

(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2020-525483

(P2020-525483A)

(43) 公表日 令和2年8月27日 (2020.8.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 K 16/28 (2006.01)	C 0 7 K 16/28 Z N A	4 B 0 6 4
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 N	4 C 0 8 4
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 5
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	4 C 0 8 6
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	4 H 0 4 5
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 133 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2019-572138 (P2019-572138)	(71) 出願人	504389991
(86) (22) 出願日	平成30年6月27日 (2018.6.27)		ノバルティス アーゲー
(85) 翻訳文提出日	令和2年2月25日 (2020.2.25)		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/US2018/039825		3 5
(87) 国際公開番号	W02019/006007	(74) 代理人	100106518
(87) 国際公開日	平成31年1月3日 (2019.1.3)		弁理士 松谷 道子
(31) 優先権主張番号	62/525,465	(74) 代理人	100122301
(32) 優先日	平成29年6月27日 (2017.6.27)		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	アンドリュウ・マーク・スタイン
(31) 優先権主張番号	62/633,899		アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセツ
(32) 優先日	平成30年2月22日 (2018.2.22)		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 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内
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗 T I M-3 抗体のための投与レジメンおよびその使用

(57) 【要約】

T I M-3 に特異的に結合する抗体分子が開示される。本抗体分子は、癌または感染性条件および障害の処置または予防に使用され得る。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象における癌の処置において、約 10 mg～約 30 mg、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 の用量で各 2 週に 1 回または各 4 週に 1 回使用するための抗 T I M-3 抗体分子であって、ここで、配列番号 801 の V H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 802 の V H C D R 2 アミノ酸配列または 820 および配列番号 803 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 810 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 811 の V L C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 812 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 (V L) を含むものである、抗 T I M-3 抗体分子。

10

【請求項 2】

対象における癌を処置する方法であって、対象に、約 10 mg～約 30 mg、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 の用量で抗 T I M-3 抗体分子を各 2 週に 1 回または各 4 週に 1 回投与することを含み、ここで、抗 T I M-3 抗体分子が配列番号 801 の V H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 802 の V H C D R 2 アミノ酸配列または 820 および配列番号 803 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 810 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 811 の V L C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 812 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 (V L) を含むものである、方法。

20

【請求項 3】

抗 T I M-3 抗体分子が、約 10 mg～約 30 mg を各 2 週～4 週に 1 回の用量で使用される、請求項 1 に記載の使用のための抗体分子または請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

抗 T I M-3 抗体分子が、約 50 mg～約 100 mg を各 2 週～4 週に 1 回の用量で使用される、請求項 1 に記載の使用のための抗体分子または請求項 2 に記載の方法。

【請求項 5】

抗 T I M-3 抗体分子が、約 200 mg～約 250 mg を各 2 週～4 週に 1 回の用量で使用される、請求項 1 に記載の使用のための抗体分子または請求項 2 に記載の方法。

【請求項 6】

抗 T I M-3 抗体分子が、約 500 mg～約 1000 mg を各 2 週～4 週に 1 回の用量で使用される、請求項 1 に記載の使用のための抗体分子または請求項 2 に記載の方法。

30

【請求項 7】

抗 T I M-3 抗体分子が、約 1000 mg～約 1500 mg を各 2 週～4 週に 1 回の用量で使用される、請求項 1 に記載の使用のための抗体分子または請求項 2 に記載の方法。

【請求項 8】

抗体分子が、配列番号 801 の V H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 802 の V H C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 803 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む V H；および配列番号 810 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 811 の V L C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 812 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む V L を含む、請求項 1 または 3～7 の何れかに記載の使用のための抗体分子または請求項 2～7 の何れかに記載の方法。

40

【請求項 9】

抗体分子は、配列番号 806 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 816 のアミノ酸配列を含む V L を含む、請求項 1 または 3～8 の何れかに記載の使用のための抗体分子または請求項 2～8 の何れかに記載の方法。

【請求項 10】

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、請求項 1 または 3～9 の何れかに記載の使用のための抗体分子または請求項 2～9 の何れかに記載の方法。

50

【請求項 1 1】

抗体分子が配列番号 8 0 1 の V H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 8 2 0 の V H C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 8 0 3 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む V H；および配列番号 8 1 0 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 8 1 1 の V L C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 8 1 2 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む V L を含む、請求項 1 または 3 ～ 7 の何れかに記載の使用のための抗体分子または請求項 2 ～ 7 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 2】

抗体分子が配列番号 8 2 2 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 8 2 6 のアミノ酸配列を含む V L を含む、請求項 1、3 ～ 7 または 1 1 の何れかに記載の使用のための抗体分子または請求項 2 ～ 7 または 1 1 の何れかに記載の方法。

10

【請求項 1 3】

抗体分子が配列番号 8 2 4 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 8 2 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 1、3 ～ 7、1 1 または 1 2 の何れかに記載の使用のための抗体分子または請求項 2 ～ 7、1 1 または 1 2 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 4】

癌が固形腫瘍または血液癌である、請求項 1 または 3 ～ 1 3 の何れかに記載の使用のための抗体分子または請求項 2 ～ 1 2 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 5】

癌が卵巣癌、肺癌、中皮腫、皮膚癌、腎臓癌、膀胱癌、軟組織肉腫、骨癌、結腸直腸癌、膵臓癌、鼻咽頭癌、乳癌、十二指腸癌、子宮内膜癌、腺癌、肝臓癌、胆管細胞癌、骨髓異形成症候群(M D S)、肉腫、白血病または癌の転移病変から選択される、請求項 1 または 3 ～ 1 4 の何れかに記載の使用のための抗体分子または請求項 2 ～ 1 4 の何れかに記載の方法。

20

【請求項 1 6】

肺癌が小細胞肺癌(S C L C)または非小細胞肺癌(N S C L C)である、請求項 1 5 に記載の使用のための抗体分子または請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

皮膚癌がメルケル細胞癌(M C C)または黒色腫である、請求項 1 5 に記載の使用のための抗体分子または請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 8】

腎臓癌が腎細胞癌である、請求項 1 5 に記載の使用のための抗体分子または請求項 1 5 に記載の方法。

30

【請求項 1 9】

軟組織肉腫が血管外皮腫(H P C)である、請求項 1 5 に記載の使用のための抗体分子または請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 2 0】

骨癌が骨癌腫である、請求項 1 5 に記載の使用のための抗体分子または請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 2 1】

肝臓癌が肝細胞癌である、請求項 1 5 に記載の使用のための抗体分子または請求項 1 5 に記載の方法。

40

【請求項 2 2】

白血病が急性骨髄性白血病(A M L)である、請求項 1 5 に記載の使用のための抗体分子または請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 2 3】

癌が M S I 高癌である、請求項 1 または 3 ～ 2 2 の何れかに記載の使用のための抗体分子または請求項 2 ～ 2 2 の何れかに記載の方法。

【請求項 2 4】

抗 T I M - 3 抗体分子が第二治療剤またはモダリティと組み合わせて使用される、請求項 1 または 3 ～ 2 3 の何れかに記載の使用のための抗体分子または請求項 2 ～ 2 3 の何れ

50

かに記載の方法。

【請求項 25】

抗TIM-3抗体分子がPD-1阻害剤と組み合わせて使用される、請求項1または3～24の何れかに記載の使用のための抗体分子または請求項2～24の何れかに記載の方法。

【請求項 26】

PD-1阻害剤がPDRO01、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、ビディリズマブ、MED10680、REGN2810、PF-06801591、BGB-A317、INCHR1210、TSR-042またはAMP-224から選択される、請求項25に記載の使用のための抗体分子または請求項25に記載の方法。

10

【請求項 27】

PD-1阻害剤が、各3週に1回約300mg、各4週に1回約400mgまたは各8週に1回約400mgの用量で使用される、請求項25または26に記載の使用のための抗体分子または請求項25または26に記載の方法。

【請求項 28】

抗TIM-3抗体分子がメチル化阻害剤と組み合わせて使用される、請求項1または3～27の何れかに記載の使用のための抗体分子または請求項2～27の何れかに記載の方法。

【請求項 29】

メチル化阻害剤がデシタビンである、請求項28に記載の使用のための抗体分子または請求項28に記載の方法。

20

【請求項 30】

メチル化阻害剤が4週毎約10mg/m²～約30mg/m²の用量で使用される、請求項28または29に記載の使用のための抗体分子または請求項28または29に記載の方法。

【請求項 31】

抗TIM-3抗体分子が急性骨髄性白血病(AML)または骨髄異形成症候群(MDS)の処置に使用される、請求項1または3～30の何れかに記載の使用のための抗体分子または請求項2～30の何れかに記載の方法。

【請求項 32】

抗TIM-3抗体分子がPD-L1阻害剤と組み合わせて使用される、請求項1または3～31の何れかに記載の使用のための抗体分子または請求項2～31の何れかに記載の方法。

30

【請求項 33】

PD-L1阻害剤がFAZ053、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブまたはBMS-936559から選択される、請求項32に記載の使用のための抗体分子または請求項32に記載の方法。

【請求項 34】

抗TIM-3抗体分子が卵巣癌の処置に使用される、請求項1または3～33の何れかに記載の使用のための抗体分子または請求項2～33の何れかに記載の方法。

40

【請求項 35】

抗TIM-3抗体分子が抗PD-1抗体分子と組み合わせておおよび所望によりVEGF阻害剤、インターフェロンガンマ、CD27アゴニスト、IDO阻害剤、CTLA-4阻害剤、CSF1R阻害剤、OX40アゴニストまたはKIR阻害剤、化学療法、DNMT阻害剤、受容体チロシンキナーゼ阻害剤、BTK阻害剤、PARP阻害剤、FOLR1を標的とする免疫複合体またはB7-H3阻害剤の1以上とさらに組み合わせて使用される、請求項34に記載の使用のための抗体分子または請求項34に記載の方法。

【請求項 36】

抗TIM-3抗体分子が抗PD-L1抗体分子と組み合わせておおよび所望によりANG2/VEGF阻害剤、CSF1R阻害剤、化学療法、CTLA-4阻害剤、PARP阻害

50

剤、V E G F 阻害剤、癌ワクチン、T L R 8 アゴニスト、H D A C 阻害剤または F A K 阻害剤の 1 以上とさらに組み合わせて使用される、請求項 3 4 または 3 5 に記載の使用のための抗体分子または請求項 3 4 または 3 5 に記載の方法。

【請求項 3 7】

抗 T I M - 3 抗体分子が T L R 8 アゴニスト、化学療法剤、O X 4 0 アゴニスト、C S F 1 R 阻害剤、V E G F 阻害剤、N K G 2 阻害剤、B 7 - H 3 阻害剤、C T L A - 4 阻害剤、組み換えインターロイキン - 1 0、C D 4 0 アゴニスト、A N G 2 / V E G F 阻害剤、B 7 - H 3 および C D 3 両者を標的とする分子、P D - L 1 / V I S T A 阻害剤、I D O 阻害剤、ワクチン、C E A C A M 阻害剤、P A R P 阻害剤、ホルモンまたは M I F 阻害剤の 1 以上と組み合わせて使用される、請求項 3 4 ~ 3 6 の何れかに記載の使用のための抗体分子または請求項 3 4 ~ 3 6 の何れかに記載の方法。

10

【請求項 3 8】

抗 T I M - 3 抗体分子がメルケル細胞癌の処置に使用される、請求項 1 または 3 ~ 3 3 の何れかに記載の使用のための抗体分子または請求項 2 ~ 3 3 の何れかに記載の方法。

【請求項 3 9】

抗 T I M - 3 抗体分子が抗 P D - 1 抗体分子と組み合わせて使用される、請求項 3 8 に記載の使用のための抗体分子または請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 0】

抗 T I M - 3 抗体分子が抗 C T L A - 4 抗体分子と組み合わせて使用される、請求項 3 8 または 3 9 に記載の使用のための抗体分子または請求項 3 8 または 3 9 に記載の方法。

20

【請求項 4 1】

抗 T I M - 3 抗体分子が抗 P D - L 1 抗体分子と組み合わせて所望により局在性放射線療法、組み換えインターフェロンベータ、M C P y V T A g 特異的ポリクローナル自己 C D 8 陽性 T 細胞ワクチン、V E G F 阻害剤または免疫賦活剤の 1 以上とさらに組み合わせて使用される、請求項 3 8 ~ 4 0 の何れかに記載の使用のための抗体分子または請求項 3 8 ~ 4 0 の何れかに記載の方法。

【請求項 4 2】

抗 T I M - 3 抗体分子が遺伝子改変した腫瘍融解ウイルスまたは放射線療法と組み合わせて使用される、請求項 3 8 ~ 4 1 の何れかに記載の使用のための抗体分子または請求項 3 8 ~ 4 1 の何れかに記載の方法。

30

【請求項 4 3】

抗 T I M - 3 抗体分子が小細胞肺癌 (S C L C) の処置に使用される、請求項 1 または 3 ~ 3 3 の何れかに記載の使用のための抗体分子または請求項 2 ~ 3 3 の何れかに記載の方法。

【請求項 4 4】

抗 T I M - 3 抗体分子が、所望により、化学療法剤、インターフェロンガンマ、C T L A - 4 阻害剤、抗体 - 薬物コンジュゲート、C X C R 4 阻害剤、O X 4 0 アゴニスト、融合タンパク質または放射線療法の 1 以上と組み合わせて、抗 P D - 1 抗体分子と組み合わせて使用される、請求項 4 3 に記載の使用のための抗体分子または請求項 4 3 に記載の方法。

40

【請求項 4 5】

抗 T I M - 3 抗体分子が、所望により、化学療法剤、インターフェロンガンマ、C T L A - 4 阻害剤、抗体 - 薬物コンジュゲート、C X C R 4 阻害剤、O X 4 0 アゴニスト、P A R P 阻害剤または放射線療法の 1 以上と組み合わせて、抗 P D - L 1 抗体分子と組み合わせて使用される、請求項 4 3 または 4 4 に記載の使用のための抗体分子または請求項 4 3 または 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 6】

抗 T I M - 3 抗体分子が O X 4 0 アゴニスト、C T L A - 4 阻害剤または両者と組み合わせて使用される、請求項 4 3 ~ 4 5 の何れかに記載の使用のための抗体分子または請求項 4 3 ~ 4 5 の何れかに記載の方法。

50

【請求項 47】

抗 T I M-3 抗体分子が中皮腫の処置に使用される、請求項 1 または 3～33 の何れかに記載の使用のための抗体分子または請求項 2～33 の何れかに記載の方法。

【請求項 48】

抗 T I M-3 抗体分子が抗 P D-1 抗体分子、抗 P D-L 1 抗体分子または両者と組み合わせて使用される、請求項 47 に記載の使用のための抗体分子または請求項 47 に記載の方法。

【請求項 49】

対象が腫瘍浸潤リンパ球 (T I L) に T I M-3 発現を有するかまたは有するとして同定されている、請求項 1 または 3～48 の何れかに記載の使用のための抗体分子または請求項 2～48 の何れかに記載の方法。

10

【請求項 50】

対象が P D-L 1 を発現する癌を有するかまたは有するとして同定されている、請求項 1 または 3～49 の何れかに記載の使用のための抗体分子または請求項 2～49 の何れかに記載の方法。

【請求項 51】

約 10mg～約 30mg、50mg～約 100mg、約 200mg～約 250mg、約 500mg～約 1000mg または約 1000mg～約 1500mg の用量を 2 週に 1 回または 4 週に 1 回使用するための抗 T I M-3 抗体分子を含む医薬組成物または剤形であって、
ここで、抗 T I M-3 抗体分子が配列番号 801 の V H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 802 の V H C D R 2 アミノ酸配列または 820 および配列番号 803 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 810 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 811 の V L C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 812 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 (V L) を含むものである、医薬組成物または剤形。

20

【請求項 52】

用量が、約 50mg～約 100mg、各 2 週に 1 回または各 4 週に 1 回である、請求項 51 に記載の医薬組成物または剤形。

【請求項 53】

用量が、約 200mg～約 250mg、各 2 週に 1 回または各 4 週に 1 回である、請求項 51 に記載の医薬組成物または剤形。

30

【請求項 54】

用量が、約 500mg～約 1000mg、各 2 週に 1 回または各 4 週に 1 回である、請求項 51 に記載の医薬組成物または剤形。

【請求項 55】

用量が、約 1000mg～約 1500mg、各 2 週に 1 回または各 4 週に 1 回である、請求項 51 に記載の医薬組成物または剤形。

【請求項 56】

抗体分子が配列番号 801 の V H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 802 の V H C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 803 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む V H ; および配列番号 810 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 811 の V L C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 812 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む V L を含む、請求項 51～55 の何れかに記載の医薬組成物または剤形。

40

【請求項 57】

抗体分子が配列番号 806 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 816 のアミノ酸配列を含む V L を含む、請求項 51～56 の何れかに記載の医薬組成物または剤形。

【請求項 58】

抗体分子が配列番号 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、請求項 51～57 の何れかに記載の医薬組成物または剤形。

【請求項 59】

抗体分子が配列番号 801 の V H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 820 の V H C D R

50

2 アミノ酸配列および配列番号 8 0 3 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む V H ; および配列番号 8 1 0 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 8 1 1 の V L C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 8 1 2 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む V L を含む、請求項 5 1 ~ 5 5 の何れかに記載の医薬組成物または剤形。

【請求項 6 0】

抗体分子が配列番号 8 2 2 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 8 2 6 のアミノ酸配列を含む V L を含む、請求項 5 1 ~ 5 5 または 5 9 の何れかに記載の医薬組成物または剤形。

【請求項 6 1】

抗体分子が配列番号 8 2 4 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 8 2 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 5 1 ~ 5 5 、 5 9 または 6 0 の何れかに記載の医薬組成物または剤形。

【請求項 6 2】

癌の処置に使用するための、請求項 5 1 ~ 6 1 の何れかに記載の。

【請求項 6 3】

癌が固形腫瘍または血液癌である、請求項 6 2 に記載の医薬組成物または剤形。

【請求項 6 4】

癌が卵巣癌、肺癌、中皮腫、皮膚癌、腎臓癌、膀胱癌、軟組織肉腫、骨癌、結腸直腸癌、膵臓癌、鼻咽頭癌、乳癌、十二指腸癌、子宮内膜癌、腺癌、肝臓癌、胆管細胞癌、骨髄異形成症候群 (M D S)、肉腫、白血病または癌の転移病変から選択される、請求項 6 2 または 6 3 に記載の医薬組成物または剤形。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は、2 0 1 7 年 6 月 2 7 日出願の米国仮出願 6 2 / 5 2 5 , 4 6 5 および 2 0 1 8 年 2 月 2 2 日出願の米国仮出願 6 2 / 6 3 3 , 8 9 9 の利益を主張する。前記出願の内容を、引用により全体として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 ASCII 形式で電子的に提出しており、その全体を引用により本明細書に包含させる。該 ASCII コピーは 2 0 1 8 年 6 月 2 7 日に作成し、C2160-7018WO_SL.txt の名称であり、2 3 3 , 9 3 3 バイトサイズである。

【背景技術】

【0 0 0 3】

背景

ナイーブ C D 4 + T ヘルパー細胞の活性化は、少なくとも 2 つの異なるエフェクター集団、T h 1 細胞および T h 2 細胞の発展に至る。米国 7 , 4 7 0 , 4 2 8 、Mosmann T R et al. (1986) J Immunol 136:2348-57; Mosmann T R et al. (1996) Immunol Today 17:138-46; Abbas A K et al. (1996) Nature 383:787-793 参照。T h 1 細胞は、サイトカイン (例えば、インターフェロンガンマ、インターロイキン-2、腫瘍壊死因子アルファおよびリンボトキシン) を産生し、これらは、一般に細胞内病原体に対する細胞介在免疫応答、遅延型過敏症反応 (Sher A et al. (1992) Annu Rev Immunol 10:385-409) および臓器特異的自己免疫性疾患の誘発 (Liblau R S et al. (1995) Immunol Today 16:34-38) に関連する。T h 2 細胞は、細胞外寄生虫感染の制御に重要であり、アトピー性およびアレルギー性疾患を促進するサイトカイン (例えば、I L - 4 、 I L - 1 0 および I L - 1 3) を産生する (Sher A et al. (1992) Annu Rev Immunol 10:385-409)。疾患に対するそれらの異なる役割に加えて、T h 1 細胞と T h 2 細胞は、互いに増殖および機能を相互に制御する。それ故に、T h 2 細胞の優先的誘発は自己免疫性疾患を阻止し (Kuchroo V K et al. (1995) Cell 80:707-18; Nicholson L B et al. (1995) Immunity 3:397-405)、T h 1 細胞

10

20

30

40

50

胞の優勢な誘発は、喘息、アトピーおよびアレルギーの発症を制御し得る(Lack G et al. (1994) J Immunol 152:2546-54; Hofstra C L et al. (1998) J Immunol 161:5054-60)。

【0004】

TIM-3は、例えば、IFN- γ を分泌するTh1(Tヘルパー1)CD4+細胞および細胞毒性CD8+ T細胞で発現される、膜貫通型受容体タンパク質である。TIM-3は、一般にナイーブT細胞では発現されず、むしろ活性化、エフェクターT細胞で上方制御される。TIM-3は、インビボで免疫および耐受性の制御に役割を有する(Hastings et al., Eur J Immunol. 2009; 39(9):2492-501参照)。それ故に、癌などの疾患の処置のための、抗TIM-3抗体分子の投与レジメンおよび製剤を含む、TIM-3機能およびTIM-3発現細胞の機能を制御する新規治療手段に対する要望がある。

10

【発明の概要】

【0005】

要約

ここに開示するのは、少なくとも一部、T細胞免疫グロブリンドメインおよびムチンドメイン3(TIM-3)に高い親和性および特異性で結合する抗体分子(例えば、ヒト化抗体分子)である。抗TIM-3抗体分子を含む医薬組成物および剤形も提供される。ここに開示する抗TIM-3抗体分子は、癌性障害(例えば、固形腫瘍および血液癌)および感染症(例えば、慢性感染性障害または敗血症)などの障害の処置または予防に(単独でまたは他の治療剤、操作(procedure)もしくはモダリティと組み合わせて)使用され得る。それ故に、抗TIM-3抗体分子を使用して種々の障害を処置するための投与レジメンを含む方法が、ここに開示される。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は均一または固定用量で投与または使用される。

20

【0006】

従って、ある態様において、本発明は、対象における障害、例えば、過増殖性状態または障害(例えば、癌)を処置(例えば、阻止、低減、改善または予防)する方法に関する。方法は、対象に抗TIM-3抗体分子、例えば、ここに記載する抗TIM-3抗体分子を、約10mg~約50mg、約50mg~約100mg、約200mg~約300mg、約500mg~約1000mgまたは約1000mg~約1500mgの用量で、各2週または4週に1回投与することを含む。

30

【0007】

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約10mg~約50mgの用量で2週に1回または4週に1回投与される。他の実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約50mg~約100mgの用量で、各2週または4週に1回投与される。他の実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約200mg~約300mgの用量で、各2週または4週に1回投与される。他の実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約500mg~約1000mgの用量で、各2週または4週に1回投与される。他の実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約1000mg~約1500mgの用量で、各2週または4週に1回投与される。

【0008】

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約5mg~約50mg、例えば、約8mg~約40mg、約10mg~約30mg、約15mg~約35mg、約15mg~約25mg、約5mg~約25mg、約25mg~約50mg、例えば、約5mg、約10mg、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mgまたは約40mgの用量で2週に1回投与される。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約10mg~約30mgの用量で2週に1回投与される。

40

【0009】

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約50mg~約100mg、例えば、約60mg~約100mg、約70mg~約90mg、約75mg~約85mg、約50mg~約60mg、約50mg~約80mg、約80mg~約100mg、約60mg~約100mg、例えば、約50mg

50

、約60mg、約70mg、約80mg、約90mgまたは約100mgの用量で2週に1回投与される。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約60mg～約100mg、例えば、約80mgの用量で2週に1回投与される。

【0010】

他の実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約50mg～約100mg、例えば、約60mg～約100mg、約70mg～約90mg、約75mg～約85mg、約50mg～約60mg、約50mg～約80mg、約80mg～約100mg、約60mg～約100mg、例えば、約50mg、約60mg、約70mg、約80mg、約90mgまたは約100mgの用量で、各4週に1回投与される。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約60mg～約100mg、例えば、約80mgの用量で、各4週に1回投与される。

10

【0011】

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約200mg～約300mg、例えば、約200mg～約280mg、約200mg～約250mg、約210mg～約270mg、約220mg～約260mg、約230mg～約250mg、約200mg～約220mg、約200mg～約240mg、約200mg～約260mg、約200mg～約280mg、約280～約300mg、約260～約300mg、約240～約300mg、約220～約300mg、例えば、約200mg、約240mg、約260mg、約280mgまたは約300mgの用量で、各2週に1回投与される。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約220mg～約260mg、例えば、約240mgの用量で、各2週に1回投与される。

【0012】

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約200mg～約300mg、例えば、約200mg～約280mg、約200mg～約250mg、約210mg～約270mg、約220mg～約260mg、約230mg～約250mg、約200mg～約220mg、約200mg～約240mg、約200mg～約260mg、約200mg～約280mg、約280～約300mg、約260～約300mg、約240～約300mg、約220～約300mg、例えば、約200mg、約240mg、約260mg、約280mgまたは約300mgの用量で、各4週に1回投与される。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約220mg～約260mg、例えば、約240mgの用量で、各4週に1回投与される。

20

【0013】

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約500mg～約1000mg、例えば、約600mg～約1000mg、約700mg～約900mg、約750mg～約850mg、約500mg～約600mg、約500mg～約800mg、約800mg～約1000mg、約600mg～約1000mg、例えば、約500mg、約600mg、約700mg、約800mg、約900mgまたは約1000mgの用量で、各2週に1回投与される。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約600mg～約1000mg、例えば、約800mgの用量で、各2週に1回投与される。

30

【0014】

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約500mg～約1000mg、例えば、約600mg～約1000mg、約700mg～約900mg、約750mg～約850mg、約500mg～約600mg、約500mg～約800mg、約800mg～約1000mg、約600mg～約1000mg、例えば、約500mg、約600mg、約700mg、約800mg、約900mgまたは約1000mgの用量で4週に1回投与される。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約600mg～約1000mg、例えば、約800mgの用量で4週に1回投与される。

40

【0015】

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約1000mg～約1500mg、例えば、約1000mg～約1400mg、約1100mg～約1300mg、約1000mg～約1200mg、約1000mg～約1400mg、約1300mg～約1500mg、約1100mg～約1500mg、約1200mg～約1400mg、約1000mg～約1300mg、約1100mg～約1400mg、約1200mg～約1500mg、例えば、約1000mg、約1100mg、

50

約 1 2 0 0 mg、約 1 3 0 0 mg、約 1 4 0 0 mg または 約 1 5 0 0 mg の用量で、各 2 週に 1 回投与される。ある実施態様において、抗 T I M-3 抗体分子は、約 1 1 0 0 mg～約 1 3 0 0 mg、例えば、約 1 2 0 0 mg の用量で、各 2 週に 1 回投与される。

【0016】

ある実施態様において、抗 T I M-3 抗体分子は、約 1 0 0 0 mg～約 1 5 0 0 mg、例えば、約 1 0 0 0 mg～約 1 4 0 0 mg、約 1 1 0 0 mg～約 1 3 0 0 mg、約 1 0 0 0 mg～約 1 2 0 0 mg、約 1 0 0 0 mg～約 1 4 0 0 mg、約 1 3 0 0 mg～約 1 5 0 0 mg、約 1 1 0 0 mg～約 1 5 0 0 mg、約 1 2 0 0 mg～約 1 4 0 0 mg、約 1 0 0 0 mg～約 1 3 0 0 mg、約 1 1 0 0 mg～約 1 4 0 0 mg、約 1 2 0 0 mg～約 1 5 0 0 mg、例えば、約 1 0 0 0 mg、約 1 1 0 0 mg、約 1 2 0 0 mg、約 1 3 0 0 mg、約 1 4 0 0 mg または 約 1 5 0 0 mg の用量で、各 4 週に 1 回投与される。ある実施態様において、抗 T I M-3 抗体分子は、約 1 1 0 0 mg～約 1 3 0 0 mg、例えば、約 1 2 0 0 mg の用量で、各 4 週に 1 回投与される。

【0017】

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、癌は卵巣癌である。他の実施態様において、癌は肺癌、例えば、小細胞肺癌 (S C L C) または非小細胞肺癌 (N S C L C) である。他の実施態様において、癌は中皮腫である。他の実施態様において、癌は皮膚癌、例えば、メルケル細胞癌または黒色腫である。他の実施態様において、癌は腎臓癌、例えば、腎細胞癌 (R C C) である。他の実施態様において、癌は膀胱癌である。他の実施態様において、癌は軟組織肉腫、例えば、血管外皮腫 (H P C) である。他の実施態様において、癌は骨癌、例えば、骨肉腫である。他の実施態様において、癌は結腸直腸癌である。他の実施態様において、癌は膵臓癌である。他の実施態様において、癌は鼻咽頭癌である。他の実施態様において、癌は乳癌である。他の実施態様において、癌は十二指腸癌である。他の実施態様において、癌は子宮内膜癌である。他の実施態様において、癌は腺癌、例えば、原発不明腺癌である。他の実施態様において、癌は肝臓癌、例えば、肝細胞癌である。他の実施態様において、癌は胆管細胞癌である。他の実施態様において、癌は肉腫である。ある実施態様において、癌は骨髄異形成症候群 (M D S) (例えば、高リスク M D S) である。

【0018】

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 (例えば、急性骨髄性白血病 (A M L)、例えば、再発性または難治性 A M L または初発 A M L) である。ある実施態様において、癌はリンパ腫である。ある実施態様において、癌は骨髄腫である。

【0019】

他の実施態様において、癌は M S I 高癌である。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。

【0020】

ある実施態様において、抗 T I M-3 抗体分子は、約 1 0 mg～約 3 0 mg (例えば、約 2 0 mg)、約 5 0 mg～約 1 0 0 mg (例えば、約 8 0 mg)、約 2 0 0 mg～約 3 0 0 mg (例えば、約 2 4 0 mg)、約 5 0 0 mg～約 1 0 0 0 mg (例えば、約 8 0 0 mg) または 約 1 0 0 0 mg～約 1 5 0 0 mg (例えば、約 1 2 0 0 mg) の用量 (例えば、均一用量) で、注射 (例えば、静脈内または皮下) により投与される。投与スケジュール (例えば、均一投与スケジュール) は、例えば、各 2 週に 1 回から各 4 週に 1 回で変わり得る。ある実施態様において、抗 T I M-3 抗体分子は、約 1 0 mg～約 3 0 mg (例えば、約 2 0 mg) の用量で、各 2 週に 1 回または各 4 週に 1 回静脈内投与される。ある実施態様において、抗 T I M-3 抗体分子は、約 6 0 mg～1 0 0 mg (例えば、約 8 0 mg) の用量で、各 2 週に 1 回または各 4 週に 1 回静脈内投与される。ある実施態様において、抗 T I M-3 抗体分子は、約 2 0 0 mg～約 3 0 0 mg (例えば、約 2 4 0 mg) の用量で、各 2 週に 1 回または各 4 週に 1 回静脈内投与される。ある実施態様において、抗 T I M-3 抗体分子は、約 5 0 0 mg～約 1 0 0 0 mg (例えば、約 8

0 0 mg)の用量で、各2週に1回または各4週に1回静脈内投与される。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約1000mg～約1500mg(例えば、約1200mg)の用量で、各2週に1回または各4週に1回静脈内投与される。

【0021】

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、ここに開示する癌の処置のために、約20mgの用量で、各2週に1回または各4週に1回静脈内投与される。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、ここに開示する癌の処置のために、約80mgの用量で、各2週に1回または各4週に1回静脈内投与される。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、ここに開示する癌の処置のために、約240mgの用量で、各2週に1回または各4週に1回静脈内投与される。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、ここに開示する癌の処置のために、約800mgの用量で、各2週に1回または各4週に1回静脈内投与される。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、ここに開示する癌の処置のために、約1200mgの用量で、各2週に1回または各4週に1回静脈内投与される。

10

【0022】

ある実施態様において、方法は、さらに、対象にPD-1阻害剤(例えば、ここに記載する抗PD-1抗体分子)またはPD-L1阻害剤(例えば、ここに記載する抗PD-L1抗体分子)を投与することを含む。ある実施態様において、対象は、約200mg～約500mg、例えば、約200mg～約300mgまたは約300mg～約500mgの用量で、各4週に1回または各8週に1回の抗PD-1抗体分子を投与される。ある実施態様において、対象は、約240mgの用量で、各4週に1回の抗PD-1抗体分子を投与される。他の実施態様において、対象は、約400mgの用量で、各4週に1回の抗PD-1抗体分子を投与される。ある実施態様において、対象は、約400mgの用量で、各8週に1回の抗PD-1抗体分子を投与される。

20

【0023】

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約10mg～約50mg(例えば、約20mg)の用量で、各2週に1回投与され、PD-1阻害剤は約300mg～約500mg(例えば、約400mg)の用量で、各8週に1回で投与される。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約10mg～約50mg(例えば、20mg)の用量で、各2週に1回投与され、PD-1阻害剤は約300mg～約500mg(例えば、約400mg)の用量で、各4週に1回投与される。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約60mg～約100mg(例えば、約80mg)の用量で、各2週に1回投与され、PD-1阻害剤は約300mg～約500mg(例えば、約400mg)の用量で、各4週に1回投与される。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約200mg～約300mg(例えば、約240mg)の用量で2週に1回投与され、PD-1阻害剤は約300mg～約500mg(例えば、約400mg)の用量で、各4週に1回投与される。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約500mg～約1000mg(例えば、約800mg)の用量で、各2週に1回投与され、PD-1阻害剤は約300mg～約500mg(例えば、約400mg)の用量で、各4週に1回投与される。

30

【0024】

ある実施態様において、方法は、さらに、対象にメチル化阻害剤(例えば、デシタビン)を投与することを含む。ある実施態様において、対象は、4週毎にメチル化阻害剤またはデシタビンを約10mg/m²～約60mg/m²、例えば、約10mg/m²～約50mg/m²または約10mg/m²～約30mg/m²(例えば、約20mg/m²)の用量で投与される。ある実施態様において、対象は、メチル化阻害剤またはデシタビンを、4週毎に約20mg/m²の用量で、例えば、1～5日目に投与される。

40

【0025】

ある実施態様において、方法は、対象に抗TIM-3抗体分子(例えば、ここに記載する抗TIM-3抗体分子)およびメチル化阻害剤(例えば、デシタビン)を投与することを含む。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約60mg～約100mg(例えば

50

、約 80 mg) の用量で、各 2 週に 1 回投与され、メチル化阻害剤(例えば、デシタビン)は 4 週毎に約 10 mg/m²～約 30 mg/m² (例えば、約 20 mg/m²) の用量で投与される。ある実施態様において、抗 TIM-3 抗体分子は、約 200 mg～約 300 mg(例えば、約 240 mg) の用量で、各 2 週に 1 回投与され、メチル化阻害剤(例えば、デシタビン)は 4 週毎に約 10 mg/m²～約 30 mg/m² (例えば、約 20 mg/m²) の用量で投与される。ある実施態様において、抗 TIM-3 抗体分子は、約 500 mg～約 1000 mg(例えば、約 800 mg) の用量で、各 2 週に 1 回投与され、メチル化阻害剤(例えば、デシタビン)は 4 週毎に約 10 mg/m²～約 30 mg/m² (例えば、約 20 mg/m²) の用量で投与される。ある実施態様において、抗 TIM-3 抗体分子は、約 1000 mg～1500 mg(例えば、約 1200 mg) の用量で、各 2 週に 1 回投与され、メチル化阻害剤(例えば、デシタビン)は 4 週毎に約 10 mg/m²～約 30 mg/m² (例えば、約 20 mg/m²) の用量で投与される。

10

【0026】

ある実施態様において、方法は、対象に抗 TIM-3 抗体分子(例えば、ここに記載する抗 TIM-3 抗体分子)、PD-1 阻害剤(例えば、ここに記載する抗 PD-1 抗体分子)およびメチル化阻害剤(例えば、デシタビン)を投与することを含む。ある実施態様において、抗 TIM-3 抗体分子は、約 10 mg～約 50 mg(例えば、約 20 mg) の用量で、各 2 週に 1 回投与され、PD-1 阻害剤は約 300 mg～約 500 mg(例えば、約 400 mg) の用量で、各 8 週に 1 回で投与され、メチル化阻害剤(例えば、デシタビン)は 4 週毎に約 10 mg/m²～約 30 mg/m² (例えば、約 20 mg/m²) の用量で投与される。ある実施態様において、抗 TIM-3 抗体分子は、約 10 mg～約 50 mg(例えば、約 20 mg) の用量で 2 週に 1 回投与され、PD-1 阻害剤は約 300 mg～約 500 mg(例えば、約 400 mg) の用量で、各 4 週に 1 回投与され、メチル化阻害剤(例えば、デシタビン)は 4 週毎に約 10 mg/m²～約 30 mg/m² (例えば、約 20 mg/m²) の用量で投与される。ある実施態様において、抗 TIM-3 抗体分子は、約 60 mg～約 100 mg(例えば、約 80 mg) の用量で、各 2 週に 1 回投与され、PD-1 阻害剤は約 300 mg～約 500 mg(例えば、約 400 mg) の用量で 4 週に 1 回投与され、メチル化阻害剤(例えば、デシタビン)は 4 週毎に約 10 mg/m²～約 30 mg/m² (例えば、約 20 mg/m²) の用量で投与される。ある実施態様において、抗 TIM-3 抗体分子は、約 200 mg～約 300 mg(例えば、約 240 mg) の用量で、各 2 週に 1 回投与され、PD-1 阻害剤は約 300 mg～約 500 mg(例えば、約 400 mg) の用量で 4 週に 1 回投与され、メチル化阻害剤(例えば、デシタビン)は 4 週毎に約 10 mg/m²～約 30 mg/m² (例えば、約 20 mg/m²) の用量で投与される。ある実施態様において、抗 TIM-3 抗体分子は、約 500 mg～約 1000 mg(例えば、約 800 mg) の用量で、各 2 週に 1 回投与され、PD-1 阻害剤は約 300 mg～約 500 mg(例えば、約 400 mg) の用量で、各 4 週に 1 回投与され、メチル化阻害剤(例えば、デシタビン)は 4 週毎に約 10 mg/m²～約 30 mg/m² (例えば、約 20 mg/m²) の用量で投与される。

20

30

【0027】

ある実施態様において、抗 TIM-3 抗体分子または抗 TIM-3 抗体分子を含む組み合わせを、急性骨髄性白血病(AML)または骨髄異形成症候群(MDS)の処置に、例えば、ここに記載する投与スケジュールに従って投与する。

40

【0028】

ある実施態様において、対象は、抗 TIM-3 抗体分子を受ける前に、PD-1 または PD-L1 治療で処置されていない。他の実施態様において、対象は、抗 TIM-3 抗体分子を受ける前に、PD-1 または PD-L1 治療で処置されている。

【0029】

他の実施態様において、対象は、腫瘍浸潤リンパ球(TIL)に TIM-3 発現を有するかまたは有するとして同定されている。

【0030】

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

50

または生存能または全て)を低減する方法に関する。方法は、細胞と抗 T I M-3 抗体分子、例えば、ここに記載する抗 T I M-3 抗体分子を接触させることを含む。方法は、対象で、例えば、治療プロトコールの一部として、例えば、各 2 週に 1 回または各 4 週に 1 回の、約 10mg~約 50mg(例えば、約 20mg)、約 50mg~約 100mg(例えば、約 80mg)、約 200mg~約 300mg(例えば、約 240mg)、約 500mg~約 1000mg(例えば、約 800mg)または約 1000mg~約 1500mg(例えば、約 1200mg)の用量の抗 T I M-3 抗体分子で実施し得る。

【0031】

ある実施態様において、用量は、約 10mg~約 50mg(例えば、約 20mg)の抗 T I M-3 抗体分子を各 2 週に 1 回または各 4 週に 1 回である。ある実施態様において、用量は、約 50mg~100mg(例えば、約 80mg)の抗 T I M-3 抗体分子を各 2 週に 1 回または各 4 週に 1 回である。他の実施態様において、用量は、約 200mg~約 300mg(例えば、約 240mg)の抗 T I M-3 抗体分子で、各 2 週に 1 回または各 4 週に 1 回である。他の実施態様において、用量は、約 500mg~約 1000mg(例えば、約 800mg)の抗 T I M-3 抗体分子を各 2 週に 1 回または各 4 週に 1 回である。他の実施態様において、用量は、約 1000mg~約 1500mg(例えば、約 1200mg)の抗 T I M-3 抗体分子を各 2 週に 1 回または各 4 週に 1 回である。ある実施態様において、用量は、約 20mgの抗 T I M-3 抗体分子を各 2 週に 1 回である。ある実施態様において、用量は、約 80mgの抗 T I M-3 抗体分子を各 2 週に 1 回である。他の実施態様において、用量は、約 240mgの抗 T I M-3 抗体分子を各 2 週に 1 回である。他の実施態様において、用量は、約 800mgの抗 T I M-3 抗体分子を各 2 週に 1 回である。他の実施態様において、用量は、約 1200mgの抗 T I M-3 抗体分子を各 2 週に 1 回である。ある実施態様において、用量は、約 80mgの抗 T I M-3 抗体分子を各 4 週に 1 回である。他の実施態様において、用量は、約 240mgの抗 T I M-3 抗体分子を各 4 週に 1 回である。他の実施態様において、用量は、約 800mgの抗 T I M-3 抗体分子を各 4 週に 1 回である。他の実施態様において、用量は、約 1200mgの抗 T I M-3 抗体分子を各 4 週に 1 回である。

【0032】

癌細胞は、例えば、固形腫瘍または血液癌、例えば、卵巣癌、肺癌(例えば、小細胞肺癌(SCLC)または非小細胞肺癌(NSCLC))、中皮腫、皮膚癌(例えば、メルケル細胞癌(MCC)または黒色腫)、腎臓癌(例えば、腎細胞癌)、膀胱癌、軟組織肉腫(例えば、血管外皮腫(HPC))、骨癌(例えば、骨肉腫)、結腸直腸癌、膵臓癌、鼻咽頭癌、乳癌、十二指腸癌、子宮内膜癌、腺癌(原発不明腺癌)、肝臓癌(例えば、肝細胞癌)、胆管細胞癌、肉腫、骨髓異形成症候群(MDS)(例えば、高リスクMDS)、白血病(例えば、急性骨髄性白血病(AML)、例えば、再発性または難治性AMLまたは初発AML)、リンパ腫または骨髓腫などのここに記載する癌からの細胞であり得る。

【0033】

ある実施態様において、癌は卵巣癌である。他の実施態様において、癌は肺癌、例えば、小細胞肺癌(SCLC)または非小細胞肺癌(NSCLC)である。他の実施態様において、癌は中皮腫である。他の実施態様において、癌は皮膚癌、例えば、メルケル細胞癌または黒色腫である。他の実施態様において、癌は腎臓癌、例えば、腎細胞癌である。他の実施態様において、癌は膀胱癌である。他の実施態様において、癌は軟組織肉腫、例えば、血管外皮腫(HPC)である。他の実施態様において、癌は骨癌、例えば、骨肉腫である。他の実施態様において、癌は結腸直腸癌である。他の実施態様において、癌は膵臓癌である。他の実施態様において、癌は鼻咽頭癌である。他の実施態様において、癌は乳癌である。他の実施態様において、癌は十二指腸癌である。他の実施態様において、癌は子宮内膜癌である。他の実施態様において、癌は腺癌、例えば、原発不明腺癌である。他の実施態様において、癌は肝臓癌、例えば、肝細胞癌である。他の実施態様において、癌は胆管細胞癌である。他の実施態様において、癌は肉腫である。ある実施態様において、癌は骨髓異形成症候群(MDS)(例えば、高リスクMDS)である。他の実施態様において、癌は白血病(例えば、急性骨髄性白血病(AML)、例えば、再発性または難治性AMLまたは

初発AML)である。他の実施態様において、癌はリンパ腫である。他の実施態様において、癌は骨髄腫である。他の実施態様において、癌はMSI高癌である。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、癌は再発癌または難治性癌である。

【0034】

ここに開示する方法のある実施態様において、方法は、対象における腫瘍浸潤リンパ球(TIL)のTIM-3発現レベルの決定を含む。他の実施態様において、TIM-3発現レベルは、対象から獲得したサンプル(例えば、腫瘍生検)で決定する(例えば、免疫組織化学を使用)。ある実施態様において、対象におけるTIM-3の検出可能レベルまたはレベル増加に応答して、抗TIM-3抗体分子は投与される。検出段階は、例えば、ここに記載する治療剤の有効性をモニターするためにも使用し得る。例えば、検出段階を使用して、抗TIM-3抗体分子の有効性をモニターし得る。

10

【0035】

他の態様において、本発明は、抗TIM-3抗体分子(例えば、ここに記載する抗TIM-3抗体分子)を含む組成物(例えば、1以上の組成物または投与形態)に関する。抗TIM-3抗体分子(例えば、ここに記載する抗TIM-3抗体分子)を含む製剤、例えば、投与製剤およびキット、例えば、治療キットもここに記載される。ある実施態様において、組成物または製剤は、約10mg~約50mg(例えば、約20mg)、約60mg~約100mg(例えば、約80mg)、約200mg~約300mg(例えば、約240mg)、約500mg~約1000mg(例えば、約800mg)または約1000mg~約1500mg(例えば、約1200mg)の抗TIM-3抗体分子(例えば、ここに記載する抗TIM-3抗体分子)を含む。ある実施態様において、組成物または製剤は各2週に1回または各4週に1回投与されるまたは使用される。ある実施態様において、組成物または製剤は約20mg、約80mg、約240mgまたは約1200mgの抗TIM-3抗体分子(例えば、ここに記載する抗TIM-3抗体分子)を含み、各2週に1回または各4週に1回投与されるまたは使用される。ある実施態様において、組成物または製剤は、癌、例えば、ここに開示する癌の処置に使用される。

20

【0036】

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

30

【0037】

TIM-3に対する抗体分子

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、表7に示すアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖可変領域からの(例えば、表7に開示するABTIM3-hum11またはABTIM3-hum03の重鎖および軽鎖可変領域配列からの)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、少なくとも1、2、3、4、5または6相補性決定領域(CDR)(または集合的にCDR全部)を含む。ある実施態様において、CDRはKabat定義に従う(例えば、表7に示すとおり)。ある実施態様において、CDRはChothia定義に従う(例えば、表7に示すとおり)。ある実施態様において、CDRの1以上(または集合的にCDR全部)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対して、1、2、3、4、5、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。

40

【0038】

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

50

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。

【0039】

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。

【0040】

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配列番号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配列番号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配列番号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配列番号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。

【0041】

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%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。

【0042】

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 8 1 9 のヌクレオチド配列または配列番号 8 1 9 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軽鎖を含む。ある実施態様において、抗体分子は、配列番号 8 2 5 のヌクレオチド配列または配列番号 8 2 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重鎖を含む。ある実施態様において、抗体分子は、配列番号 8 2 9 のヌクレオチド配列または配列番号 8 2 9 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軽鎖を含む。ある実施態様において、抗体分子は、配列番号 8 0 9 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 8 1 9 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 8 2 5 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 8 2 9 のヌクレオチド配列によりコードされる軽鎖を含む。

10

【0043】

他の例示的 T I M - 3 阻害剤

ある実施態様において、抗 T I M - 3 抗体分子は T S R - 0 2 2 (AnaptysBio/Tesaro) である。ある実施態様において、抗 T I M - 3 抗体分子は T S R - 0 2 2 の C D R の 1 以上配列(または集合的に C D R 配列全部)、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 T I M - 3 抗体分子は、例えば、表 8 に開示のとおり、A P E 5 1 3 7 または A P E 5 1 2 1 の C D R の 1 以上配列(または集合的に C D R 配列全部)、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。A P E 5 1 3 7、A P E 5 1 2 1 および他の抗 T I M - 3 抗体は、引用により全体として本明細書に包含させる、W O 2 0 1 6 / 1 6 1 2 7 0 に開示される

20

【0044】

ある実施態様において、抗 T I M - 3 抗体分子は抗体クローン F 3 8 - 2 E 2 である。ある実施態様において、抗 T I M - 3 抗体分子は、F 3 8 - 2 E 2 の C D R の 1 以上配列(または集合的に C D R 配列全部)、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。

【0045】

さらなる既知抗 T I M - 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、W O 2 0 1 6 / 1 1 1 9 4 7、W O 2 0 1 6 / 0 7 1 4 4 8、W O 2 0 1 6 / 1 4 4 8 0 3 に記載されるものを含む。

30

【0046】

ある実施態様において、抗 T I M - 3 抗体は、ここに記載する抗 T I M - 3 抗体の 1 つと T I M - 3 への結合を競合するおよび/または同じエピトープに結合する抗体である。

【0047】

製剤

ここに記載する抗 T I M - 3 抗体分子は、ここに記載する対象への投与(例えば、静脈内投与)に適する製剤(例えば、剤形または投薬形態)に製剤され得る。ここに記載する製剤は、液体製剤、凍結乾燥製剤または再構成製剤であり得る。

40

【0048】

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、製剤(例えば、液体製剤)は抗 T I M - 3 抗体分子(例えば、ここに記載する抗 T I M - 3 抗体分子)および緩衝剤を含む。

【0049】

ある実施態様において、製剤(例えば、液体製剤)は、2 5 mg/mL ~ 2 5 0 mg/mL、例えば、5 0 mg/mL ~ 2 0 0 mg/mL、6 0 mg/mL ~ 1 8 0 mg/mL、7 0 mg/mL ~ 1 5 0 mg/mL、8 0 mg/mL ~ 1 2 0 mg/mL、9 0 mg/mL ~ 1 1 0 mg/mL、5 0 mg/mL ~ 1 5 0 mg/mL、5 0 mg/mL ~ 1 0 0 mg/mL、1 5 0 mg/mL ~ 2 0 0 mg/mL または 1 0 0 mg/mL ~ 2 0 0 mg/mL、例えば、5 0 mg/mL、6 0 mg/mL、7 0 mg/mL、8 0 mg/mL、9 0 mg/mL、1 0 0

50

mg/mL、110 mg/mL、120 mg/mL、130 mg/mL、140 mg/mLまたは150 mg/mL濃度で存在する、抗TIM-3抗体分子を含む。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は80 mg/mL~120 mg/mL、例えば、100 mg/mLの濃度で存在する。

【0050】

ある実施態様において、製剤(例えば、液体製剤)はヒスチジンを含む緩衝剤(例えば、ヒスチジン緩衝剤)を含む。ある実施態様において、緩衝剤(例えば、ヒスチジン緩衝剤)は、1 mM~100 mM、例えば、2 mM~50 mM、5 mM~40 mM、10 mM~30 mM、15~25 mM、5 mM~40 mM、5 mM~30 mM、5 mM~20 mM、5 mM~10 mM、40 mM~50 mM、30 mM~50 mM、20 mM~50 mM、10 mM~50 mMまたは5 mM~50 mM、例えば、2 mM、5 mM、10 mM、15 mM、20 mM、25 mM、30 mM、35 mM、40 mM、45 mMまたは50 mMの濃度で存在する。ある実施態様において、緩衝剤(例えば、ヒスチジン緩衝剤)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、緩衝剤(例えば、ヒスチジン緩衝剤)または製剤は、4~7、例えば、5~6、例えば、5、5.5または6のpHを有する。ある実施態様において、緩衝剤(例えば、ヒスチジン緩衝剤)または製剤は、5~6、例えば、5.5のpHを有する。ある実施態様において、緩衝剤は15 mM~25 mM(例えば、20 mM)濃度でヒスチジン緩衝剤を含み、5~6(例えば、5.5)のpHを有する。ある実施態様において、緩衝剤はヒスチジンおよびヒスチジン-HClを含む。

10

【0051】

ある実施態様において、製剤(例えば、液体製剤)は、5~6(例えば、5.5)のpHで、80~120 mg/mL、例えば、100 mg/mLの濃度で存在する抗TIM-3抗体分子および15 mM~25 mM(例えば、20 mM)の濃度でヒスチジン緩衝剤を含む緩衝剤を含む。

20

【0052】

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、50 mM~500 mM、例えば、100 mM~400 mM、150 mM~300 mM、180 mM~250 mM、200 mM~240 mM、210 mM~230 mM、100 mM~300 mM、100 mM~250 mM、100 mM~200 mM、100 mM~150 mM、300 mM~400 mM、200 mM~400 mMまたは100 mM~400 mM、例えば、100 mM、150 mM、180 mM、200 mM、220 mM、250 mM、300 mM、350 mMまたは400 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。

30

【0053】

ある実施態様において、製剤(例えば、液体製剤)は、5~6(例えば、5.5)のpHで、80~120 mg/mL、例えば、100 mg/mLの濃度で存在する抗TIM-3抗体分子、15 mM~25 mM(例えば、20 mM)の濃度でヒスチジン緩衝剤を含む緩衝剤および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。

【0054】

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、0.005%~0.1%(w/w)、例えば、0.01%~0.08%、0.02%~0.06%、0.03%~0.05%、0.01%~0.06%、0.01%~0.05%、0.01%~0.03%、0.06%~0.08%、0.04%~0.08%または0.02%~0.08%(w/w)、例えば、0.01%、0.02%、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。

40

【0055】

ある実施態様において、製剤(例えば、液体製剤)は、5~6(例えば、5.5)のpHで

50

、80～120mg/mL、例えば、100mg/mLの濃度で存在する抗TIM-3抗体分子、15mM～25mM(例えば、20mM)の濃度でヒスチジン緩衝剤を含む緩衝剤、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。

【0056】

ある実施態様において、製剤(例えば、液体製剤)は、5～6(例えば、5.5)のpHで、100mg/mLの濃度で存在する抗TIM-3抗体分子、20mMの濃度でヒスチジン緩衝剤(例えば、ヒスチジン/ヒスチジン-HCL)を含む緩衝剤)、220mMの濃度で存在する炭水化物またはスクロースおよび0.04%(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。

10

【0057】

ここに記載する製剤は、容器に貯蔵され得る。ここに記載する製剤の何れかに使用される容器は、例えば、バイアルおよび所望により、ストッパー、キャップまたは両者を含み得る。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、ストッパーはゴム栓、例えば、灰色ゴム栓である。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、灰色ゴム栓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、25mg/mL～250mg/mL、例えば、50mg/mL～200mg/mL、60mg/mL～180mg/mL、70mg/mL～150mg/mL、80mg/mL～120mg/mL、90mg/mL～110mg/mL、50mg/mL～150mg/mL、50mg/mL～100mg/mL、150mg/mL～200mg/mLまたは100mg/mL～200mg/mL、例えば、50mg/mL、60mg/mL、70mg/mL、80mg/mL、90mg/mL、100mg/mL、110mg/mL、120mg/mL、130mg/mL、140mg/mLまたは150mg/mLの抗TIM-3抗体分子が容器(例えば、バイアル)に存在する。

20

【0058】

他の態様において、本発明は、ここに記載する抗TIM-3抗体分子、組成物または製剤および例えば、ここに記載する投与レジメンに従い使用するための指示を含む、治療キットに関する。

30

【0059】

治療用途

ここに記載する抗TIM-3抗体分子はTIM-3の活性の1以上を阻害、低減または中和し、免疫チェックポイントの遮断または減少をもたらし得る。それ故に、ここに記載する抗TIM-3抗体分子を、対象における免疫応答の増強が望まれる障害(例えば、癌)の処置または予防に使用し得る。

【0060】

従って、他の態様において、対象における免疫応答を調節する方法が提供される。方法は、対象における免疫応答が調節されるように、ここに記載する投与レジメンに従い、ここに記載する抗TIM-3抗体分子を、単独でまたは1以上の治療剤、操作もしくはモダリティと組み合わせて、対象に投与することを含む。ある実施態様において、抗体分子は、対象における免疫応答を増強、刺激または増加する。対象は、哺乳動物、例えば、霊長類、好ましくは高等霊長類、例えば、ヒト(例えば、ここに記載する障害を有するまたは有するリスクのある患者)であり得る。ある実施態様において、対象は、免疫応答を増強する必要がある。ある実施態様において、対象は、ここに記載する障害、例えば、ここに記載する癌または感染性障害を有するまたは有するリスクがある。ある実施態様において、対象は免疫無防備状態であるかまたはそうなるリスクがある。例えば、対象は化学療法処置および/または放射線療法を受けているかまたは受けた。これとは別にまたはこれと組み合わせて、対象は感染の結果として、免疫無防備状態であるかまたはそうなるリスクがある。

40

50

【0061】

ある態様において、対象における癌または腫瘍を処置する(例えば、低減、阻止または進行遅延の1以上)方法が提供される。方法は、ここに記載する投与レジメンに従い、ここに記載する抗TIM-3抗体分子を、単独でまたは1以上の治療剤、操作もしくはモダリティと組み合わせて、対象に投与することを含む。

【0062】

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子で処置される癌は、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、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(例えば、腎細胞癌(明細胞または非明細胞腎細胞癌)、肝臓癌、肺癌(例えば、非小細胞肺癌(扁平上皮または非扁平上皮非小細胞肺癌))、小腸癌および食道癌などの悪性腫瘍を含む腺癌を含む。癌は、早期、中期、後期または転移癌であり得る。

【0063】

ある実施態様において、癌は、肺癌(例えば、非小細胞肺癌(NSCLC))(例えば、扁平上皮および/または非扁平上皮組織所見を有するNSCLCまたはNSCLC腺癌)または小細胞肺癌(SCLC)、皮膚癌(例えば、メルケル細胞癌または黒色腫(例えば、進行型黒色腫))、卵巣癌、中皮腫、膀胱癌、軟組織肉腫(例えば、血管外皮腫(HPC))、骨癌(骨肉腫)、腎臓癌(例えば、腎臓癌(例えば、腎細胞癌))、肝臓癌(例えば、肝細胞癌)、胆管細胞癌、肉腫、骨髄異形成症候群(MDS)、前立腺癌、乳癌(例えば、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体またはHer2/neuの1つ、2つまたは全てを発現しない乳癌、例えば、トリプルネガティブ乳癌)、結腸直腸癌、鼻咽頭癌、十二指腸癌、子宮内膜癌、脾臓癌、頭頸部癌(例えば、頭頸部扁平上皮細胞癌(HNSCC))、肛門癌、胃食道癌、甲状腺癌(例えば、未分化甲状腺癌)、子宮頸癌、神経内分泌腫瘍(NET)(例えば、非定型肺カルチノイド腫瘍)、リンパ増殖性疾患(例えば、移植後リンパ増殖性疾患)、リンパ腫(例えば、T細胞リンパ腫、B細胞リンパ腫または非ホジキンリンパ腫)、骨髄腫(例えば、多発性骨髄腫)または白血病(例えば、骨髄白血病またはリンパ系白血病)から選択される。

【0064】

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、癌は卵巣癌である。他の実施態様において、癌は肺癌、例えば、小細胞肺癌(SCLC)または非小細胞肺癌(NSCLC)である。他の実施態様において、癌は中皮腫である。他の実施態様において、癌は皮膚癌、例えば、メルケル細胞癌または黒色腫である。他の実施態様において、癌は腎臓癌、例えば、腎細胞癌(RCC)である。他の実施態様において、癌は膀胱癌である。他の実施態様において、癌は軟組織肉腫、例えば、血管外皮腫(HPC)である。他の実施態様において、癌は骨癌、例えば、骨肉腫である。他の実施態様において、癌は結腸直腸癌である。他の実施態様において、癌は脾臓癌である。他の実施態様において、癌は鼻咽頭癌である。他の実施態様において、癌は乳癌である。他の実施態様において、癌は十二指腸癌である。他の実施態様において、癌は子宮内膜癌である。他の実施態様において、癌は腺癌、例えば、原発不明腺癌である。他の実施態様において、癌は肝臓癌、例えば、肝細胞癌である。他の実施態様において、癌は胆管細胞癌である。他の実施態様において、癌は肉腫である。ある実施態様において、癌は骨髄異形成症候群(MDS)(例えば、高リスクMDS)である。

【0065】

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(例えば、急性骨髄性白血病(AML)、例えば、再発性または難治性AMLまたは初発AML)である。ある実施態様において、癌はリンパ腫である。ある実施態様において、癌は骨髄

腫である。

【0066】

他の実施態様において、癌は癌(例えば、進行型または転移癌)、黒色腫または肺癌、例えば、非小細胞肺癌から選択される。ある実施態様において、癌は肺癌、例えば、非小細胞肺癌または小細胞肺癌である。ある実施態様において、非小細胞肺癌はステージI(例えば、ステージI aまたはI b)、ステージII(例えば、ステージII aまたはII b)、ステージIII(例えば、ステージIII aまたはIII b)またはステージIV非小細胞肺癌である。ある実施態様において、癌は黒色腫、例えば、進行型黒色腫である。ある実施態様において、癌は、他の治療に応答しない進行型または切除不能黒色腫である。他の実施態様において、癌は、BR A F変異(例えば、BR A F V 6 0 0変異)を伴う黒色腫である。他の実施態様において、癌は、ウイルス感染、例えば、慢性ウイルス性肝炎を伴うまたは伴わない肝細胞癌、例えば、進行型肝細胞癌である。他の実施態様において、癌は前立腺癌、例えば、進行型前立腺癌である。さらに他の実施態様において、癌は骨髄腫、例えば、多発性骨髄腫である。さらに他の実施態様において、癌は腎臓癌、例えば、腎細胞癌(R C C)(例えば、転移R C C、非明細胞腎細胞癌(n c c R C C)または明細胞腎細胞癌(C C R C C))である。

10

【0067】

ある実施態様において、癌微小環境はT I M-3発現レベル上昇を有する。ある実施態様において、癌微小環境はP D-L 1発現レベル上昇を有する。これとは別にまたはこれと組み合わせて、癌微小環境はI F N γおよび/またはC D 8発現増加を有し得る。

20

【0068】

ある実施態様において、対象は、高P D-L 1レベルもしくは発現の1以上を有するまたは腫瘍浸潤リンパ球(T I L)+として(例えば、T I L数が増加しているとして)または両者を有するかまたは有するとして同定されている。ある実施態様において、対象は、高P D-L 1レベルまたは発現を有しかつT I L+である腫瘍を有するかまたは有するとして同定されている。ある実施態様において、ここに記載する方法は、さらに、高いP D-L 1レベルもしくは発現の1以上を有するまたはT I L+であるまたは両者である腫瘍を有することに基づき、対象を同定することを含む。ある実施態様において、ここに記載する方法は、さらに、高いP D-L 1レベルまたは発現を有するおよびT I L+である腫瘍を有することに基づき、対象を同定することを含む。ある実施態様において、T I L+である腫瘍はC D 8およびI F N γについて陽性である。ある実施態様において、対象は、P D-L 1、C D 8および/またはI F N γの1、2またはそれ以上について陽性である細胞のパーセンテージが高いまたは高いとして同定される。ある実施態様において、対象は、P D-L 1、C D 8およびI F N γの全てについて陽性である細胞のパーセンテージが高いまたは高いとして同定される。

30

【0069】

ある実施態様において、ここに記載する方法は、さらに、P D-L 1、C D 8および/またはI F N γの1、2またはそれ以上について陽性である細胞のパーセンテージが高いことに基づき、対象を同定することを含む。ある実施態様において、ここに記載する方法は、さらに、P D-L 1、C D 8およびI F N γの全てについて陽性である細胞のパーセンテージが高いことに基づき、対象を同定することを含む。ある実施態様において、対象は、P D-L 1、C D 8および/またはI F N γの1、2またはそれ以上を有し、肺癌、例えば、扁平上皮細胞肺癌または肺腺癌(例えば、N S C L C)；頭頸部癌；扁平上皮細胞子宮頸癌；胃癌；食道癌；甲状腺癌(例えば、未分化甲状腺癌)；皮膚癌(例えば、メルケル細胞癌または黒色腫)、乳癌(例えば、N T B C)および/または鼻咽頭癌(N P C)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、P D-L 1、C D 8および/またはI F N γの1、2またはそれ以上を有し、肺癌、例えば、扁平上皮細胞肺癌または肺腺癌(例えば、N S C L C)；頭頸部癌；扁平上皮細胞子宮頸癌；胃癌；甲状腺癌(例えば、未分化甲状腺癌)；皮膚癌(例えば、メルケル細胞癌または黒色腫)、神経内分泌腫瘍、乳癌(例えば、N T B C)および/または鼻

40

50

咽頭癌の1以上を有することに基づき、対象を同定することを説明する。

【0070】

ここに開示する方法、組成物および製剤は、前記癌に関連する転移病変の処置に有用である。

【0071】

さらなる態様において、本発明は、ここに記載する投与レジメンに従い、ここに記載する抗TIM-3抗体分子を対象に投与することを含む、対象における感染性疾患(例えば、ここに記載する感染性疾患)を処置する方法を提供する。

【0072】

なおさらに、本発明は、対象における抗原に対する免疫応答が増強されるように、(i) 抗原；および(ii)ここに記載する抗TIM-3抗体分子をここに記載する投与レジメンに従い対象に投与することを含む、対象における抗原に対する免疫応答を増強する方法を提供する。抗原は、例えば、腫瘍抗原、ウイルス抗原、細菌抗原または病原体からの抗原であり得る。

【0073】

ここに記載する抗TIM-3抗体分子を、対象に全身性(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り)、局所的にまたは鼻、喉および気管支などの粘膜に提供することにより投与され得る。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、ここに記載する均一用量で静脈内投与される。

【0074】

組み合わせ治療

ここに記載する抗TIM-3抗体分子を、他の治療剤、操作もしくはモダリティと組み合わせて使用し得る。

【0075】

ある実施態様において、ここに記載する方法は、障害の処置または予防に有効な量で、ある治療剤、操作もしくはモダリティと組み合わせて、ここに記載する抗TIM-3抗体分子を含む組み合わせを、対象に投与することを含む。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、ここに記載する投与レジメンに従い投与または使用される。他の実施態様において、抗体分子は、ここに記載する組成物または製剤として投与または使用される。

【0076】

抗TIM-3抗体分子および治療剤、操作もしくはモダリティは、同時にまたは任意の順番で逐次的に投与または使用され得る。抗TIM-3抗体分子および治療剤、操作もしくはモダリティの任意の組み合わせおよび順序(例えば、ここに記載されるとおり)が使用され得る。抗体分子および/または治療剤、操作もしくはモダリティは、障害が活動性の期間の間または疾患が寛解しているか低活動性である期間の間投与または使用され得る。抗体分子を、該治療剤、操作もしくはモダリティでの処置の前に、同時にまたは後に投与し得る。

【0077】

ある実施態様において、ここに記載する抗TIM-3抗体分子を、他の抗体分子、化学療法、他の抗癌療法(例えば、標的化抗癌療法、遺伝子療法、ウイルス療法、RNA療法、骨髄移植、ナノ医療または腫瘍溶解性薬物)、細胞毒、免疫ベースの療法(例えば、サイトカインまたは細胞ベースの免疫療法)、外科手技(例えば、乳腺腫瘍摘出術または乳房切除術)または放射線治療または前記の何れかの組み合わせの1以上と組み合わせて投与する。さらなる治療は、アジュバントまたはネオアジュバント療法の形態であり得る。ある実施態様において、さらなる治療は、酵素阻害剤(例えば、小分子酵素阻害剤)または転移阻害剤である。組み合わせで投与され得る細胞毒性剤の例は、微小管阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、代謝拮抗剤、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、アントラサイクリン、ビンカアルカロイド、挿入剤、シグナル伝達経路を妨害できる薬剤、アポトーシスを促進する

薬剤、プロテアソーム阻害剤および放射線(例えば、局所また全身照射(例えば、ガンマ照射)を含む。他の実施態様において、さらなる治療は、手術または放射線またはそれらの組み合わせである。他の実施態様において、さらなる治療は、P I 3 K / A K T / m T O R経路、H S P 9 0阻害剤またはチューブリン阻害剤の1以上を標的とする治療である。

【0078】

前記組み合わせとは別にまたは前記組み合わせと組み合わせて、ここに記載する抗T I M-3抗体は、免疫調節剤(例えば、共刺激分子のアクティベーターまたは阻害分子の阻害剤、例えば、免疫チェックポイント分子)；ワクチン、例えば、治療癌ワクチン；または他の形態の細胞免疫療法の1以上と組み合わせて投与または使用され得る。

【0079】

ある実施態様において、ここに記載する抗T I M-3分子は、共刺激分子または阻害分子、例えば、共阻害リガンドまたは受容体のモジュレーターと組み合わせて投与または使用される。

【0080】

ある実施態様において、ここに記載する抗T I M-3抗体分子は、共刺激分子のモジュレーター、例えば、アゴニストと組み合わせて投与または使用される。ある実施態様において、共刺激分子のアゴニストは、O X 4 0、C D 2、C D 2 7、C D 5、I C A M-1、L F A-1(C D 1 1 a / C D 1 8)、I C O S(C D 2 7 8)、4-1 B B(C D 1 3 7)、G I T R、C D 3 0、C D 4 0、B A F F R、H V E M、C D 7、L I G H T、N K G 2 C、S L A M F 7、N K p 8 0、C D 1 6 0、B 7-H 3またはC D 8 3リガンドのアゴニスト(例えば、アゴニスト抗体またはその抗原結合フラグメントまたは可溶性融合体)から選択される。

【0081】

他の実施態様において、ここに記載する抗T I M-3抗体分子は、G I T Rアゴニスト、例えば、抗G I T R抗体分子と組み合わせて投与または使用される。

【0082】

ある実施態様において、ここに記載する抗T I M-3抗体分子は、P D-L 1、P D-L 2、C T L A-4、T I M-3、L A G-3、C E A C A M(例えば、C E A C A M-1、C E A C A M-3および／またはC E A C A M-5)、V I S T A、B T L A、T I G I T、L A I R 1、C D 1 6 0、2 B 4および／またはT G Fベータから選択される阻害(または免疫チェックポイント)分子の阻害剤と組み合わせて投与または使用される。ある実施態様において、阻害剤は、可溶性リガンド(例えば、C T L A-4-I g)またはP D-1、L A G-3、P D-L 1、P D-L 2またはC T L A-4に結合する抗体もしくは抗体フラグメントである。

【0083】

他の実施態様において、ここに記載する抗T I M-3抗体分子は、P D-1阻害剤、例えば、抗P D-1抗体分子と組み合わせて投与または使用される。他の実施態様において、ここに記載する抗T I M-3抗体分子は、L A G-3阻害剤、例えば、抗L A G-3抗体分子と組み合わせて投与または使用される。他の実施態様において、ここに記載する抗T I M-3抗体分子は、P D-L 1阻害剤、例えば、抗P D-L 1抗体分子と組み合わせて投与または使用される。

【0084】

他の実施態様において、ここに記載する抗T I M-3抗体分子は、P D-1阻害剤(例えば、抗P D-1抗体分子)およびL A G-3阻害剤(例えば、抗L A G-3抗体分子)と組み合わせて投与または使用される。他の実施態様において、ここに記載する抗T I M-3抗体分子は、P D-1阻害剤(例えば、抗P D-1抗体分子)およびP D-L 1阻害剤(例えば、抗P D-L 1抗体分子)と組み合わせて投与または使用される。他の実施態様において、ここに記載する抗T I M-3抗体分子は、L A G-3阻害剤(例えば、抗L A G-3抗体分子)およびP D-L 1阻害剤(例えば、抗P D-L 1抗体分子)と組み合わせて投与または使用される。

10

20

30

40

50

【0085】

他の実施態様において、ここに記載する抗TIM-3抗体分子は、CEACAM阻害剤(例えば、CEACAM-1、CEACAM-3および/またはCEACAM-5阻害剤)、例えば、抗CEACAM抗体分子と組み合わせて投与または使用される。他の実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、CEACAM-1阻害剤、例えば、抗CEACAM-1抗体分子と組み合わせて投与または使用される。他の実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、CEACAM-3阻害剤、例えば、抗CEACAM-3抗体分子と組み合わせて投与または使用される。他の実施態様において、抗PD-1抗体分子は、CEACAM-5阻害剤、例えば、抗CEACAM-5抗体分子と組み合わせて投与または使用される。

10

【0086】

ここに開示する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、二特異性または三特異性抗体分子として連結されて、投与され得る。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子および抗PD-1、抗CEACAM(例えば、抗CEACAM-1、CEACAM-3および/または抗CEACAM-5)、抗PD-L1または抗LAG-3抗体分子を含む二特異性抗体が投与される。ある実施態様において、ここに開示する抗体分子の組み合わせは、癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、固形腫瘍または血液系腫瘍)の処置に使用される。

【0087】

他の実施態様において、ここに記載する抗TIM-3抗体分子は、抗PD-1抗体分子、例えば、ニボルマブと組み合わせて、所望により、さらに組み合わせVEGF阻害剤(例えば、ベバシズマブ)、インターフェロンガンマ、CD27アゴニスト(例えば、バルリルマブ)、IDO阻害剤(例えば、エパカドスタット)、CTLA-4阻害剤(例えば、イピリムマブ)、CSF1R阻害剤(例えば、カビラリズマブ)、OX40アゴニスト(例えば、BMS 986178)またはKIR阻害剤(例えば、リリルマブ)または任意のそれらの組み合わせと組み合わせて投与または使用される。

20

【0088】

他の実施態様において、ここに記載する抗TIM-3抗体分子は、抗PD-1抗体分子、例えば、ペムブロリズマブと組み合わせて、所望により、さらに化学療法剤(例えば、カルボプラチン、パクリタキセル、ドキシソルビシン、ゲムシタビン、シスプラチンまたはアザシチジン)、DNMT阻害剤(例えば、グアデシタビン)、受容体チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、ニンテダニブ)、CSF1R阻害剤(例えば、ペキシダルチニブまたはARRY-382)、BTK阻害剤(例えば、アカラブルチニブ)、PARP阻害剤(例えば、ニラパリブ)、IDO阻害剤(例えば、エパカドスタット)、FOLR1を標的とする免疫複合体(例えば、ミルベツキシマブ・ソラブタンシン)、B7-H3阻害剤(例えば、エノビリズマブ)または任意のそれらの組み合わせと組み合わせて投与または使用される。

30

【0089】

他の実施態様において、ここに記載する抗TIM-3抗体分子は、抗PD-L1抗体分子、例えば、アテゾリズマブと組み合わせて、所望により、さらにANG2/VEGF阻害剤(例えば、バヌシズマブ)、CSF1R阻害剤(例えば、エマクツズマブ)、化学療法剤(例えば、ドキシソルビシンまたは白金ベースの化学療法剤と組み合わせて、所望により、さらにVEGF阻害剤(例えば、ベバシズマブ))または任意のそれらの組み合わせと組み合わせて投与または使用される。

40

【0090】

他の実施態様において、ここに記載する抗TIM-3抗体分子は、抗PD-L1抗体分子、例えば、デュルバルマブと組み合わせて、所望により、さらにCTLA-4阻害剤(例えば、トレメリマブ)、化学療法剤(例えば、カルボプラチン、パクリタキセルまたはアザシチジン)、PARP阻害剤(例えば、オラパリブ)、VEGF阻害剤(例えば、セジラニブ)、癌ワクチン(例えば、多エピトープ抗葉酸受容体ペプチドワクチンTPIV 200)、TLR8アゴニスト(例えば、モトリモド)または任意のそれらの組み合わせと組み

50

合わせて投与または使用される。

【0091】

他の実施態様において、ここに記載する抗TIM-3抗体分子は、抗PD-L1抗体分子、例えば、アベルマブと組み合わせて、所望により、さらに化学療法剤(例えば、カルボプラチン、パクリタキセルまたはドキソルビシン)、HDAC阻害剤(例えば、エンチノスタット)、FAK阻害剤(例えば、デファクチニブ)または任意のそれらの組み合わせと組み合わせて投与または使用される。

【0092】

他の実施態様において、ここに記載する抗TIM-3抗体分子は、TLR8アゴニスト(例えば、モトリモド)、化学療法剤(例えば、ドキソルビシン、パクリタキセル、カルボプラチン、ブレオマイシン、エトポシド、ドセタキセルまたはダサチニブ)、OX40アゴニスト(例えば、BMS 986178またはINCAGN-1949)、CSF1R阻害剤(例えば、エマクツズマブまたはペキシダルチニブ)、VEGF阻害剤(例えば、ベバシズマブ)、NKG2阻害剤(例えば、モナリズマブ)、B7-H3阻害剤(例えば、エノビリツズマブ)、CTLA-4阻害剤(例えば、イピリムマブ)、組み換えインターロイキン-10(例えば、ペグ化組み換えヒトインターロイキン-10 AM0010)、CD40アゴニスト(例えば、RG-7876)、ANG2/VEGF阻害剤(例えば、バヌシズマブ)、B7-H3およびCD3両者を標的とする分子(例えば、MGD-009)、PD-L1/VISTA阻害剤(例えば、CA-170)、IDO阻害剤(例えば、エパカドスタット)、ワクチン(例えば、ANZ-207、DPX-Survivac、CDX1401またはビー-s hRNA-フェューリン/GMCSF発現自己腫瘍細胞ワクチン(VIGIL(登録商標)))、CEACAM阻害剤(例えば、MK-6018)、PARP阻害剤(例えば、オラパリブまたはBGB-290)、ホルモン(例えば、ロイプロレリン)、MIF阻害剤(例えば、イマルマブ)または任意のそれらの組み合わせと組み合わせて投与または使用される。

【0093】

他の実施態様において、ここに記載する抗TIM-3抗体分子は、CTLA-4阻害剤、例えば、抗CTLA-4抗体分子(例えば、イピリムマブ)と組み合わせて投与または使用される。

【0094】

他の実施態様において、ここに記載する抗TIM-3抗体分子は、抗PD-L1抗体分子(例えば、アベルマブ)と組み合わせて投与または使用される。

【0095】

他の実施態様において、ここに記載する抗TIM-3抗体分子は、抗PD-L1抗体分子、例えば、アベルマブと組み合わせて、所望により、さらに局在性放射線療法、組み換えインターフェロンベータ、MCPyV Tag特異的ポリクローナル自己CD8陽性T細胞ワクチンまたはそれらの組み合わせと組み合わせて投与または使用される。

【0096】

他の実施態様において、ここに記載する抗TIM-3抗体分子は、遺伝子改変した腫瘍融解ウイルス(例えば、タリモジーン・ラハーパレブベック)と組み合わせて、所望により、さらに放射線療法と組み合わせて投与または使用される。

【0097】

他の実施態様において、ここに記載する抗TIM-3抗体分子は、抗PD-1抗体分子(例えば、ニボルマブ)および/または抗CTLA-4抗体分子(例えば、イピリムマブ)と組み合わせて、所望により、さらに放射線療法(例えば、体幹部定位放射線療法(SBRT))と組み合わせて投与または使用される。

【0098】

他の実施態様において、ここに記載する抗TIM-3抗体分子は、遺伝子改変した腫瘍融解ウイルス(例えば、タリモジーン・ラハーパレブベック)と組み合わせた抗PD-1抗体分子(例えば、ニボルマブ)と組み合わせて投与または使用される。

【0099】

他の実施態様において、ここに記載する抗TIM-3抗体分子は、抗PD-L1抗体分子(例えば、アテゾリズマブ)およびVEGF阻害剤(例えば、抗VEGF抗体分子、例えば、ベバシズマブ)と組み合わせて投与または使用される。

【0100】

他の実施態様において、ここに記載する抗TIM-3抗体分子は、免疫賦活剤(例えば、ポリICLC)と組み合わせた抗PD-L1抗体分子(例えば、デュルバルマブ)と組み合わせて、所望により、さらにCTLA-4阻害剤、例えば、抗CTLA-4抗体分子(例えば、トレメリムマブ)と組み合わせて投与または使用される。

【0101】

他の実施態様において、ここに記載する抗TIM-3抗体分子は、抗PD-1抗体分子、例えば、ニボルマブと組み合わせて、所望により、さらに化学療法剤、インターフェロンガンマ、CTLA-4阻害剤(例えば、イピリムマブ)、抗体-薬物コンジュゲート(例えば、ロバルピツズマブ・テシリン)、CXCR4阻害剤(例えば、ウロクブルマブ)、OX40アゴニスト(例えば、BMS 986178)または任意のそれらの組み合わせと組み合わせて投与または使用される。

【0102】

他の実施態様において、ここに記載する抗TIM-3抗体分子は、抗PD-1抗体分子、例えば、ペムブロリズマブと組み合わせて、所望により、さらに化学療法剤(例えば、白金ベースの化学療法剤、パクリタキセル、エトポシドまたはイリノテカン)、融合タンパク質(例えば、DEC-205/NY-ESO-1融合タンパク質CDX-1401)、放射線療法または任意のそれらの組み合わせと組み合わせて投与または使用される。

【0103】

他の実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、メチル化阻害剤(例えば、デシタビン)と組み合わせて、所望により、さらにPD-1阻害剤(例えば、ここに記載するPD-1阻害剤)、例えば、抗PD-1抗体分子(例えば、抗PD-1抗体分子)、例えば、PDRO01と組み合わせて投与または使用される。他の実施態様において、ここに記載する抗TIM-3抗体分子は、抗PD-L1抗体分子、例えば、アテゾリズマブと組み合わせて、所望により、さらに化学療法剤(例えば、カルボプラチンまたはエトポシド)、インターフェロンガンマ、CTLA-4阻害剤(例えば、イピリムマブ)、抗体-薬物コンジュゲート(例えば、ロバルピツズマブ・テシリン)、CXCR4阻害剤(例えば、ウロクブルマブ)、OX40アゴニスト(例えば、BMS 986178)または任意のそれらの組み合わせと組み合わせて投与または使用される。

【0104】

他の実施態様において、ここに記載する抗TIM-3抗体分子は、抗PD-L1抗体分子、例えば、デュルバルマブと組み合わせて、所望により、CTLA-4阻害剤(例えば、トレメリムマブ)、化学療法剤(例えば、カルボプラチンまたはエトポシド)、PARP阻害剤(例えば、オラパリブ)、放射線療法または任意のそれらの組み合わせと組み合わせて投与または使用される。他の実施態様において、ここに記載する抗TIM-3抗体分子は、OX40アゴニスト(例えば、BMS 986178)、CTLA-4阻害剤(例えば、イピリムマブ)または両者と組み合わせて投与または使用される。

【0105】

他の実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、サイトカインと組み合わせて投与または使用される。サイトカインは、抗TIM-3抗体分子への融合分子としてまたは別々の組成物として投与され得る。他の実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、1、2、3またはそれ以上のサイトカインと組み合わせて、例えば、融合分子としてまたは別々の組成物として投与または使用される。ある実施態様において、サイトカインは、インターロイキン(IL)-1、IL-2、IL-12、IL-15またはIL-21の1、2、3またはそれ以上から選択されるILである。ある実施態様において、二特異性抗体分子は第一標的に対する(例えば、TIM-3に対する)第一結合特異性、第二標的に対する(

10

20

30

40

50

例えば、PD-1、LAG-3またはPD-L1)第二結合特異性を有し、所望によりインターロイキン(例えば、IL-12)ドメイン、例えば、完全長IL-12またはその一部に連結している。ある実施態様において、ここに記載する抗TIM-3抗体分子とサイトカインの組み合わせは、癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、固形腫瘍)の処置に使用される。

【0106】

他の実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、HLA-Cに特異的な抗体、例えば、キラー細胞免疫グロブリン様受容体に特異的な抗体(ここでは「抗KIR抗体」とも称する)と組み合わせて投与または使用される。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子と抗KIR抗体の組み合わせは、癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、固形腫瘍、例えば、進行型固形腫瘍)の処置に使用される。

10

【0107】

他の実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、細胞免疫療法(例えば、プロベンジ(登録商標)(例えば、シプロイセルT))と組み合わせておよび所望によりシクロホスファミドと組み合わせて投与または使用される。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子、プロベンジ(登録商標)および/またはシクロホスファミドの組み合わせは、癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、前立腺癌、例えば、進行型前立腺癌)の処置に使用される。

【0108】

他の実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、ワクチン、例えば、癌ワクチン、(例えば、樹状細胞腎臓癌(DC-RC)ワクチン)と組み合わせて投与または使用される。ある実施態様において、ワクチンはペプチドベース、DNAベース、RNAベースまたは抗原ベースまたはそれらの組み合わせである。ある実施態様において、ワクチンは、1以上のペプチド、核酸(例えば、DNAまたはRNA)、抗原またはそれらの組み合わせを含む。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子とDC-RCワクチンの組み合わせは、癌、例えば、ここに記載する癌(例えば、腎臓癌、例えば、転移腎細胞癌(RC)または明細胞腎細胞癌(CCRC))の処置に使用される。

20

【0109】

他の実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、アジュバントと組み合わせて投与または使用される。

【0110】

他の実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、化学療法剤および/または免疫療法剤と組み合わせて投与または使用される。例えば、抗TIM-3抗体分子を、単独または化学療法剤または他の抗癌剤(例えば、サリドマイドアナログ、例えば、レナリドマイド)、抗PD-1抗体分子、腫瘍抗原パルス樹状細胞、腫瘍細胞と樹状細胞の融合(例えば、電気融合)または悪性形質細胞により産生される免疫グロブリンイディオタイプでのワクチン接種の1以上と組み合わせて、骨髄腫の処置に使用し得る。他の実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、骨髄腫、例えば、多発性骨髄腫の処置のために、抗PD-1抗体分子と組み合わせて投与または使用される。

30

【0111】

他の実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、肺癌、例えば、非小細胞肺癌の処置のために、化学療法剤と組み合わせて投与または使用される。他の実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、肺癌の処置のために、標準肺癌療法、例えば、NSCLC療法、化学療法、例えば、白金ダブレット療法と組み合わせて投与または使用される。他の実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、進行型または転移癌(例えば、転移性および再発性NSCLCを有する患者)を有する対象において、インドールアミン-ピロール2,3-ジオキシゲナーゼ(IDO)阻害剤(例えば、(4E)-4-[(3-クロロ-4-フルオロアニリノ)-ニトロソメチリデン]-1,2,5-オキサジアゾール-3-アミン(INCB 24360としても知られる)、インドキシモド(1-メチル-D-トリプトファン)、 α -シクロヘキシル-5H-イミダゾ[5,1-a]イソインドール-5-エタノール(NLG 919としても知られる)など)と組み合わせて投与または使用される。

40

50

【0112】

さらに他の実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、免疫ベースの戦略(例えば、インターロイキン-2またはインターフェロン- α)、標的剤(例えば、VEGFに対するモノクローナル抗体などのVEGF阻害剤)；スニチニブ、ソラフェニブ、アクシチニブおよびパゾパニブなどのVEGFチロシンキナーゼ阻害剤；RNAi阻害剤；またはVEGFシグナル伝達の下流メディエーター阻害剤、例えば、哺乳類ラパマイシン標的タンパク質(mTOR)阻害剤、例えば、エベロリムスおよびテムシロリムスの1以上と組み合わせ投与または使用される。このような組み合わせの何れも腎臓癌、例えば、腎細胞癌(RCC)(例えば、明細胞腎細胞癌(CCRC)または非明細胞腎細胞癌(ncRCC)または転移RCCまたは肝臓癌(例えば、肝細胞癌)の処置に使用され得る。

10

【0113】

他の実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、MEK阻害剤(例えば、ここに記載するMEK阻害剤)と組み合わせ投与または使用される。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子とMEK阻害剤の組み合わせは、癌(例えば、ここに記載する癌)の処置に使用される。ある実施態様において、組み合わせで処置される癌は、黒色腫、結腸直腸癌、非小細胞肺癌、卵巣癌、乳癌、前立腺癌、膵臓癌、造血器腫瘍または腎細胞癌から選択される。ある実施態様において、癌は、BRAF変異(例えば、BRAF V600E変異)、BRAF野生型、KRAS野生型または活性化KRAS変異を含む。癌は、初期、中期または後期であり得る。

20

【0114】

他の実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、オキサリプラチン、ロイコボリンまたは5-FUの1、2または全て(例えば、フォルフォックス共処置)と組み合わせ投与または使用される。これとは別にまたはこれと組み合わせ、組み合わせは、さらにVEGF阻害剤(例えば、ここに記載するVEGF阻害剤)を含む。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子、フォルフォックス共処置およびVEGF阻害剤の組み合わせは、癌(例えば、ここに記載する癌)の処置に使用される。ある実施態様において、組み合わせで処置される癌は、黒色腫、結腸直腸癌、非小細胞肺癌、卵巣癌、乳癌、前立腺癌、膵臓癌、造血器腫瘍または腎細胞癌から選択される。癌は、初期、中期または後期であり得る。

【0115】

他の実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、腎細胞癌および他の固形腫瘍の処置のために、チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、アクシチニブ)と組み合わせ投与または使用される。

30

【0116】

他の実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、4-1BB受容体標的剤(例えば、4-1BB(CD-137)を経るシグナル伝達を刺激する抗体、例えば、PF-2566)と組み合わせ投与または使用される。他の実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、アクシチニブ)および4-1BB受容体標的剤と組み合わせ投与または使用される。

【0117】

抗TIM-3抗体分子は、物質、例えば、細胞毒性剤またはその部分(例えば、治療薬物；放射線放出化合物；植物、真菌または細菌起源の分子；または生物学的タンパク質(例えば、タンパク質毒素)または粒子(例えば、ウイルスコートタンパク質を介する、例えば、組み換えウイルス粒子)に結合され得る。例えば、抗体は、 α -、 β -または γ -放射体または β -および γ -放射体などの放射性同位体に結合され得る。

40

【0118】

免疫調節剤

ここに記載する抗TIM-3抗体分子を、1以上の免疫調節剤と組み合わせ使用し得る。

【0119】

ある実施態様において、免疫調節剤は、免疫チェックポイント分子の阻害剤である。あ

50

る実施態様において、免疫調節剤は、PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA-4、LAG-3、CEACAM(例えば、CEACAM-1、-3および/または-5)、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4および/またはTGFベータの阻害剤である。ある実施態様において、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-1、PD-L1、LAG-3、CEACAM(例えば、CEACAM-1、-3および/または-5)、CTLA-4または任意のそれらの組み合わせを阻害する。

【0120】

阻害分子の阻害は、DNA、RNAまたはタンパク質レベルで実施され得る。ある実施態様において、阻害性核酸(例えば、dsRNA、siRNAまたはshRNA)を、阻害分子発現阻害に使用できる。他の実施態様において、阻害性シグナルの阻害剤は、ポリペ

10

【0121】

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は二特異性または多特異性抗体分子の形である。ある実施態様において、二特異性抗体分子は、TIM-3に対する第一結合特異性および第二結合特異性、例えば、PD-1、PD-L1、CEACAM(例えば、CEACAM-1、-3および/または-5)、LAG-3またはPD-L2に対する第二結合特異性を有する。ある実施態様において、二特異性抗体分子は、(i)PD-1またはPD-L1および(ii)TIM-3に結合する。他の実施態様において、二特異性抗体分子はTIM-3およびLAG-3に結合する。他の実施態様において、二特異性抗体分子はTIM-3およびCEACAM(例えば、CEACAM-1、-3および/または-5)に結合する。他の実施態様において、二特異性抗体分子はTIM-3およびCEACAM-1に結合する。さらに他の実施態様において、二特異性抗体分子はTIM-3およびCEACAM-3に結合する。さらに他の実施態様において、二特異性抗体分子はTIM-3およびCEACAM-5に結合する。

20

【0122】

他の実施態様において、抗TIM-3抗体分子を二特異性または多特異性抗体分子と組み合わせて使用する。他の実施態様において、二特異性抗体分子はPD-1またはPD-L1に結合する。さらに他の実施態様において、二特異性抗体分子はPD-1およびPD-L2に結合する。他の実施態様において、二特異性抗体分子はCEACAM(例えば、CEACAM-1、-3および/または-5)およびLAG-3に結合する。

30

【0123】

前記分子のあらゆる組み合わせを多特異性抗体分子、例えば、TIM-3に対する第一結合特異性およびPD-1、PD-L1、CEACAM(例えば、CEACAM-1、-3および/または-5)、LAG-3またはPD-L2の2以上に対する第二および第三の結合特異性を含む三特異性抗体で製造できる。

【0124】

ある実施態様において、免疫調節剤は、PD-1、例えば、ヒトPD-1の阻害剤である。他の実施態様において、免疫調節剤は、PD-L1、例えば、ヒトPD-L1の阻害剤である。ある実施態様において、PD-1またはPD-L1の阻害剤は、PD-1またはPD-L1に対する抗体分子(例えば、ここに記載する抗PD-1または抗PD-L1抗体分子)である。

40

【0125】

PD-1またはPD-L1阻害剤と抗TIM-3抗体分子の組み合わせは、さらに、1以上の付加的免疫調節剤を含んで、例えば、LAG-3、CEACAM(例えば、CEACAM-1、-3および/または-5)またはCTLA-4の阻害剤と組み合わせてよい。ある実施態様において、PD-1またはPD-L1の阻害剤(例えば、抗PD-1また

50

はPD-L1抗体分子)は抗TIM-3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。他の実施態様において、PD-1またはPD-L1の阻害剤(例えば、抗PD-1またはPD-L1抗体分子)は抗TIM-3抗体分子およびCEACAM阻害剤(例えば、CEACAM-1、-3および/または-5阻害剤)、例えば、抗CEACAM抗体分子と組み合わせて投与される。他の実施態様において、PD-1またはPD-L1の阻害剤(例えば、抗PD-1またはPD-L1抗体分子)は抗TIM-3抗体分子およびCEACAM-1阻害剤(例えば、抗CEACAM-1抗体分子)と組み合わせて投与される。他の実施態様において、PD-1またはPD-L1の阻害剤(例えば、抗PD-1またはPD-L1抗体分子)は抗TIM-3抗体分子およびCEACAM-5阻害剤(例えば、抗CEACAM-5抗体分子)と組み合わせて投与される。さらに他の実施態様において、PD-1またはPD-L1の阻害剤(例えば、抗PD-1またはPD-L1抗体分子)は抗TIM-3抗体分子、LAG-3阻害剤(例えば、抗LAG-3抗体分子)およびTIM-3阻害剤(例えば、抗TIM-3抗体分子)と組み合わせて投与される。免疫調節剤と抗TIM-3抗体分子およびPD-1阻害剤(例えば、PD-L2、CTLA-4、LAG-3、CEACAM(例えば、CEACAM-1、-3および/または-5)、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4および/またはTGFベータの1以上)の他の組み合わせも本発明の範囲内である。当分野で知られるまたはここに開示される抗体分子の何れもチェックポイント分子の阻害剤の前記組み合わせで使用され得る。

【0126】

他の実施態様において、免疫調節剤は、CEACAM(例えば、CEACAM-1、-3および/または-5)、例えば、ヒトCEACAM(例えば、CEACAM-1、-3および/または-5)の阻害剤である。ある実施態様において、免疫調節剤は、CEACAM-1、例えば、ヒトCEACAM-1の阻害剤である。他の実施態様において、免疫調節剤は、CEACAM-3、例えば、ヒトCEACAM-3の阻害剤である。他の実施態様において、免疫調節剤は、CEACAM-5、例えば、ヒトCEACAM-5の阻害剤である。ある実施態様において、CEACAM(例えば、CEACAM-1、-3および/または-5)の阻害剤は、CEACAM(例えば、CEACAM-1、-3および/または-5)に対する抗体分子である。CEACAM(例えば、CEACAM-1、-3および/または-5)阻害剤と抗TIM-3抗体分子の組み合わせは、さらに、1以上の付加的免疫調節剤を含んで、例えば、LAG-3、PD-1、PD-L1またはCTLA-4の阻害剤と組み合わせてよい。

【0127】

他の実施態様において、免疫調節剤は、LAG-3、例えば、ヒトLAG-3の阻害剤である。ある実施態様において、LAG-3の阻害剤は、LAG-3に対する抗体分子である。LAG-3阻害剤と抗TIM-3抗体分子の組み合わせは、さらに、1以上の付加的免疫調節剤を含んで、例えば、CEACAM(例えば、CEACAM-1、-3および/または-5)、PD-1、PD-L1またはCTLA-4の阻害剤と組み合わせてよい。

【0128】

ある実施態様において、ここに開示する組み合わせで使用される免疫調節剤(例えば、抗原提示組み合わせから選択される治療剤と組み合わせ)は、共刺激分子のアクティベーターまたはアゴニストである。ある実施態様において、共刺激分子のアゴニストは、OX40、CD2、CD27、CD28、CDS、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)、ICOS(CD278)、4-1BB(CD137)、GITR、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKP80、CD160、B7-H3またはCD83リガンドのアゴニスト(例えば、アゴニスト抗体またはその抗原結合フラグメントまたは可溶性融合体)から選択される。

【0129】

他の実施態様において、免疫調節剤は、GITRアゴニストである。ある実施態様にお

いて、G I T R アゴニストは、G I T R に対する抗体分子である。抗 G I T R 抗体分子および抗 T I M - 3 抗体分子は、別々の抗体組成物の形態でも、二特異性抗体分子としてもよい。G I T R アゴニストと抗 T I M - 3 抗体分子の組み合わせは、さらに、1 以上の付加的免疫調節剤を含んで、例えば、P D - 1、P D - L 1、C T L A - 4、C E A C A M (例えば、C E A C A M - 1、- 3 および / または - 5) または L A G - 3 の阻害剤と組み合わせてよい。ある実施態様において、抗 G I T R 抗体分子は、G I T R および P D - 1、P D - L 1、C T L A - 4、C E A C A M (例えば、C E A C A M - 1、- 3 および / または - 5) または L A G - 3 に結合する二特異性抗体である。他の実施態様において、G I T R アゴニストを、1 以上の付加的共刺激分子のアクティベーター、例えば、O X 4 0、C D 2、C D 2 7、C D 2 8、C D S、I C A M - 1、L F A - 1 (C D 1 1 a / C D 1 8)、I C O S (C D 2 7 8)、4 - 1 B B (C D 1 3 7)、C D 3 0、C D 4 0、B A F F R、H V E M、C D 7、L I G H T、N K G 2 C、S L A M F 7、N K p 8 0、C D 1 6 0、B 7 - H 3 または C D 8 3 リガンドのアゴニストと組み合わせて投与し得る。

【0130】

他の実施態様において、免疫調節剤は、O X 4 0 アゴニストである。ある実施態様において、O X 4 0 アゴニストは、O X 4 0 に対する抗体分子である。O X 4 0 抗体分子および抗 T I M - 3 抗体分子は、別々の抗体組成物の形態でも、二特異性抗体分子としてもよい。O X 4 0 アゴニストと抗 T I M - 3 抗体分子の組み合わせは、さらに、1 以上の付加的免疫調節剤を含んで、例えば、P D - 1、P D - L 1、C T L A - 4、C E A C A M (例えば、C E A C A M - 1、- 3 および / または - 5) または L A G - 3 の阻害剤と組み合わせてよい。ある実施態様において、抗 O X 4 0 抗体分子は、O X 4 0 および P D - 1、P D - L 1、C T L A - 4、C E A C A M (例えば、C E A C A M - 1、- 3 および / または - 5) または L A G - 3 に結合する二特異性抗体である。他の実施態様において、O X 4 0 アゴニストを、他の共刺激分子、例えば、G I T R、C D 2、C D 2 7、C D 2 8、C D S、I C A M - 1、L F A - 1 (C D 1 1 a / C D 1 8)、I C O S (C D 2 7 8)、4 - 1 B B (C D 1 3 7)、C D 3 0、C D 4 0、B A F F R、H V E M、C D 7、L I G H T、N K G 2 C、S L A M F 7、N K p 8 0、C D 1 6 0、B 7 - H 3 または C D 8 3 リガンドのアゴニストと組み合わせて投与し得る。

【0131】

チェックポイント阻害因子の阻害剤または共刺激分子のアゴニストの組み合わせの単なる例であることは注意すべきである。これらの薬剤のさらなる組み合わせは本発明の範囲内である。

【0132】

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何れも対象(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、単剤療法または組み合わせ治療)の有効性の評価またはモニタリングをさらに含む。方法は、治療に対する有効性の評価値を獲得することを含み、ここで、該評価値は治療有効性の指標である。

【0133】

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

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

10

20

30

40

50

(x) 循環サイトカインのパラメータ。

【0134】

ある実施態様において、TIL表現型のパラメータは、対象、例えば、対象からのサンプル(例えば、腫瘍サンプル)における、TIL計数のためのヘマトキシリンおよびエオシン(H&E)染色、CD8、FOXP3、CD4またはCD3の1、2、3、4またはそれ以上(例えば、全て)のレベルまたは活性を含む。

【0135】

ある実施態様において、骨髄細胞集団のパラメータは、対象、例えば、対象からのサンプル(例えば、腫瘍サンプル)における、CD68またはCD163の一方または両方のレベルまたは活性を含む。

10

【0136】

ある実施態様において、表面発現マーカーのパラメータは、対象、例えば、対象からのサンプル(例えば、腫瘍サンプル)における、TIM-3、PD-1、PD-L1またはLAG-3の1、2、3またはそれ以上(例えば、全て)のレベルまたは活性を含む。ある実施態様において、TIM-3レベル、PD-1、PD-L1またはLAG-3は、免疫組織化学(IHC)により決定される。ある実施態様において、TIM-3レベルが決定される。

【0137】

ある実施態様において、免疫応答のバイオマーカーのパラメータは、対象、例えば、対象からのサンプル(例えば、腫瘍サンプル)における、1以上の核酸ベースのマーカーのレベルまたは配列を含む。

20

【0138】

ある実施態様において、全身性サイトカイン調節のパラメータは、対象、例えば、対象からのサンプル(例えば、血液サンプル、例えば、血漿サンプル)における、IL-18、IFN- γ 、ITAC(CXCL11)、IL-6、IL-10、IL-4、IL-17、IL-15またはTGFB β の1、2、3、4、5、6、7、8またはそれ以上(例えば、全て)のレベルまたは活性を含む。

【0139】

ある実施態様において、cfDNAのパラメータは、対象、例えば、対象からのサンプル(例えば、血液サンプル、例えば、血漿サンプル)における、1以上の循環腫瘍DNA(cfDNA)分子の配列またはレベルを含む。

30

【0140】

ある実施態様において、全身性免疫調節のパラメータは、対象、例えば、対象からのサンプル(例えば、血液サンプル、例えば、PBMCサンプル)における、活性化免疫細胞、例えば、CD3発現細胞、CD8発現細胞または両者の表現型特徴づけを含む。

【0141】

ある実施態様において、マイクロバイオームのパラメータは、対象、例えば、対象からのサンプル(例えば、糞便サンプル)における、マイクロバイオームの1以上の遺伝子の配列または発現レベルを含む。

【0142】

ある実施態様において、循環免疫細胞活性化のマーカーのパラメータは、サンプル(例えば、血液サンプル、例えば、血漿サンプル)における、循環CD8⁺、HLA-DR⁺Ki67⁺、T細胞、IFN- γ 、IL-18またはCXCL11(IFN- γ 誘発CCK)発現細胞の1、2、3、4、5またはそれ以上(例えば、全て)のレベルまたは活性を含む。

40

【0143】

ある実施態様において、循環サイトカインのパラメータは、対象、例えば、対象からのサンプル(例えば、血液サンプル、例えば、血漿サンプル)における、IL-6のレベルまたは活性を含む。

【0144】

50

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、ここに記載する抗 T I M-3 抗体分子および第二免疫チェックポイント分子の阻害剤、例えば、P D-1 阻害剤 (例えば、抗 P D-1 抗体分子) または P D-L 1 阻害剤 (例えば、抗 P D-L 1 抗体分子) の組み合わせを含む。

【0145】

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

【0146】

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

【0147】

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

【0148】

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、2、3、4、5 またはそれ以上 (例えば、全て) のレベルまたは活性の増加の存在および／または I L-6 のレベルまたは活性の減少の存在は、治療有効性の正の予測因子である。

【0149】

ここに開示する方法とは別にまたはこれと組み合わせて、該評価値に応答して：

(i) 対象への本治療の投与；

(ii) 本治療の別の用量の投与；

(iii) 本治療のスケジュールまたはタイムコースの改変；

(iv) 本治療と組み合わせて追加薬剤 (例えば、ここに記載する治療剤) の対象への投与；または

(v) 対象への代替治療の投与

の1、2、3、4 またはそれ以上 (例えば、全て) を実施する。

【0150】

さらなる実施態様

ある実施態様において、ここに開示する方法の何れも、さらに、対象またはサンプル (例えば、癌細胞および／または T I L などの免疫細胞を含む対象のサンプル) において、T I M-3 の存在を同定し、それにより T I M-3 に対する評価値を提供することを含む。方法は、T I M-3 値と参照値、例えば、対照値の比較をさらに含み得る。T I M-3 値が参照値、例えば、対照値より大きいならば、治療有効量のここに記載する抗 T I M-3 抗体分子を、所望により、ここに記載する第二治療剤、操作もしくはモダリティと組み合わせて対象に投与し、それにより癌を処置する。

【0151】

他の実施態様において、ここに開示する方法の何れも、さらに、対象またはサンプル (例えば、癌細胞および／または T I L などの免疫細胞を含む対象のサンプル) において、P D-L 1 の存在を同定し、それにより P D-L 1 の評価値を提供することを含む。方法は、P D-L 1 値と参照値、例えば、対照値の比較をさらに含み得る。P D-L 1 値が参照値、例えば、対照値より大きいならば、治療有効量のここに記載する抗 T I M-3 抗体分子を、所望により、ここに記載する第二治療剤、操作もしくはモダリティと組み合わせて対象に投与し、それにより癌を処置する。

【0152】

他の実施態様において、ここに開示する方法の何れも、さらに、対象またはサンプル (

10

20

30

40

50

例えば、癌細胞および所望により T I M-3 などの免疫細胞を含む対象のサンプル)において、P D-L 1、C D 8 または I F N- γ の 1、2 または全ての存在を同定し、それにより P D-L 1、C D 8 または I F N- γ の 1、2 または全ての評価値を提供することを含む。方法は、P D-L 1、C D 8 および/または I F N- γ 値と参照値、例えば、対照値の比較をさらに含み得る。P D-L 1、C D 8 および/または I F N- γ 値が参照値、例えば、対照値より大きいならば、治療有効量のここに記載する抗 T I M-3 抗体分子を、所望により、ここに記載する第二治療剤、操作もしくはモダリティと組み合わせて対象に投与し、それにより癌を処置する。

【0153】

対象は、固形腫瘍または血液癌、例えば、卵巣癌、肺癌(例えば、小細胞肺癌(S C L C)または非小細胞肺癌(N S C L C))、中皮腫、皮膚癌(例えば、メルケル細胞癌(M C C)または黒色腫)、腎臓癌(例えば、腎細胞癌)、膀胱癌、軟組織肉腫(例えば、血管外皮腫(H P C))、骨癌(例えば、骨肉腫)、結腸直腸癌、膵臓癌、鼻咽頭癌、乳癌、十二指腸癌、子宮内膜癌、腺癌(原発不明腺癌)、肝臓癌(例えば、肝細胞癌)、胆管細胞癌、肉腫、骨髄異形成症候群(M D S)(例えば、高リスク M D S)、白血病(例えば、急性骨髄性白血病(A M L)、例えば、再発性または難治性 A M L または初発 A M L)、リンパ腫または骨髄腫などの、ここに記載する癌を有し得る。

【0154】

ここに記載する全ての刊行物、特許および他の参照は、引用により全体として本明細書に包含させる。

【0155】

本発明の他の特性、目的および利点は、本明細書および図面および特許請求の範囲から明らかである。

【0156】

詳細な記載

T I M-3 は、複数の自然免疫細胞、例えば、骨髄細胞で構成的に発現される。発現は、活性化および制御性 T 細胞で誘発される。T I M-3 に対するリガンドは、例えば、P t d S e r、C E A C A M 1、H M G B 1 およびガレクチン-9 を含む。抗 T I M-3 遮断は、エフェクター細胞活性回復、T r e g サプレッサー活性低減および抗 P D-1 / P D-L 1 抗腫瘍および抗ウイルス活性増強ができる。理論に拘束されることを望まないが、ある実施態様において、ここに記載する抗 T I M-3 抗体分子は、P D-1 遮断と組み合わせて、T I M-3 / P t d S e r 相互作用遮断、骨髄細胞からの炎症性サイトカイン分泌増加、インビトロ M L R 応答増強、機能不全 C D 8 + T 細胞の機能回復ならびに強力な腫瘍内 T r e g、腫瘍関連樹状細胞および骨髄由来サプレッサー細胞脱プログラムができると考えられる。

【0157】

従って、ここに開示されるのは、少なくとも一部、高い親和性および特異性で T I M-3 に結合する抗体分子(例えば、ヒト化抗体分子)である。抗 T I M-3 抗体分子を含む医薬組成物および剤形も提供される。ここに開示する抗 T I M-3 抗体分子は、癌性障害(例えば、固形腫瘍および血液癌)および感染症(例えば、慢性感染性障害または敗血症)などの障害の処置または予防に(単独でまたは他の治療剤、操作もしくはモダリティと組み合わせて)使用され得る。それ故に、抗 T I M-3 抗体分子を使用して種々の障害を処置するための、投与レジメンを含む、方法がここに開示される。ある実施態様において、抗 T I M-3 抗体分子は均一または固定用量で投与または使用される。

【0158】

定義

さらなる用語を、下におよび本明細書をとおして定義する。

【0159】

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 つ)文法的対象物をいう。

10

20

30

40

50

【0160】

用語「または」は、文脈から明らかに他のことが示されない限り、用語「および／または」を意味し、相互交換可能に使用される。

【0161】

「約」および「およそ」は、一般に測定 of 性質または精度を考慮して、測定された量の許容される誤差の程度を意味する。誤差の程度の例は、ある値または値の範囲の20パーセント(%)以内、一般に、10%以内、より一般に、5%以内である。

【0162】

「組み合わせ」または「組み合わせて」により、該治療または治療剤が同時に投与されるおよび／または一緒に送達されるために製剤される非地用があることを含意することを意図しないが、これらの送達方法は、ここに記載する範囲の範囲内である。組み合わせた治療剤を、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し得る。治療剤または治療プロトコルは任意の順番で投与され得る。一般に、各薬剤は、その薬剤について決定した用量および／またはタイム・スケジュールで投与される。この組み合わせで利用されるさらなる治療剤を、単一組成物として投与してよくまたは別の組成物で別々に投与してよいことはさらに理解される。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と予測される。ある実施態様において、組み合わせで利用されるレベルは個々で使用されるレベルより低い。

10

【0163】

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、阻害、例えば、増殖阻害の達成に必要な第二治療剤の濃度は、第二治療剤を第一治療剤、例えば、抗TIM-3抗体分子と組み合わせて投与するとき、第二治療剤を個々に投与するときより低い。ある実施態様において、阻害、例えば、増殖阻害の達成に必要な第一治療剤の濃度は、第一治療剤を第二治療剤と組み合わせて投与するとき、第一治療剤を個々に投与するときより低い。ある実施態様において、組み合わせ治療において、阻害、例えば、増殖阻害の達成に必要な第二治療剤の濃度は、単剤療法としての第二治療剤の治療用量より低い、例えば、10~20%、20~30%、30~40%、40~50%、50~60%、60~70%、70~80%または80~90%低い。ある実施態様において、組み合わせ治療において、阻害、例えば、増殖阻害の達成に必要な第一治療剤の濃度は、単剤療法としての第一治療剤の治療用量より低い、例えば、10~20%、20~30%、30~40%、40~50%、50~60%、60~70%、70~80%または80~90%低い。

20

30

【0164】

用語「阻害」、「阻害剤」または「アンタゴニスト」は、ある分子、例えば、免疫チェックポイント阻害因子の、あるパラメータ、例えば、活性の減少を含む。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、PD-1またはPD-L1活性の阻害は本用語に包含される。それ故に、阻害は100%である必要はない。

【0165】

用語「活性化」、「アクティベーター」または「アゴニスト」は、ある分子、例えば、共刺激分子のあるパラメータ、例えば、活性の増加を含む。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、共刺激活性の増加は本用語に包含される。

40

【0166】

用語「抗癌効果」は、例えば、腫瘍体積減少、癌細胞数減少、転移数減少、余命延長、癌細胞増殖減少、癌細胞生存減少または癌性状態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、細胞および抗体がそもそも癌の発生を予防する能力によっても顕在化され得る。

50

【0167】

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。

【0168】

用語「癌」は、異常細胞の急速かつ非制御の増殖により特徴付けられる疾患をいう。癌細胞は局所性にまたは血流およびリンパ系を介して体の他の部分に拡散し得る。種々の癌の例はここに記載され、固形腫瘍、例えば、肺癌、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、肝臓癌および脳癌および血液系腫瘍、例えば、リンパ腫および白血病などを含むが、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され、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、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。

10

【0169】

用語「抗原提示細胞」または「APC」は、表面に主要組織適合遺伝子複合体(MHC)と複合体化した外来抗原を示す、アクセサリ細胞(例えば、B細胞、樹状細胞など)の免疫系細胞をいう。T細胞は、T細胞受容体(TCR)を使用して、これらの複合体を認識し得る。APCは抗原を処理し、それをT細胞のために提示する。

【0170】

用語「共刺激分子」は、共刺激リガンドと特異的に結合し、それにより、増殖を含むが、これに限定されないT細胞による共刺激応答に介在する、T細胞の同族結合パートナーをいう。共刺激分子は、効率的免疫応答に必要な、抗原受容体またはそのリガンド以外の細胞表面分子である。共刺激分子は、MHCクラスI分子、TNF受容体タンパク質、免疫グロブリン様タンパク質、サイトカイン受容体、インテグリン、シグナル伝達リンパ球活性化分子(SLAMタンパク質)、活性化NK細胞受容体、BTLA、Tollリガンド受容体、OX40、CD2、CD7、CD27、CD28、CD30、CD40、CD5、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)、4-1BB(CD137)、B7-H3、CD5、ICAM-1、ICOS(CD278)、GITR、BAFFR、LIGHT、HVEM(LIGHTR)、KIRDS2、SLAMF7、NKP80(KLRF1)、NKP44、NKP30、NKP46、CD19、CD4、CD8アルファ、CD8ベータ、IL2Rベータ、IL2Rガンマ、IL7Rアルファ、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、NKG2D、NKG2C、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1(CD226)、SLAMF4(CD244、2B4)、CD84、CD96(Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9(CD229)、CD160(BY55)、PSGL1、CD100(SEMA4D)、CD69、SLAMF6(NTB-A、Ly108)、SLAM(SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME(SLAMF8)、SELP(LG(CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、CD19aおよびCD83と特異的に結合するリガンドを含むがこれらに限定されない。

20

30

40

【0171】

「免疫エフェクター細胞」または「エフェクター細胞」は、その用語がここで使用される限り、免疫応答、例えば、免疫エフェクター応答の促進に関与する、細胞をいう。免疫エフェクター細胞の例は、T細胞、例えば、アルファ/ベータT細胞およびガンマ/デルタT細胞、B細胞、ナチュラルキラー(NK)細胞、ナチュラルキラーT(NKT)細胞、肥満細胞および骨髄由来貪食細胞を含む。

【0172】

「免疫エフェクター」または「エフェクター」「機能」または「応答」は、その用語が

50

ここで使用される限り、標的細胞の免疫攻撃を増強または促進する、例えば、免疫エフェクター細胞の機能または応答をいう。例えば、免疫エフェクター機能または応答は、標的細胞の死滅を促進するまたは成長もしくは増殖を阻止する、TまたはNK細胞の性質をいう。T細胞の場合、一次刺激および共刺激が免疫エフェクター機能または応答の例である。

【0173】

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

【0174】

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ない、腫瘍増殖などの増殖性障害の、少なくとも1つの測定可能な身体的パラメータの改善をいう。他の実施態様において、用語「処置」および「処置する」は、身体的に、例えば、認識できる症状の安定化による、生理学的に、例えば、身体的パラメータの安定化によるまたは両者による、増殖性障害の進行阻止をいう。他の実施態様において、用語「処置」および「処置する」は、腫瘍サイズまたは癌細胞数の減少または安定化をいう。

【0175】

本発明の組成物、製剤および方法は、特定した配列または特定した配列と実質的に同一または類似する、例えば、少なくとも85%、90%、95%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含む。アミノ酸配列の場合、用語「実質的に同一」は、第一および第二アミノ酸配列が共通の構造ドメインおよび／または共通の機能的活性を有し得るように、第二アミノ酸配列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、十分なまたは最小数のアミノ酸残基を含む第一アミノ酸をいう。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。

【0176】

ヌクレオチド配列の場合、用語「実質的に同一」は、ここで、第一および第二ヌクレオチド配列が、共通の機能的活性を有するポリペプチドをコードするまたは共通の構造ポリペプチドドメインまたは共通の機能的ポリペプチド活性をコードするように、第二核酸配列の整列ヌクレオチドと同一である十分なまたは最小数のヌクレオチドを含む、第一核酸配列をいうために使用される。例えば、対照配列、例えば、ここに提供される配列に少なくとも約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。

【0177】

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アミノ酸配列を有するかまたは実質的に同一ヌクレオチド配列によりコードされ、天然に存在する配列の活性の1以上を有することができる、ポリペプチドをいう。

【0178】

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される。

【0179】

2つのアミノ酸配列または2つの核酸配列のパーセント同一性を決定するために、配列は、最適比較目的で整列される(例えば、最適アラインメントのためにギャップが第一および第二アミノ酸または核酸配列の一方または両方に導入でき、非相同配列を比較目的で無視し得る)。好ましい実施態様において、比較目的での対照配列整列の長さは、対照配列の長さの少なくとも30%、好ましくは少なくとも40%、より好ましくは少なくとも50%、60%および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でのアミノ酸残基またはヌクレオチドを比較する。第一配列のある位置が、第二配列の対応する位置と同じアミノ酸残基またはヌクレオチドで選挙されるならば、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)。

【0180】

2つの配列間のパーセント同一性は、2つの配列の最適アラインメントのために導入が必要であったギャップ数および各ギャップの長さを考慮して、これら配列により共有される同一位置の数の関数である。

【0181】

配列の比較および2つの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つのアミノ酸配列間のパーセント同一性を、GCGソフトウェアパッケージ(www.gcg.comで利用可能)の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PAM250マトリクスおよびギャップ荷重16、14、12、10、8、6または4および長さ荷重1、2、3、4、5または6を使用して決定する。さらに他の好ましい実施態様において、2つのヌクレオチド配列間のパーセント同一性を、GCGソフトウェアパッケージ(www.gcg.comで利用可能)の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を使用して達成する。特に好ましいパラメータセット(および特に断らない限り使用すべきものは、ギャップペナルティ12、ギャップ伸長ペナルティ4およびフレームシフトギャップペナルティ5を用いるBlossum 62スコアリングマトリクスである。

【0182】

2つ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)も組み込まれているE. MeyersおよびW. Miller((1989) CABIOS, 4:11-17)のアルゴリズムを使用して、PAM120加重残基表、ギャップ長ペナルティ12およびギャップペナルティ4を使用して、決定できる。

【0183】

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の同定のための、公開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で実施して、本発明の核酸(配列番号1)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タンパク質サーチを、XBLASTプログラムで、スコア=50、単語長=3で実施して、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きアラインメントを得るために、Gapped

BLASTを、Altschul et al., (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-3402に記載のとおり利用できる。BLASTおよびGapped BLASTプログラムを利用するとき、各プログラム(例えば、XBLASTおよびNBLAST)のデフォルトパラメータが使用され得る。www.ncbi.nlm.nih.gov参照。

【0184】

ここで使用する、用語「低ストリンジェンシー、中ストリンジェンシー、高ストリンジェンシーまたは極めて高い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いう。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ンスは、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書に記載され、何れもが使用され得る。ここでいう特定のハイブリダイゼーション条件は次のとおりである：1) 6×塩化ナトリウム／クエン酸ナトリウム(SS

C)で約45℃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ついて55℃まで上げてよい); 2)6×SSCで約45℃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)6×SSCで約45℃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)極めて高い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で1回以上の洗浄である。極めて高いストリンジェンシー条件(4)は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。

10

【0185】

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

【0186】

用語「アミノ酸」は、天然であれ、合成であれ、アミノ官能性および酸官能性両者を含み、天然に存在するアミノ酸のポリマーに含まれ得る、全ての分子を包含することを意図する。アミノ酸の例は、天然に存在するアミノ酸; そのアナログ、誘導体およびコンジナー; バリエーション側鎖を有するアミノ酸アナログ; および前記の何れかの全立体異性体を含む。ここで使用する用語「アミノ酸」は、DまたはL光学異性体両者およびペプチド模倣体を含む。

20

【0187】

「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で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、同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)、無電荷極性側鎖(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。

30

【0188】

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され、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鎖でもよく、修飾アミノ酸を含んでもよく、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包含する; 例えば、ジスルフィド結合形成、グリコシル化、脂質付加、アセチル化、リン酸化または標識成分のコンジュゲーションのような任意の他の操作。ポリペプチドは天然源から単離でき、真核生物または原核生物宿主から組み換え技法により製造できまたは合成手順の生成物であり得る。

【0189】

用語「核酸」、「核酸配列」、「ヌクレオチド配列」または「ポリヌクレオチド配列」および「ポリヌクレオチド」は、相互交換可能に使用される。これらは、デオキシリボヌクレオチドまたはリボヌクレオチドまたはそのアナログの、あらゆる長さのヌクレオチドのポリマー形態をいう。ポリヌクレオチドは一本鎖でも二本鎖でもよく、一本鎖ならば、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。ヌクレオチド配列は、非ヌクレオチドで中断されていてよい。ポリヌクレオチドは、さらに、標識要素のコンジュゲーションなどによるように、重合後に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天然に存在しないまたは非天然配置(arrangement)で他のポリヌクレオチドと連結した、ゲノム、cDNA、半合成または合成起源のポリヌクレオチドであり得る。

40

50

【0190】

ここで使用する、用語「単離」は、その元のまたは天然環境(例えば、それが天然に存在するならば、自然界の環境)から除かれている物質をいう。例えば、生存動物に存在する天然に存在するポリヌクレオチドまたはポリペプチドは単離されていないが、天然のシステムにおける共存物質の一部または全てから人工的に分離されている同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、なお、このようなベクターまたは組成物は、それが天然で見られる環境の一部ではない点で、単離されている。

【0191】

本発明の種々の態様を以下にさらに詳述する。さらなる定義を、明細書全体をとおして示す。

【0192】

投与レジメン

ここに記載する抗TIM-3抗体分子を、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、寛解または予防)のために、ここに記載する投与レジメンに従い投与し得る。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子を、対象に、約10mg～約2000mgまたは約20mg～約2000mgを、例えば、2週、3週、4週、6週または8週に1回の用量で投与し得る。

【0193】

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子を、対象における可溶性TIM-3と結合する、例えば、飽和する用量で投与する。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子を、例えば、投与1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間または12週間以内に、対象における可溶性TIM-3の少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、95%または98%結合、例えば、飽和をもたらす用量で投与する。

【0194】

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子を、例えば、投与1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間または12週間以内に、対象における腫瘍のTIM-3の少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、95%または98%結合、例えば、占有をもたらす用量で投与する。

【0195】

他の実施態様において、抗TIM-3抗体分子を、対象における可溶性TIM-3の少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、95%または98%結合、例えば、飽和をもたらすかつ対象における腫瘍のTIM-3の少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、95%または98%結合、例えば、占有(occupancy)をもたらす用量で投与する。ある実施態様において、飽和および／または占有は、例えば、投与1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間または12週間以内に生じる。

【0196】

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約10mg～約1800mg、約15mg～約1600mg、約20mg～約1400mg、約25mg～約1200mg、約40mg～約1800mg、約60mg～約1600mg、約80mg～約1400mg、約100mg～約1200mg、約120mg～約1000mg、約140mg～約800mg、約160mg～約600mg、約180mg～約400mg、約200mg～約300mg、約220mg～約260mg、約40mg～約1600mg、約40mg～約1200mg、40mg～約1000mg、40mg～約800mg、約40mg～約600mg、約40mg～約400mg、約40mg～約200mg、約40mg～約100mg、約40mg～約80mg、約1600mg～約1800mg、約1200mg～約1800mg、約1000mg～約1800mg、約800mg～約1800mg、約600mg～約1800mg、約400mg～約1800mg、約200mg～約1800mg、約100mg～約1800mgま

たは約 80～約 1800mg の用量で、例えば、各 2 週、3 週または 4 週に 1 回投与される。

【0197】

ある実施態様において、抗 TIM-3 抗体分は、例えば、約 10mg～約 1800mg、約 15mg～約 1600mg、約 20mg～約 1400mg、約 25mg～約 1200mg、約 40mg～約 1800mg、約 60mg～約 1600mg、約 80mg～約 1400mg、約 100mg～約 1200mg、約 120mg～約 1000mg、約 140mg～約 800mg、約 160mg～約 600mg、約 180mg～約 400mg、約 200mg～約 300mg、約 220mg～約 260mg、約 40mg～約 1600mg、約 40mg～約 1200mg、40mg～約 1000mg、40mg～約 800mg、約 40mg～約 600mg、約 40mg～約 400mg、約 40mg～約 200mg、約 40mg～約 100mg、約 40mg～約 80mg、約 1600mg～約 1800mg、約 1200mg～約 1800mg、約 1000mg～約 1800mg、約 800mg～約 1800mg、約 600mg～約 1800mg、約 400mg～約 1800mg、約 200mg～約 1800mg、約 100mg～約 1800mg または約 80～約 1800mg の用量で、各 2 週に 1 回投与される。

【0198】

ある実施態様において、抗 TIM-3 抗体分子は、例えば、約 10mg～約 100mg、15mg～約 95mg、約 20mg～約 90mg、約 10mg～約 80mg、約 15mg～約 75mg または約 10mg～約 50mg、例えば、約 20mg の用量で、各 2 週または 4 週に 1 回投与される。ある実施態様において、抗 TIM-3 抗体分子は、約 10mg～約 50mg、例えば、約 20mg の用量で、各 2 週に 1 回投与される。他の実施態様において、抗 TIM-3 抗体分子は、約 10mg～約 50mg、例えば、約 20mg の用量で、各 4 週に 1 回投与される。

【0199】

ある実施態様において、抗 TIM-3 抗体分子は、例えば、約 40mg～約 120mg、60mg～約 100mg、約 70mg～約 90mg、約 60mg～約 80mg、約 80mg～約 100mg、例えば、約 60mg、約 70mg、約 80mg、約 90mg または約 100mg の用量で、各 2 週または 4 週に 1 回投与される。ある実施態様において、抗 TIM-3 抗体分子は、約 60mg～約 100mg、例えば、約 80mg の用量で、各 2 週に 1 回投与される。他の実施態様において、抗 TIM-3 抗体分子は、約 60mg～約 100mg、例えば、約 80mg の用量で、各 4 週に 1 回投与される。

【0200】

ある実施態様において、抗 TIM-3 抗体分子は、例えば、約 200mg～約 300mg、約 220mg～約 280mg、約 230mg および 250mg、約 200mg～約 240mg、約 240mg～約 260mg、例えば、約 200mg、約 220mg、約 240mg、約 260mg、約 280mg または約 300mg の用量で、各 2 週または 4 週に 1 回投与される。ある実施態様において、抗 TIM-3 抗体分子は、約 220mg～約 260mg、例えば、約 240mg の用量で、各 2 週に 1 回投与される。他の実施態様において、抗 TIM-3 抗体分子は、約 220mg～約 260mg、例えば、約 240mg の用量で、各 4 週に 1 回投与される。

【0201】

ある実施態様において、抗 TIM-3 抗体分子は、例えば、約 500mg～約 1000mg、約 550mg～約 950mg、約 600mg～約 900mg、約 650mg～約 925、約 700mg～約 900mg、例えば、約 700mg、約 725mg、約 750mg、約 800mg、約 825mg、約 850mg または約 900mg の用量で、各 2 週または 4 週に 1 回投与される。ある実施態様において、抗 TIM-3 抗体分子は、約 700mg～約 900mg、例えば、約 800mg の用量で、2 週に 1 回投与される。他の実施態様において、抗 TIM-3 抗体分子は、約 700mg～約 900mg、例えば、約 800mg の用量で、各 4 週に 1 回投与される。

【0202】

ある実施態様において、抗 TIM-3 抗体分子は、約 900mg～約 1500mg、約 1000mg～約 1400mg、約 1100mg および 1300mg、約 1000mg～約 1200、約 1200mg～約 1400mg、例えば、約 1000mg、約 1100mg、約 1200mg、約 1300mg、約 1400mg または約 1500mg の用量で、例えば、各 2 週、3 週または 4 週

に1回投与される。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約1000mg～約1400mg、例えば、約1200mgの用量で、各2週に1回投与される。他の実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約1000mg～約1400mg、例えば、約1200mgの用量で、各4週に1回投与される。

【0203】

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約20mg～約1200mg、約80mg～約800mg、約20mg～約800mg、約20mg～約240mg、約20mg～約80mg、約800mg～約1200mg、約240mg～約1200mg、約80mg～約1200mg、約80～約240mg、約240mg～約800mgの用量で、各2週または4週に1回投与される。

【0204】

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約2000mg以下、約1900mg以下、約1800mg以下、約1700mg以下、約1600mg以下、約1500mg以下、約1400mg以下、約1300mg以下、約1200mg以下、約1100mg以下、約1000mg以下、約900mg以下、約800mg以下、約700mg以下、約600mg以下、約500mg以下、約400mg以下、約300mg以下、約250mg以下、約200mg以下、約150mg以下、約100mg以下、約50mg以下または約25mg以下の用量で、各2週または4週に1回投与される。

【0205】

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、癌は卵巣癌である。他の実施態様において、癌は肺癌、例えば、小細胞肺癌(SCLC)または非小細胞肺癌(NSCLC)である。他の実施態様において、癌は中皮腫である。他の実施態様において、癌は皮膚癌、例えば、メルケル細胞癌または黒色腫である。他の実施態様において、癌は腎臓癌、例えば、腎細胞癌である。他の実施態様において、癌は膀胱癌である。他の実施態様において、癌は軟組織肉腫、例えば、血管外皮腫(HPC)である。他の実施態様において、癌は骨癌、例えば、骨肉腫である。他の実施態様において、癌は結腸直腸癌である。他の実施態様において、癌は膵臓癌である。他の実施態様において、癌は鼻咽頭癌である。他の実施態様において、癌は乳癌である。他の実施態様において、癌は十二指腸癌である。他の実施態様において、癌は子宮内膜癌である。他の実施態様において、癌は腺癌、例えば、原発不明腺癌である。他の実施態様において、癌は肝臓癌、例えば、肝細胞癌である。他の実施態様において、癌は胆管細胞癌である。他の実施態様において、癌は肉腫である。ある実施態様において、癌は骨髓異形成症候群(MDS)(例えば、高リスクMDS)である。他の実施態様において、癌は白血病(例えば、急性骨髄性白血病(AML)、例えば、再発性または難治性AMLまたは初発AML)である。他の実施態様において、癌はリンパ腫である。他の実施態様において、癌は骨髓腫である。他の実施態様において、癌はMSI高癌である。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。

【0206】

ある実施態様において、癌はメルケル細胞癌である。他の実施態様において、癌は黒色腫である。他の実施態様において、癌は乳癌、例えば、トリプルネガティブ乳癌(TNBC)またはHER2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(CCRC)または非明細胞腎細胞癌(ncRC))である。他の実施態様において、癌は甲状腺癌、例えば、未分化甲状腺癌(ATC)である。他の実施態様において、癌は神経内分泌腫瘍(NET)、例えば、非定型肺カルチノイド腫瘍または膵臓、消化器(GI)または肺におけるNETである。ある実施態様において、癌は非小細胞肺癌(NSCLC)(例えば、扁平上皮NSCLCまたは非扁平上皮NSCLC)である。ある実施態様において、癌は卵管癌である。ある実施態様において、癌はマイクロサテライト高不安定性結腸直腸癌(MSI-HCRC)またはマイクロサテライト安定な結腸直腸癌(MSSCRC)である。

【0207】

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は抗PD-1抗体分子(例えば、ここに記載する抗PD-1抗体分子)と組み合わせて投与される。抗PD-1抗体分子メチル化阻害剤(例えば、デシタピン)を併用してまたは併用せずに投与され得る。ある実施態様において、抗PD-1抗体分子は、約300mg~約500mg(例えば、約400mg)の用量で、各4週に1回、または約200mg~約400mg(例えば、約300mg)の用量で、各3週に1回で投与される。ある実施態様において、抗PD-1抗体分子は、約300mg~約500mg(例えば、約400mg)の用量で、各4週に1回で投与される。ある実施態様において、抗PD-1抗体分子は、約200mg~約400mg(例えば、約300mg)の用量を3週に1回で投与される。ある実施態様において、抗PD-1抗体分子は、約300mg~約500mg(例えば、約400mg)の用量で、各8週に1回で投与される。

10

【0208】

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約200mg~300mg(例えば、約240mg)の用量で、各4週に1回投与され、抗PD-1抗体分子は、約200mg~約300mg(例えば、約240mg)の用量で、各4週に1回投与される。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約200mg~300mg(例えば、約240mg)の用量で、各4週に1回投与され、抗PD-1抗体分子は、約300mg~約500mg(例えば、約400mg)の用量で、各4週に1回投与される。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約500mg~1000mg(例えば、約800mg)の用量で、各4週に1回投与され、抗PD-1抗体分子は、約300mg~約500mg(例えば、約400mg)の用量で、各4週に1回投与される。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約1000mg~1500mg(例えば、約1200mg)の用量で、各4週に1回投与され、抗PD-1抗体分子は、約300mg~約500mg(例えば、約400mg)の用量で、各4週に1回投与される。

20

【0209】

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約10mg~約50mg(例えば、約20mg)の用量で、2週に1回投与され、抗PD-1抗体分子は、約300mg~約500mg(例えば、約400mg)の用量で、8週に1回で投与される。

【0210】

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約10mg~約50mg(例えば、約20mg)の用量で、各2週に1回投与され、抗PD-1抗体分子は、約300mg~約500mg(例えば、約400mg)の用量で、各4週に1回投与される。

30

【0211】

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約50mg~約100mg(例えば、約80mg)の用量で、各2週に1回投与され、抗PD-1抗体分子は、約300mg~約500mg(例えば、約400mg)の用量で、各4週に1回投与される。

【0212】

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約200mg~約300mg(例えば、約240mg)の用量で、各2週に1回投与され、抗PD-1抗体分子は、約300mg~約500mg(例えば、約400mg)の用量で、各4週に1回投与される。

【0213】

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約500mg~約1000mg(例えば、約800mg)の用量で、各2週に1回投与され、抗PD-1抗体分子は、約300mg~約500mg(例えば、約400mg)の用量で、各4週に1回投与される。

40

【0214】

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約10mg~30mg(例えば、約20mg)の用量で、各2週に1回投与され、抗PD-1抗体分子は、約50mg~約100mg(例えば、約80mg)の用量で、各2週に1回投与される。

【0215】

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約50mg~100mg(例えば、約80mg)の用量で、各2週に1回投与され、抗PD-1抗体分子は、約50mg~約100mg(例えば、約80mg)の用量で、各2週に1回投与される。ある実施態様において、抗TIM

50

M-3 抗体分子は、約 50 mg～100 mg(例えば、約 80 mg)の用量で、各 4 週に 1 回投与され、抗 PD-1 抗体分子は、約 50 mg～約 100 mg(例えば、約 80 mg)の用量で、各 4 週に 1 回投与される。

【0216】

ある実施態様において、抗 TIM-3 抗体分子は、約 200 mg～300 mg(例えば、約 240 mg)の用量で、各 2 週に 1 回投与され、抗 PD-1 抗体分子は、約 50 mg～約 100 mg(例えば、約 80 mg)の用量で、各 2 週に 1 回投与される。ある実施態様において、抗 TIM-3 抗体分子は、約 200 mg～300 mg(例えば、約 240 mg)の用量で、各 4 週に 1 回投与され、抗 PD-1 抗体分子は、約 50 mg～約 100 mg(例えば、約 80 mg)の用量で、各 4 週に 1 回投与される。

10

【0217】

ある実施態様において、抗 TIM-3 抗体分子は、約 200 mg～300 mg(例えば、約 240 mg)の用量で、各 2 週に 1 回投与され、抗 PD-1 抗体分子は、約 200 mg～約 300 mg(例えば、約 240 mg)の用量で、各 2 週に 1 回投与される。

【0218】

ある実施態様において、抗 TIM-3 抗体分子は、約 500 mg～1000 mg(例えば、約 800 mg)の用量で、各 2 週に 1 回投与され、抗 PD-1 抗体分子は、約 50 mg～約 100 mg(例えば、約 80 mg)の用量で、各 2 週に 1 回投与される。

【0219】

ある実施態様において、抗 TIM-3 抗体分子は、約 500 mg～1000 mg(例えば、約 800 mg)の用量で、各 2 週に 1 回投与され、抗 PD-1 抗体分子は、約 300 mg～約 500 mg(例えば、約 240 mg)の用量で、各 2 週に 1 回投与される。

20

【0220】

ある実施態様において、抗 TIM-3 抗体分子は、約 200 mg～300 mg(例えば、約 240 mg)の用量で、各 4 週に 1 回投与され、抗 PD-1 抗体分子は、約 200 mg～約 300 mg(例えば、約 240 mg)の用量で、各 4 週に 1 回投与される。

【0221】

ある実施態様において、抗 TIM-3 抗体分子はメチル化阻害剤と組み合わせて投与される。ある実施態様において、メチル化阻害剤はデシタビンである。他の実施態様において、メチル化阻害剤はアザシチジンである。

30

【0222】

ある実施態様において、抗 TIM-3 抗体分子はデシタビン(5-アザ-2'-デオキシシチジン)と組み合わせて投与される。ある実施態様において、デシタビンは、例えば、2 週毎、4 週毎、6 週毎または 8 週毎に、約 5 mg/m²～約 60 mg/m²、例えば、10 mg/m²～約 50 mg/m²、15 mg/m²～約 40 mg/m²、約 20 mg/m²～約 30 mg/m²、約 10 mg/m²～約 30 mg/m²、約 15 mg/m²～約 25 mg/m²、約 10 mg/m²～約 20 mg/m²、約 20 mg/m²～約 30 mg/m²、約 30 mg/m²～約 40 mg/m²、約 40 mg/m²～約 50 mg/m²または約 50 mg/m²～約 60 mg/m²の用量で投与される。例えば、デシタビンは 28 日サイクルで 1 日以上投与され得る。

【0223】

ある実施態様において、デシタビンは、4 週毎に、約 10 mg/m²～約 60 mg/m²(例えば、約 10 mg/m²～約 30 mg/m²または約 20 mg/m²)の用量で投与される。ある実施態様において、デシタビンは、4 週毎に、例えば、1 日目および 2 日目に、約 10 mg/m²～約 60 mg/m²(例えば、約 10 mg/m²～約 30 mg/m²または約 20 mg/m²)の用量で投与される。ある実施態様において、デシタビンは、4 週毎に、例えば、1～3 日目に、約 10 mg/m²～約 60 mg/m²(例えば、約 10 mg/m²～約 30 mg/m²または約 20 mg/m²)の用量で投与される。ある実施態様において、デシタビンは、4 週毎に、例えば、1～4 日目に、約 10 mg/m²～約 60 mg/m²(例えば、約 10 mg/m²～約 30 mg/m²または約 20 mg/m²)の用量で投与される。ある実施態様において、デシタビンは、4 週毎に、例えば、1～5 日目に、約 10 mg/m²～約 60 mg

40

50

／ m^2 (例えば、約 $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ ～約 $30 \text{ mg}/\text{m}^2$ または約 $20 \text{ mg}/\text{m}^2$) の用量で投与される。ある実施態様において、デシタピンは、4週毎に、例えば、1～6日目に、約 $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ ～約 $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ (例えば、約 $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ ～約 $30 \text{ mg}/\text{m}^2$ または約 $20 \text{ mg}/\text{m}^2$) の用量で投与される。ある実施態様において、デシタピンは、4週毎に、例えば、1～7日目に、約 $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ ～約 $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ (例えば、約 $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ ～約 $30 \text{ mg}/\text{m}^2$ または約 $20 \text{ mg}/\text{m}^2$) の用量で投与される。

【0224】

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約 50 mg ～約 100 mg (例えば、約 80 mg) の用量で、各2週に1回投与され、デシタピンは、4週毎に、例えば、1～5日目に、約 $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ ～約 $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ (例えば、約 $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ ～約 $30 \text{ mg}/\text{m}^2$ または約 $20 \text{ mg}/\text{m}^2$) の用量で、各投与される。

10

【0225】

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約 200 mg ～約 300 mg (例えば、約 240 mg) の用量で、各2週に1回投与され、デシタピンは、4週毎に、例えば、1～5日目に、約 $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ ～約 $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ (例えば、約 $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ ～約 $30 \text{ mg}/\text{m}^2$ または約 $20 \text{ mg}/\text{m}^2$) の用量で、各投与される。

【0226】

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約 500 mg ～約 1000 mg (例えば、約 800 mg) の用量で、各2週に1回投与され、デシタピンは、4週毎に、例えば、1～5日目に、約 $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ ～約 $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ (例えば、約 $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ ～約 $30 \text{ mg}/\text{m}^2$ または約 $20 \text{ mg}/\text{m}^2$) の用量で投与される。

20

【0227】

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約 1000 mg ～ 1500 mg (例えば、約 1200 mg) の用量で、各2週に1回投与され、デシタピンは、4週毎に、例えば、1～5日目に、約 $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ ～約 $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ (例えば、約 $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ ～約 $30 \text{ mg}/\text{m}^2$ または約 $20 \text{ mg}/\text{m}^2$) の用量で投与される。

【0228】

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は抗PD-1抗体分子(例えば、ここに記載する抗PD-1抗体分子)およびデシタピン(5-アザ-2'-デオキシシチジン)と組み合わせて投与される。ある実施態様において、抗PD-1抗体分子は、約 300 mg ～約 500 mg (例えば、約 400 mg) の用量で、各4週に1回投与され、デシタピンは、約 $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ ～約 $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ (例えば、約 $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ ～約 $30 \text{ mg}/\text{m}^2$ または約 $20 \text{ mg}/\text{m}^2$) の用量で、各4週に1回投与される。ある実施態様において、抗PD-1抗体分子は、約 300 mg ～約 500 mg (例えば、約 400 mg) の用量で、各4週に1回投与され、デシタピンは、4週毎に、例えば、1日目および2日目に、約 $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ ～約 $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ (例えば、約 $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ ～約 $30 \text{ mg}/\text{m}^2$ または約 $20 \text{ mg}/\text{m}^2$) の用量で投与される。ある実施態様において、抗PD-1抗体分子は、約 300 mg ～約 500 mg (例えば、約 400 mg) の用量で、各4週に1回投与され、デシタピンは、4週毎に、例えば、1～3日目に、約 $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ ～約 $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ (例えば、約 $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ ～約 $30 \text{ mg}/\text{m}^2$ または約 $20 \text{ mg}/\text{m}^2$) の用量で投与される。ある実施態様において、抗PD-1抗体分子は、約 300 mg ～約 500 mg (例えば、約 400 mg) の用量で、各4週に1回投与され、デシタピンは、4週毎に、例えば、1～4日目に、約 $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ ～約 $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ (例えば、約 $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ ～約 $30 \text{ mg}/\text{m}^2$ または約 $20 \text{ mg}/\text{m}^2$) の用量で投与される。ある実施態様において、抗PD-1抗体分子は、約 300 mg ～約 500 mg (例えば、約 400 mg) の用量で、各4週に1回投与され、デシタピンは、4週毎に、例えば、1～5日目に、約 $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ ～約 $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ (例えば、約 $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ ～約 $30 \text{ mg}/\text{m}^2$ または約 $20 \text{ mg}/\text{m}^2$) の用量で投与される。ある実施態様において、抗PD-1抗体分子は、約 300 mg ～約 500 mg (例えば、約 400 mg) の用量で、各4週に1回投与され、デシタピンは、4週毎に、例えば、1～6日目に、約 $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ ～約 $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ (例えば、約 $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ ～約 $30 \text{ mg}/\text{m}^2$ または約 $20 \text{ mg}/\text{m}^2$) の用量で投与される。ある実施

30

40

50

態様において、抗PD-1抗体分子は、約300mg～約500mg(例えば、約400mg)の用量で、各4週に1回投与され、デシタビンは、4週毎に、例えば、1～7日目に、約10mg/m²～約60mg/m²(例えば、約10mg/m²～約30mg/m²または約20mg/m²)の用量で投与される。

【0229】

ある実施態様において、抗PD-1抗体分子は、約300mg～約500mg(例えば、約400mg)の用量で、各8週に1回で投与され、デシタビンは、約10mg/m²～約60mg/m²(例えば、約10mg/m²～約30mg/m²または約20mg/m²)の用量で、各4週に1回投与される。ある実施態様において、抗PD-1抗体分子は、約300mg～約500mg(例えば、約400mg)の用量で、各8週に1回で投与され、デシタビンは、4週毎に、例えば、1日目および2日目に、約10mg/m²～約60mg/m²(例えば、約10mg/m²～約30mg/m²または約20mg/m²)の用量で投与される。ある実施態様において、抗PD-1抗体分子は、約300mg～約500mg(例えば、約400mg)の用量で、各8週に1回で投与され、デシタビンは、4週毎に、例えば、1～3日目に、約10mg/m²～約60mg/m²(例えば、約10mg/m²～約30mg/m²または約20mg/m²)の用量で投与される。ある実施態様において、抗PD-1抗体分子は、約300mg～約500mg(例えば、約400mg)の用量で、各8週に1回で投与され、デシタビンは、4週毎に、例えば、1～4日目に、約10mg/m²～約60mg/m²(例えば、約10mg/m²～約30mg/m²または約20mg/m²)の用量で投与される。ある実施態様において、抗PD-1抗体分子は、約300mg～約500mg(例えば、約400mg)の用量で、各8週に1回で投与され、デシタビンは、4週毎に、例えば、1～5日目に、約10mg/m²～約60mg/m²(例えば、約10mg/m²～約30mg/m²または約20mg/m²)の用量で投与される。ある実施態様において、抗PD-1抗体分子は、約300mg～約500mg(例えば、約400mg)の用量で、各8週に1回で投与され、デシタビンは、4週毎に、例えば、1～6日目に、約10mg/m²～約60mg/m²(例えば、約10mg/m²～約30mg/m²または約20mg/m²)の用量で投与される。ある実施態様において、抗PD-1抗体分子は、約300mg～約500mg(例えば、約400mg)の用量で、各8週に1回で投与され、デシタビンは、4週毎に、例えば、1～7日目に、約10mg/m²～約60mg/m²(例えば、約10mg/m²～約30mg/m²または約20mg/m²)の用量で投与される。

【0230】

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約10mg～約30mg(例えば、約20mg)の用量を各2週に1回投与され、抗PD-1抗体分子は、約300mg～約500mg(例えば、約400mg)の用量を各8週に1回で投与され、デシタビンは、4週毎に、例えば、1～5日目に、約10mg/m²～約60mg/m²(例えば、約10mg/m²～約30mg/m²または約20mg/m²)の用量で投与される。

【0231】

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約10mg～約30mg(例えば、約20mg)の用量で、各2週に1回投与され、抗PD-1抗体分子は、約300mg～約500mg(例えば、約400mg)の用量を各4週に1回投与され、デシタビンは、4週毎に、例えば、1～5日目に、約10mg/m²～約60mg/m²(例えば、約10mg/m²～約30mg/m²または約20mg/m²)の用量で投与される。

【0232】

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約50mg～約100mg(例えば、約80mg)の用量で、各2週に1回投与され、抗PD-1抗体分子は、約300mg～約500mg(例えば、約400mg)の用量で、各4週に1回投与され、デシタビンは、4週毎に、例えば、1～5日目に、約10mg/m²～約60mg/m²(例えば、約10mg/m²～約30mg/m²または約20mg/m²)の用量で投与される。

【0233】

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約200mg～約300mg(例えば、

約 240mg)の用量で、各2週に1回投与され、抗PD-1抗体分子は、約300mg～約500mg(例えば、約400mg)の用量を4週に1回投与され、デシタピンは、4週毎に、例えば、1～5日目に、約10mg/m²～約60mg/m²(例えば、約10mg/m²～約30mg/m²または約20mg/m²)の用量で投与される。

【0234】

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約500mg～約1000mg(例えば、約800mg)の用量で、各2週に1回投与され、抗PD-1抗体分子は、約300mg～約500mg(例えば、約400mg)の用量で、各4週に1回投与され、デシタピンは、4週毎に、例えば、1～5日目に、約10mg/m²～約60mg/m²(例えば、約10mg/m²～約30mg/m²または約20mg/m²)の用量で投与される。

10

【0235】

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子はABTIM3-hum11であり、抗PD-1抗体分子はPDR001である。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子はABTIM3-hum03であり、抗PD-1抗体分子はPDR001である。

【0236】

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子はABTIM3-hum11であり、メチル化阻害剤はデシタピンである。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子はABTIM3-hum03であり、メチル化阻害剤はデシタピンである。

【0237】

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子はABTIM3-hum11であり、抗PD-1抗体分子はPDR001であり、メチル化阻害剤はデシタピンである。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子はABTIM3-hum03であり、抗PD-1抗体分子はPDR001であり、メチル化阻害剤はデシタピンである。

20

【0238】

抗体分子

ここに開示するのは、哺乳動物、例えば、ヒト、TIM-3に結合する抗体分子を含む、方法、組成物および製剤である。例えば、抗体分子は、TIM-3のエピトープ、例えば、線形または立体構造エピトープ(例えば、ここに記載するエピトープ)に特異的に結合する。

【0239】

ここで使用する、用語「抗体分子」は、少なくとも1つの免疫グロブリン可変ドメイン配列を含む、タンパク質、例えば、免疫グロブリン鎖またはそのフラグメントをいう。用語「抗体分子」は、例えば、モノクローナル抗体(免疫グロブリンFc領域を有する完全長抗体を含む)を含む。ある実施態様において、抗体分子は完全長抗体または完全長免疫グロブリン鎖を含む。ある実施態様において、抗体分子は、完全長抗体または完全長免疫グロブリン鎖の抗原結合または機能的フラグメントを含む。ある実施態様において、抗体分子は多特異性抗体分子であり、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、該複数のうちの第一免疫グロブリン可変ドメイン配列は第一エピトープに対する結合特異性を有し、該複数の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、多特異性抗体分子は二特異性抗体分子である。

30

40

【0240】

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、単一特異性抗体分子は、各々が同じエピトープに結合する複数の免疫グロブリン可変ドメイン配列を有し得る。

【0241】

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

50

、第一および第二エピトープは同じ抗原、例えば、同じタンパク質(または多量体タンパク質のサブユニット)にある。ある実施態様において、第一および第二エピトープは重複する。ある実施態様において、第一および第二エピトープは重複しない。ある実施態様において、第一および第二エピトープは異なる抗原、例えば、異なるタンパク質(または多量体タンパク質の異なるサブユニット)にある。ある実施態様において、多特異性抗体分子は第三、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特異性抗体分子、三特異性抗体分子または四特異性抗体分子である。

【0242】

ある実施態様において、多特異性抗体分子は二特異性抗体分子である。二特異性抗体は、2を超えない抗原に対する特異性を有する。二特異性抗体分子は、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、第一および第二エピトープは同じ抗原、例えば、同じタンパク質(または多量体タンパク質のサブユニット)にある。ある実施態様において、第一および第二エピトープは重複する。ある実施態様において、第一および第二エピトープは重複しない。ある実施態様において、第一および第二エピトープは異なる抗原、例えば、異なるタンパク質(または多量体タンパク質の異なるサブユニット)にある。ある実施態様において、二特異性抗体分子は、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および第二エピトープに対する結合特異性を有する重鎖可変ドメイン配列および軽鎖可変ドメイン配列を含む。ある実施態様において、二特異性抗体分子は、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、第一エピトープはT I M-3に位置し、第二エピトープはP D-1、L A G-3、C E A C A M(例えば、C E A C A M-1および/またはC E A C A M-5)、P D-L 1またはP D-L 2に位置する。

【0243】

多特異性(例えば、二特異性または三特異性)またはヘテロ二量体抗体分子を製造するためのプロトコールは当分野で知られ、例えば、米国5,731,168に記載される、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に記載の静電的ステアリングF c対形成；例えば、W O 0 7 / 1 1 0 2 0 5に記載する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に記載するF a bアーム交換；例えば、米国4,433,059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産生するための、抗体架橋による二重抗体コンジュゲート；例えば、米国4,444,878に記載の、2つの重鎖間のジスルフィド結合の還元および酸化のサイクルを経る異なる抗体からの半抗体(重-軽鎖対またはF a b)組み換えにより産生した二特異性抗体決定基；例えば、米国5,273,743に記載の、三機能的抗体、例えば、スルフヒドリル反応性基を経て架橋された3つのF a b'フラグメント；例えば、米国5,534,254に記載の、生合成結合タンパク質、例えば、好ましくはジスルフィドまたはアミン反応性化学架橋を得る、C末端テイルを経て架橋したs c F v対；例えば、米国5,582,996に記載の、二機能的抗体、例えば、定常ドメインが置き換えられた、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、米国5,591,828に記載の、二特異性およびオリゴ特異的単およびオリゴ価受容体、例えば、ある抗体のC H 1領域と

、一般に軽鎖を伴う他の抗体のVH領域の間のポリペプチドスパーサーを経て結合された2つの抗体(2つのFabフラグメント)のVH-CH1領域;例えば、米国5,635,602に記載の、二特異性DNA-抗体コンジュゲート、例えば、DNAの二本鎖片を介する抗体またはFabフラグメントの架橋;例えば、米国5,637,481に記載の、二特異性融合タンパク質、例えば、2つのscFvとその間の親水性らせん状ペプチドリンカー完全定常領域を含む発現構築物;例えば、米国5,837,242に記載される、多価および多特異性結合タンパク質、例えば、一般に二重特異性抗体と称される(高次構造も開示される)二特異性、三特異性または四特異性分子を作る、Ig重鎖可変領域の結合領域を伴う第一ドメインおよびIg軽鎖可変領域の結合領域を伴う第二ドメインを有するポリペプチド二量体;例えば、米国5,837,821に記載の、二量体化して二特異性/多価分子を形成できる、さらにペプチドスパーサーで抗体ヒンジ領域およびCH3領域に結合した、連結VLおよびVH鎖を有するミニボディ構築物;二量体化して二特異性二重特異性抗体を形成できる、全て何れの配向でもよい短ペプチドリンカー(例えば、5または10アミノ酸)または無リンカーで連結したVHおよびVLドメイン;例えば、米国5,844,094に記載の三量体および四量体;例えば、米国5,864,019に記載の、一連のFV(またはscFv)を形成するためにさらにVLドメインと結合している、C末端でペプチド結合により架橋性基に結合した一本の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);および例えば、米国5,869,620に記載の、ペプチドリンカーを経て連結したVHおよびVLドメインがscFVまたは二重特異性抗体タイプ形式療法を使用する、例えば、ホモ二価、ヘテロ二価、三価および四価構造形成のための、非共有結合または化学架橋を経て組み合わされている、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。多特異性および二特異性分子のさらなる例およびその方法は、例えば、米国5,910,573、米国5,932,448、米国5,959,083、米国5,989,830、米国6,005,079、米国6,239,259、米国6,294,353、米国6,333,396、米国6,476,198、米国6,511,663、米国6,670,453、米国6,743,896、米国6,809,185、米国6,833,441、米国7,129,330、US7,183,076、US7,521,056、US7,527,787、US7,534,866、US7,612,181、米国2002/004587A1、米国2002/076406A1、米国2002/103345A1、米国2003/207346A1、米国2003/211078A1、米国2004/219643A1、米国2004/220388A1、米国2004/242847A1、米国2005/003403A1、米国2005/004352A1、米国2005/069552A1、米国2005/079170A1、米国2005/100543A1、米国2005/136049A1、米国2005/136051A1、米国2005/163782A1、米国2005/266425A1、米国2006/083747A1、米国2006/120960A1、米国2006/204493A1、米国2006/263367A1、米国2007/004909A1、米国2007/087381A1、米国2007/128150A1、米国2007/141049A1、米国2007/154901A1、米国2007/274985A1、米国2008/050370A1、米国2008/069820A1、米国2008/152645A1、米国2008/171855A1、米国2008/241884A1、米国2008/254512A1、米国2008/260738A1、米国2009/130106A1、米国2009/148905A1、米国2009/155275A1、米国2009/162359A1、米国2009/162360A1、米国2009/175851A1、米国2009/175867A1、米国2009/232811A1、米国2009/234105A1、米国2009/263392A1、米国2009/274649A1、EP346087A2、WO00/06605A2、WO02/072635A2、WO04/081051A1、WO06/020258A2、WO2007/044887A2、WO2007/095338A2、WO2007/137760A2、WO2008/119353A1、WO2009/021754A2、WO2009/068630A1、WO91/03493A1、

WO 93/23537 A1、WO 94/09131 A1、WO 94/12625 A2、WO 95/09917 A1、WO 96/37621 A2、WO 99/64460 A1に見ることができる。上で引用した出願の内容は、引用により全体として本明細書に包含させる【0244】

他の実施態様において、抗TIM-3抗体分子(例えば、単一特異性、二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、例えば、1、2またはそれ以上のサイトカインと、例えば、融合分子、例えば融合タンパク質として、共有結合により結合、例えば、融合している。他の実施態様において、融合分子は、1以上のタンパク質、例えば、1、2またはそれ以上のサイトカインを含む。ある実施態様において、サイトカインは、IL-1、IL-2、IL-12、IL-15またはIL-21の1、2、3またはそれ以上から選択されるインターロイキン(IL)である。ある実施態様において、二特異性抗体分子は、第一標的に(例えば、PD-1に)対する第一結合特異性、第二標的(例えば、LAG-3またはTIM-3)に対する第二結合特異性を有し、所望によりインターロイキン(例えば、IL-12)ドメイン、例えば、完全長IL-12またはその一部に結合している。

【0245】

「融合タンパク質」および「融合ポリペプチド」は、互いに共有結合した少なくとも2つの部分を有するポリペプチドをいい、ここで、これら部分の各々は、異なる性質を有するポリペプチドである。性質は、インビトロまたはインビボ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、反応の触媒などの単純な化学的または物理的性質でもあり得る。2つの部分は、単一ペプチド結合によりまたはペプチドリinkerを介して直接連結され得るが、互いにリーディング・フレーム内である。

【0246】

ある実施態様において、抗体分子は、二重特異性抗体および一本鎖分子ならびに抗体の抗原結合フラグメント(例えば、Fab、F(ab')₂およびFv)を含む。例えば、抗体分子は、重(H)鎖可変ドメイン配列(ここではVHと略す)および軽(L)鎖可変ドメイン配列(ここではVLと略す)を含み得る。ある実施態様において、抗体分子は、1つの重鎖および1つの軽鎖を含むまたはそれからなる(ここでは半抗体と称する)。他の例において、抗体分子は、2つの重(H)鎖可変ドメイン配列および2つの軽(L)鎖可変ドメイン配列を含み、それにより2つの抗原結合部位、例えば、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fc、Fd、Fd'、Fv、一本鎖抗体(例えばscFv)、単一可変ドメイン抗体、二重特異性抗体(DAb)(二価および二特異性)およびキメラ(例えば、ヒト化)抗体を形成し、これは、抗体全体の修飾により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合成される。これらの機能的抗体フラグメントは、それらの各抗原または受容体と選択的に結合する能力を保持する。抗体および抗体フラグメントは、IgG、IgA、IgM、IgDおよびIgEを含むが、これらに限定されない抗体の任意のクラスおよび抗体の任意のサブクラス(例えば、IgG1、IgG2、IgG3およびIgG4)からであり得る。抗体分子の調製物は、モノクローナルでも、ポリクローナルでもよい。抗体分子はまたヒト、ヒト化、CDR移植またはインビトロで産生された抗体でもよい。抗体は、例えば、IgG1、IgG2、IgG3またはIgG4から選択される、重鎖定常領域を有し得る。抗体はまた、例えば、カップまたはラムダから選択される、軽鎖も含み得る。用語「免疫グロブリン」(Ig)は、ここでは、用語「抗体」と相互交換可能に使用する。

【0247】

抗体分子の抗原結合フラグメントの例は、(i)VL、VH、CLおよびCH1ドメインからなる単価フラグメントであるFabフラグメント；(ii)ヒンジ領域でジスルフィド架橋により連結された2つのFabフラグメントを含む二価フラグメントであるF(ab')₂フラグメント；(iii)VHおよびCH1ドメインからなるFdフラグメント；(iv)抗体の単一アームのVLおよびVHドメインからなるFvフラグメント；(v)VHドメインからなる二重特異性抗体(dAb)フラグメント；(vi)ラクダ類またはラクダ化可変ドメイン；(vii)一本鎖Fv(scFv)(例えば、Bird et al. (1988) Science 242:423-426; およ

びHuston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883参照) ; (viii) 単一ドメイン抗体を含む。これらの抗体フラグメントは、当業者に知られる慣用技法により得ることができ、フラグメントは、インタクト抗体と同様に有用性についてスクリーニングされる。

【0248】

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に、改変、例えば、変異され得る(例えば、Fc受容体結合、抗体グリコシル化、システイン残基数、エフェクター細胞機能または補体機能の1以上の増加または低減のため)。

【0249】

抗体分子は単一ドメイン抗体でもあり得る。単一ドメイン抗体は、相補性決定領域が単一ドメインポリペプチドの一部である抗体を含み得る。例は、重鎖抗体、天然に軽鎖を欠く抗体、慣用の4鎖抗体由来の単一ドメイン抗体、操作抗体および抗体由来のもの以外の単一ドメインスキュフォールドを含む。単一ドメイン抗体は、当分野のあらゆるまたは将来的なあらゆる単一ドメイン抗体であり得る。単一ドメイン抗体は、マウス、ヒト、ラクダ、ラマ、魚、サメ、ヤギ、ウサギおよびウシを含むが、これらに限定されない任意の種由来であり得る。本発明の他の態様によって、単一ドメイン抗体は、軽鎖を欠く重鎖抗体として知られる、天然に存在する単一ドメイン抗体である。このような単一ドメイン抗体は、例えば、WO 94/04678に開示される。明確化のために、天然に軽鎖を欠く重鎖抗体由来のこの可変ドメインは、4鎖免疫グロブリンの慣用のVHと区別するために、VHHまたはナノボディとしてここでは知られる。このようなVHH分子は、ラクダ科種、例えばラクダ、ラマ、ヒトコブラクダ、アルパカおよびグアナコで生じた抗体由来であり得る。ラクダ科以外の他の種は、軽鎖を天然で欠く重鎖抗体を産生でき、このようなVHHは本発明の範囲内である。

【0250】

VHおよびVL領域は、より保存された、「フレームワーク領域」(FRまたはFW)と称される領域が散在する、相補性決定領域(CDR)と称される超可変性の領域に細分され得る。

【0251】

フレームワーク領域およびCDRの程度は、多数の方法により厳密に定義されている(Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242; Chothia, C. et al. (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917; およびOxford Molecular's AbM抗体モデリングソフトウェアで使用されているAbM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。

【0252】

ここで使用する用語「相補性決定領域」および「CDR」は、抗原特異性および結合親和性に寄与する抗体可変領域内のアミノ酸の配列をいう。一般に、各重鎖可変領域に3つのCDR(HCDR1、HCDR2およびHCDR3)があり、各軽鎖可変領域に3つのCDR(LCDR1、LCDR2およびLCDR3)がある。

【0253】

あるCDRの厳密なアミノ酸配列境界は、Kabat et al. (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD(「Kabat」ナンバリングスキーム)、Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273,927-948(「Chothia」ナンバリングスキーム)に記載のものを含む、多数の周知スキームの何れかを使用して決定できる。ここで使用する、「Chothia」ナンバースキームにより定義されたCDRは、「超可変ループ」と称することもある。

【0254】

例えば、Kabatでは、重鎖可変ドメイン(VH)におけるCDRアミノ酸残基は31～35(HCDR1)、50～65(HCDR2)および95～102(HCDR3)と番号付けられ；そして軽鎖可変ドメイン(VL)におけるCDRアミノ酸残基は24～34(LCDR1)、50～56(LCDR2)および89～97(LCDR3)と番号付けられる。Chothiaでは、VHにおけるCDRアミノ酸は26～32(HCDR1)、52～56(HCDR2)および95～102(HCDR3)と番号付けられ；そしてVLにおけるアミノ酸残基は26～32(LCDR1)、50～52(LCDR2)および91～96(LCDR3)と番号付けられる。KabatおよびChothia両者のCDR付番を組み合わせることにより、CDRは、ヒトVHにおいてアミノ酸残基26～35(HCDR1)、50～65(HCDR2)および95～102(HCDR3)およびヒトVLにおいてアミノ酸残基24～34(LCDR1)、50～56(LCDR2)および89～97(LCDR3)からなる。

10

【0255】

一般に、特に断らない限り、抗PD-1抗体分子は、例えば、表1に記載する、Kabat CDRおよび／またはChothia超可変ループの1以上のあらゆる組み合わせを含み得る。ある実施態様において、次の定義が、表1に記載する抗PD-1抗体分子について使用される：KabatおよびChothia両者の組み合わせCDR付番によるHCDR1およびKabatのCDR定義によるHCDR2～3およびLCDR1～3。すべての定義において、各VHおよびVLは、一般に、アミノ末端からカルボキシ末端で次の順番に配置されている、3つのCDRおよび4つのFRを含む：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。

20

【0256】

ここで使用する、「免疫グロブリン可変ドメイン配列」は、免疫グロブリン可変ドメインの構造を形成できるアミノ酸配列をいう。例えば、配列は、天然に存在する可変ドメインのアミノ酸配列の全てまたは一部を含み得る。例えば、配列は、1、2またはそれ以上のNまたはC末端アミノ酸を含んでも、含まなくてもよく、またはタンパク質構造の形成と適合性である他の改変を含み得る。

【0257】

用語「抗原結合部位」は、PD-1ポリペプチドまたはそのエピトープに結合する界面を形成する決定基を含む、抗体分子の部分を含む。タンパク質(またはタンパク質模倣体)に関して、抗原結合部位は、一般に、PD-1ポリペプチドに結合する界面を形成する、1以上の(少なくとも4つのアミノ酸またはアミノ酸模倣体の)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つまたは2つのCDRおよび／または超可変ループまたはより一般に少なくとも3つ、4つ、5つまたは6つのCDRおよび／または超可変ループを含む。

30

【0258】

用語「競合」または「交差競合」は、ここでは相互交換可能に使用され、抗体分子が抗PD-1抗体分子、例えば、ここに提供する抗PD-1抗体分子の、標的、例えば、ヒトPD-1への結合を妨害する能力をいう。結合の妨害は直接的または間接的(例えば、抗体分子または標的のアロステリック調節を介する)であり得る。抗体分子が他の抗体分子の標的への結合を妨害する程度、それ故に競合と言えるか否かは、競合結合アッセイ、例えば、FACSアッセイ、ELISAまたはBIAコアアッセイを使用して、決定できる。ある実施態様において、競合結合アッセイは、定量的競合アッセイである。ある実施態様において、第一抗TIM-3抗体分子は、競合結合アッセイ(例えば、ここに記載する競合アッセイ)において、第一抗体分子の標的への結合が10%またはそれ以上、例えば、20%またはそれ以上、30%またはそれ以上、40%またはそれ以上、50%またはそれ以上、55%またはそれ以上、60%またはそれ以上、65%またはそれ以上、70%またはそれ以上、75%またはそれ以上、80%またはそれ以上、85%またはそれ以上、90%またはそれ以上、95%またはそれ以上、98%またはそれ以上、99%また

40

50

はそれ以上減少するとき、第二抗 T I M - 3 抗体分子と標的への結合について競合するという。

【0259】

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て単一結合特異性および親和性を示す。モノクローナル抗体はハイブリドーマテクノロジー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)により製造できる。

【0260】

「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(HAMA) 10
応答を誘発しないタンパク質である。HAMAは、例えば、慢性または再発性疾患状態において、例えば、抗体分子が繰り返し投与されるならば、多くの状況で問題である。HAMA 応答は、血清からの抗体クリアランス増加(例えば、Saleh et al., Cancer Immunol. Immunother. 32:180-190 (1990)参照)およびまた潜在的アレルギー反応(例えば、LoBuglio et al., Hybridoma, 5:5117-5123 (1986)参照)により、反復抗体投与を無効とする可能性がある。

【0261】

抗体分子は、ポリクローナル抗体でも、モノクローナル抗体でもよい。他の実施態様において、抗体は、組み換えにより産生され得る、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る。 20

【0262】

抗体産生のためのファージディスプレイおよびコンビナトリアル方法は、当分野で知られる(例えば、全て引用により内容を本明細書に包含する、Ladner et al. 米国特許 5, 223, 409; Kang et al. 国際公開WO 92/18619; Dower et al. 国際公開WO 91/17271; Winter et al. 国際公開WO 92/20791; Markland et al. 国際公開WO 92/15679; Breitling et al. 国際公開WO 93/01288; McCafferty et al. 国際公開WO 92/01047; Garrard et al. 国際公開WO 92/09690; Ladner et al. 国際公開WO 90/02809; Fuchs et al. (1991) Bio/Technology 9:1370-1372; Hay et al. (1992) Hum Antibody Hybridomas 3:81-85; Huse et al. (1989) Science 246:1275-1281; Griffths et al. (1993) EMBO J 12:725-734; Hawk 30
ins et al. (1992) J Mol Biol 226:889-896; Clackson et al. (1991) Nature 352:624-628; Gram et al. (1992) PNAS 89:3576-3580; Garrad et al. (1991) Bio/Technology 9:1373-1377; Hoogenboom et al. (1991) Nuc Acid Res 19:4133-4137;およびBarbas et al. (1991) PNAS 88:7978-7982に記載のとおり)。

【0263】

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(マウスまたはラット抗体)である。齧歯類抗体を産生する方法は、当分野で知られる。 40

【0264】

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され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する(例えば、Wood et al. 国際出願WO 91/00906、Kucherlapati et al. PCT公開WO 91/10741; Lonberg et al. 国際出願WO 92/03918; 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 50

90:3720-3724; Bruggeman et al. 1991 Eur J Immunol 21:1323-1326参照)。

【0265】

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、ヒトに対する抗原性を低減するために、例えば、可変フレームワークまたは定常領域が修飾された抗体は、本発明の範囲内である。

【0266】

キメラ抗体は、当分野で知られる組み換えDNA技法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184,187; Taniguchi, M., 欧州特許出願171,496; Morrison et al., 欧州特許出願173,494; Neuberger et al., 国際出願WO86/01533; Cabilly et al. 米国特許4,816,567; Cabilly et al., 欧州特許出願125,023; 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)。

【0267】

ヒト化またはCDR移植抗体は、ドナーCDRで置換された、少なくとも1つまたは2つの、しかし、一般に全3つのレシピエントCDR(重および/または軽免疫グロブリン鎖の)を有する。抗体は、非ヒトCDRの少なくとも一部で置き換えられてよくまたはCDRの一部のみが非ヒトCDRで置き換えられてよい。ヒト化抗体のPD-1への結合に必要な数のCDRを置き換えることのみ必要とする。好ましくは、ドナーは齧歯類抗体、例えば、ラットまたはマウス抗体であり、レシピエントはヒトフレームワークまたはヒトコンセンサスフレームワークである。一般に、CDRを提供する免疫グロブリンは「ドナー」と称され、フレームワークを提供する免疫グロブリンは「アクセプター」と称される。ある実施態様において、ドナー免疫グロブリンは非ヒト(例えば、齧歯類)である。アクセプターフレームワークは、天然に存在する(例えば、ヒト)フレームワークまたはコンセンサスフレームワークまたはそれと約85%以上、好ましくは90%、95%、99%以上同一である配列である。

【0268】

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しばしば生じるアミノ酸(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、コンセンサス配列の各位置は、該ファミリーのその位置で最もしばしば生じるアミノ酸により選挙される。2つのアミノ酸が等頻度で生じるならば、何れもコンセンサス配列に含み得る。「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。

【0269】

抗体は、当分野で知られる方法によりヒト化され得る(例えば、全ての内容を引用により本明細書に包含させる、Morrison, S. L., 1985, Science 229:1202-1207, Oi et al., 1986, BioTechniques 4:214およびQueen et al. 米国5,585,089、米国5,693,761および米国5,693,762参照)。

【0270】

ヒト化またはCDR移植抗体は、CDR移植またはCDR置換により産生でき、ここで、免疫グロブリン鎖のCDRの1つ、2つまたは全てが置換され得る。例えば、内容全てを引用により明示的に本明細書に包含させる、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 米国5,225,539参照。Winterは、本発明のヒト化抗体の製造に使用し得る、CDR移植方法を記載し、その内容を引用により明

示的に本明細書に包含させる(1987年3月26日出願英国特許出願GB2188638A; Winter 米国5,225,539)。

【0271】

また本発明の範囲内であるのは、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。ドナーからのアミノ酸を選択する基準は、内容を引用により本明細書に包含させる、米国5,585,089、例えば、米国5,585,089のカラム12~16に記載される。抗体をヒト化する他の技法は、1992年12月23日公開の、Padlan et al. EP 519596 A1に記載される。

【0272】

抗体分子は、一本鎖抗体であり得る。一本鎖抗体(scFv)は、操作されていよい(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)。一本鎖抗体を二量体化または多量体化して、同じ標的タンパク質の異なるエピトープに特異性を有する多価抗体を産生し得る。

【0273】

さらに他の実施態様において、抗体分子は、例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgDおよびIgEの重鎖定常領域から選択される、特に、例えば、IgG1、IgG2、IgG3およびIgG4の(例えば、ヒト)重鎖定常領域から選択される、重鎖定常領域を有する。他の実施態様において、抗体分子は、例えば、カップまたはラムダの(例えば、ヒト)軽鎖定常領域から選択される、軽鎖定常領域を有する。定常領域は、抗体の性質を修飾するために、改変、例えば、変異され得る(例えば、Fc受容体結合、抗体グリコシル化、システイン残基数、エフェクター細胞機能および/または補体機能の1以上の増大または低減のため)。ある実施態様において、抗体はエフェクター機能を有し、補体を固定できる。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ない。例えば、それは、Fc受容体への結合を支持しない、アイソタイプまたはサブタイプ、フラグメントまたは他の変異体であり、例えば、変異または欠失Fc受容体結合領域を有する。

【0274】

抗体定常領域を改変する方法は、当分野で知られる。改変された機能、例えば、細胞のFcRまなどのエフェクターリガンドまたは補体のC1成分に対する改変された親和性を有する抗体は、抗体の定常部分の少なくとも1つのアミノ酸残基を異なる残基に置き換えることにより、産生され得る(例えば、全ての内容を引用により本明細書に包含させる、EP388,151A1、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排除する類似タイプの改変も記載される。

【0275】

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)に誘導体化または連結され得る。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、ここに記載する抗体の誘導体化および他に修飾された形態を含むことを意図する。例えば、抗体分子は、他の抗体(例えば、二特異性抗体または二重特異性抗体)、検出可能な薬剤、細胞毒性剤、薬剤および/または抗体または抗体部分と他の分子(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)に介在できるタンパク質またはペプチドなどの、1以上の他の分子に機能的に結合し得る(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)。

【0276】

一つのタイプの誘導体化抗体分子は、(同じタイプまたは、例えば、二特異性抗体を作るための異なるタイプの)2以上の抗体の架橋により産生される。適当なクロスリンカーは、適切なスペーサー(例えば、m-マレイミドベンゾイル-N-ヒドロキシスクシンイ

10

20

30

40

50

ミドエステル)により離された2つの異なった反応性の基を有するヘテロ二官能性またはホモ二官能性(例えば、スベリン酸ジサクシンイミジル)のものを含む。このようなリンカーは、Pierce Chemical Company, Rockford, Illから入手可能である。

【0277】

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

【0278】

標識抗体分子は、(i)既定の抗原を親和性クロマトグラフィーまたは免疫沈降などの標準技法で単離する；(ii)タンパク質の発現の存在量およびパターンを評価するために、既定の抗原(例えば、細胞ライセートまたは細胞上清で)を検出する；(iii)例えば、ある処置レジメンの効果を決定するために、臨床試験法の一部として組織中のタンパク質レベルをモニターすることを含む、多くの状況で、例えば、診断的におよび／または実験的に使用され得る。

【0279】

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)剤または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において使用され得る。

【0280】

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

【0281】

上記のとおり、抗体分子を治療剤にコンジュゲートし得る。治療活性放射性同位体は既に記載されている。他の治療剤の例は、タキソール、サイトカラシンB、グラミシジンD、臭化エチジウム、エメチン、マイトマイシン、エトポシド、テニポシド、ピンクリスチン、ピンブラスチン、コルヒチン、ドキシソルビシン、ダウノルビシン、ジヒドロキシアントラセンジオン、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-d e 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(s 例例えば、米国特許5,208,020参照)、CC-1065(例例えば、米国特許5,475,092、5,585,499、5,846、545参照)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、ダカルバジン)、アルキル化剤(例例えば、メクロレタミン、チオテパ、クロラムブシル、CC-1065、メルファラン、カ

ルムスチン(B S N U)およびロムスチン(C C N U)、シクロホスファミド、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c i s -ジクロロジアミン白金(II)(D D P)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)およびドキシソルビシン)、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(A M C))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。

【0282】

ある態様において、本発明は、ここに開示する標的、例えば、T I M - 3 に特異的に結合する、標的結合分子を提供する方法を提供する。例えば、標的結合分子は抗体分子である。方法は、非ヒトタンパク質の少なくとも一部(該一部は、ヒト標的タンパク質の対応する部分と相同(少なくとも70%、75%、80%、85%、87%、90%、92%、94%、95%、96%、97%、98%同一)であるが、少なくとも1つのアミノ酸(例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8または9アミノ酸)により異なる)を含む標的タンパク質を提供し；抗原に特異的に結合する抗体分子を得て；そして結合剤が標的タンパク質の活性を調節する有効性を評価することを含む。方法は、さらに、結合剤(例えば、抗体分子)または誘導体(例えば、ヒト化抗体分子)をヒト対象に投与することを含み得る。

【0283】

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。

【0284】

抗T I M - 3 抗体分子の例

ある実施態様において、抗T I M - 3 抗体分子は、2015年8月6日に公開された、「Antibody Molecules to TIM-3 and Uses Thereof」と題する米国2015/0218274に開示されており、その全体を引用により本明細書に包含させる。

【0285】

ある実施態様において、抗T I M - 3 抗体分子は、表7に示すアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖可変領域からの(例えば、表7に開示するA B T I M 3 - h u m 1 1 またはA B T I M 3 - h u m 0 3 の重鎖および軽鎖可変領域配列からの)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、少なくとも1、2、3、4、5または6相補性決定領域(C D R)(または集合的にC D R 全部)を含む。ある実施態様において、C D R はK a b a t 定義に従う(例えば、表7に示すとおり)。ある実施態様において、C D R はC h o t h i a 定義に従う(例えば、表7に示すとおり)。ある実施態様において、C D R の1以上(または集合的にC D R 全部)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、2、3、4、5、6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。

【0286】

ある実施態様において、抗T I M - 3 抗体分子は配列番号801のV H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号802のV H C D R 2 アミノ酸配列および配列番号803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810のV L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号811のV L C D R 2 アミノ酸配列および配列番号812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7に開示される。ある実施態様において、抗T I M - 3 抗体分子は配列番号801のV H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号820のV H C D R 2 アミノ酸配列および配列番号803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810のV L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号811のV L C D R 2 アミノ酸配列および配列番号812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7に開示される。

【0287】

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。

【0288】

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配列番号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配列番号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配列番号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配列番号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。

【0289】

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%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。

【0290】

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。

【0291】

10

ここに記載する抗体分子は、全体を引用により本明細書に包含させる、米国 2015 / 0218274 に記載のベクター、宿主細胞および方法により産生される。

【0292】

【表 1】

表 7. 例示的抗 T I M-3 抗体分子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	VGGAFPMDY
配列番号 804 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
配列番号 805 (Chothia)	HCDR2	YPGNGD
配列番号 803 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY
配列番号 806	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPG QGLEWMGDIYPGNGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTITVTVSS
配列番号 807	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACC CGGCTCTAGCGTGAAAGTTTCTTGTAAGCTAGTGGCTACAC CTTCACTAGCTATAATATGCACTGGGTTCGCCAGGCCCCAGG GCAAGGCCTCGAGTGGATGGGCGATATCTACCCGGGAACGG CGACACTAGTTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGTCACTAT CACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGTCTATATGGAAGTGA TTCCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAG AGTGGGCGGAGCCTTCCCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCAC TACCGTGACCGTGTCTAGC
配列番号 808	重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPG QGLEWMGDIYPGNGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGKTYYTCNVDPKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTSKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSDSGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQ KSLSLSLG
配列番号 809	DNA 重鎖	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACC CGGCTCTAGCGTGAAAGTTTCTTGTAAGCTAGTGGCTACAC CTTCACTAGCTATAATATGCACTGGGTTCGCCAGGCCCCAGG GCAAGGCCTCGAGTGGATGGGCGATATCTACCCGGGAACGG CGACACTAGTTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGTCACTAT CACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGTCTATATGGAAGTGA TTCCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAG AGTGGGCGGAGCCTTCCCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCAC TACCGTGACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAGGGCCCGTCCGT GTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGAGCACTAGCGAATCCAC CGTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCC CGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGAGT GCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTC GCTGTGCTCGGTGGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACC AAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACT AAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCACCGTG CCCGCCTTGTCCCGCGCCGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTC TTTCTGTTCCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCC GCACCCCTGAAGTGACATGCGTGGTGGTGGACGTGTCACAGG AAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCG AGGTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTC AACTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGTGTCATC AGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCC AACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAA GCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATACCCTGCCA CCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACT TGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAA

10

20

30

40

【表 2】

		TGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAACAACTACAAGACCAC CCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGATCCTTCTCCTCTACTCG CGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGT GTTCACTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTA CACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
配列番号 810 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
配列番号 811 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
配列番号 812 (Kabat)	LCDR3	QQSRKDPST
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	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASESVEYYGTSLMQWYQQKP GKAPKLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY FCQQSRKDPSTFGGGTKVEIK
配列番号 817	DNA VL	GCTATTTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGT GTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGAGCTAGTGAATCA GTCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAG AAGCCCGGGAAGCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCCTCT AACGTGGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGT AGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCC GAGGACTTCGCTACCTACTTCTGTCAGCAGTCTAGGAAGGAC CCTAGCACCTTCGGCGGAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG
配列番号 818	軽鎖	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASESVEYYGTSLMQWYQQKP GKAPKLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY FCQQSRKDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
配列番号 819	DNA 軽鎖	GCTATTTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGT GTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGAGCTAGTGAATCA GTCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAG AAGCCCGGGAAGCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCCTCT AACGTGGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGT AGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCC GAGGACTTCGCTACCTACTTCTGTCAGCAGTCTAGGAAGGAC CCTAGCACCTTCGGCGGAGGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGT ACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTCCCCCCCAGCGAC GAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTG AACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTG GACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCAC CGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCA CCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGT ACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGA CCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
ABTIM3-hum03		
配列番号 801 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
配列番号 820 (Kabat)	HCDR2	DIYPGQGDTSYNQKFKG
配列番号 803 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPM DY
配列番号 804 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
配列番号 821 (Chothia)	HCDR2	YPGQGD
配列番号 803 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPM DY
配列番号 822	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPG QGLEWIGDIYPGQGDTSYNQKFKGRATMTADKSTSTVYMEISS LRSEDTAVYYCARVGGAFPM DYWGQGLTVTVSS
配列番号 823	DNA VH	CAGGTGCAGTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACC CGGCGCTAGTGTGAAAGTAGCTGTAAAGCTAGTGGCTATAC TTTCACTTCTTATAATATGCACTGGGTCCGCCAGGCCCCAGGT CAAGGCCTCGAGTGGATCGGCGATATCTACCCCGGTCAAGGC

【表 3】

		GACACTTCCTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGCTACTATG ACCGCCGATAAGTCTACTTCTACCGTCTATATGGAAGTGAAGT CCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGTAGAG TGGGCGGAGCCTTCCAATGGACTACTGGGGTCAAGGCACCC TGGTCACCGTGTCTAGC
配列番号 824	重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPG QGLEWIGDIYPGQGDTSYNQKFKGRATMTADKSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCARVGGAFPM DYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSGDGFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQ KSLSLSLG
配列番号 825	DNA 重鎖	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACC CGGCGCTAGTGTGAAAGTTAGCTGTAAAGCTAGTGGCTATAC TTTCACTTCTTATAATATGCACTGGGTCCGCCAGGCCCCAGGT CAAGGCCTCGAGTGGATCGGCGATATCTACCCCGGTCAAGGC GACACTTCCTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGCTACTATG ACCGCCGATAAGTCTACTTCTACCGTCTATATGGAAGTGAAGT CCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGTAGAG TGGGCGGAGCCTTCCAATGGACTACTGGGGTCAAGGCACCC TGGTCACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAGGGCCCCGTCCGTGT TCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGAGCACTAGCGAATCCACCG CTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCCGT GACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCA CACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGTGTACTCGCTG TCGTTCGGTGGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAG ACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAG GTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCACCGTGCCCG CCTTGTCCCGCGCCGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTC TGTTCCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCA CCCCTGAAGTGACATGCGTGGTTCGTGGACGTGTACAGGAAG ATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGG TGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAAC TCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCATCAGG ACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAAC AAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAAGCC AAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATACCCTGCCACCG AGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGC CTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGG GAGTCCAACGGCCAGCCGAAAAACAATAAGACCACCCC TCCGGTGTGACTCAGACGATCCTTCTCTCTACTCGCGG CTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGAAATGTGTT CAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTACAC TCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
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 826	VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWYQKP GQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFLTITSLQAEDVAV YYCQQRKDPSTFGGGTKVEIK
配列番号 827	DNA VL	GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTCAGC CTGGGCGAGCGGGCTACTATTAAGTGTAGAGCTAGTGAATCA

10

20

30

40

【表 4】

		GTCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAG AAGCCCGGTCAACCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCTCT AACGTGGAATCAGGCGTGCCCGATAGGTTTAGCGGTAGCGGT AGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATTAGTAGCCTGCAGGCC GAGGACGTGGCCGTCTACTACTGTCAGCAGTCTAGGAAGGAC CCTAGCACCTTCGGCGGAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG
配列番号 828	軽鎖	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSMLQWYQQKP GQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAV YYCQQSRKDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号 829	DNA 軽鎖	GATATCGTCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTCAGC CTGGGCGAGCGGGCTACTATTAAGTGTAGAGCTAGTGAATCA GTCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAG AAGCCCGGTCAACCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCTCT AACGTGGAATCAGGCGTGCCCGATAGGTTTAGCGGTAGCGGT AGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATTAGTAGCCTGCAGGCC GAGGACGTGGCCGTCTACTACTGTCAGCAGTCTAGGAAGGAC CCTAGCACCTTCGGCGGAGGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGT ACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGAC GAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTG ACAACCTTCTACCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTG GACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCAC CGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCA CCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGT ACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGA CCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC

10

20

【0294】

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、ABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3-hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23のアミノ酸配列；または米国2015/0218274の表1～4に記載のとおり；または表1～4のヌクレオチド配列によりコードされる；または前記配列の何れかと実質的に同一（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%以上同一）である配列を含む、少なくとも1つまたは2つの重鎖可変ドメイン（所望により定常領域を含む）、少なくとも1つまたは2つの軽鎖可変ドメイン（所望により定常領域を含む）または両者を含む。抗TIM-3抗体分子は、所望により、米国2015/0218274に示す重鎖、軽鎖または両者からのリーダー配列；またはそれと実質的に同一である配列を含む。

30

40

【0295】

さらに他の実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、ここに記載する抗体、例えば、ABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3-hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23の何れかから選択される抗体の

50

重鎖可変領域および／または軽鎖可変領域からの少なくとも1つ、2つまたは3つの相補性決定領域(CDR)；または米国2015/0218274の表1～4に記載のとおり；または表1～4のヌクレオチド配列によりコードされる；または前記配列の何れかと実質的に同一(例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%以上同一)である配列を含む。

【0296】

さらに他の実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、米国2015/0218274の表1～4に示すまたは表1～4に示すヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域からの少なくとも1つ、2つまたは3つのCDR(または集合的にCDR全部)を含む。ある実施態様において、CDRの1以上(または集合的にCDR全部)は、表1～4に示すまたは表1～4に示すヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列に比して、1、2、3、4、5、6またはそれ以上の変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する。

10

【0297】

さらに他の実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、米国2015/0218274の表1～4に示すまたは表1～4に示すヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域からの少なくとも1つ、2つまたは3つのCDR(または集合的にCDR全部)を含む。ある実施態様において、CDRの1以上(または集合的にCDR全部)は、表1～4に示すまたは表1～4に示すヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列に比して、1、2、3、4、5、6またはそれ以上の変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、軽鎖CDRにおける置換、例えば、軽鎖のCDR1、CDR2および／またはCDR3における1以上の置換を含む。

20

【0298】

他の実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、米国2015/0218274の表1～4に示すまたは表1～4に示すヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列を含む、重鎖および軽鎖可変領域からの、少なくとも1、2、3、4、5または6CDR(または集合的にCDR全部)を含む。ある実施態様において、CDRの1以上(または集合的にCDR全部)は、表1～4に示すまたは表1～4に示すヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列に比して、1、2、3、4、5、6またはそれ以上の変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する。

30

【0299】

他の抗TIM-3抗体分子の例

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の1以上の配列(または集合的にCDR配列全部)、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に開示のとおり、APE5137またはAPE5121のCDRの1以上の配列(または集合的にCDR配列全部)、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、引用により全体として本明細書に包含させる、WO2016/161270に開示される

40

【0300】

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の1以上の配列(または集合的にCDR配列全部)、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。

【0301】

さらなる既知抗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、WO2016/111947、WO2016/071448、WO2016/144803に記載されるものを含む。

50

【0302】

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1つとTIM-3への結合を競合するおよび／または同じエピトープに結合する抗体である。

【0303】

【表5】

表8. 他の例示的抗TIM-3抗体分子のアミノ酸配列

APE5137		
配列番号 830	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLDWVS TISGGGTYYTYQDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASMD YWGQGT TVTSSA
配列番号 831	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSI RRYLNWYHQPKAPKLLIYGAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQSHSAPLTFGGG TKVE IKR
APE5121		
配列番号 832	VH	EVQVLES GGGLVQPGGSLRLYCVASGFTFSGSYAMSWVRQAPGKGLEWVS AISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKKY YVGPADYWGQGT LVTSSG
配列番号 833	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLA WYQHKPGQPPK LLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQ QYYSSPLTF GGG TKIEVK

10

20

【0304】

PD-1 阻害剤

ある実施態様において、ここに記載する抗TIM-3抗体分子はPD-1阻害剤と組み合わせて投与される。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)、ペムブロリズマブ(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。

【0305】

30

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」と題する米国2015/0210769に記載の抗PD-1抗体分子である。

【0306】

ある実施態様において、抗PD-1抗体分子は、表1に示す(例えば、表1に開示するBAP049-Clone-EまたはBAP049-Clone-Bの重鎖および軽鎖可変領域配列からの)または表1に示すヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列を含む、重鎖および軽鎖可変領域からの少なくとも1、2、3、4、5または6相補性決定領域(CDR)(または集合的にCDR全部)を含む。ある実施態様において、CDRはKabata定義に従う(例えば、表1に示すとおり)。ある実施態様において、CDRはChothia定義に従う(例えば、表1に示すとおり)。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定義に従う(例えば、表1に示すとおり)。ある実施態様において、VH CDR1のKabataおよびChothia

40

CDRの組み合わせは、アミノ酸配列GYTF TTYWMH(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全部)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比して、1、2、3、4、5、6またはそれ以上の変化、例えば、アミノ酸置換(例えば、保存的アミノ酸置換)または欠失を有する。

50

【0307】

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。

【0308】

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。

10

【0309】

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VL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VL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VHおよび配列番号520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PD-1抗体分子は、配列番号506のアミノ酸配列を含むVHおよび配列番号516のアミノ酸配列を含むVLを含む。

20

【0310】

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VH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VL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VHおよび配列番号521もしくは517のヌクレオチド配列によりコードされるVLを含む。

30

【0311】

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。

40

【0312】

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

50

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 5 2 3 もしくは 5 1 9 のヌクレオチド配列または配列番号 5 2 3 もしくは 5 1 9 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軽鎖を含む。ある実施態様において、抗体分子は、配列番号 5 0 9 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 5 2 3 もしくは 5 1 9 のヌクレオチド配列によりコードされる軽鎖を含む。

【0 3 1 3】

ここに記載する抗体分子は、全体を引用により本明細書に包含させる、米国 2 0 1 5 / 0 2 1 0 7 6 9 に記載のベクター、宿主細胞および方法により産生される。

【0 3 1 4】

【表 6】

表 1. 例示的抗 PD-1 抗体分子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 CTAACTTCGACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGAATATCACCGC CGATAAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGA GATCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCACTAGGTGGACTAC CGGCACAGGCGCCTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTG TCTAGC
配列番号 508	重鎖	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQG LEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPP CPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWFYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNYTQKSLSLSLG
配列番号 509	DNA 重鎖	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCG GCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTTCAGGCTACACCTT CACTACCTACTGGATGCACTGGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAA GGCCTCGAGTGGATGGGTAATATCTACCCCGGCACCGGCGGCT CTAACTTCGACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGAATATCACCGC CGATAAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGA GATCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCACTAGGTGGACTAC CGGCACAGGCGCCTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTG TCTAGCGCTAGCACTAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACC TTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCC TGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAAC AGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGACACCTTCCCGCTGTGCT GCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCTCGGTGGTCACGGTGC CTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTAAGTTCGACCGTGGAC CACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCAATCGA AGTACGGCCACCGTGCCCGCTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTC GGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCAACGAAGCCCAAGGACAC TTTGATGATTCCCGCACCCCTGAAGTGACATGCGTGGTGGTGG ACGTGTACAGGAAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGT GGATGGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGA

10

20

30

40

【表 7】

		GGAGCAGTTCAACTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGG TGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAA AGTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATC TCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATACCC TGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATT GACTTGCCCTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGG AATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGAAAAACAACATAAGACCA CCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGATCCTTCTTCTCTACTCG CGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGTGT TCAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACT CAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA	10
BAP049-Clone-B 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	
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 516	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKP GKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLPEDIATYY CQNDYSYPYTFGQGTKVEIK	20
配列番号 517	DNA VL	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCTGAGCCC TGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAATCTAGTCAGTCACTG CTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGC AGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTACTGGGCCTC TACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGT AGTGGCACCGACTTCACCTTCACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGA GGATATCGCTACCTACTACTGTGAGAACGACTATAGCTACCCCT ACACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG	
配列番号 518	軽鎖	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKP GKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLPEDIATYY CQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	30
配列番号 519	DNA 軽鎖	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCTGAGCCC TGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAATCTAGTCAGTCACTG CTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGC AGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTACTGGGCCTC TACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGT AGTGGCACCGACTTCACCTTCACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGA GGATATCGCTACCTACTACTGTGAGAACGACTATAGCTACCCCT ACACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGT GGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGC TGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCTGCTGAACAACTT CTACCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCC CTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGAC AGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGA GCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGT GACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC AGGGGCGAGTGC	40

【表 8】

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	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCG GCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTTCAGGCTACACCTT CACTACCTACTGGATGCACTGGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAA GGCCTCGAGTGGATGGGTAATATCTACCCCGGCACCGGCGGCT CTAAGTTCGACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGACTATCACCGC CGATAAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGA GATCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCACTAGGTGGACTAC CGGCACAGGCGCCTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTG TCTAGC
配列番号 508	重鎖	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQG LEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPP CPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGL
配列番号 509	DNA 重鎖	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCG GCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTTCAGGCTACACCTT CACTACCTACTGGATGCACTGGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAA GGCCTCGAGTGGATGGGTAATATCTACCCCGGCACCGGCGGCT CTAAGTTCGACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGACTATCACCGC CGATAAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGA GATCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCACTAGGTGGACTAC CGGCACAGGCGCCTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTG TCTAGCGCTAGCACTAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACC TTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGTGCC TGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAAC AGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGACACCTTCCCGCTGTGCT GCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTGTCGGTGGTCACGGTGC CTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGCAACGTGGAC CACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGA AGTACGGCCACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTC GGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCAACGAAGCCAAGGACAC TTTGATGATTCCCGCACCCCTGAAGTGACATGCGTGGTTCGTGG ACGTGTCACAGGAAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGT GGATGGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGA GGAGCAGTTCAACTCCACTTACCGCGTCGTGTCGTGCTGACGG TGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAA

10

20

30

40

【表 9】

		AGTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATC TCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATACCC TGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATT GACTTGCCCTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGG AATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGAAAAACAACACTACAAGACCA CCCCTCCGGTGTGCTGGACTCAGACGGATCCTTCTTCTCTACTCG 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
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 GACGCCGCTACCTACTACTGTGACAGAACGACTATAGCTACCCCTA CACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG
配列番号 522	軽鎖	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKP GQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYY CQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSST LTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号 523	DNA 軽鎖	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCTGAGCCC TGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAATCTAGTCAGTCACTG CTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCCTGACCTGGTATCAGC AGAAGCCCGGTCAAGCCCCTAGACTGCTGATCTACTGGGCCTCT ACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTA GTGGCACCGACTTCACCTTCACTATCTCTAGCCTGGAAGCCGAG GACGCCGCTACCTACTACTGTGACAGAACGACTATAGCTACCCCTA CACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTG GCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCT GAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACCTTC TACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCC TGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACA GCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAG CAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCTGCGAGGTG ACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACA GGGGCGAGTGC
BAP049-Clone-B HC		
配列番号 524 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC

10

20

30

40

【表 10】

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-B LC		
配列番号 529 (Kabat)	LCDR1	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAAGT TCCTGACC
配列番号 530 (Kabat)	LCDR2	TGGGCTCTACTAGAGAATCA
配列番号 531 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTATAGCTACCCCTACACC
配列番号 532 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAAGTTC
配列番号 533 (Chothia)	LCDR2	TGGGCTCT
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	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAAGT TCCTGACC
配列番号 530 (Kabat)	LCDR2	TGGGCTCTACTAGAGAATCA
配列番号 531 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTATAGCTACCCCTACACC
配列番号 532 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAAGTTC
配列番号 533 (Chothia)	LCDR2	TGGGCTCT
配列番号 534 (Chothia)	LCDR3	GACTATAGCTACCCCTAC

10

20

30

【0316】

他の例示的PD-1阻害剤

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、米国8,008,449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に開示するとおり、ニボルマブのCDRの1以上の配列(または集合的にCDR配列全部)、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

【0317】

ある実施態様において、抗PD-1抗体分子は、ランブロリズマブ、MK-3475、MK03475、SCH-900475またはキイトルーダ(登録商標)としても知られる、ペムブロリズマブ(Merck & Co)である。ペム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、米国8,354,509およびWO2009/114335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に開示するとおり、ペムブロリズマブのCDRの1以上の配列(または集合的にCDR配

50

列全部)、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。

【0318】

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、米国7,695,715、米国7,332,582および米国8,686,119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に開示するとおり、ピディリズマブのCDRの1以上の配列(または集合的にCDR配列全部)、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。

【0319】

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、米国9,205,148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の1以上の配列(または集合的にCDR配列全部)、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。

【0320】

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の1以上の配列(または集合的にCDR配列全部)、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。

【0321】

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の1以上の配列(または集合的にCDR配列全部)、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。

【0322】

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の1以上の配列(または集合的にCDR配列全部)、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。

【0323】

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の1以上の配列(または集合的にCDR配列全部)、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。

【0324】

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の1以上の配列(または集合的にCDR配列全部)、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。

【0325】

さらなる既知抗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、米国8,735,553、米国7,488,802、米国8,927,697、米国8,993,731および米国9,102,727に開示のものを含む。

【0326】

10

20

30

40

50

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。

【0327】

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米国8,907,053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結合部分を含むイムノアドヘシン)である。ある実施態様において、PD-1阻害剤は、AMP-224(B7-DCIg (Amplimmune)、例えば、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。

【0328】

【表 1 1】

表 2. 他の例示的抗 P D - 1 抗体分子のアミノ酸配列

ニボルマブ		
配列番号 535	重鎖	QVQLVESGGGVVQGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAV IWYDGSKRYADSVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATND DYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSN TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK
配列番号 536	軽鎖	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC
ペムプロリズマブ		
配列番号 537	重鎖	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWM GGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARR DYRFDMGFDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGKTKYTC CNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RPEVTCVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK
配列番号 538	軽鎖	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLI YLASYLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGG TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNREGEC
ピディリズマブ		
配列番号 539	重鎖	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLQWMG WINTDSGESTYAEFEKGRFVFSLDTSVNTAYLQITSLTAEDTGMVFCVRVGY DALDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQTYICNVNHNK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 540	軽鎖	EIVLTQSPSSLSASVGRVITITCSARSSVSYMHWFQKPGKAPKLWIYRTSN LASGVPSRFSGSGSGTSYCLTINSIQPEDFATYYCQQRSSFPLTFGGGTKEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN REGEC

【0329】

P D - L 1 阻害剤

ある実施態様において、ここに記載する抗 T I M - 3 抗体分子は、P D - L 1 阻害剤と組み合わせて投与される。ある実施態様において、P D - L 1 阻害剤は、F A Z 0 5 3 (Novartis)、アテゾリズマブ (Genentech/Roche)、アベルマブ (Merck Serono および Pfizer)、デュルバルマブ (Medimmune/AstraZeneca) または B M S - 9 3 6 5 5 9 (Bristol-Myers

Squibb)から選択される。

【0330】

PD-L1阻害剤の例

ある実施態様において、PD-L1阻害剤は抗PD-L1抗体分子である。ある実施態様において、PD-L1阻害剤は、引用により全体として本明細書に包含させる、2016年4月21日公開の「Antibody Molecules to PD-L1 and Uses Thereof」と題する米国2016/0108123に開示の抗PD-L1抗体分子である。

【0331】

ある実施態様において、抗PD-L1抗体分子は、表3に示す(例えば、表3に開示のBAP058-Clone OまたはBAP058-Clone Nの重鎖および軽鎖可変領域配列)または表3に示すヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖可変領域からの少なくとも1、2、3、4、5または6相補性決定領域(CDR)(または集合的にCDR全部)を含む。ある実施態様において、CDRはKabat定義に従う(例えば、表3に示すとおり)。ある実施態様において、CDRはChothia定義に従う(例えば、表3に示すとおり)。ある実施態様において、CDRは、KabatおよびChothia両者の組み合わせCDR定義に従う(例えば、表3に示すとおり)。ある実施態様において、VH CDR1のKabatおよびChothia CDRの組み合わせは、アミノ酸配列GYTFTSYWMY(配列番号647)を含む。ある実施態様において、CDRの1以上(または集合的にCDR全部)は、表3に示すまたは表3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、2、3、4、5、6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)または欠失を含む。

【0332】

ある実施態様において、抗PD-L1抗体分子は、配列番号601のVHCDR1アミノ酸配列、配列番号602のVHCDR2アミノ酸配列および配列番号603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609のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号610のVLCDR2アミノ酸配列および配列番号611のVLCDR3アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(VL)を含み、各々表3に開示される。

【0333】

ある実施態様において、抗PD-L1抗体分子は、配列番号628のヌクレオチド配列によりコードされるVHCDR1、配列番号629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630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633のヌクレオチド配列によりコードされるVLCDR1、配列番号634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635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3に開示される。

【0334】

ある実施態様において、抗PD-L1抗体分子は、配列番号606のアミノ酸配列または配列番号606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-L1抗体分子は、配列番号616のアミノ酸配列または配列番号616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PD-L1抗体分子は、配列番号620のアミノ酸配列または配列番号620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-L1抗体分子は、配列番号624のアミノ酸配列または配列番号624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PD-L1抗体分子は、配列番号606のアミノ酸配列を含むVHおよび配列番号616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PD-L1抗体分子は、配列番号620のアミノ酸配列を含むVHおよび配列番号624のアミノ酸配列を含むV

Lを含む。

【0335】

ある実施態様において、抗体分子は、配列番号607のヌクレオチド配列または配列番号607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617のヌクレオチド配列または配列番号617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621のヌクレオチド配列または配列番号621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625のヌクレオチド配列または配列番号625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607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617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621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625のヌクレオチド配列によりコードされるVLを含む。

10

【0336】

ある実施態様において、抗PD-L1抗体分子は、配列番号608のアミノ酸配列または配列番号608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-L1抗体分子は、配列番号618のアミノ酸配列または配列番号618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-L1抗体分子は、配列番号622のアミノ酸配列または配列番号622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-L1抗体分子は、配列番号626のアミノ酸配列または配列番号626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-L1抗体分子は、配列番号608のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号618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-L1抗体分子は、配列番号622のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号626のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

20

30

【0337】

ある実施態様において、抗体分子は、配列番号615のヌクレオチド配列または配列番号615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619のヌクレオチド配列または配列番号619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623のヌクレオチド配列または配列番号623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627のヌクレオチド配列または配列番号627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615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619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623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627のヌクレオチド配列によりコードされる軽鎖を含む。

40

【0338】

ここに記載する抗体分子は、全体を引用により本明細書に包含させる、米国2016/

50

0 1 0 8 1 2 3 に記載のベクター、宿主細胞および方法により産生される。

【0 3 3 9】

【表 1 2】

表 3. 例示的抗 PD-L 1 抗体分子のアミノ酸およびヌクレオチド配列

BAP058-Clone O HC		
配列番号 601 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
配列番号 602 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
配列番号 603 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
配列番号 604 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
配列番号 605 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
配列番号 603 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
配列番号 606	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISKVSGYTFTSYWMYWVRQARGQ RLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGTTVTVSS
配列番号 607	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCC GGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAAGTCTCAGGCTACACCT TCACTAGCTACTGGATGTACTGGGTCCGACAGGCTAGAGGGCA AAGACTGGAGTGGATCGGTAGAATCGACCCTAATAGCGGCTC TACTAAGTATAACGAGAAGTTAAGAATAGGTTCACTATTAGT AGGGATAACTCTAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAATAGC CTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGACT ATAGAAAGGGCCTGTACGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCA CTACCGTGACCGTGTCTTCA
配列番号 608	重鎖	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISKVSGYTFTSYWMYWVRQARGQ RLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNV D HKPSNTKVDKRVESK YGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSL SLG
配列番号 615	DNA 重鎖	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCC GGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAAGTCTCAGGCTACACCT TCACTAGCTACTGGATGTACTGGGTCCGACAGGCTAGAGGGCA AAGACTGGAGTGGATCGGTAGAATCGACCCTAATAGCGGCTC TACTAAGTATAACGAGAAGTTAAGAATAGGTTCACTATTAGT AGGGATAACTCTAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAATAGC CTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGACT ATAGAAAGGGCCTGTACGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCA CTACCGTGACCGTGTCTTCACTAGCTAGCACTAAGGGCCCGTCCGT GTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCCACC GCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCG TGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCA CACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTG TCGTCGGTGGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGA CCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGT GGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCACCGTGCCCGCC TTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGT TCCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCC TGAAGTGACATGCGTGGTCTGGACGTGTACAGGAAGATCC GGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCA CAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCAC TTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGTGTCATCAGGACTGG CTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGA CTTCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGA CAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATACCCTGCCACCGAGCCAG

10

20

30

40

【表 1 3】

		GAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGA AGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAA CGGCCAGCCGAAAACAACCTACAAGACCACCCCTCCGGTGCT GGACTCAGACGGATCCTTCTTCTCTACTCGCGGCTGACCGTG GATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTTCAGCTGTTCT GTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTCCC TGTCCTCTCCCTGGGA
BAP058-Clone O LC		
配列番号 609 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
配列番号 610 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
配列番号 611(Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
配列番号 612 (Chothia)	LCDR1	SQDVGT
配列番号 613 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号 614 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
配列番号 616	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCKASQDVGTAVAWYLQKPGQSPQ LLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSDFTFTISSLEAEDAATYYCQQY NSYPLTFGQGTKVEIK
配列番号 617	DNA VL	GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTG TGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAAAGCCTCTCAGGACGT GGGCACCGCCGTGGCCTGGTATCTGCAGAAGCCTGGTCAATCA CCTCAGCTGCTGATCTACTGGGCCTCTACTAGACACACCGGCG TGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCAC CTTCACTATCTCTTCACTGGAAGCCGAGGACGCCGCTACCTAC TACTGTCAGCAGTATAATAGCTACCCCTGACCTTCGGTCAAG GCACTAAGGTCGAGATTAAG
配列番号 618	軽鎖	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCKASQDVGTAVAWYLQKPGQSPQ LLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSDFTFTISSLEAEDAATYYCQQY NSYPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLT SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号 619	DNA 軽鎖	GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTG TGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAAAGCCTCTCAGGACGT GGGCACCGCCGTGGCCTGGTATCTGCAGAAGCCTGGTCAATCA CCTCAGCTGCTGATCTACTGGGCCTCTACTAGACACACCGGCG TGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCAC CTTCACTATCTCTTCACTGGAAGCCGAGGACGCCGCTACCTAC TACTGTCAGCAGTATAATAGCTACCCCTGACCTTCGGTCAAG GCACTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCAGCGT GTTTATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACC GCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAATTCTACCCCGGGAGG CCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCA ACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCA CCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACT ACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGG GCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGT GC
BAP058-Clone N HC		
配列番号 601 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
配列番号 602 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEFKN
配列番号 603 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
配列番号 604 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
配列番号 605 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
配列番号 603 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
配列番号 620	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISKVSGYTFTSYWMYWVRQATGQ

【 0 3 4 0 】

【表 1 4】

		GLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGTITVTVSS	
配列番号 621	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCC GGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAAGTCTCAGGCTACACCT TCACTAGCTACTGGATGTACTGGGTCCGACAGGCTACCGGTCA AGGCCTGGAGTGGATGGGTAGAATCGACCCTAATAGCGGCTC TACTAAGTATAACGAGAAGTTAAGAATAGAGTGACTATCACC GCCGATAAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAAGTGTCTAGCC TGAGATCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGACTA TAGAAAGGGCCTGTACGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCAC TACCGTGACCGTGTCTTCA	
配列番号 622	重鎖	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISKVSGYFTSYWYWVRQATGQ GLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESK YGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVHL QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SLG	10
配列番号 623	DNA 重鎖	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCC GGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAAGTCTCAGGCTACACCT TCACTAGCTACTGGATGTACTGGGTCCGACAGGCTACCGGTCA AGGCCTGGAGTGGATGGGTAGAATCGACCCTAATAGCGGCTC TACTAAGTATAACGAGAAGTTAAGAATAGAGTGACTATCACC GCCGATAAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAAGTGTCTAGCC TGAGATCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGACTA TAGAAAGGGCCTGTACGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCAC TACCGTGACCGTGTCTTCAGCTAGCACTAAGGGCCCGTCCGTG TTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCCACCG CTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGT GACCGTGTCTGTGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCA CACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTG TCGTCGGTGGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGA CCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGT GGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCACCGTGCCCGCC TTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGT TCCCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCC TGAAGTGACATGCGTGGTTCGTGGACGTGTACAGGAAGATCC GGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCA CAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCAC TTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGTGTCATCAGGACTGG CTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGA CTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGA CAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATACCCTGCCACCGAGCCAG GAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGA AGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAA CGGCCAGCCGGAAAACAACACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCT GGACTCAGACGGATCCTTCTTCTCTACTCGCGGCTGACCGTG GATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTTCACTGTTCT GTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTCCC TGTCCCTCTCCCTGGGA	20 30 40
BAP058-Clone N LC			
配列番号 609 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA	
配列番号 610 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT	
配列番号 611(Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT	

【表 15】

配列番号 612 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
配列番号 613 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号 614 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
配列番号 624	VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTA VAWYQQKPGQAP RLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPD FAYYCQQ YNSYPLTFGQGTKVEIK
配列番号 625	DNA VL	GACGTCGTGATGACTCAGTCACCCCTGAGCCTGCCCCTGACCC TGGGGCAGCCCGCCTCTATTAGCTGTAAAGCCTCTCAGGACGT GGGCACCGCCGTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCAGGGCAAGC CCCTAGACTGCTGATCTACTGGGCCTCTACTAGACACACCGGC GTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGAGTTCA CCCTGACTATCTCTTCACTGCAGCCCGACGACTTCGCTACCTAC TACTGTCAGCAGTATAATAGCTACCCCTGACCTTCGGTCAAG GCACTAAGGTCGAGATTAAG
配列番号 626	軽鎖	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTA VAWYQQKPGQAP RLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPD FAYYCQQ YNSYPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号 627	DNA 軽鎖	GACGTCGTGATGACTCAGTCACCCCTGAGCCTGCCCCTGACCC TGGGGCAGCCCGCCTCTATTAGCTGTAAAGCCTCTCAGGACGT GGGCACCGCCGTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCAGGGCAAGC CCCTAGACTGCTGATCTACTGGGCCTCTACTAGACACACCGGC GTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGAGTTCA CCCTGACTATCTCTTCACTGCAGCCCGACGACTTCGCTACCTAC TACTGTCAGCAGTATAATAGCTACCCCTGACCTTCGGTCAAG GCACTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGT GTTTCATCTTCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACC GCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACCTTACCCCGGGAGG CCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCA ACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCA CCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACT ACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGG GCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGT GC
BAP058-Clone O HC		
配列番号 628 (Kabat)	HCDR1	AGCTACTGGATGTAC
配列番号 629 (Kabat)	HCDR2	AGAATCGACCCTAATAGCGGCTCTACTAAGTATAACGAGAAG TTTAAGAAT
配列番号 630 (Kabat)	HCDR3	GACTATAGAAAGGGCCTGTACGCTATGGACTAC
配列番号 631 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACTAGCTAC
配列番号 632 (Chothia)	HCDR2	GACCCTAATAGCGGCTCT
配列番号 630 (Chothia)	HCDR3	GACTATAGAAAGGGCCTGTACGCTATGGACTAC
BAP058-Clone O LC		
配列番号 633 (Kabat)	LCDR1	AAAGCCTCTCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCC
配列番号 634 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGACACACC
配列番号 635 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATAATAGCTACCCCTGACC
配列番号 636 (Chothia)	LCDR1	TCTCAGGACGTGGGCACCGCC
配列番号 637 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCT
配列番号 638 (Chothia)	LCDR3	TATAATAGCTACCCCTG
BAP058-Clone N HC		
配列番号 628 (Kabat)	HCDR1	AGCTACTGGATGTAC

10

20

30

40

【表 16】

配列番号 629 (Kabat)	HCDR2	AGAATCGACCCTAATAGCGGCTCTACTAAGTATAACGAGAAG TTTAAGAAT
配列番号 630 (Kabat)	HCDR3	GACTATAGAAAGGGCCTGTACGCTATGGACTAC
配列番号 631 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACTAGCTAC
配列番号 632 (Chothia)	HCDR2	GACCCTAATAGCGGCTCT
配列番号 630 (Chothia)	HCDR3	GACTATAGAAAGGGCCTGTACGCTATGGACTAC
BAP058-Clone N LC		
配列番号 633 (Kabat)	LCDR1	AAAGCCTCTCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCC
配列番号 634 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGACACACC
配列番号 635 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTATAATAGCTACCCCCTGACC
配列番号 636 (Chothia)	LCDR1	TCTCAGGACGTGGGCACCGCC
配列番号 637 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCT
配列番号 638 (Chothia)	LCDR3	TATAATAGCTACCCCCTG

10

【0341】

他の例示的PD-L1阻害剤

ある実施態様において、抗PD-L1抗体分子は、MPDL3280A、RG7446、RO5541267、YW243.55.S70またはテセントリクTMとしても知られるアテゾリズマブ(Genentech/Roche)である。アテゾリズマブおよび他の抗PD-L1抗体は、引用により全体として本明細書に包含させる、米国8,217,149に開示される。ある実施態様において、抗PD-L1抗体分子は、例えば、表4に開示の、アテゾリズマブのCDRの1以上の配列(または集合的にCDR配列全部)、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

【0342】

ある実施態様において、抗PD-L1抗体分子は、MSB0010718Cとしても知られるアベルマブ(Merck SeronoおよびPfizer)である。アベルマブおよび他の抗PD-L1抗体は、引用により全体として本明細書に包含させるWO2013/079174に開示される。ある実施態様において、抗PD-L1抗体分子は、例えば、表4に開示の、アベルマブのCDRの1以上の配列(または集合的にCDR配列全部)、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

【0343】

ある実施態様において、抗PD-L1抗体分子は、MED14736としても知られるデュルバルマブ(Medimmune/AstraZeneca)である。デュルバルマブおよび他の抗PD-L1抗体は、引用により全体として本明細書に包含させる米国8,779,108に開示される。ある実施態様において、抗PD-L1抗体分子は、例えば、表4に開示の、デュルバルマブのCDRの1以上の配列(または集合的にCDR配列全部)、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。

【0344】

ある実施態様において、抗PD-L1抗体分子は、MDX-1105または12A4としても知られる、BMS-936559(Bristol-Myers Squibb)である。BMS-936559および他の抗PD-L1抗体は、引用により全体として本明細書に包含させる、米国7,943,743およびWO2015/081158に開示される。ある実施態様において、抗PD-L1抗体分子は、例えば、表4に開示の、BMS-936559のCDRの1以上の配列(または集合的にCDR配列全部)、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

【0345】

さらなる既知抗PD-L1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、WO2015/181342、WO2014/100079、WO2016/000619、WO2014/022758、WO2014/055897、WO2015/0

50

6 1 6 6 8、WO 2 0 1 3 / 0 7 9 1 7 4、WO 2 0 1 2 / 1 4 5 4 9 3、WO 2 0 1 5 / 1 1 2 8 0 5、WO 2 0 1 5 / 1 0 9 1 2 4、WO 2 0 1 5 / 1 9 5 1 6 3、米国 8, 1 6 8, 1 7 9、米国 8, 5 5 2, 1 5 4、米国 8, 4 6 0, 9 2 7 および米国 9, 1 7 5, 0 8 2 に記載のものを含む。

【0 3 4 6】

ある実施態様において、抗 PD-L 1 抗体は、ここに記載する抗 PD-L 1 抗体と PD-L 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。

【0 3 4 7】

【表 17】

表 4. 他の例示的抗 PD-L1 抗体分子のアミノ酸配列

アテゾリズマブ		
配列番号 639	重鎖	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHVVRQAPGKGLEWVAWI SPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWP GGFDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 640	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASF LYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
アベルマブ		
配列番号 641	重鎖	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLEWVSSII PSGGITFYADTVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGT TTVDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 642	軽鎖	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMID VSNRPSGVSNRFGSGKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSTRVFGTGT KVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGS PVKAGVETTKPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKT VAPTECS
デュルバルマブ		
配列番号 643	重鎖	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKGLEWVANI KQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGG WFGELAFDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 644	軽鎖	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQRVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSPLWTFGQGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
BMS-936559		
配列番号 645	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCSKTSKDTFSTYAIWVRQAPGQGLEWMGGII PIFGKAHYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDYAVYFCARKFHFVSG SPFGMDVWGQGTITVTVSS
配列番号 646	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQRSNWPTFGQGTKVEIK

LAG-3 阻害剤

ある実施態様において、ここに記載する抗TIM-3抗体分子は、LAG-3阻害剤と組み合わせて投与される。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。

【0349】

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」と題する米国2015/0259420に開示の抗LAG-3抗体分子を含む。

【0350】

ある実施態様において、抗LAG-3抗体分子は、表5に示す(例えば、表5に開示のBAP050-Clone IまたはBAP050-Clone Jの重鎖および軽鎖可変領域配列からの)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を含む、重鎖および軽鎖可変領域からの少なくとも1、2、3、4、5または6相補性決定領域(CDR)(または集合的にCDR全部)を含む。ある実施態様において、CDRはKabata定義に従う(例えば、表5に示すとおり)。ある実施態様において、CDRはChothia定義に従う(例えば、表5に示すとおり)。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定義に従う(例えば、表5に示すとおり)。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全部)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、2、3、4、5、6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。

【0351】

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。

【0352】

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。

【0353】

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。

10

【0354】

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もしくは732のヌクレオチド配列または配列番号731もしくは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。

20

30

【0355】

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。

40

【0356】

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

50

態様において、抗体分子は、配列番号 7 2 2 もしくは 7 2 3 のヌクレオチド配列または配列番号 7 2 2 もしくは 7 2 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 7 2 8 もしくは 7 2 9 のヌクレオチド配列または配列番号 7 2 8 もしくは 7 2 9 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重鎖を含む。ある実施態様において、抗体分子は、配列番号 7 3 4 もしくは 7 3 5 のヌクレオチド配列または配列番号 7 3 4 もしくは 7 3 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軽鎖を含む。ある実施態様において、抗体分子は、配列番号 7 1 6 または 7 1 7 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 7 2 2 または 7 2 3 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 7 2 8 または 7 2 9 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 7 3 4 または 7 3 5 のヌクレオチド配列によりコードされる軽鎖を含む。

10

【0357】

ここに記載する抗体分子は、全体を引用により本明細書に包含させる、米国 2 0 1 5 / 0 2 5 9 4 2 0 に記載のベクター、宿主細胞および方法により産生される。

【0358】

【表 18】

表 5. 例示的抗LAG-3抗体分子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	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFTLTNYGMNWVRQARGQ RLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAE DTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTITVTVSS
配列番号 707	DNA VH	CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCGGGAGCCGAAGTGAAGAAGCCTG GAGCCTCGGTGAAGGTGTCGTGCAAGGCATCCGGATCACCT CACCAATTACGGGATGAACTGGGTGAGACAGGCCCGGGGTCAA CGGCTGGAGTGGATCGGATGGATTAACACCGACACCGGGGAGC CTACCTACGCGGACGATTTCAAGGGACGGTTCGTGTTCTCCCTC GACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTCCAAATCTCCTCACTGAA AGCGGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCGAGGAACCCGCC TACTACTACGGAACCAACAACGCCGAAGCCATGGACTACTGGG GCCAGGGCACCACCTGTGACTGTGTCCAGC
配列番号 708	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTG GCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCTGGCTTACCCCTG ACCAACTACGGCATGAACTGGGTGCGACAGGCCAGGGGCCAGC GGCTGGAATGGATCGGCTGGATCAACACCGACACCGGCGAGCC TACCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTCTGTGTTCTCCCTGG ACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTGCAGATCTCCAGCCTGAAG GCCGAGGATACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGGAACCCCTT ACTACTACGGCACCAACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGG CCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCT
配列番号 709	重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFTLTNYGMNWVRQARGQ RLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAE DTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LG
配列番号 716	DNA 重鎖	CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCGGGAGCCGAAGTGAAGAAGCCTG GAGCCTCGGTGAAGGTGTCGTGCAAGGCATCCGGATCACCT CACCAATTACGGGATGAACTGGGTGAGACAGGCCCGGGGTCAA CGGCTGGAGTGGATCGGATGGATTAACACCGACACCGGGGAGC CTACCTACGCGGACGATTTCAAGGGACGGTTCGTGTTCTCCCTC GACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTCCAAATCTCCTCACTGAA AGCGGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCGAGGAACCCGCC TACTACTACGGAACCAACAACGCCGAAGCCATGGACTACTGGG GCCAGGGCACCACCTGTGACTGTGTCCAGCGCGTCCACTAAGGG CCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCG

10

20

30

40

【表 19】

		<p>AATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCG GAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCG GAGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTAC TCGCTGTCGTGGTGGTACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTAC CAAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACT AAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCACCGTGCC CGCCTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTT CTGTTCCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCAC CCCTGAAGTGACATGCGTGGTTCGTGGACGTGTCACAGGAAGAT CCGGAGGTGCAGTTCATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGC ACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCAC TTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGTGTCATCAGGACTGGC TGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGAC TTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACA GCCCCGGGAACCCCAAGTGTATACCCTGCCACCGAGCCAGGAA GAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGG GCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGG CCAGCCGGAACCAACTACAAGACCACCCCTCCGGTGTGAGC TCAGACGGATCCTTCTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAA GAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTGAGCTGTTCTGTGATG CATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCT CTCCCTGGGA</p>	10
配列番号 717	DNA 重鎖	<p>CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTG GCGCCTCCGTGAAGGTGTCTGCAAGGCCTCTGGCTTACCCTG ACCAACTACGGCATGAACTGGGTGCGACAGGCCAGGGGCCAGC GGCTGGAATGGATCGGCTGGATCAACACCGACACCGGCGAGCC TACCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTTCGTGTTCTCCCTGG ACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTGCAGATCTCCAGCCTGAAG GCCGAGGATACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGGAACCCCTT ACTACTACGGCACCAACAACGCCGAGGCCATGGAATTTGGGG CCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTGCTTCTACCAAGGGGC CCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCTGCTCCAGAAGCACCAGCGA GAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCC GAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCG GCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTA CAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGC ACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCAACA CCAAGGTGGACAAGAGGGTGGAGAGCAAGTACGGCCACCCCT GCCCCCCTGCCCAGCCCCCGAGTTCTTGGGCGGACCCAGCGT GTTCTGTTCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCA GAACCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCAGGA GGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCACAACGCCAAGACCAAGCCAGAGAGGAGCAGTTTAACA GCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGACCCAGGA CTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAG GGCCTGCCAAGCAGCATCGAAAAGACCATCAGCAAGGCCAAG GGCCAGCCTAGAGAGCCCCAGGTCTACACCCTGCCACCCAGCC AAGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGT GAAGGGCTTCTACCCAAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCAGTGC TGGACAGCGACGGCAGCTTCTCCTGTACAGCAGGCTGACCGT GGACAAGTCCAGATGGCAGGAGGGCAACGTCTTTAGCTGCTCC</p>	20
			30
			40

【表 2 0】

		GTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCC TGAGCCTGTCCCTGGGC
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	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSSSQDISNYLNWYLQKPGQSPQL LIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDFFATYYCQQYYN LPWTFGQGTKVEIK
配列番号 719	DNA VL	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTGT GGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGCTCTAGTCAGGATATCT CTAACTACCTGAACTGGTATCTGCAGAAGCCCGGTCAATCACCT CAGCTGCTGATCTACTACACTAGCACCTGCACCTGGGCGTGCC CTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGAGTTCACCTGA CTATCTCTAGCCTGCAGCCCGACGACTTCGCTACCTACTACTGT CAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGACCTTCGGTCAAGGCACTA AGGTCGAGATTAAG
配列番号 720	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCTGCTTCCGT GGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTTCTCCAGCCAGGACATC TCCAACCTGAACTGGTATCTGCAGAAGCCCGGCCAGTCCCC TCAGCTGCTGATCTACTACACCTCCACCCTGCACCTGGGCGTGC CCTCCAGATTTTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGAGTTTACCCTG ACCATCAGCTCCCTGCAGCCCGACGACTTCGCCACCTACTACTG CCAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACC AAGGTGGAATCAAG
配列番号 721	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSSSQDISNYLNWYLQKPGQSPQL LIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDFFATYYCQQYYN LPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号 722	DNA 軽鎖	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTGT GGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGCTCTAGTCAGGATATCT CTAACTACCTGAACTGGTATCTGCAGAAGCCCGGTCAATCACCT CAGCTGCTGATCTACTACACTAGCACCTGCACCTGGGCGTGCC CTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGAGTTCACCTGA CTATCTCTAGCCTGCAGCCCGACGACTTCGCTACCTACTACTGT CAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGACCTTCGGTCAAGGCACTA AGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTTTAT CTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGC GTGGTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCGGGAGGCCAAGG TGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCA GGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGC CTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGC ATAAGGTGTACGCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAG CCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
配列番号 723	DNA 軽鎖	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCTGCTTCCGT GGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTTCTCCAGCCAGGACATC

10

20

30

40

【表 2 1】

		TCCAACCTACCTGAACTGGTATCTGCAGAAGCCCGGCCAGTCCCC TCAGCTGCTGATCTACTACACCTCCACCCTGCACCTGGGCGTGC CCTCCAGATTTTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGAGTTTACCCTG ACCATCAGCTCCCTGCAGCCCGACGACTTCGCCACCTACTACTG CCAGCAGTACTACAACTGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCACC AAGGTGGAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTC TCTTCCCCCAAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAG CGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCCCAGGGAGGCCAAG GTGCAGTGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCC AGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACA GCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAA GCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCC AGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC	10
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	20
配列番号 724	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGFTLTNYGMNWVRQAPGQ GLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKA EDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTITVTVSS	
配列番号 725	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCG GCGCTAGTGTGAAAGTCAGCTGTAAAGCTAGTGGCTTACCCT GACTAACTACGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCCCCAGGTCAA GGCCTCGAGTGGATGGGCTGGATTAACACCGACACCGGCGAGC CTACCTACGCCGACGACTTTAAGGGCAGATTCGTGTTTAGCCTG GACACTAGTGTGTCTACCGCCTACCTGCAGATCTCTAGCCTGAA GGCCGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAAACCCCCC TACTACTACGGCACTAACAACGCCGAGGCTATGGACTACTGGG GTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC	30
配列番号 726	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTG GCGCCTCCGTGAAGGTGTCTGCAAGGCCTCTGGCTTACCCTG ACCAACTACGGCATGAACTGGGTGCGACAGGCCCCCTGGACAGG GCCTGGAATGGATGGGCTGGATCAACACCGACACCGGCGAGCC TACCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTCGTGTTCTCCCTGG ACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTGCAGATCTCCAGCCTGAAG GCCGAGGATACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGGAACCCCCCTT ACTACTACGGCACCAACAACGCCGAGGCCATGGACTATTGGGG CCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCT	
配列番号 727	重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGFTLTNYGMNWVRQAPGQ GLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKA EDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTITVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNYTQKSLSL	40

【表 2 2】

[illegible]

【表 2 3】

		GGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTTTAAACA GCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA CTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAGGTCTCCAACAAG GGCCTGCCAAGCAGCATCGAAAAGACCATCAGCAAGGCCAAG GGCCAGCCTAGAGAGCCCCAGGTCTACACCTGCCACCCAGCC AAGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGT GAAGGGCTTCTACCCAAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AACGGCCAGCCCAGAGAACAATAACAAGACCACCCCCCAGTGC TGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAGGCTGACCGT GGACAAGTCCAGATGGCAGGAGGGCAACGTCTTTAGCTGCTCC GTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCC TGAGCCTGTCCCTGGGC
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	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCSSSQDISNYLNWYQQKPKAPKL LIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGTDFLTINNIESEDAAYYFCQQYYN LPWTFGQGTKVEIK
配列番号 731	DNA VL	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTGT GGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGCTCTAGTCAGGATATCT CTAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCC TAAGCTGCTGATCTACTACACTAGCACCTGCACCTGGGAATCC CCCCTAGGTTTAGCGGTAGCGGCTACGGCACCGACTTCACCTG ACTATTAACAATATCGAGTCAGAGGACGCCGCCTACTACTTCTG TCAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGACCTTCGGTCAAGGCACTA AGGTCGAGATTAAG
配列番号 732	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCTGCTTCCGT GGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTTCTCCAGCCAGGACATC TCCAACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCC CCAAGCTGCTGATCTACTACACTCCACCCTGCACCTGGGCATC CCCCCTAGATTCTCCGGCTCTGGCTACGGCACCGACTTCACCT GACCATCAACAACATCGAGTCCGAGGACGCCGCCTACTACTTC TGCCAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCA CCAAGGTGGAAATCAAG
配列番号 733	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCSSSQDISNYLNWYQQKPKAPKL LIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGTDFLTINNIESEDAAYYFCQQYYN LPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNMF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号 734	DNA 軽鎖	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTGT GGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGCTCTAGTCAGGATATCT CTAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCC TAAGCTGCTGATCTACTACACTAGCACCTGCACCTGGGAATCC CCCCTAGGTTTAGCGGTAGCGGCTACGGCACCGACTTCACCTG ACTATTAACAATATCGAGTCAGAGGACGCCGCCTACTACTTCTG TCAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGACCTTCGGTCAAGGCACTA

10

20

30

40

【表 2 4】

		AGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCAT CTTCCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGC GTGGTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGG TGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCA GGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGC CTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGC ATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAG CCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
配列番号 735	DNA 軽鎖	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCTGCTTCCGT GGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTTCTCCAGCCAGGACATC TCCAACCTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCCGGCAAGGCC CCAAGCTGCTGATCTACTACACCTCCACCCTGCACCTGGGCATC CCCCCTAGATTCTCCGGCTCTGGCTACGGCACCGACTTCACCCT GACCATCAACAACATCGAGTCCGAGGACGCCGCTACTACTTC TGCCAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCA CCAAGGTGGAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTT CATCTTCCCCCAAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCC AGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCCCAGGGAGGCCA AGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACA GCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTA CAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAG AAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGT CCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
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	TGGATTAACACCGACACCGGGGAGCCTACCTACGCGGACGATT TCAAGGGA
配列番号 739 (Kabat)	HCDR2	TGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGCCGACGACT TCAAGGGC
配列番号 740 (Kabat)	HCDR3	AACCCGCCCTACTACTACGGAACCAACAACGCCGAAGCCATGG ACTAC
配列番号 741 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGAGGCCATGG ACTAT
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	AACCCGCCCTACTACTACGGAACCAACAACGCCGAAGCCATGG ACTAC
配列番号 741 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGAGGCCATGG ACTAT
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	TACACTAGCACCCCTGCACCTG
配列番号 749 (Kabat)	LCDR2	TACACCTCCACCCTGCACCTG
配列番号 750 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGACC
配列番号 751 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACC

10

20

30

40

【表 2 5】

配列番号 752 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGATATCTCTAACTAC
配列番号 753 (Chothia)	LCDR1	AGCCAGGACATCTCCAACCTAC
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	TGGATTAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGCCGACGACT TTAAGGGC
配列番号 739 (Kabat)	HCDR2	TGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGCCGACGACT TCAAGGGC
配列番号 760 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTACTACTACGGCACTAACAACGCCGAGGCTATGG ACTAC
配列番号 741 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGAGGCCATGG ACTAT
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	AACCCCCCTACTACTACGGCACTAACAACGCCGAGGCTATGG ACTAC
配列番号 741 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGAGGCCATGG ACTAT
BAP050-Clone J 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
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	AGCCAGGACATCTCCAACCTAC
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

【0 3 6 2】

他の例示的 L A G - 3 阻害剤

ある実施態様において、抗 L A G - 3 抗体分子は、B M S 9 8 6 0 1 6 としても知られる B M S - 9 8 6 0 1 6 (Bristol-Myers Squibb) である。B M S - 9 8 6 0 1 6 および他の抗 L A G - 3 抗体は、引用により全体として本明細書に包含させる、W O 2 0 1 5 / 1 1 6 5 3 9 および米国 9, 5 0 5, 8 3 9 に開示される。ある実施態様において、抗 L A G - 3 抗体分子は、例えば、表 6 に開示の、B M S - 9 8 6 0 1 6 の C D R の 1 以上の配列 (または集合的に C D R 配列全部)、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。

【0 3 6 3】

50

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の1以上の配列(または集合的にCDR配列全部)、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。

【0364】

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および米国9,244,059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に開示の、IMP731のCDRの1以上の配列(または集合的にCDR配列全部)、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の1以上の配列(または集合的にCDR配列全部)、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

【0365】

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の1以上の配列(または集合的にCDR配列全部)、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。

【0366】

さらなる既知抗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る、WO2008/132601、WO2010/019570、WO2014/140180、WO2015/116539、WO2015/200119、WO2016/028672、米国9,244,059、米国9,505,839に開示のものを含む。

20

【0367】

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。

【0368】

ある実施態様において、抗LAG-3阻害剤は、可溶性LAG-3タンパク質、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、例えば、IMP321(Prima BioMed)である。

30

【0369】

【表 26】

表 6. 他の例示的抗LAG-3抗体分子のアミノ酸配列

BMS-986016		
配列番号 762	重鎖	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSDYYWNWIRQPPGKGLE WIGEINHRGSTNSNPSLKSRLVTLSDTSKNQFSLKLRSVTAADTAVYYC AFGYSDYEYNWFDPWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEH ALHNHYTQKSLSLGLK
配列番号 763	軽鎖	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSISSYLAWYQQKPGQAPRLIYD ASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFG QGTNLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC
IMP731		
配列番号 764	重鎖	QVQLKESGPGLVAPSQSLITCTVSGFSLTAYGVNWVRQPPGKGLEWL GMIWDDGSTDYNSALKSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDLTARYYC AREGDVAFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCSVMEHA LHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 765	軽鎖	DIVMTQSPSSLAVSVGQKVTMSCKSSQSLNNGSNQKNYLAWYQQKPG QSPKLLVYFASTRDSGVPRFIGSGSGTDFTLTISVQAEDLADYFCLQ HFGTPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

10

20

30

【0370】

GITRアゴニスト

ある実施態様において、ここに記載する抗TIM-3抗体分子は、GITRアゴニストと組み合わせて投与される。ある実施態様において、GITRアゴニストは、GWN323(NVS)、BMS-986156、MK-4166またはMK-1248(Merck)、TRX518(Leap Therapeutics)、INCAGN1876(Incyte/Agenus)、AMG 228(Amgen)またはINBRX-110(Inhibrx)である。

【0371】

GITRアゴニストの例

ある実施態様において、GITRアゴニストは、抗GITR抗体分子である。ある実施態様において、GITR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」と題するWO2016/057846に記載の抗GITR抗体を含む。

【0372】

ある実施態様において、抗GITR抗体分子は、表9に示す(例えば、表9に開示のMAB7の重鎖および軽鎖可変領域配列からの)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アミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖可変領域からの少なくとも1、2、3、

40

50

4、5または6相補性決定領域(CDR)(または集合的にCDR全部)を含む。ある実施態様において、CDRはKabat定義に従う(例えば、表9に示すとおり)。ある実施態様において、CDRはChothia定義に従う(例えば、表9に示すとおり)。ある実施態様において、CDRの1以上(または集合的にCDR全部)は、表9に示すまたは表9に示すヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列に比して、1、2、3、4、5、6またはそれ以上の変化、例えば、アミノ酸置換(例えば、保存的アミノ酸置換)または欠失を有する。

【0373】

ある実施態様において、抗GITR抗体分子は、配列番号909のVHCDR1アミノ酸配列、配列番号911のVHCDR2アミノ酸配列および配列番号913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914のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号916のVLCDR2アミノ酸配列および配列番号918のVLCDR3アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(VL)を含み、各々表9に開示される。

10

【0374】

ある実施態様において、抗GITR抗体分子は、配列番号901のアミノ酸配列または配列番号901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GITR抗体分子は、配列番号902のアミノ酸配列または配列番号902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GITR抗体分子は、配列番号901のアミノ酸配列を含むVHおよび配列番号902のアミノ酸配列を含むVLを含む。

20

【0375】

ある実施態様において、抗体分子は、配列番号905のヌクレオチド配列または配列番号905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906のヌクレオチド配列または配列番号906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905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906のヌクレオチド配列によりコードされるVLを含む。

30

【0376】

ある実施態様において、抗GITR抗体分子は、配列番号903のアミノ酸配列または配列番号903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GITR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GITR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。

【0377】

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。

40

【0378】

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。

50

【 0 3 7 9 】

【 表 2 7 】

表 9： 例示的抗 G I T R 抗体分子のアミノ酸およびヌクレオチド配列

MAB7		
配列番号 901	VH	EVQLVESGGGLVQSGGSLRLSCAASGFSLSYGVVDWVRQAP GKGLEWVGVIWGGGGTYYASSLMGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARHAYGHDGGFAMDYWGQGT LTVTS S
配列番号 902	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASEVSSNVAWYQQRPGQ APRLLIYGASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCGQSYSPFTFGQGTKLEIK
配列番号 903	重鎖	EVQLVESGGGLVQSGGSLRLSCAASGFSLSYGVVDWVRQAP GKGLEWVGVIWGGGGTYYASSLMGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARHAYGHDGGFAMDYWGQGT LTVTS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNV FSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 904	軽鎖	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASEVSSNVAWYQQRPGQ APRLLIYGASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCGQSYSPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNR GEC
配列番号 905	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTGCA TCCGCGCGCTCTCTGAGACTGTCTGCGCTGCCTCCGGCTT CTCCCTGTCTCTTACGGCGTGGACTGGGTGCGACAGGCC CCTGGCAAGGGCCTGGAATGGGTGGGAGTGATCTGGGGC GGAGGCGGCACCTACTACGCCTCTTCCCTGATGGGCGCGT TCACCATCTCCCGGACAACTCCAAGAACACCCTGTACCT GCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTAC TACTGCGCCAGACACGCCTACGGCCACGACGGCGGCTTCG CCATGGATTATTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACAGTGTCT CTCC
配列番号 906	DNA VL	GAGATCGTGATGACCCAGTCCCCCGCCACCCTGTCTGTGT CTCCCCGCGAGAGAGCCACCCTGAGCTGCAGAGCCTCCGA GTCCGTGTCTCCAACGTGGCCTGGTATCAGCAGAGACCT GGTCAGGCCCCCTCGGCTGCTGATCTACGGCGCCTCTAAC GGGCCACCGGCATCCCTGCCAGATTCTCCGGCTCCGGCAG CGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCCGGCTGGAACCC GAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCGGCCAGTCTACTCAT ACCCCTTACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGAAATCAA G

10

20

30

【表 28】

配列番号 907	DNA 重鎖	GAGGTGCAGCTGGTGGAACTCTGGCGGCGGACTGGTGCAG TCCGGCGGCTCTCTGAGACTGTCTTGCCTGCGCTGCCCTCCGGCTT CTCCCTGTCTCTTACGGCGTGGACTGGGTGCGACAGGCC CCTGGCAAGGGCCTGGAATGGGTGGGAGTGATCTGGGGC GGAGGCGGCACCTACTACGCCTCTTCCCTGATGGGCCGGT TCACCATCTCCCGGGACAACCTCCAAGAACCCTGTACCT GCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTAC TACTGCGCCAGACACGCCTACGGCCACGACGGCGGCTTCG CCATGGATTATTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACAGTGTC CTCCGCTAGCACCAAGGGCCCAAGTGTGTTTCCCTGGCC CCCAGCAGCAAGTCTACTTCCGGCGGAACTGCTGCCCTGG GTTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACAGT GTCCTGGAACCTCTGGGGCTCTGACTTCCGGCGTGACACCC TTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCCTGTACAGCCTGA GCAGCGTGGTGACAGTGCCCTCCAGCTCTCTGGGAACCCA GACCTATATCTGCAACGTGAACCACAAGCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAG ACCCACACCTGCCCCCCTGCCAGCTCCAGAAGTGTCTGG GAGGGCCTTCCGTGTTCTGTTCCCCCCCCAAGCCCAAGGA CACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTG GTGGTGGACGTGTCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTC AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAG ACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACAGG GTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGA ACGGCAAAGAATACAAGTGCAAAGTCTCCAACAAGGCC TGCCAGCCCCAATCGAAAAGACAATCAGCAAGGCCAAGG GCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTGTACACCTGCCCCCAG CCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTG TCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGATATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACC ACCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGT ACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGG GCAACGTGTTTCACTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCA CAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCCGGC AAG	10
配列番号 908	DNA 軽鎖	GAGATCGTGATGACCCAGTCCCCCGCCACCCTGTCTGTGT CTCCCGGCGAGAGAGCCACCCTGAGCTGCAGAGCCTCCGA GTCCGTGTCTCCAACGTGGCCTGGTATCAGCAGAGACCT GGTCAGGCCCCCTCGGCTGCTGATCTACGGCGCCTCTAACC GGGCCACCGGCATCCCTGCCAGATTCTCCGGCTCCGGCAG CGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCCGGCTGGAACCC GAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCGGCCAGTCTACTCAT ACCCCTTACCTTCGCCAGGGCACCAAGCTGGAAATCAA GCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCTTCCCCC AGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTG TGCTGTGTAACAACCTTCTACCCCGGGAGGCCAAGGTGC AGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCC AGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCT ACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACT ACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACC AGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGG GCGAGTGC	30
配列番号 909 (KABAT)	HCDR1	SYGVD	
配列番号 910 (CHOTHIA)	HCDR1	GFSLSSY	
配列番号 911 (KABAT)	HCDR2	VIWGGGGTYAYASSLMG	
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	40

【表 29】

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

【0380】

他の例示的 G I T R アゴニスト

ある実施態様において、抗 G I T R 抗体分子は、BMS 986156 または BMS 986156 である。BMS-986156 としても知られる BMS-986156 (Bristol-Myers Squibb) および他の抗 G I T R 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米国 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 G I T R 抗体分子は、例えば、表 10 に開示の、BMS-986156 の CDR の 1 以上の配列 (または集合的に CDR 配列全部)、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。

【0381】

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 (Merck) である。MK-4166、MK-1248 および他の抗 G I T R 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米国 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 の 1 以上の配列 (または集合的に CDR 配列全部)、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。

【0382】

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、例えば、引用により全体として本明細書に包含させる米国 7,812,135、米国 8,388,967、米国 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 の 1 以上の配列 (または集合的に CDR 配列全部)、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。

【0383】

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、例えば、引用により全体として本明細書に包含させる、米国 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 の 1 以上の配列 (または集合的に CDR 配列全部)、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。

【0384】

ある実施態様において、抗 G I T R 抗体分子は、AMG 228 (Amgen) である。AMG 228 および他の抗 G I T R 抗体は、例えば、引用により全体として本明細書に包含される、米国 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、AMG 228 の CDR の 1 以上の配列 (または集合的に CDR 配列全部)、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。

【0385】

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、例えば、引用により全体として本明細書に包含させる、米国 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

10

20

30

40

50

Rの1以上の配列(または集合的にCDR配列全部)、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。

【0386】

ある実施態様において、GITRアゴニスト(例えば、融合タンパク質)は、MEDI 1873としても知られるMEDI 1873(Medimmune)である。MEDI 1873および他のGITRアゴニストは、例えば、引用により全体として本明細書に包含させる、米国2017/0073386、WO2017/025610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、GITRアゴニストは、MEDI 1873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(GITRL)の受容体結合ドメインの1以上を含む。

10

【0387】

さらなる既知GITRアゴニスト(例えば、抗GITR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、WO2016/054638に記載のものを含む。

【0388】

ある実施態様において、抗GITR抗体は、ここに記載する抗GITR抗体とGITR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。

【0389】

ある実施態様において、GITRアゴニストは、GITR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、GITRアゴニストは、定常領域(例えば、免疫グロブリン配列のFc領域)に融合したイムノアドヘシン結合フラグメント(例えば、GITRLの細胞外またはGITR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。

20

【0390】

【表30】

表10: 他の例示的抗GITR抗体分子のアミノ酸配列

BMS-986156		
配列番号 920	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGL EWVAVIWYEGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARGGSMVRGDY YYGMDVWGQGTTVTVSS
配列番号 921	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLI YDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFN SYPY TFGQGTKLEIK

30

【0391】

IL15/IL-15Ra複合体

ある実施態様において、ここに記載する抗TIM-3抗体分子は、IL-15/IL-15Ra複合体と組み合わせて投与される。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。

【0392】

IL-15/IL-15Ra複合体の例

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-15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により結合したIL-15を含み得る。特定の実施態様において、ヒトIL-15は、可溶性形態のIL-15Raに非共有結合により結合する。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、組成物中のヒトIL-15は、表11の配列番号1001のアミノ酸配列を含み、可溶性形態のヒトIL-15Raは、表11の配列番号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

40

50

る。

【0393】

【表31】

表11. 例示的 IL-15 / IL-15Ra 複合体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	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLEL QVISLESGDASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNI KEFLQSFVHIVQMFINTS
配列番号 1002	ヒト可溶性 IL- 15Ra	ITCPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLN KATNVAHWTTPSLKCIRDPAHVHQRPAAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSG KEPAASSPSSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPS QTTAKNWELTASASHQPPGVYPQG

10

【0394】

他の例示的 IL-15 / IL-15Ra 複合体

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 に開示される。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。

【0395】

20

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最初のシステイン残基から始まり、該シグナルペプチド後4個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に開示の配列を含む。

【0396】

【表32】

30

表12. 他の例示的 IL-15 / IL-15Ra 複合体のアミノ酸配列

ALT-803 (Altor)		
配列番号 1003	IL-15N72D	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLEL QVISLESGDASIHDVTENLIILANDSLSSNGNVTESGCKECELEEKNI KEFLQSFVHIVQMFINTS
配列番号 1004	IL-15RaSu / Fc	ITCPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLN KATNVAHWTTPSLKCIREPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVHLQDNLGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
IL-15 / IL-15Ra sushi ドメイン融合体(Cytune)		
配列番号 1005	ヒト IL-15	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLEL QVISLESGDASIHDVTENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNI KEFLQSFVHIVQMFINTS ここで、XはEまたはKである
配列番号 1006	ヒト IL-15Ra sushi およびヒ ンジドメイン	ITCPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLN KATNVAHWTTPSLKCIRDPAHVHQRPAAPP

40

【0397】

医薬組成物、製剤およびキット

50

他の態様において、本発明は、薬学的に許容される担体と共に製剤される、ここに記載する抗TIM-3抗体分子を含む、組成物、例えば、薬学的に許容される組成物を提供する。ここで使用する、「薬学的に許容される担体」は、生理学的に適合可能な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に適する(例えば注射または点滴による)。

【0398】

ここに記載する組成物は、多様な形態が可能である。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、注射用および点滴用溶液)、分散剤または懸濁液、リポソームおよび坐薬を含む。好ましい形態は、意図する投与方式および治療適用による。典型的な好ましい組成物は、注射用または点滴用溶液である。好ましい投与方式は、非経腸(例えば、静脈内、皮下、腹腔内、筋肉内)である。好ましい実施態様において、抗体は静脈内点滴または注射により投与される。他の好ましい実施態様において、抗体は筋肉内または皮下注射により投与される。

10

【0399】

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、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、嚢下、クモ膜下、脊髄内、硬膜外および胸骨内注射および点滴を含むが、これらに限定されない。

【0400】

治療組成物は、一般に製造および保存条件下、無菌かつ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構造として製剤され得る。無菌注射用溶液は、必要量の活性化化合物(例えば、抗体または抗体部分)を、必要に応じて、上に挙げた成分の一つまたは組み合わせと共に適切な溶媒に取り込み、続いて滅菌濾過することにより製造され得る。一般に、分散剤は、活性化化合物を、基本的分散媒体および上に挙げた必要な他の成分を含む無菌媒体に取り込むことにより製造される。無菌注射用溶液製造用の無菌粉末の場合、好ましい製造方法は、際に無菌濾過した溶液からの活性成分と任意の付加的な所望の成分を含む粉末を生じる、真空乾燥および凍結乾燥である。溶液の適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用により、分散体の場合必要な粒子径の維持によりおよび界面活性剤の使用により、維持される。注射用組成物の延長された吸収は、組成物に吸収を遅延する薬剤、例えば、モノステアリン酸塩およびゼラチンを含ませることにより、達成され得る。

20

30

【0401】

ここに記載する抗TIM-3抗体分子または組成物は、ここに記載する対象への投与(例えば、静脈内投与)に適する製剤(例えば、剤形または投薬形態)に製剤され得る。ここに記載する製剤は、液体製剤、凍結乾燥製剤または再構成製剤であり得る。

【0402】

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、製剤(例えば、液体製剤)は抗TIM-3抗体分子(例えば、ここに記載する抗TIM-3抗体分子)および緩衝剤を含む。

【0403】

ある実施態様において、製剤(例えば、液体製剤)は、25 mg/mL~250 mg/mL、例えば、50 mg/mL~200 mg/mL、60 mg/mL~180 mg/mL、70 mg/mL~150 mg/mL、80 mg/mL~120 mg/mL、90 mg/mL~110 mg/mL、50 mg/mL~150 mg/mL、50 mg/mL~100 mg/mL、150 mg/mL~200 mg/mLまたは100 mg/mL~200 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または150 mg/mLの濃度で存在する抗TIM-3抗体分子を含む。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は80 mg/mL~120 mg/mL、例えば、100 mg/mLの濃度で存在する。

40

【0404】

ある実施態様において、製剤(例えば、液体製剤)はヒスチジンを含む緩衝剤(例えば、

50

ヒスチジン緩衝剤)を含む。ある実施態様において、緩衝剤(例えば、ヒスチジン緩衝剤)は、1 mM～1 0 0 mM、例えば、2 mM～5 0 mM、5 mM～4 0 mM、1 0 mM～3 0 mM、1 5 ～2 5 mM、5 mM～4 0 mM、5 mM～3 0 mM、5 mM～2 0 mM、5 mM～1 0 mM、4 0 mM～5 0 mM、3 0 mM～5 0 mM、2 0 mM～5 0 mM、1 0 mM～5 0 mMまたは5 mM～5 0 mM、例えば、2 mM、5 mM、1 0 mM、1 5 mM、2 0 mM、2 5 mM、3 0 mM、3 5 mM、4 0 mM、4 5 mMまたは5 0 mMの濃度で存在する。ある実施態様において、緩衝剤(例えば、ヒスチジン緩衝剤)は、1 5 mM～2 5 mM、例えば、2 0 mMの濃度で存在する。他の実施態様において、緩衝剤(例えば、ヒスチジン緩衝剤)は、4～7、例えば、5～6、例えば、5、5.5または6のpHを有する。ある実施態様において、緩衝剤(例えば、ヒスチジン緩衝剤)は、5～6、例えば、5.5のpHを有する。ある実施態様において、緩衝剤は1 5 mM～2 5 mM(例えば、2 0 mM)濃度でヒスチジン緩衝剤を含み、5～6(例えば、5.5)のpHを有する。ある実施態様において、緩衝剤はヒスチジンおよびヒスチジン-HClを含む。

10

【0405】

ある実施態様において、製剤(例えば、液体製剤)は、80～120 mg/mL、例えば、100 mg/mLの濃度で存在する抗TIM-3抗体分子、および15 mM～25 mM(例えば、20 mM)濃度でヒスチジン緩衝剤を含み、5～6(例えば、5.5)のpHを有する緩衝剤を含む。

【0406】

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、50 mM～500 mM、例えば、100 mM～400 mM、150 mM～300 mM、180 mM～250 mM、200 mM～240 mM、210 mM～230 mM、100 mM～300 mM、100 mM～250 mM、100 mM～200 mM、100 mM～150 mM、300 mM～400 mM、200 mM～400 mMまたは100 mM～400 mM、例えば、100 mM、150 mM、180 mM、200 mM、220 mM、250 mM、300 mM、350 mMまたは400 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。

20

【0407】

ある実施態様において、製剤(例えば、液体製剤)は、80～120 mg/mL、例えば、100 mg/mLの濃度で存在する抗TIM-3抗体分子、15 mM～25 mM(例えば、20 mM)濃度でヒスチジン緩衝剤を含み、5～6(例えば、5.5)のpHを有する緩衝剤および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。

30

【0408】

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、0.005%～0.1%(w/w)、例えば、0.01%～0.08%、0.02%～0.06%、0.03%～0.05%、0.01%～0.06%、0.01%～0.05%、0.01%～0.03%、0.06%～0.08%、0.04%～0.08%または0.02%～0.08%(w/w)、例えば、0.01%、0.02%、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。

40

【0409】

ある実施態様において、製剤(例えば、液体製剤)は、80～120 mg/mL、例えば、100 mg/mLの濃度で存在する抗TIM-3抗体分子、15 mM～25 mM(例えば、20 mM)濃度でヒスチジン緩衝剤を含み、5～6(例えば、5.5)のpHを有する緩衝剤、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。

50

【0410】

ある実施態様において、製剤(例えば、液体製剤)は、100mg/mLの濃度で存在する抗TIM-3抗体分子、20mMの濃度でヒスチジン(例えば、ヒスチジン/ヒスチジーン-HCL)を含み、5.5のpHを有する緩衝剤、220mMの濃度で存在する炭水化物またはスクロースおよび0.04%(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。

【0411】

ある実施態様において、液体製剤は、ここに記載する抗TIM-3抗体分子を含む製剤の希釈により調製する。例えば、原体製剤を、1以上の添加物(例えば、濃縮添加物)を含む溶液で希釈し得る。ある実施態様において、溶液は、ヒスチジン、スクロースまたはポリソルベート20の1つ、2つまたは全てを含む。ある実施態様において、溶液は、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)、炭水化物(例えば、スクロース)または界面活性剤(例えば、ポリソルベート20)を含むが、これらに限定されない。ある実施態様において、液体製剤は、再構成凍結乾燥製剤ではない。他の実施態様において、液体製剤は、再構成凍結乾燥製剤である。ある実施態様において、製剤は、液体として保存される。他の実施態様において、製剤は液体として調製され、次いで、保存前に、例えば、凍結乾燥または噴霧乾燥により乾燥される。

【0412】

ある実施態様において、容器(例えば、バイアル)あたり、0.5mL~10mL(例えば、0.5mL~8mL、1mL~6mLまたは2mL~5mL、例えば、1mL、1.2mL、1.5mL、2mL、3mL、4mL、4.5mLまたは5mL)の液体製剤が充填される。他の実施態様において、液体製剤は、容器(例えば、バイアル)あたり、少なくとも1mL(例えば、少なくとも1.2mL、少なくとも1.5mL、少なくとも2mL、少なくとも3mL、少なくとも4mLまたは少なくとも5mL)の液体製剤の抽出可能な体積が抽出されるように、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、臨床現場で希釈されることなく、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、液体製剤は、臨床現場で原体製剤から希釈され、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)は、患者への点滴開始前、例えば、1時間以内(例えば、45分、30分または15分以内)に、点滴バッグに注入される。

【0413】

ここに記載する製剤は、容器に保存され得る。ここに記載する製剤の何れかに使用される容器は、例えば、バイアルおよび所望により、ストッパー、キャップまたは両者を含み得る。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、ストッパーはゴム栓、例えば、灰色ゴム栓である。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、灰色ゴム栓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、25mg/mL~250mg/mL、例えば、50mg/mL~200mg/mL、60mg/mL~180mg/mL、70mg/mL~150mg/mL、80mg/mL~120mg/mL、90mg/mL~110mg/mL、50mg/mL~150mg/mL、50mg/mL~100mg/mL、150mg/mL~200mg/mLまたは100mg/mL~200mg/mL、例えば、50mg/mL、60mg/mL、70mg/mL、80mg/mL、90mg/mL、100mg/mL、110mg/mL、120mg/mL、130mg/mL、140mg/mLまたは150mg/mLの抗TIM-3抗体分子が容器(例えば、バイアル)に存在する。

【0414】

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、ここに記載する抗TIM-3抗体分子を含む液体製剤から凍結乾燥または乾燥される。容器(例えば、バイアル)あたり、例えば、1~5mL、例えば、1~2mLの液体製剤が充填され、凍結乾燥され得る。

【0415】

ある実施態様において、製剤は再構成製剤である。ある実施態様において、再構成製剤は、ここに記載する抗TIM-3抗体分子を含む凍結乾燥製剤から再構成される。例えば、再構成製剤は、タンパク質が再構成製剤に分散されるように、凍結乾燥製剤を希釈剤に溶解することにより、調製され得る。ある実施態様において、凍結乾燥製剤は、1 mL～5 mL、例えば、1 mL～2 mL、例えば、1.2 mLの注射用の水または緩衝液で再構成される。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～2 mLの注射用水で再構成される。

【0416】

ある実施態様において、再構成製剤は抗TIM-3抗体分子(例えば、ここに記載する抗TIM-3抗体分子)および緩衝剤を含む。

10

【0417】

ある実施態様において、再構成製剤は、25 mg/mL～250 mg/mL、例えば、50 mg/mL～200 mg/mL、60 mg/mL～180 mg/mL、70 mg/mL～150 mg/mL、80 mg/mL～120 mg/mL、90 mg/mL～110 mg/mL、50 mg/mL～150 mg/mL、50 mg/mL～100 mg/mL、150 mg/mL～200 mg/mLまたは100 mg/mL～200 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または150 mg/mLの濃度で存在する抗TIM-3抗体分子を含む。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は80 mg/mL～120 mg/mL、例えば、100 mg/mLの濃度で存在する。

【0418】

20

ある実施態様において、再構成製剤はヒスチジンを含む緩衝剤(例えば、ヒスチジン緩衝剤)を含む。ある実施態様において、緩衝剤(例えば、ヒスチジン緩衝剤)は、1 mM～100 mM、例えば、2 mM～50 mM、5 mM～40 mM、10 mM～30 mM、15～25 mM、5 mM～40 mM、5 mM～30 mM、5 mM～20 mM、5 mM～10 mM、40 mM～50 mM、30 mM～50 mM、20 mM～50 mM、10 mM～50 mMまたは5 mM～50 mM、例えば、2 mM、5 mM、10 mM、15 mM、20 mM、25 mM、30 mM、35 mM、40 mM、45 mMまたは50 mMの濃度で存在する。ある実施態様において、緩衝剤(例えば、ヒスチジン緩衝剤)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、緩衝剤(例えば、ヒスチジン緩衝剤)は、4～7、例えば、5～6、例えば、5、5.5または6のpHを有する。ある実施態様において、緩衝剤(例えば、ヒスチジン緩衝剤)は、5～6、例えば、5.5のpHを有する。ある実施態様において、緩衝剤は15 mM～25 mM(例えば、20 mM)濃度でヒスチジン緩衝剤を含み、5～6(例えば、5.5)のpHを有する。ある実施態様において、緩衝剤はヒスチジンおよびヒスチジン-HClを含む。

30

【0419】

ある実施態様において、再構成製剤は、80～120 mg/mL、例えば、100 mg/mLの濃度で存在する抗TIM-3抗体分子および15 mM～25 mM(例えば、20 mM)濃度でヒスチジン緩衝剤を含み、5～6(例えば、5.5)のpHを有する緩衝剤を含む。

【0420】

ある実施態様において、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、50 mM～500 mM、例えば、100 mM～400 mM、150 mM～300 mM、180 mM～250 mM、200 mM～240 mM、210 mM～230 mM、100 mM～300 mM、100 mM～250 mM、100 mM～200 mM、100 mM～150 mM、300 mM～400 mM、200 mM～400 mMまたは100 mM～400 mM、例えば、100 mM、150 mM、180 mM、200 mM、220 mM、250 mM、300 mM、350 mMまたは400 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。

40

【0421】

ある実施態様において、再構成製剤は、80～120 mg/mL、例えば、100 mg/mLの濃度で存在する抗TIM-3抗体分子、15 mM～25 mM(例えば、20 mM)濃度でヒスチジ

50

ン緩衝剤を含み、5～6(例えば、5.5)のpHを有する緩衝剤および200mM～250mM、例えば、220mMの濃度で存在する炭水化物またはスクロースを含む。

【0422】

ある実施態様において、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、0.005%～0.1%(w/w)、例えば、0.01%～0.08%、0.02%～0.06%、0.03%～0.05%、0.01%～0.06%、0.01%～0.05%、0.01%～0.03%、0.06%～0.08%、0.04%～0.08%または0.02%～0.08%(w/w)、例えば、0.01%、0.02%、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。

10

【0423】

ある実施態様において、再構成製剤は、80～120mg/mL、例えば、100mg/mLの濃度で存在する抗TIM-3抗体分子、15mM～25mM(例えば、20mM)濃度でヒスチジン緩衝剤を含み、5～6(例えば、5.5)のpHを有する緩衝剤、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。

【0424】

ある実施態様において、再構成製剤は、100mg/mLの濃度で存在する抗TIM-3抗体分子、20mMの濃度でヒスチジン(例えば、ヒスチジン/ヒスチジン-HCL)を含み、5.5のpHを有する緩衝剤、220mMの濃度で存在する炭水化物またはスクロースおよび0.04%(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。

20

【0425】

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、少なくとも1mL(例えば、少なくとも1.2mL、1.5mL、2mL、2.5mLまたは3mL)の再構成製剤の抽出可能な体積が引き出されるように、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)は、患者への点滴開始前、例えば、1時間以内(例えば、45分、30分または15分以内)に、点滴バッグに注入される。

30

【0426】

ここに記載する製剤において使用され得る他の例示的緩衝剤は、アルギニン緩衝剤、クエン酸緩衝剤またはリン酸緩衝剤を含むが、これらに限定されない。ここに記載する製剤において使用され得る他の例示的炭水化物は、トレハロース、マンニトール、ソルビトールまたはそ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また等張化剤、例えば、塩化ナトリウムおよび/または安定化剤、例えば、アミノ酸(例えば、グリシン、アルギニン、メチオニンまたはそれらの組み合わせ)を含み得る。

【0427】

抗体分子は、当分野で知られる態様な方法により投与できるが、多くの治療適用について、好ましい投与経路/方式は静脈内注射または点滴である。例えば、抗体分子は、約35～440mg/m²、一般に約70～310mg/m²、より一般に、約110～130mg/m²の用量に到達するように、20mg/分より速い速度で、例えば、20～40mg/分で、一般に40mg/分以上で静脈内点滴により投与され得る。ある実施態様において、抗体分子は、約1～100mg/m²、好ましくは約5～50mg/m²、約7～25mg/m²、より好ましくは、約10mg/m²の用量に到達するように、10mg/分より遅い速度で、好ましくは5mg/分以下で、静脈内点滴により投与され得る。当業者には認識されたとおり、経路および/または投与方式は、所望の結果により変わる。ある実施態様において、活性化化合物は、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、化合物を迅速な放出から保護する担体と共に調製される。エチレンビニ

40

50

ルアセテート、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステルおよびポリ乳酸などの、生分解性、生体適合性ポリマーが使用され得る。このような製剤の多くの製造方法が特許され、または一般に当業者に知られる。例えば、Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978参照。

【0428】

ある実施態様において、抗体分子は、例えば、不活性希釈剤または同化性可食担体と経口投与される。化合物(および、所望により他の成分)を、硬または軟殻ゼラチンカプセルに封入しても、錠剤に圧縮してもまたは対象の食餌に直接取り込んでもよい。経口治療投与のために、化合物を添加物と共に組み込み、摂取可能錠剤、バッカル錠剤、トローチ剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁液剤、シロップ剤、ウェーハ剤などの形で使用し得る。本発明の化合物を非経腸投与以外により投与するために、化合物を、その不活性化から保護する物質でコートするかまたはそれと共に投与する必要があるかもしれない。治療組成物はまた当分野で知られる医療デバイスで投与もし得る。

【0429】

投与レジメンは、最適な所望の応答(例えば、治療応答)を提供するように調製され得る。例えば、単一ボラスで投与してよく、数分割投与量を経時的に投与してよくまたは用量を治療状況の緊急性により示されるとおり、比例的に減少または増加してもよい。投与の容易さおよび投与量均一性のために、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、処置対象のための単位投与量として適する物理的に分離した単位であり、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既定の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)活性化化合物の特有の特徴および達成すべき特定の治療効果および(b)個体の感受性の処置のためのこのような活性化化合物の調合の分野に固有の制限により規定され、直接依存する。

【0430】

治療または予防有効量の抗体分子の例示的、非限定的範囲は、50 mg~1500 mg、一般に80 mg~1200 mgである。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約60 mg~約100 mg(例えば、約80 mg)、約200 mg~約300 mg(例えば、約240 mg)または約1000 mg~約1500 mg(例えば、約1200 mg)の用量(例えば、均一用量)で注射(例えば、皮下または静脈内)により投与される。投与スケジュール(例えば、均一投与スケジュール)は、例えば、週1回から2週、3週、4週、5週または6週に1回まで変わり得る。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約60 mg~100 mg(例えば、約80 mg)の用量を2週に1回または4週に1回投与される。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約200 mg~約300 mg(例えば、約240 mg)の用量を2週に1回または4週に1回投与される。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約1000 mg~約1500 mg(例えば、約1200 mg)の用量を2週に1回または4週に1回投与される。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約80 mgの用量を4週に1回投与される。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約240 mgの用量を4週に1回投与される。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約1200 mgの用量を4週に1回投与される。理論に拘束されることを望まないが、ある実施態様において、例えば、薬物供給を減じ、薬局での間違いを減らすために、均一または固定投薬が、患者に有益であり得る。

【0431】

抗体分子は、約35~440 mg/m²、一般に約70~310 mg/m²およびより一般に、約110~130 mg/m²の用量に到達するように、20 mg/分より速い速度で、例えば、20~40 mg/分で、一般に40 mg/分以上で静脈内点滴により投与され得る。ある実施態様において、約110~130 mg/m²の点滴速度は、約3 mg/kgのレベルを達成する。他の実施態様において、抗体分子は、約1~100 mg/m²、例えば、約5~50 mg/m²、約7~25 mg/m²または約10 mg/m²の用量に到達するように、10 mg

／分より遅い速度で、好ましくは5 mg／分以下で、静脈内点滴により投与され得る。ある実施態様において、抗体は、30分間の期間点滴される。投与量値は、軽減すべき状態のタイプおよび重症度により変わり得ることは注意すべきである。ある特定の対象に対して、特定の投与レジメンを、該個体の必要性および組成物を投与するまたは投与を監督する者の専門的判断により経時的に調節すべきであり、ここに示す投与量範囲は単なる例であり、請求する組成物の範囲または実行を制限する意図はないことも理解されるべきである。

【0432】

本発明の医薬組成物は、「治療有効量」または「予防有効量」の本発明の抗体または抗体部分を含み得る。「治療有効量」は、所望の治療結果を達成するのに、その投与量および必要な期間、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、疾患状態、個体の年齢、性別および体重および抗体または抗体部分が個体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何らかの毒性または有害効果が治療上有益な効果を上回らないものでもある。「治療有効投与量」は、好ましくは測定可能なパラメータ、例えば、腫瘍増殖率を、未処置対象に比して少なくとも約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%およびなお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、例えば、癌を阻害する能力は、ヒト腫瘍における効果の予測である動物モデル系で評価できる。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、インビトロでのこのような阻害を、当業者に知られるようにアッセイする。

【0433】

「予防有効量」は、所望の予防結果を達成するのに、その投与量および必要な期間、有効である量をいう。一般に、予防用量は疾患前または初期段階の対象に使用されるため、予防有効量は治療有効量より少ない。

【0434】

また本発明の範囲内であるのは、ここに記載する抗TIM-3抗体分子、組成物または製剤を含むキットである。キットは、使用指示(例えば、ここに記載する投与レジメンに従う)；他の薬剤、例えば、標識、治療剤または抗体を標識または治療剤にキレートまたは他の方法でカップリングさせるのに有用な薬剤または放射線防護組成物；投与用に抗体を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；および対象に投与するためのデバイスまたは他の材料を含む、1以上の他の要素を含み得る。

【0435】

抗TIM-3抗体分子の使用

ここに記載する抗TIM-3抗体分子は、対象における免疫応答の修飾のために使用され得る。ある実施態様において、免疫応答は、増強、刺激または上方制御される。ある実施態様において、免疫応答は、阻害、低減または下方制御される。例えば、これらの抗体分子を、培養細胞に、例えば、インビトロまたはエキスピボでまたは対象に、例えば、インビボで投与して、癌、免疫障害および感染症などの多様な障害を処置、予防および／または診断し得る。

【0436】

ここで使用する、用語「対象」は、ヒトおよび非ヒト動物を含むことを意図する。ある実施態様において、対象は、ヒト対象、例えば、異常TIM-3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。一般に、対象は、抗体分子により結合されるTIM-3エピトープを含む少なくとも一部TIM-3タンパク質、例えば、TIM-3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、非ヒト霊長類などの哺乳動物および非哺乳動物を含む。ある実施態様において、対象はヒトである。ある実施態様において、対象は、免疫応答の増強の必要があるヒト患者である。方法およびここに記載する組成物は、免疫応答の調節(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。ある実施態

様において、患者は、ここに記載する障害、例えば、急性骨髄性白血病(AML)または骨髄異形成症候群(MDS)を有するまたは有するリスクがある。ある実施態様において、AMLまたはMDSの患者は、AMLまたはMDSについて利益が確立された標準治療レジメンには適しない。

【0437】

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、PD-1阻害剤と組み合わせて使用される。AML/MDSは、一般にPD-1およびTIM-3を共発現し、これらは、細胞毒性T細胞による免疫認識の阻止に協調する(引用により本明細書に全体として包含させるKikushige et al. (2010) Cell Stem Cell; 7(6): 708-717)。理論に拘束されることを望まないが、ある実施態様において、TIM-3およびPD-1の同時遮断が、実験的癌モデルにおいて何れかの治療単独より大きなT細胞活性化を促進し、腫瘍増殖を相乗的に阻害すると考えられる(各々引用により本明細書に全体として包含させるSakuishi et al. (2010) J Exp Med; 207(10): 2187-94; Ngiew et al. (2011) Cancer Res; 71(10): 3540-51; Anderson (2014) Cancer Immunol Res.; 2(5):393-8)。

【0438】

これとは別にまたはこれと組み合わせて、他の実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、メチル化阻害剤(例えば、デシタビン)と組み合わせて使用される。メチル化阻害剤は、PD-1、PD-L1、PD-L2および/またはCTLA-4の発現増加を誘発し、免疫抑制性腫瘍微小環境を低減するためのチェックポイント阻害因子の使用を支持し得る(各々引用により本明細書に全体として包含させるYang et al. (2014) Leukemia; 28(6):1280-8; Orskov et al. (2015) Oncotarget; 6(11):9612-26)。理論に拘束されることを望まないが、ある実施態様において、デシタビンは、NK細胞の活性増加による抗腫瘍免疫に役割を有すると考えられる(引用により本明細書に全体として包含させるSohlberg et al. (2015) Oncotarget; 6(33):34178-90)。

【0439】

ある実施態様において、対象は、抗TIM-3抗体分子を受ける前にPD-1/PD-L1治療で処置されていない。他の実施態様において、対象は、抗TIM-3抗体分子を受ける前にPD-1/PD-L1治療で処置されている。ある実施態様において、対象は、腫瘍浸潤リンパ球におけるTIM-3発現を有するとして同定されている。他の実施態様において、対象は腫瘍浸潤リンパ球における検出可能なTIM-3発現レベルを有しない。

【0440】

癌を処置する方法

ある態様において、本発明は、癌性腫瘍の増殖が阻止または低減されるように抗TIM-3抗体分子(例えば、ここに記載する抗TIM-3抗体分子)または抗TIM-3抗体分子を含む組成物または製剤(例えば、組成物またはここに記載する製剤)を使用する、インビボでの対象の処置に関する。

【0441】

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、癌またはその転移病変の処置に有効な量で投与される。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、2週毎、3週毎または約10mg～約2000mgまたは約20mg～約2000mgの用量で4週毎に1回投与される。例えば、抗TIM-3抗体分子は、約10mg～約50mg、約50mg～約200mg、約200mg～約500mg、約500mg～約1000mgまたは約500mg～約1500mgの用量で2週毎に1回または4週毎に1回投与され得る。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約10mg～30mg(例えば、約20mg)の用量で2週毎に1回投与される。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約60mg～100mg(例えば、約80mg)の用量で2週毎または4週毎に1回投与される。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約200mg～約300mg(例えば、約240mg)の用量を2週毎または4週毎に1回投与される。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約500mg～約1000mg(例えば、約800mg)の用量で2週毎または4週毎に1回投与される。ある

実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約1000mg～約1500mg(例えば、約1200mg)の用量で2週毎または4週毎に1回投与される。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は2週毎に1回投与される。他の実施態様において、抗TIM-3抗体分子は4週毎に1回投与される。

【0442】

抗TIM-3抗体または抗TIM-3抗体分子を含む組成物または製剤を、癌性腫瘍増殖の阻止に単独で使用し得る。あるいは、抗LAG-3抗体または抗TIM-3抗体分子を含む組成物または製剤を、ここに記載するとおり、標準治療処置(例えば、癌または感染性障害について)、他の抗体またはその抗原結合フラグメント、免疫調節剤(例えば、共刺激分子のアクティベーターまたは阻害分子の阻害剤)；ワクチン、例えば、治療癌ワクチン；または他の形態の細胞免疫療法の1以上と組み合わせて使用し得る。

10

【0443】

従って、ある実施態様において、本発明は、例えば、ここに記載する投与レジメンに従い、対象に治療有効量のここに記載する抗TIM-3抗体分子を投与することを含む、対象における腫瘍細胞の増殖を阻害する方法を提供する。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、ここに記載する組成物または製剤の形態で投与される。

【0444】

ある実施態様において、方法は、インビボでの癌処置に適する。免疫の抗原特異的増強を達成するために、抗TIM-3抗体分子は、目的の抗原と共に投与され得る。抗TIM-3抗体が1以上の薬剤と組み合わせて投与されるとき、組み合わせは、何れの順番で投与しても、同時に投与してもよい。

20

【0445】

他の態様において、対処を処置する、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軽減する方法が提供される。方法は、ここに開示する投与レジメンに従い、対象に、ここに開示する抗TIM-3抗体分子または抗TIM-3抗体分子を含む組成物もしくは製剤を投与することを含む。

【0446】

ここで使用する、用語「癌」は、組織病理学的タイプまたは侵襲性のステージとは無関係に、全タイプの癌性増殖または発癌性過程、転移組織または悪性に形質転換された細胞、組織または臓器を含むことを意図する。癌性障害の例は、固形腫瘍、血液癌、軟組織腫瘍および転移病変を含むが、これらに限定されない。固形腫瘍の例は、肝臓、肺、乳、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のような、種々の臓器系の悪性腫瘍、例えば、肉腫および癌腫(腺癌および扁平上皮細胞癌を含む)を含む。腺癌は、大部分の結腸癌、直腸癌、腎細胞癌、肝臓癌、肺非小細胞癌、小腸癌および食道癌などの悪性腫瘍を含む。扁平上皮細胞は、例えば、肺、食道、皮膚、頭頸部領域、口腔、肛門および子宮頸における、悪性腫瘍を含む。ある実施態様において、癌は、黒色腫、例えば、末期黒色腫である。前記癌の転移病変も、本発明の方法および組成物を使用して処置または予防できる。

30

40

【0447】

ここに開示する抗体分子、組成物または製剤により増殖が阻害され得る癌の例は、一般に免疫療法に応答性の癌を含む。処置のための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。

【0448】

処置され得る他の癌は、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)の新生物；乳癌；子宮頸癌；絨毛癌；結腸および直腸癌；結合組織癌；消化器癌；子宮内膜癌；食道癌；眼癌；頭頸部癌；胃癌；上皮内新生

50

物；腎臓癌；喉頭癌；白血病(急性骨髄性白血病、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、肝細胞癌、肛門領域癌、卵管癌、陰癌、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腫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

【0449】

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、癌は卵巣癌である。他の実施態様において、癌は肺癌、例えば、小細胞肺癌(SCLC)または非小細胞肺癌(NSCLC)である。他の実施態様において、癌は中皮腫である。他の実施態様において、癌は皮膚癌、例えば、メルケル細胞癌または黒色腫である。他の実施態様において、癌は腎臓癌、例えば、腎細胞癌である。他の実施態様において、癌は膀胱癌である。他の実施態様において、癌は軟組織肉腫、例えば、血管外皮腫(HPC)である。他の実施態様において、癌は骨癌、例えば、骨肉腫である。他の実施態様において、癌は結腸直腸癌である。他の実施態様において、癌は膵臓癌である。他の実施態様において、癌は鼻咽頭癌である。他の実施態様において、癌は乳癌である。他の実施態様において、癌は十二指腸癌である。他の実施態様において、癌は子宮内膜癌である。他の実施態様において、癌は腺癌、例えば、原発不明腺癌である。他の実施態様において、癌は肝臓癌、例えば、肝細胞癌である。他の実施態様において、癌は胆管細胞癌である。他の実施態様において、癌は肉腫である。ある実施態様において、癌は骨髄異形成症候群(MDS)(例えば、高リスクMDS)である。他の実施態様において、癌は白血病(例えば、急性骨髄性白血病(AML)、例えば、再発性または難治性AMLまたは初発AML)である。他の実施態様において、癌はリンパ腫である。他の実施態様において、癌は骨髄腫である。他の実施態様において、癌はMSI高癌である。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

【0450】

ある実施態様において、癌はメルケル細胞癌である。他の実施態様において、癌は黒色腫である。他の実施態様において、癌は乳癌、例えば、トリプルネガティブ乳癌(TNBC)またはHER2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(CCRC)または非明細胞腎細胞癌(ncCRC))である。他の実施態様において、癌は甲状腺癌、例えば、未分化甲状腺癌(ATC)である。他の実施態様において、癌は神経内分泌腫瘍(NET)、例えば、非定型肺カルチノイド腫瘍または膵臓、消化器(GI)管または肺におけるNETである。ある実施態様において、癌は非小細胞肺癌(NSCLC)(例えば、扁平上皮NSCLCまたは非扁平上皮NSCLC)である。ある実施態様において、癌は卵管癌である。ある実施態様において、癌はマイクロサテライト高不安定性結腸直腸癌(MSI-HCRC)またはマイクロサテライト安定な結腸直腸癌(MSSCRC)である。

40

【0451】

他の実施態様において、癌は、造血器腫瘍または白血病またはリンパ腫を含むが、これらに限定されない癌である。例えば、抗TIM-3抗体分子は、例えば、急性白血病、例えば、B細胞急性リンパ系白血病(「BALL」)、T細胞急性リンパ系白血病(「TALL」)、急性リンパ系白血病(ALL)；慢性白血病、例えば、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性リンパ球性白血病(PLL)；さらなる血液癌または血液状態、例えば、B細胞前リンパ球性白血病、芽細胞性形質細胞様樹状細胞新生物、バーキットリンパ腫、汎発大B細胞

50

胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、ヘアリー細胞白血病、小細胞または大細胞濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性条件、MAL 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および骨髄血液細胞の産生無効(または異形成)により纏められる血液状態の多様な疾患群である「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の処置に使用され得る。

【0452】

ここで使用する、用語「対象」は、ヒトおよび非ヒト動物を含むことを意図する。ある実施態様において、対象はヒト対象、例えば、異常TIM-3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。一般に、対象は、抗体分子により結合されるTIM-3エピトープを含む少なくとも一部TIM-3タンパク質、例えば、TIM-3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、非ヒト霊長類などの哺乳動物および非哺乳動物を含む。ある実施態様において、対象はヒトである。ある実施態様において、対象は、免疫応答の増強の必要があるヒト患者である。方法およびここに記載する組成物は、免疫応答の調節(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。

【0453】

ある実施態様において、癌は卵巣癌である。理論に拘束されることを望まないが、ある実施態様において、卵巣腫瘍浸潤制御性T細胞(Tregs)が、TIM-3依存的態様で末梢血から単離されたものより免疫抑制的であると考えられる(Bu et al. Tumour Biol. 2016; 37(3):3949-56)。TIM-3は、卵巣癌を有する患者からの腫瘍浸潤リンパ球(TIL)においてFoxP3+ Tregで上方制御されている(Yan et al. PLoS One. 2013;8(3):e58006)。

【0454】

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子または抗TIM-3抗体を含む組成物もしくは製剤は、卵巣癌の処置に単剤として投与される。他の実施態様において、抗TIM-3抗体分子または抗TIM-3抗体を含む組成物もしくは製剤は、卵巣癌の処置に、第二治療剤またはモダリティと組み合わせて投与される。ある実施態様において、PD-1阻害剤は抗PD-1抗体分子、例えば、ここに記載する抗PD-1抗体である。ある実施態様において、PD-L1阻害剤は抗PD-L1抗体分子、例えば、ここに記載する抗PD-L1抗体分子である。

【0455】

ある実施態様において、第二治療剤またはモダリティは、所望により、VEGF阻害剤(例えば、ベバシズマブ)、インターフェロンガンマ、CD27アゴニスト(例えば、バルリルマブ)、IDO阻害剤(例えば、エパカドスタット)、CTLA-4阻害剤(例えば、イピリムマブ)、CSF1R阻害剤(例えば、カビラリズマブ)、OX40アゴニスト(例えば、BMS 986178)またはKIR阻害剤(例えば、リリルマブ)または任意のそれらの組み合わせと組み合わせて、抗PD-1抗体分子、例えば、ニボルマブを含む。

【0456】

ある実施態様において、第二治療剤またはモダリティは、所望により、化学療法(例えば、カルボプラチン、パクリタキセル、ドキシソルビシン、ゲムシタビン、シスプラチンまたはアザシチジン)、DNMT阻害剤(例えば、グアデシタビン)、受容体チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、ニンテダニブ)、CSF1R阻害剤(例えば、ペキシダルチニブまたはARRY-382)、BTK阻害剤(例えば、アカラブルチニブ)、PARP阻害剤(例えば、ニラパリブ)、IDO阻害剤(例えば、エパカドスタット)、FOLR1を標的とする免疫複合体(例えば、ミルベツキシマブ・ソラブタンシン)、B7-H3阻害剤(例えば、エノピリツズマブ)、メチル化阻害剤(例えば、デシタビンまたはアザシチジン)または任意のそれらの組み合わせと組み合わせて、抗PD-1抗体分子、例えば、ペムブロリズマブを含む。

10

20

30

40

50

【0457】

ある実施態様において、第二治療剤またはモダリティはメチル化阻害剤を含む。ある実施態様において、第二治療剤またはモダリティはデシタビンを含む。ある実施態様において、第二治療剤またはモダリティはアザシチジンを含む。

【0458】

ある実施態様において、第二治療剤またはモダリティは、所望により、ANG2／VEGF阻害剤(例えば、バヌシズマブ)、CSF1R阻害剤(例えば、エマクツズマブ)、化学療法(例えば、ドキシソルビシンまたは白金ベースの化学療法と組み合わせて、所望により、さらにVEGF阻害剤(例えば、ベバシズマブ))または任意のそれらの組み合わせと組み合わせて、抗PD-L1抗体分子、例えば、アテゾリズマブを含む。

10

【0459】

ある実施態様において、第二治療剤またはモダリティは、所望により、CTLA-4阻害剤(例えば、トレメリムマブ)、化学療法(例えば、カルボプラチン、パクリタキセルまたはアザシチジン)、PARP阻害剤(例えば、オラパリブ)、VEGF阻害剤(例えば、セジラニブ)、癌ワクチン(例えば、多エピトープ抗葉酸受容体ペプチドワクチンTPIV200)、TLR8アゴニスト(例えば、モトリモド)または任意のそれらの組み合わせと組み合わせて、抗PD-L1抗体分子、例えば、デュルバルマブを含む。

【0460】

ある実施態様において、第二治療剤またはモダリティは、所望により、化学療法(例えば、カルボプラチン、パクリタキセルまたはドキシソルビシン)、HDAC阻害剤(例えば、エンチノスタット)、FAK阻害剤(例えば、デファクチニブ)または任意のそれらの組み合わせと組み合わせて、抗PD-L1抗体分子、例えば、アベルマブを含む。

20

【0461】

ある実施態様において、第二治療剤またはモダリティは、TLR8アゴニスト(例えば、モトリモド)、化学療法剤(例えば、ドキシソルビシン、パクリタキセル、カルボプラチン、ブレオマイシン、エトポシド、ドセタキセルまたはダサチニブ)、OX40アゴニスト(例えば、BMS 986178またはINCAGN-1949)、CSF1R阻害剤(例えば、エマクツズマブまたはベキシダルチニブ)、VEGF阻害剤(例えば、ベバシズマブ)、NKG2阻害剤(例えば、モナリズマブ)、B7-H3阻害剤(例えば、エノビリツズマブ)、CTLA-4阻害剤(例えば、イピリムマブ)、組み換えインターロイキン-10(例えば、ペグ化組み換えヒトインターロイキン-10 AM0010)、CD40アゴニスト(例えば、RG-7876)、ANG2／VEGF阻害剤(例えば、バヌシズマブ)、B7-H3およびCD3両者を標的とする分子(例えば、MGD-009)、PD-L1／VISTA阻害剤(例えば、CA-170)、IDO阻害剤(例えば、エパカドスタット)、ワクチン(例えば、ANZ-207、DPX-Survivac、CDX1401またはベシスhRNA-フェューリン／GMCSF発現自己腫瘍細胞ワクチン(VIGIL(登録商標)))、CEACAM阻害剤(例えば、MK-6018)、PARP阻害剤(例えば、オラパリブまたはBGB-290)、ホルモン(例えば、ロイプロレリン)、MIF阻害剤(例えば、イマルマブ)または任意のそれらの組み合わせを含む。

30

【0462】

ある実施態様において、癌はメルケル細胞癌(MCC)である。理論に拘束されることを望まないが、ある実施態様において、メルケルポリオーマウイルス特異的T細胞はメルケル細胞癌負荷により上下し、治療的標的化可能PD-1およびTIM-3疲弊マーカーを発現すると考えられる(Afanasiev et al, ClinCancer Res. 2013;19(19):5351-60)。TIM-3は、メルケル細胞癌腫瘍浸潤リンパ球においてPD-1と共発現する(Paul Nghiem, Clin Can Res. 2017)。一メルケル細胞癌患者からの末梢血単核細胞(PBMC)の前臨床データは、エクスピボ抗原特異的刺激アッセイにおけるTIM-3遮断は、PD-1遮断またはPD-1／TIM-3共遮断より顕著にIFN- γ 分泌を増強することを示した(Afanasiev et al, ClinCancer Res. 2013;19(19):5351-60)。

40

【0463】

50

ある実施態様において、メルケル細胞癌は転移メルケル細胞癌(mMCC)である。他の実施態様において、mMCCは、MHCクラス1が上方制御されたmMCCである。他の実施態様において、メルケル細胞癌は、局所進行性メルケル細胞癌である。

【0464】

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子または抗TIM-3抗体を含む組成物もしくは製剤は、メルケル細胞癌の処置に単剤として投与される。他の実施態様において、抗TIM-3抗体分子または抗TIM-3抗体を含む組成物もしくは製剤は、メルケル細胞癌の処置に第二治療剤またはモダリティ、例えば、PD-1阻害剤またはPD-L1阻害剤と組み合わせて投与される。ある実施態様において、PD-1阻害剤は抗PD-1抗体分子、例えば、ここに記載する抗PD-1抗体である。ある実施態様において、PD-L1阻害剤は抗PD-L1抗体分子、例えば、ここに記載する抗PD-L1抗体分子である。

10

【0465】

ある実施態様において、第二治療剤またはモダリティは、例えば、切除後のメルケル細胞癌処置のために、CTLA-4阻害剤、例えば、抗CTLA-4抗体分子(例えば、イピリムマブ)を含む。ある実施態様において、第二治療剤またはモダリティは、例えば、転移メルケル細胞癌(mMCC)処置のために、抗PD-L1抗体分子(例えば、アベルマブ)を含む。ある実施態様において、第二治療剤またはモダリティは、例えば、MHCクラス1上方制御mMCC処置のために、所望により、局在性放射線療法、組み換えインターフェロンベータ、MCPyV TAg特異的ポリクローナル自己CD8陽性T細胞ワクチンまたはそれらの組み合わせと組み合わせて、抗PD-L1抗体分子、例えば、アベルマブを含む。ある実施態様において、第二治療剤またはモダリティは、例えば、mMCC処置のために、所望により、放射線療法と組み合わせて、遺伝子改変した腫瘍融解ウイルス(例えば、タリモジーン・ラハーパレブベック)を含む。ある実施態様において、第二治療剤またはモダリティは、例えば、mMCC処置のために、所望により、放射線療法(例えば、体幹部定位放射線療法(SBRT))と組み合わせて、抗PD-1抗体分子(例えば、ニボルマブ)および／または抗CTLA-4抗体分子(例えば、イピリムマブ)を含む。ある実施態様において、第二治療剤またはモダリティは、例えば、mMCC処置のために、遺伝子改変した腫瘍融解ウイルス(例えば、タリモジーン・ラハーパレブベック)と組み合わせた抗PD-1抗体分子(例えば、ニボルマブ)を含む。ある実施態様において、第二治療剤またはモダリティは、例えば、局所進行性MCCまたはmMCC処置のために、抗PD-L1抗体分子(例えば、アテゾリズマブ)およびVEGF阻害剤(例えば、抗VEGF抗体分子、例えば、ベバシズマブ)を含む。ある実施態様において、第二治療剤またはモダリティは、例えば、mMCC処置のために、所望により、さらにCTLA-4阻害剤、例えば、抗CTLA-4抗体分子(例えば、トレメリムマブ)と組み合わせて、免疫賦活剤(例えば、ポリICLC)と組み合わせた抗PD-L1抗体分子(例えば、デュルバルマブ)を含む。

20

30

【0466】

ある実施態様において、癌は小細胞肺癌(SCLC)である。理論に拘束されることを望まないが、ある実施態様において、TIM-3は小細胞肺癌で発現されると考えられる。105 SCLC FFPE生検での免疫組織化学(IHC)は、57/96(59%)サンプルでのTIM-3発現を示す(Rivalland et al, Small cell lung cancer: the immune microenvironment and prognostic impact of checkpoint expression, ASCO 2017)。

40

【0467】

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子または抗TIM-3抗体を含む組成物もしくは製剤は、小細胞肺癌の処置に単剤として投与される。他の実施態様において、抗TIM-3抗体分子または抗TIM-3抗体を含む組成物もしくは製剤は、小細胞肺癌の処置に、第二治療剤またはモダリティ、例えば、PD-1阻害剤またはPD-L1阻害剤と組み合わせて投与される。ある実施態様において、PD-1阻害剤は抗PD-1抗体分子、例えば、ここに記載する抗PD-1抗体である。ある実施態様において、PD-L1阻

50

害剤は抗PD-L1抗体分子、例えば、ここに記載する抗PD-L1抗体分子である。

【0468】

ある実施態様において、小細胞肺癌は進行型小細胞肺癌(ES-SCLC)である。ある実施態様において、小細胞肺癌は、限局型小細胞肺癌(LS-SCLC)である。

【0469】

ある実施態様において、第二治療剤またはモダリティは、所望により、化学療法剤、インターフェロンガンマ、CTLA-4阻害剤(例えば、イピリムマブ)、抗体-薬物コンジュゲート(例えば、ロバルピツズマブ・テシリン)、CXCR4阻害剤(例えば、ウロクブルマブ)、OX40アゴニスト(例えば、BMS 986178)または任意のそれらの組み合わせと組み合わせて、抗PD-1抗体分子、例えば、ニボルマブを含む。

10

【0470】

ある実施態様において、第二治療剤またはモダリティは、所望により、化学療法剤(例えば、白金ベースの化学療法剤、パクリタキセル、エトポシドまたはイリノテカン)、融合タンパク質(例えば、DEC-205/NY-ESO-1融合タンパク質CDX-1401)、放射線療法または任意のそれらの組み合わせと組み合わせて、抗PD-1抗体分子、例えば、ペムプロリズマブを含む。

【0471】

ある実施態様において、第二治療剤またはモダリティは、所望により、化学療法剤(例えば、カルボプラチンまたはエトポシド)、インターフェロンガンマ、CTLA-4阻害剤(例えば、イピリムマブ)、抗体-薬物コンジュゲート(例えば、ロバルピツズマブ・テシリン)、CXCR4阻害剤(例えば、ウロクブルマブ)、OX40アゴニスト(例えば、BMS 986178)または任意のそれらの組み合わせと組み合わせて、抗PD-L1抗体分子、例えば、アテゾリズマブを含む。

20

【0472】

ある実施態様において、第二治療剤またはモダリティは、所望により、CTLA-4阻害剤(例えば、トレメリムマブ)、化学療法剤(例えば、カルボプラチンまたはエトポシド)、PARP阻害剤(例えば、オラパリブ)、放射線療法または任意のそれらの組み合わせと組み合わせて、抗PD-L1抗体分子、例えば、デュルバルマブを含む。

【0473】

ある実施態様において、第二治療剤またはモダリティは、OX40アゴニスト(例えば、BMS 986178)、CTLA-4阻害剤(例えば、イピリムマブ)または両者を含む。

30

【0474】

ある実施態様において、癌は中皮腫である。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子または抗TIM-3抗体を含む組成物もしくは製剤は、中皮腫の処置に単剤として投与される。他の実施態様において、抗TIM-3抗体分子または抗TIM-3抗体を含む組成物もしくは製剤は、中皮腫の処置に、第二治療剤またはモダリティ、例えば、PD-1阻害剤またはPD-L1阻害剤と組み合わせて投与される。ある実施態様において、PD-1阻害剤は抗PD-1抗体分子、例えば、ここに記載する抗PD-1抗体である。ある実施態様において、PD-L1阻害剤は抗PD-L1抗体分子、例えば、ここに記載する抗PD-L1抗体分子である。

40

【0475】

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の処置に有用である。

【0476】

ある実施態様において、方法は、腫瘍サンプルがPD-L1、CD8およびIFN- γ の1以上について陽性であるかを決定し、腫瘍サンプルがマーカーの1以上、例えば、2つまたは全3つに要請であるならば、患者にここに記載するとおり、所望により1以上の他の免疫調節剤または抗癌剤と組み合わせて、治療有効量の抗TIM-3抗体分子を投与することをさらに含む。

【0477】

50

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子を、TIM-3を発現する癌の処置に使用する。TIM-3発現癌は、例えば、子宮頸癌(Cao et al., PLoS One. 2013;8(1):e53834)、肺癌(Zhuang et al., Am J Clin Pathol. 2012;137(6):978-985)(例えば、非小細胞肺癌)、急性骨髄性白血病(Kikushige et al., Cell Stem Cell. 2010 Dec 3;7(6):708-17)、汎発大B細胞リンパ腫、黒色腫(Fourcade et al., JEM, 2010;207 (10): 2175)、腎臓癌(例えば、腎細胞癌(RCC)、例えば、腎明細胞癌、腎乳頭細胞癌または転移腎細胞癌)、扁平上皮細胞癌、食道扁平上皮細胞癌、鼻咽頭癌、結腸直腸癌、乳癌(例えば、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体またはHer2/neuの1つ、2つまたは全てを発現しない乳癌、例えば、トリプルネガティブ乳癌)、中皮腫、肝細胞癌および卵巣癌を含む。TIM-3発現癌は転移癌であり得る。

10

【0478】

他の実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、マクロファージ活性またはマクロファージ細胞マーカー高発現により特徴づけられる癌の処置に使用される。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、次のマクロファージ細胞マーカー：LILRB4(マクロファージ阻害性受容体)、CD14、CD16、CD68、MSR1、SIGLEC1、TREM2、CD163、ITGAX、ITGAM、CD11bまたはCD11cの1以上の高発現により特徴付けられる癌の処置に使用される。このような癌の例は、汎発大B細胞リンパ腫、多形神経膠芽腫、腎臓明細胞癌、膵臓腺癌、肉腫、肝臓肝細胞癌、肺腺癌、腎臓乳頭細胞癌、皮膚黒色腫、脳低悪性度神経膠腫、肺扁平上皮細胞癌、卵巣漿液性嚢胞腺癌、頭頸部扁平上皮細胞癌、乳浸潤性癌、急性骨髄性白血病、子宮頸扁平上皮細胞癌、子宮頸管内腺癌、子宮癌、結腸直腸癌、子宮体子宮内膜癌、甲状腺癌、膀胱尿路上皮癌、副腎皮質癌、腎臓嫌色素および前立腺腺癌を含むが、これらに限定されない。

20

【0479】

ここに記載する組み合わせ治療は、1以上のさらなる治療剤、例えば、1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む。他の実施態様において、抗体分子は、手術、放射線、凍結手術および/または温熱療法を含む他の治療処置モダリティと組み合わせて投与される。このような組み合わせ治療は、投与される治療剤の投与量を低減するために、故に種々の単剤療法に付随する、可能性のある毒性または合併症を避けるために有利に使用され得る。

30

【0480】

ここに記載する方法、組成物および組み合わせ(例えば、抗TIM-3抗体およびその使用方法)を、他の薬剤または治療モダリティ、例えば、引用により全体として本明細書に包含させる、WO2017/019897の表6に挙げた薬剤の1以上から選択される、第二治療剤と組み合わせて使用できる。ある実施態様において、ここに記載する方法は、対象に、障害、例えば、ここに記載する障害、例えば、癌の処置または予防に有効な量で、WO2017/019897に記載の抗TIM-3抗体分子(所望によりPD-1阻害剤、PD-L1、LAG-3、CEACAM(例えば、CEACAM-1および/またはCEACAM-5)またはCTLA-4)の1以上組み合わせて)を投与することを含み、さらに、WO2017/019897の表6に挙げた薬剤の1以上から選択される第二治療剤を投与することを含む。組み合わせで投与するとき、抗TIM-3抗体分子、さらなる薬剤(例えば、第二または第三の薬剤)または全て、個々に、例えば、単剤療法として使用する各薬剤の量または投与量より高い、低いまたは同じである量または用量で投与され得る。ある実施態様において、抗TIM-3抗体、さらなる薬剤(例えば、第二または第三の薬剤)または全ての投与される量または投与量は、個々に、例えば、単剤療法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)をもたらす抗TIM-3抗体、さらなる薬剤(例えば、第二または第三の薬剤)または全て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)。

40

50

【0481】

他の実施態様において、さらなる治療剤は、WO2017/019897の表6に挙げられる薬剤の1以上から選択される。ある実施態様において、さらなる治療剤は、例えば、WO2017/019897の表6に記載の、1)タンパク質キナーゼC(PKC)阻害剤；2)ヒートショックタンパク質90(HSP90)阻害剤；3)ホスホイノシチド3-キナーゼ(P13K)および／またはラパマイシンの標的(mTOR)の阻害剤；4)チトクロムP450阻害剤(例えば、CYP17阻害剤または17アルファーヒドロキシラーゼ／C17-20リアーゼ阻害剤)；5)鉄キレート剤；6)アロマターゼ阻害剤；7)p53阻害剤、例えば、p53/Mdm2相互作用阻害剤；8)アポトーシス誘発剤；9)血管形成阻害剤；10)アルドステロンシンターゼ阻害剤；11)スムーズンド(SMO)受容体阻害剤；12)プロラクチン受容体(PRLR)阻害剤；13)Wntシグナル伝達阻害剤；14)CDK4/6阻害剤；15)線維芽細胞増殖因子受容体2(FGFR2)/線維芽細胞増殖因子受容体4(FGFR4)阻害剤；16)マクロファージコロニー刺激因子(M-CSF)阻害剤；17)c-キット、ヒスタミン放出、Flt3(例えば、FLK2/STK1)またはPKCの1以上の阻害剤；18)VEGFR-2(例えば、FLK-1/KDR)、PDGFRベータ、c-キットまたはRafキナーゼCの1以上の阻害剤；19)ソマトスタチンアゴニストおよび／または増殖ホルモン放出阻害剤；20)未分化リンパ腫キナーゼ(ALK)阻害剤；21)インシュリン様増殖因子1受容体(IGF-1R)阻害剤；22)P-糖タンパク質1阻害剤；23)血管内皮細胞増殖因子受容体(VEGFR)阻害剤；24)BCR-ABLキナーゼ阻害剤；25)FGFR阻害剤；26)CYP11B2阻害剤；27)HDM2阻害剤、例えば、HDM2-p53相互作用阻害剤；28)チロシンキナーゼ阻害剤；29)c-MET阻害剤；30)JAK阻害剤；31)DAC阻害剤；32)11β-ヒドロキシラーゼ阻害剤；33)IAP阻害剤；34)PIMキナーゼ阻害剤；35)Porcupine阻害剤；36)BRAF、例えば、BRAF V600Eまたは野生型BRAF阻害剤；37)HER3阻害剤；38)MEK阻害剤；または39)脂質キナーゼ阻害剤の1以上から選択される。

【0482】

ここに記載する抗TIM-3抗体分子を含む組み合わせ治療のさらなる実施態様は、引用により全体として本明細書に包含させる、WO2017/019897に記載される。

【0483】

感染症を処置する方法

ここに開示するのは、抗TIM-3抗体分子(例えば、ここに記載する抗TIM-3抗体分子)または抗TIM-3抗体分子を含む組成物または製剤(例えば、組成物またはここに記載する製剤)を使用する、感染症を処置する方法である。ある実施態様において、抗体分子、組成物または製剤は、ここに記載する投与レジメンに従い対象に投与される。

【0484】

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、感染性疾患またはその症状の処置に有効な量で投与される。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、2週毎、3週毎または約10mg～約2000mgまたは約20mg～約2000mgの用量で4週毎に1回投与される。例えば、抗TIM-3抗体分子は、約10mg～約50mg、約50mg～約200mg、約200mg～約500mgまたは約500mg～約1500mgの用量で2週毎に1回または4週毎に1回投与され得る。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約10mg～30mg(例えば、約20mg)の用量で2週毎に1回投与される。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約60mg～100mg(例えば、約80mg)の用量で2週毎または4週毎に1回投与される。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約200mg～約300mg(例えば、約240mg)の用量で2週毎または4週毎に1回投与される。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、約1000mg～約1500mg(例えば、約1200mg)の用量で2週毎または4週毎に1回投与される。ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は2週毎に1回投与される。他の実施態様において、抗TIM-3抗体分子は4週毎に1回投与される。

【0485】

あるここに記載する方法は、特定の毒素または病原体に曝されている対象の処置に使用される。理論に拘束されることを望まないが、ある実施態様において、抗TIM-3抗体は、NK細胞介在標的細胞死を刺激でき、CD4+ T細胞のIFN-γ分泌および増殖を増強できると考えられる。従って、ある実施態様において、ここに記載する抗TIM-3抗体分子、組成物および製剤は、感染因子に対する免疫応答の刺激における使用に適する。従って、本発明の他の態様は、対象が感染性疾患について処置されるように、例えば、ここに記載する投与レジメンに従い、対象に抗TIM-3抗体分子または抗TIM-3抗体分子を含む組成物もしくは製剤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。感染(例えば、急性および/または慢性)の処置において、抗TIM-3抗体分子の投与を、感染に対する天然宿主免疫防御刺激に加えてまたはその代わりに、慣用の処置と組み合わせ得る。感染に対する天然宿主免疫防御は、炎症、発熱、抗体介在宿主防御、リンホカイン分泌および細胞毒性T細胞(特にウイルス感染中)を含むTリンパ球介在宿主防御、補体介在溶解およびオプソニン化(食作用促進)および食作用を含むが、これらに限定されない。抗TIM-3抗体分子が、機能不全T細胞を再活性化する能力は、特に、細胞介在免疫が完全回復に重要である、慢性感染の処置に有用である。

10

【0486】

上に記載した腫瘍への適用に類似して、ここに記載する抗TIM-3抗体分子、組成物および製剤は、単独でまたは第二治療剤もしくはモダリティと組み合わせてまたはアジュバントとして、ワクチンと組み合わせて使用して、病原体または毒素に対する免疫応答を刺激し得る。この治療アプローチが特に有用であり得る病原体の例は、現在有効なワクチンがない病原体または慣用のワクチンの効力が完全に満たない病原体である。これらは、HIV、肝炎(A、BおよびC)、インフルエンザ、ヘルペス、ジアルジア、マラリア、リーシュマニア、黄色ブドウ球菌、緑膿菌を含むが、これらに限定されない。抗TIM-3抗体分子治療は、感染の時間と共に改変抗原を提示するHIVなどの因子による確立された感染に対しても有用である。

20

【0487】

従って、ある実施態様において、ここに記載する抗TIM-3抗体分子、組成物または製剤を使用して、感染を有するまたは感染を有するリスクにある対象を処置する。感染は、例えば、宿主内で繁殖する外来生物または因子の宿主における存在に起因する疾患または状態をいう。感染は、一般に感染性生物または因子による正常な粘膜または他の組織バリアの突破を含む。感染を有する対象は、対象の体内に存在する、客観的に測定可能な感染性生物または因子を有する対象である。感染を有するリスクにある対象は、感染症を発症する素因がある対象をいう。このような対象は、例えば、感染性生物または因子への暴露が知られるまたは疑われる対象を含み得る。感染を有するリスクにある対象はまた、感染性生物または因子に対する免疫応答を開始する能力の障害と関連する状態を有する対象、例えば、先天性または後天性免疫不全を有する対象、放射線療法または化学療法を受けている対象、熱傷を有する対象、外傷を有する対象、手術または他の侵襲性の医学処置または歯科処置を受けている対象も含み得る。

30

【0488】

感染は、関与する感染性生物または因子の分類に基づき、細菌、ウイルス、真菌または寄生虫と大まかに分類される。他のあまり一般的ではないタイプの感染は、例えば、リケッチア、マイコプラズマならびにスクレイピー、ウシ海綿状脳症(BSE)およびプリオン病(例えば、クールーおよびクロイツフェルト・ヤコブ病)の原因因子を含む感染を含む。感染の原因である細菌、ウイルス、真菌および寄生虫の例は、当分野で周知である。感染は急性、亜急性、慢性または不顕性であり得て、局所的または全身性であり得る。さらに、感染は、宿主における感染性生物または因子の生活環の少なくとも1つの期の間、主に細胞内または細胞外であり得る。

40

【0489】

ウイルス

50

ある実施態様において、ここに記載する抗TIM-3抗体分子、組成物または製剤は、ウイルス感染またはウイルスが関連する疾患の処置に使用され得る。

【0490】

ヒトにおける感染を引き起こすことが判明しているウイルスの例は、レトロウイルス科(Retroviridae)(例えば、ヒト免疫不全ウイルス、例えば、HIV-1(HTLV-IIIとも称する)、HIV-2、LAVまたはHTLV-III/LAVまたはHIV-IIIおよび他の単離株、例えばHIV-LP)；ピコルナウイルス科(Picornaviridae)(例えば、ポリオウイルス、A型肝炎ウイルス；エンテロウイルス、ヒトコクサッキーウイルス、ライノウイルス、エコーウイルス)；カリシウイルス科(Calciviridae)(例えば、胃腸炎を引き起こす株)；トガウイルス科(Togaviridae)(例えば、ウマ脳炎ウイルス、風疹ウイルス)；フラビウイルス科(Flaviviridae)(例えば、デングウイルス、脳炎ウイルス、黄色熱ウイルス)；コロナウイルス科(Coronaviridae)(例えば、コロナウイルス)；ラブドウイルス科(Rhabdoviridae)(例えば、水疱性口内炎ウイルス、狂犬病ウイルス)；フィロウイルス科(Filoviridae)(例えば、エボラウイルス)；パラミクソウイルス科(Paramyxoviridae)(例えば、パラインフルエンザウイルス、ムンプスウイルス、麻疹ウイルス、呼吸器多核体ウイルス)；オルトミクソウイルス科(Orthomyxoviridae)(例えば、インフルエンザウイルス)；ブニヤウイルス科(Bunyaviridae)(例えば、ハンタウイルス、ブニヤウイルス、フレボウイルスおよびナイロウイルス)；アレナウイルス科(Arenaviridae)(出血性発熱ウイルス)；レオウイルス科(Reoviridae)(例えば、レオウイルス、オルビウイルスおよびロタウイルス)；ビルナウイルス科(Birnaviridae)；ヘパドナウイルス科(Hepadnaviridae)(B型肝炎ウイルス)；パルボウイルス科(Parvoviridae)(パルボウイルス)；パポバウイルス科(Papovaviridae)(パピローマウイルス、ポリオーマウイルス)；アデノウイルス科(Adenoviridae)(大部分のアデノウイルス)；ヘルペスウイルス科(Herpesviridae)(単純ヘルペスウイルス(HSV)1および2、水痘帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルス(CMV)、ヘルペスウイルス)；ポックスウイルス科(Poxviridae)(痘瘡ウイルス、ワクシニアウイルス、ポックスウイルス)；およびイリドウイルス科(Iridoviridae)(例えば、アフリカ豚コレラウイルス)；および未分類ウイルス(例えば、海綿状脳症の病原学的因子、デルタ肝炎の因子(B型肝炎ウイルスの欠損型サテライトと考えられる)、非A、非B型肝炎の因子(クラス1＝経腸的伝染；クラス2＝非経腸的伝染(すなわち、C型肝炎)；ノーウォークおよび関連ウイルスおよびアストロウイルス)を含むが、これらに限定されない。

ここでの方法により処置可能な感染を引き起こす病原性ウイルスのいくつかの例は、HIV、肝炎(A、BまたはC)、ヘルペスウイルス(例えば、VZV、HSV-1、HAV-6、HSV-IIおよびCMV、エプスタイン・バーウイルス)、アデノウイルス、インフルエンザウイルス、フラビウイルス、エコーウイルス、ライノウイルス、コクサッキーウイルス、コロナウイルス、呼吸器多核体ウイルス、ムンプスウイルス、ロタウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、パルボウイルス、ワクシニアウイルス、HTLVウイルス、デングウイルス、パピローマウイルス、軟属腫ウイルス、ポリオウイルス、狂犬病ウイルス、JCウイルスおよびアルボウイルス脳炎ウイルスを含む。

【0491】

ウイルス原因に起因する感染について、抗TIM-3抗体分子を、ウイルス感染の標準治療適用と同時に、前にまたは後に適用することにより、組み合わせ得る。このような標準治療はウイルスのタイプにより変わるが、ほとんどすべての原因について、ウイルスに特異的な抗体(例えば、IgA、IgG)を含むヒト血清の投与が有効であり得る。

【0492】

本方法により処置可能な感染の原因である病原性ウイルスは、HIV、肝炎(A、BまたはC)、ヘルペスウイルス(例えば、VZV、HSV-1、HAV-6、HSV-IIおよびCMV、エプスタイン・バーウイルス)、アデノウイルス、インフルエンザウイルス、フラビウイルス、エコーウイルス、ライノウイルス、コクサッキーウイルス、コロナウイルス、呼吸器多核体ウイルス、ムンプスウイルス、ロタウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、パルボウイルス、ワクシニアウイルス、HTLVウイルス、デングウイルス、パ

ピローマウイルス、軟属腫ウイルス、ポリオウイルス、狂犬病ウイルス、J C ウイルス、アルボウイルス脳炎ウイルスおよびエボラウイルス(例えば、B D B V、E B O V、R E S T V、S U D V および T A F V)を含む。

【0493】

ある実施態様において、感染はインフルエンザ感染である。インフルエンザ感染は、しばしば季節性伝染で発生し、発熱、咳嗽、筋肉痛、頭痛および倦怠感をもたらし得る。インフルエンザは、脳炎、心筋心膜炎、グッドパスチャー症候群およびライ症候群などの多数の感染後障害とも関連する。インフルエンザ感染はまた、インフルエンザから回復した患者の細菌性肺炎発症リスクが高まるように、正常な肺抗細菌防御の抑制を起す。インフルエンザウイルス表面タンパク質は、変異および組み換えに起因する顕著な抗原多様性を示す。それ故に、細胞溶解性Tリンパ球は、感染後のウイルス排除のための宿主の一次媒体である。インフルエンザは、A、BおよびCの3原発タイプに分類される。インフルエンザA型は、ヒトおよび多くの他の動物(例えば、ブタ、ウマ、トリおよび海獣(seals))の両者に感染し、パンデミックインフルエンザの主因である点で特有である。また、細胞が2つの異なるインフルエンザA型株に感染したとき、2つの親ウイルスタイプのセグメント化RNAゲノムが複製中に混ざり、ハイブリッドレプリカントを生じ、新規伝染性株をもたらす。インフルエンザB型は動物で複製せず、それゆえに、遺伝的変異多様性が小さく、インフルエンザC型は一つの血清型しかもたない。

【0494】

大部分の慣用の治療は、感染からの症状の対症であるが、宿主の免疫応答は実際に疾患を排除する。しかしながら、ある株(例えば、インフルエンザA型)はより重篤な病気および死を引き起こし得る。インフルエンザA型は、ウイルス複製を阻害する環状アミン阻害剤アマンタジンおよびリマンタジン投与により、臨床的におよび予防的に方法で処置され得る。しかしながら、比較的高頻度の有害反応、狭い抗ウイルススペクトル(インフルエンザA型のみ)およびウイルスが耐性となる傾向により、これらの薬物の臨床的有用性は限定されている。主要インフルエンザ表面タンパク質、ヘマグルチニンおよびノイラミニダーゼに対する血清IgG抗体の投与は肺感染を予防でき、一方、粘膜IgAは、上部呼吸器管および気管感染の予防に必要である。インフルエンザに対する大部分の有効な現行処置は、ホルマリンまたはβ-プロピオラクトンで不活性化したウイルスを投与するワクチン接種である。

【0495】

他の実施態様において、感染は、肝炎感染、例えば、B型またはC型肝炎感染である。

B型肝炎ウイルス(HB-V)は、最も感染性の既知血液由来病原体である。急性および慢性肝炎および肝臓癌ならびに生涯にわたる慢性感染の主原因である。感染後、ウイルスは肝細胞で複製し、次いで、表面抗原HBsAgもまた排出する。血清におけるHBsAgの過剰レベルは、B型肝炎感染診断の標準方法として使用される。急性感染は回復し得るかまたは慢性持続性感染に発展し得る。慢性HBVのための現行処置は、肝細胞表面のクラスIヒト白血球抗原(HLA)発現を増加させ、それにより細胞毒性Tリンパ球による認識を促進させる、α-インターフェロンを含む。さらに、ヌクレオシドアナログガンシクロビル、ファムシクロビルおよびラミブジンも臨床試験でHBV感染の処置に幾分有効性を示している。HBVに対するさらなる処置は、ペグ化α-インターフェロン、アデホビル、エンテカビルおよびテルビブジンを含む。受動免疫が、抗HBsAg血清抗体の非経腸投与により付与され得るが、不活性化または組み換えHBsAgでのワクチン接種も感染に対する抵抗性を付与する。抗TIM-3抗体分子を、治療上の利点のために、B型肝炎感染に対する慣用の処置と組み合わせ得る。

【0496】

C型肝炎ウイルス(HC-V)感染は、慢性形態の肝炎に移行し、肝硬変に至り得る。症状はB型肝炎に起因する感染と類似するが、HB-Vと特に対照的に、感染宿主は、10~20年無症候であり得る。抗TIM-3抗体分子を単剤療法としてまたはC型肝炎感染の標準治療と組み合わせて、投与し得る。例えば、抗TIM-3抗体分子を、ソバルディ

(登録商標)(ソホスブビル)、O L Y S I OTM(シメプレビル)に加えてリバビリンまたはペグ化インターフェロンの1以上と共に投与し得る。インシベックTM(テラプレビル)またはビクトレリスTM(ボセプレビル)に加えてリバビリンおよびペグ化インターフェロンを含むレジメンも承認されているが、副作用増加および処置期間長期化を伴い、それ故に好ましいレジメンとは考えられていない。

【0497】

H C - V 感染の慣用の処置は、 α -インターフェロンとリバビリンの組み合わせの投与を含む。H C - V 感染に対する有望な可能性のある治療はプロテアーゼ阻害剤テラプレビル(V X - 9 6 0)である。さらなる処置は、抗 P D - 1 抗体(M D X - 1 1 0 6、Medarex)、バビツキシマブ(B 2 - 糖タンパク質 I 依存的方法でアニオン性リン脂質ホスファチジルセリンに結合する抗体、Peregrine Pharmaceuticals)、抗 H P V ウイルスコートタンパク質 E 2 抗体(例えば、A T L 6 8 6 5 - A b 6 8 + A b 6 5、XTL Pharmaceuticals)および C I V A C I R (登録商標)(ポリクローナル抗 H C V ヒト免疫グロブリン)を含む。本発明の抗 P D - L 1 抗体を、治療上の利点のために C 型肝炎感染に対するこれら処置の1以上と組み合わせ得る。C型肝炎感染を特異的に処置するために抗 T I M - 3 抗体分子と組み合わせて使用し得るプロテアーゼ、ポリメラーゼおよび N S 5 A 阻害剤は、引用により本明細書に包含させる米国 2 0 1 3 / 0 0 4 5 2 0 2 に記載のものを含む。

【0498】

他の実施態様において、感染は麻疹ウイルスである。9 ~ 1 1 日インキュベーション後、麻疹ウイルスで感染させた宿主は発熱、咳嗽、鼻感冒および結膜炎を発症する。1 ~ 2 日以内に、紅斑性、斑状丘疹状皮疹が発症し、これは、急速に体中に広がる。感染が細胞免疫も抑制するため、宿主は中耳炎、肺炎および感染後脳脊髄炎を含む細菌重感染を発症する高いリスクにある。急性感染は、特に低栄養の青年期層で、相当な罹病率および死亡率と関連する。

【0499】

麻疹の処置は、貯留ヒト I g G の受動投与であり、これは、暴露最大1週間後に与えても、非免疫対象における感染を予防し得る。しかしながら、生存、弱毒化ウイルスでの先の免疫化が最も有効な処置であり、免疫化した者の95%を超えて該疾患を予防する。このウイルスに一つの血清型が存在するため、単一免疫化または感染が、一般にその後の感染からの一生の保護をもたらす。

【0500】

感染宿主の少ない割合で、麻疹は、中枢神経系の永続性感染に起因する慢性進行性神経障害である S S P E に進行し得る。S S P E は、ビリオン集合および出芽を妨害する欠損を有する麻疹ウイルスのクローンバリエーションである。これらの患者に対して、ウイルスクリアランスを促進するための、抗 T I M - 3 抗体分子での T 細胞再活性化は、望ましい。

【0501】

他の実施態様において、感染は H I V である。H I V は、T リンパ球、単球-マクロファージ、濾胞性樹状細胞およびランゲルハンス細胞を含む C D 4⁺ 細胞を攻撃し、C D 4⁺ ヘルパー/インデューサー細胞が枯渇される。その結果、宿主は細胞介在免疫の重篤な欠損を獲得する。H I V 感染は、個体の少なくとも50%で A I D S をもたらし、性交、感染血液または血液製剤投与、感染精液での人工授精、血液含有針またはシリンジへの暴露および出生中の感染母体から乳児への感染により伝染する。

【0502】

H I V に感染した宿主は無症候であり得るか、または単核球症に似た急性疾病を発症し得る。発熱、頭痛、咽頭炎、倦怠感および発疹。症状は、永続性発熱、寝汗、体重減少、未解明の下痢、湿疹、乾癬、脂漏性皮膚炎、帯状疱疹、口腔カンジダ症および口腔毛状白板症を含む、進行性免疫機能不全に進行し得る。寄生虫の宿主による日和見性感染は、感染が A I D S に進行する患者で共通する。

【0503】

H I V の処置は、単独またはジダノシンもしくはザルシタビンと組み合わせたヌクレオ

シドアナログ、ジドブジン(AST)、ジデオキシイノシン、ジデオキシシチジン、ラミブジン、スタブジン；逆転写酵素阻害剤、例えばデラビルジン、ネビラピン、ロビリドおよびプロテイナーゼ阻害剤、例えばサキナビル、リトナビル、インジナビルおよびネルフィナビルを含む、抗ウイルス療法を含む。抗TIM-3抗体分子を、治療上の利点のために、HIV感染の慣用の処置と組み合わせ得る。

【0504】

他の実施態様において、感染は、サイトメガロウイルス(CMV)である。CMV感染は、しばしば、持続性、不顕性および再発性感染を伴う。CMVは、単球および顆粒球-単球前駆細胞に感染し、不顕性のままである。CMVの臨床症状は、単核球症様症状(すなわち、発熱、腺肥大、倦怠感)および抗生物質に対するアレルギー性皮膚発疹を発症する傾向を含む。ウイルスは直接接触により広がる。ウイルスは、尿、唾液、精液および程度は低い但他的の体液に流される。感染はまた、感染母体から胎児または新生児におよび輸血および臓器移植によっても生じ得る。CMV感染は、一般に非特異的マイトジェンおよび特異的CMV抗原に対する胚発生応答障害、細胞毒性能低減およびCD4⁺リンパ球のCD8リンパ球数増加により特徴づけられる、細胞免疫の機能障害をもたらす。

10

【0505】

CMV感染の処置は、抗ウイルス剤ガンシクロビル、フォスカネットおよびシドフォビルを含むが、これらの薬物は、一般に免疫無防備状態患者にのみ処方される。抗TIM-3抗体分子を、治療上の利点のために、サイトメガロウイルス感染の慣用の処置と組み合わせ得る。

20

【0506】

他の実施態様において、感染は、エプスタイン・バーウイルス(EBV)である。EBVは持続性および不顕性感染を確立でき、主にB細胞を攻撃する。EBVでの感染は、浸出液、全身性リンパ節腫脹および脾腫をしばしば伴う発熱、咽頭炎を含む、感染性単核球症の臨床的状态をもたらす。肝炎も存在し、これは、黄疸に進展し得る。

【0507】

EBV感染の典型的処置は、症状対症的であるが、EBVは、バーキットリンパ腫および鼻咽頭癌などのある癌の発症と関連する。それ故に、これらの合併症帰着前のウイルス感染の排除は、大いに有益である。抗TIM-3抗体分子を、治療上の利点のために、エプスタイン・バーウイルス感染の慣用の処置と組み合わせ得る。

30

【0508】

他の実施態様において、感染は単純ヘルペスウイルス(HSV)である。HSVは、感染宿主との直接接触により伝染する。直接感染は無症候であり得るが、一般に感染性粒子を含む疱疹をもたらす。疾患は、ウイルスが潜在的に神経ガングリオンに感染し、その後激増するような、病変が出現および消失する、疾患の活動期のサイクルとして顕在化する。病変は顔面、生殖器、眼および／または手に存在し得る。ある場合、感染は脳炎も引き起こし得る。

【0509】

ヘルペス感染の処置は、主に症候性激増の解消に対し、アシクロビル(例えば、ゾビラックス(登録商標))、バラシクロビル、ファムシクロビル、ペンシクロビルなどの全身性抗ウイルス薬およびドコサノール(ABREVA(登録商標))、トロマンタジンおよびzilactinなどの局所薬を含む。ヘルペスの不顕性感染の排除は、大きな臨床的有用性がある。抗TIM-3抗体分子を、治療上の利点のために、ヘルペスウイルス感染の慣用の処置と組み合わせ得る。

40

【0510】

他の実施態様において、感染は、ヒトTリンパ増殖性ウイルス(HTLV-1、HTLV-2)である。HTLVは、性交、授乳または汚染血液への暴露により伝染する。ウイルスは、Th1細胞と呼ばれるT_H細胞のサブセットを活性化し、その過増殖およびTh1関連サイトカイン(例えば、IFN- γ およびTNF- α)の産生過剰をもたらす。これは、続いて、Th2リンパ球抑制およびTh2サイトカイン産生(例えば、IL-4、I

50

L-5、IL-10およびIL-13)減少をもたらし、感染宿主が排除のためにTh2依存性応答を必要とする侵入生物に対する適切な免疫応答を開始する能力を減少させる(例えば、寄生虫感染、粘膜および液性抗体の産生)。

【0511】

HTLV感染は、気管支拡張症、皮膚炎および、多微生物性敗血症により死亡させるスタフィロкокカス種(*Staphylococcus* spp)とストロングロイデス種(*Strongyloides* spp.)の重感染をもたらす日和見性感染を引き起こす。HTLV感染はまた成人T細胞白血病／リンパ腫およびHAM／TSPとして知られる進行性脱髄性上部運動神経疾患も直接もたらし得る。HTLV不顕性感染の排除は、大きな臨床的有用性がある。抗TIM-3抗体分子を、治療上の利点のためにHTLV感染の慣用の処置と組み合わせ得る。

10

【0512】

他の実施態様において、感染はヒトパピローマウイルス(HPV)である。HPVは、主にケラチン生成細胞に作用し、皮膚および生殖器の2つの形態で起こる。感染は、直接接触および／または性行為を介して起こると考えられている。皮膚および生殖器両者のHPV感染は疣贅ならびに、症状を制御し、疣贅の出現を遮断するが、宿主が他者へ感染を伝染させる能力があるままである、宿主免疫により制御される不顕性感染および時々再発感染を起こし得る。

【0513】

HPVでの感染はまた子宮頸、肛門、外陰、陰茎および中咽頭癌などのある種の癌ももたらし得る。HPV感染の治癒は現在知られていないが、現行処置は感染領域への免疫系の攻撃を刺激する、イミキモドの局所適用である。HPV不顕性感染の排除は、大きな臨床的有用性がある。本発明の抗TIM-3抗体は、治療上の利点のためにHPV感染の慣用の処置と組み合わせ得る。

20

【0514】

他の実施態様において、感染はエボラウイルス(EBOV)である。EBOVは、エボラウイルス属内の5つの既知ウイルスの一つである。EBOVは、エボラウイルス疾患(EVD)として知られる、重篤なかつしばしば致死性の出血性発熱をヒトおよび哺乳動物で引き起こす。感染は感染患者の血液、分泌物、臓器または他の体液との接触により起こる。現在、証明された処置またはワクチンはない。

【0515】

細菌

ある実施態様において、ここに記載する抗TIM-3抗体分子、組成物または製剤を使用して、細菌感染または細菌に関連する疾患を処置する。

【0516】

細菌は、グラム陰性およびグラム陽性両者の細菌を含む。グラム陽性細菌の例は、パステラ種(*Pasteurella* species)、ブドウ球菌種(*Staphylococci* species)およびレンサ球菌種(*Streptococcus* species)を含むが、これらに限定されない。グラム陰性細菌の例は、大腸菌(*Escherichia coli*)、シュードモナス種(*Pseudomonas* species)およびサルモネラ種(*Salmonella* species)を含むが、これらに限定されない。感染性細菌の例は、ヘリコバクター・ピロリ(*Helicobacter pylori*)、ボレリア・ブルグドルフェリ(*Borrelia burgdorferi*)、レジオネラ・ニューモフィラ(*Legionella pneumophila*)、マイコバクテリア種(*Mycobacteria* spp.)(例えば、マイコバクテリウム・ツベルクローシス(*M. tuberculosis*)、マイコバクテリウム・アビウム(*M. avium*)、マイコバクテリウム・イントラセルラーレ(*M. intracellulare*)、マイコバクテリウム・カンサシ(*M. kansasii*)、マイコバクテリウム・ゴルドナエ(*M. gordonae*)、黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)、ナイセリア・ゴノレー(*Neisseria gonorrhoeae*)、ナイセリア・メニンギティディス(*Neisseria meningitidis*)、リステリア・モノサイトゲネス(*Listeria monocytogenes*)、ストレプトコッカス・ピオゲネス(*Streptococcus pyogenes*)(A群レンサ球菌)、ストレプトコッカス・アガラクチア(*Streptococcus agalactiae*)(B群レンサ球菌)、レンサ球菌(緑色連鎖球菌(*viridans* group))、ストレプトコッカス・フェカリス(*Streptococcus faecalis*)、ス

40

50

トレプトコッカス・ボビス(*Streptococcus bovis*)、レンサ球菌(嫌気性種(*anaerobic spp.*))、ストレプトコッカス・ニューモニエ(*Streptococcus pneumoniae*)、病原性カンピロバクター種(*Campylobacter spp.*)、エンテロコッカス種(*Enterococcus spp.*)、ヘモフィルス・インフルエンザエ(*Haemophilus influenzae*)、バチルス・アントラシス(*Bacillus anthracis*)、コリネバクテリウム・ジフテリエ(*Corynebacterium diphtheriae*)、コリネバクテリウム種(*Corynebacterium spp.*)、エリジペロスリックス・ルジオパシエ(*Erysipelothrix rhusiopathiae*)、クロストリジウム・パーフリンジェンス(*Clostridium perfringens*)、クロストリジウム・テタニ(*Clostridium tetani*)、エンテロバクター・エロゲネス(*Enterobacter aerogenes*)、クレブシエラ・ニューモニエ(*Klebsiella pneumoniae*)、パストレラ・マルトシダ(*Pasturella multocida*)、バクテロイデス種(*Bacteroides spp.*)、フソバクテリウム・ヌクレアタム(*Fusobacterium nucleatum*)、ストレプトバチルス・モニリホルム(*Streptobacillus moniliformis*)、トレポネーマ・パリーダム(*Treponema pallidum*)、トレポネーマ・ペルテニュー(*Treponema pertenuis*)、レプトスピラ属(*Leptospira*)、マイコバクテリウム・レプラエ(*Mycobacterium leprae*)、リケッチア属(*Rickettsia*)およびアクチノマイセス・イスラエリ(*Actinomyces israelii*)を含むが、これらに限定されない。ここでの方法により処置可能な感染の原因である病原性細菌の一部例は、クラミジア属、リケッチア属細菌、マイコバクテリア、ブドウ球菌、レンサ球菌、肺炎球菌、髄膜炎菌および淋菌、クレブシエラ属、プロテウス属、セラチア属、シュードモナス属、レジオネラ属、ジフテリア、サルモネラ属、桿菌、コレラ、破傷風、ボツリヌス症、炭疽病、ペスト、レプトスピラ症およびライム病細菌を含むが、これらに限定されない。

10

20

【0517】

本発明の方法により処置可能な感染を引き起こす病原性細菌の一部例は、梅毒、クラミジア属、リケッチア属細菌、マイコバクテリア、ブドウ球菌、レンサ球菌、肺炎球菌、髄膜炎菌および淋菌、クレブシエラ属、プロテウス属、セラチア属、シュードモナス属、レジオネラ属、ジフテリア、サルモネラ属、桿菌、コレラ、破傷風、ボツリヌス症、炭疽病、ペスト、レプトスピラ症およびライム病細菌を含むが、これらに限定されない。抗TIM-3抗体分子を、前記感染のための既存の処置モダリティと組み合わせて使用し得る。例えば、梅毒の処置は、ペニシリン(例えば、ペニシリンG.)、テトラサイクリン、ドキシサイクリン、セフトリアキソンおよびアジスロマイシンを含む。

【0518】

ボレリア・ブルグドルフェリが原因のライム病は、ダニ咬傷によりヒトに伝染する。本疾患は、最初は局在性発疹、続いて倦怠感、発熱、頭痛、肩こりおよび関節痛を含むインフルエンザ様症状として顕在化する。その後の所見は、遊走性および多関節型関節炎、脳神経麻痺および神経根症を伴う神経性および心臓合併症、心筋炎および不整脈を含み得る。ライム病の一部症例は、第三期梅毒に類似する不可逆性損傷をもたらす持続性となる。ライム病の現在の治療は、主に抗生物質投与を含む。抗生物質耐性株は、ヒドロキシクロキシンまたはメトトレキサートで処置され得る。神経障害性疼痛を伴う抗生物質難治性患者は、ギャバベンチンで処置し得る。ミノサイクリンは、神経学または他の炎症性所見を有する後期／慢性ライム病で役立ち得る。

30

【0519】

ボレリア・レカレンチス(*B. recurrentis*)、ボレリア・ヘルムシー(*B. hermsii*)、ボレリア・トゥリカテ(*B. turicata*)、ボレリア・パルケリ(*B. parikeri*)、ボレリア・ヒスパニカ(*B. hispanica*)、ボレリア・ダットニイ(*B. duttonii*)およびボレリア・ペルシカ(*B. persica*)が原因のもののような他の形態のボレリア症ならびにレプトスピラ症(例えば、レプトスピラ・インターロガンズ(*L. interrogans*))は、一般に血液力価が肝内閉塞を引き起こす濃度に達しない限り、自然に消滅する。

40

【0520】

真菌および寄生虫

ある実施態様において、ここに記載する抗TIM-3抗体分子、組成物または製剤を使用して、真菌もしくは寄生虫感染または真菌もしくは寄生虫が関与する疾患を処置する。

50

【0521】

真菌の例は、アスペルギルス種(*Aspergillus* spp.)、ブラストミセス・デルマチチジス(*Blastomyces dermatitidis*)、カンジダ・アルビカンズ(*Candida albicans*)、他のカンジダ種(*Candida* spp.)、コクシジオイデス・イミチス(*Coccidioides immitis*)、クリプトコッカス・ネオフォルマンズ(*Cryptococcus neoformans*)、ヒストプラズマ・カプスラーツム(*Histoplasma capsulatum*)、クラミジア・トラコマチス(*Chlamydia trachomatis*)、ノカルジア種(*Nocardia* spp.)、ニューモシスチス・カリニ(*Pneumocystis carinii*)を含む。ここでの方法により処置可能な感染を引き起こす病原性真菌の一部例は、カンジダ(アルビカンズ(*albicans*)、クルーセイ(*krusei*)、グラブラータ(*glabrata*)、トロピカリス(*tropicalis*)など)、クリプトコッカス・ネオフォルマンズ(*Cryptococcus neoformans*)、アスペルギルス(フミガーツス(*fumigatus*)、ニガー(*niger*)など)、ケカビ目(ムコール(*muco* *r*)、アブシジア(*absidia*)、リゾプス(*rhizophus*))、スポロトリックス・シェンキイ(*Sporothrix schenkii*)、ブラストミセス・デルマチチジス(*Blastomyces dermatitidis*)、パラコクシジオイデス・ブラジリエンシス(*Paracoccidioides brasiliensis*)、クシジオイデス・イミチス(*Coccidioides immitis*)およびヒストプラズマ・カプスラーツム(*Histoplasma capsulatum*)を含む。

10

【0522】

寄生虫は、血液媒介および／または組織寄生虫、例えばバベシア・ミクロチ(*Babesia microti*)、バベシア・ディバーゲンズ(*Babesia divergens*)、エントアメーバ・ヒストリチカ(*Entamoeba histolytica*)、ジアルジア・ランブリア(*Giardia lamblia*)、リーシュマニア・トロピカ(*Leishmania tropica*)、リーシュマニア種(*Leishmania* spp.)、リーシュマニア・ブラジリエンシス(*Leishmania braziliensis*)、リーシュマニア・ドノバニ(*Leishmania donovani*)、プラスモジウム・ファルシパルム(*Plasmodium falciparum*)、プラスモジウム・マラリアエ(*Plasmodium malariae*)、プラスモジウム・オバレ(*Plasmodium ovale*)、プラスモジウム・ビバックス(*Plasmodium vivax*)、トリパノソーマ・ガンビエンス(*Trypanosoma gambiense*)およびトリパノソーマ・ローデシエンス(*Trypanosoma rhodesiense*) (アフリカ睡眠病)、トリパノソーマ・クルージ(*Trypanosoma cruzi*) (シャーガス病)およびトキソプラズマ・ゴンチ(*Toxoplasma gondii*)、扁形動物、回虫を含むが、これらに限定されない。ここでの方法により処置可能な感染を引き起こす病原性寄生虫の一部例は、エントアメーバ・ヒストリチカ(*Entamoeba histolytica*)、バランチジウム・コリ(*Balantidium coli*)、ネグレリア・フォーレリ(*Naegleria fowleri*)、アカントアメーバ種(*Acanthamoeba* sp.)、ジアルジア・ランブリア(*Giardia lamblia*)、クリプトスポリジウム種(*Cryptosporidium* sp.)、ニューモシスチス・カリニ(*Pneumocystis carinii*)、プラスモジウム・ビバックス(*Plasmodium vivax*)、バベシア・ミクロチ(*Babesia microti*)、トリパノソーマ・ブルセイ(*Trypanosoma brucei*)、トリパノソーマ・クルージ(*Trypanosoma cruzi*)、リーシュマニア・ドノバニ(*Leishmania donovani*)、トキソプラズマ・ゴンチ(*Toxoplasma gondii*)およびニッポストロンジラス・ブラジリエンシス(*Nippostrongylus brasiliensis*)を含む。

20

30

【0523】

本発明の方法により処置可能な感染を引き起こす病原性真菌の一部例は、カンジダ(アルビカンズ(*albicans*)、クルーセイ(*krusei*)、グラブラータ(*glabrata*)、トロピカリス(*tropicalis*)など)、クリプトコッカス・ネオフォルマンズ(*Cryptococcus neoformans*)、アスペルギルス(フミガーツス(*fumigatus*)、ニガー(*niger*)など)、ケカビ目(ムコール(*muco* *r*)、アブシジア(*absidia*)、リゾプス(*rhizophus*))、スポロトリックス・シェンキイ(*Sporothrix schenkii*)、ブラストミセス・デルマチチジス(*Blastomyces dermatitidis*)、パラコクシジオイデス・ブラジリエンシス(*Paracoccidioides brasiliensis*)、クシジオイデス・イミチス(*Coccidioides immitis*)およびヒストプラズマ・カプスラーツム(*Histoplasma capsulatum*)を含む。

40

【0524】

ここに記載する方法により処置可能な感染を引き起こす病原性寄生虫の一部例は、エン

50

トアメーバ・ヒストリチカ(*Entamoeba histolytica*)、バランチジウム・コリ(*Balantidium coli*)、ネグレリア・フォーレリ(*Naegleria fowleri*)、アcantアアメーバ種(*Acanthamoeba* sp.)、ジアルジア・ランブリア(*Giardia lamblia*)、クリプトスポリジウム種(*Cryptosporidium* sp.)、ニューモシスチス・カリニ(*Pneumocystis carinii*)、プラスモディウム・ビバックス(*Plasmodium vivax*)、バベシア・ミクロチ(*Babesia microti*)、トリパノソーマ・ブルセイ(*Trypanosoma brucei*)、トリパノソーマ・クルージ(*Trypanosoma cruzi*)、リーシュマニア・ドノバニ(*Leishmania donovani*)、トキソプラズマ・ゴンヂ(*Toxoplasma gondii*)およびニッポストロンジラス・ブラジリエンシス(*Nippostrongylus brasiliensis*)を含む。

【0525】

10

核酸

ここに記載する抗TIM-3抗体分子は、ここに記載する核酸によりコードされ得る。核酸は、ここに記載する抗TIM-3抗体分子の製造に使用され得る。

【0526】

ある実施態様において、核酸は、ここに記載の抗TIM-3抗体分子の重鎖および軽鎖可変領域およびCDRをコードするヌクレオチド配列を含む。例えば本発明は、ここに開示の抗体分子、例えば、米国2015/0218274の表1~4の抗体の1以上から選択される抗TIM-3抗体分子の重鎖および軽鎖可変領域を各々コードする第一および第二核酸に関する。核酸は、本明細書の表におけるアミノ酸配列の何れかをコードするヌクレオチド配列またはそれと実質的に同一である配列(例えば、それと少なくとも約85%、90%、95%、99%またはそれ以上同一であるまたは表1~4に提供される配列と3、6、15、30または45ヌクレオチドを超えて異なる配列)を含み得る。例えば、ここに開示するのは、表1~4に要約する、例えば、ABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3-hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23の何れか1以上から選択される抗TIM-3抗体分子の各々重鎖および軽鎖可変領域またはそれと実質的に同一である配列をコードする第一および第二核酸である。

20

30

【0527】

ある実施態様において、核酸は、表1~4に示すアミノ酸配列を有する重鎖可変領域からの少なくとも1つ、2つまたは3つのCDRをコードするヌクレオチド配列またはそれと実質的に相同である配列(例えば、それと少なくとも約85%、90%、95%、99%またはそれ以上同一であるおよび/または1以上の置換、例えば、保存的置換を有する配列)を含み得る。ある実施態様において、核酸は、表1~4に示すアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域からの少なくとも1つ、2つまたは3つのCDRをコードするヌクレオチド配列またはそれと実質的に相同である配列(例えば、それと少なくとも約85%、90%、95%、99%またはそれ以上同一であるおよび/または1以上の置換、例えば、保存的置換を有する配列)を含み得る。ある実施態様において、核酸は、表1~4に示すアミノ酸配列を有する重鎖および軽鎖可変領域からの少なくとも1、2、3、4、5または6CDRをコードするヌクレオチド配列またはそれと実質的に相同である配列(例えば、それと少なくとも約85%、90%、95%、99%またはそれ以上同一であるおよび/または1以上の置換、例えば、保存的置換を有する配列)を含み得る。

40

【0528】

ある実施態様において、核酸は、表1~4に示すヌクレオチド配列を有する重鎖可変領域からの少なくとも1つ、2つまたは3つのCDRをコードするヌクレオチド配列、それ

50

と実質的に相同である配列(例えば、それと少なくとも約85%、90%、95%、99%またはそれ以上同一であるおよび／またはここに記載するストリンジェンシー条件下でハイブリダイズできる配列)を含み得る。ある実施態様において、核酸は、表1～4に示すヌクレオチド配列を有する軽鎖可変領域からの少なくとも1つ、2つまたは3つのCDRをコードするヌクレオチド配列またはそれと実質的に相同である配列(例えば、それと少なくとも約85%、90%、95%、99%またはそれ以上同一であるおよび／またはここに記載するストリンジェンシー条件下でハイブリダイズできる配列)を含み得る。ある実施態様において、核酸は、表1～4に示すヌクレオチド配列を有する重鎖および軽鎖可変領域からの少なくとも1、2、3、4、5または6CDRをコードするヌクレオチド配列またはそれと実質的に相同である配列(例えば、それと少なくとも約85%、90%、95%、99%またはそれ以上同一であるおよび／またはここに記載するストリンジェンシー条件下でハイブリダイズできる配列)を含み得る。ここに開示する核酸は、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を含む。ポリヌクレオチドは一本鎖でも二本鎖でもよく、一本鎖であるならば、コード鎖または非コード(アンチセンス)鎖でよい。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。ヌクレオチド配列は、非ヌクレオチドで中断されていてよい。ポリヌクレオチドは、さらに、標識要素のコンジュゲーションなどによるように、重合後に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天然に存在しないまたは非天然配置で他のポリヌクレオチドと連結した、ゲノム、cDNA、半合成または合成起源のポリヌクレオチドであり得る。

【0529】

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子をコードするヌクレオチド配列は、コード最適化されている。

【0530】

ある実施態様において、ここに記載する抗TIM-3抗体分子の重鎖および軽鎖可変領域およびCDRをコードするヌクレオチド配列を含む核酸が開示される。例えば、本発明は、表1～4による抗TIM-3抗体分子の重鎖および軽鎖可変領域の各々をコードする第一および第二核酸またはそれと実質的に同一である配列を提供する。例えば、核酸は、表1～4による抗TIM-3抗体分子をコードするヌクレオチド配列またはそのヌクレオチド配列と実質的に同一である配列(例えば、それと少なくとも約85%、90%、95%、99%またはそれ以上同一であるまたは前記ヌクレオチド配列と3、6、15、30または45ヌクレオチドを超えて異なる配列)を含み得る。

【0531】

ある実施態様において、核酸は、表1～4に示すアミノ酸配列を有する重鎖可変領域からの少なくとも1つ、2つまたは3つのCDRまたは超可変ループをコードするヌクレオチド配列またはそれと実質的に相同である配列(例えば、それと少なくとも約85%、90%、95%、99%またはそれ以上同一であるおよび／または1、2、3またはそれ以上の置換、挿入または欠失、例えば、保存的置換を有する配列)を含み得る。

【0532】

ある実施態様において、核酸は、表1～4に示すアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域からの少なくとも1つ、2つまたは3つのCDRまたは超可変ループをコードするヌクレオチド配列またはそれと実質的に相同である配列(例えば、それと少なくとも約85%、90%、95%、99%またはそれ以上同一であるおよび／または1、2、3またはそれ以上の置換、挿入または欠失、例えば、保存的置換を有する配列)を含み得る。

【0533】

ある実施態様において、核酸は、表1～4に示すアミノ酸配列を有する重鎖および軽鎖可変領域からの少なくとも1、2、3、4、5または6CDRまたは超可変ループをコードするヌクレオチド配列またはそれと実質的に相同である配列(例えば、それと少なくとも約85%、90%、95%、99%またはそれ以上同一であるおよび／または1、2、3またはそれ以上の置換、挿入または欠失、例えば、保存的置換を有する配列)を含み得

る。

【0534】

ある実施態様において、抗TIM-3抗体分子は、単離または組み換えである。

ある態様において、本発明は、ここに記載する核酸を含む宿主細胞およびベクターに関する。核酸は、ここにさらに詳述するとおり、単一ベクターにまたは同じ宿主細胞または別々の宿主細胞に存在する別々のベクターに存在してもよい。

【0535】

ベクターおよび宿主細胞

ここに記載する抗TIM-3抗体分子を、宿主細胞およびここに記載する核酸を含むベクターを使用して、産生し得る。核酸は、単一ベクターにまたは同じ宿主細胞または別々の宿主細胞に存在する別々のベクターに存在してもよい。

10

【0536】

ある実施態様において、ベクターは、ここに記載する抗体分子をコードするヌクレオチドを含む。ある実施態様において、ベクターは、ここに記載するヌクレオチド配列を含む。ベクターは、ウイルス、プラスミド、コスミド、ラムダファージまたは酵母人工染色体(YAC)を含むが、これらに限定されない。

【0537】

多数のベクター系が用いられ得る。例えば、ベクターの1クラスは、例えば、ウシパピローマウイルス、ポリオーマウイルス、アデノウイルス、ワクシニアウイルス、バキュロウイルス、レトロウイルス(ラウス肉腫ウイルス、MMTVまたはMOMLV)またはSV40ウイルスなどの動物ウイルス由来のDNA要素を利用する。ベクターの他のクラスは、セムリキ森林ウイルス、東部ウマ脳炎ウイルスおよびフラビウイルスなどのRNAウイルス由来のRNA要素を利用する。

20

【0538】

さらに、染色体に安定に統合されたDNAを有する細胞を、トランスフェクト宿主細胞の選択を可能にする1以上のマーカーの導入により選択し得る。マーカーは、例えば、栄養要求性宿主への原栄養性(protoptropy)、殺生物剤耐性(例えば、抗生物質)または銅などの重金属に対する耐性などを提供し得る。選択可能マーカー遺伝子は、発現させるDNA配列に直接結合しているかまたは共形質転換により同じ細胞に導入されることができる。さらなる要素も、mRNAの指定合成に必要であり得る。これらの要素は、スプライスシグナルならびに転写プロモーター、エンハンサーおよび停止シグナルを含み得る。

30

【0539】

構築物を含む発現ベクターまたはDNA配列が発現用に調製されたら、発現ベクターを適切な宿主細胞にトランスフェクトまたは導入させ得る。例えば、プロトプラスト融合、リン酸カルシウム沈殿、エレクトロポレーション、レトロウイルス形質導入、ウイルストランスフェクション、遺伝子銃、脂質ベースのトランスフェクションまたは他の慣用の技法などの種々の技法が、これを達成するために用いられ得る。プロトプラスト融合の場合、細胞を培地で増殖させ、適切な活性についてスクリーニングする。得られたトランスフェクト細胞の培養および産生された抗体分子回収のための方法および条件は当業者に知られ、本記載に基づき、用いる特定の発現ベクターおよび哺乳動物宿主細胞により変わるかまたは最適化され得る。

40

【0540】

ある実施態様において、宿主細胞は、ここに記載する抗TIM-3抗体分子をコードする核酸を含む。他の実施態様において、宿主細胞は、抗TIM-3抗体分子をコードする核酸を含むように、遺伝子操作される。

【0541】

ある実施態様において、宿主細胞は、発現カセットを使用して、遺伝子操作される。用語「発現カセット」は、そのような配列に適合性の宿主における遺伝子発現に影響することができる、ヌクレオチド配列をいう。このようなカセットは、プロモーター、イントロンを含むまたは含まないオープン・リーディング・フレームおよび停止シグナルを含み得

50

る。例えば、誘導性プロモーターなどの、発現を行うのに必要なまたは役立つさらなる因子も使用し得る。ある実施態様において、宿主細胞は、ここに記載するベクターを含む。

【0542】

細胞は、真核生物細胞、細菌細胞、昆虫細胞またはヒト細胞であり得るが、これらに限定されない。適当な真核生物細胞は、V e r o細胞、H e L a細胞、C O S細胞、C H O細胞、H E K 2 9 3細胞、B H K細胞およびM D C K I I細胞を含むが、これらに限定されない。適当な昆虫細胞は、S f 9細胞を含むが、これに限定されない。

【0543】

ある実施態様において、宿主細胞は、真核生物細胞、例えば、哺乳動物細胞、昆虫細胞、酵母細胞または原核生物細胞、例えば、大腸菌である。例えば、哺乳動物細胞は培養細胞または細胞株であり得る。哺乳動物細胞の例は、リンパ球性細胞株(例えば、N S O)、チャイニーズハムスター卵巣細胞(C H O)、C O S細胞、卵母細胞およびトランスジェニック動物からの細胞、例えば、乳腺上皮細胞を含む。

10

【0544】

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、個々に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ているように、全体として引用により本明細書に包含させる。

【0545】

等価物

20

対象発明の特定の実施態様が記載されているが、上記明細書は説明的であり、限定的ではない。本発明の多くのバリエーションが本明細書および添付する特許請求の範囲のレビューにより、当業者に明らかとなる。本発明の完全な範囲は、等価物の全範囲と共に特許請求の範囲をおよびこのようなバリエーションと共に明細書を参照して決定されるべきものである。

【配列表】

2020525483000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2018/039825

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K39/00 A61P35/00 C07K16/28
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 A61P C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, 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	WO 2017/019897 A1 (NOVARTIS AG [CH]; DANA-FARBER CANCER INST INC [US]; CHILDREN'S MEDICAL) 2 February 2017 (2017-02-02) abstract, p. 2 line 9 - p. 60 line 16, Examples 1-11, claims 1-50 and SEQ ID NOs 52, 64, 54, 106, 84, 20, 34 and 90 -----	1-64
X	WO 2015/117002 A1 (NOVARTIS AG [CH]; CHILDRENS MEDICAL CENTER [US]; DANA FARBER CANCER IN) 6 August 2015 (2015-08-06) abstract, p. 2 line 9 - p. 43 line 7, Tables 4 and 6, examples 1-11, claims 1-165 and SEQ ID NOs 52, 64, 54, 106, 84, 20, 34 and 90 -----	1-64
A	WO 2016/161270 A1 (ANAPTYSBIO INC [US]) 6 October 2016 (2016-10-06) the whole document -----	1-64

☐ 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

21 September 2018

Date of mailing of the international search report

04/10/2018

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

Hermann, Patrice

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2018/039825

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2017019897 A1	02-02-2017	EP 3316902 A1 US 2018207273 A1 WO 2017019897 A1	09-05-2018 26-07-2018 02-02-2017
WO 2015117002 A1	06-08-2015	AU 2015210750 A1 BR 112016016436 A2 CA 2936863 A1 CL 2016001716 A1 CN 106132991 A CR 20160347 A CU 20160118 A7 EA 201691556 A1 EP 3099717 A1 JP 2017511687 A KR 20160113272 A PE 03302017 A1 PH 12016501482 A1 SG 11201605627T A TW 201612193 A US 2015218274 A1 US 2017190777 A1 US 2017198041 A1 UY 35973 A WO 2015117002 A1	21-07-2016 12-12-2017 06-08-2015 09-06-2017 16-11-2016 10-03-2017 02-02-2017 30-12-2016 07-12-2016 27-04-2017 28-09-2016 21-04-2017 22-08-2016 30-08-2016 01-04-2016 06-08-2015 06-07-2017 13-07-2017 31-08-2015 06-08-2015
WO 2016161270 A1	06-10-2016	AU 2016242964 A1 BR 112017021040 A2 CA 2981520 A1 CN 107847589 A EA 201792184 A1 EP 3277321 A1 JP 2018512138 A KR 20170133458 A SG 11201707705U A US 2018127500 A1 WO 2016161270 A1	09-11-2017 24-07-2018 06-10-2016 27-03-2018 30-04-2018 07-02-2018 17-05-2018 05-12-2017 30-10-2017 10-05-2018 06-10-2016

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 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	19/08	(2006.01)	A 6 1 P	19/08
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 K	31/53	(2006.01)	A 6 1 K	31/53
C 1 2 N	15/13	(2006.01)	C 1 2 N	15/13
C 1 2 P	21/08	(2006.01)	C 1 2 P	21/08

(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 ジアン・シュ
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内

(72)発明者 ルイージ・マネンティ
アメリカ合衆国 0 7 9 3 6 ニュージャージー州イースト・ハノーバー、ヘルス・プラザ 1 番、ノバルティス・ファーマシューティカルズ・コーポレーション内

(72)発明者 キャサリン・アン・サバトスーペイトン
アメリカ合衆国 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内

F ターム (参考) 4B064 AG27 CA19 CC24 CE12 DA01
4C084 AA19 NA05 ZB032 ZB092 ZB262 ZC202 ZC412
4C085 AA14 AA16 CC23 DD62 EE01 EE03
4C086 AA01 BC64 GA02 GA07 MA02 MA04 NA05 ZB26
4H045 AA11 AA30 CA40 DA76 EA20 FA74 GA26