Ｃ’鎖は残基Ｑ５５～Ｆ６２を含み、ＦＧループは残基Ｌ１０８～Ｉ１１４を含む(Chang et al. supraによるアミノ酸ナンバリング)。従って、ある実施態様において、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体は、ＰＤ－１のＦ４３～Ｍ５０、Ｓ５１～Ｎ５４、Ｑ５５～Ｆ６２およびＬ１０８～Ｉ１１４の範囲の１以上における少なくとも１残基と結合する。ある実施態様において、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体は、ＰＤ－１のＦ４３～Ｍ５０、Ｓ５１～Ｎ５４、Ｑ５５～Ｆ６２およびＬ１０８～Ｉ１１４の範囲の２、３または全４における少なくとも１残基と結合する。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体は、同様にＰＤ－Ｌ１およびＰＤ－Ｌ２の一方または両方の結合部位部であるＰＤ－１における残基と結合する。

【０５３９】

他の態様において、本発明は、前記抗体分子の何れかによりコードされる単離核酸分子、ベクターおよびその宿主細胞を提供する。

【０５４０】

前記抗体分子の何れかの抗体重鎖可変領域または軽鎖可変領域または両方をコードする単離核酸も提供される。

【０５４１】

ある実施態様において、単離核酸は重鎖ＣＤＲ　１～３をコードし、ここで、該核酸は配列番号１０８～１１２、２２３、１２２～１２６、１３３～１３７または１４４～１４６のヌクレオチド配列を含む。

【０５４２】

他の実施態様において、単離核酸は軽鎖ＣＤＲ　１～３をコードし、ここで、該核酸は配列番号１１３～１２０、１２７～１３２または１３８～１４３のヌクレオチド配列を含む。

【０５４３】

他の実施態様において、前記核酸は、さらに重鎖可変ドメインをコードするヌクレオチド配列を含み、ここで、該ヌクレオチド配列は、配列番号３９、５１、８３、８７、９０、９５または１０１の何れかと少なくとも８５％同一である。

【０５４４】

他の実施態様において、前記核酸は、さらに重鎖可変ドメインをコードするヌクレオチ

ド配列を含み、ここで、該ヌクレオチド配列は、配列番号３９、５１、８３、８７、９０、９５または１０１の何れかを含む。

【０５４５】

他の実施態様において、前記核酸は、さらに重鎖をコードするヌクレオチド配列を含み、ここで、該ヌクレオチド配列は、配列番号４１、５３、８５、８９、９２、９６または１０３の何れかと少なくとも８５％同一である。

【０５４６】

他の実施態様において、前記核酸は、さらに重鎖をコードするヌクレオチド配列を含み、ここで、該ヌクレオチド配列は、配列番号４１、５３、８５、８９、９２、９６または１０３の何れかを含む。

【０５４７】

他の実施態様において、前記核酸は、さらに軽鎖可変ドメインをコードするヌクレオチド配列を含み、ここで、該ヌクレオチド配列は、配列番号４３、４７、５５、５９、６３、６７、７１、７５、７９、９３、９７、９９、１０４または１０６の何れかと少なくとも８５％同一である。

【０５４８】

他の実施態様において、前記核酸は、さらに軽鎖可変ドメインをコードするヌクレオチド配列を含み、ここで、該ヌクレオチド配列は、配列番号４３、４７、５５、５９、６３、６７、７１、７５、７９、９３、９７、９９、１０４または１０６の何れかの配列を含む。

【０５４９】

他の実施態様において、前記核酸は、さらに軽鎖をコードするヌクレオチド配列を含み、ここで、該ヌクレオチド配列は、配列番号４５、４９、５７、６１、６５、６９、７３、７７、８１、９４、９８、１００、１０５または１０７の何れかと少なくとも８５％同一である。

【０５５０】

他の実施態様において、前記核酸は、さらに軽鎖をコードするヌクレオチド配列を含み、ここで、該ヌクレオチド配列は、配列番号４５、４９、５７、６１、６５、６９、７３、７７、８１、９４、９８、１００、１０５または１０７の何れかを含む。

【０５５１】

ある実施態様において、前記核酸を含む１以上の発現ベクターおよび宿主細胞が提供される。

【０５５２】

ここに記載する宿主細胞を遺伝子発現に適する条件下で培養することを含む、抗体分子またはそのフラグメントを製造する方法も提供される。

【０５５３】

ある態様において、本発明は、ここに記載する抗体分子を提供する方法に関する。方法は、ＰＤ－１抗原(例えば、ＰＤ－１エピトープの少なくとも一部を含む抗原)を提供し、ｏｂｔａｉｎｉｎｇ　ＰＤ－１ポリペプチドに特異的に結合する抗体分子を得て、抗体分子がＰＤ－１ポリペプチドに特異的に結合するかを評価するまたは抗体分子のＰＤ－１活性の調節、例えば阻害における有効性を評価することを含む。方法は、さらに、抗体分子を対象、例えば、ヒトまたは非ヒト動物に投与することを含み得る。

【０５５４】

他の態様において、本発明は、薬学的に許容される担体、添加物または安定剤および治療剤、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子の少なくとも一つを含む、組成物、例えば、医薬組成物を提供する。ある実施態様において、組成物、例えば、医薬組成物は、ここに記載の抗体分子および１以上の薬剤、例えば、治療剤または他の抗体分子の組み合わせを含む。ある実施態様において、抗体分子は、標識または治療剤にコンジュゲートされる。

【０５５５】

ＰＤ－１および他の免疫チェックポイント分子のさらなる阻害剤

ある実施態様において、ＰＤ－１阻害剤は、表１の抗ＰＤ－１抗体分子以外の阻害剤、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子である。ある実施態様において、ＰＤ－１阻害剤は、表１の抗ＰＤ－１抗体分子および表１の抗体分子以外の抗ＰＤ－１抗体分子を含む。他の実施態様において、ＰＤ－１阻害剤は、ニボルマブ、ペンブロリズマブまたはピジリズマブから選択される抗ＰＤ－１抗体である。

【０５５６】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体ｉはニボルマブである。ニボルマブの別名は、ＭＤＸ－１１０６、ＭＤＸ－１１０６－０４、ＯＮＯ－４５３８またはＢＭＳ－９３６５５８を含む。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体はニボルマブ(CAS Registry Number : 946414-94-4)である。ニボルマブは、ＰＤ１を特異的に遮断する完全ヒトＩｇＧ４モノクローナル抗体である。ニボルマブ(クローン５Ｃ４)およびＰＤ１に特異的に結合する他のヒトモノクローナル抗体は、ＵＳ８,００８,４４９号およびＷＯ２００６／１２１１６８号に開示される。ある実施態様において、ＰＤ－１の阻害剤はニボルマブはであり、ここに開示する配列(またはそれと実質的に同一または類似する配列、例えば、特定した配列と少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一である配列)を有する。

【０５５７】

ニボルマブの重鎖および軽鎖アミノ酸配列は、次のとおりである。

重鎖

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK(配列番号２４２)

軽鎖

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(配列番号２４３)

【０５５８】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体はペンブロリズマブである。ペンブロリズマブ(ランブロリズマブ、ＭＫ－３４７５、ＭＫ０３４７５、ＳＣＨ－９００４７５またはキイトルー(登録商標)；Merck)は、ＰＤ－１に結合するヒト化ＩｇＧ４モノクローナル抗体である。ペンブロリズマブおよび他のヒト化抗ＰＤ－１抗体は、Hamid, O. et al. (2013) New England Journal of Medicine 369 (2): 134-44、ＵＳ８,３５４,５０９号およびＷＯ２００９／１１４３３５号に開示される。ペンブロリズマブの重鎖および軽鎖アミノ酸配列は、次のとおりである。

重鎖(配列番号２４４)

【表２】

QVQLVQSGVE	VKKPGASVKV	SCKASGYTFT	NYYMYWVRQA	PGQGLEWMGG	50
INPSNGGTNF	NEKFKNRVTL	TTDSSTTTAY	MELKSLQFDD	TAVYYCARRD	100
YRFDMGFDYW	GQGTTVTVSS	ASTKGPSVFP	LAPCSRSTSE	STAALGCLVK	150
DYFPEPVTVS	WNSGALTSGV	HTFPAVLQSS	GLYSLSSVVT	VPSSSLGTKT	200
YTCNVDHKPS	NTKVDKRVES	KYGPPCPPCP	APEFLGGPSV	FLFPPKPKDT	250
LMISRTPEVT	CVVVDVSQED	PEVQFNWYVD	GVEVHNAKTK	PREEQFNSTY	300
RVVSVLTVLH	QDWLNGKEYK	CKVSNKGLPS	SIEKTISKAK	GQPREPQVYT	350
LPPSQEEMTK	NQVSLTCLVK	GFYPSDIAVE	WESNGQPENN	YKTTPPVLDS	400
DGSFFLYSRL	TVDKSRWQEG	NVFSCSVMHE	ALHNHYTQKS	LSLSLGK	447

軽鎖(配列番号２４５)

【表３】

EIVLTQSPAT	LSLSPGERAT	LSCRASKGVS	TSGYSYLHWY	QQKPGQAPRL	50
LIYLASYLES	GVPARFSGSG	SGTDFTLTIS	SLEPEDFAVY	YCQHSRDLPL	100
TFGGGTKVEI	KRTVAAPSVF	IFPPSDEQLK	SGTASVVCLL	NNFYPREAKV	150
QWKVDNALQS	GNSQESVTEQ	DSKDSTYSLS	STLTLSKADY	EKHKVYACEV	200
THQGLSSPVT	KSFNRGEC				218

【０５５９】

ある実施態様において、ＰＤ－１の阻害剤は、例えば、ＵＳ８,３５４,５０９号およびＷＯ２００９／１１４３３５号に開示されるペンブロリズマブであり、ここに開示する配列(またはそれと実質的に同一または類似する配列、例えば、特定した配列と少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一である配列)を有する。

【０５６０】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体はピジリズマブである。ピジリズマブ(ＣＴ－０１１；Cure Tech)は、ＰＤ１に結合するヒト化ＩｇＧ１ｋモノクローナル抗体である。ピジリズマブおよび他のヒト化抗ＰＤ－１モノクローナル抗体は、ＷＯ２００９／１０１６１１号に開示される。

【０５６１】

他の抗ＰＤ１抗体は、数あるなかで、ＡＭＰ　５１４(Amplimmune)、例えば、ＵＳ８,６０９,０８９号、ＵＳ２０１００２８３３０号および／またはＵＳ２０１２０１１４６４９号に開示の抗ＰＤ１抗体を含む。

【０５６２】

ある実施態様において、ＰＤ－１阻害剤は、免疫アドヘシン(例えば、定常領域(例えば、免疫グロブリン配列のＦｃ領域)に融合したＰＤ－Ｌｌ またはＰＤ－Ｌ２の細胞外またはＰＤ－１結合部分を含む免疫アドヘシン)である。ある実施態様において、ＰＤ－１阻害剤は、ＡＭＰ－２２４(Ｂ７－ＤＣＩｇ；Amplimmune；例えば、ＷＯ２０１０／０２７８２７号およびＷＯ２０１１／０６６３４２号)であり、ＰＤ－１とＢ７－Ｈ１の相互作用を遮断するＰＤ－Ｌ２　Ｆｃ融合体可溶性受容体である。

【０５６３】

ＰＤ－Ｌ１またはＰＤ－Ｌ２阻害剤例

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせ物は、ＰＤ－Ｌ１またはＰＤ－Ｌ２阻害剤を含む。ある実施態様において、組み合わせ物を、癌、例えば、ここに記載する癌、例えば、固形腫瘍または血液系腫瘍の処置に使用する。ある実施態様において、癌は、甲状腺癌(例えば、未分化甲状腺癌)、肺癌(例えば、非小細胞肺癌)、乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌)、子宮内膜癌、高ＭＳＩ癌またはリンパ腫である。

【０５６４】

非限定的組み合わせ物および抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子の使用の例は、引用により全体を本明細書に包含させる“ＰＤ－Ｌ１に対する抗体分子およびその使用”なる名称の米国特許出願公開２０１６／０１０８１２３号(ＵＳＳＮ１４／８８１,８８８号)に開示される。

【０５６５】

ある実施態様において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子は、ＢＡＰ０５８－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０５８－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０５８－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０５８－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０５８－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０５８－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０５８－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０５８－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０５８－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０５８－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０５８－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０５８－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０５８－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０５８－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０５８－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０５８－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０５８－ｈｕｍ１７、ＢＡＰ０５８－Ｃｌｏｎｅ－Ｋ、ＢＡＰ０５８－Ｃｌｏｎｅ－Ｌ、ＢＡＰ０５８－Ｃｌｏｎｅ－Ｍ、ＢＡＰ０５８－Ｃｌｏｎｅ－ＮまたはＢＡＰ０５８－Ｃｌｏｎｅ－Ｏの何れかのアミノ酸配列またはＵＳ２０１６／０１０８１２３号の表１に記載または表１におけるヌクレオチド配列によりコードされるものまたは前記配列の何れかと実質的に

同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれ以上同一)である配列を含む、少なくとも１または２重鎖可変ドメイン(場合により定常領域を含む)、少なくとも１または２軽鎖可変ドメイン(場合により定常領域を含む)または両方を含む。

【０５６６】

さらに他の実施態様において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０５８－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０５８－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０５８－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０５８－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０５８－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０５８－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０５８－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０５８－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０５８－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０５８－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０５８－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０５８－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０５８－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０５８－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０５８－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０５８－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０５８－ｈｕｍ１７、ＢＡＰ０５８－Ｃｌｏｎｅ－Ｋ、ＢＡＰ０５８－Ｃｌｏｎｅ－Ｌ、ＢＡＰ０５８－Ｃｌｏｎｅ－Ｍ、ＢＡＰ０５８－Ｃｌｏｎｅ－ＮまたはＢＡＰ０５８－Ｃｌｏｎｅ－Ｏの何れかから選択される抗体の重鎖可変領域および／または軽鎖可変領域からの少なくとも１、２または３の相補性決定領域(ＣＤＲ)またはＵＳ２０１６／０１０８１２３号の表１に記載または表１におけるヌクレオチド配列によりコードされるものまたは前記配列の何れかと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれ以上同一)である配列を含む。

【０５６７】

さらに他の実施態様において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子はＵＳ２０１６／０１０８１２３号の表１に示すまたは表１に示すヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列を含む、重鎖可変領域からの、少なくとも１、２または３のＣＤＲ(または集合的にＣＤＲ全て)を含む。ある実施態様において、ＣＤＲの１以上(または集合的にＣＤＲ全て)は、表１に示すまたは表１に示すヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列に対して、１、２、３、４、５、６またはそれ以上の変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する。

【０５６８】

さらに他の実施態様において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子は、ＵＳ２０１６／０１０８１２３号の表１に示すまたは表１に示すヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域からの少なくとも１、２または３のＣＤＲ(または集合的にＣＤＲ全て)を含む。ある実施態様において、ＣＤＲの１以上(または集合的にＣＤＲ全て)は、表１に示すまたは表１に示すヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列に対して、１、２、３、４、５、６またはそれ以上の変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する。ある実施態様において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子は、軽鎖ＣＤＲに置換、例えば、軽鎖のＣＤＲ１、ＣＤＲ２および／またはＣＤＲ３に１以上の置換を含む。

【０５６９】

他の実施態様において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子は、ＵＳ２０１６／０１０８１２３号の表１に示すまたは表１に示すヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖可変領域からの少なくとも１、２、３、４、５または６のＣＤＲ(または集合的にＣＤＲ全て)を含む。ある実施態様において、ＣＤＲの１以上(または集合的にＣＤＲ全て)は、表１に示すまたは表１に示すヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列に対して、１、２、３、４、５、６またはそれ以上の変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する。

【０５７０】

ある実施態様において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子は

(ｉ)配列番号１、配列番号４または配列番号１９５から選択されるＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号２のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含む重鎖可変領域(ＶＨ)(各々ＵＳ２０１６／０１０８１２３号の表１に開示)；および

(ii)配列番号９のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１０のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号１１のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(ＶＬ)(各々ＵＳ２０１６／０１０８１２３号の表１に開示)
を含む。
【０５７１】
他の実施態様において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子は
(ｉ)重鎖可変領域(ＶＨ) ｉｎｃｌｕｄｉng配列番号１、配列番号４または配列番号１９５から選択されるＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号５のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列(各々ＵＳ２０１６／０１０８１２３号の表１に開示)；および
(ii)配列番号１２のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１３のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号１４のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(ＶＬ)(各々ＵＳ２０１６／０１０８１２３号の表１に開示)
を含む。
【０５７２】
ある実施態様において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子は、配列番号１のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列を含む。他の実施態様において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子は、配列番号４のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列を含む。さらに他の実施態様において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子は、配列番号１９５のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列(各々ＵＳ２０１６／０１０８１２３号の表１に開示)を含む。
【０５７３】
ある実施態様において、ＰＤ－Ｌ１阻害剤は抗体分子である。ある実施態様において、抗ＰＤ－Ｌ１阻害剤はＹＷ２４３.５５.Ｓ７０、ＭＰＤＬ３２８０Ａ、ＭＥＤＩ－４７３６、ＭＳＢ－００１０７１８ＣまたはＭＤＸ－１１０５から選択される。
【０５７４】
ある実施態様において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体はＭＳＢ００１０７１８Ｃである。ＭＳＢ００１０７１８Ｃ(Ａ０９－２４６－２とも称される；Merck Serono)は、ＰＤ－Ｌ１に結合するモノクローナル抗体である。ペンブロリズマブおよび他のヒト化抗ＰＤ－Ｌ１抗体はＷＯ２０１３／０７９１７４号に開示され、ここに開示する配列(またはそれと実質的に同一または類似する配列、例えば、特定した配列と少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一である配列)を有する。ＭＳＢ００１０７１８Ｃの重鎖および軽鎖アミノ酸配列は、少なくとも次のものを含む。
重鎖(ＷＯ２０１３／０７９１７４号に開示の配列番号２４)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLEWVSSIYPSGGITFYADKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWGQGTLVTVSS(配列番号２４６)
軽鎖(ＷＯ２０１３／０７９１７４号に開示の配列番号２５)
QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSN RPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTRVFGTGTKVTVL(配列番号２４７)
【０５７５】
ある実施態様において、ＰＤ－Ｌ１阻害剤はＹＷ２４３.５５.Ｓ７０である。ＹＷ２４３.５５.Ｓ７０抗体は、ＷＯ２０１０／０７７６３４号に開示の抗ＰＤ－Ｌ１抗体(配列番号２０および２１にそれぞれ示す重鎖および軽鎖可変領域配列)であり、ここに開示する配列(またはそれと実質的に同一または類似する配列、例えば、特定した配列と少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一である配列)を有する。
【０５７６】
ある実施態様において、ＰＤ－Ｌ１阻害剤はＭＤＸ－１１０５である。ＭＤＸ－１１０５は、ＢＭＳ－９３６５５９としても知られ、ＷＯ２００７／００５８７４号に記載され、ここに開示する配列(またはそれと実質的に同一または類似する配列、例えば、特定した配列と少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一である配列)を有する抗ＰＤ－Ｌ１抗体である。

【０５７７】
ある実施態様において、ＰＤ－Ｌ１阻害剤はＭＤＰＬ３２８０Ａ(Genentech/Roche)である。ＭＤＰＬ３２８０Ａは、ＰＤ－Ｌ１に結合するヒトＦｃ最適化ＩｇＧ１モノクローナル抗体である。ＭＤＰＬ３２８０ＡおよびＰＤ－Ｌ１に対する他のヒトモノクローナル抗体は、米国特許７,９４３,７４３号、ＰＣＴ公開ＷＯ２０１３／０１９９０６号号および米国公開２０１２／００３９９０６号に開示される。例えば、ＭＤＰＬ３２８０Ａは、ＷＯ２０１３／０１９９０６号に開示の配列番号２４のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域およびＷＯ２０１３／０１９９０６号に開示する配列番号２１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(またはそれと実質的に同一または類似する配列、例えば、特定した配列と少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一である配列)を含み得る。

【０５７８】
ある実施態様において、ＰＤ－Ｌ１阻害剤はＭＥＤＩ－４７３６(デュルバルマブとしても知られる)である。ＭＥＤＩ－４７３６は、ＷＯ２０１１／０６６３８９号およびＷＯ２０１５／０３６４９９号に記載される。例えば、ＭＥＤＩ－４７３６は、ＷＯ２０１５／０３６４９９号に開示の配列番号１のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域およびＷＯ２０１５／０３６４９９号に開示の配列番号２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域(またはそれと実質的に同一または類似する配列、例えば、特定した配列と少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれ以上同一である配列)を含み得る。

【０５７９】
他の実施態様において、ＰＤ－Ｌ２阻害剤はＡＭＰ－２２４である。ＡＭＰ－２２４は、ＰＤ１とＢ７－Ｈ１の相互作用を遮断するＰＤ－Ｌ２　Ｆｃ融合体可溶性受容体である(Ｂ７－ＤＣＩｇ；Amplimmune；例えば、ＷＯ２０１０／０２７８２７号およびＷＯ２０１１／０６６３４２号に開示)。

【０５８０】
ＬＡＧ－３阻害剤例
ある実施態様において、ここに記載する組み合わせ物はＬＡＧ－３阻害剤を含む。ある実施態様において、組み合わせ物を癌、例えば、ここに記載する癌、例えば、固形腫瘍または血液系腫瘍の処置に使用する。ある実施態様において、癌は肺癌(例えば、非小細胞肺癌)、皮膚癌(例えば、黒色腫)または腎癌(例えば、腎細胞癌)である。

【０５８１】
ある実施態様において、ここに記載する組み合わせ物はＬＡＧ－３阻害剤を含む。ある実施態様において、組み合わせ物を、癌、例えば、ここに記載する癌、例えば、固形腫瘍または血液系腫瘍の処置に使用する。ある実施態様において、ＬＡＧ－３阻害剤は抗ＬＡＧ－３抗体またはそのフラグメントである。

【０５８２】
ある実施態様において、抗ＬＡＧ－３抗体またはそのフラグメントは、引用により全体を本明細書に包含させる“ＬＡＧ３に対する抗体分子およびその使用”なる名称の米国特許出願公開２０１５／０２５９４２０号(ＵＳＳＮ１４／６５７２６０)に記載される抗ＬＡＧ３抗体分子である。

【０５８３】
ある実施態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０、ｈｕＢＡＰ０５０(Ｓｅｒ)(例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６－Ｓ

ｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０－Ｓｅｒ)、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｆ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｇ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｈ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－ＩまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｊの何れかのアミノ酸配列を含む、少なくとも１または２重鎖可変ドメイン(場合により定常領域を含む)、少なくとも１または２軽鎖可変ドメイン(場合により定常領域を含む)または両方またはＵＳ２０１５／０２５９４２０号の表１に記載または表１におけるヌクレオチド配列によりコードされるものまたは前記配列の何れかと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれ以上同一)である配列を含む。

【０５８４】

さらに他の実施態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１７、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０、ｈｕＢＡＰ０５０(Ｓｅｒ)(例えば、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０６－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０７－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ０９－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１０－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１１－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１２－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１３－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１４－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１５－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１８－Ｓｅｒ、ＢＡＰ０５０－ｈｕｍ１９－ＳｅｒまたはＢＡＰ０５０－ｈｕｍ２０－Ｓｅｒ)、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｆ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｇ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｈ、ＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－ＩまたはＢＡＰ０５０－Ｃｌｏｎｅ－Ｊの何れかから選択される抗体の重鎖可変領域および／または軽鎖可変領域からの少なくとも１、２または３相補性決定領域(ＣＤＲ)またはＵＳ２０１５／０２５９４２０号の表１に記載または表１におけるヌクレオチド配列によりコードされるものまたは前記配列の何れかと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれ以上同一)である配列を含む。

【０５８５】

さらに他の実施態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ＵＳ２０１５／０２５９４２０号の表１に示すまたは表１に示すヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域からの少なくとも１、２または３のＣＤＲ(または集合的にＣＤＲ全て)を含む。ある実施態様において、ＣＤＲの１以上(または集合的にＣＤＲ全て)は、表１に示すまたは表１に示すヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列に対して、１、２、３、４、５、６またはそれ以上の変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する。

【０５８６】

さらに他の実施態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ＵＳ２０１５／０２５９４２０号の表１に示すまたは表１に示すヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域からの少なくとも１、２または３のＣＤＲ(または集合的にＣＤＲ全て)を含む。ある実施態様において、ＣＤＲの１以上(または集合的にＣＤＲ全て)は、表１に示すまたは表１に示すヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列に対して、１、

２、３、４、５、６またはそれ以上の変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する。ある実施態様において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子は、軽鎖ＣＤＲに置換、例えば、軽鎖のＣＤＲ１、ＣＤＲ２および／またはＣＤＲ３に１以上の置換を含む。

【０５８７】

他の実施態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ＵＳ２０１５／０２５９４２０号の表１に示すまたは表１に示すヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖可変領域からの少なくとも１、２、３、４、５または６のＣＤＲ(または集合的にＣＤＲ全て)を含む。ある実施態様において、ＣＤＲの１以上(または集合的にＣＤＲ全て)は、表１に示すまたは表１に示すヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列に対して、１、２、３、４、５、６またはそれ以上の変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する。

【０５８８】

ある実施態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は

(ｉ)配列番号１、配列番号４または配列番号２８６から選択されるＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号２のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含む重鎖可変領域(ＶＨ)(各々ＵＳ２０１５／０２５９４２０号の表１に開示)；および

(ii)配列番号１０のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１１のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号１２のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(ＶＬ)(各々ＵＳ２０１５／０２５９４２０号の表１に開示)

を含む。

【０５８９】

他の実施態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は

(ｉ)配列番号１、配列番号４または配列番号２８６から選択されるＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号５のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含む重鎖可変領域(ＶＨ)(各々ＵＳ２０１５／０２５９４２０号の表１に開示)；および

(ii)配列番号１３のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１４のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号１５のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(ＶＬ)(各々ＵＳ２０１５／０２５９４２０号の表１に開示)を含む。

【０５９０】

ある実施態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、配列番号１のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列を含む。他の実施態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、配列番号４のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列を含む。さらに他の実施態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は配列番号２８６のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列を含む(各々ＵＳ２０１５／０２５９４２０号の表１に開示)。ある実施態様において、抗ＬＡＧ－３抗体はＢＭＳ－９８６０１６である。ＢＭＳ－９８６０１６(ＢＭＳ９８６０１６とも称される；Bristol-Myers Squibb)は、ＬＡＧ－３に結合するモノクローナル抗体である。ＢＭＳ－９８６０１６および他のヒト化抗ＬＡＧ－３抗体は、ＵＳ２０１１／０１５０８９２号、ＷＯ２０１０／０１９５７０号およびＷＯ２０１４／００８２１８号に開示される。

【０５９１】

ＴＩＭ－３阻害剤例

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせ物はＴＩＭ－３阻害剤を含む。ある実施態様において、組み合わせ物を、癌、例えば、ここに記載する癌、例えば、固形腫瘍または血液系腫瘍の処置に使用する。ある実施態様において、癌は肺癌(例えば、非小細胞肺癌)、皮膚癌(例えば、黒色腫)または腎癌(例えば、腎細胞癌)である。

【０５９２】

ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体またはそのフラグメントは、引用により全体を本明細書に包含させる“ＴＩＭ－３に対する抗体分子およびその使用”なる名称の米国特許出願公開２０１５／０２１８２７４号(ＵＳＳＮ１４／６１０８３７)に記載の抗ＴＩＭ

３抗体分子である。

【０５９３】

ある実施態様において、抗ＴＩＭ－３抗体分子は、ＡＢＴＩＭ３、ＡＢＴＩＭ３－ｈｕｍ０１、ＡＢＴＩＭ３－ｈｕｍ０２、ＡＢＴＩＭ３－ｈｕｍ０３、ＡＢＴＩＭ３－ｈｕｍ０４、ＡＢＴＩＭ３－ｈｕｍ０５、ＡＢＴＩＭ３－ｈｕｍ０６、ＡＢＴＩＭ３－ｈｕｍ０７、ＡＢＴＩＭ３－ｈｕｍ０８、ＡＢＴＩＭ３－ｈｕｍ０９、ＡＢＴＩＭ３－ｈｕｍ１０、ＡＢＴＩＭ３－ｈｕｍ１１、ＡＢＴＩＭ３－ｈｕｍ１２、ＡＢＴＩＭ３－ｈｕｍ１３、ＡＢＴＩＭ３－ｈｕｍ１４、ＡＢＴＩＭ３－ｈｕｍ１５、ＡＢＴＩＭ３－ｈｕｍ１６、ＡＢＴＩＭ３－ｈｕｍ１７、ＡＢＴＩＭ３－ｈｕｍ１８、ＡＢＴＩＭ３－ｈｕｍ１９、ＡＢＴＩＭ３－ｈｕｍ２０、ＡＢＴＩＭ３－ｈｕｍ２１、ＡＢＴＩＭ３－ｈｕｍ２２、ＡＢＴＩＭ３－ｈｕｍ２３のアミノ酸配列を含む、少なくとも１または２重鎖可変ドメイン(場合により定常領域を含む)、少なくとも１または２軽鎖可変ドメイン(場合により定常領域を含む)または両方またはＵＳ２０１５／０２１８２７４号の表１～４に記載またはＵＳ２０１５／０２１８２７４号の表１～４に記載のヌクレオチド配列によりコードされるものまたは前記配列の何れかと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれ以上同一)である配列を含む。抗ＴＩＭ－３抗体分子は、場合により、ＵＳ２０１５／０２１８２７４号に示す重鎖、軽鎖または両方からのリーダー配列またはそれに実質的に同一の配列を含む。

【０５９４】

さらに他の実施態様において、抗ＴＩＭ－３抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ＡＢＴＩＭ３、ＡＢＴＩＭ３－ｈｕｍ０１、ＡＢＴＩＭ３－ｈｕｍ０２、ＡＢＴＩＭ３－ｈｕｍ０３、ＡＢＴＩＭ３－ｈｕｍ０４、ＡＢＴＩＭ３－ｈｕｍ０５、ＡＢＴＩＭ３－ｈｕｍ０６、ＡＢＴＩＭ３－ｈｕｍ０７、ＡＢＴＩＭ３－ｈｕｍ０８、ＡＢＴＩＭ３－ｈｕｍ０９、ＡＢＴＩＭ３－ｈｕｍ１０、ＡＢＴＩＭ３－ｈｕｍ１１、ＡＢＴＩＭ３－ｈｕｍ１２、ＡＢＴＩＭ３－ｈｕｍ１３、ＡＢＴＩＭ３－ｈｕｍ１４、ＡＢＴＩＭ３－ｈｕｍ１５、ＡＢＴＩＭ３－ｈｕｍ１６、ＡＢＴＩＭ３－ｈｕｍ１７、ＡＢＴＩＭ３－ｈｕｍ１８、ＡＢＴＩＭ３－ｈｕｍ１９、ＡＢＴＩＭ３－ｈｕｍ２０、ＡＢＴＩＭ３－ｈｕｍ２１、ＡＢＴＩＭ３－ｈｕｍ２２、ＡＢＴＩＭ３－ｈｕｍ２３の何れかから選択される抗体の重鎖可変領域および／または軽鎖可変領域からの少なくとも１、２または３相補性決定領域(ＣＤＲ)またはＵＳ２０１５／０２１８２７４号の表１～４に記載またはＵＳ２０１５／０２１８２７４号の表１～４に記載のヌクレオチド配列によりコードされるものまたは前記配列の何れかと実質的に同一(例えば、少なくとも８０％、８５％、９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、９９％またはそれ以上同一)である配列を含む。

【０５９５】

さらに他の実施態様において、抗ＴＩＭ－３抗体分子は、ＵＳ２０１５／０２１８２７４号の表１～４に示すまたは表１～４に記載のヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域からの少なくとも１、２または３のＣＤＲ(または集合的にＣＤＲ全て)を含む。ある実施態様において、ＣＤＲの１以上(または集合的にＣＤＲ全て)は、表１～４に示すまたは表１～４に示すヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列に対して、１、２、３、４、５、６またはそれ以上の変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する。

【０５９６】

さらに他の実施態様において、抗ＴＩＭ－３抗体分子は、ＵＳ２０１５／０２１８２７４号の表１～４に示すまたは表１～４に記載のヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域からの少なくとも１、２または３のＣＤＲ(または集合的にＣＤＲ全て)を含む。ある実施態様において、ＣＤＲの１以上(または集合的にＣＤＲ全て)は、表１～４に示すまたは表１～４に示すヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列に対して、１、２、３、４、５、６またはそれ以上の変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する。ある実施態様において、抗ＴＩＭ－３抗体分子は、軽鎖ＣＤＲに置換、例えば、軽鎖のＣＤＲ１、ＣＤＲ２および／またはＣＤＲ３に１以上の置換を含む。

【０５９７】
他の実施態様において、抗ＴＩＭ－３抗体分子は、ＵＳ２０１５／０２１８２７４号の表１～４に示すまたは表１～４に記載のヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖可変領域からの少なくとも１、２、３、４、５または６のＣＤＲ(または集合的にＣＤＲ全て)を含む。ある実施態様において、ＣＤＲの１以上(または集合的にＣＤＲ全て)は、表１～４に示すまたは表１～４に示すヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列に対して、１、２、３、４、５、６またはそれ以上の変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する。
【０５９８】
ある実施態様において、抗ＴＩＭ－３抗体分子は
(ａ)配列番号９から選択されるＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１０のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号５のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含む重鎖可変領域(ＶＨ)；および配列番号１２のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１３のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号１４のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(ＶＬ)(各々ＵＳ２０１５／０２１８２７４号の表１～４に開示)；
(ｂ)配列番号３から選択されるＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号４のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号５のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＨ；および配列番号６のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号７のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号８のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＬ(各々ＵＳ２０１５／０２１８２７４号の表１～４に開示)；
(ｃ)配列番号９から選択されるＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号２のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列５および配列番号５のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＨ；および配列番号１２のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１３のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号１４のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＬ(各々ＵＳ２０１５／０２１８２７４号の表１～４に開示)；
(ｄ)配列番号３から選択されるＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号２のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列４および配列番号５のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＨ；および配列番号６のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号７のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号８のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＬ(各々ＵＳ２０１５／０２１８２７４号の表１～４に開示)；
(ｅ)配列番号９から選択されるＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号３１のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号５のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＨ；および配列番号１２のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１３のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号１４のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＬ(各々ＵＳ２０１５／０２１８２７４号の表１～４に開示)；または
(ｆ)配列番号３から選択されるＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号３０のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号５のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＨ；および配列番号６のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号７のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号８のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＬ(各々ＵＳ２０１５／０２１８２７４号の表１～４に開示)
を含む。
【０５９９】
抗ＴＩＭ－３抗体例は、米国特許８,５５２,１５６号、ＷＯ２０１１／１５５６０７号、ＥＰ２５８１１１３号および米国公開２０１４／０４４７２８号に開示される。
【０６００】
ＣＴＬＡ－４阻害剤例
ある実施態様において、ここに記載する組み合わせ物はＣＴＬＡ－４阻害剤を含む。ある実施態様において、組み合わせ物を、癌、例えば、ここに記載する癌、例えば、固形腫瘍または血液系腫瘍の処置に使用する。
【０６０１】

抗ＣＴＬＡ－４抗体例は、トレメリムマブ(Pfizerから入手可能なＩｇＧ２モノクローナル抗体、以前はチシリムマブとして知られる、ＣＰ－６７５,２０６)およびイピリムマブ(ＣＴＬＡ－４抗体、ＭＤＸ－０１０、CAS No. 477202-00-9としても知られる)である。

【０６０２】

ある実施態様において、組み合わせ物は、例えば、ここに記載の抗ＰＤ－１抗体分子および抗ＣＴＬＡ－４抗体、例えば、イピリムマブを含む。使用できる用量の例は、約１～１０mg／kg、例えば、３mg／kg用量の抗ＰＤ－１抗体分子および約３mg／kg用量の抗ＣＴＬＡ－４抗体、例えば、イピリムマブである。

【０６０３】

抗ＣＴＬＡ－４抗体の他の例は、例えば、米国特許５,８１１,０９７号に開示される。

【０６０４】

ＩＡＰ阻害剤例

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせ物は、アポトーシスタンパク質の阻害剤(ＩＡＰ)の阻害剤を含む。ある実施態様において、組み合わせ物を、癌、例えば、ここに記載する癌、例えば、固形腫瘍(例えば、乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌)、卵巣癌、肺癌(例えば、非小細胞肺癌)、結腸直腸癌または膵臓癌)、例えば、血液系腫瘍(例えば、多発性骨髄腫)の処置に使用する。

【０６０５】

ある実施態様において、ＩＡＰ阻害剤は(Ｓ)－Ｎ－((Ｓ)－１－シクロヘキシル－２－((Ｓ)－２－(４－(４－フルオロベンゾイル)チアゾール－２－イル)ピロリジン－１－イル)－２－オキソエチル)－２－(メチルアミノ)プロパンアミド(化合物Ａ２１)または米国特許８,５５２,００３号に開示の化合物である。

【０６０６】

ある実施態様において、ＩＡＰ阻害剤、例えば、(Ｓ)－Ｎ－((Ｓ)－１－シクロヘキシル－２－((Ｓ)－２－(４－(４－フルオロベンゾイル)チアゾール－２－イル)ピロリジン－１－イル)－２－オキソエチル)－２－(メチルアミノ)プロパンアミド(化合物Ａ２１)または米国特許８,５５２,００３号に開示の化合物を、約１８００mgの用量で、例えば、週に１回投与する。

【０６０７】

ＥＧＦＲ阻害剤例

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせ物は、上皮細胞増殖因子受容体(ＥＧＦＲ)の阻害剤を含む。ある実施態様において、組み合わせ物を、癌、例えば、ここに記載する癌、例えば、固形腫瘍(例えば、肺癌(例えば、非小細胞肺癌)、膵臓癌、乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌)または結腸癌)の処置に使用する。

【０６０８】

ある実施態様において、ＥＧＦＲ阻害剤は(Ｒ,Ｅ)－Ｎ－(７－クロロ－１－(１－(４－(ジメチルアミノ)ブト－２－エノイル)アゼパン－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)－２－メチルイソニコチンアミド(化合物Ａ４０)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１３／１８４７５７号に開示の化合物である。

【０６０９】

ある実施態様において、ＥＧＦＲ阻害剤、例えば、(Ｒ,Ｅ)－Ｎ－(７－クロロ－１－(１－(４－(ジメチルアミノ)ブト－２－エノイル)アゼパン－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)－２－メチルイソニコチンアミド(化合物Ａ４０)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１３／１８４７５７号に開示の化合物を、例えば、１日あたり、１５０～２５０mgの用量で投与する。ある実施態様において、ＥＧＦＲ阻害剤、例えば、(Ｒ,Ｅ)－Ｎ－(７－クロロ－１－(１－(４－(ジメチルアミノ)ブト－２－エノイル)アゼパン－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)－２－メチルイソニコチンアミド(化合物Ａ４０)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１３／１８４７５７号に開示の化合物を、約１５０mg、２００mgまたは２５０mgまたは約１５０～２００mgまたは２００～２５０mgの用量

で投与する。
【０６１０】
ある実施態様において、ＥＧＦＲ阻害剤は、エルロチニブ、ゲフィチニブ、セツキシマブ、パニツムマブ、ネシツムマブ、ＰＦ－００２９９８０４、ニモツズマブまたはＲＯ５０８３９４５の１以上から選択される５。
【０６１１】
ｍＴＯＲ阻害剤例
ある実施態様において、ここに記載する組み合わせ物はラパマイシンの標的(ｍＴＯＲ)阻害剤を含む。ある実施態様において、組み合わせ物を、癌、例えば、ここに記載する癌、例えば、固形腫瘍(例えば、前立腺癌、乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌)、脳癌、膀胱癌、膵臓癌、腎癌、肝臓癌、肺癌(例えば、小細胞肺癌または非小細胞肺癌)、呼吸器／胸部癌、肉腫、骨癌、内分泌癌、星状細胞腫、子宮頸癌、神経学的癌、結腸直腸癌、胃癌または黒色腫)、例えば、血液系腫瘍(例えば、白血病(例えば、リンパ性白血病)、例えば、リンパ腫または、例えば、多発性骨髄腫)の処置に使用する。
【０６１２】
ある実施態様において、ｍＴＯＲ阻害剤はダクトリシブ(化合物Ａ４)または８－(６－メトキシ－ピリジン－３－イル)－３－メチル－１－(４－ピペラジン－１－イル－３－トリフルオロメチル－フェニル)－１,３－ジヒドロ－イミダゾ[４,５－ｃ]キノリン－２－オン(化合物Ａ４１)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００６／１２２８０６号に開示の化合物である。
【０６１３】
ある実施態様において、ｍＴＯＲ阻害剤はエベロリムス(アフィニトール(登録商標)；化合物Ａ３６)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／０８５３１８号に開示の化合物である。
【０６１４】
ある実施態様において、ｍＴＯＲ阻害剤、例えば、エベロリムス(化合物Ａ３６)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／０８５３１８号に開示の化合物を、約２.５～２０mg／日の用量で投与する。ある実施態様において、ＴＯＲ阻害剤、例えば、エベロリムス(化合物Ａ３６)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／０８５３１８号に開示の化合物を、約２.５mg／日、５mg／日、１０mg／日または２０mg／日、例えば、約２.５～５mg／日、５～１０mg／日または１０～２０mg／日の用量で投与する。
【０６１５】
ある実施態様において、ｍＴＯＲ阻害剤は、ラパマイシン、テムシロリムス(トーリセル(登録商標))、ＡＺＤ８０５５、ＢＥＺ２３５、ＢＧＴ２２６、ＸＬ７６５、ＰＦ－４６９１５０２、ＧＤＣ０９８０、ＳＦ１１２６、ＯＳＩ－０２７、ＧＳＫ１０５９６１５、ＫＵ－００６３７９４、ＷＹＥ－３５４、Ｐａｌｏｍｉｄ　５２９(Ｐ５２９)、ＰＦ－０４６９１５０２またはＰＫＩ－５８７；リダフォロリムス(以前はデフォロリムスとして知られ、(１Ｒ,２Ｒ,４Ｓ)－４－[(２Ｒ)－２－[(１Ｒ,９Ｓ,１２Ｓ,１５Ｒ,１６Ｅ,１８Ｒ,１９Ｒ,２１Ｒ、２３Ｓ,２４Ｅ,２６Ｅ,２８Ｚ,３０Ｓ,３２Ｓ,３５Ｒ)－１,１８－ジヒドロキシ－１９,３０－ジメトキシ－１５,１７,２１,２３、２９,３５－ヘキサメチル－２,３,１０,１４,２０－ペンタオキソ－１１,３６－ジオキサ－４－アザトリシクロ[３０.３.１.０４,９]ヘキサトリアコンター－１６,２４,２６,２８－テトラエン－１２－イル]プロピル]－２－メトキシシクロヘキシルジメチルホスフィネート、ＡＰ２３５７３およびＭＫ８６６９としても知られ、ＰＣＴ公開ＷＯ０３／０６４３８３号に記載)；エベロリムス(アフィニトール(登録商標)またはＲＡＤ００１)；ラパマイシン(ＡＹ２２９８９、シロリムス(登録商標))；セマピモド(CAS Registry Number: 164301-51-3)；(５－{２,４－ビス[(３Ｓ)－３－メチルモルホリン－４－イル]ピリド[２,３－ｄ]ピリミジン－７－イル}－２－メトキシフェニル)メタノール(ＡＺＤ８０５５)；２－アミノ－８－[ｔｒａｎｓ－４－(２－ヒドロキシエトキシ)シクロヘキシル]－６－(６－メトキシ－３－ピリジニル)－４－メチル－ピリド[２,３－ｄ]ピリミジン－７(８Ｈ)－オン(ＰＦ０４６９１５０２、CAS Registry Number: 1013101-36-4)；Ｎ２－[１,４－ジオキソ－４－[[４－

(４－オキソ－８－フェニル－４Ｈ－１－ベンゾピラン－２－イル)モルホリニウム－４－イル]メトキシ]ブチル]－Ｌ－アルギニルグリシル－Ｌ－α－アスパルチルＬ－セリン(配列番号２３７)分子内塩(ＳＦ１１２６、CAS Registry Number: 936487-67-1)またはＸＬ７６５(ＳＡＲ２４５４０９)の１以上から選択される。

【０６１６】

ｍＴＯＲ阻害剤の他の例は、テムシロリムス；リダフォロリムス(１Ｒ,２Ｒ,４Ｓ)－４－[(２Ｒ)－２－[(１Ｒ,９Ｓ,１２Ｓ,１５Ｒ,１６Ｅ,１８Ｒ,１９Ｒ,２１Ｒ、２３Ｓ,２４Ｅ,２６Ｅ,２８Ｚ,３０Ｓ,３２Ｓ,３５Ｒ)－１,１８－ジヒドロキシ－１９,３０－ジメトキシ－１５,１７,２１,２３、２９,３５－ヘキサメチル－２,３,１０,１４,２０－ペンタオキソ－１１,３６－ジオキサ－４－アザトリシクロ[３０.３.１.０^{4,9}]ヘキサトリアコンター１６,２４,２６,２８－テトラエン－１２－イル]プロピル]－２－メトキシシクロヘキシルジメチルホスフィネート、ＡＰ２３５７３およびＭＫ８６６９としても既知；エベロリムス(ＲＡＤ００１)；ラパマイシン(ＡＹ２２９８９)；セマピモド；(５－{２,４－ビス[(３Ｓ)－３－メチルモルホリン－４－イル]ピリド[２,３－ｄ]ピリミジン－７－イル}－２－メトキシフェニル)メタノール(ＡＺＤ８０５５)；２－ミノ－８－[ｔｒａｎｓ－４－(２－ヒドロキシエトキシ)シクロヘキシル]－６－(６－メトキシ－３－ピリジニル)－４－メチル－ピリド[２,３－ｄ]ピリミジン－７(８Ｈ)－オン(ＰＦ０４６９１５０２)；およびＮ^{2}－[１,４－ジオキソ－４－[[４－(４－オキソ－８－フェニル－４Ｈ－１－ベンゾピラン－２－イル)モルホリニウム－４－イル]メトキシ]ブチル]－Ｌ－アルギニルグリシル－Ｌ－α－アスパルチルＬ－セリン－(配列番号２３７)分子内塩(ＳＦ１１２６)；およびＸＬ７６５を含むが、これらに限定されない。

【０６１７】

ＩＬ－１５アゴニスト例

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせ物はインターロイキン－１５(ＩＬ－１５)アゴニストを含む。ある実施態様において、組み合わせ物を癌、例えば、ここに記載する癌、例えば、固形腫瘍(例えば、難治性固形腫瘍)(例えば、黒色腫(例えば、転移または進行型黒色腫)、腎癌(例えば、腎細胞癌)、非小細胞肺癌、扁平上皮細胞頭頸部癌または膀胱癌(例えば、非筋肉侵襲性膀胱癌))、例えば、血液系腫瘍(例えば、白血病、例えば、急性骨髄性白血病(例えば、難治性または再発性急性骨髄性白血病)、例えば、リンパ腫、例えば、非ホジキンリンパ腫(例えば、再発性／難治性低悪性度Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫)、例えば、または多発性骨髄腫(例えば、再発性または難治性多発性骨髄腫))の処置に使用する。

【０６１８】

ウイルス感染後に単核貪食細胞(およびある他の細胞型)により分泌されるＩＬ－１５は、Ｔおよびナチュラルキラー細胞活性化および増殖を制御する。このサイトカインは、肥満細胞、Ｔ細胞および樹状上皮Ｔ細胞におけるＪＡＫキナーゼシグナル伝達経路により転写アクティベーターＳＴＡＴ３、ＳＴＡＴ５およびＳＴＡＴ６の活性化を誘発する。ＩＬ－１５およびインターロイキン－２(ＩＬ－２)は構造的に類似し、多くの生物学的活性を共有し、両者とも共通ヘマトポエチン受容体サブユニットに結合し、互いの活性を負に制御し得る。ＣＤ８$^{+}$　記憶Ｔ細胞数はＩＬ－１５とＩＬ－２の間のバランスにより制御され得る。

【０６１９】

ある実施態様において、ＩＬ－１５アゴニストは組み換えヒトＩＬ－１５(ｒｈＩＬ－１５)、例えば、ＣＹＰ０１５０(Cytune)である。ＣＹＰ０１５０は、ヒトアルファ鎖受容体のＳｕｓｈｉ＋ドメインに連結したヒトＩＬ－１５からなる組み換えタンパク質(トランス表示)である。

【０６２０】

ＣＹＰ０１５０は、例えば、ＰＣＴ公開ＷＯ２００７／０４６００６号に開示される。ＣＹＰ０１５０は、MAPRRARGCRTLGLPALLLLLLLRPPATRGDYKDDDDKIEGRITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWV

NVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTES
GCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS(配列番号２４８)(ＷＯ２００７／０４６００６号に配
列番号６０として開示)またはMDSKGSSQKAGSRLLLLLVVSNLLLCQGVVSTTRDYKDDDDKIEGRNWVNVIS
DLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKE
CEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGSLQITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERY
ICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPP(配列番号２４９)(ＷＯ２００７
／０４６００６号に配列番号６２として開示)のアミノ酸配列を有する。

【０６２１】

ある実施態様において、ＩＬ－１５アゴニストはＡＬＴ－８０３(Altor BioScience)で
ある。ＡＬＴ－８０３は、ＩＬ－１５Ｎ７２ＤおよびＩＬ－１５ＲαＳｕ／Ｆｃ融合体タ
ンパク質を共発現する高収量組み換え哺乳動物細胞株から産生される、ＩＬ－１５Ｎ７２
Ｄ：ＩＬ－１５ＲαＳｕ／Ｆｃ可溶性複合体である。ＩＬ－１５変異体(Ｎ７２Ｄ)はＩＬ
－１５生物学的活性が増強している(Zhu et al. 2009, J Immunol. 183:3598)。ＩＬ－１
５Ｎ７２Ｄ変異体およびＩＬ－１５Ｒαの可溶性ドメインは、溶液中で安定なヘテロ二量
体複合体を形成し、この複合体は、非複合体化ＩＬ－１５と比較して生物学的活性が増加
される(約２５倍活性)。ＡＬＴ－８０３は、例えば、ＰＣＴ公開ＷＯ２０１２／０４０３
２３号および米国特許８,５０７,２２２号に開示される。

【０６２２】

ある実施態様において、ＩＬ－１５アゴニストは、ｈｅｔＩＬ－１５(Admune)である。
ＨｅｔＩＬ－１５はヘテロ二量体ヒトＩＬ－１５(ＩＬ－１５／ｓＩＬ－１５Ｒａ)である
。ＨｅｔＩＬ－１５は、例えば、ＰＣＴ公開ＷＯ２００９／００２５６２号およびＷＯ２
０１４／０６６５２７号に開示される。

【０６２３】

ＣＤ４０アゴニスト例

ある実施態様において、組み合わせ物はＣＤ４０アゴニストを含む。ある実施態様にお
いて、組み合わせ物を、癌、例えば、ここに記載する癌、例えば、固形腫瘍(例えば、肺
癌、食道癌、黒色腫または腎細胞癌)、例えば、血液系腫瘍(例えば、白血病(例えば、慢
性リンパ性白血病(ＣＬＬ))、例えば、リンパ腫(例えば、非ホジキンリンパ腫)、例えば
、または多発性骨髄腫)の処置に使用する。

【０６２４】

ある実施態様において、ＣＤ４０アゴニストはＡＤＣ－１０１３(Alligator/BioInvent
)である。ＡＤＣ－１０１３は、ヒトＣＤ４０に対する完全ヒトＩｇＧアゴニストモノク
ローナル抗体である。Ｂリンパ球表面に見られる必須の膜タンパク質であるＣＤ４０は、
腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーのメンバーであり、Ｂ細胞悪性腫瘍のような多数
の癌で高度に発現される。ＣＤ４０アゴニスト、例えば、抗ＣＤ４０抗体は、Ｔ細胞ヘル
パー活性に効率的に置き換わり得る(Ridge, J. et al. (1998) Nature 393: 474-478)。

【０６２５】

ＡＤＣ－１０１３は、例えば、ＰＣＴ公開ＷＯ２０１５／０９１８５３号に開示される
。ＡＤＣ－１０１３クローンは、例えば、１１３６／１１３７、１１３２／１１３３、１
１４８／１１４９、１１４０／１１３５、１１３４／１１３５、１１０７／１１０８、１
１４２／１１３５、１１４６／１１４７および１１５０／１１５１を含む。

【０６２６】

１１３２／１１３３の重鎖可変領域は次のアミノ酸配列を有する。EVQLLESGGGLVQPGGSL
RLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIGSYGGGTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR
YVNFGMDYWGQGTLVTVSS(配列番号２５０)(ＷＯ２０１５／０９１８５３号に配列番号６５と
して開示)。１１３２／１１３３の軽鎖可変領域は次のアミノ酸配列を有する。DIQMTQSPS
SLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ
QYGRNPPTFGQGTKLEIK(配列番号２５１)(ＷＯ２０１５／０９１８５３号に配列番号６６と
して開示)。１１３２／１１３３の重鎖ＣＤＲ１は次のアミノ酸配列を有する。GFTFSSYA(
配列番号２５２)(ＷＯ２０１５／０９１８５３号に配列番号１３として開示)。１１３２

／１１３３の重鎖ＣＤＲ２は次のアミノ酸配列を有する。IGSYGGGT(配列番号２５３)(ＷＯ２０１５／０９１８５３号に配列番号１４として開示)。１１３２／１１３３の重鎖ＣＤＲ３は次のアミノ酸配列を有する。ARYVNFGMDY(配列番号２５４)(ＷＯ２０１５／０９１８５３号に配列番号１５として開示)。１１３２／１１３３の軽鎖ＣＤＲ１は次のアミノ酸配列を有する。QSISSY(配列番号２５５)(ＷＯ２０１５／０９１８５３号に配列番号１６として開示)。１１３２／１１３３の軽鎖ＣＤＲ２は次のアミノ酸配列を有する。AAS(配列番号２５６)(ＷＯ２０１５／０９１８５３号に配列番号１７として開示)。１１３２／１１３３の軽鎖ＣＤＲ３は次のアミノ酸配列を有する。QQYGRNPPT(配列番号２５７)(ＷＯ２０１５／０９１８５３号に配列番号１８として開示)。

【０６２７】

１１０７／１１０８の重鎖可変領域は次のアミノ酸配列を有する。EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRVWGFDYWGQGTLVTVSS(配列番号２５８)(ＷＯ２０１５／０９１８５３号に配列番号７９として開示)。１１０７／１１０８の軽鎖可変領域は次のアミノ酸配列を有する。DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYCQQYGVYPFTFGQGTKLEIK(配列番号２５９)(ＷＯ２０１５／０９１８５３号に配列番号８０として開示)。１１０７／１１０８の重鎖ＣＤＲ１は次のアミノ酸配列を有する。GFTFSSYA(配列番号２５２)(ＷＯ２０１５／０９１８５３号に配列番号５５として開示)。１１０７／１１０８の重鎖ＣＤＲ２は次のアミノ酸配列を有する。ISGSGGST(配列番号２６０)(ＷＯ２０１５／０９１８５３号に配列番号５６として開示)。１１０７／１１０８の重鎖ＣＤＲ３は次のアミノ酸配列を有する。ARRVWGFDY(配列番号２６１)(ＷＯ２０１５／０９１８５３号に配列番号５７として開示)。１１０７／１１０８の軽鎖ＣＤＲ１は次のアミノ酸配列を有する。QSISSY(配列番号２５５)(ＷＯ２０１５／０９１８５３号に配列番号５８として開示)。１１０７／１１０８の軽鎖ＣＤＲ２は次のアミノ酸配列を有する。AAS(配列番号２５６)(ＷＯ２０１５／０９１８５３号に配列番号５９として開示)。１１０７／１１０８の軽鎖ＣＤＲ３は次のアミノ酸配列を有する。QQYGVYPFT(配列番号２６２)(ＷＯ２０１５／０９１８５３号に配列番号６０として開示)。

【０６２８】

ある実施態様において、ＣＤ４０アゴニストはＩＳＦ３５である。ＩＳＦ３５は、キメラＣＤ１５４である。ＩＳＦはＰＣＴ公開ＷＯ２００３／０９９３４０号およびＷＯ２００８／０７０７４３に開示される。

【０６２９】

ある実施態様において、ＣＤ４０アゴニストはダセツズマブである。ダセツズマブはＳＧＮ－４０またはｈｕＳ２Ｃ６としても知られる。ダセツズマブは、ＣＤ４０を標的とするヒト化モノクローナル抗体である。ダセツズマブは、例えば、Advani et al. J Clin Oncol. 2009; 27(26):4371-7;およびKhubchandani et al. Curr Opin Investig Drugs. 2009; 10(6):579-87に開示される。

【０６３０】

ある実施態様において、ＣＤ４０アゴニストはルカツムマブ(CAS Registry Number: 903512-50-5)である。ルカツムマブはＣＨＩＲ－１２.１２またはＨＣＤ－１２２としても知られる。ルカツムマブはＣＤ４０に結合し、阻害し、それによりＣＤ４０リガンド誘発細胞増殖を阻害し、ＣＤ４０を過発現する細胞における抗体依存性細胞性細胞毒性(ＡＤＣＣ)により細胞溶解を誘発する。ルカツムマブは、例えば、Tai et al. Cancer Res. 2005;65(13):5898-906に開示される。

【０６３１】

抗ＣＤ４０抗体は、Ｔ細胞ヘルパー活性を効率的に置き換えることができ(Ridge, J. et al. (1998) Nature 393: 474-478)、ＰＤ－１抗体と組み合わせて使用できる(Ito, N. et al. (2000) Immunobiology 201 (5) 527-40)。

【０６３２】

ＯＸ４０アゴニスト例

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせ物はＯＸ４０アゴニストを含む。ある実施態様において、組み合わせ物を、癌、例えば、ここに記載する癌、例えば、固形腫瘍(例えば、乳癌、黒色腫、頭頸部癌または前立腺癌)、例えば、血液系腫瘍(例えば、リンパ腫(例えば、Ｂ細胞リンパ腫))の処置に使用する。

【０６３３】

ＣＤ１３４としても知られるＯＸ４０は、細胞表面糖タンパク質および腫瘍壊死因子(ＴＮＦ)受容体スーパーファミリーのメンバーであり、Ｔリンパ球に発現され、活性化Ｔ細胞の増殖および生存のための共刺激性シグナルを提供する。ＯＸ４０活性化は、腫瘍関連抗原(ＴＡＡ)を発現する腫瘍細胞に対する免疫応答を促進する、エフェクターＴリンパ球の増殖を誘発できる。

【０６３４】

ある実施態様において、ＯＸ４０アゴニストはｍＡｂ　１０６－２２２、ヒト化１０６－２２２(Ｈｕ１０６)、ｍＡｂ　１１９－１２２またはヒト化１１９－１２２(Ｈｕ１１９)から選択される。

【０６３５】

ＭＡｂ　１０６－２２２、ヒト化１０６－２２２(Ｈｕ１０６)、ｍＡｂ　１１９－１２２およびヒト化１１９－１２２(Ｈｕ１１９)は、例えば、ＰＣＴ公開ＷＯ２０１２／０２７３２８号および米国特許９,００６,３９９号に開示される。ｍＡｂ　１０６－２２２のアミノ酸配列重鎖可変領域は、ＷＯ２０１２／０２７３２８号の配列番号４として開示される。ｍＡｂ　１０６－２２２の軽鎖可変領域のアミノ酸配列は、ＷＯ２０１２／０２７３２８号の配列番号１０として開示される。ヒト化１０６－２２２(Ｈｕ１０６)の重鎖可変領域のアミノ酸配列は、ＷＯ２０１２／０２７３２８号の配列番号５として開示される。ヒト化１０６－２２２(Ｈｕ１０６)の軽鎖可変領域のアミノ酸配列は、ＷＯ２０１２／０２７３２８号の配列番号１１として開示される。ｍＡｂ　１１９－１２２の重鎖可変領域のアミノ酸配列は、ＷＯ２０１２／０２７３２８号の配列番号１６として開示される。ｍＡｂ　１１９－１２２の軽鎖可変領域のアミノ酸配列は、ＷＯ２０１２／０２７３２８号の配列番号２２として開示される。ヒト化１１９－１２２(Ｈｕ１１９)の重鎖可変領域のアミノ酸配列は、ＷＯ２０１２／０２７３２８号の配列番号１７として開示される。ヒト化１１９－１２２(Ｈｕ１１９)の軽鎖可変領域のアミノ酸配列は、ＷＯ２０１２／０２７３２８号の配列番号２３として開示される。

【０６３６】

ある実施態様において、ＯＸ４０アゴニストは、米国特許７,９５９,９２５号およびＰＣＴ公開ＷＯ２００６／１２１８１０号に開示のヒト化モノクローナル抗体である。

【０６３７】

ある実施態様において、ＯＸ４０アゴニストは、ＭＥＤＩ６４６９、ＭＥＤＩ０５６２またはＭＥＤＩ６３８３から選択される。ＭＥＤＩ６４６９は、ＯＸ４０に対するマウスモノクローナル抗体である。ＭＥＤＩ０５６２は、ＯＸ４０に対するヒト化モノクローナル抗体である。ＭＥＤＩ６３８３は、ＯＸ４０に対するモノクローナル抗体である。

【０６３８】

ある実施態様において、ＯＸ４０アゴニスト、例えば、ＭＥＤＩ６４６９を、例えば、隔日で、約０.４mg／kgの用量で静脈内投与する。

【０６３９】

抗ＯＸ－４０抗体の他の例は、例えば、Weinberg, A. et al. (2000) Immunol 164: 2160-2169)に開示される。

【０６４０】

ＣＤ２７アゴニスト例

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせ物はＣＤ２７アゴニストを含む。ある実施態様において、組み合わせ物を、癌、例えば、ここに記載する癌、例えば、固形腫瘍(例えば、黒色腫、腎細胞癌、ホルモン難治性前立腺腺癌、卵巣癌、乳癌、結腸直腸腺癌または非小細胞肺癌)、例えば、血液系腫瘍(例えば、リンパ腫(例えば、ホジキンリン

パ腫、バーキットリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、中枢神経系の原発リンパ腫または辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫)または白血病(例えば、慢性リンパ性白血病(ＣＬＬ))の処置に使用する。

【０６４１】

ある実施態様において、ＣＤ２７アゴニストはバルリルマブ(CAS Registry Number: 1393344-72-3)である。バルリルマブはＣＤＸ－１１２７(Celldex)または１Ｆ５としても知られる。バルリルマブは、リンパ球活性化経路における分子であるＣＤ２７を標的とする完全ヒトモノクローナル抗体(ｍＡｂ)である。ＣＤＸ－１１２７は、Ｔ細胞受容体刺激の状況でヒトＴ細胞を活性化でき、それ故に抗腫瘍効果に介在する、アゴニスト抗ＣＤ２７ｍＡｂである。ＣＤＸ－１１２７はまたＣＤ２７発現を伴う腫瘍に対して直接治療効果も提供できる。

【０６４２】

バルリルマブは、例えば、Vitale et al., Clin Cancer Res. 2012;18(14):3812-21、ＷＯ２００８／０５１４２４号およびＵＳ８,４８１,０２９号に開示される。

【０６４３】

ある実施態様において、ＣＤ２７アゴニストはＢＩＯＮ－１４０２(BioNovion)である。ＢＩＯＮ－１４０２はｈＣＤ２７.１５としても知られる。ＢＩＯＮ－１４０２は、抗ヒトＣＤ２７モノクローナル抗体である。ＢＩＯＮ－１４０２は、ＣＤ２７＋細胞の増殖および／または生存を刺激できる。ＢＩＯＮ－１４０２は、そのリガンドＣＤ７０よりも効率的にヒトＣＤ２７を活性化でき、これは、ＣＤ８$^{+}$およびＴ細胞増殖に対する顕著に増加した効果をもたらす。

【０６４４】

ＢＩＯＮ－１４０２は、例えば、ＷＯ２０１２／００４３６７号にｈＣＤ２７.１５として記載される。この抗体は、番号ＰＴＡ－１１００８で２０１０年6月2日にＡＴＣＣに寄託されたハイブリドーマｈＣＤ２７.１５から産生される。ｈＣＤ２７.１５の重鎖可変領域は次のアミノ酸配列を有する。EVRLQQSGADLVKPGASVKLSCASGFIIKATYMHWVRQRPEQGLEWIGRIDPANGE KYDPKFQVKAITADTSSSTAYLQLNSLTSDDTAVYYCARYAWYFDVWGAGTTVTVSSAKTTPPXVYPXXPGS(配列番号２６３)(ＷＯ２０１２／００４３６７号に配列番号３として開示)。ｈＣＤ２７.１５の軽鎖可変領域は次のアミノ酸配列を有する。DIQMTQSPASLSASVGDTVTITCRASENIYSFLAWYHQKQGRSPQLLVYHAKTLAEGVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQAEDFGSYYCQHYYGSPLTFGAGTKLEVKRADAAPTVSIFPPSSEELSL(配列番号２６４)(ＷＯ２０１２／００４３６７号に配列番号４として開示)。ｈＣＤ２７.１５の重鎖ＣＤＲ１は次のアミノ酸配列を有する。GFIIKATYMH(配列番号２６５)(ＷＯ２０１２／００４３６７号に配列番号５として開示)。ｈＣＤ２７.１５の重鎖ＣＤＲ２は次のアミノ酸配列を有する。RIDPANGETKYDPKFQV(配列番号２６６)(ＷＯ２０１２／００４３６７号に配列番号６として開示)。ｈＣＤ２７.１５の重鎖ＣＤＲ３は次のアミノ酸配列を有する。YAWYFDV(配列番号２６７)(ＷＯ２０１２／００４３６７号に配列番号７として開示)。ｈＣＤ２７.１５の軽鎖ＣＤＲ１は次のアミノ酸配列を有する。RASENIYSFLA(配列番号２６８)(ＷＯ２０１２／００４３６７号に配列番号８として開示)。ｈＣＤ２７.１５の軽鎖ＣＤＲ２は次のアミノ酸配列を有する。HAKTLAE(配列番号２６９)(ＷＯ２０１２／００４３６７号に配列番号９として開示)。ｈＣＤ２７.１５の軽鎖ＣＤＲ３は次のアミノ酸配列を有する。QHYYGSPLT(配列番号２７０)(ＷＯ２０１２／００４３６７号に配列番号１０として開示)。

【０６４５】

ＣＳＦ－１／１Ｒ結合剤例

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせ物はＣＳＦ－１／１Ｒ結合剤を含む。ある実施態様において、組み合わせ物を、癌、例えば、ここに記載する癌、例えば、固形腫瘍(例えば、前立腺癌、乳癌または色素性絨毛性結節性滑膜炎(ＰＶＮＳ))の処置に使用する。ある実施態様において、癌は脳癌(例えば、多形神経膠芽腫)、膵臓癌、卵巣癌または乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌)である。

【０６４６】

ある実施態様において、ＣＳＦ－１／１Ｒ結合剤はマクロファージコロニー刺激因子(Ｍ－ＣＳＦ)の阻害剤である。

【０６４７】

他の実施態様において、ＣＳＦ－１／１Ｒ結合剤はＣＳＦ－１Ｒチロシンキナーゼ阻害剤、４－((２－(((１Ｒ,２Ｒ)－２－ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ベンゾ[ｄ]チアゾール－６－イル)オキシ)－Ｎ－メチルピコリンアミド(化合物Ａ１５)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００５／０７３２２４号に開示の化合物である。

【０６４８】

ある実施態様において、ＣＳＦ－１／１Ｒ結合剤は、Ｍ－ＣＳＦ阻害剤、化合物Ａ３３またはＲＸ１または５Ｈ４(例えば、Ｍ－ＣＳＦに対する抗体分子またはＦａｂフラグメント)を含むＰＣＴ公開ＷＯ２００４／０４５５３２号またはＰＣＴ公開ＷＯ２００５／０６８５０３号に開示のＣＳＦ－１に対する結合剤である。

【０６４９】

ある実施態様において、ＣＳＦ－１／１Ｒ結合剤、例えば、Ｍ－ＣＳＦ阻害剤、化合物Ａ３３またはＰＣＴ公開ＷＯ２００４／０４５５３２号に開示の化合物(例えば、Ｍ－ＣＳＦに対する抗体分子またはＦａｂフラグメント)を、約１０mg／kgの平均用量で投与する。ある実施態様において、ＣＳＦ－１／１Ｒ結合剤はＣＳＦ１Ｒ阻害剤または４－(２－((１Ｒ、２Ｒ)－２－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)ベンゾチアゾール－６－イルオキシ)－Ｎ－メチルピコリンアミドである。４－(２－((１Ｒ、２Ｒ)－２－ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)ベンゾチアゾール－６－イルオキシ)－Ｎ－メチルピコリンアミドは、ＰＣＴ公開ＷＯ２００７／１２１４８４号の１１７頁の実施例１５７として開示される。

【０６５０】

ある実施態様において、ＣＳＦ－１／１Ｒ結合剤はペキシダルチニブ(CAS Registry Number 1029044-16-3)である。ペキシダルチニブはＰＬＸ３３９７または５－((５－クロロ－１Ｈ－ピロロ[２,３－ｂ]ピリジン－３－イル)メチル)－Ｎ－((６－(トリフルオロメチル)ピリジン－３－イル)メチル)ピリジン－２－アミンとしても知られる。ペキシダルチニブは、キット、ＣＳＦ１ＲおよびＦＬＴ３の小分子受容体チロシンキナーゼ(ＲＴＫ)阻害剤である。ＦＬＴ３、ＣＳＦ１ＲおよびＦＬＴ３は多くの癌細胞型で過発現または変異しており、腫瘍細胞増殖および転移に主要な役割を有する。ＰＬＸ３３９７は、腫瘍細胞増殖阻害および溶骨性転移疾患に関与するマクロファージ、破骨細胞および肥満細胞の下方制御をもたらし得る、幹細胞因子受容体(キット)、コロニー刺激因子－１受容体(ＣＳＦ１Ｒ)およびＦＭＳ様チロシンキナーゼ３(ＦＬＴ３)に結合し、リン酸化を阻害できる。ある実施態様において、ＣＳＦ－１／１Ｒ結合剤、例えば、ペキシダルチニブは、ＰＤ－１阻害剤、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子と組み合わせて使用される。

【０６５１】

ある実施態様において、ＣＳＦ－１／１Ｒ結合剤はエマクツズマブである。エマクツズマブはＲＧ７１５５またはＲＯ５５０９５５４としても知られる。エマクツズマブは、ＣＳＦ１Ｒを標的とするヒト化ＩｇＧ１　ｍＡｂである。ある実施態様において、ＣＳＦ－１／１Ｒ結合剤、例えば、ペキシダルチニブを、ＰＤ－Ｌ１阻害剤、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子と組み合わせて使用する。

【０６５２】

ある実施態様において、ＣＳＦ－１／１Ｒ結合剤はＦＰＡ００８である。ＦＰＡ００８は、ＣＳＦ１Ｒを阻害するヒト化ｍＡｂである。ある実施態様において、ＣＳＦ－１／１Ｒ結合剤、例えば、ＦＰＡ００８は、ＰＤ－１阻害剤、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子と組み合わせて使用される。

【０６５３】

ＩＬ－１７阻害剤例

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせ物はインターロイキン－１７(ＩＬ－１７)阻害剤を含む。ある実施態様において、組み合わせ物を、癌、例えば、ここに記

載する癌、例えば、固形腫瘍、例えば、乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌)、肺癌(例えば、非小細胞肺癌)または結腸癌の処置に使用する。

【０６５４】

ある実施態様において、ＩＬ－１７阻害剤はセクキヌマブ(CAS Registry Numbers: 875356-43-7(重鎖)および875356-44-8(軽鎖))である。セクキヌマブはＡＩＮ４５７およびコセンティクス(登録商標)としても知られる。セクキヌマブは、ＩＬ－１７Ａに特異的に結合する組み換えヒトモノクローナルＩｇＧ１／κ抗体である。組み換えチャイニーズハムスター卵巣(ＣＨＯ)細胞株で発現される。

【０６５５】

セクキヌマブは、例えば、ＷＯ２００６／０１３１０７号、ＵＳ７,８０７,１５５号、ＵＳ８,１１９,１３１号、ＵＳ８,６１７,５５２号およびＥＰ１７７６１４２号に開示される。セクキヌマブの重鎖可変領域は次のアミノ酸配列を有する。EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVAAINQDGSEKYYVGSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRVEDTAVYYCVRDYYDILTDYYIHYWYFDLWGRGTLVTVSS(配列番号２７１)(ＷＯ２００６／０１３１０７号に配列番号８として開示)。セクキヌマブの軽鎖可変領域は次のアミノ酸配列を有する。EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPCTFGQGTRLEIKR(配列番号２９８)(ＷＯ２００６／０１３１０７号に配列番号１０として開示)。セクキヌマブの重鎖ＣＤＲ１はアミノ酸配列NYWMN(配列番号２７２)(ＷＯ２００６／０１３１０７号に配列番号１として開示)を有する。セクキヌマブの重鎖ＣＤＲ２はアミノ酸配列AINQDGSEKYYVGSVKG(配列番号２７３)(ＷＯ２００６／０１３１０７号に配列番号２として開示)を有する。セクキヌマブの重鎖ＣＤＲ３はアミノ酸配列DYYDILTDYYIHYWYFDL(配列番号２７４)(ＷＯ２００６／０１３１０７号に配列番号３として開示)を有する。セクキヌマブの軽鎖ＣＤＲ１はアミノ酸配列RASQSVSSSYLA(配列番号２７５)(ＷＯ２００６／０１３１０７号に配列番号４として開示)を有する。セクキヌマブの軽鎖ＣＤＲ２はアミノ酸配列GASSRAT(配列番号２７６)(ＷＯ２００６／０１３１０７号に配列番号５として開示)を有する。セクキヌマブの軽鎖ＣＤＲ３はアミノ酸配列QQYGSSPCT(配列番号２９９)(ＷＯ２００６／０１３１０７号に配列番号６として開示)を有する。

【０６５６】

ある実施態様において、ＩＬ－１７阻害剤はＣＪＭ１１２である。ＣＪＭ１１２はＸＡＢ４としても知られる。ＣＪＭ１１２は、ＩＬ－１７Ａを標的とする完全ヒトモノクローナル抗体である。

【０６５７】

ＣＪＭ１１２は、例えば、ＷＯ２０１４／１２２６１３号に開示される。ＣＪＭ１１２の重鎖は次のアミノ酸配列を有する。EVQLVESGGDLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGSLYYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(配列番号２７７)(ＷＯ２０１４／１２２６１３号に配列番号１４として開示)。ＣＪＭ１１２の軽鎖は次のアミノ酸配列を有する。AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRPSQGINWELAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLEQGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(配列番号２７８)(ＷＯ２０１４／１２２６１３号の配列番号４４として開示)。

【０６５８】

ある実施態様において、ＩＬ－１７阻害剤はイキセキズマブ(CAS Registry Number: 1143503-69-8)である。イキセキズマブはＬＹ２４３９８２１としても知られる。イキセキズマブは、ＩＬ－１７Ａを標的とするヒト化ＩｇＧ４モノクローナル抗体である。

【０６５９】

イキセキズマブは、例えば、ＷＯ２００７／０７０７５０号、ＵＳ７,８３８,６３８号およびＵＳ８,１１０,１９１号に開示される。イキセキズマブの重鎖可変領域は次のアミノ酸配列を有する。QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYSFTDYHIHWVRQAPGQGLEWMGVINPMYGTTDYNQRFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYDYFTGTGVYWGQGTLVTVSS(配列番号２７９)(ＷＯ２００７／０７０７５０号に配列番号１１８として開示)。イキセキズマブの軽鎖可変領域は次のアミノ酸配列を有する。DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSRGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFIGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHLPFTFGQGTKLEIK(配列番号２８０)(ＷＯ２００７／０７０７５０号に配列番号２４１として開示)。

【０６６０】

ある実施態様において、ＩＬ－１７阻害剤はブロダルマブ(CAS Registry Number: 1174395-19-7)である。ブロダルマブはＡＭＧ　８２７またはＡＭ－１４としても知られる。ブロダルマブはインターロイキン－１７受容体Ａ(ＩＬ－１７ＲＡ)に結合し、ＩＬ－１７が受容体を活性化するのを阻止する。

【０６６１】

ブロダルマブは、例えば、ＷＯ２００８／０５４６０３号、ＵＳ７,７６７,２０６号、ＵＳ７,７８６,２８４号、ＵＳ７,８３３,５２７号、ＵＳ７,９３９,０７０号、ＵＳ８,４３５,５１８号、ＵＳ８,５４５,８４２号、ＵＳ８,７９０,６４８号およびＵＳ９,０７３,９９９号に開示される。ブロダルマブの重鎖ＣＤＲ１はアミノ酸配列RYGIS(配列番号２８１)(ＷＯ２００８／０５４６０３号に配列番号１４６として開示)を有する。ブロダルマブの重鎖ＣＤＲ２はアミノ酸配列WISTYSGNTNYAQKLQG(配列番号２８２)(ＷＯ２００８／０５４６０３号に配列番号１４７として開示)を有する。ブロダルマブの重鎖ＣＤＲ３はアミノ酸配列RQLYFDY(配列番号２８３)(ＷＯ２００８／０５４６０３に配列番号１４８として開示)を有する。ブロダルマブの軽鎖ＣＤＲ１はアミノ酸配列RASQSVSSNLA(配列番号２８４)(ＷＯ２００８／０５４６０３に配列番号２２４として開示)を有する。ブロダルマブの重鎖ＣＤＲ２はアミノ酸配列DASTRAT(配列番号２８５)(ＷＯ２００８／０５４６０３号に配列番号２２５として開示)を有する。ブロダルマブの重鎖ＣＤＲ３はアミノ酸配列QQYDNWPLT(配列番号２８６)(ＷＯ２００８／０５４６０３号に配列番号２２６として開示)を有する。

【０６６２】

ＩＬ－１β阻害剤例

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせ物はインターロイキン－１ベータ(ＩＬ－１β)阻害剤を含む。ある実施態様において、組み合わせ物を、癌、例えば、ここに記載する癌、例えば、血液系腫瘍(例えば、リンパ腫(例えば、ホジキンリンパ腫)、白血病(例えば、急性または慢性白血病)または多発性骨髄腫)の処置に使用する。

【０６６３】

ある実施態様において、ＩＬ－１β阻害剤はカナキヌマブである。カナキヌマブはＡＣＺ８８５またはイラリス(登録商標)としても知られる。カナキヌマブは、ヒトＩＬ－１βの生理活性を中和するヒトモノクローナルＩｇＧ１／κ抗体である。

【０６６４】

カナキヌマブは、例えば、ＷＯ２００２／１６４３６号、ＵＳ７,４４６,１７５号およびＥＰ１３１３７６９号に開示される。カナキヌマブの重鎖可変領域は次のアミノ酸配列を有する。MEFGLSWVFLVALLRGVQCQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSVYGMNWVRQAPGKGLEWVAIIWYDGDNQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNGLRAEDTAVYYCARDLRTGPFDYWGQGTLVTVSS(配列番号２８７)(ＵＳ７,４４６,１７５号に配列番号１として開示)。カナキヌマブの軽鎖可変領域は次のアミノ酸配列を有する。MLPSQLIGFLLLWVPASRGEIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQSIGSSLHWYQQKPDQSPKLLIKYASQSFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAAAYYCHQSSSLPFTFGPGTKVDIK(配列番号２８８)(ＵＳ７,４４６,１７５号に配列番号２として開示)。

【０６６５】

ＣＸＣＲ２阻害剤例

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせ物はケモカイン(Ｃ－Ｘ－Ｃモチー

フ)受容体２(ＣＸＣＲ２)阻害剤の阻害剤を含む。ある実施態様において、組み合わせ物を、癌、例えば、ここに記載する癌、例えば、固形腫瘍、例えば、乳癌、転移肉腫、膵臓癌、黒色腫、腎細胞癌(ＲＣＣ)、非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ)または小児科腫瘍(例えば、横紋筋肉腫)の処置に使用する。

【０６６６】

ある実施態様において、ＣＸＣＲ２阻害剤はダニリキシン(CAS Registry Number: 954126-98-8)である。ダニリキシンはＧＳＫ１３２５７５６または１－(４－クロロ－２－ヒドロキシ－３－ピペリジン－３－イルスルホニルフェニル)－３－(３－フルオロ－２－メチルフェニル)尿素としても知られる。ダニリキシンは、例えば、Miller et al. Eur J Drug Metab Pharmacokinet (2014) 39:173-181;およびMiller et al. BMC Pharmacology and Toxicology (2015), 16:18に開示される。

【０６６７】

ある実施態様において、ＣＸＣＲ２阻害剤はレパリキシン(CAS Registry Number: 266359-83-5)である。レパリキシンはレペルタキシンまたは(２Ｒ)－２－[４－(２－メチルプロピル)フェニル]－Ｎ－メチルスルホニルプロパンアミドとしても知られる。レパリキシンはＣＸＣＲ１／２の非競合的アロステリック阻害剤である。レパリキシンは、例えば、Zarbock et al. British Journal of Pharmacology (2008), 1-8に開示される。

【０６６８】

ある実施態様において、ＣＸＣＲ２阻害剤はナバリキシンである。ナバリキシンはＭＫ－７１２３、ＳＣＨ　５２７１２３、ＰＳ２９１８２２または２－ヒドロキシ－Ｎ,Ｎ－ジメチル－３－[[２－[[(１Ｒ)－１－(５－メチルフラン－２－イル)プロピル]アミノ]－３,４－ジオキソシクロブテン－１－イル]アミノ]ベンズアミドとしても知られる。ナバリキシンは、例えば、Ning et al. Mol Cancer Ther. 2012;11(6):1353-64に開示される。

【０６６９】

ＰＩ３Ｋ－γ、－δ阻害剤例

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせ物はホスファチジルイノシトール－４,５－ビスホスフェート３－キナーゼ(ＰＩ３Ｋ)、例えば、ホスファチジルイノシトール－４,５－ビスホスフェート３－キナーゼガンマおよび／またはデルタ(ＰＩ３Ｋ－γ,δ)の阻害剤を含む。ある実施態様において、組み合わせ物を、癌、例えば、ここに記載する癌、例えば、固形腫瘍(例えば、前立腺癌、乳癌、脳癌、膀胱癌、膵臓癌、腎癌、固形腫瘍、肝臓癌、非小細胞肺癌、内分泌癌、卵巣癌、黒色腫、女性生殖器系癌、消化性／消化器癌、多形神経膠芽腫、頭頸部癌または結腸癌)、例えば、血液系腫瘍(例えば、白血病(例えば、リンパ性白血病、例えば、慢性リンパ性白血病(ＣＬＬ)(例えば、再発性ＣＬＬ))、例えば、リンパ腫(例えば、非ホジキンリンパ腫(例えば、再発性濾胞性Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫(ＦＬ)または再発性小リンパ球性リンパ腫(ＳＬＬ))または、例えば、多発性骨髄腫)の処置に使用する。

【０６７０】

ある実施態様において、ＰＩ３Ｋ阻害剤はＰＩ３Ｋのデルタおよびガンマアイソフォームの阻害剤である。組み合わせ物に使用できるＰＩ３Ｋ阻害剤の例は、例えば、ＷＯ２０１０／０３６３８０号、ＷＯ２０１０／００６０８６号、ＷＯ０９／１１４８７０号、ＷＯ０５／１１３５５６号に記載されるもの、ＧＳＫ　２１２６４５８、ＧＤＣ－０９８０、ＧＤＣ－０９４１、Ｓａｎｏｆｉ　ＸＬ１４７、ＸＬ７５６、ＸＬ１４７、ＰＦ－４６９１５０３２、ＢＫＭ　１２０、ＣＡＬ－１０１、ＣＡＬ　２６３、ＳＦ１１２６、ＰＸ－８８６およびデュアルＰＩ３Ｋ阻害剤(例えば、Ｎｏｖａｒｔｉｓ　ＢＥＺ２３５)である。

【０６７１】

ある実施態様において、ＰＩ３Ｋ－γ,δ阻害剤はイデラリシブ(CAS Registry Number: 870281-82-6)である。イデラリシブはザイデリグ(登録商標)、ＧＳ－１１０１、ＣＡＬ－１０１または５－フルオロ－３－フェニル－２－[(１Ｓ)－１－(７Ｈ－プリン－６－イ

ルアミノ)プロピル]－４(３Ｈ)－キナゾリノンとしても知られる。イデラリシブは、ＰＩ３Ｋのデルタアイソフォームであるｐ１１０δを遮断する。イデラリシブは、例えば、Wu et al. Journal of Hematology & Oncology (2013) 6: 36に開示される。

【０６７２】

ある実施態様において、ＰＩ３Ｋ－γ,δ阻害剤はダクトリシブ(化合物Ａ４)または８－(６－メトキシ－ピリジン－３－イル)－３－メチル－１－(４－ピペラジン－１－イル－３－トリフルオロメチル－フェニル)－１,３－ジヒドロ－イミダゾ[４,５－ｃ]キノリン－２－オン(化合物Ａ４１)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００６／１２２８０６号に開示の化合物である。

【０６７３】

ある実施態様において、ＰＩ３Ｋ－γ,δ阻害剤はブパルリシブ(化合物Ａ６)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／０８４７８６号に開示の化合物である。

【０６７４】

ある実施態様において、ＰＩ３Ｋ－γ,δ阻害剤、例えば、ブパルリシブ(化合物Ａ６)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／０８４７８６号に開示の化合物を、約１００mg(例えば、１日あたり)の用量で投与する。

【０６７５】

組み合わせ物において使用できるＰＩ３Ｋ－γ,δ阻害剤の他の例は、例えば、ピクチリシブ(ＧＤＣ－０９４１)、ＬＹ２９４００２、ピララリシブ(ＸＬ１４７)、ＰＩ－３０６５、ＰＩ－１０３、ＶＳ－５５８４(ＳＢ２３４３)、ＣＺＣ２４８３２、デュベリシブ(ＩＰＩ－１４５、ＩＮＫ１１９７)、ＴＧ１００－１１５、ＣＡＹ１０５０５、ＧＳＫ１０５９６１５、ＰＦ－０４６９１５０２、ＡＳ－６０５２４０、voxtalisib(ＳＡＲ２４５４０９、ＸＬ７６５)、ＩＣ－８７１１４、オミパリシブ(ＧＳＫ２１２６４５８、ＧＳＫ４５８)、ＴＧ１００７１３、ジェダトリシブ(ＰＦ－０５２１２３８４、ＰＫＩ－５８７)、ＰＫＩ－４０２、ＸＬ１４７アナログ、ＰＩＫ－９０、ＰＩＫ－２９３、ＰＩＫ－２９４、３－メチルアデニン(３－ＭＡ)、ＡＳ－２５２４２４、ＡＳ－６０４８５０またはアピトリシブ(ＧＤＣ－０９８０、ＲＧ７４２２)を含む。

【０６７６】

ある実施態様において、ＰＩ３Ｋ阻害剤は化合物Ａ８またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１０／０２９０８２号に記載の化合物である。

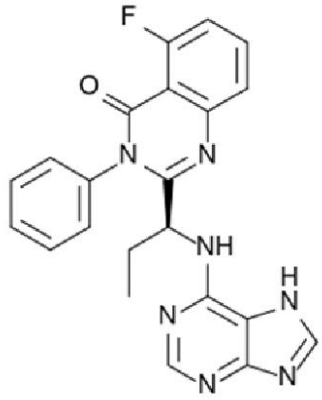
【０６７７】

ある実施態様において、ＰＩ３Ｋ阻害剤は汎ＰＩ３Ｋ阻害剤、(４Ｓ,５Ｒ)－３－(２’－アミノ－２－モルホリノ－４’－(トリフルオロメチル)－[４,５’－ビピリミジン]－６－イル)－４－(ヒドロキシメチル)－５－メチルオキサゾリジン－２－オン(化合物Ａ１３)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１３／１２４８２６号に開示の化合物である。

【０６７８】

ＰＩ３Ｋ－γ、－δ阻害剤の例は、デュベリシブおよびイデラリシブを含むが、これらに限定されない。イデラリシブ(ＧＳ－１１０１またはＣＡＬ－１０１としても既知；Gilead)は、ＰＩ３Ｋのデルタアイソフォームを遮断する小分子である。イデラリシブ(５－フルオロ－３－フェニル－２－[(１Ｓ)－１－(７Ｈ－プリン－６－イルアミノ)プロピル]－４(３Ｈ)－キナゾリノン)の構造を下に示す。

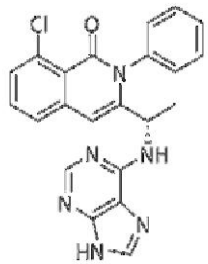
【化１】



【０６７９】

デュベリシブ(ＩＰＩ－１４５とも称される；Infinity PharmaceuticalsおよびAbbvie)は、ＰＩ３Ｋ－δ,γを遮断する小分子である。デュベリシブ(８－クロロ－２－フェニル－３－[(１Ｓ)－１－(９Ｈ－プリン－６－イルアミノ)エチル]－１(２Ｈ)－イソキノリノン)の構造を下に示す。

【化２】



【０６８０】

ある実施態様において、阻害剤は、２－アミノ－８－[ｔｒａｎｓ－４－(２－ヒドロキシエトキシ)シクロヘキシル]－６－(６－メトキシ－３－ピリジニル)－４－メチル－ピリド[２,３－ｄ]ピリミジン－７(８Ｈ)－オン(ＰＦ－０４６９１５０２)；Ｎ－[４－[[４－(ジメチルアミノ)－１－ピペリジニル]カルボニル]フェニル]－Ｎ’－[４－(４,６－ジ－４－モルホリニル－１,３,５－トリアジン－２－イル)フェニル]尿素(ＰＦ－０５２１２３８４、ＰＫＩ－５８７)；２－メチル－２－{４－[３－メチル－２－オキソ－８－(キノリン－３－イル)－２,３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]キノリン－１－イル]フェニル}プロパンニトリル(ＢＥＺ－２３５)；アピトリシブ(ＧＤＣ－０９８０、ＲＧ７４２２)；２,４－ジフルオロ－Ｎ－{２－(メチルオキシ)－５－[４－(４－ピリダジニル)－６－キノリニル]－３－ピリジニル}ベンゼンスルホンアミド(ＧＳＫ２１２６４５８)；８－(６－メトキシピリジン－３－イル)－３－メチル－１－(４－(ピペラジン－１－イル)－３－(トリフルオロメチル)フェニル)－１Ｈ－イミダゾ[４,５－ｃ]キノリン－２(３Ｈ)－オンマレイン酸(ＮＶＰ－ＢＧＴ２２６)；３－[４－(４－モルホリニルピリド[３’,２’：４,５]フロ[３,２－ｄ]ピリミジン－２－イル]フェノール(ＰＩ－１０３)；５－(９－イソプロピル－８－メチル－２－モルホリノ－９Ｈ－プリン－６－イル)ピリミジン－２－アミン(ＶＳ－５５８４、ＳＢ２３４３)またはＮ－[２－[(３,５－ジメトキシフェニル)アミノ]キノキサリン－３－イル]－４－[(４－メチル－３－メトキシフェニル)カルボニル]アミノフェニルスルホンアミド(ＸＬ７６５)から選択される、デュアルホスファチジルイノシトール３－キナーゼ(ＰＩ３Ｋ)およびｍＴＯＲ阻害剤である。

【０６８１】

ＢＡＦＦ－Ｒ阻害剤例

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせ物は、Ｂ細胞活性化因子受容体(Ｂ

ＡＦＦ－Ｒ)阻害剤を含む。ある実施態様において、組み合わせ物を、癌、例えば、ここに記載する癌、例えば、血液系腫瘍、例えば、白血病(例えば、慢性リンパ性白血病(ＣＬＬ)、例えば、再発性または難治性慢性リンパ性白血病)の処置に使用する。

【０６８２】

ある実施態様において、ＢＡＦＦ－Ｒ阻害剤は、ＶＡＹ７３６である。ＶＡＹ７３６は、ＢＡＦＦ－Ｒを標的とする、完全ヒトコンビナトリアル抗体ライブラリー(ＨｕＣＡＬ)由来モノクローナル抗体である。ＢＡＦＦ－Ｒは、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー１３Ｃとしても知られ、ある腫瘍細胞型および自己免疫性疾患で過剰発現される。ＶＡＹ７３６は抗炎症性および抗新生物活性の両方を有する。癌細胞において、ＢＡＦＦ－ＲはＢ細胞増殖および生存に重要な役割を有する。ＶＡＹ７３６はＢＡＦＦ－Ｒを標的とし、阻害し、これはＢＡＦＦ／ＢＡＦＦ－Ｒ相互作用およびＢＡＦＦ－Ｒ介在シグナル伝達の両方を阻害する。これは、ＢＡＦＦ－Ｒ発現腫瘍細胞の細胞増殖を減少させ得る。

【０６８３】

ＶＡＹ７３６は、例えば、ＵＳ８,１０６,１６３号に開示される。ＶＡＹ７３６の重鎖ＣＤＲ１は、アミノ酸配列GDSVSSNSAAWG(配列番号２８９)(ＵＳ８,１０６,１６３号に配列番号３として開示)を有する。ＶＡＹ７３６の重鎖ＣＤＲ２は、アミノ酸配列RIYYRSKWYNSYAVSVKS(配列番号２９０)(ＵＳ８,１０６,１６３号に配列番号１０として開示)を有する。ＶＡＹ７３６の重鎖ＣＤＲ３は、アミノ酸配列YDWVPKIGVFDS(配列番号３００)(ＵＳ８,１０６,１６３号に配列番号１７として開示)を有する。ＶＡＹ７３６の軽鎖ＣＤＲ１は、アミノ酸配列RASQFISSSYLS(配列番号２９１)(ＵＳ８,１０６,１６３号に配列番号２４として開示)を有する。ＶＡＹ７３６の軽鎖ＣＤＲ２は、アミノ酸配列LLIYGSSSRAT(配列番号２９２)(ＵＳ８,１０６,１６３号に配列番号３１として開示)を有する。ＶＡＹ７３６の軽鎖ＣＤＲ３は、アミノ酸配列QQLYSSPM(配列番号２９３)(ＵＳ８,１０６,１６３号に配列番号３８として開示)を有する。ＶＡＹ７３６の重鎖可変領域は次のアミノ酸配列を有する。QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWGWIRQSPGRGLEWLGRIYYRSKWYNSYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARYDWVPKIGVFDSWGQGTLVTVSS(配列番号２９４)(ＵＳ８,１０６,１６３号に配列番号５２として開示)を有する。ＶＡＹ７３６の軽鎖可変領域は次のアミノ酸配列を有する。DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQFISSSYLSWYQQKPGQAPRLLIYGSSSRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQLYSSPMTFGQGTKVEIKRT(配列番号２９５)(ＵＳ８,１０６,１６３号に配列番号４５として開示)を有する。ＶＡＹ７３６の重鎖は次のアミノ酸配列を有する。QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWGWIRQSPGRGLEWLGRIYYRSKWYNSYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARYDWVPKIGVFDSWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(配列番号２９６)(ＵＳ８,１０６,１６３号に配列番号７５として開示)を有する。ＶＡＹ７３６の軽鎖可変領域は次のアミノ酸配列を有する。DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQFISSSYLSWYQQKPGQAPRLLIYGSSSRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQLYSSPMTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(配列番号２９７)(ＵＳ８,１０６,１６３号に配列番号７１として開示)を有する。

【０６８４】

ＭＡＬＴ－１／ＢＴＫ阻害剤例

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせ物は、ＭＡＬＴ－１および／またはＢＴＫの阻害剤を含む。ある実施態様において、組み合わせ物を、癌、例えば、ここに記載する癌の処置に使用する。

【０６８５】

ＭＡＬＴ－１／ＢＴＫ阻害剤の例は、(Ｓ)－１－(６－(２Ｈ－１,２,３－トリアゾール

－２－イル)－５－(トリフルオロメチル)ピリジン－３－イル)－３－(２－クロロ－７－(１－メトキシエチル)ピラゾロ[１,５－ａ]ピリミジン－６－イル)尿素、(Ｓ)－１－(２－クロロ－７－(１－メトキシエチル)ピラゾロ[１,５－ａ]ピリミジン－６－イル)－３－(２－(トリフルオロメチル)ピリジン－４－イル)尿素、(Ｓ)－１－(２－クロロ－７－(１－メトキシエチル)ピラゾロ[１,５－ａ]ピリミジン－６－イル)－３－(１－メチル－２－オキソ－５－(トリフルオロメチル)－１,２－ジヒドロピリジン－３－イル)尿素、(Ｒ)－１－(６－(２Ｈ－１,２,３－トリアゾール－２－イル)－５－(トリフルオロメチル)ピリジン－３－イル)－３－(２－クロロ－７－(１－メトキシ－２－メチルプロピル)ピラゾロ[１,５－ａ]ピリミジン－６－イル)尿素、(Ｒ)－１－(５－クロロ－６－(２Ｈ－１,２,３－トリアゾール－２－イル)ピリジン－３－イル)－３－(２－クロロ－７－(１－メトキシ－２－メチルプロピル)ピラゾロ[１,５－ａ]ピリミジン－６－イル)尿素、(Ｓ)－１－(７－(１－メトキシエチル)－２－メチルピラゾロ[１,５－ａ]ピリミジン－６－イル)－３－(２－(トリフルオロメチル)ピリジン－４－イル)尿素、(Ｓ)－１－(２－フルオロ－７－(１－メトキシエチル)ピラゾロ[１,５－ａ]ピリミジン－６－イル)－３－(２－(トリフルオロメチル)ピリジン－４－イル)尿素および(Ｓ)－１－(２－クロロ－７－(１－メトキシエチル)ピラゾロ[１,５－ａ]ピリミジン－６－イル)－３－(５－シアノピリジン－３－イル)尿素を含むが、これらに限定されない。

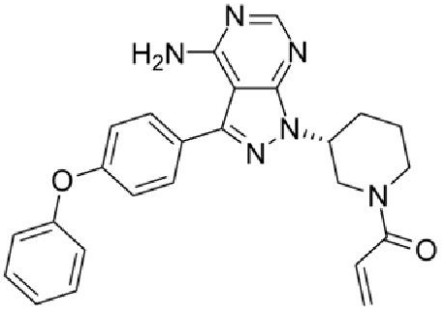
【０６８６】

ＢＴＫ阻害剤の例は、イブルチニブ(ＰＣＩ－３２７６５)；ＧＤＣ－０８３４；ＲＮ－４８６；ＣＧＩ－５６０；ＣＧＩ－１７６４；ＨＭ－７１２２４；ＣＣ－２９２；ＯＮＯ－４０５９；ＣＮＸ－７７４またはＬＦＭ－Ａ１３を含むが、これらに限定されない。ある実施態様において、ＢＴＫ阻害剤は、インターロイキン－２誘導性キナーゼ(ＩＴＫ)のキナーゼ活性を低減または阻害せず、例えば、ＧＤＣ－０８３４；ＲＮ－４８６；ＣＧＩ－５６０；ＣＧＩ－１７６４；ＨＭ－７１２２４；ＣＣ－２９２；ＯＮＯ－４０５９；ＣＮＸ－７７４またはＬＦＭ－Ａ１３から選択される。

【０６８７】

ある実施態様において、キナーゼ阻害剤はＢＴＫ阻害剤、例えば、イブルチニブ(ＰＣＩ－３２７６５)である。イブルチニブ(１－[(３Ｒ)－３－[４－アミノ－３－(４－フェノキシフェニル)－１Ｈ－ピラゾロ[３,４－ｄ]ピリミジン－１－イル]ピペリジン－１－イル]プロプ－２－エン－１－オン)の構造を下に示す。

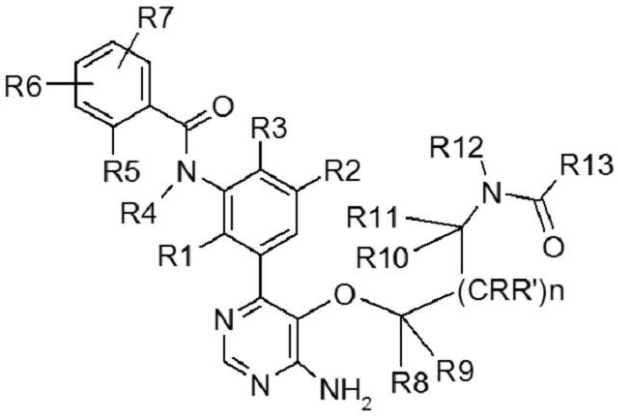
【化３】



【０６８８】

他の実施態様において、ＢＴＫ阻害剤は、引用により全体を本明細書に包含させる国際出願ＷＯ／２０１５／０７９４１７号に記載のＢＴＫ阻害剤である。例えば、ある実施態様において、ＢＴＫ阻害剤は、式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【化４】



(I)

〔式中、
Ｒ１は水素、場合によりヒドロキシで置換されていてよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり；
Ｒ２は水素またはハロゲンであり；
Ｒ３は水素またはハロゲンであり；
Ｒ４は水素であり；
Ｒ５は水素またはハロゲンであり；
またはＲ４およびＲ５は、互いに結合し、結合、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_2$－；－ＣＨ$_2$－ＣＨ＝ＣＨ－または－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－であり；
Ｒ６およびＲ７は、互いに独立して、Ｈ、場合によりヒドロキシで置換されていてよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルル、場合によりハロゲンまたはヒドロキシで置換されていてよいＣ３－Ｃ６シクロアルキルまたはハロゲンであり；
Ｒ８、Ｒ９、Ｒ、Ｒ’、Ｒ１０およびＲ１１は、互いに独立して、Ｈまたは場合によりＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシで置換されていてよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルまたはＲ８、Ｒ９、Ｒ、Ｒ’、Ｒ１０およびＲ１１の任意の２個が、それらが結合している炭素原子と一体となって、３～６員飽和炭素環式環を形成してよく；
Ｒ１２は水素または場合によりハロゲンまたはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシで置換されていてよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり；
またはＲ１２と、Ｒ８、Ｒ９、Ｒ、Ｒ’、Ｒ１０またはＲ１１の何れかが、それらが結合している原子と一体となって、４員、５員、６員または７員アザ環式環を形成してよく、この環は、場合によりハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルまたはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシで置換されていてよく；
ｎは０または１であり；
Ｒ１３は場合によりＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシまたはＮ,Ｎ－ジ－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルアミノで置換されていてよいＣ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル；場合によりＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルまたはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシで置換されていてよいＣ$_2$－Ｃ$_6$アルキニルまたは場合によりＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルで置換されていてよいＣ$_2$－Ｃ$_6$アルキレニルオキシドである。〕。

【０６８９】

ある実施態様において、式ＩのＢＴＫ阻害剤は、Ｎ－(３－(５－((１－アクリロイルアゼチジン－３－イル)オキシ)－６－アミノピリミジン－４－イル)－５－フルオロ－２－メチルフェニル)－４－シクロプロピル－２－フルオロベンズアミド；(Ｅ)－Ｎ－(３－(６－アミノ－５－((１－(ブト－２－エノイル)アゼチジン－３－イル)オキシ)ピリミジン－４－イル)－５－フルオロ－２－メチルフェニル)－４－シクロプロピル－２－フルオロベンズアミド；Ｎ－(３－(６－アミノ－５－((１－プロピオロイルアゼチジン－３－イル)オキシ)ピリミジン－４－イル)－５－フルオロ－２－メチルフェニル)－４－シクロプロピル－２－フルオロベンズアミド；Ｎ－(３－(６－アミノ－５－((１－(ブト－２－イノ

イル)アゼチジン－３－イル)オキシ)ピリミジン－４－イル)－５－フルオロ－２－メチルフェニル)－４－シクロプロピル－２－フルオロベンズアミド；Ｎ－(３－(５－((１－アクリロイルピペリジン－４－イル)オキシ)－６－アミノピリミジン－４－イル)－５－フルオロ－２－メチルフェニル)－４－シクロプロピル－２－フルオロベンズアミド；Ｎ－(３－(６－アミノ－５－(２－(Ｎ－メチルアクリルアミド)エトキシ)ピリミジン－４－イル)－５－フルオロ－２－メチルフェニル)－４－シクロプロピル－２－フルオロベンズアミド；(Ｅ)－Ｎ－(３－(６－アミノ－５－(２－(Ｎ－メチルブト－２－エンアミド)エトキシ)ピリミジン－４－イル)－５－フルオロ－２－メチルフェニル)－４－シクロプロピル－２－フルオロベンズアミド；Ｎ－(３－(６－アミノ－５－(２－(Ｎ－メチルプロピオルアミド)エトキシ)ピリミジン－４－イル)－５－フルオロ－２－メチルフェニル)－４－シクロプロピル－２－フルオロベンズアミド；(Ｅ)－Ｎ－(３－(６－アミノ－５－(２－(４－メトキシ－Ｎ－メチルブト－２－エンアミド)エトキシ)ピリミジン－４－イル)－５－フルオロ－２－メチルフェニル)－４－シクロプロピル－２－フルオロベンズアミド；Ｎ－(３－(６－アミノ－５－(２－(Ｎ－メチルブト－２－インアミド)エトキシ)ピリミジン－４－イル)－５－フルオロ－２－メチルフェニル)－４－シクロプロピル－２－フルオロベンズアミド；Ｎ－(２－((４－アミノ－６－(３－(４－シクロプロピル－２－フルオロベンズアミド)－５－フルオロ－２－メチルフェニル)ピリミジン－５－イル)オキシ)エチル)－Ｎ－メチルオキシラン－２－カルボキサミド；Ｎ－(２－((４－アミノ－６－(３－(６－シクロプロピル－８－フルオロ－１－オキソイソキノリン－２(１Ｈ)－イル)フェニル)ピリミジン－５－イル)オキシ)エチル)－Ｎ－メチルアクリルアミド；Ｎ－(３－(５－(２－アクリルアミドエトキシ)－６－アミノピリミジン－４－イル)－５－フルオロ－２－メチルフェニル)－４－シクロプロピル－２－フルオロベンズアミド；Ｎ－(３－(６－アミノ－５－(２－(Ｎ－エチルアクリルアミド)エトキシ)ピリミジン－４－イル)－５－フルオロ－２－メチルフェニル)－４－シクロプロピル－２－フルオロベンズアミド；Ｎ－(３－(６－アミノ－５－(２－(Ｎ－(２－フルオロエチル)アクリルアミド)エトキシ)ピリミジン－４－イル)－５－フルオロ－２－メチルフェニル)－４－シクロプロピル－２－フルオロベンズアミド；Ｎ－(３－(５－((１－アクリルアミドシクロプロピル)メトキシ)－６－アミノピリミジン－４－イル)－５－フルオロ－２－メチルフェニル)－４－シクロプロピル－２－フルオロベンズアミド；(Ｓ)－Ｎ－(３－(５－(２－アクリルアミドプロポキシ)－６－アミノピリミジン－４－イル)－５－フルオロ－２－メチルフェニル)－４－シクロプロピル－２－フルオロベンズアミド；(Ｓ)－Ｎ－(３－(６－アミノ－５－(２－(ブト－２－インアミド)プロポキシ)ピリミジン－４－イル)－５－フルオロ－２－メチルフェニル)－４－シクロプロピル－２－フルオロベンズアミド；(Ｓ)－Ｎ－(３－(６－アミノ－５－(２－(Ｎ－メチルアクリルアミド)プロポキシ)ピリミジン－４－イル)－５－フルオロ－２－メチルフェニル)－４－シクロプロピル－２－フルオロベンズアミド；(Ｓ)－Ｎ－(３－(６－アミノ－５－(２－(Ｎ－メチルブト－２－インアミド)プロポキシ)ピリミジン－４－イル)－５－フルオロ－２－メチルフェニル)－４－シクロプロピル－２－フルオロベンズアミド；Ｎ－(３－(６－アミノ－５－(３－(Ｎ－メチルアクリルアミド)プロポキシ)ピリミジン－４－イル)－５－フルオロ－２－メチルフェニル)－４－シクロプロピル－２－フルオロベンズアミド；(Ｓ)－Ｎ－(３－(５－((１－アクリロイルピロリジン－２－イル)メトキシ)－６－アミノピリミジン－４－イル)－５－フルオロ－２－メチルフェニル)－４－シクロプロピル－２－フルオロベンズアミド；(Ｓ)－Ｎ－(３－(６－アミノ－５－((１－(ブト－２－イノイル)ピロリジン－２－イル)メトキシ)ピリミジン－４－イル)－５－フルオロ－２－メチルフェニル)－４－シクロプロピル－２－フルオロベンズアミド；(Ｓ)－２－(３－(５－((１－アクリロイルピロリジン－２－イル)メトキシ)－６－アミノピリミジン－４－イル)－５－フルオロ－２－(ヒドロキシメチル)フェニル)－６－シクロプロピル－３,４－ジヒドロイソキノリン－１(２Ｈ)－オン；Ｎ－(２－((４－アミノ－６－(３－(６－シクロプロピル－１－オキソ－３,４－ジヒドロイソキノリン－２(１Ｈ)－イル)－５－フルオロ－２－(ヒドロキシメチル)フェニル)ピリミジン－５－イル)オキシ)エチル)－Ｎ－メチルアクリルアミド；Ｎ－(３－(５－(((２Ｓ,４

Ｒ)－１－アクリロイル－４－メトキシピロリジン－２－イル)メトキシ)－６－アミノピリミジン－４－イル)－５－フルオロ－２－メチルフェニル)－４－シクロプロピル－２－フルオロベンズアミド；Ｎ－(３－(６－アミノ－５－(((２Ｓ,４Ｒ)－１－(ブト－２－イノイル)－４－メトキシピロリジン－２－イル)メトキシ)ピリミジン－４－イル)－５－フルオロ－２－メチルフェニル)－４－シクロプロピル－２－フルオロベンズアミド；２－(３－(５－(((２Ｓ,４Ｒ)－１－アクリロイル－４－メトキシピロリジン－２－イル)メトキシ)－６－アミノピリミジン－４－イル)－５－フルオロ－２－(ヒドロキシメチル)フェニル)－６－シクロプロピル－３,４－ジヒドロイソキノリン－１(２Ｈ)－オン；Ｎ－(３－(５－(((２Ｓ,４Ｓ)－１－アクリロイル－４－メトキシピロリジン－２－イル)メトキシ)－６－アミノピリミジン－４－イル)－５－フルオロ－２－メチルフェニル)－４－シクロプロピル－２－フルオロベンズアミド；Ｎ－(３－(６－アミノ－５－(((２Ｓ,４Ｓ)－１－(ブト－２－イノイル)－４－メトキシピロリジン－２－イル)メトキシ)ピリミジン－４－イル)－５－フルオロ－２－メチルフェニル)－４－シクロプロピル－２－フルオロベンズアミド；Ｎ－(３－(５－(((２Ｓ,４Ｒ)－１－アクリロイル－４－フルオロピロリジン－２－イル)メトキシ)－６－アミノピリミジン－４－イル)－５－フルオロ－２－メチルフェニル)－４－シクロプロピル－２－フルオロベンズアミド；Ｎ－(３－(６－アミノ－５－(((２Ｓ,４Ｒ)－１－(ブト－２－イノイル)－４－フルオロピロリジン－２－イル)メトキシ)ピリミジン－４－イル)－５－フルオロ－２－メチルフェニル)－４－シクロプロピル－２－フルオロベンズアミド；(Ｓ)－Ｎ－(３－(５－((１－アクリロイルアゼチジン－２－イル)メトキシ)－６－アミノピリミジン－４－イル)－５－フルオロ－２－メチルフェニル)－４－シクロプロピル－２－フルオロベンズアミド；(Ｓ)－Ｎ－(３－(６－アミノ－５－((１－プロピオロイルアゼチジン－２－イル)メトキシ)ピリミジン－４－イル)－５－フルオロ－２－メチルフェニル)－４－シクロプロピル－２－フルオロベンズアミド；(Ｓ)－２－(３－(５－((１－アクリロイルアゼチジン－２－イル)メトキシ)－６－アミノピリミジン－４－イル)－５－フルオロ－２－(ヒドロキシメチル)フェニル)－６－シクロプロピル－３,４－ジヒドロイソキノリン－１(２Ｈ)－オン；(Ｒ)－Ｎ－(３－(５－((１－アクリロイルアゼチジン－２－イル)メトキシ)－６－アミノピリミジン－４－イル)－５－フルオロ－２－メチルフェニル)－４－シクロプロピル－２－フルオロベンズアミド；(Ｒ)－Ｎ－(３－(５－((１－アクリロイルピペリジン－３－イル)メトキシ)－６－アミノピリミジン－４－イル)－５－フルオロ－２－メチルフェニル)－４－シクロプロピル－２－フルオロベンズアミド；Ｎ－(３－(５－(((２Ｒ,３Ｓ)－１－アクリロイル－３－メトキシピロリジン－２－イル)メトキシ)－６－アミノピリミジン－４－イル)－５－フルオロ－２－メチルフェニル)－４－シクロプロピル－２－フルオロベンズアミド；Ｎ－(３－(５－(((２Ｓ,４Ｒ)－１－アクリロイル－４－シアノピロリジン－２－イル)メトキシ)－６－アミノピリミジン－４－イル)－５－フルオロ－２－メチルフェニル)－４－シクロプロピル－２－フルオロベンズアミドまたはＮ－(３－(５－(((２Ｓ,４Ｓ)－１－アクリロイル－４－シアノピロリジン－２－イル)メトキシ)－６－アミノピリミジン－４－イル)－５－フルオロ－２－メチルフェニル)－４－シクロプロピル－２－フルオロベンズアミドから選択される。

【０６９０】

特に提供しない限り、式ＩのＢＴＫ阻害剤の記載において上に使用する化学用語は、引用により全体を本明細書に包含させる国際出願ＷＯ２０１５／０７９４１７号に示す意味に従い使用する。

【０６９１】

ＪＡＫ阻害剤例

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせ物はヤヌスキナーゼ(ＪＡＫ)の阻害剤を含む。ある実施態様において、組み合わせ物を、癌、例えば、ここに記載する癌、例えば、固形腫瘍(例えば、結腸癌、前立腺癌、肺癌、乳癌または膵臓癌)、例えば、血液系腫瘍(例えば、白血病(例えば、骨髄性白血病またはリンパ性白血病)、例えば、リンパ腫(例えば、非ホジキンリンパ腫)、または例えば、多発性骨髄腫の処置に使用する。

【０６９２】
ある実施態様において、ＪＡＫ阻害剤は２－フルオロ－Ｎ－メチル－４－(７－(キノリン－６－イルメチル)イミダゾ[１,２－ｂ][１,２,４]トリアジン－２－イル)ベンズアミド(化合物Ａ１７)またはその二塩酸塩またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／０７０５１４号に開示の化合物である。
【０６９３】
ある実施態様において、ＪＡＫ阻害剤、例えば、２－フルオロ－Ｎ－メチル－４－(７－(キノリン－６－イルメチル)イミダゾ[１,２－ｂ][１,２,４]トリアジン－２－イル)ベンズアミド(化合物Ａ１７)またはその二塩酸塩またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／０７０５１４号に開示の化合物を、約４００～６００mg(例えば、１日あたり)、例えば、約４００mg、５００mgまたは６００mgまたは約４００～５００mgまたは５００～６００mgの用量で投与する。
【０６９４】
ある実施態様において、ＪＡＫ阻害剤はリン酸ルキソリチニブ(JAKAFI；化合物Ａ１８)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／０７０５１４号に開示の化合物である。
【０６９５】
ある実施態様において、ＪＡＫ阻害剤、例えば、リン酸ルキソリチニブ(JAKAFIとしても既知；化合物Ａ１８)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／０７０５１４号に開示の化合物を、例えば、１日２回、約１５～２５mgの用量で投与する。ある実施態様において、用量は約１５mg、２０mgまたは２５mgまたは約１５～２０mgまたは２０～２５mgである。
【０６９６】
ＣＲＴＨ２阻害剤例
ある実施態様において、ここに記載する組み合わせ物はＴヘルパー２細胞に発現する化学物質誘因受容体類似分子(ＣＲＴＨ２)の阻害剤を含む。ある実施態様において、組み合わせ物を、癌、例えば、ここに記載する癌の処置に使用する。
【０６９７】
ある実施態様において、ＣＲＴＨ２阻害剤はＱＡＶ６８０(CAS Registry Number: 872365-16-7)である。ＱＡＶ６８０はフェビピプラントおよび２－[２－メチル－１－[(４－メチルスルホニルフェニル)メチル]ピロロ[２,３－ｂ]ピリジン－３－イル]酢酸としても知られる。ＱＡＶ６８０は、例えば、Sandham et al. Bioorg Med Chem. 2013;21(21):6582-91に開示される。ＱＡＷ０３９は[１－(４－メタンスルホニル－２－トリフルオロメチル－ベンジル)－２－メチル－１Ｈ－ピロロ[２,３－ｂ]ピリジン－３－イル]－酢酸としても知られる。ＱＡＷ０３９は、例えばSykes et al. European Respiratory Journal September 1, 2014 vol. 44 no. Suppl 58 P4074に開示される。
【０６９８】
ある実施態様において、ＣＲＴＨ２阻害剤はＱＡＷ０３９(CAS Number: 872365-14-5)である。
【０６９９】
組み合わせ物において使用できる他のＣＲＴＨ２阻害剤は、例えば、ＡＺＤ１９８１、ＡＲＲＹ－５０２、セチピプラント(ＡＣＴ－４５３８５９)およびＡＣＴ－１２９９６８を含む。
【０７００】
ＰＦＫＦＢ３阻害剤例
ある実施態様において、ここに記載する組み合わせ物は、６－ホスホフルクト－２－キナーゼ／フルクトース－２,６－ビホスファターゼ３(ＰＦＫＦＢ３)の阻害剤を含む。ある実施態様において、組み合わせ物を、癌、例えば、ここに記載する癌、例えば、固形腫瘍(例えば、進行型固形腫瘍)の処置に使用する。
【０７０１】
ある実施態様において、ＰＦＫＦＢ３阻害剤はＰＦＫ－１５８である。ＰＦＫ－１５８は、ＡＣＴ－ＰＦＫ－１５８または(Ｅ)－１－(ピリジン－４－イル)－３－(７－(トリフ

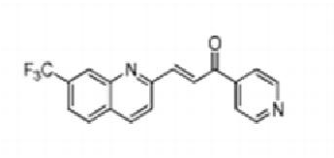
ルオロメチル)キノリン－２－イル)－プロプ－２－エン－１－オンとしても知られる。ＰＦＫ－１５８は、３－(３－ピリジニル)－１－[４－ピリジニル]－２－プロペン－１－オン(３ＰＯ)の誘導体である。フルクトース－６－リン酸からフルクトース－２,６－ビスリン酸への変換を触媒するＰＦＫＦＢ３は、ヒト癌細胞で高度に発現され、活性であり、癌細胞への解糖流量および増殖の両方の増加に重要な役割を有する。ＰＦＫＦＢ３阻害剤、例えば、ＰＦＫ－１５８は、ＰＦＫＦＢ３に結合し、活性を阻害でき、これは、癌細胞への解糖経路およびグルコース取り込みの両方の阻害に至り得る。これは、正常な、健常細胞と比較して、癌細胞において細胞性増殖の増強をもたらす、巨大分子およびエネルギーの生成を阻止する。癌細胞の栄養素およびエネルギー欠乏は、癌細胞増殖の阻害をもたらす。

【０７０２】

ＰＦＫ１５８は、例えば、ＷＯ２０１３／１４８２２８号の５頁に記載される。

ある実施態様において、ＰＦＫＦＢ３阻害剤は次の構造を有する。

【化５】



【０７０３】

医薬組成物およびキット

他の態様において、本発明は、薬学的に許容される担体と共に製剤される、ここに記載する抗体分子を含む、組成物、例えば、薬学的に許容される組成物を提供する。ここで使用する“薬学的に許容される担体”は、生理学的に適合性である任意かつ全ての溶媒、分散媒体、等張および吸収遅延薬剤などを含む。担体は、静脈内、筋肉内、皮下、非経腸、直腸、脊椎または上皮投与(例えば注射または注入による)に適するものであり得る。

【０７０４】

本発明の組成物は、多様な形態であり得る。これらは、例えば、液体溶液(例えば、注射可能および注入可能溶液)、分散体または懸濁液、リポソームおよび坐剤のような、液体、半固体および固体投与形態を含む。好ましい形態は、意図する投与方式および治療適用による。典型的な好ましい組成物は注射可能または注入可能溶液の形態である。好ましい投与方式は非経腸(例えば、静脈内、皮下、腹腔内、筋肉内)である。好ましい実施態様において、抗体を、静脈内注入または注射により投与する。他の好ましい実施態様において、抗体を筋肉内または皮下注射により投与する。

【０７０５】

ここで使用する用語“非経腸投与”および“非経腸的に投与する”は、通常注射により、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、嚢下、クモ膜下、脊髄内、硬膜外および胸骨内注射および注入を含むが、これらに限定されない、経腸および局所投与以外の投与方式を意味する。

【０７０６】

治療組成物は、一般に無菌であり、製造および保存条件下、安定でなければならない。組成物は、溶液、マイクロエマルジョン、分散体、リポソームまたは高抗体濃度に適する他の秩序構造として製剤し得る。無菌注射可能溶液は、活性化合物(すなわち、抗体または抗体部分)の必要量を、必要に応じて、上に挙げた成分の一つまたは組み合わせと共に適切な溶媒に取り込み、続いて濾過滅菌することにより製造できる。一般に、分散体は、活性化合物を、基本的分散体媒体および上に挙げたものからの必要な他の成分を含む無菌媒体に取り込むことにより製造する。無菌注射可能溶液製造のための無菌粉末の場合、好ましい製造方法は、先に無菌濾過した溶液からの活性成分と任意のさらなる所望の成分の粉末を得る、真空乾燥および凍結乾燥である。溶液の適切な流動性は、例えば、レシチンのようなコーティングの使用により、分散体の場合必要な粒子径の維持によりおよび界面

活性剤の使用により、維持され得る。注射可能組成物の長期吸収は、吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸塩およびゼラチンを組成物に包含させることによりもたらし得る。

【０７０７】

抗体分子を多様な当分野で知られる方法で投与してよいが、多くの治療適用について、好ましい経路／投与方式は静脈内注射または注入である。例えば、抗体分子を、約３５～４４０mg／m^2、一般に約７０～３１０mg／m^2、より一般に、約１１０～１３０mg／m^2の用量に達するまで、２０mg／分、例えば、２０～４０mg／分を超える、一般に４０mg／分以上の速度で、静脈内注入により投与できる。ある実施態様において、抗体分子を、約１～１００mg／m^2、好ましくは約５～５０mg／m^2、約７～２５mg／m^2、より好ましくは、約１０mg／m^2の用量に達するまで、１０mg／分未満、好ましくは5mg／分以下の速度で静脈内注入により投与できる。当業者には認められるとおり、投与経路および／または方式は所望の結果により変わる。ある実施態様において、活性化合物を、インプラント、経皮パッチおよびマイクロカプセル化送達系を含む、制御放出製剤のような、化合物を急速な放出から保護する担体と共に製剤できる。エチレンビニルアセテート、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステルおよびポリ乳酸のような生分解性、生体適合性ポリマーを小できる。このような製剤の製造のための多くの方法は特許であり、または一般に当業者に知られる。例えば、Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978参照。

【０７０８】

ある実施態様において、抗体分子を、例えば、不活性希釈剤または同化性可食担体と経口投与できる。化合物(および所望であれば他の成分)を、硬または軟殻ゼラチンカプセルに封入しても、錠剤に圧縮してもまたは直接対象の食餌に包含させてもよい。経口治療投与のために、化合物は、添加物と共に取り込み、摂取可能錠剤、バッカル錠剤、トローチ剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁液剤、シロップ剤、ウェーハ剤などの形態で使用され得る。本発明の化合物を非経腸投与以外で投与するために、化合物を、その不活性化を阻止する物質でコートするか、または化合物を該物質と共投与する必要があるかもしれない。治療組成物はまた当分野で知られる医療用デバイスで投与もできる。

【０７０９】

投与レジメンは、最適な所望の応答(例えば、治療応答)を提供するように調節される。例えば、単一ボーラスを投与してよく、数分割用量を長時間にわたり投与してよくまたは用量を、治療状況の危急により示されるとおり比例的に減少させても増加させてもよい。投与の容易さおよび用量均一性から、非経腸組成物を投与単位形態で製剤するのが特に有利である。ここで使用する投与単位形態は、処置する対象のための単位投与量として適する物理的に分かれた単位をいい、各単位は、必要な医薬担体と共に所望の治療効果を産生するように計算された予め決定した量の活性化合物を含む。本発明の投与単位形態についての明細は、(ａ)活性化合物の独特な特徴および達成すべき特定の治療効果および(ｂ)個体の感受性の処置における仮性化合物のような配合の分野に内在する制限により決定され、直接依存する。

【０７１０】

治療的または予防有効量の抗体分子の例示的、非限定的範囲は０．１～３０mg／kg、より好ましくは１～２５mg／kgである。抗ＰＤ－１抗体分子の投与量および治療レジメンは、当業者により決定され得る。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、約１～４０mg／kg、例えば、１～３０mg／kg、例えば、約５～２５mg／kg、約１０～２０mg／kg、約１～5mg／kg、１～１０mg／kg、５～１５mg／kg、１０～２０mg／kg、１５～２５mg／kgまたは約3mg／kgの用量で注射(例えば、皮下または静脈内)により投与される。投与スケジュールは、例えば、週に１回から２週、３週または４週に１回までで変わり得る。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、隔週で約１０～２０mg／kgの用量で投与する。抗体分子は、約３５～４４０mg／m^2、一般に約７０～３１０mg／m^2、より一般に

、約１１０～１３０mg／m^2の用量に達するために２０mg／分、例えば、２０～４０mg／分を超える、一般に４０mg／分以上の速度で静脈内点滴により投与され得る。ある実施態様において、約１１０～１３０mg／m^2の点滴率が約3mg／kgのレベルを達成する。他の実施態様において、抗体分子を、約１～１００mg／m^2、例えば、約５～５０mg／m^2、約７～２５mg／m^2または約１０mg／m^2の用量に達するために、１０mg／分未満、例えば、5mg／分以下の速度で静脈内点滴により投与し得る。ある実施態様において、抗体を、約３０分の期間にわたり点滴する。投与量値は、軽減すべき状態のタイプおよび重症度により変わり得ることは注意すべきである。任意の特定の対象について、特定の投与レジメンは、個々の要求および組成物を投与するまたは投与を監督する者の専門的判断により、経時的に調節すべきであり、ここに示す投与量範囲は単なる例であり、本願組成物の範囲または実施を制限することを意図するものではないことは、さらに理解されるべきである。

【０７１１】

本発明の医薬組成物は、“治療有効量”または“予防有効量”は、本発明の抗体または抗体部分を含み得る。“治療有効量”は、所望の治療結果の達成のために必要な、投与量および期間についての、有効量をいう。修飾抗体または抗体フラグメントの治療有効量は、疾患状態、個体の年齢、性別および体重および抗体または抗体部分が個体に所望の応答を誘発する能力のような因子により変わり得る。治療有効量はまた修飾抗体または抗体フラグメントの何らかの毒性または有害作用が、有益な治療効果に劣るものである。“治療有効投与量”は、好ましくは測定可能なパラメーター、例えば、腫瘍増殖率を、未処置対象と比較して少なくとも約２０％、より好ましくは少なくとも約４０％、さらに好ましくは少なくとも約６０％、なおさらに好ましくは少なくとも約８０％阻害するものである。化合物が測定可能なパラメーター、例えば、癌を阻害する能力は、ヒト腫瘍における有効性を予測する動物モデル系において評価できる。あるいは、組成物のこの性質を、当業者に知られるアッセイによる化合物がインビトロでの阻害のような阻害する能力を試験することにより評価できる。

【０７１２】

“予防有効量”は、所望の予防結果の達成のために必要な、投与量および期間についての、有効量をいう。一般に、予防用量を、疾患前または初期段階の対象に使用するため、予防有効量は治療有効量より少ない。

【０７１３】

また本発明の範囲内にあるのは、ここに記載する抗体分子を含むキットである。キットは、使用指示、他の薬剤、例えば、添付文書、治療剤または抗体を標識または治療剤にキレート化または他の方法でカップリングさせるのに有用な薬剤または放射線防護組成物、投与用抗体を調節するためのデバイスまたは他の物質；薬学的に許容される担体および対象に投与するためのデバイスまたは他の物質を含む、１以上の他の要素を含み得る。

【０７１４】

組み合わせ治療の使用

組み合わせ物、例えば、ここに開示する抗ＰＤ－１抗体分子は、インビトロおよびインビボ診断、ならびに治療および予防有用性を有する。例えば、これらの分子を、インビトロまたはエクスビボで培養中の細胞にまたは対象、例えば、ヒト対象に、癌および感染性障害のような多様な障害を処置、予防および／または診断するために投与し得る。

【０７１５】

従って、ある態様において、本発明は、対象にここに記載する組み合わせ物を、対象における免疫応答が修飾されるように投与することを含む、対象における免疫応答を修飾する方法を提供する。ある実施態様において、免疫応答は、増強、刺激または上方制御される。

【０７１６】

ここで使用する用語“対象”はヒトおよび非ヒト動物を含むことを意図する。ある実施態様において、対象は、ヒト対象、例えば、異常ＰＤ－１機能により特徴付けられる障害

または状態を有するヒト患者である。用語“非ヒト動物”は、非ヒト霊長類のような哺乳動物および非哺乳動物を含む。ある実施態様において、対象はヒトである。ある実施態様において、対象は、免疫応答の増強が必要なヒト患者である。ある実施態様において、対象は、免疫低下している、例えば、対象は、化学療法または放射線療法を受けているかまたは受けた。これとは別にまたはこれと組み合わせて、対象は、感染の結果として、免疫低下しているか、またはそのリスクがある。ここに記載する方法および組成物は、Ｔ細胞介在免疫応答の増強により処置できる障害を有するヒト患者の処置に適する。例えば、ここに記載する方法および組成物は、多数の免疫活性を増強できる。ある実施態様において、対象は、腫瘍浸潤性Ｔリンパ球(ＴＩＬ)の数または活性が増強している。他の実施態様において、対象は、インターフェロン－ガンマ(ＩＦＮ－γ)の発現または活性が増加している。さらに他の実施態様において、対象は、ＰＤ－Ｌ１発現または活性が低減している。

【０７１７】

治療使用

ＰＤ－１の遮断は、対象における癌性細胞に対する免疫応答を増強できる。ＰＤ－１に対するリガンドであるＰＤ－Ｌ１は、正常ヒト細胞で発現されないが、多様なヒト癌において豊富である(Dong et al. (2002) NatMed 8:787-9)。ＰＤ－１とＰＤ－Ｌ１の相互作用は、腫瘍浸潤性リンパ球減少、Ｔ細胞受容体介在増殖減少および／または癌性細胞による免疫回避をもたらし得る(Dong et al. (2003) J Mol Med 81:281-7; Blank et al. (2005) Cancer Immunol. Immunother. 54:307-314; Konishi et al. (2004) Clin. Cancer Res. 10:5094-100)。免疫抑制は、ＰＤ－１とＰＤ－Ｌ１またはＰＤ－Ｌ２の局所相互作用阻害により逆転でき、効果は、ＰＤ－１とＰＤ－Ｌ２の相互作用を同様に遮断したとき、相加的である(Iwai et al. (2002) PNAS 99:12293-7; Brown et al. (2003) J. Immunol. 170:1257-66)。それ故に、ＰＤ－１の阻害は免疫応答の増強をもたらし得る。

【０７１８】

ある態様において、本発明は、癌性腫瘍の増殖が阻害または低減されるように抗ＰＤ－１抗体分子を使用してインビボで対象を処置することに関する。抗ＰＤ－１抗体は、癌性腫瘍の増殖のために単独で使用し得る。あるいは、抗ＰＤ－１抗体は、下記のとおり、標準治療処置(例えば、癌または感染性障害のため)、他の抗体またはその抗原結合フラグメント、免疫調節剤(例えば、共刺激性分子のアクティベーターまたは阻害性分子の阻害剤)、ワクチン、例えば、治療癌ワクチンまたは他の形態の細胞免疫療法の１以上と組み合わせで使用してよい。

【０７１９】

従って、ある実施態様において、本発明は、対象に治療有効量のここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を投与することを含む、対象における腫瘍細胞の増殖を阻害する方法を提供する。

【０７２０】

ある実施態様において、方法は、インビボでの癌の処置に適する。免疫の抗原特異的増強を達成するために、抗ＰＤ－１抗体分子を、目的の抗原と共に投与し得る。ＰＤ－１に対する抗体を１以上の薬剤と組み合わせて投与するとき、組み合わせ物は、何れの順番で投与しても、同時に投与してもよい。

【０７２１】

他の態様において、対象を処置する、例えば、対象における、過増殖性状態または障害(例えば、癌)、例えば、固形腫瘍、血液癌、軟組織腫瘍または転移病変を、軽減または改善する方法が提供される。方法は、対象に、ここに開示する組み合わせ物の１以上を投与することを含む。

【０７２２】

ここで使用する用語“癌”は、病理組織学的タイプまたは侵襲性の段階にかかわらず、全てのタイプの癌性増殖または発癌性過程、転移組織または悪性に形質転換した細胞、組織または臓器を含むことを意図する。癌性障害の例は、固形腫瘍、血液癌、軟組織腫瘍お

よび転移病変を含むが、これらに限定されない。固形腫瘍の例は、肝臓、肺、乳房、リンパ系、消化器(例えば、結腸)、泌尿生殖器管(例えば、腎臓、尿路上皮細胞)、前立腺および咽頭に影響するものような、種々の臓器系の悪性腫瘍、例えば、肉腫および癌腫(腺癌および扁平上皮細胞癌を含む)を含む。腺癌は、大部分の結腸癌、直腸癌、腎細胞癌、肝臓癌、肺の非小細胞癌、小腸癌および食道癌のような悪性腫瘍を含む。扁平上皮細胞癌は、例えば、肺、食道、皮膚、頭頸部領域、口腔、肛門および子宮頸における悪性腫瘍を含む。ある実施態様において、癌は黒色腫である、例えば、進行期黒色腫である。前記癌の転移病変も、本発明の方法および組成物を使用して処置または予防され得る。

【０７２３】

ここに開示する抗体分子を使用して増殖が阻害され得る癌の例は、一般に免疫療法に応答性の癌を含む。処置のための好ましい癌の非限定的例は、黒色腫(例えば、転移悪性黒色腫)、腎癌(例えば、明細胞癌)、前立腺癌(例えば、ホルモン難治性前立腺腺癌)、乳癌、結腸癌および肺癌(例えば、非小細胞肺癌)を含む。さらに、難治性または再発悪性腫瘍を、ここに記載する抗体分子を使用して処置できる。

【０７２４】

処置され得る他の癌の例は、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚または眼内悪性黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門癌、胃食道、胃癌、脂肪肉腫、精巣癌、子宮癌、ファロピウス管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣癌、外陰癌、メルケル細胞癌、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、食道癌、小腸癌、内分泌系癌、甲状腺癌副甲状腺癌、副腎癌、軟組織肉腫、尿道癌、陰茎癌、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病を含む慢性または急性白血病、小児固形腫瘍、リンパ性リンパ腫、膀胱癌、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、腎臓または輸尿管の癌、腎盂癌、中枢神経系(ＣＮＳ)の新生物、原発性ＣＮＳリンパ腫、腫瘍血管形成、脊椎軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮細胞癌、Ｔ細胞リンパ腫、アスベストにより誘発されるもの(例えば、中皮腫)を含む環境誘発癌および該癌の組み合わせを含む。ある実施態様において、癌は皮膚癌、例えば、メルケル細胞癌または黒色腫である。ある実施態様において、癌はメルケル細胞癌である。他の実施態様において、癌は黒色腫である。他の実施態様において、癌は乳癌、例えば、トリプルネガティブ乳癌(ＴＮＢＣ)である。他の実施態様において、癌は腎癌、例えば、腎細胞癌(例えば、明細胞腎細胞癌)である。他の実施態様において、癌は甲状腺癌、例えば、未分化甲状腺癌(ＡＴＣ)である。他の実施態様において、癌は神経内分泌腫瘍(ＮＥＴ)、例えば、非定型肺カルチノイド腫瘍である。ある実施態様において、癌は肺癌、例えば、非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ)である。

【０７２５】

転移癌、例えば、ＰＤ－Ｌ１を発現する転移癌(Iwai et al. (2005) Int. Immunol. 17:133-144)の処置は、ここに記載する抗体分子を使用して実施され得る。ある実施態様において、癌は、高レベルのＰＤ－Ｌ１、ＩＦＮγおよび／またはＣＤ８を発現する。

【０７２６】

理論に縛られることを望まないが、ある実施態様において、患者は、患者がＰＤ－Ｌ１を高度に発現する癌を有するおよび／または癌が抗腫瘍免疫細胞、例えば、ＴＩＬに浸潤されているならば、免疫調節剤(場合によりここに記載する１以上の薬剤との組み合わせ)での処置に応答する可能性が高い。抗腫瘍免疫細胞はＣＤ８、ＰＤ－Ｌ１および／またはＩＦＮ－γに陽性であり得て、故に、ＣＤ８、ＰＤ－Ｌ１および／またはＩＦＮ－γのレベルは、微小環境におけるＴＩＬレベルの読み出しとして働き得る。ある実施態様において、癌微小環境は、ＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γについてトリプルポジティブとして称される。

【０７２７】

従って、ある態様において、本発明は、腫瘍サンプルがＰＤ－Ｌ１、ＣＤ８およびＩＦＮ－γの１以上について陽性であるか否かを決定し、腫瘍サンプルが該マーカーの１以上の、例えば、２または全てについて陽性であるならば、患者に治療有効量の抗ＰＤ－１抗

体分子を、場合により他の免疫調節剤または抗癌剤の１以上と組み合わせて投与する、方法を提供する。

【０７２８】

次の適応症において、患者の大部分がＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γについてトリプルポジティブである。肺癌(扁平上皮)、肺癌(腺癌)、頭頸部癌、胃癌、ＮＳＣＬＣ、ＨＮＳＣＣ、胃癌(例えば、ＭＳＩｈｉおよび／またはＥＢＶ＋)、ＣＲＣ(例えば、ＭＳＩｈｉ)、鼻咽頭癌(ＮＰＣ)、頸部癌(例えば、扁平上皮)、甲状腺癌例えば、乳頭状甲状腺、例えば、未分化甲状腺癌、皮膚癌(例えば、メルケル細胞癌または黒色腫)、乳癌(例えば、ＴＮ乳癌)およびＤＬＢＣＬ(汎発性大Ｂ細胞リンパ腫)。乳癌において一般におよび結腸癌において一般に、患者の中程度の割合がＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γについてトリプルポジティブである。次の適応症について、患者の少ない一部がＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γについてトリプルポジティブである。ＥＲ＋乳癌および膵臓癌。これらの知見は実施例４にさらに記載する。これらのマーカーについてトリプルポジティブである患者の割合が大きいか小さいかに関わらず、これらのマーカーについての患者のスクリーニングは、ＰＤ－１抗体(例えば、遮断ＰＤ－１抗体)での、場合により他の免疫調節剤(例えば、抗ＴＩＭ－３抗体分子、抗ＬＡＧ－３抗体分子または抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子)および／または抗癌剤、例えば、表７に挙げるおよび表７に挙げる文献に開示のものの１以上と組み合わせでの治療に好都合に応答する可能性が特に高い患者の部分の同定を可能とする。

【０７２９】

ある実施態様において、癌サンプルは、ＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γについてトリプルポジティブとして分類される。この測定は、個々の細胞が陽性として分類されるかおよび全体として陽性として分類されるかの２閾値に、大まかに分けることができる。まず、個々の細胞において、ＰＤ－Ｌ１、ＣＤ８および／またはＩＦＮ－γのレベルを測定できる。ある実施態様において、これらのマーカーの１以上について陽性である細胞は、対照細胞または参照値と比較して、高レベルのマーカーを有する細胞である。例えば、ある実施態様において、ある細胞におけるＰＤ－Ｌ１の高レベルは、患者における対応する非癌性組織におけるＰＤ－Ｌ１のレベルより高いレベルである。他の例として、ある実施態様において、ある細胞におけるＣＤ８またはＩＦＮ－γの高レベルは、一般にＴＩＬで見られるこれらタンパク質のレベルである。次に、サンプルにおけるＰＤ－Ｌ１、ＣＤ８および／またはＩＦＮ－γについて陽性である細胞のパーセンテージも測定できる(単一細胞が全３マーカーを発現する必要はない)。ある実施態様において、トリプルポジティブサンプルは、これらのマーカーについて陽性である細胞のパーセンテージが高い、例えば、参照値より高いまたは対照サンプルより高い。

【０７３０】

他の実施態様において、ＰＤ－Ｌ１、ＣＤ８および／またはＩＦＮ－γのレベルをサンプル中で全体として測定できる。この場合、サンプルにおけるＣＤ８またはＩＦＮ－γの高レベルは、一般にＴＩＬで浸潤された腫瘍で見られるこのタンパク質のレベルであり得る。同様に、ＰＤ－Ｌ１の高レベルは、一般に腫瘍サンプル、例えば、腫瘍微小環境で見られる、このタンパク質のレベルであり得る。

【０７３１】

ここでの実施例４に示す、ＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γにトリプルポジティブである患者のサブセットの同定は、ＰＤ－１抗体治療に応答性である可能性がある患者のある亜集団を確認する。例えば、多くのＩＭ－ＴＮ(免疫調節性、トリプルネガティブ)乳癌患者はＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γについてトリプルポジティブである。ＩＭ－ＴＮ乳癌は、例えば、Brian D. Lehmann et al., “Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies”, J Clin Invest. Jul 1, 2011; 121(7): 2750-2767に記載されている。トリプルネガティブ乳癌は、エストロゲン受容体(ＥＲ)、プロゲステロン受容体(ＰＲ)およびＨｅｒ２／ｎｅｕを発現しないものである。これらの癌は、一般にＥＲ、ＰＲおよびＨｅｒ２／

ｎｅｕを標的とする薬剤に応答性ではないため、処置が困難である。トリプルネガティブ乳癌は、さらに異なるクラスに細分でき、その一つが免疫調節性である。Lehmann et al.に記載のとおり、ＩＭ－ＴＮ乳癌は、免疫細胞過程に関与する因子、例えば、免疫細胞シグナル伝達(例えば、ＴＨ１／ＴＨ２経路、ＮＫ細胞経路、Ｂ細胞受容体シグナル伝達経路、ＤＣ経路およびＴ細胞受容体シグナル伝達)、サイトカインシグナル伝達(例えば、サイトカイン経路、ＩＬ－１２経路およびＩＬ－７経路)、抗原プロセシングおよび提示、コア免疫シグナル伝達経路を介するシグナル伝達(例えば、ＮＦＫＢ、ＴＮＦおよびＪＡＫ／ＳＴＡＴシグナル伝達)、Ｔ細胞機能、免疫転写、インターフェロン(ＩＦＮ)応答および抗原プロセシングに関与する遺伝子の１以上に富む。従って、ある実施態様において、処置される癌は、ＩＭ－ＴＮ乳癌の１以上のマーカー、例えば、免疫細胞シグナル伝達(例えば、ＴＨ１／ＴＨ２経路、ＮＫ細胞経路、Ｂ細胞受容体シグナル伝達経路、ＤＣ経路およびＴ細胞受容体シグナル伝達)、サイトカインシグナル伝達(例えば、サイトカイン経路、ＩＬ－１２経路およびＩＬ－７経路)、抗原プロセシングおよび提示、コア免疫シグナル伝達経路を介するシグナル伝達(例えば、ＮＦＫＢ、ＴＮＦおよびＪＡＫ／ＳＴＡＴシグナル伝達)、Ｔ細胞機能、免疫転写、インターフェロン(ＩＦＮ)応答および抗原プロセシングに関与する遺伝子の１以上を促進する因子に陽性である、または陽性であると決定される癌である。

【０７３２】

他の例として、高ＭＳＩ(マイクロサテライト不安定性)を有する結腸癌患者のＳ部セットもＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γについてトリプルポジティブであることがここで示される。従って、ある実施態様において、ＰＤ－１抗体、例えば、ここに記載のＰＤ－１抗体(場合によりＬＡＧ－３抗体、ＴＩＭ－３抗体またはＰＤ－Ｌ１抗体のような１以上の免疫調節剤および１以上の抗癌剤、例えば、表７または表７における刊行物に記載の抗癌剤との組み合わせ)を、高ＭＳＩを有する結腸癌を有するまたは有するとして同定される患者に投与し、それにより癌を処置する。ある実施態様において、高ＭＳＩを有する細胞は、参照値または対照細胞、例えば、癌と同じ組織タイプの非癌性細胞より高いレベルでＭＳＩを有する細胞である。

【０７３３】

他の例として、高ＭＳＩを有するおよび／またはＥＢＶ＋である胃癌患者のサブセットもＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γについてトリプルポジティブであることがここに示される。従って、ある実施態様において、ＰＤ－１抗体、例えば、ここに記載のＰＤ－１抗体(場合によりＬＡＧ－３抗体、ＴＩＭ－３抗体またはＰＤ－Ｌ１抗体のような１以上の免疫調節剤および１以上の抗癌剤、例えば、表７または表７における刊行物に記載の抗癌剤との組み合わせ)を、高ＭＳＩおよび／またはＥＢＶ＋を有する胃癌を有するまたは有するとして同定される患者に投与し、それにより癌を処置する。ある実施態様において、高ＭＳＩを有する細胞は、参照値または対照細胞、例えば、癌と同じ組織タイプの非癌性細胞より高いレベルでＭＳＩを有する細胞である。

【０７３４】

さらにここに開示するのは癌をＰＤ－Ｌ１についてアッセイし、次いでＰＤ－１抗体で癌を処置する方法である。ここでの実施例５に記載のとおり、癌サンプルを、ＰＤ－Ｌ１タンパク質レベルまたはｍＲＮＡレベルについてアッセイし得る。参照値または対照細胞(例えば、非癌性細胞)よりＰＤ－Ｌ１(タンパク質またはｍＲＮＡ)のレベルが高いサンプルをＰＤ－Ｌ１陽性として分類できる。従って、ある実施態様において、ＰＤ－１抗体、例えば、ここに記載のＰＤ－１抗体(場合により１以上の抗癌剤との組み合わせ)を、ＰＤ－Ｌ１陽性である癌を有するまたは有するとして同定される患者に投与する。癌は、例えば、非小細胞肺(ＮＳＣＬＣ)腺癌(ＡＣＡ)、ＮＳＣＬＣ扁平上皮細胞癌(ＳＣＣ)または肝細胞癌(ＨＣＣ)であり得る。

【０７３５】

ある実施態様において、ここでの方法は、ＰＤ－１抗体、例えば、ここに記載のＰＤ－１抗体を、例えば、単剤療法として、ＰＤ－Ｌ１について陽性である(またはそうである

と同定される)癌の処置に使用することを含む。ある実施態様において、癌は、結腸直腸癌(例えば、ＭＳＩ高)、胃癌(例えば、ＭＳＩ高および／またはＥＢＶ＋)、ＮＰＣ、子宮頸癌、乳癌(例えば、ＴＮ乳癌)および卵巣癌である。ある実施態様において、癌は、ＮＳＣＬＣ、黒色腫またはＨＮＳＣＣである。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体を、例えば、１mg／kg、３mg／kg、１０mg／kgまたは２０mg／kgの用量で投与する。

【０７３６】

例えば、ここでの実施例４に基づき、ＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γにトリプルポジティブである、ある胃癌はＰＩＫ３ＣＡも陽性であることが判明した。従って、ある実施態様において、癌を、抗ＰＤ－１抗体分子(場合により１以上の免疫調節剤、例えば、抗ＬＡＧ－３抗体分子、抗ＴＩＭ－３抗体分子または抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子との組み合わせ)およびＰＩＫ３ＣＡを阻害する薬剤で処置できる。このカテゴリーの薬剤の例は、Stein RC (September 2001). “Prospects for phosphoinositide 3-kinase inhibition as a cancer treatment”. Endocrine-related Cancer 8 (3): 237-48 and Marone R, Cmiljanovic V, Giese B, Wymann MP (January 2008). “Targeting phosphoinositide 3-kinase: moving towards therapy”. Biochimica et Biophysica Acta 1784 (1): 159-85に記載されている。

【０７３７】

例えば、ここでの実施例４に基づき、ＣＲＣ、例えば、ＭＳＩ高ＣＲＣを有する(または有するとして同定される)患者を、ＰＤ－１抗体で、場合によりＬＡＧ－３、ＲＮＦ４３およびＢＲＡＦの１以上を標的とする治療と組み合わせて処置できる。例えば、これらの癌を、ＰＤ－１抗体で、場合によりＬＡＧ－３、ＰＤ－１、ＲＮＦ４３およびＢＲＡＦの１以上を標的とする１以上の治療と組み合わせて処置できる。ある実施態様において、１以上の治療は、抗ＬＡＧ－３抗体分子のような免疫調節剤および表７または表７における刊行物に記載の抗癌剤を含む。ＬＡＧ－３阻害剤、例えば、抗体は、ここに記載される。ＲＮＦ４３は、例えば、抗体、小分子(例えば、２－(２’,３－ジメチル－[２,４’－ビピリジン]－５－イル)－Ｎ－(５－(ピラジン－２－イル)ピリジン－２－イル)アセトアミド(化合物Ａ２８))、ｓｉＲＮＡまたはＲｓｐｏリガンドまたはその誘導体で阻害され得る。ＢＲＡＦ阻害剤(例えば、ベムラフェニブまたはダブラフェニブ)は、ここに記載される。

【０７３８】

例えば、ここでの実施例４に基づき、扁平上皮細胞肺癌を有する(または有するとして同定される)患者を、ＰＤ－１抗体分子で、ＬＡＧ－３を標的とする治療、例えば、ＬＡＧ－３抗体分子および場合により１以上の抗癌剤、例えば、表７または表７における刊行物に記載の抗癌剤と組み合わせて処置し得る。

【０７３９】

ある実施態様において、扁平上皮細胞肺癌を有する(またはそれを有するとして同定される)対象を、ＰＤ－１抗体で、場合によりＴＩＭ－３を標的とする治療、例えば、ＴＩＭ－３抗体と組み合わせて処置し得る。ＴＩＭ－３阻害剤、例えば、抗体は、ここに記載される。

【０７４０】

例えば、ここでの実施例４に基づき、甲状腺癌(例えば、未分化甲状腺癌)を有する(またはそれを有するとして同定される)患者を、ＰＤ－１抗体分子で、場合によりＢＲＡＦを標的とする治療と組み合わせでおよび場合により１以上の免疫調節剤、例えば、抗ＬＡＧ－３抗体分子、抗ＴＩＭ－３抗体分子および抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子と組み合わせて処置し得る。ＢＲＡＦ阻害剤(例えば、ベムラフェニブまたはダブラフェニブ)は、ここに、例えば、表７または表７に挙げる刊行物に記載される。

【０７４１】

ある実施態様において、ここでの治療は、感染、例えば、ウイルスまたは細菌感染と関連する癌を有する(またはそれを有するとして同定される)患者の処置に使用できる。癌の例示は、子宮頸癌、肛門癌、ＨＰＶ関連頭頸部扁平上皮細胞癌、ＨＰＶ関連食道乳頭腫、

ＨＨＶ６関連リンパ腫、ＥＢＶ関連リンパ腫(バーキットリンパ腫を含む)、胃ＭＡＬＴリンパ腫、他の感染関連ＭＡＬＴリンパ腫、ＨＣＣおよびカポジ肉腫を含む。

【０７４２】

他の実施態様において、癌は、白血病またはリンパ腫を含むが、これらに限定されない造血器腫瘍または癌である。例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を、例えば、Ｂ細胞急性リンパ性白血病(“ＢＡＬＬ”)、Ｔ細胞急性リンパ性白血病(“ＴＡＬＬ”)、急性リンパ性白血病(ＡＬＬ)を含むが、これらに限定されない急性白血病、例えば、慢性骨髄性白血病(ＣＭＬ)、慢性リンパ性白血病(ＣＬＬ)を含むが、これらに限定されない１以上の慢性白血病、例えば、Ｂ細胞前リンパ性白血病、芽細胞性形質細胞様樹状細胞新生物、バーキットリンパ腫、汎発性大Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、ヘアリー細胞白血病、小細胞または大細胞濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性状態、ＭＡＬＴリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成および骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、形質芽細胞性リンパ腫、形質細胞様樹状細胞新生物、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症および骨髄血液細胞の産生無効(または異形成)によりまとめられる血液学的状態の雑多なコレクションである“前白血病”を含むが、これらに限定されない血液癌または血液状態などを、例えば、含む、癌および悪性腫瘍の処置に使用できる。

【０７４３】

ある実施態様において、癌は肺癌(例えば、非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ)(例えば、扁平上皮および／または非扁平上皮組織型ＮＳＣＬＣまたはＮＳＣＬＣ腺癌))、黒色腫(例えば、進行型黒色腫)、腎癌(例えば、腎細胞癌、例えば、明細胞腎細胞癌)、肝臓癌、骨髄腫(例えば、多発性骨髄腫)、前立腺癌、乳癌(例えば、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体またはＨｅｒ２／ｎｅｕの１、２または全てを発現しない乳癌、例えば、トリプルネガティブ乳癌)、結腸直腸癌、膵臓癌、頭頸部癌(例えば、頭頸部扁平上皮細胞癌(ＨＮＳＣＣ)、肛門癌、胃食道癌、甲状腺癌(例えば、未分化甲状腺癌)、子宮頸癌、リンパ増殖性疾患(例えば、移植後リンパ増殖性疾患)または血液癌、Ｔ細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫または白血病(例えば、骨髄性白血病)から選択される。

【０７４４】

他の実施態様において、癌は、癌(例えば、進行型または転移癌)、黒色腫または肺癌、例えば、非小細胞肺癌から選択される。

ある実施態様において、癌は肺癌、例えば、非小細胞肺癌である。

【０７４５】

他の実施態様において、癌は、ウイルス感染、例えば、慢性ウイルス性肝炎を伴うまたは伴わない肝細胞癌、例えば、進行型肝細胞癌である。

他の実施態様において、癌は、前立腺癌、例えば、進行型前立腺癌である。

【０７４６】

さらに他の実施態様において、癌は、骨髄腫、例えば、多発性骨髄腫である。

さらに他の実施態様において、癌は腎癌、例えば、腎細胞癌(ＲＣＣ)(例えば、転移ＲＣＣまたは明細胞腎細胞癌)である。

【０７４７】

ある実施態様において、癌は黒色腫、例えば、進行型黒色腫である。ある実施態様において、癌は、他の治療に応答しない進行型または切除不能黒色腫である。他の実施態様において、癌は、ＢＲＡＦ変異(例えば、ＢＲＡＦ　Ｖ６００変異)を有する黒色腫である。さらに他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、ＢＲＡＦ阻害剤(例えば、ベムラフェニブまたはダブラフェニブ)を併用するまたは併用しない抗ＣＴＬＡ－４抗体(例えば、イピリムマブ)での処置後投与する。

【０７４８】

ここに開示する方法および組成物は前記癌と関連する転移病変の処置に有用である。

【０７４９】

組み合わせ治療

抗ＰＤ－１抗体分子の非限定的組み合わせ物およびその使用の例は、引用により全体を

本明細書に包含させる“ＰＤ－１に対する抗体分子およびその使用”なる名称のＵＳ２０１５／０２１０７６９号(ＵＳＳＮ１４／６０４,４１５)に開示される。

【０７５０】

ある実施態様において、組み合わせ物は、共刺激性分子または阻害性分子、例えば、共阻害性リガンドまたは受容体のモジュレーターと組み合わせた抗ＰＤ－１抗体分子を含む。

【０７５１】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、共刺激性分子のモジュレーター、例えば、アゴニストと組み合わせて投与する。ある実施態様において、共刺激性分子のアゴニストは、ＯＸ４０、ＣＤ２、ＣＤ２７、ＣＤＳ、ＩＣＡＭ－１、ＬＦＡ－１(ＣＤ１１ａ／ＣＤ１８)、ＩＣＯＳ(ＣＤ２７８)、４－１ＢＢ(ＣＤ１３７)、ＧＩＴＲ、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＢＡＦＦＲ、ＨＶＥＭ、ＣＤ７、ＬＩＧＨＴ、ＮＫＧ２Ｃ、ＳＬＡＭＦ７、ＮＫｐ８０、ＣＤ１６０、Ｂ７－Ｈ３またはＣＤ８３リガンドのアゴニスト(例えば、アゴニスト抗体またはその抗原結合フラグメントまたは可溶性融合体)から選択される。

【０７５２】

他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、共刺激性分子、例えば、ＣＤ２８、ＣＤ２７、ＩＣＯＳおよびＧＩＴＲの共刺激性ドメインを含む陽性シグナルと関連するアゴニストと組み合わせて使用する。

【０７５３】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、免疫チェックポイント分子の阻害性分子の阻害剤と組み合わせて投与する。用語“免疫チェックポイント”は、ＣＤ４およびＣＤ８　Ｔ細胞の細胞表面上の一群の分子を意味することは当業者には理解される。これらの分子は、抗腫瘍免疫応答を下方制御または阻害するための“ブレーキ”として効率的に働き得る。免疫チェックポイント分子は、プログラム死１(ＰＤ－１)、細胞毒性Ｔリンパ球抗原４(ＣＴＬＡ－４)、Ｂ７Ｈ１、Ｂ７Ｈ４、ＯＸ－４０、ＣＤ１３７、ＣＤ４０、ＬＡＧ－３およびＴＩＭ－３を含むが、これらに限定されず、これらは免疫細胞を直接阻害する。本発明の方法において有用な免疫チェックポイント阻害剤として作用し得る免疫療法剤は、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３、ＬＡＧ－３、ＶＩＳＴＡ、ＢＴＬＡ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１および／またはＣＥＡＣＡＭ－５)および／またはＴＧＦベータの阻害剤を含むが、これらに限定されない。

【０７５４】

ある実施態様において、阻害剤は、可溶性リガンド(例えば、ＣＴＬＡ－４－ＩｇまたはＴＩＭ－３－Ｉｇ)またはＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２もしくはＣＴＬＡ－４に結合する抗体もしくは抗体フラグメントである。例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を、例えば、癌(例えば、黒色腫、例えば、転移黒色腫、肺癌、例えば、非小細胞肺癌または前立腺癌から選択される癌)の処置に、抗ＣＴＬＡ－４抗体、例えば、イピリムマブと組み合わせて投与し得る。抗ＣＴＬＡ－４抗体の例は、トレメリムマブ(Pfizerから入手可能なＩｇＧ２モノクローナル抗体、以前はチシリムマブ、ＣＰ－６７５,２０６として知られる)およびイピリムマブ(ＣＴＬＡ－４抗体、ＭＤＸ－０１０、CAS No. 477202-00-9としても知られる)を含む。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、処置後、例えば、ＢＲＡＦ阻害剤(例えば、ベムラフェニブまたはダブラフェニブ)を併用するまたは併用しない抗ＣＴＬＡ－４抗体(例えば、イピリムマブ)での黒色腫処置後、投与する。使用できる用量の例は、約１～１０mg／kg、例えば、３mg／kg用量の抗ＰＤ－１抗体分子および約３mg／kg用量の抗ＣＴＬＡ－４抗体、例えば、イピリムマブを含む。

【０７５５】

免疫阻害性分子、例えば、ＰＤ－１およびＬＡＧ－３は、腫瘍性免疫回避を促進するＴ細胞機能を制御、例えば、相乗的制御できる。他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、抗ＬＡＧ－３抗体またはその抗原結合フラグメントと組み合わせて投与する。他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、抗ＴＩＭ－３抗体またはその抗原結合フラグ

メントと組み合わせて投与する。さらに他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、抗ＬＡＧ－３抗体および抗ＴＩＭ－３抗体または抗原結合フラグメントｔｈｅｒｅｏｆと組み合わせて投与する。ここに記載する抗体の組み合わせを、別々に、例えば、別々の抗体としてまたは、例えば、二特異的または三特異的抗体分子として連結して、投与できる。他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、ＣＥＡＣＡＭ阻害剤(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１、ＣＥＡＣＡＭ－３および／またはＣＥＡＣＡＭ－５阻害剤)、例えば、抗ＣＥＡＣＡＭ抗体分子と組み合わせて投与する。他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、ＣＥＡＣＡＭ－１阻害剤、例えば、抗ＣＥＡＣＡＭ－１抗体分子と組み合わせて投与する。他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、ＣＥＡＣＡＭ－５阻害剤、例えば、抗ＣＥＡＣＡＭ－５抗体分子と組み合わせて投与する。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子および抗ＴＩＭ－３または抗ＬＡＧ－３抗体またはその抗原結合フラグメントを含む二特異的抗体が投与される。ある実施態様において、ここに記載する抗体の組み合わせを癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、固形腫瘍の処置に使用する。前記組み合わせ物の有効性を、当分野で知られる動物モデルで試験できる。例えば、抗ＰＤ－１および抗ＬＡＧ－３の相乗効果を試験する動物モデルは、例えば、Woo et al. (2012) Cancer Res. 72(4):917-27)に記載される。

【０７５６】

ある実施態様において、ＣＥＡＣＡＭ(例えば、ＣＥＡＣＡＭ－１および／またはＣＥＡＣＡＭ－５)の阻害剤は抗ＣＥＡＣＡＭ抗体分子である。理論に縛られることを望まないが、ＣＥＡＣＡＭ－１は、ＴＩＭ－３のリガンドおよびパートナーとして記載されている(例えば、ＷＯ２０１４／０２２３３２号参照)。抗ＴＩＭ－３と抗ＣＥＡＣＡＭ－１抗体の組み合わせのインビボでの相乗効果が異種移植癌モデルで検出されている(例えば、ＷＯ２０１４／０２２３３２号参照)。腫瘍は、例えば、Markel et al. J Immunol. 2002 Mar 15;168(6):2803-10; Markel et al. J Immunol. 2006 Nov 1;177(9):6062-71; Markel et al. Immunology. 2009 Feb;126(2):186-200; Markel et al. Cancer Immunol Immunother. 2010 Feb;59(2):215-30; Ortenberg et al. Mol Cancer Ther. 2012 Jun;11(6):1300-10; Stern et al. J Immunol. 2005 Jun 1;174(11):6692-701; Zheng et al. PLoS One. 2010 Sep 2;5(9). pii: e12529に記載のとおり、ＣＥＡＣＡＭ－１またはＣＥＡＣＡＭ－５を使用して免疫系を阻害すると考えられる。それ故に、ＣＥＡＣＡＭ阻害剤を、癌、例えば、黒色腫、肺癌(例えば、ＮＳＣＬＣ)、膀胱、結腸または卵巣癌または他のここに記載する癌に対する免疫応答増強のために、ここに記載する他の免疫調節剤(例えば、抗ＰＤ－１または抗ＴＩＭ－３阻害剤)と共に使用できる。ある実施態様において、ＣＥＡＣＡＭの阻害剤は、ＷＯ２０１０／１２５５７１号、ＷＯ２０１３／８２３６６号およびＷＯ２０１４／０２２３３２号に記載の抗ＣＥＡＣＡＭ－１抗体、例えば、ＵＳ２００４／００４７８５８号、ＵＳ７,１３２,２５５号およびＷＯ９９／５２５５２号に記載の、例えば、モノクローナル抗体３４Ｂ１、２６Ｈ７および５Ｆ４またはその組み換え形態である。他の実施態様において、抗ＣＥＡＣＡＭ抗体は、例えば、ＷＯ２０１０／１２５５７１号、ＷＯ２０１３／０５４３３１号およびＵＳ２０１４／０２７１６１８号に記載の、抗ＣＥＡＣＡＭ－１および／または抗ＣＥＡＣＡＭ－５抗体分子である。

【０７５７】

ある実施態様において、ＰＤ－１およびＬＡＧ－３免疫阻害性分子(例えば、抗体分子)を互いに組み合わせて、例えば、癌の処置のために投与する。ある実施態様において、患者は、ＰＤ－１阻害剤(例えば、ここに記載する抗体分子)および／またはＰＤ－Ｌ１阻害剤(例えば、抗体分子)での治療中に進行した(例えば、腫瘍増殖を経験した)患者である。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子および／またはＰＤ－Ｌ１抗体分子での治療を継続し、ＬＡＧ－３免疫阻害性分子(例えば、抗体)をその治療に加える。

【０７５８】

ある実施態様において、ＰＤ－１およびＴＩＭ－３免疫阻害性分子(例えば、抗体分子)を互いに組み合わせて、例えば、癌の処置のために投与する。ある実施態様において、患者は、ＰＤ－１阻害剤(例えば、ここに記載する抗体分子)および／またはＰＤ－Ｌ１阻害

剤(例えば、抗体分子)での治療中に進行した(例えば、腫瘍増殖を経験した)患者である。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子および／またはＰＤ－Ｌ１抗体分子での治療を継続し、ＴＩＭ－３免疫阻害性分子(例えば、抗体)をその治療に加える。

【０７５９】

他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、サイトカイン、例えば、インターロイキン－２１、インターロイキン－２、インターロイキン－１２またはインターロイキン－１５と組み合わせて投与する。ある実施態様において、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子とサイトカインの組み合わせ物を、癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、固形腫瘍または黒色腫)の処置に使用する。

【０７６０】

抗ＰＤ－１抗体分子と組み合わせて使用できる免疫調節剤の例は、例えば、アフツズマブ(Roche(登録商標)から入手可能)、ペグフィルグラスチム(ニューラスタ(登録商標))；レナリドマイド(ＣＣ－５０１３、レブリミド(登録商標))、サリドマイド(サロミド(登録商標))、アクチミド(ＣＣ４０４７)およびサイトカイン、例えば、ＩＬ－２１またはＩＲＸ－２(インターロイキン１、インターロイキン２およびインターフェロンγを含むヒトサイトカイン混合物、CAS 951209-71-5、IRX Therapeuticsから入手可能)を含むが、これらに限定されない。

【０７６１】

さらに他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、進行型または転移癌を有する患者(例えば、転移性および再発性ＮＳＣＬ癌を有する患者)にインドールアミン－ピロール２,３－ジオキシゲナーゼ(ＩＤＯ)阻害剤(例えば、ＩＮＣＢ２４３６０)と組み合わせて使用する。

【０７６２】

他の実施態様において、ここに開示する組み合わせ物、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、骨髄移植、フルダラビンのような化学療法剤を使用するＴ細胞除去療法、外部ビーム放射線療法(ＸＲＴ)、シクロホスファミドおよび／またはＯＫＴ３またはＣＡＭＰＡＴＨのような抗体の１以上と組み合わせて(例えば、前に、同時にまたは後に)対象に投与する。ある実施態様において、組み合わせ物、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、ＣＤ２０と反応する薬剤、例えば、リツキサンのようなＢ細胞除去療法の後に投与する。例えば、ある実施態様において、対象は、高用量化学療法と続く末梢血幹細胞移植の標準処置下にあってよい。ある実施態様において、移植後、対象は組み合わせ物を受ける。付加的実施態様において、組み合わせ物を手術の前または後に投与する。

【０７６３】

組み合わせ物の他の例は、黒色腫の処置のための、デカルバジンと組み合わせた抗ＰＤ－１抗体である。細胞死によりＰＤ－１遮断と相乗性がもたらされ得る他の組み合わせ治療は、放射線、手術およびホルモン除去である。これらのプロトコールの各々は、宿主における腫瘍抗原の供給源をもたらす。血管形成阻害剤をまたＰＤ－１遮断と組み合わせ得る。血管形成の阻害は、腫瘍抗原を宿主抗原提示経路に供給し得る腫瘍細胞死に至る。

【０７６４】

ＰＤ－１遮断抗体を含む組み合わせ物も、二特異的抗体と組み合わせて使用できる。二特異的抗体は、２つの別々の抗原を標的とするのに使用できる。例えば抗Ｆｃ受容体／抗腫瘍抗原(例えば、Ｈｅｒ－２／ｎｅｕ)二特異的抗体は、腫瘍部位にマクロファージを標的化させるために使用されている。このターゲティングは、腫瘍特異的応答をより効率的に活性化し得る。これらの応答のＴ細胞アームは、ＰＤ－１遮断の使用により増強される。あるいは、抗原を、腫瘍抗原および樹状細胞特異的細胞表面マーカーに結合する二特異的抗体の使用により、ＤＣに直接送達させ得る。

【０７６５】

腫瘍は、宿主免疫監視を、多種多様な機構により回避する。これらの機構の多くは、腫瘍により発現され、免疫抑制性であるタンパク質の不活性化により克服され得る。これら

は、とりわけ、ＴＧＦ－ベータ(Kehrl, J. et al. (1986) J. Exp. Med. 163: 1037-1050)、ＩＬ－１０(Howard, M. & O'Garra, A. (1992) Immunology Today 13: 198-200)およびＦａｓリガンド(Hahne, M. et al. (1996) Science 274: 1363-1365)を含む。抗ＰＤ－１抗体を含むここに開示する組成物は、免疫抑制性剤の効果を相殺し、宿主による腫瘍免疫応答を支持し得る。

【０７６６】

宿主免疫応答性を活性化するために使用し得る他の抗体を、ここでの組み合わせ物において、さらに抗ＰＤ－１抗体分子、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子と組み合わせて使用し得る。これらは、ＤＣ機能および抗原提示を活性化する樹状細胞表面上の分子を含む。抗ＣＤ４０抗体は、Ｔ細胞ヘルパー活性を効率的に置き換えることができ(Ridge, J. et al. (1998) Nature 393: 474-478)、ＰＤ－１抗体と共に使用することができる(Ito, N. et al. (2000) Immunobiology 201 (5) 527-40)。ＣＴＬＡ－４(例えば、米国特許５,８１１,０９７号)、ＯＸ－４０(Weinberg, A. et al. (2000) Immunol 164: 2160-2169)、４－１ＢＢ(Melero, I. et al. (1997) Nature Medicine 3: 682-685(1997)およびＩＣＯＳ(Hutloff, A. et al. (1999) Nature 397: 262-266)のようなＴ細胞共刺激性分子に対する抗体も、Ｔ細胞活性化のレベル上昇のために提供し得る。

【０７６７】

標準治療処置のさらなる例は、引用により全体を本明細書に包含させる“ＰＤ－１に対する抗体分子およびその使用”なる標題のＵＳ２０１５／０２１０７６９号(ＵＳＳＮ１４／６０４,４１５)における“組み合わせ治療”のセクジョンおよび下に記載される。

【０７６８】

ここに記載する方法の全てにおいて、ＰＤ－１遮断を、腫瘍抗原提示を増強するために提供される、サイトカイン処置(例えば、インターフェロン、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｇ－ＣＳＦ、ＩＬ－２、ＩＬ－２１)のような他の形態の免疫療法または二特異的抗体治療と組み合わせ得る(例えば、Holliger (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448; Poljak (1994) Structure 2:1121-1123参照)。

【０７６９】

抗体分子の投与方法は当分野で知られ、下に記載する。使用する分子の適当な投与量は、対象の年齢および体重ならびに使用する特定の薬物による。抗ＰＤ－１抗体分子の投与量および治療レジメンは、当業者により決定され得る。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、約１～３０mg／kg、例えば、約５～２５mg／kg、約１０～２０mg／kg、約１～５mg／kgまたは約３mg／kgの用量での注射(例えば、皮下または静脈内)により投与される。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、約１mg／kg、約３mg／kg、約５mg／kg、約１０mg／kg、約２０mg／kg、約３０mg／kgまたは約４０mg／kgの用量で投与される。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、約１～３mg／kgまたは約３～１０mg／kgの用量で投与される。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、約０.５～２mg／kg、２～４mg／kg、２～５mg／kg、５～１５mg／kgまたは５～２０mg／kgの用量で投与される。投与スケジュールは、例えば、週に１回から２週、３週または４週に１回までで変わり得る。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、隔週で約１０～２０mg／kgの用量で投与する。他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、約１mg／kg２週毎、約３mg／kg２週毎、１０mg／kg２週毎、３mg／kg４週毎または５mg／kg４週毎の用量で投与する。

【０７７０】

抗体分子を、コンジュゲートされていない形態でまたは第二薬剤、例えば、細胞毒性薬物、放射性同位体またはタンパク質、例えば、タンパク質毒素またはウイルスタンパク質にコンジュゲートした形態で使用できる。この方法は、抗体分子を、単独でまたは細胞毒性薬物にコンジュゲートさせて、このような処置を必要とする対象に投与することを含む。抗体分子を、多様な治療剤、例えば、細胞毒性部分、例えば、治療薬物、放射性同位体、植物、真菌または細菌起源の分子または生物学的タンパク質(例えば、タンパク質毒素)または粒子(例えば、組み換えウイルス粒子、例えばウイルスコートタンパク質を経る)ま

たはこれらの混合物の送達に使用できる。

【０７７１】

付加的組み合わせ治療

ここに開示する組み合わせ物、例えば、ＰＤ－１遮断薬剤を含む組み合わせ物を、標準癌処置、例えば、化学療法レジメと組み合わせてもよい。これらの場合、投与する化学療法剤の用量を減らすことが可能であるかもしれない(Mokyr, M. et al. (1998) Cancer Research 58: 5301-5304)。ある実施態様において、ここに記載する方法および組成物を、他の抗体分子、化学療法、他の抗癌治療(例えば、標的化抗癌治療または腫瘍溶解剤)、細胞毒性剤、免疫ベースの治療(例えば、サイトカイン)、外科的および／または放射線治療の１以上と組み合わせて投与する。組み合わせて投与できる細胞毒性剤の例は、微小管阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、代謝拮抗剤、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、アントラサイクリン、ビンカアルカロイド、挿入剤、シグナル伝達経路を妨害できる薬剤、アポトーシスを促進する薬剤、プロテオソーム阻害剤および放射線(例えば、局所または全身照射)を含む。

【０７７２】

前記組み合わせ物の代わりにまたはそれと組み合わせて、ここに記載する方法および組成物を、免疫調節剤(例えば、共刺激性分子のアクティベーターまたは阻害性分子の阻害剤)、ワクチン、例えば、治療癌ワクチンまたは他の形態の細胞免疫療法の１以上と組み合わせて投与できる。

【０７７３】

組み合わせ物、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子および癌に対する標準治療を含む組み合わせ物の例は、引用により全体を本明細書に包含させる“ＰＤ－１に対する抗体分子およびその使用”なる名称のＵＳ２０１５／０２１０７６９号(ＵＳＳＮ１４／６０４,４１５)に記載され、アルキル化剤、アントラサイクリン、ビンカアルカロイド、プロテオソーム阻害剤およびチロシンキナーゼ阻害剤(例えば、受容体チロシンキナーゼ(ＲＴＫ)阻害剤)を含むが、これらに限定されない。

【０７７４】

チロシンキナーゼ阻害剤の例は、上皮細胞増殖因子(ＥＧＦ)経路阻害剤(例えば、上皮細胞増殖因子受容体(ＥＧＦＲ)阻害剤)、血管内皮細胞増殖因子(ＶＥＧＦ)経路阻害剤(例えば、血管内皮細胞増殖因子受容体(ＶＥＧＦＲ)阻害剤(例えば、ＶＥＧＦＲ－１阻害剤、ＶＥＧＦＲ－２阻害剤、ＶＥＧＦＲ－３阻害剤))、血小板由来増殖因子(ＰＤＧＦ)経路阻害剤(例えば、血小板由来増殖因子受容体(ＰＤＧＦＲ)阻害剤(例えば、ＰＤＧＦＲ－β阻害剤))、ＲＡＦ－１阻害剤、キット阻害剤およびＲＥＴ阻害剤を含むが、これらに限定されない。選択チロシンキナーゼ阻害剤は、スニチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブまたはソラフェニブから選択される。

【０７７５】

ある実施態様において、組み合わせ物は、血管内皮細胞増殖因子(ＶＥＧＦ)受容体阻害剤、例えば、ここに記載するＶＥＧＦＲ阻害剤を含む。

ある実施態様において、組み合わせ物は、ＰＩ３Ｋ阻害剤、例えば、ここに記載するＰＩ３Ｋ阻害剤を含む。

ある実施態様において、組み合わせ物は、ｍＴＯＲ阻害剤、例えば、ここに記載するｍＴＯＲ阻害剤を含む。

【０７７６】

ある実施態様において、組み合わせ物は、ＢＲＡＦ阻害剤、例えば、ＧＳＫ２１１８４３６、ＲＧ７２０４、ＰＬＸ４０３２、ＧＤＣ－０８７９、ＰＬＸ４７２０およびソラフェニブトシレート(Ｂａｙ　４３－９００６)を含む。ある実施態様において、組み合わせ物は、ＲＡＦ阻害剤、例えば、ダブラフェニブまたはＮ－{３－[５－(２－アミノピリミジン－４－イル)－２－ｔｅｒｔ－ブチル－１,３－チアゾール－４－イル]－２－フルオロフェニル}－２,６－ジフルオロベンゼンスルホンアミドを含む。

【０７７７】

ある実施態様において、組み合わせ物は、ＭＥＫ阻害剤を含む。ある実施態様において、組み合わせ物で処置される癌は、黒色腫、結腸直腸癌、非小細胞肺癌、卵巣癌、乳癌、前立腺癌、膵臓癌、造血器腫瘍または腎細胞癌から選択される。ある実施態様において、癌は、ＢＲＡＦ変異(例えば、ＢＲＡＦ　Ｖ６００Ｅ変異)、ＢＲＡＦ野生型、ＫＲＡＳ野生型または活性化ＫＲＡＳ変異を含む。癌は、早期、中期または末期であり得る。ＡＲＲＹ－１４２８８６、Ｇ０２４４２１０４(ＧＳＫ１１２０２１２としても知られる)、ＲＤＥＡ４３６、ＲＤＥＡ１１９／ＢＡＹ　８６９７６６、ＡＳ７０３０２６、Ｇ０００３９８０５(ＡＺＤ－６２４４またはセルメチニブとしても知られる)、ＢＩＸ　０２１８８、ＢＩＸ　０２１８９、ＣＩ－１０４０(ＰＤ－１８４３５２)、ＰＤ０３２５９０１、ＰＤ９８０５９、Ｕ０１２６、ＧＤＣ－０９７３(メタノン、[３,４－ジフルオロ－２－[(２－フルオロ－４－ヨードフェニル)アミノ]フェニル][３－ヒドロキシ－３－(２５)－２－ピペリジニル－１－アゼチジニル]－)、Ｇ－３８９６３、Ｇ０２４４３７１４(ＡＳ７０３２０６としても知られる)またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含むが、これらに限定されない、あらゆるＭＥＫ阻害剤が組み合わせ物で使用され得る。ＭＥＫ阻害剤のさらなる例は、引用により内容を本明細書に包含させる、ＷＯ２０１３／０１９９０６号、ＷＯ０３／０７７９１４号、ＷＯ２００５／１２１１４２号、ＷＯ２００７／０４４１５号、ＷＯ２００８／０２４７２５号およびＷＯ２００９／０８５９８３号に開示される。ある実施態様において、ＭＥＫ阻害剤はトラメチニブまたはＮ－(３－{３－シクロプロピル－５－[(２－フルオロ－４－ヨードフェニル)アミノ]－６,８－ジメチル－２,４,７－トリオキソ－３,４,６,７－テトラヒドロピリド[４,３－ｄ]ピリミジン－１(２Ｈ)－イル}フェニル)アセトアミドである。

【０７７８】

ある実施態様において、組み合わせ物はＪＡＫ２阻害剤、例えば、ＣＥＰ－７０１、ＩＮＣＢ１８４２４、ＣＰ－６９０５５０(タソシチニブ)を含む。

ある実施態様において、組み合わせ物は、パクリタキセルまたはパクリタキセル薬剤、例えば、タキソール(登録商標)、タンパク質結合パクリタキセル(例えば、アブラキサン(登録商標))を含む。

【０７７９】

放射線療法を、外照射療法、内部放射線療法、インプラント放射線、定位放射線照射、全身放射線療法、放射線療法および持続性または一過性間質性密封小線源治療を含むが、これらに限定されない、いくつかの方法の一つまたは方法の組み合わせをとおして適用できる。

【０７８０】

開示する組み合わせ物を、手術、放射線療法(例えば、放射線場が設計される３次元的原体照射療法を含む外照射療法、局所放射線(例えば、予め選択した標的または臓器に指向した照射)または焦点を絞った放射線)を含むが、これらに限定されない、癌処置の既存のモダリティの１以上と組み合わせて投与できる。焦点を絞った放射線は、定位放射線照射、分割定位放射線照射および強度変調放射線療法からなる群から選択され得る。焦点を絞った放射線は、例えば、ＷＯ２０１２／１７７６２４号に記載の、粒子ビーム(プロトン)、コバルト－６０(フォトン)および直線加速器(ｘ線)からなる群から選択される、放射線源を有し得る。

【０７８１】

ある実施態様において、組み合わせ物は、キラー細胞免疫グロブリン様受容体(ここでは“抗ＫＩＲ抗体”とも称する)、汎ＫＩＲ抗体、抗ＮＫＧ２Ｄ抗体および抗ＭＩＣＡ抗体に対する抗体を含む。ある実施態様において、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子と抗ＫＩＲ抗体、汎ＫＩＲ抗体または抗ＮＫＧ２Ｄ抗体の組み合わせ物を、癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、固形腫瘍、例えば、進行型固形腫瘍)の処置に使用する。

【０７８２】

ある実施態様において、組み合わせ物は、細胞免疫療法(例えば、プロベンジ(例えば、シプロイセル))および場合によりシクロホスファミドとの組み合わせを含む。ある実施態

様において、抗ＰＤ－１抗体分子、プロベンジおよび／またはシクロホスファミドの組み合わせ物を、癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、前立腺癌、例えば、進行型前立腺癌)の処置に使用する。

【０７８３】

他の実施態様において、組み合わせ物は、ワクチン、例えば、樹状細胞腎癌(ＤＣ－ＲＣＣ)ワクチンを含む。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子とＤＣ－ＲＣＣワクチンの組み合わせ物を、癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、腎癌、例えば、転移腎細胞癌(ＲＣＣ)または明細胞腎細胞癌(ＣＣＲＣＣ))の処置に使用する。

【０７８４】

さらに他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、単独でまたは他の免疫調節剤(例えば、抗ＬＡＧ－３、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせて、化学療法および／または免疫療法と組み合わせて投与される。例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を、単独でまたは化学療法または他の抗癌剤(例えば、サリドマイドアナログ、例えば、レナリドマイド)、抗ＴＩＭ－３抗体、腫瘍抗原パルス樹状細胞、腫瘍細胞と樹状細胞の融合体(例えば、電気融合体)または悪性形質細胞により産生された免疫グロブリンイディオタイプでのワクチン接種の１以上と組み合わせて、骨髄腫の処置に使用できる。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、骨髄腫、例えば、多発性骨髄腫の処置に、抗ＴＩＭ－３抗体と組み合わせて使用する。

【０７８５】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、単独でまたは他の免疫調節剤(例えば、抗ＬＡＧ－３、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせて、肺癌、例えば、非小細胞肺癌の処置に、化学療法と組み合わせて使用する。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、肺癌の処置のために白金ダブレット治療と共に使用する。

【０７８６】

さらに他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、単独でまたは他の免疫調節剤(例えば、抗ＬＡＧ－３、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせて、腎癌、例えば、腎細胞癌(ＲＣＣ)(例えば、明細胞腎細胞癌(ＣＣＲＣＣ)または転移ＲＣＣの処置に使用する。抗ＰＤ－１抗体分子を、免疫ベースのストラテジー(例えば、インターロイキン－２またはインターフェロン－α)、標的化薬剤(例えば、ＶＥＧＦに対するモノクローナル抗体のようなＶＥＧＦ阻害剤)、スニチニブ、ソラフェニブ、アクシチニブおよびパゾパニブのようなＶＥＧＦチロシンキナーゼ阻害剤、ＲＮＡｉ阻害剤)またはＶＥＧＦシグナル伝達の下流メディエーターの阻害剤、例えば、ラパマイシンの哺乳動物標的(ｍＴＯＲ)の阻害剤、例えば、エベロリムスおよびテムシロリムスの１以上と組み合わせて投与し得る。

【０７８７】

膵臓癌の処置のために、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を、単独でまたは他の免疫調節剤(例えば、抗ＬＡＧ－３、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)との組み合わせで、組み合わせて使用するための適当な治療の例は、化学療法剤、例えば、パクリタキセルまたはパクリタキセル薬剤(例えば、タキソール、アルブミン安定化ナノ粒子パクリタキセル製剤(例えば、アブラキサン)またはリポソームパクリタキセル製剤のようなパクリタキセル製剤)、ゲムシタビン(例えば、ゲムシタビン単独またはＡＸＰ１０７－１１との組み合わせ)、他のオキサリプラチン、５－フルオロウラシル、カペシタビン、ルビテカン、塩酸エピルビシン、ＮＣ－６００４、シスプラチン、ドセタキセル(例えば、タキソテール)、マイトマイシンＣ、イホスファミドのような化学療法剤、インターフェロン、チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、ＥＧＦＲ阻害剤(例えば、エルロチニブ、パニツムマブ、セツキシマブ、ニモツズマブ)、ＨＥＲ２／ｎｅｕ受容体阻害剤(例えば、トラスツズマブ)、デュアルキナーゼ阻害剤(例えば、ボスチニブ、サラカチニブ、ラパチニブ、バンデタニブ)、多キナーゼ阻害剤(例えば、ソラフェニブ、スニチニブ、ＸＬ１８４、パゾパニブ)、ＶＥＧＦ阻害剤(例えば、ベバシズマブ、ＡＶ－９５１、ブリバニブ)、放射免疫療法(例えば、ＸＲ３０３)、癌ワクチン(例えば、ＧＶＡＸ、サバイビンペプチド)、ＣＯ

Ｘ－２阻害剤(例えば、セレコキシブ)、ＩＧＦ－１受容体阻害剤(例えば、ＡＭＧ　４７９、ＭＫ－０６４６)、ｍＴＯＲ阻害剤(例えば、エベロリムス、テムシロリムス)、ＩＬ－６阻害剤(例えば、ＣＮＴＯ　３２８)、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤(例えば、Ｐ２７６－００、ＵＣＮ－０１)、改変エネルギー代謝指向(ＡＥＭＤ)化合物(例えば、ＣＰＩ－６１３)、ＨＤＡＣ阻害剤(例えば、ボリノスタット)、ＴＲＡＩＬ受容体２(ＴＲ－２)アゴニスト(例えば、コナツムマブ)、ＭＥＫ阻害剤(例えば、ＡＳ７０３０２６、セルメチニブ、ＧＳＫ１１２０２１２)、Ｒａｆ／ＭＥＫデュアルキナーゼ阻害剤(例えば、ＲＯ５１２６７６６)、ノッチシグナル伝達阻害剤(例えば、ＭＫ０７５２)、モノクローナル抗体－抗体融合体タンパク質(例えば、Ｌ１９ＩＬ２)、クルクミン、ＨＳＰ９０阻害剤(例えば、タネスピマイシン、ＳＴＡ－９０９０)、ｒＩＬ－２、、デニロイキンジフチトクス、トポイソメラーゼ１阻害剤(例えば、イリノテカン、ＰＥＰ０２)、スタチン(例えば、シンバスタチン)、第VIIａ因子阻害剤(例えば、ＰＣＩ－２７４８３)、ＡＫＴ阻害剤(例えば、ＲＸ－０２０１)、低酸素活性化プロドラッグ(例えば、ＴＨ－３０２)、塩酸メトホルミン、ガンマ－セクレターゼ阻害剤(例えば、ＲＯ４９２９０９７)、リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤(例えば、３－ＡＰ)、免疫毒素(例えば、ＨｕＣ２４２－ＤＭ４)、ＰＡＲＰ阻害剤(例えば、ＫＵ－００５９４３６、ベリパリブ)、ＣＴＬＡ－４阻害剤(例えば、ＣＰ－６７５,２０６、イピリムマブ)、ＡｄＶ－ｔｋ治療、プロテアソーム阻害剤(例えば、ボルテゾミブ(ベルケイド)、ＮＰＩ－００５２)、チアゾリジンジオン(例えば、ピオグリタゾン)、ＮＰＣ－１Ｃ、オーロラキナーゼ阻害剤(例えば、Ｒ７６３／ＡＳ７０３５６９)、ＣＴＧＦ阻害剤(例えば、ＦＧ－３０１９)、ｓｉＧ１２Ｄ　ＬＯＤＥＲ、および放射線療法(例えば、トモセラピー、定位放射線、プロトン治療)、手術およびこれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。ある実施態様において、パクリタキセルまたはパクリタキセル薬剤およびゲムシタビンの組み合わせを、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子と共に使用できる。

【０７８８】

小細胞肺癌の処置のために、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を、単独でまたは他の免疫調節剤(例えば、抗ＬＡＧ－３、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)との組み合わせで、組み合わせて使用するための適当な治療の例は、化学療法剤、例えば、エトポシド、カルボプラチン、シスプラチン、オキサリプラチン、イリノテカン、トポテカン、ゲムシタビン、リポソームＳＮ－３８、ベンダムスチン、テモゾロミド、ベロテカン、ＮＫ０１２、ＦＲ９０１２２８、フラボピリドール)、チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、ＥＧＦＲ阻害剤(例えば、エルロチニブ、ゲフィチニブ、セツキシマブ、パニツムマブ)、多キナーゼ阻害剤(例えば、ソラフェニブ、スニチニブ)、ＶＥＧＦ阻害剤(例えば、ベバシズマブ、バンデタニブ)、癌ワクチン(例えば、ＧＶＡＸ)、Ｂｃｌ－２阻害剤(例えば、オブリメルセンナトリウム、ＡＢＴ－２６３)、プロテアソーム阻害剤(例えば、ボルテゾミブ(ベルケイド)、ＮＰＩ－００５２)、パクリタキセルまたはパクリタキセル薬剤、ドセタキセル、ＩＧＦ－１受容体阻害剤(例えば、ＡＭＧ　４７９)、ＨＧＦ／ＳＦ阻害剤(例えば、ＡＭＧ　１０２、ＭＫ－０６４６)、クロロキン、オーロラキナーゼ阻害剤(例えば、ＭＬＮ８２３７)、放射免疫療法(例えば、ＴＦ２)、ＨＳＰ９０阻害剤(例えば、タネスピマイシン、ＳＴＡ－９０９０)、ｍＴＯＲ阻害剤(例えば、エベロリムス)、Ｅｐ－ＣＡＭ－／ＣＤ３－二特異的抗体(例えば、ＭＴ１１０)、ＣＫ－２阻害剤(例えば、ＣＸ－４９４５)、ＨＤＡＣ阻害剤(例えば、ベリノスタット)、ＳＭＯアンタゴニスト(例えば、ＢＭＳ　８３３９２３)、ペプチド癌ワクチンおよび放射線療法(例えば、強度変調放射線療法(ＩＭＲＴ)、少分割放射線療法、低酸素誘導性放射線療法)、手術およびこれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。

【０７８９】

非小細胞肺癌の処置のために、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を、単独でまたは他の免疫調節剤(例えば、抗ＬＡＧ－３、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)との組み合わせで、組み合わせて使用するための適当な治療の例は、化学療法剤、例えば、ビノレルビン、シスプラチン、ドセタキセル、ペメトレキセドジナトリウム、エトポシド、ゲ

ムシタビン、カルボプラチン、リポソームＳＮ－３８、ＴＬＫ２８６、テモゾロミド、トポテカン、ペメトレキセドジナトリウム、アザシチジン、イリノテカン、テガフール－ギメラシル－オテラシルカリウム、サパシタビン)、チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、ＥＧＦＲ阻害剤(例えば、エルロチニブ、ゲフィチニブ、セツキシマブ、パニツムマブ、ネシツムマブ、ＰＦ－００２９９８０４、ニモツズマブ、ＲＯ５０８３９４５)、ＭＥＴ阻害剤(例えば、ＰＦ－０２３４１０６６、ＡＲＱ　１９７)、ＰＩ３Ｋキナーゼ阻害剤(例えば、ＸＬ１４７、ＧＤＣ－０９４１)、Ｒａｆ／ＭＥＫデュアルキナーゼ阻害剤(例えば、ＲＯ５１２６７６６)、ＰＩ３Ｋ／ｍＴＯＲデュアルキナーゼ阻害剤(例えば、ＸＬ７６５)、ＳＲＣ阻害剤(例えば、ダサチニブ)、デュアル阻害剤(例えば、ＢＩＢＷ　２９９２、ＧＳＫ１３６３０８９、ＺＤ６４７４、ＡＺＤ０５３０、ＡＧ－０１３７３６、ラパチニブ、ＭＥＨＤ７９４５Ａ、リニファニブ)、多キナーゼ阻害剤(例えば、ソラフェニブ、スニチニブ、パゾパニブ、ＡＭＧ　７０６、ＸＬ１８４、ＭＧＣＤ２６５、ＢＭＳ－６９０５１４、Ｒ９３５７８８)、ＶＥＧＦ阻害剤(例えば、endostar、エンドスタチン、ベバシズマブ、セジラニブ、ＢＩＢＦ　１１２０、アクシチニブ、チボザニブ、ＡＺＤ２１７１)、癌ワクチン(例えば、ＢＬＰ２５リポソームワクチン、ＧＶＡＸ、組み換えＤＮＡおよびＬ５２３Ｓタンパク質を発現するアデノウイルス)、Ｂｃｌ－２阻害剤(例えば、オブリメルセンナトリウム)、プロテアソーム阻害剤(例えば、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、ＮＰＩ－００５２、ＭＬＮ９７０８)、パクリタキセルまたはパクリタキセル薬剤、ドセタキセル、ＩＧＦ－１受容体阻害剤(例えば、シズツムマブ、ＭＫ－０６４６、ＯＳＩ　９０６、ＣＰ－７５１,８７１、ＢＩＩＢ０２２)、ヒドロキシクロロキン、ＨＳＰ９０阻害剤(例えば、タネスピマイシン、ＳＴＡ－９０９０、ＡＵＹ９２２、ＸＬ８８８)、ｍＴＯＲ阻害剤(例えば、エベロリムス、テムシロリムス、リダフォロリムス)、Ｅｐ－ＣＡＭ－／ＣＤ３－二特異的抗体(例えば、ＭＴ１１０)、ＣＫ－２阻害剤(例えば、ＣＸ－４９４５)、ＨＤＡＣ阻害剤(例えば、ＭＳ　２７５、ＬＢＨ５８９、ボリノスタット、バルプロ酸、ＦＲ９０１２２８)、ＤＨＦＲ阻害剤(例えば、プララトレキサート)、レチノイド(例えば、ベキサロテン、トレチノイン)、抗体－薬物コンジュゲート(例えば、ＳＧＮ－１５)、ビスホスホネート(例えば、ゾレドロン酸)、癌ワクチン(例えば、ベラゲンプマツセル－Ｌ)、低分子量ヘパリン(ＬＭＷＨ)(例えば、チンザパリン、エノキサパリン)、ＧＳＫ１５７２９３２Ａ、メラトニン、タラクトフェリン、ジメスナ、トポイソメラーゼ阻害剤(例えば、アムルビシン、エトポシド、カレニテシン)、ネルフィナビル、シレンギチド、ＥｒｂＢ３阻害剤(例えば、ＭＭ－１２１、Ｕ３－１２８７)、サバイビン阻害剤(例えば、ＹＭ１５５、ＬＹ２１８１３０８)、エリブリンメシレート、ＣＯＸ－２阻害剤(例えば、セレコキシブ)、ペグフィルグラスチム、Ｐｏｌｏ様キナーゼ１阻害剤(例えば、ＢＩ　６７２７)、ＴＲＡＩＬ受容体２(ＴＲ－２)アゴニスト(例えば、ＣＳ－１００８)、ＣＮＧＲＣペプチド(配列番号２２５)－ＴＮＦアルファコンジュゲート、ジクロロアセテート(ＤＣＡ)、ＨＧＦ阻害剤(例えば、ＳＣＨ　９００１０５)、ＳＡＲ２４０５５０、ＰＰＡＲ－ガンマアゴニスト(例えば、ＣＳ－７０１７)、ガンマ－セクレターゼ阻害剤(例えば、ＲＯ４９２９０９７)、後成的治療(例えば、５－アザシチジン)、ニトログリセリン、ＭＥＫ阻害剤(例えば、ＡＺＤ６２４４)、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤(例えば、ＵＣＮ－０１)、コレステロール－Ｆｕｓ１、抗チューブリン薬剤(例えば、Ｅ７３８９)、ファルネシル－ＯＨトランスフェラーゼ阻害剤(例えば、ロナファルニブ)、免疫毒素(例えば、ＢＢ－１０９０１、ＳＳ１(ｄｓＦｖ)ＰＥ３８)、フォンダパリヌクス、血管破壊薬剤(例えば、ＡＶＥ８０６２)、ＰＤ－Ｌ１阻害剤(例えば、ＭＤＸ－１１０５、ＭＤＸ－１１０６)、ベーターグルカン、ＮＧＲ－ｈＴＮＦ、ＥＭＤ　５２１８７３、ＭＥＫ阻害剤(例えば、ＧＳＫ１１２０２１２)、エポチロンアナログ(例えば、イクサベピロン)、キネシンスピンドル阻害剤(例えば、４ＳＣ－２０５)、テロメア標的剤(例えば、ＫＭＬ－００１)、Ｐ７０経路阻害剤(例えば、ＬＹ２５８４７０２)、ＡＫＴ阻害剤(例えば、ＭＫ－２２０６)、血管形成阻害剤(例えば、レナリドマイド)、ノッチシグナル伝達阻害剤(例えば、ＯＭＰ－２１Ｍ１８)、放射線療法、手術およびこれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。

【０７９０】
卵巣癌の処置のために、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を、単独でまたは他の免疫調節剤(例えば、抗ＬＡＧ－３、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)との組み合わせで、組み合わせて使用するための適当な治療の例は、化学療法剤(例えば、パクリタキセルまたはパクリタキセル薬剤、ドセタキセル、カルボプラチン、ゲムシタビン、ドキソルビシン、トポテカン、シスプラチン、イリノテカン、ＴＬＫ２８６、イホスファミド、オラパリブ、オキサリプラチン、メルファラン、ペメトレキセドジナトリウム、ＳＪＧ－１３６、シクロホスファミド、エトポシド、デシタビン)、グレリンアンタゴニスト(例えば、ＡＥＺＳ－１３０)、免疫療法(例えば、ＡＰＣ８０２４、オレゴボマブ、ＯＰＴ－８２１)、チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、ＥＧＦＲ阻害剤(例えば、エルロチニブ)、デュアル阻害剤(例えば、Ｅ７０８０)、多キナーゼ阻害剤(例えば、ＡＺＤ０５３０、ＪＩ－１０１、ソラフェニブ、スニチニブ、パゾパニブ)、ＯＮ　０１９１０.Ｎａ)、ＶＥＧＦ阻害剤(例えば、ベバシズマブ、ＢＩＢＦ　１１２０、セジラニブ、ＡＺＤ２１７１)、ＰＤＧＦＲ阻害剤(例えば、ＩＭＣ－３Ｇ３)、パクリタキセル、トポイソメラーゼ阻害剤(例えば、カレニテシン、イリノテカン)、ＨＤＡＣ阻害剤(例えば、バロプロエート、ボリノスタット)、葉酸受容体阻害剤(例えば、ファーレツズマブ)、アンギオポエチン阻害剤(例えば、ＡＭＧ　３８６)、エポチロンアナログ(例えば、イクサベピロン)、プロテアソーム阻害剤(例えば、カルフィルゾミブ)、ＩＧＦ－１受容体阻害剤(例えば、ＯＳＩ　９０６、ＡＭＧ　４７９)、ＰＡＲＰ阻害剤(例えば、ベリパリブ、ＡＧ０１４６９９、イニパリブ、ＭＫ－４８２７)、オーロラキナーゼ阻害剤(例えば、ＭＬＮ８２３７、ＥＮＭＤ－２０７６)、血管形成阻害剤(例えば、レナリドマイド)、ＤＨＦＲ阻害剤(例えば、プラトレキサート)、放射免疫治療剤(例えば、Ｈｕ３Ｓ１９３)、スタチン(例えば、ロバスタチン)、トポイソメラーゼ１阻害剤(例えば、ＮＫＴＲ－１０２)、癌ワクチン(例えば、ｐ５３合成長ペプチドワクチン、自己ＯＣ－ＤＣワクチン)、ｍＴＯＲ阻害剤(例えば、テムシロリムス、エベロリムス)、ＢＣＲ／ＡＢＬ阻害剤(例えば、イマチニブ)、ＥＴ－Ａ受容体アンタゴニスト(例えば、ＺＤ４０５４)、ＴＲＡＩＬ受容体２(ＴＲ－２)アゴニスト(例えば、ＣＳ－１００８)、ＨＧＦ／ＳＦ阻害剤(例えば、ＡＭＧ　１０２)、ＥＧＥＮ－００１、Ｐｏｌｏ様キナーゼ１阻害剤(例えば、ＢＩ　６７２７)、ガンマ－セクレターゼ阻害剤(例えば、ＲＯ４９２９０９７)、Ｗｅｅ－１阻害剤(例えば、ＭＫ－１７７５)、抗チューブリン薬剤(例えば、ビノレルビン、Ｅ７３８９)、免疫毒素(例えば、デニロイキンジフチトクス)、ＳＢ－４８５２３２、血管破壊薬剤(例えば、ＡＶＥ８０６２)、インテグリン阻害剤(例えば、ＥＭＤ　５２５７９７)、キネシンスピンドル阻害剤(例えば、４ＳＣ－２０５)、レブリミド、ＨＥＲ２阻害剤(例えば、ＭＧＡＨ２２)、ＥｒｒＢ３阻害剤(例えば、ＭＭ－１２１)、放射線療法およびこれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。

【０７９１】
ある例示的実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、単独でまたは他の免疫調節剤(例えば、抗ＬＡＧ－３、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせて、骨髄腫の処置のために、化学療法または他の抗癌剤(例えば、サリドマイドアナログ、例えば、レナリドマイド)、ＨＳＣＴ(Cook, R. (2008) J Manag Care Pharm. 14(7 Suppl):19-25)、抗ＴＩＭ－３抗体(Hallett, WHD et al. (2011) J of American Society for Blood and Marrow Transplantation 17(8):1133-145)、腫瘍抗原パルス樹状細胞、腫瘍細胞と樹状細胞の融合体(例えば、電気融合体)または悪性形質細胞により産生された免疫グロブリンイディオタイプでのワクチン接種(Yi, Q. (2009) Cancer J. 15(6):502-10に記載)の１以上と組み合わせて投与できる。

【０７９２】
さらに他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、単独でまたは他の免疫調節剤(例えば、抗ＬＡＧ－３、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせて、腎癌、例えば、腎細胞癌(ＲＣＣ)または転移ＲＣＣの処置のために使用される。抗ＰＤ－１抗体分子を、免疫ベースのストラテジー(例えば、インターロイキン－２またはインター

フェロン－α)、標的化薬剤(例えば、ＶＥＧＦに対するモノクローナル抗体のようなＶＥＧＦ阻害剤、例えば、ベバシズマブ(Rini, B.I. et al. (2010) J. Clin. Oncol. 28(13):2137-2143))、スニチニブ、ソラフェニブ、アクシチニブおよびパゾパニブのようなＶＥＧＦチロシンキナーゼ阻害剤(Pal. S.K. et al. (2014) Clin. Advances in Hematology & Oncology 12(2):90-99)にレビュー)、ＲＮＡｉ阻害剤)またはＶＥＧＦシグナル伝達の下流メディエーターの阻害剤、例えば、ラパマイシンの哺乳動物標的(ｍＴＯＲ)の阻害剤、例えば、エベロリムスおよびテムシロリムス(Hudes, G. et al. (2007) N. Engl. J. Med. 356(22):2271-2281, Motzer, R.J. et al. (2008) Lancet 372: 449-456)の１以上と組み合わせて投与できる。

【０７９３】

本発明による慢性骨髄性白血病(ＡＭＬ)の処置のための、ここに記載する組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子、単独または他の免疫調節剤(例えば、抗ＬＡＧ－３、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせとの組み合わせ物において使用するのに適当な治療の例は、化学療法(例えば、シタラビン、ヒドロキシ尿素、クロファラビン、メルファラン、チオテパ、フルダラビン、ブスルファン、エトポシド、コーディセピン、ペントスタチン、カペシタビン、アザシチジン、シクロホスファミド、クラドリビン、トポテカン)、チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、ＢＣＲ／ＡＢＬ阻害剤(例えば、イマチニブ、ニロチニブ)、ＯＮ　０１９１０.Ｎａ、デュアル阻害剤(例えば、ダサチニブ、ボスチニブ)、多キナーゼ阻害剤(例えば、ＤＣＣ－２０３６、ポナチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、ＲＧＢ－２８６６３８))、インターフェロンアルファ、ステロイド、アポトーシス剤(例えば、オマセタキシン・メペサクシネート)、免疫療法(例えば、同種記憶Ｔｈ１様Ｔ細胞／微粒子結合抗ＣＤ３／抗ＣＤ２８、自己サイトカイン誘発キラー細胞(ＣＩＫ)、ＡＨＮ－１２)、ＣＤ５２標的剤(例えば、アレムツズマブ)、ＨＳＰ９０阻害剤(例えば、タネスピマイシン、ＳＴＡ－９０９０、ＡＵＹ９２２、ＸＬ８８８)、ｍＴＯＲ阻害剤(例えば、エベロリムス)、ＳＭＯアンタゴニスト(例えば、ＢＭＳ　８３３９２３)、リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤(例えば、３－ＡＰ)、ＪＡＫ－２阻害剤(例えば、ＩＮＣＢ０１８４２４)、ヒドロキシクロロキン、レチノイド(例えば、フェンレチニド)、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤(例えば、ＵＣＮ－０１)、ＨＤＡＣ阻害剤(例えば、ベリノスタット、ボリノスタット、ＪＮＪ－２６４８１５８５)、ＰＡＲＰ阻害剤(例えば、ベリパリブ)、ＭＤＭ２アンタゴニスト(例えば、ＲＯ５０４５３３７)、オーロラＢキナーゼ阻害剤(例えば、ＴＡＫ－９０１)、放射免疫療法(例えば、アクチニウム２２５標識抗ＣＤ３３抗体ＨｕＭ１９５)、ヘッジホッグ阻害剤(例えば、ＰＦ－０４４４９９１３)、ＳＴＡＴ３阻害剤(例えば、ＯＰＢ－３１１２１)、ＫＢ００４、癌ワクチン(例えば、ＡＧ８５８)、骨髄移植、幹細胞移植、放射線療法およびこれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。

【０７９４】

慢性リンパ性白血病(ＣＬＬ)の処置のために、ここに記載する組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子、単独または他の免疫調節剤(例えば、抗ＬＡＧ－３、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせとの組み合わせ物において使用するのに適当な治療の例は、化学療法剤(例えば、フルダラビン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、クロラムブシル、ベンダムスチン、クロラムブシル、ブスルファン、ゲムシタビン、メルファラン、ペントスタチン、ミトキサントロン、５－アザシチジン、ペメトレキセドジナトリウム)、チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、ＥＧＦＲ阻害剤(例えば、エルロチニブ)、ＢＴＫ阻害剤(例えば、ＰＣＩ－３２７６５)、多キナーゼ阻害剤(例えば、ＭＧＣＤ２６５、ＲＧＢ－２８６６３８)、ＣＤ－２０標的剤(例えば、リツキシマブ、オファツムマブ、ＲＯ５０７２７５９、ＬＦＢ－Ｒ６０３)、ＣＤ５２標的剤(例えば、アレムツズマブ)、プレドニゾロン、ダルベポエチンアルファ、レナリドマイド、Ｂｃｌ－２阻害剤(例えば、ＡＢＴ－２６３)、免疫療法(例えば、同種記憶Ｔｈ１様Ｔ細胞／微粒子結合抗ＣＤ３／抗ＣＤ２８、自己サイトカイン誘発キラー細胞(ＣＩＫ))、ＨＤＡＣ阻害剤(例えば、ボリノスタット、バルプロ酸、ＬＢＨ５８９、ＪＮ

Ｊ－２６４８１５８５、ＡＲ－４２)、ＸＩＡＰ阻害剤(例えば、ＡＥＧ３５１５６)、ＣＤ－７４標的剤(例えば、ミラツズマブ)、ｍＴＯＲ阻害剤(例えば、エベロリムス)、ＡＴ－１０１、免疫毒素(例えば、ＣＡＴ－８０１５、抗Ｔａｃ(Ｆｖ)－ＰＥ３８(ＬＭＢ－２))、ＣＤ３７標的剤(例えば、ＴＲＵ－０１６)、放射免疫療法(例えば、１３１－トシツモマブ)、ヒドロキシクロロキン、ペリホシン、ＳＲＣ阻害剤(例えば、ダサチニブ)、サリドマイド、ＰＩ３Ｋデルタ阻害剤(例えば、ＣＡＬ－１０１)、レチノイド(例えば、フェンレチニド)、ＭＤＭ２アンタゴニスト(例えば、ＲＯ５０４５３３７)、プレリキサホル、オーロラキナーゼ阻害剤(例えば、ＭＬＮ８２３７、ＴＡＫ－９０１)、プロテアソーム阻害剤(例えば、ボルテゾミブ)、ＣＤ－１９標的剤(例えば、ＭＥＤＩ－５５１、ＭＯＲ２０８)、ＭＥＫ阻害剤(例えば、ＡＢＴ－３４８)、ＪＡＫ－２阻害剤(例えば、ＩＮＣＢ０１８４２４)、低酸素活性化プロドラッグ(例えば、ＴＨ－３０２)、パクリタキセルまたはパクリタキセル薬剤、ＨＳＰ９０阻害剤、ＡＫＴ阻害剤(例えば、ＭＫ２２０６)、ＨＭＧ－ＣｏＡ阻害剤(例えば、シンバスタチン)、ＧＮＫＧ１８６、放射線療法、骨髄移植、幹細胞移植およびこれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。

【０７９５】

急性リンパ性白血病(ＡＬＬ)の処置のために、ここに記載する組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子、単独または他の免疫調節剤(例えば、抗ＬＡＧ－３、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせとの組み合わせ物において使用するのに適当な治療の例は、化学療法剤(例えば、プレドニゾロン、デキサメサゾン、ビンクリスチン、アスパラギナーゼ、ダウノルビシン、シクロホスファミド、シタラビン、エトポシド、チオグアニン、メルカプトプリン、クロファラビン、リポソームアナマイシン、ブスルファン、エトポシド、カペシタビン、デシタビン、アザシチジン、トポテカン、テモゾロミド)、チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、ＢＣＲ／ＡＢＬ阻害剤(例えば、イマチニブ、ニロチニブ)、ＯＮ　０１９１０.Ｎａ、多キナーゼ阻害剤(例えば、ソラフェニブ))、ＣＤ－２０標的剤(例えば、リツキシマブ)、ＣＤ５２標的剤(例えば、アレムツズマブ)、ＨＳＰ９０阻害剤(例えば、ＳＴＡ－９０９０)、ｍＴＯＲ阻害剤(例えば、エベロリムス、ラパマイシン)、ＪＡＫ－２阻害剤(例えば、ＩＮＣＢ０１８４２４)、ＨＥＲ２／ｎｅｕ受容体阻害剤(例えば、トラスツズマブ)、プロテアソーム阻害剤(例えば、ボルテゾミブ)、メトトレキサート、アスパラギナーゼ、ＣＤ－２２標的剤(例えば、エピラツズマブ、イノツズマブ)、免疫療法(例えば、自己サイトカイン誘発キラー細胞(ＣＩＫ)、ＡＨＮ－１２)、ブリナツモマブ、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤(例えば、ＵＣＮ－０１)、ＣＤ４５標的剤(例えば、ＢＣ８)、ＭＤＭ２アンタゴニスト(例えば、ＲＯ５０４５３３７)、免疫毒素(例えば、ＣＡＴ－８０１５、ＤＴ２２１９ＡＲＬ)、ＨＤＡＣ阻害剤(例えば、ＪＮＪ－２６４８１５８５)、ＪＶＲＳ－１００、パクリタキセルまたはパクリタキセル薬剤、ＳＴＡＴ３阻害剤(例えば、ＯＰＢ－３１１２１)、ＰＡＲＰ阻害剤(例えば、ベリパリブ)、ＥＺＮ－２２８５、放射線療法、ステロイド、骨髄移植、幹細胞移植またはこれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。

【０７９６】

急性骨髄性白血病(ＡＭＬ)の処置のために、ここに記載する組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子、単独または他の免疫調節剤(例えば、抗ＬＡＧ－３、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせとの組み合わせ物において使用するのに適当な治療の例は、化学療法剤(例えば、シタラビン、ダウノルビシン、イダルビシン、クロファラビン、デシタビン、ボサロキシン、アザシチジン、クロファラビン、リバビリン、ＣＰＸ－３５１、トレオスルファン、エラシタラビン、アザシチジン)、チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、ＢＣＲ／ＡＢＬ阻害剤(例えば、イマチニブ、ニロチニブ)、ＯＮ　０１９１０.Ｎａ、多キナーゼ阻害剤(例えば、ミドスタウリン、ＳＵ　１１２４８、キザルチニブ、ソラフェニブ))、免疫毒素(例えば、ゲムツズマブオゾガマイシン)、ＤＴ３８８ＩＬ３融合体タンパク質、ＨＤＡＣ阻害剤(例えば、ボリノスタット、ＬＢＨ５８９)、プレリキサホル、ｍＴＯＲ阻害剤(例えば、エベロリムス)、ＳＲＣ阻害剤(例えば、ダサチニブ)、ＨＳＰ９０阻害剤(例えば、ＳＴＡ－９０９０)、レチノイド(例えば

、ベキサロテン、オーロラキナーゼ阻害剤(例えば、ＢＩ　８１１２８３)、ＪＡＫ－２阻害剤(例えば、ＩＮＣＢ０１８４２４)、Ｐｏｌｏ様キナーゼ阻害剤(例えば、ＢＩ　６７２７)、セネルセン、ＣＤ４５標的剤(例えば、ＢＣ８)、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤(例えば、ＵＣＮ－０１)、ＭＤＭ２アンタゴニスト(例えば、ＲＯ５０４５３３７)、ｍＴＯＲ阻害剤(例えば、エベロリムス)、ＬＹ５７３６３６－ナトリウム、ＺＲｘ－１０１、ＭＬＮ４９２４、レナリドマイド、免疫療法(例えば、ＡＨＮ－１２)、ヒスタミンジヒドロクロライド、放射線療法、骨髄移植、幹細胞移植およびこれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。

【０７９７】

多発性骨髄腫(ＭＭ)の処置のために、ここに記載する組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子、単独または他の免疫調節剤(例えば、抗ＬＡＧ－３、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせとの組み合わせ物において使用するのに適当な治療の例は、化学療法剤(例えば、メルファラン、アミホスチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、クロファラビン、ベンダムスチン、フルダラビン、アドリアマイシン、ＳｙＢ　Ｌ－０５０１)、サリドマイド、レナリドマイド、デキサメサゾン、プレドニゾン、ポマリドミド、プロテアソーム阻害剤(例えば、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、ＭＬＮ９７０８)、癌ワクチン(例えば、ＧＶＡＸ)、ＣＤ－４０標的剤(例えば、ＳＧＮ－４０、ＣＨＩＲ－１２.１２)、ペリホシン、ゾレドロン酸、免疫療法(例えば、ＭＡＧＥ－Ａ３、ＮＹ－ＥＳＯ－１、ＨｕＭａｘ－ＣＤ３８)、ＨＤＡＣ阻害剤(例えば、ボリノスタット、ＬＢＨ５８９、ＡＲ－４２)、アプリジン、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤(例えば、ＰＤ－０３３２９９１、ディナシクリブ)、三酸化ヒ素、ＣＢ３３０４、ＨＳＰ９０阻害剤(例えば、ＫＷ－２４７８)、チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、ＥＧＦＲ阻害剤(例えば、セツキシマブ)、多キナーゼ阻害剤(例えば、ＡＴ９２８３))、ＶＥＧＦ阻害剤(例えば、ベバシズマブ)、プレリキサホル、ＭＥＫ阻害剤(例えば、ＡＺＤ６２４４)、ＩＰＨ２１０１、アトルバスタチン、免疫毒素(例えば、ＢＢ－１０９０１)、ＮＰＩ－００５２、放射免疫治療(例えば、イットリウムＹ　９０イブリツモマブチウキセタン)、ＳＴＡＴ３阻害剤(例えば、ＯＰＢ－３１１２１)、ＭＬＮ４９２４、オーロラキナーゼ阻害剤(例えば、ＥＮＭＤ－２０７６)、ＩＭＧＮ９０１、ＡＣＥ－０４１、ＣＫ－２阻害剤(例えば、ＣＸ－４９４５)、放射線療法、骨髄移植、幹細胞移植およびこれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。

【０７９８】

前立腺癌の処置に、ここに記載する組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子、単独または他の免疫調節剤(例えば、抗ＬＡＧ－３、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせとの組み合わせ物において使用するのに適当な治療の例は、化学療法剤(例えば、ドセタキセル、カルボプラチン、フルダラビン)、アビラテロン、ホルモン療法(例えば、フルタミド、ビカルタミド、ニルタミド、シプロテロンアセテート、ケトコナゾール、アミノグルテチミド、アバレリクス、デガレリクス、リュープロリド、ゴセレリン、トリプトレリン、ブセレリン)、チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、デュアルキナーゼ阻害剤(例えば、ラパチニブ)、多キナーゼ阻害剤(例えば、ソラフェニブ、スニチニブ))、ＶＥＧＦ阻害剤(例えば、ベバシズマブ)、ＴＡＫ－７００、癌ワクチン(例えば、ＢＰＸ－１０１、ＰＥＰ２２３)、レナリドマイド、ＴＯＫ－００１、ＩＧＦ－１受容体阻害剤(例えば、シズツムマブ)、ＴＲＣ１０５、オーロラＡキナーゼ阻害剤(例えば、ＭＬＮ８２３７)、プロテアソーム阻害剤(例えば、ボルテゾミブ)、ＯＧＸ－０１１、放射免疫療法(例えば、ＨｕＪ５９１－ＧＳ)、ＨＤＡＣ阻害剤(例えば、バルプロ酸、ＳＢ９３９、ＬＢＨ５８９)、ヒドロキシクロロキン、ｍＴＯＲ阻害剤(例えば、エベロリムス)、ドビチニブ乳酸塩、ジインドリルメタン、エファビレンツ、ＯＧＸ－４２７、ゲニステイン、ＩＭＣ－３Ｇ３、バフェチニブ、ＣＰ－６７５,２０６、放射線療法、手術またはこれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。

【０７９９】

ＨＮＳＣＣの処置のための、ここに記載する組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗

ＰＤ－１抗体分子、単独または他の免疫調節剤(例えば、抗ＬＡＧ－３、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせとの組み合わせ物において使用するのに適当な治療の例は、ここに記載する化合物Ａ８(またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１０／０２９０８２号に記載の化合物)およびセツキシマブ(例えば、アービタックス、ＢＭＳにより上市)の一方または両方を含むが、これらに限定されない。ある実施態様において、治療(例えば、化合物Ａ８またはＡ８に関連する化合物)はＰＩ３Ｋモジュレーター、例えば、ＰＩ３Ｋ阻害剤である。ある実施態様において、治療(例えば、セツキシマブ)は、ＥＧＦＲを調節、例えば阻害する。ある実施態様において、癌は、対照細胞または参照値と比較して、ＰＩ３ＫまたはＥＧＦＲのレベルまたは活性が高い、または高いと同定される。

【０８００】

胃癌、例えば、ＭＳＩ高および／またはＥＢＶ＋胃癌の処置のための、ここに記載する組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子、単独または他の免疫調節剤(例えば、抗ＬＡＧ－３、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせとの組み合わせ物において使用するのに適当な治療の例は、ここに記載する化合物Ａ８(またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１０／０２９０８２号に記載の化合物)を含む。ある実施態様において、治療(例えば、化合物Ａ８またはＡ８に関連する化合物)は、ＰＩ３Ｋモジュレーター、例えば、ＰＩ３Ｋ阻害剤である。ある実施態様において、癌は、対照細胞または参照値と比較して、ＰＩ３Ｋのレベルまたは活性が高い、または高いと同定される。

【０８０１】

胃癌、例えば、ＭＳＩ高および／またはＲＮＦ４３不活性化胃癌の処置のための、ここに記載する組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子、単独または他の免疫調節剤(例えば、抗ＬＡＧ－３、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせとの組み合わせ物において使用するのに適当な治療の例は、ここに記載する化合物Ａ２８(またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１０／１０１８４９号に記載の化合物)を含むが、これに限定されない。ある実施態様において、治療(例えば、化合物Ａ２８またはＡ２８に関連する化合物)は、porcupineのモジュレーター、例えば、阻害剤である。ある実施態様において、癌は、対照細胞または参照値と比較して、porcupineのレベルまたは活性が高い、または高いと同定される。

【０８０２】

ＧＩ間質腫瘍(ＧＩＳＴ)の処置のための、ここに記載する組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子、単独または他の免疫調節剤(例えば、抗ＬＡＧ－３、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせとの組み合わせ物において使用するのに適当な治療の例は、ここに記載する化合物Ａ１６(またはＰＣＴ公開ＷＯ１９９９／００３８５４号に記載の化合物)を含むが、これに限定されない。ある実施態様において、治療(例えば、化合物Ａ１６またはＡ１６に関連する化合物)は、チロシンキナーゼのモジュレーター、例えば、阻害剤である。ある実施態様において、癌は、チロシンキナーゼのレベルまたは活性が高い、または高いと決定される。

【０８０３】

ＮＳＣＬＣ、例えば、扁平上皮または腺癌の処置のための、ここに記載する組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子、単独または他の免疫調節剤(例えば、抗ＬＡＧ－３、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせとの組み合わせ物において使用するのに適当な治療の例は、ここに記載する化合物Ａ１７(またはＵＳ特許７,７６７,６７５号および８,４２０,６４５号に記載の化合物)およびここに記載する化合物Ａ２３(またはＰＣＴ公開ＷＯ２００３／０７７９１４号に記載の化合物)の一方または両方を含むが、これらに限定されない。ある実施態様において、化合物(例えば、化合物Ａ１７またはＡ１７に関連する化合物)は、ｃ－ＭＥＴを調節、例えば阻害する。ある実施態様において、化合物(例えば、化合物Ａ２３またはＡ２３に関連する化合物)は、Ａｌｋを調節、例えば阻害する。ある実施態様において、癌は、ｃ－ＭＥＴまたはＡｌｋの一方または両方のレベルまたは活性が高い、または高いと同定される。ある実施態様において、癌ＥＧＦＲは、ＥＧＦＲに変異を有するまたは有するとして同定される。

【０８０４】
黒色腫(例えば、ＮＲＡＳ黒色腫)の処置のための、ここに記載する組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子、単独または他の免疫調節剤(例えば、抗ＬＡＧ－３、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせとの組み合わせ物において使用するのに適当な治療の例は、ここに記載の化合物Ａ２４(または米国特許８,４１５,３５５号および８,６８５,９８０号に記載の化合物)およびここに記載の化合物Ａ３４(またはＰＣＴ公開ＷＯ２００３／０７７９１４号に記載の化合物)の一方または両方を含むが、これらに限定されない。ある実施態様において、化合物(例えば、化合物Ａ２４またはＡ２４に関連する化合物)は、ＪＡＫおよびＣＤＫ４／６の１以上を調節、例えば阻害する。ある実施態様において、化合物(例えば、化合物Ａ３４またはＡ３４に関連する化合物)は、ＭＥＫを調節、例えば阻害する。ある実施態様において、癌は、対照細胞または参照値と比較して、ＪＡＫ、ＣＤＫ４／６およびＭＥＫの１以上のレベルまたは活性が高い、または高いと同定される。

【０８０５】
黒色腫(例えば、ＮＲＡＳ黒色腫)の処置のために、ここに記載する組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子、単独または他の免疫調節剤(例えば、抗ＬＡＧ－３、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせとの組み合わせ物において使用するのに適当な治療の例は、ここに記載する化合物Ａ２９(またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１１／０２５９２７号に記載の化合物)およびここに記載の化合物Ａ３４(またはＰＣＴ公開ＷＯ２００３／０７７９１４号に記載の化合物)の一方または両方を含むが、これらに限定されない。ある実施態様において、化合物(例えば、化合物Ａ２９またはＡ２９に関連する化合物)は、ＢＲＡＦを調節、例えば阻害する。ある実施態様において、化合物(例えば、化合物Ａ３４またはＡ３４に関連する化合物)は、ＭＥＫを調節、例えば阻害する。ある実施態様において、癌は、対照細胞または参照値と比較して、ＢＲＡＦおよびＭＥＫの一方または両方のレベルまたは活性が高い、または高いと同定される。

【０８０６】
扁平上皮ＮＳＣＬＣの処置のために、ここに記載する組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子、単独または他の免疫調節剤(例えば、抗ＬＡＧ－３、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせとの組み合わせ物において使用するのに適当な治療の例は、ここに記載する化合物Ａ５(またはＵＳ特許８,５５２,００２号に記載の化合物)を含むが、これに限定されない。ある実施態様において、化合物(例えば、化合物Ａ５またはＡ５に関連する化合物)は、ＦＧＦＲを調節、例えば阻害する。ある実施態様において、癌は、対照細胞または参照値と比較して、ＦＧＦＲのレベルまたは活性が高い、または高いと同定される。

【０８０７】
結腸直腸癌の処置のために、ここに記載する組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子、単独または他の免疫調節剤(例えば、抗ＬＡＧ－３、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)と組み合わせとの組み合わせ物において使用するのに適当な治療の例は、ここに記載する化合物Ａ２９(またはａ化合物ＰＣＴ公開ＷＯ２０１１／０２５９２７)およびセツキシマブ(例えば、アービタックス、ＢＭＳにより上市)の一方または両方を含むが、これらに限定されない。ある実施態様において、治療(例えば、化合物Ａ２９またはＡ２９に関連する化合物)は、ＢＲＡＦを調節、例えば阻害する。ある実施態様において、治療(例えば、セツキシマブ)は、ＥＧＦＲを調節、例えば阻害する。ある実施態様において、癌は、対照細胞または参照値と比較して、ＢＲＡＦまたはＥＧＦＲのレベルまたは活性が高い、または高いと同定される。

【０８０８】
本発明はまた、化合物Ａ８、セツキシマブおよびここに記載する組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子(場合によりＴＩＭ－３抗体分子またはＬＡＧ－３抗体分子と組み合わせて)との組み合わせ物で癌を処置する方法も提供する。ある実施態様において、患者は、まず、化合物Ａ８およびセツキシマブで処置される。この処置は、

一定期間、例えば、予め決定した期間、例えば、約１ヶ月、２ヶ月、４ヶ月、６ヶ月、８ヶ月、１０ヶ月または１２ヶ月継続される。次に、ＰＤ－１抗体分子(場合によりＴＩＭ－３抗体分子またはＬＡＧ－３抗体分子と組み合わせて)が投与される。ＰＤ－１抗体を、場合により、セツキシマブと組み合わせて投与してよい。

【０８０９】

ある実施態様において、患者を、まず化合物Ａ８、セツキシマブおよびＰＤ－１抗体分子(場合によりＴＩＭ－３抗体分子またはＬＡＧ－３抗体分子と組み合わせて)の全３主で処置する。この処置は、一定期間、例えば、予め決定した期間、例えば、約６ヶ月、８ヶ月、１０ヶ月または１２ヶ月継続される。次に、化合物Ａ８および／またはセツキシマブを、維持期がＰＤ－１抗体分子(例えば、単剤療法としてまたはＴＩＭ－３抗体分子またはＬＡＧ－３抗体分子と組み合わせて)での処置を含むが、化合物Ａ８またはセツキシマブを含まないように、漸減させ得る。

【０８１０】

他の実施態様において、３化合物(化合物Ａ８、セツキシマブおよびＰＤ－１抗体分子、場合によりＴＩＭ－３抗体分子またはＬＡＧ－３抗体分子と組み合わせて)を、処置の開始時に逐次的に投与する。例えば、化合物Ａ８およびセツキシマブを、上記のとおり、まず投与してよい。次に、ＰＤ－１抗体分子(場合によりＴＩＭ－３抗体分子またはＬＡＧ－３抗体分子と組み合わせて)をレジメンに加える。次に、化合物Ａ８および／またはセツキシマブを、上記のとおり、漸減してよい。

【０８１１】

３(またはそれ以上の)薬剤レジメンの用量の例は次のとおりである。ＰＤ－１抗体分子を、例えば、約１～４０mg／kg、例えば、１～３０mg／kg、例えば、約５～２５mg／kg、約１０～２０mg／kg、約１～５mg／kgまたは約３mg／kgの用量で投与してよい。ある実施態様において、化合物Ａ８を約２００～３００mg、３００～４００mgまたは２００～４００mgの用量で投与する。ある実施態様において、セツキシマブを、１２０分静脈内点滴として４００mg／m^2の初期用量で投与し、続いて、２５０mg／m^2を毎週６０分にわたり点滴する。ある実施態様において、化合物Ａ８、セツキシマブおよびＰＤ－１抗体分子の１以上を、単剤療法としてその薬剤が一般に投与されるより低い用量で、例えば、単剤療法としてその薬剤が一般に投与されるより約０～１０％、１０～２０％、２０～３０％、３０～４０％、４０～５０％、５０～６０％、６０～７０％、７０～８０％または８０～９０％低い用量で投与する。ある実施態様において、化合物Ａ８、セツキシマブおよびＰＤ－１抗体分子の１以上が、本段落に記載したこれら薬剤の用量より低い用量で投与される。ある実施態様において、阻害、例えば、増殖阻害の達成に必要な化合物Ａ８の濃度は、化合物Ａ８をセツキシマブおよびＰＤ－１抗体分子の一方または両方と組み合わせて投与したとき、化合物Ａ８を個別に投与するときより低い。ある実施態様において、阻害、例えば、増殖阻害達成に必要なセツキシマブの濃度は、セツキシマブを、化合物Ａ８およびＰＤ－１抗体分子の一方または両方と組み合わせて投与したとき、セツキシマブを個別に投与するときより低い。ある実施態様において、阻害、例えば、増殖阻害達成に必要なＰＤ－１抗体分子の濃度は、ＰＤ－１抗体分子を、セツキシマブおよび化合物Ａ８の一方または両方と組み合わせて投与したとき、ＰＤ－１抗体分子を個別に投与するときより低い。

【０８１２】

さらにここに開示されるのは、抗ＰＤ－１抗体分子を、単独でまたは他の免疫調節剤(例えば、抗ＬＡＧ－３、抗ＰＤ－Ｌ１または抗ＴＩＭ－３抗体分子)および標的化抗癌剤、例えば、１以上のタンパク質を標的とする薬剤と組み合わせて、癌を処置する抗体で癌を処置する方法ある。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子(および場合により他の免疫調節剤)をまず投与し、標的化抗癌剤を次に投与する。抗ＰＤ－１抗体分子および標的化抗癌剤の投与間隔の長さは、例えば、１０分、２０分または３０分、１時間、２時間、４時間、６時間または１２時間または１日、２日、３日、４日、５日、６日または７日またはこの範囲内の任意の間隔であり得る。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分

子を、一定期間にわたり反復投与し(例えば、１日、２日、３日、４日、５日または６日または１週、２週、４週、８週、１２週、１６週または２０週またはこの範囲内の任意の間隔)、その後標的化抗癌剤が投与される。他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子および標的化抗癌剤は、実質的に同時に投与される。

【０８１３】

感染症

本発明の他の方法は、特定の毒素または病原体に曝されている患者の処置に使用される。従って、本発明の他の態様は、対象が感染性疾患について処置されるように、対象にここに開示する組み合わせ物、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を投与することを含む、対象における感染性疾患を処置する方法を提供する。

【０８１４】

感染(例えば、急性および／または慢性)の処置において、抗ＰＤ－１抗体分子の投与を、感染に対する天然宿主免疫防衛に加えてまたはその代わりに、慣用の処置と組み合わせ得る。感染に対する天然宿主免疫防衛は、炎症、発熱、抗体介在宿主防御、リンホカイン分泌および細胞毒性Ｔ細胞(特にウイルス感染中)を含むＴリンパ球介在宿主防衛、補体介在溶解およびオプソニン化(促進された食作用)および食作用を含むが、これらに限定されない。抗ＰＤ－１抗体分子が、機能不全Ｔ細胞を再活性化する能力は、慢性感染、特に細胞介在免疫が完全回復に重要であるものの処置に有用である。

【０８１５】

上記の腫瘍への適用に類似して、抗体介在ＰＤ－１遮断を単独でまたはアジュバントとして、ワクチンと組み合わせて使用して、病原体、毒素および自己抗原に対する免疫応答を刺激し得る。この治療手法が特に有用であり得る病原体の例は、現在有効なワクチンがない病原体または慣用のワクチンが完全に有効とはいえない病原体を含む。これらは、ＨＩＶ、肝炎(Ａ、ＢおよびＣ)、インフルエンザ、ヘルペス、ジアルジア、マラリア、リーシュマニア、スタフィロコッカス・アウレウス、シュードモナス・エルジノーサを含むが、これらに限定されない。ＰＤ－１遮断は、感染の時間と共に改変された抗原を提示する、ＨＩＶのような因子による確立された感染に特に有用である。これらの新規エピトープは、抗ヒトＰＤ－１投与時外来として認識され、それ故に、ＰＤ－１を介する負のシグナルにより弱められない強いＴ細胞応答を惹起する。

【０８１６】

付加的組み合わせ治療

ここに開示する組み合わせ物、例えば、ＰＤ－１抗体分子と、１以上のさらなる治療との組み合わせ物をここに提供する。このセクションにおける組み合わせ物の多くが癌の処置に有用であるが、他の適応症も記載する。このセクションは、場合により１以上の免疫調節剤(例えば、抗ＴＩＭ－３抗体分子、抗ＬＡＧ－３抗体分子または抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子)と組み合わせた、１以上の免疫調節剤(例えば、抗ＴＩＭ－３抗体分子、抗ＬＡＧ－３抗体分子または抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子)と、表７に記載のする薬剤の１以上の組み合わせ物に焦点を絞る。下記組み合わせ物において、ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は

(ａ)配列番号４のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号５のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含む重鎖可変領域(ＶＨ)；および配列番号１３のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１４のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３３のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(ＶＬ)；

(ｂ)配列番号１から選択されるＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号２のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＨ；および配列番号１０のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１１のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３２のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＬ；

(ｃ)配列番号２２４のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号５のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＨ；および配列番号１３のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１４のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３３の

ＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＬ；または
(ｄ)配列番号２２４のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号２のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＨ；および配列番号１０のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１１のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３２のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＬ
を含む。

【０８１７】

下記組み合わせ物において、他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、(ｉ)配列番号１、配列番号４または配列番号２２４から選択されるＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号２または配列番号５のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含む重鎖可変領域(ＶＨ)；および(ii)配列番号１０または配列番号１３のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１１または配列番号１４のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３２または配列番号３３のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(ＶＬ)を含む。

【０８１８】

ある実施態様において、組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、ＰＫＣ阻害剤、ソトラスタウリン(化合物Ａ１)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００５／０３９５４９号に開示の化合物と組み合わせて、障害、例えば、ここに記載する障害の処置に使用する。ある実施態様において、ＰＫＣ阻害剤はソトラスタウリン(化合物Ａ１)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００５／０３９５４９号に開示の化合物である。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子をソトラスタウリン(化合物Ａ１)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００５／０３９５４９号に記載の化合物と組み合わせて、癌、黒色腫、非ホジキンリンパ腫、炎症性腸疾患、移植片拒絶、眼障害または乾癬のような障害の処置に使用する。

【０８１９】

ある実施態様において、ソトラスタウリン(化合物Ａ１)を、約２０～６００mg、例えば、約２００～約６００mg、約５０mg～約４５０mg、約１００mg～４００mg、約１５０mg～３５０mgまたは約２００mg～３００mg、例えば、約５０mg、１００mg、１５０mg、２００mg、３００mg、４００mg、５００mgまたは６００mgの用量で投与する。投与スケジュールは、例えば、隔日から連日、１日２回または３回まで変わり得る。

【０８２０】

ある実施態様において、組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、ＢＣＲ－ＡＢＬ阻害剤、タシグナ(化合物Ａ２)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００４／００５２８１号に開示の化合物と組み合わせて、障害、例えば、ここに記載する障害の処置に使用する。ある実施態様において、ＢＣＲ－ＡＢＬ阻害剤はタシグナまたはＰＣＴ公開ＷＯ２００４／００５２８１号に開示の化合物である。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子をタシグナ(化合物Ａ２)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００４／００５２８１号に記載の化合物と組み合わせて、リンパ性白血病、パーキンソン病、神経学的癌、黒色腫、消化性／消化器癌、結腸直腸癌、骨髄性白血病、頭頸部癌または肺高血圧のような障害の処置に使用する。

【０８２１】

ある実施態様において、ＢＣＲ－ＡＢＬ阻害剤またはタシグナを、約３００mg(例えば、新たに診断されたＰｈ＋　ＣＭＬ－ＣＰに対して、例えば、１日２回)または例えば、耐性または不耐容Ｐｈ＋　ＣＭＬ－ＣＰおよびＣＭＬ－ＡＰに対して、約４００mg、例えば、１日２回の用量で投与する。ＢＣＲ－ＡＢＬ阻害剤または化合物Ａ２を、約３００～４００mgの用量で投与する。

【０８２２】

他の実施態様において、組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、５－(２,４－ジヒドロキシ－５－イソプロピルフェニル)－Ｎ－エチル－４－(４－(モルホリノメチル)フェニル)イソキサゾール－３－カルボキサミド(化

合物Ａ３)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１０／０６０９３７号またはＷＯ２００４／０７２０５１号に開示の化合物のようなＨＳＰ９０阻害剤と組み合わせて、障害、例えば、ここに記載する障害の処置に使用する。ある実施態様において、ＨＳＰ９０阻害剤は５－(２,４－ジヒドロキシ－５－イソプロピルフェニル)－Ｎ－エチル－４－(４－(モルホリノメチル)フェニル)イソキサゾール－３－カルボキサミド(化合物Ａ３)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１０／０６０９３７号またはＷＯ２００４／０７２０５１号に開示の化合物である。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子を、５－(２,４－ジヒドロキシ－５－イソプロピルフェニル)－Ｎ－エチル－４－(４－(モルホリノメチル)フェニル)イソキサゾール－３－カルボキサミド(化合物Ａ３)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１０／０６０９３７号またはＷＯ２００４／０７２０５１号に記載の化合物と組み合わせて、癌、多発性骨髄腫、非小細胞肺癌、リンパ腫、胃癌、乳癌、消化性／消化器癌、膵臓癌、結腸直腸癌、固形腫瘍または造血障害のような障害の処置に使用する。

【０８２３】

他の実施態様において、組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、ＰＩ３Ｋおよび／またはｍＴＯＲの阻害剤、ダクトリシブ(化合物Ａ４)または８－(６－メトキシ－ピリジン－３－イル)－３－メチル－１－(４－ピペラジン－１－イル－３－トリフルオロメチル－フェニル)－１,３－ジヒドロ－イミダゾ[４,５－ｃ]キノリン－２－オン(化合物Ａ４１)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００６／１２２８０６号に開示の化合物と組み合わせて、障害、例えば、ここに記載する障害の処置に使用する。ある実施態様において、ＰＩ３Ｋおよび／またはｍＴＯＲ阻害剤は、ダクトリシブ(化合物Ａ４)、８－(６－メトキシ－ピリジン－３－イル)－３－メチル－１－(４－ピペラジン－１－イル－３－トリフルオロメチル－フェニル)－１,３－ジヒドロ－イミダゾ[４,５－ｃ]キノリン－２－オン(化合物Ａ４１)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００６／１２２８０６号に開示の化合物である。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子を、ダクトリシブ(化合物Ａ４)、８－(６－メトキシ－ピリジン－３－イル)－３－メチル－１－(４－ピペラジン－１－イル－３－トリフルオロメチル－フェニル)－１,３－ジヒドロ－イミダゾ[４,５－ｃ]キノリン－２－オン(化合物Ａ４１)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００６／１２２８０６号に記載の化合物と組み合わせて使用して、癌、前立腺癌、白血病(例えば、リンパ性白血病)、乳癌、脳癌、膀胱癌、膵臓癌、腎癌、固形腫瘍または肝臓癌のような障害の処置に使用する。

【０８２４】

他の実施態様において、組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、ＦＧＦＲ阻害剤、３－(２,６－ジクロロ－３,５－ジメトキシフェニル)－１－(６－((４－(４－エチルピペラジン－１－イル)フェニル)アミノ)ピリミジン－４－イル)－１－メチル尿素(化合物Ａ５)または米国特許８,５５２,００２号に開示の化合物と組み合わせて、障害、例えば、ここに記載する障害の処置に使用する。ある実施態様において、ＦＧＦＲ阻害剤は、３－(２,６－ジクロロ－３,５－ジメトキシフェニル)－１－(６－((４－(４－エチルピペラジン－１－イル)フェニル)アミノ)ピリミジン－４－イル)－１－メチル尿素(化合物Ａ５)または米国特許８,５５２,００２号に開示の化合物である。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子を、化合物Ａ５またはＵＳ８,５５２,００２号に記載の化合物と組み合わせて、消化性／消化器癌、血液癌または固形腫瘍のような障害の処置に使用する。

【０８２５】

ある実施態様において、ＦＧＦＲ阻害剤または３－(２,６－ジクロロ－３,５－ジメトキシフェニル)－１－(６－((４－(４－エチルピペラジン－１－イル)フェニル)アミノ)ピリミジン－４－イル)－１－メチル尿素(化合物Ａ５)を、約１００～１２５ｍｇ(例えば、１日あたり)、例えば、約１００ｍｇまたは約１２５ｍｇの用量で投与する。

【０８２６】

他の実施態様において、組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、ＰＩ３Ｋ阻害剤、ブパルリシブ(化合物Ａ６)またはＰＣＴ公開ＷＯ

２００７／０８４７８６号に開示の化合物と組み合わせて、障害、例えば、ここに記載する障害の処置に使用する。ある実施態様において、ＰＩ３Ｋ阻害剤はブパルリシブ(化合物Ａ６)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／０８４７８６号に開示の化合物である。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子を、ブパルリシブ(化合物Ａ６)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／０８４７８６号に開示の化合物と組み合わせて、前立腺癌、非小細胞肺癌、内分泌癌、白血病、卵巣癌、黒色腫、膀胱癌、乳癌、女性生殖器系癌、消化性／消化器癌、結腸直腸癌、多形神経膠芽腫、固形腫瘍、非ホジキンリンパ腫、造血障害または頭頸部癌のような障害の処置に使用する。

【０８２７】

ある実施態様において、ＰＩ３Ｋ阻害剤またはブパルリシブ(化合物Ａ６)を、約１００mg(例えば、１日あたり)の用量で投与する。

【０８２８】

他の実施態様において、組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、ＦＧＦＲ阻害剤、８－(２,６－ジフルオロ－３,５－ジメトキシフェニル)－Ｎ－(４－((ジメチルアミノ)メチル)－１Ｈ－イミダゾール－２－イル)キノキサリン－５－カルボキサミド(化合物Ａ７)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００９／１４１３８６号に開示の化合物と組み合わせて、障害、例えば、ここに記載する障害の処置に使用する。ある実施態様において、ＦＧＦＲ阻害剤は８－(２,６－ジフルオロ－３,５－ジメトキシフェニル)－Ｎ－(４－((ジメチルアミノ)メチル)－１Ｈ－イミダゾール－２－イル)キノキサリン－５－カルボキサミド(化合物Ａ７)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００９／１４１３８６号に開示の化合物である。ある実施態様において、ＦＧＦＲ阻害剤は８－(２,６－ジフルオロ－３,５－ジメトキシフェニル)－Ｎ－(４－((ジメチルアミノ)メチル)－１Ｈ－イミダゾール－２－イル)キノキサリン－５－カルボキサミド(化合物Ａ７)である。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子を、８－(２,６－ジフルオロ－３,５－ジメトキシフェニル)－Ｎ－(４－((ジメチルアミノ)メチル)－１Ｈ－イミダゾール－２－イル)キノキサリン－５－カルボキサミド(化合物Ａ７)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００９／１４１３８６号に開示の化合物と組み合わせて、血管形成により特徴付けられる癌のような障害の処置に使用する。

【０８２９】

ある実施態様において、ＦＧＦＲ阻害剤または８－(２,６－ジフルオロ－３,５－ジメトキシフェニル)－Ｎ－(４－((ジメチルアミノ)メチル)－１Ｈ－イミダゾール－２－イル)キノキサリン－５－カルボキサミド(化合物Ａ７)を、例えば、約３mg～約５ｇ、より好ましくは約１０mg～約１.５ｇ／人／日の用量で、場合により、例えば、同量でよい１～３の単一用量に分けて投与する。

【０８３０】

他の実施態様において、組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、ＰＩ３Ｋ阻害剤、(Ｓ)－Ｎ１－(４－メチル－５－(２－(１,１,１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル)ピリジン－４－イル)チアゾール－２－イル)ピロリジン－１,２－ジカルボキサミド(化合物Ａ８)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１０／０２９０８２号に開示の化合物と組み合わせて、障害、例えば、ここに記載する障害を処置する。ある実施態様において、ＰＩ３Ｋ阻害剤は(Ｓ)－Ｎ１－(４－メチル－５－(２－(１,１,１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル)ピリジン－４－イル)チアゾール－２－イル)ピロリジン－１,２－ジカルボキサミド(化合物Ａ８)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１０／０２９０８２号に開示の化合物である。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子を、(Ｓ)－Ｎ１－(４－メチル－５－(２－(１,１,１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル)ピリジン－４－イル)チアゾール－２－イル)ピロリジン－１,２－ジカルボキサミド(化合物Ａ８)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１０／０２９０８２号に開示の化合物と組み合わせて、胃癌、乳癌、膵臓癌、消化性／消化器癌、固形腫瘍および頭頸部癌のような障害の処置に使用する。

【０８３１】

ある実施態様において、ＰＩ３Ｋ阻害剤または(Ｓ)－Ｎ１－(４－メチル－５－(２－(１,１,１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル)ピリジン－４－イル)チアゾール－２－イル)ピロリジン－１,２－ジカルボキサミド(化合物Ａ８)を、約１５０～３００、２００～３００mg、２００～４００mgまたは３００～４００mg(例えば、１日あたり)、例えば、約２００、３００または４００mgの用量で投与する。

【０８３２】

他の実施態様において、組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、チトクロムＰ４５０阻害剤(例えば、ＣＹＰ１７阻害剤)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１０／１４９７５５号に開示の化合物と組み合わせて、障害、例えば、ここに記載する障害の処置に使用する。ある実施態様において、チトクロムＰ４５０阻害剤(例えば、ＣＹＰ１７阻害剤)はＰＣＴ公開ＷＯ２０１０／１４９７５５号に開示の化合物である。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子を、ＰＣＴ公開ＷＯ２０１０／１４９７５５号に開示の化合物と組み合わせて、前立腺癌の処置に使用する。

【０８３３】

他の実施態様において、組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、ＨＤＭ２阻害剤、(Ｓ)－１－(４－クロロフェニル)－７－イソプロポキシ－６－メトキシ－２－(４－(メチル(((１ｒ,４Ｓ)－４－(４－メチル－３－オキソピペラジン－１－イル)シクロヘキシル)メチル)アミノ)フェニル)－１,２－ジヒドロイソキノリン－３(４Ｈ)－オン(化合物Ａ１０)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１１／０７６７８６号に開示の化合物と組み合わせて、障害、例えば、ここに記載する障害の処置に使用する。ある実施態様において、ＨＤＭ２阻害剤は(Ｓ)－１－(４－クロロフェニル)－７－イソプロポキシ－６－メトキシ－２－(４－(メチル(((１ｒ,４Ｓ)－４－(４－メチル－３－オキソピペラジン－１－イル)シクロヘキシル)メチル)アミノ)フェニル)－１,２－ジヒドロイソキノリン－３(４Ｈ)－オン(化合物Ａ１０)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１１／０７６７８６号に開示の化合物である。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子を、(Ｓ)－１－(４－クロロフェニル)－７－イソプロポキシ－６－メトキシ－２－(４－(メチル(((１ｒ,４Ｓ)－４－(４－メチル－３－オキソピペラジン－１－イル)シクロヘキシル)メチル)アミノ)フェニル)－１,２－ジヒドロイソキノリン－３(４Ｈ)－オン(化合物Ａ１０)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１１／０７６７８６号に開示の化合物と組み合わせて、固形腫瘍のような障害の処置に使用する。

【０８３４】

ある実施態様において、ＨＤＭ２阻害剤または(Ｓ)－１－(４－クロロフェニル)－７－イソプロポキシ－６－メトキシ－２－(４－(メチル(((１ｒ,４Ｓ)－４－(４－メチル－３－オキソピペラジン－１－イル)シクロヘキシル)メチル)アミノ)フェニル)－１,２－ジヒドロイソキノリン－３(４Ｈ)－オン(化合物Ａ１０)を、約４００～７００mgの用量で投与し、例えば、週に３回、２週間投薬、３週間休薬で投与する。ある実施態様において、用量は、約４００mg、５００mg、６００mgまたは７００mg、約４００～５００mg、５００～６００mgまたは６００～７００mg、例えば、週３回投与である。

【０８３５】

他の実施態様において、組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、鉄キレート剤、デフェラシロクス(エクジェイドとしても既知；化合物Ａ１１)またはＰＣＴ公開ＷＯ１９９７／０４９３９５号に記載の化合物と組み合わせて、障害、例えば、ここに記載する障害の処置に使用する。ある実施態様において、鉄キレート剤はデフェラシロクスまたはＰＣＴ公開ＷＯ１９９７／０４９３９５号に記載の化合物である。ある実施態様において、鉄キレート剤はデフェラシロクス(化合物Ａ１１)である。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子を、デフェラシロクス(化合物Ａ１１)またはＰＣＴ公開ＷＯ１９９７／０４９３９５号に記載の化合物と組み合わせて、鉄過負荷、ヘモクロマトーシスまたは骨髄異形成の処置に使用する。

【０８３６】

他の実施態様において、組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を

含む組み合わせ物を、アロマターゼ阻害剤、レトロゾール(フェマーラとしても既知；化合物Ａ１２)またはＵＳ４,９７８,６７２号に開示の化合物と組み合わせて、障害、例えば、ここに記載する障害の処置に使用する。ある実施態様において、アロマターゼ阻害剤はレトロゾール(化合物Ａ１２)または米国特許４,９７８,６７２号に開示の化合物である。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子を、レトロゾール(化合物Ａ１２)または米国特許４,９７８,６７２号に開示の化合物と組み合わせて、癌、平滑筋肉腫、子宮内膜癌、乳癌、女性生殖器系癌またはホルモン欠乏のような障害の処置に使用する。

【０８３７】

他の実施態様において、組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、ＰＩ３Ｋ阻害剤、例えば、汎ＰＩ３Ｋ阻害剤、(４Ｓ,５Ｒ)－３－(２’－アミノ－２－モルホリノ－４’－(トリフルオロメチル)－[４,５’－ビピリミジン]－６－イル)－４－(ヒドロキシメチル)－５－メチルオキサゾリジン－２－オン(化合物Ａ１３)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１３／１２４８２６号に開示の化合物と組み合わせて、障害、例えば、ここに記載する障害の処置に使用する。ある実施態様において、ＰＩ３Ｋ阻害剤は(４Ｓ,５Ｒ)－３－(２’－アミノ－２－モルホリノ－４’－(トリフルオロメチル)－[４,５’－ビピリミジン]－６－イル)－４－(ヒドロキシメチル)－５－メチルオキサゾリジン－２－オン(化合物Ａ１３)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１３／１２４８２６号に開示の化合物である。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子を、(４Ｓ,５Ｒ)－３－(２’－アミノ－２－モルホリノ－４’－(トリフルオロメチル)－[４,５’－ビピリミジン]－６－イル)－４－(ヒドロキシメチル)－５－メチルオキサゾリジン－２－オン(化合物Ａ１３)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１３／１２４８２６号に開示の化合物と組み合わせて、癌または進行型固形腫瘍のような障害の処置に使用する。

【０８３８】

他の実施態様において、組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、ｐ５３阻害剤および／またはｐ５３／Ｍｄｍ２相互作用、(Ｓ)－５－(５－クロロ－１－メチル－２－オキソ－１,２－ジヒドロピリジン－３－イル)－６－(４－クロロフェニル)－２－(２,４－ジメトキシピリミジン－５－イル)－１－イソプロピル－５,６－ジヒドロピロロ[３,４－ｄ]イミダゾール－４(１Ｈ)－オン(化合物Ａ１４)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１３／１１１１０５号に開示の化合物と組み合わせて、障害、例えば、ここに記載する障害の処置に使用する。ある実施態様において、ｐ５３および／またはｐ５３／Ｍｄｍ２相互作用阻害剤は(Ｓ)－５－(５－クロロ－１－メチル－２－オキソ－１,２－ジヒドロピリジン－３－イル)－６－(４－クロロフェニル)－２－(２,４－ジメトキシピリミジン－５－イル)－１－イソプロピル－５,６－ジヒドロピロロ[３,４－ｄ]イミダゾール－４(１Ｈ)－オン(化合物Ａ１４)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１３／１１１１０５号に開示の化合物である。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子を、(Ｓ)－５－(５－クロロ－１－メチル－２－オキソ－１,２－ジヒドロピリジン－３－イル)－６－(４－クロロフェニル)－２－(２,４－ジメトキシピリミジン－５－イル)－１－イソプロピル－５,６－ジヒドロピロロ[３,４－ｄ]イミダゾール－４(１Ｈ)－オン(化合物Ａ１４)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１３／１１１１０５号に開示の化合物と組み合わせて、癌または軟組織肉腫のような障害の処置に使用する。

【０８３９】

他の実施態様において、組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、ＣＳＦ－１Ｒチロシンキナーゼ阻害剤、４－((２－(((１Ｒ,２Ｒ)－２－ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ベンゾ[ｄ]チアゾール－６－イル)オキシ)－Ｎ－メチルピコリンアミド(化合物Ａ１５)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００５／０７３２２４号に開示の化合物と組み合わせて、障害、例えば、ここに記載する障害の処置に使用する。ある実施態様において、ＣＳＦ－１Ｒチロシンキナーゼ阻害剤は４－((２－(((１Ｒ,２Ｒ)－２－ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ベンゾ[ｄ]チアゾール－６－イル)オキシ)－Ｎ－メチルピコリンアミド(化合物Ａ１５)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００５／０７３２２４号に開示の化合物である。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子を、４－((２－(((

１Ｒ,２Ｒ)－２－ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ベンゾ[ｄ]チアゾール－６－イル)オキシ)－Ｎ－メチルピコリンアミド(化合物Ａ１５)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００５／０７３２２４号に開示の化合物と組み合わせて、癌のような障害の処置に使用する。

【０８４０】

他の実施態様において、組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、イマチニブメシレート(グリベックとしても既知；化合物Ａ１６)またはＰＣＴ公開ＷＯ１９９９／００３８５４号に記載の化合物のようなアポトーシス誘導因子および／または血管形成阻害剤と組み合わせて、障害、例えば、ここに記載する障害の処置に使用する。ある実施態様において、アポトーシス誘導因子および／または血管形成阻害剤はイマチニブメシレート(化合物Ａ１６)またはＰＣＴ公開ＷＯ１９９９／００３８５４号に記載の化合物である。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子を、イマチニブメシレート(化合物Ａ１６)またはＰＣＴ公開ＷＯ１９９９／００３８５４号に記載の化合物と組み合わせて、癌、多発性骨髄腫、前立腺癌、非小細胞肺癌、リンパ腫、胃癌、黒色腫、乳癌、膵臓癌、消化性／消化器癌、結腸直腸癌、多形神経膠芽腫、肝臓癌、頭頸部癌、喘息、多発性硬化症、アレルギー、アルツハイマー認知症、筋萎縮性側索硬化症またはリウマチ性関節炎のような障害の処置に使用する。

【０８４１】

ある実施態様において、イマチニブメシレート(化合物Ａ１６)を、約１００～１０００mg、例えば、約２００mg～８００mg、約３００mg～７００mgまたは約４００mg～６００mg、例えば、約２００mg、３００mg、４００mg、５００mg、６００mgまたは７００mgの用量で投与する。投与スケジュールは、例えば、隔日から連日、１日２回または３回まで変わり得る。ある実施態様において、イマチニブメシレートを、１日約１００mg～６００mg、例えば、１日約１００mg、２００mg、２６０mg、３００mg、４００mgまたは６００mgの経口用量で投与する。

【０８４２】

他の実施態様において、組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、ＪＡＫ阻害剤、２－フルオロ－Ｎ－メチル－４－(７－(キノリン－６－イルメチル)イミダゾ[１,２－ｂ][１,２,４]トリアジン－２－イル)ベンズアミド(化合物Ａ１７)またはその二塩酸塩またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／０７０５１４号に開示の化合物と組み合わせて、障害、例えば、ここに記載する障害の処置に使用する。ある実施態様において、ＪＡＫ阻害剤は２－フルオロ－Ｎ－メチル－４－(７－(キノリン－６－イルメチル)イミダゾ[１,２－ｂ][１,２,４]トリアジン－２－イル)ベンズアミド(化合物Ａ１７)またはその二塩酸塩またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／０７０５１４号に開示の化合物である。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子を、２－フルオロ－Ｎ－メチル－４－(７－(キノリン－６－イルメチル)イミダゾ[１,２－ｂ][１,２,４]トリアジン－２－イル)ベンズアミド(化合物Ａ１７)またはその二塩酸塩またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／０７０５１４号に開示の化合物と組み合わせて、結腸直腸癌、骨髄性白血病、血液癌、自己免疫性疾患、非ホジキンリンパ腫または血小板血症のような障害の処置に使用する。

【０８４３】

ある実施態様において、ＪＡＫ阻害剤または２－フルオロ－Ｎ－メチル－４－(７－(キノリン－６－イルメチル)イミダゾ[１,２－ｂ][１,２,４]トリアジン－２－イル)ベンズアミド(化合物Ａ１７)またはその二塩酸塩を、約４００～６００mg(例えば、１日あたり)、例えば、約４００mg、５００mgまたは６００mgまたは約４００～５００または５００～６００mgの用量で投与する。

【０８４４】

他の実施態様において、組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、ＪＡＫ阻害剤、リン酸ルキソリチニブ(JAKAFIとしても既知；化合物Ａ１８)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／０７０５１４号に開示の化合物と組み合わせて、障害、例えば、ここに記載する障害の処置に使用する。ある実施態様において、ＪＡＫ阻害剤はリン酸ルキソリチニブ(化合物Ａ１８)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／０７０

５１４号に開示の化合物である。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子を、リン酸ルキソリチニブ(化合物Ａ１８)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／０７０５１４号に開示の化合物と組み合わせて、前立腺癌、リンパ性白血病、多発性骨髄腫、リンパ腫、肺癌、白血病、カヘキシー、乳癌、膵臓癌、リウマチ性関節炎、乾癬、結腸直腸癌、骨髄性白血病、血液癌、自己免疫性疾患、非ホジキンリンパ腫または血小板血症のような障害の処置に使用する。

【０８４５】

ある実施態様において、ＪＡＫ阻害剤またはリン酸ルキソリチニブ(化合物Ａ１８)を、約１５～２５mg、例えば、１日２回の用量で投与する。ある実施態様において、用量は約１５mg、２０mgまたは２５mgまたは約１５～２０mgまたは２０～２５mgである。

【０８４６】

他の実施態様において、組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、デアセチラーゼ(ＤＡＣ)阻害剤、パノビノスタット(化合物Ａ１９)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／０７２４９３号に開示の化合物と組み合わせて、障害、例えば、ここに記載する障害の処置に使用する。ある実施態様において、ＤＡＣ阻害剤はパノビノスタット(化合物Ａ１９)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／０７２４９３号に開示の化合物である。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子を、パノビノスタット(化合物Ａ１９)、ＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／０７２４９３号に開示の化合物と組み合わせて、小細胞肺癌、呼吸器／胸部癌、前立腺癌、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、骨癌、非小細胞肺癌、内分泌癌、リンパ腫、神経学的癌、白血病、ＨＩＶ／ＡＩＤＳ、免疫障害、移植片拒絶、胃癌、黒色腫、乳癌、膵臓癌、結腸直腸癌、多形神経膠芽腫、骨髄性白血病、血液癌、腎癌、非ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、造血障害または肝臓癌のような障害の処置に使用する。

【０８４７】

ある実施態様において、ＤＡＣ阻害剤またはパノビノスタット(化合物Ａ１９)を、約２０mg(例えば、１日あたり)の用量で投与する。

【０８４８】

他の実施態様において、組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、チトクロムＰ４５０(例えば、１１Ｂ２)、アルドステロンまたは血管形成の１以上の阻害剤、0silodrostat(化合物Ａ２０)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／０２４９４５号に開示の化合物と組み合わせて、障害、例えば、ここに記載する障害の処置に使用する。ある実施態様において、チトクロムＰ４５０(例えば、１１Ｂ２)、アルドステロンまたは血管形成の１以上の阻害剤は0silodrostat(化合物Ａ２０)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／０２４９４５号に開示の化合物である。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子を、0silodrostat(化合物Ａ２０)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／０２４９４５号に開示の化合物と組み合わせて、クッシング症候群、高血圧または心不全治療のような障害の処置に使用する。

【０８４９】

他の実施態様において、組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、ＩＡＰ阻害剤、(Ｓ)－Ｎ－((Ｓ)－１－シクロヘキシル－２－((Ｓ)－２－(４－(４－フルオロベンゾイル)チアゾール－２－イル)ピロリジン－１－イル)－２－オキソエチル)－２－(メチルアミノ)プロパンアミド(化合物Ａ２１)またはＵＳ８,５５２,００３号に開示の化合物と組み合わせて、障害、例えば、ここに記載する障害の処置に使用する。ある実施態様において、ＩＡＰ阻害剤は(Ｓ)－Ｎ－((Ｓ)－１－シクロヘキシル－２－((Ｓ)－２－(４－(４－フルオロベンゾイル)チアゾール－２－イル)ピロリジン－１－イル)－２－オキソエチル)－２－(メチルアミノ)プロパンアミド(化合物Ａ２１)または米国特許８,５５２,００３号に開示の化合物である。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子を、(Ｓ)－Ｎ－((Ｓ)－１－シクロヘキシル－２－((Ｓ)－２－(４－(４－フルオロベンゾイル)チアゾール－２－イル)ピロリジン－１－イル)－２－オキソエチル)－２－(メチルアミノ)プロパンアミド(化合物Ａ２１)または米国特許８,５５２,００

３号に開示の化合物と組み合わせて、多発性骨髄腫、乳癌、卵巣癌、膵臓癌または造血障害のような障害の処置に使用する。

【０８５０】

ある実施態様において、ＩＡＰ阻害剤または(Ｓ)－Ｎ－((Ｓ)－１－シクロヘキシル－２－((Ｓ)－２－(４－(４－フルオロベンゾイル)チアゾール－２－イル)ピロリジン－１－イル)－２－オキソエチル)－２－(メチルアミノ)プロパンアミド(化合物Ａ２１)またはＵＳ８,５５２,００３号に開示の化合物を、約１８００mg、例えば、週１回の用量で投与する。

【０８５１】

他の実施態様において、組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、スムーズンド(ＳＭＯ)阻害剤、リン酸ソニデジブ(化合物Ａ２２)、(Ｒ)－２－(５－(４－(６－ベンジル－４,５－ジメチルピリダジン－３－イル)－２－メチルピペラジン－１－イル)ピラジン－２－イル)プロパン－２－オール(化合物Ａ２５)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／１３１２０１号またはＷＯ２０１０／００７１２０号に開示の化合物と組み合わせて、障害、例えば、ここに記載する障害の処置に使用する。ある実施態様において、ＳＭＯ阻害剤はリン酸ソニデジブ(化合物Ａ２２)、(Ｒ)－２－(５－(４－(６－ベンジル－４,５－ジメチルピリダジン－３－イル)－２－メチルピペラジン－１－イル)ピラジン－２－イル)プロパン－２－オール(化合物Ａ２５)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／１３１２０１号またはＷＯ２０１０／００７１２０号に開示の化合物である。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子を、リン酸ソニデジブ(化合物Ａ２２)、(Ｒ)－２－(５－(４－(６－ベンジル－４,５－ジメチルピリダジン－３－イル)－２－メチルピペラジン－１－イル)ピラジン－２－イル)プロパン－２－オール(化合物Ａ２５)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／１３１２０１号またはＷＯ２０１０／００７１２０号に開示の化合物と組み合わせて、癌、髄芽腫、小細胞肺癌、前立腺癌、基底細胞癌、膵臓癌または炎症のような障害の処置に使用する。

【０８５２】

ある実施態様において、リン酸ソニデジブ(化合物Ａ２２)を、約２０～５００mg、例えば、約４０mg～４００mg、約５０mg～３００mgまたは約１００mg～２００mg、例えば、約５０mg、１００mg、１５０mg、２００mg、２５０mgまたは３００mgの用量で投与する。投与スケジュールは、例えば、隔日から連日、１日２回または３回まで変わり得る。

【０８５３】

他の実施態様において、組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、Ａｌｋ阻害剤、セリチニブ(ジカディアとしても既知；化合物Ａ２３)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／１３１２０１号に開示する化合物と組み合わせて、障害、例えば、ここに記載する障害の処置に使用する。ある実施態様において、Ａｌｋ阻害剤はセリチニブ(化合物Ａ２３)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／１３１２０１号に開示する化合物である。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子を、セリチニブ(化合物Ａ２３)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／１３１２０１号に開示する化合物と組み合わせて、非小細胞肺癌または固形腫瘍のような障害の処置に使用する。

【０８５４】

ある実施態様において、Ａｌｋ阻害剤またはセリチニブ(化合物Ａ２３)を、約７５０mg、例えば、１日１回の用量で、投与する。

【０８５５】

他の実施態様において、組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、ＪＡＫおよび／またはＣＤＫ４／６阻害剤、７－シクロペンチル－Ｎ,Ｎ－ジメチル－２－((５－(ピペラジン－１－イル)ピリジン－２－イル)アミノ)－７Ｈ－ピロロ[２,３－ｄ]ピリミジン－６－カルボキサミド(化合物Ａ２４)または米国特許８,４１５,３５５号または米国特許８,６８５,９８０号に開示の化合物と組み合わせて、障害、例えば、ここに記載する障害の処置に使用する。ある実施態様において、ＪＡＫおよび／またはＣＤＫ４／６阻害剤は７－シクロペンチル－Ｎ,Ｎ－ジメチル－２－((５－(

ピペラジン－１－イル)ピリジン－２－イル)アミノ)－７Ｈ－ピロロ[２,３－ｄ]ピリミジン－６－カルボキサミド(化合物Ａ２４)または米国特許８,４１５,３５５号または米国特許８,６８５,９８０号に開示の化合物である。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子を、と組み合わせて７－シクロペンチル－Ｎ,Ｎ－ジメチル－２－((５－(ピペラジン－１－イル)ピリジン－２－イル)アミノ)－７Ｈ－ピロロ[２,３－ｄ]ピリミジン－６－カルボキサミド(化合物Ａ２４)またはＵＳ８,４１５,３５５号またはＵＳ８,６８５,９８０号に開示の化合物、リンパ腫、神経学的癌、黒色腫、乳癌または固形腫瘍のような障害の処置に使用する。

【０８５６】

ある実施態様において、ＪＡＫおよび／またはＣＤＫ４／６阻害剤または７－シクロペンチル－Ｎ,Ｎ－ジメチル－２－((５－(ピペラジン－１－イル)ピリジン－２－イル)アミノ)－７Ｈ－ピロロ[２,３－ｄ]ピリミジン－６－カルボキサミド(化合物Ａ２４)を、例えば、１日あたり、約２００～６００mgの用量で投与する。ある実施態様において、化合物を、約２００mg、３００mg、４００mg、５００mgまたは６００mgまたは約２００～３００mg、３００～４００mg、４００～５００mgまたは５００～６００mgの用量で投与する。

【０８５７】

他の実施態様において、組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、プロラクチン受容体(ＰＲＬＲ)阻害剤、米国特許７,８６７,４９３号に開示のヒトモノクローナル抗体分子(化合物Ａ２６)と組み合わせて、障害、例えば、ここに記載する障害の処置に使用する。ある実施態様において、ＰＲＬＲ阻害剤はＵＳ７,８６７,４９３号に開示のヒトモノクローナル抗体(化合物Ａ２６)である。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子を、米国特許７,８６７,４９３号に記載のヒトモノクローナル抗体分子(化合物Ａ２６)と組み合わせて、癌、前立腺癌または乳癌のような障害の処置に使用する。

【０８５８】

他の実施態様において、組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、ＰＩＭキナーゼ阻害剤、Ｎ－(４－((１Ｒ,３Ｓ,５Ｓ)－３－アミノ－５－メチルシクロヘキシル)ピリジン－３－イル)－６－(２,６－ジフルオロフェニル)－５－フルオロピコリンアミド(化合物Ａ２７)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１０／０２６１２４号に開示の化合物と組み合わせて、障害、例えば、ここに記載する障害の処置に使用する。ある実施態様において、ＰＩＭキナーゼ阻害剤はＮ－(４－((１Ｒ,３Ｓ,５Ｓ)－３－アミノ－５－メチルシクロヘキシル)ピリジン－３－イル)－６－(２,６－ジフルオロフェニル)－５－フルオロピコリンアミド(化合物Ａ２７)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１０／０２６１２４号に開示の化合物である。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子を、Ｎ－(４－((１Ｒ,３Ｓ,５Ｓ)－３－アミノ－５－メチルシクロヘキシル)ピリジン－３－イル)－６－(２,６－ジフルオロフェニル)－５－フルオロピコリンアミド(化合物Ａ２７)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１０／０２６１２４号に開示の化合物と組み合わせて、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、骨髄性白血病または非ホジキンリンパ腫のような障害の処置に使用する。

【０８５９】

他の実施態様において、組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、Ｗｎｔシグナル伝達阻害剤、２－(２’,３－ジメチル－[２,４’－ビピリジン]－５－イル)－Ｎ－(５－(ピラジン－２－イル)ピリジン－２－イル)アセトアミド(化合物Ａ２８)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１０／１０１８４９号に開示の化合物と組み合わせて、障害、例えば、ここに記載する障害の処置に使用する。ある実施態様において、Ｗｎｔシグナル伝達阻害剤は２－(２’,３－ジメチル－[２,４’－ビピリジン]－５－イル)－Ｎ－(５－(ピラジン－２－イル)ピリジン－２－イル)アセトアミド(化合物Ａ２８)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１０／１０１８４９号に開示の化合物である。ある実施態様において、Ｗｎｔシグナル伝達阻害剤は２－(２’,３－ジメチル－[２,４’－ビピリジン]－５－イル)－Ｎ－(５－(ピラジン－２－イル)ピリジン－２－イル)アセトアミド(化

合物Ａ２８)である。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子を、２－(２’,３－ジメチル－[２,４’－ビピリジン]－５－イル)－Ｎ－(５－(ピラジン－２－イル)ピリジン－２－イル)アセトアミド(化合物Ａ２８)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１０／１０１８４９号に開示の化合物と組み合わせて、固形腫瘍(例えば、頭頸部癌、扁平上皮細胞癌、乳癌、膵臓癌または結腸癌)のような障害の処置に使用する。

【０８６０】

ある実施態様において、２－(２’,３－ジメチル－[２,４’－ビピリジン]－５－イル)－Ｎ－(５－(ピラジン－２－イル)ピリジン－２－イル)アセトアミド(化合物Ａ２８)を、約１～５０mg、例えば、約２mg～４５mg、約３mg～４０mg、約５mg～３５mg、５mg～１０mgまたは約１０mg～３０mg、例えば、約２mg、５mg、１０mg、２０mg、３０mgまたは４０mgの用量で投与する。投与スケジュールは、例えば、隔日から連日、１日２回または３回まで変わり得る。

【０８６１】

他の実施態様において、組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、ＢＲＡＦ阻害剤、エンコラフェニブ(化合物Ａ２９)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１１／０２５９２７号に開示の化合物と組み合わせて、障害、例えば、ここに記載する障害の処置に使用する。ある実施態様において、ＢＲＡＦ阻害剤はエンコラフェニブ(化合物Ａ２９)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１１／０２５９２７号に開示の化合物である。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子を、エンコラフェニブ(化合物Ａ２９)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１１／０２５９２７号に開示の化合物と組み合わせて、非小細胞肺癌、黒色腫または結腸直腸癌のような障害の処置に使用する。

【０８６２】

ある実施態様において、ＢＲＡＦ阻害剤またはエンコラフェニブ(化合物Ａ２９)を、例えば、１日あたり、約２００～３００mg、２００～４００mgまたは３００～４００mgの用量で投与する。ある実施態様において、化合物を、約２００mg、約３００mgまたは約４００mgの用量で投与する。

【０８６３】

他の実施態様において、組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、ＣＤＫ４／６阻害剤、７－シクロペンチル－Ｎ,Ｎ－ジメチル－２－((５－((１Ｒ,６Ｓ)－９－メチル－４－オキソ－３,９－ジアザビシクロ[４.２.１]ノナン－３－イル)ピリジン－２－イル)アミノ)－７Ｈ－ピロロ[２,３－ｄ]ピリミジン－６－カルボキサミド(化合物Ａ３０)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１１／１０１４０９号に開示の化合物と組み合わせて、障害、例えば、ここに記載する障害の処置に使用する。ある実施態様において、ＣＤＫ４／６阻害剤は７－シクロペンチル－Ｎ,Ｎ－ジメチル－２－((５－((１Ｒ,６Ｓ)－９－メチル－４－オキソ－３,９－ジアザビシクロ[４.２.１]ノナン－３－イル)ピリジン－２－イル)アミノ)－７Ｈ－ピロロ[２,３－ｄ]ピリミジン－６－カルボキサミド(化合物Ａ３０)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１１／１０１４０９号に開示の化合物である。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子を、７－シクロペンチル－Ｎ,Ｎ－ジメチル－２－((５－((１Ｒ,６Ｓ)－９－メチル－４－オキソ－３,９－ジアザビシクロ[４.２.１]ノナン－３－イル)ピリジン－２－イル)アミノ)－７Ｈ－ピロロ[２,３－ｄ]ピリミジン－６－カルボキサミド(化合物Ａ３０)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１１／１０１４０９号に開示の化合物と組み合わせて、癌、マントル細胞リンパ腫、脂肪肉腫、非小細胞肺癌、黒色腫、扁平上皮細胞食道癌または乳癌のような障害の処置に使用する。

【０８６４】

他の実施態様において、組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、ＨＥＲ３阻害剤、化合物Ａ３１またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１２／０２２８１４号に開示の化合物と組み合わせて、障害、例えば、ここに記載する障害の処置に使用する。ある実施態様において、ＨＥＲ３阻害剤は化合物Ａ３１またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１２／０２２８１４号に開示の化合物である。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子を、化合物Ａ３１またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１２／０２２８１４号に開示の化合物

と組み合わせて、胃癌、食道癌、頭頸部癌、扁平上皮細胞癌、胃癌、乳癌(例えば、転移乳癌)または消化性／消化器癌のような障害の処置に使用する。

【０８６５】

ある実施態様において、化合物Ａ３１はヒトモノクローナル抗体分子である。

【０８６６】

ある実施態様において、ＨＥＲ３阻害剤または化合物Ａ３１を、例えば、週１回(ＱＷ)、約３mg／kg、１０mg／kg、２０mg／kgまたは４０mg／kgの用量で投与する。ある実施態様において、化合物を、約３～１０mg／kg、１０～２０mg／kgまたは２０～４０mg／kgの用量で投与する。

【０８６７】

他の実施態様において、組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、ＦＧＦＲ２および／またはＦＧＦＲ４阻害剤、化合物Ａ３２またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／１６０１６０号に記載の化合物(例えば、ＦＧＦＲ２および／またはＦＧＦＲ４に対する抗体分子薬物コンジュゲート、例えば、ｍＡｂ　１２４２５)と組み合わせて、障害、例えば、ここに記載する障害の処置に使用する。ある実施態様において、ＦＧＦＲ２および／またはＦＧＦＲ４阻害剤は化合物Ａ３２またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／１６０１６０号に記載の化合物である。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子を、化合物Ａ３２または表７に記載の化合物と組み合わせて、癌、胃癌、乳癌、横紋筋肉腫、肝臓癌、副腎癌、肺癌、食道癌、結腸癌または子宮内膜癌のような障害の処置に使用する。

【０８６８】

ある実施態様において、化合物Ａ３２はａｎＦＧＦＲ２および／またはＦＧＦＲ４に対する抗体分子薬物コンジュゲート、例えば、ｍＡｂ　１２４２５である。

【０８６９】

他の実施態様において、組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、Ｍ－ＣＳＦ阻害剤、化合物Ａ３３またはＰＣＴ公開ＷＯ２００４／０４５５３２号に開示の化合物(例えば、Ｍ－ＣＳＦに対する抗体分子またはＦａｂフラグメント)と組み合わせて、障害、例えば、ここに記載する障害の処置に使用する。ある実施態様において、Ｍ－ＣＳＦ阻害剤は合物Ａ３３またはＰＣＴ公開ＷＯ２００４／０４５５３２号に開示の化合物である。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子を、化合物Ａ３３またはＰＣＴ公開ＷＯ２００４／０４５５３２号に開示の化合物と組み合わせて、癌、前立腺癌、乳癌または色素性絨毛性結節性滑膜炎(ＰＶＮＳ)のような障害の処置に使用する。

【０８７０】

ある実施態様において、化合物Ａ３３は、Ｍ－ＣＳＦに対するモノクローナル抗体分子またはそのフラグメント(例えば、Ｆａｂフラグメント)である。ある実施態様において、Ｍ－ＣＳＦ阻害剤または化合物Ａ３３を、約１０mg／kgの平均用量で投与する。

【０８７１】

他の実施態様において、組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、ＭＥＫ阻害剤、ビニメチニブ(化合物Ａ３４)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００３／０７７９１４号に開示の化合物と組み合わせて、障害、例えば、ここに記載する障害の処置に使用する。ある実施態様において、ＭＥＫ阻害剤はビニメチニブ(化合物Ａ３４)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００３／０７７９１４号に開示の化合物である。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子を、ビニメチニブ(化合物Ａ３４)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００３／０７７９１４号に開示の化合物と組み合わせて、非小細胞肺癌、多系統遺伝的障害、黒色腫、卵巣癌、消化性／消化器癌、リウマチ性関節炎または結腸直腸癌のような障害の処置に使用する。

【０８７２】

ある実施態様において、ＭＥＫ阻害剤またはビニメチニブ(化合物Ａ３４)を、約４５mg、例えば、１日２回の用量で投与する。

【０８７３】
他の実施態様において、組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、ｃ－キット、ヒスタミン放出、Ｆｌｔ３(例えば、ＦＬＫ２／ＳＴＫ１)またはＰＫＣの１以上の阻害剤、ミドスタウリン(化合物Ａ３５)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００３／０３７３４７号に開示の化合物と組み合わせて、障害、例えば、ここに記載する障害の処置に使用する。ある実施態様において、阻害剤はミドスタウリン(化合物Ａ３５)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００３／０３７３４７号に開示の化合物である。ある実施態様において、ｃ－キット、ヒスタミン放出、Ｆｌｔ３(例えば、ＦＬＫ２／ＳＴＫ１)またはＰＫＣの１以上の阻害剤はミドスタウリンである。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子を、ミドスタウリン(化合物Ａ３５)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００３／０３７３４７号に開示の化合物と組み合わせて、癌、結腸直腸癌、骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、黄斑変性症、糖尿病性合併症または皮膚科学的障害のような障害の処置に使用する。
【０８７４】
他の実施態様において、組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、ＴＯＲ阻害剤(例えば、ｍＴＯＲ阻害剤)、エベロリムス(アフィニトールとしても既知；化合物Ａ３６)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／０８５３１８号に開示の化合物と組み合わせて、障害、例えば、ここに記載する障害の処置に使用する。ある実施態様において、ＴＯＲ阻害剤はエベロリムス(化合物Ａ３６)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／０８５３１８号に開示の化合物である。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子を、エベロリムス(化合物Ａ３６)と組み合わせて、間質性肺疾患、小細胞肺癌、呼吸器／胸部癌、前立腺癌、多発性骨髄腫、肉腫、加齢黄斑変性症、骨癌、結節性硬化症、非小細胞肺癌、内分泌癌、リンパ腫、神経学的障害、星状細胞腫、子宮頸癌、神経学的癌、白血病、免疫障害、移植片拒絶、胃癌、黒色腫、てんかん、乳癌または膀胱癌のような障害の処置に使用する。
【０８７５】
ある実施態様において、ＴＯＲ阻害剤またはエベロリムス(化合物Ａ３６)を、約２．５～２０mg／日の用量で投与する。ある実施態様において、化合物を、約２．５mg／日、５mg／日、１０mg／日または２０mg／日、例えば、約２．５～５mg／日、５～１０mg／日または１０～２０mg／日の用量で投与する。
【０８７６】
他の実施態様において、組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、ＶＥＧＦＲ－２、ＰＤＧＦＲベータ、キットまたはＲａｆキナーゼＣの１以上の阻害剤、１－メチル－５－((２－(５－(トリフルオロメチル)－１Ｈ－イミダゾール－２－イル)ピリジン－４－イル)オキシ)－Ｎ－(４－(トリフルオロメチル)フェニル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－アミン(化合物Ａ３７)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／０３０３７７号に開示の化合物と組み合わせて、障害、例えば、ここに記載する障害の処置に使用する。ある実施態様において、ＶＥＧＦＲ－２、ＰＤＧＦＲベータ、キットまたはＲａｆキナーゼＣの１以上の阻害剤は１－メチル－５－((２－(５－(トリフルオロメチル)－１Ｈ－イミダゾール－２－イル)ピリジン－４－イル)オキシ)－Ｎ－(４－(トリフルオロメチル)フェニル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－アミン(化合物Ａ３７)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／０３０３７７号に開示の化合物である。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子を、１－メチル－５－((２－(５－(トリフルオロメチル)－１Ｈ－イミダゾール－２－イル)ピリジン－４－イル)オキシ)－Ｎ－(４－(トリフルオロメチル)フェニル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－アミン(化合物Ａ３７)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／０３０３７７号に開示の化合物と組み合わせて、癌、黒色腫または固形腫瘍のような障害の処置に使用する。
【０８７７】
他の実施態様において、組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、ソマトスタチンアゴニストおよび／または成長ホルモン放出阻害剤、パシレオチドジアスパルタート(シグニフォーとしても既知；化合物Ａ３８)またはＰＣ

Ｔ公開ＷＯ２００２／０１０１９２号またはＵＳ特許７,４７３,７６１号に開示の化合物と組み合わせて、障害、例えば、ここに記載する障害の処置に使用する。ある実施態様において、ソマトスタチンアゴニストおよび／または成長ホルモン放出阻害剤はパシレオチドジアスパルタート(化合物Ａ３８)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００２／０１０１９２号またはＵＳ特許７,４７３,７６１号に開示の化合物である。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子を、パシレオチドジアスパルタート(化合物Ａ３８)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００２／０１０１９２号またはＵＳ特許７,４７３,７６１号に開示の化合物と組み合わせて、前立腺癌、内分泌癌、神経性癌、神経内分泌腫瘍(ＮＥＴ)(例えば、非定型肺カルチノイド腫瘍)、皮膚癌(例えば、黒色腫またはメルケル細胞癌)、膵臓癌、肝臓癌、クッシング症候群、消化器障害、先端巨大症、肝臓および胆管障害または肝硬変のような障害の処置に使用する。

【０８７８】

他の実施態様において、組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、シグナル伝達モジュレーターおよび／または血管形成阻害剤、ドビチニブ(化合物Ａ３９)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００９／１１５５６２号に開示の化合物と組み合わせて、障害、例えば、ここに記載する障害の処置に使用する。ある実施態様において、シグナル伝達モジュレーターおよび／または血管形成阻害剤はドビチニブ(化合物Ａ３９)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００９／１１５５６２号に開示の化合物である。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子を、ドビチニブ(化合物Ａ３９)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００９／１１５５６２号に開示の化合物と組み合わせて、癌、呼吸器／胸部癌、多発性骨髄腫、前立腺癌、非小細胞肺癌、内分泌癌または遺伝性神経障害のような障害の処置に使用する。

【０８７９】

他の実施態様において、組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、ＥＧＦＲ阻害剤、(Ｒ,Ｅ)－Ｎ－(７－クロロ－１－(１－(４－(ジメチルアミノ)ブト－２－エノイル)アゼパン－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)－２－メチルイソニコチンアミド(化合物Ａ４０)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１３／１８４７５７号に開示の化合物と組み合わせて、障害、例えば、ここに記載する障害の処置に使用する。ある実施態様において、ＥＧＦＲ阻害剤は(Ｒ,Ｅ)－Ｎ－(７－クロロ－１－(１－(４－(ジメチルアミノ)ブト－２－エノイル)アゼパン－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)－２－メチルイソニコチンアミド(化合物Ａ４０)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１３／１８４７５７号に開示の化合物である。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子を、(Ｒ,Ｅ)－Ｎ－(７－クロロ－１－(１－(４－(ジメチルアミノ)ブト－２－エノイル)アゼパン－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)－２－メチルイソニコチンアミド(化合物Ａ４０)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１３／１８４７５７号に開示の化合物と組み合わせて、癌、例えば、固形腫瘍のような障害の処置に使用する。

【０８８０】

ある実施態様において、ＥＧＦＲ阻害剤または(Ｒ,Ｅ)－Ｎ－(７－クロロ－１－(１－(４－(ジメチルアミノ)ブト－２－エノイル)アゼパン－３－イル)－１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾール－２－イル)－２－メチルイソニコチンアミド(化合物Ａ４０)を、例えば、１日あたり、１５０～２５０mgの用量で投与する。ある実施態様において、化合物を、約１５０mg、２００mgまたは２５０mgまたは約１５０～２００mgまたは２００～２５０mgの用量で投与する。

【０８８１】

他の実施態様において、組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、ＡＬＫ阻害剤、$Ｎ^{6}$－(２－イソプロポキシ－５－メチル－４－(１－メチルピペリジン－４－イル)フェニル)－$Ｎ^{4}$－(２－(イソプロピルスルホニル)フェニル)－１Ｈ－ピラゾロ[３,４－ｄ]ピリミジン－４,６－ジアミン(化合物Ａ４２)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００８／０７３６８７号に開示の化合物と組み合わせて、障害、例えば

、ここに記載する障害の処置に使用する。ある実施態様において、ＡＬＫ阻害剤はN^6－(２－イソプロポキシ－５－メチル－４－(１－メチルピペリジン－４－イル)フェニル)－N^4－(２－(イソプロピルスルホニル)フェニル)－１Ｈ－ピラゾロ[３,４－ｄ]ピリミジン－４,６－ジアミン(化合物Ａ４２)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００８／０７３６８７号に開示の化合物である。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子を、N^6－(２－イソプロポキシ－５－メチル－４－(１－メチルピペリジン－４－イル)フェニル)－N^4－(２－(イソプロピルスルホニル)フェニル)－１Ｈ－ピラゾロ[３,４－ｄ]ピリミジン－４,６－ジアミン(化合物Ａ４２)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００８／０７３６８７号に開示の化合物と組み合わせて、癌、未分化大細胞リンパ腫(ＡＬＣＬ)、非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ)または神経芽腫のような障害の処置に使用する。

【０８８２】

他の実施態様において、組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、ＩＧＦ－１Ｒ阻害剤、３－(４－(４－((５－クロロ－４－((５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル)アミノ)ピリミジン－２－イル)アミノ)－５－フルオロ－２－メチルフェニル)ピペリジン－１－イル)チエタン１,１－ジオキシド(化合物Ａ４３)、５－クロロ－N^2－(２－フルオロ－５－メチル－４－(１－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)ピペリジン－４－イル)フェニル)－N^4－(５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル)ピリミジン－２,４－ジアミン(化合物Ａ４４)または５－クロロ－Ｎ２－(４－(１－エチルピペリジン－４－イル)－２－フルオロ－５－メチルフェニル)－N^4－(５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル)ピリミジン－２,４－ジアミン(化合物Ａ４５)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１０／００２６５５号に開示の化合物と組み合わせて、障害、例えば、ここに記載する障害の処置に使用する。ある実施態様において、ＩＧＦ－１Ｒ阻害剤は３－(４－(４－((５－クロロ－４－((５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル)アミノ)ピリミジン－２－イル)アミノ)－５－フルオロ－２－メチルフェニル)ピペリジン－１－イル)チエタン１,１－ジオキシド(化合物Ａ４３)、５－クロロ－N^2－(２－フルオロ－５－メチル－４－(１－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)ピペリジン－４－イル)フェニル)－N^4－(５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル)ピリミジン－２,４－ジアミン(化合物Ａ４４)、５－クロロ－Ｎ２－(４－(１－エチルピペリジン－４－イル)－２－フルオロ－５－メチルフェニル)－N^4－(５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル)ピリミジン－２,４－ジアミン(化合物Ａ４５)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１０／００２６５５号に開示の化合物である。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子を、３－(４－(４－((５－クロロ－４－((５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル)アミノ)ピリミジン－２－イル)アミノ)－５－フルオロ－２－メチルフェニル)ピペリジン－１－イル)チエタン１,１－ジオキシド(化合物Ａ４３)、５－クロロ－N^2－(２－フルオロ－５－メチル－４－(１－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)ピペリジン－４－イル)フェニル)－N^4－(５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル)ピリミジン－２,４－ジアミン(化合物Ａ４４)、５－クロロ－Ｎ２－(４－(１－エチルピペリジン－４－イル)－２－フルオロ－５－メチルフェニル)－N^4－(５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル)ピリミジン－２,４－ジアミン(化合物Ａ４５)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１０／００２６５５号に開示の化合物と組み合わせて、癌または肉腫のような障害の処置に使用する。

【０８８３】

他の実施態様において、組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、Ｐ－糖タンパク質１阻害剤、バルスポダール(AMDRAYとしても既知；化合物Ａ４６)またはＥＰ２９６１２２号に開示の化合物と組み合わせて、障害、例えば、ここに記載する障害の処置に使用する。ある実施態様において、Ｐ－糖タンパク質１阻害剤はバルスポダール(化合物Ａ４６)またはＥＰ２９６１２２号に開示の化合物である。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子を、バルスポダール(化合物Ａ４６)またはＥＰ２９６１２２号に開示の化合物と組み合わせて、癌または薬物耐性腫瘍のような障害の処置に使用する。

【０８８４】

他の実施態様において、組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、ＶＥＧＦＲ阻害剤、コハク酸バタラニブ(化合物Ａ４７)またはＥＰ２９６１２２号に開示の化合物の１以上と組み合わせて、障害、例えば、ここに記載する障害の処置に使用する。ある実施態様において、ＶＥＧＦＲ阻害剤はコハク酸バタラニブ(化合物Ａ４７)またはＥＰ２９６１２２号に開示の化合物である。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子を、コハク酸バタラニブ(化合物Ａ４７)またはＥＰ２９６１２２号に開示の化合物と組み合わせて、癌の処置に使用する。

【０８８５】

他の実施態様において、組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、ＩＤＨ阻害剤またはＷＯ２０１４／１４１１０４号に開示の化合物と組み合わせて、障害、例えば、ここに記載する障害の処置に使用する。ある実施態様において、ＩＤＨ阻害剤はＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／１４１１０４号に開示の化合物である。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子を、ＷＯ２０１４／１４１１０４号に開示の化合物と組み合わせて、癌のような障害の処置に使用する。

【０８８６】

他の実施態様において、組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、ＢＣＬ－ＡＢＬ阻害剤またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１３／１７１６３９号、ＷＯ２０１３／１７１６４０号、ＷＯ２０１３／１７１６４１号またはＷＯ２０１３／１７１６４２号に開示の化合物と組み合わせて、障害、例えば、ここに記載する障害の処置に使用する。ある実施態様において、ＢＣＬ－ＡＢＬ阻害剤はＰＣＴ公開ＷＯ２０１３／１７１６３９号、ＷＯ２０１３／１７１６４０号、ＷＯ２０１３／１７１６４１号またはＷＯ２０１３／１７１６４２号に開示の化合物である。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子を、ＰＣＴ公開ＷＯ２０１３／１７１６３９号、ＷＯ２０１３／１７１６４０号、ＷＯ２０１３／１７１６４１号またはＷＯ２０１３／１７１６４２号に開示の化合物と組み合わせて、癌のような障害の処置に使用する。

【０８８７】

他の実施態様において、組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、ｃ－ＲＡＦ阻害剤またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／１５１６１６号に開示の化合物と組み合わせて、障害、例えば、ここに記載する障害の処置に使用する。ある実施態様において、ｃ－ＲＡＦ阻害剤は化合物Ａ５０またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／１５１６１６号に開示の化合物である。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子を、ＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／１５１６１６号に開示の化合物と組み合わせて、癌のような障害の処置に使用する。

【０８８８】

他の実施態様において、組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、ＥＲＫ１／２　ＡＴＰ競合的阻害剤またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１５／０６６１８８号に開示の化合物と組み合わせて、障害、例えば、ここに記載する障害の処置に使用する。ある実施態様において、ＥＲＫ１／２　ＡＴＰ競合的阻害剤はＰＣＴ公開ＷＯ２０１５／０６６１８８号に開示の化合物である。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子を、化合物Ａ５１またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１５／０６６１８８号に開示の化合物と組み合わせて、癌のような障害の処置に使用する。

【０８８９】

ある実施態様において、組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、化合物Ａ８、化合物Ａ１７、化合物Ａ２３、化合物Ａ２４、化合物Ａ２７、化合物Ａ２９および化合物Ａ３３から選択される薬剤の１以上と組み合わせて投与する。

【０８９０】

ある実施態様において、組み合わせ物、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ物を、免疫細胞アッセイ、例えば、ｈｕＭＬＲアッセイ、Ｔ細胞増殖アッセイおよびＢ細胞増殖アッセイの１以上で活性を有することが知られる抗癌剤と組み合わ

せて投与する。アッセイの例は下に記載する。アッセイに基づき、ＩＣ$_{50}$を各試験薬剤について計算できる。ある実施態様において、抗癌剤は、例えば、０～１μM、１～４μMまたは４μM超、例えば、４～１０μMまたは４～２０μMのＩＣ$_{50}$を有する。ある実施態様において、第二治療剤は、化合物Ａ９、化合物Ａ１６、化合物Ａ１７、化合物Ａ２１、化合物Ａ２２、化合物Ａ２５、化合物Ａ２８、化合物Ａ４８および化合物４９の１以上から選択される。

【０８９１】

ある実施態様において、化合物Ａ２８(または化合物Ａ２８に関連する化合物)を、約５～１０mgまたは１０～３０mgの用量で投与する。ある実施態様において、化合物Ａ２２(または化合物Ａ２２に関連する化合物)を、約２００mgの用量で投与する。ある実施態様において、化合物Ａ１７(または化合物Ａ１７に関連する化合物)を、約４００～６００mgの用量で投与する。ある実施態様において、化合物Ａ１６(または化合物Ａ１６に関連する化合物)を、約４００～６００mg　ＰＯ　ｑ日の用量で投与する。ある実施態様において、化合物Ａ２９(または化合物Ａ２９に関連する化合物)を、約２００～４００mgまたは３００～４００mgの用量で投与する。ある実施態様において、化合物Ａ２４(または化合物Ａ２４に関連する化合物)を、約２００～６００mgの用量で投与する。ある実施態様において、化合物Ａ２３(セリチニブ)(またはセリチニブに関連する化合物)を、１日１回約７５０mgの用量で投与する。ある実施態様において、化合物Ａ８(または化合物Ａ８に関連する化合物)を、約２００～４００mgまたは３００～４００mgの用量で投与する。ある実施態様において、化合物Ａ５(または化合物Ａ５に関連する化合物)を、約１００～１２５mgの用量で投与する。ある実施態様において、化合物Ａ６(または化合物Ａ６に関連する化合物)を、約１００mgの用量で投与する。ある実施態様において、化合物Ａ１(または化合物Ａ１に関連する化合物)を、約２００～３００mgまたは２００～６００mgの用量で投与する。ある実施態様において、化合物Ａ４０(または化合物Ａ４０に関連する化合物)を、約１５０～２５０mgの用量で投与する。ある実施態様において、化合物Ａ１０(または化合物Ａ１０に関連する化合物)を、約４００～７００mgの用量で投与し、例えば、週に３回、２週間投薬、３週間休薬で投与する。ある実施態様において、ＢＣＲ－ＡＢＬ阻害剤を、約２０mg　ｂｉｄ～８０mg　ｂｉｄの用量で投与する。

【０８９２】

ｈｕＭＬＲアッセイおよびＢまたはＴ細胞増殖アッセイの例を下に提供する。

【０８９３】

ヒト混合リンパ球反応

混合リンパ球反応(ＭＬＲ)は、ある個体(レスポンダー)からのリンパ球から、他の個体(刺激因子)のリンパ球への増殖性応答を測定する機能的アッセイである。同種ＭＬＲを実施するために、３ドナーからの末梢血単核細胞(ＰＢＭＣ)を未知ＨＬＡタイプのバフィーコートから単離した(BernおよびAarau, SwitzerlandからのKantonspital Blutspendezentrum)。細胞を、１０％ウシ胎児血清(ＦＣＳ)、１００Ｕペニシリン／１００μg　ストレプトマイシン、５０μM　２－メルカプトエタノール添加ＲＰＭＩ　１６４０　ＧｌｕｔａＭＡＸ^{TM}含有培養培地０.２mLに２.１０５で調製した。個々の２方向反応を、２つの異なるドナーからのＰＢＭＣを１：１比で混合することにより設定し、共培養をトリプリケートで、平底９６ウェル組織培養プレート中、６日、３７℃、５％CO_2で、８点濃度範囲の試験化合物存在下または非存在下、実施した。細胞を^{3}Ｈ－ＴｄＲ(１μCi／０.２mL)で培養の最後の１６時間パルスし、取り込まれた放射活性を細胞増殖の指標として使用した。最大ｈｕＭＬＲ応答を５０％阻害する濃度(ＩＣ$_{50}$)を各化合物について計算した。シクロスポリンを、ｈｕＭＬＲ阻害の陽性対照として使用した。

【０８９４】

ヒトＢ細胞増殖アッセイ

ＰＢＭＣを、ヒト血液からFicoll-Paque密度勾配により新たに単離し、負のＢ細胞単離に付した。Ｂ細胞を培養培地(ＲＰＭＩ　１６４０、ＨＥＰＥＳ、１０％ＦＣＳ、５０μg／mL　ゲンタマイシン、５０μM　２－メルカプトエタノール、１×ＩＴＳ(インスリン、

トランスフェリンおよび亜セレン酸ナトリウム)、１×非必須アミノ酸)に、平底９６ウェル培養プレートウェルあたり９.１０４濃度で再懸濁した。Ｂ細胞刺激をヒト抗ＩｇＭ抗体分子(３０μg／mL)およびＩＬ－４(７５ng／mL)またはＣＤ４０リガンド(３μg／mL)およびＩＬ－４(７５ng／mL)で、７点濃度範囲の試験化合物の存在下または非存在下。実施した。３７℃、１０％CO_2で７２時間の培養後、細胞を、培養の最後の６時間、^{3}Ｈ－ＴｄＲ(１μCi／ウェル)でパルスした。次いでＢ細胞を採取し、チミジンの取り込みをシンチレーションカウンターを使用して測定した。各２回処理で、平均を計算し、これらのデータを、ＸＬｆｉｔ　４にプロットして、各IC_{50}値を決定した。

【０８９５】

ヒトＴ細胞増殖アッセイ

ＰＢＭＣを、ヒト血液からFicoll-Paque密度勾配により新たに単離し、負のＴ細胞単離に付した。Ｔ細胞を、培養培地(ＲＰＭＩ　１６４０、ＨＥＰＥＳ、１０％ＦＣＳ、５０μg／mL　ゲンタマイシン、５０μＭ　２－メルカプトエタノール、１×ＩＴＳ(インスリン、トランスフェリンおよび亜セレン酸ナトリウム)、１×非必須アミノ酸)中、平底９６ウェル培養プレートのウェルあたり、８.１０４の濃度に調製した。Ｔ細胞刺激を、ヒト抗ＣＤ３抗体分子(１０μg／mL)またはヒト抗ＣＤ３抗体分子(５μg／mL)および抗ＣＤ２８抗体分子(１μg／mL)により、７点濃度範囲の試験化合物の存在下または非存在下実施した。３７℃、１０％CO_2で７２時間の培養後、細胞を、培養の最後の６時間、^{3}Ｈ－ＴｄＲ(１μCi／ウェル)でパルスした。細胞増殖をチミジンの取り込みにより測定し、各試験化合物のIC_{50}決定を可能とした。

【０８９６】

核酸

本発明はまた、ここに記載の抗ＰＤ－１抗体分子の重鎖および軽鎖可変領域およびＣＤＲまたは超可変ループをコードするヌクレオチド配列を含む核酸にも関する。例えば、本発明は、ここに開示する抗体分子の１以上から選択される抗ＰＤ－１抗体分子の重鎖および軽鎖可変領域それぞれをコードする第一および第二核酸に関する。核酸は、ここに記載する表に示すヌクレオチド配列またはそれに実質的に同一の配列(例えば、それと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一またはここに記載する表に示す配列と３、６、１５、３０または４５ヌクレオチドを超えて異ならない配列)を含み得る。

【０８９７】

ある実施態様において、核酸は、ここでの表に示すアミノ酸配列を有する重鎖可変領域からの少なくとも１、２または３のＣＤＲまたは超可変ループをコードするヌクレオチド配列またはそれと実質的に相同な配列(例えば、それと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一および／または１以上の置換、例えば、保存的置換を有する配列)を含み得る。他の実施態様において、核酸は、ここでの表に示すアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域からの少なくとも１、２または３のＣＤＲまたは超可変ループをコードするヌクレオチド配列またはそれと実質的に相同な配列(例えば、それと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一および／または１以上の置換、例えば、保存的置換を有する配列)を含み得る。さらに他の実施態様において、核酸は、ここでの表に示すアミノ酸配列を有する重鎖および軽鎖可変領域からの少なくとも少なくとも１、２、３、４、５または６のＣＤＲまたは超可変ループをコードするヌクレオチド配列またはそれと実質的に相同な配列(例えば、それと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一および／または１以上の置換、例えば、保存的置換を有する配列)を含み得る。

【０８９８】

ある実施態様において、核酸は、ここでの表に示すヌクレオチド配列を有する重鎖可変領域からの少なくとも１、２または３のＣＤＲまたは超可変ループをコードするヌクレオチド配列またはそれと実質的に相同な配列(例えば、それと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一および／またはここに記載するストリンジェンシー

条件下でハイブリダイズできる配列)を含み得る。他の実施態様において、核酸は、ここでの表に示すヌクレオチド配列を有する軽鎖可変領域からの少なくとも１、２または３のＣＤＲまたは超可変ループをコードするヌクレオチド配列またはそれと実質的に相同な配列(例えば、それと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一および／またはここに記載するストリンジェンシー条件下でハイブリダイズできる配列)を含み得る。さらに他の実施態様において、核酸は、ここでの表に示すヌクレオチド配列を有する重鎖および軽鎖可変領域からの少なくとも１、２、３、４、５または６のＣＤＲまたは超可変ループをコードするヌクレオチド配列またはそれと実質的に相同な配列(例えば、それと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一および／またはここに記載するストリンジェンシー条件下でハイブリダイズできる配列)を含み得る。

【０８９９】

他の態様において、本発明は、ここに記載する核酸を含む宿主細胞およびベクターに関する。核酸は、下に詳述するとおり、単一ベクターまたは同じ宿主細胞もしくは別々の宿主細胞に存在する別々のベクターに存在してよい。

【０９００】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子の重鎖および軽鎖可変領域、ＣＤＲ、超可変ループ、フレームワーク領域をコードする一方または両方ヌクレオチド配列を含む１以上の核酸分子が提供される。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子をコードするヌクレオチド配列は、コドン最適化される。例えば、本発明は、例えば、表１に要約する、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの何れかの１以上から選択される抗ＰＤ－１抗体分子の重鎖および軽鎖可変領域それぞれをコードする第一および第二核酸またはそれに実質的に同一の配列に関する。例えば、核酸は、表１および２に示すヌクレオチド配列またはそれに実質的に同一の配列(例えば、それと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一または表１および２に示す配列と３、６、１５、３０または４５ヌクレオチドを超えて異ならない配列)を含み得る。

【０９０１】

他の実施態様において、核酸分子は、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅのアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび／または重鎖定常領域をコードするヌクレオチド配列または表１に記載するまたは表１におけるヌクレオチド配列または前記配列と実質的に同一の配列(例えば、少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一の配列)を含む。

【０９０２】

他の実施態様において、核酸分子は、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅのアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインおよび／または軽鎖定常領域をコードするヌクレオチド配列または表１に記載するまたは表１におけるヌクレオチド配列または前記配列と実質的に同一の配列(例えば、少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一の配列)を含む。

【０９０３】

抗ＰＤ－１重鎖および軽鎖可変ドメインおよび定常領域をコードする前記ヌクレオチド配列は別々の核酸分子または同じ核酸分子に存在し得る。ある実施態様において、核酸分

子は、リーダー配列をコードするヌクレオチド配列、例えば、表４に示すリーダー配列またはそれと実質的に同一の配列を含む。

【０９０４】

ある実施態様において、核酸分子は、表１に示すアミノ酸配列またはそれと実質的に相同な配列(例えば、それと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一であるおよび／または１、２、３またはそれ以上の置換、挿入または欠失、例えば、保存的置換を有する配列)を有する重鎖可変領域からの少なくとも１、２または３のＣＤＲまたは超可変ループをコードするヌクレオチド配列を含む。

【０９０５】

他の実施態様において、核酸分子は、表１に示すアミノ酸配列またはそれと実質的に相同な配列(例えば、それと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一であるおよび／または１、２、３またはそれ以上の置換、挿入または欠失、例えば、保存的置換を有する配列)を有する軽鎖可変領域からの少なくとも１、２または３のＣＤＲまたは超可変ループをコードするヌクレオチド配列を有する。

【０９０６】

さらに他の実施態様において、核酸分子は、表１に示すアミノ酸配列またはそれと実質的に相同な配列(例えば、それと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一であるおよび／または１、２、３またはそれ以上の置換、挿入または欠失、例えば、保存的置換を有する配列)を有する重鎖および軽鎖可変領域からの少なくとも１、２、３、４、５または６のＣＤＲまたは超可変ループをコードするヌクレオチド配列を含む。

【０９０７】

ある実施態様において、核酸分子は、軽可変領域の１０２位の軽鎖ＣＤＲ３に置換、例えば、表１による軽可変領域の１０２位に、システイン残基からチロシン残基またはシステイン残基からセリン残基への置換を含む抗ＰＤ－１抗体分子をコードするヌクレオチド配列を含む(例えば、マウスまたはキメラについて配列番号１６または２４または修飾配列について配列番号３４、４２、４６、５４、５８、６２、６６、７０、７４または７８の何れか)。

【０９０８】

他の実施態様において、核酸分子は、表１および２に要約する、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの何れかについての、１以上の重鎖フレームワーク領域(例えば、ＶＨＦＷ１(タイプａ)、ＶＨＦＷ１(タイプｂ)、ＶＨＦＷ２(タイプａ)、ＶＨＦＷ２(タイプｂ)、ＶＨＦＷ２(タイプｃ)、ＶＨＦＷ３(タイプａ)、ＶＨＦＷ３(タイプｂ)またはＶＨＦＷ４の何れかまたはこれらの任意の組み合わせ、例えば、フレームワークここに記載する組み合わせ物)またはそれに実質的に同一の配列を含む。例えば、核酸分子は表１および２に示すヌクレオチド配列またはそれに実質的に同一の配列(例えば、それと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一または表１および２に示す配列と３、６、１５、３０または４５ヌクレオチドを超えて異ならない配列)を含み得る。

【０９０９】

他の実施態様において、核酸分子は、表１および２に要約する、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０７、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０８、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０９、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１０、

ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１４、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１５、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｂ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｃ、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの何れかの１以上の軽鎖フレームワーク領域(例えば、ＶＬＦＷ１(タイプａ)、ＶＬＦＷ１(タイプｂ)、ＶＬＦＷ１(タイプｃ)、ＶＬＦＷ１(タイプｄ)、ＶＬＦＷ１(タイプｅ)、ＶＬＦＷ２(タイプａ)、ＶＬＦＷ２(タイプｂ)、ＶＬＦＷ２(タイプｃ)、ＶＬＦＷ３(タイプａ)、ＶＬＦＷ３(タイプｂ)、ＶＬＦＷ３(タイプｃ)、ＶＬＦＷ３(タイプｄ)またはＶＬＦＷ４の何れかまたはこれらの任意の組み合わせ、例えば、フレームワークここに記載する組み合わせ物)またはそれに実質的に同一の配列を含み得る。例えば、核酸分子は、表１および２に示すヌクレオチド配列またはそれに実質的に同一の配列(例えば、それと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上同一または表１および２に示す配列と３、６、１５、３０または４５ヌクレオチドを超えて異ならない配列)を含み得る。

【０９１０】

他の実施態様において、核酸分子は、ここに記載する１以上の重鎖フレームワーク領域および１以上の軽鎖フレームワーク領域を含む。重鎖および軽鎖フレームワーク領域は、同じベクターまたは別々のベクターに存在し得る。

【０９１１】

ベクターおよび宿主細胞

他の態様において、本発明は、ここに記載する核酸を含む宿主細胞およびベクターに関する。核酸は、単一ベクターまたは同じ宿主細胞もしくは別々の宿主細胞に存在する別々のベクターに存在し得る。

【０９１２】

ある実施態様において、ベクターは、ここに記載する抗体分子をコードするヌクレオチドを含む。ある実施態様において、ベクターは、ここに記載するヌクレオチド配列を含む。ベクターは、ウイルス、プラスミド、コスミド、ラムダファージまたは酵母人工的染色体(ＹＡＣ)を含むが、これらに限定されない。

【０９１３】

多数のベクター系が用いられ得る。例えば、あるベクター群は、例えば、ウシ乳頭腫ウイルス、ポリオーマウイルス、アデノウイルス、ワクシニアウイルス、バキュロウイルス、レトロウイルス(ラウス肉腫ウイルス、ＭＭＴＶまたはＭＯＭＬＶ)またはＳＶ４０ウイルスのような、動物ウイルス由来のＤＮＡ要素を利用する。他のベクター群は、セムリキ森林ウイルス、東部馬脳炎ウイルスおよびフラビウイルスのようなＲＮＡウイルスからのＲＮＡ要素を利用する。

【０９１４】

さらに、染色体にＤＮＡが安定に統合されている細胞を、トランスフェクト宿主細胞の選択を可能にする１以上のマーカーの導入により選択し得る。マーカーは、例えば、栄養要求性宿主に対するプロトトロピー、殺生物剤耐性(例えば、抗生物質)または銅のような重金属に対する耐性などを提供し得る。選択可能マーカー遺伝子は、発現させるＤＮＡ配列に直接連結しても、共形質転換により同じ細胞に導入してもよい。さらなる要素が、ｍＲＮＡの最適合成に必要であるかもしれない。これらの要素は、スプライスシグナル、ならびに転写プロモーター、エンハンサーおよび停止シグナルを含み得る。

【０９１５】

構築物を含む発現ベクターまたはＤＮＡ配列が発現のために調製されたら、発現ベクターを、適切な宿主細胞にトランスフェクトまたは導入し得る。例えば、プロトプラスト融合、リン酸カルシウム沈殿、エレクトロポレーション、レトロウイルス伝達、ウイルストランスフェクション、遺伝子銃、脂質ベースのトランスフェクションまたは他の慣用の技術のような、種々の技術をこの達成のために用い得る。プロトプラスト融合の場合、細胞を培地で増殖させ、適切な活性についてスクリーニングする。得られたトランスフェクト細胞の培養および産生された抗体分子の回収のための方法および条件は当業者に知られ、

本記載に基づき、用いられる特定の発現ベクターおよび哺乳動物宿主細胞により変わるまたは最適化され得る。

【０９１６】

本発明はまた、ここに記載する抗体分子をコードする核酸を含む宿主細胞も提供する。

ある実施態様において、宿主細胞は、抗体分子をコードする核酸を含むように遺伝子改変される。

【０９１７】

ある実施態様において、宿主細胞は、発現カセットの使用により、遺伝子改変される。用語“発現カセット”は、このような配列と適合性の宿主における遺伝子の発現に影響を与え得るヌクレオチド配列をいう。このようなカセットは、プロモーター、イントロンを伴うまたは伴わないオープンリーディングフレームおよび停止シグナルを含む。例えば、誘導可能プロモーターのような、発現の実施に必要なまたは有益なさらなる因子も使用してよい。

【０９１８】

本発明はまた、ここに記載するベクターを含む宿主細胞も提供する。

細胞は、真核生物細胞、細菌細胞、昆虫細胞またはヒト細胞であり得るが、これらに限定されない。適当な真核生物細胞は、Ｖｅｒｏ細胞、ＨｅＬａ細胞、ＣＯＳ細胞、ＣＨＯ細胞、ＨＥＫ２９３細胞、ＢＨＫ細胞およびＭＤＣＫＩＩ細胞を含むが、これらに限定されない。適当な昆虫細胞は、Ｓｆ９細胞を含むが、これに限定されない。

【０９１９】

ある実施態様において、宿主細胞は、真核生物細胞、例えば、哺乳動物細胞、昆虫細胞、酵母細胞または原核生物細胞、例えば、大腸菌である。例えば、哺乳動物細胞は培養細胞または細胞株であり得る。哺乳動物細胞の例は、リンパ性細胞株(例えば、ＮＳＯ)、チャイニーズハムスター卵巣細胞(ＣＨＯ)、ＣＯＳ細胞、卵母細胞およびトランスジェニック動物からの細胞、例えば、乳房上皮性細胞を含む。

【０９２０】

【表４】
表１．マウス、キメラおよびヒト化抗体分子についてのアミノ酸およびヌクレオチド配列。抗体分子はマウスｍＡｂ　ＢＡＰ０４９、キメラｍＡｂ　ＢＡＰ０４９－ｃｈｉおよびＢＡＰ０４９－ｃｈｉ－Ｙおよびヒト化ｍＡｂ　ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１～ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６およびＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ～ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅを含む。重鎖および軽鎖ＣＤＲのアミノ酸およびヌクレオチド配列、重鎖および軽鎖可変領域および重鎖および軽鎖を示す。

BAP049 HC		
配列番号１ (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号２ (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号３ (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号４ (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号５ (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号３ (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号６	VH	QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCKASGYT FTTYWMHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTG GSNFDEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHLA SLTSEDSAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTL VTVSA
配列番号７	DNA VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAACCTGGGTCTG AGCTGGTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAA GCTGTCCTGCAAGGCGTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGA GGCAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAGTG GATTGGAAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAAA ACAGGACCTCACTGACTGTAGACACATC CTCCACCACAGCCTACATGCACCTCGCC AGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCT ATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAAGGGACTCTG GTCACTGTCTCTGCA
配列番号８	VH	QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYT FTTYWMHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTG GSNFDEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHLA SLTSEDSAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTL VTVSA
配列番号９	DNA VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTG AGCTGGTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAA GCTGTCCTGCAAGGCGTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGA GGCAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAGTG GATTGGAAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAAA ACAGGACCTCACTGACTGTAGACACATC CTCCACCACAGCCTACATGCACCTCGCC AGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCT ATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAAGGGACTCTG GTCACTGTCTCTGCA
BAP049 LC		
配列番号１０ (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
配列番号１１ (Kabat)	LCDR2	WASTRES
配列番号１２ (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPCT
配列番号１３ (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
配列番号１４ (Chothia)	LCDR2	WAS

【表５】

配列番号15 (Chothia)	LCDR3	DYSYPC
配列番号16	VL	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQS LLDSGNQKNFLTWYQQKPGQPPKLLIFW ASTRESGVPDRFTGSGSVTDFTLTISSV QAEDLAVYYCQNDYSYPCTFGGGTKLEI K
配列番号17	DNA VL	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCT CCCTGACTGTGACAGCAGGAGAGAAGGT CACTATGAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACT TCTTGACCTGGTACCAGCAGAAACCAGG GCAGCCTCCTAAACTGTTGATCTTCTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTG ATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGTAAC AGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTGTG CAGGCTGAAGACCTGGCAGTTTATTACT GTCAGAATGATTATAGTTATCCGTGCAC GTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATA AAA
BAP049-chi HC		
配列番号1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号18	VH	QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCKASGYT FTTYWMHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTG GSNFDEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHLA SLTSEDSAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSS
配列番号19	DNA VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGCCTGGGTCTG AGCTGGTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAA GCTGTCCTGCAAGGCGTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGA GGCAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAGTG GATTGGAAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAAA ACAGGACCTCACTGACTGTAGACACATC CTCCACCACAGCCTACATGCACCTCGCC AGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCT ATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCTCC
配列番号20	HC	QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCKASGYT FTTYWMHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTG GSNFDEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHLA SLTSEDSAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF

【０９２１】

【表６】

		SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号２１	DNA HC	CAGGTCCAGCTGCAGCAGCCTGGGTCTG AGCTGGTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAA GCTGTCCTGCAAGGCGTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGA GGCAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAGTG GATTGGAAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAAA ACAGGACCTCACTGACTGTAGACACATC CTCCACCACAGCCTACATGCACCTCGCC AGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCT ATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAGG GCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTG CTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAA CTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCAC ACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAC CGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGC CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGT TGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGG GACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAA ACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGG ACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGG ACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCA GTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGG AGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGT GGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGT GCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTC CTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGT ACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGC CTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACA TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCT CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCT TCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAA GAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC ACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTC CCTGTCTCTGGGTAAA
配列番号２２	VH	QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYT FTTYWMHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTG GSNFDEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHLA SLTSEDSAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSS
配列番号２３	DNA VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTG AGCTGGTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAA GCTGTCCTGCAAGGCGTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGA GGCAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAGTG GATTGGAAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAAA ACAGGACCTCACTGACTGTAGACACATC

【０９２２】

【表７】

		CTCCACCACAGCCTACATGCACCTCGCC AGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCT ATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCTCC
配列番号３０	HC	QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYT FTTYWMHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTG GSNFDEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHLA SLTSEDSAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号３１	DNA HC	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTG AGCTGGTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAA GCTGTCCTGCAAGGCGTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGA GGCAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAGTG GATTGGAAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAAA ACAGGACCTCACTGACTGTAGACACATC CTCCACCACAGCCTACATGCACCTCGCC AGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCT ATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAGG GCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTG CTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAA CTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCAC ACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAC CGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGC CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGT TGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGG GACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAA ACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGG ACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGG ACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCA GTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGG AGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGT GGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGT GCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTC CTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGT ACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGC CTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACA TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCT

10 20 30 40

【表８】

		CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCT TCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAA GAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC ACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTC CCTGTCTCTGGGTAAA
BAP049-chi LC		
配列番号１０ (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
配列番号１１ (Kabat)	LCDR2	WASTRES
配列番号１２ (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPCT
配列番号１３ (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
配列番号１４ (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号１５ (Chothia)	LCDR3	DYSYPC
配列番号２４	VL	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQS LLDSGNQKNFLTWYQQKPGQPPKLLIFW ASTRESGVPDRFTGSGSVTDFTLTISSV QAEDLAVYYCQNDYSYPCTFGQGTKVEI K
配列番号２５	DNA VL	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCT CCCTGACTGTGACAGCAGGAGAGAAGGT CACTATGAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACT TCTTGACCTGGTACCAGCAGAAACCAGG GCAGCCTCCTAAACTGTTGATCTTCTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTG ATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGTAAC AGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTGTG CAGGCTGAAGACCTGGCAGTTTATTACT GTCAGAATGATTATAGTTATCCGTGCAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAA
配列番号２６	LC	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQS LLDSGNQKNFLTWYQQKPGQPPKLLIFW ASTRESGVPDRFTGSGSVTDFTLTISSV QAEDLAVYYCQNDYSYPCTFGQGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号２７	DNA LC	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCT CCCTGACTGTGACAGCAGGAGAGAAGGT CACTATGAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACT TCTTGACCTGGTACCAGCAGAAACCAGG GCAGCCTCCTAAACTGTTGATCTTCTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTG ATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGTAAC AGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTGTG CAGGCTGAAGACCTGGCAGTTTATTACT GTCAGAATGATTATAGTTATCCGTGCAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCT TCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGG CCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGC CCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA CCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCT GAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA

【０９２３】

【表９】

		GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGG GCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTT CAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-chi-Y HC		
配列番号１ (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号２ (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号３ (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号４ (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号５ (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号３ (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号１８	VH	QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCKASGYT FTTYWMHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTG GSNFDEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHLA SLTSEDSAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSS
配列番号１９	DNA VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGCCTGGGTCTG AGCTGGTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAA GCTGTCCTGCAAGGCGTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGA GGCAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAGTG GATTGGAAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAAA ACAGGACCTCACTGACTGTAGACACATC CTCCACCACAGCCTACATGCACCTCGCC AGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCT ATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCTCC
配列番号２０	HC	QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCKASGYT FTTYWMHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTG GSNFDEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHLA SLTSEDSAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号２１	DNA HC	CAGGTCCAGCTGCAGCAGCCTGGGTCTG AGCTGGTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAA GCTGTCCTGCAAGGCGTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGA GGCAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAGTG GATTGGAAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAAA ACAGGACCTCACTGACTGTAGACACATC CTCCACCACAGCCTACATGCACCTCGCC AGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCT ATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAGG GCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTG CTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT

【表１０】

		TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAA CTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCAC ACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAC CGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGC CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGT TGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGG GACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAA ACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGG ACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGG ACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCA GTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGG AGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGT GGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGT GCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTC CTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGT ACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGC CTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACA TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCT CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCT TCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAA GAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC ACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTC CCTGTCTCTGGGTAAA
配列番号２２	VH	QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYT FTTYWMHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTG GSNFDEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHLA SLTSEDSAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSS
配列番号２３	DNA VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTG AGCTGGTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAA GCTGTCCTGCAAGGCGTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGA GGCAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAGTG GATTGGAAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAAA ACAGGACCTCACTGACTGTAGACACATC CTCCACCACAGCCTACATGCACCTCGCC AGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCT ATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCTCC
配列番号３０	HC	QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYT FTTYWMHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTG GSNFDEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHLA SLTSEDSAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC

【０９２４】

【表１１】

		LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号31	DNA HC	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTG AGCTGGTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAA GCTGTCCTGCAAGGCGTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGA GGCAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAGTG GATTGGAAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAAA ACAGGACCTCACTGACTGTAGACACATC CTCCACCACAGCCTACATGCACCTCGCC AGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCT ATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAGG GCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTG CTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAA CTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCAC ACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAC CGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGC CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGT TGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGG GACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAA ACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGG ACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGG ACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCA GTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGG AGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGT GGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGT GCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTC CTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGT ACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGC CTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACA TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCT CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCT TCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAA GAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC ACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTC CCTGTCTCTGGGTAAA
BAP049-chi-Y LC		
配列番号10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
配列番号11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
配列番号32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
配列番号13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
配列番号14 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY

【表１２】

配列番号３４	VL	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQS LLDSGNQKNFLTWYQQKPGQPPKLLIFW ASTRESGVPDRFTGSGSVTDFTLTISSV QAEDLAVYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEI K
配列番号３５	DNA VL	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCT CCCTGACTGTGACAGCAGGAGAGAAGGT CACTATGAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACT TCTTGACCTGGTACCAGCAGAAACCAGG GCAGCCTCCTAAACTGTTGATCTTCTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTG ATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGTAAC AGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTGTG CAGGCTGAAGACCTGGCAGTTTATTACT GTCAGAATGATTATAGTTATCCGTACAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAA
配列番号３６	LC	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQS LLDSGNQKNFLTWYQQKPGQPPKLLIFW ASTRESGVPDRFTGSGSVTDFTLTISSV QAEDLAVYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号３７	DNA LC	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCT CCCTGACTGTGACAGCAGGAGAGAAGGT CACTATGAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACT TCTTGACCTGGTACCAGCAGAAACCAGG GCAGCCTCCTAAACTGTTGATCTTCTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTG ATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGTAAC AGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTGTG CAGGCTGAAGACCTGGCAGTTTATTACT GTCAGAATGATTATAGTTATCCGTACAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCT TCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGG CCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGC CCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA CCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCT GAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGG GCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTT CAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum01 HC		
配列番号１ (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号２ (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号３ (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号４ (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号５ (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号３ (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号３８	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYT FTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTG GSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELS

【０９２５】

【表１３】

		SLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSS
配列番号３９	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAG AGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAG GATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGC GACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGA ACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATC CACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGT ATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCTCC
配列番号４０	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYT FTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTG GSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号４１	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAG AGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAG GATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGC GACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGA ACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATC CACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGT ATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAGG GCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTG CTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAA CTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCAC ACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAC CGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGC CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGT TGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGG GACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAA ACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGG ACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGG ACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCA GTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGG

【表１４】

		AGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGT GGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGT GCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTC CTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGT ACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGC CTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACA TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCT CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCT TCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAA GAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC ACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTC CCTGTCTCTGGGTAAA
BAP049-hum01 LC		
配列番号１０ (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
配列番号１１ (Kabat)	LCDR2	WASTRES
配列番号３２ (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
配列番号１３ (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
配列番号１４ (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号３３ (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
配列番号４２	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQS LLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYW ASTRESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSL QPDDFATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEI K
配列番号４３	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCA CCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGC CACCCTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACT TCTTGACCTGGTACCAGCAGAAACCTGG CCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCAT CAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGAC AGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG CAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACT GTCAGAATGATTATAGTTATCCGTACAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAA
配列番号４４	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQS LLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYW ASTRESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSL QPDDFATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号４５	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCA CCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGC CACCCTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACT TCTTGACCTGGTACCAGCAGAAACCTGG CCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCAT CAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGAC AGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG CAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACT

【０９２６】

【表１５】

		GTCAGAATGATTATAGTTATCCGTACAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCT TCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGG CCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGC CCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA CCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCT GAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGG GCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTT CAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum02 HC		
配列番号１ (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号２ (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号３ (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号４ (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号５ (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号３ (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYT FTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTG GSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSS
配列番号39	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAG AGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAG GATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGC GACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGA ACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATC CACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGT ATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCTCC
配列番号40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYT FTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTG GSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号41	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAG AGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAG GATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGC GACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTG

【表１６】

		GATGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGA ACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATC CACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGT ATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAGG GCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTG CTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAA CTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCAC ACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAC CGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGC CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGT TGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGG GACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAA ACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGG ACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGG ACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCA GTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGG AGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGT GGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGT GCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTC CTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGT ACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGC CTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACA TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCT CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCT TCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAA GAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC ACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTC CCTGTCTCTGGGTAAA
BAP049-hum02 LC		
配列番号１０ (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
配列番号１１ (Kabat)	LCDR2	WASTRES
配列番号３２ (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
配列番号１３ (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
配列番号１４ (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号３３ (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
配列番号４６	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQS LLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYW ASTRESGIPPRFSGSGYGTDFTLTINNI ESEDAAYYFCQNDYSYPYTFGQGTKVEI K
配列番号４７	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCT CCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT CACCATCACTTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACT TCTTGACCTGGTACCAGCAGAAACCTGG

【０９２７】

【表１７】

		CCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGATCCCAC CTCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGGAAC AGATTTTACCCTCACAATTAATAACATA GAATCTGAGGATGCTGCATATTACTTCT GTCAGAATGATTATAGTTATCCGTACAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAA
配列番号４８	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQS LLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYW ASTRESGIPPRFSGSGYGTDFTLTINNI ESEDAAYYFCQNDYSYPYTFGQGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号４９	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCT CCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT CACCATCACTTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACT TCTTGACCTGGTACCAGCAGAAACCTGG CCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGATCCCAC CTCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGGAAC AGATTTTACCCTCACAATTAATAACATA GAATCTGAGGATGCTGCATATTACTTCT GTCAGAATGATTATAGTTATCCGTACAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCT TCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGG CCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGC CCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA CCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCT GAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGG GCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTT CAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum03 HC		
配列番号１ (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号２ (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号３ (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号４ (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号５ (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号３ (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号５０	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYT FTTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTG GSNFDEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSS
配列番号５１	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAG AGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAG GATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGATCA GGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTG GCTGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGA ACAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTC

【表１８】

		CAAGAACACGCTGTATCTTCAAATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGT ATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCTCC
配列番号５２	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYT FTTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTG GSNFDEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号５３	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAG AGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAG GATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGATCA GGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTG GCTGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGA ACAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTC CAAGAACACGCTGTATCTTCAAATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGT ATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAGG GCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTG CTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAA CTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCAC ACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAC CGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGC CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGT TGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGG GACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAA ACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGG ACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGG ACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCA GTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGG AGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGT GGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGT GCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTC CTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGT ACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGC CTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACA TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCT

【０９２８】

【表１９】

		CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCT TCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAA GAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC ACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTC CCTGTCTCTGGGTAAA
BAP049-hum03 LC		
配列番号１０ (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
配列番号１１ (Kabat)	LCDR2	WASTRES
配列番号３２ (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
配列番号１３ (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
配列番号１４ (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号３３ (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
配列番号４６	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQS LLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYW ASTRESGIPPRFSGSGYGTDFTLTINNI ESEDAAYYFCQNDYSYPYTFGQGTKVEI K
配列番号４７	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCT CCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT CACCATCACTTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACT TCTTGACCTGGTACCAGCAGAAACCTGG CCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGATCCCAC CTCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGGAAC AGATTTTACCCTCACAATTAATAACATA GAATCTGAGGATGCTGCATATTACTTCT GTCAGAATGATTATAGTTATCCGTACAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAA
配列番号４８	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQS LLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYW ASTRESGIPPRFSGSGYGTDFTLTINNI ESEDAAYYFCQNDYSYPYTFGQGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号４９	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCT CCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT CACCATCACTTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACT TCTTGACCTGGTACCAGCAGAAACCTGG CCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGATCCCAC CTCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGGAAC AGATTTTACCCTCACAATTAATAACATA GAATCTGAGGATGCTGCATATTACTTCT GTCAGAATGATTATAGTTATCCGTACAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCT TCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGG CCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGC CCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA CCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCT GAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA

【表２０】

		GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGG GCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTT CAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum04 HC		
配列番号１ (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号２ (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号３ (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号４ (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号５ (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号３ (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号５０	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYT FTTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTG GSNFDEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSS
配列番号５１	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAG AGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAG GATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGATCA GGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTG GCTGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGA ACAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTC CAAGAACACGCTGTATCTTCAAATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGT ATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCTCC
配列番号５２	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYT FTTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTG GSNFDEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号５３	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAG AGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAG GATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGATCA GGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTG GCTGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGA ACAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTC CAAGAACACGCTGTATCTTCAAATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGT ATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAGG GCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTG CTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT

【０９２９】

【表２１】

		TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAA CTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCAC ACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAC CGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGC CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGT TGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGG GACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAA ACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGG ACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGG ACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCA GTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGG AGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGT GGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGT GCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTC CTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGT ACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGC CTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACA TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCT CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCT TCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAA GAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC ACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTC CCTGTCTCTGGGTAAA
BAP049-hum04 LC		
配列番号１０ (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
配列番号１１ (Kabat)	LCDR2	WASTRES
配列番号３２ (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
配列番号１３ (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
配列番号１４ (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号３３ (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
配列番号５４	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQS LLDSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYW ASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL QPEDIATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEI K
配列番号５５	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCA CCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGC CACCCTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACT TCTTGACCTGGTATCAGCAGAAACCAGG GAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTATTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCAT CAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGAC AGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTG CAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACT GTCAGAATGATTATAGTTATCCGTACAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAA
配列番号５６	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQS LLDSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYW ASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL

【表２２】

		QPEDIATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号５７	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCA CCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGC CACCCTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACT TCTTGACCTGGTATCAGCAGAAACCAGG GAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTATTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCAT CAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGAC AGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTG CAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACT GTCAGAATGATTATAGTTATCCGTACAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCT TCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGG CCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGC CCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA CCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCT GAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGG GCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTT CAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum05 HC		
配列番号１ (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号２ (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号３ (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号４ (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号５ (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号３ (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号３８	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYT FTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTG GSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSS
配列番号３９	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAG AGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAG GATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGC GACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGA ACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATC CACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGT ATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCTCC
配列番号４０	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYT FTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTG GSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH

【０９３０】

【表２３】

		TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号41	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAG AGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAG GATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGC GACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGA ACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATC CACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGT ATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAGG GCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTG CTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAA CTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCAC ACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAC CGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGC CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGT TGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGG GACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAA ACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGG ACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGG ACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCA GTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGG AGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGT GGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGT GCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTC CTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGT ACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGC CTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACA TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCT CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCT TCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAA GAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC ACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTC CCTGTCTCTGGGTAAA
BAP049-hum05 LC		
配列番号10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
配列番号11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES

【表２４】

配列番号32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
配列番号13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
配列番号14 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
配列番号54	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQS LLDSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYW ASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL QPEDIATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEI K
配列番号55	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCA CCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGC CACCCTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACT TCTTGACCTGGTATCAGCAGAAACCAGG GAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTATTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCAT CAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGAC AGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTG CAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACT GTCAGAATGATTATAGTTATCCGTACAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAA
配列番号56	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQS LLDSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYW ASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL QPEDIATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号57	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCA CCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGC CACCCTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACT TCTTGACCTGGTATCAGCAGAAACCAGG GAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTATTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCAT CAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGAC AGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTG CAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACT GTCAGAATGATTATAGTTATCCGTACAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCT TCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGG CCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGC CCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA CCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCT GAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGG GCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTT CAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum06 HC		
配列番号1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY

【０９３１】

【表２５】

配列番号５ (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号３ (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号３８	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYT FTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTG GSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSS
配列番号３９	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAG AGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAG GATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGC GACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGA ACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATC CACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGT ATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCTCC
配列番号４０	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYT FTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTG GSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号４１	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAG AGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAG GATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGC GACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGA ACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATC CACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGT ATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAGG GCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTG CTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAA CTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCAC ACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAC CGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGC CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGT TGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGG GACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAA

【表２６】

		ACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGG ACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGG ACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCA GTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGG AGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGT GGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGT GCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTC CTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGT ACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGC CTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACA TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCT CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCT TCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAA GAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC ACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTC CCTGTCTCTGGGTAAA
BAP049-hum06 LC		
配列番号１０ (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
配列番号１１ (Kabat)	LCDR2	WASTRES
配列番号３２ (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
配列番号１３ (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
配列番号１４ (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号３３ (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
配列番号５８	VL	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCKSSQS LLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYW ASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEI K
配列番号５９	DNA VL	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCT CCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGC CTCCATCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACT TCTTGACCTGGTACCAGCAGAAACCTGG CCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCT CGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC AGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTG GAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACT GTCAGAATGATTATAGTTATCCGTACAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAA
配列番号６０	LC	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCKSSQS LLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYW ASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号６１	DNA LC	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCT CCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGC CTCCATCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACT TCTTGACCTGGTACCAGCAGAAACCTGG

【０９３２】

【表２７】

		CCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCT CGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC AGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTG GAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACT GTCAGAATGATTATAGTTATCCGTACAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCT TCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGG CCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGC CCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA CCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCT GAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGG GCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTT CAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum07 HC		
配列番号１ (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号２ (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号３ (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号４ (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号５ (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号３ (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYT FTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTG GSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSS
配列番号39	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAG AGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAG GATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGC GACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGA ACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATC CACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGT ATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCTCC
配列番号40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYT FTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTG GSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

【表２８】

配列番号41	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAG AGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAG GATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGC GACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGA ACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATC CACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGT ATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAGG GCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTG CTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAA CTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCAC ACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAC CGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGC CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGT TGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGG GACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAA ACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGG ACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGG ACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCA GTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGG AGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGT GGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGT GCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTC CTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGT ACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGC CTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACA TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCT CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCT TCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAA GAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC ACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTC CCTGTCTCTGGGTAAA
BAP049-hum07 LC		
配列番号10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
配列番号11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
配列番号32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
配列番号13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
配列番号14 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
配列番号62	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQS LLDSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYW ASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEI K

【０９３３】

【表２９】

配列番号 63	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCA CCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGC CACCCTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACT TCTTGACCTGGTATCAGCAGAAACCAGG GAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTATTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCT CGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC AGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTG GAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACT GTCAGAATGATTATAGTTATCCGTACAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAA
配列番号 64	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQS LLDSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYW ASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号 65	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCA CCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGC CACCCTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACT TCTTGACCTGGTATCAGCAGAAACCAGG GAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTATTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCT CGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC AGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTG GAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACT GTCAGAATGATTATAGTTATCCGTACAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCT TCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGG CCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGC CCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA CCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCT GAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGG GCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTT CAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum08 HC		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYT FTTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTG GSNFDEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSS
配列番号 51	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAG AGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAG GATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACA

【表３０】

		TTCACCACTTACTGGATGCACTGGATCA GGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTG GCTGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGA ACAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTC CAAGAACACGCTGTATCTTCAAATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGT ATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCTCC
配列番号５２	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYT FTTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTG GSNFDEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号５３	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAG AGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAG GATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGATCA GGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTG GCTGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGA ACAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTC CAAGAACACGCTGTATCTTCAAATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGT ATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAGG GCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTG CTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAA CTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCAC ACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAC CGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGC CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGT TGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGG GACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAA ACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGG ACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGG ACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCA GTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGG AGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGT GGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGT GCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTC CTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGT

【０９３４】

【表３１】

		ACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGC CTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACA TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCT CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCT TCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAA GAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC ACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTC CCTGTCTCTGGGTAAA
BAP049-hum08 LC		
配列番号10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
配列番号11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
配列番号32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
配列番号13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
配列番号14 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
配列番号66	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQS LLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYW ASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEI K
配列番号67	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACT TTCAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGT CACCATCACCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACT TCTTGACCTGGTACCAGCAGAAACCTGG CCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCT CGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC AGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTG GAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACT GTCAGAATGATTATAGTTATCCGTACAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAA
配列番号68	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQS LLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYW ASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号69	DNA LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACT TTCAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGT CACCATCACCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACT TCTTGACCTGGTACCAGCAGAAACCTGG CCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCT CGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC AGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTG GAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACT GTCAGAATGATTATAGTTATCCGTACAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCT TCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGG

【表３２】

		CCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGC CCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA CCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCT GAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGG GCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTT CAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum09 HC		
配列番号１ (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号２ (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号３ (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号４ (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号５ (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号３ (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYT FTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTG GSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSS
配列番号39	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAG AGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAG GATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGC GACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGA ACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATC CACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGT ATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCTCC
配列番号40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYT FTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTG GSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号41	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAG AGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAG GATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGC GACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGA ACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATC CACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGT ATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGAC

【０９３５】

【表３３】

		GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAGG GCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTG CTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAA CTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCAC ACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAC CGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGC CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGT TGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGG GACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAA ACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGG ACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGG ACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCA GTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGG AGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGT GGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGT GCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTC CTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGT ACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGC CTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACA TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCT CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCT TCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAA GAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC ACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTC CCTGTCTCTGGGTAAA
BAP049-hum09 LC		
配列番号10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
配列番号11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
配列番号32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
配列番号13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
配列番号14 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
配列番号66	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQS LLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYW ASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEI K
配列番号67	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACT TTCAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGT CACCATCACCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACT TCTTGACCTGGTACCAGCAGAAACCTGG CCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCT CGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC AGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTG GAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACT GTCAGAATGATTATAGTTATCCGTACAC

【表３４】

		GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAA
配列番号６８	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQS LLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYW ASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号６９	DNA LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACT TTCAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGT CACCATCACCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACT TCTTGACCTGGTACCAGCAGAAACCTGG CCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCT CGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC AGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTG GAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACT GTCAGAATGATTATAGTTATCCGTACAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCT TCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGG CCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGC CCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA CCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCT GAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGG GCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTT CAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum10 HC		
配列番号１ (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号２ (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号３ (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号４ (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号５ (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号３ (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号５０	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYT FTTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTG GSNFDEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSS
配列番号５１	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAG AGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAG GATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGATCA GGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTG GCTGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGA ACAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTC CAAGAACACGCTGTATCTTCAAATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGT ATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCTCC

【０９３６】

【表３５】

配列番号５２	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYT FTTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTG GSNFDEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号５３	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAG AGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAG GATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGATCA GGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTG GCTGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGA ACAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTC CAAGAACACGCTGTATCTTCAAATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGT ATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAGG GCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTG CTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAA CTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCAC ACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAC CGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGC CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGT TGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGG GACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAA ACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGG ACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGG ACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCA GTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGG AGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGT GGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGT GCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTC CTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGT ACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGC CTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACA TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCT CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCT TCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAA GAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC ACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTC

【表３６】

		CCTGTCTCTGGGTAAA
BAP049-hum10 LC		
配列番号１０ (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
配列番号１１ (Kabat)	LCDR2	WASTRES
配列番号３２ (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
配列番号１３ (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
配列番号１４ (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号３３ (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
配列番号７０	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQS LLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYW ASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEI K
配列番号７１	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCA CCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGC CACCCTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACT TCTTGACCTGGTACCAGCAGAAACCTGG CCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCT CGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC AGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTG GAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACT GTCAGAATGATTATAGTTATCCGTACAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAA
配列番号７２	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQS LLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYW ASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号７３	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCA CCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGC CACCCTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACT TCTTGACCTGGTACCAGCAGAAACCTGG CCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCT CGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC AGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTG GAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACT GTCAGAATGATTATAGTTATCCGTACAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCT TCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGG CCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGC CCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA CCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCT GAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGG GCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTT CAACAGGGGAGAGTGT

【０９３７】

【表３７】

BAP049-hum11 HC		
配列番号１ (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号２ (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号３ (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号４ (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号５ (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号３ (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYT FTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTG GSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSS
配列番号39	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAG AGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAG GATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGC GACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGA ACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATC CACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGT ATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCTCC
配列番号40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYT FTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTG GSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号41	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAG AGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAG GATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGC GACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGA ACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATC CACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGT ATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAGG GCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTG CTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAA CTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCAC ACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAG

【表３８】

		GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAC CGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGC CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGT TGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGG GACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAA ACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGG ACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGG ACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCA GTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGG AGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGT GGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGT GCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTC CTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGT ACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGC CTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACA TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCT CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCT TCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAA GAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC ACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTC CCTGTCTCTGGGTAAA
BAP049-hum11 LC		
配列番号１０ (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
配列番号１１ (Kabat)	LCDR2	WASTRES
配列番号３２ (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
配列番号１３ (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
配列番号１４ (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号３３ (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
配列番号７０	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQS LLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYW ASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEI K
配列番号７１	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCA CCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGC CACCCTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACT TCTTGACCTGGTACCAGCAGAAACCTGG CCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCT CGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC AGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTG GAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACT GTCAGAATGATTATAGTTATCCGTACAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAA
配列番号７２	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQS LLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYW ASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES

【０９３８】

【表３９】

		VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号７３	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCA CCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGC CACCCTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACT TCTTGACCTGGTACCAGCAGAAACCTGG CCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCT CGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC AGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTG GAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACT GTCAGAATGATTATAGTTATCCGTACAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCT TCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGG CCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGC CCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA CCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCT GAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGG GCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTT CAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum12 HC		
配列番号１ (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号２ (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号３ (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号４ (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号５ (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号３ (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号３８	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYT FTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTG GSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSS
配列番号３９	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAG AGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAG GATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGC GACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGA ACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATC CACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGT ATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCTCC
配列番号４０	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYT FTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTG GSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP

【表４０】

		PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号４１	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAG AGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAG GATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGC GACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGA ACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATC CACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGT ATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAGG GCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTG CTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAA CTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCAC ACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAC CGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGC CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGT TGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGG GACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAA ACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGG ACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGG ACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCA GTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGG AGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGT GGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGT GCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTC CTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGT ACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGC CTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACA TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCT CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCT TCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAA GAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC ACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTC CCTGTCTCTGGGTAAA
BAP049-hum12 LC		
配列番号１０ (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
配列番号１１ (Kabat)	LCDR2	WASTRES
配列番号３２ (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
配列番号１３ (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF

【０９３９】

【表４１】

配列番号14 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
配列番号74	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQS LLDSGNQKNFLTWYLQKPGQSPQLLIYW ASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEI K
配列番号75	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCT CCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT CACCATCACTTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACT TCTTGACCTGGTACCTGCAGAAGCCAGG GCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCT CGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC AGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTG GAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACT GTCAGAATGATTATAGTTATCCGTACAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAA
配列番号76	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQS LLDSGNQKNFLTWYLQKPGQSPQLLIYW ASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号77	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCT CCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT CACCATCACTTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACT TCTTGACCTGGTACCTGCAGAAGCCAGG GCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCT CGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC AGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTG GAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACT GTCAGAATGATTATAGTTATCCGTACAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCT TCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGG CCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGC CCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA CCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCT GAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGG GCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTT CAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum13 HC		
配列番号1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY

【表４２】

配列番号３８	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYT FTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTG GSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSS
配列番号３９	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAG AGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAG GATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGC GACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGA ACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATC CACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGT ATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCTCC
配列番号４０	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYT FTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTG GSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号４１	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAG AGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAG GATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGC GACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGA ACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATC CACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGT ATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAGG GCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTG CTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAA CTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCAC ACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAC CGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGC CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGT TGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGG GACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAA ACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGG ACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGG ACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCA

【０９４０】

【表４３】

		GTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGG AGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGT GGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGT GCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTC CTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGT ACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGC CTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACA TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCT CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCT TCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAA GAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC ACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTC CCTGTCTCTGGGTAAA
BAP049-hum13 LC		
配列番号１０ (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
配列番号１１ (Kabat)	LCDR2	WASTRES
配列番号３２ (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
配列番号１３ (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
配列番号１４ (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号３３ (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
配列番号７８	VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQS LLDSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYW ASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEI K
配列番号７９	DNA VL	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCT CCCTGCCCGTCACCCTTGGACAGCCGGC CTCCATCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACT TCTTAACCTGGTATCAGCAGAAACCAGG GAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTATTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCT CGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC AGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTG GAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACT GTCAGAATGATTATAGTTATCCGTACAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAA
配列番号８０	LC	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQS LLDSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYW ASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号８１	DNA LC	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCT CCCTGCCCGTCACCCTTGGACAGCCGGC CTCCATCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACT TCTTAACCTGGTATCAGCAGAAACCAGG GAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTATTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCT CGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC

【表４４】

		AGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTG GAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACT GTCAGAATGATTATAGTTATCCGTACAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCT TCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGG CCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGC CCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA CCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCT GAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGG GCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTT CAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum14 HC		
配列番号１ (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号２ (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号３ (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号４ (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号５ (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号３ (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号８２	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTG GSNFDEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSS
配列番号８３	DNA VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTG AGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAA GGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGATCA GGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTG GCTGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGA ACAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTC CAAGAACACGCTGTATCTTCAAATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGT ATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTACTGGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCTCC
配列番号８４	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTG GSNFDEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号８５	DNA HC	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTG AGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAA GGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACA

【０９４１】

【表４５】

		TTCACCACTTACTGGATGCACTGGATCA GGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTG GCTGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGA ACAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTC CAAGAACACGCTGTATCTTCAAATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGT ATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTACTGGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAGG GCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTG CTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAA CTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCAC ACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAC CGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGC CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGT TGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGG GACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAA ACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGG ACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGG ACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCA GTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGG AGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGT GGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGT GCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTC CTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGT ACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGC CTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACA TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCT CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCT TCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAA GAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC ACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTC CCTGTCTCTGGGTAAA
BAP049-hum14 LC		
配列番号10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
配列番号11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
配列番号32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
配列番号13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
配列番号14 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
配列番号70	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQS LLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYW ASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEI K
配列番号71	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCA CCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGC CACCCTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGT

【表４６】

		CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACT TCTTGACCTGGTACCAGCAGAAACCTGG CCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCT CGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC AGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTG GAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACT GTCAGAATGATTATAGTTATCCGTACAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAA
配列番号７２	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQS LLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYW ASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号７３	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCA CCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGC CACCCTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACT TCTTGACCTGGTACCAGCAGAAACCTGG CCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCT CGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC AGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTG GAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACT GTCAGAATGATTATAGTTATCCGTACAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCT TCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGG CCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGC CCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA CCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCT GAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGG GCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTT CAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum15 HC		
配列番号１ (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号２ (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号３ (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号４ (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号５ (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号３ (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号８２	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTG GSNFDEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSS
配列番号８３	DNA VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTG AGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAA GGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGATCA GGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTG GCTGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGT

【０９４２】

【表４７】

		GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGA ACAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTC CAAGAACACGCTGTATCTTCAAATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGT ATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTACTGGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCTCC
配列番号８４	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTG GSNFDEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号８５	DNA HC	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTG AGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAA GGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGATCA GGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTG GCTGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGA ACAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTC CAAGAACACGCTGTATCTTCAAATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGT ATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTACTGGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAGG GCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTG CTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAA CTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCAC ACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAC CGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGC CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGT TGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGG GACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAA ACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGG ACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGG ACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCA GTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGG AGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGT GGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGT GCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTC CTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGT ACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGC CTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACA

【表４８】

		TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCT CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCT TCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAA GAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC ACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTC CCTGTCTCTGGGTAAA
BAP049-hum15 LC		
配列番号１０ (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
配列番号１１ (Kabat)	LCDR2	WASTRES
配列番号３２ (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
配列番号１３ (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
配列番号１４ (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号３３ (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
配列番号６６	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQS LLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYW ASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEI K
配列番号６７	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACT TTCAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGT CACCATCACCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACT TCTTGACCTGGTACCAGCAGAAACCTGG CCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCT CGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC AGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTG GAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACT GTCAGAATGATTATAGTTATCCGTACAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAA
配列番号６８	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQS LLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYW ASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号６９	DNA LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACT TTCAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGT CACCATCACCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACT TCTTGACCTGGTACCAGCAGAAACCTGG CCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCT CGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC AGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTG GAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACT GTCAGAATGATTATAGTTATCCGTACAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCT TCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGG CCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGC CCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA

【０９４３】

【表４９】

		CCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCT GAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGG GCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTT CAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum16 HC		
配列番号１ (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号２ (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号３ (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号４ (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号５ (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号３ (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号８６	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYT FTTYWMHWVRQAPGQGLEWMGNIYPGTG GSNFDEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSS
配列番号８７	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAG AGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAG GATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGC GACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGA ACAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTC CAAGAACACGCTGTATCTTCAAATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGT ATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCTCC
配列番号８８	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYT FTTYWMHWVRQAPGQGLEWMGNIYPGTG GSNFDEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号８９	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAG AGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAG GATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGC GACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGA ACAGATTCACCATCTCCAGAGACAATTC CAAGAACACGCTGTATCTTCAAATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGT ATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGAC GGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACCAAGG GCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTG

【表５０】

		CTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAA CTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCAC ACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAC CGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGC CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGT TGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGG GACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAA ACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGG ACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGG ACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCA GTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGG AGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGT GGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGT GCAAGGTGTCCAACAAAGGCCTCCCGTC CTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGT ACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGC CTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACA TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCT CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCT TCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAA GAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC ACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTC CCTGTCTCTGGGTAAA
BAP049-hum16 LC		
配列番号１０ (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
配列番号１１ (Kabat)	LCDR2	WASTRES
配列番号３２ (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
配列番号１３ (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
配列番号１４ (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号３３ (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
配列番号６６	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQS LLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYW ASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEI K
配列番号６７	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACT TTCAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGT CACCATCACCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACT TCTTGACCTGGTACCAGCAGAAACCTGG CCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCT CGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC AGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTG GAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACT GTCAGAATGATTATAGTTATCCGTACAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAA

【０９４４】

【表５１】

配列番号 68	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQS LLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYW ASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号 69	DNA LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACT TTCAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGT CACCATCACCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACT TCTTGACCTGGTACCAGCAGAAACCTGG CCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCCT CGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC AGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTG GAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACT GTCAGAATGATTATAGTTATCCGTACAC GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCT TCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGG CCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGC CCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA CCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCT GAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGG GCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTT CAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-Clone-A HC		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYT FTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTG GSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSS
配列番号 90	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAG TGAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTC CTGCAAGGGCTCTGGCTACACCTTCACCACC TACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCTACCG GCCAGGGCCTGGAATGGATGGGCAACATCTA TCCTGGCACCGGCGGCTCCAACTTCGACGAG AAGTTCAAGAACAGAGTGACCATCACCGCCG ACAAGTCCACCTCCACCGCCTACATGGAACT GTCCTCCCTGAGATCCGAGGACACCGCCGTG TACTACTGCACCCGGTGGACAACCGGCACAG GCGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACAGTGAC CGTGTCCTCT
配列番号 91	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYT FTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTG GSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT

【表５２】

		VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
配列番号９２	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAG TGAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTC CTGCAAGGGCTCTGGCTACACCTTCACCACC TACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCTACCG GCCAGGGCCTGGAATGGATGGGCAACATCTA TCCTGGCACCGGCGGCTCCAACTTCGACGAG AAGTTCAAGAACAGAGTGACCATCACCGCCG ACAAGTCCACCTCCACCGCCTACATGGAACT GTCCTCCCTGAGATCCGAGGACACCGCCGTG TACTACTGCACCCGGTGGACAACCGGCACAG GCGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACAGTGAC CGTGTCCTCTGCTTCTACCAAGGGGCCCAGC GTGTTCCCCCTGGCCCCCTGCTCCAGAAGCA CCAGCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCT GGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACC GTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCG GCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAG CAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTG ACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGA CCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGGGTGGAGAGC AAGTACGGCCCACCCTGCCCCCCCTGCCCAG CCCCCGAGTTCCTGGGCGGACCCAGCGTGTT CCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTG ATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTG TGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAGGACCCCGA GGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG GAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAG AGGAGCAGTTTAACAGCACCTACCGGGTGGT GTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAGGTCT CCAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAAAA GACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGA GAGCCCCAGGTCTACACCCTGCCACCCAGCC AAGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCT GACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAAGC GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCC AGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCC AGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTG TACAGCAGGCTGACCGTGGACAAGTCCAGAT GGCAGGAGGGCAACGTCTTTAGCTGCTCCGT GATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACC CAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGC
BAP049-Clone-A LC		
配列番号１０ (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
配列番号１１ (Kabat)	LCDR2	WASTRES
配列番号３２ (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
配列番号１３ (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF

【０９４５】

【表５３】

配列番号１４ (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号３３ (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
配列番号４２	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQS LLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYW ASTRESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSL QPDDFATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEI K
配列番号９３	DNA VL	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACCC TGTCACTGTCTCCAGGCGAGAGAGCTACCCT GTCCTGCAAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGAC TCCGGCAACCAGAAGAACTTCCTGACCTGGT ATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGACT GCTGATCTACTGGGCCTCCACCCGGGAATCT GGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGCTCCGGCT CTGGCACCGAGTTTACCCTGACCATCTCCAG CCTGCAGCCCGACGACTTCGCCACCTACTAC TGCCAGAACGACTACTCCTACCCCTACACCT TCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG
配列番号４４	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQS LLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYW ASTRESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSL QPDDFATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号９４	DNA LC	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACCC TGTCACTGTCTCCAGGCGAGAGAGCTACCCT GTCCTGCAAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGAC TCCGGCAACCAGAAGAACTTCCTGACCTGGT ATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGACT GCTGATCTACTGGGCCTCCACCCGGGAATCT GGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGCTCCGGCT CTGGCACCGAGTTTACCCTGACCATCTCCAG CCTGCAGCCCGACGACTTCGCCACCTACTAC TGCCAGAACGACTACTCCTACCCCTACACCT TCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAGCG TACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTC CCCCCAAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCA CCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACTT CTACCCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAG GTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCC AGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGA CTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACC CTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGG TGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCT GTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGG GGCGAGTGC
BAP049-Clone-B HC		
配列番号１ (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号２ (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号３ (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号４ (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号５ (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号３ (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号３８	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYT FTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTG GSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT

【表５４】

		VTVSS
配列番号９５	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCG AAGTGAAGAAGCCCGGCGAGTCACTGAG AATTAGCTGTAAAGGTTCAGGCTACACC TTCACTACCTACTGGATGCACTGGGTCC GCCAGGCTACCGGTCAAGGCCTCGAGTG GATGGGTAATATCTACCCCGGCACCGGC GGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTTAAGA ATAGAGTGACTATCACCGCCGATAAGTC TACTAGCACCGCCTATATGGAACTGTCT AGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTCT ACTACTGCACTAGGTGGACTACCGGCAC AGGCGCCTACTGGGGTCAAGGCACTACC GTGACCGTGTCTAGC
配列番号９１	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYT FTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTG GSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
配列番号９６	DNA HC	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCG AAGTGAAGAAGCCCGGCGAGTCACTGAG AATTAGCTGTAAAGGTTCAGGCTACACC TTCACTACCTACTGGATGCACTGGGTCC GCCAGGCTACCGGTCAAGGCCTCGAGTG GATGGGTAATATCTACCCCGGCACCGGC GGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTTAAGA ATAGAGTGACTATCACCGCCGATAAGTC TACTAGCACCGCCTATATGGAACTGTCT AGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTCT ACTACTGCACTAGGTGGACTACCGGCAC AGGCGCCTACTGGGGTCAAGGCACTACC GTGACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAGG GCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTG TAGCCGGAGCACTAGCGAATCCACCGCT GCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACT TCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAA CAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCAC ACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCG GGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGTCAC GGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAG ACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGC CTTCCAACACTAAGGTGGACAAGCGCGT CGAATCGAAGTACGGCCCACCGTGCCCG CCTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCG GTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCACCGAA GCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGC ACCCCTGAAGTGACATGCGTGGTCGTGG ACGTGTCACAGGAAGATCCGGAGGTGCA GTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAG GTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGG AGGAGCAGTTCAACTCCACTTACCGCGT

【０９４６】

【表５５】

		CGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCATCAG GACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGT GCAAAGTGTCCAACAAGGGACTTCCTAG CTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAAGCC AAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGT ATACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAAT GACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGC CTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATA TCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCA GCCGGAAAACAACTACAAGACCACCCCT CCGGTGCTGGACTCAGACGGATCCTTCT TCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAA GAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTC AGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGC ACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTC CCTCTCCCTGGGA
BAP049-Clone-B LC		
配列番号１０ (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
配列番号１１ (Kabat)	LCDR2	WASTRES
配列番号３２ (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
配列番号１３ (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
配列番号１４ (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号３３ (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
配列番号５４	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQS LLDSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYW ASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL QPEDIATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEI K
配列番号９７	DNA VL	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTA CCCTGAGCCTGAGCCCTGGCGAGCGGGC TACACTGAGCTGTAAATCTAGTCAGTCA CTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACT TCCTGACCTGGTATCAGCAGAAGCCCGG TAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTACTGG GCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCCCT CTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCAC CGACTTCACCTTCACTATCTCTAGCCTG CAGCCCGAGGATATCGCTACCTACTACT GTCAGAACGACTATAGCTACCCCTACAC CTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATT AAG
配列番号５６	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQS LLDSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYW ASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL QPEDIATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号９８	DNA LC	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTA CCCTGAGCCTGAGCCCTGGCGAGCGGGC TACACTGAGCTGTAAATCTAGTCAGTCA CTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACT TCCTGACCTGGTATCAGCAGAAGCCCGG TAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTACTGG GCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCCCT CTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCAC CGACTTCACCTTCACTATCTCTAGCCTG CAGCCCGAGGATATCGCTACCTACTACT GTCAGAACGACTATAGCTACCCCTACAC

【表５６】

		CTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATT AAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGT TCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCT GAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGC CTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGG CCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGC CCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGC GTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCA CCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCT GAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAG GTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGG GCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTT CAACAGGGGCGAGTGC
BAP049-Clone-C HC		
配列番号１ (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号２ (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号３ (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号４ (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号５ (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号３ (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYT FTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTG GSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSS
配列番号90	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAG TGAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTC CTGCAAGGGCTCTGGCTACACCTTCACCACC TACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCTACCG GCCAGGGCCTGGAATGGATGGGCAACATCTA TCCTGGCACCGGCGGCTCCAACTTCGACGAG AAGTTCAAGAACAGAGTGACCATCACCGCCG ACAAGTCCACCTCCACCGCCTACATGGAACT GTCCTCCCTGAGATCCGAGGACACCGCCGTG TACTACTGCACCCGGTGGACAACCGGCACAG GCGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACAGTGAC CGTGTCCTCT
配列番号91	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYT FTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTG GSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
配列番号92	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAG TGAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTC CTGCAAGGGCTCTGGCTACACCTTCACCACC TACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCTACCG GCCAGGGCCTGGAATGGATGGGCAACATCTA TCCTGGCACCGGCGGCTCCAACTTCGACGAG AAGTTCAAGAACAGAGTGACCATCACCGCCG

【０９４７】

【表５７】

		ACAAGTCCACCTCCACCGCCTACATGGAACT GTCCTCCCTGAGATCCGAGGACACCGCCGTG TACTACTGCACCCGGTGGACAACCGGCACAG GCGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACAGTGAC CGTGTCCTCTGCTTCTACCAAGGGGCCCAGC GTGTTCCCCCTGGCCCCCTGCTCCAGAAGCA CCAGCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCT GGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACC GTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCG GCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAG CAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTG ACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGA CCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGGGTGGAGAGC AAGTACGGCCCACCCTGCCCCCCCTGCCCAG CCCCCGAGTTCCTGGGCGGACCCAGCGTGTT CCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTG ATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTG TGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAGGACCCCGA GGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG GAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAG AGGAGCAGTTTAACAGCACCTACCGGGTGGT GTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAGGTCT CCAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAAAA GACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGA GAGCCCCAGGTCTACACCCTGCCACCCAGCC AAGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCT GACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAAGC GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCC AGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCC AGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTG TACAGCAGGCTGACCGTGGACAAGTCCAGAT GGCAGGAGGGCAACGTCTTTAGCTGCTCCGT GATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACC CAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGC
BAP049-Clone-C LC		
配列番号１０ (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
配列番号１１ (Kabat)	LCDR2	WASTRES
配列番号３２ (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
配列番号１３ (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
配列番号１４ (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号３３ (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
配列番号６６	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQS LLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYW ASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEI K
配列番号９９	DNA VL	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCCGACTTCC AGTCCGTGACCCCCAAAGAAAAAGTGACCAT CACATGCAAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGAC TCCGGCAACCAGAAGAACTTCCTGACCTGGT ATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGACT GCTGATCTACTGGGCCTCCACCCGGGAATCT GGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGCTCCGGCT CTGGCACCGACTTTACCTTCACCATCTCCAG CCTGGAAGCCGAGGACGCCGCCACCTACTAC TGCCAGAACGACTACTCCTACCCCTACACCT TCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG

【表５８】

配列番号68	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQS LLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYW ASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号100	DNA LC	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCCGACTTCC AGTCCGTGACCCCCAAAGAAAAAGTGACCAT CACATGCAAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGAC TCCGGCAACCAGAAGAACTTCCTGACCTGGT ATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGACT GCTGATCTACTGGGCCTCCACCCGGGAATCT GGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGCTCCGGCT CTGGCACCGACTTTACCTTCACCATCTCCAG CCTGGAAGCCGAGGACGCCGCCACCTACTAC TGCCAGAACGACTACTCCTACCCCTACACCT TCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAGCG TACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTC CCCCCAAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCA CCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACTT CTACCCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAG GTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCC AGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGA CTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACC CTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGG TGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCT GTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGG GGCGAGTGC
BAP049-Clone-D HC		
配列番号1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYT FTTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTG GSNFDEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSS
配列番号101	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAG TGAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTC CTGCAAGGGCTCTGGCTACACCTTCACCACC TACTGGATGCACTGGATCCGGCAGTCCCCCT CTAGGGGCCTGGAATGGCTGGGCAACATCTA CCCTGGCACCGGCGGCTCCAACTTCGACGAG AAGTTCAAGAACAGGTTCACCATCTCCCGGG ACAACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGAT GAACTCCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTG TACTACTGTACCAGATGGACCACCGGAACCG GCGCCTATTGGGGCCAGGGCACAACAGTGAC CGTGTCCTCC
配列番号102	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYT FTTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTG GSNFDEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH

【０９４８】

【表５９】

		TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
配列番号１０３	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAG TGAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTC CTGCAAGGGCTCTGGCTACACCTTCACCACC TACTGGATGCACTGGATCCGGCAGTCCCCCT CTAGGGGCCTGGAATGGCTGGGCAACATCTA CCCTGGCACCGGCGGCTCCAACTTCGACGAG AAGTTCAAGAACAGGTTCACCATCTCCCGGG ACAACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGAT GAACTCCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTG TACTACTGTACCAGATGGACCACCGGAACCG GCGCCTATTGGGGCCAGGGCACAACAGTGAC CGTGTCCTCCGCTTCTACCAAGGGGCCCAGC GTGTTCCCCCTGGCCCCCTGCTCCAGAAGCA CCAGCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCT GGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACC GTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCG GCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAG CAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTG ACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGA CCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGGGTGGAGAGC AAGTACGGCCCACCCTGCCCCCCCTGCCCAG CCCCCGAGTTCCTGGGCGGACCCAGCGTGTT CCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTG ATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTG TGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAGGACCCCGA GGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG GAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAG AGGAGCAGTTTAACAGCACCTACCGGGTGGT GTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAGGTCT CCAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAAAA GACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGA GAGCCCCAGGTCTACACCCTGCCACCCAGCC AAGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCT GACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAAGC GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCC AGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCC AGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTG TACAGCAGGCTGACCGTGGACAAGTCCAGAT GGCAGGAGGGCAACGTCTTTAGCTGCTCCGT GATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACC CAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGC
BAP049-Clone-D LC		
配列番号１０ (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
配列番号１１ (Kabat)	LCDR2	WASTRES
配列番号３２ (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
配列番号１３ (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
配列番号１４ (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号３３ (Chothia)	LCDR3	DYSYPY

【表６０】

配列番号７０	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQS LLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYW ASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEI K
配列番号１０４	DNA VL	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACCC TGTCACTGTCTCCAGGCGAGAGAGCTACCCT GTCCTGCAAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGAC TCCGGCAACCAGAAGAACTTCCTGACCTGGT ATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGACT GCTGATCTACTGGGCCTCCACCCGGGAATCT GGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGCTCCGGCT CTGGCACCGACTTTACCTTCACCATCTCCAG CCTGGAAGCCGAGGACGCCGCCACCTACTAC TGCCAGAACGACTACTCCTACCCCTACACCT TCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG
配列番号７２	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQS LLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYW ASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号１０５	DNA LC	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACCC TGTCACTGTCTCCAGGCGAGAGAGCTACCCT GTCCTGCAAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGAC TCCGGCAACCAGAAGAACTTCCTGACCTGGT ATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGACT GCTGATCTACTGGGCCTCCACCCGGGAATCT GGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGCTCCGGCT CTGGCACCGACTTTACCTTCACCATCTCCAG CCTGGAAGCCGAGGACGCCGCCACCTACTAC TGCCAGAACGACTACTCCTACCCCTACACCT TCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAGCG TACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTC CCCCCAAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCA CCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACTT CTACCCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAG GTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCC AGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGA CTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACC CTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGG TGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCT GTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGG GGCGAGTGC
BAP049-Clone-E HC		
配列番号１ (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号２ (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号３ (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号４ (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号５ (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号３ (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号３８	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYT FTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTG GSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSS
配列番号９５	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCG AAGTGAAGAAGCCCGGCGAGTCACTGAG

【０９４９】

【表６１】

		AATTAGCTGTAAAGGTTCAGGCTACACC TTCACTACCTACTGGATGCACTGGGTCC GCCAGGCTACCGGTCAAGGCCTCGAGTG GATGGGTAATATCTACCCCGGCACCGGC GGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTTAAGA ATAGAGTGACTATCACCGCCGATAAGTC TACTAGCACCGCCTATATGGAACTGTCT AGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTCT ACTACTGCACTAGGTGGACTACCGGCAC AGGCGCCTACTGGGGTCAAGGCACTACC GTGACCGTGTCTAGC
配列番号９１	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYT FTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTG GSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
配列番号９６	DNA HC	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCG AAGTGAAGAAGCCCGGCGAGTCACTGAG AATTAGCTGTAAAGGTTCAGGCTACACC TTCACTACCTACTGGATGCACTGGGTCC GCCAGGCTACCGGTCAAGGCCTCGAGTG GATGGGTAATATCTACCCCGGCACCGGC GGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTTAAGA ATAGAGTGACTATCACCGCCGATAAGTC TACTAGCACCGCCTATATGGAACTGTCT AGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTCT ACTACTGCACTAGGTGGACTACCGGCAC AGGCGCCTACTGGGGTCAAGGCACTACC GTGACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAGG GCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTG TAGCCGGAGCACTAGCGAATCCACCGCT GCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACT TCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAA CAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCAC ACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCG GGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGTCAC GGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAG ACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGC CTTCCAACACTAAGGTGGACAAGCGCGT CGAATCGAAGTACGGCCCACCGTGCCCG CCTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCG GTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCACCGAA GCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGC ACCCCTGAAGTGACATGCGTGGTCGTGG ACGTGTCACAGGAAGATCCGGAGGTGCA GTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAG GTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGG AGGAGCAGTTCAACTCCACTTACCGCGT CGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCATCAG GACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGT GCAAAGTGTCCAACAAGGGACTTCCTAG CTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAAGCC

10 20 30 40

【表６２】

		AAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGT ATACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAAT GACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGC CTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATA TCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCA GCCGGAAAACAACTACAAGACCACCCCT CCGGTGCTGGACTCAGACGGATCCTTCT TCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAA GAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTC AGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGC ACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTC CCTCTCCCTGGGA
BAP049-Clone-E LC		
配列番号１０ (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
配列番号１１ (Kabat)	LCDR2	WASTRES
配列番号３２ (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
配列番号１３ (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
配列番号１４ (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号３３ (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
配列番号７０	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQS LLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYW ASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEI K
配列番号１０６	DNA VL	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTA CCCTGAGCCTGAGCCCTGGCGAGCGGGC TACACTGAGCTGTAAATCTAGTCAGTCA CTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACT TCCTGACCTGGTATCAGCAGAAGCCCGG TCAAGCCCCTAGACTGCTGATCTACTGG GCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCCCT CTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCAC CGACTTCACCTTCACTATCTCTAGCCTG GAAGCCGAGGACGCCGCTACCTACTACT GTCAGAACGACTATAGCTACCCCTACAC CTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATT AAG
配列番号７２	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQS LLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYW ASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号１０７	DNA LC	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTA CCCTGAGCCTGAGCCCTGGCGAGCGGGC TACACTGAGCTGTAAATCTAGTCAGTCA CTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACT TCCTGACCTGGTATCAGCAGAAGCCCGG TCAAGCCCCTAGACTGCTGATCTACTGG GCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCCCT CTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCAC CGACTTCACCTTCACTATCTCTAGCCTG GAAGCCGAGGACGCCGCTACCTACTACT GTCAGAACGACTATAGCTACCCCTACAC CTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATT AAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGT TCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCT GAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGC

【０９５０】

【表６３】

		CTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGG CCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGC CCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGC GTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCA CCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCT GAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAG GTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGG GCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTT CAACAGGGGCGAGTGC
BAP049 HC		
配列番号１０８ (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
配列番号１０９ (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTA ACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
配列番号１１０ (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
配列番号１１１ (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
配列番号１１２ (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
配列番号１１０ (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049 LC		
配列番号１１３ (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTG GAAATCAAAAGAACTTCTTGACC
配列番号１１４ (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号１１５ (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTGCACG
配列番号１１６ (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATC AAAAGAACTTC
配列番号１１７ (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
配列番号１１８ (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTGC
BAP049-chi HC		
配列番号１０８ (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
配列番号１０９ (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTA ACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
配列番号１１０ (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
配列番号１１１ (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
配列番号１１２ (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
配列番号１１０ (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-chi LC		
配列番号１１３ (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTG GAAATCAAAAGAACTTCTTGACC
配列番号１１４ (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号１１５ (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTGCACG
配列番号１１６ (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATC AAAAGAACTTC
配列番号１１７ (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
配列番号１１８ (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTGC
BAP049-chi Y HC		
配列番号１０８ (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
配列番号１０９ (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTA ACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
配列番号１１０ (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
配列番号１１１ (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
配列番号１１２ (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT

【表６４】

配列番号110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-chi Y LC		
配列番号113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTG GAAATCAAAAGAACTTCTTGACC
配列番号114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATC AAAAGAACTTC
配列番号117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
配列番号120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum01 HC		
配列番号108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
配列番号109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTA ACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
配列番号110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
配列番号111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
配列番号112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
配列番号110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum01 LC		
配列番号113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTG GAAATCAAAAGAACTTCTTGACC
配列番号114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATC AAAAGAACTTC
配列番号117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
配列番号120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum02 HC		
配列番号108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
配列番号109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTA ACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
配列番号110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
配列番号111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
配列番号112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
配列番号110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum02 LC		
配列番号113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTG GAAATCAAAAGAACTTCTTGACC
配列番号114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATC AAAAGAACTTC
配列番号117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
配列番号120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum03 HC		
配列番号108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
配列番号109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTA ACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
配列番号110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
配列番号111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC

【０９５１】

【表６５】

配列番号112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
配列番号110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum03 LC		
配列番号113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTG GAAATCAAAAGAACTTCTTGACC
配列番号114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATC AAAAGAACTTC
配列番号117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
配列番号120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum04 HC		
配列番号108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
配列番号109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTA ACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
配列番号110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
配列番号111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
配列番号112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
配列番号110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum04 LC		
配列番号113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTG GAAATCAAAAGAACTTCTTGACC
配列番号114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATC AAAAGAACTTC
配列番号117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
配列番号120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum05 HC		
配列番号108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
配列番号109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTA ACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
配列番号110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
配列番号111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
配列番号112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
配列番号110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum05 LC		
配列番号113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTG GAAATCAAAAGAACTTCTTGACC
配列番号114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATC AAAAGAACTTC
配列番号117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
配列番号120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum06 HC		
配列番号108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
配列番号109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTA ACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
配列番号110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT

【表６６】

配列番号111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
配列番号112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
配列番号110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum06 LC		
配列番号113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTG GAAATCAAAAGAACTTCTTGACC
配列番号114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATC AAAAGAACTTC
配列番号117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
配列番号120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum07 HC		
配列番号108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
配列番号109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTA ACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
配列番号110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
配列番号111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
配列番号112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
配列番号110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum07 LC		
配列番号113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTG GAAATCAAAAGAACTTCTTGACC
配列番号114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATC AAAAGAACTTC
配列番号117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
配列番号120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum08 HC		
配列番号108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
配列番号109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTA ACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
配列番号110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
配列番号111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
配列番号112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
配列番号110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum08 LC		
配列番号113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTG GAAATCAAAAGAACTTCTTGACC
配列番号114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATC AAAAGAACTTC
配列番号117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
配列番号120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum09 HC		
配列番号108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
配列番号109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTA ACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC

【０９５２】

【表６７】

配列番号110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
配列番号111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
配列番号112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
配列番号110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum09 LC		
配列番号113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTG GAAATCAAAAGAACTTCTTGACC
配列番号114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATC AAAAGAACTTC
配列番号117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
配列番号120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum10 HC		
配列番号108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
配列番号109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTA ACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
配列番号110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
配列番号111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
配列番号112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
配列番号110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum10 LC		
配列番号113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTG GAAATCAAAAGAACTTCTTGACC
配列番号114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATC AAAAGAACTTC
配列番号117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
配列番号120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum11 HC		
配列番号108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
配列番号109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTA ACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
配列番号110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
配列番号111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
配列番号112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
配列番号110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum11 LC		
配列番号113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTG GAAATCAAAAGAACTTCTTGACC
配列番号114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATC AAAAGAACTTC
配列番号117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
配列番号120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum12 HC		
配列番号108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC

【表６８】

配列番号１０９ (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTA ACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
配列番号１１０ (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
配列番号１１１ (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
配列番号１１２ (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
配列番号１１０ (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum12 LC		
配列番号１１３ (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTG GAAATCAAAAGAACTTCTTGACC
配列番号１１４ (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号１１９ (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号１１６ (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATC AAAAGAACTTC
配列番号１１７ (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
配列番号１２０ (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum13 HC		
配列番号１０８ (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
配列番号１０９ (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTA ACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
配列番号１１０ (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
配列番号１１１ (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
配列番号１１２ (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
配列番号１１０ (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum13 LC		
配列番号１２１ (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTG GAAATCAAAAGAACTTCTTAACC
配列番号１１４ (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号１１９ (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号１１６ (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATC AAAAGAACTTC
配列番号１１７ (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
配列番号１２０ (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum14 HC		
配列番号１０８ (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
配列番号１０９ (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTA ACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
配列番号２２３ (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAC
配列番号１１１ (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
配列番号１１２ (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
配列番号２２３ (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAC
BAP049-hum14 LC		
配列番号１１３ (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTG GAAATCAAAAGAACTTCTTGACC
配列番号１１４ (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号１１９ (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号１１６ (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATC AAAAGAACTTC
配列番号１１７ (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
配列番号１２０ (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum15 HC		

【０９５３】

【表６９】

配列番号108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
配列番号109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTA ACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
配列番号223 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAC
配列番号111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
配列番号112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
配列番号223 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAC
BAP049-hum15 LC		
配列番号113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTG GAAATCAAAAGAACTTCTTGACC
配列番号114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATC AAAAGAACTTC
配列番号117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
配列番号120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum16 HC		
配列番号108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
配列番号109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTA ACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
配列番号110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
配列番号111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
配列番号112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
配列番号110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum16 LC		
配列番号113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTG GAAATCAAAAGAACTTCTTGACC
配列番号114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATC AAAAGAACTTC
配列番号117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
配列番号120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-Clone-A HC		
配列番号122 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
配列番号123 (Kabat)	HCDR2	AACATCTATCCTGGCACCGGCGGCTCCA ACTTCGACGAGAAGTTCAAGAAC
配列番号124 (Kabat)	HCDR3	TGGACAACCGGCACAGGCGCTTAT
配列番号125 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACCACCTAC
配列番号126 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGCACCGGCGGC
配列番号124 (Chothia)	HCDR3	TGGACAACCGGCACAGGCGCTTAT
BAP049-Clone-A LC		
配列番号127 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACTCCG GCAACCAGAAGAACTTCCTGACC
配列番号128 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCCACCCGGGAATCT
配列番号129 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTACTCCTACCCCTACACC
配列番号130 (Chothia)	LCDR1	TCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAACC AGAAGAACTTC
配列番号131 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCC
配列番号132 (Chothia)	LCDR3	GACTACTCCTACCCCTAC

【表７０】

BAP049-Clone-B HC		
配列番号133 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
配列番号134 (Kabat)	HCDR2	AATATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTA ACTTCGACGAGAAGTTTAAGAAT
配列番号135 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
配列番号136 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACTACCTAC
配列番号137 (Chothia)	HCDR2	TACCCCGGCACCGGCGGC
配列番号135 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
BAP049-Clone-B LC		
配列番号138 (Kabat)	LCDR1	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCG GTAATCAGAAGAACTTCCTGACC
配列番号139 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
配列番号140 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTATAGCTACCCCTACACC
配列番号141 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATC AGAAGAACTTC
配列番号142 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCT
配列番号143 (Chothia)	LCDR3	GACTATAGCTACCCCTAC
BAP049-Clone-C HC		
配列番号122 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
配列番号123 (Kabat)	HCDR2	AACATCTATCCTGGCACCGGCGGCTCCA ACTTCGACGAGAAGTTCAAGAAC
配列番号124 (Kabat)	HCDR3	TGGACAACCGGCACAGGCGCTTAT
配列番号125 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACCACCTAC
配列番号126 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGCACCGGCGGC
配列番号124 (Chothia)	HCDR3	TGGACAACCGGCACAGGCGCTTAT
BAP049-Clone-C LC		
配列番号127 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACTCCG GCAACCAGAAGAACTTCCTGACC
配列番号128 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCCACCCGGGAATCT
配列番号129 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTACTCCTACCCCTACACC
配列番号130 (Chothia)	LCDR1	TCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAACC AGAAGAACTTC
配列番号131 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCC
配列番号132 (Chothia)	LCDR3	GACTACTCCTACCCCTAC
BAP049-Clone-D HC		
配列番号122 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
配列番号144 (Kabat)	HCDR2	AACATCTACCCTGGCACCGGCGGCTCCA ACTTCGACGAGAAGTTCAAGAAC
配列番号145 (Kabat)	HCDR3	TGGACCACCGGAACCGGCGCCTAT
配列番号125 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACCACCTAC
配列番号146 (Chothia)	HCDR2	TACCCTGGCACCGGCGGC
配列番号145 (Chothia)	HCDR3	TGGACCACCGGAACCGGCGCCTAT
BAP049-Clone-D LC		
配列番号127 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACTCCG GCAACCAGAAGAACTTCCTGACC
配列番号128 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCCACCCGGGAATCT
配列番号129 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTACTCCTACCCCTACACC
配列番号130 (Chothia)	LCDR1	TCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAACC AGAAGAACTTC
配列番号131 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCC

【０９５４】

【表７１】

配列番号132 (Chothia)	LCDR3	GACTACTCCTACCCCTAC
BAP049-Clone-E HC		
配列番号133 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
配列番号134 (Kabat)	HCDR2	AATATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTA ACTTCGACGAGAAGTTTAAGAAT
配列番号135 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
配列番号136 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACTACCTAC
配列番号137 (Chothia)	HCDR2	TACCCCGGCACCGGCGGC
配列番号135 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
BAP049-Clone-E LC		
配列番号138 (Kabat)	LCDR1	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCG GTAATCAGAAGAACTTCCTGACC
配列番号139 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
配列番号140 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTATAGCTACCCCTACACC
配列番号141 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATC AGAAGAACTTC
配列番号142 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCT
配列番号143 (Chothia)	LCDR3	GACTATAGCTACCCCTAC

【０９５５】

【表７２】
表２．ヒト化ｍＡｂ　ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１～ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６およびＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ～ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅについての重鎖および軽鎖フレームワーク領域のアミノ酸およびヌクレオチド配列

	アミノ酸配列	ヌクレオチド配列
VHFW1（タイプa）	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGS（配列番号147）	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCT（配列番号148） GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCTGCAAGGGCTCT（配列番号149） GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTCA（配列番号150）
VHFW1（タイプb）	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS（配列番号151）	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT（配列番号152）
VHFW2（タイプa）	WVRQATGQGLEWMG（配列番号153）	TGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGT（配列番号154） TGGGTGCGACAGGCTACCGGCCAGGGCCTGGAATGGATGGGC（配列番号155） TGGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAAGGCCTCGAGTGGATGGGT（配列番号156）
VHFW2（タイプb）	WIRQSPSRGLEWLG（配列番号157）	TGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGT（配列番号158） TGGATCCGGCAGTCCCCCTCTAGGGGCCTGGAATGGCTGGGC（配列番号159）
VHFW2（タイプc）	WVRQAPGQGLEWMG（配列番号160）	TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGT（配列番号161）
VHFW3（タイプa）	RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTR（配列番号162）	AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGA（配列番号163） AGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCCACCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTGAGATCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCACCCGG（配列番号164） AGAGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAACTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCACTAGG（配列番号165）
VHFW3（タイプb）	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTR（配列番号166）	AGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGA（配列番号167） AGGTTCACCATCTCCCGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTACCAGA（配列番号

【表７３】

		168)
VHFW4	WGQGTTVTVSS (配列番号 169)	TGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC (配列番号 170) TGGGGCCAGGGCACCACAGTGACCGTGTCCTCT (配列番号 171) TGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC (配列番号 172) TGGGGCCAGGGCACAACAGTGACCGTGTCCTCC (配列番号 173)
VLFW1 (タイプ a)	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC (配列番号 174)	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTC TGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGC (配列番号 175) GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCCGACTTCCAGTC CGTGACCCCCAAAGAAAAAGTGACCATCACATGC (配列番号 176)
VLFW1 (タイプ b)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC (配列番号 177)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTC TTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGC (配列番号 178) GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACCCTGTC ACTGTCTCCAGGCGAGAGAGCTACCCTGTCCTGC (配列番号 179) GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCT GAGCCTGAGCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGA GCTGT (配列番号 180)
VLFW1 (タイプ c)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISC (配列番号 181)	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCC CGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGC (配列番号 182)
VLFW1 (タイプ d)	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISC (配列番号 183)	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCC CGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGC (配列番号 184)
VLFW1 (タイプ e)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (配列番号 185)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGC (配列番号 186)
VLFW2 (タイプ a)	WYQQKPGQAPRLLIY (配列番号 187)	TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCT CCTCATCTAT (配列番号 188) TGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGACT GCTGATCTAC (配列番号 189) TGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAAGCCCCTAG ACTGCTGATCTAC (配列番号 190)
VLFW2 (タイプ b)	WYQQKPGKAPKLLIY (配列番号 191)	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCT CCTGATCTAT (配列番号 192) TGGTATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAA GCTGCTGATCTAC (配列番号 193)

【表７４】

VLFW2（タイプc）	WYLQKPGQSPQLLIY（配列番号194）	TGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTAT（配列番号195）
VLFW3（タイプa）	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYC（配列番号196）	GGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGT（配列番号197） GGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGCTCCGGCTCTGGCACCGACTTTACCTTCACCATCTCCAGCCTGGAAGCCGAGGACGCCGCCACCTACTACTGC（配列番号198） GGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTTCACTATCTCTAGCCTGGAAGCCGAGGACGCCGCTACCTACTACTGT（配列番号199）
VLFW3（タイプb）	GIPPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFC（配列番号200）	GGGATCCCACCTCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGGAACAGATTTTACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGGATGCTGCATATTACTTCTGT（配列番号201）
VLFW3（タイプc）	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYC（配列番号202）	GGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGT（配列番号203） GGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGCTCCGGCTCTGGCACCGAGTTTACCCTGACCATCTCCAGCCTGCAGCCCGACGACTTCGCCACCTACTACTGC（配列番号204）
VLFW3（タイプd）	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYC（配列番号205）	GGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGT（配列番号206） GGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTTCACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGGATATCGCTACCTACTACTGT（配列番号207）
VLFW4	FGQGTKVEIK（配列番号208）	TTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA（配列番号209） TTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG（配列番号210） TTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG（配列番号211）

【０９５６】

【表７５】
表３．ヒトＩｇＧ重鎖およびヒトカッパ軽鎖の定常領域アミノ酸配列

HC	**IgG4 (S228P)変異体定常領域アミノ酸配列(EU ﾅﾝﾊﾞﾘﾝｸﾞ)** ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK (配列番号212)
LC	**ヒトカッパ定常領域アミノ酸配列** RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLSKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC (配列番号213)
HC	**C末端ﾘｼﾝ(K)添加 IgG4 (S228P)変異体定常領域アミノ酸配列 (EU ﾅﾝﾊﾞﾘﾝｸﾞ)** ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLG (配列番号214)
HC	**IgG1 野生型** ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (配列番号215)
HC	**IgG1 (N297A)変異体定常領域アミノ酸配列(EU ﾅﾝﾊﾞﾘﾝｸﾞ)** ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYA STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (配列番号216)
HC	**IgG1 (D265A, P329A)変異体定常領域アミノ酸配列(EU ﾅﾝﾊﾞﾘﾝｸﾞ)** ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVAVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LAAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (配列番号217)

【表７６】

HC	IgG1 (L234A, L235A)変異体定常領域アミノ酸配列(EU ﾅﾝﾊﾞﾘﾝｸﾞ) ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPEAAGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (配列番号218)

【０９５７】

【表７７】

表４．ヒト化ｍＡｂ　ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ～ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの重鎖および軽鎖リーダー配列のアミノ酸配列

BAP049-Clone-A	HC	MEWSWVFLFFLSVTTGVHS (配列番号219)
	LC	MSVPTQVLGLLLLWLTDARC (配列番号220)
BAP049-Clone-B	HC	MAWVWTLPFLMAAAQSVQA (配列番号221)
	LC	MSVLTQVLALLLLWLTGTRC (配列番号222)
BAP049-Clone-C	HC	MEWSWVFLFFLSVTTGVHS (配列番号219)
	LC	MSVPTQVLGLLLLWLTDARC (配列番号220)
BAP049-Clone-D	HC	MEWSWVFLFFLSVTTGVHS (配列番号219)
	LC	MSVPTQVLGLLLLWLTDARC (配列番号220)
BAP049-Clone-E	HC	MAWVWTLPFLMAAAQSVQA (配列番号221)
	LC	MSVLTQVLALLLLWLTGTRC (配列番号222)

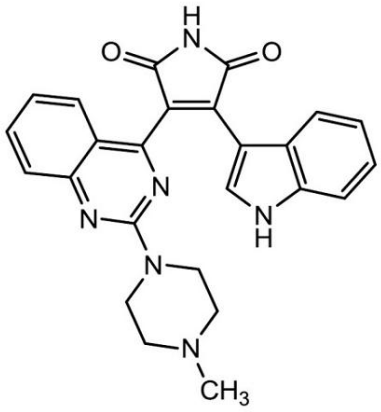
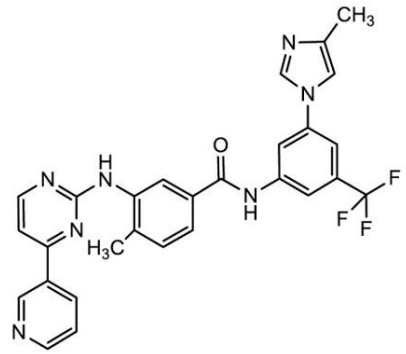
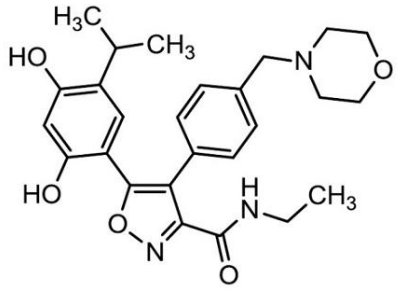
【０９５８】

表５．実施例参照。

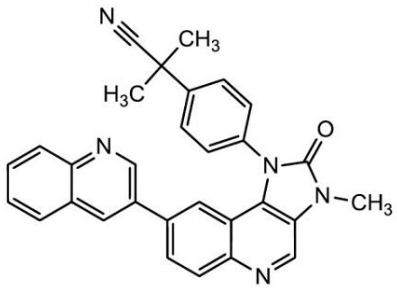
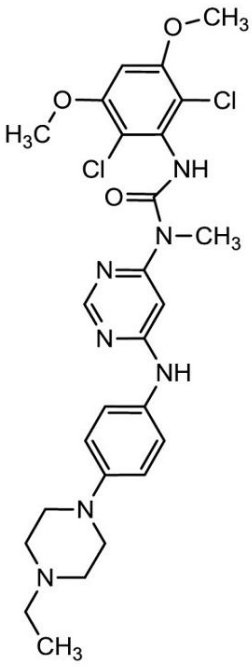
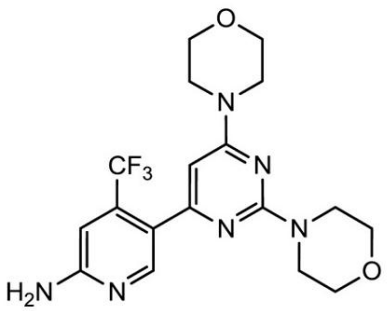
表６．実施例参照。

【０９５９】

【表７８】
表７．抗ＰＤ－１抗体分子と、例えば、単一薬剤またはここに記載する他の免疫調節剤との組み合わせで、組み合わせて投与できる選択治療剤。この表に挙げる各刊行物は、その中の全構造式を含み、引用により全体を本明細書に包含させる。

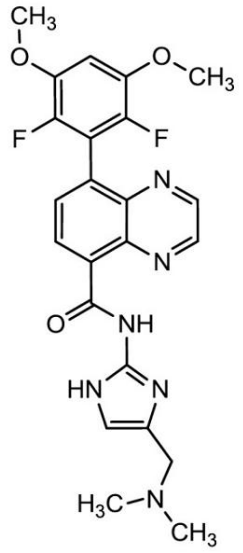
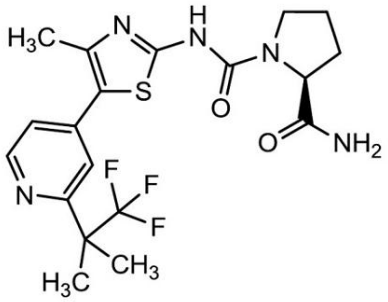
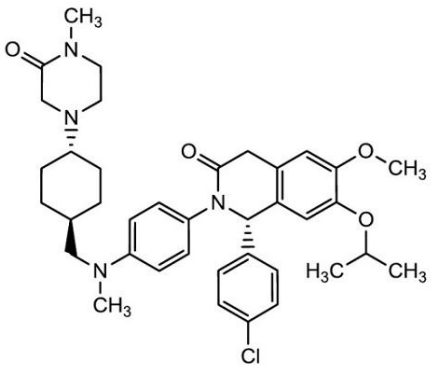
化合物命名	一般名 商品名	化合物構造	特許/特許出願刊行物
A1	ソトラスタウリン		EP 1682103 US 2007/142401 WO 2005/039549
A2	ニロチニブHCl一水和物 タシグナ®	 HCl • H_2O	WO 2004/005281 US 7,169,791
A3			WO 2010/060937 WO 2004/072051 EP 1611112 US 8,450,310

【表７９】

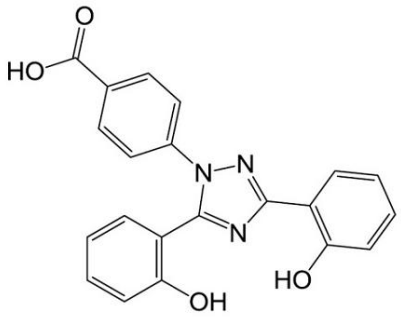
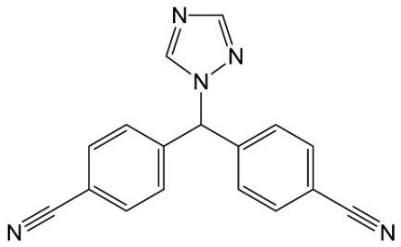
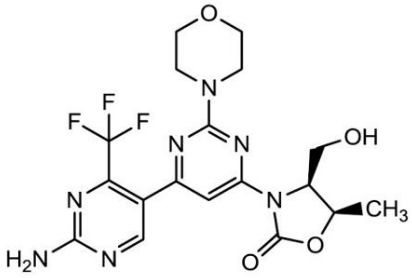
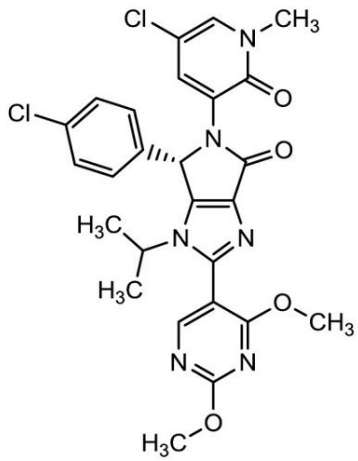
A4	ダクトリシブ		WO 2006/122806
A5			US 8,552,002
A6	ブパルリシブ		WO 2007/084786

【０９６０】

【表８０】

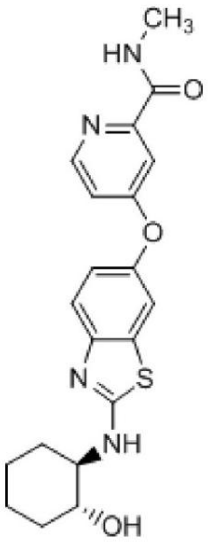
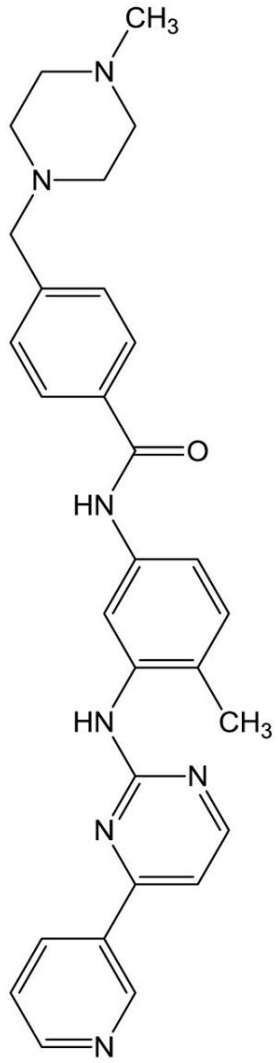
A7			WO 2009/141386 US 2010/0105667
A8			WO 2010/029082
A9		CYP17 阻害剤	WO 2010/149755 US 8,263,635 B2 EP 2445903 B1
A10			WO 2011/076786

【表８１】

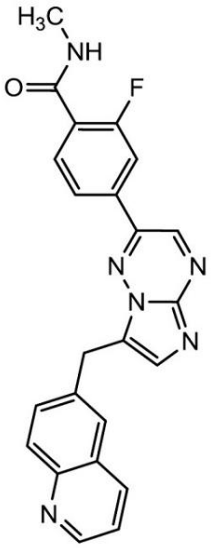
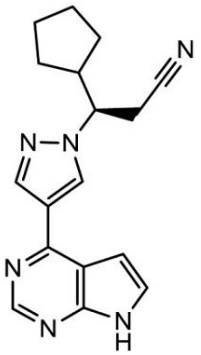
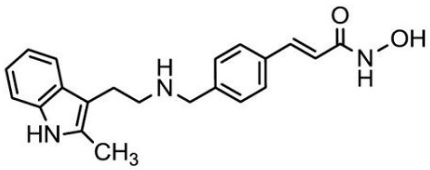
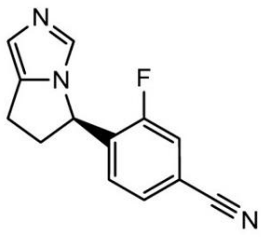
A11	デフェラシロクス エクジェイド® 		WO 1997/049395
A12	レトロゾール フェマーラ® 		US 4,978,672
A13			WO 2013/124826 US 2013/0225574
A14			WO 2013/111105

【０９６１】

【表８２】

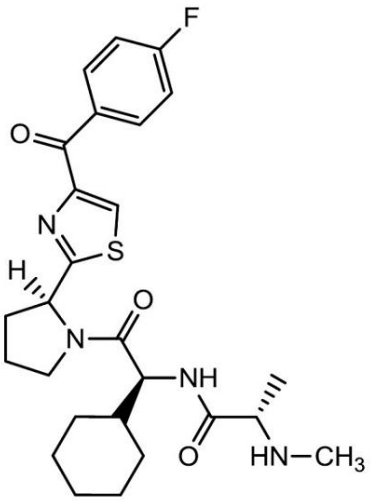
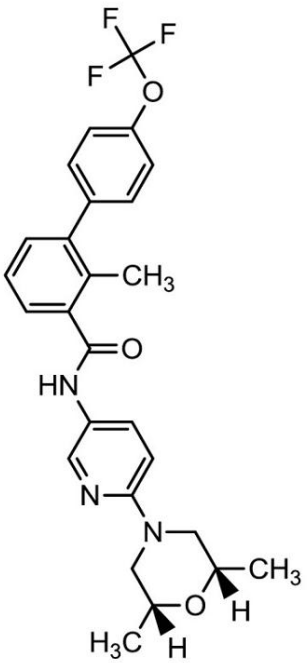
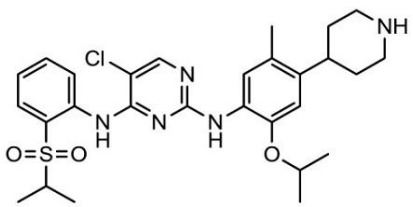
A15			WO 2005/073224
A16	イマチニブ メシレート グリベック®	 メシレート	WO 1999/003854

【表８３】

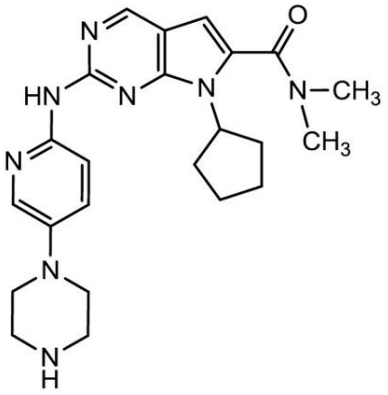
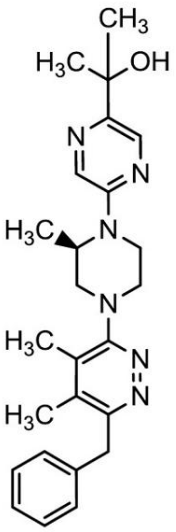
A17		 二塩酸塩	EP 2099447 US 7,767,675 US 8,420,645
A18	リン酸ルキソリチニブ JAKAFI®	 H_3PO_4	WO 2007/070514 EP 2474545 US 7,598,257 WO 2014/018632
A19	パノビノスタット		WO 2014/072493 WO 2002/022577 EP 1870399
A20	Osilodrostat		WO 2007/024945

【０９６２】

【表８４】

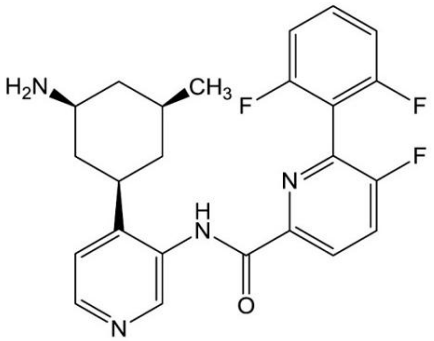
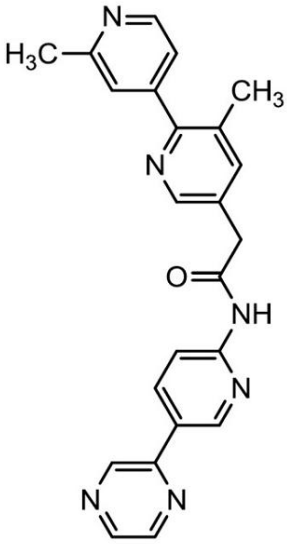
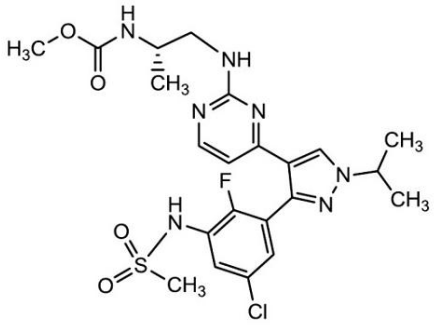
A21			WO 2008/016893EP 2051990 US 8,546,336
A22	リン酸ソニデジブ		WO 2007/131201 EP 2021328 US 8,178,563
A23	セリチニブジカディア™		WO 2008/073687 US 8,039,479

【表８５】

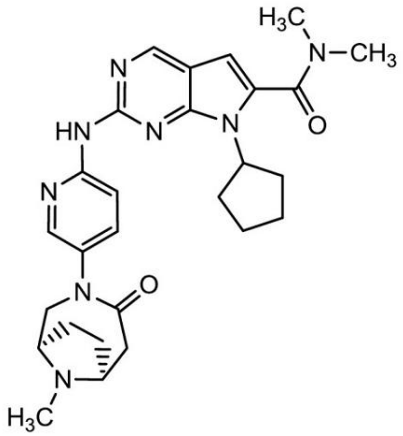
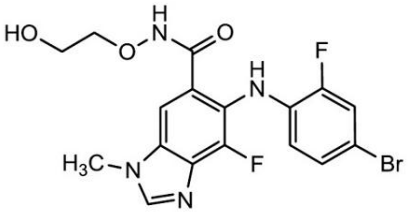
A24			US 8,415,355 US 8,685,980
A25			WO 2010/007120
A26		PRLR に対するヒトモノクローナル抗体	US 7,867,493

【０９６３】

【表８６】

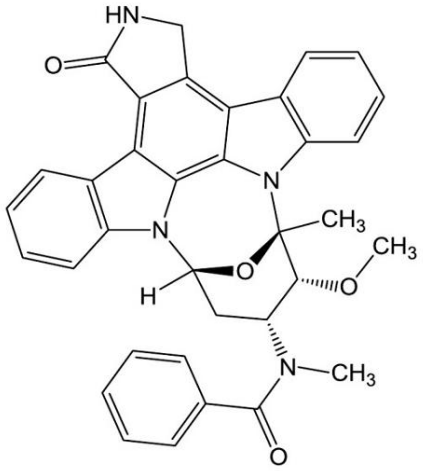
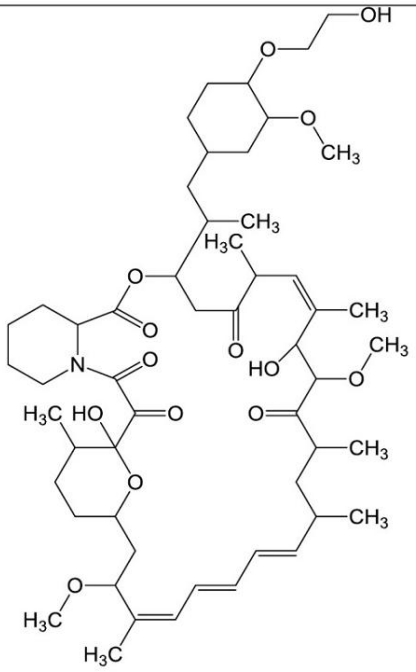
A27			WO 2010/026124 EP 2344474 US 2010/0056576 WO2008/106692
A28			WO 2010/101849
A29	エンコラフェニブ		WO 2011/025927

【表８７】

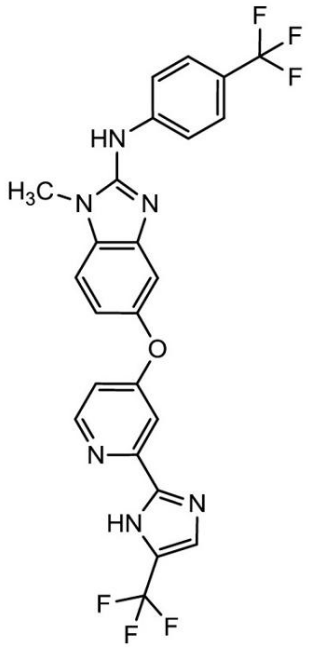
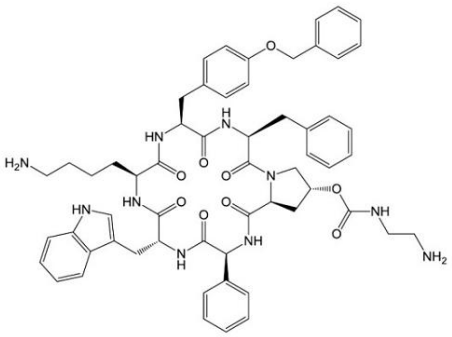
A30			WO 2011/101409
A31		HER3 に対するヒトモノクローナル抗体	WO 2012/022814 EP 2606070 US 8,735,551
A32		抗体薬物コンジュゲート(ADC)	WO 2014/160160 Ab: 12425 (表1, ﾊﾟﾗｸﾞﾗﾌ[00191]参照) ﾘﾝｶｰ: SMCC (ﾊﾟﾗｸﾞﾗﾌ[00117]参照) ﾍﾟｲﾛｰﾄﾞ: DM1 (ﾊﾟﾗｸﾞﾗﾌ[00111]参照) 請求項 29 も参照
A33		M-CSF に対するモノクローナル抗体または Fab	WO 2004/045532
A34	ビニメチニブ		WO 2003/077914

【０９６４】

【表８８】

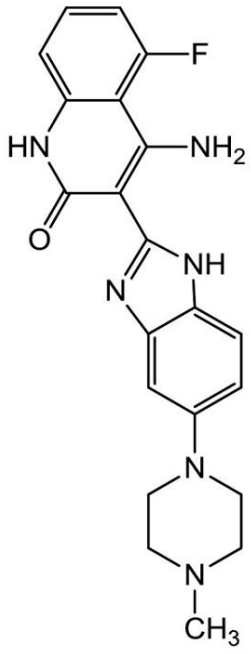
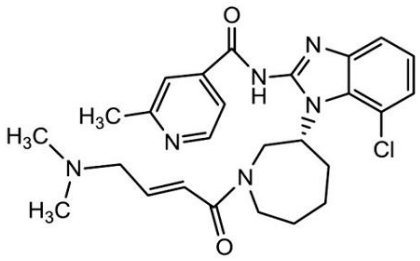
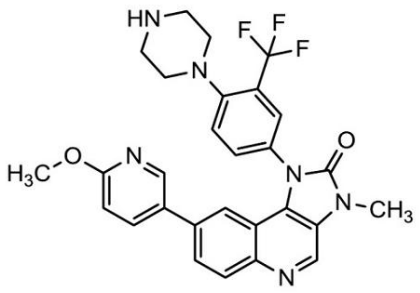
A35	ミドスタウリン		WO 2003/037347 EP 1441737 US 2012/252785
A36	エベロリムス アフィニトール®		WO 2014/085318

【表８９】

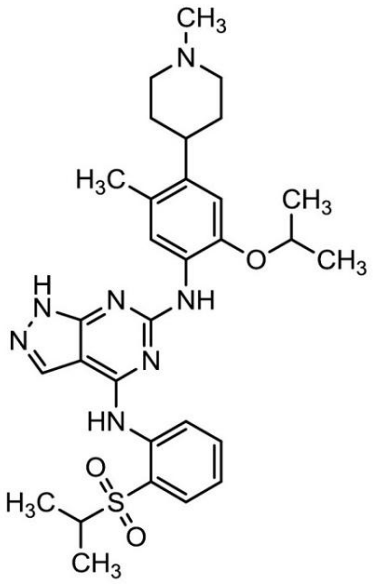
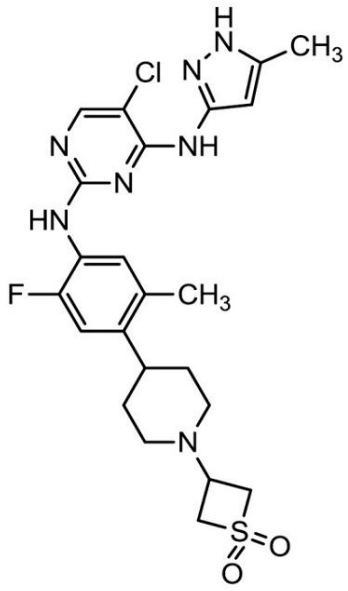
A37			WO 2007/030377 US 7,482,367
A38	パシレオチドジアスパルタートシグニフォー®		WO2002/010192 US 7,473,761

【０９６５】

【表９０】

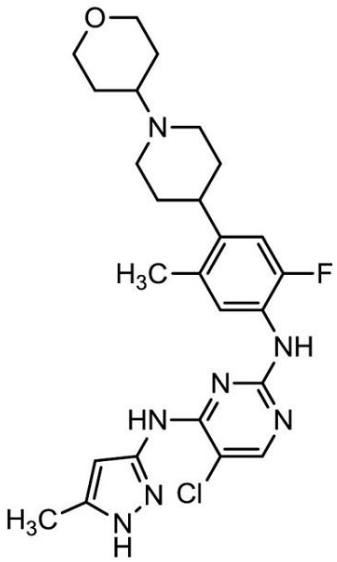
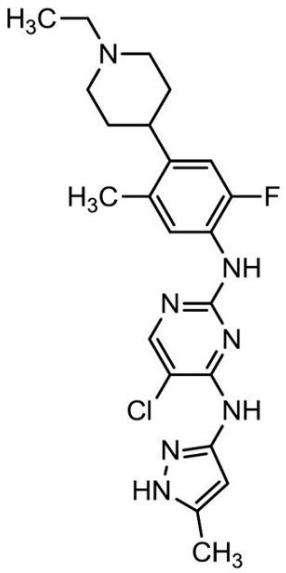
A39	ドビチニブ		WO 2009/115562 US 8,563,556
A40			WO 2013/184757
A41			WO 2006/122806

【表９１】

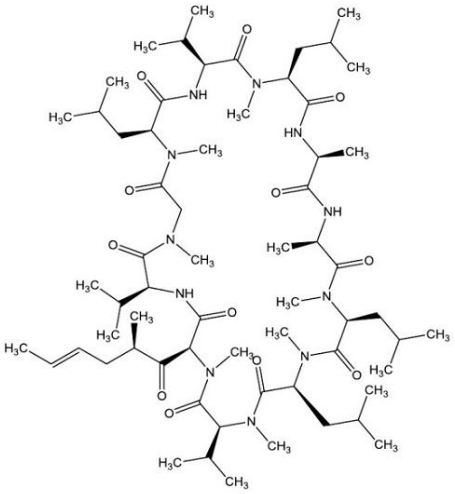
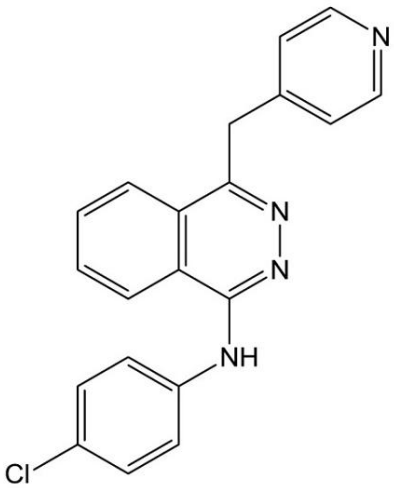
A42			WO 2008/073687 US 8,372,858
A43			WO 2010/002655 US 8,519,129

【０９６６】

【表９２】

A44			WO 2010/002655 US 8,519,129
A45			WO 2010/002655

【表９３】

A46	バルスポダール AMDRAY™		EP 296122
A47	コハク酸バタラニブ	 コハク酸塩	WO 98/35958
A48		IDH 阻害剤	WO2014/141104
A49		BCR-ABL 阻害剤	WO2013/171639 WO2013/171640 WO2013/171641 WO2013/171642
A50		cRAF 阻害剤	WO2014/151616
A51		ERK1/2 ATP 競合的阻害剤	WO2015/066188

【実施例】

【０９６７】

下記実施例は、本発明の理解を助けるために示すが、その範囲を限定することを決していとせず、かつそう解釈されてはならない。

【０９６８】

実施例１：抗ＰＤ－１抗体、ＢＡＰ０４９のヒト化

マウス抗ＰＤ－１モノクローナル抗体ＢＡＰ０４９をヒト化した。独特の可変領域配列を有する１６のヒト化ＢＡＰ０４９クローンの配列および試験サンプルを得た。これらのクローンを、その生物学的機能(例えば、抗原結合およびリガンド遮断)、構造特長およびＣＨＯ細胞における一過性発現についてさらに分析した。

【０９６９】

実施例１．１：ヒト化テクノロジーおよび方法

ＢＡＰ０４９のヒト化を、ヒト生殖系列可変領域フレームワーク(ＦＷ)のコンビナトリアルライブラリーを使用して実施した。テクノロジーは、ヒト生殖系列ＦＷ１、ＦＷ２およびＦＷ３配列の無作為組み合わせにより構築されている、ヒト可変領域(ＶＲ)のライブラリーにマウスＣＤＲをインフレームで導入することを伴う。ＦＷ４配列は、重鎖(ＨＣ)についてWGQGTTVTVSS(配列番号１６９)(KabatヒトＨＣサブグループＩ、No. 21)および軽鎖(ＬＣ)についてFGQGTKVEIK(配列番号２０８)(KabatヒトκサブグループＩ、No. 5)である１個のみを使用した。ＶＲ配列のライブラリーをヒト定常領域(ＣＲ)配列、ヒトＩｇＧ４(Ｓ２２８Ｐ)のＨＣおよびヒトκ　ＣＲのＬＣと融合させ、得られたＩｇＧ全体のライブラリーを、スクリーニングのためにＣＨＯ細胞で発現させた。全細胞ＥＬＩＳＡ形式における抗原発現細胞またはＦＡＣＳにおける結合アビディティーを測定する、スクリーニングを、組織培養上清で実施した。

ヒト化方法を、ヒト化クローンのスクリーニングのためのコンパレーターとして役立ち得る適切なキメラｍＡｂ(マウスＶＲ、ＩｇＧ４(Ｓ２２８Ｐ)、ヒトκ)の構築および発現から始める、段階的方法で実施した。ヒトＩｇＧ４(Ｓ２２８Ｐ)重鎖およびヒトカッパ軽鎖の定常領域アミノ酸配列を表３に示す。

ＬＣおよびＨＣのＶＲのヒト化を、二つの独立した段階で実施した。ヒト化ＬＣ(ｈｕＬＣ)のライブラリーをキメラＨＣ(マウスＶＲ、ＩｇＧ４(Ｓ２２８Ｐ))と対形成させ、得られた“半ヒト化”ｍＡｂを、ＥＬＩＳＡにより結合活性についてスクリーニングした。適切な結合活性(≧キメラｍＡｂの結合)を有するｈｕＬＣのクローンを選択した。同様に、ヒト化ＨＣ(ｈｕＨＣ)のライブラリーをキメラＬＣ(マウスＶＲ、ヒトκ)と対形成させ、ＥＬＩＳＡにより結合活性についてスクリーニングした。適切な結合活性(≧キメラｍＡｂの結合)を有するｈｕＨＣのクローンを選択した。

次いで、選択したｈｕＬＣおよびｈｕＨＣの可変領域を配列決定して、独特の配列を有するｈｕＬＣおよびｈｕＨＣを同定した(初期選択法由来の一部クローンは、同じＬＣまたはＨＣを共有し得る)。独特のｈｕＬＣおよびｈｕＨＣを次いで無作為に合わせて、ヒト化ｍＡｂ(ｈｕｍＡｂ)の小ライブラリーを形成させ、これをＣＨＯ細胞で発現させ、ＥＬＩＳＡおよびＦＡＣＳ形式で抗原発現細胞をスクリーニングした。キメラコンパレーターｍＡｂの結合と同等以上の結合活性を有するクローンが、ヒト化方法の最終産物である。

【０９７０】

実施例１．２：マウスｍＡｂ　ＢＡＰ０４９の配列

マウス抗ＰＤ－１　ｍＡｂのＬＣおよびＨＣ可変領域配列を決定した。二つの独立した分析から得られた配列は同一であり、図１に示す。

生殖系列分析を実施しており、結果の一部をアミノ酸配列アライメントとして図２Ａに示す。軽鎖について、Ｖ遺伝子はｍＩＧＫＶ８－１９＊０１Ｆ(２９３／２９７ヌクレオチド)と９８.６５％同一であり、Ｊ遺伝子はｍＩＧＫＪ２＊０１Ｆ(３６／３７ヌクレオチド)と９７.３０％同一である。重鎖について、Ｖ遺伝子はｍＩＧＨＶ１Ｓ２２＊０１Ｆ(２５９／２７９ヌクレオチド)と９２.８３％同一であり、Ｊ遺伝子はｍＩＧＨＪ３＊０１Ｆ(３９／４７ヌクレオチド)と８２.９８％同一であり、Ｄ遺伝子はｍＩＧＨＤ２－１４＊０１Ｆである。図２Ｂに示すとおり、マウスｍＡｂのＬＣ配列は、不対ＣｙｓをＴ１０２位に有し、これはＣＤＲＬ３にあり、マウスＪ２遺伝子における点変異により生じる(ｔａｃ→ｔｇｃ；Ｙ→Ｃ)。

【０９７１】

実施例１．３：キメラ抗体の構築

キメラ抗体の３バリアントを調製し、それらは、ＬＣ配列のＴ１０２位にＣｙｓ残基、Ｔｙｒ残基またはＳｅｒ残基の何れかを有した。３キメラ抗体、すなわち、ＢＡＰ０４９－ｃｈｉ(Ｃｙｓ)、ＢＡＰ０４９－ｃｈｉ(Ｔｙｒ)およびＢＡＰ０４９－ｃｈｉ(Ｓｅｒ)(それぞれＢＡＰ０４９－ｃｈｉ、ＢＡＰ０４９－ｃｈｉ－ＹおよびＢＡＰ０４９－ｃｈｉ

－Ｓとしても知られる)をＣＨＯ細胞で発現させ、ＰＤ－１発現Ｊｕｒｋａｔ細胞への結合について標識マウス抗体と競合する能力について試験した。図３Ａ～３Ｂに示すとおり、３バリアントは競合実験では区別不可能であった。結果は、３キメラｍＡｂ(Ｃｙｓ、Ｔｙｒ、Ｓｅｒ)が、標識マウスｍＡｂ　ＢＡＰ０４９の結合と良好に等しく競合することを示す。キメラｍＡｂ曲線とマウスｍＡｂ曲線の間のわずかな差異は、おそらく、ｍＡｂ濃度決定に使用した方法が異なるためである。マウスｍＡｂの濃度はＯＤ２８０測定により決定しており、一方上清におけるキメラｍＡｂ濃度は、ＩｇＧ４標準を使用するＥＬＩＳＡで決定した。生殖系列残基Ｔｙｒをヒト化抗体のために選択した。

キメラｍＡｂ　ＢＡＰ０４９－ｃｈｉ(Ｃｙｓ)の重鎖および軽鎖のアミノ酸配列を表１に示す。キメラｍＡｂ　ＢＡＰ０４９－ｃｈｉ(Ｃｙｓ)の重鎖および軽鎖のヌクレオチド配列を表１に示す。ＢＡＰ０４９－ｃｈｉ(Ｔｙｒ)およびＢＡＰ０４９－ｃｈｉ(Ｓｅｒ)において、ＬＣの１０２位の不対Ｃｙｓ残基をＴｙｒ残基またはＳｅｒ残基に置き換えた。

【０９７２】

実施例１．４：ヒト化抗体クローン

図４に示すとおり、ヒト化の方法は、キメラ抗体と同等な結合親和性を有する１６クローンを生じた。結合データに加えて、各クローンについて、ＶＲ配列がｍＡｂのサンプルと共に提供された。サンプルは、ＣＨＯ細胞の一過性トランスフェクションにより調製され、濃縮組織培養上清であった。溶液中の抗体濃度はＩｇＧ４特異的ＥＬＩＳＡにより決定されていた。

図５に示すとおり、１６の独特のクローンは、４の独特のＨＣ配列と９の独特のＬＣ配列の組み合わせである。ＨＣ　ＦＷ領域について、ＨＣ配列は、２つの異なるＶＨＦＷ１の一つ、３つの異なるＶＨＦＷ２の一つおよび２つの異なるＶＨＦＷ３配列の一つの組み合わせである。ＬＣ　ＦＷ領域について、ＬＣ配列は、５つの異なるＶＬＦＷ１の一つ、３つの異なるＶＬＦＷ２の一つおよび４つの異なるＶＬＦＷ３配列の一つの組み合わせである。ヒト化ＢＡＰ０４９クローンの重鎖および軽鎖可変ドメインのアミノ酸およびヌクレオチド配列は、表１に示される。ヒト化ＢＡＰ０４９クローンの重鎖および軽鎖ＣＤＲのアミノ酸およびヌクレオチド配列も、表１に示される。

図５は、サンプルのｍＡｂ濃度が異なり、７．９μｇ／ｍＬから６１．５μｇ／ｍＬの範囲であったことを示す。これらの数値は、数一過性発現実験の代表であった。

【０９７３】

実施例１．５：ヒト化クローンの分析

実施例１．５．１：結合活性および結合特異性の分析

結合活性および特異性を、一定濃度のAlexa 488標識マウスｍＡｂ、試験ｍＡｂの連続希釈物およびＰＤ－１発現３００．１９細胞を使用する競合結合アッセイにおいて測定した。試験ｍＡｂ対標識ｍＡｂの種々の濃度比を有するｍＡｂ混合物と、４℃で３０分インキュベートした。次いで結合した標識マウスｍＡｂをＦＡＣＳ機を使用して定量した。実験を２回実施した。結果を図６Ａ～６Ｂに示す。

本実験の精度内で、全ヒト化クローンは、標識マウスｍＡｂとの結合の競合について類似の活性を示す。活性は、親マウスｍＡｂおよびキメラｍＡｂの活性とも同等である。ｍＡｂを互いにランク付けした。例えば、あるクローンの曲線が、両実験でキメラｍＡｂ曲線の右側にあるならば弱いコンペティターであり得てまたはあるクローンの曲線が、キメラｍＡｂ曲線の左側にあるならば良好なコンペティターであり得る。このようなランク付けシステムを図７で使用した。

【０９７４】

実施例１．５．２：配列分析

構造特長に基づき、１６ヒト化ｍＡｂを４群に分け、ＡからＥにランク付けした。結果を図７に示す。

【０９７５】

実施例１．５．３：ヒト化クローンの選択

図７は、ヒト化クローンの選択のために考慮されたデータを要約する。発現データ(２番目のカラム)、可変領域組成の多様性(３番目のカラム)、結合試験における相対的ランキング(４番目および５番目のカラム)および構造分析(６番目のカラム)が考慮された。

選択クローンを、さらに、ＰＤ－Ｌ１およびＰＤ－Ｌ２のＰＤ－１への結合を遮断する能力およびヒトＰＢＭＣを用いるインビトロアッセイにおけるＴ細胞活性の増強についてさらに試験した。

【０９７６】

実施例１.５.４：リガンド結合の遮断

マウス抗ＰＤ－１　ｍＡｂは、天然リガンドＰＤ－Ｌ１およびＰＤ－Ｌ２の低濃度で細胞上に発現されるＰＤ－１への結合を遮断する。ヒト化クローンが親マウスｍＡｂの遮断能を保持しているかを、マウスおよびキメラ抗体での比較実験で試験した。

ｍＡｂの遮断能を、一定濃度のＰＤ－Ｌ１－ｈｕＩｇＧ１　Ｆｃ融合体タンパク質またはＰＤ－Ｌ２－ｈｕＩｇＧ１　Ｆｃ融合体タンパク質、試験するｍＡｂの連続希釈物およびＰＤ－１発現３００.１９細胞を使用する競合結合アッセイにおいて評価した。４℃で３０分インキュベートした。結合したリガンド融合体タンパク質を、ＩｇＧ４　ｍＡｂを認識しないヤギ抗ヒトＩｇＧのＰＥコンジュゲートＦ(ａｂ’)$_2$フラグメント(Southern Biotech 2043-09)およびフローサイトメトリーで検出した。結果を図８Ａ～８Ｂに示す。

本実験の精度内で、ヒト化クローン、キメラ抗体およびマウス親ｍＡｂは、ＰＤ－Ｌ１およびＰＤ－Ｌ２リガンドの両方について、同等の遮断活性を示した。

【０９７７】

実施例１.５.５：Ｔ細胞エピトープ分析

ヒト化ｍＡｂを、Ｅｐｉｂａｓｅ^{TM}を使用してＴ細胞エピトープについて分析した。アルゴリズムは、ＨＬＡクラスIIへの結合について、各可能性のあるペプチド(1アミノ酸ずつ進んでいるタンパク質に沿った各々の１０量体)を分析する。各ペプチドについて結合の自由エネルギー(ΔＧ結合)を概算し、推定Ｋ$_D$(ΔＧ結合＝ＲＴ　ｌｎＫ$_D$)を計算する。ついでペプチドを、強、中および非結合剤についてＳ、ＭまたはＮと標識する。この分類に使用した閾値は、各アロタイプで異なる。

データをリスクスコアに対して標準化した。全体的“リスクスコア”は、生殖系列配列における全潜在的エピトープは除き、各ペプチドの親和性により荷重した、全試験アレルに対する全潜在的エピトープの合計である(従って、値が低いほど“良好”である)。

下記のとおり異なる組成の大きなセットのｍＡｂ由来の、大まかに３カテゴリーのｍＡｂがある。

【０９７８】

約５００のリスクスコア：ヒト、“ヒト化”マウスおよびファージライブラリーから産生された完全ヒトｍＡｂ(“５００未満の値は、完全ヒト抗体としても、真に優れる”)。低スコアを有するように特異的に改変された(ＣＤＲでさえ)ヒト化ｍＡｂは、一般に５００～７００リスクカテゴリーを有する。

リスクスコア約９００：ＦＷ領域を変えたまたは変えていない完全マウスＣＤＲを有する典型的ＣＤＲ移植抗体であり、承認されたＣＤＲ移植ｍＡｂは基本的に全てこのカテゴリーに入る。

リスクスコア約１５００：キメラｍＡｂ。

選択ヒト化ＢＡＰ０４９　ｍＡｂの結果は次のとおりである。

【表９４】

クローン番号	リスクスコア
０１	４７６
０５	４７９
０８	４７２
０９	５０３
１０	５８３
１１	６１４

選択したヒト化クローンは低いスコアを有する。一般に、５００より低い値は、完全ヒト抗体についてされ、免疫原性の低リスクを示す。例えば、ヒトｍＡｂであるアダリムマブ(ヒュミラ(登録商標))は６５４のスコアを有し、これはヒトｍＡｂとしては比較的高いが(ガウス曲線の上端)、典型的ＣＤＲ移植ｍＡｂと比較すると低い。

【０９７９】

要約および結論

マウス抗ＰＤ－１モノクローナル抗体、ＢＡＰ０４９をヒト化した。テクノロジーは、ヒト生殖系列可変領域フレームワークの秩序ライブラリーへのマウスＣＤＲのインフレームのクローニング、ＣＨＯ細胞でのインタクトＩｇＧ４(Ｓ２２８Ｐ)ヒト化ｍＡｂとしてのクローン化可変領域のライブラリーの発現および親ｍＡｂと同等以上の親和性で標的に結合するクローンの選択を含む。それ故に、マウスＣＤＲは、高次構造、故に、親マウスｍＡｂ結合親和性および特異性を保持する、適切なヒト生殖系列フレームワーク配列の選択が要求された。独特の可変領域配列を有する１６のヒト化ｍＡｂの配列および試験サンプルが得られ、これは、ＰＤ－１トランスフェクトＣＨＯ細胞での結合試験に合格した。これらのクローンを、生物学的機能(例えば、抗原結合およびリガンド遮断)、構造特長およびＣＨＯ細胞における一過性発現についてさらに分析した。

【０９８０】

実施例２：ヒト化抗ＰＤ－１抗体、ＢＡＰ０４９の発現

実施例１に記載した５つのヒト化クローンを、チャイニーズハムスター卵巣(ＣＨＯ)細胞における発現の評価のために選択した。

単一遺伝子ベクター(ＳＧＶｓ)を、Lonza's GS Xceedベクター(重鎖についてＩｇＧ４ｐｒｏΔｋおよび軽鎖についてカッパ)を使用して構築した。ＳＧＶを増幅させ、２．８Ｌ体積で発現のためにＣＨＯＫ１ＳＶ　ＧＳ－ＫＯ細胞に一過性に共トランスフェクトした。

発現培養物を、トランスフェクション後６日目に採取し、遠心分離および無菌濾過により浄化した。浄化細胞培養上清を、一段階プロテインＡクロマトグラフィーを使用して精製した。ＳＥ－ＨＰＬＣ、ＳＤＳ－ＰＡＧＥ、ＩＥＦおよびＬＡＬの形式での製品品質分析を、対照サンプルとしての抗体を含み、１mg／mlの濃度で精製物質を使用して実施した。

【０９８１】

実施例２．１：ベクター構築

軽鎖および重鎖可変ドメインコード化領域の配列はGeneArt AGにより合成された。軽鎖可変ドメインコード化領域をｐＸＣ－カッパにおよび重鎖可変ドメインコード化領域をｐＸＣ－ＩｇＧ４ｐｒｏ　ΔＫベクターに、Ｎ末端制限部位Ｈｉｎｄ　IIIおよびＣ末端制限部位ＢｓｉＷＩ(軽鎖)およびＡｐａＩ(重鎖)を使用して、それぞれ、サブクローン化した。陽性クローンをＰＣＲ増幅によりスクリーニングし(プライマー１０５３：GCTGACAGACTAACAGACTGTTCC(配列番号２２６)および１０７２：CAAATGTGGTATGGCTGA(配列番号２２７))、制限消化(ＥｃｏＲＩ－ＨＦおよびＨｉｎｄIII－ＨＦのダブル消化を使用)および目的の遺伝子のヌクレオチド配列決定により確認した。

【０９８２】

実施例２．２：ＤＮＡ増幅

一細菌コロニーを、５０μg／mlアンピシリン含有１５mlルリア・ベルターニ(ＬＢ)培地(LB Broth, Sigma-Aldrich, L7275)に採り、３７℃で一夜、２２０rpmで震盪させながらインキュベートした。得られたスターター培養物を使用して、５０μg／mlアンピシリン含有１Ｌルリア・ベルターニ(ＬＢ)培地に摂取し、３７℃で一夜、２２０rpmで震盪させながらインキュベートした。ベクターＤＮＡをQIAGEN Plasmid Plus Gigaprep system(QIAGEN, 12991)を使用して単離した。全例において、ＤＮＡ濃度をNanodrop 1000分光光度計(Thermo-Scientific)を使用して測定し、ＥＢ緩衝液(１０mM　Ｔｒｉｓ－Ｃｌ、ｐＨ８．５)で１mg／mlに調節した。単一遺伝子ベクターについてのＤＮＡ品質を吸光度比Ａ２６０／Ａ２８０の測定により評価した。これは、１．８８～１．９０の間であることが判明した。

【０９８３】

実施例２．３：ＣＨＯＫ１ＳＶ　ＧＳ－ＫＯ細胞の培養

ＣＨＯＫ１ＳＶ　ＧＳ－ＫＯ細胞を、６mMグルタミン(Invitrogen, 25030-123)添加ＣＤ－ＣＨＯ培地(Invitrogen, 10743-029)で培養した。細胞を、シェーカーインキュベーターで３６．５℃、５％CO_2、８５％湿度、１４０rpmでインキュベートした。細胞を、３～４日毎に定期的に継代し、２×10^5細胞／mlで播種し、トランスフェクションに利用可能な十分な細胞を得るために、増殖させた。細胞を２０継代までに処分した。

【０９８４】

実施例２．４：ＣＨＯＫ１ＳＶ　ＧＳ－ＫＯ細胞の一過性トランスフェクション

一過性トランスフェクションを、最低２週培養されている、ＣＨＯＫ１ＳＶ　ＧＳ－ＫＯ細胞を使用して実施した。細胞をトランスフェクション２４時間前に継代し、細胞生存能はトランスフェクション時＞９９％であった。

全トランスフェクションを、プレートベースのエレクトロポレーションのシステムであるGene Pulse MXCell(Bio-Rad)を使用するエレクトロポレーションで実施した。各トランスフェクションについて、生存可能細胞を、予め温めた培地に２．８６×10^7細胞／mlで再懸濁した。８０μg　ＤＮＡ(重鎖および軽鎖ＳＧＶ１：１比)および７００μl細胞懸濁液を、各キュベット／ウェルに等分した。細胞を３００Ｖ、１３００μＦで電気穿孔した。トランスフェクト細胞を、エレンマイヤーフラスコ中の予め温めた培地に移し、キュベット／ウェルを予め温めた培地で２回洗浄し、これもフラスコに移した。トランスフェクト細胞培養を、シェーカーインキュベーターで、３６．５℃、５％CO_2、８５％湿度、１４０rpmで６日インキュベートした。細胞生存能および生存可能細胞濃度を、採取時、Cedex HiRes自動セルカウンター(Roche)を使用して測定した。

【０９８５】

実施例２．５：プロテインＡ親和性クロマトグラフィー

細胞培養上清を採取し、２０００rpmで１０分遠心分離することにより浄化し、次いで０．２２μm　ＰＥＳメンブランフィルターで濾過した。浄化上清を、AKTA清浄器上の予め充填された5ml　HiTrap MabSelect SuREカラム(GE Healthcare, 11-0034-94)を使用して精製した(１０ml／分)。カラムを、５カラム体積(ＣＶ)の５０mMリン酸ナトリウム、１２５mM塩化ナトリウム、ｐＨ７．０(平衡化緩衝液)で平衡化した。サンプル充填後、カラムを２ＣＶの平衡化緩衝液、続いて３ＣＶの５０mMリン酸ナトリウム、１M塩化ナトリウムｐＨ７．０および２ＣＶの平衡化緩衝液での反復洗浄により洗浄した。次いで生成物を１０mM　ギ酸ナトリウム、ｐＨ３．５で５ＣＶにわたり溶出した。タンパク質含有、溶出フラクションを即座にｐＨ７．２にｐＨ調節し、０．２μmフィルターで濾過した。

一タンパク質含有ピークが溶出相の間に観察された。このピークは、ＳＥ－ＨＰＬＣおよびＳＤＳ－ＰＡＧＥで分析したとき、ｍＡｂを含むことが示された。回収タンパク質収量を表５に示す。クローンは、３２．４～４３．０mg／Ｌの範囲で一過性に発現された。

【表９５】

表５．収量、力価、単量体含量および内毒素レベルの要約

生成物	収量＊(mg)	力価＊(mg／Ｌ)	単量体含量(%)	内毒素レベル(EU／mg)
クローンＡ	１０７.５	３８.３８	９３.９４	０.０４
クローンＢ	９３.８	３３.５０	９５.２８	０.６３
クローンＣ	９０.７	３２.３８	９７.８３	０.０４
クローンＤ	１０８.９	３８.８８	９６.５３	０.３５
クローンＥ	１２０.４	４３.００	９７.７３	０.１４
＊プロテインＡ精製後				

【０９８６】

実施例２.６：ＳＥ－ＨＰＬＣ分析

プロテインＡ精製抗体のサンプを、Zorbax GF-250　４μｍ　９.４㎜　ＩＤ×２５０㎜カラム(Agilent)を使用するAgilent 1200シリーズＨＰＬＣ系上のＳＥ－ＨＰＬＣでデュプリケートで分析した。１mg／ml濃度のサンプルの等量を、注入前に０.２μmフィルターで濾過した。８０μl量をそれぞれ注入し、１ml／分で１５分流した。可溶性凝集物レベルをChemstation(Agilent)ソフトウェアを使用して分析した。

全体的に検出されたピーク面積のパーセンテージを示す保持時間を伴うクロマトグラフィープロファイルを試験抗体および対照ＩｇＧ４抗体で得た。生成物は、ヒトＩｇＧ４抗体対照(約８.６４分)と同等であり、単量体抗体に一致する、約８.６５～８.７２分に一タンパク質ピークを示した。可溶性凝集物と一致する小量(最大約４～５%)の高分子量不純物が約７.４３～８.０８分の保持時間で検出された。

【０９８７】

実施例２.７：ＳＤＳ－ＰＡＧＥ分析

還元サンプルを、NuPage 4xLDSサンプル緩衝液(Invitrogen, NP0007)およびＮｕＰａｇｅ　１０ｘサンプル還元剤(Invitrogen, NP0009)と混合し、７０℃、１０分でインキュベートすることにより分析用に調製した。非還元サンプルについて、還元剤および加熱インキュベーションを省略した。サンプルを、変性条件下、NuPage MES SDS泳動用緩衝液を用いて１.５㎜　NuPage　４～１２%Bis-Tris Novexプレキャストゲル(Invitrogen, NP0335PK2)で電気泳動した。１０μl量のSeeBlue Plus 2予染色分子量標準(Invitrogen, LC5925)および対照ＩｇＧ４抗体１mg／mlをゲルに包含させた。１mg／mlでの１μlの各サンプルをゲルに載せた。電気泳動したら、ゲルをInstantBlue(TripleRed, ISB01L)で３０分、室温で染色した。染色されたゲルの画像を、BioSpectrum Imaging System(UVP)で分析した。

分析は、抗体生成物の存在および良好な純度レベルを確認した。非還元条件下、９８kDaに近い優勢なタンパク質バンドが、対照ＩｇＧ４抗体と同等に観察された。対照ＩｇＧ４抗体および一つの試験クローンは、非還元条件下、約７０kDaに重鎖＋軽鎖半抗体に対応するかすかなバンドを示す。これは、対照抗体について予測される。重鎖(４９kDaマーカーの位置付近)および軽鎖(２８kDaマーカーの位置付近)のサイズと一致し、対照ＩｇＧ４抗体で見られるバンドと同等な２バンドが、還元条件下で観察された。

【０９８８】

実施例２.８：等電点電気泳動(ＩＥＦ)分析

プロテインＡ精製抗体の非還元サンプルを、下記のとおり電気泳動した。

５μgのプロテインＡ精製サンプルを、製造業者が推奨する泳動条件を使用して、１.０㎜　Ｎｏｖｅｘ　ｐＨ３～１０勾配ゲル(Invitrogen, EC66552BOX)で電気泳動した。１０μl分のＩＥＦ　ｐＨ３～１０マーカー(Invitrogen, 39212-01)をゲルに包含させた。電気泳動したら、ゲルを１０%ＴＣＡ溶液で３０分固定し、InstantBlue(TripleRed, ISB01L)で一夜、室温でインキュベートした。染色されたゲルの画像を、BioSpectrum Imaging System(UVP)で分析した。

表６に示すとおり、試験クローンは、ｐＨ７．４マーカーと８．０マーカーの間に、荷電アイソフォームを示す。検出された荷電アイソフォームは、６．９９～７．５６と予測されたこれらの抗体の理論的に計算したｐＩよりもわずかに塩基性であった。より塩基性の荷電アイソフォームへの一般的シフトは、分子のグリコシル化のような翻訳後修飾の存在を示唆する。クローンＣおよびクローンＥは同等な荷電アイソフォームを示し、これはまた両者について同一(６．９９)である理論的に計算したｐＩとも一致した。対照ＩｇＧ４抗体は予想どおり行動した。

【表９６】

表６．Ｎｏｖｅｘ　ＩＥＦ分析により検出した荷電アイソフォーム

生成物	ｐＩ　ｏｆ　優勢な荷電アイソフォーム＊	酸性荷電アイソフォーム＊	塩基性荷電アイソフォーム＊
クローンＡ	７．６	２ｘ；７．５～７．５５	７．７
クローンＢ	７．７５	２ｘ；７．５～７．６	７．８
クローンＣ	７．５	２ｘ；７．４～７．５	７．５５
クローンＤ	８．０	７．９	８．１
クローンＥ	７．５	２ｘ；７．４～７．５	７．５５
＊ｐＩ測定値は、ＩＥＦ　３－１０マーカーに対して相関させた染色位置から推定される。			

【０９８９】

実施例２．９：内毒素分析

精製タンパク質の内毒素レベルを、最終濃度(最大３．４４mg／ml)で、ＬＡＬアッセイ(Charles River)に基づくカートリッジベースの方法である、Endosafe-PTS装置を使用して測定した。

表５に示すとおり、内毒素含量は、０．０４～０．６３EU／mgの範囲であることが判明した。

【０９９０】

結論

選択ヒト化抗ＰＤ－１　ｍＡｂのＧＳ一遺伝子発現ベクターを構築し、ＣＨＯＫ１ＳＶＧＳ－ＫＯ細胞の一過性トランスフェクトに使用した。２．６～２．８リットルの発現培養物を、標準条件下、６日インキュベートし、得られた細胞培養上清を、プロテインＡクロマトグラフィーを使用して精製した。精製後力価を表５に示し、３２．３８～４３．０mg／Ｌの範囲であることが判明した。回収収量は、９０．７～１２０．４mgの範囲であった。

ＳＤＳ－ＰＡＧＥおよびＳＥ－ＨＰＬＣ分析は、産物に存在する小量の(最大６．０６％)可溶性凝集物が、ｍＡｂの二量体抗体と主に一致することを示した。ｍＡｂはまた三量体抗体と一致する保持時間で高分子量不純物も示した。

等電点電気泳動は、全ｍＡｂについて多数の荷電アイソフォームを検出した。ｍＡｂは、これらの分子について理論的に計算したｐＩに基づいたとき、あるレベルの翻訳後修飾を示す、一般により塩基性のアイソフォームを示した。ｍＡｂは、理論的に計算したｐＩ値と同等であることが判明した。

全サンプルの内毒素レベルを、サンプル提供前に測定しており、０．６３EU／mg未満であることが判明した。

【０９９１】

実施例３：マウスおよびヒト化抗ＰＤ－１抗体の特徴付け

実施例３．１：マウス抗ＰＤ－１抗体の特徴付け

マウス抗ＰＤ－１抗体ＢＡＰ０４９のＰＤ－１への結合親和性を調査した。マウス抗ＰＤ－１抗体は、ＥＬＩＳＡで測定して、ヒトＰＤ－１－Ｉｇ融合体タンパク質に０．０４nMのK_Dで結合する。ＦＡＣＳ分析により示されるとおり、マウス抗ＰＤ－１抗体は、ヒトＰＤ－１トランスフェクトＪｕｒｋａｔ細胞に０．０６nMのK_D、カニクイザルＴ細胞(

例えば、ＣＤ３／ＣＤ２８活性化ＣＤ４　Ｔ細胞)に０．４nMのＫ$_{D}$およびカニクイザルＰＤ－１でトランスフェクトした細胞に０．６nMのＫ$_{D}$で結合する。

マウス抗ＰＤ－１抗体ＢＡＰ０４９の遮断活性を競合結合アッセイにより試験した。マウス抗ＰＤ－１抗体は、ヒトＰＤ－１発現３００．１９細胞へのＰＤ－Ｌ１結合を、０．３nMのＩＣ$_{50}$で遮断した。ヒトＰＤ－１発現３００．１９細胞へのＰＤ－Ｌ２結合を０．９nMのＩＣ$_{50}$で遮断した。

インターフェロンガンマ(ＩＦＮ－γ)発現に対するマウス抗ＰＤ－１抗体ＢＡＰ０４９の効果を試験した。マウス抗ＰＤ－１抗体は、ＩＦＮ－γ発現を、抗ＣＤ３(０．１μｇ／mL)で刺激した細胞で２．３±１．１倍増加、ブドウ球菌エンテロトキシンＢ(ＳＥＢ)(３pg／mL)で刺激した細胞で２．５±２．０倍増加およびＣＭＶペプチドで刺激した細胞で２．８±０．８倍増加させた。

マウス抗ＰＤ－１抗体ＢＡＰ０４９は、少なくともある数(ｎ)の細胞分裂(例えば、ｎ＝２、４、６)を経るＣＤ８$^{+}$細胞のパーセンテージにより示して、ＣＭＶペプチドにより活性化されたＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞の増殖も増加させた。

【０９９２】

実施例３．２：ヒト化抗ＰＤ－１抗体の特徴付け

結合親和性および特異性

例示したヒト化抗ＰＤ－１抗体のヒトＰＤ－１タンパク質に対する結合を、Ｂｉａｃｏｒｅ方法を使用して測定した。結果は、Ｋａ＝２．７８×１０^{5}Ｍ$^{-1}$ｓ$^{-1}$；Ｋｄ＝２．１３×１０～^{4}ｓ$^{-1}$；Ｋ$_{D}$＝０．０８２７±０．００５５０５nMである。

同ヒト化抗ＰＤ－１抗体のヒトＰＤ－１発現３００．１９細胞に対する結合を、ＦＡＣＳ分析を使用して測定した。結果は、抗ＰＤ－１抗体(ヒトＩｇＧ４)が、ヒトＩｇＧ４アイソタイプ対照と比較して、高親和性でヒトＰＤ－１に結合することを示す。

該例示したヒト化抗ＰＤ－１抗体は、カニクイザルＰＤ－１タンパク質およびカニクイザルＰＤ－１発現３００．１９細胞に高親和性を示すことが判明した。Ｂｉａｃｏｒｅ方法により測定して、抗ＰＤ－１抗体は、カニクイザルＰＤ－１に０．０９３±０．０１５nMのＫ$_{D}$で結合した。カニクイザルＰＤ－１への結合親和性は、ヒトＰＤ－１へのその結合親和性と同等である。

さらなる結合分析は、該例示したヒト化抗ＰＤ－１抗体がマウスＰＤ－１と交差反応性ではなくまたは親細胞株と交差反応性であることを示す。

【０９９３】

ＰＤ－１とそのリガンドの間の相互作用の遮断

該例示したヒト化抗ＰＤ－１抗体が、ＰＤ－１と、その既知リガンドであるＰＤ－Ｌ１およびＰＤ－Ｌ２の両方の間の相互作用を試験した。結果は、抗ＰＤ－１抗体がヒトＩｇＧ４アイソタイプ対照および無抗体対照と同等に、ヒトＰＤ－１発現３００．１９細胞へのＰＤ－Ｌ１およびＰＤ－Ｌ２の結合を遮断したことを示す。抗ＰＤ－１抗体は、３００．１９細胞へのＰＤ－Ｌ１結合を、０．９４±０．１５nMのＩＣ$_{50}$で遮断した。同抗体は、３００．１９細胞へのＰＤ－Ｌ２結合を、１．３±０．２５nMのＩＣ$_{50}$で遮断した。

【０９９４】

細胞性活性

該例示したヒト化抗ＰＤ－１抗体が、ＩＬ－２のブドウ球菌エンテロトキシンＢ(ＳＥＢ)刺激発現を増強するかを、ヒト全血エクスビボアッセイで試験した。希釈ヒト全血を、抗ＰＤ－１抗体と、ＳＥＢ存在下または非存在下、３７℃で４８時間インキュベートし、その後ＩＬ－２測定した。結果は、抗ＰＤ－１抗体が、ＳＥＢ刺激ＩＬ－２発現を、ヒトＩｇＧ４アイソタイプ対照(２５μｇ／ml　ＳＥＢ；ｎ＝５ドナー)と比較して、２．２８±０．３２倍増加させたことを示す。

【０９９５】

実施例４：ＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γ状態に基づく患者選択

数タイプの癌の各々について、多数の患者からのサンプルを、ＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γ状態について試験した。各サンプルを、ＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γについ

てトリプルネガティブ、これらのマーカーについてシングルまたはダブルポジティブまたはこれらのマーカーについてトリプルポジティブと分類した。図１１は、この実験において、患者の集団間で、次のタイプの癌がしばしばＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γについてトリプルポジティブであることを示す。肺癌(扁平上皮)、肺癌(腺癌)、頭頸部癌、子宮頸癌(扁平上皮)、胃癌、甲状腺癌、黒色腫および鼻咽頭癌。これらのタイプの癌を有する患者は、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体および組み合わせ治療での治療の良い候補である。処置が成功する可能性を、どの患者がＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γについてトリプルポジティブであるかを決定し、トリプルポジティブ患者をここに記載する抗ＰＤ－１抗体および組み合わせ治療で処置することにより、さらに上げ得る。

図１２は、患者集団内で、次のタイプの癌が稀にＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γについてトリプルポジティブであることを示す。ＥＲ＋乳癌および膵臓癌。特に、ＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γについて一般にポジティブではない癌でさえ、どの患者がＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γについてトリプルポジティブであるかを決定し、トリプルポジティブ患者をここに記載する抗ＰＤ－１抗体および組み合わせ治療で処置することにより、処置が成功する可能性を上げることができる。

【０９９６】

図１３は、ＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γにトリプルポジティブである乳癌患者の割合を示す。一般に乳癌を考えると、トリプルポジティブの割合は幾分低い。しかしながら、ＩＭ－ＴＮ乳癌にのみ焦点を絞ったとき、遙かに高いパーセンテージの患者がＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γについてトリプルポジティブであることを見ることができる。ＩＭ－ＴＮ乳癌は、慣用の治療の処置が特に困難である。ＩＭ－ＴＮ乳癌がしばしばＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γについてトリプルポジティブであるとの発見は、この癌をここに記載する抗ＰＤ－１抗体および組み合わせ治療で治療する新しい道を開く。

図１４は、ＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γにトリプルポジティブである結腸癌患者の割合を示す。一般に結腸癌を考えると、トリプルポジティブの割合は幾分低い。しかしながら、ＭＳＩ高(高マイクロサテライト不安定性)結腸癌についてのみ焦点を絞ったとき、遙かに高いパーセンテージの患者がＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γについてトリプルポジティブであることを見ることができる。ＭＳＩレベルは、例えば、市販のＰＣＲベースの方法を使用してアッセイできる。

【０９９７】

胃癌サンプルを、ＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γのレベルについて試験した(データは示していない)。ＭＳＩ高またはＥＢＶ＋胃癌において、約４９％がＰＤ－Ｌ１について陽性であり、ＰＤ－Ｌ１陽性細胞の高い割合がＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γについてトリプルポジティブであったことを示す。ＰＤ－Ｌ１陽性細胞およびＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γ陽性細胞の一定割合が、ＰＩＫ３ＣＡについて陽性でもあったことも判明した。この所見は、これらの癌をＰＤ－１抗体で、場合によりＰＩＫ３治療と組み合わせて、処置し得ることを示唆する。

ＭＳＩ高ＣＲＣサンプルを、マーカーの組み合わせについて試験した(データは示していない)。ＭＳＩ高ＣＲＣサンプルにおいて、ＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γサンプルの高い割合がＬＡＧ－３、ＰＤ－１(ＰＤＣＤ１とも称される)、ＲＮＦ４３およびＢＲＡＦについても陽性であること判明した。この所見は、これらの癌を、ＰＤ－１抗体で、場合によりＬＡＧ－３、ＰＤＣＤ１、ＲＮＦ４３およびＢＲＡＦの１以上を標的とする治療と組み合わせて、処置し得ることを示唆する。

【０９９８】

扁平上皮細胞肺癌を、マーカーの組み合わせについて試験した(データは示していない)。扁平上皮細胞肺癌サンプルにおいて、ＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８／ＩＦＮ－γサンプルの高い割合が、ＬＡＧ－３についても陽性であること判明した。この所見は、これらの癌を、ＰＤ－１抗体で、場合によりＬＡＧ－３を標的とする治療、例えば、ＬＡＧ－３抗体と組み合わせて、処置し得ることを示唆する。

乳頭状甲状腺癌を、ＢＲＡＦ　Ｖ６００Ｅ変異を含むマーカーの組み合わせについて試

験した(データは示していない)。ＰＤ－Ｌ１に陽性である甲状腺癌サンプルの高い割合が、ＢＲＡＦ　Ｖ６００Ｅについても陽性であること判明した。この所見は、これらの癌を、ＰＤ－１抗体で、場合によりＢＲＡＦを標的とする治療と組み合わせて、処置し得ることを示唆する。

【０９９９】

実施例５：ＰＤ－Ｌ１状態に基づく患者選択

ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１ベースの治療に関する癌適応症の広範な試験を可能とするために、我々は、ＰＤ－Ｌ１発現をタンパク質およびｍＲＮＡレベル両方で、肺および肝臓腫瘍の両方を含むヒト癌で評価した。

ＰＤ－Ｌ１タンパク質発現を、一連のホルマリン固定パラフィン包埋非小細胞肺(ＮＳＣＬＣ)腺癌(ＡＣＡ)、ＮＳＣＬＣ扁平上皮細胞癌(ＳＣＣ)および肝細胞癌(ＨＣＣ)腫瘍において、免疫組織化学(ＩＨＣ)により評価した。ＰＤ－Ｌ１発現を、染色強度および陽性腫瘍細胞のパーセンテージに基づく手動組織スコア(Ｈ－スコア)方法により、半定量的に採点した。我々のＩＨＣ分析において、ＰＤ－Ｌ１陽性度(ＰＤ－Ｌ１＋)をＨ－スコア≧２０と定義した。並行して、ＰＤ－Ｌ１　ｍＲＮＡ発現データを、これらの同じ適応症(５０３　ＮＳＣＬＣ　ＡＣＡ、４８９　ＮＳＣＬＣ　ＳＣＣおよび１９１　ＨＣＣ)についてThe Cancer Genome Atlas(ＴＣＧＡ)から試験し、ＴＣＧＡからの適合正常組織における発現と比較した。

ＲＮＡｓｅｑ分析で、ＴＣＧＡ腫瘍適応症にわたるOmicSoft RNASeqパイプラインを利用して、データをＲＳＥＭ正規化後、ｌｏｇ２(ＲＰＫＭ＋０.１)として計算した。ＰＤ－Ｌ１の発現は、ＨＣＣと比較して、ＮＳＣＬＣ　ＡＣＡおよびＳＣＣで上昇する。ＴＣＧＡにおける全適応症にわたり分布を重ね合わせ、発現レベルを比較することにより、我々は、ＰＤ－Ｌ１についての過発現プロファイルをランク付けし、ＴＣＧＡ　ＨＣＣコホートがはるかに低いＰＤ－Ｌ１　ｍＲＮＡレベルを有し、ＡＣＡの１.３およびＳＣＣの１.５と比較して－０.８の中央レベルであり、これは、中央レベル発現の２倍を超える変化に達することを発見した。ＲＮＡｓｅｑで、我々の分析は、ＰＤ－Ｌ１についてＮＳＣＬＣ腺癌の５０％、ＮＳＣＬＣ扁平上皮細胞癌の５４％およびＨＣＣの６％が高発現体として規定した。

【１０００】

腫瘍細胞ＰＤ－Ｌ１タンパク質発現を４５肺腺癌(ＡＣＡ)サンプル、４７肺扁平上皮細胞癌(ＳＣＣ)サンプルおよび３６肝細胞癌(ＨＣＣ)サンプルで測定した。１６／４５(３５.６％)肺ＡＣＡ、２１／４７(４４.７％)肺ＳＣＣがＰＤ－Ｌ１陽性であった。対照的に、ＰＤ－Ｌ１陽性度は、２／３６(５.６％)ＨＣＣサンプルでのみ見られた。

まとめると、大きくかつ独立したヒトＮＳＣＬＣおよびＨＣＣサンプルセットにおけるＩＨＣおよびＲＮＡｓｅｑ分析で、我々は、ＰＤ－Ｌ１発現がＨＣＣよりＮＳＣＬＣで富化されることを発見した。ＮＳＣＬＣ内で、腺癌と扁平上皮細胞癌で同等な所見であった。重要なことに、３適応症の多数のサンプル(ＩＨＣについて１２８およびＲＮＡｓｅｑについて１１８３)の中で、タンパク質ベースおよびｍＲＮＡベースの分析の間の極めて良好な一致が観察される。我々の所見は、それ故に、ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１ベースの免疫治療に対する応答について濃縮され得る適応症および患者セグメントについてＴＣＧＡにおける大規模ｍＲＮＡベースデータ検索の基礎を確立する。

【１００１】

実施例６：ＰＤ－Ｌ１調節に対する標的化薬剤の効果

この実施例は、ＰＤ－Ｌ１(ＣＤ２７４)調節に対する選択治療剤(例えば、ｃＭＥＴ阻害剤、ＭＥＫ阻害剤、ｂＲＡＦ阻害剤およびＡＬＫ阻害剤)の効果を評価する。化合物Ａ１７を米国特許８,４２０,６４５号の実施例２１に従い製造できる。次の化合物：化合物Ａ１８(リン酸ルキソリチニブ)、化合物Ａ２３(セリチニブ)、化合物Ａ３４(ビニメチニブ)および化合物Ａ２９(エンコラフェニブ)は、Novartis AG, Basel, Switzerlandから入手可能である。選択治療剤をＰＤ－Ｌ１レベルでリアルタイムＰＣＲおよびフローサイトメトリーで試験した。腫瘍細胞における化合物Ａ１７、化合物Ａ１８、化合物Ａ３４、化

合物Ａ２９および化合物Ａ２３によるＰＤ－Ｌ１の顕著な阻害が観察された。

【１００２】

非小細胞肺癌細胞におけるＰＤ－Ｌ１タンパク質の化合物Ａ１７下方制御

ＰＤ－Ｌ１(ＣＤ２７４)発現を、化合物Ａ１７処理癌細胞株において分析した。細胞をＡＴＣＣから得て、ＡＴＣＣの指示に従いインビトロで培養した。使用した細胞株は、Cancer Cell Line Encyclopedia Project(http://www.broadinstitute.org/ccle/home)により予め特徴付けされていた。

６ウェル培養プレートに播種した細胞を、種々の濃度(１０nM、１００nMおよび１０００nM)の化合物Ａ１７で、２４時間、４８時間および７２時間処理した。等量の培地(ＤＭＳＯ)を対照として使用した。細胞をＰＢＳで洗浄し、次いで細胞スクレーパーを使用して採取した。

各反応について、０.５～１×１０^{6}細胞を、２０μLの抗ヒトモノクローナルＰＤ－Ｌ１－ＰＥ抗体、クローンＭ１Ｈ１(ＢＤ)で３０～６０分、４℃で染色した。細胞を２回洗浄し、データをFACSDivaソフトウェア(BD Bioscience)と共にCanto IIを使用して獲得した。データ分析をFlowJoソフトウェア(Tree Star)を使用して実施した。平均蛍光強度(ＭＦＩ)を、単一細胞上のゲーティングにより決定した。未染色細胞をゲーティング対照として使用した。

ＥＢＣ－１細胞(ｃＭＥＴ増幅を伴う非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ))の化合物Ａ１７でのインビトロ処理は、フローサイトメトリーにより観察されるとおり、ＰＤ－Ｌ１表面発現の顕著な下方制御をもたらした(図１５)。ここに示す結果は、化合物Ａ１７がＰＤ－Ｌ１／ＰＤ－１阻害剤として機能することを示す。

【１００３】

化合物Ａ１７、化合物Ａ３４、化合物Ａ１８、化合物Ａ２９および化合物Ａ２３はＰＤ－Ｌ１　ｍＲＮＡを下方制御する

ＴａｑＭａｎ　ＲＴ　ＰＣＲアッセイを、細胞株および異種移植腫瘍におけるＰＤ－Ｌ１(ＣＤ２７４)の発現レベルを検出するために開発した。ｍＲＮＡを凍結細胞ペレットまたは腫瘍フラグメントから、Qiagen RNeasy Miniキットを使用して単離した。単離ＲＮＡを－８０℃で凍結した。ＲＮＡ品質を確認し、ＲＮＡをAgilent RNA 6000 Nanoキットのプロトコールに従い、2100 Agilent Bioanalyzerを使用して定量した。ｃＤＮＡを、High Capacity RNA-to cDNA Kit(Applied Biosystems)を使用して調製した。

リアルタイムＰＣＲ反応を、１０μｌのUniversal PCR master mix(Applied Biosystems)、１μｌのヒトＰＤ－Ｌ１(ＣＤ２７４)プローブ／プライマーセット(Applied Biosystems)および８μｌのｃＤＮＡを含む、２０μｌ総体積で実施した。各サンプルをトリプリケートで流した。逆転写反応における２５～５０ngのＲＮＡから産生されたｃＤＮＡの量を、各ＰＣＲ反応で使用した。ＰＤ－Ｌ１とＧＡＰＤＨの間のｍＲＮＡレベルの差異により、２つのリアルタイムＰＣＲ反応を、同量のｃＤＮＡを使用して、別々のチューブで実施した。リアルタイムＰＣＲ反応をC1000 Thermal Cycle(BioRad)で、次のとおりのサイクルプログラムで実施した。９５℃で１０分インキュベーション、続いて９５℃で１５秒および６０℃で１分の４０サイクル。反応完了後、ＰＤ－Ｌ１平均Ｃｔを、ＧＡＰＤＨ参照反応からの各Ｃｔ値に対して正規化した。各正規化対数値を、次いで直線値に変換した。

化合物Ａ１７によるＰＤ－Ｌ１発現(ｍＲＮＡ)の阻害が、Ｈｓ.７４６.Ｔ腫瘍(ｃＭＥＴ増幅および変異を伴う胃癌細胞)異種移植において観察された(図１６)。化合物Ａ２３によるＰＤ－Ｌ１　ｍＲＮＡの阻害が、インビトロでＨ３１２２(ＡＬＫ転座を伴う非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ))で観察された(図１７)。化合物Ａ２９および化合物Ａ３４によるＰＤ－Ｌ１　ｍＲＮＡの下方制御が、ＬＯＸＩＭＶ１(ＢＲＡＦ変異体黒色腫、図１８)およびＨＥＹＡ８(ＫＲＡＦ変異体卵巣癌、図１９)腫瘍をそれぞれ担持する腫瘍異種移植モデル出観察された。化合物Ａ１８によるＰＤ－Ｌ１　ｍＲＮＡの下方制御が、ＵＫＥ－１(ＪＡＫ２Ｖ６１７Ｆ変異を伴う骨髄増殖性新生物(ＭＰＮ)株、図２０)担持腫瘍異種移植モデルで観察された。

ここに示す結果は、癌における免疫チェックポイント分子の制御における、化合物Ａ１

７、化合物Ａ３４、化合物Ａ１８、化合物Ａ２９および化合物Ａ２３の役割を示す。これらの薬剤によるＰＤ－Ｌ１発現の阻害の観察は、これらの標的化薬剤が、癌シグナル伝達に対するそれらの効果に加えて、免疫調節活性を有し得るこよえお示唆する。それ故に、ここに示す結果は、標的化薬剤と、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＬＡＧ－３および／またはＴＩＭ－３のような免疫チェックポイント阻害剤の阻害剤の投与は、免疫チェックポイント介在免疫抑制のより強力な逆転を達成することを示唆する。

【１００４】

実施例７：進行型固形腫瘍を有する患者における例示した抗ＰＤ－１抗体分子の世界最初のヒトフェーズＩ／II治験

抗体分子

本治験で試験した例示した抗体分子(ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅ)は、プログラム細胞死リガンド－１(ＰＤ－Ｌ１)およびプログラム細胞死リガンド－２(ＰＤ－Ｌ２)のＰＤ－１への結合を遮断するヒト化抗プログラム死－１(ＰＤ－１)ＩｇＧ４モノクローナル抗体(ｍＡｂ)である。それは、高親和性でＰＤ－１に結合し、その生物学的活性を阻害する。この抗体分子のアミノ酸配列は、本明細書の表１に記載される(ＶＨ：配列番号３８；ＶＬ：配列番号７０)。前臨床毒性研究からの結果は、有利な安全性プロファイルを有することを示している。その薬力学的活性もインビボで示されている。この実施例は、進行型固形腫瘍を有する成人におけるこの抗体分子の世界最初のヒトでのフェーズＩ／II治験からのデータを示す。

【１００５】

方法

治験デザインおよび処置

図２２は、進行型固形腫瘍を有する患者に投与した該例示した抗体分子の安全性および有効性のフェーズＩ／II、多施設、オープンラベル用量漸増および拡大治験のための治験デザインを示す。

患者を、許容されない毒性の経験、改変固形腫瘍における免疫関連応答評価基準(ｉｒＲＣ)に従う疾患進行(全ての測定される標的病変の直径の合計が≧２０％増加として定義される。進行は、ベースライン時またはその後に記録された全標的病変の直径の最小合計を参照として取って、≧４週間後の二回目の評価において確認すべきである。合計は、≧５㎜の絶対的増加も示さなければならない)および／または治験医もしくは患者の裁量での処置中断まで、該抗体分子で処置する。

治験の用量漸増期において、抗体分子を、２週毎(Ｑ２Ｗ)または４週毎(Ｑ４Ｗ)に静脈内投与(ｉ.ｖ.)した。抗体分子の、１㎎／kg　Ｑ２Ｗ、３㎎／kg　Ｑ２Ｗ、１０㎎／kg　Ｑ２Ｗ、３㎎／kg　Ｑ４Ｗおよび５㎎／kg　Ｑ４Ｗの５投与レジメンを評価した。患者は、最大耐用量(ＭＴＤ)に達するまでまたは低推奨フェーズII用量(ＲＰ２Ｄ)が確立されるまで、抗体分子で処置した。抗体分子についての用量－曝露量相関性のベイズ線形モデルおよび過大用量制御原理を伴う漸増に従うアダプティブベイズロジスティック回帰モデルを、用量漸増の指針として使用した。

【１００６】

治験目的およびエンドポイント

本治験の目的およびエンドポイントを表９に示す。

【表９７】

表９．治験目的およびエンドポイント

目的	エンドポイント
一次	
抗ＰＤ－１抗体分子のＲＰ２Ｄおよび／またはＭＴＤ推定	処置１回目の投与後の曝露(AUC$_{[0\sim336\ h]}$)；ＤＬＴの発生率
二次	
抗ＰＤ－１抗体分子のＰＫプロファイル特徴付け	血清ＰＫパラメーター(例えば、ＡＵＣ、C_{max}、T_{max}、半減期)；血清濃度対時間プロファイル
抗ＰＤ－１抗体分子の安全性および耐容性特徴付け	安全性：検査パラメーター、バイタルサインおよびＥＣＧの変化を含む、ＡＥおよびＳＡＥの発生率および重症度 耐容性：投与中断、用量減少および用量強度
抗ＰＤ－１抗体分子の予備的抗腫瘍活性評価	ＯＲＲ、ＰＦＳ、ＤＯＲおよびＤＣＲ
探索	
抗体分子の動力学的効果の評価	$CD8^{+}$腫瘍浸潤性リンパ球数

ＡＥ、有害事象；ＡＵＣ、曲線下曲線；ＤＣＲ、疾患制御率；ＤＬＴ、用量規制毒性；ＤＯＲ、応答期間；ＥＣＧ、心電図；ｉ．ｖ．　静脈内；ＯＲＲ、客観的奏効率；ＰＫ、薬物動態；ＰＦＳ、無進行生存；ＳＡＥ、重大有害事象。

【１００７】

鍵となる包含基準

標準治療に関わらず進行したまたは標準治療に不耐容であるまたは標準治療が存在しない、固形腫瘍における応答評価基準(ＲＥＣＩＳＴ)のversion 1.1により決定して、測定可能または測定不可能な疾患である進行型／転移固形腫瘍を有する患者を包含させた。米国東部癌治療共同研究グループ一般状態は≦２であった。腫瘍は生検可能であり、患者は、ベースラインおよび治験薬物での治療中の腫瘍生検に同意した。

【１００８】

鍵となる除外基準

症候性中枢神経系(ＣＮＳ)転移または局所ＣＮＳ指向性治療(例えば放射線療法または手術)を必要とするＣＮＳ転移を有するまたは前の２週でコルチコステロイドの用量を増加した患者を除外した。患者は、治験処置剤または先のＰＤ－１もしくはＰＤ－Ｌ１指向性治療の最初の投与の２週以内に全身抗癌治療を受けたならば、除外した。副腎不全の場合の補充用量ステロイド以外の全身ステロイド治療での慢性的処置を必要とするまたは他のｍＡｂへの重篤な過敏症反応の病歴を有する患者も除外した。

【１００９】

評価

有害事象(ＡＥ)を、National Cancer Instituteの有害事象共通用語規準(ＮＣＩ　ＣＴＣＡＥ)のversion 4.03を使用して段階分けした。多数の時点(Ｑ２Ｗについて投与後３３６時間およびＱ４Ｗについて投与後６７２時間まで)にまたがる包括的薬物動態(ＰＫ)サンプリングを、フェーズＩにおける全患者から得た。予備的集団ＰＫ分析を実施して、ＰＫパラメーターを推定し、クリアランスおよび分布の体積の共変数として、体重の影響を評価した。放射線学的応答を、RECIST version 1.1によるコンピュータ断層撮影(ＣＴ)により操作した。走査をサイクル３の１日目からサイクル１１の１日目まで２サイクル毎、次いでｉｒＲＣによる疾患進行または患者離脱まで３サイクル毎に行った。バイオマーカ

ー分析について、保存腫瘍サンプルおよび新たに得た処置前腫瘍生検サンプルをスクリーニング時に集めた。さらなる腫瘍生検サンプルを処置中に得た。

【１０１０】

結果

患者人口統計学および特徴

表１０に示すとおり、５８患者が、治験のフェーズＩ部分に参加した。患者は、多様な範囲の進行型固形腫瘍を呈した。４／５８(７％)患者は、０の先の抗新生物レジメンを受けており、７／５８(１２％)は１つの先の抗新生物レジメンを受けており、１３／５８(２２％)は２つの先の抗新生物レジメンを受けており、３４／５８(５９％)は≧３の先の抗新生物レジメンを受けていた。

【表９８】
表１０．患者の統計および分析

特徴	全フェーズＩ 患者 Ｎ＝５８
年齢中央値、年(範囲)	５５(２３～８２)
性別、ｎ(%)	
女性	２６(４５)
男性	３２(５５)
人種、ｎ(%)	
白人	４４(７６)
黒人	2(3)
アジア系	9(１６)
未知	１(2)
その他	2(3)
ＷＨＯ／ＥＣＯＧ一般状態、ｎ(%)	
０	２４(４１)
１	３３(５７)
２	１(2)
疾患診断、ｎ(%)	
肛門癌	2(3)
乳癌	2(3)
胆管癌	2(3)
皮膚黒色腫	１(2)
食道癌	１(2)
胃癌	１(2)
頭頸部癌	3(5)
肝細胞癌	2(3)
脂肪肉腫	3(5)
転移ＲＣＣ	6(１０)
ＮＳＣＬＣ	１(2)
前立腺癌	１(2)
ＳＣＬＣ	2(3)
ＴＮＢＣ	１(2)
その他	３０(５２)
先の抗新生物レジメン数、ｎ(%)	
０	4(7)
１	7(１２)
２	１３(２２)
≧３	３４(５９)

ＥＣＯＧ、米国東部癌治療共同研究グループ；ＮＳＣＬＣ、非小細胞肺癌；ＲＣＣ、腎細

胞癌；ＳＣＬＣ、小細胞肺癌；ＴＮＢＣ、トリプルネガティブ乳癌；ＷＨＯ、世界保健機関。

【１０１１】

患者の処置および曝露

表１１に示すとおり、１１／５８(１９％)患者が治験薬物を受けた。データカットオフ時の５８患者について、４６患者が＞８週、３４患者が＞１２週、２０患者が＞２０週、６患者が＞３６週治験に参加していた。表１１はまた処置修了の主理由が疾患進行で、３９／５８(６７％)患者で生じたことも示す。フェーズＩ患者において、曝露の中央期間は１４週(範囲２～４６)であり、フェーズII患者において、曝露の中央期間は２.８６週(範囲０.６～９.９)であった。

【表９９】

表１１．患者の処置

状況の理由	１mg／kg Ｑ２W N＝１６ n (%)	３mg／kg Ｑ２W N＝１５ n (%)	１０mg／kg Ｑ２W N＝１１ n (%)	全Ｑ２W患者 N＝４２ n (%)	３mg／kg Ｑ４W N＝６ n (%)	５mg／kg Ｑ４W N＝１０ n (%)	全Ｑ４W患者 N＝１６ n (%)	全フェーズＩ患者 N＝５８ n (%)
患者処置								
処置中断	１３(８１)	１１(７３)	９(８２)	３３(７９)	６(１００)	８(８０)	１４(８８)	４７(８１)
処置継続＊	３(１９)	４(２７)	２(１８)	９(２１)	０	２(２０)	２(１３)	１１(１９)
処置修了の主理由								
有害事象	１(６)	０	０	１(２)	０	０	０	１(２)
疾患進行	１１(６９)	８(５３)	７(６４)	２６(６２)	６(１００)	７(７０)	１３(８１)	３９(６７)
患者／監視者判断	０	２(１３)	１(９)	３(７)	０	０	０	３(５)
死亡	１(６)	１(７)	１(９)	３(７)	０	１(１０)	１(６)	４(７)

＊カットオフ時に患者継続中。

【１０１２】

用量制限的毒性(ＤＬＴ)、臨床的ＰＫおよびＲＰ２Ｄ

用量制限的毒性は報告されなかった。用量および投与レジメンによる抗体分子について濃度－時間プロファイルを予測するモデル(利用可能であるとき、サイクル１／サイクル３；片対数図)を図２３Ａ～２３Ｂに示す。最高血清濃度(C_{max})は、一般に点滴修了１時間後に生じた。曝露のほぼ用量比例的増加が１～１０mg／kgで観察された。抗体分子は、３mg／kg　Ｑ２Ｗまたは５mg／kg　Ｑ４Ｗで、サイクル３に約１０００μg＊日／mLの$AUC_{0\sim336h}$を達成する。

約２．１～３．４倍の蓄積がＱ２Ｗ投与でおよび１．６～２．２倍の蓄積がＱ４Ｗ投与で観察された。ＰＫ変動は、低～中程度、対象間変動(幾何平均ＣＶ％)はC_{max}について０．５～３９．２％$AUC_{0\sim336h}$については３．６～４７．７％の範囲であった(サイクル１)。患者における予備的投与群ＰＫ分析からの推定半減期は２０(９５％ＣＩ：１７～２３)日である。

投与群薬物動態(ＰＫ)分析に基づき、４００mg　Ｑ４Ｗの均一用量が、約３１μg／mL(９０％ＣＩ：２２～４２)の平均定常状態$C_{トラフ}$濃度を達成すると予測され、これは、０．４２μg／mLのＰＤ－１遮断についてのエクスビボEC_{50}を超える(図２３Ｃ)。抗体分子の推奨フェーズII用量(ＲＰ２Ｄ)は、それ故に４００mg　Ｑ４Ｗとして選択された。３００mg　Ｑ３Ｗの別の投与レジメンは、４００mg　Ｑ４Ｗに類似した曝露を達成すると予測され、Ｑ３Ｗスケジュールがより便利であるとき、組み合わせレジメンで使用できる。

【１０１３】

安全性および耐容性

フェーズＩ患者において、治験薬物関連性と無関係に、最も一般的な(患者の≧２０％で生じる)全グレード有害事象(ＡＥ)は、悪心、疲労、貧血、下痢、呼吸困難、嘔吐、腹痛、食欲不振および便秘であった(表１２)。治験薬物関連性と無関係に、最も一般的な最も一般的な(患者の≧１０％で生じる)グレード３／４　ＡＥは貧血であった。治験薬物との関連性が疑われる、最も一般的な(患者の≧２０％で生じる)全グレードＡＥは疲労であった。治験薬物との関連性が疑われる、グレード３／４　Ａは稀であり、患者の３．４％しか生じていない。投与コホートにまたがる有害事象プロファイルで、傾向は観察されなかった。

【表１００】

表１２．治験薬物との関連性を無視した有害事象(患者の≧２０％で生じるあらゆるグレード　－　安全性セット)

基本語	全グレードｎ(％)
悪心	２３(４０)
疲労	２１(３６)
貧血	１９(３３)
下痢	１７(２９)
呼吸困難	１７(２９)
嘔吐	１４(２４)
腹痛	１３(２２)
食欲不振	１３(２２)
便秘	１２(２１)

処置中または最後の治験薬投薬から９０日以内に生じた有害事象のみ報告する。

【１０１４】

フェーズII患者において、治験薬物関連性を無視した、最も一般的な(患者の≧１０％で生じる)全グレードＡＥは、腹痛、便秘、咳嗽、食欲不振、呼吸困難、疲労およびガンマ－グルタミルトランスフェラーゼ上昇であった。治験薬物関連性を無視した、最も一般的な(患者の≧５％で生じる)グレード３／４は、腹痛およびガンマ－グルタミルトランスフェラーゼ上昇であった。治験薬物との関連性が疑われる、最も一般的な(患者の≧５％で生じる)全グレードＡＥは、疲労、悪心および掻痒であった。治験薬物との関連性が疑われるグレード３／４　ＡＥは報告されなかった。

点滴反応または用量低減は報告されなかった。１患者で、治験薬物関連との関連性は疑われない、有害事象(グレード３呼吸困難)により処置を中断した。

【１０１５】

有効性

広範囲の腫瘍タイプにわたる全奏効率および疾患制御率は、それぞれ２％および４１％であった(表１３)。Ｘ線写真上評価可能な患者の各々の経時的な腫瘍負荷変化は図２４に見ることができる。フェーズＩからのカットオフ時点で治験継続中の患者の確定診断は、脂肪肉腫(２患者)、精巣癌、非定型肺カルチノイド、未分化甲状腺癌、メルケル細胞癌、明細胞腎細胞癌、黒色腫およびトリプルネガティブ乳癌(ＴＮＢＣ)を含んだ。図２５Ａ～２５Ｂに示すとおり、転移非定型肺カルチノイド腫瘍を有する１患者で、偽性増殖後の部分応答が観察された。図２５Ｃに示すとおり、高レベルのＣＤ８$^{+}$　Ｔリンパ球を、サイクル２　１日目の間に、この患者から得た腫瘍サンプルにおいて、免疫組織化学染色により検出した。

表１３．最良総合効果（ＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１基準を使用する治験医の疾患状態評価に基づく）

	１mg／kg　Ｑ２Ｗ(Ｎ＝１６)ｎ(%)	３mg／kg　Ｑ２Ｗ(Ｎ＝１５)ｎ(%)	１０mg／kg　Ｑ２Ｗ(Ｎ＝１１)ｎ(%)	全Ｑ２Ｗ患者(Ｎ＝４２)ｎ(%)	３mg／kg　Ｑ４Ｗ(Ｎ＝６)ｎ(%)	５mg／kg　Ｑ４Ｗ(Ｎ＝１０)ｎ(%)	全Ｑ４Ｗ患者(Ｎ＝１６)ｎ(%)	全フェーズＩ患者(Ｎ＝５８)ｎ(%)
評価可能患者＊	１６	１５	１１	４２	６	１０	１６	５８
最良総合効果								
完全応答（ＣＲ）	０(０)	０(０)	０(０)	０(０)	０(０)	０(０)	０(０)	０(０)
部分応答（ＰＲ）	０(０)	１(７)	０(０)	１(２)	０(０)	０(０)	０(０)	１(２)
安定な疾患（ＳＤ）	９(５６)	６(４０)	３(２７)	１８(４３)	３(５０)	２(２０)	５(３１)	２３(４０)
疾患進行（ＰＤ）	５(３１)	６(４０)	４(３６)	１５(３６)	３(５０)	７(７０)	１０(６３)	２５(４３)
未知	２(１３)	２(１３)	４(３６)	８(１９)	０(０)	１(１０)	１(６)	９(１６)
全奏効率（ＣＲまたはＰＲ）	０(０)	１(７)	０(０)	１(２)	０(０)	０(０)	０(０)	１(２)
９０%信頼区間＊	［０；１７］	［０；２８］	［０；２４］	［０；１１］	［０；３９］	［０；２６］	［０；１７］	［０；８］
疾患制御率（ＣＲまたはＰＲまたはＳＤ）	９(５６)	７(４７)	３(２７)	１９(４５)	３(５０)	２(２０)	５(３１)	２４(４１)
９０%信頼区間	［３３；７７］	［２４；７０］	［８；５６］	［３２;５９．０］	［１５；８５］	［４；５１］	［１３；５５］	［３０；５３］

ＳＤは、最良総合効果非ＣＲ／非ＰＤの患者を含む；９０%信頼区間を、正確（クロッパー－ ピアソン）信頼区間。

＊評価可能患者は、少なくとも１回処置後評価したかまたは最初の処置後ベースライン評価前に中断した患者として定義する。

JP 6878405 B2 2021.5.26

まとめ

該例示した抗体分子は、十分耐容性であり、管理可能な安全性プロファイルを有した。ＲＰ２Ｄは４００mg　Ｑ４Ｗとして選択された。３００mg　Ｑ３Ｗの別の投与スケジュールは、同様の曝露を達成すると予測され、抗体分子を含むある組み合わせ処置レジメンの評価のための、より便利な代替法であり得る。１患者における予備的有効性データは、臨床的活性ＰＤ－１阻害剤について予想どおり、ＣＤ８$^{+}$　Ｔリンパ球の活性増強により駆動される、抗腫瘍応答を示唆する。

【１０１７】

引用による取り込み

ここに記載する全刊行物、特許および受入番号は、各個々の刊行物および特許が明示的にかつ個別的に引用により本明細書に包含されると示されているのと同様に、引用によりその全体を本明細書に包含させる。

【１０１８】

均等物

対象発明の特定の実施態様が記載されているが、上記明細書は説明的であり、制限的ではない。本発明の多くのバリエーションが本明細書および添付の特許請求の範囲のレビューにより、当業者には明らかとなる。本発明の完全な範囲は、特許請求の範囲をその完全な範囲の均等物と共におよび明細書をそのようなバリエーションと共に引用して、決定すべきである。

なお、本発明は次の態様を含む。

（１）抗ＰＤ－１抗体分子および腫瘍抗原提示を増強する薬剤を含む組成物であって、

抗ＰＤ－１抗体分子が

（ａ）配列番号４のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号５のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）；および配列番号１３のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１４のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３３のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）；

（ｂ）配列番号１のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号２のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＨ；および配列番号１０のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１１のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３２のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＬ；

（ｃ）配列番号２２４のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号５のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＨ；および配列番号１３のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１４のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３３のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＬ；または

（ｄ）配列番号２２４のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号２のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＨ；および配列番号１０のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１１のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３２のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＬ

を含み、

腫瘍抗原提示を増強する薬剤がＳＴＩＮＧアゴニスト、ＴＬＲアゴニスト、Ａ２ＡＲアンタゴニストまたは腫瘍溶解性ウイルスまたはこれらの組み合わせから選択される、組成物。

（２）　対象における癌の処置に使用するための抗ＰＤ－１抗体分子および腫瘍抗原提示を増強する薬剤を含む組み合わせ物であって、

抗ＰＤ－１抗体分子が

（ａ）配列番号４のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号５のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）；および配列番号１３のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１４のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３３のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）；

（ｂ）配列番号１のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号２のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列

および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＨ；および配列番号１０のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１１のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３２のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｃ）配列番号２２４のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号５のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＨ；および配列番号１３のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１４のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３３のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＬ；または
（ｄ）配列番号２２４のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号２のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＨ；および配列番号１０のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１１のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３２のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＬ
を含み、
腫瘍抗原提示を増強する薬剤がＳＴＩＮＧアゴニスト、ＴＬＲアゴニスト、Ａ２ＡＲアンタゴニストまたは腫瘍溶解性ウイルスまたはこれらの組み合わせから選択される、組み合わせ物。
（３）抗ＰＤ－１抗体分子が
配列番号３８、５０、８２または８６のアミノ酸配列、または配列番号３８、５０、８２または８６の何れかと少なくとも８５％同一のアミノ酸配列を含むＶＨ；および／または配列番号４２、４６、５４、５８、６２、６６、７０、７４または７８のアミノ酸配列、または配列番号４２、４６、５４、５８、６２、６６、７０、７４または７８の何れかと少なくとも８５％同一であるアミノ酸配列を含むＶＬ
を含む、上記（１）に記載の組成物または上記（２）に記載の使用のための組み合わせ物。
（４）抗ＰＤ－１抗体分子が
（ａ）配列番号３８のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号４２のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｂ）配列番号３８のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号６６のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｃ）配列番号３８のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号７０のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｄ）配列番号５０のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号７０のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｅ）配列番号３８のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号４６のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｆ）配列番号５０のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号４６のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｇ）配列番号５０のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号５４のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｈ）配列番号３８のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号５４のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｉ）配列番号３８のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号５８のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｊ）配列番号３８のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号６２のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｋ）配列番号５０のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号６６のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｌ）配列番号３８のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号７４のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｍ）配列番号３８のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号７８のアミノ酸配列を含むＶＬ；

（ｎ）配列番号８２のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号７０のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｏ）配列番号８２のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号６６のアミノ酸配列を含むＶＬ；または
（ｐ）配列番号８６のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号６６のアミノ酸配列を含むＶＬ
を含む、上記（１）または（３）に記載の組成物または上記（２）または（３）に記載の使用のための組み合わせ物。
（５）抗ＰＤ－１抗体分子が
配列番号４０、５２、８４、８８、９１または１０２のアミノ酸配列を含む重鎖；および／または
配列番号４４、４８、５６、６０、６４、６８、７２、７６または８０のアミノ酸配列を含む軽鎖
を含む、上記（１）、（３）または（４）の何れかに記載の組成物または上記（２）－（４）の何れかに記載の使用のための組み合わせ物。
（６）抗ＰＤ－１抗体分子が
（ａ）配列番号９１のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号４４のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｂ）配列番号９１のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号５６のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｃ）配列番号９１のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号６８のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｄ）配列番号９１のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号７２のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｅ）配列番号１０２のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号７２のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｆ）配列番号４０のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号４４のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｇ）配列番号４０のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号４８のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｈ）配列番号５２のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号４８のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｉ）配列番号５２のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号５６のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｊ）配列番号４０のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号５６のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｋ）配列番号４０のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号６０のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｌ）配列番号４０のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号６４のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｍ）配列番号５２のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号６８のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｎ）配列番号４０のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号６８のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｏ）配列番号５２のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号７２のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｐ）配列番号４０のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号７２のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｑ）配列番号４０のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号７６のアミノ酸配列を含む軽鎖；

（ｒ）配列番号４０のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号８０のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｓ）配列番号８４のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号７２のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｔ）配列番号８４のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号６８のアミノ酸配列を含む軽鎖；または
（ｕ）配列番号８８のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号６８のアミノ酸配列を含む軽鎖
を含む、上記（１）または（３）－（５）の何れかに記載の組成物または上記（２）－（５）の何れかに記載の使用のための組み合わせ物。
（７）抗ＰＤ－１抗体分子が、ヒト化抗体分子、および／または単特異的抗体分子または二特異的抗体分子である、上記（１）または（３）－（６）の何れかに記載の組成物または上記（２）－（６）の何れかに記載の使用のための組み合わせ物。
（８）抗ＰＤ－１抗体分子が
モノクローナル抗体、Ｆａｂ、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ、または一本鎖ＦｖフラグメントＦ（ｓｃＦｖ）であるか；または
ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３およびＩｇＧ４から選択される重鎖定常領域、および／またはカッパまたはラムダの軽鎖定常領域から選択される軽鎖定常領域を含む、
上記（１）または（３）－（７）の何れかに記載の組成物または上記（２）－（７）の何れかに記載の使用のための組み合わせ物。
（９）抗ＰＤ－１抗体分子が
（ａ）配列番号２１２または２１４の１０８位に変異を有するヒトＩｇＧ４重鎖定常領域およびカッパ軽鎖定常領域；
（ｂ）配列番号２１２または２１４の１０８位にセリンからプロリン変異を有するヒトＩｇＧ４重鎖定常領域およびカッパ軽鎖定常領域；
（ｃ）配列番号２１６の１８０位にアスパラギンからアラニン変異を有するヒトＩｇＧ１重鎖定常領域およびカッパ軽鎖定常領域；
（ｄ）配列番号２１７の１４８位にアスパラギン酸からアラニン変異および配列番号２１７の２１２位にプロリンからアラニン変異を有するヒトＩｇＧ１重鎖定常領域およびカッパ軽鎖定常領域；または
（ｅ）配列番号２１８の１１７位にロイシンからアラニン変異および配列番号２１８の１１８位にロイシンからアラニン変異を有するヒトＩｇＧ１重鎖定常領域およびカッパ軽鎖定常領域
を含む、上記（１）または（３）－（８）の何れかに記載の組成物または上記（２）－（８）の何れかに記載の使用のための組み合わせ物。
（１０）抗ＰＤ－１抗体分子が、抗体の抗原結合フラグメント、場合により、半抗体または半抗体の抗原結合フラグメントを含む上記（１）または（３）－（９）の何れかに記載の組成物または上記（２）－（９）の何れかに記載の使用のための組み合わせ物。
（１１）組成物または組み合わせ物が
（ａ）抗ＰＤ－１抗体分子およびＳＴＩＮＧアゴニストまたはＳＴＩＮＧアゴニストの薬学的に許容される塩を含み、場合により、ＳＴＩＮＧアゴニストが環状ジヌクレオチドを含み、場合により、環状ジヌクレオチドが例えば、修飾核酸塩基、修飾リボースまたは修飾リン酸結合を含む修飾環状ジヌクレオチドであり、場合により、ＳＴＩＮＧアゴニストがＲｐ，Ｒｐジチオ２’，３’ｃ－ジ－ＡＭＰまたはその環状ジヌクレオチドアナログ、ｃ－［Ｇ（２’，５’）ｐＧ（３’，５’）ｐ］またはそのジチオリボースＯ置換誘導体、ｃ－［Ａ（２’，５’）ｐＡ（３’，５’）ｐ］またはそのジチオリボースＯ置換誘導体、ｃ－［Ｇ（２’，５’）ｐＡ（３’，５’）ｐ］またはそのジチオリボースＯ置換誘導体、２’－Ｏ－プロパルギル－環状－［Ａ（２’，５’）ｐＡ（３’，５’）ｐ］（２’－Ｏ－プロパルギル－ＭＬ－ＣＤＡ）から選択され；場合により、組み合わせ物を黒色腫、頭頸部癌または肺癌から選択される癌の処置に使用し、場合により、肺癌が非小細胞

肺癌（ＮＳＣＬＣ）である；
（ｂ）抗ＰＤ－１抗体分子およびＴＬＲアゴニストを含み、場合により、ＴＬＲアゴニストがＴＬＲ－１アゴニスト、ＴＬＲ－２アゴニスト、ＴＬＲ－３アゴニスト、ＴＬＲ－４アゴニスト、ＴＬＲ－５アゴニスト、ＴＬＲ－６アゴニスト、ＴＬＲ－７アゴニスト、ＴＬＲ－８アゴニスト、ＴＬＲ－９アゴニスト、ＴＬＲ－１０アゴニスト、ＴＬＲ－１／２アゴニスト、ＴＬＲ－２／６アゴニストまたはＴＬＲ－７／８アゴニストの１以上から選択され、例えば、ＴＬＲアゴニストがイミキモド、８５２Ａ、カルメット・ゲラン桿菌（ＢＣＧ）、ＥＭＤ　１２０１０８、ＩＭＯ－２０５５、Ｐａｍ３Ｃｙｓ、ＣＦＡ、ＭＡＬＰ２、Ｐａｍ２Ｃｙｓ、ＦＳＬ－１、Ｈｉｂ－ＯＭＰＣ、ポリイノシン酸：ポリシチジル酸（ポリＩ：Ｃ）、ポリアデニル酸－ポリウリジル酸（ポリＡＵ）、ポリ－Ｌ－リシンおよびカルボキシメチルセルロースで安定化したポリイノシン酸－ポリシチジル酸、モノホスホリル脂質Ａ（ＭＰＬ）、ＬＰＳ、シアリル－Ｔｎ（ＳＴｎ）、細菌フラゲリン、レシキモド、ロキソリビンまたは非メチル化ＣｐＧジヌクレオチド（ＣｐＧ－ＯＤＮ）から選択され、場合により、組み合わせ物が黒色腫、リンパ腫または結腸癌から選択される癌の処置に使用される；
（ｃ）抗ＰＤ－１抗体分子およびＡ２ａＲアンタゴニストを含み、場合により、Ａ２ａＲアンタゴニストがＡ２ａＲの阻害剤またはＡ２ａＲ経路アンタゴニストであり、場合により、Ａ２ａＲ経路アンタゴニストがＣＤ７３阻害剤、例えば、抗ＣＤ７３抗体であり、例えば、Ａ２ａＲアンタゴニストがイストラデフィリン、トザデナント、プレラデナント、ビパデナント、ＰＢＦ－５０９、ＡＴＬ－４４４、ＭＳＸ－３、ＳＣＨ－５８２６１、ＳＣＨ－４１２，３４８、ＳＣＨ－４４２，４１６、ＶＥＲ－６６２３、ＶＥＲ－６９４７、ＶＥＲ－７８３５、ＣＧＳ－１５９４３、ＺＭ－２４１，３８５またはＭＥＤＩ９４４７から選択され、場合により、組み合わせ物が肺癌の処置に使用され、例えば、肺癌が非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）である；または
（ｄ）抗ＰＤ－１抗体分子および腫瘍溶解性ウイルスを含み、場合により、腫瘍溶解性ウイルスが腫瘍溶解性アデノウイルス、腫瘍溶解性単純ヘルペスウイルス、腫瘍溶解性レトロウイルス、腫瘍溶解性パルボウイルス、腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、腫瘍溶解性シンドビスウイルス、腫瘍溶解性インフルエンザウイルスまたは腫瘍溶解性ＲＮＡウイルスから選択され、例えば、腫瘍溶解性ＲＮＡウイルスが腫瘍溶解性レオウイルス、腫瘍溶解性ニューカッスル病ウイルス（ＮＤＶ）、腫瘍溶解性麻疹ウイルスまたは腫瘍溶解性水胞性口炎ウイルス（ＶＳＶ）であり、場合により、腫瘍溶解性アデノウイルスが制限増殖型アデノウイルス（ＣＲＡｄ）であり、場合により、腫瘍溶解性ウイルスが免疫または炎症性応答の阻害剤、アポトーシス促進性タンパク質、サイトカイン、免疫グロブリン、腫瘍関連抗原または二特異的アダプタータンパク質をコードする核酸配列を含み、場合により、腫瘍溶解性ウイルスがＣｏｌｏＡｄ１、ＯＮＣＯＳ－１０２、ＶＣＮ－０１、ＩＣＯＶＩＲ－５、Ｃｅｌｙｖｉｒ、ＣＧ００７０またはＤＮＸ－２４０１から選択され、場合により、組み合わせ物が脳癌の処置に使用され、例えば、脳癌が神経膠芽腫である、
上記（１）または（３）－（１０）の何れかに記載の組成物または上記（２）－（１０）の何れかに記載の使用のための組み合わせ物。
（１２）ＶＨが配列番号３８のアミノ酸配列を含み、ＶＬが配列番号５４のアミノ酸配列を含む、上記（１）または（３）－（１１）の何れかに記載の組成物または上記（２）－（１１）の何れかに記載の使用のための組み合わせ物。
（１３）ＶＨが配列番号３８のアミノ酸配列を含み、ＶＬが配列番号７０のアミノ酸配列を含む、上記（１）または（３）－（１１）の何れかに記載の組成物または上記（２）－（１１）の何れかに記載の使用のための組み合わせ物。
（１４）抗ＰＤ－１抗体分子が、配列番号９１のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号５６のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、上記（１）または（３）－（１１）の何れかに記載の組成物または上記（２）－（１１）の何れかに記載の使用のための組み合わせ物。
（１５）抗ＰＤ－１抗体分子が、配列番号９１のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号７２のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、上記（１）または（３）－（１１）の何れかに記

載の組成物または上記（２）－（１１）の何れかに記載の使用のための組み合わせ物。
（１６）
癌が肺癌、黒色腫、腎癌、肝臓癌、前立腺癌、乳癌、結腸直腸癌、胃癌、膵臓癌、甲状腺癌、頭頸部癌、子宮内膜癌、脳癌、鼻咽頭癌、子宮癌、卵巣癌、内分泌癌、血液癌またはこれら癌の転移病変から選択され、場合により、癌が高ＭＳＩ（高マイクロサテライト不安定性）癌である、上記（２）－（１５）の何れかに記載の使用のための組み合わせ物。
（１７）（ａ）肺癌が非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、肺腺癌、扁平上皮細胞肺癌または小細胞肺癌から選択され、場合により、ＮＳＣＬＣがＫＲＡＳ変異を含む；
（ｂ）黒色腫が進行型黒色腫、切除不能黒色腫、転移黒色腫、ＢＲＡＦ変異を伴う黒色腫、ＮＲＡＳ変異を伴う黒色腫、皮膚黒色腫または眼内黒色腫から選択され；
（ｃ）腎癌が腎細胞癌（ＲＣＣ）、転移腎細胞癌または明細胞腎細胞癌（ＣＣＲＣＣ）から選択され；
（ｄ）血液癌がリンパ腫、骨髄腫または白血病から選択され、場合により、リンパ腫が非ホジキンリンパ腫である；
（ｅ）脳癌が神経膠芽腫であり；
（ｆ）乳癌がトリプルネガティブ乳癌またはＥＲ＋乳癌から選択され；または
（ｇ）肝臓癌が肝細胞癌である
上記（１６）に記載の使用のための組み合わせ物。
（１８）抗ＰＤ－１抗体分子を、腫瘍抗原提示を増強する薬剤の使用と同時に、前にまたは後に使用される、上記（２）－（１７）の何れかに記載の使用のための組み合わせ物。
（１９）組成物または組み合わせ物がさらにＴＩＭ－３モジュレーター、血管内皮細胞増殖因子受容体（ＶＥＧＦＲ）阻害剤、ｃ－Ｍｅｔ阻害剤、ＴＧＦｂ阻害剤、ＩＤＯ／ＴＤＯ阻害剤、ワクチンまたは二または三特異的細胞アンガジェ（ｅｎｇａｇｅｒ）の１以上から選択される腫瘍抗原提示を増強する薬剤を含み、場合により：
（ａ）組成物または組み合わせ物が、例えば、肺癌、黒色腫または腎癌から選択される癌の処置のために、ＴＩＭ－３モジュレーターを含み、場合により、肺癌が非小細胞肺癌であるかまたは腎癌が腎細胞癌であり；または
（ｂ）組成物または組み合わせ物が、例えば、肝臓癌の処置のために、ｃ－ＭＥＴ阻害剤を含み、場合により、肝臓癌が肝細胞癌である、
上記（１）または（３）－（１５）の何れかに記載の組成物または上記（２）－（１８）の何れかに記載の使用のための組み合わせ物。
（２０）組成物または組み合わせ物がさらにＧＩＴＲアゴニスト、ＰＤ－Ｌ１、ＬＡＧ－３、ＴＩＭ－３またはＣＴＬＡ－４の１以上から選択される免疫チェックポイント分子の阻害剤、ＣＳＦ－１／１Ｒ阻害剤、ＩＬ－１７阻害剤、ＩＬ－１β阻害剤、ＣＸＣＲ２阻害剤、ＰＩ３Ｋγ またはＰＩ３Ｋδの阻害剤、ＢＡＦＦ－Ｒ阻害剤、ＭＡＬＴ－１／ＢＴＫ阻害剤、ＪＡＫ阻害剤、ＣＲＴＨ２阻害剤、ＶＥＧＦＲ阻害剤、ＩＬ－１５またはそのバリアント、ＩＤＯ／ＴＤＯ阻害剤、Ａ２ａＲアンタゴニスト、ＴＧＦｂ阻害剤またはＰＦＫＦＢ３阻害剤の１以上から選択される腫瘍免疫抑制を減少させる薬剤を含み、場合により、
（ａ）組み合わせ物が、例えば、肺癌、頭頸部癌またはＦｏｘＰ３発現癌から選択される癌の処置のために、ＧＩＴＲアゴニストを含み、場合により、肺癌が非小細胞肺癌である；
（ｂ）組み合わせ物が、例えば、甲状腺癌、肺癌、乳癌、子宮内膜癌またはリンパ腫から選択される癌の処置のために、ＰＤ－Ｌ１の阻害剤を含み；
（ｃ）組み合わせ物が、例えば、肺癌、黒色腫、腎癌または血液癌から選択される癌の処置のために、ＬＡＧ－３の阻害剤を含み、場合により、肺癌が非小細胞肺癌であるかまたは腎癌が腎細胞癌である；
（ｄ）組み合わせ物が、例えば、脳癌、膵臓癌、乳癌、子宮内膜癌または黒色腫から選択される癌の処置のために、ＣＳＦ－１／１Ｒ阻害剤を含み、場合により、脳癌が神経膠芽

腫であるかまたは乳癌がトリプルネガティブ乳癌である；
（ｅ）組み合わせ物が、例えば、乳癌、肺癌または結腸癌から選択される癌の処置のために、ＩＬ－１７阻害剤を含み、場合により、乳癌がトリプルネガティブ乳癌であるかまたは肺癌が非小細胞肺癌である；
（ｆ）組み合わせ物が、例えば、乳癌、肺癌または結腸癌から選択される癌の処置のために、ＩＬ－１β阻害剤を含み、場合により、乳癌がトリプルネガティブ乳癌であるかまたは肺癌が非小細胞肺癌である；
（ｇ）組み合わせ物が、例えば、固形腫瘍の処置のために、ＩＬ－１５またはそのバリアントを含み；または
（ｈ）組み合わせ物がＴＧＦｂ阻害剤を含む
上記（１）、（３）－（１５）または（１９）の何れかに記載の組成物または上記（２）－（１９）の何れかに記載の使用のための組み合わせ物。
（２１）組み合わせ物が、さらに、ＧＩＴＲアゴニスト、表１の抗体分子以外のＰＤ－１阻害剤、ＰＤ－Ｌ１阻害剤、ＩＡＰ（Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ　ｏｆ　Ａｐｏｐｔｏｓｉｓ　Ｐｒｏｔｅｉｎ）の阻害剤、ＥＧＦＲ（Ｅｐｉｄｅｒｍａｌ　Ｇｒｏｗｔｈ　Ｆａｃｔｏｒ　Ｒｅｃｅｐｔｏｒ）の阻害剤、ラパマイシンの標的（ｍＴＯＲ）の阻害剤、ＩＬ－１５またはそのバリアント、ＣＴＬＡ－４阻害剤、ＣＤ３と腫瘍抗原に結合する二特異的抗体分子
、ＣＤ４０アゴニスト、ＯＸ４０アゴニストまたはＣＤ２７アゴニストの１以上から選択されるエフェクター細胞応答を増強する薬剤を含み；場合により：
（ａ）組み合わせ物が、例えば、乳癌、肺癌または結腸癌から選択される癌の処置のために、ＩＡＰの阻害剤を含み、場合により、乳癌がトリプルネガティブ乳癌であるかまたは肺癌が非小細胞肺癌である；
（ｂ）組み合わせ物が、例えば、乳癌、肺癌または結腸癌から選択される癌の処置のために、ｍＴＯＲの阻害剤を含み、場合により、乳癌がトリプルネガティブ乳癌であるかまたは肺癌が非小細胞肺癌である；または
（ｃ）組み合わせ物が、例えば、乳癌、肺癌または結腸癌から選択される癌の処置のために、ＥＧＦＲの阻害剤を含み、場合により、乳癌がトリプルネガティブ乳癌であるかまたは肺癌が非小細胞肺癌である、
上記（１）、（３）－（１５）、（１９）または（２０）の何れかに記載の組成物または上記（２）－（２０）の何れかに記載の使用のための組み合わせ物。
（２２）対象における癌を処置するための医薬の製造における抗ＰＤ－１抗体分子および腫瘍抗原提示を増強する薬剤を含む組み合わせ物の使用であって、
抗ＰＤ－１抗体分子が
（ａ）配列番号４のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号５のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）；および配列番号１３のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１４のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３３のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）；
（ｂ）配列番号１のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号２のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＨ；および配列番号１０のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１１のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３２のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｃ）配列番号２２４のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号５のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＨ；および配列番号１３のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１４のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３３のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＬ；または
（ｄ）配列番号２２４のＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号２のＶＨＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３のＶＨＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＨ；および配列番号１０のＶＬＣＤＲ１アミノ酸配列、配列番号１１のＶＬＣＤＲ２アミノ酸配列および配列番号３２のＶＬＣＤＲ３アミノ酸配列を含むＶＬ

を含み、
腫瘍抗原提示を増強する薬剤がＳＴＩＮＧアゴニスト、ＴＬＲアゴニスト、Ａ２ＡＲアンタゴニストまたは腫瘍溶解性ウイルスまたはこれらの組み合わせから選択される、使用。
（２３）抗ＰＤ－１抗体分子が
配列番号３８、５０、８２または８６のアミノ酸配列、または配列番号３８、５０、８２または８６の何れかと少なくとも８５％同一のアミノ酸配列を含むＶＨ；および／または配列番号４２、４６、５４、５８、６２、６６、７０、７４または７８のアミノ酸配列、または配列番号４２、４６、５４、５８、６２、６６、７０、７４または７８の何れかと少なくとも８５％同一であるアミノ酸配列を含むＶＬ
を含む、上記（２２）に記載の使用。
（２４）抗ＰＤ－１抗体分子が
（ａ）配列番号３８のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号４２のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｂ）配列番号３８のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号６６のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｃ）配列番号３８のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号７０のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｄ）配列番号５０のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号７０のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｅ）配列番号３８のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号４６のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｆ）配列番号５０のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号４６のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｇ）配列番号５０のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号５４のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｈ）配列番号３８のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号５４のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｉ）配列番号３８のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号５８のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｊ）配列番号３８のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号６２のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｋ）配列番号５０のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号６６のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｌ）配列番号３８のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号７４のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｍ）配列番号３８のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号７８のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｎ）配列番号８２のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号７０のアミノ酸配列を含むＶＬ；
（ｏ）配列番号８２のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号６６のアミノ酸配列を含むＶＬ；または
（ｐ）配列番号８６のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号６６のアミノ酸配列を含むＶＬ
を含む、上記（２２）または（２３）に記載の使用。
（２５）抗ＰＤ－１抗体分子が
配列番号４０、５２、８４、８８、９１または１０２のアミノ酸配列を含む重鎖；および／または
配列番号４４、４８、５６、６０、６４、６８、７２、７６または８０のアミノ酸配列を含む軽鎖
を含む、上記（２２）－（２４）の何れかに記載の使用。

（２６）抗ＰＤ－１抗体分子が
（ａ）配列番号９１のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号４４のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｂ）配列番号９１のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号５６のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｃ）配列番号９１のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号６８のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｄ）配列番号９１のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号７２のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｅ）配列番号１０２のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号７２のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｆ）配列番号４０のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号４４のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｇ）配列番号４０のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号４８のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｈ）配列番号５２のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号４８のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｉ）配列番号５２のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号５６のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｊ）配列番号４０のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号５６のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｋ）配列番号４０のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号６０のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｌ）配列番号４０のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号６４のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｍ）配列番号５２のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号６８のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｎ）配列番号４０のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号６８のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｏ）配列番号５２のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号７２のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｐ）配列番号４０のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号７２のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｑ）配列番号４０のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号７６のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｒ）配列番号４０のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号８０のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｓ）配列番号８４のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号７２のアミノ酸配列を含む軽鎖；
（ｔ）配列番号８４のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号６８のアミノ酸配列を含む軽鎖；または
（ｕ）配列番号８８のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号６８のアミノ酸配列を含む軽鎖
を含む、上記（２２）－（２５）の何れかに記載の使用。
（２７）抗ＰＤ－１抗体分子が、ヒト化抗体分子、および／または単特異的抗体分子または二特異的抗体分子である、上記（２２）－（２６）の何れかに記載の使用。
（２８）抗ＰＤ－１抗体分子が
モノクローナル抗体、Ｆａｂ、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ、または一本鎖Ｆｖフラグメント（ｓｃＦｖ）であるか；または
ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３およびＩｇＧ４から選択される重鎖定常領域、および／ま

たはカッパまたはラムダの軽鎖定常領域から選択される軽鎖定常領域を含む、
上記（２２）－（２７）の何れかに記載の使用。
（２９）抗ＰＤ－１抗体分子が
（ａ）配列番号２１２または２１４の１０８位に変異を有するヒトＩｇＧ４重鎖定常領域およびカッパ軽鎖定常領域；
（ｂ）配列番号２１２または２１４の１０８位にセリンからプロリン変異を有するヒトＩｇＧ４重鎖定常領域およびカッパ軽鎖定常領域；
（ｃ）配列番号２１６の１８０位にアスパラギンからアラニン変異を有するヒトＩｇＧ１重鎖定常領域およびカッパ軽鎖定常領域；
（ｄ）配列番号２１７の１４８位にアスパラギン酸からアラニン変異および配列番号２１７の２１２位にプロリンからアラニン変異を有するヒトＩｇＧ１重鎖定常領域およびカッパ軽鎖定常領域；または
（ｅ）配列番号２１８の１１７位にロイシンからアラニン変異および配列番号２１８の１１８位にロイシンからアラニン変異を有するヒトＩｇＧ１重鎖定常領域およびカッパ軽鎖定常領域
を含む、上記（２２）－（２８）の何れかに記載の使用。
（３０）抗ＰＤ－１抗体分子が、抗体の抗原結合フラグメント、場合により、半抗体または半抗体の抗原結合フラグメントを含む、上記（２２）－（２９）の何れかに記載の使用。
（３１）組み合わせ物が
（ａ）抗ＰＤ－１抗体分子およびＳＴＩＮＧアゴニストまたはＳＴＩＮＧアゴニストの薬学的に許容される塩を含み、場合により、ＳＴＩＮＧアゴニストが環状ジヌクレオチドを含み、場合により、環状ジヌクレオチドが例えば、修飾核酸塩基、修飾リボースまたは修飾リン酸結合を含む修飾環状ジヌクレオチドであり、場合により、ＳＴＩＮＧアゴニストがＲｐ，Ｒｐジチオ２’，３’ｃ－ジ－ＡＭＰまたはその環状ジヌクレオチドアナログ、ｃ－［Ｇ（２’，５’）ｐＧ（３’，５’）ｐ］またはそのジチオリボースＯ置換誘導体、ｃ－［Ａ（２’，５’）ｐＡ（３’，５’）ｐ］またはそのジチオリボースＯ置換誘導体、ｃ－［Ｇ（２’，５’）ｐＡ（３’，５’）ｐ］またはそのジチオリボースＯ置換誘導体、２’－Ｏ－プロパルギル－環状－［Ａ（２’，５’）ｐＡ（３’，５’）ｐ］（２’－Ｏ－プロパルギル－ＭＬ－ＣＤＡ）から選択され；場合により、組み合わせ物を黒色腫、頭頸部癌または肺癌から選択される癌の処置に使用し、場合により、肺癌が非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）である；
（ｂ）抗ＰＤ－１抗体分子およびＴＬＲアゴニストを含み、場合により、ＴＬＲアゴニストがＴＬＲ－１アゴニスト、ＴＬＲ－２アゴニスト、ＴＬＲ－３アゴニスト、ＴＬＲ－４アゴニスト、ＴＬＲ－５アゴニスト、ＴＬＲ－６アゴニスト、ＴＬＲ－７アゴニスト、ＴＬＲ－８アゴニスト、ＴＬＲ－９アゴニスト、ＴＬＲ－１０アゴニスト、ＴＬＲ－１／２アゴニスト、ＴＬＲ－２／６アゴニストまたはＴＬＲ－７／８アゴニストの１以上から選択され、例えば、ＴＬＲアゴニストがイミキモド、８５２Ａ、カルメット・ゲラン桿菌（ＢＣＧ）、ＥＭＤ　１２０１０８、ＩＭＯ－２０５５、Ｐａｍ３Ｃｙｓ、ＣＦＡ、ＭＡＬＰ２、Ｐａｍ２Ｃｙｓ、ＦＳＬ－１、Ｈｉｂ－ＯＭＰＣ、ポリイノシン酸：ポリシチジル酸（ポリＩ：Ｃ）、ポリアデニル酸－ポリウリジル酸（ポリＡＵ）、ポリ－Ｌ－リシンおよびカルボキシメチルセルロースで安定化したポリイノシン酸－ポリシチジル酸、モノホスホリル脂質Ａ（ＭＰＬ）、ＬＰＳ、シアリル－Ｔｎ（ＳＴｎ）、細菌フラゲリン、レシキモド、ロキソリビンまたは非メチル化ＣｐＧジヌクレオチド（ＣｐＧ－ＯＤＮ）から選択され、場合により、組み合わせ物が黒色腫、リンパ腫または結腸癌から選択される癌の処置に使用される；
（ｃ）抗ＰＤ－１抗体分子およびＡ２ａＲアンタゴニストを含み、場合により、Ａ２ａＲアンタゴニストがＡ２ａＲの阻害剤またはＡ２ａＲ経路アンタゴニストであり、場合により、Ａ２ａＲ経路アンタゴニストがＣＤ７３阻害剤、例えば、抗ＣＤ７３抗体であり、例えば、Ａ２ａＲアンタゴニストがイストラデフィリン、トザデナント、プレラデナント、

ビパデナント、ＰＢＦ－５０９、ＡＴＬ－４４４、ＭＳＸ－３、ＳＣＨ－５８２６１、ＳＣＨ－４１２，３４８、ＳＣＨ－４４２，４１６、ＶＥＲ－６６２３、ＶＥＲ－６９４７、ＶＥＲ－７８３５、ＣＧＳ－１５９４３、ＺＭ－２４１，３８５またはＭＥＤＩ９４４７から選択され、場合により、組み合わせ物が肺癌の処置に使用され、例えば、肺癌が非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）である；または

（ｄ）抗ＰＤ－１抗体分子および腫瘍溶解性ウイルスを含み、場合により、腫瘍溶解性ウイルスが腫瘍溶解性アデノウイルス、腫瘍溶解性単純ヘルペスウイルス、腫瘍溶解性レトロウイルス、腫瘍溶解性パルボウイルス、腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、腫瘍溶解性シンドビスウイルス、腫瘍溶解性インフルエンザウイルスまたは腫瘍溶解性ＲＮＡウイルスから選択され、例えば、腫瘍溶解性ＲＮＡウイルスが腫瘍溶解性レオウイルス、腫瘍溶解性ニューカッスル病ウイルス（ＮＤＶ）、腫瘍溶解性麻疹ウイルスまたは腫瘍溶解性水胞性口炎ウイルス（ＶＳＶ）であり、場合により、腫瘍溶解性アデノウイルスが制限増殖型アデノウイルス（ＣＲＡｄ）であり、場合により、腫瘍溶解性ウイルスが免疫または炎症性応答の阻害剤、アポトーシス促進性タンパク質、サイトカイン、免疫グロブリン、腫瘍関連抗原または二特異的アダプタータンパク質をコードする核酸配列を含み、場合により、腫瘍溶解性ウイルスがＣｏｌｏＡｄ１、ＯＮＣＯＳ－１０２、ＶＣＮ－０１、ＩＣＯＶＩＲ－５、Ｃｅｌｙｖｉｒ、ＣＧ００７０またはＤＮＸ－２４０１から選択され、場合により、組み合わせ物が脳癌の処置に使用され、例えば、脳癌が神経膠芽腫である、

上記（２２）－（３０）の何れかに記載の使用。

（３２）ＶＨが配列番号３８のアミノ酸配列を含み、ＶＬが配列番号５４のアミノ酸配列を含む、上記（２２）－（３１）の何れかに記載の使用。

（３３）

ＶＨが配列番号３８のアミノ酸配列を含み、ＶＬが配列番号７０のアミノ酸配列を含む、上記（２２）－（３１）の何れかに記載の使用。

（３４）抗ＰＤ－１抗体分子が、配列番号９１のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号５６のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、上記（２２）－（３１）の何れかに記載の使用。

（３５）抗ＰＤ－１抗体分子が、配列番号９１のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号７２のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、上記（２２）－（３１）の何れかに記載の使用。

（３６）癌が肺癌、黒色腫、腎癌、肝臓癌、前立腺癌、乳癌、結腸直腸癌、胃癌、膵臓癌、甲状腺癌、頭頸部癌、子宮内膜癌、脳癌、鼻咽頭癌、子宮癌、卵巣癌、内分泌癌、血液癌またはこれら癌の転移病変から選択され、場合により、癌が高ＭＳＩ（高マイクロサテライト不安定性）癌である、上記（２２）－（３５）の何れかに記載の使用。

（３７）（ａ）肺癌が非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、肺腺癌、扁平上皮細胞肺癌または小細胞肺癌から選択され、場合により、ＮＳＣＬＣがＫＲＡＳ変異を含む；

（ｂ）黒色腫が進行型黒色腫、切除不能黒色腫、転移黒色腫、ＢＲＡＦ変異を伴う黒色腫、ＮＲＡＳ変異を伴う黒色腫、皮膚黒色腫または眼内黒色腫から選択され；

（ｃ）腎癌が腎細胞癌（ＲＣＣ）、転移腎細胞癌または明細胞腎細胞癌（ＣＣＲＣＣ）から選択され；

（ｄ）血液癌がリンパ腫、骨髄腫または白血病から選択され、場合により、リンパ腫が非ホジキンリンパ腫である；

（ｅ）脳癌が神経膠芽腫であり；

（ｆ）乳癌がトリプルネガティブ乳癌またはＥＲ＋乳癌から選択され；または

（ｇ）肝臓癌が肝細胞癌である

上記（３６）に記載の使用。

（３８）抗ＰＤ－１抗体分子を、腫瘍抗原提示を増強する薬剤の使用と同時に、前にまたは後に使用される、上記（２２）－（３７）の何れかに記載の使用。

（３９）組み合わせ物がさらにＴＩＭ－３モジュレーター、血管内皮細胞増殖因子受容体（ＶＥＧＦＲ）阻害剤、ｃ－Ｍｅｔ阻害剤、ＴＧＦｂ阻害剤、ＩＤＯ／ＴＤＯ阻害剤、ワクチンまたは二または三特異的細胞アンガジェ（ｅｎｇａｇｅｒ）の１以上から選択される腫瘍抗原提示を増強する薬剤を含み、場合により：

（ａ）組み合わせ物が、例えば、肺癌、黒色腫または腎癌から選択される癌の処置のために、ＴＩＭ－３モジュレーターを含み、場合により、肺癌が非小細胞肺癌であるかまたは腎癌が腎細胞癌であり；または
（ｂ）組み合わせ物が、例えば、肝臓癌の処置のために、ｃ－ＭＥＴ阻害剤を含み、場合により、肝臓癌が肝細胞癌である、
上記（２２）－（３８）の何れかに記載の使用。
（４０）組み合わせ物がさらにＧＩＴＲアゴニスト、ＰＤ－Ｌ１、ＬＡＧ－３、ＴＩＭ－３またはＣＴＬＡ－４の１以上から選択される免疫チェックポイント分子の阻害剤、ＣＳＦ－１／１Ｒ阻害剤、ＩＬ－１７阻害剤、ＩＬ－１β阻害剤、ＣＸＣＲ２阻害剤、ＰＩ３ＫγまたはＰＩ３Ｋδの阻害剤、ＢＡＦＦ－Ｒ阻害剤、ＭＡＬＴ－１／ＢＴＫ阻害剤、ＪＡＫ阻害剤、ＣＲＴＨ２阻害剤、ＶＥＧＦＲ阻害剤、ＩＬ－１５またはそのバリアント、ＩＤＯ／ＴＤＯ阻害剤、Ａ２ａＲアンタゴニスト、ＴＧＦｂ阻害剤またはＰＦＫＦＢ３阻害剤の１以上から選択される腫瘍免疫抑制を減少させる薬剤を含み、場合により、
（ａ）組み合わせ物が、例えば、肺癌、頭頸部癌またはＦｏｘＰ３発現癌から選択される癌の処置のために、ＧＩＴＲアゴニストを含み、場合により、肺癌が非小細胞肺癌である；
（ｂ）組み合わせ物が、例えば、甲状腺癌、肺癌、乳癌、子宮内膜癌またはリンパ腫から選択される癌の処置のために、ＰＤ－Ｌ１の阻害剤を含み；
（ｃ）組み合わせ物が、例えば、肺癌、黒色腫、腎癌または血液癌から選択される癌の処置のために、ＬＡＧ－３の阻害剤を含み、場合により、肺癌が非小細胞肺癌であるかまたは腎癌が腎細胞癌である；
（ｄ）組み合わせ物が、例えば、脳癌、膵臓癌、乳癌、子宮内膜癌または黒色腫から選択される癌の処置のために、ＣＳＦ－１／１Ｒ阻害剤を含み、場合により、脳癌が神経膠芽腫であるかまたは乳癌がトリプルネガティブ乳癌である；
（ｅ）組み合わせ物が、例えば、乳癌、肺癌または結腸癌から選択される癌の処置のために、ＩＬ－１７阻害剤を含み、場合により、乳癌がトリプルネガティブ乳癌であるかまたは肺癌が非小細胞肺癌である；
（ｆ）組み合わせ物が、例えば、乳癌、肺癌または結腸癌から選択される癌の処置のために、ＩＬ－１β阻害剤を含み、場合により、乳癌がトリプルネガティブ乳癌であるかまたは肺癌が非小細胞肺癌である；
（ｇ）組み合わせ物が、例えば、固形腫瘍の処置のために、ＩＬ－１５またはそのバリアントを含み；または
（ｈ）組み合わせ物がＴＧＦｂ阻害剤を含む
上記（２２）－（３９）の何れかに記載の使用。
（４１）組み合わせ物が、さらに、ＧＩＴＲアゴニスト、表１の抗体分子以外のＰＤ－１阻害剤、ＰＤ－Ｌ１阻害剤、ＩＡＰ（Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ　ｏｆ　Ａｐｏｐｔｏｓｉｓ　Ｐｒｏｔｅｉｎ）の阻害剤、ＥＧＦＲ（Ｅｐｉｄｅｒｍａｌ　Ｇｒｏｗｔｈ　Ｆａｃｔｏｒ　Ｒｅｃｅｐｔｏｒ）の阻害剤、ラパマイシンの標的（ｍＴＯＲ）の阻害剤、ＩＬ－１５またはそのバリアント、ＣＴＬＡ－４阻害剤、ＣＤ３と腫瘍抗原に結合する二特異的抗体分子、ＣＤ４０アゴニスト、ＯＸ４０アゴニストまたはＣＤ２７アゴニストの１以上から選択されるエフェクター細胞応答を増強する薬剤を含み；場合により：
（ａ）組み合わせ物が、例えば、乳癌、肺癌または結腸癌から選択される癌の処置のために、ＩＡＰの阻害剤を含み、場合により、乳癌がトリプルネガティブ乳癌であるかまたは肺癌が非小細胞肺癌である；
（ｂ）組み合わせ物が、例えば、乳癌、肺癌または結腸癌から選択される癌の処置のために、ｍＴＯＲの阻害剤を含み、場合により、乳癌がトリプルネガティブ乳癌であるかまたは肺癌が非小細胞肺癌である；または
（ｃ）組み合わせ物が、例えば、乳癌、肺癌または結腸癌から選択される癌の処置のために、ＥＧＦＲの阻害剤を含み、場合により、乳癌がトリプルネガティブ乳癌であるかまたは肺癌が非小細胞肺癌である、

上記（２２）－（４０）の何れかに記載の使用。

【図１】

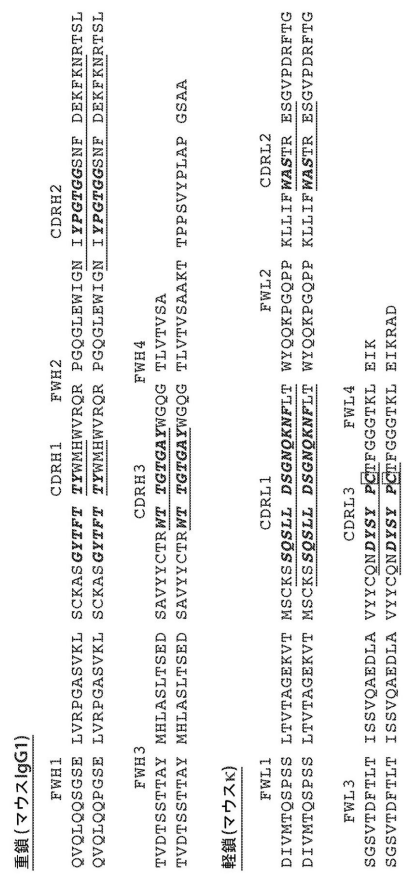


FIGURE 1

【図２】

FIGURE 2A

FIGURE 2B

【図３】

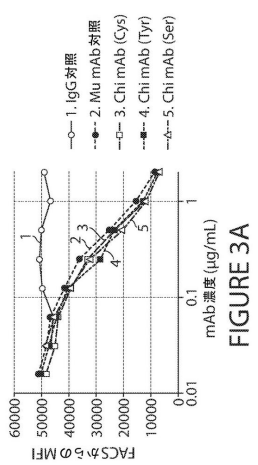


FIGURE 3A

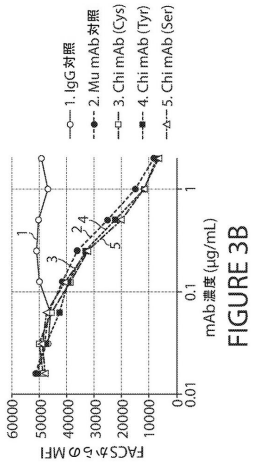


FIGURE 3B

【図４】

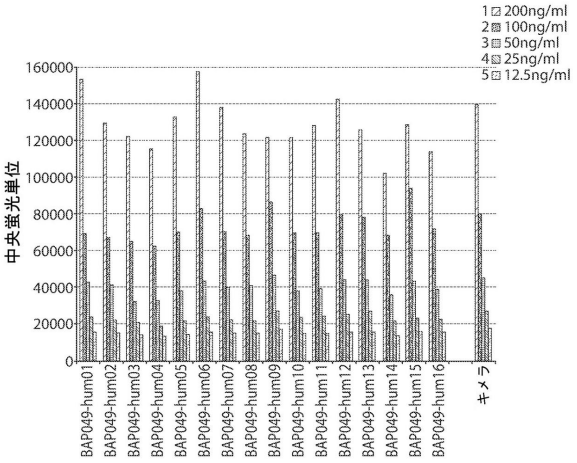


FIGURE 4

【図５】

クローン番号	濃度 μg/mL	配列					
		HC			LC		
		FW1	FW2	FW3	FW1	FW2	FW3
		4の独特なHC			9の独特なLC		
1	23.3	a	a	a	b	a	c
2	45.5	a	a	a	e	a	b
3	58.4	a	b	b	e	a	b
4	52.9	a	b	b	b	b	d
5	30	a	a	a	b	b	d
6	7.9	a	a	a	c	a	a
7	24.9	a	a	a	b	b	a
8	32.8	a	b	b	a	a	a
9	16.3	a	a	a	a	a	a
10	61.5	a	b	b	b	a	a
11	31.4	a	a	a	b	a	a
12	34.8	a	a	a	e	c	a
13	8.6	a	a	a	d	b	a
14	48.4	b	b	b	b	a	a
15	20.7	b	b	b	a	a	a
16	32.8	a	c	b	a	a	a

FIGURE 5

【図６】

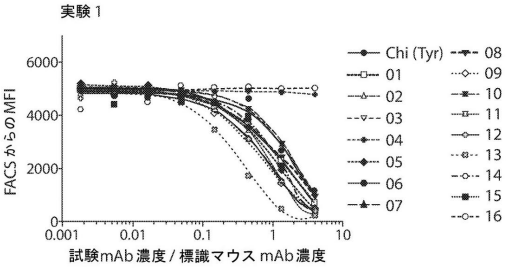


FIGURE 6A

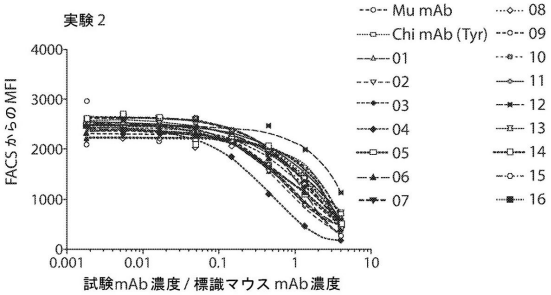


FIGURE 6B

【図７】

クローン番号	濃度 μg/mL	配列						ランキング	競合結合		ランキング
		HC			LC			FACS データ	1回目実験	2回目実験*	
		FW1	FW2	FW3	FW1	FW2	FW3				
キメラ	20.6	4の独特なHC			9の独特なLC						
1	23.3	a	a	a	b	a	c	2	7	2	A
2	45.5	a	a	a	e	a	b	6	3	2	D
3	58.4	a	b	b	e	a	b	7	8	14	E
4	52.9	a	b	b	b	b	d	14	15	15	B
5	30	a	a	a	b	b	d	5	5		A
6	7.9	a	a	a	c	a	a	1	7	3	D
7	24.9	a	a	a	b	b	a	4	7		D
8	32.8	a	b	b	a	a	a	7	7	4	C
9	16.3	a	a	a	a	a	a	7	2	4	B
10	61.5	a	b	b	b	a	a	7	6		C
11	31.4	a	a	a	b	a	a	6	4		B
12	34.8	a	a	a	e	c	a	3	8	16	D
13	8.6	a	a	a	d	b	a	6	1	1	D
14	48.4	b	b	b	b	a	a	16	7	15	C
15	20.7	b	b	b	a	a	a	6	7	15	C
16	32.8	a	c	b	a	a	a	15	16	15	C

*空欄は４より悪いことを意味する

FIGURE 7

【図８】

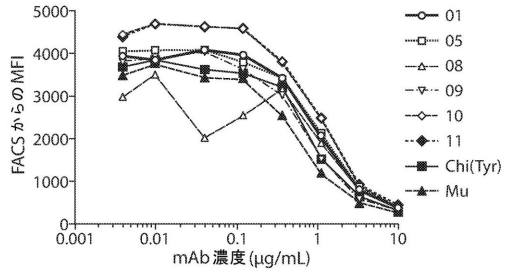


FIGURE 8A

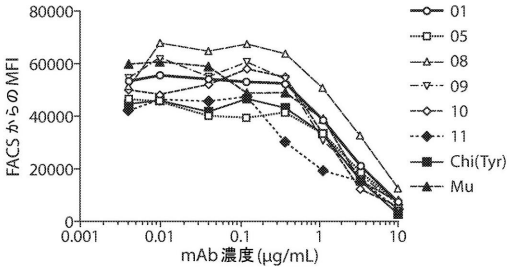


FIGURE 8B

【図９Ａ】

```
                                10        20        30        40        50        60
                    ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|
BAP049-chi-HC       QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYWMHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum01-HC     EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum02-HC     EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum05-HC     EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum06-HC     EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum07-HC     EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum09-HC     EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum11-HC     EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum12-HC     EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum13-HC     EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum03-HC     EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum04-HC     EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum08-HC     EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum10-HC     EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum14-HC     QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum15-HC     QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum16-HC     EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQAPGQGLEWMGNIYPGTGGSNF

                                70        80        90        100       110
                    ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|..
BAP049-chi-HC       DEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum01-HC     DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum02-HC     DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum05-HC     DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum06-HC     DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum07-HC     DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum09-HC     DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum11-HC     DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum12-HC     DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum13-HC     DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum03-HC     DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum04-HC     DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum08-HC     DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum10-HC     DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum14-HC     DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum15-HC     DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum16-HC     DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
```

FIGURE 9A

【図９Ｂ】

```
                                10        20        30        40        50        60
                    ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|
BAP049-chi-HC       QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYWMHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum01-HC     E...V...A.VKK..E.LRI...G..............AT......M.............
BAP049-hum02-HC     E...V...A.VKK..E.LRI...G..............AT......M.............
BAP049-hum05-HC     E...V...A.VKK..E.LRI...G..............AT......M.............
BAP049-hum06-HC     E...V...A.VKK..E.LRI...G..............AT......M.............
BAP049-hum07-HC     E...V...A.VKK..E.LRI...G..............AT......M.............
BAP049-hum09-HC     E...V...A.VKK..E.LRI...G..............AT......M.............
BAP049-hum11-HC     E...V...A.VKK..E.LRI...G..............AT......M.............
BAP049-hum12-HC     E...V...A.VKK..E.LRI...G..............AT......M.............
BAP049-hum13-HC     E...V...A.VKK..E.LRI...G..............AT......M.............
BAP049-hum03-HC     E...V...A.VKK..E.LRI...G............I..S.SR....L.............
BAP049-hum04-HC     E...V...A.VKK..E.LRI...G............I..S.SR....L.............
BAP049-hum08-HC     E...V...A.VKK..E.LRI...G............I..S.SR....L.............
BAP049-hum10-HC     E...V...A.VKK..E.LRI...G............I..S.SR....L.............
BAP049-hum14-HC     ....V...A.VKK......V................I..S.SR....L.............
BAP049-hum15-HC     ....V...A.VKK......V................I..S.SR....L.............
BAP049-hum16-HC     E...V...A.VKK..E.LRI...G..............A.......M.............

                                70        80        90        100       110
                    ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|..
BAP049-chi-HC       DEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum01-HC     .......VTI.A.K.TS....E.S..R...T.......................
BAP049-hum02-HC     .......VTI.A.K.TS....E.S..R...T.......................
BAP049-hum05-HC     .......VTI.A.K.TS....E.S..R...T.......................
BAP049-hum06-HC     .......VTI.A.K.TS....E.S..R...T.......................
BAP049-hum07-HC     .......VTI.A.K.TS....E.S..R...T.......................
BAP049-hum09-HC     .......VTI.A.K.TS....E.S..R...T.......................
BAP049-hum11-HC     .......VTI.A.K.TS....E.S..R...T.......................
BAP049-hum12-HC     .......VTI.A.K.TS....E.S..R...T.......................
BAP049-hum13-HC     .......VTI.A.K.TS....E.S..R...T.......................
BAP049-hum03-HC     .......FTISR.N.KN.L.LQMN..RA..T.......................
BAP049-hum04-HC     .......FTISR.N.KN.L.LQMN..RA..T.......................
BAP049-hum08-HC     .......FTISR.N.KN.L.LQMN..RA..T.......................
BAP049-hum10-HC     .......FTISR.N.KN.L.LQMN..RA..T.......................
BAP049-hum14-HC     .......FTISR.N.KN.L.LQMN..RA..T.......................
BAP049-hum15-HC     .......FTISR.N.KN.L.LQMN..RA..T.......................
BAP049-hum16-HC     .......FTISR.N.KN.L.LQMN..RA..T.......................
```

FIGURE 9B

【図１０Ａ】

```
                    10        20        30        40        50        60
                    ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|
BAP049-chi-LC       DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQPPKLLIFWASTR
BAP049-hum08-LC     EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum09-LC     EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum15-LC     EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum16-LC     EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum10-LC     EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum11-LC     EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum14-LC     EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum06-LC     DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum07-LC     EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTR
BAP049-hum13-LC     DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTR
BAP049-hum12-LC     DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYLQKPGQSPQLLIYWASTR
BAP049-hum02-LC     DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum03-LC     DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum01-LC     EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum04-LC     EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTR
BAP049-hum05-LC     EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTR

                    70        80        90        100       110
                    ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|...
BAP049-chi-LC       ESGVPDRFTGSGSVTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPCTFGQGTKVEIK
BAP049-hum08-LC     ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum09-LC     ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum15-LC     ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum16-LC     ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum10-LC     ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum11-LC     ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum14-LC     ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum06-LC     ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum07-LC     ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum13-LC     ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum12-LC     ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum02-LC     ESGIPPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum03-LC     ESGIPPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum01-LC     ESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum04-LC     ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum05-LC     ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
```

FIGURE 10A

【図１０Ｂ】

```
                    10        20        30        40        50        60
                    ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|
BAP049-chi-LC       DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQPPKLLIFWASTR
BAP049-hum08-LC     E..L....DFQS..PK....IT.........................A.R...Y.....
BAP049-hum09-LC     E..L....DFQS..PK....IT.........................A.R...Y.....
BAP049-hum15-LC     E..L....DFQS..PK....IT.........................A.R...Y.....
BAP049-hum16-LC     E..L....DFQS..PK....IT.........................A.R...Y.....
BAP049-hum10-LC     E..L....AT.SLSP..RA.L..........................A.R...Y.....
BAP049-hum11-LC     E..L....AT.SLSP..RA.L..........................A.R...Y.....
BAP049-hum14-LC     E..L....AT.SLSP..RA.L..........................A.R...Y.....
BAP049-hum06-LC     ......T.L..P..P..PASI..........................A.R...Y.....
BAP049-hum07-LC     E..L....AT.SLSP..RA.L..........................KA.....Y.....
BAP049-hum13-LC     .V......L..P..L.QPASI..........................KA.....Y.....
BAP049-hum12-LC     ..Q........SASV.DR..IT.....................L.....S.Q...Y.....
BAP049-hum02-LC     ..Q........SASV.DR..IT.........................A.R...Y.....
BAP049-hum03-LC     ..Q........SASV.DR..IT.........................A.R...Y.....
BAP049-hum01-LC     E..L....AT.SLSP..RA.L..........................A.R...Y.....
BAP049-hum04-LC     E..L....AT.SLSP..RA.L..........................KA.....Y.....
BAP049-hum05-LC     E..L....AT.SLSP..RA.L..........................KA.....Y.....

                    70        80        90        100       110
                    ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|...
BAP049-chi-LC       ESGVPDRFTGSGSVTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPCTFGQGTKVEIK
BAP049-hum08-LC     .....S..S....G....F....LE...A.T..........Y...........
BAP049-hum09-LC     .....S..S....G....F....LE...A.T..........Y...........
BAP049-hum15-LC     .....S..S....G....F....LE...A.T..........Y...........
BAP049-hum16-LC     .....S..S....G....F....LE...A.T..........Y...........
BAP049-hum10-LC     .....S..S....G....F....LE...A.T..........Y...........
BAP049-hum11-LC     .....S..S....G....F....LE...A.T..........Y...........
BAP049-hum14-LC     .....S..S....G....F....LE...A.T..........Y...........
BAP049-hum06-LC     .....S..S....G....F....LE...A.T..........Y...........
BAP049-hum07-LC     .....S..S....G....F....LE...A.T..........Y...........
BAP049-hum13-LC     .....S..S....G....F....LE...A.T..........Y...........
BAP049-hum12-LC     .....S..S....G....F....LE...A.T..........Y...........
BAP049-hum02-LC     ...I.P..S...YG.......NNIES..A.Y.F........Y...........
BAP049-hum03-LC     ...I.P..S...YG.......NNIES..A.Y.F........Y...........
BAP049-hum01-LC     .....S..S....G.E.......L.PD.F.T..........Y...........
BAP049-hum04-LC     .....S..S....G....F....L.P..I.T..........Y...........
BAP049-hum05-LC     .....S..S....G....F....L.P..I.T..........Y...........
```

FIGURE 10B

【図１１】

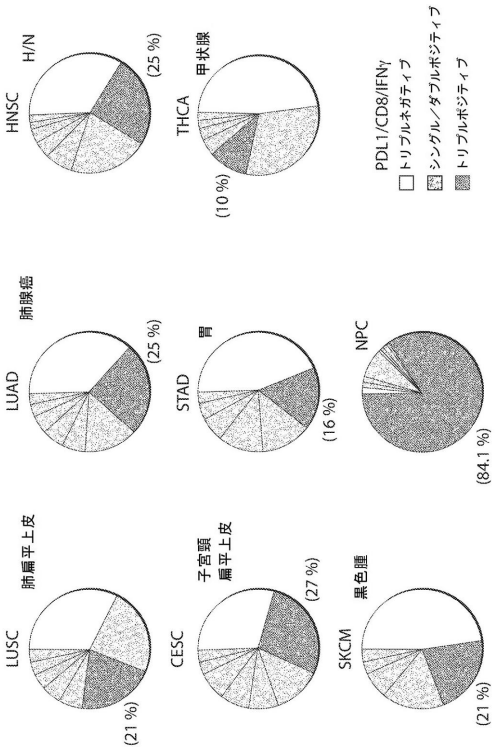


FIGURE 11

【図１２】

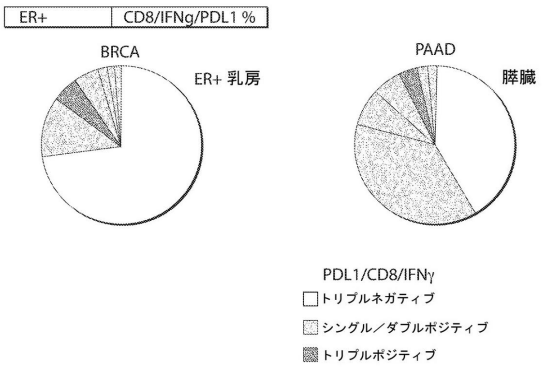


FIGURE 12

【図１３】

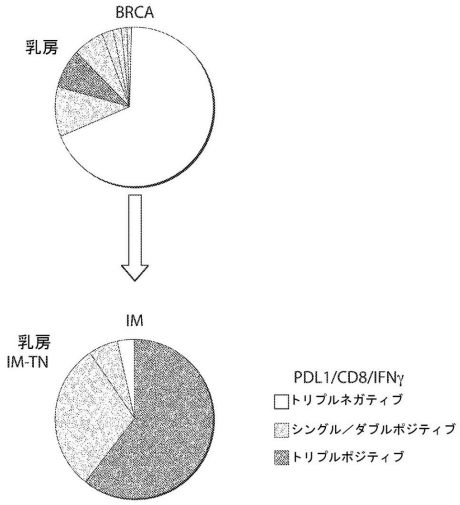


FIGURE 13

【図１４】

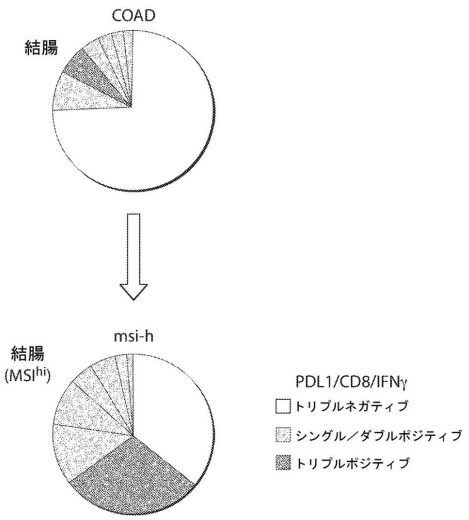


FIGURE 14

【図１５】

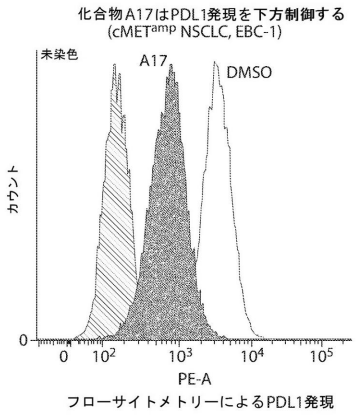


FIGURE 15

【図１６】

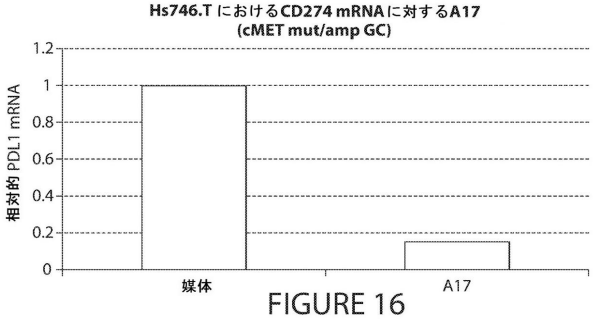


FIGURE 16

【図１７】

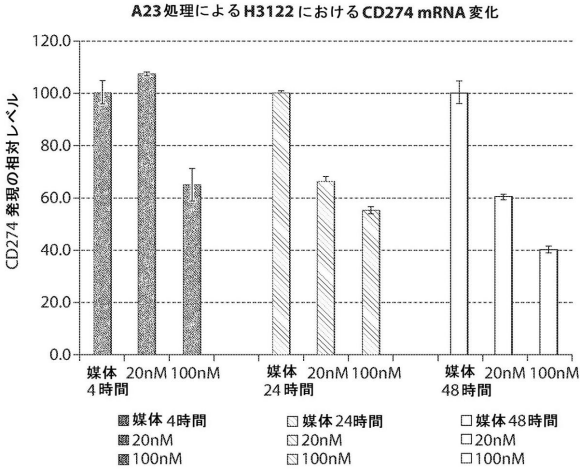


FIGURE 17

【図１８】

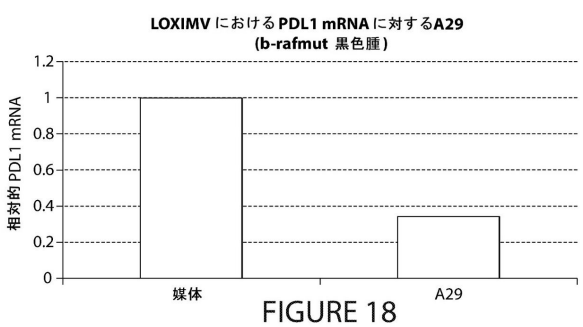


FIGURE 18

【図１９】

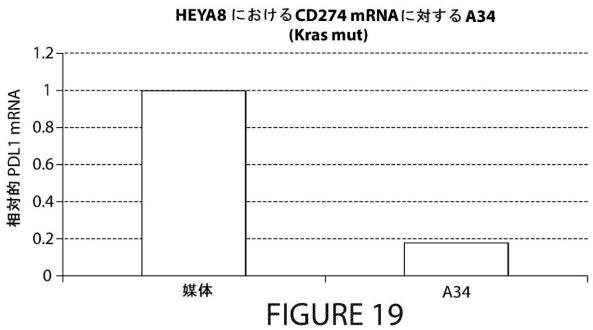


FIGURE 19

【図２０】

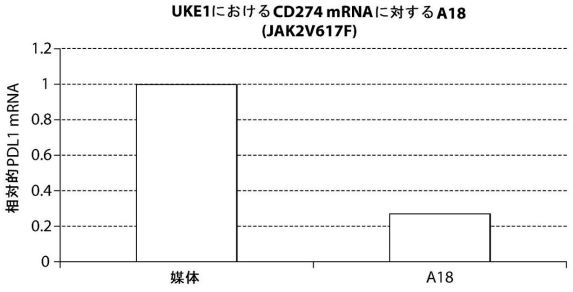


FIGURE 20

【図２１】

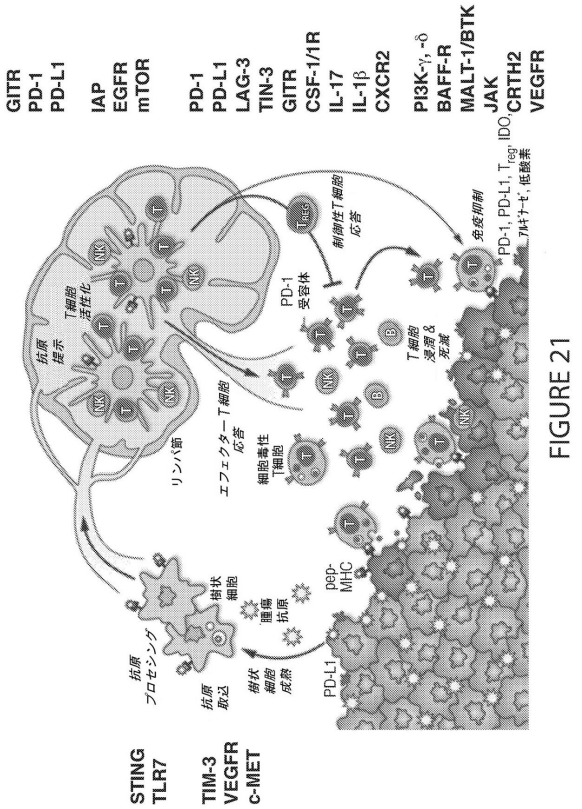


FIGURE 21

【図２２】

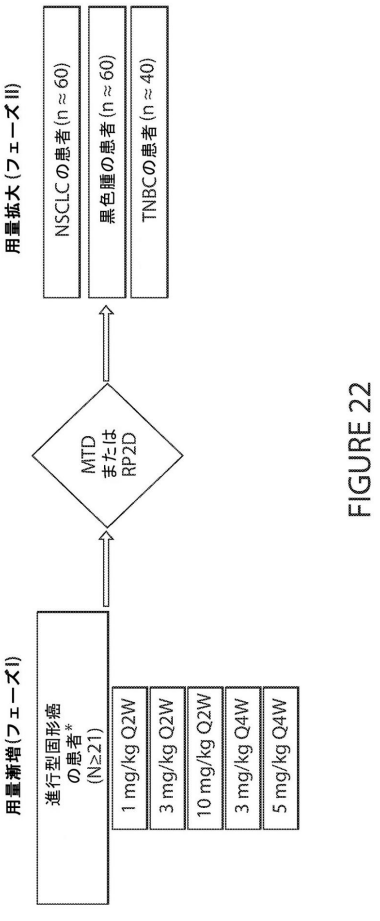


FIGURE 22

【図２３Ａ】

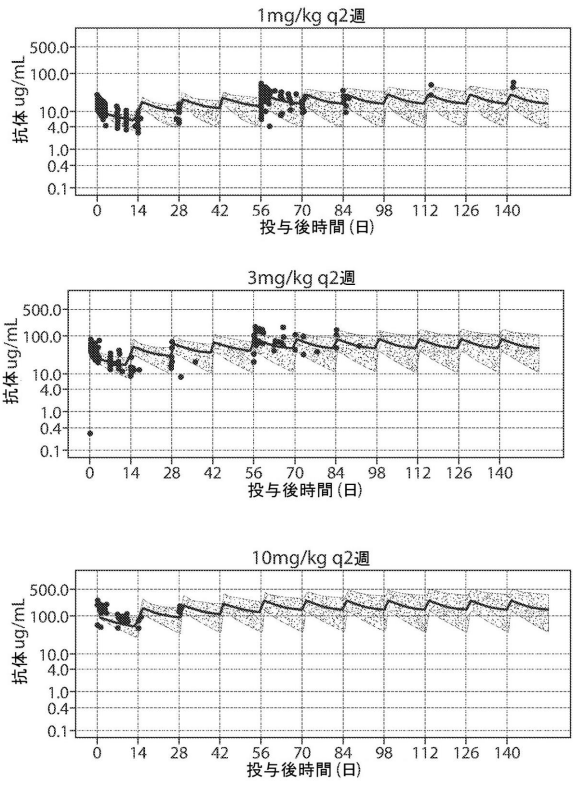


FIGURE 23A

【図２３Ｂ】

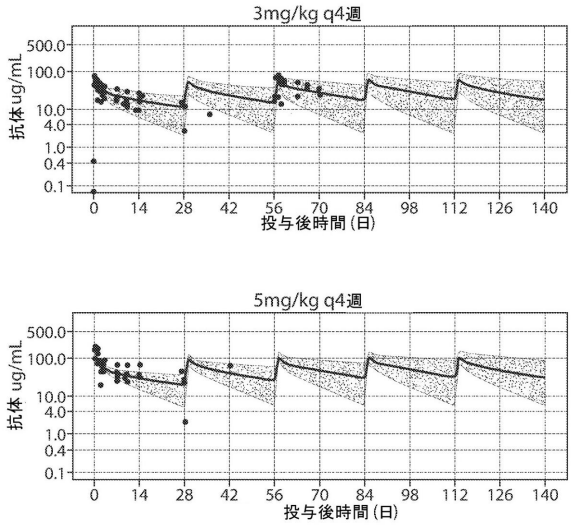


FIGURE 23B

【図２３Ｃ】

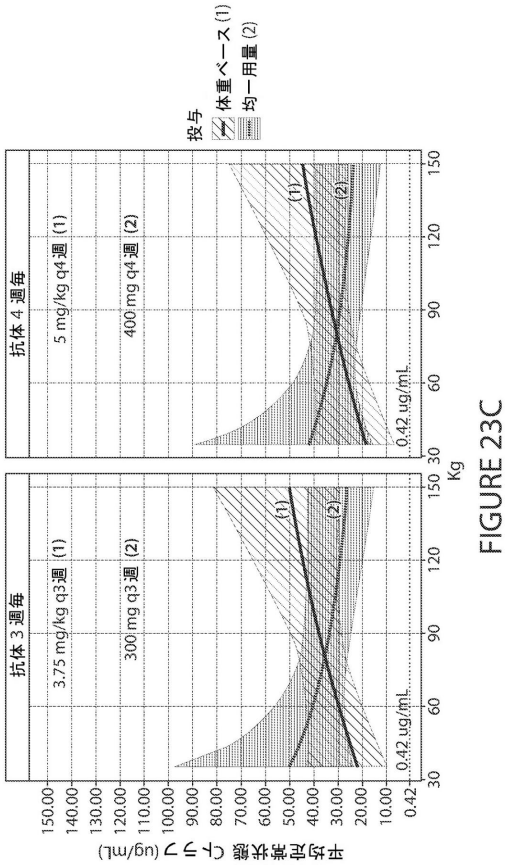


FIGURE 23C

【図２４】

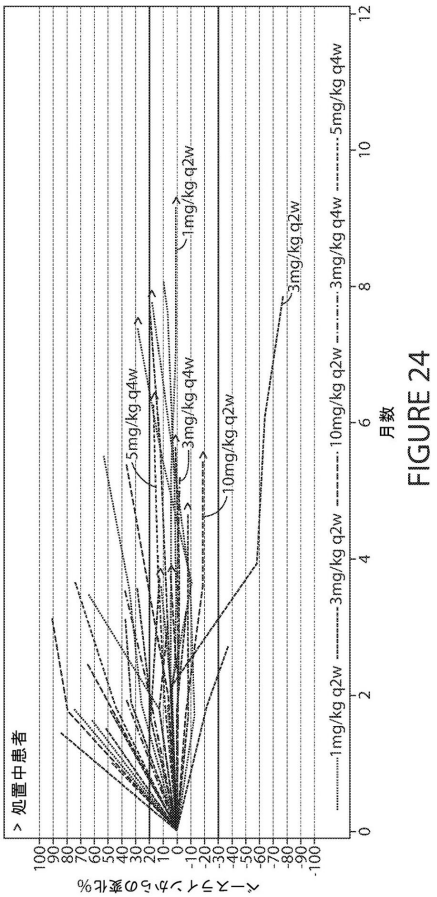


FIGURE 24

【図２５－１】

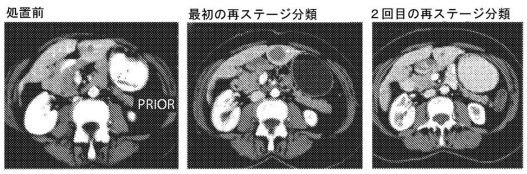


FIGURE 25A

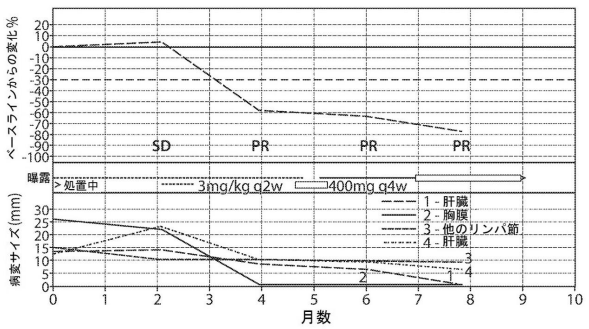


FIGURE 25B

【図２５－２】

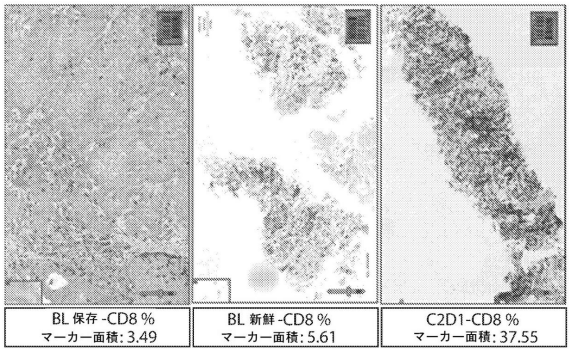


FIGURE 25C

【配列表】

0006878405000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		
A61K	*35/768*	*(2015.01)*	A61K	38/20	
A61K	*35/763*	*(2015.01)*	A61K	35/768	
A61K	*31/7084*	*(2006.01)*	A61K	35/763	
A61K	*31/522*	*(2006.01)*	A61K	31/7084	
A61K	*31/5377*	*(2006.01)*	A61K	31/522	
A61K	*31/519*	*(2006.01)*	A61K	31/5377	
A61K	*31/437*	*(2006.01)*	A61K	31/519	
A61P	*11/00*	*(2006.01)*	A61K	31/437	
A61P	*17/00*	*(2006.01)*	A61P	11/00	
A61P	*13/12*	*(2006.01)*	A61P	17/00	
A61P	*1/16*	*(2006.01)*	A61P	13/12	
A61P	*13/08*	*(2006.01)*	A61P	1/16	
A61P	*15/00*	*(2006.01)*	A61P	13/08	
A61P	*1/00*	*(2006.01)*	A61P	15/00	
A61P	*1/04*	*(2006.01)*	A61P	1/00	
A61P	*1/18*	*(2006.01)*	A61P	1/04	
A61P	*5/14*	*(2006.01)*	A61P	1/18	
A61P	*25/00*	*(2006.01)*	A61P	5/14	
A61P	*11/02*	*(2006.01)*	A61P	25/00	
A61P	*35/02*	*(2006.01)*	A61P	11/02	
A61P	*35/04*	*(2006.01)*	A61P	35/02	
C07K	*16/28*	*(2006.01)*	A61P	35/04	
C07K	*16/46*	*(2006.01)*	A61P	43/00	１１１
C12N	*15/13*	*(2006.01)*	C07K	16/28	ZNA
C12N	*15/19*	*(2006.01)*	C07K	16/46	
C12N	*15/113*	*(2010.01)*	C12N	15/13	
			C12N	15/19	
			C12N	15/113	１１０Z

(73)特許権者　507044516
プレジデント　アンド　フェローズ　オブ　ハーバード　カレッジ
アメリカ合衆国　マサチューセッツ　０２１３８，　ケンブリッジ，　クインシー　ストリート　１７
(74)代理人　100092783
弁理士　小林　浩
(74)代理人　100095360
弁理士　片山　英二
(74)代理人　100120134
弁理士　大森　規雄
(74)代理人　100104282
弁理士　鈴木　康仁
(72)発明者　グレン・ドラノフ
アメリカ合衆国０１７７６マサチューセッツ州サドベリー、コンコード・ロード１５０番
(72)発明者　ゴードン・ジェイムズ・フリーマン
アメリカ合衆国０２４４５マサチューセッツ州ブルックライン、ウォルナット・ストリート３０５番
(72)発明者　アーリーン・ヘレン・シャープ

アメリカ合衆国０２４４５マサチューセッツ州ブルックライン、ウォルナット・ストリート３０５番
(72)発明者 ウォルター・エイ・ブラットラー
アメリカ合衆国０２４４６－２７６８マサチューセッツ州ブルックライン、メイソン・テラス１９７番
(72)発明者 ジェニファー・マリー・マタラザ
アメリカ合衆国０２１３９マサチューセッツ州ケンブリッジ、マサチューセッツ・アベニュー２５０番
(72)発明者 キャサリン・アン・サバトスーペイトン
アメリカ合衆国０２１３９マサチューセッツ州ケンブリッジ、マサチューセッツ・アベニュー２５０番
(72)発明者 ファイ・ウェン・チャン
アメリカ合衆国９２０６９カリフォルニア州サン・マルコス、シャドウ・ヒルズ・ドライブ１３１８番
(72)発明者 ゲルハルト・ヨハン・フライ
アメリカ合衆国９２１２９カリフォルニア州サンディエゴ、ビア・サイマ・ベラ１３７６８番

審査官 渡邉 潤也

(56)参考文献 国際公開第２０１５／１１２９００（WO，Ａ１）
国際公開第２０１４／１８９８０５（WO，Ａ１）
国際公開第２０１４／０４７３５０（WO，Ａ１）
国際公開第２０１４／０２２１３８（WO，Ａ２）
国際公開第２０１３／０４３６４７（WO，Ａ１）
ALLARD B; POMMEY S; SMYTH M J; ET AL, TARGETING CD73 ENHANCES THE ANTITUMOR ACTIVITY OF ANTI-PD-1 AND ANTI-CTLA-4 MABS, CLINICAL CANCER RESEARCH, ２０１３年１０月１５日, VOL:19, NR:20, PAGE(S):5626 - 5635, ＵＲＬ, http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-0545

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＣＡｐｌｕｓ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）