(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2021-511372
(P2021-511372A)
(43)公表日　令和3年5月6日(2021.5.6)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
A61K 39/395	***(2006.01)***	A61K	39/395	ZNAN	4C084
A61P 35/00	***(2006.01)***	A61K	39/395	T	4C085
A61P 35/02	***(2006.01)***	A61P	35/00		4H045
A61P 35/04	***(2006.01)***	A61P	35/02		
A61P 43/00	***(2006.01)***	A61P	35/04		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 195 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2020-560115 (P2020-560115)
(86)(22)出願日　平成31年1月15日 (2019.1.15)
(85)翻訳文提出日　令和2年9月14日 (2020.9.14)
(86)国際出願番号　PCT/US2019/013638
(87)国際公開番号　WO2019/143607
(87)国際公開日　令和1年7月25日 (2019.7.25)
(31)優先権主張番号　62/617,828
(32)優先日　平成30年1月16日 (2018.1.16)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)
(31)優先権主張番号　62/618,561
(32)優先日　平成30年1月17日 (2018.1.17)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)

(71)出願人　391015708
ブリストル－マイヤーズ　スクイブ　カンパニー
ＢＲＩＳＴＯＬ－ＭＹＥＲＳ　ＳＱＵＩＢＢ　ＣＯＭＰＡＮＹ
アメリカ合衆国０８５４３ニュージャージー州　プリンストン、ルート２０６アンド・プロビンス・ライン・ロード
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾　憲人
(74)代理人　100122301
弁理士　冨田　憲史
(74)代理人　100157956
弁理士　稲井　史生

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＴＩＭ３に対する抗体で癌を処置する方法

(57)【要約】
本発明は、対象に抗ＴＩＭ３抗体の治療有効量を、単独でまたはＰＤ－１シグナル伝達経路阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体)と組み合わせて投与することを含む、腫瘍または癌を有する対象を処置する方法を提供する。ある実施態様において、抗体は一定投与量または体重に基づく投与量で投与される。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
対象に治療有効量のヒトＴ細胞免疫グロブリンおよびムチンドメイン含有３(ＴＩＭ３)に特異的に結合し、例えば、ＴＩＭ３活性を阻害する抗体(「抗ＴＩＭ３抗体」)を投与することを含む、腫瘍を有する対象を処置する方法であって、ここで、抗ＴＩＭ３抗体が約４mg～約９６０mgの範囲の一定投与量または約０．０５mg／kg～約１２mg／kg範囲の体重に基づく投与量で投与される、方法。
【請求項２】
抗ＴＩＭ３抗体が約８mg～約８００mg、約２４mg～約８００mg、約７２mg～約８００mg、約２００mg～約８００mg、約２４０mg～約８００mg、約３００mg～約８００mg、約３６０mg～約８００mg、約４００mg～約８００mg、約４８０mg～約８００mg、８mg～約６４０mg、約２４mg～約６４０mg、約７２mg～約６４０mg、約２００mg～約６４０mg、約２４０mg～約６４０mg、約３００mg～約６４０mg、約３６０mg～約６４０mg、約４００mg～約６４０mg、約４８０mg～約６４０mg、８mg～約５００mg、約２４mg～約５００mg、約７２mg～約５００mg、約２００mg～約５００mg、約２４０mg～約５００mg、約３００mg～約５００mg、約３６０mg～約５００mg、約４００mg～約５００mg、約４８０mg～約５００mg、約２４０mg～約４８０mgまたは約３６０mg～約４８０mgの範囲の一定投与量で投与される、請求項１の方法。
【請求項３】
抗ＴＩＭ３抗体が約０．１mg／kg～約１０mg／kg、約０．３mg／kg～約１０mg／kg、０．９mg／kg～約１０mg／kg、約１mg／kg～約１０mg／kg、約２．５mg／kg～約１０mg／kg、約３mg／kg～約１０mg／kg、約４mg／kg～約１０mg／kg、約５mg／kg～約１０mg／kg、約６mg／kg～約１０mg／kg、約７mg／kg～約１０mg／kg、約８mg／kg～約１０mg／kg、約９mg／kg～約１０mg／kg、約０．１mg／kg～約８mg／kg、約０．３mg／kg～約８mg／kg、０．９mg／kg～約８mg／kg、約１mg／kg～約８mg／kg、約２．５mg／kg～約８mg／kg、約３mg／kg～約８mg／kg、約４mg／kg～約８mg／kg、約５mg／kg～約８mg／kg、約６mg／kg～約８mg／kg、約７mg／kg～約８mg／kg、約０．１mg／kg～約６mg／kg、約０．３mg／kg～約６mg／kg、０．９mg／kg～約６mg／kg、約１mg／kg～約６mg／kg、約２．５mg／kg～約６mg／kg、約３mg／kg～約６mg／kg、約４mg／kg～約６mg／kgまたは約５mg／kg～約６mg／kgの範囲の体重に基づく投与量で投与される、請求項１に記載の方法。
【請求項４】
抗ＴＩＭ３抗体が約８mg、約２４mg、約５０mg、約７２mg、約１００mg、約１５０mg、約２００mg、約２４０mg、約２５０mg、約３００mg、約３５０mg、約３６０mg、約４００mg、約４５０mg、約４８０mg、約５００mg、約５４０mg、約５６０mg、約６００mg、約６４０mg、約６５０mg、約６６０mg、約７００mg、約７２０mg、約７５０mg、約７６０mgまたは約８００mgの一定投与量で投与される、請求項１に記載の方法。
【請求項５】
抗ＴＩＭ３抗体が約０．１mg／kg、約０．３mg／kg、約０．９mg／kg、約１mg／kg、約２mg／kg、約３mg／kg、約４mg／kg、約５mg／kg、約６mg／kg、約７mg／kg、約８mg／kg、約９mg／kg、約１０mg／kg、約１１mg／kgまたは約１２mg／kgの体重に基づく投与量で投与される、請求項１に記載の方法。
【請求項６】
治療有効量の抗ＰＤ－１抗体を投与することをさらに含む、請求項１～５の何れかに記載の方法。
【請求項７】
抗ＰＤ－１抗体が約８０mg～約６４０mgの範囲の一定投与量または約１mg／kg～約８mg／kgの範囲の体重に基づく投与量で投与される、請求項６に記載の方法。
【請求項８】
抗ＰＤ－１抗体が約１００mg～約６４０mg、約１２０mg～約６４０mg、約１５０mg～約６４０mg、約１６０mg～約６４０mg、約１８０mg～約６４０mg、約２４０mg～約６４０mg

、約３００mg～約６４０mg、約３２０mg～約６４０mg、約３６０mg～約６４０mg、約４００mg～約６４０mg、約４２０mg～約６４０mg、約４８０mg～約６４０mg、約５４０mg～約６４０mg、約１００mg～約５４０mg、約１２０mg～約５４０mg、約１５０mg～約５４０mg、約１６０mg～約５４０mg、約１８０mg～約５４０mg、約２４０mg～約５４０mg、約３００mg～約５４０mg、約３２０mg～約５４０mg、約３６０mg～約５４０mg、約４００mg～約５４０mg、約４２０mg～約５４０mg、約４８０mg～約５４０mg、約１００mg～約４８０mg、約１２０mg～約４８０mg、約１５０mg～約４８０mg、約１６０mg～約４８０mg、約１８０mg～約４８０mg、約２４０mg～約４８０mg、約３００mg～約４８０mg、約３２０mg～約４８０mg、約３６０mg～約４８０mg、約４００mg～約４８０mg、約４２０mg～約４８０mg、約２４０mg～約４００mg、約３００mg～約４００mg、約３２０mg～約４００mgまたは約３６０mg～約４００mgの範囲の一定投与量で投与される、請求項６または７に記載の方法。

【請求項９】

抗ＰＤ－１抗体が約１６０mg、約２００mg、約２４０mg、約３００mg、約３６０mg、約４２０mg、約４５０mg、約４８０mg、約５００mg、約５４０mg、約６００mgまたは約６４０mgの一定投与量で投与される、請求項６～８の何れかに記載の方法。

【請求項１０】

抗ＰＤ－１抗体が約１mg／kg～約７mg／kg、約１mg／kg～約６mg／kg、約１mg／kg～約５mg／kg、約１mg／kg～約４mg／kg、約１mg／kg～約３mg／kg、約１mg／kg～約２mg／kg、約２mg／kg～約７mg／kg、約２mg／kg～約６mg／kg、約２mg／kg～約５mg／kg、約２mg／kg～約４mg／kg、約２mg／kg～約３mg／kg、約３mg／kg～約７mg／kg、約３mg／kg～約６mg／kg、約３mg／kg～約５mg／kg、約３mg／kg～約４mg／kg、約４mg／kg～約７mg／kg、約４mg／kg～約６mg／kg、約４mg／kg～約５mg／kg、約５mg／kg～約７mg／kg、約５mg／kg～約６mg／kgまたは約６mg／kg～約７mg／kgの範囲の体重に基づく投与量で投与される、請求項６または７に記載の方法。

【請求項１１】

抗ＰＤ－１抗体が約１mg／kg、約２mg／kg、約３mg／kg、約４mg／kg、約５mg／kg、約６mg／kg、約７mg／kgまたは約８mg／kgの体重に基づく投与量で投与される、請求項６、７および１０の何れかに記載の方法。

【請求項１２】

抗ＴＩＭ３抗体が１週間、２週間、３週間、４週間、５週間または６週間の投与間隔で投与される、請求項１～１１の何れかに記載の方法。

【請求項１３】

抗ＰＤ－１抗体が１週間、２週間、３週間、４週間、５週間または６週間の投与間隔で投与される、請求項６～１１の何れかに記載の方法。

【請求項１４】

抗ＴＩＭ３抗体が約２００mgの一定投与量で投与され、抗ＰＤ－１抗体が約４８０mgの一定投与量で投与される、請求項６～９の何れかに記載の方法。

【請求項１５】

抗ＴＩＭ３抗体が約４８０mgの一定投与量で投与され、抗ＰＤ－１抗体が約４８０mgの一定投与量で投与される、請求項６～９の何れかに記載の方法。

【請求項１６】

抗ＴＩＭ３抗体が約８００mgの一定投与量で投与され、抗ＰＤ－１抗体が約４８０mgの一定投与量で投与される、請求項６～９の何れかに記載の方法。

【請求項１７】

抗ＴＩＭ３抗体が４週間の投与間隔で投与される、請求項１４～１６の何れかに記載の方法。

【請求項１８】

抗ＰＤ－１抗体が４週間の投与間隔で投与される、請求項１４～１６の何れかに記載の方法。

【請求項１９】
抗ＴＩＭ３抗体が約４mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与され、抗ＰＤ－１抗体が約４８０mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与される、請求項６～９の何れかに記載の方法。
【請求項２０】
抗ＴＩＭ３抗体が約８mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与され、抗ＰＤ－１抗体が約４８０mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与される、請求項６～９の何れかに記載の方法。
【請求項２１】
抗ＴＩＭ３抗体が約７２mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与され、抗ＰＤ－１抗体が約４８０mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与される、請求項６～９の何れかに記載の方法。
【請求項２２】
抗ＴＩＭ３抗体が約１５０mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与され、抗ＰＤ－１抗体が約４８０mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与される、請求項６～９の何れかに記載の方法。
【請求項２３】
抗ＴＩＭ３抗体が約４８０mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与され、抗ＰＤ－１抗体が約４８０mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与される、請求項６～９の何れかに記載の方法。
【請求項２４】
抗ＴＩＭ３抗体を、対象に抗ＰＤ－１抗体の投与前に投与する、請求項６～２３の何れかに記載の方法。
【請求項２５】
抗ＴＩＭ３抗体を、対象に抗ＰＤ－１抗体の投与後に投与する、請求項６～２３の何れかに記載の方法。
【請求項２６】
抗ＴＩＭ３抗体および抗ＰＤ－１抗体を別々の組成物で同時に投与する、請求項６～２３の何れかに記載の方法。
【請求項２７】
抗ＴＩＭ３抗体および抗ＰＤ－１抗体を、同時投与用の単一組成物として混合する、請求項６～２３の何れかに記載の方法。
【請求項２８】
腫瘍が膀胱癌、乳癌、子宮／頸部癌、卵巣癌、前立腺癌、精巣癌、食道癌、消化器癌、膵臓癌、結腸直腸癌、結腸癌、腎臓癌、頭頸部癌、腎臓癌、肺癌、胃癌、胚細胞癌、骨癌、肝臓癌、甲状腺癌、皮膚癌、中枢神経系の新生物、リンパ腫、白血病、骨髄腫、肉腫、ウイルス関連癌およびこれらの何れかの組み合わせからなる群から選択される癌に由来する、請求項１～２７の何れかに記載の方法。
【請求項２９】
癌が進行型、再発性、転移型および／または難治性癌である、請求項２８に記載の方法。
【請求項３０】
癌が腎臓癌(例えば、腎細胞癌)である、請求項２８または２９に記載の方法。
【請求項３１】
癌が結腸直腸癌(例えば、結腸直腸癌)である、請求項２８または２９に記載の方法。
【請求項３２】
癌が肺癌(例えば、非小細胞肺癌)である、請求項２８または２９に記載の方法。
【請求項３３】
癌が頭頸部癌(例えば、頭頸部の扁平上皮癌)である、請求項２８または２９に記載の方法。

【請求項３４】
癌が乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌)である、請求項２８または２９に記載の方法。
【請求項３５】
癌が皮膚癌(例えば、黒色腫)である、請求項２８または２９に記載の方法。
【請求項３６】
癌が膀胱癌(例えば、尿路上皮癌)である、請求項２８または２９に記載の方法。
【請求項３７】
癌がリンパ腫(例えば、古典的ホジキンリンパ腫)である、請求項２８または２９に記載の方法。
【請求項３８】
癌が肝臓癌(例えば、肝細胞癌)である、請求項２８または２９に記載の方法。
【請求項３９】
癌が、抗血管形成治療レジメン(例えば、スニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ、アクシチニブ、チボザニブおよびベバシズマブ)、転移型および／または切除不能疾患の標準的全身療法(例えば、オキサリプラチンおよびイリノテカン)、白金ベースの化学療法、抗ＰＤ(Ｌ)－１治療およびこれらの何れかの組み合わせからなる群から選択される先の癌治療に難治性である、請求項２８～３８の何れかに記載の方法。
【請求項４０】
腫瘍がヒトＴＩＭ３を発現する１種以上の細胞を含む、請求項１～３９の何れかに記載の方法。
【請求項４１】
腫瘍がＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２または両者を発現する１種以上の細胞を含む、請求項１～４０の何れかに記載の方法。
【請求項４２】
対象が最初の投与後少なくとも約１か月、少なくとも約２か月、少なくとも約３か月、少なくとも約４か月、少なくとも約５か月、少なくとも約６か月、少なくとも約７か月、少なくとも約８か月、少なくとも約９か月、少なくとも約１０か月、少なくとも約１１か月、少なくとも約１年、少なくとも約１８か月、少なくとも約２年、少なくとも約３年、少なくとも約４年または少なくとも約５年の無進行生存を示す、請求項１～４１の何れかに記載の方法。
【請求項４３】
投与が投与前の腫瘍サイズと比較して、腫瘍サイズを減少させる、請求項１～４２の何れかに記載の方法。
【請求項４４】
腫瘍サイズが投与前の腫瘍サイズと比較して少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約３５％、少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約５５％、少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％または約１００％減少する、請求項４３に記載の方法。
【請求項４５】
投与が腫瘍における腫瘍浸潤リンパ球(ＴＩＬ)の増殖を誘導する、請求項１～４４の何れかに記載の方法。
【請求項４６】
抗ＰＤ－１抗体がニボルマブと交差競合する、請求項６～４５の何れかに記載の方法。
【請求項４７】
抗ＰＤ－１抗体がニボルマブである、請求項６～４５の何れかに記載の方法。
【請求項４８】
抗ＴＩＭ３抗体が表２から選択される対照抗体とヒトＴＩＭ３への結合について交差競

合する、請求項１～４７の何れかに記載の方法。
【請求項４９】
抗ＴＩＭ３抗体が、ＨＤＸで決定して、対照抗体と同じエピトープでヒトＴＩＭ３に結合する、請求項１～４８の何れかに記載の方法。
【請求項５０】
抗ＴＩＭ３抗体が重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３および軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３を含み、ここで
(ｉ)重鎖ＣＤＲ１は配列番号４１、配列番号４２、配列番号４３、配列番号４４および配列番号４５からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み；
(ii)重鎖ＣＤＲ２は配列番号４６、配列番号１２２、配列番号１２３、配列番号１２４、配列番号４７、配列番号１２５、配列番号４８、配列番号４９、配列番号５０、配列番号５１、配列番号５２、配列番号４１３および配列番号４１５からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み；
(iii)重鎖ＣＤＲ３は配列番号５３、配列番号１２６、配列番号１２７、配列番号１２８、配列番号１２９、配列番号１２８、配列番号５４、配列番号５５、配列番号５６、配列番号５７、配列番号５８、配列番号５９、配列番号４１４および配列番号４１６からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み；
(iv)軽鎖ＣＤＲ１は配列番号６４および配列番号６５からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み；
(ｖ)軽鎖ＣＤＲ２は配列番号６６および配列番号６７からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み；および／または
(vi)軽鎖ＣＤＲ３は配列番号６８、配列番号６９、配列番号７０、配列番号７１および配列番号４１９からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、
請求項１～４９の何れかに記載の方法。
【請求項５１】
抗ＴＩＭ３抗体が重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３および軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３を含み、ここで
(ａ１)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４１、４６および５３のアミノ酸配列を含み、そして軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６８のアミノ酸配列を含む；
(ａ２)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４１、１２２および５３のアミノ酸配列を含み、そして軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６８のアミノ酸配列を含む；
(ａ３)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４１、１２３および５３のアミノ酸配列を含み、そして軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６８のアミノ酸配列を含む；
(ａ４)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４１、１２４および５３のアミノ酸配列を含み、そして軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６８のアミノ酸配列を含む；
(ａ５)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４１、４６および１２６のアミノ酸配列を含み、そして軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６８のアミノ酸配列を含む；
(ａ６)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４１、４６および１２７のアミノ酸配列を含み、そして軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６８のアミノ酸配列を含む；
(ａ７)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４１、４６および１２８のアミノ酸配列を含み、そして軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６８のアミノ酸配列を含む；
(ａ８)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４１、４６および１２９のアミノ酸配列を含み、そして軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列

番号６４、６６および６８のアミノ酸配列を含む；
(ａ９)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４１、１２２および１２８のアミノ酸配列を含み、そして軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６８のアミノ酸配列を含む；
(ａ１０)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４１、１２２および１２６のアミノ酸配列を含み、そして軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６８のアミノ酸配列を含む；
(ｂ１)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４２、４７および５４のアミノ酸配列を含み、そして軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６９のアミノ酸配列を含む；
(ｂ２)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４２、１２５および５４のアミノ酸配列を含み、そして軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６９のアミノ酸配列を含む；
(ｃ)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４３、４８および５５のアミノ酸配列を含み、そして軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６９のアミノ酸配列を含む；
(ｄ)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４４、４９および５６のアミノ酸配列を含み、そして軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６８のアミノ酸配列を含む；
(ｅ１)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４５、５０および５７のアミノ酸配列を含み、そして軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６９のアミノ酸配列を含む；
(ｅ２)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４５、５０および５７のアミノ酸配列を含み、そして軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および７１のアミノ酸配列を含む；
(ｅ３)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４５、５０および５７のアミノ酸配列を含み、そして軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６５、６７および７０のアミノ酸配列を含む；
(ｆ)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４５、５１および５８のアミノ酸配列を含み、そして軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６８のアミノ酸配列を含む；
(ｇ)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４５、５２および５９のアミノ酸配列を含み、そして軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６９のアミノ酸配列を含む；
(ｈ)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４５、４１３および４１４のアミノ酸配列を含み、そして軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６９のアミノ酸配列を含む；
(ｉ１)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４５、４１５および４１６のアミノ酸配列を含み、そして軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６８のアミノ酸配列を含む；または
(ｉ２)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４５、４１５および４１６のアミノ酸配列を含み、そして軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および４１９のアミノ酸配列を含む、
請求項１～５０の何れかに記載の方法。
【請求項５２】
抗ＴＩＭ３抗体が
(１)配列番号３４、配列番号１１２、配列番号１１３、配列番号１１４、配列番号１１５、配列番号１１６、配列番号１１７、配列番号１１８、配列番号１１９、配列番号３６４、配列番号３５、配列番号１２０、配列番号３６、配列番号３７、配列番号３８、配列番号１２１；配列番号３９、配列番号４０、配列番号４１０、配列番号４１１および配列番

号４１２からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域；および／または
(２)配列番号６０、配列番号６１、配列番号６２、配列番号６３；配列番号４１７および配列番号４１８からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域
を含む、請求項１～５１の何れかに記載の方法。
【請求項５３】
抗ＴＩＭ３抗体がＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４およびそのバリアントからなる群から選択される、請求項１～５２の何れかに記載の方法。
【請求項５４】
抗ＴＩＭ３抗体がＩｇＧ１抗体である、請求項５３に記載の方法。
【請求項５５】
抗ＴＩＭ３抗体がエフェクターレスＩｇＧ１　Ｆｃを含む、請求項５４に記載の方法。
【請求項５６】
抗ＴＩＭ３抗体が
(１)配列番号１５(または２２)、配列番号９２(または１０２)、配列番号９３(または１０３)、配列番号９４(または１０４)、配列番号９５(または１０５)、配列番号９６(または１０６)、配列番号９７(または１０７)、配列番号９８(または１０８)、配列番号９９(または１０９)、配列番号３５１(または３５２)、配列番号１６(または２３)、配列番号１００(または１１０)、配列番号１７(または２４)、配列番号１８(または２５)、配列番号１９(または２６)、配列番号１０１(または１１１)、配列番号２０(または２７)、配列番号２１(または２８)、配列番号３９０(または３９１)、配列番号３９８(または３９９)および配列番号４０４(または４０５)からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖；および／または
(２)配列番号２９、配列番号３０、配列番号３３および配列番号４０８なる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖
を含む、請求項１～５５の何れかに記載の方法。
【請求項５７】
抗ＴＩＭ３抗体が重鎖および軽鎖を含み、ここで、
(ａ１)重鎖は配列番号１５(または２２)のアミノ酸配列を含み、軽鎖は配列番号２９のアミノ酸配列を含む；
(ａ２)重鎖は配列番号９２(または１０２)のアミノ酸配列を含み、軽鎖は配列番号２９のアミノ酸配列を含む；
(ａ３)重鎖は配列番号９３(または１０３)のアミノ酸配列を含み、軽鎖は配列番号２９のアミノ酸配列を含む；
(ａ４)重鎖は配列番号９４(または１０４)のアミノ酸配列を含み、軽鎖は配列番号２９のアミノ酸配列を含む；
(ａ５)重鎖は配列番号９５(または１０５)のアミノ酸配列を含み、軽鎖は配列番号２９のアミノ酸配列を含む；
(ａ６)重鎖は配列番号９６(または１０６)のアミノ酸配列を含み、軽鎖は配列番号２９のアミノ酸配列を含む；
(ａ７)重鎖は配列番号９７(または１０７)のアミノ酸配列を含み、軽鎖は配列番号２９のアミノ酸配列を含む；
(ａ８)重鎖は配列番号９８(または１０８)のアミノ酸配列を含み、軽鎖は配列番号２９のアミノ酸配列を含む；
(ａ９)重鎖は配列番号９９(または１０９)のアミノ酸配列を含み、軽鎖は配列番号２９のアミノ酸配列を含む；
(ａ１０)重鎖は配列番号３５１(または３５２)のアミノ酸配列を含み、軽鎖は配列番号２９のアミノ酸配列を含む；
(ｂ１)重鎖は配列番号１６(または２３)のアミノ酸配列を含み、軽鎖は配列番号３０のアミノ酸配列を含む；
(ｂ２)重鎖は配列番号１００(または１１０)のアミノ酸配列を含み、軽鎖は配列番号３０

のアミノ酸配列を含む；
(ｃ)重鎖は配列番号１７(または２４)のアミノ酸配列を含み、軽鎖は配列番号３０のアミノ酸配列を含む；
(ｄ)重鎖は配列番号１８(または２５)のアミノ酸配列を含み、軽鎖は配列番号２９のアミノ酸配列を含む；
(ｅ１)重鎖は配列番号１９(または２６)のアミノ酸配列を含み、軽鎖は配列番号３３のアミノ酸配列を含む；
(ｅ２)重鎖は配列番号１０１(または１１１)のアミノ酸配列を含み、軽鎖は配列番号３３のアミノ酸配列を含む；
(ｆ)重鎖は配列番号２０(または２７)のアミノ酸配列を含み、軽鎖は配列番号２９のアミノ酸配列を含む；
(ｇ)重鎖は配列番号２１(または２８)のアミノ酸配列を含み、軽鎖は配列番号３０のアミノ酸配列を含む；
(ｈ)重鎖は配列番号３９０(または３９１)のアミノ酸配列を含み、軽鎖は配列番号４０８のアミノ酸配列を含む；
(ｉ１)重鎖は配列番号３９８(または３９９)のアミノ酸配列を含み、軽鎖は配列番号２９のアミノ酸配列を含む；または
(ｉ２)重鎖は配列番号４０４(または４０５)のアミノ酸配列を含み、軽鎖は配列番号２９のアミノ酸配列を含む、
請求項１～５６の何れかに記載の方法。

【請求項５８】
投与がさらなる治療手段と組み合わせて実施される、請求項１～５７の何れかに記載の方法。

【請求項５９】
さらなる治療手段が化学療法剤投与、放射線照射、外科手術、ホルモン遮断術、血管形成阻害剤投与、さらなる免疫チェックポイント阻害剤投与およびこれらの何れかの組み合わせからなる群から選択される、請求項５８に記載の方法。

【請求項６０】
さらなる免疫チェックポイント阻害剤が抗ＬＡＧ－３抗体、抗ＣＴＬＡ－４抗体、抗ＧＩＴＲ抗体または抗ＰＤ－Ｌ１抗体を含む、請求項５９に記載の方法。

【請求項６１】
対象が少なくとも１つの標準処置レジメンを受けており、その後進行した、再発したまたは不耐容となった、例えば、固形腫瘍組織学的に進行型または転移状況である、請求項１～６０の何れかに記載の方法。

【請求項６２】
腫瘍が固形腫瘍を含む、請求項１～６１の何れかに記載の方法。

【請求項６３】
腫瘍が進行した固形腫瘍を含む、請求項１～６２の何れかに記載の方法。

【請求項６４】
腫瘍が拡散した固形腫瘍を含む、請求項１～６３の何れかに記載の方法。

【請求項６５】
腫瘍が進行性悪性腫瘍を含む、請求項１～６４の何れかに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】
ＥＦＳ－ＷＥＢにより電子的に提出した配列表の引用
本出願と共に電子的に提供したASCIIテキストファイルの配列表(名称：3338_117PC03_SequenceListing_ST25.txt；サイズ：９１３,４１７バイト；作成日：２０１９年１月１４日)の内容を、全体として引用により本明細書に包含させる。

【発明の概要】

【０００２】
発明の概要
ここに提供されるのは、対象にヒトＴ細胞免疫グロブリンおよびムチンドメイン含有３(ＴＩＭ３)に特異的に結合し、例えば、ＴＩＭ３活性を阻害する抗体(「抗ＴＩＭ３抗体」)の治療有効量を投与することを含む、腫瘍または腫瘍もしくは癌を有する対象を処置する方法であって、ここで、抗ＴＩＭ３抗体は約４mg～約９６０mgの範囲の一定投与量または約０．０５mg／kg～約１２mg／kg範囲の体重に基づく投与量で投与される。
【０００３】
ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は、約８mg～約８００mg、約２４mg～約８００mg、約７２mg～約８００mg、約２００mg～約８００mg、約２４０mg～約８００mg、約３００mg～約８００mg、約３６０mg～約８００mg、約４００mg～約８００mg、約４８０mg～約８００mg、８mg～約６４０mg、約２４mg～約６４０mg、約７２mg～約６４０mg、約２００mg～約６４０mg、約２４０mg～約６４０mg、約３００mg～約６４０mg、約３６０mg～約６４０mg、約４００mg～約６４０mg、約４８０mg～約６４０mg、８mg～約５００mg、約２４mg～約５００mg、約７２mg～約５００mg、約２００mg～約５００mg、約２４０mg～約５００mg、約３００mg～約５００mg、約３６０mg～約５００mg、約４００mg～約５００mg、約４８０mg～約５００mg、約２４０mg～約４８０mgまたは約３６０mg～約４８０mgの範囲の一定投与量で投与される。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は、約８mg、約２４mg、約５０mg、約７２mg、約１００mg、約１５０mg、約２００mg、約２４０mg、約２５０mg、約３００mg、約３５０mg、約３６０mg、約４００mg、約４５０mg、約４８０mg、約５００mg、約５４０mg、約５６０mg、約６００mg、約６４０mg、約６５０mg、約６６０mg、約７００mg、約７２０mg、約７５０mg、約７６０mgまたは約８００mgの一定投与量で投与される。
【０００４】
ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は、約０．１mg／kg～約１０mg／kg、約０．３mg／kg～約１０mg／kg、０．９mg／kg～約１０mg／kg、約１mg／kg～約１０mg／kg、約２．５mg／kg～約１０mg／kg、約３mg／kg～約１０mg／kg、約４mg／kg～約１０mg／kg、約５mg／kg～約１０mg／kg、約６mg／kg～約１０mg／kg、約７mg／kg～約１０mg／kg、約８mg／kg～約１０mg／kg、約９mg／kg～約１０mg／kg、約０．１mg／kg～約８mg／kg、約０．３mg／kg～約８mg／kg、０．９mg／kg～約８mg／kg、約１mg／kg～約８mg／kg、約２．５mg／kg～約８mg／kg、約３mg／kg～約８mg／kg、約４mg／kg～約８mg／kg、約５mg／kg～約８mg／kg、約６mg／kg～約８mg／kg、約７mg／kg～約８mg／kg、約０．１mg／kg～約６mg／kg、約０．３mg／kg～約６mg／kg、０．９mg／kg～約６mg／kg、約１mg／kg～約６mg／kg、約２．５mg／kg～約６mg／kg、約３mg／kg～約６mg／kg、約４mg／kg～約６mg／kgまたは約５mg／kg～約６mg／kgの範囲の体重に基づく投与量で投与される。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は、約０．１mg／kg、約０．３mg／kg、約０．９mg／kg、約１mg／kg、約２mg／kg、約３mg／kg、約４mg／kg、約５mg／kg、約６mg／kg、約７mg／kg、約８mg／kg、約９mg／kg、約１０mg／kg、約１１mg／kgまたは約１２mg／kgの体重に基づく投与量で投与される。
【０００５】
ある実施態様において、本発明の方法は、治療有効量の抗ＰＤ－１抗体の投与をさらに含む。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体は、約８０mg～約６４０mgの範囲の一定投与量または約1mg／kg～約８mg／kgの範囲の体重に基づく投与量で投与される。
【０００６】
ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体は、約１００mg～約６４０mg、約１２０mg～約６４０mg、約１５０mg～約６４０mg、約１６０mg～約６４０mg、約１８０mg～約６４０mg、約２４０mg～約６４０mg、約３００mg～約６４０mg、約３２０mg～約６４０mg、約３６０mg～約６４０mg、約４００mg～約６４０mg、約４２０mg～約６４０mg、約４８０mg～約６４０mg、約５４０mg～約６４０mg、約１００mg～約５４０mg、約１２０mg～約５４０mg、約１５０mg～約５４０mg、約１６０mg～約５４０mg、約１８０mg～約５４０mg、約２４

０mg～約５４０mg、約３００mg～約５４０mg、約３２０mg～約５４０mg、約３６０mg～約５４０mg、約４００mg～約５４０mg、約４２０mg～約５４０mg、約４８０mg～約５４０mg、約１００mg～約４８０mg、約１２０mg～約４８０mg、約１５０mg～約４８０mg、約１６０mg～約４８０mg、約１８０mg～約４８０mg、約２４０mg～約４８０mg、約３００mg～約４８０mg、約３２０mg～約４８０mg、約３６０mg～約４８０mg、約４００mg～約４８０mg、約４２０mg～約４８０mg、約２４０mg～約４００mg、約３００mg～約４００mg、約３２０mg～約４００mgまたは約３６０mg～約４００mgの範囲の一定投与量で投与される。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体は、約１６０mg、約２００mg、約２４０mg、約３００mg、約３６０mg、約４２０mg、約４５０mg、約４８０mg、約５００mg、約５４０mg、約６００mgまたは約６４０mgの一定投与量で投与される。

【０００７】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体は、約１mg／kg～約７mg／kg、約１mg／kg～約６mg／kg、約１mg／kg～約５mg／kg、約１mg／kg～約４mg／kg、約１mg／kg～約３mg／kg、約１mg／kg～約２mg／kg、約２mg／kg～約７mg／kg、約２mg／kg～約６mg／kg、約２mg／kg～約５mg／kg、約２mg／kg～約４mg／kg、約２mg／kg～約３mg／kg、約３mg／kg～約７mg／kg、約３mg／kg～約６mg／kg、約３mg／kg～約５mg／kg、約３mg／kg～約４mg／kg、約４mg／kg～約７mg／kg、約４mg／kg～約６mg／kg、約４mg／kg～約５mg／kg、約５mg／kg～約７mg／kg、約５mg／ｋｇ～約６mg／kgまたは約６mg／kg～約７mg／kgの範囲の体重に基づく投与量で投与される。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体は、約１mg／kg、約２mg／kg、約３mg／kg、約４mg／kg、約５mg／kg、約６mg／kg、約７mg／kgまたは約８mg／kgの体重に基づく投与量で投与される。

【０００８】

ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は１週間、２週間、３週間、４週間、５週間または６週間の投与間隔で投与される。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体は１週間、２週間、３週間、４週間、５週間または６週間の投与間隔で投与される。

【０００９】

ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は約２００mgの一定投与量で投与され、抗ＰＤ－１抗体は約４８０mgの一定投与量で投与される。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は約４８０mgの一定投与量で投与され、抗ＰＤ－１抗体は約４８０mgの一定投与量で投与される。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は約８００mgの一定投与量で投与され、抗ＰＤ－１抗体は約４８０mgの一定投与量で投与される。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は４週間の投与間隔で投与される。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体は４週間の投与間隔で投与される。

【００１０】

ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は約４mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与され、抗ＰＤ－１抗体は約４８０mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与される。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は約８mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与され、抗ＰＤ－１抗体は約４８０mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与される。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は約７２mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与され、抗ＰＤ－１抗体は約４８０mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与される。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は約１５０mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与され、抗ＰＤ－１抗体は約４８０mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与される。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は約４８０mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与され、抗ＰＤ－１抗体は約４８０mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与される。

【００１１】

ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体を、対象に抗ＰＤ－１抗体の投与前に投与する。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体を、対象に抗ＰＤ－１抗体の投与後に投与する。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体および抗ＰＤ－１抗体を別々の組成物で同時に投与する。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体および抗ＰＤ－１抗体を、同時投与用の単一組成物として混合する。

【００１２】
ある実施態様において、腫瘍は膀胱癌、乳癌、子宮／頸部癌、卵巣癌、前立腺癌、精巣癌、食道癌、消化器癌、膵臓癌、結腸直腸癌、結腸癌、腎臓癌、頭頸部癌、腎臓癌、肺癌、胃癌、胚細胞癌、骨癌、肝臓癌、甲状腺癌、皮膚癌、中枢神経系の新生物、リンパ腫、白血病、骨髄腫、肉腫、ウイルス関連癌およびこれらの何れかの組み合わせからなる群から選択される癌に由来する。ある実施態様において、癌は進行型、再発性、転移型および／または難治性癌である。ある実施態様において、癌は腎臓癌(例えば、腎臓細胞癌)である。ある実施態様において、癌は結腸直腸癌(例えば、結腸直腸癌)である。ある実施態様において、癌は肺癌(例えば、非小細胞肺癌)である。ある実施態様において、癌は頭頸部癌(例えば、頭頸部の扁平上皮癌)である。ある実施態様において、癌は乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌)である。ある実施態様において、癌は皮膚癌(例えば、黒色腫)である。ある実施態様において、癌は膀胱癌(例えば、尿路上皮癌)である。ある実施態様において、癌はリンパ腫(例えば、古典的ホジキンリンパ腫)である。ある実施態様において、癌は肝臓癌(例えば、肝細胞癌)である。

【００１３】
ある実施態様において、癌は、抗血管形成治療レジメン(例えば、スニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ、アクシチニブ、チボザニブおよびベバシズマブ)、転移型および／または切除不能疾患の標準的全身療法(例えば、オキサリプラチンおよびイリノテカン)、白金ベースの化学療法、抗ＰＤ(Ｌ)－１治療およびこれらの何れかの組み合わせからなる群から選択される先の癌治療に難治性である。

【００１４】
ある実施態様において、腫瘍は、ヒトＴＩＭ３を発現する１種以上の細胞を含む。ある実施態様において、腫瘍は、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２または両者を発現する１種以上の細胞を含む。

【００１５】
ある実施態様において、対象は、最初の投与後少なくとも約１か月、少なくとも約２か月、少なくとも約３か月、少なくとも約４か月、少なくとも約５か月、少なくとも約６か月、少なくとも約７か月、少なくとも約８か月、少なくとも約９か月、少なくとも約１０か月、少なくとも約１１か月、少なくとも約１年、少なくとも約１８か月、少なくとも約２年、少なくとも約３年、少なくとも約４年または少なくとも約５年の無進行生存を示す。

【００１６】
ある実施態様において、投与は、投与前の腫瘍サイズと比較して、腫瘍サイズを減少させる。ある実施態様において、腫瘍サイズは、投与前の腫瘍サイズと比較して、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約３５％、少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約５５％、少なくとも約６０％、少なくとも約６５％、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％または約１００％減少する。

【００１７】
ある実施態様において、投与は、腫瘍における腫瘍浸潤リンパ球(ＴＩＬ)の増殖を誘導する。

【００１８】
ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体はニボルマブと交差競合する。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体はニボルマブである。

【００１９】
ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は、表２から選択される対照抗体と、ヒトＴＩＭ３への結合について交差競合する。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は、ＨＤＸで決定して、対照抗体と同じエピトープでヒトＴＩＭ３に結合する。

【００２０】

ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３および軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３を含み、ここで
(ｉ)重鎖ＣＤＲ１は配列番号４１、配列番号４２、配列番号４３、配列番号４４および配列番号４５からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み；
(ii)重鎖ＣＤＲ２は配列番号４６、配列番号１２２、配列番号１２３、配列番号１２４、配列番号４７、配列番号１２５、配列番号４８、配列番号４９、配列番号５０、配列番号５１、配列番号５２、配列番号４１３および配列番号４１５からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み；
(iii)重鎖ＣＤＲ３は配列番号５３、配列番号１２６、配列番号１２７、配列番号１２８、配列番号１２９、配列番号１２８、配列番号５４、配列番号５５、配列番号５６、配列番号５７、配列番号５８、配列番号５９、配列番号４１４および配列番号４１６からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み；
(iv)軽鎖ＣＤＲ１は配列番号６４および配列番号６５からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み；
(ｖ)軽鎖ＣＤＲ２は配列番号６６および配列番号６７からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み；および／または
(vi)軽鎖ＣＤＲ３は、配列番号６８、配列番号６９、配列番号７０、配列番号７１；および配列番号４１９からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。

【００２１】

ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３および軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３を含み、ここで
(ａ１)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４１、４６および５３のアミノ酸配列を含み、軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６８のアミノ酸配列を含む；
(ａ２)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４１、１２２および５３のアミノ酸配列を含み、軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６８のアミノ酸配列を含む；
(ａ３)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４１、１２３および５３のアミノ酸配列を含み、軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６８のアミノ酸配列を含む；
(ａ４)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４１、１２４および５３のアミノ酸配列を含み、軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６８のアミノ酸配列を含む；
(ａ５)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４１、４６および１２６のアミノ酸配列を含み、軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６８のアミノ酸配列を含む；
(ａ６)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４１、４６および１２７のアミノ酸配列を含み、軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６８のアミノ酸配列を含む；
(ａ７)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４１、４６および１２８のアミノ酸配列を含み、軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６８のアミノ酸配列を含む；
(ａ８)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４１、４６および１２９のアミノ酸配列を含み、軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６８のアミノ酸配列を含む；
(ａ９)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４１、１２２および１２８のアミノ酸配列を含み、軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６８のアミノ酸配列を含む；
(ａ１０)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４１、１２２および１２６のアミノ酸配列を含み、軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番

号６４、６６および６８のアミノ酸配列を含む；
(ｂ１)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４２、４７および５４のアミノ酸配列を含み、軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６９のアミノ酸配列を含む；
(ｂ２)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４２、１２５および５４のアミノ酸配列を含み、軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６９のアミノ酸配列を含む；
(ｃ)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４３、４８および５５のアミノ酸配列を含み、そして軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６９のアミノ酸配列を含む；
(ｄ)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４４、４９および５６のアミノ酸配列を含み、軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６８のアミノ酸配列を含む；
(ｅ１)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４５、５０および５７のアミノ酸配列を含み、軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６９のアミノ酸配列を含む；
(ｅ２)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４５、５０および５７のアミノ酸配列を含み、軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および７１のアミノ酸配列を含む；
(ｅ３)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４５、５０および５７のアミノ酸配列を含み、軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６５、６７および７０のアミノ酸配列を含む；
(ｆ)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４５、５１および５８のアミノ酸配列を含み、軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６８のアミノ酸配列を含む；
(ｇ)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４５、５２および５９のアミノ酸配列を含み、軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６９のアミノ酸配列を含む；
(ｈ)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４５、４１３および４１４のアミノ酸配列を含み、軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６９のアミノ酸配列を含む；
(ｉ１)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４５、４１５および４１６のアミノ酸配列を含み、軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６８のアミノ酸配列を含む；または
(ｉ２)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４５、４１５および４１６のアミノ酸配列を含み、軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および４１９のアミノ酸配列を含む。

【００２２】

ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は
(１)配列番号３４、配列番号１１２、配列番号１１３、配列番号１１４、配列番号１１５、配列番号１１６、配列番号１１７、配列番号１１８、配列番号１１９、配列番号３６４、配列番号３５、配列番号１２０、配列番号３６、配列番号３７、配列番号３８、配列番号１２１；配列番号３９、配列番号４０、配列番号４１０、配列番号４１１および配列番号４１２からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域；および／または
(２)配列番号６０、配列番号６１、配列番号６２、配列番号６３；配列番号４１７および配列番号４１８からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域
を含む。

【００２３】

ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体はＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４およびそのバリアントからなる群から選択される。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体

がＩｇＧ１抗体である。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体はエフェクターレスＩｇＧ１　Ｆｃを含む。

【００２４】

ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は

(１)配列番号１５(または２２)、配列番号９２(または１０２)、配列番号９３(または１０３)、配列番号９４(または１０４)、配列番号９５(または１０５)、配列番号９６(または１０６)、配列番号９７(または１０７)、配列番号９８(または１０８)、配列番号９９(または１０９)、配列番号３５１(または３５２)、配列番号１６(または２３)、配列番号１００(または１１０)、配列番号１７(または２４)、配列番号１８(または２５)、配列番号１９(または２６)、配列番号１０１(または１１１)、配列番号２０(または２７)、配列番号２１(または２８)、配列番号３９０(または３９１)、配列番号３９８(または３９９)および配列番号４０４(または４０５)からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖；および／または

(２)配列番号２９、配列番号３０、配列番号３３および配列番号４０８なる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖

を含む。

【００２５】

ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は、重鎖および軽鎖を含み、ここで、

(ａ１)重鎖は配列番号１５(または２２)のアミノ酸配列を含み、軽鎖は配列番号２９のアミノ酸配列を含む；

(ａ２)重鎖は配列番号９２(または１０２)のアミノ酸配列を含み、軽鎖は配列番号２９のアミノ酸配列を含む；

(ａ３)重鎖は配列番号９３(または１０３)のアミノ酸配列を含み、軽鎖は配列番号２９のアミノ酸配列を含む；

(ａ４)重鎖は配列番号９４(または１０４)のアミノ酸配列を含み、軽鎖は配列番号２９のアミノ酸配列を含む；

(ａ５)重鎖は配列番号９５(または１０５)のアミノ酸配列を含み、軽鎖は配列番号２９のアミノ酸配列を含む；

(ａ６)重鎖は配列番号９６(または１０６)のアミノ酸配列を含み、軽鎖は配列番号２９のアミノ酸配列を含む；

(ａ７)重鎖は配列番号９７(または１０７)のアミノ酸配列を含み、軽鎖は配列番号２９のアミノ酸配列を含む；

(ａ８)重鎖は配列番号９８(または１０８)のアミノ酸配列を含み、軽鎖は配列番号２９のアミノ酸配列を含む；

(ａ９)重鎖は配列番号９９(または１０９)のアミノ酸配列を含み、軽鎖は配列番号２９のアミノ酸配列を含む；

(ａ１０)重鎖は配列番号３５１(または３５２)のアミノ酸配列を含み、軽鎖は配列番号２９のアミノ酸配列を含む；

(ｂ１)重鎖は配列番号１６(または２３)のアミノ酸配列を含み、軽鎖は配列番号３０のアミノ酸配列を含む；

(ｂ２)重鎖は配列番号１００(または１１０)のアミノ酸配列を含み、軽鎖は配列番号３０のアミノ酸配列を含む；

(ｃ)重鎖は配列番号１７(または２４)のアミノ酸配列を含み、軽鎖は配列番号３０のアミノ酸配列を含む；

(ｄ)重鎖は配列番号１８(または２５)のアミノ酸配列を含み、軽鎖は配列番号２９のアミノ酸配列を含む；

(ｅ１)重鎖は配列番号１９(または２６)のアミノ酸配列を含み、軽鎖は配列番号３３のアミノ酸配列を含む；

(ｅ２)重鎖は配列番号１０１(または１１１)のアミノ酸配列を含み、軽鎖は配列番号３３のアミノ酸配列を含む；

(ｆ)重鎖は配列番号２０(または２７)のアミノ酸配列を含み、軽鎖は配列番号２９のアミノ酸配列を含む；
(ｇ)重鎖は配列番号２１(または２８)のアミノ酸配列を含み、軽鎖は配列番号３０のアミノ酸配列を含む；
(ｈ)重鎖は配列番号３９０(または３９１)のアミノ酸配列を含み、軽鎖は配列番号４０８のアミノ酸配列を含む；
(ｉ１)重鎖は配列番号３９８(または３９９)のアミノ酸配列を含み、軽鎖は配列番号２９のアミノ酸配列を含む；または
(ｉ２)重鎖は配列番号４０４(または４０５)のアミノ酸配列を含み、軽鎖は配列番号２９のアミノ酸配列を含む。

【００２６】

ある実施態様において、投与はさらなる治療剤と組み合わせて実施される。ある実施態様において、さらなる治療手段は化学療法剤投与、放射線照射、外科手術、ホルモン遮断術、血管形成阻害剤投与、さらなる免疫チェックポイント阻害剤投与およびこれらの何れかの組み合わせからなる群から選択される。ある実施態様において、さらなる免疫チェックポイント阻害剤は抗ＬＡＧ－３抗体、抗ＣＴＬＡ－４抗体、抗ＧＩＴＲ抗体または抗ＰＤ－Ｌ１抗体を含む。

【発明を実施するための形態】

【００２７】

発明の詳細な記載

本発明は、対象にＴＩＭ３活性を阻害する抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、腫瘍または腫瘍もしくは癌を有する対象を処置する方法に関する。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は一定投与量または体重に基づく投与量で投与される。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は、他の治療剤(例えば、ＰＤ－１シグナル伝達経路阻害剤、例えば、抗ＰＤ－１抗体)と組み合わせて投与される。ある実施態様において、腫瘍は固形腫瘍、例えば、進行型および／または転移型固形腫瘍である。

【００２８】

定義

用語「含む」を用いてここで態様が記載されている場合は常に、他の用語「からなる」および／または「本質的にからなる」で記載される態様も提供されると理解される。

【００２９】

特に断らない限り、ここで使用する全ての技術的および科学的用語は、本発明が関連する分野の当業者に共通して理解されるのと同じ意味を有する。例えば、Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; and the Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Pressは、当業者に本明細書で使用される用語の多くの一般的辞書を提供する。

【００３０】

用語「約」は、おおよそ、大まかに、付近またはその範囲内であることを意味するようにここで使用する。用語「約」が数値範囲と組み合わせて使用されるとき、その範囲を示す数値の上および下に境界を広げることにより修飾する。一般に、用語「約」は、数値を記載した値から、例えば、１０パーセント上または下(高いまたは低い)への変化により数値を上または下に修飾し得る。

【００３１】

ここで使用する「過剰投与」は、過剰でありかつ医学的に重大であると考えられる、薬物の投与量の偶発的または意図的投与をいう。

【００３２】

ここで使用する「用量規制毒性」は、他の明確な原因が特定されないＡＥの発生率、強度および期間に基づき定義される。ＤＬＴを経験した被験者は治験薬物で再処置されず、

治験の安全性フォローアップ期間に入る。

【００３３】

ある実施態様において、次の治験薬物関連事象の何れか一つは肝臓ＤＬＴと考えらえる。(１)胆汁うっ滞がない血清トランスアミナーゼ(ＡＳＴ、ＡＬＴ)、アルカリホスファターゼ(ＡＬＰ)または総ビリルビンのグレード４上昇；(２)５日以上続く、胆汁うっ滞がない血清トランスアミナーゼ(ＡＳＴ、ＡＬＴ)またはアルカリホスファターゼ(ＡＬＰ)のグレード３上昇；(３)症候性肝臓炎症(例えば、右上腹部圧痛、黄疸および掻痒)を伴うＡＳＴまたはＡＬＴのグレード２上昇；または(４)胆汁うっ滞の最初の所見を伴わないＡＳＴまたはＡＬＴ＞３×ＵＬＮおよび同時の総ビリルビン＞２×ＵＬＮ(ＡＬＰ上昇、例えば、Hy's lawまたは可能性のある薬物誘発性肝臓傷害[ｐＤＩＬＩ]のＦＤＡ定義と一致する所見)。

【００３４】

ある実施態様において、次の治験薬物関連事象の何れか一つは血液学的ＤＬＴと考えらえる。(１)≧７日期間のグレード４好中球減少症；(２)グレード４血小板減少症；(３)出血または血小板輸血を要するグレード３血小板減少症；(４)熱性好中球減少症；(５)グレード３溶血(すなわち、輸血またはステロイドなどの内科的介入を要する)；または(６)基礎疾患により説明されないグレード４貧血。

【００３５】

ある実施態様において、次の治験薬物関連事象の何れか一つは皮膚科的ＤＬＴと考えらえる。(１)グレード４発疹；(２)１～２週間点滴回避によって改善(すなわち、≦グレード１に回復)しないグレード３発疹。

【００３６】

ある実施態様において、次の事象の何れかはＤＬＴと考えらえる。(１)局所治療に応答しないまたは次の投与までグレード１重症度に改善しないまたは全身処置を必要とするグレード２薬物関連ブドウ膜炎、上強膜炎、虹彩炎眼痛または霧視；(２)グレード３薬物関連ブドウ膜炎、上強膜炎、虹彩炎、肺炎、気管支痙攣または神経毒性；(３)グレード４または＜６時間でグレード１に回復しないグレード３過敏症反応；(４)５日を超えて継続するグレード≧２大腸炎；(５)４８時間を超えて持続するグレード≧３大腸炎；または(６)４８時間を超えて持続するグレード≧３大腸炎。

【００３７】

ある実施態様において、他の≧グレード３治験薬物関連毒性は、次のもの以外、ＤＬＴと考えられる。(１)７２時間を超えて持続せず、自然回復または通常の内科的介入に応答する関連臨床有害経験を併発しないグレード３電解質異常；(２)４８時間を超えて持続せず、自然に回復するまたは通常の内科的介入に応答する)グレード３悪心、嘔吐または下痢；(３)膵炎の臨床証拠またはＸ線検査での証拠を伴わないアミラーゼまたはリパーゼのグレード３またはグレード４上昇；(４)血行動態の悪化(例えば、低血圧、末端臓器潅流障害の臨床証拠または検査値の証拠)がないグレード３発熱；(５)ホルモン置換で良好に制御されるグレード３内分泌疾患；(６)グレード３腫瘍フレア(腫瘍が知られるまたは疑われる部位に局在化した疼痛、刺激または発疹として定義)；および(７)グレード３疲労；および(８)＜６時間でグレード１に戻るグレード≦３点滴反応。

【００３８】

ここに使用する用語「Ｔ細胞免疫グロブリンおよびムチンドメイン含有３」または「ＴＩＭ３」は、タンパク質のＴ細胞免疫グロブリンおよびムチンドメイン(ＴＩＭ)ファミリーのメンバーである受容体をいう。ＴＩＭ３の一次リガンドはホスファチジルセリン(ＴＩＭ３－Ｌ)を含む。ＴＩＭ３はＡ型肝炎ウイルス細胞受容体２(ＨＡＶＣＲ２)、Ｔ細胞免疫グロブリンムチン受容体３、ＴＩＭ－３、ＴＩＭＤ３、ＴＩＭＤ－３、腎臓傷害分子－３、ＫＩＭ－３およびＣＤ３６６とも称される。用語「ＴＩＭ３」は、細胞により天然に発現されるＴＩＭ３のあらゆるバリアントまたはアイソフォームを含む。従って、ここに記載する抗体は、ヒト以外の種からのＴＩＭ３(例えば、カニクイザルＴＩＭ３)と交差反応できる。あるいは、抗体はヒトＴＩＭ３特異的であり、他の種と何ら交差反応を示さ

ない。ＴＩＭ３またはその何れかのバリアントおよびアイソフォームは、それを天然に発現する細胞または組織から単離できまたは当分野で周知の技術および／またはここに記載するものを使用して組み換えにより製造され得る。

【００３９】

ヒトＴＩＭ３の２アイソフォームが同定されている。アイソフォーム１(Accession No. NP_116171；配列番号２８６)は３０１アミノ酸からなり、基準配列を表す。アイソフォーム２(Accession No. AAH20843；配列番号２８７)は１４２アミノ酸からなり、可溶性である。ＴＩＭ３の膜貫通ドメイン、細胞質ドメインおよび細胞外ドメインの一部をコードする、アミノ酸残基１４３～３０１を欠く。アミノ酸残基１３２～１４２も、上記基準配列と異なる。

【００４０】

下記は、２つの知られているヒトＴＩＭ３アイソフォームのアミノ酸配列である。

(Ａ)ヒトＴＩＭ３アイソフォーム１(Accession No. NP_116171；配列番号２８６；Accession No. NM_032782.4を有するヌクレオチド配列によりコード；配列番号２８８)：

MFSHLPFDCVLLLLLLLLTRSSEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFECGNVVLRTDERDVNYWTSRYWLNGDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKFNLKLVIKPAKVTPAPTRQRDFTAAFPRMLTTRGHGPAETQTLGSLPDINLTQISTLANELRDSRLANDLRDSGATIRIGIYIGAGICAGLALALIFGALIFKWYSHSKEKIQNLSLISLANLPPSGLANAVAEGIRSEENIYTIEENVYEVEEPNEYYCYVSSRQQPSQPLGCRFAMP

(Ｂ)ヒトＴＩＭ３アイソフォーム２(Accession No. AAH20843；配列番号２８７；Accession No. BC020843.1を有するヌクレオチド配列によりコード；配列番号２８９)：

MFSHLPFDCVLLLLLLLLTRSSEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFECGNVVLRTDERDVNYWTSRYWLNGDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKFNLKLVIKPGEWTFACHLYE

【００４１】

アイソフォーム１および２のシグナル配列はアミノ酸１～２１に対応する(下線)。故に、成熟アイソフォーム１および２は、それぞれアミノ酸２２～３０１または１４２からなる。成熟ヒトＴＩＭ３の細胞外ドメインは配列番号２８６のアミノ酸２２～２０２からなり、次のアミノ酸配列を有する：

SEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFECGNVVLRTDERDVNYWTSRYWLNGDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKFNLKLVIKPAKVTPAPTRQRDFTAAFPRMLTTRGHGPAETQTLGSLPDINLTQISTLANELRDSRLANDLRDSGATIRIG(配列番号２９０)。

【００４２】

カニクイザルＴＩＭ３タンパク質は次のアミノ酸配列からなる(シグナル配列を含む)：

MFSHLPFDCVLLLLLLLLTRSSEVEYIAEVGQNAYLPCSYTPAPPGNLVPVCWGKGACPVFDCSNVVLRTENRDVNDRTSGRYWLKGDFHKGDVSLTIENVTLADSGVYCCRIQIPGIMNDEKHNLKLVVIKPAKVTPAPTLQRDLTSAFPRMLTTGEHGPAETQTPGSLPDVNLTQIFTLTNELRDSGATIRTAIYIAAGISAGLALALIFGALIFKWYSHSKEKTQNLSLISLANIPPSGLANAVAEGIRSEENIYTIEEDVYEVEEPNEYYCYVSSGQQPSQPLGCRFAMP(配列番号３６０)

【００４３】

用語「抗体」は、ある実施態様において、ジスルフィド結合により相互接続された、少なくとも二つの重(Ｈ)鎖および二つの軽(Ｌ)鎖を含むタンパク質をいう。各重鎖は重鎖可変領域(ここではＶＨと略す)および重鎖定常領域(ここではＣＨと略す)からなる。ある抗体、例えば、天然に存在するＩｇＧ抗体で、重鎖定常領域はヒンジおよび３ドメイン、ＣＨ１、ＣＨ２およびＣＨ３からなる。ある抗体、例えば、天然に存在するＩｇＧ抗体で、各軽鎖は軽鎖可変領域(ここではＶＬと略す)および軽鎖定常領域からなる。軽鎖定常領域は１ドメイン(ここではＣＬと略す)からなる。ＶＨおよびＶＬ領域は、フレームワーク領域(ＦＲ)と称される、より保存された領域が散剤する、相補性決定領域(ＣＤＲ)と称される超可変性の領域にさらに細分され得る。各ＶＨおよびＶＬは３ＣＤＲおよび４ＦＲからなり、アミノ末端からカルボキシ末端で次の順番で配置される：ＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３およびＦＲ４。重鎖および軽鎖の可変領域は、抗原と相互作用する結合ドメインを含む。抗体の定常領域は、免疫系の様々な細胞(例えば、エフェクター細胞)および古典的補体系の第一成分(Ｃ１ｑ)を含む宿主組織または因子への免

疫グロブリンの結合に介在し得る。重鎖はＣ末端リシンを有しても有さなくてもよい。本明細書で特に断らない限り、可変領域のアミノ酸はＫａｂａｔナンバリングシステムを使用して番号付けし、定常領域のものはＥＵシステムを使用して番号付けする。

【００４４】

ここで使用する「ＩｇＧ抗体」、例えば、ヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３およびＩｇＧ４抗体は、ある実施態様において、天然に存在するＩｇＧ抗体の構造を有する、すなわち、同じサブクラスの天然に存在するＩｇＧ抗体と同じ数の重鎖および軽鎖およびジスルフィド結合を有する。例えば、抗ＴＩＭ３　ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３またはＩｇＧ４抗体は２つの重鎖(ＨＣ)および２つの軽鎖(ＬＣ)からなり、ここで、２つのＨＣおよびＬＣは、それぞれ天然に存在するＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３およびＩｇＧ４抗体に存在する同じ数および位置のジスルフィド架橋により結合される(抗体がジスルフィド架橋を夕食するように変異されていない限り)。

【００４５】

抗体は、一般に、10^{-5}～10^{-11}M以下の解離定数(K_D)により反映される高親和性で、その同族抗原に特異的に結合する。約10^{-4}Mを超えるあらゆるK_Dは、非特異的結合を表すと一般に考えられる。ここで使用する抗原に「特異的に結合する」抗体は、10^{-7}M以下、10^{-8}M以下、5×10^{-9}M以下または10^{-8}M～10^{-10}M以下のK_Dを有することを意味する高親和性で該抗原および実質的に同一の抗原に結合するが、無関係の抗原に高親和性で結合しない抗体をいう。抗原は、ある抗原と高度な配列同一性を示したら、例えば、ある抗原の配列と少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％または少なくとも９９％配列同一性を示したら、該ある抗原と「実質的に同一」である。例として、ヒトＴＩＭ３に特異的に結合する抗体は、ある実施態様において、ある霊長類種(例えば、カニクイザルＴＩＭ３)からのＴＩＭ３抗原と交差反応性を有し得るが、他の種からのＴＩＭ３抗原またはＴＩＭ３以外の抗原と交差反応し得ない、

【００４６】

免疫グロブリンは、ＩｇＡ、分泌型ＩｇＡ、ＩｇＧおよびＩｇＭを含むが、これらに限定されない一般に知られるアイソタイプの何れかに由来し得る。ＩｇＧアイソタイプは、ある種でサブクラスに分割される：ヒトでＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３およびＩｇＧ４ならびにマウスでＩｇＧ１、ＩｇＧ２ａ、ＩｇＧ２ｂおよびＩｇＧ３。ある実施態様において、ここに記載する抗ＴＩＭ３抗体は、ＩｇＧ１サブタイプのものである。免疫グロブリン、例えば、ＩｇＧ１は、多くて数アミノ酸互いに異なる、数アロタイプで存在する。「抗体」は、例として、天然に存在するおよび天然に存在しない抗体両者；モノクローナルおよびポリクローナル抗体；キメラおよびヒト化抗体；ヒトおよび非ヒト抗体および完全合成抗体を含む。

【００４７】

ここに使用する抗体の「抗原結合部分」は、抗原(例えば、ヒトＴＩＭ３)に特異的に結合する能力を保持する、抗体の１以上のフラグメントをいう。抗体の抗原結合機能は、完全長抗体のフラグメントにより遂行され得ることが示されている。抗体、例えば、ここに記載する抗ＴＩＭ３抗体の「抗原結合部分」なる用語内に包含される結合フラグメントの例は、(ｉ)Ｆａｂフラグメント(パパイン開裂からのフラグメント)またはV_L、V_H、ＬＣおよびＣＨ１ドメインからなる類似一価フラグメント；(ii)Ｆ(ａｂ’)２フラグメント(ペプシン開裂からのフラグメント)またはヒンジ領域でジスルフィド架橋により結合した２つのＦａｂフラグメントを含む類似二価フラグメント；(iii)V_H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V_LおよびV_HドメインからなるＦｖフラグメント、(ｖ)V_HドメインからなるｄＡｂフラグメント(Ward et al., (1989) Nature 341:544-546)；(vi)単離相補性決定領域(ＣＤＲ)および(vii)合成リンカーにより所望により結合され得る２以上の単離ＣＤＲの組み合わせを含む。さらに、Ｆｖフラグメント、V_LおよびV_Hの２ドメインが別々の遺伝子によりコードされ得るが、合成リンカーにより組み換え方法を使用して結合され得て、それは一価分子を形成するように、Ｖ

$_L$およびV_H領域が対形成する単一タンパク質鎖として製造されることを可能とする(一本鎖Ｆｖ(ｓｃＦｖ)として知られる；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)。このような一本鎖抗体もまた、抗体の「抗原結合部分」なる用語に含まれることが意図される。これらの抗体フラグメントは当業者に知られる慣用技術を使用して得て、フラグメントをインタクト抗体と同様の方法で有用性についてスクリーニングする。抗原結合部分は、組み換えＤＮＡ技術またはインタクト免疫グロブリンの酵素もしくは化学開裂により製造され得る。

【００４８】

ここに使用する用語「モノクローナル抗体」は、実質的に均一な抗体集団からの抗体をいい、すなわち、集団を構成する個々の抗体は、モノクローナル抗体の製造中に生じ得る可能性のあるバリアント(このようなバリアントは一般に微量存在する)以外、実質的に類似し、同じエピトープに結合する(例えば、抗体は単一結合特異性および親和性を示す)。修飾因子「モノクローナル」は、実質的に均一な抗体集団から得られるとして応対の特徴を示すものであり、何らかの特定の方法による抗体の製造が必要であると解釈されない。用語「ヒトモノクローナル抗体」は、単一結合特異性を示し、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列由来の可変領域および何れかの定常領域を有する、実質的に均一な抗体の集団からの抗体をいう。ある実施態様において、ヒトモノクローナル抗体は、不死化細胞に融合されたヒト重鎖導入遺伝子および軽鎖導入遺伝子を含むゲノムを有する、トランスジェニック非ヒト動物、例えば、トランスジェニックマウスから得られるＢ細胞を含む、ハイブリドーマにより産生される。

【００４９】

ここに使用する用語「組み換えヒト抗体」は、組み換え手段により製造、発現、作製または単離される全ヒト抗体、例えば、(ａ)ヒト免疫グロブリン遺伝子にトランスジェニックまたはトランスクロモソーマルである動物(例えば、マウス)から単離した抗体またはそれから製造したハイブリドーマ、(ｂ)抗体を発現するようにトランスフォームした宿主細胞、例えば、トランスフェクトーマから単離した抗体、(ｃ)組み換え、コンビナトリアルヒト抗体ライブラリーから単離した抗体および(ｄ)ヒト免疫グロブリン遺伝子配列の他のＤＮＡ配列へのスプライシングを含む他の何れかの手段により製造、発現、作製または単離した抗体を含む。このような組み換えヒト抗体は、生殖系列遺伝子によりコードされる特定のヒト生殖系列免疫グロブリン配列を利用する可変領域および定常領域を含むが、例えば、抗体成熟中に生じるその後の再配列および変異を含む。文献(例えば、Lonberg (2005)Nature Biotech. 23(9): 1117- 1125参照)から知られるとおり、可変領域は、ある外来抗原に特異的な抗体を形成するように再配列される様々な遺伝子によりコードされる、抗原結合ドメインを含む。再配列に加えて、可変領域は、該外来抗原への抗体の親和性を宇高めるために、複数の一変化(体性変異または超変異という)によりさらに修飾され得る。定常領域は、抗原へのさらなる応答を変化させる(すなわち、アイソタイプスイッチ)。それ故に、抗原に対する応答により軽鎖および重鎖免疫グロブリンポリペプチドをコードする、再配列され、体性変異された核酸分子は、元の核酸分子と配列同一性を有しないかもしれないが、その代わり、実質的に同一または類似である(すなわち、少なくとも８０％同一性を有する)。

【００５０】

「ヒト」抗体(ＨｕＭＡｂ)は、フレームワークおよびＣＤＲ領域両者がヒト生殖系列免疫グロブリン配列由来である可変領域を有する抗体をいう。さらに、抗体が定常領域を含むならば、定常領域もヒト生殖系列免疫グロブリン配列由来である。ここに記載する抗ＴＩＭ３抗体は、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列によりコードされないアミノ酸残基を含み得る(例えば、インビトロで無作為または部位特異的変異誘発またはインビボで体性変異により導入された変異)。しかしながら、ここに使用する用語「ヒト抗体」は、マウスなどの他の哺乳動物種の生殖系列由来のＣＤＲ配列が、ヒトフレームワーク配列に移植されている抗体を含むことを意図しない。用語「ヒト」抗体および「完全ヒト」抗体は、同

義的に使用される。

【００５１】

「ヒト化」抗体は、非ヒト抗体のＣＤＲドメイン外のアミノ酸の一部、大部分または全てが、ヒト免疫グロブリン由来の対応するアミノ酸で置換されている抗体をいう。抗体のヒト化形態のある実施態様において、ＣＤＲドメイン外のアミノ酸の一部、大部分または全てはヒト免疫グロブリンからのアミノ酸で置換されおり、一方１以上のＣＤＲ領域内のアミノ酸の一部、大部分または全ては変わらない。抗体が特定の抗原に結合する能力を排除しない限り、アミノ酸の小さな付加、欠失、挿入、置換または修飾は許容される。「ヒト化」抗体は、元の抗体に類似する抗原特異性を保持する。

【００５２】

「キメラ抗体」は、可変領域がマウス抗体由来であり、定常領域がヒト抗体由来であるような、可変領域がある種由来であり、定常領域が他の種由来である抗体をいう。

【００５３】

ここで使用する「アイソタイプ」は、重鎖定常領域遺伝子によりコードされる抗体クラス(例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＭ、ＩｇＡ１、ＩｇＡ２、ＩｇＤおよびＩｇＥ抗体)をいう。

【００５４】

「アロタイプ」は、特定のアイソタイプ群内の天然に存在するバリアントをいい、該バリアントは数アミノ酸異なる(例えば、Jefferis et al. (2009) mAbs 1:1参照)。ここに記載する抗ＴＩＭ３抗体は、何れかのアロタイプのものであり得る。「ＩｇＧ１ｆ」、「ＩｇＧ１.１ｆ」または「ＩｇＧ１.３ｆ」アイソタイプと称されるここで使用する抗体は、アロタイプ「ｆ」のそれぞれＩｇＧ１、エフェクターレスＩｇＧ１.１およびエフェクターレスＩｇＧ１.３抗体であり、すなわち、例えば、配列番号３に示すＫａｂａｔにおけるようなＥＵインデックスにより２１４Ｒ、３５６Ｅおよび３５８Ｍを有する。

【００５５】

用語「抗原を認識する抗体」および「抗原特異的抗体」は、用語「抗原に特異的に結合する抗体」と相互交換可能に使用される。

【００５６】

「単離抗体」は、異なる抗原特異性を有する他の抗体が実質的にない抗体をいう(例えば、ＴＩＭ３に特異的に結合する単離抗体は、ＴＩＭ３以外の抗原に特異的に結合する単離抗体が実質的にない)。しかしながら、ＴＩＭ３に特異的に結合する単離抗体は、異なる種からのＴＩＭ３分子などの他の抗原に交差反応性を有することができる。さらに、単離抗体は、他のタンパク質および細胞物質が実質的になくてよい。ある実施態様において、抗体は、他の薬剤(例えば、小分子薬物)に結合したコンジュゲートを含む。

【００５７】

ここで使用する「ＴＩＭ３－ＬのＴＩＭ３への結合を阻害する」抗体は、例えば、ヒトＴＩＭ３でトランスフェクトされたＣＨＯ細胞またはＴＩＭ３発現活性化Ｔ細胞を使用する結合アッセイで、ＴＩＭ３のそのリガンド、例えば、ホスファチジルセリンへの結合を阻害する抗体をいうことを意図し、当分野で認識される方法、例えば、ここに記載するＦＡＣＳベースの結合アッセイで、約１μｇ／mL以下、例えば約０.９μｇ／mL以下、約０.８５μｇ／mL以下、約０.８μｇ／mL以下、約０.７５μｇ／mL以下、約０.７μｇ／mL以下、約０.６５μｇ／mL以下、約０.６μｇ／mL以下、約０.５５μｇ／mL以下、約０.５μｇ／mL以下、約０.４５μｇ／mL以下、約０.４μｇ／mL以下、約０.３５μｇ／mL以下、約０.３μｇ／mL以下、約０.２５μｇ／mL以下、約０.２μｇ／mL以下、約０.１５μｇ／mL以下、約０.１μｇ／mL以下または約０.０５μｇ／mL以下のＥＣ$_{50}$である。

【００５８】

「エフェクター機能」は、抗体Ｆｃ領域とＦｃ受容体またはリガンドの相互作用、またはそれに由来する生化学的事象をいう。「エフェクター機能」の例は、Ｃ１ｑ結合、補体依存性細胞傷害(ＣＤＣ)、Ｆｃ受容体結合、ＦｃγＲ介在エフェクター機能、例えばＡＤＣＣおよび抗体依存性細胞貪食(ＡＤＣＰ)および細胞表面受容体(例えば、Ｂ細胞受容体

；ＢＣＲ)下方制御を含む。このようなエフェクター機能は、一般にＦｃ領域が結合ドメイン(例えば、抗体可変ドメイン)と合わさることを必要とする。

【００５９】

「Ｆｃ受容体」または「ＦｃＲ」は、免疫グロブリンのＦｃ領域に結合する受容体である。ＩｇＧ抗体に結合するＦｃＲはアレルバリアントを含むＦｃγＲファミリーの受容体またはこれら受容体のオルタナティブスプライシング型を含む。ＦｃγＲファミリーは、３つの活性化(マウスでＦｃγＲＩ、ＦｃγＲIIIおよびＦｃγＲIV；ヒトでＦｃγＲＩＡ、ＦｃγＲIIAおよびＦｃγＲIIIＡ)および１つの阻害性(ＦｃγＲIIＢ)受容体からなる。ヒトＦｃγＲの様々な性質は当分野で知られる。生来のエフェクター細胞型の大部分は活性化ＦｃγＲの１個以上および阻害性ＦｃγＲIIＢを共発現し、一方ナチュラルキラー(ＮＫ)細胞は１個の活性化Ｆｃ受容体(マウスでＦｃγＲIIIおよびヒトでＦｃγＲIIIＡ)を選択的に発現し、マウスおよびヒトで阻害性ＦｃγＲIIＢを発現しない。ヒトＩｇＧ１は大部分のヒトＦｃ受容体に結合し、それが結合する活性化Ｆｃ受容体のタイプについてマウスＩｇＧ２ａと等価と考えられる。

【００６０】

「Ｆｃ領域」(フラグメント結晶化可能領域)または「Ｆｃドメイン」または「Ｆｃ」は、免疫グロブリンの、免疫系(例えば、エフェクター細胞)の様々な細胞に位置するＦｃ受容体または古典的補体系の第一成分(Ｃ１ｑ)への結合を含む、宿主組織または因子への結合に介在する抗体の重鎖のＣ末端領域をいう。故に、Ｆｃ領域は、第一定常領域免疫グロブリンドメイン(例えば、ＣＨ１またはＣＬ)を除く抗体の定常領域を含む。ＩｇＧ、ＩｇＡおよびＩｇＤ抗体アイソタイプにおいて、Ｆｃ領域は、重鎖の第二(ＣＨ２)および第三(ＣＨ３)定常ドメイン由来の２個の同一タンパク質フラグメントを含む；ＩｇＭおよびＩｇＥ　Ｆｃ領域は、各ポリペプチド鎖に３個の重鎖定常ドメイン(ＣＨドメイン２～４)を含む。Ｆｏｒ　ＩｇＧ、Ｆｃ領域は、免疫グロブリンドメインＣＨ２およびＣＨ３ならびにＣＨ１とＣＨ２ドメインの間にヒンジを含む。ここに定義するとおり、免疫グロブリン重鎖のＦｃ領域の境界は多様であるが、ヒトＩｇＧ重鎖Ｆｃ領域は、重鎖のＩｇＧ１についてアミノ酸残基Ｄ２２１から、ＩｇＧ２についてＶ２２２から、ＩｇＧ３についてＬ２２１から、そしてＩｇＧ４についてＰ２２４からカルボキシ末端までのストレッチを規定し、ここで、ナンバリングはＫａｂａｔにおけるようなＥＵインデックスに従う。ヒトＩｇＧ　Ｆｃ領域のＣＨ２ドメインはアミノ酸２３７からアミノ酸３４０まで伸び、ＣＨ３ドメインはＦｃ領域におけるＣＨ２ドメインのＣ末端側に位置し、すなわち、ＩｇＧのアミノ酸３４１～アミノ酸４４７または４４６(Ｃ末端リシン残基がないならば)または４４５(Ｃ末端グリシンおよびリシン残基がないならば)まで伸びる。ここで使用するＦｃ領域は、あらゆるアロタイプバリアントまたはバリアントＦｃ(例えば、天然に存在しないＦｃ)を含む、天然配列Ｆｃであり得る。Ｆｃはまた単離されたまたは「Ｆｃ融合タンパク質」(例えば、抗体またはイムノアドヘシン)とも称される「Ｆｃ領域を含む結合タンパク質」などのＦｃ含有タンパク質ポリペプチドの状況における、この領域もいい得る。

【００６１】

「天然配列Ｆｃ領域」または「天然配列Ｆｃ」は、天然で見られるＦｃ領域のアミノ酸配列と同一であるアミノ酸配列を含む。天然配列ヒトＦｃ領域は、天然配列ヒトＩｇＧ１　Ｆｃ領域；天然配列ヒトＩｇＧ２　Ｆｃ領域；天然配列ヒトＩｇＧ３　Ｆｃ領域；および天然配列ヒトＩｇＧ４　Ｆｃ領域ならびにその天然に存在するバリアントを含む。天然配列Ｆｃは、Ｆｃの様々なアロタイプを含む(例えば、Jefferis et al. (2009) mAbs 1: 1参照)。

【００６２】

用語「エピトープ」または「抗原決定基」は、例えば、同定のために使用する具体的方法により定義して、免疫グロブリンまたは抗体が特異的に結合する、抗原(例えば、ＴＩＭ３)上の部位をいう。エピトープは、隣接アミノ酸(通常線状エピトープ)またはタンパク質の三次元折り畳みにより並置される非隣接アミノ酸(通常立体的エピトープ)の両者から形成され得る。隣接アミノ酸から形成されるエピトープは、常にではないが、一般に変

性溶媒への暴露により保持されるが、三次元折り畳みにより形成されるエピトープは、一般に変性溶媒での処理により失われる。エピトープは、一般に特有の空間的高次構造で少なくとも３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４または１５アミノ酸を含む。どのエピトープがある抗体により結合されるかを決定する方法(すなわち、エピトープマッピング)は当分野で周知であり、例えば、免疫ブロットおよび免疫沈降アッセイを含み、ここで(例えば、ＴＩＭ３からの)重複または隣接ペプチドが、ある抗体(例えば、抗ＴＩＭ３抗体)との反応性について試験される。エピトープの空間的高次構造を決定する方法は当分野で知られる技術およびここに記載するもの、例えば、ｘ線結晶学、抗原変異分析、２次元核磁気共鳴およびＨＤＸ－ＭＳを含む(例えば、Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology, Vol. 66, G. E. Morris, Ed. (1996)参照)。

【００６３】

用語「エピトープマッピング」は、抗体－抗原認識のための分子決定基を同定する過程をいう。

【００６４】

２以上の抗体について「同じエピトープに結合する」なる用語は、これら抗体が、ある方法により決定して、アミノ酸残基の同じセグメントに結合することを意味する。ある抗体が、ここに記載する抗体と「ＴＩＭ３の同じエピトープ」に結合するか否かを決定する技術は、例えば、エピトープの原子分解を提供する抗原：抗体複合体の結晶のｘ線分析などのエピトープマッピング方法および水素／重水素交換マススペクトロメトリー(ＨＤＸ－ＭＳ)を含む。他の方法は、抗体の抗原フラグメントまたは抗原の変異バリエーションへの結合のモニターであり、ここで、抗原配列内のアミノ酸残基修飾による結合の喪失が、しばしばエピトープ成分の指標であると考えられる。さらに、エピトープマッピングのコンピューターによるコンビナトリアル法も使用され得る。これらの方法は、目的の抗体が、コンビナトリアルファージディスプレーペプチドライブラリーから特異的短ペプチドを親和性単離する能力を利用する。同じＶＨおよびＶＬまたは同じＣＤＲ１、２および３配列を有する抗体は、同じエピトープに結合することが予測される。

【００６５】

「他の抗体と標的への結合について競合する」抗体は、該他の抗体の該標的への結合を(部分的にまたは完全に)阻害する抗体をいう。２つの抗体が互いに標的への結合について競合するか、すなわち、一方の抗体が他方の抗体の標的への結合を阻害するかおよびその程度は、既知競合実験、例えば、BIACORE(登録商標)表面プラズモン共鳴(ＳＰＲ)分析を使用して決定され得る。ある実施態様において、抗体は、他の抗体の標的への結合と、少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％または１００％競合し、かつ阻害する。阻害または競合のレベルは、どの抗体が「遮断抗体」(すなわち、まず標的とインキュベートされる冷抗体)であるかにより異なり得る。競合アッセイは、例えば、Ed Harlow and David Lane, Cold Spring Harb Protoc; 2006; doi: 10.1101/pdb.prot4277 or in Chapter 11 of "Using Antibodies" by Ed Harlow and David Lane, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, USA 1999に記載のとおり実施され得る。２つの抗体は、抗体が両方向で互いに、すなわち、競合実験においていずれか一方または他方の抗体をまず抗原と接触させたかにかかわらず、少なくとも５０％遮断するならば、「交差競合する」。

【００６６】

２つの抗体が結合について競合するかまたは交差競合するかを決定する競合結合アッセイは、実施例に記載のような、例えば、フローサイトメトリーによる、ＴＩＭ３発現Ｔ細胞への結合についての競合を含む。他の方法は、ＳＰＲ(例えば、BIACORE(登録商標))、固相直接的または間接的放射免疫アッセイ(ＲＩＡ)、固相直接的または間接的酵素免疫アッセイ(ＥＩＡ)、サンドイッチ競合アッセイ(Stahli et al, Methods in Enzymology 9:242 (1983)参照)；固相直接的ビオチン－アビジンＥＩＡ(Kirkland et al, J. Immunol. 137:3614 (1986)参照)；固相直接的標識アッセイ、固相直接的標識サンドイッチアッセイ(

Harlow and Lane, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press (1988)参照)；１－１２５標識を使用する固相直接的標識ＲＩＡ(Morel et al, Mol. Immunol. 25(1):7 (1988)参照)；固相直接的ビオチン－アビジンＥＩＡ(Cheung et al, Virology 176:546 (1990))；および直瀬的標識ＲＩＡ(Moldenhauer et al, Scand. J. Immunol. 32: 77 (1990))を含む。

【００６７】

ここで使用する用語「特異的結合」、「選択的結合」、「選択的に結合する」および「特異的に結合する」は、予定された抗原のエピトープへの抗体の結合をいう。一般に、抗体は、(ｉ)例えば、予定された抗原、例えば、組み換えヒトＴＩＭ３を検体としておよび抗体をリガンドとして使用するBIACORE(登録商標)２０００装置での表面プラズモン共鳴(ＳＰＲ)テクノロジーまたは抗体の抗原陽性細胞への結合のスキャチャード解析により決定して、約10^{-7}M未満、例えば約10^{-8}M、10^{-9}Mまたは10^{-10}M未満またはそれより低い平衡解離定数(K_D)で結合するおよび(ii)予定された抗原に、予定された抗原または密接に関連する抗原以外のその非特異的抗原(例えば、ＢＳＡ、カゼイン)への結合の親和性より少なくとも２倍大きな親和性で結合する。従って、「ヒトＴＩＭ３に特異的に結合する」抗体は、可溶性または細胞結合ヒトＴＩＭ３に10^{-7}M以下、例えば約10^{-8}M、10^{-9}Mまたは10^{-10}M未満またはそれより低いK_Dで結合する抗体をいう。「カニクイザルＴＩＭ３と交差反応する」抗体は、カニクイザルＴＩＭ３に10^{-7}M以下、例えば約10^{-8}M、10^{-9}Mまたは10^{-10}M未満またはそれより低いK_Dで結合する抗体をいう。ある実施態様において、非ヒト種からのＴＩＭ３と交差反応しないこのような抗体は、標準結合アッセイでこれらのタンパク質に本質的に検出可能な結合を示さない。

【００６８】

ここに使用する用語「k_{assoc}」または「k_a」は、特定の抗体－抗原相互作用の結合速度をいうことを意図し、一方ここに使用する用語「k_{dis}」または「k_d」は、特定の抗体－抗原相互作用の解離速度をいうことを意図する。ここに使用する用語「K_D」は解離定数をいうことを意図し、これはk_d対k_a比(すなわち、k_d/k_a)から得られ、モル濃度(M)として表される。抗体のK_D値は、当分野で十分に確立された方法を使用して決定され得る。抗体のK_Dの決定に利用可能な方法は、表面プラズモン共鳴、BIACORE(登録商標)システムなどのバイオセンサーシステムまたはフローサイトメトリーおよびスキャチャード解析を含む。

【００６９】

ここで使用するＩｇＧ抗体についての用語「高親和性」は、10^{-8}M以下、10^{-9}M以下または10^{-10}M以下のK_Dを有する抗体をいう。しかしながら、「高親和性」結合は、他の抗体アイソタイプについて変わり得る。例えば、ＩｇＭアイソタイプに対する「高親和性」結合は、10^{-10}M以下または10^{-8}M以下のK_Dを有する抗体をいう。

【００７０】

抗体またはその抗原結合フラグメントを使用するインビトロまたはインビボアッセイの状況における用語「EC_{50}」は、最大応答の５０％、すなわち、最大応答とベースラインの半分の応答を誘発する抗体またはその抗原結合部分の濃度をいう。

【００７１】

物についてのここに使用する用語「天然に存在する」は、その物が天然で見られることをいう。例えば、天然源から単離でき、実験室で人間により意図的に改変されていない生物(ウイルスを含む)に存在するポリペプチドまたはポリヌクレオチド配列は、天然に存在する。

【００７２】

「ポリペプチド」は、少なくとも２個の連続的に結合したアミノ酸残基を含む鎖をいい、鎖長の上限はない。タンパク質中の１個以上アミノ酸残基は、グリコシル化、リン酸化またはジスルフィド結合形成などの、しかしこれらに限定されない修飾を含み得る。「タンパク質」は１以上のポリペプチドを含み得る。

【００７３】
ここに使用する用語「核酸分子」はＤＮＡ分子およびＲＮＡ分子を含むことを意図する。核酸分子は一本鎖でも二本鎖でもよく、ｃＤＮＡであり得る。
【００７４】
「保存的アミノ酸置換」は、あるアミノ酸残基の類似側鎖を有するアミノ酸残基への置換をいう。類似側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは当分野で定義されているこれらのファミリーは、塩基性側鎖(例えば、リシン、アルギニン、ヒスチジン)、酸性側鎖鎖(例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸)、非電荷極性側鎖(例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、スレオニン、チロシン、システイン、トリプトファン)、非極性側鎖(例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン)、ベーター分岐側鎖(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。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体中の予測非必須アミノ酸残基を、同じ側鎖ファミリーの他のアミノ酸残基で置き換える。抗原結合を排除しないヌクレオチドおよびアミノ酸保存的置換を同定する方法は、当分野で周知である(例えば、Brummell et al, Biochem. 32: 1180-1187 (1993); Kobayashi et al. Protein Eng. 12(10):879-884 (1999);およびBurks et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:412-417 (1997)参照)。
【００７５】
核酸について、用語「実質的相同性」は、２個の核酸またはその指定配列が、適切なヌクレオチド挿入または欠失を伴い、最適にアラインおよび比較されたとき、ヌクレオチドの少なくとも約８０％、少なくともヌクレオチドの約９０％～９５％または少なくとも約９８％～９９.５％が同一であることを示す。あるいは、実質的相同性は、セグメントが、相補性鎖と選択的ハイブリダイゼーション条件下でハイブリダイズするとき存在する。
【００７６】
ポリペプチドについて、用語「実質的相同性」は、２個のポリペプチドまたはその指定配列が、適切なアミノ酸挿入または欠失を伴い、最適にアラインおよび比較されたとき、アミノ酸の少なくとも約８０％、アミノ酸の少なくとも約９０％～９５％または少なくとも約９８％～９９.５％が同一であることを示す。
【００７７】
２個の配列間のパーセント同一性は、２個の配列の最適アライメントのために導入する必要があったギャップ数および各ギャップ長を考慮に入れて、配列により共有される同一位置の数の関数(すなわち、％相同性＝同一位置数／位置の総数×１００)である。配列比較および２配列間のパーセント同一性の決定は、下記非限定的例に記載のとおり、数学的アルゴリズムを使用して達成され得る。
【００７８】
２個のヌクレオチド配列間のパーセント同一性は、ＧＣＧソフトウェアパッケージ(worldwideweb.gcg.comから入手可能)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、決定され得る。２個のヌクレオチドまたはアミノ酸配列のパーセント同一性はまたＡＬＩＧＮプログラム(version 2.0)に組み込まれているE. Meyers and W. Miller (CABIOS, 4: 11-17 (1989))のアルゴリズムを使用して、ＰＡＭ１２０荷重残基表、ギャップ長ペナルティ１２およびギャップペナルティ４を使用しても決定され得る。さらに、２個のアミノ酸配列間のパーセント同一性は、ＧＣＧソフトウェアパッケージ(http://www.gcg.comで入手可能)のＧＡＰプログラムに組み込まれているNeedleman and Wunsch (J. Mol. Biol. (48):444-453 (1970))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を使用して決定できる。
【００７９】

ここに記載する核酸およびタンパク質配列は、例えば、関連配列同定のために、公開されたデータベースに対するサーチを行うための「クエリー配列」としてさらに使用され得る。このようなサーチは、Altschul, et al. (1990) J. Mol. Biol. 215:403-10のＮＢＬＡＳＴおよびＸＢＬＡＳＴプログラム(version 2.0)を使用して実施できる。ＢＬＡＳＴヌクレオチドサーチは、ここに記載する核酸分子と相同のヌクレオチド配列を得るために、ＮＢＬＡＳＴプログラムで、スコア＝１００、単語長＝１２で実施され得るＢＬＡＳＴタンパク質サーチは、ここに記載するタンパク質分子と相同のアミノ酸配列を得るために、ＸＢＬＡＳＴプログラムで、スコア＝５０、単語長＝３で実施され得る。比較目的での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(17):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。worldwide web.ncbi.nlm.nih.gov.参照。

【００８０】

核酸は細胞全体に、細胞溶解物にまたは部分的に精製されたまたは実質的に純粋な形態で存在し得る。核酸は、アルカリ／ＳＤＳ処理、ＣｓＣｌバンディング、カラムクロマトグラフィー、アガロースゲル電気泳動および当分野で周知のその他を含む標準技術によりの細胞成分または他の汚染物質、例えば、他の細胞核酸(例えば、染色体の他の部分)またはタンパク質から精製されて離されたとき、「単離された」または「実質的に純粋とされた」。F. Ausubel, et al, ed. Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing and Wiley Interscience, New York (1987)参照。

【００８１】

核酸、例えば、ｃＤＮＡは、遺伝子配列を提供するための標準技術により変異され得る。コード配列について、これらの変異は所望によりアミノ酸配列に影響し得る。特に、ここに記載する天然Ｖ、Ｄ、Ｊ、定常、スイッチおよび他のこのような配列に実質的に相同なまたはそれに由来するＤＮＡ配列が考慮される(ここで「由来する」は、配列が他の配列と同一であるまたはそれから修飾されていることを示す)。

【００８２】

ここに使用する用語「ベクター」は、それに結合している他の核酸を輸送できる核酸分子をいうことを意図する。ベクターの一つのタイプは、さらなるＤＮＡセグメントがライゲートされ得る環状二本鎖ＤＮＡループをいう「プラスミド」である。ベクターの他のタイプはウイルスベクターであり、さらなるＤＮＡセグメントがウイルスゲノム内にライゲートされ得る。あるベクターは、導入される宿主細胞で自律複製できる(例えば、細菌複製起点を有する細菌ベクターおよびエピソーム哺乳動物ベクター)。他のベクター(例えば、非エピソーム哺乳動物ベクター)は、宿主細胞への導入により宿主細胞ゲノムに統合され、それにより宿主ゲノムと同時に複製され得る。さらに、あるベクターは、操作可能に結合している遺伝子の発現を指示できる。このようなベクターは、「組み換え発現ベクター」(または単に、「発現ベクター」)と称する。一般に、組み換えＤＮＡ技術で有用性のある発現ベクターはしばしばプラスミドの形である。本明細書で、「プラスミド」および「ベクター」は、プラスミドがベクターの最も一般的に使用される形態であるため、相互交換可能に使用され得る。しかしながら、同等の機能を有するウイルスベクター(例えば、複製欠損レトロウイルス、アデノウイルスおよびアデノ随伴ウイルス)などの発現ベクターの他の形態も包含する。

【００８３】

ここに使用する用語「組み換え宿主細胞」(または単に「宿主細胞」)は、該細胞に天然に存在しない核酸を含む細胞をいうことを意図し、組み換え発現ベクターが導入されている細胞であり得る。このような用語は、特定の対象細胞だけでなく、このような細胞の子孫も含むことが理解されるべきである。後代で変異または環境的影響により何らかの修飾が起こり得るので、実際、このような子孫は親細胞と同一ではあり得ないが、なおここに使用する用語「宿主細胞」の範囲内に含まれる。

【００８４】
「免疫応答」は、当分野でおよび一般に外来因子または異常、例えば、癌細胞に対する脊椎動物内の生物学的応答をいうと理解され、この応答はこれらの因子およびそれが原因の疾患から生物を保護する。免疫応答は、免疫系の１個以上の細胞(例えば、Ｔリンパ球、Ｂリンパ球、ナチュラルキラー(ＮＫ)細胞、マクロファージ、好酸球、肥満細胞、樹状細胞または好中球)およびこれらの細胞または肝臓が産生する可溶性巨大分子(抗体、サイトカインおよび補体を含む)の作用が介在し、これは侵入病原体、病原体で感染した細胞または組織、癌または他の異常細胞、または自己免疫または病的炎症の場合、正常ヒト細胞または組織の哺乳動物身体での選択的標的化、結合、損傷、破壊および／または排除をもたらす。免疫反応は、例えば、Ｔ細胞、例えば、エフェクターＴ細胞、Ｔｈ細胞、ＣＤ４$^+$細胞、ＣＤ８$^+$　Ｔ細胞またはＴｒｅｇ細胞の活性化または阻害または免疫系の何らかの他の細胞、例えば、ＮＫ細胞の活性化または阻害を含む。
【００８５】
「免疫調節剤」または「イムノレギュレーター」は、ある薬剤、例えば、免疫応答の調節、制御または修飾に関与し得るシグナル伝達経路の成分を標的とする薬剤をいう。免疫応答の「調節」、「制御」または「修飾」は、免疫系細胞またはこのような細胞(例えば、Ｔｈ１細胞などのエフェクターＴ細胞)の活性の何らかの改変をいう。このような調節は、各種細胞型の数の増加または減少、これらの細胞の活性の増加または減少または免疫系内で生じ得る他の何らかの変化により具現され得る免疫系の刺激または抑制を含む。阻害性および刺激性両者の免疫調節剤が同定されており、その一部は腫瘍微小環境で機能が増強されている可能性がある。ある実施態様において、免疫調節剤は、Ｔ細胞表面の分子を標的とする。「免疫調節性標的」または「免疫制御性標的」は、物質、薬剤、部分、化合物または分子による結合の標的とされ、結合により活性が変えられる、分子、例えば、細胞表面分子である。免疫調節性標的は、例えば、細胞表面受容体(「免疫調節性受容体」)および受容体リガンド(「免疫調節性リガンド」)を含む。
【００８６】
「免疫療法」は、免疫系または免疫応答の誘発、増強、抑制または他の修飾を含む方法による、疾患を有するまたはその発症もしくは再発のリスクのある対象の処置をいう。
【００８７】
「免疫刺激性治療」または「免疫刺激治療」は、例えば、癌を処置するための、対象の免疫応答の増加(誘発または増強)をもたらす治療をいう。
【００８８】
「内因性免疫応答増強」は、対象に存在する免疫応答の有効性または効力の増加を意味する。この有効性および効力の増加は、例えば、内因性宿主免疫応答を抑制する機序の克服または内因性宿主免疫応答を増強する機序の刺激により達成され得る。
【００８９】
「Ｔエフェクター」(「T_{eff}」)細胞は、細胞溶解活性を有するＴ細胞(例えば、ＣＤ４$^+$およびＣＤ８$^+$　Ｔ細胞)ならびにサイトカインを分泌し、他の免疫細胞を活性化および指示するＴヘルパー(Ｔｈ)細胞、例えば、Ｔｈ１細胞をいうが、制御性Ｔ細胞(Ｔｒｅｇ細胞)を含まない。あるここに記載する抗ＴＩＭ３抗体は、T_{eff}細胞、例えば、ＣＤ４$^+$およびＣＤ８$^+$　T_{eff}細胞およびＴｈ１細胞を活性化する。
【００９０】
免疫応答または免疫系を刺激する能力の増加は、Ｔ細胞共刺激受容体のアゴニスト活性増強および／または阻害性受容体のアンタゴニスト活性増強によりもたらされ得る。免疫応答または免疫系を刺激する能力の増加は、免疫応答を測定するアッセイでのEC_{50}または活性の最大レベル、例えば、サイトカインまたはケモカイン放出、細胞溶解活性(標的細胞で直接またはＣＤ１０７ａまたはグランザイム検出により間接的に決定)および増殖の変化を測定するアッセイの増加倍率により反映され得る。免疫応答または免疫系活性を刺激する能力は、少なくとも１０％、３０％、５０％、７５％、２倍、３倍、５倍またはそれ以上増強され得る。

【００９１】
ここで使用する用語「結合」は、２個以上の分子の結合をいう。結合は共有結合または非共有結合であり得る。結合はまた遺伝的(すなわち、組み換え融合)であり得る。このような結合は、化学的コンジュゲーションおよび組み換えタンパク質産生などの当分野で認識されている広範な技術を使用して達成され得る。
【００９２】
ここで使用する「投与」は、治療剤を含む組成物の、当業者に知られる種々の方法および送達系の何れかを使用する対象への物理的導入をいう。ここに記載する抗ＴＩＭ３抗体の種々の投与経路は、例えば、注射または点滴による、静脈内、腹腔内、筋肉内、皮下、脊椎または他の非経腸投与経路を含む。ここで使用する用語「非経腸投与」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、腹腔内、筋肉内、動脈内、髄腔内、リンパ内、病巣内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、髄腔内、硬膜外および胸骨内注射および点滴ならびにインビボエレクトロポレーションを含むが、これらに限定されない。あるいは、ここに記載する抗体を、局所、上皮または粘膜投与経路、例えば、鼻腔内、経口、膣、直腸、舌下または局所的などの非経腸ではない経路で投与し得る。投与はまた、例えば、１回、複数回および／または１回以上の長期に実施もし得る。
【００９３】
ここに使用する用語「ほぼ毎週１回」、「ほぼ２週間毎に１回」または何れかの他の類似の投与間隔用語は、おおよその数値を意味する。「ほぼ毎週１回」は、７日±１日に１回、すなわち、６日毎～８日毎を含み得る。「ほぼ２週間毎に１回」は、１４日±３日に１回、すなわち、１１日毎～１７日を含み得る。同様の近似が、例えば、ほぼ３週間毎に１回、ほぼ４週間毎に１回、ほぼ５週間毎に１回、ほぼ６週間毎に１回およびほぼ１２週間毎に１回に適用される。ある実施態様において、ほぼ６週間毎に１回またはほぼ１２週間毎に１回の投与間隔は、１回目を一週目の何れかの曜日に投与してよく、次の回をそれぞれ６週目または１２週目の何れかの曜日に投与してよいことを意味する。ある実施態様において、ほぼ６週間毎に１回またはほぼ１２週間毎に１回の投与間隔は、１回目を一週目の特定の曜日(例えば、月曜日)に投与し、次の回をそれぞれ６週目または１２週目の特定の曜日(例えば、月曜日)に投与することを意味する。
【００９４】
ここで使用する用語「Ｔ細胞介在応答」は、エフェクターＴ細胞(例えば、ＣＤ８$^{+}$細胞)およびヘルパーＴ細胞(例えば、ＣＤ４$^{+}$細胞)を含むＴ細胞が介在する応答をいうＴ細胞介在応答は、例えば、Ｔ細胞の細胞毒性および増殖を含む。
【００９５】
ここで使用する用語「細胞毒性Ｔリンパ球(ＣＴＬ)応答」は、細胞毒性Ｔ細胞により誘発される免疫応答をいう。ＣＴＬ応答は、主にＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞が介在する。
【００９６】
ここで使用する用語「阻害」または「遮断」(例えば、ＴＩＭ３－Ｌの細胞のＴＩＭ３への結合の阻害／遮断)は相互交換可能に使用し、部分的または完全両者の阻害／遮断を包含する。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は、例えば、さらにここに記載するとおり決定して、ＴＩＭ３－ＬのＴＩＭ３への結合を、少なくとも約５０％、例えば、約６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９９％または１００％阻害する。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は、例えば、さらにここに記載するとおり決定して、ＴＩＭ３－ＬのＴＩＭ３への結合を、５０％以下、例えば、約４０％、３０％、２０％、１０％、５％または１％、阻害する。
【００９７】
ここで使用する用語「腫瘍の増殖を阻害する」は、腫瘍増殖の何らかの測定可能な減少、例えば、少なくとも約１０％、例えば、少なくとも約２０％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約８０％、少なくとも約９０％、少なくとも約９９％または１００％の腫瘍増殖

阻害を含む。

【００９８】

ここで使用する「癌」は、体内の異常細胞の制御されない増殖により特徴づけられる広い一群の疾患をいう。「癌」または「癌組織」は、腫瘍を含み得る。制御されない細胞分裂は、隣接組織に侵襲し、リンパ系または血流を介して体の遠位部分に転移し得る、悪性腫瘍または細胞の形成をもたらし得る。転移後、遠位腫瘍は、転移前腫瘍に「由来する」ということができる。例えば、黒色腫に「由来する腫瘍」は、転移した黒色腫の結果である腫瘍である。遠位腫瘍が転移前腫瘍に由来するため、「由来する」腫瘍はまた転移前腫瘍を含み得て、例えば、黒色腫に由来する腫瘍は黒色腫を含み得る。ある実施態様において、癌または腫瘍は固形腫瘍を含む。ある実施態様において、癌または腫瘍は進行した固形腫瘍を含む。ある実施態様において、癌または腫瘍は広がっている固形腫瘍を含む。ある実施態様において、癌または腫瘍は進行性悪性腫瘍を含む。ある実施態様において、癌または腫瘍は転移癌または腫瘍(例えば、ステージ４癌または腫瘍)である。

【００９９】

ここに使用する用語「処置」、「処置する」および「治療」は、疾患と関連する症状、合併症、状態または生化学的徴候の進行、進展、重症度または再発の反転、軽減、改善、阻止または減速または予防または全生存期間延長を目的として、対象に行うあらゆるタイプの介入または過程または活性剤の投与をいう。処置は、疾患を有する対象または疾患を有していない対象(例えば、予防目的)に対するものであり得る。

【０１００】

ここで使用する用語「標準治療」は、通常の周到な知識ある医師が癌などのある疾患の処置に使用する処置法をいう。標準治療は、癌のタイプおよびステージ、患者の状態および治療歴などにより変わり得て、当業者には明らかである。

【０１０１】

「計画死－１」(ＰＤ－１)は、ＣＤ２８ファミリーに属する免疫阻害性受容体をいう。ＰＤ－１はインビボで主に予め活性化されたＴ細胞で発現され、２つのリガンド、ＰＤ－Ｌ１およびＰＤ－Ｌ２に結合する。ここに使用する用語「ＰＤ－１」は、ヒトＰＤ－１(ｈＰＤ－１)、ｈＰＤ－１のバリアント、アイソフォームおよび種ホモログおよびｈＰＤ－１と少なくとも１つの共通のエピトープを有するアナログを含む。完全ｈＰＤ－１配列は、GenBank Accession No. U64863の下に見ることができる。

【０１０２】

「計画死リガンド－１」(ＰＤ－Ｌ１)は、ＰＤ－１への結合によりＴ細胞活性化およびサイトカイン分泌を下方制御する、ＰＤ－１の２つの細胞表面糖タンパク質リガンドの一方(他方はＰＤ－Ｌ２)である。ここに使用する用語「ＰＤ－Ｌ１」は、ヒトＰＤ－Ｌ１(ｈＰＤ－Ｌ１)、ｈＰＤ－Ｌ１のバリアント、アイソフォームおよび種ホモログおよびｈＰＤ－Ｌ１と少なくとも１つの共通のエピトープを有するアナログを含む。完全ｈＰＤ－Ｌ１配列は、GenBank Accession No. Q9NZQ7の下に見ることができる。

【０１０３】

用語「有効用量」または「有効投与量」は、所望の効果の達成または少なくとも部分的達成に十分な量として定義される。薬物または治療剤の「治療有効量」または「治療有効投与量」は、単独でまたは他の治療剤と組み合わせて使用したときの、疾患症状重症度低減、無疾患症状期間の頻度および期間の増大または疾患罹患による機能障害または能力障害の予防により証明される疾患退縮を促進する、薬物の何れかの量である。薬物の治療有効量または投与量は「予防有効量」または「予防有効投与量」を含み、これは、疾患を発症するまたは疾患を再発するリスクのある対象に単独でまたは他の治療剤と組み合わせて投与したとき、疾患の発症または再発を阻止する、薬物の何れかの量である。治療剤が疾患退縮を促進するまたは疾患発症もしくは再発を阻止する能力は、治験中のヒト対象で、ヒトでの有効性を予測する動物モデルでまたはインビトロアッセイで薬剤の活性のアッセイによるなど、熟練した技術者に知られる多くの方法を使用して評価され得る。

【０１０４】

例として、抗癌剤は対象の癌退縮を促進する薬物である。ある実施態様において、治療有効量薬物は、癌を除去する点まで癌退縮を促進する。「癌退縮促進」は、単独でまたは抗新生物剤と組み合わせて、腫瘍増殖またはサイズの低減、腫瘍壊死、少なくとも１つの疾患症状の重症度低減、無疾患症状期間の頻度および期間の増大、罹患による機能障害または能力障害の予防または患者における疾患症状の他の改善をもたらす有効量の薬物の投与を意味する。さらに、処置に関連する用語「有効」および「有効性」は、薬理学的有効性および生理学的安全性両者を含む。薬理学的有効性は、患者の癌退縮を促進する薬物の能力をいう。生理学的安全性は、薬物投与に起因する細胞、臓器および／または生物レベルでの毒性または他の有害生理学的効果(有害効果)のレベルをいう。

【０１０５】

腫瘍処置の例として、薬物の治療有効量または投与量は、未処置対象に対して、少なくとも約２０％、少なくとも約４０％、少なくとも約６０％または少なくとも約８０％細胞増殖または腫瘍増殖を阻害する。ある実施態様において、薬物の治療有効量または投与量は、細胞増殖または腫瘍増殖を完全に阻害する、すなわち、細胞増殖または腫瘍増殖を１００％阻害する。化合物が腫瘍増殖を阻害する能力は、ここに記載するアッセイを使用して評価され得る。あるいは、組成物のこの性質は、化合物が細胞増殖を阻害する能力の試験により評価でき、このような阻害は熟練した実施者に知られるアッセイによりインビトロで測定され得る。ここに記載するある実施態様において、腫瘍退縮が少なくとも約２０日、３０日、４０日、５０日または６０日の期間観察され、持続され得る。治療有効性のこれら最終的測定にかかわらず、免疫療法薬物の評価は「免疫関連応答パターン」も参酌しなければならない。

【０１０６】

「免疫関連応答パターン」は、癌特異的免疫応答または自然免疫プロセス修飾により抗腫瘍効果を生じる免疫治療剤で処置した癌患者でしばしば観察される臨床的応答パターンをいう。この応答パターンは、伝統的化学療法剤の評価では疾患進行として分類され、薬物の失敗と同義であろう腫瘍負荷増加または新規病変出現の後の有益な治療効果により特徴づけられる。従って、免疫治療剤の適切な評価は、標的疾患に対するこれら薬剤の効果の長期モニタリングを必要とし得る。

【０１０７】

用語「患者」は、予防または治療処置を受けるヒト対象をいう。

【０１０８】

ここで使用する用語「対象」はヒトをいう。ある実施態様において、対象は処置未経験である。ある実施態様において、対象は、癌または腫瘍の処置のための少なくとも１つの先の治療を受けている。ある実施態様において、対象は少なくとも１つの標準処置レジメンを受けており、その後進行し、再発し、または当該処置に不耐性となった。多くの標準処置治療剤が特定のタイプの癌または腫瘍について当分野で知られる。ある実施態様において、少なくとも１つの標準処置レジメンは、固形腫瘍組織学により、進行または転移した状況における処置を含む。

【０１０９】

ここに記載する方法および投与量に関する用語「一定投与量」の使用は、患者の体重または体表面積(ＢＳＡ)と無関係に患者に投与される投与量を意味する。一定投与量は、それ故にmg／kg投与量ではなく、薬剤(例えば、抗ＴＩＭ３抗体)の絶対量として提供される。例えば、６０kgの人と１００kgの人は、同じ投与量の抗体(例えば、４８０mgの抗ＴＩＭ３抗体)を受ける。

【０１１０】

ここでいう用語「体重に基づく」投与量または投与は、患者に投与する投与量が、患者の体重に基づき計算されることを意味する。例えば、６０kg体重の患者が３mg／kgの抗ＴＩＭ３抗体を必要とするとき、投与のための適切な量の抗ＴＩＭ３抗体(すなわち、１８０mg)を計算し、使用できる。

【０１１１】

本発明の方法に関連した用語「固定投与量」の使用は、単一組成物中の２個以上の異なる抗体(例えば、抗ＴＩＭ３抗体および第二抗体、例えば、抗ＰＤ－１または抗ＰＤ－Ｌ１抗体)が、組成物に互いに特定の(固定)比で存在することを意味する。ある実施態様において、固定投与量は、抗体重量(例えば、mg)に基づく。ある実施態様において、固定投与量は、抗体濃度(例えば、mg／ml)に基づく。

【０１１２】

ここで使用する用語「ug」および「uM」は、それぞれ「μg」および「μM」と相互交換可能に使用される。

【０１１３】

ここに記載する様々な態様を、次のサブセクションでさらに詳述する。

【０１１４】

略語一覧を表１に示す。

【表１】

表1．略語一覧

用語	定義
Ａｂ	抗体
ＡＤＡ	抗薬物抗体
ＡＤＣＣ	抗体依存性細胞傷害
ＡＤＣＰ	抗体依存性細胞食作用
ＡＥ	有害事象
ＡＩ	蓄積指数
ＡＩ＿ＡＵＣ	定常状態ＡＵＣ対最初の投与後のＡＵＣの蓄積指数比
ＡＬＰ	アルカリホスファターゼ
ＡＬＴ	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ＡＲＴ	抗レトロウイルス治療
ＡＳＴ	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ＡＴ	アミノトランスアミナーゼ
ＡＵＣ	濃度－時間曲線下面積(暴露)
ＡＵＣ(０－Ｔ)	０時から最後の定量可能な濃度の時間までの濃度－時間曲線下面積
ＡＵＣ(ＴＡＵ)	１投与間隔での濃度－時間曲線下面積
ＢＣＲ	Ｂ細胞受容体
ＢＩＣＲ	盲検独立中央判定
ＢＬＲＭ	ベイズロジスティック回帰分析モデル
ＢＲＡＦ	Ｂ－Ｒａｆ癌原遺伝子
ＢＭＳ	Bristol-Myers Squibb(すなわち、出願人)
ＢＯＲ	最良総合効果
Ｃ	サイクル
Ｃａｖ－ｇｓｓ	定常状態暴露
ＣＤＣ	補体依存性細胞傷害
Ｃｅｏｉ	点滴終了時濃度
ＣＩ	信頼区間
ＣＬＴ	総全身クリアランス
ＣＬＴｓ	総全身血清クリアランス

【０１１５】

Ｉ．本発明の方法

本発明は、単剤療法またはＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１経路阻害剤との組み合わせで、対象にヒトＴ細胞免疫グロブリンおよびムチンドメイン含有３(ＴＩＭ３)に特異的に結合し、例えば、ＴＩＭ３活性を阻害する抗体(「抗ＴＩＭ３抗体」)、例えば、ＴＩＭ３．１８の治療有効用量を投与することを含む、腫瘍または癌もしくは腫瘍を有する対象を処置する方法に関する。

【０１１６】

ある実施態様において、本方法の対象は、固形癌または固形腫瘍を有する対象である。ある実施態様において、本方法の対象は、進行したまたは転移した固形腫瘍を有する対象である。ある実施態様において、本方法の対象は、転移型、再発性および／または切除不能である進行性癌を有する対象である。ある実施態様において、本方法の対象は、癌免疫治療に難治性である(すなわち、応答しないまたは抵抗性である)またはその治療中または治療後進行した癌を有する対象である。ある実施態様において、本方法の対象は、抗ＰＤ１／ＰＤ－Ｌ１剤治療に抵抗性であるまたはそれで進行した癌を有する対象である。ある実施態様において、本方法の対象は、抗ＰＤ１／ＰＤ－Ｌ１剤治療単独または他の薬剤、例えば、他の腫瘍免疫療法薬との組み合わせに難治性である(すなわち、応答しないまたは抵抗性である)またはそれにより進行した癌を有する対象である。

【０１１７】

ある実施態様において、本発明は、単剤療法またはＰＤ１／ＰＤ－Ｌ１経路阻害剤との組み合わせで対象に抗ＴＩＭ３抗体、例えば、ＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１、ＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１、ＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３またはＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４の治療有効用量を投与することを含む、癌または腫瘍を有する対象を処置する方法を含み、ここで、抗ＴＩＭ３抗体は１週間、２週間、３週間、４週間または５週間毎に投与される。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体と組み合わせて投与されるＰＤ１／ＰＤ－Ｌ１経路阻害剤は１週間、２週間、３週間、４週間または５週間毎に投与される。

【０１１８】

ある実施態様において、本発明は、単剤療法またはＰＤ１／ＰＤ－Ｌ１経路阻害剤との組み合わせで対象に抗ＴＩＭ３抗体、例えば、ＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１、ＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１、ＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３またはＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４の治療有効量を投与することに関し、ここで、ＴＩＭ３　Ａｂは１週間、２週間、３週間、４週間または５週間毎に投与される。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体と組み合わせて投与されるＰＤ１／ＰＤ－Ｌ１経路阻害剤は１週間、２週間、３週間、４週間または５週間毎に投与される。

【０１１９】

ある実施態様において、本発明は、単剤療法またはＰＤ１／ＰＤ－Ｌ１経路阻害剤との組み合わせで対象に抗ＴＩＭ３抗体、例えば、ＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１、ＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１、ＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３またはＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４の治療有効量を投与することを含む、進行したまたは転移した固形腫瘍を有する対象を処置する方法を含み、ここで、抗ＴＩＭ３抗体は１週間、２週間、３週間、４週間または５週間毎に投与される。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体と組み合わせて投与されるＰＤ１／ＰＤ－Ｌ１経路阻害剤は１週間、２週間、３週間、４週間または５週間毎に投与される。

【０１２０】

ある実施態様において、本発明は、単剤療法またはＰＤ１／ＰＤ－Ｌ１経路阻害剤との組み合わせで対象に抗ＴＩＭ３抗体、例えば、ＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１、ＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１、ＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３またはＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４の治療有効量を投与することを含む、転移型、再発性および／または切除不能である進行性癌を有する対象を処置する方法に関し、ここで、抗ＴＩＭ３抗体は１週間、２週間、３週間、４週間または５週間毎に投与される。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体と組み合わせて投与されるＰＤ１／ＰＤ－Ｌ１経路阻害剤は１週間、２週間、３週間、４週間または５週間毎に投与される。

【０１２１】
ある実施態様において、本発明は、単剤療法またはＰＤ１／ＰＤ－Ｌ１経路阻害剤との組み合わせで対象に抗ＴＩＭ３抗体、例えば、ＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１、ＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１、ＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３またはＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４の治療有効量を投与することを含む、癌免疫治療に難治性である(すなわち、応答しないまたは抵抗性である)またはその治療中または治療後進行した癌を有する対象を処置する方法を含み、ここで、抗ＴＩＭ３抗体は１週間、２週間、３週間、４週間または５週間毎に投与される。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体と組み合わせて投与されるＰＤ１／ＰＤ－Ｌ１経路阻害剤は１週間、２週間、３週間、４週間または５週間毎に投与される。

【０１２２】
ある実施態様において、本発明は、単剤療法またはＰＤ１／ＰＤ－Ｌ１経路阻害剤との組み合わせで対象に抗ＴＩＭ３抗体、例えば、ＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１、ＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１、ＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３またはＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４の治療有効量を投与することを含む、抗ＰＤ１／ＰＤ－Ｌ１剤治療に抵抗性であるまたはそれで進行した癌を有する対象を処置する方法に関し、ここで、抗ＴＩＭ３抗体は１週間、２週間、３週間、４週間または５週間毎に投与される。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体と組み合わせて投与されるＰＤ１／ＰＤ－Ｌ１経路阻害剤は１週間、２週間、３週間、４週間または５週間毎に投与される。

【０１２３】
ある実施態様において、本発明は、単剤療法またはＰＤ１／ＰＤ－Ｌ１経路阻害剤との組み合わせで対象に抗ＴＩＭ３抗体、例えば、ＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１、ＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１、ＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３またはＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４の治療有効量を投与することを含む、抗ＰＤ１／ＰＤ－Ｌ１剤治療単独または他の薬剤、例えば、他の腫瘍免疫療法薬との組み合わせに難治性である(すなわち、応答しないまたは抵抗性である)またはそれで進行した癌を有する対象を処置する方法を含み、ここで、抗ＴＩＭ３抗体は１週間、２週間、３週間、４週間または５週間毎に投与される。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体と組み合わせて投与されるＰＤ１／ＰＤ－Ｌ１経路阻害剤は１週間、２週間、３週間、４週間または５週間毎に投与される。

【０１２４】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に４mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０１２５】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に８mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０１２６】
ある実施態様において、ここに開示されるのは、対象に２週間毎に１６mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０１２７】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に２４mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０１２８】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に４８mgのＴＩＭ３．１８のＶＨお

よびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０１２９】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０１３０】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に１４０mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０１３１】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に２００mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０１３２】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に３５０mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０１３３】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に２週間毎に４８０mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０１３４】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に６００mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０１３５】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に８００mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０１３６】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に１０００mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０１３７】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に４mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０１３８】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に８mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよ

びＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０１３９】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に１６mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０１４０】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に２４mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０１４１】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に４８mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０１４２】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０１４３】

ある実施態様において、ここに開示されるのは、対象に３週間毎に１４０mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０１４４】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に２００mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０１４５】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に３５０mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０１４６】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に４８０mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０１４７】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に６００mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０１４８】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に８００mgのＴＩＭ３．１８のＶＨ

およびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０１４９】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に１０００mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０１５０】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に４mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０１５１】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に４週間毎に８mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０１５２】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に１６mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０１５３】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に２４mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０１５４】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に４８mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０１５５】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に７２mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０１５６】

ある実施態様において、ここに開示されるのは、対象に４週間毎に１４０mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０１５７】

ある実施態様において、ここに開示されるのは、対象に４週間毎に２００mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０１５８】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に３５０mgのＴＩＭ３.１８のＶＨ

およびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０１５９】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に４８０mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０１６０】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に６００mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０１６１】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に８００mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０１６２】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に１０００mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０１６３】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に４mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０１６４】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に８mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０１６５】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に１６mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０１６６】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に２４mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０１６７】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に４８mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０１６８】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８のＶＨお

よびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０１６９】

ある実施態様において、ここに開示されるのは、対象に５週間毎に１４０mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０１７０】

ある実施態様において、ここに開示されるのは、対象に５週間毎に２００mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０１７１】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に５週間毎に３５０mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０１７２】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に４８０mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０１７３】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に６００mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０１７４】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に８００mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０１７５】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に１０００mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０１７６】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に4mgのＴＩＭ３.１８.ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０１７７】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に２週間毎に８mgのＴＩＭ３.１８.ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０１７８】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に１６mgのＴＩＭ３.１８.ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直

腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０１７９】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に２４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０１８０】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に４８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０１８１】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。
【０１８２】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に１４０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０１８３】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に２００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０１８４】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に３５０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０１８５】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に４８０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０１８６】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に６００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。
【０１８７】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に８００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０１８８】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に１０００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０１８９】
ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０１９０】
ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０１９１】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に１６mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０１９２】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に２４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０１９３】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に３週間毎に４８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０１９４】

ある実施態様において、ここに開示されるのは、対象に３週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０１９５】

ある実施態様において、本出願は、対象に３週間毎に１４０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０１９６】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に２００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０１９７】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に３５０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０１９８】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に４８０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０１９９】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に６００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０２００】

ある実施態様において、本出願は、対象に３週間毎に８００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０２０１】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に１０００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０２０２】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に４週間毎に４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０２０３】
ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に４週間毎に８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。
【０２０４】
ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に１６mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０２０５】
ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に２４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。
【０２０６】
ある実施態様において、本出願は、対象に４週間毎に４８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０２０７】
ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０２０８】
ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に１４０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。
【０２０９】
ある実施態様において、本出願は、対象に４週間毎に２００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０２１０】
ある実施態様において、本出願は、対象に４週間毎に３５０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０２１１】
ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に４８０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０２１２】
ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に６００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。
【０２１３】
ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に８００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０２１４】
ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に１０００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０２１５】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に５週間毎に４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０２１６】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に５週間毎に８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０２１７】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に１６mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０２１８】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に２４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０２１９】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に４８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０２２０】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０２２１】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に１４０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０２２２】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に２００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０２２３】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に３５０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０２２４】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に４８０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０２２５】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に６００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０２２６】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に８００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０２２７】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に１０００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１を投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０２２８】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０２２９】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に２週間毎に８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０２３０】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に１６mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１.１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０２３１】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に２４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１.１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０２３２】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に４８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１.１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０２３３】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１.１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０２３４】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に１４０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０２３５】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に２００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０２３６】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に３５０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０２３７】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に４８０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０２３８】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に６００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する

。
【０２３９】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に８００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０２４０】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に１０００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０２４１】
ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０２４２】
ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０２４３】
ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に１６mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１.１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０２４４】
ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に２４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１.１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０２４５】
ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に３週間毎に４８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。
【０２４６】
ある実施態様において、ここに開示されるのは、対象に３週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。
【０２４７】
ある実施態様において、本出願は、対象に３週間毎に１４０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０２４８】
ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に２００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０２４９】
ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に３５０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０２５０】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に４８０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０２５１】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に６００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０２５２】

ある実施態様において、本出願は、対象に３週間毎に８００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０２５３】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に１０００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０２５４】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に４週間毎に４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０２５５】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に４週間毎に８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０２５６】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に１６mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０２５７】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に２４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０２５８】

ある実施態様において、本出願は、対象に４週間毎に４８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０２５９】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０２６０】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に１４０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０２６１】

ある実施態様において、本出願は、対象に４週間毎に２００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、

結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０２６２】

ある実施態様において、本出願は、対象に４週間毎に３５０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０２６３】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に４８０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０２６４】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に６００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０２６５】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に８００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０２６６】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に１０００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０２６７】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に５週間毎に４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０２６８】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に５週間毎に８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０２６９】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に１６mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０２７０】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に２４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０２７１】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に４８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０２７２】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結

腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０２７３】
ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に１４０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０２７４】
ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に２００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０２７５】
ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に３５０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０２７６】
ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に４８０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０２７７】
ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に６００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０２７８】
ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に８００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０２７９】
ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に１０００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０２８０】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０２８１】
ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に２週間毎に８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。
【０２８２】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に１６mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０２８３】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に２４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結

腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０２８４】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に４８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０２８５】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０２８６】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に１４０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０２８７】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に２００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０２８８】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に３５０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０２８９】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に４８０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０２９０】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に６００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０２９１】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に８００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０２９２】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に１０００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０２９３】
ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０２９４】
ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０２９５】
ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に１６mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１

.３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０２９６】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に２４mgのＴＩＭ３.１８.ＩｇＧ１.３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０２９７】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に３週間毎に４８mgのＴＩＭ３.１８.ＩｇＧ１.３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０２９８】

ある実施態様において、ここに開示されるのは、対象に３週間毎に７２mgのＴＩＭ３.１８.ＩｇＧ１.３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０２９９】

ある実施態様において、本出願は、対象に３週間毎に１４０mgのＴＩＭ３.１８.ＩｇＧ１.３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０３００】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に２００mgのＴＩＭ３.１８.ＩｇＧ１.３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０３０１】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に３５０mgのＴＩＭ３.１８.ＩｇＧ１.３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０３０２】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に４８０mgのＴＩＭ３.１８.ＩｇＧ１.３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０３０３】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に６００mgのＴＩＭ３.１８.ＩｇＧ１.３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０３０４】

ある実施態様において、本出願は、対象に３週間毎に８００mgのＴＩＭ３.１８.ＩｇＧ１.３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０３０５】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に１０００mgのＴＩＭ３.１８.ＩｇＧ１.３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０３０６】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に４週間毎に４mgのＴＩＭ３.１

８．ＩｇＧ１．３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０３０７】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に４週間毎に８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０３０８】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に１６mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０３０９】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に２４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０３１０】

ある実施態様において、本出願は、対象に４週間毎に４８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０３１１】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０３１２】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に１４０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０３１３】

ある実施態様において、本出願は、対象に４週間毎に２００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０３１４】

ある実施態様において、本出願は、対象に４週間毎に３５０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０３１５】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に４８０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０３１６】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に６００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０３１７】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に８００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ

１．３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０３１８】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に１０００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０３１９】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に５週間毎に４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０３２０】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に５週間毎に８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０３２１】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に１６mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０３２２】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に２４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０３２３】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に４８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０３２４】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０３２５】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に１４０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０３２６】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に２００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０３２７】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に３５０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０３２８】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に４８０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する

。
【０３２９】
ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に６００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０３３０】
ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に８００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０３３１】
ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に１０００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０３３２】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０３３３】
ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に２週間毎に８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。
【０３３４】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に１６mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０３３５】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に２４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０３３６】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に４８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０３３７】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。
【０３３８】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に１４０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０３３９】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に２００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０３４０】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に３５０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ

４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０３４１】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に４８０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０３４２】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に６００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０３４３】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に８００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０３４４】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に１０００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０３４５】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０３４６】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０３４７】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に１６mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０３４８】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に２４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０３４９】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に３週間毎に４８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０３５０】

ある実施態様において、ここに開示されるのは、対象に３週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０３５１】

ある実施態様において、本出願は、対象に３週間毎に１４０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０３５２】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に２００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ

４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０３５３】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に３５０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０３５４】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に４８０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０３５５】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に６００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０３５６】

ある実施態様において、本出願は、対象に３週間毎に８００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０３５７】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に１０００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０３５８】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に４週間毎に４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０３５９】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に４週間毎に８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０３６０】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に１６mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０３６１】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に２４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０３６２】

ある実施態様において、本出願は、対象に４週間毎に４８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０３６３】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０３６４】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に１４０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ

４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０３６５】

ある実施態様において、本出願は、対象に４週間毎に２００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０３６６】

ある実施態様において、本出願は、対象に４週間毎に３５０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０３６７】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に４８０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０３６８】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に６００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０３６９】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に８００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０３７０】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に１０００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０３７１】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に５週間毎に４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０３７２】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に５週間毎に８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０３７３】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に１６mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０３７４】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に２４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０３７５】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に４８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０３７６】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０３７７】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に１４０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０３７８】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に２００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０３７９】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に３５０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０３８０】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に４８０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０３８１】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に６００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０３８２】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に８００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０３８３】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に１０００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０３８４】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に２週間毎に４mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０３８５】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に２週間毎に８mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０３８６】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に１６mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０３８７】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に２４mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０３８８】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に４８mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０３８９】
ある実施態様において、本出願は、対象に２週間毎に７２mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０３９０】
ある実施態様において、本出願は、対象に２週間毎に１４０mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０３９１】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に２００mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０３９２】
ある実施態様において、本出願は、対象に２週間毎に３５０mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０３９３】
ある実施態様において、本出願は、対象に２週間毎に４８０mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。
【０３９４】
ある実施態様において、ここに開示されるのは、対象に２週間毎に６００mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。
【０３９５】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に８００mgのＴＩＭ３.１８のＶＨ

およびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０３９６】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に１０００mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０３９７】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に４mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０３９８】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に８mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０３９９】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に１６mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０４００】

ある実施態様において、本出願は、対象に３週間毎に２４mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０４０１】

ある実施態様において、本出願は、対象に３週間毎に４８mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０４０２】

ある実施態様において、本出願は、対象に３週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０４０３】

ある実施態様において、ここに開示されるのは、対象に３週間毎に１４０mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌

、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０４０４】

ある実施態様において、ここに開示されるのは、対象に３週間毎に２００mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０４０５】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に３５０mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０４０６】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に４８０mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０４０７】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に６００mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０４０８】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に８００mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０４０９】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に１０００mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０４１０】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に４mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０４１１】

ある実施態様において、本出願は、対象に４週間毎に８mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０４１２】
ある実施態様において、本出願は、対象に４週間毎に１６mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０４１３】
ある実施態様において、本出願は、対象に４週間毎に２４mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０４１４】
ある実施態様において、本出願は、対象に４週間毎に４８mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０４１５】
ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０４１６】
ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に１４０mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０４１７】
ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に２００mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０４１８】
ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に３５０mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０４１９】
ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に４８０mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０４２０】
ある実施態様において、本出願は、対象に４週間毎に６００mgのＴＩＭ３．１８のＶＨ

およびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０４２１】

ある実施態様において、本出願は、対象に４週間毎に８００mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０４２２】

ある実施態様において、本出願は、対象に４週間毎に１０００mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０４２３】

ある実施態様において、本出願は、対象に５週間毎に４mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０４２４】

ある実施態様において、本出願は、対象に５週間毎に８mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０４２５】

ある実施態様において、ここに開示されるのは、対象に５週間毎に１６mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０４２６】

ある実施態様において、ここに開示されるのは、対象に５週間毎に２４mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０４２７】

ある実施態様において、本出願は、対象に５週間毎に４８mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０４２８】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌

、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０４２９】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に１４０mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０４３０】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に２００mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０４３１】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に３５０mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０４３２】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に４８０mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０４３３】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に６００mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０４３４】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に８００mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０４３５】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に１０００mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０４３６】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に２週間毎に４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０４３７】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に２週間毎に８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０４３８】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に１６mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０４３９】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に２４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０４４０】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に４８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０４４１】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０４４２】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に１４０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０４４３】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に２００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０４４４】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に３５０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０４４５】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に４８０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０４４６】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に６００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０４４７】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に８００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０４４８】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に１０００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０４４９】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０４５０】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０４５１】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に１６mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０４５２】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に２４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０４５３】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に４８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０４５４】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０４５５】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に１４０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０４５６】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に２００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０４５７】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に３５０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０４５８】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に４８０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０４５９】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に６００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０４６０】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に８００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０４６１】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に１０００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０４６２】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０４６３】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０４６４】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に１６mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０４６５】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に２４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０４６６】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に４８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０４６７】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０４６８】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に１４０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０４６９】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に２００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０４７０】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に３５０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０４７１】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に４８０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０４７２】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に６００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０４７３】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に８００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０４７４】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に４週間毎に１０００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０４７５】

ある実施態様において、本出願は、対象に５週間毎に４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を開示する。

【０４７６】

ある実施態様において、本出願は、対象に５週間毎に８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０４７７】

ある実施態様において、ここに開示されるのは、対象に５週間毎に１６mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０４７８】

ある実施態様において、本出願は、対象に５週間毎に２４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０４７９】

ある実施態様において、本出願は、対象に５週間毎に４８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０４８０】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０４８１】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に１４０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０４８２】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に２００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０４８３】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に３５０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０４８４】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に４８０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０４８５】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に６００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０４８６】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に８００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０４８７】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に１０００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０４８８】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に２週間毎に４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０４８９】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に２週間毎に８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０４９０】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に１６mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０４９１】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に２４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０４９２】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に４８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０４９３】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０４９４】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に１４０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０４９５】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に２００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０４９６】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に３５０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０４９７】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に４８０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０４９８】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に６００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０４９９】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に８００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０５００】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に１０００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌を処置する方法を含む。

【０５０１】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０５０２】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０５０３】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に１６mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１.１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０５０４】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に２４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１.１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０５０５】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に４８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１.１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０５０６】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１.１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０５０７】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に１４０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０５０８】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に２００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０５０９】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に３５０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０５１０】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に４８０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０５１１】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に６００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０５１２】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に８００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０５１３】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に１０００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０５１４】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０５１５】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０５１６】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に１６mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０５１７】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に２４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０５１８】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に４８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０５１９】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０５２０】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に１４０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０５２１】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に２００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０５２２】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に３５０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０５２３】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に４８０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０５２４】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に６００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０５２５】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に８００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０５２６】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に４週間毎に１０００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０５２７】

ある実施態様において、本出願は、対象に５週間毎に４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を開示する。

【０５２８】

ある実施態様において、本出願は、対象に５週間毎に８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０５２９】

ある実施態様において、ここに開示されるのは、対象に５週間毎に１６mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０５３０】

ある実施態様において、本出願は、対象に５週間毎に２４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０５３１】

ある実施態様において、本出願は、対象に５週間毎に４８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０５３２】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０５３３】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に１４０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０５３４】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に２００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０５３５】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に３５０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０５３６】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に４８０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０５３７】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に６００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０５３８】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に８００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０５３９】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に１０００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０５４０】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に２週間毎に４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０５４１】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に２週間毎に８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０５４２】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に１６mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０５４３】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に２４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０５４４】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に４８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０５４５】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０５４６】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に１４０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０５４７】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に２００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０５４８】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に３５０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０５４９】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に４８０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０５５０】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に６００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０５５１】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に８００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０５５２】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に１０００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０５５３】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０５５４】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０５５５】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に１６mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１.３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０５５６】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に２４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１.３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０５５７】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に４８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０５５８】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０５５９】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に１４０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０５６０】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に２００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０５６１】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に３５０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０５６２】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に４８０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０５６３】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に６００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０５６４】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に８００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０５６５】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に１０００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０５６６】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０５６７】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０５６８】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に１６mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１.３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０５６９】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に２４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１.３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０５７０】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に４８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１.３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０５７１】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１.３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０５７２】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に１４０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１.３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０５７３】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に２００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１.３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０５７４】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に３５０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１.３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０５７５】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に４８０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１.３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０５７６】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に６００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１.３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０５７７】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に８００mgのＴＩＭ３.１８.ＩｇＧ１.３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０５７８】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に４週間毎に１０００mgのＴＩＭ３.１８.ＩｇＧ１.３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０５７９】

ある実施態様において、本出願は、対象に５週間毎に４mgのＴＩＭ３.１８.ＩｇＧ１.３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を開示する。

【０５８０】

ある実施態様において、本出願は、対象に５週間毎に８mgのＴＩＭ３.１８.ＩｇＧ１.３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０５８１】

ある実施態様において、ここに開示されるのは、対象に５週間毎に１６mgのＴＩＭ３.１８.ＩｇＧ１.３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０５８２】

ある実施態様において、本出願は、対象に５週間毎に２４mgのＴＩＭ３.１８.ＩｇＧ１.３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０５８３】

ある実施態様において、本出願は、対象に５週間毎に４８mgのＴＩＭ３.１８.ＩｇＧ１.３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０５８４】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に７２mgのＴＩＭ３.１８.ＩｇＧ１.３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０５８５】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に１４０mgのＴＩＭ３.１８.ＩｇＧ１.３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０５８６】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に２００mgのＴＩＭ３.１８.ＩｇＧ１.３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０５８７】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に３５０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０５８８】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に４８０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０５８９】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に６００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０５９０】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に８００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０５９１】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に１０００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０５９２】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に２週間毎に４mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０５９３】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に２週間毎に８mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０５９４】

ある実施態様において、ここに開示されるのは、対象に２週間毎に１６mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０５９５】

ある実施態様において、ここに開示されるのは、対象に２週間毎に２４mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０５９６】

ある実施態様において、ここに開示されるのは、対象に２週間毎に４８mgのＴＩＭ３．

１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０５９７】

ある実施態様において、ここに開示されるのは、対象に２週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０５９８】

ある実施態様において、ここに開示されるのは、対象に２週間毎に１４０mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０５９９】

ある実施態様において、ここに開示されるのは、対象に２週間毎に２００mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０６００】

ある実施態様において、ここに開示されるのは、対象に２週間毎に３５０mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０６０１】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に２週間毎に４８０mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０６０２】

ある実施態様において、ここに開示されるのは、対象に２週間毎に６００mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０６０３】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に２週間毎に８００mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０６０４】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に１０００mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌

、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０６０５】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に３週間毎に４mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０６０６】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に３週間毎に８mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０６０７】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に３週間毎に１６mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０６０８】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に３週間毎に２４mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０６０９】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に３週間毎に４８mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０６１０】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に３週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０６１１】

ある実施態様において、ここに開示されるのは、対象に３週間毎に１４０mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０６１２】

ある実施態様において、ここに開示されるのは、対象に３週間毎に２００mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０６１３】
ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に３週間毎に３５０mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。
【０６１４】
ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に３週間毎に４８０mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。
【０６１５】
ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に３週間毎に６００mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。
【０６１６】
ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に３週間毎に８００mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。
【０６１７】
ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に３週間毎に１０００mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。
【０６１８】
ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に４週間毎に４mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。
【０６１９】
ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に４週間毎に８mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。
【０６２０】
ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に４週間毎に１６mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。
【０６２１】
ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に４週間毎に２４mgのＴＩＭ３.

１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０６２２】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に４週間毎に４８mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０６２３】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に４週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０６２４】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に４週間毎に１４０mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０６２５】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に４週間毎に２００mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０６２６】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に４週間毎に３５０mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０６２７】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に４週間毎に４８０mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０６２８】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に４週間毎に６００mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０６２９】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に４週間毎に８００mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例

えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０６３０】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に４週間毎に１０００mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０６３１】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に５週間毎に４mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０６３２】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に５週間毎に８mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０６３３】

ある実施態様において、ここに開示されるのは、対象に５週間毎に１６mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０６３４】

ある実施態様において、ここに開示されるのは、対象に５週間毎に２４mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０６３５】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に５週間毎に４８mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０６３６】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に５週間毎に７２mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０６３７】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に５週間毎に１４０mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０６３８】
ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に５週間毎に２００mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。
【０６３９】
ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に５週間毎に３５０mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。
【０６４０】
ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に５週間毎に４８０mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。
【０６４１】
ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に５週間毎に６００mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。
【０６４２】
ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に５週間毎に８００mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。
【０６４３】
ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に５週間毎に１０００mgのＴＩＭ３.１８のＶＨおよびＶＬドメインを含む抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。
【０６４４】
ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に２週間毎に４mgのＴＩＭ３.１８.ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。
【０６４５】
ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に２週間毎に８mgのＴＩＭ３.１８.ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。
【０６４６】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に１６mgのＴＩＭ３.１８.ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓

癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０６４７】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に２４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０６４８】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に４８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０６４９】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。
【０６５０】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に１４０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０６５１】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に２００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０６５２】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に３５０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０６５３】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に４８０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０６５４】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に６００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０６５５】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に８００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０６５６】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に１０００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、

肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０６５７】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０６５８】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０６５９】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に１６mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０６６０】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に２４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０６６１】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に４８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０６６２】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０６６３】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に１４０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０６６４】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に２００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０６６５】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に３５０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０６６６】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に４８０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝

臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。
【０６６７】
ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に６００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。
【０６６８】
ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に８００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０６６９】
ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に１０００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０６７０】
ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０６７１】
ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０６７２】
ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に１６mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０６７３】
ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に２４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０６７４】
ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に４８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０６７５】
ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。
【０６７６】
ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に１４０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝

臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０６７７】
ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に２００mgのＴＩＭ３.１８.ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０６７８】
ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に３５０mgのＴＩＭ３.１８.ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０６７９】
ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に４８０mgのＴＩＭ３.１８.ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０６８０】
ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に６００mgのＴＩＭ３.１８.ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０６８１】
ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に８００mgのＴＩＭ３.１８.ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０６８２】
ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に４週間毎に１０００mgのＴＩＭ３.１８.ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。
【０６８３】
ある実施態様において、本出願は、対象に５週間毎に４mgのＴＩＭ３.１８.ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を開示する。
【０６８４】
ある実施態様において、本出願は、対象に５週間毎に８mgのＴＩＭ３.１８.ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０６８５】
ある実施態様において、ここに開示されるのは、対象に５週間毎に１６mgのＴＩＭ３.１８.ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。
【０６８６】
ある実施態様において、本出願は、対象に５週間毎に２４mgのＴＩＭ３.１８.ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓

癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０６８７】
ある実施態様において、本出願は、対象に５週間毎に４８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０６８８】
ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０６８９】
ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に１４０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０６９０】
ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に２００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。
【０６９１】
ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に３５０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。
【０６９２】
ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に４８０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０６９３】
ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に６００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０６９４】
ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に８００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。
【０６９５】
ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に１０００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０６９６】
ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に２週間毎に４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、

結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。
【０６９７】
ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に２週間毎に８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。
【０６９８】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に１６mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０６９９】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に２４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０７００】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に４８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０７０１】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。
【０７０２】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に１４０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０７０３】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に２００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０７０４】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に３５０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０７０５】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に４８０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０７０６】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に６００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸

癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０７０７】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に８００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０７０８】
ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に１０００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０７０９】
ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。
【０７１０】
ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。
【０７１１】
ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に１６mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１.１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０７１２】
ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に２４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１.１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０７１３】
ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に４８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１.１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０７１４】
ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１.１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。
【０７１５】
ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に１４０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０７１６】
ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に２００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸

癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０７１７】
ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に３５０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０７１８】
ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に４８０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。
【０７１９】
ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に６００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。
【０７２０】
ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に８００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０７２１】
ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に１０００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０７２２】
ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０７２３】
ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０７２４】
ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に１６mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１.１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０７２５】
ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に２４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１.１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０７２６】
ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に４８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１.１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌

、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０７２７】
ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。
【０７２８】
ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に１４０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０７２９】
ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に２００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０７３０】
ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に３５０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。
【０７３１】
ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に４８０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０７３２】
ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に６００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０７３３】
ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に８００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。
【０７３４】
ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に４週間毎に１０００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。
【０７３５】
ある実施態様において、本出願は、対象に５週間毎に４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を開示する。
【０７３６】
ある実施態様において、本出願は、対象に５週間毎に８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与

することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０７３７】

ある実施態様において、ここに開示されるのは、対象に５週間毎に１６mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０７３８】

ある実施態様において、本出願は、対象に５週間毎に２４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０７３９】

ある実施態様において、本出願は、対象に５週間毎に４８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０７４０】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０７４１】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に１４０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０７４２】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に２００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０７４３】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に３５０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０７４４】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に４８０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０７４５】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に６００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０７４６】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に８００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで

投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０７４７】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に１０００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０７４８】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に２週間毎に４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０７４９】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に２週間毎に８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０７５０】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に１６mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０７５１】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に２４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０７５２】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に４８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０７５３】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０７５４】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に１４０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０７５５】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に２００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０７５６】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に３５０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで

投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０７５７】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に４８０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０７５８】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に６００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０７５９】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に８００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０７６０】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に１０００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０７６１】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０７６２】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０７６３】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に１６mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０７６４】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に２４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０７６５】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に４８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０７６６】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投

与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０７６７】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に１４０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０７６８】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に２００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０７６９】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に３５０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０７７０】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に４８０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０７７１】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に６００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０７７２】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に８００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０７７３】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に１０００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０７７４】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に4mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０７７５】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に8mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０７７６】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に１６mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投

与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０７７７】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に２４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０７７８】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に４８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０７７９】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０７８０】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に１４０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆ　ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０７８１】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に２００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０７８２】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に３５０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０７８３】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に４８０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０７８４】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に６００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０７８５】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に８００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０７８６】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に４週間毎に１０００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマ

ブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０７８７】

ある実施態様において、本出願は、対象に５週間毎に４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を開示する。

【０７８８】

ある実施態様において、本出願は、対象に５週間毎に８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０７８９】

ある実施態様において、ここに開示されるのは、対象に５週間毎に１６mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０７９０】

ある実施態様において、本出願は、対象に５週間毎に２４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０７９１】

ある実施態様において、本出願は、対象に５週間毎に４８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０７９２】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０７９３】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に１４０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０７９４】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に２００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０７９５】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に３５０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０７９６】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に４８０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ

１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０７９７】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に６００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０７９８】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に８００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０７９９】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に１０００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０８００】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に２週間毎に４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０８０１】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に２週間毎に８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０８０２】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に１６mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０８０３】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に２４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０８０４】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に４８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０８０５】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０８０６】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に１４０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ

４ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０８０７】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に２００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０８０８】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に３５０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０８０９】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に４８０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０８１０】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に６００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０８１１】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に８００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０８１２】

ある実施態様において、本発明は、対象に２週間毎に１０００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを２４０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０８１３】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に4mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０８１４】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に8mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０８１５】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に１６mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０８１６】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に２４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４

ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０８１７】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に４８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０８１８】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０８１９】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に１４０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０８２０】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に２００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０８２１】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に３５０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０８２２】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に４８０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０８２３】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に６００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０８２４】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に８００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０８２５】

ある実施態様において、本発明は、対象に３週間毎に１０００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを３６０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０８２６】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐ

およびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０８２７】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に8mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０８２８】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に１６mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０８２９】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に２４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０８３０】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に４８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０８３１】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０８３２】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に１４０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０８３３】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に２００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０８３４】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に３５０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０８３５】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に４８０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０８３６】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に６００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ

４ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０８３７】

ある実施態様において、本発明は、対象に４週間毎に８００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０８３８】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、対象に４週間毎に１０００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを４８０mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０８３９】

ある実施態様において、本出願は、対象に５週間毎に４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を開示する。

【０８４０】

ある実施態様において、本出願は、対象に５週間毎に８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０８４１】

ある実施態様において、ここに開示されるのは、対象に５週間毎に１６mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法である。

【０８４２】

ある実施態様において、本出願は、対象に５週間毎に２４mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０８４３】

ある実施態様において、本出願は、対象に５週間毎に４８mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０８４４】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に７２mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０８４５】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に１４０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０８４６】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に２００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ

４ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０８４７】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に３５０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０８４８】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に４８０mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０８４９】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に６００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を含む。

【０８５０】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に８００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法に関する。

【０８５１】

ある実施態様において、本発明は、対象に５週間毎に１０００mgのＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４ＰおよびＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、例えば、ニボルマブを６００mgで投与することを含む、対象における癌(例えば、乳癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、結腸直腸癌、肝臓癌、黒色腫または頭頸部癌などの固形腫瘍)を処置する方法を提供する。

【０８５２】

ある実施態様において、ＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．１ｆは、配列番号３４９または３５０を含む重鎖および配列番号２９を含む軽鎖を含む。ある実施態様において、ＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ１．３ｆは、配列番号３５１または３５２を含む重鎖および配列番号２９を含む軽鎖を含む。ある実施態様において、ＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐは、配列番号３５３または３５４を含む重鎖および配列番号２９を含む軽鎖を含む。

【０８５３】

ある実施態様において、ＴＩＭ３．１８のＶＨドメインはアミノ酸配列：QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTY YQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFEPWGQGTLVTVSS(配列番号３６４)を含む。ある実施態様において、ＴＩＭ３．１８のＶＬドメインはアミノ酸配列：EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPITFGQGTRLEIK(配列番号６０)を含む。

【０８５４】

「ＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４」および「ＴＩＭ３．１８．ＩｇＧ４Ｐ」は、ここでは相互交換可能に使用される。

【０８５５】

ある実施態様において、ここに記載する免疫療法が、この方法により治療または予防され得る何らかの状態を有する患者の処置に使用され得る。該状態の例は、癌、例えば、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑膜腫、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸癌、膵臓癌、乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌)、卵巣癌、前立腺癌、結腸直

腸癌、非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ)、扁平上皮細胞癌、基底細胞癌、頭頸部癌(例えば、頭頸部の扁平上皮癌)、腺癌、汗腺癌、脂線癌、乳頭癌、乳頭状腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支原性癌、腎細胞癌(例えば、腎細胞癌腫)、肝細胞癌、胆管癌、絨毛癌、精上皮腫、胚性癌、ウィルムス腫瘍、頸部癌、精巣癌、肺癌、小細胞肺癌、膀胱癌(例えば、尿路上皮癌)、上皮性癌、神経膠腫、星状細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽腫、聴神経腫瘍、乏突起神経膠腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽腫、網膜芽細胞腫および白血病を含む。

【０８５６】

上記方法の何れかにおいて、癌は膀胱癌、乳癌、子宮／頸部癌、卵巣癌、前立腺癌、精巣癌、食道癌、消化器癌、膵臓癌、結腸直腸癌、結腸癌、腎臓癌、頭頸部癌、肺癌、胃癌、胚細胞癌、骨癌、肝臓癌、甲状腺癌、皮膚癌、中枢神経系の新生物、リンパ腫、白血病、骨髄腫、肉腫、ウイルス関連癌またはこれらの何れかの組み合わせであり得る。

【０８５７】

ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は、可溶性ヒトＴＩＭ３と相互作用する。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は、免疫細胞である細胞表面の、ヒトＴＩＭ３と相互作用する。ある実施態様において、細胞は単球、マクロファージ、樹状細胞(ＤＣ)、ＮＫ細胞、ＣＤ４$^{+}$　Ｔ細胞、ＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞およびこれらの何れかの組み合わせからなる群から選択される。ある実施態様において、(ｉ)ＴＩＭ３発現Ｔ細胞(例えば、Ｔｈ１細胞またはＴＩＬ)のＩＦＮ－γ産生を増加させるおよび／または(ii)ＴＩＭ３発現Ｔ細胞(例えば、Ｔｈ１細胞またはＴＩＬ)の増殖増大により証明されるように、抗ＴＩＭ３抗体はＴ細胞活性化を誘導または増強する。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は、ＣＤ４$^{+}$制御性Ｔ細胞のクローン性増殖を抑制するまたは促進しない。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は、Ｔ細胞のエフェクター活性増加(例えば、ＩＦＮ－γ産生増加)により、抗腫瘍免疫応答を促進する。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は、Ｔ細胞(例えば、Ｔｈ１細胞またはＴＩＬ)数増加により、抗腫瘍免疫応答を促進する。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は、ＣＤ４$^{+}$制御性Ｔ細胞の増殖抑制により免疫抑制性応答を抑制することにより、抗腫瘍免疫応答を促進する。

【０８５８】

ある実施態様において、対象は１、２、３、４、５種以上の先の癌処置を受けている。ある実施態様において、対象は他の癌処置で進行している。ある実施態様において、先の癌処置は、例えば、腎細胞癌のための抗血管形成治療レジメン(例えば、スニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ、アクシチニブ、チボザニブ、ベバシズマブまたはこれらの何れかの組み合わせ)を含んでいた。ある実施態様において、先の癌処置は、例えば、結腸直腸癌のための、転移型および／または切除不能疾患の標準的全身療法(例えば、オキサリプラチン、イリノテカンまたはそれらの組み合わせ)を含んでいた。ある実施態様において、先の癌処置は、例えば、ＮＳＣＬＣのための白金ベースの化学療法を含んでいた。ある実施態様において、腫瘍は進行性、再発性、転移性および／または難治性である。

【０８５９】

ある実施態様において、対象は腎細胞癌(ＲＣＣ)を有し、例えば、抗ＰＤ－１治療(他の腫瘍免疫療法剤と組み合わせてまたは組み合わせずに)を受けており、その途中または後に進行した。ある実施態様において、対象はマイクロサテライト不安定性高(ＭＳＩ－Ｈ)結腸直腸癌(ＣＲＣ)を有し、例えば、抗ＰＤ－１治療を受けており、その途中または後に進行した。ある実施態様において、対象はマイクロサテライト安定な(ＭＳＳ)ＣＲＣを有する。ある実施態様において、対象は非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ)を有し、例えば、抗ＰＤ－１治療を受けており、その途中または後に進行した。ある実施態様において、対象は扁平上皮細胞頭頸部癌(ＳＣＣＨＮ)を有し、例えば、抗ＰＤ－１治療を受けており、その途中または後に進行した。

【０８６０】

ある実施態様において、ＲＣＣ対象は、進行または転移状況で少なくとも１種の、しかし２種を超えない先の抗血管形成治療レジメン(スニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ

、アクシチニブ、チボザニブおよびベバシズマブを含むが、これらに限定されない)を受けていたに違いない。ある実施態様において、ＲＣＣ対象は、先のサイトカイン治療(例えば、ＩＬ－２またはＩＦＮ－γ)、ワクチン治療または細胞毒性物での処置を受けている。ある実施態様において、ＲＣＣ対象は、先に抗ＰＤ－Ｌ１治療(他の腫瘍免疫療法薬を伴いまたは伴わずに)を受けている。ある実施態様において、ＲＣＣ対象は先に抗ＰＤ－Ｌ１治療を受けていない(すなわち、抗ＰＤ－Ｌ１治療未経験)。

【０８６１】

ある実施態様において、ＣＲＣ対象は、オキサリプラチンおよびイリノテカンを含む少なくとも１つの転移型および／または切除不能疾患の標準的全身療法を、受けており、その後、その途中でまたは後に進行するかまたは不耐性または難治性となっていたに違いない(または６か月以内のアジュバント治療で進行している)。ある実施態様において、ＣＲＣ対象はマイクロサテライト不安定性(ＭＳＩ)またはミスマッチ修復(ＭＭＲ)状態が知っていなければならない。ある実施態様において、ＣＲＣ対象は自身のV-Ki-ras2 Kirstenラット肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ(ＫＲＡＳ)およびＢ－Ｒａｆ癌原遺伝子(ＢＲＡＦ)状態を知っている。ある実施態様において、ＣＲＣ対象は先の抗血管形成治療(例えば、ベバシズマブ)および／または抗上皮細胞増殖因子受容体治療(例えば、セツキシマブまたはパニツムマブ)を受けている。

【０８６２】

ある実施態様において、本発明の治療(例えば、抗ＴＩＭ３抗体の投与)は、効果的に対象の生存期間を延長させる。例えば、対象の生存期間は、抗ＴＩＭ３抗体で処置されていない(例えば、化学療法単独処置の) 他の対象と比較して、少なくとも約１か月、少なくとも約２か月、少なくとも約３か月、少なくとも約４か月、少なくとも約５か月、少なくとも約６か月、少なくとも約７か月、少なくとも約８か月、少なくとも約９か月、少なくとも約１０か月、少なくとも約１１か月または少なくとも約１年またはそれ以上(例えば、約２年、３年、４年または５年)延長される。

【０８６３】

ある実施態様において、本発明の治療は、効果的に対象の無進行生存期間を延長させる。例えば、対象の無進行生存期間は、抗ＴＩＭ３抗体で処置されていない(例えば、化学療法単独処置の)他の対象と比較して、少なくとも約１か月、少なくとも約２か月、少なくとも約３か月、少なくとも約４か月、少なくとも約５か月、少なくとも約６か月、少なくとも約７か月、少なくとも約８か月、少なくとも約９か月、少なくとも約１０か月、少なくとも約１１か月または少なくとも約１年(例えば、約２年、３年、４年または５年)延長される。

【０８６４】

ある実施態様において、本発明の治療は、効果的に対象群の応答率を増加させる。例えば、対象群の応答率は、抗ＴＩＭ３抗体で処置されていない(例えば、化学療法単独処置)他の対象と比較して、少なくとも約２％、少なくとも約３％、少なくとも約４％、少なくとも約５％、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約３５％、少なくとも約４０％、少なくとも約４５％、少なくとも約５０％、少なくとも約５５％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、少なくとも約９９％または少なくとも約１００％増加させる。

【０８６５】

ある実施態様において、方法は、有効量の抗ＴＩＭ３抗体、単独またはＰＤ－１シグナル伝達経路阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体または抗ＰＤ－Ｌ１抗体)との組み合わせを、それを必要とする対象に投与することを含む。有効量の抗ＴＩＭ３抗体および／または抗ＰＤ－１抗体は一定投与量、体重に基づく投与量または両者であり得る。投与レジメンは、最適な所望の応答、例えば、最大治療応答および／または最小有害効果を提供するように調節される。抗ＰＤ－１抗体の投与についての記載がこの後続くが、このような記載は

抗ＰＤ－Ｌ１抗体に等しく適用され得る。

【０８６６】

ある実施態様において、単剤療法または組み合わせ治療のための抗ＴＩＭ３抗体は、一定投与量、例えば、１mg～９６０mgで投与される。ある実施態様において、一定投与量は、約２mg～約８００mg、約４mg～約８００mg、約８mg～約８００mg、約１６mg～約８００mg、約２４mg～約８００mg、約３６mg～約８００mg、約４０mg～約８００mg、約４８mg～約８００mg、約５４mg～約８００mg、約６４mg～約８００mg、約７２mg～約８００mg、約８０mg～約８００mg、約１００mg～約８００mg、約１５０mg～約８００mg、約１６０mg～約８００mg、約１８０mg～約８００mg、約２００mg～約８００mg、約２４０mg～約８００mg、約３００mg～約８００mg、約３２０mg～約８００mg、約３５０mg～約８００mg、約３６０mg～約８００mg、約３８０mg～約８００mg、約４００mg～約８００mg、約４２０mg～約８００mg、約４４０mg～約８００mg、約４５０mg～約８００mg、約４６０mg～約８００mg、約４８０mg～約８００mgまたは約５００mg～約８００mgの範囲である。ある実施態様において、一定投与量は、約２mg～約６４０mg、約４mg～約６４０mg、約８mg～約６４０mg、約１６mg～約６４０mg、約２４mg～約６４０mg、約３６mg～約６４０mg、約４０mg～約６４０mg、約４８mg～約６４０mg、約５４mg～約６４０mg、約６４mg～約６４０mg、約７２mg～約６４０mg、約８０mg～約６４０mg、約１００mg～約６４０mg、約１５０mg～約６４０mg、約１６０mg～約６４０mg、約１８０mg～約６４０mg、約２００mg～約６４０mg、約２４０mg～約６４０mg、約３００mg～約６４０mg、約３２０mg～約６４０mg、約３５０mg～約６４０mg、約３６０mg～約６４０mg、約３８０mg～約６４０mg、約４００mg～約６４０mg、約４２０mg～約６４０mg、約４４０mg～約６４０mg、約４５０mg～約６４０mg、約４６０mg～約６４０mg、約４８０mg～約６４０mg、約５００mg～約６４０mg、約５４０mg～約６４０mg、約５６０mg～約６４０mgの範囲である。ある実施態様において、一定投与量は、約２mg～約５００mg、約４mg～約５００mg、約８mg～約５００mg、約１６mg～約５００mg、約２４mg～約５００mg、約３６mg～約５００mg、約４０mg～約５００mg、約４８mg～約５００mg、約５４mg～約５００mg、約６４mg～約５００mg、約７２mg～約５００mg、約８０mg～約５００mg、約１００mg～約５００mg、約１５０mg～約５００mg、約１６０mg～約５００mg、約１８０mg～約５００mg、約２００mg～約５００mg、約２４０mg～約５００mg、約３００mg～約５００mg、約３２０mg～約５００mg、約３５０mg～約５００mg、約３６０mg～約５００mg、約３８０mg～約５００mg、約４００mg～約５００mg、約４２０mg～約５００mg、約４４０mg～約５００mg、約４５０mg～約５００mg、約４６０mg～約５００mgまたは約４８０mg～約５００mgの範囲である。ある実施態様において、一定投与量は、約２mg～約４８０mg、約４mg～約４８０mg、約８mg～約４８０mg、約１６mg～約４８０mg、約２４mg～約４８０mg、約３６mg～約４８０mg、約４０mg～約４８０mg、約４８mg～約４８０mg、約５４mg～約４８０mg、約６４mg～約４８０mg、約７２mg～約４８０mg、約８０mg～約４８０mg、約１００mg～約４８０mg、約１５０mg～約４８０mg、約１６０mg～約４８０mg、約１８０mg～約４８０mg、約２００mg～約４８０mg、約２４０mg～約４８０mg、約３００mg～約４８０mg、約３２０mg～約４８０mg、約３５０mg～約４８０mg、約３６０mg～約４８０mg、約３８０mg～約４８０mg、約４００mg～約４８０mg、約４２０mg～約４８０mg、約４４０mg～約４８０mg、約４５０mg～約４８０mgまたは約４６０mg～約４８０mgの範囲である。ある実施態様において、一定投与量は、約２４０mg～約４８０mg、約３６０mg～約４８０mg、約４００mg～約５００mg、約３００mg～約５００mgまたは約３００mg～約４００mgの範囲である。

【０８６７】

ある実施態様において、単剤療法または組み合わせ治療のための抗ＴＩＭ３抗体は、約２mg、約４mg、８mg、約１０mg、約１６mg、約２０mg、約２４mg、約３０mg、約３６mg、約４０mg、約４８mg、約５０mg、約５４mg、約６４mg、約７２mg、約８０mg、約９０mg、約１００mg、約１１０mg、約１２０mg、約１３０mg、約１４０mg、約１５０mg、約１６０mg、約１７０mg、約１８０mg、約１９０mg、約２００mg、約２１０mg、約２２０mg、約２３０mg、約２４０mg、約２５０mg、約２６０mg、約２７０mg、約２８０mg、約２９０mg、

約３００mg、約３１０mg、約３２０mg、約３３０mg、約３４０mg、約３５０mg、約３６０mg、約３７０mg、約３８０mg、約３９０mg、約４００mg、約４１０mg、約４２０mg、約４３０mg、約４４０mg、約４５０mg、約４６０mg、約４７０mg、約４８０mg、約４９０mg、約５００mg、約５１０mg、約５２０mg、約５３０mg、約５４０mg、約５５０mg、約５６０mg、約５７０mg、約５８０mg、約５９０mg、約６００mg、約６１０mg、約６２０mg、約６３０mg、約６４０mg、約６５０mg、約６６０mg、約７００mg、約７２０mg、約７５０mg、約７６０mgまたは約８００mgの一定投与量で投与される。ある実施態様において、一定投与量は、約２４０mg、約３６０mgまたは約４８０mgである。ある実施態様において、一定投与量は、約２４０mgである。ある実施態様において、一定投与量は、約３６０mgである。ある実施態様において、一定投与量は、約４８０mgである。

【０８６８】

ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は、３週間、４週間または５週間毎の１mg、４mg、８mg、２４mg、７２mg、１５０mg、２４０mg、４８０mg、６００mg、８００mgまたは１０００mgの一定投与量で投与される。

【０８６９】

ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は、３週間、４週間または５週間毎の１mg、４mg、８mg、２４mg、７２mg、１５０mg、２４０mg、４８０mg、６００mg、８００mgまたは１０００mgの一定投与量で、それぞれ２週間、３週間または４週間毎に１２０mg、２４０mgまたは４８０mgの一定投与量で投与されるＰＤ１／ＰＤ－Ｌ１経路阻害剤と組み合わせて投与される。

【０８７０】

ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は、４週間毎に１mg、４mg、８mg、２４mg、７２mg、１５０mg、２４０mg、４８０mg、６００mg、８００mgまたは１０００mgの一定投与量で、４週間毎に４８０mgの一定投与量で投与されるＰＤ１／ＰＤ－Ｌ１経路阻害剤と組み合わせて投与され、ここで、抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ１／ＰＤ－Ｌ１経路阻害剤は、対象に同じ日にｉ．ｖ.投与される。

【０８７１】

ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は、４週間毎に１mg、４mg、８mg、２４mg、７２mg、１５０mg、２４０mg、４８０mg、６００mg、８００mgまたは１０００mgの一定投与量で、４週間毎に４８０mgの一定投与量で投与されるＰＤ１／ＰＤ－Ｌ１経路阻害剤と組み合わせて投与され、ここで、抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ１／ＰＤ－Ｌ１経路阻害剤は、対象に同じ日にｉ．ｖ.投与され、その場合ＰＤ１／ＰＤ－Ｌ１経路阻害剤は抗ＴＩＭ３抗体の前に投与される。

【０８７２】

ある実施態様において、単剤療法または組み合わせ治療のための抗ＴＩＭ３抗体は、体重に基づく投与量で投与される。ある実施態様において、体重に基づく投与量は、約０．０１２５mg／kg～約１０mg／kg、約０．０２５mg／kg～約１０mg／kg、約０．０５mg／kg～約１０mg／kg、約０．１mg／kg～約１０mg／kg、約０．３mg／kg～約１０mg／kg、０．９mg／kg～約１０mg／kg、約１mg／kg～約１０mg／kg、約１．５mg／kg～約１０mg／kg、約２mg／kg～約１０mg／kg、約２．５mg／kg～約１０mg／kg、約３mg／kg～約１０mg／kg、約３．５mg／kg～約１０mg／kg、約４mg／kg～約１０mg／kg、約４．５mg／kg～約１０mg／kg、約５mg／kg～約１０mg／kg、約５．５mg／kg～約１０mg／kg、約６mg／kg～約１０mg／kg、約６．５mg／kg～約１０mg／kg、約７mg／kg～約１０mg／kg、約７．５mg／kg～約１０mg／kg、約８mg／kg～約１０mg／kg、約８．５mg／kg～約１０mg／kg、約９mg／kg～約１０mg／kgまたは約９．５mg／kg～約１０mg／kgの範囲である。ある実施態様において、体重に基づく投与量は、約０．０１２５mg／kg～約８mg／kg、約０．０２５mg／kg～約８mg／kg、約０．０５mg／kg～約８mg／kg、約０．１mg／kg～約８mg／kg、約０．３mg／kg～約８mg／kg、０．９mg／kg～約８mg／kg、約１mg／kg～約８mg／kg、約１．５mg／kg～約８mg／kg、約２mg／kg～約８mg／kg、約２．５mg／kg～約８mg／kg、約３mg／kg～約８mg／kg、約３．５mg／kg～約８mg／kg、約４mg／kg～約８mg／kg、約４．５mg／kg～約８mg／kg、約５mg

／kg～約８mg／kg、約５．５mg／kg～約８mg／kg、約６mg／kg～約８mg／kg、約６．５mg／kg～約８mg／kg、約７mg／kg～約８mg／kgまたは約７．５mg／kg～約８mg／kgの範囲である。ある実施態様において、体重に基づく投与量は、約０．０１２５mg／kg～約７mg／kg、約０．０２５mg／kg～約７mg／kg、約０．０５mg／kg～約７mg／kg、約０．１mg／kg～約７mg／kg、約０．３mg／kg～約７mg／kg、０．９mg／kg～約７mg／kg、約１mg／kg～約７mg／kg、約１．５mg／kg～約７mg／kg、約２mg／kg～約７mg／kg、約２．５mg／kg～約７mg／kg、約３mg／kg～約７mg／kg、約３．５mg／kg～約７mg／kg、約４mg／kg～約７mg／kg、約４．５mg／kg～約７mg／kg、約５mg／kg～約７mg／kg、約５．５mg／kg～約７mg／kg、約６mg／kg～約７mg／kgまたは約６．５mg／kg～約７mg／kgの範囲である。

【０８７３】

ある実施態様において、体重に基づく投与量は、約０．０１２５mg／kg～約６mg／kg、約０．０２５mg／kg～約６mg／kg、約０．０５mg／kg～約６mg／kg、約０．１mg／kg～約６mg／kg、約０．３mg／kg～約６mg／kg、０．９mg／kg～約６mg／kg、約１mg／kg～約６mg／kg、約１．５mg／kg～約６mg／kg、約２mg／kg～約６mg／kg、約２．５mg／kg～約６mg／kg、約３mg／kg～約６mg／kg、約３．５mg／kg～約６mg／kg、約４mg／kg～約６mg／kg、約４．５mg／kg～約６mg／kg、約５mg／kg～約６mg／kgまたは約５．５mg／kg～約６mg／kgの範囲である。ある実施態様において、体重に基づく投与量は、約１mg／kg～約２mg／kg、約２mg／kg～約３mg／kg、約３mg／kg～約４mg／kg、約４mg／kg～約５mg／kg、約５mg／kg～約７mg／kg、約６mg／kg～約７mg／kgまたは約６mg／kg～約８mg／kgの範囲である。

【０８７４】

ある実施態様において、単剤療法または組み合わせ治療のための抗ＴＩＭ３抗体は、約０．１mg／kg、約０．３mg／kg、約０．９mg／kg、約１mg／kg、約１．５mg／kg、約２mg／kg、約２．５mg／kg、約３mg／kg、約３．５mg／kg、約４mg／kg、約４．５mg／kg、約５mg／kg、約５．５mg／kg、約６mg／kg、約６．５mg／kg、約７mg／kg、約７．５mg／kg、約８mg／kg、約８．５mg／kg、約９mg／kg、約９．５mg／kgまたは約１０mg／kgの体重に基づく投与量で投与される。

【０８７５】

ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は治療有効量の抗ＰＤ－１抗体(例えば、ニボルマブ)と共に投与される。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体は、約８０mg～約６４０mgの範囲の一定投与量または約１mg／kg～約８mg／kgの範囲の体重に基づく投与量で投与される。

【０８７６】

ある実施態様において、組み合わせで抗ＴＩＭ３抗体と使用する抗ＰＤ－１抗体は、約１００mg～約６４０mg、約１２０mg～約６４０mg、約１５０mg～約６４０mg、約１６０mg～約６４０mg、約１８０mg～約６４０mg、約２４０mg～約６４０mg、約３００mg～約６４０mg、約３２０mg～約６４０mg、約３６０mg～約６４０mg、約４００mg～約６４０mg、約４２０mg～約６４０mg、約４８０mg～約６４０mg、約５４０mg～約６４０mg、約５６０mg～約６４０mg、約１００mg～約５６０mg、約１２０mg～約５６０mg、約１５０mg～約５６０mg、約１６０mg～約５６０mg、約１８０mg～約５６０mg、約２４０mg～約５６０mg、約３００mg～約５６０mg、約３２０mg～約５６０mg、約３６０mg～約５６０mg、約４００mg～約５６０mg、約４２０mg～約５６０mg、約４８０mg～約５６０mg、約１００mg～約５００mg、約１２０mg～約５００mg、約１５０mg～約５００mg、約１６０mg～約５００mg、約１８０mg～約５００mg、約２４０mg～約５００mg、約３００mg～約５００mg、約３２０mg～約５００mg、約３６０mg～約５００mg、約４００mg～約５００mg、約４２０mg～約５００mg、約４５０mg～約５００mg、約４８０mg～約５００mg、約２４０mg～約４００mg、約３００mg～約４００mg、約３２０mg～約４００mgまたは約３６０mg～約４００mgの範囲の一定投与量で投与される。

【０８７７】

ある実施態様において、組み合わせで抗ＴＩＭ３抗体と使用する抗ＰＤ－１抗体は、約１００mg、約１２０mg、約１４０mg、約１６０mg、約１８０mg、約２００mg、約２４０mg

、約３００mg、約３６０mg、約４２０mg、約４５０mg、約４８０mg、約５００mg、約５４０mg、約５６０mg、約６００mgまたは約６４０mgの一定投与量で投与される。

【０８７８】

ある実施態様において、組み合わせで抗ＴＩＭ３抗体と使用する抗ＰＤ－１抗体は、約１mg／kg～約７mg／kg、約１mg／kg～約６mg／kg、約１mg／kg～約５mg／kg、約１mg／kg～約４mg／kg、約１mg／kg～約３mg／kg、約１mg／kg～約２mg／kg、約２mg／kg～約７mg／kg、約２mg／kg～約６mg／kg、約２mg／kg～約５mg／kg、約２mg／kg～約４mg／kg、約２mg／kg～約３mg／kg、約３mg／kg～約７mg／kg、約３mg／kg～約６mg／kg、約３mg／kg～約５mg／kg、約３mg／kg～約４mg／kg、約４mg／kg～約７mg／kg、約４mg／kg～約６mg／kg、約４mg／kg～約５mg／kg、約５mg／kg～約７mg／kg、約５mg／kg～約６mg／kgまたは約６mg／kg～約７mg／kgの範囲の体重に基づく投与量で投与される。

【０８７９】

ある実施態様において、組み合わせで抗ＴＩＭ３抗体と使用する抗ＰＤ－１抗体は、約１mg／kg、約２mg／kg、約３mg／kg、約４mg／kg、約５mg／kg、約６mg／kg、約７mg／kgまたは約８mg／kgの体重に基づく投与量で投与される。

【０８８０】

ある実施態様において、単剤療法または組み合わせ治療のための抗ＴＩＭ３抗体は、約１週間、約２週間、約３週間、約４週間、約５週間または約６週間の投与間隔で投与される。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体治療の投与間隔は約２週間である。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体治療の投与間隔は約３週間である。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体治療の投与間隔は約４週間である。

【０８８１】

ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体との組み合わせ治療のための抗ＰＤ－１抗体は、約１週間、約２週間、約３週間、約４週間、約５週間または約６週間の投与間隔で投与される。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体治療の投与間隔は約２週間である。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体治療の投与間隔は約３週間である。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体治療の投与間隔は約４週間である。

【０８８２】

ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体および／または抗ＰＤ－１抗体を、約４週間毎に、例えば、１２サイクル(８週間サイクル)までまたは完全応答もしくは確定疾患進行まで、静脈内投与により投与する。ある実施態様において、ここに開示する抗ＴＩＭ３抗体処置または何れかの組み合わせ処置は、少なくとも約１か月、少なくとも約３か月、少なくとも約６か月、少なくとも約９か月、少なくとも約１年、少なくとも約１８か月または少なくとも約２４か月継続される。

【０８８３】

投与スケジュールは、一般に抗体の典型的薬物動態に基づき、持続受容体占有率(ＲＯ)をもたらす暴露を達成するよう設計される。処置レジメの例は、週１回、２週間毎に１回、３週間毎に１回、４週間毎に１回、月１回、３～６か月毎に１回またはそれより長い投与を含む。投与量およびスケジューリングを一連の処置の間に変えてよい。

【０８８４】

抗ＴＩＭ３抗体と抗ＰＤ－１抗体の組み合わせ治療について、ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体はここに開示する何れかの範囲の一定投与量で投与され、抗ＰＤ－１抗体はここに開示する何れかの範囲の一定投与量で投与される。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は約３mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与され、抗ＰＤ－１抗体は約１２０mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与される。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は約６mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与され、抗ＰＤ－１抗体は約１２０mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与される。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は約８mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与され、抗ＰＤ－１抗体は約１２０mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与される。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は約２４mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与され、抗ＰＤ－１抗体は約１２０mgの一

定投与量を４週間の投与間隔で投与される。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は約７２mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与され、抗ＰＤ－１抗体は約１２０mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与される。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は約２００mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与され、抗ＰＤ－１抗体は約１２０mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与される。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は約４８０mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与され、抗ＰＤ－１抗体は約１２０mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与される。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は約８００mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与され、抗ＰＤ－１抗体は約１２０mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与される。

【０８８５】

ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は約３mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与され、抗ＰＤ－１抗体は約２４０mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与される。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は約６mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与され、抗ＰＤ－１抗体は約２４０mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与される。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は約８mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与され、抗ＰＤ－１抗体は約２４０mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与される。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は約２４mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与され、抗ＰＤ－１抗体は約２４０mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与される。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は約７２mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与され、抗ＰＤ－１抗体は約２４０mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与される。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は約２００mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与され、抗ＰＤ－１抗体は約２４０mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与される。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は約４８０mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与され、抗ＰＤ－１抗体は約２４０mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与される。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は約８００mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与され、抗ＰＤ－１抗体は約２４０mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与される。

【０８８６】

ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は約３mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与され、抗ＰＤ－１抗体は約４８０mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与される。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は約６mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与され、抗ＰＤ－１抗体は約４８０mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与される。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は約８mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与され、抗ＰＤ－１抗体は約４８０mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与される。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は約２４mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与され、抗ＰＤ－１抗体は約４８０mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与される。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は約７２mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与され、抗ＰＤ－１抗体は約４８０mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与される。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は約２００mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与され、抗ＰＤ－１抗体は約４８０mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与される。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は約４８０mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与され、抗ＰＤ－１抗体は約４８０mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与される。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は約８００mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与され、抗ＰＤ－１抗体は約４８０mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与される。

【０８８７】

ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は約３mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与され、抗ＰＤ－１抗体は約８００mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与される。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は約６mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与され、抗ＰＤ－１抗体は約８００mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与される。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は約８mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与され、抗ＰＤ－１抗体は約８００mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与される。ある実施態

様において、抗ＴＩＭ３抗体は約２４mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与され、抗ＰＤ－１抗体は約８００mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与される。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は約７２mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与され、抗ＰＤ－１抗体は約８００mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与される。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は約２００mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与され、抗ＰＤ－１抗体は約８００mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与される。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は約４８０mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与され、抗ＰＤ－１抗体は約８００mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与される。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は約８００mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与され、抗ＰＤ－１抗体は約８００mgの一定投与量を４週間の投与間隔で投与される。

【０８８８】

ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体を、対象に抗ＰＤ－１抗体の投与前に投与する。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体を、対象に抗ＰＤ－１抗体の投与後に投与する。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体および抗ＰＤ－１抗体を別々の組成物で同時に投与する。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体および抗ＰＤ－１抗体を、同時投与用の単一組成物として混合する。

【０８８９】

ある実施態様において、抗ＴＩＭ－３抗体および第二抗体(例えば、抗ＰＤ１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、抗ＣＴＬＡ－４抗体、抗ＬＡＧ－３抗体、抗ＧＩＴＲ抗体)は固定比(または投与量)の単一組成物に製剤される。例えば、２抗体(例えば、抗ＴＩＭ３抗体と抗ＰＤ１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、抗ＬＡＧ－３抗体、抗ＧＩＴＲ抗体または抗ＣＴＬＡ－４抗体の組み合わせ)の比は、少なくとも約１：１、約１：２、約１：３、約１：４、約１：５、約１：６、約１：７、約１：８、約１：９、約１：１０、約１：１５、約１：２０、約１：３０、約１：４０、約１：５０、約１：６０、約１：７０、約１：８０、約１：９０、約１：１００、約１：１２０、約１：１４０、約１：１６０、約１：１８０、約１：２００、約２００：１、約１８０：１、約１６０：１、約１４０：１、約１２０：１、約１００：１、約９０：１、約８０：１、約７０：１、約６０：１、約５０：１、約４０：１、約３０：１、約２０：１、約１５：１、約１０：１、約９：１、約８：１、約７：１、約６：１、約５：１、約４：１、約３：１または約２：１のmg第一抗体(例えば、抗ＴＩＭ３抗体)対mg第二抗体である。例えば、２：１比の抗ＴＩＭ３抗体および抗ニボルマブなどのＰＤ－１抗体は、バイアルまたは注射剤が約４８０mgの抗ＴＩＭ３抗体および２４０mgの抗ＰＤ－１抗体または約２mg／mlの抗ＴＩＭ３抗体および１mg／mlの抗ＰＤ－１抗体を含み得ることを意味する。ある実施態様において、組成物は、１：１比の抗ＴＩＭ３抗体および抗ＰＤ１抗体、例えば、４８０mgの抗ＴＩＭ３抗体および４８０mgの抗ＰＤ１抗体または６mg／kgの抗ＴＩＭ３抗体および６mg／kg抗ＰＤ１抗体)を含む。

【０８９０】

ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は、約３０分かけて点滴される。

【０８９１】

ある実施態様において、ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１経路阻害剤は、約３０分かけて点滴される。

【０８９２】

ある実施態様において、ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１経路阻害剤が約３０分かけて点滴され、その後抗ＴＩＭ３抗体点滴がＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１経路阻害剤点滴完了約３０分後に開始され、抗ＴＩＭ３抗体が約３０分かけて点滴される。

【０８９３】

II．本発明に有用な抗ＴＩＭ３抗体

ここに記載する方法に、当分野で知られるまたはここに開示するあらゆる抗ＴＩＭ３抗体が使用され得る。ＰＣＴ／ＵＳ２０１７／０４１９４６出願はここに記載する抗体を開示し、その全体を引用により明示的に本明細書に包含させる。ある実施態様において、本発明に有用な抗ＴＩＭ３抗体は、次の特性の１以上を有する。

(１)例えば、ＢＩＡＣＯＲＥ™で測定して、可溶性ヒトＴＩＭ３に、例えば、１０nM以下(例えば、０.０１nM～１０nM)のK_Dで結合する；
(２)例えば、ＢＩＡＣＯＲＥ™で測定して、可溶性カニクイザルＴＩＭ３に、例えば、１００nM以下(例えば、０.０１nM～１００nM)のK_Dで結合する；
(３)例えば、フローサイトメトリーで測定して、膜結合ヒトＴＩＭ３に、例えば、１μg／mL以下(例えば、０.０１μg／mL～１μg／mL)のEC_{50}で結合する；
(４)例えば、スキャチャード解析で測定して、膜結合ヒトＴＩＭ３に、例えば、１nM以下(例えば、０.０１nM～１０nM)のK_Dで結合する；
(５)例えば、フローサイトメトリーで測定して、膜結合カニクイザルＴＩＭ３に、例えば、２０μg／mL以下(例えば、０.０１μg／mL～２０μg／mL)のEC_{50}で結合する；
(６)例えば、スキャチャード解析で測定して、膜結合カニクイザルＴＩＭ３に、例えば、１nM以下(例えば、０.０１nM～１０nM)のK_Dで結合する；
(７)(ｉ)ＴＩＭ３発現Ｔ細胞(例えば、Ｔｈ１細胞またはＴＩＬ)のＩＦＮ－γ産生を増加させるおよび／または(ii)ＴＩＭ３発現Ｔ細胞(例えば、Ｔｈ１細胞またはＴＩＬ)にの増殖増強より証明されるとおり、Ｔ細胞活性化(例えば、ＴＩＭ３の阻害効果の遮断または減少により)を誘導または増強する
(８)混合リンパ球反応(ＭＬＲ)アッセイでＴ細胞増殖を刺激する；
(９)例えば、ＰＳ－ｈＴＩＭ３「イン・タンデム」遮断アッセイにより測定して、ホスファチジルセリンのＴＩＭ３への結合を阻害する；
(１０)細胞のＴＩＭ３に結合したとき、細胞表面ＴＩＭ３を内在化または下方制御しない；
(１１)ヒトＴＩＭ３細胞外ドメイン(配列番号２９０)の次の領域(ａ)CPVFECG(配列番号２９６)；(ｂ)RIQIPGIMND(配列番号２９８)；(ｃ)CPVFECGおよびRIQIPGIMND(それぞれ配列番号２９６および２９８)；および(ｄ)WTSRYWLNGDFR(配列番号２９７)の一つに結合する；
(１２)野生型ヒトＴＩＭ３への結合と比較して、アミノ酸Ｌ４８、Ｃ５８、Ｐ５９、Ｖ６０、Ｆ６１、Ｅ６２、Ｃ６３、Ｇ６４、Ｗ７８、Ｓ８０、Ｒ８１、Ｗ８３、Ｌ８４、Ｇ８６、Ｄ８７、Ｒ８９、Ｄ１０４、Ｒ１１１、Ｑ１１３、Ｇ１１６、Ｍ１１８およびＤ１２０(配列番号２８６において番号付け)の１以上が他のアミノ酸で置換されているヒトＴＩＭ３に対して結合が減少している；
(１３)１３Ａ３、３Ｇ４、１７Ｃ３、１７Ｃ８、９Ｆ６、８Ｂ９、８Ｃ４、１４Ｈ７、２３Ｂ３、ＴＩＭ３.７、ＴＩＭ３.８、ＴＩＭ３.１０、ＴＩＭ３.１１、ＴＩＭ３.１２、ＴＩＭ３.１３、ＴＩＭ３.１４、ＴＩＭ３.１５、ＴＩＭ３.１６、ＴＩＭ３.１７、ＴＩＭ３.１８およびＴＩＭ３.２５の何れかのＶＨおよびＶＬドメインを含む抗体と、ヒトＴＩＭ３への結合について何れかの方向でまたは両方向で競合する；
(１４)ＨＤＸ－ＭＳにより決定して、ヒトＴＩＭ３領域^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62}(配列番号３６７)および^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127}(配列番号３６８)に結合する；
(１５)Ｘ線結晶学(番号付けは配列番号２８６による)により決定して、ヒトＴＩＭ３の次のアミノ酸Ｐ５０、Ｖ５１、Ｃ５２、Ｐ５９、Ｖ６０、Ｆ６１、Ｅ６２、Ｃ６３、Ｇ６４、Ｎ６５、Ｖ６６、Ｖ６７、Ｌ６８、Ｒ６９、Ｄ７１、Ｅ７２、Ｄ７４、Ｒ１１１、Ｑ１１３、Ｇ１１６、Ｉ１１７、Ｍ１１８、Ｄ１２０そして所望によりＴ７０および／またはＩ１１２の少なくとも５、１０、１５、２０または全てと相互作用する重鎖および／または軽鎖可変領域を有する；および／または
(１６)(ａ)野生型ヒトＴＩＭ３への結合と比較して、アミノ酸Ｃ５８、Ｐ５９、Ｆ６１、Ｅ６２、Ｃ６３、Ｒ１１１、Ｄ１２０そして所望によりＤ１０４およびＱ１１３(番号付けは配列番号２８６による)の１、２、３、４、５、６、７、８または９が他のアミノ酸で置換されているヒトＴＩＭ３への結合が減少している；(ｂ)ＨＤＸ－ＭＳにより決定して、^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62}(配列番号３６７)、^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127}(配列番号３６８)および^{119}NDEKFNLKL^{127}(配列番号３７３)に結合する；および／または(ｃ)１３Ａ３またはＴＩＭ３.１８.ＩｇＧ１.３のヒトＴＩＭ３への結合と競合するまたは交差遮断する。

【０８９４】
ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は、組み合わせ処理によりＰＤ－１およびＴＩＭ３を共発現する腫瘍浸潤ＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞を回復させ、そうしてＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞枯渇を回避する。
【０８９５】
ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は
(ａ)それぞれ配列番号３４および６０を含む重鎖および軽鎖可変領域配列；
(ｂ)それぞれ配列番号３５および６１を含む重鎖および軽鎖可変領域配列；
(ｃ)それぞれ配列番号３６および６１を含む重鎖および軽鎖可変領域配列；
(ｄ)それぞれ配列番号３７および６０を含む重鎖および軽鎖可変領域配列；
(ｅ)それぞれ配列番号３８および６１を含む重鎖および軽鎖可変領域配列；
(ｆ)それぞれ配列番号３８および６２を含む重鎖および軽鎖可変領域配列；
(ｇ)それぞれ配列番号３８および６３を含む重鎖および軽鎖可変領域配列；
(ｈ)それぞれ配列番号３９および６０を含む重鎖および軽鎖可変領域配列；
(ｉ)それぞれ配列番号４０および６１を含む重鎖および軽鎖可変領域配列；
(ｊ)それぞれ配列番号１２１および６３を含む重鎖および軽鎖可変領域配列；
(ｋ)それぞれ配列番号１２０および６１を含む重鎖および軽鎖可変領域配列；
(ｌ)それぞれ配列番号１１２および６０を含む重鎖および軽鎖可変領域配列；
(ｍ)それぞれ配列番号１１３および６０を含む重鎖および軽鎖可変領域配列；
(ｎ)それぞれ配列番号１１４および６０を含む重鎖および軽鎖可変領域配列；
(ｏ)それぞれ配列番号１１５および６０を含む重鎖および軽鎖可変領域配列；
(ｐ)それぞれ配列番号１１６および６０を含む重鎖および軽鎖可変領域配列；
(ｑ)それぞれ配列番号１１７および６０を含む重鎖および軽鎖可変領域配列；
(ｒ)それぞれ配列番号１１８および６０を含む重鎖および軽鎖可変領域配列；
(ｓ)それぞれ配列番号１１９および６０を含む重鎖および軽鎖可変領域配列；
(ｔ)それぞれ配列番号３６４および６０を含む重鎖および軽鎖可変領域配列；
(ｕ)それぞれ配列番号４１０および４１７を含む重鎖および軽鎖可変領域配列；
(ｖ)それぞれ配列番号４１１および６０を含む重鎖および軽鎖可変領域配列；
(ｗ)それぞれ配列番号４１１および４１８を含む重鎖および軽鎖可変領域配列；または
(ｘ)それぞれ配列番号４１２および６０を含む重鎖および軽鎖可変領域配列
を含む。
【０８９６】
ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３および軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３を含み、ここで、
(ａ１)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４１、４６および５３のアミノ酸配列を含み、そして軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６８のアミノ酸配列を含む；
(ａ２)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４１、１２２および５３のアミノ酸配列を含み、そして軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６８のアミノ酸配列を含む；
(ａ３)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４１、１２３および５３のアミノ酸配列を含み、そして軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６８のアミノ酸配列を含む；
(ａ４)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４１、１２４および５３のアミノ酸配列を含み、そして軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６８のアミノ酸配列を含む；
(ａ５)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４１、４６および１２６のアミノ酸配列を含み、そして軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６８のアミノ酸配列を含む；
(ａ６)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４１、４６および１２

７のアミノ酸配列を含み、そして軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６８のアミノ酸配列を含む；
(ａ７)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４１、４６および１２８のアミノ酸配列を含み、そして軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６８のアミノ酸配列を含む；
(ａ８)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４１、４６および１２９のアミノ酸配列を含み、そして軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６８のアミノ酸配列を含む；
(ａ９)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４１、１２２および１２８のアミノ酸配列を含み、そして軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６８のアミノ酸配列を含む；
(ａ１０)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４１、１２２および１２６のアミノ酸配列を含み、そして軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６８のアミノ酸配列を含む；
(ｂ１)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４２、４７および５４のアミノ酸配列を含み、そして軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６９のアミノ酸配列を含む；
(ｂ２)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４２、１２５および５４のアミノ酸配列を含み、そして軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６９のアミノ酸配列を含む；
(ｃ)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４３、４８および５５のアミノ酸配列を含み、そして軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６９のアミノ酸配列を含む；
(ｄ)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４４、４９および５６のアミノ酸配列を含み、そして軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６８のアミノ酸配列を含む；
(ｅ１)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４５、５０および５７のアミノ酸配列を含み、そして軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６９のアミノ酸配列を含む；
(ｅ２)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４５、５０および５７のアミノ酸配列を含み、そして軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および７１のアミノ酸配列を含む；
(ｅ３)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４５、５０および５７のアミノ酸配列を含み、そして軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６５、６７および７０のアミノ酸配列を含む；
(ｆ)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４５、５１および５８のアミノ酸配列を含み、そして軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６８のアミノ酸配列を含む；
(ｇ)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４５、５２および５９のアミノ酸配列を含み、そして軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６９のアミノ酸配列を含む；
(ｈ)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４５、４１３および４１４のアミノ酸配列を含み、そして軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６９のアミノ酸配列を含む；
(ｉ１)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４５、４１５および４１６のアミノ酸配列を含み、そして軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および６８のアミノ酸配列を含む；または
(ｉ２)重鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号４５、４１５および４１６のアミノ酸配列を含み、そして軽鎖ＣＤＲ１、ＣＤＲ２およびＣＤＲ３はそれぞれ配列番号６４、６６および４１９のアミノ酸配列を含む。

【０８９７】
ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は
(ａ１)それぞれ配列番号３０１(または３０２)および２９のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ａ２)それぞれ配列番号１(または８)および２９のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ａ３)それぞれ配列番号１５(または２２)および２９のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ａ４)それぞれ配列番号３０３(または３０４)および２９のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ａ５)それぞれ配列番号７２(または８２)および２９のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ａ６)それぞれ配列番号９２(または１０２)および２９のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ａ７)それぞれ配列番号３０５(または３０６)および２９のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ａ８)それぞれ配列番号７３(または８３)および２９のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ａ９)それぞれ配列番号９３(または１０３)および２９のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ａ１０)それぞれ配列番号３０７(または３０８)および２９のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ａ１１)それぞれ配列番号７４(または８４)および２９のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ａ１２)それぞれ配列番号９４(または１０４)および２９のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ａ１３)それぞれ配列番号３０９(または３１０)および２９のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ａ１４)それぞれ配列番号７５(または８５)および２９のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ａ１５)それぞれ配列番号９５(または１０５)および２９のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ａ１６)それぞれ配列番号３１１(または３１２)および２９のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ａ１７)それぞれ配列番号７６(または８６)および２９のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ａ１８)それぞれ配列番号９６(または１０６)および２９のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ａ１９)それぞれ配列番号３１３(または３１４)および２９のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ａ２０)それぞれ配列番号７７(または８７)および２９のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ａ２１)それぞれ配列番号９７(または１０７)および２９のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ａ２２)それぞれ配列番号３１５(または３１６)および２９のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ａ２３)それぞれ配列番号７８(または８８)および２９のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ａ２４)それぞれ配列番号９８(または１０８)および２９のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；

(ａ２５)それぞれ配列番号３１７(または３１８)および２９のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ａ２６)それぞれ配列番号７９(または８９)および２９のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ａ２７)それぞれ配列番号９９(または１０９)および２９のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ａ２８)それぞれ配列番号３１９(または３２０)および２９のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ａ２９)それぞれ配列番号３４９(または３５０)および２９のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ａ３０)それぞれ配列番号３５１(または３５２)および２９のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ａ３１)それぞれ配列番号３５３(または３５４)および２９のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ｂ１)それぞれ配列番号３２１(または３２２)および３０のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ｂ２)それぞれ配列番号２(または９)および３０のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ｂ３)それぞれ配列番号１６(または２３)および３０のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ｂ４)それぞれ配列番号３２３(または３２４)および３０のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ｂ５)それぞれ配列番号８０(または９０)および３０のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ｂ６)それぞれ配列番号１００(または１１０)および３０のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ｂ７)それぞれ配列番号３２５(または３２６)および３０のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ｃ１)それぞれ配列番号３２７(または３２８)および３０のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ｃ２)それぞれ配列番号３(または１０)および３０のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ｃ３)それぞれ配列番号１７(または２４)および３０のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ｃ４)それぞれ配列番号３２９(または３３０)および３０のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ｄ１)それぞれ配列番号３３１(または３３２)および２９のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ｄ２)それぞれ配列番号４(または１１)および２９のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ｄ３)それぞれ配列番号１８(または２５)および２９のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ｄ４)それぞれ配列番号３３３(または３３４)および２９のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ｅ１.１)それぞれ配列番号３３５(または３３６)および３２のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ｅ１.２)それぞれ配列番号３３５(または３３６)および３３のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ｅ１.３)それぞれ配列番号３３５(または３３６)および３１のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；

(ｅ２)それぞれ配列番号５(または１２)および３３のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ｅ３)それぞれ配列番号１９(または２６)および３３のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ｅ４)それぞれ配列番号３３７(または３３８)および３３のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ｅ５)それぞれ配列番号８１(または９１)および３３のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ｅ６)それぞれ配列番号１０１(または１１１)および３３のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ｅ７)それぞれ配列番号３３９(または３４０)および３３のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ｆ１)それぞれ配列番号３４１(または３４２)および２９のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ｆ２)それぞれ配列番号６(または１３)および２９のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ｆ３)それぞれ配列番号２０(または２７)および２９のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ｆ４)それぞれ配列番号３４３(または３４４)および２９のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ｇ１)それぞれ配列番号３４５(または３４６)および３０のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ｇ２)それぞれ配列番号７(または１４)および３０のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ｇ３)それぞれ配列番号２１(または２８)および３０のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ｇ４)それぞれ配列番号３４７(または３４８)および３０のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ｈ１)それぞれ配列番号３８６(または３８７)および４０８のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ｈ２)それぞれ配列番号３８８(または３８９)および４０８のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ｈ３)それぞれ配列番号３９０(または３９１)および４０８のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ｈ４)それぞれ配列番号３９２(または３９３)および４０８のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ｉ１.１)それぞれ配列番号３９４(または３９５)および２９のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ｉ１.２)それぞれ配列番号３９４(または３９５)および４１８のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ｉ２)それぞれ配列番号３９６(または３９７)および２９のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ｉ３)それぞれ配列番号３９８(または３９９)および２９のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ｉ４)それぞれ配列番号４００(または４０１)および２９のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ｉ５)それぞれ配列番号４０２(または４０３)および２９のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；
(ｉ６)それぞれ配列番号４０４(または４０５)および２９のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列；または

(ｉ７)それぞれ配列番号４０６(または４０７)および２９のアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖配列を含む。

【０８９８】

本発明で使用され得る他の抗ＴＩＭ３抗体は、例えば、ＰＣＴ公開ＷＯ２００３／０６３７９２、ＷＯ２０１０／１１７０５７、ＷＯ２０１１／１５５６０７、ＷＯ２０１１／１５９８７７、ＷＯ２０１３／００６４９０、ＷＯ２０１５／１１７００２、ＷＯ２０１６／０７１４４８、ＷＯ２０１６／０６８８０２、ＷＯ２０１６／０６８８０３、ＷＯ２０１６／１４４８０３、ＷＯ２０１６／１１１９４７、ＷＯ２０１７／０１９８９７、ＷＯ２０１７／０７９１１２、ＷＯ２０１７／０７９１１５、ＷＯ２０１７／０７９１１６およびＷＯ２０１７／０５５４０４に記載されており、それらの各々を全体として引用により本明細書に包含させる。

【０８９９】

本発明方法において有用な抗ＴＩＭ３抗体は、ヒトＴＩＭ３に特異的に結合し、ここ(例えば、表２)に開示する抗ＴＩＭ３抗体の何れかとヒトＴＩＭ３への結合について交差競合する単離抗体も含む。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は、ここ(例えば、表２)に記載する抗ＴＩＭ３抗体の何れかと同じエピトープに結合する。抗原への結合について抗体が交差競合する能力は、これらモノクローナル抗体が抗原の同じエピトープ領域に結合し、その特定のエピトープ領域への他の交差競合抗体の結合を立体的に妨害することを示す。これらの交差競合抗体は、ヒトＴＩＭ３の同じエピトープ領域への結合により、対照抗体、例えば、ニボルマブと極めて類似する機能的性質を有すると予測される。交差競合抗体は、Biacore分析、ＥＬＩＳＡアッセイまたはフローサイトメトリーなどの標準結合アッセイでここに開示する抗ＴＩＭ３抗体の何れかと交差競合する能力に基づき、容易に同定され得る(例えば、ＷＯ２０１３／１７３２２３参照)。

【０９００】

ある実施態様において、ここに記載する抗ＴＩＭ３抗体とヒトＴＩＭ３への結合について交差競合するまたはヒトＴＩＭ３抗体の同じエピトープ領域に結合する抗体は、モノクローナル抗体である。ヒト対象への投与のために、これらの交差競合抗体はキメラ抗体、操作抗体またはヒト化またはヒト抗体である。このようなキメラ、操作、ヒト化またはヒトモノクローナル抗体は、当分野で周知の方法により製造および単離され得る。

【０９０１】

本発明の方法において有用な抗ＴＩＭ３抗体は、上記抗体の抗原結合部分も含む。抗体の抗原結合機能が完全長抗体のフラグメントにより実施され得ることは、十分に証明されている。

【０９０２】

本発明方法または組成物での使用に適する本発明の方法において有用な抗ＴＩＭ３抗体は、高い特異性および親和性でヒトＴＩＭ３と結合し、ＴＩＭ３の結合を遮断し、ＴＩＭ３シグナル伝達経路の免疫抑制効果を阻害する抗体である。ここに開示する組成物または方法の何れにおいても、抗ＴＩＭ３「抗体」は、ＴＩＭ３に結合し、受容体結合阻害および免疫系上方制御について抗体全体と類似する機能的性質を示す、抗原結合部分またはフラグメントを含む。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体またはその抗原結合部分は、上記抗ＴＩＭ３抗体の何れかとヒトＴＩＭ３への結合について交差競合する。

【０９０３】

III．本発明に有用な抗ＰＤ－１抗体

ある実施態様において、本発明は、抗ＴＩＭ３抗体およびＰＤ－１シグナル伝達経路阻害剤両者を、それを必要とする対象(例えば、腫瘍を有する対象)に投与することを含む。ある実施態様において、ＰＤ－１シグナル伝達経路阻害剤は抗ＰＤ－１抗体である。

【０９０４】

当分野で知られる何れかの抗ＰＤ－１抗体がここに記載する方法において使用され得る。特に、高親和性でＰＤ－１に特異的に結合する様々なヒトモノクローナル抗体が米国特許８，００８，４４９に開示されている。米国特許８，００８，４４９に開示される抗ＰＤ－

１ヒト化抗体の各々は、次の特徴の１以上を示すことが示されている：(ａ)Biacoreバイオセンサー系を使用する表面プラズモン共鳴により決定して、ヒトＰＤ－１に１×１０$^{-7}$Ｍ以下のＫ$_{D}$で結合する；(ｂ)ヒトＣＤ２８、ＣＴＬＡ－４またはＩＣＯＳに実質的に結合しない；(ｃ)混合リンパ球反応(ＭＬＲ)アッセイでＴ細胞増殖を増加させる；(ｄ)ＭＬＲアッセイでインターフェロン－γ産生を増加させる；(ｅ)ＭＬＲアッセイでＩＬ－２分泌を増加させる；(ｆ)ヒトＰＤ－１およびカニクイザルＰＤ－１に結合する；(ｇ)ＰＤ－Ｌ１および／またはＰＤ－Ｌ２のＰＤ－１への結合を阻害する；(ｈ)抗原特異的記憶応答を刺激する；(ｉ)抗体応答を刺激する；および(ｊ)インビボで腫瘍細胞増殖を阻害する。本発明で有用な抗ＰＤ－１抗体は、ヒトＰＤ－１に特異的に結合し、前記特徴の少なくとも１つ、ある実施態様において、少なくとも５つを示す、モノクローナル抗体を含む。

【０９０５】

他の抗ＰＤ－１モノクローナル抗体は、例えば、米国特許６,８０８,７１０、７,４８８,８０２、８,１６８,７５７および８,３５４,５０９、米国公開２０１６／０２７２７０８およびＰＣＴ公開ＷＯ２０１２／１４５４９３、ＷＯ２００８／１５６７１２、ＷＯ２０１５／１１２９００、ＷＯ２０１２／１４５４９３、ＷＯ２０１５／１１２８００、ＷＯ２０１４／２０６１０７、ＷＯ２０１５／３５６０６、ＷＯ２０１５／０８５８４７、ＷＯ２０１４／１７９６６４、ＷＯ２０１７／０２０２９１、ＷＯ２０１７／０２０８５８、ＷＯ２０１６／１９７３６７、ＷＯ２０１７／０２４５１５、ＷＯ２０１７／０２５０５１、ＷＯ２０１７／１２３５５７、ＷＯ２０１６／１０６１５９、ＷＯ２０１４／１９４３０２、ＷＯ２０１７／０４０７９０、ＷＯ２０１７／１３３５４０、ＷＯ２０１７／１３２８２７、ＷＯ２０１７／０２４４６５、ＷＯ２０１７／０２５０１６、ＷＯ２０１７／１０６０６１に開示されており、それらの各々を全体として引用により本明細書に包含させる。

【０９０６】

ある実施態様において、本発明において有用な抗ＰＤ－１抗体はニボルマブ(「オプジーボ(登録商標)」としても知られる；以前は５Ｃ４、ＢＭＳ－９３６５５８、ＭＤＸ－１１０６またはＯＮＯ－４５３８と命名)、ペムブロリズマブ(Merck、「キイトルーダ(登録商標)」、ランブロリズマブおよびＭＫ－３４７５としても知られる。ＷＯ２００８／１５６７１２参照)、ＰＤＲ００１(Novartis；ＷＯ２０１５／１１２９００参照)、ＭＥＤＩ－０６８０(AstraZeneca；ＡＭＰ－５１４；ＷＯ２０１２／１４５４９３参照)、ＲＥＧＮ－２８１０(Regeneron；ＷＯ２０１５／１１２８００参照)、ＪＳ００１(Taizhou Junshi Pharma；Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 10:136 (2017)参照)、ＢＧＢ－Ａ３１７(Beigene；ＷＯ２０１５／３５６０６およびＵＳ２０１５／００７９１０９参照)、ＩＮＣＳＨＲ１２１０(ＳＨＲ－１２１０；Jiangsu Hengrui Medicine；ＷＯ２０１５／０８５８４７; Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 10:136 (2017)参照)、ＴＳＲ－０４２(ＡＮＢ０１１；Tesaro Biopharmaceutical；ＷＯ２０１４／１７９６６４参照)、ＧＬＳ－０１０(ＷＢＰ３０５５；Wuxi/Harbin Gloria Pharmaceuticals；Si-Yang Liu et al., J. Hematol. Oncol. 10:136 (2017)参照)、ＡＭ－０００１(Armo)、ＳＴＩ－１１１０(Sorrento Therapeutics；ＷＯ２０１４／１９４３０２参照)、ＡＧＥＮ２０３４(Agenus；ＷＯ２０１７／０４０７９０参照)およびＭＧＤ０１３(Macrogenics)からなる群から選択される。

【０９０７】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体はニボルマブである。ニボルマブは、ＰＤ－１リガンド(ＰＤ－Ｌ１およびＰＤ－Ｌ２)との相互作用を選択的に阻止し、それにより抗腫瘍Ｔ細胞機能の下方制御を遮断する完全ヒトＩｇＧ４(Ｓ２２８Ｐ)ＰＤ－１免疫チェックポイント阻害剤抗体である(米国特許８,００８,４４９；Wang et al., 2014 Cancer Immunol Res. 2(9):846-56)。

【０９０８】

ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体はペムブロリズマブである。ペムブロリズマブは、ヒト細胞表面受容体ＰＤ－１(計画死－１または計画細胞死－１)に対するヒト化モノ

クローナルＩｇＧ４抗体である。ペムブロリズマブは、例えば、米国特許８，３５４，５０９および８，９００，５８７に開示される；worldwideweb.cancer.gov/drugdictionary?cdrid=695789も参照のこと(最終アクセス：２０１４年１２月１４日)。ペムブロリズマブは、再発または難治性黒色腫、非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ)および頭頸部扁平上皮細胞癌(ＨＮＳＣＣ)の処置についてＦＤＡで承認されている。

【０９０９】

抗ＰＤ－１抗体はまたヒトＰＤ－１に特異的に結合し、ヒトＰＤ－１への結合についてここに開示する何れかの抗ＰＤ－１抗体、例えば、ニボルマブと交差競合する、単離抗体も含む(例えば、米国特許８，００８，４４９および８，７７９，１０５；ＷＯ２０１３／１７３２２３参照)。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体は、ここに記載する抗ＰＤ－１抗体の何れか、例えば、ニボルマブと同じエピトープに結合する。抗原への結合について抗体が交差競合する能力は、これらモノクローナル抗体が抗原の同じエピトープ領域に結合し、その特定のエピトープ領域への他の交差競合抗体の結合を立体的に妨害することを示す。これらの交差競合抗体は、ＰＤ－１の同じエピトープ領域への結合により、対照抗体、例えば、ニボルマブと極めて類似する機能的性質を有すると予測される。交差競合抗体は、Biacore分析、ＥＬＩＳＡアッセイまたはフローサイトメトリーなどの標準ＰＤ－１結合アッセイにおいてニボルマブと交差競合する能力に基き、容易に同定され得る(例えば、ＷＯ２０１３／１７３２２３参照)。

【０９１０】

ある実施態様において、ヒトＰＤ－１抗体、ニボルマブとヒトＰＤ－１への結合について交差競合するまたは同じエピトープ領域に結合する抗体は、モノクローナル抗体である。ヒト対象への投与のために、これらの交差競合抗体はキメラ抗体、操作抗体またはヒト化またはヒト抗体である。このようなキメラ、操作、ヒト化またはヒトモノクローナル抗体は、当分野で周知の方法により製造および単離され得る。

【０９１１】

本発明の方法に有用な抗ＰＤ－１抗体は、上記抗体の抗原結合部分も含む。抗体の抗原結合機能が完全長抗体のフラグメントにより実施され得ることは、十分に証明されている。

【０９１２】

本発明方法または組成物での使用に適する本発明の方法において有用な抗ＰＤ－１抗体は、高い特異性および親和性でＰＤ－１と結合し、ＰＤ－Ｌ１およびまたはＰＤ－Ｌ２の結合を遮断し、ＰＤ－１シグナル伝達経路の免疫抑制効果を阻害する抗体である。ここに開示する組成物または方法の何れにおいても、抗ＰＤ－１「抗体」は、ＰＤ－１受容体に結合し、リガンド結合阻害および免疫系上方制御について抗体全体と類似する機能的性質を示す、抗原結合部分またはフラグメントを含む。ある実施態様において、抗ＰＤ－１抗体またはその抗原結合部分は、ニボルマブとヒトＰＤ－１への結合について交差競合する。

【０９１３】

IV. 本発明に有用な抗ＰＤ－Ｌ１抗体

ある実施態様において、ここでの方法により使用される抗ＰＤ－１抗体を、他のＰＤ－１シグナル伝達経路阻害剤、例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体に置き換え得る。何れかのの抗ＰＤ－Ｌ１抗体が本発明の方法において使用され得る。本発明の方法で有用な抗ＰＤ－Ｌ１抗体の例は、米国特許９，５８０，５０７に開示の抗体を含む。米国特許９，５８０，５０７に開示の抗ＰＤ－Ｌ１ヒトモノクローナル抗体の各々は、次の特徴の１以上を示すことが示されている：(ａ)Biacoreバイオセンサー系を使用する表面プラズモン共鳴により決定して、ヒトＰＤ－Ｌ１に1×10^{-7}Ｍ以下のK_Dで結合する；(ｂ)混合リンパ球反応(ＭＬＲ)アッセイでＴ細胞増殖を増加させる；(ｃ)ＭＬＲアッセイでインターフェロン－γ産生を増加させる；(ｄ)ＬＲアッセイでＩＬ－２分泌を増加させる；(ｅ)抗体応答を刺激する；および(ｆ)Ｔ細胞エフェクター細胞および／または樹状細胞に対するＴ制御細胞の効果を逆転させる。本発明において有用な抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ヒトＰＤ－Ｌ１に特異的

に結合し、前記特徴の少なくとも１つ、ある実施態様において、少なくとも５つを示す、モノクローナル抗体を含む。

【０９１４】

ある実施態様において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ＢＭＳ－９３６５５９(以前は１２Ａ４またはＭＤＸ－１１０５；例えば、米国特許７,９４３,７４３およびＷＯ２０１３／１７３２２３参照)、ＭＰＤＬ３２８０Ａ(ＲＧ７４４６、アテゾリズマブおよびテセントリク(登録商標)としても既知；米国特許８,２１７,１４９；Herbst et al., (2013) J Clin Oncol 31(suppl):3000も参照)、デュルバルマブ(イミフィンジ(登録商標)；ＭＥＤＩ－４７３６；AstraZeneca；ＷＯ２０１１／０６６３８９参照)、アベルマブ(Pfizer；ＭＳＢ－００１０７１８Ｃ；バベンチオ(登録商標)；ＷＯ２０１３／０７９１７４参照)、ＳＴＩ－１０１４(Sorrento；ＷＯ２０１３／１８１６３４参照)、ＣＸ－０７２(Cytomx；ＷＯ２０１６／１４９２０１参照)、ＫＮ０３５(3D Med/Alphamab；Zhang et al., Cell Discov. 7:3 (March 2017)参照)、ＬＹ３３０００５４(Eli Lilly Co.；例えば、ＷＯ２０１７／０３４９１６参照)およびＣＫ－３０１(Checkpoint Therapeutics；Gorelik et al., AACR:Abstract 4606 (Apr 2016)参照)からなる群から選択される。

【０９１５】

ある実施態様において、抗ＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体は２８－８、２８－１、２８－１２、２９－８、５Ｈ１およびこれらの何れかの組み合わせからなる群から選択される。

【０９１６】

本発明の方法において有用な抗ＰＤ－Ｌ１抗体はまたヒトＰＤ－Ｌ１に特異的に結合し、ヒトＰＤ－Ｌ１への結合についてここに開示する何れかの抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブおよび／またはアベルマブと交差競合する、単離抗体も含む。ある実施態様において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、抗ＰＤ－Ｌ１ここに記載する抗体、例えば、アテゾリズマブおよび／またはアベルマブの何れかと同じエピトープに結合する。抗原への結合について抗体が交差競合する能力、これらモノクローナル抗体が抗原の同じエピトープ領域に結合し、その特定のエピトープ領域への他の交差競合抗体の結合を立体的に妨害することを示す。これらの交差競合抗体は、ＰＤ－Ｌ１の同じエピトープ領域への結合により、対照抗体、例えば、アテゾリズマブおよび／またはアベルマブと極めて類似する機能的性質を有すると予測される。交差競合抗体は、Biacore分析、ＥＬＩＳＡアッセイまたはフローサイトメトリーなどの標準ＰＤ－Ｌ１結合アッセイにおいてアテゾリズマブおよび／またはアベルマブと交差競合する能力に基き、容易に同定され得る(例えば、ＷＯ２０１３／１７３２２３参照)。

【０９１７】

ある実施態様において、ヒトＰＤ－Ｌ１への結合についてヒトＰＤ－Ｌ１抗体、アテゾリズマブおよび／またはアベルマブと交差競合するまたは同じエピトープ領域に結合する抗体は、モノクローナル抗体である。ヒト対象への投与のために、これらの交差競合抗体はキメラ抗体、操作抗体またはヒト化またはヒト抗体である。このようなキメラ、操作、ヒト化またはヒトモノクローナル抗体は、当分野で周知の方法により製造および単離され得る。

【０９１８】

本発明方法または組成物での使用に適する本発明の方法において有用な抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、上記抗体の抗原結合部分も含む。抗体の抗原結合機能が完全長抗体のフラグメントにより実施され得ることは、十分に証明されている。

【０９１９】

本発明方法または組成物での使用に適する本発明の方法において有用な抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、高い特異性および親和性でＰＤ－Ｌ１と結合し、ＰＤ－１の結合を遮断し、ＰＤ－１シグナル伝達経路の免疫抑制効果を阻害する抗体である。ここに開示する組成物または方法の何れにおいても、抗ＰＤ－Ｌ１「抗体」は、ＰＤ－Ｌ１に結合し、受容体結合阻害および免疫系上方制御について抗体全体と類似する機能的性質を示す、抗原結合部分また

はフラグメントを含む。ある実施態様において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体またはその抗原結合部分は、アテゾリズマブおよび／またはアベルマブとヒトＰＤ－Ｌ１への結合について交差競合する。

【０９２０】

Ｖ．本発明に有用な抗ＣＴＬＡ－４抗体

ある実施態様において、本発明は、細胞毒性Ｔリンパ球関連タンパク質４(ＣＴＬＡ－４)シグナル伝達経路阻害剤と組み合わせて抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は、ＣＴＬＡ－４シグナル伝達経路阻害剤およびＰＤ－１シグナル伝達経路阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体および／または抗ＰＤ－Ｌ１抗体)両者と組み合わせて投与される。ある実施態様において、ＣＴＬＡ－４シグナル伝達経路阻害剤は抗ＣＴＬＡ－４抗体である。

【０９２１】

ＣＴＬＡ－４とヒトＢ７受容体の相互作用を妨害するようにヒトＣＴＬＡ－４に特異的に結合するあらゆる抗ＣＴＬＡ－４抗体が本発明において使用され得る。ＣＴＬＡ－４とＢ７の相互作用が、ＣＴＬＡ－４受容体を担持するＴ細胞を不活性化させるシグナルを伝達するため、この相互作用の妨害は、効果的にこのようなＴ細胞の活性化を誘導、増強または延長し、それにより免疫応答を誘導、増強または延長する。

【０９２２】

高親和性でＣＴＬＡ－４に特異的に結合するヒト抗体(ＨｕＭＡｂ)は、米国特許６，９８４，７２０および７，６０５，２３８に開示される。他の抗ＣＴＬＡ－４　ｍＡｂは、例えば、米国特許５，９７７，３１８、６，０５１，２２７、６，６８２，７３６および７，０３４，１２１に開示されている。米国特許，９８４，７２０および７，６０５，２３８に開示される抗ＣＴＬＡ－４　ＨｕＭＡｂは、次の特徴の１以上を示すことが示されている：(ａ)Biacore分析により決定して、少なくとも約$10^{7}M^{-1}$または約$10^{9}M^{-1}$または約$10^{10}M^{-1}$～$10^{11}M^{-1}$またはそれ以上の平衡結合定数(K_a)により反映される結合親和性でヒトＣＴＬＡ－４に特異的に結合する；(ｂ)少なくとも約10^{3}、約10^{4}または約$10^{5}m^{-1}s^{-1}$の反応動力学結合定数(k_a)；(ｃ)少なくとも約10^{3}、約10^{4}または約$10^{5}m^{-1}s^{-1}$の反応動力学解離定数(k_d)；および(ｄ)ＣＴＬＡ－４のＢ７－１(ＣＤ８０)およびＢ７－２(ＣＤ８６)への結合を阻害する。本発明において有用な抗ＣＴＬＡ－４抗体は、ヒトＣＴＬＡ－４に特異的に結合し、上記特徴の少なくとも１つ、少なくとも２つまたは少なくとも３つを示すｍＡｂを含む。

【０９２３】

臨床的抗ＣＴＬＡ－４抗体の例は、米国特許６，９８４，７２０に開示されるヒトｍＡｂ１０Ｄ１(現在イピリムマブとして知られ、ヤーボイ(登録商標)として市販)である。ある実施態様において、イピリムマブは、ここに開示する方法で使用される抗ＣＴＬＡ－４抗体である。イピリムマブは、ＣＴＬＡ－４のＢ７リガンドへの結合を遮断し、それによりＴ細胞活性化を刺激し、進行性黒色腫を有する患者の全生存(ＯＳ)を改善する、完全ヒト、ＩｇＧ１モノクローナル抗体である。

【０９２４】

本方法で使用され得る他の抗ＣＴＬＡ－４抗体はトレメリムマブ(ＣＰ－６７５，２０６としても既知)である。トレメリムマブはヒトＩｇＧ２モノクローナル抗ＣＴＬＡ－４抗体である。トレメリムマブは、ＷＯ／２０１２／１２２４４４、米国公開２０１２／２６３６７７およびＷＯ公開２００７／１１３６４８Ａ２に記載される。

【０９２５】

本発明方法で使用され得る抗ＣＴＬＡ－４抗体は、ヒトＣＴＬＡ－４に特異的に結合し、ヒトＣＴＬＡ－４への結合についてイピリムマブまたはトレメリムマブと交差競合するまたはイピリムマブまたはトレメリムマブとヒトＣＴＬＡ－４の同じエピトープ領域に結合する、単離抗体も含む。ある実施態様において、イピリムマブまたはトレメリムマブとヒトＣＴＬＡ－４への結合について交差競合するまたはヒトＣＴＬＡ－４の同じエピトープ領域に結合する抗体は、ヒトＩｇＧ１アイソタイプの重鎖を含む抗体である。ヒト対象

への投与のために、これらの交差競合抗体はキメラ抗体であってよくまたはヒト化またはヒト抗体であり得る。有用な抗ＣＴＬＡ－４抗体はまた上記抗体のＦａｂ、Ｆ(ａｂ’)$_2$、ＦｄまたはＦｖフラグメントなどの抗原結合部分も含む。

【０９２６】

VI. 標準治療

本発明はまた、抗ＴＩＭ３抗体を、それを必要とする対象に、ここに開示する癌の標準治療の１種以上と組み合わせてまたはその後に投与し得る。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体および標準治療はさらなる免疫療法抗体(例えば、抗ＰＤ－１抗体および／または抗ＰＤ－Ｌ１抗体)と投与される。

【０９２７】

ある実施態様において、標準治療を、抗ＴＩＭ３抗体投与前、途中または後に対象に実施し得る。種々のタイプの癌に対する標準治療は、当業者に周知である。例えば、米国の２１の主要な癌センターの同盟であるNational Comprehensive Cancer Network(ＮＣＣＮ)は、多種多様な癌に対する標準治療処置の最新情報の詳細を提供するNCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology(NCCN GUIDELINES(登録商標))を発行する(NCCN GUIDELINES(登録商標), 2014参照, worldwideweb.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.aspで利用可能、最終アクセス２０１８年１月２日)。種々の癌に対する標準治療の非限定的例を下に提供する。

【０９２８】

ある実施態様において、標準治療は、外科手術、放射線治療(ＲＴ)(すなわち、癌細胞を破壊するため高エネルギーｘ線を使用)、化学療法、標的化治療(すなわち、腫瘍の増殖、進行および／または拡散に関与する特異的分子を妨害する薬物または他の物質の使用)またはこれらの何れかの組み合わせを含む。ある実施態様において、外科手術は、外科的切除(すなわち、腫瘍および一部周辺健常組織の物理的除去)を含む。ある実施態様において、放射線治療は、外部照射放射線治療(例えば、定位的放射線治療)、術中放射線治療、ブラキセラピーまたはこれらの何れかの組み合わせを含む。ある実施態様において、放射線治療は、外科手術前(例えば、ネオアジュバント治療)またはあらゆる残存癌細胞を破壊するために外科手術後に適用される。

【０９２９】

ある実施態様において、化学療法は、白金剤(例えば、シスプラチン(PLATINOL(登録商標))、カルボプラチン(パラプラチン(登録商標)))、タキサン剤(例えば、パクリタキセル(タキソール(登録商標))、アルブミン結合パクリタキセル、ドセタキセル(タキソテール(登録商標)))、ビノレルビン(ナベルビン(登録商標))、ビンブラスチン(VELBAN(登録商標))、エトポシド(TOPOSAR(登録商標)、EPOSIN(登録商標)、ETOPOPHOS(登録商標)、ベプシド(登録商標))、ペメトレキセド(アリムタ(登録商標))またはゲムシタビン(ジェムザール(登録商標))を含む。ある実施態様において、ＴＮＢＣの標準治療は、アントラサイクリンまたはアントラサイクリン／タキサンベースの化学療法(例えば、ドキソルビシン(アドリアマイシン(登録商標)、ドキシル(登録商標)、LIPODOX(登録商標))およびシクロホスファミド(シトキサン(登録商標))を含む。ある実施態様において、化学療法は、カペシタビン(ゼローダ(登録商標))、フルオロウラシル(５－ＦＵ、ADRUCIL(登録商標))、イリノテカン(CAMPTOSAR(登録商標))、オキサリプラチン(ELOXATIN(登録商標))、トリフルリジン／チピラシル(ＴＡＳ－１０２、ロンサーフ(登録商標))またはこれらの何れかの組み合わせを含む。上記化学療法薬物を含む一般的処置レジメンは、５－ＦＵ単独；５－ＦＵと、５－ＦＵの有効性を改善するビタミンであるロイコボリン(WELLCOVORIN(登録商標))；カペシタビン(経口形態の５－ＦＵ)；FOLFOX(５－ＦＵとロイコボリンおよびオキサリプラチン)；FOLFIRI(５－ＦＵとロイコボリンおよびイリノテカン)；イリノテカン単独；XELIRI/CAPIRI(カペシタビンとイリノテカン)；およびXELOX/CAPEOX(カペシタビンとオキサリプラチン)を含む。

【０９３０】

ある実施態様において、標的化治療は、抗血管形成剤(例えば、ソラフェニブ(ネクサバ

ール(登録商標))、スニチニブ(スーテント(登録商標))、パゾパニブ(ヴォトリエント(登録商標))、アクシチニブ(インライタ(登録商標))およびチボザニブ)またはラパマイシンの哺乳動物標的(ｍＴＯＲ)阻害剤(例えば、エベロリムス(アフィニトール(登録商標))およびテムシロリムス(トーリセル(登録商標)))を含む。ある実施態様において、標的化治療は、ベバシズマブ(アバスチン(登録商標))、エルロチニブ(タルセバ(登録商標))、クリゾチニブ(ザーコリ(登録商標))またはセツキシマブ(アービタックス(登録商標))を含む。

【０９３１】

Ｖ．癌

抗ＴＩＭ３抗体によるＴＩＭ３の阻害は、癌を有する患者の癌細胞に対する免疫応答を増強し得る。ここに提供されるのは、対象が処置されるように、例えば、癌性腫瘍の増殖が阻害または減少するおよび／または腫瘍が退縮するおよび／または生存延長が達成されるように、対象にここに記載する抗ＴＩＭ３抗体を投与することを含む、腫瘍を有する対象を処置する方法である。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は癌性腫瘍増殖阻害に単独で使用され得る。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体は、他の薬剤、例えば、ＰＤ－１シグナル伝達経路阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体および／または抗ＰＤ－Ｌ１抗体)と共に使用され得る。

【０９３２】

本発明の方法を使用して増殖が阻害され得る腫瘍は、一般に免疫療法に応答性および一般に免疫療法に応答性ではない腫瘍を含む。処置され得る腫瘍はまた、ＴＩＭ３陽性腫瘍も含む。ある実施態様において、腫瘍はまたＰＤ－Ｌ１および／またはＰＤ－Ｌ２発現が陽性でもある。ある実施態様において、腫瘍は、扁平上皮細胞癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、扁平非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ)(例えば、ステージIIIＢ、ステージIV、再発性または白金ダブレットベースの化学療法に難治性)、非扁平ＮＳＣＬＣ、神経膠腫、消化器癌、腎臓癌(例えば、明細胞癌)、卵巣癌、肝臓癌(例えば、肝細胞癌)、結腸直腸癌(ＣＲＣ)(例えば、オキサリプラチンおよびイリノテカンを含む転移型および／または切除不能疾患の標準的全身療法の少なくとも１つの処置に難治性)、子宮内膜癌、腎臓癌(例えば、腎細胞癌(ＲＣＣ)、例えば、明細胞成分を伴う進行型または転移型、抗血管形成治療レジメン(スニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ、アキシチニブ、チボザニブおよびベバシズマブを含むが、これらに限定されない)の単一処置に難治性)、前立腺癌(例えば、ホルモン難治性前立腺腺癌)、甲状腺癌、神経芽腫、膵臓癌、神経膠芽腫(多形神経膠芽腫)、頸部癌、胃癌、膀胱癌、肝細胞癌、乳癌(例えば、トリプルネガティブ乳癌(ＴＮＢＣ)、例えば、再発性または転移型ＴＮＢＣ、アントラサイクリンおよびタキサンを含む少なくとも１つの標準化学療法レジメンに難治性)、結腸癌および頭頸部癌(または癌)(例えば、扁平上皮細胞頭頸部癌(ＳＣＣＨＮ)、例えば、白金含有レジメンに難治性)、胃癌、胚細胞腫瘍、小児科肉腫、副鼻腔ナチュラルキラー、黒色腫(例えば、皮膚または眼内悪性黒色腫などの転移悪性黒色腫)、骨癌、皮膚癌、子宮癌、肛門部癌、精巣癌、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣癌、外陰癌、食道癌、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、輸尿管癌、腎盂癌、中枢神経系(ＣＮＳ)の新生物、原発ＣＮＳリンパ腫、腫瘍血管形成、脊髄軸腫瘍、脳癌、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、ウイルス関連癌またはウイルス起源の癌(例えば、ヒトパピローマウイルス(ＨＰＶ関連または起源腫瘍))および２つの主要血液細胞系譜、すなわち、骨髄細胞株(顆粒球、赤血球、血小板、マクロファージおよび肥満細胞を産生)またはリンパ系細胞株(Ｂ、Ｔ、ＮＫおよび形質細胞を産生)のいずれかに由来する血液系腫瘍、例えば全タイプの白血病、リンパ腫および骨髄腫、例えば、急性、慢性、リンパ球性および／または骨髄性白血病、例えば急性白血病(ＡＬＬ)、急性骨髄性白血病(ＡＭＬ)、慢性リンパ球性白血病(ＣＬＬ)および慢性骨髄性白血病(ＣＭＬ)、未分化ＡＭＬ(ＭＯ)、骨髄芽球性白血病(Ｍｌ)、骨髄芽球性白血病(Ｍ２；細胞成熟を伴う)、前骨髄球性白血病(Ｍ３またはＭ３バリアント[Ｍ３Ｖ])、骨髄単球性白血病(Ｍ４または好酸球増加症を伴うＭ４バリアント[Ｍ４Ｅ])、単球性白血病(Ｍ５)、赤白血病(Ｍ６)、巨核芽球性白血病(Ｍ７)

、孤発顆粒球性肉腫および緑色腫；リンパ腫、例えばホジキンリンパ腫(ＨＬ)、非ホジキンリンパ腫(ＮＨＬ)、Ｂ細胞血液学的悪性腫瘍、例えば、Ｂ細胞リンパ腫、Ｔ細胞リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、単球様Ｂ細胞リンパ腫、粘膜関連リンパ系組織(ＭＡＬＴ)リンパ腫、未分化(例えば、Ｋｉ　１＋)大細胞リンパ腫、成人Ｔ細胞リンパ腫／白血病、マントル細胞リンパ腫、血管免疫芽細胞性Ｔ細胞リンパ腫、血管中心性リンパ腫、腸管Ｔ細胞リンパ腫、原発縦隔Ｂ細胞リンパ腫、前駆体Ｔリンパ芽球性リンパ腫、Ｔリンパ芽球性；およびリンパ腫／白血病(Ｔ－Ｌｂｌｙ／Ｔ－ＡＬＬ)、末梢Ｔ細胞リンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫、移植後リンパ増殖性障害、真性組織球性リンパ腫、原発中枢神経系リンパ腫、原発性滲出性リンパ腫、Ｂ細胞リンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫(ＬＢＬ)、リンパ系造血性腫瘍、急性リンパ芽球性白血病、汎発性大Ｂ細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫、汎発性組織球性リンパ腫(ＤＨＬ)、免疫芽球性大細胞リンパ腫、前駆体Ｂリンパ芽球性リンパ腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫(ＣＴＬＣ)(菌状息肉症またはセザリー症候群とも称される)およびワルデンシュトレームマクログロブリン血症を伴うリンパ形質細胞性リンパ腫(ＬＰＬ)；骨髄腫、例えばＩｇＧ骨髄腫、軽鎖骨髄腫、非分泌型骨髄腫、くすぶり型骨髄腫(低悪性度骨髄腫とも称される)、孤立性形質細胞腫および多発性骨髄腫、慢性リンパ球性白血病(ＣＬＬ)、ヘアリー細胞リンパ腫；骨髄系造血性腫瘍、線維肉腫および横紋筋肉腫を含む間葉性起源の腫瘍；精上皮腫、奇形癌腫、星状細胞腫、シュワン腫を含む中枢および末梢神経の腫瘍；線維肉腫、横紋筋肉腫および骨肉腫を含む間葉性起源の腫瘍；および黒色腫、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、精上皮腫、甲状腺濾胞性癌および奇形癌腫、リンパ系造血性腫瘍、例えばＴ細胞障害、例えば小細胞および大脳様細胞型を含むＴ前リンパ球性白血病(Ｔ－ＰＬＬ)を含むが、これに限定されないＴ細胞およびＢ細胞腫瘍を含む他の腫瘍；Ｔ細胞型の大顆粒リンパ球白血病(ＬＧＬ)；ａ／ｄ　Ｔ－ＮＨＬ肝脾リンパ腫；末梢／胸腺後Ｔ細胞リンパ腫(多形性および免疫芽球性サブタイプ)；血管中心性(鼻腔)Ｔ細胞リンパ腫；頭頸部癌、腎臓癌、直腸癌、甲状腺癌；急性骨髄リンパ腫およびこれらの何れかの組み合わせからなる群から選択される癌に由来する。ある実施態様において、癌は進行型、再発性、転移型および／または難治性癌である。ある実施態様において、本発明により処置され得る癌は先の抗ＰＤ－Ｌ１治療に難治性である。

【０９３３】

ある実施態様において、対象における癌を処置する方法は、まず、対象がＴＩＭ３陽性であるか、例えば、ＴＩＭ３を発現する腫瘍細胞またはＴＩＬ、または、例えば、血中に可溶性ＴＩＭ３を有するかを決定し、対象がＴＩＭ３陽性癌またはＴＩＬ細胞または可溶性ＴＩＭ３を有するならば、対象に例えば、ここに記載する、抗ＴＩＭ３抗体を投与するを投与することを含む。抗ＴＩＭ３抗体で癌を有する対象を処置する方法は、ＴＩＭ３または可溶性ＴＩＭ３を発現する癌細胞またはＴＩＬ細胞を有する対象に、治療有効量のＴＩＭ３抗体を投与することを含み得る。またここに提供されるのは、対象が抗ＴＩＭ３抗体での処置に応答するか否かを予測する方法であって、ここで、方法は、患者の癌またはＴＩＬ細胞におけるＴＩＭ３のレベルまたは、例えば、血中の可溶性ＴＩＭ３の量を決定することを含み、ここで、対象の癌またはＴＩＬ細胞がＴＩＭ３陽性であるかまたは対象が可溶性ＴＩＭ３を有するならば、対象は、ＴＩＭ３抗体での処置に応答する可能性が高い。

【０９３４】

ある実施態様において、対象における癌を処置する方法は、まず、対象がＰＤ－Ｌ１またはＰＤ－１陽性である、例えば、ＰＤ－Ｌ１またはＰＤ－１を発現する腫瘍細胞またはＴＩＬを有するかを決定し、対象がＰＤ－Ｌ１またはＰＤ－１陽性癌またはＴＩＬ細胞でを有するならば、対象に例えば、ここに記載する抗ＴＩＭ３抗体(および所望によりＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト)を投与することを含む。抗ＴＩＭ３抗体(および所望によりＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１アンタゴニストと組み合わせて)で癌を有する対象を処置する方法は、ＰＤ－Ｌ１またはＰＤ－１を発現する癌細胞またはＴＩＬ細胞を有する対象に、治療有効量のＴＩＭ３抗体(および所望によりＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１アンタ

ゴニスト)を投与することを含み得る。

【０９３５】

VII．ＴＩＭ３、ＰＤ－Ｌ１および／またはＰＤ－Ｌ２発現状態

対象における腫瘍のＴＩＭ３、ＰＤ－Ｌ１および／またはＰＤ－Ｌ２発現状態は、ここに開示する組成物の何れかの投与前またはここに開示する方法の何れかの使用前に測定され得る。ＴＩＭ３、ＰＤ－Ｌ１および／またはＰＤ－Ｌ２発現は、当分野で知られる何れかの方法により決定され得る。

【０９３６】

ＴＩＭ３、ＰＤ－Ｌ１および／またはＰＤ－Ｌ２発現を評価するために、ある実施態様において、試験サンプル(例えば、組織または血液)を、治療を必要とする患者から得ることができる。ある実施態様において、ＴＩＭ３、ＰＤ－Ｌ１および／またはＰＤ－Ｌ２発現の評価は、試験サンプルを得ることなく達成され得る。ある実施態様において、適当な患者の選択は、(ｉ)所望により、癌を有する患者から得た、腫瘍細胞および／または腫瘍浸潤炎症性細胞を含む試験サンプルを提供し；そして(ii)試験サンプル中の細胞表面にＴＩＭ３、ＰＤ－Ｌ１および／またはＰＤ－Ｌ２を発現する細胞の比率を、試験サンプル中の細胞表面のＴＩＭ３、ＰＤ－Ｌ１および／またはＰＤ－Ｌ２を発現する細胞の比率が予め決定された閾値レベルより高いとの評価に基づき、評価することを含む。

【０９３７】

試験サンプルのＴＩＭ３、ＰＤ－Ｌ１および／またはＰＤ－Ｌ２発現の測定を含む方法の何れにおいても、しかしながら、患者から得た試験サンプルの提供を含む段階は、任意段階であることは理解されるべきである。また、ある実施態様において、試験サンプル中の細胞表面にＴＩＭ３、ＰＤ－Ｌ１および／またはＰＤ－Ｌ２を発現する細胞の数または比率を同定または決定するための「測定」または「評価」段階は、ＴＩＭ３、ＰＤ－Ｌ１および／またはＰＤ－Ｌ２発現をアッセイする斬新な方法により実施される、例えば逆転写酵素－ポリメラーゼ連鎖反応(ＲＴ－ＰＣＲ)アッセイまたはＩＨＣアッセイにより実施されることも理解されるべきである。ある実施態様において、斬新な段階は含まれず、ＴＩＭ３、ＰＤ－Ｌ１および／またはＰＤ－Ｌ２発現は、例えば、検査室からの試験結果報告のレビューによる。ある実施態様において、ＴＩＭ３、ＰＤ－Ｌ１および／またはＰＤ－Ｌ２発現の評価までおよびそれを含む方法の段階は、医師または他の医療従事者に本発明の方法のための適当な候補の選択に使用するために提供され得る中間結果を提供する。ある実施態様において、中間結果を提供する段階は、医師または医師の指揮下ある者により実施される。ある実施態様において、これらの段階は独立した検査室または検査技師などの独立した個人により実施される。

【０９３８】

ある実施態様において、ＴＩＭ３、ＰＤ－Ｌ１および／またはＰＤ－Ｌ２を発現する細胞の比率または可溶性ＴＩＭ３の量は、ＴＩＭ３、ＰＤ－Ｌ１および／またはＰＤ－Ｌ２ＲＮＡの存在を決定するアッセイの実施により評価される。ある実施態様において、ＴＩＭ３、ＰＤ－Ｌ１および／またはＰＤ－Ｌ２　ＲＮＡの存在は、ＲＴ－ＰＣＲ、インサイチュハイブリダイゼーションまたはＲＮａｓｅ保護により決定される。ある実施態様において、ＴＩＭ３、ＰＤ－Ｌ１および／またはＰＤ－Ｌ２を発現する細胞の比率または可溶性ＴＩＭ３の量は、ＴＩＭ３、ＰＤ－Ｌ１および／またはＰＤ－Ｌ２ポリペプチドの存在を決定するアッセイの実施により評価される。ある実施態様において、ＴＩＭ３、ＰＤ－Ｌ１および／またはＰＤ－Ｌ２ポリペプチドの存在は、免疫組織化学(ＩＨＣ)、酵素結合免疫吸着検定法(ＥＬＩＳＡ)、インビボ造影またはフローサイトメトリーにより決定される。ある実施態様において、ＴＩＭ３、ＰＤ－Ｌ１および／またはＰＤ－Ｌ２発現はＩＨＣによりアッセイされる。これら方法の全てのある実施態様において、ＴＩＭ３、ＰＤ－Ｌ１および／またはＰＤ－Ｌ２の細胞表面発現は、例えば、ＩＨＣまたはインビボ造影を使用してアッセイされる。Chen et al., (2013) Clin Cancer Res 19(13): 3462-3473。

【０９３９】

ある実施態様において、腫瘍細胞および／または腫瘍浸潤炎症性細胞の少なくとも約１％、少なくとも約２％、少なくとも約３％、少なくとも約４％、少なくとも約５％、少なくとも約６％、少なくとも約７％、少なくとも約８％、少なくとも約９％、少なくとも約１０％、少なくとも約１１％、少なくとも約１２％、少なくとも約１３％、少なくとも約１４％、少なくとも約１５％、少なくとも約２０％、少なくとも約２５％、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約７５％、少なくとも約８０％、少なくとも約８５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％または約１００％はＴＩＭ３、ＰＤ－Ｌ１および／またはＰＤ－Ｌ２を発現する。

【０９４０】

VIII. 医薬組成物

本発明の治療剤は、抗体および薬学的に許容される担体を含む組成物、例えば、医薬組成物を構成し得る。ここで使用する「薬学的に許容される担体」は、生理学的に適合性である何れかのかつ全ての溶媒、分散媒体、コーティング、抗細菌および抗真菌剤、等張および吸収遅延剤などを含む。ある実施態様において、抗体を含む組成物のための担体は、静脈内、筋肉内、皮下、非経腸、脊髄または上皮投与(例えば、注射または点滴)に適する。本発明の医薬組成物は、１以上の薬学的に許容される塩、抗酸化剤、水性および非水性担体および／または防腐剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤などのアジュバントを含み得る。

【０９４１】

IX. キット

また本発明の範囲内であるのは、治療使用のための、抗ＴＩＭ３抗体を、単独でまたはＰＤ－１シグナル伝達経路阻害剤(例えば、抗ＰＤ－１抗体)と組み合わせて含む、キットである。キットは、一般に、キットの中身の意図する使用を示すラベルおよび使用の指示を含む。用語ラベルは、キット上にまたはキットと共に提供されるまたは他の方法でキットに付随する何らかの書面または記録媒体を含む。従って、本発明は、腫瘍を有する対象の処置のためのキットを提供し、キットは、(ａ)一定投与量の抗ＴＩＭ３抗体；(ｂ)所望により、一定投与量の抗ＰＤ－１抗体；および(ｃ)ここに開示する組み合わせ治療方法の何れかにおいて１以上の包含される抗体を使用するための指示を含む。ある実施態様において、抗ＴＩＭ３抗体および抗ＰＤ－１抗体は、単位剤形に共封入され得る。ヒト患者を処置するある実施態様において、キットは、ここに開示する抗ＴＩＭ３抗体を含む。ある実施態様において、キットは、ここに開示する抗ＰＤ－１抗体、例えば、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、ＭＥＤＩ０６８０(以前はＡＭＰ－５１４)、ＡＭＰ－２２４またはＢＧＢ－Ａ３１７を含む。

【０９４２】

【表２】
表 2.

配列番号	明細	配列
1	TIM3.5 (13A3) IgG1.1f重鎖	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFT YYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
2	8B9 IgG1.1f重鎖	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSGSTNY NSSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDTGYYGMDIWGQGTTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
3	TIM3.6 (8C4) IgG1.1f重鎖	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIHYTGSTNY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATDTGYYGMDVWGQGTTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
4	TIM3.2 (17C3) IgG1.1f重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPRGDSII YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDFYGSGNYYYGMDVWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
5	9F6 IgG1.1f重鎖	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGGGSTIY YADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGMDVWGQGTA VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
6	TIM3.4 (3G4) IgG1.1f重鎖	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISTSGSIIY YADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSSSWSYYYGMDVWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*

【表３】

配列番号	明細	配列
7	TIM3.9 (17C8) IgG1.1f重鎖	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISSSGSIIY YADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYSSGWEYYGMDVWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
8	TIM3.5 (13A3) IgG1.1f重鎖 (C末端K無)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFT YYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
9	8B9 IgG1.1f重鎖 (C末端K無)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSGSTNY NSSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDTGYYGMDIWGQGTTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
10	TIM3.6 (8C4) IgG1.1f重鎖 (C末端K無)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIHYTGSTNY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATDTGYYGMDVWGQGTTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
11	TIM3.2 (17C3) IgG1.1f重鎖 (C末端K無)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPRGDSII YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDFYGSGNYYYGMDVWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
12	9F6 IgG1.1f重鎖 (C末端K無)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGGGSTIY YADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGMDVWGQGTA VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
13	TIM3.4 (3G4) IgG1.1f重鎖 (C末端K無)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISTSGSIIY YADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSSSWSYYYGMDVWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*

【０９４３】

【表４】

配列番号	明細	配列
14	TIM3.9 (17C8) IgG1.1f重鎖 (C末端K無)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISSSGSIIY YADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYSSGWEYYGMDVWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
15	TIM3.5 (13A3) IgG1.3f重鎖	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFT YYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
16	8B9 IgG1.3f重鎖	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSGSTNY NSSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDTGYYGMDIWGQGTTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
17	TIM3.6 (8C4) IgG1.3f重鎖	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIHYTGSTNY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATDTGYYGMDVWGQGTTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
18	TIM3.2 (17C3) IgG1.3f重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPRGDSII YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDFYGSGNYYYGMDVWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
19	9F6 IgG1.3f重鎖	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGGGSTIY YADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGMDVWGQGTA VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
20	TIM3.4 (3G4) IgG1.3f重鎖	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISTSGSIIY YADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSSSWSYYYGMDVWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*

【表５】

配列番号	明細	配列
21	TIM3.9 (17C8) IgG1.3f重鎖	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISSSGSIIY YADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYSSGWEYYGMDVWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
22	TIM3.5 (13A3) IgG1.3f重鎖 (C末端K無)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFT YYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
23	8B9 IgG1.3f重鎖 (C末端K無)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSGSTNY NSSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDTGYYGMDIWGQGTTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
24	TIM3.6 (8C4) IgG1.3f重鎖 (C末端K無)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIHYTGSTNY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATDTGYYGMDVWGQGTTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
25	TIM3.2 (17C3) IgG1.3f重鎖 (C末端K無)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPRGDSII YAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDFYGSGNYYYGMDVWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
26	9F6 IgG1.3f重鎖 (C末端K無)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGGGSTIY YADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGMDVWGQGTA VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
27	TIM3.4 (3G4) IgG1.3f重鎖 (C末端K無)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISTSGSIIY YADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSSSWSYYYGMDVWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*

【０９４４】

【表６】

配列番号	明細	配列
28	TIM3.9 (17C8) IgG1.3f重鎖 (C末端K無)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISSSGSIIY YADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYSSGWEYYGMDVWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
72	TIM3.10 (13A3) IgG1.1f (N60Q) 重鎖	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFT YYQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
73	TIM3.11 (13A3) IgG1.1f (N60S) 重鎖	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFT YYSPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
74	TIM3.12 (13A3) IgG1.1f (N60A) 重鎖	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFT YYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
75	TIM3.13 (13A3) IgG1.1f (D101E) 重鎖	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFT YYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFEPWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
76	TIM3.14 (13A3) IgG1.1f (P102V) 重鎖	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFT YYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDVWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
77	TIM3.15 (13A3) IgG1.1f (P102Y) 重鎖	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFT YYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*

【表７】

配列番号	明細	配列
78	TIM3.16 (13A3) IgG1.1f (P102L) 重鎖	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFT YYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDLWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
79	TIM3.17 (13A3) IgG1.1f (N60Q/P102Y) 重鎖	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFT YYQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
349	TIM3.18 (13A3) IgG1.1f (N60Q/D101E) 重鎖	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFT YYQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFEPWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
80	TIM3.8 (8B9) IgG1.1f (S61P) 重鎖	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSGSTNY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDTGYYGMDIWGQGTTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
81	TIM3.7 (9F6) IgG1.1f (A108T) 重鎖	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGGGSTIY YADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGMDVWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
388	TIM3.24/14H7 IgG1.1f 重鎖	QVHLVESGGGLVKPGGSLRLSCTAFSDYYMSWIRQAPGKGLEWLSYISNSGSIIYYADS VKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRIGFFDYWGPGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
396	23B3 IgG1.1f 重鎖	QVQLVGSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGSGSIIY YADSVKGRFTISRDNAKNSLDLQMNSLRAEDTAVYYCARDGMVRGMNFYGMDVWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*

【０９４５】

【表８】

配列番号	明細	配列
402	TIM3.25 (23B3) IgG1.1f (G6E, D79Y)重鎖	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGSGSIIY YADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGMVRGMNFYGMDVWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
82	TIM3.10 (13A3) IgG1.1f (N60Q) 重鎖 (C 末端 K 無)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFT YYQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
83	TIM3.11 (13A3) IgG1.1f (N60S) 重鎖 (C 末端 K 無)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFT YYSPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
84	TIM3.12 (13A3) IgG1.1f (N60A) 重鎖 (C 末端 K 無)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFT YYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
85	TIM3.13 (13A3) IgG1.1f (D101E) 重鎖 (C 末端 K 無)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFT YYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFEPWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
86	TIM3.14 (13A3) IgG1.1f (P102V) 重鎖 (C 末端 K 無)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFT YYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDVWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
87	TIM3.15 (13A3) IgG1.1f (P102Y) 重鎖 (C 末端 K 無)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFT YYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*

【表９】

配列番号	明細	配列
88	TIM3.16 (13A3) IgG1.1f (P102L) 重鎖 (C 末端 K 無)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFT YYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDLWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
89	TIM3.17 (13A3) IgG1.1f (N60Q/P102Y) 重鎖 (C 末端 K 無)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFT YYQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
350	TIM3.18 (13A3) IgG1.1f (N60Q/D101E) 重鎖 (C 末端 K 無)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFT YYQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFEPWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
90	TIM3.8 (8B9) IgG1.1f (S61P) 重鎖 (C 末端 K 無)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSGSTNY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDTGYYGMDIWGQGTTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
91	TIM3.7 (9F6) IgG1.1f (A108T) 重鎖 (C 末端 K 無)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGGGSTIY YADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGMDVWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
389	TIM3.24/14H7 IgG1.1f 重鎖 (C 末端 K 無)	QVHLVESGGGLVKPGGSLRLSCTAFSDYYMSWIRQAPGKGLEWLSYISNSGSIIYYADS VKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRIGFFDYWGPGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
397	23B3 IgG1.1f 重鎖 (C 末端 K 無)	QVQLVGSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGSGSIIY YADSVKGRFTISRDNAKNSLDLQMNSLRAEDTAVYYCARDGMVRGMNFYGMDVWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*

【０９４６】

【表１０】

配列番号	明細	配列
403	TIM3.25 (23B3) IgG1.1f (G6E, D79Y)重鎖 (C末端K無)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGSGSIIY YADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGMVRGMNFYGMDVWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
92	TIM3.10 (13A3) IgG1.3f (N60Q) 重鎖	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFT YYQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
93	TIM3.11 (13A3) IgG1.3f (N60S) 重鎖	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFT YYSPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
94	TIM3.12 (13A3) IgG1.3f (N60A) 重鎖	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFT YYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
95	TIM3.13 (13A3) IgG1.3f (D101E) 重鎖	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFT YYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFEPWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
96	TIM3.14 (13A3) IgG1.3f (P102V) 重鎖	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFT YYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDVWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
97	TIM3.15 (13A3) IgG1.3f (P102Y) 重鎖	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFT YYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*

【表１１】

配列番号	明細	配列
98	TIM3.16 (13A3) IgG1.3f (P102L) 重鎖	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFT YYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDLWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
99	TIM3.17 (13A3) IgG1.3f (N60Q/P102Y) 重鎖	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFT YYQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
351	TIM3.18 (13A3) IgG1.3f (N60Q/D101E) 重鎖	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFT YYQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFEPWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
100	TIM3.8 (8B9) IgG1.3f (S61P) 重鎖	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSGSTNY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDTGYYGMDIWGQGTTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
101	TIM3.7 (9F6) IgG1.3f (A108T) 重鎖	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGGGSTIY YADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGMDVWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
390	TIM3.24/14H7 IgG1.3f 重鎖	QVHLVESGGGLVKPGGSLRLSCTAFSDYYMSWIRQAPGKGLEWLSYISNSGSIIYYADS VKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRIGFFDYWGPGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
398	23B3 IgG1.3f 重鎖	QVQLVGSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGSGSIIY YADSVKGRFTISRDNAKNSLDLQMNSLRAEDTAVYYCARDGMVRGMNFYGMDVWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*

【０９４７】

【表１２】

配列番号	明細	配列
404	TIM3.25 (23B3) IgG1.3f (G6E, D79Y)重鎖	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGSGSIIY YADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGMVRGMNFYGMDVWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
102	TIM3.10 (13A3) IgG1.3f (N60Q) 重鎖 (C 末端 K 無)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFT YYQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
103	TIM3.11 (13A3) IgG1.3f (N60S) 重鎖 (C 末端 K 無)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFT YYSPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
104	TIM3.12 (13A3) IgG1.3f (N60A) 重鎖 (C 末端 K 無)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFT YYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
105	TIM3.13 (13A3) IgG1.3f (D101E) 重鎖 (C 末端 K 無)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFT YYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFEPWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*

【表１３】

配列番号	明細	配列
106	TIM3.14 (13A3) IgG1.3f (P102V) 重鎖 (C 末端 K 無)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFT YYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDVWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
107	TIM3.15 (13A3) IgG1.3f (P102Y) 重鎖 (C 末端 K 無)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFT YYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
108	TIM3.16 (13A3) IgG1.3f (P102L) 重鎖 (C 末端 K 無)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFT YYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDLWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
109	TIM3.17 (13A3) IgG1.3f (N60Q/P102Y) 重鎖 (C 末端 K 無)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFT YYQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
352	TIM3.18 (13A3) IgG1.3f (N60Q/D101E) 重鎖 (C 末端 K 無)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFT YYQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFEPWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
110	TIM3.8 (8B9) IgG1.3f (S61P) 重鎖 (C 末端 K 無)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSGSTNY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDTGYYGMDIWGQGTTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEG APSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
111	TIM3.7 (9F6) IgG1.3f (A108T) 重鎖 (C 末端 K 無)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGGGSTIY YADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGMDVWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*

【０９４８】

【表１４】

配列番号	明細	配列
391	TIM3.24/14H7 IgG1.3f重鎖 (C末端K無)	QVHLVESGGGLVKPGGSLRLSCTAFSDYYMSWIRQAPGKGLEWLSYISNSGSIIYYADS VKGRFTISRDNAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRIGFFDYWGPGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
399	23B3 IgG1.1f重鎖 (C末端K無)	QVQLVGSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGSGSIIY YADSVKGRFTISRDNAKNSLDLQMNSLRAEDTAVYYCARDGMVRGMNFYGMDVWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
405	TIM3.25 (23B3) IgG1.1f (G6E, D79Y)重鎖 (C末端K無)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGSGSIIY YADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGMVRGMNFYGMDVWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
29	TIM3.5 (13A3), TIM3.2 (17C3), TIM3.4 (3G4), TIM3.25/23B3 (VK1) IgG1軽鎖	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*
30	8B9, TIM3.6 (8C4), TIM3.9 (17C8) IgG1軽鎖	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*
32	9F6 VK1 IgG1軽鎖	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*
33	9F6 VK2 IgG1軽鎖	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*
31	9F6 VK3 IgG1軽鎖	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSS**P**LTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*
408	TIM3.24/14H7 IgG1軽鎖	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*

【表１５】

配列番号	明細	配列
409	23B3 IgG1 軽鎖 (VK2)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
134	TIM3.5 (13A3) IgG1.1f重鎖	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCC GCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACC TACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTA AATGA
135	8B9 IgG1.1f重鎖	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGTCACTACTGGAACTGGATCCGGCAGC CCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACAGTGGAAGCACCAACTAC AATTCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTC CCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATA CTGGGTACTACGGTATGGACATCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCT AGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGG CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGT GGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGAC CTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGC CCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGG GCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCA ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAG TACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAA TGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAA CCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCC CGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCA CGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCA CAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA

【０９４９】

【表１６】

配列番号	明細	配列
136	TIM3.6 (8C4) IgG1.1f重鎖	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGTTACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGC CCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACACTGGGAGCACCAACTAC AACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTC CCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCAGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGACAGATA CGGGCTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCT AGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGG CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGT GGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGAC CTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGC CCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGG GCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCA ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAG TACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAA TGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAA CCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCC CGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCA CGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCA CAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
137	TIM3.2 (17C3) IgG1.1f重鎖	CAGGTGCAGTTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGT CTCCTGCAAGGCATCTGGATACACTTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGG CCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGGGGTGATAGCATAATC TACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGT CTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAG ATTTCTATGGTTCGGGAAACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTA AATGA

【表１７】

配列番号	明細	配列
138	9F6 IgG1.1f重鎖	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGG CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTGGTGGTGGTAGTACCATATAC TACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCGCT GTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGTCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAG ATGGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCGCG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTA AATGA
139	TIM3.4 (3G4) IgG1.1f重鎖	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGG CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTACTAGTGGTAGTATCATATAC TACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACT GTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAG AAGGGTATAGCAGCAGCTGGTCCTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACC ACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTC CTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCC CCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTC CAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCA AGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGC CCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGA CACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACG AAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAG ACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGT CCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCC TCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAG GTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTG CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC CGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTC TATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTC CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGG GTAAATGA

【０９５０】

【表１８】

配列番号	明細	配列
140	TIM3.9 (17C8) IgG1.1f重鎖	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGG CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTAGTAGTGGTAGTATCATATAC TACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACT GTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAG ATGGGTATAGCAGTGGCTGGGAGTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTA AATGA
141	TIM3.5 (13A3) IgG1.1f重鎖 (C末端K無)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCC GCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACC TACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTT GA

【表１９】

配列番号	明細	配列
142	8B9 IgG1.1f重鎖 (C末端K無)	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGTCACTACTGGAACTGGATCCGGCAGC CCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACAGTGGAAGCACCAACTAC AATTCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTC CCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATA CTGGGTACTACGGTATGGACATCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCT AGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGG CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGT GGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGAC CTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGC CCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGG GCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCA ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAG TACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAA TGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAA CCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCC CGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCA CGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCA CAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
143	TIM3.6 (8C4) IgG1.1f重鎖 (C末端K無)	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGTTACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGC CCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACACTGGGAGCACCAACTAC AACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTC CCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCAGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGACAGATA CGGGCTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCT AGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGG CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGT GGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGAC CTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGC CCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGG GCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCA ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAG TACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAA TGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAA CCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCC CGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCA CGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCA CAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA

【０９５１】

【表２０】

配列番号	明細	配列
144	TIM3.2 (17C3) IgG1.1f重鎖 (C末端K無)	CAGGTGCAGTTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGT CTCCTGCAAGGCATCTGGATACACTTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGG CCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGGGGTGATAGCATAATC TACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGT CTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAG ATTTCTATGGTTCGGGAAACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTT GA
145	9F6 IgG1.1f重鎖 (C末端K無)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGG CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTGGTGGTGGTAGTACCATATAC TACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCGCT GTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGTCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAG ATGGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCGCG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTT GA

【表２１】

配列番号	明細	配列
146	TIM3.4 (3G4) IgG1.1f重鎖 (C末端K無)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGG CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTACTAGTGGTAGTATCATATAC TACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACT GTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAG AAGGGTATAGCAGCAGCTGGTCCTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACC ACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTC CTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCC CCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTC CAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCA AGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGC CCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGA CACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACG AAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAG ACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGT CCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCC TCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAG GTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTG CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC CGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTC TATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTC CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGG GTTGA
147	TIM3.9 (17C8) IgG1.1f重鎖 (C末端K無)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGG CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTAGTAGTGGTAGTATCATATAC TACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACT GTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAG ATGGGTATAGCAGTGGCTGGGAGTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTT GA

【０９５２】

【表２２】

配列番号	明細	配列
148	TIM3.5 (13A3) IgG1.3f重鎖	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCC GCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACC TACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTA AATGA
149	8B9 IgG1.3f重鎖	AGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTC ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGTCACTACTGGAACTGGATCCGGCAGCC CCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACAGTGGAAGCACCAACTACA ATTCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCC CTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATAC TGGGTACTACGGTATGGACATCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTA GCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGC ACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTG GAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCC CAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGG CCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGT ACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAAT GGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAAC CATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCC GGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCAC GCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACA AGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA

【表２３】

配列番号	明細	配列
150	TIM3.6 (8C4) IgG1.3f重鎖	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGTTACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGC CCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACACTGGGAGCACCAACTAC AACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTC CCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCAGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGACAGATA CGGGCTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCT AGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGG CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGT GGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGAC CTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGC CCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGG GCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCA ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAG TACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAA TGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAA CCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCC CGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCA CGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCA CAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
151	TIM3.2 (17C3) IgG1.3f重鎖	CAGGTGCAGTTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGT CTCCTGCAAGGCATCTGGATACACTTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGG CCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGGGGTGATAGCATAATC TACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGT CTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAG ATTTCTATGGTTCGGGAAACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTA AATGA

【０９５３】

【表２４】

配列番号	明細	配列
152	9F6 IgG1.3f重鎖	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGG CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTGGTGGTGGTAGTACCATATAC TACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCGCT GTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGTCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAG ATGGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCGCG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTA AATGA
153	TIM3.4 (3G4) IgG1.3f重鎖	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGG CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTACTAGTGGTAGTATCATATAC TACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACT GTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAG AAGGGTATAGCAGCAGCTGGTCCTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACC ACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTC CTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCC CCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTC CAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCA AGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGC CCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGA CACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACG AAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAG ACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGT CCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCC TCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAG GTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTG CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC CGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTC TATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTC CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGG GTAAATGA

【表２５】

配列番号	明細	配列
154	TIM3.9 (17C8) IgG1.3f重鎖	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGG CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTAGTAGTGGTAGTATCATATAC TACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACT GTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAG ATGGGTATAGCAGTGGCTGGGAGTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTA AATGA
155	TIM3.5 (13A3) IgG1.3f重鎖 (C末端K無)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCC GCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACC TACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTT GA

【０９５４】

【表２６】

配列番号	明細	配列
156	8B9 IgG1.3f重鎖 (C末端K無)	AGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTC ACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGTCACTACTGGAACTGGATCCGGCAGCC CCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACAGTGGAAGCACCAACTACA ATTCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCC CTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATAC TGGGTACTACGGTATGGACATCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTA GCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGC ACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTG GAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCC CAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGG CCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGT ACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAAT GGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAAC CATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCC GGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCAC GCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACA AGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
157	TIM3.6 (8C4) IgG1.3f重鎖 (C末端K無)	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGTTACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGC CCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACACTGGGAGCACCAACTAC AACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTC CCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCAGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGACAGATA CGGGCTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCT AGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGG CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGT GGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGAC CTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGC CCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGG GCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCA ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAG TACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAA TGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAA CCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCC CGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCA CGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCA CAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA

【表２７】

配列番号	明細	配列
158	TIM3.2 (17C3) IgG1.3f重鎖 (C末端K無)	CAGGTGCAGTTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGT CTCCTGCAAGGCATCTGGATACACTTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGG CCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGGGGTGATAGCATAATC TACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGT CTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAG ATTTCTATGGTTCGGGAAACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTT GA
159	9F6 IgG1.3f重鎖 (C末端K無)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGG CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTGGTGGTGGTAGTACCATATAC TACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCGCT GTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGTCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAG ATGGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCGCG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTT GA

【０９５５】

【表２８】

配列番号	明細	配列
160	TIM3.4 (3G4) IgG1.3f重鎖 (C末端K無)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGG CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTACTAGTGGTAGTATCATATAC TACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACT GTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAG AAGGGTATAGCAGCAGCTGGTCCTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACC ACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTC CTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCC CCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTC CAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCA AGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGC CCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGA CACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACG AAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAG ACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGT CCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCC TCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAG GTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTG CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC CGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTC TATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTC CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGG GTTGA
161	TIM3.9 (17C8) IgG1.3f重鎖 (C末端K無)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGG CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTAGTAGTGGTAGTATCATATAC TACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACT GTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAG ATGGGTATAGCAGTGGCTGGGAGTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTT GA

【表２９】

配列番号	明細	配列
205	TIM3.10 (13A3) IgG1.1f (N60Q) 重鎖	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCC GCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACC TACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTA AATGA
206	TIM3.11 (13A3) IgG1.1f (N60S) 重鎖	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCC GCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACC TACTACTCACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTA AATGA

【０９５６】

【表３０】

配列番号	明細	配列
207	TIM3.12 (13A3) IgG1.1f (N60A) 重鎖	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCC GCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACC TACTACGCACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTA AATGA
208	TIM3.13 (13A3) IgG1.1f (D101E) 重鎖	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCC GCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACC TACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGAACCCTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTA AATGA

【表３１】

配列番号	明細	配列
209	TIM3.14 (13A3) IgG1.1f (P102V) 重鎖	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCC GCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACC TACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGACGTATGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTA AATGA
210	TIM3.15 (13A3) IgG1.1f (P102Y) 重鎖	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCC GCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACC TACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTA AATGA

【０９５７】

【表３２】

配列番号	明細	配列
211	TIM3.16 (13A3) IgG1.1f (P102L) 重鎖	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCC GCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACC TACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGACCTATGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTA AATGA
212	TIM3.17 (13A3) IgG1.1f (N60Q/P102Y) 重鎖	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCC GCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACC TACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTA AATGA

【表３３】

配列番号	明細	配列
355	TIM3.18 (13A3) IgG1.1f (N60Q/D101E) 重鎖	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCC GCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACC TACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGAACCCTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTA AATGA
213	TIM3.8 (8B9) IgG1.1f (S61P) 重鎖	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGTCACTACTGGAACTGGATCCGGCAGC CCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACAGTGGAAGCACCAACTAC AATCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTC CCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATA CTGGGTACTACGGTATGGACATCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCT AGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGG CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGT GGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGAC CTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGC CCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGG GCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCA ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAG TACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAA TGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAA CCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCC CGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCA CGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCA CAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA

【０９５８】

【表３４】

配列番号	明細	配列
214	TIM3.7 (9F6) IgG1.1f (A108T) 重鎖	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGG CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTGGTGGTGGTAGTACCATATAC TACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCGCT GTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGTCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAG ATGGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTA AATGA
430	TIM3.24/14H7 IgG1.1f重鎖	CAGGTGCACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACT CTCCTGTACAGCCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGG GGCTGGAGTGGTTATCATACATTAGTAATAGTGGTAGTATCATATACTACGCAGACTCT GTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCAGTGTATCTGCAAAT GAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGGCGAATTGGTT TTTTTGACTACTGGGGCCCGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGC CCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCG CCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCC CTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAA CGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTG ACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTC TTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAC ATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGG ACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACG TACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTA CAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAG CCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATG ACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGC CGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACAC GCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA

【表３５】

配列番号	明細	配列
434	23B3 IgG1.1f重鎖	CAGGTGCAGCTGGTGGGATCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGG CTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGGTTTCATTCATTAGTGGTAGTGGTAGTATCATATAC TACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACT GGATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAG ACGGTATGGTTCGGGGAATGAACTTCTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTA AATGA
438	TIM3.25 (23B3) IgG1.1f (G6E, D79Y)重鎖	CAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGG CTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGGTTTCATTCATTAGTGGTAGTGGTAGTATCATATAC TACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACT GTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAG ACGGTATGGTTCGGGGAATGAACTTCTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTA AATGA

【０９５９】

【表３６】

配列番号	明細	配列
215	TIM3.10 (13A3) IgG1.1f (N60Q) 重鎖 (C 末端 K 無)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCC GCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACC TACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTT GA
216	TIM3.11 (13A3) IgG1.1f (N60S) 重鎖 (C 末端 K 無)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCC GCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACC TACTACTCACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTT GA

【表３７】

配列番号	明細	配列
217	TIM3.12 (13A3) IgG1.1f (N60A) 重鎖 (C 末端 K 無)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCC GCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACC TACTACGCACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTT GA
218	TIM3.13 (13A3) IgG1.1f (D101E) 重鎖 (C 末端 K 無)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCC GCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACC TACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGAACCCTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTT GA

【０９６０】

【表３８】

配列番号	明細	配列
219	TIM3.14 (13A3) IgG1.1f (P102V) 重鎖 (C 末端 K 無)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCC GCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACC TACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGACGTATGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTT GA
220	TIM3.15 (13A3) IgG1.1f (P102Y) 重鎖 (C 末端 K 無)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCC GCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACC TACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTT GA

【表３９】

配列番号	明細	配列
221	TIM3.16 (13A3) IgG1.1f (P102L) 重鎖 (C 末端 K 無)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCC GCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACC TACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGACCTATGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTT GA
222	TIM3.17 (13A3) IgG1.1f (N60Q/P102Y) 重鎖 (C 末端 K 無)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCC GCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACC TACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTT GA

【０９６１】

【表４０】

配列番号	明細	配列
356	TIM3.18 (13A3) IgG1.1f (N60Q/D101E) 重鎖 (C 末端 K 無)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCC GCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACC TACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGAACCCTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTT GA
223	TIM3.8 (8B9) IgG1.1f (S61P) 重鎖 (C 末端 K 無)	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGTCACTACTGGAACTGGATCCGGCAGC CCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACAGTGGAAGCACCAACTAC AATCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTC CCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATA CTGGGTACTACGGTATGGACATCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCT AGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGG CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGT GGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGAC CTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGC CCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGG GCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCA ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAG TACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAA TGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAA CCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCC CGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCA CGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCA CAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA

【表４１】

配列番号	明細	配列
224	TIM3.7 (9F6) IgG1.1f (A108T) 重鎖 (C 末端 K 無)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGG CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTGGTGGTGGTAGTACCATATAC TACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCGCT GTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGTCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAG ATGGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTT GA
431	TIM3.24/14H7 IgG1.1f Heavy Chai (C 末端 K 無)	CAGGTGCACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACT CTCCTGTACAGCCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGG GGCTGGAGTGGTTATCATACATTAGTAATAGTGGTAGTATCATATACTACGCAGACTCT GTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCAGTGTATCTGCAAAT GAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGGCGAATTGGTT TTTTTGACTACTGGGGCCCGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGC CCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCG CCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCC CTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAA CGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTG ACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTC TTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAC ATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGG ACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACG TACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTA CAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAG CCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATG ACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGC CGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACAC GCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA

【０９６２】

【表４２】

配列番号	明細	配列
435	23B3 IgG1.1f重鎖 (C末端K無)	CAGGTGCAGCTGGTGGGATCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGG CTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGGTTTCATTCATTAGTGGTAGTGGTAGTATCATATAC TACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACT GGATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAG ACGGTATGGTTCGGGGAATGAACTTCTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTT GA
439	TIM3.25 (23B3) IgG1.1f (G6E, D79Y)重鎖 (C末端K無)	CAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGG CTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGGTTTCATTCATTAGTGGTAGTGGTAGTATCATATAC TACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACT GTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAG ACGGTATGGTTCGGGGAATGAACTTCTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTT GA

【表４３】

配列番号	明細	配列
225	TIM3.10 (13A3) IgG1.3f (N60Q) 重鎖	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCC GCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACC TACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTA AATGA
226	TIM3.11 (13A3) IgG1.3f (N60S) 重鎖	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCC GCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACC TACTACTCACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTA AATGA

【０９６３】

【表４４】

配列番号	明細	配列
227	TIM3.12 (13A3) IgG1.3f (N60A) 重鎖	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCC GCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACC TACTACGCACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTA AATGA
228	TIM3.13 (13A3) IgG1.3f (D101E) 重鎖	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCC GCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACC TACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGAACCCTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTA AATGA

【表４５】

配列番号	明細	配列
229	TIM3.14 (13A3) IgG1.3f (P102V) 重鎖	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCC GCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACC TACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGACGTATGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTA AATGA
230	TIM3.15 (13A3) IgG1.3f (P102Y) 重鎖	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCC GCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACC TACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTA AATGA

【０９６４】

【表４６】

配列番号	明細	配列
231	TIM3.16 (13A3) IgG1.3f (P102L) 重鎖	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCC GCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACC TACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGACCTATGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTA AATGA
232	TIM3.17 (13A3) IgG1.3f (N60Q/P102Y) 重鎖	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCC GCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACC TACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTA AATGA

【表４７】

配列番号	明細	配列
357	TIM3.18 (13A3) IgG1.3f (N60Q/D101E) 重鎖	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCC GCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACC TACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGAACCCTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTA AATGA
233	TIM3.8 (8B9) IgG1.3f (S61P) 重鎖	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGTCACTACTGGAACTGGATCCGGCAGC CCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACAGTGGAAGCACCAACTAC AATCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTC CCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATA CTGGGTACTACGGTATGGACATCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCT AGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGG CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGT GGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGAC CTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGC CCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGG GCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCA ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAG TACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAA TGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAA CCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCC CGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCA CGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCA CAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA

【０９６５】

【表４８】

配列番号	明細	配列
234	TIM3.7 (9F6) IgG1.3f (A108T) 重鎖	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGG CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTGGTGGTGGTAGTACCATATAC TACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCGCT GTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGTCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAG ATGGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTA AATGA
432	TIM3.24/14H7 IgG1.3f 重鎖	CAGGTGCACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACT CTCCTGTACAGCCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGG GGCTGGAGTGGTTATCATACATTAGTAATAGTGGTAGTATCATATACTACGCAGACTCT GTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCAGTGTATCTGCAAAT GAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGGCGAATTGGTT TTTTTGACTACTGGGGCCCGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGC CCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCG CCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCC CTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAA CGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTG ACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTC TTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAC ATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGG ACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACG TACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTA CAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAG CCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATG ACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGC CGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACAC GCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA

【表４９】

配列番号	明細	配列
436	23B3 IgG1.3f重鎖	CAGGTGCAGCTGGTGGGATCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGG CTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGGTTTCATTCATTAGTGGTAGTGGTAGTATCATATAC TACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACT GGATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAG ACGGTATGGTTCGGGGAATGAACTTCTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTA AATGA
440	TIM3.25 (23B3) IgG1.3f (G6E, D79Y)重鎖	CAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGG CTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGGTTTCATTCATTAGTGGTAGTGGTAGTATCATATAC TACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACT GTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAG ACGGTATGGTTCGGGGAATGAACTTCTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTA AATGA

【０９６６】

【表５０】

配列番号	明細	配列
235	TIM3.10 (13A3) IgG1.3f (N60Q) 重鎖 (C 末端 K 無)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCC GCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACC TACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTT GA
236	TIM3.11 (13A3) IgG1.3f (N60S) 重鎖 (C 末端 K 無)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCC GCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACC TACTACTCACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTT GA

【表５１】

配列番号	明細	配列
237	TIM3.12 (13A3) IgG1.3f (N60A) 重鎖 (C 末端 K 無)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCC GCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACC TACTACGCACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTT GA
238	TIM3.13 (13A3) IgG1.3f (D101E) 重鎖 (C 末端 K 無)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCC GCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACC TACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGAACCCTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTT GA

【０９６７】

【表５２】

配列番号	明細	配列
239	TIM3.14 (13A3) IgG1.3f (P102V) 重鎖 (C 末端 K 無)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCC GCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACC TACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGACGTATGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTT GA
240	TIM3.15 (13A3) IgG1.3f (P102Y) 重鎖 (C 末端 K 無)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCC GCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACC TACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTT GA

【表５３】

配列番号	明細	配列
241	TIM3.16 (13A3) IgG1.3f (P102L) 重鎖 (C 末端 K 無)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCC GCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACC TACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGACCTATGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTT GA
242	TIM3.17 (13A3) IgG1.3f (N60Q/P102Y) 重鎖 (C 末端 K 無)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCC GCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACC TACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTT GA

【０９６８】

【表５４】

配列番号	明細	配列
358	TIM3.18 (13A3) IgG1.3f (N60Q/D101E) 重鎖 (C 末端 K 無)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCC GCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACC TACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGAACCCTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTT GA
374	TIM3.18 (13A3) IgG1.3f (N60Q/D101E) (T168C)重鎖 (C 末端 K 無)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATTC GCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACC TACTACCAACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGAACCCTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTT GA

【表５５】

配列番号	明細	配列
243	TIM3.8 (8B9) IgG1.3f (S61P) 重鎖 (C 末端 K 無)	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCT CACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGTCACTACTGGAACTGGATCCGGCAGC CCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACAGTGGAAGCACCAACTAC AATCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTC CCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATA CTGGGTACTACGGTATGGACATCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCT AGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGG CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGT GGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGAC CTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGC CCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGG GCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGAC CCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCA ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAG TACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAA TGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAA CCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCC CGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCA CGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCA CAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
244	TIM3.7 (9F6) IgG1.3f (A108T) 重鎖 (C 末端 K 無)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGG CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTGGTGGTGGTAGTACCATATAC TACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCGCT GTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGTCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAG ATGGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTT GA

【０９６９】

【表５６】

配列番号	明細	配列
433	TIM3.24/14H7 IgG1.3f重鎖 (C末端K無)	CAGGTGCACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACT CTCCTGTACAGCCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGG GGCTGGAGTGGTTATCATACATTAGTAATAGTGGTAGTATCATATACTACGCAGACTCT GTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCAGTGTATCTGCAAAT GAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGGCGAATTGGTT TTTTTGACTACTGGGGCCCGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGC CCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCG CCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCC CTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAA CGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTG ACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTC TTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAC ATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGG ACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACG TACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTA CAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAG CCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATG ACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGC CGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACAC GCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
437	23B3 IgG1.3f重鎖 (C末端K無)	CAGGTGCAGCTGGTGGGATCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGG CTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGGTTTCATTCATTAGTGGTAGTGGTAGTATCATATAC TACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACT GGATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAG ACGGTATGGTTCGGGGAATGAACTTCTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTT GA

【表５７】

配列番号	明細	配列
441	TIM3.25 (23B3) IgG1.3f (G6E, D79Y)重鎖 (C末端 K 無)	CAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACT CTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGG CTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGGTTTCATTCATTAGTGGTAGTGGTAGTATCATATAC TACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACT GTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAG ACGGTATGGTTCGGGGAATGAACTTCTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACG GTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTT GA
162	TIM3.5 (13A3), TIM3.2 (17C3), TIM3.4 (3G4), TIM3.25 IgG1 軽鎖	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCAC CCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGA AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATC CCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACT GGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCGATCACCT TCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAA TAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGG GTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC AGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGT CACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
163	8B9, TIM3.6 (8C4), TIM3.9 (17C8) IgG1 軽鎖	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCAC CCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGA AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATC CCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACT GGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCTCTCACTT TCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAA TAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGG GTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC AGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGT CACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
165	9F6 VK1 IgG1 軽鎖	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC CATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGCAGTGCTTTAGCCTGGTATCAGCAGAAAC CAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCA TCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGTTTAATAGTTACCCTCGGACGTTCG GCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTC CCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAA CTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTA ACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGC ACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAC CCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG

【０９７０】

【表５８】

配列番号	明細	配列
166	9F6 VK2 IgG1 軽鎖	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCAC CCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGA AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATC CCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACT GGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACTCACTTTCG GCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTC CCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAA CTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTA ACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGC ACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAC CCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
164	9F6 VK3 IgG1 軽鎖	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCAC CCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGA AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATC CCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACT GGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCGCTCACTT TCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAA TAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGG GTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC AGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGT CACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
442	TIM3.24 (14H7) IgG1 軽鎖	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCAC CCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGA AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATC CCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACT GGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCTCTCACTT TCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAA TAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGG GTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC AGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGT CACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
443	23B3 IgG1 軽鎖 (VK1)	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCAC CCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGA AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATC CCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACT GGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCGATCACCT TCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAA TAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGG GTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC AGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGT CACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
444	23B3 IgG1 軽鎖 (VK2)	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCAC CCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGA AACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATC CCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACT GGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCTTTCGGCG GAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCG CCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTT CTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACT CCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACC CTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCA TCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

【０９７１】

本発明の実施は、特に断らない限り、当分野の技術の範囲内である細胞生物学、細胞培養、分子生物学、トランスジェニック生物学、微生物学、組み換えＤＮＡおよび免疫学の慣用技術を用いる。このような技術は、文献に十分に説明されている。例えば、Sambrook et al., ed. (1989) Molecular Cloning A Laboratory Manual (2nd ed.; Cold Spring

Harbor Laboratory Press); Sambrook et al., ed. (1992) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, (Cold Springs Harbor Laboratory, NY); D. N. Glover ed., (1985) DNA Cloning, Volumes I and II; Gait, ed. (1984) Oligonucleotide Synthesis; Mullis et al. U.S. Pat. No. 4,683,195; Hames and Higgins, eds. (1984) Nucleic Acid Hybridization; Hames and Higgins, eds. (1984) Transcription And Translation; Freshney (1987) Culture Of Animal Cells (Alan R. Liss, Inc.); Immobilized Cells And Enzymes (IRL Press) (1986); Perbal (1984) A Practical Guide To Molecular Cloning; the treatise, Methods In Enzymology (Academic Press, Inc., N.Y.); Miller and Calos eds. (1987) Gene Transfer Vectors For Mammalian Cells, (Cold Spring Harbor Laboratory); Wu et al., eds., Methods In Enzymology, Vols. 154 and 155; Mayer and Walker, eds. (1987) Immunochemical Methods In Cell And Molecular Biology (Academic Press, London); Weir and Blackwell, eds., (1986) Handbook Of Experimental Immunology, Volumes I-IV; Manipulating the Mouse Embryo, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., (1986);); Crooks, Antisense drug Technology: Principles, strategies and applications, 2nd Ed. CRC Press (2007)およびAusubel et al. (1989) Current Protocols in Molecular Biology (John Wiley and Sons, Baltimore, Md.)参照。

【０９７２】

上記の引用文献全ておよび本明細書で引用する全ての引用文献は、引用により全体として本明細書に包含させる。

【０９７３】

次の実施例は説明のために提供し、限定のためではない。

【実施例】

【０９７４】

実施例１　抗ＴＩＭ３抗体単剤療法

単剤として投与されるＴＩＭ３抗体の臨床試験は、選択した進行性固形腫瘍を有する患者で実施される。投与後の患者の進行を評価する。

【０９７５】

実施例２　抗ＴＩＭ３抗体組み合わせ治療

抗ＰＤ１抗体、例えば、ニボルマブと組み合わせて投与されるＴＩＭ３抗体の臨床試験は、選択した進行性固形腫瘍を有する患者で実施される。投与後の患者の進行を評価する。

【０９７６】

実施例３　ニボルマブとの抗ＴＩＭ３抗体組み合わせ治療

抗ＰＤ１抗体、例えば、ニボルマブと組み合わせて投与されるＴＩＭ３抗体のフェーズ１／フェーズ２臨床試験は、選択した進行性固形腫瘍を有する患者で進行中である。本治験の目的は、抗ＴＩＭ３抗体がそれ自体および抗ＰＤ－１抗体(例えば、ニボルマブ)との組み合わせの両者で、進行性悪性腫瘍処置において安全であり、許容できるかを決定することである。

【０９７７】

この非盲検式、非無作為化試験の主要評価項目は、有害事象(ＡＥ)発生率、重度有害事象(ＳＡＥ)発生率、中断および死に至るＡＥの発生率およびプロトコールで規定された用量規制毒性(ＤＬＴ)基準を満たすＡＥの発生率を含む。主要評価項目は約２年間にわたりモニターされる。

【０９７８】

副次評価項目は、客観的応答率(ＯＲＲ)、中央応答期間(ｍＤＯＲ)、無進行生存率(ＰＦＳＲ)、最大観察血清濃度(C_{max})、最大観察血清濃度の時間(T_{max})、０時から最後の定量可能濃度の時間までの血清濃度－時間曲線下面積[ＡＵＣ(０－Ｔ)]、投与間隔の最後の観察濃度(C_{tau})、１回の投与間隔における血清濃度－時間曲線下面積[ＡＵＣ(ＴＡＵ)]、投与間隔の最後のトラフ観察血清濃度($C_{トラフ}$)、点滴終了時濃度(C_{eo}

$_{i}$)および抗ＴＩＭ３抗体に対する抗薬物抗体(ＡＤＡ)発生率を含む。副次評価項目ＯＲＲ、ｍＤＯＲおよびＰＦＳＲは最大１２か月の処置まで測定し、C_{max}、T_{max}、ＡＵＣ(０－Ｔ)、C_{tau}、ＡＵＣ(ＴＡＵ)、$C_{トラフ}$、C_{eoi}およびＡＤＡは約２年間測定する。

【０９７９】

臨床試験は２アーム、アームＡおよびアームＢを有する。アームＡの対象は、特定投与量の抗ＴＩＭ３抗体単剤療法を、特定の日に投与される。アームＢの対象は、抗ＴＩＭ３抗体および抗ＰＤ－１抗体(例えば、ニボルマブ)組み合わせ治療を投与され、ここで、抗ＴＩＭ３抗体は、特定の投与量で特定の日に投与され、抗ＰＤ－１抗体(例えば、ニボルマブ)は、特定の投与量で特定の日に投与される。

【０９８０】

適格対象は、測定可能な疾患、生検のために接近可能な少なくとも１つの病変および米国東海岸癌臨床試験グループパフォーマンスステータス０または１を有する、進行性(転移性、再発性および／または切除不能)である固形腫瘍が組織学的または細胞学的に確認された１８歳以上の男女を含む。参加者は、少なくとも１つの標準処置レジメンを受け、その後進行、再発または不耐性となっていなければならない、固形腫瘍が組織学的に進行または転移状況でなければならない。

【０９８１】

除外基準は、活動性自己免疫性疾患を有する、自己免疫性疾患が知られるまたは疑われる参加者；先の抗癌治療の最後の投与から治験治療開始まで少なくとも４週間を経過していない限り、細胞毒性剤処置；および同時の介入を必要とする他の活動性悪性腫瘍を有する参加者を含む。他のプロトコールで規定された参入／除外基準が適用される。

【０９８２】

本ＰＣＴ出願は、２０１８年１月１６日出願の米国仮出願６２／６１７,８２８、２０１８年１月１７日出願の米国仮出願６２／６１８,５６１および２０１８年２月２１日出願の米国仮出願６２／６３３,４７７に基づく優先権を主張し、この各々を全体として引用により本明細書に包含させる。

【配列表】

2021511372000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/013638

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/28 A61P35/00 A61K39/395
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07K A61P A61K

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, 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.
T	HE YAYI ET AL: "TIM-3, a promising target for cancer immunotherapy.", ONCOTARGETS AND THERAPY 2018, vol. 11, 2018, pages 7005-7009, XP002789761, ISSN: 1178-6930 the whole document ----- -/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
15 March 2019	29/03/2019

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bumb, Peter

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/013638

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Lei Zheng et al.: "Abstract A203: Generation of human TIM3 knock-in mice for preclinical efficacy assessment of therapeutic antibodies", Abstracts: AACR-NCI-EORTC International Conference: Molecular Targets and Cancer Therapeutics; October 26-30, 2017; Philadelphia, PA , 30 October 2017 (2017-10-30), XP002789762, Retrieved from the Internet: URL:http://mct.aacrjournals.org/content/17/1_Supplement/A203 [retrieved on 2019-03-15]	1,3,5,6, 12,13, 24-54, 56-61
Y	the whole document	10,11, 50-52, 56,57

X	WEISS G J: "A phase 1 study of TSR-022, an anti-TIM-3 monoclonal antibody, in patients (pts) with advanced solid tumors", JOURNAL FOR IMMUNOTHERAPY OF CANCER 20171101 BIOMED CENTRAL LTD. NLD, vol. 5, no. Supplement 2, 1 November 2017 (2017-11-01), XP002789763, ISSN: 2051-1426	1-5,40, 45,48, 49,53, 62-65
Y	the whole document	7-9, 14-23, 50-52, 56,57

X	DEANGELIS N ET AL: "Development of JNJ-64158120, an anti-TIM-3 antibody to overcome innate and acquired mechanisms of resistance to PD-1 therapy", JOURNAL FOR IMMUNOTHERAPY OF CANCER 20171101 BIOMED CENTRAL LTD. NLD, vol. 5, no. Supplement 2, 1 November 2017 (2017-11-01), XP002789764, ISSN: 2051-1426	1,3,5,6, 28,31, 45,58, 59,61
Y	the whole document	55

	-/--	

2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/013638

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Tong Zhang et al.: "Abstract 2628: BGB-A425: a humanized anti-human Tim-3 antibody that exhibits strong immune cell activation", Proceedings: AACR Annual Meeting 2017; April 1-5, 2017; Washington, DC , 5 April 2017 (2017-04-05), XP002789765, Retrieved from the Internet: URL:http://cancerres.aacrjournals.org/content/77/13_Supplement/2628 [retrieved on 2019-03-15] the whole document	1,3,5,6, 28,31, 45,58, 59,61
Y	BUROVA E ET AL: "Characterization of the Anti PD-1 Antibody REGN2810 and Its Antitumor Activity in Human PD-1 Knock-In Mice", MOL CANCER THER. 2017 MAY,, vol. 16, no. 5, 6 March 2017 (2017-03-06), pages 861-870, XP002788765, figure 3	10,11
X	Novartis Pharmaceuticals: "Study NCT02608268 on Date: December 14, 2017 (v15)", clinicaltrials.giv archive , 14 December 2017 (2017-12-14), XP002789766, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT02608268?V_15 [retrieved on 2019-03-15] the whole document	1-5,40, 45,48, 49,53, 62-65
Y	ZHAO X ET AL: "Assessment of nivolumab benefit-risk profile of a 240-mg flat dose relative to a 3-mg/kg dosing regimen in patients with advanced tumors.", ANNALS OF ONCOLOGY : OFFICIAL JOURNAL OF THE EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY 01 AUG 2017, vol. 28, no. 8, 1 August 2017 (2017-08-01) , pages 2002-2008, XP002789767, ISSN: 1569-8041 the whole document	7-9

-/--

2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/013638

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Zhao et al: "Abstract CT101: A model-based exposure-response (E-R) assessment of a nivolumab (NIVO) 4-weekly (Q4W) dosing schedule across multiple tumor types", Proceedings: AACR Annual Meeting 2017; April 1-5, 2017; Washington, DC , July 2017 (2017-07), XP002789768, Retrieved from the Internet: URL:http://cancerres.aacrjournals.org/content/77/13_Supplement/CT101 [retrieved on 2019-03-15] the whole document	7-9, 14-23
Y	WO 2017/079112 A1 (JANSSEN BIOTECH INC [US]) 11 May 2017 (2017-05-11) example 11	55
Y,P	WO 2018/013818 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US]) 18 January 2018 (2018-01-18) the whole document	50-52, 56,57
X,P	WO 2018/129553 A1 (TESARO INC [US]) 12 July 2018 (2018-07-12) claims 1-5 page 119 figures 7-8	1,3,5,6, 28,31, 43-45, 58,59,61
A,P	WO 2019/006007 A1 (NOVARTIS AG [CH]; STEIN ANDREW MARC [US]; XU JIAN [US]; MANENTI LUIGI) 3 January 2019 (2019-01-03) claim 1 the whole document	1-65

2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2019/013638

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2017079112 A1	11-05-2017	AR 106583 A1	31-01-2018
		AU 2016348388 A1	17-05-2018
		AU 2016348391 A1	17-05-2018
		AU 2016350700 A1	17-05-2018
		BR 112018008867 A2	06-11-2018
		BR 112018008891 A2	06-11-2018
		BR 112018008904 A2	27-11-2018
		CA 3004117 A1	11-05-2017
		CA 3004134 A1	11-05-2017
		CA 3004138 A1	11-05-2017
		CL 2018001177 A1	12-10-2018
		CN 108430509 A	21-08-2018
		CN 108473584 A	31-08-2018
		CN 108697791 A	23-10-2018
		CO 2018005614 A2	31-05-2018
		CR 20180234 A	11-09-2018
		EA 201891093 A1	31-10-2018
		EP 3370768 A1	12-09-2018
		EP 3370769 A1	12-09-2018
		EP 3371226 A2	12-09-2018
		JP 2019500891 A	17-01-2019
		JP 2019500892 A	17-01-2019
		JP 2019500893 A	17-01-2019
		KR 20180069070 A	22-06-2018
		KR 20180069071 A	22-06-2018
		KR 20180072821 A	29-06-2018
		PE 13262018 A1	20-08-2018
		PH 12018500906 A1	05-11-2018
		SG 11201803520P A	30-05-2018
		TW 201730213 A	01-09-2017
		US 2017121409 A1	04-05-2017
		WO 2017079112 A1	11-05-2017
		WO 2017079115 A1	11-05-2017
		WO 2017079116 A2	11-05-2017
WO 2018013818 A2	18-01-2018	AU 2017297506 A1	21-02-2019
		CA 3030765 A1	18-01-2018
		CO 2019000372 A2	18-01-2019
		SG 11201900026T A	30-01-2019
		TW 201811829 A	01-04-2018
		US 2018016336 A1	18-01-2018
		US 2018298097 A1	18-10-2018
		UY 37325 A	31-01-2018
		WO 2018013818 A2	18-01-2018
WO 2018129553 A1	12-07-2018	TW 201831196 A	01-09-2018
		WO 2018129553 A1	12-07-2018
WO 2019006007 A1	03-01-2019	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*45/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	
Ｃ０７Ｋ	*16/28*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		
Ｃ１２Ｎ	*15/13*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	16/28		
			Ｃ１２Ｎ	15/13		

(31)優先権主張番号 62/633,477
(32)優先日 平成30年2月21日(2018.2.21)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

(74)代理人 100170520
弁理士 笹倉 真奈美
(72)発明者 シャオ・ミン・シェバイ
アメリカ合衆国９４０６３カリフォルニア州レッドウッド・シティ、ベイ・ロード７００番
(72)発明者 マーク・ジェイ・セルビー
アメリカ合衆国９４０６３カリフォルニア州レッドウッド・シティ、ベイ・ロード７００番
(72)発明者 ミシェル・ミンホア・ハン
アメリカ合衆国９４０６３カリフォルニア州レッドウッド・シティ、ベイ・ロード７００番
(72)発明者 クリスティン・ビー
アメリカ合衆国９４０６３カリフォルニア州レッドウッド・シティ、ベイ・ロード７００番
(72)発明者 アンディ・エックス・デン
アメリカ合衆国９４０６３カリフォルニア州レッドウッド・シティ、ベイ・ロード７００番
(72)発明者 アナン・チュンタラパイ
アメリカ合衆国９４０６３カリフォルニア州レッドウッド・シティ、ベイ・ロード７００番
(72)発明者 ブリジット・デボー
アメリカ合衆国９４３０６カリフォルニア州パロ・アルト、ダルース・サークル３２０番
(72)発明者 ホイミン・リ
アメリカ合衆国０２４２０マサチューセッツ州レキシントン、グローブ・ストリート９１番
(72)発明者 ポール・オー・シェパード
アメリカ合衆国９８２５２ワシントン州グラナイト・フォールズ、トゥーハンドレッドアンドセブンティエイス・ドライブ・ノースイースト１３５３２番
(72)発明者 アラン・ジェイ・コーマン
アメリカ合衆国９４０６３カリフォルニア州レッドウッド・シティ、ベイ・ロード７００番
(72)発明者 ダニエル・エフ・アードゥレル
アメリカ合衆国９８０７７ワシントン州ウッディンビル、トゥーハンドレッドアンドファースト・アベニュー・ノースイースト１９０１０番
(72)発明者 エカテリーナ・デヤノバ
アメリカ合衆国０８５４３ニュージャージー州プリンストン、ルート２０６アンド・プロビンス・ライン・ロード

(72)発明者　リチャード・ホアン
アメリカ合衆国０８５４３ニュージャージー州プリンストン、ルート２０６アンド・プロビンス・ライン・ロード
(72)発明者　グオドン・チェン
アメリカ合衆国０８５４３ニュージャージー州プリンストン、ルート２０６アンド・プロビンス・ライン・ロード
(72)発明者　ミッシェル・カーン
アメリカ合衆国９４０６３カリフォルニア州レッドウッド・シティ、ベイ・ロード７００番
(72)発明者　ホン－アン・ソン
アメリカ合衆国９４０６３カリフォルニア州レッドウッド・シティ、ベイ・ロード７００番
(72)発明者　ポーリアナ・パター
アメリカ合衆国０８５４３ニュージャージー州プリンストン、ルート２０６アンド・プロビンス・ライン・ロード
(72)発明者　ジェフリー・アール・ジャクソン
アメリカ合衆国０８５４３ニュージャージー州プリンストン、ルート２０６アンド・プロビンス・ライン・ロード
(72)発明者　ロナルド・エイ・フレミング
アメリカ合衆国０８５４３ニュージャージー州プリンストン、ルート２０６アンド・プロビンス・ライン・ロード

Ｆターム(参考) 4C084 AA19 AA22 NA05 ZB022 ZB261 ZB262 ZB271 ZC032 ZC751
4C085 AA13 AA14 BB01 BB12 CC23 EE01 EE03
4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 CA40 DA76 EA22 EA28 FA74