(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2019-503349
(P2019-503349A)
(43)公表日　平成31年2月7日(2019.2.7)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07K 16/30	(2006.01)	C07K	16/30	ZNA	4B064
C12N 15/13	(2006.01)	C12N	15/13		4C084
A61P 35/00	(2006.01)	A61P	35/00		4C085
A61P 43/00	(2006.01)	A61P	43/00	111	4C086
A61K 39/395	(2006.01)	A61K	39/395	E	4H045

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 401 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2018-531392 (P2018-531392)
(86)(22)出願日　平成28年12月16日 (2016.12.16)
(85)翻訳文提出日　平成30年8月13日 (2018.8.13)
(86)国際出願番号　PCT/US2016/067200
(87)国際公開番号　WO2017/106656
(87)国際公開日　平成29年6月22日 (2017.6.22)
(31)優先権主張番号　62/344,784
(32)優先日　平成28年6月2日 (2016.6.2)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　62/381,384
(32)優先日　平成28年8月30日 (2016.8.30)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　62/400,787
(32)優先日　平成28年9月28日 (2016.9.28)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　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
(74)代理人　100106518
弁理士　松谷　道子
(74)代理人　100122301
弁理士　冨田　憲史
(72)発明者　サネラ・ビリック
アメリカ合衆国５０３２３アイオワ州アーバンデイル、ワンハンドレッドフィフティサード・コート４７１１番

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＰＤ－１に対する抗体分子およびその使用

(57)【要約】
ＰＤ－１に特異的に結合する抗体分子が開示される。該抗体分子は、癌または感染性状態および障害の処置または予防に使用され得る。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
対象における癌の処置に約３００mg～４００mgの用量で３週に１回または４週に１回で使用するための抗ＰＤ－１抗体分子であって、
(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、抗ＰＤ－１抗体分子。
【請求項２】
対象における癌を処置する方法であって、対象に抗ＰＤ－１抗体分子を約３００mg～４００mgの用量で３週に１回または４週に１回投与することを含み、ここで、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
を含む、方法。
【請求項３】
抗ＰＤ－１抗体分子が、次のカテゴリー
(ｉ)ＳＴＩＮＧアゴニスト、ＴＬＲアゴニスト、Ａ２ＡＲアンタゴニスト、腫瘍溶解性ウイルス、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、ＴＧＦ－β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；
(ii)ＧＩＴＲアゴニスト、ＰＤ－Ｌ１阻害剤、ＩＡＰ(Inhibitor of Apoptosis Protein)

阻害剤、ＥＧＦＲ(Epidermal Growth Factor Receptor)の阻害剤、ラパマイシンの標的(ｍＴＯＲ)阻害剤、ＩＬ－１５またはそのバリアント、ＣＴＬＡ－４阻害剤、ＣＤ３および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)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、ＣＴＬＡ－４阻害剤、ＩＤＯ／ＴＤＯ阻害剤、Ａ２ＡＲアンタゴニスト、ＴＧＦ－β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低減する薬剤
の(ｉ)～(iii)からの１、２または全てから選択される１以上の治療剤と組み合わせて使用される、請求項１に記載の使用のための抗体分子または請求項２に記載の方法。
【請求項４】
抗ＰＤ－１抗体分子を約３００mgの用量で３週に１回使用する、請求項１または３に記載の使用のための抗体分子または請求項２または３に記載の方法。
【請求項５】
抗ＰＤ－１抗体分子を約４００mgの用量で４週に１回使用する、請求項１または３に記載の使用のための抗体分子または請求項２または３に記載の方法。
【請求項６】
抗ＰＤ－１抗体分子が
(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、請求項１または３～５の何れかに記載の使用のための抗体分子または請求項２～５の何れかに記載の方法。
【請求項７】
癌が固形腫瘍または血液癌である、請求項１または３～６の何れかに記載の使用のための抗体分子または請求項２～６の何れかに記載の方法。
【請求項８】
癌が肺癌、腎臓癌、肝臓癌、骨髄腫、前立腺癌、乳癌、結腸直腸癌(ＣＲＣ)、胃癌、膵臓癌、甲状腺癌、神経内分泌腫瘍(ＮＥＴ)、卵巣癌、卵管癌、リンパ腫、白血病、骨髄異形成症候群(ＭＤＳ)またはこれら癌の転移病変から選択される、請求項１または３～７の何れかに記載の使用のための抗体分子または請求項２～７の何れかに記載の方法。
【請求項９】
皮膚癌がメルケル細胞癌または黒色腫である、請求項８に記載の抗体分子または請求項８に記載の方法。
【請求項１０】
乳癌がトリプルネガティブ乳癌(ＴＮＢＣ)、ＨＥＲ２ネガティブ乳癌またはＥＲ＋乳癌である、請求項８に記載の抗体分子または請求項８に記載の方法。
【請求項１１】
腎臓癌が腎細胞癌である、請求項８に記載の抗体分子または請求項８に記載の方法。
【請求項１２】
腎細胞癌が明細胞腎細胞癌(ＣＣＲＣＣ)または非明細胞腎細胞癌(ｎｃｃＲＣＣ)である、請求項１１に記載の抗体分子または請求項１１に記載の方法。
【請求項１３】
甲状腺癌が未分化甲状腺癌(ＡＴＣ)である、請求項８に記載の抗体分子または請求項８に記載の方法。
【請求項１４】
神経内分泌腫瘍(ＮＥＴ)が非定型肺カルチノイド腫瘍または膵臓、消化器(ＧＩ)管もしくは肺におけるＮＥＴである、請求項８に記載の抗体分子または請求項８に記載の方法。
【請求項１５】
肺癌が非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ)である、請求項８に記載の抗体分子または請求項８に記載の方法。
【請求項１６】
ＮＳＣＬＣが扁平上皮ＮＳＣＬＣ、非扁平上皮ＮＳＣＬＣまたはＮＳＣＬＣ腺癌である、請求項１５に記載の抗体分子または請求項１５に記載の方法。
【請求項１７】
結腸直腸癌(ＣＲＣ)がマイクロサテライト不安定性高結腸直腸癌(ＭＳＩ高ＣＲＣ)またはマイクロサテライト安定性結腸直腸癌(ＭＳＳ　ＣＲＣ)である、請求項８に記載の抗体分子または請求項８に記載の方法。
【請求項１８】
白血病が急性骨髄性白血病(ＡＭＬ)である、請求項８に記載の抗体分子または請求項８に記載の方法。
【請求項１９】
急性骨髄性白血病(ＡＭＬ)が再発または難治性ＡＭＬまたはデノボＡＭＬである、請求項１８に記載の抗体分子または請求項１８に記載の方法。
【請求項２０】
骨髄異形成症候群(ＭＤＳ)が高リスクＭＤＳである、請求項８に記載の抗体分子または請求項８に記載の方法。

【請求項２１】
肝臓癌が肝細胞癌である、請求項８に記載の抗体分子または請求項８に記載の方法。
【請求項２２】
胃癌がＥＢＶ＋胃癌である、請求項８に記載の抗体分子または請求項８に記載の方法。
【請求項２３】
リンパ腫が非ホジキンリンパ腫である、請求項８に記載の抗体分子または請求項８に記載の方法。
【請求項２４】
抗ＰＤ－１抗体分子がＩＡＰ阻害剤と組み合わせて使用される、請求項１または３～２３の何れかに記載の使用のための抗体分子または請求項２～２３の何れかに記載の方法。
【請求項２５】
抗ＰＤ－１抗体分子がｍＴＯＲ阻害剤と組み合わせて使用される、請求項１または３～２３の何れかに記載の使用のための抗体分子または請求項２～２３の何れかに記載の方法。
【請求項２６】
抗ＰＤ－１抗体分子がＤＡＣ阻害剤と組み合わせて使用される、請求項１または３～２３の何れかに記載の使用のための抗体分子または請求項２～２３の何れかに記載の方法。
【請求項２７】
抗ＰＤ－１抗体分子がＩＬ－１β阻害剤と組み合わせて使用される、請求項１または３～２３の何れかに記載の使用のための抗体分子または請求項２～２３の何れかに記載の方法。
【請求項２８】
抗ＰＤ－１抗体分子がＩＬ－１７阻害剤と組み合わせて使用される、請求項１または３～２３の何れかに記載の使用のための抗体分子または請求項２～２３の何れかに記載の方法。
【請求項２９】
抗ＰＤ－１抗体分子がＭＥＫ阻害剤と組み合わせて使用される、請求項１または３～２３の何れかに記載の使用のための抗体分子または請求項２～２３の何れかに記載の方法。
【請求項３０】
抗ＰＤ－１抗体分子がＥＧＦＲ阻害因子と組み合わせて使用される、請求項１または３～２３の何れかに記載の使用のための抗体分子または請求項２～２３の何れかに記載の方法。
【請求項３１】
組み合わせが結腸直腸癌、肺癌または乳癌の処置に使用される、請求項２４～３０の何れかに記載の使用のための抗体分子または請求項２４～３０の何れかに記載の方法。
【請求項３２】
肺癌がＮＳＣＬＣである、請求項３１に記載の使用のための抗体分子または請求項３１に記載の方法。
【請求項３３】
乳癌がＮＴＢＣである、請求項３１に記載の使用のための抗体分子または請求項３１に記載の方法。
【請求項３４】
ＣＳＦ－１／１Ｒ結合剤抗ＰＤ－１抗体分子がと組み合わせて使用される、請求項１または３～２３の何れかに記載の使用のための抗体分子または請求項２～２３の何れかに記載の方法。
【請求項３５】
脳腫瘍、乳癌または膵臓癌の処置に使用するための、請求項３４に記載の使用のための抗体分子または請求項３４に記載の方法。
【請求項３６】
脳腫瘍が多形神経膠芽腫(ＧＢＭ)である、請求項３５に記載の使用のための抗体分子ま

たは請求項３５に記載の方法。
【請求項３７】
乳癌がＮＴＢＣである、請求項３５に記載の使用のための抗体分子または請求項３５に記載の方法。
【請求項３８】
抗ＰＤ－１抗体分子が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)の阻害剤と組み合わせて使用される、請求項１または３～２３の何れかに記載の使用のための抗体分子または請求項２～２３の何れかに記載の方法。
【請求項３９】
組み合わせが卵巣癌、卵管癌または結腸直腸癌(ＣＲＣ)の処置に使用される、請求項３８に記載の使用のための抗体分子または請求項３８に記載の方法。
【請求項４０】
抗ＰＤ－１抗体分子が化学療法剤と組み合わせて使用され、所望により、化学療法剤がパクリタキセルである、請求項１または３～２３の何れかに記載の使用のための抗体分子または請求項２～２３の何れかに記載の方法。
【請求項４１】
乳癌の処置に使用するための、請求項４０に記載の使用のための抗体分子または請求項４０に記載の方法。
【請求項４２】
乳癌がＨＥＲ２ネガティブ乳癌である、請求項４１に記載の使用のための抗体分子または請求項４１に記載の方法。
【請求項４３】
抗ＰＤ－１抗体分子がＢＲＡＦ阻害剤およびＭＥＫ阻害剤と組み合わせて投与される、請求項１または３～２３の何れかに記載の使用のための抗体分子または請求項２～２３の何れかに記載の方法。
【請求項４４】
皮膚癌の処置に使用するための、請求項４３に記載の使用のための抗体分子または請求項４３に記載の方法。
【請求項４５】
皮膚癌が黒色腫である、請求項４４に記載の使用のための抗体分子または請求項４４に記載の方法。
【請求項４６】
抗ＰＤ－１抗体分子がＴＧＦ－β阻害剤と組み合わせて投与される、請求項１または３～２３の何れかに記載の使用のための抗体分子または請求項２～２３の何れかに記載の方法。
【請求項４７】
膵臓癌、結腸直腸癌、肺癌、乳癌、肝臓癌、前立腺癌または腎臓癌の処置に使用するための、請求項４６に記載の使用のための抗体分子または請求項４６に記載の方法。
【請求項４８】
結腸直腸癌がマイクロサテライト安定性結腸直腸癌(ＭＳＳ－ＣＲＣ)である、請求項４７に記載の使用のための抗体分子または請求項４７に記載の方法。
【請求項４９】
肺癌がＮＳＣＬＣである、請求項４７に記載の使用のための抗体分子または請求項４７に記載の方法。
【請求項５０】
乳癌がＴＮＢＣである、請求項４７に記載の使用のための抗体分子または請求項４７に記載の方法。
【請求項５１】
肝臓癌が肝細胞癌である、請求項４７に記載の使用のための抗体分子または請求項４７

に記載の方法。
【請求項５２】
腎臓癌が明細胞腎細胞癌である、請求項４７に記載の使用のための抗体分子または請求項４７に記載の方法。
【請求項５３】
抗ＰＤ－１抗体分子がＰＤ－Ｌ１の阻害剤と組み合わせて投与される、請求項１または３～２３の何れかに記載の使用のための抗体分子または請求項２～２３の何れかに記載の方法。
【請求項５４】
肺癌、乳癌、子宮癌または甲状腺癌の処置に使用するための、請求項５３に記載の使用のための抗体分子または請求項５３に記載の方法。
【請求項５５】
肺癌がＮＳＣＬＣである、請求項５４に記載の使用のための抗体分子または請求項５４に記載の方法。
【請求項５６】
乳癌がＴＮＢＣである、請求項５４に記載の使用のための抗体分子または請求項５４に記載の方法。
【請求項５７】
子宮癌が子宮内膜癌である、請求項５４に記載の使用のための抗体分子または請求項５４に記載の方法。
【請求項５８】
甲状腺癌が未分化甲状腺癌である、請求項５４に記載の使用のための抗体分子または請求項５４に記載の方法。
【請求項５９】
抗ＰＤ－１抗体分子がメチル化阻害剤と組み合わせて投与される、請求項１または３～２３の何れかに記載の使用のための抗体分子または請求項２～２３の何れかに記載の方法。
【請求項６０】
組み合わせがＴＩＭ－３の阻害剤をさらに含む、請求項５９に記載の使用のための抗体分子または請求項５９に記載の方法。
【請求項６１】
組み合わせが白血病または骨髄異形成症候群(ＭＤＳ)の処置に使用される、請求項５９または６０に記載の使用のための抗体分子または請求項５９または６０に記載の方法。
【請求項６２】
白血病が急性骨髄性白血病(ＡＭＬ)である、請求項６１に記載の使用のための抗体分子または請求項６１に記載の方法。
【請求項６３】
ＭＤＳが高リスクＭＤＳである、請求項６１に記載の使用のための抗体分子または請求項６１に記載の方法。
【請求項６４】
抗ＰＤ－１抗体分子が第二ＰＤ－１阻害剤と組み合わせて投与される、請求項１または３～６３の何れかに記載の使用のための抗体分子または請求項２～６３の何れかに記載の方法。
【請求項６５】
約３００mgの用量～４００mgを３週に１回または４週に１回で使用するための抗ＰＤ－１抗体分子を含む医薬組成物または投与製剤であって、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
含む、医薬組成物または投与製剤。

【請求項６６】
用量が約３００mgで３週に１回である、請求項６５に記載の医薬組成物または投与製剤。

【請求項６７】
用量が約４００mgで４週に１回である、請求項６５に記載の医薬組成物または投与製剤。

【請求項６８】
抗ＰＤ－１抗体分子が
(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、請求項６５～６７の何れかに記載の医薬組成物または投与製剤。
【請求項６９】
癌の処置に使用するための、請求項６５～６８の何れかに記載の医薬組成物または投与製剤。
【請求項７０】
癌が肺癌、腎臓癌、肝臓癌、骨髄腫、前立腺癌、乳癌、結腸直腸癌、胃癌、膵臓癌、甲状腺癌、神経内分泌腫瘍(ＮＥＴ)、卵巣癌、卵管癌、リンパ腫、白血病、骨髄異形成症候群(ＭＤＳ)またはこれら癌の転移病変から選択される、請求項６９に記載の医薬組成物または投与製剤。
【請求項７１】
皮膚癌がメルケル細胞癌または黒色腫である、請求項７０に記載の医薬組成物または投与製剤。
【請求項７２】
乳癌がトリプルネガティブ乳癌(ＴＮＢＣ)、ＨＥＲ２ネガティブ乳癌、ＥＲ＋乳癌である、請求項７０に記載の医薬組成物または投与製剤。
【請求項７３】
腎臓癌が腎細胞癌である、請求項７０に記載の医薬組成物または投与製剤。
【請求項７４】
腎細胞癌が明細胞腎細胞癌(ＣＣＲＣＣ)または非明細胞腎細胞癌(ｎｃｃＲＣＣ)である、請求項７３に記載の医薬組成物または投与製剤。
【請求項７５】
甲状腺癌が未分化甲状腺癌(ＡＴＣ)である、請求項７０に記載の医薬組成物または投与製剤。
【請求項７６】
神経内分泌腫瘍(ＮＥＴ)が非定型肺カルチノイド腫瘍または膵臓、消化器(ＧＩ)管もしくは肺におけるＮＥＴである、請求項７０に記載の医薬組成物または投与製剤。
【請求項７７】
肺癌が非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ)である、請求項７０に記載の医薬組成物または投与製剤。
【請求項７８】
ＮＳＣＬＣが扁平上皮ＮＳＣＬＣ、非扁平上皮ＮＳＣＬＣまたはＮＳＣＬＣ腺癌である、請求項７７に記載の医薬組成物または投与製剤。
【請求項７９】
結腸直腸癌(ＣＲＣ)がマイクロサテライト不安定性高結腸直腸癌(ＭＳＩ高ＣＲＣ)またはマイクロサテライト安定性結腸直腸癌(ＭＳＳ　ＣＲＣ)である、請求項７０に記載の医薬組成物または投与製剤。
【請求項８０】
白血病が急性骨髄性白血病(ＡＭＬ)である、請求項７０に記載の医薬組成物または投与製剤。
【請求項８１】
急性骨髄性白血病(ＡＭＬ)が再発または難治性ＡＭＬまたはデノボＡＭＬである、請求項８０に記載の医薬組成物または投与製剤。
【請求項８２】
骨髄異形成症候群(ＭＤＳ)が高リスクＭＤＳである、請求項７０に記載の医薬組成物または投与製剤。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】

【０００１】
関連出願に対する相互参照
本出願は、２０１５年１２月１７日出願の米国仮出願６２／２６９,０４４号、２０１６年５月３日出願の米国仮出願６２／３３１,３７１号、２０１６年６月２日出願の米国仮出願６２／３４４,７８４号、２０１６年６月８日出願の米国仮出願６２／３４７,３３１号、２０１６年７月８日出願の米国仮出願６２／３５９,７８１号、２０１６年８月３０日出願の米国仮出願６２／３８１,３８４号、２０１６年９月２８日出願の米国仮出願６２／４００,７８７号、２０１６年１０月２８日出願の米国仮出願６２／４１４,１２８号および２０１６年１２月９日出願の米国仮出願６２／４３１,８４６号の利益を主張する。前記出願の内容は、引用によりその全体を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ている配列表を含み、その全体を引用により本明細書に包含させる。該ASCIIコピーは、２０１６年１２月１４日に作成し、C2160-7015WO_SL.txtなる名称であり、２８０,７４１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を仲介する能力は、２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)。第一に、抗原提示細胞(ＡＰＣ)の表面上に配置され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)を通るシグナルを送達し、これがＴ細胞に提示抗原に特異的な免疫応答の開始を指示する。第二に、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細胞活性化および増殖、そして最終的にその阻害を始動させる。
【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、自己への免疫を制限しながら感染に対する免疫応答を最大化するための正および負のシグナルのネットワークの平衡を提供する(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、ＣＤ４$^{+}$　Ｔリンパ球のＣＤ２８および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、こ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細胞活性化後急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”としても知られる関連Ｂ７分子群を含む(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)、誘導性共刺激リガンド(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細胞レギュレーターの拡張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ＣＤ２８ファミリーメンバーの不対システイン残基特徴を欠く、モノマー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、５５kDaＩ型膜貫通タンパク質をコードする(Agata et al. (1996) Int Immunol. 8:765-72)。ＣＴＬＡ－４と構造的に類似するが、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の２つのリガンド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の何れも、ＰＤ－１に結合するが、他のＣＤ２８ファミリーメンバーに結合しないＢ７ホモログである。ＰＤ－Ｌ１は、各種ヒト癌に多く含まれる(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の局所相互作用の阻害により逆転でき、この効果は、ＰＤ－１とＰＤ－Ｌ２の相互作用が同様に阻害されたとき、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慮して、ＰＤ－１などの免疫阻害性タンパク質の活性を調節し、そうして、免疫系の活性化をもたらす新規組み合わせ治療を開発する必要性がある。このような薬剤は、例えば、癌免疫療法および慢性感染などの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
ここに開示されるのは、少なくとも一部、高親和性および特異性でプログラム死１(ＰＤ－１)と結合する抗体分子(例えば、ヒト化抗体分子)である。該抗体分子をコードする核酸分子、発現ベクター、宿主細胞および該抗体分子の製造方法も提供される。該抗体分子を含む医薬組成物および投与製剤も提供される。ここに開示する抗ＰＤ－１抗体分子は、癌による障害(例えば、固形および軟組織腫瘍)ならびに感染症(例えば、慢性感染性障害または敗血症)などの障害の処置、予防および／または診断に(単独でまたは他の薬剤もしくは治療モダリティと組み合わせて)使用できる。それ故に、抗ＰＤ－１抗体分子を使用してＰＤ－１を検出するための組成物および方法ならびに癌および／または感染症を含む種々の障害を処置する方法がここに開示される。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗

体分子を均一または固定用量で投与または使用する。

【００１１】

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、軽減、改善または予防)する方法に関する。本方法は、抗ＰＤ－１抗体分子、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を、約３００mg～４００mgを３週に１回または４週に１回の用量で対象に投与することを含む。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、約３００mgを３週に１回の用量で投与される。他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、約４００mgを４週に１回の用量で投与される。ある実施態様において、障害は癌、例えば、ここに記載する癌である。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)またはＨＥＲ２ネガティブ乳癌である。他の実施態様において、癌は腎臓癌、例えば、腎細胞癌(例えば、明細胞腎細胞癌(ＣＣＲＣＣ)または非明細胞腎細胞癌(ｎｃｃＲＣＣ))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または膵臓、消化器(ＧＩ)管もしくは肺におけるＮＥＴ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)(例えば、扁平上皮ＮＳＣＬＣまたは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ)である。ある実施態様において、癌は卵巣癌である。ある実施態様において、癌は卵管癌である。ある実施態様において、癌は結腸直腸癌(ＣＲＣ)(例えば、マイクロサテライト不安定性高結腸直腸癌(ＭＳＩ高ＣＲＣ)またはマイクロサテライト安定性結腸直腸癌(ＭＳＳ　ＣＲＣ))である。ある実施態様において、癌は白血病(例えば、急性骨髄性白血病(ＡＭＬ)、例えば、再発または難治性ＡＭＬまたはデノボＡＭＬ)である。ある実施態様において、癌は骨髄異形成症候群(ＭＤＳ)(例えば、高リスクＭＤＳ)である。

【００１２】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、約４００mgを４週に１回または約３００mgを３週に１回の用量で投与して、肺癌、例えば、非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ)(例えば、扁平上皮ＮＳＣＬＣまたは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ)を処置する。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、約３００mgを３週に１回の用量で投与して、肺癌、例えば、非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ)(例えば、扁平上皮ＮＳＣＬＣまたは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ)を処置する。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、約４００mgを４週に１回の用量で投与して、皮膚癌、例えば、メルケル細胞癌または黒色腫を処置する。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、約４００mgを４週に１回の用量で投与して、メルケル細胞癌を処置する。他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、約４００mgを４週に１回の用量で投与して、黒色腫を処置する。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、約４００mgを４週に１回の用量で投与して、乳癌、例えば、トリプルネガティブ乳癌(ＴＮＢＣ)またはＨＥＲ２ネガティブ乳癌を処置する。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、約４００mgを４週に１回の用量で投与して、甲状腺癌、例えば、未分化甲状腺癌(ＡＴＣ)を処置する。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、約４００mgを４週に１回の用量で投与して、神経内分泌腫瘍(ＮＥＴ)、例えば、非定型肺カルチノイド腫瘍または膵臓、消化器(ＧＩ)管もしくは肺におけるＮＥＴを処置する。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、約４００mgを４週に１回の用量で投与して、腎臓癌、例えば、腎細胞癌(例えば、明細胞腎細胞癌(ＣＣＲＣＣ)または非明細胞腎細胞癌(ｎｃｃＲＣＣ))を処置する。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、約４００mgを４週に１回の用量で投与して、卵巣癌を処置する。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、約４００mgを４週に１回の用量で投与して、卵管癌を処置する。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、約４００mgを４週に１回の用量で投与して、結腸直腸癌(例えば、マイクロサテライト不安定性高結腸直腸癌(ＭＳＩ高ＣＲＣ)またはマイクロサテライト安定性結腸直腸癌(ＭＳＳ　ＣＲＣ))を処置する。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、約４００mgを４週に１回の用量で投与して、白血病(例えば、ＡＭＬ、

例えば、再発または難治性ＡＭＬまたはデノボＡＭＬ)を処置する。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、約４００mgを４週に１回の用量で投与して、骨髄異形成症候群(ＭＤＳ)(例えば、高リスクＭＤＳ)を処置する。

【００１３】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、約１００mg～６００mg、例えば、約２００mg～５００mg、例えば、約１００mg～３００mg、約２５０mg～４５０mg、約３００mg～４００mg、約２５０mg～３５０mg、約３５０mg～４５０mg、または約１００mg、約２００mg、約３００mg、または約４００mgの用量(例えば、均一用量)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(例えば、均一投与スケジュール)は、例えば、週に１回から２週、３週、４週、５週または６週に１回まで変わり得る。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、約３００mg～４００mgを３週に１回または４週に１回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３００mgを３週に１回から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４００mgを４週に１回から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３００mgを４週に１回から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４００mgを３週に１回からの用量で投与される。

【００１４】

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)を低減する方法に関する。本方法は、該細胞と抗ＰＤ－１抗体分子、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を接触させることを含む。方法を、例えば、治療プロトコールの一部として、例えば、約３００mg～４００mgの抗ＰＤ－１抗体分子を３週に１回または４週に１回の用量で対象において実施し得る。ある実施態様において、用量は、約３００mgの抗ＰＤ－１抗体分子を３週に１回である。他の実施態様において、用量は、約４００mgの抗ＰＤ－１抗体分子を４週に１回。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)、腎臓癌、神経内分泌腫瘍(ＮＥＴ)、卵巣癌、卵管癌、結腸直腸癌または乳癌などの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)またはＨＥＲ２ネガティブ乳癌である。他の実施態様において、癌は腎臓癌、例えば、腎細胞癌(例えば、明細胞腎細胞癌(ＣＣＲＣＣ)または非明細胞腎細胞癌(ｎｃｃＲＣＣ))。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または膵臓、消化器(ＧＩ)管もしくは肺におけるＮＥＴ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)(例えば、扁平上皮ＮＳＣＬＣまたは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ)である。ある実施態様において、癌は卵巣癌である。ある実施態様において、癌は卵管癌である。ある実施態様において、癌は結腸直腸癌(ＣＲＣ)(例えば、マイクロサテライト不安定性高結腸直腸癌(ＭＳＩ高ＣＲＣ)またはマイクロサテライト安定性結腸直腸癌(ＭＳＳ　ＣＲＣ))である。ある実施態様において、癌は白血病(例えば、急性骨髄性白血病(ＡＭＬ)、例えば、再発または難治性ＡＭＬまたはデノボＡＭＬ)である。ある実施態様において、癌は骨髄異形成症候群(ＭＤＳ)(例えば、高リスクＭＤＳ)である。

【００１５】

他の態様において、本発明は、抗ＰＤ－１抗体分子(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)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。抗ＰＤ－１抗体分子(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)を含む製剤、例えば、投与製剤およびキット、例えば、治療用キットも、ここに記載される。ある実施態様において、組成物または製剤は３００mgまたは４００mgの抗ＰＤ－１抗体分子(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)を含む。ある実施態様において、組成物または製剤を、３週に

１回または４週に１回に投与または使用する。

【００１６】

またここに開示されるのは、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)腫瘍免疫抑制を低減する薬剤の(ｉ)～(iii)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、組み合わせは、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。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を均一または固定用量で投与または使用する。

【００１７】

理論に拘束されることを意図しないが、抗腫瘍免疫を増強する治療手段は、免疫応答が免疫応答、例えば、抗腫瘍免疫応答の１以上の段階での複数成分をターゲティングすることにより最適化されたとき、より効率的に働くと考えられる。腫瘍免疫抑制性シグナル伝達の遮断(例えば、マクロファージ極性化増加、Ｔ$_{reg}$枯渇増加および／または骨髄由来抑制性細胞(ＭＤＳＣ)減少による)をしながら、例えば、細胞性および液性免疫応答を増強する手段(例えば、貪食細胞および／または腫瘍浸潤リンパ球(例えば、ＮＫ細胞およびＴ細胞)の刺激、例えば、脱抑制による)と組み合わせた、例えば、樹状細胞の活性化および／または成熟による、抗原提示を増強する手段は、より効果的なおよび／または延長した治療応答をもたらし得る。従って、ここに開示されるのは、(ｉ)抗原提示、例えば、抗原提示(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)増加、(ii)エフェクター細胞応答、例えば、エフェクター細胞応答(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)増強または(iii)腫瘍免疫抑制、例えば、腫瘍免疫抑制(例えば、Ｔ細胞浸潤および腫瘍細胞死増加)減少の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は、組み合わせにおける治療剤の単剤投与と比較して、例えば、障害の処置において抗癌効果増強、毒性減少および／または副作用減少などの優れた有益な効果を提供できる。例えば、組み合わせにおける治療剤の１以上を、同じ治療効果を達成するのに必要である単剤投与と比較して、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。

【００１８】

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、軽減、改善または予防)する方法に関する。本方法は、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)腫瘍免疫抑制を低減する薬剤の(ｉ)～(iii)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)、腎臓癌、神経内分泌腫瘍(ＮＥＴ)または乳癌などの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)またはＨＥＲ２ネガティブ乳癌である。他の実施態様において、癌は腎臓癌、例えば、腎細胞癌(例えば、明細胞腎細胞癌(ＣＣＲＣＣ)または非明細胞腎細胞癌(ｎｃｃＲＣＣ))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または膵臓、消化器(ＧＩ)管もしくは肺におけるＮＥＴ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)(例えば、扁平上皮ＮＳＣＬＣまたは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ)である。ある実施態様において、癌は卵巣癌である。ある実施態様において、癌は卵管癌である。ある実施態様において、癌は結腸直腸癌(ＣＲＣ)(例えば、マイクロサテライト不安定性高結腸直腸癌(ＭＳＩ高ＣＲＣ)またはマイクロサテライト安定性結腸直腸癌(ＭＳＳ　ＣＲＣ))である。ある実施態様において、癌は白血病(例えば、急性骨髄性白血病(ＡＭＬ)、例えば、再発または難治性ＡＭＬまたはデノボＡＭＬ)である。ある実施態様において、癌は骨髄異形成症候群(ＭＤＳ)(例えば、高リスクＭＤＳ)である。

【００１９】

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)を低減する方法に関する。本方法は、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)腫瘍免疫抑制を低減する薬剤の(ｉ)～(iii)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を接触させ、それにより過増殖性細胞の活性を低減することを含む。ある実施態様において、組み合わせは、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。本方法を、例えば、治療プロトコールの一部として、対象において実施し得る。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)、腎臓癌、神経内分泌腫瘍(ＮＥＴ)、卵巣癌、卵管癌、結腸直腸癌または乳癌などの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)またはＨＥＲ２ネガティブ乳癌である。他の実施態様において、癌は腎臓癌、例えば、腎細胞癌(例えば、明細胞腎細胞癌(ＣＣＲＣＣ)または非明細胞腎細胞癌(ｎｃｃＲＣＣ))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または膵臓、消化器(ＧＩ)管もしくは肺におけるＮＥＴ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)(例えば、扁平上皮ＮＳＣＬＣまたは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ)である。ある実施態様において、癌は卵巣癌である。ある実施態様において、癌は卵管癌である。ある実施態様において、癌は結腸直腸癌(ＣＲＣ)(例えば、マイクロサテライト不安定性高結腸直腸癌(ＭＳＩ高ＣＲＣ)またはマイクロサテライト安定性結腸直腸癌(ＭＳＳ　ＣＲＣ))である。ある実施態様において、癌は白血病(例えば、急性骨髄性白血病(ＡＭＬ)、例えば、再発または難治性ＡＭＬまたはデノボＡＭＬ)である。ある実施態様において、癌は骨髄異形成症候群(ＭＤＳ)(例えば、高リスクＭＤＳ)である。

【００２０】

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)浸潤のレベル(例えば、腫瘍浸潤リンパ球(ＴＩＬ)のレベル)の決定を含む。ある実施態様において、免疫細胞浸潤のレベルは、インビボで、例えば、非侵襲的に(例えば、適当なイメージング技術、例えば、陽電子放出断層撮影(ＰＥＴ)走査を使用して、検出可能に標識したＴ細胞マーカーに対する抗体を検出することにより)決定する。他の実施態様において、免疫細胞浸潤のレベルは、対象から得たサンプル(例えば、腫瘍生検)において決定される(例えば、免疫組織化学的技術を使用)。対象において腫瘍浸潤の応答性が低レベルであるかまたは検出不可能である、ある実施態様において、カテゴリー(ｉ)または(ii)または(ｉ)および(ii)の両方の１以上の薬剤が投与される。対象において腫瘍浸潤の応答性が検出可能レベルまたは高レベルである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。検出段階はまた、例えば、ここに記載する治療剤の有効性のモニターにも使用され得る。例えば、検出段階は、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され得る。

【００２１】
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)腫瘍免疫抑制を低減する薬剤の(ｉ)～(iii)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。
【００２２】
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、使用のための組成物は、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)腫瘍免疫抑制を低減する薬剤の(ｉ)～(iii)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を含む。ある実施態様において、使用する組み合わせは、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)、腎臓癌、神経内分泌腫瘍(ＮＥＴ)、卵巣癌、卵管癌、結腸直腸癌または乳癌などの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)またはＨＥＲ２ネガティブ乳癌である。他の実施態様において、癌は腎臓癌、例えば、腎細胞癌(例えば、明細胞腎細胞癌(ＣＣＲＣＣ)または非明細胞腎細胞癌(ｎｃｃＲＣＣ))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または膵臓、消化器(ＧＩ)管もしくは肺におけるＮＥＴ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)(例えば、扁平上皮ＮＳＣＬＣまたは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ)である。ある実施態様において、癌は卵巣癌である。ある実施態様において、癌は卵管癌である。ある実施態様において、癌は結腸直腸癌(ＣＲＣ)(例えば、マイクロサテライト不安定性高結腸直腸癌(ＭＳＩ高ＣＲＣ)またはマイクロサテライト安定性結腸直腸癌(ＭＳＳ　ＣＲＣ))である。ある実施態様において、癌は白血病(例えば、急性骨髄性白血病(ＡＭＬ)、例えば、再発または難治性ＡＭＬまたはデノボＡＭＬ)である。ある実施態様において、癌は骨髄異形成症候群(ＭＤＳ)(例えば、高リスクＭＤＳ)である。
【００２３】
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)腫瘍免疫抑制を低減する薬剤の(ｉ)～(iii)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を含み、それにより細胞の活性を低減するおよび(所望により)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、治療用キットも開示される。ある実施態様において、組み合わせは、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。
【００２４】
ここに開示する治療剤の組み合わせは、２以上のここに記載する治療剤を含む。組み合わせ中の治療剤は、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)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、数あるなかで、ＧＩＴＲアゴニスト、ＩＤＯアンタゴニスト、ＴＧＦ－ｂ阻害剤)は、複数カテゴリーの治療剤として働き得る。

【００２５】
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色または実施態様は、次の１以上を含む。
【００２６】
組み合わせ
ある実施態様において、組み合わせは、抗原(例えば、腫瘍抗原)提示を増強する１、２、３、４またはそれ以上の治療剤を含む(ここでは“抗原提示組み合わせ”と称する)。ある実施態様において、抗原提示組み合わせは、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／または動員する薬剤、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。
【００２７】
ある実施態様において、抗原提示組み合わせは、(ｉ)インターフェロン遺伝子刺激因子アゴニスト(ＳＴＩＮＧアゴニスト)、(ii)トール様受容体(ＴＬＲ)アゴニスト(例えば、ＴＬＲ－３、－４、－５、－７、－８または－９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)ＴＧＦ－β阻害剤(例えば、抗ＴＧＦ－β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、スキャフォールドワクチン)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)の任意の組み合わせを、抗原提示組み合わせ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所望により、(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はＳＴＩＮＧアゴニストまたはＴＬＲアゴニストまたは両者の組み合わせおよび所望により、(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阻害因子を含む。他の実施態様において、抗原提示組み合わせは、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は、ＴＧＦ－β阻害剤(例えば、抗ＴＧＦ－β抗体)を含む。他の実施態様において、抗原提示組み合わせは、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は、ワクチン(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)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は、ワクチン、ＳＴＩＮＧアゴニストおよびＴＬＲアゴニストを含む。

【００２８】

ある実施態様において、組み合わせは、エフェクター細胞応答を増強する１、２、３、４、５またはそれ以上の治療剤を含む(ここでは“エフェクター細胞組み合わせ”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は、腫瘍浸潤リンパ球(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細胞療法または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は、チェックポイント阻害因子の阻害剤(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とＴＩＭ－３の阻害剤またはＰＤ－１とＬＡＧ－３の阻害剤)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、チェックポイント阻害因子の阻害剤は、抗体分子(例えば、ここに記載する単また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因子の阻害剤は、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、数ある中でＥＧＦＲ、ＰＳＣＡ、ＰＳＭＡ、ＥｐＣＡＭ、ＨＥＲ２)に結合する二特異的抗体分子)を含む。

【００２９】

ある実施態様において、エフェクター細胞組み合わせは、(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阻害剤(Inhibitor of Apoptosis Protein)、(ｖ)ＥＧＦＲ阻害因子(Epidermal Growth Factor Receptor)、(vi)標的の阻害因子(ｍＴＯＲ)、(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、数ある中で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。前記薬剤の任意の組み合わせがエフェクター細胞組み合わせ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は、ＧＩＴＲアゴニストおよびＩＡＰ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は、ＧＩＴＲアゴニストおよびＥＧＦＲ阻害因子の阻害剤を含む。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、数ある中で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は、ＣＤ２７アゴニスト(例えば、抗ＣＤ２７抗体分子)を含む。

【００３０】

ある実施態様において、組み合わせは、腫瘍免疫抑制を低減させる、１、２、３、４、５またはそれ以上の治療剤を含む(ここでは“抗腫瘍免疫抑制組み合わせ”と称する)。ある実施態様において、組み合わせは、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の阻害剤(例えば、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＬＡＧ－３、ＴＩＭ－３またはＣＴＬＡ－４の１以上)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)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)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阻害因子、(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)ＴＧＦ－β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の阻害剤、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)である。前記薬剤の任意の組み合わせを、腫瘍免疫抑制組み合わせにおいて使用できる。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。

【００３１】

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

【００３２】

ある実施態様において、組み合わせは、

(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の１以上の治療剤；

(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の１以上の治療剤；

(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の１以上の治療剤；

(iv)(ｉ)と(ii)の組み合わせ；

(ｖ)(ｉ)と(iii)の組み合わせ；

(vi)(ii)と(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。

【００３３】

本組み合わせは、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、腎臓癌、神経内分泌腫瘍(ＮＥＴ)、卵巣癌、卵管癌、結腸直腸癌または乳癌などの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)またはＨＥＲ２ネガティブ乳癌である。他の実施態様において、癌は腎臓癌、例えば、腎細胞癌(例えば、明細胞腎細胞癌(ＣＣＲＣＣ)または非明細胞腎細胞癌(ｎｃｃＲＣＣ))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または膵臓、消化器(ＧＩ)管もしくは肺におけるＮＥＴ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)(例えば、扁平上皮ＮＳＣＬＣまたは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ)である。ある実施態様において、癌は卵巣癌である。ある実施態様において、癌は卵管癌である。ある実施態様において、癌は結腸直腸癌(ＣＲＣ)(例えば、マイクロサテライト不安定性高結腸直腸癌(ＭＳＩ高ＣＲＣ)またはマイクロサテライト安定性結腸直腸癌(ＭＳＳ　ＣＲＣ))である。ある実施態様において、癌は白血

病(例えば、急性骨髄性白血病(ＡＭＬ)、例えば、再発または難治性ＡＭＬまたはデノボＡＭＬ)である。ある実施態様において、癌は骨髄異形成症候群(ＭＤＳ)(例えば、高リスクＭＤＳ)である。

【００３４】

他の実施態様において、組み合わせは、抗原提示組み合わせからの治療剤(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からの治療剤(例えば、チェックポイント阻害因子の阻害剤、例えば、ＰＤ－１の阻害剤、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組み合わせを含む。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、腎臓癌、神経内分泌腫瘍(ＮＥＴ)、卵巣癌、卵管癌、結腸直腸癌または乳癌などの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)またはＨＥＲ２ネガティブ乳癌である。他の実施態様において、癌は腎臓癌、例えば、腎細胞癌(例えば、明細胞腎細胞癌(ＣＣＲＣＣ)または非明細胞腎細胞癌(ｎｃｃＲＣＣ))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または膵臓、消化器(ＧＩ)管もしくは肺におけるＮＥＴ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)(例えば、扁平上皮ＮＳＣＬＣまたは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ)である。ある実施態様において、癌は卵巣癌である。ある実施態様において、癌は卵管癌である。ある実施態様において、癌は結腸直腸癌(ＣＲＣ)(例えば、マイクロサテライト不安定性高結腸直腸癌(ＭＳＩ高ＣＲＣ)またはマイクロサテライト安定性結腸直腸癌(ＭＳＳ　ＣＲＣ))である。ある実施態様において、癌は白血病(例えば、急性骨髄性白血病(ＡＭＬ)、例えば、再発または難治性ＡＭＬまたはデノボＡＭＬ)である。ある実施態様において、癌は骨髄異形成症候群(ＭＤＳ)(例えば、高リスクＭＤＳ)である。

【００３５】

ある実施態様において、組み合わせは、詳細な記載に提供する“抗原提示組み合わせ、エフェクター細胞組み合わせおよび抗腫瘍免疫抑制組み合わせの組み合わせ例”なる表題のセクションに提供される治療剤の組み合わせを含む。

【００３６】

ある実施態様において、組み合わせは、免疫チェックポイント分子の阻害剤、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)および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)または米国特許８,５５２,００３号に開示の化合物を含む。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、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、２００mg～６００mgの用量(例えば、４００mgの用量)で、例えば、４週に１回、例えば、静脈内投与される。ある実施態様において、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)または米国特許８,５５２,００３号に開示の化合物は、２００mg～４００mgの用量(例えば、３００mgの用量)で、例えば、週に１回

、例えば、経口投与される。ある実施態様において、組み合わせを、ここに記載する癌、例えば、結腸直腸癌、肺癌(例えば、非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ))または乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌(例えば、ＮＴＢＣ))の処置に使用する。

【００３７】

他の実施態様において、組み合わせは、免疫チェックポイント分子の阻害剤、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)およびｍＴＯＲ阻害剤、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含む。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、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、２００mg～６００mgの用量(例えば、４００mgの用量)で、例えば、４週に１回、例えば、静脈内投与される。ある実施態様において、ｍＴＯＲ阻害剤、エベロリムス(化合物Ａ３６)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／０８５３１８号に開示の化合物は、２mg～８mgの用量(例えば、５mgの用量)で、例えば、週に１回、例えば、経口投与される。ある実施態様において、組み合わせを、ここに記載する癌、例えば、結腸直腸癌、肺癌(例えば、非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ))または乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌(例えば、ＮＴＢＣ))の処置に使用する。

【００３８】

他の実施態様において、組み合わせは、免疫チェックポイント分子の阻害剤、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)およびＤＡＣ阻害剤、パノビノスタット(化合物Ａ１９)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／０７２４９３号に開示の化合物を含む。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、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、２００mg～６００mgの用量(例えば、４００mgの用量)で、例えば、４週に１回、例えば、静脈内投与される。ある実施態様において、ＤＡＣ阻害剤、パノビノスタット(化合物Ａ１９)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／０７２４９３号に開示の化合物は、５mg～１５mgの用量(例えば、１０mgの用量)で、例えば、週に３回(例えば、１週間投薬／１週間休薬のスケジュールで)、例えば、経口投与される。ある実施態様において、組み合わせを、ここに記載する癌、例えば、結腸直腸癌、肺癌(例えば、非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ))または乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌(例えば、ＮＴＢＣ))の処置に使用する。

【００３９】

他の実施態様において、組み合わせは、免疫チェックポイント分子の阻害剤、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)およびＩＬ－１β阻害剤、カナキヌマブまたはＰＣＴ公開ＷＯ２００２／１６４３６号に開示の化合物を含む。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、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、２００mg～６００mgの用量(例えば、４００mgの用量)で、例えば、４週に１回、例えば、静脈内投与される。ある実施態様において、ＩＬ－１β阻害剤、カナキヌマブまたはＰＣＴ公開ＷＯ２００２／１６４３６号に開示の化合物は、５０mg～１５０mgの用量(例えば、１００mgの用量)で、例えば、８週に１回、例えば、皮下投与される。ある実施態様において、組み合わせを、ここに記載する癌、例えば、結腸直腸癌(例えば、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌(ＭＳＳ　ＣＲＣ))、肺癌(例えば、非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ))または乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌(例えば、ＮＴＢＣ))の処置に使用する。

【００４０】

他の実施態様において、組み合わせは、免疫チェックポイント分子の阻害剤、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)およびＩＬ－１７阻害剤、ＣＪＭ１１２またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／１２２６１３号に開示の化合物を含む。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、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、２００mg～６００mgの用量(例えば、４００mgの用量)で、例えば、４週に１回、例えば、静脈内投与される。ある実施態様において、ＩＬ－１７阻害剤、ＣＪＭ１１２またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／１２２６１３号に開示の化合物は、１０mg～５０mgの用量(例えば、２５mgの用量)で、例えば、４週に１回、例えば、静

脈内投与される。ある実施態様において、組み合わせを、ここに記載する癌、例えば、結腸直腸癌(例えば、ＭＳＳ　ＣＲＣ)、肺癌(例えば、非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ))または乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌(例えば、ＮＴＢＣ))の処置に使用する。

【００４１】

他の実施態様において、組み合わせは、免疫チェックポイント分子の阻害剤、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)およびＭＥＫ阻害剤またはトラメチニブを含む。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、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、２００mg～６００mgの用量(例えば、４００mgの用量)で、例えば、４週に１回、例えば、静脈内投与される。ある実施態様において、ＭＥＫ阻害剤またはトラメチニブ、は、０.２mg～１mgの用量(例えば、０.５mgの用量)で、例えば、１日１回、例えば、経口投与される。ある実施態様において、組み合わせを、ここに記載する癌、例えば、結腸直腸癌、肺癌(例えば、非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ))または乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌(例えば、ＮＴＢＣ))の処置に使用する。

【００４２】

ある実施態様において、組み合わせは、免疫チェックポイント分子の阻害剤、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)、ＢＲＡＦ阻害剤またはダブラフェニブおよびＭＥＫ阻害剤またはトラメチニブを含む。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、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、２００mg～６００mgの用量(例えば、４００mgの用量)で、例えば、４週に１回、例えば、静脈内投与される。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、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、２００mg～６００mgの用量(例えば、４００mgの用量)で、例えば、８週に１回、例えば、静脈内投与される。ある実施態様において、ＢＲＡＦ阻害剤またはダブラフェニブは、５０mg～２５０mgの用量(例えば、１５０mgの用量)で１日２回、例えば、経口投与される。ある実施態様において、ＭＥＫ阻害剤またはトラメチニブは、１mg～３mgの用量(例えば、２mgの用量)で、例えば、１日１回、例えば、経口投与される。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、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、ＢＲＡＦ阻害剤またはダブラフェニブ、ＭＥＫ阻害剤またはトラメチニブまたは両方は、例えば、２～８週間、例えば、４週間の期間、投与後、例えば、２００mg～６００mgの用量(例えば、４００mgの用量)で、例えば、４週に１回、投与される。ある実施態様において、組み合わせを、ここに記載する癌、例えば、皮膚癌(例えば、黒色腫、例えば、切除不能または転移黒色腫)の処置に使用する。ある実施態様において、組み合わせを、ＢＲＡＦ変異、例えば、ＢＲＡＦ　Ｖ６００変異を有する癌の処置に使用する。他の実施態様において、組み合わせを、対照血清乳酸デヒドロゲナーゼ(ＬＤＨ)レベルと比較して、ＬＤＨレベルが増加した対象の癌の処置に使用する。ある実施態様において、組み合わせを、ＢＲＡＦ変異(例えば、ＢＲＡＦ　Ｖ６００変異)を有し、対照血清ＬＤＨレベルと比較して血清におけるＬＤＨレベルが増加した、切除不能または転移黒色腫を有する対象の処置に使用する。

【００４３】

他の実施態様において、組み合わせは、免疫チェックポイント分子の阻害剤、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)およびＥＧＦＲ阻害因子、(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含む。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、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、２００mg～６００mgの用量(例えば、４００mgの用量)で、例えば、４週に１回、例えば、静脈内投与される。ある実施態様において、ＥＧＦＲ阻害因子、(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に開示の化合物は、１０mg～５０mgの用量(例えば、２５mgの用量)で、例えば、１日１回(例えば、最初の投与サイクルの１日目～１０日目)、例えば、経口投与される。ある実施態様において、組み合わせを、ここに記載する癌、例えば、結腸直腸癌、肺癌(例えば、非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ))または乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌(例えば、ＮＴＢＣ))の処置に使用する。

【００４４】

他の実施態様において、組み合わせは、免疫チェックポイント分子の阻害剤、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)およびＣＳＦ－１／１Ｒ結合剤(例えば、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に開示の化合物を含む。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、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、２００mg～６００mgの用量(例えば、４００mgの用量)で、例えば、４週に１回、例えば、静脈内投与される。ある実施態様において、ＣＳＦ－１／１Ｒ結合剤(例えば、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に開示の化合物は、５０mg～１０００mgの用量(例えば、１００mg、１５０mg、３００mg、６００mg、９００mgの用量)で、例えば、７日投薬／７日休薬のスケジュールで連日または週に１回、例えば、経口投与される。ある実施態様において、組み合わせを、ここに記載する癌、例えば、脳腫瘍(例えば、多形神経膠芽腫(ＧＢＭ))、乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌(例えば、ＮＴＢＣ))または膵臓癌の処置に使用する。

【００４５】

他の実施態様において、組み合わせは、免疫チェックポイント分子の阻害剤、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)および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、ＰＦＫ－１５８またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１３／１４８２２８に開示の化合物を含む。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、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、２００mg～６００mgの用量(例えば、４００mgの用量)で、例えば、４週に１回、例えば、静脈内投与される。ある実施態様において、組み合わせを、ここに記載する癌、例えば、卵巣癌、卵管癌または結腸直腸癌(ＣＲＣ)の処置に使用する。

【００４６】

ある実施態様において、組み合わせは、免疫チェックポイント分子の阻害剤、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)および化学療法剤、例えば、パクリタキセル(例えば、ｎａｂ－パクリタキセル)を含む。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、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、２００mg～６００mgの用量(例えば、４００mgの用量)で、例えば、４週に１回、例えば、静脈内投与される。ある実施態様において、化学療法剤、例えば、パクリタキセル(例えば、ｎａｂ－パクリタキセル)は、５０mg／m^2～２００mg／m^2の用量(例えば、１００mg／m^2の用量)で、例えば、４週毎の１日目、８日目および１５日目(ｑｗ３／４)、例えば、静脈内投与される。ある実施態様において、組み合わせを、ここに記載する癌、例えば、乳癌(例えば、ＨＥＲ２ネガティブ乳癌)の処置に使用する。

【００４７】

他の実施態様において、組み合わせは、免疫チェックポイント分子の阻害剤、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)およびＴＧＦ－β阻害剤、ＸＯＭＡ　０８９またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１２／１６７１４３号に開示の化合物を含む。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、例えば、ＰＤ－１の阻

害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、１００mg～６００mgの用量(例えば、１００mgまたは３００mgの用量)で、例えば、３週に１回、例えば、静脈内投与される。ある実施態様において、ＴＧＦ－β阻害剤、ＸＯＭＡ　０８９またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１２／１６７１４３号に開示の化合物は、０．１mg／kg～１５mg／kg、例えば、０．１mg／kg～６mg／kgまたは０．３mg／kg～３mg／kgの用量(例えば、０．１mg／kg、０．３mg／kg、１mg／kg、３mg／kg、６mg／kg、１０mg／kgまたは１５mg／kgの用量)で、例えば、３週に１回、例えば、静脈内投与される。ある実施態様において、組み合わせを、ここに記載する癌、例えば、膵臓癌、結腸直腸癌(例えば、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌(ＭＳＳ－ＣＲＣ))、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)、肝臓癌(例えば、肝細胞癌)、前立腺癌または腎臓癌(例えば、明細胞腎細胞癌)の処置に使用する。

【００４８】

他の実施態様において、組み合わせは、免疫チェックポイント分子の阻害剤、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)およびＰＤ－Ｌ１の阻害剤または米国特許出願公開２０１６／０１０８１２３号に開示の抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子を含む。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、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、１００mg～６００mgの用量(例えば、１００mgまたは３００mgの用量)で、例えば、３週に１回、例えば、静脈内投与される。ある実施態様において、ＰＤ－Ｌ１の阻害剤または米国特許出願公開２０１６／０１０８１２３号に開示の抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子は、１０mg～２０００mgの用量(例えば、２０mg～１６００mgまたは８０mg～１２００mg(例えば、２０mg、８０mg、２４０mg、８００mgまたは１２００mgの用量))で、例えば、３週に１回または６週に１回、例えば、静脈内投与される。ある実施態様において、組み合わせを、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)、乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌)、子宮癌(例えば、子宮内膜癌)または甲状腺癌(例えば、未分化甲状腺癌)の処置に使用する。

【００４９】

他の実施態様において、組み合わせは、免疫チェックポイント分子の阻害剤、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)および化学療法剤(例えば、メチル化阻害剤(hypomethylating agent)、例えば、デシタビン)を含む。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、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、２００mg～６００mgの用量(例えば、３００mg～５００mg、例えば、４００mgの用量)で、例えば、４週に１回、例えば、静脈内投与される。ある実施態様において、化学療法剤(例えば、メチル化阻害剤、例えば、デシタビン)は、5mg／m^2～５０mg／m^2の用量(例えば、１０mg／m^2～３０mg／m^2、例えば、２０mg／m^2の用量)で、例えば、連日、例えば、１日、２日、３日、４日、５日、６日、７日、８日またはそれ以上、例えば、静脈内投与される。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、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)を２８日サイクルの８日目に投与し、化学療法剤(例えば、メチル化阻害剤、例えば、デシタビン)を２８日サイクルの１日目、２日目、３日目、４日目および５日目に投与する。ある実施態様において、組み合わせを、ここに記載する癌、例えば、血液癌、例えば、白血病(例えば、急性骨髄性白血病(ＡＭＬ)、例えば、再発または難治性ＡＭＬまたはデノボＡＭＬ)または骨髄異形成症候群(ＭＤＳ)(例えば、高リスクＭＤＳ)の処置に使用する。

【００５０】

他の実施態様において、組み合わせは、免疫チェックポイント分子の阻害剤、例えば、ＴＩＭ－３の阻害剤または米国特許出願公開２０１５／０２１８２７４号に開示の抗ＴＩＭ－３抗体分子および化学療法剤(例えば、メチル化阻害剤、例えば、デシタビン)を含む。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、例えば、ＴＩＭ－３の阻害剤または米国特許出願公開２０１５／０２１８２７４号に開示の抗ＴＩＭ－３抗体分子は、５０mg～５００mgの用量(例えば、１００mg～４００mg、例えば、２４０mgの用量)で、例えば、２週に１回、例えば、静脈内投与される。ある実施態様において、化学療法剤

(例えば、メチル化阻害剤、例えば、デシタビン)は、５mg／ｍ^2～５０mg／ｍ^{2}の用量(例えば、１０mg／ｍ^2～３０mg／ｍ^2、例えば、２０mg／ｍ^{2}の用量)で、例えば、連日、例えば、１日、２日、３日、４日、５日、６日、７日、８日またはそれ以上、例えば、静脈内投与される。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、例えば、ＴＩＭ－３の阻害剤または米国特許出願公開２０１５／０２１８２７４号に開示の抗ＴＩＭ－３抗体分子を２８日サイクルの８日目および２２日目に投与し、化学療法剤(例えば、メチル化阻害剤、例えば、デシタビン)を２８日サイクルの１日目、２日目、３日目、４日目および５日目に投与する。ある実施態様において、組み合わせを、ここに記載する癌、例えば、血液癌、例えば、白血病(例えば、急性骨髄性白血病(ＡＭＬ)、例えば、再発または難治性ＡＭＬまたはデノボＡＭＬ)または骨髄異形成症候群(ＭＤＳ)(例えば、高リスクＭＤＳ)の処置に使用する。

【００５１】

他の実施態様において、組み合わせは、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)、ＴＩＭ－３の阻害剤(例えば、米国特許出願公開２０１５／０２１８２７４号に開示の抗ＴＩＭ－３抗体分子)および化学療法剤(例えば、メチル化阻害剤、例えば、デシタビン)を含む。ある実施態様において、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、２００mg～６００mgの用量(例えば、３００mg～５００mg、例えば、４００mgの用量)で、例えば、４週に１回、例えば、静脈内投与される。ある実施態様において、ＴＩＭ－３の阻害剤(例えば、米国特許出願公開２０１５／０２１８２７４号に開示の抗ＴＩＭ－３抗体分子)は、２０mg～４００mgの用量(例えば、４０mg～２００mgまたは５０mg～１００mg、例えば、８０mgの用量)で、例えば、２週に１回、例えば、静脈内投与される。ある実施態様において、化学療法剤(例えば、メチル化阻害剤、例えば、デシタビン)は、５mg／ｍ^2～５０mg／ｍ^{2}の用量(例えば、１０mg／ｍ^2～３０mg／ｍ^2、例えば、２０mg／ｍ^{2}の用量)で、例えば、連日、例えば、１日、２日、３日、４日、５日、６日、７日、８日またはそれ以上、例えば、静脈内投与される。ある実施態様において、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)を２８日サイクルの８日目に投与し、ＴＩＭ－３の阻害剤(例えば、米国特許出願公開２０１５／０２１８２７４号に開示の抗ＴＩＭ－３抗体分子)を２８日サイクルの８日目および２２日目に投与し、化学療法剤(例えば、デシタビン)を２８日サイクルの１日目、２日目、３日目、４日目および５日目に投与する。ある実施態様において、組み合わせを、ここに記載する癌、例えば、血液癌、例えば、白血病(例えば、急性骨髄性白血病(ＡＭＬ)、例えば、再発または難治性ＡＭＬまたはデノボＡＭＬ)または骨髄異形成症候群(ＭＤＳ)(例えば、高リスクＭＤＳ)の処置に使用する。

【００５２】

ここに開示する組み合わせを、単一組成物で一緒に投与しても、２以上の異なる組成物、例えば、ここに記載する組成物または投与形態で別々に投与してもよい。治療剤の投与は任意の順番であり得る。第一剤および付加的薬剤(例えば、第二、第三剤)を同じ投与経路で投与しても、異なる投与経路で投与してもよい。例えば、第一治療剤を、付加的薬剤と同時に、前にまたは後に投与できる。ある実施態様において、第一剤を局所投与し、例えば、カテゴリー(ｉ)～(iii)の何れかの治療剤を、腫瘍ターゲティング剤、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ため)または何らかの他の送達剤(例えば、標的化製剤などの製剤)と、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)に局所化されるように、結合させ得る。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、上皮内癌ワクチン)であり、これは腫瘍環境を標的化し、そうして樹状細胞の活性化をもたらす。治療剤は、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、注射もされ得る。治療剤の局所への送達または投与は、異なる方法では該治療剤の全身投与に係る１以上の副作用または毒性を低減できる。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発現細胞に送達させ得る。

【００５３】
組み合わせで投与するとき、第一剤、付加的薬剤(例えば、第二または第三剤)または全てを、各薬剤が個々に、例えば、単剤療法として使用される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できる。ある実施態様において、第一剤、付加的薬剤(例えば、第二または第三剤)または全ての投与される量または用量は、各薬剤が個々に、例えば、単剤療法として使用される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、付加的薬剤(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)。

【００５４】
ある実施態様において、組み合わせは、抗原提示組み合わせ、エフェクター細胞組み合わせまたは抗腫瘍免疫抑制組み合わせまたはこれらの任意の組み合わせから選択される１以上の治療剤に対する、抗体分子、例えば、二特異的または三特異的分子の形であり得る。例えば、２以上のチェックポイント阻害因子に対する二特異的分子(例えば、抗ＰＤ－１および抗ＬＡＧ－３抗体分子)。他の実施態様において、組み合わせは、抗原提示組み合わせ、エフェクター細胞組み合わせおよび／または抗腫瘍免疫抑制組み合わせの２または全てから選択される１以上の治療剤に対する抗体分子、例えば、二特異的または三特異的分子の形であり得る。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Ｆ(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の重鎖定常領域から選択される、より具体的に、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)を含む。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、定常領域を、抗体分子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、変異する。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、例えば、ここに記載する二特異的、三特異的抗体分子である。

【００５５】
ある治療剤およびその組み合わせの例を下に提供する。組み合わせに使用する治療剤のさらに詳細な記載は、詳細な記載に提供される。

【００５６】
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で(例えば、抗原提示組み合わせ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、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の阻害剤、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。

【００５７】
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のために使用できる。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)または抗体また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、ＴＩＧＩＴ、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。

【００５８】

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。前記分子の任意の組み合わせを、多特異的抗体分子、例えば、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三特異的抗体にしてよい。

【００５９】

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の阻害剤またはＰＤ－Ｌ１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阻害剤を単独で投与しても、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してもよい。例示的実施態様において、ＰＤ－１の阻害剤またはＰＤ－Ｌ１、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の阻害剤またはＰＤ－Ｌ１、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の阻害剤またはＰＤ－Ｌ１、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の阻害剤またはＰＤ－Ｌ１、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の阻害剤またはＰＤ－Ｌ１、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、Ｐ

Ｄ－１の阻害剤またはＰＤ－Ｌ１、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において使用できる。

【００６０】

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)の阻害剤であり。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、ＥＡＣＡＭ－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)阻害剤を、単独で投与しても、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してもよい。

【００６１】

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阻害剤を、単独で投与しても、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してもよい。

【００６２】

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阻害剤を、単独で投与しても、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してもよい。

【００６３】

ある実施態様において、ここに開示する組み合わせで(例えば、抗原提示組み合わせ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。

【００６４】

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アゴニストを、単独で投与しても、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してもよい。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ＬＡ

Ｇ－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。ＧＩＴＲ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でも、二特異的抗体分子としてでもよい。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できる。

【００６５】

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アゴニストを、単独で投与しても、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してもよい。ある実施態様において、抗ＯＸ４０抗体分子は、ＯＸ４０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でも、二特異的抗体分子としてでもよい。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。

【００６６】

チェックポイント阻害因子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の例しかここに提供していない。これらの薬剤のさらなる組み合わせは、本発明の範囲内である。

【００６７】

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、“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(ＵＳＳＮ　１４／６０４,４１５)に記載された抗ＰＤ－１抗体分子であり、その全体を引用により本明細書に包含させる。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からの少なくとも１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；または表１に記載のまたは表１におけるヌクレオチド配列によりコードされた；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。

【００６８】

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からの少なくとも１、２、３または４可変領域；または表１に記載のまたは表１におけるヌクレオチド配列によりコードされた；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。

【００６９】

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からの少なくとも１または２重鎖可変領域；または表１に記載のまたは表１におけるヌクレオチド配列によりコードされた；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。

【００７０】

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からの少なくとも１または２軽鎖可変領域；または表１に記載のまたは表１におけるヌクレオチド配列によりコードされた；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。

【００７１】

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(例えば、ＳｅｒからＰｒｏ置換)を含む。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(例えば、ＡｓｎからＡｌａ置換)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２６５位に置換、ＥＵナンバリングによる３２９位に置換または両方を含む(例えば、２６５位はＡｓｐからＡｌａ置換および／または３２９位は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位に置換、ＥＵナンバリングによる２３５位に置換または両方を含む(例えば、２３４位にＬｅｕからＡｌａ置換および／または２３５位に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。

【００７２】

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。

【００７３】

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(例えば、ＳｅｒからＰｒｏ置換)を含む。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(例えば、ＡｓｎからＡｌａ置換)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２６５位に置換、ＥＵナンバリングによる３２９位に置換または両方を含む(例えば、２６５位はＡｓｐからＡｌａ置換および／または３２９位は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位に置換、ＥＵナンバリングによる２３５位に置換または両方を含む(例えば、２３４位にＬｅｕからＡｌａ置換および／または２３５位にＬｅｕからＡｌａ置換)。

【００７４】

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に記載のまたは表１におけるヌクレオチド配列によりコードされた；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、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、所望により、は、表４に示す重鎖、軽鎖または両方からのリーダー配列；またはそれと実質的に同一である配列を含む。

【００７５】

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に記載のまたは表１におけるヌクレオチド配列によりコードされた；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。

【００７６】

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３ＣＤＲ(または集合的にＣＤＲ全部)を含む。ある実施態様において、ＣＤＲ(または集合的にＣＤＲ全部)の１以上は、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と比較して、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。

【００７７】

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に記載のまたは表１におけるヌクレオチド配列によりコードされた；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)である配列の軽鎖可変領域からの少なくとも１、２または３ＣＤＲを含む。

【００７８】

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３ＣＤＲ(または集合的にＣＤＲ全部)を含む。ある実施態様において、ＣＤＲ(または集合的にＣＤＲ全部)の１以上は、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と比較して、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、軽鎖における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、軽鎖可変領域の１０２位で軽鎖ＣＤＲ３における置換、例えば、表１による軽鎖可変領域の１０２位での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、非修飾について配列番号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)。

【００７９】

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６ＣＤＲ(または集合的にＣＤＲ全部)を含む。ある実施態様において、ＣＤＲ(または集合的にＣＤＲ全部)の１以上は、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と比較して、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。

【００８０】

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からの全６ＣＤＲ；または表１に記載のまたは表１におけ

るヌクレオチド配列によりコードされた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個の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、ここに記載する任意の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、軽鎖における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、軽鎖可変領域の１０２位で軽鎖ＣＤＲ３における置換、例えば、表１による軽鎖可変領域の１０２位での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、非修飾について配列番号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)。

【００８１】

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Kabat et al.による少なくとも１、２または３ＣＤＲ(例えば、表１に示すKabat定義による少なくとも１、２または３ＣＤＲ)；または表１に記載のまたは表１におけるヌクレオチド配列によりコードされた；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；または表１に示すKabat et al.による１、２または３ＣＤＲと比較して少なくとも１個の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。

【００８２】

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３ＣＤＲ(例えば、表１に示すKabat定義による少なくとも１、２または３ＣＤＲ)；または表１に記載のまたは表１におけるヌクレオチド配列によりコードされた；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；または表１に示すKabat et al.による１、２または３ＣＤＲと比較して少なくとも１個の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。

【００８３】

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、ＢＡＰ

０４９－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６ＣＤＲ(例えば、表１に示すKabat定義による少なくとも１、２、３、４、５または６ＣＤＲ)；または表１に記載のまたは表１におけるヌクレオチド配列によりコードされた；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；または表１に示すKabat et al.による１、２、３、４、５または６ＣＤＲと比較して少なくとも１個の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。

【００８４】

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定義による全６ＣＤＲ)；または表１に記載のまたは表１におけるヌクレオチド配列によりコードされた；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；または表１に示すKabat et al.による全６ＣＤＲと比較して少なくとも１個の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、ここに記載する任意のＣＤＲを含み得る。

【００８５】

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定義による少なくとも１、２または３超可変ループ)；または表１に記載のまたは表１におけるヌクレオチド配列によりコードされた；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超可変ループと比較して少なくとも１個の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。

【００８６】

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定義による少なくとも１、２または３超可変ループ)；または表１に記載のまたは表１におけるヌクレオチド配列によりコードされた；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超可変ループと比較して少なくとも１個の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。

【００８７】

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超可変ループ(例えば、表１に示すChothia定義による少なくとも１、２、３、４、５または６超可変ループ)；または表１に記載のまたは表１におけるヌクレオチド配列によりコードされた；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超可変ループと比較して少なくとも１個の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。

【００８８】

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定義による全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、同一であるかまたは少なくとも１個の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；または表１に示すChothia et al.による全６超可変ループと比較して少なくとも１個の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、ここに記載するどの超可変ループを含んでもよい。

【００８９】

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、これらの引用文献に記載された表の精査により決定され得る。

【００９０】

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.により定義したＣＤＲまたは超可変ループの組み合わせを含む。

【００９１】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、KabatおよびChothia定義によ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重鎖可変領域からの少なくとも１、２または３ＣＤＲまたは超可変ループ(例えば、表１に示すKabatおよびChothia定義による少なくとも１、２または３ＣＤＲ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によりコードされる；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；または表１に示すKabatおよび／またはChothiaによる１、２または３ＣＤＲまたは超可変ループと比較して少なくとも１個の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。

【００９２】

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)またはアミノ酸それと実質的に同一である配列(例えば、少なくとも１個の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　ＣＤＲ２～３およびKabat et al.によるＶＬ　ＣＤＲ１～３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.により定義されたＣＤＲおよびChothia et al.により定義された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に示すとおり、Chothia et al.によるＶＨ超可変ループ１に基づき定義されるＶＨ　ＦＲ１およびKabat et al.によるＶＨ　ＣＤＲ１～２に基づき定義される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　ＣＤＲ２～３に基づき定義されるＶＨ　ＦＲ３～４およびKabat et al.によるＶＬ　ＣＤＲ１～３に基づき定義されるＶＬ　ＦＲ１～４を含み得る。

【００９３】

抗ＰＤ－１抗体分子は、KabatおよびChothia定義による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、KabatおよびChothia定義による、ここに記載する抗体、例えば、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、Ｂ

ＡＰ０４９－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少なくとも１、２または３ＣＤＲ(例えば、表１に示すKabatおよびChothia定義による少なくとも１、２または３ＣＤＲ)を含む。

【００９４】

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。

【００９５】

ここでの組み合わせにおいて、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。

【００９６】

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。前記分子の任意の組み合わせは、多特異的抗体分子、例えば、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三特異的抗体で作ることができる。

【００９７】

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組み合わせて使用する。ある実施態様において、組み合わせ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。

【００９８】

組み合わせ治療の使用

ここに開示する組み合わせは、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細胞などの複数細胞型の活性に対する効果、腫瘍浸潤リンパ球の増加、Ｔ細胞受容体介在増殖の増加および癌細胞による免疫回避の減少の１以上をもたらし得る。ある実施態様において、組み合わせにおけるＰＤ－１阻害剤の使用はＰＤ－１の活性の１以上を阻害、低減または中和し、免疫チェックポイントの遮断または減少をもたらす。それ故に、このような組み合わせを、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。

【００９９】

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。本方法は、対象における免疫応答が調節されるように、該対象にここに開示する組み合わせ(例えば、治療有効量の抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ)を単独でまたは１以上の薬剤もしく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のある患者)であり得る。ある実施態様において、対象は、免疫応答を増強する必要がある。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または有するリスクにある。ある実施態様において、対象は、免疫不全である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／または放射線療法処置を受けているまたは受けた。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不全であるまたはそのリスクがある。

【０１００】

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

【０１０１】

ある実施態様において、本組み合わせで処置される癌は、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、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(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)および膵臓に

影響を与えるもののような種々の臓器の腺癌ならびに結腸癌、直腸癌、腎臓癌(例えば、腎細胞癌(明細胞または非明細胞腎細胞癌)、肝臓癌、肺癌(例えば、非小細胞肺癌(扁平上皮または非扁平上皮非小細胞肺癌))、小腸癌および食道癌などの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。

【０１０２】

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を伴う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))、腎臓癌(例えば、腎臓癌(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)、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系白血病)から選択される。

【０１０３】

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。

【０１０４】

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。ある実施態様において、非小細胞肺癌は、ステージＩ(例えば、ステージＩａまたはＩｂ)、ステージII(例えば、ステージIIａまたはIIｂ)、ステージIII(例えば、ステージIIIａまたはIIIｂ)またはステージIV、非小細胞肺癌である。

【０１０５】

ある実施態様において、癌は黒色腫である、例えば、進行型黒色腫。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(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ)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)での処置の後に投与する。

【０１０６】

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。

【０１０７】

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。

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。

【０１０８】

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

【０１０９】

ある実施態様において、癌微小環境のＰＤ－Ｌ１発現レベルは増加している。これとは別にまたはこれと組み合わせて、癌微小環境で、ＩＦＮ－γおよび／またはＣＤ８発現が増加し得る。

【０１１０】

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いまたは腫瘍浸潤リンパ球(ＴＩＬ)＋である(例えば、ＴＩＬの数が増加しているとして)の１以上または両方を有する腫瘍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、対象は、

ＰＤ－Ｌ１レベルまたは発現が高いおよびＴＩＬ＋である腫瘍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、ＰＤ－Ｌ１レベルまたは発現が高いまたは腫瘍浸潤リンパ球(ＴＩＬ)＋である１以上または両方を有する腫瘍を有することに基づき、対象を同定することをさらに含む。ある実施態様において、ここに記載する方法は、ＰＤ－Ｌ１レベルまたは発現が高いおよびＴＩＬ＋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さらに含む。ある実施態様において、ＴＩＬ＋である腫瘍は、ＣＤ８およびＩＦＮ－γに陽性である。ある実施態様において、対象は、ＰＤ－Ｌ１、ＣＤ８および／またはＩＦＮ－γの１、２またはそれ以上が陽性である細胞が高いパーセンテージであるまたはそうであるとして同定される。ある実施態様において、対象は、ＰＤ－Ｌ１、ＣＤ８およびＩＦＮ－γの全てが陽性である細胞が高いパーセンテージであるまたはそうであるとして同定される。

【０１１１】

ある実施態様において、ここに記載する方法は、ＰＤ－Ｌ１、ＣＤ８および／またはＩＦＮ－γの１、２またはそれ以上が陽性である細胞が高いパーセンテージであることに基づき、対象を同定することをさらに含む。ある実施態様において、ここに記載する方法は、ＰＤ－Ｌ１、ＣＤ８およびＩＦＮ－γの全てが陽性である細胞が高いパーセンテージであるであることに基づき、対象を同定することをさらに含む。ある実施態様において、対象は、ＰＤ－Ｌ１、ＣＤ８および／またはＩＦＮ－γ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、ＰＤ－Ｌ１、ＣＤ８および／またはＩＦＮ－γ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対象を同定することをさらに含む。

【０１１２】

ここに開示され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。

【０１１３】

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、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。

【０１１４】

なおさらに、本発明は、対象に、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、(ｉ)該抗原および(ii)ここに記載する組み合わせ、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を投与することを含む、対象における該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。

【０１１５】

ここに記載する組み合わせは、対象に全身性に(例えば、経口、非経腸的、皮下、静脈内、直腸、筋肉内、腹腔内、鼻腔内、経皮または吸入もしくは腔内配置)、局所的にまたは鼻、喉および気管支などの粘膜への適用により投与できる。

【０１１６】

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回まで変わり得る。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、約１０～２０mg／kgの用量で、隔週投与する。

【０１１７】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、約１００mg～６００mg、例えば、約２００mg～５００mg、例えば、約２５０mg～４５０mg、約３００mg～４００mg、約２５０mg～３５０mg、約３５０mg～４５０mgまたは約１００mg、約２００mg、約３００mgまたは約４００mgの用量(例えば、均一用量)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(例えば、均一投与スケジュール)は、例えば、週に１回から２週、３週、４週、５週または６週に１回まで変わり得る。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、約３００mg～４００mgを３週に１回または４週に１回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３００mgを３週に１回から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４００mgを４週に１回から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３００mgを４週に１回から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４００mgを３週に１回からの用量で投与される。

【０１１８】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、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、隔週単独でまたは組み合わせで(例えば、抗ＬＡＧ－３抗体分子と組み合わせて投与される。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、１～５mg／kg隔週、１～４mg／kg隔週、１～３mg／kg隔週または１～２mg／kg隔週の用量で投与される。ある実施態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、１～５mg／kg隔週、１～４mg／kg隔週、１～３mg／kg隔週または１～２mg／kg隔週の用量で、単独でまたは組み合わせで(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子と組み合わせて)投与される。

【０１１９】

ここに記載する抗体分子は、ここに記載する方法における使用のために好ましいが、他の抗ＰＤ－１抗体を、本発明の抗ＰＤ－１抗体分子の代わりにまたはそれと組み合わせて使用できる。

【０１２０】

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は、他の薬剤または治療モダリティを含むまたはそれと組み合わせて使用することができる。ある実施態様において、ここに記載する方法は、対象に、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせを、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、障害の処置または予防に効果的な量で投与することを含む。抗ＰＤ－１抗体分子および該薬剤または治療手技もしくはモダリティを、同時にまたは任意の順番で逐次的に投与できる。抗ＰＤ－１抗体分子および他の治療剤、手技もしくはモダリティ(例えば、ここに記載)のあらゆる組み合わせおよび順番が用いられ得る。抗体分子および／または他の治療剤、手技もしくはモダリティを、障害の活動期または疾患の寛解期もしくはあまり活動性でない時期に投与できる。抗体分子を、他の処置の前、該処置と同時、処置後または障害の寛解中に投与できる。

【０１２１】

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、遺伝子療法、ウイルス治療、ＲＮＡ治療、骨髄移植、ナノ療法または腫瘍溶解剤)、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)または放射線手技または前記の任意の組み合わせの１以上と組み合わせて投与する。さらなる治療は、アジュバントまたはネオアジュバント治療の形であり得る。ある実施態様において、さらなる治療は、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、さらなる治療は、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、さらなる治療は、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。

【０１２２】

前記組み合わせとは別にまたはこれと組み合わせて、ここに記載する方法および組成物は、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、例えば、免疫チェックポイント分子の阻害剤)、ワクチン、例えば、治療的癌ワクチンまたは細胞免疫療法の他の形態の１以上を含むまたはそれと組み合わせて使用することができる。

【０１２３】

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

【０１２４】

ある実施態様において、ここに開示する組み合わせ、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせは、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を含むまたはそれと組み合わせて投与される。

【０１２５】

ある実施態様において、ここに開示する組み合わせ、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせは、共刺激性分子のモジュレーター、例えば、アゴニストを含むまたはそれと組み合わせて投与される。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。

【０１２６】

ある実施態様において、ここに開示する組み合わせ、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせは、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)分子の阻害剤を含むまたはそれと組み合わせて投与される。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またはＣＴＬＡ－４に結合する抗体また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)の処置のために、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。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)を併用するまたはしない抗ＣＴＬＡ－４抗体(例えば、イピリムマブ)での処置後に投与する。

【０１２７】

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

【０１２８】

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

【０１２９】

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、例えば、抗ＰＤ－１抗体分

子を含む組み合わせは、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)を含むまたはそれと組み合わせて投与される。

【０１３０】

他の実施態様において、ここに開示する組み合わせ、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせは、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抗体分子を含むまたはそれと組み合わせて投与される。他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ＣＥＡＣＡＭ－１阻害剤、例えば、抗ＣＥＡＣＡＭ－１抗体分子と組み合わせて投与される。他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ＣＥＡＣＡＭ－５阻害剤、例えば、抗ＣＥＡＣＡＭ－５抗体分子と組み合わせて投与される。

【０１３１】

ここに記載する抗体の組み合わせは、個々に、例えば、個々の抗体またはその抗原結合フラグメントとしてまたは、例えば、二特異的または三特異的抗体分子として結合して投与できる。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。

【０１３２】

他の実施態様において、ここに開示する組み合わせ、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせは、サイトカインを含むまたはそれと組み合わせて投与される。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抗体は、１、２、３またはそれ以上のサイトカインと、例えば、融合分子としてまたは別々の組成物として組み合わせて投与される。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)への第一結合特異性、第二標的(例えば、ＬＡＧ－３またはＴＩＭ－３)への第二結合特異性を有し、所望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またはその一部に結合している。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。

【０１３３】

ある実施態様において、ここに開示する組み合わせ、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせは、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)を含むまたはそれと組み合わせて投与される。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。

【０１３４】

ある実施態様において、ここに開示する組み合わせ、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせは、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))を含むまたはそれと組み合わせて、所望によりシクロホスファミドと組み合わせて投与される。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。

【０１３５】

他の実施態様において、ここに開示する組み合わせ、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせは、ワクチン、例えば、癌ワクチン(例えば、樹状細胞腎臓癌(ＤＣ－ＲＣＣ)ワクチン)を含むまたはそれと組み合わせて投与される。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、１以上のペプチド、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を、癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、腎臓癌、例えば、転移腎細胞癌(ＲＣＣ)または明細胞腎細胞癌(ＣＣＲＣＣ))の処置のために使用する。

【０１３６】

他の実施態様において、ここに開示する組み合わせ、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせは、アジュバントを含むまたはそれと組み合わせて投与される。

【０１３７】

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、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせは、化学療法および／または免疫療法を含むまたはそれと組み合わせて投与される。例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を、骨髄腫の処置に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(例えば、電子融合)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以上との組み合わせで使用できる。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を抗ＴＩＭ－３抗体と組み合わせて、骨髄腫、例えば、多発性骨髄腫の処置に使用する。

【０１３８】

ある実施態様において、ここに開示する組み合わせ、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせは、肺癌、例えば、非小細胞肺癌の処置のために化学療法を含むまたはそれと組み合わせて使用される。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、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共に使用する。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癌の患者)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。

【０１３９】

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、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせは、免疫ベースの戦略(例えば、インターロイキン－２またはインターフェロン－α)、ターゲティング剤(例えば、ＶＥＧＦに対するモノクローナル抗体などの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などの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)阻害剤、例えば、エベロリムスおよびテムシロリムスの１以上を含むまたはこれと組み合わせて使用する。このような組み合わせの何れも腎臓癌、例えば、腎細胞癌(ＲＣＣ)(例えば、明細胞腎細胞癌(ＣＣＲＣＣ)または非明細胞腎細胞癌(ｎｃｃＲＣＣ)または転移ＲＣＣまたは肝臓癌(例えば、肝細胞癌)の処置に使用できる。

【０１４０】

ある実施態様において、ここに開示する組み合わせ、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせは、ＭＥＫ阻害剤(例えば、ここに記載するＭＥＫ阻害剤)を含むまたはこれ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、本組み合わせで処置される癌は、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、中期または後期であり得る。

【０１４１】
他の実施態様において、ここに開示する組み合わせ、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせは、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)を含むまたはこれ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、本組み合わせで処置される癌は、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、中期または後期であり得る。

【０１４２】
他の実施態様において、ここに開示する組み合わせ、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせは、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)を含むまたはそれと共に投与される。

【０１４３】
他の実施態様において、ここに開示する組み合わせ、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせは、４－１ＢＢ受容体ターゲティング剤(例えば、４－１ＢＢ(ＣＤ－１３７)を介するシグナル伝達を刺激する抗体、例えば、ＰＦ－２５６６)を含むまたはそれと共に投与される。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受容体ターゲティング剤と組み合わせて投与する。

【０１４４】
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；放射線放射化合物；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、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て)に結合させ得る。例えば、抗体を、α－、β－またはγ－放射体またはβ－およびγ－放射体などの放射性同位体に結合できる。

【０１４５】
抗ＰＤ－１抗体分子および他の治療剤、手技もしくはモダリティ(例えば、ここに記載)のあらゆる組み合わせおよび順番が用いられ得る。抗体分子および／または他の治療剤、手技もしくはモダリティを、障害の活動期または疾患の寛解期もしくはあまり活動性でない時期に投与できる。抗体分子を、他の処置の前、該処置と同時、処置後または障害の寛解中に投与できる。

【０１４６】
さらなる組み合わせ治療
ある実施態様において、ここに開示する組み合わせの何れも、これとは別にまたはこれと組み合わせて、表７に記載する薬剤の１以上を含む。

【０１４７】
ある実施態様において、さらなる治療剤は、例えば、ここにおよび表７に記載のとおり、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)アポトーシス誘発剤、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)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)ＶＥＧＦ

Ｒ－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／または生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。

【０１４８】

ある実施態様において、さらなる治療剤は、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。

【０１４９】

他の実施態様において、さらなる治療剤は、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。

【０１５０】

他の実施態様において、さらなる治療剤は、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。

【０１５１】

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を伴うＮＳＣＬＣまたはＮＳＣＬＣ腺癌)または表７に挙げる刊行物に開示のものから選択される。

【０１５２】

バイオマーカー

他の態様において、ここに提供されるのは、対象(例えば、癌、例えば、ここに記載する癌を有する対象)における、ここに記載する治療(例えば、組み合わせ治療)の有効性を評価またはモニタリングする方法である。本方法は、治療に対する有効性の数値を取得することを含み、ここで、該数値は治療有効性の指標である。

【０１５３】

ある実施態様において、治療に対する有効性の数値は、次のものの１、２、３、４、５、６、７、８、９またはそれ以上(例えば、全て)の測定を含む。

(ｉ)腫瘍浸潤リンパ球(ＴＩＬ)表現型のパラメータ；
(ii)骨髄細胞集団のパラメータ；
(iii)表面発現マーカーのパラメータ；
(iv)免疫性応答バイオマーカーのパラメータ；
(ｖ)全身性サイトカイン調節のパラメータ；
(vi)循環遊離ＤＮＡ(ｃｆＤＮＡ)のパラメータ；
(vii)全身性免疫調節のパラメータ；
(viii)マイクロバイオームのパラメータ；
(ix)循環免疫細胞の活性化マーカーのパラメータ；または
(ｘ)循環サイトカインのパラメータ。

【０１５４】

ある実施態様において、ＴＩＬ表現型のパラメータは、対象、例えば、対象からのサンプル(例えば、腫瘍サンプル)における、ＴＩＬ計数用ヘマトキシリン・エオシン(Ｈ＆Ｅ)染色、ＣＤ８、ＦＯＸＰ３、ＣＤ４またはＣＤ３の１、２、３、４またはそれ以上(例え

ば、全て)のレベルまたは活性を含む。
【０１５５】
ある実施態様において、骨髄細胞集団のパラメータは、対象、例えば、対象からのサンプル(例えば、腫瘍サンプル)におけるＣＤ６８またはＣＤ１６３の一方または両方のレベルまたは活性を含む。
【０１５６】
ある実施態様において、表面発現マーカーのパラメータは、対象、例えば、対象からのサンプル(例えば、腫瘍サンプル)におけるＰＤ－Ｌ１、ＬＡＧ－３またはＴＩＭ－３の１、２またはそれ以上(例えば、全て)のレベルまたは活性を含む。
【０１５７】
ある実施態様において、免疫性応答バイオマーカーのパラメータは、対象、例えば、対象からのサンプル(例えば、腫瘍サンプル)における１以上の核酸ベースのマーカーのレベルまたは配列を含む。
【０１５８】
ある実施態様において、全身性サイトカイン調節のパラメータは、対象、例えば、対象からのサンプル(例えば、血液サンプル、例えば、血漿サンプル)における、ＩＬ－１８、ＩＦＮ－γ、ＩＴＡＣ(ＣＸＣＬ１１)、ＩＬ－６、ＩＬ－１０、ＩＬ－４、ＩＬ－１７、ＩＬ－１５またはＴＧＦ－ベータの１、２、３、４、５、６、７、８またはそれ以上(例えば、全て)のレベルまたは活性を含む。
【０１５９】
ある実施態様において、ｃｆＤＮＡのパラメータは、対象、例えば、対象からのサンプル(例えば、血液サンプル、例えば、血漿サンプル)における、１以上の循環腫瘍ＤＮＡ(ｃｆＤＮＡ)分子の配列またはレベルを含む。
【０１６０】
ある実施態様において、全身性免疫調節のパラメータは、対象、例えば、対象からのサンプル(例えば、血液サンプル、例えば、ＰＢＭＣサンプル)における活性化免疫細胞、例えば、ＣＤ３発現細胞、ＣＤ８発現細胞または両方の表現型特徴付けを含む。
【０１６１】
ある実施態様において、マイクロバイオームのパラメータは、対象、例えば、対象からのサンプル(例えば、便サンプル)におけるマイクロバイオームの１以上の遺伝子の配列または発現レベルを含む。
【０１６２】
ある実施態様において、循環免疫細胞の活性化マーカーのパラメータは、サンプル(例えば、血液サンプル、例えば、血漿サンプル)における循環ＣＤ８＋、ＨＬＡ－ＤＲ＋Ｋｉ６７＋、Ｔ細胞、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－１８またはＣＸＣＬ１１(ＩＦＮ－γ誘発ＣＣＫ)発現細胞の１、２、３、４、５またはそれ以上(例えば、全て)のレベルまたは活性を含む。
【０１６３】
ある実施態様において、循環サイトカインのパラメータは、対象、例えば、対象からのサンプル(例えば、血液サンプル、例えば、血漿サンプル)におけるＩＬ－６のレベルまたは活性を含む。
【０１６４】
ここに開示する方法の何れかのある実施態様において、治療は、
(ａ)免疫チェックポイント分子の阻害剤、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)；および
(ｂ)
(ｉ)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)または米国特許８,５５２,００３号に開示の化合物；

(ii)ｍＴＯＲ阻害剤、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；
(iii)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；
(iv)ＩＬ－１β阻害剤、カナキヌマブまたはＰＣＴ公開ＷＯ２００２／１６４３６号に開示の化合物；
(ｖ)ＩＬ－１７阻害剤、ＣＪＭ１１２またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／１２２６１３号に開示の化合物；
(vi)ＭＥＫ阻害剤またはトラメチニブ；または
(vii)ＥＧＦＲ阻害因子、(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
の１以上(例えば、２、３、４またはそれ以上)
の組み合わせを含む。

【０１６５】
ここに開示する方法の何れかのある実施態様において、(ｉ)～(ｘ)の１以上の測定値を、対象から得たサンプルから得る。ある実施態様において、サンプルは、腫瘍サンプル、血液サンプル(例えば、血漿サンプルまたはＰＢＭＣサンプル)または糞便サンプルから選択される。

【０１６６】
ここに開示する方法の何れかのある実施態様において、対象は、治療、例えば、組み合わせ治療を受ける前、途中または後に評価される。

【０１６７】
ここに開示する方法の何れかのある実施態様において、(ｉ)～(ｘ)の１以上の測定値は、遺伝子発現、フローサイトメトリーまたはタンパク質発現の１以上のプロファイルを評価する。

【０１６８】
ここに開示する方法の何れかのある実施態様において、対象またはサンプルにおける、循環ＣＤ８＋、ＨＬＡ－ＤＲ＋Ｋｉ６７＋、Ｔ細胞、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－１８またはＣＸＣＬ１１(ＩＦＮ－γ誘発ＣＣＫ)発現細胞の１、２、３、４、５またはそれ以上(例えば、全て)のレベルまたは活性の増加の存在および／またはＩＬ－６のレベルまたは活性の低下の存在は、治療有効性の正の予測因子である。

【０１６９】
ここに開示する方法とは別にまたはこれと組み合わせて、該数値に応答して、
(ｉ)対象に治療(例えば、組み合わせ治療)を投与；
(ii)治療(例えば、組み合わせ治療)の用量を変更して投与；
(iii)治療(例えば、組み合わせ治療)のスケジュールまたは時間推移を変更；
(iv)対象に付加的薬剤(例えば、ここに記載する治療剤)を治療(例えば、組み合わせ治療)と組み合わせて投与；または
(ｖ)対象に別の治療(例えば、ここに記載する治療)を投与
の１、２、３、４またはそれ以上(例えば、全て)を実施する。

【０１７０】
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、癌細胞および所望によりＴＩＬなどの免疫細胞を含む対象のサンプル)における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およびＩＦＮ－γの１、２または全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。本方法は、さらに、ＰＤ－Ｌ１、ＣＤ８および／またはＩＦＮ－γ値を参照値、例えば、対照値と比較することを含み得る。ＰＤ－Ｌ１、ＣＤ８および／またはＩＦＮ－γ値が参照値、例えば、対

照値より大きいならば、対象に、治療有効量のここに記載する組み合わせ(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体を含む組み合わせ)を、所望により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乳癌などの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。

【０１７１】

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の存在について試験し、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値が対照値より大きいならば、対象に、治療有効量のここに記載する組み合わせ(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体を含む組み合わせ)を、所望により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、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)などのここに記載する癌であり得る。

【０１７２】

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の指示を含む、診断用または治療用キットに関する。

【０１７３】

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、その全体を引用により本明細書に包含させる。

【０１７４】

本発明の他の特色、目的および利点は、明細書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】

【０１７５】

【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示す。上部および下部配列は、２つの独立した分析に由来した。Kabatナンバリングに基づく軽鎖および重鎖ＣＤＲ配列に下線を引く。Chothiaナンバリングに基づく軽重鎖ＣＤＲ配列は、太斜体で示す。軽鎖配列の１０２位の不対Ｃｙｓ残基は四角で囲む。配列は、出現順で、それぞれ配列番号８、２２８、１６および２２９に開示される。

【０１７６】

【図２Ａ】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配列に下線を引く。Chothiaナンバリングに基づく軽重鎖ＣＤＲ配列は、太斜体で示す。“－”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に開示される。

【０１７７】

【図２Ｂ】図２Ｂは、マウスκ　Ｊ２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示す。“－”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に開示される。

【０１７８】

【図３】図３Ａ～３Ｂは、蛍光標識マウス抗ＰＤ－１　ｍＡｂ　ＢＡＰ０４９(Ｍｕ　ｍＡｂ)とＢＡＰ０４９の３キメラバージョン(Ｃｈｉ　ｍＡｂ)の競合結合を示す。実験を２回行い、結果をそれぞれ図３Ａおよび３Ｂに示す。３つのキメラ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。Ｃ

ｈｉ　ｍＡｂ(Ｃｙｓ)、Ｃｈｉ　ｍＡｂ(Ｔｙｒ)およびＣｈｉ　ｍＡｂ(Ｓｅｒ)は、それぞれＢＡＰ０４９－ｃｈｉ、ＢＡＰ０４９－ｃｈｉ－ＹおよびＢＡＰ０４９－ｃｈｉ－Ｓとしても知られる。

【０１７９】

【図４】図４は、１６ヒト化ＢＡＰ０４９クローン(ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１～ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６)のＦＡＣＳ結合解析の結果を示す棒グラフである。抗体濃度は、左から右の棒に向かって各試験したｍＡｂについて２００ng／ml、１００ng／ml、５０ng／ml、２５ng／mlおよび１２.５ng／mlである。

【０１８０】

【図５】図５は、ヒト化ＢＡＰ０４９クローンの構造解析を示す(ａ、ｂ、ｃ、ｄおよびｅは、異なるタイプのフレームワーク領域配列を示す)。サンプル中のｍＡｂの濃度も示す。

【０１８１】

【図６】図６Ａ～６Ｂは、一定濃度のＡｌｅｘａ　４８８標識マウスｍＡｂ　ＢＡＰ０４９、連続希釈の試験抗体および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回行い、結果をそれぞれ図６Ａおよび６Ｂに示す。

【０１８２】

【図７】図７は、ＦＡＣＳデータ、競合結合および構造解析に基づくヒト化ＢＡＰ０４９クローンのランキングを記載する。サンプル中のｍＡｂの濃度も示す。

【０１８３】

【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示す。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も解析に含んだ。

【０１８４】

【図９】図９Ａ～９Ｂは、１６ヒト化ＢＡＰ０４９クローンおよびＢＡＰ０４９キメラ(ＢＡＰ０４９－ｃｈｉ)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、配列全てを示す(それぞれ、出現順で、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示す(それぞれ、出現順で、配列番号２２、３８、３８、３８、３８、３８、３８、３８、３８、３８、５０、５０、５０、５０、８２、８２および８６)。

【０１８５】

【図１０】図１０Ａから１０Ｂは、１６ヒト化ＢＡＰ０４９クローンおよびＢＡＰ０４９キメラ(ＢＡＰ０４９－ｃｈｉ)の軽鎖可変ドメイン配列のアラインメントを示す。図１０Ａにおいて、配列全てを示す(それぞれ、出現順で、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示す(それぞれ、出現順で、配列番号２４、６６、６６、６６、６６、７０、７０、７０、５８、６２、７８、７４、４６、４６、４２、５４および５４)。

【０１８６】

【図１１】図１１は、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ここに開示する組み合わせ治療により標的化される免疫抑制経路を概説する模式図である。

【０１８７】

【図１２】図１２は、同じ用量の例示的抗ＰＤ－１抗体分子を受けている種々の体重の患者にわたる予測$C_{トラフ}$(C_{min})濃度を示す。体重に対する２レジメン抗のＰＤ－１抗

体分子の均一／固定投与後の予測平均定常状態$C_{トラフ}$の比較を示す。
【０１８８】
【図１３】図１３は、モデル予測(集団または個体基準)C_{min}濃度に対する観察値を示す。
【０１８９】
【図１４】図１４Ａ～１４Ｂは、薬物動態解析に使用したモデルの蓄積、経時変化および対象内変動性を示す。影付き部分は、９０％予測区間を示し、黒線は各時点での予測の中央を示し、黒点は観察される薬物動態データを示す。
【０１９０】
【図１５】図１５は、抗ＰＤ－１抗体、化合物Ａ２１または抗ＰＤ－１抗体と化合物Ａ２１の組み合わせで処置後のＭＣ３８細胞をインプラントされたマウスのパーセント生存を示す。
【０１９１】
【図１６Ａ】図１６Ａは、媒体、抗マウスＰＤ－１抗体(１０mg／kg　IV　ＱＷを４回)、パノビノスタット(化合物Ａ１９、１０mg／kg　ＱＯＤを５回)またはパノビノスタットと抗マウスＰＤ－１抗体の組み合わせで処置した群あたり１０動物の体重を示す。
【０１９２】
【図１６Ｂ】図１６Ｂは、媒体対照、抗マウスＰＤ－１抗体、パノビノスタット(化合物Ａ１９)またはパノビノスタットと抗マウスＰＤ－１抗体の組み合わせで処置した個々の腫瘍の応答を示す。
【０１９３】
【図１７】図１７は、化合物Ａ４０、イブルチニブ、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、化合物Ａ４０と抗ＰＤ－Ｌ１抗体の組み合わせまたはイブルチニブと抗ＰＤ－Ｌ１抗体の組み合わせ(抗ＰＤ－Ｌ１はａＰＤ－Ｌ１として示す)で処置後のＡ２０リンパ腫同種移植片担持マウスのパーセント生存を示す。
【０１９４】
【図１８】図１８は、化合物Ａ４０、イブルチニブ、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、化合物Ａ４０と抗ＰＤ－Ｌ１抗体の組み合わせまたはイブルチニブと抗ＰＤ－Ｌ１抗体の組み合わせ(抗ＰＤ－Ｌ１はａＰＤ－Ｌ１として示す)で処置後のＡ２０リンパ腫同種移植片担持マウスにおける平均腫瘍体積を示す。
【０１９５】
【図１９】図１９は、進行型固形腫瘍の患者における例示的抗ＰＤ－１抗体分子のファースト・イン・ヒューマンフェーズＩ／II治験の治験設計を示す。＊少なくとも２１患者がＭＴＤの規定のために必要であった。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、その後は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。ｉｒＲＣ、固形腫瘍の免疫関連応答評価基準；ＭＴＤ、最大耐量；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。
【０１９６】
【図２０】図２０は、フェーズＩ／II治験における抗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の経時的標的病変パーセント変化を示す。患者を、次の投与スケジュールで処置した。１mg／kg　ｑ２ｗ、３mg／kg　ｑ２ｗ、１０mg／kg　ｑ２ｗ、３mg／kg　ｑ４ｗまたは５mg／kg　ｑ４ｗ(図に、線の例を投与スケジュールと共に示す)。
【０１９７】
【図２１】図２１Ａ～２１Ｃは、フェーズＩ／II治験におけ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ＣＤ８＋　Ｔリンパ球の腫瘍評価および免疫組織化学的検出を、抗ＰＤ－１抗体分子に対する臨床的応答と共に示す。
【０１９８】
【図２１Ａ】図２１Ａは、患者における応答を示すＣＴ走査画像を示す。左パネルは、抗体処置前の肝転移を示す。中央パネルは、第一再病期診断における肝臓の偽増悪(示して

いない肺病変の顕著な縮小を伴う)を示す。右パネルは、第二再病期診断における全病変の応答を示す。

【０１９９】

【図２１Ｂ】図２１Ｂ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。

【０２００】

【図２１Ｃ】図２１Ｃは、患者からサイクル２、１日目の間に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示す。ＢＬ、ベースライン；Ｃ２Ｄ１、サイクル２、１日目。

【０２０１】

【図２２Ａ】図２２Ａは、抗ＰＤ－１抗体、化合物Ａ１５(週に１回または連日)または抗ＰＤ－１抗体と化合物Ａ１５の組み合わせ(週に１回または連日)で処置後のＭＣ３８細胞をインプラントされたマウスのパーセント生存を示す。

【０２０２】

【図２２Ｂ】図２２Ｂは、抗ＰＤ－１抗体、化合物Ａ１５(連日)または抗ＰＤ－１抗体と化合物Ａ１５の組み合わせ(連日)で処置後のＭＣ３８細胞をインプラントされたマウスの平均腫瘍体積を示す。

【０２０３】

【図２２Ｃ】図２２Ｃは、抗ＰＤ－１抗体、化合物Ａ１５(週に１回)または抗ＰＤ－１抗体と化合物Ａ１５の組み合わせ(週に１回)で処置後のＭＣ３８細胞をインプラントされたマウスの平均腫瘍体積を示す。

【０２０４】

【図２３】図２３は、抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子と抗ＰＤ－１抗体の組み合わせで処置した動物で観察された終点までの経時的増強を示す。

【０２０５】

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ｍＡｂｓ　ＢＡＰ０４９－ｃｈｉおよびＢＡＰ０４９－ｃｈｉ－Ｙおよびヒト化ｍＡｂｓ　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がこの表に示される。

【０２０６】

表２は、ヒト化ｍＡｂｓ　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。

【０２０７】

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。

【０２０８】

表４は、ヒト化ｍＡｂｓ　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。

【０２０９】

表５は、均一投与スケジュールに基づくＰＫパラメータ例を示す。

【０２１０】

表６は、抗原提示組み合わせ(カテゴリーＡ)、エフェクター細胞組み合わせ(カテゴリーＢ)および抗腫瘍免疫抑制組み合わせ(カテゴリーＣ)からの治療剤の例示的一覧を示す。

【０２１１】

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を示す。表７は、左から右の順で、次の第二治療剤の化合物命名、化合物構造および該化合物を開示する特許公報を提供する。

【０２１２】

表８は、例えば、ここに記載する治療有効性(例えば、組み合わせ治療)の評価のための、バイオマーカーおよびサンプルコレクションの例を示す。

【０２１３】

表９は、フェーズＩ／II治験の目標およびエンドポイントの概要である。

【０２１４】

表１０は、フェーズＩ／II治験における患者人口動態および特徴の概要である。

【０２１５】

表１１は、フェーズＩ／II治験における患者性質を示す。

【０２１６】

表１２は、フェーズＩ／II治験における治験薬物相関に係わらず有害事象を示す(患者の≧２０％で生じるあらゆるグレード－安全性セット)。

【０２１７】

表１３は、最良総合効果を示す(治験医のＲＥＣＩＳＴ　ｖ１.１基準を使用した疾患状態の評価に基づく)。

【発明を実施するための形態】

【０２１８】

詳細な記載

ここに開示するのは、少なくとも一部、高親和性および特異性でプログラム死１(ＰＤ－１)に結合する抗体分子(例えば、ヒト化抗体分子)である。該抗体分子をコードする核酸分子、発現ベクター、宿主細胞および該抗体分子の製造方法も提供される。該抗体分子を含む医薬組成物および投与製剤も提供される。ここに開示する抗ＰＤ－１抗体分子を、癌性障害(例えば、固形および軟組織腫瘍)ならびに感染症(例えば、慢性感染性障害または敗血症)などの障害の処置、予防および／または診断に(単独でまたは他の薬剤もしくは治療モダリティと組み合わせて)使用できる。それ故に、ＰＤ－１を検出するための組成物および方法ならびに該抗ＰＤ－１抗体分子を使用する、癌および／または感染症を含む種々の障害を処置する方法がここに開示される。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を均一または固定用量で投与または使用する。

【０２１９】

またここに開示されるのは、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、リンパ節における、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／または動員)または(iii)腫瘍免疫抑制を低減する薬剤(例えば、Ｔ細胞浸潤および腫瘍細胞死増加)の(ｉ)～(iii)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。理論に拘束されることを意図しないが、抗腫瘍免疫を増強する治療手段は、免疫応答が免疫応答、例えば、抗腫瘍免疫応答の１以上の段階での複数成分をターゲティングすることにより最適化されたとき、より効率的に作用すると考えられる。これらの段階の各々は、図２１に模式的に示す。例えば、樹状細胞の活性化をもたらす手段と細胞性および液性免疫を増強する手段の組み合わせは、より効果的なおよび／または延長した治療応答をもたらし得る。

【０２２０】

さらなる用語は下におよび本明細書をとおして定義する。

ここで使用する単数表現は、文法的対象の１または１超(例えば、少なくとも１)を意味する。

【０２２１】
用語“または”は、文脈から明らかに他の解釈がされない限り、用語“および／または”を意味し、それと相互交換可能に使用される。
【０２２２】
“約”および“およそ”は、一般に測定の性質または精度を考慮して、測定される量の許容される誤差の程度を意味する。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(％)内、一般に、１０％内、より一般に、５％内である。
【０２２３】
“組み合わせ”または“と組み合わせて”により、これら治療または治療剤が同時に適用および／または共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を意図しないが、送達の方法はここに記載する範囲内である。組み合わせ中の治療剤は、１以上の他のさらなる治療または治療剤と同時に、前にまたは後に投与できる。治療剤または治療プロトコールを任意の順番で投与し得る。一般に、各薬剤は、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される。この組み合わせで使用されるさらなる治療剤を、単一組成物として投与しても、個々の組成物として個別に投与してもよいことはさらに認識される。一般に、組み合わせにおいて使用されるさらなる治療剤は、それらを個々に使用するレベルを超えないレベルで使用されることが予測される。ある実施態様において、組み合わせにおいて使用されるレベルは、個々に使用されるより低い。
【０２２４】
ある実施態様において、さらなる治療剤を、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、増殖阻害を達成するの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するとき、第二治療剤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、増殖阻害を達成するの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したとき、第一治療剤を個別に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、増殖阻害を達成するのに必要な第二治療剤の濃度は、単剤療法としての第二治療剤の治療用量より低い、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、増殖阻害を達成するのに必要な第一治療剤の濃度は、単剤療法としての第一治療剤の治療用量より低い、例えば、１０～２０％、２０～３０％、３０～４０％、４０～５０％、５０～６０％、６０～７０％、７０～８０％または８０～９０％低い。
【０２２５】
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因子のあるパラメータ、例えば、活性の低減を含む。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。
【０２２６】
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、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。
【０２２７】
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をいう。“抗癌効果”は、本ペプチド、ポリヌクレオチド、細胞および抗体が、そもそも癌発生を予防する能力によっても顕在化され得る。

【０２２８】
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って顕在化され得る、生物学的効果をいう。
【０２２９】
用語“癌”は、異常細胞の迅速かつ制御されない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。種々の癌の例はここに記載され、乳癌、前立腺癌、卵巣癌、子宮頸癌、皮膚癌、膵臓癌、結腸直腸癌、腎臓癌、肝臓癌、脳腫瘍、リンパ腫、白血病、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”はここでは相互交換可能に使用し、例えば、両方の用語は、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の癌および腫瘍を含む。
【０２３０】
用語“抗原提示細胞”または“ＡＰＣ”は、主要組織適合複合体(ＭＨＣ)と複合体化した外来抗原を表面に提示する、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、Ｔ細胞受容体(ＴＣＲ)を利用してこれらの複合体を認識し得る。ＡＰＣは抗原を処理し、それらをＴ細胞に提示させる。
【０２３１】
用語“共刺激性分子”は、共刺激性リガンドと特異的に結合し、それにより、Ｔ細胞による増殖のような、しかしこれらに限定されない共刺激性応答を仲介する、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れら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。
【０２３２】
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。
【０２３３】
ここで使用する“免疫エフェクター”または“エフェクター”の“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、標的細胞の死滅を促進するまたは成長または増殖を阻害する、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は免疫エフェクター機能または応答の例である。

【０２３４】

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

【０２３５】

ここで使用する、用語“処置する”および“処置”は、１以上の治療の投与に起因する、障害、例えば、増殖性障害の進行、重症度および／または持続時間の低減または改善または該障害の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。具体的実施態様において、用語“処置する”および“処置”は、必ずしも患者が認識できるものではない、腫瘍の増殖などの増殖性障害の少なくとも一つの測定可能な身体パラメータの改善をいう。他の実施態様において、用語“処置する”および“処置”は、身体的に、例えば、認識できる症状の安定化により、生理学的に、例えば、身体パラメータの安定化により、または両方により、増殖性障害の進行を阻止することをいう。他の実施態様において、用語“処置する”および“処置”は、腫瘍サイズまたは癌細胞数の低減または安定化をいう。

【０２３６】

本発明の組成物および方法は、特定した配列またはそれと実質的に同一もしくは類似する配列を有するポリペプチドおよび核酸、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包含する。アミノ酸配列の場合、用語“実質的に同一”は、第一および第二アミノ酸配列が共通の構造ドメインおよび／または共通の機能的活性を有し得るように、第二アミノ酸配列とｉ)同一またはii)整列アミノ酸残基の保存的置換である十分かつ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ここで使用する。例えば、対照配列、例えば、ここに提供され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。

【０２３７】

ヌクレオチド配列の場合、用語“実質的に同一”は、第一および第二ヌクレオチド配列が、共通の機能的活性を有するポリペプチドをコードするまたは共通の構造ポリペプチドドメインまたは共通の機能的ポリペプチド活性をコードするように、第二核酸配列における整列ヌクレオチドと十分かつ最小数のヌクレオチドを含む、第一核酸配列をいうためにここで使用する。例えば、対照配列、例えば、ここに提供される配列と、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。

【０２３８】

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アミノ酸配列を有するかまたは実質的に同一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。

【０２３９】

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する)の計算は、次のとおり実施する。

【０２４０】

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、配列を、最適比較目的のために整列させる(例えば、最適アラインメントのために、ギャップを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、比較目的での対照配列整列の長さは、対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％、さらにより好ましくは少なくとも７０％、８０％、９０％、１００％である。対応するアミノ酸位置またはヌクレオチド位置でのアミノ酸残基またはヌクレオチ

ドを、次いで、比較する。第一配列におけるある位置が、第二配列における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”と等価である)。

【０２４１】

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することが必要であったギャップ数および各ギャップの長さを考慮して、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。

【０２４２】

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、達成され得る。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(www.gcg.comで利用可能)におけるＧＡＰプログラムに組み込まれた、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加重１６、１４、１２、１０、８、６または４および長さ加重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(www.gcg.comで利用可能)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加重４０、５０、６０、７０または８０および長さ加重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、ギャップ伸張ペナルティ４およびフレームシフトギャップペナルティ５のＢｌｏｓｓｕｍ　６２スコアリングマトリクスである。

【０２４３】

２アミノ酸またはヌクレオチド配列間のパーセント同一性は、ＡＬＩＧＮプログラム(バージョン２.０)に組み込まれているE. Meyers and W. Miller ((1989) CABIOS, 4:11-17)のアルゴリズムを使用して、ＰＡＭ１２０加重残基表、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。

【０２４４】

ここに記載する核酸およびタンパク質配列を、“クエリー配列”として使用して、公的データベースに対するサーチを実施し、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ことができる。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(バージョン２.０)を使用して、実施できる。ＢＬＡＳＴヌクレオチドサーチを、ＮＢＬＡＳＴプログラムを用いて、スコア＝１００、ワード長＝１２で実施して、本発明の核酸(配列番号１)分子に相同なヌクレオチド配列を得ることができる。ＢＬＡＳＴタンパク質サーチを、ＸＢＬＡＳＴプログラムを使用して、スコア＝５０、ワード長＝３で実施して、本発明のタンパク質分子に相同なアミノ酸配列を得ることができる。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、実施できる。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が用いられ得る。www.ncbi.nlm.nih.gov参照。

【０２４５】

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極めて高ストリンジェンシー条件下ハイブリダイズ”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の実施のための手引きは、引用により本明細書に包含させる、Current Protocols in 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当該参考文献に記載されており、何れも用いられ得る。ここに記載する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は、６×塩化ナトリウム／クエン酸ナトリウム(ＳＳＣ)を約４５℃、続いて０

.２×ＳＳＣ、０.１％ＳＤＳで少なくとも５０℃で２回洗浄(洗浄の温度は、低ストリンジェンシー条件に関して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で約４５℃、続いて０.２×ＳＳＣ、０.１％ＳＤＳで６０℃で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で約４５℃、続いて０.２×ＳＳＣ、０.１％ＳＤＳで６５℃で１以上の洗浄；および好ましくは４)極めて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で６５℃、続いて０.２×ＳＳＣ、１％ＳＤＳで６５℃で１以上の洗浄である。極めて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ものである。

【０２４６】

本発明の分子は、機能に実質的に影響しない、付加的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。

【０２４７】

用語“アミノ酸”は、天然であれ、合成であれ、アミノ官能性および酸官能性の両方を有し、天然に存在するアミノ酸のポリマーに取り込まれ得る、全分子を包含することを意図する。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および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－光学異性体の両方およびペプチド模倣体を含む。

【０２４８】

“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ているものである。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)、非電荷極性側鎖(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。

【０２４９】

用語“ポリペプチド”、“ペプチド”および“タンパク質”(一本鎖であるならば)はここでは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鎖でもよく、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、脂質付加、アセチル化、リン酸化または標識要素とのコンジュゲーションなどの何らか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供給源から単離でき、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できまたは合成法による生成物であり得る。

【０２５０】

用語“核酸”、“核酸配列”、“ヌクレオチド配列”、“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、コード鎖または非コード(アンチセンス)鎖であり得る。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などの修飾ヌクレオチドを含み得る。ヌクレオチドの配列は、非ヌクレオチド要素で中断され得る。ポリヌクレオチドは、標識要素とのコンジュゲーションによるなど、重合化後さらに修飾され得る。核酸は、組み換えポリヌクレオチドまたはゲノム、ｃＤＮＡ、半合成または、天然に生じないかもしくは非天然配列で他のポリヌクレオチドと結合する合成起源のポリヌクレオチドであってよい。

【０２５１】

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、天然での環境)から取出された物質をいう。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、人的介入により、天然系で併存する物質の一部または全てから分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り、かつ／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得て、そして、このようなベクターまたは組成物が天然に存在している環境の一部ではないので、矢張り単離されている。

【０２５２】

本発明の種々の態様を下にさらに説明する。付加的定義を明細書をとおして示す。

【０２５３】

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

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の例を、ここに提供する。

【０２５４】

【表１】

表６：カテゴリー(A)~(C)の治療剤の一覧

	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阻害因子	ＩＡＰ阻害剤	ＴＩＭ－３阻害剤
５	ｃ－ＭＥＴ阻害剤	ＥＧＦＲ阻害因子	ＧＩＴＲ阻害剤
６	ＴＧＦ－β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	スキャフォールドワクチン	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阻害因子
１６			ＩＬ－１５アゴニスト
１７			抗ＴＧＦ－β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

【０２５５】

ある実施態様において、本発明の組み合わせは、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、A9B8C13、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。

【０２５６】

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、直鎖状または立体構造エピトープ(例えば、ここに記載するエピトープ)に特異的に結合する。

【０２５７】

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フラグメント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含み、ここで、該複数の中の第一免疫グロブリン可変ドメイン配列は、第一エ

ピトープに対する結合特異性を有し、該複数の中の第二免疫グロブリン可変ドメイン配列は、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を超えない抗原に対する特異性を有する。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。

【０２５８】

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。

【０２５９】

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、該複数の中の第一免疫グロブリン可変ドメイン配列は第一エピトープに対する結合特異性を有し、該複数の中の第二免疫グロブリン可変ドメイン配列は、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)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)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。

【０２６０】

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を超えない抗原に対する特異性を有する。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)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)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ならびに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に位置する。

【０２６１】

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)を含む。ある実施態様において、抗体分子は、重鎖および軽鎖を

含むまたはこれらからなる(半抗体として称する)。他の例において、抗体分子は、２個の重(Ｈ)鎖可変ドメイン配列および２個の軽(Ｌ)鎖可変ドメイン配列を含み、それにより２個の抗原結合部位、例えば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)抗体を形成し、これは、抗体全体の修飾によりまたは組み換えＤＮＡテクノロジーを使用してデノボで合成されるものであり得る。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と選択的に結合する能力を保持する。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あらゆるクラスおよび抗体のあらゆるサブクラス(例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３およびＩｇＧ４)に由来し得る。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、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、例えば、カッパまたはラムダから選択される、軽鎖も有し得る。用語“免疫グロブリン”(Ｉｇ)は、ここでは用語“抗体”と交換可能に使用する。

【０２６２】

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ドメインからなる単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結合した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)ラクダ科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; and Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883参照)、(viii)単一ドメイン抗体を含む。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られ、これらフラグメントを、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。

【０２６３】

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。抗体の定常領域を、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。

【０２６４】

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スキャフォールドを含むが、これらに限定されない。単一ドメイン抗体は、あらゆる当分野でのまたはあらゆる将来的な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任意の種由来であり得る。本発明の他の態様によると、単一ドメイン抗体は、天然に存在する軽鎖を欠く重鎖抗体として知られ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号に開示される。明確性の理由のため、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ＶＨＨまたはナノボディとして知られ、４鎖免疫グロブリンの慣用のＶＨと区別する。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で生じる抗体に由来し得る。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。

【０２６５】

ＶＨおよびＶＬ領域は、“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散在する、“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。

【０２６６】

フレームワーク領域およびＣＤＲの範囲は、多数の方法により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)。

【０２６７】

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提供する、抗体可変領域内のアミノ酸の配列をいう。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。

【０２６８】

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、多数の周知スキームの何れかを使用して、決定できる。ここで使用する、“Chothia”番号スキームにより定義されたＣＤＲは、“超可変ループ”と称されることもある。

【０２６９】

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)と番号付けられ、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)と番号付けられる。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)と番号付けられ、ＶＬにおけるアミノ酸残基は２６～３２(ＬＣＤＲ１)、５０～５２(ＬＣＤＲ２)および９１～９６(ＬＣＤＲ３)と番号付けられる。KabatおよびChothia両方のＣＤＲ定義を合わせることにより、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)およびヒト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。

【０２７０】

一般に、具体的に示さない限り、抗ＰＤ－１抗体分子は、例えば、表１に記載する、１以上のKabat　ＣＤＲおよび／またはChothia超可変ループの任意の組み合わせを含み得る。ある実施態様において、次の定義を、表１に記載する抗ＰＤ－１抗体分子について記載する。KabatおよびChothia両方の組み合わせたＣＤＲ定義によるＨＣＤＲ１ならびにKabatのＣＤＲ定義によるＨＣＣＤＲ２～３およびＬＣＣＤＲ１～３。全定義下、各ＶＨおよびＶＬは、一般に３ＣＤＲおよび４ＦＲを含み、アミノ末端からカルボキシ末端方向で、次の順番で配置されるＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３、ＦＲ４。

【０２７１】

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全てまたは一部を含み得る。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、または該タンパク質構造の形成と適合性である他の改変を含み得る。

【０２７２】

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と結合する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ポリペプチドと結合する界面を形成する、(少なくとも４アミノ酸またはアミノ酸模倣体の)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。

【０２７３】

用語“競合”または“交差競合”はここでは相互交換可能に使用し、抗体分子が抗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能力をいう。結合の妨害は、直接的または間接的(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)であり得る。ある抗体分子が他の抗体分子の標的への結合を妨害する能力の程度、ゆえに、競合と言えるか否かは、競合結合アッセイ、例えば、ＦＡＣＳアッセイ、ＥＬＩＳＡまたはＢＩＡＣＯＲＥ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％またはそれ以上低減されるならば、第二抗ＰＤ－１抗体分子の標的への結合と競合すると言える。

【０２７４】

ここで使用する用語“モノクローナル抗体”、“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対する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)。

【０２７５】

“有効ヒト”タンパク質は、中和抗体応答、例えば、ヒト抗マウス抗体(ＨＡＭＡ)応答を誘発しないタンパク質である。ＨＡＭＡは、例えば、慢性または再発性疾患状態の処置において、例えば、抗体分子を反復投与するならば、多くの状況で問題となり得る。ＨＡＭＡ応答は、血清の抗体クリアランスおよびまたアレルギー反応の可能性により(例えば、LoBuglio et al., Hybridoma, 5:5117-5123 (1986)参照)により、反復抗体投与を無効とする可能性がある(例えば、Saleh et al., Cancer Immunol. Immunother., 32:180-190 (1990)参照)。

【０２７６】

抗体分子はポリクローナルまたはモノクローナル抗体であり得る。他の実施態様において、抗体は組み換え的に産生でき、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できる。

【０２７７】

抗体を産生する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、Ladner et al. 米国特許５,２２３,４０９号；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号；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 Antibody 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に記載のとおり。これらの内容は引用により本明細書に包含させる)。

【０２７８】

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ために遺伝子操作されているマウスで産生される抗体)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。

【０２７９】

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由来の脾細胞を使用して、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、ハイブリドーマを産生する(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)。

【０２８０】

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れるものであり得る。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が修飾されて、ヒトにおける抗原性を低減するために修飾された抗体は、本発明の範囲内である。

【０２８１】

キメラ抗体は、当分野で知られる組み換えＤＮＡ技術により産生され得る(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)。

【０２８２】

ヒト化またはＣＤＲ移植抗体は、ドナーＣＤＲに置き換えられた、少なくとも１または２の、しかし一般に全３のレシピエントＣＤＲ(重およびまたは軽免疫グロブリン鎖の)を有する。抗体は、非ヒトＣＤＲの少なくとも一部で置き換えられていてよくまたはＣＤＲの一部のみが非ヒトＣＤＲで置き換えられていてよい。ヒト化抗体のＰＤ－１への結合に必要なＣＤＲの数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”と称され、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”と称される。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％またはそれ以上、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。

【０２８３】

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で最も高頻度で現れるアミノ酸(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)。タンパク質の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に最も高頻度で現れるアミノ酸により占拠される。２アミノ酸が同等頻度で現れるならば、何れもコンセンサス配列に含まれ得る。“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。

【０２８４】

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、Morrison, S. L., 1985, Science 229:1202-1207、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。これら全ての内容を、引用により本明細書に包含させる)。

【０２８５】

ヒト化またはＣＤＲ移植抗体を、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１、２または全てのＣＤＲ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明示的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。Winterは、本発明のヒト化抗体の産生に使用され得る、ＣＤＲ移植方法を記載し(１９８７年３月２６日出願のＵＫ特許出願ＧＢ２１８８６３８Ａ号；Winter ＵＳ５,２２５,５３９号)、これらの内容を引用により本明細書に明示的に包含させる。

【０２８６】

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基準は、ＵＳ５,５８５,０８９号に、例えば、ＵＳ５,５８５,０８９号のカラム１２～１６に記載され、その内容を引用により本明細書に包含させる。抗体ヒト化のための他の技術は、１９９２年１２月２３日発行のPadlan et al. ＥＰ５１９５９６Ａ１号に記載される。

【０２８７】

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)。一本鎖抗体を二量体化または多量体化して、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できる。

【０２８８】

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、重鎖定常領域を含む。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。定常領域定常領域を、抗体分子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)、改変、例えば、変異できる。ある実施態様において、抗体はエフェクター機能を有し、補体を固定できる。他の実施態様において、抗体はエフェクター細胞の動員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受容体に結合する能力が低下しているか、またはそれを有しない。例えば、Ｆｃ受容体への結合を支持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る、例えば、Ｆｃ受容体結合領域が変異誘発されているかまたは欠失している。

【０２８９】

抗体定常領域を改変する方法は、当分野で知られる。改変された機能、例えば細胞上のＦｃＲまたは補体のＣ１成分などのエフェクターリガンドへの改変された親和性を有する抗体は、抗体の定常部分の少なくとも１アミノ酸残基を、異なる残基に置き換えることに

より産生できる(例えば、ＥＰ３８８，１５１Ａ１号、米国特許５，６２４，８２１号および米国特許５，６４８，２６０号参照。これらの全ての内容を、引用により本明細書に包含させる)。類似するタイプの改変がマウスまたは他の種の免疫グロブリンに適用されたならば、これらの機能を低減または排除するであろう得る。

【０２９０】

抗体分子は、他の機能的分子(例えば、他のペプチドまたはタンパク質)で誘導体化されるかまたは結合されることができる。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などの親和性リガンドの付加を含むが、これに限定されない。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。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)、検出可能剤、細胞毒性剤、薬物および／または抗体または抗体部分と他の分子の結合に介在でき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スチジンタグ)などの１以上の他の分子に(化学的カップリング、遺伝子融合、非共有結合またはその他により)機能的に結合される。

【０２９１】

誘導体化抗体分子の１タイプは、(例えば、二特異的抗体を産生するために、同じタイプまたは異なるタイプの)２以上の抗体の架橋により産生される。適当なクロスリンカーは、適切なスペーサー(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)により離された、２つの明確な反応性基を有する、ヘテロ二機能性を含む。このようなリンカーは、Pierce Chemical Company, Rockford, Illから入手可能である。

【０２９２】

本発明の抗体分子が誘導体化(または標識化)され得る有用な検出可能化剤は、蛍光化合物、種々の酵素、補欠分子族、発光物質、生物発光物質、発光金属原子、例えば、ユーロピウム(Ｅｕ)および他のランタニドおよび放射性物質を含む(下に記載)。蛍光検出可能化剤の例は、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検出可能酵素で誘導体化してもよい。抗体を検出可能酵素で誘導体化するとき、酵素が検出可能反応産物を産生するのに使用する、付加的試薬の添加により検出される。例えば、検出可能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着色反応産物がもたらされ、これが検出可能である。抗体分子はまた補欠分子族(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)でも誘導体化され得る。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、そして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エクオリンを含む。

【０２９３】

標識抗体分子は、例えば、(ｉ)親和性クロマトグラフィーまたは免疫沈降などの標準的技術により予め決定された抗原を単離する、(ii)タンパク質の存在量および発現パターンを評価するために予め決定された抗原を検出する(例えば、細胞溶解物または細胞上清で)、(iii)例えば、ある処置レジメンの有効性を決定するために、臨床試験手順の一部として組織中のタンパク質レベルをモニターすることを含む、多数の状況において診断的および／または実験的に使用され得る。

【０２９４】

抗体分子を、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)

剤または部分にコンジュゲートし得る。放射性同位体を、診断または治療適用において使用し得る。

【０２９５】

本発明は、放射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。本方法は、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。

【０２９６】

上記のとおり、抗体分子を治療剤にコンジュゲートさせ得る。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(例えば、米国特許５,２０８,０２０号参照)、ＣＣ－１０６５(例えば、米国特許５,４７５,０９２号、５,５８５,４９９号、５,８４６,５４５号参照)およびアナログまたはそれらのホモログを含む。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))および有糸分裂阻害剤(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。

【０２９７】

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受容体に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。本方法は、非ヒトタンパク質の少なくとも一部分を含む標的タンパク質を提供し(該部分は、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、該抗原に特異的に結合する抗体分子を得て、そして、標的タンパク質の活性を調節する結合剤の有効性を評価することを含む。本方法は、該結合剤(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さらに含み得る。

【０２９８】

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を産生するプロトコールは、当分野で知られ、例えば、ＵＳ５７３１１６８号に記載の“ノブ・イン・ホール”手段；例えば、ＷＯ０９／０８９００４、ＷＯ０６／１０６９０５およびＷＯ２０１０／１２９３０４号に記載の静電誘導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、アミン反応性基およびスルフヒドリル反応性基を有するヘテロ二機能性試薬を使用する二特異的構造を産生するための抗体架橋結合による、二重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のサイクルによる異なる抗体からの半抗体(重－軽

鎖対またはＦａｂ)の組み換え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、スルフヒドリル反応性基により架橋した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結合によるＣ末端テイルにより架橋したｓｃＦｖのペア；例えば、ＵＳ５５８２９９６号に記載の、二機能性抗体、例えば、置換定常ドメインを有するロイシンジッパー(例えば、ｃ－ｆｏｓおよびｃ－ｊｕｎ)により二量体化した異なる結合特異性を有するＦａｂフラグメント；例えば、ＵＳ５５９１８２８号に記載の、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、一方の抗体のＣＨ１領域と、一般に付随する軽鎖を伴う他方の抗体のＶＨ領域の間のポリペプチドスペーサーにより結合された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の二本鎖断片による抗体またはＦａｂフラグメントの架橋；例えば、ＵＳ５６３７４８１号に記載の、二特異的融合タンパク質、例えば、２ｓｃＦｖとその間に親水性らせんペプチドリンカーおよび完全定常領域を含む、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、一般に二重特異性抗体と称される、ポリペプチドの二量体(二特異的、三特異的または四特異的分子を作製するために、高次構造も開示される)；例えば、ＵＳ５８３７８２１号に記載の、結合したＶＬおよびＶＨ鎖を伴い、さらに、ペプチドスペーサーにより抗体ヒンジ領域およびＣＨ３領域に接続され、二特異的／多価分子を形成するために二量体化され得るミニボディ；短ペプチドリンカー(例えば、５または１０アミノ酸)によりまたはリンカー無しで何れかの配向に結合され、二特異的二重特異性抗体を形成するために二量体を形成できる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ＦＶ(またはｓｃＦｖ)を形成するために、ＶＬドメインにさらに結合したＣ末端の架橋可能基と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内のＶＬドメイン)のストリング；および例えば、ＵＳ５８６９６２０号に記載の、ｓｃＦＶまたは二重特異性抗体タイプ形式を使用する、例えば、ペプチドリンカーにより結合されたＶＨおよびＶＬドメインの両方が、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り多価構造に合わせられた一本鎖結合ポリペプチドを、例えば、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そ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、ＵＳ２００２／００４５８７Ａ１号、ＵＳ２００２／０７６４０６Ａ１号、ＵＳ２００２／１０３３４５Ａ１号、ＵＳ２００３／２０７３４６Ａ１号、ＵＳ２００３／２１１０７８Ａ１号、ＵＳ２００４／２１９６４３Ａ１号、ＵＳ２００４／２２０３８８Ａ１号、ＵＳ２００４／２４２８４７Ａ１号、ＵＳ２００５／００３４０３Ａ１号、ＵＳ２００５／００４３５２Ａ１号、ＵＳ２００５／０６９５５２Ａ１号、ＵＳ２００５／０７９１７０Ａ１号、ＵＳ２００５／１００５４３Ａ１号、ＵＳ２００５／１３６０４９Ａ１号、ＵＳ２００５／１３６０５１Ａ１号、ＵＳ２００５／１６３７８２Ａ１号、ＵＳ２００５／２６６４２５Ａ１号、ＵＳ２００６／０８３７４７Ａ１号、ＵＳ２００６／１２０９６０Ａ１号、ＵＳ２００６／２０４４９３Ａ１号、ＵＳ２００６／２６３３６７Ａ１号、ＵＳ２００７／００４９０９Ａ１号、ＵＳ２００７／０８７３８１Ａ１号、ＵＳ２００７／１２８１５０Ａ１号、ＵＳ２００７／１４１０４９Ａ１号、ＵＳ２００７／１５４９０１Ａ１号、ＵＳ２００７／２７４９８５Ａ１号、ＵＳ２００８／０５０３７０Ａ１号、ＵＳ２００８／０６９８２０Ａ１号、ＵＳ２００８／１５２６４５Ａ１号、ＵＳ２００８／１７１８５５Ａ１号

、ＵＳ２００８／２４１８８４Ａ１号、ＵＳ２００８／２５４５１２Ａ１号、ＵＳ２００８／２６０７３８Ａ１号、ＵＳ２００９／１３０１０６Ａ１号、ＵＳ２００９／１４８９０５Ａ１号、ＵＳ２００９／１５５２７５Ａ１号、ＵＳ２００９／１６２３５９Ａ１号、ＵＳ２００９／１６２３６０Ａ１号、ＵＳ２００９／１７５８５１Ａ１号、ＵＳ２００９／１７５８６７Ａ１号、ＵＳ２００９／２３２８１１Ａ１号、ＵＳ２００９／２３４１０５Ａ１号、ＵＳ２００９／２６３３９２Ａ１号、ＵＳ２００９／２７４６４９Ａ１号、ＥＰ３４６０８７Ａ２号、ＷＯ００／０６６０５Ａ２号、ＷＯ０２／０７２６３５Ａ２号、ＷＯ０４／０８１０５１Ａ１号、ＷＯ０６／０２０２５８Ａ２号、ＷＯ２００７／０４４８８７Ａ２号、ＷＯ２００７／０９５３３８Ａ２号、ＷＯ２００７／１３７７６０Ａ２号、ＷＯ２００８／１１９３５３Ａ１号、ＷＯ２００９／０２１７５４Ａ２号、ＷＯ２００９／０６８６３０Ａ１号、ＷＯ９１／０３４９３Ａ１号、ＷＯ９３／２３５３７Ａ１号、ＷＯ９４／０９１３１Ａ１号、ＷＯ９４／１２６２５Ａ２号、ＷＯ９５／０９９１７Ａ１号、ＷＯ９６／３７６２１Ａ２号、ＷＯ９９／６４４６０Ａ１号に見ることができる。上記参考文献の内容は、引用によりその全体を本明細書に包含させる。

【０２９９】

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、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、例えば、融合分子、例えば融合タンパク質として、共有結合、例えば、融合している。他の実施態様において、融合分子は、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)への第一結合特異性、第二標的(例えば、ＬＡＧ－３またはＴＩＭ－３)への第二結合特異性を有し、所望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またはその一部に結合している。

【０３００】

“融合タンパク質”および“融合ポリペプチド”は、互いに共有結合した少なくとも２個の部分を有するポリペプチドをいい、ここで、該部分の各々は、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などの生物学的性質であり得る。性質は、標的分子への結合、反応の触媒などの単純な化学的または物理的性質でもあり得る。２部分は、単一ペプチド結合により直接またはペプチドリンカーにより結合できるが、互いにリーディングフレーム内である。

【０３０１】

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含む。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。

【０３０２】

組み合わせにおいて使用する薬剤の例

ここに記載されるのは、(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)腫瘍免疫抑制を低減する薬剤の１以上の組み合わせを含み、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において使用できる薬剤の例は、ここに提供される。

【０３０３】

ＳＴＩＮＧアゴニストの例

ある実施態様において、組み合わせは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、卵管癌、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。ある実施態様において、癌は、頭頸部癌(例えば、頭頸部扁平上皮細胞癌(ＨＮＳＣＣ)、皮膚癌(例えば、黒色腫)、肺癌(例えば、非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ))または乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌(ＴＮＢＣ))から選択される。

【０３０４】

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。

【０３０５】

ある実施態様において、ＳＴＩＮＧアゴニストは、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。

【０３０６】

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ホスフェート結合を含む、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、修飾ホスフェート結合、例えば、チオホスフェートを含む。

【０３０７】

ある実施態様において、ＳＴＩＮＧアゴニストは、２’,５’または３’,５’ホスフェート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、ホスフェート結合周囲に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。

【０３０８】

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－ジ－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(例えば、図２ｃにおける化合物、例えば、化合物２１または化合物２２)に記載される化合物である。ある実施態様において、ＳＴＩＮＧアゴニストは、ｃ－[Ｇ(２’,５’)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置換誘導体またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／１８９８０５号およびＷＯ２０１４／１８９８０６号の図５に記載される化合物である。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置換誘導体またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／１８９８０５号およびＷＯ２０１４／１８９８０６号の図５に記載される化合物である。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。

【０３０９】

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に開示される。

【０３１０】

ＴＬＲアゴニストの例

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせは、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、卵管癌、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。

【０３１１】

ＴＬＲは、最初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区画と共に発現される。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できる。骨髄またはヒト樹状細胞の“慣用”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産生を誘導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、それぞれＮＫ細胞およびＴ細胞の抗原特異的ＣＤ４$^{+}$およびＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞プライミングおよび活性化をもたらす。

【０３１２】

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。

【０３１３】

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。

【０３１４】

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に開示される。８５２Ａは、ＴＬＲ－７および／またはＴＬＲ－８に結合し、活性化できる。

【０３１５】

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。

【０３１６】

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細胞におけるＴＬＲ－９に結合し、活性化し、免疫シグナル伝達経路を開始させ、Ｂ細胞を活性化させ、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。

【０３１７】

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ジヌクレオチド含有合成オリゴヌクレオチドである。細菌ＤＮ

Ａにおける非メチル化ＣｐＧ配列を模倣することにより、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細胞におけるＴＬＲ－９に結合し、活性化し、免疫シグナル伝達経路を開始させ、Ｂ細胞およびＤＣを活性化させ、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。

【０３１８】

組み合わせにおいて使用できるＴＬＲアゴニストの他の例は、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、ポリリボイノシン：ポリリボシチジン酸(ポリＩ：Ｃ)、ポリアデノシン－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されたポリイノシン－ポリシチジン酸(Hiltonol(登録商標)))、ＴＬＲ－４アゴニスト(例えば、モノホスホリル脂質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。

【０３１９】

他の実施態様において、ＴＬＲアゴニストを、例えば、ＷＯ２００４０６０３１９号および国際公開ＷＯ２０１４０１２４７９号に記載のＧＩＴＲアゴニストと組み合わせて、使用する。

【０３２０】

ＶＥＧＦＲ阻害因子の例

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせは、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)、腎臓癌(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。

【０３２１】

ある実施態様において、ＶＥＧＦＲ阻害因子は、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。

【０３２２】

ある実施態様において、ＶＥＧＦＲ阻害因子は、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。

【０３２３】

ここに開示する組み合わせにおいて使用できるＶＥＧＦＲ経路阻害剤の他の例は、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))；セディラニブ(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)；バタラニブ二塩酸塩(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、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、ＰＣＴ公開ＷＯ０２／０６６４７０号に記載)；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。

【０３２４】

ここに開示する組み合わせにおいて使用できる抗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である。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)である。それは、変異ヒトＩｇＧ１フレームワーク領域および、ヒトＶＥＧＦのその受容体への結合を遮断するマウス抗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６,８８４,８７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号に記載の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、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号および２００５／０１１２１２６号；およびPopkov et al, Journal of Immunological Methods 288: 149-164 (2004)を参照のこと。他の抗体は、残基Ｆ１７、Ｍｌ８、Ｄ１９、Ｙ２１、Ｙ２５、Ｑ８９、１９１、Ｋｌ０１、Ｅｌ０３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の機能的エピトープに結合するものを含む。

【０３２５】

ｃ－ＭＥＴ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は、ｃ－ＭＥＴ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、非小細胞肺癌、膵臓癌、肝臓癌、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)、腎臓癌(例えば、腎細胞癌)または頭頸部癌(例えば、頭頸部扁平上皮細胞癌)の処置に使用する。ある実施態様において、癌は、肝臓癌、例えば、肝細胞癌(ＨＣＣ)(例えば、ｃ－ＭＥＴ発現ＨＣＣ)である。

【０３２６】

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。ｃ－ＭＥＴ、受容体チロシンキナーゼは、多くの腫瘍細胞型で過発現または変異し、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に活性化された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。

【０３２７】

ある実施態様において、ｃ－ＭＥＴ阻害剤は、ＪＮＪ－３８８７７６０５である。ＪＮＪ－３８８７７６０５は、経口利用可能な、小分子ｃ－ＭＥＴ阻害剤である。ＪＮＪ－３８８７７６０５はｃ－ＭＥＴに選択的に結合し、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。

【０３２８】

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　２０８は、ｃ－ＭＥＴのリガンド依存的およびリガンド非依存的活性化を阻害し、そのチロシンキナーゼ活性を阻害し、ｃ－Ｍｅｔを過発現する腫瘍の細胞増殖阻害に至り得る。

【０３２９】

ある実施態様において、ｃ－Ｍｅｔ阻害剤は、ＡＭＧ　３３７である。ＡＭＧ　３３７は、経口でバイオアベイラブルな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。

【０３３０】

ある実施態様において、ｃ－Ｍｅｔ阻害剤は、ＬＹ２８０１６５３である。ＬＹ２８０１６５３は、経口利用可能な、小分子ｃ－ＭＥＴ阻害剤である。ＬＹ２８０１６５３はｃ－ＭＥＴに選択的に結合し、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。

【０３３１】

ある実施態様において、ｃ－Ｍｅｔ阻害剤は、ＭＳＣ２１５６１１９Ｊである。ＭＳＣ２１５６１１９Ｊは、経口でバイオアベイラブルな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。

【０３３２】

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、経口でバイオアベイラブルなｃ－ＭＥＴ阻害剤である。カプマチニブはｃ－ＭＥＴに選択的に結合し、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。

【０３３３】

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)の経口利用可能なアミノピリジンベースの阻害剤である。クリゾチニブは、ＡＴＰ競合的方式で、ＡＬＫキナーゼおよびＡＬＫ融合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。全体で、この薬剤は、腫瘍細胞増殖を阻害する。

【０３３４】

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、抗新生物活性を有する可能性のある、経口でバイオアベイラブルなデュアルキナーゼｃ－ＭＥＴおよびＶＥＧＦＲ－２阻害剤である。ゴルバチニブはｃ－ＭＥＴおよびＶＥＧＦＲ－２の両方に結合し、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の腫瘍細胞増殖および生存を阻害し得る。

【０３３５】

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、経口でバイオアベイラブルな小分子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に活性化された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。

【０３３６】

ＴＧＦ－β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、組み合わせを、癌、例えば、ここに記載する癌、例えば、固形腫瘍(例えば、脳腫瘍(例えば、神経膠腫)、黒色腫、腎臓癌(例えば、腎細胞癌)、胸膜悪性中皮腫(例えば、再発胸膜悪性中皮腫)または乳癌(例えば、転移乳癌))の処置に使用する。ある実施態様において、癌は、結腸直腸癌(例えば、マイクロサテライト安定な結腸直腸癌(ＭＳＳ　ＣＲＣ)、肝臓癌(例えば、肝細胞癌)、肺癌(例えば、非小細胞肺癌(ＨＳＣＬＣ))、乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌(ＴＮＢＣ))、ＴＧＦ－β発現癌、膵臓癌、前立腺癌または腎臓癌(例えば、腎細胞癌)から選択される。

【０３３７】

ＴＧＦ－βは、例えば、骨形成タンパク質(ＢＭＰ)、増殖および分化因子、アクチビンおよびインヒビンを含む、構造的に関連するサイトカインの大きなファミリーに属する。ある実施態様において、ここに記載するＴＧＦ－β阻害剤ＴＧＦ－βの１以上のアイソフォーム(例えば、ＴＧＦ－β１、ＴＧＦ－β２またはＴＧＦ－β３の１、２または全て)に結合しおよび／または阻害できる。

【０３３８】

正常条件下、ＴＧＦ－βは恒常性を維持し、上皮性、内皮、神経細胞および造血細胞系譜の増殖を、例えば、抗増殖性およびアポトーシス応答の誘導により制限する。正準および非正準シグナル伝達経路は、ＴＧＦ－βに対する細胞応答を含む。ＴＧＦ－β／Ｓｍａｄ正準経路の活性化は、ＴＧＦ－βの抗増殖性効果に介在し得る。非正準ＴＧＦ－β経路は付加的細胞内経路、例えば、マイトージェン－活性タンパク質キナーゼ(ＭＡＰＫ)、ホスファチジルイノシトール３キナーゼ／タンパク質キナーゼＢ、Ｒｈｏ様ＧＴＰａｓｅを活性化でき(Tian et al. Cell Signal. 2011; 23(6):951-62; Blobe et al. N Engl J Med. 2000; 342(18):1350-8)、それにより上皮間葉転換(ＥＭＴ)および／または細胞運動性を調節する。

【０３３９】

ＴＧＦ－βシグナル伝達経路の改変は、ヒト疾患、例えば、癌、心血管疾患、線維症、生殖障害および創傷治癒と関連する。理論に拘束されることを意図しないが、ある実施態様において、癌におけるＴＧＦ－βの役割は腫瘍状況(例えば、腫瘍ステージおよび遺伝子改変)および／または細胞状況に依存すると考えられる。例えば、癌の後期には、ＴＧＦ－βは、例えば、腫瘍増殖促進(例えば、ＥＭＴ誘発)、抗腫瘍免疫応答遮断、腫瘍関連線維症増加または血管形成増強により、癌関連過程を調節し得る(Wakefield and Hill Nat Rev Cancer. 2013; 13(5):328-41)。ある実施態様において、ここに記載するＴＧＦ－β阻害剤を含む組み合わせ後期の癌、転移癌または進行型癌の処置に使用する。

【０３４０】

前臨床的証拠は、ＴＧＦ－βが免疫制御に重要な役割を有することを示す(Wojtowicz-Praga Invest New Drugs. 2003; 21(1):21-32; Yang et al. Trends Immunol. 2010; 31(6):220-7)。ＴＧＦ－βは、いくつかの機序、例えば、Ｔヘルパーバランスのｔｈ２免疫表現型に向けたシフト；抗腫瘍Ｔｈ１タイプ応答およびＭ１－タイプマクロファージの阻害；細胞毒性ＣＤ８$^{+}$　Ｔリンパ球(ＣＴＬ)、ＮＫリンパ球および樹状細胞機能の抑制、ＣＤ４$^{+}$ＣＤ２５＋　Ｔ制御性細胞産生；または免疫抑制性サイトカイン(例えば、ＩＬ１０またはＶＥＧＦ)、炎症誘発性サイトカイン(例えば、ＩＬ６、ＴＮＦαまたはＩＬ１)の分泌および遺伝毒性活性を有する活性酸素種(ＲＯＳ)の産生が介在する腫瘍促進性活性を有するＭ２－タイプマクロファージの促進により、宿主－免疫応答を下方制御できる(Yang et al. Trends Immunol. 2010; 31(6):220-7; Truty and Urrutia Pancreatology. 2007; 7(5-6):423-35; Achyut et al Gastroenterology. 2011; 141(4):1167-78)。

【０３４１】
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。フレソリムマブはまた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。

【０３４２】
フレソリムマブの重鎖は、アミノ酸配列QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSSNVISWVRQAPGQGLEWMGGVIPIVDIANYAQRFKGRVTITADESTSTTYMELSSLRSEDTAVYYCASTLGLVLDAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK(配列番号２３８)を有する。フレソリムマブの軽鎖は、アミノ酸配列ETVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSLGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAPGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYADSPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(配列番号２３９)を有する。

【０３４３】
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。

【０３４４】
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リガンドに特異的に結合し、中和する完全ヒトモノクローナル抗体である

【０３４５】
ＸＯＭＡ　０８９の重鎖可変領域は、アミノ酸配列QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGLWEVRALPSVYWGQGTLVTVSS(配列番号２４０)を有する(ＷＯ２０１２／１６７１４３号に配列番号６として記載)。ＸＯＭＡ　０８９の軽鎖可変領域は、アミノ酸配列SYELTQPPSVSVAPGQTARITCGANDIGSKSVHWYQQKAGQAPVLVVSEDIIRPSGIPERISGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDRDSDQYVFGTGTKVTVLG(配列番号２４１)を有する(ＷＯ２０１２／１６７１４３号に配列番号８として記載)。

【０３４６】
ＸＯＭＡ　０８９は、ヒトＴＧＦ－βアイソフォームに高親和性で結合する。一般に、ＸＯＭＡ　０８９はＴＧＦ－β１およびＴＧＦ－β２に高親和性で、およびＴＧＦ－β３に少ない程度で結合する。Ｂｉａｃｏｒｅアッセイにおいて、ヒトＴＧＦ－βに対するＸＯＭＡ　０８９のK_Dは、ＴＧＦ－β１に１４.６pM、ＴＧＦ－β２に６７.３pMおよびＴＧＦ－β３に９４８pMである。全３ＴＧＦ－βアイソフォームへの高親和性結合を考慮して、ある実施態様において、ＸＯＭＡ　０８９は、ここに記載するＸＯＭＡ　０８９の用量でＴＧＦ－β１、２および３に結合すると予測される。ＸＯＭＡ　０８９は齧歯類およびカニクイザルＴＧＦ－βと交差反応し、インビトロおよびインビボで機能的活性を示し、齧歯類およびカニクイザルは毒性試験のための適切な動物種となる。

【０３４７】
ある実施態様において、組み合わせは、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)およびＴＧＦ－β阻害剤(例えば、ここに記載するＴＧＦ－β阻害剤)を含む。

【０３４８】
理論に拘束されることを意図しないが、ある実施態様において、ＰＤ－１免疫療法に対する耐性は、例えば、ＴＧＦ－βシグナル伝達およびＴＧＦ－β依存性過程、例えば、創傷治癒または血管形成に結びつけられている遺伝子を含む、転写シグネチャーの存在に関係すると考えられる(Hugo et al. Cell. 2016; 165(1):35-44)。ある実施態様において、ＴＧＦ－β遮断は、ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１軸を阻害する治療の治療域を拡大する。ＴＧＦ

－β阻害剤は、例えば、腫瘍微小環境、例えば、脈管形成、線維症またはエフェクターＴ細胞の動員に影響する因子の調節により、ＰＤ－１免疫療法の臨床的有用性に影響し得る(Yang et al. Trends Immunol. 2010; 31(6):220-7; Wakefield and Hill Nat Rev Cancer. 2013; 13(5):328-41; Truty and Urrutia Pancreatology. 2007; 7(5-6):423-35)。

【０３４９】

理論に拘束されることを意図しないが、ある実施態様において、ＰＤ－１とＴＧＦ－β受容体およびＰＤ－１とＴＧＦ－β受容体の両方を発現する抗腫瘍免疫サイクルの要素の数が、非冗長細胞シグナルを伝播する可能性も考えられている。例えば、自発性前立腺癌のマウスモデルにおいて、ＴＧＦＢＲIIのドミナントネガティブ形態またはＴ細胞におけるＴＧＦ－β産生の抑止の使用が、腫瘍増殖を遅延させる(Donkor et al. Immunity. 2011; 35(1):123-34; Diener et al. Lab Invest. 2009; 89(2):142-51)。マウス前立腺(ＴＲＡＭＰ)マウスのトランスジェニック腺癌における試験は、養子移入Ｔ細胞におけるＴＧＦ－βシグナル伝達遮断が、その残留性および抗腫瘍活性を増強することを示している(Chou et al. J Immunol. 2012; 189(8):3936-46)。導入Ｔ細胞の抗腫瘍活性は、一部腫瘍浸潤性リンパ球におけるＰＤ－１上方制御により経時的に減少する可能性があり、ここに記載するＰＤ－１とＴＧＦ－β阻害の組み合わせが支持される。ＰＤ－１またはＴＧＦ－βに対する中和抗体の使用は、ＰＤ－１の高発現レベルおよびＴＧＦ－β刺激への応答性を鑑みて、T_{reg}にも影響する可能性があり(Riella et al. Am J Transplant. 2012; 12(10):2575-87)、例えば、T_{reg}分化および機能の増強により、癌を処置するためのＰＤ－１とＴＧＦ－β阻害の組み合わせが支持される。

【０３５０】

理論に拘束されることを意図しないが、癌は、腫瘍増殖および転移進行を促進するために免疫監視から逃れるために、ＴＧＦ－βを使用できると考えられる。例えば、ある進行型癌において、高レベルのＴＧＦ－βが、腫瘍攻撃性および予後不良と関係し、ＴＧＦ－β経路は、癌細胞運動性、侵襲性、ＥＭＴまたは幹細胞表現型の１以上を促進し得る。癌細胞および白血球集団が介在する(例えば、多様な細胞発現または分泌分子、例えば、ＩＬ－１０またはＴＧＦ－βにより)免疫制御は、ある患者における単剤療法としてチェックポイント阻害因子への応答を制限し得る。ある実施態様において、ＴＧＦ－βとチェックポイント阻害因子(例えば、ここに記載するＰＤ－１の阻害剤)の組み合わせ阻害を、チェックポイント阻害因子(例えば、抗ＰＤ－１)単剤療法に応答しないまたはほとんど応答しない癌、例えば、膵臓癌または結腸直腸癌(例えば、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌(ＭＳＳ－ＣＲＣ))の処置に使用する。他の実施態様において、ＴＧＦ－βとチェックポイント阻害因子(例えば、ここに記載するＰＤ－１の阻害剤)の組み合わせ阻害を、高レベルのエフェクターＴ細胞浸潤を示す癌、例えば、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)、肝臓癌(例えば、肝細胞癌)、前立腺癌または腎臓癌(例えば、明細胞腎細胞癌)の処置に使用する。ある実施態様において、ＴＧＦ－β阻害剤とＰＤ－１の阻害剤の組み合わせは、相乗効果をもたらす。

【０３５１】

ある実施態様において、ＴＧＦ－β阻害剤、ＸＯＭＡ　０８９またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１２／１６７１４３号に開示の化合物は、０．１mg／kg～２０mg／kg、例えば、０．１mg／kg～１５mg／kg、０．１mg／kg～１２mg／kg、０．３mg／kg～６mg／kg、１mg／kg～３mg／kg、０．１mg／kg～１mg／kg、０．１mg／kg～０．５mg／kg、０．１mg／kg～０．３mg／kg、０．３mg／kg～３mg／kg、０．３mg／kg～１mg／kg、３mg／kg～６mg／kgまたは６mg／kg～１２mg／kgの用量、例えば、約０．１mg／kg、０．３mg／kg、０．５mg／kg、１mg／kg、３mg／kg、６mg／kg、１２mg／kgまたは１５mg／kgの用量で、例えば、週に１回、２週に１回、３週に１回、４週に１回または６週に１回投与される。

【０３５２】

ある実施態様において、ＴＧＦ－β阻害剤、ＸＯＭＡ　０８９またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１２／１６７１４３号に開示の化合物は、０．１mg／kg～１５mg／kgの用量(例えば、０．３mg／kg～１２mg／kgまたは１mg／kg～６mg、例えば、約０．１mg／kg、０．３mg／kg、

１mg／kg、３mg／kg、６mg／kg、１２mg／kgまたは１５mg／kg)で、例えば、３週に１回投与される。例えば、ＴＧＦ－β阻害剤、ＸＯＭＡ　０８９またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１２／１６７１４３号に開示の化合物は、０.１mg／kg～１mg／kgの用量(例えば、０.１mg／kg～１mg／kg、例えば、０.３mg／kg)で、例えば、３週に１回投与してよい。ある実施態様において、ＴＧＦ－β阻害剤、ＸＯＭＡ　０８９またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１２／１６７１４３号に開示の化合物は、静脈内投与される。

【０３５３】

ある実施態様において、組み合わせは、ＴＧＦ－β阻害剤、ＸＯＭＡ　０８９またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１２／１６７１４３号に開示の化合物およびＰＤ－１の阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体)を含む。

【０３５４】

ある実施態様において、ＴＧＦ－β阻害剤、ＸＯＭＡ　０８９またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１２／１６７１４３号に開示の化合物は、０.１mg／kg～１５mg／kgの用量(例えば、０.３mg／kg～１２mg／kgまたは１mg／kg～６mg、例えば、約０.１mg／kg、０.３mg／kg、１mg／kg、３mg／kg、６mg／kg、１２mg／kgまたは１５mg／kg)で、例えば、３週に１回、例えば、静脈内投与され、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、５０mg～５００mgの用量(例えば、１００mg～４００mg、例えば、約１００mg、２００mg、３００mgまたは４００mgの用量)で、例えば、３週に１回または４週に１回、例えば、静脈内点滴により投与される。ある実施態様において、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、１００mg～３００mgの用量(例えば、約１００mg、２００mgまたは３００mgの用量)で、例えば、３週に１回、例えば、静脈内点滴により投与される。

【０３５５】

ある実施態様において、ＴＧＦ－β阻害剤、ＸＯＭＡ　０８９またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１２／１６７１４３号に開示の化合物は、約０.１mg／kgまたは０.３mg／kgの用量で、例えば、３週に１回、例えば、静脈内点滴により投与され、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、約１００mgの用量で、例えば、３週に１回、例えば、静脈内点滴により投与される。ある実施態様において、ＴＧＦ－β阻害剤、ＸＯＭＡ　０８９またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１２／１６７１４３号に開示の化合物は、約０.３mg／kgの用量で、例えば、３週に１回、例えば、静脈内点滴により投与され、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、約１００mgまたは３００mgの用量で、例えば、３週に１回、例えば、静脈内点滴により投与される。ある実施態様において、ＴＧＦ－β阻害剤、ＸＯＭＡ　０８９またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１２／１６７１４３号に開示の化合物は、約１mg／kg、３mg／kg、６mg／kg、１２mg／kgまたは１５mg／kgの用量で、例えば、３週に１回、例えば、静脈内点滴により投与され、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、約３００mgの用量で、例えば、３週に１回、例えば、静脈内点滴により投与される。

【０３５６】

ある実施態様において、ＴＧＦ－β阻害剤、ＸＯＭＡ　０８９またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１２／１６７１４３号に開示の化合物は、０.１mg～０.２mgの用量(例えば、約０.１mg／kg)で、例えば、３週に１回、例えば、静脈内点滴により投与され、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、５０mg～２００mgの用量(例えば、約１００mg)で、例えば、３週に１回、例えば、静脈内点滴により投与される。

【０３５７】

ある実施態様において、ＴＧＦ－β阻害剤、ＸＯＭＡ　０８９またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１２／１６７１４３号に開示の化合物は、０.２mg～０.５mgの用量(例えば、約０.３mg／kg)で、例えば、３週に１回、例えば、静脈内点滴により投与され、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、５０mg～２００mgの用量(例えば、約１００mg)で、例えば、３週に１回、例えば、静脈内点滴により投与される。

【０３５８】

ある実施態様において、ＴＧＦ－β阻害剤、ＸＯＭＡ　０８９またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１２／１６７１４３号に開示の化合物は、０.２mg～０.５mgの用量(例えば、約０.３mg

／kg)で、例えば、３週に１回、例えば、静脈内点滴により投与され、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、２００mg～４００mg(例えば、約３００mg)で、例えば、３週に１回、例えば、静脈内点滴により投与される。

【０３５９】

ある実施態様において、ＴＧＦ－β阻害剤、ＸＯＭＡ　０８９またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１２／１６７１４３号に開示の化合物は、０．５mg～２mgの用量(例えば、約１mg／kg)で、例えば、３週に１回、例えば、静脈内点滴により投与され、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、２００mg～４００mg(例えば、約３００mg)で、例えば、３週に１回、例えば、静脈内点滴により投与される。

【０３６０】

ある実施態様において、ＴＧＦ－β阻害剤、ＸＯＭＡ　０８９またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１２／１６７１４３号に開示の化合物は、２mg～５mgの用量(例えば、約３mg／kg)で、例えば、３週に１回、例えば、静脈内点滴により投与され、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、２００mg～４００mg(例えば、約３００mg)で、例えば、３週に１回、例えば、静脈内点滴により投与される。

【０３６１】

ある実施態様において、ＴＧＦ－β阻害剤、ＸＯＭＡ　０８９またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１２／１６７１４３号に開示の化合物は、５mg～１０mgの用量(例えば、約６mg／kg)で、例えば、３週に１回、例えば、静脈内点滴により投与され、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、２００mg～４００mg(例えば、約３００mg)で、例えば、３週に１回、例えば、静脈内点滴により投与される。

【０３６２】

ある実施態様において、ＴＧＦ－β阻害剤、ＸＯＭＡ　０８９またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１２／１６７１４３号に開示の化合物は、１０mg～１５mgの用量(例えば、約１２mg／kg)で、例えば、３週に１回、例えば、静脈内点滴により投与され、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、２００mg～４００mg(例えば、約３００mg)で、例えば、３週に１回、例えば、静脈内点滴により投与される。

【０３６３】

ある実施態様において、ＴＧＦ－β阻害剤、ＸＯＭＡ　０８９またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１２／１６７１４３号に開示の化合物は、１０mg～２０mgの用量(例えば、約１５mg／kg)で、例えば、３週に１回、例えば、静脈内点滴により投与され、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、２００mg～４００mg(例えば、約３００mg)で、例えば、３週に１回、例えば、静脈内点滴により投与される。

【０３６４】

ある実施態様において、ＴＧＦ－β阻害剤、ＸＯＭＡ　０８９またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１２／１６７１４３号に開示の化合物は、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)投与前に投与される。他の実施態様において、ＴＧＦ－β阻害剤、ＸＯＭＡ　０８９またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１２／１６７１４３号に開示の化合物は、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)投与後に投与される。ある実施態様において、ＴＧＦ－β阻害剤、ＸＯＭＡ　０８９またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１２／１６７１４３号に開示の化合物およびＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、２投与間に少なくとも３０分(例えば、少なくとも１時間、１．５時間または２時間)の中断により離して、投与される。

【０３６５】

ある実施態様において、ＴＧＦ－β阻害剤、ＸＯＭＡ　０８９またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１２／１６７１４３号に開示の化合物を、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)と組み合わせて投与して、膵臓癌、結腸直腸癌(例えば、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌(ＭＳＳ－ＣＲＣ))、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)、肝臓癌(例えば、肝細胞癌)、前立腺癌または腎臓癌(例えば、明細胞腎細胞癌)を処置する。

【０３６６】
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、卵管癌、乳癌(例えば、転移またはＨＥＲ２ネガティブ乳癌))、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。
【０３６７】
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としても知られる)、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としても知られる)から選択される。
【０３６８】
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、１０nMのＩＣ$_{50}$を有し、ＩＤＯ２またはトリプトファン２，３－ジオキシゲナーゼ(ＴＤＯ)などの他の関連酵素より高度に選択的である。
【０３６９】
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逃れる機序を破壊する、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。
【０３７０】
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、無細胞アッセイで７nM／７５nMのＫｉ／ＥＣ$_{50}$を有する。
【０３７１】
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。
【０３７２】
Ａ２ＡＲアンタゴニストの例
ある実施態様において、ここに記載する組み合わせは、アデノシンＡ２ａ受容体(Ａ２ａＲ)アンタゴニスト(例えば、Ａ２ａＲ経路阻害剤、例えば、アデノシン阻害剤、例えば、Ａ２ａＲまたはＣＤ－７３の阻害剤)である。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(ＮＳＣＬＣ)である。
【０３７３】
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。
【０３７４】
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受容体で内在性アデノシンの効果を遮断し、Ｄ２受容体でのドーパミンの効果の増強およびｍＧｌｕＲ５受容体でのグルタメートの効果の阻害をもたらす。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。プレラデナントはまたＳＣＨ４２０８１４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。

【０３７５】

ある実施態様において、Ａ２ａＲアンタゴニストは、ビパデナンである。ビパデナンはまた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。ある実施態様において、Ａ２ａＲアンタゴニストは、ＰＢＦ－５０９(Palobiofarma)である。ある実施態様において、Ａ２ａＲアンタゴニスト、例えば、ＰＢＦ－５０９を、約８０mg、１６０mgまたは２４０mgの用量で連日投与する。

【０３７６】

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。

【０３７７】

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、ある範囲の活性、例えば、ＣＤ７３エクトヌクレオチダーゼ阻害活性、ＡＭＰ介在リンパ球抑制からの解放および同一遺伝子腫瘍増殖阻害を有することが報告された。ＭＥＤＩ９４４７は、腫瘍微小環境内の骨髄およびリンパ系浸潤白血球集団両方の変化を駆動し得る。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。

【０３７８】

腫瘍溶解性ウイルスの例

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせは、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、癌細胞中で選択的に複製し、細胞死を誘発するまたは増殖を遅延することができる。ある場合、腫瘍溶解性ウイルスは、非癌細胞に効果を有しないか、効果が最小である。ある実施態様において、組み合わせを、癌、例えば、ここに記載する癌の処置に使用する。ある実施態様において、癌は脳腫瘍、例えば、神経膠芽腫(ＧＢＭ)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疱性口内炎ウイルス(ＶＳＶ))を含むが、これらに限定されない。

【０３７９】

ある実施態様において、腫瘍溶解性ウイルスは、ＧＭ－ＣＳＦをコードする遺伝子を含む組み換えヘルペスウイルス、例えば、単純ヘルペスウイルス(ＨＳＶ)である。理論に拘束されることを意図しないが、ある実施態様において、ＧＭ－ＣＳＦ遺伝子の挿入は、例

えば、腫瘍部位への樹状細胞の動員および刺激により、抗腫瘍免疫応答を増強できると考えられる。例えば、ウイルスを減弱させるおよび／または癌細胞に対する選択性を高めるための、他の修飾をウイルスに行い得る。ある実施態様において、組み換えヘルペスウイルスは、機能的ＩＣＰ３４.５遺伝子、機能的ＩＣＰ４７遺伝子または両方を欠く。ある実施態様において、ＩＣＰ３４.５遺伝子欠失は、非腫瘍細胞のＨＳＶ感染を阻止するまたは腫瘍選択的複製を提供する。ある実施態様において、ＩＣＰ４７遺伝子の欠失は、抗原提示を可能にするまたはそれを増加させる。ＩＣＰ４７の欠失は、ＨＳＶ　ＵＳ１１遺伝子発現を増加させ、ＵＳ１１を後期遺伝子ではなく、最初期遺伝子として発現させる。これは、ウイルス複製の程度および腫瘍細胞の腫瘍退縮をさらに増強させ得る。ある実施態様において、ＨＳＶ－１株ＪＳ１を使用して、例えば、他のＨＳＶ－１株と比較して、殺腫瘍細胞能を改善させる。ある実施態様において、組み換えヘルペスウイルスは、タリモジーン・ラハーパレプベック(Ｔ－ＶＥＣ)である。Ｔ－ＶＥＣは、ヒトＧＭ－ＣＳＦをコードする遺伝子を含むように修飾された単純ヘルペスウイルスタイプ１(ＨＳＶ－１)に基づく。タリモジーン・ラハーパレプベックは、例えば、国際出願公開ＷＯ２０１４／０３６４１２号に記載されている。ある実施態様において、組み合わせを、黒色腫、頭頸部癌、膵臓癌、乳癌、結腸直腸癌または腎臓癌(例えば、腎細胞癌)の処置に使用する。ある実施態様において、腫瘍溶解性ウイルスは、組み換えヘルペスウイルス、例えば、神経弱毒化、複製制限単純ヘルペスウイルスタイプ１(ＨＳＶ－１)である。ある実施態様において、組み換えヘルペスウイルスは、ＩＣＰ３４.５遺伝子欠失である。ある実施態様において、組み換えヘルペスウイルスは、非分裂細胞において複製できない。ある実施態様において、組み換えヘルペスウイルスは、野生型株１７からの改変である。ある実施態様において、組み換えヘルペスウイルスは、ＨＳＶ１７１６(SEPREHVIR(登録商標))である。理論に拘束されることを意図しないが、ある実施態様において、腫瘍内注射により、腫瘍溶解性ＨＳＶ１７１６は、腫瘍細胞などの分裂細胞で複製し、それを溶解すると考えられる。ＨＳＶ１７１６は、例えば、国際出願公開ＷＯ２００３／０６８８０９号に記載される。ある実施態様において、組み合わせを、神経膠腫(例えば、高悪性度神経膠腫)、頭頸部癌(例えば、頭頸部扁平上皮細胞癌)、黒色腫、肝臓癌(例えば、肝細胞癌)、胸膜中皮腫または非ＣＮＳ小児科癌の処置に使用する。

【０３８０】

ある実施態様において、腫瘍溶解性ウイルスは、ワクシニアウイルスである。ある実施態様において、ワクシニアウイルスは、細胞毒性Ｔ細胞産生を活性化する遺伝子(例えば、ＴＩＲドメイン含有アダプター誘発インターフェロン－β(ＴＲＩＦ)遺伝子)、免疫遮断を減少させる遺伝子(例えば、ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ１５－(ＮＡＤ)(ＨＰＧＤ)遺伝子)または両方を含む。ある実施態様において、ワクシニアウイルスの表面は脱グリコシル化される。ある実施態様において、ワクシニアウイルスは、癌溶解、免疫順応、Ｔ細胞刺激または免疫阻害の除去から選択される性質の１以上(例えば、２、３または全て)を有する。ある実施態様において、ワクシニアウイルスは、株ウェスタン・リザーブ(Western Reserve)からの改変である。ある実施態様において、腫瘍溶解性ウイルスは、ＷＯ－１２(Western Oncolytics Ltd., US)である。ある実施態様において、組み合わせを、固形腫瘍の処置に使用する。

【０３８１】

ある実施態様において、腫瘍溶解性ウイルスは、配列内リボソーム進入部位(ＩＲＥＳ)が、例えば、神経毒性を減弱または回避するために異種性ＩＲＥＳに置き換えられている、組み換えポリオウイルス、例えば、弱毒性、非病原性腫瘍溶解性ウイルスである。ある実施態様において、異種性ＩＲＥＳは、ヒトライノウイルスタイプ２(ＨＲＶ２)からのＩＲＥＳである。ある実施態様において、組み換えポリオウイルスは、腫瘍溶解性ポリオウイルスＰＶＳ－ＲＩＰＯ(ＰＶＳＲＩＰＯとしても知られる)である。ＰＶＳ－ＲＩＰＯは、ポリオウイルスの配列内リボソーム進入部位(ＩＲＥＳ)が、ヒトライノウイルスタイプ２(ＨＲＶ２)からのＩＲＥＳに置き換えられている、経口ポリオウイルスセービンタイプ１の遺伝子改変非病原性バージョンである。理論に拘束されることを意図しないが、ある

実施態様において、ＰＶＳ－ＲＩＰＯは、この組み換えウイルスにおける異種性ＨＲＶ２により、感受性、非神経細胞性細胞(例えば、多形神経膠芽腫(ＧＢＭ))で優先的に繁殖すると考えられる。ＰＶＳ－ＲＩＰＯの腫瘍内投与により、ポリオウイルスは、ＣＤ１５５(ポリオウイルス受容体、ＰＶＲまたはＮＥＣＬ５)を発現する腫瘍細胞に選択的に取り込まれ、増殖し、最終的に腫瘍細胞溶解を起こすことができる。ＣＤ１５５、癌胎児性細胞接着分子および腫瘍抗原は、ＧＭＢなどのある種の癌で異所性に発現され、腫瘍細胞遊走、侵襲および転移に役割を有する。ＰＶＳ－ＲＩＰＯは、例えば、国際出願公開ＷＯ２０１４／０８１９３７号に記載される。ある実施態様において、組み合わせを、固形腫瘍、例えば、ＣＤ１５５を発現する固形腫瘍の処置に使用する。他の実施態様において、組み合わせを、脳腫瘍、例えば、神経膠芽腫の処置に使用する。

【０３８２】

ある実施態様において、腫瘍溶解性ウイルスは、引用により全体を本明細書に包含させるＵＳ２０１０／０１７８６８４Ａ１号に記載のウイルス、例えば、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、引用により全体を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、異種性核酸配列)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、ＮＤＶ　ＨＮタンパク質およびＣＤ３またはＣＤ２８などのＴ細胞共刺激性受容体に対する二特異的抗体または抗体フラグメント；またはヒトＩＬ－２およびＮＤＶ　ＨＮタンパク質に対する一本鎖抗体の融合タンパク質)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、引用により全体を本明細書に包含させる。

【０３８３】

ある実施態様において、腫瘍溶解性ウイルスは、排他的に癌細胞で複製するように設計される、条件付複製アデノウイルス(ＣＲＡｄ)を含む。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、引用により全体を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。

【０３８４】

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)を含むアデノウイルスであるＯＮＣＯＳ－１０２(以前はＣＧＴＧ－１０２と称された)(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改変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に修飾されている、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条件付複製アデノウイルスＩＣＯＶＩＲ－５(Institut Catala d'Oncologia)(例えば、Clinical Trial Identifier: NCT01864759参照)；

ＩＣＯＶＩＲ５、腫瘍溶解性アデノウイルスに感染した骨髄由来自己間葉性幹細胞(ＭＳ

Ｃ)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、それによりウイルス複製および細胞毒性がＲｂ経路欠損腫瘍細胞に制限される、条件により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.)(例えば、Clinical Trial Identifier: NCT02143804参照)；または
網膜芽細胞腫(Ｒｂ)経路欠損細胞で選択的に複製し、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(以前はデルタ－２４－ＲＧＤなる名称)(Clinica Universidad de Navarra, Universidad de Navarra/DNAtrix, Inc.)(例えば、Clinical Trial Identifier: NCT01956734参照)。

【０３８５】
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。

【０３８６】
ワクチン、例えば、スキャフォールドワクチンの例
ある実施態様において、ここに記載する組み合わせは、ワクチン、例えば、スキャフォールドワクチンを含む。ある実施態様において、組み合わせを、癌、例えば、ここに記載する癌の処置に使用する。

【０３８７】
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号に開示される。癌ワクチン内で使用できる要素(例えば、埋め込み型スキャフォールド物質)は、例えば、ＰＣＴ公開ＷＯ２００９／１０２４６５号およびＷＯ２０１３／１０６８５２号に開示される。癌ワクチン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号に開示される。

【０３８８】
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できるデプロイメントシグナルおよび(iii)スキャフォールドに動員された細胞を修飾させるスキャフォールド上に被覆し、またはスキャフォールド内に接種された生理活性組成物を含む、マクロ多孔性スキャフォールドを含む。修飾細胞の遊走は、開放、相互接続マクロ細孔およびデプロイメントシグナルにより促進され得る。

【０３８９】
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有する多孔性スキャフォールドの投与により癌標的に対する内在性免疫応答を誘発し、ここで、内在性抗原提示細胞は抗原と遭遇するためにスキャフォールド内に動員され、そこで、該細胞はデプロイメントシグナルがスキャフォールド外のリンパ節組織への放出を誘発するまで滞在し、それにより該癌標的に対する内在性免疫応答が促進される。

【０３９０】
ある実施態様において、癌ワクチンを使用して、スキャフォールド組成物を使用して哺乳動物から標的細胞を除去する。

【０３９１】
ある実施態様において、上皮内癌ワクチンは、癌細胞のインプラントスキャフォールド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、産生される。

【０３９２】
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)が

スキャフォールドの要素として使用され、これは、効率的に再プログラムされ、スキャフォールドに動員された樹状細胞を配置させ、効果的抗腫瘍応答を産生させる。

【０３９３】

ある実施態様において、ポリイノシン－ポリシチジン酸(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。

【０３９４】

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、所望により腫瘍ライセートなどの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誘発のために使用する。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細孔は、ヒドロゲル注射後、ヒドロゲル内に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ヒドロゲルポリマーを、投与のために使用する。

【０３９５】

他の実施態様において、ここに開示する組み合わせは、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、ＭＡＧＥ抗原、Ｔｒｐ－２、ＭＡＲＴ１および／またはチロシナーゼなどの黒色腫抗原のペプチド、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形質導入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。

【０３９６】

腫瘍に対するワクチン接種に関する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: 730-738参照; 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もまた参照)。これらの戦略の一つにおいて、ワクチンは、自己または同種腫瘍細胞を使用して産生される。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、最も効果的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)。

【０３９７】

ここに開示する組み合わせ、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と、これらのタンパク質に対する免疫応答を産生するために組み合わせて使用できる。これらのタンパク質は、免疫系により通常自己抗原として見られ、それゆえに、それらに対して寛容である。腫瘍抗原はまた染色体のテロメアの合成に必要であり、８５％を超えるヒト癌で発現されるが、体性組織では限られた数である、タンパク質テロメラーゼも含み得る(Kim, N et al. (1994) Science 266: 2011-2013)。(これらの体性組織は、種々の手段により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２つの無関係配列間の融合タンパク質例えば、フィラデルフィア染色体におけるｂｃｒ－ａｂｌ)を作る体性変異により癌細胞に発現される“ネオ抗原”(またはＢ細胞腫瘍からのイディオタイプでもあり得る。

【０３９８】

他の腫瘍ワクチンはまた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・バールウイルス(ＥＢＶ)などのヒト癌と関連付けられているウイルスから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腫瘍特異的抗原の他の形態は、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は腫瘍免疫誘発のための抗原提示細胞への送達に高度に効率的である(Suot, R & Srivastava, P (1995) Sc

ience 269:1585-1588; Tamura, Y. et al. (1997) Science 278:117-120)。

【０３９９】

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に添加され得る(Nestle, F. et al. (1998) Nature Medicine 4: 328-332)。ＤＣはまた、これらの腫瘍抗原を発現させるように、遺伝的手段により形質導入もされ得る。ＤＣはまた免疫化の目的で腫瘍細胞と直接融合もさせてよい(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遮断と効率的に組み合わせ得る。

【０４００】

二特異的Ｔ細胞アンガジェの例

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせは、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。

【０４０１】

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細胞と腫瘍細胞の連結により形成でき、これは、ＭＨＣ　Ｉまたは共刺激性分子の存在と無関係に、パーフォリンおよびグランザイム等のタンパク質を産生させることにより、Ｔ細胞に腫瘍細胞に対する細胞毒性活性を発揮させる。これらのタンパク質は腫瘍細胞に入り、細胞の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細胞攻撃で観察される生理学的過程を模倣する。

【０４０２】

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個の一本鎖可変フラグメント(ｓｃＦｖ)を含む、融合タンパク質である。ある実施態様において、ｓｃＦｖの一方は、例えば、ＣＤ３受容体によりＴ細胞に結合し、他方は、例えば、腫瘍特異的分子により腫瘍細胞に結合する。

【０４０３】

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、数ある中でＥＧＦＲ、ＰＳＣＡ、ＰＳＭＡ、ＥｐＣＡＭ、ＨＥＲ２)に結合する二特異的抗体分子である。

【０４０４】

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。

【０４０５】

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、Amann et al. J Immunother. 2009;32(5):452-64に開示される。

【０４０６】

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をターゲティング)、セツキシマブまたはパニツムマ

ブ(両方ともＥＧＦ受容体をターゲティング)、機能的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Ｔ細胞アンガジェは、ＣＤ６６ｅおよびＥｐｈＡ２を標的とする。

【０４０７】

ＧＩＴＲアゴニストの例

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせは、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、フォークヘッドボックスＰ３(ＦｏｘＰ３)発現癌、頭頸部癌(例えば、頭頸部扁平上皮細胞癌(ＨＮＳＣＣ))または肺癌(例えば、非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ))から選択される。

【０４０８】

ある実施態様において、ＧＩＴＲアゴニストは、抗ＧＩＴＲ抗体分子である。抗ＧＩＴＲ抗体分子の例は、例えば、国際出願公開ＷＯ２０１６／０５７８４６号(例えば、Ｍａｂ７)に記載される。ある実施態様において、抗ＧＩＴＲ抗体分子は、GFSLSSY(配列番号３０１)のＨＣＤＲ１配列(ＷＯ２０１６／０５７８４６号の配列番号８４として開示)、WGGGG(配列番号３０２)のＨＣＤＲ２配列(ＷＯ２０１６／０５７８４６号の配列番号８０として開示)、HAYGHDGGFAMDY(配列番号３０３)のＨＣＤＲ３配列(ＷＯ２０１６／０５７８４６号の配列番号２９として開示)、SESVSSN(配列番号３０４)のＬＣＤＲ１(ＷＯ２０１６／０５７８４６号の配列番号８５として開示)、GAS(配列番号３０５)のＬＣＤＲ２(ＷＯ２０１６／０５７８４６号の配列番号８２として開示)およびSYSYPF(配列番号３０６)のＬＣＤＲ３(ＷＯ２０１６／０５７８４６号の配列番号８３として開示)を含み、全てChothia　ＣＤＲ定義による。他の実施態様において、抗ＧＩＴＲ抗体分子は、SYGVD(配列番号307)のＨＣＤＲ１配列(ＷＯ２０１６／０５７８４６号の配列番号２２として開示)、VIWGGGGTYYASSLMG(配列番号３０８)のＨＣＤＲ２配列(ＷＯ２０１６／０５７８４６号の配列番号２５として開示)、HAYGHDGGFAMDY(配列番号３０３)のＨＣＤＲ３配列(ＷＯ２０１６／０５７８４６号の配列番号２９として開示)、RASESVSSNVA(配列番号３０９)のＬＣＤＲ１(ＷＯ２０１６／０５７８４６号の配列番号３０として開示)、GASNRAT(配列番号３１０)のＬＣＤＲ２(ＷＯ２０１６／０５７８４６号の配列番号３３として開示)およびGQSYSYPFT(配列番号３１１)のＬＣＤＲ３(ＷＯ２０１６／０５７８４６号の配列番号３４として開示)を含み、全てKabat　ＣＤＲ定義による。

【０４０９】

ある実施態様において、抗ＧＩＴＲ抗体分子は、重鎖可変領域(ＶＨ)アミノ酸配列EVQLVESGGGLVQSGGSLRLSCAASGFSLSSYGVDWVRQAPGKGLEWVGVIWGGGGTYYASSLMGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHAYGHDGGFAMDYWGQGTLVTVSS(配列番号３１２)(ＷＯ２０１６／０５７８４６号の配列番号９９として開示)を含む。ある実施態様において、抗ＧＩＴＲ抗体分子は、軽鎖可変領域(ＶＬ)アミノ酸配列EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVSSNVAWYQQRPGQAPRLLIYGASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCGQSYSYPFTFGQGTKLEIK(配列番号３１３)(ＷＯ２０１６／０５７８４６号の配列番号７として開示)を含む。

【０４１０】

ある実施態様において、抗ＧＩＴＲ抗体分子は、重鎖(ＨＣ)アミノ酸配列EVQLVESGGGLVQSGGSLRLSCAASGFSLSSYGVDWVRQAPGKGLEWVGVIWGGGGTYYASSLMGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHAYGHDGGFAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(配列番号３１４)(ＷＯ２０１６／０５７８４６号の配列番号１００として開示)を含む。ある実施態様において、抗ＧＩＴＲ抗体分子は、軽鎖(ＬＣ)アミノ酸配列EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVSSNVAWYQQRPGQAPRLLIYGASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCGQSYSYPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

(配列番号３１５)(ＷＯ２０１６／０５７８４６号の配列番号６６として開示)を含む。
【０４１１】
ＧＩＴＲアゴニストの例は、例えば、ＧＩＴＲ融合タンパク質および抗ＧＩＴＲ抗体(例えば、二価抗ＧＩＴＲ抗体)、例えば、米国特許６,１１１,０９０号、欧州特許０９２０５０５Ｂ１号、Ｕ.Ｓ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ＵＳ２０１４／００７２５６号６、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抗体を含む。
【０４１２】
ある実施態様において、ＧＩＴＲアゴニストを、例えば、ＷＯ２０１５／０２６６８４号に記載のとおり、ＰＤ－１阻害剤と組み合わせて使用する。
【０４１３】
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号に記載のとおり、ＴＬＲアゴニストと組み合わせて使用する。
【０４１４】
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。それは、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もたらし得る(Keir et al. (2008) Annu. Rev. Immunol. 26:677-704; Pardoll et al. (2012) Nat Rev Cancer 12(4):252-64)。ＰＤ－１は、２個のリガンド、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(ＤＣ)、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でのＰＤ－Ｌ１の高発現は、多様な癌で臨床転帰不良と相関する(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腫瘍で発現される。ＰＤ－１経路の遮断は、前臨床的および臨床的に癌免疫療法について検証されている。前臨床および臨床試験の何れも、抗ＰＤ－１遮断がエフェクターＴ細胞活性を回復し、強い抗腫瘍応答をもたらすことを示している。例えば、ＰＤ－１経路の遮断は、消耗／機能不全エフェクターＴ細胞機能(例えば、増殖、ＩＦＮ－γ分泌または細胞溶解性機能)の回復および／またはT_{reg}細胞機能の阻害ができる(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、その抗原結合フラグメント、イムノアドヘシン、融合タンパク質またはオリゴペプチドで実施され得る。
【０４１５】
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つの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のアミノ酸配列は文献、例えば、Shinohara T et al. (1994) Genomics 23(3):704-6; Finger LR, et al. Gene (1997) 197(1-2):177-87において知られる。

【０４１６】

ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を、ここに記載する方法に従い、単独でまたはここに記載する１以上の付加的薬剤との組み合わせで使用できる。ある実施態様において、ここに記載する組み合わせは、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。

【０４１７】

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$10^{8}M^{-1}$、より一般に、約$10^{9}M^{-1}$～$10^{10}M^{-1}$以上の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または両方への結合を阻害または低減する；

(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一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、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の何れかと同一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に記載の抗体分子(例えば、重鎖可変領域および軽鎖可変領域)と同一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)と同一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)と同一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)ＰＤ－１の第二抗体分子への結合を阻害、例えば、競合的阻害し、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)第二抗体分子と同一または重複エピトープでＰＤ－１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)第二抗体分子とＰＤ－１の結合について競合するおよび／または同じエピトープで結合し、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以上の薬物動態的性質を有する；

(xiv)例えば、腫瘍浸潤リンパ球の増加、Ｔ細胞受容体介在増殖の増加または癌細胞による免疫回避の減少の１以上をもたらすＰＤ－１の活性の１以上を阻害する；

(xv)ヒトＰＤ－１と結合し、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ループ内の１以上の残基またはＰＤ－１のＣ鎖、ＣＣ’ループ、Ｃ’鎖またはＦＧループの２、３または全ては組み合わせと結合し、例えば、ここで、結合は、ＥＬＩＳＡまたはＢｉａｃｏｒｅを使用してアッセイする；または

(xvii)ＶＨ領域よりもＰＤ－１への結合に貢献するＶＬ領域を有する。

【０４１８】

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５nM未満、例えば、約４．６０nM(または約０．６９μg／mL)である。

【０４１９】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ＰＤ－１に1×10^{-4}、5×10^{-5}または1×10^{-5} s^{-1}より遅い、例えば、約1.65×10^{-5} s^{-1}のK_{off}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1×10^{4}、5×10^{4}、1×10^{5}または5×10^{5} M^{-1} s^{-1}より速い、例えば、約1.23×10^{5} M^{-1} s^{-1}のK_{on}で結合する。

【０４２０】

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倍、１倍、２倍、３倍、４倍、５倍、６倍、７倍、８倍、９倍または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。

【０４２１】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ＰＤ－１関連活性の１以上を、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}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}(５０％阻害濃度)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、減少される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)により活性化される末梢血単核細胞(ＰＢＭＣ)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におけるＩＬ－２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発現と比較して、ＩＬ－２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。

【０４２２】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、安定性が改善されており、例えば、インビボまたはインビトロで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抗体分子より少なくとも約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。

【０４２３】

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細胞エピトープ解析に基づき、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。

【０４２４】

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からの少なくとも１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；または表１に記載のまたは表１におけるヌクレオチド配列

によりコードされた；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。

【０４２５】

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からの少なくとも１、２、３または４可変領域；または表１に記載のまたは表１におけるヌクレオチド配列によりコードされた；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。

【０４２６】

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からの少なくとも１または２重鎖可変領域；または表１に記載のまたは表１におけるヌクレオチド配列によりコードされた；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。

【０４２７】

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からの少なくとも１または２軽鎖可変領域；または表１に記載のまたは表１におけるヌクレオチド配列によりコードされた；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。

【０４２８】

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(例えば、ＳｅｒからＰｒｏ置換)を含む。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(例えば、ＡｓｎからＡｌａ置換)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２６５位に置換、ＥＵナンバリングによる３２９位に置換または両方を含む

(例えば、２６５位はＡｓｐからＡｌａ置換および／または３２９位は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位に置換、ＥＵナンバリングによる２３５位に置換または両方を含む(例えば、２３４位にＬｅｕからＡｌａ置換および／または２３５位に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。

【０４２９】

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。

【０４３０】

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(例えば、ＳｅｒからＰｒｏ置換)を含む。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(例えば、ＡｓｎからＡｌａ置換)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２６５位に置換、ＥＵナンバリングによる３２９位に置換または両方を含む(例えば、２６５位はＡｓｐからＡｌａ置換および／または３２９位は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位に置換、ＥＵナンバリングによる２３５位に置換または両方を含む(例えば、２３４位にＬｅｕからＡｌａ置換および／または２３５位にＬｅｕからＡｌａ置換)。

【０４３１】

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に記載のまたは表１におけるヌクレオチド配列によりコードされた；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、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、所望により、は、表４に示す重鎖、軽鎖または両方からのリーダー配列；またはそれと実質的に同一である配列を含む。

【０４３２】

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)；または表１に記載のまたは表１におけるヌクレオチド配列によりコードされた；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。

【０４３３】

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３ＣＤＲ(または集合的にＣＤＲ全部)を含む。ある実施態様において、ＣＤＲ(または集合的にＣＤＲ全部)の１以上は、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と比較して、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。

【０４３４】

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軽鎖可変領域からの少なくとも１、２または３ＣＤＲ；または表１に記載のまたは表１におけるヌクレオチド配列によりコードされた；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。

【０４３５】

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３ＣＤＲ(または集合的にＣＤＲ全部)を含む。ある実施態様において、ＣＤＲ(または集合的にＣＤＲ全部)の１以上は、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と比較して、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、軽鎖における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、軽鎖可変領域の１０２位で軽鎖ＣＤＲ３における置換、例えば、表１による軽鎖可変領域の１０２位での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、非修飾について配列番号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)。

【０４３６】

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６ＣＤＲ(または集合的にＣＤＲ全部)を含む。ある実施態様において、ＣＤＲ(または集合的にＣＤＲ全部)の１以上は、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と比較して、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。

【０４３７】

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からの全６ＣＤＲ；または表１に記載のまたは表１におけるヌクレオチド配列によりコードされた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個の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、ここに記載する任意の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、軽鎖における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、軽鎖可変領域の１０２位で軽鎖ＣＤＲ３における置換、例えば、表１による軽鎖可変領域の１０２位での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、非修飾について配列番号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)。

【０４３８】

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Kabat et al.による少なくとも１、２または３ＣＤＲ(例えば、表１に示すKabat定義による少なくとも１、２または３ＣＤＲ)；または表１に記載のまたは表１におけるヌクレオチド配列によりコードされた；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；または表１に示すKabat et al.による１、２または３ＣＤＲと比較して少なくとも１個の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。

【０４３９】

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３ＣＤＲ(例えば、表１に示すKabat定義による少なくとも１、２または３ＣＤＲ)；または表１に記載のまたは表１におけるヌクレオチド配列によりコードされた；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；または表１に示すKabat et al.による１、２または３ＣＤＲと比較して少なくとも１個の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。

【０４４０】
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６ＣＤＲ(例えば、表１に示すKabat定義による少なくとも１、２、３、４、５または６ＣＤＲ)；または表１に記載のまたは表１におけるヌクレオチド配列によりコードされた；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；または表１に示すKabat et al.による１、２、３、４、５または６ＣＤＲと比較して少なくとも１個の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。
【０４４１】
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定義による全６ＣＤＲ)；または表１に記載のまたは表１におけるヌクレオチド配列によりコードされた；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；または表１に示すKabat et al.による全６ＣＤＲと比較して少なくとも１個の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、ここに記載する任意のＣＤＲを含み得る。
【０４４２】
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定義による少なくとも１、２または３超可変ループ)；または表１に記載のまたは表１におけるヌクレオチド配列によりコードされた；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超可変ループと比較して少なくとも１個の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。

【０４４３】
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定義による少なくとも１、２または３超可変ループ)；または表１に記載のまたは表１におけるヌクレオチド配列によりコードされた；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超可変ループと比較して少なくとも１個の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。

【０４４４】
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超可変ループ(例えば、表１に示すChothia定義による少なくとも１、２、３、４、５または６超可変ループ)；または表１に記載のまたは表１におけるヌクレオチド配列によりコードされた；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超可変ループと比較して少なくとも１個の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。

【０４４５】
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定義による全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、同一であるかまたは少なくとも１個の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；または表１に示すChothia et al.による全６超可変ループと比較して少なくとも１個の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、ここに記載するどの超可変ループを含んでもよい。

【０４４６】

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、これらの引用文献に記載された表の精査により決定され得る。

【０４４７】

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.により定義したＣＤＲまたは超可変ループの組み合わせを含む。

【０４４８】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、KabatおよびChothia定義(例えば、表１に示すKabatおよびChothia定義による少なくとも１、２または３ＣＤＲまたは超可変ループ)による、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；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重鎖可変領域からの少なくとも１、２または３ＣＤＲまたは超可変ループ；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；または表１に示すKabatおよび／またはChothiaによる１、２または３ＣＤＲまたは超可変ループと比較して少なくとも１個の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。

【０４４９】

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)またはアミノ酸それと実質的に同一である配列(例えば、少なくとも１個の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　ＣＤＲ２～３およびKabat et al.によるＶＬ　ＣＤＲ１～３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.により定義されたＣＤＲおよびChothia et al.により定義された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に示すとおり、Chothia et al.によるＶＨ超可変ループ１に基づき定義されるＶＨ　ＦＲ１およびKabat et al.によるＶＨ　ＣＤＲ１～２に基づき定義される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　ＣＤＲ２～３に基づき定義されるＶＨ　ＦＲ３～４およびKabat et al.によるＶ

Ｌ　ＣＤＲ１～３に基づき定義されるＶＬ　ＦＲ１～４を含み得る。

【０４５０】

抗ＰＤ－１抗体分子は、KabatおよびChothia定義による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、KabatおよびChothia定義による、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軽鎖可変領域からの少なくとも１、２または３ＣＤＲ(例えば、表１に示すKabatおよびChothia定義による少なくとも１、２または３ＣＤＲ)を含む。

【０４５１】

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。

【０４５２】

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。

【０４５３】

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。

【０４５４】

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ＶＬＣ

ＤＲ２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。

【０４５５】

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。

【０４５６】

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。

【０４５７】

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。

【０４５８】

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。

【０４５９】

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。

【０４６０】

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。

【０４６１】

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および所望によりＦＲ４を含む領域)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のアミノ酸残基の少なくとも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去するために修飾されている、例えば、脱

免疫化または部分的ヒト化されている、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。

【０４６２】

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、可変領域全体における、例えば、ＦＲ領域の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、可変領域全体、例えば、図９Ａ～９Ｂまたは配列番号１８、２０、２２または３０に示すにおけるＦＲのアミノ酸配列の１位にＥ、５位にＶ、９位にＡ、１１位にＶ、１２位にＫ、１３位にＫ、１６位にＥ、１８位にＬ、１９位にＲ、２０位にＩまたはＶ、２４位にＧ、３７位にＩ、４０位にＡまたはＳ、４１位にＴ、４２位にＳ、４３位にＲ、４８位にＭまたはＬ、６８位にＶまたはＦ、６９位にＴ、７０位にＩ、７１位にＳ、７２位にＡまたはＲ、７４位にＫまたはＮ、７６位にＴまたはＫ、７７位にＳまたはＮ、７９位にＬ、８１位にＬ、８２位にＥまたはＱ、８３位にＭ、８４位にＳまたはＮ、８７位にＲ、８８位にＡまたは９１位にＴの１以上を有する重鎖可変ドメインを含む。

【０４６３】

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位にＥ、２位にＶ、３位にＱ、Ｌ４位に、Ｔ７位に、ＤまたはＬまたは９位にＡ、ＦまたはＴ１０位に、Ｑ１１位に、１２位にＳまたはＰ、１３位にＬまたはＡ、１４位にＳ、１５位にＰまたはＬまたはＶ、１６位にＫ、１７位にＱまたはＤ、１８位にＲ、１９位にＡ、２０位にＳ、２１位にＩまたはＬ、２２位にＴ、４３位にＬ、４８位にＫ、４９位にＡまたはＳ、５１位にＲまたはＱ、５５位にＹ、６４位にＩ、６６位にＳまたはＰ、６９位にＳ、７３位にＹ、７４位にＧ、７６位にＥ、７９位にＦ、８２位にＮ、８３位にＮ、８４位にＬまたはＩ、８５位にＥ、８６位にＳまたはＰ、８７位にＤ、８９位にＡまたはＦまたはＩ、９１位にＴまたはＹ、９３位Ｆにまたは１０２位にＹの１以上を有する軽鎖可変ドメインを含む。

【０４６４】

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)またはそれと実質的に同一である配列を含む。

【０４６５】

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)またはそれと実質的に同一である配列を含む。

【０４６６】

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)またはそれと実質的に同一である配列；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)またはそれと実質的に同一である配列を含む。

【０４６７】
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、ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－ＤまたはＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの重鎖フレームワーク領域１(ＶＨＦＷ１)(例えば、配列番号１４７)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の重鎖フレームワーク領域１(ＶＨＦＷ１)(例えば、配列番号１５１)を含む。

【０４６８】
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の重鎖フレームワーク領域２(ＶＨＦＷ２)(例えば、配列番号１５３)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の重鎖フレームワーク領域２(ＶＨＦＷ２)(例えば、配列番号１５７)を含む。ある実施態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１６の重鎖フレームワーク領域２(ＶＨＦＷ２)(例えば、配列番号１６０)を含む。

【０４６９】
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の重鎖フレームワーク領域３(ＶＨＦＷ３)(例えば、配列番号１６２)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の重鎖フレームワーク領域３(ＶＨＦＷ３)(例えば、配列番号１６６)を含む。

【０４７０】
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の重鎖フレームワーク領域４(ＶＨＦＷ４)(例えば、配列番号１６９)を含む。

【０４７１】
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の軽鎖フレームワーク領域１(ＶＬＦＷ１)(例えば、配列番号１

７４)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の軽鎖フレームワーク領域１(ＶＬＦＷ１)(例えば、配列番号１７７)を含む。ある実施態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０６の軽鎖フレームワーク領域１(ＶＬＦＷ１)(例えば、配列番号１８１)を含む。ある実施態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１３の軽鎖フレームワーク領域１(ＶＬＦＷ１)(例えば、配列番号１８３)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の軽鎖フレームワーク領域１(ＶＬＦＷ１)(例えば、配列番号１８５)を含む。

【０４７２】

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の軽鎖フレームワーク領域２(ＶＬＦＷ２)(例えば、配列番号１８７)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の軽鎖フレームワーク領域２(ＶＬＦＷ２)(例えば、配列番号１９１)を含む。ある実施態様において、抗体分子は、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ１２の軽鎖フレームワーク領域２(ＶＬＦＷ２)(例えば、配列番号１９４)を含む。

【０４７３】

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の軽鎖フレームワーク領域３(ＶＬＦＷ３)(例えば、配列番号１９６)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の軽鎖フレームワーク領域３(ＶＬＦＷ３)(例えば、配列番号２００)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の軽鎖フレームワーク領域３(ＶＬＦＷ３)(例えば、配列番号２０２)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の軽鎖フレームワーク領域３(ＶＬＦＷ３)(例えば、配列番号２０５)を含む。

【０４７４】

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の軽鎖フレームワーク領域４(ＶＬＦＷ４)(例えば、配列番号２０８)を含む。

【０４７５】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０

４９－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の重鎖フレームワーク領域４(ＶＨＦＷ４)(例えば、配列番号１６９)を含む。

【０４７６】

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(ＶＬＦＷ

１)、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の軽鎖フレームワーク領域４(ＶＬＦＷ４)(例えば、配列番号２０８)を含む。

【０４７７】

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。

【０４７８】

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。

【０４７９】

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。

【０４８０】

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。

【０４８１】

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。

【０４８２】

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。

【０４８３】

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。

【０４８４】

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。

【０４８５】

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。

【０４８６】

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。

【０４８７】

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。

【０４８８】

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。

【０４８９】

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。

【０４９０】

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。

【０４９１】

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。

【０４９２】

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。

【０４９３】

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の重鎖フレームワーク領域４(ＶＨＦＷ４)(例えば、配列番号１６９)および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の軽鎖フレームワーク領域４(ＶＬＦＷ４)(例えば、配列番号２０８)を含む。

【０４９４】

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。

【０４９５】

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、ここに開示するアミノ酸と実質的に同一である、例えば、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の可変領域と少なくとも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；または表１に記載のまたは表

１におけるヌクレオチド配列によりコードされた；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、しかし、４０、３０、２０または１０残基未満異なるものを含む。

【０４９６】

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、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。

【０４９７】

他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、少なくとも１、２、３または４抗原結合領域、例えば、表１に示すアミノ酸配列またはそれと実質的に同一である配列(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または表１に示す配列と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、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と実質的に同一である配列(例えば、それと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれ以上であるまたは表１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。

【０４９８】

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３ＣＤＲ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３ＣＤＲ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を有する重鎖および軽鎖可変領域またはそれと実質的に相同の配列(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)からの少なくとも１、２、３、４、５または６ＣＤＲを含む。

【０４９９】

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、表１に要約される、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の何れかから選択される抗体の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３ＣＤＲおよび／または超可変ループまたはそれと実質的に同一である配列(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)を含む。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、表１に要約される、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０１、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０２、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０３、ＢＡＰ０４９－ｈｕｍ０４、ＢＡＰ

０４９－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を有する軽鎖可変領域からの少なくとも１、２または３ＣＤＲおよび／または超可変ループまたはそれと実質的に同一である配列(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。

【０５００】

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)と配列が同一であるまたは１、２、３または４アミノ酸異なる可変領域を有する。

【０５０１】

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、ラクダ科、サメまたはインビトロ産生抗体分子でもあり得る。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であり得る(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)または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科抗体)を含み得る。

【０５０２】

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、ＩｇＧ１またはＩｇＧ２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(例えば、ヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２またはＩｇＧ４)。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、軽鎖定常領域を含む。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(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に、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、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)に対応する位置での変異)。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に示すとおり、ＥＵナンバリングに対応する２２８位で変異される(例えば、ＳからＰ)。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、例えば、表３に示すとおり、ＥＵナンバリングに対応する２２８位に変異を有するヒトＩｇＧ４(例えば、ＳからＰ)および、例えば、表３に示すとおりの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に示すとおり、ＥＵナンバリングに対応する２９７位(例えば、ＮからＡ)、ＥＵナンバリングに対応する２６５位(例えば、ＤからＡ)、ＥＵナンバリングに対応する３２９位(例えば、ＰからＡ)、ＥＵナンバリングに対応する２３４位(例えば、ＬからＡ)またはＥＵナンバリングに対応する２３５位(例えば、ＬからＡ)の１以上に変異を有する。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、例えば、表３に示すとおり、前記位置の１以上が変異したヒトＩｇＧ１および、例えば、表３に示すとおりの、カッパ軽鎖定常領域を含む。

【０５０３】

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。

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。

【０５０４】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、Ｔ細胞エピトープ解析に基づいて７００、６００、５００、４００またはそれ未満のリスクスコアを有する。

【０５０５】

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細胞エピトープ解析に基づき、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。

【０５０６】

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。

【０５０７】

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。

【０５０８】

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。

【０５０９】

上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アミノ酸配列である。

【０５１０】

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％同一のアミノ酸配列または配列番号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アミノ酸置換、挿入または欠失が２個を超えないものを含む、少なくとも１つのフレームワーク(ＦＷ)領域を含む重鎖可変領域を含む。

【０５１１】

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つのフレームワーク領域を含む重鎖可変領域を含む。

【０５１２】

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、重鎖可変領域を含む。

【０５１３】

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、所望により、配列番号１６９のＶＨＦＷ４アミノ酸配列をさらに含む。

【０５１４】

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％同一のアミノ酸配列または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アミノ酸置換、挿入または欠失が２個を超えないものを含む、少なくとも１つのフレームワーク領域を含む、軽鎖可変領域を含む。

【０５１５】

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つのフレームワーク領域を含む、軽鎖可変領域を含む。

【０５１６】

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、軽鎖可変領域を含む。

【０５１７】

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配列番号１９６、２００、２０２または２０５のＶＬＦＷ３アミノ酸配列を含み、所望により、配列番号２０８のＶＬＦＷ４アミノ酸配列をさらに含む。

【０５１８】
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％同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む。
【０５１９】
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。
【０５２０】
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。
【０５２１】
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。
【０５２２】
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。
【０５２３】
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。
【０５２４】
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。
【０５２５】
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。
【０５２６】
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。
【０５２７】
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。
【０５２８】
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。
【０５２９】
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。
【０５３０】
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。
【０５３１】
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。
【０５３２】
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。
【０５３３】
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。
【０５３４】

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。

【０５３５】

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。

【０５３６】

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。

【０５３７】

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。

【０５３８】

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。

【０５３９】

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。

【０５４０】

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。

【０５４１】

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。

【０５４２】

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。

【０５４３】

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。

【０５４４】

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。

【０５４５】

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。

【０５４６】

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。

【０５４７】

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。

【０５４８】

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。

【０５４９】

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。

【０５５０】

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。

【０５５１】

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。

【０５５２】

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。

【０５５３】

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。

【０５５４】

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。

【０５５５】

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。

【０５５６】

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。

【０５５７】

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。

【０５５８】

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。

【０５５９】

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。

【０５６０】

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。

【０５６１】

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。

【０５６２】

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。

【０５６３】

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。

【０５６４】

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。

【０５６５】

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。

【０５６６】

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。

【０５６７】

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。

【０５６８】
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。
【０５６９】
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。
【０５７０】
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。
【０５７１】
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。
【０５７２】
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。
【０５７３】
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。
【０５７４】
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。
【０５７５】
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。
【０５７６】
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。
【０５７７】
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。
【０５７８】
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。
【０５７９】
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。
【０５８０】
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。
【０５８１】
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。
【０５８２】
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。
【０５８３】
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。
【０５８４】
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。

【０５８５】

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。

【０５８６】

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Ｆｖフラグメント(ｓｃＦｖ)から選択される。

【０５８７】

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。

【０５８８】

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。

【０５８９】

他の実施態様において、前記抗体分子は、ＥＵナンバリングに対応する２２８位または配列番号２１２または２１４の１０８位およびカッパ軽鎖定常領域に変異を有するヒトＩｇＧ４重鎖定常領域。

【０５９０】

他の実施態様において、前記抗体分子は、ＥＵナンバリングに対応する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。

【０５９１】

他の実施態様において、前記抗体分子は、ＥＵナンバリングに対応する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。

【０５９２】

他の実施態様において、前記抗体分子は、ＥＵナンバリングに対応する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ナンバリングに対応する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。

【０５９３】

他の実施態様において、前記抗体分子は、ＥＵナンバリングに対応する２３４位または配列番号２１８の１１７位にロイシンからアラニン変異およびＥＵナンバリングに対応する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。

【０５９４】

他の実施態様において、前記抗体分子は、ヒトＰＤ－１に約０.２nM未満の解離定数(K_D)で結合できる。

【０５９５】

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未満、例えば、約０.１３nM～０.０３nM、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。

【０５９６】

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。

【０５９７】

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、ヒトＰＤ－１およびカニクイザルＰＤ－１に、同等のK_D、例えば、nM範囲で結合する

。ある実施態様において、前記抗体分子は、ヒトＰＤ－１－Ｉｇ融合タンパク質に、例えば、ＥＬＩＳＡにより測定して、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。

【０５９８】

ある実施態様において、前記抗体分子は、例えば、ＦＡＣＳ解析により測定して、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。

【０５９９】

ある実施態様において、前記抗体分子は、例えば、ＦＡＣＳ解析により測定して、カニクイザルＴ細胞に約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。

【０６００】

ある実施態様において、前記抗体分子は、例えば、ＦＡＣＳ解析により測定して、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、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。

【０６０１】

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(例えば、ヒトＰＤ－１発現３００．１９細胞)を発現する細胞を使用する結合アッセイで測定できる。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。

【０６０２】

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低減できる。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またはそれ以下、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結合を低減(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またはそれ以下、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結合を低減(例えば、遮断)する。

【０６０３】

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。

【０６０４】

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。

【０６０５】

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)活性化細胞からのＩＬ－２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で測定して、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。

【０６０６】

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)で刺激したＴ細胞からのＩＦＮ－γ発現を、例えば、ＩＦＮ－γ活性アッセイで測定して、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。

【０６０７】

ある実施態様において、前記抗体分子は、ＳＥＢ(例えば、３pg／mLで)により活性化したＴ細胞からのＩＦＮ－γ発現を、例えば、ＩＦＮ－γ活性アッセイで測定して、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。

【０６０８】

ある実施態様において、前記抗体分子は、ＣＭＶペプチドで活性化したＴ細胞からのＩＦＮ－γ発現を、例えば、ＩＦＮ－γ活性アッセイで測定して、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。

【０６０９】

ある実施態様において、前記抗体分子は、ＣＭＶペプチドで活性化した$CD8^+$　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)細胞分裂継代される$CD8^+$　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細胞の増殖と比較して、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。

【０６１０】

ある実施態様において、前記抗体分子は、例えば、サルで測定して、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Ｃｍａｘを有する。

【０６１１】

ある実施態様において、前記抗体分子は、例えば、サルで測定して、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。

【０６１２】

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Ｋｄ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ＫａでＰＤ－１に結合する。

【０６１３】

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以上の残基に結合する。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(Cheng 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範囲の１以上の少なくとも１残基に結合する。ある実施態様において、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体は、少なくともＰＤ－１のＦ４３－Ｍ５０、Ｓ５１－Ｎ５４、Ｑ５５－Ｆ６２およびＬ１０８－Ｉ１１４範囲の２、３または全４におけ

る少なくとも１残基に結合する。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体は、ＰＤ－Ｌ１およびＰＤ－Ｌ２の一方または両方との結合部位でもあるＰＤ－１における残基に結合する。

【０６１４】

他の態様において、本発明は、上記抗体分子の何れか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。

【０６１５】

上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。

【０６１６】

ある実施態様において、単離核酸は重鎖ＣＤＲ１～３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。

【０６１７】

他の実施態様において、単離核酸は軽鎖ＣＤＲ１～３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。

【０６１８】

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。

【０６１９】

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。

【０６２０】

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。

【０６２１】

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。

【０６２２】

他の実施態様において、前記核酸は、さらい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。

【０６２３】

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の何れかを含む。

【０６２４】

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。

【０６２５】

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、７

３、７７、８１、９４、９８、１００、１０５または１０７の何れかを含む。
【０６２６】
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。
【０６２７】
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産生する方法も提供される。
【０６２８】
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。本方法は、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、ＰＤ－１ポリペプチドに特異的に結合する抗体分子を得て、そして該抗体分子がＰＤ－１ポリペプチドに特異的に結合するか否かを評価するまたは該抗体分子の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。本方法は、さらに、該抗体分子を対象、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。
【０６２９】
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１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、ここに記載する、抗体分子と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。
【０６３０】
付加的なＰＤ－１の阻害剤および他の免疫チェックポイント分子
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ディリズマブから選択される抗ＰＤ－１抗体である。
【０６３１】
ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体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、ＰＤ－１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ＰＤ－１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。
【０６３２】
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

【表２】

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSKRYYADSVKGRF
TISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSN
TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS
RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK **(配列番号２４２)**

軽鎖

【表３】

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG
TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL
NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC **(配列番号２４３)**

【０６３３】

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またはキイトルーダ(登録商標)とも称される; 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４】

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５】

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'**

【０６３４】

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、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)を有するペンブロリズマブである。

【０６３５】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体はピディリズマブである。ピディリズマブ(ＣＴ－０１１； Cure Tech)は、ＰＤ－１に結合するヒト化ＩｇＧ１ｋモノクローナル抗体である。ピディ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。

【０６３６】

他の抗ＰＤ－１抗体は、数ある中で、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ＰＤ－１抗体である。抗ＰＤ－１抗体のさらなる例は、例えば、ＲＥＧＮ２８１０、ＢＧＢ－１０８およびＢＧＢ－Ａ３１７も含む。

【０６３７】

ある実施態様において、ＰＤ－１阻害剤は、イムノアドヘシン(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結合部分を含むイムノアドヘシン)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号に開示)であり、ＰＤ－１とＢ７－Ｈ１の相互作用を遮断するＰＤ－Ｌ２　Ｆｃ融合可溶性受容体である。

【０６３８】

ＰＤ－Ｌ１またはＰＤ－Ｌ２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)、子宮内膜癌、リンパ腫、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)またはＭＳＩ高癌である。ある実施態様において、ＰＤ－Ｌ１阻害剤は抗ＰＤ－Ｌ１抗体またはそのフラグメントである。

【０６３９】

ある実施態様において、抗ＰＤ－Ｌ１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“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(ＵＳＳＮ　１４／８８１,８８８)に開示の抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子である。

【０６４０】

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を含む少なくとも１または２重鎖可変ドメイン(所望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(所望により定常領域を含む)または両方；またはＵＳ２０１６／０１０８１２３号の表１に記載のまたは表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。

【０６４１】

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に記載のまたは表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。

【０６４２】

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３ＣＤＲ(または集合的にＣＤＲ全部)を含む。ある実施態様において、ＣＤＲ(または集合的にＣＤＲ全部)の１以上は、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と比較して、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。

【０６４３】

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３ＣＤＲ(または集合的にＣＤＲ全部)を含む。ある実施態様において、ＣＤＲ(または集合的にＣＤＲ全部)の１以上は、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と比較して、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、軽鎖におけるＣＤＲ１、ＣＤＲ２および／またはＣＤＲ３に１以上の置換を含む。

【０６４４】

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６ＣＤＲ(または集合的にＣＤＲ全部)を含む。ある実施態様において、ＣＤＲ(または集合的にＣＤＲ全部)の１以上は、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と比較して、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。

【０６４５】

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。

【０６４６】

他の実施態様において、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。

【０６４７】

ある実施態様において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子は、ＵＳ２０１６／０１０８１２３号の表１に開示の配列番号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、ＵＳ２０１６／０１０８１２３号の表１に開示の配列番号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アミノ酸配列を含む(各々ＵＳ２０１６／０１０８１２３号の表１に開示)。

【０６４８】

ある実施態様において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子は、EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYWVRQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGTTVTVSS(配列番号３１６)またはＵＳ２０１６／０１０８１２３号の配列番号７８のＶＨアミノ酸配列およびAIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGTAVAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK(配列番号３１７)またはＵＳ２０１６／０１０８１２３号の配列番号８２のＶＬアミノ酸配列(各々ＵＳ２０１６／０１０８１２３号の表１に開示)を含む。ある実施態様において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子は、EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYWVRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGTTVTVSS(配列番号３１８)またはＵＳ２０１６／０１０８１２３号の配列番号３０のＶＨアミノ酸配列およびDVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTAVAWYQQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK(配列番号３１９)またはＵＳ２０１６／０１０８１２３号の配列番号６６のＶＬアミノ酸配列(各々ＵＳ２０１６／０１０８１２３号の表１に開示)を含む。

【０６４９】

ある実施態様において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子は、ＵＳ２０１６／０１０８１２３号の配列番号８０の重鎖アミノ酸配列およびＵＳ２０１６／０１０８１２３号の配列番号８４の軽鎖アミノ酸配列(各々ＵＳ２０１６／０１０８１２３号の表１に開示)を含む。ある実施態様において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子は、ＵＳ２０１６／０１０８１２３号の配列番号９６の重鎖アミノ酸配列およびＵＳ２０１６／０１０８１２３号の配列番号６８の軽鎖アミノ酸配列(各々ＵＳ２０１６／０１０８１２３号の表１に開示)を含む。

【０６５０】

ＰＤ－Ｌ１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－Ｌ１ここに記載する抗体分子)またはここに記載する組成物を、ここに記載する対象に投与(例えば、静脈内投与)するのに適する製剤(例え

ば、投与製剤または投与形態)に製剤してよい。

【０６５１】

ある実施態様において、製剤は液体製剤である。他の実施態様において、製剤は、例えば、液体製剤から凍結乾燥または乾燥された、凍結乾燥製剤である。他の実施態様において、製剤は、例えば、凍結乾燥製剤から再構成された、再構成製剤である。

【０６５２】

ある実施態様において、製剤は、ＰＤ－Ｌ１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子)および緩衝剤を含む。

【０６５３】

ある実施態様において、製剤は、１０～５００mg／mL、例えば、２５～２５０mg／mL、５０～１５０mg／mL、５０～１００mg／mLまたは１００～２００mg／mL、例えば、５０mg／mL、１００mg／mL、１５０mg／mLまたは２００mg／mLの濃度で存在するＰＤ－Ｌ１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子)を含む。ある実施態様において、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、５０～１５０mg／mL、例えば、１００mg／mLの濃度で存在する。ある実施態様において、製剤は、５～６のｐＨ(例えば、５.５)を有する。ある実施態様において、製剤は、例えば、希釈後、静脈内点滴するためである。ある実施態様において、製剤は、１以上の薬学的に許容される添加物を含む。

【０６５４】

ある実施態様において、製剤は、ヒスチジンを含む緩衝剤(例えば、ヒスチジン緩衝液)を含む。ある実施態様において、製剤は、Ｌ－ヒスチジン、Ｌ－ヒスチジン塩酸塩一水和物または両方を含む。ある実施態様において、緩衝剤(例えば、ヒスチジン緩衝液)は、１mM～２０mM、例えば、２mM～１５mM、３mM～１０mM、４mM～９mM、５mM～８mMまたは６mM～７mM、例えば、１mM、２mM、３mM、４mM、５mM、６mM、６.７mM、７mM、８mM、９mM、１０mM、１１mM、１２mM、１３mM、１４mM、１５mM、１６mM、１７mM、１８mM、１９mMまたは２０mMの濃度で存在する。

【０６５５】

ある実施態様において、製剤は、さらに炭水化物を含む。ある実施態様において、炭水化物はスクロースである。ある実施態様において、炭水化物(例えば、スクロース)は、５０mM～１５０mM、例えば、２５mM～１５０mM、５０mM～１００mM、６０mM～９０mM、７０mM～８０mMまたは７０mM～７５mM、例えば、２５mM、５０mM、６０mM、７０mM、７３.３mM、８０mM、９０mM、１００mMまたは１５０mMの濃度で存在する。

【０６５６】

ある実施態様において、製剤は、さらに界面活性剤を含む。ある実施態様において、界面活性剤はポリソルベート２０である。ある実施態様において、界面活性剤またはポリソルベート２０)は、０.００５％～０.０２５％(ｗ／ｗ)、例えば、０.００７５％～０.０２％または０.０１％～０.０１５％(ｗ／ｗ)、例えば、０.００５％、０.００７５％、０.０１％、０.０１３％、０.０１５％または０.０２％(ｗ／ｗ)の濃度で存在する。

【０６５７】

ある実施態様において、製剤は、ＰＤ－Ｌ１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子)、ヒスチジン緩衝液、炭水化物および界面活性剤を含む。ある実施態様において、製剤は、ＰＤ－Ｌ１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子)およびＬ－ヒスチジン、Ｌ－ヒスチジン塩酸塩一水和物、スクロースまたはポリソルベート２０の１以上(例えば、２、３または全て)を、例えば、５～６のｐＨで含む。ある実施態様において、製剤は、ＰＤ－Ｌ１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子)、Ｌ－ヒスチジン、Ｌ－ヒスチジン塩酸塩一水和物、スクロースおよびポリソルベート２０を、例えば、５～６のｐＨで含む。

【０６５８】

ここに記載する製剤は、容器に保存できる。ある実施態様において、５０mg～１５０mg、例えば、８０mg～１２０mg、９０mg～１１０mg、１００mg～１２０mg、１００mg～１１０mg、１１０mg～１２０mgまたは１１０mg～１３０mgのＰＤ－Ｌ１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子)が容器(例えば、バイアル)に存在する。

【０６５９】
ここに記載する製剤において使用できる緩衝剤の他の例は、アルギニン緩衝液、クエン酸緩衝液またはリン酸緩衝液を含むが、これらに限定されない。ここに記載する製剤において使用できる炭水化物の他の例は、トレハロース、マンニトール、ソルビトール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。ここに記載する製剤は、等張化剤、例えば、塩化ナトリウムおよび／または安定化剤、例えば、アミノ酸(例えば、グリシン、アルギニン、メチオニンまたはこれらの組み合わせ)も含み得る。
【０６６０】
ある実施態様において、組み合わせは、ＵＳ２０１６／０１０８１２３号に開示のＰＤ－Ｌ１の阻害剤または抗体分子およびＰＤ－１の阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体)を含む。
【０６６１】
ＰＤ－１阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)とＰＤ－Ｌ１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－Ｌ１ここに記載する抗体分子)の組み合わせは、結腸腺癌のＭＣ３８マウスモデルで試験されている。サロゲート抗マウスＰＤ－１抗体、ＲＭＰ１－１４が本試験で使用された。ＲＭＰ１－１４と抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子の共投与は、このモデルにおいて、両方の単剤と比較して、抗腫瘍活性の増強がもたらされた。例えば、組み合わせでの抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子およびＲＭＰ１－１４は、４／１０動物に完全奏効をもたらし、同時に３／１０動物は部分応答を示した。組み合わせ治療は、エンドポイントまでの中央時間の４６日の非有意な延長をもたらしており、これは、アイソタイプ処置動物より２１日長く、各抗体単独より２０日長かった。
【０６６２】
ある実施態様において、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)はＰＤ－１に結合し、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２または両方とのその相互作用を阻害する。ある実施態様において、ＰＤ－Ｌ１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子)はＰＤ－Ｌ１に結合し、ＰＤ－１、Ｂ７.１または両方とのその相互作用を阻害する。ＰＤ－１およびＰＤ－Ｌ１は、Ｔ細胞上の重複はするが、別個でもある機能に介在する。両方の受容体は、結合したとき、Ｔ細胞に負のシグナルを送達できる。ＰＤ－Ｌ１は、例えば、Ｂ７.１がＣＤ２８への結合によりＴ細胞を活性化する能力を遮断し、さらに免疫応答の産生を減弱する、Ｂ７.１との相互作用により免疫抑制性機能に介在できる(Butte et al. Immunity. 2007; 27(1):111-22)。理論に拘束されることを意図しないが、ある実施態様において、ＰＤ－Ｌ１とＰＤ－１の組み合わせ阻害は、非冗長および／または相補的抗癌免疫をもたらし得ると考えられる(Dong et al. Nat Med. 2002; 8(8):793-800; Yamazaki et al J Immunol. 2002; 169(10):5538-45; Taube et al. Sci Transl Med. 2012; 4(127):127ra37)。ある実施態様において、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)とＰＤ－Ｌ１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－Ｌ１ここに記載する抗体分子)の組み合わせは、ＰＤ－１の阻害剤またはＰＤ－Ｌ１の阻害剤単独と比較して、Ｔ細胞の活性化を増強する。ある実施態様において、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)とＰＤ－Ｌ１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－Ｌ１ここに記載する抗体分子)の組み合わせは、相乗的抗癌活性を有する。
【０６６３】
ある実施態様において、ＵＳ２０１６／０１０８１２３号に開示のＰＤ－Ｌ１阻害剤または抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子は、１０mg～２０００mg、例えば、２０mg～１６００mg、４０mg～１２００mg、８０mg～８００mg、１００mg～６００mg、２００mg～３００mg、２０mg～１００mg、４０mg～２００mg、１００mg～４００mg、２００mg～６００mg、８００mg～１２００mgまたは１２００mg～１６００mgの用量(例えば、均一用量)、例えば、約１０mg、２０mg、４０mg、８０mg、１００mg、１５０mg、２００mg、２４０mg、３００mg、４００mg、５００mg、６００mg、８００mg、１０００mg、１２００mg、１６００mgまたは２０００mgの用量(例えば、均一用量)で、例えば、３週に１回、４週に１回または６週に１回投与される。

【０６６４】
ある実施態様において、ＵＳ２０１６／０１０８１２３号に開示のＰＤ－Ｌ１阻害剤または抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子は、２０mg～１２００mg(例えば、８０mg～８００mg、例えば、約２０mg、８０mg、２４０mg、８００mgまたは１２００mg)の用量で、例えば、３週に１回または６週に１回投与される。例えば、ＵＳ２０１６／０１０８１２３号に開示のＰＤ－Ｌ１阻害剤または抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子は、１０mg～１００mg(例えば、２０mg～８０mg、例えば、２０mg、４０mgまたは８０mg)の用量で、例えば、３週に１回または６週に１回投与してよい。ある実施態様において、ＵＳ２０１６／０１０８１２３号に開示のＰＤ－Ｌ１阻害剤または抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子は、静脈内点滴により投与される。

【０６６５】
ある実施態様において、ＵＳ２０１６／０１０８１２３号に開示のＰＤ－Ｌ１阻害剤または抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子は、１０mg～１００mg(例えば、２０mg～８０mg、例えば、２０mg、４０mgまたは８０mg)の用量で、例えば、３週に１回または６週に１回、例えば、静脈内点滴により投与され、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、５０mg～５００mgの用量(例えば、１００mg～４００mg、例えば、約１００mg、２００mg、３００mgまたは４００mgの用量)で、例えば、３週に１回または４週に１回、例えば、静脈内点滴により投与される。ある実施態様において、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、１００mg～３００mgの用量(例えば、約１００mg、２００mgまたは３００mgの用量)で、例えば、３週に１回、例えば、静脈内点滴により投与される。ある実施態様において、ＵＳ２０１６／０１０８１２３号に開示のＰＤ－Ｌ１阻害剤または抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子は、約２０mgの用量で、例えば、３週に１回投与され、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、約１００mgまたは３００mgの用量で、例えば、３週に１回投与される。ある実施態様において、ＵＳ２０１６／０１０８１２３号に開示のＰＤ－Ｌ１阻害剤または抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子は、約２０mg、８０mg、２４０mg、８００mgまたは１２００mgの用量で、例えば、３週に１回投与され、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、約３００mgの用量で、例えば、３週に１回投与される。

【０６６６】
ある実施態様において、ＵＳ２０１６／０１０８１２３号に開示のＰＤ－Ｌ１阻害剤または抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子は、１０mg～５０mg(例えば、約２０mg)の用量で、例えば、３週に１回または６週に１回、例えば、静脈内点滴により投与され、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、５０mg～２００mg(例えば、約１００mg)の用量で、例えば、３週に１回、例えば、静脈内点滴により投与される。

【０６６７】
ある実施態様において、ＵＳ２０１６／０１０８１２３号に開示のＰＤ－Ｌ１阻害剤または抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子は、１０mg～５０mg(例えば、約２０mg)の用量で、例えば、３週に１回または６週に１回、例えば、静脈内点滴により投与され、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、２００mg～４００mg(例えば、約３００mg)の用量で、例えば、３週に１回、例えば、静脈内点滴により投与される。

【０６６８】
ある実施態様において、ＵＳ２０１６／０１０８１２３号に開示のＰＤ－Ｌ１阻害剤または抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子は、５０mg～１００mg(例えば、約８０mg)の用量で、例えば、３週に１回または６週に１回、例えば、静脈内点滴により投与され、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、２００mg～４００mg(例えば、約３００mg)の用量で、例えば、３週に１回、例えば、静脈内点滴により投与される。

【０６６９】
ある実施態様において、ＵＳ２０１６／０１０８１２３号に開示のＰＤ－Ｌ１阻害剤または抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子は、２００mg～３００mg(例えば、約２４０mg)の用量で、例えば、３週に１回または６週に１回、例えば、静脈内点滴により投与され、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、２００mg～４００mg(例えば、約３００mg)の用量で、例えば、３週に１回、例えば、静脈内点滴により投与される。

【０６７０】
ある実施態様において、ＵＳ２０１６／０１０８１２３号に開示のＰＤ－Ｌ１阻害剤または抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子は、５００mg～１０００mg(例えば、約８００mg)の用量で、例えば、３週に１回または６週に１回、例えば、静脈内点滴により投与され、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、２００mg～４００mg(例えば、約３００mg)の用量で、例えば、３週に１回、例えば、静脈内点滴により投与される。
【０６７１】
ある実施態様において、ＵＳ２０１６／０１０８１２３号に開示のＰＤ－Ｌ１阻害剤または抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子は、１０００mg～１５００mg(例えば、約１２００mg)の用量で、例えば、３週に１回または６週に１回、例えば、静脈内点滴により投与され、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、２００mg～４００mg(例えば、約３００mg)の用量で、例えば、３週に１回、例えば、静脈内点滴により投与される。
【０６７２】
ある実施態様において、ＵＳ２０１６／０１０８１２３号に開示のＰＤ－Ｌ１阻害剤または抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子をＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)投与前に投与される。例えば、ＵＳ２０１６／０１０８１２３号に開示のＰＤ－Ｌ１阻害剤または抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子をまず投与され、続いてデキストロース溶液は、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)投与開始前に、約１時間流してよい。ある実施態様において、ＵＳ２０１６／０１０８１２３号に開示のＰＤ－Ｌ１阻害剤または抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子は、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)投与後投与される。
【０６７３】
ある実施態様において、ＵＳ２０１６／０１０８１２３号に開示のＰＤ－Ｌ１阻害剤または抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子を、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)と組み合わせて、固形腫瘍、例えば、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)、子宮癌(例えば、子宮内膜癌)または甲状腺癌(例えば、未分化甲状腺癌)の処置のために投与する。
【０６７４】
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。
【０６７５】
ある実施態様において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ＭＳＢ００１０７１８Ｃである。ＭＳＢ００１０７１８Ｃ(Ａ０９－２４６－２とも称する; 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)
【表６】

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLEWVSSIYPSGGITFYADKGRFTI
SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWGQGTLVTVSS **(配列番号２４６)**

軽鎖(ＷＯ２０１３／０７９１７４号に開示の配列番号２５)
【表７】

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSN
RPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTRVFGTGTKVTVL **(配列番号２４７)**

【０６７６】
ある実施態様において、ＰＤ－Ｌ１阻害剤は、ＹＷ２４３.５５.Ｓ７０である。ＹＷ２

４３.５５.Ｓ７０抗体は、ＷＯ２０１０／０７７６３４号に記載の抗ＰＤ－Ｌ１抗体(重鎖および軽鎖可変領域配列はそれぞれ配列番号２０および２１に示す)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。

【０６７７】

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号に記載の抗ＰＤ－Ｌｌ抗体であり、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。

【０６７８】

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号および米国公開２０１２／００３９９０６号に開示される。例えば、ＭＤＰＬ３２８０Ａ(アテゾリズマブまたはＲＯ５５４１２６７としても知られる)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号に開示の配列番号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。

【０６７９】

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。

【０６８０】

他の実施態様において、ＰＤ－Ｌ２阻害剤は、ＡＭＰ－２２４である。ＡＭＰ－２２４は、ＰＤ－１とＢ７－Ｈ１の相互作用を遮断するＰＤ－Ｌ２　Ｆｃ融合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)。

【０６８１】

ＬＡＧ－３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は、ＬＡＧ－３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)または腎臓癌(例えば、腎細胞癌)である。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。

【０６８２】

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“ＬＡＧ－３に対する抗体分子およびその使用”なる表題のＵＳ２０１５／０２５９４２０号に記載の抗ＬＡＧ－３抗体分子である。

【０６８３】

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－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からの重鎖および軽鎖可変領域(例えば、重鎖可変領域からの少なくとも１、２または３ＣＤＲ、軽鎖可変領域からの少なくとも１、２または３ＣＤＲまたは両方)からの少なくとも１、２、３、４、５または６ＣＤＲ(または集合的にＣＤＲ全部)；またはＵＳ２０１５／０２５９４２０号の表１に記載のとおり；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；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個の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ＣＤＲを含む。

【０６８４】

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から選択される抗体からの少なくとも１、２、３または４可変領域(例えば、少なくとも１または２重鎖可変領域(所望により定常領域を含む)、少なくとも１または２軽鎖可変領域(所望により定常領域を含む)または両方)；またはＵＳ２０１５／０２５９４２０号の表１に記載のとおり；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；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。

【０６８５】

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３ＣＤＲ(または集合的にＣＤＲ全部)を含む。ある実施態様において、ＣＤＲ(または集合的にＣＤＲ全部)の１以上は、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と比較して、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。

【０６８６】

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３ＣＤＲ(または集合的にＣＤＲ全部)を含む。ある実施態様において、ＣＤＲ(または集合的にＣＤＲ全部)の１以上は、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と比較して、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、軽鎖におけるＣＤＲ１、ＣＤＲ２および／またはＣＤＲ３に１以上の置換を含む。

【０６８７】

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６ＣＤＲ(または集合的にＣＤＲ全部)を含む。ある実施態様において、ＣＤＲ(または集合的にＣＤＲ全部)の１以上は、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と比較して、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。

【０６８８】

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。

【０６８９】

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。

【０６９０】

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(各々ＵＳ２０１５／０２５９４２０号の表１に開示)を含む。

【０６９１】

ある実施態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNY
GMNWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAM

DYWGQGTTVTVSS(配列番号３２０)またはＵＳ２０１５／０２５９４２０号の配列番号１０４のアミノ酸配列を含むＶＨおよびDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK(配列番号３２１)またはＵＳ２０１５／０２５９４２０号の配列番号５６のアミノ酸配列を含むＶＬ(各々ＵＳ２０１５／０２５９４２０号の表１に開示)を含む。ある実施態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS(配列番号３２２)またはＵＳ２０１５／０２５９４２０号の配列番号１０８のアミノ酸配列を含むＶＨおよびDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK(配列番号３２３)またはＵＳ２０１５／０２５９４２０号の配列番号３６のアミノ酸配列を含むＶＬ(各々ＵＳ２０１５／０２５９４２０号の表１に開示)を含む。

【０６９２】

ある実施態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ＵＳ２０１５／０２５９４２０号の配列番号１２２のアミノ酸配列を含む重鎖およびＵＳ２０１５／０２５９４２０号の配列番号５８のアミノ酸配列を含む軽鎖(各々ＵＳ２０１５／０２５９４２０号の表１に開示)を含む。ある実施態様において、抗ＬＡＧ－３抗体分子は、ＵＳ２０１５／０２５９４２０号の配列番号１３４のアミノ酸配列を含む重鎖およびＵＳ２０１５／０２５９４２０号の配列番号３８のアミノ酸配列を含む軽鎖(各々ＵＳ２０１５／０２５９４２０号の表１に開示)を含む。

【０６９３】

ある実施態様において、抗ＬＡＧ－３抗体は、ＢＭＳ－９８６０１６である。ＢＭＳ－９８６０１６(ＢＭＳ９８６０１６とも称する; 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。

【０６９４】

ＴＩＭ－３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は、ＴＩＭ－３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)または腎臓癌(例えば、腎細胞癌)である。他の実施態様において、癌は、非小細胞肺癌、黒色腫および腎細胞癌以外である。ある実施態様において、ＴＩＭ－３阻害剤は、抗ＴＩＭ－３抗体またはそのフラグメントである。

【０６９５】

ある実施態様において、抗ＴＩＭ－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“ＴＩＭ－３に対する抗体分子およびその使用”なる表題のＵＳ２０１５／０２１８２７４号に記載の抗ＴＩＭ－３抗体分子である。

【０６９６】

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から選択される抗体からの重鎖および軽鎖可変領域(例えば、重鎖可変領域からの少なくとも１、２または３ＣＤＲ、軽鎖可変領域からの少なくとも１、２または３ＣＤＲまたは両方)からの少なくとも１、２、３、４、５または６ＣＤＲ(または集

合的にＣＤＲ全部)；またはＵＳ２０１５／０２１８２７４号の表１～４に記載されるとおり；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－４；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個の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ＣＤＲを含む。

【０６９７】

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から選択される抗体からの少なくとも１、２、３または４可変領域(例えば、少なくとも１または２重鎖可変領域(所望により定常領域を含む)、少なくとも１または２軽鎖可変領域(所望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に記載されるとおり；または表１～４におけるヌクレオチド配列によりコードされる；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。

【０６９８】

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３ＣＤＲ(または集合的にＣＤＲ全部)を含む。ある実施態様において、ＣＤＲ(または集合的にＣＤＲ全部)の１以上は、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と比較して、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。

【０６９９】

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３ＣＤＲ(または集合的にＣＤＲ全部)を含む。ある実施態様において、ＣＤＲ(または集合的にＣＤＲ全部)の１以上は、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と比較して、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、軽鎖におけるＣＤＲ１、ＣＤＲ２および／またはＣＤＲ３に１以上の置換を含む。

【０７００】

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６ＣＤＲ(または集合的にＣＤＲ全部)を含む。ある実施態様において、ＣＤＲ(または集合的にＣＤＲ全部)の１以上は、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と比較して、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。

【０７０１】

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２５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)；
(ｄ)配列番号３から選択されるＶＨＣＤＲ１アミノ酸配列；配列番号２４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)；
(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。

【０７０２】

ある実施態様において、抗ＴＩＭ－３抗体分子は、QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWIGDIYPGQGDTSYNQKFKGRATMTADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTLVTVSS(配列番号３２４)またはＵＳ２０１５／０２１８２７４号の配列番号３２のアミノ酸配列を含むＶＨおよびDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSRKDPSTFGGGTKVEIK(配列番号３２５)またはＵＳ２０１５／０２１８２７４号の配列番号２０のアミノ酸配列を含むＶＬ(各々ＵＳ２０１５／０２１８２７４号の表１に開示)を含む。ある実施態様において、抗ＴＩＭ－３抗体分子は、QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGDIYPGNGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTTVTVSS(配列番号３２６)またはＵＳ２０１５／０２１８２７４号の配列番号５２のアミノ酸配列を含むＶＨおよびAIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGKAPKLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQSRKDPSTFGGGTKVEIK(配列番号３２７)またはＵＳ２０１５／０２１８２７４号の配列番号６４のアミノ酸配列を含むＶＬ(各々ＵＳ２０１５／０２１８２７４号の表１に開示)を含む。

【０７０３】

ある実施態様において、抗ＴＩＭ－３抗体分子は、ＵＳ２０１５／０２１８２７４号の配列番号３４のアミノ酸配列を含む重鎖およびＵＳ２０１５／０２１８２７４号の配列番号２２のアミノ酸配列を含む軽鎖(各々ＵＳ２０１５／０２１８２７４号の表１に開示)を

含む。ある実施態様において、抗ＴＩＭ－３抗体分子は、ＵＳ２０１５／０２１８２７４号の配列番号５４のアミノ酸配列を含む重鎖およびＵＳ２０１５／０２１８２７４号の配列番号６６のアミノ酸配列を含む軽鎖(各々ＵＳ２０１５／０２１８２７４号の表１に開示)を含む。

【０７０４】

抗ＴＩＭ－３抗体の例は、米国特許８,５５２,１５６号、ＷＯ２０１１／１５５６０７号、ＥＰ２５８１１１３号および米国公開２０１４／０４４７２８号にさらに記載される。

【０７０５】

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせは、ＴＩＭ－３の阻害剤(例えば、抗ＴＩＭ－３ここに記載する抗体分子)および化学療法剤(例えば、メチル化阻害剤、例えば、デシタビン)を含む。ある実施態様において、ＴＩＭ－３の阻害剤(例えば、米国特許出願公開２０１５／０２１８２７４号に開示の抗ＴＩＭ－３抗体分子)を、１０mg～１００mgの用量(例えば、２０mg～８００mg、８０mg～４００mg、例えば、２４０mgの用量)で、例えば、２週に１回、例えば、静脈内投与する。ある実施態様において、ＴＩＭ－３の阻害剤(例えば、米国特許出願公開２０１５／０２１８２７４号に開示の抗ＴＩＭ－３抗体分子)を、静脈内点滴用液剤の形(例えば、バイアル)で保存する。ある実施態様において、化学療法剤(例えば、メチル化阻害剤、例えば、デシタビン)を、５mg／m^2～５０mg／m^2の用量(例えば、１０mg／m^2～３０mg／m^2(例えば、２０mg／m^2の用量)で、例えば、連日、例えば、１日、２日、３日、４日、５日、６日、７日、８日またはそれ以上、例えば、静脈内投与する。例えば、ＴＩＭ－３の阻害剤(例えば、米国特許出願公開２０１５／０２１８２７４号に開示の抗ＴＩＭ－３抗体分子)を２８日サイクルの８日目および２２日目に投与してよく、化学療法剤(例えば、メチル化阻害剤、例えば、デシタビン)を２８日サイクルの１日目、２日目、３日目、４日目および５日目に投与してよい。ある実施態様において、化学療法剤(例えば、メチル化阻害剤、例えば、デシタビン)を、３０分～２時間、例えば、１時間にわたる静脈内点滴により投与する。

【０７０６】

ある実施態様において、組み合わせは、さらに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。ある実施態様において、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)を、２００mg～６００mgの用量(例えば、３００mg～５００mg、例えば、４００mgの用量)で、例えば、４週に１回、例えば、静脈内投与する。例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)を、２８日サイクルの８日目に投与できる。ある実施態様において、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)を、静脈内点滴用凍結乾燥物の形(例えば、バイアル)で保存する。ある実施態様において、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)との組み合わせで使用するとき、ＴＩＭ－３の阻害剤(例えば、米国特許出願公開２０１５／０２１８２７４号に開示の抗ＴＩＭ－３抗体分子)を、２０mg～４００mgの用量(例えば、４０mg～２００mgまたは５０mg～１００mg、例えば、８０mgの用量)で、例えば、２週に１回、例えば、静脈内投与する。

【０７０７】

ある実施態様において、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)およびＴＩＭ－３の阻害剤(例えば、米国特許出願公開２０１５／０２１８２７４号に開示の抗ＴＩＭ－３抗体分子)を、同じ日に投与する。ある実施態様において、ＴＩＭ－３の阻害剤(例えば、米国特許出願公開２０１５／０２１８２７４号に開示の抗ＴＩＭ－３抗体分子)を、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)投与前に投与する。ある実施態様において、ＴＩＭ－３の阻害剤(例えば、米国特許出願公開２０１５／０２１８２７４号に開示の抗ＴＩＭ－３抗体分子をまず投与し、続いてデキストロース溶液を、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)投与開始前に、約１時間流す。他の実施態様において、ＴＩＭ－３の阻害剤(例えば、米国特許出願公開２０１５／０２１８２７４号に開示の抗ＴＩＭ－３抗体分子)を、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、ここに

記載する抗ＰＤ－１抗体分子)投与後に投与する。ある実施態様において、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)およびＴＩＭ－３の阻害剤(例えば、米国特許出願公開２０１５／０２１８２７４号に開示の抗ＴＩＭ－３抗体分子)を、異なる日に投与する。

【０７０８】

ある実施態様において、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)、ＴＩＭ－３の阻害剤(例えば、米国特許出願公開２０１５／０２１８２７４号に開示の抗ＴＩＭ－３抗体分子)または両方を、３０分～２時間、例えば、約１時間にわたる静脈内点滴で投与する。

【０７０９】

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、血液癌、例えば、白血病(例えば、急性骨髄性白血病(ＡＭＬ))または骨髄異形成症候群(ＭＤＳ)の処置に使用する。ある実施態様において、癌は、白血病、例えば、再発または難治性ＡＭＬまたはデノボＡＭＬ(例えば、標準治療に不適なＡＭＬ)である。他の実施態様において、癌は、ＭＤＳ、例えば、高リスクＭＤＳである。

【０７１０】

ＣＴＬＡ－４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は、ＣＴＬＡ－４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、固形腫瘍または血液系腫瘍の処置に使用する。

【０７１１】

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としても知られる、CAS No. 477202-00-9)を含む。

【０７１２】

ある実施態様において、組み合わせは、例えば、ここに記載する、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。使用され得る例示用量は、抗ＰＤ－１抗体分子の約１～１０mg／kg、例えば、3mg／kgの用量および抗ＣＴＬＡ－４抗体、例えば、イピリムマブの約3mg／kgの用量を含む。

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。

【０７１３】

ＩＡＰ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は、アポトーシス阻害タンパク質(Inhibitor of Apoptosis Protein)(ＩＡＰ)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、結腸直腸癌(ＣＲＣ)、肺癌(例えば、非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ))、乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌(ＴＮＢＣ))、卵巣癌または膵臓癌)、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。

【０７１４】

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。

【０７１５】

ある実施態様において、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)または米国特許８,５５２,００３号に開示の化合物は、ＣＩＡＰ１、ＸＩＡＰおよび所望によりＣＩＡＰ２のＢＩＲ３ドメインに結合する経口小分子ＳＭＡＣ模倣物である。ＣＩＡＰ１および

ＣＩＡＰ２タンパク質は、ＴＮＦ死受容体ファミリータンパク質複合体の要素である。理論に拘束されることを意図しないが、ある実施態様において、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)または米国特許８,５５２,００３号に開示の化合物の結合は、ＣＩＡＰ１のＥ３リガーゼ機能を活性化し、ＣＩＡＰ１のユビキチン化およびプロテアソーム分解を誘発しおよび／または受容体下流のＮＦ－κＢシグナル伝達を活性化することができると考えられる(Gyrd-Hansen M, Meier P (2010) Nat. Rev. Cancer p. 561-74)。ある実施態様において、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)または米国特許８,５５２,００３号に開示の化合物を、対象における抗腫瘍免疫増加に使用する。例えば、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)または米国特許８,５５２,００３号に開示の化合物は、例えば、ＮＦ－κＢ活性化により、インビトロで共刺激後ヒトおよびマウスＴ細胞増殖および機能をおよび／またはインビボで予防および治療抗腫瘍ワクチンに対する応答を増強することができる(Dougan et al. (2010) J. Exp. Med. p. 2195-206)。ＮＦ－κＢ活性は、損傷関連炎症性分子の放出に応答する免疫原性細胞死の間のＴ細胞交差プライミングに関与し(Yatim et al. (2015) Science p. 328-34)、Ｔ細胞機能および抗腫瘍免疫増強の機構を示唆する。他の例として、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)または米国特許８,５５２,００３号に開示の化合物は、例えば、ＣＤ４０ライゲーションに類似して、単球由来樹状細胞をアポトーシスから保護し得る(Knights et al. (2013) Cancer Immunol. Immunother. p. 321-35)。

【０７１６】

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせは、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)または米国特許８,５５２,００３号に開示の化合物および免疫チェックポイント分子の阻害剤、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)を含む。

【０７１７】

理論に拘束されることを意図しないが、ある実施態様において、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)または米国特許８,５５２,００３号に開示の化合物は、ＴＮＦ受容体ファミリーメンバーの下流ＮＦ－ｋＢシグナル伝達を活性化する経口利用可能な小分子であると考えられる。ＮＦ－κＢは免疫細胞における転写の主要制御因子であり、また腫瘍細胞に直接作用する(Perkins (2012) Nat. Rev. Cancer p. 121-32)。前臨床データは、免疫原性細胞死を受けているＣＤ８$^{+}$　Ｔリンパ球の交差プライミングにＮＦ－κＢ活性が必要であることを示唆する(Yatim et al. (2015) Science p. 328-34)。化合物Ａ２１は、インビトロでＴリンパ球増殖を刺激し、ＩＦＮガンマを誘発し、ＩＬ－１０産生を抑制する。化合物Ａ２１での臨床治験は、ＴＮＦアルファ、ＩＬ－８、ＩＬ－１０およびＣＣＬ２を含む循環サイトカインの誘発を示した(Infante et al. (2014) J. Clin. Oncol. p. 3103-10)。臨床データは、化合物Ａ２１がパクリタキセルで処置したＴＮＢＣの病理学的完全奏効率を増加させることを示唆する。ある実施態様において、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)または米国特許８,５５２,００３号に開示の化合物は、免疫チェックポイント分子の阻害剤、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)の抗腫瘍活性を増強する、または増強に使用される。

【０７１８】

ある実施態様において、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)または米国特許８,５５２,００３号に開示の化合物および免疫チェックポイント分子の阻害剤、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、各々、組み合わせで所望の抗腫瘍活性を達成する用量および／またはタイムスケジュールで投与される。

【０７１９】

理論に拘束されることを意図しないが、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)または米国特許８,５５２,００３号に開示の化合物について１８００mgと同等なまたはそれ以下の用量が、例えば、薬力学的データに基づき活性であると考えられる。例えば、３２０mgで処置した２患者の対の皮膚生検の両方は、化合物Ａ２１が標的とするタンパク質であるＣＩＡＰ１の分解を示した；低用量(１６０mg以下）で処置した患者から採取した皮膚生検は、あまり一貫性のない薬力学的活性を示した(Infante et al. (2014) J. Clin. Oncol. p. 3103-10)。ある実施態様において、９００mgより高い用量は、臨床的有効性には必要ではない。ある状況において、１８００mg用量の化合物Ａ２１は、パクリタキセルと組み合わせて与えたとき、ほとんど耐容性ではなかった。従って、ある実施態様において、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)または米国特許８,５５２,００３号に開示の化合物を、３００mg～９００mg用量で、例えば、週に１回投与する。ある実施態様において、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)または米国特許８,５５２,００３号に開示の化合物を、週に１回未満の頻度で投与し、例えば、２週に１回、３週に１回または４週に１回投与する。

【０７２０】

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号に開示の化合物は、約１８００mgまたはそれ以下の用量で、例えば、週１回投与される。

【０７２１】

ある実施態様において、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)または米国特許８,５５２,００３号に開示の化合物は、１６０mg～１８００mg、２００mg～１２００mg、３００mg～９００mg、４００mg～８００mgまたは５００mg～７００mgの用量、例えば、３００mg、４００mg、５００mg、６００mg、７００mg、８００mgまたは９００mgの用量で、例えば、週に１回、２週に１回、３週に１回または４週に１回投与される。

【０７２２】

ある実施態様において、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)または米国特許８,５５２,００３号に開示の化合物は、約２００mg～約４００mg、例えば、約３００mg

の用量で、週１回投与される。他の実施態様において、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)または米国特許８,５５２,００３号に開示の化合物は、約８００mg～約１０００mg、例えば、約９００mgの用量で、週１回投与される。ある実施態様において、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)または米国特許８,５５２,００３号に開示の化合物は、約２００mg～約４００mg、例えば、約３００mg、例えば、約９００mgの用量で、４週に１回投与される。

【０７２３】

ある実施態様において、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)または米国特許８,５５２,００３号に開示の化合物を経口投与される。

【０７２４】

ある実施態様において、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)または米国特許８,５５２,００３号に開示の化合物は、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)と組み合わせて投与される。ある実施態様において、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)または米国特許８,５５２,００３号に開示の化合物は、２００mg～４００mgの用量(例えば、３００mgの用量)で、例えば、週に１回、例えば、経口投与するおよびＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、３００mg～５００mgの用量(例えば、４００mgの用量)で、例えば、４週に１回、例えば、静脈内点滴により投与される。

【０７２５】

ある実施態様において、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)または米国特許８,５５２,００３号に開示の化合物を、結腸直腸癌、肺癌(例えば、非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ))または乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌(例えば、ＮＴＢＣ))の処置のために、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)と組み合わせて投与する。

【０７２６】

ＥＧＦＲ阻害因子の例

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせは、上皮増殖因子受容体(Epidermal Growth Factor Receptor)(ＥＧＦＲ)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、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(ＴＮＢＣ))または結腸癌の処置に使用する。ある実施態様において、癌は、結腸直腸癌(例えば、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌(ＭＳＳ　ＣＲＣ))、肺癌(例えば、非小細胞肺癌)または乳癌(例えば、トリプルネガティブ肺癌(ＴＮＢＣ))から選択される。

【０７２７】

ある実施態様において、ＥＧＦＲ阻害因子は、(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。

【０７２８】

ある実施態様において、ＥＧＦＲ阻害因子、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阻害因子、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。

【０７２９】

ある実施態様において、ＥＧＦＲ阻害因子、(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号に開示の化合物は、共有結合性、不可逆性チロシンキナーゼ阻害剤である。ある実施態様において、ＥＧＦＲ阻害因子、(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号に開示の化合物は、活性化ＥＧＦＲ変異(Ｌ８５８Ｒ、ｅｘ１９ｄｅｌ)を阻害する。他の実施態様において、ＥＧＦＲ阻害因子、(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号に開示の化合物は、野生型(ｗｔ)ＥＧＦＲを阻害しないまたは実質的に阻害しない。化合物Ａ４０は、ＥＧＦＲ変異体ＮＳＣＬＣ患者において有効性が示されている。ある実施態様において、ＥＧＦＲ阻害因子、(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号に開示の化合物はまたキナーゼのＴＥＣファミリーにおける１以上のキナーゼも阻害する。Ｔｅｃファミリーキナーゼは、例えば、ＩＴＫ、ＢＭＸ、ＴＥＣ、ＲＬＫおよびＢＴＫを含み、Ｔ細胞受容体伝播およびケモカイン受容体シグナル伝達の中枢である(Schwartzberg et al. (2005) Nat. Rev. Immunol. p. 284-95)。例えば、化合物Ａ４０は、１.３nMの生化学的IC_{50}でＩＴＫを阻害できる。ＩＴＫはＴｈ２細胞生存に重大な酵素であり、その阻害はＴｈ２とＴｈ１細胞間のバランスのシフトをもたらす。インビボでのＩＴＫ阻害剤イブルチニブまたは化合物Ａ４０および抗ＰＤ－Ｌ１抗体の組み合わせ処置は、いくつかのモデルで、それぞれの単剤と比較して、優れた有効性をもたらす。

【０７３０】

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせは、ＥＧＦＲ阻害因子、(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号に開示の化合物および免疫チェックポイント分子の阻害剤、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)を含む。

【０７３１】

ＩＴＫ阻害(イブルチニブでの)およびチェックポイント阻害の組み合わせは、多数の同一遺伝子マウスモデルで、例えば、ＩＴＫを発現するが、ＢＴＫを発現しないもので、何れか単剤よりも効果的である。ある実施態様において、ＥＧＦＲ阻害因子、(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号に開示の化合物は、ＩＴＫを阻害する。ＩＴＫ阻害およびチェックポイント遮断の相乗効果は、マウス癌細胞株(Ａ２

０、ＣＴ２６および４Ｔ１)を使用したマウス同種移植において試験されている(Sagiv-Barfi et al. (2015) Blood. p. 2079-86)。抗ＰＤ－Ｌ１抗体とイブルチニブ(ＩＴＫ阻害剤)の組み合わせは、全３モデルで、それぞれの単剤より有意に効果的であることが示された。これらの実験において、処置効果はイブルチニブを８日しか投与せず、抗ＰＤ－Ｌ１抗体の投与は計５回であるにも係わらず、延長された。この組み合わせで処置したＣＴ２６腫瘍担持マウスのほぼ半分が治癒した(それぞれの単剤で処置したマウスは治癒しなかった)。これらのマウスのＣＴ２６腫瘍接種での再負荷は、この細胞株に特異的な長期抗腫瘍記憶を示した(Sagiv-Barfi et al. (2015) Blood. p. 2079-86)。さらに、腫瘍特異的Ｔ細胞が、イブルチニブおよび抗ＰＤ－Ｌ１抗体で処置したマウスの血液および脾臓で見られた。Ａ２０リンパ腫モデルにおいて化合物Ａ４０を使用して、同様の実験を行った(例えば、実施例４参照)。化合物Ａ４０と抗ＰＤ－Ｌ１抗体またはイブルチニブと抗ＰＤ－Ｌ１抗体それぞれの組み合わせは、単剤より効果的であった。化合物Ａ４０およびイブルチニブを１０日のみ投与し、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は計５回投与した。化合物Ａ４０およびイブルチニブを一過性にしか投与せず、生存に対する化合物Ａ４０＋抗ＰＤ－Ｌ１抗体およびイブルチニブ＋抗ＰＤ－Ｌ１抗体の効果は、６０日を超えて持続した。抗ＰＤ－Ｌ１抗体と化合物Ａ４０の組み合わせは、Ａ２０リンパ腫同種移植片担持マウスの腫瘍退縮をもたらした。従って、ある実施態様において、ＥＧＦＲ阻害因子、(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号に開示の化合物は、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)の抗腫瘍効果を増強するまたは増強に使用される。

【０７３２】

ある実施態様において、ＥＧＦＲ阻害因子、(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号に開示の化合物および免疫チェックポイント分子の阻害剤、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、各々、組み合わせで所望の抗腫瘍活性を達成する用量および／またはタイムスケジュールで投与される。

【０７３３】

ある実施態様において、ＥＧＦＲ阻害因子、(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号に開示の化合物は、５mg～１００mg、例えば、１０mg～７５mg、１５mg～５０mg、２０mg～３０mg、１０mg～４０mg、１０mg～２５mgまたは２５mg～４０mg、例えば、5mgの用量、１０mg、１５mg、２０mg、２５mg、３０mg、３５mg、４０mg、４５mg、５０mg、６０mg、７０mg、８０mg、９０mgまたは１００mgの用量で、例えば、１日２回、１日１回、２日に１回、３日に１回または週に１回投与される。

【０７３４】

ある実施態様において、ＥＧＦＲ阻害因子、(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号に開示の化合物は、１０mg～５０mg(例えば、２５mg)の用量で、例えば、１日１回投与される。ある実施態様において、ＥＧＦＲ阻害因子、(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経口投与する。ある実施態様において、ＥＧＦＲ阻害因子、(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号に開示の化合物は、１０mg～５０mg(例えば、２５mg)

の用量で、例えば、１日１回、例えば、経口投与され、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、３００mg～５００mgの用量(例えば、４００mgの用量)で、例えば、４週に１回、例えば、静脈内点滴により投与される。ある実施態様において、組み合わせは、１以上の投与サイクル、例えば、１以上の２８日投与サイクルで投与される。ある実施態様において、ＥＧＦＲ阻害因子、(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号に開示の化合物は、最初の投与サイクルの１日目～１０日目に投与される。ある実施態様において、ＥＧＦＲ阻害因子、(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号に開示の化合物は、第一投与サイクルまたはそれ以後のあらゆる投与サイクルの１１～２８日目に投与されない。

【０７３５】

ある実施態様において、ＥＧＦＲ阻害因子、(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、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)と組み合わせて結腸直腸癌(ＣＲＣ)(例えば、ＭＳＳ－ＣＲＣ)、肺癌(例えば、非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ))または乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌(ＴＮＢＣ))の処置のために投与する。

【０７３６】

ある実施態様において、ＥＧＦＲ阻害因子は、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。

【０７３７】

ｍＴＯＲ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は、標的の阻害因子(ｍＴＯＲ)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、前立腺癌、乳癌、脳腫瘍、膀胱癌、膵臓癌、腎臓癌または肝臓癌、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、非小細胞肺癌、内分泌癌、星状細胞腫、子宮頸癌、神経性癌、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。ある実施態様において、癌は、結腸直腸癌(例えば、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌(ＭＳＳ　ＣＲＣ))、肺癌(例えば、非小細胞肺癌)または乳癌(例えば、トリプルネガティブ肺癌(ＴＮＢＣ))から選択される。

【０７３８】

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。

【０７３９】

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)としても既知；化合物Ａ３６)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／０８５３１８号に開示の化合物である。

【０７４０】

ある実施態様において、ｍＴＯＲ阻害剤、エベロリムス(化合物Ａ３６)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／０８５３１８号に開示の化合物は、ＰＩ３Ｋ／ＡＫＴ経路下流のセリン－スレオニンキナーゼである哺乳動物ラパマイシンの標的(ｍＴＯＲ)を阻害する。ｍＴＯ

Ｒ経路は、いくつかのヒト癌で脱制御されている。理論に拘束されることを意図しないが、ある実施態様において、ｍＴＯＲ阻害剤、エベロリムス(化合物Ａ３６)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／０８５３１８号に開示の化合物は、細胞内タンパク質、ＦＫＢＰ－１２と結合し、ｍＴＯＲ複合体１(ｍＴＯＲＣ１)と阻害性複合体を形成し、そうして、ｍＴＯＲキナーゼ活性を阻害すると考えられる。エベロリムス(化合物Ａ３６)はタンパク質合成に関与するｍＴＯＲの下流エフェクターであるＳ６リボソームタンパク質キナーゼ(Ｓ６Ｋ１)および／または真核生物開始因子４Ｅ結合タンパク質(４Ｅ－ＢＰ１)の活性を低減できる。Ｓ６Ｋ１はｍＴＯＲＣ１の基質であり、エストロゲン受容体の活性化ドメイン１をリン酸化し、該受容体のリガンド非依存的活性化をもたらす。さらに、エベロリムス(化合物Ａ３６)は低酸素症誘導性因子(例えば、ＨＩＦ－１)発現を阻害するおよび／または血管内皮細胞増殖因子(ＶＥＧＦ)を低減することができる。エベロリムス(化合物Ａ３６)によるｍＴＯＲ阻害は、インビトロおよび／またはインビボ試験で細胞増殖、血管形成およびグルコース取り込みを減少することが示されている。ＰＩ３Ｋ／Ａｋｔ／ｍＴＯＲ経路の構成的活性化は、乳癌における内分泌抵抗性に寄与し得る。インビトロ試験は、エストロゲン依存性およびＨＥＲ２＋乳癌細胞がエベロリムス(化合物Ａ３６)の阻害性効果に感受性であり、エベロリムスとＡｋｔ、ＨＥＲ２またはアロマターゼ阻害剤の組み合わせ処置がエベロリムス(化合物Ａ３６)の抗腫瘍活性を相乗的方法で増強することを示す。ＭＴＯＲＣ１シグナル伝達の２つのレギュレーターは、癌遺伝子サプレッサー結節性硬化症複合体１および２(ＴＳＣ１、ＴＳＣ２)である。ＴＳＣ１またはＴＳＣ２何れかの喪失または不活性化は、下流シグナル伝達の活性化を起こす。ＴＳＣにおいて、ＴＳＣ１またはＴＳＣ２遺伝子何れかの不活化変異である遺伝子障害は、体中の過誤腫形成をもたらす。

【０７４１】

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせは、ｍＴＯＲ阻害剤、エベロリムス(化合物Ａ３６)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／０８５３１８号に開示の化合物および免疫チェックポイント分子の阻害剤、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)を含む。

【０７４２】

エベロリムス(化合物Ａ３６)は、腫瘍細胞におけるｍＴＯＲ活性を抑制するために連日１０mgの用量で直接抗腫瘍剤としておよび固形臓器移植を必要とする患者においてＴリンパ球機能を抑制するために連日１．５～２．０mgで免疫抑制剤として臨床使用されている。理論に拘束されることを意図しないが、ある実施態様において、これらの用量およびスケジュールでエベロリムス(化合物Ａ３６)は、効果的抗腫瘍応答を障害すると考えられる。免疫老化は高齢者で生じる免疫機能低下であり、インフルエンザワクチン接種を含むワクチン接種に対する応答の低下を含む。年齢による免疫機能低下は、抗原での刺激に対する応答が減少しているＰＤ－１陽性“消耗”Ｔリンパ球の増加を含む(Lages et al. (2010) Aging Cell 9, 785-798)。臨床データは、週あたり5mg用量が免疫刺激性であり、プラセボ処置と比較してＰＤ－１陽性ＣＤ４$^{+}$およびＣＤ８$^{+}$リンパ球のパーセンテージを減らし、高齢対象におけるインフルエンザワクチンに対する応答を増強することを示唆する(Mannick et al. (2014) Sci. Transl. Med. Vol. 6, Issue 268, pp. 268ra179)。ある実施態様において、ｍＴＯＲ阻害剤、エベロリムス(化合物Ａ３６)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／０８５３１８号に開示の化合物の免疫刺激性用量は、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)の抗腫瘍活性を増強するまたは増強に使用される。

【０７４３】

ある実施態様において、ｍＴＯＲ阻害剤、エベロリムス(化合物Ａ３６)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／０８５３１８号に開示の化合物および免疫チェックポイント分子の阻害剤、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、各々、組み合わせで所望の抗腫瘍活性を達成する用量および／またはタイムスケジュールで投与される。

【０７４４】

ある実施態様において、成人癌適応症(例えば乳癌(例えば、ＴＮＢＣ)、腎細胞癌およ

び神経内分泌腫瘍(例えば、非定型肺カルチノイド腫瘍)について承認されているエベロリムス(化合物Ａ３６)の用量は、連日１０mgである。理論に拘束されることを意図しないが、ある実施態様において、下流標的Ｓ６キナーゼ(Ｓ６Ｋ)のｍＴＯＲ介在リン酸化に基づくモデリングおよびシミュレーションは、投与間隔にわたり、毎週２０mg投与レジメンはｍＴＯＲ介在Ｓ６Ｋリン酸化をほぼ完全に阻害し、毎週５mgの投与レジメンはＳ６Ｋリン酸化を５０％を超えて阻害し、０.５mg連日投与レジメンは、Ｓ６Ｋリン酸化を約３８％阻害すると予測されると考えられる(Mannick et al. (2014) Sci. Transl. Med. Vol. 6, Issue 268, pp. 268ra179; Tanaka (2008) J. Clin. Oncol. p. 1596-602)。従って、ある実施態様において、ｍＴＯＲ阻害剤、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、５mgの用量で週１回(ＱＷ)、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－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、例えば、５mg週１回(ＱＷ)が十分に耐容性でないとき、０.５mg１日１回(ＱＤ)の用量も使用してよい。ある実施態様において、ｍＴＯＲ阻害剤、エベロリムス(化合物Ａ３６)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／０８５３１８号に開示の化合物は、５mgまたはそれ以下の用量で、週に１回投与される。

【０７４５】

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号に開示の化合物は、約２.５～２０mg／日の用量で投与される。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号に開示の化合物は、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／日の用量で投与される。

【０７４６】

ある実施態様において、ｍＴＯＲ阻害剤、エベロリムス(化合物Ａ３６)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／０８５３１８号に開示の化合物は、１mg～１０mg、２mg～８mg、３mg～７mgまたは４mg～６mgの用量、例えば、１mg、２mg、３mg、４mg、５mg、６mg、７mg、８mg、９mgまたは１０mgの用量で、例えば、週１回、２週に１回、３週に１回または４週に１回投与される。ある実施態様において、ｍＴＯＲ阻害剤、エベロリムス(化合物Ａ３６)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／０８５３１８号に開示の化合物は、４mg～６mg、例えば、５mgの用量で、例えば、週１回投与される。

【０７４７】

他の実施態様において、ｍＴＯＲ阻害剤、エベロリムス(化合物Ａ３６)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／０８５３１８号に開示の化合物は、０.１mg～１mg、０.２mg～０.８mg、０.３mg～０.７mgまたは０.４mg～０.６mg、例えば、０.１mg、０.２mg、０.３mg、０.４mg、０.５mg、０.６mg、０.７mg、０.８mg、０.９mgまたは１mgの用量で、例えば、１日１回または週１回投与される。

【０７４８】

ある実施態様において、ｍＴＯＲ阻害剤、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経口投与される。

【０７４９】

ある実施態様において、ｍＴＯＲ阻害剤、エベロリムス(化合物Ａ３６)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／０８５３１８号に開示の化合物は、２mg～８mgの用量(例えば、５mgの用量)で、例えば、週に１回、例えば、経口投与するおよびＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、３００mg～５００mgの用量(例えば、４００mgの用量)で、例えば、４週に１回、例えば、静脈内点滴により投与される。

【０７５０】

ある実施態様において、ｍＴＯＲ阻害剤、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、結腸直腸癌、肺癌(例えば、非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ))または乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌(ＮＴＢＣ))の処置のために、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)と組み合わせて投与する。

【０７５１】
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－０４６９１５０２、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る、(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ナート、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。
【０７５２】
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ナート)ＡＰ２３５７３およびＭＫ８６６９としても知られる)；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－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)；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。
【０７５３】
ＩＬ－１５アゴニストの例
ある実施態様において、ここに記載する組み合わせは、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)、腎臓癌(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／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、再発または難治性多発性骨髄腫))の処置に使用する。ある実施態様において、癌は固形腫瘍である。

【０７５４】

ウイルス感染後単核貪食細胞(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を経て、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、両方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。

【０７５５】

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＋ドメインに連結されたヒトＩＬ－１５からなる組み換えタンパク質である(トランス提示)。

【０７５６】

ＣＹＰ０１５０は、例えば、ＰＣＴ公開ＷＯ２００７／０４６００６号に開示される。ＣＹＰ０１５０は、アミノ酸配列MAPRRARGCRTLGLPALLLLLLLRPPATRGDYKDDDDKIEGRITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS(配列番号２４８)(ＷＯ２００７／０４６００６号に配列番号６０として開示)またはMDSKGSSQKAGSRLLLLLVVSNLLLCQGVVSTTRDYKDDDDKIEGRNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGSLQITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPP(配列番号２４９)(ＷＯ２００７／０４６００６号に配列番号６２として開示)を有する。

【０７５７】

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融合タンパク質を共発現する高収率組み換え哺乳動物細胞株から産生される、ＩＬ－１５Ｎ７２Ｄ：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されている(Zhu et al. 2009, J Immunol. 183：3598)。ＩＬ－１５Ｎ７２Ｄ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でき、この複合体は、非複合体化ＩＬ－１５と比較して、増加した生物学的活性(約２５倍活性)を示す。ＡＬＴ－８０３は、例えば、ＰＣＴ公開ＷＯ２０１２／０４０３２３号および米国特許８,５０７,２２２号に開示される。

【０７５８】

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ＷＯ２０１４／０６６５２７号に開示される。

【０７５９】

ＣＤ４０アゴニストの例

ある実施態様において、組み合わせは、ＣＤ４０アゴニストを含む。ある実施態様において、組み合わせは、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)または多発性骨髄腫)の処置に使用される。

【０７６０】

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リンパ球の表面に見られる複合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細胞悪性腫瘍などの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細胞ヘルパー活性を効率的に置き換えできる(Ridge, J. et al. (1998) Nature 393: 474-478)。

【０７６１】

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、１１４８／１１４９、１１４０／１１３５、１１３４／１１３５、１１０７／１１０８、１１４２／１１３５、１１４６／１１４７および１１５０／１１５１を含む。

【０７６２】

１１３２／１１３３の重鎖可変領域の重鎖可変領域は、アミノ酸配列EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIGSYGGGTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYVNFGMDYWGQGTLVTVSS(配列番号２５０)(ＷＯ２０１５／０９１８５３号の配列番号６５として開示)を有する。１１３２／１１３３の軽鎖可変領域は、アミノ酸配列DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYGRNPPTFGQGTKLEIK(配列番号２５１)(ＷＯ２０１５／０９１８５３号の配列番号６６として開示)を有する。１１３２／１１３３の重鎖ＣＤＲ１は、アミノ酸配列GFTFSSYA(配列番号２５２)(ＷＯ２０１５／０９１８５３号の配列番号１３として開示)を有する。１１３２／１１３３の重鎖ＣＤＲ２は、アミノ酸配列IGSYGGGT(配列番号２５３)(ＷＯ２０１５／０９１８５３号の配列番号１４として開示)を有する。１１３２／１１３３の重鎖ＣＤＲ３は、アミノ酸配列ARYVNFGMDY(配列番号２５４)(ＷＯ２０１５／０９１８５３号の配列番号１５として開示)を有する。１１３２／１１３３の軽鎖ＣＤＲ１は、アミノ酸配列QSISSY(配列番号２５５)(ＷＯ２０１５／０９１８５３号の配列番号１６として開示)を有する。1132/1133の軽鎖ＣＤＲ２は、アミノ酸配列AAS(配列番号２５６)(ＷＯ２０１５／０９１８５３号の配列番号１７として開示)を有する。１１３２／１１３３の軽鎖ＣＤＲ３は、アミノ酸配列QQYGRNPPT(配列番号２５７)(ＷＯ２０１５／０９１８５３号の配列番号１８として開示)を有する。

【０７６３】

１１０７／１１０８の重鎖可変領域は、アミノ酸配列EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRVWGFDYWGQGTLVTVSS(配列番号２５８)(ＷＯ２０１５／０９１８５３号の配列番号７９として開示)を有する。１１０７／１１０８の軽鎖可変領域は、アミノ酸配列DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYCQQYGVYPFTFGQGTKLEIK(配列番号２５９)(ＷＯ２０１５／０９１８５３号の配列番号８０として開示)を有する。

【０７６４】

１１０７／１１０８の重鎖ＣＤＲ１は、アミノ酸配列GFTFSSYA(配列番号２５２)(ＷＯ２０１５／０９１８５３号の配列番号５５として開示)を有する。１１０７／１１０８の重鎖ＣＤＲ２は、アミノ酸配列ISGSGGST(配列番号２６０)(ＷＯ２０１５／０９１８５３号の配列番号５６として開示)を有する。１１０７／１１０８の重鎖ＣＤＲ３は、アミノ酸配列ARRVWGFDY(配列番号２６１)(ＷＯ２０１５／０９１８５３号の配列番号５７として開示)を有する。１１０７／１１０８の軽鎖ＣＤＲ１は、アミノ酸配列QSISSY(配列番号２５５)(ＷＯ２０１５／０９１８５３号の配列番号５８として開示)を有する。１１０７／１１０８の軽鎖ＣＤＲ２は、アミノ酸配列AAS(配列番号２５６)(ＷＯ２０１５／０９１８５３号の配列番号５９として開示)を有する。１１０７／１１０８の軽鎖ＣＤＲ３は、アミノ酸配列QQYGVYPFT(配列番号２６２)(ＷＯ２０１５／０９１８５３号の配列番号６０として開示)を有する。

【０７６５】

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であり。ＩＳＦはＰＣＴ公開ＷＯ２００３／０９９３４０号およびＷＯ２００８／０７０７４３号に開示される。

【０７６６】

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。

【０７６７】

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を過発現する細胞における抗体依存性細胞傷害(ＡＤＣＣ)によりＣＤ４０リガンド誘発細胞増殖を阻害し、細胞溶解を引き起こす。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。

【０７６８】

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抗体と共に使用できる(Ito, N. et al. (2000) Immunobiology 201 (5) 527-40)。

【０７６９】

ＯＸ４０アゴニストの例

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせは、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。

【０７７０】

ＣＤ１３４としても知られるＯＸ４０は、細胞表面糖タンパク質であり、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活性化はエフェクターＴリンパ球の増殖を誘発し、これは腫瘍関連抗原(ＴＡＡ)を発現する腫瘍細胞に対する免疫応答を促進できる。

【０７７１】

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(Ｈｕ１９)から選択される。

【０７７２】

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の重鎖可変領域のアミノ酸配列は、ＷＯ２０１２／０２７３２８号における配列番号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号における配列番号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号における配列番号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号における配列番号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号における配列番号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号における配列番号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、ＷＯ２０１２／０２７３

２８号における配列番号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号における配列番号２３として開示される。

【０７７３】

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号に開示されるヒト化モノクローナル抗体である。

【０７７４】

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。

【０７７５】

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

【０７７６】

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。

【０７７７】

ＣＤ２７アゴニストの例

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせは、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。

【０７７８】

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、リンパ球の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細胞受容体刺激下にヒトＴ細胞を活性化し、それゆえに、抗腫瘍効果に介在できる、アゴニスト抗ＣＤ２７　ｍＡｂである。ＣＤＸ－１１２７は、ＣＤ２７発現を有する腫瘍に対する直接治療効果も提供できる。

【０７７９】

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

【０７８０】

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、ヒトＣＤ２７をそのリガンドＣＤ７０より効率的に活性化でき、これは、ＣＤ８$^{+}$およびＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞の増殖に対する顕著に増加された効果をもたらす。

【０７８１】

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、２０１０年６月２日にＰＴＡ－１１００８下ＡＴＣＣに寄託された、ハイブリドーマｈＣＤ２７.１５により産生される。ｈＣＤ２７.１５の重鎖可変領域は、アミノ酸配列EVRLQQSGADLVKPGASVKLSCASGFIIKATYMHWVRQRPEQGLEWIGRIDPANGE KY DPKFQVKAITADTSSSTAYLQLNSLTSDDTAVYYCARYAWYFDVWGAGTTVTVSSAKTTPPXVYPXXPGS(配列番

号２６３)(ＷＯ２０１２／００４３６７号における配列番号３として開示)を有する。ｈＣＤ２７.１５の軽鎖可変領域は、アミノ酸配列DIQMTQSPASLSASVGDTVTITCRASENIYSFLAWYHQKQGRSPQLLVYHAKTLAEGVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQAEDFGSYYCQHYYGSPLTFGAGTKLEVKRADAAPTVSIFPPSSEELSL(配列番号２６４)(ＷＯ２０１２／００４３６７号における配列番号４として開示)を有する。ｈＣＤ２７.１５の重鎖ＣＤＲ１は、アミノ酸配列GFIIKATYMH(配列番号２６５)(ＷＯ２０１２／００４３６７号における配列番号５として開示)を有する。ｈＣＤ２７.１５の重鎖ＣＤＲ２は、アミノ酸配列RIDPANGETKYDPKFQV(配列番号２６６)(ＷＯ２０１２／００４３６７号における配列番号６として開示)を有する。ｈＣＤ２７.１５の重鎖ＣＤＲ３は、アミノ酸配列YAWYFDV(配列番号２６７)(ＷＯ２０１２／００４３６７号における配列番号７として開示)を有する。ｈＣＤ２７.１５の軽鎖ＣＤＲ１は、アミノ酸配列RASENIYSFLA(配列番号２６８)(ＷＯ２０１２／００４３６７号における配列番号８として開示)を有する。ｈＣＤ２７.１５の軽鎖ＣＤＲ２は、アミノ酸配列HAKTLAE(配列番号２６９)(ＷＯ２０１２／００４３６７号における配列番号９として開示)を有する。ｈＣＤ２７.１５の軽鎖ＣＤＲ３は、アミノ酸配列QHYYGSPLT(配列番号２７０)(ＷＯ２０１２／００４３６７号における配列番号１０として開示)を有する。

【０７８２】

ＣＳＦ－１／１Ｒ結合剤の例

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結節性滑膜炎(ＰＶＮＳ))の処置に使用する。

【０７８３】

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)阻害剤である。Ｍ－ＣＳＦは、ＣＳＦ－１としても知られることがある。

【０７８４】

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。ある実施態様において、癌は、脳腫瘍(例えば、多形神経膠芽腫(ＧＢＭ))、膵臓癌または乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌(ＴＮＢＣ))から選択される。

【０７８５】

ある実施態様において、ＣＳＦ－１／１Ｒ結合剤(例えば、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号に開示の化合物を、５０mg～１５００mg、例えば、７５mg～１０００mg、１００mg～９００mg、２００mg～８００mg、３００mg～７００mg、４００mg～６００mg、１００mg～７００mg、１００mg～５００mg、１００mg～３００mg、７００mg～９００mg、５００mg～９００mg、３００mg～９００mg、７５mg～１５０mg、１００mg～２００mg、２００mg～４００mg、５００mg～７００mgまたは８００mg～１０００mgの用量、例えば、５０mg、１００mg、１５０mg、２００mg、２５０mg、３００mg、３５０mg、４００mg、４５０mg、５００mg、５５０mg、６００mg、６５０mg、７００mg、７５０mg、８００mg、８５０mg、９００mg、９５０mgまたは１０００mgの用量で投与される。ある実施態様において、ＣＳＦ－１／１Ｒ結合剤(例えば、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号に開示の化合物は、連日、例えば、７日投薬／７日休薬スケジュールにより投与される。他の実施態様において、ＣＳＦ－１／１Ｒ結合剤(例えば、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号に開示の化合物は、週に２回、週に１回、２週に１回、３週に１回または４週に１回投与される。

【０７８６】

ある実施態様において、ＣＳＦ－１／１Ｒ結合剤(例えば、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号に開示の化合物は、５０mg～１５０mg、例えば、約１００mgの用量で、例えば、連日、例えば、７日投薬／７日休薬スケジュールにより投与される。他の実施態様において、ＣＳＦ－１／１Ｒ結合剤(例えば、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号に開示の化合物は、１００mg～２００mg、例えば、約１５０mgの用量で、例えば、連日、例えば、７日投薬／７日休薬スケジュールにより投与される。他の実施態様において、ＣＳＦ－１／１Ｒ結合剤(例えば、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号に開示の化合物は、２００mg～４００mg、例えば、約３００mgの用量で、例えば、連日、例えば、７日投薬／７日休薬スケジュールにより投与される。他の実施態様において、ＣＳＦ－１／１Ｒ結合剤(例えば、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号に開示の化合物は、５００mg～７００mg、例えば、約６００mgの用量で、例えば、連日、例えば、７日投薬／７日休薬スケジュールにより投与される。他の実施態様において、ＣＳＦ－１／１Ｒ結合剤(例えば、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号に開示の化合物は、８００mg～１０００mg、例えば、約９００mgの用量で、例えば、連日、例えば、７日投薬／７日休薬スケジュールにより投与される。

【０７８７】

ある実施態様において、ＣＳＦ－１／１Ｒ結合剤(例えば、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号に開示の化合物は、５０mg～１５０mg、例えば、約１００mgの用量で、週に１回投与される。他の実施態様において、ＣＳＦ－１／１Ｒ結合剤(例えば、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号に開示の化合物は、１００mg～２００mg、例えば、約１５０mgの用量で、週に１回投与される。他の実施態様において、ＣＳＦ－１／１Ｒ結合剤(例えば、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号に開示の化合物は、２００mg～４００mg、例えば、約３００mgの用量で、週に１回投与される。他の実施態様において、ＣＳＦ－１／１Ｒ結合剤(例えば、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号に開示の化合物は、５００mg～７００mg、例えば、約６００mgの用量で、週に１回投与される。他の実施態様において、ＣＳＦ－１／１Ｒ結合剤(例えば、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号に開示の化合物は、８００mg～１０００mg、例えば、約９００mgの用量で、週に１回投与される。

【０７８８】

ある実施態様において、ＣＳＦ－１／１Ｒ結合剤(例えば、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号に開示の化合物を経口投与される。

【０７８９】

ある実施態様において、ＣＳＦ－１／１Ｒ結合剤(例えば、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号に開示の化合物は、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)と組み合わせて投与される。ある実施態様において、ＣＳＦ－１／１Ｒ結合剤(例えば、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号に開示の化合物は、５０mg～１５０mg(例えば、約１００mg)の用量で、例えば、連日(例えば、７日投薬／７日休薬スケジュールにより)または週に１回、例えば、経口投与され、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、３００mg～５００mgの用量(例えば、４００mgの用量)で、例えば、４週に１回または２００mg～４００mgの用量(例えば、３００mgの用量)で、例えば、３週に１回、例えば、静脈内点滴により投与される。他の実施態様において、ＣＳＦ－１／１Ｒ結合剤(例えば、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号に開示の化合物は、１００mg～２００mg(例えば、約１５０mg)の用量で、例えば、連日(例えば、７日投薬／７日休薬スケジュールにより)または週に１回、例えば、経口投与され、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、３００mg～５００mgの用量(例えば、４００mgの用量)で、例えば、４週に１回または２００mg～４００mgの用量(例えば、３００mgの用量)で、例えば、３週に１回、例えば、静脈内点滴により投与される。他の実施態様において、ＣＳＦ－１／１Ｒ結合剤(例えば、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号に開示の化合物は、　２００mg～４００mg(例えば、約３００mg)の用量で、例えば、連日(例えば、７日投薬／７日休薬スケジュールにより)または週に１回、例えば、経口投与され、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、３００mg～５００mgの用量(例えば、４００mgの用量)で、例えば、４週に１回または２００mg～４００mgの用量(例えば、３００mgの用量)で、例えば、３週に１回、例えば、静脈内点滴により投与される。他の実施態様において、ＣＳＦ－１／１Ｒ結合剤(例えば、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５００mg～７００mg(例えば、約６００mg)の用量で、例えば、連日(例えば、７日投薬／７日休薬スケジュールにより)または週に１回、例えば、経口投与され、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、３００mg～５００mgの用量(例えば、４００mgの用量)で、例えば、４週に１回または２００mg～４００mgの用量(例えば、３００mgの用量)で、例えば、３週に１回、例えば、静脈内点滴により投与される。他の実施態様において、ＣＳＦ－１／１Ｒ結合剤(例えば、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号に開示の化合物は、８００mg～１０００mg(例えば、約９００mg)の用量で、例えば、連日(例えば、７日投薬／７日休薬スケジュールにより)または週に１回、例えば、経口投与され、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、３００mg～５００mgの用量(例えば、４００mgの用量)で、例えば、４週に１回または２００mg～４００mgの用量(例えば、３００mgの用量)で、例えば、３週に１回、例えば、静脈内点滴により投与される。

【０７９０】

ある実施態様において、ＣＳＦ－１／１Ｒ結合剤(例えば、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号に開示の化合物を、癌、例えば、固形腫瘍(例えば、進行型固形腫瘍)、例えば、脳腫瘍(例えば、多形神経膠芽腫(ＧＢＭ)、例えば、再発性神経膠芽腫)、乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌(例えば、ＮＴＢＣ))または膵臓癌(例えば、進行型膵臓癌)の処置のために、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)と組み合わせて投与する。

【０７９１】

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への結合剤である。ある実施態様において、は、子宮内膜癌、皮膚癌(例えば、黒色腫)、膵臓癌または乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌(ＴＮＢＣ))から選択される。

【０７９２】

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頁に実施例１５７として開示される。

【０７９３】

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、ＫＩＴ、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、幹細胞因子受容体(ＫＩＴ)、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、リン酸化を阻害し、これは、腫瘍細胞増殖阻害ならびに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。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－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する。

【０７９４】

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、抗ＰＤ－Ｌ１ここに記載する抗体分子と組み合わせて使用する。

【０７９５】

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を、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する。

【０７９６】

ＩＬ－１７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(ＴＮＢＣ)、肺癌(例えば、非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ)または結腸癌の処置に使用する。ある実施態様において、癌は、結腸直腸癌(例えば、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌(ＭＳＳ　ＣＲＣ))、肺癌(例えば、非小細胞肺癌)または乳癌(例えば、トリプルネガティブ肺癌(ＴＮＢＣ))から選択される。

【０７９７】

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。これは組み換えチャイニーズハムスター卵巣(ＣＨＯ)細胞株でも発現される。

【０７９８】

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号に記載される。セクキヌマブの重鎖可変領域は、アミノ酸配列EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVAAINQDGSEKYYVGSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRVEDTAVYYCVRDYYDILTDYYIHYWYFDLWGRGTLVTVSS(配列番号２７１)(ＷＯ２００６／０１３１０７号の配列番号８として開示)を有する。セクキヌマブの軽鎖可変領域は、アミノ酸配列EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPCTFGQGTRLEIKR(配列番号２９８)(ＷＯ２００６／０１３１０７号の配列番号１０として開示)を有する。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号の配列番号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号の配列番号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号の配列番号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号の配列番号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号の配列番号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GASSRAT(配列番号２９９)(ＷＯ２００６／０１３１０７号の配列番号６として開示)を有する。

【０７９９】

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(例えば、ＩｇＧ１／κアイソタイプの)完全ヒトモノクローナル抗体である。

【０８００】

ＣＪＭ１１２は、例えば、ＷＯ２０１４／１２２６１３号に開示される。ＣＪＭ１１２の重鎖は、アミノ酸配列EVQLVESGGDLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGSLYYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS

CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(配列番号２
７７)(ＷＯ２０１４／１２２６１３号に配列番号１４として開示)を有する。ＣＪＭ１１
２の軽鎖は、アミノ酸配列AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRPSQGINWELAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLEQ
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL
NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(
配列番号２７８)(ＷＯ２０１４／１２２６１３号に配列番号４４として開示)を有する。

【０８０１】

ＣＪＭ１１２はヒト、カニクイザル、マウスおよびラットＩＬ－１７Ａに結合し、これらのサイトカインの生理活性をインビトロおよびインビボで中和する。ＩＬ－１７ファミリーメンバーであるＩＬ－１７Ａは、乾癬および癌などの多くの免疫介在状態において重要な役割を有することが示されている、主要炎症誘発性サイトカインである(Witowski et al. (2004) Cell Mol. Life Sci. p. 567-79; Miossec and Kolls (2012) Nat. Rev. Drug Discov. p. 763-76)。理論に拘束されることを意図しないが、ある実施態様において、ＩＬ－１７阻害剤、例えば、抗ＩＬ－１７抗体は、例えば、Ｔ細胞抑制性好中球のＩＬ－１７介在増大の遮断および／または転移減少により、ＰＤ－１介在応答を増強できると考えられる(Coffelt et al. (2015) Nature p. 345-8)。

【０８０２】

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせは、ＩＬ－１７阻害剤、ＣＪＭ１１２またはＷＯ２００６／０１３１０７号に開示の化合物および免疫チェックポイント分子の阻害剤、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)を含む。

【０８０３】

ＩＬ－１７は、自然免疫および慢性炎症性応答の重要なメディエーターである。例えば、種々の組織におけるケモカイン産生の増加に作用することにより、ＩＬ－１７は、自己免疫性疾患の病態生理学の中心である(Isailovic et al. (2015) J. Autoimmun. p. 1-11)。ＩＬ－１７は、主にＣＤ４$^{+}$Ｔｈ１７ならびにγδ　Ｔ細胞、ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞、好中球および好酸球により分泌され、炎症部位に単球および好中球を動員する(Alshaker and Matalka (2011) Cancer Cell Int. p. 11-33)。腫瘍におけるＴｈ１７細胞浸潤の役割が種々の癌で研究されており、多くの状況で、予後不良と相関する(Zeng et al. (2015) Int. J. Clin. Exp. Med. p. 10515-36)。Ｔｈ１７細胞および特にＩＬ－１７は、抗腫瘍および腫瘍促進の両方の役割を有する。ある状況で、ＩＬ－１７は腫瘍血管新生、細胞増殖、腫瘍形成、転移および／または腫瘍微小環境へのマクロファージ由来サプレッサー細胞の動員を促進する(Yang et al. (2014) Mediators Inflamm. p. 014:623759)。悪性腫瘍処置において、ＩＬ－１７をターゲティングする役割がある(Zou and Restifo (2010) Nat. Rev. Immunol. p. 246-56)。ある実施態様において、ＩＬ－１７阻害剤、ＣＪＭ１１２またはＷＯ２００６／０１３１０７号に開示の化合物は、例えば、Ｔ細胞抑制性好中球のＩＬ－１７介在増大の遮断および／または転移減少により、ＰＤ－１介在応答を増強するまたは増強に使用される。

【０８０４】

ある実施態様において、ＩＬ－１７阻害剤、ＣＪＭ１１２またはＷＯ２００６／０１３１０７号に開示の化合物および免疫チェックポイント分子の阻害剤、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、各々、組み合わせで所望の抗腫瘍活性を達成する用量および／またはタイムスケジュールで投与される。

【０８０５】

ある実施態様において、ＩＬ－１７阻害剤、ＣＪＭ１１２またはＷＯ２００６／０１３１０７号に開示の化合物は、５mg～１００mg、例えば、１０mg～７５mg、１５mg～５０mg、２０mg～３０mg、１０mg～２５mgまたは２５mg～４０mg、例えば、５mg、１０mg、１５mg、２０mg、２５mg、３０mg、３５mg、４０mg、４５mg、５０mg、６０mg、７０mg、８０mg、９０mgまたは１００mgの用量で、例えば、２週に１回、４週に１回、６週に１回また

は８週に１回、例えば、静脈内投与される。
【０８０６】
ある実施態様において、ＩＬ－１７阻害剤、ＣＪＭ１１２またはＷＯ２００６／０１３１０７号に開示の化合物は、２０mg～３０mg(例えば、２５mg)の用量で、例えば、４週に１回投与される。ある実施態様において、ＩＬ－１７阻害剤、ＣＪＭ１１２またはＷＯ２００６／０１３１０７号に開示の化合物は、静脈内投与される。ある実施態様において、ＩＬ－１７阻害剤、ＣＪＭ１１２またはＷＯ２００６／０１３１０７号に開示の化合物は、２０mg～３０mg(例えば、２５mg)の用量で、例えば、４週に１回、例えば、静脈内点滴により投与され、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、３００mg～５００mgの用量(例えば、４００mgの用量)で、例えば、４週に１回、例えば、静脈内点滴により投与される。
【０８０７】
ある実施態様において、ＩＬ－１７阻害剤、ＣＪＭ１１２またはＷＯ２００６／０１３１０７号に開示の化合物は、5mg～７５０mg、例えば、１０mg～５００mg、１５mg～４５０mg、２０mg～４００mg、２５～３５０mg、５０mg～３００mg、７５mg～２５０mg、１００mg～２００mg、２５mg～７５mgまたは４０mg～６０mg、例えば、5mg、１０mg、１５mg、２０mg、３０mg、４０mg、５０mg、７０mg、８０mg、９０mg、１００mg、１５０mg、２００mg、２５０mg、３００mg、３５０mg、４００mg、４５０mgまたは５００mgの用量で、例えば、２週に１回、４週に１回、６週に１回または８週に１回、例えば、皮下投与される。
【０８０８】
ある実施態様において、ＩＬ－１７阻害剤、ＣＪＭ１１２またはＷＯ２００６／０１３１０７号に開示の化合物は、４０mg～６０mg(例えば、５０mg)の用量で、例えば、４週に１回投与されるある実施態様において、ＩＬ－１７阻害剤、ＣＪＭ１１２またはＷＯ２００６／０１３１０７号に開示の化合物は、皮下投与される。ある実施態様において、ＩＬ－１７阻害剤、ＣＪＭ１１２またはＷＯ２００６／０１３１０７号に開示の化合物は、４０mg～６０mg(例えば、５０mg)の用量で、例えば、４週に１回、例えば、皮下注射により投与され、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、３００mg～５００mgの用量(例えば、４００mgの用量)で、例えば、４週に１回、例えば、静脈内点滴により投与される。
【０８０９】
ある実施態様において、ＩＬ－１７阻害剤、ＣＪＭ１１２またはＷＯ２００６／０１３１０７号に開示の化合物を、結腸直腸癌(ＣＲＣ)、肺癌(例えば、非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ))または乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌(ＴＮＢＣ))処置のために、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)と組み合わせて投与する。
【０８１０】
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。
【０８１１】
イキセキズマブは、例えば、ＷＯ２００７／０７０７５０号、ＵＳ７,８３８,６３８号およびＵＳ８,１１０,１９１号に記載される。イキセキズマブの重鎖可変領域は、アミノ酸配列QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYSFTDYHIHWVRQAPGQGLEWMGVINPMYGTTDYNQRFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYDYFTGTGVYWGQGTLVTVSS(配列番号２７９)(ＷＯ２００７／０７０７５０号に配列番号１１８として開示)を有する。イキセキズマブの軽鎖可変領域は、アミノ酸配列DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSRGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFIGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHLPFTFGQGTKLEIK(配列番号２８０)(ＷＯ２００７／０７０７５０号に配列番号２４１として開示)を有する。
【０８１２】
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: 11

74395-19-7)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妨げる。

【０８１３】

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号に配列番号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号に配列番号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。

【０８１４】

ＩＬ－１β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)または固形腫瘍(例えば、結腸直腸癌(ＣＬＣ)、肺癌(例えば、非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ))または乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌(ＴＮＢＣ))の処置に使用する。ある実施態様において、癌は、結腸直腸癌(例えば、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌(ＭＳＳ　ＣＲＣ)、肺癌(例えば、非小細胞肺癌)または乳癌(例えば、トリプルネガティブ肺癌(ＴＮＢＣ))から選択される。

【０８１５】

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。

【０８１６】

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、アミノ酸配列MEFGLSWVFLVALLRGVQCQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSVYGMNWVRQAPGKGLEWVAIIWYDGDNQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNGLRAEDTAVYYCARDLRTGPFDYWGQGTLVTVSS(配列番号２８７)(ＵＳ７,４４６,１７５号に配列番号１として開示)を有する。カナキヌマブの軽鎖可変領域は、アミノ酸配列MLPSQLIGFLLLWVPASRGEIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQSIGSSLHWYQQKPDQSPKLLIKYASQSFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAAAYYCHQSSSLPFTFGPGTKVDIK(配列番号２８８)(ＵＳ７,４４６,１７５号に配列番号２として開示)を有する。

【０８１７】

カナキヌマブは、例えば、成人および小児のクリオピリン関連周期性症候群(キャップＳ)の処置、全身性若年性特発性関節炎(ＳＪＩＡ)の処置、成人の急性痛風関節炎攻撃の対症的処置および他のＩＬ－１β駆動炎症性疾患に使用されている。理論に拘束されることを意図しないが、ある実施態様において、ＩＬ－１β阻害剤、例えば、カナキヌマブは、例えば、免疫抑制性好中球の腫瘍微小環境への動員、腫瘍血管形成刺激および／または転移促進を含む、例えば、ＩＬ－１βの１以上の機能の遮断により、抗腫瘍免疫応答を増加できると考えられる(Dinarello (2010) Eur. J. Immunol. p. 599-606)。ある実施態様において、ここに記載する組み合わせは、ＩＬ－１β阻害剤、カナキヌマブまたはＷＯ２

００２／１６４３６号に開示の化合物および免疫チェックポイント分子の阻害剤、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)を含む。

【０８１８】

ＩＬ－１は、炎症および免疫応答に中心的役割を有する分泌型多面的サイトカインである。ＩＬ－１増加は、癌を含む多数の臨床背景で見られる(Apte et al. (2006) Cancer Metastasis Rev. p. 387-408; Dinarello (2010) Eur. J. Immunol. p. 599-606)。ＩＬ－１βは、肺、乳および結腸直腸癌が上昇し(Voronov et al. (2014) Front Physiol. p. 114)、予後不良と関連する(Apte et al. (2000) Adv. Exp. Med. Biol. p. 277-88)。理論に拘束されることを意図しないが、ある実施態様において、腫瘍微小環境由来および悪性細胞による分泌型ＩＬ－１βは、一部阻害性好中球動員により、腫瘍細胞増殖を促進し、侵襲性を増加させ、抗腫瘍免疫応答を減弱させると考えられる(Apte et al. (2006) Cancer Metastasis Rev. p. 387-408; Miller et al. (2007) J. Immunol. p. 6933-42)。実験データは、ＩＬ－１β阻害が腫瘍負荷および転移の減少をもたらすことを示している(Voronov et al. (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. p. 2645-50)。カナキヌマブはＩＬ－１βに結合し、ＩＬ－１介在シグナル伝達を阻害できる。従って、ある実施態様において、ＩＬ－１β阻害剤、例えば、カナキヌマブは、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)の免疫介在抗腫瘍効果を増強するまたは増強に使用される。

【０８１９】

ある実施態様において、ＩＬ－１β阻害剤、カナキヌマブまたはＷＯ２００２／１６４３６号に開示の化合物および免疫チェックポイント分子の阻害剤、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、各々、組み合わせで所望の抗腫瘍活性を達成する用量および／またはタイムスケジュールで投与される。

【０８２０】

ある実施態様において、ＩＬ－１β阻害剤、カナキヌマブまたはＷＯ２００２／１６４３６号に開示の化合物は、２５mg～２００mg、例えば、５０mg～１５０mg、８０mg～１２０mg、１４０mg～１６０mg、４０mg～６０mg、８０mg～１００mg、５０mg～１００mgまたは１００mg～１５０mgの用量、例えば、３０mg、４０mg、５０mg、６０mg、７０mg、８０mg、９０mg、１００mg、１１０mg、１２０mg、１３０mg、１４０mg、１５０mg、１６０mg、１７０mg、１８０mg、１９０mgまたは２００mgの用量で、例えば、４週に１回、６週に１回、８週に１回、１０週に１回または１２週に１回投与される。

【０８２１】

ある実施態様において、ＩＬ－１β阻害剤、カナキヌマブまたはＷＯ２００２／１６４３６号に開示の化合物は、８０mg～１２０mg(例えば、１００mgの用量)の用量で、例えば、８週に１回投与される。ある実施態様において、ＩＬ－１β阻害剤、カナキヌマブまたはＷＯ２００２／１６４３６号に開示の化合物は、皮下、例えば、腹部または大腿に投与される。ある実施態様において、ＩＬ－１β阻害剤、例えば、カナキヌマブは、８０mg～１２０mg(例えば、１００mgの用量)の用量で、例えば、８週に１回、例えば、皮下注射により投与され、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、３００mg～５００mgの用量(例えば、４００mgの用量)で、例えば、４週に１回、例えば、静脈内点滴により投与される。

【０８２２】

ある実施態様において、ＩＬ－１β阻害剤、カナキヌマブまたはＷＯ２００２／１６４３６号に開示の化合物を、結腸直腸癌(例えば、ＭＳＳ　ＣＲＣ)、肺癌(例えば、非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ)または乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌(ＴＮＢＣ))の処置のために、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)と組み合わせて投与する。

【０８２３】

ＣＸＣＲ２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は、ケモカイン(Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフ)受容体２(ＣＸＣＲ２)阻害因子の阻害剤を含む。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、乳癌、転移肉腫、膵臓

癌、黒色腫、腎細胞癌(ＲＣＣ)、非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ)または小児腫瘍(例えば、横紋筋肉腫)の処置に使用する。

【０８２４】

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。

【０８２５】

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。

【０８２６】

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。

【０８２７】

ＰＩ３Ｋ－γ、－δ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、脳腫瘍、膀胱癌、膵臓癌、腎臓癌、固形腫瘍、肝臓癌、非小細胞肺癌、内分泌癌、卵巣癌、黒色腫、女性生殖系癌、消化器／消化管癌、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、再発濾胞性Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫(ＦＬ)または再発小リンパ性リンパ腫(ＳＬＬ))または例えば、多発性骨髄腫)の処置に使用する。

【０８２８】

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。組み合わせにおいて使用できるＰＩ３Ｋ阻害剤の例は、例えば、ＷＯ２０１０／０３６３８０号、ＷＯ２０１０／００６０８６号、ＷＯ０９／１１４８７号０、ＷＯ０５／１１３５５６号に開示され、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。

【０８２９】

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、ＺＹＤＥＬＩＧ(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。

【０８３０】

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。

【０８３１】

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。

【０８３２】

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の用量(例えば、１日あたり)で投与する。

【０８３３】

組み合わせ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、ｐｉｌａｒａｌｉｓｉｂ(ＸＬ１４７)、ＰＩ－３０６５、ＰＩ－１０３、ＶＳ－５５８４(ＳＢ２３４３)、ＣＺＣ２４８３２、ドゥベリシブ(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、ｇｅｄａｔｏｌｉｓｉｂ(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。

【０８３４】

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号に開示の化合物である。

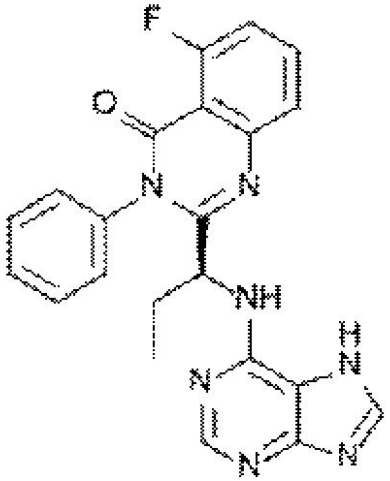
【０８３５】

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。

【０８３６】

ＰＩ３Ｋ－γ、－δ阻害剤の例は、ドゥ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とも称される; 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。

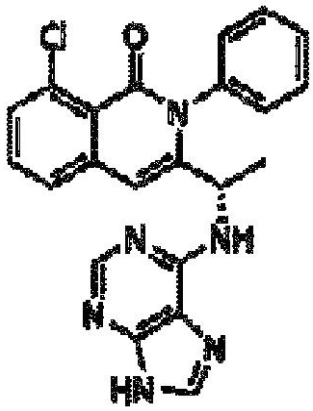
【化１】



【０８３７】

ドゥベリシブ(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。ドゥベリシブ(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】



【０８３８】

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。

【０８３９】

ＢＡＦＦ－Ｒ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は、Ｂ細胞活性化因子受容体(ＢＡＦＦ－Ｒ)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、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、再発または難治性慢性リンパ性白血病)の処置に使用する。

【０８４０】

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発現される。ＶＡＹ７３６は、抗炎症性および抗新生物両方の活性を有する。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、結合し、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を発現する腫瘍細胞の細胞増殖を減少させ得る。

【０８４１】

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、アミノ酸配列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、アミノ酸配列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、アミノ酸配列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、アミノ酸配列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。

【０８４２】

ＭＡＬＴ－１／ＢＴＫ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、組み合わせを、癌、例えば、ここに記載する癌の処置に使用する。

【０８４３】

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。

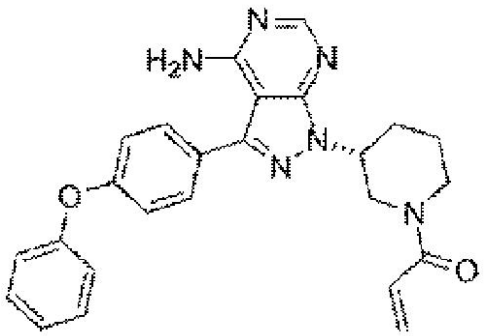
【０８４４】

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)のキナーゼ活性を減少または阻害せず、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。

【０８４５】

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。

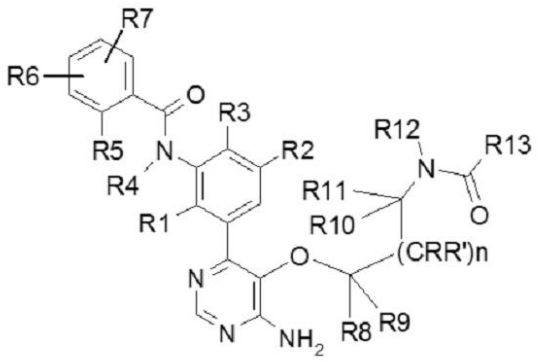
【化３】



【０８４６】

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)

【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ルで置換されていてよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、場合によりハロゲンもしくはヒドロキシで置換されていてよいＣ$_3$－Ｃ$_6$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もしくは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およびＲ８、Ｒ９、Ｒ、Ｒ’、Ｒ１０またはＲ１１の任意の１個は、それらが結合している原子と一体となって、４、５、６または７員アザ環式環を形成でき、これは、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。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【０８４７】

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－メチルプロピオールアミド)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,

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－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。

【０８４８】

特に断らない限り、式ＩのＢＴＫ阻害剤の記載において使用した上記化学用語は、引用により全体を本明細書に包含させる国際出願ＷＯ／２０１５／０７９４１７号に示す意味に従い使用される。

【０８４９】

ＪＡＫ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)または多発性骨髄腫の処置に使用する。

【０８５０】
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。
【０８５１】
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。
【０８５２】
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(ジャカビとしても既知；化合物Ａ１８)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／０７０５１４号に開示の化合物である。
【０８５３】
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(ジャカビとしても既知；化合物Ａ１８)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／０７０５１４号に開示の化合物を、約１５～２５mgの用量で、例えば、１日２回投与する。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。
【０８５４】
ＣＲＴＨ２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、組み合わせを、癌、例えば、ここに記載する癌の処置に使用する。
【０８５５】
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。
【０８５６】
ある実施態様において、ＣＲＴＨ２阻害剤は、ＱＡＷ０３９(CAS Number: 872365-14-5)である。
組み合わせ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。
【０８５７】
ＰＦＫＦＢ３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)、例えば、卵巣癌、卵管癌、結腸直腸癌(ＣＲＣ)、白血病、肺癌、前立腺癌、乳癌または膵臓癌の処置に使用する。ある実施態様において、癌は卵巣癌である(例えば、再発性卵巣癌)、卵管癌または結腸直腸癌(例えば、転移結腸直腸癌)。理論に拘束されることを意図しないが、ある実施態様において、ＰＦＫＦＢ３駆動解糖が癌

における血管分岐を制御でき、内皮細胞はＡＴＰ産生および転移能について解糖に依存し得ると考えられる。ある実施態様において、組み合わせを、高血管新生活性を有する癌の処置に使用する。他の実施態様において、組み合わせを、Ｔｈ１７細胞に富む癌の処置に使用する。他の実施態様において、組み合わせを、抗ＰＤ－１または抗ＰＤ－Ｌ１単剤療法に不応答性または中程度に応答性の癌の処置に使用する。

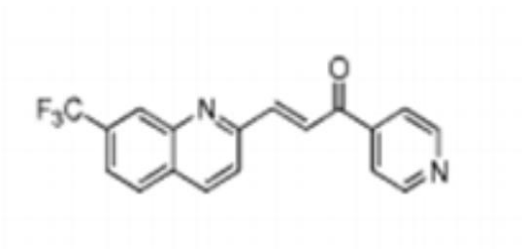
【０８５８】

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(Cas Number 1462249-75-7)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－ホスフェートからフルクトース－２,６－ビスホスフェート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、解糖流量増加および癌細胞増殖の両方に重要な役割を有する。ある実施態様において、ＰＦＫＦＢ３は、白血病、結腸癌、肺癌、前立腺癌、卵巣癌、卵管癌、乳癌または膵臓癌から選択される癌で発現(例えば、正常組織と比較して過発現)される。ＰＦＫＦＢ３阻害剤、例えば、ＰＦＫ－１５８は、ＰＦＫＦＢ３に結合し、活性を阻害し、これは癌細胞における解糖経路およびグルコース取り込みの両方の阻害をもたらす。これは、正常な健常細胞と比較して癌細胞において細胞増殖の増強を引き起こす、巨大分子およびエネルギーの産生を阻止する。癌細胞の栄養素およびエネルギーの剥奪は、癌細胞増殖阻害に至る。ある実施態様において、ＰＦＫＦＢ３阻害剤、例えば、ＰＦＫ－１５８は、癌細胞によるグルコース取り込みを阻害する。他の実施態様において、ＰＦＫＦＢ３阻害剤、例えば、ＰＦＫ－１５８は、病的血管形成を減少させる。例えば、ＰＦＫ－１５８は、低白血球数(ＬＬＣ)マウスにおいて異種移植腫瘍における^{18}ＦＤＧ取り込みを減少し、抗腫瘍活性を示すことができる。ＰＦＫ－１５８は、例えば、ＷＯ２０１３／１４８２２８号の５頁に開示される。

【０８５９】

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】



【０８６０】

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせを、卵巣癌の処置に使用する。卵巣癌は、一般に免疫応答性疾患として知られる(Zhang et al. N Engl J Med. 2003; 348(3):203-13)。例えば、上皮内ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の高発生頻度の患者で、低ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞発生頻度患者と比較した全生存改善が観察された(中央生存５５ヶ月対２６ヶ月；ハザード比＝０.３３；Ｐ＜０.００１)(Sato et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005; 102(51):18538-43)。ある実施態様において、T_{reg}発生頻度増加は、悪い生存率の予測因子として使用され得る(Curiel et al. Nat Med. 2004; 10(9):942-9)。理論に拘束されることを意図しないが、ある実施態様において、高腫瘍抗原負荷が抗原特異的Ｔ細胞の１以上のエフェクター機能の進行性の喪失をもたらし、例えば、Ｔ細胞消耗に至り得ると考えられる。卵巣癌、例えば、進行型卵巣癌の患者は、少なくとも一部、初期治療後の疾患負荷の小ささおよび再発が高リスクであるため、免疫療法、例えば、組み合わせここに記載する治療のために選択され得る。

【０８６１】

ある実施態様において、組み合わせは、さらに、ＩＤＯ阻害剤(例えば、ここに記載す

るＩＤＯ阻害剤)を含む。他の実施態様において、組み合わせは、さらに、ＣＤ－２７アゴニスト(例えば、ここに記載するＣＤ－２７アゴニスト)を含む。他の実施態様において、組み合わせは、さらに、抗ＣＴＬＡ－４抗体(例えば、ここに記載する抗ＣＴＬＡ－４抗体、例えば、イピリムマブ)を含む。他の実施態様において、組み合わせは、さらに、ＰＡＲＰ阻害剤(例えば、ここに記載するＰＡＲＰ、例えば、イピリムマブ)を含む。他の実施態様において、組み合わせは、さらに、化学療法(例えば、ここに記載する化学療法、例えば、パクリタキセル)を含む。他の実施態様において、組み合わせは、さらに、ＣＳＦ－１Ｒ阻害剤(例えば、ここに記載するＣＳＦ－１Ｒ阻害剤)を含む。

【０８６２】

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせを、結腸直腸癌の処置に使用する。結腸直腸癌(ＣＲＣ)は、一般に炎症駆動癌として考えられる。転移またはステージIV結腸癌は、約１１％の５年相対的生存率を有する。理論に拘束されることを意図しないが、ある実施態様において、ヒトＣＲＣ発生はインターロイキン－２３(ＩＬ－２３)－ＩＬ－１７経路と関連すると考えられる(Grivennikov et al., Nature. 2012; 491(7423):254-8)。ＩＬ－１７はＣＲＣにおける予後不良と関連し、癌細胞のＶＥＧＦ産生刺激により、血管形成を促進する。活性化ｇｄＴ１７細胞はまた、腫瘍にＭＤＳＣを化学誘引し、それらの免疫抑制性活性を持続させるＩＬ－８、ＴＮＦ－ａおよびＧＭ－ＣＳＦを含む他のサイトカインも分泌する。ＣＲＣにおけるＴｈ１７細胞発現シグネチャーは、悪い生存率と関係することが示されている(Grivennikov et al., Nature. 2012; 491(7423):254-8; Zou and Restifo, Nat Rev Immunol. 2010; 10(4):248-56)。ＣＲＣはしばしばＶＥＧＦ阻害に感受性であるが、ＩＬ－１７－介在傍分泌ネットワークが抗血管形成治療に対する腫瘍抵抗性を増大することが示されている(Chung et al. Nat Med. 2013; 19(9):1114-23)。ＣＤ１１ｂ＋Ｇｒ１＋骨髄細胞の腫瘍微小環境へのＩＬ－１７誘発動員は、ＶＥＧＦ非依存的腫瘍増殖を促進し得る。

【０８６３】

ある実施態様において、組み合わせを、マイクロサテライト安定性(ＭＳＳ)結腸直腸癌を有する対象の処置に使用する。ある実施態様において、対象は、チェックポイント阻害因子単剤療法に応答しないかまたはほとんど応答しない。他の実施態様において、組み合わせを、マイクロサテライト不安定な(ＭＳＩ)結腸直腸癌を有する対象の処置に使用する。ある実施態様において、対象は、ＭＳＩ結腸直腸癌またはステージIV結腸直腸癌を有する。ある実施態様において、対象は、チェックポイント阻害因子治療に応答する。

【０８６４】

ある実施態様において、組み合わせは、さらに、化学療法、例えば、ここに記載する化学療法を含む。ある実施態様において、組み合わせは、さらに、５－ＦＵ、フォリン酸または両方を含む。これとは別にまたはこれと組み合わせて、組み合わせは、さらに、オキサリプラチンを含む。これとは別にまたはこれと組み合わせて、他の実施態様において、組み合わせは、さらに、イリノテカンを含む。ある実施態様において、組み合わせは、さらに、ＦＯＬＦＯＸまたはＦＯＬＦＩＲＩを含む。ある実施態様において、組み合わせは、さらに、血管形成阻害剤(例えば、ベバシズマブ)を含む。

【０８６５】

ある実施態様において、ＰＦＫＦＢ３阻害剤、ＰＦＫ－１５８またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１３／１４８２２８号に開示の化合物を、ＰＤ－１阻害剤(例えば、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、ＰＦＫＦＢ３阻害剤、ＰＦＫ－１５８またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１３／１４８２２８号に開示の化合物は、静脈内投与される。ある実施態様において、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)を、３００mg～５００mgの用量(例えば、４００mgの用量)で、例えば、４週に１回、例えば、静脈内点滴により投与する。他の実施態様において、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)を、２００mg～４００mgの用量(例えば、３００mgの用量)で、例えば、３週に１回、例えば、静脈内点滴により投与する。ある実施態様において、組み合わせを、ここに記載する癌、例えば、卵巣癌、卵管癌(例えば、乳頭状漿液性腺癌)または結腸直腸癌の処置に

使用する。ある実施態様において、組み合わせを、化学療法(例えば、白金ベースの化学療法または５ＦＵでの化学療法)にほとんど応答しないまたは失敗している対象の処置に使用する。

【０８６６】

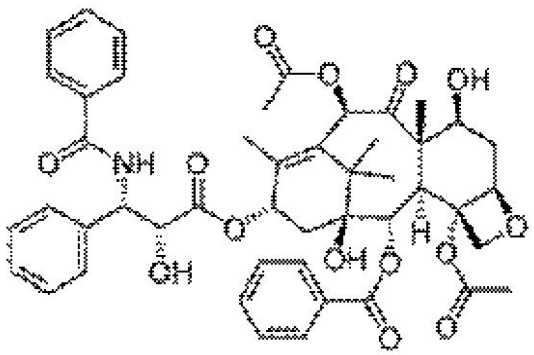
化学療法の例

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせは、化学療法剤を含む。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、乳癌、肺癌(例えば、非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ))、鼻咽頭癌または膵臓癌の処置に使用する。ある実施態様において、癌は、乳癌、例えば、転移乳癌、例えば、ＨＥＲ２ネガティブ乳癌(例えば、内分泌治療に抵抗性のトリプルネガティブ乳癌(ＴＮＢＣ)またはＨＲ＋乳癌)である。ある実施態様において、肺癌(例えば、非小細胞肺癌)は、扁平上皮ＮＳＣＬＣまたは非扁平上皮ＮＳＣＬＣである。ある実施態様において、組み合わせを、鼻咽頭癌の処置に使用する。

【０８６７】

ある実施態様において、化学療法剤は、パクリタキセル、例えば、ナノ粒子アルブミン結合パクリタキセルまたはｎａｂ－パクリタキセル(アブラキサン(登録商標))としても知られるタンパク質結合パクリタキセルである。ある実施態様において、パクリタキセルは、次の構造を有する。

【化６】



【０８６８】

パクリタキセルは、(２α,４α,５β,７β,１０β,１３α)－４,１０－ビス(アセチルオキシ)－１３－{[(２Ｒ,３Ｓ)－３－(ベンゾイルアミノ)－２－ヒドロキシ－３－フェニルプロパノイル]オキシ}－１,７－ジヒドロキシ－９－オキソ－５,２０－エポキシタクス－１１－エン－２－イルベンゾエートとしても知られる。

【０８６９】

ｎａｂ－パクリタキセルは、Kolliphor EL(以前はCremophor EL)をもちいて製剤される伝統的パクリタキセルと異なるナノ粒子アルブミン結合パクリタキセルである。この無溶媒製剤は、パクリタキセル治療指数改善、特に過敏症反応などの毒性を軽減し(これは、抗ヒスタミンおよびステロイド前投薬を不必要とする)、同時に癌細胞におけるパクリタキセル取り込みを増加させる可能性があるとして設計された(Ibrahim et al. Clin Cancer Res. 2002; 8(5):1038-44)。伝統的パクリタキセルに使用された溶媒媒体は、腫瘍への薬物送達にも影響する可能性があり、その臨床的有効性を制限し(ten Tije et al. Clin Pharmacokinet. 2003; 42(7):665-85)、溶媒ミセルにおけるパクリタキセル捕捉により大部分説明される可能性がある、狭い用量範囲にわたる全身性薬物暴露の用量比例を超える増大をもたらす(Gianni et al. J Clin Oncol. 1995;13(1):180-90; van Tellingen et al. Br J Cancer. 1999; 81(2):330-5; Sparreboom et al. Cancer Res. 1999; 59(7):1454-7)。伝統的パクリタキセルと比較して、ｎａｂ－パクリタキセルは、遊離パクリタキセルの１０倍高い平均最大濃度を生じ、さらに、ｎａｂ－パクリタキセルは、内皮細胞層をより迅速に通過して輸送され、パクリタキセルの大きな組織浸透および排泄の遅延を生じる。前臨床モデルによると、腫瘍内送達および滞留増大は、３３％高い腫瘍内薬物濃度を

もたらす(Desai et al. Clin Cancer Res. 2006; 12(4):1317-24. Erratum in: Clin Cancer Res. 2006; 12(12):3869)。

【０８７０】

理論に拘束されることを意図しないが、ある実施態様において、ｎａｂ－パクリタキセルは、チューブリン二量体から微小管の集合を促進し、脱重合阻止により微小管を安定化させる、微小管阻害剤である。この安定性は、重要な中間期および有糸分裂細胞機能に重要な微小管ネットワークの通常の動的再構成の阻害をもたらす。

【０８７１】

ある実施態様において、ｎａｂ－パクリタキセルを単剤療法で、転移乳癌患者の処置に、３週毎に２６０mg／ｍ^{2}の推奨用量で、例えば、アジュバント化学療法(先の治療は、臨床的禁忌でない限り、アントラサイクリンを含んだはずである)６ヶ月以内の転移疾患または再発についての第一選択化学療法失敗後使用され得る。フェーズIII治験結果は、伝統的パクリタキセル３週毎１７５mg／ｍ^{2}を受けた患者と比較して、ｎａｂ－パクリタキセルで第一および第二選択またはそれ以降処置した患者における有意に改善されたＯＲＲ(３３対１９％；Ｐ＝０.００１)およびＴＴＰ(２３.０対１６.９週；ＨＲ＝０.７５；Ｐ＝０.００６)を示す(Gradishar et al. J Clin Oncol. 2005; 23(31):7794-803)。

【０８７２】

ある実施態様において、ｎａｂ－パクリタキセルの毎週レジメン(４週毎に１日目、８日目、１５日目)が用いられ得る。２種の異なる毎週用量(１００mg／ｍ^{2}および１５０mg／ｍ^2　ｑｗ３／４)を、第一選択設定でｎａｂ－パクリタキセル３週毎(ｑ３ｗ)３００mg／ｍ^{2}およびドセタキセル１００mg／ｍ^2　ｑ３ｗと無作為化フェーズII治験で比較した(Gradishar et al. J Clin Oncol. 2009; 27(22):3611-9. Erratum in: J Clin Oncol. 2011; 29(19):2739; Gradishar et al. Clin Breast Cancer. 2012; 12(5):313-21)。ある実施態様において、１５０mg／ｍ^2　ｑｗ３／４投与を、例えば、速い腫瘍応答を必要とする患者に使用する。他の実施態様において、１００mg／ｍ^2　ｑｗ３／４用量を、例えば、より管理可能な安全性プロファイルのために、使用する。

【０８７３】

８０～３７５mg／ｍ^{2}用量レベルのｎａｂ－パクリタキセルの３０分および１８０分点滴後の総パクリタキセルの薬物動態を、臨床治験において試験した。mg／ｍ^{2}の用量レベルは、ｎａｂ－パクリタキセル中パクリタキセルのmgをいう。Ｎａｂ－パクリタキセルの静脈内投与後、パクリタキセル血漿濃度は二相性に低下し、初期の急速減少は末梢区画への分布を表し、ゆっくりした第二相は薬物排泄を表す。薬物暴露(ＡＵＣ)は８０～３００mg／ｍ^{2}範囲で用量比例的であり、ｎａｂ－パクリタキセルについてのパクリタキセル薬物動態は、静脈内投与持続時間と無関係であった。平均総クリアランスは、１３～３０Ｌ／ｈ／ｍ^{2}の範囲であり、平均最終半減期は１３～２７時間の範囲である。

【０８７４】

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせを、乳癌、例えば、転移乳癌またはＨＥＲ２ネガティブ乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌)の処置に使用する。理論に拘束されることを意図しないが、ある実施態様において、抗ＰＤ－１化合物と組み合わせたステロイドの使用はアンタゴニストの可能性があり、ｎａｂ－パクリタキセルは、少なくとも一部、コルチコステロイド前投薬が必要でないため、他のタキサン類を超える利点を提供する。

【０８７５】

ある実施態様において、組み合わせを、内分泌治療失敗後のトリプルネガティブ乳癌またはＨＲ＋乳癌疾患を有する対象の処置に使用する。他の実施態様において、組み合わせを、タキサン未使用患者またはアジュバント設定での使用後無疾患生存が少なくとも１年の患者の処置に使用する。ある実施態様において、組み合わせを、第一選択化学療法に適格な対象の処置に使用する。

【０８７６】

乳癌において、例えば、ＴＮＢＣおよびＨＥＲ２＋サブタイプにおいて、免疫系と腫瘍

細胞および腫瘍微小環境の相互作用は、重要な役割を有する。乳癌一般および特にＴＮＢＣサブタイプは、しばしば間質に腫瘍浸潤性リンパ球(ＴＩＬ)を含み、高ＰＤ－Ｌ１発現(腫瘍の最大５０％における)と関連する。理論に拘束されることを意図しないが、ある実施態様において、細胞毒性化学療法は、免疫プライミング、Ｔ細胞輸送および／または癌－免疫サイクルの免疫エフェクター相を増強でき、同時に抗原性、免疫原性および癌細胞免疫殺滅に対する感受性を増大し、チェックポイント阻害因子に対する応答の可能性を増大させる。

【０８７７】

ある実施態様において、組み合わせを、抗ＰＤ－１または抗ＰＤ－Ｌ１治療に対する耐性を獲得しているまたは獲得するリスクを有する対象の処置に使用する。例えば、前臨床的および臨床的証拠は、いくつかの細胞毒性および標的化抗癌治療が、腫瘍床へのＴ細胞輸送および浸潤を増強することにより、ＰＤ－Ｌ１／ＰＤ－１阻害に対する耐性のある潜在的機序(例えば、腫瘍における癌抗原特異的Ｔ細胞活性化欠損または免疫細胞浸潤欠失)を回避することを助け得ることを示す(Zitvogel et al 2013)。いくつかの細胞毒性薬物(パクリタキセルを含む)はまた、樹状細胞(ＤＣ)表現型および機能に直接影響を与え、成熟および炎症誘発性サイトカイン分泌を促進し、抗原提示機能(例えば、表面へのＭＨＣクラスII分子発現)を上方制御し、ＣＤ８$^+$Ｔ細胞プライミング増強および細胞毒性活性増強をもたらすことができる(Pfannenstiel et al. Cell Immunol. 2010; 263(1):79-87)。化学療法は、腫瘍細胞において、その抗原性(新抗原として作用する腫瘍細胞における体性変異誘発および複数表面分子上方制御)、免疫原性(細胞死関連分子(ＣＤＡＭ)分泌による)および免疫攻撃に対する感受性(悪性細胞表面へのＢ７－１などの共刺激性分子発現またはＰＤ－Ｌ１およびＰＤ－Ｌ２などの免疫抑制性分子下方制御による)を高め得る(Hodge et al. Int J Cancer. 2013; 133(3):624-36)。前臨床的インビボモデルにおいて、白金またはタキサン類を伴う化学療法処置は、抗ＰＤ－Ｌ１と相乗作用し、腫瘍浸潤性ＣＤ８$^+$Ｔ細胞数増加と関連する持続的抗腫瘍応答を誘発する(Giaccone et al. 2015, Adams et al. 2015, Liu et al. 2015)。臨床設定において、腫瘍ＰＤ－Ｌ１発現増加およびＣＤ８$^+$Ｔ細胞浸潤は、ＮＳＣＬＣにおけるＰＤ－Ｌ１阻害剤(アテゾリズマブ)と化学療法の組み合わせを試験するフェーズ１ｂ治験における連続生検を受けている患者で観察されている(Camidge et al. 2015)。新規腫瘍内免疫細胞浸潤の進行も、早期乳癌のネオアジュバントパクリタキセル治療後観察されており、臨床的および病理的応答は、腫瘍免疫細胞浸潤と直接相関する(Demaria et al. Clin Cancer Res. 2001; 7(10):3025-30)。

【０８７８】

ある実施態様において、組み合わせを、癌における免疫浸潤、例えば、腫瘍浸潤性リンパ球(ＴＩＬ)を含む、対象の処置に使用する。他の実施態様において、対象を、少なくとも一部、癌におけるＴＩＬの存在に基づき、本処置に選択する。例えば、７０％を超える乳癌が、間質に腫瘍浸潤性リンパ球を含み、前臨床データは、大部分の乳癌において、局所免疫微小環境が癌進行制御に役割を有することを示唆する。いくつかの試験は、乳癌における免疫浸潤が良好な予後および化学療法に対する大きな応答と相関することを示している(Denkert et al. J Clin Oncol. 2010; 28(1):105-13; Loi et al. Oncoimmunology. 2013; 2(7):e24720.)。ＴＮＢＣについて、腫瘍の約１５％は、診断時高度なリンパ性浸潤を示し、大部分(６５％～８０％)が低～中レベルの免疫細胞を保持する(Ruffell et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012; 109(8):2796-801; Garcia-Teijido et al. Clin Med Insights Oncol. 2016; 10(Suppl 1):31-9)。遺伝子発現プロファイリングも、ＴＮＢＣにおける免疫調節性遺伝子発現と良好な臨床結果の関係を示す(Desmedt et al. J Clin Oncol. 2016; 34(16):1872-81)。一方はＴＮＢＣ検体および他方は全乳癌タイプの２つの異なる試験において、ＰＤ－Ｌ１発現は高く(ＴＮＢＣサンプルで１９％および全ＢＣタイプサンプルで４４％)、ＴＮＢＣサンプルにおいてＰＤ－Ｌ１腫瘍より大きなＣＤ８$^+$Ｔ細胞浸潤と関連する(Mittendorf et al. Cancer Immunol Res. 2014; 2(4):361-70., Ghebeh et al. Neoplasia. 2006; 8(3):190-8)。さらに、ＴＢＮＣは、高変異率で遺伝的不安定性を示し、これはまた免疫原性ネオ抗原および抗腫瘍Ｔ細胞浸潤をもたらすと考

えられる(Wang et al. Ann Oncol. 2015; 26(3):523-8)。ＨＥＲ２陽性乳癌において、ＴＩＬおよび免疫シグネチャーはまた良好な予後と関連する(Salgado et al. JAMA Oncol. 2015; 1(4):448-54)。ＨＥＲ２陽性乳癌はまたゲノム不安定性レベルが増加した、高度に増殖性の乳癌サブタイプである。ＨＥＲ２自体の過発現が、腫瘍関連抗原として作用し、免疫系の引き金を引くことができる。高度に増殖性のＨＲ＋癌(管腔Ｂ)において、免疫細胞は、良好な予後の予測因子であり得る(Bianchini et al. J Clin Oncol. 2010; 28(28):4316-23. Erratum in: J Clin Oncol. 2010; 28(32):4868. J Clin Oncol. 2012; 30(6):679)。ＨＲ＋乳癌において、腫瘍細胞と免疫環境の相互作用は、他の乳癌サブタイプと異なる機序に依存し、内分泌因子、炎症誘発性状態および免疫細胞の相互関係による腫瘍微小環境の調節に関与し得る(Dieci et al. Cancer Treat Rev. 2016; 46:9-19)。

【０８７９】

ある実施態様において、化学療法剤、例えば、ｎａｂ－パクリタキセルおよび免疫チェックポイント分子の阻害剤、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、各々、組み合わせで所望の抗腫瘍活性を達成する用量および／またはタイムスケジュールで投与される。

【０８８０】

ある実施態様において、化学療法剤、例えば、ｎａｂ－パクリタキセルは、２５mg／m^2～３００mg／m^2、例えば、２５mg／m^2～２５０mg／m^2、５０mg／m^2～２００mg／m^2、１００mg／m^2～１５０mg／m^2、７５mg／m^2～１２５mg／m^2、１２５mg／m^2～１７５mg／m^2、５０mg／m^2～１００mg／m^2、１００mg／m^2～２００mg／m^2または２００mg／m^2～２５０mg／m^2の用量、例えば、５０mg／m^2、７５mg／m^2、１００mg／m^2、１２５mg／m^2、１５０mg／m^2、１７５mg／m^2、２００mg／m^2、２２０mg／m^2または２６０mg／m^2の用量で、例えば、４週間期間の間３回(例えば、毎週)、例えば、４週毎の１日目、８日目および１５日目(ｑｗ３／４)、例えば、静脈内で投与される。

【０８８１】

ある実施態様において、化学療法剤、例えば、ｎａｂ－パクリタキセルは、５０mg／m^2～１５０mg／m^2(例えば、１００mg／m^2)の用量で、例えば、４週毎の１日目、８日目および１５日目(ｑｗ３／４)投与される。ある実施態様において、化学療法剤、例えば、ｎａｂ－パクリタキセルは、静脈内投与される。ある実施態様において、化学療法剤、例えば、ｎａｂ－パクリタキセルは、５０mg／m^2～１５０mg／m^2(例えば、１００mg／m^2)、例えば、４週毎の１日目、８日目および１５日目(ｑｗ３／４)の用量で、例えば、静脈内点滴により投与され、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、３００mg～５００mgの用量(例えば、４００mgの用量)で、例えば、４週に１回または８週に１回、例えば、静脈内点滴により投与される。ある実施態様において、化学療法剤、例えば、ｎａｂ－パクリタキセルの点滴は、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)の点滴終了後(例えば、少なくとも３０分、４５分、６０分、７５分、９０分または１２０分後)開始される。例えば、化学療法剤、例えば、ｎａｂ－パクリタキセルおよび／またはＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)を３０～１２０分(例えば、３０分)静脈内点滴として投与できる。ある実施態様において、処置サイクルは２８日または５６日(例えば、２８日)である。

【０８８２】

ある実施態様において、化学療法剤は、シスプラチン、ペメトレキセド(permetrexed)または両方を含む。シスプラチンはまたシスプラスチナム、プラタミン、ネオプラチン、シスマプラットまたはｃｉｓ－ジアンミン白金(II)ジクロリド(ＣＤＤＰ)としても知られる。ペメトレキセドは、(Ｓ)－２－(４－(２－(２－アミノ－４－オキソ－４,７－ジヒドロ－３Ｈ－ピロロ[２,３－ｄ]ピリミジン－５－イル)エチル)ベンズアミド)ペンタン二酸としても知られる。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(ＮＳＣＬＣ)である。ある実施態様において、ＮＳＣＬＣは、非扁平上皮ＮＳＣＬＣである。

ある実施態様において、癌は、鼻咽頭癌である。

【０８８３】

ある実施態様において、化学療法剤は、パクリタキセル、カルボプラチンまたは両方を含む。カルボプラチンはまたｃｉｓ－ジアミン(シクロブタン－１,１－ジカルボキシレート－Ｏ,Ｏ’)白金(II)としても知られる。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(ＮＳＣＬＣ)である。ある実施態様において、ＮＳＣＬＣは、扁平上皮ＮＳＣＬＣである。ある実施態様において、癌は、鼻咽頭癌である。

【０８８４】

組み合わせにおいて使用できる化学療法剤の他の例は、アルキル化剤(例えば、二機能性アルキル化剤(例えば、シクロホスファミド、メクロレタミン、クロラムブシルまたはメルファラン)、単機能的アルキル化剤(ダカルバジン(ＤＴＩＣ)、ニトロソウレア類、テモゾロミド(経口ダカルバジン))、アントラサイクリン(例えば、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ミトキサントロンまたはバルルビシン)、細胞骨格撹乱剤(タキサン)(例えば、パクリタキセル、ドセタキセル、アブラキサンまたはタキソテール)、エポチロン、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤(例えば、ボリノスタットまたはロミデプシン)、トポイソメラーゼＩ阻害剤(例えば、イリノテカンまたはトポテカン)、トポイソメラーゼII阻害剤(例えば、エトポシド、テニポシドまたはタフルポシド)またはキナーゼ阻害剤(例えば、ボルテゾミブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ベムラフェニブ、vismodegib)、ヌクレオチドアナログまたは前駆体アナログ(例えば、アザシチジン、アザチオプリン、カペシタビン、シタラビン、ドキシフルリジン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、ヒドロキシ尿素、メルカプトプリン、メトトレキサート、チオグアニン(チオグアニン))、ペプチド抗生物質(例えば、ブレオマイシンまたはアクチノマイシン)、白金ベースの薬剤(例えば、カルボプラチン、シスプラチンまたはオキサリプラチン)、レチノイド(例えば、トレチノイン、アリトレチノイン、ベキサロテン)またはビンカアルカロイドまたは誘導体(例えば、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシンまたはビノレルビン)を含むが、これらに限定されない。

【０８８５】

ある実施態様において、組み合わせは、さらに、血管形成阻害剤、ＥＧＦＲ阻害因子、ＰＡＲＰ阻害剤(例えば、ＢＳＩ～２０１)、抗体－薬物コンジュゲート(例えば、ＧＰＮＭＢターゲティング(例えば、グレンバツムマブベドチン(ＣＤＸ－０１１))、サシツズマブゴビテカン(ＩＭＭＵ－１３２))、Frizzled受容体阻害剤(例えば、バンチクツマブ)、ＰＤ－Ｌ１阻害剤(例えば、アテゾリズマブ)、手術、放射線療法処置またはこれらの組み合わせを含む。

【０８８６】

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせは、化学療法剤(例えば、メチル化阻害剤、例えば、デシタビン)を含む。ある実施態様において、ここに記載する組み合わせは、さらに、免疫チェックポイント分子の阻害剤、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)、ＴＩＭ－３の阻害剤(例えば、抗ＴＩＭ－３ここに記載する抗体分子)または両方を含む。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、血液癌、例えば、白血病(例えば、急性骨髄性白血病(ＡＭＬ))または骨髄異形成症候群(ＭＤＳ)の処置に使用する。ある実施態様において、癌は、白血病、例えば、再発または難治性ＡＭＬまたはデノボＡＭＬ(例えば、標準治療に不適なＡＭＬ)である。他の実施態様において、癌は、ＭＤＳ、例えば、高リスクＭＤＳである。

【０８８７】

ある実施態様において、化学療法剤は、メチル化阻害剤である。メチル化阻害剤(または脱メチル化剤)は、ＤＮＡメチル化を阻害する薬剤である。ある実施態様において、メチル化阻害剤は、ＤＮＡメチルトランスフェラーゼ活性を遮断する(すなわち、ＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤／ＤＮＭＴ阻害剤)。ここに記載する組み合わせにおいて

使用できるメチル化阻害剤の例は、デシタビンおよびアザシチジンを含む。

【０８８８】

ある実施態様において、化学療法剤は、デシタビンである。デシタビン(５－アザ－２’－デオキシシチジンまたはダコゲン(登録商標)としても知られる)は、シチジンデオキシヌクレオシドアナログである。これは、低用量でＤＮＡメチルトランスフェラーゼを選択的に阻害できる。デシタビンによるＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害は、遺伝子プロモーター低メチル化をもたらし、これは、腫瘍サプレッサー遺伝子の再活性化または細胞分化または細胞老化と続くプログラム細胞死を誘発できる。デシタビンは、標準的導入化学療法の候補ではない、ＷＨＯ分類によりデノボまたは二次的ＡＭＬと新たに診断された６５歳以上の成人患者の処置に指示されている。デシタビンの使用が、ＷＨＯ分類によりデノボまたは二次的ＡＭＬと新たに診断された患者で試験された(Malik and Cashen. Cancer Manag Res. 2014; 6: 53-61)。治療企図集団における中央全生存(ＯＳ)は、デシタビン処置患者で７.７ヶ月であった。完全寛解率(ＣＲ＋不完全血小板回復(ＣＲｐ)を伴う完全寛解)は１７.８％であった(Luebbert et al. J Clin Oncol. 2011; 29(15):1987-96)。デシタビンはＭＤＳ、例えば、先に処置されたおよび処置されていない、全フランス・アメリカ・イギリスサブタイプのデノボおよび二次的ＭＤＳおよび米国における中間１、中間２および高リスク国際予後判定システムグループの、患者の処置に指示される。

【０８８９】

ある実施態様において、組み合わせを、急性骨髄性白血病(ＡＭＬ)の処置に使用する。ＡＭＬは、例えば、骨髄における異常骨髄芽細胞増殖により特徴付けられる、造血系のクローン新生物である。異常骨髄芽細胞増殖は、正常造血発生を妨害し、骨髄および末梢血における機能障害性、未成熟骨髄細胞の蓄積に至り得る。ある実施態様において、ＡＭＬの診断は、骨髄芽細胞が骨髄吸引液における有核細胞の≧２０％を構成するときになされる。これらの白血病性芽細胞は正常造血幹細胞および前駆細胞を阻害し、末梢血における成熟、分化型造血細胞の出現に影響し得る。臨床症状は、例えば、貧血、好中球減少症または血小板減少症を含み、これは、生命を脅かす感染および出血をもたらし得る。ＡＭＬは、先の骨髄異形成症候群(“二次的ＡＭＬ”)または先の細胞毒性化学療法(“治療関連ＡＭＬ”)の状況で生じ得る。

【０８９０】

長期疾患制御は、患者における良好な予後特性、例えば、若い年齢および好ましい細胞遺伝型で達成され得る。顕著な共存症がない６０歳以下の患者は、最初に、一般にアントラサイクリンおよびシタラビンを含む集中的骨髄除去誘発化学療法で処置され得る。この治療の目的は、例えば、正常造血機能集団における５％より少ない芽細胞での完全寛解(ＣＲ)であり、これは、この患者集団で６５％を超える確率で、達成され得る。化学療法または自己もしくは同種造血幹細胞移植による寛解後強化治療は、寛解耐久性を高めるために、その後行われ得る。かなり高率のＡＭＬ再発があり、それに対する効果的処置選択肢は限られる。高齢患者は、一般にはるかに悪く、はるかに低くかつ少ない持続的応答率が得られ、処置による合併症が多い。集中的治療に耐容できないこの高齢集団について、選択肢は限定され、効果的標準的手段は存在しない。処置選択肢は、例えば、低用量シタラビンまたはメチル化阻害剤、例えば５－アザシチジンまたはデシタビンを含む。ＡＭＬ患者、例えば、ＡＭＬの高齢患者および再発または難治性疾患患者の生存を改善する、より効果的な治療モダリティが必要である。

【０８９１】

骨髄異形成症候群(ＭＤＳ)は、永続性末梢血血球減少および白血病性形質転換の有病率増加を含む、慢性骨髄障害の不均一群である。臨床的特徴は可変であり、診断は、一般に骨髄および末梢血における造血細胞の形態的および細胞遺伝学的異常に基づき、なされる。ＭＤＳの予後は細胞遺伝学、骨髄芽細胞パーセンテージおよび血球減少臨床データに基づく、改訂国際予後判定システム(ｒＩＰＳＳ)により決定される。患者は、これらの予後因子からの総スコアに基づき、５リスクカテゴリにグループ分けされる(Greenberg et al. J Natl Compr Canc Netw. 2013; 11(7):838-74)。ｒＩＰＳＳにより高および極めて高

リスクＭＤＳと診断された患者は、ＡＭＬへの形質転換および予後不良の割合が高い。メチル化阻害剤は、ＭＤＳ処置の標準治療と考えられる(NCCN Guidelines for Patients(登録商標)、骨髄異形成症候群、バージョン１．２０１６、National Comprehensive Cancer Network)。

【０８９２】

理論に拘束されることを意図しないが、ある実施態様において、例えば、同種造血幹細胞移植およびドナーリンパ球注入で見られた抗白血病活性に基づき、抗腫瘍免疫はＡＭＬの処置に使用し、該疾患患者の結果を改善すると考えられる。ＡＭＬにおける抑制性免疫微小環境と白血病性芽細胞におけるＰＤ－Ｌ１発現増加の証拠がある。ＡＭＬのマウスモデルにおける前臨床的証拠は、疾患進行がＣＤ８陽性Ｔ細胞におけるＰＤ－１発現増加と関連し、本疾患のこれらモデルにおいて抗ＰＤ－１または抗ＰＤ－Ｌ１抗体での処置がＡＭＬ負荷を減少させ、生存を改善することを示す。患者において、ＡＭＬ／ＭＤＳを有する患者のサブセットにおけるＰＤ－Ｌ１発現増加が、進行するに連れてさらに増加するとの証拠がある。

【０８９３】

ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１経路活性化に加えて、ＡＭＬ幹細胞が免疫チェックポイントＴＩＭ－３を共発現する証拠がある。ＴＩＭ－３は、細胞毒性Ｔ細胞による腫瘍認識を抑制するためＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１経路と協調し得る。ＴＩＭ－３は、白血病性芽細胞に存在するが、正常造血幹細胞にはしない独特なＡＭＬ幹細胞抗原であり、抗ＴＩＭ３抗体処置は、ＡＭＬのマウスモデルにおける白血病負荷における有効性が示されている(Kikushige et al. Cell Stem Cell. 2010; 7(6):708-17)。ＭＤＳにおいて、標準治療メチル化阻害剤デシタビン処置がＴ細胞におけるＰＤ－１発現を増加させ、免疫調節におけるその役割を強調する証拠もある。

【０８９４】

理論に拘束されることを意図しないが、ある実施態様において、化学療法剤(例えば、メチル化阻害剤、例えば、デシタビン)は、免疫チェックポイント(例えば、ＰＤ－１、ＴＩＭ－３または両方)発現を増加でき、これが免疫回避を可能とし、治療抵抗性に至ると考えられる。理論に拘束されることを意図しないが、ある実施態様において、ＡＭＬおよびＭＤＳは免疫チェックポイント受容体ＰＤ－１およびＴＩＭ－３を共発現し、これが細胞毒性Ｔ細胞の免疫認識阻害に協調するとも考えられる。前臨床的証拠は、ＰＤ－１およびＴＩＭ－３の同時遮断が、Ｔ細胞の活性化を何れかの治療単独より大きく促進させ(Sakuishi et al. J Exp Med. 2010; 207(10):2187-94, Ngiow et al. Cancer Res. 2011; 71(10):3540-51)、実験的癌モデルにおいて相乗的に腫瘍増殖を阻害することを示す(Anderson et al. Cancer Immunol Res. 2014; 2(5):393-8, Ngiow et al. Cancer Res. 2011; 71(10):3540-51)。ある実施態様において、ここに記載する組み合わせは、例えば、処置誘発免疫調節および共阻害性経路を考慮して、ＡＭＬおよびＭＤＳのためのチェックポイント阻害の手段を最適化する。

【０８９５】

他の実施態様において、組み合わせは、免疫チェックポイント分子の阻害剤、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)および化学療法剤(例えば、メチル化阻害剤、例えば、デシタビン)を含む。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、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、２００mg～６００mgの用量(例えば、３００mg～５００mg、例えば、４００mgの用量)で、例えば、４週に１回、例えば、静脈内投与される。ある実施態様において、化学療法剤(例えば、メチル化阻害剤、例えば、デシタビン)は、５mg／m^2～５０mg／m^2の用量(例えば、１０mg／m^2～３０mg／m^2、例えば、２０mg／m^2の用量)で、例えば、連日、例えば、１日、２日、３日、４日、５日、６日、７日、８日またはそれ以上、例えば、静脈内投与される。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、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)を２８日サイクルの８日目に投与され、化学療法剤(例えば、メチル化阻害剤、例えば、デシタビン)は、２８日サイクルの１日目

、２日目、３日目、４日目および５日目に投与される。
【０８９６】
他の実施態様において、組み合わせは、免疫チェックポイント分子の阻害剤、例えば、ＴＩＭ－３の阻害剤または米国特許出願公開２０１５／０２１８２７４号に開示の抗ＴＩＭ－３抗体分子および化学療法剤(例えば、メチル化阻害剤、例えば、デシタビン)を含む。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、例えば、ＴＩＭ－３の阻害剤または米国特許出願公開２０１５／０２１８２７４号に開示の抗ＴＩＭ－３抗体分子は、１０mg～１０００mgの用量(例えば、２０mg～８００mg、８０mg～４００mg、例えば、２４０mgの用量)で、例えば、２週に１回、例えば、静脈内投与される。ある実施態様において、化学療法剤(例えば、メチル化阻害剤、例えば、デシタビン)は、５mg／m^2～５０mg／m^2の用量(例えば、１０mg／m^2～３０mg／m^2(例えば、２０mg／m^2の用量)で、例えば、連日、例えば、１日、２日、３日、４日、５日、６日、７日、８日またはそれ以上、例えば、静脈内投与される。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、例えば、ＴＩＭ－３の阻害剤または米国特許出願公開２０１５／０２１８２７４号に開示の抗ＴＩＭ－３抗体分子を２８日サイクルの８日目および２２日目に投与され、化学療法剤(例えば、メチル化阻害剤、例えば、デシタビン)を２８日サイクルの１日目、２日目、３日目、４日目および５日目に投与される。
【０８９７】
他の実施態様において、組み合わせは、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、ＴＩＭ－３の阻害剤(例えば、米国特許出願公開２０１５／０２１８２７４号に開示の抗ＴＩＭ－３抗体分子)および化学療法剤(例えば、メチル化阻害剤、例えば、デシタビン)。ある実施態様において、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、２００mg～６００mgの用量(例えば、４００mgの用量)で、例えば、４週に１回、例えば、静脈内投与される。ある実施態様において、ＴＩＭ－３の阻害剤(例えば、米国特許出願公開２０１５／０２１８２７４号に開示の抗ＴＩＭ－３抗体分子)は、１０mg～８００mgの用量(例えば、２０mg～４００mg、４０mg～２００mgまたは５０mg～１００mg、例えば、８０mgの用量)で、例えば、２週に１回、例えば、静脈内投与される。ある実施態様において、化学療法剤(例えば、メチル化阻害剤、例えば、デシタビン)は、５mg／m^2～５０mg／m^2の用量(例えば、１０mg／m^2～３０mg／m^2(例えば、２０mg／m^2の用量)で、例えば、連日、例えば、１日、２日、３日、４日、５日、６日、７日、８日またはそれ以上、例えば、静脈内投与される。ある実施態様において、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)を２８日サイクルの８日目に投与され、ＴＩＭ－３の阻害剤(例えば、米国特許出願公開２０１５／０２１８２７４号に開示の抗ＴＩＭ－３抗体分子)を２８日サイクルの８日目および２２日目に投与され、化学療法剤(例えば、メチル化阻害剤、例えば、デシタビン)を２８日サイクルの１日目、２日目、３日目、４日目および５日目に投与される。
【０８９８】
ある実施態様において、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)およびＴＩＭ－３の阻害剤(例えば、米国特許出願公開２０１５／０２１８２７４号に開示の抗ＴＩＭ－３抗体分子)は、同じ日に投与される。ある実施態様において、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)およびＴＩＭ－３の阻害剤(例えば、米国特許出願公開２０１５／０２１８２７４号に開示の抗ＴＩＭ－３抗体分子)は、異なる日に投与される。ある実施態様において、ＴＩＭ－３の阻害剤(例えば、米国特許出願公開２０１５／０２１８２７４号に開示の抗ＴＩＭ－３抗体分子)は、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)の投与と同じ日、前に投与される。他の実施態様において、ＴＩＭ－３の阻害剤(例えば、米国特許出願公開２０１５／０２１８２７４号に開示の抗ＴＩＭ－３抗体分子)は、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)の投与と同じ日、後に投与される。ある実施態様において、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)投与とＴＩＭ－３の阻害剤(例えば、米国特許出願公開２０１５／０２１８２７４号に開示の抗Ｔ

ＩＭ－３抗体分子)投与の間に、例えば、約１時間食塩水またはデキストロース溶液を流してよい。ある実施態様において、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)、ＴＩＭ－３の阻害剤(例えば、米国特許出願公開２０１５／０２１８２７４号に開示の抗ＴＩＭ－３抗体分子)または両方は、３０分～２時間、例えば、約１時間にわたる静脈内点滴で投与される。ＰＤ－１の阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)およびＴＩＭ－３の阻害剤(例えば、米国特許出願公開２０１５／０２１８２７４号に開示の抗ＴＩＭ－３抗体分子)は、液体または凍結乾燥物の形態で保存され得る。ある実施態様において、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)は凍結乾燥物の形態で保存され、ＴＩＭ－３の阻害剤(例えば、米国特許出願公開２０１５／０２１８２７４号に開示の抗ＴＩＭ－３抗体分子)は液体の形態で保存される。

【０８９９】

化学療法剤(例えば、メチル化阻害剤(脱メチル化剤としても知られる)、例えば、デシタビン)およびＰＤ－１の阻害剤(例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子)またはＴＩＭ－３の阻害剤(例えば、米国特許出願公開２０１５／０２１８２７４号に開示の抗ＴＩＭ－３抗体分子)の一方または両方を含む組み合わせを、例えば、癌、例えば、癌ここに記載する治療の処置のために、さらなる治療と組み合わせ得る。さらなる治療の例は、三酸化ヒ素(トリセノックス)、全ｔｒａｎｓレチノイン酸(ＡＴＲＡ)、幹細胞または骨髄移植、第二化学療法剤(例えば、アザシチジン、シタラビン、ダウノルビシン、イダルビシンまたはレナリドマイド)または放射線療法処置を含むが、これらに限定されない。

【０９００】

ＢＲＡＦおよびＭＥＫ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は、ＢＲＡＦ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、皮膚癌(例えば、黒色腫)の処置に使用する。理論に拘束されることを意図しないが、ある実施態様において、マイトージェン活性化タンパク質キナーゼ(ＭＡＰＫ)経路が、例えば、ＢＲＡＦキナーゼの変異により、多数のヒト癌で異常に活性化され、該変異は、転移黒色腫の約５０％で見られる。ある実施態様において、組み合わせを、ＢＲＡＦ変異、例えば、ここに記載するＢＲＡＦ変異を有する癌の処置に使用する。ある実施態様において、組み合わせを、黒色腫、例えば、切除不能または転移黒色腫の処置に使用する。ある実施態様において、組み合わせを、黒色腫がＢＲＡＦ変異(例えば、ＢＲＡＦ　Ｖ６００変異)を有する対象および乳酸デヒドロゲナーゼ(ＬＤＨ)レベルが対照ＬＤＨレベルと比較して高い対象の処置に使用する。

【０９０１】

ある実施態様において、ＢＲＡＦ阻害剤は、ダブラフェニブである。ダブラフェニブは、ＧＳＫ２１１８４３６、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またはタフィンラー(登録商標)(CAS Number 1195765-45-7)としても知られる。ダブラフェニブは、経口でバイオアベイラブルな、ヒト野生型ＢＲＡＦおよびＣＲＡＦ酵素ならびにＢＲＡＦ酵素の変異体形態、例えば、ＢＲＡＦ　Ｖ６００Ｅ、ＢＲＡＦ　Ｖ６００Ｋおよびｂｒａｆ　Ｖ６００Ｄの強力かつ選択的ＲＡＦキナーゼ阻害剤である。ダブラフェニブの作用機序は、ＡＴＰ結合の競合的阻害に一致する。ある実施態様において、組み合わせを、ＢＲＡＦ変異、例えば、ここに記載するＢＲＡＦ変異(例えば、ＢＲＡＦ　Ｖ６００変異)を有する癌(例えば、黒色腫)を有することが決定されている対象の処置に使用する。他の実施態様において、組み合わせを、野生型ＢＲＡＦ癌(例えば、野生型ＢＲＡＦ黒色腫)以外の癌(例えば、黒色腫)の処置に使用する。

【０９０２】

ある実施態様において、ＢＲＡＦ阻害剤またはダブラフェニブを、５０mg～３００mg(例えば、１００mg～２００mg)の用量で、例えば、１日２回投与する。ある実施態様において、ＢＲＡＦ阻害剤またはダブラフェニブを、１００mg～２００mgの用量(例えば、約１５０mgの用量)で、例えば、１日２回投与する。例えば、ＢＲＡＦ阻害剤またはダブラ

フェニブの２回目の投与を、最初の投与の約１２時間後に行い得る。ある実施態様において、ＢＲＡＦ阻害剤またはダブラフェニブを、総１日用量１００mg～６００mg(例えば、２００mg～４００mg)で投与する。ある実施態様において、ＢＲＡＦ阻害剤またはダブラフェニブを、総１日用量２００mg～４００mg(例えば、約３００mgの総１日用量)で投与する。ある実施態様において、ＢＲＡＦ阻害剤ダブラフェニブを経口投与する。

【０９０３】

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせは、ＭＥＫ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、皮膚癌(例えば、黒色腫)の処置に使用する。理論に拘束されることを意図しないが、ＭＡＰＫシグナル伝達カスケードのメンバーであるＭＥＫが阻害されたとき、細胞増殖が遮断され得て、アポトーシスが誘発され得ると考えられる。ある実施態様において、組み合わせを、黒色腫、例えば、切除不能または転移黒色腫の処置に使用する。ある実施態様において、組み合わせを、黒色腫がＢＲＡＦ変異(例えば、ＢＲＡＦ　Ｖ６００変異)を有する対象および乳酸デヒドロゲナーゼ(ＬＤＨ)レベルが対照ＬＤＨレベルと比較して高い対象の処置に使用する。

【０９０４】

ある実施態様において、ＭＥＫ阻害剤は、トラメチニブである。トラメチニブは、ＧＳＫ１１２０２１２、ＪＴＰ－７４０５７、ＴＭＴ２１２、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)アセトアミドまたはメキニスト(CAS Number 871700-17-3)としても知られる。理論に拘束されることを意図しないが、ある実施態様において、トラメチニブは、可逆性および高度に選択的アロステリックＭＥＫ１およびＭＥＫ２阻害剤であると考えられる。ＭＥＫタンパク質は、黒色腫細胞などの腫瘍細胞で共通して高活性化されるＭＡＰＫ経路の重大な要素である。ＢＲＡＦおよびＲＡＳ両方における発癌性変異は、ＭＥＫ１またはＭＥＫ２を経てシグナル伝達され得る。

【０９０５】

ある実施態様において、ＭＥＫ阻害剤またはトラメチニブを、０.５mg～４mg(例えば、１mg～３mg)用量で、例えば、１日１回投与する。ある実施態様において、ＭＥＫ阻害剤またはトラメチニブを、１mg～３mgの用量(例えば、約２mg用量)で、例えば、１日１回投与する。ある実施態様において、ＭＥＫ阻害剤またはトラメチニブを経口投与する。

【０９０６】

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせは、ＢＲＡＦ阻害剤およびＭＥＫ阻害剤を含む。

【０９０７】

インビトロおよびインビボ前臨床データは、ＢＲＡＦ阻害剤(例えば、ダブラフェニブ)とＭＥＫ阻害剤(例えば、トラメチニブ)の組み合わせによる抗腫瘍活性増加を示した。例えば、ダブラフェニブとトラメチニブの組み合わせは、インビトロで一団のＢＲＡＦ変異体細胞株に対する増強された抗増殖性活性を示し、各単剤の最初の耐性への取り組みにおけるダブラフェニブおよびトラメチニブの相乗効果を示唆する。組み合わせは、ダブラフェニブ耐性ＢＲＡＦ変異体黒色腫細胞クローン増殖阻害に効果的であり、獲得耐性を克服するためのこの組み合わせ治療の潜在的能力を示す。この細胞株データは、他の実験的ＢＲＡＦ－およびＭＥＫ阻害剤組み合わせのインビトロ結果と同等である(Corcoran et al. Sci Signal. 2010; 3(149):ra84; Emery et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009; 106(48):20411-6)。

【０９０８】

他の例として、ダブラフェニブとトラメチニブの組み合わせは、ＢＲＡＦ変異体黒色腫のマウス異種移植モデルにおいて、何れか単剤と比較して、活性改善を示した。ラットで実施した皮膚毒性試験において、ダブラフェニブへのトラメチニブ追加は、ダブラフェニブ単独での処置後観察された増殖性皮膚病変の発生を予防した。これらの結果は、ＭＥＫ

阻害剤のＢＲＡＦ阻害剤への追加が、例えば、ＢＲＡＦ阻害剤が関与する臨床治験でしばしば観察される角化棘細胞腫および皮膚扁平上皮細胞癌を含む、過増殖性皮膚病変発生をもたらし得る、正常皮膚細胞における増殖性シグナルを抑制できることを示唆する(Flaherty et al. Curr Opin Oncol. 2010; 22(3):178-83; Chapman et al. Expert Opin Investig Drugs. 2011; 20(2):209-20; Robert et al. Curr Opin Oncol. 2011; 23(2):177-82)。同様の結果が、ＢＲＡＦおよびＭＥＫ阻害剤の他の組み合わせで観察されている(Carnahan et al. Mol Cancer Ther. 2010; 9(8):2399-410)。

【０９０９】

ある実施態様において、ＢＲＡＦ阻害剤またはダブラフェニブは、５０mg～３００mg(例えば、１００mg～２００mg)の用量で、例えば、１日２回投与される、例えば、経口およびＭＥＫ阻害剤またはトラメチニブは、０.５mg～４mg(例えば、１mg～３mg)用量で、例えば、１日１回投与される、例えば、経口投与される。ある実施態様において、ＢＲＡＦ阻害剤またはダブラフェニブは、１００mg～２００mgの用量(例えば、約１５０mgの用量)で、１日２回、経口投与され、ＭＥＫ阻害剤またはトラメチニブは、１mg～３mgの用量(例えば、約２mgの用量)で、１日１回、経口投与される。例えば、ＢＲＡＦ阻害剤またはダブラフェニブの最初の投与は、ＭＥＫ阻害剤と同時に行ってよくまたはダブラフェニブおよびＢＲＡＦ阻害剤またはダブラフェニブの２回目の投与は、最初の投与の約１２時間後に行い得る。ある実施態様において、ＢＲＡＦ阻害剤またはダブラフェニブは、総１日用量１００mg～６００mg(例えば、２００mg～４００mg)で、例えば、経口投与され、ＭＥＫ阻害剤またはトラメチニブは、０.５mg～４mg(例えば、１mg～３mg)用量で、例えば、１日１回、例えば、経口投与される。ある実施態様において、ＢＲＡＦ阻害剤またはダブラフェニブは、総１日用量２００mg～４００mg(例えば、約３００mgの総１日用量)で投与される、例えば、経口およびＭＥＫ阻害剤またはトラメチニブは、１mg～３mgの用量(例えば、約２mg用量)で、例えば、１日１回投与される、例えば、経口投与される。

【０９１０】

ある実施態様において、組み合わせは、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子および(ｉ)ＢＲＡＦ阻害剤またはダブラフェニブ、(ii)ＭＥＫ阻害剤またはトラメチニブまたは(iii)(ｉ)および(ii)の両方を含む。理論に拘束されることを意図しないが、ＢＲＡＦ阻害剤(例えば、ダブラフェニブ)、ＭＥＫ阻害剤(例えば、トラメチニブ)または両方と組み合わせた免疫チェックポイント分子の阻害剤、例えば、ＰＤ－１の阻害剤またはＰＤ－Ｌ１の使用は、ＢＲＡＦおよび／またはＭＥＫの阻害により応答を改善する(例えば、より迅速な応答、より持続的な応答、高応答率またはより多い完全奏効)と考えられる。

【０９１１】

次の観察は、少なくとも一部、標的化治療(例えば、ＢＲＡＦ標的化治療、ＭＥＫ標的化治療または両方)と免疫チェックポイント阻害因子(例えば、ＰＤ－１の阻害剤、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)のコンビナトリアルまたは相乗効果を支持する。例えば、発癌性ＢＲＡＦは、黒色腫における免疫回避にいたり得る(Sumimoto et al. J Exp Med. 2006; 203(7):1651-6)。ＢＲＡＦ活性遮断は、例えば、転写抑制解除および続くＭＩＴＦ標的、例えば、ＭＡＲＴ－１、ｇｐ１００、ＴＲＰ－１およびＴＲＰ－２発現により(Boni et al. Cancer Res. 2010; 70(13):5213-9)、インビトロで黒色腫分化抗原発現増加をもたらす(Kono et al. Mol Cancer Res. 2006; 4(10):779-92)。Ｔ細胞活性化およびシグナル伝達に対するＭＡＰＫ経路阻害の効果もインビトロで試験された。ＢＲＡＦ阻害剤はＴ細胞機能に有害作用を示さず、ＲＡＳ－ＧＴＰを経る逆説的シグナル伝達により機能を増強さえでき(Callahan et al. Cancer Immunol Res. 2014; 2(1):70-9)、ＭＥＫ阻害剤は、インビトロでＴ細胞機能用量依存的阻害を示した(Boni et al. Cancer Res. 2010; 70(13):5213-9; Vella et al. Cancer Immunol Res. 2014; 2(4):351-60)。トラメチニブのインビボ抗腫瘍効果は、マウス免疫適格性ＢＡＬＢ／Ｃ同一遺伝子ＣＴ２６腫瘍モデルでさらに探索した。この研究において、トラメチニブ単剤療法はＣＤ４$^{+}$腫瘍浸潤リンパ球(ＴＩＬ)を増加させ、ＣＤ８$^{+}$ＴＩＬの頻度に影響しなかった。トラメチニブとマウス抗Ｐ

Ｄ－１の組み合わせは、ＫＲＡＳ変異体ＣＴ２６結腸直腸腫瘍同一遺伝子マウスモデルで効果的抗腫瘍応答をもたらした(Liu et al. Clin Cancer Res. 2015; 21(7):1639-51)。

【０９１２】

他の例として、免疫バイオマーカー解析を、ベムラフェニブまたはダブラフェニブ＋トラメチニブで処置した転移黒色腫の１６患者からの腫瘍サンプルで実施した。この解析において、ＢＲＡＦ阻害は、黒色腫抗原発現(例えば、ＭＡＲＴ、ＴＹＲＰ－１、ＴＹＲＰ－２、ｇｐ１００)増加、ＣＤ８$^{+}$ＴＩＬの有意な増加、腫瘍微小環境における免疫抑制性サイトカイン発現減少およびＴ細胞毒性マーカー増加だけでなく、Ｔ細胞消耗マーカー(例えば、ＴＩＭ－３、ＰＤ－１)増加とも関係した。抗原発現およびＣＤ８$^{+}$ＴＩＬが、黒色腫疾患進行時に減少するが、複合ＢＲＡＦおよびＭＥＫ阻害により再蓄積され得ることも観察された(Frederick et al. Clin Cancer Res. 2013; 19(5):1225-31; Wilmott et al. Clin Cancer Res. 2012; 18(5):1386-94)。

【０９１３】

理論に拘束されることを意図しないが、ある実施態様において、ＢＲＡＦ阻害剤(例えば、ダブラフェニブ)またはＭＥＫ阻害剤(例えば、トラメチニブ)の、単独または組み合わせでの使用は、例えば、免疫微小環境改変により、免疫治療剤に対する応答に利益を与え得ると考えられる(Schilling et al. Ann Oncol. 2014; 25(3):747-53; Liu et al. Clin Cancer Res. 2015; 1;21(7):1639-51; Kakavand et al. Clin Cancer Res. 2015; 21(14):3140-8)。

【０９１４】

ある実施態様において、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)を、２００mg～６００mg、例えば、３００mg～５００mgの用量(例えば、４００mgの用量)で、４週に１回または８週に１回投与する。ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子の集団薬物動態(ＰＫ)解析は、患者体重差による暴露変化は、患者集団について３０～１５０kgの予測体重範囲にわたり最小であり、均一投与スキームの選択を支持する。約４００mgを４週に１回または約３００mgを３週に１回の均一用量が、ＰＤ－１遮断の翻訳バイオマーカーである抗原刺激ＩＬ－２産生についてのエクスビボEC_{50}より高い平均定常状態Ｃトラフ値を達成すると予測される(Patnaik et al. Clin Cancer Res. 2015; 21(19):4286-93)。少なくとも一部、観察された安全性プロファイルおよび予測Ｃトラフ値に基づき、約４００mgを４週に１回の用量は、安全かつ効果的用量であると予測される。理論に拘束されることを望まないが、ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子の投与間隔の延長(例えば、８週またはそれ以上まで)は、本組み合わせをより耐容とする。ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子の長い半減期を考慮して、８週目のＣトラフ値は、抗原刺激ＩＬ－２産生についてのエクスビボEC_{50}を超えると予測される。

【０９１５】

ある実施態様において、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)を、３００mg～５００mgの用量(例えば、４００mgの用量)で、４週に１回、例えば、静脈内に、例えば、１５～１２０分(例えば、約３０分)の時間にわたり投与する。他の実施態様において、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)を、３００mg～５００mgの用量(例えば、４００mgの用量)で、８週に１回、例えば、静脈内に、例えば、１５～１２０分(例えば、約３０分)の時間にわたり投与する。ある実施態様において、投与は１２週まで、例えば、８週までまたは４週までで中断してよい。

【０９１６】

ある実施態様において、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)を、ここに記載する製剤として対象に投与する。ある実施態様において、製剤は、凍結乾燥製剤である。他の実施態様において、製剤は、例えば、凍結乾燥製剤から再構成された、再構成製剤である。他の実施態様において、製剤は、液体製剤である。ある実施態様において、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)を、注射用滅菌水を使用して再構成する。

【０９１７】

ある実施態様において、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、３００mg

～５００mgの用量(例えば、４００mgの用量)で、例えば、４週に１回、例えば、静脈内投与され、(ｉ)ＢＲＡＦ阻害剤またはダブラフェニブは、５０mg～３００mgの用量(例えば、１００mg～２００mg、例えば、１５０mgの用量)で、例えば、１日２回、例えば、経口でまたは総１日用量１００mg～６００mg(例えば、２００mg～４００mg、例えば、総１日用量３００mg)で、例えば、経口で投与され、(ii)ＭＥＫ阻害剤またはトラメチニブを０.５mg～４mgの用量で(例えば、１mg～３mg、例えば、２mgの用量)で、例えば、１日１回、例えば、経口投与しまたは(iii)(ｉ)および(ii)の両方を投与される。

【０９１８】

ある実施態様において、組み合わせは、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子、ＢＲＡＦ阻害剤またはダブラフェニブおよびＭＥＫ阻害剤またはトラメチニブを含む。ある実施態様において、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)を、３００mg～５００mgの用量(例えば、４００mgの用量)で、例えば、４週に１回、例えば、静脈内投与し、ＢＲＡＦ阻害剤またはダブラフェニブを、５０mg～３００mgの用量(例えば、１００mg～２００mg、例えば、１５０mgの用量)で、例えば、１日２回、例えば、経口でまたは総１日用量１００mg～６００mg(例えば、２００mg～４００mg、例えば、総１日用量３００mg)で、例えば、経口で投与し、そしてＭＥＫ阻害剤またはトラメチニブを０.５mg～４mgの用量で(例えば、１mg～３mg、例えば、２mgの用量)で、例えば、１日１回、例えば、経口投与する。

【０９１９】

ある実施態様において、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)の投与は、ＢＲＡＦ阻害剤またはダブラフェニブ、ＭＥＫ阻害剤またはトラメチニブまたは両方の投与と同じ日に投与される。他の実施態様において、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)を、ＢＲＡＦ阻害剤またはダブラフェニブ、ＭＥＫ阻害剤またはトラメチニブまたは両方が約４週またはそれ以上投与された後に投与する。例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)の投与を、ＢＲＡＦ阻害剤またはダブラフェニブ、ＭＥＫ阻害剤またはトラメチニブまたは両方を１日目に開始したとき、２９日目に開始してよい。例として、ＢＲＡＦ阻害剤またはダブラフェニブを、２８日サイクルの１～２８日目について投与レジメンに従い１日２回投与してよく、ＭＥＫ阻害剤またはトラメチニブを、２８日サイクルの１～２８日目について投与レジメンに従い１日２回投与してよい。

【０９２０】

ある実施態様において、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)を、３００mg～５００mgの用量(例えば、４００mgの用量)で、例えば、８週に１回、例えば、静脈内投与し、(ｉ)ＢＲＡＦ阻害剤またはダブラフェニブを、５０mg～３００mgの用量(例えば、１００mg～２００mg、例えば、１５０mgの用量)で、例えば、１日２回、例えば、経口でまたは総１日用量１００mg～６００mg(例えば、２００mg～４００mg、例えば、総１日用量３００mg)で、例えば、経口で投与し、(ii)ＭＥＫ阻害剤またはトラメチニブを０.５mg～４mgの用量で(例えば、１mg～３mg、例えば、２mgの用量)で、例えば、１日１回、例えば、経口投与しまたは(iii)(ｉ)および(ii)の両方を投与する。

【０９２１】

ある実施態様において、組み合わせは、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子、ＢＲＡＦ阻害剤またはダブラフェニブおよびＭＥＫ阻害剤またはトラメチニブを含む。ある実施態様において、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、３００mg～５００mgの用量(例えば、４００mgの用量)で、例えば、８週に１回、例えば、静脈内投与され、ＢＲＡＦ阻害剤またはダブラフェニブは、５０mg～３００mgの用量(例えば、１００mg～２００mg、例えば、１５０mgの用量)で、例えば、１日２回、例えば、経口でまたは総１日用量１００mg～６００mg(例えば、２００mg～４００mg、例えば、総１日用量３００mg)で、例えば、経口で投与され、そしてＭＥＫ阻害剤またはトラメチニブを０.５mg～４mgの用量で(例えば、１mg～３mg、例えば、２mgの用量)で、例えば、１日１回、例えば、経口投与される。

【０９２２】

ある実施態様において、組み合わせを、例えば、対照ＬＤＨレベル、例えば、正常対象におけるＬＤＨレベルと比較して、ＬＤＨレベル(例えば、血清レベル)が高い癌、例えば、黒色腫の処置に使用する。理論に拘束されることを意図しないが、ある実施態様において、血清ＬＤＨは、黒色腫における独立予後因子であり、正常範囲内ＬＤＨレベルの患者と比較したとき、進行型黒色腫患者の生存減少により証明されるとおり、予後不良と相関する。試験はまた高ＬＤＨが治療応答および他の有効性結果と負に相関したことを示す(Sirott et al. Cancer. 1993; 72(10):3091-8; Eton et al. J Clin Oncol. 1998; 16(3): 1103-11; Balch et al. J Clin Oncol. 2001; 19(16):3622-34)。高ＬＤＨレベルの患者集団は、ここに記載する処置選択肢(例えば、組み合わせ治療)の使用を保証する、アンメット・メディカル・ニーズの領域を表す。ある実施態様において、癌、例えば、黒色腫は、さらに、ＢＲＡＦ　Ｖ６００変異を有する。

【０９２３】

ある実施態様において、対象におけるＬＤＨレベルは、対照レベル、例えば、ここに記載する対照レベルより少なくとも２倍、３倍、４倍または５倍高い。ある実施態様において、ベースライン時のＬＤＨレベルは、１×正常(ＵＬＮ)上限～２×ＵＬＮである。他の実施態様において、ベースライン時のＬＤＨレベルは、２×ＵＬＮより大きい、例えば、３×ＵＬＮ、４×ＵＬＮまたは５×ＵＬＮより大きい。ある実施態様において、ＬＤＨレベルは、約１００～３５０(例えば、約１０５～３３３)IU／Ｌ(国際単位／リットル)より大きい。ある実施態様において、レベルのＬＤＨは、血清で決定される。ＬＤＨレベル決定のための試験は、例えば、Ferri FF, ed. Ferri's Clinical Advisor 2014. Philadelphia: Pa: Elsevier Mosby; 2014: Section IV- Laboratory tests and interpretation of resultsに記載されている。ある実施態様において、対象は、０、１または２から選択されるＥＣＯＧパフォーマンススコアを有する。ＥＣＯＧパフォーマンススコアを決定する方法は、例えば、Oken et al. Am J Clin Oncol. 1982; 5: 649-655に記載される。

【０９２４】

ある実施態様において、組み合わせを、ＢＲＡＦ変異、例えば、ここに記載するＢＲＡＦ変異を有する癌(例えば、黒色腫)の処置に使用する。ある実施態様において、ＢＲＡＦ変異はＶ６００変異である。ある実施態様において、ＢＲＡＦ変異は、キナーゼドメインの活性化セグメントに位置する。他の実施態様において、ＢＲＡＦ変異はキナーゼ活性を増加させ、所望により、インビトロで形質転換される。ある実施態様において、ＢＲＡＦ変異は、Ｖ６００Ｅ変異、Ｖ６００Ｋ変異またはＶ６００Ｄ変異から選択される。ある実施態様において、ＢＲＡＦ変異はＶ６００Ｅ変異である。他の実施態様において、組み合わせを、野生型ＢＲＡＦ癌(例えば、野生型ＢＲＡＦ黒色腫)以外の癌(例えば、黒色腫)の処置に使用する。ある実施態様において、ＢＲＡＦ変異は、ＢＲＡＦ阻害剤、ＭＥＫ阻害剤または両方に感受性または応答性の変異である。

【０９２５】

ＢＲＡＦ変異の例は、ＢＲＡＦ　c.１７７９_１７８０ｄｅｌＴＧｉｎｓＧＡ(Ｄ５９４Ｎ)、ＢＲＡＦ　c.１７８０Ｇ＞Ｃ(Ｄ５９４Ｈ)、ＢＲＡＦ　c.１７８０Ｇ＞Ａ(Ｄ５９４Ｎ)、ＢＲＡＦ　c.１７８１Ａ＞Ｇ(Ｄ５９４Ｇ)、ＢＲＡＦ　c.１７８１Ａ＞Ｔ(Ｄ５９４Ｖ)、ＢＲＡＦ　c.１７８２Ｔ＞Ａ(Ｄ５９４Ｅ)、ＢＲＡＦ　c.１７８２Ｔ＞Ｇ(Ｄ５９４Ｅ)、ＢＲＡＦ　c.１７８９Ｃ＞Ｇ(Ｌ５９７Ｖ)、ＢＲＡＦ　c.１７８９_１７９０ｄｅｌＣＴｉｎｓＴＣ(Ｌ５９７Ｓ)、ＢＲＡＦ　c.１７９０Ｔ＞Ａ(Ｌ５９７Ｑ)、ＢＲＡＦ　c.１７９０Ｔ＞Ｇ(Ｌ５９７Ｒ)、ＢＲＡＦ　c.１７９８Ｇ＞Ａ(Ｖ６００Ｍ)、ＢＲＡＦ　c.１７９８_１７９９ｄｅｌＧＴｉｎｓＡＡ(Ｖ６００Ｋ)、ＢＲＡＦ　c.１７９８_１７９９ｄｅｌＧＴｉｎｓＡＧ(Ｖ６００Ｒ)、ＢＲＡＦ　c.１７９９Ｔ＞Ａ(Ｖ６００Ｅ)、ＢＲＡＦ　c.１７９９Ｔ＞Ｇ(Ｖ６００Ｇ)、ＢＲＡＦ　c.１７９９_１８００ｄｅｌＴＧｉｎｓＡＴ(Ｖ６００Ｄ)、ＢＲＡＦ　c.１７９９_１８００ｄｅｌＴＧｉｎｓＡＡ(Ｖ６００Ｅ)またはＢＲＡＦ　c.１８０１Ａ＞Ｇ(Ｋ６０１Ｅ)を含むが、これらに限定されない。その他のＢＲＡＦ変異はまた、例えば、Botton et al. Pigment Cell Melanoma Res. 2013; 26(6):845-51; Hutchinson et al. Clin Cancer Res. 2013

; 19(24):6696-702に記載される、ＢＲＡＦ融合を含む。

【０９２６】

ある実施態様において、ＰＤ－１の阻害剤は抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子である。

ここに記載する組み合わせにおいて使用できるＢＲＡＦ阻害剤の他の例は、ベムラフェニブ(ＲＧ７２０４またはＰＬＸ４０３２としても知られる)、ＧＤＣ－０８７９、ＰＬＸ－４７２０、ソラフェニブまたはＬＧＸ８１８を含むが、これらに限定されない。

【０９２７】

ここに記載する組み合わせにおいて使用できるＭＥＫ阻害剤の他の例は、コビメチニブ(ＸＬ５１８としても知られる)、ビニメチニブ(ＭＥＫ１６２としても知られる)、セルメチニブ、ＰＤ－３２５９０１、ＣＩ－１０４０、ＰＤ０３５９０１またはＴＡＫ－７３３を含むが、これらに限定されない。

【０９２８】

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせは、さらに、手術、化学療法剤、放射線療法処置、免疫療法(例えば、抗ＣＴＬＡ－４抗体分子、抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子、インターフェロン、インターロイキン(例えば、ＩＬ－２)またはＴＮＦ治療)または標的化治療(例えば、腫瘍溶解性ウイルスまたは血管形成阻害剤)と組み合わせて使用される。

【０９２９】

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製剤された、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剤などを含む。担体は、静脈内、筋肉内、皮下、非経腸、直腸、脊髄または上皮投与(例えば注射または点滴による)に適し得る。

【０９３０】

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、半固体および固体投与形態、液体(例えば、注射可能および点滴可能溶液)、分散体または懸濁液、リポソームおよび坐薬を含む。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、注射可能または点滴可能溶液の形である。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、抗体は、静脈内点滴または注射により投与される。他の好ましい実施態様において、抗体は筋肉内または皮下注射により投与される。

【０９３１】

ここで使用する用語“非経腸投与”および“非経腸的に投与”は、経腸および局所投与以外の、通常、注射による投与方式を意味し、限定しないが、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点滴を含む。

【０９３２】

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され得る。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、適切な溶媒に、必要に応じて上記成分の１つまたは組み合わせと共に取り込み、続いて濾過滅菌することにより製造される。一般に、分散体は、活性化合物を、塩基性分散媒体および上記の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、予め滅菌濾過された溶液からの活性成分と任意の所望の付加的成分の粉末を産生する、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、レシチンなどの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維持により、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の包含させることによりもたらされ得る。

【０９３３】
ここに記載するＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)または組成物を、ここに記載する対象への投与(例えば、静脈内投与)に適する製剤(例えば、投与製剤または投与形態)に製剤し得る。
【０９３４】
ある実施態様において、製剤は薬物物質製剤である。他の実施態様において、製剤は、例えば、薬物物質製剤から凍結乾燥またはされた、凍結乾燥製剤である。他の実施態様において、製剤は、例えば、凍結乾燥製剤から再構成された、再構成製剤である。他の実施態様において、製剤は、液体製剤である。
【０９３５】
ある実施態様において、製剤は、薬物物質製剤である。ある実施態様において、製剤(例えば、薬物物質製剤)は、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)および緩衝剤を含む。
【０９３６】
ある実施態様において、製剤(例えば、薬物物質製剤)は、１０～５０mg／mL、例えば、１５～５０mg／mL、２０～４５mg／mL、２５～４０mg／mL、３０～３５mg／mL、２５～３５mg／mLまたは３０～４０mg／mL、例えば、１５mg／mL、２０mg／mL、２５mg／mL、３０mg／mL、３３．３mg／mL、３５mg／mL、４０mg／mL、４５mg／mLまたは５０mg／mL濃度で存在するＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)を含む。ある実施態様において、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、３０～３５mg／mL、例えば、３３．３mg／mL濃度で存在する。
【０９３７】
ある実施態様において、製剤(例えば、薬物物質製剤)は、ヒスチジンを含む緩衝剤(例えば、ヒスチジン緩衝液)を含む。ある実施態様において、緩衝剤(例えば、ヒスチジン緩衝液)は、１mM～２０mM、例えば、２mM～１５mM、３mM～１０mM、４mM～９mM、５mM～８mMまたは６mM～７mM、例えば、１mM、２mM、３mM、４mM、５mM、６mM、６．７mM、７mM、８mM、９mM、１０mM、１１mM、１２mM、１３mM、１４mM、１５mM、１６mM、１７mM、１８mM、１９mMまたは２０mMの濃度で存在する。ある実施態様において、緩衝剤(例えば、ヒスチジン緩衝液)は、６mM～７mM、例えば、６．７mM濃度で存在する。他の実施態様において、緩衝剤(例えば、ヒスチジン緩衝液)は、４～７、例えば、５～６、例えば、５、５．５または６のｐＨを有する。ある実施態様において、緩衝剤(例えば、ヒスチジン緩衝液)は、５～６、例えば、５．５のｐＨを有する。ある実施態様において、緩衝剤はヒスチジンを６mM～７mM(例えば、６．７mM)濃度で含み、５～６(例えば、５．５)のｐＨを有する。
【０９３８】
ある実施態様において、製剤(例えば、薬物物質製剤)は、３０～３５mg／mL、例えば、３３．３mg／mL濃度で存在するＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)およびヒスチジンを６mM～７mM(例えば、６．７mM)濃度で含み、５～６(例えば、５．５)のｐＨを有する緩衝剤を含む。
【０９３９】
ある実施態様において、製剤(例えば、薬物物質製剤)は、さらに炭水化物を含む。ある実施態様において、炭水化物はスクロースである。ある実施態様において、炭水化物(例えば、スクロース)は、５０mM～１５０mM、例えば、２５mM～１５０mM、５０mM～１００mM、６０mM～９０mM、７０mM～８０mMまたは７０mM～７５mM、例えば、２５mM、５０mM、６０mM、７０mM、７３．３mM、８０mM、９０mM、１００mMまたは１５０mMの濃度で存在する。ある実施態様において、製剤は、７０mM～７５mM、例えば、７３．３mM濃度で存在する炭水化物またはスクロースを含む。
【０９４０】
ある実施態様において、製剤(例えば、薬物物質製剤)は、３０～３５mg／mL、例えば、３３．３mg／mL濃度で存在するＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)、ヒスチジンを６mM～７mM(例えば、６．７mM)濃度で含み、５～６(例えば、５．５)のｐＨを有する緩

衝剤および７０mM～７５mM、例えば、７３．３mM濃度で存在する炭水化物またはスクロースを含む。

【０９４１】

ある実施態様において、製剤(例えば、薬物物質製剤)は、さらに界面活性剤を含む。ある実施態様において、界面活性剤はポリソルベート２０である。ある実施態様において、界面活性剤またはポリソルベート２０)は、０．００５％～０．０２５％(ｗ／ｗ)、例えば、０．００７５％～０．０２％または０．０１％～０．０１５％(ｗ／ｗ)、例えば、０．００５％、０．００７５％、０．０１％、０．０１３％、０．０１５％または０．０２％(ｗ／ｗ)の濃度で存在する。ある実施態様において、製剤は、０．０１％～０．０１５％、例えば、０．０１３％(ｗ／ｗ)濃度で存在する界面活性剤またはポリソルベート２０を含む。

【０９４２】

ある実施態様において、製剤(例えば、薬物物質製剤)は、３０～３５mg／mL、例えば、３３．３mg／mL濃度で存在するＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)ヒスチジンを６mM～７mM(例えば、６．７mM)濃度で含み、５～６(例えば、５．５)のｐＨを有する緩衝剤および０．０１％～０．０１５％、例えば、０．０１３％(ｗ／ｗ)濃度で存在する界面活性剤またはポリソルベート２０を含む。

【０９４３】

ある実施態様において、製剤(例えば、薬物物質製剤)は、３０～３５mg／mL、例えば、３３．３mg／mL濃度で存在するＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)ヒスチジンを６mM～７mM(例えば、６．７mM)濃度で含み、５～６(例えば、５．５)のｐＨを有する緩衝剤、７０mM～７５mM、例えば、７３．３mM濃度で存在する炭水化物またはスクロースおよび０．０１％～０．０１５％、例えば、０．０１３％(ｗ／ｗ)濃度で存在する界面活性剤またはポリソルベート２０を含む。

【０９４４】

ある実施態様において、製剤(例えば、薬物原体製剤)は、３３．３mg／mL濃度で存在するＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)、ヒスチジンを６．７mM濃度で含み、５．５のｐＨを有する緩衝剤、７３．３mM濃度で存在するスクロースおよび０．０１３％(ｗ／ｗ)濃度で存在するポリソルベート２０を含む。

【０９４５】

ある実施態様において、製剤は、凍結乾燥製剤である。ある実施態様において、凍結乾燥製剤は、ここに記載する薬物原体製剤から凍結乾燥される。例えば、２～５mL、例えば、３～４mL、例えば、３．６mLのここに記載する薬物原体製剤を、容器(例えば、バイアル)あたりに充填し、凍結乾燥してよい。

【０９４６】

ある実施態様において、製剤は再構成製剤である。例えば、再構成製剤は、凍結乾燥製剤を、タンパク質が再構成製剤に分散されるように、希釈剤に溶解することにより製造できる。ある実施態様において、凍結乾燥製剤を、０．５mL～２mL、例えば、１mLの注射用水または緩衝液で再構成する。ある実施態様において、凍結乾燥製剤を、例えば、臨床現場で、１mLの注射用水で再構成する。

【０９４７】

ある実施態様において、製剤(例えば、再構成製剤)は、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)および緩衝剤を含む。

【０９４８】

ある実施態様において、製剤(例えば、再構成製剤)は、２０mg／mL～２００mg／mL、例えば、５０mg／mL～１５０mg／mL、８０mg／mL～１２０mg／mLまたは９０mg／mL～１１０mg／mL、例えば、５０mg／mL、６０mg／mL、７０mg／mL、８０mg／mL、９０mg／mL、１００mg／mL、１１０mg／mL、１２０mg／mL、１３０mg／mL、１４０mg／mL、１５０mg／mL、１６０mg／mL、１７０mg／mL、１８０mg／mL、１９０mg／mLまたは２００mg／mL濃度で存在するＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)を含む。ある実施態様において、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、８０～１２０mg／mL、例えば、１００mg

／mL濃度で存在する。

【０９４９】

ある実施態様において、製剤(例えば、再構成製剤)は、ヒスチジンを含む緩衝剤(例えば、ヒスチジン緩衝液)を含む。ある実施態様において、緩衝剤(例えば、ヒスチジン緩衝液)は、５mM～１００mM、例えば、１０mM～５０mM、１５mM～２５mM、例えば、５mM、１０mM、２０mM、３０mM、４０mM、５０mM、６０mM、７０mM、８０mM、９０mMまたは１００mM濃度で存在する。ある実施態様において、緩衝剤(例えば、ヒスチジン緩衝液)は、１５mM～２５mM、例えば、２０mM濃度で存在する。他の実施態様において、緩衝剤(例えば、ヒスチジン緩衝液)は、４～７、例えば、５～６、例えば、５、５.５または６のｐＨを有する。ある実施態様において、緩衝剤(例えば、ヒスチジン緩衝液)は、５～６、例えば、５.５のｐＨを有する。ある実施態様において、緩衝剤は、１５mM～２５mM(例えば、２０mM)濃度のヒスチジンを含み、５～６(例えば、５.５)のｐＨを有する。

【０９５０】

ある実施態様において、製剤(例えば、再構成製剤)は、８０～１２０mg／mL、例えば、１００mg／mL濃度で存在するＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)およびヒスチジンを６mM～７mM(例えば、６.７mM)濃度で含み、５～６(例えば、５.５)のｐＨを有する緩衝剤を含む。

【０９５１】

ある実施態様において、製剤(例えば、再構成製剤)は、さらに炭水化物を含む。ある実施態様において、炭水化物はスクロースである。ある実施態様において、炭水化物(例えば、スクロース)は、１００mM～５００mM、例えば、１５０mM～４００mM、１７５mM～３００mMまたは２００mM～２５０mM、例えば、１５０mM、１６０mM、１７０mM、１８０mM、１９０mM、２００mM、２１０mM、２２０mM、２３０mM、２４０mM、２５０mM、２６０mM、２７０mM、２８０mM、２９０mMまたは３００mM濃度で存在する。ある実施態様において、製剤は、２００mM～２５０mM、例えば、２２０mM濃度で存在する炭水化物またはスクロースを含む。

【０９５２】

ある実施態様において、製剤(例えば、再構成製剤)は、８０～１２０mg／mL、例えば、１００mg／mL濃度で存在するＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)およびヒスチジンを６mM～７mM(例えば、６.７mM)濃度で含み、５～６(例えば、５.５)のｐＨを有する緩衝剤および２００mM～２５０mM、例えば、２２０mM濃度で存在する炭水化物またはスクロースを含む。

【０９５３】

ある実施態様において、製剤(例えば、再構成製剤)は、さらに界面活性剤を含む。ある実施態様において、界面活性剤はポリソルベート２０である。ある実施態様において、界面活性剤またはポリソルベート２０は、０.０１％～０.１％(ｗ／ｗ)、例えば、０.０２％～０.０８％、０.０２５％～０.０６％または０.０３％～０.０５％(ｗ／ｗ)、例えば、０.０１％、０.０２５％、０.０３％、０.０４％、０.０５％、０.０６％、０.０７％、０.０８％、０.０９％または０.１％(ｗ／ｗ)濃度で存在する。ある実施態様において、製剤は、０.０３％～０.０５％、例えば、０.０４％(ｗ／ｗ)濃度で存在する界面活性剤またはポリソルベート２０を含む。

【０９５４】

ある実施態様において、製剤(例えば、再構成製剤は、８０～１２０mg／mL、例えば、１００mg／mL濃度で存在するＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)；およびヒスチジンを６mM～７mM(例えば、６.７mM)濃度で含み、５～６(例えば、５.５)のｐＨを有する緩衝剤および０.０３％～０.０５％、例えば、０.０４％(ｗ／ｗ)濃度で存在する界面活性剤またはポリソルベート２０を含む。

【０９５５】

ある実施態様において、製剤(例えば、再構成製剤)は、８０～１２０mg／mL、例えば、１００mg／mL濃度で存在するＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)；およびヒス

チジンを６mM～７mM(例えば、６．７mM)濃度で含み、５～６(例えば、５．５)のｐＨを有する緩衝剤；２００mM～２５０mM、例えば、２２０mM濃度で存在する炭水化物またはスクロース；および０．０３％～０．０５％、例えば、０．０４％(ｗ／ｗ)濃度で存在する界面活性剤またはポリソルベート２０を含む。

【０９５６】

ある実施態様において、製剤(例えば、再構成製剤)は、１００mg／mL濃度で存在するＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)；およびヒスチジンを６．７mM濃度で含み、５．５のｐＨを有する緩衝剤；２２０mM濃度で存在するスクロース；および０．０４％(ｗ／ｗ)濃度で存在するポリソルベート２０を含む。

【０９５７】

ある実施態様において、製剤は、再構成製剤の少なくとも１mL(例えば、少なくとも１．５mL、２mL、２．５mLまたは３mL)の吸引可能容積が、該再構成製剤を含む容器(例えば、バイアル)から取り出せるように、再構成される。ある実施態様において、製剤は、臨床現場で容器(例えば、バイアル)から再構成および／または吸引される。ある実施態様において、製剤(例えば、再構成製剤)を点滴バッグに、患者への点滴を開始する前１時間以内(例えば、４５分、３０分または１５分以内)に注入する。

【０９５８】

ある実施態様において、製剤は、液体製剤である。ある実施態様において、液体製剤は、ここに記載する薬物物質製剤の希釈により調製する。例えば、薬物原体製剤は、例えば、１以上の添加物(例えば、濃縮添加物)を含む溶液１０～３０mg／mL(例えば、２５mg／mL)で希釈し得る。ある実施態様において、溶液は、ヒスチジン、スクロースまたはポリソルベート２０の１、２または全てを含む。ある実施態様において、溶液は、薬物物質製剤と同じ添加物を含む。添加物の例は、アミノ酸(例えば、ヒスチジン)、炭水化物(例えば、スクロース)または界面活性剤(例えば、ポリソルベート２０)を含むが、これらに限定されない。ある実施態様において、液体製剤は、再構成凍結乾燥製剤ではない。他の実施態様において、液体製剤は、再構成凍結乾燥製剤である。ある実施態様において、製剤は、液体として保存される。他の実施態様において、製剤は液体として製造され、保存前に、例えば、凍結乾燥または噴霧乾燥により乾燥される。

【０９５９】

ある実施態様において、製剤(例えば、液体製剤)は、５mg／mL～５０mg／mL、例えば、１０mg／mL～４０mg／mL、１５mg／mL～３５mg／mLまたは２０mg／mL～３０mg／mL、例えば、５mg／mL、１０mg／mL、１５mg／mL、２０mg／mL、２５mg／mL、３０mg／mL、３５mg／mL、４０mg／mL、４５mg／mLまたは５０mg／mL濃度のＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)を含む。ある実施態様において、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、２０～３０mg／mL、例えば、２５mg／mL濃度で存在する。

【０９６０】

ある実施態様において、製剤(例えば、液体製剤)は、ヒスチジンを含む緩衝剤(例えば、ヒスチジン緩衝液)を含む。ある実施態様において、緩衝剤(例えば、ヒスチジン緩衝液)は、５mM～１００mM、例えば、１０mM～５０mM、１５mM～２５mM、例えば、５mM、１０mM、２０mM、３０mM、４０mM、５０mM、６０mM、７０mM、８０mM、９０mMまたは１００mM濃度で存在する。ある実施態様において、緩衝剤(例えば、ヒスチジン緩衝液)は、１５mM～２５mM、例えば、２０mM濃度で存在する。他の実施態様において、緩衝剤(例えば、ヒスチジン緩衝液)は、４～７、例えば、５～６、例えば、５、５．５または６のｐＨを有する。ある実施態様において、緩衝剤(例えば、ヒスチジン緩衝液)は、５～６、例えば、５．５のｐＨを有する。ある実施態様において、緩衝剤は、１５mM～２５mM(例えば、２０mM)濃度のヒスチジンを含み、５～６(例えば、５．５)のｐＨを有する。

【０９６１】

ある実施態様において、製剤(例えば、液体製剤)は、２０～３０mg／mL、例えば、２５mg／mL濃度で存在するＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)；およびヒスチジンを６mM～７mM(例えば、６．７mM)濃度で含み、５～６(例えば、５．５)のｐＨを有する緩衝

剤を含む。

【０９６２】

ある実施態様において、製剤(例えば、液体製剤)は、さらに炭水化物を含む。ある実施態様において、炭水化物はスクロースである。ある実施態様において、炭水化物(例えば、スクロース)は、１００mM～５００mM、例えば、１５０mM～４００mM、１７５mM～３００mMまたは２００mM～２５０mM、例えば、１５０mM、１６０mM、１７０mM、１８０mM、１９０mM、２００mM、２１０mM、２２０mM、２３０mM、２４０mM、２５０mM、２６０mM、２７０mM、２８０mM、２９０mMまたは３００mM濃度で存在する。ある実施態様において、製剤は、２００mM～２５０mM、例えば、２２０mM濃度で存在する炭水化物またはスクロースを含む。

【０９６３】

ある実施態様において、製剤(例えば、液体製剤)は、２０～３０mg／mL、例えば、２５mg／mL濃度で存在するＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)；およびヒスチジンを６mM～７mM(例えば、６．７mM)濃度で含み、５～６(例えば、５．５)のｐＨを有する緩衝剤；および２００mM～２５０mM、例えば、２２０mM濃度で存在する炭水化物またはスクロースを含む。

【０９６４】

ある実施態様において、製剤(例えば、液体製剤)は、さらに界面活性剤を含む。ある実施態様において、界面活性剤はポリソルベート２０である。ある実施態様において、界面活性剤またはポリソルベート２０は、０．０１％～０．１％(ｗ／ｗ)、例えば、０．０２％～０．０８％、０．０２５％～０．０６％または０．０３％～０．０５％(ｗ／ｗ)、例えば、０．０１％、０．０２５％、０．０３％、０．０４％、０．０５％、０．０６％、０．０７％、０．０８％、０．０９％または０．１％(ｗ／ｗ)濃度で存在する。ある実施態様において、製剤は、０．０３％～０．０５％、例えば、０．０４％(ｗ／ｗ)濃度で存在する界面活性剤またはポリソルベート２０を含む。

【０９６５】

ある実施態様において、製剤(例えば、液体製剤)は、２０～３０mg／mL、例えば、２５mg／mL濃度で存在するＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)；およびヒスチジンを６mM～７mM(例えば、６．７mM)濃度で含み、５～６(例えば、５．５)のｐＨを有する緩衝剤および０．０３％～０．０５％、例えば、０．０４％(ｗ／ｗ)濃度で存在する界面活性剤またはポリソルベート２０を含む。

【０９６６】

ある実施態様において、製剤(例えば、液体製剤)は、２０～３０mg／mL、例えば、２５mg／mL濃度で存在するＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)；およびヒスチジンを６mM～７mM(例えば、６．７mM)濃度で含み、５～６(例えば、５．５)のｐＨを有する緩衝剤；２００mM～２５０mM、例えば、２２０mM濃度で存在する炭水化物またはスクロース；および０．０３％～０．０５％、例えば、０．０４％(ｗ／ｗ)濃度で存在する界面活性剤またはポリソルベート２０を含む。

【０９６７】

ある実施態様において、製剤(例えば、液体製剤)は、２５mg／mL濃度で存在するＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)；およびヒスチジンを６．７mM濃度で含み、５．５のｐＨを有する緩衝剤；２２０mM濃度で存在するスクロース；および０．０４％(ｗ／ｗ)濃度で存在するポリソルベート２０を含む。

【０９６８】

ある実施態様において、１mL～１０mL(例えば、２mL～８mL、３mL～７mLまたは４mL～５mL、例えば、３mL、４mL、４．３mL、４．５mL、５mLまたは６mL)の液体製剤を容器(例えば、バイアル)あたりに充填する。他の実施態様において、液体製剤を、容器(例えば、バイアル)あたり少なくとも２mL(例えば、少なくとも３mL、少なくとも４mLまたは少なくとも５mL)の吸引可能容積の液体製剤が吸引可能であるように、容器(例えば、バイアル)に充填する。ある実施態様において、液体製剤を、臨床現場で薬物原体製剤から希釈するお

よび／または容器(例えば、バイアル)から吸引する。ある実施態様において、製剤(例えば、液体製剤)を、点滴バッグ、患者への点滴を開始する前１時間以内(例えば、４５分、３０分または１５分以内)に注入する。

【０９６９】

ここに記載する製剤は、容器に保存できる。ここに記載する製剤の何れかに使用される容器は、例えば、バイアルおよび所望により、ストッパー、キャップまたは両方を含み得る。ある実施態様において、バイアルはガラスバイアル、例えば、６Ｒ白色ガラスバイアルである。他の実施態様において、ストッパーは、ゴムストッパー、例えば、灰色ゴムストッパーである。他の実施態様において、キャップは、フリップオフキャップ、例えば、アルミニウムフリップオフキャップである。ある実施態様において、容器は、６Ｒ白色ガラスバイアル、灰色ゴムストッパーおよびアルミニウムフリップオフキャップを含む。ある実施態様において、容器(例えば、バイアル)は、単回使用用容器である。ある実施態様において、５０mg～１５０mg、例えば、８０mg～１２０mg、９０mg～１１０mg、１００mg～１２０mg、１００mg～１１０mg、１１０mg～１２０mgまたは１１０mg～１３０mgのＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)が容器(例えば、バイアル)に存在する。

【０９７０】

ここに記載する製剤において使用できる緩衝剤の他の例は、アルギニン緩衝液、クエン酸緩衝液またはリン酸緩衝液を含むが、これらに限定されない。ここに記載する製剤において使用できる炭水化物の他の例は、トレハロース、マンニトール、ソルビトール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。ここに記載する製剤は、等張化剤、例えば、塩化ナトリウムおよび／または安定化剤、例えば、アミノ酸(例えば、グリシン、アルギニン、メチオニンまたはこれらの組み合わせ)も含み得る。

【０９７１】

抗体分子は多様な当分野で知られる方法により投与できるが、多くの治療適用について、好ましい投与経路／方式は静脈内注射または点滴である。例えば、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の用量に到達するために、２０mg／分以上、例えば、２０～４０mg／分、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、抗体分子は、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の用量に到達するように、１０mg／分以下、好ましくは5mg／分以下の速度で静脈内点滴により投与され得る。当業者には認識されるとおり、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などの、急速な放出から該化合物を保護する担体と製剤し得る。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などの生分解性、生体適合性ポリマーが使用され得る。このような製剤の製造のための多くの方法が特許され、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。

【０９７２】

ある実施態様において、抗体分子は、例えば、不活性希釈剤または同化可能可食担体と経口投与され得る。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、または対象の食餌に直接組み込んでもよい。経口治療投与のために、化合物を添加物と共に組み込み、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で使用し得る。本発明の化合物を非経腸投与以外に投与するために、化合物を、該化合物を不活性化から保護する物質で被覆するか、該物質と共投与する必要があり得る。治療組成物を、当分野で知られる医療機器により投与してもよい。

【０９７３】

投与レジメンは、最適な所望の応答(例えば、治療応答)を達成するために調節される。

例えば、単一ボーラスを投与してよく、数分割量を一定時間にわたり投与してよくまたは用量を、治療状況の緊急度により比例的に減少または増加させてよい。投与の容易さおよび投与量均一正のために、非経腸組成物を投与単位形態に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であり、各単位は所望の治療効果を生じるよう計算された予め決定された量の活性化合物を、必要な医薬担体と共に含む。本発明の投与単位形態の仕様は、(ａ)活性化合物の特有の特徴および達成すべき特定の治療効果および(ｂ)このような活性化合物を個体の感受性の処置のために混合する固有の限界により指示され、直接これに依存する。

【０９７４】

抗体分子の治療的または予防有効量の例示的、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)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回まで変わり得る。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、約１０～２０mg／kgの用量で、隔週投与する。

【０９７５】

他の例として、抗体分子の治療的または予防有効量の非限定的範囲は、２００～５００mg、より好ましくは３００～４００mg／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２００mg～５００mg、例えば、約２５０mg～４５０mg、約３００mg～４００mg、約２５０mg～３５０mg、約３５０mg～４５０mgまたは約３００mgまたは約４００mgの用量(例えば、均一用量)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(例えば、均一投与スケジュール)は、例えば、週に１回から２週、３週、４週、５週または６週に１回まで変わり得る。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、約３００mg～４００mgの用量で、３週に１回または４週に１回投与される。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、約３００mgを３週に１回からの用量で投与する。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、約４００mgを４週に１回からの用量で投与する。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、約３００mgを４週に１回からの用量で投与する。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、約４００mgを３週に１回からの用量で投与する。理論に拘束されることを望まないが、ある実施態様において、均一または固定用量が、例えば、薬物供給を確保するおよび薬局での間違いを減らすため、患者に有利であり得る。

【０９７６】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子のクリアランス(ＣＬ)は、約６～１６mL／時間、例えば、約７～１５mL／時間、約８～１４mL／時間、約９～１２mL／時間または約１０～１１mL／時間、例えば、約８．９mL／時間、１０．９mL／時間または１３．２mL／時間である。

【０９７７】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子のＣＬに対する体重の指数部は、約０．４～０．７、約０．５～０．６または０．７またはそれ以下、例えば、０．６またはそれ以下または約０．５４である。

【０９７８】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子の定常状態の分布容積(Ｖｓｓ)は、約５～１０Ｖ、例えば、約６～９Ｖ、約７～８Ｖまたは約６．５～７．５Ｖ、例えば、約７．２Ｖである。

【０９７９】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子の半減期は、約１０～３０日、例えば、約１５～２５日、約１７～２２日、約１９～２４日または約１８～２２日、例えば、約２０

日である。

【０９８０】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子のC_{min}(例えば、８０kg患者について)は、少なくとも約０．４μg／mL、例えば、少なくとも約３．６μg／mL、例えば、ｆｒｏｍ約２０～５０μg／mL、例えば、約２２～４２μg／mL、約２６～４７μg／mL、約２２～２６μg／mL、約４２～４７μg／mL、約２５～３５μg／mL、約３２～３８μg／mL、例えば、約３１μg／mLまたは約３５μg／mLである。ある実施態様において、C_{min}は、約４００mgを４週に１回用量の抗ＰＤ－１抗体分子を受けている患者で決定する。他の実施態様において、C_{min}は、約３００mgの用量を３週に１回用量の抗ＰＤ－１抗体分子を受けている患者で決定する。ある実施態様において、ある実施態様において、C_{min}は、例えば、ＳＥＢエキソビボアッセイにおけるＩＬ－２変化に基づき決定して、抗ＰＤ－１抗体分子のEC_{50}より少なくとも約５０倍高い、例えば、少なくとも約６０倍、６５倍、７０倍、７５倍、８０倍、８５倍、９０倍、９５倍または１００倍、例えば、少なくとも約７７倍、高い。他の実施態様において、C_{min}は、例えば、ＳＥＢエキソビボアッセイにおけるＩＬ－２変化に基づき決定して、抗ＰＤ－１抗体分子のEC_{90}より少なくとも５倍高い、例えば、少なくとも６倍、７倍、８倍、９倍または１０倍、例えば、少なくとも約８．６倍、高い。

【０９８１】

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の用量に到達するために、２０mg／分以上、例えば、２０～４０mg／分、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の点滴速度約3mg／kgレベルを達成する。他の実施態様において、抗体分子は、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の用量に到達するために、１０mg／分以下、例えば、５mg／分以下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、抗体は、３０分の時間にわたる。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。さらに、ある特定の対象について、特定の投与レジメンを、個々の必要性および組成物を投与するまたは投与を監督する専門家の判断により、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、本願発明組成物の範囲または実施を制限することを意図しないことはさらに理解されるべきである。

【０９８２】

本発明の医薬組成物は、本発明の抗体または抗体部分の“治療有効量”または“予防有効量”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、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、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り、例えば化合物がインビトロでの阻害のような、阻害能力を試験することにより評価できる。

【０９８３】

“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。

【０９８４】

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。

【０９８５】

組み合わせ治療の使用

組み合わせ、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。

【０９８６】

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。

【０９８７】

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、非ヒト霊長類などの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不全である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。

【０９８８】

治療使用

ＰＤ－１の遮断は、対象における癌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。

【０９８９】

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。

【０９９０】

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。

【０９９１】

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、組み合わせは、何れの順番で投与しても、同時に投与してもよい。

【０９９２】

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の１以上を投与することを含む。

【０９９３】

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(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。

【０９９４】

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。

【０９９５】

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、胃食道癌、胃癌、脂肪肉腫、精巣癌、子宮癌、卵管癌、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それらの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)またはＨＥＲ２ネガティブ乳癌である。他の実施態様において、癌は腎臓癌、例えば、腎細胞癌(例えば、明細胞腎細胞癌(ＣＣＲＣＣ)または非明細胞腎細胞癌(ｎｃｃＲＣＣ))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または膵臓、消化器(ＧＩ)管もしくは肺におけるＮＥＴ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)(例えば、扁平上皮ＮＳＣＬＣまたは非扁平上皮ＮＳＣＬＣ)である。ある実施態様において、癌は白血病(例えば、急性骨髄性白血病(ＡＭＬ)、例えば、再発または難治性ＡＭＬまたはデノボＡＭＬ)である。ある実施態様において、癌は骨髄異形成症候群(ＭＤＳ)(例えば、高リスクＭＤＳ)である。

【０９９６】

ある実施態様において、癌は、肺癌、扁平上皮細胞肺癌、黒色腫、腎臓癌、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を含む。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、肝細胞癌から選択される。

【０９９７】

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。

【０９９８】

理論に拘束さ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。

【０９９９】

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。

【１０００】

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)、子宮頸癌(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部分の患者の同定を可能とする。

【１００１】

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、対照細胞または対照値と比較して、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、対照値より高いまたは対照サンプルより高い。

【１００２】

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。

【１００３】

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。

【１００４】

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、対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。

【１００５】

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、対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。

【１００６】

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。対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。

【１００７】

ある実施態様において、ここでの方法は、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)癌の処置のために、例えば、単剤療法として、抗ＰＤ－１抗体、例えば、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体を使用することを含む。ある実施態様において、癌ｉｓ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。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、抗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。他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、例えば、２００ｍｇ、２５０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇまたは５００ｍｇ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、２５０ｍｇ～４５０ｍｇ、例えば、２５０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇまたは４５０ｍｇの用量で投与する。

【１００８】

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。

【１００９】

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。

【１０１０】

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。

【１０１１】

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。

【１０１２】

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。

【１０１３】

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。

【１０１４】

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。

【１０１５】

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を伴うＮＳＣＬＣまたはＮＳＣＬＣ腺癌))、黒色腫(例えば、進行型黒色腫)、腎臓癌(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。

【１０１６】

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。

【１０１７】

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。

【１０１８】

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、癌は腎臓癌、例えば、腎細胞癌(ＲＣＣ)(例えば、転移ＲＣＣ、非明細胞腎細胞癌(ｎｃｃＲＣＣ)または明細胞腎細胞癌)である。

【１０１９】

ある実施態様において、癌は黒色腫である、例えば、進行型黒色腫。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。ある実施態様において、癌(例えば、黒色腫)は、対照血清ＬＤＨレベルと比較して、血清におけるＬＤＨレベルが上昇している対象に存在する。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)を併用するまたはしない抗ＣＴＬＡ－４抗体(例えば、イピリムマブ)での処置後に投与する。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、ＢＲＡＦ阻害剤と投与する。例えば、抗ＰＤ－１抗体分子は、２００mg～６００mgの用量(例えば、４００mgの用量)で、例えば、４週に１回または８週に１回、例えば、静脈内投与でき、ＢＲＡＦ阻害剤またはダブラフェニブは、５０mg～２５０mgの用量(例えば、１５０mgの用量)で、１日２回、例えば、経口投与できる。ある実施態様において、組み合わせは、さらにＭＥＫ阻害剤またはトラメチニブを含む。

【１０２０】

ある実施態様において、癌は結腸直腸癌(ＣＲＣ)である。結腸直腸癌は、世界中で３番目に多い癌であり、２０１２年に約１４０万人が診断され、癌の４番目に多い死亡原因であり、６９４,０００名が死亡する(World Cancer Report 2014)。ＣＲＣ患者の結果は、腫瘍における免疫浸潤と相関し、ＣＲＣが免疫応答を刺激する治療により利益を受け得ることが示唆される(Fridman et al. 2011 Cancer Res. p. 5601-5)。理論に拘束されることを意図しないが、ある実施態様において、組み合わせ治療は、単剤療法があまり有効でないとき、結腸直腸癌、例えば、ミスマッチ修復欠損亜集団外の処置により効果的であり得る(Kroemer et al. (2015) OncoImmunology 4:7, e1058597-1-3)。例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)とここに記載する第二治療剤の組み合わせは、単剤療法(例えば、ＰＤ－１の阻害剤単独または第二治療剤単独)と比較して、応答率および／または応答の持続性を増加させ得る。

【１０２１】

他の実施態様において、癌は、肺癌、例えば、非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ)である。肺癌は世界中で最も多い癌であり、２０１２年約１８０万の新症例があり、癌で最も多い死亡原因であり、１６０万名が死亡する(World Cancer Report 2014)。これらの症例の中で、

約８５％が非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ)である。ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１相互作用阻害剤は、ＮＳＣＬＣの処置に使用される。これらの薬剤に対する応答率は、非選択患者集団で第一選択治療失敗後約２０％である(Gettinger and Herbst (2014) Cancer J. p. 281-9; Brahmer et al. (2012) N. Engl. J. Med. p. 123-35; Topalian et al. (2012) N. Engl. J. Med. p. 2443-54; Herbst et al. (2014) Nature p. 563-7; Borghaei et al. (2015) N. Engl. J. Med. p. 1627-39)。ある実施態様において、腫瘍におけるＰＤ－Ｌ１発現の選択は、ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１阻害剤応答を濃縮し得る。理論に拘束されることを意図しないが、ある実施態様において、組み合わせ治療は、単剤療法と比較して、肺癌(例えば、ＮＳＣＬＣ)処置により効果的であり得ると考えられる。例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)とここに記載する第二治療剤の組み合わせは、単剤療法(例えば、ＰＤ－１の阻害剤単独または第二治療剤単独)と比較して、応答率および／または応答の持続性を増加(例えば、広い活性、深い応答および／またはより持続的な応答にいたる)させ得る。

【１０２２】

乳癌は、世界中で二番目に多い癌であり、２０１２年に約１７０万の新症例があり、癌で５番目に多い死亡原因であり、約５２１,０００名が死亡する(World Cancer Report)。これらの症例で、約１５％が、エストロゲン受容体(ＥＲ)、プロゲステロン受容体(ＰＲ)またはＨＥＲ２を発現しないトリプルネガティブである。従って、これらの患者は、一般に他の乳癌サブタイプの患者に利用可能な標的化治療による利益が得られない。トリプルネガティブ乳癌(ＴＮＢＣ)は攻撃的疾患であり、治療後の結果は悪い(Foulkes et al. (2010) N. Engl. J. Med. p. 1938-48)。最近のデータは、ＰＤ－１の阻害剤が一部の患者で有効であり、Ｋｅｙｎｏｔｅ－０１２治験において、ペンブロリズマブで処置した転移ＴＮＢＣを有する２７患者の５名が応答したと報告された(Buisseret et al. (2015) Annals of Oncology 26(suppl_3): p. 6-9)。理論に拘束されることを意図しないが、ある実施態様において、組み合わせ治療が、単剤療法と比較して、乳癌(例えば、ＴＮＢＣ)の処置により効果的であり得ると考えられる。例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)とここに記載する第二治療剤の組み合わせは、単剤療法(例えば、ＰＤ－１の阻害剤単独または第二治療剤単独)と比較して、応答率および／または応答の持続性を増加(例えば、処置に応答する患者の割合を増加)させ得る。

【１０２３】

ここに開示され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。

【１０２４】

組み合わせ治療

抗ＰＤ－１抗体分子の非限定的組み合わせ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”なる名称の米国特許出願公開２０１５／０２１０７６９号(ＵＳＳＮ１４／６０４,４１５)に開示される。

【１０２５】

ある実施態様において、組み合わせは、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。

【１０２６】

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。

【１０２７】

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、Ｃ

Ｄ２７、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。

【１０２８】

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。

【１０２９】

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またはＣＴＬＡ－４に結合する抗体また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)の処置のために、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)として知られるものを含む。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)を併用するまたはしない抗ＣＴＬＡ－４抗体(例えば、イピリムマブ)での、処置、例えば、黒色腫処置後、投与する。使用され得る例示用量は、抗ＰＤ－１抗体分子の約１～１０mg／kg、例えば、３mg／kgの用量または２００～５００mg、例えば、３００mgまたは４００mg)および抗ＣＴＬＡ－４抗体、例えば、イピリムマブの約３mg／kgの用量を含む。

【１０３０】

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抗体またはその抗原結合フラグメント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。

【１０３１】

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。理論に拘束さ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。

【１０３２】

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。

【１０３３】

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。

【１０３４】

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。

【１０３５】

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。

【１０３６】

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。

【１０３７】

他の実施態様において、ここに開示する組み合わせ、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせを、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、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせを、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、対象は組み合わせを受ける。付加的実施態様において、組み合わせを手術の前または後に投与する。

【１０３８】

組み合わせの他の例は、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。

【１０３９】

ＰＤ－１遮断抗体を含む組み合わせも、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。

【１０４０】

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。

【１０４１】

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。

【１０４２】
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”なる標題の米国特許出願公開２０１５／０２１０７６９号(ＵＳＳＮ１４／６０４,４１５)における“組み合わせ治療”のセクションおよび下に記載される。
【１０４３】
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)。
【１０４４】
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。
【１０４５】
他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、約２００mg～５００mg、例えば、約２５０mg～４５０mg、約３００mg～４００mg、約２５０mg～３５０mg、約３５０mg～４５０mgまたは約３００mgまたは約４００mgの用量(例えば、均一用量)で注射(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２００mg、２５０mg、３００mg、３５０mg、４００mg、４５０mgまたは５００mg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２５０～４５０mgまたは約３００～４００mg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２００～３００mg、２５０～３５０mg、３００～４００mg、３５０～４５０mgまたは４００～５００mg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、４週、５週または６週に１回まで変わり得る。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、約３００mg～４００mgの用量で、３週に１回または４週に１回投与される。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、約３００mgを３週に１回からの用量で投与する。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、約４００mgを４週に１回からの用量で投与する。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、約３００mgを４週に１回からの用量で投与する。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、約４００mgを３週に１回からの用量で投与する。
【１０４６】
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。

【１０４７】

さらなる組み合わせ治療

ここに開示する組み合わせ、例えば、ＰＤ－１遮断薬剤を含む組み合わせを、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り得る(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(intercalating agents)、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。

【１０４８】

前記組み合わせ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。

【１０４９】

組み合わせ、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”なる名称の米国特許出願公開２０１５／０２１０７６９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。

【１０５０】

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。ソラフェニブは４－[４－[[４－クロロ－３－(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイルアミノ]フェノキシ]－Ｎ－メチル－ピリジン－２－カルボキサミドとしても知られる。ある実施態様において、組み合わせは、例えば、ここに記載する癌、例えば、肝臓癌(例えば、肝細胞癌)の処置のために、ソラフェニブを含む。

【１０５１】

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

【１０５２】

ある実施態様において、組み合わせは、ＢＲＡＦ阻害剤、例えば、ＧＳＫ２１１８４３

６、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。

【１０５３】

ある実施態様において、組み合わせは、ＭＥＫ阻害剤を含む。ある実施態様において、本組み合わせで処置される癌は、黒色腫、結腸直腸癌、非小細胞肺癌、卵巣癌、乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌(ＴＮＢＣ)、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、中期または後期であり得る。ある実施態様において、本組み合わせで処置される癌は、例えば、ＢＲＡＦＶ６００変異を有する、切除不能または転移黒色腫である。ある実施態様において、癌は、結腸直腸癌(例えば、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌(ＭＳＳ　ＣＲＣ)、肺癌(例えば、非小細胞肺癌)または乳癌(例えば、トリプルネガティブ肺癌(ＴＮＢＣ))から選択される。

【１０５４】

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において使用され得る。ＭＥＫ阻害剤の付加的例は、引用により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。

【１０５５】

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。

【１０５６】

ある実施態様において、ＭＥＫ阻害剤またはトラメチニブは、可逆性および高度に選択的なアロステリックＭＥＫ１およびＭＥＫ２阻害剤である。ＭＥＫタンパク質は、腫瘍細胞において共通して高活性化されているＭＡＰＫ経路の重要な要素である。ＢＲＡＦ(ＲＡＦキナーゼメンバー)およびＲＡＳ両方における発癌性変異が、ＭＥＫ１またはＭＥＫ２によりシグナル伝達される。理論に拘束されることを意図しないが、ある実施態様において、ＭＥＫ阻害剤、例えば、トラメチニブが$CD4^+$および$CD8^+$腫瘍浸潤リンパ球(ＴＩＬ)の増加および／またはＰＤ－１阻害剤有効性の増加ができると考えられる(Liu et al. (2014) Clin. Cancer Res. p. 462-8)。

【１０５７】

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせは、ＭＥＫ阻害剤またはトラメチニブおよび免疫チェックポイント分子の阻害剤、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)を含む。

【１０５８】

ＭＡＰＫ経路シグナル伝達は、腫瘍増殖に重要であり(Downward (2003) Nat. Rev. Can

cer. p. 11-22)、トラメチニブは単剤療法およびダブラフェニブと組み合わせて、ＢＲＡＦＶ６００変異体黒色腫の処置に効果的である。トラメチニブは、２mg ｐ.ｏ. １日１回(ＱＤ)の承認用量で達成される暴露で、腫瘍細胞におけるＭＥＫ阻害を達成する(Infante et al. (2012) Lancet Oncol. p. 773-81)。ＣＴ２６マウス同一遺伝子モデルにおける前臨床データは、トラメチニブと抗ＰＤ－Ｌ１抗体の組み合わせがＴＩＬ増加、腫瘍増殖減少および生存延長をもたらすことを示した(Liu et al. (2015) Clin. Cancer Res. p. 1639-51)。チェックポイント阻害因子抗体と組み合わせたトラメチニブの免疫調節効果は、ＣＴ２６マウス同一遺伝子モデルでインビボで試験されている。例えば、トラメチニブは腫瘍浸潤リンパ球(ＴＩＬ)数を増加させ、トラメチニブは抗ＰＤ－１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体および抗ＣＴＬＡ－４抗体処置の抗腫瘍効果を増強する。このモデルを使用して、マウスを対照、トラメチニブ、抗ＰＤ－１抗体またはトラメチニブと抗ＰＤ－１抗体の組み合わせで７日処置し、次いで腫瘍を採取した。トラメチニブまたはトラメチニブおよび抗ＰＤ－１抗体で７日の処置は、腫瘍組織におけるＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞の有意な増加をもたらした。トラメチニブと抗ＰＤ－１抗体の組み合わせでの処置のみが、ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の有意な増加をもたらした。さらに、ＣＴ２６マウスモデルにおいて、トラメチニブと抗ＰＤ－１抗体の組み合わせは、何れか単剤より腫瘍増殖により効果的であった。組み合わせでの処置はまた生存を延長させた。薬物投与のスケジュールは重要であり得る。腫瘍増殖は、トラメチニブおよび抗ＰＤ－１抗体を同時にまたはトラメチニブをまず単剤として組み合わせ前７日投与したとき、達成された。腫瘍増殖は、抗体をまず投与、続いて組み合わせ治療を投与したとき阻害されず、薬物投与のスケジュールが重要であり得ることを示す。ある実施態様において、ＭＥＫ阻害剤またはトラメチニブは、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)の抗腫瘍効果を増強するまたは増強に使用される。

【１０５９】

ある実施態様において、ＭＥＫ阻害剤またはトラメチニブおよび免疫チェックポイント分子の阻害剤、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、各々、組み合わせで所望の抗腫瘍活性を達成する用量および／またはタイムスケジュールで投与される。

【１０６０】

ある実施態様において、ＭＥＫ阻害剤またはトラメチニブは、０.２mg～５mg、例えば、０.３mg～４mg、０.４mg～３mg、０.５mg～２mg、１mg～１.５mg、１.５mg～２mgまたは０.４mg～０.６mgの用量、例えば、０.２mg、０.５mg、１mg、１.５mg、２mg、２.５mg、３mg、４mgまたは５mgの用量で、例えば、１日２回、１日１回、２日に１回、３日に１回または週に１回投与される。

【１０６１】

ある実施態様において、ＭＥＫ阻害剤またはトラメチニブは、０.４mg～０.６mgの用量(例えば、０.５mgの用量)で、１日１回投与される。他の実施態様において、ＭＥＫ阻害剤またはトラメチニブは、１mg～３mgの用量(例えば、２mgの用量)で、１日１回投与される。ある実施態様において、ＭＥＫ阻害剤またはトラメチニブを経口投与する。ある実施態様において、ＭＥＫ阻害剤またはトラメチニブは、０.４mg～０.６mgの用量(例えば、０.５mgの用量)で、例えば、１日１回、例えば、経口投与され、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、３００mg～５００mgの用量(例えば、４００mgの用量)で、例えば、４週に１回、例えば、静脈内点滴により投与される。ある実施態様において、ＭＥＫ阻害剤またはトラメチニブは、１mg～３mgの用量(例えば、２mgの用量)で、例えば、１日１回、例えば、経口投与され、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、３００mg～５００mgの用量(例えば、４００mgの用量)で、例えば、４週に１回または８週に１回、例えば、静脈内点滴により投与される。

【１０６２】

ある実施態様において、ＭＥＫ阻害剤またはトラメチニブは、黒色腫(例えば、転移または切除不能黒色腫)、結腸直腸癌(ＣＲＣ)、肺癌(例えば、非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ))または乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌(ＴＮＢＣ))の処置に、ＰＤ－１阻害剤(例

えば、抗ＰＤ－１抗体分子)と組み合わせて投与される。ある実施態様において、黒色腫は、ＢＲＡＦ変異、例えば、ＢＲＡＦ　Ｖ６００変異を有する。ある実施態様において、組み合わせは、さらに、ＢＲＡＦ阻害剤、例えば、ダブラフェニブを含む。ある実施態様において、組み合わせを、対照血清ＬＤＨレベルと比較して、血清におけるＬＤＨレベルが高い対象の処置に使用する。

【１０６３】

ある実施態様において、組み合わせは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。

【１０６４】

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療法、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密封小線源療法を含むが、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によって適用できる。

【１０６５】

開示する組み合わせを、手術、放射線療法(例えば、放射線場が設計される３次元的立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、放射線源を用い得る。

【１０６６】

ある実施態様において、組み合わせは、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。

【１０６７】

ある実施態様において、組み合わせは、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。

【１０６８】

他の実施態様において、組み合わせは、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。

【１０６９】

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。

【１０７０】

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。

【１０７１】

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、腎臓癌、例えば、腎細胞癌(ＲＣＣ)(例えば、明細胞腎細胞癌(ＣＣＲＣＣ)、非明細胞腎細胞癌(ｎｃｃＲＣＣ)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などの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などの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。ある実施態様において、組み合わせは、例えば、ここに記載する癌、例えば、肝臓癌(例えば、肝細胞癌)の処置のために、ソラフェニブを含む。

【１０７２】

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などの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、イホスファミドなどの化学療法剤、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)、ＣＯＸ－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。

【１０７３】

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。

【１０７４】

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。

【１０７５】

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。

【１０７６】

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。

【１０７７】

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などの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などの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。

【１０７８】

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、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、ＢＭＳ８３３９２３)、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。

【１０７９】

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、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、ＪＮＪ－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。

【１０８０】
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、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。

【１０８１】
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、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)、ヒスタミン二塩酸塩、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。

【１０８２】
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、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。

【１０８３】

前立腺癌の処置に、ここに記載する組み合わせ、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。

【１０８４】

ＨＮＳＣＣの処置のための、ここに記載する組み合わせ、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、対照細胞または対照値と比較して、ＰＩ３ＫまたはＥＧＦＲのレベルまたは活性が高い、または高いとして同定される。

【１０８５】

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、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Ｐ

ＣＴ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、対照細胞または対照値と比較して、ＰＩ３Ｋのレベルまたは活性が高い、または高いと同定される。

【１０８６】

に記載する組み合わせ、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、対照細胞または対照値と比較して、porcupineのレベルまたは活性が高い、または高いとして同定される。

【１０８７】

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、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、または高いとして決定される。

【１０８８】

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、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。

【１０８９】

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、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、対照細胞または対照値と比較して、ＪＡＫ、ＣＤＫ４／６およびＭＥＫの１以上のレベルまたは活性が高い、または高いとして同定される。

【１０９０】

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、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、対照細胞または対照値と比較して、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、または高いとして同定される。

【１０９１】

扁平上皮ＮＳＣＬＣの処置のために、ここに記載する組み合わせ、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、対照細胞または対照値と比較して、ＦＧＦＲのレベルまたは活性が高い、または高いとして同定される。

【１０９２】

結腸直腸癌の処置のために、ここに記載する組み合わせ、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、対照細胞または対照値と比較して、ＢＲＡＦまたはＥＧＦＲのレベルまたは活性が高い、または高いとして同定される。

【１０９３】

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、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。

【１０９４】

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。

【１０９５】

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。

【１０９６】

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。抗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。あるいは、抗ＰＤ－１抗体分子を、例えば、約２００～５００mg、例えば、約３００～５００mg、約２００～４００mg、約２５０～３５０mgまたは約３００～４００mgまたは約３００mgまたは約４００mgの用量で投与してよい。ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子は、３週に１回、例えば、３００mgの用量を３週に１回投与される。他の実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、４週に１回、例えば、４００mgの用量を４週に１回投与される。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。

【１０９７】

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。

【１０９８】

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、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子を含む組み合わせ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。

【１０９９】
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(容易にされた食作用)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。
【１１００】
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などの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細胞応答を誘発する。
【１１０１】
付加的およびさらなる組み合わせ治療
抗ＰＤ－１抗体分子は、ここに開示する組み合わせの何れかにおいて使用され得る。ある実施態様において、１以上のさらなる治療剤との組み合わせを、ここに提供する。このセクションにおける組み合わせの多くが癌の処置に有用であるが、他の適応症についても記載する。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、約２００mg～５００mg、例えば、約３００mg～４００mgまたは約３００mgまたは約４００mgの用量(例えば、均一用量)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(例えば、均一投与スケジュール)は、例えば、週に１回から２週、３週、４週、５週または６週に１回まで変わり得る。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、約３００mgを３週に１回からの用量で投与する。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子を、約４００mgを４週に１回からの用量で投与する。このセクションは、所望により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、抗ＰＤ－１抗体分子の表７に記載する薬剤の１以上との組み合わせを含む。下記組み合わせにおいて、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。

【１１０２】

下記組み合わせにおいて、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。

【１１０３】

ある実施態様において、組み合わせ、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は、障害、例えば、ここに記載する障害の処置のために、ＰＫＣ阻害剤、ソトラスタウリン(化合物Ａ１)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００５／０３９５４９号に開示の化合物を含むまたはこれと組み合わせて使用する。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、眼障害または乾癬などの障害の処置に使用する。

【１１０４】

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。

【１１０５】

ある実施態様において、組み合わせ、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は、障害、例えば、ここに記載する障害の処置のために、ＢＣＲ－ＡＢＬ阻害剤、タシグナ(化合物Ａ２)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００４／００５２８１号に開示の化合物を含むまたはこれと組み合わせて使用する。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、神経性癌、黒色腫、消化器／消化管癌、結腸直腸癌、骨髄性白血病、頭頸部癌または肺高血圧などの障害の処置に使用する。

【１１０６】

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。

【１１０７】

他の実施態様において、組み合わせ、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は、障害、例えば、ここに記載する障害の処置のために、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号に開示の化合物などのＨＳＰ９０阻害剤を含むまたはこれと組み合わせて使用する。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、消化器／消化管癌、膵臓癌、結腸直腸癌、固形腫瘍または造血障害などの障害の処置に使用する。

【１１０８】

他の実施態様において、組み合わせ、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、脳腫瘍、膀胱癌、膵臓癌、腎癌、固形腫瘍または肝臓癌などの障害の処置に使用する。

【１１０９】

他の実施態様において、組み合わせ、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は、障害、例えば、ここに記載する障害の処置のために、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ＵＳ特許８,５５２,００２号に開示の化合物を含むまたはこれと組み合わせて使用する。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、消化器／消化管癌、血液癌または固形腫瘍などの障害の処置に使用する。

【１１１０】

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。

【１１１１】

他の実施態様において、組み合わせ、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は、障害、例えば、ここに記載する障害の処置のために、ＰＩ３Ｋ阻害剤、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含むまたはこれと組み合わせて使用する。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、消化器／消化管癌、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などの障害の処置に使用する。

【１１１２】

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。

【１１１３】

他の実施態様において、組み合わせ、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は、障害、例えば、ここに記載する障害の処置のために、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号に開示の化合物を含むまたはこれと組み合わせて使用する。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などの障害の処置に使用する。

【１１１４】

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。

【１１１５】

他の実施態様において、組み合わせ、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は、障害、例えば、ここに記載する障害を処置するために、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号に開示の化合物を含むまたはこれと組み合わせて使用する。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、消化器／消化管癌、固形腫瘍および頭頸部癌などの障害の処置に使用する。

【１１１６】

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。

【１１１７】
他の実施態様において、組み合わせ、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は、障害、例えば、ここに記載する障害の処置のために、チトクロムＰ４５０阻害剤(例えば、ＣＹＰ１７阻害剤)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１０／１４９７５５号に開示の化合物を含むまたはこれと組み合わせて使用する。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。

【１１１８】
他の実施態様において、組み合わせ、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は、障害、例えば、ここに記載する障害の処置のために、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号に開示の化合物を含むまたはこれと組み合わせて使用する。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、固形腫瘍などの障害の処置に使用する。

【１１１９】
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。

【１１２０】
他の実施態様において、組み合わせ、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は、障害、例えば、ここに記載する障害の処置のために、鉄キレート剤、デフェラシロクス(エクジェイドとしても知られる；化合物Ａ１１)またはＰＣＴ公開ＷＯ１９９７／０４９３９５号に開示の化合物を含むまたはこれと組み合わせて使用する。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。

【１１２１】
他の実施態様において、組み合わせ、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は、障害、例えば、ここに記載する障害の処置のために、アロマターゼ阻害剤、レトロゾール(フェマーラとしても知られる；化合物Ａ１２)またはＵＳ４,９７８,６７２号に記載の化合物を含むまたはこれと組み合わせて使用する。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などの障害の処置に使用する。

【１１２２】

他の実施態様において、組み合わせ、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は、障害、例えば、ここに記載する障害の処置のために、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号に開示の化合物を含むまたはこれと組み合わせて使用する。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などの障害の処置に使用する。

【１１２３】

他の実施態様において、組み合わせ、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は、障害、例えば、ここに記載する障害の処置のために、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号に開示の化合物を含むまたはこれと組み合わせて使用する。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などの障害の処置に使用する。

【１１２４】

他の実施態様において、組み合わせ、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は、障害、例えば、ここに記載する障害を処置するために、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号に開示の化合物を含むまたはこれと組み合わせて使用する。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、癌などの障害の処置に

使用する。

【１１２５】

ＣＳＦ－１分化型マクロファージは、ここでは、Ｍ２マクロファージまたは悪性組織に存在するとき腫瘍関連マクロファージ(ＴＡＭ)とも称され、一般に腫瘍形成性であり、例えば、ＣＳＦ－１ＲおよびＣＤ１６３の発現により特徴付けられ得る。癌において、ＣＳＦ－１分化型マクロファージは、しばしば組織完全性低下および／または増殖を支持するために腫瘍によって行われる適応性過程を反映する(Noy and Pollard (2014) Immunity; 41(1):49-61)。腫瘍形成活性を発揮するために、Ｍ２マクロファージは、数々の分子、例えば、サイトカイン、ケモカイン、増殖因子、ホルモン、マトリクスリモデリングプロテアーゼおよび代謝物、例えばＣＳＦ－１およびＣＣＬ２、プロスタグランジンＥ２および損傷関連分子パターン、例えば高移動度ボックス１タンパク質、細胞外アデノシントリホスフェートおよび分解細胞外マトリクス要素を産生する(Ruffell et al. (2012) Trends Immunol; 33(3):119-26; Zelenay et al. (2013) Trends Immunol; 34(7):329-35)。インビボ試験が、Ｍ２－マクロファージがまた悪性細胞における生存因子提供および／または抗アポトーシスプログラム活性化により、化学療法抵抗性に介在することも明らかにしている。例えば、ＣＳＦ－１中和は、乳癌における化学療法に対する応答を増強する(DeNardo et al. (2011) Cancer Discov. 1, 54-67)。ＴＡＭは血管内皮細胞増殖因子シグナル伝達と関連し、腫瘍血管形成のレギュレーターである(Murdoch et al. (2008) Nat Rev Cancer, 8(8):618-31; Ruffell et al. (2012) Trends Immunol; 33(3):119-26)。Ｍ２マクロファージはマウス腫瘍モデルにおいてＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞増殖を直接抑制することもできる(DeNardo et al. (2011) Cancer Discov. 1, 54-67; Doedens et al. (2010) Cancer Res; 70(19):7465-75; Movahedi et al. (2010) Cancer Res; 70(14):5728-39; Ruffell et al. (2014) Cancer Cell; 26, 623-637)。例えば、マクロファージは、肝細胞および卵巣癌におけるＰＤ－Ｌ１発現によりＴ細胞応答を直接抑制できる(Kuang et al. (2009) J Exp Med; 206(6):1327-37; Kryczek et al. (2006) J Exp Med; 203(4):871-81)。

【１１２６】

前臨床データは、ＴＡＭが、少なくとも一部、種々の腫瘍促進過程、例えば、免疫監視回避の重要な協調因子であるため、治療標的として働き得ることを示す。例えば、ＴＡＭの分化、遊走および生存は、可溶性ＣＳＦとの結合により、ＣＳＦ－１Ｒにより制御され得る。ＣＳＦ－１Ｒは、いくつかの既知癌原遺伝子を含む、増殖因子受容体の受容体タンパク質チロシンキナーゼファミリーのメンバーである(Ries et al. (2014) Cancer Cell 25(6):846-59)。ＣＳＦ－１Ｒ経路の妨害により、化合物Ａ１５は、神経膠腫の動物モデルにおいてＭ２タイプマクロファージの減少および再プログラミングを誘発し、免疫抑制性ＴＡＭ除去／再プログラミングにより、抗腫瘍有効性を提供する。単剤療法として、ＣＳＦ－１Ｒ阻害単独は、同所性にインプラントされたＰＤＡＣ細胞株の増殖を妨害し(Mitchem et al. (2013) Cancer Res; 73(3):1128-41)、多形神経膠芽腫(ＧＢＭ)退縮を誘発する(Pyontech et al. (2013) Nat Med; 19(10):1264-72)。

【１１２７】

腫瘍微小環境内の抗腫瘍免疫は、T_{reg}、ＭＤＳＣおよびＴＡＭを含む多様な腫瘍浸潤白血球により抑制され得る。ＴＡＭおよびＭＤＳＣは、腫瘍で多数見ることができ、それらの免疫調節性活性はしばしば腫瘍微小環境内で局所性に発揮される。理論に拘束されることを意図しないが、これらの細胞型が効果的免疫のために用いる機序は、例えば、ＩＬ－１０およびＴＧＦ－βなどのサイトカインの分泌および阻害性受容体、例えば、ＣＴＬＡ－４およびＰＤ－Ｌ１の発現を含むと考えられる。生殖免疫抑制に重要であるＴＡＭおよびＭＤＳＣの除去は、少なくとも一部、ＴＡＭが腫瘍病因に貢献するこれら悪性腫瘍内の抗ＰＤ－１治療などのチェックポイント阻害因子と組み合わせ戦略のキシを提供する。従って、ＣＳＦ－１Ｒ阻害剤は、例えば、ＴＡＭの高発現を示す腫瘍(例えば、脳腫瘍(例えば、神経膠芽腫)、乳癌(例えば、ＴＮＢＣ)または膵臓癌)および単剤としての抗ＰＤ－１抗体分子に効率的に応答しなかった患者において、抗ＰＤ－１抗体分子などのチェックポイント阻害因子の臨床的有効性を増強するおよび／または臨床的有用性を誘発するこ

とができる。

【１１２８】

理論に拘束されることを意図しないが、ある実施態様において、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号に開示の化合物は、ＣＳＦ－１Ｒキナーゼ活性を選択的に阻害すると考えら得る。化合物Ａ１５は、組み換えＣＳＦ－１Ｒキナーゼドメインを用いるインビトロキナーゼアッセイにより決定してＣＳＦ－１Ｒを強力に阻害する(IC_{50}　１.２nM)。化合物Ａ１５の細胞活性は、細胞におけるＣＳＦ－１Ｒのチロシン－リン酸化レベルの減少(EC_{50}　ｐＣＳＦ－１Ｒ　５８nM)およびマクロファージコロニー刺激因子(Ｍ－ＣＳＦ)依存性細胞株ＭＮＦＳ－６０に対する顕著な抗増殖性効果(EC_{50}　７１nM)により示された。化合物Ａ１５の生化学および細胞キナーゼ選択性は、２００を超えるキナーゼのキナーゼパネルおよび細胞レベルで自己リン酸化酵素結合免疫吸着検定法(ＥＬＩＳＡ)およびキナーゼトランスフェクトＢａＦ３増殖アッセイにより示されている。関連クラスIII　ＲＴＫｓ　ｃＫｉｔおよびＰＤＧＦＲβを含む、関連するキナーゼサブセットに対するIC_{50}は、少なくとも＞３μMであった。化合物Ａ１５キナーゼ選択性は、細胞レベルで、自己リン酸化アッセイ(ＥＣＬ　ＥＬＩＳＡアッセイ)およびＢａＦ３増殖アッセイにより評価して確認されている。ｐＰＤＧＦＲβ、ＢＡＦ３－ＰＤＧＦＲβおよびｐｃＫｉｔに対する細胞EC_{50}は、≧２μMであり、全他のＢａＦ３細胞株は＞１０μMであり、ｐＣＳＦ－１ＲおよびＭＣＳＦ依存性増殖細胞EC_{50}は＜７１nMであった。

【１１２９】

ＣＳＦ－１Ｒシグナル伝達の生物学的効果は、例えば、単球系細胞からの前駆体マクロファージおよび破骨細胞の分化、増殖、遊走および／または生存を含む。理論に拘束されることを意図しないが、ある実施態様において、化合物Ａ１５がＣＳＦ－１Ｒシグナル伝達を介して抗腫瘍活性に介在する機構は、腫瘍関連マクロファージ(ＴＡＭ)が減少または、古典的活性化食作用性マクロファージに再プログラムされたときであると考えられる(Pyonteck et al. (2013) Nat Med; 19(10):1264-72; Mao et al. (2016) Clin Cancer Res. Mar 8, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1912、印刷の前のEpub)。化合物Ａ１５(２００mg／kg連日)は、神経膠芽腫の遺伝的マウスモデルの確立された腫瘍の退縮を誘発し、生存を増加させ、前神経神経膠芽腫由来異種移植片の増殖を遅延させることが示されている(Pyonteck et al. (2013) Nat Med; 19(10):1264-72)。遺伝的モデル(血小板由来増殖因子Ｂ駆動またはＰＤＧマウス)において、化合物Ａ１５の有効性は、Ｍ２からＭ１表現型への見かけ上の再プログラミングを伴った。化合物Ａ１５(２００mg／kg連日を１０日間)の臨床的可能性は、神経芽腫の動物モデルでも示されている(Mao et al. (2016) Clin Cancer Res. Mar 8, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1912)。この研究は、神経芽腫を有する患者において浸潤ＣＳＦ－１Ｒ＋骨髄細胞が抑制性であり、悪い臨床結果の予測であることを示した。化合物Ａ１５添加は骨髄細胞がヒトＴ細胞増殖を刺激する能力を回復した(Mao et al. (2016) Clin Cancer Res. Mar 8, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1912)。同様に、ヒト初代単球を神経芽腫細胞株は共培養され、次いで、自己Ｔ細胞に対する強力な抑制能を獲得することが示された。化合物Ａ１５の添加は、$CD8^+$および$CD4^+$Ｔ細胞に対する腫瘍教育単球の抑制性機能も阻害できた(Mao et al. (2016) Clin Cancer Res. Mar 8, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1912)。

【１１３０】

実施例６に記載のとおり、化合物Ａ１５を、ＴＡＭおよび抗ＰＤ－１に対する応答の存在に基づき選択した、ＭＣ３８同系結腸直腸癌モデルにおいて例示的抗ＰＤ－１抗体分子と組み合わせる試験も行い、腫瘍増殖を阻害し、抗ＰＤ－１抗体分子単独と比較して生存を延長することが示された。

【１１３１】

ある実施態様において、ＣＳＦ－１Ｒチロシンキナーゼ阻害剤、４－((２－(((１Ｒ,２

Ｒ)－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号に開示の化合物を、非連続的スケジュールに従い投与する。前臨床データは、ある非連続的スケジュールで、同等な抗腫瘍活性が達成され得ることを示唆する。ラットおよびサルにおける実験は、連続的連日投与でのトランスアミナーゼ上昇を示している。これらのトランスアミナーゼ上昇は一般に一過性であり、７日投薬／７日休薬レジメンが、耐容プロファイルおよびＴＡＭ枯渇の達成のために選択され得る。他の実施態様において、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号に開示の化合物は、週に１回投与される。前臨床データは、化合物Ａ１５週１回(Ｑ１Ｗ)投与が、ＴＡＭ枯渇および抗腫瘍活性の点で、連日投与と少なくとも同程度に働くことを示唆する。ある実施態様において、組み合わせにおいて使用する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号に開示の化合物の用量は、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号に開示の化合物について、最高の治験単剤用量より用量レベルが少なくとも２(例えば、少なくとも３、４または５)倍低い。ある実施態様において、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号に開示の化合物は、５０mg～１５００mg、例えば、７５mg～１０００mg、１００mg～９００mg、２００mg～８００mg、３００mg～７００mg、４００mg～６００mg、１００mg～７００mg、１００mg～５００mg、１００mg～３００mg、７００mg～９００mg、５００mg～９００mg、３００mg～９００mg、７５mg～１５０mg、１００mg～２００mg、２００mg～４００mg、５００mg～７００mgまたは８００mg～１０００mgの用量、例えば、５０mg、１００mg、１５０mg、２００mg、２５０mg、３００mg、３５０mg、４００mg、４５０mg、５００mg、５５０mg、６００mg、６５０mg、７００mg、７５０mg、８００mg、８５０mg、９００mg、９５０mgまたは１０００mgの用量で、例えば、連日(例えば、７日投薬／７日休薬スケジュールにより)または週に２回、週に１回、２週に１回、３週に１回または４週に１回投与される。ある実施態様において、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号に開示の化合物は、１００mg、１５０mg、３００mg、６００mgまたは９００mgの用量で投与される。他の実施態様において、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号に開示の化合物を、連日、例えば、７日投薬／７日休薬スケジュールにより投与するまたは週に１回.ある実施態様において、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号に開示の化合物は、５０mg～１５０mg、例えば、約１００mgの用量で、例えば、連日(例えば、７日投薬／７日休薬スケジュールにより)投与される。他の実施態様において、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号に開示の化合物は、１００mg～２００mg、例えば、約１５０mgの用量で、例えば、連日(例えば、７日投薬／７日休薬スケジュールにより)投与される。他の実施態様において、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号に開示の化合物は、２００mg～４００mg、例えば、約３００mgの用量で、例えば、連日(７日投薬／７日休薬スケジュールにより)投与される。他の実施態様において、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号に開示の化合物は、５００mg～７００mg、例えば、約６００mgの用量で、例えば、連日(例えば、７日投薬／７日休薬スケジュールにより)投与される。他の実施態様において、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号に開示の化合物は、８００mg～１０００mg、例えば、約９００mgの用量で、例えば、連日(例えば、７日投薬／７日休薬スケジュールにより)投与される。

【１１３２】

ある実施態様において、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号に開示の化合物は、５０mg～１５０mg、例えば、約１００mgの用量で、週に１回投与される。他の実施態様において、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号に開示の化合物は、１００mg～２００mg、例えば、約１５０mgの用量で、週に１回投与される。他の実施態様において、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号に開示の化合物は、２００mg～４００mg、例えば、約３００mgの用量で、週に１回投与される。他の実施態様において、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号に開示の化合物は、５００mg～７００mg、例えば、約６００mgの用量で、週に１回投与される。他の実施態様において、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号に開示の化合物は、８００mg～１０００mg、例えば、約９００mgの用量で、週に１回投与される。

【１１３３】

ある実施態様において、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号に開示の化合物を、ＰＤ－１阻害剤(例えば、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、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、３００mg～５００mgの用量(例えば、４００mgの用量)で、例えば、４週に１回投与される。他の実施態様において、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、２００mg～４００mgの用量(例えば、３００mgの用量)で、例えば、３週に１回投与される。ある実施態様において、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号に開示の化合物は、５０mg～１５０mg(例えば、約１００mg)の用量で、例えば、連日(例えば、７日投薬／７日休薬スケジュールにより)または週に１回、例えば、経口投与され、ＰＤ－１

阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)を、３００mg～５００mgの用量(例えば、４００mgの用量)で、例えば、４週に１回または２００mg～４００mgの用量(例えば、３００mgの用量)で、例えば、３週に１回、例えば、静脈内点滴により投与される。他の実施態様において、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号に開示の化合物は、１００mg～２００mg(例えば、約１５０mg)の用量で、例えば、連日(例えば、７日投薬／７日休薬スケジュールにより)または週に１回、例えば、経口投与され、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、３００mg～５００mgの用量(例えば、４００mgの用量)で、例えば、４週に１回または２００mg～４００mgの用量(例えば、３００mgの用量)で、例えば、３週に１回、例えば、静脈内点滴により投与される。他の実施態様において、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号に開示の化合物は、２００mg～４００mg(例えば、約３００mg)の用量で、例えば、連日(例えば、７日投薬／７日休薬スケジュールにより)または週に１回、例えば、経口ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、３００mg～５００mgの用量(例えば、４００mgの用量)で、例えば、４週に１回または２００mg～４００mgの用量(例えば、３００mgの用量)で、例えば、３週に１回、例えば、静脈内点滴により投与される。他の実施態様において、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、は、５００mg～７００mg(例えば、約６００mg)の用量で、例えば、連日(例えば、７日投薬／７日休薬スケジュールにより)または週に１回、例えば、経口投与され、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、３００mg～５００mgの用量(例えば、４００mgの用量)で、例えば、４週に１回または２００mg～４００mgの用量(例えば、３００mgの用量)で、例えば、３週に１回、例えば、静脈内点滴により投与される。他の実施態様において、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号に開示の化合物は、８００mg～１０００mg(例えば、約９００mg)の用量で、例えば、連日(例えば、７日投薬／７日休薬スケジュールにより)または週に１回、例えば、経口投与され、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、３００mg～５００mgの用量(例えば、４００mgの用量)で、例えば、４週に１回または２００mg～４００mgの用量(例えば、３００mgの用量)で、例えば、３週に１回、例えば、静脈内点滴により投与される。

【１１３４】

ある実施態様において、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号に開示の化合物を経口投与する。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、静脈内投与される。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体分子は、例えば、１５分～３時間、例えば、３０分～２時間、例えば、３０分、１時間、１.５時間または２時間にわたる静脈内点滴により投与される。ある実施態様において、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号に開示の化合物は、例えば、空腹時、抗ＰＤ－１抗体分子の前に投与される。例えば、抗ＰＤ－１抗体分子の投与は、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号に開示の化合物投与後、任意の時間に開始され

得る。

【１１３５】

ある実施態様において、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号に開示の化合物は、癌、例えば、固形腫瘍(例えば、進行型固形腫瘍)の処置のために、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)と組み合わせて投与される。組み合わせにより処置され得る癌の例は、脳腫瘍(例えば、多形神経膠芽腫(ＧＢＭ)、例えば、再発性神経膠芽腫)、乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌(例えば、ＮＴＢＣ))または膵臓癌(例えば、進行型膵臓癌)を含むが、これらに限定されない。これらの癌に共通する特色は、例えば、免疫回避および免疫抑制に貢献し得る、腫瘍微小環境における高レベルのＴＡＭにより特徴付けられる腫瘍生物学的知見を含む。ある実施態様において、抗ＰＤ－１治療と組み合わせたＣＳＦ－１Ｒの遮断は、例えば、ＴＡＭ再プログラミングの促進および／または腫瘍浸潤リンパ球(ＴＩＬ)の免疫抑制除去ができる。

【１１３６】

他の実施態様において、組み合わせ、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は、障害、例えば、ここに記載する障害の処置のために、イマチニブメシレート(グリベック(登録商標)としても既知；化合物Ａ１６)またはＰＣＴ公開ＷＯ１９９９／００３８５４号に開示の化合物などのアポトーシス誘発剤および／または血管形成阻害剤を含むまたはこれと組み合わせて使用する。ある実施態様において、アポトーシス誘発剤および／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、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、消化器／消化管癌、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などの障害の処置に使用する。

【１１３７】

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。

【１１３８】

他の実施態様において、組み合わせ、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は、障害、例えば、ここに記載する障害の処置のために、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号に開示の化合物を含むまたはこれと組み合わせて使用する。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などの障害の処置に使用する。

【１１３９】
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。
【１１４０】
他の実施態様において、組み合わせ、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は、障害、例えば、ここに記載する障害を処置するために、ＪＡＫ阻害剤、リン酸ルキソリチニブ(ジャカビとしても知られる；化合物Ａ１８)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／０７０５１４号に開示の化合物を含むまたはこれと組み合わせて使用する。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ＷＯ２００７／０７０５１４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、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などの障害の処置に使用する。
【１１４１】
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。
【１１４２】
他の実施態様において、組み合わせ、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は、障害、例えば、ここに記載する障害の処置のために、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号に開示の化合物を含むまたはこれと組み合わせて使用する。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、結腸直腸癌、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、神経性癌、白血病、ＨIV／ＡＩＤＳ、免疫障害、移植片拒絶、胃癌、黒色腫、乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌(ＴＮＢＣ))、膵臓癌、結腸直腸癌、多形神経膠芽腫、骨髄性白血病、血液癌、腎臓癌、非ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、造血発生障害または肝臓癌などの障害の処置のために、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使用する。ある実施態様において、癌は、結腸直腸癌(例えば、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌(ＭＳＳ　ＣＲＣ)、肺癌(例えば、非小細胞肺癌)または乳癌(例えば、トリプルネガティブ肺癌(ＴＮＢＣ))から選択される。
【１１４３】
ある実施態様において、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号に開示の化合物は、ヒストンデアセチラーゼ(ＨＤＡＣ)阻害剤である。理論に拘束されることを意図しないが、ある実施態様において、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号に開示の化合物は、桂皮ヒドロキサム酸群化合物に属し、クラスＩ、IIおよびIVヒストン(および非ヒストン)ＤＡＣ(ＨＤＡＣ)の汎阻害剤であると考えられる。これらのＨＤＡＣは、後成的モジュレーターであり、多くのタイプの腫瘍におけるこれらの酵素の調節不全のため、重要な癌標的である。ＤＡＣ酵素はまたｐ５３、α－チューブリン、Ｈｓｐ９０およびＨＩＦ１－αなどの種々の非ヒストンタンパク質におけるリシン基も標的とする。それ故に、ある実施態様において、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ＷＯ２０１４／０

７２４９３号に開示の化合物は、汎ＤＡＣ阻害剤である。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号に開示の化合物は、例えば、Ｈｓｐ９０などの非ヒストンタンパク質のヒストンアセチル化、遺伝子発現および／または発癌性機能への効果により、癌細胞増殖および／または生存阻害のための多面的手段を提供し得る。パノビノスタット(化合物Ａ１９)は、例えば、汎ＨＤＡＣ阻害剤として、低ナノモル濃度でクラスＩ、IIａ、IIｂおよびIVアイソフォームの大部分のＨＤＡＣ活性の阻害、高度に効果的である。

【１１４４】

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせは、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号に開示の化合物および免疫チェックポイント分子の阻害剤、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)を含む。

【１１４５】

理論に拘束されることを意図しないが、ある実施態様において、ＨＤＡＣ阻害剤などの後成的修飾因子は、免疫療法増強に使用され得る。パノビノスタット(化合物Ａ１９)は、黒色腫細胞株、培養黒色腫生検材料および腫瘍担持マウスにおいて、ＰＤ－Ｌ１遺伝子の発現を増強した。パノビノスタット(化合物Ａ１９)はまた、マウスにおけるＰＤ－１阻害剤での処置に対する応答も中程度に改善した(Woods et al. (2015) Cancer Immunol. Res. p. 1375-85)。臨床データは、ＨＤＡＣ阻害剤とＤＮＭＴ阻害剤の組み合わせを含む後成的修飾因子は、ＮＳＣＬＣを有する一部患者活性であることを示す(Juergens et al. (2011) Cancer Discov. p. 598-607)。前臨床データは、ＰＤ－１またはＣＴＬＡ－４阻害剤などの免疫療法がこの活性を増強できることを示す(Kim et al. (2014) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. p. 11774-9)。ある実施態様において、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号に開示の化合物は、免疫療法、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)を含む免疫療法を増強するまたは増強に使用される。ある実施態様において、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号に開示の化合物および免疫チェックポイント分子の阻害剤、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、各々、組み合わせで所望の抗腫瘍活性を達成する用量および／またはタイムスケジュールで投与される。

【１１４６】

ある実施態様において、多発性骨髄腫に対するパノビノスタット(化合物Ａ１９)の承認用量は、２１日サイクルで、２０mgを週に３回隔日(ＴＩＷ)、２週間投薬／１週間休薬パノビノスタット(化合物Ａ１９)である。他の実施態様において、２８日サイクルの１週間投薬／１週間休薬の低頻度投与スケジュールも、３０mg～６０mg ＴＩＷ用量を使用して、骨髄腫を有する患者で試験されている。ある実施態様において、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号に開示の化合物は、１０mgの用量でＴＩＷで１週間投薬／１週間休薬スケジュールで、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)との組み合わせで投与される。用量およびスケジュールは、低用量および低頻度スケジュールの安全性および耐容性に基づき、実行可能であるならば、２０mg ＴＩＷ、２週間投薬／１週間休薬のレジメンまで増加され得る。１週間投薬／１週間休薬スケジュールの１０mg ＴＩＷの用量が許容できないほど毒性であるならば、低用量または低頻度スケジュールが用いられ得る。

【１１４７】

ある実施態様において、ＤＡＣ阻害剤、パノビノスタット(化合物Ａ１９)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／０７２４９３号に開示の化合物は、約２０mg(例えば、１日あたり)の用量で投与される。

【１１４８】

ある実施態様において、ＤＡＣ阻害剤、パノビノスタット(化合物Ａ１９)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／０７２４９３号に開示の化合物は、２mg～３０mg、５mg～２０mgまた

は１０mg～１５mg、例えば、２mg、５mg、１０mg、１５mg、２０mg、２５mgまたは３０mgの用量で、例えば、１日１回、週に３回または週１回、例えば、１週間投薬／１週間休薬、１週間投薬／３週間休薬または２週間投薬／１週間休薬のスケジュールで投与される。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)は、５mg～１５mgの用量で、例えば、約１０mg、例えば、週に３回、例えば、１週間投薬／３週間休薬または１週間投薬／１週間休薬のスケジュールで投与される。他の実施態様において、ＤＡＣ阻害剤またはパノビノスタット(化合物Ａ１９)は、１５mg～２５mg、例えば、２０mgの用量で、例えば、週に３回、例えば、２週間投薬／３週間休薬のスケジュールで投与される。

【１１４９】

ある実施態様において、ＤＡＣ阻害剤、パノビノスタット(化合物Ａ１９)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／０７２４９３号に開示の化合物を経口投与する。

【１１５０】

ある実施態様において、ＤＡＣ阻害剤、パノビノスタット(化合物Ａ１９)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／０７２４９３号に開示の化合物は、５mg～１５mgの用量(例えば、１０mgの用量)で、例えば、週に３回(例えば、１週間投薬／３週間休薬または１週間投薬／１週間休薬のスケジュールで)、例えば、経口投与され、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、３００mg～５００mgの用量(例えば、４００mgの用量)で、例えば、４週に１回、例えば、静脈内点滴により投与される。

【１１５１】

ある実施態様において、ＤＡＣ阻害剤、パノビノスタット(化合物Ａ１９)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／０７２４９３号に開示の化合物を、結腸直腸癌(例えば、ＭＳＳ　ＣＲＣ)、肺癌(例えば、非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ)または乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌(ＴＮＢＣ))の処置のために、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)と組み合わせて投与する。

【１１５２】

他の実施態様において、組み合わせ、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は、障害、例えば、ここに記載する障害の処置のために、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、オシロドロスタット(化合物Ａ２０)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００７／０２４９４５号に開示の化合物を含むまたはこれと組み合わせて使用する。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以上の阻害剤はオシロドロスタット(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、オシロドロスタット(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などの障害の処置に使用する。

【１１５３】

他の実施態様において、組み合わせ、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は、障害、例えば、ここに記載する障害の処置のために、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号に開示の化合物を含むまたはこれと組み合わせて使用する。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ＵＳ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、多発性骨髄腫、結腸直腸癌(ＣＬＣ)、肺癌(例えば、非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ)、乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌(ＴＮＢＣ))、卵巣癌、膵臓癌または造血発生障害などの障害の処置のために、(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ＵＳ特許８,５５２,００３号に開示の化合物と組み合わせて使用する。ある実施態様において、癌は、結腸直腸癌(例えば、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌(ＭＳＳ　ＣＲＣ)、肺癌(例えば、非小細胞肺癌)または乳癌(例えば、トリプルネガティブ肺癌(ＴＮＢＣ))から選択される。

【１１５４】

ある実施態様において、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)または米国特許８,５５２,００３号に開示の化合物は、ＣＩＡＰ１、ＸＩＡＰおよび所望によりＣＩＡＰ２のＢＩＲ３ドメインに結合する経口小分子ＳＭＡＣ模倣物である。ＣＩＡＰ１およびＣＩＡＰ２タンパク質は、ＴＮＦ死受容体ファミリータンパク質複合体の要素である。理論に拘束されることを意図しないが、ある実施態様において、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)または米国特許８,５５２,００３号に開示の化合物の結合は、ＣＩＡＰ１のＥ３リガーゼ機能を活性化し、ＣＩＡＰ１のユビキチン化およびプロテアソーム分解を誘発しおよび／または受容体下流のＮＦ－κＢシグナル伝達を活性化することができると考えられる(Gyrd-Hansen M, Meier P (2010) Nat. Rev. Cancer p. 561-74)。ある実施態様において、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)または米国特許８,５５２,００３号に開示の化合物を、対象における抗腫瘍免疫増加に使用する。例えば、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)または米国特許８,５５２,００３号に開示の化合物は、例えば、ＮＦ－κＢ活性化により、インビトロで共刺激後ヒトおよびマウスＴ細胞増殖および機能をおよび／またはインビボで予防および治療抗腫瘍ワクチンに対する応答を増強することができる(Dougan et al. (2010) J. Exp. Med. p. 2195-206)。ＮＦ－κＢ活性は、損傷関連炎症性分子の放出に応答する免疫原性細胞死の間のＴ細胞交差プライミングに関与し(Yatim et al. (2015) Science p. 328-34)、Ｔ細胞機能および抗腫瘍免疫増強の機構を示唆する。他の例として、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)または米国特許８,５５２,００３号に開示の化合物は、ＣＤ４０ライゲーションと同様、単球由来樹状細胞をアポトーシスから保護し得る(Knights et al. (2013) Cancer Immunol. Immunother. p. 321-35)。

【１１５５】

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせは、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)または米国特許８,５５２,００３号に開示の化合物および免疫チェックポイント分子の阻害剤、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)を含む。

【１１５６】

理論に拘束されることを意図しないが、ある実施態様において、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)または米国特許８,５５２,００３号に開示の化合物は、ＴＮＦ受容体ファミリーメンバーの下流ＮＦ－ｋＢシグナル伝達を活性化する経口利用可能な

小分子であると考えられる。ＮＦ－κＢは免疫細胞における転写の主要制御因子であり、また腫瘍細胞に直接作用する(Perkins (2012) Nat. Rev. Cancer p. 121-32)。前臨床データは、免疫原性細胞死を受けているＣＤ８$^+$Ｔリンパ球の交差プライミングにＮＦ－κＢ活性が必要であることを示唆する(Yatim et al. (2015) Science p. 328-34)。化合物Ａ２１は、インビトロでＴリンパ球増殖を刺激し、ＩＦＮガンマを誘発し、ＩＬ－１０産生を抑制する。化合物Ａ２１での臨床治験は、ＴＮＦアルファ、ＩＬ－８、ＩＬ－１０およびＣＣＬ２を含む循環サイトカインの誘発を示した(Infante et al. (2014) J. Clin. Oncol. p. 3103-10)。臨床データは、化合物Ａ２１がパクリタキセルで処置したＴＮＢＣの病理学的完全奏効率を増加させることを示唆する。ある実施態様において、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)または米国特許８,５５２,００３号に開示の化合物は、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)の抗腫瘍活性を増強するまたは増強に使用される。

【１１５７】

ある実施態様において、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)または米国特許８,５５２,００３号に開示の化合物および免疫チェックポイント分子の阻害剤、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、各々、組み合わせで所望の抗腫瘍活性を達成する用量および／またはタイムスケジュールで投与される。

【１１５８】

理論に拘束されることを意図しないが、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)または米国特許８,５５２,００３号に開示の化合物について１８００mgと同等なまたはそれ以下の用量が、例えば、薬力学的データに基づき活性であると考えられる。例えば、３２０mgで処置した２患者の対の皮膚生検の両方は、化合物Ａ２１が標的とするタンパク質であるＣＩＡＰ１の分解を示した；低用量(１６０mg以下）で処置した患者から採取した皮膚生検は、薬力学的活性に一貫性を欠いた(Infante et al. (2014) J. Clin. Oncol. p. 3103-10)。ある実施態様において、９００mgより高い用量は、臨床的有効性には必要ではない。ある状況において、１８００mg用量の化合物Ａ２１は、パクリタキセルと組み合わせて与えたとき、ほとんど耐容性ではなかった。従って、ある実施態様において、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)または米国特許８,５５２,００３号に開示の化合物を、３００mg～９００mg用量で、例えば、週に１回投与する。ある実施態様において、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)または米国特許８,５５２,００３号に開示の化合物を、週に１回未満の頻度で投与し、例えば、２週に１回、３週に１回または４週に１回投与する。

【１１５９】

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号に開示の化合物は、約１８００mgまたはそれ以下の用量で、例えば、週１回投与される。

【１１６０】

ある実施態様において、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)または米国特許８,５５２,００３号に開示の化合物は、約１６０mg～約１８００mg、約２００mg～約１２００mg、約３００mg～約９００mg、４００mg～約８００mgまたは約５００mg～約７００mgの用量で、例えば、約３００mg、約４００mg、約５００mg、約６００mg、約７００mg、約８００mgまたは約９００mgの用量で、例えば、週に１回、２週に１回、３週に１回または４週に１回投与される。

【１１６１】

ある実施態様において、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)または米国特許８,５５２,００３号に開示の化合物は、約２００mg～約４００mg、例えば、約３００mgの用量で、週１回投与される。他の実施態様において、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)または米国特許８,５５２,００３号に開示の化合物は、約８００mg～約１０００mg、例えば、約９００mgの用量で、週１回投与される。ある実施態様において、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)または米国特許８,５５２,００３号に開示の化合物は、約２００mg～約４００mg、例えば、約３００mg、例えば、約９００mgの用量で、４週に１回投与される。

【１１６２】

ある実施態様において、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)または米国特許８,５５２,００３号に開示の化合物を経口投与される。

【１１６３】

ある実施態様において、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)または米国特許８,５５２,００３号に開示の化合物は、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)と組み合わせて投与される。ある実施態様において、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)または米国特許８,５５２,００３号に開示の化合物は、２００mg～４００mgの用量(例えば、３００mgの用量)で、例えば、週に１回、例えば、経口投与するおよびＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、３００mg～５００mgの用量(例えば、４００mgの用量)で、例えば、４週に１回、例えば、静脈内点滴により投与される。

【１１６４】

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号に開示の化合物は、結腸直腸癌(例えば、ＭＳＳ　ＣＲＣ)、肺癌(例えば、非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ))または乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌(例えば、ＮＴＢＣ))の処置のために、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)と組み合わせて投与される。

【１１６５】

他の実施態様において、組み合わせ、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は、障害、例えば、ここに記載する障害の処置のために、スムーズンド(Ｓ

ＭＯ)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号に開示の化合物またはＷＯ２０１０／００７１２０号を含むまたはこれと組み合わせて使用する。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、膵臓癌または炎症などの障害の処置に使用する。

【１１６６】

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。

【１１６７】

他の実施態様において、組み合わせ、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は、障害、例えば、ここに記載する障害の処置のために、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号に開示の化合物を含むまたはこれと組み合わせて使用する。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などの障害の処置に使用する。

【１１６８】

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)は、約７５０mg、例えば、１日１回の用量で、投与される。

【１１６９】

他の実施態様において、組み合わせ、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は、障害、例えば、ここに記載する障害の処置のために、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ＵＳ特許８,４１５,３５５号またはＵＳ特許８,６８５,９８０号に開示の化合物を含むまたはこれと組み合わせて使用する。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、神経性癌、黒色腫、乳癌または固形腫瘍などの障害の処置に使用する。

【１１７０】

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)は、例えば、１日あたり、約２００～６００mgの用量で投与される。ある実施態様において、化合物は、約２００、３００、４００mg、５００mgまたは６００mgまたは約２００～３００mg、３００～４００mg、４００～５００mgまたは５００～６００mgの用量で投与される。

【１１７１】

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)は、例えば、１日あたり、約２００～６００mgの用量で投与される。ある実施態様において、化合物は、約２００mg、３００mg、４００mg、５００mgまたは６００mgまたは約２００～３００mg、３００～４００mg、４００～５００mgまたは５００～６００mgの用量で投与される。

【１１７２】

他の実施態様において、組み合わせ、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は、障害、例えば、ここに記載する障害を処置するために、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号に開示の化合物を含むまたはこれと組み合わせて使用する。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などの障害の処置に使用する。

【１１７３】

他の実施態様において、組み合わせ、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は、障害、例えば、ここに記載する障害の処置のために、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号に開示の化合物を含むまたはこれと組み合わせて使用する。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)などの障害の処置に使用する。ある実施態様において、癌は皮膚癌(例えば、黒色腫)、マイクロサテライト不安定性高(ＭＳＩ高)固形腫瘍、膵臓癌または乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌(ＴＮＢＣ))から選択される。

【１１７４】

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４０

mg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。

【１１７５】

他の実施態様において、組み合わせ、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は、障害、例えば、ここに記載する障害を処置するために、ＢＲＡＦ阻害剤、エンコラフェニブ(化合物Ａ２９)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１１／０２５９２７号に開示の化合物を含むまたはこれと組み合わせて使用する。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などの障害の処置に使用する。

【１１７６】

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)は、例えば、１日あたり、約２００～３００mg、２００～４００mgまたは３００～４００mgの用量で投与される。ある実施態様において、化合物は、約２００mg、約３００mgまたは約４００mgの用量で投与される。

【１１７７】

他の実施態様において、組み合わせ、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は、障害、例えば、ここに記載する障害の処置のために、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号に開示の化合物を含むまたはこれと組み合わせて使用する。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などの障害の処置に使用する。

【１１７８】

他の実施態様において、組み合わせ、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は、障害、例えば、ここに記載する障害の処置のために、ＨＥＲ３阻害剤、化合物Ａ３１またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１２／０２２８１４号に開示の化合物を含むまたはこれと組み合わせて使用する。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)または消化器／消化管癌などの障害の処置に使用する。

【１１７９】

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。

【１１８０】

ある実施態様において、ＨＥＲ３阻害剤または化合物Ａ３１は、例えば、週１回(ＱＷ)、約３mg／kg、１０mg／kg、２０mg／kgまたは４０mg／kgの用量で投与される。ある実施態様において、化合物は、約３～１０mg／kg、１０～２０mg／kgまたは２０～４０mg／kgの用量で投与される。

【１１８１】
他の実施態様において、組み合わせ、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は、障害、例えば、ここに記載する障害を処置するために、ＦＧＦＲ２および／またはＦＧＦＲ４阻害剤、化合物Ａ３２またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／１６０１６０号に開示の化合物(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)を含むまたはこれと組み合わせて使用する。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などの障害の処置に使用する。
【１１８２】
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。
【１１８３】
他の実施態様において、組み合わせ、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は、障害、例えば、ここに記載する障害の処置のために、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)を含むまたはこれと組み合わせて使用する。ある実施態様において、Ｍ－ＣＳＦ阻害剤は化合物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)などの障害の処置に使用する。
【１１８４】
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。
【１１８５】
他の実施態様において、組み合わせ、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は、障害、例えば、ここに記載する障害の処置のために、ＭＥＫ阻害剤、ビニメチニブ(化合物Ａ３４)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００３／０７７９１４号に開示の化合物を含むまたはこれと組み合わせて使用する。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、消化器／消化管癌、リウマチ性関節炎または結腸直腸癌などの障害の処置に使用する。
【１１８６】
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。
【１１８７】
他の実施態様において、組み合わせ、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は、障害、例えば、ここに記載する障害の処置のために、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、ミドスタウリン(化合物Ａ３５)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００３／０３７３４７号に開示の化合物を含むまたはこれと組み合わせて使用する。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などの障害の処置に使用する。

【１１８８】

他の実施態様において、組み合わせ、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は、障害、例えば、ここに記載する障害の処置のために、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知られる；化合物Ａ３６)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／０８５３１８号に開示の化合物を含むまたはこれと組み合わせて使用する。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、結腸直腸癌、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、神経性障害、星状細胞腫、子宮頸癌、神経性癌、白血病、免疫障害、移植片拒絶、胃癌、黒色腫、てんかん、乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌(ＴＮＢＣ)または膀胱癌などの障害の処置のために、エベロリムス(化合物Ａ３６)と組み合わせて投与する。ある実施態様において、癌は、結腸直腸癌(例えば、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌(ＭＳＳ　ＣＲＣ)、肺癌(例えば、非小細胞肺癌)または乳癌(例えば、トリプルネガティブ肺癌(ＴＮＢＣ))から選択される。

【１１８９】

ある実施態様において、ｍＴＯＲ阻害剤、エベロリムス(化合物Ａ３６)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／０８５３１８号に開示の化合物は、ＰＩ３Ｋ／ＡＫＴ経路下流のセリン－スレオニンキナーゼである哺乳動物ラパマイシンの標的(ｍＴＯＲ)を阻害する。ｍＴＯＲ経路は、いくつかのヒト癌で脱制御されている。理論に拘束されることを望まないが、ある実施態様において、ｍＴＯＲ阻害剤、エベロリムス(化合物Ａ３６)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／０８５３１８号に開示の化合物は、細胞内タンパク質、ＦＫＢＰ－１２と結合し、ｍＴＯＲ複合体１(ｍＴＯＲＣ１)と阻害性複合体形成を形成し、そうして、ｍＴＯＲキナーゼ活性を阻害すると考えられる。エベロリムス(化合物Ａ３６)はタンパク質合成に関与するｍＴＯＲの下流エフェクターであるＳ６リボソームタンパク質キナーゼ(Ｓ６Ｋ１)および／または真核生物開始因子４Ｅ結合タンパク質(４Ｅ－ＢＰ１)の活性を低減できると考えられる。Ｓ６Ｋ１はｍＴＯＲＣ１の基質であり、エストロゲン受容体の活性化ドメイン１をリン酸化し、該受容体のリガンド非依存的活性化をもたらす。さらに、エベロリムス(化合物Ａ３６)は、低酸素症誘導性因子(例えば、ＨＩＦ－１)発現阻害および／または血管内皮細胞増殖因子(ＶＥＧＦ)発現減少が可能である。エベロリムス(化合物Ａ３６)によるｍＴＯＲ阻害は、インビトロおよび／またはインビボ試験で細胞増殖、血管形成およびグルコース取り込みを減少することが示されている。ＰＩ３Ｋ／Ａｋｔ／ｍＴＯＲ経路の構成的活性化は、乳癌における内分泌抵抗性に寄与し得る。インビトロ試験は、エストロゲン依存性およびＨＥＲ２＋乳癌細胞がエベロリムス(化合物Ａ３６)の阻害性効果に感受性であり、エベロリムスとＡｋｔ、ＨＥＲ２またはアロマターゼ阻害剤の組み合わせ処置がエベロリムス(化合物Ａ３６)の抗腫瘍活性を相乗的方法で増強することを示す。ＭＴＯＲＣ１シグナル伝達の２つのレギュレーターは、癌遺伝子サプレッサー結節性硬化症複合体１および２(ＴＳＣ１、ＴＳＣ２)である。ＴＳＣ１またはＴＳＣ２何れかの喪失または不活性化は、下流シグナル伝達の活性化を起こす。ＴＳＣにおいて、ＴＳＣ１またはＴＳＣ２遺伝子何れかの不活化変異である遺伝子障害は、体中の過誤腫形成をもたらす。

【１１９０】

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせは、ｍＴＯＲ阻害剤、エベロリムス(化合物Ａ３６)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／０８５３１８号に開示の化合物および免疫チェックポイント分子の阻害剤、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)を含む。

【１１９１】
エベロリムス(化合物Ａ３６)は、腫瘍細胞におけるｍＴＯＲ活性を抑制するために連日１０mgの用量で直接抗腫瘍剤としておよび固形臓器移植を必要とする患者においてＴリンパ球機能を抑制するために連日１．５～２．０mgで免疫抑制剤として臨床使用されている。理論に拘束されることを意図しないが、ある実施態様において、これらの用量およびスケジュールでエベロリムス(化合物Ａ３６)は、効果的抗腫瘍応答を障害すると予測されると考えられる。免疫老化は高齢者で生じる免疫機能低下であり、インフルエンザワクチン接種を含むワクチン接種に対する応答の低下を含む。年齢による免疫機能低下は、抗原での刺激に対する応答が減少しているＰＤ－１陽性“消耗”Ｔリンパ球の増加を含む(Lages et al. (2010) Aging Cell 9, 785-798)。臨床データは、週あたり5mg用量が免疫刺激性であり、プラセボ処置と比較してＰＤ－１陽性ＣＤ４$^+$およびＣＤ８$^+$リンパ球のパーセンテージを減らし、高齢対象におけるインフルエンザワクチンに対する応答を増強することを示唆する(Mannick et al. (2014) Sci. Transl. Med. Vol. 6, Issue 268, pp. 268ra179)。ある実施態様において、ｍＴＯＲ阻害剤、エベロリムス(化合物Ａ３６)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／０８５３１８号に開示の化合物の免疫刺激性用量は、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)の抗腫瘍活性を増強するまたは増強に使用される。
【１１９２】
ある実施態様において、ｍＴＯＲ阻害剤、エベロリムス(化合物Ａ３６)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／０８５３１８号に開示の化合物および免疫チェックポイント分子の阻害剤、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、各々、組み合わせで所望の抗腫瘍活性を達成する用量および／またはタイムスケジュールで投与される。
【１１９３】
ある実施態様において、成人癌適応症(例えば乳癌(例えば、ＴＮＢＣ)、腎細胞癌および神経内分泌腫瘍(例えば、非定型肺癌腫瘍)に対して承認されているエベロリムス(化合物Ａ３６)の用量は、連日１０mgである。理論に拘束されることを意図しないが、ある実施態様において、下流標的Ｓ６キナーゼ(Ｓ６Ｋ)のｍＴＯＲ介在リン酸化に基づくモデリングおよびシミュレーションは、投与間隔にわたり、毎週２０mg投与レジメンはｍＴＯＲ介在Ｓ６Ｋリン酸化をほぼ完全に阻害し、毎週5mgの投与レジメンはＳ６Ｋリン酸化を５０％を超えて阻害し、０.5mg連日投与レジメンは、Ｓ６Ｋリン酸化を約３８％阻害すると予測されると考えられる(Mannick et al. (2014) Sci. Transl. Med. Vol. 6, Issue 268, pp. 268ra179; Tanaka (2008) J. Clin. Oncol. p. 1596-602)。従って、ある実施態様において、ｍＴＯＲ阻害剤、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、5mgの用量で週１回(ＱＷ)、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－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、例えば、5mg週１回(ＱＷ)が十分に耐容性でないとき、０.5mg１日１回(ＱＤ)の用量も使用してよい。ある実施態様において、ｍＴＯＲ阻害剤、エベロリムス(化合物Ａ３６)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／０８５３１８号に開示の化合物は、5mgまたはそれ以下の用量で、週に１回投与される。
【１１９４】
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)は、約２．５～２０mg／日の用量で投与される。ある実施態様において、化合物は、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／日の用量で投与される。
【１１９５】
ある実施態様において、ｍＴＯＲ阻害剤、エベロリムス(化合物Ａ３６)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／０８５３１８号に開示の化合物は、１mg～１０mg、２mg～８mg、３mg～７mgまたは４mg～６mgの用量、例えば、１mg、２mg、３mg、４mg、５mg、６mg、７mg、８mg、９mgまたは１０mgの用量で、例えば、週１回、２週に１回、３週に１回または４週に１回投与される。ある実施態様において、ｍＴＯＲ阻害剤、エベロリムス(化合物Ａ３６)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／０８５３１８号に開示の化合物は、４mg～６mg、例えば

、５mgの用量で、例えば、週１回投与される。
【１１９６】
他の実施態様において、ｍＴＯＲ阻害剤、エベロリムス(化合物Ａ３６)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／０８５３１８号に開示の化合物は、０．１mg～１mg、０．２mg～０．８mg、０．３mg～０．７mgまたは０．４mg～０．６mg、例えば、０．１mg、０．２mg、０．３mg、０．４mg、０．５mg、０．６mg、０．７mg、０．８mg、０．９mgまたは１mgの用量で、例えば、１日１回または週１回投与される。
【１１９７】
ある実施態様において、ｍＴＯＲ阻害剤、エベロリムス(化合物Ａ３６)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／０８５３１８号に開示の化合物は、経口投与される。
【１１９８】
ある実施態様において、ｍＴＯＲ阻害剤、エベロリムス(化合物Ａ３６)またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／０８５３１８号に開示の化合物は、２mg～８mgの用量(例えば、５mgの用量)で、例えば、週に１回、例えば、経口投与するおよびＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、３００mg～５００mgの用量(例えば、４００mgの用量)で、例えば、４週に１回、例えば、静脈内点滴により投与される。
【１１９９】
ある実施態様において、ｍＴＯＲ阻害剤、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、結腸直腸癌(例えば、ＭＳＳ　ＣＲＣ)、肺癌(例えば、非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ))または乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌(ＮＴＢＣ))の処置のために、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)と組み合わせて投与する。
【１２００】
他の実施態様において、組み合わせ、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は、障害、例えば、ここに記載する障害の処置のために、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号に開示の化合物を含むまたはこれと組み合わせて使用する。ある実施態様において、ＶＥＧＦＲ－２、ＰＤＧＦＲベータ、ＫＩＴ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、癌、黒色腫または固形腫瘍などの障害の処置のために、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使用する。
【１２０１】
他の実施態様において、組み合わせ、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は、障害、例えば、ここに記載する障害の処置のために、ソマトスタチンアゴニストおよび／または生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知られる；化合物Ａ３８)またはＰＣＴ公開ＷＯ２００２／０１０１９２号またはＵＳ特許７,４７３,７６１号に開示の化合物を含むまたはこれと組み合わせて使用する。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／または生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、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などの障害の処置のために、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使用する。

【１２０２】

他の実施態様において、組み合わせ、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は、障害、例えば、ここに記載する障害の処置のために、シグナル形質導入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号に開示の化合物を含むまたはこれと組み合わせて使用する。ある実施態様において、ｔｈｅシグナル形質導入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、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などの障害の処置のために、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使用する。

【１２０３】

他の実施態様において、組み合わせ、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は、障害、例えば、ここに記載する障害の処置のために、ＥＧＦＲ阻害因子、(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含むまたはこれと組み合わせて使用する。ある実施態様において、ＥＧＦＲ阻害因子は、(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、癌、例えば、固形腫瘍などの障害の処置のために、(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使用する。

【１２０４】

ある実施態様において、ＥＧＦＲ阻害因子、(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号に開示の化合物は、共有結合性、不可逆性チロシンキナーゼ阻害剤である。ある実施態様において、ＥＧＦＲ阻害因子、(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号に開示の化合物は、活性化ＥＧＦＲ変異(Ｌ８５８Ｒ、ｅｘ１９ｄｅｌ)を阻害する。他の実施態様において、ＥＧＦＲ阻害因子、(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号に開示の化合物は、野生型(ｗｔ)ＥＧＦＲを阻害しないまたは実質的に阻害しない。化合物Ａ４０)は、ＥＧＦＲ変異体ＮＳＣＬＣ患者において有効性が示されている。ある実施態様において、ＥＧＦＲ阻害因子、(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号に開示の化合物はまたキナーゼのＴＥＣファミリーにおける１以上のキナーゼも阻害する。Ｔｅｃファミリーキナーゼは、例えば、ＩＴＫ、ＢＭＸ、ＴＥＣ、ＲＬＫおよびＢＴＫを含

み、Ｔ細胞受容体伝播およびケモカイン受容体シグナル伝達の中枢である(Schwartzberg et al. (2005) Nat. Rev. Immunol. p. 284-95)。例えば、化合物Ａ４０は、１．３nMの生化学的IC_{50}でＩＴＫを阻害できる。ＩＴＫはＴｈ２細胞生存に重大な酵素であり、その阻害はＴｈ２とＴｈ１細胞間のバランスのシフトをもたらす。インビボで、ＩＴＫ阻害剤イブルチニブまたは化合物Ａ４０および抗ＰＤ－Ｌ１－抗体の組み合わせ処置は、いくつかのモデルで、何れか単剤と比較して、優れた有効性をもたらす。

【１２０５】

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせは、ＥＧＦＲ阻害因子、(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号に開示の化合物および免疫チェックポイント分子の阻害剤、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)を含む。

【１２０６】

ＩＴＫ阻害(イブルチニブでの)およびチェックポイント阻害の組み合わせは、多数の同一遺伝子マウスモデルで、例えば、ＩＴＫを発現するが、ＢＴＫを発現しないもので、何れか単剤よりも効果的である。ある実施態様において、ＥＧＦＲ阻害因子、(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号に開示の化合物は、ＩＴＫを阻害する。ＩＴＫ阻害およびチェックポイント遮断の相乗効果は、マウス癌細胞株(Ａ２０、ＣＴ２６および４Ｔ１)を使用したマウス同種移植において試験されている(Sagiv-Barfi et al. (2015) Blood. p. 2079-86)。抗ＰＤ－Ｌ１抗体とイブルチニブ(ＩＴＫ阻害剤)の組み合わせは、全３モデルで、何れの単剤よりも有意に効果的であることが示された。これらの実験において、処置効果はイブルチニブを８日しか投与せず、抗ＰＤ－Ｌ１抗体の投与は計５回であるにも係わらず、延長された。この組み合わせで処置したＣＴ２６腫瘍担持マウスのほぼ半分が治癒した(単剤で処置したマウスは何れも治癒しなかった)。これらのマウスのＣＴ２６腫瘍接種での再負荷は、この細胞株に特異的な長期抗腫瘍記憶を示した(Sagiv-Barfi et al. (2015) Blood. p. 2079-86)。さらに、腫瘍特異的Ｔ細胞が、イブルチニブおよび抗ＰＤ－Ｌ１抗体で処置したマウスの血液および脾臓で見られた。この観察を化合物Ａ４０まで拡大するために、Ａ２０リンパ腫モデルを使用して、類似する実験を実施した。この研究において、化合物Ａ４０と抗ＰＤ－Ｌ１抗体またはイブルチニブと抗ＰＤ－Ｌ１抗体何れかの組み合わせは、何れか単剤より効果的であった。化合物Ａ４０およびイブルチニブを１０日のみ投与し、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は計５回投与した。生存に対する化合物Ａ４０＋抗ＰＤ－Ｌ１抗体およびイブルチニブ＋抗ＰＤ－Ｌ１抗体の効果は、化合物Ａ４０およびイブルチニブを一過性にしか投与しなくても、６０日まで延びた。抗ＰＤ－Ｌ１－抗体と化合物Ａ４０の組み合わせは、Ａ２０リンパ腫同種移植片担持マウスの腫瘍退縮をもたらした。従って、ある実施態様において、ＥＧＦＲ阻害因子、(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号に開示の化合物は、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)の抗腫瘍効果を増強するまたは増強に使用される。

【１２０７】

ある実施態様において、ＥＧＦＲ阻害因子、(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号に開示の化合物および免疫チェックポイント分子の阻害剤、例えば、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、各々、組み合わせで所望の抗腫瘍活性を達成する用量および／またはタイムスケジュールで投与される。

【１２０８】
ある実施態様において、ＥＧＦＲ阻害因子または(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)は、例えば、１日あたり、１５０～２５０mgの用量で投与される。ある実施態様において、化合物は、約１５０mg、２００mgまたは２５０mgまたは約１５０～２００mgまたは２００～２５０mgの用量で投与される。
【１２０９】
ある実施態様において、ＥＧＦＲ阻害因子、(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号に開示の化合物は、５mg～１００mg、例えば、１０mg～７５mg、１５mg～５０mg、２０mg～３０mg、１０mg～４０mg、１０mg～２５mgまたは２５mg～４０mg、例えば、５mgの用量、１０mg、１５mg、２０mg、２５mg、３０mg、３５mg、４０mg、４５mg、５０mg、６０mg、７０mg、８０mg、９０mgまたは１００mgの用量で、例えば、１日２回、１日１回、２日に１回、３日に１回または週に１回投与される。
【１２１０】
ある実施態様において、ＥＧＦＲ阻害因子、(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号に開示の化合物は、１０mg～５０mg(例えば、２５mg)の用量で、１日１回投与される、ある実施態様において、ＥＧＦＲ阻害因子、(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経口投与する。ある実施態様において、ＥＧＦＲ阻害因子、(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号に開示の化合物は、１０mg～５０mg(例えば、２５mg)の用量で、例えば、１日１回、例えば、経口投与され、ＰＤ－１阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)は、３００mg～５００mgの用量(例えば、４００mgの用量)で、例えば、４週に１回、例えば、静脈内点滴により投与される。ある実施態様において、組み合わせは、１以上の投与サイクル、例えば、１以上の２８日投与サイクルで投与される。ある実施態様において、ＥＧＦＲ阻害因子、(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号に開示の化合物は、最初の投与サイクルの１日目～１０日目に投与される。ある実施態様において、ＥＧＦＲ阻害因子、(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号に開示の化合物は、第一投与サイクルまたはそれ以後のあらゆる投与サイクルの１１～２８日目に投与されない。
【１２１１】
ある実施態様において、ＥＧＦＲ阻害因子、(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、結腸直腸癌(ＣＲＣ)、肺癌(例えば、非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ))または乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌(ＴＮＢＣ))の処置のために、ＰＤ－１の阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)と組み合わせて投与する。
【１２１２】

他の実施態様において、組み合わせ、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は、障害、例えば、ここに記載する障害の処置のために、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号に開示の化合物を含むまたはこれと組み合わせて使用する。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、癌、未分化大細胞リンパ腫(ＡＬＣＬ)、非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ)または神経芽腫などの障害の処置のために、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使用する。

【１２１３】

他の実施態様において、組み合わせ、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は、障害、例えば、ここに記載する障害の処置のために、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号に開示の化合物を含むまたはこれと組み合わせて使用する。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抗体分子は、癌または肉腫などの障害の処置のために、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使用される。

【１２１４】

他の実施態様において、組み合わせ、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は、障害、例えば、ここに記載する障害の処置のために、Ｐ－糖タンパク質１阻害剤、バルスポダール(ＡＭＤＲＡＹとしても知られる；化合物Ａ４６)またはＥＰ２

９６１２２号に開示の化合物を含むまたはこれと組み合わせて使用する。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、癌または薬物耐性腫瘍などの障害の処置のために、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使用する。

【１２１５】

他の実施態様において、組み合わせ、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は、障害、例えば、ここに記載する障害の処置のために、ＶＥＧＦＲ阻害剤の１以上、コハク酸バタラニブ(化合物Ａ４７)またはＥＰ２９６１２２号に開示の化合物を含むまたはこれと組み合わせて使用する。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抗体分子は、癌の処置のために、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使用される。

【１２１６】

他の実施態様において、組み合わせ、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は、障害、例えば、ここに記載する障害の処置のために、ＩＤＨ阻害剤またはＷＯ２０１４／１４１１０４号に開示の化合物を含むまたはこれと組み合わせて使用する。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、癌などの障害の処置のために、ＷＯ２０１４／１４１１０４号に開示の化合物と組み合わせて使用する。

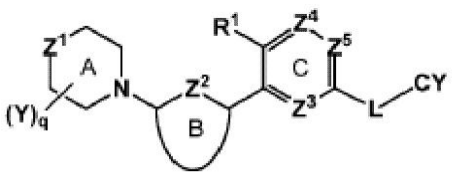
【１２１７】

他の実施態様において、組み合わせ、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は、障害、例えば、ここに記載する障害の処置のために、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号に開示の化合物を含むまたはこれと組み合わせて使用する。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、癌などの障害の処置のために、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使用する。

【１２１８】

他の実施態様において、組み合わせ、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は、障害、例えば、ここに記載する障害の処置のために、ｃ－ＲＡＦ阻害剤またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／１５１６１６号に開示の化合物を含むまたはこれと組み合わせて使用する。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、ｃ－ＲＡＦ阻害剤または化合物Ａ５０は、式(Ｉ)

【化７】



(I)

〔式中、

Z^1はＯ、Ｓ、Ｓ(＝Ｏ)またはSO_2であり；

Z^2はＮ、ＳまたはＣR^aであり、ここで、R^aはＨ、ハロ、C_{1-4}アルキルまたはC_{1-4}ハロアルキルであり；

R^1はＣＮ、ハロ、ＯＨ、C_{1-4}アルコキシまたは場合によりハロ、C_{1-4}アルコキ

シ、ＣＮおよびヒドロキシルからなる群から選択される１～３基で置換されていてよいＣ$_{1-4}$アルキルであり；
環Ｂはフェニル、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピリドン、ピリミドン、ピラジノン、ピリダジノンおよびチアゾールから選択され、この各々は場合によりハロ、ＯＨ、ＣＮ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{2-4}$アルケニル、－Ｏ－(Ｃ$_{1-4}$アルキル)、ＮＨ$_2$、ＮＨ－(Ｃ$_{1-4}$アルキル)、－Ｎ(Ｃ$_{1-4}$アルキル)$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒ^2、ＮＨＳＯ$_2$Ｒ^2、ＮＨＣ(Ｏ)Ｒ^2、ＮＨＣＯ$_2$Ｒ^2、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、－Ｏ－Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、－Ｏ－(５－６員ヘテロアリール)、Ｃ$_{4-8}$ヘテロシクロアルキルおよび－Ｏ－(４～８員ヘテロシクロアルキル)から選択される２個までの基で置換されていてよく、ここで、各ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールは、環員としてＮ、ＯおよびＳから選択される３個までのヘテロ原子を含み、
ここで、各Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{2-4}$アルケニル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、５～６員ヘテロアリールおよび４～８員ヘテロシクロアルキルは各々場合によりオキソ、ヒドロキシル、ハロ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシおよび－(ＣＨ$_2$)$_{1-2}$Ｑから選択される３個までの基で置換されていてよく、ここで、ＱはＯＨ、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、－ＣＮ、ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ^3、－Ｎ(Ｒ^3)$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒ^3、ＮＨＳＯ$_2$Ｒ^3、ＮＨＣ(Ｏ)ＯＲ^{3}またはＮＨＣ(Ｏ)Ｒ^{3}であり；各Ｒ^{2}およびＲ^{3}は独立してＣ$_{1-4}$アルキルであり；および
環Ｂは所望によりＮ、ＯおよびＳから選択される２個までのヘテロ原子を含む５～６員芳香族または非芳香環と縮合していてよく、ここで、５～６員環はハロ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルまたはＣ$_{1-4}$アルコキシで置換されていてよく、縮合環が非芳香族であるならば、置換基選択肢はさらにオキソを含んでよく；
各Ｙは独立してＣ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、ＣＮ、ハロ、オキソ、－(ＣＨ$_2$)$_p$ＯＲ^4、－(ＣＨ$_2$)ｐＮ(Ｒ^4)$_2$、－(ＣＨ$_2$)ｐＮＨＣ(Ｏ)Ｒ^4、－(ＣＨ$_2$)$_p$ＮＨＣＯＯ(Ｃ$_{1-4}$アルキル)およびイミダゾールから選択されるか、
はまた環Ａ上の２個のＹ基が所望により一体となって、環Ａと縮合または架橋した環を形成でき、該縮合または架橋環は、所望により環員としてＮ、ＯおよびＳから選択されるヘテロ原子を含んでよく、場合によりＣ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、ＣＮ、ハロ、オキソ、－(ＣＨ$_2$)$_p$ＯＲ^4、－(ＣＨ$_2$)$_p$Ｎ(Ｒ^4)$_2$、－(ＣＨ$_2$)$_p$ＮＨＣ(Ｏ)Ｒ^{4}および－(ＣＨ$_2$)$_p$ＮＨＣＯＯ(Ｃ$_{1-4}$アルキル)から選択される２個までの基で置換されていてよく；
各Ｒ^{4}は独立してＨまたはＣ$_{1-4}$アルキルであり；
各ｐは独立して０、１または２であり；
ｑは０、１または２であり；
Ｚ^3、Ｚ^{4}およびＺ^{5}は独立してＣＨおよびＮおよび所望によりＮＯから選択され；
Ｌは－Ｃ(＝Ｏ)－ＮＲ^4－[ＣＹ]または－ＮＲ^4－Ｃ(＝Ｏ)－[ＣＹ]であり、ここで、[ＣＹ]はＬのどの原子がＣＹに結合するかを示し；
ＣＹは、フェニル、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピリドン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、ピラゾールおよびイソキサゾールから選択される芳香環であり、ここで、該環は所望によりチオフェン、イミダゾール、オキサゾロンまたはピロール環と縮合していてよく；
ＣＹは、ハロ、ＣＮ、Ｒ^5、ＯＲ^5、ＳＯ$_2$Ｒ^5、－Ｓ(＝ＮＨ)(＝Ｏ)Ｒ^5、ＯＨ、ＮＨ$_2$、ＮＨＲ^{5}および－Ｎ(Ｒ^5)$_2$から選択される２個までの基で置換されており、
ここで、各Ｒ^{5}は独立してＣ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{2-4}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$ヘテロシクリル、環員としてＮ、ＯおよびＳから選択される３個までのヘテロ原子を含む５員ヘテロアリールまたはＣ$_{3-8}$シクロアルキルであり、Ｒ^{5}は場合によりオキソ、ハロ、ＣＮ、Ｒ^6、ＯＨ、ＯＲ^6、ＳＯ$_2$Ｒ^6、ＮＨ$_2$、ＮＨＲ^6、Ｎ(Ｒ^6)$_2$、ＮＨＳＯ$_2$Ｒ^6、ＮＨＣＯＯＲ^6、ＮＨＣ(＝Ｏ)Ｒ^6、－ＣＨ$_2$ＯＲ^7、－ＣＨ$_2$Ｎ(Ｒ^7)$_2$から選択である４個までの基で置換されていてよく、ここで、各Ｒ^{6}は独立してＣ$_{1-4}$アルキルであり、各Ｒ^{7}は独立してＨまたはＣ$_{1-4}$アルキルであり；

そして、同じ窒素原子上の２個のＲ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}またはＲ^{7}は、環員としてさらにＮ、ＯまたはＳを含んでよく、場合によりＣ$_{1-4}$アルキル、オキソ、ハロ、ＯＨおよびＣ$_{1-4}$アルコキシから選択される２個までの基で置換されていてよい５～６員ヘテロ環式環を形成できる。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【１２１９】

ある実施態様において、ＰＤ－１抗体分子を、癌、例えば、ここに記載する癌などの障害の処置のために、ＰＣＴ公開ＷＯ２０１４／１５１６１６号に開示の化合物と組み合わせて使用する。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。

【１２２０】

他の実施態様において、組み合わせ、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は、障害、例えば、ここに記載する障害の処置のために、ＥＲＫ１／２　ＡＴＰ競合的阻害剤またはＰＣＴ公開ＷＯ２０１５／０６６１８８号に開示の化合物を含むまたはこれと組み合わせて使用する。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、癌などの障害の処置のために、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使用する。

【１２２１】

ある実施態様において、組み合わせ、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。

【１２２２】

ある実施態様において、組み合わせ、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。

【１２２３】

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　ｑＤａｙ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。

【１２２４】

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。

【１２２５】

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。

【１２２６】

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。

【１２２７】

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。

【１２２８】

避妊

ここに開示する方法の何れかのある実施態様において、対象は、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む治療(例えば、組み合わせ治療)を受ける前、途中または後に、避妊(

例えば、避妊薬)を使用する。理論に拘束されることを意図しないが、ある実施態様において、治療(例えば、組み合わせ治療)を受ける前、途中または後に避妊を使用することは、胚胎児毒性リスク、例えば、流産または未熟児死亡増加を軽減または予防し得ると考えられる。

【１２２９】

ある実施態様において、ここに記載する方法は、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む治療(例えば、組み合わせ治療)を受けるまたは受けている対象(例えば、女性対象)への避妊薬の投与を含む。他の実施態様において、避妊薬を、ここに記載する障害、例えば、ここに記載する癌の処置のために、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む治療(例えば、組み合わせ治療)と組み合わせて使用する。他の実施態様において、避妊薬をここに記載する抗ＰＤ－１抗体分子を含む治療(例えば、組み合わせ治療)と組み合わせて使用して、胚胎児毒性リスク、例えば、流産または未熟児死亡増加を低減または予防する。

【１２３０】

ある実施態様において、対象は、例えば、医療提供者から、対象が妊娠または妊娠していることが分かったまたは妊娠するリスクがあるとき、抗ＰＤ－１抗体分子を含む治療(例えば、組み合わせ治療)の中止を勧められる。他の実施態様において、対象は、対象が妊娠または妊娠していることが分かったまたは妊娠するリスクがあるとき、抗ＰＤ－１抗体分子を含む治療(例えば、組み合わせ治療)を中止する。

【１２３１】

ある実施態様において、対象(例えば、女性対象)が効果的避妊を使用する期間(ここでは避妊期間と称することもある)は、少なくとも一部、抗ＰＤ－１抗体分子の血清半減期(Ｔ1/2)により決定され得る。避妊期間中、対象は、治療が完了していてもよくまたはまだ治療を受けていてもよい。ある実施態様において、避妊期間は、治療の最後の投与(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子の最後の投与)以降の期間を含む。他の実施態様において、避妊期間はさらに対象が治療(例えば、抗ＰＤ－１抗体分子)を受けている期間を含む。

【１２３２】

ある実施態様において、避妊期間は、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子の最後の投与後、５０日またはそれ以上、例えば、６０日またはそれ以上、８０日またはそれ以上、９０日またはそれ以上、１００日またはそれ以上、１１０日またはそれ以上、１２０日またはそれ以上、１３０日またはそれ以上、１４０日またはそれ以上、１５０日またはそれ以上、１６０日またはそれ以上、１７０日またはそれ以上、１８０日またはそれ以上、１９０日またはそれ以上、２００日またはそれ以上、２２０日またはそれ以上、２４０日またはそれ以上、２６０日またはそれ以上、２８０日またはそれ以上または３００日またはそれ以上の期間を含む。ある実施態様において、避妊期間は、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子の最後の投与後、１５０日またはそれ以上の期間を含む。ある実施態様において、避妊期間は、対象が抗ＰＤ－１抗体分子を受けている期間および抗ＰＤ－１抗体分子の最後の投与後１５０日またはそれ以上を含む。

【１２３３】

ある実施態様において、避妊期間は、血清抗ＰＤ－１抗体分子の半減期の少なくとも２倍、３倍、４倍、５倍、６倍、７倍、８倍、９倍または１０倍である。ある実施態様において、避妊期間は、血清抗ＰＤ－１抗体分子の半減期の少なくとも５倍である。ある実施態様において、血清抗ＰＤ－１抗体分子の半減期は１０日～３０日、例えば、１５日～２５日、１７日～２３日または１９日～２１日、例えば、１５日またはそれ以上、１６日またはそれ以上、１７日またはそれ以上、１８日またはそれ以上、１９日またはそれ以上、２０日またはそれ以上、２１日またはそれ以上、２２日またはそれ以上または２３日またはそれ以上である。ある実施態様において、血清抗ＰＤ－１抗体分子の半減期は１７日～２３日、例えば、約１９日、２０日、２１日、２２日または２３日である。

【１２３４】

ある実施態様において、対象は、抗ＰＤ－１抗体分子を含む治療(例えば、組み合わせ治療)を受ける前に避妊を使用する。他の実施態様において、対象は、抗ＰＤ－１抗体分

子を含む治療(例えば、組み合わせ治療)の間避妊を使用する。他の実施態様において、対象は、抗ＰＤ－１抗体分子を含む治療(例えば、組み合わせ治療)を受けた後避妊を使用する。

【１２３５】

ある実施態様において、対象は、抗ＰＤ－１抗体分子を含む治療(例えば、組み合わせ治療)を受けている間および後避妊を使用する。他の実施態様において、対象は、抗ＰＤ－１抗体分子を含む治療(例えば、組み合わせ治療)を受ける前および間、避妊を使用する。他の実施態様において、対象は、抗ＰＤ－１抗体分子を含む治療(例えば、組み合わせ治療)を受ける前および後、避妊を使用する。他の実施態様において、対象は、抗ＰＤ－１抗体分子を含む治療(例えば、組み合わせ治療)を受ける前、間および後に避妊を使用する。

【１２３６】

ある実施態様において、対象は、避妊を、対象が抗ＰＤ－１抗体分子を投与される前、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子の最初の投与前、少なくとも１日、３日、７日、１４日または２８日または少なくとも１ヶ月、２ヶ月または３ヶ月使用する。

【１２３７】

他の実施態様において、対象は、治療(例えば、組み合わせ治療)中、対象が抗ＰＤ－１抗体分子を投与されている間、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子の最初の投与から最後の投与の間、避妊を少なくとも１回、２回、３回、４回、５回、６回、７回、８回、９回または１０回使用する。

【１２３８】

さらに他の実施態様において、対象は、対象が抗ＰＤ－１抗体分子を投与された後、例えば、抗ＰＤ－１抗体分子の最後の投与後、少なくとも９０日、１００日、１１０日、１２０日、１３０日、１４０日、１５０日、１６０日、１７０日、１８０日、１９０日、２００日、２１０日、２２０日、２３０日、２４０日、２５０日、２６０日、２７０日、２８０日、２９０日または３００日または少なくとも３ヶ月、４ヶ月、５ヶ月、６ヶ月、７ヶ月、９ヶ月または１０ヶ月の期間、避妊を使用する。

【１２３９】

対象は、種々のタイプの避妊(例えば、避妊薬)を使用し得る。例えば、避妊は、デバイス、薬物、方法またはこれらの任意の組み合わせであり得る。対象により使用され得る避妊(例えば、避妊薬)のタイプの例は、避妊インプラント(例えば、エトノゲストレル(etonogestrel))、避妊パッチ、避妊ピル(例えば、プロゲスチンおよび／またはエストロゲン)、避妊スポンジ(例えば、メドロキシプロゲステロン)、避妊スポンジ、避妊膣リング、避妊としての授乳、子宮頸キャップ、コンドーム、ペッサリー、女性コンドーム、生殖教育に基づく方法、子宮内デバイス(ＩＵＤまたはコイル)、モーニングアフターピル(緊急避妊)、膣外性交、殺精子剤、女性不妊手術(卵管不妊手術)、精管切除術、抜去(膣外射精方法)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。

【１２４０】

ある実施態様において、対象は、女性、例えば、女性の生殖能である。女性生殖能は、種々の因子、例えば、年齢、健康、遺伝、病態または環境暴露により影響され得る。ある実施態様において、対象は１５～５０歳、例えば、１８～４５歳、２０～４０歳または２５～３５歳である。ある実施態様において、対象は少なくとも２０歳、２５歳、３０歳、３５歳、４０歳または４５歳である。

【１２４１】

バイオマーカー

本発明はまた、対象(例えば、癌、例えば、ここに記載する癌を有する対象)におけるここに記載する治療(例えば、組み合わせ治療)の有効性を評価またはモニタリングする方法に関する。本方法は、治療に対する有効性の数値を獲得することを含み、ここで、該数値は治療有効性の指標である。

【１２４２】

ある実施態様において、治療に対する有効性の数値は、次のものの１、２、３、４、５、６、７、８、９またはそれ以上(例えば、全て)の測定を含む。
(ｉ)腫瘍浸潤リンパ球(ＴＩＬ)表現型のパラメータ；
(ii)骨髄細胞集団のパラメータ；
(iii)表面発現マーカーのパラメータ；
(iv)免疫性応答バイオマーカーのパラメータ；
(ｖ)全身性サイトカイン調節のパラメータ；
(vi)循環遊離ＤＮＡ(ｃｆＤＮＡ)のパラメータ；
(vii)全身性免疫調節のパラメータ；
(viii)マイクロバイオームのパラメータ；
(ix)循環免疫細胞の活性化マーカーのパラメータ；または
(ｘ)循環サイトカインのパラメータ。
【１２４３】
ある実施態様において、ＴＩＬ表現型のパラメータは、対象、例えば、対象からのサンプル(例えば、腫瘍サンプル)における、ＴＩＬ計数用ヘマトキシリン・エオシン(Ｈ＆Ｅ)染色、ＣＤ８、ＦＯＸＰ３、ＣＤ４またはＣＤ３の１、２、３、４またはそれ以上(例えば、全て)のレベルまたは活性を含む。ある実施態様において、骨髄細胞集団のパラメータは、対象、例えば、対象からのサンプル(例えば、腫瘍サンプル)におけるＣＤ６８またはＣＤ１６３の一方または両方のレベルまたは活性を含む。ある実施態様において、表面発現マーカーのパラメータは、対象、例えば、対象からのサンプル(例えば、腫瘍サンプル)におけるＰＤ－Ｌ１、ＬＡＧ－３またはＴＩＭ－３の１、２またはそれ以上(例えば、全て)のレベルまたは活性を含む。ある実施態様において、免疫性応答バイオマーカーのパラメータは、対象、例えば、対象からのサンプル(例えば、腫瘍サンプル)における１以上の核酸ベースのマーカーのレベルまたは配列を含む。ある実施態様において、全身性サイトカイン調節のパラメータは、対象、例えば、対象からのサンプル(例えば、血液サンプル、例えば、血漿サンプル)における、ＩＬ－１８、ＩＦＮ－γ、ＩＴＡＣ(ＣＸＣＬ１１)、ＩＬ－６、ＩＬ－１０、ＩＬ－４、ＩＬ－１７、ＩＬ－１５またはＴＧＦ－ベータの１、２、３、４、５、６、７、８またはそれ以上(例えば、全て)のレベルまたは活性を含む。ある実施態様において、ｃｆＤＮＡのパラメータは、対象、例えば、対象からのサンプル(例えば、血液サンプル、例えば、血漿サンプル)における、１以上の循環腫瘍ＤＮＡ(ｃｆＤＮＡ)分子の配列またはレベルを含む。ある実施態様において、全身性免疫調節のパラメータは、対象、例えば、対象からのサンプル(例えば、血液サンプル、例えば、ＰＢＭＣサンプル)における活性化免疫細胞、例えば、ＣＤ３発現細胞、ＣＤ８発現細胞または両方の表現型特徴付けを含む。ある実施態様において、マイクロバイオームのパラメータは、対象、例えば、対象からのサンプル(例えば、便サンプル)におけるマイクロバイオームの１以上の遺伝子の配列または発現レベルを含む。ある実施態様において、循環免疫細胞の活性化マーカーのパラメータは、サンプル(例えば、血液サンプル、例えば、血漿サンプル)における循環ＣＤ８$^{+}$、ＨＬＡ－ＤＲ＋Ｋｉ６７＋、Ｔ細胞、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－１８またはＣＸＣＬ１１(ＩＦＮ－γ誘発ＣＣＫ)発現細胞の１、２、３、４、５またはそれ以上(例えば、全て)のレベルまたは活性を含む。ある実施態様において、循環サイトカインのパラメータは、対象、例えば、対象からのサンプル(例えば、血液サンプル、例えば、血漿サンプル)におけるＩＬ－６のレベルまたは活性を含む。
【１２４４】
ある実施態様において、評価またはモニタリングは、バイオマーカー解析を含む。例えば、治療の有効性は、ここに記載する１以上のバイオマーカーの分子レベルおよび／または細胞レベルで評価またはモニターされ得る。ある実施態様において、マーカーの変化は、臨床結果と関係し得る。バイオマーカーおよびサンプルコレクションの例を表８に記載する。
【１２４５】

【表８】

表８．バイオマーカーおよびサンプルコレクションの例

サンプルタイプ	来院／時点	体積	マーカー	目的
新たに得た腫瘍生検＊	スクリーニング(－２８日目～－１日目)	コア針生検３～６回通過	Ｈ＆Ｅ、ＣＤ８、ＦＯＸＰ３、ＣＤ４、ＣＤ３ＣＤ６８、ＣＤ１６３発現ＰＤ－Ｌ１、ＬＡＧ－３、ＴＩＭ－３核酸ベースの(ＤＮＡまたはＲＮＡ配列決定または定量化)	ＴＩＬ表現型特徴付け骨髄細胞集団表面発現マーカー免疫性応答の他のバイオマーカー評価
	サイクル３、１～１５日目(１～１５日目に随時；しかしながら、生検コレクションは投与後行う)			
	疾患進行時(不定期)＊＊			
血液(血漿)	スクリーニング(投与前)	８mL／時点	全身性サイトカイン(例えばＩＬ－１８、ＩＦＮ－γ、ＩＴＡＣ(ＣＸＣＬ１１)、ＩＬ－６、ＩＬ－１０、ＩＬ－４、ＩＬ－１７、ＩＬ－１５、ＴＧＦ－ベータ)	全身性サイトカイン調節
	Ｃ１Ｄ１(投与後)			
	Ｃ１Ｄ１５(投与後)			
	Ｃ２Ｄ１(投与後)			
	Ｃ２Ｄ１５(投与後)			
血液(血漿)	スクリーニング(投与前)	１０ml／時点	循環腫瘍ＤＮＡ(ｃｆＤＮＡ)におけるＤＮＡ配列決定	サロゲートとしてｃｆＤＮＡ評価
	処置の終了(何時でも)			
血液(ＰＢＭＣ)	スクリーニング	８mL／時点	活性化免疫細胞(例えばＣＤ３、ＣＤ８)の表現型特徴付け	全身性免疫調節
	Ｃ１Ｄ１投与後			
	Ｃ１Ｄ１５投与後			
	Ｃ２Ｄ１投与後			
	Ｃ２Ｄ１５投与後			

＊新たに得た腫瘍サンプルが治験エントリー時に安全に採取できないならば、最近得ているならば、保存記録サンプルと置き換えてよい。
＊＊疾患進行生検は、初期処置中ではなくても、進行時点で採取すべきである。

【１２４６】

ある実施態様において、評価可能な対の腫瘍サンプルを、腫瘍微小環境に対する薬力学的効果の評価のために得る。ある実施態様において、腫瘍サンプルは、スクリーニング時

および約２サイクルの治療後得る。他の実施態様において、腫瘍サンプルを、処置中に生じる疾患進行時に得る。

【１２４７】

ある実施態様において、腫瘍浸潤リンパ球(ＴＩＬ)計数のためのヘマトキシリン・エオシン(Ｈ＆Ｅ)染色スライドの初期評価を、腫瘍微小環境のさらなるＩＨＣ解析、例えば、ＴＩＬのＩＨＣ(例えば、ＣＤ８、ＣＤ３、ＣＤ４またはＦＯＸＰ３)、骨髄細胞集団(例えば、ＣＤ１６３またはＣＤ６８)、表面マーカー、例えば、ＬＡＧ－３、ＴＩＭ－３またはＰＤ－Ｌ１による特徴付けの１以上のガイドとして使用する。核酸ベースの(ＤＮＡまたはＲＮＡ配列決定または定量化)または他の方法などの免疫性応答のバイオマーカーを評価する他の方法を、この急速に発展している科学分野において用い得る。

【１２４８】

腫瘍生検におけるリンパ球およびマクロファージを含む免疫細胞による腫瘍浸潤の程度、制御性Ｔ細胞変化および／または遺伝子発現変化は、ある組み合わせの何らかの利益の決定に貢献し得る。

【１２４９】

ある実施態様において、血液サンプルを、血漿におけるサイトカイン循環レベルおよび循環免疫細胞における活性化のマーカーを特徴付けるために、表８に特定したとおり採取する。理論に拘束されることを意図しないが、ある実施態様において、循環ＣＤ８$^{+}$、ＨＬＡ－ＤＲ＋Ｋｉ６７＋、Ｔ細胞、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－１８またはＣＸＣＬ１１(ＩＦＮ－γ誘発ＣＣＫ)発現細胞の１以上の数の増加は、既存の刺激された免疫応答の拡張を示し、一方ＩＬ－６の減少は、骨髄由来サプレッサー細胞(ＭＤＳＣ)減少の指標であると考えられる(Herbst et al. (2016) Lancet 387(10027):1540-50; Tumeh et al. (2014) Nature p. 568-71; Powles et al. (2014) Nature p. 558-62)。ある実施態様において、血液サンプルをスクリーニング時および／または処置終了時に得て、例えば、臨床結果との何らかの相関を評価するために、循環遊離ＤＮＡ(ｃｆＤＮＡ)を分析する。あらゆる付加的マーカーまたは当分野で知られる方法も利用できる。ある実施態様において、組み合わせ化合物特異的マーカーを、先に確立された用量より低いまたは低い可能性のある治療において使用される低用量での薬力学的活性決定のために実施する。

【１２５０】

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。

【１２５１】

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。

【１２５２】

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。

【１２５３】

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。

【１２５４】

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。

【１２５５】

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。

【１２５６】

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。

【１２５７】

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。

【１２５８】

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。

【１２５９】

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。

【１２６０】

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。

【１２６１】

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)。

【１２６２】

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。

【１２６３】

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。

【１２６４】

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。

【１２６５】

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。

【１２６６】

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。

【１２６７】

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ウイルスなどの、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などのＲＮＡウイルスからのＲＮＡ要素を利用する。

【１２６８】

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)または銅などの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。

【１２６９】
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などの、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。

【１２７０】
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。

【１２７１】
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などの、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。

【１２７２】
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。

【１２７３】
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。

【１２７４】

【表９】

表１.マウス、キメラおよびヒト化抗体分子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ｍＡｂｓ　ＢＡＰ０４９－ｃｈｉおよびＢＡＰ０４９－ｃｈｉ－Ｙおよびヒト化ｍＡｂｓ　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	QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCKASGYTFT TYWMHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNF DEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSED SAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTLVTVSA
配列番号７	DNA VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAACCTGGGTCTGAG CTGGTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTG TCCTGCAAGGCGTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGAGG CCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGAAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAAAACAGGACCTCACTG ACTGTAGACACATCCTCCACCACAGCCTAC ATGCACCTCGCCAGCCTGACATCTGAGGAC TCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAAGGG ACTCTGGTCACTGTCTCTGCA
配列番号８	VH	QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYTFT TYWMHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNF DEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSED SAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTLVTVSA
配列番号９	DNA VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTGAG CTGGTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTG TCCTGCAAGGCGTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGAGG CCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGAAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAAAACAGGACCTCACTG ACTGTAGACACATCCTCCACCACAGCCTAC ATGCACCTCGCCAGCCTGACATCTGAGGAC TCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAAGGG ACTCTGGTCACTGTCTCTGCA
BAP049 LC		

【表１０】

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16	VL	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQPPKLLIFWASTR ESGVPDRFTGSGSVTDFTLTISSVQAEDLA VYYCQNDYSYPCTFGGGTKLEIK
配列番号17	DNA VL	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGACTGTGACAGCAGGAGAGAAGGTCACT ATGAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCT AAACTGTTGATCTTCTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCTGATCGCTTCACAGGC AGTGGATCTGTAACAGATTTCACTCTCACC ATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGACCTGGCA GTTTATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTGCACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTG GAAATAAAA
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	QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCKASGYTFT TYWMHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNF DEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSED SAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
配列番号19	DNA VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGCCTGGGTCTGAG CTGGTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTG TCCTGCAAGGCGTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGAGG CCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGAAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAAAACAGGACCTCACTG ACTGTAGACACATCCTCCACCACAGCCTAC ATGCACCTCGCCAGCCTGACATCTGAGGAC TCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC

【１２７５】

【表１１】

配列番号 20	HC	QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCKASGYTFT TYWMHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNF DEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSED SAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号 21	DNA HC	CAGGTCCAGCTGCAGCAGCCTGGGTCTGAG CTGGTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTG TCCTGCAAGGCGTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGAGG CCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGAAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAAAACAGGACCTCACTG ACTGTAGACACATCCTCCACCACAGCCTAC ATGCACCTCGCCAGCCTGACATCTGAGGAC TCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACC AAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCC TGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC CCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGC AACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTC CCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG

【表１２】

		AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAC CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
配列番号 22	VH	QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYTFT TYWMHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNF DEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSED SAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
配列番号 23	DNA VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTGAG CTGGTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTG TCCTGCAAGGCGTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGAGG CCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGAAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAAAACAGGACCTCACTG ACTGTAGACACATCCTCCACCACAGCCTAC ATGCACCTCGCCAGCCTGACATCTGAGGAC TCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号 30	HC	QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYTFT TYWMHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNF DEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSED SAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号 31	DNA HC	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTGAG CTGGTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTG TCCTGCAAGGCGTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGAGG CCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGAAAT

【１２７６】

【表１３】

		ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAAAACAGGACCTCACTG ACTGTAGACACATCCTCCACCACAGCCTAC ATGCACCTCGCCAGCCTGACATCTGAGGAC TCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACC AAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCC TGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC CCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGC AACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTC CCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAC CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
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

【表１４】

配列番号24	VL	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQPPKLLIFWASTR ESGVPDRFTGSGSVTDFTLTISSVQAEDLA VYYCQNDYSYPCTFGQGTKVEIK
配列番号25	DNA VL	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGACTGTGACAGCAGGAGAGAAGGTCACT ATGAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCT AAACTGTTGATCTTCTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCTGATCGCTTCACAGGC AGTGGATCTGTAACAGATTTCACTCTCACC ATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGACCTGGCA GTTTATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTGCACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
配列番号26	LC	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQPPKLLIFWASTR ESGVPDRFTGSGSVTDFTLTISSVQAEDLA VYYCQNDYSYPCTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
配列番号27	DNA LC	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGACTGTGACAGCAGGAGAGAAGGTCACT ATGAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCT AAACTGTTGATCTTCTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCTGATCGCTTCACAGGC AGTGGATCTGTAACAGATTTCACTCTCACC ATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGACCTGGCA GTTTATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTGCACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAG TTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACA GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGC GAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-chi-Y HC		
配列番号1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH

【１２７７】

【表１５】

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	QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCKASGYTFT TYWMHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNF DEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSED SAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
配列番号19	DNA VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGCCTGGGTCTGAG CTGGTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTG TCCTGCAAGGCGTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGAGG CCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGAAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAAAACAGGACCTCACTG ACTGTAGACACATCCTCCACCACAGCCTAC ATGCACCTCGCCAGCCTGACATCTGAGGAC TCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号20	HC	QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCKASGYTFT TYWMHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNF DEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSED SAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号21	DNA HC	CAGGTCCAGCTGCAGCAGCCTGGGTCTGAG CTGGTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTG TCCTGCAAGGCGTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGAGG CCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGAAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAAAACAGGACCTCACTG ACTGTAGACACATCCTCCACCACAGCCTAC ATGCACCTCGCCAGCCTGACATCTGAGGAC TCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC

【表１６】

		ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACC AAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCC TGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC CCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGC AACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTC CCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAC CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
配列番号 22	VH	QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYTFT TYWMHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNF DEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSED SAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
配列番号 23	DNA VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTGAG CTGGTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTG TCCTGCAAGGCGTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGAGG CCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGAAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAAAACAGGACCTCACTG ACTGTAGACACATCCTCCACCACAGCCTAC ATGCACCTCGCCAGCCTGACATCTGAGGAC TCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGGACT

【１２７８】

【表１７】

		ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号 30	HC	QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYTFT TYWMHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNF DEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSED SAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号 31	DNA HC	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTGAG CTGGTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTG TCCTGCAAGGCGTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGAGG CCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGAAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAAAACAGGACCTCACTG ACTGTAGACACATCCTCCACCACAGCCTAC ATGCACCTCGCCAGCCTGACATCTGAGGAC TCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACC AAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCC TGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC CCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGC AACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTC CCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG

10 20 30 40

【表１８】

		CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAC CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
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
配列番号 34	VL	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQPPKLLIFWASTR ESGVPDRFTGSGSVTDFTLTISSVQAEDLA VYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
配列番号 35	DNA VL	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGACTGTGACAGCAGGAGAGAAGGTCACT ATGAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCT AAACTGTTGATCTTCTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCTGATCGCTTCACAGGC AGTGGATCTGTAACAGATTTCACTCTCACC ATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGACCTGGCA GTTTATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
配列番号 36	LC	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQPPKLLIFWASTR ESGVPDRFTGSGSVTDFTLTISSVQAEDLA VYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC

【１２７９】

【表１９】

配列番号37	DNA LC	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGACTGTGACAGCAGGAGAGAAGGTCACT ATGAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCT AAACTGTTGATCTTCTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCTGATCGCTTCACAGGC AGTGGATCTGTAACAGATTTCACTCTCACC ATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGACCTGGCA GTTTATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAG TTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACA GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGC GAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
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	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
配列番号39	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCC ACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF

【表２０】

		DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号 41	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCC ACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACC AAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCC TGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC CCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGC AACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTC CCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA

【１２８０】

【表２１】

		TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAC CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
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	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
配列番号 43	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACC CTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGC AGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCA ACTTATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
配列番号 44	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
配列番号 45	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACC CTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAGG

【表２２】

		GAATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGC AGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCA ACTTATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAG TTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACA GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGC GAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
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	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
配列番号39	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCC ACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF

【１２８１】

【表２３】

		PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号 41	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCC ACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACC AAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCC TGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC CCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGC AACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTC CCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAC CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGAC

【表２４】

		AAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
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	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGIPPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAA YYFCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
配列番号47	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC ATCACTTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGATCCCACCTCGATTCAGTGGC AGCGGGTATGGAACAGATTTTACCCTCACA ATTAATAACATAGAATCTGAGGATGCTGCA TATTACTTCTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
配列番号48	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGIPPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAA YYFCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
配列番号49	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC ATCACTTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGATCCCACCTCGATTCAGTGGC AGCGGGTATGGAACAGATTTTACCCTCACA ATTAATAACATAGAATCTGAGGATGCTGCA TATTACTTCTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCT

【１２８２】

【表２５】

		GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAG TTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACA GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGC GAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
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	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
配列番号51	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGATCAGGCAGTCC CCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号52	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF

【表２６】

		SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号 53	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGATCAGGCAGTCC CCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACC AAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCC TGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC CCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGC AACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTC CCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAC CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum03 LC		

【１２８３】

【表２７】

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	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGIPPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAA YYFCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
配列番号47	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC ATCACTTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGATCCCACCTCGATTCAGTGGC AGCGGGTATGGAACAGATTTTACCCTCACA ATTAATAACATAGAATCTGAGGATGCTGCA TATTACTTCTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
配列番号48	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGIPPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAA YYFCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
配列番号49	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC ATCACTTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGATCCCACCTCGATTCAGTGGC AGCGGGTATGGAACAGATTTTACCCTCACA ATTAATAACATAGAATCTGAGGATGCTGCA TATTACTTCTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAG TTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACA

【表２８】

		GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGC GAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
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	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
配列番号51	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGATCAGGCAGTCC CCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号52	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号53	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGATCAGGCAGTCC

【１２８４】

【表２９】

		CCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACC AAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCC TGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC CCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGC AACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTC CCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAC CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
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

【表３０】

配列番号 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
配列番号 54	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
配列番号 55	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACC CTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCT AAGCTCCTGATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGA AGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCA ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
配列番号 56	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
配列番号 57	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACC CTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCT AAGCTCCTGATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGA AGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCA ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAG TTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACA GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGC GAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum05 HC		

【１２８５】

【表３１】

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	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
配列番号39	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCC ACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号41	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCC ACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT

【表３２】

		ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACC AAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCC TGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC CCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGC AACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTC CCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAC CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum05 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	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK

【１２８６】

【表３３】

配列番号 55	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACC CTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCT AAGCTCCTGATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGA AGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCA ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
配列番号 56	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
配列番号 57	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACC CTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCT AAGCTCCTGATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGA AGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCA ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAG TTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACA GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGC GAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
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

【表３４】

配列番号５ (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号３ (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
配列番号39	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCC ACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号41	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCC ACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACC AAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCC TGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC

【１２８７】

【表３５】

		CCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGC AACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTC CCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAC CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
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	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
配列番号59	DNA VL	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCC CTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCC ATCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAGG

【表３６】

		GAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTTACC ATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCA ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
配列番号 60	LC	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
配列番号 61	DNA LC	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCC CTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCC ATCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTTACC ATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCA ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAG TTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACA GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGC GAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
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	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS

【１２８８】

【表３７】

配列番号 39	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCC ACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号 41	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCC ACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACC AAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCC TGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC CCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGC AACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG

【表３８】

		GTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTC CCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAC CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
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	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
配列番号63	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACC CTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCT AAGCTCCTGATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTTACC ATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCA ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA

【１２８９】

【表３９】

配列番号 64	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
配列番号 65	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACC CTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCT AAGCTCCTGATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTTACC ATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCA ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAG TTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACA GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGC GAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
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	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
配列番号 51	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGATCAGGCAGTCC CCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC

【表４０】

		GATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号 52	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号 53	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGATCAGGCAGTCC CCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACC AAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCC TGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC CCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGC AACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTC CCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC

【１２９０】

【表４１】

		CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAC CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
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	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
配列番号67	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTT CAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACC ATCACCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTTACC ATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCA ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
配列番号68	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS

【表４２】

		LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
配列番号 69	DNA LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTT CAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACC ATCACCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTTACC ATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCA ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAG TTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACA GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGC GAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
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	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
配列番号 39	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCC ACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC

【１２９１】

【表４３】

配列番号 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号 41	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCC ACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACC AAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCC TGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC CCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGC AACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTC CCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG

【表４４】

		AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAC CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
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	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
配列番号 67	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTT CAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACC ATCACCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTTACC ATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCA ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
配列番号 68	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
配列番号 69	DNA LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTT CAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACC ATCACCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC

【１２９２】

【表４５】

		TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTTACC ATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCA ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAG TTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACA GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGC GAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
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	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
配列番号51	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGATCAGGCAGTCC CCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号52	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY

【表４６】

		SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号 53	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGATCAGGCAGTCC CCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACC AAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCC TGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC CCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGC AACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTC CCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAC CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC

【１２９３】

【表４７】

		ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
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	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
配列番号71	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACC CTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTTACC ATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCA ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
配列番号72	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
配列番号73	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACC CTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTTACC ATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCA ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT

【表４８】

		CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAG TTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACA GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGC GAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
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	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
配列番号39	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCC ACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV

【１２９４】

【表４９】

		SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号 41	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCC ACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACC AAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCC TGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC CCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGC AACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTC CCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAC CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA

10 20 30 40

【表５０】

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	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
配列番号71	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACC CTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTTACC ATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCA ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
配列番号72	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
配列番号73	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACC CTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTTACC ATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCA ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAG TTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC

【１２９５】

【表５１】

		CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACA GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGC GAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
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	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
配列番号39	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCC ACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号41	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC

【表５２】

		ACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCC ACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACC AAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCC TGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC CCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGC AACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTC CCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAC CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
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

【１２９６】

【表５３】

配列番号14 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
配列番号74	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYLQKPGQSPQLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
配列番号75	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC ATCACTTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCA CAGCTCCTGATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTTACC ATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCA ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
配列番号76	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYLQKPGQSPQLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
配列番号77	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC ATCACTTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCA CAGCTCCTGATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTTACC ATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCA ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAG TTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACA GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGC GAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

【表５４】

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
配列番号38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
配列番号39	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCC ACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号41	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCC ACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGAC

【１２９７】

【表５５】

		ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACC AAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCC TGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC CCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGC AACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTC CCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAC CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
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	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK

【表５６】

配列番号 79	DNA VL	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCC CTGCCCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCC ATCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTAACC TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCT AAGCTCCTGATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTTACC ATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCA ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
配列番号 80	LC	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
配列番号 81	DNA LC	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCC CTGCCCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCC ATCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTAACC TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCT AAGCTCCTGATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTTACC ATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCA ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAG TTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACA GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGC GAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
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

【１２９８】

【表５７】

配列番号５ (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号３ (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号82	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT TYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
配列番号83	DNA VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAG GTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTC TCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGATCAGGCAGTCC CCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTACTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号84	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT TYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号85	DNA HC	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAG GTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTC TCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGATCAGGCAGTCC CCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTACTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACC AAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCC TGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC

【表５８】

		CCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGC AACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTC CCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAC CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
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	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
配列番号71	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACC CTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAGG

【１２９９】

【表５９】

		GAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTTACC ATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCA ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
配列番号 72	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
配列番号 73	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACC CTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTTACC ATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCA ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAG TTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACA GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGC GAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
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	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT TYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS

【表６０】

配列番号 83	DNA VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAG GTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTC TCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGATCAGGCAGTCC CCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTACTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号 84	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT TYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号 85	DNA HC	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAG GTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTC TCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGATCAGGCAGTCC CCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTACTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACC AAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCC TGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC CCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGC AACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG

【１３００】

【表６１】

		GTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTC CCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAC CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
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	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
配列番号 67	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTT CAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACC ATCACCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTTACC ATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCA ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA

【表６２】

配列番号 68	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
配列番号 69	DNA LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTT CAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACC ATCACCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTTACC ATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCA ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAG TTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACA GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGC GAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
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	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQAPGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
配列番号 87	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCC CCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC

【１３０１】

【表６３】

		GATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
配列番号８８	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQAPGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号８９	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCC CCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACC AAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCC TGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC CCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGC AACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTC CCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC

【表６４】

		CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAC CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
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	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
配列番号67	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTT CAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACC ATCACCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTTACC ATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCA ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
配列番号68	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS

【１３０２】

【表６５】

		LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
配列番号 69	DNA LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTT CAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACC ATCACCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTTACC ATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCA ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAG TTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACA GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGC GAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
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	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
配列番号 90	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAA GTGAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATC TCCTGCAAGGGCTCTGGCTACACCTTCACC ACCTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCT ACCGGCCAGGGCCTGGAATGGATGGGCAAC ATCTATCCTGGCACCGGCGGCTCCAACTTC GACGAGAAGTTCAAGAACAGAGTGACCATC ACCGCCGACAAGTCCACCTCCACCGCCTAC ATGGAACTGTCCTCCCTGAGATCCGAGGAC ACCGCCGTGTACTACTGCACCCGGTGGACA ACCGGCACAGGCGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACAGTGACCGTGTCCTCT

【表６６】

配列番号 91	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
配列番号 92	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAA GTGAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATC TCCTGCAAGGGCTCTGGCTACACCTTCACC ACCTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCT ACCGGCCAGGGCCTGGAATGGATGGGCAAC ATCTATCCTGGCACCGGCGGCTCCAACTTC GACGAGAAGTTCAAGAACAGAGTGACCATC ACCGCCGACAAGTCCACCTCCACCGCCTAC ATGGAACTGTCCTCCCTGAGATCCGAGGAC ACCGCCGTGTACTACTGCACCCGGTGGACA ACCGGCACAGGCGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACAGTGACCGTGTCCTCTGCTTCTACC AAGGGGCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCC TGCTCCAGAAGCACCAGCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTC CCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGC GGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTAC AGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGC AGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGT AACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGGGTGGAGAGCAAGTACGGC CCACCCTGCCCCCCCTGCCCAGCCCCCGAG TTCCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTC CCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATC AGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTG GTGGACGTGTCCCAGGAGGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAG GAGCAGTTTAACAGCACCTACCGGGTGGTG TCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAGGTC TCCAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAA

【１３０３】

【表６７】

		AAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCT AGAGAGCCCCAGGTCTACACCCTGCCACCC AGCCAAGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTG TCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTAC CCAAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACC ACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGC TTCTTCCTGTACAGCAGGCTGACCGTGGAC AAGTCCAGATGGCAGGAGGGCAACGTCTTT AGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC AACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTG TCCCTGGGC
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
配列番号 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
配列番号 42	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
配列番号 93	DNA VL	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACC CTGTCACTGTCTCCAGGCGAGAGAGCTACC CTGTCCTGCAAGTCCTCCCAGTCCCTGCTG GACTCCGGCAACCAGAAGAACTTCCTGACC TGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCC AGACTGCTGATCTACTGGGCCTCCACCCGG GAATCTGGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGC TCCGGCTCTGGCACCGAGTTTACCCTGACC ATCTCCAGCCTGCAGCCCGACGACTTCGCC ACCTACTACTGCCAGAACGACTACTCCTAC CCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTG GAAATCAAG
配列番号 44	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
配列番号 94	DNA LC	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACC CTGTCACTGTCTCCAGGCGAGAGAGCTACC CTGTCCTGCAAGTCCTCCCAGTCCCTGCTG GACTCCGGCAACCAGAAGAACTTCCTGACC

【表６８】

		TGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCC AGACTGCTGATCTACTGGGCCTCCACCCGG GAATCTGGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGC TCCGGCTCTGGCACCGAGTTTACCCTGACC ATCTCCAGCCTGCAGCCCGACGACTTCGCC ACCTACTACTGCCAGAACGACTACTCCTAC CCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTG GAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGC GTGTTCATCTTCCCCCCAAGCGACGAGCAG CTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGT CTGCTGAACAACTTCTACCCCAGGGAGGCC AAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTG CAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACC GAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGC CTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCC GACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGT GAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCC GTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
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	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
配列番号95	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAA GTGAAGAAGCCCGGCGAGTCACTGAGAATT AGCTGTAAAGGTTCAGGCTACACCTTCACT ACCTACTGGATGCACTGGGTCCGCCAGGCT ACCGGTCAAGGCCTCGAGTGGATGGGTAAT ATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAACTTC GACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGACTATC ACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGCCTAT ATGGAACTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGAC ACCGCCGTCTACTACTGCACTAGGTGGACT ACCGGCACAGGCGCCTACTGGGGTCAAGGC ACTACCGTGACCGTGTCTAGC
配列番号91	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY

【１３０４】

【表６９】

		SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
配列番号 96	DNA HC	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAA GTGAAGAAGCCCGGCGAGTCACTGAGAATT AGCTGTAAAGGTTCAGGCTACACCTTCACT ACCTACTGGATGCACTGGGTCCGCCAGGCT ACCGGTCAAGGCCTCGAGTGGATGGGTAAT ATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAACTTC GACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGACTATC ACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGCCTAT ATGGAACTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGAC ACCGCCGTCTACTACTGCACTAGGTGGACT ACCGGCACAGGCGCCTACTGGGGTCAAGGC ACTACCGTGACCGTGTCTAGCGCTAGCACT AAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCT TGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCCACCGCT GCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTC CCGGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGC GGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTC CCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTAC TCGCTGTCGTCGGTGGTCACGGTGCCTTCA TCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGC AACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAG GTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGC CCACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAG TTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTC CCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATT TCCCGCACCCCTGAAGTGACATGCGTGGTC GTGGACGTGTCACAGGAAGATCCGGAGGTG CAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAG GTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAG GAGCAGTTCAACTCCACTTACCGCGTCGTG TCCGTGCTGACGGTGCTGCATCAGGACTGG CTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTG TCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAA AAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCC CGGGAACCCCAAGTGTATACCCTGCCACCG AGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTC TCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTAC CCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCC AACGGCCAGCCGGAAAACAACTACAAGACC

【表７０】

		ACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGATCC TTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGAT AAGAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTC AGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCAC AACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTC TCCCTGGGA
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	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
配列番号97	DNA VL	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACC CTGAGCCTGAGCCCTGGCGAGCGGGCTACA CTGAGCTGTAAATCTAGTCAGTCACTGCTG GATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCCTGACC TGGTATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCT AAGCTGCTGATCTACTGGGCCTCTACTAGA GAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGT AGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTTCACT ATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGGATATCGCT ACCTACTACTGTCAGAACGACTATAGCTAC CCCTACACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTC GAGATTAAG
配列番号56	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
配列番号98	DNA LC	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACC CTGAGCCTGAGCCCTGGCGAGCGGGCTACA CTGAGCTGTAAATCTAGTCAGTCACTGCTG GATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCCTGACC TGGTATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCT AAGCTGCTGATCTACTGGGCCTCTACTAGA GAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGT AGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTTCACT ATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGGATATCGCT ACCTACTACTGTCAGAACGACTATAGCTAC

【１３０５】

【表７１】

		CCCTACACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTC GAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGC GTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAG CTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGC CTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCC AAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTG CAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACC GAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGC CTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCC GACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGC GAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCC GTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
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	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
配列番号90	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAA GTGAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATC TCCTGCAAGGGCTCTGGCTACACCTTCACC ACCTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCT ACCGGCCAGGGCCTGGAATGGATGGGCAAC ATCTATCCTGGCACCGGCGGCTCCAACTTC GACGAGAAGTTCAAGAACAGAGTGACCATC ACCGCCGACAAGTCCACCTCCACCGCCTAC ATGGAACTGTCCTCCCTGAGATCCGAGGAC ACCGCCGTGTACTACTGCACCCGGTGGACA ACCGGCACAGGCGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACAGTGACCGTGTCCTCT
配列番号91	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV

【表７２】

		SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
配列番号 92	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAA GTGAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATC TCCTGCAAGGGCTCTGGCTACACCTTCACC ACCTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCT ACCGGCCAGGGCCTGGAATGGATGGGCAAC ATCTATCCTGGCACCGGCGGCTCCAACTTC GACGAGAAGTTCAAGAACAGAGTGACCATC ACCGCCGACAAGTCCACCTCCACCGCCTAC ATGGAACTGTCCTCCCTGAGATCCGAGGAC ACCGCCGTGTACTACTGCACCCGGTGGACA ACCGGCACAGGCGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACAGTGACCGTGTCCTCTGCTTCTACC AAGGGGCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCC TGCTCCAGAAGCACCAGCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTC CCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGC GGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTAC AGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGC AGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGT AACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGGGTGGAGAGCAAGTACGGC CCACCCTGCCCCCCCTGCCCAGCCCCCGAG TTCCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTC CCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATC AGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTG GTGGACGTGTCCCAGGAGGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAG GAGCAGTTTAACAGCACCTACCGGGTGGTG TCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAGGTC TCCAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAA AAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCT AGAGAGCCCCAGGTCTACACCCTGCCACCC AGCCAAGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTG TCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTAC CCAAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACC ACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGC TTCTTCCTGTACAGCAGGCTGACCGTGGAC AAGTCCAGATGGCAGGAGGGCAACGTCTTT AGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC AACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTG TCCCTGGGC

【１３０６】

【表７３】

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	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
配列番号99	DNA VL	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCCGACTTC CAGTCCGTGACCCCCAAAGAAAAAGTGACC ATCACATGCAAGTCCTCCCAGTCCCTGCTG GACTCCGGCAACCAGAAGAACTTCCTGACC TGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCC AGACTGCTGATCTACTGGGCCTCCACCCGG GAATCTGGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGC TCCGGCTCTGGCACCGACTTTACCTTCACC ATCTCCAGCCTGGAAGCCGAGGACGCCGCC ACCTACTACTGCCAGAACGACTACTCCTAC CCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTG GAAATCAAG
配列番号68	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
配列番号100	DNA LC	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCCGACTTC CAGTCCGTGACCCCCAAAGAAAAAGTGACC ATCACATGCAAGTCCTCCCAGTCCCTGCTG GACTCCGGCAACCAGAAGAACTTCCTGACC TGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCC AGACTGCTGATCTACTGGGCCTCCACCCGG GAATCTGGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGC TCCGGCTCTGGCACCGACTTTACCTTCACC ATCTCCAGCCTGGAAGCCGAGGACGCCGCC ACCTACTACTGCCAGAACGACTACTCCTAC CCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTG GAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGC GTGTTCATCTTCCCCCCAAGCGACGAGCAG CTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGT CTGCTGAACAACTTCTACCCCAGGGAGGCC AAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTG

【表７４】

		CAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACC GAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGC CTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCC GACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGT GAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCC GTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
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	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
配列番号101	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAA GTGAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATC TCCTGCAAGGGCTCTGGCTACACCTTCACC ACCTACTGGATGCACTGGATCCGGCAGTCC CCCTCTAGGGGCCTGGAATGGCTGGGCAAC ATCTACCCTGGCACCGGCGGCTCCAACTTC GACGAGAAGTTCAAGAACAGGTTCACCATC TCCCGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTAC CTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGAC ACCGCCGTGTACTACTGTACCAGATGGACC ACCGGAACCGGCGCCTATTGGGGCCAGGGC ACAACAGTGACCGTGTCCTCC
配列番号102	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
配列番号103	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAA GTGAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATC TCCTGCAAGGGCTCTGGCTACACCTTCACC

【１３０７】

【表７５】

		ACCTACTGGATGCACTGGATCCGGCAGTCC CCCTCTAGGGGCCTGGAATGGCTGGGCAAC ATCTACCCTGGCACCGGCGGCTCCAACTTC GACGAGAAGTTCAAGAACAGGTTCACCATC TCCCGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTAC CTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGAC ACCGCCGTGTACTACTGTACCAGATGGACC ACCGGAACCGGCGCCTATTGGGGCCAGGGC ACAACAGTGACCGTGTCCTCCGCTTCTACC AAGGGGCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCC TGCTCCAGAAGCACCAGCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTC CCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGC GGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTAC AGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGC AGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGT AACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGGGTGGAGAGCAAGTACGGC CCACCCTGCCCCCCCTGCCCAGCCCCCGAG TTCCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTC CCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATC AGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTG GTGGACGTGTCCCAGGAGGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAG GAGCAGTTTAACAGCACCTACCGGGTGGTG TCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAGGTC TCCAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAA AAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCT AGAGAGCCCCAGGTCTACACCCTGCCACCC AGCCAAGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTG TCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTAC CCAAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACC ACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGC TTCTTCCTGTACAGCAGGCTGACCGTGGAC AAGTCCAGATGGCAGGAGGGCAACGTCTTT AGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC AACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTG TCCCTGGGC
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

【表７６】

配列番号14 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
配列番号70	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
配列番号104	DNA VL	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACC CTGTCACTGTCTCCAGGCGAGAGAGCTACC CTGTCCTGCAAGTCCTCCCAGTCCCTGCTG GACTCCGGCAACCAGAAGAACTTCCTGACC TGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCC AGACTGCTGATCTACTGGGCCTCCACCCGG GAATCTGGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGC TCCGGCTCTGGCACCGACTTTACCTTCACC ATCTCCAGCCTGGAAGCCGAGGACGCCGCC ACCTACTACTGCCAGAACGACTACTCCTAC CCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTG GAAATCAAG
配列番号72	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
配列番号105	DNA LC	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACC CTGTCACTGTCTCCAGGCGAGAGAGCTACC CTGTCCTGCAAGTCCTCCCAGTCCCTGCTG GACTCCGGCAACCAGAAGAACTTCCTGACC TGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCC AGACTGCTGATCTACTGGGCCTCCACCCGG GAATCTGGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGC TCCGGCTCTGGCACCGACTTTACCTTCACC ATCTCCAGCCTGGAAGCCGAGGACGCCGCC ACCTACTACTGCCAGAACGACTACTCCTAC CCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTG GAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGC GTGTTCATCTTCCCCCCAAGCGACGAGCAG CTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGT CTGCTGAACAACTTCTACCCCAGGGAGGCC AAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTG CAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACC GAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGC CTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCC GACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGT GAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCC GTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC

【１３０８】

【表７７】

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	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
配列番号95	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAA GTGAAGAAGCCCGGCGAGTCACTGAGAATT AGCTGTAAAGGTTCAGGCTACACCTTCACT ACCTACTGGATGCACTGGGTCCGCCAGGCT ACCGGTCAAGGCCTCGAGTGGATGGGTAAT ATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAACTTC GACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGACTATC ACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGCCTAT ATGGAACTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGAC ACCGCCGTCTACTACTGCACTAGGTGGACT ACCGGCACAGGCGCCTACTGGGGTCAAGGC ACTACCGTGACCGTGTCTAGC
配列番号91	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
配列番号96	DNA HC	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAA GTGAAGAAGCCCGGCGAGTCACTGAGAATT AGCTGTAAAGGTTCAGGCTACACCTTCACT ACCTACTGGATGCACTGGGTCCGCCAGGCT ACCGGTCAAGGCCTCGAGTGGATGGGTAAT ATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAACTTC GACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGACTATC ACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGCCTAT ATGGAACTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGAC

【表７８】

		ACCGCCGTCTACTACTGCACTAGGTGGACT ACCGGCACAGGCGCCTACTGGGGTCAAGGC ACTACCGTGACCGTGTCTAGCGCTAGCACT AAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCT TGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCCACCGCT GCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTC CCGGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGC GGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTC CCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTAC TCGCTGTCGTCGGTGGTCACGGTGCCTTCA TCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGC AACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAG GTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGC CCACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAG TTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTC CCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATT TCCCGCACCCCTGAAGTGACATGCGTGGTC GTGGACGTGTCACAGGAAGATCCGGAGGTG CAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAG GTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAG GAGCAGTTCAACTCCACTTACCGCGTCGTG TCCGTGCTGACGGTGCTGCATCAGGACTGG CTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTG TCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAA AAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCC CGGGAACCCCAAGTGTATACCCTGCCACCG AGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTC TCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTAC CCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCC AACGGCCAGCCGGAAAACAACTACAAGACC ACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGATCC TTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGAT AAGAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTC AGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCAC AACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTC TCCCTGGGA
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	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK

【１３０９】

【表７９】

配列番号106	DNA VL	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACC CTGAGCCTGAGCCCTGGCGAGCGGGCTACA CTGAGCTGTAAATCTAGTCAGTCACTGCTG GATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCCTGACC TGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAAGCCCCT AGACTGCTGATCTACTGGGCCTCTACTAGA GAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGT AGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTTCACT ATCTCTAGCCTGGAAGCCGAGGACGCCGCT ACCTACTACTGTCAGAACGACTATAGCTAC CCCTACACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTC GAGATTAAG
配列番号72	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
配列番号107	DNA LC	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACC CTGAGCCTGAGCCCTGGCGAGCGGGCTACA CTGAGCTGTAAATCTAGTCAGTCACTGCTG GATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCCTGACC TGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAAGCCCCT AGACTGCTGATCTACTGGGCCTCTACTAGA GAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGT AGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTTCACT ATCTCTAGCCTGGAAGCCGAGGACGCCGCT ACCTACTACTGTCAGAACGACTATAGCTAC CCCTACACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTC GAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGC GTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAG CTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGC CTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCC AAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTG CAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACC GAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGC CTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCC GACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGC GAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCC GTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAP049 HC		
配列番号108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
配列番号109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAAC TTCGATGAGAAGTTCAAGAAC

【表８０】

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	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACC
配列番号114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号115 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTGCACG
配列番号116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAA AAGAACTTC
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	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAAC TTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
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	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACC
配列番号114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号115 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTGCACG
配列番号116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAA AAGAACTTC
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	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAAC TTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
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 Y LC		
配列番号113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACC
配列番号114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT

【１３１０】

【表８１】

配列番号119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAA AAGAACTTC
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	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAAC TTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
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	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACC
配列番号114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAA AAGAACTTC
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	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAAC TTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
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	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACC
配列番号114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAA AAGAACTTC
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	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAAC TTCGATGAGAAGTTCAAGAAC

【表８２】

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-hum03 LC		
配列番号113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACC
配列番号114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAA AAGAACTTC
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	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAAC TTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
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	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACC
配列番号114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAA AAGAACTTC
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	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAAC TTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
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	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACC
配列番号114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT

【１３１１】

【表８３】

配列番号119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAA AAGAACTTC
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	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAAC TTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
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-hum06 LC		
配列番号113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACC
配列番号114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAA AAGAACTTC
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	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAAC TTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
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	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACC
配列番号114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAA AAGAACTTC
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	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAAC TTCGATGAGAAGTTCAAGAAC

【表８４】

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	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACC
配列番号114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAA AAGAACTTC
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	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAAC TTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
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	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACC
配列番号114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAA AAGAACTTC
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	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAAC TTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
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	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACC
配列番号114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT

【１３１２】

【表８５】

配列番号119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAA AAGAACTTC
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	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAAC TTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
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	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACC
配列番号114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAA AAGAACTTC
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
配列番号109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAAC TTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
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	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACC
配列番号114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAA AAGAACTTC
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	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAAC TTCGATGAGAAGTTCAAGAAC

【表８６】

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	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTAACC
配列番号114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAA AAGAACTTC
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	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAAC TTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
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	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACC
配列番号114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAA AAGAACTTC
配列番号117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
配列番号120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum15 HC		
配列番号108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
配列番号109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAAC TTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
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	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACC
配列番号114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT

【１３１３】

【表８７】

配列番号119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAA AAGAACTTC
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	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAAC TTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
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	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACC
配列番号114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
配列番号119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
配列番号116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAA AAGAACTTC
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	AACATCTATCCTGGCACCGGCGGCTCCAAC TTCGACGAGAAGTTCAAGAAC
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	AAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGC AACCAGAAGAACTTCCTGACC
配列番号128 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCCACCCGGGAATCT
配列番号129 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTACTCCTACCCCTACACC
配列番号130 (Chothia)	LCDR1	TCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAACCAG AAGAACTTC
配列番号131 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCC
配列番号132 (Chothia)	LCDR3	GACTACTCCTACCCCTAC
BAP049-Clone-B HC		
配列番号133 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
配列番号134 (Kabat)	HCDR2	AATATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAAC TTCGACGAGAAGTTTAAGAAT

【表８８】

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	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGT AATCAGAAGAACTTCCTGACC
配列番号139 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
配列番号140 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTATAGCTACCCCTACACC
配列番号141 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAG AAGAACTTC
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	AACATCTATCCTGGCACCGGCGGCTCCAAC TTCGACGAGAAGTTCAAGAAC
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	AAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGC AACCAGAAGAACTTCCTGACC
配列番号128 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCCACCCGGGAATCT
配列番号129 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTACTCCTACCCCTACACC
配列番号130 (Chothia)	LCDR1	TCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAACCAG AAGAACTTC
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	AACATCTACCCTGGCACCGGCGGCTCCAAC TTCGACGAGAAGTTCAAGAAC
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	AAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGC AACCAGAAGAACTTCCTGACC
配列番号128 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCCACCCGGGAATCT

【１３１４】

【表８９】

配列番号129 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTACTCCTACCCCTACACC
配列番号130 (Chothia)	LCDR1	TCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAACCAG AAGAACTTC
配列番号131 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCC
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	AATATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAAC TTCGACGAGAAGTTTAAGAAT
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	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGT AATCAGAAGAACTTCCTGACC
配列番号139 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
配列番号140 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTATAGCTACCCCTACACC
配列番号141 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAG AAGAACTTC
配列番号142 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCT
配列番号143 (Chothia)	LCDR3	GACTATAGCTACCCCTAC

【１３１５】

【表９０】

表2.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

	アミノ酸配列	ヌクレオチド配列
VHFW1 (ﾀｲﾌﾟ 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 (ﾀｲﾌﾟ b)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS (配列番号 151)	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT (配列番号 152)
VHFW2 (ﾀｲﾌﾟ 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 (ﾀｲﾌﾟ b)	WIRQSPSRGLEWLG (配列番号 157)	TGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGT (配列番号 158) TGGATCCGGCAGTCCCCCTCTAGGGGCCTGGAATGGCTGGGC (配列番号 159)
VHFW2 (ﾀｲﾌﾟ c)	WVRQAPGQGLEWMG (配列番号 160)	TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGT (配列番号 161)
VHFW3 (ﾀｲﾌﾟ a)	RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTR (配列番号 162)	AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGA (配列番号 163) AGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCCACCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTGAGATCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCACCCGG (配列番号 164) AGAGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAACTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCACTAGG (配列番号

【表９１】

		165)
VHFW3 (ﾀｲﾌﾟ b)	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCTR (配列番号 166)	AGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACAC GCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGA (配列番号 167) AGGTTCACCATCTCCCGGGACAACTCCAAGAACAC CCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGG ACACCGCCGTGTACTACTGTACCAGA (配列番号 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 (ﾀｲﾌﾟ a)	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC (配列番号 174)	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTC TGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGC (配列番号 175) GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCCGACTTCCAGTC CGTGACCCCCAAAGAAAAAGTGACCATCACATGC (配列番号 176)
VLFW1 (ﾀｲﾌﾟ b)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC (配列番号 177)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTC TTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGC (配列番号 178) GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACCCTGTC ACTGTCTCCAGGCGAGAGAGCTACCCTGTCCTGC (配列番号 179) GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAG CCTGAGCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGT (配列番号 180)
VLFW1 (ﾀｲﾌﾟ c)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISC (配列番号 181)	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCC CGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGC (配列番号 182)
VLFW1 (ﾀｲﾌﾟ d)	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISC (配列番号 183)	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCC CGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGC (配列番号 184)
VLFW1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC

【１３１６】

【表９２】

(ﾀｲﾌﾟe)	(配列番号185)	TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGC (配列番号186)
VLFW2 (ﾀｲﾌﾟa)	WYQQKPGQAPRLLIY (配列番号187)	TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCT CCTCATCTAT (配列番号188) TGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGACT GCTGATCTAC (配列番号189) TGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAAGCCCCTAGACT GCTGATCTAC (配列番号190)
VLFW2 (ﾀｲﾌﾟb)	WYQQKPGKAPKLLIY (配列番号191)	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCT CCTGATCTAT (配列番号192) TGGTATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCT GCTGATCTAC (配列番号193)
VLFW2 (ﾀｲﾌﾟc)	WYLQKPGQSPQLLIY (配列番号194)	TGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCT CCTGATCTAT (配列番号195)
VLFW3 (ﾀｲﾌﾟa)	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAE DAATYYC (配列番号196)	GGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAG CTGAAGATGCTGCAACATATTACTGT (配列番号197) GGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGCTCCGGCTCTGG CACCGACTTTACCTTCACCATCTCCAGCCTGGAAG CCGAGGACGCCGCCACCTACTACTGC (配列番号198) GGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGG CACCGACTTCACCTTCACTATCTCTAGCCTGGAAG CCGAGGACGCCGCTACCTACTACTGT (配列番号199)
VLFW3 (ﾀｲﾌﾟb)	GIPPRFSGSGYGTDFTLTINNIESE DAAYYFC (配列番号200)	GGGATCCCACCTCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGG AACAGATTTTACCCTCACAATTAATAACATAGAAT CTGAGGATGCTGCATATTACTTCTGT (配列番号201)
VLFW3 (ﾀｲﾌﾟc)	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPD DFATYYC (配列番号202)	GGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGG GACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGC CTGATGATTTTGCAACTTATTACTGT (配列番号203) GGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGCTCCGGCTCTGG CACCGAGTTTACCCTGACCATCTCCAGCCTGCAGC CCGACGACTTCGCCACCTACTACTGC (配列番号204)
VLFW3 (ﾀｲﾌﾟd)	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPE DIATYYC (配列番号205)	GGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGG GACAGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGC

【表９３】

		CTGAAGATATTGCAACATATTACTGT (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)

【１３１７】

【表９４】

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	**ﾋﾄｶｯﾊﾟ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)を欠く 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９５】

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)

【１３１８】

【表９６】

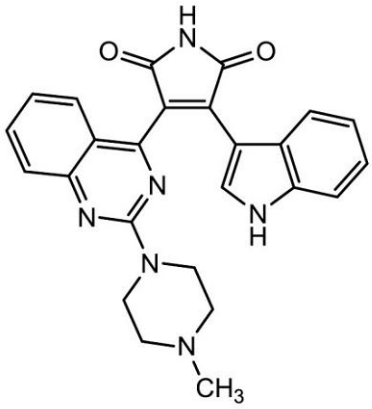
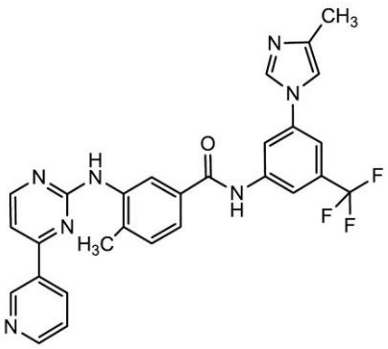
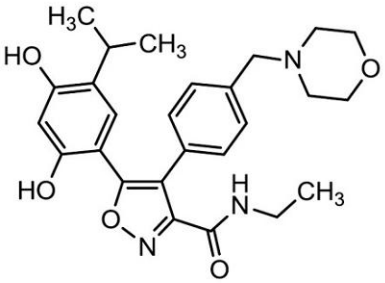
表4.ヒト化ｍＡｂ　ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ａ～ＢＡＰ０４９－Ｃｌｏｎｅ－Ｅの重鎖および軽鎖リーダー配列のアミノ酸配列

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)

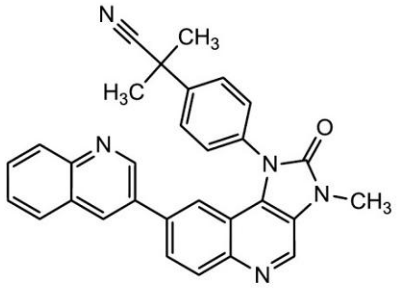
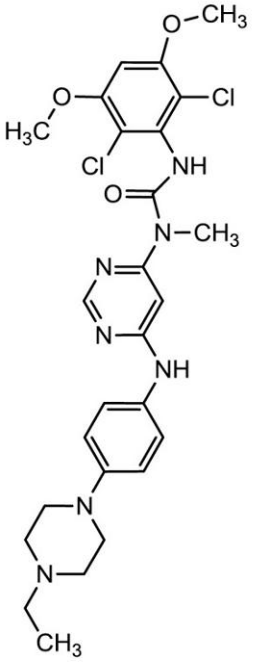
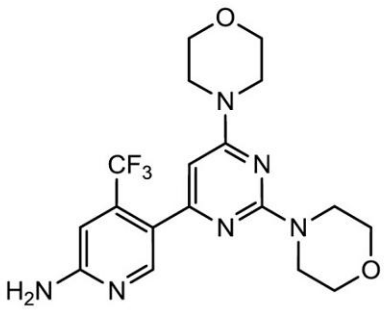
【１３１９】

【表９７】

表７．例えば、単剤またはここに記載する他の免疫調節剤と組み合わせて抗ＰＤ－１抗体分子と組み合わせて投与し得る治療剤。この表に記載する各刊行物は、その中の全構造式を含み、全体を引用により本明細書に包含させる。

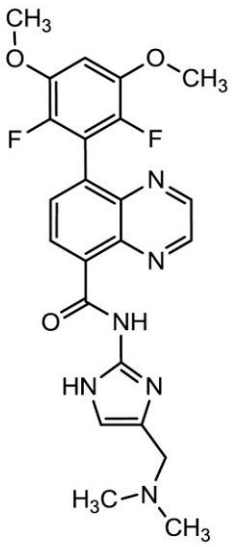
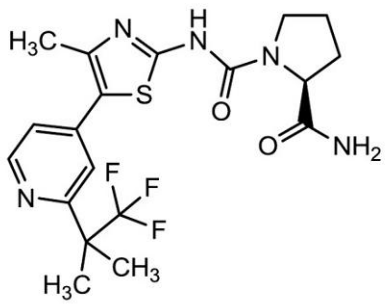
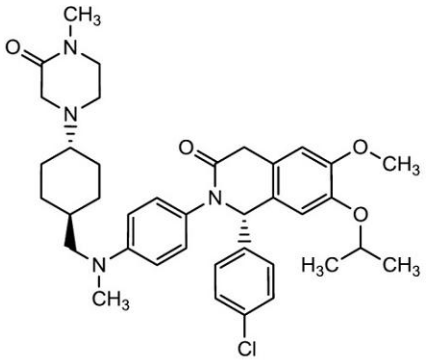
化合物命名	一般名商品名	化合物構造	特許/特許出願公報
A1	ｿﾄﾗｽﾀｳﾘﾝ		EP 1682103 US 2007/142401 WO 2005/039549
A2	ﾆﾛﾁﾆﾌﾞ HCl 一水和物 ﾀｼｸﾞﾅ(登録商標)	 HCl • H_2O	WO 2004/005281 US 7,169,791
A3			WO 2010/060937 WO 2004/072051 EP 1611112 US 8,450,310

【表９８】

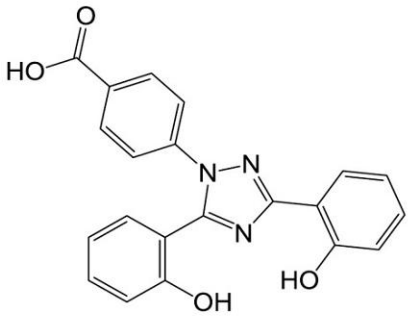
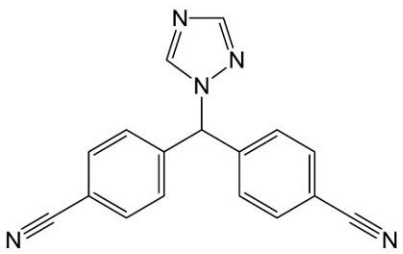
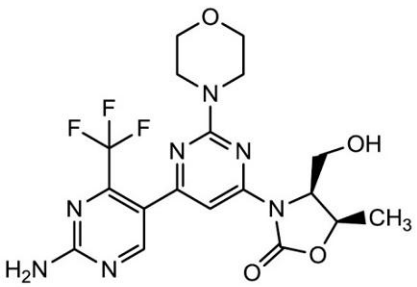
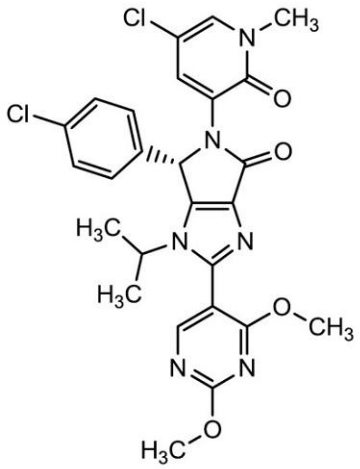
A4	ﾀﾞｸﾄﾘｼﾌﾞ		WO 2006/122806
A5			US 8,552,002
A6	ﾌﾞﾊﾟﾙﾘｼﾌﾞ		WO 2007/084786

【１３２０】

【表９９】

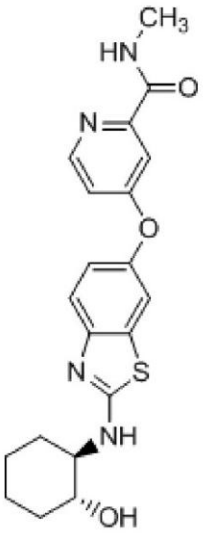
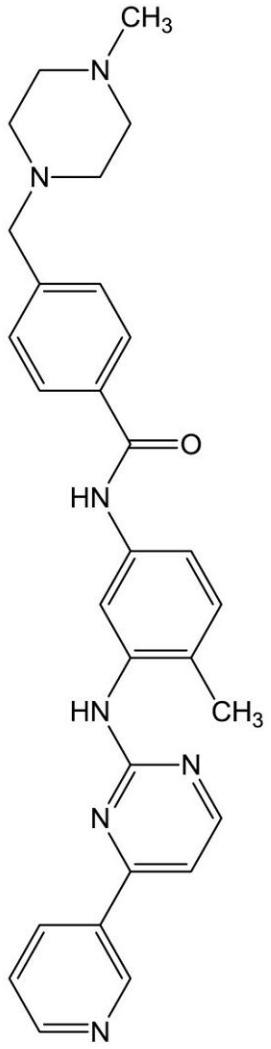
A7			WO 2009/141386 US 2010/0105667
A8			WO 2010/029082
A9		CYP17 阻害剤	WO 2010/149755 US 8,263,635 B2 EP 2445903 B1
A10			WO 2011/076786

【表１００】

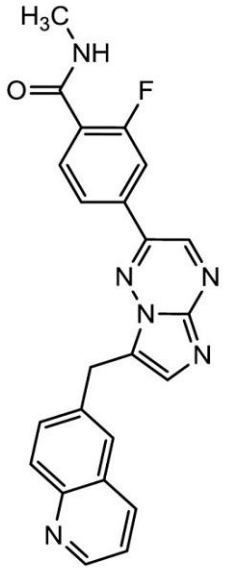
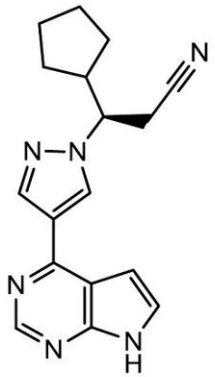
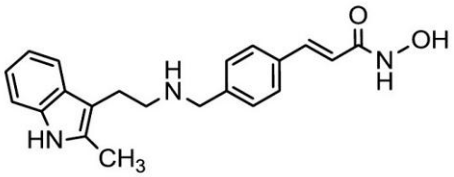
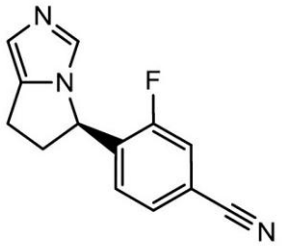
A11	ﾃﾞﾌｪﾗｼﾛｸｽ ｴｸｼﾞｪｲﾄﾞ (登録商標)		WO 1997/049395
A12	ﾚﾄﾛｿﾞｰﾙ ﾌｪﾏｰﾗ(登録商標)		US 4,978,672
A13			WO 2013/124826 US 2013/0225574
A14			WO 2013/111105

【１３２１】

【表１０１】

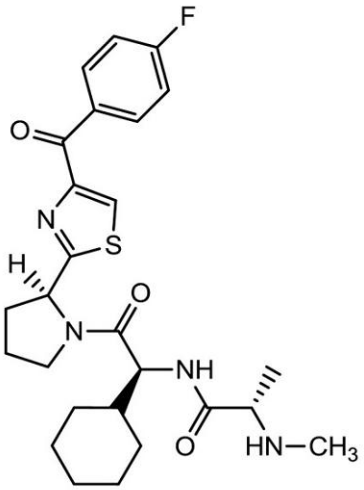
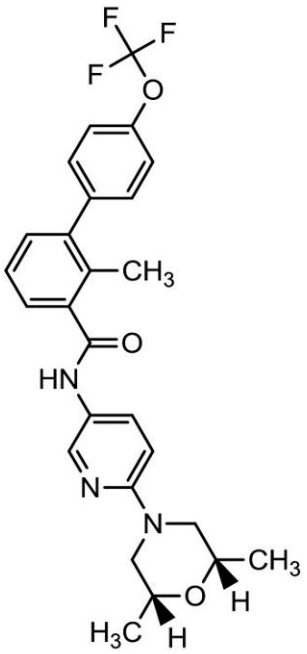
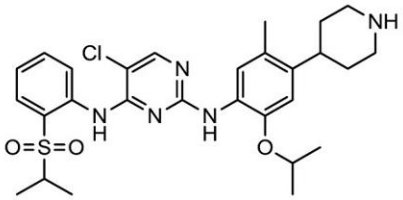
A15			WO 2005/073224
A16	ｲﾏﾁﾆﾌﾞﾒｼﾚｰﾄ ｸﾞﾘﾍﾞｯｸ (登録商標)	 ﾒｼﾚｰﾄ	WO 1999/003854

【表１０２】

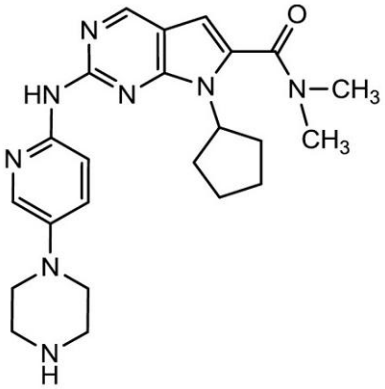
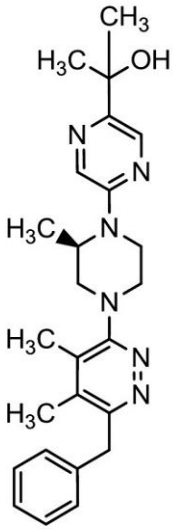
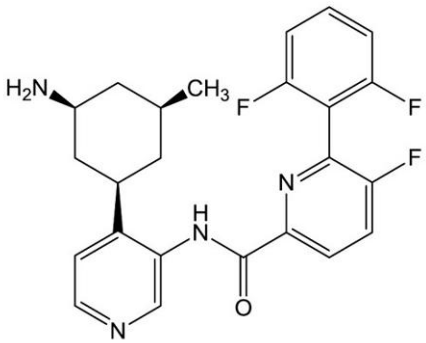
A17		 二塩酸塩	EP 2099447 US 7,767,675 US 8,420,645
A18	ﾘﾝ酸ﾙｷｿﾘﾁﾆﾌﾞ ｼﾞｬｶﾋﾞ(登録商標)	 H_3PO_4	WO 2007/070514 EP 2474545 US 7,598,257 WO 2014/018632
A19	ﾊﾟﾉﾋﾞﾉｽﾀｯﾄ		WO 2014/072493 WO 2002/022577 EP 1870399
A20	ｵｼﾛﾄﾞﾛｽﾀｯﾄ		WO 2007/024945

【１３２２】

【表１０３】

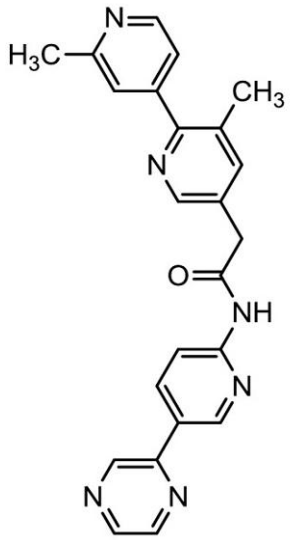
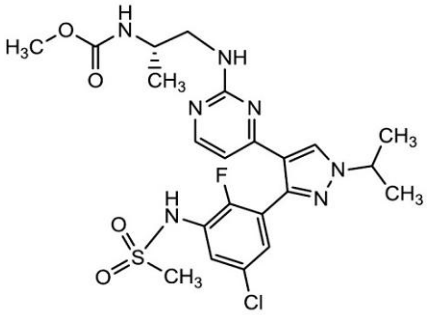
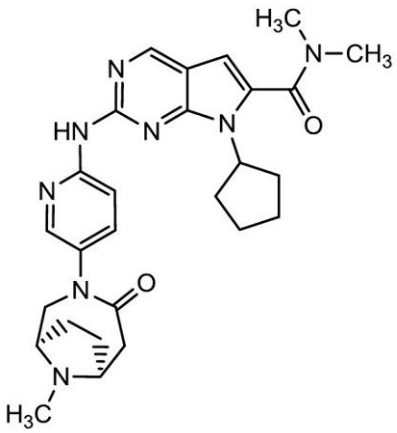
A21			WO 2008/016893 EP 2051990 US 8,546,336
A22	ﾘﾝ酸ｿﾆﾃﾞｼﾞﾌﾞ		WO 2007/131201 EP 2021328 US 8,178,563
A23	ｾﾘﾁﾆﾌﾞｼﾞｶﾃﾞｨｱ™		WO 2008/073687 US 8,039,479

【表１０４】

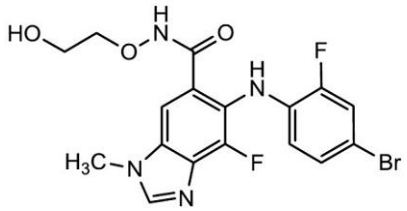
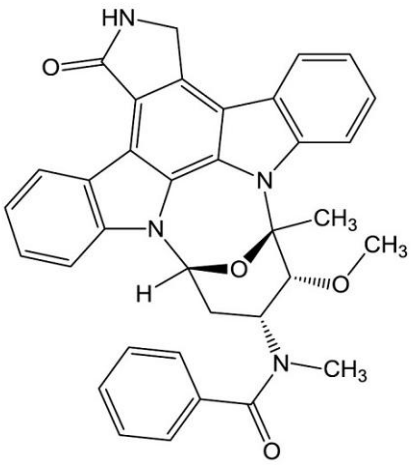
A24			US 8,415,355 US 8,685,980
A25			WO 2010/007120
A26		PRLR に対するﾋﾄﾓﾉｸﾛｰﾅﾙ抗体	US 7,867,493
A27			WO 2010/026124 EP 2344474 US 2010/0056576 WO2008/106692

【１３２３】

【表１０５】

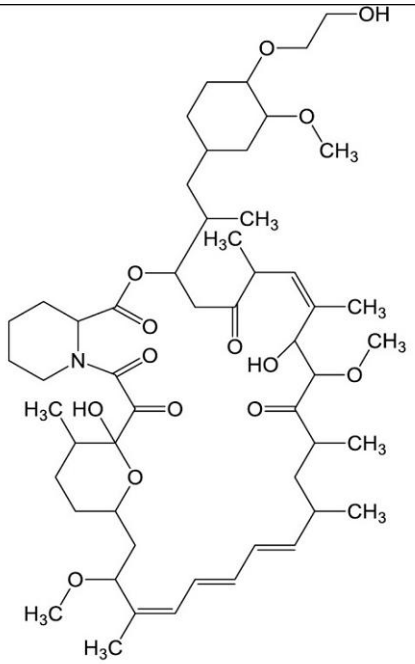
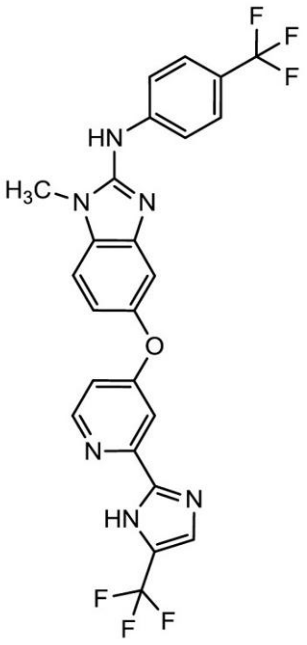
A28			WO 2010/101849
A29	ｴﾝｺﾗﾌｪﾆﾌﾞ		WO 2011/025927
A30			WO 2011/101409
A31		HER3 に対するﾋﾄﾓﾉｸﾛｰﾅﾙ抗体	WO 2012/022814 EP 2606070 US 8,735,551

【表１０６】

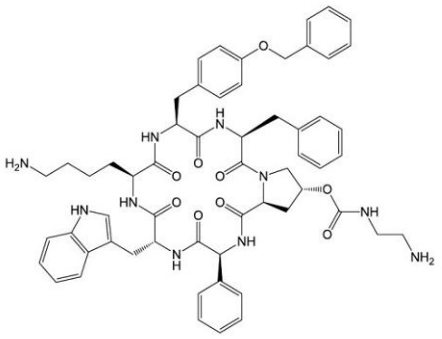
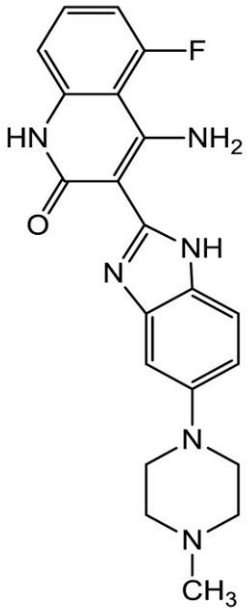
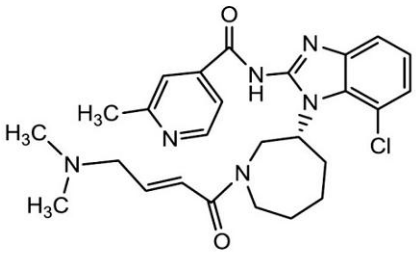
A32		抗体薬物ｺﾝｼﾞｭｹﾞｰﾄ(ADC)	WO 2014/160160 Ab: 12425 (表1, ﾊﾟﾗｸﾞﾗﾌ [00191]参照) ﾘﾝｶｰ: SMCC (ﾊﾟﾗｸﾞﾗﾌ [00117]参照 ﾍﾟｲﾛｰﾄﾞ: DM1 (ﾊﾟﾗｸﾞﾗﾌ [00111]参照 請求項 29 もまた参照
A33		M-CSF に対するﾓﾉｸﾛｰﾅﾙ抗体または Fab	WO 2004/045532
A34	ﾋﾞﾆﾒﾁﾆﾌﾞ		WO 2003/077914
A35	ﾐﾄﾞｽﾀｳﾘﾝ		WO 2003/037347 EP 1441737 US 2012/252785

【１３２４】

【表１０７】

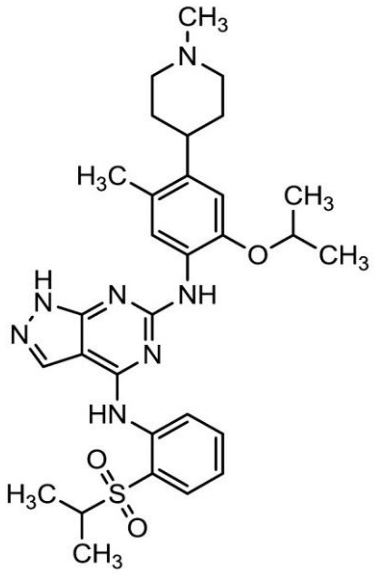
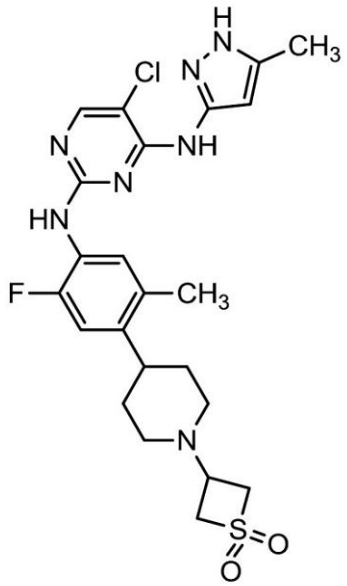
A36	ｴﾍﾞﾛﾘﾑｽ ｱﾌｨﾆﾄｰﾙ (登録商標)		WO 2014/085318
A37			WO 2007/030377 US 7,482,367

【表１０８】

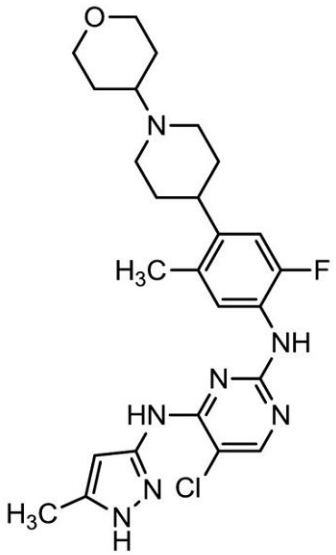
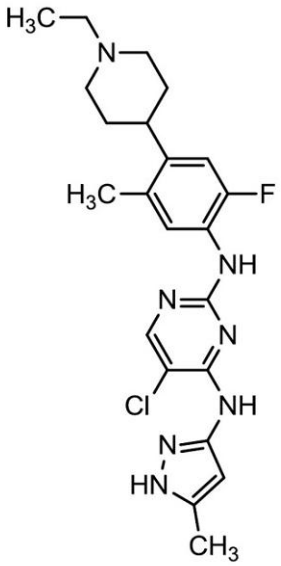
A38	ﾊﾟｼﾚｵﾁﾄﾞ ｼﾞｱｽﾊﾟﾙﾀｰﾄ ｼｸﾞﾆﾌｫｰ (登録商標)		WO2002/010192 US 7,473,761
A39	ﾄﾞﾋﾞﾁﾆﾌﾞ		WO 2009/115562 US 8,563,556
A40			WO 2013/184757
A41			WO 2006/122806

【１３２５】

【表１０９】

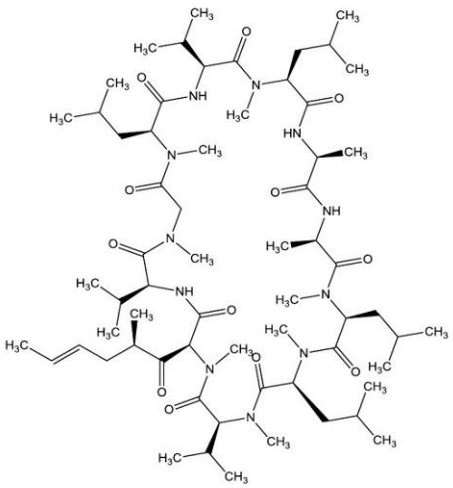
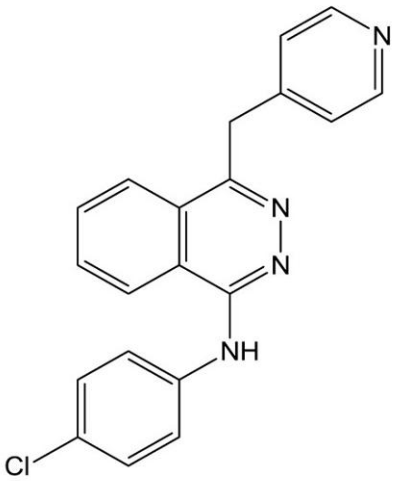
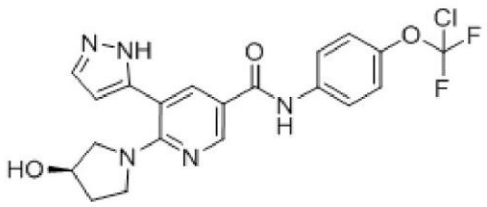
A42			WO 2008/073687 US 8,372,858
A43			WO 2010/002655 US 8,519,129

【表１１０】

A44			WO 2010/002655 US 8,519,129
A45			WO 2010/002655

【１３２６】

【表１１１】

A46	ﾊﾞﾙｽﾎﾟﾀﾞｰﾙ AMDRAY™		EP 296122
A47	ｺﾊｸ酸ﾊﾞﾀﾗﾆﾌﾞ	 ｽｸｼﾈｰﾄ	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】

【１３２７】

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意図せず、かつそう解釈されてはならない。

【１３２８】

実施例１：均一投与スケジュールの薬物動態分析

薬物動態(ＰＫ)モデリングに基づき、均一用量の利用が、患者に適切なＣ$_{min}$濃度での暴露を提供すると予測される。９９.５％を超える患者がＥＣ$_{50}$を超え、９３％を超える患者はＥＣ$_{90}$を超える。３００mgを３週に１回(Ｑ３Ｗ)または４００mgを４週に１

回(Ｑ４Ｗ)を利用する例示的抗ＰＤ－１抗体分子についての予測定常状態平均C_{min}は、平均で２０μg／mL(最高体重、１５０kg)を超えると予測される。

【表１１２】

表５．均一投与スケジュールに基づくＰＫパラメータ例

ＰＫデータセットの患者数	４６
ＣＬ(mL／時間)	１０.9[8.9、１３.2]；IIV：６２％
ＣＬに対する体重の指数部	0.54[0.021、1.06]
ＳＳでの分布容積(L)	7.2[6.5、7.9]；IIV：２２％
半減期(日)	２０[１７、２３]；IIV：６４％
８０kg患者での予測C_{min}(μg／mL)	３１[２２、４２](４００mg　q４w) ３５[２６、４７](３００mg　q３w)

【１３２９】

何れかの用量／レジメン(３００mg　q３wまたは４００mg　q４w)で観察された実験的抗ＰＤ－１抗体分子の予測平均定常状態C_{min}濃度は、EC_{50}(０.４２μg／mL)より少なくとも７７倍高く、EC_{90}より約８.６倍高い。エクスビボ効力は、ＳＥＢエキソビボアッセイにおけるＩＬ－２変化に基づく。

１０％未満の患者が、３００mg　Ｑ３Wまたは４００mg　Ｑ４W何れかで３.６μg／mLより低いC_{min}濃度を達成すると予測される。０.５％未満の患者が、３００mg　Ｑ３Wまたは４００mg　Ｑ４W何れかで０.４μg／mL以下のC_{min}濃度を達成すると予測される。

【１３３０】

同じ用量の例示的抗ＰＤ－１抗体分子を受けるが、体重が異なる患者にわたる予測Ｃトラフ(C_{min})濃度を図１２に示す。体重ベースの投与を、固定用量と比較する(３.７５mg／kg　Ｑ３W対３００mg　Ｑ３Wおよび5mg／kg　Ｑ４W対４００mg　Ｑ４W)。図１２は、実験的抗ＰＤ－１抗体分子の均一投与を支持する。

ＰＫモデルはさらに検証される。図１３に示すとおり、実測値対モデル予測濃度は、同一線上にある。図１４Ａ～１４Ｂは、モデルが蓄積、経時変化および対象内変動を捕捉することを示す。

【１３３１】

実施例２：抗ＰＤ－１抗体と化合物Ａ２１の組み合わせのインビボ薬理試験

化合物Ａ２１を、マウス同一遺伝子腫瘍モデル、ＭＣ３８において例示的抗ＰＤ－１抗体分子とインビボで組み合わせた。Ｃ５７Ｂｌ／６マウスに1×10^{6}　ＭＣ３８細胞／マウスをインプラントした。媒体および化合物Ａ２１(５０mg／kg経口１日２回ＱW)を、腫瘍インプラント後４日目から開始して、４回投与した。アイソタイプおよび抗マウスＰＤ－１は、１０mg／kg　ＩＶ　ＱWで与えられた。

図１５に示すとおり、ＬＣＬ１６１単剤有効性と無関係に、相乗的活性が化合物Ａ２１(１００mg／kg経口週１回、５０mg／kg、ｂ.ｉ.ｄ.に分けて投与)および抗ＰＤ－１抗体(１０mg／kg　IV週１回)の組み合わせで観察された。組み合わせコホートは４完全奏効(ＣＲ)を達成したが、何れの単剤処置もＣＲをもたらさなかった。

【１３３２】

実施例３：抗ＰＤ－１抗体とパノビノスタット(化合物Ａ１９)の組み合わせのインビボ薬理試験

パノビノスタット(化合物Ａ１９)を、マウス同一遺伝子腫瘍モデル、ＭＣ３８において、インビボで例示的抗ＰＤ－１抗体分子と組み合わせた。パノビノスタット(化合物Ａ１９)を、承認用量およびスケジュールで処置されている患者で見られるのと同等の薬物暴露をもたらす用量である、１２mg／kg隔日で投与した。単剤パノビノスタットおよび組み合わせでいくぶん体重減少が観察され、パノビノスタット投与完了後、回復した。図１６Ａ～１６Ｂに示すとおり、実質的相乗的活性がパノビノスタット(化合物Ａ１９)と抗ＰＤ

１抗体分子(１０mg／kg　ＩＶ　週１回)の組み合わせで観察され、組み合わせで処置した全１０動物がＣＲを達成し、これと比較して、単剤ＰＤ－１阻害剤で処置した１０動物中３匹または単剤パノビノスタットで処置した１０動物中２匹がＣＲであった。

【１３３３】

実施例４：抗ＰＤ－Ｌ１抗体と化合物Ａ４０の組み合わせのインビボ薬理効果

化合物Ａ４０を、インビボでＡ２０リンパ腫モデルにおいて例示的抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子と組み合わせた。図１７に示すとおり、抗ＰＤ－Ｌ１抗体と化合物Ａ４０の組み合わせまたは抗ＰＤ－Ｌ１抗体とイブルチニブの組み合わせは、何れの単剤よりも有効であった。化合物Ａ４０およびイブルチニブを１０日のみ投与し、計５回抗ＰＤ－Ｌ１－抗体を投与した。化合物Ａ４０およびイブルチニブが一過性にしか投与されていないにもかかわらず、生存に対する化合物Ａ４０＋抗ＰＤ－Ｌ１抗体およびイブルチニブ＋抗ＰＤ－Ｌ１抗体の効果は、６０日を超えて持続した。図１８に示すとおり、抗ＰＤ－Ｌ１抗体と化合物Ａ４０の組み合わせはまた、Ａ２０リンパ腫同種移植片担持マウスの腫瘍退縮ももたらした。

【１３３４】

実施例５：進行型固形腫瘍を有する患者における例示的抗ＰＤ－１抗体分子によるファースト・イン・ヒューマンＩ／II相試験

抗体分子

ここで試験した例示的抗体分子(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。本品は、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に記載されている(ＶＨ：配列番号３８；ＶＬ：配列番号７０)。前臨床毒性試験の結果は、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ファースト・イン・ヒューマンヒトＩ／II相試験のデータを示す。

【１３３５】

方法

試験設計および処置

図１９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Ｉ／II相、多施設、オープンラベル用量漸増および拡大試験のための試験デザインを示す。

患者を、許容されない毒性、改変固形腫瘍における免疫関連応答評価基準(ｉｒＲＣ)による疾患進行(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対照とし、≧４週間後の二回目の評価で確認することとした。合計は、≧５mmの絶対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意向での処置中断まで、該抗体分子で処置する。

試験の用量漸増期では、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、１mg／kg　Ｑ２Ｗ、３mg／kg　Ｑ２Ｗ、１０mg／kg　Ｑ２Ｗ、３mg／kg　Ｑ４Ｗおよび５mg／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II相用量(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。

【１３３６】

試験目的およびエンドポイント

本試験の目的およびエンドポイントを表９に示す。

【表１１３】

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(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、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。

【１３３７】

主要編入基準

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)のバージョン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編入した。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試験薬物での治療中の腫瘍生検に同意した。

【１３３８】

主要除外基準

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転移を有するかまたは前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、試験処置剤の最初の投与の２週以内または先のＰＤ－１もしくはＰＤ－Ｌ１指向性治療前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。

【１３３９】

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、Ｉ相の全患者から得た。予備的集団ＰＫ分析を実施して、ＰＫパラメータを推定し、クリアランスおよび分布量を共変数として、体重の影響を評価した。放射線応答を、RECIST version 1.1によるコンピュータ断層撮影(ＣＴ)により実施した。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。

【１３４０】

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、試験のＩ相部分に参加した。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１１４】
表 10. 患者の統計および特記事項

特記事項	全 I 相 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 パフォーマンスステータス、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。

【１３４１】
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。Ｉ相患者において、曝露の中央期間は１４週(範囲２～４６)であり、II相患者において、曝露の中央期間は２．８６週(範囲０．６～９．９)であった。

表 11. 患者の状況

状況の理由	1 mg/kg Q2W N=16 n (%)	3 mg/kg Q2W N=15 n (%)	10 mg/kg Q2W N=11 n (%)	全 Q2W 患者 N=42 n (%)	3 mg/kg Q4W N=6 n (%)	5 mg/kg Q4W N=10 n (%)	全 Q4W 患者 N=16 n (%)	全 I 相患者 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)
処置終了の主理由								
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)

* カットオフ時に継続中の患者。

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１４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１２)。抗体分子の推奨II相用量(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。

【１３４３】

安全性および耐容性

Ｉ相患者において、試験薬物との関連と無関係に、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)。試験薬物との関連と無関係に、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。試験薬物との関連が疑われる、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。試験薬物との関連が疑われる、グレード３／４　ＡＥ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 12. 試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試験薬投薬から９０日以内に生じた有害事象のみ報告する。

II相患者において、試験薬物との関連を無視した、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、疲労およびガンマーグルタミルトランスフェラーゼ上昇であった。試験薬物との関連を無視した、最も一般的な(患者の≧５％で生じる)グレード３／４は、腹痛およびガンマーグルタミルトランスフェラーゼ上昇であった。試験薬物との関連が疑われる、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。試験薬物との関連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、試験薬物関連との関連は疑われない、有害事象(グレード３呼吸困難)により処置を中断した。

【１３４５】

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線画像上評価可能な患者の各々の経時的な腫瘍負荷変化は図２０に見ることができる。Ｉ相のカットオフ時点で試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２１Ａ～２１Ｂ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２１Ｃに示すとおり、高レベルのＣＤ８$^{+}$　Ｔリンパ球を、サイクル２１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 基準を使用する試験医の疾患状態評価に基づく)

	1 mg/kg Q2W (N=16) n (%)	**3 mg/kg Q2W (N=15) n (%)**	**10 mg/kg Q2W (N=11) n (%)**	**全 Q2W 患者 (N=42) n (%)**	**3 mg/kg Q4W (N=6) n (%)**	**5 mg/kg Q4W (N=10) n (%)**	**全 Q4W 患者 (N=16) n (%)**	**全 I 相患者 (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)
疾患安定(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)
全奏功率(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)信頼区間を使用して計算した。
*評価可能患者は、少なくとも 1 回処置後評価したまたは最初のベースライン評価前に中断した患者として定義する。

まとめ

該例示的抗体分子は、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。

【１３４７】

実施例６：抗ＰＤ－１抗体と化合物Ａ１５の組み合わせのインビボ薬理試験

化合物Ａ１５を、ＴＡＭの存在および抗ＰＤ－１に対する応答に基づき選択した、ＭＣ３８同一遺伝子結腸直腸癌モデルにおいて、例示的抗ＰＤ－１抗体分子と組み合わせて試験した。図２２Ａ～２２Ｃに示すとおり、抗ＰＤ－１抗体と化合物Ａ１５の組み合わせは、腫瘍増殖を阻害し、抗ＰＤ－１単独と比較して生存を増強させた。この研究において、抗ＰＤ－１抗体分子と組み合わせた化合物Ａ１５(２００mg／kg)の毎週投与(１１中８の完全レスポンダー)は、抗ＰＤ－１抗体分子の毎週投与と組み合わせた化合物Ａ１５(２００mg／kg)の連日投与(１１中４の完全レスポンダー)および抗ＰＤ－１抗体分子単独(１１中５の完全レスポンダー、毎週投与)よりも効果的であった。化合物Ａ１５の毎週スケジュールの２回目投与２日後にＴＡＭの中程度の減少が観察された。化合物Ａ１５および抗ＰＤ－１組み合わせの毎週スケジュールにより観察されたＴＡＭ動態は、ＴＡＭの数が２回目投与７日後に正常に戻ったため、一過性であった。腫瘍T_{reg}の減少が、毎週スケジュールで化合物Ａ１５＋抗ＰＤ－１抗体分子により、試験した全時点(投与２日および７日後)に観察された。

【１３４８】

実施例７：抗ＰＤ－１抗体と組み合わせた抗ＰＤ－Ｌ１抗体のＭＣ３８結腸癌モデルにおける活性

例示的抗ＰＤ－１抗体分子と例示的抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子の組み合わせを、結腸腺癌のＭＣ３８マウスモデルで試験した。サロゲート抗マウスＰＤ－１抗体、ＲＭＰ１－１４を使用した。図２３に示すとおり、ＲＭＰ１－１４と抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子の共投与は、このモデルにおいて、両方の単剤と比較して、抗腫瘍活性の増強がもたらされた。特異的に、組み合わせでの抗ＰＤ－Ｌ１抗体分子およびＲＭＰ１－１４は、４／１０動物の完全奏効をもたらし、同時に３／１０動物が部分応答を示した。さらに、組み合わせ治療は、エンドポイントまでの中央時間の４６日の非有意な延長をもたらしており、これは、アイソタイプ処置動物より２１日長く、各抗体単独より２０日長かった。

【１３４９】

図および表を含む他の実施態様および実施例は、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”なる表題の国際特許出願公開ＷＯ２０１５／１１２９００号および米国特許出願公開ＵＳ２０１５／０２１０７６９号、に開示される。

【１３５０】

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。

【１３５１】

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記載から、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。

【図１】

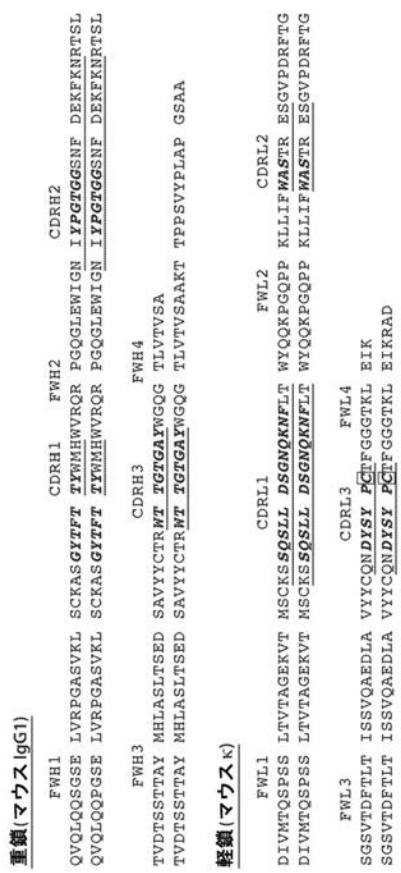


FIGURE 1

【図２】

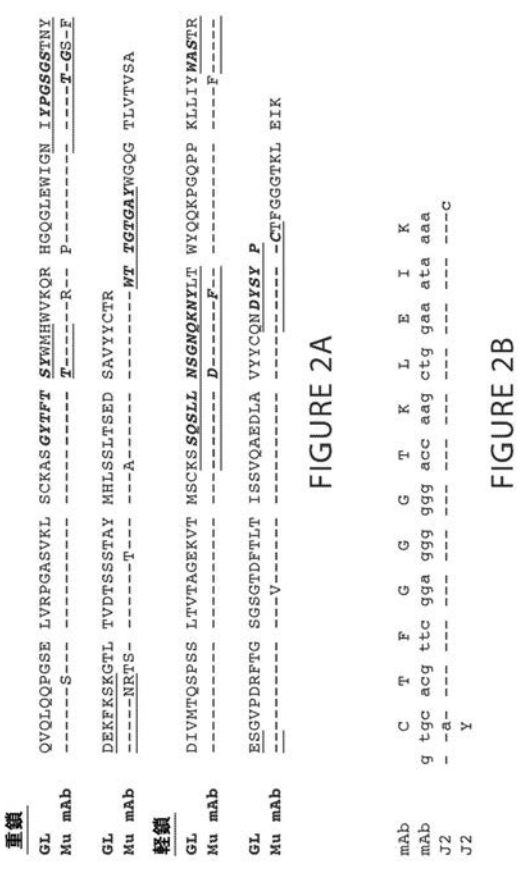


FIGURE 2A

FIGURE 2B

【図３】

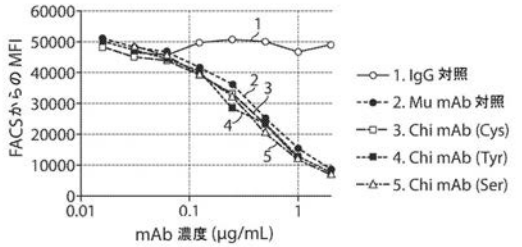


FIGURE 3A

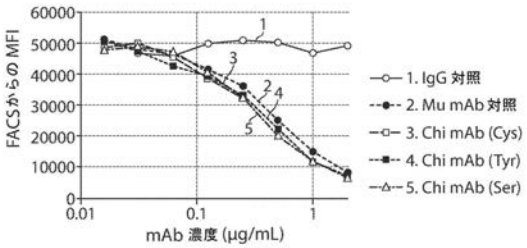


FIGURE 3B

【図４】

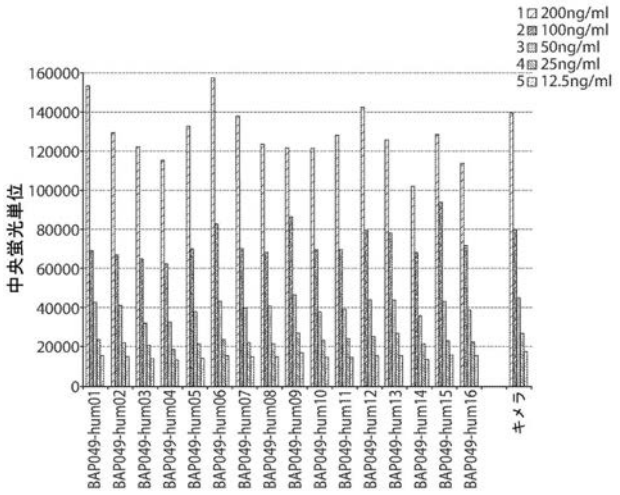


FIGURE 4

【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】

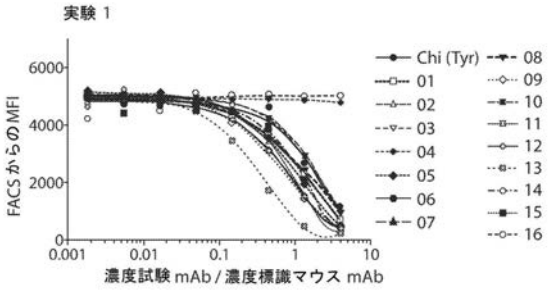


FIGURE 6A

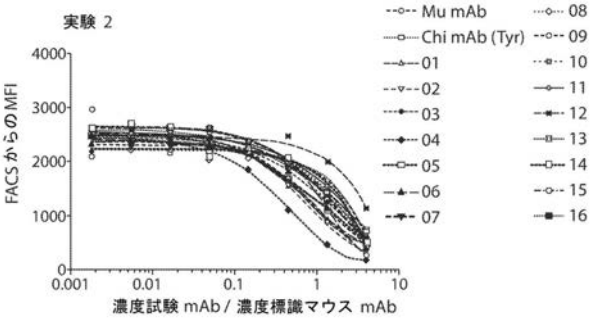


FIGURE 6B

【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	第１実験	第２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

*空の箱は４より悪いことを意味する４

FIGURE 7

【図８】

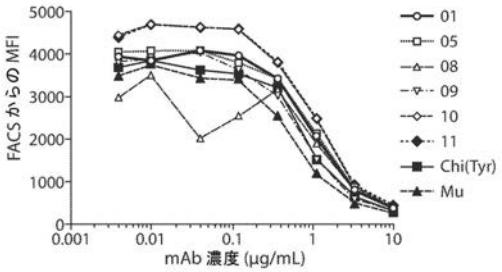


FIGURE 8A

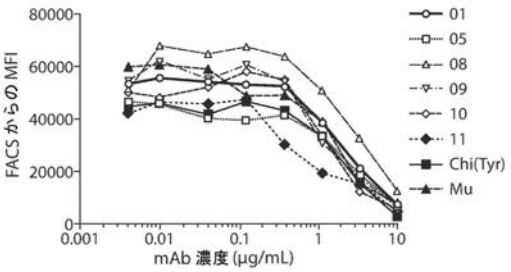


FIGURE 8B

【図９Ａ】

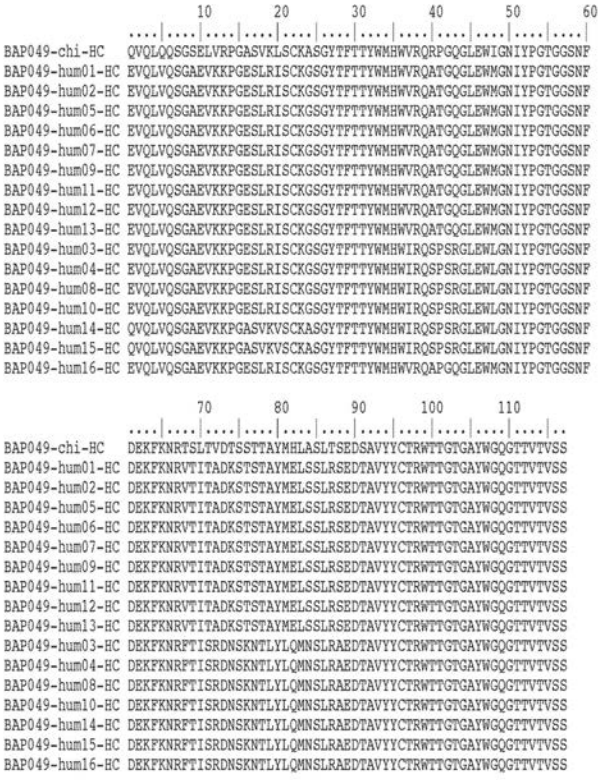


FIGURE 9A

【図９Ｂ】

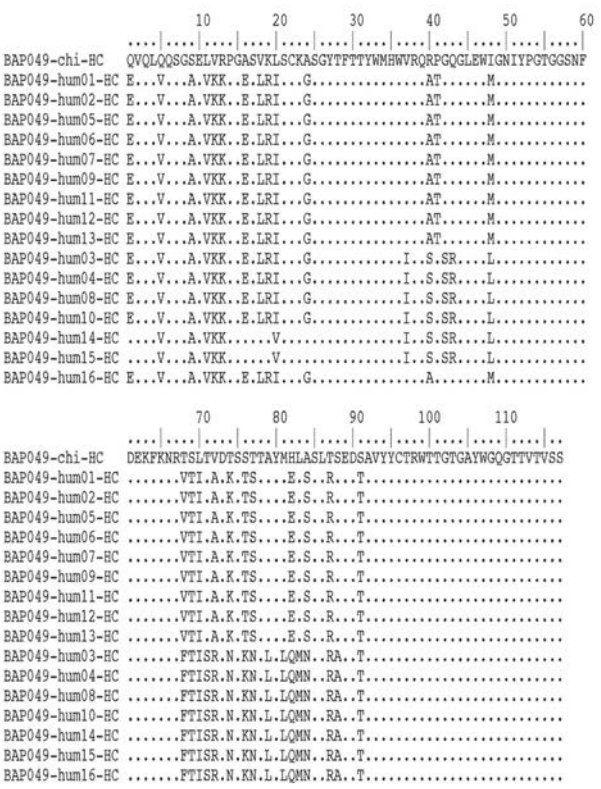


FIGURE 9B

【図１０Ａ】

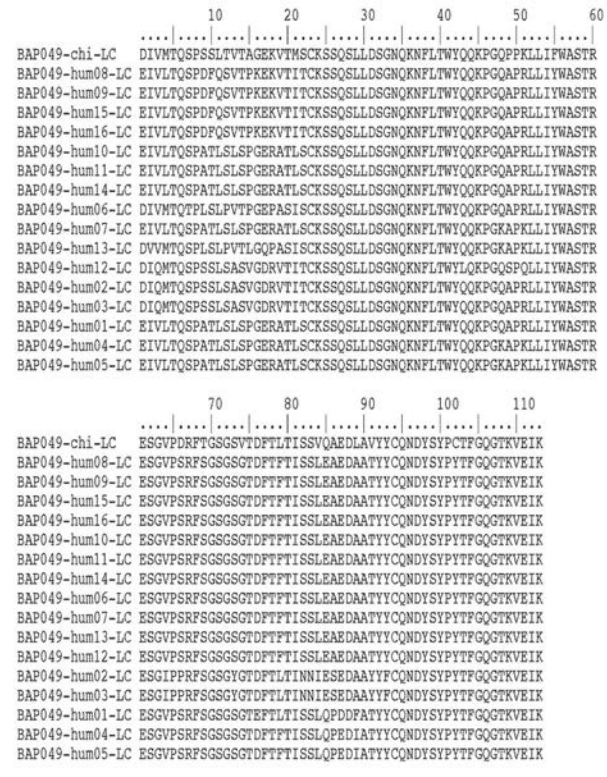


FIGURE 10A

【図１０Ｂ】

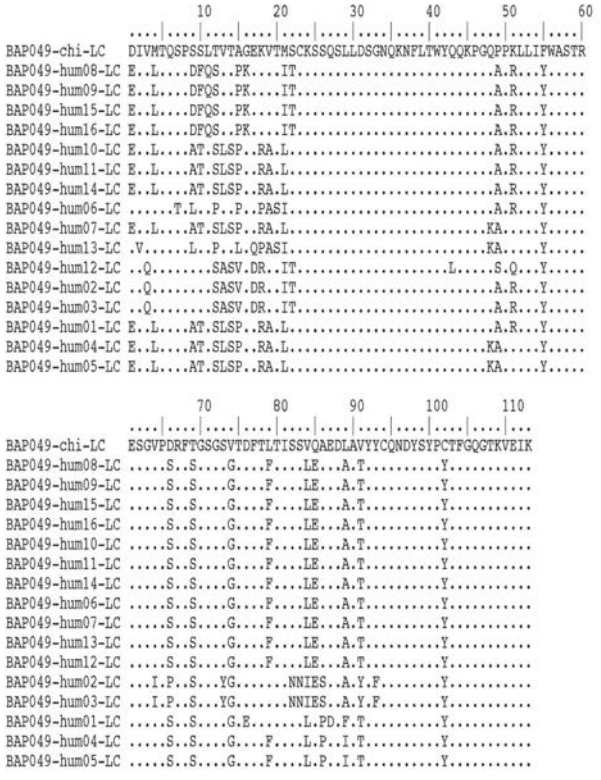


FIGURE 10B

【図１１】

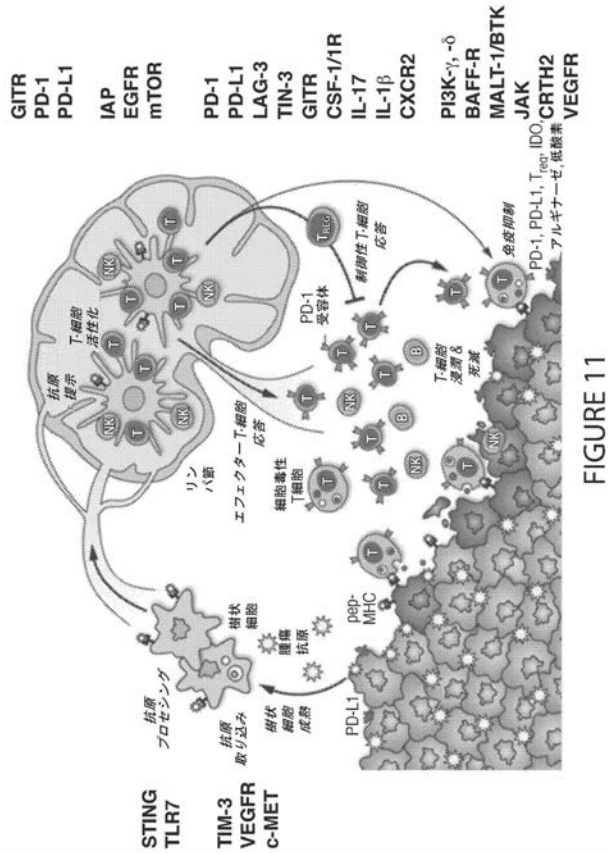


FIGURE 11

【図１２】

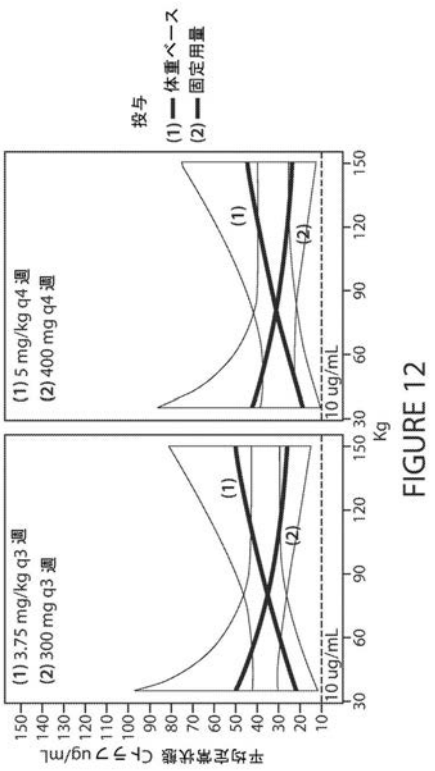


FIGURE 12

【図１３】

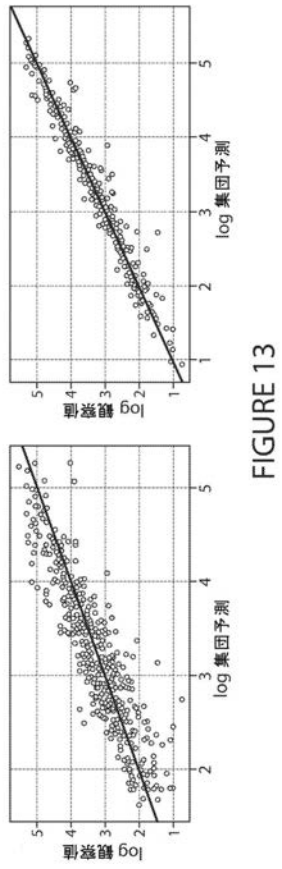


FIGURE 13

【図１４Ａ】

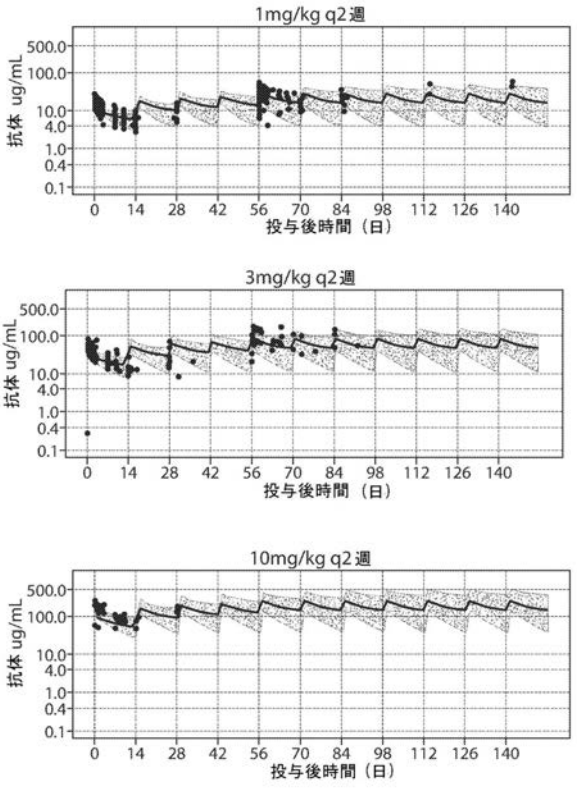


FIGURE 14A

【図１４Ｂ】

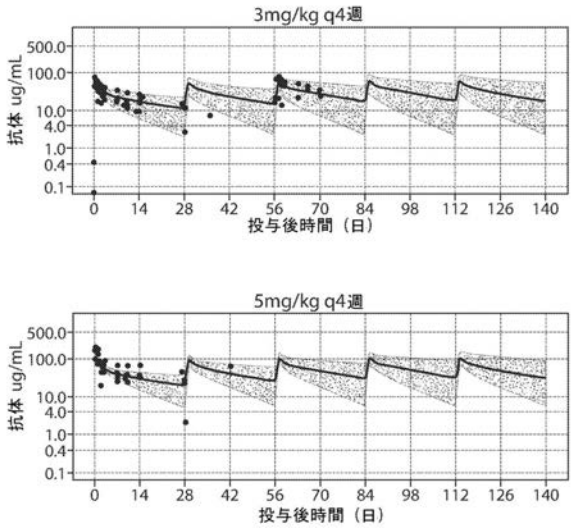


FIGURE 14B

【図１５】

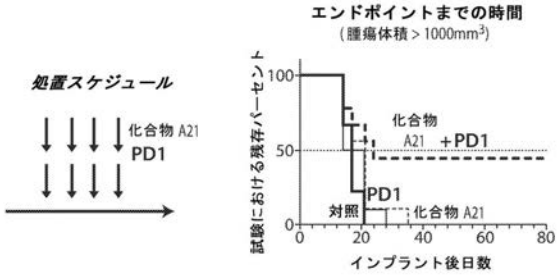


FIGURE 15

【図１６】

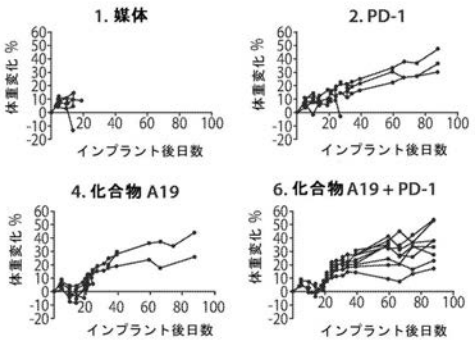


FIGURE 16A

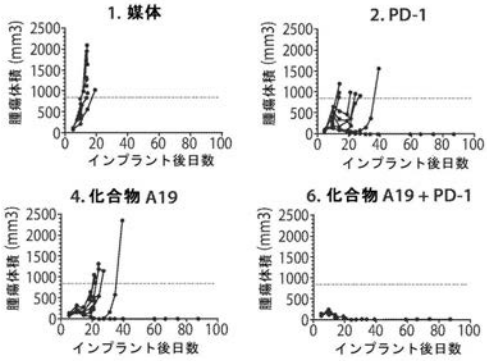


FIGURE 16B

【図１７】

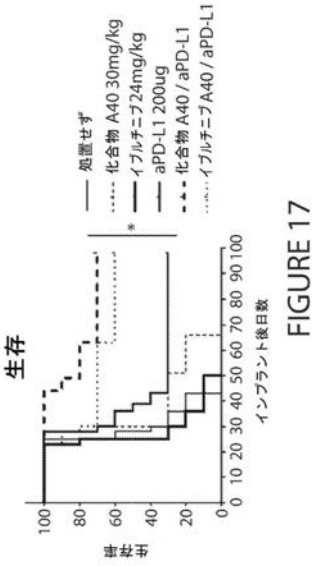


FIGURE 17

【図１８】

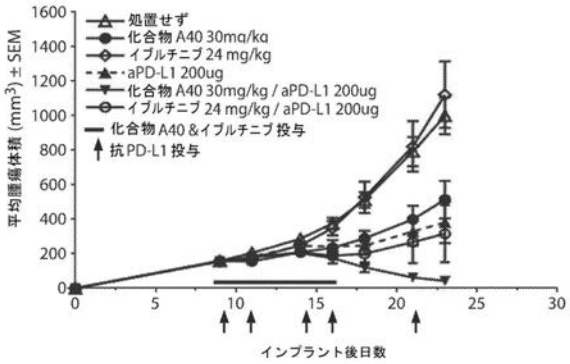


FIGURE 18

【図１９】

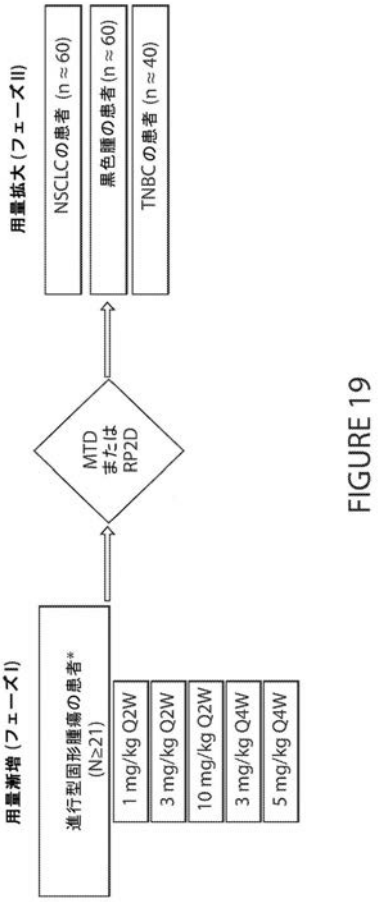


FIGURE 19

【図２０】

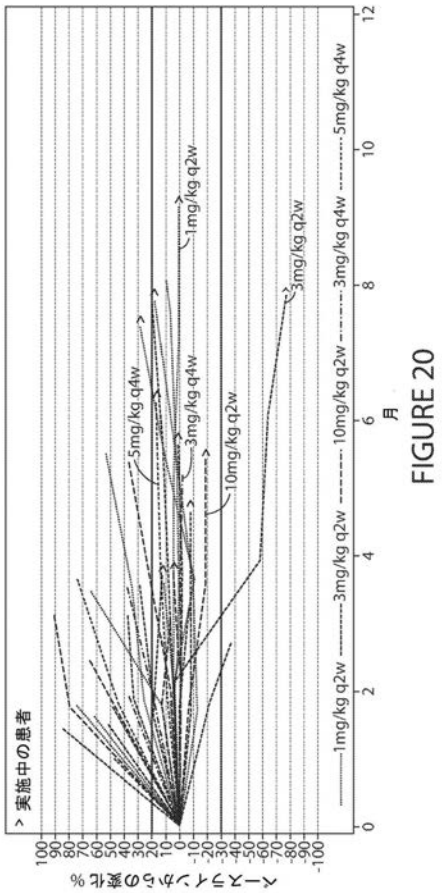


FIGURE 20

【図２１－１】

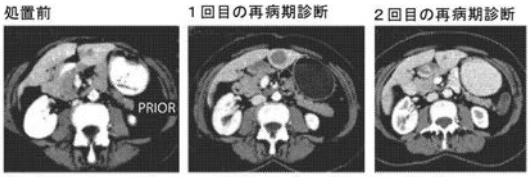


FIGURE 21A

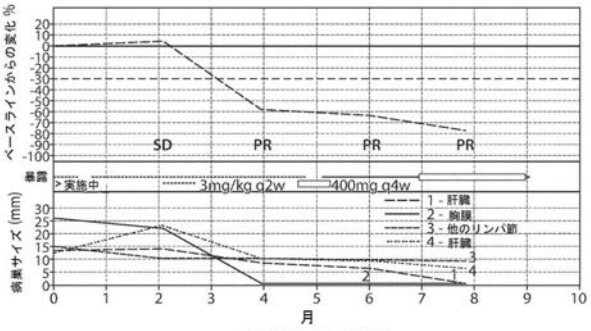


FIGURE 21B

【図２１－２】

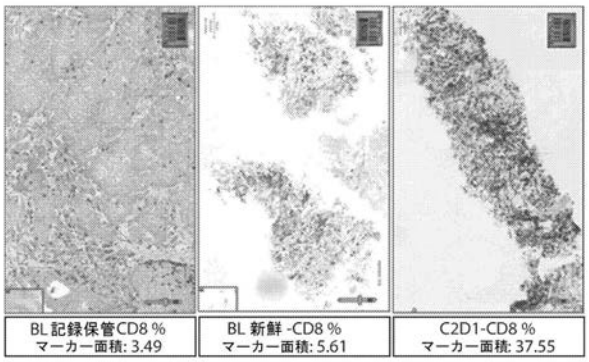


FIGURE 21C

【図２２－１】

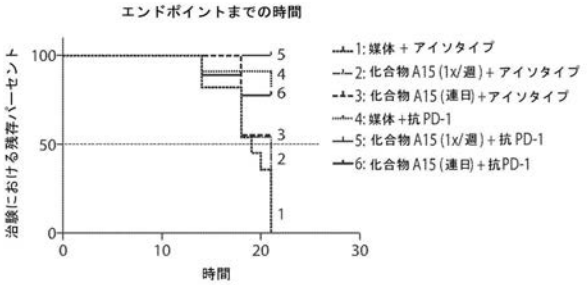


FIGURE 22A

【図２２－２】

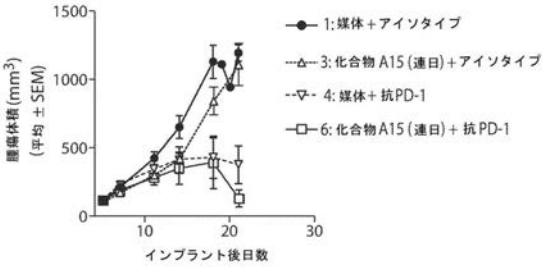


FIGURE 22B

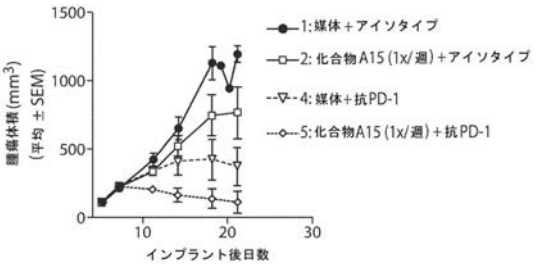


FIGURE 22C

【図２３】

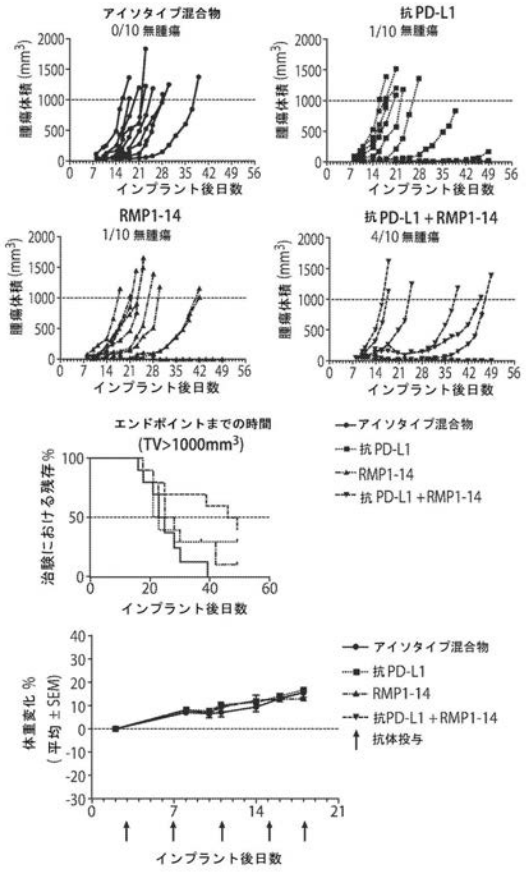


FIGURE 23

【配列表】
2019503349000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2016/067200

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K39/395 C07K16/28
ADD. A61K39/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K C07K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Zhang: "IASLC ¦ International Association for the Study of Lung Cancer", , 9 August 2015 (2015-08-09), XP0055356821, Retrieved from the Internet: URL:https://library.iaslc.org/search-speaker?search_speaker=30076 [retrieved on 2017-03-21] abstract	1-82
A	US 2015/290316 A1 (GRAZIANO ROBERT F [US] ET AL) 15 October 2015 (2015-10-15) paragraph [0023]	1-82
Y	WO 2015/112900 A1 (DANA FARBER CANCER INSTITUE INC [US]; NOVARTIS AG [CH]; HARVARD COLLEG) 30 July 2015 (2015-07-30) sequences 10,11,32,1,2,3	1-82

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
29 March 2017	10/04/2017

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Vadot, Pierre

1

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2016/067200

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2015290316 A1	15-10-2015	AU 2013327116 A1	16-04-2015
		CA 2887027 A1	10-04-2014
		CN 104837868 A	12-08-2015
		EA 201590671 A1	30-10-2015
		EP 2904011 A1	12-08-2015
		HK 1210786 A1	06-05-2016
		JP 2015532292 A	09-11-2015
		KR 20150067227 A	17-06-2015
		NZ 631405 A	27-01-2017
		SG 11201502496W A	29-04-2015
		US 2015290316 A1	15-10-2015
		WO 2014055648 A1	10-04-2014
WO 2015112900 A1	30-07-2015	AU 2015209145 A1	07-07-2016
		CA 2935423 A1	30-07-2015
		EA 201691488 A1	28-02-2017
		EP 3097121 A1	30-11-2016
		JP 2017506067 A	02-03-2017
		KR 20160110995 A	23-09-2016
		PH 12016501456 A1	22-08-2016
		SG 11201604939S A	30-08-2016
		TW 201536808 A	01-10-2015
		US 2015210769 A1	30-07-2015
		UY 35967 A	31-08-2015
		WO 2015112900 A1	30-07-2015

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

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*35/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｔ	
Ａ６１Ｋ	*45/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/02		
Ａ６１Ｋ	*45/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		
Ａ６１Ｋ	*31/337*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/06		
Ａ６１Ｋ	*31/4439*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/337		
Ａ６１Ｋ	*31/4045*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	
Ａ６１Ｋ	*31/55*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4439		
Ｃ１２Ｐ	*21/08*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4045		
			Ａ６１Ｋ	31/55		
			Ｃ１２Ｐ	21/08		

(31)優先権主張番号 62/359,781
(32)優先日 平成28年7月8日(2016.7.8)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 62/269,044
(32)優先日 平成27年12月17日(2015.12.17)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 62/431,846
(32)優先日 平成28年12月9日(2016.12.9)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 62/331,371
(32)優先日 平成28年5月3日(2016.5.3)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 62/414,128
(32)優先日 平成28年10月28日(2016.10.28)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 62/347,331
(32)優先日 平成28年6月8日(2016.6.8)
(33)優先権主張国 米国(US)

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

(72)発明者 ダニー・ローランド・ハワード・ジュニア
アメリカ合衆国０７９３６－１０８０ニュージャージー州イースト・ハノーバー、ヘルス・プラザ１番、ノバルティス・ファーマシューティカルズ・コーポレイション内
(72)発明者 ジョン・スコット・キャメロン
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、ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・インコーポレイテッド内
(72)発明者 グレン・ドラノフ
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２５

０番、ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・インコーポレイテッド内

Ｆターム(参考) 4B064 AG27 CA01 CA19 CC24 DA05
4C084 AA19 AA22 AA23 AA24 MA17 MA21 MA22 MA23 MA24 MA31
MA35 MA37 MA44 MA52 MA56 MA58 MA59 MA60 MA63 MA66
NA05 NA14 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZC201 ZC202 ZC411 ZC412
ZC751 ZC752
4C085 AA13 AA14 BB01 BB11 BB33 BB34 BB35 BB36 BB37 BB41
BB42 BB43 CC02 DD62 EE01 EE03 GG01 GG02 GG03 GG04
GG05 GG06 GG08 GG10
4C086 AA01 AA02 BA02 BC13 BC31 BC84 MA01 MA02 MA03 MA04
MA17 MA21 MA22 MA23 MA24 MA31 MA35 MA37 MA44 MA52
MA56 MA58 MA59 MA60 MA63 MA66 NA05 NA14 ZB26 ZB27
ZC20 ZC41 ZC75
4H045 AA11 AA30 BA10 DA76 EA22 EA28 FA74