

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2021-121593  
(P2021-121593A)

(43) 公開日 令和3年8月26日(2021.8.26)

(5) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 39/395 (2006.01)</b>	A 6 1 K 39/395 N	4 B 0 6 4
<b>C 1 2 N 15/13 (2006.01)</b>	C 1 2 N 15/13 Z N A	4 B 0 6 5
<b>C 1 2 N 15/63 (2006.01)</b>	C 1 2 N 15/63 Z	4 C 0 8 4
<b>C 1 2 N 1/15 (2006.01)</b>	C 1 2 N 1/15	4 C 0 8 5
<b>C 1 2 N 1/19 (2006.01)</b>	C 1 2 N 1/19	4 C 0 8 6

審査請求 有 請求項の数 29 O L 外国語出願 (全 311 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2021-74865 (P2021-74865)  
 (22) 出願日 令和3年4月27日(2021.4.27)  
 (62) 分割の表示 特願2017-519875 (P2017-519875) の分割  
 原出願日 平成27年10月13日(2015.10.13)  
 (31) 優先権主張番号 62/198,545  
 (32) 優先日 平成27年7月29日(2015.7.29)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 62/094,847  
 (32) 優先日 平成26年12月19日(2014.12.19)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)

(71) 出願人 504389991  
 ノバルティス アーゲー  
 スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ 35  
 (71) 出願人 399052796  
 ダイナ ファーバー キャンサー インスティテュート, インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2 2 1 5, ポストン, ブルクライン アベニュー 4 5 0

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 PD-L1 に対する抗体分子およびその使用

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】免疫応答の調節における免疫チェックポイント経路の重要性を考慮し、PD-L1等、免疫阻害性タンパク質の活性をモジュレートし、これにより、免疫系の活性化をもたらす新規薬剤を提供する。

【解決手段】対象におけるがんまたは感染性疾患を処置するための医薬の製造における、AKT阻害剤との組合せにおけるヒトプログラム死-リガンド1(PD-L1)に結合することができる単離された抗体分子の使用を提供する。

【選択図】図3

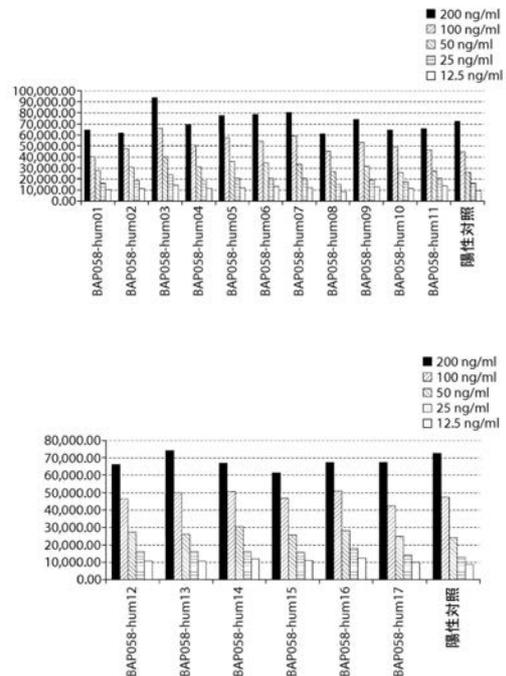


FIGURE 3

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

(i) 配列番号 1、配列番号 4 または配列番号 195 から選択される VHC DR 1 アミノ酸配列、配列番号 2 の VHC DR 2 アミノ酸配列および配列番号 3 の VHC DR 3 アミノ酸配列を含む重鎖可変領域 (VH)、ならびに

(ii) 配列番号 9 の VLC DR 1 アミノ酸配列、配列番号 10 の VLC DR 2 アミノ酸配列および配列番号 11 の VLC DR 3 アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 (VL)

を含む、ヒトプログラム死 - リガンド 1 (PD - L 1) に結合することができる単離された抗体分子。

## 【請求項 2】

配列番号 1 の VHC DR 1 アミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の抗体分子。

## 【請求項 3】

配列番号 4 の VHC DR 1 アミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の抗体分子。

## 【請求項 4】

配列番号 195 の VHC DR 1 アミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の抗体分子。

## 【請求項 5】

(i) 配列番号 4、配列番号 1 または配列番号 195 から選択される VHC DR 1 アミノ酸配列、配列番号 5 の VHC DR 2 アミノ酸配列および配列番号 3 の VHC DR 3 アミノ酸配列を含む重鎖可変領域 (VH)、ならびに

(ii) 配列番号 12 の VLC DR 1 アミノ酸配列、配列番号 13 の VLC DR 2 アミノ酸配列および配列番号 14 の VLC DR 3 アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 (VL)

を含む、ヒトプログラム死 - リガンド 1 (PD - L 1) に結合することができる単離された抗体分子。

## 【請求項 6】

配列番号 1 の VHC DR 1 アミノ酸配列を含む、請求項 5 に記載の抗体分子。

## 【請求項 7】

配列番号 4 の VHC DR 1 アミノ酸配列を含む、請求項 5 に記載の抗体分子。

## 【請求項 8】

配列番号 195 の VHC DR 1 アミノ酸配列を含む、請求項 5 に記載の抗体分子。

## 【請求項 9】

配列番号 124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152 もしくは 154 のいずれかのアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 90% 同一であるアミノ酸配列、または配列番号 124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152 もしくは 154 のいずれかのアミノ酸配列と比較して 2 個以下のアミノ酸置換、挿入もしくは欠失を有するアミノ酸配列を含む少なくとも 1 個のフレームワーク (FW) 領域を含む重鎖可変領域を有する、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の抗体分子。

## 【請求項 10】

配列番号 124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152 または 154 のいずれかのアミノ酸配列を含む少なくとも 1 個のフレームワーク領域を含む重鎖可変領域を有する、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の抗体分子。

## 【請求項 11】

配列番号 124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152 または 154 のいずれかのアミノ酸配列を含む少なくとも 2、3 または 4 個のフレームワーク領域を含む重鎖可変領域を有する、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の抗体分子。

## 【請求項 12】

配列番号 124、126、128 または 130 の VHFW 1 アミノ酸配列、配列番号 1

10

20

30

40

50

32、134、136、138、140または142のVHFW2アミノ酸配列および配列番号144、146、148、150または152のVHFW3アミノ酸配列を含み、配列番号154のVHFW4アミノ酸配列をさらに含んでいてもよい、請求項1～10のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項13】

配列番号156、158、160、162、164、166、168、170、172、174、176、178、180、182、184もしくは186のいずれかのアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%同一であるアミノ酸配列、または156、158、160、162、164、166、168、170、172、174、176、178、180、182、184もしくは186のいずれかのアミノ酸配列と比較して2個以下のアミノ酸置換、挿入もしくは欠失を有するアミノ酸配列を含む少なくとも1個のフレームワーク領域を含む軽鎖可変領域を有する、請求項1～12のいずれかに記載の抗体分子。

10

【請求項14】

配列番号156、158、160、162、164、166、168、170、172、174、176、178、180、182、184または186のいずれかのアミノ酸配列を含む少なくとも1個のフレームワーク領域を含む軽鎖可変領域を有する、請求項1～13のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項15】

配列番号156、158、160、162、164、166、168、170、172、174、176、178、180、182、184または186のいずれかのアミノ酸配列を含む少なくとも2、3または4個のフレームワーク領域を含む軽鎖可変領域を有する、請求項1～14のいずれかに記載の抗体分子。

20

【請求項16】

配列番号156、158、160、162、164または166のVLFW1アミノ酸配列、配列番号168または170のVLFW2アミノ酸配列および配列番号172、174、176、178、180、182または184のVLFW3アミノ酸配列を含み、配列番号186のVLFW4アミノ酸配列をさらに含んでいてもよい、請求項1～15のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項17】

配列番号18、30、38、46、50、54、62、70または78のいずれかと少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む、請求項1～16のいずれかに記載の抗体分子。

30

【請求項18】

配列番号18、30、38、46、50、54、62、70または78のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む、請求項1～17のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項19】

配列番号22、26、34、42、58、66、74、82または86のいずれかと少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項1～18のいずれかに記載の抗体分子。

40

【請求項20】

配列番号22、26、34、42、58、66、74、82または86のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項1～19のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項21】

配列番号18のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む、請求項1～20のいずれか一項に記載の抗体分子。

【請求項22】

配列番号20のアミノ酸配列を含む重鎖を含む、請求項1～21のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項23】

50

配列番号 30 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の抗体分子。

【請求項 24】

配列番号 32、配列番号 96 または配列番号 197 のアミノ酸配列を含む重鎖を含む、請求項 1 ~ 20 および 23 のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項 25】

配列番号 38 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の抗体分子。

【請求項 26】

配列番号 40 または配列番号 91 のアミノ酸配列を含む重鎖を含む、請求項 1 ~ 20 および 25 のいずれかに記載の抗体分子。

10

【請求項 27】

配列番号 46 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の抗体分子。

【請求項 28】

配列番号 48 のアミノ酸配列を含む重鎖を含む、請求項 1 ~ 20 および 27 のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項 29】

配列番号 50 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の抗体分子。

20

【請求項 30】

配列番号 52 のアミノ酸配列を含む重鎖を含む、請求項 1 ~ 20 および 29 のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項 31】

配列番号 54 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の抗体分子。

【請求項 32】

配列番号 56 のアミノ酸配列を含む重鎖を含む、請求項 1 ~ 20 および 31 のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項 33】

配列番号 62 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の抗体分子。

30

【請求項 34】

配列番号 64 のアミノ酸配列を含む重鎖を含む、請求項 1 ~ 20 および 33 のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項 35】

配列番号 70 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の抗体分子。

【請求項 36】

配列番号 72 のアミノ酸配列を含む重鎖を含む、請求項 1 ~ 20 および 35 のいずれかに記載の抗体分子。

40

【請求項 37】

配列番号 78 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の抗体分子。

【請求項 38】

配列番号 80 のアミノ酸配列を含む重鎖を含む、請求項 1 ~ 20 および 37 のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項 39】

配列番号 22 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項 1 ~ 28 のいずれか一項に記載の抗体分子。

50

- 【請求項 4 0】  
配列番号 2 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 1 ~ 3 9 のいずれかに記載の抗体分子。
- 【請求項 4 1】  
配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の抗体分子。
- 【請求項 4 2】  
配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 1 ~ 2 8 および 4 1 のいずれかに記載の抗体分子。
- 【請求項 4 3】 10  
配列番号 3 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の抗体分子。
- 【請求項 4 4】  
配列番号 3 6 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 1 ~ 2 8 および 4 3 のいずれかに記載の抗体分子。
- 【請求項 4 5】  
配列番号 4 2 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の抗体分子。
- 【請求項 4 6】 20  
配列番号 4 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 1 ~ 2 8 および 4 5 のいずれかに記載の抗体分子。
- 【請求項 4 7】  
配列番号 5 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の抗体分子。
- 【請求項 4 8】  
配列番号 6 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 1 ~ 2 8 および 4 7 のいずれかに記載の抗体分子。
- 【請求項 4 9】 30  
配列番号 6 6 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の抗体分子。
- 【請求項 5 0】  
配列番号 6 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 1 ~ 2 8 および 4 9 のいずれかに記載の抗体分子。
- 【請求項 5 1】  
配列番号 7 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の抗体分子。
- 【請求項 5 2】  
配列番号 7 6 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 1 ~ 2 8 および 5 1 のいずれかに記載の抗体分子。
- 【請求項 5 3】 40  
配列番号 8 2 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の抗体分子。
- 【請求項 5 4】  
配列番号 8 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 1 ~ 2 8 および 5 3 のいずれかに記載の抗体分子。
- 【請求項 5 5】  
配列番号 8 6 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の抗体分子。
- 【請求項 5 6】 50  
配列番号 8 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 1 ~ 2 8 および 5 5 のいずれか



配列番号 78 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号 82 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む、請求項 1 ~ 20 のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項 74】

配列番号 20 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 24 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 1 ~ 20 のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項 75】

配列番号 20 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 28 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 1 ~ 20 のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項 76】

配列番号 20 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 88 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 1 ~ 20 のいずれかに記載の抗体分子。

10

【請求項 77】

配列番号 32 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 36 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 1 ~ 20 のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項 78】

配列番号 32 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 68 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 1 ~ 20 のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項 79】

配列番号 40 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 44 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 1 ~ 20 のいずれかに記載の抗体分子。

20

【請求項 80】

配列番号 40 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 76 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 1 ~ 20 のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項 81】

配列番号 48 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 44 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 1 ~ 20 のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項 82】

配列番号 52 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 44 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 1 ~ 20 のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項 83】

配列番号 52 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 24 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 1 ~ 20 のいずれかに記載の抗体分子。

30

【請求項 84】

配列番号 52 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 88 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 1 ~ 20 のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項 85】

配列番号 56 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 60 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 1 ~ 20 のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項 86】

配列番号 56 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 88 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 1 ~ 20 のいずれかに記載の抗体分子。

40

【請求項 87】

配列番号 64 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 68 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 1 ~ 20 のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項 88】

配列番号 64 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 88 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 1 ~ 20 のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項 89】

配列番号 72 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 68 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 1 ~ 20 のいずれかに記載の抗体分子。

50

- 【請求項 90】  
配列番号 80 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 84 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 1 ~ 20 のいずれかに記載の抗体分子。
- 【請求項 91】  
配列番号 197 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 36 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 1 ~ 20 のいずれかに記載の抗体分子。
- 【請求項 92】  
配列番号 91 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 44 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 1 ~ 20 のいずれかに記載の抗体分子。
- 【請求項 93】 10  
配列番号 96 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 68 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 1 ~ 20 のいずれかに記載の抗体分子。
- 【請求項 94】  
F a b、F (a b ' ) 2、F v または単鎖 F v 断片 (s c F v) である、請求項 1 ~ 93 のいずれかに記載の抗体分子。
- 【請求項 95】  
I g G 1、I g G 2、I g G 3 および I g G 4 から選択される重鎖定常領域を含む、請求項 1 ~ 93 のいずれかに記載の抗体分子。
- 【請求項 96】 20  
カップーまたはラムダの軽鎖定常領域から選択される軽鎖定常領域を含む、請求項 95 に記載の抗体分子。
- 【請求項 97】  
配列番号 188 または 190 の 228 位に突然変異を有するヒト I g G 4 重鎖定常領域、およびカップー軽鎖定常領域を含む、請求項 95 または 96 に記載の抗体。
- 【請求項 98】  
配列番号 188 または 190 の 228 位にセリンからプロリンへの突然変異を有するヒト I g G 4 重鎖定常領域、およびカップー軽鎖定常領域を含む、請求項 95 または 96 に記載の抗体。
- 【請求項 99】 30  
配列番号 192 の 297 位にアスパラギンからアラニンへの突然変異を有するヒト I g G 1 重鎖定常領域、およびカップー軽鎖定常領域を含む、請求項 95 または 96 に記載の抗体。
- 【請求項 100】  
配列番号 193 の 265 位にアスパラギン酸からアラニンへの突然変異および 329 位にプロリンからアラニンへの突然変異を有するヒト I g G 1 重鎖定常領域、ならびにカップー軽鎖定常領域を含む、請求項 95 または 96 に記載の抗体。
- 【請求項 101】 40  
配列番号 194 の 234 位にロイシンからアラニンへの突然変異および 235 位にロイシンからアラニンへの突然変異を有するヒト I g G 1 重鎖定常領域、ならびにカップー軽鎖定常領域を含む、請求項 95 または 96 に記載の抗体。
- 【請求項 102】  
約 0.2 nM 未満の解離定数 ( $K_D$ ) でヒト P D - L 1 に結合することができる、請求項 1 ~ 101 のいずれかに記載の抗体分子。
- 【請求項 103】  
P D - L 1 の細胞外ドメインに結合する、請求項 1 ~ 102 のいずれかに記載の抗体分子。
- 【請求項 104】  
P D - L 1 への P D - 1 の結合またはその両方を低下させることができる、請求項 1 ~ 103 のいずれかに記載の抗体分子。
- 【請求項 105】 50

抗原特異的 T 細胞応答を増強することができる、請求項 1 ~ 104 のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項 106】

単一特異性抗体分子である、請求項 1 ~ 105 のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項 107】

二重特異性抗体分子である、請求項 1 ~ 105 のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項 108】

PD-L1 に対する第 1 の結合特異性、および TIM-3、LAG-3、CEACAM (例えば、CEACAM-1 および / または CEACAM-5)、PD-1 または PD-L2 に対する第 2 の結合特異性 (specificity) を有する、請求項 107 に記載の抗体分子。

10

【請求項 109】

抗体の抗原結合性断片、例えば、半抗体 (half antibody) または半抗体の抗原結合性断片を含む、請求項 1 ~ 105 のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項 110】

請求項 1 ~ 109 のいずれかに記載の単離された抗体分子、および薬学的に許容される担体、賦形剤または安定剤を含む医薬組成物。

【請求項 111】

請求項 1 ~ 110 のいずれかに記載の抗体分子の抗体重鎖または軽鎖可変領域をコードする単離された核酸。

【請求項 112】

重鎖 CDR1 ~ 3 をコードする単離された核酸であって、配列番号 104 ~ 108、113 ~ 117 または 205 ~ 208 のヌクレオチド配列を含む核酸。

20

【請求項 113】

軽鎖 CDR1 ~ 3 をコードする単離された核酸であって、配列番号 109 ~ 112、118 ~ 123、209 ~ 214 および 245 ~ 246 のヌクレオチド配列を含む核酸。

【請求項 114】

重鎖可変ドメインをコードするヌクレオチド配列であって、配列番号 19、31、39、47、51、55、63、71、79、90、95、100、196 または 201 のいずれかと少なくとも 85% 同一であるヌクレオチド配列をさらに含む、請求項 112 に記載の核酸。

30

【請求項 115】

重鎖可変ドメインをコードするヌクレオチド配列であって、配列番号 19、31、39、47、51、55、63、71、79、90、95、100、196 または 201 のいずれかを含むヌクレオチド配列をさらに含む、請求項 112 に記載の核酸。

【請求項 116】

重鎖をコードするヌクレオチド配列であって、配列番号 21、33、41、49、53、57、65、73、81、92、97、101、198 または 202 のいずれかと少なくとも 85% 同一であるヌクレオチド配列をさらに含む、請求項 114 に記載の核酸。

【請求項 117】

重鎖をコードするヌクレオチド配列であって、配列番号 21、33、41、49、53、57、65、73、81、92、97、101、198 または 202 のいずれかを含むヌクレオチド配列をさらに含む、請求項 115 に記載の核酸。

40

【請求項 118】

軽鎖可変ドメインをコードするヌクレオチド配列であって、配列番号 23、27、35、43、59、67、75、83、87、93、98、102、199 または 203 のいずれかと少なくとも 85% 同一であるヌクレオチド配列をさらに含む、請求項 113 に記載の核酸。

【請求項 119】

軽鎖可変ドメインをコードするヌクレオチド配列であって、配列番号 23、27、35、43、59、67、75、83、87、93、98、102、199 または 203 のい

50

ずれかを含むヌクレオチド配列をさらに含む、請求項 1 1 3 に記載の核酸。

【請求項 1 2 0】

軽鎖をコードするヌクレオチド配列であって、配列番号 2 5、2 9、3 7、4 5、6 1、6 9、7 7、8 5、8 9、9 4、9 9、1 0 3、2 0 0 または 2 0 4 のいずれかと少なくとも 8 5 % 同一であるヌクレオチド配列をさらに含む、請求項 1 1 8 に記載の核酸。

【請求項 1 2 1】

軽鎖をコードするヌクレオチド配列であって、配列番号 2 5、2 9、3 7、4 5、6 1、6 9、7 7、8 5、8 9、9 4、9 9、1 0 3、2 0 0 または 2 0 4 のいずれかを含むヌクレオチド配列をさらに含む、請求項 1 1 9 に記載の核酸。

【請求項 1 2 2】

請求項 1 1 1 ~ 1 2 1 のいずれかに記載の核酸を含む発現ベクター。

【請求項 1 2 3】

請求項 1 1 1 ~ 1 2 1 のいずれかに記載の核酸を含む宿主細胞。

【請求項 1 2 4】

遺伝子発現に適した条件下で、請求項 1 2 3 に記載の宿主細胞を培養することを含む、抗体分子またはその断片を産生する方法。

【請求項 1 2 5】

請求項 1 ~ 1 0 9 のいずれかに記載の単離された抗体分子を、免疫応答の刺激に有効な量で、それを必要とする対象に投与することを含む、対象における免疫応答を刺激する方法。

【請求項 1 2 6】

請求項 1 ~ 1 0 9 のいずれかに記載の単離された抗体分子を、がんの処置に有効な量で、それを必要とする対象に投与することを含む、がんを処置する方法。

【請求項 1 2 7】

がんが、肺がん、肺扁平上皮がん、メラノーマ、腎臓がん、肝臓がん、骨髄腫、前立腺がん、乳がん、E R + 乳がん、I M - T N 乳がん、結腸直腸がん、高度マイクロサテライト不安定性による結腸直腸がん、E B V + 胃がん、膵臓がん、甲状腺がん、鼻咽頭がん、例えば、分化または未分化転移性または局所的に反復性の鼻咽頭癌)、血液学的がん、非ホジキン(Hogdkin)リンパ腫または白血病またはがんの転移性病変から選択される、請求項 1 2 6 に記載の方法。

【請求項 1 2 8】

がんが、非小細胞肺がん(N S C L C)、N S C L C 腺癌、N S C L C 扁平上皮癌、肝細胞癌、進行性メラノーマ、転移性腎臓細胞癌または多発性骨髄腫から選択される、請求項 1 2 6 に記載の方法。

【請求項 1 2 9】

抗体分子が、第 2 の治療剤または手技と組み合わせて投与される、請求項 1 2 5 ~ 1 2 8 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 3 0】

第 2 の治療剤または手技が、化学療法、標的化抗がん療法、腫瘍溶解薬、細胞傷害剤、免疫に基づく療法、サイトカイン、外科的手技、放射線手技、共刺激性分子の活性化因子、阻害性分子の阻害剤、ワクチンまたは細胞免疫療法のうち 1 種または複数から選択される、請求項 1 2 9 に記載の方法。

【請求項 1 3 1】

抗体分子が、G I T R、O X 4 0、C D 2、C D 2 7、C D S、I C A M - 1、L F A - 1 (C D 1 1 a / C D 1 8)、I C O S (C D 2 7 8)、4 - 1 B B (C D 1 3 7)、C D 3 0、C D 4 0、B A F F R、H V E M、C D 7、L I G H T、N K G 2 C、S L A M F 7、N K p 8 0、C D 1 6 0、B 7 - H 3 または C D 8 3 リガンドのうち 1 種または複数から選択される共刺激性分子のアゴニストと組み合わせて投与される、請求項 1 2 9 に記載の方法。

【請求項 1 3 2】

10

20

30

40

50

抗体分子が、PD-L1、PD-L2、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、CEACAM-1、CEACAM-5、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4またはTGFR-ベータのうち1種または複数から選択される免疫チェックポイントの阻害剤と組み合わせて投与される、請求項129に記載の方法。

【請求項133】

請求項1～209のいずれかに記載の単離された抗体分子を、感染性疾患の処置に有効な量で、それを必要とする対象に投与することを含む、感染性疾患を処置する方法。

【請求項134】

(i)抗体分子およびポリペプチドの相互作用が生じる条件下で、請求項1～109のいずれかに記載の単離された抗体分子と試料または対象(および適宜参照試料または対象)とを接触させることと、(ii)抗体分子および試料または対象(および適宜参照試料または対象)の間の複合体の形成を検出することを含む、生物学的試料におけるPD-L1を検出する方法。

【請求項135】

次のカテゴリー(i)～(iii)：

(i)STINGアゴニスト、TLRアゴニスト、A2ARアンタゴニスト、腫瘍溶解性ウイルス、TIM-3モジュレーター、血管内皮増殖因子受容体(VEGFR)阻害剤、c-Met阻害剤、TGFβ阻害剤、IDO/TDO阻害剤、ワクチンまたは二重もしくは三重特異性細胞係合因子(engager)、またはこれらの組合せのうち1種または複数から選択される腫瘍抗原提示を増強する薬剤、

(ii)(適宜)GITRアゴニスト、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、IAPの阻害剤(アポトーシスタンパク質の阻害剤)、EGFR(上皮増殖因子受容体)の阻害剤、ラパマイシンの標的(mTOR)の阻害剤、IL-15もしくはその変異体、CTLA-4阻害剤、CD3および腫瘍抗原に結合する二重特異性抗体分子、CD40アゴニスト、OX40アゴニストまたはCD27アゴニスト、またはこれらの組合せのうち1種または複数から選択されるエフェクター細胞応答を増強する薬剤、あるいは

(iii)請求項1～109のいずれかに記載の抗PD-L1抗体分子、および適宜、GITRアゴニスト、PD-1、LAG-3、TIM-3もしくはCTLA-4のうち1種もしくは複数から選択される免疫チェックポイント分子の阻害剤、CSF-1/1R阻害剤、IL-17阻害剤、IL-1阻害剤、CXCR2阻害剤、PI3KもしくはPI3Kの阻害剤)、(vii)BAFF-R阻害剤、MALT-1/BTK阻害剤、JAK阻害剤、CRTH2阻害剤、VEGFR阻害剤、IL-15もしくはその変異体、CTLA-4阻害剤、IDO/TDO阻害剤、A2ARアンタゴニスト、TGFβ阻害剤またはPFKFB3阻害剤、またはこれらの組合せのうち1種または複数から選択される腫瘍免疫抑制を減少させる薬剤

のうち2種または全種から選択される2または3種以上の治療剤の組合せを対象に投与し、これにより、がんを処置することを含む、対象におけるがんを処置する方法。

【請求項136】

対象におけるがんまたは感染性疾患を処置するための医薬の製造における、請求項1～109のいずれかに記載の抗体分子または請求項110に記載の医薬組成物の使用。

【請求項137】

対象におけるがんまたは感染性疾患を処置するための医薬の製造における、請求項1～109のいずれかに記載の抗体分子または請求項110に記載の医薬組成物および第2の治療剤または手技の組合せの使用。

【請求項138】

第2の治療剤または手技が、化学療法、標的化抗がん療法、腫瘍溶解薬、細胞傷害剤、免疫に基づく療法、サイトカイン、外科的手技、放射線手技、共刺激性分子の活性化因子、阻害性分子の阻害剤、ワクチンまたは細胞免疫療法のうち1種または複数から選択される、請求項137に記載の使用。

【請求項139】

10

20

30

40

50

がんが、肺がん、肺扁平上皮がん、メラノーマ、腎臓がん、肝臓がん、骨髄腫、前立腺がん、乳がん、ER+乳がん、IM-TN乳がん、結腸直腸がん、高度マイクロサテライト不安定性による結腸直腸がん、EBV+胃がん、膵臓がん、甲状腺がん、鼻咽頭がん、例えば、分化または未分化転移性または局所的に反復性の鼻咽頭癌)、血液学のがん、非ホジキン(Hogdkin)リンパ腫または白血病またはがんの転移性病変から選択される、請求項136~138のいずれかに記載の使用。

【請求項140】

がんが、非小細胞肺がん(NSCLC)、NSCLC腺癌、NSCLC扁平上皮癌、肝細胞癌、進行性メラノーマ、転移性腎臓細胞癌または多発性骨髄腫から選択される、請求項136~138のいずれかに記載の使用。

10

【請求項141】

治療剤が、次のカテゴリー(i)~(iii)：

(i) STINGアゴニスト、TLRアゴニスト、A2ARアンタゴニスト、腫瘍溶解性ウイルス、TIM-3モジュレーター、血管内皮増殖因子受容体(VEGFR)阻害剤、c-Met阻害剤、TGFβ阻害剤、IDO/TDO阻害剤、ワクチンまたは二重もしくは三重特異性細胞係合因子、またはこれらの組合せのうち1種または複数から選択される腫瘍抗原提示を増強する薬剤、

(ii) (適宜) GITRアゴニスト、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、IAPの阻害剤(アポトーシスタンパク質の阻害剤)、EGFR(上皮増殖因子受容体)の阻害剤、ラパマイシンの標的(mTOR)の阻害剤、IL-15もしくはその変異体、CTLA-4阻害剤、CD3および腫瘍抗原に結合する二重特異性抗体分子、CD40アゴニスト、OX40アゴニストまたはCD27アゴニスト、またはこれらの組合せのうち1種または複数から選択されるエフェクター細胞応答を増強する薬剤、あるいは

20

(iii) 請求項1~109のいずれかに記載の抗PD-L1抗体分子、および適宜、GITRアゴニスト、PD-1、LAG-3、TIM-3もしくはCTLA-4のうち1種または複数から選択される免疫チェックポイント分子の阻害剤、CSF-1/1R阻害剤、IL-17阻害剤、IL-1阻害剤、CXCR2阻害剤、PI3KもしくはPI3Kの阻害剤)、(vii) BAFR阻害剤、MALT-1/BTK阻害剤、JAK阻害剤、CRTM2阻害剤、VEGFR阻害剤、IL-15もしくはその変異体、CTLA-4阻害剤、IDO/TDO阻害剤、A2ARアンタゴニスト、TGFβ阻害剤またはPFKFB3阻害剤、またはこれらの組合せのうち1種または複数から選択される腫瘍免疫抑制を減少させる薬剤

30

のうち2種または全種から選択される、対象におけるがんを処置するための医薬の製造における2または3種以上の治療剤の組合せの使用。

【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、2014年10月14日付けで出願された米国特許仮出願第62/063,852号、2014年12月19日付けで出願された米国特許仮出願第62/094,847号、2015年7月29日付けで出願された米国特許仮出願第62/198,545号および2015年9月1日付けで出願された米国特許仮出願第62/213,076号の利益を主張するものであり、これにより上述の出願の内容全体が参照により本明細書に組み入れられる。

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た配列表を含有し、これによりその全体が参照により本明細書に組み入れられる。2015年10月13日に作成された前記ASCIIのコピーは、C2160-7003WO\_SL.txtという名称であり、サイズは310,216バイトである。

50

## 【背景技術】

## 【0003】

抗原に対する免疫応答を媒介するT細胞の能力は、2種の別個のシグナル伝達相互作用を必要とする[Viglietta, V. et al. (2007) *Neurotherapeutics* 4:666-675; Korman, A. J. et al. (2007) *Adv. Immunol.* 90:297-339]。第一に、抗原提示細胞(APC)の表面上に整列された抗原が、抗原特異的ナイーブCD4<sup>+</sup>T細胞に対して提示される。このような提示は、T細胞受容体(TCR)を介してシグナルを伝達し、これにより、提示された抗原に特異的な免疫応答を惹起するようにT細胞が導かれる。第二に、APCおよび別個のT細胞表面分子の間の相互作用により媒介される様々な共刺激性および阻害性シグナルが、T細胞の活性化および増殖ならびに最終的にその阻害を誘発する。

10

## 【0004】

免疫系は、共刺激性および共阻害性のリガンドおよび受容体のネットワークによって厳格に制御される。これらの分子は、T細胞活性化のための第2のシグナルをもたらし、正および負のシグナルの平衡が保たれたネットワークをもたらし、自己に免疫を限定しつつ、感染に対する免疫応答を最大化する[Wang, L. et al. (Epub Mar. 7, 2011) *J. Exp. Med.* 208(3):577-92; Lepenies, B. et al. (2008) *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders--Drug Targets* 8:279-288]。共刺激性シグナルの例として、APCのB7.1(CD80)およびB7.2(CD86)リガンドならびにCD4<sup>+</sup>Tリンパ球のCD28およびCTLA-4受容体の間の結合が挙げられる[Sharpe, A. H. et al. (2002) *Nature Rev. Immunol.* 2:116-126; Lindley, P. S. et al. (2009) *Immunol. Rev.* 229:307-321]。CD28へのB7.1またはB7.2の結合は、T細胞活性化を刺激する一方、CTLA-4へのB7.1またはB7.2の結合は、かかる活性化を阻害する[Dong, C. et al. (2003) *Immunolog. Res.* 28(1):39-48; Greenwald, R. J. et al. (2005) *Ann. Rev. Immunol.* 23:515-548]。CD28は、T細胞の表面上に構成的に発現される一方[Gross, J., et al. (1992) *J. Immunol.* 149:380-388]、CTLA-4発現は、T細胞活性化後に急速に上方調節される[Linsley, P. et al. (1996) *Immunity* 4:535-543]。

20

## 【0005】

CD28受容体の他のリガンドは、「B7スーパーファミリー」としても公知の関連するB7分子の群を含む[Coyle, A. J. et al. (2001) *Nature Immunol.* 2(3):203-209; Sharpe, A. H. et al. (2002) *Nature Rev. Immunol.* 2:116-126; Collins, M. et al. (2005) *Genome Biol.* 6:223.1-223.7; Korman, A. J. et al. (2007) *Adv. Immunol.* 90:297-339]。B7スーパーファミリーのいくつかのメンバーが知られており、B7.1(CD80)、B7.2(CD86)、誘導性共刺激因子リガンド(ICOS-L)、プログラム死-1リガンド(PD-L1; B7-H1)、プログラム死-2リガンド(PD-L2; B7-DC)、B7-H3、B7-H4およびB7-H6が挙げられる[Collins, M. et al. (2005) *Genome Biol.* 6:223.1-223.7]。

30

## 【0006】

プログラム死1(PD-1)タンパク質は、T細胞調節因子の拡大されたCD28/CTLA-4ファミリーの阻害性メンバーである[Okazaki et al. (2002) *Curr Opin Immunol* 14: 391779-82; Bennett et al. (2003) *J. Immunol.* 170:711-8]。CD28ファミリーの他のメンバーは、CD28、CTLA-4、ICOSおよびBTLAを含む。PD-1に対する2種の細胞表面糖タンパク質リガンド、プログラム死(Program Death)リガンド1(PD-L1)およびプログラム死リガンド2(PD-L2)が同定されている。PD-L1およびPD-L2は、PD-1への結合後にT細胞活性化およびサイトカイン分泌を下方調節することが示された[Freeman et al. (2000) *J Exp Med* 192:1027-34; Latchman et al. (2001) *Nat Immunol* 2:261-8; Carter et al. (2002) *Eur J Immunol* 32:634-43; Ohigashi et al. (2005) *Clin Cancer Res* 11:2947-53]。

40

## 【0007】

PD-L1[表面抗原分類274(CD274)またはB7ホモログ1(B7-H1)としても公知]は、40kDaの1型膜貫通タンパク質である。PD-L1は、活性化された

50

T細胞、B細胞および骨髄系細胞において見出されるその受容体、PD-1に結合して、活性化または阻害をモジュレートする。PD-L1およびPD-L2は両者共に、PD-1に結合するが、CD28またはCTLA-4には結合しないB7ホモログである[Blank et al. (2005) Cancer Immunol Immunother. 54:307-14]。PD-L1と、T細胞におけるその受容体PD-1との結合は、IL-2産生およびT細胞増殖のTCR媒介性活性化を阻害するシグナルを伝達する。この機構には、ZAP70リン酸化およびそのCD3との会合の阻害が関与する[Sheppard et al. (2004) FEBS Lett. 574:37-41]。PD-1シグナル伝達は、転写因子NF- $\kappa$ BおよびAP-1の活性化ならびにIL-2の産生に必要な、TCRシグナル伝達に起因するPKC- $\zeta$ 活性化ループリン酸化を減弱する。PD-L1は、また、共刺激性分子CD80(B7-1)に結合するが、CD86(B7-2)には結合しない[Butte et al. (2008) Mol Immunol. 45:3567-72]。

10

#### 【0008】

細胞表面におけるPD-L1の発現は、IFN- $\gamma$ 刺激により上方調節されることが示された。PD-L1発現は、ヒト肺、卵巣および結腸癌ならびに様々な骨髄腫を含む多くのがんにおいて見出されており、予後不良に関連することが多い[Iwai et al. (2002) PNAS 99:12293-7; Ohigashi et al. (2005) Clin Cancer Res 11:2947-53; Okazaki et al. (2007) Intern. Immun. 19:813-24; Thompson et al. (2006) Cancer Res. 66:3381-5]。PD-L1は、抗原特異的T細胞クローンのアポトーシスを増加させることにより、腫瘍免疫における役割を果たすことが示唆されてきた[Dong et al. (2002) Nat Med 8:793-800]。PD-L1が、腸管粘膜炎症に関与し得ること、また、PD-L1の阻害が、大腸炎に関連する消耗性疾患を抑制することも示唆されてきた[Kanai et al. (2003) J Immunol 171:4156-63]。

20

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0009】

免疫応答の調節における免疫チェックポイント経路の重要性を考慮すると、PD-L1等、免疫阻害性タンパク質の活性をモジュレートし、これにより、免疫系の活性化をもたらす新規薬剤を開発する必要がある。かかる薬剤は、例えば、がん免疫療法や、慢性感染等の他の状態の処置に使用することができる。

#### 【課題を解決するための手段】

30

#### 【0010】

高い親和性および特異性でプログラム死-リガンド1(PD-L1)に結合する抗体分子(例えば、ヒト化抗体分子)が本明細書に開示されている。ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、フレームワーク領域(例えば、FW1、FW2、FW3および/またはFW4)の新規組合せ、例えば、重鎖フレームワーク領域および/または軽鎖フレームワーク領域の新規組合せを含む。抗体分子をコードする核酸分子、発現ベクター、宿主細胞および抗体分子を作製するための方法も提供される。抗体分子を含むイムノコンジュゲート、多重特異性または二重特異性抗体分子および医薬組成物も提供される。本明細書に開示されている抗PD-L1抗体分子を使用して(単独で、または他の薬剤もしくは治療モダリティと組み合わせ)、がん性障害(例えば、固形および軟部組織腫瘍)および感染性疾患(例えば、慢性感染性障害または敗血症)等の障害を処置、予防および/または診断することができる。その上、次のカテゴリ(i)~(iii)のうち1種、2種または全種から選択される2または3種以上の治療剤の組合せを含む方法および組成物が本明細書に開示されている:(i)抗原提示(例えば、腫瘍抗原提示)を増強する薬剤;(ii)エフェクター細胞応答(例えば、B細胞および/またはT細胞活性化および/または動員)を増強する薬剤;または(iii)腫瘍免疫抑制を減少させる薬剤。ある態様では、組合せは、PD-L1の阻害剤(例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子)を含む。よって、PD-L1を検出するための組成物および方法ならびに抗PD-L1抗体分子を使用してがんおよび/または感染性疾患を含む様々な障害を処置するための方法、ならびにこれらの組合せが、本明細書に開示されている。

40

50

## 【0011】

したがって、ある面では、本発明は、次の特性のうち1種または複数を有する抗体分子(例えば、単離されたまたは組換え抗体分子)を特色とする：

(i) 高い親和性で、例えば、少なくとも約  $10^7 M^{-1}$ 、典型的には約  $10^8 M^{-1}$ 、より典型的には約  $10^9 M^{-1} \sim 10^{10} M^{-1}$  もしくはより強い親和性定数で、PD-L1、例えば、ヒトPD-L1に結合する；

(ii) CD28、CTLA-4、ICOSもしくはBTLAには実質的に結合しない；

(iii) 受容体、例えば、PD-1もしくはCD80(B7-1)、もしくはその両方へのPD-L1の結合を阻害もしくは低下させる；

(iv) PD-L1におけるエピトープ、例えば、マウスモノクローナル抗体BAP058もしくはキメラ抗体BAP058、例えば、BAP058-chiによって認識されるエピトープと同じもしくは同様のエピトープに特異的に結合する；

(v) BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-クローン-K、BAP058-クローン-L、BAP058-クローン-M、BAP058-クローン-N、またはBAP058-クローン-Oのいずれかと同じもしくは同様の結合親和性もしくは特異性、もしくはその両方を示す；

(vi) 表1に記載されている抗体分子(例えば、重鎖可変領域および軽鎖可変領域)と同じもしくは同様の結合親和性もしくは特異性、もしくはその両方を示す；

(vii) 表1に示すアミノ酸配列を有する抗体分子(例えば、重鎖可変領域および軽鎖可変領域)と同じもしくは同様の結合親和性もしくは特異性、もしくはその両方を示す；

(viii) 表1に示すヌクレオチド配列によってコードされる抗体分子(例えば、重鎖可変領域および軽鎖可変領域)と同じもしくは同様の結合親和性もしくは特異性、もしくはその両方を示す；

(ix) PD-L1への第2の抗体分子の結合を阻害、例えば、競合的に阻害し、この第2の抗体分子は、本明細書に記載されている抗体分子、例えば、BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-クローン-K、BAP058-クローン-L、BAP058-クローン-M、BAP058-クローン-N、またはBAP058-クローン-Oのいずれかから例えば選択される抗体分子である；

## 【0012】

(x) PD-L1に対する第2の抗体分子と同じもしくは重複するエピトープに結合し、この第2の抗体分子は、本明細書に記載されている抗体分子、例えば、BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-クローン-K、BAP058-クローン-L、BAP058-クローン-M、BAP058-クローン-N、またはBAP058-クローン-Oのいずれかから例えば選択される抗体分子である；

(xi) PD-L1に対する第2の抗体分子と結合に関して競合する、および/またはそれと

10

20

30

40

50

同じエピトープに結合し、この第2の抗体分子は、本明細書に記載されている抗体分子、例えば、BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-クローン-K、BAP058-クローン-L、BAP058-クローン-M、BAP058-クローン-N、またはBAP058-クローン-Oのいずれかから例えば選択される抗体分子である；

(xii)本明細書に記載されている抗体分子、例えば、BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-クローン-K、BAP058-クローン-L、BAP058-クローン-M、BAP058-クローン-N、またはBAP058-クローン-Oのいずれかから例えば選択される抗体分子の1種もしくは複数の生物学的特性を有する；

(xiii)本明細書に記載されている抗体分子、例えば、BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-クローン-K、BAP058-クローン-L、BAP058-クローン-M、BAP058-クローン-N、またはBAP058-クローン-Oのいずれかから例えば選択される抗体分子のうち1種もしくは複数の薬物動態学的特性を有する；

(xiv)PD-L1の1種もしくは複数の活性を阻害する、例えば、次のうち1種もしくは複数をもたらす：腫瘍浸潤性リンパ球の増加、T細胞受容体媒介性増殖の増加、もしくはがん性細胞による免疫回避の減少；または

(xv)ヒトPD-L1に結合し、カニクイザルPD-L1と交差反応性である。

#### 【0013】

ある態様では、抗体分子は、高い親和性で、例えば、マウスまたはキメラ抗PD-L1抗体分子、例えば、本明細書に記載されているマウスまたはキメラ抗PD-L1抗体分子の $K_D$ とほぼ同じまたは少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%もしくは90%高いもしくは低い $K_D$ でPD-L1に結合する。ある態様では、マウスまたはキメラ抗PD-L1抗体分子の $K_D$ は、例えば、Biacore方法によって測定される、約0.4、0.3、0.2、0.1または0.05 nM未満である。ある態様では、マウスまたはキメラ抗PD-L1抗体分子の $K_D$ は、約0.2 nM未満、例えば、約0.171 nMである。他の態様では、マウスまたはキメラ抗PD-L1抗体分子の $K_D$ は、例えば、PD-L1を発現する細胞(例えば、300.19細胞)における結合によって測定される、約10、5、3、2または1 nM未満である。ある態様では、マウスまたはキメラ抗PD-L1抗体分子の $K_D$ は、約1 nM未満、例えば、約0.285 nMである。

#### 【0014】

ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、 $1 \times 10^{-4}$ 、 $5 \times 10^{-5}$ または $1 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ よりも遅い、例えば、約 $6.33 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ の $K_d$ でPD-L1に結合する。ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、 $1 \times 10^4$ 、 $5 \times 10^4$ 、 $1 \times 10^5$ または $5 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ よりも速い、例えば、約 $3.07 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ の $K$

10

20

30

40

50

a で P D - L 1 に結合する。

【 0 0 1 5 】

ある態様では、抗体分子の発現レベルは、マウスまたはキメラ抗体分子、例えば、本明細書に記載されているマウスまたはキメラ抗 P D - L 1 抗体分子の発現レベルよりも高い、例えば、少なくとも約 0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 倍高い。ある態様では、抗体分子は、C H O 細胞において発現される。

【 0 0 1 6 】

ある態様では、抗 P D - L 1 抗体分子は、マウスまたはキメラ抗 P D - L 1 抗体分子、例えば、本明細書に記載されているマウスまたはキメラ抗 P D - L 1 抗体分子の I C <sub>50</sub> とほぼ同じまたはそれよりも低い、例えば、少なくとも約 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80% もしくは 90% 低い I C <sub>50</sub> (50% 阻害における濃度) で、1 種または複数の P D - L 1 関連の活性を低下させる。ある態様では、マウスまたはキメラ抗 P D - L 1 抗体分子の I C <sub>50</sub> は、例えば、P D - L 1 を発現する細胞 (例えば、300.19 細胞) における結合によって測定される、約 6、5、4、3、2 または 1 n M 未満である。ある態様では、マウスまたはキメラ抗 P D - L 1 抗体分子の I C <sub>50</sub> は、約 4 n M 未満、例えば、約 3.40 n M (または約 0.51 μ g / m L) である。ある態様では、低下される P D - L 1 関連の活性は、P D - 1 への P D - L 1 および / または P D - L 2 の結合である。ある態様では、抗 P D - L 1 抗体分子は、ブドウ球菌エンテロトキシン B (S E B) によって活性化された末梢血単核細胞 (P B M C) に結合する。他の態様では、抗 P D - L 1 抗体分子は、S E B によって活性化された全血における I L - 2 の発現を増加させる。例えば、抗 P D - L 1 抗体は、アイソタイプ対照 (例えば、I g G 4) が使用された場合の I L - 2 の発現と比較して、I L - 2 の発現を少なくとも約 2、3、4 または 5 倍増加させる。

【 0 0 1 7 】

ある態様では、抗 P D - L 1 抗体分子は、改善された安定性を有する、例えば、マウスまたはキメラ抗 P D - L 1 抗体分子、例えば、本明細書に記載されているマウスまたはキメラ抗 P D - L 1 抗体分子よりも少なくとも約 0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 倍インビボ (in vivo) またはインビトロ (in vitro) で安定している。

【 0 0 1 8 】

ある態様では、抗 P D - L 1 抗体分子は、ヒト化抗体分子であり、300 ~ 700、400 ~ 650、450 ~ 600 の T 細胞エピトープ解析に基づくリスクスコアまたは本明細書に記載されているリスクスコアを有する。

【 0 0 1 9 】

別の態様では、抗 P D - L 1 抗体分子は、本明細書に記載されている抗体、例えば、B A P 0 5 8 - h u m 0 1、B A P 0 5 8 - h u m 0 2、B A P 0 5 8 - h u m 0 3、B A P 0 5 8 - h u m 0 4、B A P 0 5 8 - h u m 0 5、B A P 0 5 8 - h u m 0 6、B A P 0 5 8 - h u m 0 7、B A P 0 5 8 - h u m 0 8、B A P 0 5 8 - h u m 0 9、B A P 0 5 8 - h u m 1 0、B A P 0 5 8 - h u m 1 1、B A P 0 5 8 - h u m 1 2、B A P 0 5 8 - h u m 1 3、B A P 0 5 8 - h u m 1 4、B A P 0 5 8 - h u m 1 5、B A P 0 5 8 - h u m 1 6、B A P 0 5 8 - h u m 1 7、B A P 0 5 8 - クローン - K、B A P 0 5 8 - クローン - L、B A P 0 5 8 - クローン - M、B A P 0 5 8 - クローン - N、または B A P 0 5 8 - クローン - O のいずれかから選択される抗体；または表 1 に記載されている抗体もしくは表 1 におけるヌクレオチド配列によってコードされる抗体；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% 以上同一) である配列に由来する少なくとも 1 個の抗原結合性領域、例えば、その可変領域または抗原結合性断片を含む。

【 0 0 2 0 】

また別の態様では、抗 P D - L 1 抗体分子は、本明細書に記載されている抗体、例えば、B A P 0 5 8 - h u m 0 1、B A P 0 5 8 - h u m 0 2、B A P 0 5 8 - h u m 0 3、B A P 0 5 8 - h u m 0 4、B A P 0 5 8 - h u m 0 5、B A P 0 5 8 - h u m 0 6、B

A P 0 5 8 - h u m 0 7、B A P 0 5 8 - h u m 0 8、B A P 0 5 8 - h u m 0 9、B A P 0 5 8 - h u m 1 0、B A P 0 5 8 - h u m 1 1、B A P 0 5 8 - h u m 1 2、B A P 0 5 8 - h u m 1 3、B A P 0 5 8 - h u m 1 4、B A P 0 5 8 - h u m 1 5、B A P 0 5 8 - h u m 1 6、B A P 0 5 8 - h u m 1 7、B A P 0 5 8 - クロ ー ン - K、B A P 0 5 8 - クロ ー ン - L、B A P 0 5 8 - クロ ー ン - M、B A P 0 5 8 - クロ ー ン - N も し く は B A P 0 5 8 - クロ ー ン - O の い ず れ か か ら 選 択 さ れ る 抗 体 ; ま た は 表 1 に 記 載 さ れ て い る 抗 体 も し く は 表 1 に お け る ヌ ク レ オ チ ド 配 列 に よ っ て 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 8 0 % 、 8 5 % 、 9 0 % 、 9 2 % 、 9 5 % 、 9 7 % 、 9 8 % 、 9 9 % 以 上 同 一 ) で あ る 配 列 に 由 来 す る 少 な く と も 1、2、3 ま た は 4 個 の 可 変 領 域 を 含 む。

10

**【 0 0 2 1 】**

ま た 別 の 態 様 で は、抗 P D - L 1 抗 体 分 子 は、本 明 細 書 に 記 載 さ れ て い る 抗 体、例 え ば、B A P 0 5 8 - h u m 0 1、B A P 0 5 8 - h u m 0 2、B A P 0 5 8 - h u m 0 3、B A P 0 5 8 - h u m 0 4、B A P 0 5 8 - h u m 0 5、B A P 0 5 8 - h u m 0 6、B A P 0 5 8 - h u m 0 7、B A P 0 5 8 - h u m 0 8、B A P 0 5 8 - h u m 0 9、B A P 0 5 8 - h u m 1 0、B A P 0 5 8 - h u m 1 1、B A P 0 5 8 - h u m 1 2、B A P 0 5 8 - h u m 1 3、B A P 0 5 8 - h u m 1 4、B A P 0 5 8 - h u m 1 5、B A P 0 5 8 - h u m 1 6、B A P 0 5 8 - h u m 1 7、B A P 0 5 8 - クロ ー ン - K、B A P 0 5 8 - クロ ー ン - L、B A P 0 5 8 - クロ ー ン - M、B A P 0 5 8 - クロ ー ン - N も し く は B A P 0 5 8 - クロ ー ン - O の い ず れ か か ら 選 択 さ れ る 抗 体 ; ま た は 表 1 に 記 載 さ れ て い る 抗 体 も し く は 表 1 に お け る ヌ ク レ オ チ ド 配 列 に よ っ て 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 8 0 % 、 8 5 % 、 9 0 % 、 9 2 % 、 9 5 % 、 9 7 % 、 9 8 % 、 9 9 % 以 上 同 一 ) で あ る 配 列 に 由 来 す る 少 な く と も 1 ま た は 2 個 の 重 鎖 可 変 領 域 を 含 む。

20

**【 0 0 2 2 】**

ま た 別 の 態 様 で は、抗 P D - L 1 抗 体 分 子 は、本 明 細 書 に 記 載 さ れ て い る 抗 体、例 え ば、B A P 0 5 8 - h u m 0 1、B A P 0 5 8 - h u m 0 2、B A P 0 5 8 - h u m 0 3、B A P 0 5 8 - h u m 0 4、B A P 0 5 8 - h u m 0 5、B A P 0 5 8 - h u m 0 6、B A P 0 5 8 - h u m 0 7、B A P 0 5 8 - h u m 0 8、B A P 0 5 8 - h u m 0 9、B A P 0 5 8 - h u m 1 0、B A P 0 5 8 - h u m 1 1、B A P 0 5 8 - h u m 1 2、B A P 0 5 8 - h u m 1 3、B A P 0 5 8 - h u m 1 4、B A P 0 5 8 - h u m 1 5、B A P 0 5 8 - h u m 1 6、B A P 0 5 8 - h u m 1 7、B A P 0 5 8 - クロ ー ン - K、B A P 0 5 8 - クロ ー ン - L、B A P 0 5 8 - クロ ー ン - M、B A P 0 5 8 - クロ ー ン - N も し く は B A P 0 5 8 - クロ ー ン - O の い ず れ か か ら 選 択 さ れ る 抗 体 ; ま た は 表 1 に 記 載 さ れ て い る 抗 体 も し く は 表 1 に お け る ヌ ク レ オ チ ド 配 列 に よ っ て 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 8 0 % 、 8 5 % 、 9 0 % 、 9 2 % 、 9 5 % 、 9 7 % 、 9 8 % 、 9 9 % 以 上 同 一 ) で あ る 配 列 に 由 来 す る 少 な く と も 1 ま た は 2 個 の 軽 鎖 可 変 領 域 を 含 む。

30

**【 0 0 2 3 】**

ま た 別 の 態 様 で は、抗 P D - L 1 抗 体 分 子 は、I g G 4、例 え ば、ヒ ト I g G 4 の 重 鎖 定 常 領 域 を 含 む。あ る 態 様 で は、ヒ ト I g G 4 は、2 2 8 位 に 置 換 ( 例 え ば、S e r か ら P r o へ の 置 換 ) を 含 む。さ ら に 別 の 態 様 で は、抗 P D - L 1 抗 体 分 子 は、I g G 1、例 え ば、ヒ ト I g G 1 の 重 鎖 定 常 領 域 を 含 む。あ る 態 様 で は、ヒ ト I g G 1 は、2 9 7 位 に 置 換 ( 例 え ば、A s n か ら A l a へ の 置 換 ) を 含 む。あ る 態 様 で は、ヒ ト I g G 1 は、2 6 5 位 に お け る 置 換、3 2 9 位 に お け る 置 換 ま た は そ の 両 方 ( 例 え ば、2 6 5 位 に お け る A s p か ら A l a へ の 置 換 お よ び / ま た は 3 2 9 位 に お け る P r o か ら A l a へ の 置 換 ) を 含 む。あ る 態 様 で は、ヒ ト I g G 1 は、2 3 4 位 に お け る 置 換、2 3 5 位 に お け る 置 換 ま た は そ の 両 方 ( 例 え ば、2 3 4 位 に お け る L e u か ら A l a へ の 置 換 お よ び / ま た は 2 3 5 位 に お け る L e u か ら A l a へ の 置 換 ) を 含 む。あ る 態 様 で は、重 鎖 定 常 領 域 は、表 3 に 表 記 さ れ て い る ア ミ ノ 酸 配 列、ま た は そ れ と 実 質 的 に 同 一 ( 例 え ば、少 な く と も 8 0 %

40

50

、 85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%以上同一)である配列を含む。

【0024】

また別の態様では、抗PD-L1抗体分子は、カップー軽鎖定常領域、例えば、ヒトカップー軽鎖定常領域を含む。ある態様では、軽鎖定常領域は、表3に記載されているアミノ配列、またはそれと実質的に同一(例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%以上同一)である配列を含む。

【0025】

別の態様では、抗PD-L1抗体分子は、IgG4、例えば、ヒトIgG4の重鎖定常領域およびカップー軽鎖定常領域、例えば、ヒトカップー軽鎖定常領域、例えば、表3に記載されているアミノ配列、またはそれと実質的に同一(例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%以上同一)である配列を含む重鎖および軽鎖定常領域を含む。また別の態様では、抗PD-L1抗体分子は、IgG1、例えば、ヒトIgG1の重鎖定常領域およびカップー軽鎖定常領域、例えば、ヒトカップー軽鎖定常領域、例えば、表3に記載されているアミノ配列、またはそれと実質的に同一(例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%以上同一)である配列を含む重鎖および軽鎖定常領域を含む。ある態様では、ヒトIgG1は、297位に置換(例えば、AsnからAlaへの置換)を含む。ある態様では、ヒトIgG1は、265位における置換、329位における置換またはその両方(例えば、265位におけるAspからAlaへの置換および/または329位におけるProからAlaへの置換)を含む。ある態様では、ヒトIgG1は、234位における置換、235位における置換またはその両方(例えば、234位におけるLeuからAlaへの置換および/または235位におけるLeuからAlaへの置換)を含む。

【0026】

別の態様では、抗PD-L1抗体分子は、BAP058-クローン-K、BAP058-クローン-L、BAP058-クローン-M、BAP058-クローン-NもしくはBAP058-クローン-Oのアミノ酸配列；または表1に記載されているアミノ酸配列もしくは表1におけ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；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%以上同一)である配列を含む、重鎖可変ドメインおよび定常領域、軽鎖可変ドメインおよび定常領域またはその両方を含む。抗PD-L1抗体分子は、重鎖、軽鎖またはその両方に由来するリーダー配列を含んでいてもよい。

【0027】

また別の態様では、抗PD-L1抗体分子は、本明細書に記載されている抗体、例えば、BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-クローン-K、BAP058-クローン-L、BAP058-クローン-M、BAP058-クローン-N、またはBAP058-クローン-Oのいずれかから選択される抗体；または表1に記載されている抗体もしくは表1におけるヌクレオチド配列によってコードされる抗体；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%以上同一)である配列の重鎖可変領域に由来する少なくとも1個、2個または3個の相補性決定領域(CDR)を含む。

【0028】

また別の態様では、抗PD-L1抗体分子は、表1に示すアミノ酸配列または表1に示すヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域に由来する少なくとも1個、2個または3個のCDR(またはまとめて全てのCDR)を含む。ある態様

10

20

30

40

50

では、CDRのうち1個または複数(またはまとめて全てのCDR)は、表1に示すアミノ酸配列または表1に示すヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列と比べて1個、2個、3個、4個、5個、6個以上の変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する。

【0029】

また別の態様では、抗PD-L1抗体分子は、本明細書に記載されている抗体、例えば、BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-クローン-K、BAP058-クローン-L、BAP058-クローン-M、BAP058-クローン-N、またはBAP058-クローン-Oのいずれかから選択される抗体；または表1に記載されている抗体もしくは表1におけるヌクレオチド配列によってコードされる抗体；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%以上同一)である配列の軽鎖可変領域に由来する少なくとも1個、2個または3個のCDRを含む。

10

【0030】

また別の態様では、抗PD-L1抗体分子は、表1に示すアミノ酸配列または表1に示すヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域に由来する少なくとも1個、2個または3個のCDR(またはまとめて全てのCDR)を含む。ある態様では、CDRのうち1個または複数(またはまとめて全てのCDR)は、表1に示すアミノ酸配列または表1に示すヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列と比べて1個、2個、3個、4個、5個、6個以上の変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する。ある特定の態様では、抗PD-L1抗体分子は、軽鎖CDRに置換、例えば、軽鎖のCDR1、CDR2および/またはCDR3に1個または複数の置換を含む。

20

【0031】

別の態様では、抗PD-L1抗体分子は、表1に示すアミノ酸配列または表1に示すヌクレオチド配列によって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に由来する少なくとも1個、2個、3個、4個、5個または6個のCDR(またはまとめて全てのCDR)を含む。ある態様では、CDRのうち1個または複数(またはまとめて全てのCDR)は、表1に示すアミノ酸配列または表1に示すヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列と比べて1個、2個、3個、4個、5個、6個以上の変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する。

30

【0032】

ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、本明細書に記載されている抗体、例えば、BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-クローン-K、BAP058-クローン-L、BAP058-クローン-M、BAP058-クローン-N、またはBAP058-クローン-Oのいずれかから選択される抗体；または表1に記載されている抗体もしくは表1におけるヌクレオチド配列によってコードされる抗体に由来する全6個のCDR、あるいは近縁のCDR、例えば、同一であるまたは少なくとも1個のアミノ酸変更、ただし2、3もしくは4個以下の変更(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)を有するCDRを含む。ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、本明細書に記載されているいずれかのCDRを含むことができる。ある特定の態様では、抗PD-

40

50

L1抗体分子は、軽鎖CDRに置換、例えば、軽鎖のCDR1、CDR2および/またはCDR3に1個または複数の置換を含む。別の態様では、抗PD-L1抗体分子は、本明細書に記載されている抗体、例えば、BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-クローン-K、BAP058-クローン-L、BAP058-クローン-M、BAP058-クローン-N、またはBAP058-クローン-Oのいずれかから選択される抗体；または表1に記載されている抗体もしくは表1におけるヌクレオチド配列によってコードされる抗体；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%以上同一)である配列；または表1に示すKabatraに従った1、2もしくは3個のCDRと比べて少なくとも1個のアミノ酸変更、ただし2、3もしくは4個以下の変更(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)を有する配列の重鎖可変領域に由来する、Kabatraに従った少なくとも1個、2個または3個のCDR(例えば、表1に提示するKabata定義に従った少なくとも1個、2個または3個のCDR)を含む。

10

#### 【0033】

別の態様では、抗PD-L1抗体分子は、本明細書に記載されている抗体、例えば、BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-クローン-K、BAP058-クローン-L、BAP058-クローン-M、BAP058-クローン-N、またはBAP058-クローン-Oのいずれかから選択される抗体；または表1に記載されている抗体もしくは表1におけるヌクレオチド配列によってコードされる抗体；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%以上同一)である配列；または表1に示すKabatraに従った1、2もしくは3個のCDRと比べて少なくとも1個のアミノ酸変更、ただし2、3もしくは4個以下の変更(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)を有する配列の軽鎖可変領域に由来する、Kabatraに従った少なくとも1個、2個または3個のCDR(例えば、表1に提示するKabata定義に従った少なくとも1個、2個または3個のCDR)を含む。

20

30

#### 【0034】

また別の態様では、抗PD-L1抗体分子は、本明細書に記載されている抗体、例えば、BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-クローン-K、BAP058-クローン-L、BAP058-クローン-M、BAP058-クローン-N、またはBAP058-クローン-Oのいずれかから選択される抗体；または表1に記載されている抗体もしくは表1におけるヌクレオチド配列によってコードされる抗体；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%以上同一)である配列；または表1に示すKabatraに従った1、2、3、4、5もしくは6個のCDRと比べて少なくとも1個のアミノ酸

40

50

変更、ただし2、3もしくは4個以下の変更(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)を有する配列の重鎖および軽鎖可変領域に由来する、K a b a tらに従った少なくとも1、2、3、4、5もしくは6個のCDR(例えば、表1に提示するK a b a t定義に従った少なくとも1、2、3、4、5もしくは6個のCDR)を含む。

【0035】

また別の態様では、抗PD-L1抗体分子は、本明細書に記載されている抗体、例えば、BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-クローン-K、BAP058-クローン-L、BAP058-クローン-M、BAP058-クローン-N、またはBAP058-クローン-Oのいずれかから選択される抗体；または表1に記載されている抗体もしくは表1におけるヌクレオチド配列によってコードされる抗体；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%以上同一)である配列；または表1に示すK a b a tらに従った全6個のCDRと比べて少なくとも1個のアミノ酸変更、ただし2、3もしくは4個以下の変更(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)を有する配列の重鎖および軽鎖可変領域に由来する、K a b a tらに従った全6個のCDR(例えば、表1に提示するK a b a t定義に従った全6個のCDR)を含む。ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、本明細書に記載されているいずれかのCDRを含むことができる。

10

20

【0036】

別の態様では、抗PD-L1抗体分子は、本明細書に記載されている抗体、例えば、BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-クローン-K、BAP058-クローン-L、BAP058-クローン-M、BAP058-クローン-N、またはBAP058-クローン-Oのいずれかから選択される抗体；または表1に記載されている抗体もしくは表1におけるヌクレオチド配列によってコードされる抗体；または少なくとも、PD-L1に接触する高頻度可変性ループに由来するアミノ酸；または表1に示すChothiaらに従った1、2もしくは3個の高頻度可変性ループと比べて少なくとも1個のアミノ酸変更、ただし2、3もしくは4個以下の変更(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)を有する配列の重鎖可変領域に由来する、少なくとも1個、2個または3個のChothia高頻度可変性ループ(例えば、表1に提示するChothia定義に従った少なくとも1個、2個または3個の高頻度可変性ループ)を含む。

30

40

【0037】

別の態様では、抗PD-L1抗体分子は、本明細書に記載されている抗体、例えば、BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-クローン-K、BAP058-クローン-L、BAP058-クローン-M、BAP058-クローン-N、またはBAP058-クローン-Oのいずれかから選択される抗体；または表1に記載されている抗体もしくは表1におけるヌクレオチド配列によってコードされる抗体；または少なくと

50

も、PD-L1に接触する高頻度可変性ループに由来するアミノ酸；または表1に示すChothiaらに従った1、2もしくは3個の高頻度可変性ループと比べて少なくとも1個のアミノ酸変更、ただし2、3もしくは4個以下の変更(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)を有する配列の軽鎖可変領域の、少なくとも1個、2個または3個のChothia高頻度可変性ループ(例えば、表1に提示するChothia定義に従った少なくとも1個、2個または3個の高頻度可変性ループ)を含む。

【0038】

また別の態様では、抗PD-L1抗体分子は、本明細書に記載されている抗体、例えば、BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-クローン-K、BAP058-クローン-L、BAP058-クローン-M、BAP058-クローン-N、またはBAP058-クローン-Oのいずれかから選択される抗体；または表1に記載されている抗体もしくは表1におけるヌクレオチド配列によってコードされる抗体；または少なくとも、PD-L1に接触する高頻度可変性ループに由来するアミノ酸；または表1に示すChothiaらに従った1、2、3、4、5もしくは6個の高頻度可変性ループと比べて少なくとも1個のアミノ酸変更、ただし2、3もしくは4個以下の変更(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)を有する配列の重鎖および軽鎖可変領域に由来する、少なくとも1、2、3、4、5もしくは6個の高頻度可変性ループ(例えば、表1に提示するChothia定義に従った少なくとも1、2、3、4、5もしくは6個の高頻度可変性ループ)を含む。

【0039】

ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、本明細書に記載されている抗体、例えば、BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-クローン-K、BAP058-クローン-L、BAP058-クローン-M、BAP058-クローン-N、またはBAP058-クローン-Oのいずれかから選択される抗体の全6個の高頻度可変性ループ(例えば、表1に提示するChothia定義に従った全6個の高頻度可変性ループ)、または近縁の高頻度可変性ループ、例えば、同一であるまたは少なくとも1個のアミノ酸変更、ただし2、3もしくは4個以下の変更(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)を有する；または表1に示すChothiaらに従った全6個の高頻度可変性ループと比べて少なくとも1個のアミノ酸変更、ただし2、3もしくは4個以下の変更(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)を有する高頻度可変性ループを含む。ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、本明細書に記載されているいずれかの高頻度可変性ループを含むことができる。

【0040】

さらに別の態様では、抗PD-L1抗体分子は、本明細書に記載されている抗体、例えば、BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-クローン-K、BAP

058 - クローン - L、BAP058 - クローン - M、BAP058 - クローン - N、またはBAP058 - クローン - Oのいずれかから選択される抗体の対応する高頻度可変性ループと同じ正準構造、例えば、本明細書に記載されている抗体の重および/または軽鎖可変ドメインの少なくともループ1および/またはループ2と同じ正準構造を有する、少なくとも1個、2個または3個の高頻度可変性ループを含む。高頻度可変性ループ正準構造の記載については、例えば、Chothia et al., (1992) J. Mol. Biol. 227:799-817; Tomlinson et al., (1992) J. Mol. Biol. 227:776-798を参照されたい。これらの構造は、これらの参考文献に記載されている表の点検によって決定することができる。

【0041】

ある特定の態様では、抗PD-L1抗体分子は、KabatraおよびChothiaらに従って定義されるCDRまたは高頻度可変性ループの組合せを含む。

10

【0042】

ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、KabataおよびChothia定義に従った、本明細書に記載されている抗体、例えば、BAP058 - hum01、BAP058 - hum02、BAP058 - hum03、BAP058 - hum04、BAP058 - hum05、BAP058 - hum06、BAP058 - hum07、BAP058 - hum08、BAP058 - hum09、BAP058 - hum10、BAP058 - hum11、BAP058 - hum12、BAP058 - hum13、BAP058 - hum14、BAP058 - hum15、BAP058 - hum16、BAP058 - hum17、BAP058 - クローン - K、BAP058 - クローン - L、BAP058 - クローン - M、BAP058 - クローン - N、またはBAP058 - クローン - Oのいずれかから選択される抗体の重鎖可変領域に由来する少なくとも1個、2個または3個のCDRまたは高頻度可変性ループ(例えば、表1に提示するKabataおよびChothia定義に従った少なくとも1個、2個または3個のCDRまたは高頻度可変性ループ);または表1におけるヌクレオチド配列によってコードされる配列;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%以上同一)である配列;または表1に示すKabataおよび/またはChothiaに従った1、2もしくは3個のCDRもしくは高頻度可変性ループと比べて少なくとも1個のアミノ酸変更、ただし2、3もしくは4個以下の変更(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)を有する配列を含む。

20

30

【0043】

例えば、抗PD-L1抗体分子は、例えば、表1に示す、Kabatraに従ったVH CDR1もしくはChothiaらに従ったVH高頻度可変性ループ1またはこれらの組合せを含むことができる。ある態様では、VH CDR1のKabataおよびChothia CDRの組合せは、アミノ酸配列GYTFTSYWMY(配列番号195)またはそれと実質的に同一である[例えば、少なくとも1個のアミノ酸変更、ただし2、3または4個以下の変更(例えば、置換、欠失または挿入、例えば、保存的置換)を有する]アミノ酸配列を含む。抗PD-L1抗体分子は、例えば、表1に示す、例えば、Kabatraに従ったVH CDR2~3およびKabatraに従ったVL CDR1~3をさらに含むことができる。したがって、ある態様では、フレームワーク領域は、Kabatraに従って定義されるCDRおよびChothiaらに従って定義される高頻度可変性ループの組合せに基づき定義される。例えば、抗PD-L1抗体分子は、例えば、表1に示す、Chothiaらに従ったVH高頻度可変性ループ1に基づき定義されるVH FR1、およびKabatraに従ったVH CDR1~2に基づき定義されるVH FR2を含むことができる。抗PD-L1抗体分子は、例えば、Kabatraに従ったVH CDR2~3に基づき定義されるVH FR3~4、およびKabatraに従ったVL CDR1~3に基づき定義されるVL FR1~4をさらに含むことができる。

40

【0044】

抗PD-L1抗体分子は、KabataおよびChothia定義に従ったCDRまたは高頻度可変性ループのいずれかの組合せを含有することができる。ある態様では、抗PD

50

- L1抗体分子は、KabatおよびChothia定義に従った、本明細書に記載されている抗体、例えば、BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-クローン-K、BAP058-クローン-L、BAP058-クローン-M、BAP058-クローン-N、またはBAP058-クローン-Oのいずれかから選択される抗体の軽鎖可変領域に由来する少なくとも1個、2個または3個のCDR(例えば、表1に提示するKabatおよびChothia定義に従った少なくとも1個、2個または3個のCDR)を含む。

10

#### 【0045】

態様、例えば、本明細書、例えば、表1に参照されている可変領域、CDR(例えば、Chothia CDRまたはKabat CDR)または他の配列を含む態様では、抗体分子は、単一特異性抗体分子、二重特異性抗体分子である、または抗体の抗原結合性断片、例えば、半抗体(half antibody)もしくは半抗体の抗原結合性断片を含む抗体分子である。態様では、抗体分子は、PD-L1に対する第1の結合特異性、およびTIM-3、LAG-3、CEACAM(例えば、CEACAM-1および/またはCEACAM-5)、PD-1またはPD-L2に対する第2の結合特異性を有する二重特異性抗体分子である。態様では、TIM-3、LAG-3および/またはPD-1に対する第2の結合特異性は、本明細書に記載されているアミノ酸配列を含む、または本明細書に記載されているヌクレオチド配列によってコードされる[例えば、後述の218頁から始まる表題「免疫チェックポイント分子の阻害剤」のセクションに開示されている通り(その中で言及されているあらゆる刊行物を含む)]。

20

#### 【0046】

ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、  
(i)配列番号1、配列番号4または配列番号195から選択されるVHCDR1アミノ酸配列、配列番号2のVHCDR2アミノ酸配列および配列番号3のVHCDR3アミノ酸配列を含む重鎖可変領域(VH)、ならびに  
(ii)配列番号9のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号10のVLCDR2アミノ酸配列および配列番号11のVLCDR3アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(VL)

30

を含む。

#### 【0047】

別の態様では、抗PD-L1抗体分子は、  
(i)配列番号1、配列番号4または配列番号195から選択されるVHCDR1アミノ酸配列、配列番号5のVHCDR2アミノ酸配列および配列番号3のVHCDR3アミノ酸配列を含む重鎖可変領域(VH)、ならびに  
(ii)配列番号12のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号13のVLCDR2アミノ酸配列および配列番号14のVLCDR3アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(VL)

40

を含む。

#### 【0048】

ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、配列番号1のVHCDR1アミノ酸配列を含む。別の態様では、抗PD-L1抗体分子は、配列番号4のVHCDR1アミノ酸配列を含む。また別の態様では、抗PD-L1抗体分子は、配列番号195のVHCDR1アミノ酸配列を含む。

#### 【0049】

ある態様では、抗PD-L1抗体分子の軽鎖または重鎖可変フレームワーク(例えば、少なくともFR1、FR2、FR3および適宜FR4を包含する領域)は、(a)ヒト軽鎖もしくは重鎖可変フレームワークに由来するアミノ酸残基、例えば、ヒト成熟抗体、ヒト

50

生殖系列配列もしくはヒトコンセンサス配列に由来する軽鎖もしくは重鎖可変フレームワーク残基の少なくとも80%、85%、87%、90%、92%、93%、95%、97%、98%もしくは好ましくは100%を含む軽鎖または重鎖可変フレームワーク；(b) ヒト軽鎖もしくは重鎖可変フレームワークに由来するアミノ酸残基、例えば、ヒト成熟抗体、ヒト生殖系列配列もしくはヒトコンセンサス配列に由来する軽鎖もしくは重鎖可変フレームワーク残基の20%~80%、40%~60%、60%~90%もしくは70%~95%を含む軽鎖もしくは重鎖可変フレームワーク；(c) 非ヒトフレームワーク(例えば、齧歯類フレームワーク)；または(d) 例えば、抗原性もしくは細胞傷害性決定基を除去するように改変された、例えば、脱免疫化(deimmunized)もしくは部分的にヒト化された非ヒトフレームワークから選択することができる。ある態様では、軽鎖または重鎖可変フレームワーク領域(特に、FR1、FR2および/またはFR3)は、ヒト生殖系列遺伝子のVLまたはVHセグメントのフレームワークと、少なくとも70%、75%、80%、85%、87%、88%、90%、92%、94%、95%、96%、97%、98%、99%同一である軽鎖または重鎖可変フレームワーク配列を含む。

10

20

30

40

50

**【0050】**

ある特定の態様では、抗PD-L1抗体分子は、例えば、図8A~図8Bまたは配列番号16に示す、BAP058-chi-HCのアミノ酸配列、例えば、可変領域全体におけるFR領域のアミノ酸配列から、少なくとも1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、10個、15個、20個以上の変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する重鎖可変ドメインを含む。ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、次のうち1種または複数を含む：例えば、図8A~図8Bまたは配列番号16に示す、BAP058-chi-HCのアミノ酸配列、例えば、可変領域全体におけるFRのアミノ酸配列の、1位におけるQ、2位におけるI、3位におけるT、5位におけるVもしくはK、9位におけるP、10位におけるT、11位におけるV、12位におけるK、15位におけるT、16位におけるEもしくはQ、17位におけるT、18位におけるL、19位におけるRもしくはT、20位におけるIもしくはV、21位におけるT、23位におけるT、24位におけるG、VもしくはF、37位におけるI、38位におけるR、40位におけるAもしくはPもしくはS、41位におけるTもしくはR、42位におけるS、43位におけるQもしくはK、48位におけるMもしくはLもしくはV、67位におけるR、68位におけるFもしくはVもしくはL、70位におけるI、71位におけるS、72位におけるA、KもしくはR、74位におけるDもしくはTもしくはN、76位におけるTもしくはK、77位におけるN、78位におけるQ、79位におけるFもしくはVもしくはL、80位におけるSもしくはV、81位におけるL、82位におけるEもしくはKもしくはT、83位におけるM、84位におけるTもしくはN、85位におけるN、86位におけるVもしくはM、87位におけるKもしくはRもしくはD、88位におけるTもしくはAもしくはP、89位におけるAもしくはV、91位におけるTまたは93位におけるT。

**【0051】**

それに代えて、または、本明細書に記載されているBAP058-chi-HCの重鎖置換と組み合わせて、抗PD-L1抗体分子は、BAP058-chi-LCのアミノ酸配列、例えば、図9A~図9Bまたは配列番号17に示すアミノ酸配列から、少なくとも1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、10個、15個、20個以上のアミノ酸変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する軽鎖可変ドメインを含む。ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、次のうち1種または複数を含む：BAP058-chi-LCのアミノ酸配列、例えば、図10A~図10Bまたは配列番号24もしくは26に示すアミノ酸配列の、1位におけるEもしくはA、2位におけるV、3位におけるVもしくはQ、4位におけるL、7位におけるT、8位におけるP、9位におけるDもしくはLもしくはSもしくはA、10位におけるSもしくはT、11位におけるQもしくはL、12位におけるP、13位におけるVもしくはLもしくはA、14位におけるT、15位におけるPもしくはL、16位におけるK、17位におけるQもしくは

E、18位におけるKもしくはP、19位におけるA、20位におけるT、21位におけるL、22位におけるS、37位におけるL、43位におけるA、45位におけるRもしくはQ、58位におけるI、60位におけるAもしくはSもしくはP、63位におけるS、67位におけるY、70位におけるE、73位におけるF、74位におけるK、76位におけるN、77位におけるSもしくはR、78位におけるIもしくはL、79位におけるE、80位におけるPもしくはA、81位におけるD、83位におけるFもしくはIもしくはVもしくはA、84位におけるG、85位におけるTもしくはVもしくはYまたは87位におけるY。

【0052】

他の態様では、抗PD-L1抗体分子は、1個、2個、3個もしくは4個の重鎖フレームワーク領域(例えば、表2に示すVHFWアミノ酸配列または表2に示すヌクレオチド配列によってコードされるVHFWアミノ酸配列)またはそれと実質的に同一である配列を含む。

10

【0053】

なお他の態様では、抗PD-L1抗体分子は、1個、2個、3個もしくは4個の軽鎖フレームワーク領域(例えば、表2に示すVLFWアミノ酸配列または表2に示すヌクレオチド配列によってコードされるVLFWアミノ酸配列)またはそれと実質的に同一である配列を含む。

【0054】

他の態様では、抗PD-L1抗体分子は、1個、2個、3個もしくは4個の重鎖フレームワーク領域(例えば、表2に示すVHFWアミノ酸配列または表2に示すヌクレオチド配列によってコードされるVHFWアミノ酸配列)またはそれと実質的に同一である配列;および1個、2個、3個もしくは4個の軽鎖フレームワーク領域(例えば、表2に示すVLFWアミノ酸配列(sequence)または表2に示すヌクレオチド配列によってコードされるVLFWアミノ酸配列)またはそれと実質的に同一である配列を含む。

20

【0055】

ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum07、BAP058-hum14またはBAP058-hum16の重鎖フレームワーク領域1(VHFW1)(例えば、配列番号124)を含む。ある態様では、抗体分子は、BAP058-hum04、BAP058-hum06、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum12、BAP058-hum15、BAP058-hum17、BAP058-クローン-LまたはBAP058-クローン-Mの重鎖フレームワーク領域1(VHFW1)(例えば、配列番号126)を含む。ある態様では、抗体分子は、BAP058-hum03、BAP058-hum05、BAP058-hum11、BAP058-hum13、BAP058-クローン-K、BAP058-クローン-NまたはBAP058-クローン-Oの重鎖フレームワーク領域1(VHFW1)(例えば、配列番号128)を含む。ある態様では、抗体分子は、BAP058-hum10の重鎖フレームワーク領域1(VHFW1)(例えば、配列番号130)を含む。

30

【0056】

ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum11、BAP058-hum14、BAP058-クローン-KまたはBAP058-クローン-Nの重鎖フレームワーク領域2(VHFW2)(例えば、配列番号132)を含む。ある態様では、抗体分子は、BAP058-hum04、BAP058-hum12またはBAP058-クローン-Lの重鎖フレームワーク領域2(VHFW2)(例えば、配列番号134)を含む。ある態様では、抗体分子は、BAP058-hum06、BAP058-hum09、BAP058-hum15またはBAP058-クローン-Mの重鎖フレームワーク領域2(VHFW2)(例えば、配列番号136)を含む。ある態様では、抗体分子は、BAP058-hum05、BAP058-hum07またはBAP058-hum16の重鎖フレー

40

50

ムワーク領域2(VHFW2)(例えば、配列番号138)を含む。ある態様では、抗体分子は、BAP058-hum08、BAP058-hum13、BAP058-hum17またはBAP058-クローン-Oの重鎖フレームワーク領域2(VHFW2)(例えば、配列番号140)を含む。ある態様では、抗体分子は、BAP058-hum10の重鎖フレームワーク領域2(例えば、配列番号142)を含む。

【0057】

ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum07、BAP058-hum14またはBAP058-hum16の重鎖フレームワーク領域3(VHFW3)(例えば、配列番号144)を含む。ある態様では、抗体分子は、BAP058-hum03、BAP058-hum06、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum15、BAP058-クローン-K、BAP058-クローン-MまたはBAP058-クローン-Nの重鎖フレームワーク領域3(VHFW3)(例えば、配列番号146)を含む。ある態様では、抗体分子は、BAP058-hum04、BAP058-hum12またはBAP058-クローン-Lの重鎖フレームワーク領域3(VHFW3)(例えば、配列番号148)を含む。ある態様では、抗体分子は、BAP058-hum05、BAP058-hum08またはBAP058-hum17の重鎖フレームワーク領域3(VHFW3)(例えば、配列番号150)を含む。ある態様では、抗体分子は、BAP058-hum13またはBAP058-クローン-Oの重鎖フレームワーク領域3(VHFW3)(例えば、配列番号152)を含む。ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-クローン-K、BAP058-クローン-L、BAP058-クローン-M、BAP058-クローン-N、またはBAP058-クローン-O(例えば、配列番号154)の重鎖フレームワーク領域4(VHFW4)を含む。

10

20

30

【0058】

ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-クローン-K、BAP058-クローン-LまたはBAP058-クローン-Mの軽鎖フレームワーク領域1(VLFW1)(例えば、配列番号156)を含む。ある態様では、抗体分子は、BAP058-BAPhum08、BAP058-hum10、BAP058-hum11またはBAP058-クローン-Nの軽鎖フレームワーク領域1(VLFW1)(例えば、配列番号158)を含む。ある態様では、抗体分子は、BAP058-hum01またはBAP058-hum09の軽鎖フレームワーク領域1(VLFW1)(例えば、配列番号160)を含む。ある態様では、抗体分子は、BAP058-hum02またはBAP058-hum12の軽鎖フレームワーク領域1(VLFW1)(例えば、配列番号162)を含む。ある態様では、抗体分子は、BAP058-hum07の軽鎖フレームワーク領域1(VLFW1)(例えば、配列番号164)を含む。ある態様では、抗体分子は、BAP058-hum13またはBAP058-クローン-Oの軽鎖フレームワーク領域1(VLFW1)(例えば、配列番号166)を含む。

40

【0059】

ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、BAP058-hum08、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17またはBAP058-クローン-Nの軽鎖フレームワーク領域2(VLFW2)(例

50

えは、配列番号168)を含む。ある態様では、抗体分子は、BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum09、BAP058-hum13、BAP058-クローン-K、BAP058-クローン-L、BAP058-クローン-MまたはBAP058-クローン-Oの軽鎖フレームワーク領域2(VLFW2)(例えば、配列番号170)を含む。

【0060】

ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、BAP058-hum08、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17またはBAP058-クローン-Nの軽鎖フレームワーク領域3(VLFW3)(例えば、配列番号172)を含む。ある態様では、抗体分子は、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum12、BAP058-クローン-LまたはBAP058-クローン-Mの軽鎖フレームワーク領域3(VLFW3)(例えば、配列番号174)を含む。ある態様では、抗体分子は、BAP058-hum01またはBAP058-hum09の軽鎖フレームワーク領域3(VLFW3)(例えば、配列番号176)を含む。ある態様では、抗体分子は、BAP058-hum02の軽鎖フレームワーク領域3(VLFW3)(例えば、配列番号178)を含む。ある態様では、抗体分子は、BAP058-hum03またはBAP058-クローン-Kの軽鎖フレームワーク領域3(VLFW3)(例えば、配列番号180)を含む。ある態様では、抗体分子は、BAP058-hum07の軽鎖フレームワーク領域3(VLFW3)(例えば、配列番号182)を含む。ある態様では、抗体分子は、BAP058-hum13またはBAP058-クローン-Oの軽鎖フレームワーク領域3(VLFW3)(例えば、配列番号184)を含む。

10

20

【0061】

ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-クローン-K、BAP058-クローン-L、BAP058-クローン-M、BAP058-クローン-N、またはBAP058-クローン-O(例えば、配列番号186)の軽鎖フレームワーク領域4(VLFW4)を含む。

30

【0062】

ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、BAP058-hum01、BAP058-hum02またはBAP058-hum14の重鎖フレームワーク領域1~3[例えば、配列番号124(VHFW1)、配列番号132(VHFW2)および配列番号144(VHFW3)]を含む。ある態様では、抗体分子は、BAP058-hum07またはBAP058-hum16の重鎖フレームワーク領域1~3[例えば、配列番号124(VHFW1)、配列番号138(VHFW2)および配列番号144(VHFW3)]を含む。ある態様では、抗体分子は、BAP058-hum04、BAP058-hum12またはBAP058-クローン-Lの重鎖フレームワーク領域1~3[例えば、配列番号126(VHFW1)、配列番号134(VHFW2)および配列番号148(VHFW3)]を含む。ある態様では、抗体分子は、BAP058-hum06、BAP058-hum09、BAP058-hum15またはBAP058-クローン-Mの重鎖フレームワーク領域1~3[例えば、配列番号126(VHFW1)、配列番号136(VHFW2)および配列番号146(VHFW3)]を含む。ある態様では、抗体分子は、BAP058-hum08またはBAP058-hum17の重鎖フレームワーク領域1~3[例えば、配列番号126(VHFW1)、配列番号140(VHFW2)および配列番号150(VHFW3)]を含む。ある態様では、抗体分子は、BAP058-hum03、BAP058-hum11、BAP

40

50

058 - クローン - K または BAP058 - クローン - N の重鎖フレームワーク領域 1 ~ 3 [例えば、配列番号 128 (VHFW1)、配列番号 132 (VHFW2) および配列番号 146 (VHFW3)] を含む。ある態様では、抗体分子は、BAP058 - hum13 または BAP058 - クローン - O の重鎖フレームワーク領域 1 ~ 3 [例えば、配列番号 128 (VHFW1)、配列番号 140 (VHFW2) および配列番号 152 (VHFW3)] を含む。ある態様では、抗体分子は、BAP058 - hum05 の重鎖フレームワーク領域 1 ~ 3 [例えば、配列番号 128 (VHFW1)、配列番号 138 (VHFW2) および配列番号 150 (VHFW3)] を含む。ある態様では、抗体分子は、BAP058 - hum10 の重鎖フレームワーク領域 1 ~ 3 [例えば、配列番号 130 (VHFW1)、配列番号 142 (VHFW2) および配列番号 146 (VHFW3)] を含む。ある態様では、抗体分子は、BAP058 - hum01、BAP058 - hum02、BAP058 - hum03、BAP058 - hum04、BAP058 - hum05、BAP058 - hum06、BAP058 - hum07、BAP058 - hum08、BAP058 - hum09、BAP058 - hum10、BAP058 - hum11、BAP058 - hum12、BAP058 - hum13、BAP058 - hum14、BAP058 - hum15、BAP058 - hum16、BAP058 - hum17、BAP058 - クローン - K、BAP058 - クローン - L、BAP058 - クローン - M、BAP058 - クローン - N、または BAP058 - クローン - O (例えば、配列番号 154) の重鎖フレームワーク領域 4 (VHFW4) をさらに含む。

10

#### 【0063】

20

ある態様では、抗 PD - L1 抗体分子は、BAP058 - hum01 または BAP058 - hum09 の軽鎖フレームワーク領域 1 ~ 3 [例えば、配列番号 160 (VLFW1)、配列番号 170 (VLFW2) および配列番号 176 (VLFW3)] を含む。ある態様では、抗体分子は、BAP058 - hum14、BAP058 - hum15、BAP058 - hum16 または BAP058 - hum17 の軽鎖フレームワーク領域 1 ~ 3 [例えば、配列番号 156 (VLFW1)、配列番号 168 (VLFW2) および配列番号 172 (VLFW3)] を含む。ある態様では、抗体分子は、BAP058 - hum04、BAP058 - hum05、BAP058 - hum06、BAP058 - クローン - L または BAP058 - クローン - M の軽鎖フレームワーク領域 1 ~ 3 [例えば、配列番号 156 (VLFW1)、配列番号 170 (VLFW2) および配列番号 174 (VLFW3)] を含む。ある態様では、抗体分子は、BAP058 - hum08、BAP058 - hum10 または BAP058 - hum11 の軽鎖フレームワーク領域 1 ~ 3 [例えば、配列番号 158 (VLFW1)、配列番号 168 (VLFW2) および配列番号 172 (VLFW3)] を含む。ある態様では、抗体分子は、BAP058 - hum13 または BAP058 - クローン - O の軽鎖フレームワーク領域 1 ~ 3 [例えば、配列番号 166 (VLFW1)、配列番号 170 (VLFW2) および配列番号 184 (VLFW3)] を含む。ある態様では、抗体分子は、BAP058 - hum02 の軽鎖フレームワーク領域 1 ~ 3 [例えば、配列番号 162 (VLFW1)、配列番号 170 (VLFW2) および配列番号 178 (VLFW3)] を含む。ある態様では、抗体分子は、BAP058 - hum03 の軽鎖フレームワーク領域 1 ~ 3 [例えば、配列番号 156 (VLFW1)、配列番号 170 (VLFW2) および配列番号 180 (VLFW3)] を含む。ある態様では、抗体分子は、BAP058 - hum07 の軽鎖フレームワーク領域 1 ~ 3 [例えば、配列番号 164 (VLFW1)、配列番号 170 (VLFW2) および配列番号 182 (VLFW3)] を含む。ある態様では、抗体分子は、BAP058 - hum12 の軽鎖フレームワーク領域 1 ~ 3 [例えば、配列番号 162 (VLFW1)、配列番号 168 (VLFW2) および配列番号 174 (VLFW3)] を含む。ある態様では、抗体分子は、BAP058 - クローン - K の軽鎖フレームワーク領域 1 ~ 3 [例えば、配列番号 156 (VLFW1)、配列番号 168 (VLFW2) および配列番号 180 (VLFW3)] を含む。ある態様では、抗体分子は、BAP058 - クローン - N の軽鎖フレームワーク領域 1 ~ 3 [例えば、配列番号 158 (VLFW1)、配列番号 170 (VLFW2) および配列番号 172 (VLFW3)] を含む。ある態様では、抗体分子は、BAP05

30

40

50

8 - hum01、BAP058 - hum02、BAP058 - hum03、BAP058 - hum04、BAP058 - hum05、BAP058 - hum06、BAP058 - hum07、BAP058 - hum08、BAP058 - hum09、BAP058 - hum10、BAP058 - hum11、BAP058 - hum12、BAP058 - hum13、BAP058 - hum14、BAP058 - hum15、BAP058 - hum16、BAP058 - hum17、BAP058 - クローン - K、BAP058 - クローン - L、BAP058 - クローン - M、BAP058 - クローン - N、またはBAP058 - クローン - O (例えば、配列番号186)の軽鎖フレームワーク領域4(VLFW4)をさらに含む。

【0064】

ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、BAP058 - hum01の重鎖フレームワーク領域1~3[例えば、配列番号124(VHFW1)、配列番号132(VHFW2)および配列番号144(VHFW3)]およびBAP058 - hum01の軽鎖フレームワーク領域1~3[例えば、配列番号160(VLFW1)、配列番号170(VLFW2)および配列番号176(VLFW3)]を含む。

【0065】

ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、BAP058 - hum02の重鎖フレームワーク領域1~3[例えば、配列番号124(VHFW1)、配列番号132(VHFW2)および配列番号144(VHFW3)]およびBAP058 - hum02の軽鎖フレームワーク領域1~3[例えば、配列番号162(VLFW1)、配列番号170(VLFW2)および配列番号178(VLFW3)]を含む。

【0066】

ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、BAP058 - hum03の重鎖フレームワーク領域1~3[例えば、配列番号128(VHFW1)、配列番号132(VHFW2)および配列番号146(VHFW3)]およびBAP058 - hum03の軽鎖フレームワーク領域1~3[例えば、配列番号156(VLFW1)、配列番号170(VLFW2)および配列番号180(VLFW3)]を含む。

【0067】

ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、BAP058 - hum04またはBAP058 - クローン - Lの重鎖フレームワーク領域1~3[例えば、配列番号126(VHFW1)、配列番号134(VHFW2)および配列番号148(VHFW3)]およびBAP058 - hum04またはBAP058 - クローン - Lの軽鎖フレームワーク領域1~3[例えば、配列番号156(VLFW1)、配列番号170(VLFW2)および配列番号174(VLFW3)]を含む。

【0068】

ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、BAP058 - hum05の重鎖フレームワーク領域1~3[例えば、配列番号128(VHFW1)、配列番号138(VHFW2)および配列番号150(VHFW3)]およびBAP058 - hum05の軽鎖フレームワーク領域1~3[例えば、配列番号156(VLFW1)、配列番号170(VLFW2)および配列番号174(VLFW3)]を含む。

【0069】

ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、BAP058 - hum06またはBAP058 - クローン - Mの重鎖フレームワーク領域1~3[例えば、配列番号126(VHFW1)、配列番号136(VHFW2)および配列番号146(VHFW3)]およびBAP058 - hum06またはBAP058 - クローン - Mの軽鎖フレームワーク領域1~3[例えば、配列番号156(VLFW1)、配列番号170(VLFW2)および配列番号174(VLFW3)]を含む。

【0070】

ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、BAP058 - hum07の重鎖フレームワーク領域1~3[例えば、配列番号124(VHFW1)、配列番号138(VHFW2)お

10

20

30

40

50

よび配列番号144(VHFW3)]およびBAP058-hum07の軽鎖フレームワーク領域1~3[例えば、配列番号164(VLFW1)、配列番号170(VLFW2)および配列番号182(VLFW3)]を含む。

【0071】

ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、BAP058-hum08の重鎖フレームワーク領域1~3[例えば、配列番号126(VHFW1)、配列番号140(VHFW2)および配列番号150(VHFW3)]およびBAP058-hum08の軽鎖フレームワーク領域1~3[例えば、配列番号158(VLFW1)、配列番号168(VLFW2)および配列番号172(VLFW3)]を含む。

【0072】

ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、BAP058-hum09の重鎖フレームワーク領域1~3[例えば、配列番号126(VHFW1)、配列番号136(VHFW2)および配列番号146(VHFW3)]およびBAP058-hum09の軽鎖フレームワーク領域1~3[例えば、配列番号160(VLFW1)、配列番号170(VLFW2)および配列番号176(VLFW3)]を含む。

【0073】

ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、BAP058-hum10の重鎖フレームワーク領域1~3[例えば、配列番号130(VHFW1)、配列番号142(VHFW2)および配列番号146(VHFW3)]およびBAP058-hum10の軽鎖フレームワーク領域1~3[例えば、配列番号158(VLFW1)、配列番号168(VLFW2)および配列番号172(VLFW3)]を含む。

【0074】

ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、BAP058-hum11の重鎖フレームワーク領域1~3[例えば、配列番号128(VHFW1)、配列番号132(VHFW2)および配列番号146(VHFW3)]およびBAP058-hum11の軽鎖フレームワーク領域1~3[例えば、配列番号158(VLFW1)、配列番号168(VLFW2)および配列番号172(VLFW3)]を含む。

【0075】

ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、BAP058-hum12の重鎖フレームワーク領域1~3[例えば、配列番号126(VHFW1)、配列番号134(VHFW2)および配列番号148(VHFW3)]およびBAP058-hum12の軽鎖フレームワーク領域1~3[例えば、配列番号162(VLFW1)、配列番号168(VLFW2)および配列番号174(VLFW3)]を含む。

【0076】

ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、BAP058-hum13またはBAP058-クローン-Oの重鎖フレームワーク領域1~3[例えば、配列番号128(VHFW1)、配列番号140(VHFW2)および配列番号152(VHFW3)]およびBAP058-hum13またはBAP058-クローン-Oの軽鎖フレームワーク領域1~3[例えば、配列番号166(VLFW1)、配列番号170(VLFW2)および配列番号184(VLFW3)]を含む。

【0077】

ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、BAP058-hum14の重鎖フレームワーク領域1~3[例えば、配列番号124(VHFW1)、配列番号132(VHFW2)および配列番号144(VHFW3)]およびBAP058-hum14の軽鎖フレームワーク領域1~3[例えば、配列番号156(VLFW1)、配列番号168(VLFW2)および配列番号172(VLFW3)]を含む。

【0078】

ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、BAP058-hum15の重鎖フレームワーク領域1~3[例えば、配列番号126(VHFW1)、配列番号136(VHFW2)および配列番号146(VHFW3)]およびBAP058-hum15の軽鎖フレームワー

10

20

30

40

50

ク領域 1 ~ 3 [例えば、配列番号 1 5 6 (V L F W 1)、配列番号 1 6 8 (V L F W 2) および配列番号 1 7 2 (V L F W 3)]を含む。

【 0 0 7 9 】

ある態様では、抗 P D - L 1 抗体分子は、B A P 0 5 8 - h u m 1 6 の重鎖フレームワーク領域 1 ~ 3 [例えば、配列番号 1 2 4 (V H F W 1)、配列番号 1 3 8 (V H F W 2) および配列番号 1 4 4 (V H F W 3)] および B A P 0 5 8 - h u m 1 6 の軽鎖フレームワーク領域 1 ~ 3 [例えば、配列番号 1 5 6 (V L F W 1)、配列番号 1 6 8 (V L F W 2) および配列番号 1 7 2 (V L F W 3)]を含む。

【 0 0 8 0 】

ある態様では、抗 P D - L 1 抗体分子は、B A P 0 5 8 - h u m 1 7 の重鎖フレームワーク領域 1 ~ 3 [例えば、配列番号 1 2 6 (V H F W 1)、配列番号 1 4 0 (V H F W 2) および配列番号 1 5 0 (V H F W 3)] および B A P 0 5 8 - h u m 1 7 の軽鎖フレームワーク領域 1 ~ 3 [例えば、配列番号 1 5 6 (V L F W 1)、配列番号 1 6 8 (V L F W 2) および配列番号 1 7 2 (V L F W 3)]を含む。

【 0 0 8 1 】

ある態様では、抗 P D - L 1 抗体分子は、B A P 0 5 8 - クローン - N の重鎖フレームワーク領域 1 ~ 3 [例えば、配列番号 1 2 8 (V H F W 1)、配列番号 1 3 2 (V H F W 2) および配列番号 1 4 6 (V H F W 3)] および B A P 0 5 8 - クローン - N の軽鎖フレームワーク領域 1 ~ 3 [例えば、配列番号 1 5 8 (V L F W 1)、配列番号 1 7 0 (V L F W 2) および配列番号 1 7 2 (V L F W 3)]を含む。

【 0 0 8 2 】

ある態様では、抗 P D - L 1 抗体分子は、B A P 0 5 8 - h u m 0 1、B A P 0 5 8 - h u m 0 2、B A P 0 5 8 - h u m 0 3、B A P 0 5 8 - h u m 0 4、B A P 0 5 8 - h u m 0 5、B A P 0 5 8 - h u m 0 6、B A P 0 5 8 - h u m 0 7、B A P 0 5 8 - h u m 0 8、B A P 0 5 8 - h u m 0 9、B A P 0 5 8 - h u m 1 0、B A P 0 5 8 - h u m 1 1、B A P 0 5 8 - h u m 1 2、B A P 0 5 8 - h u m 1 3、B A P 0 5 8 - h u m 1 4、B A P 0 5 8 - h u m 1 5、B A P 0 5 8 - h u m 1 6、B A P 0 5 8 - h u m 1 7、B A P 0 5 8 - クローン - K、B A P 0 5 8 - クローン - L、B A P 0 5 8 - クローン - M、B A P 0 5 8 - クローン - N、または B A P 0 5 8 - クローン - O の重鎖フレームワーク領域 4 (V H F W 4) (例えば、配列番号 1 5 4) および B A P 0 5 8 - h u m 0 1、B A P 0 5 8 - h u m 0 2、B A P 0 5 8 - h u m 0 3、B A P 0 5 8 - h u m 0 4、B A P 0 5 8 - h u m 0 5、B A P 0 5 8 - h u m 0 6、B A P 0 5 8 - h u m 0 7、B A P 0 5 8 - h u m 0 8、B A P 0 5 8 - h u m 0 9、B A P 0 5 8 - h u m 1 0、B A P 0 5 8 - h u m 1 1、B A P 0 5 8 - h u m 1 2、B A P 0 5 8 - h u m 1 3、B A P 0 5 8 - h u m 1 4、B A P 0 5 8 - h u m 1 5、B A P 0 5 8 - h u m 1 6、B A P 0 5 8 - h u m 1 7、B A P 0 5 8 - クローン - K、B A P 0 5 8 - クローン - L、B A P 0 5 8 - クローン - M、B A P 0 5 8 - クローン - N、または B A P 0 5 8 - クローン - O (例えば、配列番号 1 8 6) の軽鎖フレームワーク領域 4 (V L F W 4) をさらに含む。

【 0 0 8 3 】

ある態様では、抗 P D - L 1 抗体分子は、図 4 または図 6 に示すフレームワーク領域 F W 1、F W 2 および F W 3 の組合せを有する重鎖フレームワーク領域を含む。他の態様では、抗体分子は、図 4 または図 6 に示すフレームワーク領域 F W 1、F W 2 および F W 3 の組合せを有する軽鎖フレームワーク領域を含む。なお他の態様では、抗体分子は、図 4 または図 6 に示すフレームワーク領域 F W 1、F W 2 および F W 3 の組合せを有する重鎖フレームワーク領域、ならびに図 4 または図 6 に示すフレームワーク領域 F W 1、F W 2 および F W 3 の組合せを有する軽鎖フレームワーク領域を含む。

【 0 0 8 4 】

ある態様では、抗 P D - L 1 抗体分子の重もしくは軽鎖可変ドメインまたはその両方は、本明細書に開示されているアミノ酸と実質的に同一である、例えば、本明細書に記載されている抗体、例えば、B A P 0 5 8 - h u m 0 1、B A P 0 5 8 - h u m 0 2、B A P

10

20

30

40

50

058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-クローン-K、BAP058-クローン-L、BAP058-クローン-M、BAP058-クローン-N、またはBAP058-クローン-Oのいずれかから選択される抗体；または表1に記載されている抗体もしくは表1におけるヌクレオチド配列によってコードされる抗体の変換領域と少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%以上同一である、あるいは本明細書に記載されている抗体の変換領域とは少なくとも1または5残基、ただし、40、30、20または10残基未満が異なるアミノ酸配列を含む。

10

**【0085】**

ある態様では、抗PD-L1抗体分子の重鎖もしくは軽鎖可変領域またはその両方は、本明細書に記載されている核酸配列、または例えば、低ストリンジェンシー、中程度ストリンジェンシーもしくは高ストリンジェンシー、もしくは本明細書に記載されている他のハイブリダイゼーション条件下で、本明細書に記載されている核酸配列(例えば、表1および2に示す核酸配列)またはその相補体にハイブリダイズする核酸によってコードされるアミノ酸配列を含む。

**【0086】**

別の態様では、抗PD-L1抗体分子は、表1に表記されているアミノ酸配列またはそれと実質的に同一である配列(例えば、それと少なくとも約85%、90%、95%、99%以上同一である配列、または表1に示す配列とは1、2、5、10もしくは15個以下のアミノ酸残基が異なる配列)を有する、少なくとも1、2、3または4個の抗原結合性領域、例えば、可変領域を含む。別の態様では、抗PD-L1抗体分子は、表1に表記されているヌクレオチド配列またはそれと実質的に同一である配列(例えば、それと少なくとも約85%、90%、95%、99%以上同一である配列、または表1に示す配列とは3個、6個、15個、30個もしくは45個以下のヌクレオチドが異なる配列)を有する核酸によってコードされるVHおよび/またはVLドメインを含む。

20

**【0087】**

また別の態様では、抗PD-L1抗体分子は、表1に表記されているアミノ酸配列またはそれと実質的に相同である配列(例えば、それと少なくとも約85%、90%、95%、99%以上同一である配列および/または1個、2個、3個以上の置換、挿入もしくは欠失、例えば、保存置換を有する配列)を有する重鎖可変領域に由来する少なくとも1個、2個または3個のCDRを含む。また別の態様では、抗PD-L1抗体分子は、表1に表記されているアミノ酸配列またはそれと実質的に相同である配列(例えば、それと少なくとも約85%、90%、95%、99%以上同一である配列および/または1個、2個、3個以上の置換、挿入もしくは欠失、例えば、保存置換を有する配列)を有する軽鎖可変領域に由来する少なくとも1個、2個または3個のCDRを含む。また別の態様では、抗PD-L1抗体分子は、表1に表記されているアミノ酸配列またはそれと実質的に相同である配列(例えば、それと少なくとも約85%、90%、95%、99%以上同一である配列および/または1個、2個、3個以上の置換、挿入もしくは欠失、例えば、保存置換を有する配列)を有する重鎖および軽鎖可変領域に由来する少なくとも1個、2個、3個、4個、5個または6個のCDRを含む。

30

40

**【0088】**

ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、本明細書に記載されている抗体、例えば、表1に要約されているBAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-h

50

um12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-クローン-K、BAP058-クローン-L、BAP058-クローン-M、BAP058-クローン-N、またはBAP058-クローン-Oのいずれかから選択される抗体のアミノ酸配列、またはそれと実質的に同一である配列(例えば、それと少なくとも約85%、90%、95%、99%以上同一である配列および/または1個、2個、3個以上の置換、挿入もしくは欠失、例えば、保存置換を有する配列)を有する重鎖可変領域に由来する少なくとも1個、2個または3個のCDRおよび/または高頻度可変性ループを含む。別の態様では、抗PD-L1抗体分子は、本明細書に記載されている抗体、例えば、表1に要約されているBAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-クローン-K、BAP058-クローン-L、BAP058-クローン-M、BAP058-クローン-N、またはBAP058-クローン-Oのいずれかから選択される抗体のアミノ酸配列、またはそれと実質的に同一である配列(例えば、それと少なくとも約85%、90%、95%、99%以上同一である配列および/または1個、2個、3個以上の置換、挿入もしくは欠失、例えば、保存置換を有する配列)を有する軽鎖可変領域に由来する少なくとも1個、2個または3個のCDRおよび/または高頻度可変性ループを含む。ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、本明細書に記載されている、例えば、表1に記載されている全6個のCDRおよび/または高頻度可変性ループを含む。

10

20

#### 【0089】

ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、本明細書に記載されている可変領域(例えば、本明細書に開示されているFR領域)と配列が同一である、またはそれとは1個、2個、3個もしくは4個のアミノ酸が異なる可変領域を有する。

#### 【0090】

ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、完全な抗体またはその断片[例えば、Fab、F(ab')<sub>2</sub>、Fvまたは単鎖Fv断片(scFv)]である。ある特定の態様では、抗PD-L1抗体分子は、モノクローナル抗体または単一の特異性を有する抗体である。抗PD-L1抗体分子は、ヒト化、キメラ、ラクダ科動物、サメまたはインビトロ作製された抗体分子となることもできる。ある態様では、そのような抗PD-L1抗体分子は、ヒト化抗体分子である。抗PD-L1抗体分子の重鎖および軽鎖は、全長となることも(例えば、抗体は、少なくとも1本、好ましくは2本の完全重鎖および少なくとも1本、好ましくは2本の完全軽鎖を含むことができる)、または抗原結合性断片[例えば、Fab、F(ab')<sub>2</sub>、Fv、単鎖Fv断片、単ドメイン抗体、ダイアボディ(dAb)、二価抗体もしくは二重特異性抗体、またはこれらの断片、これらの単ドメイン変異体、またはラクダ科動物抗体]を含むこともできる。

30

40

#### 【0091】

ある特定の態様では、抗PD-L1抗体分子は、二重特異性または多重特異性抗体分子の形態である。ある態様では、二重特異性抗体分子は、PD-L1に対する第1の結合特異性、およびTIM-3、LAG-3、CEACAM(例えば、CEACAM-1、CEACAM-3および/またはCEACAM-5)、PD-1またはPD-L2に対する第2の結合特異性を有する。ある態様では、二重特異性抗体分子は、PD-L1およびTIM-3に結合する。別の態様では、二重特異性抗体分子は、PD-L1およびLAG-3に結合する。別の態様では、二重特異性抗体分子は、PD-L1およびCEACAM(例えば、CEACAM-1、CEACAM-3および/またはCEACAM-5)に結合する。別の態様では、二重特異性抗体分子は、PD-L1およびCEACAM-1に結合する。また別の態様では、二重特異性抗体分子は、PD-L1およびCEACAM-5に結

50

合する。別の態様では、二重特異性抗体分子は、PD-L1およびPD-1に結合する。また別の態様では、二重特異性抗体分子は、PD-L1およびPD-L2に結合する。多重特異性抗体分子において、前述の分子のいかなる組合せを作製してもよく、例えば、PD-L1に対する第1の結合特異性、ならびにTIM-3、LAG-3、CEACAM(例えば、CEACAM-1、CEACAM-3および/またはCEACAM-5)、PD-1またはPD-L2のうち1種または複数に対する第2および第3の結合特異性を含む三重特異性抗体が挙げられる。態様では、TIM-3、LAG-3および/またはPD-1に対する第2および/または第3の結合特異性(specifity)は、本明細書に開示されているアミノ酸配列を含む、または本明細書に開示されているヌクレオチド配列によってコードされる[例えば、後述の218頁から始まる表題「免疫チェックポイント分子の阻害剤」のセクションに開示されている通り(その中で言及されているあらゆる刊行物を含む)]。

10

**【0092】**

他の態様では、抗PD-L1抗体分子は、TIM-3、LAG-3、CEACAM(例えば、CEACAM-1、CEACAM-3および/またはCEACAM-5)、PD-1またはPD-L2のうち1種または複数を含む二重特異性分子と組み合わせて使用される。ある態様では、組み合わせて使用される二重特異性抗体分子は、CEACAM(例えば、CEACAM-1、CEACAM-3および/またはCEACAM-5)およびLAG-3に結合する。別の態様では、組み合わせて使用される二重特異性抗体分子は、CEACAM(例えば、CEACAM-1、CEACAM-3および/またはCEACAM-5)およびTIM-3に結合する。別の態様では、組み合わせて使用される二重特異性抗体分子は、LAG-3およびTIM-3に結合する。

20

**【0093】**

なお他の態様では、抗PD-L1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(Fc)から選択され、特に、例えば、IgG1、IgG2、IgG3およびIgG4の重鎖定常領域、より具体的には、IgG1またはIgG2(例えば、ヒトIgG1、IgG2またはIgG4)の重鎖定常領域から選択される重鎖定常領域を有する。ある態様では、重鎖定常領域は、ヒトIgG1である。別の態様では、抗PD-L1抗体分子は、例えば、カップーまたはラムダ、好ましくはカップー(例えば、ヒトカップー)の軽鎖定常領域から選択される軽鎖定常領域を有する。ある態様では、定常領域は、抗PD-L1抗体分子の特性を改変するように(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または補体機能のうち1種または複数を増加または減少させるように)変更、例えば、突然変異される。例えば、定常領域は、Fc受容体結合を変更するために、296位(MからY)、298位(SからT)、300位(TからE)、477位(HからK)および478位(NからF)が突然変異されている[例えば、突然変異された位置は、配列番号212もしくは214の位置132位(MからY)、134位(SからT)、136位(TからE)、313位(HからK)および314位(NからF);または配列番号215、216、217もしくは218の位置135位(MからY)、137位(SからT)、139位(TからE)、316位(HからK)および317位(NからF)に対応する]。別の態様では、IgG4、例えば、ヒトIgG4の重鎖定常領域は、例えば、表3に示す通り、228位(例えば、SからP)が突然変異されている。ある特定の態様では、抗PD-L1抗体分子は、例えば、表3に示す通り、228位(例えば、SからP)が突然変異されたヒトIgG4;および例えば、表3に示す通り、カップー軽鎖定常領域を含む。さらに別の態様では、IgG1、例えば、ヒトIgG1の重鎖定常領域は、例えば、表3に示す通り、297位(例えば、NからA)、265位(例えば、DからA)、329位(例えば、PからA)、234位(例えば、LからA)または235位(例えば、LからA)のうち1種または複数が突然変異されている。ある特定の態様では、抗PD-L1抗体分子は、例えば、表3に示す通り、前述の位置のうち1種または複数が突然変異されたヒトIgG1;および例えば、表3に示す通り、カップー軽鎖定常領域を含む。

30

40

50

## 【0094】

ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、単離されるまたは組換えである。

ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、ヒト化抗体分子である。

## 【0095】

本発明は、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子の重鎖および軽鎖可変領域、CDR、高頻度可変性ループ、フレームワーク領域をコードする一方または両方のヌクレオチド配列を含む核酸分子も特色とする。ある特定の態様では、抗PD-L1抗体分子をコードするヌクレオチド配列は、コドン最適化されている。例えば、本発明は、例えば、表1に要約されている、BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-クローン-K、BAP058-クローン-L、BAP058-クローン-M、BAP058-クローン-N、またはBAP058-クローン-Oのいずれかのうち1種もしくは複数またはそれと実質的に同一である配列から選択される抗PD-L1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および第2の核酸を特色とする。例えば、核酸は、表1および2に表記されているヌクレオチド配列またはそれと実質的に同一である配列(例えば、それと少なくとも約85%、90%、95%、99%以上同一である配列、または表1および2に示す配列とは3個、6個、15個、30個もしくは45個以下のヌクレオチドが異なる配列)を含むことができる。

10

20

## 【0096】

他の態様では、核酸分子は、BAP058-クローン-K、BAP058-クローン-L、BAP058-クローン-M、BAP058-クローン-NもしくはBAP058-クローン-Oのアミノ酸配列；または表1に記載されているアミノ酸配列；または表1におけるヌクレオチド配列；または前述の配列のいずれかと実質的に同一である配列(例えば、少なくとも約85%、90%、95%、99%以上同一である配列)を含む重鎖可変ドメインおよび/または重鎖定常領域をコードするヌクレオチド配列を含む。

## 【0097】

他の態様では、核酸分子は、BAP058-クローン-K、BAP058-クローン-L、BAP058-クローン-M、BAP058-クローン-NもしくはBAP058-クローン-Oのアミノ酸配列；または表1に記載されているアミノ酸配列；または表1におけるヌクレオチド配列；または前述の配列のいずれかと実質的に同一である配列(例えば、少なくとも約85%、90%、95%、99%以上同一である配列)を含む軽鎖可変ドメインおよび/または軽鎖定常領域をコードするヌクレオチド配列を含む。

30

## 【0098】

抗PD-L1重鎖および軽鎖可変ドメインおよび定常領域をコードする前述のヌクレオチド配列は、別々の核酸分子または同じ核酸分子に存在することができる。ある特定の態様では、核酸分子は、リーダー配列をコードするヌクレオチド配列を含む。

40

## 【0099】

ある特定の態様では、核酸分子は、表1に表記されているアミノ酸配列またはそれと実質的に相同である配列(例えば、それと少なくとも約85%、90%、95%、99%以上同一である配列および/または1個、2個、3個以上の置換、挿入もしくは欠失、例えば、保存置換を有する配列)を有する、重鎖可変領域に由来する少なくとも1個、2個または3個の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を含む。

## 【0100】

別の態様では、核酸分子は、表1に表記されているアミノ酸配列またはそれと実質的に相同である配列(例えば、それと少なくとも約85%、90%、95%、99%以上同一である配列および/または1個、2個、3個以上の置換、挿入もしくは欠失、例えば、保

50

存置換を有する配列)を有する、軽鎖可変領域に由来する少なくとも1個、2個または3個の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を含む。

【0101】

また別の態様では、核酸分子は、表1に表記されているアミノ酸配列またはそれと実質的に相同である配列(例えば、それと少なくとも約85%、90%、95%、99%以上同一である配列および/または1個、2個、3個以上の置換、挿入もしくは欠失、例えば、保存置換を有する配列)を有する、重鎖および軽鎖可変領域に由来する少なくとも1個、2個、3個、4個、5個または6個の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を含む。

【0102】

別の態様では、核酸分子は、表1および2に要約されているBAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-クローン-K、BAP058-クローン-L、BAP058-クローン-M、BAP058-クローン-N、またはBAP058-クローン-Oのいずれかまたはそれと実質的に同一である配列の、1個または複数の重鎖フレームワーク領域[例えば、VHFW1(a型)、VHFW1(b型)、VHFW1(c型)、VHFW1(d型)、VHFW2(a型)、VHFW2(a'型)、VHFW2(b型)、VHFW2(c型)、VHFW2(d型)、VHFW2(e型)、VHFW3(a型)、VHFW3(b型)、VHFW3(c型)、VHFW3(d型)、VHFW3(e型)もしくはVHFW4のいずれか、またはこれらのいずれかの組合せ、例えば、本明細書に記載されているフレームワーク組合せ]を含む。例えば、核酸分子は、表1および2に表記されているヌクレオチド配列またはそれと実質的に同一である配列(例えば、それと少なくとも約85%、90%、95%、99%以上同一である配列、または表1および2に示す配列とは3個、6個、15個、30個もしくは45個以下のヌクレオチドが異なる配列)を含むことができる。

【0103】

別の態様では、核酸分子は、表1および2に要約されているBAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-クローン-K、BAP058-クローン-L、BAP058-クローン-M、BAP058-クローン-N、またはBAP058-クローン-Oのいずれかまたはそれと実質的に同一である配列の、1個または複数の軽鎖フレームワーク領域[例えば、VLFW1(a型)、VLFW1(b型)、VLFW1(c型)、VLFW1(d型)、VLFW1(e型)、VLFW1(f型)、VLFW2(a型)、VLFW2(c型)、VLFW3(a型)、VLFW3(b型)、VLFW3(c型)、VLFW3(d型)、VLFW3(e型)、VLFW3(f型)、VLFW3(g型)もしくはVLFW4のいずれか、またはこれらのいずれかの組合せ、例えば、本明細書に記載されているフレームワーク組合せ]を含む。例えば、核酸分子は、表1および2に表記されているヌクレオチド配列またはそれと実質的に同一である配列(例えば、それと少なくとも約85%、90%、95%、99%以上同一である配列、または表1および2に示す配列とは3個、6個、15個、30個もしくは45個以下のヌクレオチドが異なる配列)を含むことができる。

【0104】

別の態様では、核酸分子は、本明細書に記載されている1個または複数の重鎖フレームワーク領域および1個または複数の軽鎖フレームワーク領域を含む。重鎖および軽鎖フレ

10

20

30

40

50

ームワーク領域は、同じベクターまたは別々のベクターに存在することができる。

【0105】

別の面では、本出願は、本明細書に記載されてい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、単一のベクター、または同じ宿主細胞もしくは別々の宿主細胞に存在する別々のベクターに存在することができる。宿主細胞は、真核細胞、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、E.コリ(E. coli)となることができる。例えば、哺乳動物細胞は、培養細胞または細胞株となることができる。例示的な哺乳動物細胞は、リンパ球細胞株(例えば、NSO)、チャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO)、COS細胞、卵母細胞、およびトランスジェニック動物に由来する細胞、例えば、乳腺上皮細胞を含む。

10

【0106】

ある面では、本発明は、本明細書に記載されている抗体分子を用意する方法を特色とする。本方法は、PD-L1抗原(例えば、PD-L1エピトープの少なくとも部分を含む抗原)を用意することと；PD-L1ポリペプチドに特異的に結合する抗体分子を得ることと；抗体分子が、PD-L1ポリペプチドに特異的に結合するか評価すること、またはPD-L1の活性のモジュレート、例えば、阻害における抗体分子の有効性を評価することを含む。本方法は、抗体分子を対象、例えば、ヒトまたは非ヒト動物に投与することをさらに含むことができる。

【0107】

別の面では、本発明は、薬学的に許容される担体、賦形剤または安定剤、および本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子のうち少なくとも1種を含む、組成物、例えば、医薬組成物を提供する。ある態様では、組成物、例えば、医薬組成物は、抗体分子および1種または複数の薬剤、例えば、本明細書に記載されている治療剤または他の抗体分子の組合せを含む。ある態様では、抗体分子は、標識または治療剤にコンジュゲートされている。

20

【0108】

本明細書に開示されている抗PD-L1抗体分子は、PD-L1の1種または複数の活性を阻害、低下または中和し、免疫チェックポイントの遮断または低下をもたらすことができる。ある態様では、抗体分子は、次のうち1種または複数をもたらす：腫瘍浸潤性リンパ球の増加、T細胞受容体媒介性増殖の増加、がん性細胞による免疫回避の減少、エフェクター細胞機能(例えば、T細胞増殖、IFN- $\gamma$ 分泌または細胞溶解性機能のうち1種または複数)の回復、調節性T細胞機能の阻害、または調節性T細胞、エフェクターT細胞およびNK細胞等の複数の細胞型の活性における効果。よって、かかる抗体分子を使用して、対象における免疫応答の増強が望まれる障害を処置または予防することができる。

30

【0109】

抗PD-L1抗体分子の使用

したがって、別の面では、対象における免疫応答をモジュレートする方法が提供される。本方法は、対象における免疫応答がモジュレートされるように、本明細書に開示されている抗PD-L1抗体分子(例えば、治療有効量の抗PD-L1抗体分子)を単独で、または1種もしくは複数の薬剤もしくは手技と組み合わせて対象に投与することを含む。ある態様では、抗体分子は、対象における免疫応答を増強、刺激または増加させる。対象は、哺乳動物、例えば、霊長類、好ましくは、高等霊長類、例えば、ヒト(例えば、本明細書に記載されている障害を有するまたはそれを有するリスクがある患者)となることができる。ある態様では、対象は、免疫応答の増強を必要としている。ある態様では、対象は、本明細書に記載されている障害、例えば、本明細書に記載されているがんまたは感染性障害を有するまたはそれを有するリスクがある。ある特定の態様では、対象は、免疫低下されているまたはそうなるリスクがある。例えば、対象は、化学療法処置および/または放射線療法を受けているまたはそれを受けた。それに代えてまたはそれと組み合わせて、対象は、感染の結果として免疫低下されているまたはそうなるリスクがある。

40

50

## 【0110】

ある面では、対象におけるがんまたは腫瘍を処置(例えば、低下、阻害または進行遅延のうち1種または複数)する方法が提供される。本方法は、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子、例えば、治療有効量の抗PD-L1抗体分子を単独で、または1種もしくは複数の薬剤もしくは手技と組み合わせて対象に投与することを含む。ある特定の態様では、抗PD-L1抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている共刺激性分子のモジュレーター(例えば、共刺激性分子のアゴニスト)または阻害性分子のモジュレーター(例えば、免疫チェックポイント阻害剤の阻害剤)と組み合わせて投与される。

## 【0111】

ある特定の態様では、抗PD-L1抗体分子により処置されるがんとして、固形腫瘍、血液学的がん(例えば、白血病、リンパ腫、骨髄腫、例えば、多発性骨髄腫)および転移性病変が挙げられるがこれらに限定されない。ある態様では、がんは、固形腫瘍である。固形腫瘍の例として、悪性病変、例えば、肉腫および癌腫、例えば、肺、乳房、卵巣、リンパ系、胃腸管(例えば、結腸)、肛門、生殖器および泌尿生殖器(例えば、腎臓、尿路上皮、膀胱細胞、前立腺)、咽頭、CNS(例えば、脳、神経またはグリア細胞)、頭頸部、皮膚(例えば、メラノーマ)、鼻咽頭がん、例えば、分化または未分化転移性または局所的に反復性の鼻咽頭癌)および膵臓に罹患するもの等の様々な臓器系の腺癌および癌腫、ならびに結腸がん、直腸がん、腎臓細胞癌、肝臓がん、非小細胞肺がん、小腸のがんおよび食道のがん等の悪性病変を含む腺癌が挙げられる。がんは、初期、中期、後期ステージまたは転移性がんのものとなることができる。

10

20

## 【0112】

ある態様では、がんは、肺がん[例えば、非小細胞肺がん(NSCLC)(例えば、扁平上皮および/または非扁平上皮組織学的検査によるNSCLC、またはNSCLC腺癌)]、メラノーマ(例えば、進行性メラノーマ)、腎臓がん(例えば、腎臓細胞癌)、肝臓がん、骨髄腫(例えば、多発性骨髄腫)、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1種、2種または全種を発現しない乳がん、例えば、三種陰性乳がん)、結腸直腸がん、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、子宮頸部がん、リンパ増殖性疾患(例えば、移植後リンパ増殖性疾患)または血液学的がん、T細胞リンパ腫、B細胞リンパ腫、非ホジキン(Hogdkin)リンパ腫または白血病(例えば、骨髄系白血病またはリンパ性白血病)から選択される。

30

## 【0113】

別の態様では、がんは、癌腫(例えば、進行性または転移性癌腫)、メラノーマまたは肺癌、例えば、非小細胞肺癌から選択される。

## 【0114】

ある態様では、がんは、リンパ腫、例えば、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫である。

## 【0115】

ある態様では、がんは、乳がん、例えば、転移性乳がんである。

ある態様では、がんは、白血病、例えば、慢性骨髄性白血病である。

40

## 【0116】

ある態様では、がんは、頭頸部がん、例えば、頭頸部扁平上皮癌(HNSCC)である。

ある態様では、がんは、骨髄異形成症候群である。

## 【0117】

ある態様では、がんは、膀胱がん(例えば、移行上皮癌)である。

ある態様では、がんは、結腸がんである。

## 【0118】

ある態様では、がんは、肺がん、例えば、非小細胞肺がん(NSCLC)、例えば、ステージIVまたは反復性NSCLC、NSCLC腺癌またはNSCLC扁平上皮癌または小細胞肺がんである。

50

## 【0119】

ある態様では、がんは、皮膚がん、例えば、メラノーマ(例えば、ステージIIIまたはIVメラノーマ)またはメルケル細胞癌である。ある態様では、がんは、メラノーマ、例えば、進行性メラノーマである。ある態様では、がんは、他の治療法に応答しない進行性または切除不能メラノーマである。他の態様では、がんは、BRAF突然変異(例えば、BRAFAF V600突然変異)を有するメラノーマである。なお他の態様では、抗PD-L1抗体分子は、BRAF阻害剤(例えば、ベムラフェニブまたはダブラフェニブ)ありまたはなしの抗CTLA-4抗体(例えば、イピリムマブ)による処置後に投与される。

## 【0120】

別の態様では、がんは、肝細胞癌、例えば、ウイルス感染によるまたはよらない進行性肝細胞癌、例えば、慢性ウイルス肝炎である。

10

## 【0121】

別の態様では、がんは、前立腺がん、例えば、進行性前立腺がんである。

また別の態様では、がんは、骨髄腫、例えば、多発性骨髄腫である。

## 【0122】

また別の態様では、がんは、腎臓がん、例えば、腎臓細胞癌(RCC)[例えば、転移性RCCまたは腎明細胞癌(CCRCC)、例えば、進行性または転移性腎明細胞癌]である。

## 【0123】

ある態様では、がん微小環境は、上昇したレベルのPD-L1発現を有する。それに代えてまたはそれと組み合わせて、がん微小環境は、増加したIFN および/またはCD8発現を有することができる。ある態様では、それに代えてまたはそれと組み合わせて、対象(subject)は、上昇したレベルのBim発現(例えば、PD-1+CD8+T細胞において、PD-1-CD8+T細胞と比較して)を有する。

20

## 【0124】

ある態様では、対象は、高PD-L1レベルもしくは発現または腫瘍浸潤性リンパ球(TIL)+であること(例えば、増加した数のTILを有すること)、またはその両方のうち1種または複数を有する腫瘍を有するまたはそれを有すると同定される。ある特定の態様では、対象は、高PD-L1レベルまたは発現を有し、TIL+である腫瘍を有するまたはそれを有すると同定される。ある態様では、本明細書に記載されている方法は、高PD-L1レベルもしくは発現またはTIL+であること、またはその両方のうち1種または複数を有する腫瘍を有することに基づき対象を同定することをさらに含む。ある特定の態様では、本明細書に記載されている方法は、高PD-L1レベルまたは発現を有し、TIL+である腫瘍を有することに基づき対象を同定することをさらに含む。ある態様では、TIL+である腫瘍は、CD8およびIFN が陽性である。ある態様では、対象は、PD-L1、CD8および/またはIFN のうち1種、2種以上が陽性である細胞を高パーセンテージで有するまたはそれを有すると同定される。ある特定の態様では、対象は、PD-L1、CD8およびIFN の全てが陽性である細胞を高パーセンテージで有するまたはそれを有すると同定される。対象は、治療法、例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子治療法および/または別の治療法を受ける前に、その最中にまたはその後と同定することができる。ある態様では、対象は、治療法、例えば、本明細書に記載されている治療法を受ける前に同定される(例えば、治療法の開始前にまたは処置間隔の間に)。

30

40

## 【0125】

ある態様では、本明細書に記載されている方法は、PD-L1、CD8および/またはIFN のうち1種、2種以上が陽性である細胞を高パーセンテージで有することに基づき対象を同定することをさらに含む。ある特定の態様では、本明細書に記載されている方法は、PD-L1、CD8およびIFN の全てが陽性である細胞を高パーセンテージで有することに基づき対象を同定することをさらに含む。ある態様では、対象は、PD-L1、CD8および/またはIFN のうち1種、2種以上、ならびに肺がん、例えば、肺

50

扁平上皮がんもしくは肺腺癌；頭頸部がん；扁平上皮細胞子宮頸部がん；胃がん；食道がん；甲状腺がん；メラノーマおよび／または鼻咽頭がん(NPC)のうち1種または複数を有するまたはそれを有すると同定される。ある特定の態様では、本明細書に記載されている方法は、PD-L1、CD8および／またはIFNのうち1種、2種以上、ならびに肺がん、例えば、肺扁平上皮がんまたは肺腺癌；頭頸部がん；扁平上皮細胞子宮頸部がん；胃がん；甲状腺がん；メラノーマおよび／または鼻咽頭がんのうち1種または複数を有することに基つき対象を同定することについてさらに記載する。対象は、治療法、例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子治療法および／または別の治療法を受ける前に、その最中にまたはその後と同定することができる。ある態様では、対象は、治療法、例えば、本明細書に記載されている治療法を受ける前に同定される(例えば、治療法の開始前にまたは処置間隔の間に)。

10

**【0126】**

本明細書に開示されている方法および組成物は、上述のがんに関連する転移性病変の処置に有用である。

**【0127】**

さらなる面では、本発明は、対象における感染性疾患を処置する方法であって、治療有効量の本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子を単独で、または1種もしくは複数の薬剤もしくは手技と組み合わせて対象に投与することを含む方法を提供する。ある態様では、感染疾患は、肝炎(例えば、C型肝炎感染)または敗血症から選択される。

**【0128】**

またさらに、本発明は、対象における抗原に対する免疫応答を増強する方法であって、対象における抗原に対する免疫応答が増強されるように、(i)抗原；および(ii)抗PD-L1抗体分子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となることができる。

20

**【0129】**

抗PD-L1抗体分子は、全身性に(例えば、経口、非経口的、皮下、静脈内、直腸、筋肉内、腹腔内、鼻腔内、経皮、または吸入もしくは腔内設置による)、局所的に、または鼻、咽頭および気管支等の粘膜への塗布により、対象に投与することができる。

**【0130】**

抗PD-L1抗体分子の投薬量および治療レジメンは、当業者によって決定することができる。ある特定の態様では、抗PD-L1抗体分子は、約1~30mg/kg、例えば、約5~25mg/kg、約10~20mg/kg、約1~5mg/kgまたは約3mg/kgの用量で、注射(例えば、皮下または静脈内)によって投与される。投薬スケジュールは、例えば、1週間に1回から2、3または4週間に1回へと変動し得る。ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、1週間おきに約10~20mg/kgの用量で投与される。ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、単独で、または組み合わせて(例えば、抗LAG-3抗体分子と組み合わせて)、1週間おきに約5mg/kgまたはそれ未満；約4mg/kgまたはそれ未満；約3mg/kgまたはそれ未満；約2mg/kgまたはそれ未満；約1mg/kgまたはそれ未満の用量で投与される。ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、1週間おきに1~5mg/kg；1週間おきに1~4mg/kg、1週間おきに1~3mg/kgまたは1週間おきに1~2mg/kgの用量で投与される。ある態様では、抗LAG-3抗体分子は、単独でまたは組み合わせて(例えば、抗PD-L1抗体分子と組み合わせて)、1週間おきに1~5mg/kg；1週間おきに1~4mg/kg、1週間おきに1~3mg/kgまたは1週間おきに1~2mg/kgの用量で投与される。

30

40

**【0131】**

本明細書に記載されている抗体分子は、本明細書に記載されている方法において使用することができるが、本発明の抗PD-L1抗体分子の代わりにまたはそれと組み合わせて他の抗PD-L1抗体を使用することができる。

**【0132】**

50

## 併用療法

本明細書に記載されている方法および組成物は、他の薬剤または治療モダリティと組み合わせて使用することができる。ある態様では、本明細書に記載されている方法は、薬剤または治療手技もしくはモダリティと組み合わせた、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子を、障害の処置または予防に有効な量で対象に投与することを含む。抗PD-L1抗体分子および薬剤または治療手技もしくはモダリティは、同時に、またはいずれかの順序で逐次に投与することができる。抗PD-L1抗体分子および他の治療剤、手技またはモダリティ(例えば、本明細書に記載されている)のいかなる組合せおよび順番を使用してもよい。抗体分子および/または他の治療剤、手技もしくはモダリティは、活動性障害の期間において、または寛解もしくは活動性の低い疾患の期間において投与することができる。抗体分子は、他の処置の前に、処置と同時発生的に、処置後に、または障害の寛解において投与することができる。

10

## 【0133】

ある特定の態様では、本明細書に記載されている方法および組成物は、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、ナノ療法または腫瘍溶解薬]、細胞傷害剤、免疫に基づく療法(例えば、サイトカインまたは細胞に基づく免疫療法)、外科的手技(例えば、乳腺腫瘍摘出術または乳房切除術)もしくは放射線手技、または前述のいずれかの組合せのうち1種または複数と組み合わせて投与される。追加的な治療法は、アジュバントまたはネオアジュバント療法の形態となることができる。ある態様では、追加的な治療法は、酵素阻害剤(例えば、小分子酵素阻害剤)または転移性阻害剤である。組み合わせて投与することができる例示的な細胞傷害剤は、微小管阻害性薬剤、トポイソメラーゼ阻害剤、抗代謝剤、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、シグナル伝達経路に干渉することができる薬剤、アポトーシスを促進する薬剤、プロテアソーム阻害剤および放射線照射(例えば、局所的または全身照射(例えば、ガンマ線照射)を含む。他の態様では、追加的な治療法は、外科手術もしくは放射線照射またはこれらの組合せである。他の態様では、追加的な治療法は、PI3K/AKT/mTOR経路、HSP90阻害剤またはチュープリン阻害剤のうち1種または複数を標的とする治療法である。

20

## 【0134】

それに代えて、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ている方法および組成物は、次のうち1種または複数と組み合わせて投与することができる：免疫調節薬(例えば、共刺激性分子の活性化因子または阻害性分子、例えば、免疫チェックポイント分子の阻害剤)；ワクチン、例えば、治療用がんワクチン；または他の形態の細胞免疫療法。

30

## 【0135】

抗PD-L1抗体分子の例示的な非限定的な組合せおよび使用として、次のものが挙げられる。

## 【0136】

ある特定の態様では、抗PD-L1抗体分子は、共刺激性分子または阻害性分子、例えば、共阻害性リガンドまたは受容体のモジュレーターと組み合わせて投与される。

40

## 【0137】

ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、共刺激性分子のモジュレーター、例えば、アゴニストと組み合わせて投与される。ある態様では、共刺激性分子のアゴニストは、OX40、CD2、CD27、CDS、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)、ICOS(CD278)、4-1BB(CD137)、GITR、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3またはCD83リガンドのアゴニスト(例えば、アゴニスト抗体またはその抗原結合性断片または可溶性融合体)から選択される。

## 【0138】

ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、PD-1、PD-L2、CTLA-4、TI

50

M - 3、LAG - 3、CEACAM (例えば、CEACAM - 1、CEACAM - 3 および / または CEACAM - 5)、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4 および / または TGF $\beta$  ベータから選択される阻害性 (または免疫チェックポイント) 分子の阻害剤と組み合わせて投与される。阻害性分子の阻害は、DNA、RNA またはタンパク質レベルでの阻害によって行うことができる。態様では、阻害性核酸 (例えば、dsRNA、siRNA または shRNA) を使用して、阻害性分子の発現を阻害することができる。他の態様では、阻害性シグナルの阻害剤は、阻害性分子に結合する、ポリペプチド、例えば、可溶性リガンドまたは抗体もしくはその抗原結合性断片である。ある態様では、阻害剤は、PD - 1、PD - L2 または CTLA - 4 に結合する、可溶性リガンド (例えば、CTLA - 4 - Ig) または抗体または抗体断片である。例えば、抗 PD - L1 抗体分子は、抗 CTLA - 4 抗体、例えば、イピリムマブと組み合わせて投与して、例えば、がん (例えば、メラノーマ、例えば、転移性メラノーマ; 肺がん、例えば、非小細胞肺癌; または前立腺がんから選択されるがん) を処置することができる。ある態様では、抗 PD - 1 抗体分子は、BRAF 阻害剤 (例えば、ベムラフェニブまたはダブラフェニブ) ありまたはなしの抗 CTLA - 4 抗体 (例えば、イピリムマブ) による処置後に投与される。

10

**【0139】**

別の態様では、抗 PD - L1 抗体分子は、抗 LAG - 3 抗体またはその抗原結合性断片と組み合わせて投与される。

**【0140】**

別の態様では、抗 PD - L1 抗体分子は、抗 TIM - 3 抗体またはその抗原結合性断片と組み合わせて投与される。

20

**【0141】**

なお他の態様では、抗 PD - L1 抗体分子は、抗 LAG - 3 抗体および抗 TIM - 3 抗体 (またはこれらの抗原結合性断片) と組み合わせて投与される。

**【0142】**

別の態様では、抗 PD - L1 抗体は、CEACAM 阻害剤 (例えば、CEACAM - 1、CEACAM - 3 および / または CEACAM - 5)、例えば、抗 CEACAM 抗体分子と組み合わせて投与される。別の態様では、抗 PD - L1 抗体分子は、CEACAM - 1 阻害剤、例えば、抗 CEACAM - 1 抗体分子と組み合わせて投与される。別の態様では、抗 PD - L1 抗体分子は、CEACAM - 5 阻害剤、例えば、抗 CEACAM - 5 抗体分子と組み合わせて投与される。

30

**【0143】**

本明細書に列挙されている抗体の組合せは、別々に、例えば、別々の抗体もしくはその抗原結合性断片として、または連結されて、例えば、二重特異性もしくは三重特異性抗体分子として投与することができる。ある態様では、抗 PD - L1 抗体分子、および抗 TIM - 3、抗 CEACAM (例えば、CEACAM - 1、CEACAM - 3 および / または CEACAM - 5) もしくは抗 LAG - 3 抗体またはこれらの抗原結合性断片を含む二重特異性抗体が投与される。ある特定の態様では、本明細書に列挙されている抗体の組合せは、がん、例えば、本明細書に記載されているがん (例えば、固形腫瘍または血液学的悪性病変) の処置に使用される。

40

**【0144】**

ある態様では、本明細書に開示されている方法および組成物のいずれかにおいて使用される TIM - 3、LAG - 3 および / または PD - 1 に対する抗体分子 (例えば、単一、二重または三重特異性抗体) は、本明細書に記載されているアミノ酸配列を含む、または本明細書に記載されているヌクレオチド配列によってコードされる [例えば、後述の 218 頁から始まる表題「免疫チェックポイント分子の阻害剤」のセクションに開示されている通り (その中で言及されているあらゆる刊行物を含む)]。

**【0145】**

他の態様では、抗 PD - L1 抗体分子は、サイトカインと組み合わせて投与される。サ

50

イトカインは、抗PD-L1抗体分子への融合体として、または別々の組成物として投与することができる。ある態様では、抗PD-L1抗体は、例えば、融合分子としてまたは別々の組成物として、1、2または3種以上のサイトカインと組み合わせて投与される。ある態様では、サイトカインは、IL-1、IL-2、IL-15またはIL-21のうち1、2または3種以上から選択されるインターロイキン(IL)である。ある特定の態様では、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子およびサイトカインの組合せは、がん、例えば、本明細書に記載されているがん(例えば、固形腫瘍)の処置に使用される。

【0146】

ある特定の態様では、抗PD-L1抗体分子は、HLA Cに対して特異的な抗体、例えば、キラー細胞免疫グロブリン様受容体に特異的な抗体(本明細書において、「抗KIR抗体」とも称される)と組み合わせて投与される。ある特定の態様では、抗PD-L1抗体分子および抗KIR抗体の組合せは、がん、例えば、本明細書に記載されているがん(例えば、固形腫瘍、例えば、進行性固形腫瘍)の処置に使用される。

10

【0147】

ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、細胞免疫療法(例えば、Provenge(登録商標)(例えば、シプロイセル-T))と組み合わせておよび適宜シクロホスファミドと組み合わせて投与される。ある特定の態様では、抗PD-L1抗体分子、Provenge(登録商標)および/またはシクロホスファミドの組合せは、がん、例えば、本明細書に記載されているがん(例えば、前立腺がん、例えば、進行性前立腺がん)の処置に使用される。

20

【0148】

別の態様では、抗PD-L1抗体分子は、ワクチン、例えば、がんワクチン(例えば、樹状細胞腎臓癌(DC-RCC)ワクチン)と組み合わせて投与される。ある態様では、ワクチンは、ペプチドに基づく、DNAに基づく、RNAに基づくもしくは抗原に基づくまたはこれらの組合せである。態様では、ワクチンは、1種または複数のペプチド、核酸(例えば、DNAまたはRNA)、抗原またはこれらの組合せを含む。ある特定の態様では、抗PD-L1抗体分子およびDC-RCCワクチンの組合せは、がん、例えば、本明細書に記載されているがん[例えば、腎臓癌、例えば、転移性腎臓細胞癌(RCC)または腎明細胞癌(CCRCC)]の処置に使用される。

30

【0149】

別の態様では、抗PD-1抗体分子は、アジュバントと組み合わせて投与される。

【0150】

また別の態様では、抗PD-L1抗体分子は、化学療法および/または免疫療法と組み合わせて投与される。例えば、抗PD-L1抗体分子を単独で、または次のうち1種もしくは複数と組み合わせて使用して、骨髄腫を処置することができる：化学療法または他の抗がん剤(例えば、サリドマイドアナログ、例えば、レナリドマイド)、抗TIM-3抗体、腫瘍抗原をパルスした樹状細胞、腫瘍細胞および樹状細胞の融合体(例えば、電気融合体)、または悪性形質細胞によって産生された免疫グロブリンイディオタイプによるワクチン接種。ある態様では、抗PD-L1抗体分子を抗TIM-3抗体と組み合わせて使用して、骨髄腫、例えば、多発性骨髄腫を処置する。

40

【0151】

ある態様では、抗PD-L1抗体分子を化学療法と組み合わせて使用して、肺がん、例えば、非小細胞肺がんを処置する。ある態様では、抗PD-L1抗体分子を標準的な肺、例えば、NSCLCの化学療法、例えば、白金ダブレット療法と共に使用して、肺がんを処置する。なお他の態様では、進行性または転移性がんを有する対象[例えば、転移性および反復性NSCLCがんを有する患者]において、抗PD-L1抗体分子は、インドールアミン-ピロール2,3-ジオキシゲナーゼ(IDO)阻害剤{例えば、(4E)-4-[(3-クロロ-4-フルオロアニリノ)-ニトロソメチリデン]-1,2,5-オキサジアゾール-3-アミン(INCB24360としても公知)、インドキシモド(1-メチル-D-トリプトファン)、-シクロヘキシル-5H-イミダゾ[5,1-a]イソインドール-5-エ

50

タノール(N L G 9 1 9としても公知)等)と組み合わせて使用される。

【0152】

なお他の態様では、抗PD-L1抗体分子は、次のうち1種または複数と組み合わせて使用される：免疫に基づく戦略(例えば、インターロイキン-2またはインターフェロン-)、標的化薬剤(例えば、VEGFに対するモノクローナル抗体等、VEGF阻害剤)；スニチニブ、ソラフェニブ、アキシチニブおよびパゾパニブ等、VEGFチロシンキナーゼ阻害剤；RNAi阻害剤；またはVEGFシグナル伝達の下流メディエータの阻害剤、例えば、ラパマイシンの哺乳動物標的(mTOR)の阻害剤、例えば、エベロリムスおよびテムシロリムス。かかる組合せのいずれかを使用して、腎臓がん、例えば、腎臓細胞癌(RCC)[例えば、腎明細胞癌(CCRCC)]または転移性RCCを処置することができる。

10

【0153】

ある態様では、抗PD-L1抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子は、MEK阻害剤(例えば、本明細書に記載されているMEK阻害剤)と組み合わせて使用される。ある態様では、抗PD-L1抗体およびMEK阻害剤の組合せは、がん(例えば、本明細書に記載されているがん)の処置に使用される。ある態様では、この組合せにより処置されるがんは、メラノーマ、結腸直腸がん、非小細胞肺癌、卵巣がん、乳がん、前立腺がん、膵臓がん、血液学的悪性病変または腎臓細胞癌から選択される。ある特定の態様では、がんは、BRAF突然変異(例えば、BRAF V600E突然変異)、BRAF野生型、KRAS野生型または活性化KRAS突然変異を含む。がんは、初期、中期または後期ステージのものとなることができる。

20

【0154】

別の態様では、抗PD-L1抗体分子は、オキサリプラチン、ロイコボリンまたは5-FU(例えば、FOLFEX同時処置)のうち1種、2種または全種と組み合わせて使用される。それに代えてまたはそれと組み合わせて、組合せは、VEGF阻害剤(例えば、本明細書に開示されているVEGF阻害剤)をさらに含む。ある態様では、抗PD-L1抗体、FOLFEX同時処置およびVEGF阻害剤の組合せは、がん(例えば、本明細書に記載されているがん)の処置に使用される。ある態様では、この組合せにより処置されるがんは、メラノーマ、結腸直腸がん、非小細胞肺癌、卵巣がん、乳がん、前立腺がん、膵臓がん、血液学的悪性病変または腎臓細胞癌から選択される。がんは、初期、中期または後期ステージのものとなることができる。

30

【0155】

他の態様では、抗PD-L1抗体分子は、チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、アキシチニブ)と共に投与されて、腎臓細胞癌および他の固形腫瘍を処置する。

【0156】

他の態様では、抗PD-L1抗体分子は、4-1BB受容体標的化薬剤[例えば、4-1BB(CD-137)によるシグナル伝達を刺激する抗体、例えば、PF-2566]と共に投与される。ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、アキシチニブ)および4-1BB受容体標的化薬剤と組み合わせて投与される。

【0157】

抗PD-L1抗体分子は、物質、例えば、細胞傷害剤または部分(例えば、治療薬；放射線を発する化合物；植物、真菌もしくは細菌起源の分子；または生物学的タンパク質(例えば、タンパク質毒素)または粒子(例えば、組換えウイルス粒子、例えば、ウイルスコートタンパク質を介して)に結合させることができる。例えば、抗体は、-、-もしくは-エミッタまたは-および-エミッタ等、放射性同位元素に結合することができる。

40

【0158】

抗PD-L1抗体分子および他の治療剤、手技またはモダリティ(例えば、本明細書に記載されている)のいかなる組合せおよび順番を使用してもよい。抗体分子および/または他の治療剤、手技もしくはモダリティは、活動性障害の期間において、または寛解もし

50

くは活動性の低い疾患の期間において投与することができる。抗体分子は、他の処置の前に、処置と同時発生的に、処置後に、または障害の寛解において投与することができる。

【0159】

追加的な併用療法

本明細書に記載されている方法および組成物(例えば、PD-L1抗体およびこれを使用する方法)は、他の薬剤または治療モダリティ、例えば、表6に記載されている薬剤のうち1種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使用することができる。ある態様では、本明細書に記載されている方法は、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子[PD-1、LAG-3、TIM-3、CEACAM(例えば、CEACAM-1、CEACAM-3および/またはCEACAM-5)またはCTLA-4)のうち1種または複数の阻害剤と組み合わせてもよい]を対象に投与することを含み、表6に記載されている薬剤のうち1種または複数から選択される第2の治療剤の投与を、障害、例えば、本明細書に記載されている障害、例えば、がんの処置または予防に有効な量でさらに含む。組み合わせて投与される場合、抗PD-L1抗体分子、追加的な薬剤(例えば、第2または第3の薬剤)またはその全ては、個々に、例えば、単独療法として使用される各薬剤の量または投薬量よりも多い、少ないまたは同じ量または用量で投与することができる。ある特定の態様では、抗PD-L1抗体、追加的な薬剤(例えば、第2または第3の薬剤)またはその全ての投与される量または投薬量は、個々に、例えば、単独療法として使用される各薬剤の量または投薬量よりも少ない(例えば、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%または少なくとも50%)。他の態様では、所望の効果(例えば、がんの処置)をもたらす抗PD-L1抗体、追加的な薬剤(例えば、第2または第3の薬剤)またはその全ての量または投薬量は、より少ない(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%少ない)。

【0160】

他の態様では、第2の治療剤は、表6に記載されている薬剤のうち1種または複数から選択される。ある態様では、がんは、肺がん(例えば、非小細胞肺がん(NSCLC))(例えば、扁平上皮および/または非扁平上皮組織学的検査によるNSCLC、またはNSCLC腺癌)から選択される、または表6に記載されている刊行物に開示されている。ある態様では、第2の治療剤は、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(P13K)および/またはラパマイシンの標的(mTOR)の阻害剤; 4)チトクロムP450の阻害剤(例えば、CYP17阻害剤または17アルファ-ヒドロキシラーゼ/C17-20リアーゼ阻害剤); 5)鉄キレート化剤; 6)アロマターゼ阻害剤; 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)アルドステロンシンターゼ阻害剤; 11)スムーズンド(SMO)受容体阻害剤; 12)プロラクチン受容体(PRLR)阻害剤; 13)Wntシグナル伝達阻害剤; 14)CDK4/6阻害剤; 15)線維芽細胞増殖因子受容体2(FGFR2)/線維芽細胞増殖因子受容体4(FGFR4)阻害剤; 16)マクロファージコロニー刺激因子(M-CSF)の阻害剤; 17)c-KIT、ヒスタミン放出、Flt3(例えば、FLK2/STK1)もしくはPKCのうち1種もしくは複数の阻害剤; 18)VEGFR-2(例えば、FLK-1/KDR)、PDGFRベータ、c-KITもしくはRafキナーゼCのうち1種もしくは複数の阻害剤; 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)11-ヒドロキシラーゼの阻害剤; 33)IAPの阻害剤; 34)PI3Kキナーゼの阻害剤; 35)Porcupineの阻害剤; 36)BRAF、例えば、BRAF V600Eもしくは野生型BRAFの阻害剤; 37)HER3の

阻害剤；38)MEKの阻害剤；または39)脂質キナーゼの阻害剤、例えば、本明細書および表6に記載されているもののうち1種または複数から選択される。

【0161】

ある態様では、第2の治療剤は、化合物A8、化合物A17、化合物A23、化合物A24、化合物A27、化合物A29、化合物A33および化合物A13のうち1種または複数から選択される。

【0162】

他の態様では、第2の治療剤は、化合物A5、化合物A8、化合物A17、化合物A23、化合物A24、化合物A29および化合物A40のうち1種または複数から選択される。

【0163】

他の態様では、第2の治療剤は、化合物A9、化合物A16、化合物A17、化合物A21、化合物A22、化合物A25、化合物A28、化合物A48および化合物A49のうち1種または複数から選択される。

【0164】

ある態様では、第2の治療剤は、治療用量または治療用量よりも低い用量で投与される。ある特定の態様では、阻害、例えば、成長阻害の達成に要求される第2の治療剤の濃度は、第2の治療剤が、抗PD-L1抗体分子と組み合わせて投与される場合、第2の治療剤が個々に投与される場合よりも低い。ある特定の態様では、阻害、例えば、成長阻害の達成に要求される抗PD-L1抗体分子の濃度は、抗PD-L1抗体分子が、第2の治療剤と組み合わせて投与される場合、抗PD-L1抗体分子が個々に投与される場合よりも低い。ある特定の態様では、併用療法において、阻害、例えば、成長阻害の達成に要求される第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も低い、例えば、10~20%、20~30%、30~40%、40~50%、50~60%、60~70%、70~80%または80~90%低い。ある特定の態様では、併用療法において、阻害、例えば、成長阻害の達成に要求される抗PD-L1抗体分子の濃度は、単独療法としての抗PD-L1抗体分子の治療用量よりも低い、例えば、10~20%、20~30%、30~40%、40~50%、50~60%、60~70%、70~80%または80~90%低い。

【0165】

追加的な特色および態様

それに代えて、または、本明細書に開示されている方法と組み合わせて、本発明は、対象における障害、例えば、過剰増殖状態または障害(例えば、がん)を処置(例えば、阻害、低下、緩解または予防)する方法を特色とする。本方法は、次のカテゴリー(i)~(iii)のうち1種、2種または全種から選択される2または3種以上の治療剤の組合せを対象に投与することを含む：(i)抗原(例えば、腫瘍抗原)提示を増強する薬剤；(ii)エフェクター細胞応答(例えば、B細胞および/またはT細胞活性化および/または動員)を増強する薬剤；または(iii)腫瘍免疫抑制を減少させ、これにより、障害、例えば、過剰増殖状態または障害(例えば、がん)を処置する薬剤。ある態様では、この組合せは、PD-L1阻害剤(例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子)を含む。処置されるがんは、例えば、肺がん(扁平上皮)、肺がん(腺癌)、頭頸部がん、子宮頸部がん(扁平上皮)、胃がん、甲状腺がん、メラノーマ、鼻咽頭がんまたは乳がん等、本明細書に記載されているがんとなることができる。

【0166】

別の面では、本発明は、過剰増殖(例えば、がん)細胞の活性(例えば、成長、生存もしくは生存率またはその全て)を低下させる方法を特色とする。本方法は、次のカテゴリー(i)~(iii)のうち1種、2種または全種から選択される2または3種以上の治療剤の組合せと細胞とを接触させることを含む：(i)抗原(例えば、腫瘍抗原)提示を増強する薬剤；(ii)エフェクター細胞応答(例えば、B細胞および/またはT細胞活性化および/または動員)を増強する薬剤；または(iii)腫瘍免疫抑制を減少させ、これにより、過剰増殖細胞

10

20

30

40

50

における活性を低下させる薬剤。ある態様では、この組合せは、PD-L1阻害剤(例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子)を含む。本方法は、対象において、例えば、治療プロトコールの一部として行うことができる。がん細胞は、例えば、肺がん(扁平上皮)、肺がん(腺癌)、頭頸部がん、子宮頸部がん(扁平上皮)、胃がん、甲状腺がん、メラノーマ、鼻咽頭がんまたは乳がん等、本明細書に記載されているがん由来する細胞となることができる。

#### 【0167】

本明細書に開示されている方法のある特定の態様では、本方法は、対象における免疫細胞(例えば、T細胞)浸潤のレベルおよび/または分布[例えば、腫瘍浸潤性リンパ球(TIL)のレベルおよび/または分布]を決定することをさらに含む。ある態様では、免疫細胞浸潤のレベルおよび/または分布は、インビボで、例えば、非侵襲的に[例えば、適したイメージング技法、例えば、ポジトロン放出断層撮影(PET)走査を使用して、検出可能に標識されたT細胞マーカーに対する抗体を検出することにより]決定される。他の態様では、免疫細胞浸潤のレベルは、対象から取得された試料(例えば、腫瘍生検)において決定される(例えば、免疫組織化学的技法を使用して)。ある態様では、がん、例えば、腫瘍におけるTILの上昇したレベルおよび/またはより広汎な分布(例えば、参照または対照と比べて)は、対象のより良好な予後、例えば、より肯定的な治療成績を示す。ある態様では、がん、例えば、腫瘍におけるTILの減少したレベルおよび/またはより狭い分布(例えば、参照または対照と比べて)は、対象のより悪い予後、例えば、より否定的な治療成績を示す。ある態様では、参照は、異なる時間間隔における、例えば、治療法に先立つまたはそのより初期ステージにおける対象である)。態様では、対象における低レベルのまたは検出不能な腫瘍浸潤に対する応答性において、カテゴリ-(i)もしくは(ii)または(i)および(ii)の両方のうち1種または複数の薬剤が投与される。他の態様では、対象における検出可能レベルまたは上昇したレベルの腫瘍浸潤に対する応答性において、カテゴリ-(iii)のうち1種または複数の薬剤が投与される。検出工程を使用して、例えば、本明細書に記載されている治療剤の有効性をモニターすることもできる。例えば、検出工程を使用して、カテゴリ-(i)、(ii)および/または(iii)の治療剤の有効性をモニターすることができる。

#### 【0168】

別の面では、本発明は、次のカテゴリ-(i)~(iii)のうち1種、2種または全種から選択される2または3種以上の治療剤の組合せを含む組成物(例えば、1種または複数の組成物または剤形)を特色とする：(i)抗原(例えば、腫瘍抗原)提示を増強する薬剤；(ii)エフェクター細胞応答(例えば、B細胞および/またはT細胞の活性化および/または動員)を増強する薬剤；または(iii)腫瘍免疫抑制を減少させる薬剤。ある態様では、この組合せは、PD-L1阻害剤(例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子)を含む。

#### 【0169】

なお別の面では、本発明は、障害、例えば、がんの処置における使用のための組成物[例えば、本明細書に(hereom)記載されている1種または複数の組成物または剤形]を特色とする。態様では、使用のための組成物は、次のカテゴリ-(i)~(iii)のうち1種、2種または全種から選択される2または3種以上の治療剤の組合せを含む：(i)抗原(例えば、腫瘍抗原)提示を増強する薬剤；(ii)エフェクター細胞応答(例えば、B細胞および/またはT細胞の活性化および/または動員)を増強する薬剤；または(iii)腫瘍免疫抑制を減少させる薬剤。ある態様では、使用される組合せは、PD-L1阻害剤(例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子)を含む。がんは、例えば、肺がん(扁平上皮)、肺がん(腺癌)、頭頸部がん、子宮頸部がん(扁平上皮)、胃がん、甲状腺がん、メラノーマ、鼻咽頭がんまたは乳がん等、本明細書に記載されているがんとなることができる。

#### 【0170】

次のカテゴリ-(i)~(iii)のうち1種、2種または全種から選択される2または3種以上の治療剤の組合せを含む、製剤、例えば、投薬量製剤およびキット、例えば、治療キ

10

20

30

40

50

ット：(i) 抗原(例えば、腫瘍抗原)提示を増強する薬剤；(ii) エフェクター細胞応答(例えば、B細胞および/またはT細胞の活性化および/または動員)を増強する薬剤；または(iii) 腫瘍免疫抑制を減少させ、これにより、細胞における活性を低下させる薬剤、および(適宜)使用説明書も開示されている。ある態様では、この組合せは、PD-L1阻害剤(例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子)を含む。

#### 【0171】

本明細書に開示されている治療剤の組合せは、本明細書に記載されている2種以上の治療剤を含む。後述する通り、組合せにおける治療剤は、同じカテゴリーに属することができる、例えば、カテゴリー(i)の2種以上の治療剤となることができる、または2種以上のカテゴリーの少なくとも1種の薬剤[例えば、カテゴリー(ii)の治療剤と組み合わせたカテゴリー(i)の治療剤]を含むことができる。ある特定の治療剤は、カテゴリー(i)~(iii)のうち2種以上のカテゴリーに属することができる。例えば、治療剤(例えば、とりわけGITRアゴニスト、IDOアンタゴニスト、TGF-b阻害剤)は、複数のカテゴリーにおける治療剤として作用することができる。

#### 【0172】

ある特定の態様では、本明細書に開示されている組合せは、抗原(例えば、腫瘍抗原)提示を増強する1、2、3、4種以上の治療剤(本明細書において、「抗原提示組合せ」と称される)を含む。ある特定の態様では、抗原提示組合せは、次のうち1種または複数を含む：抗原提示を増強する薬剤(例えば、ワクチン、例えば、細胞または抗原に基づくワクチン)；腫瘍細胞の溶解を増強する薬剤(例えば、腫瘍溶解性ウイルス)；貪食細胞を刺激(例えば、阻害解除)する薬剤、例えば、I型インターフェロン(IFN)活性化因子[例えば、TLRアゴニスト、RIG-I様受容体アゴニスト(RLR)]、および/または樹状細胞もしくはマクロファージ(例えば、マクロファージI)を活性化および/またはリクルートする薬剤、例えば、二重または三重特異性細胞係合因子。

#### 【0173】

ある態様では、抗原提示組合せは、次のものから選択される1、2、3、4、5種以上の治療剤を含む：(i) インターフェロン遺伝子の刺激因子のアゴニスト(STINGアゴニスト)、(ii) TOLL様受容体(TLR)のアゴニスト(例えば、TLR-3、-4、-5、-7、-8または-9のアゴニスト)、(iii) TIM-3モジュレーター(例えば、抗TIM-3抗体分子)、(iv) 血管内皮増殖因子受容体(VEGFR)阻害剤、(v) c-Met阻害剤、(vi) TGFb阻害剤(例えば、抗TGFb抗体)、(vii) IDO/TDO阻害剤、(viii) A2ARアンタゴニスト、(ix) 腫瘍溶解性ウイルス、(x) ワクチン(例えば、足場ワクチン)または(xi) 二重もしくは三重特異性細胞係合因子。前述の薬剤(i)~(xi)のいずれの組合せを、抗原提示組合せにおいて使用することもできる。例示的なある態様では、抗原提示組合せは、STINGアゴニストを含む。別の例示的な態様では、抗原提示組合せは、TLRアゴニスト(例えば、TLR7アゴニスト)を含む。別の例示的な態様では、抗原提示組合せは、STINGアゴニストおよびTLRアゴニスト(例えば、TLR7アゴニスト)を含む。ある態様では、抗原提示組合せは、STINGアゴニスト、TLRアゴニスト、A2ARアンタゴニストもしくは腫瘍溶解性ウイルスまたはこれらの組合せ、および適宜(iii)~(vii)または(x)~(xi)のうち1種または複数から選択される。ある態様では、抗原提示組合せは、STINGアゴニストもしくはTLRアゴニストまたは両者の組合せ、および適宜(iii)~(xi)のうち1種または複数から選択される。別の態様では、抗原提示組合せは、STINGアゴニスト、TLRアゴニスト(例えば、TLR7アゴニスト)およびTIM-3モジュレーター(例えば、抗TIM-3阻害剤)を含む。別の態様では、抗原提示組合せは、STINGアゴニスト、TLRアゴニスト(例えば、TLR7アゴニスト)およびVEGFR阻害剤を含む。別の態様では、抗原提示組合せは、STINGアゴニスト、TLRアゴニスト(例えば、TLR7アゴニスト)およびc-MET阻害剤を含む。なお他の態様では、抗原提示組合せは、腫瘍溶解性ウイルスを含む。他の態様では、抗原提示組合せは、腫瘍溶解性ウイルスおよびサイトカイン、例えば、GM-CSFまたはCSF(例えば、CSF1またはCSF2)のうち1種または複数を発現する腫

10

20

30

40

50

瘍溶解性ウイルスを含む。ある態様では、抗原提示組合せは、二重または三重特異性細胞係合因子、例えば、F cドメインありまたはなしのCD 4 7およびCD 1 9に対する二重または三重特異性抗体分子を含む。ある態様では、抗原提示組合せは、T G F b阻害剤(例えば、抗T G F b抗体)を含む。他の態様では、抗原提示組合せは、I D O / T D O阻害剤を含む。なお他の態様では、抗原提示組合せは、A 2 A Rアンタゴニストを含む。なお他の態様では、抗原提示組合せは、ワクチン{例えば、M U C 1と組み合わせたI L - 2、または樹状細胞に基づくワクチン[例えば、P r o v e n g e (登録商標)]}を含む。なお他の態様では、抗原提示組合せは、ワクチンおよびT L Rアゴニスト(例えば、本明細書に記載されているT L Rアゴニスト)を含む。ある特定の態様では、抗原提示組合せは、ワクチンおよびS T I N Gアゴニストを含む。ある特定の態様では、抗原提示組合せは、ワクチン、S T I N GアゴニストおよびT L Rアゴニストを含む。

【 0 1 7 4 】

ある特定の態様では、組合せは、エフェクター細胞応答を増強する1、2、3、4、5種以上の治療剤(本明細書において、「エフェクター細胞組合せ」と称される)を含む。ある態様では、エフェクター細胞組合せは、リンパ球活性化因子、例えば、NK細胞活性化因子および/またはT細胞活性化因子を含む。ある態様では、エフェクター細胞組合せは、腫瘍浸潤性リンパ球(T I L)、例えば、NK細胞またはT細胞を活性化(例えば、阻害解除)する。ある態様では、エフェクター細胞組合せは、NK受容体のモジュレーター(例えば、抗体分子)(例えば、N K G 2 A、K I R 3 D L、N K p 4 6、M I C AまたはC E A C A M 1のうち1種または複数のモジュレーター)；インターロイキンもしくはインターロイキン変異体(例えば、I L - 2、I L - 1 5、I L - 2 1、I L - 1 3 RもしくはI L - 1 2 サイトカインまたはこれらの変異体、またはこれらの組合せ)；二重または三重特異性細胞係合因子(例えば、N K G 2 AおよびC D 1 3 8の二重特異性抗体分子、またはC D 3 およびT C Rの二重特異性抗体分子)；NK細胞療法；またはNK細胞および抗原/免疫刺激物質を含むワクチンから選択されるNK細胞モジュレーターを含む。ある態様では、エフェクター細胞組合せは、免疫調節薬(例えば、本明細書に記載されている共刺激性分子の活性化因子または免疫チェックポイント分子の阻害剤のうち1種または複数)を含む。ある態様では、エフェクター細胞組合せは、チェックポイント阻害剤の阻害剤(例えば、P D - 1、P D - L 1、T I M - 3、L A G - 3、V I S T A、D K G -、B 7 - H 3、B 7 - H 4、T I G I T、C T L A - 4、B T L A、C D 1 6 0、T I M 1、I D O、L A I R 1、I L - 1 2またはこれらの組合せのうち1種または複数の阻害剤、例えば、P D - 1およびT I M - 3の阻害剤、またはP D - 1およびL A G - 3の阻害剤)から選択されるT細胞モジュレーターを含む。ある態様では、チェックポイント阻害剤の阻害剤は、抗体分子(例えば、本明細書に記載されている単一もしくは二重特異性抗体またはこれらの断片)である。例えば、チェックポイント阻害剤の阻害剤は、P D - 1、P D - L 1、T I M - 3、L A G - 3、V I S T A、B 7 - H 4、C T L A - 4もしくはT I G I Tまたはこれらのいずれかの組合せ(例えば、本明細書に記載されている組合せ)に対する抗体分子である。ある態様では、エフェクター細胞組合せは、共刺激性分子のアゴニストまたは活性化因子から選択されるT細胞モジュレーターを含む。ある態様では、共刺激性分子のアゴニストは、G I T R、O X 4 0、I C O S、S L A M(例えば、S L A M F 7)、H V E M、L I G H T、C D 2、C D 2 7、C D 2 8、C D S、I C A M - 1、L F A - 1(C D 1 1 a / C D 1 8)、I C O S(C D 2 7 8)、4 - 1 B B(C D 1 3 7)、C D 3 0、C D 4 0、B A F F R、C D 7、N K G 2 C、N K p 8 0、C D 1 6 0、B 7 - H 3またはC D 8 3リガンドのアゴニスト(例えば、アゴニスト抗体もしくはその抗原結合性断片、または可溶性融合体)から選択される。他の態様では、エフェクター細胞組合せは、二重特異性T細胞係合因子[例えば、C D 3 および腫瘍抗原(例えば、とりわけE G F R、P S C A、P S M A、E p C A M、H E R 2)に結合する二重特異性抗体分子]を含む。

【 0 1 7 5 】

ある態様では、エフェクター細胞組合せは、次のものから選択される1、2、3、4、

10

20

30

40

50

5種以上の治療剤を含む：(i)GITRモジュレーター(例えば、GITRアゴニスト)、(ii)PD-L1阻害剤(例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子)、(iii)PD-1阻害剤、(iv)IAPの阻害剤(アポトーシスタンパク質の阻害剤)、(v)EGFR(上皮増殖因子受容体)の阻害剤、(vi)ラパマイシンの標的(mTOR)の阻害剤、(vii)IL-15もしくはその変異体、(viii)CTLA-4阻害剤、(ix)二重特異性T細胞係合因子[例えば、CD3および腫瘍抗原(例えば、とりわけEGFR、PSCA、PSMA、EpCAM、HER2)に結合する二重特異性抗体分子]、(x)CD40アゴニスト(例えば、抗CD40抗体分子)、(xi)OX40アゴニスト(例えば、抗OX40抗体分子)または(xii)CD27アゴニスト(例えば、抗CD27抗体分子)。前述の薬剤のいずれの組合せを、エフェクター細胞組合せにおいて使用することもできる。例示的なある態様では、エフェクター細胞組合せは、GITRアゴニストを含む。別の態様では、エフェクター細胞組合せは、PD-L1阻害剤(例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子)を含む。別の態様では、エフェクター細胞組合せは、PD-1阻害剤を含む。他の態様では、エフェクター細胞組合せは、GITRアゴニストおよびPD-L1阻害剤(例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子)を含む。他の態様では、エフェクター細胞組合せは、GITRアゴニストおよびPD-1阻害剤を含む。他の態様では、エフェクター細胞組合せは、GITRアゴニスト、PD-L1阻害剤(例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子)およびPD-1阻害剤を含む。他の態様では、エフェクター細胞組合せは、PD-L1阻害剤(例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子)およびPD-1阻害剤を含む。ある態様では、エフェクター細胞組合せは、GITRアゴニストおよびIAPの阻害剤を含む。別の態様では、エフェクター細胞組合せは、GITRアゴニストおよびEGFR阻害剤の阻害剤を含む。また別の態様では、エフェクター細胞組合せは、GITRアゴニストおよびmTOR阻害剤の阻害剤を含む。ある態様では、エフェクター細胞組合せは、IL-15またはその変異体を含む。ある態様では、エフェクター細胞組合せは、CTLA-4阻害剤を含む。ある態様では、エフェクター細胞組合せは、二重特異性T細胞係合因子[例えば、CD3および腫瘍抗原(例えば、とりわけEGFR、PSCA、PSMA、EpCAM、HER2)に結合する二重特異性抗体分子]を含む。ある態様では、エフェクター細胞組合せは、CD40アゴニスト(例えば、抗CD40抗体分子)を含む。ある態様では、エフェクター細胞組合せは、OX40アゴニスト(例えば、抗OX40抗体分子)を含む。ある態様では、エフェクター細胞組合せは、CD27アゴニスト(例えば、抗CD27抗体分子)を含む。

10

20

30

40

50

#### 【0176】

ある特定の態様では、組合せは、腫瘍免疫抑制を減少させる1、2、3、4、5種以上の治療剤(本明細書において、「抗腫瘍免疫抑制組合せ」と称される)を含む。ある態様では、この組合せは、T<sub>r</sub>e<sub>g</sub>、マクロファージ2またはMDS Cのうち1種または複数の活性またはレベルをモジュレートする。ある態様では、この組合せは、M2極性化、T<sub>r</sub>e<sub>g</sub>枯渇またはT細胞リクルートメントのうち1種または複数を増加させる。ある態様では、抗腫瘍免疫抑制組合せは、次のものから選択される1、2、3、4、5種以上の治療剤を含む：(i)免疫調節薬[例えば、本明細書に記載されている共刺激性分子の活性化因子(例えば、GITRアゴニスト)または免疫チェックポイント分子(例えば、PD-L1、PD-1、LAG-3、TIM-3またはCTLA-4のうち1種または複数)の阻害剤のうち1種または複数]、(ii)CSF-1/1R阻害剤[例えば、マクロファージコロニー刺激因子(M-CSF)の阻害剤]、(iii)IL-17阻害剤、(iv)IL-1ベータ阻害剤、(v)CXCR2阻害剤、(vi)ホスホイノシチド3-キナーゼ(PI3K、例えば、PI3KデルタまたはPI3Kガンマ)の阻害剤、(vii)BAFF-R阻害剤、(viii)MALT-1/BTK阻害剤、(ix)JAK阻害剤、(x)CRTH2阻害剤、(xi)VEGFR阻害剤、(xiii)IL-15もしくはその変異体、(xiv)CTLA-4阻害剤、(xv)IDO/TDO阻害剤、(xvi)A2ARアンタゴニスト、(xvii)TGFB阻害剤、または(xviii)PDKFB3阻害剤。ある特定の態様では、免疫調節薬は、免疫チェックポイント分子の阻害剤[例えば、PD-L1、PD-1、LAG-3、TIM-3、CEACAM(例えば、

C E A C A M - 1、 - 3 および / または - 5) もしくは C T L A - 4 またはこれらのいずれかの組合せの阻害剤]である。前述の薬剤のいずれの組合せを、腫瘍免疫抑制組合せにおいて使用することもできる。例示的なある態様では、抗腫瘍免疫抑制組合せは、P D - L 1 阻害剤(例えば、本明細書に記載されている抗 P D - L 1 抗体分子)、P D - 1 阻害剤、L A G - 3 阻害剤、T I M - 3 モジュレーター(例えば、抗 T I M - 3 阻害剤)、G I T R アゴニスト、C S F - 1 / 1 R 阻害剤(例えば、M - C S F 阻害剤)、I L - 1 7 阻害剤、I L - 1 ベータ阻害剤または C X C R 2 阻害剤から選択される 1、2、3、4、5 種以上の治療剤を含む。ある態様では、抗腫瘍免疫抑制組合せは、C S F - 1 / 1 R 阻害剤(例えば、M - C S F 阻害剤)、I L - 1 7 阻害剤、I L - 1 ベータ阻害剤のうち 1 種、2 種または全種を含む。ある態様では、抗腫瘍免疫抑制組合せは、I L - 1 7 阻害剤、C X C R 2 阻害剤、C R T H 2 阻害剤、A 2 A R アントゴニストもしくは P F K F B 3 阻害剤またはこれらの組合せを含む。

10

## 【0177】

ある態様では、組合せは、抗原提示組合せの 1 種または複数の治療剤を含む。他の態様では、組合せは、エフェクター細胞組合せの 1 種または複数の治療剤を含む。なお他の態様では、組合せは、抗腫瘍免疫抑制組合せの 1 種または複数の治療剤を含む。他の態様では、組合せは、抗原提示組合せの 1 種または複数の治療剤およびエフェクター細胞組合せの 1 種または複数の治療剤を含む。他の態様では、組合せは、抗原提示組合せの 1 種または複数の治療剤および抗腫瘍免疫抑制組合せの 1 種または複数の治療剤を含む。他の態様では、組合せは、抗原提示組合せの 1 種または複数の治療剤、エフェクター細胞組合せの 1 種または複数の治療剤および抗腫瘍免疫抑制組合せの 1 種または複数の治療剤を含む。他の態様では、組合せは、抗原提示組合せの 1 種または複数の治療剤、エフェクター細胞組合せの 1 種または複数の治療剤および抗腫瘍免疫抑制組合せの 1 種または複数の治療剤を含む。

20

## 【0178】

ある特定の態様では、組合せは、次のものを含む：

- (i) S T I N G アゴニスト、T L R アゴニスト(例えば、T L R 7 アゴニスト)または T I M - 3 モジュレーター(例えば、T I M - 3 阻害剤)のうち 1 種、2 種もしくは全種から選択される抗原提示組合せの 1 種もしくは複数の治療剤；
- (ii) G I T R モジュレーター(例えば、G I T R アゴニスト)、P D - L 1 阻害剤(例えば、本明細書に記載されている抗 P D - L 1 抗体分子)または P D - 1 阻害剤のうち 1 種、2 種もしくは全種から選択されるエフェクター細胞組合せの 1 種もしくは複数の治療剤；
- (iii) C S F - 1 / 1 R 阻害剤(例えば、M - C S F 阻害剤)、I L - 1 7 阻害剤または I L - 1 ベータ阻害剤のうち 1 種、2 種もしくは全種から選択される抗腫瘍免疫抑制組合せの 1 種もしくは複数の治療剤；
- (iv) (i) および (ii) の組合せ；
- (v) (i) および (iii) の組合せ；
- (vi) (ii) および (iii) の組合せ；または
- (vii) (i)、(ii) および (iii) の組合せ。

30

## 【0179】

組合せを使用して、肺がん(扁平上皮)、肺がん(腺癌)、頭頸部がん、子宮頸部がん(扁平上皮)、胃がん、甲状腺がん、メラノーマ(例えば、進行性メラノーマ)、鼻咽頭がんまたは乳がん等、本明細書に記載されているがんを処置することができる。

40

## 【0180】

他の態様では、組合せは、エフェクター細胞および / または抗腫瘍免疫抑制組合せ[例えば、チェックポイント阻害剤の阻害剤、例えば、P D - L 1、P D - 1、L A G - 3、T I M - 3、C E A C A M(例えば、C E A C A M - 1、 - 3 および / または - 5) もしくは C T L A - 4 またはこれらのいずれかの組合せの阻害剤]に由来する治療剤と組み合わせた、抗原提示組合せ(例えば、S T I N G アゴニスト、T L R アゴニスト、ワクチンまたは腫瘍溶解性ウイルスのうち 1 種または複数)に由来する治療剤を含む。ある態様では

50

、 S T I N G アゴニスト、 T L R アゴニスト、 ワクチンまたは腫瘍溶解性ウイルスのうち 1 種または複数は、本明細書に記載されている抗 P D - L 1 抗体分子と組み合わせて投与される。ある態様では、 S T I N G アゴニストおよび / またはワクチンは、本明細書に記載されている抗 P D - L 1 抗体分子と組み合わせて投与される。ある態様では、腫瘍溶解性ウイルスは、本明細書に記載されている抗 P D - L 1 抗体分子と組み合わせて投与される。組合せを使用して、肺がん(扁平上皮)、肺がん(腺癌)、頭頸部がん、子宮頸部がん(扁平上皮)、胃がん、甲状腺がん、メラノーマ(例えば、進行性メラノーマ)、鼻咽頭がんまたは乳がん等、本明細書に記載されているがんを処置することができる。

【 0 1 8 1 】

ある特定の態様では、組合せは、詳細な説明に提示されている表題「抗原提示組合せ、エフェクター細胞組合せおよび抗腫瘍免疫抑制組合せの例示的な組合せ」のセクションに提示されている治療剤の組合せを含む。

10

【 0 1 8 2 】

本明細書に開示されている組合せは、単一の組成物において一緒に投与することができる、または 2 種以上の異なる組成物、例えば、本明細書に記載されている組成物もしくは剤形において別々に投与することができる。治療剤の投与は、いずれかの順序で行うことができる。第 1 の薬剤および追加的な薬剤(例えば、第 2、第 3 の薬剤)は、同じ投与経路または異なる投与経路により投与することができる。例えば、第 1 の治療剤は、追加的な薬剤と同時発生的に、その前にまたはその後に投与することができる。ある特定の態様では、第 1 の薬剤は、局所的に投与され、例えば、第 1 の薬剤の投与が、所望の部位、例えば、腫瘍部位(例えば、樹状細胞濃縮部位)に局在化されるように、カテゴリ - ( i ) ~ ( i i i ) のいずれかの治療剤は、腫瘍標的化薬剤、例えば、腫瘍標的化抗体(例えば、抗体 - 薬物コンジュゲートを形成するために)または他のいずれかのデリバリー薬剤(例えば、標的化製剤等、製剤)に結合することができる。ある態様では、治療剤は、腫瘍環境に標的化され、これにより、樹状細胞の活性化をもたらす抗原(例えば、ワクチン、例えば、上皮内がんワクチン)である。治療剤は、局所的に投与、例えば、腫瘍部位に注射することもできる(例えば、腫瘍内または腫瘍周囲投与)。治療剤の局在化されたデリバリーまたは投与は、そうでなければ治療剤の全身性投与に伴いかねない 1 種または複数の副作用または毒性を低下することができる。例示的なある態様では、治療剤(例えば、 S T I N G または T L R ) は、腫瘍結合性抗体(例えば、 H E R 2 に結合する抗体)にコンジュゲートして、これにより、 H E R - 2 発現細胞に治療剤を送達することができる。

20

30

【 0 1 8 3 】

検出 / セラノスティクス

別の面では、本発明は、試料における、例えば、インビトロまたはインビボにおける(例えば、生物学的試料、例えば、血清、精液もしくは尿、または例えば、過剰増殖もしくはがん性病変に由来する組織生検) P D - L 1 の存在を検出するための方法を特色とする。対象方法を使用して、評価する(例えば、対象における本明細書に記載されている障害、例えば、過剰増殖またはがん性障害の処置もしくは進行をモニター、これを診断および / またはステージ決定する)ことができる。本方法は、( i ) 相互作用が起こる条件下で、本明細書に記載されている抗体分子と試料(および適宜、参照、例えば、対照試料)とを接触させること、またはこれを対象に投与することと、( i i ) 抗体分子および試料(および適宜、参照、例えば、対照試料)の間の複合体の形成を検出することとを含む。複合体の形成は、 P D - L 1 の存在を示し、本明細書に記載されている処置の適合性または必要を示すことができる。ある態様では、 P D - L 1 は、処置前に、例えば、初期処置前に、または処置間隔後の処置前に検出される。検出は、免疫組織化学的検査、免疫細胞化学的検査、 F A C S、抗体分子と複合体形成した磁気ビーズ、 E L I S A アッセイ、 P C R 技法(例えば、 R T - P C R ) またはインビボイメージング技法が関与し得る。典型的には、インビボおよびインビトロ検出方法において使用される抗体分子は、検出可能物質で直接的にまたは間接的に標識されて、結合したまたは結合していない結合薬剤の検出を容易にする。適した検出可能物質は、様々な生物学的に活性を有する酵素、補欠分子族、蛍光材料

40

50

、発光材料、常磁性(例えば、核磁気共鳴活性)材料および放射性材料を含む。他の態様では、抗体分子は、インビボで、例えば、本明細書に記載されているインビボイメージング技法(例えば、PETイメージング)を使用して検出される。

【0184】

追加的な態様は、対象、例えば、試料(例えば、がん細胞および適宜、TIL等の免疫細胞を含む対象の試料)において、PD-L1、CD8またはIFN- $\gamma$ のうち1種、2種または全種の存在を同定し、これにより、PD-L1、CD8およびIFN- $\gamma$ のうち1種、2種または全種の値をもたらすことを含む、がんを処置する方法を提供する。本方法は、PD-L1、CD8および/またはIFN- $\gamma$ 値を、参照値、例えば、対照値と比較することをさらに含むことができる。PD-L1、CD8および/またはIFN- $\gamma$ 値が、参照値、例えば、対照値よりも大きい場合、治療有効量の抗PD-L1抗体(例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体)を、適宜1種または複数の他の薬剤と組み合わせて対象に投与し、これにより、がんを処置する。ある態様では、対象は、処置前に、例えば、初期処置前に、または処置間隔後の処置前に同定される。がんは、例えば、肺がん(扁平上皮)、肺がん(腺癌)、頭頸部がん、子宮頸部がん(扁平上皮)、胃がん、甲状腺がん、メラノーマ、鼻咽頭がんまたは乳がん、例えば、TN乳がん、例えば、IM-TN乳がん等、本明細書に記載されているがんとなることができる。ある態様では、がんは、ER+乳がんまたは膵臓がんである。

10

【0185】

PD-L1の存在に関して対象、例えば、試料(例えば、がん細胞を含む対象の試料)を検査し、これにより、PD-L1値を同定することと、PD-L1値を対照値と比較することと、PD-L1値が、対照値よりも大きい場合、治療有効量の抗PD-L1抗体(例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体)を、適宜1種または複数の他の薬剤と組み合わせて対象に投与し、これにより、がんを処置することを含む、がんを処置する方法も提供される。がんは、例えば、非小細胞肺(NSCLC)腺癌(ACA)、NSCLC扁平上皮癌(SCC)または肝細胞癌(HCC)等、本明細書に記載されているがんとなることができる。

20

【0186】

理論に制約されることなく、がんに対し既存の免疫応答、例えば、免疫調節薬療法(例えば、チェックポイント分子阻害剤療法)に先立つ免疫反応を示す対象は、同じ免疫応答を持たない対象と比較して、治療法に対し延長されたおよび/またはより頑強な応答を有することができると考えられる。よって、ある態様では、免疫調節薬療法に先立つ免疫細胞(例えば、T細胞)活性化の対象の状態の評価は、免疫調節薬療法に対する対象の応答性を評価および/またはモニターするための手段として機能することができる。態様では、かかる評価を使用して、免疫調節薬療法に応答する可能性が高いまたは低いと対象(例えば、患者または患者集団)を同定、選択および/または層別化することができる。

30

【0187】

したがって、それに代えて、または、本明細書に記載されている方法と組み合わせて、免疫細胞(例えば、T細胞)活性化の対象の状態を評価する(例えば、免疫調節薬療法に対する対象の応答可能性を評価する)ための方法が開示される。本方法は、対象におけるT細胞活性化のレベルおよび/または分布を決定することを含む。ある態様では、T活性化のレベルおよび/または分布は、次のうち1種または複数のレベルおよび/または分布の測定を含む：CD8、PD-L1もしくは他のチェックポイント阻害剤[例えば、PD-1、LAG-3、TIM-3、CEACAM(例えば、CEACAM-1、-3および/または-5)またはCTLA-4のうち1種または複数]またはこれらのいずれかの組合せ。例えば、CD8発現細胞のレベルおよび/または分布は、活性化T細胞のマーカーとして評価することができる。他の態様では、PD-L1または他のチェックポイント阻害剤を発現する細胞のレベルおよび/または分布を評価することができる。対象は、免疫調節薬療法の投与の前、その最中またはその後に評価することができる。ある態様では、対象は、免疫調節薬療法(例えば、チェックポイント分子阻害剤療法)前に、例えば、初期処置

40

50

前に、または処置間隔後の処置前に評価される。ある態様では、対象におけるCD8、PD-L1または他のチェックポイント阻害剤のうち1種または複数のレベル上昇(例えば、参照、例えば、対照と比べて)は、治療法に対する対象の応答性増加(本明細書において、「正の免疫活性化状態」とも称される)を示す。別の態様では、対象におけるCD8、PD-L1または他のチェックポイント阻害剤のうち1種または複数のレベル減少(例えば、参照、例えば、対照と比べて)は、治療法に対する対象の応答性減少(本明細書において、「負の免疫活性化状態」とも称される)を示す。対象が、正の免疫活性化状態を有すると決定される場合、本方法は、本明細書に記載されている免疫調節薬療法(例えば、本明細書に記載されているチェックポイント分子阻害剤療法)の投与を含んでいてもよい。

#### 【0188】

ある態様では、免疫調節薬療法は、共刺激性分子の活性化因子、例えば、本明細書に記載されている1種または複数の活性化因子(例えば、本明細書に記載されているGITR分子のアゴニスト)を含む。他の態様では、免疫調節薬療法は、免疫チェックポイント分子の阻害剤、例えば、本明細書に記載されているチェックポイント阻害剤の1種または複数の阻害剤(例えば、本明細書に記載されているPD-L1、PD-1、TIM-3またはCTLA-4のうち1種または複数の阻害剤)を含む。ある態様では、免疫調節薬療法は、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子を含む。他の態様では、免疫調節薬療法は、共刺激性分子の活性化因子およびチェックポイント阻害剤の阻害剤の組合せを含む。

#### 【0189】

ある態様では、CD8、PD-L1または他のチェックポイント阻害剤のレベルおよび/または分布は、インビボで、例えば、非侵襲的に(例えば、適したイメージング技法、例えば、ポジトロン放出断層撮影(PET)走査を使用して、検出可能に標識されたT細胞マーカーに対する抗体を検出することにより)決定される。例えば、標的抗体-PETまたは免疫-PET(例えば、抗CD8 PETまたは抗PD-L1 PET)を使用して、インビボで標的CD8またはPD-L1発現細胞のレベルおよび/または分布(例えば、腫瘍局在化)を検出することができる。抗体イメージング(例えば、抗体-PETイメージング)のための技法は、当該技術分野で公知であり、例えば、参照により本明細書に組み入れられるLamberts, L. E. et al. (2015) J. Clin. Oncol. 33 (DOI: 10.1200/JCO.2014.57.8278); Tavaré, R. et al. (2014) PNAS 111(3):1108-1113; およびBoerman and Oyen (2011) The Journal of Nuclear Medicine 52 (8):1171-72に記載されている。他の態様では、CD8、PD-L1または他のチェックポイント阻害剤のレベルは、対象から取得された試料(例えば、腫瘍生検)において決定される(例えば、免疫組織化学的技法を使用して)。

#### 【0190】

説明に役立つ態様として、CD8発現細胞の増加した数、または腫瘍周縁部から腫瘍内部へのその位置の変化は、成績改善、例えば、免疫調節薬療法に対する対象の応答性増加を示すことができる。ある特定の態様では、正の免疫活性化状態(例えば、活性化T細胞の増加)は、がんの以前の処置に応答して、例えば、放射線療法、化学療法、腫瘍溶解性ウイルス、二重特異性T細胞係合因子、生物学的または標的化療法(例えば、本明細書に記載されている抗がん療法)のうち1種または複数に応答して生じる。ある態様では、以前の処置に応答して正の免疫活性化状態を示す対象は、免疫調節薬療法のより優れた候補になる。ある態様では、B-Raf突然変異(例えば、本明細書に記載されているB-Raf突然変異)を有する対象は、B-Raf阻害剤(例えば、本明細書に記載されているB-Raf阻害剤)により処置される。対象は、B-Raf阻害剤による処置後に、CD8発現T細胞の増加を有することができるため、免疫調節薬療法のより優れた候補となることができる。

#### 【0191】

別の説明に役立つ態様では、PD-L1または他のチェックポイント阻害剤の発現(例えば、参照と比べて)を使用して、がん治療法に対する対象の応答性を決定または解析す

10

20

30

40

50

ることができる。ある態様では、PETイメージング薬剤は、対象が、PD-L1または他のチェックポイント分子の既存の発現を有することを示すことができる。腫瘍におけるこれらの分子の発現は、コンパニオン診断目的での患者の層別化に役立ち得る。対象が、免疫調節薬療法に対する既存の検出可能な免疫応答および検出可能なチェックポイント分子発現を持たない場合、かかる対象は、治療法の不十分な候補である可能性がある。PETイメージングは、発現の不均一性を示すこともでき、応答に最も良く適する実際の腫瘍/病変である腫瘍(PETが陽性)を示す。少数の標的病変のサンプリングは誤解を招きかねないため、これは有益となるであろう；例えば、生検技法のサンプリング誤差および少数の試料により、対象が応答していたか否か決定するために。PETイメージングを使用して、腫瘍の大部分を検出し、これにより、腫瘍負荷有効性のより正確な決定および治療法がどのように機能するかに関するより十分な理解を得ることが可能である。

【0192】

別の面では、本発明は、本明細書に記載されている抗体分子および使用説明書を含む診断または治療キットを特色とする。

【0193】

本明細書に言及されているあらゆる刊行物、特許出願、特許および他の参考文献は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み入れられる。

【0194】

本発明の他の特色、目的および利点は、本明細書および図面から、ならびに特許請求の範囲から明らかとなるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0195】

【図1】図1は、マウス抗PD-L1 mAb BAP058の軽鎖(配列番号8)および重鎖(配列番号6)可変領域のアミノ酸配列を示す。Kabatatナンバリングに基づく軽鎖および重鎖CDR配列に下線を付している。Chothianナンバリングに基づく軽鎖および重鎖CDR配列は、太字イタリックで示している。

【0196】

【図2】図2は、生殖系列配列と整列させた、マウス抗PD-L1 mAb BAP058の軽鎖(示される順にそれぞれ配列番号8および249)および重鎖(示される順にそれぞれ配列番号6および248)可変領域のアミノ酸配列を示す。上の配列および下の配列は、それぞれ生殖系列(GL)配列およびBAP058(Mu mAb)配列である。Kabatatナンバリングに基づく軽鎖および重鎖CDR配列に下線を付している。Chothianナンバリングに基づく軽鎖および重鎖CDR配列を太字イタリックで示している。「-」は、同一のアミノ酸残基を意味する。

【0197】

【図3】図3は、17個のヒト化BAP058クローン(BAP058-hum01からBAP058-hum17)に対するFACS結合解析の結果を示す棒グラフである。抗体濃度は、各試験mAbについて、最も左の棒から最も右の棒へ、200、100、50、25および12.5 ng/mlである。

【0198】

【図4】図4は、ヒト化BAP0058クローン(a、b、c、d、e、fおよびgは、フレームワーク領域配列の様々な種類を表す)の構造解析を示す。試料中のmAbの濃度も示す。

【0199】

【図5】図5は、一定濃度のAlexa488標識マウスmAb BAP058、試験抗体の段階希釈物およびPD-L1発現300.19細胞を使用して、競合的結合アッセイで測定したヒト化BAP058 mAbの結合親和性および特異性を示す。

【0200】

【図6】図6は、FACSデータ、競合的結合および構造解析に基づくヒト化BAP058クローンの順位付けを示す。試料中のmAbの濃度も示す。

## 【0201】

【図7】図7は、選択されたヒト化BAP058クローンによるPD-1へのリガンド結合のブロッキングを示す。PD-L1発現細胞に対するPD-1-Igのブロッキングが示される。BAP058-hum01、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum11およびBAP058-hum13を評価した。マウスmAb BAP058およびキメラmAbも解析に含めた。

## 【0202】

【図8A】図8A~8Bは、17個のヒト化BAP058クローンおよびBAP058-chiについての重鎖可変ドメイン配列のアラインメントを示す。図8Aは、全ての配列を示す。図8Aは、示される順に、それぞれ配列番号250、251、251、251、252、252、252、253、253、254、254、255、255、256、256、257、258、259を開示している。図8Bは、マウス配列と異なるアミノ酸配列のみを示す。図8Bは、示される順に、それぞれ配列番号250、251、251、251、252、252、252、253、253、254、254、255、255、256、256、257、258、259を開示している。

10

【図8B】図8A~8Bは、17個のヒト化BAP058クローンおよびBAP058-chiについての重鎖可変ドメイン配列のアラインメントを示す。図8Aは、全ての配列を示す。図8Aは、示される順に、それぞれ配列番号250、251、251、251、252、252、252、253、253、254、254、255、255、256、256、257、258、259を開示している。図8Bは、マウス配列と異なるアミノ酸配列のみを示す。図8Bは、示される順に、それぞれ配列番号250、251、251、251、252、252、252、253、253、254、254、255、255、256、256、257、258、259を開示している。

20

## 【0203】

【図9A】図9A~9Bは、17個のヒト化BAP058クローンおよびBAP058-chiについての軽鎖可変ドメイン配列のアラインメントを示す。図9Aは、全ての配列を示す。図9Aは、示される順に、それぞれ配列番号17、86、86、86、86、42、42、42、66、66、66、22、22、26、34、58、82、74を開示する。図9Bでは、マウス配列と異なるアミノ酸配列のみを示している。図9Bは、示される順に、それぞれ配列番号17、86、86、86、86、42、42、42、66、66、66、22、22、26、34、58、82、74を開示する。

30

【図9B】図9A~9Bは、17個のヒト化BAP058クローンおよびBAP058-chiについての軽鎖可変ドメイン配列のアラインメントを示す。図9Aは、全ての配列を示す。図9Aは、示される順に、それぞれ配列番号17、86、86、86、86、42、42、42、66、66、66、22、22、26、34、58、82、74を開示する。図9Bでは、マウス配列と異なるアミノ酸配列のみを示している。図9Bは、示される順に、それぞれ配列番号17、86、86、86、86、42、42、42、66、66、66、22、22、26、34、58、82、74を開示する。

40

## 【0204】

【図10】図10は、PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ についてトリプルポジティブである患者が比較的高い割合である例示的ながんを示す。

## 【0205】

【図11】図11は、PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ についてトリプルポジティブである患者が比較的低い割合である例示的なER+乳がんおよび膵臓がんを示す。

## 【0206】

【図12】図12は、PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ についてトリプルポジティブである例示的な乳がん患者の割合を示す。

## 【0207】

【図13】図13は、PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ についてトリプルポジティブであ

50

る例示的な結腸がん患者の割合を示す。

【0208】

【図14】図14は、化合物A17処置有りまたは無しのインビトロにおけるEBC-1細胞のPD-L1表面発現のフローサイトメトリーをグラフ化した図を示す。EBC-1細胞は、cMET増幅を有する非小細胞肺癌細胞である。

【0209】

【図15】図15は、化合物A17処置有りまたは無しの腫瘍異種移植モデルにおけるHs.746.T細胞のPD-L1 mRNA発現をグラフ化した図を示す。Hs.746.T細胞は、c-MET増幅およびc-MET突然変異を有する胃がん細胞である。

【0210】

【図16】図16は、化合物A23有りまたは無しのインビトロにおけるH3122細胞のPD-L1 mRNA発現をグラフ化した図を示す。H3122細胞は、ALK転位を有する非小細胞肺癌(NSCLC)細胞である。

【0211】

【図17】図17は、化合物A29処置有りまたは無しの腫瘍異種移植モデルにおけるLOXIMV1細胞(BRAF突然変異メラノーマ細胞)のPD-L1 mRNA発現をグラフ化した図を示す。

【0212】

【図18】図18は、化合物A34処置有りまたは無しの腫瘍異種移植モデルにおけるHEYA8細胞(KRAS突然変異卵巣がん細胞)のPD-L1 mRNA発現をグラフ化した図を示す。

【0213】

【図19】図19は、化合物A18処置有りまたは無しの腫瘍異種移植モデルにおけるUKE-1細胞(JAK2V617F突然変異骨髄増殖性疾患細胞)におけるPD-L1 mRNA発現をグラフ化した図を示す。

【0214】

【図20】図20は、本明細書に開示の組合せ療法によって標的とされる抗原プロセッシングおよび抗原提示、エフェクター細胞応答および免疫抑制経路の概略を示す模式図である。

【0215】

【図21】図21は、樹状細胞およびCD4+T細胞の共培養から放出されたIFN-の刺激に対する例示的な抗PD-L1抗体の効果を示す。

【0216】

【図22】図22は、T細胞によるSEB-誘導IL-2分泌に対する例示的な抗PD-L1抗体の効果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0217】

表の簡単な説明

表1は、マウス、キメラおよびヒト化抗PD-L1抗体分子についてのアミノ酸およびヌクレオチド配列の概要である。抗体分子には、マウスmAb BAP058、キメラmAb BAP058-chi、ならびにヒト化mAb BAP058-hum01からBAP058-hum17およびBAP058-クローン-KからBAP058-クローン-Oが含まれる。重鎖および軽鎖CDRのアミノ酸およびヌクレオチド配列、重鎖および軽鎖可変領域のアミノ酸およびヌクレオチド配列、ならびに重鎖および軽鎖のアミノ酸およびヌクレオチド配列を、この表に示す。

【0218】

表2は、ヒト化mAb BAP058-hum01からBAP058-hum17およびBAP058-クローン-KからBAP058-クローン-Oの重鎖および軽鎖フレームワーク領域のアミノ酸およびヌクレオチド配列を示す。

【0219】

10

20

30

40

50

表 3 は、ヒト I g G 重鎖およびヒトカップ軽鎖の定常領域アミノ酸配列を示す。

【 0 2 2 0 】

表 4 は、C H O 細胞において発現された選択されたヒト化 B A P 0 5 8 m A b についての収率、タイター、モノマー含量およびエンドトキシンレベルの概要である。

【 0 2 2 1 】

表 5 は、C H O 細胞において発現された、選択されたヒト化 B A P 0 5 8 m A b についての N o v e x I E F 解析により検出された電荷異性体を示す。

【 0 2 2 2 】

表 6 は、抗 P D - 1 抗体分子および本明細書に記載の他の免疫調節剤(例えば、共刺激性分子の活性化剤および/または免疫チェックポイント分子の阻害剤の 1 つまたは複数)と組合せて投与することのできる選択された治療剤の概要である。表 6 は、左から右へ、第 2 の治療剤の化合物名称、化合物構造、および化合物を開示している特許公開文献を示している。

【 0 2 2 3 】

表 7 は、抗原提示組合せ(カテゴリー A)、エフェクター細胞組合せ(カテゴリー B)、および抗腫瘍免疫抑制組合せ(カテゴリー C)による治療剤の例示的なリストを提供する。

【 0 2 2 4 】

表 8 は、B i a c o r e によって評価される例示的な抗 P D - L 1 抗体の交差種結合を示す。

【 0 2 2 5 】

免疫系は、腫瘍細胞を認識および排除する能力を有する；しかし、腫瘍は、免疫を回避するために複数の戦略を使用することができる。免疫チェックポイントの遮断は、治療的抗腫瘍免疫を活性化または再活性化するためのアプローチの 1 つである。プログラム死リガンド 1 ( P D - L 1 ) は、免疫阻害(immunoinhibitory)受容体プログラム死 1 ( P D - 1 ) のリガンドとして記載されている。P D - 1 への P D - L 1 の結合は、T 細胞受容体媒介性リンパ球増殖およびサイトカイン分泌の阻害をもたらす[Freeman et al. (2000) J Exp Med 192:1027-34]。よって、P D - L 1 の遮断は、抗腫瘍免疫の増強をもたらすことができる。

【 0 2 2 6 】

数種類の細胞型が、P D - L 1 を発現する。例えば、P D - L 1 は、活性化 T 細胞、樹状細胞(D C)、ナチュラルキラー(N K)細胞、マクロファージ、B 細胞、単球および血管内皮細胞において発現される。P D - L 1 は、ヒト肺、卵巣および結腸癌ならびに様々な骨髄腫を含む多くのがんにおいて発現される[Iwai et al. (2002) PNAS 99:12293-7; Ohigashi et al. (2005) Clin Cancer Res 11:2947-53; Okazaki et al. (2007) Intern. Immun. 19:813-24; Thompson et al. (2006) Cancer Res. 66:3381-5]。P D - L 1 発現は、腎臓、卵巣、膀胱、乳、胃および膵臓がんを含む様々な種類のがんにおける好ましくない予後と強く相関する。

【 0 2 2 7 】

多くの腫瘍浸潤 T リンパ球は、正常組織における T リンパ球および末梢血 T リンパ球と比較して、P D - 1 を優勢に発現する。このことは、腫瘍反応性 T 細胞における P D - 1 の上方調節が、抗腫瘍免疫応答不全に寄与し得ることを示す[Ahmadzadeh et al. (2009) Blood 114:1537-44]。よって、P D - 1 発現 T 細胞と相互作用する P D - L 1 発現腫瘍細胞によって媒介される P D - L 1 シグナル伝達は、T 細胞活性化の減弱および免疫監視の回避をもたらすことができる[Sharpe et al. (2002) Nat Rev Immunol. 2:116-26; Keir et al. (2008) Annu Rev Immunol. 26:677-704]。P D - 1 遮断は、エフェクター T 細胞のリクルートメント増強により、不十分に免疫原性の腫瘍細胞の血行性拡散を阻害することができる[Iwai et al. (2005) Int. Immunol. 17:133-144]。

【 0 2 2 8 】

抗 P D - L 1 は、例えば、P D - 1 および B 7 - 1 と P D - L 1 との阻害性相互作用の両方の遮断により、T 細胞免疫を増強することができる。抗 P D - 1 は、P D - L 2 / P

10

20

30

40

50

D - 1 による免疫調節を可能にすることもできる。PD - 1 および B7 - 1 の両方は、T 細胞、B 細胞、DC およびマクロファージにおいて発現され、これは、これらの細胞型における B7 - 1 および PD - L1 の間の双方向性相互作用の可能性を生じる。非造血細胞における PD - L1 は、T 細胞における B7 - 1 および PD - 1 と相互作用することができる。

#### 【0229】

したがって、本発明は、少なくとも一部には、高い親和性および特異性で、プログラム死リガンド 1 (PD - L1) に結合する抗体分子 (例えば、ヒト化抗体分子) を提供する。ある態様では、驚くほど低い免疫原性を示す、PD - L1 に対するヒト化抗体が開示されている。例えば、ヒト化抗 PD - L1 抗体は、T 細胞エピトープアッセイに従って、650、600、550 未満または 500 未満のリスクスコアを有することができる。他の態様では、例えば、図 5 および図 7 に示す通り、フレームワーク領域の選択された組合せは、別個の産生効率および結合特性を有することが示された。

10

#### 【0230】

本発明の追加的な面は、抗体分子をコードする核酸分子、発現ベクター、宿主細胞、および抗体分子を作製するための方法を含む。抗体分子を含むイムノコンジュゲート、多重特異性または二重特異性分子および医薬組成物も提供される。本明細書に開示されている抗 PD - L1 抗体分子を使用して、がん性または悪性障害 [例えば、固形および軟部組織腫瘍; メラノーマ、例えば、進行性メラノーマ; 肝細胞癌; 膵臓がん; 腎臓細胞癌 (RCC)、例えば、転移性 RCC または明細胞 RCC; グリオーマまたはグリオブラストーマ; 多発性骨髄腫; 結腸直腸がん; および肺がん、例えば、非小細胞癌]、および感染性疾患 [例えば、肝炎、例えば、C 型肝炎 (例えば、慢性ウイルス肝炎); 敗血症等、感染性障害] を処置、予防および / または診断することができる。よって、PD - L1 を検出するための方法、ならびに抗 PD - L1 抗体分子を使用して、がんおよび感染性疾患を含む様々な障害を処置するための方法が、本明細書に開示されている。

20

#### 【0231】

その上、次のカテゴリ (i) ~ (iii) のうち 1 種、2 種または全種から選択される 2 または 3 種以上の治療剤の組合せを含む方法および組成物が本明細書に開示されている: (i) 抗原提示 (例えば、腫瘍抗原提示) を増強する薬剤 (例えば、樹状細胞活性もしくは成熟、抗原取込みまたは抗原プロセッシングのうち 1 種または複数を増強することにより); (ii) エフェクター細胞応答を増強する薬剤 (例えば、免疫エフェクター細胞応答、例えば、B 細胞および / または T 細胞活性化および / または動員、例えば、リンパ節における); または (iii) 腫瘍免疫抑制を減少させる (例えば、T 細胞浸潤および腫瘍細胞死滅を増加させる) 薬剤。ある態様では、この組合せは、PD - L1 阻害剤 (例えば、本明細書に記載されている抗 PD - L1 抗体分子) を含む。理論に制約されることは望まないが、免疫応答が、免疫応答の異なるステージにおいて複数の標的により最適化された場合、抗腫瘍免疫を増強する治療アプローチが、より有効に機能すると考えられる。これらのステージのそれぞれは、図 20 の模式的形式に描写されている。例えば、細胞および体液性免疫を増強するアプローチと組み合わせた樹状細胞の活性化をもたらすアプローチは、より有効なおよび / または延長された治療応答をもたらすことができる。

30

40

#### 【0232】

用語「プログラム死リガンド 1」または「PD - L1」は、アイソフォーム、哺乳動物、例えば、ヒト PD - L1、ヒト PD - 1 の種ホモログおよび PD - L1 による少なくとも 1 個の共通エピトープを含むアナログを含む。PD - L1、例えば、ヒト PD - 1 のアミノ酸配列は、当該技術分野で公知であり、例えば、Dong et al. (1999) Nat Med. 5(12):1365-9; Freeman et al. (2000) J Exp Med. 192(7):1027-34) に記載されている。

#### 【0233】

追加的な用語は、後述および本出願を通して定義されている。

本明細書において、単数表現は、この冠詞の文法上の目的語の 1 個または 2 個以上 (例えば、少なくとも 1 個) を指す。

50

## 【0234】

用語「または」は、本明細書において、文脈がそれ以外のことを明らかに示さない限り、用語「および/または」を意味するように使用され、これと互換的に使用される。

## 【0235】

「約」および「およそ」は、測定の本質または正確さを考慮しつつ、測定された含量に関する許容される程度の誤差を一般に意味する。例示的な程度の誤差は、所定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。

## 【0236】

「組合せ」または「と組み合わせるとは、治療法または治療剤が、同時に投与されなければならないおよび/または一緒にデリバリーのために製剤化されなければならないと暗示することを目的としないが、このようなデリバリー方法は、本明細書に記載されている範囲内にある。組合せにおける治療剤は、1種または複数の他の追加的な治療法または治療剤と同時に発生的に、それに先立ちまたはその後投与することができる。治療剤または治療プロトコルは、いずれかの順序で投与することができる。一般に、各薬剤は、該薬剤のために決定された用量および/またはタイム・スケジュールで投与されるであろう。この組合せにおいて利用される追加的な治療剤が、単一の組成物において一緒に投与されても、または異なる組成物において別々に投与されてもよいことがさらに認められるであろう。一般に、組合せにおいて利用される追加的な治療剤が、これらが個々に利用されるレベルを超えないレベルで利用されることが予想される。ある態様では、組合せにおいて利用されるレベルは、個々に利用されるレベルよりも低くなるであろう。

10

20

## 【0237】

態様では、追加的な治療剤は、治療用量でまたは治療用量よりも低い用量で投与される。ある特定の態様では、阻害、例えば、成長阻害の達成に要求される第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PD-L1抗体分子と組み合わせる場合、第2の治療剤が個々に投与される場合よりも低い。ある特定の態様では、阻害、例えば、成長阻害の達成に要求される第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場合、第1の治療剤が個々に投与される場合よりも低い。ある特定の態様では、併用療法において、阻害、例えば、成長阻害の達成に要求される第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も低い、例えば、10~20%、20~30%、30~40%、40~50%、50~60%、60~70%、70~80%または80~90%低い。ある特定の態様では、併用療法において、阻害、例えば、成長阻害の達成に要求される第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も低い、例えば、10~20%、20~30%、30~40%、40~50%、50~60%、60~70%、70~80%または80~90%低い。

30

## 【0238】

用語「阻害」、「阻害剤」または「アンタゴニスト」は、所定の分子、例えば、免疫チェックポイント阻害剤のある特定のパラメータ、例えば、活性の低下を含む。例えば、少なくとも5%、10%、20%、30%、40%以上の活性、例えば、PD-1またはPD-L1活性の阻害が、この用語によって含まれる。よって、阻害は、100%である必要はない。

40

## 【0239】

用語「活性化」、「活性化因子」または「アゴニスト」は、所定の分子、例えば、共刺激分子のある特定のパラメータ、例えば、活性の増加を含む。例えば、少なくとも5%、10%、25%、50%、75%以上の活性、例えば、共刺激活性の増加が、この用語によって含まれる。

## 【0240】

用語「抗がん効果」は、様々な手段によって顕在化され得る生物学的効果を指し、例えば、腫瘍体積の減少、がん細胞数の減少、転移数の減少、平均余命の増加、がん細胞増殖の減少、がん細胞生存の減少、またはがん性状態に関連する様々な生理的症状の緩解が挙

50

げられるがこれらに限定されない。「抗がん効果」は、第一にがんの発生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も顕在化され得る。

【0241】

用語「抗腫瘍効果」は、様々な手段によって顕在化され得る生物学的効果を指し、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が挙げられるがこれらに限定されない。

【0242】

用語「がん」は、異常細胞の急速かつ制御され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、局所的に、または血流およびリンパ系を介して他の身体部分へと拡散することができる。様々ながんの例は、本明細書に記載されており、乳がん、前立腺がん、卵巣がん、子宮頸部がん、皮膚がん、膵臓がん、結腸直腸がん、腎臓がん、肝臓がん、脳がん、リンパ腫、白血病、肺がんその他が挙げられるがこれらに限定されない。用語「腫瘍」および「がん」は、本明細書において互換的に使用されており、例えば、どちらの用語も、固体および液体、例えば、びまん性または循環性腫瘍を包含する。本明細書において、用語「がん」または「腫瘍」は、前悪性と共に悪性のがんおよび腫瘍を含む。

10

【0243】

用語「抗原提示細胞」または「APC」は、その表面において、主要組織適合抗原複合体(MHC)と複合体形成した外来性抗原を呈するアクセサリ細胞(例えば、B細胞、樹状細胞その他)等の免疫系細胞を指す。T細胞は、そのT細胞受容体(TCR)を使用して、このような複合体を認識することができる。APCは、抗原をプロセッシングし、これをT細胞に対して提示する。

20

【0244】

用語「共刺激性分子」は、T細胞における同族結合パートナーを指し、これは、共刺激性リガンドと特異的に結合し、これにより、増殖等が挙げられるがこれに限定されない、T細胞による共刺激性応答を媒介する。共刺激性分子は、効率的な免疫応答に要求される抗原受容体またはそのリガンド以外の細胞表面分子である。共刺激性分子として、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、CD8、IL2R、IL2R、IL7R、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、NKG2D、NKG2C、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1(CD226)、SLAMF4(CD244、2B4)、CD84、CD96(Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9(CD229)、CD160(BY55)、PSGL1、CD100(SEMA4D)、CD69、SLAMF6(NTB-A、Ly108)、SLAM(SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME(SLAMF8)、SELPLG(CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、CD19a、およびCD83と特異的に結合するリガンドが挙げられるがこれらに限定されない。

30

40

【0245】

「免疫エフェクター細胞」または「エフェクター細胞」は、該用語が本明細書で使用される場合、免疫応答、例えば、免疫エフェクター応答の促進に参与する細胞を指す。免疫エフェクター細胞の例として、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

50

、マスト細胞ならびに骨髄系由来貪食細胞が挙げられる。

【0246】

「免疫エフェクター」または「エフェクター」「機能」または「応答」は、該用語が本明細書で使用される場合、例えば、標的細胞の免疫攻撃を増強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。

【0247】

用語「エフェクター機能」は、細胞の特殊化された機能を指す。例えばT細胞のエフェクター機能は、細胞溶解活性またはサイトカイン分泌を含むヘルパー活性となることができる。

10

【0248】

用語「免疫活性化状態」は、治療法、例えば、免疫調節薬療法に対する応答に関して対象が有する見込みを指す。状態では、免疫活性化状態は、正の状態または負の状態となることができる。状態では、正の免疫活性化状態は、対象が、治療法、例えば、免疫調節薬療法に反応する、50%を超える確率(例えば、50%、60%、70%、80%、90%以上を超える確率)があることを意味する。状態では、負の免疫活性化状態は、対象が、治療法、例えば、免疫調節薬療法に反応しない、50%を超える確率(例えば、50%、60%、70%、80%、90%以上を超える確率)があることを意味する。

【0249】

本明細書において、用語「処置する」、「処置」および「処置している」は、1種または複数の治療法の投与に起因する、障害、例えば、増殖性障害の進行、重症度および/または持続時間の低下または緩解、あるいは障害の1種または複数の症状(好ましくは、1種または複数の識別可能な症状)の緩解を指す。特異的な状態では、用語「処置する」、「処置」および「処置している」は、必ずしも患者によって識別可能である必要がない、腫瘍の成長等、増殖性障害の少なくとも1種の測定可能な身体的パラメータの緩解を指す。他の状態では、用語「処置する」、「処置」および「処置している」は、例えば、識別可能な症状の安定化による身体的な、例えば、身体的パラメータの安定化による生理的な、またはその両方での、増殖性障害の進行の阻害を指す。他の状態では、用語「処置する」、「処置」および「処置している」は、腫瘍サイズまたはがん性細胞数の低下または安定化を指す。

20

30

【0250】

本発明の組成物および方法は、特定された配列、またはそれと実質的に同一もしくは同様の配列、例えば、特定された配列と少なくとも85%、90%、95%以上同一である配列を有するポリペプチドおよび核酸を包含する。アミノ酸配列の文脈において、用語「実質的に同一」は、第1および第2のアミノ酸配列が、共通構造ドメインおよび/または共通機能活性を有することができるような、i)第2のアミノ酸配列における整列されたアミノ酸残基と同一である、またはii)その保存的置換である、十分なまたは最小の数のアミノ酸残基を含有する第1のアミノ酸配列を指すように本明細書で使用されている。例えば、参照配列、例えば、本明細書に提示されている配列に対し少なくとも約85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%同一性を有する共通構造ドメインを含有するアミノ酸配列。

40

【0251】

ヌクレオチド配列の文脈において、用語「実質的に同一」は、第1および第2のヌクレオチド配列が、共通機能活性を有するポリペプチドをコードするような、または共通構造ポリペプチドドメインもしくは共通機能ポリペプチド活性をコードするような、第2の核酸配列における整列されたヌクレオチドと同一である、十分なまたは最小の数のヌクレオチドを含有する第1の核酸配列を指すように本明細書で使用されている。例えば、参照配列、例えば、本明細書に提示されている配列に対し少なくとも約85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%同一性を有す

50

るヌクレオチド配列。

【0252】

用語「機能的変異体」は、天然起源の配列と実質的に同一の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ってコードされ、天然起源の配列の1種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。

【0253】

配列間の相同性または配列同一性(これらの用語は、本明細書において互換的に使用される)の計算は、次の通りに行われる。

【0254】

2種のアミノ酸配列または2種の核酸配列のパーセント同一性を決定するために、配列は、最適な比較目的のために整列される(例えば、最適な整列のために第1および第2のアミノ酸または核酸配列の一方または両方にギャップを導入することができ、比較目的のために非相同配列を無視することができる)。好まれる態様では、比較目的のために整列される参照配列の長さは、参照配列の長さの少なくとも30%、好ましくは少なくとも40%、より好ましくは少なくとも50%、60%、さらにより好ましくは少なくとも70%、80%、90%、100%である。続いて、対応するアミノ酸位置またはヌクレオチド位置におけるアミノ酸残基またはヌクレオチドが比較される。第1の配列における位置が、第2の配列における対応する位置と同じアミノ酸残基またはヌクレオチドで占有される場合、両分子は、該位置が同一である(本明細書において、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」と均等である)。

10

20

【0255】

2配列間のパーセント同一性は、該2配列の最適な整列のために導入する必要があるギャップの数および各ギャップの長さを考慮に入れた、両配列によって共有される同一位置の数の関数である。

【0256】

配列の比較および2配列間のパーセント同一性の決定は、数学的アルゴリズムを使用して達成することができる。好まれる態様では、2種のアミノ酸配列の間のパーセント同一性は、B l o s s u m 6 2マトリックスまたはP A M 2 5 0マトリックスのいずれか、ならびにギャップウエイト16、14、12、10、8、6または4およびレングスウエイト1、2、3、4、5または6を使用して、G C Gソフトウェアパッケージ(<http://www.gcg.com>で入手可)におけるG A Pプログラムに取り込まれたN e e d l e m a nおよびW u n s c h [(1970) J. Mol. Biol. 48:444-453]アルゴリズムを使用して決定される。なお別の好まれる態様では、2種のヌクレオチド配列の間のパーセント同一性は、N W S g a p d n a . C M Pマトリックスならびにギャップウエイト40、50、60、70または80およびレングスウエイト1、2、3、4、5または6を使用して、G C Gソフトウェアパッケージ(<http://www.gcg.com>で入手可)におけるG A Pプログラムを使用して決定される。特に好まれるパラメータセット(および他に指定がなければ使用するべきセット)は、B l o s s u m 6 2スコアリングマトリックスと、ギャップペナルティ12、ギャップエクステンドペナルティ4およびフレームシフトギャップペナルティ5である。

30

【0257】

2種のアミノ酸またはヌクレオチド配列の間のパーセント同一性は、P A M 1 2 0ウエイトレジデュートーブル、ギャップレングスペナルティ12およびギャップペナルティ4を使用して、A L I G Nプログラム(バージョン2.0)に取り込まれたE . M e y e r sおよびW . M i l l e r [(1989) CABIOS, 4:11-17]のアルゴリズムを使用して決定することができる。

40

【0258】

本明細書に記載されてい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検索を行うための「問い合わせ配列」として使用することができる。かかる検索は、Altschul, et al. (1990) J. Mol. Biol. 215:403-10のN B L A S TおよびX B L A S Tプログラム(バージョ

50

ン2.0)を使用して行うことができる。BLASTヌクレオチド検索を、NBLASTプログラム、スコア = 100、ワードレングス = 12により行って、本発明の核酸分子と相同なヌクレオチド配列を得ることができる。BLASTタンパク質検索を、XBLASTプログラム、スコア = 50、ワードレングス = 3により行って、本発明のタンパク質分子と相同なアミノ酸配列を得ることができる。比較目的のためにギャップ入りの整列を得るために、Altschul et al., (1997) *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402に記載されている通り、Gapped BLASTを利用することができる。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できる。http://www.ncbi.nlm.nih.govを参照されたい。

10

**【0259】**

本明細書において、用語「低ストリンジェンシー、中程度ストリンジェンシー、高ストリンジェンシーまたは超高ストリンジェンシー条件下でハイブリダイズする」は、ハイブリダイゼーションおよび洗浄のための条件を記載する。ハイブリダイゼーション反応を行うためのガイダンスは、参照により本明細書に組み入れられるCurrent Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6に見出すことができる。水性および非水性方法は、該参考文献に記載されており、どちらを使用することもできる。本明細書に参照されている特異的なハイブリダイゼーション条件は次の通りである：  
1)低ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件は、6×塩化ナトリウム/クエン酸ナトリウム(SSC)、約45 と、続く0.2×SSC、0.1%SDS、少なくとも50 (洗浄の温度は、低ストリンジェンシー条件では55 まで増加させることができる)における2回の洗浄；  
2)中程度ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件は、6×SSC、約45 と、続く0.2×SSC、0.1%SDS、60 における1回または複数の洗浄；  
3)高ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件は、6×SSC、約45 と、続く0.2×SSC、0.1%SDS、65 における1回または複数の洗浄；  
および好ましくは4)超高ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件は、0.5Mリン酸ナトリウム、7%SDS、65 と、続く0.2×SSC、1%SDS、65 における1回または複数の洗浄。超高ストリンジェンシー条件(4)が好まれる条件であり、他に指定がなければ使用するべき条件である。

20

**【0260】**

本発明の分子が、その機能に実質的な効果がない追加的な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が理解される。

30

**【0261】**

用語「アミノ酸」は、天然であれ合成であれ、アミノ官能性および酸官能性の両方を含む、天然起源のアミノ酸のポリマーに含まれ得る、あらゆる分子を包含することを目的とする。例示的なアミノ酸は、天然起源のアミノ酸；そのアナログ、誘導体および同類物；変異体側鎖を有するアミノ酸アナログ；ならびに前述のいずれかのあらゆる立体異性体を含む。本明細書において、用語「アミノ酸」は、D-またはL-光学異性体およびペプチド模倣物の両方を含む。

**【0262】**

「保存的アミノ酸置換」は、アミノ酸残基が、同様の側鎖を有するアミノ酸残基により置き換えられた置換である。同様の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは、当該技術分野で定義されている。このようなファミリーは、塩基性側鎖(例えば、リシン、アルギニン、ヒスチジン)、酸性側鎖(例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸)、無電荷極性側鎖(例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、スレオニン、チロシン、システイン)、非極性側鎖(例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン)、ベータ-分枝側鎖(例えば、スレオニン、バリン、イソロイシン)および芳香族側鎖(例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン)を有するアミノ酸を含む。

40

**【0263】**

50

用語「ポリペプチド」、「ペプチド」および「タンパク質」(単鎖であれば)は、いずれかの長さのアミノ酸のポリマーを指すように、本明細書において互換的に使用される。ポリマーは、直鎖状であっても分枝状であってもよく、改変されたアミノ酸を含むことができ、非アミノ酸によって中断されていてよい。この用語は、改変されたアミノ酸ポリマーも包含する；例えば、ジスルフィド結合形成、グリコシル化、脂質付加、アセチル化、リン酸化、または標識構成成分とのコンジュゲーション等の他のいずれかの操作。ポリペプチドは、天然源から単離することができ、真核生物もしくは原核生物宿主から組換え技法によって産生することができ、または合成手技の産物となることができる。

【0264】

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。これらは、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これらのアナログのいずれかである、いずれかの長さのヌクレオチドのポリマー型を指す。ポリヌクレオチドは、一本鎖または二本鎖のいずれかとなることができ、一本鎖である場合、コード鎖または非コード(アンチセンス)鎖となることができる。ポリヌクレオチドは、メチル化ヌクレオチドおよびヌクレオチドアナログ等、改変されたヌクレオチドを含むことができる。ヌクレオチドの配列は、非ヌクレオチド構成成分によって中断されていてよい。ポリヌクレオチドは、標識構成成分とのコンジュゲーションによる等、重合後にさらに改変されていてよい。核酸は、天然に発生しない、または非天然配置で別のポリヌクレオチドに連結された、組換えポリヌクレオチド、またはゲノム、cDNA、半合成もしくは合成起源のポリヌクレオチドとなることができる。

10

20

【0265】

用語「単離された」は、本明細書において、その本来のまたはネイティブ環境(例えば、天然起源である場合は天然環境)から除去された材料を指す。例えば、生きている動物に存在する天然起源のポリヌクレオチドまたはポリペプチドは、単離されていないが、天然の系において共存する材料の一部または全部からヒトの介入によって分離された同じポリヌクレオチドまたはポリペプチドは、単離されている。かかるポリヌクレオチドは、ベクターの一部となることができ、および/またはかかるポリヌクレオチドもしくはポリペプチドは、組成物の一部となることができ、かかるベクターまたは組成物が、これが天然に見出される環境の一部ではないという点において、依然として単離されている。

30

【0266】

本発明の様々な面について、さらに詳細に後述する。追加的な定義は、本明細書を通して提示されている。

【0267】

抗体分子

ある態様では、抗体分子は、哺乳動物、例えば、ヒトPD-L1に結合する。例えば、抗体分子は、PD-L1におけるエピトープ、例えば、直鎖状または立体構造エピトープ(例えば、本明細書に記載されているエピトープ)に特異的に結合する。

【0268】

本明細書において、用語「抗体分子」は、少なくとも1個の免疫グロブリン可変ドメイン配列を含む、タンパク質、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。態様では、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。態様では、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。

40

【0269】

態様では、抗体分子は、単一特異性抗体分子であり、単一のエピトープに結合する。例えば、それぞれ同じエピトープに結合する複数の免疫グロブリン可変ドメイン配列を有する単一特異性抗体分子。

【0270】

50

態様では、抗体分子は、多重特異性抗体分子であり、これは例えば、複数の免疫グロブリン可変ドメイン配列を含み、この複数の配列のうち第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、この複数の配列のうち第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。態様では、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)に存在する。態様では、第1および第2のエピトープは、重複する。態様では、第1および第2のエピトープは、重複しない。態様では、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)に存在する。態様では、多重特異性抗体分子は、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。態様では、多重特異性抗体分子は、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。

10

## 【0271】

態様では、多重特異性抗体分子は、二重特異性抗体分子である。二重特異性抗体は、2種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。態様では、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)に存在する。態様では、第1および第2のエピトープは、重複する。態様では、第1および第2のエピトープは、重複しない。態様では、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)に存在する。態様では、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。態様では、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半抗体、および第2のエピトープに対する結合特異性を有する半抗体を含む。態様では、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半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半抗体またはその断片を含む。態様では、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。態様では、第1のエピトープは、P D - L 1に位置し、第2のエピトープは、T I M - 3、L A G - 3、C E A C A M(例えば、C E A C A M - 1、C E A C A M - 3および/またはC E A C A M - 5)、P D - 1またはP D - L 2に位置する。

20

30

## 【0272】

態様では、抗体分子は、ダイアボディおよび単鎖分子、ならびに抗体の抗原結合性断片(例えば、F a b、F ( a b ' )<sub>2</sub>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(本明細書において、V Hと省略)および軽(L)鎖可変ドメイン配列(本明細書において、V Lと省略)を含むことができる。態様では、抗体分子は、1本の重鎖および1本の軽鎖を含むかまたはからなる(本明細書において、半抗体と称される)。別の例では、抗体分子は、2個の重(H)鎖可変ドメイン配列および2個の軽(L)鎖可変ドメイン配列を含み、これにより2個の抗原結合部位を形成し、全抗体の改変によって産生することができる、または組換えDNA技術を使用してデノボ合成することができる、F a b、F a b'、F ( a b ' )<sub>2</sub>、F c、F d、F d'、F v、単鎖抗体(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性)およびキメラ(例えば、ヒト化)抗体等が挙げられる。これらの機能的抗体断片は、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する。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が挙げられるがこれらに限定されない、抗体のいずれかのクラスに由来することができる、抗体のいずれかのサブクラス(例えば、I g G 1、I g G 2、I g G 3およびI g G 4)に由来することができる。抗体分子の調製物は、モノクローナルまたはポリクローナルとなることができる。抗体分子は、ヒト、ヒト化、C D Rグラフトまた

40

50

はインビトロ作製された抗体となることもできる。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できる。抗体は、例えば、カッパーまたはラムダから選択される軽鎖を有することもできる。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。

#### 【0273】

抗体分子の抗原結合性断片の例として、(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；ヒンジ領域においてジスルフィド架橋によって連結された2個の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)抗体の単一の腕のV LおよびV HドメインからなるF v断片；(v) V Hドメインからなるダイアボディ(d A b)断片；(vi)ラクダ科動物またはラクダ化可変ドメイン；(vii)単鎖F v ( s c F v)、例えば、Bird et al. (1988) Science 242: 423-426；and Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883)を参照；(viii)単ドメイン抗体が挙げられる。これらの抗体断片は、当業者に公知の従来技法を使用して得られ、断片は、インタクト抗体と同じ様式で有用性に関してスクリーニングされる。

10

#### 【0274】

用語「抗体」は、インタクトな分子と共にその機能的断片を含む。抗体の定常領域は、抗体の特性を改変するように(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1種または複数を増加または減少させるように)変更、例えば、突然変異させることができる。

20

#### 【0275】

抗体分子は、単ドメイン抗体となることもできる。単ドメイン抗体は、その相補性(complementary)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できる。例として、重鎖抗体、軽鎖を天然に欠く抗体、従来4鎖抗体に由来する単ドメイン抗体、遺伝子操作された抗体、および抗体由来以外の単ドメイン足場が挙げられるがこれらに限定されない。単ドメイン抗体は、当該技術分野のいずれかまたはいずれか将来の単ドメイン抗体となることができる。単ドメイン抗体は、マウス、ヒト、ラクダ、ラマ、魚類、サメ、ヤギ、ウサギおよびウシが挙げられるがこれらに限定されない、いずれかの種に由来することができる。本発明の別の面において、単ドメイン抗体は、軽鎖を欠く重鎖抗体として公知の天然起源の単ドメイン抗体である。かかる単ドメイン抗体は、例えば、W O 9 4 0 4 6 7 8に開示されている。明確に記載するため、軽鎖を天然に欠く重鎖抗体に由来するこの可変ドメインは、本明細書において、V H Hまたはナノボディとして公知であり、4鎖免疫グロブリンの従来V Hとは区別する。かかるV H H分子は、カメリダエ(Camelidae)種、例えば、ラクダ、ラマ、ヒトコブラクダ、アルパカおよびグアナコにおいて産生される抗体に由来することができる。カメリダエ以外の他の種も、軽鎖を天然に欠く重鎖抗体を産生することができる；かかるV H Hは、本発明の範囲内にある。

30

#### 【0276】

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)と命名されるより保存された領域が散りばめられた、「相補性決定領域」(C D R)と命名される高頻度可変性の領域へと細分することができる。

40

#### 【0277】

フレームワーク領域およびC D Rの範囲は、多数の方法によって正確に定義されている[Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242；Chothia, C. et al. (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917；およびOxford MolecularのA b M抗体モデリングソフトウェアによって使用されるA b M定義を参照]。全般的には、例えば、Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains. : Antibody Engineering Lab Manual (Ed.: Duebel, S. and Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg)中を参照されたい。

50

## 【0278】

用語「相補性決定領域」および「CDR」は、本明細書において、抗原特異性および結合親和性を付与する、抗体可変領域内のアミノ酸の配列を指す。一般に、各重鎖可変領域に3個のCDRが存在し(HCDR1、HCDR2、HCDR3)、各軽鎖可変領域に3個のCDRが存在する(LCDR1、LCDR2、LCDR3)。

## 【0279】

所定のCDRの正確なアミノ酸配列境界は、多数の周知のスキームのいずれかを使用して決定することができ、かかるスキームは、Kabat et al. (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD(「Kabat」ナンバリングスキーム)、Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273,927-948(「Chothia」ナンバリングスキーム)に記載されているスキームを含む。本明細書において、「Chothia」ナンバリングスキームに従って定義されるCDRは、「高頻度可変性ループ」と称されることもある。

10

## 【0280】

例えば、Kabatにおいて、重鎖可変ドメイン(VH)におけるCDRアミノ酸残基は、31~35(HCDR1)、50~66(HCDR2)および99~109(HCDR3)とナンバリングされ；軽鎖可変ドメイン(VL)におけるCDRアミノ酸残基は、24~34(LCDR1)、50~56(LCDR2)および89~97(LCDR3)とナンバリングされる。Chothiaにおいて、VHにおけるCDRアミノ酸は、26~32(HCDR1)、52~57(HCDR2)および99~109(HCDR3)とナンバリングされ；VLにおけるアミノ酸残基は、26~32(LCDR1)、50~52(LCDR2)および91~96(LCDR3)とナンバリングされる。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)、50~66(HCDR2)および99~109(HCDR3)、ならびにヒトVLにおけるアミノ酸残基24~34(LCDR1)、50~56(LCDR2)および89~97(LCDR3)からなる。

20

## 【0281】

一般に、特に指示されていなければ、抗PD-L1抗体分子は、例えば、表1に記載されている1種または複数のKabat CDRおよび/またはChothia高頻度可変性ループのうちいずれかの組合せを含むことができる。ある態様では、表1に記載されている抗PD-L1抗体分子のために次の定義が使用される：KabatおよびChothia両方を組み合わせたCDR定義に従ったHCDR1、ならびにKabatのCDR定義に従ったHCCDR2~3およびLCCDR1~3。あらゆる定義において、各VHおよびVLは典型的に、アミノ末端からカルボキシ末端へと次の順序で配置された3個のCDRおよび4個のFRを含む：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。

30

## 【0282】

本明細書において、「免疫グロブリン可変ドメイン配列」は、免疫グロブリン可変ドメインの構造を形成することができるアミノ酸配列を指す。例えば、配列は、天然起源の可変ドメインのアミノ酸配列の全体または一部を含むことができる。例えば、配列は、1、2個以上のNもしくはC末端アミノ酸を含んでいても含まなくてもよい、またはタンパク質構造の形成と適合性の他の変更を含むことができる。

40

## 【0283】

用語「抗原結合部位」は、PD-L1ポリペプチドまたはそのエピトープに結合する界面を形成する決定基を含む抗体分子の部分の部分を指す。タンパク質(またはタンパク質ミメティック)に関して、抗原結合部位は典型的に、PD-L1ポリペプチドに結合する界面を形成する1個または複数のループ(少なくとも4個のアミノ酸またはアミノ酸ミミックの)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または2個のCDRおよび/または高頻度可変性ループ、あるいはより典型的には、少なくとも3、4、5または6個のCDRおよび/または高頻度可変性ループを含む。

50

## 【0284】

用語「モノクローナル抗体」または「モノクローナル抗体組成物」は、本明細書において、単一分子組成の抗体分子の調製物を指す。モノクローナル抗体組成物は、特定のエピトープに対する単一の結合特異性および親和性を呈する。モノクローナル抗体は、ハイブリドーマ技術またはハイブリドーマ技術を使用しない方法(例えば、組換え方法)によって作製することができる。

## 【0285】

「有効にヒト」タンパク質は、中和抗体応答、例えば、ヒト抗マウス抗体(HAMA)応答を誘起しないタンパク質である。HAMAは、多数の状況において、例えば、抗体分子が反復的に投与される場合、例えば、慢性または反復性疾患状態の処置において、問題になる場合がある。HAMA応答は、血清からの抗体クリアランス増加のため[例えば、Saleh et al., *Cancer Immunol. Immunother.*, 32:180-190 (1990)を参照]、また、潜在的なアレルギー反応のために[例えば、LoBuglio et al., *Hybridoma*, 5:5117-5123 (1986)を参照]、反復的抗体投与を潜在的に無効にする可能性がある。

10

## 【0286】

抗体分子は、ポリクローナルまたはモノクローナル抗体となることができる。他の態様では、抗体は、組換えにより産生することができ、例えば、ファージディスプレイまたはコンビナトリアル方法によって産生することができる。

## 【0287】

抗体を作製するためのファージディスプレイおよびコンビナトリアル方法は、当該技術分野で公知である[例えば、これら全ての内容が参照により本明細書に組み入れられる、Ladner et al. 米国特許第5,223,409号; Kang et al. 国際公開WO92/18619; Dower et al. 国際公開WO91/17271; Winter et al. 国際公開WO92/20791; Markland et al. 国際公開WO92/15679; Breitling et al. 国際公開WO93/01288; McCafferty et al. 国際公開WO92/01047; Garrard et al. 国際公開WO92/09690; Ladner et al. 国際公開WO90/02809; Fuchs et al. (1991) *Bio/Technology* 9:1370-1372; Hay et al. (1992) *Hum Antibod Hybridomas* 3:81-85; Huse et al. (1989) *Science* 246:1275-1281; 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]。

20

30

## 【0288】

ある態様では、抗体は、完全にヒト抗体(例えば、ヒト免疫グロブリン配列から抗体を産生するように遺伝子操作されたマウスにおいて作製された抗体)または非ヒト抗体、例えば、齧歯類(マウスまたはラット)、ヤギ、霊長類(例えば、サル)、ラクダ抗体である。好ましくは、非ヒト抗体は、齧歯類(マウスまたはラット抗体)である。齧歯類抗体を産生する方法は、当該技術分野で公知である。

## 【0289】

ヒトモノクローナル抗体は、マウスの系ではなくヒト免疫グロブリン遺伝子を保有するトランスジェニックマウスを使用して作製することができる。目的の抗原により免疫化されたこのようなトランスジェニックマウス由来の脾細胞は、ヒトタンパク質由来のエピトープに対し特異的な親和性を有するヒトmAbを分泌するハイブリドーマの産生に使用される(例えば、Wood et al. 国際出願WO91/00906、Kucherlapati et al. PCT 公開WO91/10741; Lonberg et al. 国際出願WO92/03918; Kay et al. 国際出願92/03917; Lonberg, N. et al. 1994 *Nature* 368:856-859; Green, L.L. et al. 1994 *Nature Genet.* 7:13-21; Morrison, S.L. et al. 1994 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81:6851-6855; Bruggeman et al. 1993 *Year Immunol* 7:33-40; Tuailon et al. 1993 *PNAS* 90:3720-3724; Bruggeman et al. 1991 *Eur J Immunol* 21:1323-1326を参照)。

40

50

## 【0290】

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作製された抗体となることができる。キメラ、CDRグラフトおよびヒト化抗体は、本発明の範囲内にある。非ヒト生物、例えば、ラットまたはマウスにおいて作製され、続いて例えば、ヒトにおける抗原性を減少させるように可変フレームワークまたは定常領域が改変された抗体は、本発明の範囲内にある。

## 【0291】

キメラ抗体は、当該技術分野で公知の組換えDNA技法によって産生することができる[Robinson et al., 国際特許公開PCT/US86/02269; Akira, et al., 欧州特許出願第184,187号; Taniguchi, M., 欧州特許出願第171,496号; Morrison et al., 欧州特許出願第173,494号; Neuberger et al., 国際出願WO86/01533; Cabilly et al., 米国特許第4,816,567号; Cabilly et al., 欧州特許出願第125,023号; Better et al. (1988 Science 240:1041-1043); Liu et al. (1987) PNAS 84:3439-3443; Liu et al., 1987, J. Immunol. 139:3521-3526; Sun et al. (1987) PNAS 84:214-218; Nishimura et al., 1987, Canc. Res. 47:999-1005; Wood et al. (1985) Nature 314:446-449; およびShaw et al., 1988, J. Natl Cancer Inst. 80:1553-1559を参照]。

## 【0292】

ヒト化またはCDRグラフト抗体は、ドナーCDRにより置き換えられた、少なくとも1または2個、ただし一般に全3個のレシピエントCDR[重および/または軽免疫グロブリン(immuoglobulin)鎖の]を有するであろう。抗体は、非ヒトCDRの少なくとも部分により置き換えることができる、またはCDRのごく一部は、非ヒトCDRにより置き換えることができる。PD-L1へのヒト化抗体の結合に要求されるCDRの数を置き換えることのみが必要である。好ましくは、ドナーは、齧歯類抗体、例えば、ラットまたはマウス抗体となり、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となるであろう。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。ある態様では、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、天然起源の(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、またはそれと約85%以上、好ましくは90%、95%、99%以上同一である配列である。

## 【0293】

本明細書において、用語「コンセンサス配列」は、関連する配列のファミリーにおいて最も頻繁に生じるアミノ酸(またはヌクレオチド)から形成された配列を指す[例えば、Winkler, From Genes to Clones (Verlagsgesellschaft, Weinheim, Germany 1987)を参照]。タンパク質のファミリーにおいて、コンセンサス配列における各位置は、ファミリーにおける該位置に最も頻繁に生じるアミノ酸によって占有される。2種のアミノ酸が、等しく頻繁に生じる場合、どちらがコンセンサス配列に含まれてもよい。「コンセンサスフレームワーク」は、コンセンサス免疫グロブリン配列におけるフレームワーク領域を指す。

## 【0294】

抗体は、当該技術分野で公知の方法によってヒト化することができる(例えば、これによりこれら全ての内容が参照により本明細書に組み入れられる、Morrison, S. L., 1985, Science 229:1202-1207, Oi et al.による、1986, BioTechniques 4:214ならびにQueen et al.によるUS5,585,089、US5,693,761およびUS5,693,762を参照)。

## 【0295】

ヒト化またはCDRグラフト抗体は、CDRグラフトまたはCDR置換によって産生することができる、これにより、免疫グロブリン鎖の1種、2種のまたは全CDRを置き換えることができる。例えば、これによりこれらの全ての内容が明確に参照により本明細書に組み入れられる、米国特許第5,225,539号; Jones et al. 1986 Nature 321:552-5

10

20

30

40

50

25 ; Verhoeyan et al. 1988 Science 239:1534 ; Beidler et al. 1988 J. Immunol. 141: 4053-4060 ; Winter、 U S 5 , 2 2 5 , 5 3 9 を参照されたい。 W i n t e r は、本発明のヒト化抗体の調製に使用することができる C D R グラフト方法について記載し [ 1 9 8 7 年 3 月 2 6 日に出願された英国特許出願 G B 2 1 8 8 6 3 8 ( A ) ; Winter、 U S 5 , 2 2 5 , 5 3 9 ]、その内容は、明確に参照により本明細書に組み入れられる。

#### 【 0 2 9 6 】

特異的なアミノ酸が置換、欠失または付加されたヒト化抗体も、本発明の範囲内にある。ドナーからアミノ酸を選択するための判断基準は、これによりその内容が参照により本明細書に組み入れられる、 U S 5 , 5 8 5 , 0 8 9、例えば、 U S 5 , 5 8 5 , 0 8 9 の 1 2 ~ 1 6 段目、例えば、 U S 5 , 5 8 5 , 0 8 9 の 1 2 ~ 1 6 段目に記載されている。抗体をヒト化するための他の技法は、 1 9 9 2 年 1 2 月 2 3 日に発表された Padlan et al.、 E P 5 1 9 5 9 6 ( A 1 ) に記載されている。

10

#### 【 0 2 9 7 】

抗体分子は、単鎖抗体となることができる。単鎖抗体 ( s c F V ) は、遺伝子操作されていてよい [ 例 例 ば、 Colcher, D. et al. (1999) Ann N Y Acad Sci 880:263-80 ; および R e i t e r, Y. (1996) Clin Cancer Res 2:245-52 を参照 ]。単鎖抗体は、二量体形成または多量体形成して、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形成することができる。

#### 【 0 2 9 8 】

なお他の態様では、抗体分子は、例えば、 I g G 1、 I g G 2、 I g G 3、 I g G 4、 I g M、 I g A 1、 I g A 2、 I g D および I g E の重鎖定常領域から選択される ; 特に、例えば、 I g G 1、 I g G 2、 I g G 3 および I g G 4 の ( 例 例 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。別の態様では、抗体分子は、例えば、カップーまたはラムダの ( 例 例 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ように ( 例 例 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および / または補体機能のうち 1 種または複数を増加または減少させるように ) 変更、例えば、突然変異させることができる。ある態様では、抗体は、エフェクター機能を有し、補体を固定することができる。他の態様では、抗体は、エフェクター細胞をリクルートしない、または補体を固定しない。別の態様では、抗体は、 F c 受容体に結合する能力が低下しているまたは能力がない。例えば、これは、 F c 受容体への結合を支持しないアイソタイプまたはサブタイプ、断片または他の突然変異体である、例えば、突然変異誘発または欠失された F c 受容体結合領域を有する。

20

30

#### 【 0 2 9 9 】

抗体定常領域を変更するための方法は、当該技術分野で公知である。変更された機能、例えば、細胞における F c R または補体の C 1 構成成分等のエフェクターリガンドに対する変更された親和性を有する抗体は、抗体の定常部分における少なくとも 1 個のアミノ酸残基を異なる残基と置き換えることにより産生することができる [ 例 例 ば、これによりこれら全ての内容が参照により本明細書に組み入れられる、 E P 3 8 8 , 1 5 1 ( A 1 )、米国特許第 5 , 6 2 4 , 8 2 1 号および米国特許第 5 , 6 4 8 , 2 6 0 号を参照 ]。マウスまたは他の種の免疫グロブリンに適用される場合、これらの機能を低下または排除するであろう、同様の種類の変更について記載することができる。

40

#### 【 0 3 0 0 】

抗体分子は、別の機能的分子 ( 例 例 ば、別のペプチドまたはタンパク質 ) に誘導体化または連結することができる。本明細書において、「誘導体化された」抗体分子は、改変された抗体分子である。誘導体化の方法として、蛍光部分、放射性ヌクレオチド、毒素、酵素、またはビオチン等の親和性リガンドの付加が挙げら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、免疫接着分子を含む、誘導体化および他の仕方で改変された形態の本明細書に記載されている抗体を含むことを目的とする。例えば、抗体分子は、別の抗体 ( 例 例 ば、二重特異性抗体またはダイアボディ )、検出可能な薬剤、細胞傷害剤、医薬品剤、および / または別の分子 ( ストレプトアビジンコア領域またはポリヒスチジン

50



$^{77}\text{Lu}$ )、アクチニウム( $^{225}\text{Ac}$ )、プラセオジウム、アスタチン( $^{211}\text{At}$ )、レニウム( $^{186}\text{Re}$ )、ビスマス( $^{212}\text{Bi}$ または $^{213}\text{Bi}$ )およびロジウム( $^{188}\text{Rh}$ )を含む。例えば、診断における使用のための、標識として有用な放射性同位元素は、ヨウ素( $^{131}\text{I}$ または $^{125}\text{I}$ )、インジウム( $^{111}\text{In}$ )、テクネチウム( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ )、リン( $^{32}\text{P}$ )、炭素( $^{14}\text{C}$ )およびトリチウム( $^3\text{H}$ )、または上に収載されている治療用同位元素のうち1種もしくは複数を含む。

#### 【0305】

本発明は、放射標識された抗体分子およびこれを標識する方法を提供する。ある態様では、抗体分子を標識する方法が開示されている。本方法は、抗体分子をキレート化剤と接触させて、これにより、コンジュゲートされた抗体を産生することを含む。コンジュゲートされた抗体は、放射性同位元素、例えば、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{177}\text{Lu}$ により放射標識されて、これにより、標識された抗体分子を産生する。

10

#### 【0306】

上に記す通り、抗体分子は、治療剤にコンジュゲートすることができる。治療活性のある放射性同位元素については既に言及されている。他の治療剤の例として、タキソール、サイトカラシンB、グラミシジンD、エチジウムプロマイド、エメチン、マイトマイシン、エトポシド、テニポシド、ピンクリスチン、ピンブラスチン、コルヒチン、ドキシソルピシン、ダウノルピシン、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(米国特許第5,208,020号を参照)、CC-1065(米国特許第5,475,092号、同第5,585,499号、同第5,846,545号を参照)およびこれらのアナログまたはホモログが挙げられる。治療剤として、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)、シクロホスファミド、ブスルファン、ジプロモマンニトール、ストレプトゾトシン、マイトマイシンCおよびシス-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、ダウノルピシン(以前はダウノマイシン)およびドキシソルピシン]、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)、プレオマイシン、ミスラマイシンおよびアントラマイシン(AMC)]および抗有糸分裂薬剤[例えば、ピンクリスチン、ピンブラスチン、タキソールおよびマイタンシノイド]が挙げられるがこれらに限定されない。

20

30

#### 【0307】

ある面では、本発明は、PD-L1受容体に特異的に結合する標的結合分子を用意する方法を特色とする。例えば、標的結合分子は、抗体分子である。本方法は、非ヒトタンパク質の少なくとも部分であって、ヒト標的タンパク質の対応する部分と相同である(少なくとも70、75、80、85、87、90、92、94、95、96、97、98%同一である)が、少なくとも1アミノ酸(例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8または9アミノ酸)が異なる部分を含む標的タンパク質を用意することと；抗原に特異的に結合する抗体分子を得ることと；標的タンパク質の活性のモジュレートにおける結合薬剤の有効性を評価することとを含む。本方法は、結合薬剤(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むことができる。

40

#### 【0308】

ある特定の態様では、抗体分子は、多重特異性(例えば、二重特異性または三重特異性)抗体分子である。二重特異性またはヘテロ二量体抗体分子を作製するためのプロトコールは、当該技術分野で公知であり；例えば、次のものが挙げられるがこれらに限定されない：例えば、US5731168に記載されている「ノブと穴」アプローチ；例えば、WO09/089004、WO06/106905およびWO2010/129304に記載されている静電ステアリングFc対形成；例えば、WO07/110205に記載されて

50

いる鎖交換遺伝子操作されたドメイン(SEE D)ヘテロ二量体形成;例えば、WO08/119353、WO2011/131746およびWO2013/060867に記載されているFab腕交換;例えば、抗体架橋して、例えば、US4433059に記載されているアミン反応基およびスルヒドリル反応基を有するヘテロ二官能性試薬を使用して二重特異性構造を作製することによる、ダブル抗体コンジュゲート;例えば、US4444878に記載されている、2本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により異なる抗体由来の半抗体(重-軽鎖対またはFab)を組み換えることにより作製される二重特異性抗体決定基;例えば、US5273743に記載されている、三官能性抗体、例えば、スルヒドリル反応基により架橋された3個のFab'断片;例えば、US5534254に記載されている、生合成結合タンパク質、例えば、C末端テイルにより、好ましくは、ジスルフィドまたはアミン反応性化学的架橋により架橋されたscFvの対;例えば、US5582996に記載されている、二官能性抗体、例えば、定常ドメインを置き換えたロイシンジッパーにより二量体形成された異なる結合特異性を有するFab断片(例えば、c-fosおよびc-jun);例えば、US5591828に記載されている、二重特異性および少数特異性一価および少数価受容体、例えば、典型的には関連する軽鎖による一方の抗体のCH1領域および他方の抗体のVH領域の間のポリペプチドスペーサーにより連結された2個の抗体(2個のFab断片)のVH-CH1領域;例えば、US5635602に記載されている、二重特異性DNA-抗体コンジュゲート、例えば、DNAの二本鎖片による抗体またはFab断片の架橋;例えば、US5637481に記載されている、二重特異性融合タンパク質、例えば、その間に親水性ヘリックスペプチドリンカーを有する2個のscFvおよび完全な定常領域を含有する発現コンストラクト;例えば、US5837242に記載されている、多価および多重特異性結合タンパク質、例えば、一般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重特異性分子を作製する高次構造も包含される];例えば、US5837821に記載されている、二量体形成して二重特異性/多価分子を形成することができる、抗体ヒンジ領域およびCH3領域へとペプチドスペーサーによりさらに接続される、連結されたVLおよびVH鎖を有するミニボディコンストラクト;二量体を形成して二重特異性ダイアボディを形成することができる、いずれかの配向性で短いペプチドリンカー(例えば、5または10アミノ酸)によりまたはリンカー全くなしで連結されたVHおよびVLドメイン;例えば、US5844094に記載されている、三量体および四量体;例えば、US5864019に記載されている、VLドメインとさらに会合して一連のFV(またはscFv)を形成する、C末端に架橋可能な化学基を有するペプチド結合によって接続されたVHドメイン(またはファミリーメンバーにおけるVLドメイン)のストリング;ならびに例えば、US5869620に記載されている、非共有結合性または化学的架橋により多価構造へと組み合わされて、例えば、scFvまたはダイアボディ型フォーマットの両方を使用して、ホモ二価、ヘテロ二価、三価および四価構造を形成する、ペプチドリンカーにより連結されたVHおよびVLドメインの両方を有する単鎖結合ポリペプチド。追加的な例示的な多重特異性および二重特異性分子、ならびにこれを作製する方法は、例えば、US5910573、US5932448、US5959083、US5989830、US6005079、US6239259、US6294353、US6333396、US6476198、US6511663、US6670453、US6743896、US6809185、US6833441、US7129330、US7183076、US7521056、US7527787、US7534866、US7612181、US2002004587A1、US2002076406A1、US2002103345A1、US2003207346A1、US2003211078A1、US2004219643A1、US2004220388A1、US2004242847A1、US2005003403A1、US2005004352A1、US2005069552A1、US2005079170A1、US2005100543A1、US2005136049A1、US200513

10

20

30

40

50

6051A1、US2005163782A1、US2005266425A1、US2006083747A1、US2006120960A1、US2006204493A1、US2006263367A1、US2007004909A1、US2007087381A1、US2007128150A1、US2007141049A1、US2007154901A1、US2007274985A1、US2008050370A1、US2008069820A1、US2008152645A1、US2008171855A1、US2008241884A1、US2008254512A1、US2008260738A1、US2009130106A1、US2009148905A1、US2009155275A1、US2009162359A1、US2009162360A1、US2009175851A1、US2009175867A1、US2009232811A1、US2009234105A1、US2009263392A1、US2009274649A1、EP346087A2、WO0006605A2、WO02072635A2、WO04081051A1、WO06020258A2、WO2007044887A2、WO2007095338A2、WO2007137760A2、WO2008119353A1、WO2009021754A2、WO2009068630A1、WO9103493A1、WO9323537A1、WO9409131A1、WO9412625A2、WO9509917A1、WO9637621A2、WO9964460A1に見出される。上に参照されている出願の内容は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。

10

20

30

40

50

#### 【0309】

他の態様では、抗PD-L1抗体分子(例えば、単一特異性、二重特異性または多重特異性抗体分子)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種、2種以上のサイトカインへと共有結合により連結、例えば、融合される。他の態様では、融合分子は、1種または複数のタンパク質、例えば、1種、2種以上のサイトカインを含む。ある態様では、サイトカインは、IL-1、IL-2、IL-12、IL-15またはIL-21のうち1、2または3種以上から選択されるインターロイキン(IL)である。ある態様では、二重特異性抗体分子は、第1の標的(例えば、PD-L1)に対する第1の結合特異性、第2の標的(例えば、LAG-3またはTIM-3)に対する第2の結合特異性を有し、インターロイキン(例えば、IL-12)ドメイン、例えば、全長IL-12またはその部分に連結されていてもよい。

#### 【0310】

「融合タンパク質」および「融合ポリペプチド」は、共有結合により一緒に連結された少なくとも2個の部分をもつポリペプチドを指し、この部分のそれぞれは、異なる特性を有するポリペプチドである。特性は、インビトロまたはインビボでの活性等、生物学的特性となることができる。特性は、標的分子への結合、反応の触媒作用等、単純な化学的または物理的特性となることもできる。2個の部分は、単一のペプチド結合によって直接的にまたはペプチドリンカーを介して連結することができるが、互いに読み枠内に存在する。

#### 【0311】

本発明は、上述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。核酸分子として、RNA、ゲノムDNAおよびcDNAが挙げられるがこれらに限定されない。

#### 【0312】

例示的な抗PD-L1抗体分子

ある特定の態様では、抗PD-L1抗体分子は、

- (i) 配列番号1、配列番号4または配列番号195から選択されるVHCDR1アミノ酸配列、配列番号2のVHCDR2アミノ酸配列および配列番号3のVHCDR3アミノ酸配列を含む重鎖可変領域(VH)、ならびに
- (ii) 配列番号9のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号10のVLCDR2アミノ酸配列および配列番号11のVLCDR3アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(VL)

を含む。

【0313】

他の態様では、抗PD-L1抗体分子は、

(i) 配列番号1、配列番号4または配列番号195から選択されるVHCDR1アミノ酸配列、配列番号5のVHCDR2アミノ酸配列および配列番号3のVHCDR3アミノ酸配列を含む重鎖可変領域(VH)、ならびに

(ii) 配列番号12のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号13のVLCDR2アミノ酸配列および配列番号14のVLCDR3アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(VL)

を含む。

【0314】

前述の抗体分子の態様では、VHCDR1は、配列番号1のアミノ酸配列を含む。他の態様では、VHCDR1は、配列番号4のアミノ酸配列を含む。なお他の態様では、VHCDR1は、配列番号195のアミノ酸配列を含む。

【0315】

態様では、前述の抗体分子は、配列番号124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152もしくは154のいずれかのアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%同一であるアミノ酸配列、または配列番号124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152もしくは154のいずれかのアミノ酸配列と比較して2個以下のアミノ酸置換、挿入もしくは欠失を有するアミノ酸配列を含む、少なくとも1個のフレームワーク(FW)領域を含む重鎖可変領域を有する。

【0316】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152または154のいずれかのアミノ酸配列を含む、少なくとも1個のフレームワーク領域を含む重鎖可変領域を有する。

【0317】

なお他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152または154のいずれかのアミノ酸配列を含む、少なくとも2、3または4個のフレームワーク領域を含む重鎖可変領域を有する。

【0318】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号124、126、128または130のVHFW1アミノ酸配列、配列番号132、134、136、138、140または142のVHFW2アミノ酸配列および配列番号144、146、148、150または152のVHFW3アミノ酸配列を含み、配列番号154のVHFW4アミノ酸配列をさらに含んでいてもよい。

【0319】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号156、158、160、162、164、166、168、170、172、174、176、178、180、182、184もしくは186のいずれかのアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%同一であるアミノ酸配列、または156、158、160、162、164、166、168、170、172、174、176、178、180、182、184もしくは186のいずれかのアミノ酸配列と比較して2個以下のアミノ酸置換、挿入もしくは欠失を有するアミノ酸配列を含む、少なくとも1個のフレームワーク領域を含む軽鎖可変領域を有する。

【0320】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号156、158、160、162、164、166、168、170、172、174、176、178、180、182、184または186のいずれかのアミノ酸配列を含む少なくとも1個のフレームワーク領域を含

10

20

30

40

50

む軽鎖可変領域を有する。

【0321】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号156、158、160、162、164、166、168、170、172、174、176、178、180、182、184または186のいずれかのアミノ酸配列を含む、少なくとも2、3または4個のフレームワーク領域を含む軽鎖可変領域を有する。

【0322】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号156、158、160、162、164または166のV L F W 1アミノ酸配列、配列番号168または170のV L F W 2アミノ酸配列および配列番号172、174、176、178、180、182または184のV L F W 3アミノ酸配列を含み、配列番号186のV L F W 4アミノ酸配列をさらに含んでいてもよい。

10

【0323】

他の態様では、前述の抗体は、配列番号18、30、38、46、50、54、62、70または78のいずれかと少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む。

【0324】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号18、30、38、46、50、54、62、70または78のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む。

【0325】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号22、26、34、42、58、66、74、82または86のいずれかと少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

20

【0326】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号22、26、34、42、58、66、74、82または86のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【0327】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号18のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む。

【0328】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号20のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

30

【0329】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号30のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む。

【0330】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号32のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

【0331】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号96のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

【0332】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号197のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

【0333】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号38のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む。

40

【0334】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号40のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

【0335】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号91のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

【0336】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号46のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む。

【0337】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号48のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

【0338】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号50のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む。

50

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 5 2 のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

【0334】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 5 4 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む。

【0335】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 5 6 のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 6 2 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む。

【0336】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 6 4 のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

10

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 7 0 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む。

【0337】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 7 2 のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 7 8 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインを含む。

【0338】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 8 0 のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 2 4 7 のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 2 6 0 のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。

20

【0339】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 2 2 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 2 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0340】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0341】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 3 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

30

【0342】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 3 6 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 4 2 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【0343】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 4 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 5 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【0344】

40

他の態様では、前述の抗体は、配列番号 6 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 6 6 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【0345】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 6 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 7 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【0346】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 7 6 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 8 2 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイ

50

ンを含む。

【0347】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号84のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号86のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【0348】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号88のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号18のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、および配列番号22のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【0349】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号18のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、および配列番号26のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【0350】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号18のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、および配列番号86のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【0351】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号30のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、および配列番号34のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【0352】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号30のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、および配列番号66のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【0353】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号38のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、および配列番号42のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【0354】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号38のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、および配列番号74のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【0355】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号46のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、および配列番号42のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【0356】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号50のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、および配列番号42のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【0357】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号50のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、および配列番号22のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【0358】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号50のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、および配列番号86のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【0359】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号54のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、および配列番号58のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【0360】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号54のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、および配列番号86のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【0361】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号62のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、および配列番号66のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【0362】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号62のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイ

10

20

30

40

50

ン、および配列番号 86 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【0363】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 70 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、および配列番号 66 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【0364】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 78 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン、および配列番号 82 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む。

【0365】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 20 のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号 24 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

10

【0366】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 20 のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号 28 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0367】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 20 のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号 88 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0368】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 32 のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号 36 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0369】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 32 のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号 68 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

20

【0370】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 40 のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号 44 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0371】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 40 のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号 76 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0372】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 48 のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号 44 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

30

【0373】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 52 のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号 44 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0374】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 52 のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号 24 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0375】

他の態様では、前述の抗体は、配列番号 52 のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号 88 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

40

【0376】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 260 のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号 44 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0377】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 56 のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号 60 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0378】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 56 のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号 88 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0379】

50

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 64 のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号 68 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0380】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 64 のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号 88 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0381】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 72 のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号 68 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0382】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 80 のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号 84 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0383】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 247 のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号 84 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0384】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 197 のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号 36 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0385】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 91 のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号 44 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0386】

他の態様では、前述の抗体は、配列番号 96 のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号 68 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0387】

他の態様では、前述の抗体分子は、F a b、F ( a b ' ) 2、F v または単鎖 F v 断片 ( s c F v ) から選択される。

【0388】

他の態様では、前述の抗体分子は、I g G 1、I g G 2、I g G 3 および I g G 4 から選択される重鎖定常領域を含む。

【0389】

他の態様では、前述の抗体分子は、カップーまたはラムダの軽鎖定常領域から選択される軽鎖定常領域を含む。

【0390】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 188 または 190 の 228 位に突然変異を有するヒト I g G 4 重鎖定常領域、およびカップー軽鎖定常領域を含む。

【0391】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 188 または 190 の 228 位にセリンからプロリンへの突然変異を有するヒト I g G 4 重鎖定常領域、およびカップー軽鎖定常領域を含む。

【0392】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 192 の 297 位にアスパラギンからアラニンへの突然変異を有するヒト I g G 1 重鎖定常領域、およびカップー軽鎖定常領域を含む。

【0393】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 193 の 265 位にアスパラギン酸からアラニンへの突然変異および 329 位にプロリンからアラニンへの突然変異を有するヒト I g G 1 重鎖定常領域、ならびにカップー軽鎖定常領域を含む。

【0394】

他の態様では、前述の抗体分子は、配列番号 194 の 234 位にロイシンからアラニンへの突然変異および 235 位にロイシンからアラニンへの突然変異を有するヒト I g G 1

10

20

30

40

50

重鎖定常領域、ならびにカップー軽鎖定常領域を含む。

【0395】

他の態様では、前述の抗体分子は、約0.2 nM未満の解離定数( $K_D$ )でヒトPD-L1に結合することができる。

【0396】

ある態様では、前述の抗体分子は、例えば、Biacore方法によって測定される、約2.5 nM、2 nM、1.5 nM、1 nM、0.5 nM、0.2 nM、0.15 nM、0.1 nM、0.05 nMまたは0.02 nM、例えば、約0.2 nM~0.1 nM、例えば、約0.166 nM~0.176 nM、例えば、約0.171 nM、または例えば、約0.1 nM~1.5 nM、例えば、約0.25~0.46 nM、例えば、約0.137 nM、0.931 nMまたは2.14 nM未満の $K_D$ で、ヒトPD-L1に結合する。

10

【0397】

他の態様では、前述の抗体分子は、例えば、Biacore方法によって測定される、約1 nM、0.8 nM、0.6 nM、0.4 nM、0.2 nM、0.15 nM、0.1 nM、0.05 nMまたは0.02 nM、例えば、約0.1 nM~1 nM、例えば、約0.2 nM~0.8 nM、例えば、約0.13 nM~0.11 nM、例えば、約0.124 nM、0.369 nM、0.431 nM、0.735 nM未満の $K_D$ で、カニクイザルPD-L1に結合する。

【0398】

他の態様では、前述の抗体分子は、例えば、Biacore方法によって測定される、約100 nM、60 nM、10 nM、1 nM、0.5 nM、0.2 nM、0.15 nM、0.1 nM、0.05 nMまたは0.02 nM、例えば、約0.13 nM~0.11 nM、例えば、約0.124 nM、0.04 nM、0.075 nMまたは77.4 nM未満の $K_D$ で、マウスPD-L1に結合する。

20

【0399】

他の態様では、前述の抗体分子は、例えば、Biacore方法によって測定される、約15 nM、10 nM、5 nM、1 nM、0.5 nM、0.2 nM、0.15 nM、0.1 nM、0.05 nMまたは0.02 nM、例えば、約0.1 nM~3.5 nM、例えば、約0.13 nM~0.11 nM、例えば、約0.124 nM、0.04 nM、0.075 nM、0.431 nM、1.36 nM、6.14 nMまたは77.4 nM未満の $K_D$ で、ラットPD-L1に結合する。ある特定の態様では、前述の抗体分子は、例えば、Biacore方法によって測定される、同様の $K_D$ で、例えば、nM範囲内で、ヒトPD-L1およびカニクイザルPD-L1の両方に結合する。

30

【0400】

ある態様では、前述の抗体分子は、例えば、FACS解析によって測定される、約0.5 nM、0.4 nM、0.3 nM、0.2 nM、0.1 nM、0.075 nM、0.05 nM、0.025 nMまたは0.01 nM、例えば、約0.285 nM未満の $K_D$ で、ヒトPD-L1を発現する300.19細胞(例えば、ヒトPD-L1をトランスフェクトされた300.19細胞)に結合する。

【0401】

ある態様では、前述の抗体分子は、例えば、FACS解析によって測定される、約1 nM、0.75 nM、0.5 nM、0.25 nMまたは0.01 nM、例えば、約0.129 nM未満の $K_D$ で、カニクイザルPD-L1を発現する細胞(例えば、カニクイザルPD-L1をトランスフェクトした細胞)に結合する。

40

【0402】

ある特定の態様では、前述の抗体分子は、マウスまたはラットPD-L1と交差反応性ではない。他の態様では、前述の抗体は、アカゲザルPD-L1と交差反応性である。例えば、交差反応性は、PD-L1を発現する細胞(例えば、ヒトPD-L1発現300.19細胞)を使用して、Biacore方法または結合アッセイによって測定することができる。他の態様では、前述の抗体分子は、PD-L1の細胞外Ig様ドメインに結合する

50

。

## 【0403】

他の態様では、前述の抗体分子は、PD-L1またはPD-L1を発現する細胞へのPD-1またはB7-1の結合を低下させることができる。ある態様では、前述の抗体分子は、約1.5 nM、1 nM、0.8 nM、0.6 nM、0.4 nM、0.2 nMまたは0.1 nM、例えば、約0.2 nM～約0.1 nMの間、例えば、約0.15 nM以下、例えば、約0.145 nM未満のIC50で、PD-L1を発現する細胞(例えば、ヒトPD-L1発現300.19細胞)へのPD-L1結合を低下させる(例えば、遮断する)。ある態様では、前述の抗体は、約2 nM、1.5 nM、1 nM、0.5 nMまたは0.2 nM、例えば、約0.5 nM～約0.01 nMの間または約0.2 nM以下、例えば、約0.1 nM未満のIC50で、PD-L1を発現する細胞(例えば、ヒトPD-L1発現300.19細胞)へのB7-1結合を低下させる(例えば、遮断する)。

10

## 【0404】

他の態様では、前述の抗体分子は、抗原特異的T細胞応答を増強することができる。

## 【0405】

ある態様では、前述の抗体分子は、ブドウ球菌エンテロトキシンB(SEB)(例えば、25 µg/mL)によって活性化された細胞からのIL-2の発現を、例えば末梢血単核細胞(PMBC)を使用したSEB-T細胞活性化アッセイまたはヒト全血エクスピボアッセイにおいて測定される、アイソタイプ対照(例えば、IgG4)が使用された場合のIL-2の発現と比較して、少なくとも約2、3、4、5、6、7もしくは8倍、例えば、約2～3倍、例えば、約2～2.6倍、例えば、約2.39倍または例えば、約2.4～6.4倍増加させる。

20

## 【0406】

ある態様では、前述の抗体分子は、SEB(例えば、3 pg/mL)によって活性化されたT細胞からのIFN- $\gamma$ の発現を、例えば、IFN- $\gamma$ 活性アッセイにおいて測定される、アイソタイプ対照(例えば、IgG4)が使用された場合のIFN- $\gamma$ の発現と比較して、少なくとも約2、3、4、5、6、7もしくは8倍、例えば、約0.5～4.5倍、例えば、約2.72倍または例えば、約4～7倍増加させる。

## 【0407】

ある態様では、前述の抗体分子は、例えば、Biacore方法によって測定される、 $5 \times 10^{-4}$ 、 $1 \times 10^{-4}$ 、 $5 \times 10^{-5}$ または $1 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 、例えば、約 $6.33 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ よりも遅いKdで、PD-L1に結合する。ある態様では、前述の抗体分子は、例えば、Biacore方法によって測定される、 $1 \times 10^4$ 、 $5 \times 10^4$ 、 $1 \times 10^5$ または $5 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 、例えば、約 $3.07 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ よりも速いKaで、PD-L1に結合する。

30

## 【0408】

態様では、抗PD-L1抗体分子は、単一特異性抗体分子または二重特異性抗体分子である。態様では、抗PD-L1抗体分子は、PD-L1に対する第1の結合特異性、およびTIM-3、LAG-3、CEACAM(例えば、CEACAM-1、CEACAM-3および/またはCEACAM-5)、PD-1またはPD-L2に対する第2の結合特異性(specifity)を有する。態様では、抗体分子は、抗体の抗原結合性断片、例えば、半抗体または半抗体の抗原結合性断片を含む。

40

## 【0409】

別の面では、本発明は、前述の抗体分子のいずれか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。

## 【0410】

前述の抗体分子のいずれかの抗体重鎖可変領域もしくは軽鎖可変領域、またはその両方をコードする単離された核酸。

## 【0411】

ある態様では、重鎖CDR1～3をコードする単離された核酸であって、配列番号10

50

4 ~ 108、113 ~ 117または205 ~ 208のヌクレオチド配列を含む核酸。

【0412】

別の態様では、軽鎖CDR1 ~ 3をコードする単離された核酸であって、配列番号109 ~ 112、118 ~ 123、209 ~ 214および245 ~ 246のヌクレオチド配列を含む核酸。

【0413】

他の態様では、前述の核酸は、重鎖可変ドメインをコードするヌクレオチド配列であって、配列番号19、31、39、47、51、55、63、71、79、90、95、100、196または201のいずれかと少なくとも85%同一であるヌクレオチド配列をさらに含む。

10

【0414】

他の態様では、前述の核酸は、重鎖可変ドメインをコードするヌクレオチド配列であって、配列番号19、31、39、47、51、55、63、71、79、90、95、100、196または201のいずれかを含むヌクレオチド配列をさらに含む。

【0415】

他の態様では、前述の核酸は、重鎖をコードするヌクレオチド配列であって、配列番号21、33、41、49、53、57、65、73、81、92、97、101、198または202のいずれかと少なくとも85%同一であるヌクレオチド配列をさらに含む。

【0416】

他の態様では、前述の核酸は、重鎖をコードするヌクレオチド配列であって、配列番号21、33、41、49、53、57、65、73、81、92、97、101、198または202のいずれかを含むヌクレオチド配列をさらに含む。

20

【0417】

他の態様では、前述の核酸は、軽鎖可変ドメインをコードするヌクレオチド配列であって、配列番号23、27、35、43、59、67、75、83、87、93、98、102、199または203のいずれかと少なくとも85%同一であるヌクレオチド配列をさらに含む。

【0418】

他の態様では、前述の核酸は、軽鎖可変ドメインをコードするヌクレオチド配列であって、配列番号23、27、35、43、59、67、75、83、87、93、98、102、199または203のいずれかを含むヌクレオチド配列をさらに含む。

30

【0419】

他の態様では、前述の核酸は、軽鎖をコードするヌクレオチド配列であって、配列番号25、29、37、45、61、69、77、85、89、94、99、103、200または204のいずれかと少なくとも85%同一であるヌクレオチド配列をさらに含む。

【0420】

他の態様では、前述の核酸は、軽鎖をコードするヌクレオチド配列であって、配列番号25、29、37、45、61、69、77、85、89、94、99、103、200または204のいずれかを含むヌクレオチド配列をさらに含む。

【0421】

ある特定の態様では、前述の核酸を含む1種または複数の発現ベクターおよび宿主細胞が提供される。

40

【0422】

遺伝子発現に適した条件下で、本明細書に記載されている宿主細胞を培養することを含む、抗体分子またはその断片を産生する方法も提供される。

【0423】

医薬組成物およびキット

別の面では、本発明は、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ている抗体分子を含む組成物、例えば、薬学的に許容される組成物を提供する。本明細書において、「薬学的に許容される担体」は、生理的に適合性のありとあらゆる溶媒

50

、分散媒、等張性および吸収遅延剤その他を含む。担体は、静脈内、筋肉内、皮下、非経口的、直腸、脊髄または上皮投与(例えば、注射または注入による)に適することができる。

#### 【0424】

本発明の組成物は、種々の形態となることができる。そのようなものとして、例えば、液体の溶液(例えば、注射用および注入用溶液)、分散または懸濁液、リポソームおよび乳化剤等、液体、半固体および固体剤形が挙げられる。好まれる形態は、企図される投与機序および治療適用に依存する。典型的な好まれる組成物は、注射用または注入用溶液の形態である。好まれる投与機序は、非経口的(例えば、静脈内、皮下、腹腔内、筋肉内)である。好まれる態様では、抗体は、静脈内注入または注射によって投与される。別の好まれる態様では、抗体は、筋肉内または皮下注射によって投与される。

10

#### 【0425】

語句「非経口的投与」および「非経口的に投与される」は、本明細書において、経腸および局所的投与以外の投与機序を意味し、通常、注射により、静脈内、筋肉内、動脈内、くも膜下腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節腔内、嚢下、くも膜下、脊髄内、硬膜外および胸骨内注射および注入を限定することなく含む。

#### 【0426】

治療組成物は、典型的には、製造および貯蔵の条件下で滅菌され安定的となるべきである。組成物は、高い抗体濃度に適した溶液、マイクロエマルジョン、分散、リポソームまたは他の秩序構造として製剤化するべきである。滅菌注射用溶液は、要求に応じて上に列挙されている成分の1種または組合せを有する適切な溶媒に要求される量の活性化化合物(すなわち、抗体または抗体部分)を取り込み、続いて滅菌濾過することにより調製することができる。一般に、分散は、基礎分散媒、および上に列挙される成分に由来する要求される他の成分を含有する滅菌媒体に活性化化合物を取り込むことにより調製される。滅菌注射用溶液の調製のための滅菌粉末の場合、好まれる調製方法は、以前に滅菌濾過されたその溶液から活性成分プラスいずれか追加的な所望の成分の粉末を生じる、真空乾燥およびフリーズドライである。溶液の適切な流動性は、例えば、レシチン等のコーティングの使用により、分散の場合は要求される粒子サイズの維持により、また、サーファクタントの使用により維持することができる。注射用組成物の延長された吸収は、組成物中に、吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアレート塩およびゼラチンを含むことによりもたらすことができる。

20

30

#### 【0427】

抗体分子は、当該技術分野で公知の種々の方法によって投与することができるが、多くの治療適用に関して、好まれる投与経路/機序は、静脈内注射または注入である。例えば、抗体分子は、約35~440 mg/m<sup>2</sup>、典型的には、約70~310 mg/m<sup>2</sup>、より典型的には、約110~130 mg/m<sup>2</sup>の用量に達するように、20 mg/分超、例えば、20~40 mg/分、典型的には、40 mg/分以上の速度の静脈内注入によって投与することができる。例えば、抗体分子は、約1~100 mg/m<sup>2</sup>、典型的には、約5~50 mg/m<sup>2</sup>、約7~25 mg/m<sup>2</sup>、より典型的には、約10 mg/m<sup>2</sup>の用量に達するように、10 mg/分未満；典型的には5 mg/分以下の速度の静脈内注入によって投与することができる。当業者によって認められるように、投与経路および/または機序は、所望の結果に応じて変動するであろう。ある特定の態様では、活性化化合物は、インプラント、経皮パッチおよびマイクロカプセル化されたデリバリーシステムを含む放出制御剤等、急速な放出から化合物を保護するであろう担体と共に調製することができる。エチレン酢酸ビニール、ポリ酸無水物、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等、生分解性、生体適合性ポリマーを使用することができる。かかる製剤の調製のための多くの方法は、特許が取得されている、または一般に当業者に公知である。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。

40

50

## 【0428】

ある特定の態様では、抗体分子は、例えば、不活性希釈液または同化可能な食用担体と共に経口投与することができる。化合物(および必要に応じて他の成分)は、硬または軟殻ゼラチンカプセルに封入、錠剤へと圧縮、または対象の食事へと直接的に取り込むこともできる。経口治療的投与のため、化合物は、賦形剤と共に取り込み、摂取可能な錠剤、パッカル錠、トローチ、カプセル、エリキシル剤、懸濁液、シロップ、ウエハその他の形態で使用することができる。非経口的以外の投与によって本発明の化合物を投与するために、その不活性化を防止するための材料で化合物をコーティングする、またはそれと化合物を同時投与することが必要となり得る。治療組成物は、当該技術分野で公知の医療機器により投与することもできる。

10

## 【0429】

投薬量レジメンは、最適な所望の応答(例えば、治療応答)をもたらすように調整される。例えば、単一ボラスを投与することができる、いくつかの分割された用量を経時的に投与することができる、または用量は、治療状況の緊急事態によって示される通りに比例的に低下もしくは増加させることができる。投与を容易にするためおよび投薬量の均一性のために、投薬量単位形態において非経口的組成物を製剤化することが特に有利である。投薬量単位形態は、本明細書において、処置すべき対象の単位投薬量として適した物理的に別々の単位を指す；各単位は、要求される医薬品担体と関連して所望の治療効果を産生するように計算された既定の含量の活性化化合物を含有する。本発明の投薬量単位形態のための明細は、(a)活性化化合物の特有の特徴および達成されるべき特定の治療効果、なら

20

## 【0430】

抗体分子の治療または予防有効量のための例示的な非限定的な範囲は、0.1~30 mg/kg、より好ましくは、1~25 mg/kgである。抗PD-L1抗体分子の投薬量および治療レジメンは、当業者によって決定することができる。ある特定の態様では、抗PD-L1抗体分子は、約1~40 mg/kg、例えば、1~30 mg/kg、例えば、約5~25 mg/kg、約10~20 mg/kg、約1~5 mg/kg、1~10 mg/kg、5~15 mg/kg、10~20 mg/kg、15~25 mg/kgまたは約3 mg/kgの用量で注射(例えば、皮下または静脈内)によって投与される。投薬スケジュールは、例えば、1週間に1回から2、3または4週間に1回へと変動し得る。ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、1週間おきに約10~20 mg/kgの用量で投与される。抗体分子は、約35~440 mg/m<sup>2</sup>、典型的には、約70~310 mg/m<sup>2</sup>、より典型的には、約110~130 mg/m<sup>2</sup>の用量に達するように、20 mg/分超、例えば、20~40 mg/分、典型的には、40 mg/分以上の速度の静脈内注入によって投与することができる。態様では、約110~130 mg/m<sup>2</sup>の注入速度は、約3 mg/kgのレベルを達成する。他の態様では、抗体分子は、約1~100 mg/m<sup>2</sup>、例えば、約5~50 mg/m<sup>2</sup>、約7~25 mg/m<sup>2</sup>または約10 mg/m<sup>2</sup>の用量に達するように、10 mg/分未満、例えば、5 mg/分以下の速度の静脈内注入によって投与することができる。ある態様では、抗体は、約30分間の期間にわたって注入される。抗体分子は、約1~100 mg/m<sup>2</sup>、好ましくは、約5~50 mg/m<sup>2</sup>、約7~25 mg/m<sup>2</sup>、より好ましくは、約10 mg/m<sup>2</sup>の用量に達するように、10 mg/分未満、好ましくは、5 mg/分以下の速度の静脈内注入によって投与することができる。投薬量の値が、軽減しようとする状態の種類および重症度により変動し得ることに留意されたい。いずれか特定の対象のために、特異的な投薬量レジメンを、個々の必要、および組成物を投与するまたは投与を監督する専門家判断に従って経時的に調整するべきであること、また、本明細書に記載されている投薬量範囲が、単に例示的であり、請求されている組成物の範囲または実施を限定することを目的としないことをさらに理解されたい。

30

40

## 【0431】

本発明の医薬組成物は、本発明の抗体または抗体部分の「治療有効量」または「予防有

50

効量」を含むことができる。「治療有効量」は、所望の治療結果の達成に必要な投薬量および期間で有効な量を指す。改変された抗体または抗体断片の治療有効量は、個体の病状、年齢、性別および体重、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等の因子に従って変動し得る。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有毒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。「治療的に有効な投薬量」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、処置されていない対象と比べて、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%、またより好ましくは、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、ヒト腫瘍における有効性を予測する動物モデル系において評価することができる。あるいは、組成物のこの特性は、阻害する化合物の能力を試験することにより評価することができ、当業者に公知のアッセイによりインビトロでのかかる阻害を評価することができる。

10

#### 【0432】

「予防有効量」は、所望の予防的結果の達成に必要な投薬量および期間で有効な量を指す。典型的には、予防的用量は、疾患に先立ちまたはそのより初期ステージで対象において使用されるため、予防有効量は、治療有効量未満となるであろう。

#### 【0433】

本明細書に記載されている抗体分子を含むキットも、本発明の範囲内にある。キットは、次のものを含む1種または複数の他の要素を含むことができる：使用説明書；他の試薬、例えば、標識、治療剤、または抗体を標識もしくは治療剤にキレート化もしくは他の仕方

20

#### 【0434】

##### 抗PD-L1抗体分子の使用

本明細書に開示されている抗PD-L1抗体分子は、インビトロおよびインビボ診断、ならびに治療および予防的有用性を有する。例えば、このような分子は、がんおよび感染性障害等、種々の障害を処置、予防および/または診断するために、培養中の細胞に、インビトロもしくはエクスピボで、または対象、例えば、ヒト対象に投与することができる。

30

#### 【0435】

したがって、ある面では、本発明は、対象における免疫応答が改変されるように、本明細書に記載されている抗体分子を対象に投与することを含む、対象における免疫応答を改変する方法を提供する。ある態様では、免疫応答は、増強、刺激または上方調節される。ある態様では、抗体分子は、PD-L1の遮断により対象における免疫応答を増強する。

#### 【0436】

本明細書において、用語「対象」は、ヒトおよび非ヒト動物を含むことを目的とする。ある態様では、対象は、ヒト対象、例えば、異常PD-L1機能によって特徴付けられる障害または状態を有するヒト患者である。用語「非ヒト動物」は、非ヒト霊長類等、哺乳動物および非哺乳動物を含む。ある態様では、対象は、ヒトである。ある態様では、対象は、免疫応答の増強を必要とするヒト患者である。ある態様では、対象は、免疫低下されている、例えば、対象は、化学療法または放射線療法を受けているまたは受けたことがある。それに代えてまたはそれと組み合わせて、対象は、感染の結果として免疫低下されているまたはそのリスクがある。本明細書に記載されている方法および組成物は、T細胞媒介性免疫応答の増大によって処置することができる障害を有するヒト患者の処置に適している。例えば、本明細書に記載されている方法および組成物は、多数の免疫活性を増強することができる。ある態様では、対象は、増加した数または活性の腫瘍浸潤性Tリンパ球(TIL)を有する。別の態様では、対象は、増加した発現または活性のインターフェロン-ガンマ(IFN- $\gamma$ )を有する。また別の態様では、対象は、減少したPD-L1発現または活性を有する。

40

50

## 【0437】

## 治療使用

抗体によるPD-L1の遮断は、患者におけるがん性細胞に対する免疫応答を増強することができる。PD-L1は、典型的には、正常ヒト細胞において発現されないが、種々のヒトのがんにおいては豊富である[Dong et al. (2002) Nat Med 8:787-9]。PD-1およびPD-L1の間の相互作用は、腫瘍浸潤性リンパ球の減少、T細胞受容体媒介性増殖の減少およびがん性細胞による免疫回避をもたらす[Dong et al. (2003) J Mol Med 81:281-7; Blank et al. (2005) Cancer Immunol Immunother. 54:307-14]; Konishi et al. (2004) Clin. Cancer Res. 10:5094-100]。免疫抑制は、PD-1に対するPD-L1の局所的相互作用を阻害することにより反転することができ、PD-1に対するPD-L2の相互作用も遮断される場合、効果は相加的である[Iwai et al. (2002) PNAS 99:12293-7; Brown et al. (2003) J. Immunol. 170:1257-66]。抗PD-L1抗体を単独で使用して、がん性腫瘍の成長を阻害することができる。あるいは、抗PD-L1抗体は、本明細書に記載されている通り、他の免疫原性薬剤、標準がん処置または他の抗体と併せて使用することができる。よって、PD-L1の阻害は、免疫応答を増大することができる。

10

## 【0438】

ある面では、本発明は、がん性腫瘍の成長が阻害または低下するような、抗PD-L1抗体分子を使用した、インビボでの対象の処置に関する。抗PD-L1抗体を単独で使用して、がん性腫瘍の成長を阻害することができる。あるいは、抗PD-L1抗体は、次のうち1種または複数と組み合わせて使用することができる：標準治療処置(例えば、がんまたは感染性障害のための)、別の抗体もしくはその抗原結合性断片、免疫調節薬(例えば、共刺激性分子の活性化因子または阻害性分子の阻害剤)；ワクチン、例えば、治療用がんワクチン；または後述する他の形態の細胞免疫療法。

20

## 【0439】

したがって、ある態様では、本発明は、治療有効量の本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子を対象に投与することを含む、対象における腫瘍細胞の成長を阻害する方法を提供する。

## 【0440】

ある態様では、本方法は、インビボでのがんの処置に適する。免疫の抗原特異的増強を達成するために、抗PD-L1抗体分子は、目的の抗原と一緒に投与することができる。PD-L1に対する抗体が、1種または複数の薬剤と組み合わせて投与される場合、この組合せは、いずれかの順序でまたは同時に投与することができる。

30

## 【0441】

## がんの種類；セラノスティック方法

別の面では、対象を処置する、例えば、対象における過剰増殖状態または障害(例えば、がん)、例えば、固形腫瘍、軟部組織腫瘍または転移性病変を低下または緩解する方法が提供される。本方法は、1種または複数の本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子を単独で、または他の薬剤もしくは治療モダリティと組み合わせて対象に投与することを含む。

40

## 【0442】

本明細書において、用語「がん」は、病理組織学的な種類または侵襲性のステージに関係なく、あらゆる種類のがん性成長または発癌過程、転移性組織または悪性形質転換された細胞、組織もしくは臓器を含むことを意味する。がん性障害の例として、固形腫瘍、血液学のがん、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。

## 【0443】

固形腫瘍の例として、肝臓、肺、乳房、リンパ系、胃腸管(例えば、結腸)、尿生殖器(例えば、腎臓、尿路上皮細胞)、前立腺および咽頭に罹患するもの等、様々な臓器系の悪性病変、例えば、肉腫および癌腫(腺癌および扁平上皮癌を含む)が挙げられる。腺癌は、大部分の結腸がん、直腸がん、腎臓細胞癌、肝臓がん、肺の非小細胞癌、小腸のがんおよび食道のがん等、悪性病変を含む。扁平上皮癌は、例えば、肺、食道、皮膚、頭頸部領域

50

、口腔、肛門および子宮頸部における悪性病変を含む。ある態様では、がんは、メラノーマ、例えば、進行性ステージのメラノーマである。本発明の方法および組成物を使用して、上述のがんの転移性病変を処置または予防することもできる。

【0444】

本明細書に開示されている抗体分子を使用してその成長を阻害することができる例示的ながんは、典型的には免疫療法に応答性のがんを含む。処置に好まれるがんの非限定例として、リンパ腫(例えば、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫)、乳がん[例えば、転移性乳がん]、肺がん[例えば、非小細胞肺がん(N S C L C)、例えば、ステージIVもしくは反復性非小細胞肺がん、N S C L C腺癌またはN S C L C扁平上皮癌]、骨髄腫(例えば、多発性骨髄腫)、白血病(例えば、慢性骨髄性白血病)、皮膚がん[例えば、メラノーマ(例えば、ステージIIIまたはIVメラノーマ)またはメルケル細胞癌]、頭頸部がん[例えば、頭頸部扁平上皮癌(H N S C C)]、骨髄異形成症候群、膀胱がん(例えば、移行上皮癌)、腎臓がん(例えば、腎臓細胞がん、例えば、腎明細胞癌、例えば、進行性または転移性腎明細胞癌)および結腸がんが挙げられる。その上、本明細書に記載されている抗体分子を使用して、不応性または反復性悪性病変を処置することができる。

10

【0445】

処置することができる他のがんの例として、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、頭または頸部のがん、皮膚または眼球内悪性メラノーマ、子宮がん、卵巣がん、直腸がん、肛門がん、胃食道、胃がん、精巣がん、子宮がん、卵管の癌、子宮内膜の癌、子宮頸部の癌、膣の癌、外陰部の癌、メルケル細胞がん、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、食道のがん、小腸のがん、内分泌系のがん、甲状腺のがん、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、急性骨髄系白血病、慢性骨髄系白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病を含む慢性または急性白血病、小児期の固形腫瘍、リンパ球性リンパ腫、膀胱のがん、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、腎臓または尿管のがん、腎盂の癌、中枢神経系(C N S)の新生物、原発性C N Sリンパ腫、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹グリオーマ、下垂体腺腫、カボジ肉腫、類表皮がん、扁平上皮細胞がん、T細胞リンパ腫、アスベストによって誘導されるがん(例えば、中皮腫)を含む環境により誘導されるがん、および前記がんの組合せが挙げられる。

20

【0446】

転移性がん、例えば、PD-L1を発現する転移性がん[Iwai et al. (2005) Int. Immunol. 17:133-144]の処置は、本明細書に記載されている抗体分子を使用してもたすことができる。ある態様では、がんは、上昇したレベルのPD-L1、IFN および/またはCD8を発現する。

30

【0447】

PD-L1シグナル伝達は、CD8+T細胞におけるBim発現上昇に寄与し得る。高レベルのBimを発現する(例えば、PD-1-CD8+T細胞と比較して、PD-1+CD8+T細胞における上昇したBimレベル)患者におけるがん、例えば、進行性メラノーマの処置は、本明細書に記載されている抗体分子を使用してもたすことができる。

【0448】

がんの単独療法または併用療法における抗PD-L1抗体の有効性の検査に使用することができる動物モデルは、例えば、CT26結腸癌モデル[Sakuishi et al. (2010) J Exp Med. 207(10): 2187-2194]および5T33骨髄腫モデル[Manning et al. (1992) Br J Cancer. 66(6): 1088-1093]を含む。

40

【0449】

ある態様では、がんは、上昇したレベルのPD-L1、IFN および/またはCD8を発現する。

【0450】

理論に制約されることは望まないが、ある態様では、患者が、PD-L1を高度に発現するがんを有する場合、および/またはがんが、抗腫瘍免疫細胞、例えば、TILによ

50

て浸潤されている場合、患者は、免疫調節薬(本明細書に記載されている1種または複数の薬剤と組み合わせてもよい)による処置に応答する可能性がより高い。抗腫瘍免疫(immunice)細胞は、CD8、PD-L1および/またはIFN- $\gamma$ が陽性となることができる；よって、CD8、PD-L1および/またはIFN- $\gamma$ のレベルは、微小環境におけるTILのレベルの読み出し情報として機能することができる。ある特定の態様では、がん微小環境は、PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ が三種陽性と称される。

#### 【0451】

したがって、ある特定の面では、本願は、腫瘍試料が、PD-L1、CD8およびIFN- $\gamma$ のうち1種または複数に関して陽性であるか決定し、腫瘍試料が、マーカーのうち1種または複数、例えば、2種または全3種に関して陽性である場合、1種または複数の他の免疫調節薬または抗がん剤と組み合わせてもよい、治療有効量の抗PD-L1抗体分子を患者に投与する方法を提供する。

10

#### 【0452】

次に挙げる徴候において、大きい割合の患者が、PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ に関して三種陽性である：肺がん(扁平上皮)；肺がん(腺癌)；頭頸部がん；胃がん；NSCLC；HNSCC；胃体部がん(例えば、MSIh $\gamma$ および/またはEBV+)；CRC(例えば、MSIh $\gamma$ )；鼻咽頭がん(NPC)；子宮頸部がん(例えば、扁平上皮)；甲状腺がん、例えば、乳頭状甲状腺；メラノーマ；TN乳がん；およびDLBCL(びまん性大細胞型B細胞リンパ腫)。乳がんにおいて一般に、また、結腸がんにおいて一般に、中程度の割合の患者が、PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ に関して三種陽性である。次に挙げる徴候において、わずかな割合の患者が、PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ に関して三種陽性である：ER+乳がんおよび膵臓がん。これらの知見は、実施例4においてさらに記述されている。大きいまたはわずかな割合の患者が、これらのマーカーに関して三種陽性であるかに関係なく、これらのマーカーに関する患者のスクリーニングは、1種または複数の他の免疫調節薬(例えば、抗TIM-3抗体分子、抗LAG-3抗体分子または抗PD-L1抗体分子)および/または抗がん剤、例えば、表6に収載され、表6に収載されている刊行物に開示されている抗がん剤と組み合わせてもよい、PD-L1抗体(例えば、遮断PD-L1抗体)による治療法に対し都合良く応答する特に高い見込みを有するある割合の患者を同定することを可能にする。

20

#### 【0453】

ある態様では、がん試料は、PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ が三種陽性として分類される。この測定値は、2つの閾値へと大まかに分解することができる：個々の細胞が、陽性として分類されるか否か、および試料が全体として、陽性として分類されるか。第一に、個々の細胞内で、PD-L1、CD8および/またはIFN- $\gamma$ のレベルを測定することができる。ある態様では、これらのマーカーのうち1種または複数陽性の細胞は、対照細胞または参照値と比較して、より高いレベルのマーカーを有する細胞である。例えば、ある態様では、所定の細胞における高レベルのPD-L1は、患者の対応する非がん性組織におけるPD-L1のレベルよりも高いレベルである。別の例として、ある態様では、所定の細胞における高レベルのCD8またはIFN- $\gamma$ は、TILに典型的に観察される該タンパク質のレベルである。第二に、PD-L1、CD8および/またはIFN- $\gamma$ が陽性である試料における細胞のパーセンテージを測定することもできる。(単細胞が、全3種のマーカーを発現する必要はない。)ある態様では、三種陽性試料は、これらのマーカーが陽性である、高いパーセンテージの細胞、例えば、参照値よりも高い、または対照試料よりも高いパーセンテージの細胞を有する試料である。

30

40

#### 【0454】

他の態様では、試料における全体的なPD-L1、CD8および/またはIFN- $\gamma$ のレベルを測定することができる。この場合、試料における高レベルのCD8またはIFN- $\gamma$ は、TILにより浸潤された腫瘍において典型的に観察される該タンパク質のレベルとなることができる。同様に、高レベルのPD-L1は、腫瘍試料、例えば、腫瘍微小環境において典型的に観察される該タンパク質のレベルとなることができる。

50

## 【 0 4 5 5 】

本明細書における実施例 4 に示す通り、PD - L 1 / CD 8 / IFN - が三種陽性である患者のサブセットの同定は、PD - L 1 抗体療法に対し特に応答性である可能性がある患者のある特定の亜集団を明らかにする。例えば、多くの IM - TN (免疫調節性、三種陰性) 乳がん患者は、PD - L 1 / CD 8 / IFN - が三種陽性である。IM - TN 乳がんは、例えば、Brian D. Lehmann et al., “ Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies ”, J Clin Invest. Jul 1, 2011; 121(7): 2750-2767 に記載されている。三種陰性乳がんは、エストロゲン受容体 (ER)、プロゲステロン受容体 (PR) および Her 2 / neu を発現しない乳がんである。このようながんは、典型的には、ER、PR および Her 2 / neu を標的とする薬剤に応答性ではないため、処置が困難である。三種陰性乳がんは、そのうち 1 クラスが免疫調節性である異なるクラスへとさらに細分することができる。Lehmann et al. に記載されている通り、IM - TN 乳がんは、免疫細胞過程、例えば、免疫細胞シグナル伝達 (例えば、TH 1 / TH 2 経路、NK 細胞経路、B 細胞受容体シグナル伝達経路、DC 経路および T 細胞受容体シグナル伝達)、サイトカインシグナル伝達 (例えば、サイトカイン経路、IL - 12 経路および IL - 7 経路)、抗原プロセッシングおよび提示、コア免疫シグナル伝達経路を介したシグナル伝達 (例えば、NFkB、TNF および JAK / STAT シグナル伝達)、T 細胞機能、免疫転写、インターフェロン (IFN) 応答および抗原プロセッシングに關与する遺伝子のうち 1 種または複数に關与する因子が濃縮されている。したがって、ある態様では、処置されるがんは、IM - TN 乳がんの 1 種または複数のマーカー、例えば、免疫細胞シグナル伝達 (例えば、TH 1 / TH 2 経路、NK 細胞経路、B 細胞受容体シグナル伝達経路、DC 経路および T 細胞受容体シグナル伝達)、サイトカインシグナル伝達 (例えば、サイトカイン経路、IL - 12 経路および IL - 7 経路)、抗原プロセッシングおよび提示、コア免疫シグナル伝達経路を介したシグナル伝達 (例えば、NFkB、TNF および JAK / STAT シグナル伝達)、T 細胞機能、免疫転写、インターフェロン (IFN) 応答および抗原プロセッシングに關与する遺伝子のうち 1 種または複数を促進する因子が陽性である、またはそうであると決定されるがんである。

10

20

## 【 0 4 5 6 】

別の例として、本明細書において、高 MSI (マイクロサテライト不安定性) を有する結腸がん患者のサブセットも、PD - L 1 / CD 8 / IFN - が三種陽性であることが示される。したがって、ある態様では、PD - L 1 抗体、例えば、本明細書に記載されている PD - L 1 抗体 (LAG - 3 抗体、TIM - 3 抗体または PD - 1 抗体等、1 種または複数の免疫調節薬および 1 種または複数の抗がん剤、例えば、表 6 または表 6 の刊行物に記載されている抗がん剤と組み合わせてもよい) は、高 MSI を有する結腸がんを有するまたはこれを有すると同定された患者に投与され、これにより、がんを処置する。ある態様では、高 MSI を有する細胞は、参照値または対照細胞、例えば、がんと同じ組織型の非がん性細胞よりも高いレベルで MSI を有する細胞である。

30

## 【 0 4 5 7 】

別の例として、本明細書において、高 MSI を有する、および / または EBV + である胃がん患者のサブセットも、PD - L 1 / CD 8 / IFN - が三種陽性であることが示される。したがって、ある態様では、PD - L 1 抗体、例えば、本明細書に記載されている PD - L 1 抗体 (LAG - 3 抗体、TIM - 3 抗体または PD - 1 抗体等の 1 種または複数の免疫調節薬、および 1 種または複数の抗がん剤、例えば、表 6 または表 6 の刊行物に記載されている抗がん剤と組み合わせてもよい) は、高 MSI を有するおよび / または EBV + の胃がんを有するまたはこれを有すると同定された患者に投与され、これにより、がんを処置する。ある態様では、高 MSI を有する細胞は、参照値または対照細胞、例えば、がんと同じ組織型の非がん性細胞よりも高いレベルの MSI を有する細胞である。

40

## 【 0 4 5 8 】

その上、PD - L 1 に関してがんをアッセイし、続いて PD - L 1 抗体によりがんを処

50

置する方法が本明細書に開示されている。本明細書の実施例 5 に記載されている通り、がん試料は、PD-L1 タンパク質レベルまたは mRNA レベルに関してアッセイすることができる。参照値または対照細胞(例えば、非がん性細胞)よりも高い PD-L1 (タンパク質または mRNA) のレベルを有する試料は、PD-L1 陽性として分類することができる。したがって、ある態様では、PD-L1 抗体、例えば、本明細書に記載されている PD-L1 抗体(1種または複数の抗がん剤と組み合わせてもよい)は、PD-L1 陽性であるがんを有するまたはこれを有すると同定された患者に投与される。がんは、例えば、非小細胞肺(NSCLC)腺癌(ACA)、NSCLC 扁平上皮癌(SCC)または肝細胞癌(HCC)となることができる。

#### 【0459】

ある態様では、本明細書における方法は、PD-L1 が陽性である(またはそうであると同定された)がんを処置するための、PD-L1 抗体、例えば、本明細書に記載されている PD-L1 抗体の例えば単独療法としての使用が関与する。ある態様では、がんは、結腸直腸がん(例えば、MSI 高)、胃がん(例えば、MSI 高および/または EBV+)、NPC、子宮頸部がん、乳がん(例えば、TN 乳がん)および卵巣がんである。ある態様では、がんは、NSCLC、メラノーマまたは HNSCC である。ある態様では、PD-L1 抗体は、例えば、1、3、10 または 20 mg/kg の用量で投与される。

#### 【0460】

例えば、本明細書の実施例 4 に基づき、PD-L1 / CD8 / IFN- $\gamma$  が三種陽性であるある特定の胃がんは、PIK3CA も陽性であることが見出された。したがって、ある態様では、がんは、抗 PD-1 抗体分子(1種または複数の免疫調節薬、例えば、抗LAG-3 抗体分子、抗TIM-3 抗体分子または抗 PD-1 抗体分子と組み合わせてもよい)および PIK3CA を阻害する薬剤により処置することができる。このカテゴリーにおける例示的な薬剤は、Stein RC(September 2001). "Prospects for phosphoinositide 3-kinase inhibition as a cancer treatment". *Endocrine-related Cancer* 8 (3): 237-48 および Marone R, Cmiljanovic V, Giese B, Wymann MP (January 2008). "Targeting phosphoinositide 3-kinase: moving towards therapy". *Biochimica et Biophysica Acta* 1784 (1): 159-85 に記載されている。

#### 【0461】

例えば、本明細書の実施例 4 に基づき、CRC、例えば、MSI 高 CRC を有する(またはそれを有すると同定された)患者は、LAG-3、RNF43 および BRAF のうち 1 種または複数を標的とする治療薬と組み合わせてもよい PD-L1 抗体により処置することができる。例えば、このようながんは、LAG-3、PD-1、RNF43 および BRAF のうち 1 種または複数を標的とする 1 種または複数の治療薬と組み合わせてもよい PD-L1 抗体により処置することができる。態様では、1 種または複数の治療薬は、抗LAG-3 抗体分子等の免疫調節薬、および表 6 または表 6 に収載されている刊行物に記載されている抗がん剤を含む。LAG-3 阻害剤、例えば、抗体は、本明細書に記載されている。RNF43 は、例えば、抗体、小分子[例えば、2-(2',3'-ジメチル-[2,4'-ピピリジン]-5-イル)-N-(5-(ピラジン-2-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド(化合物 A28)]、siRNA もしくは Rspori ガンド、またはこれらの誘導体により阻害することができる。BRAF 阻害剤(例えば、ベムラフェニブまたはダブラフェニブ)は、本明細書に記載されている。

#### 【0462】

例えば、本明細書の実施例 4 に基づき、肺扁平上皮がんを有する(またはそれを有すると同定された)患者は、LAG-3 を標的とする治療薬、例えば、LAG-3 抗体分子と組み合わせ、1 種または複数の抗がん剤、例えば、表 6 または表 6 の刊行物に記載されている抗がん剤と組み合わせてもよい PD-L1 抗体分子により処置することができる。

#### 【0463】

ある態様では、肺扁平上皮がんを有する(またはそれを有すると同定された)対象は、TIM-3 を標的とする治療薬、例えば、TIM-3 抗体と組み合わせてもよい PD-1 抗

10

20

30

40

50

体により処置することができる。TIM - 3 阻害剤、例えば、抗体は、本明細書に記載されている。

【0464】

例えば、本明細書の実施例4に基づき、甲状腺がんを有する(またはそれを有すると同定された)患者は、BRAFを標的とする治療薬と組み合わせてもよく、1種または複数の免疫調節薬、例えば、抗LAG - 3抗体分子、抗TIM - 3抗体分子および抗PD - L1抗体分子と組み合わせてもよいPD - 1抗体分子により処置することができる。BRAF阻害剤(例えば、ベムラフェニブまたはダブラフェニブ)は、本明細書に、例えば、表6および表6に記載されている刊行物に記載されている。

【0465】

ある態様では、本明細書における治療法を使用して、感染、例えば、ウイルスまたは細菌感染に関連するがんを有する(またはそれを有すると同定された)患者を処置することができる。例示的ながんは、子宮頸部がん、肛門がん、HPVに関連する頭頸部扁平上皮細胞がん、HPVに関連する食道パピローマ、HHV6に関連するリンパ腫、EBVに関連するリンパ腫(バーキットリンパ腫を含む)、胃MALTリンパ腫、他の感染に関連するMALTリンパ腫、HCC、カポジ肉腫を含む。

【0466】

他の態様では、がんは、白血病またはリンパ腫が挙げられるがこれらに限定されない、血液学的悪性病変またはがんである。例えば、抗PD - L1抗体分子を使用して、がんおよび悪性病変を処置することができ、そのようながんおよび悪性病変として、例えば、次のものが挙げられるがこれらに限定されない：例えば、B細胞急性リンパ性白血病(「BALL」)、T細胞急性リンパ性白血病(「TALL」)、急性リンパ性白血病(ALL)が挙げられるがこれらに限定されない、急性白血病；例えば、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性リンパ球性白血病(CLL)が挙げられるがこれらに限定されない、1種または複数の慢性白血病；例えば、B細胞前リンパ球性白血病、芽細胞性形質細胞様樹状細胞新生物、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、ヘアリー細胞白血病、小細胞または大細胞濾胞性リンパ腫、悪性リンパ増殖性状態、MALTリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫、脊髄形成異常症および骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、形質芽球性リンパ腫、形質細胞様樹状細胞新生物、ウルデンシュトレームマクログロブリン血症、ならびに骨髄系血液細胞の無効な産生(または異形成)によって結ばれた様々な血液学的状態の集まりである「前白血病」その他が挙げられるがこれらに限定されない、追加的な血液学的がんまたは血液学的状態。

【0467】

ある態様では、がんは、乳がん、例えば、転移性乳がん、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1種、2種または全種を発現しない乳がん、例えば、三種陰性乳がんである。

【0468】

別の態様では、がんは、肺がん、例えば、非小細胞肺がん(例えば、扁平上皮非小細胞肺がん)、例えば、局所的進行性または転移性非小細胞肺がん、例えば、ステージIVまたは反復性非小細胞肺がんである。

【0469】

また別の態様では、がんは、皮膚がん、例えば、メルケル細胞癌(MCC)、例えば、転移性メルケル細胞癌である。

【0470】

ある態様では、がんは、肺がん[例えば、非小細胞肺がん(NSCLC)(例えば、扁平上皮および/または非扁平上皮組織学的検査によるNSCLC、NSCLC腺癌、またはNSCLC扁平上皮癌)]、メラノーマ(例えば、進行性メラノーマ)、腎臓がん(例えば、腎臓細胞癌、例えば、腎明細胞癌)、肝臓がん、骨髄腫(例えば、多発性骨髄腫)、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1種、2種または全種を発現しない乳がん、例えば、三種陰性乳がん)、結腸直

10

20

30

40

50

腸がん、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、子宮頸部がん、リンパ増殖性疾患(例えば、移植後リンパ増殖性疾患)または血液学的がん、T細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、または白血病(例えば、骨髄系白血病)から選択される。

【0471】

別の態様では、がんは、癌(例えば、進行性または転移性癌)、メラノーマまたは肺癌、例えば、非小細胞肺癌から選択される。

【0472】

ある態様では、がんは、肺がん、例えば、非小細胞肺がんである。

別の態様では、がんは、肝細胞癌、例えば、ウイルス感染、例えば、慢性ウイルス肝炎によるまたはよらない進行性肝細胞癌である。

【0473】

別の態様では、がんは、前立腺がん、例えば、進行性前立腺がんである。

また別の態様では、がんは、骨髄腫、例えば、多発性骨髄腫である。

【0474】

また別の態様では、がんは、腎臓がん、例えば、腎臓細胞癌(RCC)(例えば、転移性RCCまたは腎明細胞癌)である。

【0475】

ある態様では、がんは、メラノーマ、例えば、進行性メラノーマである。ある態様では、がんは、他の治療法に应答しない進行性または切除不能メラノーマである。他の態様では、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。なお他の態様では、抗PD-L1抗体分子は、BRAF阻害剤(例えば、ベムラフェニブまたはダブラフェニブ)ありまたはなしの抗CTLA-4抗体(例えば、イピリムマブ)による処置後に投与される。

【0476】

本明細書に開示されている方法および組成物は、上述のがんに関連する転移性病変の処置に有用である。

【0477】

がんワクチンと抗PD-L1抗体の組合せ

PD-L1に対する抗体分子は、がん性細胞、精製された腫瘍抗原(組換えタンパク質、ペプチドおよび炭水化物分子を含む)、細胞および免疫刺激サイトカインをコードする遺伝子をトランスフェクトされた細胞[He et al. (2004) J. Immunol. 173:4919-28]等の免疫原性薬剤と組み合わせることができる。使用することができる腫瘍ワクチンの非限定例は、gp100、MAGE抗原、Trp-2、MART1および/またはチロシナーゼのペプチド等のメラノーマ抗原のペプチド、またはサイトカインGM-CSFを発現するようにトランスフェクトされた腫瘍細胞を含む。DNAに基づくワクチン、RNAに基づくワクチンおよびウイルス形質導入に基づくワクチン。がんワクチンは、予防用または治療用となることができる。

【0478】

PD-L1遮断は、ワクチン接種プロトコールと組み合わせることができる。腫瘍に対するワクチン接種のための多くの実験的戦略が考案されている[Rosenberg, S., 2000, Development of Cancer Vaccines, ASCO Educational Book Spring: 60-62; Logothetis, C., 2000, ASCO Educational Book Spring: 300-302; Khayat, D. 2000, ASCO Educational Book Spring: 414-428; Foon, K. 2000, ASCO Educational Book Spring: 730-738; see also Restifo, N. and Sznol, M., Cancer Vaccines, Ch. 61, pp. 3023-3043 in DeVita, V. et al. (eds.), 1997, Cancer: Principles and Practice of Oncology, Fifth Editionを参照]。そのような戦略の1つでは、ワクチンは、自家または同種異系間腫瘍細胞を使用して調製される。腫瘍細胞が、GM-CSFを発現するように形質導入された場合、このような細胞ワクチンが、最も有効であることが示された。GM-CSFは、腫瘍ワクチン接種のための抗原提示の強力な活性化因子であることが示された[Dranoft et al

10

20

30

40

50

. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90: 3539-43].

【0479】

PD-L1 遮断は、タンパク質に対する免疫応答を生じるために、腫瘍において発現される組換えタンパク質および/またはペプチドの一群と併せて使用することができる。このようなタンパク質は、自己抗原として免疫系によって正常に見られ、したがって、これらに対し認容性がある。腫瘍抗原は、染色体のテロメアの合成に要求され、ヒトがんの85%超およびごく限られた数の体細胞組織において発現されるタンパク質テロメラーゼを含むこともできる [Kim, N et al. (1994) Science 266: 2011-2013]。(このような体細胞組織は、様々な手段によって免疫攻撃から保護され得る。)腫瘍抗原は、タンパク質配列を変更するまたは2個の無関係の配列の間の融合タンパク質(すなわち、フィラデルフィア染色体における bcr - abl)もしくはB細胞腫瘍由来のイディオタイプを作製する体細胞突然変異のために、がん細胞において発現される「ネオ抗原」となることもできる。

10

【0480】

他の腫瘍ワクチンは、ヒトパピローマウイルス(HPV)、肝炎ウイルス(HBVおよびHCV)、カポジヘルペス肉腫ウイルス(KHSV)およびエプスタイン・バーウイルス(EBV)等、ヒトのがんに関係づけられたウイルス由来のタンパク質を含むことができる。PD-1 遮断と併せて使用することができる別の形態の腫瘍特異的抗原は、腫瘍組織それ自体から単離された精製熱ショックタンパク質(HSP)である。このような熱ショックタンパク質は、腫瘍細胞由来のタンパク質の断片を含有し、このようなHSPは、腫瘍免疫を誘発するための抗原提示細胞へのデリバリーにおいて高度に効率的である [Suot, R & Srivastava, P (1995) Science 269:1585-1588; Tamura, Y. et al. (1997) Science 278: 117-120]。

20

【0481】

樹状細胞(DC)は、抗原特異的応答の予備刺激に使用することができる強力な抗原提示細胞である。DCをエクスピボで産生し、様々なタンパク質およびペプチド抗原ならびに腫瘍細胞抽出物を負荷することができる [Nestle, F. et al. (1998) Nature Medicine 4: 328-332]。DCを遺伝的手段により形質導入して、このような腫瘍抗原を発現させることもできる。DCは、免疫化目的のため、腫瘍細胞へと直接的に融合されていてもよい [Kugler, A. et al. (2000) Nature Medicine 6:332-336]。ワクチン接種の方法として、DC免疫化は、PD-1 遮断と有効に組み合わせて、より強力な抗腫瘍応答を活性化することができる。

30

【0482】

別の態様では、この組合せは、免疫チェックポイントモジュレーター(阻害剤もしくは活性化因子[例えば、LAG-3 阻害剤(例えば、抗LAG-3 抗体分子)、PD-1 阻害剤(例えば、抗PD-1 抗体分子)、TIM-3 モジュレーター(例えば、TIM-3 活性化因子または阻害剤、例えば、抗TIM-3 抗体分子)またはCTLA-4 阻害剤(例えば、抗CTLA-4 抗体)]またはこれらのいずれかの組合せをさらに含む。

【0483】

PD-L1 遮断は、標準がん処置と組み合わせることもできる。PD-L1 遮断は、化学療法管理体制と有効に組み合わせることができる。このような事例では、投与される化学療法試薬の用量を低下させることが可能となり得る [Mokyr, M. et al. (1998) Cancer Research 58: 5301-5304]。ある特定の態様では、本明細書に記載されている方法および組成物は、他の抗体分子、化学療法、他の抗がん療法(例えば、標的化抗がん療法または腫瘍溶解薬)、細胞傷害剤、免疫に基づく療法(例えば、サイトカイン)、外科的および/または放射線手技のうち1種または複数と組み合わせて投与される。組み合わせる投与することができる例示的な細胞傷害剤は、微小管阻害性薬剤、トポイソメラーゼ阻害剤、抗代謝剤、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、アントラサイクリン、ピンカルカロイド、挿入剤、シグナル伝達経路に干渉することができる薬剤、アポトーシスを促進する薬剤、プロテアソーム阻害剤および放射線照射(例えば、局所的または全身照射)を含む。

40

50

## 【0484】

それに代えて、または、前述の組合せと組み合わせで、本明細書に記載されている方法および組成物は、次のうち1種または複数と組み合わせで投与することができる：免疫調節薬(例えば、共刺激性分子の活性化因子または阻害性分子の阻害剤)；ワクチン、例えば、治療用がんワクチン；または他の形態の細胞免疫療法。

## 【0485】

抗PD-L1抗体分子の例示的な非限定的な組合せおよび使用として、次のものが挙げられる。

## 【0486】

ある特定の態様では、抗PD-L1抗体分子は、共刺激性分子または阻害性分子、例えば、共阻害性リガンドまたは受容体のモジュレーターと組み合わせで投与される。

10

## 【0487】

ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、共刺激性分子のモジュレーター、例えば、アゴニストと組み合わせで投与される。ある態様では、共刺激性分子のアゴニストは、OX40、CD2、CD27、CDS、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)、ICOS(CD278)、4-1BB(CD137)、GITR、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3またはCD83リガンドのアゴニスト(例えば、アゴニスト抗体またはその抗原結合性断片または可溶性融合体)から選択される。

## 【0488】

別の態様では、抗PD-L1抗体分子は、共刺激性分子、例えば、CD28、CD27、ICOSおよびGITRの共刺激性ドメインを含む正のシグナルに関連するアゴニストと組み合わせで使用される。

20

## 【0489】

例示的なGITRアゴニストは、例えば、米国特許第6,111,090号、欧州特許第090505(B1)号、米国特許第8,586,023号、PCT公開WO2010/003118および2011/090754に記載されているGITR融合タンパク質、または例えば、米国特許第7,025,962号、欧州特許第1947183(B1)号、米国特許第7,812,135号、米国特許第8,388,967号、米国特許第8,591,886号、欧州特許第EP1866339号、PCT公開WO2011/028683、PCT公開WO2013/039954、PCT公開WO2005/007190、PCT公開WO2007/133822、PCT公開WO2005/055808、PCT公開WO99/40196、PCT公開WO2001/03720、PCT公開WO99/20758、PCT公開WO2006/083289、PCT公開WO2005/115451、米国特許第7,618,632号およびPCT公開WO2011/051726に記載されている抗GITR抗体等、GITR融合タンパク質および抗GITR抗体(例えば、二価抗GITR抗体)を含む。

30

## 【0490】

ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、免疫チェックポイント分子の阻害性分子の阻害剤と組み合わせで投与される。当業者であれば、用語「免疫チェックポイント」が、CD4およびCD8 T細胞の細胞表面における分子の群を意味することを理解されよう。このような分子は、抗腫瘍免疫応答を下方モジュレートまたは阻害するための「ブレーキ」として有効に機能することができる。免疫チェックポイント分子として、免疫細胞を直接的に阻害する、プログラム死1(PD-1)、細胞傷害性Tリンパ球抗原4(CTLA-4)、B7H1、B7H4、OX-40、CD137、CD40およびLAG-3が挙げられるがこれらに限定されない。本発明の方法において有用な免疫チェックポイント阻害剤として作用することができる免疫療法剤として、PD-1、PD-L2、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、CEACAM(例えば、CEACAM-1、CEACAM-3および/またはCEACAM-5)および/またはTGFRベータの阻害剤が挙げられるがこれらに限

40

50

定されない。阻害性分子の阻害は、DNA、RNAまたはタンパク質レベルでの阻害によって行うことができる。態様では、阻害性核酸(例えば、dsRNA、siRNAまたはshRNA)を使用して、阻害性分子の発現を阻害することができる。他の態様では、阻害性シグナルの阻害剤は、阻害性分子に結合するポリペプチド、例えば、可溶性リガンドまたは抗体もしくはその抗原結合性断片である。

#### 【0491】

ある態様では、阻害剤は、PD-1、PD-L2またはCTLA-4に結合する可溶性リガンド(例えば、CTLA-4-IgまたはTIM-3-Ig)または抗体もしくは抗体断片である。例えば、抗PD-L1抗体分子は、抗CTLA-4抗体、例えば、イピリムマブと組み合わせて投与して、例えば、がん(例えば、メラノーマ、例えば、転移性メラノーマ; 肺がん、例えば、非小細胞肺癌; または前立腺がんから選択されるがん)を処置することができる。例示的な抗CTLA-4抗体は、トレメリムマブ(Pfizerから入手できるIgG2モノクローナル抗体、以前はチシリムマブ(ticilimumab)、CP-675,206として公知); およびイピリムマブ(CTLA-4抗体、MDX-010、CAS番号477202-00-9としても公知)を含む。ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、処置後に、例えば、BRAF阻害剤(例えば、ベムラフェニブまたはダブラフェニブ)ありまたはなしの抗CTLA-4抗体(例えば、イピリムマブ)によるメラノーマの処置後に投与される。使用することができる例示的な用量は、約1~10mg/kg、例えば、3mg/kgの抗PD-L1抗体分子の用量および約3mg/kgの抗CTLA-4抗体、例えば、イピリムマブの用量を含む。

10

20

#### 【0492】

免疫阻害性分子、例えば、PD-L1およびLAG-3は、T細胞機能を調節、例えば、相乗的に調節して、腫瘍免疫エスケープを促進することができる。別の態様では、抗PD-L1抗体分子は、抗LAG-3抗体またはその抗原結合性断片と組み合わせて投与される。別の態様では、抗PD-L1抗体分子は、抗TIM-3抗体またはその抗原結合性断片と組み合わせて投与される。なお他の態様では、抗PD-L1抗体分子は、抗LAG-3抗体および抗TIM-3抗体、またはこれらの抗原結合性断片と組み合わせて投与される。本明細書に列挙されている抗体の組合せは、別々に、例えば、別々の抗体として、または連結させて、例えば、二重特異性もしくは三重特異性抗体分子として投与することができる。

30

#### 【0493】

ある態様では、本明細書に開示されている方法のいずれかにおいて使用されるTIM-3、LAG-3および/またはPD-1に対する抗体分子(例えば、単一、二重または三重特異性抗体)は、本明細書に記載されているアミノ酸配列を含む、または本明細書に記載されているヌクレオチド配列によってコードされる[例えば、後述の218頁から始まる表題「免疫チェックポイント分子の阻害剤」のセクションに開示されている通り(その中で言及されているあらゆる刊行物を含む)]。

#### 【0494】

別の態様では、抗PD-L1抗体分子は、CEACAM阻害剤(例えば、CEACAM-1、CEACAM-3および/またはCEACAM-5阻害剤)、例えば、抗CEACAM抗体分子と組み合わせて投与される。別の態様では、抗PD-L1抗体分子は、CEACAM-1阻害剤、例えば、抗CEACAM-1抗体分子と組み合わせて投与される。別の態様では、抗PD-L1抗体分子は、CEACAM-5阻害剤、例えば、抗CEACAM-5抗体分子と組み合わせて投与される。ある態様では、抗PD-L1抗体分子および抗TIM-3もしくは抗LAG-3抗体、またはこれらの抗原結合性断片を含む二重特異性抗体が投与される。ある特定の態様では、本明細書に列挙されている抗体の組合せは、がん、例えば、本明細書に記載されているがん(例えば、固形腫瘍)の処置に使用される。前述の組合せの有効性は、当該技術分野で公知の動物モデルにおいて検査することができる。

40

#### 【0495】

50

ある態様では、C E A C A M (例えば、C E A C A M - 1 および / または C E A C A M - 5) の阻害剤は、抗 C E A C A M 抗体分子である。理論に制約されることは望まないが、C E A C A M - 1 は、T I M - 3 のリガンドおよびパートナーとして記載された(例えば、W O 2 0 1 4 / 0 2 2 3 3 2 を参照)。抗 T I M - 3 および抗 C E A C A M - 1 抗体の組合せの相乗的インビボ効果は、異種移植がんモデルにおいて検出された(例えば、W O 2 0 1 4 / 0 2 2 3 3 2 を参照)。例えば、Markel et al. J Immunol. 2002 Mar 15;168(6):2803-10; Markel et al. J Immunol. 2006 Nov 1;177(9):6062-71; Markel et al. Immunology. 2009 Feb;126(2):186-200; Markel et al. Cancer Immunol Immunother. 2010 Feb;59(2):215-30; Ortenberg et al. Mol Cancer Ther. 2012 Jun;11(6):1300-10; Stern et al. J Immunol. 2005 Jun 1;174(11):6692-701; Zheng et al. PLoS One. 2010 Sep 2;5(9). pii: e12529 に記載されている通り、腫瘍は、免疫系を阻害するために C E A C A M - 1 または C E A C A M - 5 を使用すると考えられる。よって、C E A C A M 阻害剤を、本明細書に記載されている他の免疫調節薬(例えば、抗 P D - 1 または抗 T I M - 3 阻害剤)と共に使用して、がん、例えば、メラノーマ、肺がん(例えば、N S C L C)、膀胱、結腸もしくは卵巣がんまたは本明細書に記載されている他のがんに対する免疫応答を増強することができる。ある態様では、C E A C A M の阻害剤は、W O 2 0 1 0 / 1 2 5 5 7 1、W O 2 0 1 3 / 8 2 3 6 6 および W O 2 0 1 4 / 0 2 2 3 3 2 に記載されている抗 C E A C A M - 1 抗体、例えば、モノクローナル抗体 3 4 B 1、2 6 H 7 および 5 F 4、または例えば、U S 2 0 0 4 / 0 0 4 7 8 5 8、U S 7, 1 3 2, 2 5 5 および W O 9 9 / 5 2 5 5 2 に記載されているその組換え型である。他の態様では、抗 C E A C A M 抗体は、例えば、W O 2 0 1 0 / 1 2 5 5 7 1、W O 2 0 1 3 / 0 5 4 3 3 1 および U S 2 0 1 4 / 0 2 7 1 6 1 8 に記載されている抗 C E A C A M - 1 および / または抗 C E A C A M - 5 抗体分子である。

10

20

30

40

50

#### 【 0 4 9 6 】

ある態様では、P D - L 1 および L A G - 3 免疫阻害性分子(例えば、抗体分子)は、互いに組み合わせて投与されて、例えば、がんを処置する。ある態様では、患者は、P D - 1 阻害剤(例えば、本明細書に記載されている抗体分子)および / または P D - L 1 阻害剤(例えば、抗体分子)による治療法の間に行進した(例えば、腫瘍成長を経験した)患者である。ある態様では、P D - L 1 抗体分子および / または P D - L 1 抗体分子による治療法は継続され、L A G - 3 免疫阻害性分子(例えば、抗体)が治療法に加えられる。

#### 【 0 4 9 7 】

ある態様では、P D - L 1 および T I M - 3 免疫阻害性分子(例えば、抗体分子)は、互いに組み合わせて投与されて、例えば、がんを処置する。ある態様では、患者は、P D - L 1 阻害剤(例えば、本明細書に記載されている抗体分子)および / または P D - L 1 阻害剤(例えば、抗体分子)による治療法の間に行進した(例えば、腫瘍成長を経験した)患者である。ある態様では、P D - 1 抗体分子および / または P D - L 1 抗体分子による治療法は継続され、T I M - 3 免疫阻害性分子(例えば、抗体)が治療法に加えられる。

#### 【 0 4 9 8 】

他の態様では、抗 P D - L 1 抗体分子は、サイトカイン、例えば、インターロイキン - 2、- 1 5、- 1 2 または - 2 1 と組み合わせて投与される。ある特定の態様では、本明細書に記載されている抗 P D - L 1 抗体分子およびサイトカインの組合せは、がん、例えば、本明細書に記載されているがん(例えば、固形腫瘍またはメラノーマ)の処置に使用される。

#### 【 0 4 9 9 】

抗 P D - L 1 抗体分子と組み合わせて使用することができる例示的な免疫調節薬として、例えば、アフツズマブ[R o c h e (登録商標)から入手することができる]; ペグフィルグラスチム[N e u l a s t a (登録商標)]; レナリドマイド[C C - 5 0 1 3、R e v l i m i d (登録商標)]; サリドマイド[T h a l o m i d (登録商標)]; アクチミド(actimid)(C C 4 0 4 7); およびサイトカイン、例えば、I L - 2 1 または I R X - 2 (I R X T h e r a p e u t i c s から入手することができる、インターロイキン 1、インター

ロイキン2およびインターフェロン、CAS 951209-71-5を含むヒトサイトカインの混合物)が挙げられるがこれらに限定されない。

【0500】

なお他の態様では、抗PD-L1抗体分子は、進行性または転移性がんを有する対象[例えば、転移性(metastic)および反復性NSCLがんを有する患者]において、インドールアミン-ピロール2,3-ジオキシゲナーゼ(IDO)阻害剤(例えば、INCB24360)と組み合わせて使用される。

【0501】

他の態様では、抗PD-L1抗体分子は、次のうち1種または複数と併せて(例えば、その前に、それと同時にまたはその後)対象に投与される：骨髄移植、フルダラビン等の化学療法剤を使用したT細胞切除療法、外照射療法(XRT)、シクロホスファミドおよび/またはOKT3もしくはCAMPATH等の抗体。ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、CD20と反応する薬剤、例えば、リツキサン(Rituxan)等、B細胞切除療法後に投与される。例えば、ある態様では、対象は、高用量化学療法と続く末梢血幹細胞移植による標準処置を受けることができる。ある特定の態様では、移植後に、対象は、抗PD-L1抗体分子を受ける。追加的な態様では、抗PD-L1抗体分子は、外科手術の前または後に投与される。

【0502】

組合せの別の例は、メラノーマの処置のためのダカルバジン(decarbazine)と組み合わせた抗PD-L1抗体である。理論に制約されることなく、PD-L1遮断および化学療法剤の組み合わせの使用は、大部分の化学療法用化合物の細胞傷害性作用の帰結である細胞死によって容易になると考えられ、これにより、抗原提示経路における腫瘍抗原のレベル増加をもたらす。細胞死によりPD-L1遮断と共に相乗作用をもたらす他の併用療法は、放射線照射、外科手術およびホルモン欠乏である。これらのプロトコルのそれぞれは、宿主における腫瘍抗原の供給源を生じる。血管新生阻害剤をPD-L1遮断と組み合わせることもできる。血管新生の阻害は、宿主抗原提示経路に腫瘍抗原を供給し得る腫瘍細胞死をもたらす。

【0503】

PD-L1遮断抗体は、二重特異性抗体と組み合わせて使用することもできる。二重特異性抗体を使用して、2種の別々の抗原を標的とすることができる。例えば、抗Fc受容体/抗腫瘍抗原(例えば、Her-2/neu)二重特異性抗体は、腫瘍部位へのマクロファージの標的化に使用された。この標的化は、腫瘍特異的応答をより有効に活性化することができる。これらの応答のT細胞腕は、PD-L1遮断の使用によって増大されるであろう。あるいは、抗原は、腫瘍抗原および樹状細胞特異的細胞表面マーカーに結合する二重特異性抗体の使用により、DCへと直接的に送達することができる。

【0504】

腫瘍は、多種多様な機構によって宿主免疫監視を回避する。これらの機構のうち多くは、腫瘍によって発現される免疫抑制的なタンパク質の不活性化によって克服することができる。そのようなものとして、とりわけ、TGF-ベータ[Kehrl, J. et al. (1986) J. Exp. Med. 163: 1037-1050]、IL-10[Howard, M. & O'Garra, A. (1992) Immunology Today 13: 198-200]およびFasリガンド[Hahne, M. et al. (1996) Science 274: 1363-1365]が挙げられる。これらの実体のそれぞれに対する抗体またはその抗原結合性断片を抗PD-L1と組み合わせて使用して、免疫抑制剤の効果を相殺することができ、宿主による腫瘍免疫応答に好都合である。

【0505】

宿主免疫応答性の活性化に使用することができる他の抗体を、抗PD-L1と組み合わせて使用することができる。そのようなものとして、DC機能および抗原提示を活性化する樹状細胞の表面における分子が挙げられる。抗CD40抗体は、有効にT細胞ヘルパー活性の代わりとなることができ[Ridge, J. et al. (1998) Nature 393: 474-478]、PD-L1抗体と併せて使用することができる[Ito, N. et al. (2000) Immunobiology 201 (

10

20

30

40

50

5) 527-40]。C T L A - 4 (例えば、米国特許第 5, 8 1 1, 0 9 7 号)、O X - 4 0 [Weinberg, A. et al. (2000) Immunol 164: 2160-2169]、4 - 1 B B [Melero, I. et al. (1997) Nature Medicine 3: 682-685 (1997)]および I C O S [Hutloff, A. et al. (1999) Nature 397: 262-266]等、T細胞共刺激性分子に対する抗体を、T細胞活性化のレベル増加のために提供することもできる。

#### 【0506】

追加的な例示的な標準治療処置については、後述する表題「併用療法」のセクションに記載されている。

#### 【0507】

本明細書に記載されている方法の全てにおいて、PD-L1遮断は、腫瘍抗原の提示増強を提供する、サイトカイン処置(例えば、インターフェロン、GM-CSF、G-CSF、IL-2、IL-21)または二重特異性抗体療法等、他の形態の免疫療法と組み合わせることができる[例えば、Holliger (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448; Poljak (1994) Structure 2:1121-1123を参照]。

#### 【0508】

抗体分子を投与方法は、当該技術分野で公知であり、後述する。使用される分子の適した投薬量は、対象の年齢および体重ならびに使用される特定の薬物に依存するであろう。抗PD-L1抗体分子の投薬量および治療レジメンは、当業者によって決定することができる。ある特定の態様では、抗PD-L1抗体分子は、約1~30mg/kg、例えば、約5~25mg/kg、約10~20mg/kg、約1~5mg/kgまたは約3mg/kgの用量の注射(例えば、皮下または静脈内)によって投与される。ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、約1mg/kg、約3mg/kgまたは10mg/kg、約20mg/kg、約30mg/kgまたは約40mg/kgの用量で投与される。ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、約1~3mg/kgまたは約3~10mg/kgの用量で投与される。ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、約0.5~2、2~4、2~5、5~15または5~20mg/kgの用量で投与される。投薬スケジュールは、例えば、1週間に1回から2、3または4週間に1回へと変動し得る。ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、1週間おきに約10~20mg/kgの用量で投与される。

#### 【0509】

抗体分子は、コンジュゲートせずに使用しても、あるいは第2の薬剤、例えば、細胞傷害性薬物、放射性同位元素、またはタンパク質、例えば、タンパク質毒素もしくはウイルスタンパク質へとコンジュゲートして使用してもよい。この方法は、抗体分子を単独で、または細胞傷害性薬物へとコンジュゲートして、かかる処置を要求する対象に投与することを含む。抗体分子を使用して、種々の治療剤、例えば、細胞傷害性部分、例えば、治療薬、放射性同位元素、植物、真菌もしくは細菌起源の分子または生物学的タンパク質(例えば、タンパク質毒素)または粒子(例えば、組換えウイルス粒子、例えば、ウイルスコートタンパク質を介して)、またはこれらの混合物を送達することができる。

#### 【0510】

##### 免疫抑制

免疫抑制は、免疫系の活性化または有効性を低下させる行為が関与する。免疫系それ自体のある部分は、免疫系の他の箇所に免疫抑制効果を有し、免疫抑制は、他の状態の処置に対する有害反応として生じ得る。

#### 【0511】

計画的に誘導された免疫抑制[例えば、免疫抑制剤(例えば、免疫抑制薬または環境毒素)、外科手術(脾摘出術)、血漿交換または放射線照射による]を行って、身体が臓器移植を拒絶するのを予防することができる、骨髄移植後に移植片対宿主病を処置することができる、または関節リウマチもしくはクローン病等の自己免疫疾患を処置することができる。

#### 【0512】

非計画的免疫抑制は、例えば、栄養不良、加齢、多くの種類のがん(例えば、白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫)およびある特定の慢性感染、例えば、ヒト免疫不全ウイルス(H

10

20

30

40

50

I V)において生じ得る。非計画的免疫抑制における望まれない効果は、病原体、例えば、細菌およびウイルスに対する易罹患性増加をもたらす免疫不全である。免疫不全は、ある特定の免疫抑制薬物の潜在的な有害効果となり得る。本明細書において、ある態様では、用語「免疫抑制された」、「免疫不全」または「免疫低下された」は、互換的に使用することができる。

#### 【0513】

免疫抑制は、敗血症患者における主な死因の1つである。好中球は、自然免疫学の古典的な構成成分であるが、好中球は、抗原提示機能を呈し、PD-L1を発現することによりリンパ球増殖を阻害する場合がある。

#### 【0514】

したがって、ある態様では、本発明は、治療有効量の本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子を対象に投与することを含む、対象における免疫抑制を阻害する方法を提供する。ある態様では、本方法は、敗血症の処置に適する。

#### 【0515】

ある面では、対象を処置する、例えば、対象における免疫抑制を低下または緩解させる方法が提供される。態様では、対象は、敗血症を患っている、または敗血症の発症リスクがある。別の態様では、対象は、慢性感染(例えば、HIV)またはがんを有するまたはその発症リスクがある。また別の態様では、対象は、抗がん療法、例えば、化学療法または放射線療法を受けている、またはこれを受けたことがある。本方法は、本明細書に記載されている1種または複数の抗PD-L1抗体分子を単独で、または他の薬剤もしくは治療モダリティと組み合わせて対象に投与することを含む。

#### 【0516】

##### 追加的な併用療法

抗PD-L1抗体分子は、他の治療法と組み合わせて使用することができる。例えば、併用療法は、1種または複数の追加的な治療剤、例えば、1種または複数の抗がん剤、細胞傷害性または細胞分裂停止薬剤、ホルモン処置、ワクチンおよび/または他の免疫療法と同時製剤化および/または同時投与される、本発明の組成物を含むことができる。他の態様では、抗体分子は、外科手術、放射線照射、冷凍外科療法および/または温熱療法を含む他の治療的処置モダリティと組み合わせて投与される。かかる併用療法は、投与される治療剤のより低い投薬量を有利に利用することができ、これにより、様々な単独療法に伴う可能性のある毒性または合併症を回避する。

#### 【0517】

「と組み合わせて」とは、治療法または治療剤が、同時に投与されなければならないおよび/または一緒にデリバリーのために製剤化されなければならないと暗示することを目的としないが、このようなデリバリー方法は、本明細書に記載されている範囲内にある。抗PD-L1抗体分子は、1種または複数の他の追加的な治療法または治療剤と同時発生的に、それに先立ち、またはその後投与することができる。抗PD-L1抗体分子および他の薬剤または治療プロトコールは、いずれかの順序で投与することができる。一般に、各薬剤は、該薬剤のために決定された用量および/またはタイム・スケジュールで投与されるであろう。この組合せにおいて利用される追加的な治療剤が、単一の組成物において一緒に投与されても、または異なる組成物において別々に投与されてもよいことがさらに認められるであろう。一般に、組合せにおいて利用される追加的な治療剤が、これらが個々に利用されるレベルを超えないレベルで利用されることが予想される。ある態様では、組合せにおいて利用されるレベルは、個々に利用されるレベルよりも低くなるであろう。

#### 【0518】

##### 免疫調節薬

ある特定の態様では、抗PD-L1抗体分子と組み合わせて使用されるまたは本明細書に開示されている組合せにおける(例えば、抗原提示組合せから選択される治療剤と組み合わせた)免疫調節薬は、免疫チェックポイント分子の阻害剤である。ある態様では、免

10

20

30

40

50

疫調節薬は、PD - 1、PD - L 1、PD - L 2、CTLA - 4、TIM - 3、LAG - 3、CEACAM (例えば、CEACAM - 1、- 3および/または - 5)、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4および/またはTGFRベータの阻害剤である。ある態様では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD - 1、PD - L 1、LAG - 3、TIM - 3、CEACAM (例えば、CEACAM - 1、- 3および/または - 5)、CTLA - 4またはこれらのいずれかの組合せを阻害する。

【0519】

阻害性分子の阻害は、DNA、RNAまたはタンパク質レベルで行うことができる。態様では、阻害性核酸 (例えば、dsRNA、siRNAまたはshRNA) を使用して、阻害性分子の発現を阻害することができる。他の態様では、阻害性シグナルの阻害剤は、阻害性分子に結合するポリペプチド、例えば、可溶性リガンド (例えば、PD - 1 - IgまたはCTLA - 4 Ig) または抗体もしくはその抗原結合性断片 ; 例えば、PD - 1、PD - L 1、PD - L 2、CEACAM (例えば、CEACAM - 1、- 3および/または - 5)、CTLA - 4、TIM - 3、LAG - 3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4および/またはTGFRベータ、またはこれらの組合せに結合する抗体またはその断片 (本明細書において、「抗体分子」とも称される) である。

10

【0520】

ある特定の態様では、抗体分子は、二重特異性または多重特異性抗体分子の形態である。ある態様では、二重特異性抗体分子は、PD - 1またはPD - L 1に対する第1の結合特異性、および第2の結合特異性、例えば、TIM - 3、CEACAM (例えば、CEACAM - 1、- 3および/または - 5)、LAG - 3またはPD - L 2に対する第2の結合特異性を有する。ある態様では、二重特異性抗体分子は、PD - 1またはPD - L 1およびTIM - 3に結合する。別の態様では、二重特異性抗体分子は、PD - 1またはPD - L 1およびLAG - 3に結合する。別の態様では、二重特異性抗体分子は、PD - 1またはPD - L 1およびCEACAM (例えば、CEACAM - 1、- 3および/または - 5) に結合する。別の態様では、二重特異性抗体分子は、PD - 1またはPD - L 1およびCEACAM - 1に結合する。さらに別の態様では、二重特異性抗体分子は、PD - 1またはPD - L 1およびCEACAM - 3に結合する。また別の態様では、二重特異性抗体分子は、PD - 1またはPD - L 1およびCEACAM - 5に結合する。別の態様では、二重特異性抗体分子は、PD - 1またはPD - L 1に結合する。また別の態様では、二重特異性抗体分子は、PD - 1およびPD - L 2に結合する。別の態様では、二重特異性抗体分子は、TIM - 3およびLAG - 3に結合する。別の態様では、二重特異性抗体分子は、CEACAM (例えば、CEACAM - 1、- 3および/または - 5) およびLAG - 3に結合する。別の態様では、二重特異性抗体分子は、CEACAM (例えば、CEACAM - 1、- 3および/または - 5) およびTIM - 3に結合する。多重特異性抗体分子、例えば、PD - 1またはPD - 1に対する第1の結合特異性、ならびにTIM - 3、CEACAM (例えば、CEACAM - 1、- 3および/または - 5)、LAG - 3またはPD - L 2のうち2種以上に対する第2および第3の結合特異性を含む三重特異性抗体において、前述の分子のいかなる組合せを作製してもよい。

20

30

40

【0521】

ある特定の態様では、免疫調節薬は、PD - 1、例えば、ヒトPD - 1の阻害剤 (例えば、本明細書に記載されている抗体分子) である。別の態様では、免疫調節薬は、PD - L 1、例えば、ヒトPD - L 1の阻害剤である。ある態様では、PD - 1またはPD - L 1の阻害剤は、PD - 1またはPD - L 1に対する抗体分子である。PD - 1またはPD - L 1阻害剤は、単独で、または他の免疫調節薬と組み合わせて、例えば、LAG - 3、TIM - 3、CEACAM (例えば、CEACAM - 1、- 3および/または - 5) もしくはCTLA - 4の阻害剤と組み合わせて投与することができる。例示的な態様では、PD - 1またはPD - L 1の阻害剤、例えば、抗PD - 1またはPD - L 1抗体分子は、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。別の態様では

50

、PD-1またはPD-L1の阻害剤、例えば、抗PD-1またはPD-L1抗体分子は、TIM-3阻害剤、例えば、抗TIM-3抗体分子と組み合わせて投与される。別の態様では、PD-1またはPD-L1の阻害剤、例えば、抗PD-1またはPD-L1抗体分子は、CEACAM阻害剤(例えば、CEACAM-1、-3および/または-5阻害剤)、例えば、抗CEACAM抗体分子と組み合わせて投与される。別の態様では、PD-1またはPD-L1の阻害剤、例えば、抗PD-1またはPD-L1抗体分子は、CEACAM-1阻害剤、例えば、抗CEACAM-1抗体分子と組み合わせて投与される。別の態様では、PD-1またはPD-L1の阻害剤、例えば、抗PD-1またはPD-L1抗体分子は、CEACAM-5阻害剤、例えば、抗CEACAM-5抗体分子と組み合わせて投与される。なお他の態様では、PD-1またはPD-L1の阻害剤、例えば、抗PD-1抗体分子は、LAG-3阻害剤、例えば、抗LAG-3抗体分子およびTIM-3阻害剤、例えば、抗TIM-3抗体分子と組み合わせて投与される。PD-1阻害剤と免疫調節薬の他の組合せ[例えば、PD-L2、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、CEACAM(例えば、CEACAM-1、-3および/または-5)、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4および/またはTGFRのうち1種または複数]もまた、本発明の範囲内にある。チェックポイント分子の阻害剤の前述の組合せにおいて、当該技術分野で公知のまたは本明細書に開示されている抗体分子のいずれを使用してもよい。

10

#### 【0522】

他の態様では、免疫調節薬は、CEACAM(例えば、CEACAM-1、-3および/または-5)、例えば、ヒトCEACAM(例えば、CEACAM-1、-3および/または-5)の阻害剤である。ある態様では、免疫調節薬は、CEACAM-1、例えば、ヒトCEACAM-1の阻害剤である。別の態様では、免疫調節薬は、CEACAM-3、例えば、ヒトCEACAM-3の阻害剤である。別の態様では、免疫調節薬は、CEACAM-5、例えば、ヒトCEACAM-5の阻害剤である。ある態様では、CEACAM(例えば、CEACAM-1、-3および/または-5)の阻害剤は、CEACAM(例えば、CEACAM-1、-3および/または-5)に対する抗体分子である。CEACAM(例えば、CEACAM-1、-3および/または-5)阻害剤は、単独で、または他の免疫調節薬と組み合わせて、例えば、LAG-3、TIM-3、PD-1、PD-L1もしくはCTLA-4の阻害剤と組み合わせて投与することができる。

20

30

#### 【0523】

他の態様では、免疫調節薬は、LAG-3、例えば、ヒトLAG-3の阻害剤である。ある態様では、LAG-3の阻害剤は、LAG-3に対する抗体分子である。LAG-3阻害剤は、単独で、または他の免疫調節薬と組み合わせて、例えば、CEACAM(例えば、CEACAM-1、-3および/または-5)、TIM-3、PD-1、PD-L1もしくはCTLA-4の阻害剤と組み合わせて投与することができる。

#### 【0524】

他の態様では、免疫調節薬は、TIM-3、例えば、ヒトTIM-3の阻害剤である。ある態様では、TIM-3の阻害剤は、TIM-3に対する抗体分子である。TIM-3阻害剤は、単独で、または他の免疫調節薬と組み合わせて、例えば、CEACAM(例えば、CEACAM-1、-3および/または-5)、LAG-3、PD-1、PD-L1もしくはCTLA-4の阻害剤と組み合わせて投与することができる。

40

#### 【0525】

ある特定の態様では、本明細書に開示されている組合せにおいて使用される(例えば、抗原提示組合せから選択される治療剤と組み合わせた)免疫調節薬は、共刺激性分子の活性化因子またはアゴニストである。ある態様では、共刺激性分子のアゴニストは、OX40、CD2、CD27、CD28、CDS、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)、ICOS(CD278)、4-1BB(CD137)、GITR、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3またはCD83リガンドのアゴニスト(例えば、アゴニス

50

ト抗体もしくはその抗原結合性断片または可溶性融合体)から選択される。

【0526】

他の態様では、免疫調節薬は、GITRアゴニストである。ある態様では、GITRアゴニストは、GITRに対する抗体分子である。GITRアゴニストは、単独で、または他の免疫調節薬と組み合わせて、例えば、PD-1、PD-L1、CTLA-4、CEACAM(例えば、CEACAM-1、-3および/または-5)、TIM-3もしくはLAG-3の阻害剤と組み合わせて投与することができる。ある態様では、抗GITR抗体分子は、GITRおよびPD-1、PD-L1、CTLA-4、CEACAM(例えば、CEACAM-1、-3および/または-5)、TIM-3またはLAG-3に結合する二重特異性抗体である。例示的なある態様では、抗GITR抗体分子は、抗PD-1抗体分子(例えば、本明細書に記載されている抗PD-1分子)と組み合わせて投与される。GITR抗体分子および抗PD-1抗体分子は、別々の抗体組成物、または二重特異性抗体分子としての形態となることができる。他の態様では、GITRアゴニストは、他の共刺激性分子、例えば、OX40、CD2、CD27、CD28、CDS、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)、ICOS(CD278)、4-1BB(CD137)、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、Nkp80、CD160、B7-H3またはCD83リガンドのアゴニストと組み合わせて投与することができる。

10

【0527】

他の態様では、免疫調節薬は、共刺激性分子の活性化因子(例えば、OX40アゴニスト)である。ある態様では、OX40アゴニストは、OX40に対する抗体分子である。OX40アゴニストは、単独で、または他の免疫調節薬と組み合わせて、例えば、PD-1、PD-L1、CTLA-4、CEACAM(例えば、CEACAM-1、-3および/または-5)、TIM-3もしくはLAG-3の阻害剤と組み合わせて投与することができる。ある態様では、抗OX40抗体分子は、GITRおよびPD-1、PD-L1、CTLA-4、CEACAM(例えば、CEACAM-1、-3および/または-5)、TIM-3またはLAG-3に結合する二重特異性抗体である。例示的なある態様では、OX40抗体分子は、抗PD-1抗体分子(例えば、本明細書に記載されている抗PD-1分子)と組み合わせて投与される。OX40抗体分子および抗PD-1抗体分子は、別々の抗体組成物または二重特異性抗体分子としての形態となることができる。他の態様では、OX40アゴニストは、他の共刺激性分子、例えば、GITR、CD2、CD27、CD28、CDS、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)、ICOS(CD278)、4-1BB(CD137)、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、Nkp80、CD160、B7-H3またはCD83リガンドのアゴニストと組み合わせて投与することができる。

20

30

【0528】

チェックポイント阻害剤の阻害剤または共刺激性分子のアゴニストの単なる例示的な組合せが、本明細書に提供されていることに留意されたい。これらの薬剤の追加的な組合せは、本発明の範囲内にある。

【0529】

ある特定の態様では、本明細書に記載されている抗PD-L1分子は、当該技術分野で公知のPD-1、PD-L1および/またはPD-L2の1種または複数の他の阻害剤と組み合わせて投与される。アンタゴニストは、抗体、その抗原結合性断片、イムノアドヘシン、融合タンパク質またはオリゴペプチドとなることができる。ある態様では、他の抗PD-1抗体は、MDX-1106、Merck 3475またはCT-011から選択される。ある態様では、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)に融合されたPD-L1またはPD-L2の細胞外またはPD-1結合部分を含むイムノアドヘシン]である。ある態様では、PD-1阻害剤は、AMP-224である。ある態様では、PD-L1阻害剤は、抗PD-L1抗体である。ある態様では、抗PD-L1結合アンタゴニストは、YW243.55.S70、MPDL

40

50

3280A、MEDI-4736、MSB-0010718CまたはMDX-1105から選択される。BMS-936559としても公知のMDX-1105は、WO2007/005874に記載されている抗PD-L1抗体である。抗体YW243.55.S70(それぞれ配列番号20および21に示す重鎖および軽鎖可変領域配列)は、WO2010/077634に記載されている抗PD-L1である。

#### 【0530】

MDX-1106-04、ONO-4538またはBMS-936558としても公知のMDX-1106は、WO2006/121168に記載されている抗PD-1抗体である。MK-3475またはSCH-900475としても公知のMerck3745は、WO2009/114335に記載されている抗PD-1抗体である。ピディリズマブ(CT-011; Cure Tech)は、PD-1に結合するヒト化IgG1kモノクローナル抗体である。ピディリズマブおよび他のヒト化抗PD-1モノクローナル抗体は、WO2009/101611に開示されている。他の態様では、抗PD-1抗体は、ペムプロリズマブである。ペムプロリズマブ(商品名Keytruda、以前はランプロリズマブ、MK-3475としても公知)は、例えば、Hamid, O. et al. (2013) New England Journal of Medicine 369 (2): 134-44に開示されている。AMP-224(B7-DCIg; Amplimmune; 例えば、WO2010/027827およびWO2011/066342に開示)は、PD-1およびB7-H1の間の相互作用を遮断するPD-L2 Fc融合可溶性受容体である。他の抗PD-1抗体は、とりわけAMP 514(Amplimmune)、例えば、US8,609,089、US2010028330および/またはUS20120114649に開示されている抗PD-1抗体を含む。

#### 【0531】

ある態様では、他の抗PD-1抗体は、MDX-1106である。MDX-1106の代替名は、MDX-1106-04、ONO-4538、BMS-936558またはニボルマブを含む。ある態様では、抗PD-1抗体は、ニボルマブ(CAS登録番号: 946414-94-4)である。ニボルマブ(BMS-936558またはMDX1106とも称される; Bristol-Myers Squibb)は、PD-1を特異的に遮断する完全なヒトIgG4モノクローナル抗体である。ニボルマブ(クローン5C4)およびPD-1に特異的に結合する他のヒトモノクローナル抗体は、US8,008,449およびWO2006/121168に開示されている。ペムプロリズマブまたはランプロリズマブ(MK-3475とも称される; Merck)は、PD-1に結合するヒト化IgG4モノクローナル抗体である。ペムプロリズマブおよび他のヒト化抗PD-1抗体は、US8,354,509およびWO09/114335に開示されている。MDPL3280A(Genentech/Roche)は、PD-L1に結合するヒトFc最適化IgG1モノクローナル抗体である。MDPL3280AおよびPD-L1に対する他のヒトモノクローナル抗体は、米国特許第7,943,743号および米国特許出願公開第20120039906号に開示されている。他の抗PD-L1結合剤は、YW243.55.S70(重鎖および軽鎖可変領域は、WO2010/077634における配列番号20および21に示されている)およびMDX-1105(BMS-936559とも称される、例えば、WO2007/005874に開示されている抗PD-L1結合剤)を含む。

#### 【0532】

ある態様では、本明細書に開示されている方法および組合せのいずれかにおいて使用されるTIM-3、LAG-3および/またはPD-1に対する抗体分子(例えば、単一、二重または三重特異性抗体)は、本明細書に記載されているアミノ酸配列を含む、または本明細書に記載されているヌクレオチド配列によってコードされる[例えば、後述の218頁から始まる表題「免疫チェックポイント分子の阻害剤」のセクションに開示されている通り(その中で言及されているあらゆる刊行物を含む)]。

#### 【0533】

がん治療法

抗PD-L1抗体分子(単独でのまたは他の刺激性薬剤と組み合わせた)およびがんの標

準治療の例示的な組合せは、少なくとも次に挙げるものを含む。ある特定の態様では、抗PD-L1抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子は、標準がん治療用化学療法剤と組み合わせて使用され、そのような標準がん治療用化学療法剤として、アナストロゾール[Arimidex(登録商標)]、ピカルタミド[Casodex(登録商標)]、ブレオマイシン硫酸塩[Blenoxane(登録商標)]、プスルファン[Myleran(登録商標)]、プスルファン注射[Busulfex(登録商標)]、カペシタピン[Xeloda(登録商標)]、N4-ペントキシカルボニル-5-デオキシ-5-フルオロシチジン、カルボプラチン[Paraplatin(登録商標)]、カルムスチン[BiCNU(登録商標)]、クロラムブシル[Leukeran(登録商標)]、シスプラチン[Platinol(登録商標)]、クラドリピン[Leustatin(登録商標)]、シクロホスファミド[Cytosan(登録商標)またはNeosar(登録商標)]、シタラビン、シトシンアラビノシド[Cytosar-U(登録商標)]、シタラビンリボソーム注射[DepoCyt(登録商標)]、ダカルバジン[DTIC-Dome(登録商標)]、ダクチノマイシン(アクチノマイシンD、Cosmegen)、ダウノルピシン塩酸塩[Cerubidine(登録商標)]、ダウノルピシクエン酸塩リボソーム注射[DaunoXome(登録商標)]、デキサメタゾン、ドセタキセル[Taxotere(登録商標)]、ドキシソルピシン塩酸塩[Adriamycin(登録商標)、Rubex(登録商標)]、エトボシド[Vepesid(登録商標)]、フルダラビンリン酸塩[Fludara(登録商標)]、5-フルオロウラシル[Adrucil(登録商標)、Efudex(登録商標)]、フルタミド[Eulixin(登録商標)]、テザシチピン(tezacitibine)、ゲムシタピン[ジフルオロデオキシシチジン(citidine)]、ヒドロキシウレア[Hydrea(登録商標)]、イダルピシン[Idamycin(登録商標)]、イホスファミド[IFEX(登録商標)]、イリノテカン[Camptosar(登録商標)]、L-アスパラギナーゼ[ELSPAR(登録商標)]、ロイコボリンカルシウム、メルファラン[Alkeran(登録商標)]、6-メルカプトプリン[Purinethol(登録商標)]、メトトレキサート[Folex(登録商標)]、ミトキサントロン[Novantrone(登録商標)]、マイロターグ(mylotarg)、バクリタキセル[Taxol(登録商標)]、フェニックス(イットリウム90/MX-DTPA)、ペントスタチン、カルムスチンインプラントによるポリフェプロザン(polifeprosan)20[Gliadel(登録商標)]、タモキシフェンクエン酸塩[Nolvadex(登録商標)]、テニボシド[Vumon(登録商標)]、6-チオグアニン、チオテパ、チラパザミン[Tirazone(登録商標)]、注射用トボテカン塩酸塩[Hycamptin(登録商標)]、ビンブラスチン[Velban(登録商標)]、ピンクリスチン[Oncovin(登録商標)]、ピノレルピン[Navelbine(登録商標)]、イブルチニブ、イデラリシブおよびブレンツキシマブベドチンが挙げられるがこれらに限定されない。

#### 【0534】

例示的なアルキル化剤は、ナイトロジェンマスタード、エチレンイミン誘導体、アルキルスルホン酸塩、ニトロソウレアおよびトリアゼン：ウラシルマスタード[Aminouracil Mustard(登録商標)、Chlorethaminacil(登録商標)、Demethyl dopan(登録商標)、Desmethyl dopan(登録商標)、Haemanthamine(登録商標)、Nordopan(登録商標)、Uracil nitrogen mustard(登録商標)、Uracillost(登録商標)、Uracilmostaza(登録商標)、Uramustin(登録商標)、Uramustine(登録商標)]、クロルメチン[Mustargen(登録商標)]、シクロホスファミド[Cytosan(登録商標)、Neosar(登録商標)、Clafen(登録商標)、Endoxan(登録商標)、Procytos(登録商標)、Revimmune(商標)]、イホスファミド[Mitoxana(登録商標)]、メルファラン[Alkeran(登録商標)]、クロラムブシル[Leukeran(登録商標)]、ピボプロマン[Amedel(登録商標)、Vercyte(登録商標)]、トリエチレンメラミン[Hemel(登録商標)、Hexalen(登録商標)、Hexastat(登録商標)]、トリエチレンチオホスホラミン、テモゾロミド[Temodar(登録商標)]、チオテパ[Thioplex(登録商標)]、プスル

10

20

30

40

50

ファン[B u s i l v e x (登録商標)、M y l e r a n (登録商標)]、カルムスチン[B i C N U (登録商標)]、ロムスチン[C e e N U (登録商標)]、ストレプトゾシン[Z a n o s a r (登録商標)]およびダカルバジン[D T I C - D o m e (登録商標)]を限定することなく含む。追加的な例示的なアルキル化剤は、オキサリプラチン[E l o x a t i n (登録商標)]；テモゾロミド[T e m o d a r (登録商標)およびT e m o d a l (登録商標)]；ダクチノマイシン[アクチノマイシン - Dとしても公知、C o s m e g e n (登録商標)]；メルファラン[L - P A M、L - サルコリシン(sarcolysin)およびフェニルアラニンマスタードとしても公知、A l k e r a n (登録商標)]；アルトレタミン[ヘキサメチルメラミン(HMM)としても公知、H e x a l e n (登録商標)]；カルムスチン[B i C N U (登録商標)]；ベンダムスチン[T r e a n d a (登録商標)]；ブスルファン[B u s u l f e x (登録商標)およびM y l e r a n (登録商標)]；カルボプラチン[P a r a p l a t i n (登録商標)]；ロムスチン[C C N Uとしても公知、C e e N U (登録商標)]；シスプラチン[C D D Pとしても公知、P l a t i n o l (登録商標)およびP l a t i n o l (登録商標) - A Q]；クロラムブシル[L e u k e r a n (登録商標)]；シクロホスファミド[C y t o x a n (登録商標)およびN e o s a r (登録商標)]；ダカルバジン[D T I C、D I Cおよびイミダゾールカルボキサミドとしても公知、D T I C - D o m e (登録商標)]；アルトレタミン[ヘキサメチルメラミン(HMM)としても公知、H e x a l e n (登録商標)]；イホスファミド[I f e x (登録商標)]；プレドニムスチン；プロカルバジン[M a t u l a n e (登録商標)]；メクロレタミン[ナイトロジェンマスタード、ムスチン(mustine)およびメクロロエタミン塩酸塩としても公知、M u s t a r g e n (登録商標)]；ストレプトゾシン[Z a n o s a r (登録商標)]；チオテパ[チオホスホラミド、T E S P AおよびT S P Aとしても公知、T h i o p l e x (登録商標)]；シクロホスファミド[E n d o x a n (登録商標)、C y t o x a n (登録商標)、N e o s a r (登録商標)、P r o c y t o x (登録商標)、R e v i m m u n e (登録商標)]；およびベンダムスチンH C l [T r e a n d a (登録商標)]を限定することなく含む。

10

20

30

40

50

#### 【0535】

例示的なアントラサイクリンは、例えば、ドキシソルピシン[A d r i a m y c i n (登録商標)およびR u b e x (登録商標)]；プレオマイシン[l e n o x a n e (登録商標)]；ダウノルピシン[ダウノルピシン塩酸塩、ダウノマイシンおよびルビドマイシン(rubidomycin)塩酸塩、C e r u b i d i n e (登録商標)]；ダウノルピシンリポソーム型[ダウノルピシンクエン酸塩リポソーム、D a u n o X o m e (登録商標)]；ミトキサントロン[D H A D、N o v a n t r o n e (登録商標)]；エピルピシン[E l l e n c e (商標)]；イダルピシン[I d a m y c i n (登録商標)、I d a m y c i n P F S (登録商標)]；マイトマイシンC[M u t a m y c i n (登録商標)]；ゲルダナマイシン；ハービマイシン；ラビドマイシン；およびデスアセチルラビドマイシンを含む。

#### 【0536】

単独の、または別の免疫調節薬(例えば、抗LAG-3、抗PD-1または抗TIM-3抗体分子)と組み合わせた抗PD-L1抗体分子と組み合わせて使用することができる例示的なピンカルカロイドとして、ピノレルピン酒石酸塩[N a v e l b i n e (登録商標)]、ピンクリスチン[O n c o v i n (登録商標)]およびピンデシン[E l d i s i n e (登録商標)]；ピンプラスチン[ピンプラスチン硫酸塩、ピンカロイコプラスチンおよびV L Bとしても公知、A l k a b a n - A Q (登録商標)およびV e l b a n (登録商標)]；ならびにピノレルピン[N a v e l b i n e (登録商標)]が挙げられるがこれらに限定されない。

#### 【0537】

単独の、または別の免疫調節薬(例えば、抗LAG-3、抗PD-1または抗TIM-3抗体分子)と組み合わせた抗PD-L1抗体分子と組み合わせて使用することができる例示的なプロテアソーム阻害剤として、ボルテゾミブ(V e l c a d e (登録商標))；カルフィルゾミブ(P X - 1 7 1 - 0 0 7、(S) - 4 - メチル - N - ((S) - 1 - ((S) - 4 - メチル - 1 - ((R) - 2 - メチルオキシラン - 2 - イル) - 1 - オキソペンタン - 2 - イル

)アミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)-2-((S)-2-(2-モルホリノアセトアミド)-4-フェニルブタンアミド)-ペンタンアミド); マリゾミブ(NP I - 0052); イキサゾミブシトレート(MLN - 9708); デランゾミブ(CEP - 18770); およびO-メチル-N-[(2-メチル-5-チアゾリル)カルボニル]-L-セリル-O-メチル-N-[(1S)-2-[(2R)-2-メチル-2-オキシラニル]-2-オキソ-1-(フェニルメチル)エチル]-L-セリンアミド(ONX - 0912)が挙げられるがこれらに限定されない。

【0538】

ある態様では、抗PD-L1抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子は、単独で、または別の免疫調節薬(例えば、抗LAG-3、抗PD-1または抗TIM-3抗体分子)と組み合わせて、チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、受容体チロシンキナーゼ(RTK)阻害剤)と組み合わせて使用される。例示的なチロシンキナーゼ阻害剤として、上皮増殖因子(EGF)経路阻害剤[例えば、上皮増殖因子受容体(EGFR)阻害剤]、血管内皮増殖因子(VEGF)経路阻害剤[例えば、血管内皮増殖因子受容体(VEGFR)阻害剤(例えば、VEGFR-1阻害剤、VEGFR-2阻害剤、VEGFR-3阻害剤)]、血小板由来増殖因子(PDGF)経路阻害剤[例えば、血小板由来増殖因子受容体(PDGFR)阻害剤(例えば、PDGFR-阻害剤)]、RAF-1阻害剤、KIT阻害剤およびRET阻害剤が挙げられるがこれらに限定されない。ある態様では、ヘッジホッグ阻害剤と組み合わせて使用される抗がん剤は、アキシチニブ(AG013736)、ボスチニブ(SKI-606)、セジラニブ[RECENTIN(商標)、AZD2171]、ダサチニブ[SPRYCEL(登録商標)、BMS-354825]、エルロチニブ[TARCEVA(登録商標)]、ゲフィチニブ[IRESSA(登録商標)]、イマチニブ[Gleevec(登録商標)、CGP57148B、STI-571]、ラパチニブ[TYKERB(登録商標)、TYVERB(登録商標)]、レスタウルチニブ(CEP-701)、ネラチニブ(HKI-272)、ニロチニブ[TASIGNA(登録商標)]、セマキシニブ(セマキシニブ、SU5416)、スニチニブ[SUTENT(登録商標)、SU11248]、トセラニブ[PALLADIA(登録商標)]、パンデタニブ[ZACTIMA(登録商標)、ZD6474]、パタラニブ(PTK787、PTK/ZK)、トラスツズマブ[HERCEPTIN(登録商標)]、ベバシズマブ[AVASTIN(登録商標)]、リツキシマブ[RITUXAN(登録商標)]、セツキシマブ[ERBITUX(登録商標)]、パニツムマブ[VECTIBIX(登録商標)]、ラニビズマブ[Lucentis(登録商標)]、ニロチニブ[TASIGNA(登録商標)]、ソラフェニブ[NEXAVAR(登録商標)]、アレムツズマブ[CAMPATH(登録商標)]、ゲムツズマブオゾガマイシン[MYLOTARG(登録商標)]、ENMD-2076、PCI-32765、AC220、ドビチニブ乳酸塩(TKI258、CHIR-258)、BIBW 2992[TOVOK(商標)]、SGX523、PF-04217903、PF-02341066、PF-299804、BMS-777607、ABT-869、MP470、BIBF 1120[VARGATEF(登録商標)]、AP24534、JNJ-26483327、MGCD265、DCC-2036、BMS-690154、CEP-11981、チボザニブ(AV-951)、OSI-930、MM-121、XL-184、XL-647、XL228、AEE788、AG-490、AST-6、BMS-599626、CUDC-101、PD153035、ペリチニブ(EKB-569)、パンデタニブ[ザクチマ]、WZ3146、WZ4002、WZ8040、ABT-869(リニファニブ)、AEE788、AP24534(ボナチニブ)、AV-951(チボザニブ)、アキシチニブ、BAY 73-4506(レゴラフェニブ)、プリバニブアラニネート(BMS-582664)、プリバニブ(BMS-540215)、セジラニブ(AZD2171)、CHIR-258(ドビチニブ)、CP 673451、CYC116、E7080、Ki8751、マシチニブ(AB1010)、MGCD-265、モテサニブニリン酸塩(AMG-706)、MP-470、OSI-930、パゾパニブ塩酸塩、PD173074、ソラフェニブトシレート(Bay 43-9006)、SU 5402、TSU-68(SU6668)、パタラニブ、XL880(GSK1363089、E

10

20

30

40

50

X E L - 2 8 8 0 ) からなる群から選択される。選択されるチロシンキナーゼ阻害剤は、スニチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブまたはソラフェニブから選択される。

【 0 5 3 9 】

ある特定の態様では、抗 P D - L 1 抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗 P D - L 1 抗体分子は、単独で、または別の免疫調節薬(例えば、抗 L A G - 3、抗 P D - 1 または抗 T I M - 3 抗体分子)と組み合わせて、血管内皮増殖因子(V E G F)受容体阻害剤と組み合わせて使用される。V E G F / V E G F R の例示的な阻害剤は、本明細書の後述、例えば、表題「組合せにおいて使用される例示的な薬剤」のセクションに開示されている。

【 0 5 4 0 】

ある態様では、抗 P D - L 1 抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗 P D - L 1 抗体分子は、単独で、または別の免疫調節薬(例えば、抗 L A G - 3、抗 P D - 1 または抗 T I M - 3 抗体分子)と組み合わせて、P I 3 K 阻害剤と組み合わせて使用される。ある態様では、P I 3 K 阻害剤は、P I 3 K のデルタおよびガンマアイソフォームの阻害剤である。組み合わせて使用することができる例示的な P I 3 K 阻害剤は、本明細書の後述、例えば、表題「組合せにおいて使用される例示的な薬剤」のセクションに記載されている。

【 0 5 4 1 】

ある態様では、本明細書に記載されている抗 P D - L 1 抗体分子は、単独で、または別の免疫調節薬(例えば、抗 L A G - 3、抗 P D - 1 または抗 T I M - 3 抗体分子)と組み合わせて、m T O R 阻害剤、例えば、本明細書の後述、例えば、表題「組合せにおいて使用される例示的な薬剤」のセクションに開示されている 1 種または複数の m T O R 阻害剤と組み合わせて使用される。

【 0 5 4 2 】

ある態様では、抗 P D - L 1 抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗 P D - L 1 抗体分子は、単独で、または別の免疫調節薬(例えば、抗 L A G - 3、抗 P D - 1 または抗 T I M - 3 抗体分子)と組み合わせて、B R A F 阻害剤、例えば、G S K 2 1 1 8 4 3 6、R G 7 2 0 4、P L X 4 0 3 2、G D C - 0 8 7 9、P L X 4 7 2 0 およびソラフェニブトシレート(B a y 4 3 - 9 0 0 6)と組み合わせて使用される。ある態様では、組合せは、R A F 阻害剤、例えば、デブラフィニブまたは N - { 3 - [ 5 - ( 2 - アミノピリミジン - 4 - イル) - 2 - t e r t - ブチル - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] - 2 - フルオロフェニル} - 2, 6 - ジフルオロベンゼンスルホンアミドを含む。

【 0 5 4 3 】

ある態様では、抗 P D - L 1 抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗 P D - L 1 抗体分子は、単独で、または別の免疫調節薬(例えば、抗 L A G - 3、抗 P D - 1 または抗 T I M - 3 抗体分子)と組み合わせて、M E K 阻害剤と組み合わせて使用される。ある態様では、抗 P D - L 1 抗体および M E K 阻害剤の組合せは、がん(例えば、本明細書に記載されているがん)の処置に使用される。ある態様では、この組合せにより処置されるがんは、メラノーマ、結腸直腸がん、非小細胞肺癌、卵巣がん、乳がん、前立腺がん、膵臓がん、血液学的悪性病変または腎臓細胞癌から選択される。ある特定の態様では、がんは、B R A F 突然変異(例えば、B R A F V 6 0 0 E 突然変異)、B R A F 野生型、K R A S 野生型または活性化 K R A S 突然変異を含む。がんは、初期、中期または後期ステージのものとなることができる。

【 0 5 4 4 】

いかなる M E K 阻害剤を組み合わせて使用してもよく、その例として、A R R Y - 1 4 2 8 8 6、G 0 2 4 4 2 1 0 4 (G S K 1 1 2 0 2 1 2 としても公知)、R D E A 4 3 6、R D E A 1 1 9 / B A Y 8 6 9 7 6 6、A S 7 0 3 0 2 6、G 0 0 0 3 9 8 0 5 (A Z D - 6 2 4 4 またはセルメチニブとしても公知)、B I X 0 2 1 8 8、B I X 0 2 1 8 9、C I - 1 0 4 0 (P D - 1 8 4 3 5 2)、P D 0 3 2 5 9 0 1、P D 9 8 0 5 9、U 0 1 2 6、G D C - 0 9 7 3 {M e t h a n o n e、[ 3, 4 - ジフルオロ - 2 - [( 2 - フ

10

20

30

40

50

ルオロ - 4 - ヨードフェニル)アミノ]フェニル][3 - ヒドロキシ - 3 - (25) - 2 - ピペリジニル - 1 - アゼチジニル] - }、G - 38963、G02443714 (AS703206としても公知)またはこれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和化合物が挙げられるがこれらに限定されない。MEK阻害剤の追加的な例は、それらの内容が参照により本明細書に組み入れられる、WO2013/019906、WO03/077914、WO2005/121142、WO2007/04415、WO2008/024725およびWO2009/085983に開示されている。ある態様では、MEK阻害剤は、トラメチニブまたはN - (3 - {3 - シクロプロピル - 5 - [(2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル)アミノ] - 6, 8 - ジメチル - 2, 4, 7 - トリオキソ - 3, 4, 6, 7 - テトラヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 1(2H) - イル}フェニル)アセトアミドである。

10

## 【0545】

ある態様では、抗PD - L1抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗PD - L1抗体分子は、単独で、または別の免疫調節薬(例えば、抗LAG - 3、抗PD - 1または抗TIM - 3抗体分子)と組み合わせて、JAK2阻害剤、例えば、CEP - 701、INCB18424、CP - 690550[タソシチニブ]と組み合わせて使用される。

## 【0546】

ある態様では、本明細書に記載されている医薬組成物は、単独で、または別の免疫調節薬(例えば、抗LAG - 3、抗PD - L1または抗TIM - 3抗体分子)と組み合わせて、パクリタキセルまたはパクリタキセル薬剤、例えば、TAXOL(登録商標)、タンパク質結合パクリタキセル[例えば、ABRAXANE(登録商標)]と組み合わせて使用される。例示的なパクリタキセル薬剤として、ナノ粒子アルブミン結合パクリタキセル(ABRAXANE、Abraxis Bioscienceにより販売)、ドコサヘキサエン酸結合パクリタキセル[DHA - パクリタキセル、タクソプレキシン(Taxoprexin)、Protargaにより販売)、ポリグルタミン酸塩結合パクリタキセル[PG - パクリタキセル、パクリタキセルポリグルメックス(poliglumex)、CT - 2103、XYOTAX、Cell Therapeuticにより販売)、腫瘍活性化プロドラッグ(TAP)、ANG105(3分子のパクリタキセルに結合されたAngiopoep - 2、ImmunoGenにより販売)、パクリタキセル - EC - 1[erBB2認識ペプチドEC - 1に結合されたパクリタキセル; Li et al., Biopolymers (2007) 87: 225-230を参照]およびグルコースにコンジュゲートされたパクリタキセル[例えば、2' - パクリタキセルメチル2 - グルコピラノシルコハク酸塩、Liu et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2007) 17:617-620を参照]が挙げられるがこれらに限定されない。

20

30

## 【0547】

放射線療法は、外照射療法、内照射療法、インプラント放射線照射、定位的放射線手術、全身性放射線療法、放射線療法および永続的または一時的な組織内密封小線源治療を限定することなく含む、数種類の方法のうち1種または方法の組合せにより投与することができる。用語「密封小線源治療」は、身体の腫瘍にもしくはその付近にまたは他の増殖性組織疾患部位に挿入された、空間的に限局された放射性材料によって送達される放射線療法を指す。この用語は、放射性同位元素(例えば、At - 211、I - 131、I - 125、Y - 90、Re - 186、Re - 188、Sm - 153、Bi - 212、P - 32およびLuの放射性同位元素)への曝露を含むことが企図されるが、これに限定されない。本発明の細胞調整剤(conditioner)としての使用に適した放射線源は、固体および液体の両方を含む。非限定例として、放射線源は、固体供給源としてのI - 125、I - 131、Yb - 169、Ir - 192等の放射性核種、固体供給源としてのI - 125、または光子、ベータ粒子、ガンマ放射線もしくは他の治療光線を発する他の放射性核種となることができる。放射性材料は、放射性核種(複数可)のいずれかの溶液、例えば、I - 125もしくはI - 131の溶液から作製された流体となることもできる、または放射性流体は、Au - 198、Y - 90等、固体放射性核種の小粒子を含有する適した流体のスラリーを使用して産生することができる。さらに、放射性核種(複数可)は、ゲルまたは放射性マイクロスフェアにおいて具体化することができる。

40

50

## 【0548】

単独の、または別の免疫調節薬(例えば、抗LAG-3、抗PD-1または抗TIM-3抗体分子)と組み合わせた抗PD-L1抗体分子は、外科手術；放射線療法{例えば、放射線照射野が設計された三次元原体照射放射線療法が関与する外照射療法、局所的放射線照射[例えば、予め選択された標的または臓器に向けられた放射線照射]または集束放射線照射}が挙げられるがこれらに限定されない、がんを処置するための現存するモダリティのうち1種または複数と組み合わせて投与することができる。集束放射線照射は、定位的放射線手術、分割定位的放射線手術および強度変調放射線療法からなる群から選択することができる。集束放射線照射は、例えば、WO2012/177624に記載されている通り、粒子線(陽子)、コバルト-60(光子)およびリニアアクセレータ(x線)からなる群から選択される放射線源を有することができる。

10

## 【0549】

ある特定の態様では、単独の、または別の免疫調節薬(例えば、抗LAG-3、抗PD-1または抗TIM-3抗体分子)と組み合わせた抗PD-L1抗体分子は、キラー細胞免疫グロブリン様受容体に対する抗体(本明細書において、「抗KIR抗体」とも称される)、汎KIR抗体または抗NKG2D抗体および/または抗MICA抗体と組み合わせて投与される。ある特定の態様では、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子および抗KIR抗体、汎KIR抗体または抗NKG2D抗体の組合せは、がん、例えば、本明細書に記載されているがん(例えば、固形腫瘍、例えば、進行性固形腫瘍)の処置に使用される。

20

## 【0550】

ある態様では、単独の、または別の免疫調節薬(例えば、抗LAG-3、抗PD-1または抗TIM-3抗体分子)と組み合わせた抗PD-L1抗体分子は、細胞免疫療法[例えば、プロベンジ(Provence)(例えば、シプロイセル)]と組み合わせて投与され、シクロホスファミドと組み合わせてもよい。ある特定の態様では、抗PD-L1抗体分子、プロベンジおよび/またはシクロホスファミドの組合せは、がん、例えば、本明細書に記載されているがん(例えば、前立腺がん、例えば、進行性前立腺がん)の処置に使用される。

## 【0551】

別の態様では、単独の、または別の免疫調節薬(例えば、抗LAG-3、抗PD-1または抗TIM-3抗体分子)と組み合わせた抗PD-L1抗体分子は、ワクチン、例えば、樹状細胞腎臓癌(DC-RCC)ワクチンと組み合わせて投与される。ある特定の態様では、抗PD-L1抗体分子およびDC-RCCワクチンの組合せは、がん、例えば、本明細書に記載されているがん(例えば、腎臓癌、例えば、転移性腎臓細胞癌(RCC)または腎明細胞癌(CCRCC))の処置に使用される。

30

## 【0552】

また別の態様では、単独の、または別の免疫調節薬(例えば、抗LAG-3、抗PD-1または抗TIM-3抗体分子)と組み合わせた抗PD-L1抗体分子は、化学療法および/または免疫療法と組み合わせて投与される。例えば、抗PD-L1抗体分子を単独で、または次のうち1種もしくは複数と組み合わせて使用して、骨髄腫を処置することができる：化学療法または他の抗がん剤(例えば、サリドマイドアナログ、例えば、レナリドマイド)、抗TIM-3抗体、腫瘍抗原をパルスした樹状細胞、腫瘍細胞および樹状細胞の融合体(例えば、電気融合体)、または悪性形質細胞によって産生された免疫グロブリンイディオタイプによるワクチン接種。ある態様では、抗PD-L1抗体分子を抗TIM-3抗体と組み合わせて使用して、骨髄腫、例えば、多発性骨髄腫を処置する。

40

## 【0553】

ある態様では、単独の、または別の免疫調節薬(例えば、抗LAG-3、抗PD-1または抗TIM-3抗体分子)と組み合わせた抗PD-L1抗体分子は、化学療法と組み合わせて使用されて、肺がん、例えば、非小細胞肺がんを処置する。ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、白金ダブレット療法と共に使用されて、肺がんを処置する。

## 【0554】

50

また別の態様では、単独の、または別の免疫調節薬(例えば、抗LAG-3、抗PD-1または抗TIM-3抗体分子)と組み合わせた抗PD-L1抗体分子は、腎臓がん、例えば、腎臓細胞癌(RCC)[例えば、腎明細胞癌(CCRCC)または転移性RCC]の処置に使用される。抗PD-L1抗体分子は、免疫に基づく戦略(例えば、インターロイキン-2またはインターフェロン-)、標的化薬剤(例えば、VEGFに対するモノクローナル抗体等、VEGF阻害剤);スニチニブ、ソラフェニブ、アキシチニブおよびパゾパニブ等、VEGFチロシンキナーゼ阻害剤;RNAi阻害剤)またはVEGFシグナル伝達の下流メディエータの阻害剤、例えば、ラパマイシンの哺乳動物標的(mTOR)の阻害剤、例えば、エベロリムスおよびテムシロリムスのうち1種または複数と組み合わせて投与することができる。

#### 【0555】

膵臓がんの処置のための、単独の、または別の免疫調節薬(例えば、抗LAG-3、抗PD-1または抗TIM-3抗体分子)と組み合わせた本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子と組み合わせた使用に適した治療薬の例として、化学療法剤、例えば、パクリタキセルまたはパクリタキセル薬剤[例えば、タキソール、アルブミン安定化ナノ粒子パクリタキセル製剤(例えば、ABRAXANE)またはリポソームパクリタキセル製剤等、パクリタキセル製剤];ゲムシタピン(例えば、ゲムシタピン単独で、またはAXP107-11と組み合わせて);オキサリプラチン、5-フルオロウラシル、カペシタピン、ルピテカン、エピルピシン塩酸塩、NC-6004、シスプラチン、ドセタキセル(例えば、TAXOTERE)、マイトマイシンC、イホスファミド等、他の化学療法剤;インターフェロン;チロシンキナーゼ阻害剤[例えば、EGFR阻害剤(例えば、エルロチニブ、パニツムマブ、セツキシマブ、ニモツズマブ)];HER2/neu受容体阻害剤(例えば、トラスツズマブ);デュアル(dual)キナーゼ阻害剤[例えば、ボスチニブ、サラカチニブ、ラパチニブ、バンデタニブ];マルチキナーゼ阻害剤(例えば、ソラフェニブ、スニチニブ、XL184、パゾパニブ);VEGF阻害剤(例えば、ベバシズマブ、AV-951、プリバニブ);放射免疫療法(例えば、XR303);がんワクチン(例えば、GVAX、サバイピンペプチド);COX-2阻害剤(例えば、セレコキシブ);IGF-1受容体阻害剤(例えば、AMG479、MK-0646);mTOR阻害剤(例えば、エベロリムス、テムシロリムス);IL-6阻害剤(例えば、CNT0328);サイクリン依存性キナーゼ阻害剤(例えば、P276-00、UCN-01);変更されたエネルギー代謝に対する(Altered Energy Metabolism-Directed)(AEMD)化合物(例えば、CPI-613);HDAC阻害剤(例えば、ポリノスタット);TRAIL受容体2(TR-2)アゴニスト(例えば、コナツムマブ);MEK阻害剤(例えば、AS703026、セルメチニブ、GSK1120212);Raf/MEKデュアルキナーゼ阻害剤(例えば、RO5126766);Notchシグナル伝達阻害剤(例えば、MK0752);モノクローナル抗体-抗体融合タンパク質(例えば、L19IL2);クルクミン;HSP90阻害剤(例えば、タネスピマイシン、STA-9090);rIL-2;デニロイキンジフチトクス;トポイソメラーゼ1阻害剤(例えば、イリノテカン、PEP02);スタチン(例えば、シンバスタチン);第VIIa因子阻害剤(例えば、PCI-27483);AKT阻害剤(例えば、RX-0201);低酸素活性化プロドラッグ(例えば、TH-302);メトホルミン塩酸塩、ガンマ-セクレターゼ阻害剤(例えば、RO4929097);リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤(例えば、3-AP);免疫毒素(例えば、HuC242-DM4);PARP阻害剤(例えば、KU-0059436、ベリパリブ);CTLA-4阻害剤(例えば、CP-675,206、イピリムマブ);AdV-tk治療法;プロテアソーム阻害剤(例えば、ボルテゾミブ(Velcade)、NPI-0052);チアゾリジンジオン(例えば、ピオグリタゾン);NPC-1C;オーロラキナーゼ阻害剤(例えば、R763/AS703569)、CTGF阻害剤(例えば、FG-3019);siG12D LORDER;および放射線療法(例えば、トモセラピー、定位的放射線照射、陽子療法)、外科手術、ならびにこれらの組合せが挙げられるがこれらに限定されない。ある特定の態様では、パクリタキセルまたはパクリタキセル薬剤およびゲムシタピンの組合せは、本明細書

10

20

30

40

50

に記載されている抗PD-L1抗体分子と共に使用することができる。

【0556】

小細胞肺がんの処置のための、単独の、または別の免疫調節薬(例えば、抗LAG-3、抗PD-1または抗TIM-3抗体分子)と組み合わせた抗PD-L1抗体分子と組み合わせた使用に適した治療薬の例として、化学療法剤、例えば、エトポシド、カルボプラチン、シスプラチン、オキサリプラチン、イリノテカン、トポテカン、ゲムシタピン、リポソームSN-38、ベンダムスチン、テモゾロミド、ペロテカン、NK012、FR901228、フラボピリドール);チロシンキナーゼ阻害剤[例えば、EGFR阻害剤(例えば、エルロチニブ、ゲフィチニブ、セツキシマブ、パニツムマブ)];マルチキナーゼ阻害剤(例えば、ソラフェニブ、スニチニブ);VEGF阻害剤(例えば、ベバシズマブ、パ  
ンデタニブ);がんワクチン(例えば、GVAX);Bcl-2阻害剤(例えば、オブリメル  
センナトリウム、ABT-263);プロテアソーム阻害剤[例えば、ボルテゾミブ(Ve  
lcade)、NPI-0052]、パクリタキセルまたはパクリタキセル薬剤;ドセタキ  
セル;IGF-1受容体阻害剤(例えば、AMG 479);HGF/SF阻害剤(例えば  
、AMG 102、MK-0646);クロロキン;オーロラキナーゼ阻害剤(例えば、M  
LN8237);放射免疫療法(例えば、TF2);HSP90阻害剤(例えば、タネスピマ  
イシン、STA-9090);mTOR阻害剤(例えば、エベロリムス);Ep-CAM-  
/CD3-二重特異性抗体(例えば、MT110);CK-2阻害剤(例えば、CX-49  
45);HDAC阻害剤(例えば、ベリノスタット);SMOアンタゴニスト(例えば、BM  
S 833923);ペプチドがんワクチンおよび放射線療法(例えば、強度変調放射線療  
法(IMRT)、少分割放射線療法、低酸素ガイド放射線療法)、外科手術ならびにこれら  
の組合せが挙げられるがこれらに限定されない。

10

20

【0557】

非小細胞肺がんの処置のための、単独の、または別の免疫調節薬(例えば、抗LAG-3、抗PD-1または抗TIM-3抗体分子)と組み合わせた抗PD-L1抗体分子と組み合わせた使用に適した治療薬の例として、化学療法剤、例えば、ビノレルビン、シスプラチン、ドセタキセル、ペメトレキセド二ナトリウム、エトポシド、ゲムシタピン、カルボプラチン、リポソームSN-38、TLK286、テモゾロミド、トポテカン、ペメトレキセド二ナトリウム、アザシチジン、イリノテカン、テガフル-ギメラシル-オテラシルカリウム、サパシタピン);チロシンキナーゼ阻害剤[例えば、EGFR阻害剤(例  
え、エルロチニブ、ゲフィチニブ、セツキシマブ、パニツムマブ、ネシツムマブ、PF-  
00299804、ニモツズマブ、RO5083945)];MET阻害剤(例えば、PF-  
02341066、ARQ 197)、PI3Kキナーゼ阻害剤(例えば、XL147、  
GDC-0941)、Raf/MEKデュアルキナーゼ阻害剤(例えば、RO5126766)、PI3K/mTORデュアルキナーゼ阻害剤(例えば、XL765)、SRC阻害剤(例  
え、ダサチニブ)、デュアル阻害剤(例えば、BIBW 2992、GSK1363089、ZD6474、AZD0530、AG-013736、ラパチニブ、MEHD7945A、リニファニブ)、マルチキナーゼ阻害剤(例えば、ソラフェニブ、スニチニブ、パ  
ゾパニブ、AMG 706、XL184、MGCD265、BMS-690514、R935788)、VEGF阻害剤[例えば、エンドスター(endostar)、エンドスタチン、ベバ  
シズマブ、セジラニブ、BIBF 1120、アキシチニブ、チボザニブ、AZD2171]、がんワクチン(例えば、BLP25リポソームワクチン、GVAX、L523Sタン  
パク質を発現する組換えDNAおよびアデノウイルス)、Bcl-2阻害剤(例えば、オブリメルセンナトリウム)、プロテアソーム阻害剤(例えば、ボルテゾミブ、カルフィルゾミ  
ブ、NPI-0052、MLN9708)、パクリタキセルまたはパクリタキセル薬剤、  
ドセタキセル、IGF-1受容体阻害剤(例えば、シズツムマブ、MK-0646、OSI  
906、CP-751,871、BIB022)、ヒドロキシクロロキン、HSP90  
阻害剤(例えば、タネスピマイシン、STA-9090、AUY922、XL888)、m  
TOR阻害剤(例えば、エベロリムス、テムシロリムス、リダフォロリムス)、Ep-CAM-  
/CD3-二重特異性抗体(例えば、MT110)、CK-2阻害剤(例えば、CX-

30

40

50

4945)、HDAC阻害剤(例えば、MS 275、LBH589、ポリノスタット、バルプロ酸、FR901228)、DHFR阻害剤(例えば、プラトトレキセート)、レチノイド(例えば、ベキサロテン、トレチノイン)、抗体-薬物コンジュゲート(例えば、SGN-15)、ビスホスホネート(例えば、ゾレドロン酸)、がんワクチン(例えば、ペラゲンブマツセル-L)、低分子量ヘパリン(LMWH)(例えば、チンザバリン、エノキサバリン)、GSK1572932A、メラトニン、タラクトフェリン、ジメスナ、トポイソメラーゼ阻害剤[例えば、アムルピシン、エトポシド、カレニテシン]、ネルフィナビル、シレンギチド、ErbB3阻害剤(例えば、MM-121、U3-1287)、サバイビン阻害剤(例えば、YM155、LY2181308)、エリブリンメシル酸塩、COX-2阻害剤(例えば、セレコキシブ)、ペグフィルグラスチム、ボロ様キナーゼ1阻害剤(例えば、BI 6727)、TRAIL受容体2(TR-2)アゴニスト(例えば、CS-1008)、CNGRCペプチド(配列番号225)-TNFアルファコンジュゲート、ジクロロ酢酸塩(DCA)、HGF阻害剤(例えば、SCH 900105)、SAR240550、PPAR-ガンマアゴニスト(例えば、CS-7017)、ガンマ-セクレターゼ阻害剤(例えば、RO4929097)、エピジェネティック療法(例えば、5-アザシチジン)、ニトログリセリン、MEK阻害剤(例えば、AZD6244)、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤(例えば、UCN-01)、コレステロール-Fus1、抗チューブリン剤(例えば、E7389)、ファルネシル-OH-トランスフェラーゼ阻害剤(例えば、ロナファーニブ)、免疫毒素[例えば、BB-10901、SS1(dsFv)PE38]、フォンダパリヌクス、血管破壊剤(例えば、AVE8062)、PD-L1阻害剤(例えば、MDX-1105、MDX-1106)、ベータ-グルカン、NGR-hTNF、EMD 521873、MEK阻害剤(例えば、GSK1120212)、エポチロンアナログ(例えば、イクサベピロン)、キネシン-紡錘体阻害剤(例えば、4SC-205)、テロメア標的化剤(例えば、KML-001)、P70経路阻害剤(例えば、LY2584702)、AKT阻害剤(例えば、MK-2206)、血管新生阻害剤(例えば、レナリドマイド)、Notchシグナル伝達阻害剤(例えば、OMP-21M18)、放射線療法、外科手術およびこれらの組合せが挙げられるがこれらに限定されない。

10

20

30

40

50

#### 【0558】

卵巣がんの処置のための、単独の、または別の免疫調節薬(例えば、抗LAG-3、抗PD-1または抗TIM-3抗体分子)と組み合わせた抗PD-L1抗体分子と組み合わせた使用に適した治療薬の例として、化学療法剤(例えば、パクリタキセルまたはパクリタキセル薬剤；ドセタキセル；カルボプラチン；ゲムシタピン；ドキシソルピシン；トポテカン；シスプラチン；イリノテカン、TLK286、イホスファミド、オラパリブ、オキサリプラチン、メルファラン、ペメトレキセド二ナトリウム、SJG-136、シクロホスファミド、エトポシド、デシタピン)；グレリンアンタゴニスト(例えば、AEZS-130)、免疫療法(例えば、APC8024、オレゴボマブ、OPT-821)、チロシンキナーゼ阻害剤[例えば、EGFR阻害剤(例えば、エルロチニブ)、デュアル阻害剤(例えば、E7080)、マルチキナーゼ阻害剤(例えば、AZD0530、JI-101、ソラフェニブ、スニチニブ、パゾパニブ)、ON 01910.Na]、VEGF阻害剤(例えば、ベバシズマブ、BIBF 1120、セジラニブ、AZD2171)、PDGFR阻害剤(例えば、IMC-3G3)、パクリタキセル、トポイソメラーゼ阻害剤(例えば、カレニテシン、イリノテカン)、HDAC阻害剤(例えば、バルプロ酸塩、ポリノスタット)、葉酸受容体阻害剤(例えば、ファーレッズマブ)、アンジオポエチン阻害剤(例えば、AMG 386)、エポチロンアナログ(例えば、イクサベピロン)、プロテアソーム阻害剤(例えば、カルフィルゾミブ)、IGF-1受容体阻害剤(例えば、OSI 906、AMG 479)、PARP阻害剤[例えば、ベリパリブ、AG014699、イニパリブ、MK-4827]、オーロラキナーゼ阻害剤(例えば、MLN8237、ENMD-2076)、血管新生阻害剤(例えば、レナリドマイド)、DHFR阻害剤(例えば、プラトトレキセート)、放射免疫療法剤(例えば、Hu3S193)、スタチン(例えば、ロバスタチン)、トポイソメラーゼ1阻害剤(例えば、NKTR-102)、がんワクチン(例えば、p53合

成長鎖ペプチドワクチン、自家OC - DCワクチン)、mTOR阻害剤(例えば、テムシロリムス、エベロリムス)、BCR / ABL阻害剤(例えば、イマチニブ)、ET - A受容体アンタゴニスト(例えば、ZD4054)、TRAIL受容体2(TR - 2)アゴニスト(例えば、CS - 1008)、HGF / SF阻害剤(例えば、AMG 102)、EGEN - 001、ポロ様キナーゼ1阻害剤(例えば、BI 6727)、ガンマ - セクレターゼ阻害剤(例えば、RO4929097)、Wee - 1阻害剤(例えば、MK - 1775)、抗チューブリン剤(例えば、ピノレルピン、E7389)、免疫毒素(例えば、デニロイキンジフチトクス)、SB - 485232、血管破壊剤(例えば、AVE8062)、インテグリン阻害剤(例えば、EMD 525797)、キネシン - 紡錘体阻害剤(例えば、4SC - 205)、レプリミド、HER2阻害剤(例えば、MGH22)、ErrB3阻害剤(例えば、MM - 121)、放射線療法；およびこれらの組合せが挙げられるがこれらに限定されない。

10

## 【0559】

例示的なある態様では、単独の、または別の免疫調節薬(例えば、抗LAG - 3、抗PD - 1または抗TIM - 3抗体分子)と組み合わせた抗PD - L1抗体分子は、単独で、または次のうち1種または複数と組み合わせて、腫瘍の処置に使用される：化学療法または他の抗がん剤(例えば、サリドマイドアナログ、例えば、レナリドマイド)、HSC T [Cook, R. (2008) J Manag Care Pharm. 14(7 Suppl):19-25]、抗TIM - 3抗体 [Hallett, WHD et al. (2011) J of American Society for Blood and Marrow Transplantation 17(8):1133-145]、腫瘍抗原パルス樹状細胞、腫瘍細胞および樹状細胞の融合体(例えば、電気融合体)、または悪性形質細胞によって産生された免疫グロブリンイデオタイプのワクチン接種 [Yi, Q. (2009) Cancer J. 15(6):502-10に概説]。

20

## 【0560】

また別の態様では、単独の、または別の免疫調節薬(例えば、抗LAG - 3、抗PD - 1または抗TIM - 3抗体分子)と組み合わせた抗PD - L1抗体分子は、腎臓がん、例えば、腎臓細胞癌(RCC)または転移性RCCの処置に使用される。抗PD - L1抗体分子は、次のうち1種または複数と組み合わせて投与することができる：免疫に基づく戦略(例えば、インターロイキン - 2またはインターフェロン - )、標的化薬剤{例えば、VEGFに対するモノクローナル抗体、例えば、ベバシズマブ等のVEGF阻害剤 [Rini, B .I. et al. (2010) J. Clin. Oncol. 28(13):2137-2143]}；スニチニブ、ソラフェニブ、アキシチニブおよびパゾパニブ等のVEGFチロシンキナーゼ阻害剤 [Pal. S.K. et al. (2014) Clin. Advances in Hematology & Oncology 12(2):90-99に概説]}；RNAi阻害剤)、またはVEGFシグナル伝達の下流メディエータの阻害剤、例えば、ラパマイシンの哺乳動物標的(mTOR)の阻害剤、例えば、エベロリムスおよびテムシロリムス [Hudes, G. et al. (2007) N. Engl. J. Med. 356(22):2271-2281, Motzer, R.J. et al. (2008) Lancet 372: 449-456]。

30

## 【0561】

本発明に従った慢性骨髄性白血病(AML)の処置のための、単独の、または別の免疫調節薬(例えば、抗LAG - 3、抗PD - 1または抗TIM - 3抗体分子)と組み合わせた本明細書に記載されている抗PD - L1抗体分子と組み合わせた使用に適した治療薬の例として、化学療法薬(例えば、シタラビン、ヒドロキシウレア、クロファラビン、メルファラン、チオテパ、フルダラビン、ブスルファン、エトポシド、コーディセピン、ペントスタチン、カベシタピン、アザシチジン、シクロホスファミド、クラドリピン、トボテカン)、チロシンキナーゼ阻害剤[例えば、BCR / ABL阻害剤(例えば、イマチニブ、ニロチニブ)、ON 01910.Na、デュアル阻害剤(例えば、ダサチニブ、ボスチニブ)、マルチキナーゼ阻害剤(例えば、DCC - 2036、ボナチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、RGB - 286638)]、インターフェロンアルファ、ステロイド、アポトーシス剤(例えば、オマセタキシン・メペサクシネート)、免疫療法[例えば、同種異系間CD4 +メモリーTh1様T細胞 / マイクロパーティクル結合抗CD3 / 抗CD28、自家サイトカイン誘導性キラー細胞(CIK)、AHN - 12]、CD52標的化剤(例えば、アレム

40

50

ツズマブ)、HSP90阻害剤(例えば、タネスピマイシン、STA-9090、AUY922、XL888)、mTOR阻害剤(例えば、エベロリムス)、SMOアンタゴニスト(例えば、BMS 833923)、リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤(例えば、3-AP)、JAK-2阻害剤(例えば、INCB018424)、ヒドロキシクロロキン、レチノイド(例えば、フェンレチニド)、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤(例えば、UCN-01)、HDAC阻害剤(例えば、ベリノスタット、ポリノスタット、JNJ-26481585)、PARP阻害剤(例えば、ベリパリブ)、MDM2アンタゴニスト(例えば、RO5045337)、オーロラBキナーゼ阻害剤(例えば、TAK-901)、放射免疫療法(例えば、アクチニウム-225標識抗CD33抗体HuM195)、ヘッジホッグ阻害剤(例えば、PF-04449913)、STAT3阻害剤(例えば、OPB-31121)、KB004、がんワクチン(例えば、AG858)、骨髄移植、幹細胞移植、放射線療法およびこれらの組合せが挙げられるがこれらに限定されない。

10

#### 【0562】

慢性リンパ球性白血病(CLL)の処置のための、単独の、または別の免疫調節薬(例えば、抗LAG-3、抗PD-1または抗TIM-3抗体分子)と組み合わせた抗PD-L1抗体分子と組み合わせた使用に適した治療薬の例として、化学療法剤(例えば、フルダラビン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、クロラムブシル、ベンダムスチン、クロラムブシル、ブスルファン、ゲムシタピン、メルファラン、ペントスタチン、ミトキサントロン、5-アザシチジン、ペメトレキセドニナトリウム)、チロシンキナーゼ阻害剤[例えば、EGFR阻害剤(例えば、エルロチニブ)、BTK阻害剤(例えば、PCI-32765)、マルチキナーゼ阻害剤(例えば、MGCD265、RGB-286638)]、CD-20標的化剤(例えば、リツキシマブ、オファツムマブ、RO5072759、LFB-R603)、CD52標的化剤(例えば、アレムツズマブ)、プレドニゾロン、ダルベポエチンアルファ、レナリドマイド、Bcl-2阻害剤(例えば、ABT-263)、免疫療法[例えば、同種異系間CD4+メモリーTh1様T細胞/マイクロパーティクル結合抗CD3/抗CD28、自家サイトカイン誘導性キラー細胞(CIK)]、HDAC阻害剤(例えば、ポリノスタット、バルプロ酸、LBH589、JNJ-26481585、AR-42)、XIAP阻害剤(例えば、AEG35156)、CD-74標的化剤(例えば、ミラツズマブ)、mTOR阻害剤(例えば、エベロリムス)、AT-101、免疫毒素[例えば、CAT-8015、抗Tac(Fv)-PE38(LMB-2)]、CD37標的化剤(例えば、TRU-016)、放射免疫療法(例えば、131-トシツモマブ)、ヒドロキシクロロキン、ペリホシン、SRC阻害剤(例えば、ダサチニブ)、サリドマイド、PI3Kデルタ阻害剤(例えば、CAL-101)、レチノイド(例えば、フェンレチニド)、MDM2アンタゴニスト(例えば、RO5045337)、プレリキサホル、オーロラキナーゼ阻害剤(例えば、MLN8237、TAK-901)、プロテアソーム阻害剤(例えば、ボルテゾミブ)、CD-19標的化剤(例えば、MEDI-551、MOR208)、MEK阻害剤(例えば、ABT-348)、JAK-2阻害剤(例えば、INCB018424)、低酸素活性化プロドラッグ(例えば、TH-302)、パクリタキセルまたはパクリタキセル薬剤、HSP90阻害剤、AKT阻害剤(例えば、MK2206)、HMG-CoA阻害剤(例えば、シンバスタチン)、GNKG186、放射線療法、骨髄移植、幹細胞移植およびこれらの組合せが挙げられるがこれらに限定されない。

20

30

40

#### 【0563】

急性リンパ球性白血病(ALL)の処置のための、単独の、または別の免疫調節薬(例えば、抗LAG-3、抗PD-1または抗TIM-3抗体分子)と組み合わせた本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子と組み合わせた使用に適した治療薬の例として、化学療法剤[例えば、プレドニゾロン、デキサメタゾン、ビンクリスチン、アスパラギナーゼ、ダウノルビシン、シクロホスファミド、シタラビン、エトポシド、チオグアニン、メルカプトプリン、クロファラビン、リボソームアナマイシン(annamycin)、ブスルファン、エトポシド、カペシタピン、デシタピン、アザシチジン、トポテカン、テモゾロミド]、チロシンキナーゼ阻害剤[例えば、BCR/ABL阻害剤(例えば、イマチニブ、ニロチ

50

ニブ)、ON 01910.Na、マルチキナーゼ阻害剤(例えば、ソラフェニブ)、CD-20 標的化剤(例えば、リツキシマブ)、CD52 標的化剤(例えば、アレムツズマブ)、HSP90 阻害剤(例えば、STA-9090)、mTOR 阻害剤(例えば、エベロリムス、ラパマイシン)、JAK-2 阻害剤(例えば、INCB018424)、HER2/neu 受容体阻害剤(例えば、トラスツズマブ)、プロテアソーム阻害剤(例えば、ボルテゾミブ)、メトトレキサート、アスパラギナーゼ、CD-22 標的化剤(例えば、エブラツズマブ、イノツズマブ)、免疫療法[例えば、自家サイトカイン誘導性キラー細胞(CIK)、AHN-12]、プリナツモマブ、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤(例えば、UCN-01)、CD45 標的化剤(例えば、BC8)、MDM2 アンタゴニスト(例えば、RO5045337)、免疫毒素(例えば、CAT-8015、DT2219ARL)、HDAC 阻害剤(例えば、JNJ-26481585)、JVRS-100、パクリタキセルまたはパクリタキセル薬剤、STAT3 阻害剤(例えば、OPB-31121)、PARP 阻害剤(例えば、ベリパリブ)、EZN-2285、放射線療法、ステロイド、骨髄移植、幹細胞移植またはこれらの組合せが挙げられるがこれらに限定されない。

#### 【0564】

急性骨髄系白血病(AML)の処置のための、単独の、または別の免疫調節薬(例えば、抗LAG-3、抗PD-1または抗TIM-3 抗体分子)と組み合わせた本明細書に記載されている抗PD-L1 抗体分子と組み合わせた使用に適した治療薬の例として、化学療法剤[例えば、シタラビン、ダウノルビシン、イダルビシン、クロファラビン、デシタビン、ボサロキシニン、アザシチジン、クロファラビン、リバビリン、CPX-351、トレオスルファン、エラシタラビン(elacytarabine)、アザシチジン]、チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、BCR/ABL 阻害剤(例えば、イマチニブ、ニロチニブ)、ON 01910.Na、マルチキナーゼ阻害剤[例えば、ミドスタウリン、SU 11248、キザルチニブ、ソラフィニブ(sorafenib)])、免疫毒素(例えば、ゲムツズマブオゾガマイシン)、DT388IL3 融合タンパク質、HDAC 阻害剤(例えば、ポリノスタット、LBH589)、プレリキサホル、mTOR 阻害剤(例えば、エベロリムス)、SRC 阻害剤(例えば、ダサチニブ)、HSP90 阻害剤(例えば、STA-9090)、レチノイド(例えば、ベキサロテン)、オーロラキナーゼ阻害剤(例えば、BI 811283)、JAK-2 阻害剤(例えば、INCB018424)、ポロ様キナーゼ阻害剤(例えば、BI 6727)、セネルセン、CD45 標的化剤(例えば、BC8)、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤(例えば、UCN-01)、MDM2 アンタゴニスト(例えば、RO5045337)、mTOR 阻害剤(例えば、エベロリムス)、LY573636-ナトリウム、ZRx-101、MLN4924、レナリドマイド、免疫療法(例えば、AHN-12)、ヒスタミン二塩酸塩、放射線療法、骨髄移植、幹細胞移植およびこれらの組合せが挙げられるがこれらに限定されない。

#### 【0565】

多発性骨髄腫(MM)の処置のための、単独の、または別の免疫調節薬(例えば、抗LAG-3、抗PD-1または抗TIM-3 抗体分子)と組み合わせた本明細書に記載されている抗PD-L1 抗体分子と組み合わせた使用に適した治療薬の例として、化学療法剤[例えば、メルファラン、アミホスチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、クロファラビン、ベンダムスチン、フルダラビン、アドリアマイシン、SyBL-0501]、サリドマイド、レナリドマイド、デキサメタゾン、プレドニゾン、ボマリドミド、プロテアソーム阻害剤(例えば、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、MLN9708)、がんワクチン(例えば、GVAX)、CD-40 標的化剤(例えば、SGN-40、CHIR-12.12)、ベリホシン、ゾレドロン酸、免疫療法(例えば、MAGE-A3、NY-ESO-1、HuMax-CD38)、HDAC 阻害剤(例えば、ポリノスタット、LBH589、AR-42)、アブリジン、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤[例えば、PD-0332991、ジナシクリブ]、三酸化ヒ素、CB3304、HSP90 阻害剤(例えば、KW-2478)、チロシンキナーゼ阻害剤[例えば、EGFR 阻害剤(例えば、セツキシマブ)、マルチキナーゼ阻害剤(例えば、AT9283)]、VEGF 阻害剤(例えば、ベバシズマブ)

、プレリキサホル、MEK阻害剤(例えば、AZD6244)、IPH2101、アトルバスタチン、免疫毒素(例えば、BB-10901)、NPI-0052、放射免疫療法薬(例えば、イットリウムY90イブリツモマブ・チウキセタン)、STAT3阻害剤(例えば、OPB-31121)、MLN4924、オーロラキナーゼ阻害剤(例えば、ENMD-2076)、IMGN901、ACE-041、CK-2阻害剤(例えば、CX-4945)、放射線療法、骨髄移植、幹細胞移植およびこれらの組合せが挙げられるがこれらに限定されない。

#### 【0566】

前立腺がんの処置のための、単独の、または別の免疫調節薬(例えば、抗LAG-3、抗PD-1または抗TIM-3抗体分子)と組み合わせた抗PD-L1抗体分子と組み合わせた使用に適した治療薬の例として、化学療法剤(例えば、ドセタキセル、カルボプラチン、フルダラビン)、アピラテロン、ホルモン療法(例えば、フルタミド、ピカルタミド、ニルタミド、シプロテロン酢酸エステル、ケトコナゾール、アミノグルテチミド、アバレリックス、デガレリクス、リュープロリド、ゴセレリン、トリプトレリン、プセレリン)、チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、デュアルキナーゼ阻害剤[例えば、ラパタニブ]、マルチキナーゼ阻害剤(例えば、ソラフェニブ、スニチニブ))、VEGF阻害剤(例えば、ペバシズマブ)、TAK-700、がんワクチン(例えば、BPX-101、PEP223)、レナリドマイド、TOK-001、IGF-1受容体阻害剤(例えば、シズツムマブ)、TRC105、オーロラAキナーゼ阻害剤(例えば、MLN8237)、プロテアソーム阻害剤(例えば、ボルテゾミブ)、OGX-011、放射免疫療法(例えば、HuJ591-GS)、HDAC阻害剤(例えば、バルプロ酸、SB939、LBH589)、ヒドロキシクロロキン、mTOR阻害剤(例えば、エベロリムス)、ドビチニブ乳酸塩、ジインドリルメタン、エファピレンツ、OGX-427、ゲニステイン、IMC-3G3、パフェチニブ、CP-675,206、放射線療法、外科手術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。

#### 【0567】

HNSCCの処置のための、単独の、または別の免疫調節薬(例えば、抗LAG-3、抗PD-1または抗TIM-3抗体分子)と組み合わせた抗PD-L1抗体分子と組み合わせた使用に適した治療薬の例として、本明細書に記載されている化合物A8(またはPCT公開WO2010/029082に記載されている化合物)およびセツキシマブ(例えば、Erbix、BMSにより販売)の一方または両方が挙げられるがこれらに限定されない。ある態様では、治療薬(例えば、化合物A8またはA8に関する化合物)は、PI3Kモジュレーター、例えば、PI3K阻害剤である。ある態様では、治療薬(例えば、セツキシマブ)は、EGFRをモジュレート、例えば、阻害する。ある態様では、がんは、対照細胞または参照値と比較して、上昇したレベルまたは活性のPI3KまたはEGFRを有するまたはそれを有すると同定される。

#### 【0568】

胃がん、例えば、MSI高および/またはEBV+胃がんの処置のための、単独の、または別の免疫調節薬(例えば、抗LAG-3、抗PD-1または抗TIM-3抗体分子)と組み合わせた抗PD-L1抗体分子と組み合わせた使用に適した治療薬の例として、本明細書に記載されている化合物A8(またはPCT公開WO2010/029082に記載されている化合物)が挙げられるがこれらに限定されない。ある態様では、治療薬(例えば、化合物A8またはA8に関する化合物)は、PI3Kモジュレーター、例えば、PI3K阻害剤である。ある態様では、がんは、対照細胞または参照値と比較して、上昇したレベルまたは活性のPI3Kを有するまたはそれを有すると同定される。

#### 【0569】

胃がん、例えば、MSI高および/またはRNF43不活性化胃がんの処置のための、単独の、または別の免疫調節薬(例えば、抗LAG-3、抗PD-1または抗TIM-3抗体分子)と組み合わせた抗PD-L1抗体分子と組み合わせた使用に適した治療薬の例として、本明細書に記載されている化合物A28(またはPCT公開WO2010/10

10

20

30

40

50

1849に記載されている化合物)が挙げられるがこれらに限定されない。ある態様では、治療薬(例えば、化合物A28またはA28に関する化合物)は、porcupineのモジュレーター、例えば、阻害剤である。ある態様では、がんは、対照細胞または参照値と比較して、上昇したレベルまたは活性のporcupineを有するまたはそれを有すると同定される。

**【0570】**

GI間質腫瘍(GIST)の処置のための、単独の、または別の免疫調節薬(例えば、抗LAG-3、抗PD-1または抗TIM-3抗体分子)と組み合わせた抗PD-L1抗体分子と組み合わせた使用に適した治療薬の例として、本明細書に記載されている化合物A16(またはPCT公開WO1999/003854に記載されている化合物)が挙げられるがこれらに限定されない。ある態様では、治療薬(例えば、化合物A16またはA16に関する化合物)は、チロシンキナーゼのモジュレーター、例えば、阻害剤である。ある態様では、がんは、対照細胞または参照値と比較して、上昇したレベルまたは活性のチロシンキナーゼを有するまたはそれを有すると決定される。

10

**【0571】**

NSCLC、例えば、扁平上皮または腺癌の処置のための、単独の、または別の免疫調節薬(例えば、抗LAG-3、抗PD-1または抗TIM-3抗体分子)と組み合わせた抗PD-L1抗体分子と組み合わせた使用に適した治療薬の例として、本明細書に記載されている化合物A17(または米国特許第7,767,675号および同第8,420,645号に記載されている化合物)および本明細書に記載されている化合物A23(またはPCT公開WO2003/077914に記載されている化合物)の一方または両方が挙げられるがこれらに限定されない。ある態様では、化合物(例えば、化合物A17またはA17に関する化合物)は、c-METをモジュレート、例えば、阻害する。ある態様では、化合物(例えば、化合物A23またはA23に関する化合物)は、ALKをモジュレート、例えば、阻害する。ある態様では、がんは、対照細胞または参照値と比較して、上昇したレベルまたは活性のc-METまたはALKの一方または両方を有するまたはそれを有すると決定される。ある態様では、がんは、EGFRに突然変異を有するまたはそれを有すると同定される。

20

**【0572】**

メラノーマ(例えば、NRASメラノーマ)の処置のための、単独の、または別の免疫調節薬(例えば、抗LAG-3、抗PD-1または抗TIM-3抗体分子)と組み合わせた抗PD-L1抗体分子と組み合わせた使用に適した治療薬の例として、本明細書に記載されている化合物A24(または米国特許第8,415,355号および同第8,685,980号に記載されている化合物)および本明細書に記載されている化合物A34(またはPCT公開WO2003/077914に記載されている化合物)の一方または両方が挙げられるがこれらに限定されない。ある態様では、化合物(例えば、化合物A24またはA24に関する化合物)は、JAKおよびCDK4/6の1種または複数をモジュレート、例えば、阻害する。ある態様では、化合物(例えば、化合物A34またはA34に関する化合物)は、MEKをモジュレート、例えば、阻害する。ある態様では、がんは、対照細胞または参照値と比較して、上昇したレベルまたは活性のJAK、CDK4/6およびMEKの1種または複数を有するまたはそれを有すると同定される。

30

40

**【0573】**

メラノーマ(例えば、NRASメラノーマ)の処置のための、単独の、または別の免疫調節薬(例えば、抗LAG-3、抗PD-1または抗TIM-3抗体分子)と組み合わせた抗PD-L1抗体分子と組み合わせた使用に適した治療薬の例として、本明細書に記載されている化合物A29(またはPCT公開WO2011/025927に記載されている化合物)および本明細書に記載されている化合物A34(またはPCT公開WO2003/077914に記載されている化合物)の一方または両方が挙げられるがこれらに限定されない。ある態様では、化合物(例えば、化合物A29またはA29に関する化合物)は、BRAFをモジュレート、例えば、阻害する。ある態様では、化合物(例えば、化合物A

50

34またはA34に關係する化合物)は、MEKをモジュレート、例えば、阻害する。ある態様では、がんは、対照細胞または参照値と比較して、上昇したレベルまたは活性のBRAFOよびMEKの一方または両方を有するまたはそれを有すると同定される。

【0574】

扁平上皮NSCLCの処置のための、単独の、または別の免疫調節薬(例えば、抗LAG-3、抗PD-1または抗TIM-3抗体分子)と組み合わせた抗PD-L1抗体分子と組み合わせた使用に適した治療薬の例として、本明細書に記載されている化合物A5(または米国特許第8,552,002号に記載されている化合物)が挙げられるがこれらに限定されない。ある態様では、化合物(例えば、化合物A5またはA5に關係する化合物)は、FGFRをモジュレート、例えば、阻害する。ある態様では、がんは、対照細胞または参照値と比較して、上昇したレベルまたは活性のFGFRを有するまたはそれを有すると同定される。

10

【0575】

結腸直腸がんの処置のための、単独の、または別の免疫調節薬(例えば、抗LAG-3、抗PD-1または抗TIM-3抗体分子)と組み合わせた抗PD-L1抗体分子と組み合わせた使用に適した治療薬の例として、本明細書に記載されている化合物A29(またはPCT公開WO2011/025927に記載されている化合物)およびセツキシマブ(例えば、Erbix、BMSにより販売)の一方または両方が挙げられるがこれらに限定されない。ある態様では、治療薬(例えば、化合物A29またはA29に關係する化合物)は、BRAFOをモジュレート、例えば、阻害する。ある態様では、治療薬(例えば、セツキシマブ)は、EGFRをモジュレート、例えば、阻害する。ある態様では、がんは、対照細胞または参照値と比較して、上昇したレベルまたは活性のBRAFOまたはEGFRを有するまたはそれを有すると同定される。

20

【0576】

本開示は、化合物A8、セツキシマブおよびPD-L1抗体分子(TIM-3抗体分子またはLAG-3抗体分子と組み合わせてもよい)によりがんを処置する方法も提供する。ある態様では、患者は先ず、化合物A8およびセツキシマブにより処置される。この処置は、ある時間の長さ、例えば、既定の時間の長さ、例えば、約1、2、4、6、8、10または12カ月間継続する。次に、PD-L1抗体分子(TIM-3抗体分子またはLAG-3抗体分子と組み合わせてもよい)が投与される。PD-L1抗体は、セツキシマブと組み合わせて投与してもよい。

30

【0577】

ある態様では、患者は先ず、化合物A8、セツキシマブおよびPD-L1抗体分子(TIM-3抗体分子またはLAG-3抗体分子と組み合わせてもよい)の全3種により処置される。この処置は、ある時間の長さ、例えば、既定の時間の長さ、例えば、約6、8、10または12カ月間継続する。次に、維持期が、化合物A8またはセツキシマブではなくPD-L1抗体分子(例えば、単独療法としての、またはTIM-3抗体分子もしくはLAG-3抗体分子と組み合わせた)による処置を含むように、化合物A8および/またはセツキシマブを漸減させることができる。

40

【0578】

他の態様では、3種の化合物(化合物A8、セツキシマブおよびPD-L1抗体分子；TIM-3抗体分子またはLAG-3抗体分子と組み合わせてもよい)が、処置の発端において逐次に与えられる。例えば、上述の通りに化合物A8およびセツキシマブを先ず与えることができる。次に、PD-L1抗体分子(TIM-3抗体分子またはLAG-3抗体分子と組み合わせてもよい)がレジメンに加えられる。次に、上述の通りに化合物A8および/またはセツキシマブを漸減させることができる。

【0579】

3種(以上)の薬剤レジメンの例示的な用量を次に示す。PD-L1抗体分子は、例えば、約1~40mg/kg、例えば、1~30mg/kg、例えば、約5~25mg/kg、約10~20mg/kg、約1~5mg/kgまたは約3mg/kgの用量で投与する

50

ことができる。ある態様では、化合物 A 8 は、およそ 200 ~ 300、300 ~ 400 または 200 ~ 400 mg の用量で投与される。ある態様では、セツキシマブは、120 分間静脈内注入として 400 mg / m<sup>2</sup> 初期用量で投与され、続いて 60 分間にわたり 250 mg / m<sup>2</sup> を毎週注入される。態様では、化合物 A 8、セツキシマブおよび PD - L 1 抗体分子のうち 1 種または複数は、該薬剤が単独療法として典型的に投与される用量よりも低い用量、例えば、該薬剤が単独療法として典型的に投与される用量よりも約 0 ~ 10 %、10 ~ 20 %、20 ~ 30 %、30 ~ 40 %、40 ~ 50 %、50 ~ 60 %、60 ~ 70 %、70 ~ 80 % または 80 ~ 90 % 低い用量で投与される。態様では、化合物 A 8、セツキシマブおよび PD - L 1 抗体分子のうち 1 種または複数は、この段落に列挙された該薬剤の用量よりも低い用量、例えば、この段落に列挙された該薬剤の用量よりも約 0 ~ 10 %、10 ~ 20 %、20 ~ 30 %、30 ~ 40 %、40 ~ 50 %、50 ~ 60 %、60 ~ 70 %、70 ~ 80 % または 80 ~ 90 % 低い用量で投与される。ある特定の態様では、阻害、例えば、成長阻害の達成に要求される化合物 A 8 の濃度は、化合物 A 8 が、セツキシマブおよび PD - L 1 抗体分子の一方または両方と組み合わせて投与される場合、化合物 A 8 が個々に投与される場合よりも低い。ある特定の態様では、阻害、例えば、成長阻害の達成に要求されるセツキシマブの濃度は、セツキシマブが、化合物 A 8 および PD - L 1 抗体分子の一方または両方と組み合わせて投与される場合、セツキシマブが個々に投与される場合よりも低い。ある特定の態様では、阻害、例えば、成長阻害の達成に要求される PD - L 1 抗体分子の濃度は、PD - L 1 抗体分子が、セツキシマブおよび化合物 A 8 の一方または両方と組み合わせて投与される場合、PD - L 1 抗体分子が個々に投与される場合よりも低い。

10

20

30

40

50

#### 【0580】

その上、単独の、または別の免疫調節薬(例えば、抗LAG-3、抗PD-1または抗TIM-3抗体分子)と組み合わせた抗PD-L1抗体分子、および標的化抗がん剤、例えば、1種または複数のタンパク質を標的とする薬剤によりがんを処置する方法が本明細書に開示されている。ある態様では、抗PD-L1抗体分子[および適宜他の免疫調節薬(複数可)]が先ず投与され、標的化抗がん剤が第二に投与される。抗PD-L1抗体分子および標的化抗がん剤の投与の間の時間の長さは、例えば、10、20もしくは30分間、1、2、4、6もしくは12時間または1、2、3、4、5、6もしくは7日間、またはこの範囲内のいずれかの時間スパンとなることができる。ある特定の態様では、抗PD-L1抗体分子は、標的化抗がん剤が投与される前に、ある期間(例えば、1、2、3、4、5もしくは6日間または1、2、4、8、12、16もしくは20週間、またはこの範囲内のいずれかの時間スパン)にわたり反復的に投与される。他の態様では、抗PD-L1抗体分子および標的化抗がん剤は、実質的に同時に投与される。

#### 【0581】

##### 感染性疾患

本発明の他の方法を使用して、特定の毒素または病原体に曝露された患者を処置する。したがって、本発明の別の面は、対象の感染性疾患が処置されるように、抗PD-L1抗体分子を対象に投与することを含む、対象における感染性疾患を処置する方法を提供する。

#### 【0582】

感染(例えば、急性および/または慢性)の処置において、抗PD-L1抗体分子の投与は、感染に対する天然宿主免疫防御の刺激に加えてまたはその代わりに、従来の処置と組み合わせることができる。感染に対する天然宿主免疫防御として、炎症、発熱、抗体媒介性宿主防御、リンホカイン分泌および細胞傷害性T細胞を含むTリンパ球媒介性宿主防御(特にウイルス感染における)、補体媒介性溶解およびオプソニン化(容易にされた貪食)ならびに貪食が挙げられるがこれらに限定されない。機能障害T細胞を再活性化する抗PD-L1抗体分子の能力は、特に、細胞媒介性免疫が完全回復に重要となる慢性感染の処置に有用となるであろう。

#### 【0583】

上述の腫瘍に対するその適用と同様に、抗体媒介性PD-L1遮断は、単独で、またはアジュバントとして、ワクチンと組み合わせて使用して、病原体、毒素および自己抗原に対する免疫応答を刺激することができる。この治療アプローチが特に有用となり得る病原体の例として、現在有効なワクチンがない病原体、または従来のワクチンが完全有効に満たない病原体が挙げられる。そのようなものとして、HIV、肝炎(A、B & C型)、インフルエンザ、ヘルペス、ジアルジア属(*Giardia*)、マラリア、リーシュマニア属(*Leishmania*)、スタフィロコッカス・アウレウス(*Staphylococcus aureus*)、シュードモナス・エルギノーサ(*Pseudomonas Aeruginosa*)が挙げられるがこれらに限定されない。PD-L1遮断は、感染の経過にわたり変更された抗原を提示するHIV等の媒介因子(agent)により確立された感染に対して特に有用である。このような新規エピトープは、抗ヒトPD-L1投与時に外来性として認識され、これにより、PD-L1による負のシグナルによって弱められない強いT細胞応答を誘発する。

10

#### 【0584】

##### ウイルス

ウイルス原因に起因する感染のため、抗PD-L1抗体分子は、ウイルス感染を処置するための標準治療法の適用と同時の、それに先立つまたはその後の適用によって組み合わせることができる。かかる標準治療法は、ウイルスの種類に応じて変動するが、ほぼ全ての事例において、ウイルスに特異的な抗体(例えば、IgA、IgG)を含有するヒト血清の投与が有効となり得る。

20

#### 【0585】

本方法によって処置することができる感染を引き起こす病原性ウイルスの一部の例として、HIV、肝炎(A、BまたはC型)、ヘルペスウイルス(例えば、VZV、HSV-1、HAV-6、HSV-IIおよびCMV、エプスタイン・バーウイルス)、アデノウイルス、インフルエンザウイルス、フラビウイルス、エコーウイルス、ライノウイルス、コクサッキーウイルス、コロナ(corno)ウイルス、呼吸器多核体ウイルス、ムンプスウイルス、ロタウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、バルボウイルス、ワクシニアウイルス、HTLVウイルス、デングウイルス、パピローマウイルス、軟属腫ウイルス、ポリオウイルス、狂犬病ウイルス、JCウイルスおよびアルボウイルス脳炎ウイルスが挙げられる。

#### 【0586】

ある態様では、感染は、インフルエンザ感染である。インフルエンザ感染は、発熱、咳、筋肉痛、頭痛および倦怠感をもたらすことができ、これらは多くの場合、季節性伝染病において生じる。インフルエンザは、脳炎、心筋心膜炎、グッドパスチャー症候群およびライ症候群等、多数の感染後障害も伴う。インフルエンザからの患者の回復が、細菌性肺炎の発症リスク増加を有するように、インフルエンザ感染は、正常な肺の抗細菌防御も抑制する。インフルエンザウイルス表面タンパク質は、突然変異および組換えに起因する著しい抗原性変種を示す。よって、細胞溶解性Tリンパ球は、感染後のウイルス排除のための宿主の主要な媒体である。インフルエンザは、3つの主要な型に分類される：A、BおよびC型。インフルエンザA型は、ヒトおよび多くの他の動物[例えば、ブタ、ウマ、トリおよびアザラシ(seal)]の両方に感染し、新型インフルエンザの主原因であるという点が独特である。また、2種の異なるインフルエンザA型株によって細胞が感染する場合、2種の親ウイルス型のセグメント化されたRNAゲノムが複製の際に混合して、雑種複製体(replicant)を作製し、新たな伝染病株をもたらす。インフルエンザB型は、動物において複製しないため、遺伝的変種が少なく、インフルエンザC型は、単一の血清型のみを有する。

30

40

#### 【0587】

大部分の従来の治療法は、感染に起因する症状の対症的であるが、宿主の免疫応答は、疾患を実際に排除する。しかし、ある特定の株(例えば、インフルエンザA型)は、より重篤な疾病および死亡を引き起こす場合がある。インフルエンザA型は、ウイルス複製を阻害する環状アミン阻害剤のアマンタジンおよびリマンタジンの投与により、臨床的および予防的の両方で処置することができる。しかし、これらの薬物の臨床有用性は、有害反応

50

の相対的に高い発生率、その狭い抗ウイルススペクトル(インフルエンザA型のみ)および抵抗性となるウイルスの傾向により限定されている。主要インフルエンザ表面タンパク質である赤血球凝集素およびノイラミニダーゼに対する血清IgG抗体の投与は、肺感染を予防することができる一方、粘膜IgAは、上気道および気管の感染の予防に要求される。インフルエンザに対する最も有効な現在の処置は、ホルマリンまたは - プロピオラクトンにより不活性化されたウイルスの投与によるワクチン接種である。

【0588】

別の態様では、感染は、肝炎感染、例えば、BまたはC型肝炎感染である。

【0589】

B型肝炎ウイルス(HB-V)は、公知の血液媒介病原体の中で最も感染性である。これは、急性および慢性肝炎(hepatitis)および肝癌ならびに生涯の慢性感染の主要原因である。感染後に、ウイルスは、肝細胞において複製し、続いてこれはまた、表面抗原HBsAgを排出する。血清における過剰レベルのHBsAgの検出は、B型肝炎感染を診断するための標準方法として使用される。急性感染は消散し得る、または慢性持続性感染へと発達し得る。慢性HBVのための現在の処置は、肝細胞表面におけるクラスIヒト白血球抗原(HLA)の発現を増加させ、これにより、細胞傷害性Tリンパ球によるその認識を容易にする - インターフェロンを含む。その上、ヌクレオシドアナログのガンシクロビル、ファミシクロビルおよびラミブジンも、臨床治験におけるHBV感染の処置においてある程度の有効性を示した。HBVのための追加的な処置は、ペグ化α-インターフェロン、アデホビル(adenfovir)、エンテカビルおよびテルビブジンを含む。抗HBsAg血清抗体の非経口的(parental)投与により受動免疫が付与され得るが、不活性化または組換えHBsAgのワクチン接種も、感染に対する抵抗性を付与する。抗PD-L1抗体分子は、治療利点のために、B型肝炎感染の従来処置と組み合わせることができる。

10

20

30

【0590】

C型肝炎ウイルス(HC-V)感染は、硬変を生じる慢性型の肝炎をもたらし得る。症状は、B型肝炎に起因する感染と同様であるが、HB-Vとは別個に対照的に、感染された宿主は、10~20年間無症候性となる場合がある。抗PD-L1抗体分子は、単独療法として、またはC型肝炎感染の標準治療と組み合わせて投与することができる。例えば、抗PD-L1抗体分子は、Sovaldia(ソホスブビル)、Olysisio(シメプレビル)プラスリバピリンまたはペグ化インターフェロンのうち1種または複数と共に投与することができる。Incivek(テラプレビル)またはVictrelis(ボセプレビル)プラスリバピリンおよびペグ化インターフェロンを含むレジメンも承認されるが、これらは、副作用増加およびより長い処置持続時間を伴い、したがって、好まれるレジメンとは考慮されない。

40

50

【0591】

HC-V感染の従来処置は、- インターフェロンおよびリバピリンの組合せの投与を含む。HC-V感染の有望な潜在的治療法は、プロテアーゼ阻害剤テラプレビル(VX-960)である。追加的な処置は、抗PD-1抗体(MDX-1106、Medarex)、バビツキシマブ(B2-糖タンパク質I依存性様式でアニオン性リン脂質ホスファチジルセリンに結合する抗体、Peregrine Pharmaceuticals)、抗HPVウイルスコートタンパク質E2抗体(単数または複数)(例えば、ATL 6865-A b68+A b65、XTL Pharmaceuticals)およびCivacir(登録商標)(ポリクローナル抗HCVヒト免疫グロブリン)を含む。本発明の抗PD-L1抗体は、治療利点のために、これらのC型肝炎感染処置のうち1種または複数と組み合わせることができる。抗PD-L1抗体分子と組み合わせて使用して、C型肝炎感染を特に処置することができるプロテアーゼ、ポリメラーゼおよびNS5A阻害剤は、参照により本明細書に組み入れられるUS2013/0045202に記載されているものを含む。

【0592】

別の態様では、感染は、麻疹ウイルスである。9~11日間のインキュベーション後に、麻疹ウイルスに感染した宿主は、発熱、咳、コリーザおよび結膜炎を発症する。1~2

50

日間以内に、紅斑性、斑状丘疹状皮疹を発症し、これは全身に急速に拡散する。感染は、細胞免疫も抑制するため、宿主は、中耳炎、肺炎および感染後脳脊髄炎を含む細菌性重感染を発症するリスクがより大きい。急性感染は、特に、栄養不良の青年期において、有意な罹患率および死亡率を伴う。

#### 【0593】

麻疹の処置は、曝露1週間後までに中断される場合であっても、非免疫対象における感染を予防し得るプールされたヒトIgGの受動投与を含む。しかし、弱毒生ウイルスによる事前の免疫化は、最も有効な処置であり、免疫化された者の95%超において疾患を予防する。このウイルスには1種類の血清型が存在するため、1回の免疫化または感染が、典型的には、その後の感染からの一生の保護をもたらす。

10

#### 【0594】

感染宿主の少ない比率において、麻疹は、中枢神経系の持続性感染に起因する慢性進行性神経性障害であるSSPEへと発達し得る。SSPEは、ピリオンアセンブリーおよび出芽に干渉する欠損を有する麻疹ウイルスのクローン変異体によって引き起こされる。このような患者のために、ウイルスクリアランスを容易にするための抗PD-L1抗体分子によるT細胞の再活性化が望ましくなるであろう。

#### 【0595】

別の態様では、感染は、HIVである。HIVは、Tリンパ球、単球-マクロファージ、濾胞性樹状細胞およびランゲルハンス細胞を含むCD4<sup>+</sup>細胞を攻撃し、CD4<sup>+</sup>ヘルパー/インデューサー細胞が枯渇される。その結果として、宿主は、細胞媒介性免疫に重度欠損を得る。HIVによる感染は、個体の少なくとも50%においてAIDSをもたらす。性的接触、感染した血液または血液製剤の投与、感染した精液による人工授精、血液を含有する針または注射器への曝露、および出生の際の感染した母親から乳児への伝染を介して伝染される。

20

#### 【0596】

HIVに感染した宿主は、無症候性となり得る、または単核球症に類似した急性疾病-発熱、頭痛、咽頭炎、倦怠感および発疹を発症し得る。症状は、持続性の発熱、寝汗、体重減少、未解明の下痢、湿疹、乾癬、脂漏性皮膚炎、帯状疱疹、口腔カンジダ症および口腔毛状白板症を含む進行性免疫機能障害へと進行し得る。寄生生物の宿主による日和見感染は、その感染がAIDSへと発達する患者に一般的である。

30

#### 【0597】

HIVの処置は、ヌクレオシドアナログ、単独のまたはジダノシンまたはザルシタピンと組み合わせたジドブジン(AST)、ジデオキシイノシン、ジデオキシシチジン、ラミブジン、スタブジン；デラビルジン、ネビラピン、ロビリド等の逆転写阻害剤、ならびにサキナビル、リトナビル、インジナビルおよびネルフィナビル等のプロテイナーゼ阻害剤を含む抗ウイルス療法を含む。抗PD-L1抗体分子は、治療利点のために、HIV感染の従来処置と組み合わせることができる。

#### 【0598】

別の態様では、感染は、サイトメガロウイルス(CMV)である。CMV感染は、多くの場合、持続性、潜伏および反復性感染を伴う。CMVは、単球および顆粒球-単球前駆細胞に感染し、潜伏し続ける。CMVの臨床症状は、単核球症様症状(すなわち、発熱、腫大した腺、倦怠感)および抗生物質に対しアレルギー性皮疹を発症する傾向を含む。ウイルスは、直接的接触によって拡散される。ウイルスは、尿、唾液、精液中に、また、より少ない程度であるが、他の体液中に排出される。伝染は、感染した母親からその胎児または新生児へと、また、輸血および臓器移植により起こる場合もある。CMV感染は、非特異的マイトジェンおよび特異的CMV抗原に対する胚発生応答不全、細胞傷害性能力縮小、ならびにCD4<sup>+</sup>リンパ球のCD8リンパ球数の上昇によって特徴付けられる細胞免疫の全般的な機能障害をもたらす。

40

#### 【0599】

CMV感染の処置は、抗ウイルス薬のガンシクロビル、ホスカルネットおよびシドビル

50

(cidovir)を含むが、これらの薬物は、典型的には、免疫低下した患者においてのみ処方される。抗PD-L1抗体分子は、治療利点のために、サイトメガロウイルス感染の従来処置と組み合わせることができる。

【0600】

別の態様では、感染は、エプスタイン・バーウイルス(EBV)である。EBVは、持続性および潜伏感染を確立することができ、B細胞を主に攻撃する。EBVによる感染は、発熱、咽頭炎、滲出液を伴うことが多く、全身性リンパ節腫大および脾腫を含む感染性単核球症の臨床状態をもたらす。肝炎も呈され、これは黄疸へと発達し得る。

【0601】

EBV感染の典型的な処置は、症状に対し対症的であるが、EBVは、パーキットリンパ腫および鼻咽頭がん等、ある特定のがんの発症を伴う。よって、これらの合併症結果前のウイルス感染のクリアランスは、大いに利益となるであろう。抗PD-L1抗体分子は、治療利点のために、エプスタイン・バーウイルス感染の従来処置と組み合わせることができる。

10

【0602】

別の態様では、感染は、単純ヘルペスウイルス(HSV)である。HSVは、感染した宿主との直接的接触によって伝染される。直接感染は、無症候性となり得るが、典型的には、感染性粒子を含有する疱疹をもたらす。この疾患は、ウイルスが、その後の激増のために神経節に潜伏感染するため、病変が出現および消失する疾患の活動性期間のサイクルとして顕在化する。病変は、顔、生殖器、眼および/または手に存在し得る。場合によっては、感染は、脳炎を引き起こすこともできる。

20

【0603】

ヘルペス感染の処置は、主に、症候性激増の消散に向けられ、アシクロビル[例えば、Zovirax(登録商標)]、パラシクロビル、ファミシクロビル、ペンシクロビル等の全身性抗ウイルス薬、ならびにドコサノール[Abreva(登録商標)]、トロマンタジンおよびジラクチン(zilactin)等の局所的薬物適用を含む。ヘルペスの潜伏感染のクリアランスは、大いに臨床利益となるであろう。抗PD-L1抗体分子は、治療利点のために、ヘルペスウイルス感染の従来処置と組み合わせることができる。

【0604】

別の態様では、感染は、ヒトTリンパ増殖性ウイルス(HTLV-1、HTLV-2)である。HTLVは、性的接触、授乳または汚染された血液への曝露を介して伝染される。ウイルスは、Th1細胞と呼ばれるT<sub>H</sub>細胞のサブセットを活性化し、その過剰増殖およびTh1関連サイトカイン(例えば、IFN- およびTNF-)の過剰産生をもたらす。これは続いて、Th2リンパ球の抑制およびTh2サイトカイン産生(例えば、IL-4、IL-5、IL-10およびIL-13)の低下をもたらす、クリアランスのためにTh2依存性応答を要求する、侵入生物に対する適切な免疫応答を開始する感染した宿主の能力の低下を引き起こす(例えば、寄生性感染、粘膜および体液性抗体の産生)。

30

【0605】

HTLV感染は、多微生物性敗血症による死亡をもたらす、気管支拡張症、皮膚炎ならびにスタフィロコッカス属(*Staphylococcus*) s p p.およびストロンギロイデス属(*Strongyloides*) s p p.による重感染をもたらす日和見感染を生じる。HTLV感染は、成人T細胞白血病/リンパ腫およびHAM/TSPとして公知の進行性脱髄性上位運動ニューロン疾患を直接的に生じる場合もある。HTLV潜伏感染のクリアランスは、大いに臨床利益となるであろう。抗PD-L1抗体分子は、治療利点のために、HTLV感染の従来処置と組み合わせることができる。

40

【0606】

別の態様では、感染は、ヒトパピローマウイルス(HPV)である。HPVは、ケラチノサイトに主に罹患し、2形態で生じる：皮膚および生殖器。伝染は、直接的接触および/または性行為により生じると考えられる。皮膚および生殖器HPV感染の両方は、疣贅および潜伏感染ならびに場合により再発感染をもたらすことができ、これは、症状を制御し

50

疣贅の出現を遮断する宿主免疫によって制御されるが、宿主は、他者への感染の伝染が可能なままとなる。

【0607】

HPVによる感染は、子宮頸部、肛門、外陰部、陰茎および中咽頭がん等、ある特定のがんを生じることできる。HPV感染に対する公知の治療法はないが、現在の処置は、罹患区域を攻撃するように免疫系を刺激するイミキモドの局所適用である。HPV潜伏感染のクリアランスは、大いに臨床利益となるであろう。本発明の抗PD-L1抗体は、治療利点のために、HPV感染の従来処置と組み合わせることができる。

【0608】

細菌感染

本発明の方法によって処置することができる感染を引き起こす病原性細菌の一部の例として、梅毒、クラミジア、リケッチア細菌、マイコバクテリア、ブドウ球菌、連鎖球菌、肺炎球菌(pneumococci)、髄膜炎菌および淋菌(conococci)、クレブシエラ、プロテウス、セラチア、シュードモナス、レジオネラ、ジフテリア、サルモネラ、桿菌、コレラ、破傷風、ボツリヌス中毒、炭疽菌、ペスト、レプトスピラ症ならびにライム病細菌が挙げられる。抗PD-L1抗体分子は、前述の感染の現存する処置モダリティと組み合わせて使用することができる。例えば、梅毒の処置は、ペニシリン(例えば、ペニシリンG)、テトラサイクリン、ドキシサイクリン、セフトリアキソンおよびアジスロマイシンを含む。

【0609】

ボレリア・ブルグドルフェリ(*Borrelia burgdorferi*)に起因するライム病は、ダニ咬傷を介してヒトに伝染される。この疾患は、初期には局在化された発疹として、続いて倦怠感、発熱、頭痛、肩こりおよび関節痛を含むインフルエンザ様症状として顕在化する。その後の顕在化は、遊走性および多関節型関節炎、脳神経麻痺および神経根症による神経性および心臓性関与、心筋炎ならびに不整脈を含むことができる。ライム病の一部の症例は、持続性となり、第三期梅毒に類似の不可逆的損傷をもたらす。ライム病の現在の治療法は、抗生物質の投与を主に含む。抗生物質抵抗性株は、ヒドロキシクロロキンまたはメトトレキサートにより処置することができる。神経障害性疼痛を有する抗生物質不応性患者は、ガバペンチンにより処置することができる。ミノサイクリンは、神経学的または他の炎症性顕在化を有する後期/慢性ライム病に役立つことができる。

【0610】

*B. recurrentis*、*B. hermsii*、*B. turicatae*、*B. parikeri*、*B. hispanica*、*B. duttonii*および*B. persica*に起因するもの等、他の形態のボレリア症(*borreliosis*)ならびにレプトスピラ症(例えば、*L. interrogans*)は、血中力価が肝内閉塞を引き起こす濃度に達しない限り、典型的には自発的に消散する。

【0611】

真菌および寄生生物

本発明の方法によって処置することができる感染を引き起こす病原性真菌の一部の例として、*Candida*(*albicans*、*krusei*、*glabrata*、*tropicalis*等)、*Cryptococcus neoformans*、*Aspergillus*(*fumigatus*、*niger*等)、*Mucorales*属(*mucor*、*absidia*、*rhizopus*)、*Sporothrix schenckii*、*Blastomyces dermatitidis*、*Paracoccidioides brasiliensis*、*Coccidioides immitis*および*Histoplasma capsulatum*が挙げられる。

【0612】

本明細書に記載されている方法によって処置することができる感染を引き起こす病原性寄生生物の一部の例として、*Entamoeba histolytica*、*Balantidium coli*、*Naegleria fowleri*、*Acanthamoeba* sp.、*Giardia lamblia*、*Cryptosporidium* sp.、*Pneumocystis carinii*、*Plasmodium vivax*、*Babesia microti*、*Trypanosoma brucei*、*Trypanosoma cruzi*、*Leishmania donovani*、*Toxoplasma gondii*および*Nippostrongylus brasiliensis*が挙げられる。

【0613】

追加的な併用療法

10

20

30

40

50

1種または複数の第2の治療薬と抗PD-L1抗体分子との組合せが、本明細書に提供される。本セクションにおける組合せの多くは、がんの処置において有用であるが、他の徴候についても記載されている。本セクションは、1種または複数の免疫調節薬(例えば、抗TIM-3抗体分子、抗LAG-3抗体分子または抗PD-L1抗体分子)や、表6に記載されている薬剤のうち1種または複数と組み合わせてもよい、抗PD-L1抗体分子の組合せに焦点を合わせる。本明細書に後述する組合せにおいて、ある態様では、抗PD-1抗体分子は、(i)配列番号1、配列番号4または配列番号195から選択されるVHCDR1アミノ酸配列、配列番号2または配列番号5のVHCDR2アミノ酸配列および配列番号3のVHCDR3アミノ酸配列を含む重鎖可変領域(VH)、ならびに(ii)配列番号9または配列番号12のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号10または配列番号13のVLCDR2アミノ酸配列および配列番号11または配列番号14のVLCDR3アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(VL)を含む。

#### 【0614】

ある態様では、単独の、または1種もしくは複数の他の免疫調節薬と組み合わせた抗PD-L1抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子は、PKC阻害剤のソトラスタウリン(化合物A1)またはPCT公開WO2005/039549に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、障害、例えば、本明細書に記載されている障害を処置する。ある態様では、PKC阻害剤は、ソトラスタウリン(化合物A1)またはPCT公開WO2005/039549に開示されている化合物である。ある態様では、PD-L1抗体分子は、ソトラスタウリン(化合物A1)またはPCT公開WO2005/039549に記載されている化合物と組み合わせて使用されて、がん、メラノーマ、非ホジキンリンパ腫、炎症性腸疾患、移植片拒絶、眼障害または乾癬等の障害を処置する。

#### 【0615】

ある特定の態様では、ソトラスタウリン(化合物A1)は、約20~600mg、例えば、約200~約600mg、約50mg~約450mg、約100mg~400mg、約150mg~350mgまたは約200mg~300mg、例えば、約50mg、100mg、150mg、200mg、300mg、400mg、500mgまたは600mgの用量で投与される。投薬スケジュールは、例えば、1日おきから毎日、1日に2回または3回へと変動し得る。

#### 【0616】

ある態様では、単独の、または1種もしくは複数の他の免疫調節薬と組み合わせた抗PD-L1抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子は、BCR-ABL阻害剤のTASIGNA(化合物A2)またはPCT公開WO2004/005281に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、障害、例えば、本明細書に記載されている障害を処置する。ある態様では、BCR-ABL阻害剤は、TASIGNAまたはPCT公開WO2004/005281に開示されている化合物である。ある態様では、PD-L1抗体分子は、TASIGNA(化合物A2)またはPCT公開WO2004/005281に記載されている化合物と組み合わせて使用されて、リンパ球性白血病、パーキンソン病、神経性がん、メラノーマ、消化/胃腸管がん、結腸直腸がん、骨髄系白血病、慢性骨髄性白血病(CML)、頭頸部がんまたは肺高血圧等の障害を処置する。

#### 【0617】

ある態様では、BCR-ABL阻害剤またはTASIGNAは、約300mg(例えば、1日2回、例えば、新たに診断されたPh+CML-CPに対し)または約400mg(例えば、1日2回、例えば、抵抗性または不耐性Ph+CML-CPおよびCML-APに対し)の用量で投与される。BCR-ABL阻害剤または化合物A2は、約300~400mgの用量で投与される。

#### 【0618】

別の態様では、単独の、または1種もしくは複数の他の免疫調節薬と組み合わせた抗PD-L1抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子は、5-(

10

20

30

40

50

2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-N-エチル-4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)イソキサゾール-3-カルボキサミド(化合物A3)またはPCT公開WO2010/060937もしくはWO2004/072051に開示されている化合物等のHSP90阻害剤と組み合わせて使用されて、障害、例えば、本明細書に記載されている障害を処置する。ある態様では、HSP90阻害剤は、5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-N-エチル-4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)イソキサゾール-3-カルボキサミド(化合物A3)またはPCT公開WO2010/060937もしくはWO2004/072051に開示されている化合物である。ある態様では、PD-L1抗体分子は、5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-N-エチル-4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)イソキサゾール-3-カルボキサミド(化合物A3)またはPCT公開WO2010/060937もしくはWO2004/072051に記載されている化合物と組み合わせて使用されて、がん、多発性骨髄腫、非小細胞肺癌、リンパ腫、胃がん、乳がん、消化/胃腸管がん、膵臓がん、結腸直腸がん、固形腫瘍または造血発生障害等の障害を処置する。

#### 【0619】

別の態様では、単独の、または1種もしくは複数の他の免疫調節薬と組み合わせた抗PD-L1抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子は、PI3Kおよび/またはmTORの阻害剤のダクトリシブ(Dactolisib)(化合物A4)または8-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-メチル-1-(4-ピペラジン-1-イル-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-オン(化合物A41)またはPCT公開WO2006/122806に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、障害、例えば、本明細書に記載されている障害を処置する。ある態様では、PI3Kおよび/またはmTOR阻害剤は、ダクトリシブ(化合物A4)、8-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-メチル-1-(4-ピペラジン-1-イル-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-オン(化合物A41)またはPCT公開WO2006/122806に開示されている化合物である。ある態様では、PD-L1抗体分子は、ダクトリシブ(化合物A4)、8-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-メチル-1-(4-ピペラジン-1-イル-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-オン(化合物A41)またはPCT公開WO2006/122806に記載されている化合物と組み合わせて使用されて、がん、前立腺がん、白血病(例えば、リンパ球性白血病)、乳がん、脳がん、膀胱がん、膵臓がん、腎臓がん、固形腫瘍、消化/胃腸管がんまたは肝臓がん等の障害を処置する。

#### 【0620】

別の態様では、単独の、または1種もしくは複数の他の免疫調節薬と組み合わせた抗PD-L1抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子は、FGFR阻害剤の3-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-1-(6-((4-(4-エチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1-メチルウレア(化合物A5)または米国特許第8,552,002号に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、障害、例えば、本明細書に記載されている障害を処置する。ある態様では、FGFR阻害剤は、3-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-1-(6-((4-(4-エチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1-メチルウレア(化合物A5)または米国特許第8,552,002号に開示されている化合物である。ある態様では、PD-L1抗体分子は、化合物A5またはUS8,552,002に記載されている化合物と組み合わせて使用されて、消化/胃腸管がん、血液学的がんまたは固形腫瘍等の障害を処置する。

#### 【0621】

ある態様では、FGFR阻害剤または3-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-1-(6-((4-(4-エチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1-メチルウレア(化合物A5)は、約100~125mg(例えば、1日当

10

20

30

40

50

たり)、例えば、約 100 mg または約 125 mg の用量で投与される。

【0622】

別の態様では、単独の、または 1 種もしくは複数の他の免疫調節薬と組み合わせた抗 PD-L1 抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗 PD-L1 抗体分子は、PI3K 阻害剤のブパリシブ(化合物 A 6)または PCT 公開 WO 2007/084786 に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、障害、例えば、本明細書に記載されている障害を処置する。ある態様では、PI3K 阻害剤は、ブパリシブ(化合物 A 6)または PCT 公開 WO 2007/084786 に開示されている化合物である。ある態様では、PD-L1 抗体分子は、ブパリシブ(化合物 A 6)または PCT 公開 WO 2007/084786 に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、前立腺がん、肺がん[例えば、非小細胞肺がん(NSCLC)]、前立腺がん、胃がん、膵臓がん、内分泌がん、白血病、卵巣がん、メラノーマ、膀胱がん、乳がん、女性生殖器系がん、消化/胃腸管がん、結腸直腸がん、多形神経膠芽腫(GBM)、固形腫瘍、白血病、非ホジキンリンパ腫、造血発生障害または頭頸部がん等の障害を処置する。

10

【0623】

ある態様では、PI3K 阻害剤またはブパリシブ(化合物 A 6)は、約 100 mg (例えば、1 日当たり)の用量で投与される。

【0624】

別の態様では、単独の、または 1 種もしくは複数の他の免疫調節薬と組み合わせた抗 PD-L1 抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗 PD-L1 抗体分子は、FGFR 阻害剤の 8-(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシフェニル)-N-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)キノキサリン-5-カルボキサミド(化合物 A 7)または PCT 公開 WO 2009/141386 に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、障害、例えば、本明細書に記載されている障害を処置する。ある態様では、FGFR 阻害剤は、8-(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシフェニル)-N-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)キノキサリン-5-カルボキサミド(化合物 A 7)または PCT 公開 WO 2009/141386 に開示されている化合物である。ある態様では、FGFR 阻害剤は、8-(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシフェニル)-N-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)キノキサリン-5-カルボキサミド(化合物 A 7)である。ある態様では、PD-L1 抗体分子は、8-(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシフェニル)-N-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)キノキサリン-5-カルボキサミド(化合物 A 7)または PCT 公開 WO 2009/141386 に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、血管新生によって特徴付けられるがん、消化/胃腸管がん；または血液学的がん等の障害を処置する。

20

30

【0625】

ある態様では、FGFR 阻害剤または 8-(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシフェニル)-N-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)キノキサリン-5-カルボキサミド(化合物 A 7)は、例えば、1 日当たり 1 人当たりおよそ 3 mg ~ およそ 5 g、より好ましくは、およそ 10 mg ~ およそ 1.5 g の用量で投与され、これは、例えば同じサイズになることができる 1 ~ 3 個の単一用量に分割してもよい。

40

【0626】

別の態様では、単独の、または 1 種もしくは複数の他の免疫調節薬と組み合わせた抗 PD-L1 抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗 PD-L1 抗体分子は、PI3K 阻害剤の(S)-N1-(4-メチル-5-(2-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)ピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド(化合物 A 8)または PCT 公開 WO 2010/029082 に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、障害、例えば、本明細書に記載されている障害を処置する。ある態様では、PI3K 阻害剤は、(S)-N1-(4-メチル-5-(2-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)ピリジン-4-イル)チアゾール

50

- 2 - イル)ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド(化合物 A 8)または P C T 公開 W O 2 0 1 0 / 0 2 9 0 8 2 に開示されている化合物である。ある態様では、P D - L 1 抗体分子は、(S) - N 1 - (4 - メチル - 5 - (2 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル)ピリジン - 4 - イル)チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド(化合物 A 8)または P C T 公開 W O 2 0 1 0 / 0 2 9 0 8 2 に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、肺がん[例えば、非小細胞肺がん(N S C L C)]、前立腺がん、内分泌がん、卵巣がん、メラノーマ、膀胱がん、女性生殖器系がん、結腸直腸がん、多形神経膠芽腫(G B M)、胃がん、乳がん、膵臓がん、消化ノ胃腸管がん、固形腫瘍、白血病、非ホジキンリンパ腫；または造血発生障害および頭頸部がん等の障害を処置する。

10

## 【0627】

ある態様では、P I 3 K 阻害剤または(S) - N 1 - (4 - メチル - 5 - (2 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル)ピリジン - 4 - イル)チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド(化合物 A 8)は、約 1 5 0 ~ 3 0 0、2 0 0 ~ 3 0 0、2 0 0 ~ 4 0 0 または 3 0 0 ~ 4 0 0 m g (例えば、1 日当たり)、例えば、約 2 0 0、3 0 0 または 4 0 0 m g の用量で投与される。

## 【0628】

別の態様では、単独の、または 1 種もしくは複数の他の免疫調節薬と組み合わせた抗 P D - L 1 抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗 P D - L 1 抗体分子は、チトクロム P 4 5 0 の阻害剤(例えば、C Y P 1 7 阻害剤)または P C T 公開 W O 2 0 1 0 / 1 4 9 7 5 5 に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、障害、例えば、本明細書に記載されている障害を処置する。ある態様では、チトクロム P 4 5 0 阻害剤(例えば、C Y P 1 7 阻害剤)は、P C T 公開 W O 2 0 1 0 / 1 4 9 7 5 5 に開示されている化合物である。ある態様では、P D - L 1 抗体分子は、P C T 公開 W O 2 0 1 0 / 1 4 9 7 5 5 に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、前立腺がんを処置する。

20

## 【0629】

別の態様では、単独の、または 1 種もしくは複数の他の免疫調節薬と組み合わせた抗 P D - L 1 抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗 P D - L 1 抗体分子は、H D M 2 阻害剤の(S) - 1 - (4 - クロロフェニル) - 7 - イソプロポキシ - 6 - メトキシ - 2 - (4 - (メチル(((1 r, 4 S) - 4 - (4 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル)シクロヘキシル)メチル)アミノ)フェニル) - 1, 2 - ジヒドロイソキノリン - 3(4 H) - オン(化合物 A 1 0)または P C T 公開 W O 2 0 1 1 / 0 7 6 7 8 6 に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、障害、例えば、本明細書に記載されている障害を処置する。ある態様では、H D M 2 阻害剤は、(S) - 1 - (4 - クロロフェニル) - 7 - イソプロポキシ - 6 - メトキシ - 2 - (4 - (メチル(((1 r, 4 S) - 4 - (4 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル)シクロヘキシル)メチル)アミノ)フェニル) - 1, 2 - ジヒドロイソキノリン - 3(4 H) - オン(化合物 A 1 0)または P C T 公開 W O 2 0 1 1 / 0 7 6 7 8 6 に開示されている化合物である。ある態様では、P D - L 1 抗体分子は、(S) - 1 - (4 - クロロフェニル) - 7 - イソプロポキシ - 6 - メトキシ - 2 - (4 - (メチル(((1 r, 4 S) - 4 - (4 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル)シクロヘキシル)メチル)アミノ)フェニル) - 1, 2 - ジヒドロイソキノリン - 3(4 H) - オン(化合物 A 1 0)または P C T 公開 W O 2 0 1 1 / 0 7 6 7 8 6 に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、固形腫瘍等の障害を処置する。

30

40

## 【0630】

ある態様では、H D M 2 阻害剤または(S) - 1 - (4 - クロロフェニル) - 7 - イソプロポキシ - 6 - メトキシ - 2 - (4 - (メチル(((1 r, 4 S) - 4 - (4 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル)シクロヘキシル)メチル)アミノ)フェニル) - 1, 2 - ジヒドロイソキノリン - 3(4 H) - オン(化合物 A 1 0)は、約 4 0 0 ~ 7 0 0 m g の用量で投与される、例えば、1 週間に 3 回、2 週間オンおよび 1 週間オフで投与される。ある態様では、用量は、約 4 0 0、5 0 0、6 0 0 または 7 0 0 m g；約 4 0 0 ~ 5 0 0、5 0 0 ~ 6 0 0

50

または600～700mgであり、例えば、1週間に3回投与される。

【0631】

別の態様では、単独の、または1種もしくは複数の他の免疫調節薬と組み合わせた抗PD-L1抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子は、鉄キレート化剤のデフェラシロクス(EXJADEとしても公知；化合物A11)またはPCT公開WO1997/049395に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、障害、例えば、本明細書に記載されている障害を処置する。ある態様では、鉄キレート化剤は、デフェラシロクスまたはPCT公開WO1997/049395に開示されている化合物である。ある態様では、鉄キレート化剤は、デフェラシロクス(化合物A11)である。ある態様では、PD-L1抗体分子は、デフェラシロクス(化合物A11)またはPCT公開WO1997/049395に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、鉄過剰症、ヘモクロマトーシスまたは脊髄形成異常症を処置する。

10

【0632】

別の態様では、単独の、または1種もしくは複数の他の免疫調節薬と組み合わせた抗PD-L1抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子は、アロマターゼ阻害剤のレトロゾール(FEMARAとしても公知；化合物A12)またはUS4,978,672に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、障害、例えば、本明細書に記載されている障害を処置する。ある態様では、アロマターゼ阻害剤は、レトロゾール(化合物A12)または米国特許第4,978,672号に開示されている化合物である。ある態様では、PD-L1抗体分子は、レトロゾール(化合物A12)または米国特許第4,978,672号に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、がん、平滑筋肉腫、子宮内膜がん、乳がん、女性生殖器系がんまたはホルモン欠乏症等の障害を処置する。

20

【0633】

別の態様では、単独の、または1種もしくは複数の他の免疫調節薬と組み合わせた抗PD-L1抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子は、PI3K阻害剤、例えば、汎PI3K阻害剤の(4S,5R)-3-(2'-アミノ-2-モルホリノ-4'-(トリフルオロメチル)-[4,5'-ビピリミジン]-6-イル)-4-(ヒドロキシメチル)-5-メチルオキサゾリジン-2-オン(化合物A13)またはPCT公開WO2013/124826に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、障害、例えば、本明細書に記載されている障害を処置する。ある態様では、PI3K阻害剤は、(4S,5R)-3-(2'-アミノ-2-モルホリノ-4'-(トリフルオロメチル)-[4,5'-ビピリミジン]-6-イル)-4-(ヒドロキシメチル)-5-メチルオキサゾリジン-2-オン(化合物A13)またはPCT公開WO2013/124826に開示されている化合物である。ある態様では、PD-L1抗体分子は、(4S,5R)-3-(2'-アミノ-2-モルホリノ-4'-(トリフルオロメチル)-[4,5'-ビピリミジン]-6-イル)-4-(ヒドロキシメチル)-5-メチルオキサゾリジン-2-オン(化合物A13)またはPCT公開WO2013/124826に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、がんまたは進行性固形腫瘍等の障害を処置する。

30

【0634】

別の態様では、単独の、または1種もしくは複数の他の免疫調節薬と組み合わせた抗PD-L1抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子は、p53および/またはp53/Mdm2相互作用の阻害剤である(S)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4(1H)-オン(化合物A14)またはPCT公開WO2013/111105に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、障害、例えば、本明細書に記載されている障害を処置する。ある態様では、p53および/またはp53/Mdm2相互作用阻害剤は、(S)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメト

40

50

キシピリミジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロピロロ[3, 4 - d]イミダゾール - 4 (1 H) - オン(化合物 A 1 4)または P C T 公開 W O 2 0 1 3 / 1 1 1 1 0 5 に開示されている化合物である。ある態様では、P D - L 1 抗体分子は、(S) - 5 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2, 4 - ジメトキシピリミジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロピロロ[3, 4 - d]イミダゾール - 4 (1 H) - オン(化合物 A 1 4)または P C T 公開 W O 2 0 1 3 / 1 1 1 1 0 5 に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、がんまたは軟部組織肉腫等の障害を処置する。

【0635】

別の態様では、単独の、または1種もしくは複数の他の免疫調節薬と組み合わせた抗 P D - L 1 抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗 P D - L 1 抗体分子は、C S F - 1 R チロシンキナーゼ阻害剤の 4 - ((2 - ((1 R, 2 R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ベンゾ[d]チアゾール - 6 - イル)オキシ) - N - メチルピコリンアミド(化合物 A 1 5)または P C T 公開 W O 2 0 0 5 / 0 7 3 2 2 4 に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、障害、例えば、本明細書に記載されている障害を処置する。ある態様では、C S F - 1 R チロシンキナーゼ阻害剤は、4 - ((2 - ((1 R, 2 R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ベンゾ[d]チアゾール - 6 - イル)オキシ) - N - メチルピコリンアミド(化合物 A 1 5)または P C T 公開 W O 2 0 0 5 / 0 7 3 2 2 4 に開示されている化合物である。ある態様では、P D - L 1 抗体分子は、4 - ((2 - ((1 R, 2 R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ベンゾ[d]チアゾール - 6 - イル)オキシ) - N - メチルピコリンアミド(化合物 A 1 5)または P C T 公開 W O 2 0 0 5 / 0 7 3 2 2 4 に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、がん等の障害を処置する。

【0636】

別の態様では、単独の、または1種もしくは複数の他の免疫調節薬と組み合わせた抗 P D - L 1 抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗 P D - L 1 抗体分子は、イマチニブメシル酸塩(G L E E V E C としても公知; 化合物 A 1 6)または P C T 公開 W O 1 9 9 9 / 0 0 3 8 5 4 に開示されている化合物等のアポトーシスインデューサーおよび/または血管新生阻害剤と組み合わせて使用されて、障害、例えば、記載されている障害を処置する。ある態様では、アポトーシスインデューサーおよび/または血管新生阻害剤は、イマチニブメシル酸塩(化合物 A 1 6)または P C T 公開 W O 1 9 9 9 / 0 0 3 8 5 4 に開示されている化合物である。ある態様では、P D - L 1 抗体分子は、イマチニブメシル酸塩(化合物 A 1 6)または P C T 公開 W O 1 9 9 9 / 0 0 3 8 5 4 に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、がん、多発性骨髄腫、前立腺がん、非小細胞肺癌、リンパ腫、胃がん、メラノーマ、乳がん、膵臓がん、消化/胃腸管がん、結腸直腸がん、多形神経膠芽腫、肝臓がん、頭頸部がん、喘息、多発性硬化症、アレルギー、アルツハイマー型認知症、筋萎縮性側索硬化症または関節リウマチ等の障害を処置する。

【0637】

ある特定の態様では、イマチニブメシル酸塩(化合物 A 1 6)は、約 1 0 0 ~ 1 0 0 0 m g、例えば、約 2 0 0 m g ~ 8 0 0 m g、約 3 0 0 m g ~ 7 0 0 m g または約 4 0 0 m g ~ 6 0 0 m g、例えば、約 2 0 0 m g、3 0 0 m g、4 0 0 m g、5 0 0 m g、6 0 0 m g または 7 0 0 m g の用量で投与される。投薬スケジュールは、例えば、1 日おきから毎日、1 日に 2 回または 3 回へと変動し得る。ある態様では、イマチニブメシル酸塩は、約 1 0 0 m g ~ 6 0 0 m g を毎日、例えば、約 1 0 0 m g、2 0 0 m g、2 6 0 m g、3 0 0 m g、4 0 0 m g または 6 0 0 m g を毎日の経口用量で投与される。

【0638】

別の態様では、単独の、または1種もしくは複数の他の免疫調節薬と組み合わせた抗 P D - L 1 抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗 P D - L 1 抗体分子は、J A K 阻害剤の 2 - フルオロ - N - メチル - 4 - (7 - (キノリン - 6 - イルメチル)イミダゾ[1, 2 - b][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル)ベンズアミド(化合物 A 1 7)もしくはその二塩酸(dihydrochloric)塩または P C T 公開 W O 2 0 0 7 / 0 7 0 5 1 4 に開示されている

10

20

30

40

50

化合物と組み合わせて使用されて、障害、例えば、本明細書に記載されている障害を処置する。ある態様では、JAK阻害剤は、2-フルオロ-N-メチル-4-(7-(キノリン-6-イルメチル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-2-イル)ベンズアミド(化合物A17)もしくはその二塩酸塩またはPCT公開WO2007/070514に開示されている化合物である。ある態様では、PD-L1抗体分子は、2-フルオロ-N-メチル-4-(7-(キノリン-6-イルメチル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-2-イル)ベンズアミド(化合物A17)もしくはその二塩酸塩またはPCT公開WO2007/070514に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、固形腫瘍、例えば、肺がん[例えば、非小細胞肺がん(NSCLC)]、多形神経膠芽腫(GBM)、腎臓がん、肝臓がん、胃がん、結腸直腸がん、骨髄系白血病、血液学的がん、自己免疫性疾患、非ホジキンリンパ腫または血小板血症等の障害を処置する。ある態様では、がんは、c-MET突然変異(例えば、c-MET突然変異またはc-MET増幅)を有するまたはそれを有すると同定される。

#### 【0639】

ある特定の態様では、化合物A17は、約100~1000mg、例えば、約200mg~900mg、約300mg~800mgまたは約400mg~700mg、例えば、約400mg、500mgまたは600mgの経口用量で投与される。投薬スケジュールは、例えば、1日おきから毎日、1日に2回または3回へと変動し得る。ある態様では、化合物A17は、約400~600mgを1日2回の経口用量で投与される。

#### 【0640】

ある態様では、JAK阻害剤または2-フルオロ-N-メチル-4-(7-(キノリン-6-イルメチル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-2-イル)ベンズアミド(化合物A17)またはその二塩酸塩は、約400~600mg(例えば、1日当たり)、例えば、約400、500もしくは600mgまたは約400~500もしくは500~600mgの用量で投与される。

#### 【0641】

別の態様では、単独の、または1種もしくは複数の他の免疫調節薬と組み合わせた抗PD-L1抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子は、JAK阻害剤のルキソリチニブリン酸塩(JAKAFIとしても公知;化合物A18)またはPCT公開WO2007/070514に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、障害、例えば、本明細書に記載されている障害を処置する。ある態様では、JAK阻害剤は、ルキソリチニブリン酸塩(化合物A18)またはPCT公開WO2007/070514に開示されている化合物である。ある態様では、PD-L1抗体分子は、ルキソリチニブリン酸塩(化合物A18)またはPCT公開WO2007/070514に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、前立腺がん、リンパ球性白血病、多発性骨髄腫、リンパ腫(例えば、非ホジキンリンパ腫)、肺がん、白血病(例えば、骨髄系白血病、リンパ球性白血病)、カヘキシー、乳がん、膵臓がん、関節リウマチ、乾癬、結腸直腸がん、骨髄系白血病、血液学的がん、自己免疫性疾患、非ホジキンリンパ腫または血小板血症等の障害を処置する。ある態様では、がんは、JAK突然変異を有するまたはそれを有すると同定される。ある態様では、JAK突然変異は、JAK2 V617F突然変異である。

#### 【0642】

ある態様では、JAK阻害剤またはルキソリチニブリン酸塩(化合物A18)は、約15~25mgを例えば1日2回の用量で投与される。ある態様では、用量は、約15、20もしくは25mgまたは約15~20もしくは20~25mgである。

#### 【0643】

別の態様では、単独の、または1種もしくは複数の他の免疫調節薬と組み合わせた抗PD-L1抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子は、デアセチラーゼ(DAC)阻害剤のパノピノスタット(化合物A19)またはPCT公開WO2014/072493に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、障害、例えば、本明細書に記載されている障害を処置する。ある態様では、DAC阻害剤は、パノピノスタ

10

20

30

40

50

ット(化合物 A 1 9)または P C T 公開 W O 2 0 1 4 / 0 7 2 4 9 3 に開示されている化合物である。ある態様では、P D - L 1 抗体分子は、パノピノスタット(化合物 A 1 9)、P C T 公開 W O 2 0 1 4 / 0 7 2 4 9 3 に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、小細胞肺癌、呼吸器/胸部がん、前立腺がん、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、骨がん、非小細胞肺癌、内分泌がん、リンパ腫、神経性がん、白血病、H I V / A I D S、免疫障害、移植片拒絶、胃がん、メラノーマ、乳がん、膵臓がん、結腸直腸がん、腎臓がん、多形神経膠芽腫、骨髄系白血病、血液学的がん、腎臓がん、非ホジキンリンパ腫、頭頸部がん、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、リンパ腫(例えば、非ホジキンリンパ腫)または白血病(例えば、骨髄系白血病)、造血発生障害または肝臓がん等の障害を処置する。

10

## 【0644】

ある態様では、D A C 阻害剤またはパノピノスタット(化合物 A 1 9)は、約 2 0 m g (例えば、1 日当たり)の用量で投与される。

## 【0645】

別の態様では、単独の、または 1 種もしくは複数の他の免疫調節薬と組み合わせた抗 P D - L 1 抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗 P D - L 1 抗体分子は、チトクロム P 4 5 0 (例えば、1 1 B 2)、アルドステロンもしくは血管新生のうち 1 種もしくは複数の阻害剤であるオシドロスタット(Osilodrost) (化合物 A 2 0)または P C T 公開 W O 2 0 0 7 / 0 2 4 9 4 5 に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、障害、例えば、本明細書に記載されている障害を処置する。ある態様では、チトクロム P 4 5 0 (例えば、1 1 B 2)、アルドステロンまたは血管新生のうち 1 種または複数の阻害剤は、オシドロスタット(化合物 A 2 0)または P C T 公開 W O 2 0 0 7 / 0 2 4 9 4 5 に開示されている化合物である。ある態様では、P D - L 1 抗体分子は、オシドロスタット(化合物 A 2 0)または P C T 公開 W O 2 0 0 7 / 0 2 4 9 4 5 に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、クッシング症候群、高血圧または心不全治療法等の障害を処置する。

20

## 【0646】

別の態様では、単独の、または 1 種もしくは複数の他の免疫調節薬と組み合わせた抗 P D - L 1 抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗 P D - L 1 抗体分子は、I A P 阻害剤の(S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - ((S) - 2 - (4 - (4 - フルオロベンゾイル)チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) - 2 - (メチルアミノ)プロパンアミド(化合物 A 2 1)または U S 8, 5 5 2, 0 0 3 に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、障害、例えば、本明細書に記載されている障害を処置する。ある態様では、I A P 阻害剤は、(S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - ((S) - 2 - (4 - (4 - フルオロベンゾイル)チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) - 2 - (メチルアミノ)プロパンアミド(化合物 A 2 1)または米国特許第 8, 5 5 2, 0 0 3 号に開示されている化合物である。ある態様では、P D - L 1 抗体分子は、(S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - ((S) - 2 - (4 - (4 - フルオロベンゾイル)チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) - 2 - (メチルアミノ)プロパンアミド(化合物 A 2 1)または米国特許第 8, 5 5 2, 0 0 3 号に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、多発性骨髄腫、乳がん、卵巣がん、膵臓がんまたは造血発生障害等の障害を処置する。

30

40

## 【0647】

ある態様では、I A P 阻害剤または(S) - N - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - ((S) - 2 - (4 - (4 - フルオロベンゾイル)チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) - 2 - (メチルアミノ)プロパンアミド(化合物 A 2 1)または U S 8, 5 5 2, 0 0 3 に開示されている化合物は、およそ 1 8 0 0 m g を例えば 1 週間に 1 回の用量で投与される。態様では、化合物 A 2 1 は、約 1 0 ~ 3 0 0 0 m g、例えば、約 2 0 ~ 2 4 0 0 m g、約 5 0 ~ 1 8 0 0 m g、約 1 0 0 ~ 1 5 0 0 m g、約 2 0 0 ~ 1 2 0 0 m g、約 3 0 0 ~ 9 0 0 m g、例えば、約 6 0 0 m g、約 9 0 0 m g、約 1 2 0 0 m g、約

50

1500mg、約1800mg、約2100mgまたは約2400mgの用量(例えば、経口用量)で投与される。態様では、化合物A21は、1週間に1回または2週間に1回投与される。

【0648】

ある態様では、併用療法において、化合物A21は、経口投与される。ある態様では、化合物A21が例えば経口投与されてから少なくとも1、2、3、4、5、6または7日、例えば、3日後に、抗PD-L1抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子は、例えば静脈内投与される。ある態様では、化合物A21が例えば経口投与される少なくとも1、2、3、4、5、6または7日、例えば、3日前に、抗PD-L1抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子は、例えば静脈内投与される。また別の態様では、化合物A21が例えば経口投与されるのと同じ日に、抗PD-L1抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子は、例えば静脈内投与される。

10

【0649】

別の態様では、単独の、または1種もしくは複数の他の免疫調節薬と組み合わせた抗PD-L1抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子は、スムーズド(SMO)阻害剤のソニデギ布林酸塩(化合物A22)、(R)-2-(5-(4-(6-ベンジル-4,5-ジメチルピリダジン-3-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)ピラジン-2-イル)プロパン-2-オール(化合物A25)またはPCT公開WO2007/131201もしくはWO2010/007120に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、障害、例えば、本明細書に記載されている障害を処置する。ある態様では、SMO阻害剤は、ソニデギ布林酸塩(化合物A22)、(R)-2-(5-(4-(6-ベンジル-4,5-ジメチルピリダジン-3-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)ピラジン-2-イル)プロパン-2-オール(化合物A25)またはPCT公開WO2007/131201もしくはWO2010/007120に開示されている化合物である。ある態様では、PD-L1抗体分子は、ソニデギ布林酸塩(化合物A22)、(R)-2-(5-(4-(6-ベンジル-4,5-ジメチルピリダジン-3-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)ピラジン-2-イル)プロパン-2-オール(化合物A25)またはPCT公開WO2007/131201もしくはWO2010/007120に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、がん、髄芽腫、小細胞肺がん、前立腺がん、基底細胞癌、膵臓がんまたは炎症等の障害を処置する。

20

30

【0650】

ある特定の態様では、ソニデギ布林酸塩(化合物A22)は、約20~500mg、例えば、約40mg~400mg、約50mg~300mgまたは約100mg~200mg、例えば、約50mg、100mg、150mg、200mg、250mgまたは300mgの用量で投与される。投薬スケジュールは、例えば、1日おきから毎日、1日に2回または3回へと変動し得る。

【0651】

別の態様では、単独の、または1種もしくは複数の他の免疫調節薬と組み合わせた抗PD-L1抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子は、A1k阻害剤のセリチニブ(ZYKADIAとしても公知;化合物A23)またはPCT公開WO2007/131201に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、障害、例えば、本明細書に記載されている障害を処置する。ある態様では、A1k阻害剤は、セリチニブ(化合物A23)またはPCT公開WO2007/131201に開示されている化合物である。ある態様では、PD-L1抗体分子は、セリチニブ(化合物A23)またはPCT公開WO2007/131201に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、非小細胞肺がんまたは固形腫瘍、例えば、肺がん[例えば、非小細胞肺がん(NSCLC)]、リンパ腫(例えば、未分化大細胞リンパ腫または非ホジキンリンパ腫)、炎症性筋線維芽細胞腫瘍(IMT)または神経芽細胞腫等の障害を処置する。ある態様では、NSCLCは、ステージIIIBもしくはIV NSCLC、または再燃した局所的に進行性もしくは転移

40

50

性(metastic)のNSCLCである。ある態様では、がん(例えば、肺がん、リンパ腫、炎症性筋線維芽細胞腫瘍または神経芽細胞腫)は、ALK再編成または転座、例えば、ALK融合体を有するまたはそれを有すると同定される。ある態様では、ALK融合体は、EML4-ALK融合体、例えば、本明細書に記載されているEML4-ALK融合体である。別の態様では、ALK融合体は、ALK-ROS1融合体である。ある特定の態様では、がんは、進行している、またはROS1阻害剤もしくはALK阻害剤、例えば、化合物A23以外のALK阻害剤に対し抵抗性もしくは認容性がある。ある態様では、がんは、進行している、またはクリゾチニブに対し抵抗性もしくは認容性がある。ある態様では、対象は、ALKナイーブ患者、例えば、ヒト患者である。別の態様では、対象は、ALK阻害剤により前処置された患者、例えば、ヒト患者である。別の態様では、対象は、化合物A23により前処置された患者、例えば、ヒト患者である。

10

## 【0652】

ある態様では、化合物A23および抗PD-L1抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子は、ALKナイーブ患者に投与される。別の態様では、化合物A23および抗PD-L1抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子は、ALK阻害剤により前処置された患者に投与される。また別の態様では、化合物A23および抗PD-L1抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子は、化合物A23により前処置された患者に投与される。

## 【0653】

ある態様では、ALK阻害剤またはセリチニブ(化合物A23)は、およそ750mgを例えば1日1回の用量で投与される。

20

## 【0654】

ある特定の態様では、化合物A23は、約100~1000mg、例えば、約150mg~900mg、約200mg~800mg、約300mg~700mgまたは約400mg~600mg、例えば、約150mg、300mg、450mg、600mgまたは750mgの経口用量で投与される。ある特定の態様では、化合物A23は、約750mg以下、例えば、約600mg以下、例えば、約450mg以下の経口用量で投与される。ある特定の態様では、化合物A23は、食物と共に投与される。他の態様では、用量は、絶食条件下である。投薬スケジュールは、例えば、1日おきから毎日、1日に2回または3回へと変動し得る。ある態様では、化合物A23は、毎日投与される。ある態様では、化合物A23は、食物と共にまたは絶食条件のいずれかで、約150mg~750mgを毎日の経口用量で投与される。ある態様では、化合物A23は、絶食条件で約750mgを毎日の経口用量で投与される。ある態様では、化合物A23は、カプセルまたは錠剤により、約750mgを毎日の経口用量で投与される。別の態様では、化合物A23は、カプセルまたは錠剤により、約600mgを毎日の経口用量で投与される。ある態様では、化合物A23は、カプセルまたは錠剤により、約450mgを毎日の経口用量で投与される。

30

## 【0655】

ある態様では、化合物A23は、約450mgの用量で投与され、ニボルマブは、約3mg/kgの用量で投与される。別の態様では、化合物A23用量は、600mgであり、ニボルマブ用量は、3mg/kgである。ある態様では、化合物A23は、低脂肪食と共に投与される。

40

## 【0656】

別の態様では、単独の、または1種もしくは複数の他の免疫調節薬と組み合わせた抗PD-L1抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子は、JAKおよび/またはCDK4/6阻害剤の7-シクロペンチル-N,N-ジメチル-2-((5-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(化合物A24)または米国特許第8,415,355号もしくは米国特許第8,685,980号に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、障害、例えば、本明細書に記載されている障害を処置する。ある態様では、JAKおよび/

50

またはCDK4/6阻害剤は、7-シクロペンチル-N,N-ジメチル-2-((5-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(化合物A24)または米国特許第8,415,355号もしくは米国特許第8,685,980号に開示されている化合物である。ある態様では、PD-L1抗体分子は、7-シクロペンチル-N,N-ジメチル-2-((5-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(化合物A24)またはUS8,415,355もしくはUS8,685,980に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、リンパ腫、神経性がん、メラノーマ、乳がんまたは固形腫瘍、例えば、肺がん[例えば、非小細胞肺癌(NSCLC)]等の障害を処置する。

#### 【0657】

ある態様では、JAKおよび/またはCDK4/6阻害剤または7-シクロペンチル-N,N-ジメチル-2-((5-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(化合物A24)は、およそ200~600mgを例えば1日当たりの用量で投与される。ある態様では、化合物は、約200、300、400、500もしくは600mgまたは約200~300、300~400、400~500もしくは500~600mgの用量で投与される。

#### 【0658】

別の態様では、単独の、または1種もしくは複数の他の免疫調節薬と組み合わせた抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子は、プロラクチン受容体(PRLR)阻害剤の米国特許第7,867,493号)に開示されているヒトモノクローナル抗体分子(化合物A26)と組み合わせて使用されて、障害、例えば、本明細書に記載されている障害を処置する。ある態様では、PRLR阻害剤は、US7,867,493に開示されているヒトモノクローナル抗体(化合物A26)である。ある態様では、PD-L1抗体分子は、米国特許第7,867,493号に記載されているヒトモノクローナル抗体分子(化合物A26)と組み合わせて使用されて、がん、前立腺がんまたは乳がん等の障害を処置する。US7,867,493に開示されている例示的なPRLR抗体は、chXHA.06.642、chXHA.06.275、he.06.642-1、he.06.642-2、he.06.275-1、he.06.275-2、he.06.275-3、he.06.275-4、XPA.06.128、XPA.06.129、XPA.06.130、XPA.06.131、XPA.06.141、XPA.06.147、XPA.06.148、XPA.06.158、XPA.06.159、XPA.06.163、XPA.06.167、XPA.06.171、XPA.06.178、XPA.06.181、XPA.06.192、XPA.06.202、XPA.06.203、XPA.06.206、XPA.06.207、XPA.06.210、XPA.06.212、XPA.06.217、XPA.06.219、XPA.06.229、XPA.06.233、XPA.06.235、XPA.06.239、XPA.06.145、XHA.06.567、XHA.06.642、XHA.06.983、XHA.06.275、XHA.06.189、またはXHA.06.907を含む。

#### 【0659】

ある態様では、化合物A26は、PRLRの細胞外ドメインに結合する単離された抗体であり、(a)US7,867,493に開示されている配列番号88のアミノ酸配列の24~38位、54~60位および93~101位に表記されている相補性決定領域(CDR)；ならびに(b)US7,867,493に開示されている配列番号90の31~35位、50~66位および99~113位に表記されているCDRを含む。

#### 【0660】

別の態様では、単独の、または1種もしくは複数の他の免疫調節薬と組み合わせた抗PD-L1抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子は、PI3Kキナーゼ阻害剤のN-(4-((1R,3S,5S)-3-アミノ-5-メチルシクロヘキシル)ピリジン-3-イル)-6-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピコリンアミド(化合物A27)またはPCT公開WO2010/026124に開示されている化合物

10

20

30

40

50

と組み合わせて使用されて、障害、例えば、本明細書に記載されている障害を処置する。ある態様では、P I Mキナーゼ阻害剤は、N - ( 4 - ( ( 1 R , 3 S , 5 S ) - 3 - アミノ - 5 - メチルシクロヘキシル)ピリジン - 3 - イル) - 6 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - フルオロピコリンアミド(化合物 A 2 7)またはP C T公開W O 2 0 1 0 / 0 2 6 1 2 4に開示されている化合物である。ある態様では、P D - L 1抗体分子は、N - ( 4 - ( ( 1 R , 3 S , 5 S ) - 3 - アミノ - 5 - メチルシクロヘキシル)ピリジン - 3 - イル) - 6 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - フルオロピコリンアミド(化合物 A 2 7)またはP C T公開W O 2 0 1 0 / 0 2 6 1 2 4に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、骨髄系白血病または非ホジキンリンパ腫等の障害を処置する。

10

## 【 0 6 6 1 】

別の態様では、単独の、または1種もしくは複数の他の免疫調節薬と組み合わせた抗P D - L 1抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗P D - L 1抗体分子は、W n tシグナル伝達阻害剤の2 - ( 2 ' , 3 - ジメチル - [ 2 , 4 ' - ビピリジン] - 5 - イル) - N - ( 5 - (ピラジン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)アセトアミド(化合物 A 2 8)またはP C T公開W O 2 0 1 0 / 1 0 1 8 4 9に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、障害、例えば、本明細書に記載されている障害を処置する。ある態様では、W n tシグナル伝達阻害剤は、2 - ( 2 ' , 3 - ジメチル - [ 2 , 4 ' - ビピリジン] - 5 - イル) - N - ( 5 - (ピラジン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)アセトアミド(化合物 A 2 8)またはP C T公開W O 2 0 1 0 / 1 0 1 8 4 9に開示されている化合物である。ある態様では、W n tシグナル伝達阻害剤は、2 - ( 2 ' , 3 - ジメチル - [ 2 , 4 ' - ビピリジン] - 5 - イル) - N - ( 5 - (ピラジン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)アセトアミド(化合物 A 2 8)である。ある態様では、P D - L 1抗体分子は、2 - ( 2 ' , 3 - ジメチル - [ 2 , 4 ' - ビピリジン] - 5 - イル) - N - ( 5 - (ピラジン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)アセトアミド(化合物 A 2 8)またはP C T公開W O 2 0 1 0 / 1 0 1 8 4 9に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、固形腫瘍(例えば、頭頸部がん、扁平上皮癌、乳がん、膵臓がんまたは結腸がん)等の障害を処置する。

20

## 【 0 6 6 2 】

ある特定の態様では、2 - ( 2 ' , 3 - ジメチル - [ 2 , 4 ' - ビピリジン] - 5 - イル) - N - ( 5 - (ピラジン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)アセトアミド(化合物 A 2 8)は、約1 ~ 5 0 m g、例えば、約2 m g ~ 4 5 m g、約3 m g ~ 4 0 m g、約5 m g ~ 3 5 m g、5 m g ~ 1 0 m gまたは約1 0 m g ~ 3 0 m g、例えば、約2 m g、5 m g、1 0 m g、2 0 m g、3 0 m gまたは4 0 m gの用量で投与される。投薬スケジュールは、例えば、1日おきから毎日、1日に2回または3回へと変動し得る。

30

## 【 0 6 6 3 】

別の態様では、単独の、または1種もしくは複数の他の免疫調節薬と組み合わせた抗P D - L 1抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗P D - L 1抗体分子は、B R A F阻害剤のエンコラフェニブ(Encorafenib)(化合物 A 2 9)またはP C T公開W O 2 0 1 1 / 0 2 5 9 2 7に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、障害、例えば、本明細書に記載されている障害を処置する。ある態様では、B R A F阻害剤は、エンコラフェニブ(化合物 A 2 9)またはP C T公開W O 2 0 1 1 / 0 2 5 9 2 7に開示されている化合物である。ある態様では、P D - L 1抗体分子は、エンコラフェニブ(化合物 A 2 9)またはP C T公開W O 2 0 1 1 / 0 2 5 9 2 7に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、肺がん[例えば、非小細胞肺がん(N S C L C)]、メラノーマ(例えば、進行性メラノーマ)、甲状腺がん(例えば、乳頭状甲状腺がん)または結腸直腸がん等の障害を処置する。ある態様では、がんは、B R A F突然変異(例えば、B R A F V 6 0 0 E突然変異)、B R A F野生型、K R A S野生型または活性化K R A S突然変異を有するまたはそれを有すると同定される。がんは、初期、中期または後期ステージのものとなることができる。

40

## 【 0 6 6 4 】

50

ある態様では、BRAF阻害剤またはエンコラフェニブ(化合物A29)は、約200~300、200~400または300~400mgを例えば1日当たりの用量で投与される。ある態様では、化合物は、約200、約300または約400mgの用量で投与される。

【0665】

別の態様では、単独の、または1種もしくは複数の他の免疫調節薬と組み合わせた抗PD-L1抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子は、CDK4/6阻害剤の7-シクロペンチル-N,N-ジメチル-2-((5-((1R,6S)-9-メチル-4-オキソ-3,9-ジアザピシクロ[4.2.1]ノナン-3-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(化合物A30)またはPCT公開WO2011/101409に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、障害、例えば、本明細書に記載されている障害を処置する。ある態様では、CDK4/6阻害剤は、7-シクロペンチル-N,N-ジメチル-2-((5-((1R,6S)-9-メチル-4-オキソ-3,9-ジアザピシクロ[4.2.1]ノナン-3-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(化合物A30)またはPCT公開WO2011/101409に開示されている化合物である。ある態様では、PD-L1抗体分子は、7-シクロペンチル-N,N-ジメチル-2-((5-((1R,6S)-9-メチル-4-オキソ-3,9-ジアザピシクロ[4.2.1]ノナン-3-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(化合物A30)またはPCT公開WO2011/101409に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、がん、マントル細胞リンパ腫、脂肪肉腫、非小細胞肺癌、メラノーマ、扁平上皮細胞食道がんまたは乳がん等の障害を処置する。

10

20

30

【0666】

別の態様では、単独の、または1種もしくは複数の他の免疫調節薬と組み合わせた抗PD-L1抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子は、HER3阻害剤の化合物A31またはPCT公開WO2012/022814に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、障害、例えば、本明細書に記載されている障害を処置する。ある態様では、HER3阻害剤は、化合物A31またはPCT公開WO2012/022814に開示されている化合物である。ある態様では、PD-L1抗体分子は、化合物A31またはPCT公開WO2012/022814に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、胃(gastric)がん、食道がん、頭頸部がん、扁平上皮癌、胃(stomach)がん、乳がん(例えば、転移性乳がん)または消化/胃腸管がん等の障害を処置する。

【0667】

ある態様では、化合物A31は、ヒトモノクローナル抗体分子である。ある態様では、化合物A31は、U.S.8,735,551の表1における抗体のいずれかの、KabataまたはChothiaに従った1個、2個、3個、4個、5個または6個のCDR、VHおよび/またはVLを含む、抗HER3モノクローナル抗体またはその抗原結合性断片である。ある態様では、抗HER3モノクローナル抗体またはその抗原結合性断片は、U.S.8,735,551に記載されている配列番号141のVHおよび配列番号140のVLを含む。

40

【0668】

ある態様では、HER3阻害剤または化合物A31は、約3、10、20または40mg/kgを例えば1週間に1回(QW)の用量で投与される。ある態様では、化合物は、約3~10、10~20または20~40mg/kgの用量で投与される。

【0669】

別の態様では、単独の、または1種もしくは複数の他の免疫調節薬と組み合わせた抗PD-L1抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子は、FGFR2および/またはFGFR4阻害剤の化合物A32または刊行物PCT公開WO2014/160160に開示されている化合物(例えば、FGFR2および/またはFGFR4に対する抗体分子薬物コンジュゲート、例えば、mAb 12425)と組み合わせて

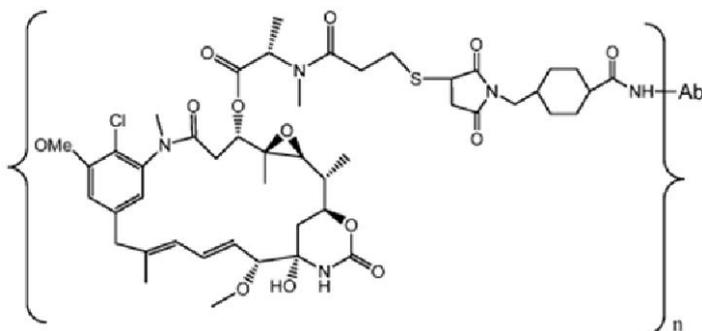
50

使用されて、障害、例えば、本明細書に記載されている障害を処置する。ある態様では、FGFR2および/またはFGFR4阻害剤は、化合物A32または刊行物PCT公開WO2014/160160に開示されている化合物である。ある態様では、PD-L1抗体分子は、化合物A32または表6に記載されている化合物と組み合わせて使用されて、がん、胃がん、乳がん、横紋筋肉腫、肝臓がん、副腎がん、肺がん、食道がん、結腸がんまたは子宮内膜がん等の障害を処置する。

【0670】

ある態様では、化合物A32は、FGFR2および/またはFGFR4に対する抗体分子薬物コンジュゲート、例えば、mAb 12425である。ある態様では、化合物A32は、WO2014/160160の表1における抗体のいずれかの、KabataまたはChothiaに従った1個、2個、3個、4個、5個または6個のCDR、VHおよび/またはVLを含む、FGFR2および/またはFGFR4に対する抗体分子薬物コンジュゲートである。ある態様では、化合物A32は、N-サクシニミジル-4-(マレイミドメチル)シクロヘキサンカルボン酸塩(SMCC)のリンカーおよびN<sup>2'</sup>-デアセチル(deacetyl)-N<sup>2'</sup>-(3-メルカプト-1-オキソプロピル)-マイタンシン(DM1)のペイロードを含む、FGFR2および/またはFGFR4に対する抗体分子薬物コンジュゲートである。ある態様では、化合物A32は、次式を有する抗体分子薬物コンジュゲートである：

【化1】



【0671】

(式中、Abは、配列番号1、21、41、61、81または101の重鎖CDR1、配列番号2、22、42、62、82または102の重鎖CDR2、配列番号3、23、43、63、83または103の重鎖CDR3および配列番号11、31、51、71、91または111の軽鎖CDR1、配列番号12、32、52、72、92または112の軽鎖CDR2、配列番号13、33、53、73、93または113の軽鎖CDR3を含む抗体またはその抗原結合性断片であり、該CDRは、Kabata定義に従って定義され；nは、1~10であり、例えば、WO2014/160160の請求項29に開示されている通りである)。

【0672】

別の態様では、単独の、または1種もしくは複数の他の免疫調節薬と組み合わせた抗PD-L1抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子は、M-CSF阻害剤の化合物A33またはPCT公開WO2004/045532に開示されている化合物(例えば、M-CSFに対する抗体分子またはFab断片)と組み合わせて使用されて、障害、例えば、本明細書に記載されている障害を処置する。ある態様では、M-CSF阻害剤は、化合物A33またはPCT公開WO2004/045532に開示されている化合物である。ある態様では、PD-L1抗体分子は、化合物A33またはPCT公開WO2004/045532に記載されている化合物と組み合わせて使用されて、がん、前立腺がん、乳がんまたは色素性絨毛結節性滑膜炎(PVNS)等の障害を処置する。

【0673】

ある態様では、化合物A33は、M-CSFに対するモノクローナル抗体分子またはその断片(例えば、Fab断片)である。ある態様では、化合物A33は、例えば、WO20

04/045532に記載されているモノクローナル抗体5H4(ATCC受託番号HB10027)と同じエピトープに結合するモノクローナル抗体またはFab断片である。他の態様では、化合物A33は、例えば、WO2004/045532に記載されている、M-CSFへの結合に関してモノクローナル抗体5H4(ATCC受託番号HB10027)と競合するモノクローナル抗体またはそのFab断片である。ある態様では、化合物A33は、例えば、WO2004/045532に記載されているモノクローナル抗体5H4(ATCC受託番号HB10027)の1個、2個、3個、4個、5個または6個のCDRを含むモノクローナル抗体またはFab断片である。態様では、M-CSF阻害剤または化合物A33は、約10mg/kgの平均用量で投与される。

【0674】

別の態様では、単独の、または1種もしくは複数の他の免疫調節薬と組み合わせた抗PD-L1抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子は、MEK阻害剤のビニメチニブ(Binimetinib)(化合物A34)またはPCT公開WO2003/077914に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、障害、例えば、本明細書に記載されている障害を処置する。ある態様では、MEK阻害剤は、ビニメチニブ(化合物A34)またはPCT公開WO2003/077914に開示されている化合物である。ある態様では、PD-L1抗体分子は、ビニメチニブ(化合物A34)またはPCT公開WO2003/077914に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、非小細胞肺癌、多系統遺伝的障害、メラノーマ、卵巣がん、乳がん、前立腺がん、膵臓がん、血液学的悪性病変または腎臓細胞癌、多系統遺伝的障害、胃がん、結腸直腸がん、消化/胃腸管がん、関節リウマチまたは結腸直腸がん等の障害を処置する。ある態様では、がんは、KRAS突然変異を有するまたはそれを有すると同定される。

【0675】

ある態様では、MEK阻害剤またはビニメチニブ(化合物A34)は、約45mgを例えば1日2回の用量で投与される。

【0676】

別の態様では、単独の、または1種もしくは複数の他の免疫調節薬と組み合わせた抗PD-L1抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子は、c-KIT、ヒスタミン放出、Flt3(例えば、FLK2/STK1)またはPKCのうち1種または複数の阻害剤であるミドスタウリン(化合物A35)またはPCT公開WO2003/037347に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、障害、例えば、本明細書に記載されている障害を処置する。ある態様では、阻害剤は、ミドスタウリン(化合物A35)またはPCT公開WO2003/037347に開示されている化合物である。ある態様では、c-KIT、ヒスタミン放出、Flt3(例えば、FLK2/STK1)またはPKCのうち1種または複数の阻害剤は、ミドスタウリンである。ある態様では、PD-L1抗体分子は、ミドスタウリン(化合物A35)またはPCT公開WO2003/037347に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、がん、結腸直腸がん、骨髄系白血病、骨髄異形成症候群、加齢黄斑変性、糖尿病性合併症または皮膚科学的障害等の障害を処置する。

【0677】

別の態様では、単独の、または1種もしくは複数の他の免疫調節薬と組み合わせた抗PD-L1抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子は、TOR阻害剤(例えば、mTOR阻害剤)のエベロリムス(AFINITORとしても公知;化合物A36)またはPCT公開WO2014/085318に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、障害、例えば、本明細書に記載されている障害を処置する。ある態様では、TOR阻害剤は、エベロリムス(化合物A36)またはPCT公開WO2014/085318に開示されている化合物である。ある態様では、PD-L1抗体分子は、エベロリムス(化合物A36)と組み合わせて使用されて、間質性肺疾患、小細胞肺癌、呼吸器/胸部がん、前立腺がん、多発性骨髄腫、肉腫、加齢黄斑変性、骨がん、結節性硬化症、肺がん[例えば、非小細胞肺癌(例えば、扁平上皮および/または非扁平上皮組織学

10

20

30

40

50

的検査によるNSCLC)、メラノーマ(例えば、進行性メラノーマ)、消化/胃腸管がん、胃がん、前立腺がん、血液学的悪性病変、例えば、リンパ腫もしくは白血病、内分泌がん、リンパ腫、神経性障害、星状細胞腫、子宮頸部がん、神経性がん、白血病、免疫障害、移植片拒絶、胃がん、メラノーマ、てんかん、乳がんまたは膀胱がん等の障害を処置する。

【0678】

ある態様では、TOR阻害剤またはエベロリムス(化合物A36)は、約2.5~20mg/日の用量で投与される。ある態様では、化合物は、約2.5、5、10または20mg/日、例えば、約2.5~5、5~10または10~20mg/日の用量で投与される。

10

【0679】

別の態様では、単独の、または1種もしくは複数の他の免疫調節薬と組み合わせた抗PD-L1抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子は、VEGFR-2、PDGFRベータ、KITまたはRafキナーゼCのうち1種または複数の阻害剤である1-メチル-5-((2-(5-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン(化合物A37)またはPCT公開WO2007/030377に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、障害、例えば、本明細書に記載されている障害を処置する。ある態様では、VEGFR-2、PDGFRベータ、KITまたはRafキナーゼCのうち1種または複数の阻害剤は、1-メチル-5-((2-(5-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン(化合物A37)またはPCT公開WO2007/030377に開示されている化合物である。ある態様では、PD-L1抗体分子は、1-メチル-5-((2-(5-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン(化合物A37)またはPCT公開WO2007/030377に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、がん、メラノーマまたは固形腫瘍等の障害を処置する。

20

【0680】

別の態様では、単独の、または1種もしくは複数の他の免疫調節薬と組み合わせた抗PD-L1抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子は、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のパシレオチドジアスパラギン酸塩(diaspartate)(SIGNIFORとしても公知;化合物A38)またはPCT公開WO2002/010192もしくは米国特許第7,473,761号に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、障害、例えば、本明細書に記載されている障害を処置する。ある態様では、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は、パシレオチドジアスパラギン酸塩(化合物A38)またはPCT公開WO2002/010192もしくは米国特許第7,473,761号に開示されている化合物である。ある態様では、PD-L1抗体分子は、パシレオチドジアスパラギン酸塩(化合物A38)またはPCT公開WO2002/010192もしくは米国特許第7,473,761号に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、前立腺がん、内分泌がん、神経性(nurologic)がん、皮膚がん(例えば、メラノーマ)、膵臓がん、肝臓がん、クッシング症候群、胃腸管障害、先端巨大症、肝臓および胆道障害または肝硬変等の障害を処置する。

30

40

【0681】

別の態様では、単独の、または1種もしくは複数の他の免疫調節薬と組み合わせた抗PD-L1抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子は、シグナル伝達モジュレーターおよび/または血管新生阻害剤のドビチニブ(化合物A39)またはPCT公開WO2009/115562に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、障害、例えば、本明細書に記載されている障害を処置する。ある態様では、シグナル伝達モジュレーターおよび/または血管新生阻害剤は、ドビチニブ(化合物A39)または

50

PCT公開WO2009/115562に開示されている化合物である。ある態様では、PD-L1抗体分子は、ドピチニブ(化合物A39)またはPCT公開WO2009/115562に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、がん、呼吸器/胸部がん、多発性骨髄腫、前立腺がん、非小細胞肺がん、内分泌がんまたは神経学的遺伝的障害等の障害を処置する。

#### 【0682】

別の態様では、単独の、または1種もしくは複数の他の免疫調節薬と組み合わせた抗PD-L1抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子は、EGFR阻害剤の(R,E)-N-(7-クロロ-1-(1-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル)アゼパン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミド(化合物A40)またはPCT公開WO2013/184757に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、障害、例えば、本明細書に記載されている障害を処置する。ある態様では、EGFR阻害剤は、(R,E)-N-(7-クロロ-1-(1-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル)アゼパン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミド(化合物A40)またはPCT公開WO2013/184757に開示されている化合物である。ある態様では、PD-L1抗体分子は、(R,E)-N-(7-クロロ-1-(1-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル)アゼパン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミド(化合物A40)またはPCT公開WO2013/184757に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、がん、例えば、固形腫瘍、例えば、肺がん[例えば、非小細胞肺がん(NSCLC)]等の障害を処置する。

10

20

#### 【0683】

ある態様では、EGFR阻害剤または(R,E)-N-(7-クロロ-1-(1-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル)アゼパン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミド(化合物A40)は、150~250mgを例えば1日当たりの用量で投与される。ある態様では、化合物は、約150、200もしくは250mgまたは約150~200もしくは200~250mgの用量で投与される。ある特定の態様では、化合物A40は、約50~500mg、例えば、約100mg~400mg、約150mg~350mgまたは約200mg~300mg、例えば、約100mg、150mgまたは200mgの経口用量で投与される。投薬スケジュールは、例えば、1日おきから毎日、1日に2回または3回へと変動し得る。ある態様では、化合物A40は、約100~200mg、例えば、約150mgを1日1回の経口用量で投与される。

30

#### 【0684】

別の態様では、単独の、または1種もしくは複数の他の免疫調節薬と組み合わせた抗PD-L1抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子は、ALK阻害剤のN<sup>6</sup>-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-N<sup>4</sup>-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4,6-ジアミン(化合物A42)またはPCT公開WO2008/073687に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、障害、例えば、本明細書に記載されている障害を処置する。ある態様では、ALK阻害剤は、N<sup>6</sup>-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-N<sup>4</sup>-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4,6-ジアミン(化合物A42)またはPCT公開WO2008/073687に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、がん、未分化大細胞リンパ腫(ALCL)、非小細胞肺癌(NSCLC)または神経芽細胞腫等の障害を処置する。

40

50

## 【0685】

別の態様では、単独の、または1種もしくは複数の他の免疫調節薬と組み合わせた抗PD-L1抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子は、IGF-1R阻害剤の3-(4-(4-((5-クロロ-4-((5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロ-2-メチルフェニル)ピペリジン-1-イル)チエタン1,1-ジオキシド(化合物A43)、5-クロロ-N<sup>2</sup>-(2-フルオロ-5-メチル-4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)フェニル)-N<sup>4</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン(化合物A44)、または5-クロロ-N<sup>2</sup>-(4-(1-エチルピペリジン-4-イル)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-N<sup>4</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン(化合物A45)またはPCT公開WO2010/002655に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、障害、例えば、記載されている障害を処置する。ある態様では、IGF-1R阻害剤は、3-(4-(4-(4-((5-クロロ-4-((5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロ-2-メチルフェニル)ピペリジン-1-イル)チエタン1,1-ジオキシド(化合物A43)、5-クロロ-N<sup>2</sup>-(2-フルオロ-5-メチル-4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)フェニル)-N<sup>4</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン(化合物A44)、5-クロロ-N<sup>2</sup>-(4-(1-エチルピペリジン-4-イル)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-N<sup>4</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン(化合物A45)、またはPCT公開WO2010/002655に開示されている化合物である。ある態様では、PD-L1抗体分子は、3-(4-(4-(4-((5-クロロ-4-((5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロ-2-メチルフェニル)ピペリジン-1-イル)チエタン1,1-ジオキシド(化合物A43)、5-クロロ-N<sup>2</sup>-(2-フルオロ-5-メチル-4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)フェニル)-N<sup>4</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン(化合物A44)、5-クロロ-N<sup>2</sup>-(4-(1-エチルピペリジン-4-イル)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-N<sup>4</sup>-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン(化合物A45)、またはPCT公開WO2010/002655に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、がんまたは肉腫等の障害を処置する。

10

20

30

## 【0686】

別の態様では、単独の、または1種もしくは複数の他の免疫調節薬と組み合わせた抗PD-L1抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子は、P-糖タンパク質1阻害剤のバルスポダール(Valspodar)(AMDRAYとしても公知;化合物A46)またはEP296122に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、障害、例えば、本明細書に記載されている障害を処置する。ある態様では、P-糖タンパク質1阻害剤は、バルスポダール(化合物A46)またはEP296122に開示されている化合物である。ある態様では、PD-L1抗体分子は、バルスポダール(化合物A46)またはEP296122に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、がんまたは薬物抵抗性腫瘍等の障害を処置する。

40

## 【0687】

別の態様では、単独の、または1種もしくは複数の他の免疫調節薬と組み合わせた抗PD-L1抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子は、VEGFR阻害剤のバタラニブコハク酸塩(化合物A47)またはEP296122に開示されている化合物のうち1種または複数と組み合わせて使用されて、障害、例えば、本明細書に記載されている障害を処置する。ある態様では、VEGFR阻害剤は、バタラニブコハク酸塩(化合物A47)またはEP296122に開示されている化合物である。ある態様では、PD-L1抗体分子は、バタラニブコハク酸塩(化合物A47)またはEP296122に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、がんを処置する。

50

## 【0688】

別の態様では、単独の、または1種もしくは複数の他の免疫調節薬と組み合わせた抗PD-L1抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子は、IDH阻害剤またはWO2014/141104に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、障害、例えば、本明細書に記載されている障害を処置する。ある態様では、IDH阻害剤は、化合物A48またはPCT公開WO2014/141104に開示されている化合物である。ある態様では、PD-L1抗体分子は、化合物A48またはWO2014/141104に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、がん等の障害を処置する。

## 【0689】

別の態様では、単独の、または1種もしくは複数の他の免疫調節薬と組み合わせた抗PD-L1抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子は、BCL-ABL阻害剤の(R)-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-(1H-ピラゾール-5-イル)ニコチンアミド(化合物A49)またはPCT公開WO2013/171639、WO2013/171640、WO2013/171641もしくはWO2013/171642に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、障害、例えば、本明細書に記載されている障害を処置する。ある態様では、BCL-ABL阻害剤は、化合物A49またはPCT公開WO2013/171639、WO2013/171640、WO2013/171641もしくはWO2013/171642に開示されている化合物である。ある態様では、PD-L1抗体分子は、(R)-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-(1H-ピラゾール-5-イル)ニコチンアミド(化合物A49)またはPCT公開WO2013/171639、WO2013/171640、WO2013/171641もしくはWO2013/171642に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、がん等の障害を処置する。

## 【0690】

別の態様では、単独の、または1種もしくは複数の他の免疫調節薬と組み合わせた抗PD-L1抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子は、c-RAF阻害剤またはPCT公開WO2014/151616に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、障害、例えば、本明細書に記載されている障害を処置する。ある態様では、c-RAF阻害剤は、化合物A50またはPCT公開WO2014/151616に開示されている化合物である。ある態様では、PD-L1抗体分子は、化合物A50またはPCT公開WO2014/151616に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、がん等の障害を処置する。

## 【0691】

別の態様では、単独の、または1種もしくは複数の他の免疫調節薬と組み合わせた抗PD-L1抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子は、ERK1/2 ATP競合的阻害剤または国際特許出願番号PCT/US2014/062913に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、障害、例えば、本明細書に記載されている障害を処置する。ある態様では、ERK1/2 ATP競合的阻害剤は、化合物A51または国際特許出願番号PCT/US2014/062913もしくはPCT公開WO2015/066188に開示されている化合物である。ある態様では、PD-L1抗体分子は、化合物A51または国際特許出願番号PCT/US2014/062913もしくはPCT公開WO2015/066188に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、がん等の障害を処置する。

## 【0692】

ある態様では、PD-L1抗体分子は、化合物A8、化合物A17、化合物A23、化合物A24、化合物A27、化合物A29および化合物A33から選択される1種または複数の薬剤と組み合わせて投与される。

## 【0693】

別の態様では、単独の、または1種もしくは複数の他の免疫調節薬と組み合わせた抗PD-L1抗体分子、例えば、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子は、ERK1/2 ATP競合的阻害剤または国際特許出願番号PCT/US2014/062913に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、障害、例えば、本明細書に記載されている障害を処置する。ある態様では、ERK1/2 ATP競合的阻害剤は、化合物A51または国際特許出願番号PCT/US2014/062913もしくはPCT公開WO2015/066188に開示されている化合物である。ある態様では、PD-L1抗体分子は、化合物A51または国際特許出願番号PCT/US2014/062913もしくはPCT公開WO2015/066188に開示されている化合物と組み合わせて使用されて、がん等の障害を処置する。

10

20

30

40

50

ある態様では、PD-L1抗体分子は、免疫細胞アッセイ、例えば、h u M L Rアッセイ、T細胞増殖アッセイおよびB細胞増殖アッセイのうち1種または複数において公知活性を有する抗がん剤と組み合わせて投与される。例示的なアッセイについては後述する。アッセイに基づき、被験薬剤毎のIC50を計算することができる。態様では、抗がん剤は、例えば、0~1 μM、1~4 μMまたは4 μM超、例えば、4~10 μMまたは4~20 μMのIC50を有する。態様では、第2の治療剤は、化合物A9、化合物A16、化合物A17、化合物A21、化合物A22、化合物A25、化合物A28、化合物A48および化合物49のうち1種または複数から選択される。

#### 【0694】

ある態様では、化合物A28(または化合物A28に関する化合物)は、およそ5~10または10~30 mgの用量で投与される。ある態様では、化合物A22(または化合物A22に関する化合物)は、約200 mgの用量で投与される。ある態様では、化合物A17(または化合物A17に関する化合物)は、およそ400~600 mgの用量で投与される。ある態様では、化合物A16(または化合物A16に関する化合物)は、およそ400~600 mg PO q Dayの用量で投与される。ある態様では、化合物A29(または化合物A29に関する化合物)は、およそ200~400または300~400 mgの用量で投与される。ある態様では、化合物A24(または化合物A24に関する化合物)は、およそ200~600 mgの用量で投与される。ある態様では、化合物A23(セリチニブ)(またはセリチニブに関する化合物)は、およそ750 mgを1日1回の用量で投与される。ある態様では、化合物A8(または化合物A8に関する化合物)は、およそ200~400または300~400 mgの用量で投与される。ある態様では、化合物A5(または化合物A5に関する化合物)は、およそ100~125 mgの用量で投与される。ある態様では、化合物A6(または化合物A6に関する化合物)は、約100 mgの用量で投与される。ある態様では、化合物A1(または化合物A1に関する化合物)は、およそ200~300または200~600 mgの用量で投与される。ある態様では、化合物A40(または化合物A40に関する化合物)は、およそ150~250 mgの用量で投与される。態様では、化合物A10(または化合物A10に関する化合物)は、およそ400~700 mgの用量で投与され、例えば、1週間に3回、2週間オンおよび1週間オフで投与される。態様では、BCR-ABL阻害剤は、およそ20 mg bid~80 mg bidの用量で投与される。

#### 【0695】

例示的なh u M L RアッセイおよびBまたはT細胞増殖アッセイを下に提示する。

#### 【0696】

##### ヒト混合リンパ球反応

混合リンパ球反応(MLR)は、別の個体(刺激因子)由来のリンパ球に対するある個体(応答者)由来のリンパ球の増殖性応答を測定する機能アッセイである。同種異系間MLRを行うために、3名のドナー由来の末梢血単核細胞(PBMC)を未知のHLA型のパフィーコートから単離した(Kantonspital Blutspendezentrum from Bern and Aarau, Switzerland)。RPMI 1640 GlutaMAX(商標)と10%ウシ胎仔血清(FCS)、100 Uペニシリン/100 μgストレプトマイシン、50 μM 2-メルカプトエタノールを含有する培養培地0.2 mLにおいて、2.10<sup>5</sup>になるよう細胞を調製した。2名の異なるドナー由来のPBMCを1:1比で混合することにより、個々の二方向(2-way)反応を準備し、平底の96ウェル組織培養プレートにおいて、6日間、37 °C、5%CO<sub>2</sub>にて、8ポイント濃度範囲の被験化合物の存在または非存在下で、共培養を3回複製して行った。細胞に、3H-TdR(1 μCi/0.2 mL)を培養の最後の16時間パルスし、取り込まれた放射能を細胞増殖の尺度として使用した。最大h u M L R応答の50%を阻害した濃度(IC50)を化合物毎に計算した。h u M L R阻害の陽性対照としてシクロスポリンを使用した。

#### 【0697】

##### ヒトB細胞増殖アッセイ

Ficoll-Paque密度勾配により、ヒト血液からP B M Cを新鮮に単離し、負のB細胞単離に付した。平底96ウェル培養プレートにおいてウェル当たり $9.104$ の濃度となるように、培養培地[R P M I 1640、H E P E S、10% F C S、 $50\mu\text{g}/\text{mL}$ ゲンタマイシン、 $50\mu\text{M}$  2-メルカプトエタノール、 $1\times$  I T S (インスリン、トランスフェリンおよび亜セレン酸ナトリウム)、 $1\times$  非必須アミノ酸]にB細胞を再懸濁した。ヒト抗I g M抗体分子( $30\mu\text{g}/\text{mL}$ )およびI L - 4 ( $75\text{ng}/\text{mL}$ )によりまたはC D 40リガンド( $3\mu\text{g}/\text{mL}$ )およびI L - 4 ( $75\text{ng}/\text{mL}$ )により、7ポイント濃度範囲の被験化合物の存在下または非存在下でB細胞刺激を行った。 $37^{\circ}\text{C}$ 、10% C O 2における培養72時間後に、細胞に、 $3\text{H-TdR}$  ( $1\mu\text{Ci}/\text{ウェル}$ )を培養の最後の6時間パルスした。次に、B細胞を収集し、シンチレーションカウンターを使用してチミジンの取込みを測定した。各2回複製処理のうち、平均を計算し、これらのデータをX L f i t 4においてプロットして、それぞれのI C 50値を決定した。

10

**【0698】**

## ヒトT細胞増殖アッセイ

Ficoll-Paque密度勾配により、ヒト血液からP B M Cを新鮮に単離し、T細胞の負の単離に付した。平底96ウェル培養プレートにおいてウェル当たり $8.104$ の濃度となるように、培養培地[R P M I 1640、H E P E S、10% F C S、 $50\mu\text{g}/\text{mL}$ ゲンタマイシン、 $50\mu\text{M}$  2-メルカプトエタノール、 $1\times$  I T S (インスリン、トランスフェリンおよび亜セレン酸ナトリウム)、 $1\times$  非必須アミノ酸]においてT細胞を調製した。ヒト抗C D 3抗体分子( $10\mu\text{g}/\text{mL}$ )によりまたはヒト抗C D 3抗体分子( $5\mu\text{g}/\text{mL}$ )および抗C D 28抗体分子( $1\mu\text{g}/\text{mL}$ )により、7ポイント濃度範囲の被験化合物の存在下または非存在下でT細胞刺激を行った。 $37^{\circ}\text{C}$ 、10% C O 2における培養72時間後に、細胞に、 $3\text{H-TdR}$  ( $1\mu\text{Ci}/\text{ウェル}$ )を培養の最後の6時間パルスした。チミジンの取込みにより細胞増殖を測定し、被験化合物毎にI C 50を決定した。

20

**【0699】**

抗原提示組合せ、エフェクター細胞組合せおよび抗腫瘍免疫抑制組合せの例示的な組合せ  
抗原提示カテゴリー(A)、エフェクター細胞カテゴリー(B)および抗腫瘍免疫抑制カテゴリー(C)の2種以上由来の治療剤の例示的な組合せが、本明細書に提供される。

## 【表 1】

表 7: カテゴリー(A)~(C)における治療剤の一覧表

	A=抗原提示	B=エフェクター細胞	C=抗腫瘍免疫抑制
1	STINGアゴニスト	GITRアゴニスト	PD-1阻害剤
2	TLRアゴニスト	PD-1阻害剤	PD-L1阻害剤
3	TIM-3モジュレーター	PD-L1阻害剤	LAG-3阻害剤
4	VEGFR阻害剤	IAP阻害剤	TIM-3阻害剤
5	c-MET阻害剤	EGFR阻害剤	GITR阻害剤
6	TGFb阻害剤	mTOR阻害剤	CSF-1/1R阻害剤
7	IDO/TDO阻害剤	IL-15アゴニスト	IL-17阻害剤
8	A2ARアンタゴニスト	CTLA-4阻害剤	IL-1 $\beta$ 阻害剤
9	腫瘍溶解性ウイルス	二重特異性T細胞係合因子	CXCR2阻害剤
10	足場ワクチン	CD40アゴニスト	PI3K- $\gamma$ , - $\delta$ 阻害剤
11	二重特異性T細胞係合因子	OX40アゴニスト	BAFF-R阻害剤
12		CD27アゴニスト	MALT-1/BTK阻害剤
13			JAK阻害剤
14			CRTH2阻害剤
15			VEGFR阻害剤
16			IL-15アゴニスト
17			抗TGFb阻害剤
18			IDO/TDO阻害剤
19			A2ARアンタゴニスト
20			CTLA-4阻害剤
21			PFKFB3阻害剤

10

20

## 【0700】

ある態様では、本発明の組合せは、次のうち1種または複数を含む：

30

A 1 B 1、A 1 B 2、A 1 B 3、A 1 B 4、A 1 B 5、A 1 B 6、A 1 B 7、A 1 B 8、  
A 1 B 9、A 1 B 10、A 1 B 11、A 1 B 12、A 2 B 1、A 2 B 2、A 2 B 3、A 2  
B 4、A 2 B 5、A 2 B 6、A 2 B 7、A 2 B 8、A 2 B 9、A 2 B 10、A 2 B 11、  
A 2 B 12、A 3 B 1、A 3 B 2、A 3 B 3、A 3 B 4、A 3 B 5、A 3 B 6、A 3 B 7  
、A 3 B 8、A 3 B 9、A 3 B 10、A 3 B 11、A 3 B 12、A 4 B 1、A 4 B 2、A  
4 B 3、A 4 B 4、A 4 B 5、A 4 B 6、A 4 B 7、A 4 B 8、A 4 B 9、A 4 B 10、  
A 4 B 11、A 4 B 12、A 5 B 1、A 5 B 2、A 5 B 3、A 5 B 4、A 5 B 5、A 5 B  
6、A 5 B 7、A 5 B 8、A 5 B 9、A 5 B 10、A 5 B 11、A 5 B 12、A 6 B 1、  
A 6 B 2、A 6 B 3、A 6 B 4、A 6 B 5、A 6 B 6、A 6 B 7、A 6 B 8、A 6 B 9、  
A 6 B 10、A 6 B 11、A 6 B 12、A 7 B 1、A 7 B 2、A 7 B 3、A 7 B 4、A 7  
B 5、A 7 B 6、A 7 B 7、A 7 B 8、A 7 B 9、A 7 B 10、A 7 B 11、A 7 B 12  
、A 8 B 1、A 8 B 2、A 8 B 3、A 8 B 4、A 8 B 5、A 8 B 6、A 8 B 7、A 8 B 8  
、A 8 B 9、A 8 B 10、A 8 B 11、A 8 B 12、A 9 B 1、A 9 B 2、A 9 B 3、A  
9 B 4、A 9 B 5、A 9 B 6、A 9 B 7、A 9 B 8、A 9 B 9、A 9 B 10、A 9 B 11  
、A 9 B 12、A 10 B 1、A 10 B 2、A 10 B 3、A 10 B 4、A 10 B 5、A 10  
B 6、A 10 B 7、A 10 B 8、A 10 B 9、A 10 B 10、A 10 B 11、A 10 B 1  
2、A 11 B 1、A 11 B 2、A 11 B 3、A 11 B 4、A 11 B 5、A 11 B 6、A 1  
1 B 7、A 11 B 8、A 11 B 9、A 11 B 10、A 11 B 11、A 11 B 12、A 1 C  
1、A 1 C 2、A 1 C 3、A 1 C 4、A 1 C 5、A 1 C 6、A 1 C 7、A 1 C 8、A 1 C  
9、A 1 C 10、A 1 C 11、A 1 C 12、A 1 C 13、A 1 C 14、A 1 C 15、A 1

40

50

C 1 6、A 1 C 1 7、A 1 C 1 8、A 1 C 1 9、A 1 C 2 0、A 1 C 2 1、A 2 C 1、A  
 2 C 2、A 2 C 3、A 2 C 4、A 2 C 5、A 2 C 6、A 2 C 7、A 2 C 8、A 2 C 9、A  
 2 C 1 0、A 2 C 1 1、A 2 C 1 2、A 2 C 1 3、A 2 C 1 4、A 2 C 1 5、A 2 C 1 6  
 、A 2 C 1 7、A 2 C 1 8、A 2 C 1 9、A 2 C 2 0、A 2 C 2 1、A 3 C 1、A 3 C 2  
 、A 3 C 3、A 3 C 4、A 3 C 5、A 3 C 6、A 3 C 7、A 3 C 8、A 3 C 9、A 3 C 1  
 0、A 3 C 1 1、A 3 C 1 2、A 3 C 1 3、A 3 C 1 4、A 3 C 1 5、A 3 C 1 6、A 3  
 C 1 7、A 3 C 1 8、A 3 C 1 9、A 3 C 2 0、A 3 C 2 1、A 4 C 1、A 4 C 2、A 4  
 C 3、A 4 C 4、A 4 C 5、A 4 C 6、A 4 C 7、A 4 C 8、A 4 C 9、A 4 C 1 0、A  
 4 C 1 1、A 4 C 1 2、A 4 C 1 3、A 4 C 1 4、A 4 C 1 5、A 4 C 1 6、A 4 C 1 7  
 、A 4 C 1 8、A 4 C 1 9、A 4 C 2 0、A 4 C 2 1、A 5 C 1、A 5 C 2、A 5 C 3、  
 A 5 C 4、A 5 C 5、A 5 C 6、A 5 C 7、A 5 C 8、A 5 C 9、A 5 C 1 0、A 5 C 1  
 1、A 5 C 1 2、A 5 C 1 3、A 5 C 1 4、A 5 C 1 5、A 5 C 1 6、A 5 C 1 7、A 5  
 C 1 8、A 5 C 1 9、A 5 C 2 0、A 5 C 2 1、A 6 C 1、A 6 C 2、A 6 C 3、A 6 C  
 4、A 6 C 5、A 6 C 6、A 6 C 7、A 6 C 8、A 6 C 9、A 6 C 1 0、A 6 C 1 1、A  
 6 C 1 2、A 6 C 1 3、A 6 C 1 4、A 6 C 1 5、A 6 C 1 6、A 6 C 1 7、A 6 C 1 8  
 、A 6 C 1 9、A 6 C 2 0、A 6 C 2 1、A 7 C 1、A 7 C 2、A 7 C 3、A 7 C 4、A  
 7 C 5、A 7 C 6、A 7 C 7、A 7 C 8、A 7 C 9、A 7 C 1 0、A 7 C 1 1、A 7 C 1  
 2、A 7 C 1 3、A 7 C 1 4、A 7 C 1 5、A 7 C 1 6、A 7 C 1 7、A 7 C 1 8、A 7  
 C 1 9、A 7 C 2 0、A 7 C 2 1、A 8 C 1、A 8 C 2、A 8 C 3、A 8 C 4、A 8 C 5  
 、A 8 C 6、A 8 C 7、A 8 C 8、A 8 C 9、A 8 C 1 0、A 8 C 1 1、A 8 C 1 2、A  
 8 C 1 3、A 8 C 1 4、A 8 C 1 5、A 8 C 1 6、A 8 C 1 7、A 8 C 1 8、A 8 C 1 9  
 、A 8 C 2 0、A 8 C 2 1、A 9 C 1、A 9 C 2、A 9 C 3、A 9 C 4、A 9 C 5、A 9  
 C 6、A 9 C 7、A 9 C 8、A 9 C 9、A 9 C 1 0、A 9 C 1 1、A 9 C 1 2、A 9 C 1  
 3、A 9 C 1 4、A 9 C 1 5、A 9 C 1 6、A 9 C 1 7、A 9 C 1 8、A 9 C 1 9、A 9  
 C 2 0、A 9 C 2 1、A 1 0 C 1、A 1 0 C 2、A 1 0 C 3、A 1 0 C 4、A 1 0 C 5、  
 A 1 0 C 6、A 1 0 C 7、A 1 0 C 8、A 1 0 C 9、A 1 0 C 1 0、A 1 0 C 1 1、A 1  
 0 C 1 2、A 1 0 C 1 3、A 1 0 C 1 4、A 1 0 C 1 5、A 1 0 C 1 6、A 1 0 C 1 7、  
 A 1 0 C 1 8、A 1 0 C 1 9、A 1 0 C 2 0、A 1 0 C 2 1、A 1 1 C 1、A 1 1 C 2、  
 A 1 1 C 3、A 1 1 C 4、A 1 1 C 5、A 1 1 C 6、A 1 1 C 7、A 1 1 C 8、A 1 1 C  
 9、A 1 1 C 1 0、A 1 1 C 1 1、A 1 1 C 1 2、A 1 1 C 1 3、A 1 1 C 1 4、A 1 1  
 C 1 5、A 1 1 C 1 6、A 1 1 C 1 7、A 1 1 C 1 8、A 1 1 C 1 9、A 1 1 C 2 0、A  
 1 1 C 2 1、B 1 C 1、B 1 C 2、B 1 C 3、B 1 C 4、B 1 C 5、B 1 C 6、B 1 C 7  
 、B 1 C 8、B 1 C 9、B 1 C 1 0、B 1 C 1 1、B 1 C 1 2、B 1 C 1 3、B 1 C 1 4  
 、B 1 C 1 5、B 1 C 1 6、B 1 C 1 7、B 1 C 1 8、B 1 C 1 9、B 1 C 2 0、B 1 C  
 2 1、B 2 C 1、B 2 C 2、B 2 C 3、B 2 C 4、B 2 C 5、B 2 C 6、B 2 C 7、B 2  
 C 8、B 2 C 9、B 2 C 1 0、B 2 C 1 1、B 2 C 1 2、B 2 C 1 3、B 2 C 1 4、B 2  
 C 1 5、B 2 C 1 6、B 2 C 1 7、B 2 C 1 8、B 2 C 1 9、B 2 C 2 0、B 2 C 2 1、  
 B 3 C 1、B 3 C 2、B 3 C 3、B 3 C 4、B 3 C 5、B 3 C 6、B 3 C 7、B 3 C 8、  
 B 3 C 9、B 3 C 1 0、B 3 C 1 1、B 3 C 1 2、B 3 C 1 3、B 3 C 1 4、B 3 C 1 5  
 、B 3 C 1 6、B 3 C 1 7、B 3 C 1 8、B 3 C 1 9、B 3 C 2 0、B 3 C 2 1、B 4 C  
 1、B 4 C 2、B 4 C 3、B 4 C 4、B 4 C 5、B 4 C 6、B 4 C 7、B 4 C 8、B 4 C  
 9、B 4 C 1 0、B 4 C 1 1、B 4 C 1 2、B 4 C 1 3、B 4 C 1 4、B 4 C 1 5、B 4  
 C 1 6、B 4 C 1 7、B 4 C 1 8、B 4 C 1 9、B 4 C 2 0、B 4 C 2 1、B 5 C 1、B  
 5 C 2、B 5 C 3、B 5 C 4、B 5 C 5、B 5 C 6、B 5 C 7、B 5 C 8、B 5 C 9、B  
 5 C 1 0、B 5 C 1 1、B 5 C 1 2、B 5 C 1 3、B 5 C 1 4、B 5 C 1 5、B 5 C 1 6  
 、B 5 C 1 7、B 5 C 1 8、B 5 C 1 9、B 5 C 2 0、B 5 C 2 1、B 6 C 1、B 6 C 2  
 、B 6 C 3、B 6 C 4、B 6 C 5、B 6 C 6、B 6 C 7、B 6 C 8、B 6 C 9、B 6 C 1  
 0、B 6 C 1 1、B 6 C 1 2、B 6 C 1 3、B 6 C 1 4、B 6 C 1 5、B 6 C 1 6、B 6  
 C 1 7、B 6 C 1 8、B 6 C 1 9、B 6 C 2 0、B 6 C 2 1、B 7 C 1、B 7 C 2、B 7  
 C 3、B 7 C 4、B 7 C 5、B 7 C 6、B 7 C 7、B 7 C 8、B 7 C 9、B 7 C 1 0、B

10

20

30

40

50

7 C 1 1、 B 7 C 1 2、 B 7 C 1 3、 B 7 C 1 4、 B 7 C 1 5、 B 7 C 1 6、 B 7 C 1 7  
、 B 7 C 1 8、 B 7 C 1 9、 B 7 C 2 0、 B 7 C 2 1、 B 8 C 1、 B 8 C 2、 B 8 C 3、  
B 8 C 4、 B 8 C 5、 B 8 C 6、 B 8 C 7、 B 8 C 8、 B 8 C 9、 B 8 C 1 0、 B 8 C 1  
1、 B 8 C 1 2、 B 8 C 1 3、 B 8 C 1 4、 B 8 C 1 5、 B 8 C 1 6、 B 8 C 1 7、 B 8  
C 1 8、 B 8 C 1 9、 B 8 C 2 0、 B 8 C 2 1、 B 9 C 1、 B 9 C 2、 B 9 C 3、 B 9 C  
4、 B 9 C 5、 B 9 C 6、 B 9 C 7、 B 9 C 8、 B 9 C 9、 B 9 C 1 0、 B 9 C 1 1、 B  
9 C 1 2、 B 9 C 1 3、 B 9 C 1 4、 B 9 C 1 5、 B 9 C 1 6、 B 9 C 1 7、 B 9 C 1 8  
、 B 9 C 1 9、 B 9 C 2 0、 B 9 C 2 1、 B 1 0 C 1、 B 1 0 C 2、 B 1 0 C 3、 B 1 0  
C 4、 B 1 0 C 5、 B 1 0 C 6、 B 1 0 C 7、 B 1 0 C 8、 B 1 0 C 9、 B 1 0 C 1 0、  
B 1 0 C 1 1、 B 1 0 C 1 2、 B 1 0 C 1 3、 B 1 0 C 1 4、 B 1 0 C 1 5、 B 1 0 C 1  
6、 B 1 0 C 1 7、 B 1 0 C 1 8、 B 1 0 C 1 9、 B 1 0 C 2 0、 B 1 0 C 2 1、 B 1 1  
C 1、 B 1 1 C 2、 B 1 1 C 3、 B 1 1 C 4、 B 1 1 C 5、 B 1 1 C 6、 B 1 1 C 7、 B  
1 1 C 8、 B 1 1 C 9、 B 1 1 C 1 0、 B 1 1 C 1 1、 B 1 1 C 1 2、 B 1 1 C 1 3、 B  
1 1 C 1 4、 B 1 1 C 1 5、 B 1 1 C 1 6、 B 1 1 C 1 7、 B 1 1 C 1 8、 B 1 1 C 1 9  
、 B 1 1 C 2 0、 B 1 1 C 2 1、 B 1 2 C 1、 B 1 2 C 2、 B 1 2 C 3、 B 1 2 C 4、 B  
1 2 C 5、 B 1 2 C 6、 B 1 2 C 7、 B 1 2 C 8、 B 1 2 C 9、 B 1 2 C 1 0、 B 1 2 C  
1 1、 B 1 2 C 1 2、 B 1 2 C 1 3、 B 1 2 C 1 4、 B 1 2 C 1 5、 B 1 2 C 1 6、 B 1  
2 C 1 7、 B 1 2 C 1 8、 B 1 2 C 1 9、 B 1 2 C 2 0、 B 1 2 C 2 1、 A 1 B 1 C 1、  
A 1 B 1 C 2、 A 1 B 1 C 3、 A 1 B 1 C 4、 A 1 B 1 C 5、 A 1 B 1 C 6、 A 1 B 1 C  
7、 A 1 B 1 C 8、 A 1 B 1 C 9、 A 1 B 1 C 1 0、 A 1 B 1 C 1 1、 A 1 B 1 C 1 2、  
A 1 B 1 C 1 3、 A 1 B 1 C 1 4、 A 1 B 1 C 1 5、 A 1 B 1 C 1 6、 A 1 B 1 C 1 7、  
A 1 B 1 C 1 8、 A 1 B 1 C 1 9、 A 1 B 1 C 2 0、 A 1 B 1 C 2 1、 A 1 B 2 C 1、 A  
1 B 2 C 2、 A 1 B 2 C 3、 A 1 B 2 C 4、 A 1 B 2 C 5、 A 1 B 2 C 6、 A 1 B 2 C 7  
、 A 1 B 2 C 8、 A 1 B 2 C 9、 A 1 B 2 C 1 0、 A 1 B 2 C 1 1、 A 1 B 2 C 1 2、 A  
1 B 2 C 1 3、 A 1 B 2 C 1 4、 A 1 B 2 C 1 5、 A 1 B 2 C 1 6、 A 1 B 2 C 1 7、 A  
1 B 2 C 1 8、 A 1 B 2 C 1 9、 A 1 B 2 C 2 0、 A 1 B 2 C 2 1、 A 1 B 3 C 1、 A 1  
B 3 C 2、 A 1 B 3 C 3、 A 1 B 3 C 4、 A 1 B 3 C 5、 A 1 B 3 C 6、 A 1 B 3 C 7、  
A 1 B 3 C 8、 A 1 B 3 C 9、 A 1 B 3 C 1 0、 A 1 B 3 C 1 1、 A 1 B 3 C 1 2、 A 1  
B 3 C 1 3、 A 1 B 3 C 1 4、 A 1 B 3 C 1 5、 A 1 B 3 C 1 6、 A 1 B 3 C 1 7、 A 1  
B 3 C 1 8、 A 1 B 3 C 1 9、 A 1 B 3 C 2 0、 A 1 B 3 C 2 1、 A 1 B 4 C 1、 A 1 B  
4 C 2、 A 1 B 4 C 3、 A 1 B 4 C 4、 A 1 B 4 C 5、 A 1 B 4 C 6、 A 1 B 4 C 7、 A  
1 B 4 C 8、 A 1 B 4 C 9、 A 1 B 4 C 1 0、 A 1 B 4 C 1 1、 A 1 B 4 C 1 2、 A 1 B  
4 C 1 3、 A 1 B 4 C 1 4、 A 1 B 4 C 1 5、 A 1 B 4 C 1 6、 A 1 B 4 C 1 7、 A 1 B  
4 C 1 8、 A 1 B 4 C 1 9、 A 1 B 4 C 2 0、 A 1 B 4 C 2 1、 A 1 B 5 C 1、 A 1 B 5  
C 2、 A 1 B 5 C 3、 A 1 B 5 C 4、 A 1 B 5 C 5、 A 1 B 5 C 6、 A 1 B 5 C 7、 A 1  
B 5 C 8、 A 1 B 5 C 9、 A 1 B 5 C 1 0、 A 1 B 5 C 1 1、 A 1 B 5 C 1 2、 A 1 B 5  
C 1 3、 A 1 B 5 C 1 4、 A 1 B 5 C 1 5、 A 1 B 5 C 1 6、 A 1 B 5 C 1 7、 A 1 B 5  
C 1 8、 A 1 B 5 C 1 9、 A 1 B 5 C 2 0、 A 1 B 5 C 2 1、 A 1 B 6 C 1、 A 1 B 6 C  
2、 A 1 B 6 C 3、 A 1 B 6 C 4、 A 1 B 6 C 5、 A 1 B 6 C 6、 A 1 B 6 C 7、 A 1 B  
6 C 8、 A 1 B 6 C 9、 A 1 B 6 C 1 0、 A 1 B 6 C 1 1、 A 1 B 6 C 1 2、 A 1 B 6 C  
1 3、 A 1 B 6 C 1 4、 A 1 B 6 C 1 5、 A 1 B 6 C 1 6、 A 1 B 6 C 1 7、 A 1 B 6 C  
1 8、 A 1 B 6 C 1 9、 A 1 B 6 C 2 0、 A 1 B 6 C 2 1、 A 1 B 7 C 1、 A 1 B 7 C 2  
、 A 1 B 7 C 3、 A 1 B 7 C 4、 A 1 B 7 C 5、 A 1 B 7 C 6、 A 1 B 7 C 7、 A 1 B 7  
C 8、 A 1 B 7 C 9、 A 1 B 7 C 1 0、 A 1 B 7 C 1 1、 A 1 B 7 C 1 2、 A 1 B 7 C 1  
3、 A 1 B 7 C 1 4、 A 1 B 7 C 1 5、 A 1 B 7 C 1 6、 A 1 B 7 C 1 7、 A 1 B 7 C 1  
8、 A 1 B 7 C 1 9、 A 1 B 7 C 2 0、 A 1 B 7 C 2 1、 A 1 B 8 C 1、 A 1 B 8 C 2、  
A 1 B 8 C 3、 A 1 B 8 C 4、 A 1 B 8 C 5、 A 1 B 8 C 6、 A 1 B 8 C 7、 A 1 B 8 C  
8、 A 1 B 8 C 9、 A 1 B 8 C 1 0、 A 1 B 8 C 1 1、 A 1 B 8 C 1 2、 A 1 B 8 C 1 3  
、 A 1 B 8 C 1 4、 A 1 B 8 C 1 5、 A 1 B 8 C 1 6、 A 1 B 8 C 1 7、 A 1 B 8 C 1 8  
、 A 1 B 8 C 1 9、 A 1 B 8 C 2 0、 A 1 B 8 C 2 1、 A 1 B 9 C 1、 A 1 B 9 C 2、 A

1 B 9 C 3、A 1 B 9 C 4、A 1 B 9 C 5、A 1 B 9 C 6、A 1 B 9 C 7、A 1 B 9 C 8  
、A 1 B 9 C 9、A 1 B 9 C 10、A 1 B 9 C 11、A 1 B 9 C 12、A 1 B 9 C 13、  
A 1 B 9 C 14、A 1 B 9 C 15、A 1 B 9 C 16、A 1 B 9 C 17、A 1 B 9 C 18、  
A 1 B 9 C 19、A 1 B 9 C 20、A 1 B 9 C 21、A 1 B 10 C 1、A 1 B 10 C 2、  
A 1 B 10 C 3、A 1 B 10 C 4、A 1 B 10 C 5、A 1 B 10 C 6、A 1 B 10 C 7、  
A 1 B 10 C 8、A 1 B 10 C 9、A 1 B 10 C 10、A 1 B 10 C 11、A 1 B 10 C  
12、A 1 B 10 C 13、A 1 B 10 C 14、A 1 B 10 C 15、A 1 B 10 C 16、A  
1 B 10 C 17、A 1 B 10 C 18、A 1 B 10 C 19、A 1 B 10 C 20、A 1 B 10  
C  
21、A 1 B 11 C 1、A 1 B 11 C 2、A 1 B 11 C 3、A 1 B 11 C 4、A 1 B 11  
C 5、A 1 B 11 C 6、A 1 B 11 C 7、A 1 B 11 C 8、A 1 B 11 C 9、A 1 B 11  
C 10、A 1 B 11 C 11、A 1 B 11 C 12、A 1 B 11 C 13、A 1 B 11 C 14、  
A 1 B 11 C 15、A 1 B 11 C 16、A 1 B 11 C 17、A 1 B 11 C 18、A 1 B 1  
1 C 19、A 1 B 11 C 20、A 1 B 11 C 21、A 1 B 12 C 1、A 1 B 12 C 2、A  
1 B 12 C 3、A 1 B 12 C 4、A 1 B 12 C 5、A 1 B 12 C 6、A 1 B 12 C 7、A  
1 B 12 C 8、A 1 B 12 C 9、A 1 B 12 C 10、A 1 B 12 C 11、A 1 B 12 C 1  
2、A 1 B 12 C 13、A 1 B 12 C 14、A 1 B 12 C 15、A 1 B 12 C 16、A 1  
B 12 C 17、A 1 B 12 C 18、A 1 B 12 C 19、A 1 B 12 C 20、A 1 B 12 C  
21、A 2 B 1 C 1、A 2 B 1 C 2、A 2 B 1 C 3、A 2 B 1 C 4、A 2 B 1 C 5、A 2  
B 1 C 6、A 2 B 1 C 7、A 2 B 1 C 8、A 2 B 1 C 9、A 2 B 1 C 10、A 2 B 1 C 1  
1、A 2 B 1 C 12、A 2 B 1 C 13、A 2 B 1 C 14、A 2 B 1 C 15、A 2 B 1 C 1  
6、A 2 B 1 C 17、A 2 B 1 C 18、A 2 B 1 C 19、A 2 B 1 C 20、A 2 B 1 C 2  
1、A 2 B 2 C 1、A 2 B 2 C 2、A 2 B 2 C 3、A 2 B 2 C 4、A 2 B 2 C 5、A 2 B  
2 C 6、A 2 B 2 C 7、A 2 B 2 C 8、A 2 B 2 C 9、A 2 B 2 C 10、A 2 B 2 C 11  
、A 2 B 2 C 12、A 2 B 2 C 13、A 2 B 2 C 14、A 2 B 2 C 15、A 2 B 2 C 16  
、A 2 B 2 C 17、A 2 B 2 C 18、A 2 B 2 C 19、A 2 B 2 C 20、A 2 B 2 C 21  
、A 2 B 3 C 1、A 2 B 3 C 2、A 2 B 3 C 3、A 2 B 3 C 4、A 2 B 3 C 5、A 2 B 3  
C 6、A 2 B 3 C 7、A 2 B 3 C 8、A 2 B 3 C 9、A 2 B 3 C 10、A 2 B 3 C 11、  
A 2 B 3 C 12、A 2 B 3 C 13、A 2 B 3 C 14、A 2 B 3 C 15、A 2 B 3 C 16、  
A 2 B 3 C 17、A 2 B 3 C 18、A 2 B 3 C 19、A 2 B 3 C 20、A 2 B 3 C 21、  
A 2 B 4 C 1、A 2 B 4 C 2、A 2 B 4 C 3、A 2 B 4 C 4、A 2 B 4 C 5、A 2 B 4 C  
6、A 2 B 4 C 7、A 2 B 4 C 8、A 2 B 4 C 9、A 2 B 4 C 10、A 2 B 4 C 11、A  
2 B 4 C 12、A 2 B 4 C 13、A 2 B 4 C 14、A 2 B 4 C 15、A 2 B 4 C 16、A  
2 B 4 C 17、A 2 B 4 C 18、A 2 B 4 C 19、A 2 B 4 C 20、A 2 B 4 C 21、A  
2 B 5 C 1、A 2 B 5 C 2、A 2 B 5 C 3、A 2 B 5 C 4、A 2 B 5 C 5、A 2 B 5 C 6  
、A 2 B 5 C 7、A 2 B 5 C 8、A 2 B 5 C 9、A 2 B 5 C 10、A 2 B 5 C 11、A 2  
B 5 C 12、A 2 B 5 C 13、A 2 B 5 C 14、A 2 B 5 C 15、A 2 B 5 C 16、A 2  
B 5 C 17、A 2 B 5 C 18、A 2 B 5 C 19、A 2 B 5 C 20、A 2 B 5 C 21、A 2  
B 6 C 1、A 2 B 6 C 2、A 2 B 6 C 3、A 2 B 6 C 4、A 2 B 6 C 5、A 2 B 6 C 6、  
A 2 B 6 C 7、A 2 B 6 C 8、A 2 B 6 C 9、A 2 B 6 C 10、A 2 B 6 C 11、A 2 B  
6 C 12、A 2 B 6 C 13、A 2 B 6 C 14、A 2 B 6 C 15、A 2 B 6 C 16、A 2 B  
6 C 17、A 2 B 6 C 18、A 2 B 6 C 19、A 2 B 6 C 20、A 2 B 6 C 21、A 2 B  
7 C 1、A 2 B 7 C 2、A 2 B 7 C 3、A 2 B 7 C 4、A 2 B 7 C 5、A 2 B 7 C 6、A  
2 B 7 C 7、A 2 B 7 C 8、A 2 B 7 C 9、A 2 B 7 C 10、A 2 B 7 C 11、A 2 B 7  
C 12、A 2 B 7 C 13、A 2 B 7 C 14、A 2 B 7 C 15、A 2 B 7 C 16、A 2 B 7  
C 17、A 2 B 7 C 18、A 2 B 7 C 19、A 2 B 7 C 20、A 2 B 7 C 21、A 2 B 8  
C 1、A 2 B 8 C 2、A 2 B 8 C 3、A 2 B 8 C 4、A 2 B 8 C 5、A 2 B 8 C 6、A 2  
B 8 C 7、A 2 B 8 C 8、A 2 B 8 C 9、A 2 B 8 C 10、A 2 B 8 C 11、A 2 B 8 C  
12、A 2 B 8 C 13、A 2 B 8 C 14、A 2 B 8 C 15、A 2 B 8 C 16、A 2 B 8 C  
17、A 2 B 8 C 18、A 2 B 8 C 19、A 2 B 8 C 20、A 2 B 8 C 21、A 2 B 9 C

10

20

30

40

50



、 A 3 B 9 C 6、 A 3 B 9 C 7、 A 3 B 9 C 8、 A 3 B 9 C 9、 A 3 B 9 C 1 0、 A 3 B  
9 C 1 1、 A 3 B 9 C 1 2、 A 3 B 9 C 1 3、 A 3 B 9 C 1 4、 A 3 B 9 C 1 5、 A 3 B  
9 C 1 6、 A 3 B 9 C 1 7、 A 3 B 9 C 1 8、 A 3 B 9 C 1 9、 A 3 B 9 C 2 0、 A 3 B  
9 C 2 1、 A 3 B 1 0 C 1、 A 3 B 1 0 C 2、 A 3 B 1 0 C 3、 A 3 B 1 0 C 4、 A 3 B  
1 0 C 5、 A 3 B 1 0 C 6、 A 3 B 1 0 C 7、 A 3 B 1 0 C 8、 A 3 B 1 0 C 9、 A 3 B  
1 0 C 1 0、 A 3 B 1 0 C 1 1、 A 3 B 1 0 C 1 2、 A 3 B 1 0 C 1 3、 A 3 B 1 0 C 1  
4、 A 3 B 1 0 C 1 5、 A 3 B 1 0 C 1 6、 A 3 B 1 0 C 1 7、 A 3 B 1 0 C 1 8、 A 3  
B 1 0 C 1 9、 A 3 B 1 0 C 2 0、 A 3 B 1 0 C 2 1、 A 3 B 1 1 C 1、 A 3 B 1 1 C 2  
、 A 3 B 1 1 C 3、 A 3 B 1 1 C 4、 A 3 B 1 1 C 5、 A 3 B 1 1 C 6、 A 3 B 1 1 C 7  
、 A 3 B 1 1 C 8、 A 3 B 1 1 C 9、 A 3 B 1 1 C 1 0、 A 3 B 1 1 C 1 1、 A 3 B 1 1 10  
C 1 2、 A 3 B 1 1 C 1 3、 A 3 B 1 1 C 1 4、 A 3 B 1 1 C 1 5、 A 3 B 1 1 C 1 6、  
A 3 B 1 1 C 1 7、 A 3 B 1 1 C 1 8、 A 3 B 1 1 C 1 9、 A 3 B 1 1 C 2 0、 A 3 B 1  
1 C 2 1、 A 3 B 1 2 C 1、 A 3 B 1 2 C 2、 A 3 B 1 2 C 3、 A 3 B 1 2 C 4、 A 3 B  
1 2 C 5、 A 3 B 1 2 C 6、 A 3 B 1 2 C 7、 A 3 B 1 2 C 8、 A 3 B 1 2 C 9、 A 3 B  
1 2 C 1 0、 A 3 B 1 2 C 1 1、 A 3 B 1 2 C 1 2、 A 3 B 1 2 C 1 3、 A 3 B 1 2 C 1  
4、 A 3 B 1 2 C 1 5、 A 3 B 1 2 C 1 6、 A 3 B 1 2 C 1 7、 A 3 B 1 2 C 1 8、 A 3  
B 1 2 C 1 9、 A 3 B 1 2 C 2 0、 A 3 B 1 2 C 2 1、 A 4 B 1 C 1、 A 4 B 1 C 2、 A  
4 B 1 C 3、 A 4 B 1 C 4、 A 4 B 1 C 5、 A 4 B 1 C 6、 A 4 B 1 C 7、 A 4 B 1 C 8  
、 A 4 B 1 C 9、 A 4 B 1 C 1 0、 A 4 B 1 C 1 1、 A 4 B 1 C 1 2、 A 4 B 1 C 1 3、  
A 4 B 1 C 1 4、 A 4 B 1 C 1 5、 A 4 B 1 C 1 6、 A 4 B 1 C 1 7、 A 4 B 1 C 1 8、 20  
A 4 B 1 C 1 9、 A 4 B 1 C 2 0、 A 4 B 1 C 2 1、 A 4 B 2 C 1、 A 4 B 2 C 2、 A 4  
B 2 C 3、 A 4 B 2 C 4、 A 4 B 2 C 5、 A 4 B 2 C 6、 A 4 B 2 C 7、 A 4 B 2 C 8、  
A 4 B 2 C 9、 A 4 B 2 C 1 0、 A 4 B 2 C 1 1、 A 4 B 2 C 1 2、 A 4 B 2 C 1 3、 A  
4 B 2 C 1 4、 A 4 B 2 C 1 5、 A 4 B 2 C 1 6、 A 4 B 2 C 1 7、 A 4 B 2 C 1 8、 A  
4 B 2 C 1 9、 A 4 B 2 C 2 0、 A 4 B 2 C 2 1、 A 4 B 3 C 1、 A 4 B 3 C 2、 A 4 B  
3 C 3、 A 4 B 3 C 4、 A 4 B 3 C 5、 A 4 B 3 C 6、 A 4 B 3 C 7、 A 4 B 3 C 8、 A  
4 B 3 C 9、 A 4 B 3 C 1 0、 A 4 B 3 C 1 1、 A 4 B 3 C 1 2、 A 4 B 3 C 1 3、 A 4  
B 3 C 1 4、 A 4 B 3 C 1 5、 A 4 B 3 C 1 6、 A 4 B 3 C 1 7、 A 4 B 3 C 1 8、 A 4  
B 3 C 1 9、 A 4 B 3 C 2 0、 A 4 B 3 C 2 1、 A 4 B 4 C 1、 A 4 B 4 C 2、 A 4 B 4  
C 3、 A 4 B 4 C 4、 A 4 B 4 C 5、 A 4 B 4 C 6、 A 4 B 4 C 7、 A 4 B 4 C 8、 A 4 30  
B 4 C 9、 A 4 B 4 C 1 0、 A 4 B 4 C 1 1、 A 4 B 4 C 1 2、 A 4 B 4 C 1 3、 A 4 B  
4 C 1 4、 A 4 B 4 C 1 5、 A 4 B 4 C 1 6、 A 4 B 4 C 1 7、 A 4 B 4 C 1 8、 A 4 B  
4 C 1 9、 A 4 B 4 C 2 0、 A 4 B 4 C 2 1、 A 4 B 5 C 1、 A 4 B 5 C 2、 A 4 B 5 C  
3、 A 4 B 5 C 4、 A 4 B 5 C 5、 A 4 B 5 C 6、 A 4 B 5 C 7、 A 4 B 5 C 8、 A 4 B  
5 C 9、 A 4 B 5 C 1 0、 A 4 B 5 C 1 1、 A 4 B 5 C 1 2、 A 4 B 5 C 1 3、 A 4 B 5  
C 1 4、 A 4 B 5 C 1 5、 A 4 B 5 C 1 6、 A 4 B 5 C 1 7、 A 4 B 5 C 1 8、 A 4 B 5  
C 1 9、 A 4 B 5 C 2 0、 A 4 B 5 C 2 1、 A 4 B 6 C 1、 A 4 B 6 C 2、 A 4 B 6 C 3  
、  
A 4 B 6 C 4、 A 4 B 6 C 5、 A 4 B 6 C 6、 A 4 B 6 C 7、 A 4 B 6 C 8、 A 4 B 6 C  
9、 A 4 B 6 C 1 0、 A 4 B 6 C 1 1、 A 4 B 6 C 1 2、 A 4 B 6 C 1 3、 A 4 B 6 C 1 40  
4、 A 4 B 6 C 1 5、 A 4 B 6 C 1 6、 A 4 B 6 C 1 7、 A 4 B 6 C 1 8、 A 4 B 6 C 1  
9、 A 4 B 6 C 2 0、 A 4 B 6 C 2 1、 A 4 B 7 C 1、 A 4 B 7 C 2、 A 4 B 7 C 3、 A  
4 B 7 C 4、 A 4 B 7 C 5、 A 4 B 7 C 6、 A 4 B 7 C 7、 A 4 B 7 C 8、 A 4 B 7 C 9  
、 A 4 B 7 C 1 0、 A 4 B 7 C 1 1、 A 4 B 7 C 1 2、 A 4 B 7 C 1 3、 A 4 B 7 C 1 4  
、 A 4 B 7 C 1 5、 A 4 B 7 C 1 6、 A 4 B 7 C 1 7、 A 4 B 7 C 1 8、 A 4 B 7 C 1 9  
、 A 4 B 7 C 2 0、 A 4 B 7 C 2 1、 A 4 B 8 C 1、 A 4 B 8 C 2、 A 4 B 8 C 3、 A 4  
B 8 C 4、 A 4 B 8 C 5、 A 4 B 8 C 6、 A 4 B 8 C 7、 A 4 B 8 C 8、 A 4 B 8 C 9、  
A 4 B 8 C 1 0、 A 4 B 8 C 1 1、 A 4 B 8 C 1 2、 A 4 B 8 C 1 3、 A 4 B 8 C 1 4、  
A 4 B 8 C 1 5、 A 4 B 8 C 1 6、 A 4 B 8 C 1 7、 A 4 B 8 C 1 8、 A 4 B 8 C 1 9、  
A 4 B 8 C 2 0、 A 4 B 8 C 2 1、 A 4 B 9 C 1、 A 4 B 9 C 2、 A 4 B 9 C 3、 A 4 B 50

9 C 4、A 4 B 9 C 5、A 4 B 9 C 6、A 4 B 9 C 7、A 4 B 9 C 8、A 4 B 9 C 9、A  
4 B 9 C 1 0、A 4 B 9 C 1 1、A 4 B 9 C 1 2、A 4 B 9 C 1 3、A 4 B 9 C 1 4、A  
4 B 9 C 1 5、A 4 B 9 C 1 6、A 4 B 9 C 1 7、A 4 B 9 C 1 8、A 4 B 9 C 1 9、A  
4 B 9 C 2 0、A 4 B 9 C 2 1、A 4 B 1 0 C 1、A 4 B 1 0 C 2、A 4 B 1 0 C 3、A  
4 B 1 0 C 4、A 4 B 1 0 C 5、A 4 B 1 0 C 6、A 4 B 1 0 C 7、A 4 B 1 0 C 8、A  
4 B 1 0 C 9、A 4 B 1 0 C 1 0、A 4 B 1 0 C 1 1、A 4 B 1 0 C 1 2、A 4 B 1 0 C  
1 3、A 4 B 1 0 C 1 4、A 4 B 1 0 C 1 5、A 4 B 1 0 C 1 6、A 4 B 1 0 C 1 7、A  
4 B 1 0 C 1 8、A 4 B 1 0 C 1 9、A 4 B 1 0 C 2 0、A 4 B 1 0 C 2 1、A 4 B 1 1  
C 1、A 4 B 1 1 C 2、A 4 B 1 1 C 3、A 4 B 1 1 C 4、A 4 B 1 1 C 5、A 4 B 1 1  
C 6、A 4 B 1 1 C 7、A 4 B 1 1 C 8、A 4 B 1 1 C 9、A 4 B 1 1 C 1 0、A 4 B 1  
1 C 1 1、A 4 B 1 1 C 1 2、A 4 B 1 1 C 1 3、A 4 B 1 1 C 1 4、A 4 B 1 1 C 1 5  
、A 4 B 1 1 C 1 6、A 4 B 1 1 C 1 7、A 4 B 1 1 C 1 8、A 4 B 1 1 C 1 9、A 4 B  
1 1 C 2 0、A 4 B 1 1 C 2 1、A 4 B 1 2 C 1、A 4 B 1 2 C 2、A 4 B 1 2 C 3、A  
4 B 1 2 C 4、A 4 B 1 2 C 5、A 4 B 1 2 C 6、A 4 B 1 2 C 7、A 4 B 1 2 C 8、A  
4 B 1 2 C 9、A 4 B 1 2 C 1 0、A 4 B 1 2 C 1 1、A 4 B 1 2 C 1 2、A 4 B 1 2 C  
1 3、A 4 B 1 2 C 1 4、A 4 B 1 2 C 1 5、A 4 B 1 2 C 1 6、A 4 B 1 2 C 1 7、A  
4 B 1 2 C 1 8、A 4 B 1 2 C 1 9、A 4 B 1 2 C 2 0、A 4 B 1 2 C 2 1、A 5 B 1 C  
1、A 5 B 1 C 2、A 5 B 1 C 3、A 5 B 1 C 4、A 5 B 1 C 5、A 5 B 1 C 6、A 5 B  
1 C 7、A 5 B 1 C 8、A 5 B 1 C 9、A 5 B 1 C 1 0、A 5 B 1 C 1 1、A 5 B 1 C 1  
2、A 5 B 1 C 1 3、A 5 B 1 C 1 4、A 5 B 1 C 1 5、A 5 B 1 C 1 6、A 5 B 1 C 1  
7、A 5 B 1 C 1 8、A 5 B 1 C 1 9、A 5 B 1 C 2 0、A 5 B 1 C 2 1、A 5 B 2 C 1  
、A 5 B 2 C 2、A 5 B 2 C 3、A 5 B 2 C 4、A 5 B 2 C 5、A 5 B 2 C 6、A 5 B 2  
C 7、A 5 B 2 C 8、A 5 B 2 C 9、A 5 B 2 C 1 0、A 5 B 2 C 1 1、A 5 B 2 C 1 2  
、A 5 B 2 C 1 3、A 5 B 2 C 1 4、A 5 B 2 C 1 5、A 5 B 2 C 1 6、A 5 B 2 C 1 7  
、A 5 B 2 C 1 8、A 5 B 2 C 1 9、A 5 B 2 C 2 0、A 5 B 2 C 2 1、A 5 B 3 C 1、  
A 5 B 3 C 2、A 5 B 3 C 3、A 5 B 3 C 4、A 5 B 3 C 5、A 5 B 3 C 6、A 5 B 3 C  
7、A 5 B 3 C 8、A 5 B 3 C 9、A 5 B 3 C 1 0、A 5 B 3 C 1 1、A 5 B 3 C 1 2、  
A 5 B 3 C 1 3、A 5 B 3 C 1 4、A 5 B 3 C 1 5、A 5 B 3 C 1 6、A 5 B 3 C 1 7、  
A 5 B 3 C 1 8、A 5 B 3 C 1 9、A 5 B 3 C 2 0、A 5 B 3 C 2 1、A 5 B 4 C 1、A  
5 B 4 C 2、A 5 B 4 C 3、A 5 B 4 C 4、A 5 B 4 C 5、A 5 B 4 C 6、A 5 B 4 C 7  
、A 5 B 4 C 8、A 5 B 4 C 9、A 5 B 4 C 1 0、A 5 B 4 C 1 1、A 5 B 4 C 1 2、A  
5 B 4 C 1 3、A 5 B 4 C 1 4、A 5 B 4 C 1 5、A 5 B 4 C 1 6、A 5 B 4 C 1 7、A  
5 B 4 C 1 8、A 5 B 4 C 1 9、A 5 B 4 C 2 0、A 5 B 4 C 2 1、A 5 B 5 C 1、A 5  
B 5 C 2、A 5 B 5 C 3、A 5 B 5 C 4、A 5 B 5 C 5、A 5 B 5 C 6、A 5 B 5 C 7、  
A 5 B 5 C 8、A 5 B 5 C 9、A 5 B 5 C 1 0、A 5 B 5 C 1 1、A 5 B 5 C 1 2、A 5  
B 5 C 1 3、A 5 B 5 C 1 4、A 5 B 5 C 1 5、A 5 B 5 C 1 6、A 5 B 5 C 1 7、A 5  
B 5 C 1 8、A 5 B 5 C 1 9、A 5 B 5 C 2 0、A 5 B 5 C 2 1、A 5 B 6 C 1、A 5 B  
6 C 2、A 5 B 6 C 3、A 5 B 6 C 4、A 5 B 6 C 5、A 5 B 6 C 6、A 5 B 6 C 7、A  
5 B 6 C 8、A 5 B 6 C 9、A 5 B 6 C 1 0、A 5 B 6 C 1 1、A 5 B 6 C 1 2、A 5 B  
6 C 1 3、A 5 B 6 C 1 4、A 5 B 6 C 1 5、A 5 B 6 C 1 6、A 5 B 6 C 1 7、A 5 B  
6 C 1 8、A 5 B 6 C 1 9、A 5 B 6 C 2 0、A 5 B 6 C 2 1、A 5 B 7 C 1、A 5 B 7  
C 2、A 5 B 7 C 3、A 5 B 7 C 4、A 5 B 7 C 5、A 5 B 7 C 6、A 5 B 7 C 7、A 5  
B 7 C 8、A 5 B 7 C 9、A 5 B 7 C 1 0、A 5 B 7 C 1 1、A 5 B 7 C 1 2、A 5 B 7  
C 1 3、A 5 B 7 C 1 4、A 5 B 7 C 1 5、A 5 B 7 C 1 6、A 5 B 7 C 1 7、A 5 B 7  
C 1 8、A 5 B 7 C 1 9、A 5 B 7 C 2 0、A 5 B 7 C 2 1、A 5 B 8 C 1、A 5 B 8 C  
2、A 5 B 8 C 3、A 5 B 8 C 4、A 5 B 8 C 5、A 5 B 8 C 6、A 5 B 8 C 7、A 5 B  
8 C 8、A 5 B 8 C 9、A 5 B 8 C 1 0、A 5 B 8 C 1 1、A 5 B 8 C 1 2、A 5 B 8 C  
1 3、A 5 B 8 C 1 4、A 5 B 8 C 1 5、A 5 B 8 C 1 6、A 5 B 8 C 1 7、A 5 B 8 C  
1 8、A 5 B 8 C 1 9、A 5 B 8 C 2 0、A 5 B 8 C 2 1、A 5 B 9 C 1、A 5 B 9 C 2  
、A 5 B 9 C 3、A 5 B 9 C 4、A 5 B 9 C 5、A 5 B 9 C 6、A 5 B 9 C 7、A 5 B 9

C 8、A 5 B 9 C 9、A 5 B 9 C 10、A 5 B 9 C 11、A 5 B 9 C 12、A 5 B 9 C 13、A 5 B 9 C 14、A 5 B 9 C 15、A 5 B 9 C 16、A 5 B 9 C 17、A 5 B 9 C 18、A 5 B 9 C 19、A 5 B 9 C 20、A 5 B 9 C 21、A 5 B 10 C 1、A 5 B 10 C 2、A 5 B 10 C 3、A 5 B 10 C 4、A 5 B 10 C 5、A 5 B 10 C 6、A 5 B 10 C 7、A 5 B 10 C 8、A 5 B 10 C 9、A 5 B 10 C 10、A 5 B 10 C 11、A 5 B 10 C 12、A 5 B 10 C 13、A 5 B 10 C 14、A 5 B 10 C 15、A 5 B 10 C 16、A 5 B 10 C 17、A 5 B 10 C 18、A 5 B 10 C 19、A 5 B 10 C 20、A 5 B 10 C 21、A 5 B 11 C 1、A 5 B 11 C 2、A 5 B 11 C 3、A 5 B 11 C 4、A 5 B 11 C 5、A 5 B 11 C 6、A 5 B 11 C 7、A 5 B 11 C 8、A 5 B 11 C 9、A 5 B 11 C 10、A 5 B 11 C 11、A 5 B 11 C 12、A 5 B 11 C 13、A 5 B 11 C 14、A 5 B 11 C 15、A 5 B 11 C 16、A 5 B 11 C 17、A 5 B 11 C 18、A 5 B 11 C 19、A 5 B 11 C 20、A 5 B 11 C 21、A 5 B 12 C 1、A 5 B 12 C 2、A 5 B 12 C 3、A 5 B 12 C 4、A 5 B 12 C 5、A 5 B 12 C 6、A 5 B 12 C 7、A 5 B 12 C 8、A 5 B 12 C 9、A 5 B 12 C 10、A 5 B 12 C 11、A 5 B 12 C 12、A 5 B 12 C 13、A 5 B 12 C 14、A 5 B 12 C 15、A 5 B 12 C 16、A 5 B 12 C 17、A 5 B 12 C 18、A 5 B 12 C 19、A 5 B 12 C 20、A 5 B 12 C 21、A 6 B 1 C 1、A 6 B 1 C 2、A 6 B 1 C 3、A 6 B 1 C 4、A 6 B 1 C 5、A 6 B 1 C 6、A 6 B 1 C 7、A 6 B 1 C 8、A 6 B 1 C 9、A 6 B 1 C 10、A 6 B 1 C 11、A 6 B 1 C 12、A 6 B 1 C 13、A 6 B 1 C 14、A 6 B 1 C 15、A 6 B 1 C 16、A 6 B 1 C 17、A 6 B 1 C 18、A 6 B 1 C 19、A 6 B 1 C 20、A 6 B 1 C 21、A 6 B 2 C 1、A 6 B 2 C 2、A 6 B 2 C 3、A 6 B 2 C 4、A 6 B 2 C 5、A 6 B 2 C 6、A 6 B 2 C 7、A 6 B 2 C 8、A 6 B 2 C 9、A 6 B 2 C 10、A 6 B 2 C 11、A 6 B 2 C 12、A 6 B 2 C 13、A 6 B 2 C 14、A 6 B 2 C 15、A 6 B 2 C 16、A 6 B 2 C 17、A 6 B 2 C 18、A 6 B 2 C 19、A 6 B 2 C 20、A 6 B 2 C 21、A 6 B 3 C 1、A 6 B 3 C 2、A 6 B 3 C 3、A 6 B 3 C 4、A 6 B 3 C 5、A 6 B 3 C 6、A 6 B 3 C 7、A 6 B 3 C 8、A 6 B 3 C 9、A 6 B 3 C 10、A 6 B 3 C 11、A 6 B 3 C 12、A 6 B 3 C 13、A 6 B 3 C 14、A 6 B 3 C 15、A 6 B 3 C 16、A 6 B 3 C 17、A 6 B 3 C 18、A 6 B 3 C 19、A 6 B 3 C 20、A 6 B 3 C 21、A 6 B 4 C 1、A 6 B 4 C 2、A 6 B 4 C 3、A 6 B 4 C 4、A 6 B 4 C 5、A 6 B 4 C 6、A 6 B 4 C 7、A 6 B 4 C 8、A 6 B 4 C 9、A 6 B 4 C 10、A 6 B 4 C 11、A 6 B 4 C 12、A 6 B 4 C 13、A 6 B 4 C 14、A 6 B 4 C 15、A 6 B 4 C 16、A 6 B 4 C 17、A 6 B 4 C 18、A 6 B 4 C 19、A 6 B 4 C 20、A 6 B 4 C 21、A 6 B 5 C 1、A 6 B 5 C 2、A 6 B 5 C 3、A 6 B 5 C 4、A 6 B 5 C 5、A 6 B 5 C 6、A 6 B 5 C 7、A 6 B 5 C 8、A 6 B 5 C 9、A 6 B 5 C 10、A 6 B 5 C 11、A 6 B 5 C 12、A 6 B 5 C 13、A 6 B 5 C 14、A 6 B 5 C 15、A 6 B 5 C 16、A 6 B 5 C 17、A 6 B 5 C 18、A 6 B 5 C 19、A 6 B 5 C 20、A 6 B 5 C 21、A 6 B 6 C 1、A 6 B 6 C 2、A 6 B 6 C 3、A 6 B 6 C 4、A 6 B 6 C 5、A 6 B 6 C 6、A 6 B 6 C 7、A 6 B 6 C 8、A 6 B 6 C 9、A 6 B 6 C 10、A 6 B 6 C 11、A 6 B 6 C 12、A 6 B 6 C 13、A 6 B 6 C 14、A 6 B 6 C 15、A 6 B 6 C 16、A 6 B 6 C 17、A 6 B 6 C 18、A 6 B 6 C 19、A 6 B 6 C 20、A 6 B 6 C 21、A 6 B 7 C 1、A 6 B 7 C 2、A 6 B 7 C 3、A 6 B 7 C 4、A 6 B 7 C 5、A 6 B 7 C 6、A 6 B 7 C 7、A 6 B 7 C 8、A 6 B 7 C 9、A 6 B 7 C 10、A 6 B 7 C 11、A 6 B 7 C 12、A 6 B 7 C 13、A 6 B 7 C 14、A 6 B 7 C 15、A 6 B 7 C 16、A 6 B 7 C 17、A 6 B 7 C 18、A 6 B 7 C 19、A 6 B 7 C 20、A 6 B 7 C 21、A 6 B 8 C 1、A 6 B 8 C 2、A 6 B 8 C 3、A 6 B 8 C 4、A 6 B 8 C 5、A 6 B 8 C 6、A 6 B 8 C 7、A 6 B 8 C 8、A 6 B 8 C 9、A 6 B 8 C 10、A 6 B 8 C 11、A 6 B 8 C 12、A 6 B 8 C 13、A 6 B 8 C 14、A 6 B 8 C 15、A 6 B 8 C 16、A 6 B 8 C 17、A 6 B 8 C 18、A 6 B 8 C 19、A 6 B 8 C 20、A 6 B 8 C 21、A 6 B 9 C 1、A 6 B 9 C 2、A 6 B 9 C 3、A 6 B 9 C 4、A 6 B 9 C 5、A 6 B 9 C 6、A 6 B 9 C 7、A 6 B 9 C 8、A 6 B 9 C 9、A 6 B 9 C 10、A 6 B 9 C 11、A 6 B

10

20

30

40

50

9 C 1 2、 A 6 B 9 C 1 3、 A 6 B 9 C 1 4、 A 6 B 9 C 1 5、 A 6 B 9 C 1 6、 A 6 B  
 9 C 1 7、 A 6 B 9 C 1 8、 A 6 B 9 C 1 9、 A 6 B 9 C 2 0、 A 6 B 9 C 2 1、 A 6 B  
 1 0 C 1、 A 6 B 1 0 C 2、 A 6 B 1 0 C 3、 A 6 B 1 0 C 4、 A 6 B 1 0 C 5、 A 6 B  
 1 0 C 6、 A 6 B 1 0 C 7、 A 6 B 1 0 C 8、 A 6 B 1 0 C 9、 A 6 B 1 0 C 1 0、 A 6  
 B 1 0 C 1 1、 A 6 B 1 0 C 1 2、 A 6 B 1 0 C 1 3、 A 6 B 1 0 C 1 4、 A 6 B 1 0 C  
 1 5、 A 6 B 1 0 C 1 6、 A 6 B 1 0 C 1 7、 A 6 B 1 0 C 1 8、 A 6 B 1 0 C 1 9、 A  
 6 B 1 0 C 2 0、 A 6 B 1 0 C 2 1、 A 6 B 1 1 C 1、 A 6 B 1 1 C 2、 A 6 B 1 1 C 3  
 、 A 6 B 1 1 C 4、 A 6 B 1 1 C 5、 A 6 B 1 1 C 6、 A 6 B 1 1 C 7、 A 6 B 1 1 C 8  
 、 A 6 B 1 1 C 9、 A 6 B 1 1 C 1 0、 A 6 B 1 1 C 1 1、 A 6 B 1 1 C 1 2、 A 6 B 1  
 1 C 1 3、 A 6 B 1 1 C 1 4、 A 6 B 1 1 C 1 5、 A 6 B 1 1 C 1 6、 A 6 B 1 1 C 1 7 10  
 、 A 6 B 1 1 C 1 8、 A 6 B 1 1 C 1 9、 A 6 B 1 1 C 2 0、 A 6 B 1 1 C 2 1、 A 6 B  
 1 2 C 1、 A 6 B 1 2 C 2、 A 6 B 1 2 C 3、 A 6 B 1 2 C 4、 A 6 B 1 2 C 5、 A 6 B  
 1 2 C 6、 A 6 B 1 2 C 7、 A 6 B 1 2 C 8、 A 6 B 1 2 C 9、 A 6 B 1 2 C 1 0、 A 6  
 B 1 2 C 1 1、 A 6 B 1 2 C 1 2、 A 6 B 1 2 C 1 3、 A 6 B 1 2 C 1 4、 A 6 B 1 2 C  
 1 5、 A 6 B 1 2 C 1 6、 A 6 B 1 2 C 1 7、 A 6 B 1 2 C 1 8、 A 6 B 1 2 C 1 9、 A  
 6 B 1 2 C 2 0、 A 6 B 1 2 C 2 1、 A 7 B 1 C 1、 A 7 B 1 C 2、 A 7 B 1 C 3、 A 7  
 B  
 1 C 4、 A 7 B 1 C 5、 A 7 B 1 C 6、 A 7 B 1 C 7、 A 7 B 1 C 8、 A 7 B 1 C 9、 A  
 7 B 1 C 1 0、 A 7 B 1 C 1 1、 A 7 B 1 C 1 2、 A 7 B 1 C 1 3、 A 7 B 1 C 1 4、 A  
 7 B 1 C 1 5、 A 7 B 1 C 1 6、 A 7 B 1 C 1 7、 A 7 B 1 C 1 8、 A 7 B 1 C 1 9、 A 20  
 7 B 1 C 2 0、 A 7 B 1 C 2 1、 A 7 B 2 C 1、 A 7 B 2 C 2、 A 7 B 2 C 3、 A 7 B 2  
 C 4、 A 7 B 2 C 5、 A 7 B 2 C 6、 A 7 B 2 C 7、 A 7 B 2 C 8、 A 7 B 2 C 9、 A 7  
 B 2 C 1 0、 A 7 B 2 C 1 1、 A 7 B 2 C 1 2、 A 7 B 2 C 1 3、 A 7 B 2 C 1 4、 A 7  
 B 2 C 1 5、 A 7 B 2 C 1 6、 A 7 B 2 C 1 7、 A 7 B 2 C 1 8、 A 7 B 2 C 1 9、 A 7  
 B 2 C 2 0、 A 7 B 2 C 2 1、 A 7 B 3 C 1、 A 7 B 3 C 2、 A 7 B 3 C 3、 A 7 B 3 C  
 4、 A 7 B 3 C 5、 A 7 B 3 C 6、 A 7 B 3 C 7、 A 7 B 3 C 8、 A 7 B 3 C 9、 A 7 B  
 3 C 1 0、 A 7 B 3 C 1 1、 A 7 B 3 C 1 2、 A 7 B 3 C 1 3、 A 7 B 3 C 1 4、 A 7 B  
 3 C 1 5、 A 7 B 3 C 1 6、 A 7 B 3 C 1 7、 A 7 B 3 C 1 8、 A 7 B 3 C 1 9、 A 7 B  
 3 C 2 0、 A 7 B 3 C 2 1、 A 7 B 4 C 1、 A 7 B 4 C 2、 A 7 B 4 C 3、 A 7 B 4 C 4  
 、 A 7 B 4 C 5、 A 7 B 4 C 6、 A 7 B 4 C 7、 A 7 B 4 C 8、 A 7 B 4 C 9、 A 7 B 4 30  
 C 1 0、 A 7 B 4 C 1 1、 A 7 B 4 C 1 2、 A 7 B 4 C 1 3、 A 7 B 4 C 1 4、 A 7 B 4  
 C 1 5、 A 7 B 4 C 1 6、 A 7 B 4 C 1 7、 A 7 B 4 C 1 8、 A 7 B 4 C 1 9、 A 7 B 4  
 C 2 0、 A 7 B 4 C 2 1、 A 7 B 5 C 1、 A 7 B 5 C 2、 A 7 B 5 C 3、 A 7 B 5 C 4、  
 A 7 B 5 C 5、 A 7 B 5 C 6、 A 7 B 5 C 7、 A 7 B 5 C 8、 A 7 B 5 C 9、 A 7 B 5 C  
 1 0、 A 7 B 5 C 1 1、 A 7 B 5 C 1 2、 A 7 B 5 C 1 3、 A 7 B 5 C 1 4、 A 7 B 5 C  
 1 5、 A 7 B 5 C 1 6、 A 7 B 5 C 1 7、 A 7 B 5 C 1 8、 A 7 B 5 C 1 9、 A 7 B 5 C  
 2 0、 A 7 B 5 C 2 1、 A 7 B 6 C 1、 A 7 B 6 C 2、 A 7 B 6 C 3、 A 7 B 6 C 4、 A  
 7 B 6 C 5、 A 7 B 6 C 6、 A 7 B 6 C 7、 A 7 B 6 C 8、 A 7 B 6 C 9、 A 7 B 6 C 1  
 0、 A 7 B 6 C 1 1、 A 7 B 6 C 1 2、 A 7 B 6 C 1 3、 A 7 B 6 C 1 4、 A 7 B 6 C 1  
 5、 A 7 B 6 C 1 6、 A 7 B 6 C 1 7、 A 7 B 6 C 1 8、 A 7 B 6 C 1 9、 A 7 B 6 C 2 40  
 0、 A 7 B 6 C 2 1、 A 7 B 7 C 1、 A 7 B 7 C 2、 A 7 B 7 C 3、 A 7 B 7 C 4、 A 7  
 B 7 C 5、 A 7 B 7 C 6、 A 7 B 7 C 7、 A 7 B 7 C 8、 A 7 B 7 C 9、 A 7 B 7 C 1 0  
 、 A 7 B 7 C 1 1、 A 7 B 7 C 1 2、 A 7 B 7 C 1 3、 A 7 B 7 C 1 4、 A 7 B 7 C 1 5  
 、 A 7 B 7 C 1 6、 A 7 B 7 C 1 7、 A 7 B 7 C 1 8、 A 7 B 7 C 1 9、 A 7 B 7 C 2 0  
 、 A 7 B 7 C 2 1、 A 7 B 8 C 1、 A 7 B 8 C 2、 A 7 B 8 C 3、 A 7 B 8 C 4、 A 7 B  
 8 C 5、 A 7 B 8 C 6、 A 7 B 8 C 7、 A 7 B 8 C 8、 A 7 B 8 C 9、 A 7 B 8 C 1 0、  
 A 7 B 8 C 1 1、 A 7 B 8 C 1 2、 A 7 B 8 C 1 3、 A 7 B 8 C 1 4、 A 7 B 8 C 1 5、  
 A 7 B 8 C 1 6、 A 7 B 8 C 1 7、 A 7 B 8 C 1 8、 A 7 B 8 C 1 9、 A 7 B 8 C 2 0、  
 A 7 B 8 C 2 1、 A 7 B 9 C 1、 A 7 B 9 C 2、 A 7 B 9 C 3、 A 7 B 9 C 4、 A 7 B 9  
 C 5、 A 7 B 9 C 6、 A 7 B 9 C 7、 A 7 B 9 C 8、 A 7 B 9 C 9、 A 7 B 9 C 1 0、 A 50

7 B 9 C 1 1、 A 7 B 9 C 1 2、 A 7 B 9 C 1 3、 A 7 B 9 C 1 4、 A 7 B 9 C 1 5、 A  
7 B 9 C 1 6、 A 7 B 9 C 1 7、 A 7 B 9 C 1 8、 A 7 B 9 C 1 9、 A 7 B 9 C 2 0、 A  
7 B 9 C 2 1、 A 7 B 1 0 C 1、 A 7 B 1 0 C 2、 A 7 B 1 0 C 3、 A 7 B 1 0 C 4、 A  
7 B 1 0 C 5、 A 7 B 1 0 C 6、 A 7 B 1 0 C 7、 A 7 B 1 0 C 8、 A 7 B 1 0 C 9、 A  
7 B 1 0 C 1 0、 A 7 B 1 0 C 1 1、 A 7 B 1 0 C 1 2、 A 7 B 1 0 C 1 3、 A 7 B 1 0  
C 1 4、 A 7 B 1 0 C 1 5、 A 7 B 1 0 C 1 6、 A 7 B 1 0 C 1 7、 A 7 B 1 0 C 1 8、  
A 7 B 1 0 C 1 9、 A 7 B 1 0 C 2 0、 A 7 B 1 0 C 2 1、 A 7 B 1 1 C 1、 A 7 B 1 1  
C 2、 A 7 B 1 1 C 3、 A 7 B 1 1 C 4、 A 7 B 1 1 C 5、 A 7 B 1 1 C 6、 A 7 B 1 1  
C 7、 A 7 B 1 1 C 8、 A 7 B 1 1 C 9、 A 7 B 1 1 C 1 0、 A 7 B 1 1 C 1 1、 A 7 B  
1 1 C 1 2、 A 7 B 1 1 C 1 3、 A 7 B 1 1 C 1 4、 A 7 B 1 1 C 1 5、 A 7 B 1 1 C 1  
6、 A 7 B 1 1 C 1 7、 A 7 B 1 1 C 1 8、 A 7 B 1 1 C 1 9、 A 7 B 1 1 C 2 0、 A 7  
B 1 1 C 2 1、 A 7 B 1 2 C 1、 A 7 B 1 2 C 2、 A 7 B 1 2 C 3、 A 7 B 1 2 C 4、 A  
7 B 1 2 C 5、 A 7 B 1 2 C 6、 A 7 B 1 2 C 7、 A 7 B 1 2 C 8、 A 7 B 1 2 C 9、 A  
7 B 1 2 C 1 0、 A 7 B 1 2 C 1 1、 A 7 B 1 2 C 1 2、 A 7 B 1 2 C 1 3、 A 7 B 1 2  
C 1 4、 A 7 B 1 2 C 1 5、 A 7 B 1 2 C 1 6、 A 7 B 1 2 C 1 7、 A 7 B 1 2 C 1 8、  
A 7 B 1 2 C 1 9、 A 7 B 1 2 C 2 0、 A 7 B 1 2 C 2 1、 A 8 B 1 C 1、 A 8 B 1 C 2  
、 A 8 B 1 C 3、 A 8 B 1 C 4、 A 8 B 1 C 5、 A 8 B 1 C 6、 A 8 B 1 C 7、 A 8 B 1  
C 8、 A 8 B 1 C 9、 A 8 B 1 C 1 0、 A 8 B 1 C 1 1、 A 8 B 1 C 1 2、 A 8 B 1 C 1  
3、 A 8 B 1 C 1 4、 A 8 B 1 C 1 5、 A 8 B 1 C 1 6、 A 8 B 1 C 1 7、 A 8 B 1 C 1  
8、 A 8 B 1 C 1 9、 A 8 B 1 C 2 0、 A 8 B 1 C 2 1、 A 8 B 2 C 1、 A 8 B 2 C 2、  
A 8 B 2 C 3、 A 8 B 2 C 4、 A 8 B 2 C 5、 A 8 B 2 C 6、 A 8 B 2 C 7、 A 8 B 2 C  
8、 A 8 B 2 C 9、 A 8 B 2 C 1 0、 A 8 B 2 C 1 1、 A 8 B 2 C 1 2、 A 8 B 2 C 1 3  
、 A 8 B 2 C 1 4、 A 8 B 2 C 1 5、 A 8 B 2 C 1 6、 A 8 B 2 C 1 7、 A 8 B 2 C 1 8  
、 A 8 B 2 C 1 9、 A 8 B 2 C 2 0、 A 8 B 2 C 2 1、 A 8 B 3 C 1、 A 8 B 3 C 2、 A  
8 B 3 C 3、 A 8 B 3 C 4、 A 8 B 3 C 5、 A 8 B 3 C 6、 A 8 B 3 C 7、 A 8 B 3 C 8  
、 A 8 B 3 C 9、 A 8 B 3 C 1 0、 A 8 B 3 C 1 1、 A 8 B 3 C 1 2、 A 8 B 3 C 1 3、  
A 8 B 3 C 1 4、 A 8 B 3 C 1 5、 A 8 B 3 C 1 6、 A 8 B 3 C 1 7、 A 8 B 3 C 1 8、  
A 8 B 3 C 1 9、 A 8 B 3 C 2 0、 A 8 B 3 C 2 1、 A 8 B 4 C 1、 A 8 B 4 C 2、 A 8  
B 4 C 3、 A 8 B 4 C 4、 A 8 B 4 C 5、 A 8 B 4 C 6、 A 8 B 4 C 7、 A 8 B 4 C 8、  
A 8 B 4 C 9、 A 8 B 4 C 1 0、 A 8 B 4 C 1 1、 A 8 B 4 C 1 2、 A 8 B 4 C 1 3、 A  
8 B 4 C 1 4、 A 8 B 4 C 1 5、 A 8 B 4 C 1 6、 A 8 B 4 C 1 7、 A 8 B 4 C 1 8、 A  
8 B 4 C 1 9、 A 8 B 4 C 2 0、 A 8 B 4 C 2 1、 A 8 B 5 C 1、 A 8 B 5 C 2、 A 8 B  
5 C 3、 A 8 B 5 C 4、 A 8 B 5 C 5、 A 8 B 5 C 6、 A 8 B 5 C 7、 A 8 B 5 C 8、 A  
8 B 5 C 9、 A 8 B 5 C 1 0、 A 8 B 5 C 1 1、 A 8 B 5 C 1 2、 A 8 B 5 C 1 3、 A 8  
B 5 C 1 4、 A 8 B 5 C 1 5、 A 8 B 5 C 1 6、 A 8 B 5 C 1 7、 A 8 B 5 C 1 8、 A 8  
B 5 C 1 9、 A 8 B 5 C 2 0、 A 8 B 5 C 2 1、 A 8 B 6 C 1、 A 8 B 6 C 2、 A 8 B 6  
C 3、 A 8 B 6 C 4、 A 8 B 6 C 5、 A 8 B 6 C 6、 A 8 B 6 C 7、 A 8 B 6 C 8、 A 8  
B 6 C 9、 A 8 B 6 C 1 0、 A 8 B 6 C 1 1、 A 8 B 6 C 1 2、 A 8 B 6 C 1 3、 A 8 B  
6 C 1 4、 A 8 B 6 C 1 5、 A 8 B 6 C 1 6、 A 8 B 6 C 1 7、 A 8 B 6 C 1 8、 A 8 B  
6 C 1 9、 A 8 B 6 C 2 0、 A 8 B 6 C 2 1、 A 8 B 7 C 1、 A 8 B 7 C 2、 A 8 B 7 C  
3、 A 8 B 7 C 4、 A 8 B 7 C 5、 A 8 B 7 C 6、 A 8 B 7 C 7、 A 8 B 7 C 8、 A 8 B  
7 C 9、 A 8 B 7 C 1 0、 A 8 B 7 C 1 1、 A 8 B 7 C 1 2、 A 8 B 7 C 1 3、 A 8 B 7  
C 1 4、 A 8 B 7 C 1 5、 A 8 B 7 C 1 6、 A 8 B 7 C 1 7、 A 8 B 7 C 1 8、 A 8 B 7  
C 1 9、 A 8 B 7 C 2 0、 A 8 B 7 C 2 1、 A 8 B 8 C 1、 A 8 B 8 C 2、 A 8 B 8 C 3  
、 A 8 B 8 C 4、 A 8 B 8 C 5、 A 8 B 8 C 6、 A 8 B 8 C 7、 A 8 B 8 C 8、 A 8 B 8  
C 9、 A 8 B 8 C 1 0、 A 8 B 8 C 1 1、 A 8 B 8 C 1 2、 A 8 B 8 C 1 3、 A 8 B 8 C  
1 4、 A 8 B 8 C 1 5、 A 8 B 8 C 1 6、 A 8 B 8 C 1 7、 A 8 B 8 C 1 8、 A 8 B 8 C  
1 9、 A 8 B 8 C 2 0、 A 8 B 8 C 2 1、 A 8 B 9 C 1、 A 8 B 9 C 2、 A 8 B 9 C 3、  
A 8 B 9 C 4、 A 8 B 9 C 5、 A 8 B 9 C 6、 A 8 B 9 C 7、 A 8 B 9 C 8、 A 8 B 9 C  
9、 A 8 B 9 C 1 0、 A 8 B 9 C 1 1、 A 8 B 9 C 1 2、 A 8 B 9 C 1 3、 A 8 B 9 C 1

4、A 8 B 9 C 1 5、A 8 B 9 C 1 6、A 8 B 9 C 1 7、A 8 B 9 C 1 8、A 8 B 9 C 1  
9、A 8 B 9 C 2 0、A 8 B 9 C 2 1、A 8 B 1 0 C 1、A 8 B 1 0 C 2、A 8 B 1 0 C  
3、A 8 B 1 0 C 4、A 8 B 1 0 C 5、A 8 B 1 0 C 6、A 8 B 1 0 C 7、A 8 B 1 0 C  
8、A 8 B 1 0 C 9、A 8 B 1 0 C 1 0、A 8 B 1 0 C 1 1、A 8 B 1 0 C 1 2、A 8 B  
1 0 C 1 3、A 8 B 1 0 C 1 4、A 8 B 1 0 C 1 5、A 8 B 1 0 C 1 6、A 8 B 1 0 C 1  
7、A 8 B 1 0 C 1 8、A 8 B 1 0 C 1 9、A 8 B 1 0 C 2 0、A 8 B 1 0 C 2 1、A 8  
B 1 1 C 1、A 8 B 1 1 C 2、A 8 B 1 1 C 3、A 8 B 1 1 C 4、A 8 B 1 1 C 5、A 8  
B 1 1 C 6、A 8 B 1 1 C 7、A 8 B 1 1 C 8、A 8 B 1 1 C 9、A 8 B 1 1 C 1 0、A  
8 B 1 1 C 1 1、A 8 B 1 1 C 1 2、A 8 B 1 1 C 1 3、A 8 B 1 1 C 1 4、A 8 B 1 1  
C 1 5、A 8 B 1 1 C 1 6、A 8 B 1 1 C 1 7、A 8 B 1 1 C 1 8、A 8 B 1 1 C 1 9、  
A 8 B 1 1 C 2 0、A 8 B 1 1 C 2 1、A 8 B 1 2 C 1、A 8 B 1 2 C 2、A 8 B 1 2 C  
3、A 8 B 1 2 C 4、A 8 B 1 2 C 5、A 8 B 1 2 C 6、A 8 B 1 2 C 7、A 8 B 1 2 C  
8、A 8 B 1 2 C 9、A 8 B 1 2 C 1 0、A 8 B 1 2 C 1 1、A 8 B 1 2 C 1 2、A 8 B  
1 2 C 1 3、A 8 B 1 2 C 1 4、A 8 B 1 2 C 1 5、A 8 B 1 2 C 1 6、A 8 B 1 2 C 1  
7、A 8 B 1 2 C 1 8、A 8 B 1 2 C 1 9、A 8 B 1 2 C 2 0、A 8 B 1 2 C 2 1、A 9  
B 1 C 1、A 9 B 1 C 2、A 9 B 1 C 3、A 9 B 1 C 4、A 9 B 1 C 5、A 9 B 1 C 6、  
A 9 B 1 C 7、A 9 B 1 C 8、A 9 B 1 C 9、A 9 B 1 C 1 0、A 9 B 1 C 1 1、A 9 B  
1 C 1 2、A 9 B 1 C 1 3、A 9 B 1 C 1 4、A 9 B 1 C 1 5、A 9 B 1 C 1 6、A 9 B  
1 C 1 7、A 9 B 1 C 1 8、A 9 B 1 C 1 9、A 9 B 1 C 2 0、A 9 B 1 C 2 1、A 9 B  
2 C 1、A 9 B 2 C 2、A 9 B 2 C 3、A 9 B 2 C 4、A 9 B 2 C 5、A 9 B 2 C 6、A  
9 B 2 C 7、A 9 B 2 C 8、A 9 B 2 C 9、A 9 B 2 C 1 0、A 9 B 2 C 1 1、A 9 B 2  
C 1 2、A 9 B 2 C 1 3、A 9 B 2 C 1 4、A 9 B 2 C 1 5、A 9 B 2 C 1 6、A 9 B 2  
C 1 7、A 9 B 2 C 1 8、A 9 B 2 C 1 9、A 9 B 2 C 2 0、A 9 B 2 C 2 1、A 9 B 3  
C 1、A 9 B 3 C 2、A 9 B 3 C 3、A 9 B 3 C 4、A 9 B 3 C 5、A 9 B 3 C 6、A 9  
B 3 C 7、A 9 B 3 C 8、A 9 B 3 C 9、A 9 B 3 C 1 0、A 9 B 3 C 1 1、A 9 B 3 C  
1 2、A 9 B 3 C 1 3、A 9 B 3 C 1 4、A 9 B 3 C 1 5、A 9 B 3 C 1 6、A 9 B 3 C  
1 7、A 9 B 3 C 1 8、A 9 B 3 C 1 9、A 9 B 3 C 2 0、A 9 B 3 C 2 1、A 9 B 4 C  
1、A 9 B 4 C 2、A 9 B 4 C 3、A 9 B 4 C 4、A 9 B 4 C 5、A 9 B 4 C 6、A 9 B  
4 C 7、A 9 B 4 C 8、A 9 B 4 C 9、A 9 B 4 C 1 0、A 9 B 4 C 1 1、A 9 B 4 C 1  
2、A 9 B 4 C 1 3、A 9 B 4 C 1 4、A 9 B 4 C 1 5、A 9 B 4 C 1 6、A 9 B 4 C 1  
7、A 9 B 4 C 1 8、A 9 B 4 C 1 9、A 9 B 4 C 2 0、A 9 B 4 C 2 1、A 9 B 5 C 1  
、A 9 B 5 C 2、A 9 B 5 C 3、A 9 B 5 C 4、A 9 B 5 C 5、A 9 B 5 C 6、A 9 B 5  
C 7、A 9 B 5 C 8、A 9 B 5 C 9、A 9 B 5 C 1 0、A 9 B 5 C 1 1、A 9 B 5 C 1 2  
、A 9 B 5 C 1 3、A 9 B 5 C 1 4、A 9 B 5 C 1 5、A 9 B 5 C 1 6、A 9 B 5 C 1 7  
、A 9 B 5 C 1 8、A 9 B 5 C 1 9、A 9 B 5 C 2 0、A 9 B 5 C 2 1、A 9 B 6 C 1、  
A 9 B 6 C 2、A 9 B 6 C 3、A 9 B 6 C 4、A 9 B 6 C 5、A 9 B 6 C 6、A 9 B 6 C  
7、A 9 B 6 C 8、A 9 B 6 C 9、A 9 B 6 C 1 0、A 9 B 6 C 1 1、A 9 B 6 C 1 2、  
A 9 B 6 C 1 3、A 9 B 6 C 1 4、A 9 B 6 C 1 5、A 9 B 6 C 1 6、A 9 B 6 C 1 7、  
A 9 B 6 C 1 8、A 9 B 6 C 1 9、A 9 B 6 C 2 0、A 9 B 6 C 2 1、A 9 B 7 C 1、A  
9 B 7 C 2、A 9 B 7 C 3、A 9 B 7 C 4、A 9 B 7 C 5、A 9 B 7 C 6、A 9 B 7 C 7  
、A 9 B 7 C 8、A 9 B 7 C 9、A 9 B 7 C 1 0、A 9 B 7 C 1 1、A 9 B 7 C 1 2、A  
9 B 7 C 1 3、A 9 B 7 C 1 4、A 9 B 7 C 1 5、A 9 B 7 C 1 6、A 9 B 7 C 1 7、A  
9 B 7 C 1 8、A 9 B 7 C 1 9、A 9 B 7 C 2 0、A 9 B 7 C 2 1、A 9 B 8 C 1、A 9  
B 8 C 2、A 9 B 8 C 3、A 9 B 8 C 4、A 9 B 8 C 5、A 9 B 8 C 6、A 9 B 8 C 7、  
A 9 B 8 C 8、A 9 B 8 C 9、A 9 B 8 C 1 0、A 9 B 8 C 1 1、A 9 B 8 C 1 2、A 9  
B  
8 C 1 3、A 9 B 8 C 1 4、A 9 B 8 C 1 5、A 9 B 8 C 1 6、A 9 B 8 C 1 7、A 9 B  
8 C 1 8、A 9 B 8 C 1 9、A 9 B 8 C 2 0、A 9 B 8 C 2 1、A 9 B 9 C 1、A 9 B 9  
C 2、A 9 B 9 C 3、A 9 B 9 C 4、A 9 B 9 C 5、A 9 B 9 C 6、A 9 B 9 C 7、A 9  
B 9 C 8、A 9 B 9 C 9、A 9 B 9 C 1 0、A 9 B 9 C 1 1、A 9 B 9 C 1 2、A 9 B 9

C 1 3、 A 9 B 9 C 1 4、 A 9 B 9 C 1 5、 A 9 B 9 C 1 6、 A 9 B 9 C 1 7、 A 9 B 9  
C 1 8、 A 9 B 9 C 1 9、 A 9 B 9 C 2 0、 A 9 B 9 C 2 1、 A 9 B 1 0 C 1、 A 9 B 1  
0 C 2、 A 9 B 1 0 C 3、 A 9 B 1 0 C 4、 A 9 B 1 0 C 5、 A 9 B 1 0 C 6、 A 9 B 1  
0 C 7、 A 9 B 1 0 C 8、 A 9 B 1 0 C 9、 A 9 B 1 0 C 1 0、 A 9 B 1 0 C 1 1、 A 9  
B 1 0 C 1 2、 A 9 B 1 0 C 1 3、 A 9 B 1 0 C 1 4、 A 9 B 1 0 C 1 5、 A 9 B 1 0 C  
1 6、 A 9 B 1 0 C 1 7、 A 9 B 1 0 C 1 8、 A 9 B 1 0 C 1 9、 A 9 B 1 0 C 2 0、 A  
9 B 1 0 C 2 1、 A 9 B 1 1 C 1、 A 9 B 1 1 C 2、 A 9 B 1 1 C 3、 A 9 B 1 1 C 4、  
A 9 B 1 1 C 5、 A 9 B 1 1 C 6、 A 9 B 1 1 C 7、 A 9 B 1 1 C 8、 A 9 B 1 1 C 9、  
A 9 B 1 1 C 1 0、 A 9 B 1 1 C 1 1、 A 9 B 1 1 C 1 2、 A 9 B 1 1 C 1 3、 A 9 B 1  
1 C 1 4、 A 9 B 1 1 C 1 5、 A 9 B 1 1 C 1 6、 A 9 B 1 1 C 1 7、 A 9 B 1 1 C 1 8  
10  
、 A 9 B 1 1 C 1 9、 A 9 B 1 1 C 2 0、 A 9 B 1 1 C 2 1、 A 9 B 1 2 C 1、 A 9 B 1  
2 C 2、 A 9 B 1 2 C 3、 A 9 B 1 2 C 4、 A 9 B 1 2 C 5、 A 9 B 1 2 C 6、 A 9 B 1  
2 C 7、 A 9 B 1 2 C 8、 A 9 B 1 2 C 9、 A 9 B 1 2 C 1 0、 A 9 B 1 2 C 1 1、 A 9  
B 1 2 C 1 2、 A 9 B 1 2 C 1 3、 A 9 B 1 2 C 1 4、 A 9 B 1 2 C 1 5、 A 9 B 1 2 C  
1 6、 A 9 B 1 2 C 1 7、 A 9 B 1 2 C 1 8、 A 9 B 1 2 C 1 9、 A 9 B 1 2 C 2 0、 A  
9 B 1 2 C 2 1、 A 1 0 B 1 C 1、 A 1 0 B 1 C 2、 A 1 0 B 1 C 3、 A 1 0 B 1 C 4、  
A 1 0 B 1 C 5、 A 1 0 B 1 C 6、 A 1 0 B 1 C 7、 A 1 0 B 1 C 8、 A 1 0 B 1 C 9、  
A 1 0 B 1 C 1 0、 A 1 0 B 1 C 1 1、 A 1 0 B 1 C 1 2、 A 1 0 B 1 C 1 3、 A 1 0 B  
1 C 1 4、 A 1 0 B 1 C 1 5、 A 1 0 B 1 C 1 6、 A 1 0 B 1 C 1 7、 A 1 0 B 1 C 1 8  
20  
、 A 1 0 B 1 C 1 9、 A 1 0 B 1 C 2 0、 A 1 0 B 1 C 2 1、 A 1 0 B 2 C 1、 A 1 0 B  
2 C 2、 A 1 0 B 2 C 3、 A 1 0 B 2 C 4、 A 1 0 B 2 C 5、 A 1 0 B 2 C 6、 A 1 0 B  
2 C 7、 A 1 0 B 2 C 8、 A 1 0 B 2 C 9、 A 1 0 B 2 C 1 0、 A 1 0 B 2 C 1 1、 A 1  
0 B 2 C 1 2、 A 1 0 B 2 C 1 3、 A 1 0 B 2 C 1 4、 A 1 0 B 2 C 1 5、 A 1 0 B 2 C  
1 6、 A 1 0 B 2 C 1 7、 A 1 0 B 2 C 1 8、 A 1 0 B 2 C 1 9、 A 1 0 B 2 C 2 0、 A  
1 0 B 2 C 2 1、 A 1 0 B 3 C 1、 A 1 0 B 3 C 2、 A 1 0 B 3 C 3、 A 1 0 B 3 C 4、  
A 1 0 B 3 C 5、 A 1 0 B 3 C 6、 A 1 0 B 3 C 7、 A 1 0 B 3 C 8、 A 1 0 B 3 C 9、  
A 1 0 B 3 C 1 0、 A 1 0 B 3 C 1 1、 A 1 0 B 3 C 1 2、 A 1 0 B 3 C 1 3、 A 1 0 B  
3 C 1 4、 A 1 0 B 3 C 1 5、 A 1 0 B 3 C 1 6、 A 1 0 B 3 C 1 7、 A 1 0 B 3 C 1 8  
30  
、 A 1 0 B 3 C 1 9、 A 1 0 B 3 C 2 0、 A 1 0 B 3 C 2 1、 A 1 0 B 4 C 1、 A 1 0 B  
4 C 2、 A 1 0 B 4 C 3、 A 1 0 B 4 C 4、 A 1 0 B 4 C 5、 A 1 0 B 4 C 6、 A 1 0 B  
4 C 7、 A 1 0 B 4 C 8、 A 1 0 B 4 C 9、 A 1 0 B 4 C 1 0、 A 1 0 B 4 C 1 1、 A 1  
0 B 4 C 1 2、 A 1 0 B 4 C 1 3、 A 1 0 B 4 C 1 4、 A 1 0 B 4 C 1 5、 A 1 0 B 4 C  
1 6、 A 1 0 B 4 C 1 7、 A 1 0 B 4 C 1 8、 A 1 0 B 4 C 1 9、 A 1 0 B 4 C 2 0、 A  
1 0 B 4 C 2 1、 A 1 0 B 5 C 1、 A 1 0 B 5 C 2、 A 1 0 B 5 C 3、 A 1 0 B 5 C 4、  
A 1 0 B 5 C 5、 A 1 0 B 5 C 6、 A 1 0 B 5 C 7、 A 1 0 B 5 C 8、 A 1 0 B 5 C 9、  
A 1 0 B 5 C 1 0、 A 1 0 B 5 C 1 1、 A 1 0 B 5 C 1 2、 A 1 0 B 5 C 1 3、 A 1 0 B  
5 C 1 4、 A 1 0 B 5 C 1 5、 A 1 0 B 5 C 1 6、 A 1 0 B 5 C 1 7、 A 1 0 B 5 C 1 8  
40  
、 A 1 0 B 5 C 1 9、 A 1 0 B 5 C 2 0、 A 1 0 B 5 C 2 1、 A 1 0 B 6 C 1、 A 1 0 B  
6 C 2、 A 1 0 B 6 C 3、 A 1 0 B 6 C 4、 A 1 0 B 6 C 5、 A 1 0 B 6 C 6、 A 1 0 B  
6 C 7、 A 1 0 B 6 C 8、 A 1 0 B 6 C 9、 A 1 0 B 6 C 1 0、 A 1 0 B 6 C 1 1、 A 1  
0 B 6 C 1 2、 A 1 0 B 6 C 1 3、 A 1 0 B 6 C 1 4、 A 1 0 B 6 C 1 5、 A 1 0 B 6 C  
1 6、 A 1 0 B 6 C 1 7、 A 1 0 B 6 C 1 8、 A 1 0 B 6 C 1 9、 A 1 0 B 6 C 2 0、 A  
1 0 B 6 C 2 1、 A 1 0 B 7 C 1、 A 1 0 B 7 C 2、 A 1 0 B 7 C 3、 A 1 0 B 7 C 4、  
A 1 0 B 7 C 5、 A 1 0 B 7 C 6、 A 1 0 B 7 C 7、 A 1 0 B 7 C 8、 A 1 0 B 7 C 9、  
A 1 0 B 7 C 1 0、 A 1 0 B 7 C 1 1、 A 1 0 B 7 C 1 2、 A 1 0 B 7 C 1 3、 A 1 0 B  
7 C 1 4、 A 1 0 B 7 C 1 5、 A 1 0 B 7 C 1 6、 A 1 0 B 7 C 1 7、 A 1 0 B 7 C 1 8  
50  
、 A 1 0 B 7 C 1 9、 A 1 0 B 7 C 2 0、 A 1 0 B 7 C 2 1、 A 1 0 B 8 C 1、 A 1 0 B  
8 C 2、 A 1 0 B 8 C 3、 A 1 0 B 8 C 4、 A 1 0 B 8 C 5、 A 1 0 B 8 C 6、 A 1 0 B  
8 C 7、 A 1 0 B 8 C 8、 A 1 0 B 8 C 9、 A 1 0 B 8 C 1 0、 A 1 0 B 8 C 1 1、 A 1  
0 B 8 C 1 2、 A 1 0 B 8 C 1 3、 A 1 0 B 8 C 1 4、 A 1 0 B 8 C 1 5、 A 1 0 B 8 C

16、A10B8C17、A10B8C18、A10B8C19、A10B8C20、A  
 10B8C21、A10B9C1、A10B9C2、A10B9C3、A10B9C4、  
 A10B9C5、A10B9C6、A10B9C7、A10B9C8、A10B9C9、  
 A10B9C10、A10B9C11、A10B9C12、A10B9C13、A10B  
 9C14、A10B9C15、A10B9C16、A10B9C17、A10B9C18  
 、A10B9C19、A10B9C20、A10B9C21、A10B10C1、A10  
 B10C2、A10B10C3、A10B10C4、A10B10C5、A10B10C  
 6、A10B10C7、A10B10C8、A10B10C9、A10B10C10、A  
 10B10C11、A10B10C12、A10B10C13、A10B10C14、A  
 10B10C15、A10B10C16、A10B10C17、A10B10C18、A  
 10B10C19、A10B10C20、A10B10C21、A10B11C1、A1  
 0B11C2、A10B11C3、A10B11C4、A10B11C5、A10B11  
 C6、A10B11C7、A10B11C8、A10B11C9、A10B11C10、  
 A10B11C11、A10B11C12、A10B11C13、A10B11C14、  
 A10B11C15、A10B11C16、A10B11C17、A10B11C18、  
 A10B11C19、A10B11C20、A10B11C21、A10B12C1、A  
 10B12C2、A10B12C3、A10B12C4、A10B12C5、A10B1  
 2C6、A10B12C7、A10B12C8、A10B12C9、A10B12C10  
 、A10B12C11、A10B12C12、A10B12C13、A10B12C14  
 、A10B12C15、A10B12C16、A10B12C17、A10B12C18  
 、A10B12C19、A10B12C20、A10B12C21、A11B1C1、A  
 11B1C2、A11B1C3、A11B1C4、A11B1C5、A11B1C6、A  
 11B1C7、A11B1C8、A11B1C9、A11B1C10、A11B1C11  
 、A11B1C12、A11B1C13、A11B1C14、A11B1C15、A11  
 B1C16、A11B1C17、A11B1C18、A11B1C19、A11B1C2  
 0、A11B1C21、A11B2C1、A11B2C2、A11B2C3、A11B2  
 C4、A11B2C5、A11B2C6、A11B2C7、A11B2C8、A11B2  
 C9、A11B2C10、A11B2C11、A11B2C12、A11B2C13、A  
 11B2C14、A11B2C15、A11B2C16、A11B2C17、A11B2  
 C18、A11B2C19、A11B2C20、A11B2C21、A11B3C1、A  
 11B3C2、A11B3C3、A11B3C4、A11B3C5、A11B3C6、A  
 11B3C7、A11B3C8、A11B3C9、A11B3C10、A11B3C11  
 、A11B3C12、A11B3C13、A11B3C14、A11B3C15、A11  
 B3C16、A11B3C17、A11B3C18、A11B3C19、A11B3C2  
 0、A11B3C21、A11B4C1、A11B4C2、A11B4C3、A11B4  
 C4、A11B4C5、A11B4C6、A11B4C7、A11B4C8、A11B4  
 C9、A11B4C10、A11B4C11、A11B4C12、A11B4C13、A  
 11B4C14、A11B4C15、A11B4C16、A11B4C17、A11B4  
 C18、A11B4C19、A11B4C20、A11B4C21、A11B5C1、A  
 11B5C2、A11B5C3、A11B5C4、A11B5C5、A11B5C6、A  
 11B5C7、A11B5C8、A11B5C9、A11B5C10、A11B5C11  
 、A11B5C12、A11B5C13、A11B5C14、A11B5C15、A11  
 B5C16、A11B5C17、A11B5C18、A11B5C19、A11B5C2  
 0、A11B5C21、A11B6C1、A11B6C2、A11B6C3、A11B6  
 C4、A11B6C5、A11B6C6、A11B6C7、A11B6C8、A11B6  
 C9、A11B6C10、A11B6C11、A11B6C12、A11B6C13、A  
 11B6C14、A11B6C15、A11B6C16、A11B6C17、A11B6  
 C18、A11B6C19、A11B6C20、A11B6C21、A11B7C1、A  
 11B7C2、A11B7C3、A11B7C4、A11B7C5、A11B7C6、A  
 11B7C7、A11B7C8、A11B7C9、A11B7C10、A11B7C11

10

20

30

40

50

、 A 1 1 B 7 C 1 2、 A 1 1 B 7 C 1 3、 A 1 1 B 7 C 1 4、 A 1 1 B 7 C 1 5、 A 1 1 B 7 C 1 6、 A 1 1 B 7 C 1 7、 A 1 1 B 7 C 1 8、 A 1 1 B 7 C 1 9、 A 1 1 B 7 C 2 0、 A 1 1 B 7 C 2 1、 A 1 1 B 8 C 1、 A 1 1 B 8 C 2、 A 1 1 B 8 C 3、 A 1 1 B 8 C 4、 A 1 1 B 8 C 5、 A 1 1 B 8 C 6、 A 1 1 B 8 C 7、 A 1 1 B 8 C 8、 A 1 1 B 8 C 9、 A 1 1 B 8 C 1 0、 A 1 1 B 8 C 1 1、 A 1 1 B 8 C 1 2、 A 1 1 B 8 C 1 3、 A 1 1 B 8 C 1 4、 A 1 1 B 8 C 1 5、 A 1 1 B 8 C 1 6、 A 1 1 B 8 C 1 7、 A 1 1 B 8 C 1 8、 A 1 1 B 8 C 1 9、 A 1 1 B 8 C 2 0、 A 1 1 B 8 C 2 1、 A 1 1 B 9 C 1、 A 1 1 B 9 C 2、 A 1 1 B 9 C 3、 A 1 1 B 9 C 4、 A 1 1 B 9 C 5、 A 1 1 B 9 C 6、 A 1 1 B 9 C 7、 A 1 1 B 9 C 8、 A 1 1 B 9 C 9、 A 1 1 B 9 C 1 0、 A 1 1 B 9 C 1 1、 A 1 1 B 9 C 1 2、 A 1 1 B 9 C 1 3、 A 1 1 B 9 C 1 4、 A 1 1 B 9 C 1 5、 A 1 1 B 9 C 1 6、 A 1 1 B 9 C 1 7、 A 1 1 B 9 C 1 8、 A 1 1 B 9 C 1 9、 A 1 1 B 9 C 2 0、 A 1 1 B 9 C 2 1、 A 1 1 B 1 0 C 1、 A 1 1 B 1 0 C 2、 A 1 1 B 1 0 C 3、 A 1 1 B 1 0 C 4、 A 1 1 B 1 0 C 5、 A 1 1 B 1 0 C 6、 A 1 1 B 1 0 C 7、 A 1 1 B 1 0 C 8、 A 1 1 B 1 0 C 9、 A 1 1 B 1 0 C 1 0、 A 1 1 B 1 0 C 1 1、 A 1 1 B 1 0 C 1 2、 A 1 1 B 1 0 C 1 3、 A 1 1 B 1 0 C 1 4、 A 1 1 B 1 0 C 1 5、 A 1 1 B 1 0 C 1 6、 A 1 1 B 1 0 C 1 7、 A 1 1 B 1 0 C 1 8、 A 1 1 B 1 0 C 1 9、 A 1 1 B 1 0 C 2 0、 A 1 1 B 1 0 C 2 1、 A 1 1 B 1 1 C 1、 A 1 1 B 1 1 C 2、 A 1 1 B 1 1 C 3、 A 1 1 B 1 1 C 4、 A 1 1 B 1 1 C 5、 A 1 1 B 1 1 C 6、 A 1 1 B 1 1 C 7、 A 1 1 B 1 1 C 8、 A 1 1 B 1 1 C 9、 A 1 1 B 1 1 C 1 0、 A 1 1 B 1 1 C 1 1、 A 1 1 B 1 1 C 1 2、 A 1 1 B 1 1 C 1 3、 A 1 1 B 1 1 C 1 4、 A 1 1 B 1 1 C 1 5、 A 1 1 B 1 1 C 1 6、 A 1 1 B 1 1 C 1 7、 A 1 1 B 1 1 C 1 8、 A 1 1 B 1 1 C 1 9、 A 1 1 B 1 1 C 2 0、 A 1 1 B 1 1 C 2 1、 A 1 1 B 1 2 C 1、 A 1 1 B 1 2 C 2、 A 1 1 B 1 2 C 3、 A 1 1 B 1 2 C 4、 A 1 1 B 1 2 C 5、 A 1 1 B 1 2 C 6、 A 1 1 B 1 2 C 7、 A 1 1 B 1 2 C 8、 A 1 1 B 1 2 C 9、 A 1 1 B 1 2 C 1 0、 A 1 1 B 1 2 C 1 1、 A 1 1 B 1 2 C 1 2、 A 1 1 B 1 2 C 1 3、 A 1 1 B 1 2 C 1 4、 A 1 1 B 1 2 C 1 5、 A 1 1 B 1 2 C 1 6、 A 1 1 B 1 2 C 1 7、 A 1 1 B 1 2 C 1 8、 A 1 1 B 1 2 C 1 9、 A 1 1 B 1 2 C 2 0、 または A 1 1 B 1 2 C 2 1。

10

20

## 【0701】

組合せで使用される例示的な薬剤

30

本明細書において、(i)抗原(例えば、腫瘍抗原)提示を増強させる薬剤、(ii)エフェクター細胞応答(例えば、B細胞および/もしくはT細胞活性化および/もしくは可動化)を増強させる薬剤、または(iii)腫瘍免疫抑制を低下させ、それにより障害、例えば過剰増殖状態または障害(例えば、がん)を処置する薬剤のうちの1つまたは2つ以上の組合せを含む方法および組成物が記載される。

## 【0702】

ある態様では、本明細書に記載の(i)、(ii)および/または(iii)の1つまたは複数の薬剤は、PD-L1阻害剤(例えば、本明細書に記載の抗PD-L1抗体分子)との組合せで使用することができる。

## 【0703】

これらの組合せで使用することができる例示的な薬剤が、本明細書で提供される。

40

## 【0704】

例示的なSTINGアゴニスト

ある態様では、組合せは、STINGアゴニストを含む。ある態様では、組合せは、がん、例えば、本明細書に記載のがん、例えば、固形腫瘍(例えば、乳がん、扁平上皮癌、メラノーマ、卵巣がん、卵管癌、腹膜癌、軟部組織肉腫、メラノーマ、乳がん、食道がん、頭頸部がん、子宮内膜がん、子宮頸部がん、または基底細胞癌)、例えば、血液悪性疾患[例えば、白血病[例えば、慢性リンパ性白血病(CLL)]、またはリンパ腫(例えば、辺縁帯B細胞リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫)]を処置するために使用される。

50

## 【0705】

ある態様では、STINGアゴニストは、環状ジヌクレオチド、例えば、プリンまたはピリミジン核酸塩基(例えば、アデノシン、グアニン、ウラシル、チミンまたはシトシン核酸塩基)を含む環状ジヌクレオチドである。ある態様では、環状ジヌクレオチドの核酸塩基は、同じ核酸塩基または異なる核酸塩基を含む。

## 【0706】

ある態様では、STINGアゴニストは、アデノシンまたはグアノシン核酸塩基を含む。ある態様では、STINGアゴニストは、1つのアデノシン核酸塩基および1つのグアノシン核酸塩基を含む。ある態様では、STINGアゴニストは、2つのアデノシン核酸塩基または2つのグアノシン核酸塩基を含む。

10

## 【0707】

ある態様では、STINGアゴニストは、修飾された環状ジヌクレオチド、例えば、修飾された核酸塩基、修飾されたリボースまたは修飾されたホスフェート結合を含む修飾された環状ジヌクレオチドを含む。ある態様では、修飾された環状ジヌクレオチドは、修飾されたホスフェート結合、例えばチオホスフェートを含む。

## 【0708】

ある態様では、STINGアゴニストは、2',5'または3',5'ホスフェート結合を有する環状ジヌクレオチド(例えば、修飾された環状ジヌクレオチド)を含む。ある態様では、STINGアゴニストは、ホスフェート結合の周りにRpまたはSp立体化学を有する環状ジヌクレオチド(例えば、修飾された環状ジヌクレオチド)を含む。

20

## 【0709】

ある態様では、STINGアゴニストは、Rp,Rpジチオ2',3'-c-ジ-AMP(例えば、Rp,Rp-ジチオc-[A(2',5')pA(3',5')p])またはその環状ジヌクレオチドアナログである。ある態様では、STINGアゴニストは、米国特許出願公開番号US2015/0056224に示された化合物(例えば、図2cの化合物、例えば、化合物21または化合物22)である。ある態様では、STINGアゴニストは、c-[G(2',5')pG(3',5')p]、そのジチオリボースO-置換誘導体、またはPCT公開WO2014/189805およびWO2014/189806の図4に示されている化合物である。ある態様では、STINGアゴニストは、c-[A(2',5')pA(3',5')p]またはそのジチオリボースO-置換誘導体、またはPCT公開WO2014/189805およびWO2014/189806の図5に示されている化合物である。ある態様では、STINGアゴニストは、c-[G(2',5')pA(3',5')p]、またはそのジチオリボースO-置換誘導体、またはPCT公開WO2014/189805およびWO2014/189806の図5に示されている化合物である。ある態様では、STINGアゴニストは、2'-O-プロパルギル-環状-[A(2',5')pA(3',5')p](2'-O-プロパルギル-ML-CDA)またはPCT公開WO2014/189806の図7に示されている化合物である。

30

## 【0710】

他の例示的なSTINGアゴニストは、例えば、PCT公開WO2014/189805およびWO2014/189806および米国特許出願公開第2015/0056225号に開示されている。

40

## 【0711】

例示的なTLRアゴニスト

ある態様では、本明細書に記載の組合せは、Toll様受容体(TLR)アゴニストを含む。ある態様では、組合せは、がん、例えば本明細書に記載のがん、例えば、固形腫瘍(例えば、乳がん、扁平上皮癌、メラノーマ、卵巣がん、卵管癌、腹膜癌、軟部組織肉腫、メラノーマ、乳がん、食道がん、頭頸部がん、子宮内膜がん、子宮頸部がん、または基底細胞癌)、例えば、血液悪性疾患[例えば、白血病[例えば、慢性リンパ性白血病(CLL)]、またはリンパ腫(例えば、辺縁帯B細胞リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫)]を処置するために使用される。

50

## 【0712】

TLRは、病原性微生物を認識する自然免疫系のセンサーとして最初に同定されたパターン認識受容体の一ファミリーである。ヒトにおいて、TLRは、TLR-1、TLR-2、TLR-3、TLR-4、TLR-5、TLR-6、TLR-7、TLR-8、TLR-9およびTLR-10を含む。TLR-1、-2、-4、-5、および-6は、細胞の表面に発現しており、TLR-3、-7/8および-9はERコンパートメントと共に発現する。ヒト樹状細胞サブセットは、明瞭なTLR発現パターンに基づいて同定することができる。ヒト樹状細胞の骨髄性または「従来の」サブセットは、TLR1~8を発現し、樹状細胞の形質細胞様サブセットは、TLR-7およびTLR-9のみを発現する。TLRへのリガンド結合は、細胞内シグナル伝達経路のカスケードを発動し、炎症および免疫に関する因子の産生を誘導する。刺激に際し、ヒト樹状細胞の骨髄性サブセットおよび形質細胞様サブセットは、抗原特異的CD4+およびCD8+T細胞プライミングならびにNK細胞およびT細胞の活性化をそれぞれもたらす。

10

## 【0713】

ある態様では、TLRアゴニストは、TLR-1アゴニスト、TLR-2アゴニスト、TLR-3アゴニスト、TLR-4アゴニスト、TLR-5アゴニスト、TLR-6アゴニスト、TLR-7アゴニスト、TLR-8アゴニスト、TLR-9アゴニスト、TLR-10アゴニスト、TLR-1/2アゴニスト、TLR-2/6アゴニストまたはTLR-7/8アゴニストの1つまたは複数から選択される。ある態様では、TLRアゴニストは、TLR7アゴニストである。

20

## 【0714】

ある態様では、TLRアゴニストは、イミキモドまたは3-(2-メチルプロピル)-3,5,8-トリアザトリシクロ[7.4.0.0<sup>2,6</sup>]トリデカ-1(9),2(6),4,7,10,12-ヘキサエン-7-アミンである。イミキモドまたは3-(2-メチルプロピル)-3,5,8-トリアザトリシクロ[7.4.0.0<sup>2,6</sup>]トリデカ-1(9),2(6),4,7,10,12-ヘキサエン-7-アミンは、TLR-7および/またはTLR-8に結合し、それらを活性化することができる。

## 【0715】

ある態様では、TLRアゴニストは、852Aである。852Aは、例えば、Inglefield et al. J Interferon Cytokine Res. 2008;28(4):253-63に開示されている。852Aは、TLR-7および/またはTLR-8に結合し、それらを活性化することができる。

30

## 【0716】

ある態様では、TLRアゴニストは、カルメット・ゲラン桿菌(BCG)である。BCGは、TLR-9に結合し、それを活性化することができる。

## 【0717】

ある態様では、TLRアゴニストは、EMD120108である。EMD120108は、ホスホオチオエートオリゴデオキシヌクレオチドを含有する合成オリゴヌクレオチドである。EMD1201081は、TLR-9に結合し、それを活性化することができる。例えば、単球/マクロファージ、形質細胞様樹状細胞(DC)およびB細胞では、免疫シグナル伝達経路を開始させ、B細胞を活性化させ、Tヘルパー細胞サイトカイン産生を誘導させる。

40

## 【0718】

ある態様では、TLRアゴニストは、IMO-2055である。IMO-2055は、非メチル化CpGジヌクレオチドを含有する合成オリゴヌクレオチドである。細菌DNA中の非メチル化CpG配列を模倣することにより、IMO-2055は、TLR-9に結合し、それを活性化することができる。例えば、単球/マクロファージ、形質細胞様樹状細胞(DC)およびB細胞では、免疫シグナル伝達経路を開始させ、B細胞およびDCを活性化させ、ならびにTヘルパー細胞サイトカイン産生を誘導させる。

## 【0719】

組合せで使用し得る他の例示的なTLRアゴニストとしては、例えば、TLR-1/2

50

アゴニスト(例えば、Pam3Cys)、TLR-2アゴニスト(例えば、CFA、MALP2、Pam2Cys、FSL-1、またはHib-OMP C)、TLR-3アゴニスト[例えば、ポリリボイノシン酸：ポリリボシチジル酸(ポリI:C)、ポリアデノシン-ポリウリジル酸(ポリAU)、ポリ-L-リシンおよびカルボキシメチルセルロースで安定化したポリイノシン酸：ポリシチジル酸[Hiltonol(登録商標)]、TLR-4アゴニスト[例えば、モノホスホリルリピドA(MPL)、LPS、シアリル-Tn(STn)]、TLR-5アゴニスト(例えば、細菌フラゲリン)、TLR-7アゴニスト(例えば、イミキモド)、TLR-7/8アゴニスト[例えば、レシキモド(resiquimod)またはロキソリピン]およびTLR-9アゴニスト[例えば、非メチル化CpGジヌクレオチド(CpG-ODN)]が挙げられる。

10

## 【0720】

別の態様では、TLRアゴニストは、例えば、WO2004060319および国際公開WO2014012479に記載されているGITRアゴニストとの組合せで使用される。

## 【0721】

例示的なVEGFR阻害剤

ある態様では、本明細書に記載の組合せは、血管内皮増殖因子(VEGF)受容体阻害剤[例えば、VEGFR(例えば、VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3)の1つもしくは複数またはVEGFの阻害剤]を含む。ある態様では、組合せは、がん、例えば、本明細書に記載のがん、例えば、固形腫瘍[例えば、メラノーマ、乳がん、結腸がん、食道がん、消化管間質腫瘍(GIST)、腎臓がん(例えば、腎細胞がん)、肝臓がん、非小細胞肺癌(NSCLC)、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、または胃がん]、例えば、血液悪性疾患(例えば、リンパ腫)を処置するために使用される。

20

## 【0722】

ある態様では、VEGFR阻害剤は、バタラニブサクシネート(化合物A47)またはEP296122に開示されている化合物である。

## 【0723】

ある態様では、VEGFR阻害剤は、VEGFR-2、PDGFRベータ、KITまたはRafキナーゼCの1つもしくは複数の阻害剤、1-メチル-5-((2-(5-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾル-2-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-アミン(化合物A37)またはPCT公開WO2007/030377に開示されている化合物である。

30

## 【0724】

本明細書に開示の組合せで使用することができる他の例示的なVEGFR経路阻害剤としては、例えば、ベバシズマブ[AVASTIN(登録商標)]、アキシチニブ[INLYTA(登録商標)]; プリバニブアラニネート(BMS-582664、(S)-((R)-1-(4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ)プロパン-2-イル)2-アミノプロパノエート); ソラフェニブ[NEXAVAR(登録商標)]; パゾパニブ[VOTRIENT(登録商標)]; スニチニブマレート[SUTENT(登録商標)]; セジラニブ(AZD2171、CAS288383-20-1); バルガテフ(vargatef)(BIBF1120、CAS928326-83-4); フォレチニブ(GSK1363089); テラチニブ(BAY57-9352、CAS332012-40-5); アパチニブ(YN968D1、CAS811803-05-1); イマチニブ[GLEEVEC(登録商標)]; ポナチニブ(AP24534、CAS943319-70-8); ティボザニブ(AV951、CAS475108-18-0); レゴラフェニブ(BAY73-4506、CAS755037-03-7); バタラニブ二塩酸塩(PTK787、CAS212141-51-0); プリバニブ(BMS-540215、CAS649735-46-6); バンダタニブ[CAPRELSA(登録商標)またはAZD6474]; モテサニブジホスフェート(AMG706、CAS857876-30-3、N-(2,3-ジヒドロ-3,3-ジメチル-1

40

50

H - インドール - 6 - イル) - 2 - [(4 - ピリジニルメチル)アミノ] - 3 - ピリジニカルボキサミド、PCT公開WO 02 / 066470に記載); ドビチニブ二乳酸(TKI 258、CAS 852433 - 84 - 2); リニファニブ(ABT 869、CAS 796967 - 16 - 3); カボザンチニブ(XL 184、CAS 849217 - 68 - 1); レスタウルチニブ(CAS 111358 - 88 - 4); N - [5 - [[[5 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 2 - オキサゾリル]メチル]チオ] - 2 - チアゾリル] - 4 - ピペリジニカルボキサミド(BMS 38703、CAS 345627 - 80 - 7); (3R, 4R) - 4 - アミノ - 1 - ((4 - ((3 - メトキシフェニル)アミノ)ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル)メチル)ピペリジン - 3 - オール(BMS 690514); N - (3, 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル) - 6 - メトキシ - 7 - [[[3a, 5, 6a] - オクタヒドロ - 2 - メチルシクロペンタ[c]ピロール - 5 - イル]メトキシ] - 4 - キナゾリンアミン(XL 647、CAS 781613 - 23 - 8); 4 - メチル - 3 - [[1 - メチル - 6 - (3 - ピリジニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ] - N - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル] - ベンズアミド(BHG 712、CAS 940310 - 85 - 0); アフリベルセプト[EYLEA(登録商標)]、およびエンドスタチン[ENDOSTAR(登録商標)]が挙げられる。

#### 【0725】

本明細書に開示の組合せで使用することができる例示的な抗VEGF抗体としては、例えば、ハイブリドーマATCC HB 10709によって産生されるモノクローナル抗VEGF抗体A 4.6.1と同じエピトープに結合するモノクローナル抗体; Presta et al. (1997) Cancer Res. 57:4593-4599に従って生成される組換えヒト化抗VEGFモノクローナル抗体が挙げられる。ある態様では、抗VEGF抗体は、rhuma b VEGFまたはAVASTIN(登録商標)としても知られるベパシズマブ(BV)である。この抗体は突然変異したヒトIgG1フレームワーク領域と、ヒトVEGFの受容体への結合をブロックするマウス抗hVEGFモノクローナル抗体A.4.6.1由来の抗原結合相補性決定領域を含む。ベパシズマブおよび他のヒト化抗VEGF抗体は、2005年2月26日に発行された米国特許第6,884,879号にさらに開示されている。さらなる抗体としては、PCT公開WO 2005 / 012359、PCT公開WO 2005 / 044853に記載のG6またはB20シリーズ抗体(例えば、G6 - 31、B20 - 4.1)が挙げられ、これらの特許出願の内容は、参照により本明細書に明確に組み込まれる。さらなる抗体については、米国特許第7,060,269号、同第6,582,959号、同第6,703,020号、同第6,054,297号、WO 98 / 45332、WO 96 / 30046、WO 94 / 10202、EP 0666868 B1、米国特許出願公開第2006009360号、同第20050186208号、同第20030206899号、同第20030190317号、同第20030203409号、および同第20050112126号、およびPopkov et al, Journal of Immunological Methods 288: 149-164(2004)を参照。他の抗体としては、残基F17、M18、D19、Y21、Y25、Q89、I91、K101、E103およびC104を含むかまたは代替的に残基F17、Y21、Q22、Y25、D63、I83およびQ89を含むヒトVEGF上の機能性エピトープに結合する抗体が挙げられる。

#### 【0726】

例示的なc - MET阻害剤

ある態様では、本明細書に記載の組合せは、c - METの阻害剤を含む。ある態様では、組合せは、がん、例えば、本明細書に記載のがん、例えば、固形腫瘍(例えば、非小細胞肺癌、膵臓がん、肝臓がん、甲状腺がん、脳腫瘍(例えば、神経膠芽腫)、腎臓がん(例えば、腎細胞癌)、頭頸部がん(例えば、頭頸部扁平上皮癌)を処置するために使用される。

#### 【0727】

ある態様では、c - MET阻害剤は、化合物A17または米国特許第7,767,675号および同第8,420,645号に記載されている化合物である。多くの腫瘍細胞型で過

10

20

30

40

50

剰発現または突然変異している受容体チロシンキナーゼ c - M E T は、腫瘍細胞増殖、生存、浸潤、転移および腫瘍血管新生において主要な役割を果たしている。c - M E T の阻害は、c - M E T タンパク質を過剰発現している腫瘍細胞または構成的に活性化 c - M E T タンパク質を発現している腫瘍細胞において細胞死を誘導し得る。

【0728】

ある態様では、c - M E T 阻害剤は、J N J - 3 8 8 7 7 6 0 5 である。J N J - 3 8 8 7 7 6 0 5 は、c - M e t の経口利用可能な低分子阻害剤である。J N J - 3 8 8 7 7 6 0 5 は、選択的に c - M E T に結合し、それにより c - M E T リン酸化を阻害し、c - M e t シグナル伝達経路を妨害する。

【0729】

ある態様では、c - M e t 阻害剤は、A M G 2 0 8 である。A M G 2 0 8 は、c - M E T の選択的低分子阻害剤である。A M G 2 0 8 は、c - M E T のリガンド依存性および非リガンド依存性活性化を阻害し、チロシンキナーゼ活性を阻害し、c - M e t を過剰発現している腫瘍において細胞増殖阻害をもたらし得る。

【0730】

ある態様では、c - M e t 阻害剤は、A M G 3 3 7 である。A M G 3 3 7 は、経口で生体利用可能な c - M e t 阻害剤である。A M G 3 3 7 は、c - M E T に選択的に結合し、それにより c - M E T シグナル伝達経路を妨害する。

【0731】

ある態様では、c - M e t 阻害剤は、L Y 2 8 0 1 6 5 3 である。L Y 2 8 0 1 6 5 3 は、c - M e t の経口で利用可能な低分子阻害剤である。L Y 2 8 0 1 6 5 3 は、選択的に c - M E T に結合し、それにより c - M E T リン酸化を阻害し、c - M e t シグナル伝達経路を妨害する。

【0732】

ある態様では、c - M e t 阻害剤は、M S C 2 1 5 6 1 1 9 J である。M S C 2 1 5 6 1 1 9 J は、経口で生体利用可能な c - M e t 阻害剤である。M S C 2 1 5 6 1 1 9 J は、選択的に c - M E T に結合し、c - M E T リン酸化を阻害し、c - M e t 媒介シグナル伝達経路を阻害する。

【0733】

ある態様では、c - M E T 阻害剤は、カブマチニブである。カブマチニブは、I N C B 0 2 8 0 6 0 としても知られる。カブマチニブは、経口で生体利用可能な c - M E T 阻害剤である。カブマチニブは、選択的に c - M e t に結合し、それにより c - M e t リン酸化を阻害し、c - M e t シグナル伝達経路を妨害する。

【0734】

ある態様では、c - M E T 阻害剤は、クリゾチニブである。クリゾチニブは、P F - 0 2 3 4 1 0 6 6 としても知られる。クリゾチニブは、経口利用可能な受容体チロシンキナーゼ、未分化リンパ腫キナーゼ (A L K) および c - M e t / 肝細胞増殖因子受容体 (H G F R) のアミノピリジン系阻害剤である。クリゾチニブは、A T P 競合様式で、A L K キナーゼおよび A L K 融合タンパク質に結合し、それらを阻害する。さらに、クリゾチニブは c - M e t キナーゼを阻害し、c - M e t シグナル伝達経路を妨害する。全体としてこの薬剤は腫瘍細胞増殖を阻害する。

【0735】

ある態様では、c - M E T 阻害剤は、ゴルパチニブである。ゴルパチニブは、経口で生体利用可能な c - M E T および V E G F R - 2 の二重キナーゼ阻害剤であり、強力な抗悪性腫瘍活性を有する。ゴルパチニブは、c - M E T および V E G F R - 2 の両方に結合し、それらの活性を阻害し、これらの受容体チロシンキナーゼを過剰発現している腫瘍細胞の腫瘍細胞増殖および生存を阻害し得る。

【0736】

ある態様では、c - M E T 阻害剤は、チバンチニブである。チバンチニブは、A R Q 1 9 7 としても知られる。チバンチニブは、経口で生体利用可能な c - M E T 低分子阻害剤

10

20

30

40

50

である。チパンチニブは、c-METタンパク質に結合し、c-Metシグナル伝達経路を妨害し、c-METタンパク質を過剰発現している腫瘍細胞または構成的活性型c-Metタンパク質を発現している腫瘍細胞の細胞死を誘導し得る。

## 【0737】

例示的なTGFβ阻害剤

ある態様では、本明細書に記載の組合せは、トランスフォーミング増殖因子ベータ(TGF-β)阻害剤を含む。ある態様では、組合せは、がん、例えば、本明細書に記載のがん、例えば、固形腫瘍[例えば、脳がん(例えば、神経膠腫)、メラノーマ、腎臓がん(例えば、腎細胞癌)、悪性胸膜中皮腫(例えば、再発性悪性胸膜中皮腫)、または乳がん(例えば、転移性乳がん)]を処置するために使用される。

10

## 【0738】

ある態様では、TGF-β阻害剤は、フレソリムマブ(CAS登録番号: 948564-73-6)である。フレソリムマブは、GC1008としても知られる。フレソリムマブは、TGF-βベータ異性体1、2および3に結合し、それらを阻害する、ヒトモノクローナル抗体である。

## 【0739】

フレソリムマブの重鎖は、(配列番号300)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV[SCKASGYTFSSNVISWVRQAPGQGLEWMGGV]IP[VD]IANYAQRFKGRVTITADESTSTTY  
MELSSLRSEDTAVYYCASTLGLVLDAMDYWGQGT[LVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS  
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV[TVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCAPEFLGGPSV  
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV[SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK  
CKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVY[TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD  
DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV[MHEALHNHYTQKSLSLSSLGK

20

のアミノ酸配列を有する。フレソリムマブの軽鎖は、(配列番号301)

ETVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSLGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAPGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLE  
PEDFAVYYCQQYADSPITFGQGT[RL]EKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS  
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

のアミノ酸配列を有する。

## 【0740】

フレソリムマブは、例えばWO2006/086469、US8,383,780およびUS8,591,901に開示されている。

30

## 【0741】

ある態様では、TGF-β阻害剤は、XOMA089である。XOMA089は、XPA.42.089としても知られる。XOMA089は、TGF-βベータ1および2リガンドに特異的に結合し、中和する完全ヒトモノクローナル抗体である。

## 【0742】

XOMA089の重鎖可変領域は、(配列番号302)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV[SCKASGGTFSSY]AISWVRQAPGQGLEWMGGIIP[IFGT]ANYAQKFQGRVTITADESTSTAY  
MELSSLRSEDTAVYYCARGLWEV[RALPSVYWGQGT]LVTVSS

のアミノ酸配列を有する(WO2012/167143に配列番号6として開示)。XOMA089の軽鎖可変領域は、(配列番号303)

40

SYELTQPPSVSVAPGQTARITCGANDIGSKSVHWYQQKAGQAPV[L]V[SE]DIRPSGIPERISGSNSGNTATLTISRVEAG  
DEADYYCQVWDRDSDQYV[FGTGT]KVTVLG

のアミノ酸配列を有する(WO2012/167143に配列番号8として開示)。

## 【0743】

例示的なIDO/TDO阻害剤

ある態様では、本明細書に記載の組合せは、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ(IDO)および/またはトリプトファン2,3-ジオキシゲナーゼ(TDO)の阻害剤を含む。ある態様では、組合せは、がん、例えば、本明細書に記載のがん、例えば、固形腫瘍[例えば、メラノーマ、非小細胞肺癌、結腸がん、扁平上皮頭頸部がん、卵巣がん、

50

腹膜がん、卵管がん、乳がん(例えば、転移性またはHER2 - ネガティブ乳がん)、例えば、血液悪性疾患[例えば、リンパ腫、例えば、非ホジキンリンパ腫またはホジキンリンパ腫[例えば、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)]]を処置するために使用される。

【0744】

ある態様では、IDO/TDO阻害剤は、(4E) - 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロアニリノ) - ニトロソメチリデン] - 1, 2, 5 - オキサジアゾール - 3 - アミン(INCB 24360としても知られる)、インドキシモド(1 - メチル - D - トリプトファン)、または - シクロヘキシル - 5H - イミダゾ[5, 1 - a]イソインドール - 5 - エタノール(NLG 919としても知られる)から選択される。

10

【0745】

ある態様では、IDO/TDO阻害剤は、エパカドスタット(CAS登録番号: 1204669 - 58 - 8)である。エパカドスタットは、INCB 24360またはINCB 024360(Incyte)としても知られる。エパカドスタットは、10 nMのIC<sub>50</sub>を有する強力および選択的なインドールアミン2, 3 - ジオキシゲナーゼ(IDO1)阻害剤であり、他の関連酵素、例えばIDO2またはトリプトファン2, 3 - ジオキシゲナーゼ(TDO)を超える高い選択性を有する。

【0746】

ある態様では、IDO/TDO阻害剤は、インドキシモド(New Link Genetics)である。1 - メチル - トリプトファンのD異性体であるインドキシモドは、経口投与される低分子インドールアミン2, 3 - ジオキシゲナーゼ(IDO)経路阻害剤であり、腫瘍が免疫媒介破壊を避ける仕組みを妨害する。

20

【0747】

ある態様では、IDO/TDO阻害剤は、NLG 919(New Link Genetics)である。NLG 919は、強力なIDO(インドールアミン - (2, 3) - ジオキシゲナーゼ)経路阻害剤であり、無細胞アッセイで7 nM / 75 nMのKi / EC50を有する。

【0748】

ある態様では、IDO/TDO阻害剤は、F001287(Flexus/BMS)である。F001287は、インドールアミン2, 3 - ジオキシゲナーゼ1(IDO1)の低分子阻害剤である。

30

【0749】

例示的なA2ARアンタゴニスト

ある態様では、本明細書に記載の組合は、アデノシンA2a受容体(A2aR)アンタゴニスト(例えば、A2aR経路の阻害剤、例えばアデノシン阻害剤、例えばA2aRまたはCD - 73の阻害剤)を含む。ある態様では、組合せは、がん、例えば、本明細書に記載のがんを処置するために使用される。

【0750】

ある態様では、A2aRアンタゴニストは、イストラデフィリン(CAS登録番号: 155270 - 99 - 8)である。イストラデフィリンは、KW - 6002または8 - [(E) - 2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル)ビニル] - 1, 3 - ジエチル - 7 - メチル - 3, 7 - ジヒドロ - 1H - プリン - 2, 6 - ジオンとしても知られる。イストラデフィリンは、例えば、LeWitt et al. (2008) Annals of Neurology 63(3): 295-302に開示されている。

40

【0751】

ある態様では、A2aRアンタゴニストは、トザデナント(Biotie)である。トザデナントは、SYN 115または4 - ヒドロキシ - N - (4 - メトキシ - 7 - モルホリン - 4 - イル - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミドとしても知られる。トザデナントは、A2a受容体で内在性アデノシンの作用をブロックし、結果として、D2受容体でのドーパミンの作用を増強させ、mGluR5受容体でのグルタメートの作用を阻害する。例えば、ある態様では、A2aRアンタゴニストは、プレラデナント(CAS登録番号: 377727 - 87 - 2)である。プレラデナント

50

は、SCH420814または2-(2-フラニル)-7-[2-[4-[4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-1-ピペラジニル]エチル]7H-ピラゾロ[4,3-e][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミンとしても知られる。プレラデナントは、アデノシンA2A受容体で強力および選択的アンタゴニストとして作用する薬物として開発された。

#### 【0752】

ある態様では、A2aRアンタゴニストは、ビパデナンである。ビパデナンは、BIIB014、V2006、または3-[(4-アミノ-3-メチルフェニル)メチル]-7-(フラン-2-イル)トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-5-アミンとしても知られている。例えば、ある態様では、A2aRアンタゴニストは、PBF-509(Palobiofarma)である。例えば、ある態様では、A2aRアンタゴニスト、例えば、PBF-509は、約80mg、160mgまたは240mgの一日用量で投与される。

10

#### 【0753】

他の例示的なA2aRアンタゴニストとしては、例えば、ATL-444、MSX-3、SCH-58261、SCH-412,348、SCH-442,416、VER-6623、VER-6947、VER-7835、CGS-15943またはZM-241,385が挙げられる。

#### 【0754】

ある態様では、A2aRアンタゴニストは、A2aR経路アンタゴニスト(例えば、CD-73阻害剤、例えば、抗CD73抗体)であり、MEDI9447である。MEDI9447は、CD73に特異的なモノクローナル抗体である。CD73によるアデノシンの細胞外産生を標的とすることにより、アデノシンの免疫抑制効果を減少させ得る。MEDI9447は、CD73エクトヌクレオチダーゼ活性の阻害、AMP媒介リンパ球抑制からの救済および同系腫瘍増殖の阻害などの一連の活性を有することが報告されている。MEDI9447は、腫瘍微小環境内の骨髄系およびリンパ系浸潤性白血球集団療法の変化を駆動し得る。これらの変化には、例えば、CD8エフェクター細胞および活性化マクロファージの増加ならびに骨髄由来サプレッサー細胞(MDSC)および制御性Tリンパ球の割合の減少が含まれる。

20

#### 【0755】

例示的な腫瘍溶解性ウイルス

ある態様では、本明細書に記載の組合せは、腫瘍溶解性ウイルスを含む。いくつかの態様では、腫瘍溶解性ウイルスは、選択的に複製することができ、がん細胞の細胞死を引き起こすまたは増殖を遅延させることができる。一部の 경우에는、腫瘍溶解性ウイルスは、非がん細胞に対して影響しないまたは最小の影響を有する。腫瘍溶解性ウイルスとしては、限定されないが、腫瘍溶解性アデノウイルス、腫瘍溶解性単純ヘルペスウイルス、腫瘍溶解性レトロウイルス、腫瘍溶解性パルボウイルス、腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、腫瘍溶解性シンドビスウイルス、腫瘍溶解性インフルエンザウイルス、または腫瘍溶解性RNAウイルス[例えば、腫瘍溶解性レオウイルス、腫瘍溶解性ニューキャッスル疾患ウイルス(NDV)、腫瘍溶解性麻疹ウイルス、または腫瘍溶解性水疱性口内炎ウイルス(VSV)]が挙げられる。

30

40

#### 【0756】

ある態様では、腫瘍溶解性ウイルスは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるUS2010/017868A1に記載されているウイルス、例えば、組換え腫瘍溶解性ウイルスである。ある態様では、組換え腫瘍溶解性ウイルスは、免疫または炎症性応答の阻害剤をコードする核酸配列(例えば、異種性核酸配列)、例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるUS2010/017868A1に記載されるものを含む。いくつかの態様では、組換え腫瘍溶解性ウイルス、例えば、腫瘍溶解性NDVは、アポトーシス促進性タンパク質[例えば、アポパイン]、サイトカイン(例えば、GM-CSF、CSF、インターフェロン-ガンマ、インターロイキン-2(IL-2)、腫瘍壊死因子アルファ)、免疫グロブリン(例えば、ED-Bフィブロネクチンに対する抗体)、腫瘍関連

50

抗原、二重特異性アダプタータンパク質(例えば、NDV HNタンパク質およびT細胞共刺激性受容体、例えばCD3またはCD28を対象とする二重特異性抗体または抗体断片またはヒトIL-2とNDV HNタンパク質を対象とする単鎖抗体との融合タンパク質)を含む。例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるZamarin et al. *Future Microbiol.* 7.3(2012):347-67を参照。ある態様では、腫瘍溶解性ウイルスは、US8591881B2、US2012/0122185A1またはUS2014/0271677A1に記載されているキメラ腫瘍溶解性NDVであり、これらの文献はそれぞれ参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

#### 【0757】

ある態様では、腫瘍溶解性ウイルスは、がん細胞において排他的に複製するように設計されている条件付き複製型(conditionally replicative)アデノウイルス(CRAD)を含む。例えば、Alemany et al. *Nature Biotechnol.* 18(2000):723-27を参照。ある態様では、腫瘍溶解性アデノウイルスは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるAlemany et al.の第725頁の表1に記載のものを含む。

#### 【0758】

例示的な腫瘍溶解性ウイルスとしては、限定されないが、以下が挙げられる：

群B腫瘍溶解性アデノウイルス(ColoAd1)(PsiOxus Therapeutics Ltd.)(例えば、臨床試験識別子：NCT02053220参照)、

顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)を含むアデノウイルスである、ONCOS-102(旧称：CGTG-102)(Oncos Therapeutics)(例えば、臨床試験識別子：NCT01598129を参照)、

ヒトPH20ヒアルロニダーゼをコードする、遺伝子修飾された腫瘍溶解性ヒトアデノウイルスであるVCN-01(VCN Biosciences, S.L.)(例えば、臨床試験識別子：NCT02045602およびNCT02045589を参照)、

網膜芽細胞腫/E2F経路が調節異常であるがん細胞において選択的に複製されるように改変された、野生型ヒトアデノウイルス血清型5(Had5)に由来するウイルスである、条件付き複製型アデノウイルスであるICOVIR-5(Institut Catala d'Oncologia)(例えば、臨床試験識別子：NCT01864759を参照)、

腫瘍溶解性アデノウイルスICOVIR5を感染させた骨髄由来自家間葉系幹細胞(MSC)を含むCelyvir(Hospital Infantil Universitario Nino Jesus, Madrid, Spain/Ramon Alemany)(例えば、臨床試験識別子：NCT01844661を参照)、

ヒトE2F-1プロモーターが必須E1aウイルス遺伝子の発現を駆動し、それによりウイルス複製および細胞傷害性をRb経路欠損腫瘍細胞に制限する、条件付き複製腫瘍溶解性血清型5アデノウイルス(Ad5)である、CG0070(Cold Genesys, Inc.)(例えば、臨床試験識別子：NCT02143804を参照)、または

網膜芽細胞腫(Rb)経路欠損細胞において選択的に複製され、インテグリンに結合するある特定のRGDを発現する細胞により効率的に感染するように操作されたアデノウイルスである、DNX-2401(旧称：デルタ-24-RGD)(Clinica Universidad de Navarra, Universidad de Navarra/DNAtrix, Inc.)(例えば、臨床試験識別子：NCT01956734参照)。

#### 【0759】

ある態様では、本明細書に記載の腫瘍溶解性ウイルスは、注射、例えば、皮下、動脈内、静脈内、筋肉内、くも膜下腔内、または腹腔内注射によって投与される。ある態様では、本明細書に記載の腫瘍溶解性ウイルスは、腫瘍内に、経皮的に、経粘膜的に、経口的に、鼻腔内に、または肺を介した投与により投与される。

#### 【0760】

例示的なワクチン、例えば、スキャフォールドワクチン

ある態様では、本明細書に記載の組合せは、ワクチン、例えば、スキャフォールドワクチンを含む。ある態様では、組合せは、がん、例えば、本明細書に記載のがんを処置するために使用される。

10

20

30

40

50

## 【0761】

がんワクチンは、例えば、PCT公開WO2007/070660およびWO2012/167230、EP1960009B1、米国特許第8,067,237号および同第8,932,583号、ならびに米国特許出願公開第2011/0020216号に開示されている。がんワクチンで使用することができる成分(例えば、移植可能なスキャフォールド材料)は、例えば、PCT公開WO2009/102465およびWO2013/106852に開示されている。がんワクチンの投与のために使用することができる方法は、例えば、PCT公開WO2013/158673、WO2012/048165およびWO2012/149358に開示されている。

## 【0762】

ある態様では、がんワクチンは、(i)細胞または細胞動員組成物と、(ii)細胞の遊走を誘導または促進することができる配置シグナルと、(iii)スキャフォールド内に動員された細胞を修飾させる、スキャフォールド上へ/内に被覆または播種された生物活性組成物とを含むマクロ細孔性スキャフォールドを含む。修飾された細胞の遊走は、出入り自由な相互接続マクロ細孔および配置シグナルによって促進させることができる。

## 【0763】

ある態様では、がんワクチンは、動員組成物および標的抗原組成物を担持している多孔性スキャフォールドの投与を介してがん標的への内在性免疫応答を誘導し、ここで内在性抗原提示細胞は、スキャフォールド内に動員されて抗原に遭遇し、そこで前記細胞は、配置シグナルがスキャフォールド外側のリンパ節組織への放出を誘導するまで滞在し、それにより前記がん標的への内在性免疫応答を刺激する。

## 【0764】

ある態様では、がんワクチンは、スキャフォールド組成物を使用している哺乳動物から標的細胞を除去するために使用される。

## 【0765】

ある態様では、インサイチュがんワクチンは、がん細胞の移植スキャフォールドへの動員および細胞傷害剤を使用した細胞の破壊を介して生成される。

## 【0766】

ある態様では、シトシン-グアノシンオリゴヌクレオチド(CpG-ODN)がスキャフォールドの成分として使用される。CpG-ODNは、動員された樹状細胞を効果的に再プログラムしてスキャフォールド内に配置し、有効な抗腫瘍応答を生成することができる。

## 【0767】

ある態様では、ポリイノシン酸：ポリシチジル酸(ポリI:C)および/またはCpG-ODNが、腫瘍阻害に対する相乗的効果を奏するために使用される。

## 【0768】

ある態様では、免疫細胞動員化合物(例えば、GM-CSF)および免疫細胞活性化化合物(例えばCpG-ODN)を含み、抗原、例えば腫瘍溶解物を適宜含む多孔性ロッドが、ワクチン抗原に対する免疫応答を誘発するために使用される。ある態様では、細胞の動員または放出を容易にするポアが、ハイドロゲル注射後のハイドロゲル内にインサイチュで形成される。ある態様では、注射可能な形状記憶性多孔性ハイドロゲルポリマーが投与のために使用される。

## 【0769】

他の態様では、本明細書に開示の組合せは、がんまたは腫瘍ワクチンを含む。使用することができる腫瘍ワクチンの非限定的な例は、メラノーマ抗原のペプチド、例えばgp100、MAGE抗原、Trp-2、MART1および/またはチロシナーゼのペプチド、サイトカインGM-CSFを発現するようにトランスフェクトされた腫瘍細胞、DNAベースワクチン、RNAベースワクチン、およびウイルス伝達ベースワクチンを含む。がんワクチンは、予防薬であってもよく、治療薬であってもよい。

## 【0770】

10

20

30

40

50

腫瘍に対するワクチン接種のための多くの実験的戦略が考案されている[Rosenberg, S., 2000, Development of Cancer Vaccines, ASCO Educational Book Spring: 60-62; Logothetis, C., 2000, ASCO Educational Book Spring: 300-302; Khayat, D. 2000, ASCO Educational Book Spring: 414-428; Foon, K. 2000, ASCO Educational Book Spring: 730-738を参照; Restifo, N. and Sznol, M., Cancer Vaccines, Ch. 61, pp. 3023-3043 in DeVita, V. et al. (eds.), 1997, Cancer: Principles and Practice of Oncology, Fifth Editionも参照]。そのような戦略の1つでは、ワクチンは、自家または同種異系間腫瘍細胞を使用して調製される。腫瘍細胞が、GM-CSFを発現するように形質導入された場合、このような細胞ワクチンが、最も有効であることが示された。GM-CSFは、腫瘍ワクチン接種のための抗原提示の強力な活性化因子であることが示された[Dranoff et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90: 3539-43]。

10

## 【0771】

本明細書に開示の組合せ、例えば、PD-1封鎖は、これらのタンパク質に対する免疫応答を生じさせるために、腫瘍で発現している一式の組換えタンパク質および/またはペプチドと組み合わせて使用することができる。このようなタンパク質は、自己抗原として免疫系によって正常に見られ、したがって、これらに対し認容性がある。腫瘍抗原は、染色体のテロメアの合成に要求され、ヒトがんの85%超およびごく限られた数の体細胞組織において発現されるタンパク質テロメラーゼを含むこともできる[Kim, N et al. (1994) Science 266: 2011-2013]。(このような体細胞組織は、様々な手段によって免疫攻撃から保護され得る)。腫瘍抗原は、タンパク質配列を変更するまたは2個の無関係の配列の間の融合タンパク質(すなわち、フィラデルフィア染色体におけるbcr-abl)もしくはB細胞腫瘍由来のイディオタイプを作製する体細胞突然変異のために、がん細胞において発現される「ネオ抗原」となることもできる。

20

## 【0772】

他の腫瘍ワクチンは、ヒトパピローマウイルス(HPV)、肝炎ウイルス(HBVおよびHCV)、カポジヘルペス肉腫ウイルス(KHSV)およびエプスタイン・バーウイルス(EBV)等、ヒトのがんに関係づけられたウイルス由来のタンパク質を含むことができる。PD-1遮断と併せて使用することができる別の形態の腫瘍特異的抗原は、腫瘍組織それ自体から単離された精製熱ショックタンパク質(HSP)である。このような熱ショックタンパク質は、腫瘍細胞由来のタンパク質の断片を含有し、このようなHSPは、腫瘍免疫を誘発するための抗原提示細胞へのデリバリーにおいて高度に効率的である[Suot, R & Srivastava, P (1995) Science 269:1585-1588; Tamura, Y. et al. (1997) Science 278: 117-120]。

30

## 【0773】

樹状細胞(DC)は、抗原特異的応答の予備刺激に使用することができる強力な抗原提示細胞である。DCをエキスピボで産生し、様々なタンパク質およびペプチド抗原ならびに腫瘍細胞抽出物を負荷することができる[Nestle, F. et al. (1998) Nature Medicine 4: 328-332]。DCを遺伝的手段により形質導入して、このような腫瘍抗原を発現させることもできる。DCは、免疫化目的のため、腫瘍細胞へと直接的に融合されていてもよい[Kugler, A. et al. (2000) Nature Medicine 6:332-336]。ワクチン接種の方法として、DC免疫化は、他の薬剤、例えば、PD-1遮断と有効に組み合わせて、より強力な抗腫瘍応答を活性化することができる。

40

## 【0774】

例示的な二重特異性T細胞係合因子

ある態様では、本明細書に記載の組合せは、二重特異性T細胞係合因子を含む。ある態様では、組合せは、がん、例えば、本明細書に記載のがん、例えば、固形腫瘍(例えば、胃腸がん、メラノーマ、もしくは肺がん)または血液悪性疾患[例えば、リンパ腫(例えば、非ホジキンリンパ腫)または白血病(例えば、急性リンパ芽球性白血病)]を処置するために使用される。

## 【0775】

50

二重特異性 T 細胞係合因子 [BiTE (登録商標)] は、宿主の免疫系、例えば T 細胞の、がん細胞に対する細胞傷害活性を対象とすることのできる人工二重特異性モノクローナル抗体の一種である。二重特異性 T 細胞係合因子は、T 細胞と腫瘍細胞との間にリンクを形成することができ、MHC I または共刺激性分子の存在とは独立してパーフォリンおよびグランザイムなどのタンパク質を生成することによって、腫瘍細胞に対する細胞傷害活性を T 細胞に行使させる。これらのタンパク質は、腫瘍細胞に侵入し、細胞のアポトーシスを開始させる。この作用は、腫瘍細胞に対する T 細胞の攻撃の間に観察される生理的プロセスと類似している。

【0776】

ある態様では、二重特異性 T 細胞係合因子は、異なる抗体の 2 つの単鎖可変断片 (scFv) を含む融合タンパク質である。ある態様では、scFv の一方は、例えば、CD3 受容体を介して、T 細胞に結合し、他方は、腫瘍細胞、例えば、腫瘍特異的分子を介して、腫瘍細胞に結合する。

10

【0777】

ある態様では、二重特異性 T 細胞係合因子は、NKG2A および CD138 の二重特異性抗体分子であり、または CD3 および TCR の二重特異性抗体分子である。ある態様では、二重特異性 T 細胞係合因子は、CD3 および腫瘍抗原 (例えば、特に EGFR、PSCA、PSMA、EpCAM、HER2) に結合する二重特異性抗体分子である。

【0778】

ある態様では、二重特異性 T 細胞係合因子は、プリナツモマブ (CAS 登録番号: 853426-35-4) である。プリナツモマブは、MT103 としても知られる。プリナツモマブは、T 細胞について CD3 部位を、および B 細胞について CD19 部位を特異的に標的とする。

20

【0779】

ある態様では、二重特異性 T 細胞係合因子は、MT110 である。MT110 は、EpCAM および CD3 を標的とする単鎖抗体である。MT110 は、例えば、Amann et al. J Immunother. 2009;32(5):452-64 に開示されている。

【0780】

ある態様では、二重特異性 T 細胞係合因子は、メラノーマ - 関連コンドロイチン硫酸プロテオグリカン (MCSF) を標的とする。ある態様では、二重特異性 T 細胞係合因子は、CD33 を標的とする。ある態様では、二重特異性 T 細胞係合因子は、トラスツマブ (HER2/neu を標的化)、セツキシマブ、またはパニツムマブ (両方とも EGF 受容体を標的化)、それらの機能的断片を含む。ある態様では、二重特異性 T 細胞係合因子は、CD66e および EphA2 を標的とする。

30

【0781】

例示的な GITR アゴニスト

ある態様では、本明細書に記載の組合せは、GITR アゴニストを含む。ある態様では、組合せは、がん、例えば、本明細書に記載のがん、例えば、固形腫瘍または血液悪性疾患を処置するために使用される。

【0782】

例示的な GITR アゴニストとしては、例えば、GITR 融合タンパク質および抗 GITR 抗体 (例えば、二価抗 GITR 抗体)、例えば、米国特許第 6,111,090 号、欧州特許第 0920505B1 号、米国特許第 8,586,023 号、PCT 公開 WO2010/003118 および同 2011/090754 に記載されている GITR 融合タンパク質、または、例えば、米国特許第 7,025,962 号、欧州特許第 1947183B1 号、米国特許第 7,812,135 号、米国特許第 8,388,967 号、米国特許第 8,591,886 号、欧州特許番号 EP1866339、PCT 公開 WO2011/028683、米国特許第 8,709,424 号、PCT 公開 WO2013/039954、国際公開 WO2013/039954、米国特許出願公開番号 US2014/0072566、国際公開 WO2015/026684、PCT 公開 WO2005/007190、PCT 公

40

50

開WO2007/133822、PCT公開WO2005/055808、PCT公開WO99/40196、PCT公開WO2001/03720、PCT公開WO99/20758、米国特許第6,689,607号、PCT公開WO2006/083289、PCT公開WO2005/115451、米国特許第7,618,632号、PCT公開WO2011/051726、国際公開WO2004060319、および国際公開WO2014012479に記載されている抗GITR抗体が挙げられる。

【0783】

ある態様では、GITRアゴニストは、PD-1阻害剤、例えばWO2015/026684に記載のPD-1阻害剤と組み合わせて使用される。

【0784】

別の態様では、GITRアゴニストは、例えば、WO2004060319および国際公開WO2014012479に記載されているTLRアゴニストと組み合わせて使用される。

【0785】

免疫チェックポイント分子の阻害剤

ある態様では、本明細書に開示の組合せは、PD-1阻害剤、例えば、本明細書に記載の抗PD-1抗体を含む。ある態様では、PD-1阻害剤の組合せは、PD-L1阻害剤、例えば、本明細書に記載の抗PD-L1抗体分子を含む。諸態様では、抗PD-1抗体と抗PD-L1抗体との組合せは、別々の抗体として存在する。他の態様では、抗PD-1抗体と抗PD-L1抗体とは、同じ抗体分子で、例えば、二重特異性または多重特異性抗体分子として存在する。

【0786】

ある態様では、PD-1阻害剤は、参照によりその全体が組み込まれる「Antibody Molecules to PD-1 and Uses Thereof」と題された2015年7月30日公開のUS2015/0210769に開示された抗PD-1抗体分子である。ある態様では、抗PD-1抗体分子は、少なくとも1つまたは2つの重鎖可変ドメイン(定常領域を適宜含んでもよい)、少なくとも1つまたは2つの軽鎖可変ドメイン(定常領域を適宜含んでもよい)またはその両方を含み、BAP049-クローン-A、BAP049-クローン-B、BAP049-クローン-C、BAP049-クローン-DもしくはBAP049-クローン-Eのアミノ酸配列、またはUS2015/0210769の表1に記載の配列、または表1のヌクレオチド配列によってコードされる配列、または前記配列のいずれかと実質的に同一である配列(例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%以上の同一)を含む。抗PD-1抗体分子は、US2015/0210769の表4に示される重鎖、軽鎖もしくは両方からのリーダー配列またはそれと実質的に同一の配列を含む。

【0787】

さらに別の態様では、抗PD-1抗体分子は、本明細書に記載の抗体、例えばBAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-クローン-A、BAP049-クローン-B、BAP049-クローン-C、BAP049-クローン-D、またはBAP049-クローン-Eのいずれかから選択される抗体の配列の重鎖可変領域および/もしくは軽鎖可変領域、または表1に記載の配列、または表1のヌクレオチド配列によってコードされる配列、または前記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%以上同一)の配列からの少なくとも1つ、2つまたは3つの相補性決定領域(CDR)を含む。

【0788】

10

20

30

40

50

さらに別の態様では、抗PD-1抗体分子は、US2015/0210769の表1に示されるアミノ酸配列または表1のヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域からの少なくとも1つ、2つのまたは3つのCDR(または集約的に全てのCDR)を含む。ある態様では、1つまたは複数のCDR(または集約的に全てのCDR)は、表1に示されるアミノ酸配列または表1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と比較して1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つまたはより多くの変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する。

【0789】

さらに別の態様では、抗PD-1抗体分子は、US2015/0210769の表1に示されるアミノ酸配列または表1のヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域からの少なくとも1つ、2つまたは3つのCDR(または集約的に全てのCDR)を含む。ある態様では、1つまたは複数のCDR(または集約的に全てのCDR)は、表1に示されるアミノ酸配列または表1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と比較して1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つまたはより多くの変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する。ある特定の態様では、抗PD-1抗体分子は、軽鎖CDRの置換、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。ある態様では、抗PD-1抗体分子は、軽鎖可変領域の102位で軽鎖CDR3に置換を含み、例えば、表1による軽鎖可変領域(例えば、マウスまたはキメラ、非修飾配列では配列番号16または24、または修飾配列では配列番号34、42、46、54、58、62、66、70、74、または78のいずれか)の102位で、システインからチロシンへの置換またはシステインからセリン残基への置換を含む。

【0790】

別の態様では、抗PD-1抗体分子は、US2015/0210769の表1に示されるアミノ酸配列または表1のヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖可変領域からの少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つまたは6つのCDR(または集約的に全てのCDR)を含む。ある態様では、1つまたは複数のCDR(または集約的に全てのCDR)は、表1に示されるアミノ酸配列または表1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と比較して1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つまたはより多くの変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する。

【0791】

ある態様では、抗PD-1抗体分子は、

(a) G Y T F T T Y (配列番号261)のVH CDR1アミノ酸配列(US2015/0210769の表1に開示の配列番号4)、Y P G T G G (配列番号262)のVH CDR2アミノ酸配列(US2015/0210769の表1に開示の配列番号5)およびW T T G T G A Y (配列番号263)のVH CDR3アミノ酸配列(US2015/0210769の表1に開示の配列番号3)を含む重鎖可変領域(VH)、ならびにS Q S L L D S G N Q K N F (配列番号264)のVL CDR1アミノ酸配列(US2015/0210769の表1に開示の配列番号13)、W A S (配列番号265)のVL CDR2アミノ酸配列(US2015/0210769の表1に開示の配列番号14)、およびD Y S Y P Y (配列番号266)のVL CDR3アミノ酸配列(US2015/0210769の表1に開示の配列番号33)を含む軽鎖可変領域(VL)、

(b) T Y W M H (配列番号267)から選択されるVH CDR1アミノ酸配列(US2015/0210769の表1に開示の配列番号1)、N I Y P G T G G S N F D E K F K N (配列番号268)のVH CDR2アミノ酸配列(US2015/0210769の表1に開示の配列番号2)および配列番号263のVH CDR3アミノ酸配列を含むVH、ならびにK S S Q S L L D S G N Q K N F L T (配列番号269)のVL CDR1アミノ酸配列(US2015/0210769の表1に開示の配列番号10)、W A S T R E S (配列番号270)のVL CDR2アミノ酸配列(US2015/0210769の表1に開示の配列番号11)およびQ N D Y S Y P Y T (配列番号271)のVL CDR3

アミノ酸配列(US 2015/0210769の表1に開示の配列番号32)を含むVL、  
 (c)GYTFTTYWMH(配列番号272)のVH CDR1アミノ酸配列(US 2015/0210769に開示の配列番号224)、配列番号262のVH CDR2アミノ酸配列および配列番号263のVH CDR3アミノ酸配列を含むVH、ならびに配列番号264のVL CDR1アミノ酸配列、配列番号265のVL CDR2アミノ酸配列、および配列番号266のVL CDR3アミノ酸配列を含むVL、または、  
 (d)配列番号272のVH CDR1アミノ酸配列、配列番号268のVH CDR2アミノ酸配列、および配列番号263のVH CDR3アミノ酸配列を含むVH、ならびに配列番号269のVL CDR1アミノ酸配列、配列番号270のVL CDR2アミノ酸配列、および配列番号271のVL CDR3アミノ酸配列を含むVL

10

## 【0792】

本明細書の下記に示す組合せにおいて、別の態様では、抗PD-1抗体分子は、(i)配列番号267、配列番号261または配列番号272から選択されるVH CDR1アミノ酸配列、配列番号268または配列番号262のVH CDR2アミノ酸配列および配列番号263のVH CDR3アミノ酸配列を含む重鎖可変領域(VH)、ならびに(ii)配列番号269または配列番号264のVL CDR1アミノ酸配列、配列番号270または配列番号265のVL CDR2アミノ酸配列および配列番号271または配列番号266のVL CDR3アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(VL)を含む。

20

## 【0793】

ある態様では、抗PD-1抗体分子は、配列番号267のVH CDR1アミノ酸配列を含む。別の態様では、抗PD-1抗体分子は、配列番号261のVH CDR1アミノ酸配列を含む。さらに別の態様では、抗PD-1抗体分子は、配列番号272のVH CDR1アミノ酸配列を含む。

## 【0794】

他の態様では、PD-1阻害剤は、ニボルマブ、ペムプロリズマブまたはピジリズマブから選択される抗PD-1抗体である。

## 【0795】

ある態様では、抗PD-1抗体は、ニボルマブである。ニボルマブの代替的名称として、MDX-1106、MDX-1106-04、ONO-4538またはBMS-936558が挙げられる。ある態様では、抗PD-1抗体は、ニボルマブ(CAS登録番号：946414-94-4)である。ニボルマブは、PD-1を特異的にブロックする完全ヒトIgG4モノクローナル抗体である。ニボルマブ(クローン5C4)およびPD-1に特異的に結合する他のヒトモノクローナル抗体は、US 8,008,449およびWO 2006/121168に開示されている。ある態様では、PD-1の阻害剤はニボルマブであり、本明細書に開示の配列(またはそれと実質的に同一もしくは類似の配列、例えば、特定された配列と少なくとも85%、90%、95%以上同一の配列)を有している。

30

## 【0796】

ニボルマブの重鎖および軽鎖アミノ酸配列は、以下の通りである：

重鎖(配列番号304)

QVQLVESGGGVVQGRSLRLDCKASGIFTFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVI WYDGSKRYYADSVKGRFTISRDN SKNTLF LQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFLPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNV D HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKP KDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

40

軽鎖(配列番号305)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

50

## 【0797】

ある態様では、抗PD-1抗体は、ペムプロリズマブである。ペムプロリズマブ[ランプロリズマブ(Lambrolizumab)とも称される、MK-3475、MK03475、SCH-900475またはKEYTRUDA(登録商標);Merck]は、PD-1に結合するヒト化IgG4モノクローナル抗体である。ペムプロリズマブおよび他のヒト化抗PD-1抗体は、Hamid, O. et al. (2013) New England Journal of Medicine 369(2): 134-44、US8,354,509およびWO2009/114335に開示されている。

ペムプロリズマブの重鎖および軽鎖アミノ酸配列は、以下の通りである：

重鎖(配列番号306)

QVQLVQSGVE VKKPGASVKV SCKASGYTFT NYYMYWVRQA PGQGLEWMGG 50  
 INPSNGGTNF NEKFKNRVTL TTDSSTTTAY MELKSLQFDD TAVYYCARRD 100  
 YRFDMGFDYW GQGTTVTVSS ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK 150  
 DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT 200  
 YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT 250  
 LMSRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY 300  
 RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTIKAK GQPREPQVYT 350  
 LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS 400  
 DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSLGK 447

10

軽鎖(配列番号307)

EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASKGVS TSGYSYLHWY QKPGQAPRL 50  
 LIYLAAYLES GVPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQHSRDLPL 100  
 TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVCLL NNFYPREAKV 150  
 QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLKADY EKHKVYACEV 200  
 THQGLSSPVT KSFNRGEC 218

20

## 【0798】

ある態様では、PD-1の阻害剤は、例えば、US8,354,509およびWO2009/114335に開示されているペムプロリズマブであり、本明細書に開示の配列(またはそれと実質的に同一もしくは類似の配列、例えば、特定された配列と少なくとも85%、90%、95%以上同一の配列)を有している。

## 【0799】

ある態様では、抗PD-1抗体は、ピジリズマブである。ピジリズマブ(CT-011; Cure Tech)は、PD-1に結合するヒト化IgG1kモノクローナル抗体である。ピジリズマブおよび他のヒト化抗PD-1モノクローナル抗体は、WO2009/101611に開示されている。

30

## 【0800】

他の抗PD-1抗体としては、特に、AMP514(Amplimmune)、例えばUS8,609,089、US2010028330、および/またはUS20120114649に開示されている抗PD-1抗体が挙げられる。

## 【0801】

ある態様では、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の細胞外もしくはPD-1結合部分を含むイムノアドヘシン]である。ある態様では、PD-1阻害剤は、AMP-224(B7-DCIg、Amplimmune、例えば、WO2010/027827およびWO2011/066342に開示)である。AMP-224は、PD-1とB7-H1との間の相互作用をブロックするPD-L2 Fc融合可溶性受容体である。

40

## 【0802】

例示的なPD-L1またはPD-L2阻害剤

ある態様では、PD-L1阻害剤は、抗体分子、例えば、本明細書に記載の抗PD-L1抗体分子である。ある態様では、抗PD-L1抗体分子は、本明細書に開示の概要のセクションおよび「例示的な抗PD-L1抗体分子」と題されたセクションに列挙された抗

50

体分子から選択される。

【0803】

他の態様では、PD-L1阻害剤は、YW243.55.S70、MPDL3280A、MEDI-4736、MSB-0010718C、またはMDX-1105から選択される。

【0804】

ある態様では、抗PD-L1抗体は、MSB0010718Cである。MSB0010718C(A09-246-2; Merck Seronoとも参照される)は、PD-L1に結合するモノクローナル抗体である。ペムプロリズマブおよび他のヒト化抗PD-L1抗体は、WO2013/079174に開示されており、本明細書に開示の配列(またはそれと実質的に同一もしくは類似の配列、例えば、特定された配列と少なくとも85%、90%、95%以上同一の配列)を有している。MSB0010718Cの重鎖および軽鎖アミノ酸配列は、少なくとも

重鎖(配列番号308)(WO2013/079174に開示の配列番号24)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLEWVSSIYPSGGITFYADKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWGQGLVTVSS

軽鎖(配列番号309)(WO2013/079174に開示の配列番号25)

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGINVSWYQQHPGKAPKLMIIYDVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTRVFGTGTKVTVL

を含む。

【0805】

ある態様では、PD-L1阻害剤はYW243.55.S70である。YW243.55.S70抗体は、WO2010/077634に記載の抗PD-L1(配列番号20および21にそれぞれ示される重鎖および軽鎖可変領域配列)であって、その文献に開示の配列(またはそれと実質的に同一もしくは類似の配列、例えば、特定された配列と少なくとも85%、90%、95%以上同一の配列)を有する。

【0806】

ある態様では、PD-L1阻害剤は、MDX-1105である。BMS-936559としても知られるMDX-1105は、WO2007/005874に記載の抗PD-L1抗体であり、その文献に開示の配列(またはそれと実質的に同一もしくは類似の配列、例えば、特定された配列と少なくとも85%、90%、95%以上同一の配列)を有する。

【0807】

ある態様では、PD-L1阻害剤は、MDPL3280A(Genentech/Roche)である。MDPL3280Aは、PD-L1に結合するヒトFc最適化IgG1モノクローナル抗体である。MDPL3280AおよびPD-L1に対する他のヒトモノクローナル抗体は、米国特許第7,943,743号および米国特許出願公開第20120039906号に開示されている。

【0808】

他の態様では、PD-L2阻害剤は、AMP-224である。AMP-224は、PD-1とB7-H1との間の相互作用をブロックするPD-L2Fc融合可溶性受容体(B7-DCIg; Amimmune; 例えばWO2010/027827およびWO2011/066342に開示されている)である。

【0809】

例示的なLAG-3阻害剤

ある態様では、本明細書に開示の組合せは、LAG-3阻害剤、例えば、本明細書に記載の抗LAG-3抗体を含む。ある態様では、LAG-3阻害剤の組合せは、PD-L1阻害剤、例えば、本明細書に記載の抗PD-L1抗体分子を含む。ある態様では、抗LAG-3抗体と抗PD-L1抗体との組合せは、別々の抗体として存在する。他の態様では、抗LAG-3抗体と抗PD-L1抗体とは、同じ抗体分子で、例えば、二重特異性また

10

20

30

40

50

は多重特異性抗体分として存在する。

【0810】

ある態様では、本明細書に記載の組合せは、LAG-3阻害剤を含む。ある態様では、組合せは、がん、例えば、本明細書に記載のがん、例えば、固形腫瘍または血液悪性疾患を処置するために使用される。

【0811】

ある態様では、抗LAG-3抗体は、参照によりその全体が組み込まれる2015年3月13日出願の「Antibody Molecules to LAG-3 and Uses Thereof」と題されたUS2015/0259420に開示された抗LAG-3抗体分子である。ある態様では、抗LAG-3抗体分子は、BAP050-hum01、BAP050-hum02、BAP050-hum03、BAP050-hum04、BAP050-hum05、BAP050-hum06、BAP050-hum07、BAP050-hum08、BAP050-hum09、BAP050-hum10、BAP050-hum11、BAP050-hum12、BAP050-hum13、BAP050-hum14、BAP050-hum15、BAP050-hum16、BAP050-hum17、BAP050-hum18、BAP050-hum19、BAP050-hum20、huBAP050(Ser)(例えば、BAP050-hum01-Ser、BAP050-hum02-Ser、BAP050-hum03-Ser、BAP050-hum04-Ser、BAP050-hum05-Ser、BAP050-hum06-Ser、BAP050-hum07-Ser、BAP050-hum08-Ser、BAP050-hum09-Ser、BAP050-hum10-Ser、BAP050-hum11-Ser、BAP050-hum12-Ser、BAP050-hum13-Ser、BAP050-hum14-Ser、BAP050-hum15-Ser、BAP050-hum18-Ser、BAP050-hum19-Ser、またはBAP050-hum20-Ser)、BAP050-クローン-F、BAP050-クローン-G、BAP050-クローン-H、BAP050-クローン-I、またはBAP050-クローン-Jのいずれかのアミノ酸配列、またはUS2015/0259420の表1に記載の配列、または表1のヌクレオチド配列によってコードされる配列、または前記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%以上同一)の配列を含む、少なくとも1つもしくは2つの重鎖可変ドメイン(定常領域を含んでもよい)、少なくとも1つもしくは2つの軽鎖可変ドメイン(定常領域を含んでもよい)、または両方を含む。

10

20

30

【0812】

さらに別の態様では、抗LAG-3抗体分子は、本明細書に記載の抗体、例えば、BAP050-hum01、BAP050-hum02、BAP050-hum03、BAP050-hum04、BAP050-hum05、BAP050-hum06、BAP050-hum07、BAP050-hum08、BAP050-hum09、BAP050-hum10、BAP050-hum11、BAP050-hum12、BAP050-hum13、BAP050-hum14、BAP050-hum15、BAP050-hum16、BAP050-hum17、BAP050-hum18、BAP050-hum19、BAP050-hum20、huBAP050(Ser)(例えば、BAP050-hum01-Ser、BAP050-hum02-Ser、BAP050-hum03-Ser、BAP050-hum04-Ser、BAP050-hum05-Ser、BAP050-hum06-Ser、BAP050-hum07-Ser、BAP050-hum08-Ser、BAP050-hum09-Ser、BAP050-hum10-Ser、BAP050-hum11-Ser、BAP050-hum12-Ser、BAP050-hum13-Ser、BAP050-hum14-Ser、BAP050-hum15-Ser、BAP050-hum18-Ser、BAP050-hum19-Ser、またはBAP050-hum20-Ser)、BAP050-クローン-F、BAP050-クローン-G、BAP050-クローン-H、BAP050-クローン-I

40

50

、またはBAP050 - クローン - Jのいずれかから選択される抗体、またはUS2015 / 0259420の表1に記載の配列、または表1のヌクレオチド配列によってコードされる配列、または前記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%以上同一)の配列の重鎖可変領域および/または軽鎖可変領域からの少なくとも1つ、2つ、または3つの相補性決定領域(CDR)を含む。

【0813】

さらに別の態様では、抗LAG - 3抗体分子は、US2015 / 0259420の表1に示されるアミノ酸配列または表1のヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域からの少なくとも1つ、2つ、または3つのCDR(または集約的に全てのCDR)を含む。ある態様では、1つまたは複数のCDR(または集約的に全てのCDR)は、表1に示されるアミノ酸配列または表1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と比較して1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つまたはより多くの変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する。

10

【0814】

さらに別の態様では、抗LAG - 3抗体分子は、US2015 / 0259420の表1に示されるアミノ酸配列または表1のヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域からの少なくとも1つ、2つまたは3つのCDR(または集約的に全てのCDR)を含む。ある態様では、1つまたは複数のCDR(または集約的に全てのCDR)は、表1に示されるアミノ酸配列または表1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と比較して1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つまたはより多くの変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する。ある特定の態様では、抗PD - L1抗体分子は、軽鎖CDRの置換、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。

20

【0815】

別の態様では、抗LAG - 3抗体分子は、US2015 / 0259420の表1に示されるアミノ酸配列またはUS2015 / 0259420の表1のヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖可変領域からの少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つまたは6つのCDR(または集約的に全てのCDR)を含む。ある態様では、1つまたは複数のCDR(または集約的に全てのCDR)は、表1に示されるアミノ酸配列または表1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と比較して1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つまたはより多くの変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する。

30

【0816】

ある態様では、抗LAG - 3抗体分子は、

(a) GFTLTNY(配列番号274)(US2015 / 0259420の表1に開示の配列番号4)のVH CDR1アミノ酸配列、NTDTGE(配列番号281)(US2015 / 0259420の表1に開示の配列番号5)のVH CDR2アミノ酸配列およびNPPYYYGTTNNAEAMDY(配列番号277)(US2015 / 0259420の表1に開示の配列番号3)のVH CDR3アミノ酸配列を含む重鎖可変領域(VH)、ならびにSQDISNY(配列番号282)(US2015 / 0259420の表1に開示の配列番号13)のVL CDR1アミノ酸配列、YTS(配列番号283)(US2015 / 0259420の表1に開示の配列番号14)のVL CDR2アミノ酸配列、およびYYNLPW(配列番号284)(US2015 / 0259420の表1に開示の配列番号15)のVL CDR3アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(VL)、

40

(b) NYGMN(配列番号273)(US2015 / 0259420の表1に開示の配列番号1)のVH CDR1アミノ酸配列、WINTDTGEPTYADDFKG(配列番号276)(US2015 / 0259420の表1に開示の配列番号2)のVH CDR2アミノ酸配列および配列番号277のVH CDR3アミノ酸配列を含むVH、ならびにSSQDISNYLN(配列番号278)(US2015 / 0259420の表1に開示の

50

配列番号 10) の V L C D R 1 アミノ酸配列、 Y T S T L H L (配列番号 279) (U S 2015 / 0259420 の表 1 に開示の配列番号 11) の V L C D R 2 アミノ酸配列および Q Q Y Y N L P W T (配列番号 280) (U S 2015 / 0259420 の表 1 に開示の配列番号 12) の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む V L、

(c) G F T L T N Y G M N (配列番号 275) (U S 2015 / 0259420 に開示の配列番号 286) の V H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 281 の V H C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 277 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む V H、ならびに配列番号 282 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 283 の V L C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 284 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む V L、または、

(d) 配列番号 275 の V H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 276 の V H C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 277 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む V H、ならびに配列番号 278 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 279 の V L C D R 2 アミノ酸配列、および配列番号 280 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む V L を含む。

#### 【0817】

本明細書の下記で示す組合せにおいて、別の態様では、抗 L A G - 3 抗体分子は、

(i) 配列番号 273、配列番号 274 または配列番号 275 から選択される V H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 276 の V H C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 277 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む重鎖可変領域 (V H)、ならびに

(ii) 配列番号 278 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 279 の V L C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 280 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 (V L) を含む。

#### 【0818】

本明細書の下記で示す組合せにおいて、さらに別の態様では、抗 L A G - 3 抗体分子は、

(i) 配列番号 273、配列番号 274 または配列番号 275 から選択される V H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 281 の V H C D R 2 アミノ酸配列、および配列番号 277 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む重鎖可変領域 (V H)、ならびに

(ii) 配列番号 282 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 283 の V L C D R 2 アミノ酸配列、および配列番号 284 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 (V L) を含む。

#### 【0819】

ある態様では、抗 L A G - 3 抗体分子は、配列番号 273 の V H C D R 1 アミノ酸配列を含む。別の態様では、抗 L A G - 3 抗体分子は、配列番号 274 の V H C D R 1 アミノ酸配列を含む。さらに別の態様では、抗 L A G - 3 抗体分子は、配列番号 275 の V H C D R 1 アミノ酸配列を含む。

#### 【0820】

ある態様では、抗 L A G - 3 抗体は、B M S - 986016 である。B M S - 986016 (B M S 986016 ; Bristol-Myers Squibb と称される) は、L A G - 3 に結合するモノクローナル抗体である。B M S - 986016 および他のヒト化抗 L A G - 3 抗体は、U S 2011 / 0150892、W O 2010 / 019570 および W O 2014 / 008218 に開示されている。

#### 【0821】

例示的な T I M - 3 阻害剤

ある態様では、本明細書に開示の組合せは、T I M - 3 阻害剤、例えば、本明細書に記載の抗 T I M - 3 抗体を含む。ある態様では、T I M - 3 阻害剤の組合せは、P D - L 1 阻害剤、例えば、本明細書に記載の抗 P D - L 1 抗体分子を含む。諸態様では、抗 T I M - 3 抗体と抗 P D - L 1 抗体との組合せは、別々の抗体として存在する。他の態様では、

抗TIM-3抗体と抗PD-L1抗体とは、同じ抗体分子で、例えば、二重特異性または多重特異性抗体分子として存在する。

【0822】

ある態様では、TIM-3阻害剤は、参照によりその全体が組み込まれる「Antibody Molecules to TIM-3 and Uses Thereof」と題された2015年8月6日公開のUS2015/0218274に開示された抗TIM-3抗体分子である。

【0823】

ある態様では、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-hum23のアミノ酸配列、またはUS2015/0218274の表1~4に記載の配列、または表1~4のヌクレオチド配列によってコードされる配列、または前記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%以上同一)の配列を含む少なくとも1つもしくは2つの重鎖可変ドメイン(定常領域を含んでもよい)、少なくとも1つもしくは2つの軽鎖可変ドメイン(定常領域を含んでもよい)または両方を含む。抗TIM-3抗体分子は、US2015/0218274に示される重鎖、軽鎖もしくは両方からのリーダー配列またはそれと実質的に同一の配列を含んでもよい。

10

20

【0824】

さらに別の態様では、抗TIM-3抗体分子は、本明細書に記載の抗体、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US2015/0218274の表1~4に記載の配列、または表1~4のヌクレオチド配列によってコードされる配列、または前記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%以上同一)の配列の重鎖可変領域および/または軽鎖可変領域からの少なくとも1つ、2つ、または3つの相補性決定領域(CDR)を含む。

30

【0825】

さらに別の態様では、抗TIM-3抗体分子は、US2015/0218274の表1~4に示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ってコードされるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域からの少なくとも1つ、2つ、または3つのCDR(または集約的に全てのCDR)を含む。ある態様では、1つまたは複数のCDR(または集約的に全てのCDR)は、表1~4に示されるアミノ酸配列または表1~4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と比較して1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つまたはより多くの変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する。

40

【0826】

さらに別の態様では、抗TIM-3抗体分子は、US2015/0218274の表1~4に示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ってコードされるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域からの少なくとも1つ、2つ、または3つのCDR(また

50

は集約的に全てのCDR)を含む。ある態様では、1つまたは複数のCDR(または集約的に全てのCDR)は、表1~4に示されるアミノ酸配列または表1~4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と比較して1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つまたはより多くの変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する。ある特定の態様では、抗TIM-3抗体分子は、軽鎖CDRの置換、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。

【0827】

別の態様では、抗TIM-3抗体分子は、US2015/0218274の表1~4に示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ってコードされるアミノ酸配列を含む重鎖および軽鎖可変領域からの少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つまたは6つのCDR(または集約的に全てのCDR)を含む。ある態様では、1つまたは複数のCDR(または集約的に全てのCDR)は、表1~4に示されるアミノ酸配列または表1~4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と比較して1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つまたはより多くの変化、例えば、アミノ酸置換または欠失を有する。

【0828】

ある態様では、抗TIM-3抗体分子は、

(a)GYFTSY(配列番号285)(US2015/0218274の表1~4に開示の配列番号9)から選択されるVH CDR1アミノ酸配列、YPGNGD(配列番号286)(US2015/0218274の表1~4に開示の配列番号10)のVH CDR2アミノ酸配列、およびVGGAFPMDY(配列番号287)(US2015/0218274の表1~4に開示の配列番号5)のVH CDR3アミノ酸配列を含む重鎖可変領域(VH)、ならびにSESV EY YG TSL(配列番号288)(US2015/0218274の表1~4に開示の配列番号12)のVL CDR1アミノ酸配列、AAS(配列番号289)(US2015/0218274の表1~4に開示の配列番号13)のVL CDR2アミノ酸配列、およびSRKDP S(配列番号290)(US2015/0218274の表1~4に開示の配列番号14)のVL CDR3アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(VL)、

(b)SYNMH(配列番号291)(US2015/0218274の表1~4に開示の配列番号3)のVH CDR1アミノ酸配列、DIYPGNGDTSYNQKFKG(配列番号292)(US2015/0218274の表1~4に開示の配列番号4)のVH CDR2アミノ酸配列および配列番号287のVH CDR3アミノ酸配列を含むVH、ならびにRASESV EY YG TSLMQ(配列番号293)(US2015/0218274の表1~4に開示の配列番号6)のVL CDR1アミノ酸配列、AASNVES(配列番号294)(US2015/0218274の表1~4に開示の配列番号7)のVL CDR2アミノ酸配列、およびQQSRKDPST(配列番号295)(US2015/0218274の表1~4に開示の配列番号8)のVL CDR3アミノ酸配列を含むVL、

(c)配列番号285から選択されるVH CDR1アミノ酸配列、YPGSGD(配列番号296)(US2015/0218274の表1~4に開示の配列番号25)のVH CDR2アミノ酸配列および配列番号287のVH CDR3アミノ酸配列を含むVH、ならびに配列番号288のVL CDR1アミノ酸配列、配列番号289のVL CDR2アミノ酸配列、および配列番号290のVL CDR3アミノ酸配列を含むVL、

(d)配列番号291から選択されるVH CDR1アミノ酸配列、DIYPGSGDTSYNQKFKG(配列番号297)(US2015/0218274の表1~4に開示の配列番号24)のVH CDR2アミノ酸配列および配列番号287のVH CDR3アミノ酸配列を含むVH、ならびに配列番号293のVL CDR1アミノ酸配列、配列番号294のVL CDR2アミノ酸配列および配列番号295のVL CDR3アミノ酸配列を含むVL、

(e)配列番号285から選択されるVH CDR1アミノ酸配列、YPGQGD(配列番号298)(US2015/0218274の表1~4に開示の配列番号31)のVH

10

20

30

40

50

C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 2 8 7 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む V H、  
 ならびに配列番号 2 8 8 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 2 8 9 の V L C D R  
 2 アミノ酸配列および配列番号 2 9 0 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む V L、または  
 ( f ) 配列番号 2 9 1 から選択される V H C D R 1 アミノ酸配列、D I Y P G Q G D T  
 S Y N Q K F K G (配列番号 2 9 9) ( U S 2 0 1 5 / 0 2 1 8 2 7 4 の表 1 ~ 4 に開示の  
 配列番号 3 0 ) の V H C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 2 8 7 の V H C D R 3 ア  
 ミノ酸配列を含む V H、ならびに配列番号 2 9 3 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番  
 号 2 9 4 の V L C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 2 9 5 の V L C D R 3 アミノ酸  
 配列を含む V L  
 を含む。

10

## 【 0 8 2 9 】

ある態様では、本明細書に記載の組合せは、T I M - 3 阻害剤を含む。ある態様では、  
 組合せは、がん、例えば、本明細書に記載のがん、例えば、固形腫瘍または血液悪性疾患  
 を処置するために使用される。

## 【 0 8 3 0 】

例示的な抗 T I M - 3 抗体は、米国特許第 8 , 5 5 2 , 1 5 6 号、W O 2 0 1 1 / 1 5 5  
 6 0 7、E P 2 5 8 1 1 1 3 および米国特許出願公開第 2 0 1 4 / 0 4 4 7 2 8 号に開示  
 されている。

## 【 0 8 3 1 】

例示的な C T L A - 4 阻害剤

ある態様では、本明細書に記載の組合せは、C T L A - 4 阻害剤を含む。ある態様では、  
 組合せは、がん、例えば、本明細書に記載のがん、例えば、固形腫瘍または血液悪性疾患  
 を処置するために使用される。

20

## 【 0 8 3 2 】

例示的な抗 C T L A - 4 抗体としては、トレメリムマブ ( P f i z e r から市販されて  
 いる I g G 2 モノクローナル抗体、旧称チシリムマブ、C P - 6 7 5 , 2 0 6 ) およびイピ  
 リムマブ ( C T L A - 4 抗体、M D X - 0 1 0 としても知られる、C A S 番号 : 4 7 7 2  
 0 2 - 0 0 - 9 ) が挙げられる。

## 【 0 8 3 3 】

ある態様では、組合せは、抗 P D - 1 抗体分子、例えば本明細書に記載の抗 P D - 1 抗  
 体分子と、抗 C T L A - 4 抗体、例えばイピリムマブとを含む。使用され得る例示的な用  
 量には、抗 P D - 1 抗体分子の約 1 ~ 1 0 m g / k g、例えば 3 m g / k g の用量、およ  
 び抗 C T L A - 4 抗体、例えばイピリムマブの約 3 m g / k g の用量が挙げられる。

30

## 【 0 8 3 4 】

他の例示的な抗 C T L A - 4 抗体は、例えば、米国特許第 5 , 8 1 1 , 0 9 7 号に開示さ  
 れている。

## 【 0 8 3 5 】

例示的な I A P 阻害剤

ある態様では、本明細書に記載の組合せは、アポトーシスタンパク質 ( I A P ) の阻害剤  
 の阻害剤を含む。ある態様では、組合せは、がん、例えば、本明細書に記載のがん、例え  
 ば固形腫瘍 (例えば、乳がん、卵巣がん、または膵臓がん)、例えば、血液悪性疾患 (例え  
 ば、多発性骨髄腫) を処置するために使用される。

40

## 【 0 8 3 6 】

ある態様では、I A P 阻害剤は、( S ) - N - ( ( S ) - 1 - シクロヘキシル - 2 - ( ( S ) -  
 2 - ( 4 - ( 4 - フルオロベンゾイル)チアゾル - 2 - イル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 -  
 オキソエチル) - 2 - (メチルアミノ)プロパンアミド (化合物 A 2 1 ) または米国特許第 8 ,  
 5 5 2 , 0 0 3 号に開示されている化合物である。

## 【 0 8 3 7 】

ある態様では、I A P 阻害剤、例えば ( S ) - N - ( ( S ) - 1 - シクロヘキシル - 2 - ( ( S ) -  
 2 - ( 4 - ( 4 - フルオロベンゾイル)チアゾル - 2 - イル)ピロリジン - 1 - イル) -

50

2 - オキソエチル) - 2 - (メチルアミノ)プロパンアミド(化合物 A 2 1)または米国特許第 8, 5 5 2, 0 0 3 号に開示されている化合物は、およそ 1 8 0 0 m g の用量で、例えば 1 週間に 1 回投与される。

【 0 8 3 8 】

例示的な E G F R 阻害剤

ある態様では、本明細書に記載の組合せは、上皮増殖因子受容体 (E G F R) の阻害剤を含む。ある態様では、組合せは、がん、例えば、本明細書に記載のがん、例えば、固形腫瘍 [例えば、肺がん (例えば、非小細胞肺がん)、膵臓がん、乳がん、または結腸がん] を処置するために使用される。

【 0 8 3 9 】

ある態様では、E G F R 阻害剤は、(R, E) - N - (7 - クロロ - 1 - (1 - (4 - (ジメチルアミノ)ブタ - 2 - エノイル)アゼパン - 3 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾル - 2 - イル) - 2 - メチルイソニコチンアミド(化合物 A 4 0)または P C T 公開 W O 2 0 1 3 / 1 8 4 7 5 7 に開示されている化合物である。

【 0 8 4 0 】

ある態様では、E G F R 阻害剤、例えば (R, E) - N - (7 - クロロ - 1 - (1 - (4 - (ジメチルアミノ)ブタ - 2 - エノイル)アゼパン - 3 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾル - 2 - イル) - 2 - メチルイソニコチンアミド(化合物 A 4 0)または P C T 公開 W O 2 0 1 3 / 1 8 4 7 5 7 に開示されている化合物は、例えば、1 日当たり、1 5 0 ~ 2 5 0 m g の用量で投与される。ある態様では、E G F R 阻害剤、例えば、(R, E) - N - (7 - クロロ - 1 - (1 - (4 - (ジメチルアミノ)ブタ - 2 - エノイル)アゼパン - 3 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾル - 2 - イル) - 2 - メチルイソニコチンアミド(化合物 A 4 0)または P C T 公開 W O 2 0 1 3 / 1 8 4 7 5 7 に開示されている化合物は、約 1 5 0、2 0 0 もしくは 2 5 0 m g または約 1 5 0 ~ 2 0 0 もしくは 2 0 0 ~ 2 5 0 m g の用量で投与される。

【 0 8 4 1 】

ある態様では、E G F R 阻害剤は、エルロチニブ、ゲフィチニブ、セツキシマブ、パニツムマブ、ネシツムマブ、P F - 0 0 2 9 9 8 0 4、ニモツズマブ、または R O 5 0 8 3 9 4 5 の 1 つまたは複数から選択される。

【 0 8 4 2 】

例示的な m T O R 阻害剤

ある態様では、本明細書に記載の組合せは、ラパマイシン (m T O R) の標的の阻害剤を含む。ある態様では、組合せは、がん、例えば、本明細書に記載のがん、例えば、固形腫瘍 [例えば、前立腺がん、乳がん、脳がん、膀胱がん、膵臓がん、腎がん、または肝臓がん、肺がん (例えば、小細胞肺がんまたは非小細胞肺がん)、気道 / 胸部がん、肉腫、骨がん、非小細胞肺がん、内分泌がん、星状細胞腫、子宮頸部がん、神経系がん、胃がん、またはメラノーマ]、例えば、血液悪性疾患 [例えば、白血病 (例えば、リンパ球性白血病)、例えば、リンパ腫、または例えば、多発性骨髄腫] を処置するために使用される。

【 0 8 4 3 】

ある態様では、m T O R 阻害剤は、ダクトリシブ(化合物 A 4)、または 8 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - メチル - 1 - (4 - ピペラジン - 1 - イル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 3 - ジヒドロ - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 2 - オン(化合物 A 4 1)、または P C T 公開 W O 2 0 0 6 / 1 2 2 8 0 6 に開示されている化合物である。

【 0 8 4 4 】

ある態様では、m T O R 阻害剤は、エベロリムス [A F I N I T O R (登録商標) ; 化合物 A 3 6 としても知られる]、または P C T 公開 W O 2 0 1 4 / 0 8 5 3 1 8 に開示されている化合物である。

【 0 8 4 5 】

ある態様では、m T O R 阻害剤、例えば、エベロリムス(化合物 A 3 6)または P C T 公

10

20

30

40

50

開WO2014/085318に開示されている化合物が、約2.5~20mg/日の用量で投与される。ある態様では、TOR阻害剤、例えば、エベロリムス(化合物A36)またはPCT公開WO2014/085318に開示されている化合物は、約2.5、5、10または20mg/日、例えば約2.5~5、5~10または10~20mg/日の用量で投与される。

#### 【0846】

ある態様では、mTOR阻害剤は、ラパマイシン、テムシロリムス[TORISEL(登録商標)]、AZD8055、BEZ235、BGT226、XL765、PF-4691502、GDC0980、SF1126、OSI-027、GSK1059615、KU-0063794、WYE-354、パロミド(Palomid)529(P529)、PF-04691502、またはPKI-587、リダホロリムス[正式にはデフォロリムスとして知られる、(1R,2R,4S)-4-[(2R)-2[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-ジヒドロキシ-19,30-ジメトキシ-15,17,21,23,29,35-ヘキサメチル-2,3,10,14,20-ペンタオキソ-11,36-ジオキサ-4-アザトリシクロ[30.3.1.0<sup>4,9</sup>]ヘキサトリアコンタ-16,24,26,28-テトラエン-12-イル]プロピル]-2-メトキシシクロヘキシルジメチルホスフィネート、AP23573およびMK8669としても知られる、およびPCT公開WO03/064383に記載];エベロリムス[AFINITOR(登録商標)またはRAD001];ラパマイシン[AY22989、SIROLIMUS(登録商標)];セマピモド(CAS登録番号:164301-51-3);(5-{2,4-ビス[(3S)-3-メチルホルホリン-4-イル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル}-2-メトキシフェニル)メタノール(AZD8055);2-アミノ-8-[trans-4-(2-ヒドロキシエトキシ)シクロヘキシル]-6-(6-メトキシ-3-ピリジニル)-4-メチル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(PF04691502、CAS登録番号:1013101-36-4);N<sup>2</sup>-[1,4-ジオキソ-4-[[4-(4-オキソ-8-フェニル-4H-1-ベンゾピラン-2-イル)ホルホリニウム-4-イル]メトキシ]ブチル]-L-アルギニルグリシル-L-アスパルチル-L-セリン分子内塩(SF1126、CAS登録番号:936487-67-1)またはXL765(SAR245409)の1つまたは複数から選択される。

#### 【0847】

他の例示的なmTOR阻害剤としては、限定されないが、テムシロリムス;AP23573およびMK8669としても知られるリダホロリムス(1R,2R,4S)-4-[(2R)-2[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-ジヒドロキシ-19,30-ジメトキシ-15,17,21,23,29,35-ヘキサメチル-2,3,10,14,20-ペンタオキソ-11,36-ジオキサ-4-アザトリシクロ[30.3.1.0<sup>4,9</sup>]ヘキサトリアコンタ-16,24,26,28-テトラエン-12-イル]プロピル]-2-メトキシシクロヘキシルジメチルホスフィネート、エベロリムス(RAD001);ラパマイシン(AY22989);セマピモド;(5-{2,4-ビス[(3S)-3-メチルホルホリン-4-イル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル}-2-メトキシフェニル)メタノール(AZD8055);2-イミノ-8-[trans-4-(2-ヒドロキシエトキシ)シクロヘキシル]-6-(6-メトキシ-3-ピリジニル)-4-メチル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(PF04691502);およびN<sup>2</sup>-[1,4-ジオキソ-4-[[4-(4-オキソ-8-フェニル-4H-1-ベンゾピラン-2-イル)ホルホリニウム-4-イル]メトキシ]ブチル]-L-アルギニルグリシル-L-アスパルチル-L-セリン-(配列番号360)、分子内塩(SF1126)、およびXL765が挙げられる。

#### 【0848】

例示的なIL-15アゴニスト

ある態様では、本明細書に記載の組合せは、インターロイキン-15(IL-15)アゴ

ニストを含む。ある態様では、組合せは、がん、例えば、本明細書に記載のがん、例えば、固形腫瘍(例えば、不応性固形腫瘍)[例えば、メラノーマ(例えば、転移性または進行性メラノーマ)、腎臓がん(例えば、腎細胞がん)、非小細胞肺癌、扁平上皮頭頸部がん、または膀胱がん(例えば、非筋層浸潤性膀胱がん)]、例えば、血液悪性疾患[例えば、白血病、例えば、急性骨髄性白血病(例えば、不応性もしくは再発性急性骨髄性白血病)、例えば、リンパ腫、例えば、非ホジキンリンパ腫(例えば、再発性/不応性低悪性度B細胞非ホジキンリンパ腫)、例えば、または多発性骨髄腫(例えば、再発性または不応性多発性骨髄腫)]を処置するために使用される。

#### 【0849】

ウイルス感染後、単核食細胞(および一部の他の細胞種)により分泌されるIL-15は、Tおよびナチュラルキラー細胞の活性化および増殖を制御する。このサイトカインは、マスト細胞、T細胞、および樹状上皮T細胞において、JAKキナーゼシグナル伝達経路を介して、転写活性化剤STAT3、STAT5、およびSTAT6の活性化を誘導する。IL-15およびインターロイキン-2(IL-2)は、構造的に類似しており、多くの生物学的活性を共有し、両方とも共通のヘマトポエチン受容体サブユニットに結合し、互いの活性を負に制御し得る。CD8+メモリーT細胞数は、IL-15とIL-2との間のバランスによって制御され得る。

10

#### 【0850】

ある態様では、IL-15アゴニストは、組換えヒトIL-15(rhIL-15)、例えば、CYP0150(Cytune)である。CYP0150は、ヒトアルファ鎖受容体(trans提示)のSushi+ドメインに連結しているヒトIL-15からなる組換えタンパク質である。

20

#### 【0851】

CYP0150は、例えば、PCT公開WO2007/046006に開示されている。CYP0150は、

```
MAPRRARGCRTLGLPALLLLLLLLLRPPATRGDYKDDDDKIEGRITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAG
TSSLTECVLNKATNVAHWTTTPSLKCIDRALVHQRPAAPPSSGGGGSGGGGSLQNWVNIIDLKKEIDLQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVLSLESGDASIHDTVENLII LANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS(配列番号310)
```

のアミノ酸配列(WO2007/046006に配列番号60として開示)または

30

```
MDSKGSSQKAGSRLLLLLVSNLLLCQGVVSTTRDYKDDDDKIEGRNWWVNIIDLKKEIDLQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVLSLESGDASIHDTVENLII LANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSLQITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTTPSLKCIDRALVHQRPAAPP(配列番号311)
```

のアミノ酸配列(WO2007/046006に配列番号62として開示)を有する。

#### 【0852】

ある態様では、IL-15アゴニストは、ALT-803(Altor Bioscience)である。ALT-803は、IL-15N72DおよびIL-15R<sub>Su/Fc</sub>融合タンパク質を共発現する高収率組換え哺乳動物細胞株から産生されたIL-15N72D:IL-15R<sub>Su/Fc</sub>可溶性複合体である。IL-15突然変異体(N72D)は、向上したIL-15生物活性を有する(Zhu et al. 2009, J Immunol. 183:3598)。IL-15N72D突然変異体およびIL-15R<sub>Su/Fc</sub>の可溶性ドメインは、安定なヘテロ二量体複合体を溶液中で形成することができ、この複合体は、非複合体化IL-15と比較して増加した生物活性(およそ25倍の活性)を示す。ALT-803は、例えば、PCT公開WO2012/040323および米国特許第8,507,222号に開示されている。

40

#### 【0853】

ある態様では、IL-15アゴニストは、hetIL-15(Admune)である。HetIL-15は、ヘテロ二量体ヒトIL-15(IL-15/sIL-15Ra)である。HetIL-15は、例えば、PCT公開WO2009/002562およびWO20

50

14 / 066527に開示されている。

【0854】

例示的なCD40アゴニスト

ある態様では、組合せは、CD40アゴニストを含む。ある態様では、組合せは、がん、例えば、本明細書に記載のがん、例えば、固形腫瘍(例えば、肺がん、食道癌、メラノーマ、または腎細胞癌)、例えば、血液悪性疾患[例えば、白血病[例えば、慢性リンパ性白血病(CLL)]、例えば、リンパ腫(例えば、非ホジキンリンパ腫)、例えば、または多発性骨髄腫]を処置するために使用される。

【0855】

ある態様では、CD40アゴニストは、ADC-1013(Alligator/BioInvent)である。ADC-1013は、ヒトCD40に対する完全ヒトIgGアゴニスト性モノクローナル抗体である。Bリンパ球の表面に見出される内在性膜タンパク質であるCD40は、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーの一員であり、いくつかのがん、例えば、B細胞悪性腫瘍において高発現している。CD40アゴニスト、例えば、抗CD40抗体は、T細胞ヘルパー活性(Ridge, J. et al. (1998) Nature 393: 474-478)を効果的に置換することができる。

10

【0856】

ADC-1013は、例えば、PCT公開WO2015/091853に開示されている。ADC-1013クローンは、例えば、1136/1137、1132/1133、1148/1149、1140/1135、1134/1135、1107/1108、1142/1135、1146/1147、および1150/1151を含む。

20

【0857】

1132/1133の重鎖可変領域は、  
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIGSYGGGTYADSVKGRFTISRDNKNTLY  
LQMNSLRAEDTAVYYCARYVNFQMDYWGQGTLLVTVSS(配列番号312)

のアミノ酸配列を有する(WO2015/091853に配列番号65として開示)。1132/1133の軽鎖可変領域は、

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPE  
DFATYYCQQYGRNPPTFGQGTKLEIK(配列番号313)

のアミノ酸配列を有する(WO2015/091853に配列番号66として開示)。1132/1133の重鎖CDR1は、アミノ酸配列GFTFSSYA(配列番号314)(WO2015/091853に配列番号13として開示)を有する。1132/1133の重鎖CDR2は、アミノ酸配列IGSYGGGT(配列番号315)(WO2015/091853に配列番号14として開示)を有する。1132/1133の重鎖CDR3は、アミノ酸配列ARYVNFQMDY(配列番号316)(WO2015/091853に配列番号15として開示)を有する。1132/1133の軽鎖CDR1は、アミノ酸配列QSSSY(配列番号317)(WO2015/091853に配列番号16として開示)を有する。1132/1133の軽鎖CDR2は、アミノ酸配列AAS(配列番号289)(WO2015/091853に配列番号17として開示)を有する。1132/1133の軽鎖CDR3は、アミノ酸配列QQYGRNPPT(配列番号318)(WO2015/091853に配列番号18として開示)を有する。

30

40

【0858】

1107/1108の重鎖可変領域は、  
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGTYADSVKGRFTISRDNKNTLY  
LQMNSLRAEDTAVYYCARRVWGFQYWGQGTLLVTVSS(配列番号319)

のアミノ酸配列を有する(WO2015/091853に配列番号79として開示)。1107/1108の軽鎖可変領域は、(配列番号320)

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQ  
PEDFATYYCQQYGVYPPTFGQGTKLEIK

のアミノ酸配列を有する(WO2015/091853に配列番号80として開示)。11

50

07/1108の重鎖CDR1は、GFTFSSYAのアミノ酸配列(配列番号314)(WO2015/091853に配列番号55として開示)を有する。1107/1108の重鎖CDR2は、ISGSGGSTのアミノ酸配列(配列番号321)(WO2015/091853に配列番号56として開示)を有する。1107/1108の重鎖CDR3は、アミノ酸配列ARRVWGFY(配列番号322)(WO2015/091853に配列番号57として開示)を有する。1107/1108の軽鎖CDR1は、アミノ酸配列QSSSY(配列番号317)(WO2015/091853に配列番号58として開示)を有する。1107/1108の軽鎖CDR2は、アミノ酸配列AAS(配列番号289)(WO2015/091853に配列番号59として開示)を有する。1107/1108の軽鎖CDR3は、アミノ酸配列QQYGVYPFT(配列番号323)(WO2015/091853に配列番号60として開示)を有する。

10

## 【0859】

ある態様では、CD40アゴニストは、ISF35である。ISF35は、キメラCD154である。ISFは、PCT公開WO2003/099340およびWO2008/070743に開示されている。

## 【0860】

ある態様では、CD40アゴニストは、ダセツズマブである。ダセツズマブは、SGN-40またはhuS2C6としても知られる。ダセツズマブは、CD40を標的とするヒト化モノクローナル抗体である。ダセツズマブは、例えば、Advani et al. J Clin Oncol. 2009;27(26):4371-7およびKhubchandani et al. Curr Opin Investig Drugs. 2009;10(6):579-87に開示されている。

20

## 【0861】

ある態様では、CD40アゴニストは、ルカツムマブ(CAS登録番号:903512-50-5)である。ルカツムマブは、CHIR-12.12またはHCD-122としても知られる。ルカツムマブは、CD40を過剰発現している細胞において、CD40に結合し、CD40を阻害し、それによりCD40リガンド誘導細胞増殖を阻害し、抗体依存性細胞傷害活性(ADCC)を介して細胞溶解を引き起こす。ルカツムマブは、例えば、Tai et al. Cancer Res. 2005;65(13):5898-906に開示されている。

## 【0862】

抗CD40抗体は、T細胞ヘルパー活性を効果的に置換することができ(Ridge, J. et al. (1998) Nature 393: 474-478)、PD-1抗体と組み合わせて使用することができる(Ito, N. et al. (2000) Immunobiology 201(5)527-40)。

30

## 【0863】

例示的なOX40アゴニスト

ある態様では、本明細書に記載の組合せは、OX40アゴニストを含む。ある態様では、組合せは、がん、例えば、本明細書に記載のがん、例えば、固形腫瘍(例えば、乳がん、メラノーマ、頭頸部がん、または前立腺がん)、例えば、血液悪性疾患[例えば、リンパ腫(例えば、B細胞リンパ腫)]を処置するために使用される。

## 【0864】

CD134としても知られるOX40は、細胞表面糖タンパク質であり、腫瘍壊死因子(TNF)受容体スーパーファミリーの一員であり、T-リンパ球に発現し、活性化T細胞の増殖および生存に対して共刺激性シグナルを与える。OX40活性化は、エフェクターT-リンパ球の増殖を誘導することができ、腫瘍関連抗原(TAA)を発現している腫瘍細胞に対する免疫応答を促進する。

40

## 【0865】

ある態様では、OX40アゴニストは、mAb106-222、ヒト化106-222(Hu106)、mAb119-122、またはヒト化119-122(Hu119)から選択される。

## 【0866】

MAb106-222、ヒト化106-222(Hu106)、mAb119-122、

50

およびヒト化 119 - 122 (Hu 119) は、例えば、PCT 公開 WO 2012 / 027328 および米国特許第 9,006,399 号に開示されている。mAb 106 - 222 の重鎖可変領域のアミノ酸配列は、WO 2012 / 027328 に配列番号 4 として開示されている。mAb 106 - 222 の軽鎖可変領域のアミノ酸配列は、WO 2012 / 027328 に配列番号 10 として開示されている。ヒト化 106 - 222 (Hu 106) の重鎖可変領域のアミノ酸配列は、WO 2012 / 027328 の配列番号 5 に開示されている。ヒト化 106 - 222 (Hu 106) の軽鎖可変領域のアミノ酸配列は、WO 2012 / 027328 の配列番号 11 に開示されている。mAb 119 - 122 の重鎖可変領域のアミノ酸配列は、WO 2012 / 027328 に配列番号 16 として開示されている。mAb 119 - 122 の軽鎖可変領域のアミノ酸配列は、WO 2012 / 027328 に配列番号 22 として開示されている。ヒト化 119 - 122 (Hu 119) の重鎖可変領域のアミノ酸配列は、WO 2012 / 027328 の配列番号 17 に開示されている。ヒト化 119 - 122 (Hu 119) の軽鎖可変領域のアミノ酸配列は、WO 2012 / 027328 の配列番号 23 に開示されている。

10

#### 【0867】

ある態様では、OX40 アゴニストは、米国特許第 7,959,925 号および PCT 公開 WO 2006 / 121810 に開示されているヒト化モノクローナル抗体である。

#### 【0868】

ある態様では、OX40 アゴニストは、MEDI 6469、MEDI 0562 または MEDI 6383 から選択される。MEDI 6469 は、OX40 に対するマウスモノクローナル抗体である。MEDI 0562 は、OX40 に対するヒト化モノクローナル抗体である。MEDI 6383 は、OX40 に対するモノクローナル抗体である。

20

#### 【0869】

ある態様では、OX40 アゴニスト、例えば、MEDI 6469 は、およそ 0.4 mg / kg の用量で、静脈内に、例えば一日おきに投与される。

#### 【0870】

他の例示的な抗 OX - 40 抗体は、例えば、Weinberg, A. et al. (2000) Immunol 164 : 2160-2169) に開示されている。

#### 【0871】

##### 例示的な CD 27 アゴニスト

ある態様では、本明細書に記載の組合せは、CD 27 アゴニストを含む。ある態様では、組合せは、がん、例えば、本明細書に記載のがん、例えば、固形腫瘍(例えば、メラノーマ、腎細胞癌、ホルモン不応性前立腺癌、卵巣がん、乳がん、結腸直腸腺癌、または非小細胞肺癌)、例えば、血液悪性疾患[例えば、リンパ腫(例えばホジキンリンパ腫、パーキットリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、中枢神経系の原発性リンパ腫、または辺縁帯 B 細胞リンパ腫)、または白血病(例えば、慢性リンパ性白血病(CLL))]を処置するために使用される。

30

#### 【0872】

ある態様では、CD 27 アゴニストは、バルリルマブ(CAS 登録番号: 1393344 - 72 - 3)である。バルリルマブは、CDX - 1127 (Celldex) または 1F5 としても知られる。バルリルマブは、リンパ球の活性化経路における分子である CD 27 を標的とする完全ヒトモノクローナル抗体(mAb)である。CDX - 1127 は、T 細胞受容体刺激の状況でヒト T 細胞を活性化することができ、したがって抗腫瘍効果を媒介するアゴニスト抗 CD 27 mAb である。CDX - 1127 は、CD 27 発現を有する腫瘍に対する直接的治療効果も提供し得る。

40

#### 【0873】

バルリルマブは、例えば、Vitale et al., Clin Cancer Res. 2012;18(14):3812-21、WO 2008 / 051424 および US 8,481,029 に開示されている。

#### 【0874】

ある態様では、CD 27 アゴニストは、BION - 1402 (BioNovion) である

50

。B I O N - 1 4 0 2 は、h C D 2 7 . 1 5 としても知られる。B I O N - 1 4 0 2 は、抗ヒトC D 2 7 モノクローナル抗体である。B I O N - 1 4 0 2 は、C D 2 7 + 細胞の増殖および/または生存を刺激することができる。B I O N - 1 4 0 2 は、ヒトC D 2 7 を、そのリガンドC D 7 0 よりも効果的に活性化することができ、C D 8 + およびC D 4 + T 細胞の増殖に対して顕著な増強効果をもたらす。

【 0 8 7 5 】

B I O N - 1 4 0 2 は、例えば、W O 2 0 1 2 / 0 0 4 3 6 7 においてh C D 2 7 . 1 5 として開示されている。この抗体は、2 0 1 0 年6 月2 日に番号P T A - 1 1 0 0 8 でA T C C に寄託されたハイブリドーマh C D 2 7 . 1 5 によって産生される。h C D 2 7 . 1 5 の重鎖可変領域は、

EVRLQQSGADLVKPGASVKLSCASGFI I KATYMHVWRQRPEQGLEWIGRIDPANGE KY DPKFQVKAITADTSSSTAYL QLNSLTSDDTAVYYCARYAWYFDVWGAGTTVTVSSAKTTPPXVYPXXPGS(配列番号3 2 4 )

のアミノ酸配列を有する(W O 2 0 1 2 / 0 0 4 3 6 7 に配列番号3 として開示)。h C D 2 7 . 1 5 の軽鎖可変領域は、

DIQMTQSPASLSASVGDVTITCRASENIYSFLAWYHQKGRSPQLLVYHAKTLAEGVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQA EDFGSYYCQHYGSPITFGAGTKLEVKRADAAPTIVSIFPPSSEELSL(配列番号3 2 5 )

のアミノ酸配列を有する(W O 2 0 1 2 / 0 0 4 3 6 7 に配列番号4 として開示)。h C D

2 7 . 1 5 の重鎖C D R 1 は、G F I I K A T Y M H (配列番号3 2 6 )(W O 2 0 1 2 / 0 0 4 3 6 7 に配列番号5 として開示)のアミノ酸配列を有する。h C D 2 7 . 1 5 の重鎖C D

R 2 は、R I D P A N G E T K Y D P K F Q V (配列番号3 2 7 )(W O 2 0 1 2 / 0 0 4 3 6 7 に配列番号6 として開示)のアミノ酸配列を有する。h C D 2 7 . 1 5 の重鎖C D R

3 は、Y A W Y F D V (配列番号3 2 8 )(W O 2 0 1 2 / 0 0 4 3 6 7 に配列番号7 として開示)のアミノ酸配列を有する。h C D 2 7 . 1 5 の軽鎖C D R 1 は、R A S E N I Y S

F L A (配列番号3 2 9 )(W O 2 0 1 2 / 0 0 4 3 6 7 に配列番号8 として開示)のアミノ酸配列を有する。h C D 2 7 . 1 5 の軽鎖C D R 2 は、H A K T L A E (配列番号3 3 0 )(

W O 2 0 1 2 / 0 0 4 3 6 7 に配列番号9 として開示)のアミノ酸配列を有する。h C D 2 7 . 1 5 の軽鎖C D R 3 は、Q H Y Y G S P L T (配列番号3 3 1 )(W O 2 0 1 2 / 0 0 4 3 6 7 に配列番号1 0 として開示)のアミノ酸配列を有する。

【 0 8 7 6 】

例示的なC S F - 1 / 1 R 結合剤

ある態様では、本明細書に記載の組合せは、C S F - 1 / 1 R 結合剤を含む。ある態様では、組合せは、がん、例えば、本明細書に記載のがん、例えば、固形腫瘍[例えば、前立腺がん、乳がん、または色素性絨毛結節性滑膜炎(P V N S)]を処置するために使用される。

【 0 8 7 7 】

ある態様では、C S F - 1 / 1 R 結合剤は、マクロファージコロニー刺激因子(M - C S F)の阻害剤である。

【 0 8 7 8 】

別の態様では、C S F - 1 / 1 R 結合剤は、C S F - 1 R チロシンキナーゼ阻害剤、4 - ((2 - (((1 R, 2 R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ベンゾ[d]チアゾル - 6 - イル)オキシ) - N - メチルピコリンアミド(化合物A 1 5)またはP C T 公開W O 2 0 0 5 / 0 7 3 2 2 4 に開示されている化合物である。

【 0 8 7 9 】

ある態様では、C S F - 1 / 1 R 結合剤は、M - C S F 阻害剤、化合物A 3 3 またはP C T 公開W O 2 0 0 4 / 0 4 5 5 3 2 またはP C T 公開W O 2 0 0 5 / 0 6 8 5 0 3 に開示されているC S F - 1 に対する結合剤、例えばR X 1 または5 H 4 (例えば、M - C S F に対する抗体分子またはF a b 断片)である。

【 0 8 8 0 】

ある態様では、C S F - 1 / 1 R 結合剤、例えば、M - C S F 阻害剤、化合物A 3 3 またはP C T 公開W O 2 0 0 4 / 0 4 5 5 3 2 に開示されている化合物(例えば、M - C S

10

20

30

40

50

Fに対する抗体分子またはFab断片)は、約10mg/kgの平均用量で投与される。ある態様では、CSF-1/1R結合剤は、CSF1R阻害剤または4-(2-((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)ベンゾチアゾル-6-イルオキシ)-N-メチルピコリンアミドである。4-(2-((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)ベンゾチアゾル-6-イルオキシ)-N-メチルピコリンアミドは、PCT公開WO2007/121484の第117頁の実施例157に開示されている。

#### 【0881】

ある態様では、CSF-1/1R結合剤は、ペキシダルチニブ(CAS登録番号:1029044-16-3)である。ペキシダルチニブは、PLX3397または5-((5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)メチル)-N-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)ピリジン-2-アミンとしても知られる。ペキシダルチニブは、KIT、CSF1RおよびFLT3の低分子受容体チロシンキナーゼ(RTK)阻害剤である。FLT3、CSF1RおよびFLT3は、多くのがん細胞型で過剰発現または突然変異しており、腫瘍細胞の増殖および転移において主要な役割を果たしている。PLX3397は、幹細胞因子受容体(KIT)、コロニー刺激因子-1受容体(CSF1R)およびFMS様チロシンキナーゼ3(FLT3)に結合してリン酸化を阻害することができ、腫瘍細胞増殖の阻害ならびに溶骨性転移性疾患に関与するマクロファージ、破骨細胞およびマスト細胞の下方調節をもたらし得る。ある態様では、CSF-1/1R結合剤、例えば、ペキシダルチニブは、PD-1阻害剤、例えば本明細書に記載の抗PD-1抗体分子と組み合わせて使用される。

#### 【0882】

ある態様では、CSF-1/1R結合剤は、エマクツズマブである。エマクツズマブは、RG7155またはRO5509554としても知られる。エマクツズマブは、CSF1Rを標的とするヒト化IgG1mAbである。ある態様では、CSF-1/1R結合剤、例えば、ペキシダルチニブは、PD-L1阻害剤、例えば本明細書に記載の抗PD-L1抗体分子と組み合わせて使用される。ある態様では、CSF-1/1R結合剤は、FPA008である。FPA008は、CSF1Rを阻害するヒト化mAbである。ある態様では、CSF-1/1R結合剤、例えば、FPA008は、PD-1阻害剤、例えば本明細書に記載の抗PD-1抗体分子と組み合わせて使用される。

#### 【0883】

例示的なIL-17阻害剤

ある態様では、本明細書に記載の組合せは、インターロイキン-17(IL-17)阻害剤を含む。ある態様では、組合せは、がん、例えば、本明細書に記載のがん、例えば、固形腫瘍、例えば、乳がん、肺がん、または結腸がんを処置するために使用される。

#### 【0884】

ある態様では、IL-17阻害剤は、セクキヌマブ[CAS登録番号:875356-43-7(重鎖)および875356-44-8(軽鎖)]である。セクキヌマブは、AIN457およびCOSENTYX(登録商標)としても知られる。セクキヌマブは、IL-17Aに特異的に結合する組換えヒトモノクローナルIgG1/抗体である。この抗体は、組換えチャイニーズハムスター卵巣(Chinese Hamster Ovary、CHO)細胞株で発現される。

#### 【0885】

セクキヌマブは、例えば、WO2006/013107、US7,807,155、US8,119,131、US8,617,552、およびEP1776142に記載されている。セクキヌマブの重鎖可変領域は、(配列番号332)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMNWRQAPGKGLEWVAAINQDGSEKYYVGSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNLSLRVEDTAVYYCVRDYYDILTDYYIHYYFDLWGRGTLVTVSS

の amino 酸配列を有する(WO2006/013107に配列番号8として開示)。セクキヌマブの軽鎖可変領域は、(配列番号333)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMNWRQAPGKGLEWVAAINQDGSEKYYVGSVKGRFTISRDNKNSLY

LQMNSLRVEDTAVYYCVRDYYDILTDYYIHYWYFDLWGRGTLVTVSS

のアミノ酸配列を有する(WO 2 0 0 6 / 0 1 3 1 0 7 に配列番号 1 0 として開示)。セクキヌマブの重鎖 C D R 1 は、N Y W M N (配列番号 3 3 4 )のアミノ酸配列を有する(WO 2 0 0 6 / 0 1 3 1 0 7 に配列番号 1 として開示)。セクキヌマブの重鎖 C D R 2 は、A I N Q D G S E K Y Y V G S V K G (配列番号 3 3 5 )のアミノ酸配列を有する(WO 2 0 0 6 / 0 1 3 1 0 7 に配列番号 2 として開示)。セクキヌマブの重鎖 C D R 3 は、D Y Y D I L T D Y Y I H Y W Y F D L (配列番号 3 3 6 )のアミノ酸配列を有する(WO 2 0 0 6 / 0 1 3 1 0 7 に配列番号 3 として開示)。セクキヌマブの軽鎖 C D R 1 は、R A S Q S V S S S Y L A (配列番号 3 3 7 )のアミノ酸配列を有する(WO 2 0 0 6 / 0 1 3 1 0 7 に配列番号 4 として開示)。セクキヌマブの軽鎖 C D R 2 は、G A S S R A T (配列番号 3 3 8 )のアミノ酸配列を有する(WO 2 0 0 6 / 0 1 3 1 0 7 に配列番号 5 として開示)。セクキヌマブの軽鎖 C D R 3 は、Q Q Y G S S P C T (配列番号 3 6 1 )のアミノ酸配列を有する(WO 2 0 0 6 / 0 1 3 1 0 7 に配列番号 6 として開示)。

【 0 8 8 6 】

ある態様では、I L - 1 7 阻害剤は、C J M 1 1 2 である。C J M 1 1 2 は、X A B 4 としても知られる。C J M 1 1 2 は、I L - 1 7 A を標的とする完全ヒトモノクローナル抗体である。

【 0 8 8 7 】

C J M 1 1 2 は、例えば、W O 2 0 1 4 / 1 2 2 6 1 3 に開示されている。C J M 1 1 2 の重鎖は、(配列番号 3 3 9 )

EVQLVESGGDLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARDRGSLLYYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

のアミノ酸配列を有する(WO 2 0 1 4 / 1 2 2 6 1 3 に配列番号 1 4 として開示)。C J M 1 1 2 の軽鎖は、(配列番号 3 4 0 )

AIQLTQSPSSLSASVGRVITICRPSQGINWELAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLEQGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQFN SYPLTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

のアミノ酸配列を有する(WO 2 0 1 4 / 1 2 2 6 1 3 に配列番号 4 4 として開示)。

【 0 8 8 8 】

ある態様では、I L - 1 7 阻害剤は、イキセキズマブ(C A S 登録番号 : 1 1 4 3 5 0 3 - 6 9 - 8 )である。イキセキズマブは、L Y 2 4 3 9 8 2 1 としても知られる。イキセキズマブは、I L - 1 7 A を標的とするヒト化 I g G 4 モノクローナル抗体である。

【 0 8 8 9 】

イキセキズマブは、例えば、W O 2 0 0 7 / 0 7 0 7 5 0 、 U S 7 , 8 3 8 , 6 3 8 、 および U S 8 , 1 1 0 , 1 9 1 に記載されている。イキセキズマブの重鎖可変領域は、QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYSFTDYHIHWVRQAPGQGLEWMGVI NPMYGTDDYNQRFKGRVTITADESTSTAY MELSSLRSEDTAVYYCARYDYFTGTGVYWGQGTLLVTVSS

(配列番号 3 4 1 )のアミノ酸配列を有する(WO 2 0 0 7 / 0 7 0 7 5 0 に配列番号 1 1 8 として開示)。イキセキズマブの軽鎖可変領域は、D I V M T Q T P L S L S V T P G Q P A S I S C R S S R S L V H S R G N T Y L H W Y L Q K P G Q S P Q L L I Y K V S N R F I G V P D R F S G S G S G T D F T L K I S R V E A E D V G V Y Y C S Q S T H L P F T F G Q G T K L E I K (配列番号 3 4 2 )のアミノ酸配列を有する(WO 2 0 0 7 / 0 7 0 7 5 0 に配列番号 2 4 1 として開示)。

【 0 8 9 0 】

ある態様では、I L - 1 7 阻害剤は、プロダルマブ(C A S 登録番号 : 1 1 7 4 3 9 5 - 1 9 - 7 )である。プロダルマブは、A M G 8 2 7 または A M - 1 4 としても知られる

。プロダルマブは、インターロイキン - 17 受容体 A ( I L - 17 R A ) に結合し、 I L - 17 が受容体を活性化するのを防止する。

【 0 8 9 1 】

プロダルマブは、例えば、 W O 2 0 0 8 / 0 5 4 6 0 3、 U S 7, 7 6 7, 2 0 6、 U S 7, 7 8 6, 2 8 4、 U S 7, 8 3 3, 5 2 7、 U S 7, 9 3 9, 0 7 0、 U S 8, 4 3 5, 5 1 8、 U S 8, 5 4 5, 8 4 2、 U S 8, 7 9 0, 6 4 8、および U S 9, 0 7 3, 9 9 9 に開示されている。プロダルマブの重鎖 C D R 1 は、 R Y G I S ( 配列番号 3 4 3 ) のアミノ酸配列を有する ( W O 2 0 0 8 / 0 5 4 6 0 3 に配列番号 1 4 6 として開示 )。プロダルマブの重鎖 C D R 2 は、 W I S T Y S G N T N Y A Q K L Q G ( 配列番号 3 4 4 ) のアミノ酸配列を有する ( W O 2 0 0 8 / 0 5 4 6 0 3 に配列番号 1 4 7 として開示 )。プロダルマブの重鎖 C D R 3 は、 R Q L Y F D Y ( 配列番号 3 4 5 ) のアミノ酸配列を有する ( W O 2 0 0 8 / 0 5 4 6 0 3 に配列番号 1 4 8 として開示 )。プロダルマブの軽鎖 C D R 1 は、 R A S Q S V S S N L A ( 配列番号 3 4 6 ) のアミノ酸配列を有する ( W O 2 0 0 8 / 0 5 4 6 0 3 に配列番号 2 2 4 として開示 )。プロダルマブの重鎖 C D R 2 は、 D A S T R A T ( 配列番号 3 4 7 ) のアミノ酸配列を有する ( W O 2 0 0 8 / 0 5 4 6 0 3 に配列番号 2 2 5 として開示 )。プロダルマブの重鎖 C D R 3 は、 Q Q Y D N W P L T ( 配列番号 3 4 8 ) のアミノ酸配列を有する ( W O 2 0 0 8 / 0 5 4 6 0 3 に配列番号 2 2 6 として開示 )。

【 0 8 9 2 】

例示的な I L - 1 阻害剤

ある態様では、本明細書に記載の組合せは、インターロイキン - 1 ベータ ( I L - 1 ) 阻害剤を含む。ある態様では、組合せは、がん、例えば、本明細書に記載のがん、例えば、血液悪性疾患 ( 例えば、リンパ腫 ( 例えば、ホジキンリンパ腫 )、白血病 ( 例えば、急性または慢性白血病 )、または多発性骨髄腫 ) を処置するために使用される。

【 0 8 9 3 】

ある態様では、 I L - 1 阻害剤は、カナキマブである。カナキマブは、 A C Z 8 8 5 または I L A R I S ( 登録商標 ) としても知られる。カナキマブは、ヒト I L - 1 の生物活性を中和するヒトモノクローナル I g G 1 / 抗体である。

【 0 8 9 4 】

カナキマブは、例えば、 W O 2 0 0 2 / 1 6 4 3 6、 U S 7, 4 4 6, 1 7 5 および E P 1 3 1 3 7 6 9 に開示されている。カナキマブの重鎖可変領域は、 ( 配列番号 3 4 9 ) M E F G L S W V F L V A L L R G V Q C Q V Q L V E S G G G V V Q P G R S L R L S C A A S G F T F S V Y G M N W V R Q A P G K G L E W V A I I W Y D G D N Q Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N G L R A E D T A V Y Y C A R D L R T G P F D Y W G Q G T L V T V S S のアミノ酸配列を有する ( U S 7, 4 4 6, 1 7 5 に配列番号 1 として開示 )。カナキマブの軽鎖可変領域は、 ( 配列番号 3 5 0 ) M L P S Q L I G F L L L W P A S R G E I V L T Q S P D F Q S V T P K E K V T I T C R A S Q S I G S S L H W Y Q Q K P D Q S P K L L I K Y A S Q S F S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I N S L E A E D A A A Y Y C H Q S S S L P F T F G P G T K V D I K のアミノ酸配列を有する ( U S 7, 4 4 6, 1 7 5 に配列番号 2 として開示 )。

【 0 8 9 5 】

例示的な C X C R 2 阻害剤

ある態様では、本明細書に記載の組合せは、ケモカイン ( C - X - C モチーフ ) 受容体 2 ( C X C R 2 ) 阻害剤の阻害剤を含む。ある態様では、組合せは、がん、例えば、本明細書に記載のがん、例えば、固形腫瘍、例えば、乳がん、転移性肉腫、膵臓がん、メラノーマ、腎細胞癌 ( R C C )、非小細胞肺がん ( N S C L C )、または小児腫瘍 ( 例えば、横紋筋肉腫 ) を処置するために使用される。

【 0 8 9 6 】

ある態様では、 C X C R 2 阻害剤は、ダニリキシン ( C A S 登録番号 : 9 5 4 1 2 6 - 9 8 - 8 ) である。ダニリキシンは、 G S K 1 3 2 5 7 5 6 または 1 - ( 4 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - ピペリジン - 3 - イルスルホニルフェニル ) - 3 - ( 3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル ) ウレアとしても知られる。ダニリキシンは、例えば、 Miller et al. Eur J Drug Metab Pharmacokinet ( 2014 ) 39 : 173 - 181 および Miller et al. BMC Pharmacology

10

20

30

40

50

and Toxicology(2015), 16:18に開示されている。

【0897】

ある態様では、CXCR2阻害剤は、レパリキシン(CAS登録番号：266359-83-5)である。レパリキシンは、レペルタキシンまたは(2R)-2-[4-(2-メチルプロピル)フェニル]-N-メチルスルホニルプロパンアミドとしても知られる。レパリキシンは、CXCR1/2の非競合的アロステリック阻害剤である。レパリキシンは、例えば、Zarbock et al. British Journal of Pharmacology(2008), 1-8に開示されている。

【0898】

ある態様では、CXCR2阻害剤は、ナバリキシンである。ナバリキシンは、MK-7123、SCH527123、PS291822または2-ヒドロキシ-N,N-ジメチル-3-[[2-[[[(1R)-1-(5-メチルフラン-2-イル)プロピル]アミノ]-3,4-ジオキソシクロブテン-1-イル]アミノ]ベンズアミドとしても知られる。ナバリキシンは、例えば、Ning et al. Mol Cancer Ther. 2012;11(6):1353-64に開示されている。

10

【0899】

例示的なPI3K-、-阻害剤

ある態様では、本明細書に記載の組合せは、ホスファチジルイノシトール-4,5-ビスホスフェート3-キナーゼ(PI3K)の阻害剤、例えば、ホスファチジルイノシトール-4,5-ビスホスフェート3-キナーゼガンマおよび/またはデルタ(PI3K-, )を含む。ある態様では、組合せは、がん、例えば、本明細書に記載のがん、例えば、固形腫瘍(例えば、前立腺がん、乳がん、脳がん、膀胱がん、膵臓がん、腎がん、固形腫瘍、肝臓がん、非小細胞肺癌、内分泌がん、卵巣がん、メラノーマ、女性生殖系がん、消化系/胃腸がん、多形神経膠芽腫、頭頸部がん、または結腸がん)、例えば、血液悪性疾患[例えば、白血病[例えば、リンパ球性白血病、例えば、慢性リンパ性白血病(CLL)(例えば、再発性CLL)]、例えば、リンパ腫[例えば、非ホジキンリンパ腫(例えば、再発性濾胞性B-細胞非ホジキンリンパ腫(FL)または再発性小リンパ球性リンパ腫(SLL)]、または例えば、多発性骨髄腫)を処置するために使用される。

20

【0900】

ある態様では、PI3K阻害剤は、PI3Kのデルタおよびガンマ異性体の阻害剤である。組合せで使用することのできる例示的なPI3K阻害剤は、例えば、WO2010/036380、WO2010/006086、WO09/114870、WO05/113556、GSK2126458、GDC-0980、GDC-0941、Sanofi XL147、XL756、XL147、PF-46915032、BKM120、CAL-101、CAL263、SF1126、PX-886、および二重PI3K阻害剤(例えば、Novartis BEZ235)である。

30

【0901】

ある態様では、PI3K-, 阻害剤は、イデラリシブ(CAS登録番号：870281-82-6)である。イデラリシブは、ZYDELIG(登録商標)、GS-1101、CAL-101、または5-フルオロ-3-フェニル-2-[(1S)-1-(7H-プリン-6-イルアミノ)プロピル]-4(3H)-キナゾリノンとしても知られる。イデラリシブは、PI3Kのデルタ異性体であるP110をブロックする。イデラリシブは、例えば、Wu et al. Journal of Hematology & Oncology(2013)6: 36に開示されている。

40

【0902】

ある態様では、PI3K-, -阻害剤は、ダクトリシブ(化合物A4)または8-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-メチル-1-(4-ピペラジン-1-イル-3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-オン(化合物A41)、またはPCT公開WO2006/122806に開示されている化合物である。

【0903】

ある態様では、PI3K-, -阻害剤は、プバルリシブ(化合物A6)またはPCT

50

公開WO2007/084786に開示されている化合物である。

【0904】

ある態様では、PI3K- $\gamma$ 阻害剤、例えば、プバルリシブ(化合物A6)またはPCT公開WO2007/084786に開示されている化合物は、約100mgの用量(例えば、1日当たり)で投与される。

【0905】

組合せで使用することができる他の例示的なPI3K- $\gamma$ 阻害剤としては、例えば、ピクチリシブ(GDC-0941)、LY294002、ピララリシブ(pilarsalisib)(XL147)、PI-3065、PI-103、VS-5584(SB2343)、CZC24832、ドゥベリシブ(IPI-145、INK1197)、TG100-115、CAY10505、GSK1059615、PF-04691502、AS-605240、ボクスタリシブ(voxtalisib)(SAR245409、XL765)、IC-87114、オミパリシブ(GSK2126458、GSK458)、TG100713、ジェダトリシブ(PF-05212384、PKI-587)、PKI-402、XL147アナログ、PIK-90、PIK-293、PIK-294、3-メチルアデニン(3-MA)、AS-252424、AS-604850、またはアピトリシブ(GDC-0980、RG7422)が挙げられる。

10

【0906】

ある態様では、PI3K阻害剤は、化合物A8またはPCT公開WO2010/029082に開示されている化合物である。

20

【0907】

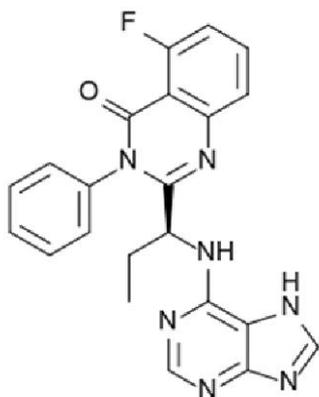
ある態様では、PI3K阻害剤は、pan-PI3K阻害剤、(4S,5R)-3-(2'-アミノ-2-モルホリノ-4'-(トリフルオロメチル)-[4,5'-ビピリミジン]-6-イル)-4-(ヒドロキシメチル)-5-メチルオキサゾリジン-2-オン(化合物A13)、またはPCT公開WO2013/124826に開示されている化合物である。

【0908】

例示的なPI3K- $\delta$ 阻害剤としては、限定されないが、ドゥベリシブおよびイデラリシブが挙げられる。イデラリシブ(GS-1101またはCAL-101とも称される; Gilead)は、PI3Kのデルタ異性体をブロックする低分子である。イデラリシブ(5-フルオロ-3-フェニル-2-[(1S)-1-(7H-プリン-6-イルアミノ)プロピル]-4(3H)-キナゾリノン)の構造を下記に示す。

30

【化2】

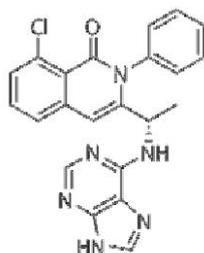


40

【0909】

ドゥベリシブ(IPI-145とも呼ばれる; Infinity Pharmaceuticals and Abbvie)は、PI3K- $\delta$ をブロックする低分子である。ドゥベリシブ(8-クロロ-2-フェニル-3-[(1S)-1-(9H-プリン-6-イルアミノ)エチル]-1(2H)-イソキノリノン)の構造を下記に示す。

## 【化3】



## 【0910】

10

ある態様では、阻害剤は、2-アミノ-8-[trans-4-(2-ヒドロキシエトキシ)シクロヘキシル]-6-(6-メトキシ-3-ピリジニル)-4-メチル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(PF-04691502); N-[4-[[4-(ジメチルアミノ)-1-ピペリジニル]カルボニル]フェニル]-N'-[4-(4,6-ジ-4-モルホリニル-1,3,5-トリアジン-2-イル)フェニル]尿素(PF-05212384、PKI-587); 2-メチル-2-{4-[3-メチル-2-オキソ-8-(キノリン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル]フェニル}プロパンニトリル(BEZ-235); アピトリシブ(GDC-0980、RG7422); 2,4-ジフルオロ-N-{2-(メチルオキシ)-5-[4-(4-ピリダジニル)-6-キノリニル]-3-ピリジニル}ベンゼンスルホンアミド(GSK2126458); 8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-3-メチル-1-(4-(ピペラジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2(3H)-オンマレイン酸(NVP-BGT226); 3-[4-(4-モルホリニルピリド[3',2':4,5]フロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル]フェノール(PI-103); 5-(9-イソプロピル-8-メチル-2-モルホリノ-9H-プリン-6-イル)ピリミジン-2-アミン(VS-5584、SB2343); またはN-[2-[(3,5-ジメトキシフェニル)アミノ]キノキサリン-3-イル]-4-[(4-メチル-3-メトキシフェニル)カルボニル]アミノフェニルスルホンアミド(XL765)から選択される二重ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ(PI3K)およびmTOR阻害剤である。

20

## 【0911】

30

例示的なBAFF-R阻害剤

ある態様では、本明細書に記載の組合せは、B細胞活性化因子受容体(BAFF-R)阻害剤を含む。ある態様では、組合せは、がん、例えば、本明細書に記載のがん、例えば、血液悪性疾患、例えば、白血病(例えば、慢性リンパ性白血病(CLL)、例えば、再発性または不応性慢性リンパ性白血病)を処置するために使用される。

## 【0912】

40

ある態様では、BAFF-R阻害剤は、VAY736である。VAY736は、BAFF-Rを標的とする完全ヒトコンビナトリアル抗体ライブラリ(HuCAL)由来モノクローナル抗体である。腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー13Cとしても知られるBAFF-Rは、ある特定の腫瘍細胞型および自己免疫疾患で過剰発現している。VAY736は、抗炎症活性および抗悪性腫瘍活性の両方を有する。がん細胞では、BAFF-Rは、B細胞の増殖および生存において重要な役割を果たす。VAY736は、BAFF-Rを標的として結合し、BAFF/BAFF-R相互作用およびBAFF-R媒介シグナル伝達の両方を阻害する。これは、BAFF-Rを発現している腫瘍細胞における細胞増殖を減少させ得る。

## 【0913】

VAY736は、例えば、US8,106,163に開示されている。VAY736の重鎖CDR1は、GDSVSSNSAAWG(配列番号351)のアミノ酸配列を有する(US8,106,163に配列番号3として開示)。VAY736の重鎖CDR2は、RIYYRSKWYNSYAVSVKS(配列番号352)のアミノ酸配列を有する(US8,10

50

6, 163に配列番号10として開示)。VAY736の重鎖CDR3は、YDWVPKIGVFD S(配列番号362)のアミノ酸配列を有する(US8, 106, 163に配列番号17として開示)。VAY736の軽鎖CDR1は、RASQFISSSYLS(配列番号353)のアミノ酸配列を有する(US8, 106, 163に配列番号24として開示)。VAY736の軽鎖CDR2は、LLIYGSSSRAT(配列番号354)のアミノ酸配列を有する(US8, 106, 163に配列番号31として開示)。VAY736の軽鎖CDR3は、QQLYSSPM(配列番号355)のアミノ酸配列を有する(US8, 106, 163に配列番号38として開示)。VAY736の重鎖可変領域は、(配列番号356)

QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWGI RQSPGRGLEWLGRIYYRSKWYNSYAVSVKSRITINPDTSKN QFSLQLNSVTPEDTAVYYCARYDWWPKIGVFD SWGQGLVTVSS

10

のアミノ酸配列を有する(US8, 106, 163に配列番号52として開示)。VAY736の軽鎖可変領域は、(配列番号357)DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQFISSSYLSWYQQKPGQAPRLLIYGSSSRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQLYSSPMTFGQGTKVEIKRTのアミノ酸配列を有する(US8, 106, 163に配列番号45として開示)。VAY736の重鎖は、(配列番号358)

QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWGI RQSPGRGLEWLGRIYYRSKWYNSYAVSVKSRITINPDTSKN QFSLQLNSVTPEDTAVYYCARYDWWPKIGVFD SWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

20

のアミノ酸配列を有する(US8, 106, 163に配列番号75として開示)。VAY736の軽鎖可変領域は、(配列番号359)

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQFISSSYLSWYQQKPGQAPRLLIYGSSSRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQLYSSPMTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

のアミノ酸配列を有する(US8, 106, 163に配列番号71として開示)。

【0914】

例示的なMALT-1/BTK阻害剤

30

ある態様では、本明細書に記載の組合せは、MALT-1および/またはBTKの阻害剤を含む。ある態様では、組合せは、がん、例えば、本明細書に記載のがんを処置するために使用される。

【0915】

例示的なMALT-1/BTK阻害剤としては、限定されないが、(S)-1-(6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-(2-クロロ-7-(1-メトキシエチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)尿素、(S)-1-(2-クロロ-7-(1-メトキシエチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)尿素、(S)-1-(2-クロロ-7-(1-メトキシエチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)-3-(1-メチル-2-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)尿素、(R)-1-(6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-(2-クロロ-7-(1-メトキシ-2-メチルプロピル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)尿素、(R)-1-(5-クロロ-6-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-3-(2-クロロ-7-(1-メトキシ-2-メチルプロピル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)尿素、(S)-1-(7-(1-メトキシエチル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)尿素、(S)-1-(2-フルオロ-7-(1-メトキシエチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)尿素、(S)-1-(2-

40

50

クロロ - 7 - (1 - メトキシエチル)ピラゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 6 - イル) - 3 - (5 - シアノピリジン - 3 - イル)尿素が挙げられる。

【0916】

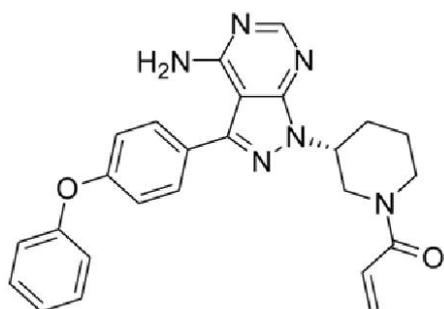
例示的な BTK 阻害剤としては、限定されないが、イブルチニブ(PCI - 32765) ; GDC - 0834 ; RN - 486 ; CGI - 560 ; CGI - 1764 ; HM - 71224 ; CC - 292 ; ONO - 4059 ; CNX - 774 ; または LFM - A13 が挙げられる。ある態様では、BTK 阻害剤は、インターロイキン - 2 - 誘導性キナーゼ(ITK)のキナーゼ活性を減少または阻害せず、例えば、GDC - 0834 ; RN - 486 ; CGI - 560 ; CGI - 1764 ; HM - 71224 ; CC - 292 ; ONO - 4059 ; CNX - 774 ; または LFM - A13 から選択される。

10

【0917】

ある態様では、キナーゼ阻害剤は、BTK 阻害剤、例えば、イブルチニブ(PCI - 32765)である。イブルチニブ(1 - [(3R) - 3 - [4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3,4 - d]ピリミジン - 1 - イル]ピペリジン - 1 - イル]プロパ - 2 - エン - 1 - オン)の構造は、下記で示される。

【化4】



20

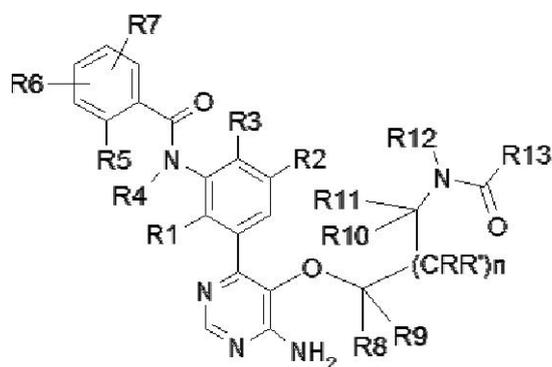
【0918】

他の態様では、BTK 阻害剤は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる国際出願 WO / 2015 / 079417 に記載の BTK 阻害剤である。例えばある態様では、BTK 阻害剤は、式

(I)

30

【化5】



(I)

40

(式中、

R1 は、水素、またはヒドロキシで適宜置換された C1 ~ C6 アルキルであり、

R2 は、水素またはハロゲンであり、

R3 は、水素またはハロゲンであり、

R4 は、水素であり、

R5 は、水素またはハロゲンであり、

または、R4 および R5 は、互いに結合して、単結合、-CH2-、-CH2-CH2-、-CH=CH-、-CH=CH-CH2-、-CH2-CH=CH-、または -CH2-CH2-CH2- を表し、

50

R 6 および R 7 は、互いに独立して、H、ヒドロキシルで適宜置換された C 1 ~ C 6 アルキル、ハロゲンもしくはヒドロキシで適宜置換された C 3 ~ C 6 シクロアルキル、またはハロゲンを表し、

R 8、R 9、R、R'、R 10 および R 11 は、互いに独立して、H もしくは C 1 ~ C 6 アルコキシで適宜置換された C 1 ~ C 6 アルキルを表し、または R 8、R 9、R、R'、R 10 および R 11 のいずれか 2 つは、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、3 ~ 6 員飽和炭素環式環を形成してもよく、

R 12 は、水素、ハロゲンもしくは C 1 ~ C 6 アルコキシで適宜置換された C 1 ~ C 6 アルキルであり、

または、R 12 と R 8、R 9、R、R'、R 10 もしくは R 11 のいずれか 1 つとは、それらが結合している原子と一緒にあって、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、C 1 ~ C 6 アルキル、または C 1 ~ C 6 アルコキシで適宜置換された 4、5、6 もしくは 7 員アザ環式環を形成してもよく、

n は、0 または 1 であり、および

R 13 は、C 1 ~ C 6 アルキル、C 1 ~ C 6 アルコキシもしくは N、N - ジ - C 1 ~ C 6 アルキルアミノで適宜置換された C 2 ~ C 6 アルケニル、C 1 ~ C 6 アルキルもしくは C 1 ~ C 6 アルコキシで適宜置換された C 2 ~ C 6 アルキニル、または C 1 ~ C 6 アルキルで適宜置換された C 2 ~ C 6 アルキレニルオキシドである)

の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

#### 【0919】

ある態様では、式 I の BTK 阻害剤は、N - (3 - (5 - ((1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル)オキシ) - 6 - アミノピリミジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - シクロプロピル - 2 - フルオロベンズアミド; (E) - N - (3 - (6 - アミノ - 5 - ((1 - (ブタ - 2 - エノイル)アゼチジン - 3 - イル)オキシ)ピリミジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - シクロプロピル - 2 - フルオロベンズアミド; N - (3 - (6 - アミノ - 5 - ((1 - プロピオイルアゼチジン - 3 - イル)オキシ)ピリミジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - シクロプロピル - 2 - フルオロベンズアミド; N - (3 - (6 - アミノ - 5 - ((1 - (ブタ - 2 - イノイル)アゼチジン - 3 - イル)オキシ)ピリミジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - シクロプロピル - 2 - フルオロベンズアミド; N - (3 - (5 - ((1 - アクリロイルピペリジン - 4 - イル)オキシ) - 6 - アミノピリミジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - シクロプロピル - 2 - フルオロベンズアミド; N - (3 - (6 - アミノ - 5 - (2 - (N - メチルアクリルアミド)エトキシ)ピリミジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - シクロプロピル - 2 - フルオロベンズアミド; (E) - N - (3 - (6 - アミノ - 5 - (2 - (N - メチルブタ - 2 - エンアミド)エトキシ)ピリミジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - シクロプロピル - 2 - フルオロベンズアミド; (E) - N - (3 - (6 - アミノ - 5 - (2 - (N - メチルプロピオールアミド)エトキシ)ピリミジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - シクロプロピル - 2 - フルオロベンズアミド; (E) - N - (3 - (6 - アミノ - 5 - (2 - (4 - メトキシ - N - メチルブタ - 2 - エンアミド)エトキシ)ピリミジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - シクロプロピル - 2 - フルオロベンズアミド; N - (3 - (6 - アミノ - 5 - (2 - (N - メチルブタ - 2 - インアミド)エトキシ)ピリミジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - シクロプロピル - 2 - フルオロベンズアミド; N - (2 - ((4 - アミノ - 6 - (3 - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロベンズアミド) - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル)ピリミジン - 5 - イル)オキシ)エチル) - N - メチルオキシラン - 2 - カルボキサミド; N - (2 - ((4 - アミノ - 6 - (3 - (6 - シクロプロピル - 8 - フルオロ - 1 - オキソイソキノリン - 2(1H) - イル)フェニル)ピリミジン - 5 - イル)オキシ)エチル) - N - メチルアクリルアミド; N - (3 - (5 - (2 - アクリルアミドエトキシ) - 6 - アミノピリミジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - シクロプロピル - 2 - フルオロベンズアミド; N - (3 - (6 - アミノ

10

20

30

40

50

- 5 - (2 - (N - エチルアクリルアミド)エトキシ)ピリミジン - 4 - イル) - 5 - フルオ  
 ロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - シクロプロピル - 2 - フルオロベンズアミド ; N - (3 -  
 (6 - アミノ - 5 - (2 - (N - (2 - フルオロエチル)アクリルアミド)エトキシ)ピリミジ  
 ン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - シクロプロピル - 2 - フルオ  
 ロベンズアミド ; N - (3 - (5 - ((1 - アクリルアミドシクロプロピル)メトキシ) - 6 -  
 アミノピリミジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - シクロプロピ  
 ル - 2 - フルオロベンズアミド ; (S) - N - (3 - (5 - (2 - アクリルアミドプロボキシ)  
 - 6 - アミノピリミジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - シクロ  
 プロピル - 2 - フルオロベンズアミド ; (S) - N - (3 - (6 - アミノ - 5 - (2 - (ブタ -  
 2 - インアミド)プロボキシ)ピリミジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニ  
 ル) - 4 - シクロプロピル - 2 - フルオロベンズアミド ; (S) - N - (3 - (6 - アミノ -  
 5 - (2 - (N - メチルアクリルアミド)プロボキシ)ピリミジン - 4 - イル) - 5 - フルオ  
 ロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - シクロプロピル - 2 - フルオロベンズアミド ; (S) - N  
 - (3 - (6 - アミノ - 5 - (2 - (N - メチルブタ - 2 - インアミド)プロボキシ)ピリミジ  
 ン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - シクロプロピル - 2 - フルオ  
 ロベンズアミド ; N - (3 - (6 - アミノ - 5 - (3 - (N - メチルアクリルアミド)プロボ  
 キシ)ピリミジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - シクロプロピ  
 ル - 2 - フルオロベンズアミド ; (S) - N - (3 - (5 - ((1 - アクリロイルピロリジン -  
 2 - イル)メトキシ) - 6 - アミノピリミジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - メチルフ  
 ェニル) - 4 - シクロプロピル - 2 - フルオロベンズアミド ; (S) - N - (3 - (6 - アミ  
 ノ - 5 - ((1 - (ブタ - 2 - イノイル)ピロリジン - 2 - イル)メトキシ)ピリミジン - 4 -  
 イル) - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - シクロプロピル - 2 - フルオロベンズ  
 アミド ; (S) - 2 - (3 - (5 - ((1 - アクリロイルピロリジン - 2 - イル)メトキシ) - 6  
 - アミノピリミジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル)フェニル) - 6  
 - シクロプロピル - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1(2H) - オン ; N - (2 - ((4 - ア  
 ミノ - 6 - (3 - (6 - シクロプロピル - 1 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2(  
 1H) - イル) - 5 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル)フェニル)ピリミジン - 5 - イル)  
 オキシ)エチル) - N - メチルアクリルアミド ; N - (3 - (5 - (((2S, 4R) - 1 - アク  
 リロイル - 4 - メトキシピロリジン - 2 - イル)メトキシ) - 6 - アミノピリミジン - 4 -  
 イル) - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - シクロプロピル - 2 - フルオロベンズ  
 アミド ; N - (3 - (6 - アミノ - 5 - (((2S, 4R) - 1 - (ブタ - 2 - イノイル) - 4 -  
 メトキシピロリジン - 2 - イル)メトキシ)ピリミジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 2 -  
 メチルフェニル) - 4 - シクロプロピル - 2 - フルオロベンズアミド ; 2 - (3 - (5 - (((  
 2S, 4R) - 1 - アクリロイル - 4 - メトキシピロリジン - 2 - イル)メトキシ) - 6 - ア  
 ミノピリミジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル)フェニル) - 6 - シ  
 クロプロピル - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1(2H) - オン ; N - (3 - (5 - (((2S  
 , 4S) - 1 - アクリロイル - 4 - メトキシピロリジン - 2 - イル)メトキシ) - 6 - アミノ  
 ピリミジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - シクロプロピル - 2  
 - フルオロベンズアミド ; N - (3 - (6 - アミノ - 5 - (((2S, 4S) - 1 - (ブタ - 2 -  
 イノイル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - イル)メトキシ)ピリミジン - 4 - イル) - 5 -  
 フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - シクロプロピル - 2 - フルオロベンズアミド ; N  
 - (3 - (5 - (((2S, 4R) - 1 - アクリロイル - 4 - フルオロピロリジン - 2 - イル)メ  
 トキシ) - 6 - アミノピリミジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4  
 - シクロプロピル - 2 - フルオロベンズアミド ; N - (3 - (6 - アミノ - 5 - (((2S, 4  
 R) - 1 - (ブタ - 2 - イノイル) - 4 - フルオロピロリジン - 2 - イル)メトキシ)ピリミ  
 ジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - シクロプロピル - 2 - フル  
 オロベンズアミド ; (S) - N - (3 - (5 - ((1 - アクリロイルアゼチジン - 2 - イル)メ  
 トキシ) - 6 - アミノピリミジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4  
 - シクロプロピル - 2 - フルオロベンズアミド ; (S) - N - (3 - (6 - アミノ - 5 - ((1  
 - プロピオイルアゼチジン - 2 - イル)メトキシ)ピリミジン - 4 - イル) - 5 - フルオ

10

20

30

40

50

ロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - シクロプロピル - 2 - フルオロベンズアミド ; (S) - 2 - (3 - (5 - ((1 - アクリロイルアゼチジン - 2 - イル)メトキシ) - 6 - アミノピリミジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル)フェニル) - 6 - シクロプロピル - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1(2H) - オン ; (R) - N - (3 - (5 - ((1 - アクリロイルアゼチジン - 2 - イル)メトキシ) - 6 - アミノピリミジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - シクロプロピル - 2 - フルオロベンズアミド ; (R) - N - (3 - (5 - ((1 - アクリロイルピペリジン - 3 - イル)メトキシ) - 6 - アミノピリミジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - シクロプロピル - 2 - フルオロベンズアミド ; N - (3 - (5 - (((2R, 3S) - 1 - アクリロイル - 3 - メトキシピロリジン - 2 - イル)メトキシ) - 6 - アミノピリミジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - シクロプロピル - 2 - フルオロベンズアミド ; N - (3 - (5 - (((2S, 4R) - 1 - アクリロイル - 4 - シアノピロリジン - 2 - イル)メトキシ) - 6 - アミノピリミジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - シクロプロピル - 2 - フルオロベンズアミド ; または N - (3 - (5 - (((2S, 4S) - 1 - アクリロイル - 4 - シアノピロリジン - 2 - イル)メトキシ) - 6 - アミノピリミジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - シクロプロピル - 2 - フルオロベンズアミドから選択される。

#### 【0920】

他に提示しない限り、式 I の BTK 阻害剤の記載において上記に使用される化学用語は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる国際出願 WO / 2015 / 079417 に示された意味に従って使用される。

#### 【0921】

例示的な JAK 阻害剤

ある態様では、本明細書に記載の組合せは、Janus キナーゼ (JAK) の阻害剤を含む。ある態様では、組合せは、がん、例えば、本明細書に記載のがん、例えば、固形腫瘍 (例えば、結腸がん、前立腺がん、肺がん、乳がん、または膵臓がん)、例えば、血液悪性疾患 [例えば、白血病 (例えば、骨髄性白血病またはリンパ球性白血病)、例えば、リンパ腫 (例えば、非ホジキンリンパ腫)、または例えば、多発性骨髄腫] を処置するために使用される。

#### 【0922】

ある態様では、JAK 阻害剤は、2 - フルオロ - N - メチル - 4 - (7 - (キノリン - 6 - イルメチル)イミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 2 - イル)ベンズアミド (化合物 A 17)、またはその二塩酸塩、または PCT 公開 WO 2007 / 070514 に開示されている化合物である。

#### 【0923】

ある態様では、JAK 阻害剤、例えば、2 - フルオロ - N - メチル - 4 - (7 - (キノリン - 6 - イルメチル)イミダゾ [1, 2 - b] [1, 2, 4] トリアジン - 2 - イル)ベンズアミド (化合物 A 17)、またはその二塩酸塩、または PCT 公開 WO 2007 / 070514 に開示されている化合物は、約 400 ~ 600 mg (例えば、1 日当たり)、例えば、約 400、500、もしくは 600 mg、または約 400 ~ 500 mg もしくは 500 ~ 600 mg の用量で投与される。

#### 【0924】

ある態様では、JAK 阻害剤は、ルキソリチニブホスフェート (JAKAFI ; 化合物 A 18 としても知られる) または PCT 公開 WO 2007 / 070514 に開示されている化合物である。

#### 【0925】

ある態様では、JAK 阻害剤、例えば、ルキソリチニブホスフェート (JAKAFI ; 化合物 A 18 としても知られる) または PCT 公開 WO 2007 / 070514 に開示されている化合物は、約 15 ~ 25 mg の用量で、例えば 1 日に 2 回、投与される。ある態様では、用量は、約 15、20、もしくは 25 mg または約 15 ~ 20 mg もしくは 20 ~ 2

10

20

30

40

50

5 mg である。

【0926】

例示的なCRTH2阻害剤

ある態様では、本明細書に記載の組合せは、Tヘルパー2細胞(CRTH2)に相同な走化性因子受容体の阻害剤を含む。ある態様では、組合せは、がん、例えば、本明細書に記載のがんを処置するために使用される。

【0927】

ある態様では、CRTH2阻害剤は、QAV680(CAS登録番号：872365-16-7)である。QAV680は、フェビピプラントおよび2-[2-メチル-1-[(4-メチルスルホニルフェニル)メチル]ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]酢酸としても知られる。QAV680は、例えば、Sandham et al. Bioorg Med Chem.2013;21(21):6582-91に開示されている。QAW039は、[1-(4-メタンスルホニル-2-トリフルオロメチル-ベンジル)-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]-酢酸としても知られる。QAW039は、例えば、Sykes et al. European Respiratory Journal September 1, 2014 vol. 44 no. Suppl 58 P4074に開示されている。

10

【0928】

ある態様では、CRTH2阻害剤は、QAW039(CAS番号：872365-14-5)である。

【0929】

組合せで使用することができる他のCRTH2阻害剤としては、例えば、AZD1981、ARRY-502、セチピプラント(ACT-453859)、およびACT-129968が挙げられる。

20

【0930】

例示的なPFKFB3阻害剤

ある態様では、本明細書に記載の組合せは、6-ホスホフルクト-2-キナーゼ/フルクトース-2,6-ビスホスファターゼ3(PFKFB3)の阻害剤を含む。ある態様では、組合せは、がん、例えば、本明細書に記載のがん、例えば、固形腫瘍(例えば、進行性固形腫瘍)を処置するために使用される。

【0931】

ある態様では、PFKFB3阻害剤は、PFK-158である。PFK-158は、ACT-PFK-158または(E)-1-(ピリジン-4-イル)-3-(7-(トリフルオロメチル)キノリン-2-イル)-プロパ-2-エン-1-オンとしても知られる。PFK-158は、3-(3-ピリジニル)-1-[4-ピリジニル]-2-プロペン-1-オン(3PO)の誘導体である。フルクトース-6-ホスフェートからフルクトース-2,6-ビスホスフェートへの変換を触媒するPFKFB3は、ヒトがん細胞において高発現および活性であり、がん細胞の解糖系フラックスおよび増殖の両方の増加において重要な役割を果たす。PFKFB3阻害剤、例えば、PFK-158は、PFKFB3に結合し、活性を阻害することができ、がん細胞における解糖系経路およびグルコース取込みの両方の阻害を導く。これにより、正常で健常な細胞と比較してがん細胞において増加している細胞増殖を引き起こすマクロ分子およびエネルギーの産生が阻害される。がん細胞において栄養およびエネルギーを欠乏させることは、がん細胞増殖の阻害につながる。

30

40

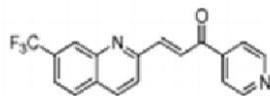
【0932】

PFK158は、例えば、WO2013/148228の第5頁に開示されている。

【0933】

ある態様では、PFKFB3阻害剤は以下の構造を有する：

## 【化6】



## 【0934】

## 免疫系の下方調節因子

代替的態様では、本明細書に開示の抗PD-L1抗体分子は、B7-H1またはPD-1の抗イディオタイプペプチドもしくは抗体(Wallmann, J. et al. (2010) "Anti-Idiotype Antibody Against Platelet Anti-GpIIb/IIIa Contributes To The Regulation Of Thrombocytopenia In HIV-1-ITP Patients," J. Exp. Med. 191(12):2093-2100)、または模倣物(Zang, Y. C. et al. (2003) "Human Anti-Idiotype T Cells Induced By TCR Peptides Corresponding To A Common CDR3 Sequence Motif In Myelin Basic Protein-Reactive T Cells," Int. Immunol. 15(9):1073-1080、Loiarro, M. et al. (Epub 2010 Apr. 8) "Targeting TLR/IL-1R Signalling In Human Diseases," Mediators Inflamm. 2010:674363)を作製するために使用される。

10

## 【0935】

免疫系の下方調節は、炎症性および自己免疫疾患ならびに移植片対宿主疾患(GvHD)の処置に望ましい。本発明の抗体を投与することにより処置され得る自己免疫障害の例としては、限定されないが、円形脱毛症、強直性脊椎炎、抗リン脂質症候群、自己免疫アジソン病、副腎自己免疫疾患、自己免疫溶血性貧血、自己免疫肝炎、自己免疫卵巣炎および睾丸炎、自己免疫血小板減少症、ベーチェット病、水疱性類天疱瘡、心筋症、腹腔スプルー皮膚炎、慢性疲労免疫機能不全症候群(CFIDS)、慢性炎症性脱髄性多発性神経障害、チャグ-ストラウス症候群、癬痕性類天疱瘡、CREST症候群、寒冷凝集素症、クローン病、円板状狼瘡、本態性混合寒冷グロブリン血症、線維筋痛-線維筋炎、糸球体腎炎、グレーブス病、ギラン・バレー症候群、橋本甲状腺炎、特発性肺線維症、特発性血小板減少症紫斑病(ITP)、IgA神経疾患、若年性関節炎、扁平苔癬、紅斑性狼瘡、メニエール病、混合結合組織疾患、多発性硬化症、視神経脊髄炎(NMO)、1型または免疫媒介性糖尿病、重症筋無力症、尋常性天疱瘡、悪性貧血、結節性多発動脈炎、多発性軟骨炎、多腺症候群、リウマチ性多発筋痛、多発性筋痛および皮膚筋炎、原発性無ガンマグロブリン血症、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、乾癬性関節炎、レイノー現象、ライター症候群、リウマチ様関節炎、サルコイドーシス、強皮症、シェーグレン症候群、スティッフマン症候群、全身性紅斑性狼瘡、紅斑性狼瘡、タカヤス関節炎、側頭動脈炎/巨細胞性動脈炎、横断性脊髄炎、潰瘍性大腸炎、ブドウ膜炎、疱疹性皮膚炎血管炎などの血管炎、白斑、およびウェジナー肉芽腫が挙げられる。

20

30

## 【0936】

本発明の方法に従って予防、処置または管理され得る炎症性障害の例としては、限定されないが、喘息、脳炎、炎症性腸疾患、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、アレルギー性障害、敗血症性ショック、肺線維症、未分化脊椎関節症、未分化関節症、関節炎、炎症性骨破壊、および慢性ウイルスまたは細菌感染から生じる慢性炎症が挙げられる。

40

## 【0937】

そのように、本発明の抗体および抗原結合性断片は、炎症性および自己免疫疾患の処置において有用である。

## 【0938】

## 診断上の使用

ある面では、本発明は、PD-L1タンパク質の存在をインビトロで(例えば、がん性組織由来の生物学的試料、例えば組織生検)またはインビボで(例えば、対象のインビボイメージング)検出するための診断上の方法を提供する。方法は、(i)試料を本明細書に記

50

載の抗体分子と接触させること、または対象に抗体分子を投与すること(適宜)、(ii)参照試料、例えば、対照試料(例えば、対照生物学的試料、例えば血漿、組織、生検)または対照対象、を接触させること、および(iii)抗体分子と試料もしくは対象または対照試料もしくは対象との間の複合体の形成を検出することを含み、ここで、対照試料もしくは対象との比較による試料もしくは対象の複合体の形成における変化、例えば統計学的に有意な変化は、試料中のPD-L1の存在の指標である。抗体分子は、結合または非結合抗体の検出を容易にするために検出可能な物質で直接的にまたは間接的に標識化してもよい。適切な検出可能物質としては、上記および以下でより詳細に記載の様々な酵素、補欠基、蛍光材料、発光材料、および放射活性材料が挙げられる。

**【0939】**

用語「試料」は、ポリペプチドを検出するために使用される試料を参照するとき、限定されないが、細胞、細胞溶解物、タンパク質または細胞の膜抽出物、体液、または組織試料が挙げられる。

**【0940】**

抗体分子とPD-L1との間の複合体形成は、PD-L1抗原に結合した結合分子または非結合分子のいずれかを測定または視覚化することによって検出することができる。従来の検出アッセイ、例えば、酸素結合免疫吸着アッセイ(ELISA)、ラジオイムノアッセイ(RIA)または組織免疫組織化学も使用し得る。抗体分子の標識と代替的に、PD-L1の存在は、検出可能物質で標識した標準物質および非標識抗体分子を利用した競合イムノアッセイにより、試料中でアッセイすることもできる。このアッセイでは、生物学的試料、標識標準物質および抗体分子は組み合わせられ、非標識結合分子に結合した標識標準物質の量を決定する。試料中のPD-L1の量は、抗体分子に結合した標識標準物質の量と反比例する。

**【0941】**

それに代えて、または、本明細書に記載されている方法と組み合わせ、免疫細胞(例えば、T細胞)活性化の対象の状態を評価する(例えば、免疫調節薬療法に対する対象の応答可能性を評価する)ための方法が開示される。本方法は、対象におけるT細胞活性化のレベルおよび/または分布を決定することを含む。ある態様では、T細胞活性化のレベルおよび/または分布は、次のうち1種または複数のレベルおよび/または分布の測定を含む：CD8、PD-L1もしくは他のチェックポイント阻害剤[例えば、PD-1、LAG-3、TIM-3、CEACAM(例えば、CEACAM-1、-3および/または-5)またはCTLA-4のうち1種または複数]またはこれらのいずれかの組合せ。例えば、CD8発現細胞のレベルおよび/または分布は、活性化T細胞のマーカーとして評価することができる。他の態様では、PD-L1または他のチェックポイント阻害剤を発現する細胞のレベルおよび/または分布を評価することができる。対象は、免疫調節薬療法の投与前、その最中またはその後で評価することができる。ある態様では、対象は、免疫調節薬療法(例えば、チェックポイント分子阻害剤療法)前に、例えば、初期処置前に、または処置間隔後の処置前に評価される。ある態様では、対象におけるCD8、PD-L1または他のチェックポイント阻害剤のうち1種または複数のレベル上昇(例えば、参照、例えば、対照と比べて)は、治療法に対する対象の応答性増加(本明細書において、正の免疫活性化状態とも称される)を示す。別の態様では、対象におけるCD8、PD-L1または他のチェックポイント阻害剤のうち1種または複数のレベル減少(例えば、参照、例えば、対照と比べて)は、治療法に対する対象の応答性減少(本明細書において、負の免疫活性化状態とも称される)を示す。対象が、正の免疫活性化状態を有すると決定される場合、本方法は、本明細書に記載されている免疫調節薬療法(例えば、本明細書に記載されているチェックポイント分子阻害剤療法)の投与を含んでいてもよい。

**【0942】**

ある態様では、免疫調節薬療法は、共刺激性分子の活性化因子、例えば、本明細書に記載されている1種または複数の活性化因子(例えば、本明細書に記載されているGITR分子のアゴニスト)を含む。他の態様では、免疫調節薬療法は、免疫チェックポイント分

10

20

30

40

50

子の阻害剤、例えば、本明細書に記載されているチェックポイント阻害剤の1種または複数の阻害剤(例えば、本明細書に記載されているPD-L1、PD-1、TIM-3またはCTLA-4のうち1種または複数の阻害剤)を含む。ある態様では、免疫調節薬療法は、本明細書に記載されている抗PD-L1抗体分子を含む。他の態様では、免疫調節薬療法は、共刺激性分子の活性化因子およびチェックポイント阻害剤の阻害剤の組合せを含む。

#### 【0943】

ある態様では、CD8、PD-L1または他のチェックポイント阻害剤のレベルおよび/または分布は、インビボで、例えば、非侵襲的に(例えば、適したイメージング技法、例えば、ポジトロン放出断層撮影(PET)走査を使用して、検出可能に標識されたT細胞マーカーに対する抗体を検出することにより)決定される。例えば、標的抗体-PETまたは免疫-PET(例えば、抗CD8 PETまたは抗PD-L1 PET)を使用して、インビボで標的CD8またはPD-L1発現細胞のレベルおよび/または分布(例えば、腫瘍局在化)を検出することができる。抗体イメージング(例えば、抗体-PETイメージング)のための技術は、当該技術分野で既知であり、例えば、Lamberts, L. E. et al. (2015) J. Clin. Oncol. 33(DOI: 10.1200/JCO.2014.57.8278); Tavare, R. et al. (2014) PNAS 111(3):1108-1113; Pampaloni et al., J Clin Oncol 32:5s, 2014(suppl; abstr 3084) および Boerman and Oyen (2011) The Journal of Nuclear Medicine 52(8):1171-72、米国特許番号 US 5,192,525、US 5,219,548、US 5,399,338、US 6,096,874、US 7,338,651、US 7,410,943、US 7,747,308、US 7,754,884、US 7,848,557、US 7,894,649、US 8,090,175、US 8,188,116、US 8,287,471、US 8,323,621、US 8,372,868、US 8,532,739、US 8,679,483、US 8,771,966 および US 8,841,320、米国特許出願公開番号 US 2002/122806、US 2003/129579、US 2004/096915、US 2004/096915、US 2005/215883、US 2006/193773、US 2007/258888、US 2008/004521、US 2008/031823、US 2008/119718、US 2008/130825、US 2008/146914、US 2008/200806、US 2008/230703、US 2008/241074、US 2008/241873、US 2010/034735、US 2010/092384、US 2010/258138、US 2010/278739、US 2010/324130、US 2011/014120、US 2011/064652、US 2011/116703、US 2012/052010、US 2013/136688、US 2013/157289、US 2013/177502、US 2015/185204、US 2015/190534 および US 2015/217006、国際特許出願公開 WO 92/19213、WO 9640616、WO 2002/035232、WO 2002/047537、WO 2003/020701、WO 2003/034068、WO 2005/012335、WO 2005/046733、WO 2005/077263、WO 2006/074129、WO 2006/100562、WO 2006/147379、WO 2007/092115、WO 2008/023251、WO 2008/057166、WO 2008/115854、WO 2008/143706、WO 2009/121631、WO 2010/127054、WO 2011/153346、WO 2015/085179、WO 2015/100498、WO 2015/103039 および WO 92/06068、ならびに欧州特許番号 EP 0551434 B1、EP 1330652 B1 および EP 1861713 B1 に記載されており、これらの全てが参照により本明細書に組み込まれる。

#### 【0944】

ある態様では、CD8のレベルおよび/または分布は、例えばTavare, R. et al. (2014) PNAS 111(3):1108-1113に記載されるように、PET試薬で検出可能に標識された抗CD8抗体、例えば、<sup>64</sup>Cu放射標識のためにS-2-(4-イソチオシアナトベンジル)-1,4,7-トリアザシクロノナン-1,4,7-トリ酢酸にコンジュゲートされた抗CD

10

20

30

40

50

8抗体を検出することによって、インビボで決定される。別の態様では、PD-1またはPD-L1のレベルおよび/または分布は、例えば、Pampaloni et al., J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3084)に記載されるように、PET試薬、例えば、 $^{18}\text{F}$ -フルオロデオキシグルコース(FDG)で検出可能に標識した抗PD-1または抗PD-L1抗体を検出することによって、インビボで決定される。さらに別の態様では、CTLA-4のレベルおよび/または分布は、例えば、WO2009/121631に記載されるように、PET試薬で検出可能に標識した抗CTLA-4抗体を検出することによって、インビボで決定される。

#### 【0945】

他の態様では、CD8、PD-L1または他のチェックポイント阻害剤のレベルは、対象から取得した試料(例えば、腫瘍生検)において、(例えば、免疫組織化学技術を使用して)決定される。

#### 【0946】

また検出試薬も本発明の範囲内である。例えば、本明細書に記載の抗PD-L1抗体分子を含むイムノPET試薬。例示的な標識化試薬としては、限定されないが、臭素-76( $^{76}\text{Br}$ )、カルシウム-47( $^{47}\text{Ca}$ )、炭素-11( $^{11}\text{C}$ )、炭素-14( $^{14}\text{C}$ )、クロム-51( $^{51}\text{Cr}$ )、コバルト-57( $^{57}\text{Co}$ )、コバルト-58( $^{58}\text{Co}$ )、銅-64( $^{64}\text{Cu}$ )、エルビウム-169( $^{169}\text{Er}$ )、フッ素-18( $^{18}\text{F}$ )、フルオロデオキシグルコース( $^{18}\text{F}$ -FDG)、ガリウム-67( $^{67}\text{Ga}$ )、ガリウム-68( $^{68}\text{Ga}$ )、水素-3( $^3\text{H}$ )、インジウム-111( $^{111}\text{In}$ )、ヨウ素-123( $^{123}\text{I}$ )、ヨウ素-124( $^{124}\text{I}$ )、ヨウ素-125( $^{125}\text{I}$ )、ヨウ素-131( $^{131}\text{I}$ )、鉄-59( $^{59}\text{Fe}$ )、クリプトン-81m( $^{81\text{m}}\text{Kr}$ )、ルテチウム-177( $^{177}\text{Lu}$ )、窒素-13( $^{13}\text{N}$ )、酸素-15( $^{15}\text{O}$ )、リン-32( $^{32}\text{P}$ )、サマリウム-153( $^{153}\text{Sm}$ )、セレン-75( $^{75}\text{Se}$ )、ストロンチウム-89( $^{89}\text{Sr}$ )、タリウム-201( $^{201}\text{Tl}$ )、ナトリウム-22( $^{22}\text{Na}$ )、ナトリウム-24( $^{24}\text{Na}$ )、テクネチウム99m( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ )、キセノン-133( $^{133}\text{Xe}$ )、イットリウム-86( $^{86}\text{Y}$ )、イットリウム-88( $^{88}\text{Y}$ )、イットリウム-90( $^{90}\text{Y}$ )、およびジルコニウム-89( $^{89}\text{Zr}$ )が挙げられる。さらなる例示的な標識化試薬および免疫-PETにおけるそれらの用途は、例えば、Lamberts, L. E. et al. (2015) J. Clin. Oncol. 33(20):10.1200/JCO.2014.57.8278およびBoerman and Oyen(2011)The Journal of Nuclear Medicine 52(8):1171-72に記載されている。

#### 【0947】

##### 核酸

本発明は、本明細書に記載の抗PD-L1抗体分子の重鎖および軽鎖可変領域ならびにCDRまたは超可変ループをコードするヌクレオチド配列を含む核酸も特色とする。例えば、本発明は、本明細書に開示の抗体分子の1つまたは複数から選択される抗PD-L1抗体分子の重鎖および軽鎖可変領域をそれぞれコードする第1および第2の核酸を特色とする。核酸は、本明細書の表に示されるヌクレオチド配列、または本明細書の表に示される配列と実質的に同一の配列(例えば、本明細書の表に示される配列と少なくとも約85%、90%、95%、99%以上同一の配列、または本明細書の表に示される配列と3、6、15、30、または45ヌクレオチド以下で異なる配列)を含み得る。

#### 【0948】

ある特定の態様では、核酸は、本明細書の表に示されるアミノ酸配列またはそれと実質的に相同な配列(例えば、本明細書の表に示されるアミノ酸配列と少なくとも約85%、90%、95%、99%以上同一の配列および/または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または超可変ループをコードするヌクレオチド配列を含み得る。他の態様では、核酸は、本明細書の表に示されるアミノ酸配列またはそれと実質的に相同な配列(例えば、本明細書の表に示されるアミノ酸配列と少なくとも約85%、90%、95%、99%以上同一の配列および/または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または超可変ループをコードするヌクレオチド配列を含み得る。さらに別の態様では、核酸は、本明細書の表に示されるアミノ酸配列またはそれと実質的に相同な配列(例えば、本明細書の表に示されるアミノ酸配列と少なくとも約85%、90%、95%、99%以上同一の配列および/または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または超可変ループをコードするヌクレオチド配列を含み得る。

#### 【0949】

ある特定の態様では、核酸は、本明細書の表に示されるヌクレオチド配列、それと実質的に相同な配列(例えば、本明細書の表に示されるヌクレオチド配列と少なくとも約85%、90%、95%、99%以上同一の配列および/または本明細書に記載のストリンジエンシーな条件下でハイブリダイズすることのできる配列)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または超可変ループをコードするヌクレオチド配列を含み得る。別の態様では、核酸は、本明細書の表に示され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、本明細書の表に示されるヌクレオチド配列と少なくとも約85%、90%、95%、99%以上同一の配列および/または本明細書に記載のストリンジエンシーな条件下でハイブリダイズすることのできる配列)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または超可変ループをコードするヌクレオチド配列を含み得る。さらに別の態様では、核酸は、本明細書の表に示され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、本明細書の表に示されるヌクレオチド配列と少なくとも約85%、90%、95%、99%以上同一の配列および/または本明細書に記載のストリンジエンシーな条件下でハイブリダイズすることのできる配列)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または超可変ループをコードするヌクレオチド配列を含み得る。

#### 【0950】

別の面では、本出願は、本明細書に記載の核酸を含む宿主細胞およびベクターを特色とする。核酸は、単一のベクター中に存在してもよく、または同じ宿主細胞に存在する別個のベクターに存在してもよく、または下記により詳細に記載されるように別個の宿主細胞に存在してもよい。

#### 【0951】

ベクター

さらに本明細書において、本明細書に記載の抗体分子をコードするヌクレオチド配列を含むベクターが提供される。ある態様では、ベクターは、本明細書に記載の抗体分子をコードするヌクレオチド配列を含む。ある態様では、ベクターは、本明細書に記載のヌクレオチド配列を含む。ベクターとしては、限定されないが、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)が挙げられる。

#### 【0952】

数々のベクター系を利用することができる。例えば、あるクラスのベクターは、動物ウイルス、例えば、ウシパピローマウイルス、ポリオーマウイルス、アデノウイルス、ワクシニアウイルス、バキュロウイルス、レトロウイルス(ラウス肉腫ウイルス、MMTVもしくはMOMLV)またはSV40ウイルス由来のDNAエレメントを利用する。別のクラスのベクターは、RNAウイルス、例えば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由来のRNAエレメントを利用する。

#### 【0953】

さらに、DNAが染色体に安定的に統合された細胞を、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してもよい。マーカーは、栄養要求性宿主に、例えば原栄養性、殺生物剤耐性(例えば、抗生物質)、または銅などの重金属への耐性を付与し得る。選択性マーカー遺伝子は、発現されるDNA配列に直接連結させてもよく、または同じ細胞に共形質転換により導入してもよい。さら

に追加的なエレメントが、mRNAの最適な合成のために必要であり得る。これらのエレメントは、スプライスシグナル、転写プロモーター、エンハンサー、および終止シグナルを含んでもよい。

【0954】

コンストラクトを含有する発現ベクターまたはDNA配列は、発現のために調製されたら、発現ベクターを適切な宿主細胞にトランスフェクトまたは導入してもよい。この達成のために様々な技術、例えば、プロトプラスト融合、リン酸カルシウム沈殿、電気穿孔法、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術を利用することができる。プロトプラスト融合の場合には、細胞を培地中で増殖させ、適切な活性のためにスクリーニングする。

10

【0955】

得られたトランスフェクトされた細胞を培養するため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、当業者にとって既知であり、利用する具体的な発現ベクターおよび哺乳動物宿主細胞に応じて、本開示に基づき、変化または最適化させてもよい。

【0956】

細胞

本発明は、本明細書に記載の抗体分子をコードする核酸を含む宿主細胞も提供する。

【0957】

ある態様では、宿主細胞は、抗体分子をコードする核酸を含むように遺伝子的に改変されている。

20

【0958】

ある態様では、宿主細胞は、発現カセットの使用によって遺伝的に改変されている。表現「発現カセット」は、配列が適合する宿主において遺伝子の発現に影響を与えることの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、イントロン有りまたは無しのオープンリーディングフレーム、および終止シグナルを含んでもよい。発現を有効にするために必要なまたは役立つさらなる因子、例えば、誘導性プロモーターを使用してもよい。

【0959】

本発明はさらに本明細書に記載のベクターを含む宿主細胞を提供する。

【0960】

細胞は、限定されないが、真核細胞、細菌細胞、昆虫細胞、またはヒト細胞であり得る。適切な真核細胞には、限定されないが、Vero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。適切な昆虫細胞としては、限定されないが、Sf9細胞が挙げられる。

30

【0961】

## 【表 2】

表 1. マウス、キメラおよびヒト化抗体分子についてのアミノ酸およびヌクレオチド配列。抗体分子には、マウス mAb BAP058、キメラ mAb BAP058-chi、ならびにヒト化 mAb BAP058-hum01 から BAP058-hum17 および BAP058-クローン-K から BAP058-クローン-O が含まれる。重鎖および軽鎖 CDR、重鎖および軽鎖可変領域、ならびに重鎖および軽鎖のアミノ酸およびヌクレオチド配列を示す。

<b>BAP058 HC</b>		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSKYNEKFKN
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
配列番号 6	VH	QVHLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWYMWV KQGPGRGLEWIGRIDPNSGSKYNEKFKNKATLTVDK SSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTSVTVSS
配列番号 7	DNA VH	CAGGTCCACCTGCAGCAGCCTGGGGCTGAGCTTGTGA AGCCTGGGGCTTCAGTGAAGCTGTCTGCAAGGCTTC TGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGGGTG AAACAGGGGCTGGACGAGGCCTTGAGTGGATTGGAA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAAGGCCACACTGACTGTAGACAAA TCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGA CATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTATTTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGT CAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA
<b>BAP058 LC</b>		
配列番号 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
配列番号 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
配列番号 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
配列番号 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
配列番号 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
配列番号 8	VL	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSI TCKASQDVGTAVAWYQ KQPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSGTDFTLT ISNVQSEDLADYFCQQYNSYPLTFGAGSKLELK
配列番号 15	DNA VL	GACATTGTGATGACCCAGTCTCACAAATTCATGTCCA CATCAGTAGGAGACAGGGTCAGCATCACCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTATCAA CAGAAACCAGGGCAATCTCCTAAACTACTGATTTACT GGGCATCCACCCGGCACACTGGAGTCCCTGATCGCTT CACAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTCACTCTCACC ATTAGCAATGTGCAGTCTGAAGACTTGGCAGATTATT TCTGTGAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCGG TGCTGGGTCCAAGCTGGAGCTGAAA
<b>BAP058-chi HC</b>		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSKYNEKFKN
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
配列番号 16	VH	EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWYMWV KQGPGRGLEWIGRIDPNSGSKYNEKFKNKATLTVDK SSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSS

10

20

30

40

【表 3】

BAP058-chi LC		
配列番号 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
配列番号 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
配列番号 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
配列番号 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
配列番号 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
配列番号 17	VL	DIMMTQSHKFMSTSVGDRVSI TCKASQDVGTAVAWYQ QKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSGTDFLT ISNVQSEDLADYFCQQYNSYPLTFGQGTKEIK
BAP058-hum01-HC		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFN
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
配列番号 18	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTSYWMYWV RQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFNRF TISRDD SKNTAYLQMNLSKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSS
配列番号 19	DNA VH	CAGGTT CAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC TGGCTACACCTTCACCA GTTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTC AAGAACAGATTCACCATCTCCAGAGATGAT TCAAAGAACACGGCGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA AAACCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCC
配列番号 20	重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTSYWMYWV RQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFNRF TISRDD SKNTAYLQMNLSKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEV TCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLS LGK
配列番号 21	DNA 重鎖	CAGGTT CAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC TGGCTACACCTTCACCA GTTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTC AAGAACAGATTCACCATCTCCAGAGATGAT TCAAAGAACACGGCGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA AAACCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGT GGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGGGTGCACACCTT CCC GGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA

10

20

30

40

【表 4】

		CGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATAT GGTCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGTTC TGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCG AGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTC AACAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCCCTCACCGTCC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAGGCCTCCCGTCCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGC CACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACTACAAGACCACGCC TCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCCTAC AGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAT
<b>BAP058-hum01-LC</b>		
配列番号 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTA
配列番号 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
配列番号 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
配列番号 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
配列番号 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
配列番号 22	VL	DIVMTQTPLSLPVTTPGEPASISCKASQDVGTA VAVYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGIPARFSGSGS GTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYNSYPLTFGQGT KVEIK
配列番号 23	DNA VL	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTG CCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTG CAAGGCAGTCAGGATGTGGTACTGCTGTAGCCTG GTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTC CTGATCTATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGAT CCCAGCCAGGTCAGTGGCAGTGGGCTGGGACAGAG TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAG ATTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTATAACAGC TATCCTCTCACGTTCCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAA
配列番号 24	軽鎖	DIVMTQTPLSLPVTTPGEPASISCKASQDVGTA VAVYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGIPARFSGSGS GTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYNSYPLTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVC LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
配列番号 25	DNA 軽鎖	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTG CCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTG CAAGGCAGTCAGGATGTGGTACTGCTGTAGCCTG GTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTC CTGATCTATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGAT CCCAGCCAGGTCAGTGGCAGTGGGCTGGGACAGAG TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAG ATTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTATAACAGC TATCCTCTCACGTTCCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCT TCATCTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCCTGCTGAATAAC TCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGT GGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAG AGTGTTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAG ACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGT CACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAG AGCTCAA

10

20

30

40

【表 5】

		CAGGGGAGAGTGT
<b>BAP058-hum02-HC</b>		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
配列番号 18	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYTFTSYWYMWV RQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRDD SKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSS
配列番号 19	DNA VH	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC TGGCTACACCTTCACCACTTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAGAACAGATTCACCATCTCCAGAGATGAT TCAAAGAACACGGCGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA AAACCGAGGACACGGCCGTGATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACACCGTGACCGTGTCTCTCC
配列番号 20	重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYTFTSYWYMWV RQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRDD SKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDPKPKSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LGK
配列番号 21	DNA 重鎖	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC TGGCTACACCTTCACCACTTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAGAACAGATTCACCATCTCCAGAGATGAT TCAAAGAACACGGCGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA AAACCGAGGACACGGCCGTGATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACACCGTGACCGTGTCTCCTCCGCTTCCACCA AGGGCCATCCGTCTTCCCCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACCCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCAGAACCGGTGACGGTGTCTGT GGAATCAGGCGCCCTGACCAGCGGCTGCACACCTT CCCAGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA CGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATAT GGTCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGTTCC TGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCTCCCTCCAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCG AGGTCCAGTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTC AACAGCACGTACCGTGTGGTACCGTCTCACCCTGTC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAGGCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGC

10

20

30

40

【表 6】

		CACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAACATAAGACCACGCC TCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTAC AGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTA
<b>BAP058-hum02-LC</b>		
配列番号 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
配列番号 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
配列番号 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
配列番号 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
配列番号 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
配列番号 26	VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCKASQDVGTAVAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLT ISSLPEDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
配列番号 27	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTG CATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGAAGGC CAGTCAGGATGTGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCTG CAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCG CCAAGGGACCAAGGTGAAATCAA
配列番号 28	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCKASQDVGTAVAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLT ISSLPEDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
配列番号 29	DNA 軽鎖	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTG CATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGAAGGC CAGTCAGGATGTGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCTG CAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCG CCAAGGGACCAAGGTGAAATCAAACGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCTGCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCAACC ATCAGGGCTGAGCTCGCCCGTACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT
<b>BAP058-hum03-HC</b>		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFN
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
配列番号 30	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISKVSGYFTFTSYWYMWV

10

20

30

40

【表 7】

		RQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSS	
配列番号 31	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCTACAGTAAAAATCTCCTGCAAGGTTTC TGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAA TCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAAGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC	10
配列番号 32	重鎖	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYFTFSYWMYVW RQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGLC VKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEV TCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSL LGK	20
配列番号 33	DNA 重鎖	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCTACAGTAAAAATCTCCTGCAAGGTTTC TGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAA TCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAAGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGT GGAACTCAGGGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTT CCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA CGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGATTGAGTCAAATAT GGTCCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGTTCC TGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCTCCCAAAAC CAAGGACACTTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCG AGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTC AACAGCACGTACCGTGTGGTCCAGCGTCTCACCGTCC TGACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAAGGCCCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGC CACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCGTGGTCAAAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAAGACCACGCC TCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTAC AGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA	30 40
<b>BAP058-hum03-LC</b>			
配列番号 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTA	

【表 8】

配列番号 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
配列番号 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
配列番号 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
配列番号 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
配列番号 34	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPDRFSGSGSGTDFTLK ISRVEAEDVGVYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
配列番号 35	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTG TGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCTG CAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTGAGGACTGATTTACACTGAAA ATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGAGTTTATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCG CCAAGGGACCAAGGTGAAATCAAA
配列番号 36	軽鎖	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPDRFSGSGSGTDFTLK ISRVEAEDVGVYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNLFYPREKRVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号 37	DNA 軽鎖	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTG TGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCTG CAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCAGACAGGTT CAGTGGCAGTGGGTGAGGACTGATTTACACTGAAA ATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGAGTTTATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCG CCAAGGGACCAAGGTGAAATCAAACTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCATCTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTCCTGCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCACCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTACAAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT
<b>BAP058-hum04-HC</b>		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFN
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
配列番号 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTSYWYVW RQAPGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFNKRVTTISVDT SKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTIVSS
配列番号 39	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTC TGGCTACACCTTACCAGTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAGAACAGAGTCACCATATCAGTAGACACG TCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGA CCGCCGCGACACGGCTGTGATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC

10

20

30

40

【表 9】

		CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCCTCC	
配列番号 40	重鎖	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTSYWMYVW RQAPGQGLEWMGRIDPNSGSKYNEKFKNRVTISVDT SKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSL LGK	10
配列番号 41	DNA 重鎖	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTC TGGCTACACCTTACCAGTTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAGAACAGAGTCAACATATCAGTAGACACG TCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGA CCGCCGCGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCGAACCAGGTGACGGTGTGCT GGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTT CCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA CGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATAT GGTCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGTCC TGGGGGGACCATCAGTCTTCCCTGTCCCCCAAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCG AGGTCCAGTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTC AACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCCTCACCGTCC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAGGCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGC CACAGGTGTACACCTGCCCCATCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCTGGTCAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCC TCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTCTAC AGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACACACAGAAGAGCTTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA	20
<b>BAP058-hum04-1C</b>			
配列番号 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA	
配列番号 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT	
配列番号 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT	
配列番号 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA	
配列番号 13 (Chothia)	LCDR2	WAS	
配列番号 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL	
配列番号 42	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSDFTFTT ISSLQPEDIATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK	
配列番号 43	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTG TGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGGC	

10

20

30

40

【表 10】

		CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCTG CAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGTGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTTACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAA
配列番号 44	軽鎖	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFGSGSGTDFFTT ISSLQPEDIAITYYCCQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFFPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLTKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号 45	DNA 軽鎖	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTG TGACTCCAAAGGAGAAAAGTCACCATCACCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCTG CAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGTGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTTACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAAAGTACGGTGGCT GCACCATCTGCTTTCATCTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCAACC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT
<b>BAP058-hum05-HC</b>		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
配列番号 46	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYFTTSYWMYWI RQSPSRGLEWLGRIDPNSGSTKYNEKFKNRLTISKDT SKNQVVLTMNMDPVDATYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSS
配列番号 47	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCTACAGTAAAAATCTCCTGCAAGGTTTC TGGCTACACCTTACCAGTACTGGATGTACTGGATC AGGCAGTCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGACTCACCATCTCCAAGGACACC TCCAAAAACCAGGTGGTCCTTACAATGACCAACATGG ACCCTGTGGACACAGCCACGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCC
配列番号 48	重鎖	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYFTTSYWMYWI RQSPSRGLEWLGRIDPNSGSTKYNEKFKNRLTISKDT SKNQVVLTMNMDPVDATYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPFV TCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY

10

20

30

40

【表 1 1】

		SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK	
配列番号 49	DNA 重鎖	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCTACAGTAAAAATCTCCTGCAAGGTTTC TGGCTACACCTTACCAGTACTGGATGTACTGGATC AGGCAGTCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGACTCACCATCTCAAGGACACC TCCAAAAACCAGGTGGTCTTACAATGACCAACATGG ACCCTGTGGACACAGCCACGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACACCGTGACCGTGTCCCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTG GGAATCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTT CCCGCTGTCTTACAGTCTCAGGACTTACTTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCA CGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATAT GGTCCCCCATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAGTCC TGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCTTCCCCAAAACC CAAGGACACTTCTATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCG AGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTC AACAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCCCTCACCGTCC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGC CAAGGTGTCCAACAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAGCCAAGGGCAGCCCCGAGAGC CACAGGTGTACACCTGCCCCATCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTGACCGTACCTGCCTGGTCAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAAGACCACGCC TCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTTCTAC AGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA	10
<b>BAP058-hum05-LC</b>			
配列番号 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA	30
配列番号 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT	
配列番号 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT	
配列番号 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA	
配列番号 13 (Chothia)	LCDR2	WAS	
配列番号 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL	
配列番号 42	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFRSGSGSGTDFFT ISSLQPEDIATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK	
配列番号 43	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTG TGACTCCAAAGGAGAAAGTACCATCACCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCTG CAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGTGGAAAGTGGATCTGGGACAGATTTACTTTTACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAA	40
配列番号 44	軽鎖	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFRSGSGSGTDFFT ISSLQPEDIATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCVLLNFFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKAD	

【表 1 2】

		YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号 45	DNA 軽鎖	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTG TGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCTG CAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGTGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTTACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCGG CCAAGGGACCAAGGTGAAATCAAACGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAATGCCTCTGTTGTGTGCCTGTCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTACCCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT
<b>BAP058-hum06-HC</b>		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
配列番号 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTSYWMYWI RQPPGKLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSS
配列番号 51	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTC TGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGGATC CGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAA TCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
配列番号 52	重鎖	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTSYWMYWI RQPPGKLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGLC VKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHFTPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLS LGK
配列番号 53	DNA 重鎖	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTC TGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGGATC CGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAA TCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCCGCTTCCACCA

10

20

30

40

【表 1 3】

		AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGT GGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTT CCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA CGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATAT GGTCCCCCATGCCACCCTGCCAGCACCTGAGTCC TGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCTCCCAAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCG AGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTC AACAGCACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCTCACCGTCC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGT CAAGGTGTCCAACAAAGGCCCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGC CACAGGTGTACACCTGCCCCATCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCTGGTCAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAAGACCACGCC TCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTAC AGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTA
<b>BAP058-hum06-LC</b>		
配列番号 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTA
配列番号 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
配列番号 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
配列番号 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
配列番号 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
配列番号 42	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTA VAVYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFRSGSGSDFTFT ISSLQPEDIAITYYCCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
配列番号 43	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTG TGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCTG CAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGTGAAGTGGATCTGGGACAGATTTACTTTTACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCGG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAA
配列番号 44	軽鎖	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTA VAVYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFRSGSGSDFTFT ISSLQPEDIAITYYCCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRIVA APSVFIFFPSDEQLKSGTASVVCLLNMFYPREKRVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
配列番号 45	DNA 軽鎖	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTG TGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCTG CAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGTGAAGTGGATCTGGGACAGATTTACTTTTACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCGG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAACGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCTCCTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTGTGTGCCTGTCT

10

20

30

40

【表 1 4】

		GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT
<b>BAP058-hum07-HC</b>		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFN
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
配列番号 54	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYWYWI RQSPSRGLEWLGRIIDPNSGSTKYNEKFNRFITSRDD SKNTAYLQMNLSKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSS
配列番号 55	DNA VH	CAGGTTGAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC TGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGGATC AGGCAGTCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGATTCACCATCTCCAGAGATGAT TCAAAGAACACGGCGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA AAACCGAGGACACGGCCGTGATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCC
配列番号 56	重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYWYWI RQSPSRGLEWLGRIIDPNSGSTKYNEKFNRFITSRDD SKNTAYLQMNLSKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLS LGK
配列番号 57	DNA 重鎖	CAGGTTGAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC TGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGGATC AGGCAGTCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGATTCACCATCTCCAGAGATGAT TCAAAGAACACGGCGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA AAACCGAGGACACGGCCGTGATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGT GGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCTGCACACCTT CCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA CGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATAT GGTCCCCATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAGTTCC TGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCTCCCTCCAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCG

10

20

30

40

【表 15】

		AGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTC AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCACCGTCC TGACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAAGCCCTCCCGTCCATCGAG AAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGC CACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCC TCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTCTAC AGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA	10
<b>BAP058-hum07-LC</b>			
配列番号 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA	
配列番号 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT	
配列番号 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT	
配列番号 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA	
配列番号 13 (Chothia)	LCDR2	WAS	
配列番号 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL	
配列番号 58	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKASQDVGTAVAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGIPPRFSGSYGTDFTLT INNIESEDAAYYFCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK	20
配列番号 59	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTT TGCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCTG CAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGATCCCACCTCGATT CAGTGGCAGCGGTATGGAACAGATTTTACCCTCACA ATTAATAACATAGAATCTGAGGATGCTGCATATTACT TCTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCG CCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA	
配列番号 60	軽鎖	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKASQDVGTAVAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGIPPRFSGSYGTDFTLT INNIESEDAAYYFCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVIVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	30
配列番号 61	DNA 軽鎖	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTT TGCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCTG CAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGATCCCACCTCGATT CAGTGGCAGCGGTATGGAACAGATTTTACCCTCACA ATTAATAACATAGAATCTGAGGATGCTGCATATTACT TCTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCG CCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAACCTGCTGTTGTGTGCCTGTG GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTACACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCACCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT	40
<b>BAP058-hum08-HC</b>			
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY	
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFN	

【表 16】

配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
配列番号 62	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYWV RQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRLTISKDT SKNQVVLMTNMDPVDATATYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSS
配列番号 63	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTC TGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGATAGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGACTCACCATCTCCAAGGACACC TCCAAAAACCAGGTGGTCCCTACAATGACCAACATGG ACCCTGTGGACACAGCCACGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCCGCTGACCGTGTCTCTCC
配列番号 64	重鎖	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYWV RQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRLTISKDT SKNQVVLMTNMDPVDATATYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVTVTPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKY GPPCPAPAPFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEV TCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSMHEALHNHYTQKLSLS LGK
配列番号 65	DNA 重鎖	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTC TGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGATAGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGACTCACCATCTCCAAGGACACC TCCAAAAACCAGGTGGTCCCTACAATGACCAACATGG ACCCTGTGGACACAGCCACGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCCGCTGACCGTGTCTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCATCCGCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGT GGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCTGCACACCTT CCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTACCCTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA CGAAGACCTACACTGCAACGTAGATCACAAGCCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATAT GGTCCCCATGCCACCGTGGCCAGCACCTGAGTTCC TGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCCCCAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTC ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCG AGGTCCAGTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTC AACAGCACGTACCGTGTGGTACGCTCCTCACCGTCC TGCAACAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAGCCCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCGAGAGC CACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGAGACAACAAGACCACGCC TCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTTCTCTCTCTAC

10

20

30

40

【表 17】

		AGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA
<b>BAP058-hum08-LC</b>		
配列番号 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
配列番号 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
配列番号 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
配列番号 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
配列番号 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
配列番号 66	VL	DVVMTQSPPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTAVAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFRSGSGSGETFTLT ISSLQPDDEFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
配列番号 67	DNA VL	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCG TCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATCACTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCG CCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
配列番号 68	軽鎖	DVVMTQSPPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTAVAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFRSGSGSGETFTLT ISSLQPDDEFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号 69	DNA 軽鎖	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCG TCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATCACTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCG CCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCTCCTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAACCTCCTCTGTGTGTGCCTGCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCACCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT
<b>BAP058-hum09-HC</b>		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
配列番号 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTSYWYWI RQPPGKLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSS
配列番号 51	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAA AGCCCGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTC

10

20

30

40

【表 18】

		TGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGGATC CGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAA TCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC	
配列番号 52	重鎖	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTFSYWMYWI RQPPGKGLEWIGRIDPNSGSKYNEKFKNRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTTVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDITLMSRTPEV TCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNYTQKSLSL LGK	10
配列番号 53	DNA 重鎖	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAAGGGTTC TGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGGATC CGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAA TCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTG GGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTT CCCCGGTGTCTTACAGTCTCCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCA CGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCAAATAT GGTCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGTTCC TGGGGGGACCATCAGTCTTCCGTGTCCCCCAAAACC CAAGGACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCG AGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTC AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAGCCAAGGGCAGCCCCGAGAGC CACAGGTGTACACCTGCCCCATCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAACAACACTACAAGACCACGCC TCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTAC AGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA	20 30 40
<b>BAP058-hum09-LC</b>			
配列番号 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA	
配列番号 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT	
配列番号 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT	
配列番号 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA	
配列番号 13 (Chothia)	LCDR2	WAS	

【表 19】

配列番号 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL	
配列番号 22	VL	DI VMTQTPLSLPVTPEGEPASISCKASQDVGTA VAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLT ISSLQSEDFAVYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK	
配列番号 23	DNA VL	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCCCG TCACCCCTGGAGAGCCGGCTCCATCTCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCTG CAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGATCCCAGCCAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATT ACTGTGACAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCGG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAA	10
配列番号 24	軽鎖	DI VMTQTPLSLPVTPEGEPASISCKASQDVGTA VAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFTLT ISSLQSEDFAVYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYBREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLTKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	
配列番号 25	DNA 軽鎖	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCCCG TCACCCCTGGAGAGCCGGCTCCATCTCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCTG CAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGATCCCAGCCAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATT ACTGTGACAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCGG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAACGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCTGCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACAAAAGTCTACGCTGCGAAGTACCCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT	20
<b>BAP058-hum10-HC</b>			
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY	
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN	30
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY	
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFYSY	
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS	
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY	
配列番号 70	VH	QITLKEGPTLVKPTQTLTLTCTFSGYTFYSYWYVW RQAPGKLEWVSRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSS	
配列番号 71	DNA VH	CAGATCACCTGAAGGAGTCTGGTCTACGCTGGTGA AACCCACACAGACCCCTCACGCTGACCTGCACCTTCTC TGCTACACCTTACCAGTTACTGGATGTACTGGGTC CGCCAGGCTCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGGTACAGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGAGTACAGATTACCGCGGACAAA TCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACACCCTGACCGTGTCTCTCC	40
配列番号 72	重鎖	QITLKEGPTLVKPTQTLTLTCTFSGYTFYSYWYVW RQAPGKLEWVSRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL	

【0970】

【表 20】

		VKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMSRTPEV TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTIISKAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNYHQKLSLS LGK
配列番号 73	DNA 重鎖	CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCTACGCTGGTGA AACCCACACAGACCCTCACGCTGACCTGCACCTTCTC TGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGGGTC CGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGAGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGAGTACAGATTACCGCGGACAAA TCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGC CAGGGCACCCCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCATCCGTCTTCCCCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTG GGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGCGGTGACACCTT CCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTGGGCA CGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAGCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATAT GGTCCCCATGCCACCGTGCACAGCAGTGGTTC TGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCTCCCAAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTG ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCG AGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTC AACAGCACGTACCGTGTGGTACGCGTCTCACCGTCC TGCAACAGGACTGGCTGAACGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAGGCCCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGC CACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAACAACAACAAGACCCAGCC TCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTAC AGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA
<b>BAP058-hum10-LC</b>		
配列番号 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
配列番号 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
配列番号 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
配列番号 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
配列番号 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
配列番号 66	VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTAVAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGTEFTLT ISSLQPDFFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKEIK
配列番号 67	DNA VL	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCG TCACCCCTGGACAGCCGGCCTCCATCTCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGTACTGTGTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCCTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTCAACTTATT

10

20

30

40

【表 2 1】

		ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCGG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAA
配列番号 68	軽鎖	DVVMTQSP LSLPVT LGQPAS I SCKASQD VGTAVAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFRSGSGSGTEFTLT ISSLQPD FAYYYCQYNSYPLTFGQGTKEIKRTVA APSVFI FPPSDEQLKSGTASVCLLN NFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTL SKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号 69	DNA 軽鎖	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCG TCACCCTTGACAGCCGGCTCCATCTCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCCTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCGG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAACGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAACGCCTCTGTTGTGTGCCTGTCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT
<b>BAP058-hum11-HC</b>		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
配列番号 30	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYFTSYWYMWV RQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGT TVTVSS
配列番号 31	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCTACAGTAAAATCTCCTGCAAGGTTTC TGGCTACACCTTACCAGTTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAA TCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC
配列番号 32	重鎖	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYFTSYWYMWV RQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGT TVTVSSASTKGPVFLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEV TCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTI S KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LGK
配列番号 33	DNA 重鎖	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCTACAGTAAAATCTCCTGCAAGGTTTC TGGCTACACCTTACCAGTTACTGGATGTACTGGGTG

10

20

30

40

【表 2 2】

		CGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAA TCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTG GGAATCAGGGCCCTGACCAGCGGGTGCACACCTT CCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA CGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATAT GGTCCCCATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAGTTC TGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCCCCAAAACC CAAGGACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCG AGGTCCAGTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTC AACAGCAGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTGTC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGC CACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCC TCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTAC AGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GGAATGTCTTCTCATGTCCCGTGTGATGATGAGGCTCT GCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTA	10
<b>BAP058-hum11-LC</b>			
配列番号 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA	
配列番号 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT	
配列番号 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT	
配列番号 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA	
配列番号 13 (Chothia)	LCDR2	WAS	
配列番号 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL	30
配列番号 66	VL	DVVMTQSPVSLPVTTLGQPASISCKASQDVGTAVAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSFTFTLT ISSLQPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK	
配列番号 67	DNA VL	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCG TCACCCTTGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGTT CAGCGGCAGTGATCTGGGACAGAATTCCTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGAACCTATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAA	
配列番号 68	軽鎖	DVVMTQSPVSLPVTTLGQPASISCKASQDVGTAVAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSFTFTLT ISSLQPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	40
配列番号 69	DNA 軽鎖	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCG TCACCCTTGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATT	

【表 2 3】

		GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAAATCACTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCGG CCAAGGGACCAAGGTGAAATCAAACGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAACGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCAGG AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT
<b>BAP058-hum12-HC</b>		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
配列番号 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTSYWMYVW RQAPGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTISVDT SKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSS
配列番号 39	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTC TGGCTACACCTTACCAGTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAGAACAGAGTCACCATATCAGTAGACACG TCCAAGAACCAGTTCCTCCTGAAGCTGAGCTCTGTGA CCGCCGCGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCC
配列番号 40	重鎖	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTSYWMYVW RQAPGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTISVDT SKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LGK
配列番号 41	DNA 重鎖	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTC TGGCTACACCTTACCAGTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAGAACAGAGTCACCATATCAGTAGACACG TCCAAGAACCAGTTCCTCCTGAAGCTGAGCTCTGTGA CCGCCGCGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCGAACCAGGTGACGGTGTCTG GGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTT CCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC

10

20

30

40

【表 2 4】

		AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA CGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATAT GGTCCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGTTCC TGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCAAAC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCG AGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGAGGAGCAGTTC AACAGCAGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAAGGCCCTCCCGTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGC CACAGGTGTACACCCGCCCCATCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACAAGACCAGCC TCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCCTTAC AGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA
<b>BAP058-hum12-LC</b>		
配列番号 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTA
配列番号 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
配列番号 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
配列番号 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
配列番号 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
配列番号 74	VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCKASQDVGTA VAVYQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSDFTFT ISSLQPEDIATYYCQQYNSYPLTFGGQGTKVEIK
配列番号 75	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTG CATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTACTTTTACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAA
配列番号 76	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCKASQDVGTA VAVYQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSDFTFT ISSLQPEDIATYYCQQYNSYPLTFGGQGTKVEIKRIVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
配列番号 77	DNA 軽鎖	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTG CATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTACTTTTACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAACGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAACCTCCTCTGTGTGTGCCTGCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACAAAGTCTACGCTGCGAAGTACCC

10

20

30

40

【表 2 5】

		ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT
<b>BAP058-hum13-HC</b>		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFN
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
配列番号 78	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWYMWV RQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFNRFITSRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSS
配列番号 79	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCTACAGTAAAAATCTCCTGCAAGGTTTC TGGCTACACCTTACCAGTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGATAGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAGAACAGATTCACCATCTCCAGAGACAAT TCCAAGAACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGA GAGCCGAGGACACGGCCGTGATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCC
配列番号 247	重鎖	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWYMWV RQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFNRFITSRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTP EV TCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLS LGK
配列番号 81	DNA 重鎖	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCTACAGTAAAAATCTCCTGCAAGGTTTC TGGCTACACCTTACCAGTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGATAGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAGAACAGATTCACCATCTCCAGAGACAAT TCCAAGAACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGA GAGCCGAGGACACGGCCGTGATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGT GGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTT CCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCA CGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATAT GGTCCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGTTCC TGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCTCCCTCCAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTG ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCG AGGTCCAGTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTC AACAGCACGTACCGTGTGGTACGCGTCTCACCGTCC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAGGCTCCCGTCTCCATCGAG

10

20

30

40

【表 2 6】

		AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGC CACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGGCTGGTCAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCC TCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTCTAC AGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTA
<b>BAP058-hum13-LC</b>		
配列番号 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTA
配列番号 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
配列番号 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
配列番号 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
配列番号 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
配列番号 82	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDVRTITCKASQDVGTA WAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFRSGSGS GTDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYNSYPLTFGQGT KVEIK
配列番号 83	DNA VL	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTG CATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCTG CAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCTCGAGGTT CAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTCACCTTTACC ATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCGG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAA
配列番号 84	軽鎖	AIQLTQSPSSLSASVGDVRTITCKASQDVGTA WAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFRSGSGS GTDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYNSYPLTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
配列番号 85	DNA 軽鎖	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTG CATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCTG CAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCTCGAGGTT CAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTCACCTTTACC ATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCAACATATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCGG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAACGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCACTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAACGCCTCTGTGTGTGCCCTGCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCACCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTCAA CAGGGGAGAGTGT
<b>BAP058-hum14-HC</b>		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY

10

20

30

40

【表 27】

配列番号 18	VH	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFSTSYWYMWV  RQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRDD  SKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG  QGTTVTVSS</p>
配列番号 19	DNA VH	<p>CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGA  AGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC  TGCTACACCTCACCAGTTACTGGATGTACTGGGTG  CGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTA  GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA  GAAGTTCAAGAACAGATTACCATCTCCAGAGATGAT  TCAAAGAACACGGCGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA  AAACCGAGGACACGGCCGTATTACTGTGCAAGGGA  CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC  CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC</p>
配列番号 20	重鎖	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFSTSYWYMWV  RQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRDD  SKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG  QGTTVTVSSASTKGPSVFPPLAPCSRSTSESTAALGLCL  VKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSL  SSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKY  GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEV  TCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF  NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE  KTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK  GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY  SRLTVDKSRWQEGNVSFCSVMHEALHNHYTQKSLSLS  LGK</p>
配列番号 21	DNA 重鎖	<p>CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGA  AGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC  TGCTACACCTCACCAGTTACTGGATGTACTGGGTG  CGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTA  GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA  GAAGTTCAAGAACAGATTACCATCTCCAGAGATGAT  TCAAAGAACACGGCGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA  AAACCGAGGACACGGCCGTATTACTGTGCAAGGGA  CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC  CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA  AGGGCCATCCGCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAG  GAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG  GTCAAGGACTACTTCCCGAACCAGGTGACCGTGTCTG  GAACTCAGGGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTT  CCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC  AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA  CGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAG  CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAATAT  GGTCCCCCATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGTTC  TGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCTCCCAAAACC  CAAGGACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC  ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCG  AGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT  GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTC  AACAGCACGTACCGTGTGGTCCAGCGTCTCACCCTCC  TGCAACAGGACTGGTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG  CAAGGTGTCCAACAAGGCCCTCCCGTCTCCATCGAG  AAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGC  CACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCAGGAGGAGAT  GACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAA  GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA  GCAATGGGCAGCCGAGAACTACAAGACCACGCTC  TCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTCTAC  AGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG  GGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT  GCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT  CTGGGTAAA</p>
BAP058-hum14-LC		

10

20

30

40

【表 28】

配列番号 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTA	
配列番号 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT	
配列番号 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT	
配列番号 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA	
配列番号 13 (Chothia)	LCDR2	WAS	
配列番号 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL	
配列番号 86	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTA	
配列番号 87	DNA VL	WAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGTEFTLT ISSLQPDFATYCYQQYNSYPLTFGQGTKEIK	10
配列番号 88	軽鎖	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTA WAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGTEFTLT ISSLQPDFATYCYQQYNSYPLTFGQGTKEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	20
配列番号 89	DNA 軽鎖	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTG TGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACCTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCG CCAAGGGACCAAGGTGAAATCAAACGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCATCTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCTGCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCAGG AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACAAAAGTCTACGCTGCGAAGTCACCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT	30
<b>BAP058-hum15-HC</b>			
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	SYWY	
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFN	
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY	
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY	
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS	
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY	
配列番号 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTSYWYWI RQPPGKLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFNKRVITADK STSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSS	40
配列番号 51	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAAGGTTT TGGCTACACCTTACCAGTTACTGGATGTACTGGATC CGCCAGCCCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGATTGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCGGACAAA TCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA	

【表 29】

		GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC	
配列番号 52	重鎖	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTFSYWMYWI RQPPGKGLEWIGRIDPNSGSKYNEKFKNRVITADK STSTAYMELSSLRSEDVAVYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNNHYTQKSLSL LGK	10
配列番号 53	DNA 重鎖	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTC TGCTACACCTTACCAGTACTGGATGTACTGGATC CGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTCAAGAACAGAGTACAGATTACCGCGGACAAA TCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGA GATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGT GGAACTCAGGGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTT CCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTTACTCCCTC AGCAGCGTGGTACCCTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA CGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAG CAACACCAAGTGGACAAGAGATTGAGTCCAAATAT GTCCCCCATGCCACCGTGGCCAGCACCTGAGTTCC TGGGGGACCATCAGTCTTCTGTCCCCCAAAACC CAAGGACACTTCTATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCG AGGTCCAGTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTC AACAGCACGTACCCTGTGGTACAGCTCCTCACCCTCC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAAAGGCCCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGC CACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAACAACAAGACCACGCC TCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTAC AGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCCTACACACAGAAGAGCCTTCCCTGTCT CTGGGTAAA	20
<b>BAP058-hum15-LC</b>			
配列番号 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTA	
配列番号 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT	40
配列番号 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT	
配列番号 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA	
配列番号 13 (Chothia)	LCDR2	WAS	
配列番号 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL	
配列番号 86	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTA VAVYQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLT ISSLQPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKEIK	

【表 30】

配列番号 87	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTG TGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCAGTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAA
配列番号 88	軽鎖	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTVAVAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLT ISSLQPDDFATYYCQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLLTSLKAD YEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
配列番号 89	DNA 軽鎖	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTG TGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCAGTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCG CCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAACGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAACCTCCTCTGTGTGTGCCTGCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCC ATCAGGGCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTCAA CAGGGGAGAGTGT
<b>BAP058-hum16-HC</b>		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
配列番号 54	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYWYWI RQSPSRGLEWLGRIIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRDD SKNTAYLQMNLSKTEDAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSS
配列番号 55	DNA VH	CAGGTTGAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC TGGCTACACCTTACCAGTACTGGATGTACTGGATC AGGCAGTCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGATTCACCATCTCCAGAGATGAT TCAAAGAACACGGCGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA AAACCGAGGACACGGCGTGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCTCC
配列番号 56	重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYWYWI RQSPSRGLEWLGRIIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRDD SKNTAYLQMNLSKTEDAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPVFLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE

10

20

30

40

【表 3 1】

		KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL LGK
配列番号 57	DNA 重鎖	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC TGGCTACACCTTACCAGTACTGGATGTACTGGATC AGGCAGTCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAGAACAGATTACCATCTCCAGAGATGAT TCAAAGAACACGGCGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA AAACCGAGGACACGGCCGTGATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAG GAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTG GGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCT CCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTTACTCCCTC AGCAGCGTGGTACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCA CGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATAT GGTCCCCCATGCCACCGTGGCCAGCACCTGAGTTC TGGGGGGACCATCAGTCTTCTTCCCCCAAACC CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGT ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCG AGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTC AACAGCACGTACCGTGTGGTACGCGTCTCACCCTCC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCAAAGGGCAGCCCCGAGAGC CACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCAGGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAACAAGACCACGCC TCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTAC AGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG GGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA
<b>BAP058-hum16-LC</b>		
配列番号 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTA
配列番号 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
配列番号 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
配列番号 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
配列番号 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
配列番号 86	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTA WAWYQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFRSGSGTEFTLT ISSLPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
配列番号 87	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTG TGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCCTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATT ACTGTGAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCGG CCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAA
配列番号 88	軽鎖	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTA WAWYQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFRSGSGTEFTLT ISSLPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA

10

20

30

40

【表 3 2】

		APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号 89	DNA 軽鎖	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTG TGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGGC CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCTGGTACCAG CAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATT GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACCTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATT ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCGG CCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTGTGTGCCTGTCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCGCGAAGTACCCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT
<b>BAP058-hum17-HC</b>		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
配列番号 62	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTSYWYMWV RQARGQRLIEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRLTISKDT SKNQVVLMTNMDPVDATYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSS
配列番号 63	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTC TGGCTACACCTTACCAGTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGATAGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGACTCACCATCTCCAAGGACACC TCCAAAAACCAGGTGGTCCTTACAATGACCAACATGG ACCCTGTGGACACAGCCACGTATTACTGTGCAAGGGA CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCC
配列番号 64	重鎖	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTTSYWYMWV RQARGQRLIEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRLTISKDT SKNQVVLMTNMDPVDATYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNNHYTQKSLSL L GK
配列番号 65	DNA 重鎖	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAA AGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTC TGGCTACACCTTACCAGTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGATAGGTA GGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGACTCACCATCTCCAAGGACACC TCCAAAAACCAGGTGGTCCTTACAATGACCAACATGG ACCCTGTGGACACAGCCACGTATTACTGTGCAAGGGA

10

20

30

40

【表 3 3】

		<p>CTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGACTACTGGGGC  CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCA  AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAG  GAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG  GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGT  GGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGGTGCACACCTT  CCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC  AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA  CGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCAG  CAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATAT  GGTCCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAGTTCC  TGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCTCCCAAAACC  CAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC  ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCG  AGGTCCAGTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT  GCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTC  AACAGCACGTACCGTGTGGTACGCGTCTCACCCTCC  TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTG  CAAGGTGTCCAACAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAG  AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGC  CACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCAGGAGGAGAT  GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAA  GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA  GCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAAGACCACGCC  TCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTAC  AGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGG  GGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT  GCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT  CTGGGTAATA</p>	10
<b>BAP058-hum17-LC</b>			
配列番号 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA	
配列番号 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT	
配列番号 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT	
配列番号 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA	
配列番号 13 (Chothia)	LCDR2	WAS	
配列番号 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL	
配列番号 86	VL	<p>EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYQ  QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGTEFTLT  ISSLQPDFFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK</p>	30
配列番号 87	DNA VL	<p>GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTG  TGACTCCAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGGC  CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCAG  CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATT  GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT  CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACC  ATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATT  ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCG  CCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAA</p>	
配列番号 88	軽鎖	<p>EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYQ  QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGTEFTLT  ISSLQPDFFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA  APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW  KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKAD  YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</p>	40
配列番号 89	DNA 軽鎖	<p>GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTG  TGACTCCAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGGC  CAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACCAG  CAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATT  GGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCAAGGTT  CAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACC  ATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATT  ACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCG  CCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCT</p>	

【表 3 4】

		GCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTGTGTGCCTGTCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTACCCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT
<b>BAP058-クローン K HC</b>		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
配列番号 30	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYWV RQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTITVTVSS
配列番号 196	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGA AACCCGGCGCTACCGTGAAGATCTCCTGCAAGGTGTC CGGCTACACCTTACCAGCTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCTACCGGCCAGGGCCTGGAATGGATGGGCA GAATCGACCCCAACTCCGGCTCCACCAAGTACAACGA GAAGTTCAAGAACCGCGTGACCATCACCGCCGACAAG TCCACCTCCACCGCCTACATGGAAGTGTCTCCTCCCTGC GGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGAGA CTACCGGAAGGGCCTGTACGCCATGGACTATTGGGGC CAGGGCACCCCGTGACCGTGTCTCT
配列番号 197	重鎖	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYWV RQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSL SSVTVTPSSSLGKTKYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNYHTQKSLSL LG
配列番号 198	DNA 重鎖	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGA AACCCGGCGCTACCGTGAAGATCTCCTGCAAGGTGTC CGGCTACACCTTACCAGCTACTGGATGTACTGGGTG CGACAGGCTACCGGCCAGGGCCTGGAATGGATGGGCA GAATCGACCCCAACTCCGGCTCCACCAAGTACAACGA GAAGTTCAAGAACCGCGTGACCATCACCGCCGACAAG TCCACCTCCACCGCCTACATGGAAGTGTCTCCTCCCTGC GGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGAGA CTACCGGAAGGGCCTGTACGCCATGGACTATTGGGGC CAGGGCACCCCGTGACCGTGTCTCTGCTTCCACCA AGGGCCCAAGCGTGTTCCTCCCTGGCCCCCTGCTCCAG AAGCACAGCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTGAAGGACTACTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTCT GGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTT CCCCGCGTGTGCAGAGCAGCGGCTGTACAGCCTG AGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCA CCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGGGTGGAGAGCAAGTAC GGCCACCTGCCCCCTGCCAGCCCCGAGTTCC TGGGCGGACCCAGCGTGTCTCTGTTCCCCCAAGCC

10

20

30

40

【表 3 5】

		CAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTG ACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAGGACCCCG AGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGT GCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTTT AACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTG TAAGGTCTCCAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAA AAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGC CCCAGGTCTACACCCTGCCACCCAGCCAAGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAG GGCTTCTACCCAAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAACGGCCAGCCGAGAACAATAACAAGACCACCC CCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCTCTGTAC AGCAGGCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAGGAGG GCAACGTCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCT GCACAACCACTACACCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCC CTGGGCTGATGAATTC
<b>BAP058-クローン K LC</b>		
配列番号 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
配列番号 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
配列番号 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
配列番号 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
配列番号 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
配列番号 34	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPDRFSGSGSGTDFTLK ISRVEAEDVGVYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
配列番号 199	DNA VL	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCGACTTCCAGTCCG TGACCCCAAAGAAAAAGTGACCATCACATGCAAGGC CTCCAGGACGTGGGCACCGCGTGGCTTGGTATCTG CAGAAGCCTGGCCAGTCCCCCAGCTGCTGATCTACT GGCCTCTACCAGACACACCGGCGTGCCGACAGATT CTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGACTTACCCTGAAG ATCTCCCGGGTGAAGCCGAGGATGTGGGCGTGACT ACTGCCAGCAGTACAACCTTACCCCTGACCTTCGG CCAGGGCACCAAGGTGGAATCAAG
配列番号 36	軽鎖	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPDRFSGSGSGTDFTLK ISRVEAEDVGVYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSLSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号 200	DNA 軽鎖	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCGACTTCCAGTCCG TGACCCCAAAGAAAAAGTGACCATCACATGCAAGGC CTCCAGGACGTGGGCACCGCGTGGCTTGGTATCTG CAGAAGCCTGGCCAGTCCCCCAGCTGCTGATCTACT GGCCTCTACCAGACACACCGGCGTGCCGACAGATT CTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGACTTACCCTGAAG ATCTCCCGGGTGAAGCCGAGGATGTGGGCGTGACT ACTGCCAGCAGTACAACCTTACCCCTGACCTTCGG CCAGGGCACCAAGGTGGAATCAAGCGTACGGTGGCC GCTCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCAAGCGACGAGC AGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCT GAACAACCTTACCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGG AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGG AGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTA CAGCCTGAGCAGCACCTGACCTGAGCAAGGCCGAC TACGAGAAGCACAAGGTGTACGCTGTGAGGTGACCC ACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAA CAGGGCGAGTGTGATGAATTC
<b>BAP058-クローン L HC</b>		

10

20

30

40

【表 3 6】

配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY	
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN	
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY	
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY	
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS	
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY	
配列番号 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWYMWV RQAPGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTISVDT SKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTIVTVSS	10
配列番号 90	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGA AGCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTTC AGGCTACACCTTCACTAGCTACTGGATGTACTGGGTC CGACAGGCCCCAGGGCAAGGCTGGAGTGGATGGGTA GAATCGACCCTAATAGCGGCTCTACTAAGTATAACGA GAAGTTTAAGAATAGAGTGACTATTAGCGTGGACACC TCTAAGAATCAGTTTAGCCTGAAGCTGTCTAGCGTGA CCGCCGCTGACACCGCGTCTACTACTGCGCTAGAGA CTATAGAAAGGGCCTGTACGCTATGGACTACTGGGGT CAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTTCAAGTATGAGTGA AGGGCCCGTCCGTGTTCCCGTGGCACCTTGTAGCCG GAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTG GTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTACCGTGTCCCT GGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTT CCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTG TCGTCCGGTGGTACGGTGCCTTCATCTAGCTGGGTA CCAAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTC CAACTAAGGTGGACAAGCGCGTCAATCGAAGTAC GGCCACCGTGCCTGCTTGTCCCGCGCCGAGTTCC TCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCACCGAAGCC CAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTG ACATGCGTGGTGGTGGACGTGCACAGGAAGATCCGG AGGTGCAGTTC AATGGTACGTGGATGGCGTCGAGGT GCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTC AACTCCACTTACCGCGTCTGTCCCGTGTGACGGTGC TGCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTG CAAAGTGTCCAACAAGGACTTCTTAGCTCAATCGAA AAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCGGGAAC CCCAAGTGTATACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAAT GACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAG	10
配列番号 91	重鎖	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWYMWV RQAPGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTISVDT SKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTIVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVIVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEV TCVVVDVSDPEDEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNYTQKSLSLSLG	20
配列番号 92	DNA 重鎖	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGA AGCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTTC AGGCTACACCTTCACTAGCTACTGGATGTACTGGGTC CGACAGGCCCCAGGGCAAGGCTGGAGTGGATGGGTA GAATCGACCCTAATAGCGGCTCTACTAAGTATAACGA GAAGTTTAAGAATAGAGTGACTATTAGCGTGGACACC TCTAAGAATCAGTTTAGCCTGAAGCTGTCTAGCGTGA CCGCCGCTGACACCGCGTCTACTACTGCGCTAGAGA CTATAGAAAGGGCCTGTACGCTATGGACTACTGGGGT CAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTTCAAGTATGAGTGA AGGGCCCGTCCGTGTTCCCGTGGCACCTTGTAGCCG GAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTG GTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTACCGTGTCCCT GGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTT CCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTG TCGTCCGGTGGTACGGTGCCTTCATCTAGCTGGGTA CCAAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTC CAACTAAGGTGGACAAGCGCGTCAATCGAAGTAC GGCCACCGTGCCTGCTTGTCCCGCGCCGAGTTCC TCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCACCGAAGCC CAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTG ACATGCGTGGTGGTGGACGTGCACAGGAAGATCCGG AGGTGCAGTTC AATGGTACGTGGATGGCGTCGAGGT GCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTC AACTCCACTTACCGCGTCTGTCCCGTGTGACGGTGC TGCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTG CAAAGTGTCCAACAAGGACTTCTTAGCTCAATCGAA AAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCGGGAAC CCCAAGTGTATACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAAT GACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAG	30
			40

【表 37】

		GGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGT CCAACGGCCAGCCGAAAACAACACTACAAGACCACCCC TCCGGTGTGGACTCAGACGGATCCTTCTTCCCTTAC TCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGG GAAATGTGTTTACGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCT GCACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCC CTGGGA
<b>BAP058-クローン L LC</b>		
配列番号 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
配列番号 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
配列番号 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
配列番号 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
配列番号 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
配列番号 42	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFRSGSGSDFTF ISSLQPEDATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
配列番号 93	DNA VL	GAGATCGTCTGACTCAGTCACCCGACTTTCAGTCAG TGACCCCTAAAGAGAAAGTCACTATCACCTGTAAAGC CTCTCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCTGGTATCTG CAGAAGCCTGGTCAATCACCTCAGCTGCTGATCTACT GGGCCTCTACTAGACACACCGGCGTGCCCTCTAGGTT TAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTTCACT ATCTCTTCACTGCAGCCCGAGGATATCGCTACCTACT ACTGTCAGCAGTATAATAGCTACCCCTGACCTTCGG TCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG
配列番号 44	軽鎖	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFRSGSGSDFTF ISSLQPEDATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVIVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSLSTLTLTKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号 94	DNA 軽鎖	GAGATCGTCTGACTCAGTCACCCGACTTTCAGTCAG TGACCCCTAAAGAGAAAGTCACTATCACCTGTAAAGC CTCTCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCTGGTATCTG CAGAAGCCTGGTCAATCACCTCAGCTGCTGATCTACT GGGCCTCTACTAGACACACCGGCGTGCCCTCTAGGTT TAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTTCACT ATCTCTTCACTGCAGCCCGAGGATATCGCTACCTACT ACTGTCAGCAGTATAATAGCTACCCCTGACCTTCGG TCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCC GCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCAGCGACGAGC AGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCTGTG GAACAACCTTCTACCCCGGGAGGCCAAGGTGCACTGG AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGG AGAGCGTACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTA CAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGAC TACGAGAAGCATAAGGTGTACGCTGCGAGGTGACCC ACCAGGGCCTGTCCAGCCCGTGACCAAGAGCTTCAA CAGGGGCGAGTGC
<b>BAP058-クローン M HC</b>		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFN
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
配列番号 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTSYWYWI RQPPGKLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFNKRVITADK STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG

10

20

30

40

【表 3 8】

		QGTTVTVSS	
配列番号 201	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGA AGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCTGCAAGGGCTC CGGCTACACCTTACCAGCTACTGGATGTACTGGATC CGGCAGCCCCCTGGCAAGGGCTGGAATGGATCGGCA GAATCGACCCCAACTCCGGCTCCACCAAGTACAACGA GAAGTTCAAGAACCGCGTGACCATCACCGCCGACAAG TCCACCTCCACCGCTACATGGAAGTGTCTCCCTGA GATCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGAGA CTACCGGAAGGGCTGTACGCCATGGACTATTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCT	
配列番号 260	重鎖	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYFTFSYWMYWI RQPPGKLEWIGRIDPNSGSKYNEKFKNRVITADK STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKY GPSPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEV TCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTIISKAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LG	10
配列番号 202	DNA 重鎖	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGA AGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCTGCAAGGGCTC CGGCTACACCTTACCAGCTACTGGATGTACTGGATC CGGCAGCCCCCTGGCAAGGGCTGGAATGGATCGGCA GAATCGACCCCAACTCCGGCTCCACCAAGTACAACGA GAAGTTCAAGAACCGCGTGACCATCACCGCCGACAAG TCCACCTCCACCGCTACATGGAAGTGTCTCCCTGA GATCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGAGA CTACCGGAAGGGCTGTACGCCATGGACTATTGGGGC CAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTGCTTCTACCA AGGGCCCAAGCGTGTTCCTCCCTGGCCCCCTGCTCCAG AAGCACCAGCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTC GGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGCGGTGCACACCTT CCCCGCGTGTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTG AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCA CCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAGGGTGGAGAGCAAGTAC GGCCACCTGCCCCCTGCCCAGCCCCGAGTTCC TGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCTCCCAAGCC CAAGGACACCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTG ACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCAGGAGGACCCCG AGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGT GCACAACGCCAAGACCAAGCCAGAGAGGAGCAGTTT AACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGTGACCGTGC TGCAACAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTG TAAGGTCTCCAACAAGGGCTGCCAAGCAGCATCGAA AAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGC CCCAGGTCTACACCTGCCACCCAGCCAAGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAG GGCTTCTACCAAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAACGGCCAGCCGAGAACAATAACAAGACCACCC CCAGTGTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCTGTAC AGCAGGCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAGGAGG GCAACGTCTTAGCTGTCCGTGATGCACGAGGCCCT GCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCC CTGGGCTGATGAATTC	20 30 40
<b>BAP058-クローン M LC</b>			
配列番号 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA	
配列番号 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT	

【表 39】

配列番号 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT	
配列番号 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA	
配列番号 13 (Chothia)	LCDR2	WAS	
配列番号 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL	
配列番号 42	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAFAVWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFFT ISSLQPEDIAIYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK	
配列番号 203	DNA VL	GAGATCGTGTGACCCAGTCCCCGACTTCCAGTCCG TGACCCCAAAGAAAAAGTGACCATCACATGCAAGGC CTCCAGGACGTGGGCACCGCGTGGCTTGGTATCTG CAGAAGCCTGGCCAGTCCCCTCAGCTGCTGATCTACT GGCCTCTACCAGACACACCGGCGTGCCCTCCAGATT CTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGACTTTACCTTCACC ATCTCCAGCCTGCAGCCCGAGGATATCGCCACCTACT ACTGCCAGCAGTACAACCTCTACCCCTGACCTTCGG CCAGGGCACCAAGGTGGAATCAAG	10
配列番号 44	軽鎖	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAFAVWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFFT ISSLQPEDIAIYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	
配列番号 204	DNA 軽鎖	GAGATCGTGTGACCCAGTCCCCGACTTCCAGTCCG TGACCCCAAAGAAAAAGTGACCATCACATGCAAGGC CTCCAGGACGTGGGCACCGCGTGGCTTGGTATCTG CAGAAGCCTGGCCAGTCCCCTCAGCTGCTGATCTACT GGCCTCTACCAGACACACCGGCGTGCCCTCCAGATT CTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGACTTTACCTTCACC ATCTCCAGCCTGCAGCCCGAGGATATCGCCACCTACT ACTGCCAGCAGTACAACCTCTACCCCTGACCTTCGG CCAGGGCACCAAGGTGGAATCAAGCGTACGGTGGCC GCTCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCAAGCGACGAGC AGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCT GAACAACCTTCTACCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGG AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGG AGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTA CAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGAC TACGAGAAGCACAAGGTGTACGCTGTGAGGTGACCC ACCAGGGCCTGTCCAGCCCGTGACCAAGAGCTTCAA CAGGGCGAGTGTGATGAATTC	20
<b>BAP058-クローン N HC</b>			
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	SYWY	
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFN	
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY	
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY	
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS	
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY	
配列番号 30	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWYMW RQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFNKRVITADK STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTIVTVSS	40
配列番号 95	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGA AACC CGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAAGTCTC AGGCTACACCTTCACTAGCTACTGGATGTACTGGGTC CGACAGGCTACCGGTCAAGGCTGGAGTGGATGGGTA GAATCGACCCTAATAGCGGCTCTACTAAGTATAACGA GAAGTTTAAGAATAGAGTACTATCACCGCCGATAAG TCTACTAGCACCGCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGA GATCAGAGGACACCGCGTCTACTACTGCGCTAGAGA	

【表 4 0】

		CTATAGAAAGGGCCTGTACGCTATGGACTACTGGGGT CAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTTCA
配列番号 96	重鎖	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYFTFSYWMYVW RQATGQGLEWMGRIDPNSGSKYNEKFKNRVITADK STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLS LG
配列番号 97	DNA 重鎖	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGA AACCCGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAAGTCTC AGGCTACACCTTCACTAGCTACTGGATGTACTGGGTC CGACAGGCTACCGGTCAAGGCTGGAGTGGATGGGTA GAATCGACCCTAATAGCGGCTCTACTAAGTATAACGA GAAGTTTAAAGATAGAGTGACTATCACCGCCGATAAG TCTACTAGCACCGCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGA GATCAGAGGACACCGCGTCTACTACTGCGCTAGAGA CTATAGAAAGGGCCTGTACGCTATGGACTACTGGGGT CAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTTACGCTAGCACTA AGGGCCCGTCCCGTGTTCGCCCTGGCACCTTGTAGCCG GAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTG GTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCTC GGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGACACCTT CCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTG TCGTCCGGTGGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTA CCAAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTC CAACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCAAGTCAAGTAC GGCCCACCGTGCCTCCCTGTCCCGCGCCGGAGTCC TCGGCGGTCCCTCGGTCTTCTGTTCACCGAAGCC CAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTG ACATGCGTGGTCCGTGGACGTGTACAGGAAGATCCGG AGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCCGAGT GCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTC AACTCCACTTACCGCGTGTGTCCGTGCTGACGGTGC TGCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTG CAAAGTGTCCAACAAGGACTTCTTAGCTCAATCGAA AAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAAC CCCAAGTGTATACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAAT GACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAG GGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGT CCAACGGCCAGCCGAAAACAACACTACAAGACCACCCC TCCGGTGTGGACTCAGACGGATCCTTCTTCTCTAC TCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGG GAAATGTGTTGAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCT GCACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTTCC CTGGGA
<b>BAP058-クローン N LC</b>		
配列番号 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
配列番号 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
配列番号 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
配列番号 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
配列番号 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
配列番号 66	VL	DVVMTQSPSLPVTLLGQPASISCKASQDVGTAVAWYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLT ISSLQPDDEFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
配列番号 98	DNA VL	GACGTCGTGATGACTCAGTCACCCCTGAGCCTGCCCCG

10

20

30

40

【表 4 1】

		TGACCCCTGGGGCAGCCCGCCTCTATTAGCTGTAAAGC CTCTCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCCTGGTATCAG CAGAAGCCAGGGCAAGCCCTAGACTGCTGATCTACT GGGCCTCTACTAGACACACCGGCGTGCCCTCTAGGTT TAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGAGTTCACCCCTGACT ATCTCTTCACTGCAGCCCGACGACTTCGCTACCTACT ACTGTCAGCAGTATAATAGCTACCCCTGACCTTCGG TCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG
配列番号 68	軽鎖	DVVMTQSPSLSPVTLGQPASISCKASQDVGTAWAYQ QKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFRSGSGSGETFLT ISSLQPDFFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLTKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号 99	DNA 軽鎖	GACGTCGTGATGACTCAGTCACCCCTGAGCCTGCCCG TGACCCCTGGGGCAGCCCGCCTCTATTAGCTGTAAAGC CTCTCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCCTGGTATCAG CAGAAGCCAGGGCAAGCCCTAGACTGCTGATCTACT GGGCCTCTACTAGACACACCGGCGTGCCCTCTAGGTT TAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGAGTTCACCCCTGACT ATCTCTTCACTGCAGCCCGACGACTTCGCTACCTACT ACTGTCAGCAGTATAATAGCTACCCCTGACCTTCGG TCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCC GCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCAGCGACGAGC AGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCT GAACAACCTTACCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGG AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGG AGAGCGTACCCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTA CAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGAC TACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCC ACCAGGGCCTGTCCAGCCCGTGACCAAGAGCTTCAA CAGGGGCGAGTGC
<b>BAP058-クローン O HC</b>		
配列番号 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
配列番号 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
配列番号 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
配列番号 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
配列番号 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
配列番号 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
配列番号 78	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWYMWV RQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSS
配列番号 100	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGA AACCCGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAAGTCTC AGGCTACACCTTCACTAGCTACTGGATGTACTGGGTC CGACAGGCTAGAGGGCAAGACTGGAGTGGATCGGTA GAATCGACCCTAATAGCGGCTCTACTAAGTATAACGA GAAGTTTAAAGTATAGGTTCACTATTAGTAGGGATAAC TCTAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAATAGCCTGA GAGCCGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGA CTATAGAAAGGGCCTGTACGCTATGGACTACTGGGGT CAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTTCA
配列番号 80	重鎖	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWYMWV RQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHDKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPPKDLMISRTPPEV TCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK

10

20

30

40

【表 4 2】

		GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLS LG	
配列番号 101	DNA 重鎖	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGA AACCCGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAAGTCTC AGGCTACACCTTACACTAGCTACTGGATGTACTGGGT CGACAGGCTAGAGGGCAAAGACTGGAGTGGATCGGTA GAATCGACCCTAATAGCGGCTCTACTAAGTATAACGA GAAGTTTAAGAATAGGTTCACTATTAGTAGGGATAAC TCTAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAATAGCCTGA GAGCCGAGGACACCGCGTCTACTACTGCGCTAGAGA CTATAGAAAAGGGCCTGTACGCTATGGACTACTGGGGT CAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTTCAGCTAGCACTA AGGGCCCGTCCGTGTTCCCGTGGCACCTTGTAGCCG GAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCGT GTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCTT GGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTT CCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTG TCGTCCGGTGGTACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTA CCAAGACCTACACTTGAACGTGGACCACAAGCCTTC CAACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCAAGTCAAGTAC GGCCACCGTGCCCGCTTGTCCCGCGCCGGAGTTCC TCGGCGGTCCCTCGGTCTTCTGTTCACCCGAAGCC CAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTG ACATGCGTGGTGGTGGACGTGTACAGGAAGATCCGG AGGTGCAGTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGT GCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTC AACTCCACTTACCGCGTGTGTCGCTGACCGGTGC TGCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTG CAAAGTGTCCAACAAGGACTTCCCTAGCTCAATCGAA AAGACCATCTCGAAAGCAAGGGACAGCCCGGGAAC CCCAAGTGTATACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAT GACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGCCCTTGTGAAG GGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGT CCAACGGCCAGCCGAAAACAACACTACAAGACCACCC TCCGGTGTGGACTCAGACGGATCCTTCTTCTCTAC TCGGCGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGG GAAATGTGTTAGCTGTCTGTGATGCATGAAGCCCT GCACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCC CTGGGA	10 20
<b>BAP058-クローン O LC</b>			
配列番号 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA	30
配列番号 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT	
配列番号 11 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT	
配列番号 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA	
配列番号 13 (Chothia)	LCDR2	WAS	
配列番号 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL	
配列番号 82	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDVITITCKASQDVGTAVAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFGSGSGTDFTF ISSLEAEDAATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK	
配列番号 102	DNA VL	GCTATTTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCG CTAGTGTGGCGATAGAGTACTATCACCTGTAAAGC CTCTCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCTGGTATCTG CAGAAGCCTGGTCAATCACCTCAGCTGCTGATCTACT GGCCCTCTACTAGACACACCGGCGTGCCTCTAGGTT TAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTTCACT ATCTTCTCACTGGAAGCCGAGGACCGCTACCTACT ACTGTCAGCAGTATAATAGCTACCCCTGACCTTCGG TCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG	40
配列番号 84	軽鎖	AIQLTQSPSSLSASVGDVITITCKASQDVGTAVAWYL QKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFGSGSGTDFTF ISSLEAEDAATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPYPREAKVQW	

【表 4 3】

		KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号 103	DNA 軽鎖	GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCG CTAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAAAGC CTCTCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCCTGGTATCTG CAGAAGCCTGGTCAATCACCTCAGCTGCTGATCTACT GGGCCTCTACTAGACACACCGGCGTGCCCTCTAGGTT TAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTTCACT ATCTTCTCACTGGAAGCCGAGGACGCCGCTACCTACT ACTGTCAGCAGTATAATAGTACCCCTGACCTTCGG TCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCC GCTCCCAGCGTGTTCATCTCCCCCCCAGCGACGAGC AGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCT GAACAACCTTCTACCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGG AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGG AGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTA CAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGAG TACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCC ACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAA CAGGGGCGAGTGC
<b>BAP058 HC</b>		
配列番号 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
配列番号 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaataagtgggagtactaagtacaatg agaagttcaagaac
配列番号 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
配列番号 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
配列番号 108 (Chothia)	HCDR2	gatcctaataagtgggagt
配列番号 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
<b>BAP058 LC</b>		
配列番号 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
配列番号 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcatccaccggcact
配列番号 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
配列番号 110 (Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
配列番号 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
配列番号 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
<b>BAP058-chi HC</b>		
配列番号 (Kabat)	HCDR1	
配列番号 (Kabat)	HCDR2	
配列番号 (Kabat)	HCDR3	
配列番号 (Chothia)	HCDR1	
配列番号 (Chothia)	HCDR2	
配列番号 (Chothia)	HCDR3	
<b>BAP058-chi LC</b>		
配列番号 (Kabat)	LCDR1	
配列番号 (Kabat)	LCDR2	
配列番号 (Kabat)	LCDR3	
配列番号 (Chothia)	LCDR1	
配列番号 (Chothia)	LCDR2	
配列番号 (Chothia)	LCDR3	
<b>BAP058-hum01-HC</b>		
配列番号 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
配列番号 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaataagtgggagtactaagtacaatg agaagttcaagaac

10

20

30

40

【表 4 4】

配列番号 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaggggctctatgctatggactac
配列番号 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
配列番号 108 (Chothia)	HCDR2	gatcctaataagtgaggagt
配列番号 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaggggctctatgctatggactac
<b>BAP058-hum01-LC</b>		
配列番号 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
配列番号 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcatccaccggcacact
配列番号 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
配列番号 110 (Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
配列番号 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
配列番号 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
<b>BAP058-hum02-HC</b>		
配列番号 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
配列番号 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaataagtgaggagtactaagtacaatg agaagttcaagaac
配列番号 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaggggctctatgctatggactac
配列番号 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
配列番号 108 (Chothia)	HCDR2	gatcctaataagtgaggagt
配列番号 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaggggctctatgctatggactac
<b>BAP058-hum02-LC</b>		
配列番号 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
配列番号 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcatccaccggcacact
配列番号 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
配列番号 110 (Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
配列番号 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
配列番号 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
<b>BAP058-hum03-HC</b>		
配列番号 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
配列番号 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaataagtgaggagtactaagtacaatg agaagttcaagaac
配列番号 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaggggctctatgctatggactac
配列番号 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
配列番号 108 (Chothia)	HCDR2	gatcctaataagtgaggagt
配列番号 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaggggctctatgctatggactac
<b>BAP058-hum03-LC</b>		
配列番号 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
配列番号 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcatccaccggcacact
配列番号 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
配列番号 110 (Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
配列番号 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
配列番号 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
<b>BAP058-hum04-HC</b>		
配列番号 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
配列番号 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaataagtgaggagtactaagtacaatg agaagttcaagaac
配列番号 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaggggctctatgctatggactac
配列番号 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
配列番号 108 (Chothia)	HCDR2	gatcctaataagtgaggagt

10

20

30

40

【表 4 5】

配列番号 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaggggctctatgctatggactac
<b>BAP058-hum04-IC</b>		
配列番号 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
配列番号 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcatccaccggcacact
配列番号 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
配列番号 110 (Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
配列番号 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
配列番号 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
<b>BAP058-hum05-HC</b>		
配列番号 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
配列番号 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaataagtgaggactactaagtacaatg agaagttcaagaac
配列番号 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaggggctctatgctatggactac
配列番号 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
配列番号 108 (Chothia)	HCDR2	gatcctaataagtgaggagt
配列番号 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaggggctctatgctatggactac
<b>BAP058-hum05-IC</b>		
配列番号 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
配列番号 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcatccaccggcacact
配列番号 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
配列番号 110 (Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
配列番号 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
配列番号 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
<b>BAP058-hum06-HC</b>		
配列番号 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
配列番号 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaataagtgaggactactaagtacaatg agaagttcaagaac
配列番号 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaggggctctatgctatggactac
配列番号 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
配列番号 108 (Chothia)	HCDR2	gatcctaataagtgaggagt
配列番号 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaggggctctatgctatggactac
<b>BAP058-hum06-IC</b>		
配列番号 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
配列番号 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcatccaccggcacact
配列番号 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
配列番号 110 (Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
配列番号 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
配列番号 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
<b>BAP058-hum07-HC</b>		
配列番号 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
配列番号 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaataagtgaggactactaagtacaatg agaagttcaagaac
配列番号 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaggggctctatgctatggactac
配列番号 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
配列番号 108 (Chothia)	HCDR2	gatcctaataagtgaggagt
配列番号 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaggggctctatgctatggactac
<b>BAP058-hum07-IC</b>		
配列番号 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc

10

20

30

40

【 0 9 8 3 】

【表 4 6】

配列番号 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcatccaccggcacact
配列番号 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
配列番号 110 (Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
配列番号 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
配列番号 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
<b>BAP058-hum08-HC</b>		
配列番号 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
配列番号 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaataagtgaggactaagtacaatg agaagttcaagaac
配列番号 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
配列番号 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
配列番号 108 (Chothia)	HCDR2	gatcctaataagtgaggagt
配列番号 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
<b>BAP058-hum08-LC</b>		
配列番号 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
配列番号 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcatccaccggcacact
配列番号 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
配列番号 110 (Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
配列番号 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
配列番号 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
<b>BAP058-hum09-HC</b>		
配列番号 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
配列番号 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaataagtgaggactaagtacaatg agaagttcaagaac
配列番号 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
配列番号 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
配列番号 108 (Chothia)	HCDR2	gatcctaataagtgaggagt
配列番号 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
<b>BAP058-hum09-LC</b>		
配列番号 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
配列番号 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcatccaccggcacact
配列番号 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
配列番号 110 (Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
配列番号 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
配列番号 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
<b>BAP058-hum10-HC</b>		
配列番号 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
配列番号 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaataagtgaggactaagtacaatg agaagttcaagaac
配列番号 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
配列番号 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
配列番号 108 (Chothia)	HCDR2	gatcctaataagtgaggagt
配列番号 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
<b>BAP058-hum10-LC</b>		
配列番号 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
配列番号 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcatccaccggcacact
配列番号 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
配列番号 110 (Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct

10

20

30

40

【表 4 7】

配列番号 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
配列番号 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
<b>BAP058-hum11-HC</b>		
配列番号 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
配列番号 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaataagtgggagtactaagtacaatg agaagttcaagaac
配列番号 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
配列番号 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagtac
配列番号 108 (Chothia)	HCDR2	gacctaataagtgggagt
配列番号 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
<b>BAP058-hum11-LC</b>		
配列番号 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
配列番号 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcatccaccggcacact
配列番号 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
配列番号 110 (Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
配列番号 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
配列番号 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
<b>BAP058-hum12-HC</b>		
配列番号 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
配列番号 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaataagtgggagtactaagtacaatg agaagttcaagaac
配列番号 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
配列番号 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagtac
配列番号 108 (Chothia)	HCDR2	gacctaataagtgggagt
配列番号 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
<b>BAP058-hum12-LC</b>		
配列番号 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
配列番号 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcatccaccggcacact
配列番号 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
配列番号 110 (Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
配列番号 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
配列番号 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
<b>BAP058-hum13-HC</b>		
配列番号 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
配列番号 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaataagtgggagtactaagtacaatg agaagttcaagaac
配列番号 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
配列番号 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagtac
配列番号 108 (Chothia)	HCDR2	gacctaataagtgggagt
配列番号 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
<b>BAP058-hum13-LC</b>		
配列番号 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
配列番号 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcatccaccggcacact
配列番号 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
配列番号 110 (Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
配列番号 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
配列番号 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
<b>BAP058-hum14-HC</b>		

10

20

30

40

【 0 9 8 4 】

【表 4 8】

配列番号 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
配列番号 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaataagtgggagtactaagtacaatg agaagttcaagaac
配列番号 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
配列番号 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
配列番号 108 (Chothia)	HCDR2	gatcctaataagtgggagt
配列番号 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
<b>BAP058-hum14-LC</b>		
配列番号 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
配列番号 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcatccaccggcacact
配列番号 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
配列番号 110 (Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
配列番号 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
配列番号 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
<b>BAP058-hum15-HC</b>		
配列番号 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
配列番号 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaataagtgggagtactaagtacaatg agaagttcaagaac
配列番号 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
配列番号 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
配列番号 108 (Chothia)	HCDR2	gatcctaataagtgggagt
配列番号 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
<b>BAP058-hum15-LC</b>		
配列番号 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
配列番号 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcatccaccggcacact
配列番号 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
配列番号 110 (Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
配列番号 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
配列番号 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
<b>BAP058-hum16-HC</b>		
配列番号 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
配列番号 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaataagtgggagtactaagtacaatg agaagttcaagaac
配列番号 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
配列番号 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
配列番号 108 (Chothia)	HCDR2	gatcctaataagtgggagt
配列番号 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
<b>BAP058-hum16-LC</b>		
配列番号 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
配列番号 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcatccaccggcacact
配列番号 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
配列番号 110 (Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
配列番号 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
配列番号 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
<b>BAP058-hum17-HC</b>		
配列番号 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
配列番号 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaataagtgggagtactaagtacaatg agaagttcaagaac

10

20

30

40

【表 49】

配列番号 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaggggctctatgctatggactac
配列番号 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
配列番号 108 (Chothia)	HCDR2	gacctaataagtgaggagt
配列番号 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaggggctctatgctatggactac
<b>BAP058-hum17-LC</b>		
配列番号 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
配列番号 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcatccaccggcacact
配列番号 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
配列番号 110 (Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
配列番号 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
配列番号 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
<b>BAP058-クローン K HC</b>		
配列番号 113 (Kabat)	HCDR1	agctactggatgtac
配列番号 205 (Kabat)	HCDR2	agaatcgaccccaactccggctccaccaagtacaacg agaagttcaagaac
配列番号 206 (Kabat)	HCDR3	gactaccggaagggcctgtacgccatggactat
配列番号 207 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagctac
配列番号 208 (Chothia)	HCDR2	gaccccaactccggctcc
配列番号 206 (Chothia)	HCDR3	gactaccggaagggcctgtacgccatggactat
<b>BAP058-クローン K LC</b>		
配列番号 209 (Kabat)	LCDR1	aaggcctcccaggacgtgggcaccgccgtggct
配列番号 210 (Kabat)	LCDR2	tgggcctctaccagacacacc
配列番号 211 (Kabat)	LCDR3	cagcagtacaactcctacccccctgacc
配列番号 212 (Chothia)	LCDR1	tcccaggacgtgggcaccgcc
配列番号 213 (Chothia)	LCDR2	tgggcctct
配列番号 214 (Chothia)	LCDR3	tacaactcctacccccctg
<b>BAP058-クローン L HC</b>		
配列番号 113 (Kabat)	HCDR1	agctactggatgtac
配列番号 114 (Kabat)	HCDR2	agaatcgaccctaataagcggctctactaagtataacg agaagtttaagaat
配列番号 115 (Kabat)	HCDR3	gactatagaagggcctgtacgctatggactac
配列番号 116 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcactagctac
配列番号 117 (Chothia)	HCDR2	gaccctaataagcggctct
配列番号 115 (Chothia)	HCDR3	gactatagaagggcctgtacgctatggactac
<b>BAP058-クローン L LC</b>		
配列番号 118 (Kabat)	LCDR1	aaagcctctcaggacgtgggcaccgccgtggcc
配列番号 119 (Kabat)	LCDR2	tgggcctctactagacacacc
配列番号 120 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataatagctacccccctgacc
配列番号 121 (Chothia)	LCDR1	tctcaggacgtgggcaccgcc
配列番号 122 (Chothia)	LCDR2	tgggcctct
配列番号 123 (Chothia)	LCDR3	tataatagctacccccctg
<b>BAP058-クローン M HC</b>		
配列番号 113 (Kabat)	HCDR1	agctactggatgtac
配列番号 205 (Kabat)	HCDR2	agaatcgaccccaactccggctccaccaagtacaacg agaagttcaagaac
配列番号 206 (Kabat)	HCDR3	gactaccggaagggcctgtacgccatggactat
配列番号 207 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagctac
配列番号 208 (Chothia)	HCDR2	gaccccaactccggctcc

10

20

30

40

【 0 9 8 5 】

【表 5 0】

配列番号 206 (Chothia)	HCDR3	gactaccggaagggcctgtacgccatggactat
<b>BAP058-クローン M LC</b>		
配列番号 209 (Kabat)	LCDR1	aaggcctcccaggacgtgggcaccgccgtggct
配列番号 210 (Kabat)	LCDR2	tgggcctctaccagacacacc
配列番号 211 (Kabat)	LCDR3	cagcagtacaactcctacccccctgacc
配列番号 212 (Chothia)	LCDR1	tcccaggacgtgggcaccgcc
配列番号 213 (Chothia)	LCDR2	tgggcctct
配列番号 214 (Chothia)	LCDR3	tacaactcctacccccctg
<b>BAP058-クローン N HC</b>		
配列番号 113 (Kabat)	HCDR1	agctactggatgtac
配列番号 114 (Kabat)	HCDR2	agaatcgaccctaataagcggctctactaagtataacg agaagttaagaat
配列番号 115 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
配列番号 116 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttactagctac
配列番号 117 (Chothia)	HCDR2	gaccctaataagcggctct
配列番号 115 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
<b>BAP058-クローン N LC</b>		
配列番号 118 (Kabat)	LCDR1	aaagcctctcaggacgtgggcaccgccgtggcc
配列番号 119 (Kabat)	LCDR2	tgggcctctactagacacacc
配列番号 120 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataatagctacccccctgacc
配列番号 121 (Chothia)	LCDR1	tctcaggacgtgggcaccgcc
配列番号 122 (Chothia)	LCDR2	tgggcctct
配列番号 123 (Chothia)	LCDR3	tataatagctacccccctg
<b>BAP058-クローン O HC</b>		
配列番号 113 (Kabat)	HCDR1	agctactggatgtac
配列番号 114 (Kabat)	HCDR2	agaatcgaccctaataagcggctctactaagtataacg agaagttaagaat
配列番号 115 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
配列番号 116 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttactagctac
配列番号 117 (Chothia)	HCDR2	gaccctaataagcggctct
配列番号 115 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
<b>BAP058-クローン O LC</b>		
配列番号 118 (Kabat)	LCDR1	aaagcctctcaggacgtgggcaccgccgtggcc
配列番号 119 (Kabat)	LCDR2	tgggcctctactagacacacc
配列番号 120 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataatagctacccccctgacc
配列番号 121 (Chothia)	LCDR1	tctcaggacgtgggcaccgcc
配列番号 122 (Chothia)	LCDR2	tgggcctct
配列番号 123 (Chothia)	LCDR3	tataatagctacccccctg

10

20

30

【 0 9 8 6 】

## 【表 5 1】

表 2. ヒト化 mAb BAP058-hum01 から BAP058-hum17 および BAP058-クローン-K から BAP058-クローン-O の重鎖および軽鎖フレームワーク領域のアミノ酸およびヌクレオチド配列

	アミノ酸配列	ヌクレオチド配列
<b>VHFW1</b> (タイプ a)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKAS (配列番号 124)	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT (配列番号 125)
<b>VHFW1</b> (タイプ b)	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGS (配列番号 126)	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAA GCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCT (配列番号 127) GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAA GCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTCA (配列番号 215) GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAA GCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCTGCAAGGGCTCC (配列番号 216)
<b>VHFW1</b> (タイプ c)	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVS (配列番号 128)	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCTACAGTAAAATCTCCTGCAAGGTTTCT (配列番号 129) GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAA ACCCGGCGCTACCGTGAAGATCTCCTGCAAGGTGTCC (配列番号 217) GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAA ACCCGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAAGTCTCA (配列番号 218)
<b>VHFW1</b> (タイプ d)	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFS (配列番号 130)	CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCACGCTGGTGAA ACCCACACAGACCCTCAGCTGACCTGCACCTTCTCT (配列番号 131)
<b>VHFW2</b> (タイプ a)	WVRQATGQGLEWMG (配列番号 132)	TGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGAT GGGT (配列番号 133) TGGGTGCGACAGGCTACCGGCCAGGGCCTGGAATGGAT GGGC (配列番号 219) TGGGTCCGACAGGCTACCGGTCAAGGCCTGGAGTGGAT GGGT (配列番号 220)
<b>VHFW2</b> (タイプ a')	WVRQAPGQGLEWMG (配列番号 134)	TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGAT GGGT (配列番号 135) TGGGTCCGACAGGCCCCAGGGCAAGGCCTGGAGTGGAT GGGT

10

20

30

40

【表 5 2】

		(配列番号 221)	
<b>VHFW2</b> (タイプ b)	WIRQPPGKLEWIG (配列番号 136)	TGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGAT TGGT (配列番号 137) TGGATCCGGCAGCCCCCTGGCAAGGGCCTGGAATGGAT CGGC (配列番号 222)	
<b>VHFW2</b> (タイプ c)	WIRQSPSRGLEWLG (配列番号 138)	TGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCT GGGT (配列番号 139)	10
<b>VHFW2</b> (タイプ d)	WVRQARGQRLEWIG (配列番号 140)	TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGAT AGGT (配列番号 141) TGGGTCCGACAGGCTAGAGGGCAAAGACTGGAGTGGAT CGGT (配列番号 223)	
<b>VHFW2</b> (タイプ e)	WVRQAPGKLEWVS (配列番号 142)	TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGT CAGT (配列番号 143)	20
<b>VHFW3</b> (タイプ a)	RFTISRDDSKNTAYLQMNLSLKTEDTAVY YCAR (配列番号 144)	AGATTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAGAACACGGC GTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACGG CCGTGTATTACTGTGCAAGG (配列番号 145)	
<b>VHFW3</b> (タイプ b)	RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVY YCAR (配列番号 146)	AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGC CTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGG CCGTGTATTACTGTGCAAGG (配列番号 147) CGCGTGACCATCACCGCCGACAAGTCCACCTCCACCGC CTACATGGAAGTGTCTCCCTGCGGAGCGAGGACACCG CCGTGTACTACTGCGCCAGA (配列番号 224) CGCGTGACCATCACCGCCGACAAGTCCACCTCCACCGC CTACATGGAAGTGTCTCCCTGAGATCCGAGGACACCG CCGTGTACTACTGCGCCAGA (配列番号 225)	30
<b>VHFW3</b> (タイプ c)	RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCAR	AGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTT CTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGG (配列番号 226)	40

【 0 9 8 7 】

【表 5 3】

	(配列番号 148)	CTGTGTATTACTGTGCAAGG (配列番号 149) AGAGTGACTATTAGCGTGGACACCTCTAAGAATCAGTT TAGCCTGAAGCTGTCTAGCGTGACCGCCGCTGACACCG CCGTCTACTACTGCGCTAGA (配列番号 227)	
<b>VHFW3</b> (タイプ d)	RLTISKDTSKNQVVLMTNMDPVDATY YCAR (配列番号 150)	AGACTCACCATCTCCAAGGACACCTCCAAAAACCAGGT GGTCCTTACAATGACCAACATGGACCCTGTGGACACAG CCACGTATTACTGTGCAAGG (配列番号 151)	10
<b>VHFW3</b> (タイプ e)	RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAR (配列番号 152)	AGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCT GTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGG CCGTGTATTACTGTGCAAGG (配列番号 153) AGGTTCACTATTAGTAGGGATAACTCTAAGAACACCCT GTACCTGCAGATGAATAGCCTGAGAGCCGAGGACACCG CCGTCTACTACTGCGCTAGA (配列番号 228)	20
<b>VHFW4</b>	WGQGTTVTVSS (配列番号 154)	TGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCC (配列番号 155) TGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCT (配列番号 229) TGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTTCA (配列番号 230)	
<b>VLFW1</b> (タイプ a)	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC (配列番号 156)	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTGT GACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGC (配列番号 157) GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCGACTTCCAGTCCGT GACCCCCAAAGAAAAGTGACCATCACATGC (配列番号 231) GAGATCGTCTGACTCAGTCACCCGACTTTCAGTCAGT GACCCCTAAAGAGAAAGTCACTATCACCTGT (配列番号 232)	30
<b>VLFW1</b> (タイプ b)	DVVMTQSPLSLPVTTLGQPASISC (配列番号 158)	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCGT CACCCCTTGACAGCCGGCCTCCATCTCTCTGC (配列番号 159) GACGTCGTGATGACTCAGTCACCCCTGAGCCTGCCCCGT GACCCTGGGGCAGCCCGCTCTATTAGCTGT (配列番号 233)	40
<b>VLFW1</b> (タイプ c)	DIVMTQTPLSLPVTTPGEPASISC (配列番号 160)	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCCCCGT CACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCTCTGC	

【表 5 4】

		(配列番号 161)	
<b>VLFW1</b> (タイプ d)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC (配列番号 162)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGC (配列番号 163)	
<b>VLFW1</b> (タイプ e)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC (配列番号 164)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGC (配列番号 165)	
<b>VLFW1</b> (タイプ f)	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITC (配列番号 166)	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGC (配列番号 167) GCTATTCACTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGC TAGTGTGGCGATAGAGTGACTATCACCTGT (配列番号 234)	10
<b>VLFW2</b> (タイプ a)	WYQQKPGQAPRLLIY (配列番号 168)	TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTAT (配列番号 169) TGGTATCAGCAGAAGCCAGGGCAAGCCCTAGACTGCT GATCTAC (配列番号 235)	20
<b>VLFW2</b> (タイプ c)	WYLQKPGQSPQLLIY (配列番号 170)	TGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCT GATCTAT (配列番号 171) TGGTATCTGCAGAAGCCTGGCCAGTCCCCTCAGCTGCT GATCTAC (配列番号 236) TGGTATCTGCAGAAGCCTGGTCAATCACCTCAGCTGCT GATCTAC (配列番号 237)	30
<b>VLFW3</b> (タイプ a)	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDFFA TYYC (配列番号 172)	GGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGAC AGAATTCCTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATG ATTTTGCAACTTATTACTGT (配列番号 173) GGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCAC CGAGTTCACCTGACTATCTCTTCACTGCAGCCCGACG ACTTCGCTACCTACTACTGT (配列番号 238)	40
<b>VLFW3</b> (タイプ b)	GVPSRFSGSGSGTDFTFITISLQPEDIA TYYC (配列番号 174)	GGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGAAGTGGATCTGGGAC AGATTTTACTTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAG ATATTGCAACATATTACTGT (配列番号 175) GGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCAC	

【表 5 5】

		CGACTTCACCTTCACTATCTCTTCACTGCAGCCCCGAGG ATATCGCTACCTACTACTGT (配列番号 239) GGCGTGCCCTCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCTGGCAC CGACTTTACCTTACCATCTCCAGCCTGCAGCCCCGAGG ATATCGCCACCTACTACTGC (配列番号 240)	
<b>VLFW3</b> (タイプ e)	GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFA VYYC (配列番号 176)	GGGATCCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGAC AGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAG ATTTTGCAGTTTATTACTGT (配列番号 177)	10
<b>VLFW3</b> (タイプ d)	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYC (配列番号 178)	GGGGTCCCATCAAGGTTCAAGGTCAGCGGCAGTGGATCTGGGAC AGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAG ATTTTGCACCTTATTACTGT (配列番号 179)	
<b>VLFW3</b> (タイプ e)	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVG VYYC (配列番号 180)	GGGGTCCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGCAC TGATTTCACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGG ATGTTGGAGTTTATTACTGT (配列番号 181) GGCGTGCCCGACAGATTCTCCGGCTCTGGCTCTGGCAC CGACTTACCCTGAAGATCTCCGGGTGGAAGCCGAGG ATGTGGGCGTGTACTACTGC (配列番号 241)	20
<b>VLFW3</b> (タイプ f)	GIPPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAA YYFC (配列番号 182)	GGGATCCCACCTCGATTCACTGGCAGCGGGTATGGAAC AGATTTTACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGG ATGCTGCATATTACTTCTGT (配列番号 183)	30
<b>VLFW3</b> (タイプ g)	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYC (配列番号 184)	GGGGTCCCCTCGAGGTTCACTGGCAGTGGATCTGGGAC AGATTTACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG ATGCTGCAACATATTACTGT (配列番号 185) GGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCAC CGACTTACCTTCACTATCTTCACTGGAAGCCGAGG ACGCCGTACCTACTACTGT (配列番号 242)	
<b>VLFW4</b>	FGQGTKVEIK (配列番号 186)	TTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAA (配列番号 187) TTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAATCAAG (配列番号 243) TTCGGTCAAGGCACTAAGGTGAGATTAAG (配列番号 244)	40

【表 5 6】

	<p>STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LAAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE  MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW  QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (配列番号 193)</p>
HC	<p><b>IgG1 (L234A, L235A) 突然変異体定常領域アミノ酸配列 (EU ナンバリング)</b></p> <p>ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS  GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPEAAGG  PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN  STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE  MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW  QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (配列番号 194)</p>

10

【 0 9 8 9 】

## 【表 5 7】

表 3. ヒト IgG 重鎖およびヒトカッパ軽鎖の定常領域アミノ酸配列

HC	<p><b>IgG4 (S228P) 突然変異体定常領域アミノ酸配列 (EU ナンバリング)</b></p> <p>ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSKV HTFPAVLQSS          GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV          FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY          RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK          NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPVLDSDGSFFFLYSRL TVDKSRWQEG          NVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (配列番号 188)</p>	10
LC	<p><b>ヒトカッパ定常領域アミノ酸配列</b></p> <p>RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD          SKDSTYSLSS TLTLKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK          SFNRGEC (配列番号 189)</p>	
HC	<p><b>IgG4 (S228P) 突然変異体 C 末端リジン(K)欠失(lacing)定常領域アミノ酸配列 (EU ナンバリング)</b></p> <p>ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSKV HTFPAVLQSS          GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV          FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY          RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK          NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPVLDSDGSFFFLYSRL TVDKSRWQEG          NVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (配列番号 190)</p>	20
HC	<p><b>IgG1 野生型</b></p> <p>ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSKV HTFPAVLQSS          GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVES KSCDKTHTCP PCPAPELLGG          PSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVT CVVVDVSQED HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN          STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE          MTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW          QQGNVFCSSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (配列番号 191)</p>	30
HC	<p><b>IgG1 (N297A) 突然変異体定常領域アミノ酸配列 (EU ナンバリング)</b></p> <p>ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSKV HTFPAVLQSS          GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVES KSCDKTHTCP PCPAPELLGG          PSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVT CVVVDVSQED HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYA          STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE          MTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW          QQGNVFCSSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (配列番号 192)</p>	40
HC	<p><b>IgG1 (D265A, P329A) 突然変異体定常領域アミノ酸配列 (EU ナンバリング)</b></p> <p>ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSKV HTFPAVLQSS          GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVES KSCDKTHTCP PCPAPELLGG          PSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVT CVVVAVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN</p>	

## 【 0 9 9 0 】

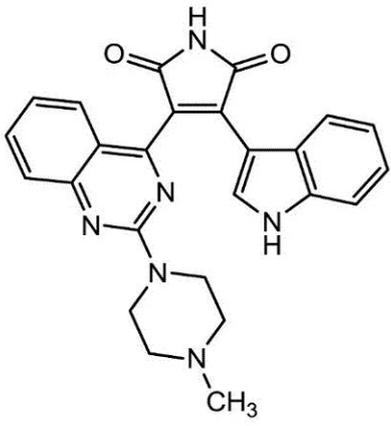
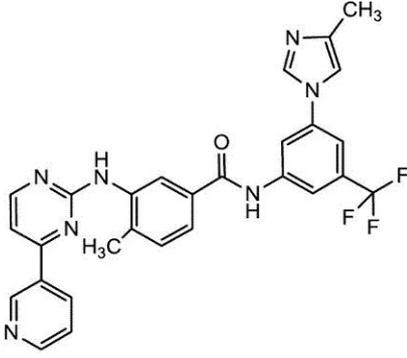
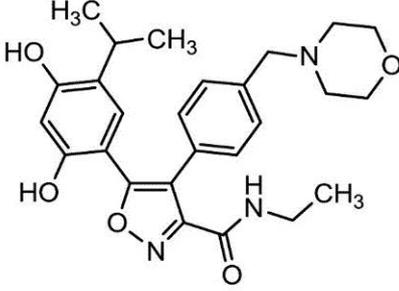
表 4 . 実施例参照。

表 5 . 実施例参照。

【 0 9 9 1 】

【 表 5 8 】

表6. 例えば、単一の薬剤としてまたは本明細書に記載の他の免疫調節剤との組合せで、抗PD-L1抗体分子と組み合わせて投与することができる選択された治療剤。この表で列挙されている各公開文献は、その中の全ての構造式を含め、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

化合物名称	一般名 商品名	化合物構造	特許/特許出願公開文献
A1	ソトラスタウリン		EP1682103 US2007/142401 WO2005/039549
A2	ニロチニブ HCl一水和物 TASIGNA(登録商標)	 <p>HCl · H<sub>2</sub>O</p>	WO2004/005281 US7,169,791
A3			WO2010/060937 WO2004/072051 EP1611112 US8,450,310

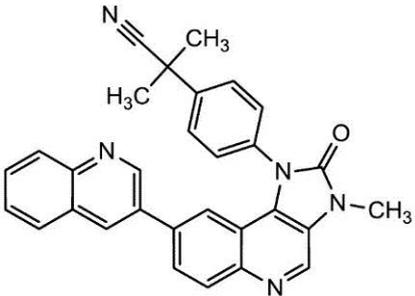
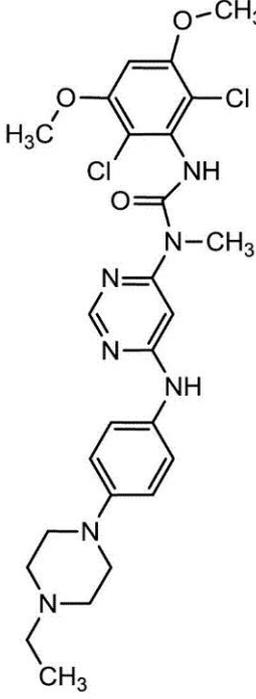
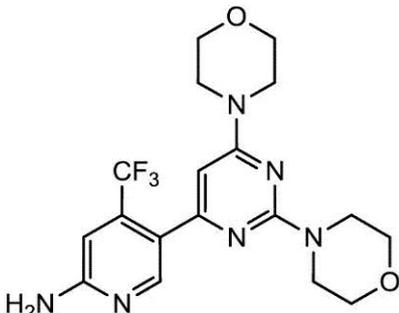
10

20

30

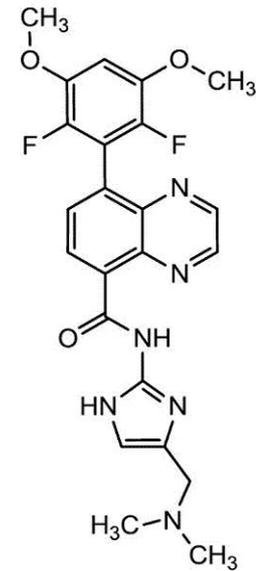
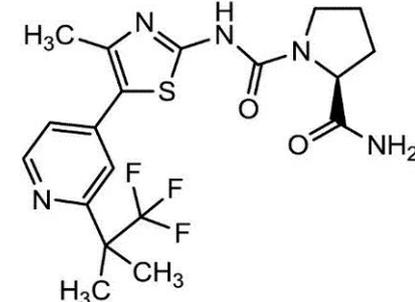
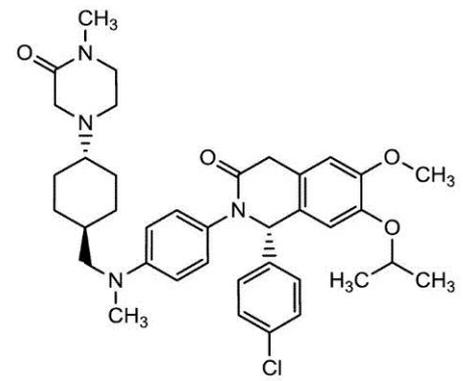
40

【表 5 9】

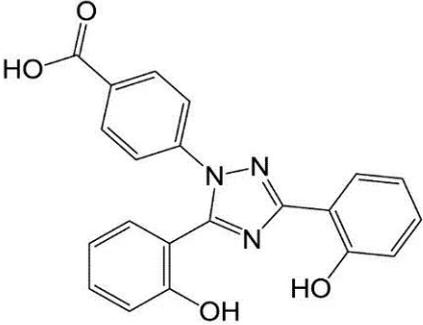
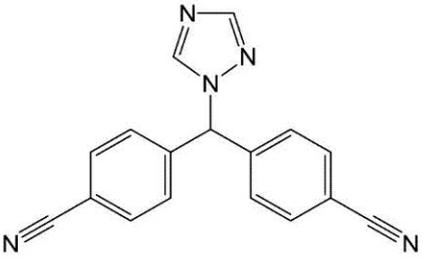
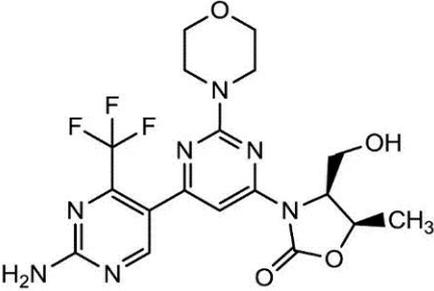
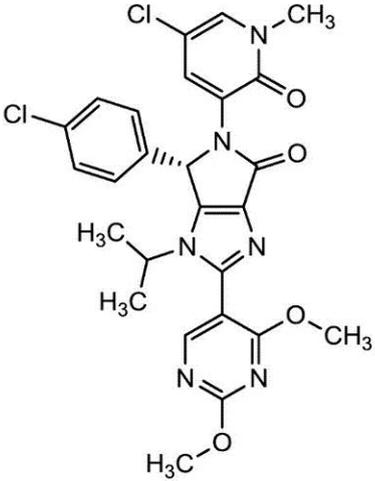
A4	ダクトリシブ		WO2006/122806	10
A5			US8,552,002	20
A6	ブパルリシブ		WO2007/084786	40

【 0 9 9 2 】

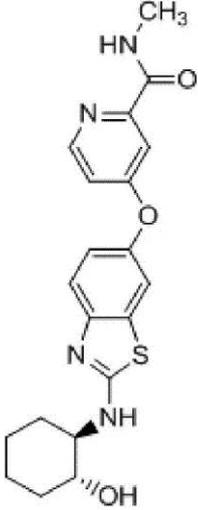
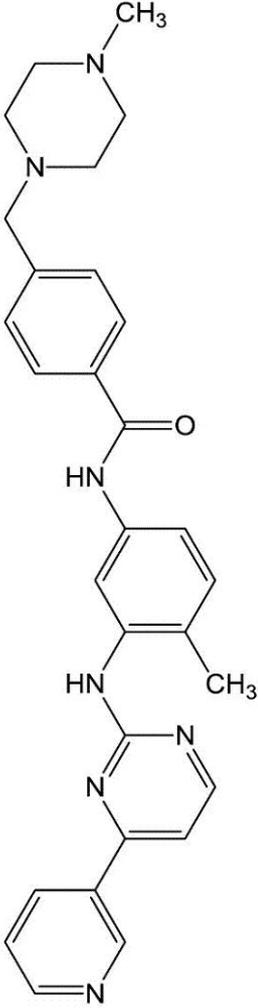
【表 6 0】

A7			WO2009/141386 US2010/0105667	10
A8			WO2010/029082	20
A9		CYP17 阻害剤	WO2010/149755U S8,263,635B2 EP2445903B1	30
A10			WO2011/076786	40

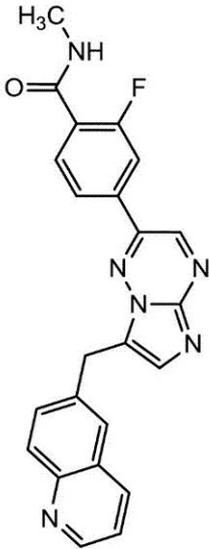
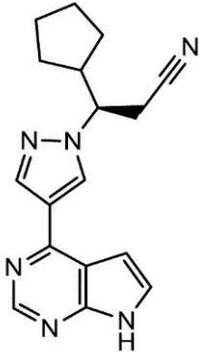
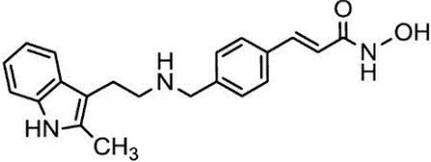
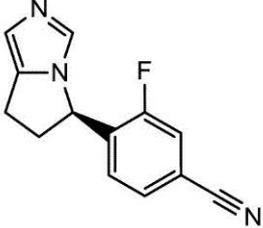
【表 6 1】

A11	デフェラシロクス EXJADE(登録商標)		WO1997/049395	10
A12	レトロゾール FEMARA(登録商標)		US4,978,672	20
A13			WO2013/124826U S2013/0225574	30
A14			WO2013/111105	40

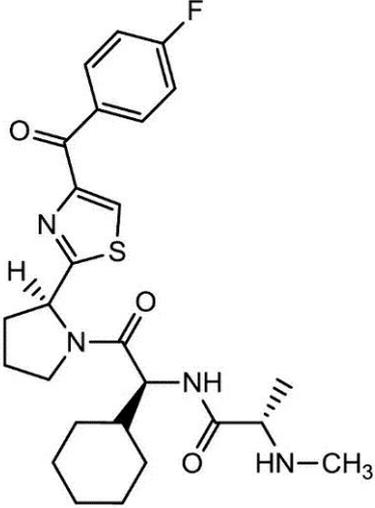
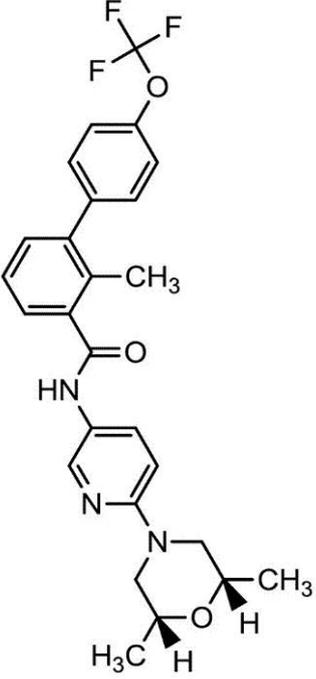
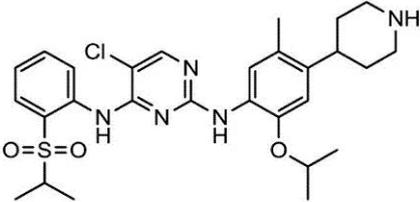
【表 6 2】

A15			WO2005/073224	10
A16	イマチニブメ シル酸塩 GLEEVEC(登 録商標)	 メシル酸塩	WO1999/003854	20
30				
40				

【表 6 3】

A17		 <p>二塩酸塩</p>	<p>EP2099447 US7,767,675 US8,420,645</p>	10
A18	<p>ルキソリチニ ブリン酸塩 JAKAFI(登録 商標)</p>	 <p>H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub></p>	<p>WO2007/070514E P2474545US7,598, 257WO2014/01863 2</p>	20
A19	<p>パノビノスタ ット</p>		<p>WO2014/072493 WO2002/022577 EP1870399</p>	30
A20	<p>オシドロス タット (Osilodrostat)</p>		<p>WO2007/024945</p>	40

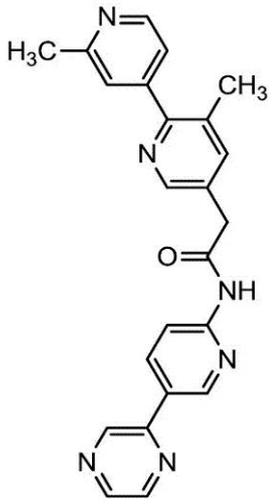
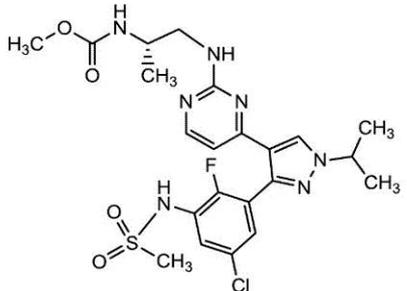
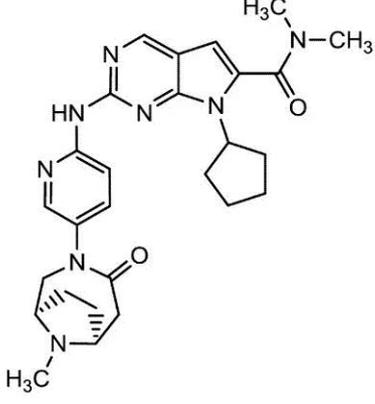
【表 6 4】

A21			WO2008/016893E P2051990US8,546, 336	10
A22	ソニデギブリ ン酸塩		WO2007/131201E P2021328 US8,178,563	20
A23	セリチニブ ZYKADIA(商 標)		WO2008/073687 US8,039,479	40

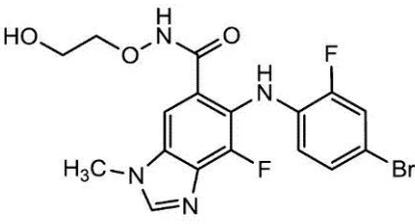
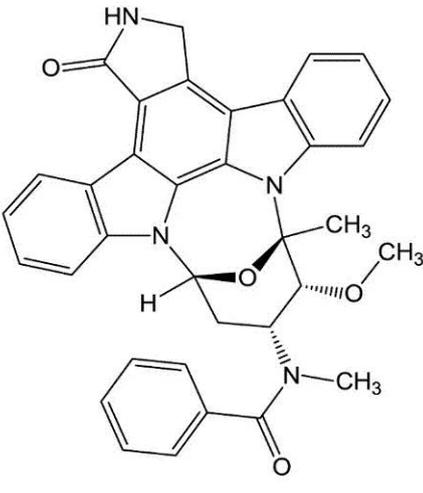
【表 6 5】

A 2 4			US8,415,355 US8,685,980	10
A25			WO2010/007120	20
A26		PRLR に対するヒトモノクローナル抗体	US7,867,493	30
A27			WO2010/026124E P2344474US2010/ 0056576 WO2008/106692	40

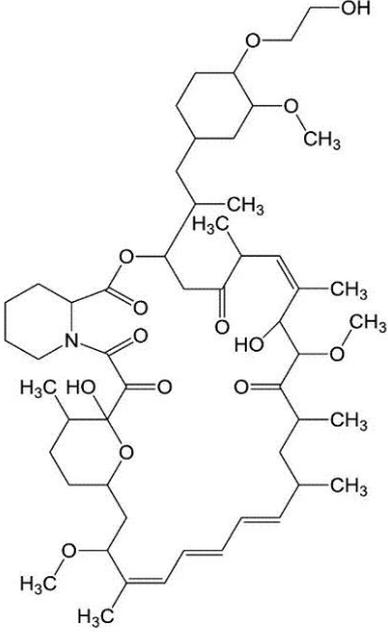
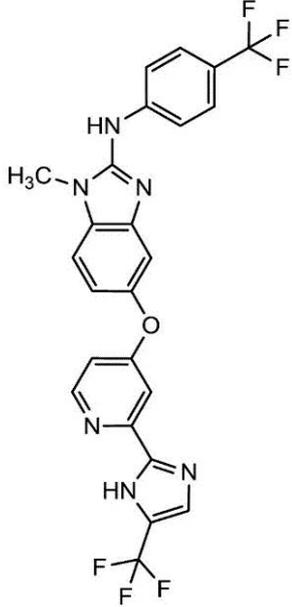
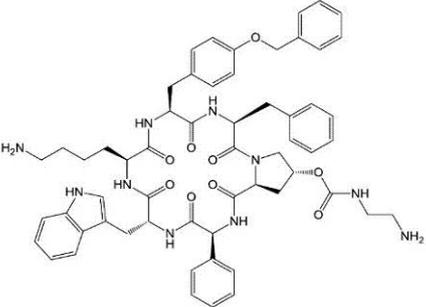
【表 6 6】

A28			WO2010/101849	10
A29	エンコラフェニブ (Encorafenib)		WO2011/025927	20
A30			WO2011/101409	30
A31		HER3 に対するヒトモノクローナル抗体	WO2012/022814E P2606070 US8,735,551	40
A32		抗体薬物コンジュゲート(ADC)	WO2014/160160 Ab:12425(表 1、段落 [00191] を参照されたい)	

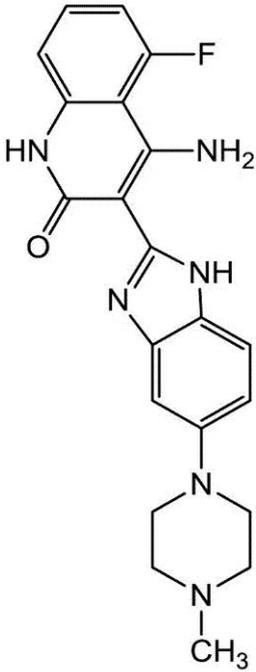
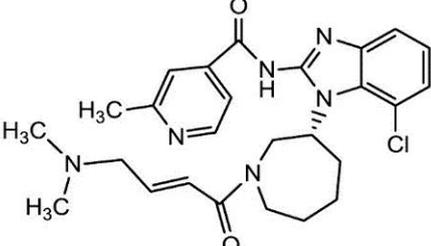
【表 6 7】

			リ ン カ ー :SMCC( 段 落 [00117]を 参 照 さ れ たい) ペ イ ロ ー ド :DM1( 段 落 [00111]を 参 照 さ れ たい。) 請 求 項 29 も 参 照 さ れ たい	10
A33		M-CSF に対するモノクローナル抗体または Fab	WO2004/045532	
A34	ビニメチニブ		WO2003/077914	20
A35	ミドスタウリン		WO2003/037347E P1441737 US2012/252785	30

【表 6 8】

A36	エベロリムス AFINITOR(登録商標)	 <p>The structure of Afatinib is a complex molecule featuring a central pyridine ring substituted with a methyl group, a methoxy group, and a hydroxyl group. It is linked via a methylene bridge to a cyclohexane ring, which is further substituted with a hydroxyl group and a methoxy group. A long, branched side chain with multiple methyl groups and a terminal hydroxyl group is attached to the pyridine ring. Another side chain with a methyl group and a hydroxyl group is attached to the cyclohexane ring. The molecule also contains a piperidine ring system and a carbonyl group.</p>	WO2014/085318	10
A37		 <p>The structure shows a central pyridine ring substituted with a methyl group and a trifluoromethyl group. It is linked via an oxygen atom to another pyridine ring, which is further substituted with a trifluoromethyl group. The molecule also contains a pyrazole ring system.</p>	WO2007/030377U S7,482,367	20
A38	パシレオチド 二アスパラギン酸塩 SIGNIFOR(登録商標)	 <p>The structure of Pasireotide is a complex molecule featuring a central pyridine ring substituted with a methyl group and a trifluoromethyl group. It is linked via an oxygen atom to another pyridine ring, which is further substituted with a trifluoromethyl group. The molecule also contains a pyrazole ring system and a piperidine ring system.</p>	WO2002/010192 US7,473,761	40

【表 6 9】

A39	ドビチニブ		WO2009/115562 US8,563,556
A40			WO2013/184757
A41			WO2006/122806

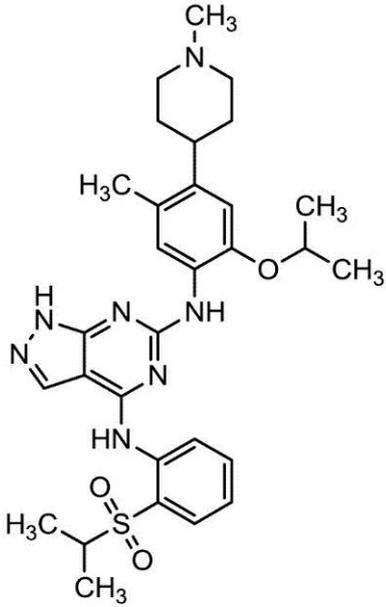
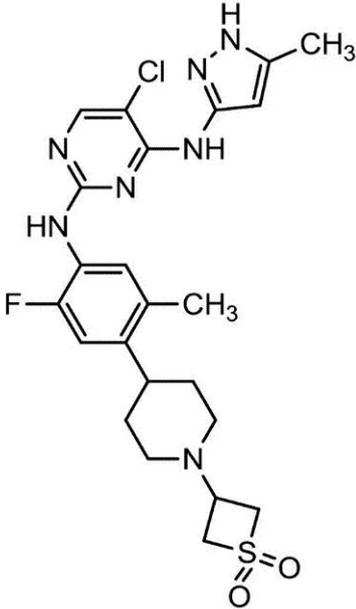
10

20

30

40

【表 7 0】

A42			WO2008/073687U S8,372,858
A43			WO2010/002655 US8,519,129

10

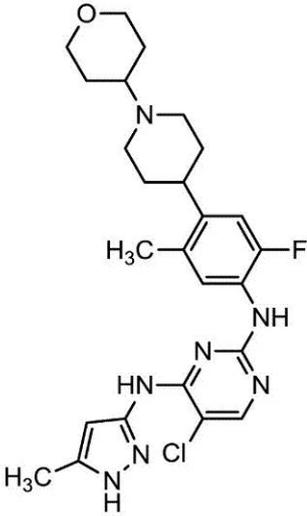
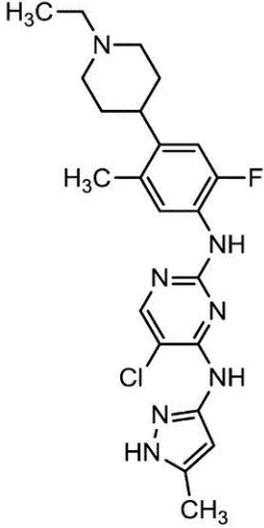
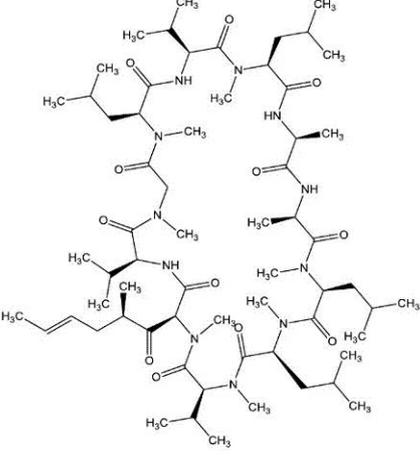
20

30

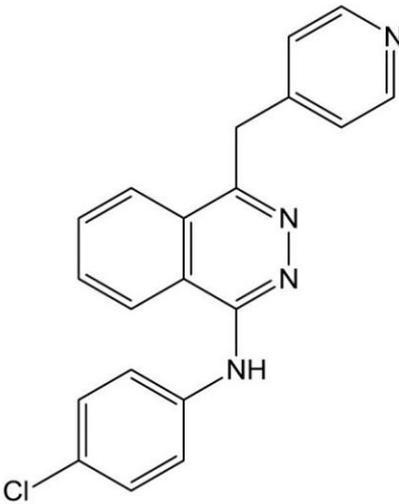
40

【 0 9 9 8 】

【表 7 1】

A44			<p>WO2010/002655U S8,519,129</p>	10
A45			<p>WO2010/002655</p>	20
A46	<p>バルスポダ ール AMDRAY(商 標)</p>		<p>EP296122</p>	40

【表 7 2】

A47	バタラニブコ ハク酸塩	 <p style="text-align: center;">コハク酸塩</p>	WO98/35958
A48		IDH 阻害剤	WO2014/141104
A49		BCR-ABL 阻害剤	WO2013/171639W O2013/171640WO 2013/171641WO20 13/171642
A50		cRAF 阻害剤	WO2014/151616
A51		ERK1/2 ATP 競合阻害剤	PCT/US2014/062913 WO2015066188A1

10

20

30

## 【実施例】

## 【0999】

以下の実施例は、本発明の理解を促進するために示されるものであり、本発明の範囲の限定を意図するものではなく、いかなる意味でも本発明の範囲を限定すると解釈されるべきでない。

## 【1000】

実施例 1：抗 PD-L1 抗体 BAP058 のヒト化

マウス抗 PD-L1 モノクローナル抗体 BAP058 をヒト化した。固有の可変領域配列を有する 17 個のヒト化 BAP058 クローンの配列および試験試料を取得した。これらのクローンを、生物学的機能（例えば、抗原結合およびリガンドブロック）、構造的な特徴、および CHO 細胞における一過性発現についてさらに分析した。

40

## 【1001】

実施例 1.1：ヒト化技術およびプロセス

BAP058 のヒト化を、ヒト生殖系列可変領域フレームワーク (FW) のコンビナトリアルライブラリを使用して実施した。技術は、ヒト生殖系列 FW1、FW2 および FW3 配列をランダムに組み合わせて構築されたヒト可変領域 (VR) のライブラリに、マウス CD R をインフレームで移行することを伴う。重鎖 (HC) について WGQGTTVTVSS

50

(配列番号154)(KabatヒトHCサブグループI、番号21)および軽鎖(LC)についてFGQGTKVEIK(配列番号186)(KabatヒトサブグループI、番号5)である1つのFW4配列のみを使用した。VR配列のライブラリを、ヒト定常領域(CR)配列、HCのヒトIgG4(S228P)およびLCのヒトCRに融合させ、得られた全IgGmAbのライブラリを、スクリーニングのためにCHO細胞で発現させた。スクリーニングは、組織培養上清を用いて、全細胞ELISAフォーマットまたはFACSで、抗原発現細胞に対する結合アビディティを測定することによって実施した。

ヒト化プロセスは、ヒト化クローンのスクリーニングのための比較因子として役立つ適切なキメラmAb[マウスVR、IgG4(S228P)、ヒト]の構築および発現で開始して、段階的様式で実施した。ヒトIgG4(S228P)重鎖およびヒトカッパ軽鎖

10

についての定常領域アミノ酸配列を表3に示す。  
LCおよびHCのVRのヒト化を、2つの独立した工程で実施した。ヒト化LC(huLC)のライブラリをキメラHC[マウスVR、IgG4(S228P)]と対にし、得られた「半ヒト化」mAbを、結合活性についてELISAによりスクリーニングした。十分な結合活性(キメラmAbの結合)を有するクローンのhuLCを選択した。類似的に、ヒト化HC(huHC)のライブラリをキメラLC(マウスVR、ヒト)と対にし、ELISAにより結合活性についてスクリーニングした。適度の結合活性(キメラmAbの結合)を有するクローンのhuHCを選択した。

選択されたhuLCおよびhuHCの可変領域を配列決定して、固有の配列を有するhuLCおよびhuHC(初回選択プロセス由来の一部のクローンは同じLCまたはHCを有してもよい)を特定した。次いで固有のhuLCおよびhuHCをランダムに組み合わせ、ヒト化mAb(humAb)の小ライブラリを形成し、CHO細胞において発現させて、ELISAおよびFACSフォーマットで抗原発現細胞をスクリーニングした。キメラ比較因子mAbの結合と同等以上の結合活性を有したクローンが、ヒト化プロセスの最終生成物である。

20

#### 【1002】

実施例1.2:マウスmAb BAP058の配列

マウス抗PD-L1 mAbのLCおよびHC可変領域配列を決定した。2つの独立した解析から得られた配列は同一であり、図1に示す。

生殖系列解析を行った。結果の一部をアミノ酸配列アラインメントとして図2に示す。軽鎖について、V遺伝子は、mIGKV6-23\*01F(277/279nt)に99.28%同一であり、J遺伝子はmIGKJ5\*01F(33/34nt)に97.06%同一である。重鎖について、V遺伝子はmIGHV1-72\*01F(279/288nt)に96.88%同一であり、J遺伝子はmIGHJ4\*01Fに92.45%同一であり、D遺伝子はmIGHD2-5\*01Fである。

30

#### 【1003】

実施例1.3:キメラ抗体の構築

キメラ抗体は、HCおよびLC可変ドメインを、哺乳動物発現ベクターに、インフレーションで、分泌シグナルおよびヒトカッパ定常領域(LC)または分泌シグナルおよびヒトIgG4定常ドメイン(HC)のいずれかと共にクローニングすることによって調製した。得られた抗体発現ベクターと空ベクターを、CHO-S細胞にトランスフェクトした。細胞培養上清を、トランスフェクション後48時間で回収し、上清中の組換えクローンの濃度を定量ELISAにより決定した。細胞培養上清中のIgGを、プレート上で、抗ヒトIgG Fc抗体を用いて捕捉した。結合したIgGを、HRPでコンジュゲートした抗ヒトIgGで検出した。IgGの濃度を、市販の標準ヒトIgG4を使用して計算した。

40

組換えクローンのヒトPD-L1に対する結合を、huPD-L1を細胞表面に発現する300.19細胞株およびFACS解析を使用して試験した。結果から、キメラが抗原に良く結合していることが示された。

キメラmAb BAP058-chiについての重鎖および軽鎖のアミノ酸配列を、表1に示す。キメラmAb BAP058-chiについての重鎖および軽鎖のヌクレオチ

50

ド配列を、表 1 に示す。

#### 【 1 0 0 4 】

##### 実施例 1.4 : ヒト化抗体クローン

図 3 に示されるように、ヒト化処理により、キメラ抗体の結合親和性と同等の結合親和性を有する 17 個のクローンが得られた。各クローンについて、結合データに加えて、V R 配列が、m A b の試料に伴って得られた。試料を、C H O 細胞の一過性トランスフェクションにより調製し、組織培養上清を濃縮した。溶液中の抗体濃度は、I g G 4 特異的 E L I S A により決定した。

図 4 に示すように、17 個の固有のクローンは、9 つの固有の H C 配列と 9 つの固有の L C 配列との組合せである。H C および L C の F W 領域について、4 ~ 7 個の異なる生殖系列配列が 17 個のヒト化クローンにより使用された。ヒト化 B A P 0 5 8 クローンの重鎖および軽鎖可変ドメインのアミノ酸およびヌクレオチド配列を表 1 に示す。ヒト化 B A P 0 5 8 クローンの重鎖および軽鎖 C D R のアミノ酸およびヌクレオチド配列も表 1 に示す。

図 4 は、0.5  $\mu$ g / mL ~ 47.6  $\mu$ g / mL の範囲の様々な m A b 濃度の試料を示す。これらの数は、いくつかの一過性発現実験の代表値である。

#### 【 1 0 0 5 】

##### 実施例 1.5 : ヒト化クローンの解析

##### 実施例 1.5.1 : 結合活性および結合特異性の解析

結合活性および特異性を、一定濃度の A l e x a 4 8 8 標識化マウス B A P 0 5 8、試験抗体の段階希釈物、および P D - L 1 発現 3 0 0.1 9 細胞を使用して、競合的結合アッセイで測定した。試験 m A b 対標識化 m A b の様々な濃度比率を有する m A b 混合物を、4 で 30 分間インキュベートした。結合された標識化マウス m A b を、F A C S 機器を使用して定量した。実験は 2 回実施した。結果を図 5 に示す。蛍光強度は、標識したマウス B A P 0 5 8 に対する試験 m A b の濃度比率としてプロットされる。図 6 は、各 m A b の I C<sub>50</sub> 値についての比率を列挙している。マウス親 m A b についての比率は 1 に近く(実際値は 1.34)、このことは標識マウス B A P 0 5 8 m A b が結合親和性を失っていないことを示す。

試験 m A b の比率は 1.3 ~ 4.64 であり、結合強度は異なるクローン間で約 3 倍変動し得ることが示唆される。これらの結果は、図 3 および 5 における F A C S データ由来の半定量的順位と良く相関している。高い順位番号(より弱い結合因子)を有するヒト B A P 0 5 8 クローンは、競合的結合アッセイにおいて高比率を有していた。

#### 【 1 0 0 6 】

##### 実施例 1.5.2 : 配列解析

構造的特徴に基づき、17 個のヒト化 m A b を、6 つの群に分け、1 ~ 17 に順位付けした。結果を図 6 に示す。

#### 【 1 0 0 7 】

##### 実施例 1.5.3 : ヒト化クローンの選択

図 6 に、ヒト化クローンの選択のために検討したデータをまとめている。発現データ(第 2 欄)、可変領域についての組成の多様性(第 3 欄)、結合試験における相対的順位(第 4 欄および第 5 欄)、および構造解析(第 6 欄)を検討した。

選択したクローンを、より高量で産生し(0.5 mg、C H O 細胞で一過性発現)、プロテイン A アフィニティークロマトグラフィーにより精製した。試料は、エンドトキシン不含であることが示された。

##### 実施例 1.5.4 : P D - 1 - I g の P D - L 1 - トランスフェクト 3 0 0.1 9 細胞への結合のブロッキング

6 つの好適なヒト B A P 0 5 8 m A b を、P D - L 1 発現 3 0 0.1 9 細胞への P D - 1 - I g 結合をブロックする能力について試験した。競合的結合実験では、P D - L 1 発現 3 0 0.1 9 細胞を、一定濃度の P E - 標識化 P D - 1 - I g (0.7  $\mu$ g / mL) と増加濃度の試験 m A b を含む混合物と共に 4 で 4 時間インキュベートした。結合蛍光を、F

10

20

30

40

50

ACSを使用して測定し、 $IC_{50}$  値を、Prismソフトウェアを使用して決定した。

【1008】

全てのヒトBAP058mAbおよびマウスBAP058mAbにより、同様の競合的結合曲線が得られた。 $IC_{50}$  値は、 $0.29\text{ nM} \sim 0.33$ の狭い範囲で変動している。マウスBAP058親mAbは、 $0.30\text{ nM}$ の $IC_{50}$  値を示す。結果を図7に示す。

【1009】

概要および結論

マウス抗PD-L1モノクローナル抗体であるBAP058をヒト化した。技術は、ヒト生殖系列可変領域フレームワークの整理されたライブラリへのマウスCDRのインフレームでのクローニング、クローニングされた可変領域ライブラリのインタクトIgG4 (S228P)ヒト化mAbとしてのCHO細胞での発現、および親mAbと同等またはより高い親和性で標的に結合するクローンの選択を伴う。それゆえマウスCDRは、そのコンファメーションを保存し、したがって親マウスmAbの結合親和性および特異性を保存する適切なヒト生殖系列フレームワーク配列を選択することが求められた。PD-L1-トランスフェクト300.19細胞の結合試験に通った固有の可変領域配列を有する17個のヒト化mAbの配列および試験試料を取得した。これらのクローンを、生物学的機能(例えば、結合およびPD-1との相互作用のブロッキング)、構造的特徴、およびCHO細胞における一過性発現についてさらに分析した。

【1010】

実施例2：ヒト化抗PD-L1抗体、BAP058の発現

実施例1に記載した5つのヒト化クローンを、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞における発現を評価するために選択した。

単一の遺伝子ベクター(SGV)を、LonzaのGS Xceedベクター(重鎖についてIgG4 prokおよび軽鎖についてカップ)を使用して構築した。SGVを増幅し、2.8Lの容量での発現のためにCHOK1SV GS-KO細胞に一過性で同時トランスフェクトした。

発現培養物をトランスフェクション後6日目に採取し、遠心分離および滅菌濾過により清澄化した。清澄化細胞培養上清は、1段階プロテインAクロマトグラフィーを使用して精製した。SE-HPLC、SDS-PAGE、IEFおよびLALの形式での生成物の定性解析を、精製材料を濃度 $1\text{ mg/ml}$ で使用して、対照試料としての抗体を含めて、実施した。

【1011】

実施例2.1：ベクター構築

軽鎖および重鎖可変ドメインコード領域の配列を、GeneArt AGにより合成した。軽鎖可変ドメインコード領域を、pXC-カップベクターに、および重鎖可変ドメインコード領域をpXC-IgG4 prokベクターに、それぞれN末端制限部位Hind IIIおよびC末端制限部位BsiWI(軽鎖)およびApaI(重鎖)を使用して、サブクローニングした。 $5\text{ }\mu\text{g}$ の凍結乾燥シャトルベクターを、 $50\text{ }\mu\text{l}$ のエンドトキシン不含滅菌水に再懸濁した。 $1\text{ }\mu\text{g}$ のDNAを、関連制限酵素を用いて全容量 $50\text{ }\mu\text{l}$ で消化し、試料を37で2時間インキュベートした。 $8.3\text{ }\mu\text{l}$ の6x DNAローディングバッファーを加え、試料を、エチジウムブロミドで染色した1%w/vアガロースゲル上で、120Vで40分間電気泳動した。 $10\text{ }\mu\text{l}$ のLonza Simply Load Tandem DNAラダーを、参照ラダーとして使用した。

関連断片を、QIAquickゲル抽出キット(QIAGEN、28704)を製造業者の指示に従って使用してゲル抽出した。ライゲーションは、Rocheのクイックライゲーションキットを使用して、1:12比率のベクターバックボーン対インサートDNA、 $1\text{ }\mu\text{l}$ のT4クイックリガーゼ、 $10\text{ }\mu\text{l}$ の2x T4クイックライゲーションバッファーを用い、必要に応じてエンドトキシン不含滅菌水を用いて反応容量を $21\text{ }\mu\text{l}$ に調節して実施し、試料を室温で10分間インキュベートした。ライゲーション反応の $10\text{ }\mu\text{l}$ のアリコートを使用して、One Shot Top 10 Chemically Competent エシエリキア・コリ(Esc

10

20

30

40

50

herichia coli)細胞(Invitrogen、C404003)を、熱ショック方法を製造業者の指示に従って使用して形質転換した。細胞を、アンピシリン含有(50 µg/ml)Luria Bertani寒天プレート(Select APS LB Broth基礎培地、BD292438およびBactiological Agar, Sigma Aldrich A5306)上に広げ、37 で一晩、細菌コロニーが現れるまでインキュベートした。

単一の細菌コロニーを、50 µg/mlアンピシリンを含有する15 mlのLuria Bertani(LB)培地(Select APS LB Broth基礎培地、BD292438)へ採集し、37 で6時間、撈拌しながらインキュベートした。ベクターDNAを、10 mlのこの増殖培地からQIAGENミニプレップシステムを使用して単離し、30 µlのEBバッファーに溶出した。ポジティブクローンをHindIIIおよびEcoRIで消化して同定し、ヌクレオチド配列決定および目的の遺伝子のヌクレオチド配列決定により確認した。

10

#### 【1012】

##### 実施例2.2：DNA増幅

単一の細菌コロニーを、50 µg/mlのアンピシリンを含有する15 mlのLuria Bertani(LB)培地に採集し、37 で一晩、220 rpmで撈拌しながらインキュベートした。得られた初期培養物を使用して、50 µg/mlのアンピシリンを含有する1 LのLuria Bertani(LB)培地に接種し、37 で一晩、220 rpmで撈拌しながらインキュベートした。ベクターDNAを、QIAGEN Plasmid Plus Gigaprepシステム(QIAGEN, 12991)を使用して単離した。全ての場合において、DNA濃度を、Nanodrop 1000分光光度計(Thermo-Scientific)を使用して測定し、EBバッファー(10 mMのTris-Cl、pH 8.5)を用いて、1 mg/mlに調節した。単一遺伝子のベクターについてのDNAの質を、A260/A280の吸光度比で測定して評価し、1.88と1.90の間であることを見出した。DNA濃度を、EBバッファーを用いて1 mg/mlに調節した。

20

#### 【1013】

##### 実施例2.3：CHOK1SV GS-KO細胞の培養

CHOK1SV GS-KO細胞を、6 mMのグルタミン(Invitrogen、25030-123)を補足したCD-CHO培地(Invitrogen、10743-029)中で培養した。細胞を、36.5、5%CO<sub>2</sub>、湿度85%、140 rpmで、振盪インキュベーター中でインキュベートした。細胞をルーチン的に3~4日毎に継代培養し、2 × 10<sup>5</sup>細胞/mlを播種し、トランスフェクションに利用するために十分な細胞となるよう増殖させた。細胞は、最大20継代で破棄した。

30

#### 【1014】

##### 実施例2.4：CHOK1SV GS-KO細胞の一過性トランスフェクション

一過性トランスフェクションは、最低2週間培養したCHOK1SV GS-KO細胞を使用して実施した。細胞を24時間継代培養した後に、トランスフェクションした。細胞生存率は、トランスフェクション時に>99%であった。

全てのトランスフェクションは、電気穿孔法のための平板系システムGene Pulse MX Cell(Bio-Rad)を使用して、電気穿孔法を介して実施した。各トランスフェクションについて、生存細胞を、事前加熱した培地に再懸濁して2.86 × 10<sup>7</sup>細胞/mlとした。80 µgのDNA(重鎖SGVと軽鎖SGVとの比率1:1)および700 µlの細胞懸濁液を、各キュベット/ウェルにアリコートした。細胞を、300 V、1300 µFで電気穿孔した。トランスフェクトした細胞を、三角フラスコ中の事前加熱した培地へ移し、キュベット/ウェルを同じくフラスコに移した事前加熱培地で2回すすいだ。トランスフェクトした細胞を、36.5、5%CO<sub>2</sub>、湿度85%で、振盪インキュベーター中140 rpmで6日間インキュベートした。細胞生存率および生存細胞濃度を、採取時に、Vice11自動化細胞計数器を使用して測定した。細胞培養物の採取時に、細胞密度および生存率(>7.72 × 10<sup>6</sup>細胞/ml; 6日目に>92.5%)は、通常観察される範囲内であることが見出された。

40

#### 【1015】

##### 実施例2.5：プロテインAアフィニティークロマトグラフィー

50

細胞培養上清を採取し、2000rpmで10分間遠心分離して清澄化し、0.22µmのPESメンブレンフィルターを通して濾過した。清澄化した上清を、AKTA清浄器(10ml/分)で、プレ充填5ml HiTrap MabSelect SuREカラム(GE Healthcare, 11-0034-94)を使用して精製した。カラムを、50mMのリン酸ナトリウム、125mMの塩化ナトリウム、pH7.0(平衡化バッファー)を用いて、5カラム容量(CV)で平衡化した。試料をローディングした後、カラムを、2CVの平衡化バッファー、次いで3CVの50mMのリン酸ナトリウム、1Mの塩化ナトリウムpH7.0で洗浄し、2CVの平衡化バッファーでの洗浄を繰り返した。その後、生成物を、10mMのギ酸ナトリウム、pH3.5を用いて、5~15CVにわたって溶出した。タンパク質含有溶出画分を、すぐにpH7.2へpH調節し、0.2µmフィルターを通じてろ過した。溶出されたら、溶出画分のpHを、pH7.4に調節した。次いで、生成物を、Amicon Ultra-4 Centrifugal Filter Unit(30kDa MWCO)(UFC903024)を使用して、5~10mg/mlの間に濃縮した。

10

単一タンパク質含有ピークが、溶出段階の間に観察された。SE-HPLCおよびSDS-PAGEで分析するとき、このピークはmAbを含有することを示した。濃縮後タンパク質収率を表4に示す。8.25~13.21mg/Lの範囲で一過性発現されたクローン。BAP058抗体変異体は、標準溶出条件(5カラム容量について、10mMのギ酸ナトリウム、pH3.5)下で緩徐な溶出プロファイル(テーリング)を示し、UVシグナルを50mAU未満に低下させるために、さらに5~10カラム容量の溶出プロファイルが必要とした。

20

【表73】

表4. 収率、タイター、モノマー含量およびエンドトキシンレベルの概要

生成物	収率* (mg)	タイター* (mg/L)	モノマー含量 (%)	エンドトキシンレベル (EU/mg)
クローンK	37.0	13.21	86.23	0.191
クローンL	29.4	12.25	98.04	0.084
クローンM	25.0	8.92	84.57	0.193
クローンN	19.8	8.25	91.48	0.122
クローンO	25.74	9.19	93.70	<0.050
*プロテインA精製後				

30

【1016】

実施例2.6: SE-HPLC解析

プロテインA精製抗体の二つ組試料を、Agilent1200シリーズHPLCシステムのSE-HPLCにより、Zorbax GF-250 4µm 9.4mm ID x 250mmカラム(Agilent)を使用して分析した。濃度1mg/mlの試料のアリコートをし、注射前に、0.2µmのフィルターに通じてろ過した。80µlのアリコートをそれぞれ注入し、1ml/分で15分間行った。可溶性凝集物レベルを、Chemstation(Agilent)ソフトウェアを使用して分析した。

40

全体的な検出ピーク面積のパーセンテージを示す保持時間を有するクロマトグラフィープロファイルを、試験抗体および対照IgG4抗体について得た。生成物は、ヒトIgG4抗体対照(約9.03分)と同等で、単量体抗体と一致するおよそ9.05~9.07分に単一タンパク質のピークを示した。様々な量(最大15.4%)の、可溶性凝集物と一致する高分子量不純物が、保持時間8.29~8.45分で検出された。全ての生成物が同様の保持プロファイルを示したが、検出された単量体レベルは全タンパク質含量の84.6~98.0%の範囲で変動していた。クローンKおよびMは、保持時間が二量体抗体(可溶性凝集物)と一致する不純物の量が最も多く示され、およそ15%であり、一方、クローンLは不純物の量が最も少なかった(1.96%)。

50

【1017】

## 実施例 2.7 : SDS - PAGE 解析

プロテイン A 精製抗体の還元および非還元試料を、解析のために、NuPage 4 x L D S 試料バッファー (Invitrogen、NP0007) および NuPage 10 x 試料還元剤 (Invitrogen、NP0009) と混合することによって調製し、70 で 10 分間インキュベートした。非還元試料については、還元剤および加熱インキュベーションを省いた。試料を、1.5 mm NuPage 4 ~ 12 % Bis - Tris Novex プレキャストゲル (Invitrogen、NP0335PK2) 上で NuPage MES SDS ランニングバッファーを用いて変性条件下で電気泳動した。SeeBlue Plus 2 事前染色分子量標準 (Invitrogen、LC5925) および 1 mg / ml の対照 IgG 4 抗体の 10  $\mu$  l のアリコートを含めた。1 mg / ml の各試料 1  $\mu$  l をゲル上に負荷した。電気泳動したら、ゲルを、InstantBlue (TripleRed, ISB01L) を用いて室温で 30 分染色した。染色したゲルの画像を、BioSpectrum Imaging System (UVP) で分析した。

解析により、抗体の存在が確認される。非還元条件下、98 kDa を超える主なタンパク質バンドが、対照 IgG 4 抗体と同等で観察される。対照 IgG 4 抗体は、非還元条件下、およそ 70 kDa で、重鎖 + 軽鎖ハーフ抗体に相当するかすかな追加的バンドを示す。このことは対照抗体について予測されることである。還元条件下、重鎖 (49 kDa マーカーの位置の近く) および軽鎖 (28 kDa マーカーの位置の近く) の大きさに一致し、対照 IgG 4 抗体について見られるバンドと同等の、2 つのバンドが観察された。

【1018】

## 実施例 2.8 : 等電点電気泳動 (iso-electric Focussing、IEF) 解析

プロテイン A 精製抗体の非還元試料を、下記のように電気泳動した。

5  $\mu$  g のプロテイン A 精製試料を、1.0 mm Novex pH 3 ~ 10 勾配ゲル (Invitrogen、EC66552BOX) 上で、製造業者の推奨するランニング条件を使用して電気泳動した。IEF マーカー pH 3 ~ 10 (Invitrogen、39212-01) の 10  $\mu$  l のアリコートを、ゲルを含めた。電気泳動したら、ゲルを 10 % TCA 溶液で 30 分間固定し、InstantBlue (TripleRed, ISB01L) で夜通し、室温で染色した。染色したゲルの画像を、BioSpectrum Imaging System (UVP) で分析した。

表 5 に示されるように、試験クローンは、pH 7.8 を超える電荷異性体を示した。検出された電荷異性体は、これらの抗体について論理的に計算された等電点 (pI) の予測された 7.72 ~ 8.21 よりも、わずかに塩基性であった。より塩基性の電荷異性体へのこの全体的なシフトは、翻訳後修飾、例えば分子のグリコシル化があることを示唆する。クローン K および M、L および N は、同等の電荷異性を示し、それらの論理的に計算された pI が両方のペアについて同じであること (K および M について 7.72、L および N について 7.87) と一致している。クローン O についての pI は、このクローンが負荷されたウェルから下降しなかったため、正確に検出することができなかった。クローン O についての予測される等電点は 8.21 であり、このアッセイの検出限界 (8.3) と近い。全体的傾向において予測された pI と比較して測定された pI はわずかに増加しているようであるので、実際の pI は検出限界の外のおよそ 8.6 である可能性が示唆される。対照 IgG 4 抗体は、予測されるように挙動した。

【表 74】

表 5. Novex IEF 解析により検出した電荷異性体

生成物	主な電荷異性体の pI*	酸性電荷異性体*	塩基性電荷異性体*
クローン K	8.0	2 x ; 7.8 ~ 7.9	2 x 8.2 ~ 8.3
クローン L	8.2	2 x ; 7.9 ~ 8.0	8.3
クローン M	8.0	2 x 7.8 ~ 7.9	8.1
クローン N	8.3	2 x 8.1 ~ 8.2	8.4
クローン O	> 8.3	N/D	N/D

\*pI の読取りは、IEF3-10 マーカーと相関する染色位置から見積もっている。

10

20

30

40

50

## 【1019】

## 実施例2.9：エンドトキシン解析

精製タンパク質のエンドトキシンレベルを、LALアッセイ(Charles River)に基づく方法に基づくカートリッジであるEndosafe-PTS機器を使用して(1mg/mlで)測定した。

表4に示されるように、エンドトキシン含量は、0.05~0.191EU/mgの範囲であることがわかった。

## 【1020】

## 結論

選択されたヒト化抗PD-L1 mAbについてGS単一遺伝子発現ベクターを構築し、CHO-K1SV GS-KO細胞を一過性でトランスフェクトするために使用した。2.4~2.8リットルの発現培養物を標準条件下で6日間インキュベートし、得られた細胞培養上清を、プロテインAクロマトグラフィーを使用して精製した。精製後および濃縮タイトルは、表4に示す通りであり、8.25~13.21mg/Lの範囲であることが見出された。最終収率は、19.8~37mgの範囲であった。

SDS-PAGE解析により、初回プロテインA精製およびバッファー交換後の精製レベルが良好であることが示され、一方でSE-HPLC解析により、生成物中に二量体抗体と主に一致する可溶性凝集物が存在していること(最大15.43%)が示された。クローンMおよびKは、これらの高分子量不純物の量が上昇していることが示された(それぞれ15.4%および13.8%)。

## 【1021】

等電点電気泳動により、全てのmAbについて電荷異性体の数が検出された。クローンKからNは、いくらかのレベルの翻訳後修飾を示すこれらの分子について論理的に計算されたpIに基づくとき、異性体が一般的により塩基性であることを示した。クローンOについてのpIは、測定されたpIがゲルの検出範囲を超えていたために正確に定量できなかった。

全ての試料について、試料の提供の前にエンドトキシンレベルを測定し、0.191EU/mg未満であることがわかった。

## 【1022】

## 実施例3：マウスおよびヒト化抗PD-L1抗体の特徴付け

## 実施例3.1：ヒト化抗PD-L1抗体の特徴付け

## 結合親和性および特異性

ヒトPD-L1タンパク質に対する例示的なヒト化抗PD-L1抗体の結合を、Biacore法を使用して測定した。結果は以下の通りである： $K_a = 3.07 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 、 $K_d = 4.55 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 、 $K_D = 0.171 \text{ nM}$ 。

カニクイザルPD-L1タンパク質に対する例示的なヒト化抗PD-L1抗体の結合を、Biacore法を使用して測定した。結果は以下の通りである： $K_a = 9.51 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 、 $K_d = 4.55 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 、 $K_D = 0.124 \text{ nM}$ 。

## 【1023】

マウスPD-L1タンパク質に対する例示的なヒト化抗PD-L1抗体の結合を、Biacore法を使用して測定した。結果は以下の通りである： $K_a = 8.30 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 、 $K_d = 1.67 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 、 $K_D = 0.0202 \text{ nM}$ 。

ラットPD-L1タンパク質に対する例示的なヒト化抗PD-L1抗体の結合を、Biacore法を使用して測定した。結果は以下の通りである： $K_a = 9.45 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 、 $K_d = 1.23 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 、 $K_D = 0.168 \text{ nM}$ 。

ヒトPD-L1発現300.19細胞に対する同じヒト化抗PD-L1抗体の結合を、FACS解析を使用して測定した。結果は、抗PD-L1抗体(ヒトIgG4)がヒトPD-L1に0.285nMの $K_D$ で結合することを示す。

## 【1024】

カニクイザルPD-L1発現300.19細胞に対する同じヒト化抗PD-L1抗体の

結合を、FACS解析を使用して測定した。結果は、抗PD-L1抗体(ヒトIgG4)がヒトPD-L1に1.29 nMの $K_D$ で結合することを示す。

これらの結果は、例示的な抗PD-L1抗体が、ヒト、マウス、ラットおよびカニクイザルPD-L1に高い親和性で結合することを示す。

#### 【1025】

PD-L1とそのリガンドの間の相互作用のブロッキング

例示的なヒト化抗PD-L1抗体が、PD-L1とその既知のリガンドPD-1およびB7-1の両方との間の相互作用をブロックする能力を調べた。結果は、抗PD-L1抗体が、PD-1およびB7-1のヒトPD-L1発現300.19細胞への結合を、ヒトIgG4アイソタイプ対照および抗体の無い対照と比較してブロックしたことを示す。抗PD-L1抗体は、PD-1の300.19細胞への結合を、0.145 nMの $IC_{50}$ でブロックした。同じ抗体が、B7-1の300.19細胞への結合を、0.1 nMの $IC_{50}$ でブロックした。

10

#### 【1026】

細胞活性

例示的なヒト化抗PD-L1抗体が、IL-2およびIFN- $\gamma$ のブドウ球菌エンテロトキシンB(SEB)刺激発現を増強させる能力を、ヒト全血エクスピボアッセイで試験した。希釈したヒト全血を、抗PD-L1抗体と、SEBの存在または不在下、37°Cで48時間インキュベートした後、IFN- $\gamma$ およびIL-2測定を行った。結果は、抗PD-L1抗体が、SEB刺激IFN- $\gamma$ 発現を、ヒトIgG4アイソタイプ対照(25  $\mu$ g/ml SEB; n = 5ドナー)と比較して、2.72  $\pm$  0.84倍増加させ、IL-2発現を2.39  $\pm$  0.96倍増加させたことを示す。

20

#### 【1027】

実施例4：PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ 条件に基づく患者選択

数種のがんのそれぞれについて、複数の患者由来の試料を、PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ 条件について試験した。各試料を、PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ についてトリプルネガティブ、これらのマーカーについてシングルまたはダブルポジティブ、またはこれらのマーカーについてトリプルポジティブとして分類した。図10は、この実験において、患者の集団内で、以下の種類のがん：肺がん(扁平上皮)、肺がん(腺癌)、頭頸部がん、子宮頸部がん(扁平上皮)、胃がん、甲状腺がん、メラノーマ、および鼻咽頭がんが、PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ について高頻度でトリプルポジティブであることを示す。これらの種類のがんを有する患者は、本明細書に記載の抗PD-L1抗体および組合せ療法を用いた治療の良好な候補である。これらの処置の成功の可能性は、どの患者がPD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ についてトリプルポジティブであるかを決定し、トリプルポジティブ患者を本明細書に記載の抗PD-L1抗体および組合せ療法を用いて処置することによって、さらに向上させることができる。

30

#### 【1028】

図11は、患者の集団内で、以下の種類のがん：ER+乳がんおよび膵臓がんが、PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ について希な頻度でトリプルポジティブであることを示す。なお、PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ について一般的にポジティブでないがんの場合も、どの患者がPD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ についてトリプルポジティブであるかを決定し、トリプルポジティブ患者を本明細書に記載の抗PD-L1抗体および組合せ療法を用いて処置することによって、処置の成功の可能性を増加させることができる。

40

#### 【1029】

図12は、PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ についてトリプルポジティブである乳がん患者の比率を示す。乳がんを一般的に検討すると、トリプルポジティブの割合は幾分低い。しかし、IM-TN乳がんについてのみ着目するとき、患者がより大きい割合で、PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ についてトリプルポジティブであることが示され得る。IM-TN乳がんは、特に、従来の治療法で処置することが困難である。IM-TN乳がんが、PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ についてトリプルポジティブであることが多いという

50

発見は、この癌に対して、本明細書に記載の抗PD-L1抗体および組合せ療法を用いた新たな治療法を切り開く。

【1030】

図13は、PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ についてトリプルポジティブである結腸がん患者の割合を示す。結腸がんを一般的に検討すると、トリプルポジティブの割合は幾分低い。しかし、MSI-高(マイクロサテライト高不安定性)乳がんについてのみ着目するとき、患者がより大きい割合で、PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ についてトリプルポジティブであることが示され得る。MSIレベルは、例えば、市販のPCRに基づく方法を使用してアッセイすることができる。

【1031】

胃がん試料を、PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ のレベルについて試験した(データ示さず)。MSI-高またはEBV+胃がんにおいて、約49%がPD-L1についてポジティブであり、PD-L1-ポジティブ細胞の高い割合が、PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ についてトリプルポジティブであることが見出された。PD-L1-ポジティブ細胞およびPD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ ポジティブ細胞の一定の割合が、PIK3CAについてもポジティブであることが見出された。この知見は、これらのがんが、PD-1抗体で、適宜PIK3治療薬との組合せで、処置され得ることを示唆している。

【1032】

MSI-高CRC試料を、マーカーの組合せに対して試験した(データ示さず)。MSI-高CRC試料では、PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ 試料の高い割合が、LAG-3、PD-1(PDCD1とも称される)、RNF43およびBRAFについてもポジティブであることが見出された。この知見は、これらのがんが、PD-1抗体で、適宜LAG-3、PDCD1、RNF43、およびBRAFの1つまたは複数を標的とする治療薬との組合せで、処置され得ることを示唆している。

【1033】

扁平上皮肺がんを、マーカーの組合せに対して試験した(データ示さず)。扁平上皮肺がん試料では、PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ 試料の高い割合が、LAG-3についてもポジティブであることが見出された。この知見は、これらのがんが、PD-1抗体で、適宜、LAG-3を標的とする治療薬、例えば、LAG-3抗体との組合せで、処置され得ることを示唆している。

【1034】

乳頭様甲状腺がんを、BRAF V600E突然変異(データ示さず)を含むマーカーの組合せについて試験した。PD-L1についてポジティブである甲状腺がん試料の高い割合が、BRAF V600Eについてもポジティブであることが見出された。この知見は、これらのがんが、PD-L1抗体で、適宜BRAFを標的とする治療薬との組合せで、処置され得ることを示唆している。

【1035】

実施例5：PD-L1状態に基づく患者選択

PD-1/PD-L1に基づく治療についてがん適応症の広範な試験を可能にするために、肺および肝腫瘍を含むヒトがんにおけるPD-L1発現についてタンパク質およびmRNAレベルの両方で評価した。

【1036】

PD-L1タンパク質発現は、ホルマリン固定パラフィン包埋非小細胞肺(NSCLC)腺癌(ACA)、NSCLC扁平上皮癌(SCC)、および肝細胞癌(HCC)腫瘍の一組において、免疫組織化学(IHC)により評価した。PD-L1発現は、染色強度およびポジティブ腫瘍細胞のパーセンテージに基づき、マニュアルの組織学的スコア(H-スコア)法により、半定量的にスコア化した。我々のIHC解析では、PD-L1陽性(PD-L1+)を、Hスコア20として定義した。並行して、PD-L1 mRNA発現データを、The Cancer Genome Atlas(TCGA)から、これらと同じ適応症(503例のNSCLC ACA、489例のNSCLC SCCおよび191例のHCC)で調べ、TCGAからの

10

20

30

40

50

対応正常組織における発現と比較して解析した。

【1037】

RNAseq解析を用いて、データを、RSEM正規化後、OmicSoft RNASeqパイプラインを利用してTCGA腫瘍適応症にわたって $\log_2(RPKM + 0.1)$ として計算した。PD-L1の発現は、NSCLC ACAおよびSCCにおいて、HCCと比較して上昇している。TCGAにおける全ての適応症にわたって分布を上書きし、発現レベルを比較することにより、PD-L1についての発現プロファイルを順位付けし、TCGA HCCコホートが、非常に低減したPD-L1 mRNAレベルを有し、メジアンレベルが、ACAの1.3およびSCCの1.5と比較して-0.8であり、2倍を超えるメジアンレベル発現変化となることがわかった。RNAseqによる我々の解析では、NSCLC 10 腺癌の50%、NSCLC扁平上皮癌の54%、およびHCCの6%が、PD-L1について高発現として定義される。

【1038】

腫瘍細胞PD-L1タンパク質発現は、45個の肺腺癌(ACA)試料、47個の肺扁平上皮癌(SCC)試料、および36個の肝細胞癌(HCC)試料で測定した。肺ACAの16/45(35.6%)、肺SCCの21/47(44.7%)が、PD-L1ポジティブであった。対照的に、HCC試料では、2/36(5.6%)のみがPD-L1ポジティブであった。

【1039】

まとめると、ヒトNSCLCおよびHCCの大規模および独立した試料の組におけるIHCおよびRNAseq解析において、我々は、PD-L1発現が、HCCよりもNSCLCで高まっていることを見出した。NSCLCの中では、腺癌および扁平上皮癌との間に同等の知見がある。重要なことに、3つの適応症において、多数の試料中で(IHCについて128およびRNAseqについて1183)、タンパク質とmRNAベースの解析との間に非常に良好な一致が観察される。したがって、我々の知見は、PD-L1/PD-L1 20 ベースの免疫療法への応答について高められ得る適応症および患者区分について、TCGAにおける大規模mRNAベースデータマイニングのための基礎を確立する。

【1040】

実施例6：標的化剤のPD-L1調節に対する効果

この実施例は、選択された治療剤(例えば、cMET阻害剤、MEK阻害剤、bRAF阻害剤およびALK阻害剤)の、PD-L1(CD274)調節に対する効果を評価する。化合物A17は、米国特許第8,420,645号の実施例21に開示されているように調製することができる。以下の化合物：化合物A18(ルキソリチニブホスフェート)、化合物A23(セリチニブ)、化合物A34(ピニメチニブ)および化合物A29[エンコラフェニブ(Encorafenib)]は、Novartis AG, Basel, Switzerlandから市販されている。選択された治療剤を、PD-L1レベルについて、リアルタイムPCRおよびフローサイトメトリーにより調べた。腫瘍細胞上で、化合物A17、化合物A18、化合物A34、化合物A29および化合物A23によるPD-L1の顕著な阻害が観察された。

【1041】

非小細胞肺癌細胞におけるPD-L1タンパク質の化合物A17による下方調節

PD-L1(CD274)発現を、化合物A17で処置されたがん細胞株で解析した。細胞を、ATCCから取得し、ATCC指導に従ってインビトロで培養した。使用した細胞株は、Cancer Cell Line Encyclopedia Project(<http://www.broadinstitute.org/ccle/home>)によって、先に特徴付けられている。

6ウェルの培養プレートに播種した細胞を、異なる濃度(10nM、100nM、および1000nM)の化合物A17で24、48、および72時間処置した。等量の媒体(DMSO)を対照として使用した。細胞をPBSで洗浄し、細胞スクレーパを使用して採取した。

【1042】

各反応について、 $0.5 \sim 1 \times 10^6$ 細胞を20 $\mu$ Lの抗ヒトモノクローナルPD-L

10

20

30

40

50

1 - P E抗体、クローンM 1 H 1 ( B D )を用いて3 0 ~ 6 0 分間4 で染色した。細胞を2 回洗浄し、データをCa n t o IIを使用しF A C S D i v aソフトウェア(BD Bioscience)を用いて取得した。データ解析を、F l o w J oソフトウェア(Tree Star)を使用して実施した。平均蛍光強度(M F I)を、単一細胞に対してゲーティングすることによって決定した。未染色細胞を、ゲーティング対照として使用した。

E B C - 1細胞[ c M E T増幅を有する非小細胞肺がん( N S C L C )]の化合物A 1 7を用いたインビトロ処置により、フローサイトメトリーで観察されるP D - L 1表面発現の顕著な下方調節が導かれた(図1 4)。本明細書で示した結果は、化合物A 1 7がP D - L 1 / P D - 1阻害剤として機能することを示唆する。

#### 【1 0 4 3】

化合物A 1 7、化合物A 3 4、化合物A 1 8、化合物A 2 9および化合物A 2 3は、P D - L 1 m R N Aを下方調節する

T a q M a n R T P C Rアッセイを展開して、細胞株および異種移植腫瘍におけるP D - L 1 ( C D 2 7 4 )の発現レベルの変化を検出した。m R N Aは、Qiagen RNeasy Miniキットを使用して、細胞ペレットまたは腫瘍断片から単離した。単離したR N Aを- 8 0 で凍結した。R N Aの質をチェックし、Agilent RNA 6000 Nano Kitのためのプロトコールに従って2100 Agilent Bioanalyzerを使用してR N Aを定量した。c D N Aを、High Capacity RNA-to cDNA Kit(Applied Biosystems)を使用して調製した。

#### 【1 0 4 4】

リアルタイムP C R反応は、1 0 μ lのUniversal PCRマスターミックス(Applied Biosystems)、1 μ lのヒトP D - L 1 ( C D 2 7 4 )プローブ/プライマーセット(Applied Biosystems)、および8 μ lのc D N Aを含む全2 0 μ lの容量で実施した。各試料は三連で実行した。逆転写反応で2 5 ~ 5 0 n gのR N Aから生成されたc D N Aの量を、各P C R反応で使用した。P D - L 1とG A P D Hとの間のm R N Aレベルの差異に基づき、2つのリアルタイムP C R反応は、同じ量のc D N Aを使用して別個のチューブで行った。リアルタイムP C R反応は、C1000 Thermal Cycle(BioRad)で、以下のようなサイクルプログラムを用いて実行した：9 5 で1 0分間のインキュベーション、その後、9 5で1 5秒間、6 0で1分間を4 0サイクル。反応が完了した後、P D - L 1平均C tを、G A P D H参照反応からの各C t値と比較して正規化した。正規化した各対数値を、次いで、線形値に変換した。

#### 【1 0 4 5】

化合物A 1 7によるP D - L 1発現(m R N A)の阻害が、H s . 7 4 6 . T腫瘍(c M E T増幅および突然変異を有する胃がん細胞)異種移植で観察された(図1 6)。化合物A 2 3によるP D - L 1 m R N Aの阻害が、H 3 1 2 2 [ A L K転位を有する非小細胞肺がん( N S C L C )]で、インビトロで観察された(図1 7)。化合物A 2 9、および化合物A 3 4によるP D - L 1 m R N Aの下方調節が、それぞれL O X I M V 1腫瘍( B R A F突然変異メラノーマ、図1 8)およびH E Y A 8 ( K R A F突然変異体卵巣がん、図1 9)腫瘍を担持する腫瘍異種移植モデルにおいて観察された。化合物A 1 8によるP D - L 1 m R N Aの下方調節が、U K E - 1を担持する腫瘍異種移植モデルで観察された[ J A K 2 V 6 1 7 F突然変異を有する骨髄増殖性疾患( M P N )株、図1 9]。

#### 【1 0 4 6】

本明細書で提示した結果は、がんの免疫チェックポイント分子の制御における化合物A 1 7、化合物A 3 4、化合物A 1 8、化合物A 2 9および化合物A 2 3の役割を実証している。これらの薬剤によるP D - L 1発現についての観察された阻害は、これらの標的薬剤が、がんシグナル伝達に対するそれらの効果に加えて、免疫調節活性を有し得ることを示唆する。したがって、本明細書に提示の結果は、免疫チェックポイント阻害剤の阻害剤、例えばP D - 1、P D - L 1、L A G - 3および/またはT I M - 3を伴った標的薬剤の投与が、免疫チェックポイント媒介免疫抑制のより強力な反転を達成することを示唆する。

#### 【1 0 4 7】

10

20

30

40

50

### 実施例 7：単球由来樹状細胞および同種 CD4 + T 細胞を用いた混合リンパ球反応

末梢血単核球 (P B M C) を、パフィーコートから、F i c o l l 勾配を使用して標準的手法により単離した。P B M C の C D 1 4 + 単球画分を、StemCell からの EasySep 単球濃縮キットを供給業者の指示に従って使用して、ネガティブ選択により単離した。単球を樹状細胞 (D C) へ分化させるために、培地に 1 0 0 n g / m l のヒト G M - C S F (BTP3053 8, Novartis 製または R & D より市販) および 8 0 n g / m l のヒト I L 4 (BTP30884, Novartis 製) を補足し、細胞を、3 7 °C および 5 % C O<sub>2</sub> で 7 日間インキュベートした。単球由来 D C の培養の 7 日目に、C D 4 + T リンパ球を、様々なドナー (つまり、同種) から取得したパフィーコート由来の P B M C から新たに濃縮した。C D 4 + T 細胞画分を、StemCell からの EasySep CD4 + T 細胞濃縮キットを製造業者の指示に従って使用して、ネガティブ選択により単離した。D C および同種の濃縮 C D 4 + T 細胞を、U 字底 9 6 ウェルプレートに 1 : 1 0 の比率 (1 0<sup>4</sup> D C および 1 0<sup>5</sup> C D 4 + T 細胞 / ウェル) で、示された抗体の存在下、三つ組で、プレーティングした。試験抗体は、対照抗ニワトリリゾチーム h u I g G 4 (A C E 1 4 8 3 4) を含んだ。共培養物を、次いで、3 7 °C および 5 % C O<sub>2</sub> で 5 日間インキュベートした。5 日目に、1 0 0 μ l の上清を回収し、後のサイトカイン解析のために - 2 0 °C で保存した。各実験における増殖および I F N 放出に対しておよび試験した各抗体濃度についての刺激指数 (S I) を、試験抗体について測定された各読取り値の平均値を、ヒト I g G 4 抗ニワトリリゾチーム対照抗体 A C E 1 4 8 3 4 について測定された平均値で割ることによって計算した。共培養上清中の I F N は、市販の E L I S A キットを使用して標準的 E L I S A によって測定した。

例示的な抗 P D - L 1 抗体は、共培養の 5 日目で回収した上清中の検出可能な I F N のレベルに対して顕著な効果を示した。図 2 1 に示すように、抗体処置により、0 . 0 4 μ g / m l ~ 2 0 μ g / m l の範囲の用量で、アイソタイプ対照抗体で観察されたレベルに対して平均約 4 ~ 7 倍の、用量依存的な I F N 放出の増加が導かれた。

【 1 0 4 8 】

### 実施例 8：スーパー抗原 T 細胞刺激アッセイ

P B M C を、パフィーコートから、標準的手法により F i c o l l 勾配を使用して単離し、T 細胞培養培地中に 2 × 1 0<sup>6</sup> 細胞 / m L で再懸濁した。ウェル当たり 2 0 0 , 0 0 0 個の細胞を、9 6 ウェル丸底プレートに添加した。次いで、S E B (S t a p h E n t e r o t o x i n B) を、1 n g / m L 最終濃度で添加した。試験抗体またはヒト I g G 4 アイソタイプ対照を、2 5 μ g / m L の最終濃度で添加し、プレートを 3 7 °C、5 % C O<sub>2</sub> で 4 日間インキュベートした。上清を回収し、I L - 2 サイトカインを M S D により製造業者のプロトコールに従って測定した。データは、5 人のヒトドナーから示される。

図 2 2 に示されるように、例示的な抗 P D - L 1 抗体は、全てのドナーにおいて、T 細胞による S E B 誘導 I L - 2 分泌を、アイソタイプ対照と比較して増強し、平均刺激倍率は 4 . 4 ± 2 . 0 (n = 5) であった。抗 P D - 1 抗体が、このアッセイにおいて陽性対照として使用され、抗 P D - L 1 抗体と同様の効果を示した。

【 1 0 4 9 】

### 実施例 9：B i a c o r e によって評価される抗 P D - L 1 抗体の交差種結合

抗ヒト F a b 特異的抗体を C M 5 チップ (G E C a t : 28-9583-25) 上に固定化した。固定化は、2 5 °C で、1 0 μ l / 分の流速を使用して行った。I g G は、2 . 5 μ g / m l で希釈し、1 0 μ l / 分の流速で 3 0 秒間捕捉した。試験抗体は、F l o w 細胞 F C 2、F C 3 および F C 4 で捕捉した。P D - L 1 (ラット、ヒト、マウスまたはカニクイザル) を流した。P D - L 1 の初期濃度は 1 0 0 n M であり、2 段階希釈：1 0 0、5 0、2 5、1 2 . 5、6 . 2 5、3 . 1 2、1 . 5 6 および 0 n M。Run Biacore Wizards Kinetic/Affinity：会合時間 1 2 0 秒、解離 6 0 0 秒 (ランニングバッファー H B S - E P + B S A 0 . 2 5 m g / m l、再生化バッファー：1 0 m M グリシン H C l p H 2 . 1)。データ解析を、Biacore T-100 Evaluation ソフトウェア・バージョン 2 で、1 : 1 適応させて実施した。結果を表 8 に示す。

10

20

30

40

50

【 1 0 5 0 】

【表 7 5】

表8： Biacoreによって測定される、例示的な抗PD-L1抗体のPD-L1に対する結合親和性

種	BAP058-hum13	BAP058-hum11	BAP058-hum04
ヒトPD-L1	0.137±.035 nM	0.931±.477 nM	2.14±.289 nM
サルPD-L1	0.431±.289 nM	0.735±.126 nM	0.369±.175 nM
マウスPD-L1	0.040±.007 nM	0.075±.031 nM	77.4±18.5 nM
ラットPD-L1	0.431±.451 nM	1.36±2.02 nM	6.14±8.12 nM

10

【 1 0 5 1 】

参照による組み込み

本明細書で言及した全ての公開文献、特許、および受託番号は、各公開文献または特許文献が、参照により組み込まれて詳細におよび個別に示されているかのように、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【 1 0 5 2 】

均等物

本発明の詳細な態様が論じられているが、上記の説明は例証であって限定ではない。本発明の多くの変形は、この説明および下記特許請求の範囲を参照することにより、当業者にとって明らかである。本発明の完全な範囲は、特許請求の範囲を均等物の完全な範囲を伴って参照することにより、および説明をその変形を伴って参照することにより、決定される。

20

【 図 1 】

**重鎖 (マウスIgG1)**

FWH1 CDRH1 FWH2 CDRH2  
 QVHLQQPGAE LVKPGASVKL SCKASGYTFT SYMMYVVKQG PGRGLEWIGR IDPNSGSKY  
 FWH3 CDRH3 FWH4  
 NEKFKNKATL TVDKSSSTAY MQLSSLTSED SAVYYCARDY RKGLYANDYW GQGTSVTVSS

**軽鎖 (マウスκ)**

FWL1 CDRL1 FWL2 CDRL2  
 DIVMTQSHKF MSTSVGDRVS ITCKASQDVG TAVAWYQKP GQSPKLLIYW ASTRHTGVDP  
 FWL3 CDRL3 FWL4  
 RFTGSGSGTD FTLTISNVQS EDLADYFCQQ YNSYPLTFGA GSKLELK

FIGURE 1

【 図 2 】

**重鎖**

GL QVQLQQPGAE LVKPGASVKL SCKASGYTFT SYMMHWVKQR PGRGLEWIGR IDPNSGSKY  
 Mu mAb --H-----Y-----S--

GL NEKFKNKATL TVDKPSSTAY MQLSSLTSED SAVYYCAR  
 Mu mAb ---N-----S-----DY RKGLYANDYW GQGTSVTVSS

**軽鎖**

GL DIVMTQSHKF MSTSVGDRVS ITCKASQDVG TAVAWYQKP GQSPKLLIYW ASTRHTGVDP  
 Mu mAb -----

GL RFTGSGSGTD FTLTISNVQS EDLADYFCQQ YNSYPLTFGA GSKLELK  
 Mu mAb -----N-----

FIGURE 2

【 図 3 】

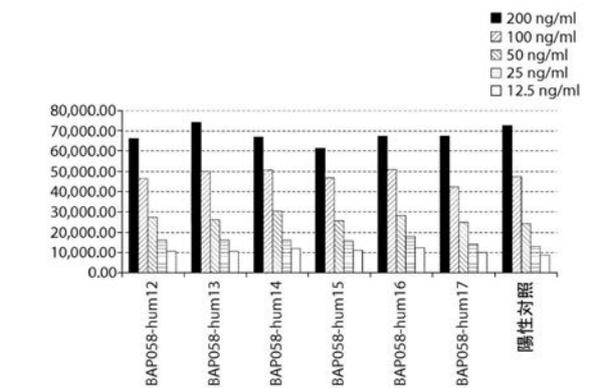
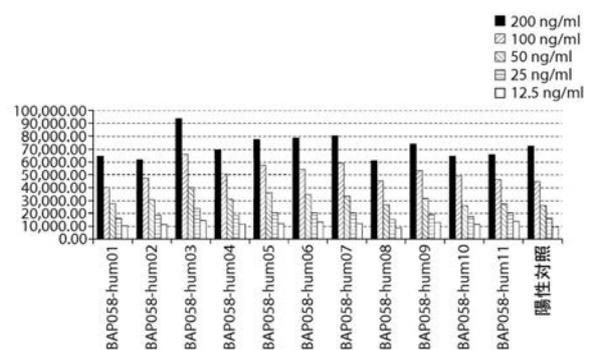


FIGURE 3

【 図 4 】

クローン 番号	濃度 μg/mL	配列					
		HC			LC		
		FW1	FW2	FW3	FW1	FW2	FW3
		9固有HC			9固有LC		
1	22.0	a	a	a	c	c	c
2	21.2	a	a	a	d	c	d
3	16.8	c	a	b	a	c	e
4	30.5	b	a'	c	a	c	b
5	30.3	c	c	d	a	c	b
6	31.3	b	b	b	a	c	b
7	25.2	a	c	a	e	c	f
8	1.4	b	d	d	b	a	a
9	30.6	b	b	b	c	c	c
10	0.5	d	e	b	b	a	a
11	18.6	c	a	b	b	a	a
12	21.5	b	a'	c	d	a	b
13	47.6	c	d	e	f	c	g
14	33.5	a	a	a	a	a	a
15	20.1	b	b	b	a	a	a
16	31.7	a	c	a	a	a	a
17	44.7	b	d	d	a	a	a

FIGURE 4

【 図 5 】

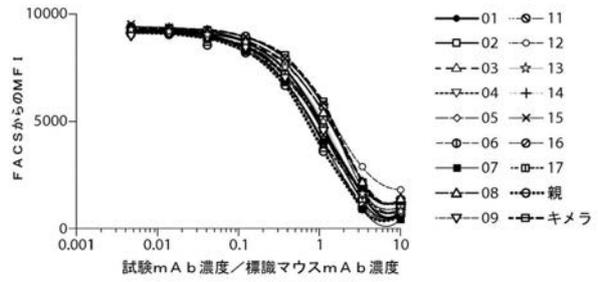


FIGURE 5

【 図 6 】

クローン 番号	濃度 μg/mL	配列						順位	競合的 結合
		HC			LC				
		FW1	FW2	FW3	FW1	FW2	FW3		
		9固有HC			9固有LC				
1	22.0	a	a	a	c	c	c	17	2.56
2	21.2	a	a	a	d	c	d	17	2.14
3	16.8	c	a	b	a	c	e	1	1.87
4	30.5	b	a'	c	a	c	b	3	1.13
5	30.3	c	c	d	a	c	b	2	1.71
6	31.3	b	b	b	a	c	b	2	1.39
7	25.2	a	c	a	e	c	f	2	1.8
8	1.4	b	d	d	b	a	a	17	3.38
9	30.6	b	b	b	c	c	c	3	1.96
10	0.5	d	e	b	b	a	a	4	n.b.
11	18.6	c	a	b	b	a	a	4	1.3
12	21.5	b	a'	c	d	a	b	4	2.27
13	47.6	c	d	e	f	c	g	2	2.91
14	33.5	a	a	a	a	a	a	4	4.59
15	20.1	b	b	b	a	a	a	17	4.64
16	31.7	a	c	a	a	a	a	4	2.47
17	44.7	b	d	d	a	a	a	4	2.16

FIGURE 6

【 図 7 】

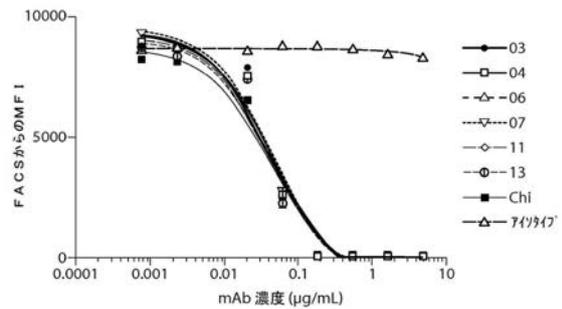


FIGURE 7

【 図 8 A 】

BAP-chi HC	10	20	30	40	50	60
BAPO58-hum01-HC	EVQLVQSGAE	LVPKASVKLS	CKASGYTFTS	WYHWVRQAT	QGLGLENMGR	IDPNSGSKTY
BAPO58-hum02-HC	EVQLVQSGAE	VKKPGASVKV	SKASGYTFTS	WYHWVRQAT	QGLGLENMGR	IDPNSGSKTY
BAPO58-hum14-HC	EVQLVQSGAE	VKKPGASVKV	SKASGYTFTS	WYHWVRQAT	QGLGLENMGR	IDPNSGSKTY
BAPO58-hum06-HC	EVQLVQSGAE	VKKPGESLAI	SKCGSGYFTT	WYHWVRQAT	QGLGLENMGR	IDPNSGSKTY
BAPO58-hum09-HC	EVQLVQSGAE	VKKPGESLAI	SKCGSGYFTT	WYHWVRQAT	QGLGLENMGR	IDPNSGSKTY
BAPO58-hum15-HC	EVQLVQSGAE	VKKPGESLAI	SKCGSGYFTT	WYHWVRQAT	QGLGLENMGR	IDPNSGSKTY
BAPO58-hum03-HC	EVQLVQSGAE	VKKPGATVRI	SKCVSGYFTT	WYHWVRQAT	QGLGLENMGR	IDPNSGSKTY
BAPO58-hum11-HC	EVQLVQSGAE	VKKPGATVRI	SKCVSGYFTT	WYHWVRQAT	QGLGLENMGR	IDPNSGSKTY
BAPO58-hum04-HC	EVQLVQSGAE	VKKPGESLAI	SKCGSGYFTT	WYHWVRQAT	QGLGLENMGR	IDPNSGSKTY
BAPO58-hum12-HC	EVQLVQSGAE	VKKPGESLAI	SKCGSGYFTT	WYHWVRQAT	QGLGLENMGR	IDPNSGSKTY
BAPO58-hum07-HC	EVQLVQSGAE	VKKPGASVKV	SKASGYTFTS	WYHWVRQAT	QGLGLENMGR	IDPNSGSKTY
BAPO58-hum16-HC	EVQLVQSGAE	VKKPGASVKV	SKASGYTFTS	WYHWVRQAT	QGLGLENMGR	IDPNSGSKTY
BAPO58-hum08-HC	EVQLVQSGAE	VKKPGESLAI	SKCGSGYFTT	WYHWVRQAT	QGLGLENMGR	IDPNSGSKTY
BAPO58-hum17-HC	EVQLVQSGAE	VKKPGESLAI	SKCGSGYFTT	WYHWVRQAT	QGLGLENMGR	IDPNSGSKTY
BAPO58-hum05-HC	EVQLVQSGAE	VKKPGATVRI	SKCVSGYFTT	WYHWVRQAT	QGLGLENMGR	IDPNSGSKTY
BAPO58-hum10-HC	QTLTKESGPTL	VKPTLRLTCT	FSGYFTT	WYHWVRQAT	QGLGLENMGR	IDPNSGSKTY
BAPO58-hum13-HC	EVQLVQSGAE	VKKPGATVRI	SKCVSGYFTT	WYHWVRQAT	QGLGLENMGR	IDPNSGSKTY

FIGURE 8A

【 図 8 B 】

BAP-chi HC	10	20	30	40	50	60
BAPO58-hum01-HC	Q...V...VK...	V...V...R.AT.Q...M...				
BAPO58-hum02-HC	Q...V...VK...	V...V...R.AT.Q...M...				
BAPO58-hum14-HC	Q...V...VK...	V...V...R.AT.Q...M...				
BAPO58-hum06-HC	Q...V...VK...	E.LRI...G...IR.P...K...				
BAPO58-hum09-HC	Q...V...VK...	E.LRI...G...IR.P...K...				
BAPO58-hum15-HC	Q...V...VK...	E.LRI...G...IR.P...K...				
BAPO58-hum03-HC	Q...V...VK...	T...I...V...R.AT.Q...M...				
BAPO58-hum11-HC	Q...V...VK...	T...I...V...R.AT.Q...M...				
BAPO58-hum04-HC	Q...V...VK...	E.LRI...G...IR.P...K...				
BAPO58-hum12-HC	Q...V...VK...	E.LRI...G...IR.P...K...				
BAPO58-hum07-HC	Q...V...VK...	V...V...R.AT.Q...M...				
BAPO58-hum16-HC	Q...V...VK...	V...V...R.AT.Q...M...				
BAPO58-hum08-HC	Q...V...VK...	E.LRI...G...IR.P...K...				
BAPO58-hum17-HC	Q...V...VK...	E.LRI...G...IR.P...K...				
BAPO58-hum05-HC	Q...V...VK...	T...I...V...R.AT.Q...M...				
BAPO58-hum10-HC	Q...V...VK...	T...I...V...R.AT.Q...M...				
BAPO58-hum13-HC	Q...V...VK...	T...I...V...R.AT.Q...M...				

FIGURE 8B

BAP-chi HC	70	80	90	100	110
BAPO58-hum01-HC	NEKFNKATL	VDKSSSTAY	QLSSLTSEDS	AVVYCARDYR	KGLYAMDYWGQG
BAPO58-hum02-HC	NEKFNKATL	VDKSSSTAY	QLSSLTSEDS	AVVYCARDYR	KGLYAMDYWGQG
BAPO58-hum14-HC	NEKFNKATL	VDKSSSTAY	QLSSLTSEDS	AVVYCARDYR	KGLYAMDYWGQG
BAPO58-hum06-HC	NEKFNKATL	VDKSSSTAY	QLSSLTSEDS	AVVYCARDYR	KGLYAMDYWGQG
BAPO58-hum09-HC	NEKFNKATL	VDKSSSTAY	QLSSLTSEDS	AVVYCARDYR	KGLYAMDYWGQG
BAPO58-hum15-HC	NEKFNKATL	VDKSSSTAY	QLSSLTSEDS	AVVYCARDYR	KGLYAMDYWGQG
BAPO58-hum03-HC	NEKFNKATL	VDKSSSTAY	QLSSLTSEDS	AVVYCARDYR	KGLYAMDYWGQG
BAPO58-hum11-HC	NEKFNKATL	VDKSSSTAY	QLSSLTSEDS	AVVYCARDYR	KGLYAMDYWGQG
BAPO58-hum04-HC	NEKFNKATL	VDKSSSTAY	QLSSLTSEDS	AVVYCARDYR	KGLYAMDYWGQG
BAPO58-hum12-HC	NEKFNKATL	VDKSSSTAY	QLSSLTSEDS	AVVYCARDYR	KGLYAMDYWGQG
BAPO58-hum07-HC	NEKFNKATL	VDKSSSTAY	QLSSLTSEDS	AVVYCARDYR	KGLYAMDYWGQG
BAPO58-hum16-HC	NEKFNKATL	VDKSSSTAY	QLSSLTSEDS	AVVYCARDYR	KGLYAMDYWGQG
BAPO58-hum08-HC	NEKFNKATL	VDKSSSTAY	QLSSLTSEDS	AVVYCARDYR	KGLYAMDYWGQG
BAPO58-hum17-HC	NEKFNKATL	VDKSSSTAY	QLSSLTSEDS	AVVYCARDYR	KGLYAMDYWGQG
BAPO58-hum05-HC	NEKFNKATL	VDKSSSTAY	QLSSLTSEDS	AVVYCARDYR	KGLYAMDYWGQG
BAPO58-hum10-HC	NEKFNKATL	VDKSSSTAY	QLSSLTSEDS	AVVYCARDYR	KGLYAMDYWGQG
BAPO58-hum13-HC	NEKFNKATL	VDKSSSTAY	QLSSLTSEDS	AVVYCARDYR	KGLYAMDYWGQG

BAP-chi HC	70	80	90	100	110
BAPO58-hum01-HC	...RF.ISR.D.KN...	L.NN..KT..T...			
BAPO58-hum02-HC	...RF.ISR.D.KN...	L.NN..KT..T...			
BAPO58-hum14-HC	...RF.ISR.D.KN...	L.NN..KT..T...			
BAPO58-hum06-HC	...RV.I.A..T...	E...R...T...			
BAPO58-hum09-HC	...RV.I.A..T...	E...R...T...			
BAPO58-hum15-HC	...RV.I.A..T...	E...R...T...			
BAPO58-hum03-HC	...RV.I.A..T...	E...R...T...			
BAPO58-hum11-HC	...RV.IS..T...	KNQFSLK...V.AA.T...			
BAPO58-hum04-HC	...RV.IS..T...	KNQFSLK...V.AA.T...			
BAPO58-hum12-HC	...RV.IS..T...	KNQFSLK...V.AA.T...			
BAPO58-hum07-HC	...RF.ISR.D.KN...	L.NN..KT..T...			
BAPO58-hum16-HC	...RF.ISR.D.KN...	L.NN..KT..T...			
BAPO58-hum08-HC	...RL.ISK.T.KNOVVL	TMNDPVT.T.T...			
BAPO58-hum17-HC	...RL.ISK.T.KNOVVL	TMNDPVT.T.T...			
BAPO58-hum05-HC	...RL.ISK.T.KNOVVL	TMNDPVT.T.T...			
BAPO58-hum10-HC	...RV.I.A..T...	E...R...T...			
BAPO58-hum13-HC	...RF.ISR.H.KN.LHL.NN..RA..T...				

【 図 9 A 】

BAP-chi LC	10	20	30	40	50	60
BAPO58-hum14-LC	EIVLTQSP	DFQSVTPKEK	VITTCASQDV	GTAVAWYQK	QKPGQAPRLI	IYNASTRITGVPS
BAPO58-hum15-LC	EIVLTQSP	DFQSVTPKEK	VITTCASQDV	GTAVAWYQK	QKPGQAPRLI	IYNASTRITGVPS
BAPO58-hum16-LC	EIVLTQSP	DFQSVTPKEK	VITTCASQDV	GTAVAWYQK	QKPGQAPRLI	IYNASTRITGVPS
BAPO58-hum17-LC	EIVLTQSP	DFQSVTPKEK	VITTCASQDV	GTAVAWYQK	QKPGQAPRLI	IYNASTRITGVPS
BAPO58-hum04-LC	EIVLTQSP	DFQSVTPKEK	VITTCASQDV	GTAVAWYQK	QKPGQAPRLI	IYNASTRITGVPS
BAPO58-hum05-LC	EIVLTQSP	DFQSVTPKEK	VITTCASQDV	GTAVAWYQK	QKPGQAPRLI	IYNASTRITGVPS
BAPO58-hum06-LC	EIVLTQSP	DFQSVTPKEK	VITTCASQDV	GTAVAWYQK	QKPGQAPRLI	IYNASTRITGVPS
BAPO58-hum08-LC	DVMTQSP	LSLPLVTL	QGPASIS	CKASQDVGT	AVAWYQK	QKPGQAPRLIYNASTRITGVPS
BAPO58-hum10-LC	DVMTQSP	LSLPLVTL	QGPASIS	CKASQDVGT	AVAWYQK	QKPGQAPRLIYNASTRITGVPS
BAPO58-hum11-LC	DVMTQSP	LSLPLVTL	QGPASIS	CKASQDVGT	AVAWYQK	QKPGQAPRLIYNASTRITGVPS
BAPO58-hum09-LC	DIWMTQSP	LSLPLVTL	QGPASIS	CKASQDVGT	AVAWYQK	QKPGQAPRLIYNASTRITGVPS
BAPO58-hum02-LC	DIWMTQSP	LSLPLVTL	QGPASIS	CKASQDVGT	AVAWYQK	QKPGQAPRLIYNASTRITGVPS
BAPO58-hum03-LC	EIVLTQSP	DFQSVTPKEK	VITTCASQDV	GTAVAWYQK	QKPGQAPRLI	IYNASTRITGVPS
BAPO58-hum07-LC	EIVLTQSP	DFQSVTPKEK	VITTCASQDV	GTAVAWYQK	QKPGQAPRLI	IYNASTRITGVPS
BAPO58-hum13-LC	AIQLTQSP	SSLSASVGD	RVTITTCASQDV	GTAVAWYQK	QKPGQAPRLI	IYNASTRITGVPS
BAPO58-hum12-LC	DIWMTQSP	LSLPLVTL	QGPASIS	CKASQDVGT	AVAWYQK	QKPGQAPRLIYNASTRITGVPS

FIGURE 9A

【 図 9 B 】

BAP-chi LC	10	20	30	40	50	60
BAPO58-hum14-LC	E.VL...PD.Q.VTPKEK	T...A.R...S				
BAPO58-hum15-LC	E.VL...PD.Q.VTPKEK	T...A.R...S				
BAPO58-hum16-LC	E.VL...PD.Q.VTPKEK	T...A.R...S				
BAPO58-hum17-LC	E.VL...PD.Q.VTPKEK	T...A.R...S				
BAPO58-hum04-LC	E.VL...PD.Q.VTPKEK	T...L...Q...S				
BAPO58-hum05-LC	E.VL...PD.Q.VTPKEK	T...L...Q...S				
BAPO58-hum06-LC	E.VL...PD.Q.VTPKEK	T...L...Q...S				
BAPO58-hum08-LC	.VV...PLSLPVL	QPA.S...A.R...S				
BAPO58-hum10-LC	.VV...PLSLPVL	QPA.S...A.R...S				
BAPO58-hum11-LC	.VV...PLSLPVL	QPA.S...A.R...S				
BAPO58-hum09-LC	.V...TPSLPVT	EPA.S...L...Q...S				I.A
BAPO58-hum01-LC	.V...TPSLPVT	EPA.S...L...Q...S				I.A
BAPO58-hum02-LC	.Q...PSSL.A...	T...L...Q...S				S
BAPO58-hum03-LC	E.VL...PD.Q.VTPKEK	T...L...Q...S				S
BAPO58-hum07-LC	E.VL...PATL.L.P.E	ATLS...L...Q...S				I.P
BAPO58-hum13-LC	A.QL...PSSL.A...	T...L...Q...S				S
BAPO58-hum12-LC	.Q...PSSL.A...	T...A.R...S				S

FIGURE 9B

【 図 1 0 】

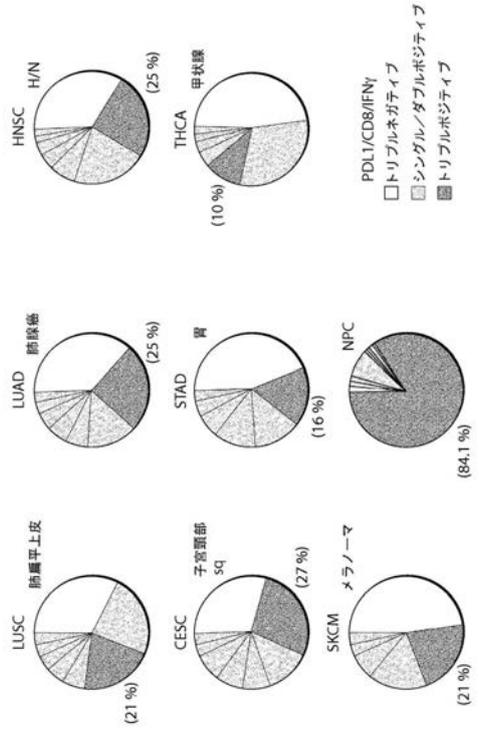


FIGURE 10

【 図 1 1 】

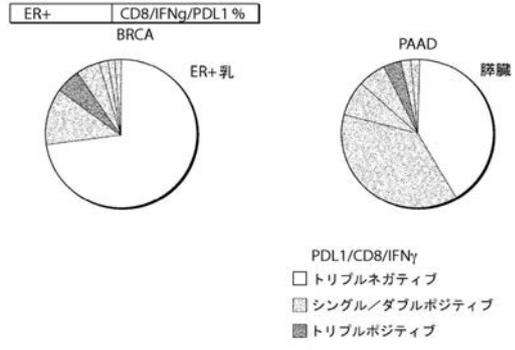


FIGURE 11

【 図 1 2 】

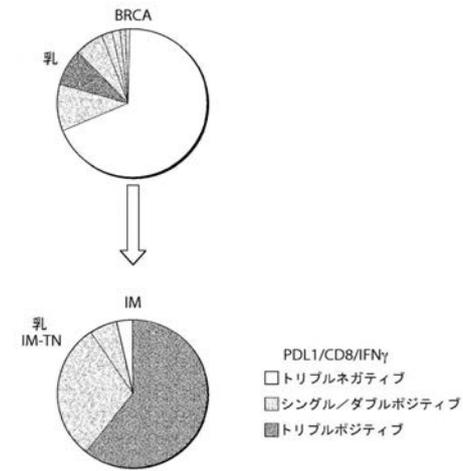


FIGURE 12

【 図 1 3 】

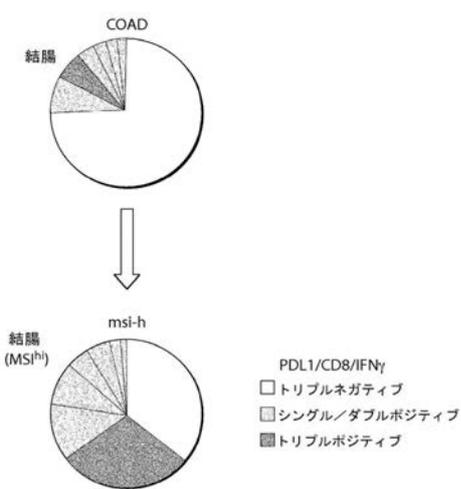
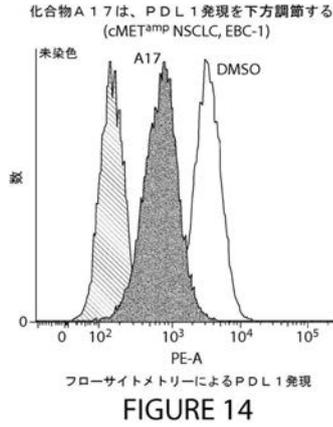
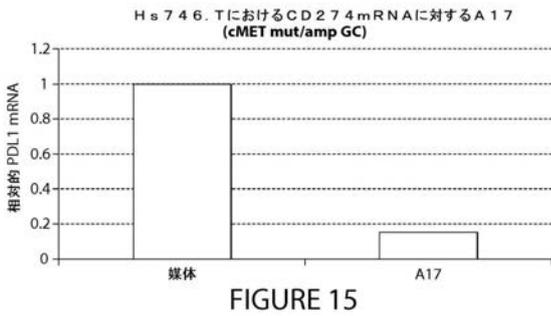


FIGURE 13

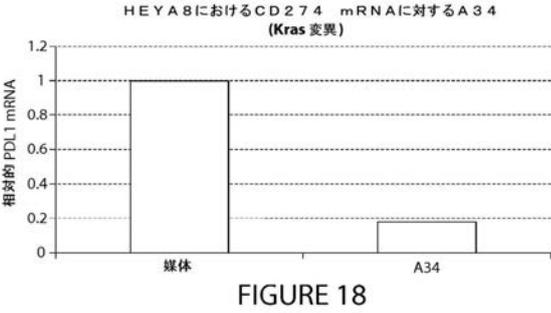
【 図 1 4 】



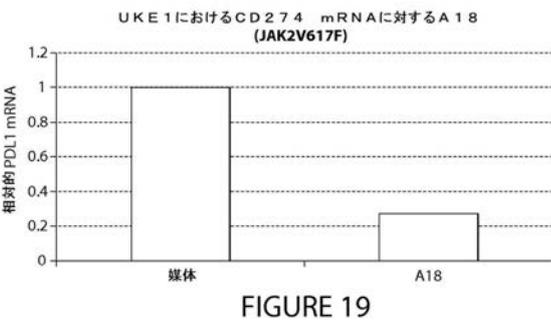
【 図 1 5 】



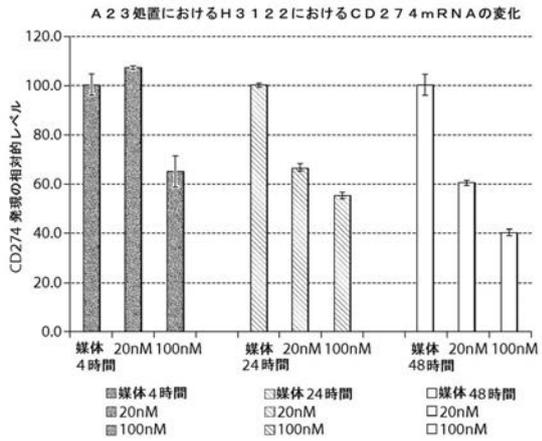
【 図 1 8 】



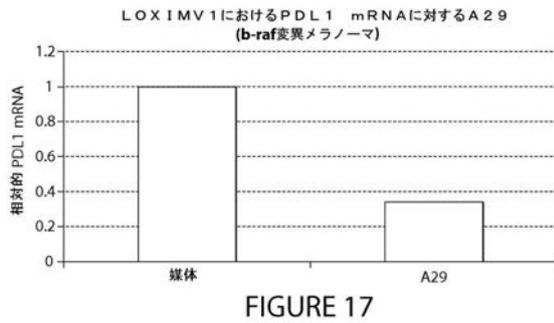
【 図 1 9 】



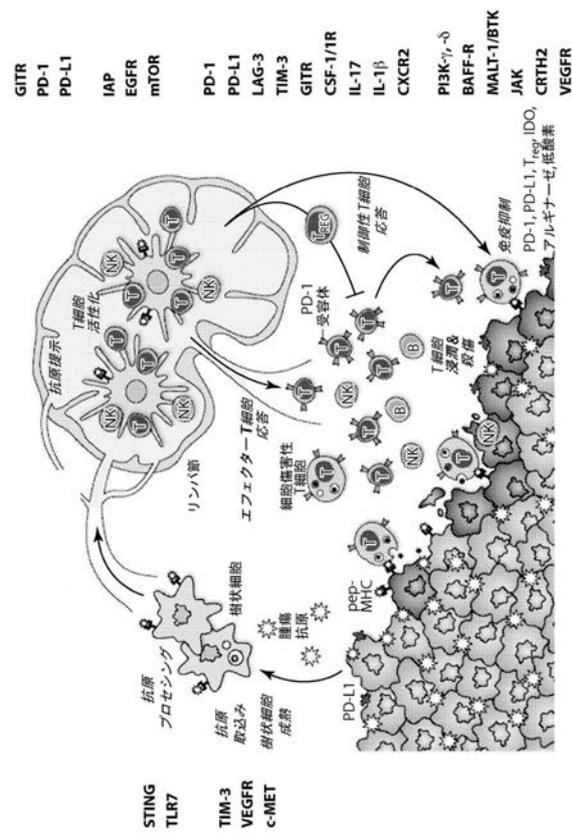
【 図 1 6 】



【 図 1 7 】



【 図 2 0 】



【 図 2 1 】

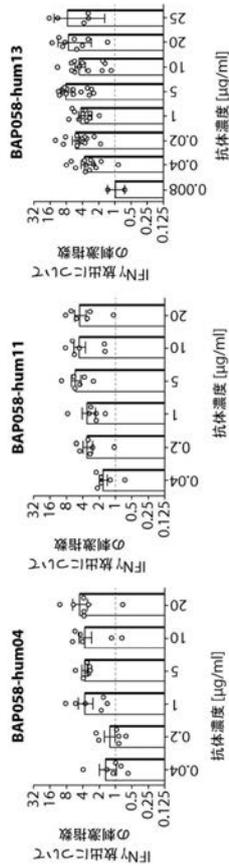
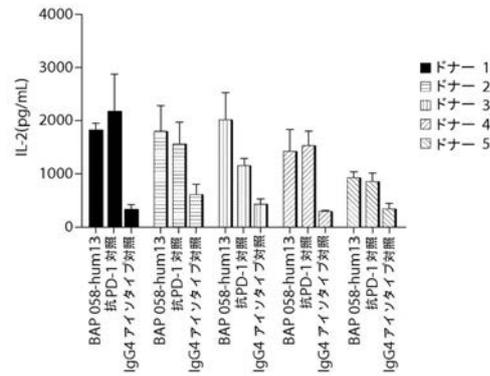


FIGURE 21

【 図 2 2 】



Ab + SEB  
FIGURE 22

【 配列表 】

2021121593000001.app

【 手続 補正書 】

【 提出日 】 令和3年5月26日 (2021.5.26)

【 手続 補正 1 】

【 補正対象書類名 】 特許請求の範囲

【 補正対象項目名 】 全文

【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

【 特許請求の範囲 】

【 請求項 1 】

対象におけるがんまたは感染性疾患を処置するための医薬の製造における、A K T 阻害剤との組合せにおけるヒトプログラム死 - リガンド 1 ( P D - L 1 ) に結合することができる単離された抗体分子の使用であって、

ここで、前記抗体が ( i ) 配列番号 1 の V H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 2 の V H C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 3 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む重鎖可変領域 ( V H )、ならびに配列番号 9 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 10 の V L C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 11 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 ( V L ) ;

( i i ) 配列番号 4 の V H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 5 の V H C D R 2 アミノ酸配列、および配列番号 3 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む V H ; ならびに配列番号 12 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 13 の V L C D R 2 アミノ酸配列、および配列番号 14 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む V L ;

( i i i ) 配列番号 195 の V H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 2 の V H C D R 2 アミノ酸配列、および配列番号 3 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む V H ; ならびに配列番号

9のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号10のVLCDR2アミノ酸配列、および配列番号11のVLCDR3アミノ酸配列を含むVL；または

(iv)配列番号195のVHCDR1アミノ酸配列、配列番号5のVHCDR2アミノ酸配列、および配列番号3のVHCDR3アミノ酸配列を含むVH；ならびに配列番号12のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号13のVLCDR2アミノ酸配列、および配列番号14のVLCDR3アミノ酸配列を含むVL

を含む、使用。

**【請求項2】**

抗体分子が、配列番号124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152もしくは154のいずれかのアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%同一であるアミノ酸配列、または配列番号124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152もしくは154のいずれかのアミノ酸配列と比較して2個以下のアミノ酸置換、挿入もしくは欠失を有するアミノ酸配列を含む少なくとも1個、2個、3個、または4個のフレームワーク(FW)領域を含む重鎖可変領域；および/または

配列番号156、158、160、162、164、166、168、170、172、174、176、178、180、182、184、または186のいずれかのアミノ酸配列、またはそれと少なくとも90%同一であるアミノ酸配列、または配列番号156、158、160、162、164、166、168、170、172、174、176、178、180、182、184、または186のいずれかのアミノ酸配列と比較して2個以下のアミノ酸置換、挿入もしくは欠失を有するアミノ酸配列を含む少なくとも1個、2個、3個、または4個のフレームワーク領域を含む軽鎖可変領域

を有する、請求項1に記載の使用。

**【請求項3】**

抗体分子が、配列番号18、30、38、46、50、54、62、70、または78のアミノ酸配列、または配列番号18、30、38、46、50、54、62、70または78のいずれかと少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含むVH；および/または

配列番号22、26、34、42、58、66、74、82、または86のアミノ酸配列、または配列番号22、26、34、42、58、66、74、82、または86のいずれかと少なくとも85%同一であるアミノ酸配列を含むVL

を含む、請求項1または2に記載の使用。

**【請求項4】**

抗体分子が、配列番号18、配列番号30、配列番号38、配列番号46、配列番号50、配列番号54、配列番号62、配列番号70、または配列番号78から選択されるアミノ酸配列を含むVH；および/または

配列番号22、配列番号26、配列番号34、配列番号42、配列番号58、配列番号66、配列番号74、配列番号82、または配列番号86から選択されるアミノ酸配列を含むVL

を含む、請求項1 - 3のいずれか一項に記載の使用。

**【請求項5】**

抗体分子が、配列番号20、配列番号32、配列番号40、配列番号48、配列番号52、配列番号56、配列番号64、配列番号72、配列番号80、配列番号91、配列番号96、または配列番号197から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖；および/または配列番号24、配列番号28、配列番号36、配列番号44、配列番号60、配列番号68、配列番号76、配列番号84、または配列番号88から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項1 - 4のいずれか一項に記載の使用。

**【請求項6】**

抗体分子が、(a)配列番号18のアミノ酸配列を含むVHおよび配列番号22のアミ

ノ酸配列を含む V L ;

( b ) 配列番号 1 8 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む V L ;

( c ) 配列番号 1 8 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 8 6 のアミノ酸配列を含む V L ;

( d ) 配列番号 3 0 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 3 4 のアミノ酸配列を含む V L ;

( e ) 配列番号 3 0 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 6 6 のアミノ酸配列を含む V L ;

( f ) 配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 4 2 のアミノ酸配列を含む V L ;

( g ) 配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 7 4 のアミノ酸配列を含む V L ;

( h ) 配列番号 4 6 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 4 2 のアミノ酸配列を含む V L ;

( i ) 配列番号 5 0 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 4 2 のアミノ酸配列を含む V L ;

( j ) 配列番号 5 0 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 2 2 のアミノ酸配列を含む V L ;

( k ) 配列番号 5 0 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 8 6 のアミノ酸配列を含む V L ;

( l ) 配列番号 5 4 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 5 8 のアミノ酸配列を含む V L ;

( m ) 配列番号 5 4 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 8 6 のアミノ酸配列を含む V L ;

( n ) 配列番号 6 2 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 6 6 のアミノ酸配列を含む V L ;

( o ) 配列番号 6 2 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 8 6 のアミノ酸配列を含む V L ;

( p ) 配列番号 7 0 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 6 6 のアミノ酸配列を含む V L ; または

( q ) 配列番号 7 8 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 8 2 のアミノ酸配列を含む V L

を含む、請求項 1 - 3 のいずれか一項に記載の使用。

**【請求項 7】**

抗体分子が、( a ) 配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 2 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖；

( b ) 配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖；

( c ) 配列番号 2 0 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 8 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖；

( d ) 配列番号 3 2 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 3 6 のアミノ酸配列を含む軽鎖；

( e ) 配列番号 3 2 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 6 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖；

( f ) 配列番号 4 0 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 4 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖；

( g ) 配列番号 4 0 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 7 6 のアミノ酸配列を含む軽鎖；

( h ) 配列番号 4 8 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 4 4 のアミノ酸配列を含む

軽鎖；

( i ) 配列番号 5 2 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 4 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖；

( j ) 配列番号 5 2 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 2 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖；

( k ) 配列番号 5 2 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 8 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖；

( l ) 配列番号 5 6 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 6 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖；

( m ) 配列番号 5 6 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 8 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖；

( n ) 配列番号 6 4 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 6 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖；

( o ) 配列番号 6 4 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 8 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖；

( p ) 配列番号 7 2 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 6 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖；

( q ) 配列番号 8 0 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 8 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖；

( r ) 配列番号 1 9 7 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 3 6 のアミノ酸配列を含む軽鎖；

( s ) 配列番号 9 1 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 4 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖；

( t ) 配列番号 9 6 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 6 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖；

( u ) 配列番号 2 4 7 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 8 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖；または

( v ) 配列番号 2 6 0 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 4 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖

を含む、請求項 1 - 3 のいずれか一項に記載の使用。

**【請求項 8】**

抗体分子が、F a b、F ( a b ' ) 2、F v または単鎖 F v 断片 ( s c F v ) である；  
または

I g G 1、I g G 2、I g G 3、または I g G 4 の重鎖定常領域、および / または  
カップーまたはラムダの軽鎖定常領域を含む

、請求項 1 - 7 のいずれか一項に記載の使用。

**【請求項 9】**

抗体分子が、( a ) E U ナンバリングによるヒト I g G 4 重鎖定常領域の 2 2 8 位に突  
然変異を有するヒト I g G 4 重鎖定常領域、およびカップー軽鎖定常領域；

( b ) E U ナンバリングによるヒト I g G 4 重鎖定常領域の 2 2 8 位にセリンからプロリ  
ンへの突然変異を有するヒト I g G 4 重鎖定常領域、およびカップー軽鎖定常領域；

( c ) E U ナンバリングによるヒト I g G 1 重鎖定常領域の 2 9 7 位にアスパラギンから  
アラニンへの突然変異を有するヒト I g G 1 重鎖定常領域、およびカップー軽鎖定常領域

；

( d ) E U ナンバリングによるヒト I g G 1 重鎖定常領域の 2 6 5 位にアスパラギン酸か  
らアラニンへの突然変異、および E U ナンバリングによるヒト I g G 1 重鎖定常領域の 3  
2 9 位にプロリンからアラニンへの突然変異を有するヒト I g G 1 重鎖定常領域、ならび  
にカップー軽鎖定常領域；または

( e ) E U ナンバリングによるヒト I g G 1 重鎖定常領域の 2 3 4 位にロイシンからアラ  
ニンへの突然変異および E U ナンバリングによるヒト I g G 1 重鎖定常領域の 2 3 5 位に

ロイシンからアラニンへの突然変異を有するヒト I g G 1 重鎖定常領域、ならびにカップ  
ー軽鎖定常領域  
を含む、請求項 8 に記載の使用。

【請求項 10】

抗体分子が、(a) 約 0.2 nM 未満の解離定数 ( $K_D$ ) でヒト PD - L 1 に結合する  
ことができる；

(b) PD - L 1 の細胞外ドメインに結合する；

(c) PD - L 1 への PD - 1 の結合またはその両方を低下させることができる；および  
/または

(d) 抗原特異的 T 細胞応答を増強することができる

請求項 1 - 9 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 11】

抗体分子が、ヒト化抗体分子、および/または単一特異性抗体分子もしくは二重特異性  
抗体分子である、請求項 1 - 10 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 12】

抗体分子が、PD - L 1 に対する第 1 の結合特異性、および TIM - 3、LAG - 3、  
CEACAM (例えば、CEACAM - 1 および/または CEACAM - 5)、PD - 1  
または PD - L 2 に対する第 2 の結合特異性を有する；および/または抗体分子が抗体の  
抗原結合性断片、半抗体 (half antibody)、または半抗体の抗原結合性断片を含む、  
請求項 11 に記載の使用。

【請求項 13】

対象におけるがんまたは感染性疾患を処置するための医薬の製造における、AKT 阻害  
剤との組合せにおけるヒトプログラム死 - リガンド 1 (PD - L 1) に結合することがで  
きる単離された抗体分子ならびに薬学的に許容される担体、賦形剤もしくは安定剤を含む  
医薬組成物の使用であって、

ここで、前記抗体が (i) 配列番号 1 の VHCDR 1 アミノ酸配列、配列番号 2 の VHCD  
DR 2 アミノ酸配列および配列番号 3 の VHCDR 3 アミノ酸配列を含む重鎖可変領域 (  
VH)、ならびに配列番号 9 の VLCDR 1 アミノ酸配列、配列番号 10 の VLCDR 2  
アミノ酸配列および配列番号 11 の VLCDR 3 アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 (VL  
)；

(i i) 配列番号 4 の VHCDR 1 アミノ酸配列、配列番号 5 の VHCDR 2 アミノ酸配  
列、および配列番号 3 の VHCDR 3 アミノ酸配列を含む VH；ならびに配列番号 12 の  
VLCDR 1 アミノ酸配列、配列番号 13 の VLCDR 2 アミノ酸配列、および配列番号  
14 の VLCDR 3 アミノ酸配列を含む VL；

(i i i) 配列番号 195 の VHCDR 1 アミノ酸配列、配列番号 2 の VHCDR 2 アミ  
ノ酸配列、および配列番号 3 の VHCDR 3 アミノ酸配列を含む VH；ならびに配列番号  
9 の VLCDR 1 アミノ酸配列、配列番号 10 の VLCDR 2 アミノ酸配列、および配列  
番号 11 の VLCDR 3 アミノ酸配列を含む VL；または

(i v) 配列番号 195 の VHCDR 1 アミノ酸配列、配列番号 5 の VHCDR 2 アミ  
ノ酸配列、および配列番号 3 の VHCDR 3 アミノ酸配列を含む VH；ならびに配列番号  
12 の VLCDR 1 アミノ酸配列、配列番号 13 の VLCDR 2 アミノ酸配列、および配列  
番号 14 の VLCDR 3 アミノ酸配列を含む VL

を含む、使用。

【請求項 14】

がんが固形腫瘍、肺がん、皮膚がん、腎臓がん、肝臓がん、前立腺がん、乳がん、結腸  
直腸がん、胃がん、膵臓がん、甲状腺がん、脳がん、子宮がん、鼻咽頭がん、頭頸部がん  
、卵巣がん、子宮内膜がん、内分泌がん、膀胱がん、尿路上皮がん、もしくは血液学的のが  
ん、またはがんの転移性病変から選択される、  
請求項 1 - 13 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 15】

- ( a ) 肺がんが、非小細胞肺がん ( N S C L C )、肺腺癌、肺扁平上皮がん、または小細胞肺がんから選択され；
- ( b ) 皮膚がんが、メラノーマまたはメルケル細胞癌であり；
- ( c ) 腎臓がんが腎臓細胞癌 ( R C C )、転移性腎臓細胞癌、または腎明細胞癌 ( C C R C C ) から選択される；
- ( d ) 血液学的がんが、リンパ腫、骨髄腫、または白血病から選択される；
- ( e ) 脳がんが、神経膠芽腫である；
- ( f ) 乳がんが、トリプルネガティブ乳がんである；
- ( g ) 肝臓がんが、肝細胞癌；または
- ( h ) がんが、M S I - h i g h ( 高度マイクロサテライト不安定性による ) がんである

請求項 1 4 に記載の使用。

**【請求項 1 6】**

- ( a ) N S C L C が、K R A S 突然変異を含み；または
- ( b ) メラノーマが、進行性メラノーマ、切除不能メラノーマ、転移性メラノーマ、B R A F 突然変異を有するメラノーマ、N R A S 突然変異を有するメラノーマ、皮膚メラノーマ、または眼球内メラノーマから選択される；

請求項 1 5 に記載の使用。

**【請求項 1 7】**

1 つまたは複数の治療剤または手技とのさらなる組合せにおける、請求項 1 - 1 6 のいずれか一項に記載の使用。

**【請求項 1 8】**

1 つまたは複数の治療剤または手技が、化学療法、標的化抗がん療法、腫瘍溶解薬、細胞傷害剤、免疫に基づく療法、サイトカイン、外科的手技、放射線手技、共刺激性分子の活性化因子、阻害性分子の阻害剤、ワクチンまたは細胞免疫療法のうち 1 種または複数から選択される、

請求項 1 7 に記載の使用。

**【請求項 1 9】**

1 つまたは複数の治療剤または手技が：

( a ) G I T R、O X 4 0、C D 2、C D 2 7、C D S、I C A M - 1、L F A - 1 ( C D 1 1 a / C D 1 8 )、I C O S ( C D 2 7 8 )、4 - 1 B B ( C D 1 3 7 )、C D 3 0、C D 4 0、B A F F R、H V E M、C D 7、L I G H T、N K G 2 C、S L A M F 7、N K p 8 0、C D 1 6 0、B 7 - H 3 または C D 8 3 リガンドのうち 1 種または複数から選択される共刺激性分子のアゴニスト；または

( b ) P D - L 1、P D - L 2、C T L A - 4、T I M - 3、L A G - 3、C E A C A M - 1、C E A C A M - 5、V I S T A、B T L A、T I G I T、L A I R 1、C D 1 6 0、2 B 4 または T G F R のうち 1 種または複数から選択される免疫チェックポイント分子の阻害剤である、

請求項 1 7 に記載の使用。

**【請求項 2 0】**

1 つまたは複数の治療剤または手技が：

( a ) P D - 1 の阻害剤；

( b ) L A G - 3 の阻害剤；

( c ) T I M - 3 の阻害剤；

( d ) G I T R のアゴニスト；

( e ) インターロイキン；

( f ) M E K 阻害剤；

( g ) 例えば、肝細胞癌を処置する、F G F R 阻害剤；

( h ) 肺がんを処置する、化学療法；

( i ) 肺がんを処置する、インドールアミン - ピロール 2 , 3 - ジオキシゲナーゼ ( I D

○) 阻害剤；

( j ) 肺がんまたはメラノーマを処置する、CTLA - 4 の阻害剤；

( k ) がんワクチン、例えば、樹状細胞腎臓癌 ( DC - RCC ) ワクチン；

( l ) 腎臓がんを処置する、免疫に基づく療法、標的化薬剤、VEGFチロシンキナーゼ阻害剤、RNAi阻害剤、またはVEGFシグナル伝達の下流メディエータの阻害剤のうち1種または複数；

( m ) メラノーマ、結腸直腸がん、非小細胞肺がん、卵巣がん、乳がん、前立腺がん、膵臓がん、血液学的がん、または腎臓細胞癌を処置する、オキサリプラチン、ロイコボリン、または5 - FUのうち1種、2種または全種；または

( n ) 腎臓がんを処置する、チロシンキナーゼ阻害剤 (例えば、アキシチニブ)、  
である、

請求項17に記載の使用。

**【請求項21】**

( a ) PD - 1 の阻害剤が、例えば、甲状腺がん、非小細胞肺がん、トリプルネガティブ乳がん、子宮内膜がん、子宮がん、またはリンパ腫を処置する抗PD - 1抗体分子である、またはニボルマブ、ペムプロリズマブ、ピジリズマブ、AMP - 224、またはAMP514から選択される；

( b ) LAG - 3 の阻害剤が例えば、NSCLC、メラノーマ、RCC、または血液学的がんを処置する抗LAG - 3抗体分子である；

( c ) TIM - 3 の阻害剤が、例えば、メラノーマまたは腎臓細胞癌を処置する抗TIM - 3抗体分子である；

( d ) GITRのアゴニストが、例えば、非小細胞肺がんを処置する抗GITR抗体分子またはGITR融合タンパク質である；

( e ) インターロイキンが例えば、固形腫瘍を処置するIL - 15である；

( f ) MEK阻害剤が、例えば、トリプルネガティブ乳がん、NSCLC、または結腸直腸がんを処置するARRY - 142886、G02442104 ( GSK1120212 )、RDEA436、RDEA119 / BAY 869766、AS703026、G00039805 ( AZD - 6244またはセルメチニブ )、BIX 02188、BIX 02189、CI - 1040 ( PD - 184352 )、PD0325901、PD98059、U0126、GDC - 0973 ( Methanoneまたは[3, 4 - ジフルオロ - 2 - [ ( 2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル ) アミノ ] フェニル ] [ 3 - ヒドロキシ - 3 - ( 25 ) - 2 - ピペリジニル - 1 - アゼチジニル ] - )、G - 38963、G02443714 ( AS703206 )、またはこれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和化合物から選択される；

( g ) 化学療法が、白金ダブレット療法である；

( h ) IDO阻害剤がINCB24360である；

( i ) CTLA - 4 の阻害剤が、抗CTLA - 4抗体 (例えば、イピリムマブ) またはCTLA - 4の可溶性リガンドであり、ここで抗体分子または医薬組成物がBRAf阻害剤、例えば、ベムラフェニブまたはダブラフェニブと組み合わせてさらに使用される；

( j ) 免疫に基づく療法が、インターロイキン - 2またはインターフェロン - を含み；

( k ) 標的化薬剤が、VEGF阻害剤、例えば、抗VEGF抗体であり；

( l ) VEGFチロシンキナーゼ阻害剤が、スニチニブ、ソラフェニブ、アキシチニブ、またはパゾパニブから選択される；または

( m ) VEGFシグナル伝達の下流メディエータの阻害剤が、ラパマイシンの哺乳動物標的 ( mTOR ) の阻害剤、例えば、テムシロリムスである；

請求項20に記載の使用。

**【請求項22】**

1つまたは複数の治療剤が；

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 ( PI3K ) および / またはラパマイシ

ンの標的 (mTOR) の阻害剤； 4) チトクロム P 4 5 0 の阻害剤 (例えば、CYP17 阻害剤または 17 アルファ - ヒドロキシラーゼ / C 1 7 - 2 0 リアーゼ阻害剤)； 5) 鉄キレート化剤； 6) アロマトラーゼ阻害剤； 7) p 5 3 の阻害剤、例えば、p 5 3 / M d m 2 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) アルドステロンシンターゼ阻害剤； 11) スムーズンド (SMO) 受容体阻害剤； 12) プロラクチン受容体 (PRLR) 阻害剤； 13) W n t シグナル伝達阻害剤； 14) CDK 4 / 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 - K I T、ヒスタミン放出、F l t 3 (例えば、F L K 2 / S T K 1) または P K C のうち 1 種もしくは複数の阻害剤； 18) V E G F R - 2 (例えば、F L K - 1 / K D R)、P D G F R ベータ、c - K I T または R a f キナーゼ C のうち 1 種もしくは複数の阻害剤； 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) B C R - A B L キナーゼ阻害剤； 25) F G F R 阻害剤； 26) C Y P 1 1 B 2 の阻害剤； 27) H D M 2 阻害剤、例えば、H D M 2 - p 5 3 相互作用の阻害剤； 28) チロシンキナーゼの阻害剤； 29) c - M E T の阻害剤； 30) J A K の阻害剤； 31) D A C の阻害剤； 32) 1 1 - ヒドロキシラーゼの阻害剤； 33) I A P の阻害剤； 34) P I M キナーゼの阻害剤； 35) P o r c u p i n e の阻害剤； 36) B R A F、例えば、B R A F V 6 0 0 E もしくは野生型 B R A F の阻害剤； 37) H E R 3 の阻害剤； 38) M E K の阻害剤； または 39) 脂質キナーゼの阻害剤、

である、請求項 1 7 に記載の使用。

【請求項 2 3】

1 つまたは複数の治療剤が、表 6 に記載される化合物 A 1 - A 5 1 である、請求項 1 7 に記載の使用。

【請求項 2 4】

1 つまたは複数の治療剤が、次のカテゴリー (i) ~ (i i i) :

(i) S T I N G アゴニスト、T L R アゴニスト、A 2 A R アнтаゴニスト、腫瘍溶解性ウイルス、T I M - 3 モジュレーター、血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR) 阻害剤、c - M e t 阻害剤、T G F b 阻害剤、I D O / T D O 阻害剤、ワクチンまたは二重もしくは三重特異性細胞係合因子、またはこれらの組合せのうち 1 種または複数から選択される腫瘍抗原提示を増強する薬剤、

(i i) G I T R アゴニスト、P D - 1 阻害剤、P D - L 1 阻害剤、I A P の阻害剤 (アポトーシスタンパク質の阻害剤)、E G F R (上皮増殖因子受容体) の阻害剤、ラパマイシンの標的 (mTOR) の阻害剤、I L - 1 5 もしくはその変異体、C T L A - 4 阻害剤、C D 3 および腫瘍抗原に結合する二重特異性抗体分子、C D 4 0 アゴニスト、O X 4 0 アゴニストまたは C D 2 7 アゴニスト、またはこれらの組合せのうち 1 種または複数から選択されるエフェクター細胞応答を増強する薬剤、および / または、

(i i i) G I T R アゴニスト、P D - 1、L A G - 3、T I M - 3 もしくは C T L A - 4 のうち 1 種または複数から選択される免疫チェックポイント分子の阻害剤、C S F - 1 / 1 R 阻害剤、I L - 1 7 阻害剤、I L - 1 阻害剤、C X C R 2 阻害剤、P I 3 K もしくは P I 3 K の阻害剤)、(v i i) B A F F - R 阻害剤、M A L T - 1 / B T K 阻害剤、J A K 阻害剤、C R T H 2 阻害剤、V E G F R 阻害剤、I L - 1 5 もしくはその変異体、C T L A - 4 阻害剤、I D O / T D O 阻害剤、A 2 A R アнтаゴニスト、T G F b 阻害剤または P F K F B 3 阻害剤、またはこれらの組合せのうち 1 種または複数から選択される腫瘍免疫抑制を減少させる薬剤

のうち 1、2 種または全種から選択される、請求項 1 7 に記載の使用。

【請求項 2 5】

A K T 阻害剤が R X - 0 2 0 1 または M K - 2 2 0 6 である、請求項 1 - 2 4 のいずれ

か一項に記載の使用。

【請求項 26】

対象が：

(a) PD-L1 を発現するがん；

(b) PD-L1、CD8、IFN- $\gamma$  のうち1種、2種または全種についてポジティブであるがん；

(c) PD-L1、CD8およびIFN- $\gamma$  についてトリプルポジティブであるがん；または

(d) 腫瘍浸潤性リンパ球(TIL)ポジティブであるがん

のうち1種または複数を有する、または有するとして同定される、請求項1-25のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 27】

抗体分子または抗体分子を含む医薬組成物が、約1-30mg/kgの用量、例えば、約1-5mg/kgの用量で投与される、請求項1-26のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 28】

抗体分子または抗体分子を含む医薬組成物が、1週間に1回から2、3または4週間に1回投与される、請求項27に記載の使用。

【請求項 29】

前記組合せが逐次または同時に投与される、請求項1-28のいずれか一項に記載の使用。

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 1 2 N 1/21 (2006.01)	C 1 2 N 1/21	
C 1 2 N 5/10 (2006.01)	C 1 2 N 5/10	
C 1 2 P 21/08 (2006.01)	C 1 2 P 21/08	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	D
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 K 38/20 (2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 38/20	
A 6 1 K 38/21 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/404 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	T
A 6 1 K 31/44 (2006.01)	A 6 1 K 38/21	
A 6 1 K 31/436 (2006.01)	A 6 1 K 31/404	
	A 6 1 K 31/44	
	A 6 1 K 31/436	

(31)優先権主張番号 62/063,852

(32)優先日 平成26年10月14日(2014.10.14)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/213,076

(32)優先日 平成27年9月1日(2015.9.1)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

(71)出願人 507044516

プレジデント アンド フェローズ オブ ハーバード カレッジ  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 8 , ケンブリッジ, クインシー ストリート  
1 7

(74)代理人 100081422

弁理士 田中 光雄

(74)代理人 100122301

弁理士 富田 憲史

(72)発明者 ゴードン・ジェイムズ・フリーマン

アメリカ合衆国 0 2 4 4 5 マサチューセッツ州ブルックライン、ウォルナット・ストリート 3 0 5  
番

(72)発明者 アーリーン・ヘレン・シャープ

アメリカ合衆国 0 2 4 4 5 マサチューセッツ州ブルックライン、ウォルナット・ストリート 3 0 5  
番

(72)発明者 ゲルハルト・ヨハン・フライ

アメリカ合衆国 9 2 1 2 9 カリフォルニア州サンディエゴ、ピア・サイマ・ベラ 1 3 7 6 8 番

(72)発明者 ファイ・ウェン・チャン

アメリカ合衆国 9 2 0 6 9 カリフォルニア州サン・マルコス、シャドウ・ヒルズ・ドライブ 1 3 1  
8 番

(72)発明者 ジェニファー・マリー・マタラザ

アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州ケンブリッジ、マサチューセッツ・アベニュー 2 5

0 番、ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・インコーポレ  
イテッド内

(72)発明者 グレン・ドラノフ

アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州ケンブリッジ、マサチューセッツ・アベニュー 2 5  
0 番、ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・インコーポレ  
イテッド内

F ターム(参考) 4B064 AG27 CA19 CC24

4B065 AA01X AA57X AA72X AA87X AB01 BA02 CA25 CA44

4C084 AA01 AA02 AA19 BA01 BA44 DA12 DA14 DA22 NA05 NA14

ZB26 ZB27 ZC75

4C085 AA13 AA14 AA16 BB36 BB41 BB43 BB44 CC23 DD62 EE03

GG01

4C086 AA01 AA02 BC13 BC17 BC37 CB22 GA07 MA02 MA04 NA05

NA14 ZB26 ZB27 ZC75

【外国語明細書】

2021121593000001.pdf