

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-553306

(P2022-553306A)

(43)公表日 令和4年12月22日(2022.12.22)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00		4 C 0 8 4
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	T Z N A	4 C 0 8 5
A 6 1 K	31/706 (2006.01)	A 6 1 K	31/706		4 C 0 8 6
A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 K	31/496		4 H 0 4 5
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全142頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2022-523407(P2022-523407)	(71)出願人	504389991		
(86)(22)出願日	令和2年10月20日(2020.10.20)		ノバルティス アーゲー		
(85)翻訳文提出日	令和4年6月2日(2022.6.2)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセ		
(86)国際出願番号	PCT/IB2020/000968		3 5		
(87)国際公開番号	WO2021/079195	(74)代理人	100092783		
(87)国際公開日	令和3年4月29日(2021.4.29)		弁理士 小林 浩		
(31)優先権主張番号	62/978,262	(74)代理人	100095360		
(32)優先日	令和2年2月18日(2020.2.18)		弁理士 片山 英二		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100120134		
(31)優先権主張番号	63/090,234		弁理士 大森 規雄		
(32)優先日	令和2年10月11日(2020.10.11)	(74)代理人	100153693		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 岩田 耕一		
(31)優先権主張番号	62/923,928	(72)発明者	ヴァナッス, ケイ., ゲーリー, ジェイ		
			.		
			アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0		
				最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 T I M－3 阻害剤およびその使用

(57)【要約】

状態および障害を処置するために使用され得る。T I M－3 阻害剤を含む維持療法もまた開示される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象において急性骨髄性白血病（AML）の処置において使用するための、TIM-3 阻害剤を含む維持療法。

【請求項 2】

対象において急性骨髄性白血病（AML）を処置する方法であって、TIM-3 阻害剤を含む有効量の維持療法を前記対象に投与し、それによってAMLを処置することを含む方法。

【請求項 3】

前記TIM-3 阻害剤が抗TIM-3 抗体分子を含む、請求項 1 に記載の維持療法または請求項 2 に記載の方法。

10

【請求項 4】

前記抗TIM-3 抗体がMBG 453 を含む、請求項 1 もしくは 3 に記載の使用するための維持療法、または請求項 2 もしくは 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記TIM-3 阻害剤が約700mg から約900mg の用量で投与される、請求項 1 もしくは 3～4 のいずれかに記載の使用するための維持療法、または請求項 2～4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 6】

前記TIM-3 阻害剤が約800mg の用量で投与される、請求項 1 もしくは 3～5 のいずれかに記載の使用するための維持療法、または請求項 2～5 のいずれかに記載の方法。

20

【請求項 7】

前記TIM-3 阻害剤が約300mg から約500mg の用量で投与される、請求項 1 もしくは 3～4 のいずれかに記載の使用するための維持療法、または請求項 2～4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 8】

前記TIM-3 阻害剤が約400mg の用量で投与される、請求項 1、3～4 もしくは 7 のいずれかに記載の使用するための維持療法、または請求項 2～4 もしくは 7 のいずれかに記載の方法。

30

【請求項 9】

前記TIM-3 阻害剤が28日サイクルの2、3、4、5、6、7、または8日目に投与される、請求項 1 もしくは 3～8 のいずれかに記載の使用するための維持療法、または請求項 2～8 のいずれかに記載の方法。

【請求項 10】

前記TIM-3 阻害剤が28日サイクルの1日目に投与される、請求項 1 もしくは 3～9 のいずれかに記載の使用するための維持療法、または請求項 2～9 のいずれかに記載の方法。

【請求項 11】

前記TIM-3 阻害剤が28日サイクルの5日目に投与される、請求項 1 もしくは 3～9 のいずれかに記載の使用するための維持療法、または請求項 2～9 のいずれかに記載の方法。

40

【請求項 12】

前記TIM-3 阻害剤が4週間ごとに1回投与される、請求項 1 もしくは 3～11 のいずれかに記載の使用するための維持療法、または請求項 2～11 のいずれかに記載の方法。

【請求項 13】

前記TIM-3 阻害剤が静脈内に投与される、請求項 1 もしくは 3～12 のいずれかに記載の使用するための維持療法、または請求項 2～12 のいずれかに記載の方法。

【請求項 14】

50

前記維持療法が低メチル化剤をさらに含む、請求項 1 もしくは 3 ～ 13 のいずれかに記載の使用するための維持療法、または請求項 2 ～ 13 のいずれかに記載の方法。

【請求項 15】

前記低メチル化剤がアザシチジン、デシタビン、CC-486、またはASTX727を含む、請求項 1 もしくは 3 ～ 14 のいずれかに記載の使用するための維持療法、または請求項 2 ～ 14 のいずれかに記載の方法。

【請求項 16】

前記低メチル化剤がアザシチジンを含む、請求項 1 もしくは 3 ～ 15 のいずれかに記載の使用するための維持療法、または請求項 2 ～ 15 のいずれかに記載の方法。

【請求項 17】

前記アザシチジンが約 $25 \text{ mg} / \text{m}^2$ から約 $75 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で投与される、請求項 1 もしくは 3 ～ 16 のいずれかに記載の使用するための維持療法、または請求項 2 ～ 16 のいずれかに記載の方法。

【請求項 18】

前記アザシチジンが約 $50 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で投与される、請求項 1 もしくは 3 ～ 17 のいずれかに記載の使用するための維持療法、または請求項 2 ～ 17 のいずれかに記載の方法。

【請求項 19】

前記アザシチジンが 1 日 1 回投与される、請求項 1 もしくは 3 ～ 18 のいずれかに記載の使用するための維持療法、または請求項 2 ～ 18 のいずれかに記載の方法。

【請求項 20】

前記アザシチジンが 5 ～ 7 日間連続して投与される、請求項 1 もしくは 3 ～ 19 のいずれかに記載の使用するための維持療法、または請求項 2 ～ 19 のいずれかに記載の方法。

【請求項 21】

前記アザシチジンが 5 日間連続して投与される、請求項 1 もしくは 3 ～ 20 のいずれかに記載の使用するための維持療法、または請求項 2 ～ 20 のいずれかに記載の方法。

【請求項 22】

前記アザシチジンが 28 日サイクルの 1 ～ 5 日目に連日投与される、請求項 1 もしくは 3 ～ 21 のいずれかに記載の使用するための維持療法、または請求項 2 ～ 21 のいずれかに記載の方法。

【請求項 23】

前記アザシチジンが皮下にまたは静脈内に投与される、請求項 1 もしくは 3 ～ 22 のいずれかに記載の使用するための維持療法、または請求項 2 ～ 22 のいずれかに記載の方法。

【請求項 24】

前記維持療法がBcl-2、CD47、CD70、NEDD8、CDK9、FLT3、およびKITのうちの1つまたは複数の阻害剤、ならびに／またはp53の活性化因子の投与をさらに含む、請求項 1 ～ 23 のいずれかに記載の使用するための維持療法または方法。

【請求項 25】

前記Bcl-2阻害剤がベネトクラックス（ABT-199）、ナビトクラックス（ABT-263）、ABT-737、BP1002、SPC2996、APG-1252、オバトクラックスメシレート（GX15-070MS）、PNT2258、またはオブリメルセン（G3139）である、請求項 24 に記載の使用するための維持療法または方法。

【請求項 26】

前記Bcl-2阻害剤がベネトクラックスを含む、請求項 24 または 25 に記載の使用するための維持療法または方法。

【請求項 27】

対象において急性骨髄性白血病（AML）を処置する方法であって、MBG453を含

10

20

30

40

50

む維持療法を前記対象に投与することを含み、M B G 4 5 3 は 2 8 日投与サイクルの 1 日目に 4 週間ごとに 1 回、8 0 0 m g の用量で前記対象に投与される、方法。

【請求項 2 8】

対象において急性骨髄性白血病（A M L）を処置する方法であって、M B G 4 5 3 を含む維持療法を前記対象に投与することを含み、M B G 4 5 3 は 2 8 日投与サイクルの 1 日目に 4 週間ごとに 1 回、4 0 0 m g の用量で前記対象に投与される、方法。

【請求項 2 9】

対象において急性骨髄性白血病（A M L）を処置する方法であって、M B G 4 5 3 とアザシチジンとの組合せを含む維持療法を前記対象に投与することを含み、

a) M B G 4 5 3 は、2 8 日投与サイクルの 5 日目に 4 週間ごとに 1 回、約 8 0 0 m g の用量で投与され；および

10

b) アザシチジンは、2 8 日投与サイクルの 1 ～ 5 日目に 5 日間連続して、1 日に約 5 0 m g / m² の用量で投与される、方法。

【請求項 3 0】

対象において急性骨髄性白血病（A M L）を処置する方法であって、M B G 4 5 3 とアザシチジンとの組合せを含む維持療法を前記対象に投与することを含み、

a) M B G 4 5 3 は、2 8 日投与サイクルの 5 日目に 4 週間ごとに 1 回、約 4 0 0 m g の用量で投与され；および

b) アザシチジンは、2 8 日投与サイクルの 1 ～ 5 日目に 5 日間連続して、1 日に約 5 0 m g / m² の用量で投与される、方法。

20

【請求項 3 1】

前記対象が前記維持療法の投与の前に測定可能残存病変（M R D）を有する、請求項 1 ～ 3 0 のいずれかに記載の使用するための維持療法または方法。

【請求項 3 2】

前記対象が前記維持療法の投与の前に測定可能残存病変（M R D）を有さない、請求項 1 ～ 3 0 のいずれかに記載の使用するための維持療法または方法。

【請求項 3 3】

前記対象が前記維持療法の投与の前に化学療法剤を受けたことがあるか、または受けたことがあると同定されている、請求項 1 ～ 3 2 のいずれかに記載の使用するための維持療法または方法。

30

【請求項 3 4】

前記対象が前記維持療法の投与の前に造血幹細胞移植（H S C T）を受けたことがあるか、または受けたことがあると同定されている、請求項 1 ～ 3 3 のいずれかに記載の使用するための維持療法または方法。

【請求項 3 5】

前記造血幹細胞移植（H S C T）が同種造血幹細胞移植（a H S C T）である、請求項 1 ～ 3 4 のいずれかに記載の使用するための維持療法または方法。

【請求項 3 6】

前記対象が化学療法剤または H S C T の投与の後に寛解状態にある、請求項 1 ～ 3 5 のいずれかに記載の使用するための維持療法または方法。

40

【請求項 3 7】

前記維持療法の投与の前に、前記対象からの試料において M R D のレベルを決定することをさらに含む、請求項 1 ～ 3 6 のいずれかに記載の使用するための維持療法または方法。

【請求項 3 8】

前記維持療法の投与の後に、前記対象からの試料において M R D のレベルを決定することをさらに含む、請求項 1 ～ 3 7 のいずれかに記載の使用するための維持療法または方法。

【請求項 3 9】

前記対象が、前記維持療法の投与の後に、減少したレベルの M R D を有するか、または

50

検出可能なレベルのMRDを有さない、請求項1～38のいずれかに記載の使用するための維持療法または方法。

【請求項40】

前記維持療法が、基準MRDレベル、例えば、前記維持療法を受ける前の前記対象におけるMRDのレベルと比較して、1%、0.5%、0.2%、0.1%、0.05%、0.02%、または0.01%未満である測定可能残存病変（MRD）のレベルを前記対象においてもたらす、請求項1～39のいずれかに記載の使用するための維持療法または方法。

【請求項41】

前記維持療法が、基準MRDレベル、例えば、前記維持療法を受ける前の前記対象におけるMRDのレベルと比較して、前記対象において1分の1、2分の1、3分の1、4分の1、5分の1、6分の1、7分の1、8分の1、9分の1、10分の1、20分の1、50分の1、100分の1、200分の1、500分の1、または1000分の1以下のMRDのレベルをもたらす、請求項1～40のいずれかに記載の使用するための維持療法または方法。

10

【請求項42】

前記対象において寛解の期間を決定することをさらに含む、請求項1～41のいずれかに記載の使用するための維持療法または方法。

【請求項43】

前記維持療法が対象における再発までの時間を増加させる、請求項1～42のいずれかに記載の使用するための維持療法または方法。

20

【請求項44】

前記維持療法が再発までの時間を少なくとも6カ月、9カ月、12カ月、18カ月、24カ月、30カ月、36カ月、またはそれ以上増加させる、請求項1～43のいずれかに記載の使用するための維持療法または方法。

【請求項45】

前記維持療法が前記対象において寛解を維持する、請求項1～44のいずれかに記載の使用するための維持療法または方法。

【請求項46】

前記維持療法が少なくとも6カ月、9カ月、12カ月、18カ月、24カ月、30カ月、36カ月、またはそれ以上の間、前記対象において寛解を維持する、請求項1～45のいずれかに記載の使用するための維持療法または方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2019年10月21日提出の米国特許仮出願第62/923,928号、2020年2月18日提出の米国特許仮出願第62/978,262号、および2020年10月11日提出の米国特許仮出願第63/090234号の利益を主張するものであり、前記出願の内容は本明細書に参照によりその全体が組み込まれる。

40

【0002】

配列表

本出願は、ASCIIフォーマットで電子的に提出されている配列表を含有しており、これは本明細書に参照によりその全体が組み込まれる。2020年10月19日に作成された前記ASCIIコピーはC2160-7029WO__SL.txtと命名されており、サイズは59,572バイトである。

【背景技術】

【0003】

TIM-3は、例えば、IFN- γ を分泌するTh1（Tヘルパー1）CD4+細胞および細胞障害性CD8+T細胞上で発現される膜貫通型受容体タンパク質である。TIM

50

ー3は、一般的には、ナイーブT細胞上で発現されず、むしろ、活性化されたエフェクターT細胞上で上方調節される。TIM-3は、*in vivo*での免疫および寛容の調節において役割を果たす (Hastings et al., Eur J Immunol. 2009; 39(9):2492-501を参照)。

【0004】

TIM-3は、FoxP3+Tregで富化され、樹状細胞(DC)、単球/マクロファージ、およびNK細胞上で恒常的に発現される (Anderson et al. Science. 2007; 318(5853):1141-1143; Ndhlovu et al. Blood. 2012; 119(16): 3734-43)。さらに、TIM-3はまた、正常な造血幹細胞には存在しないが、白血病芽球には存在する急性骨髄性白血病(AML)幹細胞抗原として同定されており、抗TIM-3抗体処置は、マウス異種移植モデルにおけるAMLの生着の遮断において有効性を示した (Kikushige et al. Cell Stem Cell 2010; 7(6):708-717)。有望な前臨床および臨床抗がん活性が、TIM-3遮断について報告されている (Kikushige et al. Cell Stem Cell 2010; 7(6):708-717, Sakuishi et al. J Exp Med. 2010; 207(10):2187-94, Ngiow et al. Cancer Res 2011; 71(10)3540-51, Sakuishi et al. J Immunol 2011; 188(1 Supplement):46.5, Jing et al. Journal for Immuno Therapy of Cancer 2015; 3(2), Asayama et al. Oncotarget 2017; 8(51):88904-88917)。

10

【0005】

急性骨髄性白血病(AML)は、骨髄、末梢血および髄外組織における骨髄系芽球のクローン拡大により特徴付けられる悪性疾患である。AMLは、成人において最も一般的な形態の急性白血病であり、2019年に米国において、21,450件のAMLの新規症例、および疾患が原因の10,920人の死者が生じると推定された (American Cancer Society 2019)。強化化学療法は第一選択処置の標準ケアであり、ほとんどの場合、完全寛解(CR)を達成する；しかし、ほとんどの患者は、追加の処置を行わないと再発を経験することになる。寛解後の同種造血幹細胞移植(aHSCT)は、ほとんどのAMLを有する患者にとって唯一の根治的処置となる。

20

【0006】

それ故、AMLを含む、がんなどの疾患を処置するための、抗TIM-3抗体分子を利用する併用療法を含む、TIM-3機能およびTIM-3発現細胞の機能を調節する新規治療アプローチの必要性が存在する。

30

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

T細胞免疫グロブリンドメインおよびムチンドメイン3(TIM-3)の阻害剤を含む維持療法が、少なくとも一部分において、本明細書に開示される。いくつかの実施形態では、維持療法は、高い親和性および特異性でTIM-3に結合する抗体分子(例えば、ヒト化抗体分子)を含む。いくつかの実施形態では、維持療法は低メチル化剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、維持療法は、1つまたは複数の治療剤、例えば、阻害剤をさらに含む。本明細書に記載される組合せに関する医薬組成物および投与製剤も提供される。本明細書に記載される組合せは、がん性障害(例えば、血液がん)などの障害を処置または予防するために使用することが可能である。したがって、組合せを使用して様々な障害を処置するための投薬量レジメンを含む方法が本明細書に開示される。

40

【0008】

したがって、一態様では、本開示は、対象において血液がん、例えば、急性骨髄性白血病(AML)を処置する方法であって、TIM-3阻害剤を含む有効量の維持療法を対象に投与することを含む方法を特色とする。

【0009】

いくつかの実施形態では、TIM-3阻害剤は抗TIM-3抗体分子を含む。いくつかの実施形態では、TIM-3阻害剤は、MBG453、TSR-022、LY33213

50

67、Sym023、BGB-A425、INCAGN-2390、MBS-986258、RO-7121661、BC-3402、SHR-1702、またはLY-3415244を含む。いくつかの実施形態では、TIM-3阻害剤はMBG453を含む。いくつかの実施形態では、TIM-3阻害剤は約700mgから約900mgの用量で投与される。いくつかの実施形態では、TIM-3阻害剤は約800mgの用量で投与される。いくつかの実施形態では、TIM-3阻害剤は約300mgから約500mgの用量で投与される。いくつかの実施形態では、TIM-3阻害剤は約400mgの用量で投与される。いくつかの実施形態では、TIM-3阻害剤は4週間ごとに1回投与される。いくつかの実施形態では、TIM-3阻害剤は28日サイクルの5日目に投与される。いくつかの実施形態では、TIM-3阻害剤は、28日サイクルの5日目(+/-3日)に投与される。いくつかの実施形態では、TIM-3阻害剤は28日サイクルの1日目に投与される。いくつかの実施形態では、TIM-3阻害剤は28日サイクルの2、3、4、5、6、7または8日目に投与される。いくつかの実施形態では、TIM-3阻害剤は静脈内に投与される。いくつかの実施形態では、TIM-3阻害剤は約15分から約45分の期間にわたり静脈内に投与される。いくつかの実施形態では、TIM-3阻害剤は約30分の期間にわたり静脈内に投与される。

10

【0010】

いくつかの実施形態では、維持療法は低メチル化剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、低メチル化剤は、アザシチジン、デシタビン、CC-486またはASTX727を含む。

20

【0011】

いくつかの実施形態では、低メチル化剤はアザシチジンを含む。いくつかの実施形態では、低メチル化剤は約25mg/m²から約75mg/m²の用量で投与される。いくつかの実施形態では、低メチル化剤は約50mg/m²の用量で投与される。いくつかの実施形態では、低メチル化剤は1日1回投与される。いくつかの実施形態では、低メチル化剤は1～5日間連続して投与される。いくつかの実施形態では、低メチル化剤は、6日間連続して、投与される。いくつかの実施形態では、低メチル化剤は、28日サイクルの1～5日目に5日間連続して投与される。いくつかの実施形態では、低メチル化剤は、皮下にまたは静脈内に投与される。

【0012】

いくつかの実施形態では、維持療法は、Bcl-2、CD47、CD70、NEDD8、CDK9、FLT3、およびKITのうちの1つまたは複数の阻害剤を対象に投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、維持療法は、対象にp53の活性化因子を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤は、ベネトクラックス(ABT-199)、ナビトクラックス(ABT-263)、ABT-737、BP1002、SPC2996、APG-1252、メシル酸オパトクラックス(GX15-070MS)、PNT2258、またはオブリメルセン(G3139)を含む。いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤はベネトクラックスを含む。

30

【0013】

いくつかの実施形態では、血液がんは、白血病、リンパ腫、または骨髄腫である。いくつかの実施形態では、血液がんは急性骨髄性白血病(AML)である。いくつかの実施形態では、血液がんは慢性リンパ性白血病(CLL)である。いくつかの実施形態では、血液がんは小リンパ性リンパ腫(SLL)である。いくつかの実施形態では、血液がんは多発性骨髄腫(MM)である。いくつかの実施形態では、本開示は、骨髄異形成症候群(MDS)(例えば、より低リスクのMDS、例えば、非常に低リスクのMDS、低リスクのMDS、または中程度のリスクのMDS、またはより高リスクの骨髄異形成症候群、例えば、高リスクのMDS、もしくは非常に高リスクのMDS)を処置する方法を特色とする。

40

【0014】

いくつかの実施形態では、対象は、維持療法の投与または使用の前に化学療法剤を受け

50

たことがあるか、または受けたことがあると同定されている。他の実施形態では、対象は、維持療法の投与または使用の前に造血幹細胞移植（H S C T）を受けたことがあるか、または受けたことがあると同定されている。

【0015】

いくつかの実施形態では、対象は、維持療法の投与または使用の前に同種造血幹細胞移植（a H S C T）を受けたことがあるか、または受けたことがあると同定されている。

【0016】

いくつかの実施形態では、対象は、維持療法の投与の前に測定可能残存病変（M R D）を有する。いくつかの実施形態では、対象は、維持療法の投与の前に測定可能残存病変（M R D）を有さない。いくつかの実施形態では、対象は、M B G 4 5 3の投与の前に化学療法剤で処置されている。いくつかの実施形態では、対象は、M B G 4 5 3の投与の前に造血幹細胞移植（H S C T）で処置されている。いくつかの実施形態では、対象は、化学療法剤またはH S C Tの投与の後に寛解状態にある。いくつかの実施形態では、対象は、維持療法の投与の後にM R Dのレベルが低下しているか、または検出可能なレベルを有さない。

10

【0017】

いくつかの実施形態では、本方法は、対象において寛解の期間を決定することをさらに含む。いくつかの実施形態では、維持療法は、対象において再発までの時間を増加させる。いくつかの実施形態では、維持療法は、再発までの時間を少なくとも6カ月、9カ月、12カ月、18カ月、24カ月、30カ月、36カ月、またはそれ以上増加させる。いくつかの実施形態では、維持療法は、対象において寛解を維持する。いくつかの実施形態では、維持療法は、少なくとも6カ月、9カ月、12カ月、18カ月、24カ月、30カ月、36カ月、またはそれ以上の間、対象において寛解を維持する。

20

【0018】

別の態様では、本開示は、対象において急性骨髄性白血病（A M L）を処置する方法であって、M B G 4 5 3およびアザシチジンの組合せを含む維持療法を対象に投与することを含み、a）M B G 4 5 3は、28日投与サイクルの5日目に4週間ごとに1回、約800mgの用量で投与され、およびb）アザシチジンは、28日投与サイクルの1～5日目に5日間連続して、1日に約50mg/m²の用量で投与される、方法を特色とする。

30

【0019】

別の態様では、本開示は、対象において急性骨髄性白血病（A M L）を処置する方法であって、M B G 4 5 3およびアザシチジンの組合せを含む維持療法を対象に投与することを含み、a）M B G 4 5 3は、28日投与サイクルの5日目に4週間ごとに1回、約400mgの用量で投与され、およびb）アザシチジンは、28日投与サイクルの1～5日目に5日間連続して、1日に約50mg/m²の用量で投与される、方法を特色とする。

40

【0020】

別の態様では、本開示は、対象において急性骨髄性白血病（A M L）を処置する方法であって、M B G 4 5 3を含む維持療法を投与することを含み、M B G 4 5 3は、28日投与サイクルの1日目に4週間ごとに1回、800mgの用量で対象に投与される、方法を特色とする。

【0021】

別の態様では、本開示は、対象において急性骨髄性白血病（A M L）を処置する方法であって、M B G 4 5 3を含む維持療法を投与することを含み、M B G 4 5 3は、28日投与サイクルの1日目に4週間ごとに1回、400mgの用量で対象に投与される、方法を特色とする。

【0022】

別の態様では、本開示は、血液がん細胞の活性（例えば、成長、生存、もしくは生存能、またはすべて）を減少させる方法を特色とする。本方法は、細胞を本明細書に記載される組合せに接触させることを含む。本方法は、例えば、治療プロトコールの一部として、対象において実施することが可能である。血液がん細胞は、例えば、白血病（例えば、急性

50

骨髄性白血病（AML）または慢性リンパ性白血病（CLL）、リンパ腫（例えば、小リンパ性リンパ腫（SLL））、および骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫（MM））などの本明細書に記載される血液がん由来の細胞であり得る。

【0023】

本明細書に開示される方法のある特定の実施形態では、本方法は、対象において腫瘍浸潤性リンパ球（TIL）におけるTIM-3発現のレベルを決定することをさらに含む。他の実施形態では、TIM-3発現のレベルは、（例えば、免疫組織化学法を使用して）対象から取得された試料（例えば、液体生検）において決定される。ある特定の実施形態では、対象においてTIM-3の検出可能なレベルまたは上昇したレベルに応答して、組合せが投与される。検出ステップを使用して、例えば、本明細書に記載される治療薬の有効性をモニターすることも可能である。例えば、検出ステップを使用して、組合せの有効性をモニターすることが可能である。

10

【0024】

本明細書に記載される方法、維持療法、組成物、投薬製剤、およびキットの追加の特徴または実施形態には以下のうちの1つまたは複数が含まれる。

【0025】

TIM-3阻害剤

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される維持療法は、TIM-3阻害剤、例えば、抗TIM-3抗体を含む。一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、表7に示されるアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖可変領域からの（例えば、表7に開示されるABTIM3-hum11またはABTIM3-hum03の重鎖および軽鎖可変領域配列からの）、または表7に示されるヌクレオチド配列によってコードされる、少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つもしくは6つの相補性決定領域（CDR）（またはまとめてすべてのCDR）を含む。いくつかの実施形態では、CDRは、Kabattの定義に従う（例えば、表7に提示される通り）。いくつかの実施形態では、CDRは、Chothiaの定義に従う（例えば、表7に提示される通り）。一実施形態では、CDRのうちの1つまたは複数（またはまとめてすべてのCDR）は、表7に示されるか、または表7に示されるヌクレオチド配列によってコードされる、アミノ酸配列に対して、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ以上の変化、例えば、アミノ酸の置換（例えば、保存的アミノ酸置換）または欠失を有する。

20

30

【0026】

一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、表7にそれぞれ開示される、配列番号801のVHCDR1アミノ酸配列、配列番号802のVHCDR2アミノ酸配列、および配列番号803のVHCDR3アミノ酸配列を含む重鎖可変領域（VH）；ならびに配列番号810のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号811のVLCDR2アミノ酸配列、および配列番号812のVLCDR3アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（VL）を含む。一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、表7にそれぞれ開示される、配列番号801のVHCDR1アミノ酸配列、配列番号820のVHCDR2アミノ酸配列、および配列番号803のVHCDR3アミノ酸配列を含む重鎖可変領域（VH）；ならびに配列番号810のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号811のVLCDR2アミノ酸配列、および配列番号812のVLCDR3アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（VL）を含む。

40

【0027】

一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、配列番号806のアミノ酸配列、あるいは配列番号806に対する同一性が少なくとも85%、90%、95%、もしくは99%であるまたはそれよりも高いアミノ酸配列を含むVHを含む。一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、配列番号816のアミノ酸配列、あるいは配列番号816に対する同一性が少なくとも85%、90%、95%、もしくは99%であるまたはそれよりも高いアミノ酸配列を含むVLを含む。一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、配列番号822のアミノ酸配列、あるいは配列番号822に対する同一性が少なくとも85%、90%、95%、もしくは99%であるまたはそれよりも高いアミノ酸配列を含むVHを含む。一

50

実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、配列番号826のアミノ酸配列、あるいは配列番号826に対する同一性が少なくとも85%、90%、95%、もしくは99%であるまたはそれよりも高いアミノ酸配列を含むVLを含む。一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、配列番号806のアミノ酸配列を含むVH、および配列番号816のアミノ酸配列を含むVLを含む。一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、配列番号822のアミノ酸配列を含むVH、および配列番号826のアミノ酸配列を含むVLを含む。

【0028】

一実施形態では、抗体分子は、配列番号807のヌクレオチド配列、あるいは配列番号807に対する同一性が少なくとも85%、90%、95%、もしくは99%であるまたはそれよりも高いヌクレオチド配列によってコードされるVHを含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号817のヌクレオチド配列、あるいは配列番号817に対する同一性が少なくとも85%、90%、95%、もしくは99%であるまたはそれよりも高いヌクレオチド配列によってコードされるVLを含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号823のヌクレオチド配列、あるいは配列番号823に対する同一性が少なくとも85%、90%、95%、もしくは99%であるまたはそれよりも高いヌクレオチド配列によってコードされるVHを含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号827のヌクレオチド配列、あるいは配列番号827に対する同一性が少なくとも85%、90%、95%、もしくは99%であるまたはそれよりも高いヌクレオチド配列によってコードされるVLを含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号807のヌクレオチド配列によってコードされるVH、および配列番号817のヌクレオチド配列によってコードされるVLを含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号823のヌクレオチド配列によってコードされるVH、および配列番号827のヌクレオチド配列によってコードされるVLを含む。

10

20

【0029】

一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、配列番号808のアミノ酸配列、あるいは配列番号808に対する同一性が少なくとも85%、90%、95%、もしくは99%であるまたはそれよりも高いアミノ酸配列を含む重鎖を含む。一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、配列番号818のアミノ酸配列、あるいは配列番号818に対する同一性が少なくとも85%、90%、95%、もしくは99%であるまたはそれよりも高いアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、配列番号824のアミノ酸配列、あるいは配列番号824に対する同一性が少なくとも85%、90%、95%、もしくは99%であるまたはそれよりも高いアミノ酸配列を含む重鎖を含む。一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、配列番号828のアミノ酸配列、あるいは配列番号828に対する同一性が少なくとも85%、90%、95%、もしくは99%であるまたはそれよりも高いアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、配列番号808のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号818のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、配列番号824のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号828のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

30

【0030】

一実施形態では、抗体分子は、配列番号809のヌクレオチド配列、あるいは配列番号809に対する同一性が少なくとも85%、90%、95%、もしくは99%であるまたはそれよりも高いヌクレオチド配列によってコードされる重鎖を含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号819のヌクレオチド配列、あるいは配列番号819に対する同一性が少なくとも85%、90%、95%、もしくは99%であるまたはそれよりも高いヌクレオチド配列によってコードされる軽鎖を含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号825のヌクレオチド配列、あるいは配列番号825に対する同一性が少なくとも85%、90%、95%、もしくは99%であるまたはそれよりも高いヌクレオチド配列によってコードされる重鎖を含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号829のヌクレオチド配列、あるいは配列番号829に対する同一性が少なくとも85%、90%、95%、もしくは99%であるまたはそれよりも高いヌクレオチド配列によってコードされる軽

40

50

鎖を含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号 809 のヌクレオチド配列によってコードされる重鎖、および配列番号 819 のヌクレオチド配列によってコードされる軽鎖を含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号 825 のヌクレオチド配列によってコードされる重鎖、および配列番号 829 のヌクレオチド配列によってコードされる軽鎖を含む。

【0031】

いくつかの実施形態では、抗 TIM3 抗体は MBG453 であり、これは国際公開第 2015/117002 号パンフレットに開示されている。MBG453 は、サバトリマブとしても知られる。

【0032】

他の例示的 TIM-3 阻害剤

一実施形態では、抗 TIM-3 抗体分子は TSR-022 (AnaptysBio / Tesaro) である。一実施形態では、抗 TIM-3 抗体分子は、TSR-022 の、CDR 配列 (またはまとめてすべての CDR 配列)、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列、または重鎖もしくは軽鎖配列のうちの 1 つまたは複数を含む。一実施形態では、抗 TIM-3 抗体分子は、例えば、表 8 に開示される APE5137 または APE5121 の、CDR 配列 (またはまとめてすべての CDR 配列)、重鎖可変領域配列および / もしくは軽鎖可変領域配列、または重鎖配列および / もしくは軽鎖配列のうちの 1 つまたは複数を含む。APE5137、APE5121、および他の抗 TIM-3 抗体は、参照によりその全体が組み込まれる国際公開第 2016/161270 号パンフレットに開示されている。

【0033】

一実施形態では、抗 TIM-3 抗体分子は、抗体クローン F38-2E2 である。一実施形態では、抗 TIM-3 抗体分子は、F38-2E2 の、CDR 配列 (またはまとめてすべての CDR 配列)、重鎖可変領域配列および / もしくは軽鎖可変領域配列、または重鎖配列および / もしくは軽鎖配列のうちの 1 つまたは複数を含む。

【0034】

一実施形態では、抗 TIM-3 抗体分子は LY3321367 (Eli Lilly) である。一実施形態では、抗 TIM-3 抗体分子は、LY3321367 の、CDR 配列 (またはまとめてすべての CDR 配列)、重鎖可変領域配列および / もしくは軽鎖可変領域配列、または重鎖配列および / もしくは軽鎖配列のうちの 1 つまたは複数を含む。

【0035】

一実施形態では、抗 TIM-3 抗体分子は Sym023 (SympHogen) である。一実施形態では、抗 TIM-3 抗体分子は、Sym023 の、CDR 配列 (またはまとめてすべての CDR 配列)、重鎖可変領域配列および / もしくは軽鎖可変領域配列、または重鎖配列および / もしくは軽鎖配列のうちの 1 つまたは複数を含む。

【0036】

一実施形態では、抗 TIM-3 抗体分子は BGB-A425 (Beigene) である。一実施形態では、抗 TIM-3 抗体分子は、BGB-A425 の、CDR 配列 (またはまとめてすべての CDR 配列)、重鎖可変領域配列および / もしくは軽鎖可変領域配列、または重鎖配列および / もしくは軽鎖配列のうちの 1 つまたは複数を含む。

【0037】

一実施形態では、抗 TIM-3 抗体分子は INCAGN-2390 (Agenus / Incyte) である。一実施形態では、抗 TIM-3 抗体分子は、INCAGN-2390 の、CDR 配列 (またはまとめてすべての CDR 配列)、重鎖可変領域配列および / もしくは軽鎖可変領域配列、または重鎖もしくは軽鎖配列のうちの 1 つまたは複数を含む。

【0038】

一実施形態では、抗 TIM-3 抗体分子は MBS-986258 (BMS / Five Prime) である。一実施形態では、抗 TIM-3 抗体分子は、MBS-986258 の、CDR 配列 (またはまとめてすべての CDR 配列)、重鎖可変領域配列および / もしくは軽鎖可変領域配列、または重鎖配列および / もしくは軽鎖配列のうちの 1 つまたは複

数を含む。

【0039】

一実施形態では、抗TIM-3抗体分子はRO-7121661 (Roche) である。一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、RO-7121661の、CDR配列（またはまとめてすべてのCDR配列）、重鎖可変領域配列および／もしくは軽鎖可変領域配列、または重鎖配列および／もしくは軽鎖配列のうちの1つまたは複数を含む。

【0040】

一実施形態では、抗TIM-3抗体分子はLY-3415244 (Eli Lilly) である。一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、LY-3415244の、CDR配列（またはまとめてすべてのCDR配列）、重鎖可変領域配列および／もしくは軽鎖可変領域配列、または重鎖配列および／もしくは軽鎖配列のうちの1つまたは複数を含む。

10

【0041】

さらに、公知の抗TIM-3抗体は、例えば、参照によりそれらの全体が組み込まれる、国際公開第2016/111947号パンフレット、国際公開第2016/071448号パンフレット、国際公開第2016/144803号パンフレット、米国特許第8,552,156号、米国特許第8,841,418号、および米国特許第9,163,087号に記載されるものを含む。

【0042】

一実施形態では、抗TIM-3抗体は、本明細書に記載される抗TIM-3抗体のうちの1つとの結合について競合する、および／または本明細書に記載される抗TIM-3抗体のうちの1つと同じ、TIM-3上のエピトープに結合する抗体である。

20

【0043】

一実施形態では、抗TIM-3抗体分子はBC-3402 (Wuxi Zhikang hongyi Biotechnology) である。一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、BC-3402の、CDR配列（またはまとめてすべてのCDR配列）、重鎖可変領域配列および／もしくは軽鎖可変領域配列、または重鎖配列および／もしくは軽鎖配列のうちの1つまたは複数を含む。

【0044】

一実施形態では、抗TIM-3抗体分子はSHR-1702 (Medicine Co Ltd.) である。一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、SHR-1702の、CDR配列（またはまとめてすべてのCDR配列）、重鎖可変領域配列および／もしくは軽鎖可変領域配列、または重鎖配列および／もしくは軽鎖配列のうちの1つまたは複数を含む。SHR-1702は、例えば、国際公開第2020/038355号パンフレットに開示されている。

30

【0045】

低メチル化剤

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される維持療法は、低メチル化剤を含む。いくつかの実施形態では、低メチル化剤は、TIM-3阻害剤（例えば、抗TIM-3抗体分子）と組み合わせて使用される。いくつかの実施形態では、低メチル化剤は、TIM-3阻害剤（例えば、抗TIM-3抗体分子）およびBcl-2阻害剤と組み合わせて使用される。いくつかの実施形態では、低メチル化剤を、TIM-3阻害剤（例えば、抗TIM-3抗体分子）と組み合わせて使用して、血液がんを処置する。いくつかの実施形態では、血液がんは、白血病（例えば、急性骨髄性白血病 (AML) または慢性リンパ性白血病 (CLL)）、リンパ腫（例えば、小リンパ性リンパ腫 (SLL)）、または骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫 (MM)）である。いくつかの実施形態では、低メチル化剤は、アザシチジン、デシタビン、CC-486またはASTX727である。いくつかの実施形態では、低メチル化剤はアザシチジンである。ある特定の実施形態では、低メチル化剤（例えば、アザシチジン）を抗TIM-3抗体分子（例えば、MBG453）と組み合わせて使用する。ある特定の実施形態では、低メチル化剤（例えば、アザシチジン）は、例えば、AMLの処置を受けて完全寛解にある対象において、急性骨髄性白血病 (AML) を

40

50

処置するために、抗TIM-3抗体分子（例えば、MBG453）と組み合わせて使用される。場合によっては、対象はAMLを処置するために化学療法を受けたことがある。場合によっては、対象は造血幹細胞移植を受けたことがある。場合によっては、移植は同種造血幹細胞移植である。場合によっては、患者はMRD陽性である。場合によっては、患者はMRD陰性である。ある特定の実施形態では、少なくとも5回（例えば、5、6、7、8、9、10回以上）の用量の低メチル化剤が、抗TIM-3抗体分子（例えば、MBG453）の初回投与の投与に先立って、投与サイクルにおいて投与される。

【0046】

治療使用

いくつかの実施形態では、AMLを処置する方法、AMLの再発を防止する方法、またはAMLの処置を受けたことがある患者における寛解を延長する方法が本明細書に開示される。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される処置方法は、対象において、1%、0.5%、0.2%、0.1%、0.05%、0.02%、または0.01%未満の測定可能残存病変（MRD）のレベルをもたらす。他の実施形態では、本明細書に開示される組合せは、参照MRDレベル、例えば、組合せを受ける前の対象におけるMRDレベルと比べて、1分の1、2分の1、3分の1、4分の1、5分の1、6分の1、7分の1、8分の1、9分の1、10分の1、20分の1、50分の1、100分の1、200分の1、500分の1、または1000分の1以下の対象におけるMRDレベルをもたらす。他の実施形態では、本明細書に記載される対象は、組合せを受けた後、1%、0.5%、0.2%、0.1%、0.05%、0.02%、または0.01%未満のMRDレベルを有する、または有すると同定される。他の実施形態では、本明細書に開示される対象は、参照MRDレベル、例えば、組合せを受ける前のMRDレベルと比べて、1分の1、2分の1、3分の1、4分の1、5分の1、6分の1、7分の1、8分の1、9分の1、10分の1、20分の1、50分の1、または100分の1、200分の1、500分の1、または1000分の1以下のMRDレベルを有する、または有すると同定される。他の実施形態では、本明細書に開示される方法のいずれも、対象からの試料においてMRDレベルを決定することをさらに含む。他の実施形態では、本明細書に開示される組合せは、対象において寛解の持続期間を決定することをさらに含む。

【0047】

一態様では、対象においてがんを処置する（例えば、進行を、減少させる、阻害する、または遅延させるうちの1つまたは複数の）方法が提供される。本方法は、例えば、本明細書に記載される投薬量レジメンに従って、治療有効量の本明細書に開示される組合せを対象に投与し、それによって対象においてがんを処置することを含む。

【0048】

ある特定の実施形態では、組合せで処置されるがんには、血液がん（例えば、白血病、リンパ腫、または骨髄腫）、固形腫瘍、および転移性病変が含まれるが、これらに限定されない。一実施形態では、がんは血液がんである。血液がんの例には、例えば、白血病（例えば、急性骨髄性白血病（AML）または慢性リンパ性白血病（CLL））、リンパ腫（例えば、小リンパ性リンパ腫（SLL））、および骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫（MM））が含まれる。がんは初期、中期、後期または転移性がんの場合がある。

【0049】

ある特定の実施形態では、がんはMSI-highがんである。いくつかの実施形態では、がんは転移性がんである。他の実施形態では、がんは進行がんである。他の実施形態では、がんは再発性または不応性がんである。

【0050】

他の実施形態では、対象は、腫瘍浸潤性リンパ球（TIL）においてTIM-3発現を有する、または有すると同定される。一実施形態では、がん微小環境は上昇したレベルのTIM-3発現を有する。一実施形態では、がん微小環境は上昇したレベルのPD-L1発現を有する。代わりに、または組み合わせて、がん微小環境は増加したIFN γ および/またはCD8発現を有することが可能である。

10

20

30

40

50

【0051】

いくつかの実施形態では、対象は、高PD-L1レベルもしくは発現のうちの1つもしくは複数を有する腫瘍を有する、または有すると同定されるか、あるいは腫瘍浸潤性リンパ球(TIL)+を有する(例えば、増加した数のTILを有する)か、あるいはその両方である。ある特定の実施形態では、対象は、高PD-L1レベルもしくは発現を有し、かつTIL+である腫瘍を有する、あるいは有すると同定される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、高PD-L1レベルもしくは発現のうちの1つもしくは複数を有する腫瘍を有すること、またはTIL+であること、またはその両方に基づいて、対象を同定することをさらに含む。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される方法は、高PD-L1レベルもしくは発現を有する腫瘍を有すること、およびTIL+であることに基づいて、対象を同定することをさらに含む。いくつかの実施形態では、TIL+である腫瘍は、CD8およびIFN γ に対して陽性である。いくつかの実施形態では、対象は、PD-L1、CD8および／もしくはIFN γ のうちの1つ、2つ以上に対して陽性である高い細胞のパーセンテージを有する、または有すると同定される。ある特定の実施形態では、対象は、PD-L1、CD8、およびIFN γ のすべてに対して陽性である高い細胞のパーセンテージを有する、または有すると同定される。

10

【0052】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、PD-L1、CD8および／またはIFN γ のうちの1つ、2つ以上に対して陽性である高い細胞のパーセンテージを有することに基づいて対象を同定することをさらに含む。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される方法は、PD-L1、CD8、およびIFN γ のすべてに対して陽性である高い細胞のパーセンテージを有することに基づいて対象を同定することをさらに含む。いくつかの実施形態では、対象は、PD-L1、CD8、および／もしくはIFN γ のうちの1つ、2つ以上、ならびに血液がん、例えば、白血病(例えば、AMLまたはCLL)、リンパ腫(例えば、SLL)、および／もしくは骨髄腫(例えば、MM)のうちの1つもしくは複数を有する、または有すると同定される。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される方法は、PD-L1、CD8および／またはIFN γ のうちの1つ、2つ以上、ならびに白血病(例えば、AMLまたはCLL)、リンパ腫(例えば、SLL)、および／または骨髄腫(例えば、MM)のうちの1つまたは複数を有することに基づいて対象を同定することをさらに記載する。

20

30

【0053】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、対象において微小残存病変または測定可能残存病変(MRD)のレベルを決定することをさらに含む。いくつかの実施形態では、MRDは、例えば、対象からの試料において、混合キメラのレベル(サロゲートとして)、間期蛍光in situハイブリダイゼーション(FISH)、従来の細胞遺伝学、白血病関連表現型(LAP)のマーカーを利用したマルチパラメータフローサイトメトリー、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)(RT-PCRを含む)、または次世代シーケンシング(NGS)によって測定される。いくつかの実施形態では、対象がMRD+であるか、または基準値以上のMRDレベルを有する場合、本明細書に記載される維持療法が対象に投与される。他の実施形態では、維持療法は、検出可能なMRDを有さない対象(MRD-)に投与される。いくつかの実施形態では、対象は、維持療法の投与の後に、減少したレベルのMRDを有するか、または検出可能なレベルのMRDを有さない。いくつかの実施形態では、対象は、基準MRDレベル、例えば、維持療法を受ける前の対象におけるMRDのレベルと比較して、1分の1、2分の1、3分の1、4分の1、5分の1、6分の1、7分の1、8分の1、9分の1、10分の1、20分の1、50分の1、100分の1、200分の1、500分の1、または1000分の1以下の、低下したMRDのレベルを有する。

40

【0054】

本明細書に開示される方法、組成物および製剤は、前述のがんに関連する再発性、不応性または転移性病変を処置するのに有用である。

50

【0055】

またさらに、本発明は、対象において抗原に対する免疫応答を増強する方法であって、対象において抗原に対する免疫応答が増強されるように、本明細書に記載される投薬量レジメンに従って、(i) 抗原；および(ii) 本明細書に記載される組合せを対象に投与することを含む方法を提供する。抗原は、例えば、腫瘍抗原、ウイルス抗原、細菌抗原、または病原体由来の抗原であり得る。

【0056】

本明細書に記載される併用は全身的に（例えば、経口的に、非経口的に、皮下に、静脈内に、直腸に、筋肉内に、腹腔内に、鼻腔内に、経皮的に、または吸入または腔内設置により）、局所的に、または鼻、喉および気管支などの粘膜への適用により対象に施すことが可能である。ある特定の実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、本明細書に記載される固定用量で静脈内に投与される。

【0057】

バイオマーカー

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される方法または使用のいずれも、対象（例えば、がん、例えば、本明細書に記載されるがんを有する対象）において、本明細書に記載される療法（例えば、併用療法）の有効性を評価またはモニターすることをさらに含む。本方法は、療法に対する有効性の値を取得することを含み、前記値は、療法の有効性を示す。

【0058】

実施形態では、療法に対する有効性の値は、以下のうちの1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ以上（例えば、すべて）の尺度を含む：

(i) 腫瘍浸潤性リンパ球(TIL)表現型のパラメータ；

(ii) 骨髄性細胞集団のパラメータ；

(iii) 表面発現マーカーのパラメータ；

(iv) 免疫応答のバイオマーカーのパラメータ；

(v) 全身性サイトカイン調節のパラメータ；

(vi) 循環遊離DNA(cfDNA)のパラメータ；

(vii) 全身性免疫調節のパラメータ；

(viii) マイクロバイオームのパラメータ；

(ix) 循環免疫細胞における活性化のマーカーのパラメータ；

(x) 循環サイトカインのパラメータ；

(xi) 例えば、微小残存病変(MRD)を測定する、残存病変のパラメータ。

【0059】

いくつかの実施形態では、TIL表現型のパラメータは、対象における、例えば、対象からの試料（例えば、腫瘍試料）におけるTIL数、CD8、FOXP3、CD4、もしくはCD3についてのヘマトキシリンおよびエオシン(H&E)染色のうちの1つ、2つ、3つ、4つ以上（例えば、すべて）のレベルまたは活性を含む。

【0060】

いくつかの実施形態では、骨髄細胞集団のパラメータは、対象における、例えば、対象からの試料（例えば、腫瘍試料）におけるCD68もしくはCD163の1つもしくは両方のレベルまたは活性を含む。

【0061】

いくつかの実施形態では、表面発現マーカーのパラメータは、対象における、例えば、対象からの試料（例えば、腫瘍試料）におけるTIM-3、PD-1、PD-L1、もしくはLAG-3のうちの1つ、2つ、3つ以上（例えば、すべて）のレベルまたは活性を含む。ある特定の実施形態では、TIM-3、PD-1、PD-L1、またはLAG-3のレベルは、免疫組織化学(IHC)により決定される。ある特定の実施形態では、TIM-3のレベルが決定される。

【0062】

いくつかの実施形態では、免疫応答のバイオマーカーのパラメータは、対象における、例えば、対象からの試料（例えば、腫瘍試料）における1つもしくは複数の核酸に基づくマーカーのレベルまたは配列を含む。

【0063】

いくつかの実施形態では、全身性サイトカイン調節のパラメータは、対象における、例えば、対象からの試料（例えば、血液試料、例えば、血漿試料）におけるIL-18、IFN- γ 、ITAC（CXCL11）、IL-6、IL-10、IL-4、IL-17、IL-15、もしくはTGF- β のうちの1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ以上（例えば、すべて）のレベルまたは活性を含む。

【0064】

いくつかの実施形態では、cfDNAのパラメータは、対象における、例えば、対象からの試料（例えば、血液試料、例えば、血漿試料）における1つもしくは複数の循環腫瘍DNA（cfDNA）分子の配列またはレベルを含む。

【0065】

いくつかの実施形態では、全身性免疫調節のパラメータは、対象における、例えば、対象からの試料（例えば、血液試料、例えば、PBMC試料）における活性化免疫細胞、例えば、CD3発現細胞、CD8発現細胞、またはその両方の表現型特性を含む。

【0066】

いくつかの実施形態では、マイクロバイオームのパラメータは、対象における、例えば、対象からの試料（例えば、糞便試料）におけるマイクロバイオーム中の1つもしくは複数の遺伝子の配列または発現レベルを含む。

【0067】

いくつかの実施形態では、循環免疫細胞における活性化のマーカーのパラメータは、試料（例えば、血液試料、例えば、血漿試料）における循環CD8+、HLA-DR+Ki67+、T細胞、IFN- γ 、IL-18、もしくはCXCL11（IFN- γ 誘導CCK）発現細胞のうちの1つ、2つ、3つ、4つ、5つ以上（例えば、すべて）のレベルまたは活性を含む。

【0068】

いくつかの実施形態では、循環サイトカインのパラメータは、対象における、例えば、対象からの試料（例えば、血液試料、例えば、血漿試料）におけるIL-6のレベルまたは活性を含む。

【0069】

本明細書に開示される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、療法は、本明細書に記載される抗TIM-3抗体分子、および免疫チェックポイント分子の第2の阻害剤、例えば、PD-1の阻害剤（例えば、抗PD-1抗体分子）またはPD-L1の阻害剤（例えば、抗PD-L1抗体分子）の組合せを含む。

【0070】

いくつかの実施形態では、残存病変のパラメータは、残存病変の尺度（MRD）（微小残存病変としても知られる）を含む。いくつかの実施形態では、MRDのレベルは、例えば、対象からの試料において、混合キメラのレベル（サロゲートとして）、間期蛍光in situハイブリダイゼーション（FISH）、従来の細胞遺伝学、白血病関連表現型（LAP）のマーカーを利用したマルチパラメータフローサイトメトリー、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）（RT-PCRを含む）、または次世代シーケンシング（NGS）によって測定される。

【0071】

本明細書に開示される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、（i）～（xi）のうちの1つまたは複数の尺度が、対象から取得された試料から得られる。いくつかの実施形態では、試料は、腫瘍試料、血液試料（例えば、血漿試料もしくはPBMC試料）、または糞便試料から選択される。

【0072】

10

20

30

40

50

本明細書に開示される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、療法を受ける前、その間、またはその後に評価される。

【0073】

本明細書に開示される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、(i) ~ (xi) のうちの1つまたは複数の尺度が、遺伝子発現、フローサイトメトリーまたはタンパク質発現のうちの1つまたは複数についてのプロファイルを評価する。

【0074】

本明細書に開示される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、対象または試料における、循環CD8+、HLA-DR+Ki67+、T細胞、IFN-γ、IL-18、もしくはCXCL11 (IFN-γ誘導CCK) 発現細胞のうちの1つ、2つ、3つ、4つ、5つ以上 (例えば、すべて) のレベルまたは活性の増加の存在、および／あるいはIL-6のレベルまたは活性の減少の存在が、療法の有効性の正の予測因子である。

【0075】

代わりに、または本明細書に開示される方法と組み合わせて、前記値に応答して、以下のうちの1つ、2つ、3つ、4つ以上 (例えば、すべて) を実施する：

(i) 療法を対象に投与する；

(ii) 療法の変更した投与を投与する；

(iii) 療法のスケジュールまたは時間経過を変更する；

(iv) 療法と組み合わせて追加の薬剤 (例えば、本明細書に記載される治療薬) を対象に投与する；または

(v) 代替療法を対象に投与する。

【0076】

本明細書で言及される刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献はすべて参照によりその全体が組み込まれる。

【0077】

本発明の他の特徴、目的および利点は説明および図から、ならびに特許請求の範囲から明らかになる。

【図面の簡単な説明】

【0078】

【図1】図1はTIM3とガレクチン-9との間の相互作用に対するMBG453の影響を描くグラフである。Y軸に示す、TIM-3受容体へのGal9-SULFOTagシグナルを遮断する抗体の能力の測定値として、競合を評価した。抗体の濃度を、X軸に示す。

【図2】図2はMBG453が、中程度の抗体依存性細胞ファゴサイトーシス (ADCP) を媒介することを示すグラフである。試験した様々な濃度のMBG453、リツキシマブ、および対照hIgG4モノクローナル抗体で、ファゴサイトーシスのパーセンテージを定量化した。

【図3】図3はルシフェラーゼ活性により測定した場合、FcγR1aのMBG453会合を示すグラフである。FcγRIaへのMBG453または抗CD20 Mab Thera参照対照の結合により誘発されるNFAT依存性レポーター遺伝子発現の活性化を、試験した抗体の様々な濃度でのルシフェラーゼ活性により定量化した。

【図4】図4はMBG453が、デシタピンで予め処理したAML細胞の免疫により媒介された死滅を増強することを示す。

【図5】図5はAML患者由来の異種移植片 (PDX) モデルであるHAMLX21432におけるデシタピンありおよびなしのMBG453の抗白血病活性を描くグラフである。MBG453を、単剤として、または1mg/kgで、1日1回、計5回投薬 (投薬の開始から)、腹腔内に投与したデシタピンとの組合せのいずれかで、10mg/kgで、週1回 (投薬6日目に開始) 腹腔内に投与した。開始群のサイズ：動物4匹。移植 (AML PDXモデル番号21432 2×10⁶細胞/動物) の27日後に開始し、21日間の投薬期間中、毎週、体重を記録した。すべての最終データを、56日目に記録した。

10

20

30

40

50

FACS解析により、末梢血におけるヒトCD45+細胞のパーセンテージとして、白血病負荷を測定した。

【図6】図6はAML患者由来の異種移植片(PDX)モデルであるHAMLX5343におけるデシタビンありおよびなしのMBG453の抗白血病活性を描くグラフである。移植(200000細胞/動物)の32日後に、処置を開始した。MBG453を、単剤として、または1mg/kgで、1日1回、計5回投薬(投薬の開始から)、腹腔内に投与したデシタビンの組合せのいずれかで、10mg/kgで、週1回(投薬6日目に開始)腹腔内に投与した。開始群のサイズ:動物4匹。21日間の投薬期間中、毎週、体重を記録した。すべての最終データを、56日目に記録した。FACS解析により、末梢血におけるCD45+細胞のパーセンテージとして、白血病負荷を測定した。

10

【図7】図7はMBG453が、親対照THP-1細胞と比べてTIM-3を過剰発現するように操作したTHP-1 AML細胞の死滅を増強したことを描くグラフである。TIM-3発現THP-1細胞と親THP-1細胞との間の比(グラフのy軸における「倍率」)を計算し、抗CD3/抗CD28ビーズ刺激のない状態に対して標準化した。グラフのx軸は、刺激量を細胞1個あたりのビーズの数として示す。データは、2回の独立した実験のうちの1回を表す。

【発明を実施するための形態】

【0079】

維持療法

TIM-3阻害剤、例えば、本明細書に開示されるTIM-3阻害剤は、単独で、または1つまたは複数の治療剤またはモダリティと組み合わせて、例えば、本明細書に記載される障害を処置するための維持療法として使用され得る。いくつかの実施形態では、低メチル化剤、例えば、本明細書に記載される低メチル化剤は、単独で、または第2の治療剤もしくはモダリティ、例えば、TIM-3阻害剤との組み合わせで、例えば、本明細書に記載される障害を処置するための維持療法として使用され得る。

20

【0080】

本明細書で使用される場合、用語「維持療法」は、障害を処置するための先行療法を支援または強化するために使用される療法を指す。例えば、先行療法は、障害を処置するための一次療法、導入療法、または第一選択療法もしくは第二選択療法であり得、維持療法は、再発のリスクを低減し、再発の頻度を低減し、および/または無病期間の時間の長さを増加させるために用いられ得る。維持療法は時に、長期間にわたって一定の間隔で対象に与えられ得る。理論に縛られたくはないが、いくつかの実施形態では、維持療法は、がんの寛解の期間を延長することができ、したがって特定の生存利益を達成することができると考えられる(Berinstein, Leuk Res. 2006; 30 Suppl 1: S3-10)。

30

【0081】

維持療法は、例えば、障害の再発または再燃を防ぐために、障害のために先行療法を受けたことのある(例えば、完了した)任意の対象に与えられ得る。いくつかの実施形態では、維持療法は、先行療法に対する完全な応答(例えば、完全な寛解)を有する(例えば、先行療法に応答したがんのすべての徴候が消失している)対象に与えられる。いくつかの実施形態では、維持療法は、先行療法に対して部分的な応答(例えば、部分寛解、不完全な血液学的回復を伴う完全寛解など)を有する(例えば、先行療法に応答したがんの範囲または腫瘍の大きさが減少している)対象に与えられる。いくつかの実施形態では、維持療法は、安定した疾患(例えば、程度または重症度が減少も増加もしないがん)を有する対象に与えられる。いくつかの実施形態では、対象は、維持療法を受ける必要があると同定される。

40

【0082】

維持療法は、先行療法と同じ治療剤またはモダリティを含んでも、含まなくてもよい。いくつかの実施形態では、維持療法は、先行療法において使用された少なくとも1つの治療剤を含む。例えば、先行療法は併用療法であり、維持療法は、先行併用療法において使用された薬剤の1つを含む単剤療法である。他の実施形態では、維持療法は、先行療法と

50

同じ治療剤（複数可）を含む。例えば、治療剤（複数可）は、先行療法とは異なる投薬量レジメンに従って投与され得る。他の実施形態では、維持療法は、先行療法において使用されたいかなる治療剤も含まない。維持療法、先行療法、またはその両方は、単剤療法または併用療法であり得る。いくつかの実施形態では、維持療法および先行療法の両方が単剤療法である。他の実施形態では、維持療法は単剤療法であり、先行療法は併用療法（例えば、本明細書に記載される組合せ）である。いくつかの実施形態では、先行療法は、本明細書に記載される1つまたは複数の治療剤またはモダリティ、例えば、本明細書に記載される1つまたは複数の組合せを含む。理論に縛られたくはないが、いくつかの実施形態では、免疫調節剤および／またはチェックポイント阻害剤、例えば、TIM-3阻害剤は、免疫監視および悪性細胞の破壊を潜在的に回復／改善させることにより、血液学的再発を予防または遅延させることができると考えられる。

10

【0083】

したがって、一態様では、本開示は、対象においてがんを処置する方法であって、TIM-3阻害剤（例えば、本明細書に記載されるTIM-3阻害剤）を含む有効量の維持療法を対象に投与し、それによって対象におけるがん（例えば、血液がん）を処置することを含む方法を特色とする。いくつかの実施形態では、対象は、維持療法が投与される前に、先行療法（例えば、本明細書に記載される治療剤もしくはモダリティ、または組合せ、例えば、併用療法）を受けたことがあるか、または受けたことがあると同定されている。いくつかの実施形態では、本方法は、維持療法が投与される前に、対象に先行療法（例えば、本明細書に記載される治療剤もしくはモダリティ、または組合せ）を投与することをさらに含む。

20

【0084】

別の態様では、本開示は、対象においてがんを処置する方法であって、対象に低メチル化剤（例えば、本明細書に記載される低メチル化剤、例えば、アザシチジン、CC-486またはASTX727）を単独で、または第2の治療剤、例えば、TIM-3阻害剤（例えば、本明細書に記載されるTIM-3阻害剤）との組合せで含む有効量の維持療法を投与し、それによって対象におけるがん（例えば、血液がん）を処置することを含む方法を特色とする。いくつかの実施形態では、対象は、維持療法が投与される前に、先行療法（例えば、本明細書に記載される治療剤もしくはモダリティ、または組合せ、例えば、併用療法）を受けたことがあるか、または受けたことがあると同定されている。いくつかの実施形態では、本方法は、維持療法が投与される前に、対象に先行療法（例えば、本明細書に記載される治療剤もしくはモダリティ、または組合せ）を投与することをさらに含む。

30

【0085】

別の態様では、本開示は、対象におけるがん（例えば、血液がん）の処置に使用するためのTIM-3阻害剤（例えば、本明細書に記載されるTIM-3阻害剤）を含む維持療法を特色とする。さらに別の態様では、本開示は、対象におけるがん（例えば、血液がん）の処置のための維持療法としての医薬の製造におけるTIM-3阻害剤（例えば、本明細書に記載されるTIM-3阻害剤）の使用を特色とする。別の態様では、本開示は、対象におけるがん（例えば、血液がん）の処置に使用するための低メチル化剤（例えば、本明細書に記載される低メチル化剤、例えば、アザシチジン、CC-486、またはASTX727）を含む維持療法を特色とする。さらに別の態様では、本開示は、対象におけるがん（例えば、血液がん）の処置のための維持療法としての医薬の製造における低メチル化剤（例えば、本明細書に記載される低メチル化剤、例えば、アザシチジン、CC-486、またはASTX727）の使用を特色とする。別の態様では、本開示は、対象におけるがん（例えば、血液がん）の処置において使用するためのTIM-3阻害剤（例えば、本明細書に記載されるTIM-3阻害剤）と低メチル化剤（例えば、本明細書に記載される低メチル化剤、例えば、アザシチジン、CC-486またはASTX727）との組合せを含む維持療法を特色とする。さらに別の態様では、本開示は、対象におけるがん（例えば、血液がん）の処置のための維持療法としての医薬の製造における、低メチル化剤（

40

50

例えば、本明細書に記載される低メチル化剤、例えば、アザシチジン、CC-486、またはASTX727)と組合せたTIM-3阻害剤(例えば、本明細書に記載されるTIM-3阻害剤)の使用を特色とする。いくつかの実施形態では、対象は、維持療法が使用される前に、先行療法(例えば、本明細書に記載される併用療法を含む、治療剤もしくはモダリティ、または組合せ)を受けたことがあるか、または受けたことがあると同定されている。いくつかの実施形態では、本使用は、維持療法が使用される前に、先行療法(例えば、本明細書に記載される併用療法を含む、治療剤もしくはモダリティ、または組合せ)を使用することをさらに含む。

【0086】

さらに別の態様では、本開示は、有効量のTIM-3阻害剤(例えば、本明細書に記載されるTIM-3阻害剤)を対象に投与することを含む、対象におけるがん(例えば、血液がん)の維持療法のためのレジメンを特色とする。さらに別の態様では、本開示は、対象に有効量の低メチル化剤(例えば、本明細書に記載される低メチル化剤、例えば、アザシチジン、CC-486、またはASTX727)を投与することを含む、対象におけるがん(例えば、血液がん)の維持療法のためのレジメンを特色とする。さらに別の態様では、本開示は、対象に有効量のTIM-3阻害剤(例えば、本明細書に記載されるTIM-3阻害剤)を有効量の低メチル化剤(例えば、本明細書に記載される低メチル化剤、例えば、アザシチジン、CC-486、またはASTX727)と組み合わせて投与することを含む、対象におけるがん(例えば、血液がん)の維持療法のためのレジメンを特色とする。いくつかの実施形態では、対象は、維持療法が投与される前に、先行療法(例えば、本明細書に記載される併用療法を含む、治療剤もしくはモダリティ、または組合せ)を受けたことがあるか、または受けたことがあると同定されている。

【0087】

いくつかの実施形態では、TIM-3阻害剤は、抗TIM-3抗体、例えば、本明細書に記載される抗TIM-3抗体分子を含む。いくつかの実施形態では、TIM-3阻害剤は、MBG453を含む。いくつかの実施形態では、同じTIM-3阻害剤(例えば、MBG453)が、対象におけるがんに対する先行療法において投与される、または使用される。他の実施形態では、異なるTIM-3阻害剤(例えば、本明細書に記載されるTIM-3)が、対象におけるがんに対する先行療法において投与される、または使用される。いくつかの実施形態では、同じTIM-3阻害剤(例えば、MBG453)は、対象におけるがんに対する先行療法において投与または使用されない。他の実施形態では、TIM-3阻害剤は、対象におけるがんに対する先行療法において投与または使用されない。

【0088】

いくつかの実施形態では、TIM-3阻害剤は、約300mg~約500mg(例えば、約400mg)または約700mg~約900mg(例えば、約800mg)の用量で投与される。いくつかの実施形態では、TIM-3阻害剤は、固定用量で投与される。いくつかの実施形態では、TIM-3阻害剤は、用量漸増レジメン、例えば、300mg~約500mg(例えば、約400mg)での投与、続いて約700mg~約900mg(例えば、約800mg)の投与で、投与される。いくつかの実施形態では、TIM-3阻害剤は、4週間ごとに1回投与される。いくつかの実施形態では、TIM-3阻害剤は、静脈内に投与される。いくつかの実施形態では、TIM-3阻害剤は、4週間ごとに1回、約300mg~500mg(例えば、約400mg)の用量で投与される。いくつかの実施形態では、TIM-3阻害剤は、4週間ごとに1回、約700mg~約900mg(例えば、約800mg)の用量で投与される。いくつかの実施形態では、TIM-3阻害剤は、28日サイクルの1日目に投与される。いくつかの実施形態では、TIM-3阻害剤は、28日サイクルの5日目に投与される。いくつかの実施形態では、TIM-3阻害剤は、28日サイクルの5日目(+/-3日)に投与される。いくつかの実施形態では、TIM-3阻害剤は、28日サイクルの2、3、4、5、6、7、または8日目に投与される。いくつかの実施形態では、TIM-3阻害剤は、処置のサイクル1において5日目以降に投与される。いくつかの実施形態では、維持療法は、28日サイクルの1日目、2

10

20

30

40

50

8日サイクルの5日目、28日サイクルの5、6、7、もしくは8日目、または28日サイクルの2、3、4、5、6、7、もしくは8日目において、4週間ごとに1回800mgの用量でMBG453の投与を含む。いくつかの実施形態では、維持療法は、28日サイクルの1日目、28日サイクルの5日目、28日サイクルの5、6、7、もしくは8日目、または28日サイクルの2、3、4、5、6、7、もしくは8日目において、4週間ごとに1回400mgの用量でMBG453の投与を含む。

【0089】

いくつかの実施形態では、低メチル化剤は、アザシチジン、CC-486、またはASTX727を含む。いくつかの実施形態では、同じ低メチル化剤（例えば、アザシチジン、CC-486、またはASTX727）が、対象におけるがんに対する先行療法において投与される、または使用される。他の実施形態では、異なる低メチル化剤（例えば、本明細書に記載される低メチル化剤）が、対象におけるがんに対する先行療法において投与される、または使用される。いくつかの実施形態では、同じ低メチル化剤（例えば、アザシチジン、CC-486、またはASTX727）は、対象におけるがんに対する先行療法において投与または使用されない。他の実施形態では、低メチル化剤は、対象におけるがんに対する先行療法において投与または使用されない。いくつかの実施形態では、アザシチジンは、約25mg/m²から約75mg/m²の用量で投与される。いくつかの実施形態では、アザシチジンは、約50mg/m²の用量で投与される。いくつかの実施形態では、アザシチジンは1日1回投与される。いくつかの実施形態では、アザシチジンは、静脈内にまたは皮下に投与される。いくつかの実施形態では、アザシチジンは静脈内に投与される。いくつかの実施形態では、アザシチジンは5～7日間連続して投与される。いくつかの実施形態では、アザシチジンは、28日サイクルの1～5日目に5日間連続して投与される。

【0090】

いくつかの実施形態では、維持療法は、TIM-3阻害剤、例えば、抗TIM-3抗体を、低メチル化剤と組み合わせて投与することを含む。いくつかの実施形態では、TIM-3阻害剤はMBG453であり、低メチル化剤はアザシチジンである。いくつかの実施形態では、維持療法は、MBG453とアザシチジンの組合せを投与することを含み、ここで、MBG453は、28日投与サイクルの5日目（+/-3日）に4週間ごとに1回、約400mgまたは800mgの用量で投与され、アザシチジンは、28日投与サイクルの1～5日目に5日間連続して、1日約50mg/m²の用量で投与される。ある特定の実施形態では、抗TIM-3抗体分子（例えば、MBG453）の最初の用量の投与の前に、少なくとも5回（例えば、5、6、7、8、9、10回、またはそれ以上）の用量の低メチル化剤（例えば、アザシチジン）が投与サイクルにおいて投与される。ある特定の実施形態では、抗TIM-3抗体分子（例えば、MBG453）と低メチル化剤（例えば、アザシチジン）とは同じ日に、例えば、28日サイクルの5日目に投与される。ある特定の実施形態では、低メチル化剤は、抗TIM-3抗体分子（例えば、MBG453）の前に、例えば、抗TIM-3抗体分子（例えば、MBG453）の投与の少なくとも30～90分前（例えば、少なくとも60分前）に投与される。

【0091】

いくつかの実施形態では、維持療法は、血液がん、例えば、白血病、リンパ腫、または骨髄腫を処置するために使用される。例えば、本明細書に記載されるTIM-3阻害剤は、例えば、急性白血病、例えば、B細胞急性リンパ性白血病（BALL）、T細胞急性リンパ性白血病（TALL）、急性骨髄性白血病（AML）、急性リンパ性白血病（ALL）；慢性白血病、例えば、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性リンパ性白血病（CLL）；追加の血液がんまたは血液学的状態、例えば、B細胞前リンパ球性白血病、芽球性形質細胞様樹状細胞新生物、パーキットリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、ヘアリーセル白血病、小細胞型または大細胞型濾胞性リンパ腫、悪性リンパ球性増殖性状態、MALTリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成異常および骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、形質芽細胞性リンパ

腫、形質細胞様樹状細胞新生物、ワルデンストレームマクログロブリン血症、骨髄線維症、アミロイド軽鎖アミロイドーシス、慢性好中球性白血病、本態性血小板血症、慢性好酸球性白血病、慢性骨髄単球性白血病、リヒター症候群、混合表現型急性白血病、急性双表現型白血病、ならびに骨髄系血液細胞の無効性産生（または異形成）がある点が共通の多様な血液学的状態である「前白血病」などを含むが、これらに限定されない、がん悪性腫瘍、ならびに関連する障害を処置するために使用され得る。

【0092】

いくつかの実施形態では、維持療法は、白血病、例えば、急性骨髄性白血病（AML）または慢性リンパ性白血病（CLL）を処置するために使用される。いくつかの実施形態では、TIM-3阻害剤および／または低メチル化剤は、リンパ腫、例えば、小リンパ球性リンパ腫（SLL）を処置するために使用される。いくつかの実施形態では、TIM-3阻害剤および／または低メチル化剤は、骨髄腫、例えば、多発性骨髄腫（MM）を処置するために使用される。

10

【0093】

ある特定の実施形態では、がんは白血病、例えば、AMLである。いくつかの実施形態では、対象は、化学療法を受けたことがあるか、または受けたことがあると同定されている。他の実施形態では、対象は、造血幹細胞移植（HSCT）を受けたことがあるか、または受けたことがあると同定されている。いくつかの実施形態では、対象は、同種造血幹細胞移植（aHSCT）を受けたことがあるか、または受けたことがあると同定されている。いくつかの実施形態では、対象は、化学療法後またはHSCT後に完全な応答を達成したことがある。いくつかの実施形態では、対象はMRD陽性である。

20

【0094】

理論に縛られたくはないが、いくつかの実施形態では、測定可能残存病変（MRD）（微小残存病変としても知られる）は、白血病、例えば、AMLを有する患者における再発の予測因子であり、そしてTIM-3阻害剤、例えば、本明細書に記載されるTIM-3阻害剤、低メチル化剤、例えば、本明細書に記載される低メチル化剤（例えば、アザシチジン、CC-486、またはASTX727）、または本明細書に記載されるTIM-3阻害剤と本明細書に記載される低メチル化剤（例えば、アザシチジン、CC-486またはASTX727）との組合せは、長期維持療法として使用された場合、対象においてMRDレベルおよび疾患の再発を減少させることができると考えられる。AMLの患者はしばしば寛解に達するが、処置後の再発率は依然として高いままである（Jongen-Lavrencic et al. NEJM. 2018; 378:1189-1199）。AML患者におけるMRDの検出は、より高い再発率、ならびにより低い無再発生存率および全生存率と有意に関連することがわかっている（Jongen-Lavrencic et al. NEJM. 2018; 378:1189-1199）。白血病（例えば、AML）の処置を以前に受けた患者におけるMRDのレベルは、例えば、混合キメラのレベル（サロゲートとして）、間期蛍光in situ ハイブリダイゼーション（FISH）、従来の細胞遺伝学、白血病関連表現型（LAP）のマーカーを利用したマルチパラメータフローサイトメトリー、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）（RT-PCRを含む）、または次世代シーケンシング（NGS）（Feller et al. Leukemia. 2004; 18:1380-1390）によって測定することができ、例えば、Ravandi et al. Blood Adv. 2018; 2(11): 1356-1366に記載されている。後ろ向き研究において、同種造血幹細胞移植（aHSCT）後に検出可能なMRDを有するAML患者は、統計的に有意により高い再発の発生率（100.0%対8.3%）と、より低い全生存率（OS）（16.9%対78.2%）および無白血病生存率（LFS）（0%対76.5%）を示した（Liu et al. Bone Marrow Transplantation (2019) 54:567-577）。さらに、追加の研究において、NGSによるMRDは、aHSCT後に完全な形態学的寛解を達成したAMLを有する患者の累積再発率（CIR）およびOSを予測的であった（Thol F et al. Blood (2019) 134 (Supplement_1):184）。

30

40

【0095】

いくつかの実施形態では、TIM-3阻害剤、低メチル化剤、またはTIM-3阻害剤

50

と低メチル化剤の両方を含む維持療法は、MRDを有する（すなわち、MRD陽性またはMRD+である）対象、例えば、寛解しているがまだMRDを有する対象に投与される。いくつかの実施形態では、対象は、基準値以上のMRDの値を有する。ある特定の実施形態では、対象は、維持療法の投与の前にAMLの処置を受けたことがある。いくつかの実施形態では、本方法または使用は、対象からの試料中のMRDのレベルを決定することをさらに含む。いくつかの実施形態では、維持療法は、MRDのレベルの決定に応じて対象に投与される。例えば、対象がMRD+であるか、または基準値以上のMRDレベルを有する場合、本明細書に記載されるTIM-3阻害剤を含む維持療法が対象に投与される。他の実施形態では、維持療法は、検出可能なMRDを有さない対象（MRD-）に投与される。

10

【0096】

いくつかの実施形態では、対象は、維持療法、TIM-3阻害剤、および／または低メチル化剤の投与または使用の前に化学療法剤を受けたことがあるか、または受けたことがあると同定されている。ある特定の実施形態では、化学療法剤は、アザシチジン、CC-486、またはASTX727を含む。いくつかの実施形態では、対象は、化学療法剤を受けた後に完全寛解を有する。

【0097】

いくつかの実施形態では、対象は成人である。いくつかの実施形態では、対象は18歳以上である。ある特定の実施形態では、対象は青年である。いくつかの実施形態では、対象は12歳以上18歳未満である。

20

【0098】

他の実施形態では、対象は、維持療法、TIM-3阻害剤、および／または低メチル化剤の投与または使用の前に造血幹細胞移植（HSCT）を受けたことがあるか、または受けたことがあると同定されている。いくつかの実施形態では、対象は、維持療法、TIM-3阻害剤、および／または低メチル化剤の投与または使用の前に同種造血幹細胞移植（aHSCT）を受けたことがあるか、または受けたことがあると同定されている。いくつかの実施形態では、対象は、aHSCTを受けた後に寛解状態にある。

【0099】

いくつかの実施形態では、維持療法またはTIM-3阻害剤は、対象において、約1%、0.5%、0.2%、0.1%、0.05%、0.02%、または0.01%未満のMRDのレベルをもたらす。いくつかの実施形態では、維持療法またはTIM-3阻害剤は、基準MRDレベル、例えば、維持療法を受ける前の対象におけるMRDのレベルと比較して、対象において約1分の1、2分の1、3分の1、4分の1、5分の1、6分の1、7分の1、8分の1、9分の1、10分の1、20分の1、50分の1、100分の1、200分の1、500分の1、または1000分の1以下のMRDのレベルをもたらす。いくつかの実施形態では、維持療法またはTIM-3阻害剤は、維持療法を受けた後に対象においてMRDが検出可能でないという結果をもたらす。いくつかの実施形態では、維持療法またはTIM-3阻害剤（例えば、MBG453）は、少なくとも10～15回の連続した28日サイクル（例えば、連続12回の28日サイクル）の維持療法またはTIM-3阻害剤（例えば、MBG453）を受けた後に対象においてMRDが検出可能でないという結果をもたらす。

30

40

【0100】

いくつかの実施形態では、維持療法または低メチル化剤、例えば、アザシチジン、CC-486、またはASTX727は、対象において約1%、0.5%、0.2%、0.1%、0.05%、0.02%、または0.01%未満のMRDのレベルをもたらす。いくつかの実施形態では、維持療法または低メチル化剤、例えば、アザシチジン、CC-486、またはASTX727は、基準MRDレベル、例えば、維持療法を受ける前の対象におけるMRDのレベルと比較して、対象において約1分の1、2分の1、3分の1、4分の1、5分の1、6分の1、7分の1、8分の1、9分の1、10分の1、20分の1、50分の1、100分の1、200分の1、500分の1、または1000分の1以下の

50

M R D のレベルをもたらす。いくつかの実施形態では、維持療法または低メチル化剤、例えば、アザシチジン、C C - 4 8 6、または A S T X 7 2 7 は、維持療法を受けた後に対象において M R D が検出可能でないという結果をもたらす。いくつかの実施形態では、維持療法または低メチル化剤（例えば、アザシチジン、C C - 4 8 6、または A S T X 7 2 7）は、少なくとも 1 0 ~ 1 5 回の連続した 2 8 日サイクル（例えば、1 2 回の連続した 2 8 日サイクル）の維持療法または低メチル化剤（例えば、アザシチジン、C C - 4 8 6、または A S T X 7 2 7）を受けた後に対象において M R D が検出可能でないという結果をもたらす。

【0101】

いくつかの実施形態では、維持療法または T I M - 3 阻害剤および低メチル化剤、例えば、アザシチジン、C C - 4 8 6、もしくは A S T X 7 2 7 は、対象において約 1 %、0 . 5 %、0 . 2 %、0 . 1 %、0 . 0 5 %、0 . 0 2 %、または 0 . 0 1 % 未満の M R D のレベルをもたらす。いくつかの実施形態では、維持療法または T I M - 3 阻害剤および低メチル化剤、例えば、アザシチジン、C C - 4 8 6、もしくは A S T X 7 2 7 は、基準 M R D レベル、例えば、維持療法を受ける前の対象における M R D のレベルと比較して、対象において約 1 分の 1、2 分の 1、3 分の 1、4 分の 1、5 分の 1、6 分の 1、7 分の 1、8 分の 1、9 分の 1、1 0 分の 1、2 0 分の 1、5 0 分の 1、1 0 0 分の 1、2 0 0 分の 1、5 0 0 分の 1、または 1 0 0 0 分の 1 以下の M R D のレベルをもたらす。いくつかの実施形態では、維持療法または T I M - 3 阻害剤および低メチル化剤、例えば、アザシチジン、C C - 4 8 6、もしくは A S T X 7 2 7 は、維持療法を受けた後に対象において M R D が検出可能でないという結果をもたらす。いくつかの実施形態では、維持療法または T I M - 3 阻害剤（例えば、M B G 4 5 3）および低メチル化剤（例えば、アザシチジン、C C - 4 8 6、もしくは A S T X 7 2 7）は、少なくとも 1 0 ~ 1 5 回の連続した 2 8 日サイクル（例えば、1 2 回の連続した 2 8 日サイクル）の維持療法または T I M - 3 阻害剤（例えば、M B G 4 5 3）および低メチル化剤（例えば、アザシチジン、C C - 4 8 6、もしくは A S T X 7 2 7）を受けた後に対象において M R D が検出可能でないという結果をもたらす。

【0102】

いくつかの実施形態では、対象は、維持療法を受けた後に約 1 %、0 . 5 %、0 . 2 %、0 . 1 %、0 . 0 5 %、0 . 0 2 %、または 0 . 0 1 % 未満の M R D のレベルを有するか、または有すると同定される。いくつかの実施形態では、対象は、基準 M R D レベル、例えば、維持療法を受ける前の M R D のレベルと比較して、約 1 分の 1、2 分の 1、3 分の 1、4 分の 1、5 分の 1、6 分の 1、7 分の 1、8 分の 1、9 分の 1、1 0 分の 1、2 0 分の 1、5 0 分の 1、または 1 0 0 分の 1、2 0 0 分の 1、5 0 0 分の 1、または 1 0 0 0 分の 1 以下の M R D のレベルを有するか、または有すると同定される。

【0103】

いくつかの実施形態では、維持療法または T I M - 3 阻害剤は、対象（例えば、寛解中の患者）における寛解期間および／または白血病クリアランスの改善をもたらす。いくつかの実施形態では、維持療法または低メチル化剤、例えば、アザシチジン、C C - 4 8 6、もしくは A S T X 7 2 7 は、対象（例えば、寛解中の患者）における寛解期間および／または白血病クリアランスの改善をもたらす。いくつかの実施形態では、維持療法または T I M - 3 阻害剤および低メチル化剤、例えば、アザシチジン、C C - 4 8 6、もしくは A S T X 7 2 7 は、対象（例えば、寛解中の患者）における寛解期間および／または白血病クリアランスの改善をもたらす。いくつかの実施形態では、本方法または使用は、対象における寛解の期間を決定することをさらに含む。

【0104】

急性骨髄性白血病、同種造血幹細胞移植、および移植片対宿主病／移植片対白血病

急性骨髄性白血病（A M L）は、骨髄、末梢血および髄外組織における骨髄系芽球のクローン拡大により特徴付けられる悪性疾患である。A M L は、成人において最も一般的な形態の急性白血病であり、2 0 1 9 年に米国において、2 1 , 4 5 0 件の A M L の新規症

10

20

30

40

50

例、および疾患が原因の10,920人の死者が生じると推定された (American Cancer Society 2019)。強化化学療法は第一選択処置の標準ケアであり、ほとんどの場合、完全寛解 (CR) を達成する；しかし、ほとんどの患者は、追加の療法を行わないと再発を経験することになる。寛解後の同種造血幹細胞移植 (aHSCT) は、AMLを有するほとんどの患者にとって唯一の根治的処置となる。

【0105】

aHSCTは、AMLの根治的処置となる可能性がある。aHSCTの抗白血病効果は、移植前の条件づけ療法の細胞毒性と移植後の移植片対白血病 (GvL) 効果とに依存する (Dickinson et al. Front. Immunol. 2017; <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00496>)。

【0106】

しかし、臨床的に重要な急性および慢性の移植片対宿主病 (GvHD) は、aHSCTの後に発生し、報告されている発生率は、急性GvHD (aGvHD) では9%から50%、慢性GvHD (cGvHD) では30%から70%の範囲である。(Lee SE et al. Bone Marrow Transplantation 2013, 48; Jagasia et al. Blood 2012, 119) (Jagasia et al. Biol Blood Marrow Transplant 2015, 21; Flowers ME and Martin PJ, Blood 2015, 125(4):606-15; Vaughn JE et al. BJH 2015, 171: 411-416; Flowers et al. Blood 2011, 117(11):3214-9; Lee SJ and Flowers ME, Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2008, 134-41; Flowers et al. Blood 2002, 100(2):415-9)。GvHDの発生率は、ドナーとレシピエント間のヒト白血球抗原 (HLA) のマッチングの程度、移植片源、移植前処置、GvHD予防策を含むがこれらに限定されない、いくつかの要因によって異なる。

【0107】

GvHDは依然として深刻で一般的な合併症であり、aHSCT後の罹患率と死亡率に寄与している。しかし、1999年から2012年の間に血液悪性腫瘍 (56% AML) のaHSCT後にグレードII～IVのaGvHDを発症した2905人の患者に関する国際血液骨髓移植研究センター (CIBMTR) レジストリに報告されたデータの遡及的な分析は、aGvHDの最大グレードの変化とグレードIII～IVの疾患の割合の減少を経時的に示した [1999年～2001年、2002年～2005年、および2006年～2012年でそれぞれ56%、47%、および37%]。さらに、全生存率と処置関連死亡率は、臓器不全と感染による死亡の減少に伴い、時間の経過とともに有意に改善した。(Khoury et al. Haematologica 2017, 102(5):958-966)。

【0108】

注目すべきことに、cGvHDの影響とその重症度の解析は、cGvHDがない場合と比較した、軽度または中度のcGvHDにおける、無病生存率 (DFS) の改善をもたらすより低い再発のリスクにより実証されているように、cGvHDと免疫介在性GvL効果との間には密接な関係があることを指示している。(Mo X-D et al. Bone Marrow Transplant 2015, 50(1):127-33)。

【0109】

aHSCT後の再発

残念ながら、AMLを有する患者の30～40%は移植後に再発し、これが処置失敗の主な原因となっている (Thekkudan et al. Advances in Cell and Gene Therapy 2020, 3(2):e77)。aHSCT後に再発した患者の転帰は不良である。Bejanyanらは、1回目または2回目のCR中にaHSCT後に再発したAMLを有する患者1788人 (年齢の範囲、1歳未満から76歳) からCIBMTRに報告された転帰データについて発表した。aHSCT後の再発までの期間の中央値は7カ月であった (範囲、1から177)。aHSCT後の再発は、患者の43%で6カ月未満、39%で6カ月～2年の間、8%で2～3年の間、そして10%でaHSCTから3年後以上の内に発生していた。再発時に、患者は化学療法単独、ドナーリンパ球注入 (DLI) + / - 化学療法、または2回目のaHSCT + / - 化学療法 + / - DLIを含む強化処置を受け、その後のC

10

20

30

40

50

R率は29%であった。全患者の生存率は再発後1年で23%であった；しかし、3年OSはaHSC Tから再発までの時間と相関し、aHSC T後の早期に疾患が再発した場合には悲惨な生存率となっていた（1～6カ月の期間の再発では4%、6カ月～2年の期間では12%、2～3年の期間では26%、3年以上では38%）（Bejanyan et al. *Biology of Blood and Bone Marrow Transplantation* 2015, 21:454-459）。

【0110】

aHSC T後の測定可能残存病変（MRD）と再発

いくつかの研究は、aHSC T後のMRDの検出〔マルチパラメータフローサイトメトリー（MFC）、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）、次世代シーケンシング（NGS）、混合キメラのレベル（サロゲートとして）、間期蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション（FISH）または従来の細胞遺伝学による〕が、その後の再発、予後不良、および生存率に関するリスクが高い患者を同定すると報告した。（Fang et al. *Cancer* 2012; 118: 2411-2419., Appelbaum *Best Pract Res Clin Haematol.* 2013, 26(3):279-84., Liu et al. *Blood* 2019, 134 (Supplement_1):3813, Zhou et al. *Leukemia* 2016, 30(7):1456-64, Thol et al. *Blood* 2018, 132(16): 1703-1713, Liu et al. *Blood* 2019, 134 (Supplement_1):3813）。Liuらは、ハプロタイプ一致のaHSC Tを受けた患者460人のマルチカラーフローサイトメトリーによるMRDと移植転帰との関係に関する後ろ向き研究の結果を報告した。aHSC T後のマルチカラーフローサイトメトリーによって陰性のMRDを有する患者と比較して、aHSC T後に検出可能なMRD+を有する患者は、再発の発生率が統計的に有意により高く（100.0%対8.3%）、より低い全生存率（OS）（16.9%対78.2%）と無白血病生存率（LFS）（0%対76.5%）を有していた。MRD動態の解析は、aHSC T前後のMRDが陰性であった患者（MRDneg/MRDneg、n=344）およびMRDが減少した患者（aHSC T前にMRD+で、aHSC T後6カ月以内に減少、n=90）と比較して、MRDが上昇した患者（aHSC T後にMRDの新たな証拠、またはMRDのレベルが上昇、n=26）は、再発の累積発生率が統計的に有意により高く（MRD増加、100.0%；対MRDneg/MRDneg、9.6%；対MRD低下、19.2%）、OSの確率（MRD増加、28.5%；対MRDneg/MRDneg、76.3%；およびMRD減少、76.0%）とLFS（MRD増加、0.0%；対MRDneg/MRDneg、73.9%；およびMRD減少、74.0%）がより悪化していることを明らかにした。これらの結果は、移植前後のMRD評価がリスク層別化に有用となり得ることを指示している（Liu et al. *Blood* 2019, 134 (Supplement_1):3813）。

【0111】

Thol F.らも、解析の大部分で末梢血試料を使用して、aHSC T後の次世代シーケンシング（NGS）によるMRDの予後への影響について報告している。aHSC T後90日目および／または180日目におけるNGSによるMRD陽性は、限定的マーカーアプローチ（患者あたり2～4マーカー）および拡張マーカーアプローチ（患者あたり2～4マーカー）の患者の16%および20.3%でそれぞれ検出された。NGSによるMRDは、aHSC T後に完全な形態学的寛解を達成したAMLを有する患者の累積再発率（CIR）およびOSに対して予測的であった。予後予測力が拡張マーカーアプローチを使用して改善され、5年CIRはMRD+の患者で58%、MRD陰性の患者では27%；また、MRD+の患者ではOSが低下しており、CIR（HR 4.75；CI 2.66～8.50；P<0.001）およびOS（HR 2.56；CI 1.26～5.20；P<0.009）の多変量解析においても依然として有意であった。（Thol F et al. *Blood* 2019, 134 (Supplement_1): 184）。

【0112】

TIM-3阻害剤およびサマトリマブ

T細胞免疫グロブリンおよびムチンドメイン含有3（TIM-3；肝炎Aウイルス細胞受容体2としても知られる）は、T細胞の負の制御因子である。TIM-3は、インター

フェロニンガンマ（IFN- γ ）を分泌する、活性化Tヘルパー（Th）1 CD4+および細胞障害性CD8+T細胞上で発現する阻害性タンパク質として最初に記載された（Monney et al. Nature. 2002; 415(6871):536-41; Sanchez Fueyo et al. Nat Immunol. 2003; 4(11):1093-101）。TIM-3は、FoxP3+Tregで富化され、DC、単球／マクロファージ、およびNK細胞上で恒常的に発現される（Anderson et al. Science. 2007; 318(5853):1141-1143; Ndhlovu et al. Blood. 2012; 119(16): 3734-43）。さらに、TIM-3はまた、正常な造血幹細胞には存在しないが、白血病芽球には存在する、急性骨髄性白血病（AML）幹細胞抗原として同定されており、抗TIM-3抗体処置は、マウス異種移植モデルにおけるAMLの生着の遮断において有効性を示した（Kikushige et al. Cell Stem Cell. 2010; 7(6): 708-717）。TIM-3の阻害について、前臨床および臨床において有望な抗がん作用が報告されている（Kikushige et al. Cell Stem Cell 2010; 7(6):708-717, Sakuishi et al. J Exp Med. 2010; 207(10):2187-94, Ngiow et al. Cancer Res 2011; 71(10)3540-51, Sakuishi et al. J Immunol 2011; 188(1 Supplement):46.5, Jing et al. Journal for ImmunoTherapy of Cancer 2015; 3(2), Asayama et al. Oncotarget 2017; 8(51):88904-88917）。

10

【0113】

TIM-3の新規モノクローナル抗体阻害剤であるサバトリマブは、再発／難治性AMLを有する患者における単剤としての臨床活性の予備的な証拠を示しており、新たに診断されたAMLおよび高リスクMDSの患者に対して、低メチル化剤（HMA）との組合せで投与された場合、24カ月までの持続的なCRを含む、有効性の有望な証拠を有している。

20

【0114】

免疫調節およびGvLの増強

サバトリマブを含む免疫調節剤および／またはチェックポイント阻害剤は、GvL効果を増強し、同種反応性ドナーT細胞による免疫監視および悪性細胞の破壊を潜在的に回復／改善させることにより、aHSCT後の血液学的再発を予防または遅延させる効果的な維持または先制介入となり得る。しかし、同種異系移植片のGvL効果を高めることを目的とした介入は、aHSCT後の非再発死亡の主要な原因である急性および慢性GvHDの増加したリスクまたは悪化と関連し得る。

30

【0115】

したがって、サバトリマブを介したGvLの増強は、GvHD、免疫性を介した毒性、およびaHSCTの状況における主要な安全上の懸念を悪化させる可能性がある。aHSCT後の状況におけるサバトリマブの安全性に関して報告されたデータは無い。しかし、サバトリマブに関連する免疫関連有害事象（irAE）に関する予備的な入手可能なデータは限られており、PD-1の遮断と比較して頻度は低いようである。

【0116】

MDSおよびAMLに対してHMAとの組合せでサバトリマブにより処置された15人の患者に関する最近の報告では、サバトリマブの最後の投与から移植まで29日の中央値（範囲10～145日）以内にaHSCTに首尾よく進んでいた。aHSCT後のサバトリマブ投与はなかった。

40

【0117】

GvHDに関連する限定的な毒性が報告されていた［グレードI～IIの急性GvHD（皮膚、n=6；上部GI、n=1）の患者6人、グレードIII以上のGvHDはなかった。慢性GvHDの患者3人：2人は肝臓病変を有し、いずれもステロイドに反応、そして1人は眼と口のcGvHDを有していた］。（Brunner et al. EHA 2020, 294745; EP828）。

【0118】

アザシチジン

アザシチジン（AZA）は、ピリミジンアナログであり、抗腫瘍効果を有する低メチル

50

化剤（HMA）である。アザシチジンは、T細胞の活性化と増殖に影響を与えることが示されており、これは、GVLとGVHDにおける役割を示唆している。AZAおよびその他のHMAは、白血病性芽球上のサイレンシングされたマイナー組織適合性抗原および腫瘍抗原を上方調節し、GVL応答を増強する可能性がある。アザシチジンは、T制御性細胞（Treg）の再構成を促進し、GVHDのリスクを低下させ得ることも指摘されている。

【0119】

Q4Wの800mg 静注サバトリマブと組合せた28日サイクルごとの75mg/m² 皮下または静注×7日でのアザシチジンの安全性が、MDSおよびAMLの集団において評価され、安全性および忍容性が認められている。

【0120】

アザシチジンは、aHSC T後の状況ではまだ承認されていない。しかし、アザシチジンは、AMLまたはMDSの先制療法または維持療法として、aHSC T後の状況での様々な臨床研究において、様々な用量およびスケジュールで試験されている（Thekkudan et al. *Advances in Cell and Gene Therapy* 2020, 3(2):e77）。

【0121】

アザシチジンの用量およびスケジュールを見つける試験は、高リスクMDS / AMLを有する45人の患者において、aHSC Tの6週間後から1～4回の30日サイクルの間に5日間、異なる用量レベル（8、16、24、32、または40mg/m²）を用いて、de Limaらによって実施された（*Cancer* 2010, 116(23):5420-31）。血小板減少症によりさらなる用量の増加が制限されたため、32mg/m²の用量が最適として選択された。彼らの結果は、アザシチジンが無事象生存期間（EFS）と全生存期間（OS）とを延長し得ることを示唆した。しかし、アザシチジンの投与量とOSまたはEFSとの間に有意な関連は無かった。

【0122】

さらに、RICAZA第I / II相試験（Craddock C et al. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016, 22(2):385-390; Goodyear et al. *Blood* 2012, 119(14):3361-3369）は、AMLを有する患者（n = 37）において、aHSC T後+42日目以降 [中央値54日（範囲、40～194日）]、28日ごとにアザシチジンを36mg/m² 皮下、5日間の用量で維持した場合の影響をaHSC Tの1年後まで分析した。アザシチジンは、大多数の患者で忍容性が良好であった。1年と2年の無再発生存率（RFS）はそれぞれ57%と49%であった。アザシチジンによる移植片対白血病（GvL）増強について提案されているメカニズムの1つである腫瘍抗原に対するCD8+ T細胞応答の誘導は、疾患再発のリスクの低下（ハザード比0.30；95%信頼区間 [CI]、0.10から0.85；P = 0.02）および無再発生存率の改善（HR、0.29；95%CI、0.10から0.83；P = 0.02）と関連していた。このGvLの増強は、おそらくアザシチジンによって誘発されたT制御性細胞の増殖のために、GVHDのリスクの増加とは関連していなかった。興味深いことに、この研究でCD8+ T細胞応答を誘発することが観察されたアザシチジンの用量は、新規AMLまたはMDSを有する患者の処置に利用される用量の約半分であり、観察された再発の減少は、同種反応性応答の操作の結果であり、おそらく低用量のアザシチジンで達成されるという仮説と一致している。

【0123】

第II相RELAZA試験（Platzbecker et al. *Leukemia* 2012, 26(3):381-9）は、aHSC T後に未だに完全寛解している間に、CD34細胞のキメラ化の低下のために75mg/m² /日のアザシチジンを皮下に7日間、28日ごとに4サイクル、先制投与した20人の患者について報告していた。約80%（16 / 20）の患者が、再発を伴わずに、CD34+ドナーのキメラ化を80%超に増加させるか、キメラ化を安定させていた。最終的に再発した患者（13人の患者、65%）においては、CD34ドナーのキメラ化が最初に80%未満に減少した後、7カ月の相当な遅れがあった。しかし、グレ

10

20

30

40

50

ード3～4の好中球減少症と血小板減少症とが一般的であった。

【0124】

従来の化学療法後（ $n=29$ ）またはaHSC T後（ $n=24$ ）に完全寛解を達成し、変異型NPM1、白血病特異的融合遺伝子（DEK-NUP214、RUNX1-RUNX1T1、CBFB-MYH11）の定量的PCR、またはaHSC T後のCD34細胞キメラ化の減少によって検出可能な微小残存病変（MRD）が呈された場合にアザシチジンによる先制処置を受けた、進行したMDSまたはAMLを有する患者53人におけるRELAZA2第II相試験（Platzbecker et al. Lancet Oncol 2018, 19(12): 1668-1679）により、追加のデータが報告された。アザシチジンの投与量は、皮下1日あたり75mg/m²、29日サイクルのうち7日間を24サイクルであった。6サイ

10

【0125】

したがって、抗白血病薬およびGvHDの阻害剤としてのアザシチジンの二重の活性、およびaHSC T後の状況でのアザシチジンの使用に関して公表されているデータが入手できることは、GvHDを誘発または悪化させる潜在的なリスクを軽減するために、それをaHSC T後にサマトリマブと組み合わせるための魅力的なパートナーとしている。

20

【0126】

CC-486

CC-486（ONUREG）は、抗腫瘍活性と抗白血病活性とを備えた、シチジンのピリミジンヌクレオシドアナログであるアザシチジンの経口で生物学的に利用可能な製剤である。経口投与すると、アザシチジンは細胞に取り込まれ、5-アザデオキシシチジン三リン酸に代謝される。DNAへの5-アザデオキシシチジン三リン酸の取り込みは、DNAメチルトランスフェラーゼを可逆的に阻害し、DNAのメチル化を遮断する。アザシチジンによるDNAの低メチル化は、以前に高メチル化によってサイレンシングされていた腫瘍抑制遺伝子を再活性化し、抗腫瘍効果をもたらす。ONUREGは、強化導入化学療法後に最初の完全寛解（CR）または不完全な血球数回復（CRi）を伴う完全寛解を達成し、強化した治療的治療を完了できない急性骨髄性白血病を有する成人患者の継続処置について承認されている。ONUREGは、28日サイクルの1～14日目に1日1回300mgの用量で経口的に投与され、血液がん、例えば、急性骨髄性白血病（AML）を有する患者の残存病変および疾患再発を軽減するための維持療法において、化学療法後のサマトリマブとの魅力的なパートナーとなる。

30

【0127】

本明細書に記載される化合物および組合せは、TIM-3阻害剤を含み、がん、例えば、血液がんを処置するために使用することができる。例えば、急性骨髄性白血病（AML）は、骨髄、末梢血および髄外組織における骨髄系芽球のクローン拡大により特徴付けられる悪性疾患である。AMLは、成人において最も一般的な形態の急性白血病であり、2019年に米国において、21,450件のAMLの新規症例、および疾患が原因の10,920人の死者が推定された（American Cancer Society 2019）。AMLは、主に、高齢の患者の疾患であり、患者のおよそ3分の2が、60歳より上であり、発症の年齢の中央値は67歳である（Noone et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute, 2018）。65歳以上の患者は、典型的には、より高い処置に関連する死亡率およびより短い全生存期間（OS）に加えて、有害な細胞遺伝学的特徴、低い活動指標、およびより低い完全奏効（CR）率を伴ったAMLを有する。

40

50

【0128】

第一選択処置の標準ケアである強化化学療法は、より高い毒性のため、多くの高齢AML患者にとって、特に、重大な併存疾患および有害な細胞遺伝学的リスクのAMLを有する患者において不適であるとみなされている。強化化学療法または造血幹細胞移植（HSCT）に不適であるとみなされる、AMLを有する患者の亜集団は、しばしば、不適AMLとして言及される。

【0129】

低用量のシタラピンは、これらの不適AML患者の生存を延し、クオリティ・オブ・ライフを改善することが報告された最初の薬剤であった（Burnett et al. Cancer. 2007; 109(6): 1114-1124）。OSにおいて臨床的意味のある改善を示した第3相臨床試験結果に基づき、標準導入化学療法（またはアザシチジンの場合ではHSCT）の候補ではない、新たに診断された白血病を有する65歳以上の患者について、デシタピンおよびアザシチジンが欧州において承認された（Kantarjian et al. J Clin Oncol. 2012; 30(21):2670-2677; Dombret et al. Blood. 2015; 126(3): 291-299）。加えて、高齢または不適AML患者のためのアザシチジンの使用は、NCCN AML処置ガイドラインバージョン3.2017（O'Donnell et al. J Natl Compr Canc Netw. 2017; 15(7):926-957）に含まれている。

【0130】

BCL-2の過剰発現は、AML細胞の維持および生存に関係付けられ、化学療法剤に対する抵抗性と関連し（Konopleva et al. Cancer Cell. 2006; 10(5): 375-388）、BCL-2の小分子阻害剤であるベネトクラックスは、75歳以上である、または強化導入化学療法に不適である成人における、新たに診断されたAMLの処置について、アザシチジンもしくはデシタピンまたは低用量のシタラピンとの組合せで、FDAによる迅速承認を得た。完全寛解（CR）および不完全な血液学的回復を伴った完全寛解（CRi）率は、アザシチジンまたはデシタピンと組み合わせたベネトクラックスで処置した患者について、それぞれ、37%および30%であり、寛解（CRまたはCRi）の観測時間中央値は、11.3カ月である（95%CI、8.9カ月には達していない）ことが、報告された（DiNardo et al. Blood. 2019; 133(1):7-17）。さらに、寛解にある患者の29%のみが、0.1%未満の測定可能な残存疾患（MRD）レベルに達し、これは、深い白血病クリアランス（<0.1%）が、患者の多数にとって難題なままであることを示唆している。したがって、これらの結果は、不適AML集団の処置における進歩を表すが、寛解持続期間および0.1%未満のMRDレベルまでの白血病クリアランスは、依然として中程度であり、この患者集団のための新規治療オプションの必要性が依然としてある。

【0131】

HSCTおよびドナーリンパ球注入のデータは、白血病、例えば、急性骨髄性白血病（AML）の処置における免疫系の役割を示している。TIM-3は、自然および養子免疫応答の負の調節において複雑な役割を果たすチェックポイント阻害剤である。さらに、TIM-3は、白血病幹細胞および白血病前駆細胞上で発現するが、正常な造血幹細胞上では発現しない。これは、TIM-3阻害（例えば、本明細書に記載される抗TIM-3抗体分子による）が、免疫調節性を有し、ならびに抗白血病作用を指示し得ることを示す。

【0132】

低メチル化剤は、広範なエピジェネティック作用、例えば、細胞周期、細胞分裂および有糸分裂に関与する遺伝子の下方調節、ならびに細胞分化に関与する遺伝子の上方調節を誘発する。これらの抗白血病作用には、TIM-3ならびにPD-1、PD-L1、PD-L2およびCTLA4の発現の増加が伴い、免疫により媒介される抗白血病作用を潜在的に下方調節する（Yang et al., 2014, Leukemia, 28(6):1280-8; Orskov et al., 2015, Oncotarget, 6(11): 9612-9626）。理論に縛られたくはないが、いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組合せ（例えば、本明細書に記載される抗TIM-3抗体分子を含む組合せ）を使用して、免疫抑制性腫瘍微小環境を減少させることが

できると考えられている。

【0133】

したがって、少なくとも一部分において、がん性障害（例えば、血液がん）などの障害を処置または予防するために使用することができる化合物および併用療法が本明細書に開示される。いくつかの実施形態では、化合物および併用療法は、AMLの維持療法として使用される。いくつかの実施形態では、維持療法は、対象が同種造血幹細胞移植を受けた後に使用される。いくつかの実施形態では、維持療法は、対象に寛解をもたらした同種造血幹細胞移植を対象が受けた後に使用される。いくつかの実施形態では、維持療法は、対象が化学療法を受けた後に使用される。いくつかの実施形態では、維持療法は、化学療法が対象において寛解をもたらした後に使用される。ある特定の実施形態では、化合物は、TIM-3阻害剤である。いくつかの実施形態では、TIM-3阻害剤は、高い親和性および特異性でTIM-3に結合する抗体分子（例えば、ヒト化抗体分子）を含む。いくつかの実施形態では、TIM-3阻害剤は、MBG453を含む。いくつかの実施形態では、組合せは、低メチル化剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、低メチル化剤は、アザシチジンである。いくつかの実施形態では、低メチル化剤は、CC-486である。いくつかの実施形態では、組合せは、Bcl-2阻害剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤は、ベネトクラックスを含む。本明細書に記載される化合物および組合せは、本明細書に記載される投薬量レジメンに従い、使用することができる。本明細書に記載される組合せに関連する医薬組成物および投薬製剤がまた提供される。

10

【0134】

組合せの使用

本明細書に記載される維持療法、化合物、および／または組合せを使用して、対象における免疫応答を改変することができる。いくつかの実施形態では、免疫応答は、増強され、刺激され、または上方調節される。ある特定の実施形態では、免疫応答は、阻害され、減少され、または下方調節される。例えば、組合せは、例えば、*in vitro*もしくは*ex vivo*、または対象において、例えば、*in vivo*で、培養中の細胞に投与して、がんおよび免疫障害などの、様々な障害を処置、予防、および／または診断することができる。いくつかの実施形態では、組合せは相乗効果をもたらす。他の実施形態では、組合せは相加作用をもたらす。

20

【0135】

本明細書で使用される場合、用語「対象」とは、ヒトおよび非ヒト動物を含むことが意図される。いくつかの実施形態では、対象は、ヒト対象、例えば、異常なTIM-3機能により特徴付けられる障害または状態を有するヒト患者である。一般的に、対象は、抗体分子が結合するTIM-3エピトープ、例えば、TIM-3への抗体結合を支持するのに十分高いレベルのタンパク質およびエピトープを含む、少なくともいくつかのTIM-3タンパク質を有する。用語「非ヒト動物」とは、非ヒト霊長類などの、哺乳動物および非哺乳動物が含まれる。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。いくつかの実施形態では、対象は、免疫応答の増強を必要とするヒト患者である。本明細書に記載される組合せは、免疫応答を調節する（例えば、増大させるまたは阻害する）ことにより処置される障害を有するヒト患者を処置するのに適している。ある特定の実施形態では、患者は、本明細書に記載される障害、例えば、本明細書に記載されるがんを有する、または有するリスクがある。

30

【0136】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される維持療法、化合物、および／または組合せは、白血病（例えば、急性骨髄性白血病（AML）、例えば、再発もしくは抵抗性AMLまたは新規AML、あるいは慢性リンパ性白血病（CLL）、リンパ腫（例えば、T細胞リンパ腫、B細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、または小リンパ球性リンパ腫（SLL））、骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫）、肺がん（例えば、非小細胞肺がん（NSCLC）（例えば、扁平上皮および／もしくは非扁平上皮組織を有するNSCLC、またはNSCLC腺癌）、あるいは小細胞肺がん（SCLC））、皮膚がん（例えば、メルケ

40

50

ル細胞癌または黒色腫（例えば、進行黒色腫））、卵巣がん、中皮腫、膀胱がん、軟部組織肉腫（例えば、血管外皮腫（HPC））、骨がん（骨肉腫）、腎臓がん（例えば、腎臓がん（例えば、腎細胞癌））、肝臓がん（例えば、肝細胞癌）、胆管細胞癌、肉腫、骨髓異形成症候群（MDS）（例えば、非常に低リスクのMDS、低リスクのMDS、または中程度のリスクのMDS、またはより高リスクの骨髓異形成症候群、例えば、高リスクのMDSもしくは非常に高リスクのMDS）、前立腺がん、乳がん（例えば、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、またはHer2/neuのうちの1つ、2つまたはすべてを発現しない乳がん、例えば、トリプルネガティブ乳がん）、結腸直腸がん、鼻咽頭がん、十二指腸がん、子宮内膜がん、膵臓がん、頭頸部がん（例えば、頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）、肛門がん、胃食道がん、甲状腺がん（例えば、未分化甲状腺癌）、子宮頸がん、あるいは神経内分泌腫瘍（NET）（例えば、非定型肺カルチノイド腫瘍）を処置するために使用される。

10

【0137】

いくつかの実施形態では、がんは、血液がん、例えば、白血病、リンパ腫、または骨髓腫である。例えば、本明細書に記載される組合せを使用して、例えば、急性白血病、例えば、B細胞急性リンパ性白血病（BALL）、T細胞急性リンパ性白血病（TALL）、急性骨髓性白血病（AML）、急性リンパ性白血病（ALL）、慢性白血病、例えば、慢性骨髓性白血病（CML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、追加血液がんまたは血液の状態、例えば、B細胞前リンパ球性白血病、芽胞性形質細胞様樹状細胞新生物、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、ヘアリーセル白血病、小細胞型または大細胞型濾胞性リンパ腫、悪性リンパ球性増殖性状態、MALTLリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髓腫、脊髄形成異常症および骨髓異形成症候群（例えば、より低リスクのMDS、例えば、非常に低リスクのMDS、低リスクのMDS、または中程度のリスクのMDS、またはより高リスクの骨髓異形成症候群、例えば、高リスクのMDSまたは非常に高リスクのMDS）、非ホジキンリンパ腫、形質芽細胞性リンパ腫、形質細胞様樹状細胞新生物、ワルデンストレーム高ガンマグロブリン血症、骨髓線維症、アミロイド軽鎖アミロイドーシス、慢性好中球性白血病、本態性血小板血症、慢性好酸球性白血病、慢性骨髓単球性白血病、リヒター症候群、混合表現型急性白血病、急性双表型白血病、ならびに骨髓系血液細胞の無効性産生（または異形成）がある点が共通の多様な血液採血状態である「前白血病」などを含むが、これらに限定されない、がん悪性腫瘍、ならびに関連する障害を処置することができる。

20

30

【0138】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される維持療法、化合物、および／または組合せは、白血病、例えば、急性骨髓性白血病（AML）または慢性リンパ性白血病（CLL）を処置するために使用される。いくつかの実施形態では、組合せは、リンパ腫、例えば、小リンパ球性リンパ腫（SLL）を処置するために使用される。いくつかの実施形態では、組合せは、骨髓異形成症候群（MDS）（例えば、より低リスクのMDS、例えば、非常に低リスクのMDS、低リスクのMDS、または中程度のリスクのMDS、またはより高リスクの骨髓異形成症候群、例えば、高リスクのMDSもしくは非常に高リスクのMDS）を処置するために使用される。いくつかの実施形態では、組合せは、骨髓腫、例えば、多発性骨髓腫（MM）を処置するために使用される。いくつかの実施形態では、化学療法は、強化導入化学療法である。例えば、本明細書に記載される組合せは、慢性リンパ性白血病（CLL）または小リンパ球性リンパ腫（SLL）を有する成人患者の処置に使用され得る。

40

【0139】

本明細書に記載される組合せを使用して、骨髓異形成症候群（MDS）を処置することができる。骨髓異形成症候群（MDS）は、典型的には、骨髓不全、末梢血血球減少によりマークされる臨床症状を有する、形成異常および無効性造血により特徴付けられる不均一な血液系腫瘍の群とみなされる。MDSは、非常に低リスクのMDS、低リスクのMDS、中程度のリスクのMDS、高リスクのMDS、または非常に高リスクのMDSを含む

50

が、これらに限定されない、サブグループに分類される。いくつかの実施形態では、MDSは、細胞発生異常、骨髓芽球、および血球減少により特徴付けられる。

【0140】

ある特定の実施形態では、がんは、骨髓異形成症候群、例えば、より低リスクのMDS（例えば、非常に低リスクのMDS、低リスクのMDS、もしくは中程度のリスクのMDS）またはより高リスクのMDS（例えば、高リスクのMDSもしくは非常に高リスクのMDS）である。ある特定の実施形態では、がんは、より低リスクの骨髓異形成症候群（MDS）（例えば、非常に低リスクのMDS、低リスクのMDS、または中程度のリスクのMDS）である。ある特定の実施形態では、がんは、より高リスクの骨髓異形成症候群（MDS）（例えば、高リスクのMDSまたは非常に高リスクのMDS）である。

10

【0141】

いくつかの実施形態では、MDSは、より低リスクのMDS、例えば、非常に低リスクのMDS、低リスクのMDS、または中程度のリスクのMDSである。いくつかの実施形態では、MDSは、より高リスクのMDS、例えば、高リスクのMDSまたは非常に高リスクのMDSである。いくつかの実施形態では、国際予後判定システム（IPSS-R）で1.5点以下のスコアは、非常に低リスクのMDSに分類される。いくつかの実施形態では、国際予後判定システム（IPSS-R）で2点より高いが、3点以下のスコアは、低リスクのMDSに分類される。いくつかの実施形態では、国際予後判定システム（IPSS-R）で3点より高いが、4.5点以下のスコアは、中程度のリスクのMDSに分類される。いくつかの実施形態では、国際予後判定システム（IPSS-R）で4.5点より高いが、6点以下のスコアは、高リスクのMDSに分類される。いくつかの実施形態では、国際予後判定システム（IPSS-R）で6点より高いスコアは、非常に高リスクのMDSに分類される。

20

【0142】

ある特定の実施形態では、腫瘍浸潤性リンパ球におけるTIM-3発現を有する対象が同定される。他の実施形態では、対象は、腫瘍浸潤性リンパ球における検出可能なレベルのTIM-3発現を有さない。

【0143】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される維持療法、化合物、および／または組合せは、対象（例えば、寛解中の患者）において寛解期間および／または白血病クリアランスの改善をもたらす。例えば、対象は、処置後に約1%未満、典型的には、0.1%未満の測定可能な残存疾患（MRD）のレベルを有し得る。例えば、急性骨髓性白血病についての複数のパラメータフローサイトメトリーを含む、測定可能な残存疾患を決定する方法は、例えば、Schoorhuis et al. Blood. 2018; 131(12): 1275-1291; Ravandi et al., Blood Adv. 2018; 2(11): 1356-1366、DiNardo et al. Blood. 2019; 133(1): 7-17に記載される。MRDは、ベースライン（すなわち、処置前）、処置中、処置の終わりに、および／または疾患進行まで、患者において測定することができる。

30

【0144】

がんを処置する方法

一態様では、本開示は、がん性腫瘍の成長が阻害または低減されるように、本明細書に記載される維持療法、化合物、および／もしくは組合せ、または本明細書に記載される維持療法、化合物、および／もしくは組合せを含む組成物もしくは製剤を用いて、in vivoで対象を処置することに関する。

40

【0145】

ある特定の実施形態では、維持療法、および／または組合せは、TIM-3阻害剤、および場合により、低メチル化剤を含む。いくつかの実施形態では、TIM-3阻害剤、および場合により、低メチル化剤は、本明細書に開示される投薬量レジメンに従って投与される、または使用される。ある特定の実施形態では、組合せは、がんまたはその症状を処置するのに有効な量で投与される。

50

【0146】

本明細書に記載される維持療法、組合せ、組成物、または製剤を単独で使用して、がん性腫瘍の成長を阻害することができる。あるいは、本明細書に記載される組合せ、組成物、または製剤は、本明細書に記載される通り、がんの標準ケア処置、別の抗体もしくはその抗原結合性断片、免疫調節物質（例えば、共刺激分子の活性化因子もしくは阻害性分子の阻害剤、ワクチン、例えば、治療がんワクチン、または他の形態の細胞免疫療法のための1つまたは複数と組み合わせて使用することができる。

【0147】

したがって、一実施形態では、本開示は、対象において腫瘍細胞の増殖を阻害する方法であって、治療有効量の、本明細書に記載される組合せ、例えば、本明細書に記載される投薬量レジメンに従って対象に投与することを含む方法を提供する。実施形態では、組合せは、本明細書に記載される組成物または製剤の形態で投与される。

10

【0148】

一実施形態では、維持療法および／または組合せは、*in vivo*でのがんの処置に適している。免疫の抗原特異的増強を達成するために、組合せは、目的の抗原と一緒に投与することができる。本明細書に記載される組合せが投与されるとき、組合せは、いずれかの順でまたは同時に投与することができる。

【0149】

別の態様では、対象を処置する、例えば、対象において過剰増殖状態または障害（例えば、がん）、例えば、固形腫瘍、血液がん、軟部組織腫瘍、または転移性病変を減少させるまたは改善する方法が提供される。方法は、本明細書に記載される組合せ、または本明細書に記載される組合せを含む組成物または製剤を、本明細書に開示される投薬量レジメンに従って対象に投与することを含む。

20

【0150】

本明細書で使用される場合、用語「がん」は、侵襲性の病理組織学的タイプまたはステージに関係なく、がん性成長もしくは発がん性プロセス、転移性組織または悪性のがん化した細胞、組織、もしくは臓器のうちのすべてのタイプを含むことを意味する。がん性障害の例としては、血液がん、固形腫瘍、軟部組織腫瘍、および転移性病変が挙げられるが、これらに限定されない。

【0151】

ある特定の実施形態では、がんは血液がんである。血液がんの例としては、急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、小リンパ球性リンパ腫、多発性骨髄腫、急性リンパ性白血病、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、ワルデンストレーム高ガンマグロブリン血症、B細胞リンパ腫およびびまん性大細胞型B細胞リンパ腫、前駆Bリンパ性白血病／リンパ腫、B細胞慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾辺縁帯B細胞リンパ腫（絨毛リンパ球ありもしくはなし）、ヘアリーセル白血病、形質細胞骨髄腫／形質細胞腫、MALT型の節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、結節性辺縁帯B細胞リンパ腫（単球様B細胞ありもしくはなし）、バーキットリンパ腫、前駆Tリンパ芽球性リンパ腫／白血病、T細胞前リンパ球性白血病、T細胞顆粒リンパ球性白血病、中悪性度NK細胞白血病、成人T細胞リンパ腫／白血病（HTLV-1陽性）、鼻型節外性NK／T細胞リンパ腫、腸症型T細胞リンパ腫、肝脾γ-δT細胞リンパ腫、皮下脂肪織炎様T細胞リンパ腫、菌状息肉腫／セザリー症候群、未分化大細胞リンパ腫（T／ヌル細胞、原発性皮膚型）、未分化大細胞リンパ腫（T／ヌル細胞、原発性全身型）、別段特徴付けられない末梢T細胞リンパ腫、血管免疫芽細胞性T細胞リンパ腫、真性多血症（PV）、骨髄異形成症候群（MDS）（例えば、より低リスクのMDS、例えば、非常に低リスクのMDS、低リスクのMDS、または中程度のリスクのMDS、またはより高リスクの骨髄異形成症候群、例えば、高リスクのMDSもしくは非常に高リスクのMDS）、低悪性度非ホジキンリンパ腫（iNHL）、ならびに中悪性度非ホジキンリンパ腫（aNHL）が挙げられるが、これらに限定されない。

30

40

50

【0152】

いくつかの実施形態では、血液がんは、白血病（例えば、急性骨髄性白血病（AML）もしくは慢性リンパ性白血病（CLL））、リンパ腫（例えば、小リンパ球性リンパ腫（SLL））、または骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫（MM））である。いくつかの実施形態では、血液がんは、骨髄異形成症候群（MDS）（例えば、より低リスクのMDS、例えば、非常に低リスクのMDS、低リスクのMDS、または中程度のリスクのMDS、またはより高リスクの骨髄異形成症候群、例えば、高リスクのMDSもしくは非常に高リスクのMDS）である。

【0153】

固形腫瘍の例としては、悪性腫瘍、例えば、肉腫、ならびに肝臓、肺、乳房、リンパ系、胃腸（例えば、結腸）、肛門、生殖器および泌尿生殖器（例えば、腎臓、尿路上皮、膀胱）、前立腺、CNS（例えば、脳、神経またはグリア細胞）、頭頸部、皮膚、脾臓、ならびに咽頭に影響するものなどの様々な臓器系の癌（腺癌および扁平上皮癌を含む）が挙げられるが、これらに限定されない。腺癌は、大部分の結腸がん、直腸がん、腎臓がん（例えば、腎細胞癌（例えば、明細胞または非明細胞腎細胞癌）、肝臓がん、肺がん（例えば、肺の非小細胞癌（例えば、扁平上皮または非扁平上皮非小細胞肺がん））、小腸のがん、および食道のがんなどの悪性腫瘍を含む。扁平上皮癌は、例えば、肺、食道、皮膚、頭頸部領域、口腔、肛門、および子宮頸部における悪性腫瘍を含む。一実施形態では、がんは、黒色腫、例えば、進行ステージの黒色腫である。がんは、早期、中期、後期または転移性がんであってもよい。前述のがんの転移巣は、本明細書に記載される組合せを使用して処置または予防することもできる。

【0154】

ある特定の実施形態では、がんは固形腫瘍である。いくつかの実施形態では、がんは卵巣がんである。他の実施形態では、がんは、肺がん、例えば、小細胞肺がん（SCLC）または非小細胞肺がん（NSCLC）である。他の実施形態では、がんは中皮腫である。他の実施形態では、がんは、皮膚がん、例えば、メルケル細胞癌または黒色腫である。他の実施形態では、がんは、腎臓がん、例えば、腎細胞癌（RCC）である。他の実施形態では、がんは膀胱がんである。他の実施形態では、がんは、軟部組織肉腫、例えば、血管外皮腫（HPC）である。他の実施形態では、がんは、骨がん、例えば、骨肉腫である。他の実施形態では、がんは結腸直腸がんである。他の実施形態では、がんは脾臓がんである。他の実施形態では、がんは鼻咽頭がんである。他の実施形態では、がんは乳がんである。他の実施形態では、がんは十二指腸がんである。他の実施形態では、がんは子宮内膜がんである。他の実施形態では、がんは、腺癌、例えば、未知の腺癌である。他の実施形態では、がんは、肝臓がん、例えば、肝細胞癌である。他の実施形態では、がんは胆管細胞癌である。他の実施形態では、がんは肉腫である。ある特定の実施形態では、がんは骨髄異形成症候群（MDS）（例えば、高リスクのMDS）である。

【0155】

別の実施形態では、がんは、癌（例えば、進行性もしくは転移性癌）、黒色腫または肺癌、例えば、非小細胞肺癌である。一実施形態では、がんは、肺がん、例えば、非小細胞肺がんまたは小細胞肺がんである。いくつかの実施形態では、非小細胞肺がんは、ステージI（例えば、ステージIaもしくはIb）、ステージII（例えば、ステージIIaもしくはIIb）、ステージIII（例えば、ステージIIIaもしくはIIIb）、またはステージIVの非小細胞肺がんである。一実施形態では、がんはメラノーマ、例えば、進行メラノーマである。一実施形態では、がんは他の療法に应答しない進行または切除不能メラノーマである。他の実施形態では、がんはBRAF突然変異（例えば、BRAF V600突然変異）を有するメラノーマである。別の実施形態では、がんは、肝細胞癌、例えば、ウイルス感染ありまたはなしの進行性肝細胞癌、例えば、慢性ウイルス肝炎である。別の実施形態では、がんは、前立腺がん、例えば、進行前立腺がんである。さらに別の実施形態では、がんは、骨髄腫、例えば、多発性骨髄腫である。さらに別の実施形態では、がんは、腎臓がん、例えば、腎細胞癌（RCC）（例えば、転移性RCC、非明細胞

10

20

30

40

50

腎細胞癌（nccRCC）、または明細胞腎細胞癌（CCRCC））である。

【0156】

いくつかの実施形態では、がんはMSI高がんである。いくつかの実施形態では、がんは転移性がんである。他の実施形態では、がんは進行性がんである。他の実施形態では、がんは再発または抵抗性がんである。

【0157】

本明細書に開示される組合せ、組成物、または製剤を使用してその成長を阻害することが可能な例示的がんには、典型的には免疫療法に応答性のがんが含まれる。さらに、不応性または再発悪性腫瘍は本明細書に記載される組合せを使用して処置することが可能である。

【0158】

処置することができる他のがんの例としては、基底細胞癌、胆道がん、膀胱がん、骨がん、脳およびCNSがん、原発性CNSリンパ腫、中枢神経系（CNS）の新生物、乳がん、子宮頸がん、絨毛癌、結腸および直腸がん、結合組織がん、消化器系のがん、子宮内膜がん、食道がん、眼がん、頭頸部のがん、胃がん、上皮内新生物、腎臓がん、喉頭がん、白血病（急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性または急性白血病を含む）、肝臓がん、肺がん（例えば、小細胞および非小細胞）、ホジキンおよび非ホジキンリンパ腫を含むリンパ腫、リンパ球性リンパ腫、黒色腫、例えば、皮膚または眼球内悪性黒色腫、骨髄腫、ニューロblastoma、口腔がん（例えば、唇、舌、口、および咽頭）、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、直腸がん、呼吸器系のがん、肉腫、皮膚がん、胃がん、精巣がん、甲状腺がん、子宮がん、泌尿器系のがん、肝細胞癌、肛門領域のがん、卵管の癌、膣の癌、外陰部の癌、小腸のがん、内分泌系のがん、副甲状腺のがん、副腎のがん、軟部組織の肉腫、尿道のがん、陰茎のがん、小児の固形腫瘍、脊椎軸腫瘍、脳幹グリオーマ、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮がん、扁平上皮細胞がん、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により誘発されるがん、ならびに他の癌および肉腫、ならびに前記がんの組合せが挙げられるが、これらに限定されない。

【0159】

本明細書で使用される場合、用語「対象」は、ヒトおよび非ヒト動物を含むことが意図される。いくつかの実施形態では、対象は、ヒト対象、例えば、異常なTIM-3機能により特徴付けられる障害または状態を有するヒト患者である。一般的に、対象は、抗体分子が結合するTIM-3エピトープ、例えば、TIM-3への抗体結合を支持するのに十分高いレベルのタンパク質およびエピトープを含む、少なくともいくつかのTIM-3タンパク質を有する。用語「非ヒト動物」は、非ヒト霊長類などの、哺乳動物および非哺乳動物を含む。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。いくつかの実施形態では、対象は、免疫応答の増強を必要とするヒト患者である。本明細書に記載される方法および組成物は、免疫応答を調節する（例えば、増大させるまたは阻害する）ことにより処置され得る障害を有するヒト患者を処置するのに適している。

【0160】

本明細書に開示される方法、維持療法、組合せ、および組成物は、前述のがんに関連する転移性病変を処置するのに有用である。

【0161】

いくつかの実施形態では、方法は、腫瘍試料がPD-L1、CD8、およびIFN-γのうちの1つまたは複数が陽性であるかどうかを決定すること、ならびに腫瘍試料がマーカーのうちの1つまたは複数、例えば、2つ、または3つすべてが陽性である場合、次いで治療有効量の抗TIM-3抗体分子を、場合により、本明細書に記載される1つまたは複数の他の免疫調節物質または抗がん剤と組み合わせて患者に投与することをさらに含む。

【0162】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組合せを使用して、TIM-3を発現

10

20

30

40

50

するがんを処置する。TIM-3発現がんは、子宮頸がん (Cao et al., PLoS One. 2013;8(1): e53834)、肺がん (Zhuang et al., Am J Clin Pathol. 2012;137(6):978-985) (例えば、非小細胞肺がん)、急性骨髄性白血病 (Kikushige et al., Cell Stem Cell. 2010 Dec 3;7(6):708-17)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、黒色腫 (Fourcade et al., JEM, 2010; 207 (10): 2175)、腎臓がん (例えば、腎細胞癌 (RCC)、例えば、腎臓明細胞癌、腎乳頭癌、または転移性腎細胞癌)、扁平上皮癌、食道扁平上皮癌、鼻咽頭癌、結腸直腸がん、乳がん (例えば、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、またはHer2/neuのうちの1つ、2つまたはすべてを発現していない乳がん、例えば、トリプルネガティブ乳がん)、中皮腫、肝細胞癌、および卵巣がんを含むが、これらに限定されない。TIM-3発現がんは転移性がんであってもよい。

10

【0163】

他の実施形態では、本明細書に記載される維持療法および／または組合せは、マクロファージ活性またはマクロファージ細胞マーカーの高発現により特徴付けられるがんを処置するために使用される。一実施形態では、維持療法および／または組合せは、以下のマクロファージ細胞マーカーのうちの1つまたは複数の高発現により特徴付けられるがんを処置するために使用される：LILRB4 (マクロファージ阻害受容体)、CD14、CD16、CD68、MSR1、SIGLEC1、TREM2、CD163、ITGAX、ITGAM、CD11b、またはCD11c。このようながんの例としては、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、神経膠芽腫多形、腎明細胞癌、膵臓腺癌、肉腫、肝臓肝細胞癌、肺腺癌、腎臓の腎乳頭癌、皮膚の皮膚黒色腫、脳のより低グレードのグリオーマ、肺扁平上皮癌、卵巣重度嚢胞腺癌、頭頸部扁平上皮癌、乳浸潤性癌、急性骨髄性白血病、子宮頸部扁平上皮癌、子宮頸管内腺癌、子宮癌、結腸直腸がん、子宮の体子宮内膜癌、甲状腺癌、膀胱尿路上皮性癌、副腎皮質癌、腎臓嫌色素性腺癌、および前立腺癌が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0164】

本明細書に記載される維持療法および／または併用療法は、1つまたは複数の治療剤、例えば、1つまたは複数の抗がん剤、細胞障害性もしくは細胞分裂阻害剤、ホルモン処置、ワクチン、および／または他の免疫療法と共製剤化される、および／または共投与される組成物を含むことができる。他の実施形態では、抗体分子は、手術、放射線照射、凍結手術、および／または温熱療法を含む他の治療処置様式と組み合わせて投与される。そのような併用療法は、投与される治療薬のもっと低い投与量を利用し、したがって、種々の単独療法に関連する起こり得る毒性または合併症を回避することができて有利である。

30

【0165】

本明細書に記載される維持療法、組合せ、組成物、および製剤は、他の剤または治療モダリティ、例えば、内容が参照によりその全体が組み込まれる国際公開第2017/019897号パンフレットの表6に挙げられる剤のうちの1つまたは複数から選択される第2の治療剤と組み合わせてさらに使用することができる。一実施形態では、本明細書に記載される方法は、国際公開第2017/019897号パンフレットに記載される抗TIM-3抗体分子を (場合により、PD-1、PD-L1、LAG-3、CEACAM (例えば、CEACAM-1および／もしくはCEACAM-5)、またはCTLA-4) のうちの1つまたは複数の阻害剤と組み合わせて) 対象に投与することを含み、障害、例えば、本明細書に記載される障害、例えば、がんを処置するまたは予防するのに有効な量での、国際公開第2017/019897号パンフレットの表6に挙げられる剤のうちの1つまたは複数から選択される第2の治療剤の投与をさらに含む。組み合わせて投与する場合、TIM-3阻害剤、低メチル化剤、1つまたは複数の追加の薬剤、またはすべてが、例えば、単剤療法として個別に使用される各薬剤の量または用量よりも多い、少ない、または同じ量または用量で投与され得る。ある特定の実施形態では、TIM-3阻害剤、低メチル化剤、1つまたは複数の追加の薬剤、またはすべての投与される量または用量は、例えば、単剤療法として、個別に使用される各薬剤の量または用量よりも少ない (例えば

40

50

、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、または少なくとも50%)。他の実施形態では、所望の作用(例えば、がんの処置)をもたらすTIM-3阻害剤、Bcl-2阻害、低メチル化剤、1つまたは複数の追加の剤、またはすべての量または用量は、より低い(例えば、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、または少なくとも50%低い)。

【0166】

他の実施形態では、追加の治療剤は、本明細書に開示されている1つまたは複数の薬剤、および/または国際公開第2017/019877号パンフレットの表6に挙げられる1つまたは複数の薬剤から選択される。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、以下のうちの1つまたは複数から選択される: 1) タンパク質キナーゼC(PKC)阻害剤; 2) 熱ショックタンパク質90(HSP90)阻害剤; 3) ホスホイノシチド3-キナーゼ(PIK)および/またはラパマイシン標的タンパク質(mTOR)の阻害剤; 4) チトクロムP450の阻害剤(例えば、CYP17阻害剤または17アルファーヒドロキシラーゼ/C17-20リアーゼ阻害剤); 5) 鉄キレート剤; 6) アロマトーゼ阻害剤; 7) p53の阻害剤、例えば、p53/Mdm2相互作用の阻害剤; 8) アポトーシスインデューサー; 9) 血管新生阻害剤; 10) アルドステロン合成酵素阻害剤; 11) スムーズンド(SMO)受容体阻害剤; 12) プロラクチン受容体(PRLR)阻害剤; 13) Wntシグナル伝達阻害剤; 14) CDK4/6阻害剤; 15) 線維芽細胞増殖因子受容体2(FGFR2)/線維芽細胞増殖因子受容体4(FGFR4)阻害剤; 16) マクロファージコロニー刺激因子(M-CSF)の阻害剤; 17) c-KIT、ヒスタミン放出、Flt3(例えば、FLK2/STK1)またはPKCのうちの1つまたは複数の阻害剤; 18) VEGFR-2(例えば、FLK-1/KDR)、PDGFRベータ、c-KITまたはRafキナーゼCのうちの1つまたは複数の阻害剤; 19) ソマトスタチンアゴニストおよび/または成長ホルモン放出阻害剤; 20) 未分化リンパ腫キナーゼ(ALK)阻害剤; 21) インスリン様増殖因子1受容体(IGF-1R)阻害剤; 22) P-糖タンパク質1阻害剤; 23) 血管内皮増殖因子受容体(VEGFR)阻害剤; 24) BCR-ABLキナーゼ阻害剤; 25) FGFR阻害剤; 26) CYP11B2の阻害剤; 27) HDM2阻害剤、例えば、HDM2-p53相互作用の阻害剤; 28) チロシンキナーゼの阻害剤; 29) c-METの阻害剤; 30) JAKの阻害剤; 31) DACの阻害剤; 32) 11β-ヒドロキシラーゼの阻害剤; 33) IAPの阻害剤; 34) PIMキナーゼの阻害剤; 35) Porcupineの阻害剤; 36) BRAF、例えば、BRAF V600Eまたは野生型BRAFの阻害剤; 37) HER3の阻害剤; 38) MEKの阻害剤; または39) 例えば国際公開第2017/019897号パンフレットの表6に記載されている脂質キナーゼの阻害剤。

【0167】

本明細書に記載される抗TIM-3抗体分子を含む併用療法の追加の例は、参照によりその全体が組み込まれる国際公開第2017/019897号パンフレットに記載される。

【0168】

定義

追加の用語は下におよび出願全体で定義されている。

【0169】

本明細書で使用されるように、冠詞「1つ(a)」および「1つ(an)」とは、冠詞の文法上の対象のうちの1つまたは2つ以上(例えば、少なくとも1つ)を指す。

【0170】

用語「または」は、文脈が他の方法で明確に指示していなければ、用語「および/または」を意味するために本明細書では使用され、これと互換的に使用される。

【0171】

「約(about)」および「およそ(approximately)」は、測定の性質または正確さを考慮して測定された量について許容される誤差の程度を一般的には意

10

20

30

40

50

味するものとする。例示的誤差の程度は、所与の値または値の範囲の20パーセント（%）以内、典型的には10%以内、より典型的には5%以内である。

【0172】

「組合せ」または「と組み合わせる」により、療法または治療剤が、同じ時間に投与され、および／または一緒に送達用に製剤化されなければならないことを暗示することは意図されないが、これらの送達の方法は、本明細書に記載される範囲内である。組合せ中の治療剤は、1つまたは複数の他の追加の療法または治療剤と同時に、前に、または後に投与することができる。治療剤または治療プロトコールは、任意の順で投与することができる。一般に、それぞれの薬剤はその薬剤について決定された用量でおよび／またはタイムスケジュールで投与されることになる。この組合せで利用される追加の治療薬は単一組成物と一緒に投与するまたは異なる組成物で別々に投与してもよいことはさらに認識されるであろう。一般に、組み合わせる利用される追加の治療薬は、それらが個別に利用されるレベルを超えないレベルで利用されると予想される。いくつかの実施形態では、組み合わせる利用されるレベルは個別に利用されるレベルよりも低くなる。

10

【0173】

実施形態では、追加の治療剤は、治療または治療用量より少ない用量で投与される。ある特定の実施形態では、阻害、例えば、成長阻害を達成するのに必要とされる第2の治療剤の濃度は、第2の治療剤が、第1の治療剤、例えば、抗TIM-3抗体分子と組み合わせる投与されるとき、第2の治療剤が個々に投与されるときより低い。ある特定の実施形態では、阻害、例えば、成長阻害を達成するのに必要とされる第1の治療剤の濃度は、第1の治療剤が、第2の治療剤と組み合わせる投与されるとき、第1の治療剤が個々に投与されるときより低い。ある特定の実施形態では、併用療法では、阻害、例えば、成長阻害を達成するのに必要とされる第2の治療剤の濃度は、単独療法としての第2の治療剤の治療用量より、例えば、10～20%、20～30%、30～40%、40～50%、50～60%、60～70%、70～80%、または80～90%低い。ある特定の実施形態では、併用療法では、阻害、例えば、成長阻害を達成するのに必要とされる第1の治療剤の濃度は、単独療法としての第1の治療剤の治療用量より、例えば、10～20%、20～30%、30～40%、40～50%、50～60%、60～70%、70～80%、または80～90%低い。

20

【0174】

用語「阻害」、「阻害剤」または「アンタゴニスト」は、ある特定のパラメータ、例えば、所定の分子、例えば、免疫チェックポイント阻害剤の活性の減少を含む。例えば、少なくとも5%、10%、20%、30%、40%またはそれよりも高い活性、例えば、PD-1またはPD-L1活性の阻害がこの用語には含まれる。したがって、阻害は、100%である必要はない。

30

【0175】

用語「活性化」、「活性化因子」、または「アゴニスト」は、ある特定のパラメータ、例えば、所定の分子、例えば、共刺激分子の活性の増加を含む。例えば、少なくとも5%、10%、25%、50%、75%またはそれよりも高い活性、例えば、共刺激活性の増加がこの用語には含まれる。

40

【0176】

用語「抗がん作用」は、非限定的に、例えば、腫瘍体積の減少、がん細胞数の減少、転移の数の減少、平均余命の増長、がん細胞増殖の減少、がん細胞生存の減少、またはがん性状態と関連する様々な生理学的症状の寛解を含む、様々な意味によって示すことができる生物学的作用を指す。「抗がん作用」はまた、最初の場所でのがんの出現の予防におけるペプチド、ポリヌクレオチド、細胞および抗体の能力によって示すことができる。

【0177】

用語「抗腫瘍作用」は、非限定的に、例えば、腫瘍体積の減少、腫瘍細胞数の減少、腫瘍細胞増殖の減少、または腫瘍細胞生存の減少を含む、様々な意味によって示すことができる生物学的作用を指す。

50

【0178】

用語「がん」は、異常な細胞の迅速かつ制御されていない成長によって特徴付けられる疾患を指す。がん細胞は、局所で、または血流およびリンパ系を通じて身体の他の部分に広がり得る。様々ながんの例が、本明細書に記載され、固形腫瘍、例えば、肺がん、乳がん、前立腺がん、卵巣がん、子宮頸がん、皮膚がん、膵臓がん、結腸直腸がん、腎臓がん、肝臓がん、および脳がん、ならびに血液系腫瘍、例えば、リンパ腫および白血病などを含むが、これらに限定されない。用語「腫瘍」および「がん」は、本明細書で互換的に使用され、例えば、両方の用語が、固形および液体、例えば、びまん性または循環腫瘍を含む。本明細書で使用される場合、用語「がん」または「腫瘍」は、前悪性、ならびに悪性がんおよび腫瘍を含む。

10

【0179】

用語「抗原提示細胞」または「APC」は、その表面上に主要組織適合複合体（MHC）と複合体を形成した外来性の抗原を提示するアクセサリー細胞（例えば、B細胞、樹状細胞など）などの免疫系細胞を指す。T細胞は、それらのT細胞受容体（TCR）を使用して、これらの複合体を認識し得る。APCは、抗原を処理し、それらをT細胞に提示する。

【0180】

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

20

30

40

【0181】

本明細書で使用される場合、「免疫エフェクター細胞」、または「エフェクター細胞」とは、免疫応答、例えば、免疫エフェクター応答の促進に関与する細胞を指す。免疫エフェクター細胞の例としては、T細胞、例えば、アルファ／ベータT細胞およびガンマ／デルタT細胞、B細胞、ナチュラルキラー（NK）細胞、ナチュラルキラーT（NKT）細胞、マスト細胞、ならびに骨髓系由来の貪食細胞が挙げられる。

【0182】

本明細書で使用される場合、「免疫エフェクター」または「エフェクター」、「機能」または「応答」とは、例えば、標的細胞の免疫攻撃を増強する、または促進する免疫エフェクター細胞の機能または応答を指す。例えば、免疫エフェクター機能または応答は、標

50

的細胞の死滅または成長もしくは増殖の阻害を促進するT細胞またはNK細胞の特性を指す。T細胞の場合、一次刺激および共刺激は、免疫エフェクター機能または応答の例である。

【0183】

用語「エフェクター機能」は、細胞の専門機能を指す。T細胞のエフェクター機能は、例えば、サイトカインの分泌を含む、細胞溶解活性またはヘルパー活性であってもよい。

【0184】

本明細書で使用される場合、用語「処置する」、「処置」および「処置すること」は、進行の減少もしくは寛解、障害、例えば、増殖性障害の重症度および／もしくは持続期間、または1つまたは複数の療法の投与から生じた障害の1つまたは複数の症状（好ましくは、1つまたは複数の識別可能な症状）の寛解を指す。特定の実施形態では、用語「処置する」、「処置」および「処置すること」は、必ずしも、患者により識別可能ではない、腫瘍の成長などの増殖性障害の少なくとも1つ測定可能な身体的パラメータの寛解を指す。他の実施形態では、用語「処置する」、「処置」および「処置すること」は、例えば、識別可能な症状の安定化によって身体的、例えば、身体的パラメータの安定化によって生理的のいずれかで、または両方での増殖性障害の進行の阻害を指す。他の実施形態では、用語「処置する」、「処置」および「処置すること」は、腫瘍サイズまたはがん性細胞カウントの減少または安定化を指す。

【0185】

本発明の組成物、製剤、および方法は、特定の配列、または特定の配列に対して実質的に同一もしくは類似の配列、例えば、特定の配列に対する同一性が少なくとも85%、90%、95%であるかもしくはそれより高い配列を有するポリペプチドおよび核酸を包含する。アミノ酸配列という文脈では、用語「実質的に同一の」は、第1および第2のアミノ酸配列が共通の構造ドメインおよび／または共通の機能活性を有することが可能であるために十分なまたは最小数の、第2のアミノ酸配列中の整列させたアミノ酸残基とi) 同一であるまたはii) その保存的置換であるアミノ酸残基を含有する第1のアミノ酸を指すのに本明細書では使用される。例えば、アミノ酸配列は、基準配列、例えば、本明細書に提供される配列に対する同一性が少なくとも約85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%である共通構造ドメインを含有する。

【0186】

ヌクレオチド配列という文脈では、用語「実質的に同一の」は、第1および第2のヌクレオチド配列が共通の機能活性を有するポリペプチドをコードする、または共通の構造ポリペプチドドメインもしくは共通の機能的ポリペプチド活性をコードするのに十分なまたは最小数の、第2の核酸配列中の整列させたヌクレオチドと同一であるヌクレオチドを含有する第1の核酸配列を指すのに本明細書では使用される。例えば、基準配列、例えば、本明細書に提供される配列に対する同一性が少なくとも約85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%であるヌクレオチド配列。

【0187】

用語「機能的変異体」とは、天然に存在する配列に対し実質的に同一アミノ酸配列を有する、または実質的に同一のヌクレオチド配列によりコードされており、天然に存在する配列の1つまたは複数の活性を有することができるポリペプチドを指す。

【0188】

配列間の相同性または配列同一性（これらの用語は本明細書では互換的に使用される）の計算は以下の通りに実施される。

【0189】

2つのアミノ酸配列の、または2つの核酸配列のパーセント同一性を決定するため、最適比較目的で配列を整列させる（例えば、最適整列化のために第1および第2のアミノ酸または核酸配列の1つまたは両方にギャップを導入することが可能であり、非相同配列は

10

20

30

40

50

比較目的では無視することが可能である)。好ましい実施形態では、比較目的で整列された参照配列の長さは基準配列の長さの少なくとも30%、好ましくは少なくとも40%、より好ましくは少なくとも50%、60%、さらにより好ましくは少なくとも70%、80%、90%、100%である。次に、対応するアミノ酸位またはヌクレオチド位でアミノ酸残基またはヌクレオチドを比較する。第1の配列の位置が、第2の配列中の対応する位置と同じアミノ酸残基またはヌクレオチドで占められている場合、分子はその位置で同一である(本明細書で使用されるように、アミノ酸または核酸「同一性」はアミノ酸または核酸「相同性」と等しい)。

【0190】

2つの配列間のパーセント同一性は、配列により共有される同一位置の数の関数であり、2つの配列の最適整列化のために導入する必要があるギャップの数、およびそれぞれのギャップ長さを考慮に入れる。

【0191】

配列の比較および2つの配列間のパーセント同一性の決定は数学アルゴリズムを使用して達成することが可能である。好ましい実施形態では、2つのアミノ酸配列間のパーセント同一性は、Blossum62マトリックスまたはPAM250マトリックスのいずれか、およびギャップ加重16、14、12、10、8、6、または4および長さ加重1、2、3、4、5、または6を使用し、GCGソフトウェアパッケージのGAPプログラム(www.qcqc.comで入手可能)に組み込まれているNeedleman and Wunsch((1970) J. Mol. Biol. 48:444-453)のアルゴリズムを使用して決定される。さらに別の好ましい実施形態では、2つのヌクレオチド配列間のパーセント同一性は、NWSgapdna.CMPマトリックスおよびギャップ加重40、50、60、70、または80および長さ加重1、2、3、4、5、または6を使用し、GCGソフトウェアパッケージのGAPプログラム(www.qcqc.comで入手可能)を使用して決定される。特に好ましいセットのパラメータ(および他の方法で特定されていなければ使用すべきセット)は、ギャップペナルティ12、ギャップ伸長ペナルティ4、およびフレームシフトギャップペナルティ5のBlossum62スコアリングマトリックスである。

【0192】

2つのアミノ酸またはヌクレオチド配列間のパーセント同一性は、PAM120加重残基表、ギャップ長さペナルティ12およびギャップペナルティ4を使用し、ALIGNプログラム(2.0版)に組み込まれたE. Meyers and W. Miller((1989) CABIOS, 4:11-17)のアルゴリズムを使用して決定することが可能である。

【0193】

本明細書に記載される核酸およびタンパク質配列は、例えば、他のファミリーメンバーまたは関連する配列を同定するために、公開データベースに対するサーチを実施ための「問い合わせ配列」として使用することが可能である。そのようなサーチは、Altschul, et al. (1990) J. Mol. Biol. 215:403-10のNBLASTおよびXBLASTプログラム(2.0版)を使用して実施することが可能である。BLASTヌクレオチドサーチは、本発明の核酸分子に相同なヌクレオチド配列を入手するために、NBLASTプログラム、スコア=100、ワード長=12を用いて実施することが可能である。BLASTタンパク質サーチは、本発明のタンパク質分子に相同なアミノ酸配列を入手するために、XBLASTプログラム、スコア=50、ワード長=3を用いて実施することが可能である。比較目的でギャップのある整列化を得るため、Altschul et al., (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-3402に記載されている通りにGapped BLASTを利用することが可能である。BLASTおよびGapped BLASTプログラムを利用する場合、それぞれのプログラム(例えば、XBLASTおよびNBLAST)のデフォルトパラメータを使用することが可能である。www.ncbi.nlm.nih.govを参照されたい。

【0194】

本明細書で使用されるように、用語「低厳密度、中間の厳密度、高厳密度、または超高

厳密度条件下でハイブリダイズする」はハイブリダイゼーションおよび洗浄の条件を記載する。ハイブリダイゼーション反応を実施するためのガイドスはCurrent Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6に見出すことが可能であり、前記文献は参照により組み込まれる。その参考文献には水性および非水性方法が記載されており、いずれも使用することが可能である。本明細書で言及される特定のハイブリダイゼーション条件は以下の、1) 低厳密度ハイブリダイゼーション条件では約45℃での6×塩化ナトリウム／クエン酸ナトリウム(SSC)、続いて少なくとも50℃で0.2×SSC、0.1% SDSでの2回洗浄(低厳密度条件では洗浄温度は55℃まで増やすことが可能である)；2) 中間の厳密度ハイブリダイゼーション条件では約45℃で6×SSC、続いて60℃で0.2×SSC、0.1% SDSで1回または複数回の洗浄；3) 高厳密度ハイブリダイゼーション条件では約45℃で6×SSC、続いて65℃で0.2×SSC、0.1% SDSで1回または複数回の洗浄；および4) 超高厳密度ハイブリダイゼーション条件は65℃で0.5Mリン酸ナトリウム、7% SDS、続いて65℃で0.2×SSC、1% SDSで1回または複数回の洗浄の通りである。超高厳密度条件(4)は好ましい条件であり、他の方法で特定されていなければ使用すべき条件である。

10

【0195】

本発明の分子は、その機能に実質的な影響がない、追加の保存的または非必須アミノ酸置換を有することができることは理解される。

20

【0196】

用語「アミノ酸」は、天然であれ合成であれ、アミノ機能性と酸機能性の両方を含み、天然に存在するアミノ酸のポリマーに含まれる得るすべての分子を包含することが意図されている。例示的アミノ酸には、天然に存在するアミノ酸；その類似体、誘導体および同類物、変異体側鎖を有するアミノ酸類似体、ならびに前述のいずれかのすべての立体異性体が含まれる。本明細書で使用されるように、用語「アミノ酸」には、D-またはL-光学異性体およびペプチド模倣薬の両方が含まれる。

【0197】

「保存的アミノ酸置換」とは、アミノ酸残基が類似する側鎖を有するアミノ酸残基で置き換えられる置換である。類似する側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは当技術分野では定義されている。これらのファミリーには、塩基性側鎖(例えば、リジン、アルギニン、ヒスチジン)、酸性側鎖(例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸)、非電荷極性側鎖(例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、スレオニン、チロシン、システイン)、非極性側鎖(例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン)、ベータ分岐側鎖(例えば、スレオニン、バリン、イソロイシン)および芳香族側鎖(例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン)を有するアミノ酸が含まれる。

30

【0198】

用語「ポリペプチド」、「ペプチド」および「タンパク質」(一本鎖であれば)は本明細書では互換的に使用され、任意の長さのアミノ酸のポリマーを指す。ポリマーは直鎖でも分岐していてもよく、修飾されたアミノ酸を含むことができ、非アミノ酸により中断されていてもよい。前記用語は修飾されているアミノ酸ポリマー、例えば、ジスルフィド結合形成、グリコシル化、脂質付加、アセチル化、リン酸化、または標識成分でのコンジュゲーションなどの他の任意の操作も包含する。ポリペプチドは天然供給源から単離することが可能であり、真核または原核宿主から組換え技法により産生することが可能であり、または合成手順の産物とすることも可能である。

40

【0199】

用語「核酸」、「核酸配列」、「ヌクレオチド配列」または「ポリヌクレオチド配列」および「ポリヌクレオチド」は互換的に使用される。前記用語は、デオキシリボヌクレオチドもしくはリボヌクレオチド、またはそれらの類似体である、ポリマー形態の任意の長さのヌクレオチドを指す。ポリヌクレオチドは一本鎖または二本鎖でもよく、一本鎖の場合

50

合は、コード鎖または非コード（アンチセンス）鎖でもよい。ポリヌクレオチドは、メチル化ヌクレオチドなどの修飾されたヌクレオチドおよびヌクレオチド類似体を含むことができる。ヌクレオチドの配列は非ヌクレオチド成分により中断されていてもよい。ポリヌクレオチドは重合化の後、標識化成分を用いたコンジュゲーションによりなどさらに修飾することができる。核酸は組換えポリヌクレオチド、あるいはゲノム起源、cDNA起源、半合成起源または天然には存在しないもしくは非天然配置の別のポリヌクレオチドに連結されている合成起源のポリヌクレオチドでもよい。

【0200】

本明細書で使用される用語「単離された」とは、その最初のまたは天然の環境（天然に存在している場合には自然環境）から取り除かれる物質を指す。例えば、生きた動物中に存在する天然に存在するポリヌクレオチドまたはポリペプチドは単離されてはいないが、同じポリヌクレオチドまたはポリペプチドは、自然系中で共存する物質の一部またはすべてからヒトの介入により分離されると、単離されている。そのようなポリヌクレオチドはベクターの一部であり得、および／またはそのようなポリヌクレオチドもしくはポリペプチドは組成物の一部であり得るが、それでも、そのようなベクターまたは組成物はそれが天然に見出される環境の一部ではないという点で単離されている。

【0201】

本発明の種々の態様は下でさらに詳細に説明される。追加の定義は明細書全体で提示される。

【0202】

TIM-3 阻害剤

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される維持療法は、TIM-3 阻害剤、例えば、抗TIM-3 抗体分子を含む。いくつかの実施形態では、抗TIM-3 抗体分子は、哺乳動物、例えば、ヒトTIM-3 に結合する。例えば、抗体分子は、エピトープ、例えば、TIM-3 上の直線または立体構造的なエピトープに特異的に結合する。

【0203】

本明細書で使用される場合、用語「抗体分子」は、少なくとも1つの免疫グロブリン可変ドメイン配列を含む、タンパク質、例えば、免疫グロブリン鎖またはその断片を指す。用語「抗体分子」は、例えば、モノクローナル抗体（免疫グロブリンFc領域を有する全長抗体を含む）を含む。実施形態では、抗体分子は、全長抗体、または全長免疫グロブリン鎖を含む。実施形態では、抗体分子は、全長抗体、または全長免疫グロブリン鎖の抗原結合または機能的断片を含む。実施形態では、抗体分子は、多特異性抗体分子であり、例えば、これは、複数の免疫グロブリン可変ドメイン配列を含み、複数の第1の免疫グロブリン可変ドメイン配列は、第1のエピトープに対する結合特異性を有し、複数の第2の免疫グロブリン可変ドメイン配列は、第2のエピトープに対する結合特異性を有する。実施形態では、多特異性抗体分子は、二重特異性抗体分子である。

【0204】

実施形態では、抗体分子は、単一特異性抗体分子であり、単一エピトープに結合する。例えば、単一特異性抗体分子は、複数の免疫グロブリン可変ドメイン配列を有し得、そのそれぞれが、同じエピトープに結合する。

【0205】

実施形態では、抗体分子は、多特異性抗体分子であり、例えば、これは、複数の免疫グロブリン可変ドメイン配列を含み、複数の第1の免疫グロブリン可変ドメイン配列は、第1のエピトープに対する結合特異性を有し、複数の第2の免疫グロブリン可変ドメイン配列は、第2のエピトープに対する結合特異性を有する。実施形態では、第1および第2のエピトープは、同じ抗原、例えば、同じタンパク質（または多量体タンパク質のサブユニット）上にある。実施形態では、第1および第2のエピトープは重複する。実施形態では、第1および第2のエピトープは重複しない。実施形態では、第1および第2のエピトープは、異なる抗原、例えば、異なるタンパク質（または多量体タンパク質の異なるサブユニット）上にある。実施形態では、多特異性抗体分子は、第3、第4または第5の免疫グ

ロブリン可変ドメインを含む。実施形態では、多特異性抗体分子は、二重特異性抗体分子、三重特異性抗体分子、または四重特異性抗体分子である。

【0206】

実施形態では、多特異性抗体分子は二重特異性抗体分子である。二重特異性抗体は、2つ以下の抗原に対する特異性を有する。二重特異性抗体分子は、第1のエピトープに対する結合特異性を有する第1の免疫グロブリン可変ドメイン配列および第2のエピトープに対する結合特異性を有する第2の免疫グロブリン可変ドメイン配列によって特徴付けられる。実施形態では、第1および第2のエピトープは、同じ抗原、例えば、同じタンパク質（または多量体タンパク質のサブユニット）上にある。実施形態では、第1および第2のエピトープは重複する。実施形態では、第1および第2のエピトープは重複しない。実施形態では、第1および第2のエピトープは、異なる抗原、例えば、異なるタンパク質（または多量体タンパク質の異なるサブユニット）上にある。実施形態では、二重特異性抗体分子は、第1のエピトープに対する結合特異性を有する重鎖可変ドメイン配列および軽鎖可変ドメイン配列ならびに第2のエピトープに対する結合特異性を有する重鎖可変ドメイン配列および軽鎖可変ドメイン配列を含む。実施形態では、二重特異性抗体分子は、第1のエピトープに対する結合特異性を有するハーフ抗体および第2のエピトープに対する結合特異性を有するハーフ抗体を含む。実施形態では、二重特異性抗体分子は、第1のエピトープに対する結合特異性を有する、ハーフ抗体、またはその断片および第2のエピトープに対する結合特異性を有する、ハーフ抗体、またはその断片を含む。実施形態では、二重特異性抗体分子は、第1のエピトープに対する結合特異性を有する、s c F v、またはその断片および第2のエピトープに対する結合特異性を有する、s c F v、またはその断片を含む。実施形態では、第1のエピトープは、T I M-3に位置し、第2のエピトープは、P D-1、L A G-3、C E A C A M（例えば、C E A C A M-1および／もしくはC E A C A M-5）、P D-L 1、またはP D-L 2に位置する。

【0207】

多特異性（例えば、二重特異性もしくは三重特異性）またはヘテロダイマー抗体分子を作製するプロトコールは、当技術分野で公知であり、例えば、米国特許第5,731,168号明細書に記載される「ノブ・イン・ホール」アプローチ、例えば、国際公開第09/089004号パンフレット、国際公開第06/106905号パンフレットおよび国際公開第2010/129304号パンフレットに記載される静電気操縦Fc対、例えば、国際公開第07/110205号パンフレットに記載される鎖交換操作ドメイン（S E E D）ヘテロダイマー形成、例えば、国際公開第08/119353号パンフレット、国際公開第2011/131746号パンフレット、および国際公開第2013/060867号パンフレットに記載されるF a bアーム交換、例えば、米国特許第4,433,059号明細書に記載される、アミン反応基およびスルフヒドリル反応基を有するヘテロ二機能性試薬を使用した二重特異性構造を生じるための抗体架橋結合による二重抗体コンジュゲート、例えば、米国特許第4,444,878号明細書に記載される、2つの重鎖間のジスルフィド結合の還元および酸化のサイクルを通じて、異なる抗体からハーフ抗体（重-軽鎖対またはF a b）を組み換えることによって作製された二重特異性抗体決定基、例えば、米国特許第5,273,743号明細書に記載される、例えば、スルフィドリル反応基を通じて架橋結合した3つのF a b'断片である三機能性抗体、例えば、米国特許第5,534,254号明細書に記載される、生合成結合タンパク質、例えば、好ましくは、ジスルフィドまたはアミン反応化学架橋結合を通じて、C末端を通じて架橋結合したs c F vの対、例えば、米国特許第5,582,996号明細書に記載される、二機能性抗体、例えば、定常ドメインを置換したロイシンジッパー（例えば、c-f o sおよびc-j u n）を通じて二量体化された異なる結合特異性を有するF a b断片、例えば、米国特許第5,591,828号明細書に記載される、二重特異性およびオリゴ特異性1原子価および少原子価の受容体、例えば、一方の抗体のC H 1領域と典型的には関連する軽鎖を有する他の抗体のV H領域の間のポリペプチドスパーサーを通じて連結した2つの抗体（2つのF a b断片）のV H-C H 1領域、例えば、米国特許第5,635,602号明

細書に記載される、二重特異性DNA-抗体コンジュゲート、例えば、DNAの二本鎖片を通じて抗体またはFab断片の架橋結合、例えば、米国特許第5,637,481号明細書に記載される、二重特異性融合タンパク質、例えば、それらと完全な定常領域との間の親水性らせんペプチドリンカーと共に2つのscFvを含有する発現構築物、例えば、米国特許第5,837,242号明細書に記載される、多価および多特異性結合タンパク質、例えば、一般的に、ダイアボディと呼ばれる、Ig重鎖可変領域の結合領域を有する第1のドメイン、およびIg軽鎖可変領域の結合領域を有する第2のドメインを有するポリペプチドの二量体（二重特異性、三重特異性、または四特異性分子を生じる、より高次の構造もまた開示される）、例えば、米国特許第5,837,821号明細書に記載される、二重特異性／多価分子を形成するよう二量体化され得る、抗体ヒンジ領域およびCH3領域にペプチドスパーサーでさらに結合された連結したVLおよびVH鎖を有するミニボディ構築物、二重特異性ダイアボディを形成するように二量体を形成し得る、いずれかの配向での短いペプチドリンカー（例えば、5もしくは10アミノ酸）ありまたはリンカーなしで連結したVHおよびVLドメイン、例えば、米国特許第5,844,094号明細書に記載される、三量体および四量体、例えば、米国特許第5,864,019号明細書に記載される、一連のFV（またはscFv）を形成するようにVLドメインとさらに会合した、C末端で架橋結合可能な基を用いたペプチド連結によって結合された一連のVHドメイン（またはファミリーメンバーのVLドメイン）、および例えば、米国特許第5,869,620号明細書に記載される、両方のscFvまたはダイアボディ型フォーマットを使用して、例えば、ホモ2価、ヘテロ2価、3価、および4価の構造を形成するように、非共有結合または化学架橋結合を通じて、多価構造に組み合わされた、ペプチドリンカーを通じて連結したVHとVLドメインの両方を有する一本鎖結合ポリペプチドを含むが、これらに限定されない。追加の例示的多特異性および二重特異性分子ならびにそれを作製する方法は、例えば、米国特許第5,910,573号明細書、米国特許第5,932,448号明細書、米国特許第5,959,083号明細書、米国特許第5,989,830号明細書、米国特許第6,005,079号明細書、米国特許第6,239,259号明細書、米国特許第6,294,353号明細書、米国特許第6,333,396号明細書、米国特許第6,476,198号明細書、米国特許第6,511,663号明細書、米国特許第6,670,453号明細書、米国特許第6,743,896号明細書、米国特許第6,809,185号明細書、米国特許第6,833,441号明細書、米国特許第7,129,330号明細書、米国特許第7,183,076号明細書、米国特許第7,521,056号明細書、米国特許第7,527,787号明細書、米国特許第7,534,866号明細書、米国特許第7,612,181号明細書、米国特許出願公開第2002/004587号明細書、米国特許出願公開第2002/076406号明細書、米国特許出願公開第2002/103345号明細書、米国特許出願公開第2003/207346号明細書、米国特許出願公開第2003/211078号明細書、米国特許出願公開第2004/219643号明細書、米国特許出願公開第2004/220388号明細書、米国特許出願公開第2004/242847号明細書、米国特許出願公開第2005/003403号明細書、米国特許出願公開第2005/004352号明細書、米国特許出願公開第2005/069552号明細書、米国特許出願公開第2005/079170号明細書、米国特許出願公開第2005/100543号明細書、米国特許出願公開第2005/136049号明細書、米国特許出願公開第2005/136051号明細書、米国特許出願公開第2005/163782号明細書、米国特許出願公開第2005/266425号明細書、米国特許出願公開第2006/083747号明細書、米国特許出願公開第2006/120960号明細書、米国特許出願公開第2006/204493号明細書、米国特許出願公開第2006/263367号明細書、米国特許出願公開第2007/004909号明細書、米国特許出願公開第2007/087381号明細書、米国特許出願公開第2007/128150号明細書、米国特許出願公開第2007/141049号明細書、米国特許出願公開第2007/154901号明細書、米国特許出願公開第2007/274985号明細書、米国特許出願公開第200

10

20

30

40

50

8 / 0 5 0 3 7 0 号明細書、米国特許出願公開第 2 0 0 8 / 0 6 9 8 2 0 号明細書、米国特許出願公開第 2 0 0 8 / 1 5 2 6 4 5 号明細書、米国特許出願公開第 2 0 0 8 / 1 7 1 8 5 5 号明細書、米国特許出願公開第 2 0 0 8 / 2 4 1 8 8 4 号明細書、米国特許出願公開第 2 0 0 8 / 2 5 4 5 1 2 号明細書、米国特許出願公開第 2 0 0 8 / 2 6 0 7 3 8 号明細書、米国特許出願公開第 2 0 0 9 / 1 3 0 1 0 6 号明細書、米国特許出願公開第 2 0 0 9 / 1 4 8 9 0 5 号明細書、米国特許出願公開第 2 0 0 9 / 1 5 5 2 7 5 号明細書、米国特許出願公開第 2 0 0 9 / 1 6 2 3 5 9 号明細書、米国特許出願公開第 2 0 0 9 / 1 6 2 3 6 0 号明細書、米国特許出願公開第 2 0 0 9 / 1 7 5 8 5 1 号明細書、米国特許出願公開第 2 0 0 9 / 1 7 5 8 6 7 号明細書、米国特許出願公開第 2 0 0 9 / 2 3 2 8 1 1 号明細書、米国特許出願公開第 2 0 0 9 / 2 3 4 1 0 5 号明細書、米国特許出願公開第 2 0 0 9 / 2 6 3 3 9 2 号明細書、米国特許出願公開第 2 0 0 9 / 2 7 4 6 4 9 号明細書、欧州特許出願公開第 3 4 6 0 8 7 号、国際公開第 0 0 / 0 6 6 0 5 号パンフレット、国際公開第 0 2 / 0 7 2 6 3 5 号パンフレット、国際公開第 0 4 / 0 8 1 0 5 1 号パンフレット、国際公開第 0 6 / 0 2 0 2 5 8 号パンフレット、国際公開第 2 0 0 7 / 0 4 4 8 8 7 号パンフレット、国際公開第 2 0 0 7 / 0 9 5 3 3 8 号パンフレット、国際公開第 2 0 0 7 / 1 3 7 7 6 0 号パンフレット、国際公開第 2 0 0 8 / 1 1 9 3 5 3 号パンフレット、国際公開第 2 0 0 9 / 0 2 1 7 5 4 号パンフレット、国際公開第 2 0 0 9 / 0 6 8 6 3 0 号パンフレット、国際公開第 9 1 / 0 3 4 9 3 号パンフレット、国際公開第 9 3 / 2 3 5 3 7 号パンフレット、国際公開第 9 4 / 0 9 1 3 1 号パンフレット、国際公開第 9 4 / 1 2 6 2 5 号パンフレット、国際公開第 9 5 / 0 9 9 1 7 号パンフレット、国際公開第 9 6 / 3 7 6 2 1 号パンフレット、国際公開第 9 9 / 6 4 4 6 0 号パンフレットにおいて見られる。上記の引用された出願の内容は、本明細書に参照によりその全体が組み込まれる。

10

20

30

40

50

【0208】

他の実施形態では、抗 T I M - 3 抗体分子（例えば、単一特異性、二重特異性、または多特異性抗体分子）は、例えば、融合分子、例えば、融合タンパク質として、別のパートナー、例えば、タンパク質、例えば、1つ、2つ以上のサイトカインに共有結合、例えば、融合される。他の実施形態では、融合分子は、1つまたは複数のタンパク質、例えば、1つ、2つ以上のサイトカインを含む。一実施形態では、サイトカインは、I L - 1、I L - 2、I L - 1 2、I L - 1 5 または I L - 2 1 のうちの1つ、2つ、3つ以上から選択されるインターロイキン（I L）である。一実施形態では、二重特異性抗体分子は、第1の標的（例えば、T I M - 3）への第1の結合特異性、第2の標的（例えば、L A G - 3 または P D - 1）への第2の結合特異性を有し、場合により、インターロイキン（例えば、I L - 1 2）ドメイン、例えば、全長 I L - 1 2 またはその部分に連結される。

【0209】

「融合タンパク質」および「融合ポリペプチド」は、部分のそれぞれが、異なる特性を有するポリペプチドである、互いに共有結合された少なくとも2つの部分を有するポリペプチドを指す。特性は、in vitro または in vivo での活性などの、生物学的特性であってもよい。特性はまた、標的分子への結合、反応の触媒作用などのような、単純な化学的または物理的特性であり得る。2つの部分は、単一ペプチド結合により直接またはペプチドリンカーを通じて連結することができるが、互いにリーディングフレームにある。

【0210】

実施形態では、抗体分子は、ダイアボディ、および一本鎖分子、ならびに抗体の抗原結合性断片（例えば、F a b、F (a b ')₂、および F v）を含む。例えば、抗体分子は、重（H）鎖可変ドメイン配列（本明細書では V H と略記される）および軽（L）鎖可変ドメイン配列（本明細書では V L と略記される）を含むことが可能である。実施形態では、抗体分子は、重鎖および軽鎖（ハーフ抗体として本明細書で言及される）を含む、またはからなる。別の例では、抗体分子は2つの重（H）鎖可変ドメイン配列と2つの軽（L）鎖可変ドメイン配列を含み、それによって、F a b、F a b '、F (a b ')₂、F c、F d、F d '、F v、一本鎖抗体（例えば、s c F v）、単一可変ドメイン抗体、ダイア

ボディ (D a b) (二価および二重特異的)、ならびにキメラ (例えば、ヒト化) 抗体などの2つの抗原結合部位を形成し、これらの結合部位は全抗体または組換えDNA技術を使用して新規に合成される抗体の改変により産生することができる。これらの機能的抗体断片は、そのそれぞれの抗原または受容体と選択的に結合する能力を保持している。抗体および抗体断片は、I g G、I g A、I g M、I g D、およびI g Eを含むがこれらに限定されない、いかなるクラスの抗体由来および抗体のサブクラス (例えば、I g G 1、I g G 2、I g G 3、およびI g G 4) 由来であっても可能である。抗体分子の調製はモノクローナルまたはポリクローナルでも可能である。抗体分子はヒト、ヒト化、C D R 移植、または *in vitro* で産生された抗体でも可能である。抗体は、例えば、I g G 1、I g G 2、I g G 3、またはI g G 4から選択される重鎖定常領域を有することが可能である。抗体は、例えば、カップまたはラムダから選択される軽鎖を有することも可能である。用語「免疫グロブリン」(I g) は、本明細書において用語「抗体」と互換的に使用される。

10

【0211】

抗体分子の抗原結合断片の例には、(i) F a b 断片、V L、V H、C LおよびC H 1ドメインからなる一価断片；(ii) F (a b')₂ 断片、ヒンジ領域でジスルフィド架橋により連結されている2つのF a b断片を含む二価断片；(iii) V HおよびC H 1ドメインからなるF d断片；(iv) 抗体の単一アームのV LおよびV HドメインからなるF v断片；(v) ダイアボディ (d A b) 断片、これはV Hドメインからなる；(vi) ラクダ科またはラクダ化可変ドメイン；(vii) 一本鎖F v (s c F v)、(例えば、Bird et al. (1988) Science 242:423-426；およびHuston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883参照)；(viii) 単ドメイン抗体が含まれる。これらの抗体断片は当業者には公知の従来の技法を使用して得られ、断片は無傷の抗体と同じ様式で有用性についてスクリーニングされる。

20

【0212】

用語「抗体」には、無傷の分子ならびにその機能的断片が含まれる。抗体の定常領域は、抗体の特性を改変する (例えば、F c 受容体結合、抗体グリコシル化、システイン残基の数、エフェクター細胞機能、または補体機能のうちの1つまたは複数を増加させるまたは減少させる) ように変える、例えば、突然変異させることが可能である。

【0213】

抗体分子は単ドメイン抗体であることも可能である。単ドメイン抗体は、その相補性決定領域が単ドメインポリペプチドの一部である抗体を含むことが可能である。例には、重鎖抗体、天然に軽鎖を欠く抗体、従来の4鎖抗体に由来する単ドメイン抗体、操作された抗体および抗体に由来するスクャフォールド以外の単ドメインスクャフォールドが含まれるが、これらに限定されない。単ドメイン抗体は当技術分野の任意の単ドメイン抗体または将来の任意の単ドメイン抗体でもよい。単ドメイン抗体は、マウス、ヒト、ラクダ、ラマ、魚、サメ、ヤギ、ウサギ、およびウシを含むがこれらに限定されない任意の種由来であってよい。本発明の別の態様に従えば、単ドメイン抗体は、軽鎖を欠く重鎖抗体として知られる天然に存在する単ドメイン抗体である。そのような単ドメイン抗体は、例えば、国際公開第94/04678号パンフレットに開示されている。明確さという理由で、天然に軽鎖を欠く重鎖抗体由来のこの可変ドメインは、これを4鎖免疫グロブリンの従来のV Hと区別するために本明細書ではV H Hまたはナノボディとして知られる。そのようなV H H分子はラクダ科 (Camelidae) 種において、例えば、ラクダ、ラマ、ヒトコブラクダ、アルパカおよびグアナコにおいて産生された抗体由来であってよい。ラクダ科 (Camelidae) 以外の他の種が天然に軽鎖を欠く重鎖抗体を産生することがあり、そのようなV H Hは本発明の範囲内である。

30

40

【0214】

V HおよびV L領域は、「フレームワーク領域」(F RまたはF W)と名付けられたより保存されている領域で分散された、「相補性決定領域」(C D R)と名付けられた超可変性の領域に細区分することが可能である。

50

【0215】

フレームワーク領域およびCDRの範囲はいくつかの方法によって正確に定義されてきた (Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242; Chothia, C. et al. (1987) J. Mol. Biol. 196: 901-917; およびthe AbM definition used by Oxford Molecular's AbM antibody modeling software参照)。一般的には、例えば、Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains. In: Antibody Engineering Lab Manual (Ed.: Duebel, S. and Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg)を参照されたい。

10

【0216】

本明細書で使用される用語「相補性決定領域」および「CDR」とは、抗原特異性および結合親和性を与える抗体可変領域内のアミノ酸の配列を指す。一般に、それぞれの重鎖可変領域には3つのCDR (HCDR1、HCDR2、およびHCDR3)、およびそれぞれの軽鎖可変領域には3つのCDR (LCDR1、LCDR2、およびLCDR3)が存在する。

【0217】

所与のCDRの正確なアミノ酸配列境界は、Kabat et al. (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (「Kabat」番号付け方式)、Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273,927-948 (「Chothia」番号付け方式)により記載されている方式を含む、いくつかの周知の方式のいずれかを使用して決定することが可能である。本明細書で使用されるように、「Chothia」番号方式に従って定義されるCDRは「超可変ループ」とも呼ばれることがある。

20

【0218】

例えば、Kabatの下では、重鎖可変ドメイン (VH) 中のCDRアミノ酸残基は31~35 (HCDR1)、50~65 (HCDR2)、および95~102 (HCDR3)と番号付けされ、軽鎖可変ドメイン (VL) 中のCDRアミノ酸残基は24~34 (LCDR1)、50~56 (LCDR2)、および89~97 (LCDR3)と番号付けされている。Chothiaの下では、VH中のCDRアミノ酸は26~32 (HCDR1)、52~56 (HCDR2)、および95~102 (HCDR3)と番号付けされ、VL中のCDRアミノ酸は26~32 (LCDR1)、50~52 (LCDR2)、および91~96 (LCDR3)と番号付けされている。KabatおよびChothia両方のCDR定義を組み合わせることにより、CDRはヒトVHにおけるアミノ酸残基26~35 (HCDR1)、50~65 (HCDR2)、および95~102 (HCDR3)とヒトVLにおけるアミノ酸残基24~34 (LCDR1)、50~56 (LCDR2)、89~97 (LCDR3)からなる。

30

【0219】

具体的に示されない限り、一般的に、抗TIM-3抗体分子は、例えば、表7に記載される、1つまたは複数のKabat CDRおよび／またはChothia高頻度可変性ループの任意の組合せを含み得る。一実施形態では、以下の定義が、表7に記載される抗TIM-3抗体分子について使用される：KabatとChothiaの両方の合わせたCDR定義によるHCDR1、ならびにKabatのCDR定義によるHCCDR2~3およびLCCDR1~3。すべての定義において、それぞれのVHおよびVLは、典型的には、以下の順：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4でアミノ末端からカルボキシ末端に配置された、3つのCDRおよび4つのFRを含む。

40

【0220】

本明細書で使用されるように、「免疫グロブリン可変ドメイン配列」とは、免疫グロブリン可変ドメインの構造を形成することが可能であるアミノ酸配列を指す。例えば、前記配列は天然に存在する可変ドメインのアミノ酸配列のすべてまたは一部を含むことができ

50

る。例えば、前記配列は1つ、2つ、もしくはそれよりも多いN-もしくはC-末端アミノ酸を含んでいてもよいし、もしくは含まなくてもよく、またはタンパク質構造の形成に適合する他の変化を含むことができる。

【0221】

用語「抗原結合部位」とは、抗体分子のうち、TIM-3ポリペプチド、またはそのエピトープに結合する境界面を形成する決定基を含む部分を指す。タンパク質（またはタンパク質模倣物）に関して、抗原結合部位は典型的にはTIM-3ポリペプチドに結合する境界面を形成する1つまたは複数のループ（少なくとも4つのアミノ酸またはアミノ酸模倣物の）を含む。典型的には、抗体分子の抗原結合部位は少なくとも1つもしくは2つのCDRおよび／もしくは超可変ループ、またはより典型的には、少なくとも3つ、4つ、5つもしくは6つのCDRおよび／もしくは超可変ループを含む。

10

【0222】

用語「競合する」または「交差競合する」は、本明細書で互換的に使用して、抗体分子の、抗TIM-3抗体分子、例えば、本明細書で提供される抗TIM-3抗体分子の、標的、例えば、ヒトTIM-3への結合を妨害する能力を指す。結合の妨害は、直接または間接（例えば、抗体分子または標的のアロステリック調節を通じて）であり得る。抗体分子が、別の抗体分子の標的への結合を妨害し得る程度、したがって、競合すると言われ得るかどうかは、競合結合アッセイ、例えば、FACSアッセイ、ELISAまたはBIACOREアッセイを使用して決定することができる。いくつかの実施形態では、競合結合アッセイは定量的競合アッセイである。いくつかの実施形態では、第1の抗体分子の標的への結合が、競合結合アッセイ（例えば、本明細書に記載される競合アッセイ）において10%以上、例えば、20%以上、30%以上、40%以上、50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、95%以上、98%以上、99%以上減少するとき、第1の抗TIM-3抗体分子は、標的への結合について、第2の抗TIM-3抗体分子と競合すると言われる。

20

【0223】

本明細書で使用される用語「モノクローナル抗体」または「モノクローナル抗体組成」とは単一分子組成の抗体分子の製剤を指す。モノクローナル抗体組成は特定のエピトープに対して単一結合特異性および親和性を示す。モノクローナル抗体は、ハイブリドーマ技術によりまたはハイブリドーマ技術を使用しない方法（例えば、組換え法）により作製することが可能である。

30

【0224】

「効果的なヒト」タンパク質とは、中和抗体応答、例えば、ヒト抗マウス抗体（HAMA）応答を惹起しないタンパク質である。HAMAはいくつかの状況では、例えば、慢性または再発性疾患状態の処置において、例えば、抗体分子が繰り返し投与される場合、問題となることがある。血清からの抗体クリアランスが増加するせいで（例えば、Saleh et al., Cancer Immunol. Immunother. 32:180-190 (1990)参照）、および潜在のアレルギー反応のせいでも（例えば、LoBuglio et al., Hybridoma, 5:5117-5123 (1986)参照）、HAMA応答は繰り返し抗体投与を潜在的に無効にすることがある。

【0225】

抗体分子はポリクローナルまたはモノクローナル抗体でも可能である。他の実施形態では、抗体は組換え的に産生する、例えば、ファージディスプレイによりまたはコンビナトリアル法により産生することが可能である。

40

【0226】

抗体を産生するためのファージディスプレイおよびコンビナトリアル法は当技術分野では公知である（例えば、Ladner et al.の米国特許第5,223,409号明細書；Kang et al.の国際公開第92/18619号パンフレット；Dower et al.の国際公開第91/17271号パンフレット；Winter et al.の国際公開第92/20791号パンフレット；Markland et al.の国際公開第92/15679号パンフレット；Breitling et al.の国際公開第93/01288号パンフレット；McCafferty et al.の国際

50

公開第 92 / 01047 号パンフレット ; Garrard et al. の国際公開第 92 / 09690 号パンフレット ; Ladner et al. の国際公開第 90 / 02809 号パンフレット ; Fuchs et al. (1991) Bio/Technology 9:1370-1372 ; Hay et al. (1992) Hum Antibody Hybridomas 3:81-85 ; Huse et al. (1989) Science 246:1275-1281 ; Griffiths et al. (1993) EMBO J 12:725-734 ; Hawkins et al. (1992) J Mol Biol 226:889-896 ; Clackson et al. (1991) Nature 352:624-628 ; Gram et al. (1992) PNAS 89:3576-3580 ; Garrard et al. (1991) Bio/Technology 9:1373-1377 ; Hoogenboom et al. (1991) Nuc Acid Res 19:4133-4137 ; および Barbas et al. (1991) PNAS 88:7978-7982 に記載されており、前記文献すべての内容は参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0227】

一実施形態では、抗体は完全ヒト抗体（例えば、ヒト免疫グロブリン配列に由来する抗体を産生するように遺伝的に操作されているマウスにおいて作られる抗体）、または非ヒト抗体、例えば、齧歯類（マウスまたはラット）、ヤギ、霊長類（例えば、サル）、ラクダ抗体である。好ましくは、非ヒト抗体は齧歯類（マウスまたはラット）抗体である。齧歯類抗体を産生する方法は当技術分野では公知である。

【0228】

ヒトモノクローナル抗体は、マウス系ではなくヒト免疫グロブリン遺伝子を担持しているトランスジェニックマウスを使用して産生することが可能である。対象の抗原で免疫されたこれらのトランスジェニックマウス由来の脾細胞を使用して、ヒトタンパク質由来のエピトープに対する特異的親和性を有するヒト mAb を分泌するハイブリドーマを作製する（例えば、Wood et al. の国際公開第 91 / 00906 号パンフレット、Kucherlapati et al. の PCT 出願国際公開第 91 / 10741 号パンフレット ; Lonberg et al. の国際公開第 92 / 03918 号パンフレット ; Kay et al. の国際公開第 92 / 03917 号パンフレット ; Lonberg, N. et al. 1994 Nature 368:856-859 ; Green, L.L. et al. 1994 Nature Genet. 7:13-21 ; Morrison, S.L. et al. 1994 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855 ; Bruggeman et al. 1993 Year Immunol 7:33-40 ; Tuailon et al. 1993 PNAS 90:3720-3724 ; Bruggeman et al. 1991 Eur J Immunol 21:1323-1326 参照）。

20

【0229】

抗体は、可変領域、またはその部分、例えば、CDR が非ヒト生物、例えば、ラットまたはマウスにおいて産生される抗体であってよい。キメラ、CDR 移植、およびヒト化抗体は本発明の範囲内である。非ヒト生物、例えば、ラットまたはマウスにおいて産生され、次にヒトにおける抗原性を減少させるために、例えば、可変フレームワークまたは定常領域で改変される抗体は本発明の範囲内である。

30

【0230】

キメラ抗体は当技術分野で公知の組換え DNA 技法により産生することが可能である（Robinson et al.、国際出願 PCT / US 86 / 02269 ; Akira, et al.、欧州特許出願第 184,187 号明細書 ; Taniguchi, M.、欧州特許出願第 171,496 号明細書 ; Morrison et al.、欧州特許出願第 173,494 号明細書 ; Neuberger et al.、国際公開第 86 / 01533 号パンフレット ; Cabilly et al. の米国特許第 4,816,567 号明細書 ; Cabilly et al.、欧州特許出願第 125,023 号明細書 ; Bettner et al. (1988 Science 240:1041-1043) ; Liu et al. (1987) PNAS 84:3439-3443 ; Liu et al., 1987, J. Immunol. 139:3521-3526 ; Sun et al. (1987) PNAS 84:214-218 ; Nishimura et al., 1987, Canc. Res. 47:999-1005 ; Wood et al. (1985) Nature 314:446-449 ; および Shaw et al., 1988, J. Natl Cancer Inst. 80:1553-1559 参照）。

40

【0231】

ヒト化または CDR 移植抗体は、少なくとも 1 つまたは 2 つしかし一般的には 3 つすべてのレシピエント CDR（重および／または軽免疫グロブリン鎖の）がドナー CDR で置

50

き換えられることになる。抗体は少なくとも非ヒトCDRの部分で置き換えられる、またはCDRのいくつかのみが非ヒトCDRで置き換えられる。ヒト化抗体のTIM-3への結合に必要なCDRの数だけを置き換える必要がある。好ましくは、ドナーは齧歯類抗体、例えば、ラットまたはマウス抗体になり、レシピエントはヒトフレームワークまたはヒトコンセンサスフレームワークになる。典型的には、CDRを提供する免疫グロブリンは「ドナー」と呼ばれ、フレームワークを提供する免疫グロブリンは「アクセプター」と呼ばれる。一実施形態では、ドナー免疫グロブリンは非ヒト（例えば、齧歯類）である。アクセプターフレームワークは天然に存在する（例えば、ヒト）フレームワークもしくはコンセンサスフレームワーク、またはそれに対する同一性が約85%もしくはそれよりも高い、好ましくは90%、95%、99%もしくはそれよりも高い配列である。

10

【0232】

本明細書で使用されるように、用語「コンセンサス配列」とは、関連する配列のファミリーの中で最も頻繁に出現するアミノ酸（またはヌクレオチド）から形成される配列を指す（例えば、Winnaker, From Genes to Clones (Verlagsgesellschaft, Weinheim, Germany 1987)参照）。タンパク質のファミリーでは、コンセンサス配列中のそれぞれの位置は、そのファミリー中のその位置に最も頻繁に出現するアミノ酸により占められる。2つのアミノ酸の出現頻度が等しい場合、コンセンサス配列中にはいずれでも含むことが可能である。「コンセンサスフレームワーク」とはコンセンサス免疫グロブリン配列中のフレームワーク領域を指す。

【0233】

20

抗体は当技術分野で公知の方法によりヒト化することが可能である（例えば、Morris on, S. L., 1985, Science 229:1202-1207、by Oi et al., 1986, BioTechniques 4:214、ならびにby Queen et al.の米国特許第5, 585, 089号明細書、米国特許第5, 693, 761号明細書および米国特許第5, 693, 762号明細書参照、前記文献すべての内容は本明細書に参照により組み込まれる）。

【0234】

ヒト化またはCDR移植抗体は、免疫グロブリン鎖の1つ、2つ、またはすべてのCDRを置き換えることが可能であるCDR移植またはCDR置換により産生することが可能である。例えば、米国特許第5, 225, 539号明細書；Jones et al. 1986 Nature 321:552-525；Verhoeyan et al. 1988 Science 239:1534；Beidler et al. 1988 J. Immunol. 141:4053-4060；Winter米国特許第5, 225, 539号明細書を参照されたい。前記文献すべての内容は本明細書に参照によりはっきりと組み込まれる。Winterは本発明のヒト化抗体を調製するのに使用することができるCDR移植法を記載している（1987年3月26日提出の英国特許出願公開第2188638号明細書；Winter米国特許第5, 225, 539号明細書）。前記文献の内容は参照によりはっきりと組み込まれる。

30

【0235】

特定のアミノ酸が置換されている、欠失しているまたは付加されているヒト化抗体も本発明の範囲内である。ドナーからアミノ酸を選択するための基準は、米国特許第5, 585, 089号明細書、例えば、米国特許第5, 585, 089号明細書の欄12～16に記載されている。前記特許文献の内容は本明細書に参照により組み込まれる。抗体をヒト化するための他の技法は、1992年12月23日に公表されたPadlan et al.の欧州特許出願公開第519596号明細書に記載されている。

40

【0236】

抗体分子は一本鎖抗体であってよい。一本鎖抗体（scFv）は操作することができる（例えば、Colcher, D. et al. (1999) Ann N Y Acad Sci 880:263-80；およびReiter, Y. (1996) Clin Cancer Res 2:245-52参照）。一本鎖抗体は二量体化または多量体化すれば、同じ標的タンパク質の異なるエピトープに対する特異性を有する多価抗体を産生することが可能である。

【0237】

50

さらに他の実施形態では、抗体分子は、例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD、およびIgEの重鎖定常領域から選択される、特に、例えば、IgG1、IgG2、IgG3、およびIgG4の（例えば、ヒト）重鎖定常領域から選択される重鎖定常領域を有する。別の実施形態では、抗体分子は、例えば、カッパまたはラムダの（例えば、ヒト）軽鎖定常領域から選択される軽鎖定常領域を有する。定常領域は、抗体の特性を改変する（例えば、Fc受容体結合、抗体グリコシル化、システイン残基の数、エフェクター細胞機能、および／または補体機能のうちの1つまたは複数を増加させるまたは減少させる）ように変える、例えば、突然変異させることが可能である。一実施形態では、抗体はエフェクター機能を有し、補体を固定することが可能である。他の実施形態では、抗体はエフェクター細胞を動員せず、補体を固定しない。別の実施形態では、抗体はFc受容体に結合する能力が減少しているまたはその能力がない。例えば、抗体はアイソタイプもしくはサブタイプ、断片または他の突然変異体であり、これらはFc受容体への結合を支持しない、例えば、抗体は変異誘発されたまたは欠失したFc受容体結合領域を有する。

10

【0238】

抗体定常領域を変えるための方法は当技術分野では公知である。変化した機能、例えば、細胞上のFcRなどのエフェクターリガンド、または補体のC1成分に対する変化した親和性を有する抗体は、抗体の定常部分の少なくとも1つのアミノ酸残基を異なる残基で置き換えることにより産生することが可能である（例えば、欧州特許出願公開第388, 151号明細書、米国特許第5, 624, 821号明細書および米国特許第5, 648, 260号明細書参照。前記特許文献すべての内容は本明細書に参照により組み込まれる）。マウス、または他の種の免疫グロブリンに適用した場合、これらの機能を減少させるまたは除去すると考えられる類似する種類の変更を記載することは可能であろう。

20

【0239】

抗体分子は誘導体化する、または別の機能的分子（例えば、別のペプチドまたはタンパク質）に連結させることが可能である。本明細書で使用されるように、「誘導体化」抗体分子とは、改変されている抗体分子である。誘導体化の方法には、蛍光部分、放射性ヌクレオチド、毒素、酵素またはビオチンなどの親和性リガンドの付加が含まれるが、これらに限定されない。したがって、本発明の抗体分子は、イヌノアドヘシン分子を含む、本明細書に記載される抗体の誘導体化されたおよび他の方法で改変された形態を含むよう意図されている。例えば、抗体分子は、別の抗体（例えば、二特異性抗体またはダイアボディ）、検出可能薬剤、細胞障害性薬、医薬剤および／または抗体もしくは抗体の部分と別の分子との会合を媒介することができるタンパク質もしくはペプチド（ストレプトアビジンコア領域またはポリヒスチジンタグなどの）などの1つまたは複数の他の分子実体に機能的に連結させる（化学的カップリング、遺伝子融合、非共有会合または他の方法により）ことが可能である。

30

【0240】

一種類の誘導体化抗体分子は2つ以上の抗体（例えば、二重特異性抗体を作製するため、同じ種類または異なる種類の）を架橋することにより産生される。適切な架橋剤には、ヘテロ二機能性であり、適切なスペーサー（例えば、*m*-マレイミドベンゾイル-N-ヒドロキシサクシニミドエステル）により分離されている2つの明確な反応基を有する、またはホモ二機能性（例えば、スベリン酸ジスクシンイミジル）である架橋剤が含まれる。そのような架橋剤はPierce Chemical Company、Rockford、ILから入手可能である。

40

【0241】

本発明の抗体分子を誘導体化し得る（または標識し得る）有用な検出可能薬剤は、蛍光化合物、様々な酵素、補欠分子族、発光物質、生物発光物質、蛍光放出金属原子、例えば、ユーロピウム（Eu）、および他のアンタニド、ならびに放射性物質（以下に記載される）を含む。例示的な蛍光検出可能薬剤は、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミン、5ジメチルアミン-1-ナフタレンスルホニルクロリド、フィコ

50

エリトリンなどを含む。抗体はまた、アルカリホスファターゼ、西洋ワサビペルオキシダーゼ、 β -ガラクトシダーゼ、アセチルコリンエステラーゼ、グルコース酸化酵素などの、検出可能な酵素で誘導体化されてもよい。抗体が、検出可能な酵素で誘導体化されるとき、これは、酵素が、検出可能な反応産物を生成するために使用する追加の試薬を加えることによって検出される。例えば、検出可能薬剤である西洋ワサビペルオキシダーゼが存在するとき、過酸化水素およびジアミノベンジジンの添加により、検出可能である着色した反応産物が生じる。抗体分子はまた、補欠分子族（例えば、ストレプトアビジン／ビオチンおよびアビジン／ビオチン）で誘導体化されてもよい。例えば、抗体は、ビオチンで誘導体化され、アビジンまたはストレプトアビジン結合の間接的な測定を通じて検出されてもよい。適した蛍光物質の例としては、ウンベリフェロン、フルオレセイン、フルオレ

10

20

30

40

50

【0242】

標識された抗体分子は、例えば、(i) 親和性クロマトグラフィーまたは免疫沈降などの標準的技術により予め決定された抗原を単離すること、(ii) タンパク質の発現の存在量およびパターンを評価するために予め決定された抗原（例えば、細胞溶解物または細胞上清中の）を決定すること、(iii) 臨床検査手法、例えば、所定の処置レジメンの有効性を決定するための、臨床検査手法の一部として組織におけるタンパク質レベルをモニターすることを含む、多数の状況において診断および／または実験で使用する事ができる。

【0243】

抗体分子は別の分子実体、典型的には標識または治療（例えば、細胞障害性または細胞分裂阻害）薬もしくは部分にコンジュゲートすることができる。放射性同位元素は診断または治療適用に使用することが可能である。

【0244】

本発明は放射標識された抗体分子および同一物を標識する方法を提供する。一実施形態では、抗体分子を標識する方法が開示される。本方法は、抗体分子をキレート剤と接触させ、それによってコンジュゲート抗体を産生することを含む。

【0245】

上で考察されるように、抗体分子は治療薬にコンジュゲートすることが可能である。治療的に活性な放射性同位元素については既に言及している。他の治療薬の例には、タキソール、サイトカラシンB、グラミシジンD、臭化エチジウム、エメチン、マイトマイシン、エトポシド、テノポシド (tenoposide)、ビンクリスチン、ビンブラスチン、コルヒチン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、ジヒドロキシアントラシンジオン、ミトキサントロン、ミスラマイシン、アクチノマイシンD、1-デヒドロテストステロン、グルココルチコイド、プロカイン、テトラカイン、リドカイン、プロプラノロール、ピューロマイシン、マイタンシノイド、例えば、マイタンシノール（例えば、米国特許第5,208,020号明細書参照）、CC-1065（例えば、米国特許第5,475,092号明細書、米国特許第5,585,499号明細書、米国特許第5,846,545号明細書参照）、およびそれらの類似体または相同物が含まれる。治療薬には、代謝拮抗薬（例えば、メトトレキサート、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、シタラビン、5-フルオロウラシルダカルバジン）、アルキル化剤（例えば、メクロレタミン、チオテパクロラムブシル、CC-1065、メルファラン、カルムスチン (BSNU) およびロムスチン (CCNU)、シクロトスファミド、ブスルファン、ジブロモマンニトール、ストレプトゾトシン、マイトマイシンC、およびシス-ジクロロジアミン白金 (II) (DDP) シスプラチン）、アントラサイクリン（例えば、ダウノルビシン（以前は、ダウノマイシン）およびドキソルビシン）、抗生物質（例えば、ダクチノマイシン（以前は、アクチノマイシン）、ブレオマイシン、ミスラマイシン、およびアントラマイシン (AMC)）、な

らびに有糸分裂阻害剤（例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、タキソールおよびマイタンシノイド）が含まれるが、これらに限定されない。

【0246】

一態様では、本開示は、本明細書に開示される標的、例えば、TIM-3に特異的に結合する標的結合分子を提供する方法を提供する。例えば、標的結合分子は抗体分子である。方法は、ヒト標的タンパク質の（少なくとも70、75、80、85、87、90、92、94、95、96、97、98%同一の）対応する部分に相同であるが、少なくとも1つのアミノ酸（例えば、少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、または9つのアミノ酸）が異なる部分である、非ヒトタンパク質の少なくとも部分を含む標的タンパク質を用意すること、抗原に特異的に結合する抗体分子を得ること、および標的タンパク質の活性の調節における結合剤の有効性を評価することを含む。方法は、結合剤（例えば、抗体分子）または誘導体（例えば、ヒト化抗体分子）をヒト対象に投与することをさらに含み得る。

10

【0247】

本開示は、上記の抗体分子をコードする単離された核酸分子、そのベクターおよび宿主細胞を提供する。核酸分子は、RNA、ゲノムDNAおよびcDNAを含むが、これらに限定されない。

【0248】

例示的TIM-3阻害剤

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される組合せは抗TIM3抗体分子を含む。一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、参照によりその全体が組み込まれる、名称「Antibody Molecules to TIM-3 and Uses Thereof」で、2015年8月6日に公開された、米国特許出願公開第2015/0218274号明細書に開示される。

20

【0249】

一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、表7に示されるアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖可変領域由来（例えば、表7に開示されるABTIM3-hum11またはABTIM3-hum03の重鎖および軽鎖可変領域配列由来）、または表7に示されるヌクレオチド配列によりコードされる少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つまたは6つの相補性決定領域（CDR）（またはまとめてすべてのCDR）を含む。いくつかの実施形態では、CDRは、Kabatt定義（例えば、表7に記載される）による。いくつかの実施形態では、CDRは、Chothia定義（例えば、表7に記載される）による。一実施形態では、CDRのうちの1つまたは複数（またはまとめてすべてのCDR）は、表7に示される、または表7に示されるヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列と比べて、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ以上の変化、例えば、アミノ酸置換（例えば、保存的アミノ酸置換）または欠失を有する。

30

【0250】

一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、それぞれ表7に開示される、配列番号801のVHCDR1アミノ酸配列、配列番号802のVHCDR2アミノ酸配列、および配列番号803のVHCDR3アミノ酸配列を含む重鎖可変領域（VH）ならびに配列番号810のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号811のVLCDR2アミノ酸配列、および配列番号812のVLCDR3アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（VL）を含む。一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、それぞれ表7に開示される、配列番号801のVHCDR1アミノ酸配列、配列番号820のVHCDR2アミノ酸配列、および配列番号803のVHCDR3アミノ酸配列を含む重鎖可変領域（VH）ならびに配列番号810のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号811のVLCDR2アミノ酸配列、および配列番号812のVLCDR3アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（VL）を含む。

40

【0251】

一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、配列番号806のアミノ酸配列、あるいは配列番号806に対する同一性が少なくとも85%、90%、95%、もしくは99%で

50

あるまたはそれよりも高いアミノ酸配列を含むVHを含む。一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、配列番号816のアミノ酸配列、あるいは配列番号816に対する同一性が少なくとも85%、90%、95%、もしくは99%であるかまたはそれよりも高いアミノ酸配列を含むVLを含む。一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、配列番号822のアミノ酸配列、あるいは配列番号822に対する同一性が少なくとも85%、90%、95%、もしくは99%であるかまたはそれよりも高いアミノ酸配列を含むVHを含む。一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、配列番号826のアミノ酸配列、あるいは配列番号826に対する同一性が少なくとも85%、90%、95%、もしくは99%であるかまたはそれよりも高いアミノ酸配列を含むVLを含む。一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、配列番号806のアミノ酸配列を含むVHおよび配列番号816のアミノ酸配列を含むVLを含む。一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、配列番号822のアミノ酸配列を含むVHおよび配列番号826のアミノ酸配列を含むVLを含む。

10

【0252】

一実施形態では、抗体分子は、配列番号807のヌクレオチド配列、あるいは配列番号807に対する同一性が少なくとも85%、90%、95%、もしくは99%であるかまたはそれよりも高いヌクレオチド配列によりコードされるVHを含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号817のヌクレオチド配列、あるいは配列番号817に対する同一性が少なくとも85%、90%、95%、もしくは99%であるかまたはそれよりも高いヌクレオチド配列によりコードされるVLを含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号823のヌクレオチド配列、あるいは配列番号823に対する同一性が少なくとも85%、90%、95%、もしくは99%であるかまたはそれよりも高いヌクレオチド配列によりコードされるVHを含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号827のヌクレオチド配列、あるいは配列番号827に対する同一性が少なくとも85%、90%、95%、もしくは99%であるかまたはそれよりも高いヌクレオチド配列によりコードされるVLを含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号807のヌクレオチド配列によりコードされるVHおよび配列番号817のヌクレオチド配列によりコードされるVLを含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号823のヌクレオチド配列によりコードされるVHおよび配列番号827のヌクレオチド配列によりコードされるVLを含む。

20

【0253】

一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、配列番号808のアミノ酸配列、あるいは配列番号808に対する同一性が少なくとも85%、90%、95%、もしくは99%であるかまたはそれよりも高いアミノ酸配列を含む重鎖を含む。一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、配列番号818のアミノ酸配列、あるいは配列番号818に対する同一性が少なくとも85%、90%、95%、もしくは99%であるかまたはそれよりも高いアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、配列番号824のアミノ酸配列、あるいは配列番号824に対する同一性が少なくとも85%、90%、95%、もしくは99%であるかまたはそれよりも高いアミノ酸配列を含む重鎖を含む。一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、配列番号828のアミノ酸配列、あるいは配列番号828に対する同一性が少なくとも85%、90%、95%、もしくは99%であるかまたはそれよりも高いアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、配列番号808のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号818のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、配列番号824のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号828のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

30

40

【0254】

一実施形態では、抗体分子は、配列番号809のヌクレオチド配列、あるいは配列番号809に対する同一性が少なくとも85%、90%、95%、もしくは99%であるかまたはそれよりも高いヌクレオチド配列によりコードされる重鎖を含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号819のヌクレオチド配列、あるいは配列番号819に対する同一性が少なくとも85%、90%、95%、もしくは99%であるかまたはそれよりも高いヌクレオチド配列によりコードされる軽鎖を含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号8

50

25のヌクレオチド配列、あるいは配列番号825に対する同一性が少なくとも85%、90%、95%、もしくは99%であるかまたはそれより高いヌクレオチド配列によりコードされる重鎖を含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号829のヌクレオチド配列、あるいは配列番号829に対する同一性が少なくとも85%、90%、95%、もしくは99%またはそれより高いヌクレオチド配列によりコードされる軽鎖を含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号809のヌクレオチド配列によりコードされる重鎖および配列番号819のヌクレオチド配列によりコードされる軽鎖を含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号825のヌクレオチド配列によりコードされる重鎖および配列番号829のヌクレオチド配列によりコードされる軽鎖を含む。

【0255】

本明細書に記載される抗体分子は、ベクター、宿主細胞、および参照によりその全体が組み込まれる米国特許出願公開第2015/0218274号明細書に記載される方法により作製することができる。

【0256】

【表1-1】

表7. 例示的抗TIM-3抗体分子のアミノ酸およびヌクレオチド配列

ABTIM3-hum11			
配列番号	801 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
配列番号	802 (Kabat)	HCDR2	DIYPGNGDTSYNQKFKG
配列番号	803 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPM DY
配列番号	804 (Chothia)	HCDR1	GYTFISY
配列番号	805 (Chothia)	HCDR2	YPGNGD
配列番号	803 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPM DY
配列番号	806	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPG QGLEWMGDIYPGNGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCARVGGAFPM DYWGQGTITVTVSS
配列番号	807	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACC CGGCTCTAGCGTGAAGTTTCTTGTAAGCTAGTGGCTACAC CTTCACTAGCTATAATATGCACTGGGTTCCGCCAGGCCCCAGG GCAAGGCCTCGAGTGGATGGGCGATATCTACCCCGGGAACGG CGACACTAGTTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGTCACTAT CACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGTCTATATGGAAC TGAG TTCCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAG AGTGGGCGGAGCCTTCCCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCAC TACCGTGACCGTGTCTAGC
配列番号	808	重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPG QGLEWMGDIYPGNGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVYMELSS LRSEDTAVYYCARVGGAFPM DYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT

【0257】

【表 1 - 2】

		VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSGDSTFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHLEAHNHYTQ KLSLSLGLG
配列番号 809	DNA 重鎖	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACC CGGCTCTAGCGTGAAAGTTTCTTGTAAGCTAGTGGCTACAC CTTCACTAGCTATAATATGCACTGGGTTCGCCAGGCCCAAGG GCAAGGCCTCGAGTGGATGGGCGATATCTACCCCGGGAACGG CGACACTAGTTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGTCACTAT CACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGTCTATATGGAACAGT TTCCCTGAGGTCTGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAG AGTGGGCGGAGCCTTCCCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCAC TACCGTGACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAGGGCCCGTCCGT GTTCCTCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATGCCAC CGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCC CGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGT GCACACCTTCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTC GCTGTCTCGGTGGTTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACC AAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACT AAGGTGGACAAGCGCGTCAATCGAAGTACGGCCACCGTG CCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGT TTTCTGTTCCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTC GCACCCCTGAAGTGACATGCGTGGTCTGAGCGTGTACAGG AAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCG AGGTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTC AACTCCACTTACCGCGTCTGTCTCCGTGCTGACCGTGTCTGATC AGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAAGTGTCC AACAAGGGACTTCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAA GCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATACCTTGCCA CCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACT TGCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAA TGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAAAAACAATAAGACCAAC CCCTCCGGTGTGGACTCAGACGGATCCTTCTTCTCTACTCG CGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGT GTTACAGTGTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTA CACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
配列番号 810 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSMLQ
配列番号 811 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
配列番号 812 (Kabat)	LCDR3	QQRKDPST
配列番号 813 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTS
配列番号 814 (Chothia)	LCDR2	AAS
配列番号 815 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
配列番号 816	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVITICRASESVEYYGTSMLQWYQQKP GKAPKLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATY FCQQSRKDPSTFGGGTKVEIK
配列番号 817	DNA VL	GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCTGAGCGCTAGT GTGGGCGATAGAGTGAATACCTGTAGAGCTAGTGAATCA GTCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAG AAGCCCGGGAAGGCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCTCT AACGTGGAATCAGGCGTGCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGT AGTGGCACCGACTTACCCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCC GAGGACTTCGCTACCTACTTCTGTCAGCAGTCTAGGAAGGAC CCTAGCACCTTCGGCGGAGGCACTAAGGTTCAGATTAAAG
配列番号 818	軽鎖	AIQLTQSPSSLSASVGDRVITICRASESVEYYGTSMLQWYQQKP GKAPKLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATY FCQQSRKDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【0258】

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

配列番号 819	DNA 軽鎖	GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTAGAGCGCTAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGAGCTAGTGAATCA GTCCAGTACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAG AAGCCCGGAAAAGCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCTCT AACGTGGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTACGCGTAGCGGT AGTGGCACCGACTTCACCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCC GAGGACTTCGCTACCTACTTCTGTCAGCAGTCTAGGAAGGAC CCTAGCACCTTCGGCGGAGGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGT ACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTTCTCTCCCCCAGCGAC GAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTG AACAACTTCTACCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAAGGTG GACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCAC CGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCA CCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGT ACGCCTGCGAGGTGACCCACAGGCGCTGTCCAGCCCCGTGA CCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
ABTIM3-hum03		
配列番号 801 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
配列番号 820 (Kabat)	HCDR2	DIYPGQGDTSYNQKFKG
配列番号 803 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPM DY
配列番号 804 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
配列番号 821 (Chothia)	HCDR2	YPGQGD
配列番号 803 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPM DY
配列番号 822	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPG QGLEWIGDIYPGQGDTSYNQKFKGRATMTADKSTSTVYME LSS LRSEDTAVYYCARVGGAFPM DYWGQGLTVTVSS
配列番号 823	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCACTCAGCGCCGAAAGTGAAGAAACC CGGCGCTAGTGTGAAAGTTAGCTGTAAAGCTAGTGGCTATAC TTCACTTCTTATAATATGCACTGGGTCCGCCAGGCCCCAGGT CAAGGCCCTCGAGTGGATCGGCGATATCTACCCCGGTCAAGGC GACACTTCCTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGCTACTATG ACCGCCGATAAGTCTACTTCTACCGTCTATATGGAAGTGAAGT CCCTGAGGTCTGAGGACACCGCGTCTACTACTGCGCTAGAG TGGGCGGAGCCTTCCCAATGGACTACTGGGGTCAAGGCACCC TGGTCACCGTGTCTAGC
配列番号 824	重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPG QGLEWIGDIYPGQGDTSYNQKFKGRATMTADKSTSTVYME LSS LRSEDTAVYYCARVGGAFPM DYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNV DHPKPSNTKVDKRV ESKYGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNATKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQ KSLSLSLG
配列番号 825	DNA 重鎖	CAGGTGCAGCTGGTGCACTCAGCGCCGAAAGTGAAGAAACC CGGCGCTAGTGTGAAAGTTAGCTGTAAAGCTAGTGGCTATAC TTCACTTCTTATAATATGCACTGGGTCCGCCAGGCCCCAGGT CAAGGCCCTCGAGTGGATCGGCGATATCTACCCCGGTCAAGGC GACACTTCCTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGCTACTATG ACCGCCGATAAGTCTACTTCTACCGTCTATATGGAAGTGAAGT CCCTGAGGTCTGAGGACACCGCGTCTACTACTGCGCTAGAG TGGGCGGAGCCTTCCCAATGGACTACTGGGGTCAAGGCACCC TGGTCACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAGGGCCCGTCCGTGT TCCCCCTGGCACCTTG TAGCCGGAGCACTAGCGAATCCACCG CTGCCCTCGGCTGCC TGGTCAAGGATTA CTCTCCCGAGCCCGT GACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCA CACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTG

【0259】

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

			TCGTCGGTGGTACCGGTGCCITCAICTAGCCTGGGTACCAAG ACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAG GTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCACCGTGCCCG CCTTGTCGCCGCGCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTC TGTTCCCAACGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCA CCCTGAAGTGACATGCGTGGTCTGTTGACGTGTACAGGAAG ATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTTCGAGG TGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAAC TCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGTGATCAGG ACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAAGTGTCCAAC AAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAAGCC AAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATACCTGCCACCG AGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGC CTTGTAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGG GAGTCCAACGGCCAGCCGGAACAACATAAGACCACCCC TCCGGTGTGGACTCAGACGGATCCTTCTCCTCTACTCGCGG CTGACCGTGGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGTGTT CAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTACAC TCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGCGGA
配列番号	810 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
配列番号	811 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
配列番号	812 (Kabat)	LCDR3	QSRKDPST
配列番号	813 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
配列番号	814 (Chothia)	LCDR2	AAS
配列番号	815 (Chothia)	LCDR3	SRKDPs
配列番号	826	VL	DIVLTQSPDRLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWYQKP GQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAV YYCQSRKDPSTFGGGTKVEIK
配列番号	827	DNA VL	GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTCAGC CTGGGCGAGCGGGCTACTATTAAGTGTAGAGTAGTGAATCA GTCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAG AAGCCCGGTCAACCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCTCT AACGTGGAATCAGGCGTGCCCGATAGGTTTAGCGGTAGCGGT AGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATTAGTAGCCTGCAGGCC GAGGACGTGGCCGCTACTACTGTGACGAGTCTAGGAAGGAC CCTAGCACCTTCGGCGGAGGCACTAAGGTGCGAGATTAAG
配列番号	828	軽鎖	DIVLTQSPDRLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWYQKP GQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAV YYCQSRKDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTY SLSSLTTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
配列番号	829	DNA 軽鎖	GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTCAGC CTGGGCGAGCGGGCTACTATTAAGTGTAGAGTAGTGAATCA GTCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAG AAGCCCGGTCAACCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCTCT AACGTGGAATCAGGCGTGCCCGATAGGTTTAGCGGTAGCGGT AGTGGCACCGACTTCACCCTGACTATTAGTAGCCTGCAGGCC GAGGACGTGGCCGCTACTACTGTGACGAGTCTAGGAAGGAC CCTAGCACCTTCGGCGGAGGCACTAAGGTGCGAGATTAAGCGT ACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTTCATCTCCCCCGGAGCGAC GAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCTGCTG AACAACCTTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAAGGTG GACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCAC CGAGCAGGACGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCA CCCTGACCCCTGAGCAAGCCCGACTACGAGAAGCAIAAGGTGT ACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGA CCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC

10

20

30

40

【0260】

一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、ABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3-hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3

50

—hum23のアミノ酸配列、または米国特許出願公開第2015/0218274号明細書の表1～4に記載されるアミノ酸配列、または表1～4のヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列、または前述の配列のいずれかと実質的に同一（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれよりも高い同一）の配列を含む、少なくとも1つまたは2つの重鎖可変ドメイン（場合により、定常領域を含む）、少なくとも1つまたは2つの軽鎖可変ドメイン（場合により、定常領域を含む）、または両方を含む。抗TIM-3抗体分子は、場合により、米国特許出願公開第2015/0218274号明細書に示される重鎖、軽鎖、もしくは両方、またはそれと実質的に同一の配列由来のリーダー配列を含む。

【0261】

さらに別の実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、本明細書に記載される抗体、例えば、ABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3-hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23のいずれかから選択される抗体、または米国特許出願公開第2015/0218274号明細書の表1～4に記載される抗体、または表1～4のヌクレオチド配列によりコードされる抗体、または前述の配列のいずれかと実質的に同一（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれよりも高い同一）の配列の重鎖可変領域および／または軽鎖可変領域由来の少なくとも1つ、2つ、または3つの相補性決定領域（CDR）を含む。

【0262】

さらに別の実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、米国特許出願公開第2015/0218274号明細書の表1～4に示される、または表1～4に示されるヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域由来の少なくとも1つ、2つ、または3つのCDR（またはまとめてすべてのCDR）を含む。一実施形態では、CDRのうちの1つまたは複数（またはまとめてすべてのCDR）は、表1～4に示される、または表1～4に示されるヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列と比べて、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ以上の変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する。

【0263】

さらに別の実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、米国特許出願公開第2015/0218274号明細書の表1～4に示される、または表1～4に示されるヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域由来の少なくとも1つ、2つ、または3つのCDR（またはまとめてすべてのCDR）を含む。一実施形態では、CDRのうちの1つまたは複数（またはまとめてすべてのCDR）は、表1～4に示される、または表1～4に示されるヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列と比べて、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ以上の変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する。ある特定の実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、軽鎖CDRにおける置換、例えば、軽鎖のCDR1、CDR2および／またはCDR3における1つまたは複数の置換を含む。

【0264】

別の実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、米国特許出願公開第2015/0218274号明細書の表1～4に示される、または表1～4に示されるヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖可変領域由来の少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つまたは6つのCDR（またはまとめてすべてのCDR）を含む。一実

10

20

30

40

50

施形態では、CDRのうちの1つまたは複数（またはまとめてすべてのCDR）は、表1～4に示される、または表1～4に示されるヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列と比べて、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ以上の変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する。

【0265】

別の実施形態では、抗TIM3抗体分子はMBG453である。理論に縛られたくはないが、典型的には、MBG453は、TIM-3のホスファチルジセリン（PtdSer）への結合を遮断することができる高親和性のリガンド遮断性ヒト化抗TIM-3 IgG4抗体であると考えられる。

【0266】

MBG453は、本明細書においてサバトリマブとしても言及される。

【0267】

他の例示的TIM-3阻害剤

一実施形態では、抗TIM-3抗体分子はTSR-022（AnaptysBio／Tesaro）である。一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、TSR-022の、CDR配列（またはまとめてすべてのCDR配列）、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列、または重鎖もしくは軽鎖配列のうちの1つまたは複数を含む。一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、例えば、表8に開示される、APE5137またはAPE5121の、CDR配列（またはまとめてすべてのCDR配列）、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列、または重鎖もしくは軽鎖配列のうちの1つまたは複数を含む。APE5137、APE5121、および他の抗TIM-3抗体は、参照によりその全体が組み込まれる国際公開第2016/161270号パンフレットに開示されている。

【0268】

一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は抗体クローンF38-2E2である。一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、F38-2E2の、CDR配列（またはまとめてすべてのCDR配列）、重鎖可変領域配列および／もしくは軽鎖可変領域配列、または重鎖配列および／もしくは軽鎖配列のうちの1つまたは複数を含む。

【0269】

一実施形態では、抗TIM-3抗体分子はLY3321367（Eli Lilly）である。一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、LY3321367の、CDR配列（またはまとめてすべてのCDR配列）、重鎖可変領域配列および／もしくは軽鎖可変領域配列、または重鎖配列および／もしくは軽鎖配列のうちの1つまたは複数を含む。

【0270】

一実施形態では、抗TIM-3抗体分子はSym023（SympHogen）である。一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、Sym023の、CDR配列（またはまとめてすべてのCDR配列）、重鎖可変領域配列および／もしくは軽鎖可変領域配列、または重鎖配列および／もしくは軽鎖配列のうちの1つまたは複数を含む。

【0271】

一実施形態では、抗TIM-3抗体分子はBGB-A425（Beigene）である。一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、BGB-A425の、CDR配列（またはまとめてすべてのCDR配列）、重鎖可変領域配列および／もしくは軽鎖可変領域配列、または重鎖配列および／もしくは軽鎖配列のうちの1つまたは複数を含む。

【0272】

一実施形態では、抗TIM-3抗体分子はINCAGN-2390（Agenus／Incyte）である。一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、INCAGN-2390の、CDR配列（またはまとめてすべてのCDR配列）、重鎖可変領域配列および／もしくは軽鎖可変領域配列、または重鎖配列および／もしくは軽鎖配列のうちの1つまたは複数を含む。

【0273】

一実施形態では、抗TIM-3抗体分子はMBS-986258（BMS／Five

10

20

30

40

50

Prime) である。一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、MBS-986258の、CDR配列（またはまとめてすべてのCDR配列）、重鎖可変領域配列および／もしくは軽鎖可変領域配列、または重鎖配列および／もしくは軽鎖配列のうちの1つまたは複数を含む。

【0274】

一実施形態では、抗TIM-3抗体分子はRO-7121661 (Roche) である。一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、RO-7121661の、CDR配列（またはまとめてすべてのCDR配列）、重鎖可変領域配列および／もしくは軽鎖可変領域配列、または重鎖配列および／もしくは軽鎖配列のうちの1つまたは複数を含む。

【0275】

一実施形態では、抗TIM-3抗体分子はLY-3415244 (Eli Lilly) である。一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、LY-3415244の、CDR配列（またはまとめてすべてのCDR配列）、重鎖可変領域配列および／もしくは軽鎖可変領域配列、または重鎖配列および／もしくは軽鎖配列のうちの1つまたは複数を含む。

【0276】

さらに公知の抗TIM-3抗体は、例えば、参照によりその全体が組み込まれる、国際公開第2016/111947号パンフレット、国際公開第2016/071448号パンフレット、国際公開第2016/144803号パンフレット、米国特許第8,552,156号明細書、米国特許第8,841,418号明細書、および米国特許第9,163,087号明細書に記載されるものを含む。

【0277】

一実施形態では、抗TIM-3抗体は、本明細書に記載される抗TIM-3抗体のうちの1つとの結合について競合する、および／または本明細書に記載される抗TIM-3抗体のうちの1つと同じ、TIM-3上のエピトープに結合する抗体である。

【0278】

【表2】

表8. 他の例示的抗TIM-3抗体分子のアミノ酸配列

APE5137		
配列番号	830	VH
EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLDWVS TISGGGTYYTYQDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASMD YWGQGTITVTVSSA		
配列番号	831	VL
DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSIRRYLNWYHQKPGKAPKLLIYGAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQSHSAPLTFGGGTKE IKR		
APE5121		
配列番号	832	VH
EVQVLESQGGGLVQPGGSLRLYCVASGFITSGSYAMSWVRQAPGKGLEWVS AISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKKY YVGPADYWGQGTITVTVSSG		
配列番号	833	VL
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQHKPGQPPK LLIYWASTRESGVPRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSSPLTF GGGTKEVK		

【0279】

製剤

本明細書に記載される抗TIM-3抗体分子は、本明細書に記載される対象への投与（例えば、静脈内投与）に適した製剤（例えば、投薬製剤または投薬形態）に製剤化することができる。本明細書に記載される製剤は、液体製剤、凍結乾燥製剤、または復元製剤であり得る。

【0280】

ある特定の実施形態では、製剤は液体製剤である。いくつかの実施形態では、製剤（例

例えば、液体製剤)は、抗TIM-3抗体分子(例えば、本明細書に記載される抗TIM-3抗体分子)および緩衝剤を含む。

【0281】

いくつかの実施形態では、製剤(例えば、液体製剤)は、25mg/mLから250mg/mL、例えば、50mg/mLから200mg/mL、60mg/mLから180mg/mL、70mg/mLから150mg/mL、80mg/mLから120mg/mL、90mg/mLから110mg/mL、50mg/mLから150mg/mL、50mg/mLから100mg/mL、150mg/mLから200mg/mL、または100mg/mLから200mg/mL、例えば、50mg/mL、60mg/mL、70mg/mL、80mg/mL、90mg/mL、100mg/mL、110mg/mL、120mg/mL、130mg/mL、140mg/mL、または150mg/mLの濃度で存在する抗TIM-3抗体分子を含む。ある特定の実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、80mg/mLから120mg/mL、例えば、100mg/mLの濃度で存在する。

10

【0282】

いくつかの実施形態では、製剤(例えば、液体製剤)は、ヒスチジンを含む緩衝剤(例えば、ヒスチジン緩衝剤)を含む。ある特定の実施形態では、緩衝剤(例えば、ヒスチジン緩衝剤)は、1mMから100mM、例えば、2mMから50mM、5mMから40mM、10mMから30mM、15から25mM、5mMから40mM、5mMから30mM、5mMから20mM、5mMから10mM、40mMから50mM、30mMから50mM、20mMから50mM、10mMから50mM、または5mMから50mM、例えば、2mM、5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、30mM、35mM、40mM、45mM、または50mMの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、緩衝剤(例えば、ヒスチジン緩衝剤)は、15mMから25mM、例えば、20mMの濃度で存在する。他の実施形態では、緩衝剤(例えば、ヒスチジン緩衝剤)または製剤は、4から7、例えば、5から6、例えば、5、5.5、または6のpHを有する。いくつかの実施形態では、緩衝剤(例えば、ヒスチジン緩衝剤)または製剤は、5から6、例えば、5.5のpHを有する。ある特定の実施形態では、緩衝剤は、15mMから25mM(例えば、20mM)の濃度でヒスチジン緩衝剤を含み、5から6(例えば、5.5)のpHを有する。ある特定の実施形態では、緩衝剤は、ヒスチジンおよびヒスチジン-HClを含む。

20

30

【0283】

いくつかの実施形態では、製剤(例えば、液体製剤)は、80から120mg/mL、例えば、100mg/mLの濃度で存在する抗TIM-3抗体分子および5から6(例えば、5.5)のpHで15mMから25mM(例えば、20mM)の濃度でヒスチジン緩衝剤を含む緩衝剤を含む。

【0284】

いくつかの実施形態では、製剤(例えば、液体製剤)は炭水化物をさらに含む。ある特定の実施形態では、炭水化物はスクロースである。いくつかの実施形態では、炭水化物(例えば、スクロース)は、50mMから500mM、例えば、100mMから400mM、150mMから300mM、180mMから250mM、200mMから240mM、210mMから230mM、100mMから300mM、100mMから250mM、100mMから200mM、100mMから150mM、300mMから400mM、200mMから400mM、または100mMから400mM、例えば、100mM、150mM、180mM、200mM、220mM、250mM、300mM、350mM、または400mMの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、製剤は、200mMから250mM、例えば、220mMの濃度で存在する炭水化物またはスクロースを含む。

40

【0285】

いくつかの実施形態では、製剤(例えば、液体製剤)は、80から120mg/mL、例えば、100mg/mLの濃度で存在する抗TIM-3抗体分子、15mMから25mM

50

M（例えば、20 mM）の濃度でヒスチジン緩衝剤を含む緩衝剤、および5から6（例えば、5.5）のpHで200 mMから250 mM、例えば、220 mMの濃度で存在する炭水化物またはスクロースを含む。

【0286】

いくつかの実施形態では、製剤（例えば、液体製剤）は界面活性剤をさらに含む。ある特定の実施形態では、界面活性剤はポリソルベート20である。いくつかの実施形態では、界面活性剤またはポリソルベート20は、0.005%から0.1%（w/w）、例えば、0.01%から0.08%、0.02%から0.06%、0.03%から0.05%、0.01%から0.06%、0.01%から0.05%、0.01%から0.03%、0.06%から0.08%、0.04%から0.08%、または0.02%から0.08%（w/w）、例えば、0.01%、0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06%、0.07%、0.08%、0.09%、または0.1%（w/w）の濃度で存在する。いくつかの実施形態では、製剤は、0.03%から0.05%、例えば、0.04%（w/w）の濃度で存在する界面活性剤またはポリソルベート20を含む。

10

【0287】

いくつかの実施形態では、製剤（例えば、液体製剤）は、80から120 mg/mL、例えば、100 mg/mLの濃度で存在する抗TIM-3抗体分子、15 mMから25 mM（例えば、20 mM）の濃度でヒスチジン緩衝剤を含む緩衝剤、200 mMから250 mM、例えば、220 mMの濃度で存在する炭水化物またはスクロース、および5から6（例えば、5.5）のpHで0.03%から0.05%、例えば、0.04%（w/w）の濃度で存在する界面活性剤またはポリソルベート20を含む。

20

【0288】

いくつかの実施形態では、製剤（例えば、液体製剤）は、100 mg/mLの濃度で存在する抗TIM-3抗体分子、20 mMの濃度でヒスチジン緩衝剤（例えば、ヒスチジン/ヒスチジン-HCL）を含む緩衝剤、220 mMの濃度で存在する炭水化物またはスクロース、および5から6（例えば、5.5）のpHで0.04%（w/w）の濃度で存在する界面活性剤またはポリソルベート20を含む。

【0289】

本明細書に記載される製剤は容器において保存することができる。本明細書に記載される製剤のいずれかのため使用される容器は、例えば、バイアル、および場合により、ストッパー、蓋、または両方を含むことができる。ある特定の実施形態では、バイアルは、ガラスバイアル、例えば、6 R 白色ガラスバイアルである。他の実施形態では、ストッパーは、ゴムストッパー、例えば、灰色のゴムストッパーである。他の実施形態では、蓋は、フリップオフキャップ、例えば、アルミニウムフリップオフキャップである。いくつかの実施形態では、容器は、6 R 白色ガラスバイアル、灰色のゴムストッパー、およびアルミニウムフリップオフキャップを含む。いくつかの実施形態では、容器（例えば、バイアル）は、使い捨て用容器である。ある特定の実施形態では、25 mg/mLから250 mg/mL、例えば、50 mg/mLから200 mg/mL、60 mg/mLから180 mg/mL、70 mg/mLから150 mg/mL、80 mg/mLから120 mg/mL、90 mg/mLから110 mg/mL、50 mg/mLから150 mg/mL、50 mg/mLから100 mg/mL、150 mg/mLから200 mg/mL、または100 mg/mLから200 mg/mL、例えば、50 mg/mL、60 mg/mL、70 mg/mL、80 mg/mL、90 mg/mL、100 mg/mL、110 mg/mL、120 mg/mL、130 mg/mL、140 mg/mL、または150 mg/mLの抗TIM-3抗体分子は、容器（例えば、バイアル）に存在する。

30

40

【0290】

別の態様では、本開示は、本明細書に記載される抗TIM-3抗体分子、組成物、または製剤、ならびに例えば、本明細書に記載される投薬量レジメンに従って使用するための使用説明書を含む治療キットを特色とする。

【0291】

50

低メチル化剤

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される維持療法は低メチル化剤を含む。低メチル化剤は、DNAメチル化を阻害する、HMAまたは脱メチル化剤としても知られる。ある特定の実施形態では、低メチル化剤は、DNAメチルトランスフェラーゼの活性を遮断する。ある特定の実施形態では、低メチル化剤は、アザシチジン、デシタビン、CC-486 (Bristol Meyers Squibb)、またはASTX727 (Astellera)を含む。

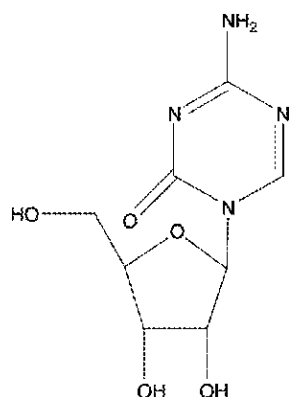
【0292】

例示的低メチル化剤

いくつかの実施形態では、低メチル化剤はアザシチジンを含む。アザシチジンは、5-AC、5-アザシチジン、アザシチジン、ラダカマイシン、5-AZC、AZA-CR、U-18496、4-アミノ-1-β-D-リボフラノシル-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン、4-アミノ-1-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]-1,3,5-トリアジン-2-オン、またはVIDAZA (登録商標)としても知られる。アザシチジンは、以下の構造式：

【0293】

【化1】



、またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0294】

アザシチジンは、抗腫瘍薬活性を有する、シチジンのピリミジンヌクレオシドアナログである。アザシチジンは、DNAに取り込まれ、ここで、これは、DNAメチルトランスフェラーゼを可逆的に阻害し、これにより、DNAメチル化を遮断する。アザシチジンによるDNAの低メチル化は、高メチル化により発現停止された腫瘍抑制遺伝子を活性化し、これにより、抗腫瘍作用をもたらす得る。アザシチジンはまた、RNAに取り込まれ、これにより、正常なRNA機能を破壊し、tRNAシトシン-5-メチルトランスフェラーゼ活性を損ない得る。

【0295】

いくつかの実施形態では、アザシチジンは、約25mg/m²から約150mg/m²、例えば、約50mg/m²から約100mg/m²、約70mg/m²から約80mg/m²、約50mg/m²から約75mg/m²、約75mg/m²から約125mg/m²、約50mg/m²、約75mg/m²、約100mg/m²、約125mg/m²、または約150mg/m²の用量で投与される。いくつかの実施形態では、アザシチジンは1日1回投与される。いくつかの実施形態では、アザシチジンは静脈内に投与される。他の実施形態では、アザシチジンは皮下に投与される。いくつかの実施形態では、アザシチジンは、約50mg/m²から約100mg/m² (例えば、約75mg/m²) の用量で、例えば、約5～7日間連続して、例えば、28日サイクルで投与される。例えば、アザシチジンは、約75mg/m²の用量で、28日サイクルの1～7日目に7日間連

続して投与することができる。別の例としては、アザシチジンは、約 $75 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で、28日サイクルの1～5日目に5日間連続して、続いて2日間中断し、次に8～9日目に2日間連続して投与され得る。さらに別の例としては、アザシチジンは、約 $75 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で、28日サイクルの1～6日目に6日間連続して、続いて、1日間中断し、次に8日目に1回の投与が許可される。

【0296】

いくつかの実施形態では、低メチル化剤は、経口アザシチジン（例えば、CC-486）を含む。いくつかの実施形態では、低メチル化剤はCC-486を含む。CC-486は、抗腫瘍薬活性を有する、アザシチジンの経口で生体利用可能な製剤である、シチジンのピリミジンヌクレオシドアナログである。経口投与の際、アザシチジンは、細胞により取り込まれ、5-アザデオキシシチジン三リン酸に代謝される。5-アザデオキシシチジン三リン酸のDNAへの取り込みは、DNAメチルトランスフェラーゼを可逆的に阻害し、DNAメチル化を遮断する。アザシチジンによるDNAの低メチル化は、高メチル化により既に発現停止された腫瘍抑制遺伝子を再活性化し、これにより、抗腫瘍作用をもたらすことができる。5-アザシチジン三リン酸のRNAへの取り込みは、正常なRNA機能を破壊し、tRNA（シトシン-5）-メチルトランスフェラーゼ活性を損ない、これにより、RNAおよびタンパク質合成の阻害をもたらすことができる。CC-486は、例えば、Laille et al. J Clin Pharmacol. 2014; 54(6):630-639; Mesia et al. European Journal of Cancer 2019 123:138-154において記載される。シチジンアナログの経口製剤はまた、例えば、PCT出願国際公開第2009/139888号パンフレットおよび米国特許第8,846,628号明細書に記載される。いくつかの実施形態では、CC-486はONUREGである。いくつかの実施形態では、CC-486は経口的に投与される。いくつかの実施形態では、CC-486は、1日1回投与される。いくつかの実施形態では、CC-486は、約200mg～約500mg（例えば、300mg）の用量で投与される。いくつかの実施形態では、CC-486は、例えば、21日または28日サイクルで5～15日連続して投与される（例えば、1～14日目）。いくつかの実施形態では、CC-486は、1日1回投与される。

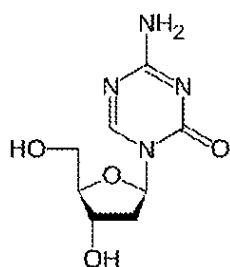
【0297】

他の例示的低メチル化剤

いくつかの実施形態では、低メチル化剤は、デシタビン、またはASTX727を含む。デシタビンは、5-アザ-dCyd、デオキシアザシチジン、デゾシチジン、5AZA、DAC、2'-デオキシ-5-アザシチジン、4-アミノ-1-(2-デオキシベータ-D-エリスロペントフラノシル)-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン、5-アザ-2'-デオキシシチジン、5-アザ-2-デオキシシチジン、5-アザデオキシシチジン、またはDACOGEN（登録商標）としても知られる。デシタビンは、以下の構造式：

【0298】

【化2】



、またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0299】

デシタビンは、潜在的な抗腫瘍薬活性を有する、シチジン代謝拮抗物質アナログである

。デシタピンは、DNAに取り込まれ、DNAメチルトランスフェラーゼを阻害し、これにより、DNAの低メチル化およびDNA複製のS期停止をもたらす。

【0300】

いくつかの実施形態では、デシタピンは、約5 mg/m²から約50 mg/m²、例えば、約10 mg/m²から約40 mg/m²、約20 mg/m²から約30 mg/m²、約5 mg/m²から約40 mg/m²、約5 mg/m²から約30 mg/m²、約5 mg/m²から約20 mg/m²、約5 mg/m²から約10 mg/m²、約10 mg/m²から約50 mg/m²、約20 mg/m²から約50 mg/m²、約30 mg/m²から約50 mg/m²、約40 mg/m²から約50 mg/m²、約10 mg/m²から約20 mg/m²、約15 mg/m²から約25 mg/m²、約5 mg/m²、約10 mg/m²、約15 mg/m²、約20 mg/m²、約25 mg/m²、約30 mg/m²、約35 mg/m²、約40 mg/m²、約45 mg/m²、または約50 mg/m²の用量で投与される。いくつかの実施形態では、デシタピンは静脈内に投与される。ある特定の実施形態では、デシタピンは、3日間のレジメンに従い投与され、例えば、約10 mg/m²から約20 mg/m²（例えば、15 mg/m²）の用量で、連続静脈内注入により、約3時間かけて投与され、8時間ごとに、3日間繰り返される（6週間ごとの繰り返しサイクル、例えば、最低限4サイクルの間）。他の実施形態では、デシタピンは、5日間のレジメンに従い投与され、例えば、約10 mg/m²から約20 mg/m²（例えば、15 mg/m²）の用量で、連続静脈内注入により、約1時間かけて、毎日、5日間投与される（4週間ごとの繰り返しサイクル、例えば、最低限4サイクルの間）。

【0301】

いくつかの実施形態では、低メチル化剤は、CDA阻害剤（例えば、セダズリジン／デシタピン組合せ剤（例えば、ASTX727））を含む。いくつかの実施形態では、低メチル化剤はASTX727を含む。ASTX727は、抗腫瘍薬活性を有する、シチジンデアミナーゼ（CDA）阻害剤セダズリジン（E7727としても知られる）およびシチジン代謝拮抗物質デシタピンを含む経口で利用可能な組合せ剤である。ASTX727の経口投与の際、CDA阻害剤E7727は、シチジンおよびシチジンアナログの脱アミノを触媒する、胃腸（GI）管および肝臓において最初に見出された酵素であるCDAに結合し、阻害する。これは、デシタピンの分解を妨げ、これにより、そのバイオアベイラビリティおよび有効性を増加させ、一方、より低い用量のデシタピンの投与によるGI毒性を減少させ得る。デシタピンは、DNAメチルトランスフェラーゼを阻害し、DNAの低メチル化をもたらす、その三リン酸塩形態のDNAへの取り込みを通じて、その抗腫瘍薬活性を発揮する。これは、DNA複製を妨害し得、腫瘍細胞成長を減少させる。ASTX727は、例えば、Montalaban-Bravo et al. Current Opinions in Hematology 2018 25(2):146-153に開示される。いくつかの実施形態では、ASTX727は、セダズリジン、例えば、約50～150 mg（例えば、約100 mg）、およびデシタピン、例えば、約300～400 mg（例えば、345 mg）を含む。いくつかの実施形態では、ASTX727は経口的に投与される。いくつかの実施形態では、ASTX727は、例えば、28日サイクルの5～15日間（例えば、1～5日間）連続して投与される。いくつかの実施形態では、ASTX727は1日1回投与される。

【0302】

シタラビン

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される維持療法は、シタラビンを含む。シタラビンは、シトシンアラビノシドまたは4-アミノ-1-[(2R, 3S, 4S, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-2-イル]ピリミジン-2-オンとしても知られる。シタラビンは、以下の構造式：

【0303】

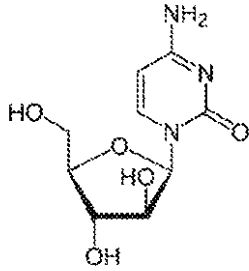
10

20

30

40

【化 3】



10

、またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0304】

シタラビンは、改変された糖部分（リボースの場所にアラビノース）を有する、シチジン代謝拮抗物質アナログである。シタラビンは、DNAへの取り込みについてシチジンと競合する、三リン酸塩形態に変換される。アラビノース糖のため、DNA分子の回転は、立体的に障害され、DNA複製が止まる。シタラビンはまた、DNAポリメラーゼを妨害する。

【0305】

いくつかの実施形態では、シタラビンは、約 5 mg/m^2 から約 75 mg/m^2 、例えば、 30 mg/m^2 で投与される。いくつかの実施形態では、シタラビンは、約 100 mg/m^2 から約 400 mg/m^2 、例えば、 100 mg/m^2 で投与される。いくつかの実施形態では、シタラビンは、静脈内注入もしくは注射、皮下、またはくも膜下腔内に投与される。いくつかの実施形態では、シタラビンは、 100 mg/m^2 /日の用量で、連続IV注入により、または 100 mg/m^2 の用量で、静脈内に、12時間ごとに投与される。いくつかの実施形態では、シタラビンは、7日間（例えば、1から7日目に）投与される。いくつかの実施形態では、シタラビンは、体表面積あたり5から 75 mg/m^2 の範囲にある用量でくも膜下腔内に投与される。いくつかの実施形態では、シタラビンは、4日ごとに1回から1日1回、4日間くも膜下腔内に投与される。いくつかの実施形態では、シタラビンは、 30 mg/m^2 の用量で、4日ごとに投与される。

20

【0306】

30

さらなる組合せ

本明細書に記載される維持療法は、1つまたは複数の他の治療剤、手順、またはモダリティをさらに含み得る。

【0307】

一実施形態では、本明細書に記載される方法は、本明細書に記載されるTIM-3阻害剤および本明細書に記載されるBcl-2阻害剤を含む組合せ（場合により、本明細書に記載される低メチル化剤をさらに含む）を含む維持療法を、本明細書に記載される障害を処置または予防するのに有効な量の治療剤、手順、またはモダリティと組み合わせて、対象に投与することを含む。ある特定の実施形態では、維持療法の組合せは、本明細書に記載される投薬量レジメンに従って投与される、または使用される。他の実施形態では、維持療法の組合せは、本明細書に記載される組成物または製剤として投与される、または使用される。

40

【0308】

TIM-3阻害剤、Bcl-2阻害剤、低メチル化剤、および治療剤、手法、またはモダリティは、同時または任意の順で順次投与される、または使用され得る。TIM-3阻害剤、Bcl-2阻害剤、低メチル化剤、および治療剤、手法、またはモダリティ（例えば、本明細書に記載される）の任意の組合せおよび順序を使用することができる。TIM-3阻害剤、Bcl-2阻害剤、低メチル化剤、および／または治療剤、手法もしくはモダリティは、活動性の障害期間中、または寛解もしくはあまり活動性でない疾患の期間中、投与される、または使用され得る。TIM-3阻害剤、Bcl-2阻害剤、または低メ

50

チル化剤は、治療剤、手法またはモダリティを用いた処置の前、同時、または後に投与することができる。

【0309】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物または組合せは、他の抗体分子、化学療法、他の抗がん療法（例えば、標的化抗がん療法、遺伝子療法、ウイルス療法、RNA療法、骨髄移植、ナノ療法、もしくは腫瘍溶解性薬物）、細胞傷害剤、免疫ベースの療法（例えば、サイトカインもしくは細胞ベースの免疫療法）、外科手術手法（例えば、乳腺腫瘍摘出術もしくは乳房切除術）または放射線照射手法、あるいは前述のうちのいずれかの組合せのうちの1つまたは複数と共に投与することができる。追加の療法はアジュバンド療法またはネオアジュバンド療法の形態でもよい。いくつかの実施形態では、追加の療法は酵素阻害剤（例えば、小分子酵素阻害剤）、または転移阻害剤である。組合せて投与され得る例示的細胞傷害剤は、微小管阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、代謝拮抗物質、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、アントラサイクリン、ピンカアルカロイド、挿入剤、シグナル伝達経路を妨害する能力のある剤、アポトーシスを促進する剤、プロテアソーム阻害剤、および放射線照射（例えば、局所または全身照射（例えば、ガンマ照射）を含む。他の実施形態では、追加の療法は、外科手術もしくは照射、またはこれらの組合せである。他の実施形態では、追加の療法は、PI3K/AKT/mTOR経路、HSP90阻害剤、またはチューブリン阻害剤のうちの1つまたは複数を標的化する療法である。

10

【0310】

あるいは、または前述の組合せと組み合わせて、本明細書に記載される化合物および／または組合せは、免疫調節物質（例えば、共刺激分子の活性化因子もしくは阻害性分子の阻害剤、例えば、免疫チェックポイント分子）；ワクチン、例えば、治療がんワクチン；または他の形態の細胞免疫療法のうちの1つまたは複数と共に投与する、または使用することができる。

20

【0311】

あるいは、または前述の組合せと組み合わせて、本明細書に記載される組合せは、Bcl-2、CD47、CD70、NEDD8、CDK9、MDM2、FLT3、またはKITの阻害剤のうちの1つまたは複数と共に投与する、または使用することができる。いくつかの実施形態では、TIM-3阻害剤は、CD47、CD70、NEDD8、CDK9、MDM2、FLT3、またはKITの阻害剤と共に投与される。いくつかの実施形態では、TIM-3阻害剤は、Bcl-2阻害剤、例えば、本明細書に記載されるBcl-2と共に、さらにCD47、CD70、NEDD8、CDK9、MDM2、FLT3、もしくはKITの阻害剤および／またはp53の活性化因子と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、TIM-3阻害剤は、Bcl-2阻害剤、例えば、本明細書に記載されるBcl-2、および低メチル化剤、例えば、本明細書に記載される低メチル化剤と共に、さらにCD47、CD70、NEDD8、CDK9、MDM2、FLT3、もしくはKITの阻害剤および／またはp53の活性化因子と組み合わせて投与される。

30

【0312】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物および／または組合せは、共刺激分子または阻害性分子のモジュレーター、例えば、共阻害性リガンドまたは受容体と共に投与される、または使用される。

40

【0313】

一実施形態では、本明細書に記載される化合物および／または組合せは、モジュレーター、例えば、共刺激分子のアゴニストと共に投与される、または使用される。一実施形態では、共刺激分子のアゴニストは、OX40、CD2、CD27、CD5、ICAM-1、LFA-1（CD11a/CD18）、ICOS（CD278）、4-1BB（CD137）、GITR、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKP80、CD160、B7-H3またはCD83リガンドのアゴニスト（例えば、アゴニスト抗体もしくはその抗原結合性断片、または可溶性融合物）から選択される。

50

【0314】

別の実施形態では、本明細書に記載される化合物および／または組合せは、GITRアゴニスト、例えば、抗GITR抗体分子と組み合わせて投与される、または使用される。

【0315】

一実施形態では、本明細書に記載される化合物および／または組合せは、PD-L1、PD-L2、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、CEACAM（例えば、CEACAM-1、CEACAM-3、および／もしくはCEACAM-5）、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4ならびに／またはTGFベータから選択される阻害性（もしくは免疫チェックポイント）分子の阻害剤と組み合わせて投与される、または使用される。一実施形態では、阻害剤は、可溶性リガンド（例えば、CTLA-4-Ig）、あるいはPD-1、LAG-3、PD-L1、PD-L2、もしくはCTLA-4に結合する抗体または抗体断片である。

10

【0316】

別の実施形態では、本明細書に記載される化合物および／または組合せは、PD-1阻害剤、例えば、抗PD-1抗体分子と組合せて投与される、または使用される。別の実施形態では、本明細書に記載される抗TIM-3抗体分子は、LAG-3阻害剤、例えば、抗LAG-3抗体分子と組合せて投与される、または使用される。別の実施形態では、本明細書に記載される抗TIM-3抗体分子は、PD-L1阻害剤、例えば、抗PD-L1抗体分子と組合せて投与される、または使用される。

【0317】

別の実施形態では、本明細書に記載される化合物および／または組合せは、PD-1阻害剤（例えば、抗PD-1抗体分子）およびLAG-3阻害剤（例えば、抗LAG-3抗体分子）と組み合わせて投与される、または使用される。別の実施形態では、本明細書に記載される抗TIM-3抗体分子は、PD-1阻害剤（例えば、抗PD-1抗体分子）およびPD-L1阻害剤（例えば、抗PD-L1抗体分子）と組合せて投与される、または使用される。別の実施形態では、本明細書に記載される抗TIM-3抗体分子は、LAG-3阻害剤（例えば、抗LAG-3抗体分子）およびPD-L1阻害剤（例えば、抗PD-L1抗体分子）と組合せて投与される、または使用される。

20

【0318】

別の実施形態では、本明細書に記載される化合物および／または組合せは、CEACAM阻害剤（例えば、CEACAM-1、CEACAM-3、および／またはCEACAM-5阻害剤）、例えば、抗CEACAM抗体分子と組合せて投与される、または使用される。別の実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、CEACAM-1阻害剤、例えば、抗CEACAM-1抗体分子と組合せて投与される、または使用される。別の実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、CEACAM-3阻害剤、例えば、抗CEACAM-3抗体分子と組合せて投与される、または使用される。別の実施形態では、抗PD-1抗体分子は、CEACAM-5阻害剤、例えば、抗CEACAM-5抗体分子と組合せて投与される、または使用される。

30

【0319】

本明細書に開示される分子の組合せは、別々に、例えば、別々の抗体分子として投与することも、例えば二重特異性分子もしくは三重特異性抗体分子として、連結することもできる。一実施形態では、抗TIM-3抗体分子および抗PD-1、抗CEACAM（例えば、抗CEACAM-1、CEACAM-3、および／もしくは抗CEACAM-5）、抗PD-L1、または抗LAG-3抗体分子を含む二重特異性抗体が投与される。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される抗体の組合せを使用して、がん、例えば、本明細書に記載されるがん（例えば、固形腫瘍または血液系腫瘍）が処置される。

40

【0320】

Bcl-2 阻害剤

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される維持療法および組合せは、B細胞リンパ腫2（Bcl-2）の阻害剤を含む。いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤は、

50

TIM-3 阻害剤（例えば、抗TIM-3 抗体分子）と組み合わせて使用される。いくつかの実施形態では、Bcl-2 阻害剤は、TIM-3 阻害剤（例えば、抗TIM-3 抗体分子）および低メチル化剤と組み合わせて使用される。いくつかの実施形態では、Bcl-2 阻害剤は、血液がんを処置するために、TIM-3 阻害剤（例えば、抗TIM-3 抗体分子）と組み合わせて、場合により、さらに低メチル化剤と組み合わせて使用される。いくつかの実施形態では、血液がんは、白血病（例えば、急性骨髄性白血病（AML）または慢性リンパ性白血病（CLL））、リンパ腫（例えば、小リンパ球性リンパ腫（SLL））、または骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫（MM））である。いくつかの実施形態では、Bcl-2 阻害剤は、ベネトクラックス、オブリメルセン（G3139）、APG-2575、APG-1252、ナビトクラックス（ABT-263）、ABT-737、BPP1002、SPC2996、メシル酸オバトクラックス（GX15-070MS）、またはPNT2258から選択される。

10

【0321】

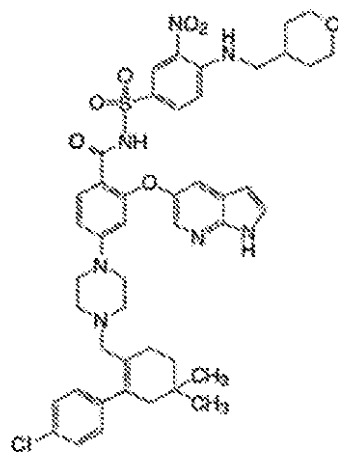
例示的Bcl-2 阻害剤

いくつかの実施形態では、Bcl-2 阻害剤は、ベネトクラックス（CAS登録番号：1257044-40-8）、または参照によりその全体が組み込まれる、米国特許第8,546,399号明細書、同第9,174,982号明細書、および同第9,539,251号明細書に開示される化合物を含む。ベネトクラックスは、ベネクレクスタまたはABT-0199または4-（4-（{[2-（4-クロロフェニル）-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル]メチル}ピペラジン-1-イル）-N-（3-ニトロ-4-（{[(オキサン-4-イル)メチル]アミノ}ベンゼンスルホニル）-2-（1H-ピロロ[2,375イリジンジン-5-イルオキシ}ベンズアミドとしても知られる。ある特定の実施形態では、Bcl-2 阻害剤はベネトクラックスである。ある特定の実施形態では、Bcl-2 阻害剤（例えば、ベネトクラックス）は、以下の化学構造：

20

【0322】

【化4】



30

、またはその薬学的に許容される塩を有する。

40

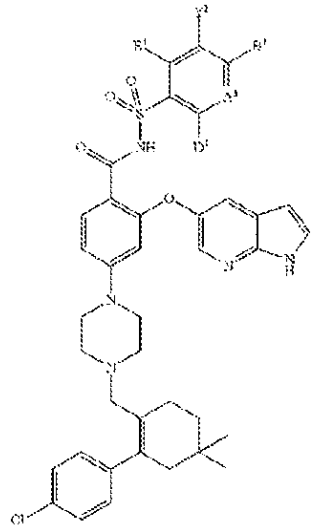
【0323】

いくつかの実施形態では、Bcl-2 阻害剤は、式I：

【0324】

50

【化 5】



(式 I)

10

(式中、

 A^1 は $C(A^2)$ であり； A^2 は、H、F、Br、I、または Cl であり； B^1 は、 R^1 、 OR^1 、 NHR^1 、 $NHC(O)R^1$ 、F、Br、I、または Cl であり； D^1 は、H、F、Br、I、または Cl であり； E^1 は、H であり； Y^1 は、H、CN、 NO_2 、F、Cl、Br、I、 CF_3 、 R^{17} 、 OR^{17} 、 SR^{17} 、 SO_2R^{17} 、または $C(O)NH_2$ であり； R^1 は、 R^4 または R^5 であり； R^4 は、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルであり； R^5 は、アルキルまたはアルキニルであり、それぞれが、置換されていない、または R^7 、 OR^7 、 NHR^7 、 $N(R^7)_2$ 、CN、OH、F、Cl、Br、および I からなる群から独立して選択される 1 つもしくは 2 つもしくは 3 つの置換基で置換されており； R^7 は、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、または R^{11} であり； R^8 は、フェニルであり； R^9 は、ヘテロアリールであり； R^{10} は、シクロアルキル、シクロアルケニル、またはヘテロシクロアルキルであり、それぞれが、融合されていない、または R^{10A} と融合されており； R^{10A} は、ヘテロアレンであり； R^{11} は、置換されていない、または R^{12} 、 OR^{12} 、および CF_3 からなる群から独立して選択される 1 つもしくは 2 つもしくは 3 つの置換基で置換されている、アルキルであり； R^{12} は、 R^{14} または R^{16} であり； R^{14} は、ヘテロアリールであり； R^{16} は、アルキルであり； R^{17} は、アルキルまたはアルキニルであり、それぞれが、置換されていない、または R^{22} 、F、Cl、Br および I からなる群から独立して選択される 1 つもしくは 2 つもしくは 3 つの置換基で置換されており； R^{22} は、ヘテロシクロアルキルであり； R^4 、 R^8 、 R^{10} 、および R^{22} により表される環状部分は、独立して置換されていない、または R^{57A} 、 R^{27} 、 OR^{57} 、 SO_2R^{57} 、 $C(O)R^{57}$ 、 $C(O)OR^{57}$ 、 $C(O)N(R^{57})_2$ 、 NH_2 、 NHR^{57} 、 $N(R^{57})_2$ 、 $NHC(O)R^{57}$ 、 $NHS(O)_2R^{57}$ 、OH、CN、(O)、F、Cl、Br および I からなる群から

20

30

40

50

独立して選択される1つもしくは2つもしくは3つもしくは4つもしくは5つの置換基で置換されており；

R^{57A}は、スピロアルキルまたはスピロヘテロアルキルであり；

R⁵⁷は、R⁵⁸、R⁶⁰、またはR⁶¹であり；

R⁵⁸は、フェニルであり；

R⁶⁰は、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルであり；

R⁶¹は、置換されていない、またはR⁶²、OR⁶²、N(R⁶²)₂、C(O)OH、CN、F、Cl、Br、およびIからなる群から独立して選択される1つもしくは2つもしくは3つの置換基で置換されている、アルキルであり；

R⁶²は、R⁶⁵またはR⁶⁶であり；

R⁶⁵は、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルであり；

R⁶⁶は、置換されていない、またはOR⁶⁷で置換されている、アルキルであり；

R⁶⁷は、アルキルであり；

R^{57A}、R⁵⁸、およびR⁶⁰により表される環状部分は、置換されていない、またはR⁶⁸、F、Cl、Br、およびIからなる群から独立して選択される1つもしくは2つもしくは3つもしくは4つの置換基で置換されており；

R⁶⁸は、R⁷¹またはR⁷²であり；

R⁷¹は、ヘテロシクロアルキルであり；

R⁷²は、置換されていない、または1つもしくは2つのFで置換されている、アルキルである)

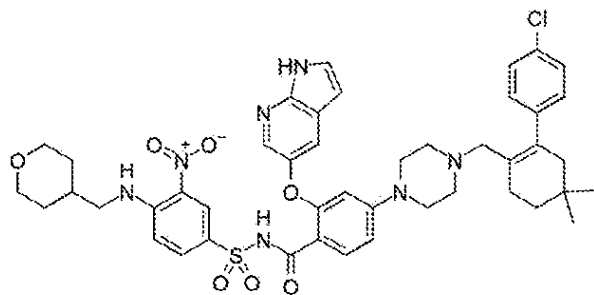
の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0325】

いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤は、式II：

【0326】

【化6】



(式II)

の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0327】

いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤は、

4-(4-{[2-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)-N-(3-ニトロ-4-[1-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルピペリジン-4-イル]アミノ]フェニル)スルホニル)-2-(1H-ピロロ[2,3,7,7イリジンジン-5-イルオキシ)ベンズアミド；

4-(4-{[2-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)-N-(4-[(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]-3-ニトロフェニル)スルホニル)-2-(1H-ピロロ[2,3,7,7イリジンジン-5-イルオキシ)ベンズアミド；

4-(4-{[2-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)-N-(3-ニトロ-4-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ]フェニル)スルホニル)-2-(1H-ピロロ[2,3,7,8イリジンジン-5-イルオキシ)ベンズアミド；

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - ({4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) アミノ] - 3 - ニトロフェニル} スルホニル) - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 7 8 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

trans - 4 - (4 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - ({4 - [(4 - モルホリン - 4 - イルシクロヘキシル) アミノ] - 3 - ニトロフェニル} スルホニル) - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 7 8 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - ({4 - [(2 - メトキシエチル) アミノ] - 3 - ニトロフェニル} スルホニル) - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 7 8 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

10

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - [(3 - ニトロ - 4 - { [(3 S) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イルメチル] アミノ} フェニル) スルホニル] - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 7 8 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - { [4 - (1, 4 - ジオキサ - 2 - イルメトキシ) - 3 - ニトロフェニル] スルホニル} - 2 - (1 H - ピロロ (2, 3 7 8 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

20

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - [(3 - ニトロ - 4 - { [(3 R) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イルメチル] アミノ} フェニル) スルホニル] - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 7 8 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - ({4 - [(2 - メトキシエチル) アミノ] - 3 - [(トリフルオロメチル) スルホニル] フェニル} スルホニル) - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 7 8 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 7 8 イリジンジン - 5 - イルオキシ) - N - ({4 - [(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) アミノ] - 3 - [(トリフルオロメチル) スルホニル] フェニル} スルホニル) ベンズアミド ;

30

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - { [3 - ニトロ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 7 8 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 - { [(2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - ({4 - [(1, 4 - ジオキサ - 2 - イルメチル) アミノ] - 3 - ニトロフェニル} スルホニル) - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 7 8 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

40

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - ({3 - ニトロ - 4 - [(2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アミノ] フェニル} スルホニル) - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 7 8 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - ({3 - ニトロ - 4 - [(3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) アミノ] フェニル} スルホニル) - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 7 9 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エ

50

ン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -N- ({4- [(2S) -1, 4-ジ
オキサン-2-イルメトキシ] -3-ニトロフェニル} スルホニル) -2- (1H-ピロ
ロ [2, 379イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

c i s-4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ
-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -N- [(4- { [(4-メト
キシシクロヘキシル) メチル] アミノ} -3-ニトロフェニル) スルホニル] -2- (1
H-ピロロ [2, 379イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン
-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -N- ({4- [(2R) -1, 4-ジ
オキサン-2-イルメトキシ] -3-ニトロフェニル} スルホニル) -2- (1H-ピロ
ロ [2, 379イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

t r a n s-4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘ
キサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -N- [(4- { [(4-メ
トキシシクロヘキシル) メチル] アミノ} -3-ニトロフェニル) スルホニル] -2-
(1H-ピロロ [2, 379イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン
-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -N- ({4- [(4-フルオロテトラヒ
ドロ-2H-ピラン-4-イル) メトキシ] -3-ニトロフェニル} スルホニル) -2-
(1H-ピロロ [2, 379イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

N- { [3- (アミノカルボニル) -4- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメ
トキシ) フェニル] スルホニル} -4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-
ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -2-
(1H-ピロロ [2, 379イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

c i s-4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ
-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -N- ({4- [(4-モルホ
リン-4-イルシクロヘキシル) アミノ] -3-ニトロフェニル} スルホニル) -2- (1
H-ピロロ (2, 379イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン
-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -N- ({4- [(1-メチルピペリジ
ン-4-イル) メトキシ] -3-ニトロフェニル} スルホニル) -2- (1H-ピロロ [2,
379イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン
-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -N- ({4- [(2, 2-ジメチルテ
トラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メトキシ] -3-ニトロフェニル} スルホニル)
-2- (1H-ピロロ [2, 379イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

N- ({3-クロロ-5-シアノ-4- [(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメ
チル) アミノ] フェニル} スルホニル) -4- (4- { (2- (4-クロロフェニル) -
4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル)
-2- (1H-ピロロ [2, 379イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

N- ({4- [(1-アセチルピペリジン-4-イル) アミノ] -3-ニトロフェニル
} スルホニル) -4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロ
ヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -2- (1H-ピロロ [2,
379イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

N- ({2-クロロ-5-フルオロ-4- [(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル
メチル) アミノ] フェニル} スルホニル) -4- (4- { [2- (4-クロロフェニル)
-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル)
-2- (1H-ピロロ [2, 380イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン
-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -N- ({4- [(3-モルホリン-4-
イルプロピル) アミノ] -3-ニトロフェニル} スルホニル) -2- (1H-ピロロ [2,
380イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

10

20

30

40

50

2, 380 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

trans-4-(4-{[2-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)-N-({4-[(4-モルホリン-4-イルシクロヘキシル) オキシ] -3-ニトロフェニル} スルホニル) -2-(1H-ピロロ[2, 380 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4-(4-{[2-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)-N-({4-[(2-シアノエチル) アミノ] -3-ニトロフェニル} スルホニル) -2-(1H-ピロロ[2, 380 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

trans-N-{[4-({4-[ビス(シクロプロピルメチル) アミノ] シクロヘキシル} アミノ) -3-ニトロフェニル] スルホニル} -4-(4-{(2-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)-2-(1H-ピロロ[2, 380 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4-(4-{[2-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)-N-[(4-{[(1-メチルピペリジン-4-イル) メチル] アミノ} -3-ニトロフェニル) スルホニル] -2-(1H-ピロロ[2, 380 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4-(4-{[2-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)-N-({4-[(モルホリン-3-イルメチル) アミノ] -3-ニトロフェニル} スルホニル) -2-(1H-ピロロ[2, 380 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4-(4-{[2-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)-N-({4-[(4-モルホリン-4-イルブタ-2-イニル) オキシ] -3-ニトロフェニル} スルホニル) -2-(1H-ピロロ[2, 380 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

tert-ブチル3-{[4-({4-(4-{[2-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)-2-(1H-ピロロ[2, 380 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンゾイル] アミノ} スルホニル) -2-ニトロフェノキシ]メチル}モルホリン-4-カルボキシレート;

4-(4-{[2-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)-N-{[4-(モルホリン-3-イルメトキシ) -3-ニトロフェニル] スルホニル} -2-(1H-ピロロ[2, 380 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4-(4-{[2-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)-N-[(4-{[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]アミノ} -3-ニトロフェニル) スルホニル] -2-(1H-ピロロ[2, 380 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4-(4-{[2-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)-N-({4-[(1, 1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル) アミノ] -3-ニトロフェニル} スルホニル) -2-(1H-ピロロ[2, 380 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

N-[(4-クロロ-3-ニトロフェニル) スルホニル] -4-(4-{[2-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)-2-(1H-ピロロ[2, 380 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4-(4-{[2-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)-N-[(3-ニトロ-4-{[1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル]アミノ}フェニル) スルホニル] -2-(1H-ピロロ[2, 381 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

N - ({ 3 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - [(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) アミノ] フェニル } スルホニル) - 4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4 , 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - イル - 2 - (1 H - ピロロ [2 , 3 8 1 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4 , 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - イル) - N - { [4 - ({ 1 - [2 - フルオロ - 1 - (フルオロメチル) エチル] ピペリジン - 4 - イル } アミノ) - 3 - ニトロフェニル] スルホニル } - 2 - (1 H - ピロロ [2 , 3 8 1 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4 , 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - イル) - N - [(4 - { [1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) ピペリジン - 4 - イル] アミノ } - 3 - ニトロフェニル) スルホニル] - 2 - (1 H - ピロロ [2 , 3 8 1 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4 , 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - イル) - N - ({ 4 - [(1 - シクロプロピルピペリジン - 4 - イル) アミノ] - 3 - ニトロフェニル } スルホニル) - 2 - (1 H - ピロロ [2 , 3 8 1 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4 , 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - イル) - N - [(4 - { [(1 - モルホリン - 4 - イルシクロヘキシル) メチル] アミノ } - 3 - ニトロフェニル) スルホニル] - 2 - (1 H - ピロロ [2 , 3 8 1 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

trans - 4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4 , 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - イル) - N - [(4 - { [4 - (ジシクロプロピルアミノ) シクロヘキシル] アミノ } - 3 - ニトロフェニル) スルホニル] - 2 - (1 H - ピロロ [2 , 3 8 1 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4 , 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - イル) - N - ({ 4 - [(4 - エチルモルホリン - 3 - イル) メトキシ] - 3 - ニトロフェニル } スルホニル) - 2 - (1 H - ピロロ [2 , 3 8 1 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4 , 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - イル) - N - ({ 3 - ニトロ - 4 - [(4 - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルモルホリン - 3 - イル) メトキシ] フェニル } スルホニル) - 2 - (1 H - ピロロ [2 , 3 8 1 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4 , 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - イル) - N - [(3 - ニトロ - 4 - { [(3 S) - 1 - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルピペリジン - 3 - イル] アミノ } フェニル) スルホニル] - 2 - (1 H - ピロロ [2 , 3 8 1 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4 , 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - イル) - N - ({ 4 - [(1 , 1 - ジオキシドチオモルホリン - 4 - イル) アミノ] - 3 - ニトロフェニル } スルホニル) - 2 - (1 H - ピロロ [2 , 3 8 1 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

N - [(4 - { [(4 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル] アミノ } - 3 - ニトロフェニル) スルホニル] - 4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4 , 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (1 H - ピロロ [2 , 3 8 1 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4 , 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル } ピペラジン - 1 - イル) - N - ({ 3 - シアノ - 4 - [(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメチル) アミノ] フェニル } スルホニル) - 2 - (1 H

10

20

30

40

50

ーピロロ [2, 3 8 2 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド ;

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -N- [(4- [(1 S, 3 R) -3-モルホリン-4-イルシクロペンチル] アミノ} -3-ニトロフェニル) スルホニル] -2- (1 H-ピロロ [2, 3 8 2 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド ;

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -N- [(4- { [(1 R, 3 S) -3-モルホリン-4-イルシクロペンチル] アミノ} -3-ニトロフェニル) スルホニル] -2- (1 H-ピロロ [2, 3 8 2 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド ;

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -N- ({ 4- [(モルホリン-2-イルメチル) アミノ] -3-ニトロフェニル} スルホニル) -2- (1 H-ピロロ [2, 3 8 2 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド ;

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -N- ({ 3-ニトロ-4- [(テトラヒドロフラン-3-イルメチル) アミノ] フェニル} スルホニル) -2- (1 H-ピロロ [2, 3 8 2 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド ;

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -N- { [4- ({ 1- [c i s -3-フルオロテトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル] ピペリジン-4-イル} アミノ) -3-ニトロフェニル] スルホニル} -2- (1 H-ピロロ [2, 3 8 2 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド ;

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -N- ({ 3-ニトロ-4- [(1-テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イルアゼチジン-3-イル) アミノ] フェニル} スルホニル) -2- (1 H-ピロロ [2, 3 8 2 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド ;

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -N- ({ 3-ニトロ-4- [(1-テトラヒドロフラン-3-イルアゼチジン-3-イル) アミノ] フェニル} スルホニル) -2- (1 H-ピロロ [2, 3 8 2 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド ;

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -N- { [3-ニトロ-4- ({ [(3 R) -1-テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イルピロリジン-3-イル] メチル} アミノ) フェニル] スルホニル} -2- (1 H-ピロロ [2, 3 8 2 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド ;

2- (1 H-ピロロ [2, 3 8 2 イリジンジン-5-イルオキシ) -4- (4- ((2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル) メチル) ピペラジン-1-イル) -N- (4- ((trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル) メトキシ) -3-ニトロフェニル) スルホニル) ベンズアミド ;

2- (1 H-ピロロ [2, 3 8 2 イリジンジン-5-イルオキシ) -4- (4- ((2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル) メチル) ピペラジン-1-イル) -N- (4- ((cis-4-メトキシシクロヘキシル) メトキシ) -3-ニトロフェニル) スルホニル) ベンズアミド ;

c i s -4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -N- [(4- { [4- (シクロプロピルアミノ) シクロヘキシル] アミノ} -3-ニトロフェニル) スルホニル] -2- (1 H-ピロロ [2, 3 8 2 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド ;

t r a n s -4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -N- [(3-ニトロ-4

10

20

30

40

50

ー { [4-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ] シクロヘキシル] アミノ} フェニル) スルホニル] -2- (1H-ピロロ [2, 3 8 3 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

trans-4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -N- ({4- [(4-メトキシシクロヘキシル) メトキシ] -3-ニトロフェニル} スルホニル) -2- (1H-ピロロ [2, 3 8 3 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

tert-ブチル 4- { [4- ({ [4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -2- (1H-ピロロ [2, 3 8 3 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンゾイル] アミノ} スルホニル) -2-ニトロフェノキシ] メチル} -4-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート;

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -N- ({4- [(4-フルオロピペリジン-4-イル) メトキシ] -3-ニトロフェニル} スルホニル) -2- (1H-ピロロ [2, 3 8 3 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

trans-4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -N- [(3-ニトロ-4- { (4- (4-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルピペラジン-1-イル) シクロヘキシル] アミノ} フェニル) スルホニル] -2- (1H-ピロロ [2, 3 8 3 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -N- { [4- ({1- [2-フルオロ-1- (フルオロメチル) エチル] ピペリジン-4-イル} メトキシ) -3-ニトロフェニル] スルホニル} -2- (1H-ピロロ [2, 3 8 3 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -N- [(3-ニトロ-4- { [(3R) -1-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルピロリジン-3-イル] アミノ} フェニル) スルホニル] -2- (1H-ピロロ [2, 3 8 3 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -N- [(4- [(3R) -1- (2, 2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-8 3 イリジン 8 3 ネジン-3-イル] アミノ} -3-ニトロフェニル) スルホニル] -2- (1H-ピロロ [2, 3 8 3 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -N- [(3-ニトロ-4- { [(3S) -1-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルピロリジン-3-イル] アミノ} フェニル) スルホニル] -2- (1H-ピロロ [2, 3 8 3 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -N- [(4- { [(3S) -1- (2, 2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-8 3 イリジン 8 3 ネジン-3-イル] アミノ} -3-ニトロフェニル) スルホニル] -2- (1H-ピロロ [2, 3 8 3 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -N- [(4- { [(4-メチルモルホリン-2-イル) メチル] アミノ} -3-ニトロフェニル) スルホニル] -2- (1H-ピロロ [2, 3 8 3 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

10

20

30

40

50

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - { [4 - ({ [4 - (2 - メトキシエチル) モルホリン - 2 - イル] メチル} アミノ) - 3 - ニトロフェニル] スルホニル} - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 8 3 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

N - [(4 - { [(4 - アセチルモルホリン - 2 - イル) メチル] アミノ} - 3 - ニトロフェニル) スルホニル] - 4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 8 4 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - [(4 - ([trans - 4 - (フルオロメチル) - 1 - オキセタン - 3 - イルピロリジン - 3 - イル] メトキシ} - 3 - ニトロフェニル) スルホニル] - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 8 4 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

10

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - [(4 - { [(4 - フルオロテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル] アミノ} - 3 - ニトロフェニル) スルホニル] - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 8 4 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - ({3 - ニトロ - 4 - [(1 - オキセタン - 3 - イルピペリジン - 4 - イル) アミノ] フェニル} スルホニル) - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 8 4 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

20

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - ({4 - [(1 - シクロブチルピペリジン - 4 - イル) アミノ] - 3 - ニトロフェニル} スルホニル) - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 8 4 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - [{4 - ([1 - (2, 2 - ジメチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル] アミノ} - 3 - ニトロフェニル) スルホニル] - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 8 4 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

30

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - [(4 - { [(3 S) - 1 - シクロプロピルピロリジン - 3 - イル] アミノ} - 3 - ニトロフェニル) スルホニル] - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 8 4 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - ({3 - ニトロ - 4 - [(1 - テトラヒドロフラン - 3 - イルピペリジン - 4 - イル) アミノ] フェニル} スルホニル) - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 8 4 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - [(4 - { [(3 R) - 1 - シクロプロピルピロリジン - 3 - イル] アミノ} - 3 - ニトロフェニル) スルホニル] - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 8 4 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

40

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - { [3 - ニトロ - 4 - ({ [(3 S) - 1 - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルピロリジン - 3 - イル] メチル} アミノ) フェニル] スルホニル} - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 8 4 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - ({4 - [(3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルプロピル) アミノ] - 3 - ニトロフェニル} スルホニル) - 2 - (1 H -

50

ピロロ [2, 3 8 4 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド ;

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -N- { [4- ({ [1- (メチルスルホニル) ピペリジン-3-イル] メチル} アミノ) -3-ニトロフェニル] スルホニル} -2- (1H-ピロロ [2, 3 8 4 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド ;

N- [(4- { [(1-アセチルピペリジン-3-イル) メチル] アミノ} -3-ニトロフェニル) スルホニル] -4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -2- (1H-ピロロ [2, 3 8 5 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド ;

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -N- [(4- { [(3R) -1- (メチルスルホン 8 5 イリジン 8 5 ネジン-3-イル] アミノ} -3-ニトロフェニル) スルホニル] -2- (1H-ピロロ [2, 3 8 5 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド ;

10

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -N- { [4- ({ 1- [2-フルオロ-1- (フルオロメチル) エト 8 5 イリジン 8 5 ジン-3-イル] アミノ) -3-ニトロフェニル] スルホニル} -2- (1H-ピロロ [2, 3 8 5 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド ;

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -N- { [4- ({ [1- (メチルスルホン 8 5 イリジン 8 5 ネジン-3-イル] メチル} アミノ) -3-ニトロフェニル] スルホニル} -2- (1H-ピロロ [2, 3 8 5 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド ;

20

N- [(4- { [(1-アセチルピロリジン-3-イル) メチル] アミノ} -3-ニトロフェニル) スルホニル] -4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -2- (1H-ピロロ [2, 3 8 5 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド ;

N- [(4- { [(3R) -1-アセチルピロリジン-3-イル] アミノ} -3-ニトロフェニル) スルホニル] -4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -2- (1H-ピロロ [2, 3 8 5 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド ;

30

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -N- ({ 4- [(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピル) アミノ] -3-ニトロフェニル} スルホニル) -2- (1H-ピロロ [2, 3 8 5 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド ;

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -N- { [4- ({ [(1R, 3R) -3-ヒドロキシシクロペンチル] メチル} アミノ) -3-ニトロフェニル] スルホニル} -2- (1H-ピロロ [2, 3 8 5 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド ;

40

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -N- { [4- ({ [(1S, 3S) -3-ヒドロキシシクロペンチル] メチル} アミノ) -3-ニトロフェニル] スルホニル} -2- (1H-ピロロ [2, 3 8 5 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド ;

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -N- { [4- ({ [(1S, 3R) -3-ヒドロキシシクロペンチル] メチル} アミノ) -3-ニトロフェニル] スルホニル} -2- (1H-ピロロ [2, 3 8 5 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド ;

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -N- { [4- ({ [(1R, 3S) -

50

3-ヒドロキシシクロペンチル} メチル} アミノ) - 3-ニトロフェニル] スルホニル}
- 2- (1H-ピロロ [2, 3 8 5 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) - 4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) - N- [(3-ニトロ-4- { [(3 S) - 2-オキソピペリジン-3-イル] アミノ} フェニル) スルホニル] - 2- (1H-ピロロ [2, 3 8 5 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) - 4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) - N- ({ 4- [({ 1- [2-フルオロ-1- (フルオロメチル) エト 8 6 イリジン 8 6 ジン-3-イル] メチル) アミノ] - 3-ニトロフェニル} スルホニル) - 2- (1H-ピロロ [2, 3 8 6 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

10

4- (4- (2- (4-クロロフェニル) - 4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) - N- [(3-ニトロ-4- { [(1-オキセタン-3-イルアゼチジン-3-イル) メチル] アミノ} フェニル) スルホニル] - 2- (1H-ピロロ [2, 3 8 6 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) - 4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) - N- [(3-ニトロ-4- { [(1-オキセタン-3-イルピペリジン-4-イル) メチル] アミノ} フェニル) スルホニル] - 2- (1H-ピロロ [2, 3 8 6 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) - 4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) - N- [(4- { [(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル) メチル] アミノ} - 3-ニトロフェニル) スルホニル] - 2- (1H-ピロロ [2, 3 8 6 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

20

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) - 4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) - N- { [4- ({ [4- (2-フルオロエチル) モルホリン-2-イル] メチル} アミノ) - 3-ニトロフェニル] スルホニル} - 2- (1H-ピロロ [2, 3 8 6 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) - 4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン- { [4- ({ [4- (2, 2-ジフルオロエチル) モルホリン-2-イル] メチル} アミノ) - 3-ニトロフェニル] スルホニル} - 2- (1H-ピロロ [2, 3 8 6 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

30

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) - 4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) - N- ({ 4- [(4-フルオロ-1-オキセタン-3-イルピペリジン-4-イル) メトキシ] - 3-ニトロフェニル} スルホニル] - 2- (1H-ピロロ [2, 3 8 6 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) - 4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) - N- [(4- { [(2 S) - 4, 4-ジフルオロ-1-オキセタン-3-イルピロリジン-2-イル] メトキシ} - 3-ニトロフェニル) スルホニル] - 2- (1H-ピロロ [2, 3 8 6 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

40

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) - 4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) - N- [(3-ニトロ-4- { [(4-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルモルホリン-3-イル) メチル] アミノ} フェニル) スルホニル] - 2- (1H-ピロロ [2, 3 8 6 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) - 4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) - N- [(4- { [(4-シクロブチルモルホリン-3-イル) メチル] アミノ} - 3-ニトロフェニル) スルホニル] - 2- (1H-ピロロ [2, 3 8 6 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

50

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - [(3 - ニトロ - 4 - { [(4 - テトラヒドロフラン - 3 - イルモルホリン - 3 - イル) メチル] アミノ } フェニル) スルホニル] - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 8 6 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - ({ 4 - [({ 1 - [2 - フルオロ - 1 - (フルオロメチル) エチル] ピペリジン - 4 - イル } メチル) アミノ] - 3 - ニトロフェニル } スルホニル) - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 8 6 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

10

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - ({ 4 - [(1 - シクロプロピル - 4 - フルオロピペリジン - 4 - イル) メトキシ] - 3 - ニトロフェニル } スルホニル) - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 8 7 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - ({ 4 - [(4 - メトキシベンジル) アミノ] - 3 - ニトロフェニル } スルホニル) - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 8 7 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - [(3 - ニトロ - 4 - { [3 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ } フェニル) スルホニル] - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 8 7 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

20

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - ({ 4 - [(3 - メトキシベンジル) アミノ] - 3 - ニトロフェニル } スルホニル) - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 8 7 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - [(4 - { [4 - (ジフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ } - 3 - ニトロフェニル) スルホニル] - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 8 7 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

30

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - { [4 - (1, 4 - ジオキサスピロ [4. 5] デカ - 8 - イルアミノ) - 3 - ニトロフェニル] スルホニル } - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 8 7 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

trans - N - [(4 - { [4 - (アセチルアミノ) シクロヘキシル] アミノ } - 3 - ニトロフェニル) スルホニル] - 4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 8 7 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - [(4 - { [(3 R) - 1 - (2, 2 - ジフルオロエト 8 7 イリジン 8 7 ネジン - 3 - イル] アミノ } - 3 - ニトロフェニル) スルホニル] - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 8 7 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

40

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - [(4 - { [(3 S) - 1 - (2 - フルオロエト 8 7 イリジン 8 7 ネジン - 3 - イル] アミノ } - 3 - ニトロフェニル) スルホニル] - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 8 7 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - [(4 - { [(3 S) - 1 - (2

50

， 2-ジフルオロエト 8 7 イリジン 8 7 ネジン-3-イル] アミノ} - 3-ニトロフェニル) スルホニル] - 2- (1 H-ピロロ [2, 3 8 7 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド；

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) - 4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) - N- [(4- { [(3 R) - 1- (2-フルオロエト 8 7 イリジン 8 7 ネジン-3-イル] アミノ} - 3-ニトロフェニル) スルホニル] - 2- (1 H-ピロロ [2, 3 8 7 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド；

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) - 4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) - N- [(3-ニトロ-4- { [(3 S) - 1-オキセタン-3-イルピロリジン-3-イル] メトキシ} フェニル) スルホニル] - 2- (1 H-ピロロ [2, 3 8 7 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド；

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) - 4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) - N- ({4- [(4-ヒドロキシベンジル) アミノ] - 3-ニトロフェニル} スルホニル) - 2- (1 H-ピロロ [2, 3 8 7 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド；

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) - 4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) - N- ({4- [(3-ヒドロキシベンジル) アミノ] - 3-ニトロフェニル} スルホニル) - 2- (1 H-ピロロ [2, 3 8 8 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド；

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) - 4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) - N- [(4- { [3- (ジフルオロメトキシ) ベンジル] アミノ} - 3-ニトロフェニル) スルホニル] - 2- (1 H-ピロロ [2, 3 8 8 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド；

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) - 4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) - N- { [4- ({ [c i s - 3-モルホリン-4-イルシクロペンチル] メチル} アミノ) - 3-ニトロフェニル] スルホニル} - 2- (1 H-ピロロ [2, 3 8 8 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド；

trans-4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) - 4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) - N- { [4- ({4- [(メチルスルホニル) アミノ] シクロヘキシル} アミノ) - 3-ニトロフェニル] スルホニル} - 2- (1 H-ピロロ [2, 3 8 8 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド；

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) - 4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) - N- ({4- [(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル) アミノ] - 3- [(トリフルオロメチル) スルホニル] フェニル} スルホニル) - 2- (1 H-ピロロ [2, 3 8 8 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド；

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) - 4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) - N- ({3-ニトロ-4- [(1-オキセタン-3-イルピペリジン-4-イル) メトキシ] フェニル} スルホニル) - 2- (1 H-ピロロ [2, 3 8 8 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド；

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) - 4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) - N- ({4- [(4-フルオロ-1-テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イルピペリジン-4-イル) メトキシ] - 3-ニトロフェニル} スルホニル) - 2- (1 H-ピロロ [2, 3 8 8 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド；

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) - 4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) - N- ({4- [(4-フルオロ-1-テトラヒドロフラン-3-イルピペリジン-4-イル) メトキシ] - 3-ニトロフェニル

10

20

30

40

50

スルホニル) - 2 - (1H-ピロロ [2, 388イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 - { [2 - (4-クロロフェニル) - 4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) - N - [(4 - { [4-フルオロ-1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル] メトキシ} - 3-ニトロフェニル) スルホニル] - 2 - (1H-ピロロ [2, 388イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 - { [2 - (4-クロロフェニル) - 4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) - N - { [3-ニトロ-4-({ [(3R) - 1-オキセタン-3-イルピロリジン-3-イル] メチル} アミノ) フェニル] スルホニル} - 2 - (1H-ピロロ [2, 388イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド ;

10

trans-4 - (4 - { [2 - (4-クロロフェニル) - 4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) - N - ({4 - [(4-ヒドロキシシクロヘキシル) メトキシ] - 3-ニトロフェニル} スルホニル) - 2 - (1H-ピロロ [2, 388イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 - { [2 - (4-クロロフェニル) - 4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) - N - { [4 - ({4 - [3-(ジメチルアミノ) プロポキシ] ベンジル} アミノ) - 3-ニトロフェニル] スルホニル} - 2 - (1H-ピロロ [2, 388イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド ;

20

4 - (4 - { [2 - (4-クロロフェニル) - 4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) - N - [(4 - { [4 - (2-モルホリン-4-イルエトキシ) ベンジル] アミノ} - 3-ニトロフェニル) スルホニル] - 2 - (1H-ピロロ [2, 389イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 - { [2 - (4-クロロフェニル) - 4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) - N - [(4 - { [4 - ({ [(E) - 4-ヒドロキシ-1-アダマンチル] メチル} アミノ) - 3-ニトロフェニル] スルホニル} - 2 - (1H-ピロロ [2, 389イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 - { [2 - (4-クロロフェニル) - 4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) - N - { [4 - ({ [(Z) - 4-ヒドロキシ-1-アダマンチル] メチル} アミノ) - 3-ニトロフェニル] スルホニル} - 2 - (1H-ピロロ [2, 389イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド ;

30

N - ({4 - [(1S, 4S) - ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタ-5-エン-2-イルメトキシ] - 3-ニトロフェニル} スルホニル) - 4 - (4 - { [2 - (4-クロロフェニル) - 4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) - 2 - (1H-ピロロ [2, 389イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 - { [2 - (4-クロロフェニル) - 4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) - N - ({4 - [(1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル) アミノ] - 3-ニトロフェニル} スルホニル) - 2 - (1H-ピロロ [2, 389イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド ;

40

4 - (4 - { [2 - (4-クロロフェニル) - 4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) - N - [(4 - [(1R, 4R, 5R, 6S) - 5, 6-ジヒドロキシビシクロ [2. 2. 1] ヘプタ-2-イル] メトキシ} - 3-ニトロフェニル) スルホニル] - 2 - (1H-ピロロ [2, 389イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 - { [2 - (4-クロロフェニル) - 4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) - N - [(4 - { [(1R, 4R, 5S, 6R) - 5, 6-ジヒドロキシビシクロ [2. 2. 1] ヘプタ-2-イル] メトキシ} - 3-ニトロフェニル) スルホニル] - 2 - (1H-ピロロ [2, 389イリジンジン-

50

5-イルオキシ) ベンズアミド;

4-(4-([2-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル)-N-({3-ニトロ-4-[(3-オキソシクロヘキシル) メトキシ] フェニル} スルホニル)-2-(1H-ピロロ [2, 3 8 9 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4-(4-{ [2-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル)-N-{ [4-({ (3R)-1-[2-フルオロ-1-(フルオロメチル) エト 8 9 イリジン 8 9 ネジン-3-イル} アミノ)-3-ニトロフェニル] スルホニル} -2-(1H-ピロロ [2, 3 8 9 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

10

4-(4-{ [2-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル)-N-{ [3-ニトロ-4-({ [(3S)-1-オキセタン-3-イルピロリジン-3-イル] メチル} アミノ) フェニル] スルホニル} -2-(1H-ピロロ [2, 3 8 9 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4-(4-{ [2-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル)-N-[(3-ニトロ-4-{ [(3S)-1-オキセタン-3-イルピロリジン-3-イル] アミノ} フェニル) スルホニル] -2-(1H-ピロロ [2, 3 8 9 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4-(4-{ [2-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル)-N-({4-[({4-[2-(2-メトキシエトキシ) エチル] モルホリン-2-イル} メチル) アミノ] -3-ニトロフェニル} スルホニル)-2-(1H-ピロロ [2, 3 8 9 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

20

4-(4-{ [2-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル)-N-{ [4-({ [4-(シアノメチル) モルホリン-2-イル] メチル} アミノ) -3-ニトロフェニル] スルホニル} -2-(1H-ピロロ [2, 3 9 0 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4-(4-{ [2-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル)-N-{ [4-({ [4-(N, N-ジメチルグリシル) モルホリン-2-イル] メチル} アミノ) -3-ニトロフェニル] スルホニル} -2-(1H-ピロロ [2, 3 9 0 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

30

(2-{ [(4-{ [4-(4-{ [2-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル)-2-(1H-ピロロ [2, 3 9 0 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンゾイル] スルファモイル} -2-ニトロフェニル) アミノ] メチル} モルホリン-4-イル) 酢酸;

4-(4-{ [2-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル)-N-{ [3-ニトロ-4-({ [4-(オキセタン-3-イル) モルホリン-2-イル] メチル} アミノ) フェニル] スルホニル} -2-(1H-ピロロ [2, 3 9 0 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

40

4-(4-{ [2-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル)-N-[(4-{ [(4-シクロプロピル) モルホリン-2-イル] メチル} アミノ) -3-ニトロフェニル] スルホニル] -2-(1H-ピロロ [2, 3 9 0 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4-(4-{ [2-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル)-N-({4-[(4-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メトキシ] -3-[(トリフルオロメチル) スルホニル] フェニル} スルホニル)-2-(1H-ピロロ [2, 3 9 0 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

50

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - ({4 - [(4 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メトキシ] - 3 - ニトロフェニル} スルホニル) - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 9 0 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

エチル 4 - (4 - { [4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 9 0 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンゾイル] スルファモイル} - 2 - ニトロフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート ;

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - ({4 - [4 - (モルホリン - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル] - 3 - ニトロフェニル} スルホニル) - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 9 0 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - [(3 - ニトロ - 4 - { [(3 R) - 1 - (オキセタン - 3 - 9 0 イリジン 9 0 ネジン - 3 - イル] アミノ} フェニル) スルホニル] - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 9 0 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - [(4 - { [(3 R) - 1 - (1, 3 - ジフルオロプロパン - 2 - 9 0 イリジン 9 0 ネジン - 3 - イル] アミノ} - 3 - [(トリフルオロメチル) スルホニル] フェニル) スルホニル] - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 9 0 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - ({4 - [(1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル) アミノ] - 3 - ニトロフェニル} スルホニル) - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 9 0 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

N - ({4 - [(1 - tert - ブチルピペリジン - 4 - イル) アミノ] - 3 - ニトロフェニル} スルホニル) - 4 - (4 - { (2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 9 1 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - {4 - ({ [1 - (2 - メトキシエチル) ピペリジン - 3 - イル] メチル} アミノ) - 3 - ニトロフェニル} スルホニル} - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 9 1 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 (2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - { [4 - ({ [1 - (シアノメチル) ピペリジン - 3 - イル] メチル} アミノ) - 3 - ニトロフェニル] スルホニル} - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 9 1 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - ({4 - [(4 - フルオロ - 1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ] - 3 - [(トリフルオロメチル) スルホニル] フェニル} スルホニル) - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 9 1 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

tert - ブチル 4 - [(4 - { [4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 9 1 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンゾイル] スルファモイル} - 2 - ニトロフェニル) アミノ] ピペラジン - 1 - カルボキシレート ;

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - ({4 - [(4 - メトキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メトキシ] - 3 - ニトロフェニル} スルホニル) - 2

10

20

30

40

50

ー (1H-ピロロ [2, 3 9 1 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド,
 4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -N- [(4- { [(3R) -1- (1, 3-ジフルオロプロパン-2-9 1 イリジン 9 1 ネジン-3-イル] オキシ} -3-ニトロフェニル) スルホニル] -2- (1H-ピロロ [2, 3 9 1 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -N- [(3-ニトロ-4- { [4- (オキセタン-3-イル) ピペラジン-1-イル] アミノ} フェニル) スルホニル] -2- (1H-ピロロ [2, 3 9 1 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -N- [(3-ニトロ-4- { [4- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ピペラジン-1-イル] アミノ} フェニル) スルホニル] -2- (1H-ピロロ [2, 3 9 1 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -N- ({3-ニトロ-4- (3R) -テトラヒドロフラン-3-イルアミノ} フェニル) スルホニル) -2- (1H-ピロロ [2, 3 9 1 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -N- [(4- { [(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) メチル] アミノ} -3-ニトロフェニル) スルホニル] -2- (1H-ピロロ [2, 3 9 1 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

N- ({4- [(1-tert-ブチルピペリジン-4-イル) アミノ] -3- [(トリフルオロメチル) スルホニル] フェニル} スルホニル) -4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -2- (1H-ピロロ [2, 3 9 1 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -N- ({4- ({ [4- (オキセタン-3-イル) モルホリン-2-イル] メチル} アミノ) -3- [(トリフルオロメチル) スルホニル] フェニル} スルホニル) -2- (1H-ピロロ [2, 3 9 2 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -N- { (4- ({ [4- (1, 3-ジフルオロプロパン-2-イル) モルホリン-2-イル] メチル} アミノ) -3-ニトロフェニル) スルホニル} -2- (1H-ピロロ [2, 3 9 2 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -N- { [4- ({ (3R) -1- [2- (2-メトキシエトキシ) エト 9 2 イリジン 9 2 ネジン-3-イル] アミノ) -3-ニトロフェニル] スルホニル} -2- (1H-ピロロ [2, 3 9 2 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -N- [(4- { [(3R) -1- (N, N-ジメチルグリク 9 2 イリジン 9 2 ネジン-3-イル] アミノ} -3-ニトロフェニル) スルホニル] -2- (1H-ピロロ [2, 3 9 2 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) -N- [(3-ニトロ-4- { [1- (

10

20

30

40

50

オキセタン-3-9 2 イリジン 9 2 ジン-3-イル] アミノ} フェニル) スルホニル] - 2 - (1 H-ピロロ [2, 3 9 2 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4 - (4 - { [2 - (4-クロロフェニル) - 4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) - N - { [4 - ({ [(2 R) - 4 - (N, N-ジメチルグリシル) モルホリン-2-イル] メチル} アミノ) - 3-ニトロフェニル] スルホニル} - 2 - (1 H-ピロロ [2, 3 9 2 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4 - (4 - { [2 - (4-クロロフェニル) - 4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) - N - { [4 - ({ [(2 S) - 4 - (N, N-ジメチルグリシル) モルホリン-2-イル] メチル} アミノ) - 3-ニトロフェニル] スルホニル} - 2 - (1 H-ピロロ [2, 3 9 2 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4 - (4 - { [2 - (4-クロロフェニル) - 4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) - N - [(4 - { [(3 R) - 1 - (シアノメト 9 2 イリジン 9 2 ネジン-3-イル] アミノ} - 3-ニトロフェニル) スルホニル] - 2 - (1 H-ピロロ [2, 3 9 2 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4 - (4 - { [2 - (4-クロロフェニル) - 4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) - N - ({ 3-ニトロ-4 - [2 - (テトラヒドロフラン-3-イルオキシ) エトキシ] フェニル} スルホニル) - 2 - (1 H-ピロロ [2, 3 9 2 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4 - (4 - { [2 - (4-クロロフェニル) - 4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) - N - [(4 - { [(trans-4-シアノシクロヘキシル) メチル] アミノ} - 3-ニトロフェニル) スルホニル] - 2 - (1 H-ピロロ [2, 3 9 2 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4 - (4 - { [2 - (4-クロロフェニル) - 4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) - N - { [4 - (3-フリルメトキシ) - 3-ニトロフェニル] スルホニル} - 2 - (1 H-ピロロ [2, 3 9 2 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

N - ({ 3-クロロ-4 - ([(4-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル) メトキシ] フェニル) スルホニル) - 4 - (4 - { [2 - (4-クロロペンチル) - 4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) - 2 - (1 H-ピロロ [2, 3 9 2 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4 - (4 - { [2 - (4-クロロフェニル) - 4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) - N - { [3-シアノ-4 - (テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イルメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2 - (1 H-ピロロ [2, 3 9 3 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

N - ({ 3-クロロ-4 - [(4-フルオロテトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) メトキシ] フェニル) スルホニル) - 4 - (4 - { [2 - (4-クロロフェニル) - 4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) - 2 - (1 H-ピロロ [2, 3 9 3 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4 - (4 - { [2 - (4-クロロフェニル) - 4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) - N - [(4 - { [3 - (シクロプロピルアミノ) プロピル] アミノ} - 3-ニトロフェニル) スルホニル] - 2 - (1 H-ピロロ [2, 3 9 3 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

N - [(3-クロロ-4 - { [1 - (メトキシアセチル) ピペリジン-4-イル] メトキシ} フェニル) スルホニル] - 4 - (4 - { [2 - (4-クロロフェニル) - 4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル) - 2 - (1 H-ピロロ [2, 3 9 3 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

N - [(3-クロロ-4 - { [1 - (N, N-ジメチルグリシル) ピペリジン-4-イル] メトキシ} フェニル) スルホニル] - 4 - (4 - { [2 - (4-クロロフェニル) -

10

20

30

40

50

4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル)-2-(1H-ピロロ[2, 3 9 3 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4-(4-{[2-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル)-N-({3-シアノ-4-[(4-フルオロテトラヒドロ)-2H-ピラン-4-イル) メトキシ] フェニル} スルホニル)-2-(1H-ピロロ[2, 3 9 3 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

N-[(3-クロロ-4-{[trans-4-(モルホリン-4-イル) シクロヘキシル] メトキシ} フェニル) スルホニル]-4-(4-{[2-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル)-2-(1H-ピロロ[2, 3 9 3 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4-(4-{[2(4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル)-N-{[4-({3-[シクロプロピル(1, 3-チアゾール-5-イルメチル) アミノ] プロピル} アミノ)-3-ニトロフェニル] スルホニル}-2-(1H-ピロロ[2, 3 9 3 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

N-({3-クロロ-4-[(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル) メトキシ] フェニル} スルホニル)-4-(4-{[2-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル)-2-(1H-ピロロ[2, 3 9 3 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4-(4-{[2-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル)-N-({3-クロロ-4-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル) アミノ] フェニル} スルホニル)-2-(1H-ピロロ[2, 3 9 3 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4-(4-{[2-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル)-N-({4-[(4-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メトキシ]-3-(トリフルオロメチル) フェニル} スルホニル)-2-(1H-ピロロ[2, 3 9 3 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4-(4-{[2-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル)-N-{[4-({3-(シクロプロピル(2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ] プロピル} アミノ)-3-ニトロフェニル] スルホニル}-2-(1H-ピロロ[2, 3 9 3 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

N-[(3-クロロ-4-{[1-(オキセタン-3-イル) ピペリジン-4-イル] メトキシ} フェニル) スルホニル]-4-(4-{[2-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル)-2-(1H-ピロロ[2, 3 9 4 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4-(4-{[2-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル)-N-({3, 5-ジフルオロ-4-[(4-フルオロテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メトキシ] フェニル} スルホニル)-2-(1H-ピロロ[2, 3 9 4 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4-(4-{[2-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル)-N-{[4-({3-(シクロプロピル(オキセタン-3-イル) アミノ] プロピル} アミノ)-3-ニトロフェニル] スルホニル}-2-(1H-ピロロ[2, 3 9 4 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

N-[(3-クロロ-4-{[1-(1-メチル-L-プロリル) ピペリジン-4-イル] メトキシ} フェニル) スルホニル]-4-(4-{[2-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル} ピペラジン-1-イル)-2-(1H-ピロロ[2, 3 9 4 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド;

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - [(4 - フルオロテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メトキシ] フェニル} スルホニル) - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 9 4 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

メチル 2 - { [(4 - { [4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 9 4 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンゾイル] スルファモイル} - 2 - ニトロフェニル) アミノ] メチル} モルホリン - 4 - カルボキシレート ;

2 - { [4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 9 4 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンゾイル] スルファモイル} - 2 - ニトロフェニル) アミノ] メチル} - N - エチル - N - メチルモルホリン - 4 - カルボキサミド ;

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - { [4 - ({ [4 - (メチルスルホニル) モルホリン - 2 - イル] メチル} アミノ) - 3 - ニトロフェニル] スルホニル} - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 9 4 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - { [4 - ({ 3 - [シクロブチル (シクロプロピル) アミノ] プロピル} アミノ) - 3 - ニトロフェニル] スルホニル} - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 9 4 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

N - [(3 - クロロ - 4 - { [4 - フルオロ - 1 - (オキセタン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル] メトキシ} フェニル) スルホニル] - 4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 9 4 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - { [3 - クロロ - 4 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 9 4 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - { [4 - ({ [(2 R) - 4 - シクロプロピルモルホリン - 2 - イル] メチル} アミノ) - 3 - ニトロフェニル] スルホニル} - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 9 4 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - { [4 - ({ [(2 S) - 4 - シクロプロピルモルホリン - 2 - イル] メチル} アミノ) - 3 - ニトロフェニル] スルホニル} - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 9 5 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

N - ({ 3 - クロロ - 4 - [(4 - シクロプロピルモルホリン - 2 - イル) メトキシ] フェニル} スルホニル) - 4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 9 5 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

N - [(3 - クロロ - 4 - { [(4 - シクロプロピルモルホリン - 2 - イル) メチル] アミノ} フェニル) スルホニル] - 4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 9 5 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

2 - { [(2 - クロロ - 4 - { [4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (1 H - ピロロ [2, 3 9 5 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンゾイル] スルファモイル} フェニル) アミノ] メチル} - N - エチル - N - メチルモルホリン - 4 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - { [4 - ({4 - [(2 - シアノエチル) (シクロプロピル) アミノ] シクロヘキシル} アミノ) - 3 - ニトロフェニル] スルホニル} - 2 - (1H - ピロロ [2, 3 9 5 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - ({4 - [(cis - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキサ) メトキシ] - 3 - ニトロフェニル} スルホニル) - 2 - (1H - ピロロ [2, 3 9 5 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - [(4 - { [4 - (3, 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) シクロヘキシル] アミノ} - 3 - ニトロフェニル) スルホニル] - 2 - (1H - ピロロ [2, 3 9 5 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

10

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - { (4 - ({4 - [(2, 2 - ジフルオロシクロプロピル) アミノ] シクロヘキシル} アミノ) - 3 - ニトロフェニル] スルホニル} - 2 - (1H - ピロロ [2, 3 9 5 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - { [3 - ニトロ - 4 - (2 - オキサスピロ [3. 5] ノナ - 7 - イルメトキシ) フェニル] スルホニル} - 2 - (1H - ピロロ [2, 3 9 5 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

20

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - ({4 - [(trans - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) メトキシ] - 3 - ニトロフェニル} スルホニル) - 2 - (1H - ピロロ [2, 3 9 5 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - ({4 - [(4 - シクロプロピルモルホリン - 2 - イル) メトキシ] - 3 - ニトロフェニル} スルホニル) - 2 - (1H - ピロロ [2, 3 9 5 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

30

4 - (4 - { [(2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - [(3 - シアノ - 4 - { [4 - フルオロ - 1 - (オキセタン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル] メトキシ} フェニル) スルホニル] - 2 - (1H - ピロロ [2, 3 9 5 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - [(4 - { [(trans - 4 - エチル - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) メチル] アミノ} - 3 - ニトロフェニル) スルホニル] - 2 - (1H - ピロロ [2, 3 9 6 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

40

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - [(4 - { [(cis - 4 - エチル - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) メチル] アミノ} - 3 - ニトロフェニル) スルホニル] - 2 - (1H - ピロロ [2, 3 9 6 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

4 - (4 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] メチル} ピペラジン - 1 - イル) - N - { [3 - ニトロ - 4 - ({ [(2S) - 4 - (オキセタン - 3 - イル) モルホリン - 2 - イル] メチル} アミノ) フェニル] スルホニル} - 2 - (1H - ピロロ [2, 3 9 6 イリジンジン - 5 - イルオキシ) ベンズアミド ;

50

N- ({ 3-クロロ-4- [(trans-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル) メトキシ] フェニル } スルホニル) -4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル } ピペラジン-1-イル) -2- (1H-ピロロ [2, 3 9 6 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド ;

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル } ピペラジン-1-イル) -N- { [4- ({ 4- [(2-シアノエチル) (シクロプロピル) アミノ] -1-フルオロシクロヘキシル } メトキシ) -3-ニトロフェニル] スルホニル } -2- (1H-ピロロ [2, 3 9 6 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド ;

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル } ピペラジン-1-イル) -N- ({ 3-ニトロ-4- [(2-オキサスピロ [3. 5] ノナ-7-イルメチル) アミノ] フェニル } スルホニル) -2- (1H-ピロロ [2, 3 9 6 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド ;

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル } ピペラジン-1-イル) -N- [(4- { [(4-シアノ-4-メチルシクロヘキシル) メチル] アミノ } -3-ニトロフェニル) スルホニル] -2- (1H-ピロロ [2, 3 9 6 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド ;

N- (4- { [4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル } ピペラジン-1-イル) -2- (1H-ピロロ [2, 3 9 6 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンゾイル] スルファモイル } -2-ニトロフェニル) モルホリン-4-カルボキサミド ; または

4- (4- { [2- (4-クロロフェニル) -4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル } ピペラジン-1-イル) -N- { [4- ({ [4- (メトキシメチル) シクロヘキシル] メチル } アミノ) -3-ニトロフェニル] スルホニル } -2- (1H-ピロロ [2, 3 9 6 イリジンジン-5-イルオキシ) ベンズアミド ; またはその薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む。

【0328】

いくつかの実施形態では、Bcl-2 阻害剤は、約10mg から約500mg、例えば、約20mg から約400mg、約50mg から約350mg、約100mg から約300mg、約150mg から約250mg、50mg から約500mg、約100mg から約500mg、約150mg から約500mg、約200mg から約500mg、約250mg から約500mg、約300mg から約500mg、約350mg から約500mg、約400mg から約500mg、約450mg から約500mg、約10mg から約400mg、約10mg から約350mg、約10mg から300mg、約10mg から約250mg、約10mg から約200mg、約10mg から約150mg、約10mg から約100mg、約10mg から約50mg、約50mg から約150mg、約150mg から約250mg、約250mg から約350mg、または約350mg から約400mgの用量で投与される。いくつかの実施形態では、Bcl-2 阻害剤は、約20mg、50mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、または500mgの用量で投与される。いくつかの実施形態では、Bcl-2 阻害剤は、1日1回投与される。いくつかの実施形態では、Bcl-2 阻害剤は、経口的に投与される。

【0329】

いくつかの実施形態では、Bcl-2 阻害剤は、約350mg から約450mg (例えば、約400mg) の用量で、経口で、1日1回、例えば、28日サイクルの毎日投与される。いくつかの実施形態では、Bcl-2 阻害剤の用量は、1日あたり約400mgの用量を達成するために、第1のサイクルにおいて4日間の期間にわたり強化される。例えば、サイクル1の1日目、2日目、3日目、および4日目以降の用量は、それぞれ、約100mg、約200mg、約300mg、および約400mgである。

【0330】

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

ラン-2-イル]-5-メチルピリミジン-2,4-ジオンとしても知られる。オブリメルセンは、 $C_{17}H_{22}N_6O_9P_{17}S_{17}$ の分子式を有する。オブリメルセンナトリウムは、Bcl-2 mRNAの開始コドン領域に標的化され、ここで、これは、Bcl-2 mRNA翻訳を阻害する、ホスホロチオエートアンチセンスオリゴヌクレオチドのナトリウム塩であり、例えば、Banerjee Curr Opin Mol Ther. 1999; 1(3): 404-408に開示される。

【0332】

いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤はAPG-2575を含む。APG-2575は、Bcl-2阻害剤APG-2575、APG-2575、またはAPG-2575としても知られる。APG-2575は、潜在的アポトーシス促進活性および抗腫瘍薬活性を有するBcl-2の選択的阻害剤である。経口投与の際、Bcl-2阻害剤であるAPG-2575は、Bcl-2の活性を標的化し、結合し、阻害する。APG-2575は、例えば、Fang et al. Cancer Res. 2019 (79) (13 Supplement) 2058に開示される。いくつかの実施形態では、APG-2575は、約20mgから約800mg（例えば、約20mg、50mg、100mg、200mg、400mg、600mg、または800mg）の用量で投与される。いくつかの実施形態では、APG-2575は1日1回投与される。いくつかの実施形態では、APG-2575は経口的に投与される。

10

【0333】

いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤はAPG-1252を含む。APG-1252はまた、Bcl-2/Bcl-XL阻害剤であるAPG-1252またはAPG-1252としても知られる。APG-1252は、潜在的アポトーシス促進活性および抗腫瘍薬活性を有する、Bcl-2相同性(BH)-3ミメティックならびにBcl-2およびBcl-XLの選択的阻害剤である。投与の際、APG-1252は、アポトーシスプロセスを回復させ、Bcl-2/Bcl-XL依存性腫瘍細胞における細胞増殖を阻害する、生存促進性タンパク質であるBcl-2およびBcl-XLに結合し、その活性を阻害する。APG-1252は、例えば、Lakhani et al. Journal of Clinical Oncology 2018 36:15_suppl, 2594-2594に開示される。いくつかの実施形態では、APG-1252は、約10mgから約400mg（例えば、約10mg、約40mg、約160mg、または約400mg）の用量で投与される。いくつかの実施形態では、APG-1252は週2回投与される。いくつかの実施形態では、APG-1252は静脈内に投与される。

20

30

【0334】

いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤はナビトクラクスを含む。ナビトクラクスは、ABT-263または4-[4-[2-(4-クロロフェニル)-5,5-ジメチルシクロヘキセン-1-イル]メチル]ピペラジン-1-イル]-N-[4-[2-(2R)-4-モルホリン-4-イル-1-フェニルスルファニルブタン-2-イル]アミノ]-3-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニル]スルホニルベンズアミドとしても知られる。ナビトクラクスは、合成小分子およびBcl-2タンパク質のアンタゴニストである。これは、がん性細胞において頻繁に過剰発現される、アポトーシス抑制因子タンパク質であるBcl-2、Bcl-XL、およびBcl-wに選択的に結合する。これらのタンパク質の阻害は、アポトーシスプロセスのトリガーとなる、アポトーシスエフェクタータンパク質であるBaxおよびBakへのこれらの結合を妨げる。ナビトクラクスは、例えば、Gandhi et al. J Clin Oncol. 2011 29(7):909-916に開示されている。いくつかの実施形態では、ナビトクラクスは経口的に投与される。

40

【0335】

いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤はABT-737を含む。ABT-737はまた、4-[4-[2-(4-クロロフェニル)フェニル]メチル]ピペラジン-1-イル]-N-[4-[2-(2R)-4-(ジメチルアミノ)-1-フェニルスルファニルブタン-2-イル]アミノ]-3-ニトロフェニル]スルホニルベンズアミドとしても

50

知られる。A B T-737は、アポトーシス促進活性および抗腫瘍薬活性を有する、小分子であるBcl-2相同性3 (BH3) ミメティックである。A B T-737は、Bcl-2、Bcl-xlおよびBcl-wを含む、抗アポトーシスBcl-2タンパク質ファミリーの複数のメンバーの疎水性溝に結合する。これは、これらの生存促進性タンパク質の活性を阻害し、Bak/Baxにより媒介されたアポトーシスの活性化を介して、腫瘍細胞におけるアポトーシスプロセスを回復させる。A B T-737は、例えば、Howard et al. Cancer Chemotherapy and Pharmacology 2009 65(1):41-54に開示される。いくつかの実施形態では、A B T-737は経口的に投与される。

【0336】

いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤はBP1002を含む。BP1002は、Bcl-2 mRNAに対して標的化された無電荷のP-エトキシアンチセンスオリゴデオキシヌクレオチドからなる、アンチセンス治療である。BP1002は、例えば、Ashizawa et al. Cancer Research 2017 77(13)に開示される。いくつかの実施形態では、BP1002は、投与のためリポソームに取り込まれる。いくつかの実施形態では、BP1002は静脈内に投与される。

【0337】

いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤はSPC2996を含む。SPC2996は、例えば、Durig et al. Leukemia 2011 25(4):638-47に開示されるBcl-2腫瘍タンパク質であるSPC2996のmRNAを標的化するロックド核酸ホスホロチオエートアンチセンス分子である。いくつかの実施形態では、SPC2996は静脈内に投与される。

【0338】

いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤はオバトクラックス、例えば、メシル酸オバトクラックス (GX15-070MS)を含む。メシル酸オバトクラックスは、(2E)-2-[(5E)-5-[(3,5-ジメチル-1H-ピロール-2-イル)メチリデン]-4-メトキシピロール-2-イルイデン]インドール；メタンスルホン酸としても知られる。これは、Bcl-2タンパク質ファミリーの合成小分子阻害剤であり、アポトーシス促進活性および抗腫瘍薬活性を有する、オバトクラックスのメシル酸塩である。オバトクラックスは、Bcl-2タンパク質ファミリーのメンバーに結合し、これにより、アポトーシス促進性タンパク質であるBaxおよびBakへのこれらの結合を妨げる。これは、Bcl-2過剰発現細胞におけるアポトーシスの活性化を促進する。メシル酸オバトクラックスは、例えば、O'Brien et al. Blood 2009 113(2):299-305に開示される。いくつかの実施形態では、メシル酸オバトクラックスは静脈内に投与される。

【0339】

いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤はPNT2258を含む。PNT2258は、BCL-2遺伝子の5'非翻訳領域中のゲノム配列にハイブリダイズし、DNA干渉 (DNAi) のプロセスを通じて、その転写を阻害するホスホジエステルDNAオリゴヌクレオチドである。PNT2258は、例えば、Harb et al. Blood (2013) 122(21):88に開示される。いくつかの実施形態では、PNT2258は静脈内に投与される。

【0340】

CD47阻害剤

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される維持療法および組合せはさらに、CD47阻害剤と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、CD47阻害剤はマグロリマブである。

【0341】

例示的CD47阻害剤

いくつかの実施形態では、CD47阻害剤は抗CD47抗体分子である。いくつかの実施形態では、抗CD47抗体はマグロリマブを含む。マグロリマブは、ONO-7913、5F9、またはHu5F9-G4としても知られる。マグロリマブは、腫瘍細胞上で発現したCD47に選択的に結合し、CD47の、食細胞上で発現したタンパク質であるそ

10

20

30

40

50

のリガンドシグナル調節性タンパク質アルファ (SIRPα) との相互作用を遮断する。これは、典型的には、CD47/SIRPαにより媒介されるシグナル伝達を妨げ、腫瘍細胞の表面上で特異的に発現されるカルレティキュリンにより媒介されるファゴサイトーシス促進性シグナル伝達の誘発を通じて、マクロファージの活性化を可能にし、特異的な腫瘍細胞ファゴサイトーシスをもたらす。加えて、CD47シグナル伝達の遮断は、一般的には、抗腫瘍Tリンパ球免疫応答およびT媒介細胞死滅を活性化する。マグロリマブは、例えば、Sallaman et al. Blood 2019 134(Supplement_1):569に開示される。

【0342】

いくつかの実施形態では、マグロリマブは静脈内に投与される。いくつかの実施形態では、マグロリマブは、サイクル1の1、4、8、11、15、および22日目（例えば、28日サイクル）、サイクル2の1、8、15、および22日目（例えば、28日サイクル）、ならびにサイクル3の1および15日目（例えば、28日サイクル）ならびに続くサイクルで投与される。いくつかの実施形態では、マグロリマブは、例えば、28日サイクルの、少なくとも週2回、毎週、投与される。いくつかの実施形態では、マグロリマブは、用量漸増レジメンで投与される。いくつかの実施形態では、マグロリマブは、1～30mg/kg、例えば、週あたり1～30mg/kgで投与される。

【0343】

他のCD47阻害剤

いくつかの実施形態では、CD47阻害剤は、B6H12.2、CC-90002、C47B157、C47B161、C47B222、SRF231、ALX148、W6/32、4N1K、4N1、TTI-621、TTI-622、PKHB1、SEN177、MiR-708、およびMiR-155から選択される阻害剤である。いくつかの実施形態では、CD47阻害剤は二重特異性抗体である。

【0344】

いくつかの実施形態では、CD47阻害剤はB6H12.2である。B6H12.2は、例えば、Eladl et al. Journal of Hematology & Oncology 2020 13(96) <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00930-1>に開示される。B6H12.2は、腫瘍細胞上で発現したCD47に結合し、CD47のそのリガンドシグナル調節性タンパク質アルファ (SIRPα) との相互作用を遮断する、ヒト化抗CD74-IgG4抗体である。

【0345】

いくつかの実施形態では、CD47阻害剤はCC-90002である。CC-90002は、例えば、Eladl et al. Journal of Hematology & Oncology 2020 13(96) <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00930-1>に開示される。CC-90002は、潜在的ファゴサイトーシス誘発活性および抗腫瘍薬活性を有する、ヒト細胞表面抗原CD47を標的化するモノクローナル抗体である。投与の際、抗CD47モノクローナル抗体CC-90002は、腫瘍細胞上に発現したCD47に選択的に結合し、CD47の、食細胞上で発現するタンパク質であるシグナル調節性タンパク質アルファ (SIRPα) との相互作用を遮断する。これは、CD47/SIRPαにより媒介されるシグナル伝達を妨げ、ファゴサイトーシスのCD47/SIRPαにより媒介される阻害を抑止する。これは、腫瘍細胞の表面上で特異的に発現されるカルレティキュリン (CRT) の、マクロファージ上で発現される低密度リポタンパク質 (LDL) 受容体関連タンパク質 (LRP) への結合により媒介されるファゴサイトーシス促進性シグナル伝達を誘発する。これは、マクロファージ活性化および腫瘍細胞の特異的なファゴサイトーシスをもたらす。加えて、CD47シグナル伝達の遮断は、CD47発現腫瘍細胞の抗腫瘍Tリンパ球免疫応答とT細胞により媒介される死滅の両方を活性化する。いくつかの実施形態では、CC-90002は静脈内に投与される。いくつかの実施形態では、CC-90002は、28日サイクルで静脈内に投与される。

【0346】

いくつかの実施形態では、CD47阻害剤は、C47B157、C47B161、また

はC 4 7 B 2 2 2である。C 4 7 B 1 5 7、C 4 7 B 1 6 1、およびC 4 7 B 2 2 2は、例えば、Eladl et al. Journal of Hematology & Oncology 2020 13(96) <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00930-1>に開示される。C 4 7 B 1 5 7、C 4 7 B 1 6 1、およびC 4 7 B 2 2 2は、腫瘍細胞上で発現されるC D 4 7に結合し、C D 4 7のそのリガンドシグナル調節性タンパク質アルファ (S I R P a) との相互作用を遮断するヒト化抗C D 7 4 - I g G 1抗体である。

【0347】

いくつかの実施形態では、C D 4 7阻害剤はS R F 2 3 1である。S R F 2 3 1は、例えば、Eladl et al. Journal of Hematology & Oncology 2020 13(96) <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00930-1>に開示される。S R F 2 3 1は、潜在的ファゴサイトーシス誘発活性および抗腫瘍薬活性を有する、ヒト細胞表面抗原C D 4 7を標的化するヒトモノクローナル抗体である。投与の際、抗C D 4 7モノクローナル抗体S R F 2 3 1は、腫瘍細胞上のC D 4 7に選択的に結合し、C D 4 7の、マクロファージ上で発現される阻害性タンパク質であるシグナル調節性タンパク質アルファ (S I R P アルファ) との相互作用を遮断する。これは、C D 4 7 / S I R P アルファにより媒介されるシグナル伝達を妨げ、ファゴサイトーシスのC D 4 7 / S I R P aにより媒介される阻害を抑止する。これは、腫瘍細胞の表面上で特異的に発現されるカルレティキュリン (C R T) の、マクロファージ上で発現される低密度リポタンパク質 (L D L) 受容体関連タンパク質 (L R P) への結合により媒介されるファゴサイトーシス促進性シグナル伝達を誘発する。これは、マクロファージ活性化および腫瘍細胞の特異的なファゴサイトーシスをもたらす。加えて、C D 4 7シグナル伝達の遮断は、C D 4 7発現腫瘍細胞の抗腫瘍Tリンパ球免疫応答とT細胞により媒介される死滅の両方を活性化する。

10

20

【0348】

いくつかの実施形態では、C D 4 7阻害剤はA L X 1 4 8である。A L X 1 4 8は、例えば、Eladl et al. Journal of Hematology & Oncology 2020 13(96) <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00930-1>に開示される。A L X 1 4 8はC D 4 7アンタゴニストである。これは、潜在的ファゴサイトーシス誘発活性、免疫刺激活性および抗腫瘍薬活性を有する、ヒト細胞表面抗原C D 4 7を拮抗するシグナル調節性タンパク質アルファ (S I R P a) のバリエーションである。投与の際、A L X 1 4 8は、C D 4 7の、腫瘍細胞上で発現されるC D 4 7に結合し、食細胞上で発現されるタンパク質であるそのリガンドS I R P aとの相互作用を妨げる。これは、C D 4 7 / S I R P aにより媒介されるシグナル伝達を妨げ、ファゴサイトーシスのC D 4 7 / S I R P aにより媒介される阻害を抑止する。これは、腫瘍細胞の表面上で特異的に発現されるファゴサイトーシス促進性シグナル伝達タンパク質カルレティキュリン (C R T) の、マクロファージ上で発現される低密度リポタンパク質 (L D L) 受容体関連タンパク質 (L R P) への結合により媒介されるファゴサイトーシス促進性シグナル伝達を誘発する。これは、マクロファージ活性化および腫瘍細胞の特異的なファゴサイトーシスをもたらす。加えて、C D 4 7シグナル伝達の遮断は、C D 4 7発現腫瘍細胞の抗腫瘍細胞障害性Tリンパ球 (C T L) 免疫応答とT細胞により媒介される死滅の両方を活性化する。いくつかの実施形態では、A L X 1 4 8は静脈内に投与される。いくつかの実施形態では、A L X 1 4 8は少なくとも週1回投与される。いくつかの実施形態では、A L X 1 4 8は少なくとも週2回投与される。

30

40

【0349】

いくつかの実施形態では、C D 4 7阻害剤はW 6 / 3 2である。W 6 / 3 2は、例えば、Eladl et al. Journal of Hematology & Oncology 2020 13(96) <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00930-1>に開示される。W 6 / 3 2は、C D 4 7 - M H C - 1を標的化する抗C D 4 7抗体である。

【0350】

いくつかの実施形態では、C D 4 7阻害剤は4 N 1 Kまたは4 N 1である。4 N 1 Kおよび4 N 1は、例えば、Eladl et al. Journal of Hematology & Oncology 2020

50

13(96) <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00930-1>に開示される。4N1Kおよび4N1は、CD47-SIRPαペプチドアゴニストである。

【0351】

いくつかの実施形態では、CD47阻害剤はTTI-621である。TTI-621は、例えば、Eladl et al. Journal of Hematology & Oncology 2020 13(96) <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00930-1>に開示される。TTI-621はまた、SIRPα-IgG1 Fcとしても知られる。TTI-621は、潜在的免疫チェックポイント阻害活性および抗腫瘍薬活性を有する、ヒト免疫グロブリンG1 (IgG1) のFcドメインに連結したヒトシグナル調節性タンパク質アルファ (SIRPα) のN末端CD47結合ドメインからなる可溶性組換え抗体様融合タンパク質である。投与の際、SIRPα-Fc融合タンパク質TTI-621は、腫瘍細胞上で発現されるCD47を選択的に標的化し、結合し、CD47の、マクロファージ上で発現される細胞表面タンパク質である内在性SIRPαとの相互作用を遮断する。これは、CD47/SIRPαにより媒介されるシグナル伝達を妨げ、がん細胞のマクロファージ活性化およびファゴサイトーシスのCD47/SIRPαにより媒介される阻害を抑止する。これは、腫瘍細胞の表面上で特異的に発現されるカルレティキュリン (CRT) の、マクロファージ上で発現される低密度リポタンパク質 (LDL) 受容体関連タンパク質-1 (LRP-1) への結合により媒介されるファゴサイトーシス促進性シグナル伝達を誘発し、腫瘍細胞のマクロファージ活性化および特異的ファゴサイトーシスをもたらす。いくつかの実施形態では、TTI-621は腫瘍内に投与される。

10

20

【0352】

いくつかの実施形態では、CD47阻害剤はTTI-622である。TTI-622は、例えば、Eladl et al. Journal of Hematology & Oncology 2020 13(96) <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00930-1>に開示される。TTI-622はSIRPα-IgG1 Fcとしても知られる。TTI-622は、潜在的免疫チェックポイント阻害性活性、ファゴサイトーシス誘発活性および抗腫瘍薬活性を有する、ヒト免疫グロブリンGサブタイプ4 (IgG4) 由来のFcドメインに連結したヒトシグナル調節性タンパク質アルファ (SIRPα; CD172a) のN末端CD47結合ドメインからなる可溶性組換え抗体様融合タンパク質である。投与の際、SIRPα-IgG4-Fc融合タンパク質TTI-622は、腫瘍細胞上で発現されるCD47を選択的に標的化し、結合し、CD47の、マクロファージ上で発現される細胞表面タンパク質である内在性SIRPαとの相互作用を遮断する。これは、CD47/SIRPαにより媒介されるシグナル伝達を妨げ、マクロファージ活性化のCD47/SIRPαにより媒介される阻害を抑止する。これは、ファゴサイトーシス促進性シグナル伝達を誘発し、これにより、腫瘍細胞の表面上で特異的に発現されるカルレティキュリン (CRT) の、マクロファージ上で発現される低密度リポタンパク質 (LDL) 受容体関連タンパク質-1 (LRP-1) との結合がもたらされ、マクロファージ活性化および腫瘍細胞の特異的ファゴサイトーシスをもたらす。

30

【0353】

いくつかの実施形態では、CD47阻害剤はPKHB1である。PKHB1は、例えば、Eladl et al. Journal of Hematology & Oncology 2020 13(96) <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00930-1>に開示される。PKHB1は、CD47に結合し、SIRPαとの相互作用を遮断するCD47ペプチドアゴニストである。

40

【0354】

いくつかの実施形態では、CD47阻害剤はSEN177である。SEN177は、例えば、Eladl et al. Journal of Hematology & Oncology 2020 13(96) <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00930-1>に開示される。SEN177は、CD47におけるQPCTLを標的化する抗体である。

【0355】

いくつかの実施形態では、CD47阻害剤はMiR-708である。MiR-708は

50

、例えば、Eladl et al. Journal of Hematology & Oncology 2020 13(96) <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00930-1>に開示される。MiR-708は、CD47を標的化し、SIRP α との相互作用を遮断するmiRNAである。

【0356】

いくつかの実施形態では、CD47阻害剤はMiR-155である。MiR-155は、例えば、Eladl et al. Journal of Hematology & Oncology 2020 13(96) <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00930-1>に開示される。MiR-155は、CD47を標的化し、SIRP α との相互作用を遮断するmiRNAである。

【0357】

いくつかの実施形態では、CD47阻害剤は、Eladl et al. Journal of Hematology & Oncology 2020 13(96) <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00930-1>に開示される、抗CD74、抗PD-L1二重特異性抗体または抗CD47、抗CD20二重特異性抗体である。

【0358】

いくつかの実施形態では、CD74阻害剤は、例えば、Ponce et al. Oncotarget 2017 8(7):11284-11301に開示されるLicMABである。

【0359】

CD70阻害剤

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される維持療法および組合せは、CD70阻害剤とさらに組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、CD70阻害剤はクサツズマブである。

【0360】

例示的CD70阻害剤

いくつかの実施形態では、CD70阻害剤は抗CD70抗体分子である。いくつかの実施形態では、抗CD70抗体はクサツズマブを含む。クサツズマブは、ARGX-110またはJNJ-74494550としても知られる。クサツズマブは、CD70発現腫瘍細胞に対する抗体依存性細胞傷害活性(ADCC)応答も誘発し得る、CD70に選択的に結合し、CD70の活性を中和する。クサツズマブは、例えば、Riether et al. Nature Medicine 2020 26:1459-1467に開示される。

【0361】

いくつかの実施形態では、クサツズマブは静脈内に投与される。いくつかの実施形態では、クサツズマブは皮下に投与される。いくつかの実施形態では、クサツズマブは、1~20mg/kg、例えば、1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg、または20mg/kgで投与される。いくつかの実施形態では、クサツズマブは、2週間ごとに1回投与される。いくつかの実施形態では、クサツズマブは、10mg/kgで、2週間ごとに1回投与される。いくつかの実施形態では、クサツズマブは、20mg/kgで、2週間ごとに1回投与される。いくつかの実施形態では、クサツズマブは、例えば、28日サイクルの3日目および17日目に投与される。

【0362】

p53活性化因子

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される維持療法および組合せは、p53活性化因子とさらに組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、p53活性化因子はAPR-246である。

【0363】

例示的p53活性化因子

いくつかの実施形態では、p53活性化因子はAPR-246である。APR-246は、PRIMA-1(過度のアポトーシスのp53再活性化および誘発)のメチル化誘導体および構造アナログである。APR-246は、エプレネタポプト、PRIMA-1METとしても知られる。APR-246は、チオール基のアルキル化を通じて、細胞の腫瘍p53の変異型形態の中心ドメインを共有結合性に改変する。これらの改変は、野生型

10

20

30

40

50

立体構造と機能との両方を、内在性 p 5 3 活性を再構成する変異体 p 5 3 に回復させ、これにより、腫瘍細胞における細胞周期静止およびアポトーシスが生じる。A P R - 2 4 6 は、例えば、Zhang et al. Cell Death and Disease 2018 9(439)に開示される。

【0364】

いくつかの実施形態では、A P R - 2 4 6 は、例えば、28日サイクルの1～4日目に、例えば、12サイクルの間投与される。いくつかの実施形態では、A P R - 2 4 6 は、4～5 g、例えば、4.5 gで、毎日投与される。

【0365】

N E D D 8 阻 害 剤

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される維持療法および組合せは、N E D D 8 阻害剤とさらに組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、N E D D 8 阻害剤は、N E D D 8 活性化酵素 (N A E) の阻害剤である。いくつかの実施形態では、N E D D 8 阻害剤はペボネジスタットである。

【0366】

例示的 N E D D 8 阻 害 剤

いくつかの実施形態では、N E D D 8 阻害剤は小分子阻害剤である。いくつかの実施形態では、N E D D 8 阻害剤はペボネジスタットである。ペボネジスタットは、T A K - 9 2 4、N A E 阻害剤 M L N 4 9 2 4、N e d d 8 活性化酵素阻害剤 M L N 4 9 2 4、M L N 4 9 2 4、または ((1 S, 2 S, 4 R) - 4 - (4 - ((1 S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ (2, 3 - d) ピリミジン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) メチルスルファメートとしても知られる。ペボネジスタットは、N A E に結合し、阻害し、腫瘍細胞増殖および生存の阻害をもたらし得る。N A E は、ユビキチンプロテアソーム経路 (U P P) と類似するが、別個の経路において細胞標的を改変するユビキチン様 (U B L) タンパク質である N e d d 8 (神経前駆細胞発現発生下方制御8) を活性化する。ペボネジスタットは、例えば、Swords et al. Blood (2018) 131(13)1415-1424に開示される。

【0367】

いくつかの実施形態では、ペボネジスタットは静脈内に投与される。いくつかの実施形態では、ペボネジスタットは、10～50 mg / m²、例えば、10 mg / m²、20 mg / m²、25 mg / m²、30 mg / m²、または50 mg / m²で投与される。いくつかの実施形態では、ペボネジスタットは、例えば、28日サイクルの1、3、および5日目に、例えば、最大16サイクルで投与される。いくつかの実施形態では、ペボネジスタットは、固定用量を使用して、投与される。いくつかの実施形態では、ペボネジスタットは、強化投薬スケジュールで投与される。いくつかの実施形態では、ペボネジスタットは、例えば、それぞれの28日サイクルの、1日目に25 mg / m²で、8日目に50 mg / m²で投与される。

【0368】

C D K 9 阻 害 剤

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される維持療法および組合せは、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤とさらに組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組合せは、C D K 9 阻害剤とさらに組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、C D K 9 阻害剤は、アルボシジブまたはアルボシジブプロドラッグ T P - 1 2 8 7 から選択される。

【0369】

例示的 C D K 9 阻 害 剤

いくつかの実施形態では、C D K 9 阻害剤はアルボシジブである。アルボシジブは、フラボピリドール、F L A V O、H M R 1 2 7 5、L - 8 6 8 2 7 5、または (-) - 2 - (2 - クロロフェニル) - 5, 7 - ジヒドロキシ - 8 - [(3 R, 4 S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - ピペリジニル] - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オンヒドロクロリドとしても知られる。アルボシジブは合成 N - メチルピペリジニルクロロフェニルフラ

10

20

30

40

50

ボン化合物である。サイクリン依存性キナーゼの阻害剤として、アルボシジブは、サイクリン依存性キナーゼ（CDK）のリン酸化を妨げることにより、およびサイクリンD1およびD3発現を下方調節することにより、細胞周期静止を誘発し、これにより、G1細胞周期静止およびアポトーシスがもたらされる。この剤はまた、アデノシン三リン酸活性の競合的阻害剤である。アルボシジブは、例えば、Gupta et al. Cancer Sensistizing Agents for Chemotherapy 2019: pp. 125-149に開示される。

【0370】

いくつかの実施形態では、アルボシジブは静脈内に投与される。いくつかの実施形態では、アルボシジブは、例えば、28日サイクルの1、2、および／または3日目に投与される。いくつかの実施形態では、アルボシジブは、固定用量を使用して投与される。いくつかの実施形態では、アルボシジブは、強化投薬スケジュールで投与される。いくつかの実施形態では、アルボシジブは、4週間投与され、2週間の休止期間、例えば、最大6サイクル（例えば、28日サイクル）が続く。いくつかの実施形態では、アルボシジブは、30～50mg/m²、例えば、30mg/m²または50mg/m²で投与される。いくつかの実施形態では、アルボシジブは、30mg/m²で、30分の静脈内（IV）注入として、続いて、30mg/m²で、4時間の持続点滴として投与される。いくつかの実施形態では、アルボシジブは、30mg/m²で、30分にわたり、続いて、50mg/m²で、4時間にわたり投与される。いくつかの実施形態では、アルボシジブは、30mg/m²の第1の用量で、30分の静脈内（IV）注入として、続いて、30mg/m²で、4時間の持続点滴として、30mg/m²の1つまたは複数の続く用量で、30分にわたり、続いて、50mg/m²で、4時間にわたり投与される。

【0371】

他のCDK9阻害剤

いくつかの実施形態では、CDK9阻害剤はTP-1287である。TP-1287は、アルボシジブホスフェートTP-1287またはアルボシジブホスフェートとしても知られる。TP-1287は、潜在的抗腫瘍薬活性を有する、サイクリン依存性キナーゼ9（CDK9）の強力な阻害剤であるアルボシジブの経口で生体利用可能な高可溶性リン酸塩プロドラッグである。リン酸塩プロドラッグTP-1287の投与の際、プロドラッグは、腫瘍部位で酵素的に切断され、活性部分アルボシジブが放出される。アルボシジブは、CDK9を標的化し、結合し、これにより、抗アポトーシスタンパク質MCL-1などのCDK9標的遺伝子の発現が減少し、CDK9過剰発現がん細胞におけるG1細胞周期静止およびアポトーシスが誘発される。TP-1287は、例えば、Kim et al. Cancer Research (2017) Abstract 5133; Proceedings: AACR Annual Meeting 2017に開示される。いくつかの実施形態では、TP-1287は経口的に投与される。

【0372】

FLT3阻害剤

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される維持療法および組合せはさらに、FLT3阻害剤との組み合わせで投与される。いくつかの実施形態では、FLT3阻害剤は、ギルテリチニブ、キザルチニブ、またはクレノラニブから選択される。

【0373】

例示的FLT3阻害剤

いくつかの実施形態では、FLT3阻害剤はギルテリチニブである。ギルテリチニブはASP2215としても知られる。ギルテリチニブは、潜在的抗腫瘍薬活性を有する、受容体チロシンキナーゼ（RTK）FMS関連チロシンキナーゼ3（FLT3、STK1、またはFLK2）、AXL（UFOまたはJTK11）および未分化リンパ腫キナーゼ（ALKまたはCD246）の経口で生体利用可能な阻害剤である。ギルテリチニブは、野生型と変異形態両方のFLT3、AXLおよびALKに結合し、阻害する。これは、これらのRTKを過剰発現するがん細胞型におけるFLT3、AXL、およびALKにより媒介されるシグナル伝達経路の阻害ならびに腫瘍細胞増殖の減少をもたらす。ギルテリチニブは、例えば、Perl et al. N Engl J Med (2019) 381:1728-1740に開示

される。いくつかの実施形態では、ギルテリチニブは経口的に投与される。

【0374】

いくつかの実施形態では、FLT3阻害剤はキザルチニブである。キザルチニブは、AC220または1-(5-tert-butyl-1,2-oxisazole-3-[4-[6-(2-morpholin-4-ylethoxy)imidazo[2,1-b][1,3]benzothiazol-2-yl]phenyl]ureaとしても知られる。キザルチニブは、例えば、Cortes et al. The Lancet (2019) 20(7):984-997に開示される。いくつかの実施形態では、キザルチニブは経口的に投与される。いくつかの実施形態では、キザルチニブは、20~60mg、例えば、20mg、30mg、40mg、および／または60mgで投与される。いくつかの実施形態では、キザルチニブは1日1回投与される。いくつかの実施形態では、キザルチニブは平坦用量で投与される。いくつかの実施形態では、キザルチニブは、20mgで毎日投与される。いくつかの実施形態では、キザルチニブは、30mgで1日1回投与される。いくつかの実施形態では、キザルチニブは、40mgで1日1回投与される。いくつかの実施形態では、キザルチニブは用量漸増レジメンで投与される。いくつかの実施形態では、キザルチニブは、例えば28日サイクルの1~14日目に30mgで毎日投与され、例えば28日サイクルの15~28日目に60mgで毎日投与される。いくつかの実施形態では、キザルチニブは、例えば28日サイクルの1~14日目に20mgで毎日投与され、例えば28日サイクルの15~28日目に30mgで毎日投与される。

10

【0375】

いくつかの実施形態では、FLT3阻害剤はクレノラニブである。クレノラニブは、潜在的抗腫瘍薬活性を有する、血小板由来増殖因子受容体(PDGF-R)を標的化する経口で生体利用可能な小分子である。クレノラニブは、PDGF-Rに結合し、阻害し、PDGF-R関連シグナル伝達経路の阻害、ゆえに、腫瘍血管新生および腫瘍細胞増殖の阻害をもたらす。クレノラニブはCP-868596としても知られる。クレノラニブは、例えば、Zimmerman et al. Blood (2013) 122(22):3607-3615に開示されている。いくつかの実施形態では、クレノラニブは経口的に投与される。いくつかの実施形態では、クレノラニブは毎日投与される。いくつかの実施形態では、クレノラニブは、100~200mg、例えば、100mgまたは200mgで投与される。いくつかの実施形態では、クレノラニブは、1日1回、1日2回、または1日3回投与される。いくつかの実施形態では、クレノラニブは、200mgで毎日、3回の等しい用量で、例えば、8時間ごとに投与される。

20

30

【0376】

KIT阻害剤

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される維持療法および組合せは、KIT阻害剤とさらに組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、KIT阻害剤は、リプレチニブ、またはアバプリチニブから選択される。

【0377】

例示的KIT阻害剤

いくつかの実施形態では、KIT阻害剤はリプレチニブである。リプレチニブは、潜在的抗腫瘍薬活性を有する、腫瘍関連抗原(TAA)マスト／幹細胞因子受容体(SCFR)KITおよび血小板由来増殖因子受容体アルファ(PDGF-R-α; PDGF-Rα)の野生型および変異型形態の経口で生体利用可能なスイッチポケット調節阻害剤である。経口投与の際、リプレチニブは、KITおよびPDGF-Rαの野生型と変異型形態の両方を、それらのスイッチポケット結合部位で特異的に標的化し、結合し、これにより、これらのキナーゼの不活性な立体構造から活性な立体構造へのスイッチが妨げられ、それらの野生型および変異型形態が不活性化される。これは、KIT/PDGF-Rα派生のがんにおいて、KIT/PDGF-Rαにより媒介される腫瘍細胞シグナル伝達を抑止し、増殖を妨げる。DCC-2618は、血管内皮増殖因子受容体タイプ2(VEGFR2; KDR)、アンジオポエチン-1受容体(TIE2; TEK)、PDGF-R-βおよび

40

50

マクロファージコロニー刺激因子1受容体 (FMS ; CSF1R) を含む、いくつかの他のキナーゼも阻害し、これにより、腫瘍細胞成長をさらに阻害する。リプレチニブは、DCC2618、QINLOCK (商標) (Deciphera)、または1-N'-[2,5-ジフルオロ-4-[2-(1-メチルピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル]オキシフェニル]-1-N'-フェニルシクロプロパン-1,1-ジカルボキサミドとしても知られる。いくつかの実施形態では、リプレチニブは経口的に投与される。いくつかの実施形態では、リプレチニブは、100~200mg、例えば、150mgで投与される。いくつかの実施形態では、リプレチニブは、3つの50mgの錠剤として投与される。いくつかの実施形態では、リプレチニブは、150mgで1日1回投与される。いくつかの実施形態では、リプレチニブは、1日1回摂取される3つの50mgの錠剤として投与される。

10

【0378】

いくつかの実施形態では、KIT阻害剤はアバプリチニブである。アバプリチニブは、BLU-285またはAYVAKIT (商標) (Blueprint Medicines) としても知られる。アバプリチニブは、潜在的抗腫瘍薬活性を有する、血小板由来の増殖因子受容体アルファ (PDGFRアルファ; PDGFRα) およびマスト/幹細胞因子受容体c-Kit (SCFR) の特異的な変異型形態の経口で生体利用可能な阻害剤である。経口投与の際、アバプリチニブは、PDGFRα D842V変異体および様々なKITエクソン17変異体を含む、PDGFRαおよびc-Kitの特異的な変異型形態に特異的に結合し、阻害する。これは、これらのPDGFRαおよびc-Kit変異体を発現する腫瘍細胞において、PDGFRαおよびc-Kitにより媒介されるシグナル伝達経路の阻害ならびに増殖の阻害をもたらす。いくつかの実施形態では、アバプリチニブは経口的に投与される。いくつかの実施形態では、アバプリチニブは毎日投与される。いくつかの実施形態では、アバプリチニブは、100~300mg、例えば、100mg、200mg、300mgで投与される。いくつかの実施形態では、アバプリチニブは1日1回投与される。いくつかの実施形態では、アバプリチニブは、300mgで1日1回投与される。いくつかの実施形態では、アバプリチニブは、200mgで1日1回投与される。いくつかの実施形態では、アバプリチニブは、100mgで1日1回投与される。いくつかの実施形態では、アバプリチニブは、例えば、28日サイクルで継続して投与される。

20

30

【0379】

PD-1 阻害剤

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される維持療法および/または組合せは、PD-1阻害剤と組み合わせてさらに投与される。いくつかの実施形態では、PD-1阻害剤は、スパルタリズマブ (PDR001、Novartis)、ニボルマブ (Bristol-Myers Squibb)、ペムブロリズマブ (Merck & Co)、ピディリズマブ (CureTech)、MED10680 (Medimmune)、REGN2810 (Regeneron)、TSR-042 (Tesarro)、PF-06801591 (Pfizer)、BGB-A317 (Beigene)、BGB-108 (Beigene)、INCSHR1210 (Incyte)、またはAMP-224 (Ampimmune) から選択される。

40

【0380】

例示的PD-1 阻害剤

一実施形態では、PD-1阻害剤は抗PD-1抗体分子である。一実施形態では、PD-1阻害剤は、参照によりその全体が組み込まれる、名称「Antibody Molecules to PD-1 and Uses Thereof」で2015年7月30日に公開された、米国特許出願公開第2015/0210769号明細書に記載される抗PD-1抗体分子である。本明細書に記載される抗体分子は、参照によりその全体が組み込まれる米国特許出願公開第2015/0210769号明細書に記載されるベクター、宿主細胞、および方法により作製することができる。

50

【0381】

他の例示的PD-1阻害剤

一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、MDX-1106、MDX-1106-04、ONO-4538、BMS-936558、またはOPDIVO（登録商標）としても知られる、ニボルマブ（Bristol-Myers Squibb）である。ニボルマブ（クローン5C4）および他の抗PD-1抗体は、参照によりその全体が組み込まれる米国特許第8,008,449号明細書および国際公開第2006/121168号パンフレットに開示される。一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、ニボルマブの、CDR配列（またはまとめてすべてのCDR配列）、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列、または重鎖もしくは軽鎖配列のうちの1つまたは複数を含む。

10

【0382】

一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、ランブロリズマブ、MK-3475、MK03475、SCH-900475、またはKEYTRUDA（登録商標）としても知られるペムブロリズマブ（Merck & Co）である。ペムブロリズマブおよび他の抗PD-1抗体は、参照によりその全体が組み込まれる、Hamid, O. et al. (2013) New England Journal of Medicine 369 (2): 134-44、米国特許第8,354,509号明細書、および国際公開第2009/114335号パンフレットに開示される。一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、例えば、表2に開示されるペムブロリズマブの、CDR配列（またはまとめてすべてのCDR配列）、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列、または重鎖もしくは軽鎖配列のうちの1つまたは複数を含む。

20

【0383】

一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、CT-011としても知られるピディリズマブ（CureTech）である。ピディリズマブおよび他の抗PD-1抗体は、参照によりその全体が組み込まれる、Rosenblatt, J. et al. (2011) J Immunotherapy 34 (5): 409-18、米国特許第7,695,715号明細書、米国特許第7,332,582号明細書、および米国特許第8,686,119号明細書に開示される。一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、ピディリズマブの、CDR配列（またはまとめてすべてのCDR配列）、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列、または重鎖もしくは軽鎖配列のうちの1つまたは複数を含む。

【0384】

一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、AMP-514としても知られるMEDIO680（Medimmune）である。MEDIO680および他の抗PD-1抗体は、参照によりその全体が組み込まれる、米国特許第9,205,148号明細書および国際公開第2012/145493号パンフレットに開示される。一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、MEDIO680の、CDR配列（またはまとめてすべてのCDR配列）、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列、または重鎖もしくは軽鎖配列のうちの1つまたは複数を含む。

30

【0385】

一実施形態では、抗PD-1抗体分子はREGN2810（Regeneron）である。一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、REGN2810の、CDR配列（またはまとめてすべてのCDR配列）、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列、または重鎖もしくは軽鎖配列のうちの1つまたは複数を含む。

40

【0386】

一実施形態では、抗PD-1抗体分子はPF-06801591（Pfizer）である。一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、PF-06801591の、CDR配列（またはまとめてすべてのCDR配列）、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列、または重鎖もしくは軽鎖配列のうちの1つまたは複数を含む。

【0387】

一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、BGB-A317またはBGB-108（Bigenne）である。一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、BGB-A317また

50

はBGB-108の、CDR配列（またはまとめてすべてのCDR配列）、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列、または重鎖もしくは軽鎖配列のうちの1つまたは複数を含む。

【0388】

一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、INC SHR 01210またはSHR-1210としても知られる、INC SHR 1210 (IncYTE)である。一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、INC SHR 1210の、CDR配列（またはまとめてすべてのCDR配列）、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列、または重鎖もしくは軽鎖配列のうちの1つまたは複数を含む。

【0389】

一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、ANB 011としても知られる、TSR-042 (Tesarro)である。一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、TSR-042の、CDR配列（またはまとめてすべてのCDR配列）、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列、または重鎖もしくは軽鎖配列のうちの1つまたは複数を含む。

【0390】

さらに公知の抗PD-1抗体は、例えば、参照によりその全体が組み込まれる、国際公開第2015/112800号パンフレット、国際公開第2016/092419号パンフレット、国際公開第2015/085847号パンフレット、国際公開第2014/179664号パンフレット、国際公開第2014/194302号パンフレット、国際公開第2014/209804号パンフレット、国際公開第2015/200119号パンフレット、米国特許第8,735,553号明細書、米国特許第7,488,802号明細書、米国特許第8,927,697号明細書、米国特許第8,993,731号明細書、および米国特許第9,102,727号明細書に記載されるものが含まれる。

【0391】

一実施形態では、抗PD-1抗体は、本明細書に記載される抗PD-1抗体のうちの1つとの結合について競合する、および／または本明細書に記載される抗PD-1抗体のうちの1つと同じ、PD-1上のエピトープに結合する抗体である。

【0392】

一実施形態では、PD-1阻害剤は、例えば、参照によりその全体が組み込まれる米国特許第8,907,053号明細書に記載される、PD-1シグナル伝達経路を阻害するペプチドである。一実施形態では、PD-1阻害剤は、イムノアドヘシン（例えば、定常領域（例えば、免疫グロブリン配列のFc領域）に融合したPD-L1またはPD-L2の細胞外部分またはPD-1結合部分を含むイムノアドヘシン））である。一実施形態では、PD-1阻害剤は、AMP-224（例えば、参照によりその全体が組み込まれる国際公開第2010/027827号パンフレットおよび国際公開第2011/066342号パンフレットに開示される、B7-DCIg (Amplimmune)）である。

【0393】

PD-L1阻害剤

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される維持療法および／または組合せは、PD-L1阻害剤と組合せてさらに投与される。いくつかの実施形態では、PD-L1阻害剤は、FAZ 053 (Novartis)、アテゾリズマブ (Genentech/Roche)、アベルマブ (Merck SeronoおよびPfizer)、デュルバルマブ (MedImmune/AstraZeneca)、またはBMS-936559 (Bristol-Myers Squibb)から選択される。

【0394】

例示的PD-L1阻害剤

一実施形態では、PD-L1阻害剤は抗PD-L1抗体分子である。一実施形態では、PD-L1阻害剤は、参照によりその全体が組み込まれる、名称「Antibody Molecules to PD-L1 and Uses Thereof」で、2016年4月21日に公開された、米国特許出願公開第2016/0108123号明細書に開示される抗PD-L1抗体分子である。本明細書に記載される抗体分子は、参照により

10

20

30

40

50

その全体が組み込まれる米国特許出願公開第2016/0108123号明細書に記載されるベクター、宿主細胞、および方法により作製することができる。

【0395】

他の例示的PD-L1阻害剤

一実施形態では、抗PD-L1抗体分子は、MPDL3280A、RG7446、RO5541267、YW243.55.S70、またはTECENTRIQ（商標）としても知られる、アテゾリズマブ（Genentech/Roche）である。アテゾリズマブおよび他の抗PD-L1抗体は、参照によりその全体が組み込まれる米国特許第8,217,149号明細書に開示される。一実施形態では、抗PD-L1抗体分子は、アテゾリズマブの、CDR配列（またはまとめてすべてのCDR配列）、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列、または重鎖もしくは軽鎖配列のうちの1つまたは複数を含む。

10

【0396】

一実施形態では、抗PD-L1抗体分子は、MSB0010718Cとしても知られる、アベルマブ（Merck SeronoおよびPfizer）である。アベルマブおよび他の抗PD-L1抗体は、参照によりその全体が組み込まれる国際公開第2013/079174号パンフレットに開示される。一実施形態では、抗PD-L1抗体分子は、アベルマブの、CDR配列（またはまとめてすべてのCDR配列）、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列、または重鎖もしくは軽鎖配列のうちの1つまたは複数を含む。

【0397】

一実施形態では、抗PD-L1抗体分子は、MEDI4736としても知られるデュルバルマブ（MedImmune/AstraZeneca）である。デュルバルマブおよび他の抗PD-L1抗体は、参照によりその全体が組み込まれる米国特許第8,779,108号明細書に開示される。一実施形態では、抗PD-L1抗体分子は、デュルバルマブの、CDR配列（またはまとめてすべてのCDR配列）、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列、または重鎖もしくは軽鎖配列のうちの1つまたは複数を含む。

20

【0398】

一実施形態では、抗PD-L1抗体分子は、MDX-1105または12A4としても知られるBMS-936559（Bristol-Myers Squibb）である。BMS-936559および他の抗PD-L1抗体は、参照によりその全体が組み込まれる米国特許第7,943,743号明細書および国際公開第2015/081158号パンフレットに開示される。一実施形態では、抗PD-L1抗体分子は、BMS-936559の、CDR配列（またはまとめてすべてのCDR配列）、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列、または重鎖もしくは軽鎖配列のうちの1つまたは複数を含む。

30

【0399】

さらに公知の抗PD-L1抗体は、例えば、参照によりその全体が組み込まれる、国際公開第2015/181342号パンフレット、国際公開第2014/100079号パンフレット、国際公開第2016/000619号パンフレット、国際公開第2014/022758号パンフレット、国際公開第2014/055897号パンフレット、国際公開第2015/061668号パンフレット、国際公開第2013/079174号パンフレット、国際公開第2012/145493号パンフレット、国際公開第2015/112805号パンフレット、国際公開第2015/109124号パンフレット、国際公開第2015/195163号パンフレット、米国特許第8,168,179号明細書、米国特許第8,552,154号明細書、米国特許第8,460,927号明細書、および米国特許第9,175,082号明細書に記載されるものを含む。

40

【0400】

一実施形態では、抗PD-L1抗体は、本明細書に記載される抗PD-L1抗体のうちの1つとの結合について競合する、および／または本明細書に記載される抗PD-L1抗体のうちの1つと同じ、PD-L1上のエピトープに結合する抗体である。

【0401】

LAG-3阻害剤

50

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される維持療法および／または組合せは、LAG-3 阻害剤とさらに組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、LAG-3 阻害剤は、LAG525 (Novartis)、BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb)、またはTSR-033 (Tesarro) から選択される。

【0402】

例示的LAG-3 阻害剤

一実施形態では、LAG-3 阻害剤は抗LAG-3 抗体分子である。一実施形態では、LAG-3 阻害剤は、参照によりその全体が組み込まれる、名称「Antibody Molecules to LAG-3 and Uses Thereof」で、2015 年9月17日に公開された、米国特許出願公開第2015/0259420号明細書に開示される、抗LAG-3 抗体分子である。本明細書に記載される抗体分子は、参照によりその全体が組み込まれる米国特許出願公開第2015/0259420号明細書に記載されるベクター、宿主細胞、および方法により作製することができる。

10

【0403】

他の例示的LAG-3 阻害剤

一実施形態では、抗LAG-3 抗体分子は、BMS986016としても知られるBMS-986016 (Bristol-Myers Squibb) である。BMS-986016 および他の抗LAG-3 抗体は、参照によりその全体が組み込まれる、国際公開第2015/116539号パンフレットおよび米国特許第9,505,839号明細書に開示される。一実施形態では、抗LAG-3 抗体分子は、BMS-986016の、CDR配列（またはまとめてすべてのCDR配列）、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列、または重鎖もしくは軽鎖配列のうちの1つまたは複数を含む。

20

【0404】

一実施形態では、抗LAG-3 抗体分子はTSR-033 (Tesarro) である。一実施形態では、抗LAG-3 抗体分子は、TSR-033の、CDR配列（またはまとめてすべてのCDR配列）、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列、または重鎖もしくは軽鎖配列のうちの1つまたは複数を含む。

【0405】

一実施形態では、抗LAG-3 抗体分子はIMP731またはGSK2831781 (GSKおよびPrima BioMed) である。IMP731および他の抗LAG-3 抗体は、参照によりその全体が組み込まれる、国際公開第2008/132601号パンフレットおよび米国特許第9,244,059号明細書に開示される。一実施形態では、抗LAG-3 抗体分子は、IMP731の、CDR配列（またはまとめてすべてのCDR配列）、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列、または重鎖もしくは軽鎖配列のうちの1つまたは複数を含む。一実施形態では、抗LAG-3 抗体分子は、GSK2831781の、CDR配列（またはまとめてすべてのCDR配列）、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列、または重鎖もしくは軽鎖配列のうちの1つまたは複数を含む。

30

【0406】

一実施形態では、抗LAG-3 抗体分子はIMP761 (Prima BioMed) である。一実施形態では、抗LAG-3 抗体分子は、IMP761の、CDR配列（またはまとめてすべてのCDR配列）、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列、または重鎖もしくは軽鎖配列のうちの1つまたは複数を含む。

40

【0407】

さらに知られる抗LAG-3 抗体は、例えば、参照によりその全体が組み込まれる国際公開第2008/132601号パンフレット、国際公開第2010/019570号パンフレット、国際公開第2014/140180号パンフレット、国際公開第2015/116539号パンフレット、国際公開第2015/200119号パンフレット、国際公開第2016/028672号パンフレット、米国特許第9,244,059号明細書、米国特許第9,505,839号明細書に記載されるものを含む。

50

【0408】

一実施形態では、抗LAG-3抗体は、本明細書に記載される抗LAG-3抗体のうちの1つとの結合について競合する、および／または本明細書に記載される抗LAG-3抗体のうちの1つと同じ、LAG-3上のエピトープに結合する抗体である。

【0409】

一実施形態では、抗LAG-3阻害剤は、可溶性LAG-3タンパク質、例えば、参照によりその全体が組み込まれる国際公開第2009/044273号パンフレットに開示されるIMP321 (Prima BioMed) である。

【0410】

GITRアゴニスト

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される維持療法および／または組合せは、GITRアゴニストと組合せて投与される。いくつかの実施形態では、GITRアゴニストは、GWN323 (NVS)、BMS-986156、MK-4166もしくはMK-1248 (Merck)、TRX518 (Leap Therapeutics)、INCGN1876 (Incyte/Genentech)、AMG 228 (Amgen) またはINBRX-110 (Inhibrx) である。

【0411】

例示的GITRアゴニスト

一実施形態では、GITRアゴニストは抗GITR抗体分子である。一実施形態では、GITRアゴニストは、参照によりその全体が組み込まれる、名称「Compositions and Methods of Use for Augmented Immune Response and Cancer Therapy」で、2016年4月14日に公開された、国際公開第2016/057846号パンフレットに記載される、抗GITR抗体分子である。本明細書に記載される抗体分子は、参照によりその全体が組み込まれる国際公開第2016/057846号パンフレットに記載されるベクター、宿主細胞、および方法により作製することができる。

【0412】

他の例示的GITRアゴニスト

一実施形態では、抗GITR抗体分子は、BMS 986156またはBMS986156としても知られる、BMS-986156 (Bristol-Myers Squibb) である。BMS-986156および他の抗GITR抗体は、例えば、参照によりその全体が組み込まれる、米国特許第9,228,016号明細書および国際公開第2016/196792号パンフレットに開示される。一実施形態では、抗GITR抗体分子は、BMS-986156の、CDR配列（またはまとめてすべてのCDR配列）、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列、または重鎖もしくは軽鎖配列のうちの1つまたは複数を含む。

【0413】

一実施形態では、抗GITR抗体分子は、MK-4166またはMK-1248 (Merck) である。MK-4166、MK-1248、および他の抗GITR抗体は、例えば、参照によりその全体が組み込まれる、米国特許第8,709,424号明細書、国際公開第2011/028683号パンフレット、国際公開第2015/026684号パンフレット、およびMahne et al. Cancer Res. 2017; 77 (5): 1108-1118に開示される。一実施形態では、抗GITR抗体分子は、MK-4166またはMK-1248の、CDR配列（またはまとめてすべてのCDR配列）、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列、または重鎖もしくは軽鎖配列のうちの1つまたは複数を含む。

【0414】

一実施形態では、抗GITR抗体分子はTRX518 (Leap Therapeutics) である。TRX518および他の抗GITR抗体は、例えば、参照によりその全体が組み込まれる米国特許第7,812,135号明細書、米国特許第8,388,967号明細書、米国特許第9,028,823号明細書、国際公開第2006/10502

10

20

30

40

50

1号パンフレット、およびPonte J et al. (2010) Clinical Immunology; 135:S96に開示される。一実施形態では、抗GITR抗体分子は、TRX518の、CDR配列（またはまとめてすべてのCDR配列）、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列、または重鎖もしくは軽鎖配列のうちの1つまたは複数を含む。

【0415】

一実施形態では、抗GITR抗体分子はINCAGN1876 (Incyte / Agenus) である。INCAGN1876および他の抗GITR抗体は、例えば、参照によりその全体が組み込まれる、米国特許出願公開第2015/0368349号明細書および国際公開第2015/184099号パンフレットに開示される。一実施形態では、抗GITR抗体分子は、INCAGN1876の、CDR配列（またはまとめてすべてのCDR配列）、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列、または重鎖もしくは軽鎖配列のうちの1つまたは複数を含む。

10

【0416】

一実施形態では、抗GITR抗体分子はAMG 228 (Amgen) である。AMG 228および他の抗GITR抗体は、例えば、参照によりその全体が組み込まれる、米国特許第9,464,139号明細書および国際公開第2015/031667号パンフレットに開示される。一実施形態では、抗GITR抗体分子は、AMG 228の、CDR配列（またはまとめてすべてのCDR配列）、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列、または重鎖もしくは軽鎖配列のうちの1つまたは複数を含む。

【0417】

一実施形態では、抗GITR抗体分子はINBRX-110 (Inhibrx) である。INBRX-110および他の抗GITR抗体は、例えば、参照によりその全体が組み込まれる、米国特許出願公開第2017/0022284号明細書および国際公開第2017/015623号パンフレットに開示される。一実施形態では、GITRアゴニストは、INBRX-110の、CDR配列（またはまとめてすべてのCDR配列）、重鎖もしくは軽鎖可変領域配列、または重鎖もしくは軽鎖配列のうちの1つまたは複数を含む。

20

【0418】

一実施形態では、GITRアゴニスト（例えば、融合タンパク質）は、MEDI1873としても知られる、MEDI 1873 (MedImmune) である。MEDI 1873および他のGITRアゴニストは、例えば、参照によりその全体が組み込まれる、米国特許出願公開第2017/0073386号明細書、国際公開第2017/025610号パンフレット、およびRoss et al. Cancer Res 2016; 76(14 Suppl): Abstract nr 561に開示される。一実施形態では、GITRアゴニストは、MEDI 1873のグルコシル化誘発性TNF受容体リガンド (GITRL) の、IgG Fcドメイン、機能的多量体形成ドメイン、および受容体結合ドメインのうちの1つまたは複数を含む。

30

【0419】

さらに公知のGITRアゴニスト（例えば、抗GITR抗体）は、例えば、参照によりその全体が組み込まれる国際公開第2016/054638号パンフレットに記載されるものを含む。

40

【0420】

一実施形態では、抗GITR抗体は、本明細書に記載される抗GITR抗体のうちの1つとの結合について競合する、および／または本明細書に記載される抗GITR抗体のうちの1つと同じ、GITR上のエピトープに結合する抗体である。

【0421】

一実施形態では、GITRアゴニストは、GITRシグナル伝達経路を活性化するペプチドである。一実施形態では、GITRアゴニストは、定常領域（例えば、免疫グロブリン配列のFc領域）に融合されたイムノアドヘシン結合断片（例えば、GITRLの細胞外部分またはGITR結合部分を含むイムノアドヘシン結合断片）である。

【0422】

50

IL15 / IL-15Ra 複合体

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される維持療法および／または組合せは、IL-15 / IL-15Ra 複合体と組合せてさらに投与される。いくつかの実施形態では、IL-15 / IL-15Ra 複合体は、NIZ985 (Novartis)、ALT-803 (Altor) またはCYP0150 (Cytune) から選択される

【0423】

例示的 IL-15 / IL-15Ra 複合体

一実施形態では、IL-15 / IL-15Ra 複合体は、ヒトIL-15Raの可溶性形態と複合体を形成したヒトIL-15を含む。複合体は、IL-15Raの可溶性形態に共有結合または非共有結合したIL-15を含み得る。特定の実施形態では、ヒトIL-15は、IL-15Raの可溶性形態に非共有結合している。特定の実施形態では、ヒトIL-15の組成物は、本明細書に参照によりその全体が組み込まれる国際公開第2014/066527号パンフレットに記載されるアミノ酸配列を含み、可溶性形態のヒトIL-15Raは、参照によりその全体が組み込まれる国際公開第2014/066527号パンフレットに記載されるアミノ酸配列を含む。本明細書に記載される分子は、参照によりその全体が組み込まれる国際公開第2007/084342号パンフレットに記載されるベクター、宿主細胞、および方法により作製することができる。

【0424】

他の例示的 IL-15 / IL-15Ra 複合体

一実施形態では、IL-15 / IL-15Ra 複合体は、ALT-803、IL-15 / IL-15Ra Fc 融合タンパク質 (IL-15N72D: IL-15RaSu / Fc 可溶性複合体) である。ALT-803は、参照によりその全体が組み込まれる国際公開第2008/143794号パンフレットに開示される。

【0425】

一実施形態では、IL-15 / IL-15Ra 複合体は、IL-15Ra (CYP0150、Cytune) のシドメインに融合したIL-15を含む。IL-15Raのシドメインは、IL-15Raのシグナルペプチド後の第1のシステイン残基で始まり、前記シグナルペプチド後の4番目のシステイン残基で終わるドメインを指す。IL-15Raのシドメインに融合したIL-15の複合体は、参照によりその全体が組み込まれる、国際公開第2007/04606号パンフレットおよび国際公開第2012/175222号パンフレットに開示される。

【0426】

医薬組成物、製剤、およびキット

別の態様では、本開示は、薬学的に許容される担体と一緒に製剤化された本明細書に記載される維持療法および／または組合せを含む、組成物、例えば、薬学的に許容される組成物を提供する。本明細書で使用されるように、「薬学的に許容される担体」には、生理的に適合するありとあらゆる溶剤、分散媒、等張および吸収遅延剤などが含まれる。担体は静脈内、筋肉内、皮下、非経口、直腸、脊髄または上皮投与（例えば、注射または注入により）に適することが可能である。

【0427】

本明細書に記載される組成物は種々の形態であってよい。これらの形態には、例えば、液状溶液（例えば、注射可能および注入不能溶液）、分散液または懸濁液、リポソームおよび坐薬などの液体、半固体、固形剤形が含まれる。好ましい形態は、意図する投与様式および治療適用に依存する。典型的な好ましい組成物は、注射可能または注入不能溶液の形態である。好ましい投与様式は非経口（例えば、静脈内、皮下、腹腔内、筋肉内）である。好ましい実施形態では、抗体は静脈内注入または注射により投与される。別の好ましい実施形態では、抗体は筋肉内または皮下注射により投与される。

【0428】

本明細書で使用される語句「非経口投与」および「非経口的に投与される」は、腸内および局所投与以外の通常は注射による投与様式を意味し、限定せずに、静脈内、筋肉内、

10

20

30

40

50

動脈内、くも膜下腔内、関節内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節腔内、嚢下、くも膜下、脊髄内、硬膜内および胸骨内注射および注入が含まれる。

【0429】

治療組成物は典型的には、製造および貯蔵の条件下で無菌であり安定しているべきである。組成物は溶液、マイクロエマルジョン、分散液、リポソーム、または高抗体濃度に適した他の秩序立った構造として処方することが可能である。無菌注射可能溶液は、活性化合物（例えば、抗体または抗体部分）を必要な量で適切な溶剤に必要な応じて、上に列挙した成分のうちの1つまたは組合せと一緒に取り込み、それに続いて無菌化濾過することにより調製することが可能である。一般には、分散液は、活性化合物を基本的な分散媒および上に列挙される成分由来の必要な他の成分を含有する無菌媒体に取り込むことにより調製される。無菌注射液の調製のための無菌粉末の場合には、好ましい調製方法は、活性成分プラスその既に無菌濾過された溶液由来の任意の追加の所望の成分の粉末をもたらす真空乾燥および凍結乾燥である。溶液の適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用により、分散液の場合には必要な粒子サイズの維持により、および界面活性剤の使用により維持することが可能である。注射可能な組成物の長期の吸収は、組成物中に吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸塩およびゼラチンを含むことによりもたらすことが可能である。

10

【0430】

本明細書に記載される組合せまたは組成物は、本明細書に記載される対象への投与（例えば、静脈内投与）に適した製剤（例えば、投薬製剤または投薬形態）に製剤化することができる。本明細書に記載される製剤は、液体製剤、凍結乾燥製剤、または復元製剤であり得る。

20

【0431】

ある特定の実施形態では、製剤は液体製剤である。いくつかの実施形態では、製剤（例えば、液体製剤）は、TIM-3阻害剤（例えば、本明細書に記載される抗TIM-3抗体分子）および緩衝剤を含む。

【0432】

いくつかの実施形態では、製剤（例えば、液体製剤）は、25 mg/mLから250 mg/mL、例えば、50 mg/mLから200 mg/mL、60 mg/mLから180 mg/mL、70 mg/mLから150 mg/mL、80 mg/mLから120 mg/mL、90 mg/mLから110 mg/mL、50 mg/mLから150 mg/mL、50 mg/mLから100 mg/mL、150 mg/mLから200 mg/mL、または100 mg/mLから200 mg/mL、例えば、50 mg/mL、60 mg/mL、70 mg/mL、80 mg/mL、90 mg/mL、100 mg/mL、110 mg/mL、120 mg/mL、130 mg/mL、140 mg/mL、または150 mg/mLの濃度で存在する抗TIM-3抗体分子を含む。ある特定の実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、80 mg/mLから120 mg/mL、例えば、100 mg/mLの濃度で存在する。

30

【0433】

いくつかの実施形態では、製剤（例えば、液体製剤）は、ヒスチジンを含む緩衝剤（例えば、ヒスチジン緩衝剤）を含む。ある特定の実施形態では、緩衝剤（例えば、ヒスチジン緩衝剤）は、1 mMから100 mM、例えば、2 mMから50 mM、5 mMから40 mM、10 mMから30 mM、15 mMから25 mM、5 mMから40 mM、5 mMから30 mM、5 mMから20 mM、5 mMから10 mM、40 mMから50 mM、30 mMから50 mM、20 mMから50 mM、10 mMから50 mM、または5 mMから50 mM、例えば、2 mM、5 mM、10 mM、15 mM、20 mM、25 mM、30 mM、35 mM、40 mM、45 mM、または50 mMの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、緩衝剤（例えば、ヒスチジン緩衝剤）は、15 mMから25 mM、例えば、20 mMの濃度で存在する。他の実施形態では、緩衝剤（例えば、ヒスチジン緩衝剤）は、4から7、例えば、5から6、例えば、5、5.5、または6のpHを有する。いくつかの実施形態で

40

50

は、緩衝剤（例えば、ヒスチジン緩衝剤）は、5から6、例えば、5.5のpHを有する。ある特定の実施形態では、緩衝剤は、15mMから25mM（例えば、20mM）の濃度でヒスチジン緩衝剤を含み、5から6（例えば、5.5）のpHを有する。ある特定の実施形態では、緩衝剤は、ヒスチジンおよびヒスチジン-HClを含む。

【0434】

いくつかの実施形態では、製剤（例えば、液体製剤）は、80から120mg/mL、例えば、100mg/mLの濃度で存在する抗TIM-3抗体分子および15mMから25mM（例えば、20mM）の濃度でヒスチジン緩衝剤を含み、5から6（例えば、5.5）のpHを有する緩衝剤を含む。

【0435】

いくつかの実施形態では、製剤（例えば、液体製剤）は炭水化物をさらに含む。ある特定の実施形態では、炭水化物はスクロースである。いくつかの実施形態では、炭水化物（例えば、スクロース）は、50mMから500mM、例えば、100mMから400mM、150mMから300mM、180mMから250mM、200mMから240mM、210mMから230mM、100mMから300mM、100mMから250mM、100mMから200mM、100mMから150mM、300mMから400mM、200mMから400mM、または100mMから400mM、例えば、100mM、150mM、180mM、200mM、220mM、250mM、300mM、350mM、または400mMの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、製剤は、200mMから250mM、例えば、220mMの濃度で存在する炭水化物またはスクロースを含む。

【0436】

いくつかの実施形態では、製剤（例えば、液体製剤）は、80から120mg/mL、例えば、100mg/mLの濃度で存在する抗TIM-3抗体分子、15mMから25mM（例えば、20mM）の濃度でヒスチジン緩衝剤を含み、5から6（例えば、5.5）のpHを有する緩衝剤、および200mMから250mM、例えば、220mMの濃度で存在する炭水化物またはスクロースを含む。

【0437】

いくつかの実施形態では、製剤（例えば、液体製剤）は界面活性剤をさらに含む。ある特定の実施形態では、界面活性剤はポリソルベート20である。いくつかの実施形態では、界面活性剤またはポリソルベート20は、0.005%から0.1%（w/w）、例えば、0.01%から0.08%、0.02%から0.06%、0.03%から0.05%、0.01%から0.06%、0.01%から0.05%、0.01%から0.03%、0.06%から0.08%、0.04%から0.08%、または0.02%から0.08%（w/w）、例えば、0.01%、0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06%、0.07%、0.08%、0.09%、または0.1%（w/w）の濃度で存在する。いくつかの実施形態では、製剤は、0.03%から0.05%、例えば、0.04%（w/w）の濃度で存在する界面活性剤またはポリソルベート20を含む。

【0438】

いくつかの実施形態では、製剤（例えば、液体製剤）は、80から120mg/mL、例えば、100mg/mLの濃度で存在する抗TIM-3抗体分子、15mMから25mM（例えば、20mM）の濃度でヒスチジン緩衝剤を含み、5から6（例えば、5.5）のpHを有する緩衝剤、200mMから250mM、例えば、220mMの濃度で存在する炭水化物またはスクロース、および0.03%から0.05%、例えば、0.04%（w/w）の濃度で存在する界面活性剤またはポリソルベート20を含む。

【0439】

いくつかの実施形態では、製剤（例えば、液体製剤）は、100mg/mLの濃度で存在する抗TIM-3抗体分子、20mMの濃度でヒスチジン緩衝剤（例えば、ヒスチジン/ヒスチジン-HCl）を含み、5.5のpHを有する緩衝剤、220mMの濃度で存在する炭水化物またはスクロース、および0.04%（w/w）の濃度で存在する界面活性剤またはポリソルベート20を含む。

10

20

30

40

50

【0440】

いくつかの実施形態では、液体製剤は、本明細書に記載される抗TIM-3抗体分子を含む製剤を希釈することにより調製される。例えば、薬物物質製剤は、1つまたは複数の賦形剤（例えば、濃縮賦形剤）を含む溶液で希釈することができる。いくつかの実施形態では、溶液は、ヒスチジン、スクロース、またはポリソルベート20のうちの1つ、2つ、またはすべてを含む。ある特定の実施形態では、溶液は、薬物物質製剤として同じ賦形剤（複数可）を含む。例示的賦形剤としては、アミノ酸（例えば、ヒスチジン）、炭水化物（例えば、スクロース）、または界面活性剤（例えば、ポリソルベート20）が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、液体製剤は復元凍結乾燥製剤ではない。他の実施形態では、液体製剤は復元凍結乾燥製剤である。いくつかの実施形態では、製剤は液体として保存される。他の実施形態では、製剤は液体として調製され、次いで、保存前に、例えば、凍結乾燥またはスプレー乾燥により乾燥される。

10

【0441】

ある特定の実施形態では、0.5 mLから10 mL（例えば、0.5 mLから8 mL、1 mLから6 mL、または2 mLから5 mL、例えば、1 mL、1.2 mL、1.5 mL、2 mL、3 mL、4 mL、4.5 mL、または5 mL）の液体製剤が、容器（例えば、バイアル）ごとに充填される。他の実施形態では、抽出可能な体積である少なくとも1 mL（例えば、少なくとも1.2 mL、少なくとも1.5 mL、少なくとも2 mL、少なくとも3 mL、少なくとも4 mL、または少なくとも5 mL）の液体製剤が、容器（例えば、バイアル）ごとに取り出すことができるように、液体製剤は、容器（例えば、バイアル）に充填される。ある特定の実施形態では、液体製剤は、臨床部門で希釈することなく、容器（例えば、バイアル）から抽出される。ある特定の実施形態では、液体製剤は、薬物物質製剤から希釈され、臨床部門で容器（例えば、バイアル）から抽出される。ある特定の実施形態では、製剤（例えば、液体製剤）は、例えば、患者への注入が始まる前に、例えば、1時間以内（例えば、45分、30分、または15分以内）に注入バッグに注入される。

20

【0442】

本明細書に記載される製剤は、容器内で保存することができる。本明細書に記載される製剤のうちのいずれかのため使用される容器は、例えば、バイアル、および場合により、ストッパー、蓋、または両方を含み得る。ある特定の実施形態では、バイアルは、ガラスバイアル、例えば、6 R白色のガラスバイアルである。他の実施形態では、ストッパーは、ゴムストッパー、例えば、灰色のゴムストッパーである。他の実施形態では、蓋は、フリップオフキャップ、例えば、アルミニウムフリップオフキャップである。いくつかの実施形態では、容器は、6 R白色のガラスバイアル、灰色のゴムストッパー、およびアルミニウムフリップオフキャップを含む。いくつかの実施形態では、容器（例えば、バイアル）は、使い捨て用容器である。ある特定の実施形態では、25 mg/mLから250 mg/mL、例えば、50 mg/mLから200 mg/mL、60 mg/mLから180 mg/mL、70 mg/mLから150 mg/mL、80 mg/mLから120 mg/mL、90 mg/mLから110 mg/mL、50 mg/mLから150 mg/mL、50 mg/mLから100 mg/mL、150 mg/mLから200 mg/mL、または100 mg/mLから200 mg/mL、例えば、50 mg/mL、60 mg/mL、70 mg/mL、80 mg/mL、90 mg/mL、100 mg/mL、110 mg/mL、120 mg/mL、130 mg/mL、140 mg/mL、または150 mg/mLの抗TIM-3抗体分子が、容器（例えば、バイアル）に存在する。

30

40

【0443】

いくつかの実施形態では、製剤は凍結乾燥製剤である。ある特定の実施形態では、凍結乾燥製剤は、本明細書に記載される抗TIM-3抗体分子を含む液体製剤から凍結乾燥される、または乾燥される。例えば、1から5 mL、例えば、1から2 mLの液体製剤が、容器（例えば、バイアル）ごとに充填され、凍結乾燥され得る。

【0444】

50

いくつかの実施形態では、製剤は復元製剤である。ある特定の実施形態では、復元製剤は、本明細書に記載される抗TIM-3抗体分子を含む凍結乾燥製剤から復元される。例えば、タンパク質が復元製剤に分散されるように、復元製剤は、凍結乾燥製剤を希釈剤に溶解することにより調製することができる。いくつかの実施形態では、凍結乾燥製剤は、注射用の1 mLから5 mL、例えば、1 mLから2 mL、例えば、1.2 mLの水または緩衝剤で復元される。ある特定の実施形態では、凍結乾燥製剤は、例えば、臨床部門で、注射用の1 mLから2 mLの水で復元される。

【0445】

いくつかの実施形態では、復元製剤は、抗TIM-3抗体分子（例えば、本明細書に記載される抗TIM-3抗体分子）および緩衝剤を含む。

10

【0446】

いくつかの実施形態では、復元製剤は、25 mg/mLから250 mg/mL、例えば、50 mg/mLから200 mg/mL、60 mg/mLから180 mg/mL、70 mg/mLから150 mg/mL、80 mg/mLから120 mg/mL、90 mg/mLから110 mg/mL、50 mg/mLから150 mg/mL、50 mg/mLから100 mg/mL、150 mg/mLから200 mg/mL、または100 mg/mLから200 mg/mL、例えば、50 mg/mL、60 mg/mL、70 mg/mL、80 mg/mL、90 mg/mL、100 mg/mL、110 mg/mL、120 mg/mL、130 mg/mL、140 mg/mL、または150 mg/mLの濃度で存在する抗TIM-3抗体分子を含む。ある特定の実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、80 mg/mLから120 mg/mL、例えば、100 mg/mLの濃度で存在する。

20

【0447】

いくつかの実施形態では、復元製剤は、ヒスチジン（例えば、ヒスチジン緩衝剤）を含む緩衝剤を含む。ある特定の実施形態では、緩衝剤（例えば、ヒスチジン緩衝剤）は、1 mMから100 mM、例えば、2 mMから50 mM、5 mMから40 mM、10 mMから30 mM、15 から25 mM、5 mMから40 mM、5 mMから30 mM、5 mMから20 mM、5 mMから10 mM、40 mMから50 mM、30 mMから50 mM、20 mMから50 mM、10 mMから50 mM、または5 mMから50 mM、例えば、2 mM、5 mM、10 mM、15 mM、20 mM、25 mM、30 mM、35 mM、40 mM、45 mM、または50 mMの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、緩衝剤（例えば、ヒスチジン緩衝剤）は、15 mMから25 mM、例えば、20 mMの濃度で存在する。他の実施形態では、緩衝剤（例えば、ヒスチジン緩衝剤）は、4 から7、例えば、5 から6、例えば、5、5.5、または6のpHを有する。いくつかの実施形態では、緩衝剤（例えば、ヒスチジン緩衝剤）は、5 から6、例えば、5.5のpHを有する。ある特定の実施形態では、緩衝剤は、15 mMから25 mM（例えば、20 mM）の濃度でヒスチジン緩衝剤を含み、5 から6（例えば、5.5）のpHを有する。ある特定の実施形態では、緩衝剤は、ヒスチジンおよびヒスチジン-HClを含む。

30

【0448】

いくつかの実施形態では、復元製剤は、80 から120 mg/mL、例えば、100 mg/mLの濃度で存在する抗TIM-3抗体分子、および15 mMから25 mM（例えば、20 mM）の濃度でヒスチジン緩衝剤を含み、5 から6（例えば、5.5）のpHを有する緩衝剤を含む。

40

【0449】

いくつかの実施形態では、復元製剤は炭水化物をさらに含む。ある特定の実施形態では、炭水化物はスクロースである。いくつかの実施形態では、炭水化物（例えば、スクロース）は、50 mMから500 mM、例えば、100 mMから400 mM、150 mMから300 mM、180 mMから250 mM、200 mMから240 mM、210 mMから230 mM、100 mMから300 mM、100 mMから250 mM、100 mMから200 mM、100 mMから150 mM、300 mMから400 mM、200 mMから400 mM、または100 mMから400 mM、例えば、100 mM、150 mM、180 mM

50

、200mM、220mM、250mM、300mM、350mM、または400mMの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、製剤は、200mMから250mM、例えば、220mMの濃度で存在する炭水化物またはスクロースを含む。

【0450】

いくつかの実施形態では、復元製剤は、80から120mg/mL、例えば、100mg/mLの濃度で存在する抗TIM-3抗体分子、15mMから25mM（例えば、20mM）の濃度でヒスチジン緩衝剤を含み、5から6（例えば、5.5）のpHを有する緩衝剤、および200mMから250mM、例えば、220mMの濃度で存在する炭水化物またはスクロースを含む。

【0451】

いくつかの実施形態では、復元製剤は界面活性剤をさらに含む。ある特定の実施形態では、界面活性剤はポリソルベート20である。いくつかの実施形態では、界面活性剤またはポリソルベート20は、0.005%から0.1%（w/w）、例えば、0.01%から0.08%、0.02%から0.06%、0.03%から0.05%、0.01%から0.06%、0.01%から0.05%、0.01%から0.03%、0.06%から0.08%、0.04%から0.08%、または0.02%から0.08%（w/w）、例えば、0.01%、0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06%、0.07%、0.08%、0.09%、または0.1%（w/w）の濃度で存在する。いくつかの実施形態では、製剤は、0.03%から0.05%、例えば、0.04%（w/w）の濃度で存在する界面活性剤またはポリソルベート20を含む。

【0452】

いくつかの実施形態では、復元製剤は、80から120mg/mL、例えば、100mg/mLの濃度で存在する抗TIM-3抗体分子、15mMから25mM（例えば、20mM）の濃度でヒスチジン緩衝剤を含み、5から6（例えば、5.5）のpHを有する緩衝剤、200mMから250mM、例えば、220mMの濃度で存在する炭水化物またはスクロース、および0.03%から0.05%、例えば、0.04%（w/w）の濃度で存在する界面活性剤またはポリソルベート20を含む。

【0453】

いくつかの実施形態では、復元製剤は、100mg/mLの濃度で存在する抗TIM-3抗体分子、20mMの濃度でヒスチジン緩衝剤（例えば、ヒスチジン/ヒスチジーン-HCL）を含み、5.5のpHを有する緩衝剤、220mMの濃度で存在する炭水化物またはスクロース、および0.04%（w/w）の濃度で存在する界面活性剤またはポリソルベート20を含む。

【0454】

いくつかの実施形態では、抽出可能な体積である少なくとも1mL（例えば、少なくとも1.2mL、1.5mL、2mL、2.5mL、または3mL）の復元製剤が、復元製剤を含有する容器（例えば、バイアル）から取り出され得るように、製剤は復元される。ある特定の実施形態では、製剤は、臨床部門で容器（例えば、バイアル）から復元され、および/または抽出される。ある特定の実施形態では、製剤（例えば、復元製剤）は、患者への注入が始まる前に、例えば、1時間以内（例えば、45分、30分、または15分以内）に注入バッグに注入される。

【0455】

本明細書に記載される製剤において使用され得る他の例示的緩衝剤としては、アルギニン緩衝剤、クエン酸緩衝剤、またはリン酸緩衝剤が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に記載される製剤において使用され得る他の例示的炭水化物としては、トレハロース、マンニトール、ソルビトール、またはこれらの組合せが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に記載される製剤はまた、等張化剤、例えば、塩化ナトリウム、および/または安定化剤、例えば、アミノ酸（例えば、グリシン、アルギニン、メチオニン、もしくはこれらの組合せ）を含んでもよい。

【0456】

10

20

30

40

50

抗体分子は当技術分野で公知の種々の方法によって投与することが可能であるが、多くの治療適用では投与の好ましい経路／様式は静脈内注射または注入である。例えば、抗体分子は、約35から440mg/m²、典型的には、約70から310mg/m²、より典型的には、約110から130mg/m²の用量に達するように、静脈内注入により、20mg/分より速い速度、例えば、20～40mg/分で、典型的には、40mg/分以上で投与することができる。実施形態では、抗体分子は、10mg/分未満、好ましくは5mg/分未満またはこれに等しい速度で、約1から100mg/m²、好ましくは約5から50mg/m²、約7から25mg/m²、より好ましくは約10mg/m²の用量に到達する静脈内注入により投与することが可能である。当業者であれば認識するように、投与の経路および／または様式は所望の結果に応じて変更することになる。ある特定の
10 実施形態では、活性化合物は、植込錠、経皮パッチ、およびマイクロカプセル送達系を含む放出制御製剤などの、化合物を急速放出から保護する担体と一緒に調製することができる。エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、およびポリ乳酸などの生分解性生体適合性ポリマーを使用することが可能である。そのような製剤の調製のための多くの方法が特許取得されているまたは一般的に当業者には公知である。例えば、Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978を参照されたい。

【0457】

ある特定の実施形態では、抗体分子は、例えば、不活性希釈剤または同化可能な食用担体と一緒に経口的に投与することが可能である。化合物（および所望であれば、他の成分）は硬または軟シェルゼラチンカプセルに封入する、錠剤に圧縮する、または対象の食事
20 に直接組み込むこともできる。経口治療投与では、化合物は賦形剤と一緒に組み込まれ、摂取可能な錠剤、口腔錠、トローチ、カプセル、エリキシル剤、懸濁剤、シロップ、ウェーハなどの形態で使うことができる。非経口投与以外により本発明の化合物を投与するためには、化合物をその不活性化を防ぐための材料でコーティングする、または化合物を材料と同時に投与する必要がある場合がある。治療組成物は当技術分野で公知の医療機器を用いて投与することも可能である。

【0458】

投与レジメンは最適な所望の応答（例えば、治療応答）を提供するように調整される。
30 例えば、単回ボラスを施してもよく、数回の分割用量を、時間をかけて投与してもよく、または治療状況における緊急事態の徴候に応じて用量を減らすもしくは増やしてもよい。投与の容易さおよび投与量の均一性のために非経口組成物を投与単位形態で処方することは特に有利である。本明細書で使われる投与単位形態とは、対象を処置するための単位投与量として適した物理的に分離している単位のことであり、それぞれの単位は、必要な医薬担体と共に用いた場合に所望の治療効果を生じるように計算された所定量の活性化合物を含有している。本発明の投与単位形態の規格は、（a）活性化合物の特有の特徴および達成すべき特定の治療効果、ならびに（b）個体における感受性の処置のためのそのような活性化合物を調合する技術に固有の限界により規定され、これに直接依存する。

【0459】

抗体分子の治療または予防有効量の例示的な非限定的な範囲は、50mgから1500mg、典型的には、100mgから1000mgである。ある特定の実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、注射（例えば、皮下または静脈内）により、約300mgから約500mg（例えば、約400mg）または約700mgから約900mg（例えば、約800mg）の用量（例えば、平坦用量）で投与される。投薬スケジュール（例えば、平坦投薬スケジュール）は、例えば、週1回から2、3、4、5、または6週間ごとに1回まで変動し得る。一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、約300mgから500mg（例えば、約400mg）の用量で、2週間ごとに1回または4週間ごとに1回投与される。一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、約700mgから約900mg（例えば、約800mg）の用量で、2週間ごとに1回または4週間ごとに1回投与される。理論
40 50

に縛られたくはないが、いくつかの実施形態では、平坦または固定用量は、例えば、薬物供給を保全し、調剤エラーを減少させるのに、患者にとって有益であり得る。

【0460】

抗体分子は、約35から440 mg/m²、典型的には、約70から310 mg/m²、より典型的には、約110から130 mg/m²の用量に達するように、静脈内注入により、20 mg/分より速い速度、例えば、20～40 mg/分、典型的には、40 mg/分以上で投与することができる。実施形態では、約110から130 mg/m²の注入速度は、約3 mg/kgのレベルに至る。他の実施形態では、抗体分子は、約1から100 mg/m²、例えば、約5から50 mg/m²、約7から25 mg/m²、または約10 mg/m²の用量に達するように、静脈内注入により、10 mg/分未満の速度、例えば、5 mg/分以下で投与することができる。いくつかの実施形態では、抗体は、約30分の期間にわたり注入される。投与量値は、改善すべき状態の種類および重症度によって変化し得ることは注目すべきである。いかなる特定の対象でも、特定の投与レジメンは、個体の必要性および組成物を投与するまたは組成物の投与を監督する者の専門的な判断に従って時間をかけて調整するべきであること、ならびに本明細書に記載される投与量範囲は例にすぎず、主張する組成物の範囲または実行を限定することを意図していないこともさらに理解されるべきである。

10

【0461】

いくつかの実施形態では、抗TIM3抗体は、本明細書に記載される低メチル化剤と組み合わせて投与される。低メチル化剤の処置または予防有効量の例示的非限定的な範囲は、50 mg/m²から約100 mg/m²、典型的には、60 mg/m²から80 mg/m²である。ある特定の実施形態では、低メチル化剤は、注射（例えば、皮下にまたは静脈内）により、約50 mg/m²から約60 mg/m²（約75 mg/m²）、約60 mg/m²から約70 mg/m²（約75 mg/m²）、約70 mg/m²から約80 mg/m²（約85 mg/m²）、約80 mg/m²から約90 mg/m²（約95 mg/m²）、または約90 mg/m²から約100 mg/m²（約95 mg/m²）の用量で投与される。いくつかの実施形態では、投薬スケジュール（例えば、平坦投薬スケジュール）は、28日サイクル中、例えば、1～7日目の間で1日1回、1～5、8および9日目の間で1日1回、または1～6および8日目の間で1日1回から変動し得る。

20

【0462】

本発明の医薬組成物は、「治療有効量」または「予防有効量」の本発明の抗体または抗体部分を含み得る。「治療有効量」とは、所望の治療結果を達成するのに必要な投与量でのおよび期間での、効果的な量を指す。改変された抗体または抗体断片の治療有効量は、個体の疾患状態、年齢、性別、および体重などの要因、ならびに個体において所望の応答を誘発する抗体または抗体部分の能力に従って変更することができる。治療有効量は、改変された抗体または抗体断片のいかなる毒性または有害効果よりも治療的に有益な効果が勝る量でもある。「治療有効投与量」は好ましくは、測定可能なパラメータ、例えば、腫瘍成長速度を非処置の対象と比べて少なくとも約20%、より好ましくは少なくとも約40%、さらにより好ましくは少なくとも約60%、さらにより好ましくは少なくとも約80%阻害する。測定可能なパラメータ、例えば、がんを阻害する化合物の能力はヒト腫瘍における効能を予測する動物モデル系において評価することが可能である。代わりに、組成物のこの特性は、化合物の阻害能力、当業者には公知のアッセイによる *in vitro* でのそのような阻害を調べることにより評価することが可能である。

30

40

【0463】

「予防有効量」とは所望の予防結果を達成するのに必要な投与量でのおよび期間での、効果的な量を指す。典型的には、予防用量は疾患に先立ってまたはその初期段階で対象において使用されるので、予防有効量は治療有効量よりも少なくなる。

【0464】

本明細書に記載される組合せ、組成物、または製剤を含むキットはまた、本開示の範囲内である。キットは、使用説明書（例えば、本明細書に記載される投薬量レジメンに従う

50

）、他の試薬、例えば、標識、治療剤、またはキレート、もしくはそうでなければカップリングに有用な剤、標識または治療剤に対する抗体、あるいは放射線防護組成物、投与用抗体を調製するためのデバイスまたは他の材料、薬学的に許容される担体、および対象への投与のためのデバイスまたは他の材料を含む1つまたは複数の他のエレメントを含み得る。

【0465】

核酸

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される維持療法および組合せは抗TIM-3抗体を含む。本明細書に記載される抗TIM-3抗体分子は、本明細書に記載される核酸によりコードされ得る。核酸を使用して、本明細書に記載される抗TIM-3抗体分子を

10

【0466】

ある特定の実施形態では、核酸は、本明細書に記載される抗TIM-3抗体分子の重鎖および軽鎖可変領域ならびにCDRをコードするヌクレオチド配列を含む。例えば、本開示は、本明細書に開示される抗体分子、例えば、米国特許出願公開第2015/0218274号明細書の表1～4の抗体のうちの1つまたは複数から選択される抗TIM-3抗体分子の、それぞれ、重鎖および軽鎖可変領域をコードする第1の核酸および第2の核酸を特色とする。核酸は、本明細書の表中のアミノ酸配列のうちのいずれか1つをコードするヌクレオチド配列、あるいはそれと実質的に同一の配列（例えば、それに対する同一性が少なくとも約85%、90%、95%、99%もしくはそれよりも高い配列または表1～4に提供される配列と3、6、15、30、もしくは45ヌクレオチド以下で異なる配列）を含むことができる。例えば、例えばABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3-hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23のいずれか、表1～4に概説されるもの、またはそれと実質的に同一の配列のうちの1つまたは複数から選択される抗TIM-3抗体分子の、それぞれ、重鎖および軽鎖可変領域をコードする第1の核酸および第2の核酸が、本明細書に開示される。

20

30

【0467】

ある特定の実施形態では、核酸は、表1～4に記載されるアミノ酸配列を有する重鎖可変領域由来の少なくとも1つ、2つ、または3つのCDRをコードするヌクレオチド配列、またはそれと実質的に相同な配列（例えば、それに対する同一性が少なくとも約85%、90%、95%、99%もしくはそれよりも高い配列、および／もしくは1つまたは複数の置換、例えば、保存的置換を有する配列）を含むことができる。いくつかの実施形態では、核酸は、表1～4に記載されるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域由来の少なくとも1つ、2つ、または3つのCDRをコードするヌクレオチド配列、またはそれと実質的に相同な配列（例えば、それに対する同一性が少なくとも約85%、90%、95%、99%もしくはそれよりも高い配列、および／もしくは1つまたは複数の置換、例えば、保存的置換を有する配列）を含むことができる。いくつかの実施形態では、核酸は、表1～4に記載されるアミノ酸配列を有する重鎖および軽鎖可変領域由来の少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つのCDRをコードするヌクレオチド配列、またはそれと実質的に相同な配列（例えば、それに対する同一性が少なくとも約85%、90%、95%、99%もしくはそれよりも高い配列、および／もしくは1つまたは複数の置換、例えば、保存的置換を有する配列）を含むことができる。

40

【0468】

ある特定の実施形態では、核酸は、表1～4に記載されるヌクレオチド配列を有する重

50

鎖可変領域由来の少なくとも1つ、2つ、または3つのCDRをコードするヌクレオチド配列、またはそれと実質的に相同な配列（例えば、それに対する同一性が少なくとも約85%、90%、95%、99%もしくはそれよりも高い配列、および／または本明細書に記載されるストリンジェンシーな条件下でハイブリダイズする能力のある配列）を含むことができる。いくつかの実施形態では、核酸は、表1～4に記載されるヌクレオチド配列を有する鎖可変領域由来の少なくとも1つ、2つ、または3つのCDRをコードするヌクレオチド配列、またはそれと実質的に相同な配列（例えば、それに対する同一性が少なくとも約85%、90%、95%、99%もしくはそれよりも高い配列、および／または本明細書に記載されるストリンジェンシーな条件下でハイブリダイズする能力のある配列）を含むことができる。ある特定の実施形態では、核酸は、表1～4に記載されるヌクレオチド配列を有する重鎖および鎖可変領域由来の少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つのCDRをコードするヌクレオチド配列、またはそれと実質的に相同な配列（例えば、それに対する同一性が少なくとも約85%、90%、95%、99%もしくはそれよりも高い配列、および／または本明細書に記載されるストリンジェンシーな条件下でハイブリダイズする能力のある配列）を含むことができる。本明細書に開示される核酸は、デオキシリボヌクレオチドもしくはリボヌクレオチド、またはそのアナログを含む。ポリヌクレオチドは、一本鎖がコード鎖または非コード（アンチセンス）鎖である場合、一本鎖または二本鎖のいずれかであってもよい。ポリヌクレオチドは、メチル化ヌクレオチドおよびヌクレオチドアナログなどの改変ヌクレオチドを含んでもよい。ヌクレオチドの配列は、非ヌクレオチド構成要素により中断されてもよい。ポリヌクレオチドは、標的構成要素とのコンジュゲートなどにより、重合作用後にさらに改変されてもよい。核酸は、ゲノム、cDNA、半合成、または天然に存在しないか、もしくは非天然の配置で別のポリヌクレオチドに連結されているかのいずれかの合成起源の組換えポリヌクレオチド、またはポリヌクレオチドであってもよい。

10

20

30

40

50

【0469】

ある特定の実施形態では、抗TIM-3抗体分子をコードするヌクレオチド配列は、コード最適化されている。

【0470】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される抗TIM-3抗体分子の重鎖および鎖可変領域ならびにCDRをコードするヌクレオチド配列を含む核酸が開示される。例えば、本開示は、表1～4に記載の抗TIM-3抗体分子またはそれと実質的に同一の配列の、それぞれ、重鎖および鎖可変領域をコードする第1の核酸および第2の核酸を提供する。例えば、核酸は、表1～4に記載の抗TIM-3抗体分子をコードするヌクレオチド配列、あるいはそのヌクレオチド配列と実質的に同一の配列（例えば、それに対する同一性が少なくとも約85%、90%、95%、99%もしくはそれよりも高い配列、または前述のヌクレオチド配列から3、6、15、30、もしくは45ヌクレオチド以下で異なる配列）を含むことができる。

【0471】

ある特定の実施形態では、核酸は、表1～4に記載されるアミノ酸配列を有する重鎖可変領域由来の少なくとも1つ、2つ、または3つのCDR、または高頻度可変性ループをコードするヌクレオチド配列、あるいはそれと実質的に同一の配列（例えば、それに対する同一性が少なくとも約85%、90%、95%、99%もしくはそれよりも高い配列、および／または1つ、2つ、3つ以上の置換、挿入もしくは欠失、例えば、保存的置換を有する配列）を含むことができる。

【0472】

ある特定の実施形態では、核酸は、表1～4に記載されるアミノ酸配列を有する鎖可変領域由来の少なくとも1つ、2つ、または3つのCDR、または高頻度可変性ループをコードするヌクレオチド配列、あるいはそれと実質的に同一の配列（例えば、それに対する同一性が少なくとも約85%、90%、95%、99%もしくはそれよりも高い配列、および／または1つ、2つ、3つ以上の置換、挿入もしくは欠失、例えば、保存的置換を

有する配列)を含むことができる。

【0473】

いくつかの実施形態では、核酸は、表1～4に記載されるアミノ酸配列を有する重鎖および軽鎖可変領域由来の少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つのCDR、または高頻度可変性ループをコードするヌクレオチド配列、あるいはそれと実質的に同一の配列(例えば、それに対する同一性が少なくとも約85%、90%、95%、99%もしくはそれよりも高い配列、および/または1つ、2つ、3つ以上の置換、挿入もしくは欠失、例えば、保存的置換を有する配列)を含むことができる。

【0474】

いくつかの実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、単離される、または組換えである。

10

【0475】

いくつかの態様では、本出願は、本明細書に記載される核酸を含有する宿主細胞およびベクターを特色とする。核酸は、本明細書により詳細に記載される同じ宿主細胞または別個の宿主細胞に存在する単一ベクターまたは別個のベクターに存在してもよい。

【0476】

ベクターおよび宿主細胞

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される維持療法および組合せは、抗TIM-3抗体分子を含む。本明細書に記載される抗TIM-3抗体分子は、本明細書に記載される核酸を含有する宿主細胞およびベクターを使用して、生成することができる。核酸は、同じ宿主細胞または別個の宿主細胞に存在する単一ベクターまたは別個のベクターに存在してもよい。

20

【0477】

一実施形態では、ベクターは本明細書に記載される抗体分子をコードするヌクレオチドを含む。一実施形態では、ベクターは本明細書に記載されるヌクレオチド配列を含む。ベクターには、ウイルス、プラスミド、コスミド、ラムダファージまたは酵母人工染色体(YAC)が含まれる。

【0478】

数多くのベクター系を用いることが可能である。例えば、1クラスのベクターは、例えば、ウシバピロウイルス、ポリオウイルス、アデノウイルス、ワクシニアウイルス、バキュロウイルス、レトロウイルス(ラウス肉腫ウイルス、MMTVまたはMOMLV)またはSV40ウイルスなどの動物ウイルスに由来するDNAエレメントを利用する。別のクラスのベクターは、セムリキ森林ウイルス、東部ウマ脳炎ウイルスおよびフラビウイルスなどのRNAウイルス由来のRNAエレメントを利用する。

30

【0479】

さらに、DNAをその染色体中に安定的に組み込んでいる細胞は、トランスフェクトされた宿主細胞の選択を可能にする1つまたは複数のマーカーを導入することにより選択することができる。マーカーは、例えば、栄養要求性宿主への原栄養性、殺生物剤耐性(例えば、抗生物質)、または銅などの重金属に対する抵抗性などを提供することができる。選択可能マーカー遺伝子は、発現されるDNA配列に直接連結させる、または同時形質転換により同じ細胞内に導入することが可能である。mRNAの最適合成には追加のエレメントが必要になる場合もある。これらのエレメントにはスプライシングシグナル、ならびに、転写プロモーター、エンハンサー、および終結シグナルが含まれることがある。

40

【0480】

構築物を含有する発現ベクターまたはDNA配列を、発現のために調製した後、発現ベクターを適切な宿主細胞内にトランスフェクトするまたは導入することができる。例えば、プロトプラスト融合、リン酸カルシウム沈殿、エレクトロポレーション、レトロウイルス形質導入、ウイルストランスフェクション、遺伝子銃、脂質ベースのトランスフェクションまたは他の従来技法など種々の技法を、これを達成するために用いることができる。プロトプラスト融合の場合、細胞を培地で増殖させ、適切な活性を求めてスクリーニン

50

グする。こうして得られたトランスフェクトされた細胞を培養するための、および産生された抗体分子を回収するための方法および条件は当業者には公知であり、本記載に基づいて、用いられる特定の発現ベクターおよび哺乳動物宿主細胞に応じて変えるまたは最適化することができる。

【0481】

ある特定の実施形態では、宿主細胞は、本明細書に記載される抗TIM-3抗体分子をコードする核酸を含む。他の実施形態では、宿主細胞を遺伝子操作して、抗TIM-3抗体分子をコードする核酸を含む。

【0482】

一実施形態では、宿主細胞は発現カセットを使用することによって遺伝的に操作される。語句「発現カセット」とは、ヌクレオチド配列であって、そのような配列に適合する宿主において遺伝子の発現に作用することができるヌクレオチド配列を指す。そのようなカセットは、プロモーター、イントロンがあるまたはないオープンリーディングフレーム、および終結シグナルを含むことができる。例えば、誘導性プロモーターなどの、発現をもたらすのに必要なまたは役立つ追加のファクターを使用することもできる。ある特定の実施形態では、宿主細胞は本明細書に記載されるベクターを含む。

【0483】

細胞は、真核細胞、細菌細胞、昆虫細胞、またはヒト細胞であってよいが、これらに限定されない。適切な真核細胞には、ベロ細胞、HeLa細胞、COS細胞、CHO細胞、HEK293細胞、BHK細胞およびMDCKII細胞が含まれるが、これらに限定されない。適切な昆虫細胞には、Sf9細胞が含まれるが、これに限定されない。

【0484】

いくつかの実施形態では、宿主細胞は、真核生物細胞、例えば、哺乳動物細胞、昆虫細胞、酵母細胞、または原核細胞、例えば、大腸菌である。例えば、哺乳動物細胞は、培養された細胞または細胞系であってよい。例示的な哺乳動物細胞としては、リンパ球系細胞系（例えば、NSO）、チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO）、COS細胞、卵母細胞、およびトランスジェニック動物由来の細胞、例えば、哺乳動物上皮細胞が挙げられる。

【実施例】

【0485】

[実施例1]

MBG453の前臨床活性

MBG453は、TIM-3のホスファチジルセリン（PtdSer）への結合を遮断する、高い親和性のヒト化抗TIM-3 IgG4抗体（Ab）（安定化ヒンジ、S228P）である。低メチル化剤の治療歴のない高リスクMDSを有する患者における多施設共同オープンラベル第Ib相用量漸増試験（CPDR001X2105）からの最近の結果は、47%のCR/mCRを含む58%の全奏効率、反応者は最長2年間試験を継続しているという有望な予備効果を示した（Borate et al. Blood 2019, 134 (Supplement_1):570）。AMLおよびMDSにおいて前臨床実験を行い、デシタビンおよび抗TIM-3組合せの観察した臨床活性についての作用機序を定義した。

【0486】

MBG453は、プレートベースのアッセイでTIM-3／ガレクチン-9の相互作用を部分的に遮断することが決定され、これは以前に決定されたヒトTIM-3との結晶構造によってもサポートされている（Sabatos-Peyton et al, AACR Annual Meeting Abstract 2016）。対照と比べたMBG453の存在下での操作したTIM-3過剰発現細胞系のファゴサイトーシス取り込みを決定することにより測定したところ、MBG453は、中程度の抗体依存性細胞ファゴサイトーシス（ADCP）を媒介すると決定された。デシタビンでのAML細胞系（Thp-1）の前処理により、MBG453の存在下でのT細胞による免疫により媒介される死滅に対する感度が増強された。MBG453は、免疫不全宿主における患者由来の異種移植片試験においてデシタビンの抗白血病活性を

10

20

30

40

50

増強しなかった。

【0487】

まとめると、これらの結果は、MBG453による直接的な抗白血病作用と免疫により媒介される調節との両方を支持する。重要なことに、MBG453の*in vitro*活性は、AML細胞のT細胞により媒介される死滅を増強する能力と定義している。

【0488】

[実施例2]

MBG453はTIM-3とガレクチン9との間の相互作用を一部遮断する

ガレクチン-9はTIM-3のリガンドである。Asayamaら (Oncotarget 8(51): 88904-88971 (2017)) は、TIM-3-ガレクチン9経路が、MDSの病原性および疾患進行と関連することを示した。本実施例は、TIM-3とガレクチン9との間の相互作用を一部遮断するMBG453の能力を説明する。

【0489】

TIM-3融合タンパク質 (R&D Systems) を、PBS (リン酸緩衝食塩水) 中の $2\mu\text{g}/\text{ml}$ で標準的な Meso Scale 96 ウェルプレート (Meso Scale Discovery) 上にコーティングし、室温で6時間インキュベーションした。プレートを、PBST (0.05% Tween-20を含有するPBS緩衝剤) で3回洗浄し、4℃で一晩5% Probudin (Millipore) を含有するPBSで遮断した。インキュベーション後、プレートをPBSTで3回洗浄し、アッセイ希釈液 (10% StabilGuard (SurModics) を含む、2% Probudin、0.1% Tween-20、0.1% トリトンX-100 (Sigma)) に希釈した未標識抗体 (F38-2E2 (BioLegend)、MBG453、MBG453 F(ab')₂、MBG453 F(ab)、または対照組換えヒトガレクチン-9タンパク質) を、連続希釈でプレートに加え、軌道振盪機上、室温で1時間インキュベーションした。次いでプレートを、PBSTで3回洗浄し、ガレクチン-9を、製造元の使用説明書に従い MSD SULFOtag (Meso Scale Discovery) で標識し、100nMまでアッセイ希釈液で希釈し、軌道振盪機上、室温で1時間プレートに加えた。プレートを再度PBSTで3回洗浄し、Read Buffer T (1×) をプレートに加えた。プレートをMA600イメージャーで読み取り、競合を、抗体の、TIM-3受容体へのGal9-SULFOtagシグナルを遮断する能力の測定値を評価した。図1に示す通り、MBG453 IgG4、MBG453 F(ab')₂、MBG453 F(ab)、および2E2は、TIM-3とガレクチン-9との間の相互作用を一部遮断し、一方、対照ガレクチン-9タンパク質はしなかった。

【0490】

[実施例3]

MBG453はFcγR1の会合を通じて抗体依存性細胞ファゴサイトーシス (ADCP) を媒介する

$20\text{ng}/\text{ml}$ ホルボール12-ミリスレート13-アセテート (PMA) での37℃、5% CO₂ での2から3日間の刺激により、THP-1エフェクター細胞 (ヒト単球性AML細胞系) を貪食細胞に分化させた。PMAで刺激したTHP-1細胞を、フラスコにおいてFACS緩衝剤 (2mM EDTAを含むPBS) において洗浄し、次いで、Accutase (Innovative Cell Technologies) での処理により剥離させた。標的TIM-3過剰発現ラージ細胞を、製造元の使用説明書に従い $5.5\mu\text{M}$ CellTrace CFSE (ThermoFisher Scientific) で標識した。THP-1細胞およびTIM-3過剰発現CFSE+ラージ細胞を、96ウェルプレートにおいてMBG453、MabThera抗CD20 (Roche) 陽性対照、または陰性対照抗体 (ラージTIM-3+細胞により発現されない標的を有するhIgG4抗体) の希釈物と共に、1:5の標的 (E:T) に対するエフェクター比で共培養した (アッセイ開始時に室温で1分間100×gで遠心分離した)。共培養物を、37℃、5% CO₂ で30~45分間インキュベーションした。次いで、ファゴサイト

ーシスを、4%ホルムアルデヒド固定(16%ストックから希釈、ThermoFisher Scientific)で停止させ、細胞を、APCコンジュゲート抗CD11c抗体(BD Bioscience)で染色した。ADCPを、BD FACS Cant o I Iにおいてフローサイトメトリーベースのアッセイにより測定した。ファゴサイトーシスを、THP-1(エフェクター)集団由来のCFSE(ファゴサイトーシスされたラージ細胞標的を表す)およびCD11cが二重で陽性のTHP-1細胞のパーセンテージとして評価した。図2に示す通り、MBG453(四角形)は、抗CD20陽性対照(塗りつぶしていない円形)と比べて、用量依存性様式でTIM-3+ラージ細胞のTHP-1細胞ファゴサイトーシスを増強し、次いで定常に達した。陰性対照IgG4を、三角形で示す。

10

[0491]

TIM-3発現ラージ細胞を、NFAT(活性化T細胞の核因子)応答エレメント(NFAT-RE; Promega)の制御下でFcγRIIa(CD64)およびルシフェラーゼレポーター遺伝子を過剰発現するように安定的に遺伝子導入した操作したエフェクター細胞と共に共培養アッセイにおいて標的細胞として使用した。標的TIM-3+ラージ細胞を、96ウェルプレートにおいて6:1のE:T比および段階的濃度(500ng/mlから6pg/ml)のMBG453または抗CD20 MabThera参照対照(Roche)でジャーカット-FcγRIIaレポーター細胞と共に共培養した。次いで、プレートを、アッセイ開始時に室温で5分間300×gで遠心分離し、37℃、5%CO₂加湿インキュベーターにおいて6時間インキュベーションした。細胞溶解し、基質溶液(Bio-GLO)を添加後、FcγRIIaへの結合により誘発されたNFAT依存性レポーター遺伝子発現の活性化を、ルシフェラーゼ活性により定量した。図3に示す通り、MBG453は、ルシフェラーゼ活性により測定した場合、FcγRIIaレポーター細胞系の中程度の用量応答性会合を示した。別個のアッセイにおいて、MBG453は、FcγRIIa(CD32a)を会合しなかった。

20

[0492]

[実施例4]

MBG453はデシタビン前処置AML細胞の免疫により媒介される死滅を増強する

THP-1細胞を、完全RPMI-1640(Gibco)培地(2mMグルタミン、100U/ml Pen-Strep、10mM HEPES、1mM NaPyr、および10%ウシ胎児血清(FBS)を添加)において播種した。デシタビン(250または500nM; 5日間ごと毎日培地に添加した)またはDMSO対照を、37℃、5%CO₂での5日間のインキュベーションの間に加えた。THP-1細胞の播種の2日後、健康なヒトドナー末梢血単核細胞(PBMC; Medcor)を、1,800×gでの20分間のクエン酸ナトリウムCPT管の遠心分離により全血から単離した。遠心分離の完了時に、管を10回逆さにして、血漿およびPBMC層を混合した。細胞を、2×体積のPBS/MACS緩衝剤(Miltenyi)において洗浄し、250×gで5分間遠心分離した。上清を吸引し、PBS/MACS緩衝剤1mLを加え、その後、細胞ペレットをピペッティングして洗浄した。PBS/MACS緩衝剤19mLを洗浄のため加え、その後、遠心分離を繰り返した。上清を吸引し、細胞ペレットを、完全培地1mLにおいて再懸濁し、その後、単細胞懸濁液までピペッティングし、体積を完全RPMIで10mLにした。100ng/ml抗CD3(eBioscience)を、37℃、5%CO₂での48時間の刺激の間に培地に加えた。デシタビンまたはDMSOとの5日間の培養後、THP-1細胞を回収し、製造元の使用説明書に従い、Cell Tracker(商標)Deep Red Dye(ThermoFisher)で標識した。

30

40

[0493]

標識したTHP-1細胞(デシタビン前処理またはDMSO対照処理)を、1:1、1:2、および1:3のエフェクター:標的(E:T)比(それぞれのドナーについて、10,000細胞/ウェル(Costar 96ウェル平底プレート)の一定の標的細胞数で最適化した)で刺激したPBMCと共培養した。ウェルを、1μg/mLのhIgG4ア

50

イソタイプ対照またはMBG453のいずれかで処理した。プレートをIncucyte S3に入れ、位相画像および赤色蛍光チャネルを、4時間ごとに5日間取得した。アッセイの完了時に、標的細胞数（赤色の事象）を、Incucyte画像解析ソフトウェアを使用して、第1のイメージング時間点に対して標準化した。

【0494】

図4に示す通り、THP-1細胞の抗CD3活性化PBMCとの共培養は、THP-1細胞の死滅を導き、アッセイの最終時間点でhIgG4アイソタイプ対照と比べて、MBG453の存在下で増強した（下のバイオリンプロットの棒、それぞれのドットは単一の健康なPBMCドナーを表す）。この死滅は、THP-1細胞のデシタビンでの前処理によりさらに増強した（上のバイオリンプロットの棒、それぞれのドットは単一の健康なPBMCドナーを表す）。まとめると、これらのデータは、TIM-3のMBG453遮断が、THP-1 AML細胞の免疫により媒介される死滅を増強し、デシタビンでの前処理がこの活性をさらに増強したことを示す。

10

【0495】

[実施例5]

免疫不全宿主における患者由来の異種移植片のMBG453およびデシタビンにより媒介される死滅の試験

デシタビンありおよびなしでのMBG453の活性を、2つのAML患者由来異種移植片（PDX）モデルであるHAMLX21432およびHAMLX5343において評価した。デシタビン（TCI America）を、それぞれの投薬の前に新鮮に、水中の5%デキストロース（D5W）において製剤化し、5日間毎日投与した。これを、1mg/kgの最終投薬体積について、10mL/kgで腹腔内（i.p.）投与した。MBG453を、PBS中の終濃度1mg/mLに製剤化した。これを、10mg/kgの最終投薬について、10mL/kgの体積で毎週i.p.投与し、デシタビンの最終投薬の24時間後に、投薬6日目に処置を開始した。両方のモデルにおいて体重変化のモニタリングと健康状態の目視による検査との両方により測定した場合、MBG453およびデシタビンの組合せを十分に許容した。

20

【0496】

1つの研究では、IDH1R132H突然変異を有するAML PDX 番号21432モデルのin vivo 5継代から単離した 2×10^6 細胞を、マウスに静脈内（i.v.）注射した。動物が、平均39%で白血病負荷に達すると、それらを処置群に無作為化した。処置を、無作為化の日を開始し、21日間継続した。それぞれが、90%より高いヒトCD45+細胞の循環白血病負荷、>20%の体重減少、後肢麻痺の徴候、または不良な身体状態により定義される個体エンドポイントに達するまで、動物は研究にとどまった。デシタビン単独で処置した、HAML21432を移植したマウスは、中程度の抗腫瘍活性を示し、これは、移植のおよそ49日後または処置開始の14日後のピークであった（図5）。この時間点で、デシタビンで処置した群は、単剤およびMBG453との組合せで、それぞれ、51%および47% hCD45+細胞の平均であった（図5）。同じ時間点で、未処置群およびMBG453で処置した群は、それぞれ、白血病負荷の81%および77%であった。しかしながら、移植後の56日目までに、デシタビンで処置した群は、白血病負荷が循環中66%および61% hCD45+細胞まで増加した。デシタビンをMBG453と組み合わせたとき、このモデルにおいて、組合せ活性を観察しなかった（図5）。未処置群とMBG453単剤で処置した群との両方が、56日目までに90%の白血病負荷のエンドポイントカットオフまでの時間に達した。

30

40

【0497】

別の研究では、突然変異KRASG12D、WT1およびPTPN11を有するAML PDX 番号5343モデルのin vivo 4継代から単離した 2×10^6 細胞を、マウスに静脈内注射した。動物が、平均20%で白血病負荷に達すると、それらを処置群に無作為化した。処置を、無作為化の日を開始し、3週間継続した。それぞれが、90%より高いヒトCD45+細胞の循環白血病負荷、>20%の体重減少、後肢麻痺の徴候、また

50

は不良な身体状態により定義される個体エンドポイントに達するまで、動物は研究にとどまった。デシタピン単独で処置した、H A M L 5 3 4 3 を移植したマウスは、有意な抗腫瘍活性を示し、これは、移植のおよそ 5 3 日後または処置開始の 2 1 日後のピークであった。この時間点で、デシタピンで処置した群は、単剤および M B G 4 5 3 との組合せで、それぞれ、1 % および 1 . 3 % h C D 4 5 + 細胞の平均であった (図 6)。同じ時間点で、未処置群は、白血球負荷 9 1 % を有していた。M B G 4 5 3 で処置した群のみが、5 3 日目までに動物 1 匹が残っていた。デシタピンを M B G 4 5 3 と組み合わせさせたとき、このモデルにおいて、組合せ活性を観察しなかった (図 6)。このモデルにおいて、腫瘍負荷の有意な減少は、デシタピン単剤およびデシタピン / M B G 4 5 3 組合せ群において同等であった。

10

【 0 4 9 8 】

A M L P D X 移植のため使用した N o d s c i d ガンマ (N S G ; N O D . C g - p r k d c < s c i d > I l 2 r g < t m 1 w j 1 > / S z J , J a c k s o n) モデルは、おそらく T I M - 3 発現 T 細胞、NK 細胞、および骨髄性細胞などの免疫細胞を欠き、これは、ある特定の免疫細胞機能が、マウスモデルにおいてデシタピンの活性を増強するのに M B G 4 5 3 を必要とし得ることを示している。

【 0 4 9 9 】

[実施例 6]

M B G 4 5 3 は T I M - 3 を過剰発現するよう操作した T h p - 1 A M L 細胞の死滅を増強する

20

T H P - 1 細胞は T I M - 3 m R N A を発現するが、細胞表面上の T I M - 3 タンパク質は少ない、またはない。T H P - 1 細胞を、レンチウイルスベクターによりコードされるフラグタグと共に T I M - 3 を安定的に過剰発現するよう操作し、一方、親 T H P - 1 細胞は、表面上の T I M - 3 タンパク質を発現しない。製造元の使用説明書に従い、T I M - 3 フラグタグを付けた T H P - 1 細胞を、2 μ M C F S E (T h e r m o F i s h e r S c i e n t i f i c) で標識し、T H P - 1 親細胞を、2 μ M C T V (T h e r m o F i s h e r S c i e n t i f i c) で標識した。共培養アッセイを 9 6 ウェル丸底プレートにおいて行った。T H P - 1 細胞を、1 ウェル当たり計 1 0 0 , 0 0 0 個の T H P - 1 細胞 (5 0 , 0 0 0 個の T I M - 3 発現 T H P - 1 および 5 0 , 0 0 0 個の T H P - 1 親細胞) について 1 : 1 の比で混合し、ヒト汎 T 細胞単離キット (M i l t e n y i B i o t e c) を使用して健康なヒトドナー P B M C (B i o r e c l a m a t i o n) から精製した 1 0 0 , 0 0 0 個の T 細胞と共に、変動する量の抗 C D 3 / 抗 C D 2 8 T 細胞活性化ビーズ (T h e r m o F i s h e r S c i e n t i f i c) および 2 5 μ g / m l M B G 4 5 3 (全体抗体)、M B G 4 5 3 F (a b)、または h I g G 4 アイソタイプ対照の存在下で、3 日間共培養した。次いで、細胞を、フローサイトメトリーにより検出し、カウントした。T I M - 3 発現 T H P - 1 細胞と親 T H P - 1 細胞との間の比 (グラフの y 軸の「倍率」) を計算し、抗 C D 3 / 抗 C D 2 8 ビーズ刺激を含まない状態に対して標準化した。グラフの x 軸は、細胞 1 個あたりのビーズの数として刺激量を示す。データは、2 つのうちの 1 つの独立した実験を表す。図 7 に示す通り、M B G 4 5 3 (三角形) は、親対照 T H P - 1 細胞と比べて、T I M - 3 を過剰発現する T H P - 1 細胞の T 細胞により媒介される死滅を増強したが、M B G 4 5 3 F (a b) (塗りつぶしていない四角形) は死滅を増強せず、これは、M B G 4 5 3 の F c - 部分が、M B G 4 5 3 が増強した T H P - 1 A M L 細胞の T 細胞により媒介される死滅に重要であり得ることを示している。

30

40

【 0 5 0 0 】

[実施例 7]

同種異系幹細胞移植後に測定可能残存病変が存在する A M L の対象の処置としてのサバトリマブの第 I b / I I 相オープンラベル試験

この試験の主な目的は、a H S C T 後に M R D + であり、形態学的に完全寛解している A M L / 二次性 A M L を有する対象に投与した場合に、サバトリマブによる単独または組

50

合せでの先制処置が、G v L 反応を増強し、形態学的／血液学的再発を防止または遅延（試験処置 6 サイクル後に血液学的再発を発症せずに形態学的完全寛解を維持）できるかどうかという仮説を検証することである。

【0501】

患者の選択と富化のためのMRD：

a H S C T 後のMRD陽性は、その後の再発、転帰不良、生存についてリスクが高い患者を同定する。したがって、陽性のMRDは、疾患再発の予測因子として役立ち、試験集団を富化し、そしてa H S C T 後のAMLを有する患者における様々な移植後の先制療法を試験するための状況を提供し得る。G v L 効果を高めるために免疫系を利用することは、+MRDを伴うa H S C T 後の状況における介入目的の1つである。

10

【0502】

サバトリマブ単剤療法のセーフティランイン：

サバトリマブを介したG v L の増強は、G v H D、免疫を介した毒性、およびa H S C T の状況における主要な安全上の懸念を悪化させる可能性がある。a H S C T 後の状況におけるサバトリマブの安全性に関する報告されたデータはないため、重要な安全性の目的は、処置に起因するa G v H D およびc G v H D、免疫関連およびその他の有害事象の発生と重症度を評価することである。

【0503】

本試験は、サバトリマブが、処置に起因するa G v H D またはc G v H D のリスクの増加または悪化を含む、許容できないレベルの処置に起因する毒性（用量制限毒性、すなわち、主要な安全性の目的）、ならびに2サイクルの試験処置後の重度の免疫関連毒性を伴わずに、a H S C T 後の状況において投与され得るかどうかを評価するためにセーフティランインから始められるであろう。セーフティランインは、現在a H S C T の状況の外のMDSおよびAMLの状況において使用されている用量（すなわち、800mg 静注Q4W）よりも低いMBG453用量（すなわち、400mg 静注Q4W）から始めて実施されるであろう。許容できない毒性が観察されない場合、800mg 静注Q4Wで処置された新たな対象のコホートが、その後に評価されることになる。

20

【0504】

その後、サバトリマブは、単剤療法およびアザシチジンとの組合せとして、セーフティランイン中の拡大に推奨される用量で評価されるであろう。

30

【0505】

アザシチジンとの組合せ：

アザシチジンは、a H S C T 後の状況ではまだ承認されていないが、AMLまたはMDSの先制療法または維持療法として、a H S C T 後の状況における様々な臨床試験で様々な用量とスケジュールで試験されている。

【0506】

抗白血病薬およびG v H D の阻害剤としてのアザシチジンの二重の活性、およびa H S C T 後の状況でのアザシチジンの使用に関して公表されているデータが入手できることは、G v H D を誘発または悪化させる潜在的なリスクを軽減するために、それをa H S C T 後にサバトリマブと組み合わせるための魅力的なパートナーとしている。

40

【0507】

試験デザイン：

これはa H S C T を1回受け、形態学的なCR（骨髄芽球5%未満、髄外病変なし）にあるが、a H S C T 後100日目から365日目の間に常に局所評価でMRD+である（免疫抑制剤の投薬を漸減してから少なくとも2週間後にMRD陽性と確認）、AML／二次性AMLを有する対象において単剤療法およびアザシチジンとの組合せとしてのサバトリマブの第Ib／II相オープンラベル多施設試験である。

【0508】

パート1は、a H S C T 後の状況においてサバトリマブが400mgと800mgとの2つの用量レベルのQ4Wレジメンで各28日サイクルの1日目に単剤として投与された

50

場合に安全かどうかを評価するためのセーフティランインである。サバトリマブは、以前の研究において、単剤として、またHMAとの組合せで安全であり、忍容性が高いことが実証されている。しかし、サバトリマブはaHSC T後の状況では調査されていない；したがって、安全性の主な評価は、試験処置の最初の2サイクルにおける許容できないレベルの毒性〔すなわち、aGvHDおよびcGvHDを含むがこれらに限定されない処置に起因する用量制限毒性（DLT）〕の割合に基づくことになる。

【0509】

観察されたDLTの割合がこの開始用量で許容可能な閾値を超えない場合、対象はセーフティランインの第2のコホートに登録され、用量レベル800mgのQ4Wのサバトリマブで処置される。各用量レベルについて、必要な数の評価可能な対象が確認された後は、対象がDLT観察期間を完了するまで登録は停止される。

10

【0510】

パート2では、パート1で決定された拡大の推奨用量でサバトリマブを単剤療法として、および／またはアザシチジンとの組合せで投与した場合における、予備的反応評価、ならびに安全性、PK、およびMRDの状態を評価する。パート2では、対象を単剤療法の拡大と組合せコホートとに登録する。対象は、パート2において、これら2つのコホート：組合せコホート（コホート3）および拡大単剤療法コホート（コホート4）のいずれかにランダム化され、そして、ランダム化率は、拡大のために選択された用量レベルですでにサバトリマブで処置されたセーフティランインパート（パート1）からの対象の数に依存することになる。組合せコホートと青年期コホートとをオープンする決定は、主にパート1で得られた安全性データに基づいて行われる。サバトリマブ単剤療法拡大コホートをオープンする決定は、利用可能な安全性の全体的な評価、予備的反応評価、PK、およびMRD評価に基づくことになる。

20

【0511】

単剤療法拡大コホート（コホート4）では、サバトリマブは、各28日サイクルの1日目（Q4W）に単剤として30分（臨床的に必要が示された場合は最大2時間）にわたり静脈内注入によって、割り当てられた用量レベル、400mgまたは800mgで投与されるであろう。

【0512】

サバトリマブとアザシチジンの組合せコホート（コホート3）では、サバトリマブは、サバトリマブが5日目より前に投与されるべきではないサイクル1を除き、参加者が少なくとも5回のアザシチジン投与を受けた後、各28日サイクル静注の5日目（+3日）にQ4Wレジメンで投与される。アザシチジンとサバトリマブの同時投与の日（例えば、サイクルの5日目）には、アザシチジンを最初に投与し、次にサバトリマブを投与すべきである。サバトリマブ注入を開始する前に、アザシチジン投与（静脈内にまたは皮下に）との間に最低1時間の休薬期間を設けなければならない。

30

【0513】

いずれのサバトリマブ用量レベルにおいても安全性に懸念がない場合、サバトリマブの好ましい用量レベルは800mg静注Q4Wとなる。アザシチジンは、1サイクルあたり5日間、1日目から5日目に50mg/m²で静脈内にまたは皮下に投与される。

40

【0514】

試験処置は、最大24サイクルまで、または参加者がELN 2017（Dohner et al 2017）の定義による血液学的再発（骨髓芽球 $\geq 5\%$ ；または血中芽球の再出現；または髄外疾患の発症）；または許容できない毒性を経験するまでの、いずれか早い時点まで投与される。陰性のMRDを達成し、12サイクル連続してMRD陰性を維持した参加者については、研究者の裁量により、試験処置（サバトリマブ単剤療法またはアザシチジンと組み合わせたサバトリマブ）をより早期に中止してもよい。

【0515】

各コホートにおいて、反応状態は、研究者の評価によって標準的な血液学的／形態学的基準により評価される。MRDの状態は、血液／形態学的疾患と同じスケジュールでNo

50

v a r t i s 中央研究所によって評価される。M R D の状態は、同じスケジュールで局所的に評価される。

【 0 5 1 6 】

処置期間の完了後、すべての参加者は、血液学的再発または新たな処置の開始まで、処置後のフォローアップに入る。さらに、処置の終了時に M R D 陰性のある参加者は M R D + まで、または試験処置の終了から 1 2 カ月後のいずれか早い方まで、集約的に評価が続けられる。

【 0 5 1 7 】

本出願の実施形態

以下が、本出願において開示される実施形態である。実施形態は、以下を含むが、これらに限定されない：

1. 対象において急性骨髄性白血病 (A M L) の処置において使用するための、T I M - 3 阻害剤を含む維持療法。

2. 対象において急性骨髄性白血病 (A M L) を処置する方法であって、T I M - 3 阻害剤を含む有効量の維持療法を対象に投与し、それによって A M L を処置することを含む方法。

3. T I M - 3 阻害剤が抗 T I M - 3 抗体分子 (例えば、本明細書に記載される抗 T I M - 3 抗体分子) を含む、実施形態 1 に記載の維持療法または実施形態 2 に記載の方法。

4. 抗 T I M - 3 抗体が M B G 4 5 3 を含む、実施形態 1 もしくは 3 に記載の使用するための維持療法、または実施形態 2 もしくは 3 に記載の方法。

5. T I M - 3 阻害剤が約 7 0 0 m g から約 9 0 0 m g の用量で投与される、実施形態 1 もしくは 3 ~ 4 のいずれかに記載の使用するための維持療法、または実施形態 2 ~ 4 のいずれかに記載の方法。

6. T I M - 3 阻害剤が約 8 0 0 m g の用量で投与される、実施形態 1 もしくは 3 ~ 5 のいずれかに記載の使用するための維持療法、または実施形態 2 ~ 5 のいずれかに記載の方法。

7. T I M - 3 阻害剤が約 3 0 0 m g から約 5 0 0 m g の用量で投与される、実施形態 1 もしくは 3 ~ 4 のいずれかに記載の使用するための維持療法、または実施形態 2 ~ 4 のいずれかに記載の方法。

8. T I M - 3 阻害剤が約 4 0 0 m g の用量で投与される、実施形態 1、3 ~ 4 もしくは 7 のいずれかに記載の使用するための維持療法、または実施形態 2 ~ 4 もしくは 7 のいずれかに記載の方法。

9. T I M - 3 阻害剤が 2 8 日サイクルの 2、3、4、5、6、7、または 8 日目に投与される、実施形態 1 もしくは 3 ~ 8 のいずれかに記載の使用するための維持療法、または実施形態 2 ~ 8 のいずれかに記載の方法。

1 0. T I M - 3 阻害剤が 2 8 日サイクルの 1 日目に投与される、実施形態 1 もしくは 3 ~ 9 のいずれかに記載の使用するための維持療法、または実施形態 2 ~ 9 のいずれかに記載の方法。

1 1. T I M - 3 阻害剤が 2 8 日サイクルの 5 日目に投与される、実施形態 1 もしくは 3 ~ 9 のいずれかに記載の使用するための維持療法、または実施形態 2 ~ 9 のいずれかに記載の方法。

1 2. T I M - 3 阻害剤が 4 週間ごとに 1 回投与される、実施形態 1 もしくは 3 ~ 1 1 のいずれかに記載の使用するための維持療法、または実施形態 2 ~ 1 1 のいずれかに記載の方法。

1 3. T I M - 3 阻害剤が静脈内に投与される、実施形態 1 もしくは 3 ~ 1 2 のいずれかに記載の使用するための維持療法、または実施形態 2 ~ 1 2 のいずれかに記載の方法。

1 4. 維持療法が低メチル化剤 (H M A) (例えば、本明細書に記載される低メチル化剤) をさらに含む、実施形態 1 もしくは 3 ~ 1 3 のいずれかに記載の使用するための維持療法、または実施形態 2 ~ 1 3 のいずれかに記載の方法。

1 5. 低メチル化剤がアザシチジン、デシタピン、C C - 4 8 6、または A S T X 7 2

10

20

30

40

50

7を含む、実施形態1もしくは3～14のいずれかに記載の使用するための維持療法、または実施形態2～14のいずれかに記載の方法。

16. 低メチル化剤がアザシチジンを含む、実施形態1もしくは3～15のいずれかに記載の使用するための維持療法、または実施形態2～15のいずれかに記載の方法。

17. アザシチジンが約 25 mg/m^2 から約 75 mg/m^2 の用量で投与される、実施形態1もしくは3～16のいずれかに記載の使用するための維持療法、または実施形態2～16のいずれかに記載の方法。

18. アザシチジンが約 50 mg/m^2 の用量で投与される、実施形態1もしくは3～17のいずれかに記載の使用するための維持療法、または実施形態2～17のいずれかに記載の方法。

19. アザシチジンが1日1回投与される、実施形態1もしくは3～18のいずれかに記載の使用するための維持療法、または実施形態2～18のいずれかに記載の方法。

20. アザシチジンが5～7日間連続して投与される、実施形態1もしくは3～19のいずれかに記載の使用するための維持療法、または実施形態2～19のいずれかに記載の方法。

21. アザシチジンが5日間連続して投与される、実施形態1もしくは3～20のいずれかに記載の使用するための維持療法、または実施形態2～20のいずれかに記載の方法。

22. アザシチジンが28日サイクルの1～5日目に連日投与される、実施形態1もしくは3～21のいずれかに記載の使用するための維持療法、または実施形態2～21のいずれかに記載の方法。

23. アザシチジンが皮下にまたは静脈内に投与される、実施形態1もしくは3～22のいずれかに記載の使用するための維持療法、または実施形態2～22のいずれかに記載の方法。

24. 維持療法が、例えば、本明細書に記載の方法に従って、Bcl-2阻害剤、CD47阻害剤、CD70阻害剤、NEDD8阻害剤、CDK9阻害剤、FLT3阻害剤、KIT阻害剤、またはp53活性化因子（例えば、Bcl-2阻害剤、CD47阻害剤、CD70阻害剤、NEDD8阻害剤、CDK9阻害剤、FLT3阻害剤、KIT阻害剤、またはp53活性化因子、すべて本明細書に記載のとおり）、またはその任意の組合せを投与することをさらに含む、前述の実施形態のいずれかに記載の使用するための維持療法または方法。

25. Bcl-2阻害剤がベネトクラックス（ABT-199）、ナビトクラックス（ABT-263）、ABT-737、BP1002、SPC2996、APG-1252、オバトクラックスメシレート（GX15-070MS）、PNT2258、またはオリメルセン（G3139）である、実施形態24に記載の使用するための維持療法または方法。

26. Bcl-2阻害剤がベネトクラックスを含む、実施形態24または25に記載の使用するための維持療法または方法。

27. 対象において急性骨髄性白血病（AML）の処置において使用するためのTIM-3阻害剤と低メチル化剤（HMA）とを含む維持療法。

28. 対象において急性骨髄性白血病（AML）を処置する方法であって、TIM-3阻害剤と低メチル化剤（HMA）とを含む有効量の維持療法を対象に投与し、それによってAMLを処置することを含む方法。

29. TIM-3阻害剤が抗TIM-3抗体分子（例えば、本明細書に記載される抗TIM-3抗体分子）を含む、実施形態27に記載の維持療法または実施形態28に記載の方法。

30. 抗TIM-3抗体がMBG453を含む、実施形態27もしくは29に記載の使用するための維持療法、または実施形態28もしくは29に記載の方法。

31. TIM-3阻害剤が約 700 mg から約 900 mg の用量で投与される、実施形態27もしくは29～30のいずれかに記載の使用するための維持療法、または実施形態

10

20

30

40

50

28～30のいずれかに記載の方法。

32. TIM-3 阻害剤が約800mgの用量で投与される、請求項27もしくは29～31のいずれかに記載の使用するための維持療法、または請求項28～31のいずれかに記載の方法。

33. TIM-3 阻害剤が約300mgから約500mgの用量で投与される、請求項27もしくは29～30のいずれかに記載の使用するための維持療法、または請求項28～30のいずれかに記載の方法。

34. TIM-3 阻害剤が約400mgの用量で投与される、実施形態27もしくは29～30もしくは33のいずれかに記載の使用するための維持療法、または実施形態28～30もしくは33のいずれかに記載の方法。

10

35. TIM-3 阻害剤が28日サイクルの2、3、4、5、6、7、または8日目に投与される、実施形態27もしくは29～34のいずれかに記載の使用するための維持療法、または実施形態28～34のいずれかに記載の方法。

36. TIM-3 阻害剤が28日サイクルの1日目に投与される、請求項27もしくは29～35のいずれかに記載の使用するための維持療法、または請求項28～35のいずれかに記載の方法。

37. TIM-3 阻害剤が28日サイクルの5日目に投与される、請求項27もしくは29～36のいずれかに記載の使用するための維持療法、または請求項28～36のいずれかに記載の方法。

38. TIM-3 阻害剤が4週間に1回投与される、請求項27もしくは29～37のいずれかに記載の使用するための維持療法、または請求項28～37のいずれかに記載の方法。

20

39. TIM-3 阻害剤が静脈内に投与される、請求項27もしくは29～38のいずれかに記載の使用するための維持療法、または請求項28～38のいずれかに記載の方法。

40. 低メチル化剤がアザシチジン、デシタビン、CC-486、またはASTX727を含む、実施形態27もしくは29～39のいずれかに記載の使用するための維持療法、または実施形態28～39のいずれかに記載の方法。

41. 低メチル化剤がアザシチジンを含む、実施形態27もしくは29～40のいずれかに記載の使用するための維持療法、または実施形態28～40のいずれかに記載の方法。

30

42. アザシチジンが約25mg/m²から約75mg/m²の用量で投与される、実施形態27もしくは29～41のいずれかに記載の使用するための維持療法、または実施形態28～41のいずれかに記載の方法。

43. アザシチジンが約50mg/m²の用量で投与される、実施形態27もしくは29～42のいずれかに記載の使用するための維持療法、または実施形態28～42のいずれかに記載の方法。

44. アザシチジンが1日1回投与される、実施形態27もしくは29～43のいずれかに記載の使用するための維持療法、または実施形態28～43のいずれかに記載の方法。

40

45. アザシチジンが5～7日間連続して投与される、実施形態27もしくは29～44のいずれかに記載の使用するための維持療法、または実施形態28～44のいずれかに記載の方法。

46. アザシチジンが5日間連続して投与される、実施形態27もしくは29～45のいずれかに記載の使用するための維持療法、または実施形態28～45のいずれかに記載の方法。

47. アザシチジンが28日サイクルの1～5日目に連日投与される、実施形態27もしくは29～46のいずれかに記載の使用するための維持療法、または実施形態28～46のいずれかに記載の方法。

48. アザシチジンが皮下にまたは静脈内に投与される、実施形態27もしくは29～

50

47のいずれかに記載の使用するための維持療法、または実施形態28～47のいずれかに記載の方法。

49. 維持療法が、例えば、本明細書に記載の方法に従って、Bcl-2阻害剤、CD47阻害剤、CD70阻害剤、NEDD8阻害剤、CDK9阻害剤、FLT3阻害剤、KIT阻害剤、またはp53活性化因子（例えば、Bcl-2阻害剤、CD47阻害剤、CD70阻害剤、NEDD8阻害剤、CDK9阻害剤、FLT3阻害剤、KIT阻害剤、またはp53活性化因子、すべて本明細書に記載のとおり）、またはその任意の組合せを投与することをさらに含む、実施形態27もしくは29～48のいずれかに記載の使用するための維持療法、または実施形態28～48のいずれかに記載の方法。

50. Bcl-2阻害剤がベネトクラックス（ABT-199）、ナビトクラックス（ABT-263）、ABT-737、BP1002、SPC2996、APG-1252、オバトクラックスメシレート（GX15-070MS）、PNT2258、またはオリメルセン（G3139）である、実施形態49に記載の使用するための維持療法または方法。

51. Bcl-2阻害剤がベネトクラックスを含む、実施形態49または50に記載の使用するための維持療法または方法。

52. 対象において急性骨髄性白血病（AML）を処置する方法であって、MBG453を含む維持療法を対象に投与することを含み、MBG453は28日投与サイクルの1日目に4週間ごとに1回、800mgの用量で対象に投与される、方法。

53. 対象において急性骨髄性白血病（AML）を処置する方法であって、MBG453を含む維持療法を対象に投与することを含み、MBG453は28日投与サイクルの1日目に4週間ごとに1回、400mgの用量で対象に投与される、方法。

54. 対象において急性骨髄性白血病（AML）を処置する方法であって、MBG453とアザシチジンとの組合せを含む維持療法を対象に投与することを含み、

a) MBG453は、28日投与サイクルの5日目に4週間ごとに1回、約800mgの用量で投与され；および

b) アザシチジンは、28日投与サイクルの1～5日目に5日間連続して、1日に約50mg/m²の用量で投与される、方法。

55. 対象において急性骨髄性白血病（AML）を処置する方法であって、MBG453とアザシチジンとの組合せを含む維持療法を対象に投与することを含み、

a) MBG453は、28日投与サイクルの5日目に4週間ごとに1回、約400mgの用量で投与され；および

b) アザシチジンは、28日投与サイクルの1～5日目に5日間連続して、1日に約50mg/m²の用量で投与される、方法。

56. 対象が、維持療法の投与の前に測定可能残存病変（MRD）を有する、前述の実施形態のいずれかに記載の使用するための維持療法または方法。

57. 対象が、維持療法の投与の前に測定可能残存病変（MRD）を有さない、前述の実施形態のいずれかに記載の使用するための維持療法または方法。

58. 対象が、維持療法の投与の前に化学療法剤を受けたことがあるか、または受けたことがあると同定されている、前述の実施形態のいずれかに記載の使用するための維持療法または方法。

59. 対象が、維持療法の投与の前に造血幹細胞移植（HSCT）を受けたことがあるか、または受けたことがあると同定されている、前述の実施形態のいずれかに記載の使用するための維持療法または方法。

60. 造血幹細胞移植（HSCT）が同種造血幹細胞移植（aHSCT）である、前述の実施形態のいずれかに記載の使用するための維持療法または方法。

61. 対象が、化学療法剤またはHSCTの投与の後に、寛解状態にある、前述の実施形態のいずれかに記載の使用するための維持療法または方法。

62. 維持療法の投与の前に、対象からの試料においてMRDのレベルを決定することをさらに含む、前述の実施形態のいずれかに記載の使用するための維持療法または方法。

10

20

30

40

50

63. 維持療法の投与の後に、対象からの試料においてMRDのレベルを決定することをさらに含む、前述の実施形態のいずれかに記載の使用するための維持療法または方法。

64. 対象が、維持療法の投与の後に、減少したレベルのMRDを有するか、または検出可能なレベルのMRDを有さない、前述の実施形態のいずれかに記載の使用するための維持療法または方法。

65. 維持療法が、基準MRDレベル、例えば、維持療法を受ける前の対象におけるMRDのレベルと比較して、1%、0.5%、0.2%、0.1%、0.05%、0.02%、または0.01%未満である測定可能残存病変(MRD)のレベルを対象においてもたらす、前述の実施形態のいずれかに記載の使用するための維持療法または方法。

66. 維持療法が、基準MRDレベル、例えば、維持療法を受ける前の対象におけるMRDのレベルと比較して、対象において1分の1、2分の1、3分の1、4分の1、5分の1、6分の1、7分の1、8分の1、9分の1、10分の1、20分の1、50分の1、100分の1、200分の1、500分の1、または1000分の1以下のMRDのレベルをもたらす、前述の実施形態のいずれかに記載の使用するための維持療法または方法。

10

67. 対象において寛解の期間を決定することをさらに含む、前述の実施形態のいずれかに記載の使用するための維持療法または方法。

68. 維持療法が、対象における再発までの時間を増加させる、前述の実施形態のいずれかに記載の使用するための維持療法または方法。

69. 維持療法が、再発までの時間を少なくとも6カ月、9カ月、12カ月、18カ月、24カ月、30カ月、36カ月、またはそれ以上増加させる、前述の実施形態のいずれかに記載の使用するための維持療法または方法。

20

70. 維持療法が、対象において寛解を維持する、前述の実施形態のいずれかに記載の使用するための維持療法または方法。

71. 維持療法が、少なくとも6カ月、9カ月、12カ月、18カ月、24カ月、30カ月、36カ月、またはそれ以上の間、対象において寛解を維持する、前述の実施形態のいずれかに記載の使用するための維持療法または方法。

【0518】

参照による組込み

本明細書で言及される刊行物、特許および受託番号はすべて、それぞれ個々の刊行物または特許が具体的におよび個別に参照により組み込まれることが指示されているかのように本明細書に参照によりその全体が組み込まれる。

30

【0519】

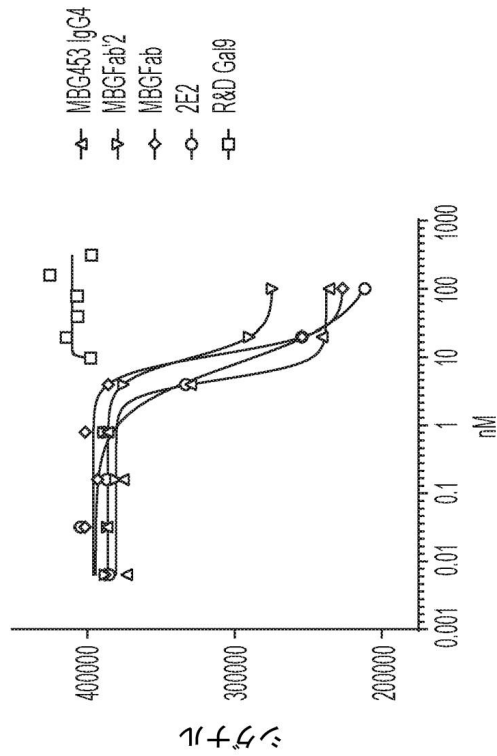
均等物

本主題の発明の具体的実施形態を考察してきたが、上の明細は例証となるものであって限定的なものではない。本明細書および下の特許請求の範囲を査読すれば、本発明の多くの変形が当業者には明らかとなる。本発明の全範囲は、特許請求の範囲をその均等物の全範囲と共に、および明細書をそのような変形と共に参照することにより決定するべきである。

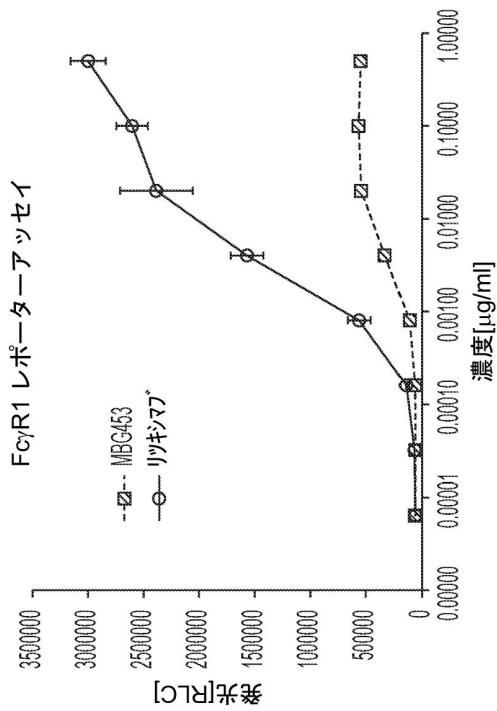
40

【図面】

【図 1】



【図 3】



【図 2】

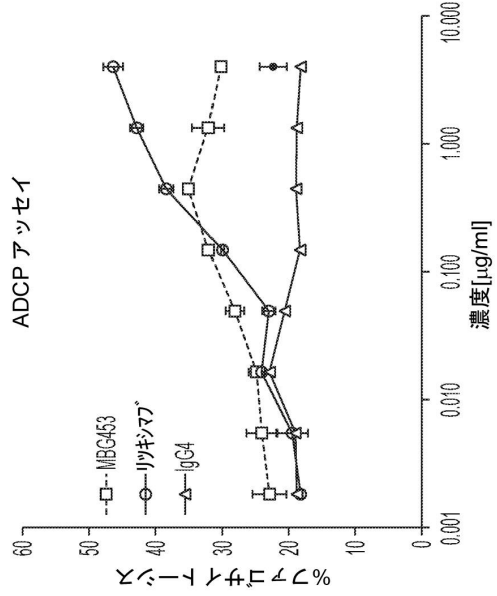


図 1

【図 4】

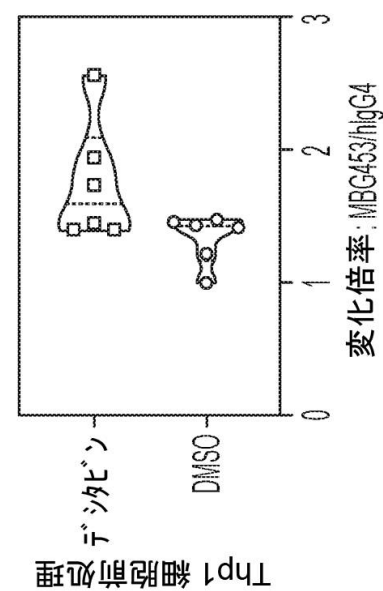


図 3

図 2

図 4

10

20

30

40

50

【図 5】

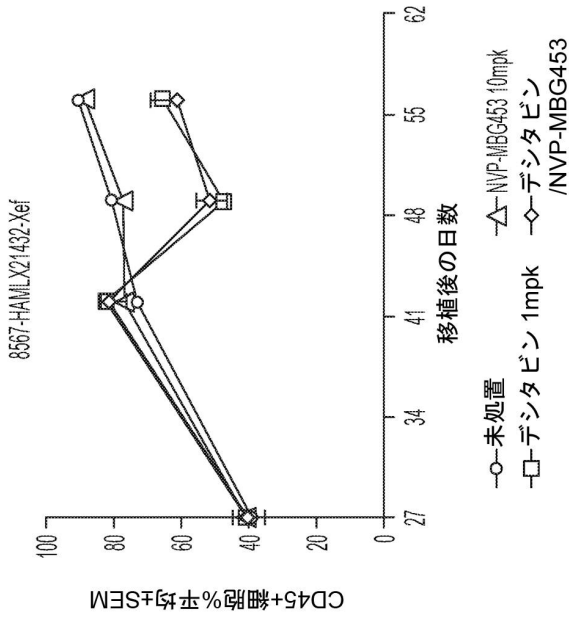


図 5

【図 6】

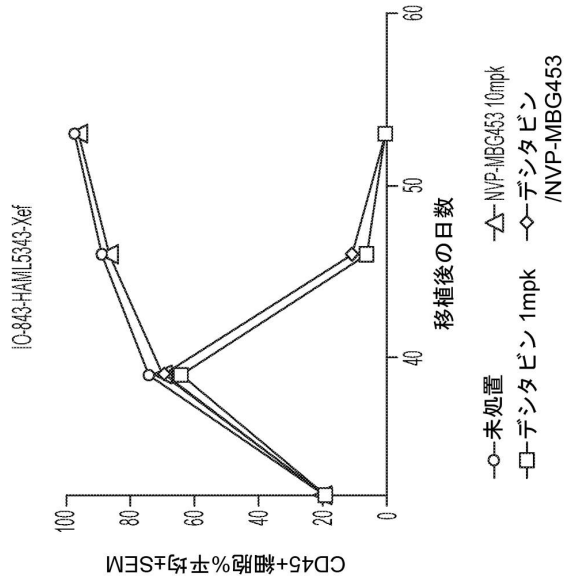


図 6

【図 7】

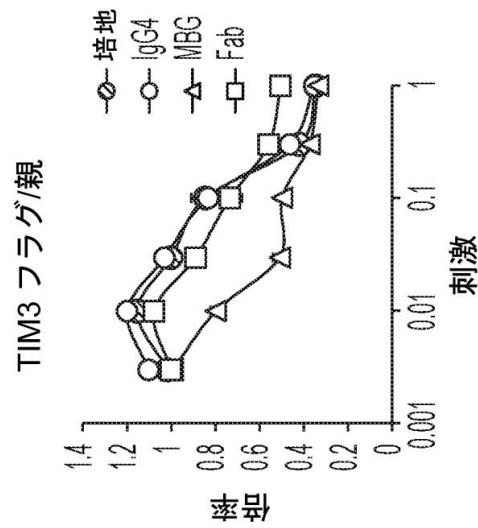


図 7

【配列表】

2022553306000001.app

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2020/000968

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/706 A61K39/395 A61P35/02 C07K16/28 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P C07K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2019/006007 A1 (NOVARTIS AG [CH]; STEIN ANDREW MARC [US] ET AL.) 3 January 2019 (2019-01-03) page 15, line 22 - line 23; claims 1,22,28-31,49 page 19, line 5 page 106, line 19 page 124, line 24 - line 25 ----- -/--	1-3, 5-24,33, 36-46 4,25-32, 34,35
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
23 March 2021		06/04/2021
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Lonnoy, Olivier

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2020/000968

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Anonymous: "History of Changes for Study: NCT03940352 HDM201 in Combination With MBG453 or Venetoclax in Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) or High-risk M Syndrome (MDS)", ClinicalTrials.gov archive, 15 October 2019 (2019-10-15), pages 1-5, XP055675380, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT03940352?V_4=View#StudyPageTop [retrieved on 2020-03-10] the whole document -----	4,27-30
Y	Novartis Pharmaceuticals: "Study of PDR001 and/or MBG453 in Combination With Decitabine in Patients With AML or High Risk MDS", ClinicalTrials.gov 28 February 2017 (2017-02-28), XP002802482, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03066648?view=record [retrieved on 2021-03-23] the whole document -----	4,27-30
Y	EP 2 417 984 A1 (KYOWA HAKKO KIRIN CO LTD [JP]; UNIV KYUSHU NAT UNIV CORP [JP]) 15 February 2012 (2012-02-15) claims 1,5,7 -----	31,32, 34,35
Y	DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 29 November 2018 (2018-11-29), HAYASHI MASAYASU ET AL: "Evaluation of TIM-3+LSCs Is a Highly Sensitive MRD Monitoring Strategy to Predict AML Relapse after Allogeneic Stem Cell Transplantation", XP002802483, Database accession no. PREV201900317079 abstract ----- -/--	31,32, 34,35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2020/000968

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DATABASE EMBASE [Online] ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL; 1 November 2018 (2018-11-01), KLINE J ET AL: "Ga19/Tim-3 expression level is higher in patient with failed chemotherapy in AML", XP002802484, Database accession no. EMB-627523806 abstract	31,32, 34,35
Y	----- WO 2017/019897 A1 (NOVARTIS AG [CH]; DANA-FARBER CANCER INST INC [US] ET AL.) 2 February 2017 (2017-02-02) page 206, line 5 - line 6 -----	25,26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2020/000968

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

a. ☒ forming part of the international application as filed:

☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

☐ on paper or in the form of an image file.

b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13~~ter~~.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13~~ter~~.1(a)).

☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13~~ter~~.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2020/000968

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2019006007 A1	03-01-2019	AU 2018292618 A1 CA 3066747 A1 CN 111050791 A EP 3645037 A1 JP 2020525483 A KR 20200022447 A US 2020223924 A1 WO 2019006007 A1	19-12-2019 03-01-2019 21-04-2020 06-05-2020 27-08-2020 03-03-2020 16-07-2020 03-01-2019
EP 2417984 A1	15-02-2012	EP 2417984 A1 ES 2571235 T3 JP 5748653 B2 JP W02010117057 A1 US 2012100131 A1 US 2014134639 A1 US 2015284468 A1 US 2016363595 A1 WO 2010117057 A1	15-02-2012 24-05-2016 15-07-2015 18-10-2012 26-04-2012 15-05-2014 08-10-2015 15-12-2016 14-10-2010
WO 2017019897 A1	02-02-2017	EP 3316902 A1 US 2018207273 A1 WO 2017019897 A1	09-05-2018 26-07-2018 02-02-2017

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N
C 0 7 K 16/28 (2006.01)	C 1 2 N 15/13	
	C 0 7 K 16/28	

(32)優先日 令和1年10月21日(2019.10.21)

(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,IT,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,T,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

2 1 3 9, ケンブリッジ, マサチューセッツ アヴェニュー 2 5 0

(72)発明者 エルジャロー, ラミス

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 7 9 3 6, イースト ハノバー, ワン ヘルス プラザ

(72)発明者 メンセン, ハンス

スイス国 バーセル 4 0 5 6, リヒトシュトラッセ 3 5

(72)発明者 スコット, ジェフリー

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 7 9 3 6, イースト ハノバー, ワン ヘルス プラザ

F ターム (参考) 4C084 AA17 MA66 NA14 ZB271 ZB272 ZC411 ZC412

4C085 AA13 AA14 BB01 BB11 DD62 EE01 GG02

4C086 AA01 AA02 CB05 EA16 MA02 MA04 MA66 NA05 ZB27 ZC75

4H045 BA10 CA40 DA76 EA20 FA74