

(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2021-503478

(P2021-503478A)

(43) 公表日 令和3年2月12日(2021.2.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	4 C 0 8 4
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	U 4 C 0 8 5
A 6 1 K 31/18 (2006.01)	A 6 1 K 31/18	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/4462 (2006.01)	A 6 1 K 31/4462	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/341 (2006.01)	A 6 1 K 31/341	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 230 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2020-527114 (P2020-527114)	(71) 出願人	504389991
(86) (22) 出願日	平成30年11月16日 (2018.11.16)		ノバルティス アーゲー
(85) 翻訳文提出日	令和2年7月13日 (2020.7.13)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセル
(86) 国際出願番号	PCT/US2018/061534		3 5
(87) 国際公開番号	W02019/099838	(74) 代理人	100106518
(87) 国際公開日	令和1年5月23日 (2019.5.23)		弁理士 松谷 道子
(31) 優先権主張番号	62/645, 588	(74) 代理人	100122301
(32) 優先日	平成30年3月20日 (2018.3.20)		弁理士 富田 憲史
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(72) 発明者	キャサリン・アン・サバトスーペイトン
(31) 優先権主張番号	62/703, 736		アメリカ合衆国02139マサチューセツ
(32) 優先日	平成30年7月26日 (2018.7.26)		州ケンブリッジ、マサチューセツ・ア
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		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
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 組み合わせ治療

(57) 【要約】

次の通り癌性状態および障害を処置または予防するために使用するPD-1阻害剤および他の治療剤を含む組み合わせ治療。膵臓癌または結腸直腸癌の処置のためのPD-1阻害剤、CXCR2阻害剤およびCSF-1/1R結合剤である3剤の組み合わせ治療。膵臓癌または結腸直腸癌の処置のためのPD-1阻害剤、CXCR2阻害剤およびTIM-3、C-METまたはA2aRの阻害剤である3剤の組み合わせ治療。乳癌の処置のためのPD-1阻害剤、LAG-3阻害剤および(i)TGF-β、TIM-3、C-MET、IL-1bまたはMEKの阻害剤または(ii)GITRアゴニストまたは(iii)A2aRアンタゴニストまたは(iv)CSF-1/1R結合剤である3剤の組み合わせ治療。膵臓癌、結腸直腸癌、肺癌または乳癌の処置のためのPD-1阻害剤およびCXCR2阻害剤である2剤の組み合わせ治療。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象における膵臓癌または結腸直腸癌の処置に使用するための、PD-1 阻害剤、CXCR2 阻害剤およびCSF-1/1R 結合剤を含む、組み合わせ。

【請求項 2】

対象にPD-1 阻害剤、CXCR2 阻害剤およびCSF-1/1R 結合剤の組み合わせを投与することを含む、対象における膵臓癌または結腸直腸癌を処置する方法。

【請求項 3】

PD-1 阻害剤がPDR001、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピディリズマブ、MED10680、REGN2810、TSR-042、PF-06801591、BGB-A317、BGB-108、INC5HR1210またはAMP-224から選択される、請求項1に記載の使用のための組み合わせまたは請求項2に記載の方法。

10

【請求項 4】

CXCR2 阻害剤が6-クロロ-3-((3,4-ジオキソ-2-(ペンタン-3-イルアミノ)シクロブト-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミドもしくはそのコリン塩、ダニリキシン、レパリキシンまたはナバリキシンから選択される、請求項1または3に記載の使用のための組み合わせまたは請求項2または3に記載の方法。

【請求項 5】

CSF-1/1R 結合剤がMCS110、BLZ945、ペキシダルチニブ、エマクツヅマブまたはFPA008から選択される、請求項1、3または4に記載の使用のための組み合わせまたは請求項2～4の何れかに記載の方法。

20

【請求項 6】

対象における癌の処置に使用するための、PD-1 阻害剤、CXCR2 阻害剤、CSF-1/1R 結合剤およびさらなる治療剤を含む、組み合わせ。

【請求項 7】

対象にPD-1 阻害剤、CXCR2 阻害剤、CSF-1/1R 結合剤および第四治療剤の組み合わせを投与することを含む、対象における癌を処置する方法。

【請求項 8】

癌が膵臓癌または結腸直腸癌である、請求項6に記載の使用のための組み合わせまたは請求項7に記載の方法。

30

【請求項 9】

PD-1 阻害剤がPDR001、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピディリズマブ、MED10680、REGN2810、TSR-042、PF-06801591、BGB-A317、BGB-108、INC5HR1210またはAMP-224から選択される、請求項6または8に記載の使用のための組み合わせまたは請求項7または8に記載の方法。

【請求項 10】

CXCR2 阻害剤が6-クロロ-3-((3,4-ジオキソ-2-(ペンタン-3-イルアミノ)シクロブト-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミドもしくはそのコリン塩、ダニリキシン、レパリキシンまたはナバリキシンから選択される、請求項6、8または9の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは請求項7～9の何れかに記載の方法。

40

【請求項 11】

CSF-1/1R 結合剤がMCS110、BLZ945、ペキシダルチニブ、エマクツヅマブまたはFPA008から選択される、請求項6または8～10の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは請求項7～10の何れかに記載の方法。

【請求項 12】

さらなる治療剤がTIM-3 阻害剤、c-MET 阻害剤またはA2aRアンタゴニストの1種、2種または全てから選択される、請求項6または8～11の何れかに記載の使用

50

のための組み合わせまたは請求項 7～11 の何れかに記載の方法。

【請求項 13】

さらなる治療剤が TIM-3 阻害剤を含む、請求項 6 または 8～12 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは請求項 7～12 の何れかに記載の方法。

【請求項 14】

TIM-3 阻害剤が MBG 453 または TSR-022 から選択される、請求項 13 に記載の使用のための組み合わせまたは請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

さらなる治療剤が c-MET 阻害剤を含む、請求項 6 または 8～14 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは請求項 7～14 の何れかに記載の方法。

10

【請求項 16】

c-MET 阻害剤が JNJ-3887605、AMG 337、LY 2801653、MSC 2156119J、クリゾチニブ、カプマチニブ、チバンチニブまたはゴールパチニブから選択される、請求項 15 に記載の使用のための組み合わせまたは請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

さらなる治療剤が A2aR アンタゴニストを含む、請求項 6 または 8～16 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは請求項 7～16 の何れかに記載の方法。

【請求項 18】

A2aR アンタゴニストが PBF 509 (NIR 178)、CPI 444/V 81444、AZD 4635/HTL-1071、ビパデナント、GBV-2034、AB 928、テオフィリン、イストラデフィリン、トザデナント/SYN-115、KW-6356、ST-4206 または プレラデナント/SCH 420814 から選択される、請求項 17 に記載の使用のための組み合わせまたは請求項 17 に記載の方法。

20

【請求項 19】

対象における膵臓癌または結腸直腸癌の処置に使用するための、PD-1 阻害剤、CXCR2 阻害剤および TIM-3 阻害剤、c-MET 阻害剤または A2aR アンタゴニストの 1 種、2 種または全てから選択されるさらなる治療剤を含む、組み合わせ。

【請求項 20】

対象に PD-1 阻害剤、CXCR2 阻害剤および TIM-3 阻害剤、c-MET 阻害剤または A2aR アンタゴニストの 1 種、2 種または全てから選択されるさらなる治療剤の組み合わせを投与することを含む、対象における膵臓癌または結腸直腸癌を処置する方法。

30

【請求項 21】

PD-1 阻害剤が PDR 001、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピディリズマブ、MED 10680、REGN 2810、TSR-042、PF-06801591、BGB-A 317、BGB-108、INC SHR 1210 または AMP-224 から選択される、請求項 19 に記載の使用のための組み合わせまたは請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

CXCR2 阻害剤が 6-クロロ-3-((3,4-ジオキソ-2-(ペンタン-3-イルアミノ)シクロブト-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミドもしくはそのコリン塩、ダニリキシン、レパリキシンまたはナバリキシンから選択される、請求項 19 または 21 に記載の使用のための組み合わせまたは請求項 20 または 21 に記載の方法。

40

【請求項 23】

さらなる治療剤が TIM-3 阻害剤を含む、請求項 19、21 または 22 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは請求項 20～22 の何れかに記載の方法。

【請求項 24】

TIM-3 阻害剤が MBG 453 または TSR-02 である、請求項 23 に記載の使用のための組み合わせまたは請求項 23 に記載の方法。

50

【請求項 25】

さらなる治療剤が c-MET 阻害剤を含む、請求項 19 または 21～24 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは請求項 20～24 の何れかに記載の方法。

【請求項 26】

c-MET 阻害剤がカプマチニブ(INC280)、JNJ-3887605、AMG337、LY2801653、MSC2156119J、クリゾチニブ、チバンチニブまたはゴールパチニブから選択される、請求項 25 に記載の使用のための組み合わせまたは請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

さらなる治療剤が A2aR アンタゴニストを含む、請求項 19 または 21～26 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは請求項 20～26 の何れかに記載の方法。

【請求項 28】

A2aR アンタゴニストが PBF509(NIR178)、CPI444/V81444、AZD4635/HTL-1071、ビパデナント、GBV-2034、AB928、テオフィリン、イストラデフィリン、トザデナント/SYN-115、KW-6356、ST-4206 または プレラデナント/SCH420814 から選択される、請求項 27 に記載の使用のための組み合わせまたは請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

対象における乳癌の処置に使用するための、PD-1 阻害剤、LAG-3 阻害剤および TGF-β 阻害剤、TIM-3 阻害剤、c-MET 阻害剤、IL-1b 阻害剤、MEK 阻害剤、GITR アゴニスト、A2aR アンタゴニストまたは CSF-1/1R 結合剤の 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、7 つまたは全てから選択されるさらなる治療剤を含む、組み合わせ。

【請求項 30】

対象に PD-1 阻害剤、LAG-3 阻害剤および TGF-β 阻害剤、TIM-3 阻害剤、c-MET 阻害剤、IL-1b 阻害剤、MEK 阻害剤、GITR アゴニスト、A2aR アンタゴニストまたは CSF-1/1R 結合剤の 1 種、2 種、3 種、4 種、5 種、6 種、7 種または全てから選択されるさらなる治療剤の組み合わせを投与することを含む、対象における乳癌を処置する方法。

【請求項 31】

PD-1 阻害剤が PDR001、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ビディリズマブ、MED10680、REGN2810、TSR-042、PF-06801591、BGB-A317、BGB-108、INC5HR1210 または AMP-224 から選択される、請求項 29 に記載の使用のための組み合わせまたは請求項 30 に記載の方法。

【請求項 32】

LAG-3 阻害剤が LAG525、BMS-986016 または TSR-033 から選択される、請求項 29 または 31 に記載の使用のための組み合わせまたは請求項 30 または 31 に記載の方法。

【請求項 33】

さらなる治療剤が TGF-β 阻害剤を含む、請求項 29 または 31～32 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは請求項 30～32 の何れかに記載の方法。

【請求項 34】

TGF-β 阻害剤が XOMA089 または フレソリムマブから選択される、請求項 33 に記載の使用のための組み合わせまたは請求項 33 に記載の方法。

【請求項 35】

さらなる治療剤が TIM-3 阻害剤を含む、請求項 29 または 31～34 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは請求項 30～34 の何れかに記載の方法。

【請求項 36】

TIM-3 阻害剤が MBG453 または TSR-022 から選択される、請求項 35 に記載の使用のための組み合わせまたは請求項 35 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 37】

さらなる治療剤が c-MET 阻害剤を含む、請求項 29 または 31～36 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは請求項 30～36 の何れかに記載の方法。

【請求項 38】

c-MET 阻害剤がカプマチニブ(INC280)、JNJ-3887605、AMG337、LY2801653、MSC2156119J、クリゾチニブ、チバンチニブまたはゴールパチニブから選択される、請求項 37 に記載の使用のための組み合わせまたは請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

さらなる治療剤が IL-1b 阻害剤を含む、請求項 29 または 31～38 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは請求項 30～38 の何れかに記載の方法。

10

【請求項 40】

IL-1b 阻害剤がカナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプトから選択される、請求項 39 に記載の使用のための組み合わせまたは請求項 39 に記載の方法。

【請求項 41】

さらなる治療剤が MEK 阻害剤を含む、請求項 29 または 31～40 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは請求項 30～40 の何れかに記載の方法。

【請求項 42】

MEK 阻害剤がトラメチニブ、セルメチニブ、AS703026、BIX02189、BIX02188、CI-1040、PD0325901、PD98059、U0126、XL-518、G-38963 または G02443714 から選択される、請求項 41 に記載の使用のための組み合わせまたは請求項 41 に記載の方法。

20

【請求項 43】

さらなる治療剤が GITR アゴニストを含み、ここで、所望により GITR アゴニストが GWN323、BMS-986156、MK-4166、MK-1248、TRX518、INCAGN1876、AMG228 または INBRX-110 から選択される、請求項 29 または 31～40 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは請求項 30～40 の何れかに記載の方法。

【請求項 44】

さらなる治療剤が A2aR アンタゴニストを含み、ここで、所望により A2aR アンタゴニストが PBF509(NIR178)、CPI444/V81444、AZD4635/HTL-1071、ビパデナント、GBV-2034、AB928、テオフィリン、イストラデフィリン、トザデナント/SYN-115、KW-6356、ST-4206 または プレラデナント/SCH420814 から選択される、請求項 29 または 31～40 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは請求項 30～40 の何れかに記載の方法。

30

【請求項 45】

乳癌がトリプルネガティブ乳癌(TNBC)、例えば、進行型または転移 TNBC である、請求項 29 または 31～44 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは請求項 30～44 の何れかに記載の方法。

40

【請求項 46】

さらなる治療剤が CSF-1/1R 結合剤を含む、請求項 29 または 31～40 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは請求項 30～40 の何れかに記載の方法。

【請求項 47】

CSF-1/1R 結合剤が MCS110、BLZ945、ペキシダルチニブ、エマクツヅマブまたは FPA008 から選択される、請求項 46 に記載の使用のための組み合わせまたは請求項 46 に記載の方法。

【請求項 48】

対象における結腸直腸癌、肺癌、膵臓癌または乳癌の処置に使用するための、PD-1

50

阻害剤およびC X C R 2 阻害剤を含む、組み合わせ。

【請求項 4 9】

対象にP D - 1 阻害剤およびC X C R 2 阻害剤の組み合わせを投与することを含む、対象における結腸直腸癌、肺癌、膵臓癌または乳癌を処置する方法。

【請求項 5 0】

P D - 1 阻害剤がP D R 0 0 1、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピディリズマブ、M E D I 0 6 8 0、R E G N 2 8 1 0、T S R - 0 4 2、P F - 0 6 8 0 1 5 9 1、B G B - A 3 1 7、B G B - 1 0 8、I N C S H R 1 2 1 0またはA M P - 2 2 4から選択される、請求項 4 8 に記載の使用のための組み合わせまたは請求項 4 9 に記載の方法。

【請求項 5 1】

C X C R 2 阻害剤が6 - クロロ - 3 - ((3, 4 - ジオキソ - 2 - (ペンタン - 3 - イルアミノ)シクロブト - 1 - エン - 1 - イル)アミノ) - 2 - ヒドロキシーN - メトキシーN - メチルベンゼンスルホンアミドもしくはそのコリン塩、ダニリキシン、レパリキシンまたはナバリキシンから選択される、請求項 4 8 または 5 0 に記載の使用のための組み合わせまたは請求項 4 9 または 5 0 に記載の方法。

【請求項 5 2】

C X C R 2 阻害剤が6 - クロロ - 3 - ((3, 4 - ジオキソ - 2 - (ペンタン - 3 - イルアミノ)シクロブト - 1 - エン - 1 - イル)アミノ) - 2 - ヒドロキシーN - メトキシーN - メチルベンゼンスルホンアミドコリン塩である、請求項 4 8、5 0 または 5 1 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは請求項 4 9 ~ 5 1 の何れかに記載の方法。

【請求項 5 3】

C X C R 2 阻害剤が4 週間サイクルの2 週間について1 日2 回投与され、ここで、各用量が7 5 mgである、請求項 4 8 または 5 0 ~ 5 2 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは請求項 4 9 ~ 5 2 の何れかに記載の方法。

【請求項 5 4】

C X C R 2 阻害剤が4 週間サイクルの2 週間について1 日2 回投与され、ここで、各用量が1 5 0 mgである、請求項 4 8 または 5 0 ~ 5 2 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは請求項 4 9 ~ 5 2 の何れかに記載の方法。

【請求項 5 5】

C X C R 2 阻害剤が経口投与される、請求項 4 8 または 5 0 ~ 5 4 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは請求項 4 9 ~ 5 4 の何れかに記載の方法。

【請求項 5 6】

結腸直腸癌がM S S 結腸直腸癌である、請求項 4 8 または 5 0 ~ 5 5 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは請求項 4 9 ~ 5 5 の何れかに記載の方法。

【請求項 5 7】

肺癌が非小細胞肺癌(N S C L C)である、請求項 4 8 または 5 0 ~ 5 5 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは請求項 4 9 ~ 5 5 の何れかに記載の方法。

【請求項 5 8】

乳癌がトリプルネガティブ乳癌(T N B C)である、請求項 4 8 または 5 0 ~ 5 5 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは請求項 4 9 ~ 5 5 の何れかに記載の方法。

【請求項 5 9】

組み合わせがさらにC S F - 1 / 1 R 結合剤を含む、請求項 4 8 または 5 0 ~ 5 8 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは請求項 4 9 ~ 5 8 の何れかに記載の方法。

【請求項 6 0】

C S F - 1 / 1 R 結合剤がM C S 1 1 0、B L Z 9 4 5、ペキシダルチニブ、エマクツヅマブまたはF P A 0 0 8 である、請求項 5 9 に記載の使用のための組み合わせまたは方法。

【請求項 6 1】

C S F - 1 / 1 R 結合剤がM C S 1 1 0 である、請求項 5 9 に記載の使用のための組み合わせまたは方法。

10

20

30

40

50

【請求項 6 2】

C S F - 1 / 1 R 結合剤が B L Z 9 4 5 である、請求項 5 9 に記載の使用のための組み合わせまたは方法。

【請求項 6 3】

阻害剤、結合剤、アゴニスト、アンタゴニストまたはさらなる治療剤が抗体分子を含む、請求項 1 ～ 6 2 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは方法。

【請求項 6 4】

請求項 1 ～ 6 3 の何れかに記載の組み合わせを含む、医薬組成物または用量製剤。

【請求項 6 5】

乳癌、膵臓癌、結腸直腸癌、黒色腫、胃癌、肺癌または E R + 癌から選択される癌の処置に使用するための、請求項 6 4 に記載の医薬組成物または用量製剤。

10

【請求項 6 6】

乳癌がトリプルネガティブ乳癌 (T N B C)、例えば、進行型または転移 T N B C である、請求項 6 5 に記載の医薬組成物または用量製剤。

【請求項 6 7】

結腸直腸癌が M S S 結腸直腸癌である、請求項 6 5 に記載の医薬組成物または用量製剤。

【請求項 6 8】

肺癌が N S C L C である、請求項 6 5 に記載の医薬組成物または用量製剤。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は、2017 年 1 1 月 1 6 日出願の米国仮出願番号 6 2 / 5 8 7 , 3 7 0、2 0 1 8 年 3 月 2 0 日出願の米国仮出願番号 6 2 / 6 4 5 , 5 8 8 および 2 0 1 8 年 7 月 2 6 日出願の米国仮出願番号 6 2 / 7 0 3 , 7 3 6 の利益を主張する。前記出願の内容を、全体として引用により本明細書に包含させる。

【0 0 0 2】

配列表

本出願は配列表を含み、これは A S C I I 形式で電子的に提出しており、全体として引用により包含させる。該 A S C I I コピーは、2018 年 1 1 月 1 4 日に作成し、C2160-7021WO_SL.txt なる名称であり、サイズ 2 8 7 , 9 7 6 バイトである。

30

【背景技術】

【0 0 0 3】

背景

T 細胞が、抗原に対する免疫応答に介在する能力は、2 個の別個のシグナル伝達相互作用を必要とする (Viglietta et al. (2007) Neurotherapeutics 4:666-675; Korman et al. (2007) Adv. Immunol. 90:297-339)。第一に、抗原提示細胞 (A P C) 表面に配置されている抗原が、抗原特異的ナイーブ C D 4 ⁺ T 細胞に対して提示される。このような提示は、提示された抗原に特異的である免疫応答を開始するよう T 細胞に指示するシグナルを、T 細胞受容体 (T C R) を経て送達する。第二に、A P C と、別個の T 細胞表面分子間の相互作用を経る種々の共刺激および阻害シグナルが、T 細胞の活性化および増殖、最終的にはその阻害を誘導する。

40

【0 0 0 4】

免疫系は、共刺激および共阻害リガンドおよび受容体のネットワークにより、密接に制御される。これらの分子は、T 細胞活性化のための二次シグナルを提供し、自己に対する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バランスのとれたネットワークを提供する (Wang et al. (2011) J. Exp. Med. 208(3):577-92; Lepenies et al. (2008) Endocrine, Metabolic & Immune Disorders--Drug Targets 8:279-288)。共刺激シグナルの例は、A P C の B 7 . 1 (C D 8 0) および B 7 . 2 (C D

50

86) リガンドと $CD4^+$ T リンパ球の $CD28$ および $CTLA-4$ 受容体結合を含む (Sharpe et al. (2002) *Nature Rev. Immunol.* 2:116-126; Lindley 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 $CTLA-4$ への結合へこのような活性化を阻害する (Dong et al. (2003) *Immunolog. Res.* 28(1):39-48; Greenwald et al. (2005) *Ann. Rev. Immunol.* 23:515-548)。 $CD28$ は T 細胞表面で構成的に発現され (Gross et al. (1992) *J. Immunol.* 149:380-388)、一方 $CTLA4$ 発現は T 細胞活性化後迅速に上方制御される (Linsley 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する $B7$ 分子の一群を含む (Coyle et al. (2001) *Nature Immunol.* 2(3):203-209; Sharpe et al. (2002) *Nature Rev. Immunol.* 2:116-126; Collins et al. (2005) *Genome Biol.* 6:223.1-223.7; Korman et al. (2007) *Adv. Immunol.* 90:297-339)。 $B7$ スーパーファミリーのいくつかのメンバーが知られ、 $B7.1$ ($CD80$)、 $B7.2$ ($CD86$)、誘導性共刺激分子リガンド ($ICOS-L$)、プログラム死-1 リガンド ($PD-L1$; $B7-H1$)、プログラム死-2 リガンド ($PD-L2$; $B7-DC$)、 $B7-H3$ 、 $B7-H4$ および $B7-H6$ を含む (Collins 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大 $CD28/CTLA-4$ 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)。 $PD-1$ に対する2個のリガンド、 $PD-L1$ ($B7-H1$) および $PD-L2$ ($B7-DC$) が同定されており、これらは $PD-1$ 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)。 $PD-L1$ は、多様なヒト癌で豊富である (Dong et al. (2002) *Nat. Med.* 8:787-9)。

【0007】

$PD-1$ は、TCR シグナルを負に制御する免疫抑制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 $PD-L1$ 間の相互作用は免疫チェックポイントとして作用でき、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され得て、この効果は、 $PD-1$ と $PD-L2$ の相互作用もまた遮断されたとき、相加的である (Iwai et al. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99:12293-7; Brown et al. (2003) *J. Immunol.* 170:1257-66)。

【0008】

グルコシルチコイド誘導 TNFR 関連タンパク質 ($GITR$) は、腫瘍壊死因子スーパーファミリー ($TNFRSF$) のメンバーである。 $GITR$ 発現は、マウスおよびヒト $CD4^+CD25^+$ 制御性 T 細胞で構成的に検出され、活性化によりさらに増加され得る。対照的に、エフェクター $CD4^+CD25^-$ T 細胞および $CD8^+CD25^-$ T 細胞は、 $GITR$ 発現レベルが低いか検出不可能であり、T 細胞受容体活性化後迅速に上方制御される。 $GITR$ の発現は活性化 NK 細胞、樹状細胞およびマクロファージでも検出される。 $GITR$ 下流のシグナル伝達経路は、MAPK 経路および古典的 NF κ B 経路に関与することが示されている。種々の TRAF ファミリーメンバーは、 $GITR$ 下流のシグナル伝達中間因子として関連付けられている (Nocentini et al. (2005) *Eur. J. Immunol.* 35:1016-1022)。

【0009】

$GITR$ を介する細胞活性化は、増殖およびエフェクター機能を増加させるための共刺

10

20

30

40

50

激、制御性T細胞による抑制阻害および活性化誘発細胞死からの保護を含むが、これらに限定されない、細胞型および微小環境に依存したいくつかの機能を果たすと考えられている (Shevach and Stephens (2006) Nat. Rev. Immunol. 6:613-618)。マウスGITRに対するアゴニストモノクローナル抗体は、マウス同系腫瘍モデルで腫瘍特異的免疫を効果的に誘導し、確立された腫瘍を根絶させた (Ko et al. (2005) J. Exp. Med. 202:885-891)。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

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、免疫系を活性化する新規組み合わせ治療の開発の必要性がある。

【課題を解決するための手段】

【0011】

要約

ここに開示するのは、とりわけ、組み合わせ治療、例えば、ここに開示する2種以上(例えば、2種、3種、4種、5種、6種またはそれ以上)の治療剤の組み合わせを含む、方法および組成物である。治療剤は、阻害分子の阻害剤(例えば、チェックポイント阻害剤の阻害剤)、共刺激分子のアクティベーター、化学療法剤、標的化抗癌療法、腫瘍溶解性薬物、細胞毒性剤またはここに開示する治療剤の何れかここに開示する治療剤の何れかの1種以上から選択され得る。ある実施態様において、治療剤は、PD-1阻害剤、LAG-3阻害剤、TIM-3阻害剤、GITRアゴニスト、SERD、CDK4/6阻害剤、CXCR2阻害剤、CSF-1/1R結合剤、c-MET阻害剤、TGF-β阻害剤、A2aRアンタゴニスト、IDO阻害剤、STINGアゴニスト、ガレクチン阻害剤、MEK阻害剤、IL-15/IL-15RA複合体、IL-1β阻害剤、MDM2阻害剤またはこれらの任意の組み合わせから選択され得る。

【0012】

ここに記載する組み合わせは、例えば、癌の処置において、抗癌効果増強、毒性低減および/または副作用低減などの有益な効果を提供し得る。例えば、第一治療剤、例えば、ここに開示する治療剤の何れかおよび第二治療剤、例えば、1種以上のさらなる治療剤または全てを、単剤治療用量と比較して同じ治療効果を達成するのに必要であるより、低投与量で投与し得る。それ故に、前記組み合わせ治療を使用する、癌を含む増殖性障害の処置のための組成物および方法が開示される。

【0013】

従て、ある態様において、本開示は、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)の処置(例えば、阻止、軽減、改善または予防)方法に関する。本方法は、対象に3種以上(例えば、4種、5種、6種、7種、8種またはそれ以上)のここに開示する治療剤を含む組み合わせを投与することを含む。ある実施態様において、治療剤はPD-1阻害剤、LAG-3阻害剤、TIM-3阻害剤、GITRアゴニスト、SERD、CDK4/6阻害剤、CXCR2阻害剤、CSF-1/1R結合剤、c-MET阻害剤、TGF-β阻害剤、A2aRアンタゴニスト、IDO阻害剤、STINGアゴニスト、ガレクチン阻害剤、MEK阻害剤、IL-15/IL-15RA複合体、IL-1β阻害剤、MDM2阻害剤またはこれらの任意の組み合わせから選択される。ある実施態様において、癌は乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌)、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(MSSCRC))、皮膚癌、胃癌、胃食道癌またはER+癌から選択される。ある実施態様において、皮膚癌は黒色腫(例えば、難治性黒色腫)である。ある実施態様において、ER+癌はER+乳癌である。

【0014】

ある実施態様において、組み合わせは、

(i) 例えば、ER+癌または乳癌を処置するための、PD-1阻害剤、SERDおよびCDK4/6阻害剤；

(ii) 例えば、膵臓癌または結腸直腸癌を処置するための、PD-1阻害剤、CXCR2阻

10

20

30

40

50

害剤、CSF-1/1R結合剤、および所望により、TIM-3阻害剤、c-MET阻害剤またはA2aRアンタゴニストの1種以上(例えば、2種または全て)；

(iii)例えば、膵臓癌または結腸直腸癌を処置するための、PD-1阻害剤、CXCR2阻害剤、およびTIM-3阻害剤、c-MET阻害剤またはA2aRアンタゴニストの1種以上(例えば、2種または全て)；

(iv)例えば、膵臓癌、結腸直腸癌または黒色腫を処置するための、PD-1阻害剤、GITRアゴニスト、およびTGF-β阻害剤、A2aRアンタゴニストまたはc-MET阻害剤の1種以上(例えば、2種または全て)；

(v)例えば、膵臓癌、結腸直腸癌または黒色腫を処置するための、PD-1阻害剤、LAG-3阻害剤、GITRアゴニスト、およびTGF-β阻害剤、A2aRアンタゴニストまたはc-MET阻害剤の1種以上(例えば、2種または全て)；

(vi)例えば、膵臓癌、結腸直腸癌または黒色腫を処置するための、PD-1阻害剤、A2aRアンタゴニスト、およびTGF-β阻害剤またはCSF-1/1R結合剤の1種または両者；

(vii)例えば、膵臓癌、結腸直腸癌、胃癌または黒色腫を処置するための、PD-1阻害剤、c-MET阻害剤、およびTGF-β阻害剤、A2aRアンタゴニストまたはc-MET阻害剤の1種以上(例えば、2種または全て)；

(viii)例えば、膵臓癌、結腸直腸癌、胃癌または黒色腫を処置するための、PD-1阻害剤、IDO阻害剤、およびTGF-β阻害剤、A2aRアンタゴニスト、CSF-1/1R結合剤、c-MET阻害剤またはGITRアゴニストの1種以上(例えば、2種、3種、4種または全て)；

(ix)例えば、乳癌、例えば、トリプルネガティブ乳癌(TNBC)を処置するための、PD-1阻害剤、LAG-3阻害剤、およびTGF-β阻害剤、TIM-3阻害剤、c-MET阻害剤、IL-1β阻害剤、MEK阻害剤、GITRアゴニストまたはCSF-1/1R結合剤の1種以上(例えば、2種、3種、4種、5種、6種または全て)；

(x)例えば、乳癌(例えば、TNBC)を処置するための、PD-1阻害剤、CSF-1/1R結合剤、およびTGF-β阻害剤、TIM-3阻害剤、c-MET阻害剤またはIL-1β阻害剤の1種以上(例えば、2種、3種または全て)；

(xi)例えば、乳癌(例えば、TNBC)、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(MSSCRC))、胃食道癌または膵臓癌を処置するための、PD-1阻害剤、A2aRアンタゴニスト、およびTGF-β阻害剤、TIM-3阻害剤、c-MET阻害剤、IL-1β阻害剤、IL-15/IL-15RA複合体またはCSF-1/1R結合剤の1種以上(例えば、2種、3種、4種、5種または全て)；

(xii)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(MSSCRC))、胃食道癌または膵臓癌を処置するための、PD-1阻害剤、IL-1β阻害剤、およびTGF-β阻害剤、IL-15/IL-15RA複合体、c-MET阻害剤、CSF-1/1R結合剤またはTIM-3阻害剤の1種以上(例えば、2種、3種、4種または全て)；

(xiii)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(MSSCRC))、胃食道癌または膵臓癌を処置するための、PD-1阻害剤、MEK阻害剤、およびTGF-β阻害剤、IL-15/IL-15RA複合体、c-MET阻害剤、CSF-1/1R結合剤またはTIM-3阻害剤の1種以上(例えば、2種、3種、4種またはそれ以上)；

(xiv)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(MSSCRC))、胃食道癌または膵臓癌を処置するための、IL-1β阻害剤、A2aRアンタゴニスト、およびIL-15/IL-15RA複合体またはTGF-β阻害剤の1種または両者；

(xv)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(MSSCRC))、胃食道癌または膵臓癌を処置するための、IL-15/IL-15RA複合体およびTGF-β阻害剤、およびIL-1β阻害剤、CSF-1/1R結合剤、c-MET阻害

10

20

30

40

50

剤またはA2aRアンタゴニストの1種以上(例えば、2種、3種またはそれ以上)；
(xvi)例えば、固形腫瘍、例えば、膵臓癌または結腸癌を処置するための、PD-1阻害剤およびTIM-3阻害剤、およびSTINGアゴニストまたはCSF-1/1R結合剤の1種以上(例えば、両者)；

(xvii)例えば、固形腫瘍、例えば、膵臓癌または結腸癌を処置するための、PD-1阻害剤、TIM-3阻害剤およびA2aRアンタゴニスト、およびCSF-1/1R結合剤またはTGF-β阻害剤の1種以上(例えば、両者)；

(xviii)例えば、固形腫瘍または造血器腫瘍を処置するための、ガレクチン阻害剤、例えば、ガレクチン1阻害剤またはガレクチン3阻害剤の1種以上(例えば、両者)およびPD-1阻害剤；または

(xix)例えば、固形腫瘍、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(MSSCRC))、肺癌(例えば、非小細胞肺癌(NSCLC))または乳癌(例えば、TNBC)を処置するための、PD-1阻害剤およびCXCR2阻害剤を含む。

【0015】

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、生存または生存能または全て)を低減させる方法に関する。本方法は、細胞と、3種以上(例えば、4種、5種、6種、7種、8種またはそれ以上)のここに開示する治療剤を含む組み合わせを接触させることを含む。ある実施態様において、治療剤は、PD-1阻害剤、LAG-3阻害剤、TIM-3阻害剤、GITRアゴニスト、SERD、CDK4/6阻害剤、CXCR2阻害剤、CSF-1/1R結合剤、c-MET阻害剤、TGF-β阻害剤、A2aRアンタゴニスト、IDO阻害剤、STINGアゴニスト、ガレクチン阻害剤、MEK阻害剤、IL-15/IL-15RA複合体、IL-1β阻害剤、MDM2阻害剤またはこれらの任意の組み合わせから選択される。

【0016】

ある実施態様において、組み合わせは

(i) PD-1阻害剤、SERDおよびCDK4/6阻害剤；

(ii) PD-1阻害剤、CXCR2阻害剤、CSF-1/1R結合剤、および所望により、TIM-3阻害剤、c-MET阻害剤またはA2aRアンタゴニストの1種以上(例えば、2種または全て)；

(iii) PD-1阻害剤、CXCR2阻害剤、およびTIM-3阻害剤、c-MET阻害剤またはA2aRアンタゴニストの1種以上(例えば、2種または全て)；

(iv) PD-1阻害剤、GITRアゴニスト、およびTGF-β阻害剤、A2aRアンタゴニストまたはc-MET阻害剤の1種以上(例えば、2種または全て)；

(v) PD-1阻害剤、LAG-3阻害剤、GITRアゴニスト、およびTGF-β阻害剤、A2aRアンタゴニストまたはc-MET阻害剤の1種以上(例えば、2種または全て)；

(vi) PD-1阻害剤、A2aRアンタゴニスト、およびTGF-β阻害剤またはCSF-1/1R結合剤の1種または両者；

(vii) PD-1阻害剤、c-MET阻害剤、およびTGF-β阻害剤、A2aRアンタゴニストまたはc-MET阻害剤の1種以上(例えば、2種または全て)；

(viii) PD-1阻害剤、IDO阻害剤、およびTGF-β阻害剤、A2aRアンタゴニスト、CSF-1/1R結合剤、c-MET阻害剤またはGITRアゴニストの1種以上(例えば、2種、3種、4種または全て)；

(ix)例えば、乳癌、例えば、トリプルネガティブ乳癌(TNBC)を処置するための、PD-1阻害剤、LAG-3阻害剤およびTGF-β阻害剤、TIM-3阻害剤、c-MET阻害剤、IL-1β阻害剤、MEK阻害剤、GITRアゴニストまたはCSF-1/1R結合剤の1種以上(例えば、2種、3種、4種、5種、6種または全て)；

(x)例えば、乳癌(例えば、TNBC)を処置するための、PD-1阻害剤、CSF-1/1R結合剤、およびTGF-β阻害剤、TIM-3阻害剤、c-MET阻害剤またはIL

10

20

30

40

50

ー 1 β 阻害剤の 1 種以上(例えば、2 種、3 種または全て)；

(xi) 例えば、乳癌(例えば、TNBC)、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)、胃食道癌または膵臓癌を処置するための、PD-1 阻害剤、A2aR アнтаゴニスト、および TGF- β 阻害剤、TIM-3 阻害剤、c-MET 阻害剤、IL-1 β 阻害剤、IL-15/IL-15RA 複合体または CSF-1/1R 結合剤の 1 種以上(例えば、2 種、3 種、4 種、5 種または全て)；

(xii) 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)、胃食道癌または膵臓癌を処置するための、PD-1 阻害剤、IL-1 β 阻害剤および TGF- β 阻害剤、IL-15/IL-15RA 複合体、c-MET 阻害剤、CSF-1/1R 結合剤または TIM-3 阻害剤の 1 種以上(例えば、2 種、3 種、4 種または全

10

て)；

(xiii) 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)、胃食道癌または膵臓癌を処置するための、PD-1 阻害剤、MEK 阻害剤、および TGF- β 阻害剤、IL-15/IL-15RA 複合体、c-MET 阻害剤、CSF-1/1R 結合剤または TIM-3 阻害剤の 1 種以上(例えば、2 種、3 種、4 種またはそれ

以上)；

(xiv) 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)、胃食道癌または膵臓癌を処置するための、IL-1 β 阻害剤、A2aR アнтаゴニスト、および IL-15/IL-15Ra 複合体または TGF- β 阻害剤の 1 種または両

20

者)；

(xv) 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)、胃食道癌または膵臓癌を処置するための IL-15/IL-15Ra 複合体および TGF- β 阻害剤、および IL-1 β 阻害剤、CSF-1/1R 結合剤、c-MET 阻害剤または A2aR アнтаゴニストの 1 種以上(例えば、2 種、3 種またはそれ以上)；

(xvi) 例えば、固形腫瘍、例えば、膵臓癌または結腸癌を処置するための、PD-1 阻害剤および TIM-3 阻害剤、および STING アゴニストまたは CSF-1/1R 結合剤の 1 種以上(例えば、両者)；

(xvii) 例えば、固形腫瘍、例えば、膵臓癌または結腸癌を処置するための、PD-1 阻害剤、TIM-3 阻害剤および A2aR アнтаゴニスト、および CSF-1/1R 結合剤または TGF- β 阻害剤の 1 種以上(例えば、両者)；

30

(xviii) 例えば、固形腫瘍または造血器腫瘍を処置するための、ガレクチン阻害剤、例えば、ガレクチン 1 阻害剤またはガレクチン 3 阻害剤の 1 種以上(例えば、両種)および PD-1 阻害剤；または

(xix) 例えば、固形腫瘍、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、TNBC)を処置するための、PD-1 阻害剤および CXCR2 阻害剤を含む。

【0017】

本方法は、例えば、治療プロトコールの一部として、対象で実施され得る。細胞は、癌細胞、例えば、ここに記載する癌、例えば、乳癌、膵臓癌、結腸直腸癌(CRC)、皮膚癌、胃癌、胃食道癌または ER+癌からの細胞であり得る。ある実施態様において、皮膚癌は黒色腫(例えば、難治性黒色腫)である。ある実施態様において、ER+癌は ER+乳癌である。ある実施態様において、乳癌は TNBC である。ある実施態様において、CRC は MSS CRC である。

40

【0018】

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせを、癌、例えば、ここに記載する癌を有する対象に投与する。ある実施態様において、癌は、例えば、Alexandrov L.B. et al., (2013) Nature 500, 415-421 および Chalmers Z.R., et al., (2017) Genome Medicine 9:34 に記載のとおり、高変異負荷を有する。ある実施態様において、癌は乳癌、膵臓癌、結腸直腸癌(CRC)、皮膚癌、胃癌、胃食道癌または ER+癌である。ある実施態様に

50

において、皮膚癌は黒色腫(例えば、難治性黒色腫)である。ある実施態様において、ER+癌はER+乳癌である。ある実施態様において、乳癌はTNBCである。ある実施態様において、CRCはMSS CRCである。

【0019】

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1種以上のバイオマーカー(例えば、ここに開示する1種以上のバイオマーカー)の決定を含む。ある実施態様において、バイオマーカーは、インビボで、例えば、非侵襲性に決定される。他の実施態様において、バイオマーカーは、対象から獲得したサンプル(例えば、腫瘍生検)で決定する。ある実施態様において、1種以上のバイオマーカーの存在の決定に応答して、ここに開示する治療剤の組み合わせが対象に投与される。

10

【0020】

他の態様において、本発明は、3種以上(例えば、4種、5種、6種、7種、8種またはそれ以上)のここに開示する治療剤を含む組み合わせを含む、組成物(例えば、1種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、治療剤は、PD-1阻害剤、LAG-3阻害剤、TIM-3阻害剤、GITRアゴニスト、SERD、CDK4/6阻害剤、CXCR2阻害剤、CSF-1/1R結合剤、c-MET阻害剤、TGF-β阻害剤、A2aRアンタゴニスト、IDO阻害剤、STINGアゴニスト、ガレクチン阻害剤、MEK阻害剤、IL-15/IL-15RA複合体、IL-1β阻害剤、MDM2阻害剤またはこれらの任意の組み合わせから選択される。

【0021】

20

ある実施態様において、組み合わせは

(i) PD-1阻害剤、SERDおよびCDK4/6阻害剤；

(ii) PD-1阻害剤、CXCR2阻害剤、CSF-1/1R結合剤、および所望により、TIM-3阻害剤、c-MET阻害剤またはA2aRアンタゴニストの1種以上(例えば、2種または全て)；

(iii) PD-1阻害剤、CXCR2阻害剤、およびTIM-3阻害剤、c-MET阻害剤またはA2aRアンタゴニストの1種以上(例えば、2種または全て)；

(iv) PD-1阻害剤、GITRアゴニスト、およびTGF-β阻害剤、A2aRアンタゴニストまたはc-MET阻害剤の1種以上(例えば、2種または全て)；

(v) PD-1阻害剤、LAG-3阻害剤、GITRアゴニスト、およびTGF-β阻害剤、A2aRアンタゴニストまたはc-MET阻害剤の1種以上(例えば、2種または全て)；

30

(vi) PD-1阻害剤、A2aRアンタゴニスト、およびTGF-β阻害剤またはCSF-1/1R結合剤の1種または両者；

(vii) PD-1阻害剤、c-MET阻害剤、およびTGF-β阻害剤、A2aRアンタゴニストまたはc-MET阻害剤の1種以上(例えば、2種または全て)；

(viii) PD-1阻害剤、IDO阻害剤、およびTGF-β阻害剤、A2aRアンタゴニスト、CSF-1/1R結合剤、c-MET阻害剤またはGITRアゴニストの1種以上(例えば、2種、3種、4種または全て)；

(ix) 例えば、乳癌、例えば、トリプルネガティブ乳癌(TNBC)を処置するための、PD-1阻害剤、LAG-3阻害剤、およびTGF-β阻害剤、TIM-3阻害剤、c-MET阻害剤、IL-1β阻害剤、MEK阻害剤、GITRアゴニストまたはCSF-1/1R結合剤の1種以上(例えば、2種、3種、4種、5種、6種または全て)；

40

(x) 例えば、乳癌(例えば、TNBC)を処置するための、PD-1阻害剤、CSF-1/1R結合剤、およびTGF-β阻害剤、TIM-3阻害剤、c-MET阻害剤またはIL-1β阻害剤の1種以上(例えば、2種、3種または全て)；

(xi) 例えば、乳癌(例えば、TNBC)、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)、胃食道癌または膵臓癌を処置するための、PD-1阻害剤、A2aRアンタゴニスト、およびTGF-β阻害剤、TIM-3阻害剤、c-MET阻害剤、IL-1β阻害剤、IL-15/IL-15RA複合体またはCSF-1/1R結

50

合剤の1種以上(例えば、2種、3種、4種、5種または全て)；

(xii)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)、胃食道癌または膵臓癌を処置するための、PD-1阻害剤、IL-1β阻害剤およびTGF-β阻害剤、IL-15/IL-15RA複合体、c-MET阻害剤、CSF-1/1R結合剤またはTIM-3阻害剤の1種以上(例えば、2種、3種、4種または全て)；

(xiii)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)、胃食道癌または膵臓癌を処置するための、PD-1阻害剤、MEK阻害剤、およびTGF-β阻害剤、IL-15/IL-15RA複合体、c-MET阻害剤、CSF-1/1R結合剤またはTIM-3阻害剤の1種以上(例えば、2種、3種、4種またはそれ以上)；

(xiv)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)、胃食道癌または膵臓癌を処置するための、IL-1β阻害剤、A2aRアンタゴニスト、およびIL-15/IL-15Ra複合体またはTGF-β阻害剤の1種または両者；

(xv)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)、胃食道癌または膵臓癌を処置するためのIL-15/IL-15Ra複合体およびTGF-β阻害剤、およびIL-1β阻害剤、CSF-1/1R結合剤、c-MET阻害剤またはA2aRアンタゴニストの1種以上(例えば、2種、3種またはそれ以上)

(xvi)例えば、固形腫瘍、例えば、膵臓癌または結腸癌を処置するための、PD-1阻害剤およびTIM-3阻害剤、およびSTINGアゴニストまたはCSF-1/1R結合剤の1種以上(例えば、両者)；

(xvii)例えば、固形腫瘍、例えば、膵臓癌または結腸癌を処置するための、PD-1阻害剤、TIM-3阻害剤およびA2aRアンタゴニスト、およびCSF-1/1R結合剤またはTGF-β阻害剤の1種以上(例えば、両者)；

(xviii)例えば、固形腫瘍または造血器腫瘍を処置するための、ガレクチン阻害剤、例えば、ガレクチン1阻害剤またはガレクチン3阻害剤の1種以上(例えば、両者)およびPD-1阻害剤；または

(xix)例えば、固形腫瘍、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、TNBC)を処置するための、PD-1阻害剤およびCXCR2阻害剤を含む。

【0022】

さらに他の態様において、本開示は、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種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、治療剤は、PD-1阻害剤、LAG-3阻害剤、TIM-3阻害剤、GITRアゴニスト、SERD、CDK4/6阻害剤、CXCR2阻害剤、CSF-1/1R結合剤、c-MET阻害剤、TGF-β阻害剤、A2aRアンタゴニスト、IDO阻害剤、STINGアゴニスト、ガレクチン阻害剤、MEK阻害剤、IL-15/IL-15RA複合体、IL-1β阻害剤、MDM2阻害剤またはこれらの任意の組み合わせから選択される。ある実施態様において、癌は乳癌、膵臓癌、結腸直腸癌(CRC)、皮膚癌、胃癌、胃食道癌またはER+癌から選択される。ある実施態様において、皮膚癌は黒色腫(例えば、難治性黒色腫)である。ある実施態様において、ER+癌はER+乳癌である。ある実施態様において、乳癌はTNBCである。ある実施態様において、CRCはMSS CRCである。

【0023】

ある実施態様において、組み合わせは

(i)例えば、ER+癌または乳癌を処置するための、PD-1阻害剤、SERDおよびCDK4/6阻害剤；

(ii)例えば、膵臓癌または結腸直腸癌を処置するための、PD-1阻害剤、CXCR2阻

10

20

30

40

50

害剤、CSF-1/1R結合剤および所望により、TIM-3阻害剤、c-MET阻害剤またはA2aRアンタゴニストの1種以上(例えば、2種または全て)；

(iii)例えば、膵臓癌または結腸直腸癌を処置するための、PD-1阻害剤、CXCR2阻害剤およびTIM-3阻害剤、c-MET阻害剤またはA2aRアンタゴニストの1種以上(例えば、2種または全て)；

(iv)例えば、膵臓癌、結腸直腸癌または黒色腫を処置するための、PD-1阻害剤、GITRアゴニストおよびTGF-β阻害剤、A2aRアンタゴニストまたはc-MET阻害剤の1種以上(例えば、2種または全て)；

(v)例えば、膵臓癌、結腸直腸癌または黒色腫を処置するための、PD-1阻害剤、LAG-3阻害剤、GITRアゴニストおよびTGF-β阻害剤、A2aRアンタゴニストまたはc-MET阻害剤の1種以上(例えば、2種または全て)；

(vi)例えば、膵臓癌、結腸直腸癌または黒色腫を処置するための、PD-1阻害剤、A2aRアンタゴニストおよびTGF-β阻害剤またはCSF-1/1R結合剤の1種または両者；

(vii)例えば、膵臓癌、結腸直腸癌、胃癌または黒色腫を処置するための、PD-1阻害剤、c-MET阻害剤およびTGF-β阻害剤、A2aRアンタゴニストまたはc-MET阻害剤の1種以上(例えば、2種または全て)；

(viii)例えば、膵臓癌、結腸直腸癌、胃癌または黒色腫を処置するための、PD-1阻害剤、IDO阻害剤およびTGF-β阻害剤、A2aRアンタゴニスト、CSF-1/1R結合剤、c-MET阻害剤またはGITRアゴニストの1種以上(例えば、2種、3種、4種または全て)；

(ix)例えば、乳癌、例えば、トリプルネガティブ乳癌(TNBC)を処置するための、PD-1阻害剤、LAG-3阻害剤およびTGF-β阻害剤、TIM-3阻害剤、c-MET阻害剤、IL-1β阻害剤、MEK阻害剤またはGITRアゴニストまたはCSF-1/1R結合剤の1種以上(例えば、2種、3種、4種、5種、6種または全て)；

(x)例えば、乳癌(例えば、TNBC)を処置するための、PD-1阻害剤、CSF-1/1R結合剤およびTGF-β阻害剤、TIM-3阻害剤、c-MET阻害剤またはIL-1β阻害剤の1種以上(例えば、2種、3種または全て)；

(xi)例えば、乳癌(例えば、TNBC)、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(MSSCRC))、胃食道癌または膵臓癌を処置するための、PD-1阻害剤、A2aRアンタゴニストおよびTGF-β阻害剤、TIM-3阻害剤、c-MET阻害剤、IL-1β阻害剤、IL-15/IL-15RA複合体またはCSF-1/1R結合剤の1種以上(例えば、2種、3種、4種、5種または全て)；

(xii)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(MSSCRC))、胃食道癌または膵臓癌を処置するための、PD-1阻害剤、IL-1β阻害剤およびTGF-β阻害剤、IL-15/IL-15RA複合体、c-MET阻害剤、CSF-1/1R結合剤またはTIM-3阻害剤の1種以上(例えば、2種、3種、4種または全て)；

(xiii)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(MSSCRC))、胃食道癌または膵臓癌を処置するための、PD-1阻害剤、MEK阻害剤およびTGF-β阻害剤、IL-15/IL-15RA複合体、c-MET阻害剤、CSF-1/1R結合剤またはTIM-3阻害剤の1種以上(例えば、2種、3種、4種またはそれ以上)；

(xiv)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(MSSCRC))、胃食道癌または膵臓癌を処置するための、IL-1β阻害剤、A2aRアンタゴニストおよびIL-15/IL-15Ra複合体またはTGF-β阻害剤の1種または両者；

(xv)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(MSSCRC))、胃食道癌または膵臓癌を処置するためのIL-15/IL-15Ra複合体およびTGF-β阻害剤およびIL-1β阻害剤、CSF-1/1R結合剤、c-MET阻害剤ま

10

20

30

40

50

たは A 2 a R アンタゴニストの 1 種以上(例えば、2 種、3 種またはそれ以上)
(xvi) 例えば、固形腫瘍、例えば、膵臓癌または結腸癌を処置するための、PD-1 阻害剤および TIM-3 阻害剤および STING アゴニストまたは CSF-1 / 1 R 結合剤の 1 種以上(例えば、両者)；

(xvii) 例えば、固形腫瘍、例えば、膵臓癌または結腸癌を処置するための、PD-1 阻害剤、TIM-3 阻害剤および A 2 a R アンタゴニストおよび CSF-1 / 1 R 結合剤または TGF-β 阻害剤の 1 種以上(例えば、両者)；

(xviii) 例えば、固形腫瘍または造血器腫瘍を処置するための、ガレクチン阻害剤、例えば、ガレクチン 1 阻害剤またはガレクチン 3 阻害剤の 1 種以上(例えば、両者)および PD-1 阻害剤；または

(xix) 例えば、固形腫瘍、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、TNBC)を処置するための、PD-1 阻害剤および CXCR2 阻害剤を含む。

【0024】

3 種以上(例えば、4 種、5 種、6 種、7 種、8 種またはそれ以上)のここに開示する治療剤を含み、それにより細胞の活性を減少させる組み合わせおよび(所望により)使用指示を含む、製剤、例えば、投与量製剤およびキット、例えば、治療キットも開示される。ある実施態様において、治療剤は PD-1 阻害剤、LAG-3 阻害剤、TIM-3 阻害剤、GITR アゴニスト、SERD、CDK4 / 6 阻害剤、CXCR2 阻害剤、CSF-1 / 1 R 結合剤、MET 阻害剤、TGF-β 阻害剤、A 2 a R アンタゴニスト、IDO 阻害剤、STING アゴニスト、ガレクチン阻害剤、MEK 阻害剤、IL-15 / IL-15 RA 複合体、IL-1 β 阻害剤、MDM2 阻害剤またはこれらの任意の組み合わせから選択される。

【0025】

ある実施態様において、組み合わせは

(i) 例えば、ER+癌または乳癌を処置するための、PD-1 阻害剤、SERD および CDK4 / 6 阻害剤；

(ii) 例えば、膵臓癌または結腸直腸癌を処置するための、PD-1 阻害剤、CXCR2 阻害剤、CSF-1 / 1 R 結合剤および所望により、TIM-3 阻害剤、c-MET 阻害剤または A 2 a R アンタゴニストの 1 種以上(例えば、2 種または全て)；

(iii) 例えば、膵臓癌または結腸直腸癌を処置するための、PD-1 阻害剤、CXCR2 阻害剤および TIM-3 阻害剤、c-MET 阻害剤または A 2 a R アンタゴニストの 1 種以上(例えば、2 種または全て)；

(iv) 例えば、膵臓癌、結腸直腸癌または黒色腫を処置するための、PD-1 阻害剤、GITR アゴニストおよび TGF-β 阻害剤、A 2 a R アンタゴニストまたは c-MET 阻害剤の 1 種以上(例えば、2 種または全て)；

(v) 例えば、膵臓癌、結腸直腸癌または黒色腫を処置するための、PD-1 阻害剤、LAG-3 阻害剤、GITR アゴニストおよび TGF-β 阻害剤、A 2 a R アンタゴニストまたは c-MET 阻害剤の 1 種以上(例えば、2 種または全て)；

(vi) 例えば、膵臓癌、結腸直腸癌または黒色腫を処置するための、PD-1 阻害剤、A 2 a R アンタゴニストおよび TGF-β 阻害剤または CSF-1 / 1 R 結合剤の 1 種または両者；

(vii) 例えば、膵臓癌、結腸直腸癌、胃癌または黒色腫を処置するための、PD-1 阻害剤、c-MET 阻害剤および TGF-β 阻害剤、A 2 a R アンタゴニストまたは c-MET 阻害剤の 1 種以上(例えば、2 種または全て)；

(viii) 例えば、膵臓癌、結腸直腸癌、胃癌または黒色腫を処置するための、PD-1 阻害剤、IDO 阻害剤および TGF-β 阻害剤、A 2 a R アンタゴニスト、CSF-1 / 1 R 結合剤、c-MET 阻害剤または GITR アゴニストの 1 種以上(例えば、2 種、3 種、4 種または全て)；

10

20

30

40

50

(ix)例えば、乳癌、例えば、トリプルネガティブ乳癌(TNBC)を処置するための、PD-1阻害剤、LAG-3阻害剤およびTGF-β阻害剤、TIM-3阻害剤、c-MET阻害剤、IL-1β阻害剤、MEK阻害剤、GITRアゴニストまたはCSF-1/1R結合剤の1種以上(例えば、2種、3種、4種、5種、6種または全て)；

(x)例えば、乳癌(例えば、TNBC)を処置するための、PD-1阻害剤、CSF-1/1R結合剤およびTGF-β阻害剤、TIM-3阻害剤、c-MET阻害剤またはIL-1β阻害剤の1種以上(例えば、2種、3種または全て)；

(xi)例えば、乳癌(例えば、TNBC)、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(MSSCRC))、胃食道癌または膵臓癌を処置するための、PD-1阻害剤、A2aRアンタゴニストおよびTGF-β阻害剤、TIM-3阻害剤、c-MET阻害剤、IL-1β阻害剤、IL-15/IL-15RA複合体またはCSF-1/1R結合剤の1種以上(例えば、2種、3種、4種、5種または全て)；

(xii)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(MSSCRC))、胃食道癌または膵臓癌を処置するための、PD-1阻害剤、IL-1β阻害剤およびTGF-β阻害剤、IL-15/IL-15RA複合体、c-MET阻害剤、CSF-1/1R結合剤またはTIM-3阻害剤の1種以上(例えば、2種、3種、4種または全て)；

(xiii)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(MSSCRC))、胃食道癌または膵臓癌を処置するための、PD-1阻害剤、MEK阻害剤およびTGF-β阻害剤、IL-15/IL-15RA複合体、c-MET阻害剤、CSF-1/1R結合剤またはTIM-3阻害剤の1種以上(例えば、2種、3種、4種またはそれ以上)；

(xiv)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(MSSCRC))、胃食道癌または膵臓癌を処置するための、IL-1β阻害剤、A2aRアンタゴニストおよびIL-15/IL-15Ra複合体またはTGF-β阻害剤の1種または両者；

(xv)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(MSSCRC))、胃食道癌または膵臓癌を処置するためのIL-15/IL-15Ra複合体およびTGF-β阻害剤およびIL-1β阻害剤、CSF-1/1R結合剤、c-MET阻害剤またはA2aRアンタゴニストの1種以上(例えば、2種、3種またはそれ以上)；

(xvi)例えば、固形腫瘍、例えば、膵臓癌または結腸癌を処置するための、PD-1阻害剤およびTIM-3阻害剤およびSTINGアゴニストまたはCSF-1/1R結合剤の1種以上(例えば、両者)；

(xvii)例えば、固形腫瘍、例えば、膵臓癌または結腸癌を処置するための、PD-1阻害剤、TIM-3阻害剤およびA2aRアンタゴニストおよびCSF-1/1R結合剤またはTGF-β阻害剤の1種以上(例えば、両者)；

(xviii)例えば、固形腫瘍または造血器腫瘍を処置するための、ガレクチン阻害剤、例えば、ガレクチン1阻害剤またはガレクチン3阻害剤の1種以上(例えば、両者)およびPD-1阻害剤；または

(xix)例えば、固形腫瘍、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(MSSCRC))、肺癌(例えば、非小細胞肺癌(NSCLC))または乳癌(例えば、TNBC)を処置するための、PD-1阻害剤およびCXCR2阻害剤を含む。

【0026】

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせで対象、例えば、ここに記載する癌を有する対象を処置する方法は、治療レジメンの一部としての、組み合わせの投与を含む。ある実施態様において、治療レジメンは、1種以上、例えば、2種、3種または4種のここに記載する組み合わせを含む。ある実施態様において、治療レジメンは、対象に少なくとも一相および所望により二相、例えば、第一相および第二相で投与される。ある実施態様において、第一相は、用量漸増相を含む。ある実施態様において、第一相は、1以上

10

20

30

40

50

の用量漸増相、例えば、第一、第二または第三用量漸増相を含む。ある実施態様において、用量漸増相は、例えば、ここに記載するとおり、2種、3種、4種またはそれ以上の治療剤を含む組み合わせの投与を含む。ある実施態様において、第二相は、用量拡大相を含む。ある実施態様において、用量拡大相は、例えば、ここに記載するとおり、2種、3種、4種またはそれ以上の治療剤を含む組み合わせの投与を含む。ある実施態様において、用量拡大相は、用量漸増相と同じ2種、3種、4種またはそれ以上の治療剤を含む。

【0027】

ある実施態様において、第一用量漸増相は、2種の治療剤、例えば、ここに記載する2種の治療剤を含む組み合わせの投与を含み、ここで、これら治療剤の1種または両者のための最大耐用量(MTD)または拡大のための推奨用量(RDE)が決定される。ある実施態様において、第一用量漸増相前に、対象は、第一用量漸増相で投与される治療剤の一種を単剤として投与されていた。

10

【0028】

ある実施態様において、第二用量漸増相は、3種の治療剤、例えば、ここに記載する3種の治療剤を含む組み合わせの投与を含み、ここで、これら治療剤の1種、2種または全ての最大耐用量(MTD)または拡大のための推奨用量(RDE)が決定される。ある実施態様において、第二用量漸増相は、第一用量漸増相終了後に始まる。ある実施態様において、第二用量漸増相は、第一用量漸増相で投与した治療剤の1種以上の投与を含む。ある実施態様において、第二用量漸増相は、第一用量漸増相を実施することなく、実施される。

20

【0029】

ある実施態様において、第三用量漸増相は、4種の治療剤、例えば、ここに記載する4種の治療剤の組み合わせの投与を含み、ここで、これら治療剤の1種、2種、3種または全ての最大耐用量(MTD)または拡大のための推奨用量(RDE)が決定される。ある実施態様において、第三用量漸増相は、第一または第二用量漸増相終了後に始まる。ある実施態様において、第三用量漸増相は、第二用量漸増相で投与した治療剤の1種以上(例えば、全て)の投与を含む。ある実施態様において、第三用量漸増相は、第一用量漸増相で投与した治療剤の1種以上の投与を含む。ある実施態様において、第三用量漸増相は、第一、第二または両用量漸増相を実施することなく、実施される。

【0030】

例えば、第一用量漸増相は、PD-1阻害剤およびLAG-3阻害剤(例えば、ここに記載するPD-1阻害剤およびLAG-3阻害剤)の投与を含み、第二用量漸増相は、GITRアゴニスト、TIM-3阻害剤、IL-1 β 阻害剤、TGF- β 阻害剤、c-MET阻害剤、CSF-1/1R結合剤(例えば、ここに記載するGITRアゴニスト、TIM-3阻害剤、IL-1 β 阻害剤、TGF- β 阻害剤、c-MET阻害剤またはCSF-1/1R結合剤)の投与をさらに含み得る。

30

【0031】

他の例として、第一用量漸増相はA2aRアンタゴニスト(例えば、ここに記載するA2aRアンタゴニスト)およびGITRアゴニスト、TIM-3阻害剤、IL-1 β 阻害剤、TGF- β 阻害剤、c-MET阻害剤またはCSF-1/1R結合剤(例えば、ここに記載するGITRアゴニスト、TIM-3阻害剤、IL-1 β 阻害剤、TGF- β 阻害剤、c-MET阻害剤またはCSF-1/1R結合剤)の投与を含む。

40

【0032】

さらに他の例として、第一用量漸増相は、PD-1阻害剤、LAG-3阻害剤およびGITRアゴニスト(例えば、ここに記載するPD-1阻害剤、LAG-3阻害剤およびGITRアゴニスト)の投与を含み、第二用量漸増相は、TIM-3阻害剤、IL-1 β 阻害剤、TGF- β 阻害剤、c-MET阻害剤またはCSF-1/1R結合剤(例えば、ここに記載するGITRアゴニスト、TIM-3阻害剤、IL-1 β 阻害剤、TGF- β 阻害剤、c-MET阻害剤またはCSF-1/1R結合剤)の投与をさらに含み得る。

【0033】

さらなる例として、用量漸増相、例えば、第一用量漸増相は、PD-1阻害剤およびC

50

X C R 2 阻 害 剤 (例 えば、こ こ に 記 載 す る P D - 1 阻 害 剤 お よ び C X C R 2 阻 害 剤) の 投 与 を 含 む。

【 0 0 3 4 】

ある実施態様において、対象、例えば、ここに記載する癌(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、NSCLC)または結腸直腸癌(CRC)(例えば、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌(MSS-CRC))を有する対象を処置する方法は、該処置を必要とする対象に、PD-1阻害剤(例えば、PDRO01)およびCXCR2阻害剤(例えば、6-クロロ-3-((3,4-ジオキソ-2-(ペンタン-3-イルアミノ)シクロブト-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミドまたはそのコリン塩)を投与することを含む。

10

【 0 0 3 5 】

ある実施態様において、用量拡大相は、第一、第二または第三用量漸増相終了後に始まる。ある実施態様において、用量拡大相は、用量漸増相、例えば、第一、第二または第三用量漸増相で投与した組み合わせの投与を含む。ある実施態様において、用量拡大相中、対象から生検サンプルを得る。ある実施態様において、対象は、乳癌、例えば、トリプルネガティブ乳癌(TNBC)、例えば、進行型または転移TNBCを有する。

【 0 0 3 6 】

理論に拘束されたくはないが、ある実施態様において、用量漸増相および用量拡大相を含む治療レジメンは、組み合わせへの新規薬剤またはレジメンの導入、組み合わせの迅速な産生および／または許容できる組み合わせの安全性および活性の評価を可能にすると考

20

【 0 0 3 7 】

ここに記載する方法、組成物、投与量製剤およびキットのさらなる特徴または実施態様は、次の1以上を含む。

【 0 0 3 8 】

組み合わせ治療

PD-1、ERおよびCDK4/6をターゲティングする組み合わせ

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PD-1阻害剤)、SERD(例えば、ここに記載するSERD)およびCDK4/6阻害剤(例えば、ここに記載するCDK4/6阻害剤)を含む。

30

【 0 0 3 9 】

ある実施態様において、PD-1阻害剤はPDRO01(Novartis)、ニボルマブ(Bristol-Myers Squibb)、ペンブロリズマブ(Merck & Co)、ピディリズマブ(CureTech)、MEDIO680(Medimmune)、REGN2810(Regeneron)、TSR-042(Tesaro)、PF-06801591(Pfizer)、BGB-A317(Beigene)、BGB-108(Beigene)、INCSHR1210(Incyte)またはAMP-224(Amplimmune)から選択される。ある実施態様において、PD-1阻害剤はPDRO01である。ある実施態様において、PD-1阻害剤は約300~400mgの用量で投与される。ある実施態様において、PD-1阻害剤は3週毎に1回投与される。ある実施態様において、PD-1阻害剤は4週毎に1回投与される。他の実施態様において、PD-1阻害剤は、約300mgの用量で、3週毎に1回投与される。さらに他の実施態様において、PD-1阻害剤は、約400mgの用量で、4週毎に1回投与される。

40

【 0 0 4 0 】

ある実施態様において、SERDはLSZ102、フルベストラント、ブリラネストラントまたはエラケストラントから選択される。ある実施態様において、SERDはLSZ102である。

【 0 0 4 1 】

ある実施態様において、CDK4/6阻害剤はリボシクリブ、アベマシクリブ(Eli Lilly)またはパルボシクリブから選択される。ある実施態様において、CDK4/6阻害剤はリボシクリブである。ある実施態様において、CDK4/6阻害剤、例えば、リボシク

50

リブは、約200～600mgの用量で1日1回投与される。ある実施態様において、CDK4/6阻害剤は、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1日1回投与される。他の実施態様において、CDK4/6阻害剤(例えば、リボシクリブ)は、600mg/日の用量で、例えば、3週間、例えば、21日間、1日1回投与される。ある実施態様において、この処置の後、1週間無処置である。ある実施態様において、CDK4/6阻害剤(例えば、リボシクリブ)を3週間投薬および1週間休薬の反復投与サイクルで投与する、例えば、該化合物を3週間(例えば、21日間)、1日1回投与し、続いて1週間(例えば、7日間)投与せず、その後このサイクルを繰り返す、例えば、該化合物を3週間、連日投与し、その後1週間投与しない。ある実施態様において、CDK4/6阻害剤(例えば、リボシクリブ)は経口投与される。

10

【0042】

ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するSERDおよびここに記載するCDK4/6阻害剤を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、LSZ102およびここに記載するCDK4/6阻害剤を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、ここに記載するSERDおよびリボシクリブを含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、LSZ102およびここに記載するCDK4/6阻害剤を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するSERDおよびリボシクリブを含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、LSZ102およびリボシクリブを含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、LSZ102およびリボシクリブを含む。

20

【0043】

ある実施態様において、組み合わせは、さらに第四治療剤、例えば、ここに記載する治療剤を含む。

【0044】

他の実施態様において、組み合わせは、処置を必要とする対象における障害(例えば、癌、例えば、ここに記載する癌)を処置するために、治療有効量(例えば、ここに記載する投与量レジメンに従う)で投与または使用される。ある実施態様において、対象または癌は、ここに記載するバイオマーカーを有するとして同定される。ある実施態様において、癌はエストロゲン受容体を発現する(ER+)癌または乳癌、例えば、ER+乳癌である。

30

【0045】

PD-1、CXCR2およびCSF-1/1Rをターゲティングする組み合わせ

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PD-1阻害剤)、CXCR2阻害剤(例えば、ここに記載するCXCR2阻害剤)およびCSF-1/1R結合剤(例えば、ここに開示するCSF-1/1R結合剤)を含む。

【0046】

ある実施態様において、PD-1阻害剤はPDR001(Novartis)、ニボルマブ(Bristol-Myers Squibb)、ペンブロリズマブ(Merck & Co)、ピディリズマブ(CureTech)、MED10680(Medimmune)、REGN2810(Regeneron)、TSR-042(Tesaro)、PF-06801591(Pfizer)、BGB-A317(Beigene)、BGB-108(Beigene)、INCSHR1210(Incyte)またはAMP-224(Amplimmune)から選択される。ある実施態様において、PD-1阻害剤はPDR001である。ある実施態様において、PD-1阻害剤は約300～400mgの用量で投与される。ある実施態様において、PD-1阻害剤は3週毎に1回投与される。ある実施態様において、PD-1阻害剤は4週毎に1回投与される。他の実施態様において、PD-1阻害剤は、約300mgの用量で、3週毎に1回投与される。さらに他の実施態様において、PD-1阻害剤は、約400mgの用量で、4週毎に1回投与される。

40

【0047】

ある実施態様において、CXCR2阻害剤は6-クロロ-3-((3,4-ジオキソ-2

50

ー(ペンタン-3-イルアミノ)シクロブト-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミドコリン塩、ダニリキシン、レパリキシンまたはナバリキシンから選択される。ある実施態様において、C X C R 2 阻害剤は6-クロロ-3-((3,4-ジオキソ-2-(ペンタン-3-イルアミノ)シクロブト-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミドコリン塩である。

【0048】

ある実施態様において、C S F-1/1 R 結合剤は、マクロファージコロニー刺激因子(M-C S F)の阻害剤、例えば、M-C S F に対するモノクローナル抗体または F a b (例えば、M C S 1 1 0)、C S F-1 R チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、4-((2-(((1 R, 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または B L Z 9 4 5)、受容体チロシンキナーゼ阻害剤(R T K)(例えば、ペキシダルチニブ)または C S F-1 R を標的とする抗体(例えば、エマクツヅマブまたは F P A 0 0 8)から選択される。ある実施態様において、C S F-1/1 R 結合剤は B L Z 9 4 5 である。ある実施態様において、C S F-1/1 R 結合剤は M C S 1 1 0 である。

【0049】

ある実施態様において、組み合わせは、P D R 0 0 1、ここに記載する C X C R 2 阻害剤およびここに開示する C S F-1/1 R 結合剤を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載する P D-1 阻害剤、ここに記載する C X C R 2 阻害剤および B L Z 9 4 5 を含む。ある実施態様において、組み合わせは、P D R 0 0 1、ここに記載する C X C R 2 阻害剤および B L Z 9 4 5 を含む。

【0050】

ある実施態様において、組み合わせは、P D R 0 0 1、ここに記載する C X C R 2 阻害剤およびここに開示する C S F-1/1 R 結合剤を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載する P D-1 阻害剤、ここに記載する C X C R 2 阻害剤および M C S 1 1 0 を含む。ある実施態様において、組み合わせは、P D R 0 0 1、ここに記載する C X C R 2 阻害剤および M C S 1 1 0 を含む。

【0051】

ある実施態様において、組み合わせは、さらに T I M-3 阻害剤、例えば、ここに開示する T I M-3 阻害剤を含む。

【0052】

ある実施態様において、T I M-3 阻害剤は M B G 4 5 3 (Novartis)または T S R-0 2 2 (Tesaro)である。ある実施態様において、T I M-3 阻害剤は M B G 4 5 3 である。ある実施態様において、組み合わせは、P D R 0 0 1、ここに記載する C X C R 2 阻害剤、ここに開示する C S F-1/1 R 結合剤および M B G 4 5 3 を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載する P D-1 阻害剤、ここに記載する C X C R 2 阻害剤、B L Z 9 4 5 および M B G 4 5 3 を含む。ある実施態様において、組み合わせは、P D R 0 0 1、ここに記載する C X C R 2 阻害剤、B L Z 9 4 5 および M B G 4 5 3 を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載する P D-1 阻害剤、ここに記載する C X C R 2 阻害剤、M C S 1 1 0 および M B G 4 5 3 を含む。ある実施態様において、組み合わせは、P D R 0 0 1、ここに記載する C X C R 2 阻害剤、M C S 1 1 0 および M B G 4 5 3 を含む。

【0053】

ある実施態様において、組み合わせは、さらに c-M E T 阻害剤、例えば、ここに開示する c-M E T 阻害剤を含む。ある実施態様において、c-M E T 阻害剤はカプマチニブ(I N C 2 8 0)、J N J-3 8 8 7 6 0 5、A M G 3 3 7、L Y 2 8 0 1 6 5 3、M S C 2 1 5 6 1 1 9 J、クリゾチニブ、チバンチニブまたはゴールバチニブから選択される。ある実施態様において、c-M E T 阻害剤はカプマチニブ(I N C 2 8 0)である。ある実施態様において、c-M E T 阻害剤(例えば、I N C 2 8 0)は、約 1 0 0 ~ 2 0 0 0 mg、

約200～2000mg、約200～1000mgまたは約200～800mg、例えば、約400mg、約500mgまたは約600mgの用量で1日2回投与される。ある実施態様において、c-MET阻害剤(例えば、INC280)は、約400mgの用量で1日2回投与される。ある実施態様において、c-MET阻害剤(例えば、INC280)は、約600mgの用量で1日2回投与される。

【0054】

ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するCXCR2阻害剤、ここに開示するCSF-1/1R結合剤およびカプマチニブ(INC280)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、ここに記載するCXCR2阻害剤、BLZ945およびカプマチニブ(INC280)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するCXCR2阻害剤、BLZ945およびカプマチニブ(INC280)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、ここに記載するCXCR2阻害剤、MCS110およびカプマチニブ(INC280)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するCXCR2阻害剤、MCS110およびカプマチニブ(INC280)を含む。

10

【0055】

ある実施態様において、組み合わせは、さらにA2aRアンタゴニスト、例えば、ここに開示するA2aR阻害剤を含む。ある実施態様において、A2aRアンタゴニストはPBF509(NIR178)、CPI444/V81444、AZD4635/HTL-1071、ビパデナント、GBV-2034、AB928、テオフィリン、イストラデフィリン、トザデナント/SYN-115、KW-6356、ST-4206またはプレラデナント/SCH420814から選択される。ある実施態様において、A2aRアンタゴニストはPBF509(NIR178)である。

20

【0056】

ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するCXCR2阻害剤、ここに開示するCSF-1/1R結合剤およびPBF509(NIR178)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、ここに記載するCXCR2阻害剤、BLZ945およびPBF509(NIR178)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するCXCR2阻害剤、BLZ945およびPBF509(NIR178)を含む。

30

【0057】

ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するCXCR2阻害剤、ここに開示するCSF-1/1R結合剤およびPBF509(NIR178)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、ここに記載するCXCR2阻害剤、MCS110およびPBF509(NIR178)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するCXCR2阻害剤、MCS110およびPBF509(NIR178)を含む。

【0058】

ある実施態様において、組み合わせは、処置を必要とする対象における障害(例えば、癌、例えば、ここに記載する癌)を処置するために、治療有効量(例えば、ここに記載する投与量レジメンに従う)で投与または使用される。ある実施態様において、対象または癌は、ここに記載するバイオマーカーを有するとして同定される。ある実施態様において、癌は固形腫瘍、例えば、膵臓癌または結腸直腸癌(CRC)である。

40

【0059】

PD-1およびCXCR2をターゲティングする組み合わせ

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PD-1阻害剤)、CXCR2阻害剤(例えば、ここに記載するCXCR2阻害剤)および第三治療剤を含む。

【0060】

50

ある実施態様において、PD-1阻害剤はPDR001(Novartis)、ニボルマブ(Bristol-Myers Squibb)、ペンブロリズマブ(Merck & Co)、ピディリズマブ(CureTech)、MED10680(Medimmune)、REGN2810(Regeneron)、TSR-042(Tesaro)、PF-06801591(Pfizer)、BGB-A317(Beigene)、BGB-108(Beigene)、INCISHR1210(Incyte)またはAMP-224(Amplimmune)から選択される。ある実施態様において、PD-1阻害剤は約300～400mgの用量で投与される。ある実施態様において、PD-1阻害剤はPDR001である。ある実施態様において、PD-1阻害剤は3週毎に1回投与される。ある実施態様において、PD-1阻害剤は4週毎に1回投与される。他の実施態様において、PD-1阻害剤は、約300mgの用量で、3週毎に1回投与される。さらに他の実施態様において、PD-1阻害剤は、約400mgの用量で、4週毎に1回投与される。

【0061】

ある実施態様において、CXCR2阻害剤は6-クロロ-3-((3,4-ジオキソ-2-(ペンタン-3-イルアミノ)シクロブト-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミドコリン塩、ダニリキシン、レパリキシンまたはナバリキシンから選択される。

【0062】

ある実施態様において、CXCR2阻害剤は6-クロロ-3-((3,4-ジオキソ-2-(ペンタン-3-イルアミノ)シクロブト-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミドコリン塩である。ある実施態様において、CXCR2阻害剤は2-ヒドロキシ-N,N,N-トリメチルエタン-1-アミニウム3-クロロ-6-({3,4-ジオキソ-2-[(ペンタン-3-イル)アミノ]シクロブト-1-エン-1-イル}アミノ)-2-(N-メトキシ-N-メチルスルファモイル)フェノラート(すなわち、6-クロロ-3-((3,4-ジオキソ-2-(ペンタン-3-イルアミノ)シクロブト-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミドコリン塩)である。ある実施態様において、CXCR2阻害剤は、約50～1000mg(例えば、約50～400mg、50～300mg、50～200mg、50～100mg、150～900mg、150～600mg、200～800mg、300～600mg、400～500mg、300～500mg、200～500mg、100～500mg、100～400mg、200～300mg、100～200mg、250～350mgまたは約75mg、150mg、300mg、450mgまたは600mg)の用量で投与される。ある実施態様において、CXCR2阻害剤は連日、例えば、1日2回投与される。ある実施態様において、CXCR2阻害剤は、4週間サイクル(例えば、28日間サイクル)の最初の2週間(例えば、14日間)投与される。ある実施態様において、CXCR2阻害剤は、約50～1000mg(例えば、約50～400mg、50～300mg、50～200mg、50～100mg、150～900mg、150～600mg、200～800mg、300～600mg、400～500mg、300～500mg、200～500mg、100～500mg、100～400mg、200～300mg、100～200mg、250～350mgまたは約75mg、150mg、300mg、450mgまたは600mg)の総用量で連日、例えば、1日2回投与される。ある実施態様において、CXCR2阻害剤は1日2回投与され、各用量、例えば、1回目および2回目の用量は、同量である。ある実施態様において、CXCR2阻害剤は1日2回投与され、各用量、例えば、1回目および2回目の用量は、約25～400mg(例えば、25～100mg、50～200mg、75～150mgまたは100～400mg)のCXCR2阻害剤を含む。ある実施態様において、CXCR2阻害剤は、4週間サイクル(例えば、28日間サイクル)の2週間(例えば、14日間)、75mgの用量で1日2回経口投与される。ある実施態様において、CXCR2阻害剤は、4週間サイクル(例えば、28日間サイクル)の2週間(例えば、14日間)、150mgの用量で1日2回経口投与される。ある実施態様において、CXCR2阻害剤を、4週間サイクルの2週間、1日2回経口投与し、例えば、4週間サイクルの2週間CXCR2阻害剤で処置し、2週間処置しない。

【0063】

ある実施態様において、組み合わせは、PDR001およびここに記載するCXCR2阻害剤(例えば、6-クロロ-3-((3,4-ジオキソ-2-(ペンタン-3-イルアミノ)シクロブト-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミドコリン塩)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、PDR001)および6-クロロ-3-((3,4-ジオキソ-2-(ペンタン-3-イルアミノ)シクロブト-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミドコリン塩を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001および6-クロロ-3-((3,4-ジオキソ-2-(ペンタン-3-イルアミノ)シクロブト-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミドコリン塩を含む。

10

【0064】

ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するCXCR2阻害剤(例えば、6-クロロ-3-((3,4-ジオキソ-2-(ペンタン-3-イルアミノ)シクロブト-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミドコリン塩)および第三治療剤(例えば、ここに記載する治療剤)を含む。

【0065】

ある実施態様において、第三治療剤は、TIM-3阻害剤、例えば、ここに開示するTIM-3阻害剤を含む。ある実施態様において、TIM-3阻害剤はMBG453(Novartis)またはTSR-022(Tesaro)である。ある実施態様において、TIM-3阻害剤はMBG453である。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するCXCR2阻害剤およびMBG453を含む。

20

【0066】

ある実施態様において、第三治療剤は、c-MET阻害剤、例えば、ここに開示するc-MET阻害剤を含む。ある実施態様において、c-MET阻害剤はカプマチニブ(INC280)、JNJ-3887605、AMG337、LY2801653、MSC2156119J、クリゾチニブ、チバンチニブまたはゴールバチニブから選択される。ある実施態様において、c-MET阻害剤はカプマチニブ(INC280)である。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するCXCR2阻害剤およびカプマチニブ(INC280)を含む。ある実施態様において、c-MET阻害剤(例えば、INC280)は、約100~2000mg、約200~2000mg、約200~1000mgまたは約200~800mg、例えば、約400mg、約500mgまたは約600mgの用量で1日2回投与される。ある実施態様において、c-MET阻害剤(例えば、INC280)は、約400mgの用量で1日2回投与される。ある実施態様において、c-MET阻害剤(例えば、INC280)は、約600mgの用量で1日2回投与される。

30

【0067】

ある実施態様において、第三治療剤は、A2aRアンタゴニスト、例えば、ここに開示するA2aR阻害剤を含む。ある実施態様において、A2aRアンタゴニストはPBF509(NIR178)、CPI444/V81444、AZD4635/HTL-1071、ビパデナント、GBV-2034、AB928、テオフィリン、イストラデフィリン、トザデナント/SYN-115、KW-6356、ST-4206またはプレラデナント/SCH420814から選択される。ある実施態様において、A2aRアンタゴニストはPBF509(NIR178)である。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するCXCR2阻害剤およびPBF509(NIR178)を含む。

40

【0068】

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PD-1阻害剤)、CXCR2阻害剤(例えば、ここに記載するCXCR2阻害剤)およびTIM-3阻害剤(例えば、ここに記載するTIM-3阻害剤)、c-MET阻害剤(例えば、ここに記載するc-MET阻害剤)またはA2aRアンタゴニスト(例えば、ここに記載す

50

る A 2 a R アントゴニスト) の 1 種以上(例えば、2 種または全て)を含む。

【0069】

ある実施態様において、組み合わせは、さらに第四治療剤、例えば、ここに記載する治療剤を含む。

【0070】

ある実施態様において、組み合わせは、処置を必要とする対象における障害(例えば、癌、例えば、ここに記載する癌)を処置するために、治療有効量(例えば、ここに記載する投与量レジメンに従う)で投与または使用される。ある実施態様において、対象または癌は、ここに記載するバイオマーカーを有するとして同定される。ある実施態様において、癌は、例えば、固形腫瘍、例えば、膵臓癌、乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌(TN B C))、肺癌(例えば、N S C L C)または結腸直腸癌(C R C)(例えば、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌(M S S - C R C)である。ある実施態様において、本組み合わせ(例えば、ここに記載する P D - 1 阻害剤およびここに記載する C X C R 2 阻害剤)を必要とする対象は、C Y P 3 A 4 の強い誘発剤または強い阻害剤である薬物療法を必要とする患者ではない。ある実施態様において、本組み合わせ(例えば、ここに記載する P D - 1 阻害剤およびここに記載する C X C R 2 阻害剤)を必要とする対象は、狭い治療指数の C Y P 3 A 4 基質の薬物投与を必要とする患者ではない。ある実施態様において、本組み合わせ(例えば、ここに記載する P D - 1 阻害剤およびここに記載する C X C R 2 阻害剤)を必要とする対象は、何らかの形態のホルモン性避妊薬(例えば、経口、注射、インプラントまたは経皮)を使用している患者ではない。

【0071】

P D - 1 および G I T R をターゲティングする組み合わせ

ある実施態様において、組み合わせは、P D - 1 阻害剤(例えば、ここに記載する P D - 1 阻害剤)、G I T R アゴニスト(例えば、ここに記載する G I T R アゴニスト)および第三治療剤を含む。

【0072】

ある実施態様において、P D - 1 阻害剤は P D R 0 0 1 (Novartis)、ニボルマブ(Bristol-Myers Squibb)、ペンプロリズマブ(Merck & Co)、ピディリズマブ(CureTech)、M E D I 0 6 8 0 (Medimmune)、R E G N 2 8 1 0 (Regeneron)、T S R - 0 4 2 (Tesarro)、P F - 0 6 8 0 1 5 9 1 (Pfizer)、B G B - A 3 1 7 (Beigene)、B G B - 1 0 8 (Beigene)、I N C S H R 1 2 1 0 (Incyte)または A M P - 2 2 4 (Amplimmune)から選択される。ある実施態様において、P D - 1 阻害剤は約 3 0 0 ~ 4 0 0 mg の用量で投与される。ある実施態様において、P D - 1 阻害剤は P D R 0 0 1 である。ある実施態様において、P D - 1 阻害剤は 3 週毎に 1 回投与される。ある実施態様において、P D - 1 阻害剤は 4 週毎に 1 回投与される。他の実施態様において、P D - 1 阻害剤は、約 3 0 0 mg の用量で、3 週毎に 1 回投与される。さらに他の実施態様において、P D - 1 阻害剤は、約 4 0 0 mg の用量で、4 週毎に 1 回投与される。

【0073】

ある実施態様において、G I T R アゴニストは G W N 3 2 3、B M S - 9 8 6 1 5 6、M K - 4 1 6 6、M K - 1 2 4 8、T R X 5 1 8、I N C A G N 1 8 7 6、A M G 2 2 8 または I N B R X - 1 1 0 から選択される。ある実施態様において、G I T R アゴニストは G W N 3 2 3 である。

【0074】

ある実施態様において、組み合わせは P D R 0 0 1 および G W N 3 2 3 を含む。

【0075】

ある実施態様において、第三治療剤は、T G F - β 阻害剤、例えば、ここに開示する T G F - β 阻害剤を含む。ある実施態様において、T G F - β 阻害剤はフレソリムマブまたは X O M A 0 8 9 である。ある実施態様において、T G F - β 阻害剤は X O M A 0 8 9 である。ある実施態様において、組み合わせは、P D R 0 0 1、ここに記載する G I T R アゴニストおよび X O M A 0 8 9 を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記

載するPD-1阻害剤、GWN323およびXOMA089を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、GWN323およびXOMA089を含む。

【0076】

ある実施態様において、第三治療剤は、A2aRアンタゴニスト、例えば、ここに開示するA2aR阻害剤を含む。ある実施態様において、A2aRアンタゴニストはPBF509(NIR178)、CPI444/V81444、AZD4635/HTL-1071、ビパデナント、GBV-2034、AB928、テオフィリン、イストラデフィリン、トザデナント/SYN-115、KW-6356、ST-4206またはプレラデナント/SCH420814から選択される。ある実施態様において、A2aRアンタゴニストはPBF509(NIR178)である。

10

【0077】

ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するGITRアゴニストおよびPBF509(NIR178)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、GWN323およびPBF509(NIR178)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、GWN323およびPBF509(NIR178)を含む。

【0078】

ある実施態様において、第三治療剤は、c-MET阻害剤、例えば、ここに開示するc-MET阻害剤を含む。ある実施態様において、c-MET阻害剤はカプマチニブ(INC280)、JNJ-3887605、AMG337、LY2801653、MSC2156119J、クリゾチニブ、チバンチニブまたはゴールバチニブから選択される。ある実施態様において、c-MET阻害剤はカプマチニブ(INC280)である。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するGITRアゴニストおよびカプマチニブ(INC280)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、GWN323およびカプマチニブ(INC280)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、GWN323およびカプマチニブ(INC280)を含む。ある実施態様において、c-MET阻害剤(例えば、INC280)は、約100~2000mg、約200~2000mg、約200~1000mgまたは約200~800mg、例えば、約400mg、約500mgまたは約600mgの用量で1日2回投与される。ある実施態様において、c-MET阻害剤(例えば、INC280)は、約400mgの用量で1日2回投与される。ある実施態様において、c-MET阻害剤(例えば、INC280)は、約600mgの用量で1日2回投与される。

20

30

【0079】

ある実施態様において、第三治療剤は、TIM-3阻害剤、例えば、ここに開示するTIM-3阻害剤を含む。ある実施態様において、TIM-3阻害剤は、MBG453またはTSR-022から選択される。ある実施態様において、TIM-3阻害剤はMBG453である。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するGITRアゴニストおよびMBG453を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、GWN323およびMBG453を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、GWN323およびMBG453を含む。

40

【0080】

ある実施態様において、第三治療剤は、LAG-3阻害剤、例えば、ここに開示するLAG-3阻害剤を含む。ある実施態様において、LAG-3阻害剤は、LAG525、BMS-986016またはTSR-033から選択される。ある実施態様において、LAG-3阻害剤はLAG525である。

【0081】

ある実施態様において、LAG-3阻害剤は、約300~約500mg、約400mg~約800mgまたは約700~約900mgの用量で投与される。ある実施態様において、LAG-3阻害剤は3週毎に1回投与される。ある実施態様において、LAG-3阻害剤は4週毎に1回投与される。他の実施態様において、LAG-3阻害剤は、3週毎に1回、約

50

300mg～約500mg(例えば、約400mg)の用量で投与される。他の実施態様において、LAG-3阻害剤は、約400mg～約800mg(例えば、約600mg)の用量で、4週毎に1回投与される。さらに他の実施態様において、LAG-3阻害剤は、4週毎に1回、約700mg～約900mg(例えば、約800mg)の用量で投与される。

【0082】

ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するGITRアゴニストおよびLAG525を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、GWN323およびLAG525を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、GWN323およびLAG525を含む。

【0083】

ある実施態様において、GITRアゴニスト、例えば、GWN323は、週1回、3週毎に1回または6週毎に1回、約2mg～約10mg、約5mg～約20mg、約20mg～約40mg、約50mg～約100mg、約100mg～約200mg、約200mg～約400mgまたは約400mg～約600mgの用量で投与される。

【0084】

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PD-1阻害剤)、GITRアゴニスト(例えば、ここに記載するGITRアゴニスト)およびTGF- β 阻害剤(例えば、ここに記載するTGF- β 阻害剤)、c-MET阻害剤(例えば、ここに記載するc-MET阻害剤)、A2ARアンタゴニスト(例えば、ここに記載するA2ARアンタゴニスト)、TIM-3阻害剤(例えば、ここに記載するTIM-3阻害剤)またはLAG-3阻害剤(例えば、ここに記載するLAG-3阻害剤)の1種以上(例えば、2種または全て)を含む。

【0085】

ある実施態様において、組み合わせは、さらに第四治療剤、例えば、ここに記載する治療剤を含む。

【0086】

ある実施態様において、組み合わせは、処置を必要とする対象における障害(例えば、癌、例えば、ここに記載する癌)を処置するために、治療有効量(例えば、ここに記載する投与量レジメンに従う)で投与または使用される。ある実施態様において、対象または癌は、ここに記載するバイオマーカーを有するとして同定される。ある実施態様において、癌は固形腫瘍、例えば、膵臓癌、結腸直腸癌(CRC)または黒色腫(例えば、難治性黒色腫)である。

【0087】

PD-1およびLAG-3をターゲティングする組み合わせ

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PD-1阻害剤)およびLAG-3阻害剤(例えば、ここに記載するLAG-3阻害剤)を含む。

【0088】

ある実施態様において、PD-1阻害剤はPDR001(Novartis)、ニボルマブ(Bristol-Myers Squibb)、ペンブロリズマブ(Merck & Co)、ビディリズマブ(CureTech)、MED I0680(Medimmune)、REGN2810(Regeneron)、TSR-042(Tesaro)、PF-06801591(Pfizer)、BGB-A317(Beigene)、BGB-108(Beigene)、INCSHR1210(Incyte)またはAMP-224(Amplimmune)から選択される。ある実施態様において、PD-1阻害剤は約300～400mgの用量で投与される。ある実施態様において、PD-1阻害剤はPDR001である。ある実施態様において、PD-1阻害剤は3週毎に1回投与される。ある実施態様において、PD-1阻害剤は4週毎に1回投与される。他の実施態様において、PD-1阻害剤は、約300mgの用量で、3週毎に1回投与される。さらに他の実施態様において、PD-1阻害剤は、約400mgの用量で、4週毎に1回投与される。

【0089】

ある実施態様において、LAG-3 阻害剤はLAG 525 (Novartis)、BMS-986 016 (Bristol-Myers Squibb) またはTSR-033 (Tesaro) から選択される。ある実施態様において、LAG-3 阻害剤はLAG 525 である。ある実施態様において、LAG-3 阻害剤は、約300～約500mg、約400mg～約800mgまたは約700～約900mgの用量で投与される。ある実施態様において、LAG-3 阻害剤は3週毎に1回投与される。ある実施態様において、LAG-3 阻害剤は4週毎に1回投与される。他の実施態様において、LAG-3 阻害剤は、3週毎に1回、約300mg～約500mg(例えば、約400mg)の用量で投与される。他の実施態様において、LAG-3 阻害剤は、約400mg～約800mg(例えば、約600mg)の用量で、4週毎に1回投与される。さらに他の実施態様において、LAG-3 阻害剤は、4週毎に1回、約700mg～約900mg(例えば、約800mg)の用量で投与される。

10

【0090】

ある実施態様において、組成物は、PD-1 阻害剤、例えば、PDR001 およびLAG-3 阻害剤、例えば、LAG 525 の組み合わせを含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001 およびここに記載するLAG-3 阻害剤を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1 阻害剤およびLAG 525 を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001 およびLAG 525 を含む。

【0091】

ある実施態様において、LAG-3 阻害剤、例えば、LAG 525 は、PD-1 阻害剤、例えば、PDR001 の投与、例えば、点滴前に投与、例えば点滴される。ある実施態様において、PD-1 阻害剤、例えば、PDR001 は、LAG-3 阻害剤、例えば、LAG 525 の投与、例えば、点滴後に投与、例えば点滴される。ある実施態様において、PD-1 阻害剤、例えば、PDR001 およびLAG-3 阻害剤、例えば、LAG 525 の両者は、同じ投与部位、例えば、点滴部位に投与、例えば点滴される。

20

【0092】

ある実施態様において、組み合わせは、さらにTGF- β 阻害剤、例えば、ここに開示するTGF- β 阻害剤を含む。ある実施態様において、TGF- β 阻害剤はフレソリムマブまたはXOMA089 である。ある実施態様において、TGF- β 阻害剤はXOMA089 である。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するLAG-3 阻害剤およびXOMA089 を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1 阻害剤、LAG 525 およびXOMA089 を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、LAG 525 およびXOMA089 を含む。

30

【0093】

ある実施態様において、組み合わせは、さらにTIM-3 阻害剤、例えば、ここに記載するTIM-3 阻害剤を含む。ある実施態様において、TIM-3 阻害剤は、MBG453 またはTSR-022 から選択される。ある実施態様において、TIM-3 阻害剤はMBG453 である。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するLAG-3 阻害剤およびMBG453 を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1 阻害剤、LAG 525 およびMBG453 を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、LAG 525 およびMBG453 を含む。

40

【0094】

ある実施態様において、組み合わせは、さらにc-MET 阻害剤、例えば、ここに記載するc-MET 阻害剤を含む。ある実施態様において、c-MET 阻害剤はカプマチニブ(INC280)、JNJ-3887605、AMG337、LY2801653、MSC2156119J、クリゾチニブ、チバンチニブまたはゴールバチニブから選択される。ある実施態様において、c-MET 阻害剤はカプマチニブ(INC280) である。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するLAG-3 阻害剤およびカプマチニブ(INC280) を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1 阻害剤、LAG 525 およびカプマチニブ(INC280) を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、LAG 525 およびカプマチニブ(INC

50

280)を含む。ある実施態様において、c-MET阻害剤(例えば、カプマチニブ)は、約100～2000mg、約200～2000mg、約200～1000mgまたは約200～800mg、例えば、約400mg、約500mgまたは約600mgの用量で1日2回投与される。ある実施態様において、c-MET阻害剤(例えば、カプマチニブ)は、約400mgの用量で1日2回投与される。ある実施態様において、c-MET阻害剤(例えば、カプマチニブ)は、約600mgの用量で1日2回投与される。

【0095】

ある実施態様において、組み合わせは、さらにIL-1β阻害剤、例えば、ここに記載するIL-1β阻害剤を含む。ある実施態様において、IL-1β阻害剤はカナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプトから選択される。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するLAG-3阻害剤およびここに記載するIL-1β阻害剤(例えば、カナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプト)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、LAG525およびここに記載するIL-1β阻害剤(例えば、カナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプト)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、LAG525およびここに記載するIL-1β阻害剤(例えば、カナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプト)を含む。

10

【0096】

ある実施態様において、組み合わせは、さらにMEK阻害剤、例えば、ここに記載するMEK阻害剤を含む。ある実施態様において、MEK阻害剤はトラメチニブ、セルメチニブ、AS703026、BIX02189、BIX02188、CI-1040、PD0325901、PD98059、U0126、XL-518、G-38963またはG02443714から選択される。ある実施態様において、MEK阻害剤はトラメチニブである。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するLAG-3阻害剤およびトラメチニブを含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、LAG525およびトラメチニブを含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、LAG525およびトラメチニブを含む。

20

【0097】

ある実施態様において、組み合わせは、さらにGITRアゴニスト、例えば、ここに記載するGITRアゴニストを含む。ある実施態様において、GITRアゴニストはGWN323、BMS-986156、MK-4166、MK-1248、TRX518、INCAGN1876、AMG228またはINBRX-110から選択される。ある実施態様において、GITRアゴニストはGWN323である。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するLAG-3阻害剤およびGWN323を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、LAG525およびGWN323を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、LAG525およびGWN323を含む。

30

【0098】

ある実施態様において、組み合わせは、さらにCSF-1/1R結合剤、例えば、ここに記載するCSF-1/1R結合剤を含む。ある実施態様において、CSF-1/1R結合剤はマクロファージコロニー刺激因子(M-CSF)の阻害剤、例えば、M-CSFに対するモノクローナル抗体またはFab(例えば、MCS110)、CSF-1Rチロシンキナーゼ阻害剤(例えば、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またはBLZ945)、受容体チロシンキナーゼ阻害剤(RTK)(例えば、ペキシダルチニブ)またはCSF-1Rを標的とする抗体(例えば、エマクツヅマブまたはFPA008)から選択される。ある実施態様において、CSF-1/1R阻害剤はBLZ945である。ある実施態様において、CSF-1/1R結合剤はMCS110である。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するLAG-3阻害剤およびMCS110を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、LAG525

40

50

およびMCS110を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、LAG525およびMCS110を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するLAG-3阻害剤およびBLZ945を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、LAG525およびBLZ945を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、LAG525およびBLZ945を含む。

【0099】

ある実施態様において、組み合わせは、さらにA2aRアンタゴニスト、例えば、ここに記載するA2aRアンタゴニストを含む。ある実施態様において、A2aRアンタゴニストはPBF509(NIR178)、CPI444/V81444、AZD4635/HTL-1071、ピパデナント、GBV-2034、AB928、テオフィリン、イストラデフィリン、トザデナント/SYN-115、KW-6356、ST-4206またはプレラデナント/SC420814から選択される。ある実施態様において、A2aRアンタゴニストはPBF509(NIR178)である。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するLAG-3阻害剤およびPBF509(NIR178)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、LAG525およびPBF509(NIR178)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、LAG525およびPBF509(NIR178)を含む。

【0100】

ある実施態様において、組み合わせは、さらにMEK阻害剤、例えば、トラメチニブまたはコビメチニブ、パクリタキセルおよびPD-L1阻害剤、例えば、アテゾリズマブを含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、MEK阻害剤、例えば、トラメチニブまたはコビメチニブおよびパクリタキセルを含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、コビメチニブおよびパクリタキセルを含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、ここに記載するMEK阻害剤、例えば、トラメチニブまたはコビメチニブ、パクリタキセルおよびアテゾリズマブを含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、コビメチニブ、パクリタキセルおよびアテゾリズマブを含む。

【0101】

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PD-1阻害剤)、LAG-3阻害剤(例えば、ここに記載するLAG-3阻害剤)およびTGF-β阻害剤(例えば、ここに記載するTGF-β阻害剤)、TIM-3阻害剤(例えば、ここに記載するTIM-3阻害剤)、c-MET阻害剤(例えば、ここに記載するc-MET阻害剤)、IL-1β阻害剤(例えば、ここに記載するIL-1β阻害剤)、MEK阻害剤(例えば、ここに記載するMEK阻害剤)、GITRアゴニスト(例えば、ここに記載するGITRアゴニスト)、A2aRアンタゴニスト(例えば、ここに記載するA2aRアンタゴニスト)またはCSF-1/1R結合剤(例えば、ここに記載するCSF-1/1R結合剤)の1種以上(例えば、2種または全て)を含む。

【0102】

ある実施態様において、組み合わせは、処置を必要とする対象における障害(例えば、癌、例えば、ここに記載する癌)を処置するために、治療有効量(例えば、ここに記載する投与量レジメンに従う)で投与または使用される。ある実施態様において、対象は癌を有するかまたは、ここに記載するバイオマーカーを有するとして同定される。ある実施態様において、癌は固形腫瘍、例えば、乳癌、例えば、トリプルネガティブ乳癌(TNBC)である。ある実施態様において、癌はTNBC、例えば、進行型または転移TNBCである。

【0103】

PD-1およびCSF-1/1Rをターゲティングする組み合わせ

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PD-1阻害剤)およびCSF-1/1R結合剤(例えば、ここに開示するCSF-1/1R結

10

20

30

40

50

合剤)を含む。

【0104】

ある実施態様において、PD-1阻害剤はPDR001(Novartis)、ニボルマブ(Bristol-Myers Squibb)、ペンブロリズマブ(Merck & Co)、ピディリズマブ(CureTech)、MED10680(Medimmune)、REGN2810(Regeneron)、TSR-042(Tesaro)、PF-06801591(Pfizer)、BGB-A317(Beigene)、BGB-108(Beigene)、INCSHR1210(Incyte)またはAMP-224(Amplimmune)から選択される。ある実施態様において、PD-1阻害剤は約300~400mgの用量で投与される。ある実施態様において、PD-1阻害剤はPDR001である。ある実施態様において、PD-1阻害剤は3週毎に1回投与される。ある実施態様において、PD-1阻害剤は4週毎に1回投与される。他の実施態様において、PD-1阻害剤は、約300mgの用量で、3週毎に1回投与される。さらに他の実施態様において、PD-1阻害剤は、約400mgの用量で、4週毎に1回投与される。

【0105】

ある実施態様において、CSF-1/1R結合剤はマクロファージコロニー刺激因子(M-CSF)の阻害剤、例えば、M-CSFに対するモノクローナル抗体またはFab(例えば、MCS110)、CSF-1Rチロシンキナーゼ阻害剤(例えば、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またはBLZ945)、受容体チロシンキナーゼ阻害剤(RTK)(例えば、ペキシダルチニブ)またはCSF-1Rを標的とする抗体(例えば、エマクツマブまたはFPA008)から選択される。ある実施態様において、CSF-1/1R阻害剤はBLZ945である。ある実施態様において、CSF-1/1R結合剤はMCS110である。

【0106】

ある実施態様において、組成物は、PD-1阻害剤、例えば、PDR001およびCSF-1/1R結合剤、例えば、BLZ945の組み合わせを含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001およびここに記載するCSF-1/1R結合剤、例えば、MCS110またはBLZ945を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤およびBLZ945を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001およびBLZ945を含む。

【0107】

ある実施態様において、組成物は、PD-1阻害剤、例えば、PDR001およびCSF-1/1R結合剤、例えば、MCS110の組み合わせを含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001およびここに記載するCSF-1/1R結合剤を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤およびMCS110を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001およびMCS110を含む。

【0108】

ある実施態様において、組み合わせは、さらにTGF-β阻害剤、例えば、ここに開示するTGF-β阻害剤を含む。ある実施態様において、TGF-β阻害剤はフレソリムマブまたはXOMA089である。ある実施態様において、TGF-β阻害剤はXOMA089である。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するCSF-1/1R結合剤およびXOMA089を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、BLZ945およびXOMA089を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、BLZ945およびXOMA089を含む。

【0109】

ある実施態様において、組み合わせは、さらにTIM-3阻害剤、例えば、ここに記載するTIM-3阻害剤を含む。ある実施態様において、TIM-3阻害剤はMBG453またはTSR-022から選択される。ある実施態様において、TIM-3阻害剤はM

B G 4 5 3である。ある実施態様において、組み合わせは、P D R 0 0 1、ここに記載するC S F - 1 / 1 R結合剤およびM B G 4 5 3を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するP D - 1阻害剤、B L Z 9 4 5およびM B G 4 5 3を含む。ある実施態様において、組み合わせは、P D R 0 0 1、B L Z 9 4 5およびM B G 4 5 3を含む。

【0110】

ある実施態様において、組み合わせは、さらにc - M E T阻害剤、例えば、ここに記載するc - M E T阻害剤を含む。ある実施態様において、c - M E T阻害剤はカプマチニブ(I N C 2 8 0)、J N J - 3 8 8 7 6 0 5、A M G 3 3 7、L Y 2 8 0 1 6 5 3、M S C 2 1 5 6 1 1 9 J、クリゾチニブ、チバンチニブまたはゴールバチニブから選択される。ある実施態様において、c - M E T阻害剤はカプマチニブ(I N C 2 8 0)である。ある実施態様において、組み合わせは、P D R 0 0 1、ここに記載するC S F - 1 / 1 R結合剤およびカプマチニブ(I N C 2 8 0)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するP D - 1阻害剤、B L Z 9 4 5およびカプマチニブ(I N C 2 8 0)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、P D R 0 0 1、B L Z 9 4 5およびカプマチニブ(I N C 2 8 0)を含む。ある実施態様において、c - M E T阻害剤(例えば、I N C 2 8 0)は、約1 0 0 ~ 2 0 0 0 mg、約2 0 0 ~ 2 0 0 0 mg、約2 0 0 ~ 1 0 0 0 mgまたは約2 0 0 ~ 8 0 0 mg、例えば、約4 0 0 mg、約5 0 0 mgまたは約6 0 0 mgの用量で1日2回投与される。ある実施態様において、c - M E T阻害剤(例えば、I N C 2 8 0)は、約4 0 0 mgの用量で1日2回投与される。ある実施態様において、c - M E T阻害剤(例えば、I N C 2 8 0)は、約6 0 0 mgの用量で1日2回投与される。

【0111】

ある実施態様において、組み合わせは、さらにI L - 1 β 阻害剤、例えば、ここに記載するI L - 1 β 阻害剤を含む。ある実施態様において、I L - 1 β 阻害剤はカナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプトから選択される。ある実施態様において、組み合わせは、P D R 0 0 1、ここに記載するC S F - 1 / 1 R結合剤およびここに記載するI L - 1 β 阻害剤(例えば、カナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプト)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するP D - 1阻害剤、B L Z 9 4 5およびここに記載するI L - 1 β 阻害剤(例えば、カナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプト)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、P D R 0 0 1、B L Z 9 4 5およびここに記載するI L - 1 β 阻害剤(例えば、カナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプト)を含む。

【0112】

ある実施態様において、組み合わせは、さらにE 7 3 8 9およびE R - 0 8 6 5 2 6としても知られるエリブリンを含む。ある実施態様において、組み合わせは、P D R 0 0 1、ここに記載するC S F - 1 / 1 R結合剤、例えば、B L Z 9 4 5またはペキシダルチニブおよびエリブリンを含む。ある実施態様において、組み合わせは、P D R 0 0 1、B L Z 9 4 5およびエリブリンを含む。ある実施態様において、組み合わせは、P D R 0 0 1、ペキシダルチニブおよびエリブリンを含む。

【0113】

ある実施態様において、組み合わせは、P D - 1阻害剤(例えば、ここに記載するP D - 1阻害剤)、C S F - 1 / 1 R結合剤(例えば、ここに記載するC S F - 1 / 1 R結合剤)およびT G F - β 阻害剤(例えば、ここに記載するT G F - β 阻害剤)、T I M - 3阻害剤(例えば、ここに記載するT I M - 3阻害剤)、c - M E T阻害剤(例えば、ここに記載するc - M E T阻害剤)およびI L - 1 β 阻害剤(例えば、ここに記載するI L - 1 β 阻害剤)の1種以上(例えば、2種または全て)を含む。

【0114】

ある実施態様において、組み合わせは、処置を必要とする対象における障害(例えば、癌、例えば、ここに記載する癌)を処置するために、治療有効量(例えば、ここに記載する投与量レジメンに従う)で投与または使用される。ある実施態様において、対象は癌を有

するかまたは、ここに記載するバイオマーカーを有するとして同定される。ある実施態様において、癌は固形腫瘍、例えば、乳癌、結腸直腸癌(CRC)、胃食道癌または膵臓癌である。ある実施態様において、乳癌はトリプルネガティブ乳癌(TNBC)である。ある実施態様において、CRCはマイクロサテライト安定性CRC(MSS CRC)である。

【0115】

PD-1およびA2aRをターゲティングする組み合わせ

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PD-1阻害剤)およびA2aRアンタゴニスト(例えば、ここに記載するA2aRアンタゴニスト)を含む。

【0116】

ある実施態様において、PD-1阻害剤はPDR001(Novartis)、ニボルマブ(Bristol-Myers Squibb)、ペンプロリズマブ(Merck & Co)、ピディリズマブ(CureTech)、MED10680(Medimmune)、REGN2810(Regeneron)、TSR-042(Tesaro)、PF-06801591(Pfizer)、BGB-A317(Beigene)、BGB-108(Beigene)、INCISHR1210(Incyte)またはAMP-224(Amplimmune)から選択される。ある実施態様において、PD-1阻害剤は約300~400mgの用量で投与される。ある実施態様において、PD-1阻害剤はPDR001である。ある実施態様において、PD-1阻害剤は3週毎に1回投与される。ある実施態様において、PD-1阻害剤は4週毎に1回投与される。他の実施態様において、PD-1阻害剤は、約300mgの用量で、3週毎に1回投与される。さらに他の実施態様において、PD-1阻害剤は、約400mgの用量で、4週毎に1回投与される。

【0117】

ある実施態様において、A2aRアンタゴニストはPBF509(NIR178)、CPI444/V81444、AZD4635/HTL-1071、ビパデナント、GBV-2034、AB928、テオフィリン、イストラデフィリン、トザデナント/SYN-115、KW-6356、ST-4206またはプレラデナント/SCH420814から選択される。ある実施態様において、A2aRアンタゴニストはPBF509(NIR178)である。

【0118】

ある実施態様において、組成物は、PD-1阻害剤、例えば、PDR001およびA2aRアンタゴニスト、例えば、PBF509(NIR178)の組み合わせを含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001およびここに記載するA2aRアンタゴニストを含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤およびPBF509(NIR178)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001およびPBF509(NIR178)を含む。

【0119】

ある実施態様において、組み合わせは、さらにTGF-β阻害剤、例えば、ここに開示するTGF-β阻害剤を含む。ある実施態様において、TGF-β阻害剤はフレソリムマブまたはXOMA089である。ある実施態様において、TGF-β阻害剤はXOMA089である。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するA2aRアンタゴニストおよびXOMA089を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、PBF509(NIR178)およびXOMA089を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、PBF509(NIR178)およびXOMA089を含む。

【0120】

ある実施態様において、組み合わせは、さらにTIM-3阻害剤、例えば、ここに記載するTIM-3阻害剤を含む。ある実施態様において、TIM-3阻害剤は、MBG453またはTSR-022から選択される。ある実施態様において、TIM-3阻害剤はMBG453である。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するA2aRアンタゴニストおよびMBG453を含む。ある実施態様において、組み合わ

せは、ここに記載するPD-1阻害剤、PBF509(NIR178)およびMBG453を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、PBF509(NIR178)およびMBG453を含む。

【0121】

ある実施態様において、組み合わせは、さらにc-MET阻害剤、例えば、ここに記載するc-MET阻害剤を含む。ある実施態様において、c-MET阻害剤はカプマチニブ(INC280)、JNJ-3887605、AMG337、LY2801653、MSC2156119J、クリゾチニブ、チバンチニブまたはゴールパチニブから選択される。ある実施態様において、c-MET阻害剤はカプマチニブ(INC280)である。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するA2aRアンタゴニストおよびカプマチニブ(INC280)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、PBF509(NIR178)およびカプマチニブ(INC280)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、PBF509(NIR178)およびカプマチニブ(INC280)を含む。ある実施態様において、c-MET阻害剤(例えば、INC280)は、約100~2000mg、約200~2000mg、約200~1000mgまたは約200~800mg、例えば、約400mg、約500mgまたは約600mgの用量で1日2回投与される。ある実施態様において、c-MET阻害剤(例えば、INC280)は、約400mgの用量で1日2回投与される。ある実施態様において、c-MET阻害剤(例えば、INC280)は、約600mgの用量で1日2回投与される。

10

20

【0122】

ある実施態様において、組み合わせは、さらにIL-1β阻害剤、例えば、ここに記載するIL-1β阻害剤を含む。ある実施態様において、IL-1β阻害剤はカナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプトから選択される。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するA2aRアンタゴニストおよびここに記載するIL-1β阻害剤(例えば、カナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプト)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、PBF509(NIR178)、ここに記載するIL-1β阻害剤(例えば、カナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプト)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、PBF509(NIR178)およびここに記載するIL-1β阻害剤(例えば、カナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプト)を含む。

30

【0123】

ある実施態様において、組み合わせは、さらにIL-15/IL-15Ra複合体、例えば、ここに記載するIL-15/IL-15Ra複合体を含む。ある実施態様において、IL-15/IL-15Ra複合体はNIZ985(Novartis)、ATL-803(Altor)またはCYP0150(Cytune)から選択される。ある実施態様において、IL-15/IL-15Ra複合体はNIZ985である。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するA2aRアンタゴニストおよびNIZ985を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、PBF509(NIR178)およびNIZ985を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、PBF509(NIR178)およびNIZ985を含む。

40

【0124】

ある実施態様において、組み合わせは、さらにCSF-1/1R結合剤を含む。ある実施態様において、CSF-1/1R結合剤はマクロファージコロニー刺激因子(M-CSF)の阻害剤、例えば、M-CSFに対するモノクローナル抗体またはFab(例えば、MCS110)、CSF-1Rチロシンキナーゼ阻害剤(例えば、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またはBLZ945)、受容体チロシンキナーゼ阻害剤(RTK)(例えば、ペキシダルチニブ)またはCSF-1Rを標的とする抗体(例えば、エマクツツマ

50

ブまたはF P A 0 0 8)から選択される。ある実施態様において、C S F-1/1 R 阻害剤はB L Z 9 4 5である。ある実施態様において、C S F-1/1 R 結合剤はM C S 1 1 0である。

【0125】

ある実施態様において、組み合わせは、P D R 0 0 1、ここに記載するA 2 a R アンタゴニストおよびB L Z 9 4 5を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するP D-1 阻害剤、P B F 5 0 9 (N I R 1 7 8)およびB L Z 9 4 5を含む。ある実施態様において、組み合わせは、P D R 0 0 1、P B F 5 0 9 (N I R 1 7 8)およびB L Z 9 4 5を含む。

【0126】

ある実施態様において、組み合わせは、P D R 0 0 1、ここに記載するA 2 a R アンタゴニストおよびM C S 1 1 0を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するP D-1 阻害剤、P B F 5 0 9 (N I R 1 7 8)およびM C S 1 1 0を含む。ある実施態様において、組み合わせは、P D R 0 0 1、P B F 5 0 9 (N I R 1 7 8)およびM C S 1 1 0を含む。

【0127】

ある実施態様において、組み合わせは、P D-1 阻害剤(例えば、ここに記載するP D-1 阻害剤)、A 2 a R アンタゴニスト(例えば、ここに記載するA 2 a R アンタゴニスト)およびT G F- β 阻害剤(例えば、ここに記載するT G F- β 阻害剤)、T I M-3 阻害剤(例えば、ここに記載するT I M-3 阻害剤)、c-M E T 阻害剤(例えば、ここに記載するc-M E T 阻害剤)、I L-1 ベータ阻害剤(例えば、ここに記載するI L-1 ベータ阻害剤)、I L-1 5/I L-1 5 R A 複合体(例えば、ここに記載するI L-1 5/I L-1 5 R a 複合体)またはC S F-1/1 R 結合剤(例えば、ここに記載するC S F-1/1 R 結合剤)の1 種以上(例えば、2 種、3 種、4 種または全て)を含む。

【0128】

ある実施態様において、組み合わせは、処置を必要とする対象における障害(例えば、癌、例えば、ここに記載する癌)を処置するために、治療有効量(例えば、ここに記載する投与量レジメンに従う)で投与または使用される。ある実施態様において、対象は癌を有するかまたは、ここに記載するバイオマーカーを有するとして同定される。ある実施態様において、癌は固形腫瘍、例えば、乳癌、結腸直腸癌(C R C)、胃食道癌または膵臓癌である。ある実施態様において、乳癌はトリプルネガティブ乳癌(T N B C)である。ある実施態様において、C R Cはマイクロサテライト安定性C R C(M S S C R C)である。

【0129】

P D-1 および I L-1 ベータ阻害剤をターゲティングする組み合わせ

ある実施態様において、組み合わせは、P D-1 阻害剤(例えば、ここに記載するP D-1 阻害剤)およびI L-1 ベータ阻害剤(例えば、ここに記載するI L-1 ベータ阻害剤)を含む。

【0130】

ある実施態様において、P D-1 阻害剤はP D R 0 0 1 (Novartis)、ニボルマブ(Bristol-Myers Squibb)、ペンブロリズマブ(Merck & Co)、ビディリズマブ(CureTech)、M E D I 0 6 8 0 (Medimmune)、R E G N 2 8 1 0 (Regeneron)、T S R-0 4 2 (Tesarro)、P F-0 6 8 0 1 5 9 1 (Pfizer)、B G B-A 3 1 7 (Beigene)、B G B-1 0 8 (Beigene)、I N C S H R 1 2 1 0 (Incyte)またはA M P-2 2 4 (Amplimmune)から選択される。ある実施態様において、P D-1 阻害剤は約3 0 0 ~ 4 0 0 mgの用量で投与される。ある実施態様において、P D-1 阻害剤はP D R 0 0 1 である。ある実施態様において、P D-1 阻害剤は3 週毎に1 回投与される。ある実施態様において、P D-1 阻害剤は4 週毎に1 回投与される。他の実施態様において、P D-1 阻害剤は、約3 0 0 mgの用量で、3 週毎に1 回投与される。さらに他の実施態様において、P D-1 阻害剤は、約4 0 0 mgの用量で、4 週毎に1 回投与される。

【0131】

10

20

30

40

50

ある実施態様において、IL-1 β 阻害剤はカナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプトから選択される。

【0132】

ある実施態様において、組成物は、PD-1阻害剤、例えば、PDR001およびIL-1 β 阻害剤、例えば、カナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプトの組み合わせを含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001およびここに記載するIL-1 β 阻害剤を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤およびカナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプトを含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001およびカナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプトを含む。

10

【0133】

ある実施態様において、組み合わせは、さらにTGFB阻害剤、例えば、ここに開示するTGFB阻害剤を含む。ある実施態様において、TGFB阻害剤はフレソリムマブまたはXOMA089である。ある実施態様において、TGFB阻害剤はXOMA089である。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するIL-1 β 阻害剤(例えば、カナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプト)およびXOMA089を含む。

【0134】

ある実施態様において、組み合わせは、さらにIL-15/IL-15Ra複合体、例えば、ここに記載するIL-15/IL-15Ra複合体を含む。ある実施態様において、IL-15/IL-15Ra複合体はNIZ985(Novartis)、ATL-803(Altor)またはCYP0150(Cytune)から選択される。ある実施態様において、IL-15/IL-15Ra複合体はNIZ985である。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するIL-1 β 阻害剤(例えば、カナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプト)およびNIZ985を含む。

20

【0135】

ある実施態様において、組み合わせは、さらにCSF-1/1R結合剤を含む。ある実施態様において、CSF-1/1R結合剤はマクロファージコロニー刺激因子(M-CSF)の阻害剤、例えば、M-CSFに対するモノクローナル抗体またはFab(例えば、MCS110)、CSF-1Rチロシンキナーゼ阻害剤(例えば、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またはBLZ945)、受容体チロシンキナーゼ阻害剤(RTK)(例えば、ペキシダルチニブ)またはCSF-1Rを標的とする抗体(例えば、エマクツヅマブまたはFPA008)から選択される。ある実施態様において、CSF-1/1R阻害剤はBLZ945である。ある実施態様において、CSF-1/1R結合剤はMCS110である。

30

【0136】

ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するIL-1 β 阻害剤(例えば、カナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプト)およびMCS110を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、ここに記載するIL-1 β 阻害剤(例えば、カナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプト)およびMCS110を含む。

40

【0137】

ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するIL-1 β 阻害剤(例えば、カナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプト)およびBLZ945を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、ここに記載するIL-1 β 阻害剤(例えば、カナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプト)およびBLZ945を含む。

【0138】

ある実施態様において、組み合わせは、さらにTIM-3阻害剤、例えば、ここに記載

50

するTIM-3阻害剤を含む。ある実施態様において、TIM-3阻害剤は、MBG453またはTSR-022から選択される。ある実施態様において、TIM-3阻害剤はMBG453である。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するIL-1β阻害剤(例えば、カナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプト)およびMBG453を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、ここに記載するIL-1β阻害剤(例えば、カナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプト)およびMBG453を含む。

【0139】

ある実施態様において、組み合わせは、さらにc-MET阻害剤、例えば、ここに記載するc-MET阻害剤を含む。ある実施態様において、c-MET阻害剤はカプマチニブ(INC280)、JNJ-3887605、AMG337、LY2801653、MSC2156119J、クリゾチニブ、チバンチニブまたはゴールバチニブから選択される。ある実施態様において、c-MET阻害剤はカプマチニブ(INC280)である。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するIL-1β阻害剤(例えば、カナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプト)およびカプマチニブ(INC280)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、ここに記載するIL-1β阻害剤(例えば、カナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプト)およびカプマチニブ(INC280)を含む。ある実施態様において、c-MET阻害剤(例えば、INC280)は、約100~2000mg、約200~2000mg、約200~1000mgまたは約200~800mg、例えば、約400mg、約500mgまたは約600mgの用量で1日2回投与される。ある実施態様において、c-MET阻害剤(例えば、INC280)は、約400mgの用量で1日2回投与される。ある実施態様において、c-MET阻害剤(例えば、INC280)は、約600mgの用量で1日2回投与される。

【0140】

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PD-1阻害剤)、IL-1β阻害剤(例えば、ここに記載するIL-1β阻害剤)およびTGF-β阻害剤(例えば、ここに記載するTGF-β阻害剤)、TIM-3阻害剤(例えば、ここに記載するTIM-3阻害剤)、c-MET阻害剤(例えば、ここに記載するc-MET阻害剤)、IL-15/IL-15RA複合体(例えば、ここに記載するIL-15/IL-15Ra複合体)またはCSF-1/1R結合剤(例えば、ここに記載するCSF-1/1R結合剤)の1種以上(例えば、2種、3種、4種または全て)を含む。

【0141】

ある実施態様において、組み合わせは、処置を必要とする対象における障害(例えば、癌、例えば、ここに記載する癌)を処置するために、治療有効量(例えば、ここに記載する投与量レジメンに従う)で投与または使用される。ある実施態様において、対象は癌を有するかまたは、ここに記載するバイオマーカーを有するとして同定される。ある実施態様において、癌は固形腫瘍、例えば、結腸直腸癌(CRC)、胃食道癌または膵臓癌である。ある実施態様において、CRCはマイクロサテライト安定性CRC(MSS CRC)である。

【0142】

PD-1およびMEK阻害剤をターゲティングする組み合わせ

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PD-1阻害剤)およびMEK阻害剤(例えば、ここに記載するMEK阻害剤)を含む。

【0143】

ある実施態様において、PD-1阻害剤はPDR001(Novartis)、ニボルマブ(Bristol-Myers Squibb)、ペンプロリズマブ(Merck & Co)、ピディリズマブ(CureTech)、MED10680(Medimmune)、REGN2810(Regeneron)、TSR-042(Tesaro)、PF-06801591(Pfizer)、BGB-A317(Beigene)、BGB-108(Beigene)、INC SHR1210(Incyte)またはAMP-224(Amplimmune)から選択される。ある

実施態様において、PD-1阻害剤は約300～400mgの用量で投与される。ある実施態様において、PD-1阻害剤はPDR001である。ある実施態様において、PD-1阻害剤は3週毎に1回投与される。ある実施態様において、PD-1阻害剤は4週毎に1回投与される。他の実施態様において、PD-1阻害剤は、約300mgの用量で、3週毎に1回投与される。さらに他の実施態様において、PD-1阻害剤は、約400mgの用量で、4週毎に1回投与される。

【0144】

ある実施態様において、MEK阻害剤はトラメチニブ、ビニメチニブ、セルメチニブ、AS703026、BIX02189、BIX02188、CI-1040、PD0325901、PD98059、U0126、XL-518、G-38963またはG02443714から選択される。ある実施態様において、MEK阻害剤はトラメチニブである。ある実施態様において、MEK阻害剤またはトラメチニブは、例えば、1日1回、0.1mg～4mgの用量(例えば、0.5mg～3mg、例えば、0.5mgの用量)で投与される。ある実施態様において、MEK阻害剤またはトラメチニブは、例えば、1日1回、0.5mgの用量で投与される。ある実施態様において、MEK阻害剤またはトラメチニブは経口投与される。

10

【0145】

ある実施態様において、組成物は、PD-1阻害剤、例えば、PDR001およびMEK阻害剤、例えば、トラメチニブの組み合わせを含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001およびMEK阻害剤、例えば、トラメチニブを含む。ある実施態様において、組み合わせは、PD-1阻害剤、例えば、PDR001およびトラメチニブを含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001およびトラメチニブを含む。

20

【0146】

ある実施態様において、組み合わせは、PD-1阻害剤、例えば、PDR001およびMEK阻害剤、例えば、ビニメチニブを含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001およびビニメチニブを含む。

【0147】

ある実施態様において、組み合わせは、さらにTGF-β阻害剤、例えば、ここに開示するTGF-β阻害剤を含む。ある実施態様において、TGF-β阻害剤はフレソリムマブまたはXOMA089である。ある実施態様において、TGF-β阻害剤はXOMA089である。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するMEK阻害剤およびXOMA089を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、トラメチニブおよびXOMA089を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、トラメチニブおよびXOMA089を含む。

30

【0148】

ある実施態様において、組み合わせは、さらにIL-15/IL-15Ra複合体、例えば、ここに記載するIL-15/IL-15Ra複合体を含む。ある実施態様において、IL-15/IL-15Ra複合体はNIZ985(Novartis)、ATL-803(Altor)またはCYP0150(Cytune)から選択される。ある実施態様において、IL-15/IL-15Ra複合体はNIZ985である。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するMEK阻害剤およびNIZ985を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、トラメチニブおよびNIZ985を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、トラメチニブおよびNIZ985を含む。

40

【0149】

ある実施態様において、組み合わせは、さらにCSF-1/1R結合剤を含む。ある実施態様において、CSF-1/1R結合剤は、マクロファージコロニー刺激因子(M-CSF)の阻害剤、例えば、M-CSFに対するモノクローナル抗体またはFab(例えば、MCS110)、CSF-1Rチロシンキナーゼ阻害剤(例えば、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)-

50

N-メチルピコリンアミドまたはBLZ945)、受容体チロシンキナーゼ阻害剤(RTK)(例えば、ペキシダルチニブ)またはCSF-1Rを標的とする抗体(例えば、エマクツマブまたはFPA008)から選択される。ある実施態様において、CSF-1/1R阻害剤はBLZ945である。ある実施態様において、CSF-1/1R結合剤はMCS110である。

【0150】

ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するMEK阻害剤およびMCS110を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、トラメチニブおよびMCS110を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、トラメチニブおよびMCS110を含む。

10

【0151】

ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するMEK阻害剤およびBLZ945を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、トラメチニブおよびBLZ945を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、トラメチニブおよびBLZ945を含む。

【0152】

ある実施態様において、組み合わせは、さらにTIM-3阻害剤、例えば、ここに記載するTIM-3阻害剤を含む。ある実施態様において、TIM-3阻害剤はMBG453またはTSR-022から選択される。ある実施態様において、TIM-3阻害剤はMBG453である。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するMEK阻害剤およびMBG453を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、トラメチニブおよびMBG453を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、トラメチニブおよびMBG453を含む。

20

【0153】

ある実施態様において、組み合わせは、さらにc-MET阻害剤、例えば、ここに記載するc-MET阻害剤を含む。ある実施態様において、c-MET阻害剤はカプマチニブ(INC280)、JNJ-3887605、AMG337、LY2801653、MSC2156119J、クリゾチニブ、チバンチニブまたはゴールバチニブから選択される。ある実施態様において、c-MET阻害剤はカプマチニブ(INC280)である。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するMEK阻害剤およびカプマチニブ(INC280)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、トラメチニブおよびカプマチニブ(INC280)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、トラメチニブおよびカプマチニブ(INC280)を含む。ある実施態様において、c-MET阻害剤(例えば、INC280)は、約100~2000mg、約200~2000mg、約200~1000mgまたは約200~800mg、例えば、約400mg、約500mgまたは約600mgの用量で1日2回投与される。ある実施態様において、c-MET阻害剤(例えば、INC280)は、約400mgの用量で1日2回投与される。ある実施態様において、c-MET阻害剤(例えば、INC280)は、約600mgの用量で1日2回投与される。

30

【0154】

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PD-1阻害剤)、MEK阻害剤(例えば、ここに記載するMEK阻害剤)およびTGF-β阻害剤(例えば、ここに記載するTGF-β阻害剤)、TIM-3阻害剤(例えば、ここに記載するTIM-3阻害剤)、c-MET阻害剤(例えば、ここに記載するc-MET阻害剤)、IL-15/IL-15RA複合体(例えば、ここに記載するIL-15/IL-15Ra複合体)またはCSF-1/1R結合剤(例えば、ここに記載するCSF-1/1R結合剤)の1種以上(例えば、2種、3種、4種または全て)を含む。

40

【0155】

ある実施態様において、組み合わせは、処置を必要とする対象における障害(例えば、癌、例えば、ここに記載する癌)を処置するために、治療有効量(例えば、ここに記載する

50

投与量レジメンに従う)で投与または使用される。ある実施態様において、対象は癌を有するかまたは、ここに記載するバイオマーカーを有するとして同定される。ある実施態様において、癌は固形腫瘍、例えば、結腸直腸癌(CRC)、胃食道癌または膵臓癌である。ある実施態様において、CRCはマイクロサテライト安定性CRC(MSS CRC)である。

【0156】

PD-1、LAG-3およびGITRをターゲティングする組み合わせ

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PD-1阻害剤)、LAG-3阻害剤(例えば、ここに記載するLAG-3阻害剤)およびGITRアゴニスト(例えば、ここに記載するGITRアゴニスト)を含む。

10

【0157】

ある実施態様において、PD-1阻害剤はPDR001(Novartis)、ニボルマブ(Bristol-Myers Squibb)、ペンブロリズマブ(Merck & Co)、ピディリズマブ(CureTech)、MED10680(Medimmune)、REGN2810(Regeneron)、TSR-042(Tesaro)、PF-06801591(Pfizer)、BGB-A317(Beigene)、BGB-108(Beigene)、INCSHR1210(Incyte)またはAMP-224(Amplimmune)から選択される。ある実施態様において、PD-1阻害剤は約300~400mgの用量で投与される。ある実施態様において、PD-1阻害剤はPDR001である。ある実施態様において、PD-1阻害剤は3週毎に1回投与される。ある実施態様において、PD-1阻害剤は4週毎に1回投与される。他の実施態様において、PD-1阻害剤は、約300mgの用量で、3週毎に1回投与される。さらに他の実施態様において、PD-1阻害剤は、約400mgの用量で、4週毎に1回投与される。

20

【0158】

ある実施態様において、LAG-3阻害剤はLAG525(Novartis)、BMS-986016(Bristol-Myers Squibb)またはTSR-033(Tesaro)から選択される。ある実施態様において、LAG-3阻害剤はLAG525である。

【0159】

ある実施態様において、GITRアゴニストはGWN323、BMS-986156、MK-4166、MK-1248、TRX518、INCAGN1876、AMG228またはINBRX-110から選択される。ある実施態様において、GITRアゴニストはGWN323である。

30

【0160】

ある実施態様において、組成物は、PD-1阻害剤、例えば、PDR001、GITRアゴニスト、例えば、GWN323およびLAG-3阻害剤、例えば、LAG525の組み合わせを含む。

【0161】

ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するLAG-3阻害剤およびここに記載するGITRアゴニストを含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、LAG525およびここに記載するGITRアゴニストを含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、ここに記載するLAG-3阻害剤およびGWN323を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、LAG525およびここに記載するGITRアゴニストを含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するLAG-3阻害剤およびGWN323を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、LAG525およびGWN323を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、LAG525およびGWN323を含む。

40

【0162】

ある実施態様において、組み合わせは、さらにTGF-β阻害剤、例えば、ここに開示するTGF-β阻害剤を含む。ある実施態様において、TGF-β阻害剤はフレソリムマブまたはXOMA089である。ある実施態様において、TGF-β阻害剤はXOMA0

50

89である。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するLAG-3阻害剤、GITRアゴニストおよびXOMA089を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、LAG525、GITRアゴニストおよびXOMA089を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、ここに記載するLAG-3阻害剤、GWN323およびXOMA089を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、LAG525、GWN323およびXOMA089を含む。

【0163】

ある実施態様において、組み合わせは、さらにA2aRアンタゴニスト、例えば、ここに開示するA2aRアンタゴニストを含む。ある実施態様において、A2aRアンタゴニストはPBF509(NIR178)、CPI444/V81444、AZD4635/HTL-1071、ビパデナント、GBV-2034、AB928、テオフィリン、イストラデフィリン、トザデナント/SYN-115、KW-6356、ST-4206またはプレラデナント/SCH420814から選択される。ある実施態様において、A2aRアンタゴニストはPBF509(NIR178)である。

【0164】

ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するLAG-3阻害剤、GITRアゴニストおよびPBF509(NIR178)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、LAG525、GITRアゴニストおよびPBF509(NIR178)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、ここに記載するLAG-3阻害剤、GWN323およびPBF509(NIR178)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、LAG525、GWN323およびPBF509(NIR178)を含む。

【0165】

ある実施態様において、組み合わせは、さらにc-MET阻害剤、例えば、ここに開示するc-MET阻害剤を含む。ある実施態様において、c-MET阻害剤はカプマチニブ(INC280)、JNJ-3887605、AMG337、LY2801653、MSC2156119J、クリゾチニブ、チバンチニブまたはゴールバチニブから選択される。ある実施態様において、c-MET阻害剤はカプマチニブ(INC280)である。ある実施態様において、c-MET阻害剤(例えば、INC280)は、約100~2000mg、約200~2000mg、約200~1000mgまたは約200~800mg、例えば、約400mg、約500mgまたは約600mgの用量で1日2回投与される。ある実施態様において、c-MET阻害剤(例えば、INC280)は、約400mgの用量で1日2回投与される。ある実施態様において、c-MET阻害剤(例えば、INC280)は、約600mgの用量で1日2回投与される。

【0166】

ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するLAG-3阻害剤、GITRアゴニストおよびカプマチニブ(INC280)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、LAG525、GITRアゴニストおよびカプマチニブ(INC280)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、ここに記載するLAG-3阻害剤、GWN323およびカプマチニブ(INC280)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、LAG525、GWN323およびカプマチニブ(INC280)を含む。

【0167】

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PD-1阻害剤)、LAG-3阻害剤(例えば、ここに記載するLAG-3阻害剤)、GITRアゴニスト(例えば、ここに記載するGITRアゴニスト)およびTGF- β 阻害剤(例えば、ここに記載するTGF- β 阻害剤)、c-MET阻害剤(例えば、ここに記載するc-MET阻害剤)またはA2aRアンタゴニスト(例えば、ここに記載するA2aRアンタゴニスト)の1種以上(例えば、2種または全て)を含む。

【0168】

ある実施態様において、組み合わせは、処置を必要とする対象における障害(例えば、癌、例えば、ここに記載する癌)を処置するために、治療有効量(例えば、ここに記載する投与量レジメンに従う)で投与または使用される。ある実施態様において、対象は癌を有するかまたは、ここに記載するバイオマーカーを有するとして同定される。ある実施態様において、癌は固形腫瘍、例えば、膵臓癌、結腸直腸癌(CRC)または黒色腫(例えば、難治性黒色腫)である。

【0169】

PD-1およびA2aRをターゲティングする組み合わせ

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PD-1阻害剤)、A2aRアンタゴニスト(例えば、ここに記載するA2aRアンタゴニスト)および第三治療剤を含む。

10

【0170】

ある実施態様において、PD-1阻害剤はPDR001(Novartis)、ニボルマブ(Bristol-Myers Squibb)、ペンブロリズマブ(Merck & Co)、ピディリズマブ(CureTech)、MED10680(Medimmune)、REGN2810(Regeneron)、TSR-042(Tesaro)、PF-06801591(Pfizer)、BGB-A317(Beigene)、BGB-108(Beigene)、INCISHR1210(Incyte)またはAMP-224(Amplimmune)から選択される。ある実施態様において、PD-1阻害剤は約300~400mgの用量で投与される。ある実施態様において、PD-1阻害剤はPDR001である。ある実施態様において、PD-1阻害剤は3週毎に1回投与される。ある実施態様において、PD-1阻害剤は4週毎に1回投与される。他の実施態様において、PD-1阻害剤は、約300mgの用量で、3週毎に1回投与される。さらに他の実施態様において、PD-1阻害剤は、約400mgの用量で、4週毎に1回投与される。

20

【0171】

ある実施態様において、A2aRアンタゴニストはPBF509(NIR178)、CPI444/V81444、AZD4635/HTL-1071、ピパデナント、GBV-2034、AB928、テオフィリン、イストラデフィリン、トザデナント/SYN-115、KW-6356、ST-4206またはプレラデナント/SCH420814から選択される。ある実施態様において、A2aRアンタゴニストはPBF509(NIR178)である。

30

【0172】

ある実施態様において、組み合わせは、PDR001およびPBF509(NIR178)を含む。

【0173】

ある実施態様において、第三治療剤は、TGF- β 阻害剤、例えば、ここに開示するTGF- β 阻害剤を含む。ある実施態様において、TGF- β 阻害剤はフレソリムマブまたはXOMA089である。ある実施態様において、TGF- β 阻害剤はXOMA089である。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するA2aRアンタゴニストおよびXOMA089を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、PBF509(NIR178)およびXOMA089を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、PBF509(NIR178)およびXOMA089を含む。

40

【0174】

ある実施態様において、第三治療剤は、CSF-1/1R結合剤、例えば、ここに開示するCSF-1/1R結合剤を含む。ある実施態様において、CSF-1/1R結合剤はマクロファージコロニー刺激因子(M-CSF)の阻害剤、例えば、M-CSFに対するモノクローナル抗体またはFab(例えば、MCS110)、CSF-1Rチロシンキナーゼ阻害剤(例えば、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またはBLZ945)

50

、受容体チロシンキナーゼ阻害剤(RTK)(例えば、ペキシダルチニブ)またはCSF1Rを標的とする抗体(例えば、エマクツヅマブまたはFPA008)から選択される。ある実施態様において、CSF-1/1R結合剤はBLZ945である。ある実施態様において、CSF-1/1R結合剤はMCS110である。

【0175】

ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するA2aRアンタゴニストおよびBLZ945を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、PBF509(NIR178)およびBLZ945を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、PBF509(NIR178)およびBLZ945を含む。

10

【0176】

ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するA2aRアンタゴニストおよびMCS110を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、PBF509(NIR178)およびMCS110を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、PBF509(NIR178)およびMCS110を含む。

【0177】

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PD-1阻害剤)、A2aRアンタゴニスト(例えば、ここに記載するA2aRアンタゴニスト)およびTGF-β阻害剤(例えば、ここに記載するTGF-β阻害剤)またはCSF-1/1R結合剤(例えば、ここに記載するCSF-1/1R結合剤)の一方または両者を含む。

20

【0178】

ある実施態様において、組み合わせは、さらに第四治療剤、例えば、ここに記載する治療剤を含む。

【0179】

ある実施態様において、組み合わせは、処置を必要とする対象における障害(例えば、癌、例えば、ここに記載する癌)を処置するために、治療有効量(例えば、ここに記載する投与量レジメンに従う)で投与または使用される。ある実施態様において、対象は癌を有するかまたは、ここに記載するバイオマーカーを有するとして同定される。ある実施態様において、癌は固形腫瘍、例えば、膵臓癌、結腸直腸癌(CRC)または黒色腫(例えば、難治性黒色腫)である。

30

【0180】

PD-1およびc-METをターゲティングする組み合わせ

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PD-1阻害剤)、c-MET阻害剤(例えば、ここに記載するc-MET阻害剤)および第三治療剤を含む。

【0181】

ある実施態様において、PD-1阻害剤はPDR001(Novartis)、ニボルマブ(Bristol-Myers Squibb)、ペンブロリズマブ(Merck & Co)、ビディリズマブ(CureTech)、MED10680(Medimmune)、REGN2810(Regeneron)、TSR-042(Tesaro)、PF-06801591(Pfizer)、BGB-A317(Beigene)、BGB-108(Beigene)、INCISHR1210(Incyte)またはAMP-224(Amplimmune)から選択される。ある実施態様において、PD-1阻害剤は約300~400mgの用量で投与される。ある実施態様において、PD-1阻害剤はPDR001である。ある実施態様において、PD-1阻害剤は3週毎に1回投与される。ある実施態様において、PD-1阻害剤は4週毎に1回投与される。他の実施態様において、PD-1阻害剤は、約300mgの用量で、3週毎に1回投与される。さらに他の実施態様において、PD-1阻害剤は、約400mgの用量で、4週毎に1回投与される。

40

【0182】

50

ある実施態様において、c-MET阻害剤はカプマチニブ(INC280)、JNJ-3887605、AMG337、LY2801653、MSC2156119J、クリゾチニブ、チバンチニブまたはゴールバチニブから選択される。ある実施態様において、c-MET阻害剤はカプマチニブ(INC280)である。

【0183】

ある実施態様において、組み合わせは、PDR001およびカプマチニブ(INC280)を含む。

【0184】

ある実施態様において、治療剤は、TGF- β 阻害剤、例えば、ここに開示するTGF- β 阻害剤を含む。ある実施態様において、TGF- β 阻害剤はフレソリムマブまたはXOMA089である。ある実施態様において、TGF- β 阻害剤はXOMA089である。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するc-MET阻害剤およびXOMA089を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、カプマチニブ(INC280)およびXOMA089を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、カプマチニブ(INC280)およびXOMA089を含む。

【0185】

ある実施態様において、第三治療剤は、A2aRアンタゴニスト、例えば、ここに開示するA2aR阻害剤を含む。ある実施態様において、A2aRアンタゴニストはPBF509(NIR178)、CPI444/V81444、AZD4635/HTL-1071、ビパデナント、GBV-2034、AB928、テオフィリン、イストラデフィリン、トザデナント/SYN-115、KW-6356、ST-4206またはプレラデナント/SCH420814から選択される。ある実施態様において、A2aRアンタゴニストはPBF509(NIR178)である。

【0186】

ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するc-MET阻害剤およびPBF509(NIR178)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、カプマチニブ(INC280)およびPBF509(NIR178)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、カプマチニブ(INC280)およびPBF509(NIR178)を含む。

【0187】

ある実施態様において、第三治療剤は、CSF-1/1R結合剤、例えば、ここに開示するCSF-1/1R結合剤を含む。ある実施態様において、CSF-1/1R結合剤は、マクロファージコロニー刺激因子(M-CSF)の阻害剤、例えば、M-CSFに対するモノクローナル抗体またはFab(例えば、MCS110)、CSF-1Rチロシンキナーゼ阻害剤(例えば、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またはBLZ945)、受容体チロシンキナーゼ阻害剤(RTK)(例えば、ペキシダルチニブ)またはCSF-1Rを標的とする抗体(例えば、エマクツツマブまたはFPA008)から選択される。ある実施態様において、CSF-1/1R結合剤はBLZ945である。ある実施態様において、CSF-1/1R結合剤はMCS110である。

【0188】

ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するc-MET阻害剤およびBLZ945を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、カプマチニブ(INC280)およびBLZ945を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、カプマチニブ(INC280)およびBLZ945を含む。

【0189】

ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するc-MET阻害剤およびMCS110を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するP

10

20

30

40

50

D-1 阻害剤、カプマチニブ(INC280)およびMCS110を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、カプマチニブ(INC280)およびMCS110を含む。

【0190】

ある実施態様において、組み合わせは、さらに第四治療剤、例えば、ここに記載する治療剤を含む。

【0191】

ある実施態様において、組み合わせは、処置を必要とする対象における障害(例えば、癌、例えば、ここに記載する癌)を処置するために、治療有効量(例えば、ここに記載する投与量レジメンに従う)で投与または使用される。ある実施態様において、対象は癌を有するかまたは、ここに記載するバイオマーカーを有するとして同定される。ある実施態様において、癌は固形腫瘍、例えば、膵臓癌、結腸直腸癌(CRC)、胃癌または黒色腫、例えば、難治性黒色腫である。

【0192】

PD-1およびIDOをターゲティングする組み合わせ

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PD-1阻害剤)、IDO阻害剤(例えば、ここに記載するIDO阻害剤)および第三治療剤を含む。

【0193】

ある実施態様において、PD-1阻害剤はPDR001(Novartis)、ニボルマブ(Bristol-Myers Squibb)、ペンブロリズマブ(Merck & Co)、ビディリズマブ(CureTech)、MED10680(Medimmune)、REGN2810(Regeneron)、TSR-042(Tesaro)、PF-06801591(Pfizer)、BGB-A317(Beigene)、BGB-108(Beigene)、INCSHR1210(Incyte)またはAMP-224(Amplimmune)から選択される。ある実施態様において、PD-1阻害剤は約300~400mgの用量で投与される。ある実施態様において、PD-1阻害剤はPDR001である。ある実施態様において、PD-1阻害剤は3週毎に1回投与される。ある実施態様において、PD-1阻害剤は4週毎に1回投与される。他の実施態様において、PD-1阻害剤は、約300mgの用量で、3週毎に1回投与される。さらに他の実施態様において、PD-1阻害剤は、約400mgの用量で、4週毎に1回投与される。

【0194】

ある実施態様において、IDO阻害剤はエパカドスタット(INCB24360としても知られる)、インドキシモド(NLG8189)、NLG919またはBMS-986205(以前はF001287)から選択される。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001およびここに記載するIDO阻害剤を含む。ある実施態様において、IDO阻害剤はエパカドスタットである。

【0195】

ある実施態様において、組み合わせは、さらにTGF-β阻害剤、例えば、ここに開示するTGF-β阻害剤を含む。ある実施態様において、TGF-β阻害剤はフレソリムマブまたはXOMA089である。ある実施態様において、TGF-β阻害剤はXOMA089を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するIDO阻害剤およびここに記載するTGF-β阻害剤を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、ここに記載するIDO阻害剤およびXOMA089を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するIDO阻害剤およびXOMA089を含む。

【0196】

ある実施態様において、第三治療剤は、A2aRアンタゴニスト、例えば、ここに開示するA2aR阻害剤を含む。ある実施態様において、A2aRアンタゴニストはPBF509(NIR178)、CPI444/V81444、AZD4635/HTL-1071、ビパデナント、GBV-2034、AB928、テオフィリン、イストラデフィリン、

トザデナント／SYN-115、KW-6356、ST-4206またはプレラデナント／SCH420814から選択される。ある実施態様において、A2aRアンタゴニストはPBF509(NIR178)である。

【0197】

ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するIDO阻害剤およびここに記載するA2aRアンタゴニストを含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、ここに記載するIDO阻害剤およびPBF509(NIR178)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するIDO阻害剤およびPBF509(NIR178)を含む。

【0198】

ある実施態様において、第三治療剤は、CSF-1/1R結合剤、例えば、ここに開示するCSF-1/1R結合剤を含む。ある実施態様において、CSF-1/1R結合剤はマクロファージコロニー刺激因子(M-CSF)の阻害剤、例えば、M-CSFに対するモノクローナル抗体またはFab(例えば、MCS110)、CSF-1Rチロシンキナーゼ阻害剤(例えば、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またはBLZ945)、受容体チロシンキナーゼ阻害剤(RTK)(例えば、ペキシダルチニブ)またはCSF1Rを標的とする抗体(例えば、エマクツツマブまたはFPA008)から選択される。ある実施態様において、CSF-1/1R結合剤はBLZ945を含む。ある実施態様において、CSF-1/1R結合剤はMCS110を含む。

【0199】

ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するIDO阻害剤およびここに記載するCSF-1/1R結合剤を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、ここに記載するIDO阻害剤およびBLZ945を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するIDO阻害剤およびBLZ945を含む。

【0200】

ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するIDO阻害剤およびここに記載するCSF-1/1R結合剤を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、ここに記載するIDO阻害剤およびMCS110を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するIDO阻害剤およびMCS110を含む。

【0201】

ある実施態様において、組成物は、さらにc-MET阻害剤、例えば、ここに開示するc-MET阻害剤を含む。ある実施態様において、c-MET阻害剤はカプマチニブ(INC280)、JNJ-3887605、AMG337、LY2801653、MSC2156119J、クリゾチニブ、チバンチニブまたはゴールパチニブから選択される。ある実施態様において、c-MET阻害剤は、カプマチニブ(INC280)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するIDO阻害剤およびここに記載するc-MET阻害剤を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、ここに記載するIDO阻害剤およびカプマチニブ(INC280)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するIDO阻害剤およびカプマチニブ(INC280)を含む。ある実施態様において、c-MET阻害剤(例えば、INC280)は、約100~2000mg、約200~2000mg、約200~1000mgまたは約200~800mg、例えば、約400mg、約500mgまたは約600mgの用量で1日2回投与される。ある実施態様において、c-MET阻害剤(例えば、INC280)は、約400mgの用量で1日2回投与される。ある実施態様において、c-MET阻害剤(例えば、INC280)は、約600mgの用量で1日2回投与される。

【0202】

ある実施態様において、組み合わせは、さらにGITRアゴニスト、例えば、ここに開

10

20

30

40

50

示するG I T Rアゴニストを含む。ある実施態様において、G I T RアゴニストはG W N 3 2 3、B M S - 9 8 6 1 5 6、M K - 4 1 6 6、M K - 1 2 4 8、T R X 5 1 8、I N C A G N 1 8 7 6、A M G 2 2 8またはI N B R X - 1 1 0から選択される。ある実施態様において、G I T RアゴニストはG W N 3 2 3である。ある実施態様において、組み合わせは、P D R 0 0 1、ここに記載するI D O阻害剤およびここに記載するG I T Rアゴニストを含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するP D - 1阻害剤、ここに記載するI D O阻害剤およびG W N 3 2 3を含む。ある実施態様において、組み合わせは、P D R 0 0 1、ここに記載するI D O阻害剤およびG W N 3 2 3を含む。

【0203】

ある実施態様において、組み合わせは、処置を必要とする対象における障害(例えば、癌、例えば、ここに記載する癌)を処置するために、治療有効量(例えば、ここに記載する投与量レジメンに従う)で投与または使用される。ある実施態様において、対象は癌を有するかまたは、ここに記載するバイオマーカーを有するとして同定される。ある実施態様において、癌は固形腫瘍、例えば、膵臓癌、結腸直腸癌(C R C)、胃癌または黒色腫、例えば、難治性黒色腫である。

【0204】

P D - 1およびT I M - 3をターゲティングする組み合わせ

ある実施態様において、組み合わせは、P D - 1阻害剤(例えば、ここに記載するP D - 1阻害剤)、T I M - 3阻害剤(例えば、ここに記載するT I M - 3阻害剤)および第三治療剤を含む。

【0205】

ある実施態様において、P D - 1阻害剤はP D R 0 0 1(Novartis)、ニボルマブ(Bristol-Myers Squibb)、ペンプロリズマブ(Merck & Co)、ピディリズマブ(CureTech)、M E D I 0 6 8 0(Medimmune)、R E G N 2 8 1 0(Regeneron)、T S R - 0 4 2(Tesaro)、P F - 0 6 8 0 1 5 9 1(Pfizer)、B G B - A 3 1 7(Beigene)、B G B - 1 0 8(Beigene)、I N C S H R 1 2 1 0(Incyte)またはA M P - 2 2 4(Amplimmune)から選択される。ある実施態様において、P D - 1阻害剤は約300~400mgの用量で投与される。ある実施態様において、P D - 1阻害剤はP D R 0 0 1である。ある実施態様において、P D - 1阻害剤は3週毎に1回投与される。ある実施態様において、P D - 1阻害剤は4週毎に1回投与される。他の実施態様において、P D - 1阻害剤は、約300mgの用量で、3週毎に1回投与される。さらに他の実施態様において、P D - 1阻害剤は、約400mgの用量で、4週毎に1回投与される。

【0206】

ある実施態様において、T I M - 3阻害剤は、M B G 4 5 3またはT S R - 0 2 2から選択される。ある実施態様において、T I M - 3阻害剤はM B G 4 5 3である。

【0207】

ある実施態様において、組成物は、P D R 0 0 1およびここに記載するT I M - 3阻害剤および第三治療剤(例えば、ここに記載する第三治療剤)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するP D - 1阻害剤、M B G 4 5 3および第三治療剤(例えば、ここに記載する第三治療剤)を含む。ある実施態様において、組成物は、P D R 0 0 1、M B G 4 5 3および第三治療剤(例えば、ここに記載する第三治療剤)を含む。

【0208】

ある実施態様において、第三治療剤は、C S F - 1 / 1 R結合剤、例えば、ここに開示するC S F - 1 / 1 R結合剤を含む。ある実施態様において、C S F - 1 / 1 R結合剤はマクロファージコロニー刺激因子(M - C S F)の阻害剤、例えば、M - C S Fに対するモノクローナル抗体またはF a b(例えば、M C S 1 1 0)、C S F - 1 Rチロシンキナーゼ阻害剤(例えば、4 - ((2 - (((1 R, 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またはB L Z 9 4 5)、受容体チロシンキナーゼ阻害剤(R T K)(例えば、ペキシダルチニブ)またはC S F 1 Rを標的とする抗体(例えば、エマクツヅマブまたはF P A 0 0 8)から選択される。ある実

施態様において、C S F－1／1 R結合剤は、B L Z 9 4 5を含む。)。ある実施態様において、C S F－1／1 R結合剤はM C S 1 1 0を含む。

【0209】

ある実施態様において、組み合わせは、P D R 0 0 1、ここに記載するT I M－3 阻害剤およびここに記載するC S F－1／1 R結合剤を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するP D－1 阻害剤、ここに記載するT I M－3 阻害剤およびB L Z 9 4 5を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するP D－1 阻害剤、M B G 4 5 3およびここに記載するC S F－1／1 R結合剤を含む。ある実施態様において、組み合わせは、P D R 0 0 1、M B G 4 5 3およびここに記載するC S F－1／1 R結合剤を含む。ある実施態様において、組み合わせは、P D R 0 0 1、ここに記載するT I M－3 阻害剤およびB L Z 9 4 5を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するP D－1 阻害剤、M B G 4 5 3およびB L Z 9 4 5を含む。ある実施態様において、組み合わせは、P D R 0 0 1、M B G 4 5 3およびB L Z 9 4 5を含む。

10

【0210】

ある実施態様において、組み合わせは、P D R 0 0 1、ここに記載するT I M－3 阻害剤およびここに記載するC S F－1／1 R結合剤を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するP D－1 阻害剤、ここに記載するT I M－3 阻害剤およびM C S 1 1 0を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するP D－1 阻害剤、M B G 4 5 3およびここに記載するC S F－1／1 R結合剤を含む。ある実施態様において、組み合わせは、P D R 0 0 1、M B G 4 5 3およびここに記載するC S F－1／1 R結合剤を含む。ある実施態様において、組み合わせは、P D R 0 0 1、ここに記載するT I M－3 阻害剤およびM C S 1 1 0を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するP D－1 阻害剤、M B G 4 5 3およびM C S 1 1 0を含む。ある実施態様において、組み合わせは、P D R 0 0 1、M B G 4 5 3およびM C S 1 1 0を含む。

20

【0211】

ある実施態様において、第三治療剤は、S T I N Gアゴニスト、例えば、ここに記載するS T I N Gアゴニストを含む。ある実施態様において、S T I N Gアゴニストは、M K－1 4 5 4を含む。ある実施態様において、組み合わせは、P D R 0 0 1、ここに記載するT I M－3 阻害剤およびここに記載するS T I N Gアゴニストを含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するP D－1 阻害剤、ここに記載するT I M－3 阻害剤およびM K－1 4 5 4を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するP D－1 阻害剤、M B G 4 5 3およびここに記載するS T I N Gアゴニストを含む。ある実施態様において、組み合わせは、P D R 0 0 1、M B G 4 5 3およびM K－1 4 5 4を含む。

30

【0212】

ある実施態様において、組み合わせは、処置を必要とする対象における障害(例えば、癌、例えば、ここに記載する癌)を処置するために、治療有効量(例えば、ここに記載する投与量レジメンに従う)で投与または使用される。ある実施態様において、対象または癌は、ここに記載するバイオマーカーを有するとして同定される。ある実施態様において、癌は固形腫瘍、例えば、膵臓癌または結腸癌である。

40

【0213】

P D－1、T I M－3およびA 2 a Rをターゲティングする組み合わせ

ある実施態様において、組み合わせは、P D－1 阻害剤(例えば、ここに記載するP D－1 阻害剤)、T I M－3 阻害剤(例えば、ここに記載するT I M－3 阻害剤)およびA 2 a rアンタゴニスト(例えば、ここに記載するA 2 a Rアンタゴニスト)を含む。

【0214】

ある実施態様において、P D－1 阻害剤はP D R 0 0 1(Novartis)、ニボルマブ(Bristol-Myers Squibb)、ペンブロリズマブ(Merck & Co)、ピディリズマブ(CureTech)、M E D I 0 6 8 0 (Medimmune)、R E G N 2 8 1 0 (Regeneron)、T S R－0 4 2 (Tesarro)、P F－0 6 8 0 1 5 9 1 (Pfizer)、B G B－A 3 1 7 (Beigene)、B G B－1 0 8 (Beigene)、

50

I N C S H R 1 2 1 0 (Incyte)またはA M P - 2 2 4 (Amplimmune)から選択される。ある実施態様において、P D - 1 阻害剤は約300～400mgの用量で投与される。ある実施態様において、P D - 1 阻害剤はP D R 0 0 1である。ある実施態様において、P D - 1 阻害剤は3週毎に1回投与される。ある実施態様において、P D - 1 阻害剤は4週毎に1回投与される。他の実施態様において、P D - 1 阻害剤は、約300mgの用量で、3週毎に1回投与される。さらに他の実施態様において、P D - 1 阻害剤は、約400mgの用量で、4週毎に1回投与される。

【0215】

ある実施態様において、T I M - 3 阻害剤は、M B G 4 5 3またはT S R - 0 2 2から選択される。ある実施態様において、T I M - 3 阻害剤はM B G 4 5 3である。

10

【0216】

ある実施態様において、A 2 a RアンタゴニストはP B F 5 0 9 (N I R 1 7 8)、C P I 4 4 4 / V 8 1 4 4 4、A Z D 4 6 3 5 / H T L - 1 0 7 1、ビパデナント、G B V - 2 0 3 4、A B 9 2 8、テオフィリン、イストラデフィリン、トザデナント / S Y N - 1 1 5、K W - 6 3 5 6、S T - 4 2 0 6またはプレラデナント / S C H 4 2 0 8 1 4から選択される。ある実施態様において、A 2 a RアンタゴニストはP B F 5 0 9 (N I R 1 7 8)である。

【0217】

ある実施態様において、組成物は、P D - 1 阻害剤、例えば、P D R 0 0 1、T I M - 3 阻害剤、例えば、M B G 4 5 3およびA 2 a Rアンタゴニスト、例えば、P B F 5 0 9 (N I R 1 7 8)の組み合わせを含む。

20

【0218】

ある実施態様において、組成物は、P D R 0 0 1、ここに記載するT I M - 3 阻害剤およびここに記載するA 2 a Rアンタゴニストを含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するP D - 1 阻害剤、M B G 4 5 3およびここに記載するA 2 a Rアンタゴニストを含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するP D - 1 阻害剤、ここに記載するT I M - 3 阻害剤およびP B F 5 0 9 (N I R 1 7 8)を含む。ある実施態様において、組成物は、P D R 0 0 1、M B G 4 5 3およびここに記載するA 2 a Rアンタゴニストを含む。ある実施態様において、組成物は、P D R 0 0 1、ここに記載するT I M - 3 阻害剤およびP B F 5 0 9 (N I R 1 7 8)を含む。ある実施態様において、組成物は、ここに記載するP D - 1 阻害剤、M B G 4 5 3およびP B F 5 0 9 (N I R 1 7 8)を含む。ある実施態様において、組成物は、P D R 0 0 1、M B G 4 5 3およびP B F 5 0 9 (N I R 1 7 8)を含む。

30

【0219】

ある実施態様において、組み合わせは、さらにC S F - 1 / 1 R結合剤、例えば、ここに開示するC S F - 1 / 1 R結合剤を含む。ある実施態様において、C S F - 1 / 1 R結合剤はマクロファージコロニー刺激因子(M - C S F)の阻害剤、例えば、M - C S Fに対するモノクローナル抗体またはF a b (例えば、M C S 1 1 0)、C S F - 1 Rチロシンキナーゼ阻害剤(例えば、4 - ((2 - (((1 R, 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またはB L Z 9 4 5)、受容体チロシンキナーゼ阻害剤(R T K) (例えば、ペキシダルチニブ)またはC S F 1 Rを標的とする抗体(例えば、エマクツヅマブまたはF P A 0 0 8)から選択される。ある実施態様において、C S F - 1 / 1 R結合剤はB L Z 9 4 5を含む。ある実施態様において、C S F - 1 / 1 R結合剤はM C S 1 1 0を含む。

40

【0220】

ある実施態様において、組み合わせは、P D R 0 0 1、ここに記載するT I M - 3 阻害剤、ここに記載するA 2 a RアンタゴニストおよびB L Z 9 4 5を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するP D - 1 阻害剤、M B G 4 5 3、ここに記載するA 2 a RアンタゴニストおよびB L Z 9 4 5を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するP D - 1 阻害剤、ここに記載するT I M - 3 阻害剤、P B F 5 0 9 (

50

N I R 1 7 8)およびB L Z 9 4 5を含む。ある実施態様において、組み合わせは、P D R 0 0 1、M B G 4 5 3、ここに記載するA 2 a RアンタゴニストおよびB L Z 9 4 5を含む。ある実施態様において、組み合わせは、P D R 0 0 1、ここに記載するT I M-3阻害剤、P B F 5 0 9(N I R 1 7 8)およびB L Z 9 4 5を含む。ある実施態様において、組み合わせは、P D-1阻害剤、M B G 4 5 3、P B F 5 0 9(N I R 1 7 8)およびB L Z 9 4 5を含む。ある実施態様において、組み合わせは、P D R 0 0 1、M B G 4 5 3、P B F 5 0 9(N I R 1 7 8)およびB L Z 9 4 5を含む。

【0221】

ある実施態様において、組み合わせは、P D R 0 0 1、ここに記載するT I M-3阻害剤、ここに記載するA 2 a RアンタゴニストおよびM C S 1 1 0を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するP D-1阻害剤、M B G 4 5 3、ここに記載するA 2 a RアンタゴニストおよびM C S 1 1 0を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するP D-1阻害剤、ここに記載するT I M-3阻害剤、P B F 5 0 9(N I R 1 7 8)およびM C S 1 1 0を含む。ある実施態様において、組み合わせは、P D R 0 0 1、M B G 4 5 3、ここに記載するA 2 a RアンタゴニストおよびM C S 1 1 0を含む。ある実施態様において、組み合わせは、P D R 0 0 1、ここに記載するT I M-3阻害剤、P B F 5 0 9(N I R 1 7 8)およびM C S 1 1 0を含む。ある実施態様において、組み合わせは、P D-1阻害剤、M B G 4 5 3、P B F 5 0 9(N I R 1 7 8)およびM C S 1 1 0を含む。ある実施態様において、組み合わせは、P D R 0 0 1、M B G 4 5 3、P B F 5 0 9(N I R 1 7 8)およびM C S 1 1 0を含む。

【0222】

ある実施態様において、組み合わせは、さらにT G F- β 阻害剤、例えば、ここに開示するT G F- β 阻害剤を含む。ある実施態様において、T G F- β 阻害剤はフレソリムマブまたはX O M A 0 8 9である。ある実施態様において、T G F- β 阻害剤はX O M A 0 8 9である。

【0223】

ある実施態様において、組み合わせは、P D R 0 0 1、ここに記載するT I M-3阻害剤、ここに記載するA 2 a RアンタゴニストおよびX O M A 0 8 9を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するP D-1阻害剤、M B G 4 5 3、ここに記載するA 2 a RアンタゴニストおよびX O M A 0 8 9を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するP D-1阻害剤、ここに記載するT I M-3阻害剤、P B F 5 0 9(N I R 1 7 8)およびX O M A 0 8 9を含む。

【0224】

ある実施態様において、組み合わせは、P D R 0 0 1、M B G 4 5 3、ここに記載するA 2 a RアンタゴニストおよびX O M A 0 8 9を含む。ある実施態様において、組み合わせは、P D R 0 0 1、ここに記載するT I M-3阻害剤、P B F 5 0 9(N I R 1 7 8)およびX O M A 0 8 9を含む。ある実施態様において、組み合わせは、P D-1阻害剤、M B G 4 5 3、P B F 5 0 9(N I R 1 7 8)およびX O M A 0 8 9を含む。ある実施態様において、組み合わせは、P D R 0 0 1、M B G 4 5 3、P B F 5 0 9(N I R 1 7 8)およびX O M A 0 8 9を含む。

【0225】

ある実施態様において、組み合わせは、処置を必要とする対象における障害(例えば、癌、例えば、ここに記載する癌)を処置するために、治療有効量(例えば、ここに記載する投与量レジメンに従う)で投与または使用される。ある実施態様において、対象は癌を有するかまたは、ここに記載するバイオマーカーを有するとして同定される。ある実施態様において、癌は固形腫瘍、例えば、膵臓癌または結腸癌である。

【0226】

I L-1 β およびA 2 a Rをターゲティングする組み合わせ

ある実施態様において、組み合わせは、I L-1 β 阻害剤(例えば、ここに記載するI L-1 β 阻害剤)およびA 2 a Rアンタゴニスト(例えば、ここに記載するA 2 a Rアンタ

ゴニスト)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、さらにさらなる治療剤、例えば、1種以上のさらなる治療剤(例えば、第三治療剤または第三および第四治療剤)を含む。

【0227】

ある実施態様において、IL-1 β 阻害剤はカナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプトから選択される。

【0228】

ある実施態様において、A2aRアンタゴニストはPBF509(NIR178)、CPI444/V81444、AZD4635/HTL-1071、ビパデナント、GBV-2034、AB928、テオフィリン、イストラデフィリン、トザデナント/SYN-115、KW-6356、ST-4206またはプレラデナント/SCH420814から選択される。ある実施態様において、A2aRアンタゴニストはPBF509(NIR178)である。

【0229】

ある実施態様において、組み合わせは、IL-1 β 阻害剤、例えば、カナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプトおよびA2aRアンタゴニスト、例えば、PBF509(NIR178)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、IL-1b阻害剤、例えば、カナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプトおよびPBF509(NIR178)を含む。

【0230】

ある実施態様において、組み合わせは、第三治療剤を含む。ある実施態様において、第三治療剤は、IL-15/IL-15Ra複合体、例えば、ここに記載するIL-15/IL-15Ra複合体を含む。ある実施態様において、IL-15/IL-15Ra複合体はNIZ985(Novartis)、ATL-803(Altor)またはCYP0150(Cytune)から選択される。ある実施態様において、IL-15/IL-15Ra複合体はNIZ985である。ある実施態様において、組み合わせは、IL-1b阻害剤、例えば、カナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプト、A2aRアンタゴニスト、例えば、PBF509(NIR178)およびIL-15/IL-15Ra複合体、例えば、NIZ985を含む。ある実施態様において、組み合わせは、IL-1 β 阻害剤、例えば、カナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプト、PBF509(NIR178)およびIL-15/IL-15Ra複合体、例えば、NIZ985を含む。ある実施態様において、組み合わせは、IL-1b阻害剤、例えば、カナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプト、PBF509(NIR178)およびNIZ985を含む。

【0231】

ある実施態様において、組み合わせは、さらに第四治療剤を含む。ある実施態様において、第四治療剤は、TGF- β 阻害剤、例えば、ここに記載するTGF- β 阻害剤を含む。ある実施態様において、TGF- β 阻害剤はフレソリムマブまたはXOMA089である。ある実施態様において、TGF- β 阻害剤はXOMA089である。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、ここに記載するLAG-3阻害剤およびXOMA089を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載するPD-1阻害剤、LAG525およびXOMA089を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001、LAG525およびXOMA089を含む。

【0232】

ある実施態様において、組み合わせは、IL-1b阻害剤、例えば、カナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプト、A2aRアンタゴニスト、例えば、PBF509(NIR178)、IL-15/IL-15Ra複合体、例えば、NIZ985およびTGF- β 阻害剤、例えば、XOMA089を含む。ある実施態様において、組み合わせは、IL-1 β 阻害剤、例えば、カナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプト、PBF509(NIR178)、IL-15/IL-15Ra複合体、例えば、

N I Z 9 8 5 および T G F - β 阻害剤、例えば、X O M A 0 8 9 を含む。ある実施態様において、組み合わせは、I L - 1 β 阻害剤、例えば、カナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプト、P B F 5 0 9 (N I R 1 7 8)、N I Z 9 8 5 および T G F - β 阻害剤、例えば、X O M A 0 8 9 を含む。ある実施態様において、組み合わせは、I L - 1 β 阻害剤、例えば、カナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプト、P B F 5 0 9 (N I R 1 7 8)、N I Z 9 8 5 および X O M A 0 8 9 を含む。

【0233】

ある実施態様において、組み合わせは、I L - 1 β 阻害剤(例えば、ここに記載する I L - 1 β 阻害剤)、A 2 a R アンタゴニスト(例えば、ここに記載する A 2 a R アンタゴニスト)および I L - 1 5 / I L - 1 5 R a 複合体(例えばおよびここに記載する I L - 1 5 / I L - 1 5 R a 複合体)または T G F - β 阻害剤(例えば、ここに記載する T G F - β 阻害剤)の一方または両者を含む。

10

【0234】

ある実施態様において、組み合わせは、処置を必要とする対象における障害(例えば、癌、例えば、ここに記載する癌)を処置するために、治療有効量(例えば、ここに記載する投与量レジメンに従う)で投与または使用される。ある実施態様において、対象は癌を有するかまたは、ここに記載するバイオマーカーを有するとして同定される。ある実施態様において、癌は固形腫瘍、例えば、結腸直腸癌(C R C)、胃食道癌または膵臓癌である。ある実施態様において、C R C はマイクロサテライト安定性 C R C (M S S C R C)である。

20

【0235】

I L - 1 5 / I L 1 5 R a および T G F - β をターゲティングする組み合わせ

ある実施態様において、組み合わせは、I L - 1 5 / I L - 1 5 R a 複合体、例えば、ここに記載する I L - 1 5 / I L - 1 5 R a 複合体および T G F - β 阻害剤、例えば、ここに記載する T G F - β 阻害剤を含む。ある実施態様において、組み合わせは、さらにさらなる治療剤、例えば、1 種または 2 種のさらなる治療剤、例えば、ここに記載する治療剤を含む。

【0236】

ある実施態様において、I L - 1 5 / I L - 1 5 R a 複合体は N I Z 9 8 5 (Novartis)、A T L - 8 0 3 (Altor)または C Y P 0 1 5 0 (Cytune)から選択される。ある実施態様において、I L - 1 5 / I L - 1 5 R a 複合体は N I Z 9 8 5 である。ある実施態様において、組み合わせは、I L - 1 b 阻害剤、例えば、カナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプト、A 2 a R アンタゴニスト、例えば、P B F 5 0 9 (N I R 1 7 8)および I L - 1 5 / I L - 1 5 R a 複合体、例えば、N I Z 9 8 5 を含む。

30

【0237】

ある実施態様において、T G F - β 阻害剤はフレソリムマブまたは X O M A 0 8 9 である。ある実施態様において、T G F - β 阻害剤は X O M A 0 8 9 である。ある実施態様において、組み合わせは、P D R 0 0 1、ここに記載する L A G - 3 阻害剤および X O M A 0 8 9 を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ここに記載する P D - 1 阻害剤、L A G 5 2 5 および X O M A 0 8 9 を含む。ある実施態様において、組み合わせは、P D R 0 0 1、L A G 5 2 5 および X O M A 0 8 9 を含む。

40

【0238】

ある実施態様において、組み合わせは、I L - 1 5 / I L - 1 5 R a 複合体(例えば、N I Z 9 8 5)および T G F - β 阻害剤(例えば、X O M A 0 8 9)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、N I Z 9 8 5 および T G F - β 阻害剤(例えば、X O M A 0 8 9)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、N I Z 9 8 5 および X O M A 0 8 9 を含む。

【0239】

ある実施態様において、I L - 1 5 / I L - 1 5 R a 複合体、例えば、ここに記載する I L - 1 5 / I L - 1 5 R a 複合体および T G F - β 阻害剤、例えば、ここに記載する T

50

G F- β 阻害剤を含む組み合わせは、さらに1種以上、例えば、2種の治療剤を含む。ある実施態様において、組み合わせは、I L-1 b 阻害剤、例えば、ここに記載する I L-1 b 阻害剤および C S F-1 / 1 R 結合剤、例えば、ここに記載する C S F-1 / 1 R 結合剤を含む。

【0240】

ある実施態様において、I L-1 b 阻害剤はカナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプトから選択される。

【0241】

ある実施態様において、C S F-1 / 1 R 結合剤はマクロファージコロニー刺激因子(M-C S F)の阻害剤、例えば、M-C S F に対するモノクローナル抗体または F a b (例えば、M C S 1 1 0)、C S F-1 R チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、4-((2-(((1 R, 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または B L Z 9 4 5)、受容体チロシンキナーゼ阻害剤(R T K)(例えば、ペキシダルチニブ)または C S F-1 R を標的とする抗体(例えば、エマクツツマブまたは F P A 0 0 8)から選択される。ある実施態様において、C S F-1 / 1 R 阻害剤は B L Z 9 4 5 である。ある実施態様において、C S F-1 / 1 R 結合剤は M C S 1 1 0 である。

【0242】

ある実施態様において、組み合わせは、I L-1 5 / I L-1 5 R a 複合体(例えば、N I Z 9 8 5)、T G F- β 阻害剤(例えば、X O M A 0 8 9)、I L-1 b 阻害剤(例えば、カナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプト)および C S F-1 / 1 R 結合剤(例えば、M C S 1 1 0 または B L Z 4 9 5)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、N I Z 9 8 5、T G F- β 阻害剤(例えば、X O M A 0 8 9)、I L-1 b 阻害剤(例えば、カナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプト)および C S F-1 / 1 R 結合剤(例えば、M C S 1 1 0 または B L Z 4 9 5)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、N I Z 9 8 5、X O M A 0 8 9、I L-1 b 阻害剤(例えば、カナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプト)および C S F-1 / 1 R 結合剤(例えば、M C S 1 1 0 または B L Z 4 9 5)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、N I Z 9 8 5、X O M A 0 8 9、I L-1 b 阻害剤(例えば、カナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプト)および M C S 1 1 0 を含む。ある実施態様において、組み合わせは、N I Z 9 8 5、X O M A 0 8 9、I L-1 b 阻害剤(例えば、カナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプト)および B L Z 4 9 5 を含む。

【0243】

ある実施態様において、I L-1 5 / I L-1 5 R a 複合体、例えば、ここに記載する I L-1 5 / I L-1 5 R a 複合体および T G F- β 阻害剤、例えば、ここに記載する T G F- β 阻害剤を含む組み合わせは、さらに1種以上、例えば、2種の治療剤を含む。ある実施態様において、組み合わせは、A 2 a R アンタゴニスト、例えば、ここに記載する A 2 a R アンタゴニストおよび c-M E T 阻害剤、例えば、ここに記載する c-M E T 阻害剤を含む。

【0244】

ある実施態様において、A 2 a R アンタゴニストは P B F 5 0 9 (N I R 1 7 8)、C P I 4 4 4 / V 8 1 4 4 4、A Z D 4 6 3 5 / H T L-1 0 7 1、ビパデナント、G B V-2 0 3 4、A B 9 2 8、テオフィリン、イストラデフィリン、トザデナント / S Y N-1 1 5、K W-6 3 5 6、S T-4 2 0 6 または プレラデナント / S C H 4 2 0 8 1 4 から選択される。ある実施態様において、A 2 a R アンタゴニストは P B F 5 0 9 (N I R 1 7 8) である。

【0245】

ある実施態様において、c-M E T 阻害剤は カプマチニブ (I N C 2 8 0)、J N J-3 8 8 7 6 0 5、A M G 3 3 7、L Y 2 8 0 1 6 5 3、M S C 2 1 5 6 1 1 9 J、クリゾチ

10

20

30

40

50

ニブ、チパンチニブまたはゴールパチニブから選択される。ある実施態様において、c-MET阻害剤はカプマチニブ(INC280)である。

【0246】

ある実施態様において、組み合わせは、IL-15/IL-15Ra複合体(例えば、NIZ985)、TGF-β阻害剤(例えば、XOMA089)、A2aRアンタゴニスト(例えば、PBF509(NIR178))およびc-MET阻害剤(例えば、カプマチニブ)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、NIZ985、TGF-β阻害剤(例えば、XOMA089)、A2aRアンタゴニスト(例えば、PBF509(NIR178))およびc-MET阻害剤(例えば、カプマチニブ)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、NIZ985、XOMA089、A2aRアンタゴニスト(例えば、PBF509(NIR178))およびc-MET阻害剤(例えば、カプマチニブ)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、NIZ985、XOMA089、PBF509(NIR178)およびc-MET阻害剤(例えば、カプマチニブ)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、NIZ985、XOMA089、A2aRアンタゴニスト(例えば、PBF509(NIR178))およびカプマチニブを含む。ある実施態様において、組み合わせは、NIZ985、XOMA089、PBF509(NIR178)およびカプマチニブを含む。

10

【0247】

ある実施態様において、組み合わせは、IL-15/IL-15Ra複合体(例えば、ここに記載するIL-15/IL-15Ra複合体)、TGF-β阻害剤(例えば、ここに記載するTGF-β阻害剤)およびIL-1β阻害剤(例えば、ここに記載するIL-1β阻害剤)、CSF-1/1R結合剤(例えば、ここに記載するCSF-1/1R結合剤)、c-MET阻害剤(例えば、ここに記載するc-MET阻害剤)またはA2aRアンタゴニスト(例えば、ここに記載するA2aRアンタゴニスト)の1種以上(例えば、2種、3種またはそれ以上)を含む。

20

【0248】

ある実施態様において、組み合わせは、処置を必要とする対象における障害(例えば、癌、例えば、ここに記載する癌)を処置するために、治療有効量(例えば、ここに記載する投与量レジメンに従う)で投与または使用される。ある実施態様において、対象は癌を有するかまたは、ここに記載するバイオマーカーを有するとして同定される。ある実施態様において、癌は固形腫瘍、例えば、結腸直腸癌(CRC)、胃食道癌または膵臓癌である。ある実施態様において、CRCはマイクロサテライト安定性CRC(MSS CRC)である。

30

【0249】

ガレクチンおよび他の分子をターゲティングする組み合わせ

ある実施態様において、組み合わせは、ガレクチン(例えば、ガレクチン-1またはガレクチン-3)阻害剤、例えば、ここに記載するガレクチン(例えば、ガレクチン-1またはガレクチン-3)阻害剤を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ガレクチン(例えば、ガレクチン-1またはガレクチン-3)阻害剤、例えば、ここに記載するガレクチン(例えば、ガレクチン-1またはガレクチン-3)阻害剤およびさらなる治療剤、例えば、1種以上のここに記載する治療剤を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ガレクチン(例えば、ガレクチン-1またはガレクチン-3)阻害剤、例えば、ここに記載するガレクチン(例えば、ガレクチン-1またはガレクチン-3)阻害剤およびPD-1阻害剤、例えば、ここに記載するPD-1阻害剤を含む。

40

【0250】

ある実施態様において、組み合わせは、ガレクチン-1阻害剤(例えば、抗ガレクチン-1抗体分子)およびガレクチン-3阻害剤(例えば、抗ガレクチン-3抗体分子)を含む。複数抗体分子の組み合わせは、別々に、例えば、別の抗体分子としてまたは、例えば、多特異性(例えば、二重特異性)抗体分子として、結合させて、投与し得る。ある実施態様において、抗ガレクチン-1抗体分子および抗ガレクチン-3抗体分子を含む二重特異性

50

抗体分子が投与される。ある実施態様において、二重特異性抗体分子は、抗ガレクチン－1抗体の抗原結合フラグメントおよび抗ガレクチン－3抗体の抗原結合フラグメントを含む。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。

【0251】

ある実施態様において、ガレクチン、例えば、ガレクチン－1またはガレクチン－3の阻害剤は、抗ガレクチン(例えば、抗ガレクチン－1または抗ガレクチン－3)抗体分子、GR-MD-02、ガレクチン－3C、AnginexまたはOTX-008から選択される。ある実施態様において、ガレクチン阻害剤は、抗ガレクチン(例えば、抗ガレクチン－1または抗ガレクチン－3)抗体分子、例えば、単一特異性または多特異性(例えば、二重特異性)抗体分子である。ある実施態様において、ガレクチン阻害剤は単一特異性抗体分子である。ある実施態様において、ガレクチン阻害剤は抗ガレクチン－1抗体、例えば、ガレクチン－1に対する単一特異性抗体である。ある実施態様において、ガレクチン阻害剤は抗ガレクチン－3抗体、例えば、ガレクチン－3に対する単一特異性抗体である。

10

【0252】

ある実施態様において、組成物は、ガレクチン阻害剤、例えば、抗ガレクチン－1単一特異性抗体分子およびさらなるガレクチン阻害剤、例えば、抗ガレクチン－3単一特異性抗体分子の組み合わせを含む。

【0253】

ある実施態様において、組み合わせは、ガレクチン(例えば、ガレクチン－1またはガレクチン－3)阻害剤、例えば、ガレクチン(例えば、ガレクチン－1またはガレクチン－3)単一特異性抗体分子およびPD-1阻害剤、例えば、ここに記載するPD-1阻害剤を含む。

20

【0254】

ある実施態様において、PD-1阻害剤はPDR001(Novartis)、ニボルマブ(Bristol-Myers Squibb)、ペンブロリズマブ(Merck & Co)、ピディリズマブ(CureTech)、MED10680(Medimmune)、REGN2810(Regeneron)、TSR-042(Tesaro)、PF-06801591(Pfizer)、BGB-A317(Beigene)、BGB-108(Beigene)、INCISHR1210(Incyte)またはAMP-224(Amplimmune)から選択される。ある実施態様において、PD-1阻害剤は約300～400mgの用量で投与される。ある実施態様において、PD-1阻害剤はPDR001である。ある実施態様において、PD-1阻害剤は3週毎に1回投与される。ある実施態様において、PD-1阻害剤は4週毎に1回投与される。他の実施態様において、PD-1阻害剤は、約300mgの用量で、3週毎に1回投与される。さらに他の実施態様において、PD-1阻害剤は、約400mgの用量で、4週毎に1回投与される。

30

【0255】

ある実施態様において、組成物は、ガレクチン阻害剤、例えば、抗ガレクチン－1単一特異性抗体分子およびPD-1阻害剤、例えば、PDR001の組み合わせを含む。

【0256】

ある実施態様において、組成物は、ガレクチン阻害剤、例えば、抗ガレクチン－3単一特異性抗体分子およびPD-1阻害剤、例えば、PDR001の組み合わせを含む。

40

【0257】

ある実施態様において、組み合わせは、ガレクチン(例えば、ガレクチン－1またはガレクチン－3)阻害剤、例えば、ガレクチン(例えば、ガレクチン－1またはガレクチン－3)二重特異性抗体分子およびPD-1阻害剤、例えば、ここに記載するPD-1阻害剤を含む。

【0258】

ある実施態様において、ガレクチン阻害剤は、二重特異性抗体分子である。ある実施態様において、抗ガレクチン二重特異性抗体分子の第一エピトープはガレクチン－1に位置し、抗ガレクチン二重特異性抗体分子の第二エピトープはガレクチン－3に位置する。

50

【0259】

ある実施態様において、PD-1 阻害剤はPDR001 (Novartis)、ニボルマブ(Bristol-Myers Squibb)、ペンブロリズマブ(Merck & Co)、ピディリズマブ(CureTech)、MED10680 (Medimmune)、REGN2810 (Regeneron)、TSR-042 (Tesarro)、PF-06801591 (Pfizer)、BGB-A317 (Beigene)、BGB-108 (Beigene)、INCSHR1210 (Incyte)またはAMP-224 (Amplimmune)から選択される。ある実施態様において、PD-1 阻害剤は約300～400mgの用量で投与される。ある実施態様において、PD-1 阻害剤はPDR001である。ある実施態様において、PD-1 阻害剤は3週毎に1回投与される。ある実施態様において、PD-1 阻害剤は4週毎に1回投与される。他の実施態様において、PD-1 阻害剤は、約300mgの用量で、3週毎に1回投与される。さらに他の実施態様において、PD-1 阻害剤は、約400mgの用量で、4週毎に1回投与される。

【0260】

ある実施態様において、組成物は、ガレクチン阻害剤、例えば、抗ガレクチン-1 および抗ガレクチン-3 二重特異性抗体分子およびPD-1 阻害剤、例えば、PDR001 の組み合わせを含む。

【0261】

ある実施態様において、組み合わせは、処置を必要とする対象における障害(例えば、癌、例えば、ここに記載する癌)を処置するために、治療有効量(例えば、ここに記載する投与量レジメンに従う)で投与または使用される。ある実施態様において、対象は癌を有するかまたは、ここに記載するバイオマーカーを有するとして同定される。ある実施態様において、癌は固形腫瘍または造血器腫瘍である。

【0262】

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機能の1以上)の増加、制御性T細胞機能阻害、複数細胞型(例えば、制御性T細胞、エフェクターT細胞およびNK細胞)の活性に対する影響、腫瘍浸潤リンパ球増加、T細胞受容体介在増殖増加、癌細胞による免疫回避低減および発癌性活性(例えば、癌遺伝子過剰発現)低減の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1以上の活性を阻害、低減または中和し、免疫チェックポイントの遮断または低減をもたらす。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し得る。

【0263】

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、対象にここに開示する組み合わせ(例えば、ここに記載するPD-1 阻害剤を治療有効量で含む組み合わせ)を、単独でまたは1以上の薬剤または手順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、回復または増加させる。対象は、哺乳動物、例えば、霊長類、好ましくは高等霊長類、例えば、ヒト(例えば、ここに記載する障害を有するまたは有するリスクにある患者)であり得る。ある実施態様において、対象は、免疫応答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か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、免疫無防備状態であるまたはそうなるリスクにある。例えば、対象は、化学療法処置および／または放射線療法を受けているまたは受けたことがある。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、免疫無防備状態であるまたはそうなるリスクにある。

【0264】

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、低減、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、ここに記載するPD-1阻害剤を治療有効量で含む組み合わせ)を投与することを含む。

【0265】

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、肉腫および癌腫、例えば、種々の臓器系の腺癌、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管(例えば、腎臓、尿路上皮、膀胱細胞、前立腺)、咽頭、CNS(例えば、脳、神経またはグリア細胞)、頭頸部、皮膚(例えば、黒色腫)および脾臓に影響するもの、ならびに結腸癌、直腸癌、腎臓癌(10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(扁平または非扁平非小細胞肺癌))、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、後期ステージまたは転移癌であり得る。

【0266】

ある実施態様において、癌は乳癌、脾臓癌、結腸直腸癌、皮膚癌または胃癌から選択される。ある実施態様において、癌はER+癌(例えば、ER+乳癌)である。ある実施態様において、癌は乳癌である。ある実施態様において、癌は脾臓癌である。ある実施態様において、癌は結腸直腸癌である。ある実施態様において、癌は皮膚癌(例えば、黒色腫、例えば、難治性黒色腫)である。ある実施態様において、癌は胃癌である。

【0267】

ある実施態様において、癌は進行癌である。ある実施態様において、癌は転移癌である。ある実施態様において、癌は再発癌である。ある実施態様において、癌は難治性癌である。ある実施態様において、癌は再発性癌である。ある実施態様において、癌は切除不能癌である。

【0268】

ある実施態様において、癌はマイクロサテライト不安定性-高(MSI-H)癌である。ある実施態様において、癌はミスマッチ修復機構欠損(dMMR)癌である。

【0269】

ある実施態様において、癌(例えば、癌細胞、癌微小環境または両者)は高レベルのPD-L1発現を有する。これとは別にまたはこれと組み合わせて、癌(例えば、癌細胞、癌微小環境または両者)のIFN γ および/またはCD8発現は増加してよい。

【0270】

ある実施態様において、対象は、PD-L1レベルもしくは発現が高いまたは腫瘍浸潤リンパ球(TIL)+(例えば、TIL数が増加している)であるかの一方または両者である癌を有するか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レベルもしくは発現が高いかつTIL+である癌を有するかまたは有するとして同定される。ある実施態様において、ここに記載する方法は、さらに、PD-L1レベルもしくは発現が高いまたはTIL+である一方または両方の癌を有することに基づき対象を同定することを含む。ある実施態様において、ここに記載する方法は、さらに、PD-L1レベルもしくは発現が高いかつTIL+である癌を有することに基づき対象を同定すること(40を含む。ある実施態様において、TIL+である癌はCD8およびIFN γ について陽性である。ある実施態様において、対象は、PD-L1、CD8またはIFN γ の1種、2種またはそれ以上が陽性である細胞を高パーセンテージで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、CD8およびIFN γ の全てが陽性である細胞を高パーセンテージで有するまたは有するとして同定されている。

【0271】

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

10

20

30

40

50

ページで有することに基づき対象を同定することを含む。ある実施態様において、対象は、PD-L1、CD8および／またはIFN γ の1種、2種またはそれ以上および乳癌、膵臓癌、結腸直腸癌、皮膚癌、胃癌またはER+癌の1以上を有するまたは有するとして同定される。ある実施態様において、ここに記載する方法は、さらに、PD-L1、CD8および／またはIFN γ の1種、2種またはそれ以上および乳癌、膵臓癌、結腸直腸癌、皮膚癌、胃癌またはER+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含む。

【0272】

ある実施態様において、対象は、PD-1、LAG-3、TIM-3、GITR、エストロゲン受容体(ER)、CDK4、CDK6、CXCR2、CSF1、CSF1R、c-MET、TGF- β 、A2Ar、IDO、STINGまたはガレクチン、例えば、ガレクチン-1またはガレクチン-3の1種以上(例えば、2種、3種、4種またはそれ以上)を発現する癌を有するまたは有するとして同定される。

10

【0273】

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

【0274】

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、ここに記載するPD-1阻害剤を治療有効量で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。

20

【0275】

なおさらに、本発明は、対象における抗原に対する免疫応答を増強する方法であって、対象に、対象における該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、ここに記載するPD-1阻害剤を治療有効量で含む組み合わせを、投与することを含む方法に関する。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。

【0276】

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、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設置による)、局所的にまたは粘膜、例えば、鼻、咽喉および気管支管への適用により投与され得る。

30

【0277】

ここに開示する治療剤の投与量および治療レジメンは決定され得る。ある実施態様において、PD-1阻害剤は、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、定用量)での注射(例えば、皮下または静脈内)により投与される。投与スケジュール(例えば、定投与スケジュール)は、例えば、週1回から2週、3週、4週、5週または6週毎に1回まで変わり得る。ある実施態様において、PD-1阻害剤は、約300mg～400mgの用量で、3週毎に1回または4週毎に1回投与される。ある実施態様において、PD-1阻害剤は、約300mgの用量で、3週毎に1回投与される。ある実施態様において、PD-1阻害剤は、約400mgの用量で、4週毎に1回投与される。ある実施態様において、PD-1阻害剤は、約300mgの用量で、4週毎に1回投与される。ある実施態様において、PD-1阻害剤は、約400mgの用量で、3週毎に1回投与される。

40

【0278】

ある実施態様において、PD-1阻害剤は、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、注射(例えば、皮下または静脈内)により投与される。投与スケジュールは、例えば、週1回から2週、3週または4週毎に1回まで変わり得る。ある実施態様において、PD-1阻害剤は、隔週、約10～20mg/kgの用量で投与される。

【0279】

50

バイオマーカー

ある実施態様において、ここに開示する方法のいずれも、さらに対象(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、単剤治療または組み合わせ治療)の有効性の評価または監視を含む。本方法は治療についての有効性の値を獲得することを含み、ここで、該値は治療有効性の指標である。

【0280】

ある実施態様において、治療についての有効性の値は、次の1種、2種、3種、4種、5種、6種、7種、8種、9種またはそれ以上(例えば、全て)の指標を含む：

- (i) 腫瘍浸潤リンパ球(T I L)表現型のパラメーター；
- (ii) 骨髄細胞集団のパラメーター；
- (iii) 表面発現マーカーのパラメーター；
- (iv) 免疫学的応答のバイオマーカーのパラメーター；
- (v) 全身性サイトカイン調節のパラメーター；
- (vi) 循環遊離DNA(c f DNA)のパラメーター；
- (vii) 全身免疫調節のパラメーター；
- (viii) マイクロバイオームのパラメーター；
- (ix) 循環免疫細胞における活性化のマーカーのパラメーター；または
- (x) 循環サイトカインのパラメーター。

10

【0281】

ある実施態様において、T I L表現型のパラメーターは、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、T I L計数のためのヘマトキシリン・エオシン(H & E)染色、C D 8、F O X P 3、C D 4またはC D 3の1種、2種、3種、4種またはそれ以上(例えば、全て)のレベルまたは活性を含む。

20

【0282】

ある実施態様において、骨髄細胞集団のパラメーターは、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、C D 6 8またはC D 1 6 3の一方または両者のレベルまたは活性を含む。

【0283】

ある実施態様において、表面発現マーカーのパラメーターは、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、P D - 1、P D - L 1、L A G - 3、T I M - 3またはG I T Rの1以上(例えば、2種、3種、4種または全て)のレベルまたは活性を示す。ある実施態様において、P D - 1、P D - L 1、L A G - 3、T I M - 3またはG I T Rのレベルは免疫組織化学(I H C)により決定される。

30

【0284】

ある実施態様において、免疫学的応答のバイオマーカーのパラメーターは、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。

【0285】

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ーは、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、I L - 1 8、I F N - γ 、I T A C (C X C L 1 1)、I L - 6、I L - 1 0、I L - 4、I L - 1 7、I L - 1 5またはT G F - β の1種、2種、3種、4種、5種、6種、7種、8種またはそれ以上(例えば、全て)のレベルまたは活性を含む。

40

【0286】

ある実施態様において、c f DNAのパラメーターは、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、循環腫瘍DNA(c f DNA)分子(例えば、腫瘍変異負荷)の1以上の配列またはレベルを含む。

【0287】

ある実施態様において、全身免疫調節のパラメーターは、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、P B M Cサンプル)における、活性化免疫細胞表

50

現型特徴づけ、例えば、C D 3 発現細胞、C D 8 発現細胞または両者を含む。

【0288】

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ーは、対象、例えば、対象からのサンプル(例えば、糞便サンプル)における、マイクロバイオームにおける1以上の遺伝子の配列または発現レベルを含む。

【0289】

ある実施態様において、循環免疫細胞における活性化のマーカーのパラメーターは、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C D 8 +、H L A - D R + K i 6 7 +、T細胞、I F N - γ 、I L - 1 8 またはC X C L 1 1 (I F N - γ 誘発C C K)発現細胞の1種、2種、3種、4種、5種またはそれ以上(例えば、全て)のレベルまたは活性を含む。

10

【0290】

ある実施態様において、循環サイトカインのパラメーターは、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、I L - 6 のレベルまたは活性を含む。

【0291】

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、ここに記載する組み合わせ(例えば、ここに記載するP D - 1 阻害剤を治療有効量で含む組み合わせ)を含む。

【0292】

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、対象から取得し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P B M C サンプル)または糞便サンプルから選択される。

20

【0293】

ここに開示する方法の何れかのある実施態様において、対象を、治療を受ける前、受けている途中または受けた後に評価する。

【0294】

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。

30

【0295】

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C D 8 +、H L A - D R + K i 6 7 +、T細胞、I F N - γ 、I L - 1 8 またはC X C L 1 1 (I F N - γ 誘発C C K)発現細胞の1種、2種、3種、4種、5種またはそれ以上(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I L - 6 のレベルまたは活性の減少の存在は、治療の有効性の正の予測因子である。

【0296】

ここに開示する方法とは別にまたはそれと組み合わせて、該値に応答して

(i)対象に本治療剤を投与する；

(ii)治療剤の投薬を変えて投与する；

(iii)治療のスケジュールまたは経過時間を変える；

(iv)対象に本治療剤と組み合わせでさらなる薬剤(例えば、ここに記載する治療剤)を投与する；または

(v)対象に別の治療剤を投与する

の1個、2個、3個、4個またはそれ以上(例えば、全て)を実施する。

40

【図面の簡単な説明】

【0297】

【図1】図1は、ガレクチン-3に対する抗体またはガレクチン-1に対する抗体でプローブした4株のM C 3 8 細胞株(A~D)からの細胞溶解液のウェスタンブロットを示す。サンプルAは野生型M C 3 8 細胞を表し、(B)はガレクチン-3欠失M C 3 8 細胞を表し

50

、(C)はガレクチン-1欠失MC38細胞を表し、(D)はガレクチン-1およびガレクチン-3両者が欠失されているMC38細胞を表す。

【0298】

【図2】図2は、免疫適格マウスに移植したMC38由来細胞株A～Dに由来する腫瘍のフローサイトメトリ分析を含む。腫瘍細胞を解離し、抗CD45抗体で染色した。

【0299】

【図3】図3は、免疫適格マウスにおけるMC38由来細胞株A～Dから産生した腫瘍の平均腫瘍体積のグラフを示す。グラフは平均腫瘍体積(y軸)を移植後経過時間(日)(x軸)の関数として示す。

【0300】

【図4】図4A～4Bは、ドナーE411からのサンプルを用いるSEBアッセイからのIL-2産生のグラフを示す。図4Aは、固定用量のPDR001および／またはLAG525と用量設定したGWN323を含む試験したグループ1パラメーターのグラフを示す。図4Bは、固定用量のPDR001および／またはGWN323と用量設定したLAG525を含む試験したグループ2パラメーターのグラフを示す。

【0301】

【図5】図5A～5Bは、ドナーE490からのサンプルを用いるSEBアッセイからのIL-2産生のグラフを示す。図5Aは、固定用量のPDR001および／またはLAG525と用量設定したGWN323を含む試験したグループ1パラメーターのグラフを示す。図5Bは、固定用量の固定用量のPDR001および／またはGWN323と用量設定したLAG525を含む試験したグループ2パラメーターのグラフを示す。

【0302】

【図6】図6A～6Bは、ドナー1876からのサンプルを用いるSEBアッセイからのIL-2産生のグラフを示す。図6Aは、固定用量のPDR001および／またはLAG525と用量設定したGWN323を含む試験したグループ1パラメーターのグラフを示す。図6Bは、固定用量の固定用量のPDR001および／またはGWN323と用量設定したLAG525を含む試験したグループ2パラメーターのグラフを示す。

【0303】

【図7】図7は、媒体対照、BLZ 945およびアイソタイプ対照、媒体および抗TIM3抗体(5D12)またはBLZ 945および抗TIM3抗体(5D12)で処置した、マウスに移植したMC38腫瘍から採取したF480+およびF480細胞におけるPD-L1発現を示す。

【0304】

【図8】図8A～8Bは、WTまたはTIM-3 KOマウスから得た結腸癌浸潤物からのCD103+樹状細胞におけるTIM-3発現を示す。図8Aは、TIM-3 WTマウスからのCD103+細胞におけるTIM-3発現およびTIM-3 KOマウスからのCD103+細胞におけるTIM-3発現のドットプロットを示す。図8Bは、TIM-3 WTまたはTIM-3 KOマウスから採取した結腸癌における腫瘍cm³あたりの浸潤CD103+細胞の量を示す。

【発明を実施するための形態】

【0305】

詳細な記載
定義

ここで使用する単数表現は、1または1を超える(例えば、少なくとも1)文法上の対象を意味する。

【0306】

用語「または」は、文脈上明らかに他のことが示されない限り、ここでは、用語「および／または」を意味するために使用し、相互交換可能に使用される。

【0307】

「約」および「凡そ」は、測定の性質または厳密さを考慮して、測定される量について

10

20

30

40

50

許容される誤差の程度を一般に意味する。誤差程度の例は、ある値または値の範囲の20パーセント(%)以内、一般に、10%以内、より一般には5%以内である。

【0308】

ここで使用する単数表現は、1または1を超える(例えば、少なくとも1)文法上の対象を意味する。

【0309】

用語「または」は、文脈上明らかに他のことが示されない限り、ここでは、用語「および/または」を意味するために使用し、相互交換可能に使用される。

【0310】

「約」および「凡そ」は、測定 of 性質または厳密さを考慮して、測定される量について許容される誤差の程度を一般に意味する。誤差程度の例は、ある値または値の範囲の20パーセント(%)以内、一般に、10%以内、より一般には5%以内である。

10

【0311】

「組み合わせ」または「と組み合わせて」により、複数治療または治療剤を同時に投与するおよび/または一緒に送達するために製剤される必要があることは含意されないが、これらの送達方法はここに記載する範囲内である。組み合わせにおける複数治療剤は、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され得る。複数治療剤または治療プロトコールは任意の順番で投与してよい。一般に、各薬剤を、その薬剤について決定された用量および/またはタイムスケジュールで投与する。この組み合わせで利用されるさらなる治療剤と一緒に単一組成物で投与しても、異なる組成物で別々に投与してもよいことはさらに認識される。一般に、組み合わせで利用されるさらなる治療剤は、それらが個々に利用されるレベルを超えないレベルで利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利用されるレベルは、個々に利用されるものより低い。

20

【0312】

ある実施態様において、さらなる治療剤は治療用量または治療用量未満で投与される。ある実施態様において、第二治療剤の阻害、例えば、増殖阻害の達成に必要な濃度は、第二治療剤を個別に投与するときよりも、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、低い。ある実施態様において、第一治療剤の阻害、例えば、増殖阻害の達成に必要な濃度は、第一治療剤を個別に投与するときよりも、第一治療剤を第二治療剤と組み合わせて投与するとき、低い。ある実施態様において、組み合わせ治療において、第二治療剤の阻害、例えば、増殖阻害の達成に必要な濃度は、単剤治療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、第一治療剤の阻害、例えば、増殖阻害の達成に必要な濃度は、単剤治療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。

30

【0313】

用語「阻害」、「阻害剤」または「アンタゴニスト」は、あるパラメーター、例えば、ある分子、例えば、免疫チェックポイント阻害剤の活性の減少を含む。例えば、少なくとも5%、10%、20%、30%、40%またはそれ以上の、活性、例えば、ある分子、例えば、阻害分子の活性の阻害が、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。

40

【0314】

「融合タンパク質」および「融合ポリペプチド」は、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、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。性質はまた標的分子への結合、反応の触媒作用などの単純な化学的または物理的性質でもあり得る。2個の部分は、直接単一ペプチド結合によりまたはペプチドリンカーを介して

50

結合されるが、互いにリーディングフレーム内である。

【0315】

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

【0316】

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に関連する種々の生理学的症状の改善を含むが、これらに限定されない、種々の手段により顕在化され得る生物学的効果をいう。「抗癌効果」はまたペプチド、ポリヌクレオチド、細胞および抗体がまず癌の発生を予防する能力によっても顕在化し得る。

10

【0317】

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

【0318】

用語「癌」は、異常細胞の急速かつ制御されない増殖により特徴づけられる、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、脳癌、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、両用語とも、固形および液性、例えば、汎発性または循環性、腫瘍を包含する。ここで使用する用語「癌」または「腫瘍」は、前悪性ならびに悪性癌および腫瘍を含む。ここで使用する用語「癌」は原発悪性細胞または腫瘍(例えば、細胞が対象の体の元の悪性腫瘍または腫瘍と違う部位に移動していない)および続発性悪性細胞または腫瘍(例えば、元の腫瘍の部位と異なる二次的部位への悪性細胞または腫瘍細胞移動である転移に起因するもの)を含む。

20

【0319】

ここで使用する用語「処置」および「処置する」は、1以上の治療の投与に起因する、障害、例えば、増殖性障害の進行、重症度および／または期間の低減または改善または障害の1以上の症状(好ましくは、1以上の認識できる症状)の改善をいう。特定の実施態様において、用語「処置」および「処置する」は、必ずしも患者により認識され得るとは限らない、腫瘍の増殖などの増殖性障害の少なくとも一個の測定可能な身体的パラメーターの改善をいう。他の実施態様において、用語「処置」および「処置する」は、例えば、認識できる症状の安定化により、身体的に、例えば、身体的パラメーターの安定化により、生理学的にまたは両者により、増殖性障害の進行を阻害することをいう。他の実施態様において、用語「処置」および「処置する」は、腫瘍サイズまたは癌細胞計数の低減または安定化をいう。

30

【0320】

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%、96%、97%、98%、99%またはそれ以上同一である配列を有するポリペプチドおよび核酸を包含する。アミノ酸配列の文脈において、用語「実質的に同一」は、ここでは、第一および第二アミノ酸配列が共通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、第二アミノ酸配列における整列アミノ酸残基とi)同一であるまたはii)保存的置換である、アミノ酸残基を十分なまたは最小数含む第一アミノ酸をいうために使用する。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の構造ドメインを含む、アミノ酸配列。

40

【0321】

50

ヌクレオチド配列の文脈において、用語「実質的に同一」は、ここでは、第一および第二ヌクレオチド配列が共通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活性を有するポリペプチド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同一であるヌクレオチドを十分なまたは最小数含む第一核酸配列をいうために使用する。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。

【0322】

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

10

【0323】

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

【0324】

2 個のアミノ酸配列または 2 個の核酸配列のパーセント同一性を決定するために、これら配列を最適比較目的で整列させる(例えば、最適アラインメントのために第一および第二アミノ酸または核酸配列の一方または両方にギャップを導入でき、比較目的で非相同配列を無視できる)。好ましい実施態様において、比較目的で整列した対照配列の長さは、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 %、さらに好ましくは少なくとも 70 %、80 %、90 %、100 % である。次いで、対応するアミノ酸位置またはヌクレオチド位置のアミノ酸残基またはヌクレオチドを比較する。第一配列におけるある位置が、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」と等しい)。

20

【0325】

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長を考慮に入れた、これら配列により考慮される同一位置の数の関数である。

30

【0326】

配列の比較および 2 配列間のパーセント同一性の決定は、数学的アルゴリズムを使用して達成され得る。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は、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ている Needleman および 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 PAM 250 マトリクスおよびギャップ荷重 16、14、12、10、8、6 または 4 および長さ荷重 1、2、3、4、5 または 6 を使用して、決定される。さらに他の好ましい実施態様において、2 個のヌクレオチド配列間のパーセント同一性は、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荷重 40、50、60、70 または 80 および長さ荷重 1、2、3、4、5 または 6 を使用して、決定される。特に好ましいパラメーターのセット(そして特に断らない限り使用すべきもの)は、ギャップペナルティ 12、ギャップ伸長ペナルティ 4 およびフレームシフトギャップペナルティ 5 を備えた Blossum 62 スコアリングマトリクスである。

40

【0327】

2 個の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(version 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、PAM 120 荷重残基表、ギャップ長ペナルティ 12 およびギャップペナルティ 4 を使用して、決定され得る。

【0328】

50

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、例えば、他のファミリーメンバーまたは関連配列を同定するために公開されたデータベースに対するサーチを実施し得る。このようなサーチは、Altschul, et al. (1990) J. Mol. Biol. 215:403-10のNBLASTおよびXBLASTプログラム(version 2.0)を使用して実施され得る。BLASTヌクレオチドサーチは、NBLASTプログラムで、スコア＝100、単語長＝12を用いて実施して、本発明の核酸分子と相同であるヌクレオチド配列を得ることができる。BLASTタンパク質サーチは、XBLASTプログラム、スコア＝50、単語長＝3を用いて実施して、本発明のタンパク質分子と相同である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、Altschul et al., (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-3402に記載のとおり、ギャップ付BLASTが使用され得る。BLASTおよびギャップ付BLASTプログラムを使用するとき、各プログラム(例えば、XBLASTおよびNBLAST)のデフォルトパラメーターが使用され得る。www.ncbi.nlm.nih.gov参照。

【0329】

ここで使用する用語「低ストリンジェンシー、中ストリンジェンシー、高ストリンジェンシーまたは超高ストリンジェンシー条件下でハイブリダイズ」は、ハイブリダイゼーションおよび洗浄の条件を説明する。ハイブリダイゼーション反応を実施するためのガイドラインは、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その参考文献に記載され、いずれも使用できる。ここで言及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)約45℃で6×塩化ナトリウム／クエン酸ナトリウム(SSC)中の低ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件、続いて少なくとも50℃で0.2×SSC、0.1%SDSで2回洗浄(洗浄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)約45℃で6×SSC中の中ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件、続いて60℃で0.2×SSC、0.1%SDSで1回以上の洗浄；3)約45℃で6×SSC中の高ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件、続いて65℃で0.2×SSC、0.1%SDSで1回以上の洗浄；および好ましくは4)超高ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件は、65℃で0.5Mリン酸ナトリウム、7%SDS、続いて65℃で0.2×SSC、1%SDSの1回以上の洗浄である。超高ストリンジェンシー条件(4)が好ましい条件であり、特に断らない限り使用すべきものである。

【0330】

本発明の分子は、機能に実質的影響を有しないさらなる保存的または非必須アミノ酸置換を有し得ることが理解される。

【0331】

用語「アミノ酸」は、アミノ官能性および酸官能性両方を含み、天然に存在するアミノ酸のポリマーに含まれ、天然であれ、合成であれ、全ての分子を含むことを意図する。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；バリエーション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-光学異性体両者およびペプチド模倣体を含む。

【0332】

「保存的アミノ酸置換」は、アミノ酸残基が類似側鎖を有するアミノ酸残基に置き換えられるものである。類似側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは、当分野で定義されている。これらのファミリーは、塩基性側鎖(例えば、リシン、アルギニン、ヒスチジン)、酸性側鎖(例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸)、非電荷極性側鎖(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)、ベータ分岐側鎖(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。

【0333】

用語「ポリペプチド」、「ペプチド」および「タンパク質」(一本鎖ならば)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岐していてもよく、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、修飾されているアミノ酸ポリマーも含む；例えば、ジスルフィド結合形成、グリコシル化、脂質化、アセチル化、リン酸化または標識成分とのコンジュゲーションなどの任意の他の操作。ポリペプチドは天然源から単離され得るか、真核生物もしくは原核生物宿主から組み換え技術により産生され得るかまたは合成手順の産物であり得る。

【0334】

用語「核酸」、「核酸配列」、「ヌクレオチド配列」または「ポリヌクレオチド配列」および「ポリヌクレオチド」は相互交換可能に使用する。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何れかの、あらゆる長さのヌクレオチドの多量体型をいう。ポリヌクレオチドは一本鎖でも二本鎖でもよく、一本鎖ならば、コード鎖でも非コード(アンチセンス)鎖でもよい。ポリヌクレオチドは、メチル化ヌクレオチドおよびヌクレオチドアナログ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成分により中断されていてよい。ポリヌクレオチドは、標識成分によるコンジュゲーションなどにより、重合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、半合成または転園に存在しないもしくは非天然配置で他のポリヌクレオチドと結合している合成起源のポリヌクレオチドであり得る。

【0335】

ここで使用する用語「単離」は、その元のまたは自然の環境(例えば、それが天然に存在するならば天然環境)から移動された物質をいう。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、ヒト介入により、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および/またはこのようなポリヌクレオチドまたはポリペプチドは組成物の一部であり、ベクターまたは組成物が、それが天然で見られる環境の一部ではない点でなお単離されている。

【0336】

本発明の種々の態様を下にさらに詳述する。さらなる定義は明細書全体に示される。

【0337】

抗体分子

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせは、抗体分子である治療剤を含む。

【0338】

ここで使用する用語「抗体分子」は、少なくとも1個の免疫グロブリン可変ドメイン配列を含むタンパク質である。用語抗体分子は、例えば、完全長、成熟抗体および抗体の抗原結合フラグメントを含む。例えば、抗体分子は、重(H)鎖可変ドメイン配列(ここではVHと略す)および軽(L)鎖可変ドメイン配列(ここではVLと略す)を含み得る。他の例では、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)(二価および二重特異性)およびキメラ(例えば、ヒト化)抗体などを形成し、これは抗体全体の修飾により産生され得るかまたは組み換えDNAテクノロジーを使用してデノボで合成されたものであり得る。これらの機能的抗体フラグメントは、各抗原または受容体に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任意のクラスの抗体および抗体の任意のサブクラス(例えば、IgG1、IgG2、IgG3およびIgG4)由来であり得る。本発明の抗体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、I g G 1、I g G 2、I g G 3またはI g G 4から選択される、重鎖定常領域を有し得る。抗体はまた、例えば、カッパまたはラムダから選択される、軽鎖も含み得る。

【0339】

抗原結合フラグメントの例は、(i) V L、V H、C LおよびC H 1ドメインからなる一価フラグメントであるF a b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2個のF a bフラグメントを含む二価フラグメントであるF (a b ') 2フラグメント；(iii) V HおよびC H 1ドメインからなるF dフラグメント；(iv) 抗体の単一アームのV LおよびV HドメインからなるF vフラグメント；(v) V Hドメインからなる二重特異性抗体(d A b)フラグメント；(vi) ラクダ類またはラクダ化可変ドメイン；(vii) 単鎖F v (s c F v)、例えば、Bird et al. (1988) Science 242:423-426;およびHuston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883)参照；(viii) 単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技術を使用して得られ、フラグメントは、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される。

【0340】

用語「抗体」は、インタクト分子およびその機能的フラグメントを含む。抗体の定常領域は、抗体の性質を修飾するため(例えば、F c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以上の増加または低減のため)、改変、例えば、変異させ得る。

【0341】

抗体分子は単ドメイン抗体でもよい。単ドメイン抗体は、相補性決定領域が単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、軽鎖が生来ない抗体、慣用の4鎖抗体由来の単ドメイン抗体、操作された抗体および抗体由来のもの以外の単ドメインスキファールドを含むが、これらに限定されない。単ドメイン抗体は、当分野で知られるあらゆるまたはあらゆる将来的な単ドメイン抗体であり得る。単ドメイン抗体は、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、単ドメイン抗体は、軽鎖がない重鎖抗体として知られる天然に存在する単ドメイン抗体である。このような単ドメイン抗体は、例えば、W O 9 4 0 4 6 7 8に開示される。明確にするために、軽鎖を天然に欠く重鎖抗体のこの可変ドメインは、4鎖免疫グロブリンの慣用のV Hと区別するために、ここではV H Hまたはナノボディとして知られる。このよう

【0342】

V HおよびV L領域は、「フレームワーク領域」(F RまたはF W)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」(C D R)と称される超可変性領域に細分され得る。

【0343】

フレームワーク領域およびC D Rの範囲は、多数の方法により厳密に定義されている(K abat, 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;およびOxford Molecular's AbM抗体モデリングソフトウェアにより使用されるA b M定義参照。一般に、例えば、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)。

【0344】

ここで使用する用語「相補性決定領域」および「C D R」は、抗原特異性および結合親和性を与える、抗体可変領域内のアミノ酸配列をいう。一般に、各重鎖可変領域に3個のC D R (H C D R 1、H C D R 2、H C D R 3)および各軽鎖可変領域に3個のC D R (L

C D R 1、L C D R 2、L C D R 3)がある。

【0345】

あるC D R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(「K a b a t」ナンバリングスキーム)、Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273, 927-948(「C h o t h i a」ナンバリングスキーム)により記載のものを含む、多数の周知のスキームの何れかを使用して決定され得る。「C h o t h i a」番号スキームにより定義したここで使用するC D Rは、「超可変ループ」と称することもある。

【0346】

例えば、K a b a tにより、重鎖可変ドメイン(VH)のC D Rアミノ酸残基は31～35(H C D R 1)、50～65(H C D R 2)および95～102(H C D R 3)と番号付けられ、軽鎖可変ドメイン(VL)のC D Rアミノ酸残基は24～34(L C D R 1)、50～56(L C D R 2)および89～97(L C D R 3)と番号付けられる。C h o t h i a下、VHのC D Rアミノ酸は26～32(H C D R 1)、52～56(H C D R 2)および95～102(H C D R 3)と番号付けられ、VLのアミノ酸残基は26～32(L C D R 1)、50～52(L C D R 2)および91～96(L C D R 3)と番号付けられる。K a b a tおよびC h o t h i a両者のC D R定義の組み合わせにより、C D RはヒトVHのアミノ酸残基26～35(H C D R 1)、50～65(H C D R 2)および95～102(H C D R 3)からなり、ヒトVLのアミノ酸残基24～34(L C D R 1)、50～56(L C D R 2)および89～97(L C D R 3)からなる。

【0347】

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し得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個、2個またはそれ以上のNまたはC末端アミノ酸を含んでも含んでいなくてもよく、タンパク質構造の形成と適合性である他の改変を含んでよい。

【0348】

用語「抗原結合部位」は、P D - 1ポリペプチドまたはそのエピトープに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用いる。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P D - 1ポリペプチドに結合する界面を形成する(少なくとも4個のアミノ酸またはアミノ酸模倣物の)1以上のループを含む。一般に、抗体分子の抗原結合部位は、少なくとも1個または2個のC D Rおよび/または超可変ループまたはそれ以上の一般に少なくとも3個、4個、5個または6個C D Rおよび/または超可変ループを含む。

【0349】

ここで使用する用語「モノクローナル抗体」または「モノクローナル抗体組成物」は、単一分子組成の抗体分子の調製物をいう。モノクローナル抗体組成物は、特定のエピトープに対し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ハイブリドーマテクノロジーによりまたはハイブリドーマテクノロジーを使用しない方法(例えば、組み換え方法)により製造され得る。

【0350】

「効果的にヒト」タンパク質は、中和抗体応答、例えば、ヒト抗マウス抗体(H A M A)応答を惹起しないタンパク質である。H A M Aは、多数の状況で、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、抗体分子が、繰り返し投与されるとき、問題であり得る。H A M A応答は、血清からの抗体クリアランス増加により(例えば、Saleh et al., Cancer Immunol. Immunother., 32:180-190 (1990)参照)およびまた潜在的アレルギー反応により(例えば、LoBuglio et al., Hybridoma, 5:5117-5123 (1986)参照)、単複抗体投与を無効性とする可能性があり得る。

【0351】

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、組み換えにより産生され得る、例えば、ファージディスプレイまたはコンビナトリアル方法により産生され得る。

【0352】

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法は当分野で知られている(例えば、全てについて内容を引用により本明細書に包含させるLadner et al. 米国特許5,223,409; Kang et al. 国際公開W092/18619; Dower et al. 国際公開W091/17271; Winter et al. 国際公開W092/20791; Markland et al. 国際公開W092/15679; Breitling et al. 国際公開W093/01288; McCafferty et al. 国際公開W092/01047; Garrard et al. 国際公開W092/09690; Ladner et al. 国際公開W090/02809; Fuchs et al. (1991) Bio/Technology 9:1370-1372; Hay et al. (1992) Hum Antibod Hybridomas 3:81-85; Huse et al. (1989) Science 246:1275-1281; Griffths et al. (1993) EMBO J 12:725-734; Hawkins et al. (1992) J Mol Biol 226:889-896; Clackson et al. (1991) Nature 352:624-628; Gram et al. (1992) PNAS 89:3576-3580; Garrad et al. (1991) Bio/Technology 9:1373-1377; Hoogenboom et al. (1991) Nuc Acid Res 19:4133-4137;およびBarbas et al. (1991) PNAS 88:7978-7982参照)。

【0353】

ある実施態様において、抗体は完全ヒト抗体(例えば、ヒト免疫グロブリン配列からの抗体を産生するように遺伝子操作されているマウスで産生された抗体)または非ヒト抗体、例えば、齧歯類(マウスまたはラット)、ヤギ、霊長類(例えば、サル)、ラクダ抗体である。好ましくは、非ヒト抗体は齧歯類抗体(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ている。

【0354】

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トランスジェニックマウスからの脾臓細胞を使用して、ヒトタンパク質からのエピトープに特異的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し得る(例えば、Wood et al. 国際出願W091/00906, Kucherlapati et al. PCT公開W091/10741; Lonberg et al. 国際出願W092/03918; Kay et al. 国際出願92/03917; 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; Tuailon et al. 1993 PNAS 90:3720-3724; Bruggeman et al. 1991 Eur J Immunol 21:1323-1326参照)。

【0355】

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ているものであり得る。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、次いでヒトにおける抗原性を減少させるために、修飾、例えば、可変フレームワークまたは定常領域を修飾された抗体は本発明の範囲内である。

【0356】

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; Akira, et al., 欧州特許出願84,187; Taniguchi, M., 欧州特許出願71,496; Morrison et al., 欧州特許出願73,494; Neuberger et al., 国際出願W086/01533; Cabilly et al. 米国特許4,816,567; Cabilly et al., 欧州特許出願25,023; 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)。

【0357】

ヒト化またはC D R移植抗体は、ドナーC D Rと置き換わった、少なくとも1個または2個であるが、一般に全3個のレシピエントC D R(重およびまたは軽免疫グロブリン鎖の)を含む。抗体を、非ヒトC D Rの少なくとも一部と置き換えても、C D Rのいくつかのみを非ヒトC D Rと置き換えてもよい。ヒト化抗体のP D-1への結合に必要な数のC D R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、C D Rを提供する免疫グロブリンは「ドナー」と呼ばれ、フレームワークを提供する免疫グロブリンは「アクセプター」と呼ばれる。ある実施態様において、ドナー免疫グロブリンは非ヒト(例えば、齧歯類)である。アクセプターフレームワークは、天然に存在する(例えば、ヒト)フレームワークまたはコンセンサスフレームワークまたは配列約85%またはそれ以上、好ましくは90%、95%、99%またはそれ以上それと同一である。

10

【0358】

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頻繁に発生するアミノ酸(またはヌクレオチド)から形成される配列をいう(例えば、Winnaker, From Genes to Clones (Verlagsgesellschaft, Weinheim, Germany 1987参照)。タンパク質ファミリーにおいて、コンセンサス配列における各位置は、該ファミリーのその位置で最も頻繁に発生するアミノ酸により占拠される。2種のアミノ酸が同程度に生じるならば、いずれもコンセンサス配列に包含され得る。「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。

20

【0359】

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

【0360】

ヒト化またはC D R移植抗体はC D R移植またはC D R置換により産生でき、ここで、免疫グロブリン鎖のC D Rの1個、2個または全てが置換され得る。例えば、全てについて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; 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 US5,225,539参照。Winterは、本発明のヒト化抗体の調製に使用し得るC D R移植方法を記載している(内容を引用により本明細書に包含させる1987年3月26日出願UK特許出願GB2188638A; Winter US5,225,539)。

30

【0361】

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、例えば、US5,585,089のカラム12~16に記載されており、その内容を、引用により本明細書に包含させる。抗体をヒト化する他の技術は、1992年12月23日公開のPaldan et al. EP519596A1に記載されている。

【0362】

抗体分子は単一鎖抗体であり得る。単一鎖抗体(s c F V)は操作されてよい(例えば、Colcher, D. et al. (1999) Ann N Y Acad Sci 880:263-80;およびReiter, Y. (1996) Clin Cancer Res 2:245-52参照)。一本鎖抗体は、同じ標的タンパク質の種々のエピートプへの特異性を有する多価抗体を産生するために二量体化または多量体化され得る。

40

【0363】

さらに他の実施態様において、抗体分子は、例えば、I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g M、I g A 1、I g A 2、I g DおよびI g Eからの重鎖定常領域から選択される重鎖定常領域、特に、例えば、I g G 1、I g G 2、I g G 3およびI g G 4の(例えば、ヒト)重鎖定常領域から選択される重鎖定常領域を有する。他の実施態様において、抗体分子は、例えば、カッパまたはラムダの(例えば、ヒト)軽鎖定常領域から選択さ

50

れる、軽鎖定常領域を有する。定常領域は、抗体の性質を修飾するため(例えば、Fc受容体結合、抗体グリコシル化、システイン残基数、エフェクター細胞機能および/または補体機能の1以上の増加または低減のため)、改変、例えば、変異され得る。ある実施態様において、抗体はエフェクター機能を有し、補体を固定させ得る。他の実施態様において、抗体はエフェクター細胞を動員せずまたは補体を固定しない。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減しているかまたはその能力がない。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、フラグメントもしく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。

【0364】

10

抗体定常領域を改変する方法は当分野で知られている。改変された機能、例えばエフェクターリガンド、例えば細胞上のFcRまたは補体のC1成分に対する改変された親和性を有する抗体は、抗体の定常部における少なくとも1個のアミノ酸残基の異なる残基への置き換えにより製造し得る(例えば、全てについて内容を引用により本明細書に包含させるEP388,151A1、米国特許5,624,821および米国特許5,648,260参照)。マウスまたは他の種の免疫グロブリンに適用したとき、これらの機能を低減または除去する類似するタイプの改変も挙げ得る。

【0365】

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)で誘導体化するかまたは結合させ得る。ここで使用する「誘導体化」抗体分子は、修飾されているものである。誘導体化の方法は、蛍光部分、放射性ヌクレオチド、毒素、酵素またはビオチンなどの親和性リガンドの付加を含むが、これらに限定されない。従って、本発明の抗体分子は、免疫接着分子を含む、誘導体化および他の修飾形態の、ここに記載する抗体を含むことを意図する。例えば、抗体分子は、他の抗体(例えば、二重特異性抗体または二重特異性抗体)、検出可能分子、細胞毒性剤、医薬品および/または抗体または抗体部分と他の分子(例えばストレプトアビジンコア領域またはポリヒスチジンタグ)の結合に介在できるタンパク質またはペプチドなどの1以上の他の分子実体に(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)機能的に結合され得る。

20

【0366】

誘導体化抗体分子の一つのタイプは、2個以上の抗体(同じタイプのまたは、例えば、二重特異性抗体を得るために、異なるタイプの)の架橋により製造される。適当なクロスリンカーは、適切なスペーサーにより離された2種の異なる反応性基を有するヘテロ二機能性(例えば、m-マレイミドベンゾイル-N-ヒドロキシスクシンイミドエステル)またはホモ二機能性(例えば、スベリン酸ジスクシンイミジル)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。

30

【0367】

抗体分子は他の分子、一般に標識または治療(例えば、細胞毒性または細胞増殖抑制)剤もしくはその部分にコンジュゲートされ得る。放射性同位体は、診断または治療適用で使用し得る。抗PSMA抗体とカップリングさせ得る放射性同位体は、 α -、 β -または γ -エミッターまたは β -および γ -エミッターを含むが、これらに限定されない。このような放射性同位体は、ヨウ素(^{131}I または ^{125}I)、イットリウム(^{90}Y)、ルテチウム(^{177}Lu)、アクチニウム(^{225}Ac)、プラセオジウム、アスタチン(^{211}At)、レニウム(^{186}Re)、ビスマス(^{212}Bi または ^{213}Bi)、インジウム(^{111}In)、テクネチウム($^{99\text{m}}\text{Tc}$)、リン(^{32}P)、ロジウム(^{188}Rh)、硫黄(^{35}S)、炭素(^{14}C)、トリチウム(^3H)、クロミウム(^{51}Cr)、塩素(^{36}Cl)、コバルト(^{57}Co または ^{58}Co)、鉄(^{59}Fe)、セレン(^{75}Se)またはガリウム(^{67}Ga)を含むが、これらに限定されない。治療剤として有用な放射性同位体は、イットリウム(^{90}Y)、ルテチウム(^{177}Lu)、アクチニウム(^{225}Ac)、プラセオジウム、アスタチン(^{211}At)、レニウム(^{186}Re)、ビスマス(^{212}Bi または ^{213}Bi)およびロジウム(^{188}Rh)を含む。例えば、診断に使用するための、標識として有用な放

40

50

放射性同位体は、ヨウ素(^{131}I または ^{125}I)、インジウム(^{111}In)、テクネチウム($^{99\text{m}}\text{Tc}$)、リン(^{32}P)、炭素(^{14}C)およびトリチウム(^3H)または上に挙げた治療同位体の1種以上を含む。

【0368】

本発明は、放射標識された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された抗体を産生することを含む。コンジュゲートされた抗体は、放射性同位体、例えば、 ^{111}In 、 ^{90}Y 、 ^{177}Lu で放射標識され、それにより標識された抗体分子を産生する。

【0369】

上記のとおり、抗体分子は治療剤にコンジュゲートされ得る。治療活性放射性同位体は既に述べている。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、メイタンシノール(米国特許5,208,020)、CC-1065(米国特許5,475,092、5,585,499、5,846,545)およびそのアナログまたはホモログを含む。治療剤は、代謝拮抗剤(例えば、メトトレキサート、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、シタラビン、5-フルオロウラシルデカルバジン)、アルキル化剤(例えば、メクロレタミン、チオエパクロラムブシル、CC-1065、メルファラン、カルムスチン(BSNU)およびロムスチン(CCNu)、シクロフォスファミド、ブスルファン、ジプロモマンニトール、ストレプトゾトシン、マイトマイシンCおよびcis-ジクロロジアミン白金(II)(DDP)シスプラチン)、アントラサイクリン(例えば、ダウノルビシン(以前はダウノマイシン)およびドキソルビシン)、抗生物質(例えば、ダクチノマイシン(以前はアクチノマイシン)、ブレオマイシン、ミトラマイシンおよびアントラマイシン(AMC))および抗有糸分裂剤(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。

【0370】

多特異性抗体分子

ある実施態様において、抗体分子は多特異性抗体分子であり、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、複数のうち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、複数のうち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、第一エピトープと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、第一エピトープと第二エピトープは重複する。ある実施態様において、第一エピトープと第二エピトープは重複しない。ある実施態様において、第一エピトープと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、多特異性抗体分子は第三、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、多特異性抗体分子は二重特異性抗体分子、三重特異性抗体分子または四重特異性抗体分子である。

【0371】

ある実施態様において、ガレクチン阻害剤は多特異性抗体分子である。ある実施態様において、多特異性抗体分子は二重特異性抗体分子である。二重特異性抗体は、2個だけの抗原に特異性を有する。二重特異性抗体分子は、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づけられる。ある実施態様において、第一エピトープと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、第一エピトープと第二エピトープは重複する。ある実施態様において、第一エピトープと第二エピトープは重複しない。ある実施態様において、第一エピトープと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、二重特異性抗体分子は、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、二重特異性抗体分子は、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、二重特異性抗体分子は、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、二重特異性抗体分子は、第一エピトープに対する結合特異性を有する s c F v 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 s c F v またはそのフラグメントを含む。ある実施態様において、ガレクチン阻害剤は二重特異性抗体分子である。ある実施態様において、第一エピトープはガレクチン-1 に位置し、第二エピトープはガレクチン-3 に位置する。

【0372】

二重特異性またはヘテロ二量体型抗体分子を製造するプロトコールは当分野で知られ、例えば、US 5731168 に記載の、例えば、「ノブインホール」アプローチ；例えば、WO 09/089004、WO 06/106905 および WO 2010/129304 に記載の静電的指向性 F c 対形成；例えば、WO 07/110205 に記載の鎖交換操作ドメイン (S E E D) ヘテロ二量体形成；例えば、WO 08/119353、WO 2011/131746 および WO 2013/060867 に記載の F a b アーム交換；例えば、US 4433059 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官能性試薬を使用する二特異的構造を製造するための抗体架橋による、二重抗体コンジュゲート；例えば、US 4444878 に記載の、ジスルフィド結合の還元および酸化サイクルを経る異なる抗体からの半抗体(重-軽鎖対または F a b)を組み換えることにより製造する二重特異性抗体決定基；例えば、US 5273743 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された 3 F a b ' フラグメント；例えば、US 5534254 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的架橋を介して架橋された s c F v の対；例えば、US 5582996 に記載の、二機能的抗体、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 - f o s および c - j u n)を介して二量体化された異なる結合特異性を有する F a b フラグメント；例えば、US 5591828 に記載の、二重特異性およびオリゴ特異的一価およびオリゴ価受容体、例えば、ある抗体の C H 1 領域と、一般に軽鎖に結合した他の抗体の V H 領域の間のポリペプチドスパーサーを介して結合した2個の抗体(2個の F a b フラグメント)の V H - C H 1 領域；例えば、US 5635602 に記載の、二重特異性 D N A - 抗体コンジュゲート、例えば、D N A の二本鎖ピースを介する抗体または F a b フラグメントの架橋；例えば、US 5637481 に記載する、二重特異性融合タンパク質、例えば、2個の s c F v とその間の親水性螺旋状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、US 5837242 に記載の、多価および多特異性結合タンパク質、例えば、二重特異性、三重特異性または四重特異性分子を製造するための一般に二重特異性抗体(高次構造も開示される)と称される、I g 重鎖可変領域の結合領域を有する第一ドメインと I g 軽鎖可変領域の結合領域を有する第二ドメインを有するポリペプチドの二量体；例えば、US 5837821 に記載の二量体化して二重特異性/多価分子を形成できる、抗体ヒンジ領域および C H 3 領域にペプチドスパーサーでさらに結合した結合された V L 鎖および V H 鎖を有するミニボディ構築物；二量体を形成して二重特異性二重特異性抗体を形成できる、何れかの配向で短ペプチドリンカー(例えば、5 または 10 アミノ酸)によりまたは完全無リンカーで結合された V H および V L ドメイン；例えば、US 5844094 に記載の三量体および四量体；例えば、US 58

10

20

30

40

50

64019に記載の、一連のFV(またはs c F v)を形成するために、さらにVLドメインに結合したC-末端で架橋可能基とペプチド結合により結合したVHドメイン(またはファミリーメンバーにおけるVLドメイン)の弦; および例えば、US5869620に記載する、例えば、s c F Vまたは二重特異性抗体タイプ形式の両者を使用して、ホモ二価、ヘテロ二価、三価および四価構造を形成するように、非共有または化学架橋を介して多価構造にあわされたペプチドリンカーを介して結合されたVHおよびVL両者のドメインを有する一本鎖結合ポリペプチドを含むが、これらに限定されない。多特異性および二重特異性分子およびその製造方法のさらなる例は、例えば、US5910573、US5932448、US5959083、US5989830、US6005079、US6239259、US6294353、US6333396、US6476198、US6511663、US6670453、US6743896、US6809185、US6833441、US7129330、US7183076、US7521056、US7527787、US7534866、US7612181、US2002/004587A1、US2002/076406A1、US2002/103345A1、US2003/207346A1、US2003/211078A1、US2004/219643A1、US2004/220388A1、US2004/242847A1、US2005/003403A1、US2005/004352A1、US2005/069552A1、US2005/079170A1、US2005/100543A1、US2005/136049A1、US2005/136051A1、US2005/163782A1、US2005/266425A1、US2006/083747A1、US2006/120960A1、US2006/204493A1、US2006/263367A1、US2007/004909A1、US2007/087381A1、US2007/128150A1、US2007/141049A1、US2007/154901A1、US2007/274985A1、US2008/050370A1、US2008/069820A1、US2008/152645A1、US2008/171855A1、US2008/241884A1、US2008/254512A1、US2008/260738A1、US2009/130106A1、US2009/148905A1、US2009/155275A1、US2009/162359A1、US2009/162360A1、US2009/175851A1、US2009/175867A1、US2009/232811A1、US2009/234105A1、US2009/263392A1、US2009/274649A1、EP346087A2、WO00/06605A2、WO02/072635A2、WO04/081051A1、WO06/020258A2、WO2007/044887A2、WO2007/095338A2、WO2007/137760A2、WO2008/119353A1、WO2009/021754A2、WO2009/068630A1、WO91/03493A1、WO93/23537A1、WO94/09131A1、WO94/12625A2、WO95/09917A1、WO96/37621A2、WO99/64460A1に見られる。上記で引用した出願の内容を、その全体として引用により本明細書に包含させる。

【0373】

他の実施態様において、抗ガレクチン、例えば、抗ガレクチン-1または抗ガレクチン-3、抗体分子(例えば、単一特異性、二重特異性または多特異性抗体分子)は、他のパートナー、例えば、タンパク質に、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、融合される。ある実施態様において、二重特異性抗体分子は第一標的(例えば、ガレクチン-1)に第一結合特異性、第二標的(例えば、ガレクチン-3)に第二結合特異性を有する。

【0374】

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

【0375】

治療剤

PD-1 阻害剤

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 阻害剤を含む。ある実施態様において、PD-1 阻害剤はPDR001 (Novartis)、ニボルマブ(Bristol-Myers Squibb)、ペンブロリズマブ(Merck & Co)、ピディリズマブ(CureTech)、MED10680 (Medimmune)、REGN2810 (Regeneron)、TSR-042 (Tesaro)、PF-06801591 (Pfizer)、BGB-A317 (Beigene)、BGB-108 (Beigene)、INCSHR1210 (Incyte)またはAMP-224 (Amplimmune)から選択される。ある実施態様において、PD-1 阻害剤はPDR001である。PDR001はスパルタリズマブとしても知られる。

【0376】

PD-1 阻害剤の例

ある実施態様において、PD-1 阻害剤は抗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、引用により全体として本明細書に包含させる、2015年7月30日公開の“Antibody Molecules to PD-1 and Uses Thereof”なる名称のUS2015/0210769に記載されている抗PD-1 抗体分子である。ある実施態様において、抗PD-1 抗体分子はスパルタリズマブ(PDR001)である。

【0377】

ある実施態様において、抗PD-1 抗体分子は、表1 (例えば、表1に開示するBAP049-Clone-EまたはBAP049-Clone-Bの重および軽鎖可変領域配列)に示されるアミノ酸配列を含むかまたは表1に示すヌクレオチド配列によりコードされる重および軽鎖可変領域からの少なくとも1個、2個、3個、4個、5個または6個の相補性決定領域(CDR)(または集合的にCDRの全て)を含む。ある実施態様において、CDRはKabataの定義(例えば、表1に示す)に従う。ある実施態様において、CDRはChothiaの定義(例えば、表1に示す)に従う。ある実施態様において、CDRはKabataおよびChothia両者の組み合わせCDR定義(例えば、表1に示す)に従う。ある実施態様において、VH CDR1のKabataおよびChothia CDRの組み合わせは、アミノ酸配列GYFTTYWMH(配列番号541)を含む。ある実施態様において、CDRの1以上(または集合的にCDRの全て)は、表1に示すまたは表1に示すヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列に対して、1個、2個、3個、4個、5個、6個またはそれ以上の変化、例えば、アミノ酸置換(例えば、保存的アミノ酸置換)または欠失を有する。

【0378】

ある実施態様において、抗PD-1 抗体分子は、配列番号501のVHCDR1アミノ酸配列、配列番号502のVHCDR2アミノ酸配列および配列番号503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510のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号511のVLCDR2アミノ酸配列および配列番号512のVLCDR3アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(VL)を含み、各々表1に開示される。

【0379】

ある実施態様において、抗体分子は配列番号524のヌクレオチド配列によりコードされるVHCDR1、配列番号525のヌクレオチド配列によりコードされるVHCDR2および配列番号526のヌクレオチド配列によりコードされるVHCDR3を含むVH；および配列番号529のヌクレオチド配列によりコードされるVLCDR1、配列番号530のヌクレオチド配列によりコードされるVLCDR2および配列番号531のヌクレオチド配列によりコードされるVLCDR3を含むVLを含み、各々表1に開示される。

【0380】

ある実施態様において、抗PD-1 抗体分子は、配列番号506のアミノ酸配列または配列番号506と少なくとも85%、90%、95%または99%またはそれ以上同一であるアミノ酸配列を含むVHを含む。ある実施態様において、抗PD-1 抗体分子は、配

列番号520のアミノ酸配列または配列番号520と少なくとも85%、90%、95%または99%またはそれ以上同一であるアミノ酸配列を含むV Lを含む。ある実施態様において、抗PD-1抗体分子は、配列番号516のアミノ酸配列または配列番号516と少なくとも85%、90%、95%または99%またはそれ以上同一であるアミノ酸配列を含むV Lを含む。ある実施態様において、抗PD-1抗体分子は、配列番号506のアミノ酸配列を含むV Hおよび配列番号520のアミノ酸配列を含むV Lを含む。ある実施態様において、抗PD-1抗体分子は配列番号506のアミノ酸配列を含むV Hおよび配列番号516のアミノ酸配列を含むV Lを含む。

【0381】

ある実施態様において、抗体分子は、配列番号507のヌクレオチド配列または配列番号507と少なくとも85%、90%、95%または99%またはそれ以上同一であるヌクレオチド配列によりコードされるV Hを含む。ある実施態様において、抗体分子は、配列番号521もしくは517のヌクレオチド配列または配列番号521もしくは517と少なくとも85%、90%、95%または99%またはそれ以上同一であるヌクレオチド配列によりコードされるV Lを含む。ある実施態様において、抗体分子は、配列番号507のヌクレオチド配列によりコードされるV Hおよび配列番号521または517のヌクレオチド配列によりコードされるV Lを含む。

【0382】

ある実施態様において、抗PD-1抗体分子は、配列番号508のアミノ酸配列または配列番号508と少なくとも85%、90%、95%または99%またはそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む重鎖を含む。ある実施態様において、抗PD-1抗体分子は、配列番号522のアミノ酸配列または配列番号522と少なくとも85%、90%、95%または99%またはそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。ある実施態様において、抗PD-1抗体分子は、配列番号518のアミノ酸配列または配列番号518と少なくとも85%、90%、95%または99%またはそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。ある実施態様において、抗PD-1抗体分子は、配列番号508のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号522のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。ある実施態様において、抗PD-1抗体分子は、配列番号508のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号518のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0383】

ある実施態様において、抗体分子は、配列番号509のヌクレオチド配列または配列番号509と少なくとも85%、90%、95%または99%またはそれ以上同一であるヌクレオチド配列によりコードされる重鎖を含む。ある実施態様において、抗体分子は、配列番号523もしくは519のヌクレオチド配列または配列番号523もしくは519と少なくとも85%、90%、95%または99%またはそれ以上同一であるヌクレオチド配列によりコードされる軽鎖を含む。ある実施態様において、抗体分子は、配列番号509によりコードされる重鎖のヌクレオチド配列および配列番号523または519のヌクレオチド配列によりコードされる軽鎖を含む。

【0384】

ここに記載する抗体分子は、引用により全体として本明細書に包含させるUS2015/0210769に記載のベクター、宿主細胞および方法により製造され得る。

【0385】

10

20

30

40

【表 1】

表 1. 抗 P D - 1 抗体分子例のアミノ酸およびヌクレオチド配列

BAP049-Clone-B HC		
配列番号 501 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号 502 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号 503 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 504 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号 505 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号 503 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 506	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQG LEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTITVTVSS
配列番号 507	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCG GCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTTCAGGCTACACCTT CACTACCTACTGGATGCACTGGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAA GGCCTCGAGTGGATGGGTAATATCTACCCCGGCACCGGCGGCT CTAACTTCGACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGACTATCACCGC CGATAAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGA GATCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCACTAGGTGGACTAC CGGCACAGGCGCCTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTG TCTAGC
配列番号 508	重鎖	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQG LEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPP CPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWFYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGL
配列番号 509	DNA 重鎖	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCG GCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTTCAGGCTACACCTT CACTACCTACTGGATGCACTGGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAA GGCCTCGAGTGGATGGGTAATATCTACCCCGGCACCGGCGGCT CTAACTTCGACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGACTATCACCGC CGATAAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGA GATCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCACTAGGTGGACTAC CGGCACAGGCGCCTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTG TCTAGCGCTAGCACTAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACC TTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCC

10

20

30

40

【表 2】

		TGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAAC AGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGACACCTTCCCCGCTGTGCT GCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGTCACGGTGC CTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGCAACGTGGAC CACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGA AGTACGGCCACCGTGCCCGCCTTGTCGCGCGCGGAGTTCCTC GGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCACCGAAGCCCAAGGACAC TTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTGACATGCGTGGTTCGTGG ACGTGTCACAGGAAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGT GGATGGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGA GGAGCAGTTCAACTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGG TGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAA AGTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATC TCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATACCC TGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATT GACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGG AATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAACCAACTACAAGACCA CCCCCTCCGGTGGTGGACTCAGACGGATCCTTCTTCTCTACTCG CGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGTGT TCAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACT CAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA	10
BAP049-Clone-B LC			20
配列番号 510 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT	
配列番号 511 (Kabat)	LCDR2	WASTRES	
配列番号 512 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT	
配列番号 513 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF	
配列番号 514 (Chothia)	LCDR2	WAS	30
配列番号 515 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY	
配列番号 516	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKP GKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLPEDIATYY CQNDYSYPYTFGQGTKVEIK	
配列番号 517	DNA VL	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCTGAGCCC TGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAATCTAGTCAGTCACTG CTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGC AGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTACTGGGCCTC TACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGT AGTGGCACCGACTTCACCTTCACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGA GGATATCGCTACCTACTACTGTGAGAACGACTATAGCTACCCCT ACACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG	40
配列番号 518	軽鎖	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKP GKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLPEDIATYY	

【 0 3 8 6 】

【表 3】

		CQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSST LTLISKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号 519	DNA 軽鎖	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCTGAGCCC TGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAATCTAGTCAGTCACTG CTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGC AGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTACTGGGCCTC TACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGT AGTGGCACCGACTTCACCTTCACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGA GGATATCGCTACCTACTACTGTCAGAACGACTATAGCTACCCCT ACACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGT GGCCGCTCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGC TGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACCTT CTACCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCC CTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCAACGAGCAGGAC AGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGA GCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGT GACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC AGGGGCGAGTGC
BAP049-Clone-E HC		
配列番号 501 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号 502 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号 503 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 504 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号 505 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号 503 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 506	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQG LEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTITVTVSS
配列番号 507	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCCG GCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTCAAGCTACACCTT CACTACCTACTGGATGCACTGGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAA GGCCTCGAGTGGATGGGTAATATCTACCCCGGCACCGGCGGCT CTAACTTCGACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGACTATCACCGC CGATAAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGA GATCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCACTAGGTGGACTAC CGGCACAGGCGCCTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTG TCTAGC
配列番号 508	重鎖	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQG LEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSE

10

20

30

40

【表 4】

		DTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHFTPAVLQSSGL YSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPCCPP CPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG
配列番号 509	DNA 重鎖	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCG GCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTCAAGGCTACACCTT CACTACCTACTGGATGCACTGGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAA GGCCTCGAGTGGATGGGTAAATATCTACCCCGGCACCGGCGGCT CTAAGTTCGACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGAATACACCGC CGATAAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGA GATCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCACTAGGTGGACTAC CGGCACAGGCGCCTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTG TCTAGCGCTAGCACTAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACC TTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCC TGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAAC AGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCGCTGTGCT GCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCTCGGTGGTCACGGTGC CTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGCAACGTGGAC CACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCAATCGA AGTACGGCCACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCCTC GGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCACCGAAGCCCAAGGACAC TTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTGACATGCGTGGTCTGCG ACGTGTCACAGGAAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGT GGATGGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGA GGAGCAGTTCAACTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGG TGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAA AGTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATC TCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATACCC TGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATT GACTTGCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGG AATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGAAAACAACTACAAGACCA CCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGATCCTTCTTCCTCTACTCG CGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGTGT TCAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACT CAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
BAP049-Clone-E LC		
配列番号 510 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDsgnQKNFLT
配列番号 511 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
配列番号 512 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT

【表 5】

配列番号 513 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
配列番号 514 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号 515 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
配列番号 520	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKP GQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYY CQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
配列番号 521	DNA VL	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCTGAGCCC TGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAATCTAGTCAGTCACTG CTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGC AGAAGCCCGGTCAAGCCCCTAGACTGCTGATCTACTGGGCCTCT ACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTA GTGGCACCGACTTCACCTTCACTATCTCTAGCCTGGAAGCCGAG GACGCCGCTACCTACTACTGTCAGAACGACTATAGCTACCCCTA CACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG
配列番号 522	軽鎖	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKP GQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYY CQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号 523	DNA 軽鎖	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCTGAGCCC TGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAATCTAGTCAGTCACTG CTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGC AGAAGCCCGGTCAAGCCCCTAGACTGCTGATCTACTGGGCCTCT ACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTA GTGGCACCGACTTCACCTTCACTATCTCTAGCCTGGAAGCCGAG GACGCCGCTACCTACTACTGTCAGAACGACTATAGCTACCCCTA CACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTG GCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCT GAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAATTC TACCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCC TGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACA GCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAG CAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTG ACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACA GGGGCGAGTGC
BAP049-Clone-B HC		
配列番号 524 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
配列番号 525 (Kabat)	HCDR2	AATATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAACTTCGACGAGAAGT TTAAGAAT
配列番号 526 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC

10

20

30

40

【表 6】

配列番号 527 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACTACCTAC
配列番号 528 (Chothia)	HCDR2	TACCCCGGCACCGGCGGC
配列番号 526 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
BAP049-Clone-B LC		
配列番号 529 (Kabat)	LCDR1	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACT TCCTGACC
配列番号 530 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
配列番号 531 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTATAGCTACCCCTACACC
配列番号 532 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTC
配列番号 533 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCT
配列番号 534 (Chothia)	LCDR3	GACTATAGCTACCCCTAC
BAP049-Clone-E HC		
配列番号 524 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
配列番号 525 (Kabat)	HCDR2	AATATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAACTTCGACGAGAAGT TTAAGAAT
配列番号 526 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
配列番号 527 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACTACCTAC
配列番号 528 (Chothia)	HCDR2	TACCCCGGCACCGGCGGC
配列番号 526 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
BAP049-Clone-E LC		
配列番号 529 (Kabat)	LCDR1	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACT TCCTGACC
配列番号 530 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
配列番号 531 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTATAGCTACCCCTACACC
配列番号 532 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTC
配列番号 533 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCT
配列番号 534 (Chothia)	LCDR3	GACTATAGCTACCCCTAC

10

20

30

40

【 0 3 8 8 】

ある実施態様において、PD-1 阻害剤は約 200 mg～約 500 mg(例えば、約 300 mg～約 400 mg)の用量で投与される。ある実施態様において、PD-1 阻害剤は3週毎に1回投与される。ある実施態様において、PD-1 阻害剤は4週毎に1回投与される。他の実施態様において、PD-1 阻害剤は、約 200 mg～約 400 mg(例えば、約 300 mg)

50

の用量で、3週毎に1回投与される。さらに他の実施態様において、PD-1阻害剤は、約300mg～約500mg(例えば、約400mg)の用量で、4週毎に1回投与される。

【0389】

ある実施態様において、組み合わせはPD-1阻害剤、例えば、PDR001およびTGFB阻害剤、例えば、NIS793を含む。ある実施態様において、この組み合わせを、例えば、膵臓癌を処置するために、治療有効量で対象に投与する。

【0390】

ある実施態様において、組み合わせは、PD-1阻害剤、例えば、PDR001およびTLR7アゴニスト、例えば、LHC165を含む。ある実施態様において、この組み合わせを、例えば、膵臓癌を処置するために、治療有効量で対象に投与する。ある実施態様において、TLR7アゴニスト、例えば、LHC165を腫瘍内注射により投与する。

10

【0391】

ある実施態様において、組み合わせは、PD-1阻害剤、例えば、PDR001およびアデノシン受容体アンタゴニスト、例えば、PBF509(NIR178)を含む。ある実施態様において、この組み合わせを、例えば、膵臓癌を処置するために、治療有効量で対象に投与する。

【0392】

ある実施態様において、組み合わせは、PD-1阻害剤、例えば、PDR001およびPorcupineの阻害剤、例えば、WNT974を含む。ある実施態様において、この組み合わせを、例えば、膵臓癌を処置するために、治療有効量で対象に投与する。

20

【0393】

ある実施態様において、組み合わせは、PD-1阻害剤、例えば、PDR001およびA2aRアンタゴニスト、例えば、PBF509(NIR178)を含む。ある実施態様において、この組み合わせを、例えば、CRCまたは胃癌を処置するために、治療有効量で対象に投与する。理論に拘束されたくはないが、PD-1阻害剤、例えば、PDR001およびA2aRアンタゴニスト、例えば、PBF509(NIR178)を含む組み合わせは、抗PD-1阻害剤の有効性を増加させ得ると考えられる。ある実施態様において、PD-1阻害剤、例えば、PDR001およびA2aRアンタゴニスト、例えば、PBF509(NIR178)の組み合わせは、CRC腫瘍の退縮をもたらす。

【0394】

ある実施態様において、組み合わせは、PD-1阻害剤、例えば、PDR001およびPD-L1阻害剤、例えば、FAZ053を含む。ある実施態様において、組み合わせを、例えば、乳癌、例えば、トリプルネガティブ乳癌を処置するために、治療有効量で対象に投与する。

30

【0395】

PD-1阻害剤の他の例

ある実施態様において、抗PD-1抗体分子は、MDX-1106、MDX-1106-04、ONO-4538、BMS-936558またはオブジーボ(登録商標)としても知られるニボルマブ(Bristol-Myers Squibb)である。ニボルマブ(クローン5C4)および他の抗PD-1抗体は、引用により全体として本明細書に包含させるUS8,008,449およびWO2006/121168に開示される。ある実施態様において、抗PD-1抗体分子は、例えば、表2に開示する、ニボルマブのCDR配列の1以上(または集合的にCDR配列の全て)、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列または重鎖もしくは軽鎖配列を含む。

40

【0396】

ある実施態様において、抗PD-1抗体分子は、ペンブロリズマブ、MK-3475、MK03475、SCH-900475またはキイトルーダ(登録商標)としても知られるペンブロリズマブ(Merck & Co)である。ペンブロリズマブおよび他の抗PD-1抗体は、引用により全体として本明細書に包含させるHamid, O. et al. (2013) New England Journal of Medicine 369 (2): 134-44、US8,354,509およびWO2009/114

50

335い開示される。ある実施態様において、抗PD-1抗体分子は、例えば、表2に開示する、ペンプロリズマブのCDR配列の1以上(または集合的にCDR配列の全て)、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列または重鎖もしくは軽鎖配列を含む。

【0397】

ある実施態様において、抗PD-1抗体分子は、CT-011としても知られるピディリズマブ(CureTech)である。ピディリズマブおよび他の抗PD-1抗体は、引用により全体として本明細書に包含させるRosenblatt, J. et al. (2011) J Immunotherapy 34(5): 409-18、US7,695,715、US7,332,582およびUS8,686,119に開示される。ある実施態様において、抗PD-1抗体分子は、例えば、表2に開示する、ピディリズマブのCDR配列の1以上(または集合的にCDR配列の全て)、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列または重鎖もしくは軽鎖配列を含む。

10

【0398】

ある実施態様において、抗PD-1抗体分子は、AMP-514としても知られるMED10680(Medimmune)である。MED10680および他の抗PD-1抗体は、引用により全体として本明細書に包含させるUS9,205,148およびWO2012/145493に開示される。ある実施態様において、抗PD-1抗体分子は、MED10680のCDR配列の1以上(または集合的にCDR配列の全て)、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列または重鎖もしくは軽鎖配列を含む。

【0399】

ある実施態様において、抗PD-1抗体分子はREGN2810(Regeneron)である。ある実施態様において、抗PD-1抗体分子は、REGN2810のCDR配列の1以上(または集合的にCDR配列の全て)、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列または重鎖もしくは軽鎖配列を含む。

20

【0400】

ある実施態様において、抗PD-1抗体分子はPF-06801591(Pfizer)である。ある実施態様において、抗PD-1抗体分子は、PF-06801591のCDR配列の1以上(または集合的にCDR配列の全て)、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列または重鎖もしくは軽鎖配列を含む。

【0401】

ある実施態様において、抗PD-1抗体分子はBGB-A317またはBGB-108(Beigene)である。ある実施態様において、抗PD-1抗体分子は、BGB-A317またはBGB-108のCDR配列の1以上(または集合的にCDR配列の全て)、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列または重鎖もしくは軽鎖配列を含む。

30

【0402】

ある実施態様において、抗PD-1抗体分子は、INC SHR01210またはSHR-1210としても知られるINC SHR1210(Incyte)である。ある実施態様において、抗PD-1抗体分子は、INC SHR1210のCDR配列の1以上(または集合的にCDR配列の全て)、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列または重鎖もしくは軽鎖配列を含む。

【0403】

ある実施態様において、抗PD-1抗体分子は、ANB011としても知られるTSR-042(Tesaro)である。ある実施態様において、抗PD-1抗体分子は、TSR-042のCDR配列の1個以上(または集合的にCDR配列の全て)、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列または重鎖もしくは軽鎖配列を含む。

40

【0404】

さらに既知の抗PD-1抗体は、例えば、引用により全体として本明細書に包含させるWO2015/112800、WO2016/092419、WO2015/085847、WO2014/179664、WO2014/194302、WO2014/209804、WO2015/200119、US8,735,553、US7,488,802、US8,927,697、US8,993,731およびUS9,102,727に記載される

50

ものを含む。

【0405】

ある実施態様において、抗PD-1抗体は、ここに記載する抗PD-1抗体の一つと、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に結合する抗体である。

【0406】

ある実施態様において、PD-1阻害剤は、例えば、引用により全体として本明細書に包含させるUS8,907,053に記載のPD-1シグナル伝達経路を阻害するペプチドである。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-L1またはPD-L2の細胞外またはPD-1結合部分を含む免疫接着因子)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、引用により全体として本明細書に包含させるWO2010/027827およびWO2011/066342に開示)である。

【0407】

【表 7】

表 2. 抗 PD-1 抗体分子の他の例のアミノ酸配列

ニボルマブ		
配列番号 535	重鎖	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLE WVAWIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDN SKNTLFLQMNSLRAEDTA VYYCATNDDYWGGQTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGKTKYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVME ALHNHYTQKSLSLGLK
配列番号 536	軽鎖	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY DASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQSSNWPRTF GQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
ペンブロリズマブ		
配列番号 537	重鎖	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGL EWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTA VYYCARRDYRFDMGFDYWGGQTTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VTVPSSSLGKTKYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK
配列番号 538	軽鎖	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAP RLLIYLASYLESVGPAPFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQHSRD LPLTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
ピディリズマブ		
配列番号 539	重鎖	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLQ WMGWINTDSGESTYAEFEKGRFVFLDTSVNTAYLQITSLTAEDTGM YFCVRVGYDALDYWGQTLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVESKCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 540	軽鎖	EIVLTQSPSSLSASVGDRTITCSARSSVSYMHWFQKPGKAPKLWIY RTSNLASGVPSRFSGSGSGTSYCLTINSIQPEDFATYYCQQRSSFPLTF GGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【0408】

さらなる組み合わせ治療

ある実施態様において、組み合わせは、PD-1 阻害剤(例えば、PDR001)および
 アポトーシス阻害因子(IAP)阻害剤(例えば、LCL161)を含む。ある実施態様にお
 いて、組み合わせは、PDR001およびIAP阻害剤を含む。ある実施態様において、
 組み合わせは、PDR001およびLCL161を含む。

【0409】

10

20

30

40

50

ある実施態様において、IAP阻害剤は、LCL161または引用により全体として本明細書に包含させる国際出願公開WO2008/016893に開示される化合物を含む。ある実施態様において、IAP阻害剤(例えば、LCL161)は、100～2000mgまたは200～1500mg、例えば、約300～900mgの用量で連日投与される。ある実施態様において、IAP阻害剤(例えば、LCL161)は、約300～900mgの用量で連日投与される。ある実施態様において、IAP阻害剤(例えば、LCL161)は、100～2000mgまたは200～1500mg、例えば、約300～900mg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(例えば、LCL161)は、約300～900mg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(例えば、LCL161)は、300mg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(例えば、LCL161)は、900mgの用量で週1回投与される。ある実施態様において、この組み合わせを、癌、例えば、ここに記載する癌、例えば、結腸直腸癌を処置するために、治療有効量で対象に投与する。

10

【0410】

ある実施態様において、組み合わせは、PD-1阻害剤(例えば、PDR001)およびmTOR阻害剤、例えば、RAD001(エベロリムスとしても知られる)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001およびmTOR阻害剤、例えば、RAD001を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001およびRAD001を含む。ある実施態様において、mTOR阻害剤、例えば、RAD001は、少なくとも0.5mg、1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mgまたは10mgの用量で週に1回投与される。ある実施態様において、mTOR阻害剤、例えば、RAD001は、10mgの用量で週に1回投与される。ある実施態様において、mTOR阻害剤、例えば、RAD001は、5mgの用量で週に1回投与される。ある実施態様において、mTOR阻害剤、例えば、RAD001は、少なくとも0.5mg、1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mgまたは10mgの用量で1日1回投与される。ある実施態様において、mTOR阻害剤、例えば、RAD001は、0.5mgの用量で1日1回投与される。ある実施態様において、この組み合わせを、癌、例えば、ここに記載する癌、例えば、結腸直腸癌を処置するために、治療有効量で対象に投与する。

20

【0411】

ある実施態様において、組み合わせはPD-1阻害剤(例えば、PDR001)およびHDAC阻害剤、例えば、LBH589を含む。LBH589はパノビノスタットとしても知られる。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001およびHDAC阻害剤、例えば、LBH589を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001およびLBH589を含む。ある実施態様において、HDAC阻害剤、例えば、LBH589は、少なくとも10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mgまたは80mgの用量で投与される。ある実施態様において、HDAC阻害剤、例えば、LBH589は、20mgの用量で投与される。ある実施態様において、HDAC阻害剤、例えば、LBH589は、10mgの用量で投与される。ある実施態様において、HDAC阻害剤、例えば、LBH589は、10mgまたは20mgの用量で、1日おきに1回、投与サイクル、例えば、21日間からなる投与サイクルの、例えば、1日目、3日目、5日目、8日目、10日目および12日目に投与される。ある実施態様において、HDAC阻害剤、例えば、LBH589は、隔日で投与され、例えば、週に3回投与される。ある実施態様において、HDAC阻害剤、例えば、LBH589は、少なくとも8サイクル、例えば、1、2、3、4、5、6、7または8サイクル投与され、ここで、各投与サイクルは21日間からなる。ある実施態様において、HDAC阻害剤、例えば、LBH589は、8投与サイクルについて、投与サイクルの1日目、3日目、5日目、8日目、10日目および12日目に10mgまたは20mgの用量で投与される。ある実施態様において、この組み合わせを、癌、例えば、ここに記載する癌、例えば、結腸直腸癌または多発性骨髄腫を処置するために、治療有効量で対象に投与する。

30

40

【0412】

50

ある実施態様において、組み合わせは、PD-1阻害剤(例えば、PDR001)およびIL-17阻害剤、例えば、CJM112を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001およびIL-17阻害剤、例えば、CJM112を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001およびCJM112を含む。ある実施態様において、この組み合わせを、癌、例えば、ここに記載する癌、例えば、結腸直腸癌を処置するために、治療有効量で対象に投与する。

【0413】

LAG-3阻害剤

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、LAG-3阻害剤はLAG525(Novartis)、BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb)またはTSR-033(Tesaro)から選択される。

10

【0414】

LAG-3阻害剤の例

ある実施態様において、LAG-3阻害剤は抗LAG-3抗体分子である。ある実施態様において、LAG-3阻害剤は、引用により全体として本明細書に包含させる、2015年9月17日公開の“Antibody Molecules to LAG-3 and Uses Thereof”なる表題のUS2015/0259420に開示された抗LAG-3抗体分子である。

【0415】

ある実施態様において、抗LAG-3抗体分子は、表5(例えば、表5に開示するBAP050-Clone IまたはBAP050-Clone Jの重および軽鎖可変領域配列)に示されるアミノ酸配列を含むかまたは表5に示すヌクレオチド配列によりコードされる重および軽鎖可変領域からの少なくとも1個、2個、3個、4個、5個または6個の相補性決定領域(CDR)(または集合的にCDRの全て)を含む。ある実施態様において、CDRはKabattの定義(例えば、表5に示す)に従う。ある実施態様において、CDRはChothiaの定義(例えば、表5に示す)に従う。ある実施態様において、CDRはKabattおよびChothiaの両者の組み合わせたCDRの定義(例えば、表5に示す)に従う。ある実施態様において、VH CDR1のKabattおよびChothiaのCDRの組み合わせは、アミノ酸配列GFTLTNYGMN(配列番号766)を含む。ある実施態様において、CDRの1以上(または集合的にCDRの全て)は、表5に示すまたは表5に示すヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列に比して、1個、2個、3個、4個、5個、6個またはそれ以上の変化、例えば、アミノ酸置換(例えば、保存的アミノ酸置換)または欠失を有する。

20

30

【0416】

ある実施態様において、抗LAG-3抗体分子は、配列番号701のVHCDR1アミノ酸配列、配列番号702のVHCDR2アミノ酸配列および配列番号703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710のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号711のVLCDR2アミノ酸配列および配列番号712のVLCDR3アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(VL)を含み、各々表5に開示される。

【0417】

ある実施態様において、抗LAG-3抗体分子は、配列番号736または737のヌクレオチド配列によりコードされるVHCDR1、配列番号738または739のヌクレオチド配列によりコードされるVHCDR2および配列番号740または741のヌクレオチド配列によりコードされるVHCDR3を含むVH；および配列番号746または747のヌクレオチド配列によりコードされるVLCDR1、配列番号748または749のヌクレオチド配列によりコードされるVLCDR2および配列番号750または751のヌクレオチド配列によりコードされるVLCDR3を含むVLを含み、各々表5に開示される。ある実施態様において、抗LAG-3抗体分子は、配列番号758または737のヌクレオチド配列によりコードされるVHCDR1、配列番号759または739のヌクレオチド配列によりコードされるVHCDR2および配列番号760または741のヌクレオチド配列によりコードされるVHCDR3を含むVH；および配列番号746または

40

50

747のヌクレオチド配列によりコードされるVLCDR1、配列番号748または749のヌクレオチド配列によりコードされるVLCDR2および配列番号750または751のヌクレオチド配列によりコードされるVLCDR3を含むVLを含み、各々表5に開示される。

【0418】

ある実施態様において、抗LAG-3抗体分子は、配列番号706のアミノ酸配列または配列番号706と少なくとも85%、90%、95%または99%またはそれ以上同一であるアミノ酸配列を含むVHを含む。ある実施態様において、抗LAG-3抗体分子は、配列番号718のアミノ酸配列または配列番号718と少なくとも85%、90%、95%または99%またはそれ以上同一であるアミノ酸配列を含むVLを含む。ある実施態様において、抗LAG-3抗体分子は、配列番号724のアミノ酸配列または配列番号724と少なくとも85%、90%、95%または99%またはそれ以上同一であるアミノ酸配列を含むVHを含む。ある実施態様において、抗LAG-3抗体分子は、配列番号730のアミノ酸配列または配列番号730と少なくとも85%、90%、95%または99%またはそれ以上同一であるアミノ酸配列を含むVLを含む。ある実施態様において、抗LAG-3抗体分子は、配列番号706のアミノ酸配列を含むVHおよび配列番号718のアミノ酸配列を含むVLを含む。ある実施態様において、抗LAG-3抗体分子は、配列番号724のアミノ酸配列を含むVHおよび配列番号730のアミノ酸配列を含むVLを含む。

【0419】

ある実施態様において、抗体分子は、配列番号707もしくは708のヌクレオチド配列または配列番号707もしくは708と少なくとも85%、90%、95%または99%またはそれ以上同一であるヌクレオチド配列によりコードされるVHを含む。ある実施態様において、抗体分子は、配列番号719もしくは720のヌクレオチド配列または配列番号719もしくは720と少なくとも85%、90%、95%または99%またはそれ以上同一であるヌクレオチド配列によりコードされるVLを含む。ある実施態様において、抗体分子は、配列番号725もしくは726のヌクレオチド配列または配列番号725もしくは726と少なくとも85%、90%、95%または99%またはそれ以上同一であるヌクレオチド配列によりコードされるVHを含む。ある実施態様において、抗体分子は、配列番号731または732のヌクレオチド配列または731または732と少なくとも85%、90%、95%または99%またはそれ以上同一であるヌクレオチド配列によりコードされるVLを含む。ある実施態様において、抗体分子は、配列番号707または708のヌクレオチド配列によりコードされるVHおよび配列番号719または720のヌクレオチド配列によりコードされるVLを含む。ある実施態様において、抗体分子は、配列番号725または726のヌクレオチド配列によりコードされるVHおよび配列番号731または732のヌクレオチド配列によりコードされるVLを含む。

【0420】

ある実施態様において、抗LAG-3抗体分子は、配列番号709のアミノ酸配列または配列番号709と少なくとも85%、90%、95%または99%またはそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む重鎖を含む。ある実施態様において、抗LAG-3抗体分子は、配列番号721のアミノ酸配列または配列番号721と少なくとも85%、90%、95%または99%またはそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。ある実施態様において、抗LAG-3抗体分子は、配列番号727のアミノ酸配列または配列番号727と少なくとも85%、90%、95%または99%またはそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む重鎖を含む。ある実施態様において、抗LAG-3抗体分子は、配列番号733のアミノ酸配列または配列番号733と少なくとも85%、90%、95%または99%またはそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。ある実施態様において、抗LAG-3抗体分子は、配列番号709のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号721のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。ある実施態様において、抗LAG-3抗体分子は、配列番号727のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号733のアミノ酸配列を含む軽

鎖を含む。

【0421】

ある実施態様において、抗体分子は、配列番号716もしくは717のヌクレオチド配列または配列番号716もしくは717と少なくとも85%、90%、95%または99%またはそれ以上同一であるヌクレオチド配列によりコードされる重鎖を含む。ある実施態様において、抗体分子は、配列番号722もしくは723のヌクレオチド配列または配列番号722もしくは723と少なくとも85%、90%、95%または99%またはそれ以上同一であるヌクレオチド配列によりコードされる軽鎖を含む。ある実施態様において、抗体分子は、配列番号728もしくは729のヌクレオチド配列または配列番号728もしくは729と少なくとも85%、90%、95%または99%またはそれ以上同一であるヌクレオチド配列によりコードされる重鎖を含む。ある実施態様において、抗体分子は、配列番号734もしくは735のヌクレオチド配列または配列番号734もしくは735と少なくとも85%、90%、95%または99%またはそれ以上同一であるヌクレオチド配列によりコードされる軽鎖を含む。ある実施態様において、抗体分子は、配列番号716または717のヌクレオチド配列によりコードされる重鎖および配列番号722または723のヌクレオチド配列によりコードされる軽鎖を含む。ある実施態様において、抗体分子は、配列番号728または729のヌクレオチド配列によりコードされる重鎖および配列番号734または735のヌクレオチド配列によりコードされる軽鎖を含む。

10

【0422】

ここに記載する抗体分子は、引用により全体として本明細書に包含させるUS2015/0259420に記載のベクター、宿主細胞および方法により製造され得る。

20

【0423】

【表 8】

表 5. 抗LAG-3 抗体分子例のアミノ酸およびヌクレオチド配列

BAP050-Clone I HC		
配列番号 701 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
配列番号 702 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
配列番号 703 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号 704 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
配列番号 705 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
配列番号 703 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号 706	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNHWVRQ ARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAY LQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGT TVVSS
配列番号 707	DNA VH	CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCGGGAGCCGAAGTGAAGAAG CCTGGAGCCTCGGTGAAGGTGTCGTGCAAGGCATCCGGA TTCACCTCACCAATTACGGGATGAACTGGGTCAGACAG GCCCCGGGTCAACGGCTGGAGTGGATCGGATGGATTAAC ACCGACACCGGGGAGCCTACCTACGCGGACGATTTCAAG GGACGGTTCGTGTTCTCCCTCGACACCTCCGTGTCCACCG CCTACCTCCAAATCTCCTCACTGAAAGCGGAGGACACCG CCGTGTACTATTGCGCGAGGAACCCGCCCTACTACTACGG AACCAACAACGCCGAAGCCATGGACTACTGGGGCCAGGG CACCCTGTGACTGTGTCCAGC
配列番号 708	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAA CCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCTGGCT TCACCCTGACCAACTACGGCATGAACTGGGTGCGACAGG CCAGGGGCCAGCGGCTGGAATGGATCGGCTGGATCAACA CCGACACCGGCGAGCCTACCTACGCCGACGACTTCAAGG GCAGATTCTGTGTTCTCCCTGGACACCTCCGTGTCCACCGC CTACCTGCAGATCTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATACCGC CGTGTACTACTGCGCCCGGAACCCCCCTTACTACTACGGC ACCAACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCTCT
配列番号 709	重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNHWVRQ ARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAY LQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGT TVVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTK TYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFF LYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSL G
配列番号 716	DNA 重鎖	CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCGGGAGCCGAAGTGAAGAAG CCTGGAGCCTCGGTGAAGGTGTCGTGCAAGGCATCCGGA TTCACCTCACCAATTACGGGATGAACTGGGTCAGACAG GCCCCGGGTCAACGGCTGGAGTGGATCGGATGGATTAAC

10

20

30

40

【表 9】

		ACCGACACCGGGGAGCCTACCTACGCGGACGATTTC AAG GGACGGTTCGTGTTCTCCCTCGACACCTCCGTGTCCACCG CCTACCTCCAAATCTCCTCACTGAAAGCGGAGGACACCG CCGTGTACTATTGCGCGAGGAACCCGCCCTACTACTACGG AACCAACAACGCCGAAGCCATGGACTACTGGGGCCAGGG CACCACTGTGACTGTGTCCAGCGCGTCCACTAAGGGCCC GTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGC GAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACT TCCCGGAGCCCGTGACCGTGCCTGGAACAGCGGAGCCC TGACCTCCGGAGTGACACACCTTCCCCGCTGTGTGTCAGAG CTCCGGGCTGTACTCGCTGTCTCGGTGGTCAAGGTGCCT TCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGCAACGTGG ACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCG AATCGAAGTACGGCCCACCGTGCCCCGCTTGTCCCGCGCC GGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCACCG AAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAA GTGACATGCGTGGTTCGTGGACGTGTACAGGAAGATCCG GAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTG CACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAA CTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGTGTCAT CAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGT GTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCAT CTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTA TACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCA AGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCG GATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGAA AACAACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGAC GGATCCTTCTTCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGA GCAGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTCACTGTTCTGTGA TGCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTCCC TGTCCCTCTCCCTGGGA	10
配列番号 717	DNA 重鎖	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAA CCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCTGCAAGGCCTCTGGCT TCACCCTGACCAACTACGGCATGAACTGGGTGCGACAGG CCAGGGGCCAGCGGCTGGAATGGATCGGCTGGATCAACA CCGACACCGGCGAGCCTACCTACGCCGACGACTTCAAGG GCAGATTCTGTCTTCTCCCTGGACACCTCCGTGTCCACCGC CTACCTGCAGATCTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATACCGC CGTGTACTACTGCGCCCGGAACCCCTTACTACTACGGC ACCAACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCTCTGCTTCTACCAAGGGGCCCA GCGTGTTCCTCCCTGGCCCCCTGCTCCAGAAGCACCAGCGA GAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTT CCCCAGGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAG CAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCC CAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGT GGACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGGG TGGAGAGCAAGTACGGCCCACCTGCCCCCCCTGCCAG	30 40

【表 10】

		CCCCCGAGTTCCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCTGTTCCC CCCCAGGCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCC CGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAGGA CCCCAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGA GGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTT TAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTG CACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAG GTCTCCAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAAAAGACC ATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCCCAGGTC TACACCCTGCCACCCAGCCAAGAGGAGATGACCAAGAAC CAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAA GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCG AGAACAACCTACAAGACCACCCCCCAGTGCTGGACAGCG ACGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAGGCTGACCGTGGACA AGTCCAGATGGCAGGAGGGCAACGTCTTTAGCTGCTCCG TGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGA GCCTGAGCCTGTCCCTGGGC
BAP050-Clone I LC		
配列番号 710 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
配列番号 711 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
配列番号 712 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
配列番号 713 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
配列番号 714 (Chothia)	LCDR2	YTS
配列番号 715 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
配列番号 718	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSSSQDISNYLNWYLQKPGQ SPQLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDFFATY YCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
配列番号 719	DNA VL	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTA GTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGCTCTAGTCA GGATATCTCTAACTACCTGAACTGGTATCTGCAGAAGCCC GGTCAATCACCTCAGCTGCTGATCTACTACACTAGCACCC TGCACCTGGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAG TGGCACCGAGTTCACCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCC GACGACTTCGCTACCTACTACTGTGAGCAGTACTATAACC TGCCCTGGACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTA AG
配列番号 720	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCTGCTT CCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTTCTCCAGCC AGGACATCTCCAACCTGAACTGGTATCTGCAGAAGC CCGGCCAGTCCCCTCAGCTGCTGATCTACTACACCTCCAC CCTGCACCTGGGCGTGCCCTCCAGATTTTCCGGCTCTGGC TCTGGCACCGAGTTTACCCTGACCATCAGCTCCCTGCAGC CCGACGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACTACAA CCTGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAAT CAAG
配列番号 721	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSSSQDISNYLNWYLQKPGQ SPQLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDFFATY YCQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG

10

20

30

40

【表 1 1】

		TASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC
配列番号 722	DNA 軽鎖	GATATTGAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTA GTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGCTCTAGTCA GGATATCTCTAACTACCTGAACTGGTATCTGCAGAAGCCC GGTCAATCACCTCAGCTGCTGATCTACTACACTAGCACCC TGCACCTGGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAG TGGCACCGAGTTCACCCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCC GACGACTTCGCTACCTACTACTGTCAGCAGTACTATAACC TGCCCTGGACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTA AGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCC CAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGT GTGCTGCTGAACAACCTTCTACCCCGGGAGGCCAAGGT GCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACA GCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCC ACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCC GACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACC CACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC AGGGGCGAGTGC
配列番号 723	DNA 軽鎖	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCTGCTT CCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTTCTCCAGCC AGGACATCTCCAACCTGAACTGGTATCTGCAGAAGC CCGGCCAGTCCCCTCAGCTGCTGATCTACTACACCTCCAC CCTGCACCTGGGCGTGCCCTCCAGATTTTCCGGCTCTGGC TCTGGCACCGAGTTTACCCTGACCATCAGCTCCCTGCAGC CCGACGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACTACAA CCTGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAAT CAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCC CCAAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTG GTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCCAGGGAGGCCAAG GTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAAC AGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTC CACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGC CGACTACGAGAAGCACAAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGAC CCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAA CAGGGGCGAGTGC
BAP050-Clone J HC		
配列番号 701 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
配列番号 702 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
配列番号 703 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号 704 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
配列番号 705 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
配列番号 703 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号 724	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQ APGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVFLDTSVSTA YLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQG TTVTVSS

10

20

30

40

【表 1 2】

配列番号 725	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAA CCCGGCGCTAGTGTGAAAGTCAGCTGTAAAGCTAGTGGC TTCACCTGACTAACTACGGGATGAACTGGGTCCGCCAG GCCCCAGGTCAAGGCCTCGAGTGGATGGGCTGGATTAAC ACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGCCGACGACTTTAAG GGCAGATTCTGTGTTTAGCCTGGACACTAGTGTGTCTACCG CCTACCTGCAGATCTCTAGCCTGAAGGCCGAGGACACCG CCGTCTACTACTGCGCTAGAAACCCCCCTACTACTACGG CACTAACAACGCCGAGGCTATGGACTACTGGGGTCAAGG CACTACCGTGACCGTGTCTAGC
配列番号 726	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAA CCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCCTGGCT TCACCTGACCAACTACGGCATGAACTGGGTGCGACAGG CCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCTGGATCAACA CCGACACCGGCGAGCCTACCTACGCCGACGACTTCAAGG GCAGATTCTGTGTTCTCCCTGGACACCTCCGTGTCCACCGC CTACCTGCAGATCTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATACCGC CGTGTACTACTGCGCCCGGAACCCCCCTTACTACTACGGC ACCAACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCTCT
配列番号 727	重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGFTLTNYGMNWVRQ APGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVFLDTSVSTA YLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYGTNNAEAMDYWGQG TTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLS LG
配列番号 728	DNA 重鎖	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAA CCCGGCGCTAGTGTGAAAGTCAGCTGTAAAGCTAGTGGC TTCACCTGACTAACTACGGGATGAACTGGGTCCGCCAG GCCCCAGGTCAAGGCCTCGAGTGGATGGGCTGGATTAAC ACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGCCGACGACTTTAAG GGCAGATTCTGTGTTTAGCCTGGACACTAGTGTGTCTACCG CCTACCTGCAGATCTCTAGCCTGAAGGCCGAGGACACCG CCGTCTACTACTGCGCTAGAAACCCCCCTACTACTACGG CACTAACAACGCCGAGGCTATGGACTACTGGGGTCAAGG CACTACCGTGACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAGGGCCC GTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGC GAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACT TCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCC TGACCTCCGGAGTGACACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAG CTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGTCACGGTGCCT TCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGCAACGTGG ACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCG

10

20

30

40

【表 1 3】

		AATCGAAGTACGGCCACCGTGCCCGCCTTGTCGCGCGCC GGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCACCG AAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAA GTGACATGCGTGGTTCGTGGACGTGTACAGGAAGATCCG GAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTG CACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAA CTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCAT CAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGT GTCCAACAAGGGAATTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCAT CTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTA TACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCA AGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCG GATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAA AACAACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGAC GGATCCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGATAAGA GCAGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTCACTGTTCTGTGA TGCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTCCC TGTCCCTCTCCCTGGGA	10
配列番号 729	DNA 重鎖	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAA CCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCTGGCT TCACCCTGACCAACTACGGCATGAACTGGGTGCGACAGG CCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCTGGATCAACA CCGACACCGGCGAGCCTACCTACGCCGACGACTTCAAGG GCAGATTCGTGTTCTCCCTGGACACCTCCGTGTCCACCGC CTACCTGCAGATCTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATACCGC CGTGTACTACTGCGCCCGGAACCCCCCTTACTACTACGGC ACCAACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCTCTGCTTCTACCAAGGGGCCCA GCGTGTTCCTCCCTGGCCCCCTGCTCCAGAAGCACCAGCGA GAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTT CCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCGTGCTGCAGAG CAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCC CAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGT GGACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGGG TGGAGAGCAAGTACGGCCACCCCTGCCCCCCTGCCCAG CCCCGAGTTCTTGGGCGGACCCAGCGTGTCTCTGTTCCC CCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCC CGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCAGGAGGA CCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGA GGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTT TAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTG CACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAG GTCTCCAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAAAAGACC ATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCCCAGGTC TACACCCTGCCACCCAGCCAAGAGGAGATGACCAAGAAC CAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAA GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCG AGAACAACCTACAAGACCACCCCCCAGTGCTGGACAGCG	20 30 40

【0 4 2 6】

【表 1 4】

		ACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAGGCTGACCGTGGACA AGTCCAGATGGCAGGAGGGCAACGTCTTTAGCTGCTCCG TGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGA GCCTGAGCCTGTCCCTGGGC
BAP050-Clone J LC		
配列番号 710 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
配列番号 711 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
配列番号 712 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
配列番号 713 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
配列番号 714 (Chothia)	LCDR2	YTS
配列番号 715 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
配列番号 730	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGK APKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGTDFLTINNIESEDAAY YFCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
配列番号 731	DNA VL	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTA GTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGCTCTAGTCA GGATATCTCTAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCC CGGTAAAGCCCCCTAAGCTGCTGATCTACTACCTAGCACC CTGCACCTGGGAATCCCCCTAGGTTTAGCGGTAGCGGCT ACGGCACCGACTTCACCCTGACTATTAACAATATCGAGTC AGAGGACGCCGCCTACTACTTCTGTGTCAGCAGTACTATAAC CTGCCCTGGACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATT AAG
配列番号 732	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCTGCTT CCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTTCCCTCCAGCC AGGACATCTCCAACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGC CCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACACCTCCAC CCTGCACCTGGGCATCCCCCTAGATTCTCCGGCTCTGGC TACGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAACAACATCGAG TCCGAGGACGCCGCCTACTACTTCTGCCAGCAGTACTACA ACCTGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGA TCAAG
配列番号 733	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGK APKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGTDFLTINNIESEDAAY YFCQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNFPYAPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSF NRGEC
配列番号 734	DNA 軽鎖	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTA GTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGCTCTAGTCA GGATATCTCTAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCC CGGTAAAGCCCCCTAAGCTGCTGATCTACTACCTAGCACC CTGCACCTGGGAATCCCCCTAGGTTTAGCGGTAGCGGCT ACGGCACCGACTTCACCCTGACTATTAACAATATCGAGTC AGAGGACGCCGCCTACTACTTCTGTGTCAGCAGTACTATAAC CTGCCCTGGACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATT AAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCC CCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGG

10

20

30

40

【表 1 5】

		TGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGG TGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACA GCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCC ACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCC GACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACC CACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC AGGGGCGAGTGC
配列番号 735	DNA 軽鎖	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCTGCTT CCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTTCCCTCCAGCC AGGACATCTCCAACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGC CCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACACCTCCAC CCTGCACCTGGGCATCCCCCTAGATTCTCCGGCTCTGGC TACGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAACAACATCGAG TCCGAGGACGCCGCTACTACTTCTGCCAGCAGTACTACA ACCTGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAA TCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCC CCCAAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGT GGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCCCAGGGAGGCCAA GGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAA CAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACT CCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGG CCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGA CCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCA ACAGGGGCGAGTGC
BAP050-Clone I HC		
配列番号 736 (Kabat)	HCDR1	AATTACGGGATGAAC
配列番号 737 (Kabat)	HCDR1	AACTACGGCATGAAC
配列番号 738 (Kabat)	HCDR2	TGGATTAACACCGACACCGGGGAGCCTACCTACGCGGAC GATTTC AAGGGA
配列番号 739 (Kabat)	HCDR2	TGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGCCGAC GACTTCAAGGGC
配列番号 740 (Kabat)	HCDR3	AACCCGCCCTACTACTACGGAACCAACAACGCCGAAGCC ATGGACTAC
配列番号 741 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGAGGCC ATGGACTAT
配列番号 742 (Chothia)	HCDR1	GGATTCACCCTCACCAATTAC
配列番号 743 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACCAACTAC
配列番号 744 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGGGAG
配列番号 745 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGCGAG
配列番号 740 (Chothia)	HCDR3	AACCCGCCCTACTACTACGGAACCAACAACGCCGAAGCC ATGGACTAC
配列番号 741 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGAGGCC ATGGACTAT
BAP050-Clone I LC		
配列番号 746 (Kabat)	LCDR1	AGCTCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCTGAAC
配列番号 747 (Kabat)	LCDR1	TCCTCCAGCCAGGACATCTCCAACCTACCTGAAC
配列番号 748 (Kabat)	LCDR2	TACACTAGCACCTGCACCTG

【 0 4 2 7 】

10

20

30

40

【表 16】

配列番号 749 (Kabat)	LCDR2	TACACCTCCACCCTGCACCTG
配列番号 750 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGACC
配列番号 751 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACC
配列番号 752 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGATATCTCTAACTAC
配列番号 753 (Chothia)	LCDR1	AGCCAGGACATCTCCAACACTAC
配列番号 754 (Chothia)	LCDR2	TACACTAGC
配列番号 755 (Chothia)	LCDR2	TACACCTCC
配列番号 756 (Chothia)	LCDR3	TACTATAACCTGCCCTGG
配列番号 757 (Chothia)	LCDR3	TACTACAACCTGCCCTGG
BAP050-Clone J HC		
配列番号 758 (Kabat)	HCDR1	AACTACGGGATGAAC
配列番号 737 (Kabat)	HCDR1	AACTACGGCATGAAC
配列番号 759 (Kabat)	HCDR2	TGGATTAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGCCGAC GACTTTAAGGGC
配列番号 739 (Kabat)	HCDR2	TGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGCCGAC GACTTCAAGGGC
配列番号 760 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTACTACTACGGCACTAACAACGCCGAGGCT ATGGACTAC
配列番号 741 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGAGGCC ATGGACTAT
配列番号 761 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACTAACTAC
配列番号 743 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACCAACTAC
配列番号 744 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGGGAG
配列番号 745 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGCGAG
配列番号 760 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTACTACTACGGCACTAACAACGCCGAGGCT ATGGACTAC
配列番号 741 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGAGGCC ATGGACTAT
BAP050-Clone J LC		
配列番号 746 (Kabat)	LCDR1	AGCTCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCTGAAC
配列番号 747 (Kabat)	LCDR1	TCCTCCAGCCAGGACATCTCCAACACTACCTGAAC
配列番号 748 (Kabat)	LCDR2	TACACTAGCACCTGCACCTG
配列番号 749 (Kabat)	LCDR2	TACACCTCCACCCTGCACCTG
配列番号 750 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGACC
配列番号 751 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACC
配列番号 752 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGATATCTCTAACTAC
配列番号 753 (Chothia)	LCDR1	AGCCAGGACATCTCCAACACTAC
配列番号 754 (Chothia)	LCDR2	TACACTAGC
配列番号 755 (Chothia)	LCDR2	TACACCTCC
配列番号 756 (Chothia)	LCDR3	TACTATAACCTGCCCTGG
配列番号 757 (Chothia)	LCDR3	TACTACAACCTGCCCTGG

10

20

30

40

【0428】

ある実施態様において、LAG-3 阻害剤(例えば、ここに記載する抗LAG-3 抗体分子)は、約300～1000mg、例えば、約300mg～約500mg、約400mg～約800mgまたは約700mg～約900mgの用量で投与される。ある実施態様において、LAG-3 阻害剤は、週1回、2週毎に1回、3週毎に1回、4週毎に1回、5週毎に1回または6週毎に1回投与される。ある実施態様において、LAG-3 阻害剤は3週毎に1回投与される。ある実施態様において、LAG-3 阻害剤は4週毎に1回投与される。他の実施態様において、LAG-3 阻害剤は、約300mg～約500mg(例えば、約400mg)

50

の用量で、3週毎に1回投与される。さらに他の実施態様において、PD-1阻害剤は、約700mg～約900mg(例えば、約800mg)の用量で、4週毎に1回投与される。さらに他の実施態様において、LAG-3阻害剤は、約400mg～約800mg(例えば、約600mg)の用量で、4週毎に1回投与される。

【0429】

ある実施態様において、組成物は、LAG-3阻害剤、例えば、ここに記載するLAG-3阻害剤およびPD-1阻害剤、例えば、ここに記載するPD-1阻害剤を含む。ある実施態様において、LAG-3阻害剤とPD-1阻害剤の組み合わせを、固形腫瘍、例えば、乳癌、例えば、トリプルネガティブ乳癌を有する対象に治療有効量で投与する。理論に拘束されることを願わないが、LAG-3阻害剤とPD-1阻害剤を含む組み合わせは、PD-1阻害剤単独投与と比較して、活性が増加すると考えられる。

10

【0430】

ある実施態様において、組成物は、LAG-3阻害剤、例えば、ここに記載するLAG-3阻害剤、GITRアゴニスト、例えば、ここに記載するGITRアゴニストおよびPD-1阻害剤、例えば、ここに記載するPD-1阻害剤を含む。ある実施態様において、LAG-3阻害剤、GITRアゴニストおよびPD-1阻害剤の組み合わせを、固形腫瘍、例えば、乳癌、例えば、トリプルネガティブ乳癌を有する対象に治療有効量で投与する。ある実施態様において、LAG-3阻害剤、GITRアゴニストおよびPD-1阻害剤を含む組み合わせは、IL-2産生の増加をもたらし得る。

20

【0431】

LAG-3阻害剤の他の例

ある実施態様において、抗LAG-3抗体分子は、BMS986016としても知られるBMS-986016(Bristol-Myers Squibb)である。BMS-986016および他の抗LAG-3抗体は、引用により全体として本明細書に包含させるWO2015/116539およびUS9,505,839に開示される。ある実施態様において、抗LAG-3抗体分子は、例えば、表6に開示する、BMS-986016のCDR配列の1以上(または集合的にCDR配列の全て)、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列または重鎖もしくは軽鎖配列を含む。

【0432】

ある実施態様において、抗LAG-3抗体分子はTSR-033(Tesaro)である。ある実施態様において、抗LAG-3抗体分子は、TSR-033のCDR配列の1以上(または集合的にCDR配列の全て)、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列または重鎖もしくは軽鎖配列を含む。

30

【0433】

ある実施態様において、抗LAG-3抗体分子はIMP731またはGSK2831781(GSKおよびPrima BioMed)である。IMP731および他の抗LAG-3抗体は、引用により全体として本明細書に包含させるWO2008/132601およびUS9,244,059に開示される。ある実施態様において、抗LAG-3抗体分子は、例えば、表6に開示する、IMP731のCDR配列の1以上(または集合的にCDR配列の全て)、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列または重鎖もしくは軽鎖配列を含む。ある実施態様において、抗LAG-3抗体分子は、GSK2831781のCDR配列の1以上(または集合的にCDR配列の全て)、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列または重鎖もしくは軽鎖配列を含む。

40

【0434】

ある実施態様において、抗LAG-3抗体分子はIMP761(Prima BioMed)である。ある実施態様において、抗LAG-3抗体分子は、IMP761のCDR配列の1以上(または集合的にCDR配列の全て)、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列または重鎖もしくは軽鎖配列を含む。

【0435】

さらに既知の抗LAG-3抗体は、例えば、引用により全体として本明細書に包含させ

50

る、例えば、WO2008/132601、WO2010/019570、WO2014/140180、WO2015/116539、WO2015/200119、WO2016/028672、US9,244,059、US9,505,839に記載のものを含む。

【0436】

ある実施態様において、抗LAG-3抗体は、ここに記載する抗LAG-3抗体の一つとLAG-3の結合について競合するおよび／または同じエピトープに結合する抗体である。

【0437】

ある実施態様において、抗LAG-3阻害剤は、例えば、引用により全体として本明細書に包含させるWO2009/044273に開示の、可溶性LAG-3タンパク質、例えば、IMP321 (Prima BioMed)である。

【0438】

【表 17】

表 6. 抗LAG-3抗体分子の他の例のアミノ酸配列

BMS-986016			
配列番号762	重鎖	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSDYYWNWIRQP PGKGLEWIGEINHRGSTNSNPSLKSRTLSDTSKNQFSLKL RSVTAADTAVYYCAFGYSDYEYNWFDWPWGQGTTLTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPK DTLNISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	10
配列番号763	軽鎖	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSISSYLAWYQQKPGQA PRLLIYDASNRATGIPARFSGSGGTDFTLTISSLEPEDFAVY YCQQRSNWPLTFGQGTNLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC	20
IMP731			
配列番号764	重鎖	QVQLKESGPGLVAPSQSLSTCTVSGFSLTAYGVNWVRQPP GKGLEWLGMIWDDGSTDYNALKSRLSISKDNSKSQVFLKM NSLQTDDETARYYCAREGDVAFDYWGQGTTLTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLNISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	30
配列番号765	軽鎖	DIVMTQSPSSLAIVSGQKVTMSCKSSQSLNLSNQNKLAW YQQKPGQSPKLLVYFASRDVGVPDRFIGSGSGTDFTLTISS VQAEDLADYFCLQHFGTPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC	40

【0439】

TIM-3 阻害剤

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。

【0440】

理論に拘束されたくはないが、TIM-3 は、The Cancer Genome Atlas (TCGA) データベースにおける腫瘍骨髄シグネチャーと関連し、正常末梢血単核細胞 (PBMC) における最も豊富な TIM-3 は骨髄細胞上にあると考えられる。TIM-3 は、単球、マクロファージおよび樹状細胞を含むが、これらに限定されないヒト PBMC における複数骨髄サブセットで発現される。

【0441】

推定腫瘍純度値は、多数の TCGA 腫瘍サンプル (例えば、副腎皮質癌 (ACC)、膀胱尿路上皮癌 (BLCA)、乳房浸潤性癌 (BRCA)、子宮頸扁平上皮細胞癌および子宮頸管内腺癌 (CESC)、結腸腺癌 (COAD)、多形神経膠芽腫 (GBM)、頭頸部扁平上皮細胞癌 (HNSC)、腎臓色素嫌性 (KICH)、腎臓の腎明細胞癌 (KIRC)、腎臓の腎臓乳頭細胞癌 (KIRP)、脳軽度神経膠腫 (LGG)、肝臓の肝細胞癌 (LIHC)、肺腺癌 (LUAD)、肺扁平上皮細胞癌 (LUSC)、卵巣漿液性嚢胞腺癌 (OV)、前立腺腺癌 (PRAD)、直腸腺癌 (READ)、皮膚の皮膚黒色腫 (SKCM)、甲状腺癌 (THCA)、子宮体内膜癌 (UCEC) および子宮癌肉腫 (UCS)) において TIM-3 発現と負に関連し、腫瘍サンプルの TIM-3 発現が腫瘍浸潤物からであることが示唆される。

【0442】

ある実施態様において、組み合わせは、腎臓癌 (例えば、腎臓の腎明細胞癌 (KIRC) または腎臓の腎臓乳頭細胞癌 (KIRP)) の処置に使用される。他の実施態様において、組み合わせは、脳腫瘍 (例えば、脳軽度神経膠腫 (LGG) または多形神経膠芽腫 (GBM)) の処置に使用される。ある実施態様において、組み合わせは、中皮腫 (MESO) の処置に使用される。ある実施態様において、組み合わせは、肉腫 (SARC)、肺腺癌 (LUAD)、膵臓腺癌 (PAAD) または肺扁平上皮細胞癌 (LUSC) の処置に使用される。

【0443】

理論に拘束されることを願わないが、ある実施態様において、免疫シグネチャーにより徴候をクラスター化することにより、ここに記載する組み合わせにより効果的に処置され得る癌徴候において、TCGA にわたり 75th パーセンタイルを超える患者の割合を決定することにより、同定できると考えられる。

【0444】

ある実施態様において、T 細胞遺伝子シグネチャーは、CD2、CD247、CD3D、CD3E、CD3G、CD8A、CD8B、CXCR6、GZMK、PYHIN1、SH2D1A、SIRPG または TRAT1 の 1 以上 (例えば、全て) の発現を含む。

【0445】

ある実施態様において、骨髄遺伝子シグネチャーは、SIGLEC1、MSR1、LILRB4、ITGAM または CD163 の 1 以上 (例えば、全て) の発現を含む。

【0446】

ある実施態様において、TIM-3 遺伝子シグネチャーは、HAVCR2、ADGRG1、PIK3AP1、CCL3、CCL4、PRF1、CD8A、NKG7 または KLRK1 の 1 以上 (例えば、全て) の発現を含む。

【0447】

理論に拘束されたくはないが、ある実施態様において、TIM-3 阻害剤、例えば、MBG453 は、混合リンパ球反応 (MLR) アッセイにおいて、PD-1 阻害剤、例えば、PDR001 と協力すると考えられる。ある実施態様において、PD-L1 および TIM-3 の阻害は、癌のマウスモデルで腫瘍減少および生存をもたらす。ある実施態様において、PD-L1 および LAG-3 の阻害は、癌のマウスモデルで腫瘍減少および生存をもたらす。

【0448】

ある実施態様において、組み合わせは、TIM-3 および骨髄シグネチャー遺伝子 (例えば、マクロファージで発現される 1 以上の遺伝子) の発現レベルが高い癌の処置に使用

10

20

30

40

50

される。ある実施態様において、TIM-3 および骨髄シグネチャー遺伝子の発現レベルが高い癌は、肉腫(SARC)、中皮腫(MESO)、脳腫瘍(例えば、神経膠芽腫(GBM)) または腎臓癌(例えば、腎臓の腎臓乳頭細胞癌(KIRC))から選択される。他の実施態様において、組み合わせは、TIM-3 およびT細胞シグネチャー遺伝子(例えば、樹状細胞および/またはT細胞で発現される1以上の遺伝子)の1以上の発現レベルが高い癌の処置に使用される。ある実施態様において、TIM-3 およびT細胞シグネチャー遺伝子の発現レベルが高い癌は、腎臓癌(例えば、腎臓の腎臓明細胞癌(KIRC))、肺癌(例えば、肺腺癌(LUAD))、膵臓腺癌(PAAD)または精巣癌(例えば、精巣胚細胞腫瘍(TGCT))から選択される。

【0449】

理論に拘束されたくはないが、ある実施態様において、免疫シグネチャーにより徴候をクラスター化することにより、ここに記載する2個、3個またはそれ以上の標的を標的化する組み合わせにより効果的に処置され得る癌を、例えば、標的の両者または全てにおいて75thパーセンタイルを超える患者の割合を決定することにより、同定できると考えられる。

【0450】

ある実施態様において、組み合わせは、例えば、腎臓癌(例えば、腎臓の腎臓乳頭細胞癌(KIRC)または腎臓の腎臓乳頭細胞癌(KIRP))、中皮腫(MESO)、肺癌(例えば、肺腺癌(LUAD)または肺扁平上皮細胞癌(LUSC))、肉腫(SARC)、精巣癌(例えば、精巣胚細胞腫瘍(TGCT))、膵臓癌(例えば、膵臓腺癌(PAAD))、子宮頸癌(例えば、子宮頸扁平上皮細胞癌および子宮頸管内腺癌(CESC))、頭頸部癌(例えば、頭頸部扁平上皮細胞癌(HNSC))、膀胱癌(例えば、膀胱尿路上皮癌(BLCA))、胃癌(例えば、胃腺癌(STAD))、皮膚癌(例えば、皮膚の皮膚黒色腫(SKCM))、乳癌(例えば、乳房浸潤性癌(BRCA))または胆管細胞癌(CHOL)から選択される癌を処置するために、TIM-3 阻害剤(例えば、ここに記載するTIM-3 阻害剤)およびPD-1 阻害剤(例えば、ここに記載するPD-1 阻害剤)を含む。

【0451】

ある実施態様において、組み合わせは、例えば、腎臓癌(例えば、腎臓の腎臓乳頭細胞癌(KIRC))、中皮腫(MESO)、肺癌(例えば、肺腺癌(LUAD)または肺扁平上皮細胞癌(LUSC))、肉腫(SARC)、精巣癌(例えば、精巣胚細胞腫瘍(TGCT))、子宮頸癌(例えば、子宮頸扁平上皮細胞癌および子宮頸管内腺癌(CESC))、卵巣癌(OV)、頭頸部癌(例えば、頭頸部扁平上皮細胞癌(HNSC))、胃癌(例えば、胃腺癌(STAD))、膀胱癌(例えば、膀胱尿路上皮癌(BLCA))、乳癌(例えば、乳房浸潤性癌(BRCA))または皮膚癌(例えば、皮膚の皮膚黒色腫(SKCM))から選択される癌を処置するために、TIM-3 阻害剤(例えば、ここに記載するTIM-3 阻害剤)およびLAG-3 阻害剤(例えば、ここに記載するLAG-3 阻害剤)を含む。

【0452】

ある実施態様において、組み合わせは、例えば、腎臓癌(例えば、腎臓の腎臓乳頭細胞癌(KIRC))、肺癌(例えば、肺腺癌(LUAD)または肺扁平上皮細胞癌(LUSC))、中皮腫(MESO)、精巣癌(例えば、精巣胚細胞腫瘍(TGCT))、肉腫(SARC)、子宮頸癌(例えば、子宮頸扁平上皮細胞癌および子宮頸管内腺癌(CESC))、頭頸部癌(例えば、頭頸部扁平上皮細胞癌(HNSC))、胃癌(例えば、胃腺癌(STAD))、卵巣癌(OV)、膀胱癌(例えば、膀胱尿路上皮癌(BLCA))、乳癌(例えば、乳房浸潤性癌(BRCA))または皮膚癌(例えば、皮膚の皮膚黒色腫(SKCM))から選択される癌を処置するために、TIM-3 阻害剤(例えば、ここに記載するTIM-3 阻害剤)、PD-1 阻害剤(例えば、ここに記載するPD-1 阻害剤)およびLAG-3 阻害剤(例えば、ここに記載するLAG-3 阻害剤)を含む。

【0453】

ある実施態様において、組み合わせは、例えば、腎臓癌(例えば、腎臓の腎臓乳頭細胞癌(KIRC))、肺癌(例えば、肺腺癌(LUAD)または中皮腫(MESO))から選択される

10

20

30

40

50

癌を処置するために、TIM-3 阻害剤(例えば、ここに記載するTIM-3 阻害剤)、PD-1 阻害剤(例えば、ここに記載するPD-1 阻害剤)およびc-MET 阻害剤(例えば、ここに記載するc-MET 阻害剤)を含む。

【0454】

ある実施態様において、TIM-3 阻害剤はMBG 453 (Novartis)またはTSR-022 (Tesaro)である。ある実施態様において、TIM-3 阻害剤はMBG 453 である。

【0455】

TIM-3 阻害剤の例

ある実施態様において、TIM-3 阻害剤は、抗TIM-3 抗体分子である。ある実施態様において、TIM-3 阻害剤は、引用により全体として本明細書に包含させる、2015年8月6日公開の“Antibody Molecules to TIM-3 and Uses Thereof”なる名称のUS 2015/0218274に開示されている抗TIM-3 抗体分子である。

【0456】

ある実施態様において、抗TIM-3 抗体分子は、表7(例えば、表7に開示のABTIM3-hum11またはABTIM3-hum03の重および軽鎖可変領域配列)または示されるアミノ酸配列を含むかまたは表7に示すヌクレオチド配列によりコードされる重および軽鎖可変領域からの少なくとも1個、2個、3個、4個、5個または6個の相補性決定領域(CDR)(または集合的にCDRの全て)を含む。ある実施態様において、CDRは、Kabattの定義(例えば、表7に示す)に従う。ある実施態様において、CDRは、Chothiaの定義(例えば、表7に示す)に従う。ある実施態様において、CDRの1以上(または集合的にCDRの全て)は、表7に示すまたは表7に示すヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列に比して、1個、2個、3個、4個、5個、6個またはそれ以上の変化、例えば、アミノ酸置換(例えば、保存的アミノ酸置換)または欠失を有する。

【0457】

ある実施態様において、抗TIM-3 抗体分子は、配列番号801のVHCDR1アミノ酸配列、配列番号802のVHCDR2アミノ酸配列および配列番号803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810のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号811のVLCDR2アミノ酸配列および配列番号812のVLCDR3アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(VL)を含み、各々表7に開示される。ある実施態様において、抗TIM-3 抗体分子は、配列番号801のVHCDR1アミノ酸配列、配列番号820のVHCDR2アミノ酸配列および配列番号803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810のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号811のVLCDR2アミノ酸配列および配列番号812のVLCDR3アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(VL)を含み、各々表7に開示される。

【0458】

ある実施態様において、抗TIM-3 抗体分子は、配列番号806のアミノ酸配列または配列番号806と少なくとも85%、90%、95%または99%またはそれ以上同一であるアミノ酸配列を含むVHを含む。ある実施態様において、抗TIM-3 抗体分子は、配列番号816のアミノ酸配列または配列番号816と少なくとも85%、90%、95%または99%またはそれ以上同一であるアミノ酸配列を含むVLを含む。ある実施態様において、抗TIM-3 抗体分子は、配列番号822のアミノ酸配列または配列番号822と少なくとも85%、90%、95%または99%またはそれ以上同一であるアミノ酸配列を含むVHを含む。ある実施態様において、抗TIM-3 抗体分子は、配列番号826のアミノ酸配列または配列番号826と少なくとも85%、90%、95%または99%またはそれ以上同一であるアミノ酸配列を含むVLを含む。ある実施態様において、抗TIM-3 抗体分子は、配列番号806のアミノ酸配列を含むVHおよび配列番号816のアミノ酸配列を含むVLを含む。ある実施態様において、抗TIM-3 抗体分子は、配列番号822のアミノ酸配列を含むVHおよび配列番号826のアミノ酸配列を含むVLを含む。

【0459】

ある実施態様において、抗体分子は、配列番号807のヌクレオチド配列または807と少なくとも85%、90%、95%または99%またはそれ以上同一であるヌクレオチド配列によりコードされるVHを含む。ある実施態様において、抗体分子は、配列番号817のヌクレオチド配列または817と少なくとも85%、90%、95%または99%またはそれ以上同一であるヌクレオチド配列によりコードされるVLを含む。ある実施態様において、抗体分子は、配列番号823のヌクレオチド配列または823と少なくとも85%、90%、95%または99%またはそれ以上同一であるヌクレオチド配列によりコードされるVHを含む。ある実施態様において、抗体分子は、配列番号827のヌクレオチド配列または827と少なくとも85%、90%、95%または99%またはそれ以上同一であるヌクレオチド配列によりコードされるVLを含む。ある実施態様において、抗体分子は、配列番号807のヌクレオチド配列によりコードされるVHおよび配列番号817のヌクレオチド配列によりコードされるVLを含む。ある実施態様において、抗体分子は、配列番号823のヌクレオチド配列によりコードされるVHおよび配列番号827のヌクレオチド配列によりコードされるVLを含む。

10

【0460】

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、配列番号808のアミノ酸配列または配列番号808と少なくとも85%、90%、95%または99%またはそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む重鎖を含む。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、配列番号818のアミノ酸配列または配列番号818と少なくとも85%、90%、95%または99%またはそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、配列番号824のアミノ酸配列または配列番号824と少なくとも85%、90%、95%または99%またはそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む重鎖を含む。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、配列番号828のアミノ酸配列または配列番号828と少なくとも85%、90%、95%または99%またはそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、配列番号808のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号818のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、配列番号824のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号828のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

20

30

【0461】

ある実施態様において、抗体分子は、配列番号809のヌクレオチド配列または配列番号809と少なくとも85%、90%、95%または99%またはそれ以上同一であるヌクレオチド配列によりコードされる重鎖を含む。ある実施態様において、抗体分子は、配列番号819のヌクレオチド配列または配列番号819と少なくとも85%、90%、95%または99%またはそれ以上同一であるヌクレオチド配列によりコードされる軽鎖を含む。ある実施態様において、抗体分子は、配列番号825のヌクレオチド配列または配列番号825と少なくとも85%、90%、95%または99%またはそれ以上同一であるヌクレオチド配列によりコードされる重鎖を含む。ある実施態様において、抗体分子は、配列番号829のヌクレオチド配列または配列番号829と少なくとも85%、90%、95%または99%またはそれ以上同一であるヌクレオチド配列によりコードされる軽鎖を含む。ある実施態様において、抗体分子は、配列番号809のヌクレオチド配列によりコードされる重鎖および配列番号819のヌクレオチド配列によりコードされる軽鎖を含む。ある実施態様において、抗体分子は、配列番号825のヌクレオチド配列によりコードされる重鎖および配列番号829のヌクレオチド配列によりコードされる軽鎖を含む。

40

【0462】

ここに記載する抗体分子は、引用により全体として本明細書に包含させるUS2015/0218274に記載のベクター、宿主細胞および方法により製造され得る。

【0463】

50

【表 18】

表 7. 抗 T I M-3 抗体分子例のアミノ酸およびヌクレオチド配列

ABTIM3-hum11		
配列番号 801 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
配列番号 802 (Kabat)	HCDR2	DIYPGNGDTSYNQKFKG
配列番号 803 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPM DY
配列番号 804 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
配列番号 805 (Chothia)	HCDR2	YPGNGD
配列番号 803 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPM DY
配列番号 806	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTSYNMHWV RQAPGQGLEWMGDIYPGNGDTSYNQKFKGRVTITADKS TSTVYMESSLRSEDTAVYYCARVGGAFPM DYWGQGT VTVSS
配列番号 807	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGA AACCCGGCTCTAGCGTGAAAGTTTCTTGTAAGCTAGT GGCTACACCTTCACTAGCTATAATATGCACTGGGTTCG CCAGGCCCCAGGGCAAGGCCTCGAGTGGATGGGCGAT ATCTACCCCGGGAACGGCGACACTAGTTATAATCAGA AGTTTAAGGGTAGAGTCACTATCACCGCCGATAAGTCT ACTAGCACCGTCTATATGGAAGTGAAGTTCCTGAGGTC TGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGGGC GGAGCCTTCCCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTA CCGTGACCGTGTCTAGC
配列番号 808	重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTSYNMHWV RQAPGQGLEWMGDIYPGNGDTSYNQKFKGRVTITADKS TSTVYMESSLRSEDTAVYYCARVGGAFPM DYWGQGT VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS LGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPAPPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQ FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLGLG
配列番号 809	DNA 重鎖	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGA AACCCGGCTCTAGCGTGAAAGTTTCTTGTAAGCTAGT GGCTACACCTTCACTAGCTATAATATGCACTGGGTTCG CCAGGCCCCAGGGCAAGGCCTCGAGTGGATGGGCGAT ATCTACCCCGGGAACGGCGACACTAGTTATAATCAGA AGTTTAAGGGTAGAGTCACTATCACCGCCGATAAGTCT ACTAGCACCGTCTATATGGAAGTGAAGTTCCTGAGGTC TGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGGGC GGAGCCTTCCCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTA CCGTGACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAGGGCCCGTCC GTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGA ATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACT TCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGC CCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGC AGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGTCAAG GTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTG CAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGAC AAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCACCGTGCCCGC CTTGTCGCCGCGCCGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTC TTTCTGTTCCCAACGAAGCCCAAGGACACTTTGATGAT TTCCCGCACCCCTGAAGTGACATGCGTGGTCTGGACG TGTCACAGGAAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTA

10

20

30

40

【表 1 9】

		CGTGGATGGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACCAAG CCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCACTTACCGCGTCG TGTCCTGTGCTGACGGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAAC GGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGCCAACAAGGGA CTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAAGCCA AGGGACAGCCCCGGAACCCCAAGTGTATACCTGACC ACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCA TTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATAT CGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAAC AACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACG GATCCTTCTTCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAG AGCAGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTTCAGCTGTTCTG TGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAA GTCCCTGTCCCTCTCCCTGGA	10
配列番号 810 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ	
配列番号 811 (Kabat)	LCDR2	AASNVES	
配列番号 812 (Kabat)	LCDR3	QQRKDPST	
配列番号 813 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL	
配列番号 814 (Chothia)	LCDR2	AAS	
配列番号 815 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS	
配列番号 816	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVITCRASESVEYYGTSLMQWY QQKPGKAPKLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFLTISS LQPEDFATYFCQQRKDPSTFGGGTKVEIK	20
配列番号 817	DNA VL	GCTATTGAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGC TAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGAGCT AGTGAATCAGTCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGC AGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGGAAAGCCCTAAGCT GCTGATCTACGCCGCTCTAACGTGGAATCAGGCGTGC CCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCAGCTTC ACCCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGC TACCTACTTCTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTAGCA CCTTCGGCGGAGGCACTAAGGTCGAGATTAAAG	
配列番号 818	軽鎖	AIQLTQSPSSLSASVGDRVITCRASESVEYYGTSLMQWY QQKPGKAPKLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFLTISS LQPEDFATYFCQQRKDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNREGC	30
配列番号 819	DNA 軽鎖	GCTATTGAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGC TAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGAGCT AGTGAATCAGTCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGC AGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGGAAAGCCCTAAGCT GCTGATCTACGCCGCTCTAACGTGGAATCAGGCGTGC CCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCAGCTTC ACCCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGC TACCTACTTCTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTAGCA CCTTCGGCGGAGGCACTAAGGTCGAGATTAAAGCGTAC GGTGGCCGCTCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCG ACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGTTGTG CCTGCTGAACAACCTTACCCCGGGAGGCCAAGGTG CAGTGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACA GCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTC CACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAG GCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGG TGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAG CTTCAACAGGGGCGAGTGC	40
ABTIM3-hum03			

【表 20】

配列番号 801 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
配列番号 820 (Kabat)	HCDR2	DIYPGQGDTSYNQKFKG
配列番号 803 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY
配列番号 804 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
配列番号 821 (Chothia)	HCDR2	YPGQGD
配列番号 803 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY
配列番号 822	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWV RQAPGQGLEWIGDIYPGQGDTSYNQKFKGRATMTADKS TSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARVGGAFPMDYWGQGT LVTSS
配列番号 823	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGA AACCCGGCGCTAGTGTGAAAGTTAGCTGTAAAGCTAG TGGCTATACTTTCACCTTCTTATAATATGCACTGGGTCC GCCAGGCCCCAGGTCAAGGCCTCGAGTGGATCGGCGA TATCTACCCCGGTCAAGGCGACACTTCCTATAATCAGA AGTTTAAGGGTAGAGCTACTATGACCGCCGATAAGTC TACTTCTACCGTCTATATGGAAGTGAAGTTCCTGAGGT CTGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGGG CGGAGCCTTCCCAATGGACTACTGGGGTCAAGGCACC CTGGTCACCGTGTCTAGC
配列番号 824	重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWV RQAPGQGLEWIGDIYPGQGDTSYNQKFKGRATMTADKS TSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARVGGAFPMDYWGQGT LVTSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSS LGTKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPEPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQ FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVHLQD WLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLGLG
配列番号 825	DNA 重鎖	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGA AACCCGGCGCTAGTGTGAAAGTTAGCTGTAAAGCTAG TGGCTATACTTTCACCTTCTTATAATATGCACTGGGTCC GCCAGGCCCCAGGTCAAGGCCTCGAGTGGATCGGCGA TATCTACCCCGGTCAAGGCGACACTTCCTATAATCAGA AGTTTAAGGGTAGAGCTACTATGACCGCCGATAAGTC TACTTCTACCGTCTATATGGAAGTGAAGTTCCTGAGGT CTGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGGG CGGAGCCTTCCCAATGGACTACTGGGGTCAAGGCACC CTGGTCACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAGGGCCCCGTC CGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCG AATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTAC TTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAG CCCTGACCTCCGGAGTGACACCTTCCCCGCTGTGCTG CAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTGCTCGGTGGTCA GGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTT GCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGA CAAGCGCGTCAATCGAAGTACGGCCACCGTGCCCG CCTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGT CTTTCTGTTCCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGA TTTCCCGCACCCCTGAAGTGACATGCGTGGTGGTGGAC GTGTCACAGGAAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGT ACGTGGATGGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACCAA GCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCACTTACCGCGTC GTGTCCGTGCTGACGGTGTGTCATCAGGACTGGCTGA

10

20

30

40

【表 2 1】

		ACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGG GACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAAGC CAAGGGACAGCCCCGGAACCCCAAGTGTATACCCTG CCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCT CATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGAT ATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAAA ACAACCTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGA CGGATCCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATA AGAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTCAGCTGTTC TGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAG AAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
配列番号 810 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSMLQ
配列番号 811 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
配列番号 812 (Kabat)	LCDR3	QQRKDPST
配列番号 813 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTS
配列番号 814 (Chothia)	LCDR2	AAS
配列番号 815 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
配列番号 826	VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSMLQW YQQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYYCQQRKDPSTFGGGTKVEIK
配列番号 827	DNA VL	GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGT CAGCCTGGGCGAGCGGGCTACTATTAAGTGTAGAGCT AGTGAATCAGTCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGC AGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAACCCCTAAGCT GCTGATCTACGCCGCTCTAACGTGGAATCAGGCGTGC CCGATAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCAGCTT CACCTGACTATTAGTAGCCTGCAGGCCGAGGACGTG GCCGTCTACTACTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTA GCACCTTCGGCGGAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG
配列番号 828	軽鎖	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSMLQW YQQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYYCQQRKDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
配列番号 829	DNA 軽鎖	GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGT CAGCCTGGGCGAGCGGGCTACTATTAAGTGTAGAGCT AGTGAATCAGTCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGC AGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAACCCCTAAGCT GCTGATCTACGCCGCTCTAACGTGGAATCAGGCGTGC CCGATAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCAGCTT CACCTGACTATTAGTAGCCTGCAGGCCGAGGACGTG GCCGTCTACTACTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTA GCACCTTCGGCGGAGGCACTAAGGTCGAGATTAAGCG TACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCC GCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGT GTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCGGGAGGCCAAG GTGCAGTGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCA ACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGG ACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAG CAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGC GAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCA AGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC

【0 4 6 5】

ある実施態様において、TIM-3 阻害剤は、約 50 mg～約 100 mg、約 200 mg～約 250 mg、約 500 mg～約 1000 mg または約 1000 mg～約 1500 mg の用量で投与される。ある実施態様において、TIM-3 阻害剤は 4 週毎に 1 回投与される。他の実施態様において、TIM-3 阻害剤は、約 50 mg～約 100 mg の用量で、4 週毎に 1 回投与さ

10

20

30

40

50

れる。他の実施態様において、TIM-3 阻害剤は、約 200 mg～約 250 mg の用量で、4 週毎に 1 回投与される。他の実施態様において、TIM-3 阻害剤は、約 500 mg～約 1000 mg の用量で、4 週毎に 1 回投与される。他の実施態様において、TIM-3 阻害剤は、約 1000 mg～約 1500 mg の用量で、4 週毎に 1 回投与される。

【0466】

TIM-3 阻害剤の他の例

ある実施態様において、抗TIM-3 抗体分子はTSR-022 (AnaptysBio/Tesaro) である。ある実施態様において、抗TIM-3 抗体分子は、TSR-022 のCDR 配列の1個以上(または集合的にCDR 配列の全て)、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列または重鎖もしくは軽鎖配列を含む。ある実施態様において、抗TIM-3 抗体分子は、例えば、表8に開示する、APE5137またはAPE5121のCDR 配列の1個以上(または集合的にCDR 配列の全て)、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列または重鎖もしくは軽鎖配列を含む。APE5137、APE5121および他の抗TIM-3 抗体は、全体を引用により本明細書に包含させる、WO2016/161270に開示される。

【0467】

ある実施態様において、抗TIM-3 抗体分子は、抗体クローンF38-2E2である。ある実施態様において、抗TIM-3 抗体分子は、F38-2E2のCDR 配列の1個以上(または集合的にCDR 配列の全て)、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列または重鎖もしくは軽鎖配列を含む。

【0468】

さらに既知の抗TIM-3 抗体は、例えば、引用により全体として本明細書に包含させる、例えば、WO2016/111947、WO2016/071448、WO2016/144803、US8,552,156、US8,841,418およびUS9,163,087に記載のものを含む。

【0469】

ある実施態様において、抗TIM-3 抗体は、ここに記載する抗TIM-3 抗体の一つとTIM-3 の結合について競合するおよび／または同じエピトープに結合する抗体である。

【0470】

【表22】

表8. 抗TIM-3 抗体分子の他の例のアミノ酸配列

APE5137		
配列番号830	VH	EVQLLES GGG LVQP GGS LRLSCAAAS GFT FSS YDMSWVRQAPGK GLDWVSTISGGGTYTYTQDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLR AEDTAVYYCASMDYWGQGTTVTVSSA
配列番号831	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSIRRYLNWYHQPGKAPK LLIYGASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQS HSAPLTFGGG TKVEIKR
APE5121		
配列番号832	VH	EVQVLES GGG LVQP GGS LRLYCVASGFT FSG SYAMSWVRQAPGK GLEWVSAISGSGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRA EDTAVYYCAKKYYVGPADYWGQGLTVTVSSG
配列番号833	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQHK PGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVA VYYCQQYYSSPLTFGGG TKIEVK

【0471】

G I T R アゴニスト

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせは、G I T R アゴニストを含む。ある実施態様において、G I T R アゴニストは G W N 3 2 3 (NVS)、B M S - 9 8 6 1 5 6、M K - 4 1 6 6 または M K - 1 2 4 8 (Merck)、T R X 5 1 8 (Leap Therapeutics)、I N C A G N 1 8 7 6 (Incyte/Agenus)、A M G 2 2 8 (Amgen) または I N B R X - 1 1 0 (Inhibrx) から選択される。

【0472】

G I T R アゴニストの例

ある実施態様において、G I T R アゴニストは、抗 G I T R 抗体分子である。ある実施態様において、G I T R アゴニストは、引用により全体として本明細書に包含させる、2016年4月14日公開の“Compositions and Methods of Use for Augmented Immune Response and Cancer Therapy”なる名称の W O 2 0 1 6 / 0 5 7 8 4 6 に記載されている抗 G I T R 抗体分子である。 10

【0473】

ある実施態様において、抗 G I T R 抗体分子は、表 9 (例えば、表 9 に開示の M A B 7 の重および軽鎖可変領域配列) に示されるアミノ酸配列を含むかまたは表 9 に示すヌクレオチド配列によりコードされる重および軽鎖可変領域からの少なくとも 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個または 6 個の相補性決定領域 (C D R) (または集合的に C D R の全て) を含む。ある実施態様において、C D R は、K a b a t の定義(例えば、表 9 に示す)に従う。ある実施態様において、C D R は、C h o t h i a の定義(例えば、表 9 に示す)に従う。ある実施態様において、C D R の 1 個以上(または集合的に C D R の全て)は、表 9 に示すまたは表 9 1 に示すヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列に比して、1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個またはそれ以上の変化、例えば、アミノ酸置換(例えば、保守的アミノ酸置換)または欠失を有する。 20

【0474】

ある実施態様において、抗 G I T R 抗体分子は、配列番号 9 0 9 の V H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 9 1 1 の V H C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 9 1 3 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む重鎖可変領域 (V H) ; および配列番号 9 1 4 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 9 1 6 の V L C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 9 1 8 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 (V L) を含み、各々表 9 に開示される。 30

【0475】

ある実施態様において、抗 G I T R 抗体分子は、配列番号 9 0 1 のアミノ酸配列または配列番号 9 0 1 と少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 5 % または 9 9 % またはそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む V H を含む。ある実施態様において、抗 G I T R 抗体分子は、配列番号 9 0 2 のアミノ酸配列または配列番号 9 0 2 と少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 5 % または 9 9 % またはそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む V L を含む。ある実施態様において、抗 G I T R 抗体分子は、配列番号 9 0 1 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 9 0 2 のアミノ酸配列を含む V L を含む。

【0476】

ある実施態様において、抗体分子は、配列番号 9 0 5 のヌクレオチド配列または 9 0 5 と少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 5 % または 9 9 % またはそれ以上同一であるヌクレオチド配列によりコードされる V H を含む。ある実施態様において、抗体分子は、配列番号 9 0 6 のヌクレオチド配列または 9 0 6 と少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 5 % または 9 9 % またはそれ以上同一であるヌクレオチド配列によりコードされる V L を含む。ある実施態様において、抗体分子は、配列番号 9 0 5 のヌクレオチド配列によりコードされる V H および配列番号 9 0 6 のヌクレオチド配列によりコードされる V L を含む。 40

【0477】

ある実施態様において、抗 G I T R 抗体分子は、配列番号 9 0 3 のアミノ酸配列または配列番号 9 0 3 と少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 5 % または 9 9 % またはそれ以上同一で 50

あるアミノ酸配列を含む重鎖を含む。ある実施態様において、抗G I T R抗体分子は、配列番号904のアミノ酸配列または配列番号904と少なくとも85%、90%、95%または99%またはそれ以上同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。ある実施態様において、抗G I T R抗体分子は、配列番号903のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号904のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0478】

ある実施態様において、抗体分子は、配列番号907のヌクレオチド配列または配列番号907と少なくとも85%、90%、95%または99%またはそれ以上同一であるヌクレオチド配列によりコードされる重鎖を含む。ある実施態様において、抗体分子は、配列番号908のヌクレオチド配列または配列番号908と少なくとも85%、90%、95%または99%またはそれ以上同一であるヌクレオチド配列によりコードされる軽鎖を含む。ある実施態様において、抗体分子は、配列番号907のヌクレオチド配列によりコードされる重鎖および配列番号908のヌクレオチド配列によりコードされる軽鎖を含む。

10

【0479】

ここに記載する抗体分子は、引用により全体として本明細書に包含させるWO2016/057846に記載のベクター、宿主細胞および方法により製造され得る。

【0480】

【表 2 3】

表9: 抗G I T R抗体分子例のアミノ酸およびヌクレオチド配列

MAB7		
配列番号 901	VH	EVQLVESGGGLVQSGGSLRLSCAASGFSLSYGVQDWRQ APGKGLEWVGVIWGGGGTYTASSLMGRFTISRDNKNTL YLQMNSLR AEDTAVYYCARHAYGHDGGFAMDYWGQGT LTVVSS
配列番号 902	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVSSNVAWYQQR GQAPRLLIYGASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCGQSYSPFTFGQGTKEIK
配列番号 903	重鎖	EVQLVESGGGLVQSGGSLRLSCAASGFSLSYGVQDWRQ APGKGLEWVGVIWGGGGTYTASSLMGRFTISRDNKNTL YLQMNSLR AEDTAVYYCARHAYGHDGGFAMDYWGQGT LTVVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLTP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 904	軽鎖	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVSSNVAWYQQR GQAPRLLIYGASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCGQSYSPFTFGQGTKEIKRTVAAPS FIFPPSDE QLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC
配列番号 905	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGCGGACTGGTGCA GTCCGCGGCTCTCTGAGACTGTCTGCGCTGCCTCCGG CTTCTCCCTGTCTCTTACGGCGTGGACTGGGTGCGACA GGCCCCCTGGCAAGGGCCTGGAATGGGTGGGAGTGATCT GGGGCGGAGGCGGCACCTACTACGCCTCTTCCCTGATG GGCCGTTTACCATCTCCCGGGACAACCTCCAAGAACAC CCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGACA CCGCCGTGTACTACTGCGCCAGACACGCCTACGGCCAC GACGGCGGCTTCGCCATGGATTATTGGGGCCAGGGCAC CCTGGTGACAGTGTCTCC
配列番号 906	DNA VL	GAGATCGTGATGACCCAGTCCCCCGCCACCCTGTCTGT GTCTCCCGGCGAGAGAGCCACCCTGAGCTGCAGAGCCT CCGAGTCCGTGTCCTCCAACGTGGCCTGGTATCAGCAG AGACCTGGTCAGGCCCCCTCGGCTGCTGATCTACGGCGC CTCTAACCGGGCCACCGGCATCCCTGCCAGATTCTCCG GCTCCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCC CGGCTGGAACCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCGG CCAGTCCTACTCATACCCCTTCACCTTCGGCCAGGGCAC CAAGCTGGAAATCAAG

10

20

30

【表 2 4】

配列番号 907	DNA 重鎖	GAGGTGCAGCTGGTGAATCTGGCGGCGGACTGGTGCA GTCCGGCGGCTCTCTGAGACTGTCTTGCGCTGCCTCCGG CTTCTCCCTGTCCTCTTACGGCGTGGACTGGGTGCGACA GGCCCCCTGGCAAGGGCCTGGAATGGGTGGGAGTGATCT GGGGCGGAGGCGGCACCTACTACGCCTCTTCCCTGATG GGCCGGTTACCATCTCCCGGGACAACCTCAAGAACAC CCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGACA CCGCCGTGTACTACTGCGCCAGACACGCCTACGGCCAC GACGGCGGCTTCGCCATGGATTATTGGGGCCAGGGCAC CCTGGTGACAGTGTCTCCGCTAGCACCAAGGGCCCCAA GTGTGTTTCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGTCTACTTCCG GCGGAACTGCTGCCCTGGGTTGCCTGGTGAAGGACTAC TCCCCGAGCCCGTGACAGTGTCTGGAAGTCTGGGGC TCTGACTTCCGGCGTGACACCTTCCCCGCCGTGCTGCA GAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACAG TGCCCTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTATATCTGCA ACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAA GAGAGTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACC TGCCCCCCTGCCAGCTCCAGAACTGCTGGGAGGGCC TTCCGTGTTCTGTTCCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCT GATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTG TGGACGTGTCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGA CCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACAG GGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAAGACTGGC TGAACGGCAAAGAATAACAAGTGCAAAGTCTCCAACAA GGCCTGCCAGCCCCAATCGAAAAGACAATCAGCAAG GCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTGTACACCCT GCCCCCAGCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTG TCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGAT ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGA ACAACTACAAGACCACCCCCCAGTGCTGGACAGCGAC GGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAA GTCCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTACGCTGCAGCG TGATGCACGAGGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAG TCCCTGAGCCTGAGCCCCGCAAG	10
配列番号 908	DNA 軽鎖	GAGATCGTGATGACCCAGTCCCCCGCCACCCTGTCTGT GTCTCCCGGCGAGAGAGCCACCCTGAGCTGCAGAGCCT CCGAGTCCGTGTCCTCCAACGTGGCCTGGTATCAGCAG AGACCTGGTCAGGCCCCCTCGGCTGCTGATCTACGGCGC CTCTAACCGGGCCACCGGCATCCCTGCCAGATTCTCCG GCTCCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCC CGGCTGGAACCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCGG CCAGTCCTACTCATACCCCTTACCTTCGGCCAGGGCAC CAAGCTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCG TGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGC GGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTA CCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAAGGTGGACAAC GCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCG AGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAG CACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATA AGGTGTACGCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCC AGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC	30
配列番号 909 (KABAT)	HCDR1	SYGVD	
配列番号 910 (CHOTHIA)	HCDR1	GFSLSY	

10

20

30

40

【表 25】

配列番号 911 (KABAT)	HCDR2	VIWGGGGTTYASSLMG
配列番号 912 (CHOTHIA)	HCDR2	WGGGG
配列番号 913 (KABAT)	HCDR3	HAYGHDGGFAMDY
配列番号 913 (CHOTHIA)	HCDR3	HAYGHDGGFAMDY
配列番号 914 (KABAT)	LCDR1	RASESVSSNVA
配列番号 915 (CHOTHIA)	LCDR1	SESVSSN
配列番号 916 (KABAT)	LCDR2	GASNRAT
配列番号 917 (CHOTHIA)	LCDR2	GAS
配列番号 918 (KABAT)	LCDR3	GQSYSPFT
配列番号 919 (CHOTHIA)	LCDR3	SYSYPF

10

【0481】

ある実施態様において、GITRアゴニストは、約2mg～約600mg(例えば、約5mg～約500mg)の用量で投与される。ある実施態様において、GITRアゴニストは週1回投与される。他の実施態様において、GITRアゴニストは3週毎に1回投与される。他の実施態様において、GITRアゴニストは6週毎に1回投与される。

【0482】

ある実施態様において、GITRアゴニストは、約2mg～約10mg(例えば、約5mg)、約5mg～約20mg(例えば、約10mg)、約20mg～約40mg(例えば、約30mg)、約50mg～約100mg(例えば、約60mg)、約100mg～約200mg(例えば、約150mg)、約200mg～約400mg(例えば、約300mg)または約400mg～約600mg(例えば、約500mg)の用量で、週1回投与される。

20

【0483】

ある実施態様において、GITRアゴニストは、約2mg～約10mg(例えば、約5mg)、約5mg～約20mg(例えば、約10mg)、約20mg～約40mg(例えば、約30mg)、約50mg～約100mg(例えば、約60mg)、約100mg～約200mg(例えば、約150mg)、約200mg～約400mg(例えば、約300mg)または約400mg～約600mg(例えば、約500mg)の用量で、3週毎に1回投与される。

【0484】

ある実施態様において、GITRアゴニストは、約2mg～約10mg(例えば、約5mg)、約5mg～約20mg(例えば、約10mg)、約20mg～約40mg(例えば、約30mg)、約50mg～約100mg(例えば、約60mg)、約100mg～約200mg(例えば、約150mg)、約200mg～約400mg(例えば、約300mg)または約400mg～約600mg(例えば、約500mg)の用量で、6週毎に1回投与される。

30

【0485】

ある実施態様において、3週間の期間に3回GITRアゴニストが投与され、続いて9週間休薬がある。ある実施態様において、12週間の期間に4回GITRアゴニストが投与され、続いて9週間休薬がある。ある実施態様において、21週間または24週間の期間に4回GITRアゴニストが投与され、続いて9週間休薬がある。

【0486】

40

GITRアゴニストの他の例

ある実施態様において、抗GITR抗体分子は、BMS 986156またはBMS 986156としても知られるBMS-986156(Bristol-Myers Squibb)である。BMS-986156および他の抗GITR抗体は、引用により全体として本明細書に包含させる、例えば、US 9,228,016およびWO 2016/196792に開示される。ある実施態様において、抗GITR抗体分子は、例えば、表10に開示する、BMS-986156のCDR配列の1以上(または集合的にCDR配列の全て)、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列または重鎖もしくは軽鎖配列を含む。

【0487】

ある実施態様において、抗GITR抗体分子はMK-4166またはMK-1248(M

50

erck)である。MK-4166、MK-1248および他の抗G I T R抗体は、引用により全体として本明細書に包含させる、例えば、US 8,709,424、WO 2011/028683、WO 2015/026684およびMahne et al. Cancer Res. 2017; 77(5):1108-1118に開示される。ある実施態様において、抗G I T R抗体分子は、MK-4166またはMK-1248のCDR配列の1個以上(または集合的にCDR配列の全て)、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列または重鎖もしくは軽鎖配列を含む。

【0488】

ある実施態様において、抗G I T R抗体分子は、TRX518(Leap Therapeutics)である。TRX518および他の抗G I T R抗体は、引用により全体として本明細書に包含させる、例えば、US 7,812,135、US 8,388,967、US 9,028,823、WO 2006/105021およびPonte J et al. (2010) Clinical Immunology; 135:S96に開示される。ある実施態様において、抗G I T R抗体分子は、TRX518のCDR配列の1個以上(または集合的にCDR配列の全て)、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列または重鎖もしくは軽鎖配列を含む。

【0489】

ある実施態様において、抗G I T R抗体分子はINCAGN1876(Incyte/Agenus)である。INCAGN1876および他の抗G I T R抗体は、引用により全体として本明細書に包含させる、例えば、US 2015/0368349およびWO 2015/184099に開示される。ある実施態様において、抗G I T R抗体分子は、INCAGN1876のCDR配列の1個以上(または集合的にCDR配列の全て)、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列または重鎖もしくは軽鎖配列を含む。

【0490】

ある実施態様において、抗G I T R抗体分子はMG228(Amgen)である。AMG228および他の抗G I T R抗体は、引用により全体として本明細書に包含させる、例えば、US 9,464,139およびWO 2015/031667に開示される。ある実施態様において、抗G I T R抗体分子は、AMG228のCDR配列の1個以上(または集合的にCDR配列の全て)、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列または重鎖もしくは軽鎖配列を含む。

【0491】

ある実施態様において、抗G I T R抗体分子はINBRX-110(Inhibrx)である。INBRX-110および他の抗G I T R抗体は、引用により全体として本明細書に包含させる、例えば、US 2017/0022284およびWO 2017/015623に開示される。ある実施態様において、G I T Rアゴニストは、INBRX-110のCDR配列の1以上(または集合的にCDR配列の全て)、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列または重鎖もしくは軽鎖配列を含む。

【0492】

ある実施態様において、G I T Rアゴニスト(例えば、融合タンパク質)は、MED11873としても知られるMED11873(Medimmune)である。MED11873および他のG I T Rアゴニストは、引用により全体として本明細書に包含させる、例えば、US 2017/0073386、WO 2017/025610およびRoss et al. Cancer Res 2016; 76(14 Suppl): Abstract nr 561に開示される。ある実施態様において、G I T Rアゴニストは、MED11873のIgG Fcドメイン、機能的多量体化ドメインおよびグルコシルコイド誘発TNF受容体リガンド(G I T R L)の受容体結合ドメインの1以上を含む。

【0493】

ある実施態様において、抗G I T R抗体分子は、引用により全体を本明細書に包含させる、WO 2013/039954に開示の抗G I T R抗体分子である。ある実施態様において、抗G I T R抗体分子は、引用により全体を本明細書に包含させる、US 2014/0072566に開示の抗G I T R抗体分子である。

【0494】

さらに既知の G I T R アゴニスト (例えば、抗 G I T R 抗体) は、引用により全体を本明細書に包含させる、例えば、W O 2 0 1 6 / 0 5 4 6 3 8 に記載のものを含む。

【 0 4 9 5 】

ある実施態様において、抗 G I T R 抗体は、ここに記載する抗 G I T R 抗体の一つと G I T R の結合について競合するおよび／または同じエピトープに結合する抗体である。

【 0 4 9 6 】

ある実施態様において、G I T R アゴニストは、G I T R シグナル伝達経路を活性化するペプチドである。ある実施態様において、G I T R アゴニストは、定常領域 (例えば、免疫グロブリン配列の F c 領域) に融合したイムノアドヘシン結合フラグメント (例えば、G I T R L の細胞外または G I T R 結合部分を含むイムノアドヘシン結合フラグメント) である。

【 0 4 9 7 】

【 表 2 6 】

表 1 0 : 抗 G I T R 抗体分子の他の例のアミノ酸配列

BMS-986156		
配列番号 920	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPG KGLEWVAVIWYEGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCARGGSMVRGDIYYGMDVWGQGTTVTVSS
配列番号 921	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQGISSALAWYQQKPKAPK LLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQF NSYPYTFGQGTKLEIK

【 0 4 9 8 】

エストロゲン受容体アンタゴニスト

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせは、エストロゲン受容体 (E R) アンタゴニストを含む。ある実施態様において、エストロゲン受容体アンタゴニストは、P D - 1 阻害剤、C D K 4 / 6 阻害剤または両者と組み合わせて使用される。ある実施態様において、組み合わせは、E R 陽性 (E R +) 癌または乳癌 (例えば、E R + 乳癌) の処置に使用される。

【 0 4 9 9 】

ある実施態様において、エストロゲン受容体アンタゴニストは選択的エストロゲン受容体機能抑制物質 (S E R D) である。S E R D は、受容体に結合し、例えば、受容体の分解または下方制御をもたらす、エストロゲン受容体アンタゴニストである (Boer K. et al., (2017) Therapeutic Advances in Medical Oncology 9(7): 465-479)。E R は、例えば、ヒト生殖器系の成長、発達および生理に重要な、ホルモン活性化転写因子である。E R は、例えば、ホルモンエストロゲン (1 7 ベータエストラジオール) により活性化される。E R 発現およびシグナル伝達は、癌 (例えば、乳癌)、例えば、E R 陽性 (E R +) 乳癌と関連付けられる。ある実施態様において、S E R D は L S Z 1 0 2、フルベストラント、プリラネストラントまたはエラケストラントから選択される。

【 0 5 0 0 】

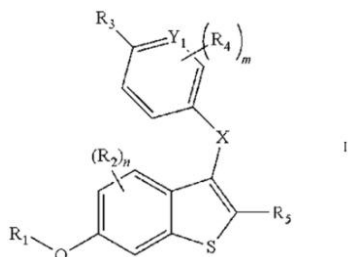
エストロゲン受容体アンタゴニストの例

ある実施態様において、S E R D は、引用により全体として本明細書に包含させる、国際出願公開 W O 2 0 1 4 / 1 3 0 3 1 0 に開示の化合物である。

【 0 5 0 1 】

ある実施態様において、S E R D は、式 I

【化 1】



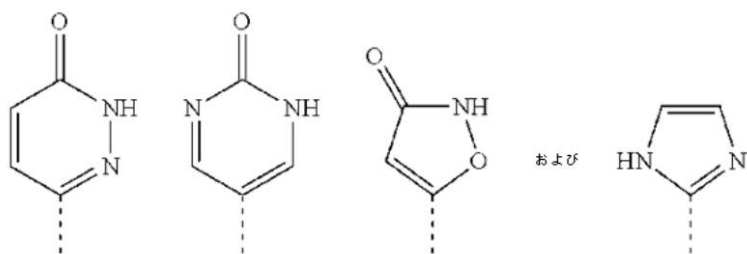
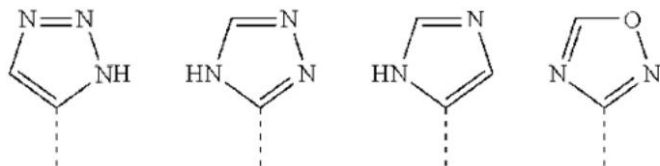
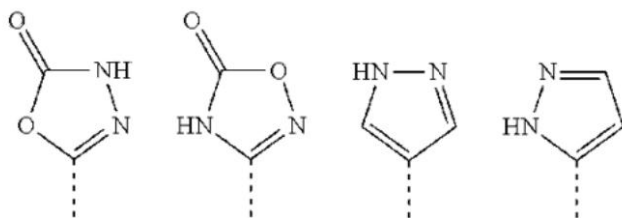
〔式中、

n は 0、1 および 2 から選択され；

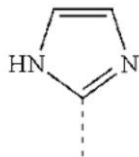
m は 0、1 および 2 から選択され；

X は O および N R₆ から選択され；ここで、R₆ は C₁ - 4 アルキルであり；Y₁ は N および C R₇ から選択され；ここで、R₇ は水素および C₁ - 4 アルキルから選択され；R₁ は水素であり；R₂ は水素およびハロから選択され；R₃ は -CH₂CH₂R_{8b} および -C R_{8a}=C R_{8a}R_{8b} から選択され；ここで、各 R_{8a} は水素、フルオロおよび C₁ - 4 アルキルから独立して選択され；そして R_{8b}は -C(O)OR_{9a}、-C(O)NR_{9a}R_{9b}、-C(O)NHOR_{9a}、-C(O)X₂R_{9a} ならびに

【化 2】



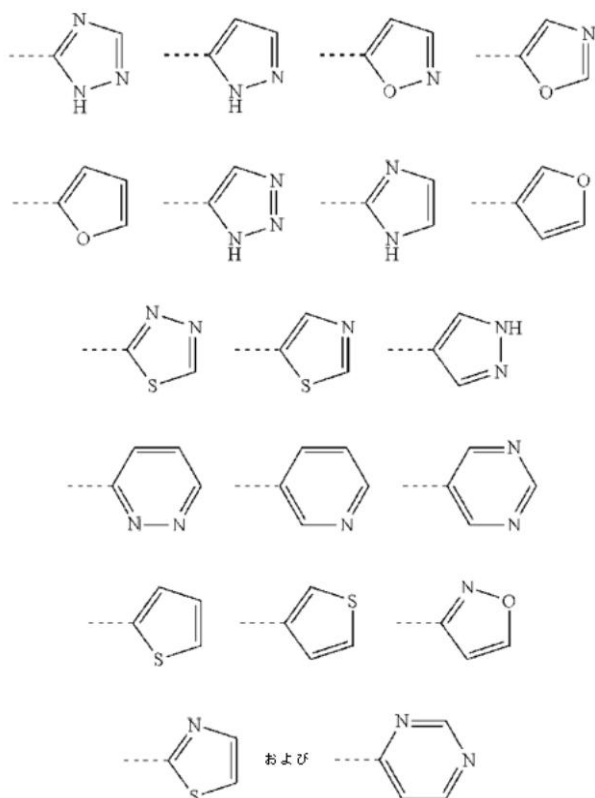
および



から選択される 5～6 員ヘテロアリールから選択され；

ここで、点線は R₃ の -CH₂CH₂ または -C R_{8a}=C R_{8a} との結合点を示し；ここで、X₂ は C₁ - 4 アルキレンであり；R_{9a} および R_{9b} は、水素、C₁ - 4 アルキル、ヒドロキシ置換 -C₁ - 4 アルキル および ハロ置換 -C₁ - 4 アルキル から独立して選択され；ここで、該 R_{8b} のヘテロアリールは非置換であるかまたは C₁ - 4 アルキル および C₃ - 8 シクロアルキル から選択される基で置換されており；R₄ は水素、C₁ - 4 アルキル、ハロ および C₁ - 3 アルコキシ から選択され；R₅ は C₆ - 10 アリール ならびに

【化 3】



10

20

から選択される 5～6 員ヘテロアリールから選択され；

ここで、点線はベンゾチオフェンコアとの結合点を示し；ここで、該 R_5 の C_{6-10} アリールまたはヘテロアリールは、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-4} アルキル、ハロ、ニトロ、シアノ、ハロ置換- C_{1-4} アルキル、シアノ置換- C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ置換- C_{1-4} アルキル、ハロ置換- C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシ、 $-SF_5$ 、 $-NR_{11a}R_{11b}$ 、 $-C(O)R_{11a}$ および 1 個の他のヘテロ原子または O、NH および $S(O)_{0-2}$ から選択される基を含む 4～7 員飽和環からなる群から独立して選択される 1～3 個の R_{5a} 基により置換されており；ここで、 R_{11a} および R_{11b} は、水素および C_{1-4} アルキルから独立して選択され；または R_{11a} および R_{11b} は、それら両者が結合している窒素と一体となって、1 個の他のヘテロ原子または O、NH および $S(O)_{0-2}$ から選択される基を含む 4～7 員飽和環を形成し；ここで、該 R_{5a} の 4～7 員環は、非置換でも C_{1-4} アルキルで置換されていてもよい。]

30

の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0502】

ある実施態様において、SERD は LSZ102 を含む。LSZ102 は、化学名 (E)-3-(4-((2-(2-(1,1-ジフルオロエチル)-4-フルオロフェニル)-6-ヒドロキシベンゾ[b]チオフェン-3-イル)オキシ)フェニル)アクリル酸を有する。

【0503】

エストロゲン受容体アンタゴニストの他の例

ある実施態様において、SERD は、フルベストラント (CAS Registry Number: 129453-61-8) または引用により全体として本明細書に包含させる国際出願公開 WO 2001/051056 に開示する化合物を含む。

【0504】

フルベストラントは ICI 182780、ZM 182780、フェソロデックス (登録商標) または $(7\alpha, 17\beta)$ -7-{9-[(4,4,5,5,5-ペンタフルオロペンチル)スルフィニル]ノニル}エストラ-1,3,5(10)-トリエン-3,17-ジオールとしても知られる。フルベストラントは、0.29 nM の IC_{50} を有する高親和性エストロゲン受容体アンタゴニストである。ある実施態様において、フルベストラントは、約 250 mg

50

～約500mgの用量で投与される。ある実施態様において、フルベストラントは、約500mgの用量で、14日毎に3回筋肉内注射で投与され、例えば、約500mgの用量で1日目、15日目および29日目に投与される。他の実施態様において、約500mgの用量のフルベストラントは月1回、例えば、28～31日毎に1回投与される。

【0505】

ある実施態様において、SERDは、エラケストラント(CAS Registry Number: 722533-56-4)または引用により全体として本明細書に包含させる米国特許7,612,114に開示する化合物。

【0506】

エラケストラントはRAD1901、ER-306323または(6R)-6-{2-[エチル({4-[2-(エチルアミノ)エチル]フェニル}メチル)アミノ]-4-メトキシフェニル}-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-オールとしても知られる。エラケストラントは、経口で生物学的に利用可能な、非ステロイド性の選択的エストロゲン受容体モジュレーター(SERM)およびSERDの組み合わせである。エラケストラントはまた、例えば、Garner F et al., (2015) Anticancer Drugs 26(9):948-56にも開示される。

10

【0507】

ある実施態様において、SERDは、ブリラネストラント(CAS Registry Number: 1365888-06-7)または引用により全体として本明細書に包含させる国際出願公開WO2015/136017に開示する化合物である。

【0508】

ブリラネストラントはGDC-0810、ARN810、RG-6046、RO-7056118または(2E)-3-{4-[(1E)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-(1H-インダゾール-5-イル)ブト-1-エン-1-イル]フェニル}プロプ-2-エン酸としても知られる。ブリラネストラントは、0.7nMのIC₅₀を有する次世代型の、経口で生物学的に利用可能な選択的SERDである。ブリラネストラントはまた、例えば、Lai A. et al. (2015) Journal of Medicinal Chemistry 58 (12): 4888-4904にも開示される。

20

【0509】

ある実施態様において、SERDは、例えば、McDonnell et al. (2015) Journal of Medicinal Chemistry 58(12) 4883-4887に開示の、RU-58668、GW7604、AZD9496、バゼドキシフェン、ピベンドキシフェン、アルゾキシフェン、OP-1074またはアコルビフェンから選択される。

30

【0510】

エストロゲン受容体アンタゴニストの他の例は、例えば、WO2011/156518、WO2011/159769、WO2012/037410、WO2012/037411およびUS2012/0071535に開示され、その全てを引用により全体として本明細書に包含させる。

【0511】

CDK4/6阻害剤

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせは、サイクリン依存性キナーゼ4または6(CDK4/6)の阻害剤を含む。ある実施態様において、CDK4/6阻害剤は、PD-1阻害剤、エストロゲン受容体(ER)アンタゴニストまたは両者と組み合わせて使用される。ある実施態様において、組み合わせは、ER陽性(ER+)癌または乳癌(例えば、ER+乳癌)の処置に使用される。ある実施態様において、CDK4/6阻害剤はリボシクリブ、アベマシクリブ(Eli Lilly)またはバルボシクリブから選択される。

40

【0512】

CDK4/6阻害剤の例

ある実施態様において、CDK4/6阻害剤は、リボシクリブ(CAS Registry Number: 1211441-98-3)または引用により全体として本明細書に包含させる米国特許8,415,355および8,685,980に開示する化合物を含む。

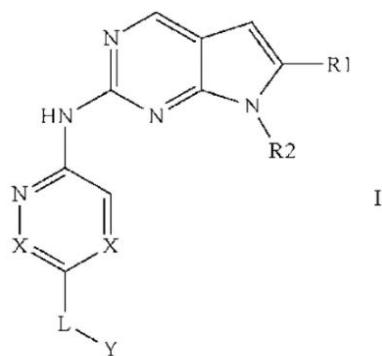
50

【0513】

ある実施態様において、CDK4/6阻害剤は、引用により全体として本明細書に包含させる国際出願公開WO2010/020675および米国特許8,415,355および8,685,980に開示する化合物を含む。

【0514】

ある実施態様において、CDK4/6阻害剤は、式I
【化4】



10

〔式中、

XはCR⁹であり；

R¹はCONR⁵R⁶であり、R⁵およびR⁶はC₁ - 8アルキルであり；

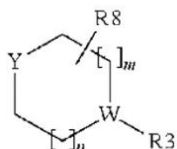
20

R²はC₃ - 14シクロアルキルであり；

Lは結合、C₁ - 8アルキレン、C(O)またはC(O)NHであり、ここで、Lは置換されていても非置換でもよく；

YはH、R¹¹、NR¹²R¹³、OHまたはYは次の基

【化5】



30

の一部であり；

ここで、YはCR⁹またはNであり；

ここで、0～3個のR⁸が存在でき、R⁸はC₁ - 8アルキル、オキソ、ハロゲンであるかまたは2以上のR⁸は架橋アルキル基を形成でき；

WはCR⁹またはNであり；

R³はH、C₁ - 8アルキル、C₁ - 8アルキルR¹⁴、C₃ - 14シクロアルキル、C(O)C₁ - 8アルキル、C₁ - 8ハロアルキル、C₁ - 8アルキルOH、C(O)NR¹⁴R¹⁵、C₁ - 8シアノアルキル、C(O)R¹⁴、C₀ - 8アルキルC(O)C₀ - 8アルキルNR¹⁴R¹⁵、C₀ - 8アルキルC(O)OR¹⁴、NR¹⁴R¹⁵、SO₂C₁ - 8アルキル、C₁ - 8アルキルC₃ - 14シクロアルキル、C(O)C₁ - 8アルキルC₃ - 14シクロアルキル、C₁ - 8アルコキシまたはOHであり、これは、R³がHでないとき置換されていても非置換でもよく；

40

R⁹はHまたはハロゲンであり；

R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴およびR¹⁵は各々H、C₁ - 8アルキル、C₃ - 14シクロアルキル、3～14員シクロヘテロアルキル基、C₆ - 14アリール基、5～14員ヘテロアリール基、アルコキシ、C(O)H、C(NH)OH、C(NH)OCH₃、C(O)C₁ - 3アルキル、C₁ - 8アルキルNH₂およびC₁ - 6アルキルOHから独立して選択され、HでないときのR¹¹、R¹²およびR¹³、R¹⁴およびR¹⁵は置換されていても非置換でもよく；

mおよびnは独立して0～2であり；そして

50

L、R³、R¹¹、R¹²およびR¹³、R¹⁴およびR¹⁵は、C₁ - 8 アルキル、C₂ - 8 アルケニル、C₂ - 8 アルキニル、C₃ - 14 シクロアルキル、5 ~ 14 員ヘテロアリール基、C₆ - 14 アリール基、3 ~ 14 員シクロヘテロアルキル基、OH、(O)、CN、アルコキシ、ハロゲンまたはNH₂の1以上で置換されていてよい。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0515】

ある実施態様において、CDK4/6阻害剤は

7-シクロペンチル-2-{5-[4-(2-フルオロエチル)-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-カルボン酸ジ
メチルアミド；

10

7-シクロペンチル-2-(4-ジメチルアミノ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[
1,3']ビピリジニル-6'-イルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-
カルボン酸ジメチルアミド；

2-[5-(4-カルバモイルメチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミ
ノ]-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸ジメ
チルアミド；

2-{5-[4-(2-アミノアセチル)-ピペラジン-1-イル]-ピリジン-2-イル
アミノ}-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸ジ
メチルアミド；

20

2-[5-(3-アミノピロリジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-7-シク
ロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸ジメチルアミド；

7-シクロペンチル-2-{5-[4-(2-メトキシエチル)-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-カルボン酸ジ
メチルアミド；

7-シクロペンチル-2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-
2H-[1,2']ビピラジニル-5'-イルアミノ]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジ
ン-6-カルボン酸ジメチルアミド；

7-シクロペンチル-2-[5-((R)-3-メチル-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-カルボン酸ジメチルアミ
ド；

30

7-シクロペンチル-2-[5-((S)-3-メチル-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-カルボン酸ジメチルアミ
ド；

7-シクロペンチル-2-[5-(3-メチル-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-カルボン酸ジメチルアミド；

7-シクロペンチル-2-{5-[4-(3-ヒドロキシプロピル)-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-カルボン酸
ジメチルアミド；

7-シクロペンチル-2-{5-[4-(ピロリジン-1-カルボニル)-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
ン酸ジメチルアミド；

40

7-シクロペンチル-2-{5-[4-(2-ヒドロキシエチル)-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-カルボン酸
ジメチルアミド；

7-シクロペンチル-2-{5-[4-((S)-2,3-ジヒドロキシプロピル)-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-
カルボン酸ジメチルアミド；

7-シクロペンチル-2-(5-{4-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)-エチル]-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-カルボン酸ジメチルアミド；

50

7-シクロペンチル-2-{5-[4-(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-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-カルボン酸ジメチルアミド；

7-シクロペンチル-2-{6-[4-(2-ヒドロキシエチル)-ピペラジン-1-イル]-ピリダジン-3-イルアミノ}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸ジメチルアミド；

7-シクロペンチル-2-{5-[4-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-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-カルボン酸ジメチルアミド；

7-シクロペンチル-2-{5-[4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロピル)-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-カルボン酸ジメチルアミド；

7-シクロペンチル-2-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-イルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸ジメチルアミド；

7-シクロペンチル-2-[5-(ピペラジン-1-カルボニル)-ピリジン-2-イルアミノ]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸ジメチルアミド；

7-シクロペンチル-2-[5-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-カルボニル)-ピリジン-2-イルアミノ]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸ジメチルアミド；

7-シクロペンチル-2-(1',2',3',4',5',6'-ヘキサヒドロ-[3,4']ビピリジニル-6-イルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸ジメチルアミド；

7-シクロペンチル-2-[5-((S)-3-メチルピペラジン-1-イルメチル)-ピリジン-2-イルアミノ]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸ジメチルアミド；

7-シクロペンチル-2-{5-[4-((S)-2-ヒドロキシプロピル)-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-カルボン酸ジメチルアミド；

7-シクロペンチル-2-{5-[4-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-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-カルボン酸ジメチルアミド；

7-シクロペンチル-2-[5-(4-イソプロピル-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-カルボン酸ジメチルアミド；

7-シクロペンチル-2-[5-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-カルボニル)-ピリジン-2-イルアミノ]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸ジメチルアミド；

7-シクロペンチル-2-{5-[4-(4-メチル-ペンチル)-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-カルボン酸ジメチルアミド；

7-シクロペンチル-2-{5-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-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-カルボン酸ジメチルアミド；

7-シクロペンチル-2-[5-(3,3-ジメチル-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-カルボン酸ジメチルアミド；

7-シクロペンチル-2-[5-(3,8-ジアザ-ビシクロ[3.2.4]oct-3-イルメチル)-ピリジン-2-イルアミノ]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸ジメチルアミド；

10

20

30

40

50

7-シクロペンチル-2-[5-(4-エチル-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-カルボン酸ジメチルアミド；
7-シクロペンチル-2-[5-(4-シクロペンチル-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-カルボン酸ジメチルアミド；

7-シクロペンチル-2-(1'-イソプロピル-1',2',3',4',5',6'-ヘキサヒドロ-[3,4']ビピリジニル-6-イルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸ジメチルアミド；

7-シクロペンチル-2-{5-[(R)-4-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチル-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-カルボン酸ジメチルアミド；

7-シクロペンチル-2-{5-[(S)-4-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチル-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-カルボン酸ジメチルアミド；

7-シクロペンチル-2-{5-[4-(2-ヒドロキシエチル)-ピペラジン-1-イルメチル]-ピリジン-2-イルアミノ}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸ジメチルアミド；

7-シクロペンチル-2-{5-[4-(2-ジメチルアミノアセチル)-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-カルボン酸ジメチルアミド；

7-シクロペンチル-2-{5-[4-(2-エチル-ブチル)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-カルボン酸ジメチルアミド；

2-{5-[4-(2-シクロヘキシル-アセチル)ピペラジン-1-イル]-ピリジン-2-イルアミノ}-7-シクロペンチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸ジメチルアミド；

7-シクロペンチル-2-{5-[4-(3-シクロペンチル-プロピオニル)-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-カルボン酸ジメチルアミド；

7-シクロペンチル-2-[5-(4-イソブチルピペラジン-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-カルボン酸ジメチルアミド；

7-シクロペンチル-2-{5-[4-(2-イソプロポキシエチル)-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-カルボン酸ジメチルアミド；

7-シクロペンチル-2-{5-[4-(2-メチル-ブチル)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-カルボン酸ジメチルアミド；または

7-シクロペンチル-2-[1'-(2-ヒドロキシ-エチル)-1',2',3',4',5',6'-ヘキサヒドロ-[3,4']ビピリジニル-6-イルアミノ]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸ジメチルアミド；

から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0516】

ある実施態様において、CDK4/6阻害剤は、リボシクリブ(CAS Registry Number: 1211441-98-3)を含む。リボシクリブはLEE011、KISQALI(登録商標)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-カルボキサミドとしても知られる。

【0517】

ある実施態様において、CDK4/6阻害剤は、式

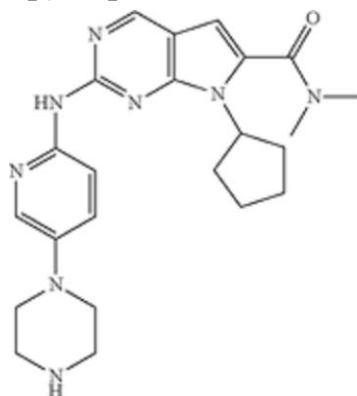
10

20

30

40

【化 6】



10

の化合物 7-シクロペンチル-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-カルボン酸ジメチルアミドまたはその薬学的に許容される塩を含む。

【0518】

ある実施態様において、CDK4/6阻害剤(例えば、リボシクリブ)は、例えば、1日あたり、約200～約600mgの用量で、1日1回投与される。ある実施態様において、CDK4/6阻害剤(例えば、リボシクリブ)は、約200mg、約300mg、約400mg、約500mgまたは約600mgまたは約200mg～約300mg、約300mg～約400mg、約400mg～約500mgまたは約500mg～約600mgの用量で、1日1回投与される。他の実施態様において、CDK4/6阻害剤(例えば、リボシクリブ)は、600mg/日の用量で、例えば、3週間、例えば、21日間、1日1回投与される。ある実施態様において、この処置の後、1週間無処置である。ある実施態様において、CDK4/6阻害剤(例えば、リボシクリブ)を3週間投薬および1週間休薬の反復投与サイクルで投与する、例えば、化合物は3週間、例えば、21日間、連日投与され、続いて1週間(例えば、7日間)投与されず、その後このサイクルを繰り返す、例えば、化合物を3週間、連日投与し、その後1週間投与しない。ある実施態様において、CDK4/6阻害剤(例えば、リボシクリブ)は経口投与される。

20

【0519】

CDK4/6阻害剤の他の例

30

ある実施態様において、CDK4/6阻害剤は、アベマシクリブ(CAS Registry Number: 1231929-97-7)を含む。アベマシクリブはLY835219またはN-[5-[(4-エチル-1-ピペラジニル)メチル]-2-ピリジニル]-5-フルオロ-4-[4-フルオロ-2-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-2-ピリミジンアミンとしても知られる。アベマシクリブは、CDK4およびCDK6選択的CDK阻害剤であり、例えば、Torres-Guzman R et al. (2017) Oncotarget 10.18632/oncotarget.17778に開示される。

【0520】

ある実施態様において、CDK4/6阻害剤は、パルボシクリブ(CAS Registry Number: 571190-30-2)を含む。パルボシクリブはPD-0332991、イブランス(登録商標)または6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-2-[[5-(1-ピペラジニル)-2-ピリジニル]アミノ}ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オンとしても知られる。パルボシクリブはCDK4を11nMのIC₅₀で阻害し、CDK6を16nMのIC₅₀で阻害し、例えば、Finn et al. (2009) Breast Cancer Research 11(5):R77に開示される。

40

【0521】

ある実施態様において、CDK4/6阻害剤(例えば、パルボシクリブ)は、1日あたり約125mgの用量で、例えば、3週間投与される。ある実施態様において、この処置の後、1週間無処置である。ある実施態様において、CDK4/6阻害剤(例えば、パルボシクリブ)を3週間投薬および1週間休薬の反復投与サイクルで投与する、例えば、化合物

50

を3週間、連日投与し、その後1週間投与せず、その後このサイクルを繰り返す、例えば、化合物を3週間、連日投与し、その後1週間投与しない。

【0522】

CXCR2阻害剤

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)の阻害剤を含む。ある実施態様において、CXCR2阻害剤は、PD-1阻害剤およびCSF-1/1R結合剤、TIM-3阻害剤、c-MET阻害剤またはA2aRアンタゴニストの1以上(例えば、2個、3個または全て)と組み合わせて使用される。ある実施態様において、組み合わせは、膀胱癌または結腸直腸癌の処置に使用される。ある実施態様において、CXCR2阻害剤は6-クロロ-3-((3,4-ジオキソ-2-(ペンタン-3-イルアミノ)シクロブト-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミド、ダニリキシン、レパリキシンまたはナバリキシンから選択される。

10

【0523】

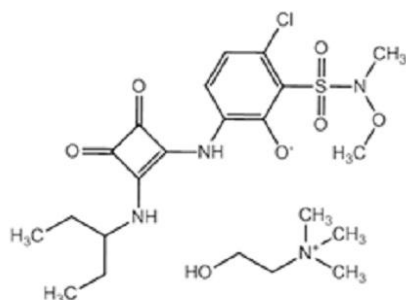
CXCR2阻害剤の例

ある実施態様において、CXCR2阻害剤は、米国特許7989497、8288588、8329754、8722925、9115087、米国出願公開US2010/0152205、US2011/0251205およびUS2011/0251206および国際出願公開WO2008/061740、WO2008/061741、WO2008/062026、WO2009/106539、WO2010/063802、WO2012/062713、WO2013/168108、WO2010/015613およびWO2013/030803に開示される化合物を含む。ある実施態様において、CXCR2阻害剤は、6-クロロ-3-((3,4-ジオキソ-2-(ペンタン-3-イルアミノ)シクロブト-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミドまたはそのコリン塩を含む。ある実施態様において、CXCR2阻害剤は、6-クロロ-3-((3,4-ジオキソ-2-(ペンタン-3-イルアミノ)シクロブト-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミドコリン塩を含む。ある実施態様において、CXCR2阻害剤は2-ヒドロキシ-N,N,N-トリメチルエタン-1-アミニウム3-クロロ-6-({3,4-ジオキソ-2-[(ペンタン-3-イル)アミノ]シクロブト-1-エン-1-イル}アミノ)-2-(N-メトキシ-N-メチルスルファモイル)フェノラート(すなわち、6-クロロ-3-((3,4-ジオキソ-2-(ペンタン-3-イルアミノ)シクロブト-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミドコリン塩)であり、次の化学構造を有する。

20

30

【化7】



40

化学構造

無水塩形態の分子量：535.05

【0524】

ある実施態様において、CXCR2阻害剤は、約50~1000mg(例えば、約50~400mg、50~300mg、50~200mg、50~100mg、150~900mg、150~600mg、200~800mg、300~600mg、400~500mg、300~50

50

0 mg、200～500 mg、100～500 mg、100～400 mg、200～300 mg、100～200 mg、250～350 mgまたは約75 mg、150 mg、300 mg、450 mgまたは600 mg)の用量で投与される。ある実施態様において、C X C R 2 阻害剤は連日、例えば、1日1回または1日2回投与される。ある実施態様において、C X C R 2 阻害剤は、4週間サイクル(例えば、28日間サイクル)で2週間(例えば、14日間)投与される。ある実施態様において、C X C R 2 阻害剤は、4週間サイクル(例えば、28日間サイクル)の最初の2週間(例えば、14日間)投与される。ある実施態様において、C X C R 2 阻害剤は4週間サイクルにおける2週間投与され、例えば、4週間サイクルにおいて2週間のC X C R 2 阻害剤処置および2週間処置無しである。ある実施態様において、C X C R 2 阻害剤は4週間サイクル(例えば、28日間サイクル)の最初の2週間(例えば、14日間)、連日、例えば、1日2回投与される。ある実施態様において、C X C R 2 阻害剤は4週間サイクル(例えば、28日間サイクル)における2週間(例えば、14日間)、連日、例えば、1日2回投与される。ある実施態様において、C X C R 2 阻害剤は4週間サイクルにおける2週間、連日、例えば、1日2回投与され、例えば、4週間サイクルにおいて2週間のC X C R 2 阻害剤処置および2週間処置無しである。ある実施態様において、C X C R 2 阻害剤は、約50～1000 mg(例えば、約50～400 mg、50～300 mg、50～200 mg、50～100 mg、150～900 mg、150～600 mg、200～800 mg、300～600 mg、400～500 mg、300～500 mg、200～500 mg、100～500 mg、100～400 mg、200～300 mg、100～200 mg、250～350 mgまたは約75 mg、150 mg、300 mg、450 mgまたは600 mg)の総用量で、連日、例えば、1日1回または1日2回投与される。ある実施態様において、C X C R 2 は1日1回投与される。他の実施態様において、C X C R 2 阻害剤は1日2回投与される。ある実施態様において、C X C R 2 阻害剤は1日2回投与され、各用量、例えば、1回目および2回目の用量は、約25～400 mg(例えば、25～100 mg、50～200 mg、75～150 mgまたは100～400 mg)のC X C R 2 阻害剤を含む。ある実施態様において、C X C R 2 阻害剤は1日1回投与され、用量は、約50～600 mg(例えば、50～150 mg、100～400 mg、200～300 mgまたは300～500 mg)のC X C R 2 阻害剤を含む。ある実施態様において、C X C R 2 阻害剤は経口投与される。ある実施態様において、C X C R 2 阻害剤は、4週間サイクル(例えば、28日間サイクル)の2週間(例えば、14日間)、75 mgの用量で1日2回経口投与される。ある実施態様において、C X C R 2 阻害剤は、4週間サイクル(例えば、28日間サイクル)の2週間(例えば、14日間)、150 mgの用量で1日2回経口投与される。

【0525】

ある実施態様において、C X C R 2 阻害剤は1日2回、例えば、約12時間離れて投与される。ある実施態様において、C X C R 2 阻害剤は、空腹時に、少なくとも、例えば、食事0.5時間、1時間、1.5時間または2時間前に投与される。ある実施態様において、C X C R 2 阻害剤は、連日同時に投与される。ある実施態様において、対象がC X C R 2 阻害剤の服用を忘れたら、対象は、忘れた回のC X C R 2 阻害剤を、忘れた回の、例えば、1時間、2時間、3時間または4時間以内に投与される。

【0526】

ある実施態様において、用量は、ヒトにおける全血好中球形状変化(例えば、24時間にわたり)の>60%阻害を提供し、例えば、1日1回100 mgまたは1日2回50 mgの用量である。他の実施態様において、用量は、ヒトにおける全血好中球形状変化(例えば、24時間にわたり)の>80%阻害を提供し、例えば、1日2回150 mgの用量である。他の実施態様において、用量は、ヒトにおける全血好中球形状変化(例えば、24時間にわたり)の>90%阻害を提供し、例えば、1日1回500 mgの用量である。全血好中球形状変化を決定する方法は、例えば、Bryan et al. Am J Respir Crit Care Med. 2002 ; 165(12): 1602-9に記載される。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、C X C R 2 阻害剤(例えば、6-クロロ-3-((3,4-ジオキソ-2-(ペンタン-3-イルアミノ)シクロブト-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシー-N

ーメトキシーNーメチルベンゼンスルホンアミドコリン塩)によるCXCR2遮断は骨髓細胞または好中球遊走を阻害すると考えられる。ある実施態様において、腫瘍における骨髓細胞浸潤、例えば、好中球および骨髓由来サプレッサー細胞(MDSC)は、予後マーカーであり、有害臨床転帰と相関する。ある実施態様において、例えば、PDR001による、PD-1遮断と組み合わせた腫瘍への骨髓細胞遊走阻害は、細胞毒性T細胞の活性を増強し得る。

【0527】

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、好中球またはMDSCに対する、CXCR2阻害剤、例えば、6ークロロー3ー((3,4ージオキソー2ー(ペンタンー3ーイルアミノ)シクロブトー1ーエンー1ーイル)アミノ)ー2ーヒドロキシーNーメトキシーNーメチルベンゼンスルホンアミドコリン塩の免疫抑制性効果は、PD-1阻害剤、例えば、PDR001により誘発される抗腫瘍活性を増強できると考えられる。

【0528】

ある実施態様において、CXCR2阻害剤(例えば、6ークロロー3ー((3,4ージオキソー2ー(ペンタンー3ーイルアミノ)シクロブトー1ーエンー1ーイル)アミノ)ー2ーヒドロキシーNーメトキシーNーメチルベンゼンスルホンアミドコリン塩)は、PD-1阻害剤、例えば、PDR001の投与と実質的に同時にまたは直後に投与される。例えば、CXCR2阻害剤は、通院時のPDR001点滴の完了直後に投与される。他の実施態様において、CXCR2阻害剤(例えば、6ークロロー3ー((3,4ージオキソー2ー(ペンタンー3ーイルアミノ)シクロブトー1ーエンー1ーイル)アミノ)ー2ーヒドロキシーNーメトキシーNーメチルベンゼンスルホンアミドコリン塩)は、PD-1阻害剤、例えば、PDR001の投与前に投与される。例えば、CXCR2阻害剤は、PD-1阻害剤、例えば、PDR001の投与直前に投与される。例えば、CXCR2阻害剤は、PD-1阻害剤、例えば、PDR001の投与の約1～14日(例えば、7日または14日)前に投与される。ここに記載する実施態様のいずれにおいても、CXCR2阻害剤(例えば、6ークロロー3ー((3,4ージオキソー2ー(ペンタンー3ーイルアミノ)シクロブトー1ーエンー1ーイル)アミノ)ー2ーヒドロキシーNーメトキシーNーメチルベンゼンスルホンアミドコリン塩)は、経口で、1日2回、25～300mg(例えば、25～100mg、50～200mg、75～150mg、50mg、75mg、100mgまたは150mg)の用量で、(i)4週間サイクル(例えば、28日間サイクル)における2週間(例えば、14日間)、すなわち、2週間投薬／2週間休薬または(ii)3週間または21日間サイクルにおける1週間(例えば、7日間)、すなわち、1週間投薬／2週間休薬で投与される。例えば、CXCR2阻害剤(例えば、6ークロロー3ー((3,4ージオキソー2ー(ペンタンー3ーイルアミノ)シクロブトー1ーエンー1ーイル)アミノ)ー2ーヒドロキシーNーメトキシーNーメチルベンゼンスルホンアミドコリン塩)は、75mgの用量で、2週間投薬／2週間休薬または1週間投薬／2週間休薬で1日2回経口投与される。他の例として、CXCR2阻害剤(例えば、6ークロロー3ー((3,4ージオキソー2ー(ペンタンー3ーイルアミノ)シクロブトー1ーエンー1ーイル)アミノ)ー2ーヒドロキシーNーメトキシーNーメチルベンゼンスルホンアミドコリン塩)は、150mgの用量で、2週間投薬／2週間休薬または1週間投薬／2週間休薬で1日2回経口投与される。

【0529】

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、好中球は、新血管形成を含む腫瘍形成の態様を促進でき、有効免疫抗腫瘍応答も阻害し得ると考えられる(例えば、Raccosta L. et al., (2013) J. Exp. Med. p.1711-1728参照)。ある実施態様において、CXCR2阻害剤(例えば、6ークロロー3ー((3,4ージオキソー2ー(ペンタンー3ーイルアミノ)シクロブトー1ーエンー1ーイル)アミノ)ー2ーヒドロキシーNーメトキシーNーメチルベンゼンスルホンアミドコリン塩)は、好中球および他の骨髓細胞に発現されるCXCR2受容体に結合し、例えば、好中球形状変化を阻害し、腫瘍のT細胞浸潤を促進し、PD-1阻害剤の応答を増強する(Steele C. et al., (2016) Cancer Cell 29:6 p.832-845)。他の実施態様において、CXCR2阻害剤(例えば、6ークロロー3ー

10

20

30

40

50

((3,4-ジオキソ-2-(ペンタン-3-イルアミノ)シクロブト-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミドコリン塩)は、例えば、血液および唾液における、好中球数を減少させる。

【0530】

ある実施態様において、CXCR2阻害剤(例えば、6-クロロ-3-((3,4-ジオキソ-2-(ペンタン-3-イルアミノ)シクロブト-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミドコリン塩)は、ヒトCXCR2受容体を発現するCHO細胞から調製した膜におけるGRO α およびIL-8刺激[³⁵S]GTP γ S両者の結合を阻害する。ある実施態様において、CXCR2阻害剤(例えば、6-クロロ-3-((3,4-ジオキソ-2-(ペンタン-3-イルアミノ)シクロブト-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミドコリン塩)は、ヒト全血におけるrhGRO α により誘導された好中球形状変化の用量依存性阻害をもたらす。他の実施態様において、CXCR2阻害剤(例えば、6-クロロ-3-((3,4-ジオキソ-2-(ペンタン-3-イルアミノ)シクロブト-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミドコリン塩)は、rhGRO α 誘導好中球遊走の用量依存性阻害をもたらす。

10

【0531】

CXCR2阻害剤の他の例

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)を含む。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。

20

【0532】

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)を含む。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. Br J Pharmacol. 2008; 155(3):357-64に開示される。

30

【0533】

ある実施態様において、CXCR2阻害剤は、ナバリキシンを含む。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。

【0534】

CSF-1/1R結合剤

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、CSF-1/1R結合剤は、PD-1阻害剤およびCXCR2阻害剤、TIM-3阻害剤、c-MET阻害剤、A2aRアンタゴニストまたはIDO阻害剤の1以上(例えば、2個、3個、4個または全て)と組み合わせて使用される。ある実施態様において、組み合わせは、膵臓癌、結腸直腸癌、胃癌または黒色腫(例えば、難治性黒色腫)の処置に使用される。

40

【0535】

ある実施態様において、CSF-1/1R結合剤は、マクロファージコロニー刺激因子(M-CSF)の阻害剤、例えば、M-CSFに対するモノクローナル抗体またはFab(例えば、MCS110)、CSF-1Rチロシンキナーゼ阻害剤(例えば、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)

50

オキシ)-N-メチルピコリンアミドまたはBLZ945)、受容体チロシンキナーゼ阻害剤(RTK)(例えば、ペキシダルチニブ)またはCSF-1Rを標的とする抗体(例えば、エマクツヅマブまたはFPA008)から選択される。ある実施態様において、CSF-1/1R阻害剤はBLZ945である。ある実施態様において、CSF-1/1R結合剤はMCS110である。他の実施態様において、CSF-1/1R結合剤はペキシダルチニブである。

【0536】

CSF-1結合剤の例

ある実施態様において、CSF-1/1R結合剤は、マクロファージコロニー刺激因子(M-CSF)の阻害剤を含む。M-CSFは、CSF-1として知られることもある。ある実施態様において、CSF-1/1R結合剤は、CSF-1に対する抗体(例えば、MCS110)である。他の実施態様において、CSF-1/1R結合剤は、CSF-1Rの阻害剤(例えば、BLZ945)である。

10

【0537】

ある実施態様において、CSF-1/1R結合剤は、国際出願公開WO2004/045532およびWO2005/068503(H-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)およびUS9079956に開示の、M-CSFに対するモノクローナル抗体またはFab(例えば、MCS110/H-RX1)またはCSF-1に対する結合剤を含み、当該出願および特許は、引用により全体として本明細書に包含させる。

20

【0538】

ある実施態様において、CSF-1/1R結合剤、例えば、M-CSF阻害剤、M-CSFに対するモノクローナル抗体またはFab(例えば、MCS110)またはPCT公開WO2004/045532およびWO2005/068503およびUS9079956に開示された化合物(例えば、M-CSFに対する抗体分子またはFabフラグメント)は、約10mg/kgの平均用量で投与される。

【0539】

【表 27】

表 19. 抗M-C S F抗体分子(MC S 1 1 0)例のアミノ酸およびヌクレオチド配列

(H-RX1) HC	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSDYSITSDYAWNWRQFPGKGLEWMGYISY SGSTSYNPSLKSRTISRDTSKNQFSLQLNSVTAADTAVYYCASFDYAHAMDYW GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK (配列番号 1007)
(H-RX1) LC	DIVLTQSPAFLSVTPGEKVTFTCQASQSIGTSIHWWYQKTDQAPKLLIKYASESIS GIPSRFSGSGSGTDFTLTISVVEAEDAADYYCQQINSWPTTFGGGKLEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号 1008)
重鎖 CDR1 (Kabat)	SDYAWN (配列番号 1009)
重鎖 CDR2 (Kabat)	YISYSGSTSYNPSLKS (配列番号1010)
重鎖 CDR3 (Kabat)	FDYAHAMDY (配列番号1011)
軽鎖 CDR1 (Kabat)	QASQSIGTSIH (配列番号1012)
軽鎖 CDR2 (Kabat)	YASESIS (配列番号1013)
軽鎖 CDR3 (Kabat)	QQINSWPTT (配列番号1014)

10

20

【0540】

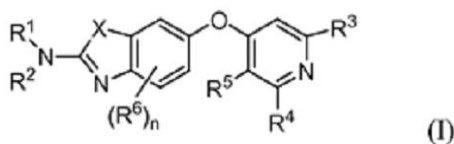
他の実施態様において、C S F-1 / 1 R 結合剤は、C S F-1 R チロシンキナーゼ阻害剤、4-((2-(((1 R, 2 R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)オキシ)-N-メチルピコリンアミド(B L Z 9 4 5)または引用により全体として本明細書に包含させる国際出願公開W O 2 0 0 7 / 1 2 1 4 8 4 および米国特許 7, 5 5 3, 8 5 4, 8, 1 7 3, 6 8 9 および 8, 7 1 0, 0 4 8 に開示する化合物を含む。

30

【0541】

ある実施態様において、C S F-1 / 1 R 結合剤は、式(I)

【化 8】



〔式中、

40

X は O、S または S(O) であり；

R¹ および R² は、水素、アルキル、置換アルキル、アシル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から独立して選択され；または R¹ および R² は、一体となって、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールから選択される基を形成し；R³ は水素、ハロ、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、カルボニトリル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アミノ、置換アミノ、アシル、アシルアミノ、ア

50

ルコキシ、置換アルコキシ、カルボキシル、カルボキシルエステル、置換スルホニル、アミノスルホニルおよびアミノカルボニルからなる群から選択され；各R⁶は独立してアルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノまたはハロであり；nは0、1または2であり；XがOであるならば、R⁴は水素、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニルまたは置換アルキニルであり、R⁵は水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アミノカルボニル、ハロ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキルまたは置換シクロアルキルであるかまたはR⁴およびR⁵は一体となってヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールから選択される基を形成し；XがSまたはS(O)であるとき、R⁴は水素、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニルまたは置換アルキニルであり、R⁵は水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アミノカルボニル、ハロ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。]

10

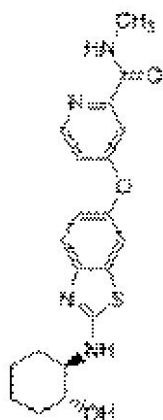
の化合物、立体異性体、互変異性体、溶媒和物、オキシド、エステルまたはプロドラッグまたはその薬学的に許容される塩を含む。

【0542】

ある実施態様において、CSF-1/1R結合剤は、式

【化9】

20



30

の化合物を含む。

【0543】

ある実施態様において、CSF-1/1R結合剤(例えば、BLZ945)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の用量で、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、BLZ945)は、連日、例えば、7日投薬/7日休薬スケジュールに従い、投与される。他の実施態様において、CSF-1/1R結合剤(例えば、BLZ945)は、週2回、週1回、2週毎に1回、3週毎に1回または4週毎に1回投与される。

40

【0544】

ある実施態様において、CSF-1/1R結合剤(例えば、BLZ945)は、例えば、連日、例えば、7日投薬/7日休薬スケジュールに従い、50mg~150mg、例えば、約100mgの用量で投与される。他の実施態様において、CSF-1/1R結合剤(例えば

50

、BLZ945)は、例えば、連日、例えば、7日投薬／7日休薬スケジュールに従い、100mg～200mg、例えば、約150mgの用量で投与される。他の実施態様において、CSF-1／1R結合剤(例えば、BLZ945)は、例えば、連日、例えば、7日投薬／7日休薬スケジュールに従い、200mg～400mg、例えば、約300mgの用量で投与される。他の実施態様において、CSF-1／1R結合剤(例えば、BLZ945)は、例えば、連日、例えば、7日投薬／7日休薬スケジュールに従い、500mg～700mg、例えば、約600mgの用量で投与される。他の実施態様において、CSF-1／1R結合剤(例えば、BLZ945)は、例えば、連日、例えば、7日投薬／7日休薬スケジュールに従い、800mg～1000mg、例えば、約900mgの用量で投与される。

【0545】

10

ある実施態様において、CSF-1／1R結合剤(例えば、BLZ945)は、50mg～150mg、例えば、約100mgの用量で、週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、BLZ945)は、100mg～200mg、例えば、約150mgの用量で、週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、BLZ945)は、200mg～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、CSF-1／1R結合剤(例えば、BLZ945)は、500mg～700mg、例えば、約600mgの用量で、週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、BLZ945)は、800mg～1000mg、例えば、約900mgの用量で、週1回投与される。

【0546】

20

ある実施態様において、CSF-1／1R結合剤(例えば、BLZ945)は経口投与される。

【0547】

ある実施態様において、CSF-1／1R結合剤(例えば、BLZ945)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、BLZ945)は、例えば、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る)または週1回経口投与され、PD-1阻害剤(例えば、抗PD-1抗体分子)は、300mg～500mg(例えば、400mgの用量)の用量で、例えば、4週毎に1回または、200mg～400mg(例えば、300mgの用量)の用量で、例えば、3週毎に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、BLZ945)は、例えば、連日(例えば、7日投薬／7日休薬スケジュールによる)または週1回、例えば、100mg～200mg(例えば、約150mg)の用量で経口投与され、PD-1阻害剤(例えば、抗PD-1抗体分子)は、300mg～500mg(例えば、400mgの用量)の用量で、例えば、4週毎に1回または、200mg～400mg(例えば、300mgの用量)の用量で、例えば、3週毎に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、BLZ945)は、例えば、連日(例えば、7日投薬／7日休薬スケジュールによる)または週1回、例えば、200mg～400mg(例えば、約300mg)の用量で経口投与され、PD-1阻害剤(例えば、抗PD-1抗体分子)は、300mg～500mg(例えば、400mgの用量)の用量で、例えば、4週毎に1回または、200mg～400mg(例えば、300mgの用量)の用量で、例えば、3週毎に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、BLZ945)は、例えば、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る)または週1回経口投与され、PD-1阻害剤(例えば、抗PD-1抗体分子)は、300mg～500mg(例えば、400mgの用量)の用量で、例えば、4週毎に1回または、200mg～400mg(例えば、300mgの用量)の用量で、例えば、3週毎に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、BLZ945)は、例えば、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る)または週1回経口投与され、PD-1阻害剤(

30

40

50

例えば、抗PD-1抗体分子)は、300mg～500mg(例えば、400mgの用量)の用量で、例えば、4週毎に1回または、200mg～400mg(例えば、300mgの用量)の用量で、例えば、3週毎に1回、例えば、静脈内点滴により投与される。

【0548】

ある実施態様において、CSF-1/1R結合剤(例えば、MCS110)は、1～20mg/kg、例えば、約2～4mg/kg、4～6mg/kgまたは6～10mg/kg、例えば、約3mg/kg、5mg/kgまたは7.5mg/kg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、MCS110)は、約5mg/kgの用量で投与される。他の実施態様において、CSF-1/1R結合剤(例えば、MCS110)は、週2回、週1回、2週毎に1回、3週毎に1回または4週毎に1回、投与される。ある実施態様において、CSF-1/1R結合剤(例えば、MCS110)は、1～20mg/kg、例えば、約2～4mg/kg、4～6mg/kgまたは6～10mg/kg、例えば、約3mg/kg、5mg/kgまたは7.5mg/kgの用量で、週2回、週1回、2週毎に1回、3週毎に1回または4週毎に1回投与される。ある実施態様において、CSF-1/1R結合剤(例えば、MCS110)は、約4～6mg/kg、例えば、5mg/kgの用量で、4週毎に1回投与される。

10

【0549】

ある実施態様において、CSF-1/1R結合剤(例えば、MCS110)は、静脈内に、例えば、静脈内点滴により投与される。

【0550】

ある実施態様において、CSF-1/1R結合剤(例えば、MCS110)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、MCS110)は、1～20mg/kg、例えば、約2～4mg/kg、4～6mg/kgまたは6～10mg/kg、例えば、約3mg/kg、5mg/kgまたは7.5mg/kg(例えば、約4～6mg/kg、例えば、5mg/kg)の用量で、4週毎に1回、静脈内に、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(例えば、400mgの用量)の用量で、例えば、4週毎に1回または、200mg～400mg(例えば、300mgの用量)の用量で、例えば、3週毎に1回、例えば、静脈内点滴により投与される。

20

【0551】

ある実施態様において、CSF-1/1R結合剤(例えば、MCS110)は、PD-1阻害剤(例えば、抗PD-1抗体分子)およびLAG-3阻害剤(例えば、抗LAG3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、MCS110)は、1～20mg/kg、例えば、約2～4mg/kg、4～6mg/kgまたは6～10mg/kg、例えば、約3mg/kg、5mg/kgまたは7.5mg/kg(例えば、約4～6mg/kg、例えば、5mg/kg)の用量で、4週毎に1回、静脈内に、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(例えば、400mgの用量)の用量で、例えば、4週毎に1回または、200mg～400mg(例えば、300mgの用量)の用量で、例えば、3週毎に1回、例えば、静脈内点滴により投与され、LAG-3阻害剤(例えば、抗LAG-3抗体分子)は、約400mg～約800mg(例えば、約600mg)の用量で、4週毎に1回投与される。

30

40

【0552】

ある実施態様において、CSF-1/1R結合剤、例えば、ここに記載するCSF-1/1R結合剤を含む組み合わせは、固形腫瘍、例えば、乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌(TNBC))、膵臓癌、胃食道癌またはCRC(例えば、MSSCRC)を有する対象に、治療有効量で投与される。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、CSF-1はマクロファージ増殖および腫瘍への動員を制御すると考えられる。ある実施態様において、腫瘍関連マクロファージは、免疫抑制性微小環境に寄与し得る(例えば、Williams et al., (2016) Breast Cancerに記載)。ある実施態様において、CSF-1/1R結合剤、例えば、BLZ945またはMCS110を含む組み合わせは、CRCマウスモデルにおいて何れかの薬剤単独と比較して、改善された有効性を有する。

50

【0553】

ある実施態様において、TNBCは、予後不良因子、例えば、予後が悪いとして表される、低T細胞：骨髄細胞比を有する。ある実施態様において、骨髄細胞は、TNBCにおける腫瘍形成促進環境に寄与し得る、多くのCSF-1Rを発現する。

【0554】

ある実施態様において、CSF-1/1R結合剤、例えば、ここに記載するCSF-1-1R結合剤およびPD-1阻害剤、例えば、PDR001を含む組み合わせは、固形腫瘍、例えば、乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌(TNBC))を有する対象に、治療有効量で投与される。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、CSF-1/1R結合剤、例えば、ここに記載するCSF-1-1R結合剤およびPD-1阻害剤、例えば、PDR001を含む組み合わせは、例えば、抗腫瘍活性および/または腫瘍退縮をもたらし得ると考えられる。ある実施態様において、CSF-1/1R結合剤、例えば、ここに記載するCSF-1-1R結合剤およびPD-1阻害剤、例えば、PDR001を含む組み合わせは、例えば、PD-1阻害剤単独投与と比較して、改善された活性を有する。

10

【0555】

ある実施態様において、膵臓癌または胃癌は、高CD68発現および高または中CSF-1R発現を有する。ある実施態様において、CSF-1/1R結合剤、例えば、BLZ945またはMCS110を含む組み合わせは、高CD68発現および高または中CSF-1R発現を有する膵臓癌または胃癌を有する対象に、治療有効量で投与される。

20

【0556】

CSF-1/1R結合剤の他の例

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)を含む。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され、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、リン酸化を阻害でき、これは、腫瘍細胞増殖の阻害および溶骨性転移疾患に關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。

30

【0557】

ある実施態様において、CSF-1/1R結合剤はエマクツヅマブである。エマクツヅマブは、RG7155またはRO5509554としても知られる。エマクツヅマブは、CSF1Rを標的とするヒト化IgG1 mAbである。

【0558】

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。

40

【0559】

c-MET阻害剤

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。多くの腫瘍細胞型で過発現または変異している受容体チロシンキナーゼであるc-METは、腫瘍細胞増殖、生存、侵襲、転移および腫瘍血管形成に重要な役割を有する。c-MET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導し得る。

【0560】

ある実施態様において、c-MET阻害剤は、PD-1阻害剤およびCXCR2阻害剤、CSF-1/1R結合剤、LAG-3阻害剤、GITRアゴニスト、TGF-β阻害剤

50

、A 2 a R アントゴニストまたは I D O 阻害剤の 1 種以上(例えば、2 種、3 種、4 種、5 種、6 種または全て)と組み合わせて使用される。ある実施態様において、組み合わせは、膵臓癌、結腸直腸癌、胃癌または黒色腫(例えば、難治性黒色腫)の処置に使用される。ある実施態様において、c-MET 阻害剤はカプマチニブ(INC 280)、JNJ-3887605、AMG 337、LY 2801653、MSC 2156119J、クリゾチニブ、チパンチニブまたはゴールパチニブから選択される。

【0561】

c-MET 阻害剤の

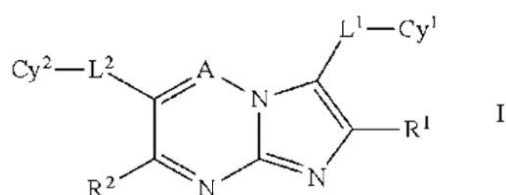
ある実施態様において、c-MET 阻害剤は、カプマチニブ(INC 280)または引用により全体として本明細書に包含させる米国特許 7,767,675 および US 8,461,330 に記載された化合物を含む。

10

【0562】

ある実施態様において、c-MET 阻害剤は、式 I

【化 10】



20

〔式中、

A は N であり；そして

Cy¹ は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルであり、各々、場合により 1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個の -W-X-Y-Z 基により置換されており；

Cy² は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルであり、各々、場合により 1 個、2 個、3 個、4 個または 5 個の -W'-X'-Y'-Z' 基により置換されており；

L¹ は、CH₂、CH₂CH₂、シクロアルキレン、(CR⁴R⁵)_pO(CR⁴R⁵)_q または (CR⁴R⁵)_pS(CR⁴R⁵)_q であり、ここで、該シクロアルキレンは、場合により Cy³、ハロ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₆ ハロアルキル、ハロスルファニル、CN、NO₂、N₃、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、C(=NR^g)NR^cR^d、NR^cC(=NR^g)NR^cR^d、P(R^f)₂、P(OR^e)₂、P(O)R^eR^f、P(O)OR^eOR^f、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b および S(O)₂NR^cR^d から独立して選択される 1 個、2 個または 3 個の置換基により置換されており；

30

L² は、(CR⁷R⁸)_r、(CR⁷R⁸)_s-(シクロアルキレン)-(CR⁷R⁸)_t、(CR⁷R⁸)_s-(アリーレン)-(CR⁷R⁸)_t、(CR⁷R⁸)_s-(ヘテロシクロアルキレン)-(CR⁷R⁸)_t、(CR⁷R⁸)_s-(ヘテロアリーレン)-(CR⁷R⁸)_t、(CR⁷R⁸)_sO(CR⁷R⁸)_t、(CR⁷R⁸)_sS(CR⁷R⁸)_t、(CR⁷R⁸)_sC(O)(CR⁷R⁸)_t、(CR⁷R⁸)_sC(O)NR⁹(CR⁷R⁸)_t、(CR⁷R⁸)_sC(O)O(CR⁷R⁸)_t、(CR⁷R⁸)_sOC(O)(CR⁷R⁸)_t、(CR⁷R⁸)_sOC(O)NR⁹(CR⁷R⁸)_t、(CR⁷R⁸)_sNR⁹(CR⁷R⁸)_t、(CR⁷R⁸)_sNR⁹C(O)NR⁹(CR⁷R⁸)_t、(CR⁷R⁸)_sS(O)(CR⁷R⁸)_t、(CR⁷R⁸)_sS(O)NR⁹(CR⁷R⁸)_t、(CR⁷R⁸)_sS(O)₂(CR⁷R⁸)_t または (CR⁷R⁸)_sS(O)₂NR⁹(CR⁷R⁸)_t であり、ここで、該シクロアルキレン、アリーレン、ヘテロシクロアルキレンまたはヘテロアリーレンは、場合により Cy⁴、ハロ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₆ ハロアルキル、ハロスルファニル、

40

50

CN、NO₂、N₃、OR^{a 1}、SR^{a 1}、C(O)R^{b 1}、C(O)NR^{c 1}R^{d 1}、C(O)OR^{a 1}、OC(O)R^{b 1}、OC(O)NR^{c 1}R^{d 1}、NR^{c 1}R^{d 1}、NR^{c 1}C(O)R^{b 1}、NR^{c 1}C(O)NR^{c 1}R^{d 1}、NR^{c 1}C(O)OR^{a 1}、C(=NR^g)NR^{c 1}R^{d 1}、NR^{c 1}C(=NR^g)NR^{c 1}R^{d 1}、P(R^{f 1})₂、P(OR^{e 1})₂、P(O)R^{e 1}R^{f 1}、P(O)OR^{e 1}OR^{f 1}、S(O)R^{b 1}、S(O)NR^{c 1}R^{d 1}、S(O)₂R^{b 1}、NR^{c 1}S(O)₂R^{b 1}およびS(O)₂NR^{c 1}R^{d 1}から独立して選択される1個、2個または3個の置換基により置換されており；

R¹はHまたは-W'-X'-Y'-Z'であり；

R²はH、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、CN、NO₂、OR^A、SR^A、C(O)R^B、C(O)NR^CR^D、C(O)OR^A、OC(O)R^B、OC(O)NR^CR^D、NR^CR^D、NR^CC(O)R^B、NR^CC(O)NR^CR^D、NR^CC(O)OR^A、S(O)R^B、S(O)NR^CR^D、S(O)₂R^B、NR^CS(O)₂R^BまたはS(O)₂NR^CR^Dであり；

またはR²および-L²-Cy²は、一体となって結合して、式



の基を形成し；

ここで、環Bは縮合アリール環または縮合ヘテロアリール環であり、各々場合により1個、2個または3個の-W'-X'-Y'-Z'基で置換されており；

R⁴およびR⁵は、H、ハロ、OH、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆アルコキシ、アルコシアルキル、シアノアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、CNおよびNO₂から独立して選択され；

またはR⁴およびR⁵は、それらが結合しているC原子と一体となって、3員、4員、5員、6員または7員シクロアルキル環またはヘテロシクロアルキル環を形成し、各々場合によりハロ、OH、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆アルコキシ、アルコシアルキル、シアノアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、CNおよびNO₂から独立して選択される1個、2個または3個の置換基で置換されており；

R⁷およびR⁸は、H、ハロ、OH、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルキル、CNおよびNO₂から独立して選択され；

またはR⁷およびR⁸は、それらが結合しているC原子と一体となって、3員、4員、5員、6員または7員シクロアルキル環またはヘテロシクロアルキル環を形成し、各々場合によりハロ、OH、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルキル、CNおよびNO₂から独立して選択される1個、2個または3個の置換基で置換されており；

R⁹はH、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニルまたはC₂₋₆アルキニルであり；
W、W'およびW''は独立して存在しないかまたは独立してC₁₋₆アルキレン、C₂₋₆アルケニレン、C₂₋₆アルキニレン、O、S、NR^h、CO、COO、CONR^h、SO、SO₂、SONR^hおよびNR^hCONRⁱから選択され、ここで、C₁₋₆アルキレン、C₂₋₆アルケニレンおよびC₂₋₆アルキニレンの各々は場合によりハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、OH、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノおよびC₂₋₈ジアルキルアミノから独立して選択される1個、2個または3個の置換基で置換されており；

X、X'およびX''は独立して存在しないかまたは独立してC₁₋₆アルキレン、C₂₋₆アルケニレン、C₂₋₆アルキニレン、アリーレン、シクロアルキレン、ヘテロアリーレンおよびヘテロシクロアルキレンから選択され、ここで、C₁₋₆アルキレン、C₂₋₆

10

20

30

40

50

$_6$ アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン、アリーレン、シクロアルキレン、ヘテロアリーレンおよびヘテロシクロアルキレンの各々は場合によりハロ、 CN 、 NO_2 、 OH 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-8} アルコキシアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{2-8} アルコキシアルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 $C(O)OR^j$ 、 $C(O)NR^hR^i$ 、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノおよび C_{2-8} ジアルキルアミノから独立して選択される1個、2個または3個の置換基で置換されており；

Y 、 Y' および Y'' は独立して存在しないかまたは独立して C_{1-6} アルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン、 O 、 S 、 NR^h 、 CO 、 COO 、 $CONR^h$ 、 SO 、 SO_2 、 $SONR^h$ および NR^hCONR^i から選択され、ここで、 C_{1-6} アルキレン、 C_{2-6} アルケニレンおよび C_{2-6} アルキニレンの各々は場合によりハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OH 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノおよび C_{2-8} ジアルキルアミノから独立して選択される1個、2個または3個の置換基で置換されており；

10

Z 、 Z' および Z'' は、 H 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロスルファニル、 CN 、 NO_2 、 N_3 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $P(R^{f2})_2$ 、 $P(OR^{e2})_2$ 、 $P(O)R^{e2}R^{f2}$ 、 $P(O)OR^{e2}OR^{f2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルは場合によりハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロスルファニル、 CN 、 NO_2 、 N_3 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{e2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $P(R^{f2})_2$ 、 $P(OR^{e2})_2$ 、 $P(O)R^{e2}R^{f2}$ 、 $P(O)OR^{e2}OR^{f2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ および $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から独立して選択される1個、2個、3個、4個または5個の置換基で置換されており；

20

30

40

ここで、2つの隣接 $-W-X-Y-Z$ 基は、それらが結合している原子と一体となって、場合により縮合4～20員シクロアルキル環または縮合4～20員ヘテロシクロアルキル環を形成し、各々場合によりハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロスルファニル、 CN 、 NO_2 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $C(=NR^g)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^g)NR^{c3}R^{d3}S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1個、2個または3個の置換基で置換されており；

ここで、2つの隣接 $-W'-X'-Y'-Z'$ 基は、それらが結合している原子と一体となって、場合により縮合4～20員シクロアルキル環または縮合4～20員ヘテロシクロアルキル環を形成し、各々場合によりハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロスルファニル、 CN 、 NO_2 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $C(=NR^g)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^g)NR^{c3}R^{d3}S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1個、2個または3個の置換基で置換されており；

50

$c^3 R^d^3$ 、 $NR^c^3 C(O)OR^a^3$ 、 $C(=NR^g)NR^c^3 R^d^3$ 、 $NR^c^3 C(=NR^g)NR^c^3 R^d^3 S(O)R^b^3$ 、 $S(O)NR^c^3 R^d^3$ 、 $S(O)_2 R^b^3$ 、 $NR^c^3 S(O)_2 R^b^3$ 、 $S(O)_2 NR^c^3 R^d^3$ 、アリーール、シクロアルキル、ヘテロアリーールおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択される1個、2個または3個の置換基で置換されており；

Cy^3 および Cy^4 はアリーール、シクロアルキル、ヘテロアリーールおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択され、各々、場合によりハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロスルファニル、 CN 、 NO_2 、 N_3 、 OR^a^4 、 SR^a^4 、 $C(O)R^b^4$ 、 $C(O)NR^c^4 R^d^4$ 、 $C(O)OR^a^4$ 、 $OC(O)R^b^4$ 、 $OC(O)NR^c^4 R^d^4$ 、 $NR^c^4 R^d^4$ 、 $NR^c^4 C(O)R^b^4$ 、 $NR^c^4 C(O)NR^c^4 R^d^4$ 、 $NR^c^4 C(O)OR^a^4$ 、 $C(=NR^g)NR^c^4 R^d^4$ 、 $NR^c^4 C(=NR^g)NR^c^4 R^d^4$ 、 $P(R^f^4)_2$ 、 $P(OR^4)_2$ 、 $P(O)R^e^4 R^f^4$ 、 $P(O)OR^e^4 OR^f^4$ 、 $S(O)R^b^4$ 、 $S(O)NR^c^4 R^d^4$ 、 $S(O)_2 R^b^4$ 、 $NR^c^4 S(O)_2 R^b^4$ および $S(O)_2 NR^c^4 R^d^4$ から独立して選択される1個、2個、3個、4個または5個の置換基により置換されており；

R^A は H 、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールまたはヘテロアリーールであり、ここで、該 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールまたはヘテロアリーールは場合により OH 、 CN 、アミノ、ハロおよび C_{1-4} アルキルから独立して選択される1個、2個または3個の置換基で置換されており；

R^B は H 、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールまたはヘテロアリーールであり、ここで、該 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニルまたは C_{2-4} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールまたはヘテロアリーールは場合により OH 、 CN 、アミノ、ハロおよび C_{1-4} アルキルから独立して選択される1個、2個または3個の置換基で置換されており；

R^C および R^D は、 H 、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニルまたは C_{2-4} アルキニルから独立して選択され、ここで、該 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニルまたは C_{2-4} アルキニルは場合により OH 、 CN 、アミノ、ハロおよび C_{1-4} アルキルから独立して選択される1個、2個または3個の置換基で置換されており；

または R^C および R^D は、それらが結合している N 原子と一体となって、4員、5員、6員または7員ヘテロシクロアルキル基またはヘテロアリーール基を形成し、各々場合により OH 、 CN 、アミノ、ハロおよび C_{1-4} アルキルから独立して選択される1個、2個または3個の置換基で置換されており；

R^a 、 R^a^1 、 R^a^2 、 R^a^3 および R^a^4 は、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリーール、シクロアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロシクロアルキル、アリーールアルキル、ヘテロアリーールアルキル、シクロアルキルアルキルおよびヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択され、ここで、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリーール、シクロアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロシクロアルキル、アリーールアルキル、ヘテロアリーールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは場合により OH 、 CN 、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキルおよび C_{1-6} ハロアルコキシから独立して選択される1個、2個または3個の置換基で置換されており；

R^b 、 R^b^1 、 R^b^2 、 R^b^3 および R^b^4 は、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリーール、シクロアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロシクロアルキル、アリーールアルキル、ヘテロアリーールアルキル、シクロアルキルアルキルおよびヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択され、ここで、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル

、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは場合によりOH、CN、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキルおよび C_{1-6} ハロアルコキシから独立して選択される1個、2個または3個の置換基で置換されており；

R^c および R^d は、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択され、ここで、該 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは場合によりOH、CN、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキルおよび C_{1-6} ハロアルコキシから独立して選択される1個、2個または3個の置換基で置換されており；

または R^c および R^d は、それらが結合しているN原子と一体となって、4員、5員、6員または7員ヘテロシクロアルキル基またはヘテロアリール基を形成し、各々場合によりOH、CN、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキルおよび C_{1-6} ハロアルコキシから独立して選択される1個、2個または3個の置換基で置換されており；

R^{c1} および R^{d1} は、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択され、ここで、該 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは場合によりOH、CN、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキルおよび C_{1-6} ハロアルコキシから独立して選択される1個、2個または3個の置換基で置換されており；

または R^{c1} および R^{d1} は、それらが結合しているN原子と一体となって、4員、5員、6員または7員ヘテロシクロアルキル基またはヘテロアリール基を形成し、各々場合によりOH、CN、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキルおよび C_{1-6} ハロアルコキシから独立して選択される1個、2個または3個の置換基で置換されており；

R^{c2} および R^{d2} は、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールシクロアルキル、アリールヘテロシクロアルキル、アリールヘテロアリール、ビアリール、ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールアリールおよびビヘテロアリールから独立して選択され、ここで、該 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールシクロアルキル、アリールヘテロシクロアルキル、アリールヘテロアリール、ビアリール、ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールアリールおよびビヘテロアリールは各々場合によりOH、CN、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、シアノアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 、アルコキシアルキルおよび

10

20

30

40

50

アルコキシアルコキシから独立して選択される 1 個、2 個または 3 個の置換基で置換されており；

または R^c および R^d は、それらが結合している N 原子と一体となって、4 員、5 員、6 員または 7 員ヘテロシクロアルキル基またはヘテロアリール基を形成し、各々場合により OH、CN、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、シアノアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $S(O)_2R^b$ 、アルコキシアルキルおよびアルコキシアルコキシから独立して選択される 1 個、2 個または 3 個の置換基で置換されており；

R^c および R^d は、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択され、ここで、該 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは場合により OH、CN、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキルおよび C_{1-6} ハロアルコキシから独立して選択される 1 個、2 個または 3 個の置換基で置換されており；

または R^c および R^d は、それらが結合している N 原子と一体となって、4 員、5 員、6 員または 7 員ヘテロシクロアルキル基またはヘテロアリール基を形成し、各々場合により OH、CN、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキルおよび C_{1-6} ハロアルコキシから独立して選択される 1 個、2 個または 3 個の置換基で置換されており；

R^c および R^d は、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択され、ここで、該 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは場合により OH、CN、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキルおよび C_{1-6} ハロアルコキシから独立して選択される 1 個、2 個または 3 個の置換基で置換されており；

または R^c および R^d は、それらが結合している N 原子と一体となって、4 員、5 員、6 員または 7 員ヘテロシクロアルキル基またはヘテロアリール基を形成し、各々場合により OH、CN、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキルおよび C_{1-6} ハロアルコキシから独立して選択される 1 個、2 個または 3 個の置換基で置換されており；

R^e 、 R^{e1} 、 R^{e2} および R^e は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $(C_{1-6}$ アルコキシ)- C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択され；

R^f 、 R^{f1} 、 R^{f2} および R^f は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルから独立して選択され；

R^g は H、CN および NO_2 であり；

R^h および R^i は、H および C_{1-6} アルキルから独立して選択され；

R^j は H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} ア

10

20

30

40

50

ルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリー
ルアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアル
キルアルキルであり；

p は 0、1、2、3 または 4 であり；

q は 0、1、2、3 または 4 であり；

r は 0、1、2、3、4、5 または 6 であり；

s は 0、1、2、3 または 4 であり；そして

t は 0、1、2、3 または 4 である。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0563】

ある実施態様において、c-MET 阻害剤は 2-(4-フルオロフェニル)-7-(4-
メトキシベンジル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン；2-(4-フルオロフェ
ニル)-7-[1-(4-メトキシフェニル)-シクロプロピル]-イミダゾ[1,2-b]-[
1,2,4]トリアジン；6-(1-(2-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-b][1,
2,4]トリアジン-7-イル)シクロプロピル)キノリン；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；2-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)-7-[(4-メトキシフェ
ニル)チオ]-イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン；メチル 2-フルオロ-4-[7
-(キノリン-6-イルチオ)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-2-イル]ベン
ゾエート；2-(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)-7-(4-メトキシフェノキシ)イ
ミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン；2-(4-フルオロフェニル)-7-[(4-メ
トキシフェニル)チオ]イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン；2-フルオロ-N-
メチル-4-[7-(キノキサリン-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；N-メチル-5-{4-[7-(1-キノリン-6-イル
シクロプロピル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-2-イル]フェニル}ピリジ
ン-2-カルボキサミド；6-{1-[2-(4-ピリミジン-5-イルフェニル)イミダ
ゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-7-イル]シクロプロピル}キノリン；6-(1-{
2-[4-(1-アセチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル]イ
ミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-7-イル}シクロプロピル)キノリン；6-[1
-(2-{4-[1-(メチルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル
]フェニル}イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-7-イル)シクロプロピル]キノ
リン；N,N-ジメチル-5-{4-[7-(1-キノリン-6-イルシクロプロピル)イミ
ダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-2-イル]フェニル}ピリジン-2-カルボキサ
ミド；6-(1-{2-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]イミダゾ[1,2-
b][1,2,4]トリアジン-7-イル}シクロプロピル)-キノリン；2-フルオロ-N-(
t r a n s -4-ヒドロキシシクロヘキシル)-4-[7-(1-キノリン-6-イルシク
ロプロピル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-2-イル]ベンズアミド；N-
シクロプロピル-2-フルオロ-4-[7-(1-キノリン-6-イルシクロプロピル)イ
ミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-2-イル]ベンズアミド；2-フルオロ-N-
メチル-4-[7-(1-キノリン-6-イルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-b][1,2
,4]トリアジン-2-イル]ベンズアミド；2-フルオロ-N-[1-(メトキシメチル)シ
クロプロピル]-4-[7-(1-キノリン-6-イルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-b
][1,2,4]トリアジン-2-イル]ベンズアミド；2-フルオロ-4-(7-(1-(キノ
リン-6-イル)シクロプロピル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-2-イル)
ベンズアミド；4-[7-(1-キノリン-6-イルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-b]
][1,2,4]トリアジン-2-イル]-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)ベンズ
アミド；N-(ピリジン-2-イルメチル)-4-[7-(1-キノリン-6-イルシクロプロ
ピル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-2-イル]ベンズアミド；N-シク
ロプロピル-4-[7-(1-キノリン-6-イルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-b][
1,2,4]トリアジン-2-イル]ベンズアミド；N-シクロブチル-4-[7-(1-キノ

10

20

30

40

50

リン-6-イルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-2-イル]
 ベンズアミド; N-(1-ピリジン-2-イルシクロプロピル)-4-[7-(1-キノリン
 -6-イルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-2-イル]ベン
 ズアミド; N-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-4-[7-(1-キノリン-
 6-イルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-2-イル]ベンズ
 アミド; N-[(1S)-1-ベンジル-2-ヒドロキシエチル]-4-[7-(1-キノリン-
 6-イルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-2-イル]ベン
 ズアミド; (3R)-1-{4-[7-(1-キノリン-6-イルシクロプロピル)イミダゾ[
 1,2-b][1,2,4]トリアジン-2-イル]ベンゾイル}ピロリジン-3-オール; 4-
 (7-(1-(キノリン-6-イル)シクロプロピル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリア
 ジン-2-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンズアミド; N-シ
 クロプロピル-N-メチル-4-[7-(1-キノリン-6-イルシクロプロピル)イミダ
 ズ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-2-イル]ベンズアミド; N-[1-(メトキシメチ
 ル)シクロプロピル]-4-[7-(1-キノリン-6-イルシクロプロピル)イミダゾ[1,
 2-b][1,2,4]トリアジン-2-イル]ベンズアミド; N-[1-(メトキシメチル)シ
 クロブチル]-4-[7-(1-キノリン-6-イルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-b][
 1,2,4]トリアジン-2-イル]ベンズアミド; N-[(1S)-1-(メトキシメチル)-
 2-メチルプロピル]-4-[7-(1-キノリン-6-イルシクロプロピル)イミダゾ[1,
 2-b][1,2,4]トリアジン-2-イル]ベンズアミド; N-[4-(メトキシメチル)テ
 トラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]-4-[7-(1-キノリン-6-イルシクロプロ
 ピル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-2-イル]ベンズアミド; 4-[7-(
 1-キノリン-6-イルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-2
 -イル]-N-1,3-チアゾール-2-イルベンズアミド; N-ピリミジン-4-イル-
 4-[7-(1-キノリン-6-イルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリ
 アジン-2-イル]ベンズアミド; N-[4-(メトキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラ
 ン-4-イル]-4-[7-(1-キノリン-6-イルシクロプロピル)イミダゾ[1,2-b]
][1,2,4]トリアジン-2-イル]ベンズアミド; N-{(1R)-1-[(ジメチルアミノ)
 カルボニル]-2-メチルプロピル}-4-[7-(1-キノリン-6-イルエチル)イミダ
 ズ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-2-イル]ベンズアミド; N-シクロプロピル-2
 -フルオロ-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; 2-フルオロ-N-[1-(メトキシメチル)シクロプロ
 ピル]-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; 2-フルオロ-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]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン
 -4-イル)ベンズアミド; (3R)-1-{2-フルオロ-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]ベンゾイル}ピロリジン-
 3-オール; 2-フルオロ-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; 2-フルオロ-N-(trans-4-
 ヒドロキシシクロヘキシル)-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; 6-{2-[3-フルオロ-4-(1H
 -イミダゾール-1-イル)フェニル]イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-7-
 イルメチル}キノリン; 3-{2-フルオロ-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]フェニル}-1,3-オキサゾリジン-
 2-オン; N-(1S)-2,2-ジメチル-1-[(メチルアミノ)カルボニル]プロピル-
 2-フルオロ-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; N-(1S)-1-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-
 2,2-ジメチルプロピル-2-フルオロ-4-[7-(キノリン-6-イルメチル)イミダ
 ズ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-2-イル]ベンズアミド; N-[(1S)-1-(アゼ
 チジン-1-イルカルボニル)-2,2-ジメチルプロピル]-2-フルオロ-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

10

20

30

40

50

ズアミド；N-{(1S)-1-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-3-メチルブチル}-2-フルオロ-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；2-フルオロ-N-{(1R)-3-メチル-1-[(メチルアミノ)カルボニル]ブチル}-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；N-{(1R)-1-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-3-メチルブチル}-2-フルオロ-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；N-[(1R)-1-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-3-メチルブチル]-2-フルオロ-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；3-{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]-1H-ピラゾール-1-イル}プロパンニトリル；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]-1H-ピラゾール-1-イルアセトニトリル；2-{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]-1H-ピラゾール-1-イル}アセトアミド；メチル4-{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]-1H-ピラゾール-1-イル}ピペリジン-1-カルボキシレート；2-フルオロ-N-[(1S,2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル]-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；2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-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；2-フルオロ-N-[1-(メトキシメチル)シクロブチル]-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；2-フルオロ-N-[4-(メトキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]-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；N-(シクロプロピルメチル)-2-フルオロ-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；2-フルオロ-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]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)ベンズアミド；N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2-フルオロ-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；2-フルオロ-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-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；2-フルオロ-N-[2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル]-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；2-フルオロ-N-(ピリジン-2-イルメチル)-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；2-フルオロ-N-(ピリジン-3-イルメチル)-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；2-フルオロ-N-(ピリジン-4-イルメチル)-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；2-フルオロ-N-(2-ピリジン-2-イルエチル)-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；2-フルオロ-N-(1-ピリジン-3-イルエチル)-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；2-フルオロ-N-(1-ピリジン-4-イルエチル)-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；2-フルオロ-N-[(1S)-1-(ヒドロキシメチル)-2,2-ジメチルプロピル]-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；2-フルオロ-N-[1-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル]-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；2-フルオロ-N-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシ

10

20

30

40

50

ル)－4－[7－(1－キノリン－6－イルエチル)イミダゾ[1,2－b][1,2,4]トリアジン－2－イル]ベンズアミド；2－フルオロ－N－メチル－4－[7－(1－キノリン－6－イルエチル)イミダゾ[1,2－b][1,2,4]トリアジン－2－イル]ベンズアミド；N－シクロプロピル－2－フルオロ－4－[7－(1－キノリン－6－イルエチル)イミダゾ[1,2－b][1,2,4]トリアジン－2－イル]ベンズアミド；2－フルオロ－N－[1－(メトキシメチル)シクロプロピル]－4－[7－(1－キノリン－6－イルエチル)イミダゾ[1,2－b][1,2,4]トリアジン－2－イル]ベンズアミド；N－(3－[2－(4－ブロモ－3－フルオロフェニル)イミダゾ[1,2－b][1,2,4]トリアジン－7－イル]メチルフェニル)－N’－エチル尿素；2－(2,3－ジクロロフェニル)－7－(1－キノリン－6－イルシクロプロピル)イミダゾ[1,2－b][1,2,4]トリアジン－3－アミン；2－フルオロ－N－[(1－ヒドロキシシクロプロピル)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；メチル4－(シアノメチル)－4－{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]－1H－ピラゾール－1－イル}ピペリジン－1－カルボキシレート；エチル4－(シアノメチル)－4－{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]－1H－ピラゾール－1－イル}ピペリジン－1－カルボキシレート；(1－アセチル－4－{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]－1H－ピラゾール－1－イル}ピペリジン－4－イル)アセトニトリルから選択される化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

10

20

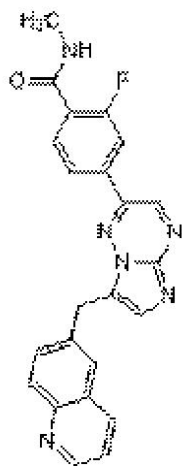
【0564】

ある実施態様において、c－MET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]ベンズアミド二塩酸塩またはその水和物もしくは溶媒和物を含む。

【0565】

ある実施態様において、c－MET阻害剤は、式

【化11】



30

40

の化合物を含む。

【0566】

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PD－1阻害剤)、c－MET阻害剤(例えば、ここに記載するc－MET阻害剤)およびMEK阻害剤(例えば、ここに記載するMEK阻害剤)、IL－1b阻害剤(例えば、ここに記載するIL－1b阻害剤)またはA2aRアンタゴニスト(例えば、ここに記載するA2aRアンタゴニスト)の1以上を含む。

【0567】

ある実施態様において、PD－1阻害剤(例えば、ここに記載するPD－1阻害剤)およ

50

びc-MET阻害剤(例えば、ここに記載するc-MET阻害剤)を含む組み合わせは、何れかの薬剤単独と比較して、MC38マウスモデルにおける腫瘍制御を改善する。

【0568】

ある実施態様において、c-MET阻害剤(例えば、カプマチニブ(INC280))は、約100~2000mg、約200~2000mg、約200~1000mgまたは約200~800mg、例えば、約400mg、約500mgまたは約600mgの用量で1日2回投与される。ある実施態様において、c-MET阻害剤(例えば、カプマチニブ(INC280))は、約400mgの用量で1日2回投与される。ある実施態様において、c-MET阻害剤(例えば、カプマチニブ(INC280))は、約600mgの用量で1日2回投与される。ある実施態様において、c-MET阻害剤(例えば、カプマチニブ(INC280))は、1日2回、約200mgの用量で、例えば、1回あたり200mgで投与される。

10

【0569】

ある実施態様において、c-MET阻害剤(例えば、カプマチニブ(INC280))は、PD-1阻害剤(例えば、抗PD-1抗体分子)およびLAG-3阻害剤(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、c-MET阻害剤(例えば、カプマチニブ(INC280))は、約200mgの用量で1日2回、例えば、1回あたり200mgで投与され、PD-1阻害剤(例えば、抗PD-1抗体分子)は、300mg~500mg(例えば、400mgの用量)の用量で、例えば、4週毎に1回または、200mg~400mg(例えば、300mgの用量)の用量で、例えば、3週毎に1回、例えば、静脈内点滴により投与され、LAG-3阻害剤(例えば、抗LAG-3抗体分子)は、約400mg~約800mg(例えば、約600mg)の用量で、4週毎に1回投与される。

20

【0570】

ある実施態様において、組み合わせは、PD-1阻害剤、例えば、PDR001、LAG-3阻害剤、例えば、LAG525およびc-MET阻害剤(例えば、ここに記載するc-MET阻害剤)を含む。ある実施態様において、この組み合わせは、例えば、TNBCを処置するために、治療有効量で対象に投与される。理論に拘束されることを意図しないが、PD-1阻害剤、例えば、PDR001、LAG-3阻害剤、例えば、LAG525およびc-MET阻害剤(例えば、ここに記載するc-MET阻害剤)を含む組み合わせは、腫瘍形成におけるc-METの役割により支持されると考えられる。

【0571】

ある実施態様において、組み合わせは、PD-1阻害剤、例えば、PDR001、LAG-3阻害剤、例えば、LAG525およびc-MET阻害剤(例えば、ここに記載するc-MET阻害剤)を含む。ある実施態様において、LAG525は、例えば、PDR001の投与前に投与、例えば、点滴される。ある実施態様において、PDR001は、LAG525の投与後に投与、例えば、点滴される。ある実施態様において、PDR001およびLAG525両者は、同じ部位に投与、例えば、点滴される。ある実施態様において、投与されるc-MET阻害剤は、LAG525およびPDR001の投与、例えば点滴と同じ日に投与される。ある実施態様において、c-MET阻害剤がLAG525およびPDR001の投与と同じ日に投与されるならば、c-MET阻害剤は、LAG525およびPDR001の投与、例えば、点滴前に投与される。

30

40

【0572】

c-MET阻害剤の他の例

ある実施態様において、c-MET阻害剤はJNJ-38877605を含む。JNJ-38877605は、経口投与可能な、c-Metの小分子阻害剤である。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。

【0573】

ある実施態様において、c-Met阻害剤はAMG 208である。AMG 208は、c-METの選択的小分子阻害剤である。AMG 208はc-METのリガンド依存性およびリガンド非依存性活性化を阻害し、そのチロシンキナーゼ活性を阻害し、これは

50

、c-Metを過発現する腫瘍の細胞増殖阻害をもたらし得る。

【0574】

ある実施態様において、c-Met阻害剤はAMG337を含む。AMG337は、経口で生物学的に利用可能なc-Metの阻害剤である。AMG337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。

【0575】

ある実施態様において、c-Met阻害剤はLY2801653を含む。LY2801653は、経口投与可能な、c-Metの小分子阻害剤である。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。

10

【0576】

ある実施態様において、c-Met阻害剤はMSC2156119Jを含む。MSC2156119Jは、経口で生物学的に利用可能なc-Metの阻害剤である。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シグナル伝達経路を妨害する。

【0577】

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、経口で生物学的に利用可能なc-METの阻害剤である。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。

20

【0578】

ある実施態様において、c-MET阻害剤はクリゾチニブを含む。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)の経口投与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競合的方法で、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。まとめると、この薬剤は腫瘍細胞増殖を阻害する。

【0579】

ある実施態様において、c-MET阻害剤はゴールバチニブを含む。ゴールバチニブは、経口で生物学的に利用可能な新生物活性の可能性を有するc-METおよびVEGFR-2のデュアルキナーゼ阻害剤である。ゴールバチニブはc-METおよびVEGFR-2両方に結合し、活性を阻害し、これは、これら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。

30

【0580】

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、ARQ197としても知られる。チバンチニブは、経口で生物学的に利用可能なc-METの小分子阻害剤である。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造的に活性化された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。

40

【0581】

TGF- β 阻害剤

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 、TGF β 、TGFbまたはTGF-ベータとしても知られ、ここで相互交換可能に使用する)阻害剤を含む。

【0582】

TGF- β は、例えば、骨形成タンパク質(BMP)、成長および分化因子、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 阻害剤は、TGF- β の1以上のアイソフォーム(例えば、TGF- β 1、TGF- β 2またはTGF- β 3の1種、2種また

50

は全て)を結合および／または阻害できる。

【0583】

正常条件下、TGF- β は、例えば、抗増殖性およびアポトーシス応答の誘導を介して、ホメオスタシスを維持し、上皮性、内皮、神経および造血細胞系譜の成長を制限する。古典的および非古典的シグナル伝達経路は、TGF- β への細胞応答が関与する。TGF- β /Smad古典的経路の活性化は、TGF- β の抗増殖性効果を媒介できる。非古典的TGF- β 経路は、さらなる細胞内経路、例えば、マイトージェン活性化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; Blob et al. N Engl J Med. 2000; 342(18):1350-8)、そして上皮間葉転換(EMT)および／または細胞運動性を調節する。

10

【0584】

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、疾患設定(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、癌後期、TGF- β は、例えば、腫瘍増殖促進(例えば、EMT誘導、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、癌関連過程を調節できる(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は、後期の癌、転移癌または進行型癌の処置に使用される。

20

【0585】

前臨床証拠は、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、数機構、例えば、TヘルパーバランスのTh2免疫表現型へのシフト；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、CD4+CD25+T制御性細胞産生の抑制；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、TNF α 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活性を伴うM2-タイプマクロファージの促進を介して宿主-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 Pancreatol. 2007; 7(5-6):423-35; Achyut et al Gastroenterology. 2011; 141(4):1167-78)。

30

【0586】

ある実施態様において、TGF- β 阻害剤は、PD-1阻害剤およびLAG-3阻害剤、GITRアゴニスト、c-MET阻害剤、IDO阻害剤またはA2aRアンタゴニストの1種以上(例えば、2種、3種、4種または全て)と組み合わせて使用される。ある実施態様において、組み合わせは、膵臓癌、結腸直腸癌、胃癌または黒色腫(例えば、難治性黒色腫)の処置に使用される。ある実施態様において、TGF- β 阻害剤はフレソリムマブまたはXOMA089から選択される。

40

【0587】

TGF- β 阻害剤の例

ある実施態様において、TGF- β 阻害剤は、XOMA089または引用により全体として本明細書に包含させる国際出願公開WO2012/167143に開示する化合物を含む。

【0588】

XOMA089は、XPA.42.089としても知られる。XOMA089は、TGF- β 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。

【0589】

XOMA089の重鎖可変領域は、QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLE

50

WMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGLWEVRALPSVYWGQGLTVTVSS(配列番号240)(WO2012/167143に配列番号6として開示)のアミノ酸配列を有する。XOMA089の軽鎖可変領域は、SYELTQPPSVSVAPGQTARITCGANDIGSKSVHWYQQKAGQAPVLVSEDIIRPSGIPERISGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDRSDQYVFGTGTKVTVLG(配列番号241)(WO2012/167143に配列番号8として開示)のアミノ酸配列を有する。

【0590】

XOMA089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、XOMA089は、TGF- β 1およびTGF- β 2に高親和性で結合し、それより程度は低い、TGF- β 3に結合する。ピアコアアッセイにおいて、ヒトTGF- β に対するXOMA089の K_D はTGF- β 1について14.6 pM、TGF- β 2について67.3 pMおよびTGF- β 3について948 pMである。全3つのTGF- 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、XOMA089は、ここに記載するXOMA089の用量でTGF- β 1、2および3に結合すると予測される。XOMA089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、それにより、齧歯類およびカニクイザルは毒性試験に適切な種である。

10

【0591】

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、免疫療法への抵抗性は、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と関連する遺伝子を含む、転写シグネチャーの存在と関連すると考えられる(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窓を広げる。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免疫療法の臨床的利益に影響し得る(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)。

20

【0592】

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およびTGF- β 受容体およびPD-1およびTGF- β 受容体の両者を発現する抗腫瘍免疫サイクルの多数の要素は、非冗長細胞シグナルを伝達する可能性があるとも考えられる。例えば、自所性前立腺癌のマウスモデルにおいて、TGFBR1Iのドミナントネガティブ形態の使用またはT細胞におけるTGF- β 産生抑止は、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試験は、養子導入されたT細胞におけるTGF- β シグナル伝達の遮断が、その残留性および抗腫瘍活性を増加することを示した(Chou et al. J Immunol. 2012; 189(8):3936-46)。導入されたT細胞の抗腫瘍活性は、一部腫瘍浸潤リンパ球におけるPD-1上方制御により、経時的に減少し得て、ここに記載するPD-1およびTGF- β 阻害の組み合わせを支持する。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 刺激へのそれらの反応性を考慮して、Tregにも影響し得て(Riella et al. Am J Transplant. 2012; 12(10):2575-87)、例えば、Treg分化および機能の調節の増強による、癌の処置のためのPD-1およびTGF- β 阻害の組み合わせを支持する。

30

40

【0593】

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の免疫監視で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、EMTまたは幹細胞表現型の1以上を促進できる。癌細胞および白血球集団(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 を介する)が介在する免疫制御は、ある患者における単剤治療としてのチェックポイント阻害剤の応答を制限し得る。ある実施態様において、チェックポイント阻害剤(例えば、ここに

50

記載するPD-1阻害剤)と組み合わせたTGF- β の阻害は、チェックポイント阻害剤(例えば、抗PD-1)単剤治療に应答しないまたはほとんど应答しない癌、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))の処置に使用される。他の実施態様において、チェックポイント阻害剤(例えば、ここに記載するPD-1阻害剤)と組み合わせたTGF- β の阻害は、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)の処置に使用される。ある実施態様において、TGF- β 阻害剤とPD-1阻害剤の組み合わせは相乗効果をもたらす。

【0594】

ある実施態様において、TGF- β 阻害剤(例えば、XOMA089)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の用量で、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1回、2週毎に1回、3週毎に1回、4週毎に1回、または6週毎に1回、投与される。

【0595】

ある実施態様において、TGF- β 阻害剤(例えば、XOMA089)は、0.1mg/kg~15mg/kg(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)の用量で、例えば、3週毎に1回投与される。例えば、TGF- β 阻害剤(例えば、XOMA089)は、0.1mg/kg~1mg/kg(例えば、0.1mg/kg~1mg/kg、例えば、0.3mg/kg)の用量で、例えば、3週毎に1回投与され得る。ある実施態様において、TGF- β 阻害剤(例えば、XOMA089)は静脈内投与される。

【0596】

ある実施態様において、TGF- β 阻害剤は、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。

【0597】

ある実施態様において、TGF- β 阻害剤(例えば、XOMA089)は、0.1mg/kg~15mg/kg(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)の用量で、例えば、3週毎に1回、例えば、静脈内投与され、PD-1阻害剤(例えば、抗PD-1抗体分子)は、50mg~500mg(例えば、100mg~400mg、例えば、約100mg、200mg、300mgまたは400mgの用量で)の用量で、例えば、3週毎に1回または4週毎に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阻害剤(例えば、抗PD-1抗体分子)は、100mg~300mg(例えば、約100mg、200mgまたは300mgの用量)の用量で、例えば、3週毎に1回、例えば、静脈内点滴により投与される。

【0598】

ある実施態様において、TGF- β 阻害剤(例えば、XOMA089)は、約0.1mg/kgまたは0.3mg/kgの用量で、例えば、3週毎に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、約100mgの用量で、例えば、3週毎に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(例えば、XOMA089)は、約0.3mg/kgの用量で、例えば、3週毎に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、約100mgまたは300mgの用量で、例えば、3週毎に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(例えば、XOMA089)は、約1mg/kg、3mg/kg、6mg/kg、12mg/kgまたは15mg/kgの用量で、例えば、3週毎

10

20

30

40

50

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、約300mgの用量で、例えば、3週毎に1回、例えば、静脈内点滴により投与される。

【0599】

ある実施態様において、TGF- β 阻害剤(例えば、XOMA089)は、0.1mg~0.2mg(例えば、約0.1mg/kg)の用量で、例えば、3週毎に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週毎に1回、例えば、静脈内点滴により投与される。

【0600】

ある実施態様において、TGF- β 阻害剤(例えば、XOMA089)は、0.2mg~0.5mg(例えば、約0.3mg/kg)の用量で、例えば、3週毎に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週毎に1回、例えば、静脈内点滴により投与される。

【0601】

ある実施態様において、TGF- β 阻害剤(例えば、XOMA089)は、0.2mg~0.5mg(例えば、約0.3mg/kg)の用量で、例えば、3週毎に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)で、例えば、3週毎に1回、例えば、静脈内点滴により投与される。

【0602】

ある実施態様において、TGF- β 阻害剤(例えば、XOMA089)は、0.5mg~2mg(例えば、約1mg/kg)の用量で、例えば、3週毎に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)で、例えば、3週毎に1回、例えば、静脈内点滴により投与される。

【0603】

ある実施態様において、TGF- β 阻害剤(例えば、XOMA089)は、2mg~5mg(例えば、約3mg/kg)の用量で、例えば、3週毎に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)で、例えば、3週毎に1回、例えば、静脈内点滴により投与される。

【0604】

ある実施態様において、TGF- β 阻害剤(例えば、XOMA089)は、5mg~10mg(例えば、約6mg/kg)の用量で、例えば、3週毎に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)で、例えば、3週毎に1回、例えば、静脈内点滴により投与される。

【0605】

ある実施態様において、TGF- β 阻害剤(例えば、XOMA089)は、10mg~15mg(例えば、約12mg/kg)の用量で、例えば、3週毎に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)で、例えば、3週毎に1回、例えば、静脈内点滴により投与される。

【0606】

ある実施態様において、TGF- β 阻害剤(例えば、XOMA089)は、10mg~20mg(例えば、約15mg/kg)の用量で、例えば、3週毎に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)で、例えば、3週毎に1回、例えば、静脈内点滴により投与される。

【0607】

ある実施態様において、TGF- β 阻害剤(例えば、XOMA089)は、PD-1阻害剤(例えば、抗PD-1抗体分子)が投与される前に投与される。他の実施態様において、TGF- β 阻害剤(例えば、XOMA089)は、PD-1阻害剤(例えば、抗PD-1抗

10

20

30

40

50

体分子)が投与された後に投与される。ある実施態様において、TGF- β 阻害剤(例えば、XOMA 089)およびPD-1阻害剤(例えば、抗PD-1抗体分子)は、2種の投与の間に少なくとも30分間(例えば、少なくとも1時間、1.5時間または2時間)の中断で離されて、投与される。

【0608】

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PD-1阻害剤)、TGF- β 阻害剤(例えば、ここに記載するTGF- β 阻害剤)およびMEK阻害剤(例えば、ここに記載するMEK阻害剤)、IL-1 β 阻害剤(例えば、ここに記載するIL-1 β 阻害剤)またはA2aRアンタゴニスト(例えば、ここに記載するA2aRアンタゴニスト)の1以上を含む。理論に拘束されることを願わないが、ある実施態様において、TGF- β は、CRCおよび膵臓癌においてTregサブセットにより免疫抑制を促進すると考えられる。ある実施態様において、PD-1阻害剤、TGF- β 阻害剤およびMEK阻害剤、IL-1 β 阻害剤またはA2aRアンタゴニストの1以上を含む組み合わせは、例えば、CRCまたは膵臓癌を有する対象に、治療有効量で投与される。

【0609】

ある実施態様において、PD-1阻害剤(例えば、ここに記載するPD-1阻害剤)およびTGF- β 阻害剤(例えば、ここに記載するTGF- β 阻害剤)を含む組み合わせは、何れか単剤単独と比較して、マウスMC38 CRCモデルにおいて腫瘍増殖制御の有効性改善を示す。理論に拘束されることを願わないが、ある実施態様において、PD-1阻害剤と組み合わせたTGF- β 阻害剤は、PD-1阻害剤の有効性を改善、例えば、増加すると考えられる。ある実施態様において、例えば、CRCを有する対象に投与された、PD-1阻害剤(例えば、ここに記載するPD-1阻害剤)およびTGF- β 阻害剤(例えば、ここに記載するTGF- β 阻害剤)を含む組み合わせは、PD-1阻害剤の有効性の改善、例えば、増加をもたらし得る。

【0610】

TGF- β 阻害剤の他の例

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)を含む。フレソリムマブは、GC1008としても知られる。フレソリムマブは、TGF- β 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。

【0611】

フレソリムマブの重鎖はQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSSNVISWVRQAPGQGLEWMGGVPIVD IANYAQRFRKGRVTITADESTSTTYMELSSLRSEDTAVYYCASTLGLVLDAMDYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSR STSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPCCPSCPAPAEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK(配列番号 238)のアミノ酸配列を有する。

【0612】

フレソリムマブの軽鎖はETVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSLGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRA PGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYADSPITFGQGTRLIEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(配列番号 239)のアミノ酸配列を有する。

【0613】

フレソリムマブは、例えば、引用により全体として本明細書に包含させる国際出願公開 WO 2006/086469 および米国特許 8,383,780 および 8,591,901 に開示される。

【0614】

A2aRアンタゴニスト

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(A2

10

20

30

40

50

a R)アンタゴニスト(例えば、A 2 a R経路阻害剤、例えば、アデノシン阻害剤、例えば、A 2 a RまたはC D-7 3阻害剤)を含む。ある実施態様において、A 2 a Rアンタゴニストは、P D-1阻害剤およびC X C R 2阻害剤、C S F-1 / 1 R結合剤、L A G-3阻害剤、G I T Rアゴニスト、c-ME T阻害剤またはI D O阻害剤の1種以上(例えば、2種、3種、4種、5種または全て)と組み合わせて使用される。ある実施態様において、組み合わせは、膵臓癌、結腸直腸癌、胃癌または黒色腫(例えば、難治性黒色腫)の処置に使用される。ある実施態様において、A 2 a Rアンタゴニストは、P B F 5 0 9 (N I R 1 7 8)(パロビオファルマ/Novartis)、C P I 4 4 4 / V 8 1 4 4 4 (Corvus/Genentech)、A Z D 4 6 3 5 / H T L-1 0 7 1 (AstraZeneca/Heptares)、ビパデナント(Re10
dox/Juno)、G B V-2 0 3 4 (Globavir)、A B 9 2 8 (Arcus Biosciences)、テオフィリン、イストラデフィリン(協和発酵工業)、トザデナント / S Y N-1 1 5 (Acorda)、K W-6 3 5 6 (協和発酵工業)、S T-4 2 0 6 (Leadiant Biosciences)またはブレラデナント / S C H 4 2 0 8 1 4 (Merck/Schering)から選択される。理論に拘束されることを願わないが、ある実施態様において、A 2 a Rの阻害はI L-1 bの上方制御に至ると考えられる。

10

【0615】

A 2 a Rアンタゴニストの例

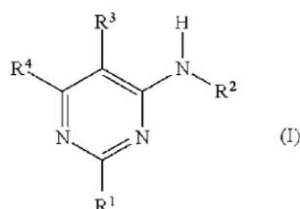
ある実施態様において、A 2 a Rアンタゴニストは、P B F 5 0 9 (N I R 1 7 8)または引用により全体として本明細書に包含させる米国特許8,796,284または国際出願公開W O 2 0 1 7 / 0 2 5 9 1 8に開示する化合物を含む。P B F 5 0 9 (N I R 1 7 8)は、N I R 1 7 8としても知られる。20

20

【0616】

ある実施態様において、A 2 a Rアンタゴニストは、式(I)

【化12】



(I)

30

〔式中、

R¹は、場合により1個もしくは2個のハロゲン原子または1個もしくは2個のメチル基で置換されている、ピラゾール環、チアゾール環およびトリアゾール環からなる群から選択される5員ヘテロアリール環であり；

R²は水素原子であり；

R³は臭素または塩素原子であり；

R⁴は独立して

a)場合により1以上のハロゲン原子またはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、モノーまたはジアルキルアミノからなる群から選択される1以上の基で置換されている5員ヘテロアリール基；

40

b)基-N(R⁵)(R⁶)(ここで、R⁵およびR⁶は独立して：

水素原子；

場合により1以上のハロゲン原子またはシクロアルキル(3~8炭素原子)、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノーおよびジアルキルアミノ(1~8炭素原子)からなる群から選択される1以上の基で置換されている、3~6炭素原子の、直鎖または分岐鎖のアルキルまたはシクロアルキル基；

またはR⁵およびR⁶は、それらが結合している窒素原子と一体となって、4~6員飽和ヘテロ環基を形成し、ここで、さらなるヘテロ原子が挿入されていてよく、これは、場合により1以上のハロゲン原子または1以上のアルキル基(1~8炭素原子)、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アミノ、モノーまたはジアルキルアミノで置換されている)または

50

c) 基-OR⁷または-SR⁷(ここで、R⁷は独立して場合により1以上のハロゲン原子またはアルキル(1~8炭素原子)、アルコキシ(1~8炭素原子)、アミノ、モノ-またはジアルキルアミノ(1~8炭素原子)からなる群から選択される1以上の基で置換されている、直鎖または分岐鎖のアルキル(1~8炭素原子)またはシクロアルキル(3~8炭素原子)基; または場合により1以上のハロゲン原子で置換されているフェニル環である)である。]

の化合物を含む。

【0617】

ある実施態様において、A2aRアンタゴニストは、5-ブロモ-2,6-ジ-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-アミンを含む。

【0618】

ある実施態様において、A2aRアンタゴニスト(例えば、5-ブロモ-2,6-ジ-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-アミン)は、約2mg~約2000mg、約2mg~約500mg、約50mg~約300mg、例えば、約50mg~約100mg(例えば、約80mg)、約150mg~約200mg(例えば、約160mg)または約200mg~約250mg(例えば、約240mg)の1日用量で投与される。ある実施態様において、A2aRアンタゴニスト(例えば、5-ブロモ-2,6-ジ-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-アミン)は、約1~30mg/kg、例えば、約1~25mg/kg、約1~20mg/kgまたは約1~6mg/kgの用量で、1日1回または1日2回、経口投与される。ある実施態様において、A2aRアンタゴニスト(例えば、5-ブロモ-2,6-ジ-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-アミン)は、約50~70kgの対象に、約80mg、160mg、320mgまたは640mgの用量で、1日2回投与される。ある実施態様において、A2aRアンタゴニスト(例えば、5-ブロモ-2,6-ジ-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-アミン)は、1日2回、1回あたり約80mgの用量で、例えば、1日あたり計約160mgの用量で投与される。ある実施態様において、A2aRアンタゴニスト(例えば、5-ブロモ-2,6-ジ-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-4-アミン)は経口投与される。

【0619】

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、PDR001、LAG-3阻害剤、例えば、LAG525およびA2aRアンタゴニスト、例えば、PBF509(NIR178)を含む。ある実施態様において、この組み合わせは、例えば、TNBCを処置するために、治療有効量で対象に投与される。理論に拘束されることを願わないが、PD-1阻害剤、例えば、PDR001、LAG-3阻害剤、例えば、LAG525およびA2aRアンタゴニスト、例えば、PBF509(NIR178)を含む組み合わせは、例えば、抗腫瘍応答をもたらす、腫瘍微小環境の調節をもたらし得ると考えられる。

【0620】

ある実施態様において、ここに記載する、PD-1阻害剤、例えば、PDR001、LAG-3阻害剤、例えば、LAG525およびA2aRアンタゴニスト、例えば、PBF509(NIR178)を含む組み合わせは、ここに記載する投与レジメンにより投与される。ある実施態様において、A2aRアンタゴニスト、例えば、PBF509(NIR178)は、サイクル、例えば、28日間サイクルの1日目に投与される。ある実施態様において、A2aRアンタゴニスト、例えば、PBF509(NIR178)は、1日2回、1回あたり約60~100mg、例えば、約80mgの用量で、例えば、1日あたり、計約120~200mg、例えば、160mgの用量で、例えば、経口で、28日間サイクルの1日目に投与される。ある実施態様において、A2aRアンタゴニスト、例えば、PBF509(NIR178)は、1日2回、1回あたり、約60~100mg、例えば、約80mgの用量で、例えば、経口で投与され、PD-1阻害剤(例えば、抗PD-1抗体分子)は、300mg~500mg(例えば、400mgの用量)の用量で、例えば、4週毎に1回または、20

0 mg～400 mg(例えば、300 mgの用量)の用量で、例えば、3週毎に1回、例えば、静脈内点滴により投与され、LAG-3阻害剤(例えば、抗LAG-3抗体分子)は、約400 mg～約800 mg(例えば、約600 mg)の用量で、4週毎に1回投与される。

【0621】

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせは、A2aRアンタゴニスト、例えば、PBF509(NIR178)およびGITRアゴニスト、例えば、ここに記載するGITRアゴニスト、例えば、GWN323を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PBF509(NIR178)およびGWN323を含む。ある実施態様において、組み合わせを、例えば、乳癌、例えば、トリプルネガティブ乳癌を処置するために、治療有効量で対象に投与する。

10

【0622】

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせは、A2aRアンタゴニスト、例えば、PBF509(NIR178)およびTIM-3阻害剤、例えば、MBG453を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PBF509(NIR178)およびMBG453を含む。ある実施態様において、組み合わせを、例えば、乳癌、例えば、トリプルネガティブ乳癌を処置するために、治療有効量で対象に投与する。

【0623】

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせは、A2aRアンタゴニスト、例えば、PBF509(NIR178)およびIL-1b阻害剤、例えば、ここに記載するIL-1b阻害剤を含む。ある実施態様において、組み合わせを、例えば、乳癌、例えば、トリプルネガティブ乳癌を処置するために、治療有効量で対象に投与する。

20

【0624】

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせは、A2aRアンタゴニスト、例えば、PBF509(NIR178)およびTGF-β阻害剤、例えば、ここに記載するTGF-β阻害剤、例えば、NIS793を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PBF509(NIR178)およびNIS793を含む。ある実施態様において、組み合わせを、例えば、乳癌、例えば、トリプルネガティブ乳癌を処置するために、治療有効量で対象に投与する。

【0625】

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせは、A2aRアンタゴニスト、例えば、PBF509(NIR178)およびc-MET阻害剤、例えば、ここに記載するc-MET阻害剤、例えば、カプマチニブ(INC280)を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PBF509(NIR178)およびカプマチニブ(INC280)を含む。ある実施態様において、組み合わせを、例えば、乳癌、例えば、トリプルネガティブ乳癌を処置するために、治療有効量で対象に投与する。

30

【0626】

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせは、A2aRアンタゴニスト、例えば、PBF509(NIR178)およびCSF-1/1R結合剤、例えば、ここに記載するCSF-1/1R結合剤、例えば、BLZ945またはMCS110を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PBF509(NIR178)およびBLZ945を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PBF509(NIR178)およびMCS110を含む。ある実施態様において、組み合わせを、例えば、乳癌、例えば、トリプルネガティブ乳癌を処置するために、治療有効量で対象に投与する。

40

【0627】

A2aRアンタゴニストの他の例

ある実施態様において、A2aRアンタゴニストは、CPI444/V81444を含む。CPI-444および他のA2aRアンタゴニストは、引用により全体として本明細書に包含させる国際出願公開WO2009/156737に開示される。ある実施態様において、A2aRアンタゴニストは(S)-7-(5-メチルフラン-2-イル)-3-((6-(((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)メチル)-3H

50

－[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-d]ピリミジン－5－アミンである。ある実施態様において、A2aRアンタゴニストは(R)－7－(5－メチルフラン－2－イル)－3－((6－((テトラヒドロフラン－3－イル)オキシ)メチル)ピリジン－2－イル)メチル)－3H－[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-d]ピリミジン－5－アミンまたはそのラセミ体である。ある実施態様において、A2aRアンタゴニストは7－(5－メチルフラン－2－イル)－3－((6－((テトラヒドロフラン－3－イル)オキシ)メチル)ピリジン－2－イル)メチル)－3H－[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-d]ピリミジン－5－アミンである。

【0628】

ある実施態様において、A2aRアンタゴニストはAZD4635/HTL-1071である。A2aRアンタゴニストは、引用により全体として本明細書に包含させる国際出願公開WO2011/095625に開示される。ある実施態様において、A2aRアンタゴニストは6－(2－クロロ－6－メチルピリジン－4－イル)－5－(4－フルオロフェニル)－1, 2, 4－トリアジン－3－アミンである。

10

【0629】

ある実施態様において、A2aRアンタゴニストはST-4206(Leadiant Biosciences)である。ある実施態様において、A2aRアンタゴニストは、引用により全体として本明細書に包含させる米国特許9,133,197に記載のA2aRアンタゴニストである。

【0630】

ある実施態様において、A2aRアンタゴニストは、引用により全体として本明細書に包含させる、米国特許8,114,845および9,029,393、米国出願公開2017/0015758および2016/0129108に記載のA2aRアンタゴニストである。

20

【0631】

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。

【0632】

ある実施態様において、A2aRアンタゴニストはトザデナント(Biotie)である。トザデナントは、SYN115または4－ヒドロキシN－(4－メトキシ－7－モルホリン－4－イル－1,3－ベンゾチアゾール－2－イル)－4－メチルピペリジン－1－カルボキサミドとしても知られる。トザデナントは、A2a受容体で内因性アデノシンの効果を遮断し、D2受容体でのドーパミンの効果の増強およびmGluR5受容体でのグルタミン酸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、SCH420814または2－(2－フランイル)－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受容体の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。

30

40

【0633】

ある実施態様において、A2aRアンタゴニストはビパデナント(vipadenan)である。ビパデナントは、BIB014、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。

【0634】

他のA2aRアンタゴニスト例は、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

50

。

【0635】

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、CD73阻害剤、例えば、抗CD73抗体)であり、MED19447である。MED19447は、CD73に特異的な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産生は、アデノシンの免疫抑制性効果を低減し得る。MED19447は、ある範囲の活性、例えば、CD73エクトヌクレオチダーゼ活性阻害、AMP介在リンパ球抑制からの解放および同系腫瘍増殖阻害を有することが報告された。MED19447は、腫瘍微小環境内で骨髄およびリンパ系浸潤白血球集団両者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リンパ球の割合現象を含む。

10

【0636】

IDO阻害剤

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、IDO阻害剤は、PD-1阻害剤およびTGF- β 阻害剤、A2aRアンタゴニスト、CSF-1/1R結合剤、c-MET阻害剤またはGITRアゴニストの1以上(例えば、2個、3個、4個または全て)と組み合わせで使用される。ある実施態様において、組み合わせは、膵臓癌、結腸直腸癌、胃癌または黒色腫(例えば、難治性黒色腫)の処置に使用される。ある実施態様において、IDO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(エパカドスタットまたはINCB24360としても知られる)、インドキシモド(NLG8189)、(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)、インドキシモド、BMS-986205(以前はF001287)から選択される。

20

【0637】

IDO阻害剤の例

ある実施態様において、IDO/TDO阻害剤はインドキシモド(New Link Genetics)である。1-メチルトリプトファンのD異性体であるインドキシモドは、腫瘍が免疫介在破壊を回避する機構を破壊する、経口投与される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。

30

【0638】

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 K_i /EC₅₀を有する。

【0639】

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、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、10nMのIC₅₀を有する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)阻害剤である。

40

【0640】

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。

【0641】

STINGアゴニスト

50

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせは、S T I N Gアゴニストを含む。ある実施態様において、S T I N G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。

【0642】

ある実施態様において、S T I N G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、S T I N Gアゴニストは、1つのアデノシン核酸塩基および1つのグアノシン核酸塩基を含む。ある実施態様において、S T I N Gアゴニストは、2つのアデノシン核酸塩基または2つのグアノシン核酸塩基を含む。

10

【0643】

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

【0644】

ある実施態様において、S T I N Gアゴニストは、2',5'または3',5'リン酸結合を有する環状ジヌクレオチド(例えば、修飾環状ジヌクレオチド)を含む。ある実施態様において、S T I N Gアゴニストは、リン酸結合周囲にR pまたはS p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。

【0645】

ある実施態様において、S T I N GアゴニストはMK-1454(Merck)である。MK-1454は、環状ジヌクレオチドインターフェロン遺伝子刺激因子(S T I N G)アゴニストであり、S T I N G経路を活性化する。S T I N Gアゴニストの例は、例えば、PCT公開WO2017/027645に開示される。

20

【0646】

ガレクチン阻害剤

ガレクチンは、ベータガラクトシダーゼ糖に結合するタンパク質のファミリーである。タンパク質のガレクチンファミリーは、少なくともガレクチン-1、ガレクチン-2、ガレクチン-3、ガレクチン-4、ガレクチン-7およびガレクチン-8からなる。ガレクチンはS-タイプレクチンとも称され、例えば、細胞内および細胞外機能を有する、可溶性タンパク質である。

30

【0647】

ガレクチン-1およびガレクチン-3は、種々の腫瘍タイプで高度に発現される。ガレクチン-1およびガレクチン-3は、血管形成促進および/または腫瘍促進表現型方向での骨髄細胞再プログラム、例えば、骨髄細胞からの免疫抑制ができる。可溶性ガレクチン-3はまた浸潤T細胞に結合するおよび/または不活性化できる。ある実施態様において、ここに記載する癌は、高レベルのガレクチン-1またはガレクチン-3または両者を発現する。

【0648】

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、阻害剤(例えば、ここに記載する阻害剤)での、ガレクチン-1またはガレクチン-3またはガレクチン-1およびガレクチン-3両者の1以上の機能の減少(例えば、阻害)は、免疫抑制の低減により、例えば、腫瘍微小環境における抗腫瘍免疫応答の促進または回復により、腫瘍の成長を減少できると考えられる。例えば、抗腫瘍免疫応答は、浸潤T細胞数増加、浸潤T細胞活性化および/または抗腫瘍表現型方向での骨髄細胞再プログラムにより促進または回復され得る。ある実施態様において、ガレクチン-1またはガレクチン-3または両者の阻害は、例えば、腫瘍微小環境における、免疫細胞浸潤、例えば、T細胞浸潤の増加をもたらす。ある実施態様において、ガレクチン-1またはガレクチン-3または両者の阻害は、例えば、腫瘍微小環境における、T細胞(例えば、浸潤T細胞)活性化増加をもたらす、例えば、腫瘍増殖低減または腫瘍除去に至る。他の実施態様において、ガレクチン-1また

40

50

はガレクチン-3または両者の阻害は、抗腫瘍表現型方向での骨髄細胞の再プログラムをもたらす。ある実施態様において、ガレクチン-1またはガレクチン-3または両者の阻害は、例えば、免疫抑制逆転または回復により、腫瘍増殖低減および／または腫瘍除去をもたらす。

【0649】

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせは、ガレクチン、例えば、ガレクチン-1またはガレクチン-3の阻害剤を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ガレクチン-1阻害剤およびガレクチン-3阻害剤を含む。ある実施態様において、組み合わせは、ガレクチン-1およびガレクチン-3両者をターゲティングする二重特異性阻害剤(例えば、二重特異性抗体分子)を含む。ある実施態様において、ガレクチン阻害剤は、ここに記載する治療剤の1以上と組み合わせて使用される。ある実施態様において、ガレクチン阻害剤は、PD-1阻害剤、例えば、ここに記載するPD-1阻害剤(例えば、PDRO01)と組み合わせて使用される。ある実施態様において、ガレクチン阻害剤は、PD-1阻害剤および1以上のさらなるここに記載する治療剤と組み合わせて使用される。ある実施態様において、ガレクチン阻害剤は、抗ガレクチン抗体分子、GRMD-02(Glectin Therapeutics)、ガレクチン-3C(Mandal Med)、AnginexまたはOTX-008(OncoEthix, Merck)から選択される。

【0650】

ガレクチン阻害剤の例

ある実施態様において、ガレクチン阻害剤は、抗体分子である。ある実施態様において、抗体分子は単一特異性抗体分子であり、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一特異性抗体分子。ある実施態様において、ガレクチン阻害剤は、抗ガレクチン、例えば、抗ガレクチン-1または抗ガレクチン-3、抗体分子である。ある実施態様において、ガレクチン阻害剤は、抗ガレクチン-1抗体分子である。ある実施態様において、ガレクチン阻害剤は、抗ガレクチン-3抗体分子である。

【0651】

ある実施態様において、抗体分子は多特異性抗体分子であり、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、該複数のうち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、該複数のうち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、第一エピトープと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、第一エピトープと第二エピトープは重複する。ある実施態様において、第一エピトープと第二エピトープは重複しない。ある実施態様において、第一エピトープと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、多特異性抗体分子は第三、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、多特異性抗体分子は二重特異性抗体分子、三重特異性抗体分子または四重特異性抗体分子である。

【0652】

ある実施態様において、ガレクチン阻害剤は多特異性抗体分子である。ある実施態様において、多特異性抗体分子は二重特異性抗体分子である。二重特異性抗体は、2個だけの抗原に特異性を有する。二重特異性抗体分子は、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づけられる。ある実施態様において、第一エピトープと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、第一エピトープと第二エピトープは重複する。ある実施態様において、第一エピトープと第二エピトープは重複しない。ある実施態様において、第一エピトープと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

において、二重特異性抗体分子は、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、二重特異性抗体分子は、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、二重特異性抗体分子は、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、二重特異性抗体分子は、第一エピトープに対する結合特異性を有する s c F v 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 s c F v またはそのフラグメントを含む。ある実施態様において、ガレクチン阻害剤は二重特異性抗体分子である。ある実施態様において、第一エピトープはガレクチン-1 に位置し、第二エピトープはガレクチン-3 に位置する。

10

【0653】

二重特異性またはヘテロ二量体型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、U S 5 7 3 1 1 6 8 に記載の、例えば、「ノブインホール」アプローチ；例えば、W O 0 9 / 0 8 9 0 0 4、W O 0 6 / 1 0 6 9 0 5 および W O 2 0 1 0 / 1 2 9 3 0 4 に記載の静電的かじ取り F c 対形成；例えば、W O 0 7 / 1 1 0 2 0 5 に記載の鎖交換操作ドメイン (S E E D) ヘテロ二量体形成；例えば、W O 0 8 / 1 1 9 3 5 3、W O 2 0 1 1 / 1 3 1 7 4 6 および W O 2 0 1 3 / 0 6 0 8 6 7 に記載の F a b アーム交換；例えば、U S 4 4 3 3 0 5 9 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官能性試薬を使用する二特異的構造を製造するための抗体架橋による、二重抗体コンジュゲート；例えば、U S 4 4 4 4 8 7 8 に記載の、ジスルフィド結合の還元および酸化サイクルを経る異なる抗体からの半抗体 (重-軽鎖対または F a b) を組み換えることにより製造する二重特異性抗体決定基；例えば、U S 5 2 7 3 7 4 3 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された 3 F a b ' フラグメント；例えば、U S 5 5 3 4 2 5 4 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的架橋を介して架橋された s c F v の対；例えば、U S 5 5 8 2 9 9 6 に記載の、二機能的抗体、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 - f o s および c - j u n) を介して二量体化された異なる結合特性を有する F a b フラグメント；例えば、U S 5 5 9 1 8 2 8 に記載の、二重特異性およびオリゴ特異的一価およびオリゴ価受容体、例えば、ある抗体の C H 1 領域と、一般に軽鎖に結合した他の抗体の V H 領域の間のポリペプチドスパーサーを介して結合した 2 つの抗体 (2 つの F a b フラグメント) の V H - C H 1 領域；例えば、U S 5 6 3 5 6 0 2 に記載の、二重特異性 D N A - 抗体コンジュゲート、例えば、D N A の二本鎖ピースを介する抗体または F a b フラグメントの架橋；例えば、U S 5 6 3 7 4 8 1 に記載する、二重特異性融合タンパク質、例えば、2 つの s c F v とその間の親水性螺旋状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、U S 5 8 3 7 2 4 2 に記載の、多価および多特異性結合タンパク質、例えば、二重特異性、三重特異性または四重特異性分子を製造するための一般に二重特異性抗体 (高次構造も開示される) と称される、I g 重鎖可変領域の結合領域を有する第一ドメインと I g 軽鎖可変領域の結合領域を有する第二ドメインを有するポリペプチドの二量体；例えば、U S 5 8 3 7 8 2 1 に記載の二量体化して二重特異性 / 多価分子を形成できる、抗体ヒンジ領域および C H 3 領域にペプチドスパーサーでさらに結合した結合された V L 鎖および V H 鎖を有するミニボディ構築物；二量体を形成して二重特異性二重特異性抗体を形成できる、何れかの配向で短ペプチドリンカー (例えば、5 または 1 0 アミノ酸) によりまたは完全無リンカーで結合された V H および V L ドメイン；例えば、U S 5 8 4 4 0 9 4 に記載の三量体および四量体；例えば、U S 5 8 6 4 0 1 9 に記載の、一連の F V (または s c F v) を形成するために、さらに V L ドメインに結合した C - 末端で架橋可能基とペプチド結合により結合した V H ドメイン (またはファミリーメンバーにおける V L ドメイン) の弦；および例えば、U S 5 8 6 9 6 2 0 に記載する、例えば、s c F V または二重特異性抗体タイプ形式両方を使用して、ホモ二

20

30

40

50

価、ヘテロ二価、三価および四価構造を形成するように、非共有または化学架橋を介して多価構造にあわされたペプチドリンカーを介して結合されたVHおよびVL両者のドメインを有する一本鎖結合ポリペプチドを含むが、これらに限定されない。多特異性および二重特異性分子およびその製造方法のさらなる例は、例えば、US 5 9 1 0 5 7 3、US 5 9 3 2 4 4 8、US 5 9 5 9 0 8 3、US 5 9 8 9 8 3 0、US 6 0 0 5 0 7 9、US 6 2 3 9 2 5 9、US 6 2 9 4 3 5 3、US 6 3 3 3 3 9 6、US 6 4 7 6 1 9 8、US 6 5 1 1 6 6 3、US 6 6 7 0 4 5 3、US 6 7 4 3 8 9 6、US 6 8 0 9 1 8 5、US 6 8 3 3 4 4 1、US 7 1 2 9 3 3 0、US 7 1 8 3 0 7 6、US 7 5 2 1 0 5 6、US 7 5 2 7 7 8 7、US 7 5 3 4 8 6 6、US 7 6 1 2 1 8 1、US 2 0 0 2 / 0 0 4 5 8 7 A 1、US 2 0 0 2 / 0 7 6 4 0 6 A 1、US 2 0 0 2 / 1 0 3 3 4 5 A 1、US 2 0 0 3 / 2 0 7 3 4 6 A 1、US 2 0 0 3 / 2 1 1 0 7 8 A 1、US 2 0 0 4 / 2 1 9 6 4 3 A 1、US 2 0 0 4 / 2 2 0 3 8 8 A 1、US 2 0 0 4 / 2 4 2 8 4 7 A 1、US 2 0 0 5 / 0 0 3 4 0 3 A 1、US 2 0 0 5 / 0 0 4 3 5 2 A 1、US 2 0 0 5 / 0 6 9 5 5 2 A 1、US 2 0 0 5 / 0 7 9 1 7 0 A 1、US 2 0 0 5 / 1 0 0 5 4 3 A 1、US 2 0 0 5 / 1 3 6 0 4 9 A 1、US 2 0 0 5 / 1 3 6 0 5 1 A 1、US 2 0 0 5 / 1 6 3 7 8 2 A 1、US 2 0 0 5 / 2 6 6 4 2 5 A 1、US 2 0 0 6 / 0 8 3 7 4 7 A 1、US 2 0 0 6 / 1 2 0 9 6 0 A 1、US 2 0 0 6 / 2 0 4 4 9 3 A 1、US 2 0 0 6 / 2 6 3 3 6 7 A 1、US 2 0 0 7 / 0 0 4 9 0 9 A 1、US 2 0 0 7 / 0 8 7 3 8 1 A 1、US 2 0 0 7 / 1 2 8 1 5 0 A 1、US 2 0 0 7 / 1 4 1 0 4 9 A 1、US 2 0 0 7 / 1 5 4 9 0 1 A 1、US 2 0 0 7 / 2 7 4 9 8 5 A 1、US 2 0 0 8 / 0 5 0 3 7 0 A 1、US 2 0 0 8 / 0 6 9 8 2 0 A 1、US 2 0 0 8 / 1 5 2 6 4 5 A 1、US 2 0 0 8 / 1 7 1 8 5 5 A 1、US 2 0 0 8 / 2 4 1 8 8 4 A 1、US 2 0 0 8 / 2 5 4 5 1 2 A 1、US 2 0 0 8 / 2 6 0 7 3 8 A 1、US 2 0 0 9 / 1 3 0 1 0 6 A 1、US 2 0 0 9 / 1 4 8 9 0 5 A 1、US 2 0 0 9 / 1 5 5 2 7 5 A 1、US 2 0 0 9 / 1 6 2 3 5 9 A 1、US 2 0 0 9 / 1 6 2 3 6 0 A 1、US 2 0 0 9 / 1 7 5 8 5 1 A 1、US 2 0 0 9 / 1 7 5 8 6 7 A 1、US 2 0 0 9 / 2 3 2 8 1 1 A 1、US 2 0 0 9 / 2 3 4 1 0 5 A 1、US 2 0 0 9 / 2 6 3 3 9 2 A 1、US 2 0 0 9 / 2 7 4 6 4 9 A 1、EP 3 4 6 0 8 7 A 2、WO 0 0 / 0 6 6 0 5 A 2、WO 0 2 / 0 7 2 6 3 5 A 2、WO 0 4 / 0 8 1 0 5 1 A 1、WO 0 6 / 0 2 0 2 5 8 A 2、WO 2 0 0 7 / 0 4 4 8 8 7 A 2、WO 2 0 0 7 / 0 9 5 3 3 8 A 2、WO 2 0 0 7 / 1 3 7 7 6 0 A 2、WO 2 0 0 8 / 1 1 9 3 5 3 A 1、WO 2 0 0 9 / 0 2 1 7 5 4 A 2、WO 2 0 0 9 / 0 6 8 6 3 0 A 1、WO 9 1 / 0 3 4 9 3 A 1、WO 9 3 / 2 3 5 3 7 A 1、WO 9 4 / 0 9 1 3 1 A 1、WO 9 4 / 1 2 6 2 5 A 2、WO 9 5 / 0 9 9 1 7 A 1、WO 9 6 / 3 7 6 2 1 A 2、WO 9 9 / 6 4 4 6 0 A 1に見られる。上記で引用した出願の内容を、その全体として引用により本明細書に包含させる。

10

20

30

40

50

【0654】

他の実施態様において、抗ガレクチン、例えば、抗ガレクチン-1または抗ガレクチン-3、抗体分子(例えば、単一特異性、二重特異性または多特異性抗体分子)は、他のパートナー、例えば、タンパク質に、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、融合される。ある実施態様において、二重特異性抗体分子は第一標的(例えば、ガレクチン-1)に第一結合特異性、第二標的(例えば、ガレクチン-3)に第二結合特異性を有する。

【0655】

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

【0656】

ある実施態様において、ガレクチン阻害剤は、ガレクチン、例えば、ガレクチン-1またはガレクチン-3に結合し、機能を阻害できる、ペプチド、例えば、タンパク質である。ある実施態様において、ガレクチン阻害剤は、ガレクチン-3に結合し、機能を阻害で

きる、ペプチドである。ある実施態様において、ガレクチン阻害剤はペプチドガレクチン-3 Cである。ある実施態様において、ガレクチン阻害剤は、引用により全体として本明細書に包含させる米国特許6,770,622に開示のガレクチン-3阻害剤である。

【0657】

ガレクチン-3 Cは、ガレクチン-3のN末端切断タンパク質であり、例えば、ガレクチン-3の競合的阻害剤として機能する。ガレクチン-3 Cは、例えば、癌細胞の、表面上の、例えば、ラミニンおよび細胞外マトリクス(ECM)の他のペクターガラクトシダーゼ複合糖質への内因性ガレクチン-3の結合を阻害する。ガレクチン-3 Cおよび他の例示的ガレクチン阻害ペプチドは、米国特許6,770,622に開示される。

【0658】

ある実施態様において、ガレクチン-3 Cは、配列番号1000のアミノ酸配列またはそれと実質的に同一(例えば、90%、95%または99%同一)であるアミノ酸を含む。GAPAGPLIVPYNLPLPGGVPRMLITILGTVKPNANRIALDFQRGNDVAFHFNPRFNENRRVIVCNTKLDNNWGREERQSVFPFESGKPKFIQVLVEPDHFKVAVNDAHLLQYNHRVKKLNEISKLGISGDIDITSASYTMI(配列番号1000)。

【0659】

ある実施態様において、ガレクチン阻害剤は、ガレクチン-1に結合し、機能を阻害できる、ペプチドである。ある実施態様において、ガレクチン阻害剤は、ペプチドAnginexである。Anginexは、ガレクチン-1に結合する抗血管新生ペプチドである(Salomonsson E, et al., (2011) Journal of Biological Chemistry, 286(16):13801-13804)。Anginexのガレクチン-1への結合は、例えば、ガレクチン-1の血管新生促進効果を妨害できる。

【0660】

ある実施態様において、ガレクチン、例えば、ガレクチン-1またはガレクチン-3の阻害剤は、非ペプチド性トポミメティック分子である。ある実施態様において、非ペプチド性トポミメティックガレクチン阻害剤はOTX-008(OncoEthix)である。ある実施態様において、非ペプチド性トポミメティックは、引用により全体として本明細書に包含させる米国特許8,207,228に開示される非ペプチド性トポミメティックである。PTX-008またはカリックスアレニン0118としても知られるOTX-008は、ガレクチン-1の選択的アロステリック阻害剤である。OTX-008は、化学名N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2-{[26,27,28-トリス([2-(ジメチルアミノ)エチル]カルバモイル)メトキシ]ペンタシクロ[19.3.1.1,7.1,.15,]オクタコサー1(25),3(28),4,6,9(27),1012,15,17,19(26),21,23-ドデカエン-25-イル]オキシ}アセトアミドを有する。

【0661】

ある実施態様において、ガレクチン、例えば、ガレクチン-1またはガレクチン-3の阻害剤は、炭水化物ベースの化合物である。ある実施態様において、ガレクチン阻害剤はGR-MD-02(Galectin Therapeutics)である。

【0662】

ある実施態様において、GR-MD-02は、ガレクチン-3阻害剤である。GR-MD-02は、ガラクトース先端多糖であり、例えば、ガラクトアラビノースノガラクトツロン酸とも称される。GR-MD-02および他のガラクトース先端ポリマー、例えば、ガラクトアラビノースノガラクトツロン酸は、米国特許8,236,780および米国公開2014/0086932に開示され、これらの内容全体を、引用により全体として本明細書に包含させる。

【0663】

MEK阻害剤

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、MEK阻害剤はトラメチニブ、セルメチニブ、AS703026、BIX02189、BIX02188、CI-1040、PD0325901、PD98059

10

20

30

40

50

、U 0 1 2 6、X L-5 1 8、G-3 8 9 6 3またはG 0 2 4 4 3 7 1 4から選択される。ある実施態様において、M E K阻害剤はトラメチニブである。

【0 6 6 4】

M E K阻害剤の例

ある実施態様において、M E K阻害剤はトラメチニブである。トラメチニブは、J T P-7 4 0 5 7、T M T 2 1 2、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、M E K 1およびM E K 2の可逆性かつ高度に選択的アロステリック阻害剤と考えられる。M E Kタンパク質は、黒色腫細胞などの腫瘍細胞で一般に過活性化される、M A P K経路の必須成分である。B R A FおよびR A S両者の発癌性変異は、M E K 1またはM E K 2を介するシグナル伝達ができる。

10

【0 6 6 5】

ある実施態様において、M E K阻害剤またはトラメチニブは、例えば、1日1回、0.1 mg~4 mgの用量(例えば、0.5 mg~3 mg、例えば、0.5 mgの用量)で投与される。ある実施態様において、M E K阻害剤またはトラメチニブは、例えば、1日1回、0.5 mgの用量で投与される。ある実施態様において、M E K阻害剤またはトラメチニブは経口投与される。

【0 6 6 6】

ある実施態様において、組み合わせは、P D-1阻害剤(例えば、P D R 0 0 1)およびM E K阻害剤(例えば、トラメチニブ)を含む。ある実施態様において、P D-1阻害剤(例えば、P D R 0 0 1)は、3 0 0 mg~5 0 0 mg(例えば、4 0 0 mgの用量)で、例えば、4週毎に1回、例えば、静脈内投与され、M E K阻害剤(例えば、トラメチニブ)は、例えば、1日1回、0.1 mg~4 mgの用量(例えば、0.5 mg~3 mg、例えば、0.5 mgの用量)で、例えば、経口で、投与される。

20

【0 6 6 7】

M E K阻害剤の他の例

ある実施態様において、M E K阻害剤は、化学名(5-[(4-ブロモ-2-クロロフェニル)アミノ]-4-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミドを有するセルメチニブを含む。セルメチニブはA Z D 6 2 4 4またはA R R Y 1 4 2 8 8 6としても知られ、例えば、P C T公開W O 2 0 0 3 0 7 7 9 1 4に記載される。

30

【0 6 6 8】

ある実施態様において、M E K阻害剤は、A S 7 0 3 0 2 6、B I X 0 2 1 8 9またはB I X 0 2 1 8 8を含む。

【0 6 6 9】

ある実施態様において、M E K阻害剤は、例えば、P C T公開W O 2 0 0 0 0 3 5 4 3 6に記載の、2-[(2-クロロ-4-ヨードフェニル)アミノ]-N-(シクロプロピルメトキシ)-3,4-ジフルオロベンズアミド(C I-1 0 4 0またはP D 1 8 4 3 5 2としても知られる)を含む。

40

【0 6 7 0】

ある実施態様において、M E K阻害剤は、例えば、P C T公開W O 2 0 0 2 0 0 6 2 1 3に記載の、N-[(2R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ]-3,4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]-ベンズアミド(P D 0 3 2 5 9 0 1としても知られる)を含む。

【0 6 7 1】

ある実施態様において、M E K阻害剤は、Biaffin GmbH & Co., KG, Germanyから入手可能な、2'-アミノ-3'-メトキシフラボン(P D 9 8 0 5 9としても知られる)を含む。

50

【0672】

ある実施態様において、MEK阻害剤は、例えば、US特許2,779,780に記載の、2,3-ビス[アミノ[(2-アミノフェニル)チオ]メチレン]ーブタンジニトリル(UO126としても知られる)を含む。

【0673】

ある実施態様において、MEK阻害剤は、Cas No. 1029872-29-4を有し、ACC Corp.から入手可能な、XL-518(GDC-0973としても知られる)を含む。

【0674】

ある実施態様において、MEK阻害剤は、G-38963を含む。

【0675】

ある実施態様において、MEK阻害剤は、G02443714(AS703206としても知られる)を含む。

【0676】

MEK阻害剤のさらなる例は、WO2013/019906、WO03/077914、WO2005/121142、WO2007/04415、WO2008/024725およびWO2009/085983に開示され、この内容を引用により本明細書に包含させる。MEK阻害剤のさらなる例は、2,3-ビス[アミノ[(2-アミノフェニル)チオ]メチレン]ーブタンジニトリル(UO126としても知られ、US特許2,779,780に記載)；(3S,4R,5Z,8S,9S,11E)-14-(エチルアミノ)-8,9,16-トリヒドロキシ-3,4-ジメチル-3,4,9,19-テトラヒドロ-1H-2-ベンズオキサシクロテトラデシン-1,7(8H)-ジオン](E6201としても知られ、PCT公開WO2003076424)に記載；ベムラフェニブ(PLX-4032、CAS 918504-65-1)；(R)-3-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-6-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン(TAK-733、CAS 1035555-63-5)；ピマセルチブ(AS-703026、CAS 1204531-26-9)；2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(AZD 8330)；および3,4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-[(3-オキソ-[1,2]オキサジナン-2-イル)メチル]ベンズアミド(CH 4987655またはRo 4987655)を含むが、これらに限定されない。

【0677】

IL-1β阻害剤

サイトカインのインターロイキン-1(IL-1)ファミリーは、炎症および免疫応答に中心的役割を有する、分泌される多面的サイトカインの群である。IL-1増加が、癌を含む、複数の臨床背景で観察される(Apte et al. (2006) Cancer Metastasis Rev. p. 387-408; Dinarello (2010) Eur. J. Immunol. p. 599-606)。IL-1ファミリーは、とりわけ、IL-1ベータ(IL-1β)およびIL-1アルファ(IL-1α)を含む。IL-1βは、肺、乳房および結腸直腸癌で上昇し(Voronov et al. (2014) Front Physiol. p. 114)、予後不良と関係する(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、腫瘍微小環境由来であり、悪性細胞による分泌された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、侵襲性を増加し、抗腫瘍免疫応答をそぐと考えられる(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の阻害が腫瘍負荷および転移減少をもたらすことを示す(Voronov et al. (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. p. 2645-50)。

【0678】

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、IL-1β阻害剤はカナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプトから選択される。ある実施態様において、

I L - 1 β 阻害剤はカナキヌマブである。ある実施態様において、I L - 1 β 阻害剤は、結腸直腸癌(例えば、M S S C R C)、膵臓癌、胃食道癌または乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌(T N B C))を有する対象に、ここに開示する化合物の1以上と組み合わせて投与される。

【0679】

I L - 1 β 阻害剤の例

ある実施態様において、I L - 1 β 阻害剤はカナキヌマブである。カナキヌマブは、A C Z 8 8 5 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 I L - 1 β の生物活性を中和するヒトモノクローナル I g G 1 / κ 抗体である。

【0680】

10

カナキヌマブは、例えば、W O 2 0 0 2 / 1 6 4 3 6、U S 7, 4 4 6, 1 7 5 および E P 1 3 1 3 7 6 9 に開示される。カナキヌマブの重鎖可変領域は、MEFGLSWVFLVALLRGVQCQ VQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSVYGMNWVRQAPGKGLEWVAIIWYDGDNQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYL QMNGLR AEDTAVYYCARDLRTGPFDYWGQGLTVTVSS(配列番号 2 0 0 1)のアミノ酸配列を有する(U S 7, 4 4 6, 1 7 5 に配列番号 1 として開示)。カナキヌマブの軽鎖可変領域は、MLPSQLI G F L L L W P A S R G E I V L T Q S P D F Q S V T P K E K V T I T C R A S Q S I G S S L H W Y Q Q K P D Q S P K L L I K Y A S Q S F S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I N S L E A E D A A A Y Y C H Q S S S L P F T F G P G T K V D I K(配列番号 2 0 0 2)のアミノ酸配列を有する(U S 7, 4 4 6, 1 7 5 に配列番号 2 として開示)。

【0681】

20

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熱症候群(C A P S)の処置、全身若年性特発性関節炎(S J I A)の処置、成人における急性痛風性関節炎発作対症療法および他の I L - 1 β 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願わないが、ある実施態様において、I L - 1 β 阻害剤、例えば、カナキヌマブは、例えば、腫瘍微小環境への免疫抑制性好中球の動員、腫瘍血管形成刺激および/または転移促進を、例えば含む、I L - 1 β 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)。

【0682】

30

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせは、I L - 1 β 阻害剤、カナキヌマブまたは W O 2 0 0 2 / 1 6 4 3 6 に開示される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、P D - 1 の阻害剤(例えば、抗 P D - 1 抗体分子)を含む。I L - 1 は炎症および免疫応答に中心的役割を有する、分泌される多面的サイトカインである。I L - 1 増加が、癌を含む、複数の臨床背景で観察される(Apte et al. (2006) Cancer Metastasis Rev. p. 387-408; Dinarello (2010) Eur. J. Immunol. p. 599-606)。I L - 1 β β は、肺、乳房および結腸直腸癌で上昇し(Voronov et al. (2014) Front Physiol. p. 14)、予後不良と関係する(Apte et al. (2000) Adv. Exp. Med. Biol. p. 277-88)。理論に拘束されることを願わないが、腫瘍微小環境由来であり、悪性細胞による分泌された I L - 1 β は、一部阻害性好中球動員により、腫瘍細胞増殖を促進し、侵襲性を増加し、抗腫瘍免疫応答をそぐと考えられる(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、I L - 1 β の阻害が腫瘍負荷および転移減少をもたらすことを示す(Voronov et al. (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. p. 2645-50)。カナキヌマブは I L - 1 β に結合し、I L - 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、I L - 1 β 阻害剤、例えば、カナキヌマブは、P D - 1 阻害剤(例えば、抗 P D - 1 抗体分子)の免疫介在抗腫瘍効果を増強し、あるいは増強するために使用される。

40

【0683】

ある実施態様において、I L - 1 β 阻害剤、カナキヌマブまたは W O 2 0 0 2 / 1 6 4 3 6 に開示される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、P D - 1 の阻害剤(例えば、抗 P D - 1 抗体分子)は、組み合わせで所望の抗腫瘍活性を達成する用量でおよび/またはタイムスケジュールで投与される。

【0684】

50

ある実施態様において、I L-1 β 阻害剤、カナキヌマブまたはWO 2 0 0 2 / 1 6 4 3 6 に開示される化合物は、2 5 mg ~ 1 0 0 0 mg、例えば、5 0 mg ~ 9 0 0 mg、8 0 mg ~ 8 0 0 mg、1 0 0 mg ~ 7 0 0 mg、2 0 0 mg ~ 6 0 0 mg、2 5 0 mg ~ 5 0 0 mg または 3 0 0 mg ~ 4 0 0 mg の用量で、例えば、約 1 0 0 mg、1 5 0 mg、2 0 0 mg、2 5 0 mg、2 6 0 mg、2 7 0 mg、2 8 0 mg、2 9 0 mg、3 0 0 mg、3 5 0 mg、4 0 0 mg、4 5 0 mg、5 0 0 mg、5 5 0 mg または 6 0 0 mg の用量で、例えば、4 週毎に 1 回、6 週毎に 1 回、8 週毎に 1 回、1 0 週毎に 1 回または 1 2 週毎に 1 回投与される。ある実施態様において、I L-1 β 阻害剤、カナキヌマブは皮下投与される。ある実施態様において、I L-1 β 阻害剤、カナキヌマブは、約 6 0 0 mg の用量で、8 週毎に 1 回、例えば、皮下投与される。

【0 6 8 5】

ある実施態様において、I L-1 β 結合抗体はカナキヌマブであり、ここで、カナキヌマブは、処置あたり約 1 0 0 mg ~ 約 7 5 0 mg、あるいは 1 0 0 mg ~ 6 0 0 mg、1 0 0 mg ~ 4 5 0 mg、1 0 0 mg ~ 3 0 0 mg、あるいは処置あたり 1 5 0 mg ~ 6 0 0 mg、1 5 0 mg ~ 4 5 0 mg、1 5 0 mg ~ 3 0 0 mg、あるいは約 2 0 0 mg ~ 4 0 0 mg、2 0 0 mg ~ 3 0 0 mg の範囲で、あるいは処置あたり少なくとも 1 5 0 mg、少なくとも 2 0 0 mg、少なくとも 2 5 0 mg、少なくとも 3 0 0 mg 患者に投与される。ある実施態様において、癌を有する患者は、各処置を 2 週毎、3 週毎、4 週毎(毎月)、6 週毎、隔月(2 か月毎)または四半期毎(3 か月毎)に受ける。ある実施態様において、患者はカナキヌマブを毎月または 3 週毎に受ける。ある実施態様において、カナキヌマブの好ましい用量範囲は、処置あたり 2 0 0 mg ~ 4 5 0 mg、さらに好ましくは 3 0 0 mg ~ 4 5 0 mg、さらに好ましくは 3 5 0 mg ~ 4 5 0 mg である。ある実施態様において、カナキヌマブの好ましい用量範囲は、3 週毎または毎月、2 0 0 mg ~ 4 5 0 mg である。ある実施態様において、好ましい用量のカナキヌマブは、3 週毎、2 0 0 mg である。ある実施態様において、好ましい用量のカナキヌマブは、毎月、2 0 0 mg である。ある実施態様において、癌を有する患者は、カナキヌマブを毎月または 3 週毎に受ける。ある実施態様において、癌を有する患者は、2 0 0 mg ~ 4 5 0 mg の用量範囲のカナキヌマブを毎月または 3 週毎に受ける。ある実施態様において、癌を有する患者は、2 0 0 mg の用量のカナキヌマブを毎月または 3 週毎に受ける。安全性の懸念が生じたら、好ましくは投与間隔を伸ばすことにより、好ましくは投与間隔を倍にすることにより、用量を下方調整し得る。例えば 2 0 0 mg を毎月または 3 週毎レジメンを、それぞれ 2 か月毎または 6 週毎に変え得る。別の実施態様において、癌を有する患者は、あらゆる安全性問題から独立して、または処置相を通して、下方調整相においてまたは維持相において、2 か月毎または 6 週毎に 2 0 0 mg の用量のカナキヌマブを受ける。

【0 6 8 6】

ある実施態様において、I L-1 β 阻害剤、カナキヌマブまたはWO 2 0 0 2 / 1 6 4 3 6 に開示される化合物は、2 8 0 mg ~ 3 2 0 mg の用量(例えば、3 0 0 mg の用量)で、例えば、8 週毎に 1 回投与される。ある実施態様において、I L-1 β 阻害剤、カナキヌマブまたはWO 2 0 0 2 / 1 6 4 3 6 に開示される化合物は、皮下に、例えば、腹部または大腿部に投与される。ある実施態様において、I L-1 β 阻害剤、例えば、カナキヌマブは、2 8 0 mg ~ 3 2 0 mg の用量(例えば、3 0 0 mg の用量)で、例えば、8 週毎に 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、3 0 0 mg ~ 5 0 0 mg の用量(例えば、4 0 0 mg の用量)で、例えば、4 週毎に 1 回、例えば、静脈内点滴される。

【0 6 8 7】

ある実施態様において、I L-1 β 阻害剤、例えば、カナキヌマブは、サイクル、例えば、2 つの 2 8 日期間のサイクルの 1 日目に投与される。ある実施態様において、I L-1 β 阻害剤、例えば、カナキヌマブは、2 つの 2 8 日期間のサイクルの 1 日目に、例えば、2 つの 2 8 日期間のサイクル毎の 1 日目に投与される。

【0 6 8 8】

ある実施態様において、I L-1 β 阻害剤、例えば、カナキヌマブは、PD-1 阻害剤(例えば、抗 PD-1 抗体分子)およびLAG-3 阻害剤(例えば、抗 LAG-3 抗体分子)と

10

20

30

40

50

組み合わせて投与される。ある実施態様において、IL-1 β 阻害剤、例えば、カナキヌマブは、約600mgの用量で、8週毎に1回、例えば、皮下投与され、PD-1阻害剤(例えば、抗PD-1抗体分子)は、300mg~500mg(例えば、400mgの用量)の用量で、例えば、4週毎に1回または、200mg~400mg(例えば、300mgの用量)の用量で、例えば、3週毎に1回、例えば、静脈内点滴により投与され、LAG-3阻害剤(例えば、抗LAG-3抗体分子)は、約400mg~約800mg(例えば、約600mg)の用量で、4週毎に1回投与される。ある実施態様において、IL-1 β 阻害剤、例えば、カナキヌマブ、PD-1阻害剤(例えば、抗PD-1抗体分子)およびLAG-3阻害剤(例えば、抗LAG-3抗体分子)を含む組み合わせは、同じ日に投与される。ある実施態様において、IL-1 β 阻害剤、例えば、カナキヌマブ、PD-1阻害剤(例えば、抗PD-1抗体分子)およびLAG-3阻害剤(例えば、抗LAG-3抗体分子)を含む組み合わせが同じ日に投与されるとき、IL-1 β 阻害剤、例えば、カナキヌマブは、PD-1阻害剤(例えば、抗PD-1抗体分子)およびLAG-3阻害剤(例えば、抗LAG-3抗体分子)の投与、例えば、点滴の前または後に投与してよい。

10

【0689】

ある実施態様において、IL-1 β 阻害剤、カナキヌマブまたはWO2002/16436に開示される化合物を、結腸直腸癌(例えば、MSSCRC)、膵臓癌、胃食道癌または乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌(TNBC))を有する対象にここに開示する化合物の1以上と組み合わせて投与する。

【0690】

他の実施態様において、該IL-1 β 結合抗体はゲボキズマブである。ゲボキズマブ(XOMA-052)は、IL-1 β 駆動炎症性疾患の措置に対して開発された、インターロイキン-1 β に対するIgG2アイソタイプの高親和性、ヒト化モノクローナル抗体である。ゲボキズマブは、そのシグナル伝達受容体へのIL-1 β 結合を調節する。ゲボキズマブは、引用により全体として本明細書に包含させるWO2007/002261に開示される。

20

【0691】

ある実施態様において、本発明は、ゲボキズマブを、癌を有する患者に、処置あたり約30mg~約450mg、あるいは処置あたり90mg~450mg、90mg~360mg、90mg~270mg、90mg~180mg;あるいは処置あたり120mg~450mg、120mg~360mg、120mg~270mg、120mg~180mg、あるいは処置あたり150mg~450mg、150mg~360mg、150mg~270mg、150mg~180mg、あるいは処置あたり180mg~450mg、180mg~360mg、180mg~270mg;あるいは処置あたり約60mg~約360mg、約60mg~180mgの範囲;あるいは処置あたり少なくとも150mg、少なくとも180mg、少なくとも240mg、少なくとも270mg投与することを含む。ある実施態様において、癌を有する患者は、処置を2週毎、3週毎、毎月(4週毎)、6週毎、隔月(2か月毎)または四半期毎(3か月毎)に受ける。ある実施態様において、癌を有する患者は、月あたり少なくとも1回、好ましくは1回の処置を受ける。ある実施態様において、ゲボキズマブの好ましい範囲は150mg~270mgである。ある実施態様において、ゲボキズマブの好ましい範囲は60mg~180mg、さらに好ましくは60mg~90mgである。ある実施態様において、ゲボキズマブの好ましい範囲は90mg~270mg、さらに好ましくは90mg~180mgである。ある実施態様において、好ましいスケジュールは3週毎または毎月である。ある実施態様において、患者は、ゲボキズマブ60mg~90mgを3週毎に受ける。ある実施態様において、患者は、ゲボキズマブ60mg~90mgを毎月受ける。ある実施態様において、癌を有する患者は、ゲボキズマブ約90mg~約360mg、90mg~約270mg、120mg~270mg、90mg~180mg、120mg~180mg、120mgまたは90mgを3週毎に受ける。ある実施態様において、癌を有する患者は、ゲボキズマブ約90mg~約360mg、90mg~約270mg、120mg~270mg、90mg~180mg、120mg~180mg、120mgまたは90mgを毎月受ける。

30

40

【0692】

50

ある実施態様において、癌を有する患者は、ゲボキズマブ約120mgを3週毎に受ける。ある実施態様において、患者は、ゲボキズマブ約120mgを毎月受ける。ある実施態様において、癌を有する患者は、ゲボキズマブ約90mgを3週毎に受ける。ある実施態様において、患者は、ゲボキズマブ約90mgを毎月受ける。ある実施態様において、癌を有する患者は、ゲボキズマブ約180mgを3週毎に受ける。ある実施態様において、患者は、ゲボキズマブ約180mgを毎月受ける。ある実施態様において、癌を有する患者は、ゲボキズマブ約200mgを3週毎に受ける。ある実施態様において、患者は、ゲボキズマブ約200mgを毎月受ける。

【0693】

安全性の懸念が生じたら、好ましくは投与間隔を伸ばすことにより、好ましくは投与間隔を倍にすることにより、用量を下方調整し得る。例えば120mgを毎月または3週毎レジメンを、それぞれ2か月毎または6週毎に変え得る。別の実施態様において、癌を有する患者は、あらゆる安全性問題から独立して、または処置相を通して、下方調整相においてまたは維持相において、2か月毎または6週毎に120mgの用量のゲボキズマブを受ける。

【0694】

ある実施態様において、ゲボキズマブまたはその機能的フラグメントは静脈内投与される。ある実施態様において、ゲボキズマブは皮下投与される。

【0695】

ある実施態様において、ゲボキズマブは、20～120mg、好ましくは30～60mg、30～90mg、60～90mgを投与され、好ましくは静脈内で、好ましくは3週毎に投与される。ある実施態様において、ゲボキズマブは20～120mg、好ましくは30～60mg、30～90mg、60～90mgを投与され、好ましくは静脈内で、好ましくは4週毎に投与される。ある実施態様において、ゲボキズマブは、30～180mg、好ましくは30～60mg、30～90mgまたは60～90mg、90～120mg投与され、好ましくは皮下で、好ましくは3週毎に投与される。ある実施態様において、ゲボキズマブは、30～180mg、好ましくは30～60mg、30～90mgまたは60～90mg、90～120mg、120mg～180mg投与され、好ましくは皮下で、好ましくは4週毎に投与される。ここに開示する投与レジメンは、単剤療法または1種以上の組み合わせパートナー、化学療法剤との組み合わせ、肺癌、RCC、CRC、胃癌、黒色腫、乳癌、膵臓癌などの種々の癌適応、アジュバント設定または第一選択、第二選択または第三選択処置としての使用を含む、本明細書に開示する各および全てのゲボキズマブ関連実施態様に適用可能である。

【0696】

ある実施態様において、本発明は、ゲボキズマブの60mgの用量で2週毎、3週毎または毎月の投与を含む。

【0697】

ある実施態様において、本発明は、ゲボキズマブの90mgの用量で2週毎、3週毎または毎月の投与を含む。

【0698】

ある実施態様において、本発明は、ゲボキズマブの180mgの用量で2週毎、3週毎(±3日間)、毎月、6週毎、隔月(2か月毎)または四半期毎(3か月毎)の投与を含む。

【0699】

ある実施態様において、本発明は、ゲボキズマブの180mgの用量で月1回(毎月)の投与を含む。あるさらなる実施態様において、本発明は、上記投与スケジュールを維持しながら、ゲボキズマブの180mgでの2回目の投与が、最初の投与から最大2週間、好ましくは2週間離れることを考慮する。

【0700】

IL-1β阻害剤の他の例

ある実施態様において、IL-1β阻害剤は、キネレットとしても知られるアナキンラ(Amgen)である。アナキンラは、細胞表面受容体への結合についてIL-1βと競合する

IL-1Ra アンタゴニストである。

【0701】

ある実施態様において、IL-1β 阻害剤は、アルカリストとしても知られるリロナセプト(Regeneron)である。リロナセプトは、ヒトインターロイキン-1 受容体成分(IL-1R1)の細胞外部分のリガンド結合ドメインおよびヒトIgG1のフラグメント結晶性部分(Fc領域)に結合したIL-1 受容体アクセサリタンパク質(IL-1RAcP)からなる、融合タンパク質である。リロナセプトは、例えば、IL-1 に結合し、中和する、IL-1β 阻害剤である。

【0702】

ある実施態様において、該IL-1β 結合抗体は、ヒト化インターロイキン-1 ベータ(IL-1β)モノクローナル抗体であるLY-2189102である。

10

【0703】

ある実施態様において、該IL-1β 結合抗体またはその機能的フラグメントは、IL-1β を遮断する抗体フラグメントである、CDP-484(Celltech)である。

【0704】

ある実施態様において、該IL-1β 結合抗体またはその機能的フラグメントは、IL-1 Affibody(SOBI 006, Z-FC (Swedish Orphan Biovitrum/Affibody))である。

【0705】

IL-15/IL-15Ra 複合体

20

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせは、IL-15/IL-15Ra 複合体を含む。ある実施態様において、IL-15/IL-15Ra 複合体はNIZ985(Novartis)、ATL-803(Altor)またはCYP0150(Cytune)から選択される。ある実施態様において、IL-15/IL-15Ra 複合体はNIZ985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、IL-15は、ナチュラルキラー細胞を亢進、例えば、増強して、腫瘍細胞を排除、例えば、殺滅すると考えられる。ある実施態様において、例えば、結腸直腸癌の動物モデルにおける、ここに記載する組み合わせ、例えば、IL-15/IL-15Ra 複合体を含む組み合わせへの応答、例えば、治療応答は、ナチュラルキラー細胞浸潤と関連する。

【0706】

30

IL-15/IL-15Ra 複合体例

ある実施態様において、IL-15/IL-15Ra 複合体は、可溶性形態のヒトIL-15Raと複合体化したヒトIL-1を含む。複合体は、可溶性形態のIL-15Raに共有結合または非共有結合したIL-15を含む。特定の実施態様において、ヒトIL-15は、可溶性形態のIL-15Raと非共有結合する。特定の実施態様において、引用により全体として本明細書に包含させるWO2014/066527に記載のとおり、組成物のヒトIL-15は、表11における配列番号1001のアミノ酸配列を含み、可溶性形態のヒトIL-15Raは、表11における配列番号1002のアミノ酸配列を含む。ここに記載する分子は、引用により全体として本明細書に包含させるWO2007/084342に記載のベクター、宿主細胞および方法により製造され得る。

40

【0707】

【表 28】

表 11. IL-15/IL-15Ra 複合体例のアミノ酸およびヌクレオチド配列

NIZ985		
配列番号 1001	ヒト IL-15	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTA MKCFLLELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNV TESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
配列番号 1002	ヒト可溶性 IL-15Ra	ITCPPPM SVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTS SLTECVLNKATNVAHWTPSLKCIRD PALVHQRPAPPST VTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTA AIVPG SQLMPSKSPSTGTTEISSHESHGTPSQTTAKNWELTASA SHQPPGVYPQG

10

【0708】

理論に拘束されることを意図しないが、低 T 細胞浸潤を伴うマイクロサテライト安定性 CRC において、IL-15 は、T 細胞プライミングを促進、例えば増加し得ると考えられる (例えば、Lou, K.J. SciBX 7(16); 10.1038/SCIBX.2014.449 に記載のとおり)。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 PD-1 阻害剤)、IL-15/IL-15Ra 複合体 (例えば、ここに記載する IL-15/IL-15Ra 複合体) および MEK 阻害剤 (例えば、ここに記載する MEK 阻害剤)、IL-1b 阻害剤 (例えば、ここに記載する IL-1b 阻害剤) または A2aR アンタゴニスト (例えば、ここに記載する A2aR アンタゴニスト) の 1 以上を含む。ある実施態様において、組み合わせは、T 細胞プライミングを促進、例えば、増加する。理論に拘束されることを願わないが、さらに IL-15 は NK 細胞浸潤を誘導すると考えられる。ある実施態様において、PD-1 阻害剤、IL-15/IL-15Ra 複合体 および MEK 阻害剤、IL-1b 阻害剤 または A2aR アンタゴニストの 1 以上への応答は、NK 細胞浸潤をもたらし得る。

20

【0709】

IL-15/IL-15Ra 複合体の他の例

30

ある実施態様において、IL-15/IL-15Ra 複合体は、ALT-803、IL-15/IL-15Ra Fc 融合タンパク質 (IL-15N72D: IL-15Ra Su/Fc 可溶性複合体) である。ALT-803 は、引用により全体として本明細書に包含させる、WO2008/143794 も開示される。ある実施態様において、IL-15/IL-15Ra Fc 融合タンパク質は、表 12 に開示する配列を含む。

【0710】

ある実施態様において、IL-15/IL-15Ra 複合体は、IL-15Ra の sushi ドメインに融合した IL-15 を含む (CYP0150, Cytune)。IL-15Ra の sushi ドメインは、IL-15Ra のシグナルペプチド後の最初のシステイン残基から始まり、該シグナルペプチドの 4 番目のシステイン残基で終わる、ドメインをいう。IL-15Ra の sushi ドメインに融合した IL-15 の複合体は、引用により全体として本明細書に包含させる、WO2007/04606 および WO2012/175222 に開示される。ある実施態様において、IL-15/IL-15Ra sushi ドメイン融合体は、表 12 に開示する配列を含む。

40

【0711】

【表 2 9】

表 1 2. IL-15 / IL-15 R a 複合体の他の例のアミノ酸配列

ALT-803 (Altor)		
配列番号 1003	IL-15N72D	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAM KCFLLELQVISLES GDASIHDTVENLIILANDSLSSNGNVTE SGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
配列番号 1004	IL-15RaSu/ Fc	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSS LTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIREPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
IL-15 / IL-15Ra sushi ドメイン融合体(Cytune)		
配列番号 1005	ヒト IL-15	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAM KCFLLELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTE SGCKECEEELEXNIKEFLQSFVHIVQMFINTS ここで、XはEまたはK
配列番号 1006	ヒト IL-15Ra sushi および ヒンジドメ イン	ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSS LTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRD PALVHQR PAPP

10

20

【0 7 1 2】

30

MDM2 阻害剤

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせは、マウス二重微小染色体2ホモログ(MDM2)阻害剤を含む。MDM2のヒトホモログは、HDM2としても知られる。ある実施態様において、ここに記載するMDM2阻害剤は、HDM2阻害剤としても知られる。ある実施態様において、MDM2阻害剤は、HDM201またはCGM097から選択される。

【0 7 1 3】

ある実施態様において、MDM2阻害剤は、障害(例えば、ここに記載する障害)を処置するための、(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(CG M 0 9 7としても知られる)またはPCT公開WO2011/076786に開示される化合物を含む。ある実施態様において、ここに開示する治療剤は、CGM097と組み合わせて使用される。

40

【0 7 1 4】

ある実施態様において、MDM2阻害剤(例えば、CGM097)は約400~700mgの用量で投与され、例えば、週3回、2週間投薬および1週間休薬で投与される。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であり、例えば、週3回投与される。

50

【0715】

ある実施態様において、MDM2阻害剤は、p53および／またはp53／Mdm2相互作用の阻害剤を含む。ある実施態様において、MDM2阻害剤は、障害、例えば、ここに記載する障害を処置するための、(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(HDM201としても知られる)またはPCT公開WO2013/111105に開示される化合物を含む。ある実施態様において、ここに開示する治療剤はHDM201と組み合わせて使用される。ある実施態様において、HDM201は経口投与される。ある実施態様において、経口投与は、固形形態、例えば、カプセル剤または錠剤としての投与を含む。ある実施態様において、HDM201の経口投与は、例えば、ここに記載する、高用量間欠性レジメンまたは、例えば、ここに記載する、低用量拡張レジメンを含む。ある実施態様において、高用量間欠性レジメンは、(i)レジメンA(例えば、50mg～400mg HDM201を3週間サイクルの1日目に投与)；レジメンB(例えば、50mg～150mg HDM201を4週間サイクルの1日目および8日目に投与)；レジメンC(例えば、50mg～500mg HDM201を4週間サイクルの1日目に投与)から選択される。ある実施態様において、低用量拡張レジメンは、レジメンD(例えば、10mg～30mg HDM201 1日1回を4週間サイクルの1週目および2週目)；またはレジメンE(例えば、15mg～50mg HDM201 1日1回を4週間サイクルの1週目)から選択される。

10

20

【0716】

ある実施態様において、組み合わせは、PD-1阻害剤、例えば、PDR001およびMDM2阻害剤、例えば、HDM201またはCGM097を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001およびHDM201を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001およびCGM097を含む。ある実施態様において、組み合わせを、例えば、乳癌、例えば、トリプルネガティブ乳癌を処置するために、治療有効量で対象に投与する。

【0717】

ある実施態様において、組み合わせは、PD-1阻害剤、例えば、PDR001およびMDM2阻害剤、例えば、HDM201またはCGM097を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001およびHDM201を含む。ある実施態様において、組み合わせは、PDR001およびCGM097を含む。ある実施態様において、組み合わせを、例えば、乳癌、例えば、トリプルネガティブ乳癌を処置するために、治療有効量で対象に投与する。

30

【0718】

¥

ある実施態様において、組み合わせは、PD-L1阻害剤、例えば、FAZ053およびMDM2阻害剤、例えば、HDM201またはCGM097を含む。ある実施態様において、組み合わせは、FAZ053およびHDM201を含む。ある実施態様において、組み合わせは、FAZ053およびCGM097を含む。

40

【0719】

ある実施態様において、組み合わせを、例えば、乳癌、例えば、トリプルネガティブ乳癌を処置するために、治療有効量で対象に投与する。

【0720】

癌の処置方法

ある態様において、本開示は、癌性腫瘍の成長が阻害または低減されるように、3以上(例えば、4種、5種、6種またはそれ以上)のここに開示する治療剤を含む組み合わせまたはここに開示する組み合わせを含む組成物もしくは製剤を使用する、インビボでの対象の処置に関する。

【0721】

50

ある実施態様において、組み合わせは、PD-1阻害剤、LAG-3阻害剤、TIM-3阻害剤、GITRアゴニスト、SERD、CDK4/6阻害剤、CXCR2阻害剤、CSF-1/1R結合剤、MET阻害剤、TGF- β 阻害剤、A2aRアンタゴニスト、IDO阻害剤またはこれらの任意の組み合わせを含む。ある実施態様において、PD-1阻害剤、LAG-3阻害剤、TIM-3阻害剤、GITRアゴニスト、SERD、CDK4/6阻害剤、CXCR2阻害剤、CSF-1/1R結合剤、MET阻害剤、TGF- β 阻害剤、A2aRアンタゴニストまたはIDO阻害剤、STINGアゴニスト、ガレクチン阻害剤、MEK阻害剤、IL-1 β 阻害剤、IL-15/IL15RA複合体、IL-1 β 阻害剤またはMDM2阻害剤は、ここに開示する投与量レジメンにより投与または使用される。

10

【0722】

ある実施態様において、ここに開示する組み合わせは、インビボでの癌の処置に適する。例えば、組み合わせを使用して、癌性腫瘍の成長が阻害できる。組み合わせは、ここの障害の処置のために、標準治療処置(例えば、癌または感染性障害について)、ワクチン(例えば、治療用癌ワクチン)、細胞治療、放射線療法、手術または何らかの他の治療剤またはモダリティの1以上と組み合わせても使用され得る。例えば、免疫の抗原特異的増強を達成するために、組み合わせを目的の抗原共に投与し得る。ここに開示する組み合わせは、何れかの順番でまたは同時に投与してよい。

【0723】

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低減または改善する、方法が提供される。本方法は、対象に、3種以上(例えば、4種またはそれ以上)のここに開示する治療剤を含む組み合わせまたはここに開示する組み合わせを含む組成物もしくは製剤を、例えば、ここに開示する投与量レジメンにより投与することを含む。

20

【0724】

ここで使用する用語「癌」は、組織病理学的分類または侵襲性のステージと無関係に、全てのタイプの癌性増殖または発癌過程、転移組織または悪性形質転換した細胞、組織または臓器を含むことを意図する。癌性障害の例は、固形腫瘍、血液癌、軟組織腫瘍および転移病変を含むが、これらに限定されない。固形腫瘍の例は、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)、例えば、肝臓、肺、乳房、リンパ系、消化器(例えば、結腸)、泌尿生殖器管(例えば、腎臓、尿路上皮、膀胱細胞)、前立腺、CNS(例えば、脳、神経またはグリア細胞)、皮膚、脾臓および咽頭に影響するものを含む。腺癌は、大部分の結腸癌、直腸癌、腎細胞癌、肝臓癌、肺非小細胞癌、小腸癌および食道癌などの悪性腫瘍を含む。扁平上皮細胞癌は、例えば、肺、食道、皮膚、頭頸部領域、口腔、肛門および子宮頸の、悪性腫瘍を含む。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。

30

【0725】

ある実施態様において、癌は、乳癌、脾臓癌、結腸直腸癌、皮膚癌、胃癌またはER+癌から選択される。ある実施態様において、皮膚癌は黒色腫(例えば、難治性黒色腫)である。ある実施態様において、ER+癌はER+乳癌である。ある実施態様において、癌は、エプスタイン・バーウイルス(EBV)陽性癌である。

40

【0726】

ここに開示する組み合わせを使用して成長が阻害され得る癌の例は、一般に免疫療法に反応性の癌を含む。処置のための典型的癌の非限定的例は、黒色腫(例えば、転移悪性黒色腫)、腎臓癌(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、難治性または再発性悪性腫瘍は、ここに記載する抗体分子を使用して処置され得る。

【0727】

処置され得る他の癌の例は、基底細胞癌、胆管癌；膀胱癌；骨癌；脳およびCNS癌；原発CNSリンパ腫；中枢神経系(CNS)新生物；乳癌；子宮頸癌；絨毛癌；結腸および

50

直腸癌；結合組織癌；消化器系癌；子宮内膜癌；食道癌；眼癌；頭頸部癌；胃癌；上皮内新生物；腎臓癌；喉頭癌；白血病(急性骨髄白血病、慢性骨髄白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性または急性白血病を含む)；肝臓癌；肺癌(例えば、小細胞および非小細胞)；ホジキンおよび非ホジキンリンパ腫を含むリンパ腫；リンパ球性リンパ腫；黒色腫、例えば、皮膚または眼内悪性黒色腫；骨髄腫；神経芽腫；口腔癌(例えば、口唇、舌、口腔および咽頭)；卵巣癌；膵臓癌；前立腺癌；網膜芽細胞腫；横紋筋肉腫；直腸癌；呼吸器系癌；肉腫；皮膚癌；胃癌；精巣癌；甲状腺癌；子宮癌；泌尿器系癌、肝癌、肛門領域癌、卵管癌、膣癌、外陰癌、小腸癌、内分泌系癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟組織肉腫、尿道癌、陰茎癌、小児固形腫瘍、脊髄軸腫瘍、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を含む環境誘発癌ならびに他の癌および肉腫および該癌の組み合わせを含むが、これらに限定されない。

10

【0728】

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、癌は固形腫瘍である。ある実施態様において、癌は、脳腫瘍、例えば、神経膠芽腫、膠肉腫または再発性脳腫瘍である。ある実施態様において、癌は、膵臓癌、例えば、進行型膵臓癌である。ある実施態様において、癌は、皮膚癌、例えば、黒色腫(例えば、ステージII～IV黒色腫、H L A - A 2 陽性黒色腫、切除不能黒色腫または転移黒色腫)またはメルケル細胞癌である。ある実施態様において、癌は、腎臓癌、例えば、腎細胞癌(R C C)(例えば、転移腎細胞癌)または未処置転移腎臓癌である。ある実施態様において、癌は、乳癌、例えば、転移乳癌またはステージIV乳癌、例えば、トリプルネガティブ乳癌(T N B C)である。ある実施態様において、癌は、ウイルス関連癌である。ある実施態様において、癌は、肛門管癌(例えば、肛門管の扁平上皮細胞癌)である。ある実施態様において、癌は、子宮頸癌(例えば、子宮頸の扁平上皮細胞癌)である。ある実施態様において、癌は、胃癌(例えば、エプスタイン・パールウイルス(E B V)陽性胃癌または胃または胃食道接合部癌)である。ある実施態様において、癌は、頭頸部癌(例えば、H P V 陽性または陰性扁平上皮細胞頭頸部癌(S C C H N))である。ある実施態様において、癌は、鼻咽頭癌(N P C)である。ある実施態様において、癌は、陰茎癌(例えば、陰茎の扁平上皮細胞癌)である。ある実施態様において、癌は、膣または外陰部癌(例えば、膣または外陰の扁平上皮細胞癌)である。ある実施態様において、癌は、結腸直腸癌、例えば、再発結腸直腸癌、転移結腸直腸癌、例えば、マイクロサテライト不安定結腸直腸癌、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌、ミスマッチ修復可能結腸直腸癌またはミスマッチ修復機構欠損結腸直腸癌である。ある実施態様において、癌は、肺癌、例えば、非小細胞肺癌(N S C L C)である。ある実施態様において、癌は、血液癌である。ある実施態様において、癌は、白血病である。ある実施態様において、癌は、リンパ腫、例えば、ホジキンリンパ腫(H L)または汎発性大B細胞リンパ腫(D L B C L)(例えば、再発または難治性H L またはD L B C L)である。ある実施態様において、癌は、骨髄腫である。ある実施態様において、癌は、M S I - 高(M S I - H)癌である。ある実施態様において、癌は転移癌である。他の実施態様において、癌は進行型癌である。他の実施態様において、癌は、再発性または難治性癌である。

20

30

40

【0729】

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(T N B C)またはH E R 2 陰性乳癌である。他の実施態様において、癌は、腎細胞癌(例えば、明細胞腎細胞癌(C C R C C)または非明細胞腎細胞癌(n c c R C C))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(A T C)である。他の実施態様において、癌は、神経内分泌腫瘍(N E T)、例えば、非定型肺カルチノイド腫瘍または膵臓、消化器(G I)管または肺におけるN E Tである。ある実施態様において、癌は、非小細胞肺癌(N S C L C)(例えば、扁平N S C L Cまたは非扁平N S C L C)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、マイクロサテ

50

ライト不安定性－高結腸直腸癌(M S I－高C R C)またはマイクロサテライト安定性結腸直腸癌(M S S C R C)である。

【0730】

他の実施態様において、癌は、造血器腫瘍または白血病もしくはリンパ腫を含むが、これらに限定されない癌である。例えば、組み合わせを使用して、例えば、急性白血病、例えば、B細胞急性リンパ系白血病(「B A L L」)、T細胞急性リンパ系白血病(「T A L L」)、急性リンパ系白血病(A L L)；慢性白血病、例えば、慢性骨髄性白血病(C M L)、慢性リンパ球性白血病(C L L)；さらなる血液癌または血液学的状態、例えば、B細胞前リンパ球性白血病、芽球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、小細胞もしくは大細胞濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性状態、M A L T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ならびに骨髄血液細胞の無効性の産生(または異形成)により纏められる血液学的状態の多様な集合である「前白血病」などを含むが、これらに限定されない癌および悪性腫瘍が処置され得る。

10

【0731】

ある実施態様において、癌は、表13～18の何れかに開示する癌である。ある実施態様において、組み合わせ治療(例えば、治療剤、癌のタイプまたは両者)は、実施例5に示す結果(例えば、化合物標的のR N A発現)により選択される。

20

【0732】

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が意図される。ある実施態様において、対象は、ヒト対象、例えば、異常P D－1機能により特徴づけられる障害または状態を有するヒト患者である。例えば、対象は、ここに開示する抗P D－1抗体分子により結合されるP D－1エピトープを含む少なくともあるP D－1タンパク質、例えば、P D－1への抗体結合を支持するのに十分に高いレベルのタンパク質およびエピトープを有する。用語「非ヒト動物」は、哺乳動物および非哺乳動物、例えば非ヒト霊長類を含む。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であるヒト患者である。ここに記載する方法および組成物は、免疫応答調節(例えば、増強または阻害)により処置され得る障害を有するヒト患者の処置に適する。

30

【0733】

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

【0734】

ある実施態様において、方法は、さらに、腫瘍サンプルがP D－L 1、C D 8およびI F N－ γ の1種以上に陽性であるかを決定し、これらマーカーの1種以上、例えば、2種または全3種で陽性であるならば、患者に、ここに記載する治療剤の治療有効量の組み合わせを投与することを含む。

【0735】

ある実施態様において、組み合わせは、ここに開示するバイオマーカーの1種以上を発現する癌の処置に使用される。ある実施態様において、ここに開示する1種以上のバイオマーカーの存在の決定に対して反応性である対象または癌が処置される。

40

【0736】

他の実施態様において、組み合わせは、高度のマイクロサテライト不安定性(M S I－H)またはミスマッチ修復機構欠損(d M M R)により特徴づけられる癌の処置に使用される。患者についての高度M S Iまたはd M M R腫瘍状態の同定は、例えば、高度M S I状態のポリメラーゼ連鎖反応(P C R)試験またはd M M Rの免疫組織化学(I H C)試験を使用して、決定され得る。高度M S Iまたはd M M R腫瘍状態を同定する方法は、例えば、Ryan et al. Crit Rev Oncol Hematol. 2017; 116:38-57; Dietmaier and Hofstadter. Lab Invest 2001, 81:1453-1456; Kawakami et al. Curr Treat Options Oncol. 2015; 16

50

(7): 30に記載される。

【0737】

ここに記載する組み合わせ治療は、1種以上のさらなる治療剤、例えば、1種以上の抗癌剤、細胞毒性または細胞増殖抑制剤、ホルモン処置、ワクチンおよび／または他の免疫療法と共製剤および／または共投与される、本発明の組成物を含み得る。他の実施態様において、組み合わせは、手術、放射線、凍結手術および／または免疫療法を含む他の治療処置モダリティと組み合わせるさらに投与または使用される。このような組み合わせ治療は、有利に投与する治療剤を低投与量で利用でき、そうして種々の単剤治療に関連する毒性または合併症の可能性を回避し得る。

【0738】

組み合わせで投与されるとき、治療剤は、個々に、例えば、単剤治療として使用する各薬剤の量または投与量より高いまたは低いまたは同じ量または用量で投与され得る。ある実施態様において、治療剤の投与される量または投与量は、個々に、例えば、単剤治療として使用する各薬剤の量または投与量より低い(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)をもたらす治療剤の量または投与量は低い(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)。

【0739】

医薬組成物

他の態様において、本発明は、薬学的に許容される担体と共に製剤された、ここに記載する治療剤の1種以上、例えば、2種、3種、4種、5種、6種、7種、8種またはそれ以上を含む組成物、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。

【0740】

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、例えば液体溶液(例えば、注射または点滴溶液)、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。典型的組成物は、注射または点滴溶液の形である。ある実施態様において、投与方式は、非経腸(例えば、静脈内、皮下、腹腔内または筋肉内)である。ある実施態様において、組成物は、静脈内点滴または注射により投与される。他の実施態様において、組成物は、筋肉内または皮下注射により投与される。

【0741】

ここで使用する用語「非経腸投与」および「非経腸的に投与する」は、通常、注射による、経腸および局所投与以外の投与方式を意味し、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、囊内、眼窩内、心臓内、心臓内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、囊下、くも膜下、脊髄内、硬膜外および胸骨内注射および点滴を含むが、これらに限定されない。

【0742】

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規則的構造体として製剤され得る。無菌注射用溶液は、適切な溶媒に必要な量の活性化化合物(すなわち、抗体または抗体部分)を、必要に応じて、上記成分の1つまたは組み合わせと共に組み込み、続いて濾過滅菌することにより、調製され得る。一般に、分散体は、活性化化合物を、基本的分散媒体および上記からの必要な他の成分を含む無菌媒体に組み込むことにより調整する。無菌注射用溶液調製のための無菌粉末の場合、好ましい調製方法は、先に滅菌濾過した溶液からの活性成分と任意のさらなる所望の成分を粉末化する、真空乾燥および凍結乾燥である。溶液の適正な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用により、分散体の場合必要粒子径の維持によりおよび界面活性剤の使用により維持され得る。注射用組成物の吸収延長は、組成物に吸収遅延剤、例えば、モノステアリ

10

20

30

40

50

ン酸塩およびゼラチンの包含により達成され得る。

【0743】

ある実施態様において、PD-1阻害剤、LAG-3阻害剤、TIM-3阻害剤、GITRアゴニスト、SERD、CDK4/6阻害剤、CXCR2阻害剤、CSF-1/1R結合剤、c-MET阻害剤、TGF-β阻害剤、A2aRアンタゴニスト、IDO阻害剤、STINGアゴニスト、ガレクチン阻害剤、MEK阻害剤、IL-15/IL-15RA複合体、IL-1β阻害剤またはMDM2阻害剤またはこれらの任意の組み合わせを、ここに記載するとおり対象への投与(例えば、静脈内投与)に適する製剤(例えば、用量製剤または剤形)に製剤し得る。

【0744】

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)またはここに記載する組成物を、ここに記載するとおり対象への投与(例えば、静脈内投与)に適する製剤(例えば、用量製剤または剤形)に製剤し得る。

【0745】

ある実施態様において、製剤は、医薬原体製剤である。他の実施態様において、製剤は、例えば、医薬原体製剤から凍結乾燥または乾燥させた、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。ある実施態様において、製剤(例えば、医薬原体製剤)は、PD-1阻害剤、LAG-3阻害剤、TIM-3阻害剤、GITRアゴニスト、SERD、CDK4/6阻害剤、CXCR2阻害剤、CSF-1/1R結合剤、c-MET阻害剤、TGF-β阻害剤、A2aRアンタゴニスト、IDO阻害剤、MEK阻害剤、IL-15/IL-15RA複合体、IL-1β阻害剤またはこれらの任意の組み合わせを含む。

【0746】

ある実施態様において、製剤は、医薬原体製剤である。ある実施態様において、製剤(例えば、医薬原体製剤)はPD-1阻害剤(例えば、抗PD-1抗体分子)および緩衝化剤を含む。

【0747】

ある実施態様において、製剤(例えば、医薬原体製剤)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の濃度で存在する、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の濃度で存在する。

【0748】

ある実施態様において、製剤(例えば、医薬原体製剤)は、ヒスチジンを含む緩衝化剤(例えば、ヒスチジン緩衝液)を含む。ある実施態様において、緩衝化剤(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、緩衝化剤(例えば、ヒスチジン緩衝液)は、6mM~7mM、例えば、6.7mMの濃度で存在する。他の実施態様において、緩衝化剤(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、緩衝化剤(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、緩衝化剤は、6mM~7mM(例えば、6.7mM)の濃度でヒスチジンを含み、5~6(例えば、5.5)のpHを有する。

【0749】

ある実施態様において、製剤(例えば、医薬原体製剤)は、30~35mg/mL、例えば、

10

20

30

40

50

33.3 mg/mLの濃度で存在するPD-1阻害剤(例えば、抗PD-1抗体分子)；および6 mM～7 mM(例えば、6.7 mM)の濃度でヒスチジンを含み、5～6(例えば、5.5)のpHを有する緩衝化剤を含む。

【0750】

ある実施態様において、製剤(例えば、医薬原体製剤)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、50 mM～150 mM、例えば、25 mM～150 mM、50 mM～100 mM、60 mM～90 mM、70 mM～80 mMまたは70 mM～75 mM、例えば、25 mM、50 mM、60 mM、70 mM、73.3 mM、80 mM、90 mM、100 mMまたは150 mMの濃度で存在する。ある実施態様において、製剤は、70 mM～75 mM、例えば、73.3 mMの濃度で存在する炭水化物またはスクロースを含む。

10

【0751】

ある実施態様において、製剤(例えば、医薬原体製剤)は、30～35 mg/mL、例えば、33.3 mg/mLの濃度で存在するPD-1阻害剤(例えば、抗PD-1抗体分子)；6 mM～7 mM(例えば、6.7 mM)の濃度でヒスチジンを含み、5～6(例えば、5.5)のpHを有する緩衝化剤；および70 mM～75 mM、例えば、73.3 mMの濃度で存在する炭水化物またはスクロースを含む。

【0752】

ある実施態様において、製剤は医薬原体製剤である。ある実施態様において、製剤(例えば、医薬原体製剤)は、PD-1阻害剤、LAG-3阻害剤、TIM-3阻害剤、GITRアゴニスト、SERD、CDK4/6阻害剤、CXCR2阻害剤、CSF-1/1R結合剤、c-MET阻害剤、TGF-β阻害剤、A2aRアンタゴニスト、IDO阻害剤、STINGアゴニスト、ガレクチン阻害剤、MEK阻害剤、IL-15/IL-15RA複合体、IL-1β阻害剤またはIL-1β阻害剤またはこれらの任意の組み合わせおよび緩衝化剤を含む。

20

【0753】

ある実施態様において、製剤(例えば、医薬原体製剤)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、0.005%～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)の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。

30

【0754】

ある実施態様において、製剤(例えば、医薬原体製剤)は、30～35 mg/mL、例えば、33.3 mg/mLの濃度で存在するPD-1阻害剤(例えば、抗PD-1抗体分子)；6 mM～7 mM(例えば、6.7 mM)の濃度でヒスチジンを含み、5～6(例えば、5.5)のpHを有する緩衝化剤；および0.01%～0.015%、例えば、0.013%(w/w)の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。

【0755】

ある実施態様において、製剤(例えば、医薬原体製剤)は、30～35 mg/mL、例えば、33.3 mg/mLの濃度で存在するPD-1阻害剤(例えば、抗PD-1抗体分子)；6 mM～7 mM(例えば、6.7 mM)の濃度でヒスチジンを含み、5～6(例えば、5.5)のpHを有する緩衝化剤；70 mM～75 mM、例えば、73.3 mMの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)の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。

40

【0756】

ある実施態様において、製剤(例えば、医薬原体製剤)は、33.3 mg/mLの濃度で存在するPD-1阻害剤(例えば、抗PD-1抗体分子)；6.7 mMの濃度でヒスチジンを含み、5.5のpHを有する緩衝化剤；73.3 mMの濃度で存在するスクロース；および0.0

50

13% (w/w) の濃度で存在するポリソルベート 20 を含む。

【0757】

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、ここに記載する医薬原体製剤から凍結乾燥される。ここに記載する医薬原体製剤の、例えば、2～5 mL、例えば、3～4 mL、例えば、3.6 mL を容器 (例えば、バイアル) あたりに充填し、凍結乾燥させ得る。

【0758】

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、タンパク質が再構成製剤に分散するように、希釈剤に凍結乾燥製剤を溶解することにより調製し得る。ある実施態様において、凍結乾燥製剤を、0.5 mL～2 mL、例えば、1 mL 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、凍結乾燥製剤は、例えば、臨床現場で、1 mL の注射用水で再構成される。

【0759】

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、LAG-3 阻害剤、TIM-3 阻害剤、GITR アゴニスト、SERD、CDK4/6 阻害剤、CXCR2 阻害剤、CSF-1/1R 結合剤、c-MET 阻害剤、TGF- β 阻害剤、A2aR アンタゴニスト、IDO 阻害剤、MEK 阻害剤、IL-15/IL-15RA 複合体、IL-1 β 阻害剤またはこれらの任意の組み合わせおよび緩衝化剤を含む。

【0760】

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

【0761】

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

【0762】

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

【0763】

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、100 mM～500 mM、例えば、150 mM～400 mM、175 mM～300 mM または 200 mM～250 mM、例えば、150 mM、160 mM、170 mM、180 mM、190 mM、200 mM、210 mM、220 mM、230 mM、240 mM、250 mM、260 mM、

10

20

30

40

50

270 mM、280 mM、290 mMまたは300 mMの濃度で存在する。ある実施態様において、製剤は、200 mM～250 mM、例えば、220 mMの濃度で存在する炭水化物またはスクロースを含む。

【0764】

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

【0765】

10

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)の濃度で存在する。ある実施態様において、製剤は、0.03%～0.05%、例えば、0.04%(w/w)の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。

【0766】

20

ある実施態様において、製剤(例えば、再構成製剤)は、80～120 mg/mL、例えば、100 mg/mLの濃度で存在するPD-1阻害剤(例えば、抗PD-1抗体分子)；および6 mM～7 mM(例えば、6.7 mM)の濃度でヒスチジンを含み、5～6(例えば、5.5)のpHを有する緩衝化剤；および0.03%～0.05%、例えば、0.04%(w/w)の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。

【0767】

ある実施態様において、製剤(例えば、再構成製剤)は、80～120 mg/mL、例えば、100 mg/mLの濃度で存在するPD-1阻害剤(例えば、抗PD-1抗体分子)；および6 mM～7 mM(例えば、6.7 mM)の濃度でヒスチジンを含み、5～6(例えば、5.5)のpHを有する緩衝化剤；200 mM～250 mM、例えば、220 mMの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)の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。

30

【0768】

ある実施態様において、製剤(例えば、再構成製剤)は、100 mg/mLの濃度で存在するPD-1阻害剤(例えば、抗PD-1抗体分子)；および6.7 mMの濃度でヒスチジンを含み、5.5のpHを有する緩衝化剤；220 mMの濃度で存在するスクロース；および0.04%(w/w)の濃度で存在するポリソルベート20を含む。

【0769】

ある実施態様において、製剤は、再構成製剤を含む容器(例えば、バイアル)から、再構成製剤の少なくとも1 mL(例えば、少なくとも1.5 mL、2 mL、2.5 mLまたは3 mL)の抽出可能体積を抜き取ることができるように、再構成される。ある実施態様において、製剤は、臨床現場で再構成されるおよび／または容器(例えば、バイアル)から抽出される。ある実施態様において、製剤(例えば、再構成製剤)を、患者への点滴を開始する前、例えば、1時間以内(例えば、45分、30分または15分以内)に点滴バッグに注入する。

40

【0770】

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、ここに記載する医薬原体製剤を希釈することにより調製される。例えば、医薬原体製剤は、1以上の添加物(例えば、濃縮添加物)を含む溶液の、例えば、10～30 mg/mL(例えば、25 mg/mL)で希釈され得る。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つ、2つまたは全てを含む。ある実施態様において、溶液は医薬原体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)

50

、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管される。他の実施態様において、製剤は液体として調製され、次いで保管前に、例えば、凍結乾燥または噴霧乾燥により乾燥される。

【0771】

ある実施態様において、製剤(例えば、液体製剤)は、5 mg/mL～50 mg/mL、例えば、10 mg/mL～40 mg/mL、15 mg/mL～35 mg/mLまたは20 mg/mL～30 mg/mL、例えば、5 mg/mL、10 mg/mL、15 mg/mL、20 mg/mL、25 mg/mL、30 mg/mL、35 mg/mL、40 mg/mL、45 mg/mLまたは50 mg/mLの濃度で存在する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、20～30 mg/mL、例えば、25 mg/mLの濃度で存在する。

【0772】

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

【0773】

ある実施態様において、製剤(例えば、液体製剤)は、20～30 mg/mL、例えば、25 mg/mLの濃度で存在するPD-1阻害剤(例えば、抗PD-1抗体分子)；および6 mM～7 mM(例えば、6.7 mM)の濃度でヒスチジンを含み、5～6(例えば、5.5)のpHを有する緩衝化剤を含む。

【0774】

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

【0775】

ある実施態様において、製剤(例えば、液体製剤)は、20～30 mg/mL、例えば、25 mg/mLの濃度で存在するPD-1阻害剤(例えば、抗PD-1抗体分子)；および6 mM～7 mM(例えば、6.7 mM)の濃度でヒスチジンを含み、5～6(例えば、5.5)のpHを有する緩衝化剤；および200 mM～250 mM、例えば、220 mMの濃度で存在する炭水化物またはスクロースを含む。

【0776】

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)の濃度で存在する。ある実施態様において

、製剤は、0.03%～0.05%、例えば、0.04%(w/w)の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。

【0777】

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の濃度で存在するPD-1阻害剤(例えば、抗PD-1抗体分子)；および6mM～7mM(例えば、6.7mM)の濃度でヒスチジンを含み、5～6(例えば、5.5)のpHを有する緩衝化剤；および0.03%～0.05%、例えば、0.04%(w/w)の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。

【0778】

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の濃度で存在するPD-1阻害剤(例えば、抗PD-1抗体分子)；および6mM～7mM(例えば、6.7mM)の濃度でヒスチジンを含み、5～6(例えば、5.5)のpHを有する緩衝化剤；200mM～250mM、例えば、220mMの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)の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。

【0779】

ある実施態様において、製剤(例えば、液体製剤)は、25mg/mLの濃度で存在するPD-1阻害剤(例えば、抗PD-1抗体分子)；および6.7mMの濃度でヒスチジンを含み、5.5のpHを有する緩衝化剤；220mMの濃度で存在するスクロース；および0.04%(w/w)の濃度で存在するポリソルベート20を含む。

【0780】

ある実施態様において、容器(例えば、バイアル)あたり、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、液体製剤の少なくとも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)の抽出可能体積を抜き取ることができるように、容器(例えば、バイアル)に充填される。ある実施態様において、液体製剤は、臨床現場で医薬原体製剤から希釈されるおよび／または容器(例えば、バイアル)から抽出される。ある実施態様において、製剤(例えば、液体製剤)を、患者への点滴を開始する前、例えば、1時間以内(例えば、45分、30分または15分以内)に点滴バッグに注入する。

【0781】

ここに記載する製剤は、容器に保管できる。ここに記載する製剤の何れかのために使用する容器は、例えば、バイアルおよび所望により、ストッパー、キャップまたは両者を含み得る。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。

【0782】

ここに記載する製剤で使用し得る他の緩衝剤例は、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で使用し得る他の炭水化物例は、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、張性剤、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)もまた含み得る。

【0783】

10

20

30

40

50

治療剤、例えば、阻害剤、アンタゴニストまたは結合剤を、当分野で知られる多様な方法で投与してよいが、ほとんど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、抗体分子を、約 $35 \sim 440 \text{ mg/m}^2$ 、一般に約 $70 \sim 310 \text{ mg/m}^2$ 、より一般に、約 $110 \sim 130 \text{ mg/m}^2$ の用量に到達するように、 20 mg/分 を超える、例えば、 $20 \sim 40 \text{ mg/分}$ で、一般に 40 mg/分 以上の速度での静脈内点滴で投与し得る。ある実施態様において、抗体分子を、約 $1 \sim 100 \text{ mg/m}^2$ 、好ましくは約 $5 \sim 50 \text{ mg/m}^2$ 、約 $7 \sim 25 \text{ mg/m}^2$ 、より好ましくは、約 10 mg/m^2 の用量に到達するように、 10 mg/分 未満；好ましくは 5 mg/分 以下の速度での静脈内点滴で投与し得る。当業者には認識されたとおり、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化合物を急速な放出から保護する担体と共に製剤し得る。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。このような製剤を調製する多くの方法は特許され、または当業者に一般に知られる。例えば、Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978 参照。

【0784】

ある実施態様において、治療剤または化合物は、例えば、不活性希釈剤または同化性可食担体と共に経口投与され得る。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包含させる、錠剤に圧縮するまたは直接対象の食餌に入れることも可能である。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、パッカル錠剤、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。非経腸投与以外で本発明の化合物を投与するために、化合物を、その不活性化を防止する物質でコートするかまたは該物質と共に投与することが必要であり得る。治療組成物は、当分野で知られる医療デバイスを用いても投与され得る。

【0785】

投与量レジメンは、最適な所望の応答（例えば、治療応答）を提供するように調製される。例えば、単回ボラスを投与でき、数回に分割した用量を長期間投与できまたは用量を、治療状況の要件により示されたとおり、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の均一性のために、非経腸組成物を投与量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量単位形態は、処置する対象に対する単位投与量として適する物理的に分かれた単位をいい、各単位は、必要な医薬担体と共に所望の治療効果を生じるよう計算された予定された量の活性化化合物を含む。本発明の投与量単位形態の明細は、(a) 活性化化合物の独特の特徴および特定の達成すべき治療効果および (b) 個体の感受性の処置に対するこのような活性化化合物の製剤の分野に固有の制限により指示され、直接依存する。

【0786】

治療剤の治療または予防有効量の例示的、非限定的範囲は、 $0.1 \sim 30 \text{ mg/kg}$ 、より好ましくは $1 \sim 25 \text{ mg/kg}$ 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 $1 \sim 40 \text{ mg/kg}$ 、例えば、 $1 \sim 30 \text{ mg/kg}$ 、例えば、約 $5 \sim 25 \text{ mg/kg}$ 、約 $10 \sim 20 \text{ mg/kg}$ 、約 $1 \sim 5 \text{ mg/kg}$ 、 $1 \sim 10 \text{ mg/kg}$ 、 $5 \sim 15 \text{ mg/kg}$ 、 $10 \sim 20 \text{ mg/kg}$ 、 $15 \sim 25 \text{ mg/kg}$ または約 3 mg/kg の用量で注射（例えば、皮下または静脈内）により投与される。投与スケジュールは、例えば、週 1 回から 2 週、3 週または 4 週毎に 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 $10 \sim 20 \text{ mg/kg}$ の用量で、隔週投与される。

【0787】

抗体分子の治療または予防有効量の他の例示的、非限定的範囲は、 $200 \sim 500 \text{ mg}$ 、より好ましくは $300 \sim 400 \text{ mg/kg}$ 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、定用量) 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、定投与スケジュール) は、例えば、週 1 回から 2 週、3 週、4 週、5 週または 6 週毎に 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 週毎に 1 回または 4 週毎に 1 回投与される。ある実施態様において、抗 PD-1 抗体分子は、約 300mg の用量で、3 週毎に 1 回投与される。ある実施態様において、抗 PD-1 抗体分子は、約 400mg の用量で、4 週毎に 1 回投与される。ある実施態様において、抗 PD-1 抗体分子は、約 300mg の用量で、4 週毎に 1 回投与される。ある実施態様において、抗 PD-1 抗体分子は、約 400mg の用量で、3 週毎に 1 回投与される。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、定または固定投与は、例えば、薬物供給を守り、調剤過誤を減らすために、患者に有利であり得る。

10

【0788】

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 6～16 mL/時間、例えば、約 7～15 mL/時間、約 8～14 mL/時間、約 9～12 mL/時間または約 10～11 mL/時間、例えば、約 8.9 mL/時間、10.9 mL/時間または 13.2 mL/時間である。

【0789】

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は、約 0.4～0.7、約 0.5～0.6 または 0.7 以下、例えば、0.6 以下または約 0.54 である。

20

【0790】

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 5～10 V、例えば、約 6～9 V、約 7～8 V または約 6.5～7.5 V、例えば、約 7.2 V である。

【0791】

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。

【0792】

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 0.4 $\mu\text{g/mL}$ 、例えば、少なくとも約 3.6 $\mu\text{g/mL}$ 、例えば、約 20～50 $\mu\text{g/mL}$ 、例えば、約 22～42 $\mu\text{g/mL}$ 、約 26～47 $\mu\text{g/mL}$ 、約 22～26 $\mu\text{g/mL}$ 、約 42～47 $\mu\text{g/mL}$ 、約 25～35 $\mu\text{g/mL}$ 、約 32～38 $\mu\text{g/mL}$ 、例えば、約 31 $\mu\text{g/mL}$ または約 35 $\mu\text{g/mL}$ である。ある実施態様において、 C_{min} は、抗 PD-1 抗体分子を、約 400mg の用量で 4 週毎に 1 回受けている患者で決定される。他の実施態様において、 C_{min} は、抗 PD-1 抗体分子を、約 300mg の用量で 3 週毎に 1 回受けている患者で決定される。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 エキソピボアッセイにおける IL-2 変化に基づき決定された、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 エキソピボアッセイにおける IL-2 変化に基づき決定された、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。

30

40

【0793】

抗体分子は、約 35～440 mg/m^2 、一般に約 70～310 mg/m^2 、より一般に、約 110～130 mg/m^2 の用量に到達するように、20 mg/分 を超える、例えば、20～40 mg/分 で、一般に 40 mg/分 以上の速度での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 110～130 mg/m^2 の点滴速度は、約 3 mg/kg のレベルを達成

50

する。他の実施態様において、抗体分子は、約 $1 \sim 100 \text{ mg/m}^2$ 、例えば、約 $5 \sim 50 \text{ mg/m}^2$ 、約 $7 \sim 25 \text{ mg/m}^2$ または約 10 mg/m^2 の用量に到達するように、 10 mg/分 未満、例えば、 5 mg/分 以下の速度での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、約 30 分間 にわたり点滴される。投与量値は、軽減されるべき状態のタイプおよび重症度により変わることは注意すべきである。任意の特定の対象について、特定の投与量レジメンは、個々の必要性および組成物を投与するまたはその投与を監視する者の専門的判断により経時的に調節すべきであり、ここに記載する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践を限定する意図はないことも理解される。

【0794】

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、所望の治療結果を達成するのに、必要な投与量および期間で、有効である量をいう。修飾抗体または抗体フラグメントの治療有効量は、疾患ステージ、個体の年齢、性別および体重ならびに抗体または抗体部分が個体で所望の応答を誘発する能力などの因子により変わり得る。治療有効量は、修飾抗体または抗体フラグメントの治療的有益な効果が、あらゆる毒性または有害効果を打ち負かすものでもある。「治療有効投与量」は、好ましくは測定可能なパラメーター、例えば、腫瘍増殖速度を、非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% 、なおより好ましくは少なくとも約 80% 阻害する。化合物が測定可能なパラメーター、例えば、癌を阻害する能力は、ヒト腫瘍における有効性の予測的動物モデル系で評価され得る。あるいは、組成物のこの性質は、化合物が阻害する能力の試験により評価でき、このような、インビトロでの阻害は、当業者に知られるアッセイによる。

【0795】

「予防有効量」は、所望の予防結果を達成するのに、必要な投与量および期間で、有効である量をいう。一般に、予防用量を疾患前または早期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。

【0796】

キット

ここに開示する治療剤の組み合わせは、キットで提供される。治療剤は、一般にバイアルまたは容器で提供される。適切である限り、治療剤は、液体または乾燥(例えば、凍結乾燥)形態である。キットは、ここに開示する組み合わせの治療剤の2以上(例えば、3つ、4つ、5つまたは全て)を含み得る。ある実施態様において、キットは、さらに薬学的に許容される希釈剤を含む。治療剤は、キット中で同じまたは別々の製剤で提供される(例えば、混合物としてまたは別々の容器中)。キットは、1以上の用量を提供する一定量の治療剤を含み得る。複数回投与のための一定量が提供されるならば、それら用量は均一でも変わってもよい。変化させる投与レジメンは、適切である限り、漸増または漸減であり得る。組み合わせにおける複数治療剤の投与量は、独立して均一でも変わってもよい。キットは、使用指示；他の試薬、例えば、標識または治療剤を標識もしくは治療剤と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効な試薬または放射線防護組成物；抗体を投与用に調製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；および対象への投与の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。

【実施例】

【0797】

実施例1：ガレクチン-1およびガレクチン-3喪失は腫瘍増殖を阻害し、免疫浸潤を予防する

免疫適格マウスモデルを、次の細胞株を使用して開発した：MC38(A)、ガレクチン-3欠失を伴うMC38(B)、ガレクチン-1欠失を伴うMC38(C)またはガレクチン-1およびガレクチン-3欠失を伴うMC38(D)。図1に示すとおり、ガレクチン-3(B)、ガレクチン-1(C)またはガレクチン-3およびガレクチン-1両者(D)を枯渇させたMC38細胞株は、対応するタンパク質を発現しない。

【0798】

腫瘍細胞株(A～D)由来MC38を免疫適格マウスに皮下移植し、動物を腫瘍増殖についてモニターした。試験のエンドポイントで、腫瘍を摘出し、単一細胞に消化させ、免疫浸潤を評価するためにCD45抗体で染色した。図2は、野生型MC38細胞(A)と比較して、ガレクチン-3(B)またはガレクチン-1(C)がない細胞株由来の腫瘍でCD45免疫細胞浸潤が高いことを示す。ガレクチン-1およびガレクチン-3両者を枯渇させた細胞(D)からの腫瘍は、最高免疫浸潤を示した。

【0799】

ガレクチン-3を欠失するMC38細胞(B)は、マウスへの移植後ゆっくり増殖し、多くのCD45+細胞浸潤を示した(図2および図3)。ガレクチン-1欠失MC38細胞は、腫瘍増殖のわずかな減少と対応するCD45+細胞浸潤増加を示した(図2および図3)。MC38腫瘍細胞からガレクチン-1およびガレクチン-3両者を欠失させたとき、相乗効果が観察され、野生型MC38腫瘍と比較して有意に遅い腫瘍増殖および豊富な免疫浸潤をもたらした(図2および図3)。これらのデータは、腫瘍増殖減少および免疫浸潤増強のために、腫瘍におけるガレクチン-1およびガレクチン-3両者をターゲティングする理論的根拠を提供する。

【0800】

実施例2：PD-1阻害剤、LAG-3阻害剤およびGITRアゴニストの3種組み合わせのSEB活性化試験

PD-1阻害剤PDR001は、スーパー抗原ブドウ球菌エンテロトキシンB(SEB)活性化アッセイで $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ / 3.68 nM の EC_{50} を示すことが、以前に確立されている。3種組み合わせ試験について、PDR001の固定 EC_{50} および同様に $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ に固定されたLAG525(LAG-3阻害剤)またはGWN323(GITRアゴニスト)およびそれぞれ用量設定した濃度のGWN323またはLAG525を、SEBによる全血活性化に対するIL-2産生の評価に使用した：

【表30】

グループ#1 — 用量設定GWN323：

用量設定hIgG1(GWN323に対するアイソタイプ対照)および固定PDR001を $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ およびhIgG4(LAG525に対するアイソタイプ対照)を $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$

用量設定hIgG1(GWN323に対するアイソタイプ対照)および固定PDR001を $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ および固定LAG525を $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$

用量設定hIgG1(GWN323に対するアイソタイプ対照)および固定hIgG4(PDR001に対するアイソタイプ対照)を $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ およびLAG525を $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$

用量設定GWN323および固定PDR001を $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ およびhIgG4(LAG525に対するアイソタイプ対照)を $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$

用量設定GWN323および固定PDR001を $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ およびLAG525を $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$

用量設定GWN323および固定hIgG4(PDR001に対するアイソタイプ対照)を $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ およびLAG525を $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$

SEBを $1 \text{ ng}/\text{ml}$ 単独

SEB不含

【表 3 1】

グループ # 2 ー用量設定 L A G 5 2 5 :

用量設定 h I g G 4 (L A G 5 2 5 に対するアイソタイプ対照) および固定 P D R 0 0 1 を $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ および h I g G 1 (G W N 3 2 3 に対するアイソタイプ対照) を $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$

用量設定 h I g G 4 (L A G 5 2 5 に対するアイソタイプ対照) および固定 P D R 0 0 1 を $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ および G W N 3 2 3 を $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$

用量設定 h I g G 4 (L A G 5 2 5 に対するアイソタイプ対照) および固定 h I g G 4 (P D R 0 0 1 に対するアイソタイプ対照) を $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ および G W N 3 2 3 を $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$

用量設定 L A G 5 2 5 および固定 P D R 0 0 1 を $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ および h I g G 1 (G W N 3 2 3 に対するアイソタイプ対照) を $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$

用量設定 L A G 5 2 5 および固定 P D R 0 0 1 を $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ および G W N 3 2 3 を $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$

用量設定 L A G 5 2 5 および固定 h I g G 4 (P D R 0 0 1 に対するアイソタイプ対照) を $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ および G W N 3 2 3 を $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$

S E B を $1 \text{ ng}/\text{ml}$ 単独

S E B 不含

10

20

【 0 8 0 1】

新鮮 T 細胞培養培地を、次のさらなる添加物である 1 0 % ウシ胎児血清 (Life Technologies Cat. No. 26140-079)、1 % ビルビン酸ナトリウム (Gibco, Cat. No. 11360-070)、1 % L - グルタミン (Gibco, Cat. No. 25030-081)、1 % H E P E S (Gibco, Cat. No. 15630-080)、1 % P e n - S t r e p (Gibco, Cat. No. 15140-122) および 1 % M E M N A A (Gibco, Cat. No. 11140-050) を補った Gibco (12440-053) からの I M D M 培地に基づき、調製した。

【 0 8 0 2】

アッセイのために、P B M C を、3 名のヒトドナー (E - 4 1 1、E 4 9 0 および 1 8 7 6) の全血から、Leucocep (Greiner Bio-one, Cat# 227-290) を使用して単離した。最終洗浄後、細胞を 1 0 ml の T 細胞培養培地に再懸濁した。単一細胞懸濁液を、1 ml T 細胞培養培地に調製した細胞および 1 : 2 0 希釈を漉すことにより調製した。細胞計数を、Vi - Cell XR (Cell Viability Analyzer) を使用して行った。細胞を、T 細胞培養培地で 4×10^6 細胞 / ml に希釈し、5 0 μl 細胞を、9 6 ウェル平底プレート (Costar, Cat# 3596) の内部ウェルの各々に加えた。グループ # 1 について $4 \times 30 \mu\text{g}/\text{ml}$ G W N 3 2 3 (1 0 mg / ml 臨床グレード、MAT# 887078, Batch# 1010008367) または h I g G 1 (1 mg / ml、Sigma, Lot# SLBR0500V) またはグループ # 2 について L A G 5 2 5 (1 mg / ml、Batch 205 265.LMA) または h I g G 4 (3 . 6 3 mg / ml 抗カイリーゾチーム - M O R 0 3 2 0 7 - h I g G 4 - S 2 2 8 P - L y s ; I P R O T Batch ID 104543) を T 細胞培養培地で調製し、1 : 3 用量滴定を、プレートにわたる 9 点用量応答で実施した。5 0 μl の用量設定した上記抗体を適切なウェルに加えた。P D R 0 0 1 と L A G 5 2 5 (または G W N 3 2 3) またはその適切なアイソタイプ対照の $4 \times 0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ の固定組み合わせを、T 細胞培地で調製した。5 0 μl の培地単独または調製した組み合わせ原液を、適切なグループ / ウェルに添加した。プレートを、1 時間、組織培養インキュベーターで培養し、続いて $1 \text{ ng}/\text{ml}$ S E B を加えた。具体的に、 $4 \times 1 \text{ ng}/\text{ml}$ の S E B を、まず 1 mg / ml の S E B 原液を 1 0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (1 : 1 0 0) に希釈し、次いで、これを $4 \text{ ng}/\text{ml}$ 原液の調製に使用することにより、新鮮 T 細胞培養培地で調製した。5 0 μl の $4 \times$ S E B を、最終濃度 $1 \text{ ng}/\text{ml}$ まで適切なウェルに加えた。S E B 不含 (3 ウェル)、培地単独 + S E B (3 ウェル) を含む対照グループを調製した。試験グループの全サンプルをデュプリケートで実施した。プレートを

30

40

50

、37℃で5%CO₂中、4日間インキュベートした。4日目、プレートを2000rpmで2分間回転させた。約120μl細胞上清を96ウェルポリプロピレンV底プレート(Grainer Bio-one, Cat# 651261, Lot E150935P)に集めた。

【0803】

IL-2測定を、製造業者のプロトコールに従い、V-PLEX(MSD, Cat# K151QQD-4)で実施した。サンプルを、キットの希釈剤2で1:5に希釈し、デュプリケート(グループ#1の固定LAG525+hIgG4またはグループ#2の固定GWN323+hIgG4)またはトリプリケート(全ての他のグループ)で実施した。MSD分析ソフトウェアを使用して、データを分析した。データをエクセルにコピーおよびペーストした(IL-2(pg/ml))。データを再編成し、次いで、曲線用のGraphPad Prism6に移した。

10

【0804】

図4A~4B、5A~5Bおよび6A~6Bに示すとおり、3種組み合わせは、SEBアッセイでIL-2分泌の最大増加を示した。図4B、5Bおよび6Bは、LAG525の漸増用量と、PDR001およびGWN323の各々の0.5μg/ml固定用量が、SEBアッセイにおいて、IL-2の用量反応性産生をもたらすことを示す。このデータは、PD-1阻害剤、LAG-3阻害剤およびGITRアゴニストの3種組み合わせ治療を使用する理論的根拠を提供する。

【0805】

実施例3：結腸癌マウスモデルにおけるPD-L1レベルに対するTIM-3阻害剤およびCSF-1R結合剤組み合わせ治療の効果

20

C57BL/6マウス(Charles River Laboratories)に、 1×10^6 MC38細胞を皮下移植した。腫瘍が70~100mm³サイズに達したら、マウスを8匹の動物のグループに無作為化し、抗TIM-3抗体(5D12)、CSF-1R結合剤(BLZ945)、5D12抗体およびBLZ945両者または媒体対照で処置した。マウスに経口(p.o.)または腹腔内(i.p.)投与した。マウスのグループに次のとおり投与した。

グループ1) 媒体p.o+抗体アイソタイプ(mIgG1) i.p;

グループ2) BLZ945 200mg/kg p.o+抗体アイソタイプ(mIgG1) i.p;

グループ3) 媒体p.o+5D12(マウス抗TIM-3) 10mg/kg i.p;

グループ4) BLZ945 200mg/kg p.o+5D12(マウス抗TIM-3) 10mg/kg i.p.BLZ945を毎週投与し、5D12を隔週投与した。

30

【0806】

処置開始後9日目、マウスを屠殺した。腫瘍を摘出し、フローサイトメトリーによる分析のために単一細胞懸濁液に処理した。単一細胞懸濁液を、ディスペラーゼ、コラゲナーゼおよびDNase 1の組み合わせを使用して、調製した。腫瘍浸潤免疫細胞をフローサイトメトリーにより分析した。サンプルをBD Fortessa上に獲得し、Flowjoを使用してデータを分析した。集団を次のとおり定義した：樹状細胞(CD45+CD11b+Ly6C-MHC-II+Ly6G-F480-)およびマクロファージ(CD45+CD11b+Ly6C-MHC-II+Ly6G-F480+)。PD-L1発現レベルを、PD-L1チャンネルにおけるシグナルの平均蛍光強度として分析した。樹状細胞およびマクロファージおよび樹状細胞のMFI値をFlowjoからエクスポートし、Graphpad prism V6で可視化した。図7に示すとおり、PD-L1発現増強が、抗TIM-3抗体5D12およびBLZ945での組み合わせ処置に応答して観察された。このデータは、結腸直腸癌(CRC)におけるTIM-3阻害剤およびCSF-1R結合剤と組み合わせたPD-1阻害剤の使用の理論的根拠を提供する。

40

【0807】

実施例4：TIM-3欠損結腸癌におけるCD103+DC上のTIM-3発現およびCD103+DC浸潤増加

野生型(WT; HAVCR2+/+BALB/c)およびTIM-3ノックアウト(KO; HAVCR2-/-BALB/c)マウス(Taconic Biosciences)に、 1×10^6 Co

50

lon26細胞を皮下移植した。TIM-3タンパク質はHAVCR2遺伝子によりコードされる。移植後21日目、各系統からの8マウスを屠殺した。腫瘍を摘出し、フローサイトメトリーによる分析のために単細胞懸濁液に処理した。単細胞懸濁液を、ディスパーゼ、コラゲナーゼおよびDNase 1の組み合わせを使用して、調製した。腫瘍浸潤免疫細胞をフローサイトメトリーにより分析した。サンプルをBD Fortessa上に獲得し、Flowjoを使用してデータを分析した。腫瘍に浸潤した細胞数を、腫瘍体積に対して正規化したフローサイトメーター上に獲得した事象数により計算した。TIM-3発現レベルを、骨髓垂集団で分析した。

【0808】

図8Aに示すとおり、TIM-3 WTマウスにおけるCD103⁺集団と比較して、TIM-3⁺細胞の最高頻度は、CD103⁺抗原交差提示樹状細胞(DC)で観察された。細胞は、CD45⁺CD11b⁺Ly6C⁺MHC-II⁺Ly6G⁺F480⁺CD11c⁺として定義された。フォローアップ分析は、CD103⁺DCの普及がCD11b⁺集団内で見られたことを示した。TIM-3 WTマウスからの腫瘍と比較して、CD11b⁺CD103⁺DC浸潤増加がTIM-3 KOマウスからの腫瘍で観察された(図8B)。このデータは、「冷たい」腫瘍における免疫浸潤を増加させ得るSTINGアゴニストと、PD-1阻害剤およびTIM-3阻害剤の組み合わせを使用する理論的根拠を抵抗する。

【0809】

実施例5：TIM-3(MBG453)組み合わせ治療開発のためのTCGA分析
目標

この分析の主目標は、MBG453との潜在的治療組み合わせの同定であった。目的は、標的または遺伝子シグネチャーのRNA発現が高いほど、そのタンパク質をターゲティングする治療に対する感受性と相関するとの仮定により、選択の基礎として化合物標的のRNA発現を使用することであった。

【0810】

材料および方法

データおよびデータ処理

The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer analysis project Nature Genetics 45, 1113-1120 (2013)に開示のTCGA共同事業体に参加した患者からのトランスクリプトーム(RNA配列)データを、Omicsoft(Qiagen, CA USA)からダウンロードした。各目的の標的(TIM-3/HAVCR2、PDCD1(PD-1としても知られる)、LAG-3およびCD73)の75thパーセンタイル値を、DLBCおよびTHYMを除いて全腫瘍サンプルをととして計算し、各標的の包括的汎癌75thパーセンタイル発現レベルを得た。PDCD1について、標的遺伝子発現および遺伝子セットスコア(すなわち遺伝子のセットにわたる平均発現)を使用した。遺伝子セットの遺伝子は、IDO1、CXCL10、CXCL9、HAL-DR、STAT1およびIFNGであった。次いで、各サンプルを、各標的の「高」または「低」発現体として分類した。どの適応症がMBG453組み合わせから利益を得る可能性があるかを決定するために、TIM3について「高」および組み合わせ薬物標的について「高」であるサンプル数を、適応症あたりで計算し、その適応症のサンプル総数のパーセンテージとして集計した。

【0811】

結果

標的化TIM-3治療のための潜在的組み合わせパートナーを決定するために、TCGA共同事業体に参加した患者からのRNA発現を使用した。表13は、データの記載に使用する略語に対応する癌タイプを特定する。

【0812】

【表 3 2】

表 1 3 : 適応症一覧

略語	
ACC	副腎皮質癌
BLCA	膀胱尿路上皮癌
BRCA	乳房浸潤性癌
CD73	5' -ヌクレオチダーゼ エクト
CESC	子宮頸扁平上皮細胞癌および子宮頸管内腺癌
CHOL	胆管癌
CNTL	対照
COAD	結腸腺癌
DLBC	リンパ系新生物汎発性大B細胞リンパ腫
ESCA	食道癌
GBM	多形神経膠芽腫
HAVCR2	肝炎Aウイルス細胞受容体2(TIM3)
HNSC	頭頸部扁平上皮細胞癌
KICH	腎臓嫌色素
KIRC	腎臓の腎臓明細胞癌
KIRP	腎臓の腎臓乳頭細胞癌
LAG3	リンパ球活性化3
LAML	急性骨髄白血病
LCML	慢性骨髄性白血病
LGG	脳低悪性度神経膠腫
LIHC	肝臓の肝細胞癌
LUAD	肺腺癌
LUSC	肺扁平上皮細胞癌
MESO	中皮腫
MET	MET癌原遺伝子、受容体チロシンキナーゼ
OV	卵巣漿液性嚢胞腺癌
PAAD	膵臓腺癌
PCPG	褐色細胞腫およびパラガングリオーマ
PDCD1	プログラム細胞死1
PRAD	前立腺腺癌
READ	直腸腺癌
SARC	肉腫
SKCM	皮膚の皮膚黒色腫
STAD	胃腺癌
TGCT	精巣胚細胞腫瘍
THCA	甲状腺癌
THYM	胸腺腫
UCEC	子宮体内膜癌
UCS	子宮癌肉腫
UVM	ブドウ膜黒色腫

10

20

30

40

【0813】

表 1 4 ~ 1 6 は、3つの潜在的組み合わせパートナーの結果を要約する：表 1 4 : TIM3 および PDCD1 ; 表 1 5 : TIM3 および LAG3 ; および表 1 6 : TIM3 およ

50

びCD73。顕著なことに、TIM-3とPDCD1またはLAG-3の組み合わせは、TIM-3およびPDCD1またはLAG-3両者が「高」発現体である多くの適応症にわたり、患者で最高パーセンテージを有した。表14および15は、KIRCおよびMESOの適応症は、TIM-3とPDCD1またはLAG-3の何れかの組み合わせから最も利益が得られることが示され、そこでは患者コホートの30%超がこれらの標的の高発現を有した。表14および15は、TIM3とPDCD1またはLAG3の組み合わせで、患者集団の10%で利益を受ける適応症として、LUAD、LUSC、SARC、TCGT、CESC、HNSC、STAD、SKCM、BLCAおよびBRCAをさらに強調した。さらに、卵巣癌患者(OV)の15%が高レベルのTIM-3およびLAG-3を発現し、一方CHOLおよびKIRP患者の約11%が高レベルのTIM-3およびPDCD1を発現する。表16は、TIM-3とCD73治療の組み合わせから最も利益を受け得る適応症を要約し、GBM、SARCおよびLUADが上位3位である。

【0814】

【表 3 3】

表 1 4 : TCGA 適応症にわたる、2 種組み合わせ治療についての高 T I M- 3 および PDCD 1 発現(包括的 7 5th パーセンタイルを超える)を有するサンプルのパーセント

適応症	%サンプル
KIRC	40.71
MESO	32.18
LUAD	29.25
LUSC	22.36
SARC	17.56
TGCT	17.31
PAAD	15.17
CESC	15.13
HNSC	13.27
BLCA	12.41
STAD	12.26
SKCM	11.54
BRCA	11.29
CHOL	11.11
KIRP	11.00
OV	8.00
ESCA	5.98
THCA	5.74
LIHC	5.61
ACC	5.06
UCEC	4.36
COAD	4.03
UCS	3.51
UVM	2.5
KICH	1.52
READ	1.2
LGG	0.94
PCPG	0.55
GBM	0.54
PRAD	0.40

10

20

30

40

【0 8 1 5】

【表 3 4】

表 1 5 : TCGA 適応症にわたる、2 種組み合わせ治療についての高 T I M- 3 および L A G- 3 発現(包括的 7 5th パーセンタイルを超える)を有するサンプルのパーセント

適応症	%サンプル
K I R C	3 3.0 9
M E S O	3 2.1 8
L U A D	2 5.0 9
L U S C	2 1.5 6
S A R C	1 9.0 8
T G C T	1 7.3 1
C E S C	1 5.4 6
O V	1 5.1 2
H N S C	1 3.8 5
S T A D	1 3.4 6
B L C A	1 2.9 0
B R C A	1 2.1 0
S K C M	1 1.5 4
C H O L	8.3 3
P A A D	5.6 2
E S C A	5.4 3
T H C A	5.1 5
L I H C	5.0 8
U C E C	4.7 2
K I R P	4.4 7
A C C	3.8
C O A D	3.6
U C S	3.5 1
U V M	2.5
G B M	1.6 1
L G G	0.5 6
P C P G	0.5 5
P R A D	0.4

10

20

30

【0 8 1 6】

【表 3 5】

表 1 6 : TCGA 適応症にわたる、2 種組み合わせ治療についての高TIM-3 およびCD73 発現(包括的 75th パーセンタイルを超える)を有するサンプルのパーセント

適応症	%サンプル
GBM	27.96
SCRC	22.52
LUAD	21.89
MESO	14.94
KIRC	10.78
PAAD	10.11
KIRP	9.28
LGG	7.49
HNSC	6.54
STAD	6.25
BLCA	6.08
THCA	4.75
COAD	4.66
LUSC	4.39
LIHC	3.21
SKCM	2.88
CHOL	2.78
ACC	2.53
OV	2.33
CESC	1.64
READ	1.2
ESCA	1.09
BRCA	0.99
UCEC	0.75

10

20

30

【0817】

表 1 7 および 1 8 は、TIM-3 と PDCD1 および LAG-3 (表 1 7) または MET (表 1 8) から利益を受ける適応症を強調する。何れのシナリオにおいても、3 種組み合わせは、KIRC および肺癌 (LUAD および LUSC) および MESO で最も利益がある。TIM3 と PDCD1 および LAG3 の 3 種組み合わせについての分析結果は、表されるパーセンテージは 20 ~ 30 % 低い以外、3 種が類似する適応症に利益がある点で、LAG3 または PDCD1 との 2 種組み合わせ分析に似る。

40

【0818】

TIM-3 と PDCD1 または LAG-3 の 2 種組み合わせで観察されたものに類似して、3 種を標的とする組み合わせは、KIRC および肺癌 (LUAD および LUSC および MESO (表 1 7 および 1 8) で最も利益があるが、2 種組み合わせより患者集団でのパーセントが低い。

【0819】

【表 3 6】

表 1 7 : TCGA にわたる 3 種組み合わせ治療に指定された高 TIM-3、PDCD1 および LAG-3 発現 (包括的 75th パーセンタイルを超える) を有するサンプルのパーセント

適応症	%サンプル
KIRC	29.18
LUAD	23.21
LUSC	20.96
MESO	19.54
TGCT	17.31
SARC	15.27
CESC	15.13
HNSC	13.65
STAD	12.74
OV	11.63
BLCA	11.44
BRCA	11.29
SKCM	10.58
CHOL	8.33
ESCA	5.43
THCA	4.95
LIHC	4.81
UCEC	4.72
COAD	3.39
PAAD	3.37
ACC	2.53
UVM	2.50
KIRP	2.41
UCS	1.75
GBM	0.54
PRAD	0.4

10

20

30

【0820】

【表 3 7】

表 1 8 : TCGA にわたる 3 種組み合わせ治療に指定された高 TIM-3、PDCD1 および MET 発現 (包括的 75th パーセンタイルを超える) を有するサンプルのパーセント

適応症	% サンプル
KIRC	38.48
LUAD	18.11
MESO	10.34
THCA	4.16
STAD	3.85
LUSC	3.39
PAAD	3.37
CHOL	2.78
KIRP	2.75
COAD	2.54
UVM	2.50
BLCA	1.95
UCEC	1.45
CESC	1.32
READ	1.2
HNSC	1.15
ESCA	1.09
SKCM	0.96
SARC	0.76
LIHC	0.53
BRCA	0.18

10

20

30

【0821】

概要

選択の基礎として RNA 発現を使用して、TIM-3 と LAG-3 または PDCD1 または全 3 種のターゲティングは、TCGA に示される少なくとも 13 適応症の 10% 超および KIRC、LUAD、LUSC または MESO を有する患者の 30% 超に利益があることを決定した。これらの適応症の高い表れは、正常腎臓および肺細胞における TIM3 の高発現の結果であり得る。同様に、TIM-3 と CD73 の組み合わせは、GBM 患者の約 28% に利益があり得るが、しかしながら TIM-3 は他の臓器と比較して、脳組織において中程度レベルでの発現も見られ得る。

【0822】

実施例 6 : CXCR2 阻害剤と組み合わせた PDR001 の臨床治験

目的

本治験の主目的は、PDR001 チェックポイント阻害剤と CXCR2 阻害剤である 6-クロロ-3-((3,4-ジオキソ-2-(ペンタン-3-イルアミノ)シクロブト-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミドコリン塩を組み合わせ、組み合わせ治療の用量およびスケジュールを同定することおよびこれら組み合わせの安全性、忍容性、薬理学的および臨床的活性を予備的評価することである。

【0823】

材料および方法

40

50

患者に、体重または体表面積によってではなく、定基準で投与した。C X C R 2 阻害剤の投与は、来院中、P D R 0 0 1 点滴終了直後に行う。患者を、4 0 0 mg P D R 0 0 1 で4週間毎(すなわち、Q 4 W)処置する。C X C R 2 阻害剤を、経口で1日2回、約12時間離れて、約240 mLの水で、食時の少なくとも1時間前または2時間後の空の胃に、毎日ほぼ同じ時間に投与する。患者に、薬剤を嘔まず、全体を飲み込むよう指示する。C X C R 2 阻害剤は、75 mgの用量でB I Dで開始し、各28日間サイクルで2週間投薬／2週間休薬または各21日間サイクルで1週間投薬／2週間休薬する。忍容性が認められる場合は、用量を、150 mg B I Dで2週間投薬／2週間休薬または1週間投薬／2週間休薬まで漸増してよい。治験の経過中に、追加的および／または中間用量レベルを追加することは可能である。コホートを、安全性、P KまたはP Dの良好な理解のために、M T D未満の任意の用量レベルで追加し得る。M T D未満の複数用量レベルを、一定範囲の用量にわたるP KおよびP Dデータを取得し、M T D／R D Eを確立するために、同時に評価し得る。低頻度スケジュールも、必要であると考えられるならば、C X C R 2 阻害剤について探索し得る。

【0824】

結果

本治験のこのアームの第一コホートにおいて、7名の患者がP D R 0 0 1 4 0 0 mg Q 4 WおよびC X C R 2 阻害剤である6-クロロ-3-((3,4-ジオキソ-2-(ペンタ-3-イルアミノ)シクロブト-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミドコリン塩を、75 mg B I Dで、2週間投薬／2週間休薬で投与されている。2名の患者はD L T評価機関(56日間)を完了しており、D L Tを発症した患者はいない。

【0825】

本出願の実施態様

下記は、本出願において開示される実施態様である。実施態様は、次のものを含むが、これらに限定されない。

【0826】

1. 対象におけるエストロゲン受容体陽性(E R+)癌の処置に使用するための、P D-1 阻害剤、S E R DおよびC D K 4／6 阻害剤を含む、組み合わせ。

【0827】

2. 対象にP D-1 阻害剤、S E R DおよびC D K 4／6 阻害剤を含む組み合わせを投与することを含む、対象におけるエストロゲン受容体陽性(E R+)癌を処置する方法。

【0828】

3. P D-1 阻害剤がP D R 0 0 1、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピディリズマブ、M E D I 0 6 8 0、R E G N 2 8 1 0、T S R-0 4 2、P F-0 6 8 0 1 5 9 1、B G B-A 3 1 7、B G B-1 0 8、I N C S H R 1 2 1 0またはA M P-2 2 4から選択される、実施態様1に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様2に記載の方法。

【0829】

4. S E R DがL S Z 1 0 2、フルベストラント、ブリラネストラントまたはエラケストラントから選択される、実施態様1または3に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様2または3に記載の方法。

【0830】

5. C D K 4／6 阻害剤がリボシクリブ、アベマシクリブまたはパルボシクリブから選択される、実施態様1、3または4に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様2～4の何れかに記載の方法。

【0831】

6. 対象における膵臓癌または結腸直腸癌の処置に使用するための、P D-1 阻害剤、C X C R 2 阻害剤およびC S F-1／1 R結合剤を含む、組み合わせ。

【0832】

7. 対象にP D-1 阻害剤、C X C R 2 阻害剤およびC S F-1／1 R結合剤の組み合わ

10

20

30

40

50

せを投与することを含む、対象における膵臓癌または結腸直腸癌を処置する方法。

【0833】

8. PD-1 阻害剤が PDR001、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピディリズマブ、MED10680、REGN2810、TSR-042、PF-06801591、BGB-A317、BGB-108、INC SHR1210 または AMP-224 から選択される、実施態様 6 に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 7 に記載の方法。

【0834】

9. CXCR2 阻害剤が 6-クロロ-3-((3,4-ジオキソ-2-(ペンタン-3-イルアミノ)シクロブト-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシー-N-メトキシー-N-メチルベンゼンスルホンアミドもしくはそのコリン塩、ダニリキシン、レパリキシンまたはナバリキシンから選択される、実施態様 6 または 8 に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 7 または 8 に記載の方法。

10

【0835】

10. CSF-1/1R 結合剤が MCS110、BLZ945、ペキシダルチニブ、エマクツズマブまたは FPA008 から選択される、実施態様 6、8 または 9 に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 7~9 の何れかに記載の方法。

【0836】

11. 対象における癌の処置に使用するための、PD-1 阻害剤、CXCR2 阻害剤、CSF-1/1R 結合剤およびさらなる治療剤を含む、組み合わせ。

【0837】

12. 対象に PD-1 阻害剤、CXCR2 阻害剤、CSF-1/1R 結合剤および第四治療剤の組み合わせを投与することを含む、対象における癌を処置する方法。

20

【0838】

13. 癌が膵臓癌または結腸直腸癌である、実施態様 11 に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 12 に記載の方法。

【0839】

14. PD-1 阻害剤が PDR001、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピディリズマブ、MED10680、REGN2810、TSR-042、PF-06801591、BGB-A317、BGB-108、INC SHR1210 または AMP-224 から選択される、実施態様 11 または 13 に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 12 または 13 に記載の方法。

30

【0840】

15. CXCR2 阻害剤が 6-クロロ-3-((3,4-ジオキソ-2-(ペンタン-3-イルアミノ)シクロブト-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシー-N-メトキシー-N-メチルベンゼンスルホンアミドもしくはそのコリン塩、ダニリキシン、レパリキシンまたはナバリキシンから選択される、実施態様 11、13 または 14 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 12~14 の何れかに記載の方法。

【0841】

16. CSF-1/1R 結合剤が MCS110、BLZ945、ペキシダルチニブ、エマクツズマブまたは FPA008 から選択される、実施態様 11 または 13~15 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 12~15 の何れかに記載の方法。

40

【0842】

17. さらなる治療剤が TIM-3 阻害剤、c-MET 阻害剤または A2aR アンタゴニストの 1 種、2 種または全てから選択される、実施態様 11 または 13~16 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 12~16 の何れかに記載の方法。

【0843】

18. さらなる治療剤が TIM-3 阻害剤を含む、実施態様 11 または 13~17 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 12~17 の何れかに記載の方法。

【0844】

19. TIM-3 阻害剤が MBG453 または TSR-022 から選択される、実施態様

50

18に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様18に記載の方法。

【0845】

20.さらなる治療剤がc-MET阻害剤を含む、実施態様11または13～19の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様12～19の何れかに記載の方法。

【0846】

21. c-MET阻害剤がJNJ-3887605、AMG337、LY2801653、MSC2156119J、クリゾチニブ、カプマチニブ、チバンチニブまたはゴールバチニブから選択される、実施態様20に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様20に記載の方法。

【0847】

22.さらなる治療剤がA2aRアンタゴニストを含む、実施態様11または13～21の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様12～21の何れかに記載の方法。

【0848】

23. A2aRアンタゴニストはPBF509(NIR178)、CPI444/V81444、AZD4635/HTL-1071、ビパデナント、GBV-2034、AB928、テオフィリン、イストラデフィリン、トザデナント/SYN-115、KW-6356、ST-4206またはプレラデナント/SC420814から選択される、実施態様22に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様22に記載の方法。

【0849】

24.対象における膵臓癌または結腸直腸癌の処置に使用するための、PD-1阻害剤、CXCR2阻害剤およびTIM-3阻害剤、c-MET阻害剤またはA2aRアンタゴニストの1種、2種または全てから選択されるさらなる治療剤を含む、組み合わせ。

【0850】

25.対象にPD-1阻害剤、CXCR2阻害剤およびTIM-3阻害剤、c-MET阻害剤またはA2aRアンタゴニストの1つ、2つまたは全てから選択されるさらなる治療剤の組み合わせを投与することを含む、対象における膵臓癌または結腸直腸癌を処置する方法。

【0851】

26. PD-1阻害剤がPDR001、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピディリズマブ、MED10680、REGN2810、TSR-042、PF-06801591、BGB-A317、BGB-108、INC5HR1210またはAMP-224から選択される、実施態様24に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様25に記載の方法。

【0852】

27. CXCR2阻害剤が6-クロロ-3-((3,4-ジオキソ-2-(ペンタン-3-イルアミノ)シクロブト-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミドもしくはそのコリン塩、ダニリキシン、レパリキシンまたはナバリキシンから選択される、実施態様24または26に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様25または26に記載の方法。

【0853】

28.さらなる治療剤がTIM-3阻害剤を含む、実施態様24、26または27の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様25～27の何れかに記載の方法。

【0854】

29. TIM-3阻害剤がMBG453またはTSR-02である、実施態様28に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様28に記載の方法。

【0855】

30.さらなる治療剤がc-MET阻害剤を含む、実施態様24または26～29の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様25～29の何れかに記載の方法。

【0856】

10

20

30

40

50

31. c-MET阻害剤がカプマチニブ(INC280)、JNJ-3887605、AMG337、LY2801653、MSC2156119J、クリゾチニブ、チバンチニブまたはゴールバチニブから選択される、実施態様30に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様30に記載の方法。

【0857】

32. さらなる治療剤がA2aRアンタゴニストを含む、実施態様24または26～31の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様25～31の何れかに記載の方法。

【0858】

33. A2aRアンタゴニストがPBF509(NIR178)、CPI444/V81444、AZD4635/HTL-1071、ビパデナント、GBV-2034、AB928、テオフィリン、イストラデフィリン、トザデナント/SYN-115、KW-6356、ST-4206またはプレラデナント/SCH420814から選択される、実施態様32に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様32に記載の方法。

10

【0859】

34. 対象における膵臓癌、結腸直腸癌または黒色腫の処置に使用するための、PD-1阻害剤、GITRアゴニストおよびTGF-β阻害剤、A2aRアンタゴニスト、c-MET阻害剤、TIM-3阻害剤またはLAG-3阻害剤の1種、2種、3種、4種または全てから選択されるさらなる治療剤を含む、組み合わせ。

20

【0860】

35. 対象にPD-1阻害剤、GITRアゴニストおよびTGF-β阻害剤、A2aRアンタゴニスト、c-MET阻害剤、TIM-3阻害剤またはLAG-3阻害剤の1種、2種、3種、4種または全てから選択されるさらなる治療剤の組み合わせを投与することを含む、対象における膵臓癌、結腸直腸癌または黒色腫を処置する方法。

【0861】

36. PD-1阻害剤がPDR001、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ビディリズマブ、MED10680、REGN2810、TSR-042、PF-06801591、BGB-A317、BGB-108、INC5HR1210またはAMP-224から選択される、実施態様34に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様35に記載の方法。

30

【0862】

37. GITRアゴニストがGWN323、BMS-986156、MK-4166、MK-1248、TRX518、INCAGN1876、AMG228またはINBRX-110から選択される、実施態様34または36に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様35または36に記載の方法。

【0863】

38. さらなる治療剤がTGF-β阻害剤を含む、実施態様34、36または37の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様35～37の何れかに記載の方法。

【0864】

39. TGF-β阻害剤がXOMA089またはフレソリムマブである、実施態様38に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様38に記載の方法。

40

【0865】

40. さらなる治療剤がA2aRアンタゴニストを含む、実施態様34または36～39の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様35～39の何れかに記載の方法。

【0866】

41. A2aRアンタゴニストがPBF509(NIR178)、CPI444/V81444、AZD4635/HTL-1071、ビパデナント、GBV-2034、AB928、テオフィリン、イストラデフィリン、トザデナント/SYN-115、KW-6356、ST-4206またはプレラデナント/SCH420814から選択される、実施態

50

様 40 に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 40 に記載の方法。

【0867】

42. さらに治療剤が c-MET 阻害剤を含む、実施態様 34 または 36～41 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 35～41 の何れかに記載の方法。

【0868】

43. c-MET 阻害剤がカプマチニブ(INC280)、JNJ-3887605、AMG337、LY2801653、MSC2156119J、クリゾチニブ、チバンチニブまたはゴールバチニブから選択される、実施態様 42 に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 42 に記載の方法。

【0869】

44. さらに治療剤が TIM-3 阻害剤を含む、実施態様 34 または 36～43 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 35～43 の何れかに記載の方法。

【0870】

45. TIM-3 阻害剤が MBG453 または TSR-022 から選択される、実施態様 44 に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 44 に記載の方法。

【0871】

46. さらに治療剤が LAG-3 阻害剤を含む、実施態様 34 または 36～45 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 35～45 の何れかに記載の方法。

【0872】

47. LAG-3 阻害剤が LAG525、BMS-986016 または TSR-033 から選択される、実施態様 46 に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 46 に記載の方法。

【0873】

48. 癌の処置のための、PD-1 阻害剤、LAG-3 阻害剤、GITR アゴニストおよび TGF-β 阻害剤、A2aR アンタゴニストまたは c-MET 阻害剤の 1 種、2 種または全てから選択されるさらなる治療剤を含む、組み合わせ。

【0874】

49. 対象に PD-1 阻害剤、LAG-3 阻害剤、GITR アゴニストおよび TGF-β 阻害剤、A2aR アンタゴニストまたは c-MET 阻害剤の 1 種、2 種または全てから選択されるさらなる治療剤の組み合わせを投与することを含む、対象における癌を処置する方法。

【0875】

50. 癌が膵臓癌、結腸直腸癌または黒色腫から選択される、実施態様 48 に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 49 に記載の方法。

【0876】

51. PD-1 阻害剤が PDR001、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ビディリズマブ、MED10680、REGN2810、TSR-042、PF-06801591、BGB-A317、BGB-108、INC5HR1210 または AMP-224 から選択される、実施態様 48 または 49 に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 49 または 50 に記載の方法。

【0877】

52. LAG-3 阻害剤が LAG52、BMS-986016 または TSR-033 から選択される、実施態様 48、49 または 51 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 49～51 の何れかに記載の方法。

【0878】

53. GITR アゴニストが GWN323、BMS-986156、MK-4166、MK-1248、TRX518、INCAGN1876、AMG228 または INBRX-110 から選択される、実施態様 48 または 50～52 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 49～52 の何れかに記載の方法。

【0879】

10

20

30

40

50

54. さらなる治療剤がTGF-β阻害剤を含む、実施態様49または50～53の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様49～53の何れかに記載の方法。

【0880】

55. TGF-β阻害剤がXOMA089またはフレソリムマブである、実施態様54に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様54に記載の方法。

【0881】

56. さらなる治療剤がA2aRアンタゴニストを含む、実施態様48または49～54の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様49～54の何れかに記載の方法。

【0882】

57. A2aRアンタゴニストがPBF509(NIR178)、CPI444/V81444、AZD4635/HTL-1071、ビパデナント、GBV-2034、AB928、テオフィリン、イストラデフィリン、トザデナント/SYN-115、KW-6356、ST-4206またはプレラデナント/SC420814から選択される、実施態様56に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様56に記載の方法。

【0883】

58. さらなる治療剤がc-MET阻害剤を含む、実施態様48または50～55の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様49～55の何れかに記載の方法。

【0884】

59. c-MET阻害剤がカプマチニブ(INC280)、JNJ-3887605、AMG337、LY2801653、MSC2156119J、クリゾチニブ、チバンチニブまたはゴールバチニブから選択される、実施態様58に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様58に記載の方法。

【0885】

60. 対象における膵臓癌、結腸直腸癌または黒色腫の処置に使用するための、PD-1阻害剤、A2aRアンタゴニストおよびTGF-β阻害剤またはCSF-1/1R結合剤の1以上から選択されるさらなる治療剤を含む、組み合わせ。

【0886】

61. 対象にPD-1阻害剤、A2aRアンタゴニストおよびTGF-β阻害剤またはCSF-1/1R結合剤の1以上から選択されるさらなる治療剤の組み合わせを投与することを含む、対象における膵臓癌、結腸直腸癌または黒色腫を処置する方法。

【0887】

62. PD-1阻害剤がPDR001、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ビディリズマブ、MED10680、REGN2810、TSR-042、PF-06801591、BGB-A317、BGB-108、INC5R1210またはAMP-224から選択される、実施態様60に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様61に記載の方法。

【0888】

63. A2aRアンタゴニストがPBF509(NIR178)、CPI444/V81444、AZD4635/HTL-1071、ビパデナント、GBV-2034、AB928、テオフィリン、イストラデフィリン、トザデナント/SYN-115、KW-6356、ST-4206またはプレラデナント/SC420814から選択される、実施態様60または62に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様61または62に記載の方法。

【0889】

64. さらなる治療剤がTGF-β阻害剤を含む、実施態様60、62または63の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様61～63の何れかに記載の方法。

【0890】

65. TGF-β阻害剤がXOMA089またはフレソリムマブである、実施態様64に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様64に記載の方法。

10

20

30

40

50

【0891】

66. さらなる治療剤がCSF-1/1R結合剤を含む、実施態様60または62～65の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様61～65の何れかに記載の方法。

【0892】

67. CSF-1/1R結合剤がMCS110、BLZ945、ペキシダルチニブ、エマクツズマブまたはFPA008から選択される、実施態様66に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様66に記載の方法。

【0893】

68. 対象における膵臓癌、結腸直腸癌、胃癌または黒色腫の処置に使用するための、PD-1阻害剤、c-MET阻害剤およびTGF-β阻害剤、A2aRアンタゴニストまたはCSF-1/1R結合剤の1種、2種または全てから選択されるさらなる治療剤を含む、組み合わせ。

10

【0894】

69. 対象にPD-1阻害剤、c-MET阻害剤およびTGF-β阻害剤、A2aRアンタゴニストまたはCSF-1/1R結合剤の1種、2種または全てから選択されるさらなる治療剤の組み合わせを投与することを含む、対象における膵臓癌、結腸直腸癌、胃癌または黒色腫を処置する方法。

【0895】

70. PD-1阻害剤がPDR001、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピディリズマブ、MED10680、REGN2810、TSR-042、PF-06801591、BGB-A317、BGB-108、INC SHR1210またはAMP-224から選択される、実施態様68に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様69に記載の方法。

20

【0896】

71. MET阻害剤がカプマチニブ(INC280)、JNJ-3887605、AMG337、LY2801653、MSC2156119J、クリゾチニブ、チバンチニブまたはゴールパチニブから選択される、実施態様68または70に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様69または70に記載の方法。

【0897】

72. さらなる治療剤がTGF-β阻害剤を含む、実施態様68、70または71の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様69～71の何れかに記載の方法。

30

【0898】

73. TGF-β阻害剤がXOMA089またはフレソリムマブである、実施態様72に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様72に記載の方法。

【0899】

74. さらなる治療剤がA2aRアンタゴニストを含む、実施態様68または70～73の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様69～73の何れかに記載の方法。

【0900】

75. A2aRアンタゴニストがPBF509(NIR178)、CPI444/V81444、AZD4635/HTL-1071、ビパデナント、GBV-2034、AB928、テオフィリン、イストラデフィリン、トザデナント/SYN-115、KW-6356、ST-4206またはプレラデナント/SC420814から選択される、実施態様74に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様74に記載の方法。

40

【0901】

76. さらなる治療剤がCSF-1/1R結合剤を含む、実施態様68または70～75の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様69～75の何れかに記載の方法。

【0902】

50

77. CSF-1/1R結合剤がMCS110、BLZ945、ペキシダルチニブ、エマクツツマブまたはFPA008から選択される、実施態様76に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様76に記載の方法。

【0903】

78. 対象における膵臓癌、結腸直腸癌、胃癌または黒色腫の処置に使用するための、PD-1阻害剤、IDO阻害剤およびTGF-β阻害剤、A2aRアンタゴニスト、CSF-1/1R結合剤、c-MET阻害剤またはGITRアゴニストの1種、2種、3種、4種または全てから選択されるさらなる治療剤を含む、組み合わせ。

【0904】

79. 対象にPD-1阻害剤、IDO阻害剤およびTGF-β阻害剤、A2aRアンタゴニスト、CSF-1/1R結合剤、c-MET阻害剤またはGITRアゴニストの1つ、2つ、3つ、4つまたは全てから選択されるさらなる治療剤の組み合わせを投与することを含む、対象における膵臓癌、結腸直腸癌、胃癌または黒色腫を処置する方法。

10

【0905】

80. PD-1阻害剤がPDR001、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピディリズマブ、MED10680、REGN2810、TSR-042、PF-06801591、BGB-A317、BGB-108、INCSHR1210またはAMP-224から選択される、実施態様78に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様79に記載の方法。

【0906】

81. IDO阻害剤がエパカドスタット(INCB24360)、インドキシモド、α-NLG919またはF001287から選択される、実施態様78または80に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様79または80に記載の方法。

20

【0907】

82. さらなる治療剤がTGF-β阻害剤を含む、実施態様78、80または81の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様79～81の何れかに記載の方法。

【0908】

83. TGF-β阻害剤がXOMA089またはフレソリムマブである、実施態様82に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様82に記載の方法。

【0909】

84. さらなる治療剤がA2aRアンタゴニストを含む、実施態様78または80～83の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様79～83の何れかに記載の方法。

30

【0910】

85. A2aRアンタゴニストがPBF509(NIR178)、CPI444/V81444、AZD4635/HTL-1071、ビパデナント、GBV-2034、AB928、テオフィリン、イストラデフィリン、トザデナント/SYN-115、KW-6356、ST-4206またはプレラデナント/SCH420814から選択される、実施態様84に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様84に記載の方法。

【0911】

86. さらなる治療剤がCSF-1/1R結合剤を含む、実施態様78または80～85の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様79～85の何れかに記載の方法。

40

【0912】

87. CSF-1/1R結合剤がMCS110、BLZ945、ペキシダルチニブ、エマクツツマブまたはFPA008から選択される、実施態様86に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様86に記載の方法。

【0913】

88. さらなる治療剤がc-MET阻害剤を含む、実施態様78または80～86の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様79～86の何れかに記載の方法。

50

【0914】

89. c-MET阻害剤がカプマチニブ(INC280)、JNJ-3887605、AMG337、LY2801653、MSC2156119J、クリゾチニブ、チバンチニブまたはゴールパチニブから選択される、実施態様88に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様88に記載の方法。

【0915】

90. さらなる治療剤がGITRアゴニストを含む、実施態様78または80～89の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様75～85の何れかに記載の方法。

【0916】

91. GITRアゴニストがGWN323、BMS-986156、MK-4166、MK-1248、TRX518、INCAGN1876、AMG228またはINBRX-110から選択される、実施態様90に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様90に記載の方法。

10

【0917】

92. 癌の処置のための、PD-1阻害剤、TIM-3阻害剤、A2aRアンタゴニストおよびTGF-β阻害剤またはCSF-1/1R結合剤の1種、2種または全てから選択されるさらなる治療剤を含む、組み合わせ。

【0918】

93. 対象にPD-1阻害剤、TIM-3阻害剤、A2aRアンタゴニストおよびTGF-β阻害剤またはCSF-1/1R結合剤の1つ、2つまたは全てから選択されるさらなる治療剤の組み合わせを投与することを含む、対象における癌を処置する方法。

20

【0919】

94. 癌が膵臓癌または結腸癌から選択される、実施態様92に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様93に記載の方法。

【0920】

95. PD-1阻害剤がPDR001、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ビディリズマブ、MED10680、REGN2810、TSR-042、PF-06801591、BGB-A317、BGB-108、INCSHR1210またはAMP-224から選択される、実施態様92または94に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様93または94に記載の方法。

30

【0921】

96. TIM-3阻害剤がMBG453またはTSR-022から選択される、実施態様92または94～95の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様93～95の何れかに記載の方法。

【0922】

97. A2aRアンタゴニストがPBF509(NIR178)、CPI444/V81444、AZD4635/HTL-1071、ビパデナント、GBV-2034、AB928、テオフィリン、イストラデフィリン、トザデナント/SYN-115、KW-6356、ST-4206またはプレラデナント/SCH420814から選択される、実施態様92または94～96の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様93～96の何れかに記載の方法。

40

【0923】

98. さらなる治療剤がTGF-β阻害剤を含む、実施態様92または94～97の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様93～97の何れかに記載の方法。

【0924】

99. TGF-β阻害剤がXOMA089またはフレソリムマブである、実施態様98に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様98に記載の方法。

【0925】

100. さらなる治療剤がCSF-1/1R結合剤を含む、実施態様92または94～99の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様93～99の何れかに記載の

50

方法。

【0926】

101. CSF-1 / 1R 結合剤が MCS110、BLZ945、ペキシダルチニブ、エマクツヅマブまたは FPA008 から選択される、実施態様 100 に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 100 に記載の方法。

【0927】

102. 対象における結腸癌の処置に使用するための、PD-1 阻害剤、TIM-3 阻害剤および STING アゴニストまたは CSF-1 / 1R 結合剤の 1 種、2 種または全てから選択されるさらなる治療剤を含む、組み合わせ。

【0928】

103. 対象に PD-1 阻害剤、TIM-3 阻害剤および STING アゴニストまたは CSF-1 / 1R 結合剤の 1 種、2 種または全てから選択されるさらなる治療剤の組み合わせを投与することを含む、対象における結腸癌を処置する方法。

【0929】

104. PD-1 阻害剤が PDR001、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピディリズマブ、MED10680、REGN2810、TSR-042、PF-06801591、BGB-A317、BGB-108、INC SHR1210 または AMP-224 から選択される、実施態様 102 に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 103 に記載の方法。

【0930】

105. TIM-3 阻害剤が MBG453 または TSR-022 から選択される、実施態様 102 または 104 に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 103 または 104 に記載の方法。

【0931】

106. さらに治療剤が STING アゴニストを含む、実施態様 102 または 104 ~ 105 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 103 ~ 105 の何れかに記載の使用の方法。

【0932】

107. STING アゴニストが MK-1454 である、実施態様 106 に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 106 に記載の方法。

【0933】

108. さらに治療剤が CSF-1 / 1R 結合剤を含む、実施態様 102 または 104 ~ 107 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 103 ~ 107 の何れかに記載の使用の方法。

【0934】

109. CSF-1 / 1R 結合剤が MCS110、BLZ945、ペキシダルチニブ、エマクツヅマブまたは FPA008 から選択される、実施態様 108 に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 108 に記載の方法。

【0935】

110. 対象における癌の処置に使用するための、ここに記載するガレクチン阻害剤の 1 以上およびさらなる治療剤、例えば、ここに記載する治療剤の 1 以上を含む、組み合わせ。

【0936】

111. 処置を必要とする対象にここに記載するガレクチン阻害剤の 1 以上およびさらなる治療剤、例えば、ここに記載する治療剤の 1 以上の組み合わせを投与することを含む、対象における癌を処置する方法。

【0937】

112. ガレクチン阻害剤が抗ガレクチン(例えば、抗ガレクチン-1 または抗ガレクチン-3)抗体分子、GRMD-02、ガレクチン-3C、Anginex または OTX-008 から選択される、実施態様 110 に記載の使用のための組成物または実施態様 111 に記

10

20

30

40

50

載の方法。

【0938】

113. 抗ガレクチン抗体分子が単一特異性抗ガレクチン-1抗体、単一特異性抗ガレクチン-3抗体または二重特異性抗ガレクチン-1および抗ガレクチン-3抗体から選択される、実施態様110または112の何れかに記載の使用のための組成物または実施態様111または112に記載の方法。

【0939】

114. ガレクチン阻害剤が単一特異性抗ガレクチン-1抗体および単一特異性抗ガレクチン-3抗体分子を含む、実施態様110または112～113の何れかに記載の使用のための組成物または実施態様111～113の何れかに記載の方法。

10

【0940】

115. ガレクチン阻害剤が二重特異性抗ガレクチン-1および抗ガレクチン-3抗体である、実施態様110または112～114の何れかに記載の使用のための組成物または実施態様111～114の何れかに記載の方法。

【0941】

116. さらに治療剤がPD-1阻害剤を含む、実施態様110または112～115の何れかに記載の使用のための組成物または実施態様111～115の何れかに記載の方法。

【0942】

117. PD-1阻害剤がPDR001である、実施態様110または112～116の何れかに記載の使用のための組成物または実施態様111～116の何れかに記載の方法。

20

【0943】

118. 対象における乳癌の処置に使用するための、PD-1阻害剤、LAG-3阻害剤およびTGF-β阻害剤、TIM-3阻害剤、c-MET阻害剤、IL-1b阻害剤、MEK阻害剤、GITRアゴニスト、A2aRアンタゴニストまたはCSF-1/1R結合剤の1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つまたは全てから選択されるさらなる治療剤を含む、組み合わせ。

【0944】

119. 対象にPD-1阻害剤、LAG-3阻害剤およびTGF-β阻害剤、TIM-3阻害剤、c-MET阻害剤、IL-1b阻害剤、MEK阻害剤、GITRアゴニスト、A2aRアンタゴニストまたはCSF-1/1R結合剤の1種、2種、3種、4種、5種、6種、7種または全てから選択されるさらなる治療剤の組み合わせを投与することを含む、対象における乳癌を処置する方法。

30

【0945】

120. PD-1阻害剤がPDR001、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピディリズマブ、MED10680、REGN2810、TSR-042、PF-06801591、BGB-A317、BGB-108、INC5HR1210またはAMP-224から選択される、実施態様118に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様119に記載の方法。

40

【0946】

121. LAG-3阻害剤がLAG525、BMS-986016またはTSR-033から選択される、実施態様118または120に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様119または120に記載の方法。

【0947】

122. さらに治療剤がTGF-β阻害剤を含む、実施態様118または120～121の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様119～121の何れかに記載の方法。

【0948】

123. TGF-β阻害剤がXOMA089またはフレソリムマブから選択される、実施

50

態様 1 2 2 に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 1 2 2 に記載の方法。

【0949】

1 2 4. さらに治療剤が T I M-3 阻害剤を含む、実施態様 1 1 8 または 1 2 0 ~ 1 2 3 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 1 1 9 ~ 1 2 3 の何れかに記載の方法。

【0950】

1 2 5. T I M-3 阻害剤が M B G 4 5 3 または T S R-0 2 2 から選択される、実施態様 1 2 4 に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 1 2 4 に記載の方法。

【0951】

1 2 6. さらに治療剤が c-M E T 阻害剤を含む、実施態様 1 1 8 または 1 2 0 ~ 1 2 5 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 1 1 9 ~ 1 2 5 の何れかに記載の方法。

10

【0952】

1 2 7. c-M E T 阻害剤がカプマチニブ (I N C 2 8 0)、J N J-3 8 8 7 6 0 5、A M G 3 3 7、L Y 2 8 0 1 6 5 3、M S C 2 1 5 6 1 1 9 J、クリゾチニブ、チバンチニブまたはゴールバチニブから選択される、実施態様 1 2 6 に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 1 2 6 に記載の方法。

【0953】

1 2 8. さらに治療剤が I L-1 b 阻害剤を含む、実施態様 1 1 8 または 1 2 0 ~ 1 2 7 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 1 1 9 ~ 1 2 7 の何れかに記載の方法。

20

【0954】

1 2 9. I L-1 b 阻害剤がカナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプトから選択される、実施態様 1 2 8 に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 1 2 8 に記載の方法。

【0955】

1 3 0. さらに治療剤が M E K 阻害剤を含む、実施態様 1 1 8 または 1 2 0 ~ 1 2 9 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 1 1 9 ~ 1 2 9 の何れかに記載の方法。

【0956】

1 3 1. M E K 阻害剤がトラメチニブ、セルメチニブ、A S 7 0 3 0 2 6、B I X 0 2 1 8 9、B I X 0 2 1 8 8、C I-1 0 4 0、P D 0 3 2 5 9 0 1、P D 9 8 0 5 9、U O 1 2 6、X L-5 1 8、G-3 8 9 6 3 または G 0 2 4 4 3 7 1 4 から選択される、実施態様 1 3 0 に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 1 3 0 に記載の方法。

30

【0957】

1 3 2. さらに治療剤が G I T R アゴニストを含み、ここで、所望により G I T R アゴニストが G W N 3 2 3、B M S-9 8 6 1 5 6、M K-4 1 6 6、M K-1 2 4 8、T R X 5 1 8、I N C A G N 1 8 7 6、A M G 2 2 8 または I N B R X-1 1 0 から選択される、実施態様 1 1 8 または 1 2 0 ~ 1 2 9 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 1 1 9 ~ 1 2 9 の何れかに記載の方法。

40

【0958】

1 3 3. さらに治療剤が A 2 a R アンタゴニストを含み、ここで、所望により A 2 a R アンタゴニストが P B F 5 0 9 (N I R 1 7 8)、C P I 4 4 4 / V 8 1 4 4 4、A Z D 4 6 3 5 / H T L-1 0 7 1、ビパデナント、G B V-2 0 3 4、A B 9 2 8、テオフィリン、イストラデフィリン、トザデナント / S Y N-1 1 5、K W-6 3 5 6、S T-4 2 0 6 または プレラデナント / S C H 4 2 0 8 1 4 から選択される、実施態様 1 1 8 または 1 2 0 ~ 1 2 9 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 1 1 9 ~ 1 2 9 の何れかに記載の方法。

【0959】

1 3 4. 乳癌がトリプルネガティブ乳癌 (T N B C)、例えば、進行型または転移 T N B C

50

である、実施態様 118 または 120～133 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 119～133 の何れかに記載の方法。

【0960】

135. さらに治療剤が CSF-1/1R 結合剤を含む、実施態様 118 または 120～129 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 119～129 の何れかに記載の方法。

【0961】

136. CSF-1/1R 結合剤が MCS110、BLZ945、ペキシダルチニブ、エマクツヅマブまたは FPA008 から選択される、実施態様 135 に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 135 に記載の方法。

10

【0962】

137. 対象における乳癌の処置に使用するための、PD-1 阻害剤、CSF-1/1R 結合剤および TGF-β 阻害剤、TIM-3 阻害剤、c-MET 阻害剤または IL-1b 阻害剤の 1 つ、2 つ、3 つまたは全てから選択されるさらなる治療剤を含む、組み合わせ。

【0963】

138. 対象に PD-1 阻害剤、CSF-1/1R 結合剤および TGF-β 阻害剤、TIM-3 阻害剤、c-MET 阻害剤または IL-1b 阻害剤の 1 種、2 種、3 種または全てから選択されるさらなる治療剤の組み合わせを投与することを含む、対象における乳癌を処置する方法。

20

【0964】

139. PD-1 阻害剤が PDR001、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピディリズマブ、MED10680、REGN2810、TSR-042、PF-06801591、BGB-A317、BGB-108、INC SHR1210 または AMP-224 から選択される、実施態様 137 に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 138 に記載の方法。

【0965】

140. CSF-1/1R 結合剤が MCS110、BLZ945、ペキシダルチニブ、エマクツヅマブまたは FPA008 から選択される、実施態様 137 または 139 に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 138 または 139 に記載の方法。

30

【0966】

141. さらに治療剤が TGF-β 阻害剤を含む、実施態様 137 または 139～140 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 138～140 の何れかに記載の方法。

【0967】

142. TGF-β 阻害剤が XOMA089 または フレソリムマブから選択される、実施態様 141 に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 141 に記載の方法。

【0968】

143. さらに治療剤が TIM-3 阻害剤を含む、実施態様 137 または 139～142 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 138～142 の何れかに記載の方法。

40

【0969】

144. TIM-3 阻害剤が MBG453 または TSR-022 から選択される、実施態様 143 に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 143 に記載の方法。

【0970】

145. さらに治療剤が c-MET 阻害剤を含む、実施態様 137 または 139～144 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 138～144 の何れかに記載の方法。

【0971】

146. c-MET 阻害剤が カプマチニブ (INC280)、JNJ-3887605、A

50

MG337、LY2801653、MSC2156119J、クリゾチニブ、チバンチニブまたはゴールバチニブから選択される、実施態様145に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様145に記載の方法。

【0972】

147. さらに治療剤がIL-1b阻害剤を含む、実施態様137または139～146の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様138～146の何れかに記載の方法。

【0973】

148. IL-1b阻害剤がカナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプトから選択される、実施態様147に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様147に記載の方法。

10

【0974】

149. 乳癌がトリプルネガティブ乳癌である、実施態様137または139～148の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様138～148の何れかに記載の方法。

【0975】

150. 対象における乳癌、結腸直腸癌、膵臓癌または胃食道癌の処置に使用するための、PD-1阻害剤、A2aRアンタゴニストおよびTGF-β阻害剤、TIM-3阻害剤、c-MET阻害剤、IL-1b阻害剤、IL-15/IL15RA複合体またはCSF-1/1R結合剤の1種、2種、3種、4種、5種または全てから選択されるさらなる治療剤を含む、組み合わせ。

20

【0976】

151. 対象にPD-1阻害剤、A2aRアンタゴニストおよびTGF-β阻害剤、TIM-3阻害剤、c-MET阻害剤、IL-1b阻害剤、IL-15/IL15RA複合体またはCSF-1/1R結合剤の1種、2種、3種、4種、5種または全てから選択されるさらなる治療剤の組み合わせを投与することを含む、対象における乳癌、結腸直腸癌、膵臓癌または胃食道癌を処置する方法。

【0977】

152. PD-1阻害剤がPDR001、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピディリズマブ、MED10680、REGN2810、TSR-042、PF-06801591、BGB-A317、BGB-108、INC SHR1210またはAMP-224から選択される、実施態様150に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様151に記載の方法。

30

【0978】

153. A2aRアンタゴニストがPBF509(NIR178)、CPI444/V81444、AZD4635/HTL-1071、ビパデナント、GBV-2034、AB928、テオフィリン、イストラデフィリン、トザデナント/SYN-115、KW-6356、ST-4206またはプレラデナント/SCH420814から選択される、実施態様150または151に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様151または152に記載の方法。

40

【0979】

154. さらに治療剤がTGF-β阻害剤を含む、実施態様150または152～153の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様151～153の何れかに記載の方法。

【0980】

155. TGF-β阻害剤がXOMA089またはフレソリムマブから選択される、実施態様154に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様154に記載の方法。

【0981】

156. さらに治療剤がTIM-3阻害剤を含む、実施態様150または152～155の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様151～155の何れかに記

50

載の方法。

【0982】

157. TIM-3 阻害剤が MBG 453 または TSR-022 から選択される、実施態様 156 に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 156 に記載の方法。

【0983】

158. さらに治療剤が c-MET 阻害剤を含む、実施態様 150 または 152～157 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 151～157 の何れかに記載の方法。

【0984】

159. c-MET 阻害剤が カプマチニブ (INC 280)、JNJ-3887605、AMG 337、LY 2801653、MSC 2156119 J、クリゾチニブ、チバンチニブまたはゴールバチニブから選択される、実施態様 158 に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 158 に記載の方法。

【0985】

160. さらに治療剤が IL-1b 阻害剤を含む、実施態様 150 または 152～159 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 151～159 の何れかに記載の方法。

【0986】

161. IL-1b 阻害剤が カナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプトから選択される、実施態様 160 に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 160 に記載の方法。

【0987】

162. さらに治療剤が IL-15 / IL-15RA 複合体を含む、実施態様 150 または 152～161 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 151～161 の何れかに記載の方法。

【0988】

163. IL-15 / IL-15RA 複合体が NIZ 985、ATL-803 または CYP 0150 から選択される、実施態様 162 に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 162 に記載の方法。

【0989】

164. さらに治療剤が CSF-1 / 1R 結合剤を含む、実施態様 150 または 152～163 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 151～163 の何れかに記載の方法。

【0990】

165. CSF-1 / 1R 結合剤が MCS 110、BLZ 945、ペキシダルチニブ、エマクツズマブまたは FPA 008 から選択される、実施態様 164 に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 164 に記載の方法。

【0991】

166. 乳癌がトリプルネガティブ乳癌である、実施態様 150 または 152～165 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 151～165 の何れかに記載の方法。

【0992】

167. 結腸直腸癌が MSS 結腸直腸癌である、実施態様 150 または 151～165 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 151～165 の何れかに記載の方法。

【0993】

168. 対象における結腸直腸癌、膵臓癌または胃食道癌の処置に使用するための、PD-1 阻害剤、IL-1b 阻害剤および TGF-β 阻害剤、TIM-3 阻害剤、c-MET 阻害剤、IL-15 / IL-15RA 複合体または CSF-1 / 1R 結合剤の 1 種、2 種、3 種、4 種または全てから選択されるさらに治療剤を含む、組み合わせ。

10

20

30

40

50

【0994】

169. 対象にPD-1阻害剤、IL-1b阻害剤およびTGF-β阻害剤、TIM-3阻害剤、c-MET阻害剤、IL-15/IL15RA複合体またはCSF-1/1R結合剤の1種、2種、3種、4種または全てから選択されるさらなる治療剤の組み合わせを投与することを含む、対象における結腸直腸癌、膵臓癌または胃食道癌を処置する方法。

【0995】

170. PD-1阻害剤がPDR001、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピディリズマブ、MED10680、REGN2810、TSR-042、PF-06801591、BGB-A317、BGB-108、INC SHR1210またはAMP-224から選択される、実施態様168に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様169に記載の方法。

10

【0996】

171. IL-1b阻害剤がカナキマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプトから選択される、実施態様168または170に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様169または170に記載の方法。

【0997】

172. さらなる治療剤がTGF-β阻害剤を含む、実施態様168または170～171の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様169～171の何れかに記載の方法。

【0998】

173. TGF-β阻害剤がXOMA089またはフレソリムマブから選択される、実施態様172に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様172に記載の方法。

20

【0999】

174. さらなる治療剤がIL-15/IL-15RA複合体を含む、実施態様168または170～173の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様169～173の何れかに記載の方法。

【1000】

175. IL-15/IL-15RA複合体がNIZ985、ATL-803またはCYP0150から選択される、実施態様174に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様174に記載の方法。

30

【1001】

176. さらなる治療剤がc-MET阻害剤を含む、実施態様168または170～175の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様169～175の何れかに記載の方法。

【1002】

177. c-MET阻害剤がカプマチニブ(INC280)、JNJ-3887605、AMG337、LY2801653、MSC2156119J、クリゾチニブ、チバンチニブまたはゴールパチニブから選択される、実施態様176に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様176に記載の方法。

【1003】

178. さらなる治療剤がCSF-1/1R結合剤を含む、実施態様168または170～177の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様169～177の何れかに記載の方法。

40

【1004】

179. CSF-1/1R結合剤がMCS110、BLZ945、ペキシダルチニブ、エマクツヅマブまたはFPA008から選択される、実施態様178に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様178に記載の方法。

【1005】

180. さらなる治療剤がTIM-3阻害剤を含む、実施態様168または170～177の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様169～177の何れかに記

50

載の方法。

【1006】

181. TIM-3 阻害剤が MBG453 または TSR-022 から選択される、実施態様178に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様178に記載の方法。

【1007】

182. 結腸直腸癌が MSS 結腸直腸癌である、実施態様168または170～181の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様169～181の何れかに記載の方法。

【1008】

183. 対象における結腸直腸癌、膵臓癌または胃食道癌の処置に使用するための、PD-1 阻害剤、MEK 阻害剤および TGF- β 阻害剤、TIM-3 阻害剤、c-MET 阻害剤、IL-15/IL15RA 複合体または CSF-1/1R 結合剤の1つ、2つ、3つ、4つまたは全てから選択されるさらなる治療剤を含む、組み合わせ。

10

【1009】

184. 対象に PD-1 阻害剤、MEK 阻害剤および TGF- β 阻害剤、TIM-3 阻害剤、c-MET 阻害剤、IL-15/IL15RA 複合体または CSF-1/1R 結合剤の1つ、2つ、3つ、4つまたは全てから選択されるさらなる治療剤の組み合わせを投与することを含む、対象における結腸直腸癌、膵臓癌または胃食道癌を処置する方法。

【1010】

185. PD-1 阻害剤が PDR001、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピディリズマブ、MED10680、REGN2810、TSR-042、PF-06801591、BGB-A317、BGB-108、INC SHR1210 または AMP-224 から選択される、実施態様183に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様184に記載の方法。

20

【1011】

186. MEK 阻害剤が ترامチニブ、セルメチニブ、AS703026、BIX02189、BIX02188、CI-1040、PD0325901、PD98059、UO126、XL-518、G-38963 または G02443714 から選択される、実施態様183または185に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様184または185に記載の方法。

30

【1012】

187. さらなる治療剤が TGF- β 阻害剤を含む、実施態様183または185～186に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様184～186に記載の方法。

【1013】

188. TGF- β 阻害剤が XOMA089 または フレソリムマブ から選択される、実施態様187に記載の使用のための組み合わせまたは方法。

【1014】

189. さらなる治療剤が IL-15/IL-15RA 複合体を含む、実施態様183または185～188の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様184～188の何れかに記載の方法。

40

【1015】

190. IL-15/IL-15RA 複合体が NIZ985、ATL-803 または CYP0150 から選択される、実施態様189に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様189に記載の方法。

【1016】

191. さらなる治療剤が c-MET 阻害剤を含む、実施態様183または185～190の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様184～190の何れかに記載の方法。

【1017】

192. c-MET 阻害剤が カプマチニブ (INC280)、JNJ-3887605、A

50

MG337、LY2801653、MSC2156119J、クリゾチニブ、チバンチニブまたはゴールバチニブから選択される、実施態様191に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様191に記載の方法。

【1018】

193. さらに治療剤がCSF-1/1R結合剤を含む、実施態様183または185～192の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様184～192の何れかに記載の方法。

【1019】

194. CSF-1/1R結合剤がMCS110、BLZ945、ペキシダルチニブ、エマクツマブまたはFPA008から選択される、実施態様193に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様193に記載の方法。

10

【1020】

195. さらに治療剤がTIM-3阻害剤を含む、実施態様183または185～194の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様184～194の何れかに記載の方法。

【1021】

196. TIM-3阻害剤がMBG453またはTSR-022から選択される、実施態様195に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様195に記載の方法。

【1022】

197. 結腸直腸癌がMSS結腸直腸癌である、実施態様183または185～196の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様184～196の何れかに記載の方法。

20

【1023】

198. 阻害剤、結合剤、アゴニスト、アンタゴニストまたはさらに治療剤が単一組成物と一緒に投与されるかまたは2以上の異なる組成物または投与形態で別々に投与される、先の実施態様の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは方法。

【1024】

199. PD-1阻害剤が約200mg～約400mgの用量で3週毎に1回使用される、先の実施態様の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは方法。

【1025】

200. PD-1阻害剤が約300mgの用量で3週毎に1回使用される、実施態様199に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様199に記載の方法。

30

【1026】

201. PD-1阻害剤が約300mg～約500mgの用量で4週毎に1回使用される、先の実施態様の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは方法。

【1027】

202. PD-1阻害剤が約400mgの用量で4週毎に1回使用される、先の実施態様の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは方法。

【1028】

203. 対象における結腸直腸癌、膵臓癌または胃食道癌の処置に使用するための、IL-1b阻害剤、A2ARアンタゴニストおよびさらに治療剤、例えば、IL-15/IL15Ra複合体を含む、組み合わせ。

40

【1029】

204. 対象にIL-1b阻害剤、A2ARアンタゴニストおよびさらに治療剤、例えば、IL-15/IL15Ra複合体を含む組み合わせを投与することを含む、対象における結腸直腸癌、膵臓癌または胃食道癌を処置する方法。

【1030】

205. IL-1b阻害剤がカナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプトから選択される、実施態様203に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様204に記載の方法。

50

【1031】

206. A2aRアンタゴニストがPBF509(NIR178)、CPI444/V81444、AZD4635/HTL-1071、ビパデナント、GBV-2034、AB928、テオフィリン、イストラデフィリン、トザデナント/SYN-115、KW-6356、ST-4206またはプレラデナント/SC420814から選択される、実施態様203に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様204に記載の方法。

【1032】

207. さらなる薬剤がIL-15/IL15Ra複合体を含む、実施態様203または205~206の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様202~204の何れかに記載の方法。

10

【1033】

208. IL-15/IL-15Ra複合体がNIZ985、ATL-803またはCYP0150から選択される、実施態様207に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様207に記載の方法。

【1034】

209. 癌の処置において使用するための、IL-1b阻害剤、A2ARアンタゴニストおよびIL-15/IL-15Ra複合体またはTGF-β阻害剤の一方または両方から選択されるさらなる治療剤を含む組み合わせ。

【1035】

210. 対象にIL-1b阻害剤、A2ARアンタゴニストおよびIL-15/IL-15Ra複合体またはTGF-β阻害剤の一方または両方から選択されるさらなる治療剤を含む組み合わせを投与することを含む、対象における癌を処置する方法。

20

【1036】

211. IL-1b阻害剤がカナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプトから選択される、実施態様209に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様210に記載の方法。

【1037】

212. A2aRアンタゴニストがPBF509(NIR178)、CPI444/V81444、AZD4635/HTL-1071、ビパデナント、GBV-2034、AB928、テオフィリン、イストラデフィリン、トザデナント/SYN-115、KW-6356、ST-4206またはプレラデナント/SC420814から選択される、実施態様209に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様210に記載の方法。

30

【1038】

213. さらなる治療剤がIL-15/IL-15Ra複合体を含む、実施態様209または210~212の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様208~210の何れかに記載の方法。

【1039】

214. IL-15/IL-15Ra複合体がNIZ985、ATL-803またはCYP0150から選択される、実施態様213に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様213に記載の方法。

40

【1040】

215. さらなる治療剤がTGF-β阻害剤を含む、実施態様209または211~212の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様208~210の何れかに記載の方法。

【1041】

216. TGF-β阻害剤がXOMA089またはフレソリムマブから選択される、実施態様215に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様215に記載の方法。

【1042】

217. 対象における癌の処置に使用するための、IL-15/IL-15Ra複合体、TGF-β阻害剤およびIL-1b阻害剤またはCSF-1/1R結合剤の一方または両

50

方から選択されるさらなる治療剤を含む、組み合わせ。

【1043】

218. 対象に IL-15 / IL-15Ra 複合体、TGF- β 阻害剤および IL-1b 阻害剤、CSF-1 / 1R 結合剤、c-MET 阻害剤または A2aR アンタゴニストの 1 つ、2 つ、3 つまたは全てから選択されるさらなる治療剤を含む組み合わせを投与することを含む、対象における癌を処置する方法。

【1044】

219. IL-15 / IL-15Ra 複合体が XOMA089 またはフレソリムマブから選択される、実施態様 217 に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 218 に記載の方法。

10

【1045】

220. TGF- β 阻害剤が NIZ985、ATL-803 または CYP0150 から選択される、実施態様 217 に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 218 に記載の方法。

【1046】

221. さらなる治療剤が IL-1b 阻害剤を含む、実施態様 217 または 219 ~ 220 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 218 ~ 220 の何れかに記載の方法。

【1047】

222. IL-1b 阻害剤がカナキヌマブ、ゲボキズマブ、アナキンラまたはリロナセプトから選択される、実施態様 221 に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 221 に記載の方法。

20

【1048】

223. さらなる治療剤が CSF-1 / 1R 結合剤を含む、実施態様 217 または 219 ~ 220 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 216 ~ 218 の何れかに記載の方法。

【1049】

224. CSF-1 / 1R 結合剤が MCS110、BLZ945、ベキシダルチニブ、エマクツズマブまたは FPA008 から選択される、実施態様 223 に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 223 に記載の方法。

30

【1050】

225. さらなる治療剤が c-MET 阻害剤を含む、実施態様 217 または 219 ~ 220 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 216 ~ 218 の何れかに記載の方法。

【1051】

226. c-MET 阻害剤がカプマチニブ (INC280)、JNJ-3887605、AMG337、LY2801653、MSC2156119J、クリゾチニブ、チバンチニブまたはゴールバチニブから選択される、実施態様 225 に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 225 に記載の方法。

【1052】

227. さらなる治療剤が A2aR アンタゴニストを含む、実施態様 217 または 219 ~ 220 の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 216 ~ 218 の何れかに記載の方法。

40

【1053】

228. A2aR アンタゴニストが PBF509 (NIR178)、CPI444 / V81444、AZD4635 / HTL-1071、ビパデナント、GBV-2034、AB928、テオフィリン、イストラデフィリン、トザデナント / SYN-115、KW-6356、ST-4206 または プレラデナント / SCH420814 から選択される、実施態様 227 に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様 227 に記載の方法。

【1054】

50

229. 癌が結腸直腸癌、膵臓癌または胃食道癌から選択される、実施態様209、211～217または219～228の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様208～214または216～226の何れかに記載の方法。

【1055】

230. 結腸直腸癌がMSS結腸直腸癌である、実施態様229に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様229に記載の方法。

【1056】

231. 対象における結腸直腸癌、肺癌、膵臓癌または乳癌の処置に使用するための、PD-1阻害剤およびCXCR2阻害剤を含む、組み合わせ。

【1057】

232. 対象にPD-1阻害剤およびCXCR2阻害剤の組み合わせを投与することを含み、対象における結腸直腸癌、肺癌、膵臓癌または乳癌を処置する方法。

【1058】

233. PD-1阻害剤がPDR001、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピディリズマブ、MED10680、REGN2810、TSR-042、PF-06801591、BGB-A317、BGB-108、INC SHR1210またはAMP-224から選択される、実施態様231に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様232に記載の方法。

【1059】

234. CXCR2阻害剤が6-クロロ-3-((3,4-ジオキソ-2-(ペンタン-3-イルアミノ)シクロブト-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミドもしくはそのコリン塩、ダニリキシン、レパリキシンまたはナバリキシンから選択される、実施態様231または233に記載の使用のための組み合わせまたは実施態様232または233に記載の方法。

【1060】

235. CXCR2阻害剤が6-クロロ-3-((3,4-ジオキソ-2-(ペンタン-3-イルアミノ)シクロブト-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミドコリン塩である、実施態様231、233または234の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様232～234の何れかに記載の方法。

【1061】

236. CXCR2阻害剤が4週間サイクルの2週間について1日2回投与され、ここで、各用量が75mgである、実施態様231または233～235の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様232～235の何れかに記載の方法。

【1062】

237. CXCR2阻害剤が4週間サイクルの2週間について1日2回投与され、ここで、各用量が150mgである、実施態様231または233～235の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様232～235の何れかに記載の方法。

【1063】

238. CXCR2阻害剤が経口投与される、実施態様231または233～237の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様232～237の何れかに記載の方法。

【1064】

239. 結腸直腸癌がMSS結腸直腸癌である、実施態様231または233～238の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様232～238の何れかに記載の方法。

【1065】

240. 肺癌が非小細胞肺癌(NSCLC)である、実施態様231または233～238の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様232～238の何れかに記載の方法。

10

20

30

40

50

【1066】

241. 乳癌がトリプルネガティブ乳癌(TNBC)である、実施態様231または233～238の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様232～238の何れかに記載の方法。

【1067】

242. 組み合わせがさらにCSF-1/1R結合剤を含む、実施態様231または233～241の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは実施態様232～241の何れかに記載の方法。

【1068】

243. CSF-1/1R結合剤がMCS110、BLZ945、ペキシダルチニブ、エマクツツマブまたはFPA008である、実施態様242に記載の使用のための組み合わせまたは方法。

10

【1069】

244. CSF-1/1R結合剤がMCS110である、実施態様242に記載の使用のための組み合わせまたは方法。

【1070】

245. CSF-1/1R結合剤がBLZ945である、実施態様242に記載の使用のための組み合わせまたは方法。

【1071】

246. 阻害剤、結合剤、アゴニスト、アンタゴニストまたはさらなる治療剤が抗体分子を含む、先の実施態様の何れかに記載の使用のための組み合わせまたは方法。

20

【1072】

247. 先の実施態様の何れかに記載の組み合わせを含む、医薬組成物または用量製剤。

【1073】

248. 乳癌、膵臓癌、結腸直腸癌、黒色腫、胃癌、肺癌またはER+癌から選択される癌の処置に使用するための、実施態様247に記載の医薬組成物または用量製剤。

【1074】

249. 乳癌がトリプルネガティブ乳癌(TNBC)、例えば、進行型または転移TNBCである、実施態様248に記載の医薬組成物または用量製剤。

【1075】

250. 結腸直腸癌がMSS結腸直腸癌である、実施態様248に記載の医薬組成物または用量製剤。

30

【1076】

251. 肺癌がNSCLCである、実施態様248に記載の医薬組成物または用量製剤。

【1077】

引用による取り込み

ここに記載する全ての刊行物、特許および受託番号は、各個々の刊行物または特許が具体的にかつ個々に引用により包含させると示されるのと同程度に、引用により全体として本明細書に包含させる。

【1078】

均等物

40

本願発明の特定の実施態様が開示されているが、上記明細は説明的であり、限定的ではない。本発明の多くの変化が、本明細書および添付する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、このような変化と共に均等物および明細書の完全な範囲と共に、特許請求の範囲を参酌して決定されるべきである。

【図 1】

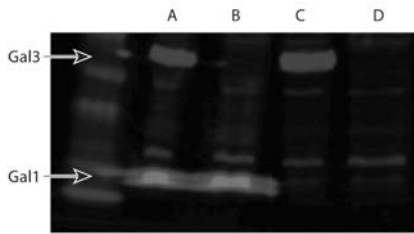


FIG. 1

【図 2】

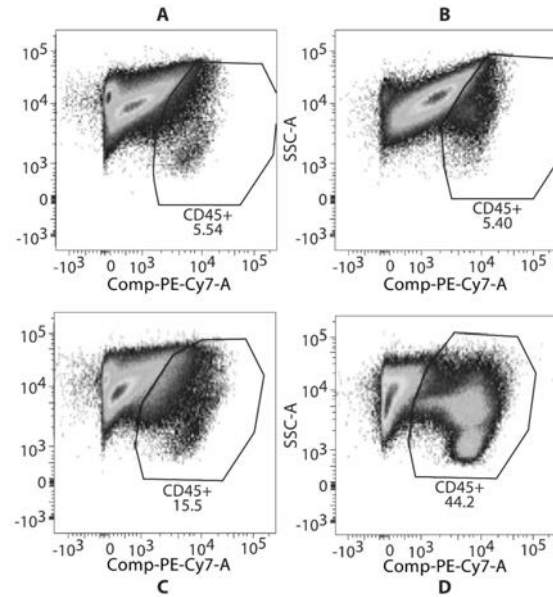


FIG. 2

【図 3】

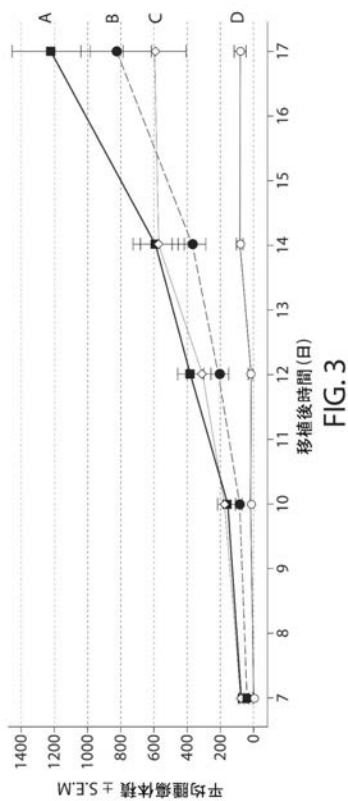


FIG. 3

【図 4】

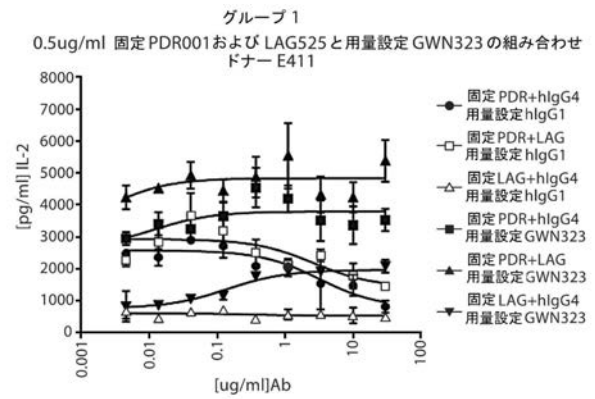


FIG. 4A

グループ 2
0.5ug/ml 固定 PDR001 および GWN323 と用量設定 LAG525 の組み合わせ
ドナー E411

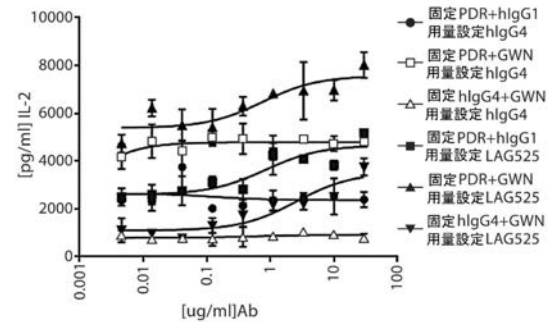


FIG. 4B

【図 5】

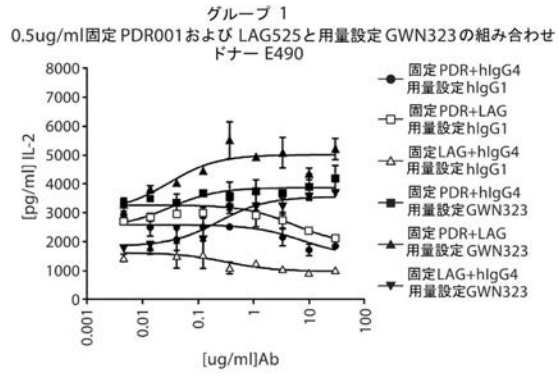


FIG. 5A

【図 6】

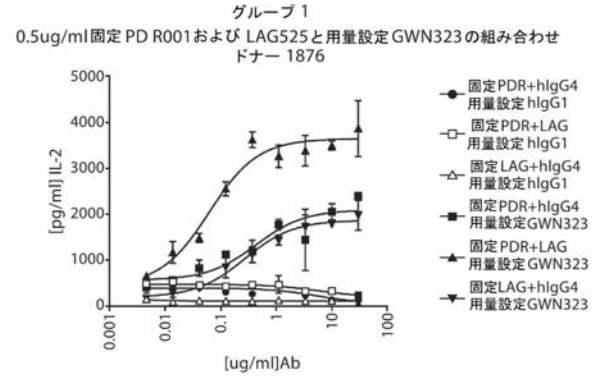


FIG. 6A

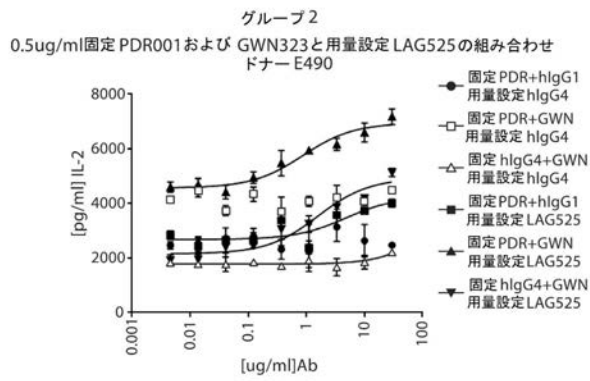


FIG. 5B

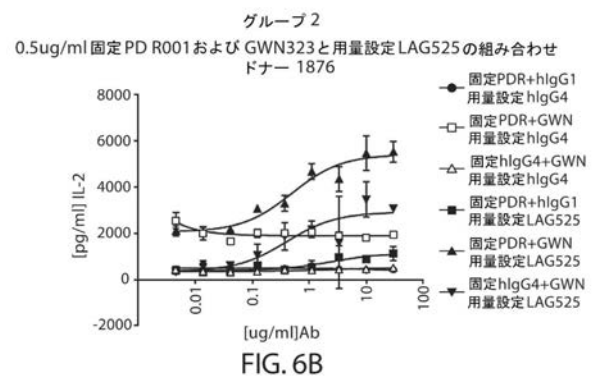


FIG. 6B

【図 7】

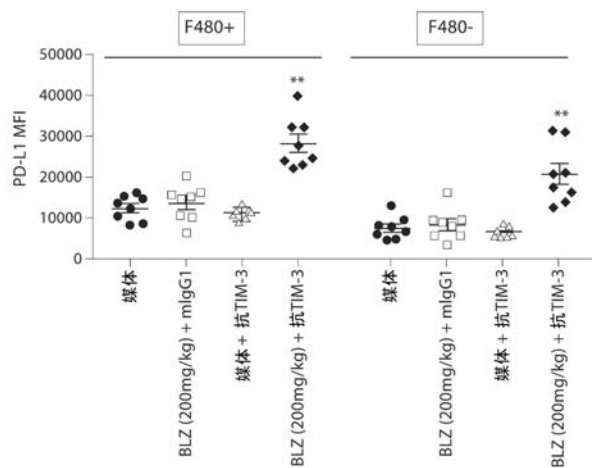


FIG. 7

【図 8 A】

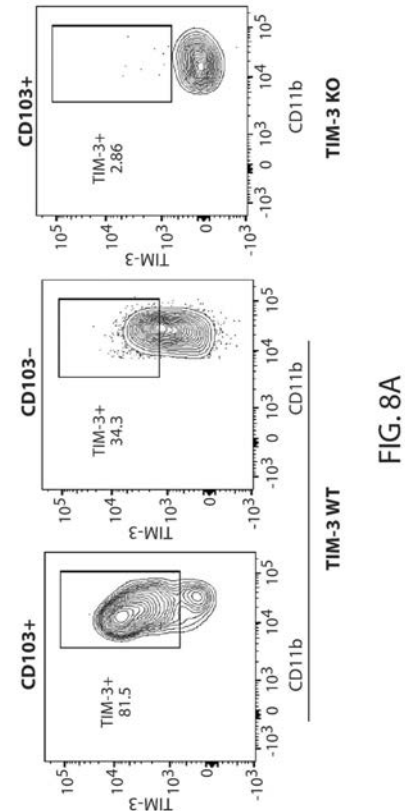


FIG. 8A

【 図 8 B 】

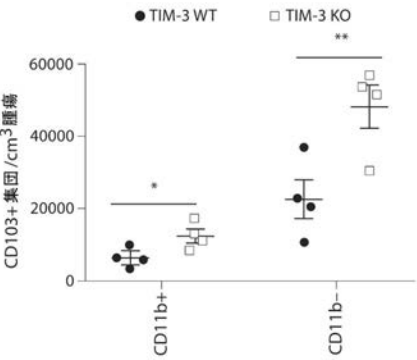


FIG. 8B

【 配 列 表 】

2021503478000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2018/061534

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K39/395 C07K16/28 A61P35/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K C07K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	STEELE COLIN W ET AL: "CXCR2 Inhibition Profoundly Suppresses Metastases and Augments Immunotherapy in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma", CANCER CELL, CELL PRESS, US, vol. 29, no. 6, 2 June 2016 (2016-06-02), pages 832-845, XP029601429, ISSN: 1535-6108, DOI: 10.1016/J.CCELL.2016.04.014 page 840, column 1, paragraph 2 - column 2, paragraph 2 ----- -/--	1-5, 63-68

☒ 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

29 January 2019

Date of mailing of the international search report

01/04/2019

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Le Flao, Katell

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2018/061534

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	S. L. HIGHFILL ET AL: "Disruption of CXCR2-Mediated MDSC Tumor Trafficking Enhances Anti-PD1 Efficacy", SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE, vol. 6, no. 237, 21 May 2014 (2014-05-21), pages 237ra67-237ra67, XP055247615, US ISSN: 1946-6234, DOI: 10.1126/scitranslmed.3007974 page 7, column 2, last paragraph - page 8, column 1; figure 8E -----	1-5, 63-68
X	YANA G. NAJJAR ET AL: "Myeloid-Derived Suppressor Cell Subset Accumulation in Renal Cell Carcinoma Parenchyma Is Associated with Intratumoral Expression of IL1[beta], IL8, CXCL5, and Mip-1[alpha]", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 23, no. 9, 1 May 2017 (2017-05-01), pages 2346-2355, XP055547252, US ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1823 page 2350, column 1, last paragraph - column 2, paragraph 1; figure 2 -----	1-5, 63-68
X	W0 2016/079049 A1 (MEDIMUNE LTD [GB]) 26 May 2016 (2016-05-26) claims 1-26; example 2 -----	1-5, 63-68
A	Y. ZHU ET AL: "CSF1/CSF1R Blockade Reprograms Tumor-Infiltrating Macrophages and Improves Response to T-cell Checkpoint Immunotherapy in Pancreatic Cancer Models", CANCER RESEARCH, vol. 74, no. 18, 31 July 2014 (2014-07-31), pages 5057-5069, XP055242334, US ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3723 page 5066, column 1, paragraph 2 - page 5067, column 1, paragraph 2; figure 7 ----- -/--	1-5, 63-68

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2018/061534

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SACHDEV J C ET AL: "Phase 1/2a study of double immune suppression blockade by combining a CSF1R inhibitor (pexidartinib/PLX3397) with an anti-PD-1 antibody (pembrolizumab) to treat advanced melanoma and other solid tumors", GYNECOLOGIC ONCOLOGY, vol. 141, 2016, pages 147-148, XP029573344, ISSN: 0090-8258, DOI: 10.1016/J.YGYNO.2016.04.385 abstract -----	1-5, 63-68
A	WO 2016/069727 A1 (FIVE PRIME THERAPEUTICS INC [US]; SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; WONG B) 6 May 2016 (2016-05-06) claims 1-64 -----	1-5, 63-68
T	NEUBERT NATALIE J ET AL: "T cell-induced CSF1 promotes melanoma resistance to PD1 blockade.", SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE 11 APR 2018, vol. 10, no. 436, 11 April 2018 (2018-04-11), XP002788421, ISSN: 1946-6242 the whole document -----	
A	SIMEONE E ET AL: "Immunomodulating antibodies in the treatment of metastatic melanoma: The experience with anti-CTLA-4, anti-CD137, and anti-PD1", JOURNAL OF IMMUNOTOXICO, TAYLOR AND FRANCIS GROUP, US, vol. 9, no. 3, 1 January 2012 (2012-01-01), pages 241-247, XP009181173, ISSN: 1547-691X, DOI: 10.3109/1547691X.2012.678021 the whole document -----	1-5, 63-68
A	STROMNES INGUNN M ET AL: "Pancreatic Cancer: Planning Ahead for Metastatic Spread", CANCER CELL, CELL PRESS, US, vol. 29, no. 6, 13 June 2016 (2016-06-13), pages 774-776, XP029601440, ISSN: 1535-6108, DOI: 10.1016/J.CCELL.2016.05.013 the whole document -----	1-5, 63-68

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2018/061534

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

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

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

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

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

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

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

see additional sheet

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

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

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

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-5(completely); 63-68(partially)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ US2018/ 061534

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-5(completely); 63-68(partially)

A combination comprising a PD-1 inhibitor, a CXCR2 inhibitor, and a CSF-1/1R binding agent for use in treating a pancreatic cancer or a colorectal cancer in a subject.

2. claims: 6-18(completely); 63-68(partially)

A combination comprising a PD-1 inhibitor, a CXCR2 inhibitor, a CSF-1/1R binding agent, and an additional therapeutic agent, for use in treating a cancer in a subject.

3. claims: 19-28(completely); 63-68(partially)

A combination comprising a PD-1 inhibitor, a CXCR2 inhibitor, and an additional therapeutic agent chosen from one, two, or all, of a TIM-3 inhibitor, a c-MET inhibitor, or an A2aR antagonist for use in treating a pancreatic cancer or a colorectal cancer in a subject.

4. claims: 29-47(completely); 63-68(partially)

A combination comprising a PD-1 inhibitor, a LAG-3 inhibitor, and an additional therapeutic agent chosen from one, two, three, four, five, six, seven or all, of a TGF- β 3 inhibitor, a TIM-3 inhibitor, a c-MET inhibitor, an IL-1b inhibitor, a MEK inhibitor, a GITR agonist, an A2aR antagonist, or a CSF-1/1R binding agent for use in treating a breast cancer in a subject.

5. claims: 48-62(completely); 63-68(partially)

A combination comprising a PD-1 inhibitor and a CXCR2 inhibitor for use in treating a colorectal cancer, a lung cancer, a pancreatic cancer, or a breast cancer in a subject.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2018/061534

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2016079049	A1	26-05-2016	EP 3220951 A1 27-09-2017
			TW 201622748 A 01-07-2016
			US 2017320954 A1 09-11-2017
			WO 2016079049 A1 26-05-2016

WO 2016069727	A1	06-05-2016	AU 2015339306 A1 20-04-2017
			BR 112017008914 A2 16-01-2018
			CA 2963147 A1 06-05-2016
			CN 107567336 A 09-01-2018
			EA 201790926 A1 29-09-2017
			EP 3212670 A1 06-09-2017
			JP 2017533912 A 16-11-2017
			KR 20170074962 A 30-06-2017
			SG 11201702723V A 30-05-2017
			TW 201628653 A 16-08-2016
			US 2016152715 A1 02-06-2016
			US 2018094067 A1 05-04-2018
			WO 2016069727 A1 06-05-2016

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/4523 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N
A 6 1 K 31/53 (2006.01)	A 6 1 K 31/4523	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/53	
A 6 1 K 31/522 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/5355 (2006.01)	A 6 1 K 31/522	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/5355	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
	A 6 1 P 43/00	1 2 1

(31)優先権主張番号 62/587,370

(32)優先日 平成29年11月16日(2017.11.16)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,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,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

(72)発明者 ジェニファー・マリー・マタラザ
アメリカ合衆国02139マサチューセッツ州ケンブリッジ、マサチューセッツ・アベニュー250番、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

(72)発明者 ケンジー・マッキザック
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

(72)発明者 ユーニス・クワック
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

(72)発明者 ジェイソン・ファリス
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

(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

(72)発明者 マリオン・ヴィースマン
スイス4056バーゼル、リヒトシュトラッセ35番、ノバルティス・ファルマ・アクチエンゲゼルシャフト

- (72)発明者 フィオナ・シャープ
アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 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 2 5
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
- (72)発明者 アダム・クリスタル
アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 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 2 5
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
- (72)発明者 ジョン・スコット・キャメロン
アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 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 2 5
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
- (72)発明者 ロバート・マーティン・ストリーター
アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 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 2 5
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
- (72)発明者 リリ・ペトルゼリ
アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 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 2 5
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
- (72)発明者 シャムサー・カザニ
アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 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 2 5
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
- (72)発明者 デイビッド・アンドリュウ・サンダム
アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 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 2 5
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
- (72)発明者 ニール・ジョン・プレス
スイス 4 0 5 6 バーゼル、ポストファッハ、ノバルティス・ファルマ・アクチェングゼルシャフト
- (72)発明者 キース・ホフマスター
アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 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 2 5
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

F ターム(参考) 4C084 AA21 MA02 NA05 ZB26 ZC75

4C085 AA14 BB01 BB11 CC23

4C086 AA01 AA02 BA03 BC21 BC36 BC50 BC73 CB05 CB07 CB08

GA02 GA07 GA08 GA10 MA03 MA04 NA05 ZB26 ZC75

4C206 AA01 AA02 JA76 MA03 MA04 NA05 ZB26 ZC75