

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-534577

(P2017-534577A)

(43) 公表日 平成29年11月24日(2017.11.24)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06 Z N A	4 C 0 8 4
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 5
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 H 0 4 5
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
G O 1 N 33/53 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 E	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 137 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-514474 (P2017-514474)
 (86) (22) 出願日 平成27年9月14日 (2015. 9. 14)
 (85) 翻訳文提出日 平成29年5月12日 (2017. 5. 12)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/050051
 (87) 国際公開番号 WO2016/044189
 (87) 国際公開日 平成28年3月24日 (2016. 3. 24)
 (31) 優先権主張番号 62/050, 745
 (32) 優先日 平成26年9月15日 (2014. 9. 15)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 509012625
 ジェネンテック, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウス
 サンフランシスコ ディーエヌエー
 ウェイ 1
 (74) 代理人 110002077
 園田・小林特許業務法人
 (72) 発明者 グローガン, ジェーン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
 80-4990, サウス サンフランシ
 スコ, ディーエヌエー ウェイ 1,
 シー/オー ジェネンテック, インコー
 ポレイテッド

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 PD-1軸結合拮抗薬及びIL-17結合拮抗薬を使用したがんの治療方法

(57) 【要約】

本開示は、個体に有効量のPD-1軸結合拮抗薬及びIL-17結合拮抗薬を投与することを含む方法を提供する。PD-1軸結合拮抗薬、IL-17結合拮抗薬、またはその両方、ならびにそれらの使用のための指示書を含むキットが、さらに提供される。

【選択図】 図30

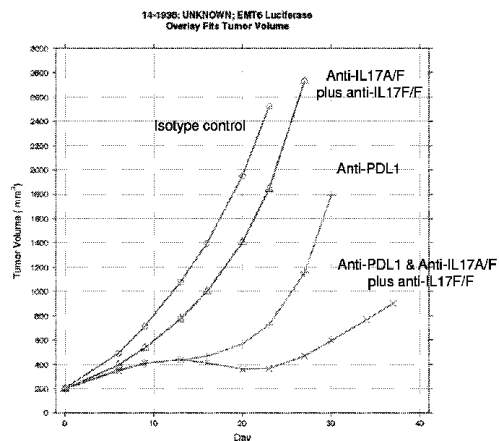


FIG. 30

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

個体におけるがんの治療方法またはその進行の遅延方法であって、前記個体に、有効量の PD - 1 軸結合拮抗薬及び IL - 17 結合拮抗薬を投与することを含む、前記方法。

【請求項 2】

PD - 1 軸結合拮抗薬及び IL - 17 結合拮抗薬を用いた治療のための、がんを有する個体の識別方法であって、

(a) 前記個体における前記がんから得られる生検試料中の IL - 17 の発現を検出することと、

(b) 前記生検試料が IL - 17 の発現を示す場合、または前記生検試料が参照若しくは参照試料と比較したとき IL - 17 の発現の増加を示す場合、前記個体に、有効量の PD - 1 軸結合拮抗薬及び IL - 17 結合拮抗薬を投与することと、を含む、前記方法。

10

【請求項 3】

PD - 1 軸結合拮抗薬及び IL - 17 結合拮抗薬を用いた治療のための、がんを有する個体の識別方法であって、

(a) 前記個体における前記がんから得られる生検試料中の、CD 4、CD 8 a、IL 17 A、IL 17 B、IL 17 C、IL 17 D、IL 17 F、IL 17 RA、IL 17 RC、C 3、CCL 2、CCL 2 0、CSF 2、CSF 3、CXCL 1、CXCL 2、CXCL 3、CXCL 5、CXCL 10、CXCR 1、CXCR 2、ICAM 1、IL 6、IL 8、MMP 1、MMP 2、MMP 3、MMP 8、MMP 9、MMP 13、MMP 14、MMP 2 5、NCF 4、NFKBIZ、S 100 A 8、S 100 A 9、SAA 2、SAA 1、SAA 3、SAA 4、TIMP 1、TIMP 2、TIMP 3、及び TIMP 4 からなる群から選択される 1 個以上の遺伝子の発現を検出することと、

20

(b) 前記生検試料が、CD 4、CD 8 a、IL 17 A、IL 17 B、IL 17 C、IL 17 D、IL 17 F、IL 17 RA、IL 17 RC、C 3、CCL 2、CCL 2 0、CSF 2、CSF 3、CXCL 1、CXCL 2、CXCL 3、CXCL 5、CXCL 10、CXCR 1、CXCR 2、ICAM 1、IL 6、IL 8、MMP 1、MMP 2、MMP 3、MMP 8、MMP 9、MMP 13、MMP 14、MMP 2 5、NCF 4、NFKBIZ、S 100 A 8、S 100 A 9、SAA 2、SAA 1、SAA 3、SAA 4、TIMP 1、TIMP 2、TIMP 3、及び TIMP 4 からなる群から選択される前記 1 個以上の遺伝子の発現を示す場合、または前記生検試料が、参照若しくは参照試料と比較したとき、CD 4、CD 8 a、IL 17 A、IL 17 B、IL 17 C、IL 17 D、IL 17 F、IL 17 RA、IL 17 RC、C 3、CCL 2、CCL 2 0、CSF 2、CSF 3、CXCL 1、CXCL 2、CXCL 3、CXCL 5、CXCL 10、CXCR 1、CXCR 2、ICAM 1、IL 6、IL 8、MMP 1、MMP 2、MMP 3、MMP 8、MMP 9、MMP 13、MMP 14、MMP 2 5、NCF 4、NFKBIZ、S 100 A 8、S 100 A 9、SAA 2、SAA 1、SAA 3、SAA 4、TIMP 1、TIMP 2、TIMP 3、及び TIMP 4 からなる群から選択される前記 1 個以上の遺伝子の発現の増加を示す場合、前記個体に、有効量の PD - 1 軸結合拮抗薬及び IL - 17 結合拮抗薬を投与することと、を含む、前記方法。

30

40

【請求項 4】

前記 PD - 1 軸結合拮抗薬は、PD - 1 結合拮抗薬、PDL 1 結合拮抗薬、及び PDL 2 結合拮抗薬からなる群から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

前記 PD - 1 軸結合拮抗薬は、PD - 1 結合拮抗薬である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記 PD - 1 結合拮抗薬は、PD - 1 がそのリガンド結合パートナーに結合することを阻害する、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記 PD - 1 結合拮抗薬は、PD - 1 が PDL 1 に結合することを阻害する、請求項 6

50

に記載の方法。

【請求項 8】

前記 PD - 1 結合拮抗薬は、PD - 1 が PDL 2 に結合することを阻害する、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 9】

前記 PD - 1 結合拮抗薬は、PD - 1 が PDL 1 と PDL 2 との両方に結合することを阻害する、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 10】

前記 PD - 1 結合拮抗薬は、抗体である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 11】

前記 PD - 1 結合拮抗薬は、ニボルマブである、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記 PD - 1 結合拮抗薬は、ペンブロリズマブである、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 13】

前記 PD - 1 結合拮抗薬は、CT - 011 である、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 14】

前記 PD - 1 結合拮抗薬は、MEDI - 0680、PDR001、REGN2810、BGB - 108、及び BGB - A317 からなる群から選択される、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 15】

前記 PD - 1 結合拮抗薬は、AMP - 224 である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 16】

前記 PD - 1 軸結合拮抗薬は、PDL 1 結合拮抗薬である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 17】

前記 PDL 1 結合拮抗薬は、PDL 1 が PD - 1 に結合することを阻害する、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

前記 PDL 1 結合拮抗薬は、PDL 1 が B7 - 1 に結合することを阻害する、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 19】

前記 PDL 1 結合拮抗薬は、PDL 1 が PD - 1 と B7 - 1 との両方に結合することを阻害する、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 20】

前記 PDL 1 結合拮抗薬は、抗 PDL 1 抗体である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 21】

前記抗 PDL 1 抗体は、モノクローナル抗体である、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

前記抗 PDL 1 抗体は、Fab、Fab' - SH、Fv、scFv、及び (Fab')₂ 断片からなる群から選択される抗体断片である、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 23】

前記抗 PDL 1 抗体は、ヒト化抗体またはヒト抗体である、請求項 20 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 24】

前記 PDL 1 結合拮抗薬は、YW243 . 55 . S70、MPDL3280A、MDX - 1105、MEDI4736、及びアベルマブからなる群から選択される、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 25】

前記抗体は、配列番号 15 の HVR - H1 配列、配列番号 16 の HVR - H2 配列、及び配列番号 3 の HVR - H3 配列を含む重鎖、ならびに配列番号 17 の HVR - L1 配列、配列番号 18 の HVR - L2 配列、及び配列番号 19 の HVR - L3 配列を含む軽鎖を

10

20

30

40

50

含む、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 26】

前記抗体は、配列番号 24 または配列番号 28 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号 21 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 27】

前記 PD-1 軸結合拮抗薬は、PDL2 結合拮抗薬である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 28】

前記 PDL2 結合拮抗薬は、抗体である、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

前記 PDL2 結合拮抗薬は、イムノアドヘシンである、請求項 27 に記載の方法。

10

【請求項 30】

前記 IL-17 結合拮抗薬は、IL-17 が IL-17 受容体に結合することを阻害する、請求項 1 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 31】

前記 IL-17 結合拮抗薬は、抗体である、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 32】

前記 IL-17 結合拮抗薬は、モノクローナル抗体である、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 33】

前記 IL-17 結合拮抗薬は、Fab、Fab'-SH、Fv、scFv、及び (Fab')₂ 断片からなる群から選択される抗体断片である、請求項 31 に記載の方法。

20

【請求項 34】

前記 IL-17 結合拮抗薬は、ヒト化抗体またはヒト抗体である、請求項 31 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 35】

前記抗体は、配列番号 32 の CDR-H1 配列、配列番号 33 の CDR-H2 配列、及び配列番号 34 の CDR-H3 配列を含む重鎖、ならびに配列番号 35 の CDR-L1 配列、配列番号 36 の CDR-L2 配列、及び配列番号 37 の CDR-L3 配列を含む軽鎖を含む、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 36】

前記抗体は、配列番号 30 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号 31 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項 31 に記載の方法。

30

【請求項 37】

前記抗体は、配列番号 40 の CDR-H1 配列、配列番号 41 の CDR-H2 配列、及び配列番号 42 の CDR-H3 配列を含む重鎖、ならびに配列番号 43 の CDR-L1 配列、配列番号 44 の CDR-L2 配列、及び配列番号 45 の CDR-L3 配列を含む軽鎖を含む、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 38】

前記抗体は、配列番号 38 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号 39 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 39】

前記抗体は、配列番号 48 の CDR-H1 配列、配列番号 49 の CDR-H2 配列、及び配列番号 50 の CDR-H3 配列を含む重鎖、ならびに配列番号 51 の CDR-L1 配列、配列番号 52 の CDR-L2 配列、及び配列番号 53 の CDR-L3 配列を含む軽鎖を含む、請求項 31 に記載の方法。

40

【請求項 40】

前記抗体は、配列番号 46 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号 47 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 41】

前記抗体は、配列番号 56 の CDR-H1 配列、配列番号 57 の CDR-H2 配列、及び配列番号 58 の CDR-H3 配列を含む重鎖、ならびに配列番号 59 の CDR-L1 配

50

列、配列番号 60 の CDR - L2 配列、及び配列番号 61 の CDR - L3 配列を含む軽鎖を含む、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 42】

前記抗体は、配列番号 54 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号 55 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 43】

前記 IL - 17 結合拮抗薬は、抗 IL - 17 抗体である、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 44】

前記抗 IL - 17 抗体は、IL - 17A に特異的に結合する、請求項 43 に記載の方法。

10

【請求項 45】

前記抗 IL - 17 抗体は、IL - 17F に特異的に結合する、請求項 43 に記載の方法。

【請求項 46】

前記抗 IL - 17 抗体は、IL - 17A 及び IL - 17F に特異的に結合する、請求項 43 に記載の方法。

【請求項 47】

前記抗 IL - 17 抗体は、イキセキズマブである、請求項 43 に記載の方法。

【請求項 48】

前記抗 IL - 17 抗体は、ビメキズマブ (bimekizumab) である、請求項 43 に記載の方法。

20

【請求項 49】

前記抗 IL - 17 抗体は、セクキヌマブである、請求項 43 に記載の方法。

【請求項 50】

前記 IL - 17 結合拮抗薬は、抗 IL - 17 受容体抗体である、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 51】

前記抗 IL - 17 受容体抗体は、プロダルマブである、請求項 50 に記載の方法。

【請求項 52】

前記 IL - 17 結合拮抗薬は、IL - 17 受容体由来の少なくとも 1 つのエクソンを含む可溶性ポリペプチドである、請求項 30 に記載の方法。

30

【請求項 53】

前記可溶性ポリペプチドは、IL - 17RA 由来の少なくとも 1 つのエクソン及び IL - 17RC 由来の少なくとも 1 つのエクソンを含む、請求項 52 に記載の方法。

【請求項 54】

前記個体の前記がんから得られる生検試料は、IL - 17 の発現を示す、請求項 1 ~ 53 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 55】

前記 IL - 17 の発現は、IL - 17 mRNA の発現である、請求項 54 に記載の方法。

40

【請求項 56】

前記 IL - 17 の発現は、IL - 17 タンパク質の発現である、請求項 54 に記載の方法。

【請求項 57】

前記がんから得られる前記生検試料は、参照試料と比較したとき、IL - 17 の上昇した発現を示す、請求項 54 ~ 56 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 58】

前記個体の前記がんから得られる生検試料は、CD4、CD8a、IL17A、IL17B、IL17C、IL17D、IL17F、IL17RA、IL17RC、C3、CCL2、CCL20、CSF2、CSF3、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL

50

L 5、C X C L 1 0、C X C R 1、C X C R 2、I C A M 1、I L 6、I L 8、M M P 1、M M P 2、M M P 3、M M P 8、M M P 9、M M P 1 3、M M P 1 4、M M P 2 5、N C F 4、N F K B I Z、S 1 0 0 A 8、S 1 0 0 A 9、S A A 2、S A A 1、S A A 3、S A A 4、T I M P 1、T I M P 2、T I M P 3、及び T I M P 4 からなる群から選択される 1 個以上の遺伝子の発現を示す、請求項 1、2、及び 4 ~ 5 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 9】

前記がんから得られる前記生検試料は、参照試料と比較したとき、C D 4、C D 8 a、I L 1 7 A、I L 1 7 B、I L 1 7 C、I L 1 7 D、I L 1 7 F、I L 1 7 R A、I L 1 7 R C、C 3、C C L 2、C C L 2 0、C S F 2、C S F 3、C X C L 1、C X C L 2、C X C L 3、C X C L 5、C X C L 1 0、C X C R 1、C X C R 2、I C A M 1、I L 6、I L 8、M M P 1、M M P 2、M M P 3、M M P 8、M M P 9、M M P 1 3、M M P 1 4、M M P 2 5、N C F 4、N F K B I Z、S 1 0 0 A 8、S 1 0 0 A 9、S A A 2、S A A 1、S A A 3、S A A 4、T I M P 1、T I M P 2、T I M P 3、及び T I M P 4 からなる群から選択される 1 個以上の遺伝子の上昇した発現を示す、請求項 5 7 に記載の方法。

10

【請求項 6 0】

前記個体の前記がんから得られる生検試料は、N F K B I Z、S 1 0 0 A 8、及び S 1 0 0 A 9 からなる群から選択される 1 個以上の遺伝子の発現を示す、請求項 1 ~ 5 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 6 1】

前記がんから得られる前記生検試料は、参照試料と比較したとき、N F K B I Z、S 1 0 0 A 8、及び S 1 0 0 A 9 からなる群から選択される 1 個以上の遺伝子の上昇した発現を示す、請求項 6 0 に記載の方法。

【請求項 6 2】

前記がんは、腎細胞がん腫、膀胱がん、非小細胞肺がん、扁平上皮非小細胞肺がん、非扁平上皮非小細胞肺がん、結腸直腸がん、黒色腫、卵巣がん、乳がん、ホルモン受容体陽性乳がん、H E R 2 陽性乳がん、及びトリプルネガティブ乳がんからなる群から選択される、請求項 1 ~ 6 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 6 3】

前記治療は、前記治療の休止後の前記個体における持続性応答をもたらす、請求項 1 ~ 6 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6 4】

前記 I L - 1 7 結合拮抗薬または前記 P D - 1 軸結合拮抗薬は、連続的または断続的に投与される、請求項 1 ~ 6 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6 5】

前記 I L - 1 7 結合拮抗薬は、前記 P D - 1 軸結合拮抗薬の前に投与される、請求項 1 ~ 6 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6 6】

前記 I L - 1 7 結合拮抗薬は、前記 P D - 1 軸結合拮抗薬と同時に投与される、請求項 1 ~ 6 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 6 7】

前記 I L - 1 7 結合拮抗薬及び前記 P D - 1 軸結合拮抗薬は、同じ組成物中に製剤化される、請求項 6 6 に記載の方法。

【請求項 6 8】

前記 I L - 1 7 結合拮抗薬は、前記 P D - 1 軸結合拮抗薬の後に投与される、請求項 1 ~ 6 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6 9】

P D - 1 軸結合拮抗薬と I L - 1 7 結合拮抗薬との有効量の組み合わせを投与することを含む、がんを有する個体における免疫機能の増強方法。

50

【請求項 70】

前記 P D - 1 軸結合拮抗薬または前記 I L - 1 7 結合拮抗薬は、静脈内に、筋肉内に、皮下に、局所的に、経口的に、経皮的に、腹腔内に、眼窩内に、埋め込みによって、吸入によって、髄腔内に、脳室内に、または鼻腔内に投与される、請求項 1 ~ 69 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 71】

P D - 1 軸結合拮抗薬と、前記 P D - 1 軸結合拮抗薬を I L - 1 7 結合拮抗薬と組み合わせて使用して個体におけるがんを治療するか、またはその進行を遅延させるための指示書を含む添付文書と、を含む、キット。

【請求項 72】

P D - 1 軸結合拮抗薬及び I L - 1 7 結合拮抗薬と、前記 P D - 1 軸結合拮抗薬及び前記 I L - 1 7 結合拮抗薬を使用して個体におけるがんを治療するか、またはその進行を遅延させるための指示書を含む添付文書と、を含む、キット。

【請求項 73】

前記 P D - 1 軸結合拮抗薬及び前記 I L - 1 7 結合拮抗薬は、同じ組成物中に製剤化される、請求項 72 に記載のキット。

【請求項 74】

I L - 1 7 結合拮抗薬と、前記 I L - 1 7 結合拮抗薬を P D - 1 軸結合拮抗薬と組み合わせて使用して個体におけるがんを治療するか、またはその進行を遅延させるための指示書を含む添付文書と、を含む、キット。

【請求項 75】

P D - 1 軸結合拮抗薬と、前記 P D - 1 軸結合拮抗薬を I L - 1 7 結合拮抗薬と組み合わせて使用してがんを有する個体における免疫機能を増強するための指示書を含む添付文書と、を含む、キット。

【請求項 76】

P D - 1 軸結合拮抗薬及び I L - 1 7 結合拮抗薬と、前記 P D - 1 軸結合拮抗薬及び前記 I L - 1 7 結合拮抗薬を使用してがんを有する個体における免疫機能を増強するための指示書を含む添付文書と、を含む、キット。

【請求項 77】

前記 P D - 1 軸結合拮抗薬及び前記 I L - 1 7 結合拮抗薬は、同じ組成物中に製剤化される、請求項 76 に記載のキット。

【請求項 78】

I L - 1 7 結合拮抗薬と、前記 I L - 1 7 結合拮抗薬を P D - 1 軸結合拮抗薬と組み合わせて使用してがんを有する個体における免疫機能を増強するための指示書を含む添付文書と、を含む、キット。

【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9月15日出願の米国仮出願第62/050,745号の優先権利益を主張するものであり、この仮出願は、その全体において参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

A S C I I テキストファイルでの配列表の提出

A S C I I テキストファイルでの次の提出物の内容は、その全体において参照により本明細書に組み込まれる：コンピュータ可読形態（C R F）の配列表（ファイル名：146392027140SeqList.txt、記録日：2015年9月14日、サイズ：41KB）。

【0003】

本開示は、P D - 1 軸結合拮抗薬及び I L - 1 7 結合拮抗薬を投与することによる、が

10

20

30

40

50

んの治療方法に関する。

【背景技術】

【0004】

2つの明確に異なるシグナルのT細胞への供給は、抗原提示細胞（APC）による休止Tリンパ球のリンパ球活性化のために広く許容されているモデルである。Lafferty et al, Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci. 53: 27-42 (1975)。このモデルは、自己寛容と非自己寛容及び免疫寛容との区別をさらに提供する。Bretscher et al, Science 169: 1042-1049 (1970)、Bretscher, P. A., P. N. A. S. USA 96: 185-190 (1999)、Jenkins et al, J. Exp. Med. 165: 302-319 (1987)。一次シグナル、すなわち抗原特異性シグナルは、主要組織適合性複合体（MHC）との関連で提示される外来性抗原ペプチドの認識後に、T細胞受容体（TCR）を介して伝達される。第2の、すなわち同時刺激性（co-stimulatory）シグナルは、抗原提示細胞（APC）上で発現される同時刺激性分子によってT細胞に送達され、T細胞にクローン増殖、サイトカイン分泌、及びエフェクター機能を促進させる。Lenschow et al., Ann. Rev. Immunol. 14: 233 (1996)。同時刺激の非存在下では、T細胞は、抗原刺激に対して不応性になり得、有効な免疫応答を開始せず、さらに、外来性抗原に対する疲労または寛容をもたらす場合がある。

10

【0005】

この2シグナルモデルでは、T細胞は、正と負との両方の二次同時刺激性シグナルを受ける。かかる正及び負のシグナルの制御は、免疫寛容を維持し、自己免疫を防止しながら、宿主の防御免疫応答を最大にするために非常に重要である。負の二次シグナルはT細胞寛容の誘発に必要と思われ、一方で、正のシグナルはT細胞活性化を促進する。この単純な2シグナルモデルは依然としてナイーブリンパ球に関する妥当な説明を提供するが、宿主の免疫応答は動的プロセスであり、同時刺激性シグナルは抗原曝露T細胞にも提供され得る。同時刺激性シグナルの操作は、細胞ベースの免疫応答を増強するかまたは終結させるかいずれかの手段を提供することが示されているため、同時刺激の機序は、治療学的な関心の対象である。近年、T細胞機能障害またはアレルギーは、阻害性受容体であるプログラム死1ポリペプチド（PD-1）の誘発された持続性の発現と同時発生的に起こることが発見された。結果として、PD-1、ならびにPD-1との相互作用を介してシグナル伝達する他の分子、例えばプログラム死リガンド1（PDL1）及びプログラム死リガンド2（PDL2）等の治療的標的化は、強い関心の対象範囲である。

20

30

【0006】

PDL1は、多くのがんにおいて過剰発現され、予後不良に関連することが多い（Okazaki T et al., Intern. Immun. 2007 19(7): 813）（Thompson RH et al., Cancer Res 2006, 66(7): 3381）。興味深いことに、腫瘍浸潤性Tリンパ球の大部分は、正常組織内のTリンパ球及び末梢血Tリンパ球とは対照的に、主にPD-1を発現し、腫瘍反応性T細胞上のPD-1の上方制御が抗腫瘍免疫応答の障害に寄与し得ることを示している（Blood 2009 114(8): 1537）。これは、T細胞活性化の減衰及び免疫監視の回避をもたらす、PD-1発現T細胞と相互作用するPDL1発現腫瘍細胞によって媒介されるPDL1シグナル伝達の利用に起因し得る（Sharpe et al., Nat Rev 2002）（Keir ME et al., 2008 Annu. Rev. Immunol. 26: 677）。したがって、PDL1/PD-1相互作用の阻害は、腫瘍のCD8+T細胞媒介性殺滅を増強し得る。

40

【0007】

IL-17は、上皮細胞、内皮細胞、及び線維芽細胞を刺激してIL-6、IL-8、G-CSF、及びMCP-1を含む他の炎症性サイトカイン及びケモカインを産生させる炎症促進性分子である[Yao, Z. et al., J. Immunol., 122(1

50

2) : 5483 - 5486 (1995)、Yao, Z. et al, Immunity, 3(6) : 811 - 821 (1995)、Fossiez, F., et al., J. Exp. Med., 183(6) : 2593 - 2603 (1996)、Kennedy, J., et al., J. Interferon Cytokine Res., 16(8) : 611 - 7 (1996)、Cai, X. Y., et al., Immunol. Lett, 62(1) : 51 - 8 (1998)、Jovanovic, D. V., et al., J. Immunol., 160(7) : 3513 - 21 (1998)、Laan, M., et al., J. Immunol., 162(4) : 2347 - 52 (1999)、Linden, A., et al., Eur Respir J, 15(5) : 973 - 7 (2000)、及び Aggarwal, S. and Gurney, A. L., J Leukoc Biol. 71(1) : 1 - 8 (2002)を参照されたい]。IL-17はまた、TNF-及びIL-1を含む他のサイトカインと協同して、ケモカイン発現をさらに誘発する (Chabaud, M., et al., J. Immunol. 161(1) : 409 - 14 (1998))。インターロイキン17 (IL-17)は、様々な細胞型で多面的な生物活性を示す。IL-17は、ICAM-1表面発現、T細胞の増殖、ならびにCD34⁺ヒト前駆体の好中球への成長及び分化を誘発する能力も有する。

10

【0008】

様々ながんを治療し、安定化させ、その発症を防止し、及び/または遅延させるために、そのような最適な療法が依然として必要とされている。

【0009】

特許出願、特許公報、及びUniProtKB/Swiss-Prot受入番号を含め、本明細書に引用される全ての参照物は、各個別の参照物が参照により組み込まれることが具体的かつ個別に示されているかのように、それらの全体において参照により本明細書に組み込まれる。

20

【発明の概要】

【0010】

本開示は、有効量のPD-1軸結合拮抗薬及びIL-17結合拮抗薬を含む併用治療を記載する。

【0011】

ある特定の態様において、本開示は、個体におけるがんの治療方法またはその進行の遅延方法であって、該個体に、有効量のPD-1軸結合拮抗薬及びIL-17結合拮抗薬を投与することを含む方法を提供する。別の態様では、本開示は、PD-1軸結合拮抗薬とIL-17結合拮抗薬との有効量の組み合わせを投与することを含む、がんを有する個体における免疫機能の増強方法を提供する。

30

【0012】

別の態様では、本開示は、PD-1軸結合拮抗薬及びIL-17結合拮抗薬を用いた治療のための、がんを有する個体の識別方法を提供し、本方法は、(a)個体におけるがんから得られる生検試料中のIL-17の発現を検出することと、(b)生検試料がIL-17の発現を示す場合、または生検試料が参照若しくは参照試料と比較したときIL-17の発現の増加を示す場合、該個体に、有効量のPD-1軸結合拮抗薬及びIL-17結合拮抗薬を投与することと、を含む。別の態様では、本開示は、PD-1軸結合拮抗薬及びIL-17結合拮抗薬を用いた治療のための、がんを有する個体の識別方法を提供し、本方法は、(a)個体にお

40

50

けるがんから得られる生検試料中の I L - 17 遺伝子シグネチャー（例えば、C D 4、C D 8 a、I L 17 A、I L 17 B、I L 17 C、I L 17 D、I L 17 F、I L 17 R A、I L 17 R C、C 3、C C L 2、C C L 2 0、C S F 2、C S F 3、C X C L 1、C X C L 2、C X C L 3、C X C L 5、C X C L 1 0、C X C R 1、C X C R 2、I C A M 1、I L 6、I L 8、M M P 1、M M P 2、M M P 3、M M P 8、M M P 9、M M P 1 3、M M P 1 4、M M P 2 5、N C F 4、N F K B I Z、S 1 0 0 A 8、S 1 0 0 A 9、S A A 2、S A A 1、S A A 3、S A A 4、T I M P 1、T I M P 2、T I M P 3、及び T I M P 4 から選択される 1 個以上の遺伝子等）の発現を検出することと、（b）生検試料が I L - 17 遺伝子シグネチャーの発現を示す場合、または生検試料が参照若しくは参照試料と比較したとき I L - 17 遺伝子シグネチャーの発現の増加を示す場合、該個体に、有効量の P D - 1 軸結合拮抗薬及び I L - 17 結合拮抗薬を投与することと、を含む。別の態様では、本開示は、P D - 1 軸結合拮抗薬及び I L - 17 結合拮抗薬を用いた治療のための、がんを有する個体の識別方法を提供し、本方法は、個体におけるがんから得られる生検試料中の I L - 17 遺伝子シグネチャー（例えば、C D 4、C D 8 a、I L 17 A、I L 17 B、I L 17 C、I L 17 D、I L 17 F、I L 17 R A、I L 17 R C、C 3、C C L 2、C C L 2 0、C S F 2、C S F 3、C X C L 1、C X C L 2、C X C L 3、C X C L 5、C X C L 1 0、C X C R 1、C X C R 2、I C A M 1、I L 6、I L 8、M M P 1、M M P 2、M M P 3、M M P 8、M M P 9、M M P 1 3、M M P 1 4、M M P 2 5、N C F 4、N F K B I Z、S 1 0 0 A 8、S 1 0 0 A 9、S A A 2、S A A 1、S A A 3、S A A 4、T I M P 1、T I M P 2、T I M P 3、及び T I M P 4 から選択される 1 個以上の遺伝子等）の発現を検出することを含み、該個体は、生検試料が I L - 17 遺伝子シグネチャーの発現を示す場合、または生検試料が参照若しくは参照試料と比較したとき I L - 17 遺伝子シグネチャーの発現の増加を示す場合、治療のために識別される。

10

20

30

40

50

【0013】

いくつかの実施形態では、P D - 1 軸結合拮抗薬は、P D - 1 結合拮抗薬、P D L 1 結合拮抗薬、及び P D L 2 結合拮抗薬からなる群から選択される。

【0014】

いくつかの実施形態では、P D - 1 軸結合拮抗薬は、P D - 1 結合拮抗薬である。いくつかの実施形態では、P D - 1 結合拮抗薬は、P D - 1 がそのリガンド結合パートナーに結合することを阻害する。いくつかの実施形態では、P D - 1 結合拮抗薬は、P D - 1 が P D L 1 に結合することを阻害する。いくつかの実施形態では、P D - 1 結合拮抗薬は、P D - 1 が P D L 2 に結合することを阻害する。いくつかの実施形態では、P D - 1 結合拮抗薬は、P D - 1 が P D L 1 と P D L 2 との両方に結合することを阻害する。いくつかの実施形態では、P D - 1 結合拮抗薬は、抗体である。いくつかの実施形態では、抗 P D - 1 抗体は、モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗 P D - 1 抗体は、F a b、F a b' - S H、F v、s c F v、及び (F a b')₂ 断片からなる群から選択される抗体断片である。いくつかの実施形態では、P D - 1 結合拮抗薬は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、C T - 0 1 1、または A M P - 2 2 4 である。

【0015】

いくつかの実施形態では、P D - 1 軸結合拮抗薬は、P D L 1 結合拮抗薬である。いくつかの実施形態では、P D L 1 結合拮抗薬は、P D L 1 が P D - 1 に結合することを阻害する。いくつかの実施形態では、P D L 1 結合拮抗薬は、P D L 1 が B 7 - 1 に結合することを阻害する。いくつかの実施形態では、P D L 1 結合拮抗薬は、P D L 1 が P D - 1 と B 7 - 1 との両方に結合することを阻害する。いくつかの実施形態では、P D L 1 結合拮抗薬は、抗 P D L 1 抗体である。いくつかの実施形態では、抗 P D L 1 抗体は、モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗 P D L 1 抗体は、F a b、F a b' - S H、F v、s c F v、及び (F a b')₂ 断片からなる群から選択される抗体断片である。いくつかの実施形態では、抗 P D L 1 抗体は、ヒト化抗体またはヒト抗体である。いくつかの実施形態では、P D L 1 結合拮抗薬は、Y W 2 4 3 . 5 5 . S 7 0、M P D L 3 2 8 0 A、M D X - 1 1 0 5、及び M E D I 4 7 3 6 からなる群から選択される。

【 0 0 1 6 】

いくつかの実施形態では、抗 P D L 1 抗体は、配列番号 1 5 の H V R - H 1 配列、配列番号 1 6 の H V R - H 2 配列、及び配列番号 3 の H V R - H 3 配列を含む重鎖、ならびに配列番号 1 7 の H V R - L 1 配列、配列番号 1 8 の H V R - L 2 配列、及び配列番号 1 9 の H V R - L 3 配列を含む軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、抗 P D L 1 抗体は、配列番号 2 4 または配列番号 2 8 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号 2 1 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗 P D L 1 抗体は、配列番号 2 6 のアミノ酸配列を含む重鎖、及び/または配列番号 2 7 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【 0 0 1 7 】

いくつかの実施形態では、P D - 1 軸結合拮抗薬は、P D L 2 結合拮抗薬である。いくつかの実施形態では、P D L 2 結合拮抗薬は、抗体である。いくつかの実施形態では、抗 P D L 2 抗体は、モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗 P D L 2 抗体は、F a b、F a b' - S H、F v、s c F v、及び(F a b')₂断片からなる群から選択される抗体断片である。いくつかの実施形態では、P D L 2 結合拮抗薬は、イムノアドヘシンである。

【 0 0 1 8 】

いくつかの実施形態では、I L - 1 7 結合拮抗薬は、I L - 1 7 が I L - 1 7 受容体に結合することを阻害する。いくつかの実施形態では、I L - 1 7 結合拮抗薬は、抗体である。いくつかの実施形態では、I L - 1 7 結合拮抗薬は、モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、I L - 1 7 結合拮抗薬は、F a b、F a b' - S H、F v、s c F v、及び(F a b')₂断片からなる群から選択される抗体断片である。いくつかの実施形態では、I L - 1 7 結合拮抗薬は、ヒト化抗体またはヒト抗体である。

【 0 0 1 9 】

いくつかの実施形態では、抗 I L - 1 7 抗体は、配列番号 3 2 の C D R - H 1 配列、配列番号 3 3 の C D R - H 2 配列、及び配列番号 3 4 の C D R - H 3 配列を含む重鎖、ならびに配列番号 3 5 の C D R - L 1 配列、配列番号 3 6 の C D R - L 2 配列、及び配列番号 3 7 の C D R - L 3 配列を含む軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、抗 I L - 1 7 抗体は、配列番号 3 0 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号 3 1 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【 0 0 2 0 】

いくつかの実施形態では、抗 I L - 1 7 抗体は、配列番号 4 0 の C D R - H 1 配列、配列番号 4 1 の C D R - H 2 配列、及び配列番号 4 2 の C D R - H 3 配列を含む重鎖、ならびに配列番号 4 3 の C D R - L 1 配列、配列番号 4 4 の C D R - L 2 配列、及び配列番号 4 5 の C D R - L 3 配列を含む軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、抗 I L - 1 7 抗体は、配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号 3 9 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【 0 0 2 1 】

いくつかの実施形態では、抗 I L - 1 7 抗体は、配列番号 4 8 の C D R - H 1 配列、配列番号 4 9 の C D R - H 2 配列、及び配列番号 5 0 の C D R - H 3 配列を含む重鎖、ならびに配列番号 5 1 の C D R - L 1 配列、配列番号 5 2 の C D R - L 2 配列、及び配列番号 5 3 の C D R - L 3 配列を含む軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、抗 I L - 1 7 抗体は、配列番号 4 6 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号 4 7 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【 0 0 2 2 】

いくつかの実施形態では、抗 I L - 1 7 抗体は、配列番号 5 6 の C D R - H 1 配列、配列番号 5 7 の C D R - H 2 配列、及び配列番号 5 8 の C D R - H 3 配列を含む重鎖、ならびに配列番号 5 9 の C D R - L 1 配列、配列番号 6 0 の C D R - L 2 配列、及び配列番号 6 1 の C D R - L 3 配列を含む軽鎖を含む。いくつかの実施形態では、抗 I L - 1 7 抗体は、配列番号 5 4 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号 5 5 のアミノ酸配列

10

20

30

40

50

を含む軽鎖可変領域を含む。

【0023】

いくつかの実施形態では、IL-17結合拮抗薬は、抗IL-17抗体である。いくつかの実施形態では、抗IL-17抗体は、IL-17Aに特異的に結合する。いくつかの実施形態では、抗IL-17抗体は、IL-17Fに特異的に結合する。いくつかの実施形態では、抗IL-17抗体は、IL-17A及びIL-17Fに特異的に結合する。いくつかの実施形態では、抗IL-17抗体は、イクセキズマブ、ビメキズマブ、またはセクキヌマブである。

【0024】

いくつかの実施形態では、IL-17結合拮抗薬は、抗IL-17受容体抗体である。いくつかの実施形態では、抗IL-17受容体抗体は、プロダルマブである。

10

【0025】

いくつかの実施形態では、IL-17結合拮抗薬は、IL-17受容体由来の少なくとも1つのエクソンを含む可溶性ポリペプチドである。いくつかの実施形態では、可溶性ポリペプチドは、IL-17RA由来の少なくとも1つのエクソン及びIL-17RC由来の少なくとも1つのエクソンを含む。

【0026】

いくつかの実施形態では、本方法は、PD-1軸結合拮抗薬及びIL-17結合拮抗薬を投与する前または後に、個体のがんからの生検試料中のバイオマーカー発現を検出するステップを、さらに含む。いくつかの実施形態では、個体のがんから得られる生検試料は、IL-17の発現を示す。いくつかの実施形態では、IL-17の発現は、IL-17 mRNAの発現である。いくつかの実施形態では、IL-17の発現は、IL-17タンパク質の発現である。いくつかの実施形態では、がんから得られる生検試料は、参照若しくは参照試料と比較したとき、IL-17の上昇した発現を示す。いくつかの実施形態では、個体のがんから得られる生検試料は、IL-17A、IL-17F、IL-8、CSF3、CXCL1、CXCL3、及びCCL20からなる群から選択される1個以上の遺伝子の発現を示す。いくつかの実施形態では、個体から得られる生検試料は、参照若しくは参照試料と比較したとき、IL-17A、IL-17F、IL-8、CSF3、CXCL1、CXCL3、及びCCL20からなる群から選択される1個以上の遺伝子の上昇した発現を示す。いくつかの実施形態では、がんは、腎細胞がん腫、膀胱がん、非小細胞肺がん、扁平上皮非小細胞肺がん、非扁平上皮非小細胞肺がん、結腸直腸がん、黒色腫、卵巣がん、乳がん、ホルモン受容体陽性乳がん、HER2陽性乳がん、及びトリプルネガティブ乳がんからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、個体のがんから得られる生検試料は、CD4、CD8a、IL17A、IL17B、IL17C、IL17D、IL17F、IL17RA、IL17RC、C3、CCL2、CCL20、CSF2、CSF3、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL5、CXCL10、CXCR1、CXCR2、ICAM1、IL6、IL8、MMP1、MMP2、MMP3、MMP8、MMP9、MMP13、MMP14、MMP25、NCF4、NFKBIZ、S100A8、S100A9、SAA2、SAA1、SAA3、SAA4、TIMP1、TIMP2、TIMP3、及びTIMP4からなる群から選択される1個以上の遺伝子の発現を示す。いくつかの実施形態では、個体のがんから得られる生検試料は、CD4、CD8a、IL17A、IL17B、IL17C、IL17D、IL17F、IL17RA、IL17RC、C3、CCL2、CCL20、CSF2、CSF3、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL5、CXCL10、CXCR1、CXCR2、ICAM1、IL6、IL8、MMP1、MMP2、MMP3、MMP8、MMP9、MMP13、MMP14、MMP25、NCF4、NFKBIZ、S100A8、S100A9、SAA2、SAA1、SAA3、SAA4、TIMP1、TIMP2、TIMP3、及びTIMP4から選択される、少なくとも1個、少なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくと

20

30

40

50

も14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、少なくとも18個、少なくとも19個、少なくとも20個、少なくとも21個、少なくとも22個、少なくとも23個、少なくとも24個、少なくとも25個、少なくとも26個、少なくとも27個、少なくとも28個、少なくとも29個、少なくとも30個、少なくとも31個、少なくとも32個、少なくとも33個、少なくとも34個、少なくとも35個、少なくとも36個、少なくとも37個、少なくとも38個、少なくとも39個、少なくとも40個、少なくとも41個、少なくとも42個、少なくとも43個、または少なくとも44個の遺伝子の発現を示す。いくつかの実施形態では、がんから得られる生検試料は、参照若しくは参照試料と比較したとき、CD4、CD8a、IL17A、IL17B、IL17C、IL17D、IL17F、IL17RA、IL17RC、C3、CCL2、CCL20、CSF2、CSF3、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL5、CXCL10、CXCR1、CXCR2、ICAM1、IL6、IL8、MMP1、MMP2、MMP3、MMP8、MMP9、MMP13、MMP14、MMP25、NCF4、NFKBIZ、S100A8、S100A9、SAA2、SAA1、SAA3、SAA4、TIMP1、TIMP2、TIMP3、及びTIMP4からなる群から選択される1個以上の遺伝子の上昇した発現を示す。いくつかの実施形態では、がんから得られる生検試料は、参照若しくは参照試料と比較したとき、CD4、CD8a、IL17A、IL17B、IL17C、IL17D、IL17F、IL17RA、IL17RC、C3、CCL2、CCL20、CSF2、CSF3、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL5、CXCL10、CXCR1、CXCR2、ICAM1、IL6、IL8、MMP1、MMP2、MMP3、MMP8、MMP9、MMP13、MMP14、MMP25、NCF4、NFKBIZ、S100A8、S100A9、SAA2、SAA1、SAA3、SAA4、TIMP1、TIMP2、TIMP3、及びTIMP4から選択される、少なくとも1個、少なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、少なくとも18個、少なくとも19個、少なくとも20個、少なくとも21個、少なくとも22個、少なくとも23個、少なくとも24個、少なくとも25個、少なくとも26個、少なくとも27個、少なくとも28個、少なくとも29個、少なくとも30個、少なくとも31個、少なくとも32個、少なくとも33個、少なくとも34個、少なくとも35個、少なくとも36個、少なくとも37個、少なくとも38個、少なくとも39個、少なくとも40個、少なくとも41個、少なくとも42個、少なくとも43個、または少なくとも44個の遺伝子の上昇した発現を示す。いくつかの実施形態では、個体のがんから得られる生検試料は、NFKBIZ、S100A8、及びS100A9からなる群から選択される1個以上の遺伝子の発現を示す。いくつかの実施形態では、がんから得られる生検試料は、参照若しくは参照試料と比較したとき、NFKBIZ、S100A8、及びS100A9からなる群から選択される1個以上の遺伝子の上昇した発現を示す。

【0027】

いくつかの実施形態では、治療は、治療の休止後の個体における持続性応答をもたらす。

【0028】

いくつかの実施形態では、IL-17結合拮抗薬及び/またはPD-1軸結合拮抗薬は、連続的または断続的に投与される。いくつかの実施形態では、IL-17結合拮抗薬は、PD-1軸結合拮抗薬の前に投与される。いくつかの実施形態では、IL-17結合拮抗薬は、PD-1軸結合拮抗薬と同時に投与される。いくつかの実施形態では、IL-17結合拮抗薬及びPD-1軸結合拮抗薬は、同じ組成物中に製剤化される。いくつかの実施形態では、IL-17結合拮抗薬は、PD-1軸結合拮抗薬の後に投与される。いくつかの実施形態では、PD-1軸結合拮抗薬またはIL-17結合拮抗薬は、静脈内に、筋肉内に、皮下に、局所的に、経口的に、経皮的に、腹腔内に、眼窩内に、埋め込みによ

て、吸入によって、髄腔内に、脳室内に、または鼻腔内に投与される。

【0029】

別の態様では、本開示は、PD-1軸結合拮抗薬と、PD-1軸結合拮抗薬をIL-17結合拮抗薬と組み合わせて使用して個体におけるがんを治療するか、またはその進行を遅延させるための指示書を含む添付文書と、を含む、キットを提供する。別の態様では、本開示は、PD-1軸結合拮抗薬及びIL-17結合拮抗薬と、PD-1軸結合拮抗薬及びIL-17結合拮抗薬を使用して個体におけるがんを治療するか、またはその進行を遅延させるための指示書を含む添付文書と、を含む、キットを提供する。いくつかの実施形態では、PD-1軸結合拮抗薬及びIL-17結合拮抗薬は、同じ組成物中に製剤化される。別の態様では、本開示は、IL-17結合拮抗薬と、IL-17結合拮抗薬をPD-1軸結合拮抗薬と組み合わせて使用して個体におけるがんを治療するか、またはその進行を遅延させるための指示書を含む添付文書と、を含む、キットを提供する。別の態様では、本開示は、PD-1軸結合拮抗薬と、PD-1軸結合拮抗薬をIL-17結合拮抗薬と組み合わせて使用してがんを有する個体における免疫機能を増強するための指示書を含む添付文書と、を含む、キットを提供する。別の態様では、本開示は、PD-1軸結合拮抗薬及びIL-17結合拮抗薬と、PD-1軸結合拮抗薬及びIL-17結合拮抗薬を使用してがんを有する個体における免疫機能を増強するための指示書を含む添付文書と、を含む、キットを提供する。いくつかの実施形態では、PD-1軸結合拮抗薬及びIL-17結合拮抗薬は、同じ組成物中に製剤化される。別の態様では、本開示は、IL-17結合拮抗薬と、IL-17結合拮抗薬をPD-1軸結合拮抗薬と組み合わせて使用してがんを有する個体における免疫機能を増強するための指示書を含む添付文書と、を含む、キットを提供する。

10

20

【0030】

別の態様では、本開示は、個体におけるがんの治療方法またはその進行の遅延方法であって、該個体に、有効量の多重特異性（例えば、二重特異性）抗体を投与することを含む方法を提供し、該多重特異性抗体は、(a) PD-1、PDL1、及び/またはPDL2に対する第1の結合特異性、ならびに(b) IL-17及び/またはIL-17Rに対する第2の結合特異性を含む。

【0031】

上記及び本明細書に記載される様々な実施形態の特性のうちの1つ、一部、または全てを組み合わせて、本発明の他の実施形態を形成しても良いことを理解されたい。本発明のこれら及び他の態様は、当業者には明らかとなるであろう。本発明のこれら及び他の実施形態は、以下に続く「発明を実施するための形態」によってさらに説明される。

30

【図面の簡単な説明】

【0032】

【図1A】図1A～1Dは、複数タイプのがんを代表する試料におけるIL-17A及びIL-17Fの相対発生率（prevalence）を示す。各グラフは、一式の試料（ならびに使用される試料の数N）における各IL-17発現状態の相対発生率を（100%の分率、または1.0として）示す。IL-17発現状態は、IL-17A/IL-17F二重陰性（「A-F-」）、IL-17F陽性及びIL-17A陰性（「F+のみ」）、IL-17A陽性及びIL-17F陰性（「A+のみ」）、ならびにIL-17A/IL-17F二重陽性（「A+F+」）である。結腸直腸がん（「CRC」、図1A）、ホルモン受容体陽性乳がん（「HR+BC」、図1B）、非扁平上皮非小細胞肺癌（「非扁平上皮NSCLC」、図1C）、及び扁平上皮非小細胞肺癌（「扁平上皮NSCLC」、図1D）における各IL-17発現状態の発生率が示されている。

40

【図1B】図1A～1Dは、複数タイプのがんを代表する試料におけるIL-17A及びIL-17Fの相対発生率（prevalence）を示す。各グラフは、一式の試料（ならびに使用される試料の数N）における各IL-17発現状態の相対発生率を（100%の分率、または1.0として）示す。IL-17発現状態は、IL-17A/IL-17F二重陰性（「A-F-」）、IL-17F陽性及びIL-17A陰性（「F+のみ」

50

)、IL-17A陽性及びIL-17F陰性(「A+のみ」)、ならびにIL-17A/IL-17F二重陽性(「A+F+」)である。結腸直腸がん(「CRC」、図1A)、ホルモン受容体陽性乳がん(「HR+BC」、図1B)、非扁平上皮非小細胞肺癌(「非扁平上皮NSCLC」、図1C)、及び扁平上皮非小細胞肺癌(「扁平上皮NSCLC」、図1D)における各IL-17発現状態の発生率が示されている。

【図1C】図1A~1Dは、複数タイプのがんを代表する試料におけるIL-17A及びIL-17Fの相対発生率(prevalence)を示す。各グラフは、一式の試料(ならびに使用される試料の数N)における各IL-17発現状態の相対発生率を(100%の分率、または1.0として)示す。IL-17発現状態は、IL-17A/IL-17F二重陰性(「A-F-」)、IL-17F陽性及びIL-17A陰性(「F+のみ」)、IL-17A陽性及びIL-17F陰性(「A+のみ」)、ならびにIL-17A/IL-17F二重陽性(「A+F+」)である。結腸直腸がん(「CRC」、図1A)、ホルモン受容体陽性乳がん(「HR+BC」、図1B)、非扁平上皮非小細胞肺癌(「非扁平上皮NSCLC」、図1C)、及び扁平上皮非小細胞肺癌(「扁平上皮NSCLC」、図1D)における各IL-17発現状態の発生率が示されている。

10

【図1D】図1A~1Dは、複数タイプのがんを代表する試料におけるIL-17A及びIL-17Fの相対発生率(prevalence)を示す。各グラフは、一式の試料(ならびに使用される試料の数N)における各IL-17発現状態の相対発生率を(100%の分率、または1.0として)示す。IL-17発現状態は、IL-17A/IL-17F二重陰性(「A-F-」)、IL-17F陽性及びIL-17A陰性(「F+のみ」)、IL-17A陽性及びIL-17F陰性(「A+のみ」)、ならびにIL-17A/IL-17F二重陽性(「A+F+」)である。結腸直腸がん(「CRC」、図1A)、ホルモン受容体陽性乳がん(「HR+BC」、図1B)、非扁平上皮非小細胞肺癌(「非扁平上皮NSCLC」、図1C)、及び扁平上皮非小細胞肺癌(「扁平上皮NSCLC」、図1D)における各IL-17発現状態の発生率が示されている。

20

【図2A】図2A~2Dは、複数タイプのがんを代表する試料におけるIL-17A及びIL-17Fの相対発生率を示す。各グラフは、一式の試料(ならびに使用される試料の数N)における各IL-17発現状態の相対発生率を(100%の分率、または1.0として)示す。IL-17発現状態は、IL-17A/IL-17F二重陰性(「A-F-」)、IL-17F陽性及びIL-17A陰性(「F+のみ」)、IL-17A陽性及びIL-17F陰性(「A+のみ」)、ならびにIL-17A/IL-17F二重陽性(「A+F+」)である。トリプルネガティブ乳がん(「TNBC」、図2A)、HER2陽性乳がん(「HER2+BC」、図2B)、腎細胞がん腫(「RCC」、図2C)、及び黒色腫(図2D)における各IL-17状態の発生率が示されている。

30

【図2B】図2A~2Dは、複数タイプのがんを代表する試料におけるIL-17A及びIL-17Fの相対発生率を示す。各グラフは、一式の試料(ならびに使用される試料の数N)における各IL-17発現状態の相対発生率を(100%の分率、または1.0として)示す。IL-17発現状態は、IL-17A/IL-17F二重陰性(「A-F-」)、IL-17F陽性及びIL-17A陰性(「F+のみ」)、IL-17A陽性及びIL-17F陰性(「A+のみ」)、ならびにIL-17A/IL-17F二重陽性(「A+F+」)である。トリプルネガティブ乳がん(「TNBC」、図2A)、HER2陽性乳がん(「HER2+BC」、図2B)、腎細胞がん腫(「RCC」、図2C)、及び黒色腫(図2D)における各IL-17状態の発生率が示されている。

40

【図2C】図2A~2Dは、複数タイプのがんを代表する試料におけるIL-17A及びIL-17Fの相対発生率を示す。各グラフは、一式の試料(ならびに使用される試料の数N)における各IL-17発現状態の相対発生率を(100%の分率、または1.0として)示す。IL-17発現状態は、IL-17A/IL-17F二重陰性(「A-F-」)、IL-17F陽性及びIL-17A陰性(「F+のみ」)、IL-17A陽性及びIL-17F陰性(「A+のみ」)、ならびにIL-17A/IL-17F二重陽性(「A+F+」)である。トリプルネガティブ乳がん(「TNBC」、図2A)、HER2陽

50

性乳がん（「HER2 + BC」、図2B）、腎細胞がん腫（「RCC」、図2C）、及び
 黒色腫（図2D）における各IL-17状態の発生率が示されている。

【図2D】図2A～2Dは、複数タイプのがんを代表する試料におけるIL-17A及び
 IL-17Fの相対発生率を示す。各グラフは、一式の試料（ならびに使用される試料の
 数N）における各IL-17発現状態の相対発生率を（100%の分率、または1.0と
 して）示す。IL-17発現状態は、IL-17A/IL-17F二重陰性（「A-F-
 」）、IL-17F陽性及びIL-17A陰性（「F+のみ」）、IL-17A陽性及び
 IL-17F陰性（「A+のみ」）、ならびにIL-17A/IL-17F二重陽性（「
 A+F+」）である。トリプルネガティブ乳がん（「TNBC」、図2A）、HER2陽
 性乳がん（「HER2 + BC」、図2B）、腎細胞がん腫（「RCC」、図2C）、及び
 黒色腫（図2D）における各IL-17状態の発生率が示されている。

10

【図3A】図3A及び3Bは、複数タイプのがんを代表する試料におけるIL-17A及
 びIL-17Fの相対発生率を示す。各グラフは、一式の試料（ならびに使用される試料
 の数N）における各IL-17発現状態の相対発生率を（100%の分率、または1.0
 として）示す。IL-17状態は、IL-17A/IL-17F二重陰性（「A-F-
 」）、IL-17F陽性及びIL-17A陰性（「F+のみ」）、IL-17A陽性及びIL
 -17F陰性（「A+のみ」）、ならびにIL-17A/IL-17F二重陽性（「A
 +F+」）である。卵巣がん（「卵巣（OVA）」、図3A）及び膀胱がん（図3B）に
 おける各IL-17状態の発生率が示されている。

【図3B】図3A及び3Bは、複数タイプのがんを代表する試料におけるIL-17A及
 びIL-17Fの相対発生率を示す。各グラフは、一式の試料（ならびに使用される試料
 の数N）における各IL-17発現状態の相対発生率を（100%の分率、または1.0
 として）示す。IL-17状態は、IL-17A/IL-17F二重陰性（「A-F-
 」）、IL-17F陽性及びIL-17A陰性（「F+のみ」）、IL-17A陽性及びIL
 -17F陰性（「A+のみ」）、ならびにIL-17A/IL-17F二重陽性（「A
 +F+」）である。卵巣がん（「卵巣（OVA）」、図3A）及び膀胱がん（図3B）に
 おける各IL-17状態の発生率が示されている。

20

【図4】黒色腫患者におけるIL-17発現と抗PD-L1処置に対する応答との間の関連
 性を示す。各IL-17状態については、IL-17の存在を示す試料（30サイクル未
 満の生Ctを有するものとして判定される）の割合及び試料の数（N）が示されている。
 IL-17状態は、ITT（治療企図（全有効性患者））、BP（バイオマーカー利用可
 能患者）、A+（IL-17Aが存在（IL-17Fの存在については不可知））、F+
 （IL-17Fが存在（IL-17Aの存在については不可知））、A+F+（IL-1
 7A及びIL-17Fが存在）、及びA-F-（IL-17AもIL-17Fも存在しな
 い）である。

30

【図5A】図5A～5Dは、黒色腫患者における抗PD-L1処置に対する応答と、IL-
 17A発現との間の関連性（図5A）、IL-17F発現との間の関連性（図5B）、I
 L-8発現との間の関連性（図5C）、及び3個全ての遺伝子の平均発現（0の平均値及
 び1の標準偏差に正規化）との間の関連性（図5D）を示す。

【図5B】図5A～5Dは、黒色腫患者における抗PD-L1処置に対する応答と、IL-
 17A発現との間の関連性（図5A）、IL-17F発現との間の関連性（図5B）、I
 L-8発現との間の関連性（図5C）、及び3個全ての遺伝子の平均発現（0の平均値及
 び1の標準偏差に正規化）との間の関連性（図5D）を示す。

40

【図5C】図5A～5Dは、黒色腫患者における抗PD-L1処置に対する応答と、IL-
 17A発現との間の関連性（図5A）、IL-17F発現との間の関連性（図5B）、I
 L-8発現との間の関連性（図5C）、及び3個全ての遺伝子の平均発現（0の平均値及
 び1の標準偏差に正規化）との間の関連性（図5D）を示す。

【図5D】図5A～5Dは、黒色腫患者における抗PD-L1処置に対する応答と、IL-
 17A発現との間の関連性（図5A）、IL-17F発現との間の関連性（図5B）、I
 L-8発現との間の関連性（図5C）、及び3個全ての遺伝子の平均発現（0の平均値及

50

び1の標準偏差に正規化)との間の関連性(図5D)を示す。

【図6A】図6A~6Dは、2+のIHCICスコアを有する黒色腫患者における抗PDL1処置に対する応答と、IL-17A発現との間の関連性(図6A)、IL-17F発現との間の関連性(図6B)、IL-8発現との間の関連性(図6C)、及び3個全ての遺伝子の平均発現(0の平均値及び1の標準偏差に正規化)との間の関連性(図6D)を示す。

【図6B】図6A~6Dは、2+のIHCICスコアを有する黒色腫患者における抗PDL1処置に対する応答と、IL-17A発現との間の関連性(図6A)、IL-17F発現との間の関連性(図6B)、IL-8発現との間の関連性(図6C)、及び3個全ての遺伝子の平均発現(0の平均値及び1の標準偏差に正規化)との間の関連性(図6D)を示す。

10

【図6C】図6A~6Dは、2+のIHCICスコアを有する黒色腫患者における抗PDL1処置に対する応答と、IL-17A発現との間の関連性(図6A)、IL-17F発現との間の関連性(図6B)、IL-8発現との間の関連性(図6C)、及び3個全ての遺伝子の平均発現(0の平均値及び1の標準偏差に正規化)との間の関連性(図6D)を示す。

【図6D】図6A~6Dは、2+のIHCICスコアを有する黒色腫患者における抗PDL1処置に対する応答と、IL-17A発現との間の関連性(図6A)、IL-17F発現との間の関連性(図6B)、IL-8発現との間の関連性(図6C)、及び3個全ての遺伝子の平均発現(0の平均値及び1の標準偏差に正規化)との間の関連性(図6D)を示す。

20

【図7】感度対1-特異度をプロットングすることによる、黒色腫患者におけるIL-17遺伝子発現及び抗PDL1処置に対する応答のROC(受信者動作特性)分析を示す。曲線下面積(AUC)値は示される通りである。青色の実線は、完全奏効または部分奏効の患者と、安定状態(stable disease)または進行状態(progressive disease)の患者との比較を示す。黒色の点線は、完全奏効、部分奏効、または安定状態の患者と、進行状態の患者との比較を示す。斜めの黒色の実線は、無差別線を示す。

【図8】腎細胞がん腫患者におけるIL-17発現と抗PDL1処置に対する応答との間の関連性を示す。各IL-17状態については、IL-17の存在を示す試料(30サイクル未満の生Ctを有するものとして判定される)の割合及び試料の数(N)が示されている。IL-17状態は、図4に関して上述の通りである。

30

【図9A】図9A~9Dは、腎細胞がん腫患者における抗PDL1処置に対する応答と、IL-17A発現との間の関連性(図9A)、IL-17F発現との間の関連性(図9B)、IL-8発現との間の関連性(図9C)、及び3個全ての遺伝子の平均発現(0の平均値及び1の標準偏差に正規化)との間の関連性(図9D)を示す。

【図9B】図9A~9Dは、腎細胞がん腫患者における抗PDL1処置に対する応答と、IL-17A発現との間の関連性(図9A)、IL-17F発現との間の関連性(図9B)、IL-8発現との間の関連性(図9C)、及び3個全ての遺伝子の平均発現(0の平均値及び1の標準偏差に正規化)との間の関連性(図9D)を示す。

40

【図9C】図9A~9Dは、腎細胞がん腫患者における抗PDL1処置に対する応答と、IL-17A発現との間の関連性(図9A)、IL-17F発現との間の関連性(図9B)、IL-8発現との間の関連性(図9C)、及び3個全ての遺伝子の平均発現(0の平均値及び1の標準偏差に正規化)との間の関連性(図9D)を示す。

【図9D】図9A~9Dは、腎細胞がん腫患者における抗PDL1処置に対する応答と、IL-17A発現との間の関連性(図9A)、IL-17F発現との間の関連性(図9B)、IL-8発現との間の関連性(図9C)、及び3個全ての遺伝子の平均発現(0の平均値及び1の標準偏差に正規化)との間の関連性(図9D)を示す。

【図10A】図10A~10Dは、2+のIHCICスコアを有する腎細胞がん腫患者における抗PDL1処置に対する応答と、IL-17A発現との間の関連性(図10A)、

50

IL - 17 F 発現との間の関連性 (図 10 B)、IL - 8 発現との間の関連性 (図 10 C)、及び 3 個全ての遺伝子の平均発現 (0 の平均値及び 1 の標準偏差に正規化) との間の関連性 (図 10 D) を示す。

【図 10 B】図 10 A ~ 10 D は、2 + の I H C I C スコアを有する腎細胞がん腫患者における抗 P D L 1 処置に対する応答と、IL - 17 A 発現との間の関連性 (図 10 A)、IL - 17 F 発現との間の関連性 (図 10 B)、IL - 8 発現との間の関連性 (図 10 C)、及び 3 個全ての遺伝子の平均発現 (0 の平均値及び 1 の標準偏差に正規化) との間の関連性 (図 10 D) を示す。

【図 10 C】図 10 A ~ 10 D は、2 + の I H C I C スコアを有する腎細胞がん腫患者における抗 P D L 1 処置に対する応答と、IL - 17 A 発現との間の関連性 (図 10 A)、IL - 17 F 発現との間の関連性 (図 10 B)、IL - 8 発現との間の関連性 (図 10 C)、及び 3 個全ての遺伝子の平均発現 (0 の平均値及び 1 の標準偏差に正規化) との間の関連性 (図 10 D) を示す。

【図 10 D】図 10 A ~ 10 D は、2 + の I H C I C スコアを有する腎細胞がん腫患者における抗 P D L 1 処置に対する応答と、IL - 17 A 発現との間の関連性 (図 10 A)、IL - 17 F 発現との間の関連性 (図 10 B)、IL - 8 発現との間の関連性 (図 10 C)、及び 3 個全ての遺伝子の平均発現 (0 の平均値及び 1 の標準偏差に正規化) との間の関連性 (図 10 D) を示す。

【図 11】感度対 1 - 特異度をプロットングすることによる、腎細胞がん腫患者における IL - 17 遺伝子発現及び抗 P D L 1 処置に対する応答の R O C 分析を示す。曲線下面積 (A U C) 値は示される通りである。青色の実線は、完全奏効または部分奏効の患者と、安定状態 (s t a b l e d i s e a s e) または進行状態 (p r o g r e s s i v e d i s e a s e) の患者との比較を示す。黒色の点線は、完全奏効、部分奏効、または安定状態の患者と、進行状態の患者との比較を示す。斜めの黒色の実線は、無差別線を示す。

【図 12】膀胱がん患者における IL - 17 発現と抗 P D L 1 処置に対する応答との間の関連性を示す。各 IL - 17 状態については、IL - 17 の存在を示す試料 (30 サイクル未満の生 C t を有するものとして判定される) の割合及び試料の数 (N) が示されている。IL - 17 状態は、図 4 に関して上述の通りである。

【図 13 A】図 13 A ~ 13 D は、膀胱がん患者における抗 P D L 1 処置に対する応答と、IL - 17 A 発現との間の関連性 (図 13 A)、IL - 17 F 発現との間の関連性 (図 13 B)、IL - 8 発現との間の関連性 (図 13 C)、及び 3 個全ての遺伝子の平均発現 (0 の平均値及び 1 の標準偏差に正規化) との間の関連性 (図 13 D) を示す。

【図 13 B】図 13 A ~ 13 D は、膀胱がん患者における抗 P D L 1 処置に対する応答と、IL - 17 A 発現との間の関連性 (図 13 A)、IL - 17 F 発現との間の関連性 (図 13 B)、IL - 8 発現との間の関連性 (図 13 C)、及び 3 個全ての遺伝子の平均発現 (0 の平均値及び 1 の標準偏差に正規化) との間の関連性 (図 13 D) を示す。

【図 13 C】図 13 A ~ 13 D は、膀胱がん患者における抗 P D L 1 処置に対する応答と、IL - 17 A 発現との間の関連性 (図 13 A)、IL - 17 F 発現との間の関連性 (図 13 B)、IL - 8 発現との間の関連性 (図 13 C)、及び 3 個全ての遺伝子の平均発現 (0 の平均値及び 1 の標準偏差に正規化) との間の関連性 (図 13 D) を示す。

【図 13 D】図 13 A ~ 13 D は、膀胱がん患者における抗 P D L 1 処置に対する応答と、IL - 17 A 発現との間の関連性 (図 13 A)、IL - 17 F 発現との間の関連性 (図 13 B)、IL - 8 発現との間の関連性 (図 13 C)、及び 3 個全ての遺伝子の平均発現 (0 の平均値及び 1 の標準偏差に正規化) との間の関連性 (図 13 D) を示す。

【図 14 A】図 14 A ~ 14 D は、2 + の I H C I C スコアを有する膀胱がん患者における抗 P D L 1 処置に対する応答と、IL - 17 A 発現との間の関連性 (図 14 A)、IL - 17 F 発現との間の関連性 (図 14 B)、IL - 8 発現との間の関連性 (図 14 C)、及び 3 個全ての遺伝子の平均発現 (0 の平均値及び 1 の標準偏差に正規化) との間の関連性 (図 14 D) を示す。

10

20

30

40

50

【図14B】図14A～14Dは、2+のIHCICスコアを有する膀胱がん患者における抗PD L1処置に対する応答と、IL-17A発現との間の関連性(図14A)、IL-17F発現との間の関連性(図14B)、IL-8発現との間の関連性(図14C)、及び3個全ての遺伝子の平均発現(0の平均値及び1の標準偏差に正規化)との間の関連性(図14D)を示す。

【図14C】図14A～14Dは、2+のIHCICスコアを有する膀胱がん患者における抗PD L1処置に対する応答と、IL-17A発現との間の関連性(図14A)、IL-17F発現との間の関連性(図14B)、IL-8発現との間の関連性(図14C)、及び3個全ての遺伝子の平均発現(0の平均値及び1の標準偏差に正規化)との間の関連性(図14D)を示す。

【図14D】図14A～14Dは、2+のIHCICスコアを有する膀胱がん患者における抗PD L1処置に対する応答と、IL-17A発現との間の関連性(図14A)、IL-17F発現との間の関連性(図14B)、IL-8発現との間の関連性(図14C)、及び3個全ての遺伝子の平均発現(0の平均値及び1の標準偏差に正規化)との間の関連性(図14D)を示す。

【図15】感度対1-特異度をプロットングすることによる、膀胱がん患者におけるIL-17遺伝子発現及び抗PD L1処置に対する応答のROC分析を示す。曲線下面積(AUC)値は示される通りである。青色の実線は、完全奏効または部分奏効の患者と、安定状態(stable disease)または進行状態(progressive disease)の患者との比較を示す。黒色の点線は、完全奏効、部分奏効、または安定状態の患者と、進行状態の患者との比較を示す。斜めの黒色の実線は、無差別線を示す。

【図16】非小細胞肺がん患者におけるIL-17発現と抗PD L1処置に対する応答との間の関連性を示す。各IL-17状態については、IL-17の存在を示す試料(30サイクル未満の生Ctを有するものとして判定される)の割合及び試料の数(N)が示されている。IL-17状態は、図4に関して上述の通りである。

【図17A】図17A～17Dは、非小細胞肺がん患者における抗PD L1処置に対する応答と、IL-17A発現との間の関連性(図17A)、IL-17F発現との間の関連性(図17B)、IL-8発現との間の関連性(図17C)、及び3個全ての遺伝子の平均発現(0の平均値及び1の標準偏差に正規化)との間の関連性(図17D)を示す。

【図17B】図17A～17Dは、非小細胞肺がん患者における抗PD L1処置に対する応答と、IL-17A発現との間の関連性(図17A)、IL-17F発現との間の関連性(図17B)、IL-8発現との間の関連性(図17C)、及び3個全ての遺伝子の平均発現(0の平均値及び1の標準偏差に正規化)との間の関連性(図17D)を示す。

【図17C】図17A～17Dは、非小細胞肺がん患者における抗PD L1処置に対する応答と、IL-17A発現との間の関連性(図17A)、IL-17F発現との間の関連性(図17B)、IL-8発現との間の関連性(図17C)、及び3個全ての遺伝子の平均発現(0の平均値及び1の標準偏差に正規化)との間の関連性(図17D)を示す。

【図17D】図17A～17Dは、非小細胞肺がん患者における抗PD L1処置に対する応答と、IL-17A発現との間の関連性(図17A)、IL-17F発現との間の関連性(図17B)、IL-8発現との間の関連性(図17C)、及び3個全ての遺伝子の平均発現(0の平均値及び1の標準偏差に正規化)との間の関連性(図17D)を示す。

【図18A】図18A～18Dは、2+のIHCICスコアを有する非小細胞肺がん患者における抗PD L1処置に対する応答と、IL-17A発現との間の関連性(図18A)、IL-17F発現との間の関連性(図18B)、IL-8発現との間の関連性(図18C)、及び3個全ての遺伝子の平均発現(0の平均値及び1の標準偏差に正規化)との間の関連性(図18D)を示す。

【図18B】図18A～18Dは、2+のIHCICスコアを有する非小細胞肺がん患者における抗PD L1処置に対する応答と、IL-17A発現との間の関連性(図18A)、IL-17F発現との間の関連性(図18B)、IL-8発現との間の関連性(図18C)、及び3個全ての遺伝子の平均発現(0の平均値及び1の標準偏差に正規化)との間

10

20

30

40

50

の関連性(図18D)を示す。

【図18C】図18A~18Dは、2+のIHCICスコアを有する非小細胞肺癌患者における抗PDL1処置に対する応答と、IL-17A発現との間の関連性(図18A)、IL-17F発現との間の関連性(図18B)、IL-8発現との間の関連性(図18C)、及び3個全ての遺伝子の平均発現(0の平均値及び1の標準偏差に正規化)との間の関連性(図18D)を示す。

【図18D】図18A~18Dは、2+のIHCICスコアを有する非小細胞肺癌患者における抗PDL1処置に対する応答と、IL-17A発現との間の関連性(図18A)、IL-17F発現との間の関連性(図18B)、IL-8発現との間の関連性(図18C)、及び3個全ての遺伝子の平均発現(0の平均値及び1の標準偏差に正規化)との間の関連性(図18D)を示す。

【図19】感度対1-特異度をプロットングすることによる、非小細胞肺癌患者におけるIL-17遺伝子発現及び抗PDL1処置に対する応答のROC分析を示す。曲線下面積(AUC)値は示される通りである。青色の実線は、完全奏効または部分奏効の患者と、安定状態(stable disease)または進行状態(progressive disease)の患者との比較を示す。黒色の点線は、完全奏効、部分奏効、または安定状態の患者と、進行状態の患者との比較を示す。斜めの黒色の実線は、無差別線を示す。

【図20A】図20A~20Hは、非小細胞肺癌患者における抗PDL1処置に対する応答と、IL-17A発現との間の関連性(図20A)、IL-17F発現との間の関連性(図20B)、IL-8発現との間の関連性(図20C)、CSF3発現との間の関連性(図20D)、CXCL1発現との間の関連性(図20E)、CXCL3発現との間の関連性(図20F)、CCL20発現との間の関連性(図20G)、及び遺伝子シグネチャーにおける7個全ての遺伝子の平均発現(0の平均値及び1の標準偏差に正規化)との間の関連性(図20H)を示す。

【図20B】図20A~20Hは、非小細胞肺癌患者における抗PDL1処置に対する応答と、IL-17A発現との間の関連性(図20A)、IL-17F発現との間の関連性(図20B)、IL-8発現との間の関連性(図20C)、CSF3発現との間の関連性(図20D)、CXCL1発現との間の関連性(図20E)、CXCL3発現との間の関連性(図20F)、CCL20発現との間の関連性(図20G)、及び遺伝子シグネチャーにおける7個全ての遺伝子の平均発現(0の平均値及び1の標準偏差に正規化)との間の関連性(図20H)を示す。

【図20C】図20A~20Hは、非小細胞肺癌患者における抗PDL1処置に対する応答と、IL-17A発現との間の関連性(図20A)、IL-17F発現との間の関連性(図20B)、IL-8発現との間の関連性(図20C)、CSF3発現との間の関連性(図20D)、CXCL1発現との間の関連性(図20E)、CXCL3発現との間の関連性(図20F)、CCL20発現との間の関連性(図20G)、及び遺伝子シグネチャーにおける7個全ての遺伝子の平均発現(0の平均値及び1の標準偏差に正規化)との間の関連性(図20H)を示す。

【図20D】図20A~20Hは、非小細胞肺癌患者における抗PDL1処置に対する応答と、IL-17A発現との間の関連性(図20A)、IL-17F発現との間の関連性(図20B)、IL-8発現との間の関連性(図20C)、CSF3発現との間の関連性(図20D)、CXCL1発現との間の関連性(図20E)、CXCL3発現との間の関連性(図20F)、CCL20発現との間の関連性(図20G)、及び遺伝子シグネチャーにおける7個全ての遺伝子の平均発現(0の平均値及び1の標準偏差に正規化)との間の関連性(図20H)を示す。

【図20E】図20A~20Hは、非小細胞肺癌患者における抗PDL1処置に対する応答と、IL-17A発現との間の関連性(図20A)、IL-17F発現との間の関連性(図20B)、IL-8発現との間の関連性(図20C)、CSF3発現との間の関連性(図20D)、CXCL1発現との間の関連性(図20E)、CXCL3発現との間の

10

20

30

40

50

関連性（図20F）、CC L20発現との間の関連性（図20G）、及び遺伝子シグネチャーにおける7個全ての遺伝子の平均発現（0の平均値及び1の標準偏差に正規化）との間の関連性（図20H）を示す。

【図20F】図20A～20Hは、非小細胞肺癌患者における抗PD L1処置に対する応答と、IL - 17A発現との間の関連性（図20A）、IL - 17F発現との間の関連性（図20B）、IL - 8発現との間の関連性（図20C）、CS F3発現との間の関連性（図20D）、CXCL1発現との間の関連性（図20E）、CXCL3発現との間の関連性（図20F）、CC L20発現との間の関連性（図20G）、及び遺伝子シグネチャーにおける7個全ての遺伝子の平均発現（0の平均値及び1の標準偏差に正規化）との間の関連性（図20H）を示す。

10

【図20G】図20A～20Hは、非小細胞肺癌患者における抗PD L1処置に対する応答と、IL - 17A発現との間の関連性（図20A）、IL - 17F発現との間の関連性（図20B）、IL - 8発現との間の関連性（図20C）、CS F3発現との間の関連性（図20D）、CXCL1発現との間の関連性（図20E）、CXCL3発現との間の関連性（図20F）、CC L20発現との間の関連性（図20G）、及び遺伝子シグネチャーにおける7個全ての遺伝子の平均発現（0の平均値及び1の標準偏差に正規化）との間の関連性（図20H）を示す。

【図20H】図20A～20Hは、非小細胞肺癌患者における抗PD L1処置に対する応答と、IL - 17A発現との間の関連性（図20A）、IL - 17F発現との間の関連性（図20B）、IL - 8発現との間の関連性（図20C）、CS F3発現との間の関連性（図20D）、CXCL1発現との間の関連性（図20E）、CXCL3発現との間の関連性（図20F）、CC L20発現との間の関連性（図20G）、及び遺伝子シグネチャーにおける7個全ての遺伝子の平均発現（0の平均値及び1の標準偏差に正規化）との間の関連性（図20H）を示す。

20

【図21A】図21A～21Hは、2+のIHC I Cスコアを有する非小細胞肺癌患者における抗PD L1処置に対する応答と、IL - 17A発現との間の関連性（図21A）、IL - 17F発現との間の関連性（図21B）、IL - 8発現との間の関連性（図21C）、CS F3発現との間の関連性（図21D）、CXCL1発現との間の関連性（図21E）、CXCL3発現との間の関連性（図21F）、CC L20発現との間の関連性（図21G）、及び遺伝子シグネチャーにおける7個全ての遺伝子の平均発現（0の平均値及び1の標準偏差に正規化）との間の関連性（図21H）を示す。

30

【図21B】図21A～21Hは、2+のIHC I Cスコアを有する非小細胞肺癌患者における抗PD L1処置に対する応答と、IL - 17A発現との間の関連性（図21A）、IL - 17F発現との間の関連性（図21B）、IL - 8発現との間の関連性（図21C）、CS F3発現との間の関連性（図21D）、CXCL1発現との間の関連性（図21E）、CXCL3発現との間の関連性（図21F）、CC L20発現との間の関連性（図21G）、及び遺伝子シグネチャーにおける7個全ての遺伝子の平均発現（0の平均値及び1の標準偏差に正規化）との間の関連性（図21H）を示す。

【図21C】図21A～21Hは、2+のIHC I Cスコアを有する非小細胞肺癌患者における抗PD L1処置に対する応答と、IL - 17A発現との間の関連性（図21A）、IL - 17F発現との間の関連性（図21B）、IL - 8発現との間の関連性（図21C）、CS F3発現との間の関連性（図21D）、CXCL1発現との間の関連性（図21E）、CXCL3発現との間の関連性（図21F）、CC L20発現との間の関連性（図21G）、及び遺伝子シグネチャーにおける7個全ての遺伝子の平均発現（0の平均値及び1の標準偏差に正規化）との間の関連性（図21H）を示す。

40

【図21D】図21A～21Hは、2+のIHC I Cスコアを有する非小細胞肺癌患者における抗PD L1処置に対する応答と、IL - 17A発現との間の関連性（図21A）、IL - 17F発現との間の関連性（図21B）、IL - 8発現との間の関連性（図21C）、CS F3発現との間の関連性（図21D）、CXCL1発現との間の関連性（図21E）、CXCL3発現との間の関連性（図21F）、CC L20発現との間の関連性（

50

図 2 1 G)、及び遺伝子シグネチャーにおける 7 個全ての遺伝子の平均発現 (0 の平均値及び 1 の標準偏差に正規化) との間の関連性 (図 2 1 H) を示す。

【図 2 1 E】図 2 1 A ~ 2 1 H は、2 + の I H C I C スコアを有する非小細胞肺癌患者における抗 P D L 1 処置に対する応答と、I L - 1 7 A 発現との間の関連性 (図 2 1 A)、I L - 1 7 F 発現との間の関連性 (図 2 1 B)、I L - 8 発現との間の関連性 (図 2 1 C)、C S F 3 発現との間の関連性 (図 2 1 D)、C X C L 1 発現との間の関連性 (図 2 1 E)、C X C L 3 発現との間の関連性 (図 2 1 F)、C C L 2 0 発現との間の関連性 (図 2 1 G)、及び遺伝子シグネチャーにおける 7 個全ての遺伝子の平均発現 (0 の平均値及び 1 の標準偏差に正規化) との間の関連性 (図 2 1 H) を示す。

【図 2 1 F】図 2 1 A ~ 2 1 H は、2 + の I H C I C スコアを有する非小細胞肺癌患者における抗 P D L 1 処置に対する応答と、I L - 1 7 A 発現との間の関連性 (図 2 1 A)、I L - 1 7 F 発現との間の関連性 (図 2 1 B)、I L - 8 発現との間の関連性 (図 2 1 C)、C S F 3 発現との間の関連性 (図 2 1 D)、C X C L 1 発現との間の関連性 (図 2 1 E)、C X C L 3 発現との間の関連性 (図 2 1 F)、C C L 2 0 発現との間の関連性 (図 2 1 G)、及び遺伝子シグネチャーにおける 7 個全ての遺伝子の平均発現 (0 の平均値及び 1 の標準偏差に正規化) との間の関連性 (図 2 1 H) を示す。

【図 2 1 G】図 2 1 A ~ 2 1 H は、2 + の I H C I C スコアを有する非小細胞肺癌患者における抗 P D L 1 処置に対する応答と、I L - 1 7 A 発現との間の関連性 (図 2 1 A)、I L - 1 7 F 発現との間の関連性 (図 2 1 B)、I L - 8 発現との間の関連性 (図 2 1 C)、C S F 3 発現との間の関連性 (図 2 1 D)、C X C L 1 発現との間の関連性 (図 2 1 E)、C X C L 3 発現との間の関連性 (図 2 1 F)、C C L 2 0 発現との間の関連性 (図 2 1 G)、及び遺伝子シグネチャーにおける 7 個全ての遺伝子の平均発現 (0 の平均値及び 1 の標準偏差に正規化) との間の関連性 (図 2 1 H) を示す。

【図 2 1 H】図 2 1 A ~ 2 1 H は、2 + の I H C I C スコアを有する非小細胞肺癌患者における抗 P D L 1 処置に対する応答と、I L - 1 7 A 発現との間の関連性 (図 2 1 A)、I L - 1 7 F 発現との間の関連性 (図 2 1 B)、I L - 8 発現との間の関連性 (図 2 1 C)、C S F 3 発現との間の関連性 (図 2 1 D)、C X C L 1 発現との間の関連性 (図 2 1 E)、C X C L 3 発現との間の関連性 (図 2 1 F)、C C L 2 0 発現との間の関連性 (図 2 1 G)、及び遺伝子シグネチャーにおける 7 個全ての遺伝子の平均発現 (0 の平均値及び 1 の標準偏差に正規化) との間の関連性 (図 2 1 H) を示す。

【図 2 2】感度対 1 - 特異度をプロットすることによる、非小細胞肺癌患者における I L - 1 7 遺伝子シグネチャー発現及び抗 P D L 1 処置に対する応答の R O C 分析を示す。曲線下面積 (A U C) 値は示される通りである。青色の実線は、完全奏効または部分奏効の患者と、安定状態 (s t a b l e d i s e a s e) または進行状態 (p r o g r e s s i v e d i s e a s e) の患者との比較を示す。黒色の点線は、完全奏効、部分奏効、または安定状態の患者と、進行状態の患者との比較を示す。斜めの黒色の実線は、無差別線を示す。

【図 2 3 A】図 2 3 A 及び 2 3 B は、表示される通り、様々ながんタイプにおける、T h 1 7 (図 2 3 A) 及び T エフェクター (T e f f) (図 2 3 B) 遺伝子シグネチャーの相対発現を示す。T h 1 7 シグネチャーは、I L 1 7 A、I L 1 7 F、及び R O R C の発現を含み、T e f f シグネチャーは、C D 8、I F N ガンマ、グランザイム A、グランザイム B、及びタンパク質の発現を含む。サイクル閾値 (C t) を正規化し、アレイ上の 9 6 個全ての遺伝子を使用して推定される遺伝子発現中央値を減算することによって、相対発現値 (負のデルタ C t) に変換した。

【図 2 3 B】図 2 3 A 及び 2 3 B は、表示される通り、様々ながんタイプにおける、T h 1 7 (図 2 3 A) 及び T エフェクター (T e f f) (図 2 3 B) 遺伝子シグネチャーの相対発現を示す。T h 1 7 シグネチャーは、I L 1 7 A、I L 1 7 F、及び R O R C の発現を含み、T e f f シグネチャーは、C D 8、I F N ガンマ、グランザイム A、グランザイム B、及びタンパク質の発現を含む。サイクル閾値 (C t) を正規化し、アレイ上の 9 6 個全ての遺伝子を使用して推定される遺伝子発現中央値を減算することによって、相対発

10

20

30

40

50

現値（負のデルタCt）に変換した。

【図24A】図24A～24Cは、表示される通り、様々ながんタイプにおける、IL-17A（図24A）、IL-17F（図24B）、ならびにIL-17A及びIL-17F（図24C）遺伝子シグネチャーの相対発現を示す。サイクル閾値（Ct）を正規化し、アレイ上の96個全ての遺伝子を使用して推定される遺伝子発現中央値を減算することによって、相対発現値（負のデルタCt）に変換した。

【図24B】図24A～24Cは、表示される通り、様々ながんタイプにおける、IL-17A（図24A）、IL-17F（図24B）、ならびにIL-17A及びIL-17F（図24C）遺伝子シグネチャーの相対発現を示す。サイクル閾値（Ct）を正規化し、アレイ上の96個全ての遺伝子を使用して推定される遺伝子発現中央値を減算することによって、相対発現値（負のデルタCt）に変換した。

【図24C】図24A～24Cは、表示される通り、様々ながんタイプにおける、IL-17A（図24A）、IL-17F（図24B）、ならびにIL-17A及びIL-17F（図24C）遺伝子シグネチャーの相対発現を示す。サイクル閾値（Ct）を正規化し、アレイ上の96個全ての遺伝子を使用して推定される遺伝子発現中央値を減算することによって、相対発現値（負のデルタCt）に変換した。

【図25】抗PD-L1処置に対する応答性（PR、部分奏効；CR、完全奏効）または非応答性（PD、進行状態）を示す、黒色腫患者、膀胱がん患者、及び腎がん患者における、IL-17Aの相対発現を示す。各がんタイプの試料数が示されている（N）。試料は3連で用い、サイクル閾値（Ct）を、各標的遺伝子の平均から5個の参照遺伝子（SP2、GUSB、TMEM55B、VPS33B、及びSDHA）の平均を減算することによって、相対発現値（負のデルタCt）に変換した。

【図26A】図26A及び26Bは、表示される通り、腎細胞がん腫を有する応答性患者（R）または非応答性患者（nR）のいずれかにおける、PD-L1（図26A）及びIL-17F（図26B）の相対発現を示す。この研究には、8体のレスポナー及び5体の非レスポナーが含まれた。試料は3連で用い、サイクル閾値（Ct）を、各標的遺伝子の平均から5個の参照遺伝子（SP2、GUSB、TMEM55B、VPS33B、及びSDHA）の平均を減算することによって、相対発現値（負のデルタCt）に変換した。

【図26B】図26A及び26Bは、表示される通り、腎細胞がん腫を有する応答性患者（R）または非応答性患者（nR）のいずれかにおける、PD-L1（図26A）及びIL-17F（図26B）の相対発現を示す。この研究には、8体のレスポナー及び5体の非レスポナーが含まれた。試料は3連で用い、サイクル閾値（Ct）を、各標的遺伝子の平均から5個の参照遺伝子（SP2、GUSB、TMEM55B、VPS33B、及びSDHA）の平均を減算することによって、相対発現値（負のデルタCt）に変換した。

【図27A】表示される通り、腎細胞がん腫を有する応答性患者（PR/CR）または非応答性患者（PD）のいずれかにおける、IL-17Fの相対発現を示す。この研究には、2体のレスポナー及び5体の非レスポナーが含まれた。試料は3連で用い、サイクル閾値（Ct）を、各標的遺伝子の平均から5個の参照遺伝子（SP2、GUSB、TMEM55B、VPS33B、及びSDHA）の平均を減算することによって、相対発現値（負のデルタCt）に変換した。

【図27B】表示される通り、腎細胞がん腫、非小細胞肺がん、若しくは黒色腫を有する、初期応答患者または後期応答患者（6か月超）のいずれかにおける、IL-17Fの相対発現を示す。この研究には、14体の初期レスポナー及び11体の後期レスポナーが含まれた。試料は3連で用い、サイクル閾値（Ct）を、各標的遺伝子の平均から5個の参照遺伝子（SP2、GUSB、TMEM55B、VPS33B、及びSDHA）の平均を減算することによって、相対発現値（負のデルタCt）に変換した。

【図28A】図28A～28Dは、非小細胞肺がん組織におけるIL-17Aタンパク質発現のいくつかの例を示す。各免疫組織化学染色画像の尺度は、スケールバーによって示されている。

【図28B】図28A～28Dは、非小細胞肺がん組織におけるIL-17Aタンパク質

10

20

30

40

50

発現のいくつかの例を示す。各免疫組織化学染色画像の尺度は、スケールバーによって示されている。

【図28C】図28A～28Dは、非小細胞肺癌組織におけるIL-17Aタンパク質発現のいくつかの例を示す。各免疫組織化学染色画像の尺度は、スケールバーによって示されている。

【図28D】図28A～28Dは、非小細胞肺癌組織におけるIL-17Aタンパク質発現のいくつかの例を示す。各免疫組織化学染色画像の尺度は、スケールバーによって示されている。

【図29A】図29A～29Cは、結腸直腸がん組織におけるIL-17Aタンパク質発現のいくつかの例を示す。各免疫組織化学染色画像の尺度は、スケールバーによって示されている。

【図29B】図29A～29Cは、結腸直腸がん組織におけるIL-17Aタンパク質発現のいくつかの例を示す。各免疫組織化学染色画像の尺度は、スケールバーによって示されている。

【図29C】図29A～29Cは、結腸直腸がん組織におけるIL-17Aタンパク質発現のいくつかの例を示す。各免疫組織化学染色画像の尺度は、スケールバーによって示されている。

【図30】表示される通り、対照、抗PDL1、抗IL-17、または抗PDL1及び抗IL-17処置を受けるマウスEMT6乳がん腫モデルにおける、経時的な腫瘍体積を示す。

【図31】様々なマウス腫瘍におけるIL-17誘発性遺伝子の累積遺伝子発現を示す。RNA-Seqを行って、各腫瘍試料の遺伝子発現を判定した。遺伝子発現は、リード数/キロベース/100万のマップされたリード数(RPKM)として報告し、データ分析のためにExpression Plotバージョン3.7.0を使用して、全遺伝子に対するRPKM値の合計をバープロットとしてプロットした。

【図32A】図32A～32Wは、Lewis肺がん腫及びB16.F10黒色腫同所性肺腫瘍における、IL-17誘発性遺伝子シグネチャーを含む遺伝子の相対発現を示す。各グラフは、ハウスキーピング遺伝子発現と比べた、示される遺伝子の発現を示す。

【図32B】図32A～32Wは、Lewis肺がん腫及びB16.F10黒色腫同所性肺腫瘍における、IL-17誘発性遺伝子シグネチャーを含む遺伝子の相対発現を示す。各グラフは、ハウスキーピング遺伝子発現と比べた、示される遺伝子の発現を示す。

【図32C】図32A～32Wは、Lewis肺がん腫及びB16.F10黒色腫同所性肺腫瘍における、IL-17誘発性遺伝子シグネチャーを含む遺伝子の相対発現を示す。各グラフは、ハウスキーピング遺伝子発現と比べた、示される遺伝子の発現を示す。

【図32D】図32A～32Wは、Lewis肺がん腫及びB16.F10黒色腫同所性肺腫瘍における、IL-17誘発性遺伝子シグネチャーを含む遺伝子の相対発現を示す。各グラフは、ハウスキーピング遺伝子発現と比べた、示される遺伝子の発現を示す。

【図32E】図32A～32Wは、Lewis肺がん腫及びB16.F10黒色腫同所性肺腫瘍における、IL-17誘発性遺伝子シグネチャーを含む遺伝子の相対発現を示す。各グラフは、ハウスキーピング遺伝子発現と比べた、示される遺伝子の発現を示す。

【図32F】図32A～32Wは、Lewis肺がん腫及びB16.F10黒色腫同所性肺腫瘍における、IL-17誘発性遺伝子シグネチャーを含む遺伝子の相対発現を示す。各グラフは、ハウスキーピング遺伝子発現と比べた、示される遺伝子の発現を示す。

【図32G】図32A～32Wは、Lewis肺がん腫及びB16.F10黒色腫同所性肺腫瘍における、IL-17誘発性遺伝子シグネチャーを含む遺伝子の相対発現を示す。各グラフは、ハウスキーピング遺伝子発現と比べた、示される遺伝子の発現を示す。

【図32H】図32A～32Wは、Lewis肺がん腫及びB16.F10黒色腫同所性肺腫瘍における、IL-17誘発性遺伝子シグネチャーを含む遺伝子の相対発現を示す。各グラフは、ハウスキーピング遺伝子発現と比べた、示される遺伝子の発現を示す。

【図32I】図32A～32Wは、Lewis肺がん腫及びB16.F10黒色腫同所性

10

20

30

40

50

各グラフは、ハウスキーピング遺伝子発現と比べた、示される遺伝子の発現を示す。

【図33T】図33A～33Tは、Lewis肺がん腫及びB16.F10黒色腫同所性肺腫瘍における、IL-17誘発性遺伝子シグネチャーを含む遺伝子の相対発現を示す。

各グラフは、ハウスキーピング遺伝子発現と比べた、示される遺伝子の発現を示す。

【図34A】図34A～34Wは、抗IL-17抗体で処置した同系マウスにおける、Lewis肺がん腫同所性肺腫瘍における、IL-17誘発性遺伝子シグネチャーを含む遺伝子の相対発現を示す。ナীবマウスと比較した未処置マウスまたは抗IL-17処置マウスの間の統計的有意差は実線のバーで示され、未処置マウスと抗IL-17処置マウスとの間の差は点線のバーで示される。バーに関連するp値が示されている。

【図34B】図34A～34Wは、抗IL-17抗体で処置した同系マウスにおける、Lewis肺がん腫同所性肺腫瘍における、IL-17誘発性遺伝子シグネチャーを含む遺伝子の相対発現を示す。ナীবマウスと比較した未処置マウスまたは抗IL-17処置マウスの間の統計的有意差は実線のバーで示され、未処置マウスと抗IL-17処置マウスとの間の差は点線のバーで示される。バーに関連するp値が示されている。

【図34C】図34A～34Wは、抗IL-17抗体で処置した同系マウスにおける、Lewis肺がん腫同所性肺腫瘍における、IL-17誘発性遺伝子シグネチャーを含む遺伝子の相対発現を示す。ナীবマウスと比較した未処置マウスまたは抗IL-17処置マウスの間の統計的有意差は実線のバーで示され、未処置マウスと抗IL-17処置マウスとの間の差は点線のバーで示される。バーに関連するp値が示されている。

【図34D】図34A～34Wは、抗IL-17抗体で処置した同系マウスにおける、Lewis肺がん腫同所性肺腫瘍における、IL-17誘発性遺伝子シグネチャーを含む遺伝子の相対発現を示す。ナীবマウスと比較した未処置マウスまたは抗IL-17処置マウスの間の統計的有意差は実線のバーで示され、未処置マウスと抗IL-17処置マウスとの間の差は点線のバーで示される。バーに関連するp値が示されている。

【図34E】図34A～34Wは、抗IL-17抗体で処置した同系マウスにおける、Lewis肺がん腫同所性肺腫瘍における、IL-17誘発性遺伝子シグネチャーを含む遺伝子の相対発現を示す。ナীবマウスと比較した未処置マウスまたは抗IL-17処置マウスの間の統計的有意差は実線のバーで示され、未処置マウスと抗IL-17処置マウスとの間の差は点線のバーで示される。バーに関連するp値が示されている。

【図34F】図34A～34Wは、抗IL-17抗体で処置した同系マウスにおける、Lewis肺がん腫同所性肺腫瘍における、IL-17誘発性遺伝子シグネチャーを含む遺伝子の相対発現を示す。ナীবマウスと比較した未処置マウスまたは抗IL-17処置マウスの間の統計的有意差は実線のバーで示され、未処置マウスと抗IL-17処置マウスとの間の差は点線のバーで示される。バーに関連するp値が示されている。

【図34G】図34A～34Wは、抗IL-17抗体で処置した同系マウスにおける、Lewis肺がん腫同所性肺腫瘍における、IL-17誘発性遺伝子シグネチャーを含む遺伝子の相対発現を示す。ナীবマウスと比較した未処置マウスまたは抗IL-17処置マウスの間の統計的有意差は実線のバーで示され、未処置マウスと抗IL-17処置マウスとの間の差は点線のバーで示される。バーに関連するp値が示されている。

【図34H】図34A～34Wは、抗IL-17抗体で処置した同系マウスにおける、Lewis肺がん腫同所性肺腫瘍における、IL-17誘発性遺伝子シグネチャーを含む遺伝子の相対発現を示す。ナীবマウスと比較した未処置マウスまたは抗IL-17処置マウスの間の統計的有意差は実線のバーで示され、未処置マウスと抗IL-17処置マウスとの間の差は点線のバーで示される。バーに関連するp値が示されている。

【図34I】図34A～34Wは、抗IL-17抗体で処置した同系マウスにおける、Lewis肺がん腫同所性肺腫瘍における、IL-17誘発性遺伝子シグネチャーを含む遺伝子の相対発現を示す。ナীবマウスと比較した未処置マウスまたは抗IL-17処置マウスの間の統計的有意差は実線のバーで示され、未処置マウスと抗IL-17処置マウスとの間の差は点線のバーで示される。バーに関連するp値が示されている。

【図34J】図34A～34Wは、抗IL-17抗体で処置した同系マウスにおける、L

10

20

30

40

50

ewis 肺がん腫同所性肺腫瘍における、IL-17 誘発性遺伝子シグネチャーを含む遺伝子の相対発現を示す。 naïブマウスと比較した未処置マウスまたは抗 IL-17 処置マウスの間の統計的有意差は実線のバーで示され、未処置マウスと抗 IL-17 処置マウスとの間の差は点線のバーで示される。バーに関連する p 値が示されている。

【図 35R】図 35A ~ 35T は、抗 IL-17 抗体で処置した同系マウスにおける、Lewis 肺がん腫同所性肺腫瘍における、IL-17 誘発性遺伝子シグネチャーを含む遺伝子の相対発現を示す。 naïブマウスと比較した未処置マウスまたは抗 IL-17 処置マウスの間の統計的有意差は実線のバーで示され、未処置マウスと抗 IL-17 処置マウスとの間の差は点線のバーで示される。バーに関連する p 値が示されている。

【図 35S】図 35A ~ 35T は、抗 IL-17 抗体で処置した同系マウスにおける、Lewis 肺がん腫同所性肺腫瘍における、IL-17 誘発性遺伝子シグネチャーを含む遺伝子の相対発現を示す。 naïブマウスと比較した未処置マウスまたは抗 IL-17 処置マウスの間の統計的有意差は実線のバーで示され、未処置マウスと抗 IL-17 処置マウスとの間の差は点線のバーで示される。バーに関連する p 値が示されている。

【図 35T】図 35A ~ 35T は、抗 IL-17 抗体で処置した同系マウスにおける、Lewis 肺がん腫同所性肺腫瘍における、IL-17 誘発性遺伝子シグネチャーを含む遺伝子の相対発現を示す。 naïブマウスと比較した未処置マウスまたは抗 IL-17 処置マウスの間の統計的有意差は実線のバーで示され、未処置マウスと抗 IL-17 処置マウスとの間の差は点線のバーで示される。バーに関連する p 値が示されている。

【発明を実施するための形態】

【0033】

I. 一般的技法

本明細書に記載または参照される技法及び手順は、当業者には概して十分に理解されており、従来の方法論、例えば、 Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* 3rd edition (2001) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., *Current Protocols in Molecular Biology* (F.M. Ausubel, et al. eds., (2003)), シリーズの *Methods in Enzymology* (Academic Press, Inc.): PCR 2: A Practical Approach (M.J. MacPherson, B.D. Hames and G. R. Taylor eds. (1995)), Harlow and Lane, eds. (1988) *Antibodies, A Laboratory Manual, and Animal Cell Culture* (R.I. Freshney, ed. (1987)), *Oligonucleotide Synthesis* (M.J. Gait, ed., 1984), *Methods in Molecular Biology*, Humana Press, *Cell Biology: A Laboratory Notebook* (J.E. Cellis, ed., 1998) Academic Press, *Animal Cell Culture* (R.I. Freshney), ed., 1987), *Introduction to Cell and Tissue Culture* (J.P. Mather and P.E. Roberts, 1998) Plenum Press, *Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures* (A. Doyle, J.B. Griffiths, and D.G. Newell, eds., 1993-8) J. Wiley and Sons, *Handbook of Experimental Immunology* (D.M. Weir and C.C. Blackwell, eds.), *Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells* (J.M. Miller and M.P. Calos, eds., 1987), *PCR: The Polymerase Chain Reaction*, (Mullis et al., eds., 1994), *Current Protocols in Immunolo*

10

20

30

40

50

gy (J. E. Coligan et al., eds., 1991)、Short Protocols in Molecular Biology (Wiley and Sons, 1999)、Immunobiology (C. A. Janeway and P. Travers, 1997)、Antibodies (P. Finch, 1997); Antibodies: A Practical Approach (D. Catty., ed., IRL Press, 1988 - 1989)、Monoclonal Antibodies: A Practical Approach (P. Shepherd and C. Dean, eds., Oxford University Press, 2000); Using Antibodies: A Laboratory Manual (E. Harlow and D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999)、The Antibodies (M. Zanetti and J. D. Capra, eds., Harwood Academic Publishers, 1995)、及び Cancer: Principles and Practice of Oncology (V. T. DeVita et al., eds., J. B. Lippincott Company, 1993) に記載される、広く利用されている方法論等を使用して、一般的に用いられる。

10

【0034】

II. 定義

本発明を詳細に説明する前に、本発明は特定の組成物または生物系に限定されず、組成物及び生物系は当然ながら様々であり得ることを理解されたい。本明細書に使用される用語は特定の実施形態を説明することのみを目的とするものであり、限定的であるよう意図されるものではないことも理解されたい。

20

【0035】

本明細書及び添付の「特許請求の範囲」において使用される場合、「a」、「or」、及び「the」という単数形は、文脈に別段の明確な定めがない限り、複数の参照対象を含む。

【0036】

本明細書における「約」の値またはパラメータは、その値またはパラメータ自体に関する変形形態を含む（そして説明する）。例えば、「約 X」に言及する説明は、「X」の説明を含む。

30

【0037】

本明細書に記載される本発明の態様及び変形形態が、態様及び変形形態「からなる (consisting)」及び/または「から本質的になる (consisting essentially of)」を含むことは理解される。

【0038】

「拮抗薬」という用語は、最も広義に使用され、本明細書に開示される天然ポリペプチドの生物活性を部分的若しくは完全に遮断、阻害、または中和する任意の分子を含む。同様の様式で、「作動薬」という用語は、最も広義に使用され、本明細書に開示される天然ポリペプチドの生物活性を模倣する任意の分子を含む。好適な作動薬または拮抗薬分子には、天然ポリペプチド、ペプチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、有機小分子の作動薬若しくは拮抗薬抗体、または抗体断片、断片若しくはアミノ酸配列変異形が具体的に含まれる。ポリペプチドの作動薬または拮抗薬の識別方法は、ポリペプチドを候補作動薬または拮抗薬分子と接触させること、及びポリペプチドに通常関連する1つ以上の生物活性の検出可能な変化を測定することを含んでも良い。

40

【0039】

「アプタマー」という用語は、ポリペプチド等の標的分子に結合することができる核酸分子を指す。例えば、本発明のアプタマーは、IL-17またはIL-17受容体ポリペプチドに特異的に結合することができる。アプタマーの生成及び治療用途は、当該技術分野で十分に確立されている。例えば、米国特許第5,475,096号、及び加齢性黄斑変性症を治療するための Macugen (登録商標) (Eyetech, New Yor

50

k) の治療有効性を参照されたい。

【0040】

本明細書で使用される「PD-1軸結合拮抗薬」という用語は、PD-1シグナル伝達軸におけるシグナル伝達からもたらされるT細胞機能障害を除去し、結果としてT細胞機能（例えば、増殖、サイトカイン産生、標的細胞殺滅）が修復または増強されるように、PD-1軸結合パートナーと、その結合パートナーのうちの1つまたは複数との相互作用を阻害する、分子を指す。本明細書で使用されるとき、PD-1軸結合拮抗薬には、PD-1結合拮抗薬、PDL1結合拮抗薬、及びPDL2結合拮抗薬が含まれる。

【0041】

本明細書で使用される「PD-1結合拮抗薬」という用語は、PD-1と、その結合パートナー（PDL1、PDL2等）のうちの1つ以上との相互作用から生じるシグナル伝達を、減少させるか、遮断するか、阻害するか、抑止するか、またはそれに干渉する、分子を指す。いくつかの実施形態では、PD-1結合拮抗薬は、PD-1がその結合パートナーに結合することを阻害する分子である。具体的な態様では、PD-1結合拮抗薬は、PD-1がPDL1及び/またはPDL2に結合することを阻害する。例えば、PD-1結合拮抗薬には、PDL1及び/またはPDL2とのPD-1の相互作用から生じるシグナル伝達を、減少させるか、遮断するか、阻害するか、抑止するか、またはそれに干渉する、抗PD-1抗体、その抗原結合断片、イムノアドヘシン、融合タンパク質、オリゴペプチド、及び他の分子が含まれる。一実施形態において、PD-1結合拮抗薬は、機能障害性T細胞の機能障害性を低下させる（例えば、抗原認識へのエフェクター応答を増強する）ように、PD-1を介してTリンパ球媒介シグナル伝達で発現された細胞表面タンパク質によって、またはそれを介して媒介される、負の同時刺激性シグナルを低減させる。いくつかの実施形態において、PD-1結合拮抗薬は、抗PD-1抗体である。具体的な態様では、PD-1結合拮抗薬は、本明細書に記載されるニボルマブである（MDX-1106-04、MDX-1106、ONO-4538、BMS-936558、及びOPDIVO（登録商標）としても知られる）。別の具体的な態様では、PD-1結合拮抗薬は、本明細書に記載されるペンプロリズマブである（MK-3475、Merck 3475、KEYTRUDA（登録商標）、及びSCH-900475としても知られる）。別の具体的な態様では、PD-1結合拮抗薬は、本明細書に記載されるCT-011である（hBATまたはhBAT-1としても知られる）。なおも別の具体的な態様では、PD-1結合拮抗薬は、本明細書に記載される（B7-DCIgとしても知られる）AMP-224である。

【0042】

本明細書で使用される「PDL1結合拮抗薬」という用語は、PDL1と、その結合パートナー（PD-1、B7-1等）のうちの1つまたは複数との相互作用から生じるシグナル伝達を、減少させるか、遮断するか、阻害するか、抑止するか、またはそれに干渉する、分子を指す。いくつかの実施形態では、PDL1結合拮抗薬は、PDL1がその結合パートナーに結合することを阻害する分子である。具体的な態様では、PDL1結合拮抗薬は、PDL1がPD-1及び/またはB7-1に結合することを阻害する。いくつかの実施形態において、PDL1結合拮抗薬には、PDL1と、その結合パートナー（PD-1、B7-1等）のうちの1つ以上との相互作用から生じるシグナル伝達を、減少させるか、遮断するか、阻害するか、抑止するか、またはそれに干渉する、抗PDL1抗体、その抗原結合断片、イムノアドヘシン、融合タンパク質、オリゴペプチド、及び他の分子が含まれる。一実施形態において、PDL1結合拮抗薬は、機能障害性T細胞の機能障害性を低下させる（例えば、抗原認識へのエフェクター応答を増強する）ように、PDL1を介してTリンパ球媒介シグナル伝達で発現された細胞表面タンパク質によって、またはそれを介して媒介される、負の同時刺激性シグナルを低減させる。いくつかの実施形態では、PDL1結合拮抗薬は、抗PDL1抗体である。具体的な態様では、抗PDL1抗体は、本明細書に記載されるYW243.55.S70である。別の具体的な態様では、抗PDL1抗体は、本明細書に記載されるMDX-1105である（BMS-936559と

10

20

30

40

50

しても知られる)。さらに別の具体的な態様では、抗PDL1抗体は、本明細書に記載されるMPDL3280Aである。さらに別の具体的な態様では、抗PDL1抗体は、本明細書に記載されるMEDI4736である。

【0043】

本明細書で使用される「PDL2結合拮抗薬」という用語は、PDL2と、その結合パートナー(PD-1等)のうちの1つまたは複数との相互作用から生じるシグナル伝達を、減少させるか、遮断するか、阻害するか、抑止するか、またはそれに干渉する、分子を指す。いくつかの実施形態では、PDL2結合拮抗薬は、PDL2がその結合パートナーに結合することを阻害する分子である。具体的な態様では、PDL2結合拮抗薬は、PDL2がPD-1に結合することを阻害する。いくつかの実施形態では、PDL2拮抗薬には、PDL2と、その結合パートナー(PD-1等)のうちの1つまたは複数との相互作用から生じるシグナル伝達を、減少させるか、遮断するか、阻害するか、抑止するか、またはそれに干渉する、抗PDL2抗体、その抗原結合断片、イムノアドヘシン、融合タンパク質、オリゴペプチド、及び他の分子が含まれる。一実施形態において、PDL2結合拮抗薬は、機能障害性T細胞の機能障害性を低下させる(例えば、抗原認識へのエフェクター応答を増強する)ように、PDL2を介してTリンパ球媒介シグナル伝達で発現された細胞表面タンパク質によって、またはそれを介して媒介される、負の同時刺激性シグナルを低減させる。いくつかの実施形態では、PDL2結合拮抗薬は、イムノアドヘシンである。

10

【0044】

免疫機能障害の文脈における「機能障害」という用語は、抗原刺激に対する免疫応答性が低減した状態を指す。この用語には、抗原認識が起こり得るが、後に続く免疫応答は感染または腫瘍成長の制御に効果がない、疲労及び/またはアネルギーの両方の共通要素が含まれる。

20

【0045】

本明細書で使用される「機能障害性」という用語には、抗原認識に対する不応性または無応答性、具体的には、抗原認識を、増殖、サイトカイン産生(例えば、IL-2)、及び/または標的細胞殺滅等の下流T細胞エフェクター機能に翻訳する能力の障害も含まれる。

【0046】

「アネルギー」という用語は、T細胞受容体を介して送達される不完全または不十分なシグナルから生じる抗原刺激(例えば、ras活性化の非存在下での細胞内Ca²⁺の増加)に対して無応答性の状態を指す。T細胞アネルギーはまた、同時刺激の非存在下での抗原による刺激の際に生じ得、結果として細胞は、同時刺激という状況においてでさえ、抗原による後の活性化に対して不応性になる。無応答状態は、多くの場合、インターロイキン-2の存在によって無効化することができる。アネルギー性T細胞は、クローン増殖を経ず、及び/またはエフェクター機能を獲得しない。

30

【0047】

「疲労」という用語は、多くの慢性感染及びがんの間に起こる持続性TCRシグナル伝達から生じるT細胞機能障害の状態としてのT細胞疲労を指す。これは、不完全な、または欠損したシグナル伝達を介してではなく、持続性のシグナル伝達から生じるという点で、アネルギーと区別される。これは、エフェクター機能不良、阻害性受容体の持続性発現、及び機能的エフェクターまたはメモリーT細胞のものとは明確に異なる転写状態によって定義される。疲労は、感染及び腫瘍の最適な制御を妨げる。疲労は、外因性の負の制御経路(例えば、免疫制御性サイトカイン)と、細胞固有の負の制御(同時刺激性)経路との両方から生じ得る。

40

【0048】

「T細胞機能を増強すること」とは、T細胞が持続または増幅した生物学的機能を有すること、あるいは疲労した若しくは不活性のT細胞を再生または再活性化させることを誘発するか、その原因となるか、またはそれを刺激することを意味する。T細胞機能の増強

50

の例としては、介入前のレベルと比べた、CD8⁺T細胞からのインターフェロンの分泌の増加、増殖の増加、抗原応答性（例えば、ウイルス、病原体、または腫瘍のクリアランス）の上昇が挙げられる。一実施形態において、増強のレベルは、最小として50%、代替的には60%、70%、80%、90%、100%、120%、150%、200%である。この増強を測定する様式は、当業者に既知である。

【0049】

「T細胞機能障害性疾患」は、抗原刺激に対する（例えば、免疫原を発現する腫瘍に対する）応答性の減少によって特徴付けられるT細胞の障害または病態である。いくつかの実施形態では、T細胞機能障害性疾患は、T細胞がアネルギー性であるか、または、サイトカインを分泌する能力、増殖する能力、若しくは細胞溶解活性を行使する能力が減少しているものである。具体的な態様では、応答性の減少は、免疫原を発現する腫瘍の効果的でない制御をもたらす。T細胞機能障害によって特徴付けられるT細胞機能障害性疾患の例としては、腫瘍免疫及びがんが挙げられる。

10

【0050】

「腫瘍免疫」は、腫瘍が免疫認識及びクリアランスを回避するプロセスを指す。したがって、治療的概念としては、腫瘍免疫は、かかる回避が軽減され、腫瘍が免疫系により認識され攻撃されるときに「処置される」。腫瘍認識の例としては、腫瘍結合、腫瘍収縮、及び腫瘍クリアランスが挙げられる。

【0051】

「免疫原性」は、免疫応答を引き起こす特定の物質の能力を指す。腫瘍は免疫原性であり、腫瘍免疫原性の増強は、免疫応答による腫瘍細胞のクリアランスを助ける。腫瘍免疫原性の増強の例としては、PD-1軸結合拮抗薬及びIL-17結合拮抗薬を用いた治療が挙げられるが、これに限定されない。

20

【0052】

「持続性応答」は、治療の休止後の腫瘍成長の低減に対する持続性効果を指す。例えば、腫瘍サイズは、投与期の開始時のサイズと比較して、同じままであっても、より小さくてもよい。いくつかの実施形態では、持続性応答は、治療の持続時間と少なくとも同じか、治療の持続時間の長さの少なくとも1.5倍、2.0倍、2.5倍、または3.0倍の持続時間を有する。

【0053】

本明細書で使用されるとき、「がん」及び「がん性」は、制御されていない細胞成長によって典型的に特徴付けられる、哺乳動物における生理的状态を指すか、または説明する。この定義には、良性がん及び悪性がん、ならびに休止状態の腫瘍または微小転移が含まれる。がんの例としては、がん腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、及び白血病が挙げられるが、これらに限定されない。かかるがんのより具体的な例としては、扁平上皮細胞がん、肺がん（小細胞肺がん、非小細胞肺がん、肺の腺がん、及び肺の扁平上皮がんを含む）、黒色腫、腎細胞がん腫、腹膜のがん、肝細胞がん、胃がんまたは胃のがん（消化管がんを含む）、膵臓がん、膠芽腫、子宮頸がん、卵巣がん、肝臓がん、膀胱がん、肝細胞腫、乳がん、結腸がん、結腸直腸がん、子宮内膜がんまたは子宮がん、唾液腺がん、腎臓がんまたは腎がん、肝臓がん、前立腺がん、外陰部がん、甲状腺がん、肝細胞がん、及び様々なタイプの頭頸部がん、ならびにB細胞リンパ腫（低悪性度/濾胞性非ホジキンリンパ腫（NHLL）、小リンパ球性（SL）NHLL、中悪性度/濾胞性NHLL、中悪性度びまん性NHLL、高悪性度免疫芽細胞性NHLL、高悪性度リンパ芽球性NHLL、高悪性度小型非開裂細胞性NHLL、巨大病変性NHLL、マンツル細胞リンパ腫、AIDS関連リンパ腫、及びヴァルデンストレームマクログロブリン血症を含む）；慢性リンパ性白血病（CLL）；急性リンパ芽球性白血病（ALL）；有毛細胞性白血病；慢性骨髄芽球性白血病；及び移植後リンパ増殖性障害（PTLD）、ならびに母斑症、浮腫（例えば脳腫瘍に関連するもの等）、及びメイグス症候群に関連する異常血管増殖が挙げられるが、これらに限定されない。がんの例としては、上記のタイプのいずれかのがんの原発性腫瘍、または上記のタイプのいずれかのがんに由来する第2の部位における転移性腫瘍を挙げても良い。

30

40

50

【0054】

本明細書で使用されるとき、「転移」とは、体内におけるがんのその原発部位から他の場所への伝播を意味する。がん細胞は、原発性腫瘍から抜け出し、リンパ管及び血管に浸透し、血流を循環し、体内の他の場所の正常組織内にある遠隔の病巣内で成長する（転移する）ことができる。転移は、局所であっても遠隔であっても良い。転移は、腫瘍細胞が原発性腫瘍から抜け出し、血流を通して移動し、遠隔部位で止まることを条件とする、逐次的プロセスである。この新しい部位において、細胞は、血液供給を確立し、成長して、生命を脅かす腫瘍を形成し得る。腫瘍細胞内の刺激性と阻害性との両方の分子経路がこの挙動を制御し、遠隔部位における腫瘍細胞と宿主細胞との間の相互作用もまた重要である。

10

【0055】

「抗体」という用語には、モノクローナル抗体（免疫グロブリンFc領域を有する完全長抗体を含む）、ポリエピトープ性（polyepitopic）特異性を有する抗体組成物、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体、ダイアボディ、及び一本鎖分子、ならびに抗体断片（例えば、Fab、F(ab')₂、及びFv）が含まれる。「免疫グロブリン」（Ig）という用語は、本明細書において「抗体」と互換的に使用される。

【0056】

基本的な4本鎖抗体ユニットは、2つの同一の軽（L）鎖及び2つの同一の重（H）鎖から構成されるヘテロ四量体糖タンパク質である。IgM抗体は、5つの基本的なヘテロ四量体ユニットと併せて、J鎖と呼ばれるさらなるポリペプチドからなり、10個の抗原結合部位を含有し、一方で、IgA抗体は、重合してJ鎖と組み合わさった多価集合体を形成することができる、2～5つの基本的な4本鎖ユニットを含む。IgGの場合、4本鎖ユニットは、概して約150,000ダルトンである。各L鎖は、1つのジスルフィド共有結合によってH鎖に連結されており、一方で、2つのH鎖は、H鎖アイソタイプに応じて、1つ以上のジスルフィド結合によって互いに連結されている。各H鎖及びL鎖は、規則的に離隔した鎖内ジスルフィド架橋をまた有する。各H鎖は、N末端に可変ドメイン（V_H）、続いて、鎖及び鎖の各々に対して3つの定常ドメイン（C_H）、ならびにμ及びアイソタイプに対して4つのC_Hドメインを有する。各L鎖は、N末端に可変ドメイン（V_L）、続いてその他方の端部に定常ドメインを有する。V_LはV_Hと並び、C_Lは、重鎖の第1の定常ドメイン（C_{H1}）と並んでいる。特定のアミノ酸残基は、軽鎖及び重鎖の可変ドメイン間に界面を形成すると考えられている。V_H及びV_L一緒のペアリングは、単一の抗原-結合部位を形成する。異なるクラスの抗体の構造及び特性については、例えば、Basic and Clinical Immunology, 8th Edition, Daniel P. Sties, Abba I. Terr and Tristram G. Parslow (eds), Appleton & Lange, Norwalk, CT, 1994の71ページ及び第6章を参照されたい。任意の脊椎動物種由来のL鎖は、それらの定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、カップ及びラムダと呼ばれる2つの明確に異なる型のうちの一方に割り当てられ得る。それらの重鎖の定常ドメイン（CH）のアミノ酸配列に応じて、免疫グロブリンが、異なるクラスまたはアイソタイプに割り当てられ得る。5つのクラスの免疫グロブリン：IgA、IgD、IgE、IgG、及びIgMが存在し、それぞれ、 γ 、 δ 、 ϵ 、 μ 、及び λ と表記される重鎖を有する。及びクラスは、CH配列及び機能の比較的わずかな差異に基づいてサブクラスにさらに分割され、例えば、ヒトは、次のサブクラス：IgG1、IgG2A、IgG2B、IgG3、IgG4、IgA1、及びIgA2を発現する。

20

30

40

【0057】

抗体の「可変領域」または「可変ドメイン」は、抗体の重鎖または軽鎖のアミノ末端ドメインを指す。重鎖及び軽鎖の可変ドメインは、それぞれ「V_H」及び「V_L」と称されても良い。これらのドメインは、一般的に、抗体の最も可変性の部分であり（同じクラスの他の抗体と比べて）、抗原結合部位を含有する。

【0058】

50

「可変」という用語は、抗体間で、可変ドメインのある特定のセグメントが、配列において大きく異なるという事実を指す。Vドメインは、抗原結合を媒介し、特定の抗体の、その特定の抗原に対する特異性を定義する。しかしながら、可変性は、可変ドメインの全長にわたって均一に分布していない。むしろ、それは、軽鎖と重鎖との両方の可変ドメイン内にある超可変領域（HVR）と呼ばれる3つのセグメントに集中している。可変ドメインのうちより高度に保存される部分は、フレームワーク領域（FR）と呼ばれる。天然の重鎖及び軽鎖の可変ドメインは、各々4つのFR領域を含み、これらは、概してベータシート構造をとり、3つのHVRによって接続されており、この3つのHVRは、ベータシート構造を接続し、一部の場合ではその一部を形成する、ループを形成する。各鎖内のHVRは、FR領域によって近接して互いに結び付いており、他方の鎖のHVRと共に、抗体の抗原結合部位の形成に寄与する（Kabat et al., Sequences of Immunological Interest, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, MD (1991)を参照されたい）。定常ドメインは、抗原に対する抗体の結合に直接関与しないが、抗体依存性細胞傷害における抗体の関与等の様々なエフェクター機能を示す。

【0059】

本明細書で使用される「モノクローナル抗体」という用語は、実質的に同種の抗体の集団から得られる抗体を指し、すなわち、その集団に含まれる個々の抗体は、微量で存在し得る可能性のある自然発生突然変異及び/または翻訳後修飾（例えば、異性化、アミド化）を除いて同一である。モノクローナル抗体は、単一の抗原部位に対して、高度に特異的である。異なる決定基（エピトープ）に対する異なる抗体を典型的に含むポリクローナル抗体調製物とは対照的に、各モノクローナル抗体は、抗原上の単一の決定基に対する。それらの特異性に加えて、モノクローナル抗体が有利であるのは、他の免疫グロブリンによって汚染されず、ハイブリドーマ培養によって合成されるという点である。「モノクローナル」という修飾語は、実質的に同種の抗体の集団から得られるという抗体の特徴を示すものであり、いずれかの特定の方法による抗体の産生を必要とするものとして解釈されないものとする。例えば、本発明による使用対象のモノクローナル抗体は、例えば、ハイブリドーマ法（例えば、Kohler and Milstein., Nature, 256:495-97 (1975)、Hongo et al., Hybridoma, 14(3):253-260 (1995)、Harlow et al., Antibodies: A Laboratory Manual, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. 1988)、Hammerling et al., in: Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981)、組み換えDNA法（例えば、米国特許第4,816,567号を参照されたい）、ファージディスプレイ技術（例えば、Clackson et al., Nature, 352:624-628 (1991)、Marks et al., J. Mol. Biol. 222:581-597 (1992)、Sidhu et al., J. Mol. Biol. 338(2):299-310 (2004)、Lee et al., J. Mol. Biol. 340(5):1073-1093 (2004)、Fellouse, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101(34):12467-12472 (2004)、及びLee et al., J. Immunol. Methods 284(1-2):119-132 (2004)を参照されたい）、及び、ヒト免疫グロブリン遺伝子座またはヒト免疫グロブリン配列をコードする遺伝子の一部若しくは全てを有するヒト抗体またはヒト様抗体を動物において産生するための技術（例えば、WO 1998/24893、WO 1996/34096、WO 1996/33735、WO 1991/10741、Jakobovits et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:2551 (1993)、Jakobovits et al., Nature 362:255-258 (1993)、Bruggemann et al., Year in Immunol. 7:33 (1993)、米国

10

20

30

40

50

特許第5,545,807号、同第5,545,806号、同第5,569,825号、同第5,625,126号、同第5,633,425号、及び同第5,661,016号、Marks et al., Bio/Technology 10:779-783 (1992)、Lonberg et al., Nature 368:856-859 (1994)、Morrison, Nature 368:812-813 (1994)、Fishwild et al., Nature Biotechnol. 14:845-851 (1996)、Neuberger, Nature Biotechnol. 14:826 (1996)、ならびにLonberg and Huszar, Intern. Rev. Immunol. 13:65-93 (1995)を参照されたい)を含む、多様な技法によって作製されて良い。

10

【0060】

「裸の抗体」という用語は、細胞傷害性部分または放射標識に複合されていない抗体を指す。

【0061】

「完全長抗体」、「インタクト抗体」、または「全抗体」という用語は、抗体断片とは対照的に、その実質的にインタクトな形態にある抗体を指すように、互換的に使用される。具体的には、全抗体は、Fc領域を含む重鎖及び軽鎖を有するものを含む。定常ドメインは、天然配列定常ドメイン(例えば、ヒト天然配列定常ドメイン)またはそのアミノ酸配列変異形であっても良い。一部の場合では、インタクト抗体は、1つ以上のエフェクター機能を有しても良い。

20

【0062】

「抗体断片」は、インタクト抗体の一部、好ましくはインタクト抗体の抗原結合領域及び/または可変領域を含む。抗体断片の例としては、Fab、Fab'、F(ab')₂、及びFv断片;ダイアボディ;線状抗体(米国特許第5,641,870号、実施例2; Zapata et al., Protein Eng. 8(10):1057-1062 [1995]を参照されたい);一本鎖抗体分子、及び抗体断片から形成された多重特異性抗体が挙げられる。抗体のパイン消化は、「Fab」断片、及び残りの「Fc」断片(容易に結晶化する能力を反映する名称)と呼ばれる、2つの同一の抗原結合断片を産生した。Fab断片は、L鎖全体と併せてH鎖の可変領域ドメイン(V_H)、及び1つの重鎖の第1の定常ドメイン(C_H1)からなる。各Fab断片は、抗原結合に関しては一価であり、すなわち、単一の抗原-結合部位を有する。抗体のペプシン処理は、単一の大型F(ab')₂断片をもたらし、これは、異なる抗原結合活性を有する2つのジスルフィド結合したFab断片にほぼ対応し、依然として抗原を架橋することができる。Fab'断片は、C_H1ドメインのカルボキシ末端に、抗体ヒンジ領域からの1つ以上のシステインを含む、いくつかのさらなる残基を有することにより、Fab断片とは異なる。Fab'-SHは、定常ドメインのシステイン残基(複数可)が遊離チオール基を有するFab'に対する、本明細書における名称である。F(ab')₂抗体断片は、元々、ヒンジシステインを間に有するFab'断片の対として産生された。抗体断片の他の化学的カップリングも知られている。

30

【0063】

Fc断片は、ジスルフィドによって互いに結び付けられたH鎖両方のカルボキシ末端部分を含む。抗体のエフェクター機能は、Fc領域内の配列によって決定され、この領域はまた、ある特定の型の細胞上に見出されるFc受容体(FcR)によって認識される。

40

【0064】

「Fv」は、完全な抗原認識部位及び抗原結合部位を含有する最小の抗体断片である。この断片は、密接な非共有性会合状態にある、1つの重鎖可変領域ドメインと1つの軽鎖可変領域ドメインとの二量体からなる。これら2つのドメインの折り畳み構造から、抗原結合のためのアミノ酸残基を寄与し、抗原結合特異性を抗体に付与する、6つの超可変ループ(H鎖及びL鎖から各々3つのループ)が発出する。しかしながら、単一の可変ドメイン(すなわち、抗原に対して特異的な3つのHVRのみを含むFvの半分)でさえ、結

50

合部位全体よりも低い親和性であるにせよ、抗原を認識しそれに結合する能力を有する。

【0065】

「sFv」または「scFv」とも略される「一本鎖Fv」は、接続されて単一のポリペプチド鎖になるV_H及びV_L抗体ドメインを含む抗体断片である。好ましくは、sFvポリペプチドは、V_HドメインとV_Lドメインとの間にポリペプチドリンカーをさらに含み、このリンカーにより、sFvは、抗原結合のための所望の構造を形成することができる。sFvの概説については、Pluckthun in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994)を参照されたい。

10

【0066】

本発明の抗体の「機能性断片」は、概して、インタクト抗体の抗原結合領域若しくは可変領域、または、改変されたFcR結合能力を保持するか若しくは有する抗体のFc領域を含む、インタクト抗体の一部を含む。抗体断片の例としては、線状抗体、一本鎖抗体分子、及び抗体断片から形成された多重特異性抗体が挙げられる。

【0067】

「ダイアボディ」という用語は、sFv断片（前出の段落を参照されたい）を構築することにより調製される小さな抗体断片を指し、V_HドメインとV_Lドメインとの間に短いリンカー（約5～10残基）を有し、その結果、Vドメインの鎖内ペアリングではなく鎖間ペアリングが達成され、それにより、二価断片、すなわち、2個の抗原-結合部位を有する断片がもたらされる。二重特異性ダイアボディは、2つの抗体のV_H及びV_Lドメインが異なるポリペプチド鎖上に存在する2つの「クロスオーバー」sFv断片のヘテロ二量体である。ダイアボディは、例えば、EP 404,097、WO 93/11161、Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448 (1993)において、より詳細に記載されている。

20

【0068】

本明細書におけるモノクローナル抗体には、それらが所望の生物活性を示す限り、重鎖及び/または軽鎖の一部が、特定の種に由来するか、または特定の抗体クラス若しくはサブクラスに属する抗体における、対応する配列と同一または相同であり、鎖（複数可）の残部が、別の種に由来するか、または別の抗体クラス若しくはサブクラスに属する抗体、ならびにかかる抗体の断片における、対応する配列と同一または相同である、「キメラ」抗体（免疫グロブリン）が具体的に含まれる（米国特許第4,816,567号、Morrisson et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855 (1984)）。本明細書における目的のキメラ抗体には、PRIMATIZED（登録商標）抗体が含まれ、この抗体の抗原結合領域は、例えば、マカクザルを目的の抗原で免疫化することによって産生される抗体に由来する。本明細書で使用されるとき、「ヒト化抗体」は、「キメラ抗体」の部分集合として使用される。

30

【0069】

「ヒト化」型の非ヒト（例えば、マウス）抗体は、非ヒト免疫グロブリンに由来する最小の配列を含有するキメラ抗体である。一実施形態において、ヒト化抗体は、受容者のHVR（以下に定義）からの残基が、所望の特異性、親和性、及び/若しくは能力を有する、マウス、ラット、ウサギ、または非ヒト霊長類等の非ヒト種（ドナー抗体）のHVRからの残基で置き換えられている、ヒト免疫グロブリン（レシピエント抗体）である。いくつかの事例では、ヒト免疫グロブリンのフレームワーク（「FR」）残基は、対応する非ヒト残基で置き換えられる。さらに、ヒト化抗体は、レシピエント抗体またはドナー抗体に見出されない残基を含んでも良い。こうした改変は、結合親和性等の抗体性能をさらに改良するために行われて良い。概して、ヒト化抗体は、少なくとも1つ、典型的には2つの可変ドメインの実質的に全てを含むことになり、ここで、超可変ループの全てまたは実質的に全ては、非ヒト免疫グロブリン配列のそれらに対応し、FR領域の全てまたは実質的に全ては、ヒト免疫グロブリン配列のものであるが、このFR領域は、結合親和性、異

40

50

性化、免疫原性等の抗体性能を向上させる1つ以上の個別のFR残基置換を含んでも良い。FR内のこうしたアミノ酸置換の数は、典型的には、H鎖内で6以下であり、L鎖内では3以下である。ヒト化抗体は、任意に、免疫グロブリン定常領域(Fc)の少なくとも一部分、典型的にはヒト免疫グロブリンのそれを含む。さらなる詳細については、例えば、Jones et al., Nature 321: 522 - 525 (1986)、Riechmann et al., Nature 332: 323 - 329 (1988)、及びPresta, Curr. Op. Struct. Biol. 2: 593 - 596 (1992)を参照されたい。また、例えば、Vaswani and Hamilton, Ann. Allergy, Asthma & Immunol. 1: 105 - 115 (1998)、Harris, Biochem. Soc. Transactions 23: 1035 - 1038 (1995)、Hurle and Gross, Curr. Op. Biotech. 5: 428 - 433 (1994)、ならびに米国特許第6,982,321号及び同第7,087,409号も参照されたい。

10

【0070】

「ヒト抗体」は、ヒトによって産生された抗体、及び/または本明細書に開示されるヒト抗体を作製するための技法のいずれかを使用して作製されている抗体のアミノ酸配列に対応する、アミノ酸配列を保有する抗体である。ヒト抗体のこの定義は、非ヒト抗原結合残基を含むヒト化抗体を具体的に除外する。ヒト抗体は、ファージディスプレイライブラリを含む、当該技術分野で既知の様々な技法を使用して産生することができる。Hoogenboom and Winter, J. Mol. Biol., 227: 381 (1991)、Marks et al., J. Mol. Biol., 222: 581 (1991)。ヒトモノクローナル抗体の調製には、Cole et al., Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, p. 77 (1985)、Boerner et al., J. Immunol., 147(1): 86 - 95 (1991)に記載されている方法も利用可能である。また、van Dijk and van de Winkel, Curr. Opin. Pharmacol., 5: 368 - 74 (2001)も参照されたい。ヒト抗体は、抗原曝露に応答してかかる抗体を産生するように改変されているが内在性遺伝子座が不能にされているトランスジェニック動物、例えば、免疫化ゼノマウス(xenomice)に、抗原を投与することによって、調製することができる(例えば、XENOMOUSE(商標)技術に関する米国特許第6,075,181号及び同第6,150,584号を参照されたい)。また、ヒトB細胞ハイブリドーマ技術により生成されるヒト抗体に関して、例えば、Li et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103: 3557 - 3562 (2006)を参照されたい。

20

30

【0071】

「超可変領域」、「HVR」、または「HV」という用語は、本明細書で使用される場合、配列が超可変性であり、及び/または構造的に定義されたループを形成する、抗体可変ドメインの領域を指す。一般に、抗体は6つのHVRを含み、このうち3つがVH(H1、H2、H3)にあり、3つがVL(L1、L2、L3)にある。天然抗体において、H3及びL3は、6つのHVRのうち最も高い多様性を示し、特にH3は、精細な特異性を抗体に付与する特有の役割を果たすと考えられている。例えば、Xu et al., Immunity 13: 37 - 45 (2000)、Johnson and Wu, in Methods in Molecular Biology 248: 1 - 25 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003)を参照されたい。実際、重鎖のみからなる自然発生のラクダ科抗体は、軽鎖の非存在下で機能的かつ安定である。例えば、Hamers-Casterman et al., Nature 363: 446 - 448 (1993)、Sheriff et al., Nature Struct. Biol. 3: 733 - 736 (1996)を参照されたい。

40

【0072】

いくつかのHVR記述法が使用されており、本明細書に包含される。Kabata相補性

50

決定領域 (C D R) は、配列可変性に基づくものであり、最も一般的に使用されている (K a b a t e t a l . , S e q u e n c e s o f P r o t e i n s o f I m m u n o l o g i c a l I n t e r e s t , 5 t h E d . P u b l i c H e a l t h S e r v i c e , N a t i o n a l I n s t i t u t e s o f H e a l t h , B e t h e s d a , M D . (1 9 9 1)) 。 C h o t h i a は、その代わりに、構造的ループの位置に言及する (C h o t h i a a n d L e s k , J . M o l . B i o l . 1 9 6 : 9 0 1 - 9 1 7 (1 9 8 7)) 。 A b M H V R は、K a b a t の H V R と C h o t h i a の構造的ループとの折衷物であり、O x f o r d M o l e c u l a r 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ている。「接触」H V R は、利用可能な錯体結晶構造の分析に基づく。これら H V R の各々からの残基を以下に記す。

ループ	K a b a t	A b M	C h o t h i a	接触
L 1	L 2 4 ~ L 3 4	L 2 4 ~ L 3 4	L 2 6 ~ L 3 2	L 3 0 ~ L 3 6
L 2	L 5 0 ~ L 5 6	L 5 0 ~ L 5 6	L 5 0 ~ L 5 2	L 4 6 ~ L 5 5
L 3	L 8 9 ~ L 9 7	L 8 9 ~ L 9 7	L 9 1 ~ L 9 6	L 8 9 ~ L 9 6
H 1	H 3 1 ~ H 3 5 B	H 2 6 ~ H 3 5 B	H 2 6 ~ H 3 2	H 3 0 ~ H 3 5 B (K a b a t 付番)
H 1	H 3 1 ~ H 3 5	H 2 6 ~ H 3 5	H 2 6 ~ H 3 2	H 3 0 ~ H 3 5 (C h o t h i a 付番)
H 2	H 5 0 ~ H 6 5	H 5 0 ~ H 5 8	H 5 3 ~ H 5 5	H 4 7 ~ H 5 8
H 3	H 9 5 ~ H 1 0 2	H 9 5 ~ H 1 0 2	H 9 6 ~ H 1 0 1	H 9 3 ~ H 1 0 1

【 0 0 7 3 】

H V R は、次のような「拡張型 H V R」を含んでも良い：V L 内の 2 4 ~ 3 6 または 2 4 ~ 3 4 (L 1)、4 6 ~ 5 6 または 5 0 ~ 5 6 (L 2)、及び 8 9 ~ 9 7 または 8 9 ~ 9 6 (L 3)、ならびに V H 内の 2 6 ~ 3 5 (H 1)、5 0 ~ 6 5 若しくは 4 9 ~ 6 5 (H 2)、及び 9 3 ~ 1 0 2、9 4 - 1 0 2、または 9 5 ~ 1 0 2 (H 3)。可変ドメイン残基は、こうした定義の各々について、K a b a t e t a l . (上記) に従って付番される。

【 0 0 7 4 】

「K a b a t にあるような可変ドメイン残基付番」または「K a b a t にあるようなアミノ酸位置付番」という表現、及びそれらの変形形態は、K a b a t e t a l . (上記) における抗体の編成において重鎖可変ドメインまたは軽鎖可変ドメインに使用されている付番方式を指す。この付番方式を使用すると、実際の線状アミノ酸配列は、可変ドメインの F R 若しくは H V R の短縮またはその中への挿入に対応して、より少ないアミノ酸またはさらなるアミノ酸を含有する場合がある。例えば、重鎖可変ドメインは、H 2 の残基 5 2 後に単一のアミノ酸挿入 (K a b a t によると残基 5 2 a) を、そして重鎖 F R 残基 8 2 後に挿入された残基 (例えば、K a b a t によると残基 8 2 a、8 2 b、及び 8 2 c 等) を含んでも良い。残基の K a b a t 付番は、所与の抗体について、抗体の配列相同領域における「標準的な」K a b a t 付番配列とのアライメントによって決定されても良い。

【 0 0 7 5 】

「フレームワーク」または「F R」残基は、本明細書に定義される H V R 残基以外の可変ドメイン残基である。

【 0 0 7 6 】

「ヒトコンセンサスフレームワーク」または「アクセプターヒトフレームワーク」は、選ばれたヒト免疫グロブリン V L または V H フレームワーク配列において最も一般的に生じるアミノ酸残基を代表するフレームワークである。一般に、選ばれたヒト免疫グロブリ

ンVLまたはVH配列は、可変ドメイン配列の下位集団からのものである。概して、配列の下位集団は、Kabata et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)にあるような下位集団である。例は、VLについて含み、下位集団は、Kabata et al. (上記)にあるような下位集団I、II、III、またはIVであり得る。さらに、VHについては、下位集団は、Kabata et al. (上記)にあるような下位集団I、II、IIIであり得る。代替的には、ヒトコンセンサスフレームワークは、特定の残基、例えば、ドナーフレームワーク配列を様々なヒトフレームワーク配列の集合とアライメントすることによって、ヒトフレームワーク残基が、ドナーフレームワークに対するその相同性に基いて選択される場合等、上記のものに由来し得る。ヒト免疫グロブリンフレームワークまたはヒトコンセンサスフレームワーク「に由来する」アクセプターヒトフレームワークは、それと同じアミノ酸配列を含んでも良く、既存のアミノ酸配列変化を含有しても良い。いくつかの実施形態では、既存のアミノ酸変化の数は、10以下、9以下、8以下、7以下、6以下、5以下、4以下、3以下、または2以下である。

【0077】

「VH下位集団IIIコンセンサスフレームワーク」は、Kabata et al. (上記)の可変重鎖下位集団IIIにおけるアミノ酸配列から得られるコンセンサス配列を含む。一実施形態において、VH下位集団IIIコンセンサスフレームワークアミノ酸配列は、次の配列の各々の少なくとも一部分または全てを含む：EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS(HC-FR1)(配列番号4)、WVRQAPGKGLVWV(HC-FR2)、(配列番号5)、RFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCAR(HC-FR3、配列番号6)、WGQGTLVTVSA(HC-FR4)、(配列番号7)。

【0078】

「VLカップIコンセンサスフレームワーク」は、Kabata et al. (上記)の可変軽鎖カップI下位集団Iにおけるアミノ酸配列から得られるコンセンサス配列を含む。一実施形態において、VH下位集団Iコンセンサスフレームワークアミノ酸配列は、次の配列の各々の少なくとも一部分または全てを含む：DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC(LC-FR1)(配列番号11)、WYQQKPKAPKLLIY(LC-FR2)(配列番号12)、GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYC(LC-FR3)(配列番号13)、FGQGTKVEIKR(LC-FR4)(配列番号14)。

【0079】

例えばFc領域の規定位置における「アミノ酸修飾」は、規定の残基の置換若しくは欠失、または規定の残基に隣接する少なくとも1個のアミノ酸残基の挿入を指す。規定の残基に「隣接する」挿入とは、その1~2個の残基内の挿入を意味する。挿入は、特定の残基に対してN末端またはC末端にあっても良い。本明細書において好ましいアミノ酸修飾は、置換である。

【0080】

「親和性成熟」抗体は、その1つ以上のHVR内に、変化(複数可)を保有しない親抗体と比較して、抗原に対する抗体の親和性の向上をもたらす、1つ以上の変化を有するものである。一実施形態において、親和性成熟抗体は、標的抗原に対してナノモルまたはさらにはピコモルの親和性を有する。親和性成熟抗体は、当該技術分野で既知の手順によって産生される。例えば、Marks et al., Bio/Technology 10:779-783(1992)は、VH及びVLドメインシャフリングによる親和性成熟を記載している。HVR及び/またはフレームワーク残基のランダム突然変異生成は、例えば、Barbas et al. Proc Nat. Acad. Sci. USA 9

10

20

30

40

50

1 : 3 8 0 9 - 3 8 1 3 (1 9 9 4)、S c h i e r e t a l . G e n e 1 6 9 : 1 4 7 - 1 5 5 (1 9 9 5)、Y e l t o n e t a l . J . I m m u n o l . 1 5 5 : 1 9 9 4 - 2 0 0 4 (1 9 9 5)、J a c k s o n e t a l . , J . I m m u n o l . 1 5 4 (7) : 3 3 1 0 - 9 (1 9 9 5)、及びH a w k i n s e t a l , J . M o l . B i o l . 2 2 6 : 8 8 9 - 8 9 6 (1 9 9 2) に記載されている。

【0081】

本明細書で使用されるとき、「に特異的に結合する」または「に対して特異的」であるという用語は、生体分子を含む分子の異種集団の存在下で標的の存在を決定するものである、標的と抗体との間の結合等の測定可能かつ再現可能な相互作用を指す。例えば、標的（これはエピトープであり得る）に特異的に結合する抗体は、他の標的に結合するよりも高い親和性、結合力で、より容易に、及び/またはより長い持続時間でこの標的に結合する、抗体である。一実施形態において、抗体が無関係の標的に結合する程度は、例えば、放射免疫測定法（RIA）によって測定した場合、標的に対する抗体の結合の約10%未満である。ある特定の実施形態において、標的に特異的に結合する抗体は、1 μM以下、100 nM以下、10 nM以下、1 nM以下、または0.1 nM以下の解離定数（Kd）を有する。ある特定の実施形態において、抗体は、異なる種由来のタンパク質間で保存されるタンパク質上のエピトープに特異的に結合する。別の実施形態では、特異的結合は、排他的結合を含み得るが、それを必要とはしない。

10

【0082】

本明細書で使用されるとき、「イムノアドヘシン」という用語は、異種タンパク質（「アドヘシン」）の結合特異性を免疫グロブリン定常ドメインのエフェクター機能と組み合わせた、抗体様分子を指す。構造的には、イムノアドヘシンは、抗体の抗原認識及び結合部位以外である所望の結合特異性を有する（すなわち、「異種性」である）アミノ酸配列と、免疫グロブリン定常ドメイン配列との融合物を含む。イムノアドヘシン分子のアドヘシン部分は、典型的には、受容体またはリガンドの結合部位を少なくとも含む、近接したアミノ酸配列である。イムノアドヘシンにおける免疫グロブリン定常ドメイン配列は、IgG-1、IgG-2（IgG2A及びIgG2Bを含む）、IgG-3、またはIgG-4サブタイプ、IgA（IgA-1及びIgA-2を含む）、IgE、IgD、またはIgM等の任意の免疫グロブリンから得ることができる。Ig融合物は、好ましくは、Ig分子内の少なくとも1つの可変領域の場所に、本明細書に記載されるポリペプチドまたは抗体のドメインの置換を含む。特に好ましい実施形態では、免疫グロブリン融合物は、IgG1分子のヒンジCH2及びCH3、またはヒンジCH1、CH2、及びCH3領域を含む。免疫グロブリン融合物の産生については、1995年6月27日交付の米国特許第5,428,130号も参照されたい。細胞表面受容体のIgFcとECDとのイムノアドヘシンの組み合わせは、時折、可溶性受容体と呼称される。

20

30

【0083】

「融合タンパク質」及び「融合ポリペプチド」は、一緒に共有結合された2つの部分を有するポリペプチドを指し、この部分の各々は、異なる特性を有するポリペプチドである。この特性は、インビトロまたはインビボの活性等の生物学的特性であり得る。この特性はまた、標的分子に対する結合、反応の触媒作用等の、単純な化学特性または物理特性であっても良い。2つの部分は、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され得るが、互いの読み枠内にある。

40

【0084】

「PD-1オリゴペプチド」、「PDL1オリゴペプチド」、または「PDL2オリゴペプチド」は、それぞれ、PD-1、PDL1、またはPDL2陰性同時刺激性ポリペプチドに、好ましくは特異的に結合するオリゴペプチドであり、本明細書に記載されるように、それぞれ、受容体、リガンド、またはシグナル伝達構成要素を含む。かかるオリゴペプチドは、既知のオリゴペプチド合成方法論を使用して化学合成されても良いし、または、組み換え技術を使用して調製及び精製されても良い。かかるオリゴペプチドは、通常は少なくとも約5アミノ酸長であり、代替的には、少なくとも約6、7、8、9、10、1

50

1、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、または100アミノ酸長以上である。かかるオリゴペプチドは、周知の技法を使用して特定されても良い。これに関して、ポリペプチド標的に特異的に結合可能なオリゴペプチドについてオリゴペプチドライブラリをスクリーニングするための技法が、当該技術分野において周知であることに留意されたい（例えば、米国特許第5,556,762号、同第5,750,373号、同第4,708,871号、同第4,833,092号、同第5,223,409号、同第5,403,484号、同第5,571,689号、同第5,663,143号、PCT公開第WO 84/03506号及び同第WO 84/03564号、Geysen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 81:3998-4002 (1984)、Geysen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 82:178-182 (1985)、Geysen et al., in Synthetic Peptides as Antigens, 130-149 (1986)、Geysen et al., J. Immunol. Meth., 102:259-274 (1987)、Schoofs et al., J. Immunol., 140:611-616 (1988)、Cwirlla, S.E. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87:6378 (1990)、Lowman, H.B. et al. Biochemistry, 30:10832 (1991)、Clackson, T. et al. Nature, 352:624 (1991)、Marks, J.D. et al., J. Mol. Biol., 222:581 (1991)、Kang, A.S. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88:8363 (1991)、及びSmith, G.P., Current Opin. Biotechnol., 2:668 (1991)を参照されたい。

10

20

【0085】

「遮断」抗体または「拮抗薬」抗体は、それが結合する抗原の生物活性を阻害または低減するものである。いくつかの実施形態では、遮断抗体または拮抗薬抗体は、抗原の生物活性を実質的または完全に阻害する。本発明の抗PD-L1抗体は、T細胞による機能的応答（例えば、増殖、サイトカイン産生、標的細胞殺滅）を機能障害性状態から抗原刺激へと復元するように、PD-1によるシグナル伝達を遮断する。

30

【0086】

「作動薬」または活性化抗体は、それが結合する抗原によるシグナル伝達を増強または開始するものである。いくつかの実施形態では、作動薬抗体は、天然のリガンドの存在なしでシグナル伝達を引き起こすか、または活性化させる。

【0087】

本明細書における「Fc領域」という用語は、天然配列Fc領域及び変異形Fc領域を含む、免疫グロブリン重鎖のC末端領域を定義するように使用される。免疫グロブリン重鎖のFc領域の境界は様々であり得るが、ヒトIgG重鎖Fc領域は通常、Cys226位のアミノ酸残基から、またはPro230から、そのカルボキシル末端まで伸びると定義される。Fc領域のC末端リジン（EU付番方式によると残基447）は、例えば、抗体の産生若しくは精製の際に、または抗体の重鎖をコードする核酸を組み換え操作することによって、除去されても良い。したがって、インタクト抗体の組成物は、全K447残基が除去された抗体集団、除去されたK447残基がない抗体集団、及びK447残基を有する抗体と有しない抗体との混合物を有する抗体集団を含んでも良い。本発明の抗体における使用に好適な天然配列Fc領域には、ヒトIgG1、IgG2（IgG2A、IgG2B）、IgG3、及びIgG4が含まれる。

40

50

【0088】

「Fc受容体」または「FcR」は、抗体のFc領域に結合する受容体を説明する。好ましいFcRは、天然配列ヒトFcRである。さらに、好ましいFcRは、IgG抗体（ガンマ受容体）に結合するものであり、FcRI、FcRII、及びFcRIIIサブクラスの受容体（これらの受容体の対立遺伝子変異形及び代替的にスプライス型を含む）を含み、FcRII受容体には、FcRIIA（「活性化受容体」）及びFcRIIB（「阻害性受容体」）が含まれ、これらは、それらの細胞質側ドメインが主に異なる、同様のアミノ酸配列を有する。活性化受容体FcRIIAは、その細胞質側ドメイン内に免疫受容体チロシン系活性化モチーフ（ITAM）を含有する。阻害性受容体FcRIIBは、その細胞質側ドメイン内に免疫受容体チロシン系阻害モチーフ（ITIM）を含有する。（M. Daeron, *Annu. Rev. Immunol.* 15: 203 - 234 (1997)を参照されたい。FcRは、Ravetch and Kinetic, *Annu. Rev. Immunol.* 9: 457 - 92 (1991)、Capellet al., *Immunomethods* 4: 25 - 34 (1994)、及びde Haas et al., *J. Lab. Clin. Med.* 126: 330 - 41 (1995)において概説されている。他のFcRは、将来特定されるものを含め、「FcR」という用語によって本明細書に包含される。

10

【0089】

「Fc受容体」または「FcR」という用語にはまた、胎児への母体IgGの移入を担う、新生児型受容体であるFcRnも含まれる。Guyer et al., *J. Immunol.* 117: 587 (1976)及びKim et al., *J. Immunol.* 24: 249 (1994)。FcRnに対する結合の測定方法は既知である（例えば、Ghetie and Ward, *Immunol. Today* 18: (12): 592 - 8 (1997)、Ghetie et al., *Nature Biotechnology* 15 (7): 637 - 40 (1997)、Hinton et al., *J. Biol. Chem.* 279 (8): 6213 - 6 (2004)、WO 2004/92219 (Hintonら)を参照されたい。ヒトFcRn高親和性結合ポリペプチドのインビボでのFcRnへの結合及び血清中半減期は、例えば、ヒトFcRnを発現するトランスジェニックマウス若しくはトランスフェクトヒト細胞株において、または変異形Fc領域を有するポリペプチドが投与される霊長類においてアッセイすることができる。WO 2004/42072 (Presta)は、FcRへの結合を向上または減少させた抗体変異形を記載している。また、例えば、Shields et al., *J. Biol. Chem.* 9 (2): 6591 - 6604 (2001)を参照されたい。

20

30

【0090】

「実質的に低減した」または「実質的に異なる」という表現は、本明細書で使用される時、2つの数値（概して、一方はある分子に関連し、他方は参照/比較用分子に関連する）間の十分に高い度合いの差異を表し、これは、当業者が、2つの値の間の差異を、該値（例えば、Kd値）によって測定される生物学的特徴の文脈において統計的有意性があるものと見なすようなものである。該2つの値の間の差異は、例えば、参照/比較用分子に関する値の関数として、約10%超、約20%超、約30%超、約40%超、及び/または約50%超である。

40

【0091】

「実質的に同様の」または「実質的に同じ」という用語は、本明細書で使用される時、2つの数値（例えば、一方は本発明の抗体に関連し、他方は参照/比較用抗体に関連する）間の十分に高い度合いの類似性を表し、これは、当業者が、2つの値の間の差異を、該値（例えば、Kd値）によって測定される生物学的特徴の文脈において生物学的及び/または統計的有意性がほとんど若しくは全くないものと見なすようなものである。該2つの値の間の差異は、例えば、参照/比較用値の関数として、約50%未満、約40%未満、約30%未満、約20%未満、及び/または約10%未満である。

【0092】

50

本明細書で使用される「担体」には、用いられる投与量及び濃度でそれに曝露されている細胞または哺乳動物にとって無毒である、薬学的に許容される担体、賦形剤、または安定剤が含まれる。多くの場合、生理的に許容される担体は、pH緩衝水溶液である。生理的に許容される担体の例としては、リン酸塩、クエン酸塩、及び他の有機酸等の緩衝液；アスコルビン酸を含む抗酸化剤；低分子量（約10残基未満）ポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチン、若しくは免疫グロブリン等のタンパク質；ポリビニルピロリドン等の親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、アルギニン、若しくはリジン等のアミノ酸；単糖類、二糖類、及びグルコース、マンノース、若しくはデキストリンを含む他の炭水化物；EDTA等のキレート剤；マンニトール若しくはソルビトール等の糖アルコール；ナトリウム等の塩形成対イオン；ならびに/またはTWEEN（商標）、ポリエチレングリコール（PEG）、及びPLURONICS（商標）等の非イオン性界面活性剤が挙げられる。

10

【0093】

「添付文書」は、適応症、使用法、投与量、投与、禁忌症、パッケージングされた産物と組み合わせられる他の薬に関する情報、及び/またはかかる薬の使用に関する警告等を含む、薬の商用のパッケージに通例含まれる指示に関する情報を含む、薬の商用のパッケージに通例含まれる指示書を指す。

【0094】

本明細書で使用されるとき、「治療」または「治療する」という用語は、臨床病理、例えば、がんまたは腫瘍免疫の過程の間に個体または細胞が治療される自然過程を変えるように設計された、臨床介入を指す。治療の望ましい効果には、疾患の発生率の低下、病状の回復または一時緩和、及び寛解または予後の改善が含まれる。例えば、がん性細胞の増殖の低減（またはその破壊）、疾患から生じる症状の減少、疾患を患うものの生活の質の上昇、疾患を治療するために必要な他の薬物の用量の減少、疾患の進行の遅延、及び/または個体の生存期間の延長を含むがこれらに限定されない、がんに関連する1つ以上の症状の軽減または排除があった場合、個体は成功裏に「治療される」。

20

【0095】

本明細書で使用されるとき、「疾患の進行を遅延させること」とは、疾患（がんまたは腫瘍免疫等）の発達を延期する、阻止する、減速させる、遅滞させる、安定化させる、及び/または延滞させることを意味する。この遅延は、病歴及び/または処置されている個体に応じて、様々な長さの時間のものとすることができる。当業者には明白であるように、十分または著しい遅延には、個体が疾患を発症しないという意味で、防止が事実上包含され得る。例えば、転移の発症等の後期がんが遅延されても良い。

30

【0096】

本明細書で使用されるとき、「がん再発を低減または阻害すること」とは、腫瘍若しくはがんの再発、または腫瘍若しくはがんの進行を低減または阻害することを意味する。本明細書に開示されるように、がん再発及び/またはがん進行には、がん転移が含まれるが、これに限定されない。

【0097】

「有効量」は、特定の障害の測定可能な改善または防止をもたらすのに必要とされる少なくとも最低限の濃度である。本明細書における有効量は、患者の病状、年齢、性別、及び体重、ならびに個体において所望の応答を誘起する抗体の能力等の要因に従って様々であって良い。有効量はまた、治療上有益な作用が、治療のいかなる毒性作用または有害作用をも上回るものである。予防用途では、有益な結果または所望の結果には、疾患の生化学的、組織学的、及び/または行動学的症状、その合併症、ならびに疾患の発達中に現れる中間病理学的表現型を含む、疾患のリスクの排除若しくは低減、その重症度の低下、またはその発症の遅延等の結果が含まれる。治療用途では、有益な結果または所望の結果には、疾患から生じる1つ以上の症状の減少、疾患を患うものの生活の質の上昇、疾患を治療するために必要な他の薬物の用量の減少、疾患を標的化すること、疾患の進行を遅延させること等による、別の薬物の効果の増強、及び/または生存期間の延長等の臨床結果が

40

50

含まれる。がんまたは腫瘍の場合、有効量の薬物は、がん細胞の数を低減させること；腫瘍サイズを低減させること；末梢器官へのがん細胞の浸潤を阻害すること（すなわち、ある程度減速させること、または望ましくは停止させること）；腫瘍転移を阻害する（すなわち、ある程度減速させ、望ましくは停止させる）；腫瘍成長をある程度阻害すること；及び/または障害に関連する症状のうちの一つ以上をある程度緩和することにおいて、効果を有し得る。有効量は、1回以上の投与で投与することができる。本発明の目的では、薬物、化合物、または薬学的組成物の有効量は、直接的または間接的のいずれにせよ、予防的または治療的処置を遂行するのに十分な量である。臨床的文脈において理解されるように、薬物、化合物、または薬学的組成物の有効量は、別の薬物、化合物、または薬学的組成物と併せて達成されても良いし、達成されなくても良い。したがって、「有効量」は、1つ以上の治療剤を投与するという文脈で考慮されても良く、また、1つ以上の他の薬剤と併せて望ましい結果が達成され得るまたは達成される場合、単一の薬剤が有効量で与えられると見なされても良い。

10

【0098】

本明細書で使用されるとき、「と併せて」は、1つの治療様式を別の治療様式に加えて施すことを指す。したがって、「と併せて」は、1つの治療様式を、他方の治療様式を施す前に、その間に、またはその後、個体に施すことを指す。「と組み合わせる」という用語は、本明細書において互換的に使用され得る。

【0099】

本明細書で使用されるとき、「個体」及び「対象」という用語は、互換的に使用される場合があり、ヒト、またはウシ、ウマ、イヌ、ヒツジ、若しくはネコ等の非ヒト哺乳動物を含むがこれらに限定されない、哺乳動物を指す。好ましくは、個体または対象は、ヒトである。患者もまた、本明細書における個体または対象である。

20

【0100】

本明細書で使用されるとき、「完全奏効」または「CR」は、標的病変（例えば、ヒト病変）全ての消失を指し、「部分奏効」または「PR」は、標的病変（例えば、ヒト病変）の合計最長直径（SLD）の少なくとも30%の減少を指し（ベースラインSLDを参照と見なす）、「安定状態」または「SD」は、治療が開始してから最小のSLDを参照と見なして、PRと認定されるのに十分な標的病変の収縮も、PDと認定されるのに十分な増加もないことを指す（例えば、ヒト病変）。

30

【0101】

本明細書で使用されるとき、「進行状態」または「PD」は、治療が開始してから記録された最初のSLDを参照と見なして、標的病変（例えば、ヒト病変）のSLDの少なくとも20%の増加、または1つ以上の新たな病変の存在を指す。

【0102】

本明細書で使用されるとき、「無進行生存期間」（PFS）は、治療されている疾患（例えば、がん）が悪化しない、治療中及び治療後の時間の長さを指す。無進行生存期間は、患者が完全奏効または部分奏効を経験した時間量、ならびに患者が安定状態を経験した時間量を含んでも良い。

【0103】

本明細書で使用されるとき、「全奏効率」（ORR）は、完全奏効（CR）率及び部分奏効（PR）率の合計を指す。

40

【0104】

本明細書で使用されるとき、「全生存率」は、特定期間後に生きている可能性が高い個体の、一群における割合を指す。

【0105】

本明細書で使用されるとき、「RECIST応答」は、がん患者における腫瘍の状態、すなわち、応答中、安定中、または進行中を判定するための、公開されている一式のガイドラインに従って判定される、応答を指す。これらのガイドラインのより詳細な考察については、Therasse, P., et al. J. Natl. Cancer Inst

50

． 9 2 : 2 0 5 - 1 6 (2 0 0 0) を参照されたい。

【 0 1 0 6 】

「細胞増殖性障害」及び「増殖性障害」という用語は、ある程度の異常な細胞増殖に関連する障害を指す。一実施形態において、細胞増殖性障害は、がんである。一実施形態において、細胞増殖性障害は、腫瘍である。

【 0 1 0 7 】

本明細書で使用される「腫瘍」は、悪性か良性かを問わず、全ての腫瘍性細胞の成長及び増殖、ならびに全ての前がん性及びがん性細胞ならびに組織を指す。「がん」、「がん性」、「細胞増殖性障害」、「増殖性障害」、及び「腫瘍」という用語は、本明細書で言及されるとき、相互排他的ではない。

【 0 1 0 8 】

「化学療法剤」は、がんの治療に有用な化学化合物である。化学療法剤の非限定的な例としては、チオテパ及びシクロホスファミド (CYTOXAN (登録商標)) 等のアルキル化剤；プスルファン、イムプロスルファン、及びピボスルファン等のスルホン酸アルキル；ベンゾドーパ、カルボコン、メツレドーパ、及びウレドーパ等のアジリジン；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド (triethylene phosphoramidate)、トリエチレンチオホスホラミド (triethylenethiophosphoramidate)、及びトリメチロロメラミン (trimethylololomelamine) を含む、エチレンイミン及びメチラメラミン (methylamelamine)；アセトゲニン (特にプラタシン及びプラタシノン；デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール (ドロナビノール、MARINOL (登録商標))；ベータ-ラパコン；ラパコール；コルヒチン；ベツリン酸；カンプトセシン (合成類似体トポテカン (HYCAMTIN (登録商標))、CPT-11 (イリノテカン、CAMPTOSAR (登録商標))、アセチルカンプトテシン、スコボレクチン (scopolectin)、及び9-アミノカンプトテシンを含む)；プリオスタチン；ペメトレキセド；カリスタチン；CC-1065 (そのアドゼレシン、カルゼレシン、及びピセレシン合成類似体を含む)；ポドフィロトキシン；ポドフィリン酸；テニボシド；クリプトフィシン (特にクリプトフィシン1及びクリプトフィシン8)；ドラスタチン；デュオカルマイシン (合成類似体KW-2189及びCB1-TM1を含む)；エリユテロピン；パンクラチスタチン；TLK-286；CDP323、経口アルファ-4インテグリン阻害剤；サルコジクチン；スポンギスタチン；クロラムブシル、クロルナファジン、コロホスファミド (cholophosphamide)、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノブエンピキン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロフォスファミド、ウラシルマスタード等の窒素マスタード類；カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、及びラニムヌスチン (ranimnustine) 等のニトロ尿素類 (nitrosureas)；エンジン抗生物質 (例えば、カリチアマイシン、特にカリチアマイシン 1I 及びカリチアマイシン I1 (例えば、Nicolaou et al., Angew. Chem. Intl. Ed. Engl., 33:183-186 (1994) を参照されたい)；ダイネマイシンAを含むダイネマイシン；エスペラマイシン；ならびにネオカルチノスタチン発色団及び関連する色素タンパクエンジン抗生物質発色団)、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、オースラマイシン (authramycin)、アザセリン、プレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン (carabycin)、カルミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシニス (chromomycinis)、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、デトルピシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、ドキシソルピシン (ADRIAMYCIN (登録商標))、モルホリノ-ドキシソルピシン、シアノモルホリノ-ドキシソルピシン、2-ピロリノ-ドキシソルピシン、ドキシソルピシン HCl リポソーム注射剤 (DOXIL (登録商標))、及びデオキシドキシソルピシンを含む)、エピルピシン、エソルピシン、イダルピシン、マルセロマイシン、マイトマイシン C 等のマイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマ

10

20

30

40

50

イシン、ポトフィロマイシン (potfiromycin)、ピューロマイシン、ケラマイシン (quelamycin)、ロドルピシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルピシン等の、抗生物質；メトトレキサート、ゲムシタピン (GEMZAR (登録商標))、テガフル (UFTORAL (登録商標))、カベシタピン (XELODA (登録商標))、エボチロン、及び5 - フルオウラシル (5 - FU) 等の代謝拮抗薬；デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトレキサート等の葉酸類似体；フルダラビン、6 - メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン等のプリン類似体；アンシタピン、アザシチジン、6 - アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタピン、フロクスウリジン、及びイマチニブ (2 - フェニルアミノピリミジン誘導体) 等のピリミジン類似体、ならびに他の c - Kit 阻害剤；アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン等の抗副腎剤 (anti - adrenals)；フロリン酸 (frolinic acid) 等の葉酸補充剤；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレプリン酸；エニルウラシル；アムサクリン；ベストラブシル；ピサントレン；エダトラキサート (edatraxate)；デフォファミン (defofamine)；デメコルチン；ジアジコン；エルフォルニチン (elfornithine)；酢酸エリプチニウム；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシ尿素；レンチナン；ロニダイニン (lonidainine)；マイタンシン及びアンサミトシン等のマイタンシノイド；ミトゲアゾン；ミトキサントロン；モピダンモール (mopidanmol)；ニトラエリン (nitraerine)；ペントスタチン；フェナメト (phenamet)；ピラルピシン；ロソキサントロン；2 - エチルヒドラジド；プロカルバジン；PSK (登録商標) 多糖類複合体 (JHS Natural Products, Eugene, OR)；ラゾキサシン；リゾキシシン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジコン；2, 2', 2'' - トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン (trichothecenes) (特に、T - 2トキシシン、ベラクリンA (verracurin A)、ロリジンA (roridin A)、及びアングイジン)；ウレタン；ビンデシン (ELDISINE (登録商標)、FILDÉSIN (登録商標))；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトプロニトール；ミトラクトール；ピボプロマン；ガシトシン (gacytosine)；アラビノシド (「Ara - C」)；チオテバ；タキソイド、例えば、パクリタキセル (TAXOL (登録商標))、パクリタキセルのアルブミン操作ナノ粒子製剤 (ABRAXANE (商標))、及びドキセタキセル (doxetaxel) (TAXOTERE (登録商標))；クロランブシル；6 - チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキサート；シスプラチン及びカルボプラチン等の白金類似体；ビンブラスチン (VELBAN (登録商標))；白金；エトポシド (VP - 16)；イホスファミド；ミトキサントロン；ピンクリスチン (ONCOVIN (登録商標))；オキサリプラチン；ロイコボピン (leucovorin)；ピノレルピン (NAVELBINE (登録商標))；ノバントロン (novantrone)；エダトレキサート；ダウノマイシン；アミノプテリン；イバンドロネート；トポイソメラーゼ阻害剤 RFS 2000；ジフルオロメチルオルニチン (difluorometlhylornithine) (DMFO)；レチノイン酸等のレチノイド；上記のうちいずれかの薬学的に許容される塩、酸、または誘導体；ならびに、CHOP (シクロホスファミド、ドキシゾルピシン、ピンクリスチン、及びブレドニゾロンの併用療法の略語)、及び FOLFOX (5 - FU 及びロイコボピンと組み合わせたオキサリプラチン (ELOXATIN (商標)) を用いた治療レジメンの略語) 等の上記の2つ以上の組み合わせが挙げられる。

【0109】

「化学療法剤」には、限定されないが、がんの成長を促進し得るホルモンの効果を制御、低減、遮断、または阻害するように作用し、かつ、全身性、すなわち身体全体の治療の形態であることが多い、抗ホルモン剤も含まれる。それら自体がホルモンであっても良い。非限定的な例としては、例えば、タモキシフェン (NOLVADEX (登録商標) タモキシフェンを含む)、ラロキシフェン (EVISTA (登録商標))、ドロロキシフェン

10

20

30

40

50

、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY117018、オナプリストン、及びトレミフェン（FARESTON（登録商標））を含む、抗エストロゲン薬ならびに選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM）；抗プロゲステロン薬；エストロゲン受容体下方制御剤（ERD）；フルベストラント（FASLODEX（登録商標））等のエストロゲン受容体拮抗薬；卵巣を抑制するすなわち活動停止させるように機能する薬剤、例えば、酢酸リュープロリド（LUPRON（登録商標））及びELIGARD（登録商標）、酢酸ゴセレリン、酢酸ブセレリン、及びトリプテレリン（tripterelin）等の黄体化（leutinizing）ホルモン放出ホルモン（LHRH）作動薬；フルタミド、ニルタミド、及びピカルタミド等の抗アンドロゲン薬；ならびに、副腎内のエストロゲン産生を制御する酵素アロマターゼを阻害するアロマターゼ阻害剤、例えば、4（5）-イミダゾール、アミノグルテチミド、酢酸メゲストロール（MEGASE（登録商標））、エキセメスタン（AROMASIN（登録商標））、ホルメスタニー（formestanie）、ファドロゾール、ポロゾール（RIVISOR（登録商標））、レトロゾール（FEMARA（登録商標））、及びアナストロゾール（ARIMIDEX（登録商標））等が挙げられる。加えて、化学療法剤のかかる定義には、クロドロネート（例えば、BONEFOS（登録商標）またはOSTAC（登録商標））、エチドロネート（DIDROCAL（登録商標））、NE-58095、ゾレドロ酸/ゾレドロネート（ZOMETA（登録商標））、アレンドロネート（FOSAMAX（登録商標））、パミドロネート（AREDIA（登録商標））、チルドロネート（SKELEID（登録商標））、またはリセドロネート（ACTONEL（登録商標））等のビスホスホネート類；ならびにトロキサシタピン（1,3-ジオキソランヌクレオシドシトシン類似体）；アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に、例えば、PKC-、Raf、H-Ras、及び上皮成長因子受容体（EGF-R）等の、接着細胞の増殖に關与するシグナル伝達経路における遺伝子の発現を阻害するもの；THERATOPE（登録商標）ワクチン及び遺伝子療法ワクチン等のワクチン類、例えば、ALLOVECTIN（登録商標）ワクチン、LEUVECTIN（登録商標）ワクチン、及びVAXID（登録商標）ワクチン；トポイソメラーゼ1阻害剤（例えば、LURTOTECAN（登録商標））；フルベストラント等の抗エストロゲン薬；イマチニブまたはEXEL-0862（チロシンキナーゼ阻害剤）等のKit阻害剤；エルロチニブまたはセツキシマブ等のEGFR阻害剤；ペバシズマブ等の抗VEGF阻害剤；アリノテカン（arinotecan）；rmRH（例えば、ABARELIX（登録商標））；ラパチニブ及びラパチニブジトシレート（GW572016としても知られるErbB-2及びEGFR二重チロシンキナーゼ小分子阻害剤）；17AAG（熱ショックタンパク質（Hsp）90毒であるゲルダナマイシン誘導体）、ならびに上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸、または誘導体が含まれる。

【0110】

「放射線療法」とは、正常に機能する細胞の能力を限定するため、または細胞全体を破壊するために、細胞に対して十分な損傷を誘発するための、定方向のガンマ線またはベータ線の使用を意味する。投与量及び治療の持続時間を決定するための、当該技術分野で既知の多くの方法が存在することは理解されるであろう。典型的な治療は、1回投与として与えられ、典型的な投与量は、1日当たり10～200単位（グレイ）の範囲である。

【0111】

本明細書で使用されるとき、「サイトカイン」という用語は、別の細胞上で細胞間媒介物として作用するか、またはタンパク質を産生している細胞に自己分泌作用を及ぼす、1つの細胞集団によって放出されるタンパク質を総称的に指す。かかるサイトカインの例としては、リンホカイン、モノカイン；インターロイキン（「IL」）、例えばIL-1、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17A-F、IL-18～IL-29（IL-23等）、IL-31等（PROLEUKIN（登録商標）rIL-2を含む）；TNF- またはTNF-、TGF- 1～3等

の腫瘍壊死因子；ならびに白血病阻害因子（「LIF」）、毛様体神経栄養因子（「CNTF」）、CNTF様サイトカイン（「CLC」）、カルジオトロフィン（「CT」）、及びkitリガンド（「KL」）を含む他のポリペプチド因子が挙げられる。

【0112】

本明細書で使用される時、「ケモカイン」という用語は、白血球の化学遊走及び活性化を選択的に誘発する能力を有する可溶性因子（例えば、サイトカイン）を指す。それらはまた、血管新生、炎症、創傷治癒、及び腫瘍発生のプロセスの誘因となる。例となるケモカインには、IL-8、マウスケラチノサイト化学遊走物質（KC）のヒト相同体が含まれる。

【0113】

本明細書で使用される「IL-17」は、サイトカインのIL-17ファミリーを指す。別途規定されない限り、IL-17への言及は、例えば、IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E、及びIL-17Fを含む、サイトカインのIL-17ファミリーのうちの一つ以上のメンバーを指す場合がある。加えて、別途規定されない限り、IL-17は、単一のIL-17ファミリーサイトカインポリペプチド、またはIL-17ファミリーサイトカインモノマー（例えば、IL-17AA、IL-17FF、またはIL-17AF）の二量体を指す場合がある。

【0114】

本明細書で使用される「IL-17受容体（IL-17R）」は、IL-17受容体のファミリーを指す。別途規定されない限り、IL-17受容体への言及は、例えば、IL-17RA、IL-17RB、IL-17RC、IL-17RD、及びIL-17REを含む、IL-17受容体ファミリーのうちの一つ以上のメンバーを指す場合がある。加えて、別途規定されない限り、IL-17受容体は、単一のIL-17受容体ポリペプチド、またはIL-17受容体モノマーの二量体（例えば、IL-17RA/IL-17RCまたはIL-17RA/IL-17RB等の受容体複合体）を指す場合がある。

【0115】

本明細書で使用される「IL-17結合拮抗薬」という用語は、IL-17サイトカインと一つ以上のIL-17受容体との相互作用から生じるシグナル伝達を、減少させるか、遮断するか、阻害するか、抑止するか、またはそれに干渉する、分子を指す。IL-17結合拮抗薬の種類例としては、IL-17ファミリーサイトカインに結合し、IL-17受容体とのその相互作用を阻害する分子（例えば、IL-17ファミリーサイトカインに特異的に結合する抗体、またはIL-17受容体の少なくとも一つのエクソンを含有する可溶性ポリペプチド）、及び/または、IL-17受容体に結合し、IL-17ファミリーサイトカインとのその相互作用を阻害する分子（例えば、IL-17受容体に特異的に結合する抗体）を挙げても良い。いくつかの実施形態では、IL-17結合拮抗薬は、IL-17サイトカイン、例えば、IL-17F、IL-17A、及び/またはIL-17A/IL-17Fヘテロ二量体複合体の生物活性を、調節するか、遮断するか、阻害するか、低減させるか、それに拮抗するか、それを中和するか、または別様にそれに干渉する。いくつかの実施形態では、IL-17結合拮抗薬は、IL-17受容体、例えば、IL-17RA/IL-17RC受容体複合体及び/またはIL-17RA/IL-17RB受容体複合体の生物活性を、調節するか、遮断するか、阻害するか、低減させるか、それに拮抗するか、それを中和するか、または別様にそれに干渉する。いくつかの実施形態では、IL-17結合拮抗薬は、小分子を含んでも良い。

【0116】

本明細書で使用される「薬学的に許容される塩」という表現は、本発明の化合物の薬学的に許容される有機塩または無機塩を指す。例示的な塩としては、硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、酸リン酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酸クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、糖酸塩、

10

20

30

40

50

ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩「メシル酸塩」、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、パモ酸塩（すなわち、1,1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート)）塩、アルカリ金属（例えば、ナトリウム及びカリウム）塩、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）塩、及びアンモニウム塩が挙げられるが、これらに限定されない。薬学的に許容される塩は、酢酸イオン、コハク酸イオン、及び他の対イオン等の別の分子の封入を伴っても良い。対イオンは、親化合物上の電荷を安定化させる任意の有機部分または無機部分であって良い。さらに、薬学的に許容される塩は、1つを超える荷電原子をその構造内に有しても良い。複数の荷電原子が薬学的に許容される塩の一部である事例は、複数の対イオンを有することができる。よって、薬学的に許容される塩は、1つ以上の荷電原子及び/または1つ以上の対イオンを有することができる。

10

【0117】

本発明の化合物が塩基である場合、所望の薬学的に許容される塩は、当該技術分野で利用可能な任意の好適な方法、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、メタンスルホン酸、リン酸等の無機酸を用いる、または、酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸、例えばグルクロン酸若しくはガラクトロン酸等のピラノシジル酸、例えばクエン酸若しくは酒石酸等のアルファヒドロキシ酸、例えばアスパラギン酸若しくはグルタミン酸等のアミノ酸、例えば安息香酸若しくは桂皮酸等の芳香族酸、例えばp-トルエンスルホン酸若しくはエタンスルホン酸等のスルホン酸等の有機酸を用いる遊離塩基の処理によって、調製されても良い。

20

【0118】

本発明の化合物が酸である場合、所望の薬学的に許容される塩は、任意の好適な方法、例えば、アミン（第一級、第二級、または第三級）、アルカリ金属水酸化物、若しくはアルカリ土類金属水酸化物等の無機塩基または有機塩基での遊離酸の処理によって、調製されても良い。好適な塩の具体例としては、グリシン及びアルギニン等のアミノ酸、アンモニア、第一級、第二級、及び第三級アミン、ならびにピペリジン、モルホリン、及びピペラジン等の環状アミンから誘導される有機塩、そして、ナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウム、及びリチウムから誘導される無機塩が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0119】

「薬学的に許容される」という表現は、物質または組成物が、製剤に含まれるその他の成分、及び/またはそれで処置されている哺乳動物と、化学的及び/または毒物学的に適合性でなければならないことを示す。

【0120】

「検出」という用語には、直接的及び間接的な検出を含む、任意の検出手段が含まれる。

【0121】

本明細書で使用される「バイオマーカー」という用語は、試料中で検出され得る、例えば、予測的、診断的、及び/または予後の、指標を指す。バイオマーカーは、ある特定の、分子的、病理学的、組織学的、及び/または臨床的な特徴によって特徴付けられる、疾患または障害（例えば、がん）の特定のサブタイプの指標として働き得る。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、遺伝子である。バイオマーカーとしては、ポリヌクレオチド（例えば、DNA、及び/またはRNA）、ポリヌクレオチドコピー数変化（例えば、DNAコピー数）、ポリペプチド、ポリペプチド修飾及びポリヌクレオチド修飾（例えば翻訳後修飾）、炭水化物、ならびに/または糖脂質% a s e d分子マーカーが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0122】

「バイオマーカーシグネチャー」、「シグネチャー」、「バイオマーカー発現シグネチャー」、または「発現シグネチャー」という用語は、本明細書において互換的に使用され、発現が、例えば、予測的、診断的、及び/または予後の指標である、バイオマーカーの

50

うちの1つまたはその組み合わせを指す。バイオマーカーシグネチャーは、ある特定の、分子的、病理学的、組織学的、及び/または臨床的な特徴によって特徴付けられる、疾患または障害（例えば、がん）の特定のサブタイプの指標として働き得る。いくつかの実施形態では、バイオマーカーシグネチャーは、「遺伝子シグネチャー」である。「遺伝子シグネチャー」という用語は、「遺伝子発現シグネチャー」と互換的に使用され、発現が、例えば、予測的、診断的、及び/または予後の指標である、ポリヌクレオチドのうちの1つまたはその組み合わせを指す。いくつかの実施形態では、バイオマーカーシグネチャーは、「タンパク質シグネチャー」である。「タンパク質シグネチャー」という用語は、「タンパク質発現シグネチャー」と互換的に使用され、発現が、例えば、予測的、診断的、及び/または予後の指標である、ポリペプチドのうちの1つまたはその組み合わせを指す。

10

【0123】

個体に対する臨床的利益の増加に関連するバイオマーカーの「量」または「レベル」は、生体試料中で検出可能なレベルである。それらは、当業者に既知であり、かつ本明細書にも開示される方法によって、測定することができる。査定されるバイオマーカーの発現レベルまたは量は、治療への応答を判定するために使用することができる。

【0124】

一般に、「発現のレベル」または「発現レベル」という用語は、互換的に使用され、概して、生体試料中のバイオマーカーの量を指す。「発現」は、概して、情報（例えば、遺伝子コード化された、及び/またはエピジェネティックな）が、細胞内に存在し動作する構造に変換されるプロセスを指す。したがって、本明細書で使用されるとき、「発現」は、ポリヌクレオチドへの転写、ポリペプチドへの翻訳、またはさらにはポリヌクレオチド修飾及び/若しくはポリペプチド修飾（例えば、ポリペプチドの翻訳後修飾）を指す場合がある。転写されたポリヌクレオチドの断片、翻訳されたポリペプチド、またはポリヌクレオチド修飾及び/若しくはポリペプチド修飾（例えば、ポリペプチドの翻訳後修飾）もまた、それらが選択的スプライシング若しくは分解転写物によって生成された転写物を起源とするか、または、例えばタンパク質分解によるポリペプチドの翻訳後プロセッシングを起源とするかを問わず、発現されるものと見なされるものとする。「発現遺伝子」には、mRNAとしてポリヌクレオチドへと転写され、次いでポリペプチドへと翻訳されるものと、また、RNAへと転写されるがポリペプチドへと翻訳されないもの（例えば、トランスファーRNA及びリボソームRNA）とが含まれる。

20

30

【0125】

「上昇した発現」、「上昇した発現レベル」、または「上昇したレベル」は、対照（例えば、疾患若しくは障害（例えば、がん）を患っていない個体（複数可）、または内部対照（例えば、ハウスキーピングバイオマーカー）等）と比べた、ある個体におけるバイオマーカーの増加した発現または上昇したレベルを指す。

【0126】

「低減した発現」、「低減した発現レベル」、または「低減したレベル」は、対照（例えば、疾患若しくは障害（例えば、がん）を患っていない個体（複数可）、または内部対照（例えば、ハウスキーピングバイオマーカー）等）と比べた、ある個体におけるバイオマーカーの減少した発現または低下したレベルを指す。いくつかの実施形態では、低減した発現は、発現がほとんどまたは全くないことである。

40

【0127】

「ハウスキーピングバイオマーカー」という用語は、典型的に全細胞型において同様に存在する、バイオマーカーまたはバイオマーカーの一群（例えば、ポリヌクレオチド及び/またはポリペプチド）を指す。いくつかの実施形態では、ハウスキーピングバイオマーカーは、「ハウスキーピング遺伝子」である。「ハウスキーピング遺伝子」は、本明細書において、活性が細胞機能の維持に必須であり、かつ典型的に全細胞型において同様に存在する、タンパク質をコードする、遺伝子または遺伝子の一群を指す。

【0128】

50

本明細書で使用される「増幅」は、概して、所望の配列の複数のコピーを生成するプロセスを指す。「複数のコピー」とは、少なくとも2つのコピーを意味する。「コピー」とは、鋳型配列に対する完全な配列相補性または同一性を必ずしも意味しない。例えば、コピーには、デオキシイノシン等のヌクレオチド類似体、意図的な配列変化（鋳型にハイブリダイズ可能だが相補的ではない配列を含むプライマーによって導入される配列変化等）、及び/または増幅中に生じる配列エラーが含まれ得る。

【0129】

「多重PCR」という用語は、2つ以上のDNA配列を単一の反応で増幅させる目的で、1つを超えるプライマーセットを使用して、単一源（例えば、個体）から得られた核酸上で行われる単一のPCR反応を指す。

【0130】

ハイブリダイゼーション反応の「ストリンジェンシー」は、当業者によって容易に決定可能であり、概して、プローブの長さ、線状温度、及び塩濃度に依存する経験的計算である。一般に、より長いプローブは、適切なアニリングのためにより高い温度を必要とし、一方で、より短いプローブは、より低い温度を必要とする。ハイブリダイゼーションは、概して、相補鎖がその溶融温度未満の環境に存在するときに変性DNAが再アニリングする能力に依存する。プローブとハイブリダイズ可能な配列との間の所望の相同性の度合いが高いほど、使用することができる相対温度は高くなる。結果として、より高い相対温度は反応条件をよりストリンジェントにする傾向があることになり、より低い温度はその傾向が低いということになる。ハイブリダイゼーション反応のストリンジェンシーのさらなる詳細及び説明については、Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, Wiley Interscience Publishers, (1995)を参照されたい。

【0131】

本明細書に定義される「ストリンジェントな条件」または「高ストリンジェンシー条件」は、(1)洗浄に低いイオン強度及び高温を用いるもの、例えば、50の0.015M塩化ナトリウム/0.0015Mクエン酸ナトリウム/0.1%ドデシル硫酸ナトリウム、(2)ハイブリダイゼーション中にホルムアミド等の変性剤を用いるもの、例えば、42の0.1%ウシ血清アルブミンを含む50%(v/v)ホルムアミド/0.1% Ficoll/0.1%ポリビニルピロリドン/750mM塩化ナトリウム、75mMクエン酸ナトリウムを含む50mMリン酸ナトリウム緩衝液(pH6.5)、または(3)0.2xSSC(塩化ナトリウム/クエン酸ナトリウム)中で42における10分間の洗浄、続いて55のEDTAを含有する0.1xSSCからなる10分間の高ストリンジェンシー洗浄を伴う、42の50%ホルムアミド、5xSSC(0.75M NaCl、0.075Mクエン酸ナトリウム)、50mMリン酸ナトリウム(pH6.8)、0.1%ピロリン酸ナトリウム、5xデンハート液、超音波処理サケ精子DNA(50µg/mL)、0.1% SDS、及び10%デキストラン硫酸を用いる溶液中での一晚のハイブリダイゼーションによって、識別することができる。

【0132】

「中等度にストリンジェントな条件」は、Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, New York: Cold Spring Harbor Press, 1989に記載されているように識別することができ、洗浄液の使用、及び上述のものよりもストリンジェントでないハイブリダイゼーション条件（例えば、温度、イオン強度、及びSDS%）を含む。中等度にストリンジェントな条件の一例は、20%ホルムアミド、5xSSC(150mM NaCl、15mMクエン酸三ナトリウム)、50mMリン酸ナトリウム(pH7.6)、5xデンハート液、10%デキストラン硫酸、及び20mg/mLの変性剪断サケ精子DNAを含む溶液中で37における一晚のインキュベーション、続いて約37~50における1xSSC中でのフィルタの洗浄である。当業者であれば、プローブの長さ等の要素に適応するように、必要に応じて温度、イオン強度等を調整する方法が分かるであ

10

20

30

40

50

ろう。

【0133】

本明細書で使用される「ポリメラーゼ連鎖反応」または「PCR」の技法は、概して、核酸、RNA、及び/またはDNAの微量の特定の一片が、1987年7月28日交付の米国特許第4,683,195号に記載されているように増幅される、手順を指す。概して、オリゴヌクレオチドプライマーが設計され得るように、目的の領域の端部以降からの配列情報が利用可能である必要がある；こうしたプライマーは、増幅される鋳型の逆鎖と、配列において同一または同様である。2つのプライマーの5'末端ヌクレオチドは、増幅される材料の端部と重なっても良い。PCRは、特定のRNA配列、ゲノムDNA全体からの特定のDNA配列、及び細胞RNA配列、バクテリオファージ配列、またはプラスミド配列全体から転写されたcDNAを増幅させるために使用することができる。概して、Mullis et al., Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 51:263 (1987)、Erllich, ed., PCR Technology, (Stockton Press, NY, 1989)を参照されたい。本明細書で使用されるとき、PCRは、プライマーとして既知の核酸(DNAまたはRNA)を使用することを含む、核酸被験試料を増幅させるための核酸ポリメラーゼ反応法の一例と見なされるが、唯一の例とは見なされず、核酸の特定の一片を増幅若しくは生成するため、または、特定の核酸に対して相補的である核酸の特定の一片を増幅若しくは生成するために、核酸ポリメラーゼを用いるものである。

10

【0134】

「定量的リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応」または「qRT-PCR」は、PCR産物の量がPCR反応の各ステップにおいて測定される、PCRの一形態を指す。この技法は、Cronin et al., Am. J. Pathol. 164(1):35-42 (2004)、及びMa et al., Cancer Cell 5:607-616 (2004)を含む、様々な刊行物に記載されている。

20

【0135】

「マイクロアレイ」という用語は、基質上の、ハイブリダイズ可能なアレイ要素、好ましくはポリヌクレオチドプローブの秩序配列を指す。

【0136】

「オリゴヌクレオチド」という用語は、一本鎖デオキシリボヌクレオチド、一本鎖または二本鎖リボヌクレオチド、RNA:DNAハイブリッド、及び二本鎖DNAを含むがこれらに限定されない、比較的短いポリヌクレオチドを指す。一本鎖DNAプローブオリゴヌクレオチド等のオリゴヌクレオチドは、化学的方法によって、例えば市販されている自動オリゴヌクレオチド合成機を使用して、合成されることが多い。しかしながら、オリゴヌクレオチドは、インビトロ組み換えDNA媒介技法を含む多様な他の方法によって、また細胞及び生物におけるDNAの発現によって作製されても良い。

30

【0137】

「ポリヌクレオチド」という用語は、単数形または複数形で使用されるとき、概して、ポリリボヌクレオチドまたはポリデオキシリボヌクレオチドを指し、これは、未修飾のRNA若しくはDNA、または修飾されたRNA若しくはDNAであっても良い。したがって、例えば、本明細書に定義されるポリヌクレオチドには、一本鎖及び二本鎖DNA、一本鎖領域及び二本鎖領域を含むDNA、一本鎖及び二本鎖RNA、ならびに一本鎖領域及び二本鎖領域を含むRNA、一本鎖若しくはより典型的には二本鎖であり得るか、または一本鎖領域及び二本鎖領域を含んでも良い、DNA及びRNAを含むハイブリッド分子が含まれるが、これらに限定されない。加えて、本明細書で使用される「ポリヌクレオチド」という用語は、RNA若しくはDNAまたはRNAとDNAとの両方を含む、三重鎖領域を指す。かかる領域内の鎖は、同じ分子に由来しても異なる分子に由来しても良い。こうした領域は、分子のうちの一つ以上の全てを含んでも良いが、より典型的には、分子のいくつかのうち、ある領域のみを含む。三重らせん領域の分子のうちの一つは、多くの場合オリゴヌクレオチドである。「ポリヌクレオチド」という用語には、cDNAが具体的

40

50

に含まれる。この用語には、1つ以上の修飾塩基を含有するDNA（cDNAを含む）及びRNAが含まれる。したがって、安定性のために、または他の理由のために骨格が修飾されているDNAまたはRNAは、その用語が本明細書において意図されるような「ポリヌクレオチド」である。さらに、イノシン等の特殊な塩基若しくはトリチウム標識塩基等の修飾塩基を含むDNAまたはRNAが、本明細書に定義される「ポリヌクレオチド」の用語の範囲内に含まれる。概して、「ポリヌクレオチド」という用語は、未修飾ポリヌクレオチドの化学修飾型、酵素修飾型、及び/または代謝修飾型、ならびに、ウイルス及び細胞（単純細胞及び複雑型細胞を含む）に特徴的なDNA及びRNAの化学形態の全てを包含する。

【0138】

「診断」という用語は、本明細書において、分子的若しくは病理学的な状態、疾患、または病態（例えば、がん）の識別または分類を指すように使用される。例えば、「診断」は、特定のタイプのがんの識別を指す場合がある。「診断」はまた、例えば、病理組織学的基準による、または分子的特徴による、特定のサブタイプのがんの分類（例えば、バイオマーカー（例えば、特定の遺伝子または該遺伝子によってコードされるタンパク質）のうちの1つまたはその組み合わせの発現によって特徴付けられるサブタイプ）を指す場合もある。

【0139】

「診断を助けること」という用語は、本明細書において、疾患若しくは障害（例えば、がん）の特定の種類の症状または病態の存在あるいはその性質に関する、臨床的判定を行うことを補助する方法を指すように使用される。例えば、疾患または病態（例えば、がん）の診断を助ける方法は、個体からの生体試料中のある特定のバイオマーカーを測定することを含み得る。

【0140】

本明細書で使用される「試料」という用語は、例えば、物理的、生化学的、化学的、及び/若しくは生理的特徴に基づいて特徴付けられ、ならびに/または識別されることになる、細胞的要素及び/または他の分子的要素を含有する、目的の対象及び/または個体から得られる、すなわちそれに由来する、組成物を指す。例えば、「疾患試料」という用語、及びその変形形態は、特徴付けられることになる細胞的要素及び/若しくは分子的要素を含有することが予想されるか、または含有することが知られている、目的の対象から得られた任意の試料を指す。試料としては、初代細胞若しくは培養細胞または細胞株、細胞上清、細胞溶解物、血小板、血清、血漿、硝子体液、リンパ液、滑液、卵胞液、精液、羊膜液、乳、全血、血液由来細胞、尿、脳脊髄液、唾液、痰、涙、汗、粘液、腫瘍溶解物、及び組織培養培地、組織抽出物、例えば均質化組織、腫瘍組織、細胞抽出物、ならびにこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【0141】

「組織試料」または「細胞試料」とは、対象または個体の組織から得られる同様の細胞の集合を意味する。組織または細胞試料の供給源は、新鮮な、凍結した、及び/若しくは保存された器官、組織試料、生検、ならびに/または吸引液からの固形組織；血液または血漿等の任意の血液成分；脳脊髄液、羊膜液、腹水、または間質液等の体液；対象の妊娠期間または発育中のいかなる時間における細胞であっても良い。組織試料はまた、初代細胞若しくは培養細胞または細胞株であっても良い。任意に、組織または細胞試料は、疾患組織/器官から得られる。組織試料は、天然の組織に自然には混ざり合わない化合物、例えば防腐剤、抗凝固剤、緩衝液、固定剤、栄養素、抗生物質等を含有しても良い。

【0142】

本明細書における目的では、組織試料の「切片」とは、組織試料の単一部分すなわち一片、例えば、組織試料から切り取られた組織または細胞の薄切片を意味する。組織試料の同じ切片が、形態学的レベルと分子的レベルとの両方で分析されても、ポリペプチドとポリヌクレオチドとの両方に関して分析されても良いことが理解されるならば、組織試料の複数切片を採取し、分析に供しても良いことが理解される。

10

20

30

40

50

【 0 1 4 3 】

「相関する」または「相関すること」とは、任意の方法で、第1の分析若しくはプロトコルの性能及び/または結果を、第2の分析若しくはプロトコルの性能及び/または結果と比較することを意味する。例えば、第1の分析若しくはプロトコルの結果を、第2のプロトコルを行う際に使用しても良いし、及び/または、第1の分析若しくはプロトコルの結果を使用して、第2の分析若しくはプロトコルを行うべきかどうかを決定しても良い。ポリペプチド分析またはプロトコルの実施形態については、ポリペプチド発現分析またはプロトコルの結果を使用して、特定の治療レジメンを行うべきかどうかを決定しても良い。ポリヌクレオチド分析またはプロトコルの実施形態については、ポリヌクレオチド発現分析またはプロトコルの結果を使用して、特定の治療レジメンを行うべきかどうかを決定

10

【 0 1 4 4 】

「個体応答」または「応答」は、(1)減速及び完全抑止を含む、疾患進行(例えば、がん進行)のある程度の阻害、(2)腫瘍サイズの低減、(3)隣接する末梢器官及び/または組織へのがん細胞浸潤の阻害(すなわち、低減、減速、または完全停止)、(4)転移の阻害(すなわち、低減、減速、または完全停止)、(5)疾患または障害(例えば、がん)に関連する1つ以上の症状のある程度の緩和、(6)全生存期間及び無進行生存期間を含む生存期間の長さの増加すなわち延長、ならびに/または(9)治療後の所与の時間点における死亡率の低下を含むがこれらに限定されない、個体に対する利益を示す任意のエンドポイントを使用して、査定することができる。

20

【 0 1 4 5 】

薬を用いた治療に対する患者の「有効な応答」または患者の「応答性」、及び同様の表現は、がん等の疾患若しくは障害のリスクがあるか、またはそれを患っている患者に与えられる、臨床上または治療上の利益を指す。一実施形態において、かかる利益には、生存期間(全生存期間及び無進行生存期間を含む)が延長すること、客観的応答(完全奏効または部分奏効を含む)が生じることが含まれる。一実施形態において、バイオマーカー(例えば、例としてIHCを使用して判定されるPD-L1発現)は、バイオマーカーを発現しない患者と比べて、薬(例えば、抗PD-L1抗体)を用いた治療に対して応答性である可能性が上昇することが予測される患者を識別するために使用される。一実施形態において、バイオマーカー(例えば、例としてIHCを使用して判定されるPD-L1発現)は、同じレベルでバイオマーカーを発現しない患者と比べて、薬(例えば、抗PD-L1抗体)を用いた治療に対して応答性である可能性が上昇することが予測される患者を識別するために使用される。一実施形態において、バイオマーカーの存在は、バイオマーカーの存在を有しない患者と比べて、薬を用いた治療に反応する可能性がより高い患者を識別するために使用される。別の実施形態では、バイオマーカーの存在は、バイオマーカーの存在を有しない患者と比べて、ある患者が、薬を用いた治療からの利益の上昇可能性を有することを判定するために使用される。

30

【 0 1 4 6 】

「生存期間が延長すること」とは、未処置の患者と比べて(すなわち、薬で治療されていない患者と比べて)、または指定されたレベルでバイオマーカーを発現しない患者と比べて、及び/または承認されている抗腫瘍剤で治療された患者と比べて、治療される患者において全生存期間または無進行生存期間が増加することを意味する。客観的応答は、完全奏効(CR)または部分奏効(PR)を含む、測定可能な応答を指す。

40

【 0 1 4 7 】

III. PD-1軸結合拮抗薬

個体におけるがんの治療方法またはその進行の遅延方法であって、該個体に、有効量のPD-1軸結合拮抗薬及びIL-17結合拮抗薬を投与することを含む方法が、本明細書において提供される。例えば、PD-1軸結合拮抗薬には、PD-1結合拮抗薬、PDL1結合拮抗薬、及びPDL2結合拮抗薬が含まれる。「PD-1」の代替名には、CD2

50

79及びSLEB2が含まれる。「PDL1」の代替名には、B7-H1、B7-4、CD274、及びB7-Hが含まれる。「PDL2」の代替名には、B7-DC、Btdc、及びCD273が含まれる。いくつかの実施形態では、PD-1、PDL1、及びPDL2は、ヒトPD-1、PDL1、及びPDL2である。

【0148】

いくつかの実施形態では、PD-1結合拮抗薬は、PD-1がそのリガンド結合パートナーに結合することを阻害する分子である。具体的な態様では、PD-1リガンド結合パートナーは、PDL1及び/またはPDL2である。別の実施形態では、PDL1結合拮抗薬は、PDL1がその結合パートナーに結合することを阻害する分子である。具体的な態様では、PDL1結合パートナーは、PD-1及び/またはB7-1である。別の実施形態では、PDL2結合拮抗薬は、PDL2がその結合パートナーに結合することを阻害する分子である。具体的な態様では、PDL2結合パートナーは、PD-1である。拮抗薬は、抗体、その抗原結合断片、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であっても良い。

10

【0149】

いくつかの実施形態では、PD-1結合拮抗薬は、抗PD-1抗体(例えば、ヒト抗体、ヒト化抗体、またはキメラ抗体)である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、及びCT-011からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、CT-011、MEDI-0680(AMP-514)、PDR001、REGN2810、BGB-108、及びBGB-A317からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、PD-1結合拮抗薬は、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PDL1またはPDL2の細胞外部分若しくはPD-1結合部分を含む、イムノアドヘシン)である。いくつかの実施形態では、PD-1結合拮抗薬は、AMP-224である。MDX-1106-04、MDX-1106、ONO-4538、BMS-936558、及びOPDIVO(登録商標)としても知られるニボルマブは、WO2006/121168に記載されている抗PD-1抗体である。MK-3475、Merck 3475、ランブロリズマブ、KEYTRUDA(登録商標)、及びSCH-900475としても知られるペンブロリズマブは、WO2009/114335に記載されている抗PD-1抗体である。hBAT、hBAT-1、及びピディリズマブとしても知られるCT-011は、WO2009/101611に記載されている抗PD-1抗体である。B7-DCIgとしても知られるAMP-224は、WO2010/027827及びWO2011/066342に記載されているPDL2-Fc融合可溶性受容体である。

20

30

【0150】

いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体は、ニボルマブ(CAS登録番号:946414-94-4)である。なおもさらなる実施形態では、配列番号22の重鎖可変領域アミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び/または配列番号23の軽鎖可変領域アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、単離抗PD-1抗体が提供される。なおもさらなる実施形態では、重鎖及び/または軽鎖配列を含む単離抗PD-1抗体が提供され、

40

(a)重鎖配列は、重鎖配列:QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAWIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNISKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTKTYTCNVLDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDNLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY

50

K T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E A
 L H N H Y T Q K S L S L S L G K (配列番号22) に対して、少なくとも85%、少な
 くとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも9
 4%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少
 なくとも99%、若しくは100%の配列同一性を有するか、または、

(b) 軽鎖配列は、軽鎖配列：E I V L T Q S P A T L S L S P G E R A T L S C R A
 S Q S V S S Y L A W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y D A S N R A T G I P A R F S G
 S G S G T D F T L T I S S L E P E D F A V Y Y C Q Q S S N W P R T F G Q G T K V
 E I K R T V A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A
 K V Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A
 D Y E K H K V Y A C E V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C (配列番号23) に対
 して、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少
 なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも
 97%、少なくとも98%、少なくとも99%、若しくは100%の配列同一性を有する

10

【0151】

いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体は、ペンブロリズマブ(CAS登録番号：1
 374853-91-4)である。なおもさらなる実施形態では、配列番号62の重鎖可
 変領域アミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び/または配列番号63の軽鎖可変領域アミ
 ノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、単離抗PD-1抗体が提供される。なおもさらなる
 実施形態では、重鎖及び/または軽鎖配列を含む単離抗PD-1抗体が提供され、

20

(a) 重鎖配列は、重鎖配列：Q V Q L V Q S G V E V K K P G A S V K V S C K
 A S G Y T F T N Y Y M Y W V R Q A P G Q G L E W M G G I N P S N G G T N F
 N E K F K N R V T L T T D S S T T T A Y M E L K S L Q F D D T A V Y Y C
 A R R D Y R F D M G F D Y W G Q G T T V T V S S A S T K G P S V F P L A P
 C S R S T S E S T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V
 H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T K T Y T C N V D H K
 P S N T K V D K R V E S K Y G P P C P P C P A P E F L G G P S V F L F P
 P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y V D G
 V E V H N A K T K P R E E Q F N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y
 K C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E
 E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K
 T T P P V L D S D G S F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M H E

30

A L H N H Y T Q K S L S L S L G K (配列番号62) に対して、少なくとも85%
 、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少な
 くとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98
 %、少なくとも99%、若しくは100%の配列同一性を有するか、または、

【0152】

(b) 軽鎖配列は、軽鎖配列：E I V L T Q S P A T L S L S P G E R A T L S C R
 A S K G V S T S G Y S Y L H W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y L A S Y L E S G V
 P A R F S G S G S G T D F T L T I S S L E P E D F A V Y Y C Q H S R D L P L T
 F G G G T K V E I K R T V A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S V V C
 L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S
 T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q G L S S P V T K S F N
 R G E C (配列番号63) に対して、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも
 91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、
 少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、若しくは
 100%の配列同一性を有する。

40

【0153】

いくつかの実施形態では、PDL1結合拮抗薬は、抗PDL1抗体である。いくつかの

50

実施形態では、抗PDL1結合拮抗薬は、YW243.55.S70、MPDL3280A、MDX-1105、及びMEDI4736からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、抗PDL1結合拮抗薬は、YW243.55.S70、MPDL3280A（アテゾリズマブとしても知られる）、MDX-1105、MEDI4736（デュルバルマブとしても知られる）、及びMSB0010718C（アベルマブとしても知られる）からなる群から選択される。BMS-936559としても知られるMDX-1105は、WO2007/005874に記載されている抗PDL1抗体である。抗体YW243.55.S70（重鎖及び軽鎖可変領域配列は、それぞれ配列番号20及び21に示されている）は、WO2010/077634A1に記載されている抗PDL1である。MEDI4736は、WO2011/066389及びUS2013/034559に記載されている抗PDL1抗体である。

10

【0154】

本発明の方法に有用な抗PDL1抗体の例、及びそれらの作製方法は、PCT特許出願第WO2010/077634A1号及び米国特許第8,217,149号に記載されており、これらは参照により本明細書に組み込まれる。

【0155】

いくつかの実施形態では、PD-1軸結合拮抗薬は、抗PDL1抗体である。いくつかの実施形態では、抗PDL1抗体は、PDL1とPD-1との間、及び/またはPDL1とB7-1との間の結合を阻害することができる。いくつかの実施形態では、抗PDL1抗体は、モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗PDL1抗体は、Fab、Fab'-SH、Fv、scFv、及び(Fab')₂断片からなる群から選択される抗体断片である。いくつかの実施形態では、抗PDL1抗体は、ヒト化抗体である。いくつかの実施形態では、抗PDL1抗体は、ヒト抗体である。

20

【0156】

本発明において有用な抗PDL1抗体は、かかる抗体を含有する組成物、例えばWO2010/077634A1に記載されているもの等を含め、がんを治療するために、IL-17結合拮抗薬と組み合わせて使用されても良い。いくつかの実施形態では、抗PDL1抗体は、配列番号20のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び配列番号21のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【0157】

一実施形態において、抗PDL1抗体は、HVR-H1、HVR-H2、及びHVR-H3配列を含む重鎖可変領域ポリペプチドを含有し、

30

- (a) HVR-H1配列は、GFTFSX₁SWIH（配列番号1）であり、
- (b) HVR-H2配列は、AWIX₂PYGG SX₃ YYADSVKG（配列番号2）であり、
- (c) HVR-H3配列は、RHWPGGFDY（配列番号3）であり、

さらに、式中、X₁は、DまたはGであり、X₂は、SまたはLであり、X₃は、TまたはSである。

40

【0158】

具体的な一態様では、X₁は、Dであり、X₂は、Sであり、X₃は、Tである。別の態様では、該ポリペプチドは、式：(HC-FR1)-(HVR-H1)-(HC-FR2)-(HVR-H2)-(HC-FR3)-(HVR-H3)-(HC-FR4)に従ってHVR間に並置された可変領域重鎖フレームワーク配列をさらに含む。なおも別の態様では、フレームワーク配列は、ヒトコンセンサスフレームワーク配列に由来する。さらなる態様では、フレームワーク配列は、VH下位集団IIIコンセンサスフレームワークである。なおもさらなる態様では、フレームワーク配列のうち少なくとも1つは、次の通りである。

HC-FR1は、EVQLVESGGGLVQP GGS LRLSCAAS（配列番号4

50

) であり、

HC - FR 2 は、WVRQAPGKGLEWV (配列番号 5) であり、

HC - FR 3 は、RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (配列番号 6) であり、

HC - FR 4 は、WGQGT L V T V S A (配列番号 7) である。

【0159】

なおもさらなる態様では、重鎖ポリペプチドは、HVR - L 1、HVR - L 2、及び HVR - L 3 を含む可変領域軽鎖とさらに組み合わせられ、

(a) HVR - L 1 配列は、RASQX₄X₅X₆TX₇X₈A (配列番号 8) であり、

10

(b) HVR - L 2 配列は、SASX₉LX₁₀S (配列番号 9) であり、

(c) HVR - L 3 配列は、QQX₁₁X₁₂X₁₃X₁₄PX₁₅T (配列番号 10) であり、

さらに、式中、X₄ は、D または V であり、X₅ は、V または I であり、X₆ は、S または N であり、X₇ は、A または F であり、X₈ は、V または L であり、X₉ は、F または T であり、X₁₀ は、Y または A であり、X₁₁ は、Y、G、F、または S であり、X₁₂ は、L、Y、F、または W であり、X₁₃ は、Y、N、A、T、G、F、または I であり、X₁₄ は、H、V、P、T、または I であり、X₁₅ は、A、W、R、P、または T である。

【0160】

20

なおもさらなる態様では、X₄ は、D であり、X₅ は、V であり、X₆ は、S であり、X₇ は、A であり、X₈ は、V であり、X₉ は、F であり、X₁₀ は、Y であり、X₁₁ は、Y であり、X₁₂ は、L であり、X₁₃ は、Y であり、X₁₄ は、H であり、X₁₅ は、A である。なおもさらなる態様では、軽鎖は、式：(LC - FR 1) - (HVR - L 1) - (LC - FR 2) - (HVR - L 2) - (LC - FR 3) - (HVR - L 3) - (LC - FR 4) に従って HVR 間に並置された可変領域軽鎖フレームワーク配列をさらに含む。なおもさらなる態様では、フレームワーク配列は、ヒトコンセンサスフレームワーク配列に由来する。なおもさらなる態様では、フレームワーク配列は、VL カップアイコンセンサスフレームワークである。なおもさらなる態様では、フレームワーク配列のうち少なくとも 1 つは、次の通りである。

30

LC - FR 1 は、DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTC (配列番号 11) であり、

LC - FR 2 は、WYQQKPKAPKLLIY (配列番号 12) であり、

LC - FR 3 は、GVP S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C (配列番号 13) であり、

LC - FR 4 は、FGQGT K V E I K R (配列番号 14) である。

【0161】

別の実施形態では、重鎖及び軽鎖可変領域配列を含む、単離抗 PDL 1 抗体または抗原結合断片が提供され、

(a) 重鎖は、HVR - H 1、HVR - H 2、及び HVR - H 3 を含み、さらに、

40

(i) HVR - H 1 配列は、GFTFSX₁SWIH (配列番号 1) であり、

(ii) HVR - H 2 配列は、AWIX₂PYGG SX₃YYADSVK G (配列番号 2) であり、

(iii) HVR - H 3 配列は、RHWP G G F D Y (配列番号 3) であり、かつ、

(b) 軽鎖は、HVR - L 1、HVR - L 2、及び HVR - L 3 を含み、さらに、

(i) HVR - L 1 配列は、RASQX₄X₅X₆TX₇X₈A (配列番号 8) であり、

(ii) HVR - L 2 配列は、SASX₉LX₁₀S (配列番号 9) であり、

(iii) HVR - L 3 配列は、QQX₁₁X₁₂X₁₃X₁₄PX₁₅T (配列番号 10) である。

50

さらに、 X_1 は、DまたはGであり、 X_2 は、SまたはLであり、 X_3 は、TまたはSであり、 X_4 は、DまたはVであり、 X_5 は、VまたはIであり、 X_6 は、SまたはNであり、 X_7 は、AまたはFであり、 X_8 は、VまたはLであり、 X_9 は、FまたはTであり、 X_{10} は、YまたはAであり、 X_{11} は、Y、G、F、またはSであり、 X_{12} は、L、Y、FまたはWであり、 X_{13} は、Y、N、A、T、G、F、またはIであり、 X_{14} は、H、V、P、T、またはIであり、 X_{15} は、A、W、R、P、またはTである。

【0162】

具体的な態様では、 X_1 は、Dであり、 X_2 は、Sであり、 X_3 は、Tである。別の態様では、 X_4 は、Dであり、 X_5 は、Vであり、 X_6 は、Sであり、 X_7 は、Aであり、 X_8 は、Vであり、 X_9 は、Fであり、 X_{10} は、Yであり、 X_{11} は、Yであり、 X_{12} は、Lであり、 X_{13} は、Yであり、 X_{14} は、Hであり、 X_{15} は、Aである。なお別の態様では、 X_1 は、Dであり、 X_2 は、Sであり、 X_3 は、Tであり、 X_4 は、Dであり、 X_5 は、Vであり、 X_6 は、Sであり、 X_7 は、Aであり、 X_8 は、Vであり、 X_9 は、Fであり、 X_{10} は、Yであり、 X_{11} は、Yであり、 X_{12} は、Lであり、 X_{13} は、Yであり、 X_{14} は、Hであり、 X_{15} は、Aである。

10

【0163】

さらなる態様では、重鎖可変領域は、(HC - FR1) - (HVR - H1) - (HC - FR2) - (HVR - H2) - (HC - FR3) - (HVR - H3) - (HC - FR4) として、HVR間に並置された1つ以上のフレームワーク配列を含み、軽鎖可変領域は、(LC - FR1) - (HVR - L1) - (LC - FR2) - (HVR - L2) - (LC - FR3) - (HVR - L3) - (LC - FR4) として、HVR間に並置された1つ以上のフレームワーク配列を含む。なおさらなる態様では、フレームワーク配列は、ヒトコンセンサスフレームワーク配列に由来する。なおさらなる態様では、重鎖フレームワーク配列は、Kabata下位集団I、II、またはIIIの配列に由来する。なおさらなる態様では、重鎖フレームワーク配列は、VH下位集団IIIコンセンサスフレームワークである。なおさらなる態様では、重鎖フレームワーク配列のうち1つ以上は、次の通りである。

20

HC - FR1 EVQLVESGGGLVQP GGS LRLSCAAS (配列番号4)

HC - FR2 WVRQAPGKGLEWV (配列番号5)

HC - FR3 RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (配列番号6)

30

HC - FR4 WGQGTLVTVSA (配列番号7)。

【0164】

なおさらなる態様では、軽鎖フレームワーク配列は、KabataカッパI、II、III、またはIV下位集団配列に由来する。なおさらなる態様では、軽鎖フレームワーク配列は、VLカッパIコンセンサスフレームワークである。なおさらなる態様では、軽鎖フレームワーク配列のうち1つ以上は、次の通りである。

LC - FR1 DIQMTQSPSSLSASVGD RVTITC (配列番号11)

LC - FR2 WYQQKPKAPKLLIY (配列番号12)

LC - FR3 GVP SRFSGSGSGT DFTLTIS SLQPEDFATYYC (配列番号13)

40

LC - FR4 FGQGTKVEIKR (配列番号14)。

【0165】

なおさらなる具体的な態様では、本抗体は、ヒトまたはマウス定常領域をさらに含む。なおさらなる態様では、ヒト定常領域は、IgG1、IgG2、IgG2、IgG3、IgG4からなる群から選択される。なおさらなる具体的な態様では、ヒト定常領域は、IgG1である。なおさらなる態様では、マウス定常領域は、IgG1、IgG2A、IgG2B、IgG3からなる群から選択される。なおさらなる態様では、マウス定常領域は、IgG2Aである。なおさらなる具体的な態様では、本抗体は、低減された、または最小のエフェクター機能を有する。なおさらなる具体的な態様では、最小の

50

エフェクター機能は、「エフェクターなし (e f f e c t o r - l e s s) F c 突然変異」または非グリコシル化 (a g l y c o s y l a t i o n) から生じる。なおもさらなる実施形態では、エフェクターなし F c 突然変異は、定常領域内の N 2 9 7 A または D 2 6 5 A / N 2 9 7 A 置換である。

【 0 1 6 6 】

なおも別の実施形態では、重鎖及び軽鎖可変領域配列を含む抗 P D L 1 抗体が提供され、

(a) 重鎖は、それぞれ、G F T F S D S W I H (配列番号 1 5)、A W I S P Y G G S T Y Y A D S V K G (配列番号 1 6)、及び R H W P G G F D Y (配列番号 3) に対して少なくとも 8 5 % の配列同一性を有する、H V R - H 1、H V R - H 2、及び H V R - H 3 配列をさらに含むか、または、

(b) 軽鎖は、それぞれ、R A S Q D V S T A V A (配列番号 1 7)、S A S F L Y S (配列番号 1 8)、及び Q Q Y L Y H P A T (配列番号 1 9) に対して少なくとも 8 5 % の配列同一性を有する、H V R - L 1、H V R - L 2、及び H V R - L 3 配列をさらに含む。

【 0 1 6 7 】

具体的な態様では、配列同一性は、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % である。別の態様では、重鎖可変領域は、(H C - F R 1) - (H V R - H 1) - (H C - F R 2) - (H V R - H 2) - (H C - F R 3) - (H V R - H 3) - (H C - F R 4) として、H V R 間に並置された 1 つ以上のフレームワーク配列を含み、軽鎖可変領域は、(L C - F R 1) - (H V R - L 1) - (L C - F R 2) - (H V R - L 2) - (L C - F R 3) - (H V R - L 3) - (L C - F R 4) として、H V R 間に並置された 1 つ以上のフレームワーク配列を含む。なおも別の態様では、フレームワーク配列は、ヒトコンセンサスフレームワーク配列に由来する。なおもさらなる態様では、重鎖フレームワーク配列は、K a b a t 下位集団 I、I I、または I I I の配列に由来する。なおもさらなる態様では、重鎖フレームワーク配列は、V H 下位集団 I I I コンセンサスフレームワークである。なおもさらなる態様では、重鎖フレームワーク配列のうち 1 つ以上は、次の通りである。

H C - F R 1 E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S (配列番号 4)

H C - F R 2 W V R Q A P G K G L E W V (配列番号 5)

H C - F R 3 R F T I S A D T S K N T A Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R (配列番号 6)

H C - F R 4 W G Q G T L V T V S A (配列番号 7)。

【 0 1 6 8 】

なおもさらなる態様では、軽鎖フレームワーク配列は、K a b a t カッパ I、I I、I I、または I V 下位集団配列に由来する。なおもさらなる態様では、軽鎖フレームワーク配列は、V L カッパ I コンセンサスフレームワークである。なおもさらなる態様では、軽鎖フレームワーク配列のうち 1 つ以上は、次の通りである。

L C - F R 1 D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C (配列番号 1 1)

L C - F R 2 W Y Q Q K P G K A P K L L I Y (配列番号 1 2)

L C - F R 3 G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C (配列番号 1 3)

L C - F R 4 F G Q G T K V E I K R (配列番号 1 4)。

【 0 1 6 9 】

なおもさらなる具体的な態様では、本抗体は、ヒトまたはマウス定常領域をさらに含む。なおもさらなる態様では、ヒト定常領域は、I g G 1、I g G 2、I g G 2、I g G 3、I g G 4 からなる群から選択される。なおもさらなる具体的な態様では、ヒト定常領域は、I g G 1 である。なおもさらなる態様では、マウス定常領域は、I g G 1、I g G 2 A、I g G 2 B、I g G 3 からなる群から選択される。なおもさらなる態様では、マウス

定常領域は、I g G 2 Aである。なおもさらなる具体的な態様では、本抗体は、低減された、または最小のエフェクター機能を有する。なおもさらなる具体的な態様では、最小のエフェクター機能は、「エフェクターなし (e f f e c t o r - l e s s) F c 突然変異」または非グリコシル化 (a g l y c o s y l a t i o n) から生じる。なおもさらなる実施形態では、エフェクターなし F c 突然変異は、定常領域内の N 2 9 7 A または D 2 6 5 A / N 2 9 7 A 置換である。

【 0 1 7 0 】

なおもさらなる実施形態では、重鎖及び軽鎖可変領域配列を含む単離抗 P D L 1 抗体が提供され、

(a) 重鎖配列は、重鎖配列 : E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S
G F T F S D S W I H W V R Q A P G K G L E W V A W I S P Y G G S T Y Y A D S V
K G R F T I S A D T S K N T A Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R R H W P G G
F D Y W G Q G T L V T V S A (配列番号 2 0) に対して、少なくとも 8 5 % の配列同一性を有するか、または、

(b) 軽鎖配列は、軽鎖配列 : D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A
S Q D V S T A V A W Y Q Q K P G K A P K L L I Y S A S F L Y S G V P S R F S
G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q Y L Y H P A T F G Q G T K
V E I K R (配列番号 2 1) に対して、少なくとも 8 5 % の配列同一性を有する。

【 0 1 7 1 】

具体的な態様では、配列同一性は、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % である。別の態様では、重鎖可変領域は、(H C - F R 1) - (H V R - H 1) - (H C - F R 2) - (H V R - H 2) - (H C - F R 3) - (H V R - H 3) - (H C - F R 4) として、H V R 間に並置された 1 つ以上のフレームワーク配列を含み、軽鎖可変領域は、(L C - F R 1) - (H V R - L 1) - (L C - F R 2) - (H V R - L 2) - (L C - F R 3) - (H V R - L 3) - (L C - F R 4) として、H V R 間に並置された 1 つ以上のフレームワーク配列を含む。なおも別の態様では、フレームワーク配列は、ヒトコンセンサスフレームワーク配列に由来する。さらなる態様では、重鎖フレームワーク配列は、K a b a t 下位集団 I、I I、または I I I の配列に由来する。なおもさらなる態様では、重鎖フレームワーク配列は、V H 下位集団 I I I コンセンサスフレームワークである。なおもさらなる態様では、重鎖フレームワーク配列のうち 1 つ以上は、次の通りである。

H C - F R 1 E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S (配列番号 4)
H C - F R 2 W V R Q A P G K G L E W V (配列番号 5)
H C - F R 3 R F T I S A D T S K N T A Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R (配列番号 6)
H C - F R 4 W G Q G T L V T V S A (配列番号 7)。

【 0 1 7 2 】

なおもさらなる態様では、軽鎖フレームワーク配列は、K a b a t カッパ I、I I、I I、または I V 下位集団配列に由来する。なおもさらなる態様では、軽鎖フレームワーク配列は、V L カッパ I コンセンサスフレームワークである。なおもさらなる態様では、軽鎖フレームワーク配列のうち 1 つ以上は、次の通りである。

L C - F R 1 D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C (配列番号 1 1)
L C - F R 2 W Y Q Q K P G K A P K L L I Y (配列番号 1 2)
L C - F R 3 G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C (配列番号 1 3)
L C - F R 4 F G Q G T K V E I K R (配列番号 1 4)。

【 0 1 7 3 】

なおもさらなる具体的な態様では、本抗体は、ヒトまたはマウス定常領域をさらに含む。なおもさらなる態様では、ヒト定常領域は、I g G 1、I g G 2、I g G 2、I g G 3

10

20

30

40

50

、I g G 4 からなる群から選択される。なおもさらなる具体的な態様では、ヒト定常領域は、I g G 1 である。なおもさらなる態様では、マウス定常領域は、I g G 1、I g G 2 A、I g G 2 B、I g G 3 からなる群から選択される。なおもさらなる態様では、マウス定常領域は、I g G 2 A である。なおもさらなる具体的な態様では、本抗体は、低減された、または最小のエフェクター機能を有する。なおもさらなる具体的な態様では、最小のエフェクター機能は、原核細胞内での産生から生じる。なおもさらなる具体的な態様では、最小のエフェクター機能は、「エフェクターなしFc突然変異」または非グリコシル化から生じる。なおもさらなる実施形態では、エフェクターなしFc突然変異は、定常領域内のN 2 9 7 A またはD 2 6 5 A / N 2 9 7 A 置換である。

【0174】

別のさらなる実施形態では、重鎖及び軽鎖可変領域配列を含む単離抗PDL1抗体が提供され、

(a) 重鎖配列は、重鎖配列：EVQLVESGGGLVQPGGSLRRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGT LVT VSS (配列番号24) に対して、少なくとも85%の配列同一性を有するか、または、

(b) 軽鎖配列は、軽鎖配列：DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVSTAVAWYQQKPKAPKLLIYSASF LYSGLVPSRFS GSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKR (配列番号21) に対して、少なくとも85%の配列同一性を有する。

【0175】

なおもさらなる実施形態では、重鎖及び軽鎖可変領域配列を含む単離抗PDL1抗体が提供され、

(a) 重鎖配列は、重鎖配列：EVQLVESGGGLVQPGGSLRRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGT LVT VSSASTK (配列番号28) に対して、少なくとも85%の配列同一性を有するか、または、

(b) 軽鎖配列は、軽鎖配列：DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVSTAVAWYQQKPKAPKLLIYSASF LYSGLVPSRFS GSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKR (配列番号29) に対して、少なくとも85%の配列同一性を有する。

【0176】

具体的な態様では、配列同一性は、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%である。別の態様では、重鎖可変領域は、(HC-FR1)-(HVR-H1)-(HC-FR2)-(HVR-H2)-(HC-FR3)-(HVR-H3)-(HC-FR4) として、HVR間に並置された1つ以上のフレームワーク配列を含み、軽鎖可変領域は、(LC-FR1)-(HVR-L1)-(LC-FR2)-(HVR-L2)-(LC-FR3)-(HVR-L3)-(LC-FR4) として、HVR間に並置された1つ以上のフレームワーク配列を含む。なおも別の態様では、フレームワーク配列は、ヒトコンセンサスフレームワーク配列に由来する。さらなる態様では、重鎖フレームワーク配列は、Kabata下位集団I、II、またはIIIの配列に由来する。なおもさらなる態様では、重鎖フレームワーク配列は、VH下位集団IIIコンセンサスフレームワークである。なおもさらなる態様では、重鎖フレームワーク配列のうち1つ以上は、次の通りである。

HC-FR1 EVQLVESGGGLVQPGGSLRRLSCAAS (配列番号4)

HC-FR2 WVRQAPGKGLEWV (配列番号5)

HC-FR3 RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (

10

20

30

40

50

配列番号 6)

H C - F R 4 W G Q G T L V T V S S (配列番号 2 5) 。

【 0 1 7 7 】

なおもさらなる態様では、軽鎖フレームワーク配列は、K a b a t カッパ I、I I、I I、または I V 下位集団配列に由来する。なおもさらなる態様では、軽鎖フレームワーク配列は、V L カッパ I コンセンサスフレームワークである。なおもさらなる態様では、軽鎖フレームワーク配列のうちの一つ以上は、次の通りである。

L C - F R 1 D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C (配列番号 1 1)

L C - F R 2 W Y Q Q K P G K A P K L L I Y (配列番号 1 2)

L C - F R 3 G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C (配列番号 1 3)

L C - F R 4 F G Q G T K V E I K R (配列番号 1 4) 。

【 0 1 7 8 】

なおもさらなる具体的な態様では、本抗体は、ヒトまたはマウス定常領域をさらに含む。なおもさらなる態様では、ヒト定常領域は、I g G 1、I g G 2、I g G 2、I g G 3、I g G 4 からなる群から選択される。なおもさらなる具体的な態様では、ヒト定常領域は、I g G 1 である。なおもさらなる態様では、マウス定常領域は、I g G 1、I g G 2 A、I g G 2 B、I g G 3 からなる群から選択される。なおもさらなる態様では、マウス定常領域は、I g G 2 A である。なおもさらなる具体的な態様では、本抗体は、低減された、または最小のエフェクター機能を有する。なおもさらなる具体的な態様では、最小のエフェクター機能は、原核細胞内での産生から生じる。なおもさらなる具体的な態様では、最小のエフェクター機能は、「エフェクターなし F c 突然変異」または非グリコシル化から生じる。なおもさらなる実施形態では、エフェクターなし F c 突然変異は、定常領域内の N 2 9 7 A または D 2 6 5 A / N 2 9 7 A 置換である。

【 0 1 7 9 】

なおも別の実施形態では、抗 P D L 1 抗体は、M P D L 3 2 8 0 A (C A S 登録番号 : 1 4 2 2 1 8 5 - 0 6 - 5) である。なおもさらなる実施形態では、配列番号 2 4 若しくは配列番号 2 8 の重鎖可変領域アミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び / または配列番号 2 1 の軽鎖可変領域アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、単離抗 P D L 1 抗体が提供される。なおもさらなる実施形態では、重鎖及び / または軽鎖配列を含む単離抗 P D L 1 抗体が提供され、

(a) 重鎖配列は、重鎖配列 : E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S
G F T F S D S W I H W V R Q A P G K G L E W V A W I S P Y G G S T Y Y A D S V K
G R F T I S A D T S K N T A Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R R H W P G G F
D Y W G Q G T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C
L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S
V V T V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K K V E P K S C D K T H
T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V
D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y A S T Y R V V S
V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R
E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N
G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S
C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G (配列番号 2 6) に対して、少なくとも
8 5 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 1 %、少なくとも 9 2 %、少なくとも 9 3 %、
少なくとも 9 4 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なく
とも 9 8 %、少なくとも 9 9 %、若しくは 1 0 0 % の配列同一性を有するか、または、

(b) 軽鎖配列は、軽鎖配列 : D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A
S Q D V S T A V A W Y Q Q K P G K A P K L L I Y S A S F L Y S G V P S R F S G S
G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q Y L Y H P A T F G Q G T K V E
I K R T V A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K

VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKAD
YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号27) に対し
て、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少な
くとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも9
7%、少なくとも98%、少なくとも99%、若しくは100%の配列同一性を有する。

【0180】

なおもさらなる実施形態では、本発明は、上述の抗PD L 1抗体のいずれかを、少な
くとも1つの薬学的に許容される担体と組み合わせて含む、組成物を提供する。

【0181】

なおもさらなる実施形態では、抗PD L 1抗体の軽鎖または重鎖可変領域配列をコード
する単離核酸が提供され、

(a) 重鎖は、それぞれ、GFTFSDSWIH (配列番号15)、AWISPYGG
STYYADSVK G (配列番号16)、及びRHWPGGFDY (配列番号3) に対し
て少なくとも85%の配列同一性を有する、HVR - H1、HVR - H2、及びHVR -
H3配列をさらに含む、

(b) 軽鎖は、それぞれ、RASQDVSTAVA (配列番号17)、SASFLYS
(配列番号18)、及びQQYLYHPAT (配列番号19) に対して少なくとも85%
の配列同一性を有する、HVR - L1、HVR - L2、及びHVR - L3配列をさらに含
む。

【0182】

具体的な態様では、配列同一性は、86%、87%、88%、89%、90%、91%
、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%
である。態様では、重鎖可変領域は、(HC - FR1) - (HVR - H1) - (HC - F
R2) - (HVR - H2) - (HC - FR3) - (HVR - H3) - (HC - FR4) と
して、HVR間に並置された1つ以上のフレームワーク配列を含み、軽鎖可変領域は、(
LC - FR1) - (HVR - L1) - (LC - FR2) - (HVR - L2) - (LC - F
R3) - (HVR - L3) - (LC - FR4) として、HVR間に並置された1つ以上の
フレームワーク配列を含む。なおも別の態様では、フレームワーク配列は、ヒトコンセン
サスフレームワーク配列に由来する。さらなる態様では、重鎖フレームワーク配列は、K
a b a t下位集団I、II、またはIIIの配列に由来する。なおもさらなる態様では、
重鎖フレームワーク配列は、VH下位集団IIIコンセンサスフレームワークである。な
おもさらなる態様では、重鎖フレームワーク配列のうち1つ以上は、次の通りである。

HC - FR1EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (配列番号4)

HC - FR2WVRQAPGKGLEWV (配列番号5)

HC - FR3RFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (配列番号6)

HC - FR4WGQGT L V T V S A (配列番号7)。

【0183】

なおもさらなる態様では、軽鎖フレームワーク配列は、K a b a tカッパI、II、I
I、またはIV下位集団配列に由来する。なおもさらなる態様では、軽鎖フレームワーク
配列は、VLカッパIコンセンサスフレームワークである。なおもさらなる態様では、軽
鎖フレームワーク配列のうち1つ以上は、次の通りである。

LC - FR1DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC (配列番号11)

LC - FR2WYQQKPKAPKLLIY (配列番号12)

LC - FR3GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC (配列番号13)

LC - FR4FGQG T K V E I K R (配列番号14)。

【0184】

なおもさらなる具体的な態様では、本明細書に記載される抗体(抗PD - 1抗体、抗P
D L 1抗体、または抗PD L 2抗体等)は、ヒトまたはマウス定常領域をさらに含む。な

10

20

30

40

50

おもさらなる態様では、ヒト定常領域は、I g G 1、I g G 2、I g G 2、I g G 3、I g G 4 からなる群から選択される。なおもさらなる具体的な態様では、ヒト定常領域は、I g G 1 である。なおもさらなる態様では、マウス定常領域は、I g G 1、I g G 2 A、I g G 2 B、I g G 3 からなる群から選択される。なおもさらなる態様では、マウス定常領域は、I g G 2 A である。なおもさらなる具体的な態様では、本抗体は、低減された、または最小のエフェクター機能を有する。なおもさらなる具体的な態様では、最小のエフェクター機能は、原核細胞内での産生から生じる。なおもさらなる具体的な態様では、最小のエフェクター機能は、「エフェクターなし F c 突然変異」または非グリコシル化から生じる。なおもさらなる態様では、エフェクターなし F c 突然変異は、定常領域内の N 2 9 7 A または D 2 6 5 A / N 2 9 7 A 置換である。

10

【0185】

なおもさらなる態様では、本明細書に記載される抗体のいずれかをコードする核酸が、本明細書において提供される。いくつかの実施形態では、本核酸は、以前に説明された抗 P D L 1 抗体、抗 P D - 1 抗体、または抗 P D L 2 抗体のいずれかをコードする核酸の発現に好適なベクターをさらに含む。なおもさらなる具体的な態様では、このベクターはさらに、核酸の発現に好適な宿主細胞に含まれる。なおもさらなる具体的な態様では、宿主細胞は、真核細胞または原核細胞である。なおもさらなる具体的な態様では、真核細胞は、チャイニーズハムスター卵巣 (C H O) 等の哺乳類細胞である。

【0186】

本抗体またはその抗原結合断片は、当該技術分野で既知の方法を使用して、例えば、以前に説明された抗 P D L 1 抗体、抗 P D - 1 抗体、若しくは抗 P D L 2 抗体、または抗原結合断片のいずれかをコードする核酸を含有する宿主細胞を、発現に好適な形態で、かかる抗体若しくは断片を産生するのに好適な条件下で培養すること、及び抗体または断片を回収することを含むプロセスによって、作製されても良い。

20

【0187】

いくつかの実施形態では、単離抗 P D L 1 抗体は、非グリコシル化される。抗体のグリコシル化は、典型的に、N 結合型または O 結合型である。N 結合型は、アスパラギン残基の側鎖に対する炭水化物部分の結合を指す。トリペプチド配列であるアスパラギン - X - セリン及びアスパラギン - X - スレオニン (X は、プロリンを除いた任意のアミノ酸である) は、アスパラギン側鎖に対する炭水化物部分の酵素的結合のための認識配列である。したがって、ポリペプチド内にこれらのトリペプチド配列のうちのいずれかが存在すると、潜在的なグリコシル化部位が作り出される。O 結合型グリコシル化は、ヒドロキシアミノ酸、最も一般的にはセリンまたはスレオニンに対する、糖類 N - アセイルガラクトサミン (N - a c e y l g a l a c t o s a m i n e)、ガラクトース、またはキシロースのうちの 1 つの結合を指すが、5 - ヒドロキシプロリンまたは 5 - ヒドロキシリジンが使用されても良い。抗体からのグリコシル化部位の除去は、(N 結合型グリコシル化部位に関する) 上述のトリペプチド配列のうちの 1 つが除去されるように、アミノ酸配列を変化させることによって、簡便に遂行される。この変化は、グリコシル化部位内のアスパラギン、セリン、またはスレオニン残基を別のアミノ酸残基 (例えば、グリシン、アラニン、または保存的置換) と置換することによってなされても良い。

30

40

【0188】

本明細書における実施形態のいずれにおいても、単離抗 P D L 1 抗体は、ヒト P D L 1、例えば UniProtKB / Swiss - Prot 受入番号 Q 9 N Z Q 7 . 1 に示されるヒト P D L 1、またはその変異形に結合することができる。

【0189】

なおもさらなる実施形態では、本発明は、本明細書において提供される抗 P D L 1、抗 P D - 1、若しくは抗 P D L 2 抗体、またはその抗原結合断片と、少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体とを含む、組成物を提供する。いくつかの実施形態では、個体に投与される抗 P D L 1、抗 P D - 1、若しくは抗 P D L 2 抗体、またはその抗原結合断片は、1 つ以上の薬学的に許容される担体を含む組成物である。本明細書に記載されるか、また

50

は当該技術分野で既知である、薬学的に許容される担体のうち、いずれが使用されても良い。

【0190】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される抗PD-L1抗体は、約60mg/mLの量の抗体、約20mMの濃度のヒスチジンアセテート、約120mMの濃度のスクロース、及び0.04% (w/v)の濃度のポリソルベート(例えば、ポリソルベート20)を含む製剤中に存在し、この製剤は、約5.8のpHを有する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される抗PD-L1抗体は、約125mg/mLの量の抗体、約20mMの濃度のヒスチジンアセテート、約240mMの濃度のスクロース、及び0.02% (w/v)の濃度のポリソルベート(例えば、ポリソルベート20)を含む製剤中に存在し、この製剤は、約5.5のpHを有する。

10

【0191】

IV. IL-17結合拮抗薬

個体におけるがんの治療方法またはその進行の遅延方法であって、該個体に、有効量のPD-1軸結合拮抗薬及びIL-17結合拮抗薬を投与することを含む方法が、本明細書において提供される。

【0192】

いくつかの実施形態では、IL-17結合拮抗薬は、IL-17がIL-17受容体に結合することを阻害する。IL-17の活性は、その特有の細胞表面受容体であるIL-17Rへの結合によって媒介されることが実証されている(より詳細な説明は、米国出願公開第20100055103号を参照されたい)。IL-17及びIL-17Rのさらなる説明は、Gaffen, Nat. Rev. Immunol., 9:556-67(2009)で確認することができる。

20

【0193】

本明細書に記載されるように、「IL-17」という用語は、サイトカインのIL-17ファミリーのうちの一つ以上のメンバー、例えばIL-17A及びIL-17F等(とりわけ)、ならびに単一のIL-17ファミリーサイトカインポリペプチド、またはIL-17ファミリーサイトカインモノマー(例えば、IL-17AA、IL-17FF、またはIL-17AF)の二量体を包含する。加えて、「IL-17」という用語は、「完全長」及び未処理のIL-17、ならびに細胞内でのプロセッシングから生じる任意の形態のIL-17(例えば、成熟タンパク質)をさらに包含する。この用語には、IL-17の自然発生変異形及びアイソフォーム、例えば、スプライス変異形または対立遺伝子変異形も包含される。例示的なIL-17ファミリーメンバーの説明及び配列は、www.uniprot.org/uniprot/Q16552及びwww.uniprot.org/uniprot/Q96PD4において提供されている。

30

【0194】

いくつかの実施形態では、IL-17結合拮抗薬は、IL-17Aホモ二量体がIL-17受容体に結合することを阻害する。いくつかの実施形態では、IL-17結合拮抗薬は、IL-17Fホモ二量体がIL-17受容体に結合することを阻害する。いくつかの実施形態では、IL-17結合拮抗薬は、IL-17A/IL-17Fヘテロ二量体がIL-17受容体に結合することを阻害する。

40

【0195】

いくつかの実施形態では、IL-17結合拮抗薬は、抗体(例えば、ヒト抗体、ヒト化抗体、またはキメラ抗体)である。いくつかの実施形態では、IL-17結合拮抗薬は、モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、IL-17結合拮抗薬は、Fab、Fab'-SH、Fv、scFv、及び(Fab')₂断片からなる群から選択される抗体断片である。いくつかの実施形態では、IL-17結合拮抗薬は、ヒト化抗体またはヒト抗体である。

【0196】

いくつかの実施形態では、IL-17結合拮抗薬は、抗IL-17抗体である。いくつ

50

かの抗 I L - 17 抗体が当該技術分野で知られている。いくつかの例示的な抗 I L - 17 抗体、配列、及び抗 I L - 17 抗体をより詳細に説明する参照物を、以下に提供する。いくつかの実施形態では、抗 I L - 17 抗体は、I L - 17 A ホモ二量体、I L - 17 F ホモ二量体、及び I L - 17 A / I L - 17 F ヘテロ二量体のうちの 1 つ以上に結合する。

【 0 1 9 7 】

いくつかの実施形態では、抗 I L - 17 抗体は、米国特許第 8 , 7 7 1 , 6 9 7 号に記載されている抗 I L - 17 抗体である。例えば、いくつかの実施形態では、抗 I L - 17 抗体は、米国特許第 8 , 7 7 1 , 6 9 7 号に記載されている 3 0 D 1 2 B F またはその変異形である。いくつかの実施形態では、I L - 17 抗体は、米国特許第 8 , 7 7 1 , 6 9 7 号に記載されている抗体 3 0 D 1 2 B F の C D R を 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つ含む。いくつかの実施形態では、I L - 17 抗体は、米国特許第 8 , 7 7 1 , 6 9 7 号に記載されている抗体 3 0 D 1 2 B F の重鎖可変領域及び / または軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、いくつかの実施形態では、抗 I L - 17 抗体は、アミノ酸配列：Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G Y T F T S Y D I N W V R Q A T G Q G L E W M G W L N P D S G V I R Y A Q K F Q G R V T M T R D T S I S T A Y M E L S S L R S E D T A V Y Y C A R E W F G E L P S Y Y F Y S G M D V W G Q G T T V T V S S (配列番号 3 0) に対して少なくとも 8 5 % の配列同一性を有する重鎖可変領域 (V H 領域)、及び / またはアミノ酸配列：E I V L T Q S P A T L S L S P G E R A T L S C R A S Q S V S S Y L A W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y D A S N R A T G I P A R F S G S G S G T D F T L T I S S L E P E D F A V Y Y C Q Q R S N W P P T F G P G T K V D I K (配列番号 3 1) に対して少なくとも 8 5 % の配列同一性を有する軽鎖可変領域 (V L 領域) を含む。

10

20

【 0 1 9 8 】

具体的な態様では、配列同一性は、8 6 %、8 7 %、8 8 %、8 9 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、または 1 0 0 % である。

【 0 1 9 9 】

一実施形態において、抗 I L - 17 抗体は、C D R - H 1、C D R - H 2、及び C D R - H 3 配列を含む重鎖可変領域ポリペプチドを含有し、

(a) C D R - H 1 配列は、S Y D I N (配列番号 3 2) であり、

(b) C D R - H 2 配列は、W L N P D S G V I R Y A Q K F Q G (配列番号 3 3) であり、

(c) C D R - H 3 配列は、E W F G E L P S Y Y F Y S G M D V (配列番号 3 4) である。

30

【 0 2 0 0 】

一実施形態において、抗 I L - 17 抗体は、C D R - L 1、C D R - L 2、及び C D R - L 3 配列を含む軽鎖可変領域ポリペプチドを含有し、

(a) C D R - L 1 配列は、R A S Q S V S S Y L A (配列番号 3 5) であり、

(b) C D R - L 2 配列は、D A S N R A T (配列番号 3 6) であり、

(c) C D R - L 3 配列は、Q Q R S N W P P T (配列番号 3 7) である。

40

【 0 2 0 1 】

いくつかの実施形態では、抗 I L - 17 抗体は、米国特許第 8 , 7 7 1 , 6 9 7 号に記載されている 2 9 D 8 またはその変異形である。いくつかの実施形態では、I L - 17 抗体は、米国特許第 8 , 7 7 1 , 6 9 7 号に記載されている抗体 2 9 D 8 の C D R を 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、または 6 つ含む。いくつかの実施形態では、I L - 17 抗体は、米国特許第 8 , 7 7 1 , 6 9 7 号に記載されている抗体 2 9 D 8 の重鎖可変領域及び / または軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗 I L - 17 抗体は、アミノ酸配列：Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A F A Y T F S T Y G I S W V R Q A P G Q G L E W M G W I S A Y N S N T N Y A Q K V Q G R I T M T T D T S T R T A Y M E L R G L R S D D T A V Y F C A T F F G G H S G Y H Y G L D V W G Q G T T

50

V T V S S (配列番号38)に対して少なくとも85%の配列同一性を有する重鎖可変領域(VH領域)、及び/またはアミノ酸配列: E I V L X Q S P A T L S L S P G E R A T L S C R A S Q S V S S Y L A W Y Q Q K P G Q A P R L L X Y D A S N R A T G I P A R F S G S G S G T D F T L T I S S L E P E D F A V Y Y C Q Q R S N W P P Y T F G Q G T K L E I K (配列番号39)に対して少なくとも85%の配列同一性を有する軽鎖可変領域(VL領域)を含む。

【0202】

具体的な態様では、配列同一性は、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%である。

10

【0203】

一実施形態において、抗IL-17抗体は、CDR-H1、CDR-H2、及びCDR-H3配列を含む重鎖可変領域ポリペプチドを含有し、

(a) CDR-H1配列は、T Y G I S (配列番号40)であり、

(b) CDR-H2配列は、W I S A Y N S N T N Y A Q K V Q G (配列番号41)であり、

(c) CDR-H3配列は、F F G G H S G Y H Y G L D V (配列番号42)である。

【0204】

一実施形態において、抗IL-17抗体は、CDR-L1、CDR-L2、及びCDR-L3配列を含む軽鎖可変領域ポリペプチドを含有し、

(a) CDR-L1配列は、R A S Q S V S S Y L A (配列番号43)であり、

(b) CDR-L2配列は、D A S N R A T (配列番号44)であり、

(c) CDR-L3配列は、Q Q R S N W P P Y T (配列番号45)である。

20

【0205】

いくつかの実施形態では、抗IL-17抗体は、米国特許第8,771,697号に記載されている15E6FKまたはその変異形である。いくつかの実施形態では、IL-17抗体は、米国特許第8,771,697号に記載されている抗体15E6FKのCDRを1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つ含む。いくつかの実施形態では、IL-17抗体は、米国特許第8,771,697号に記載されている抗体15E6FKの重鎖可変領域及び/または軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗IL-17抗体は、アミノ酸配列: E V Q L V E S G G G L V Q P G R S L R L S C A A S G F T F D D Y A M H W V R Q A P G K G L E W V S G I N W S S G G I G Y A D S V K G R F T I S R D N A K N S L Y L Q M N S L R A E D T A L Y Y C A R D I G G F G E F Y W N F G L W G R G T L V T V S S (配列番号46)に対して少なくとも85%の配列同一性を有する重鎖可変領域(VH領域)、及び/またはアミノ酸配列: E I V L T Q S P A T L S L S P G E R A T L S C R A S Q S V R S Y L A W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y D A S N R A T G I P A R F S G S G S G T D F T L T I S S L E P E D F A V Y Y C Q Q R S N W P P A T F G G G T K V E I K (配列番号47)に対して少なくとも85%の配列同一性を有する軽鎖可変領域(VL領域)を含む。

30

【0206】

具体的な態様では、配列同一性は、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%である。

40

【0207】

一実施形態において、抗IL-17抗体は、CDR-H1、CDR-H2、及びCDR-H3配列を含む重鎖可変領域ポリペプチドを含有し、

(a) CDR-H1配列は、D Y A M H (配列番号48)であり、

(b) CDR-H2配列は、G I N W S S G G I G Y A D S V K G (配列番号49)であり、

(c) CDR-H3配列は、D I G G F G E F Y W N F G L (配列番号50)である。

50

【0208】

一実施形態において、抗IL-17抗体は、CDR-L1、CDR-L2、及びCDR-L3配列を含む軽鎖可変領域ポリペプチドを含有し、

(a) CDR-L1配列は、RASQSVRSYLA(配列番号51)であり、

(b) CDR-L2配列は、DASNRAAT(配列番号52)であり、

(c) CDR-L3配列は、QQRSNWPPAT(配列番号53)である。

【0209】

いくつかの実施形態では、抗IL-17抗体は、米国特許第8,771,697号に記載されている39F12Aまたはその変異形である。いくつかの実施形態では、IL-17抗体は、米国特許第8,771,697号号に記載されている抗体39F12AのCDRを1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つ含む。いくつかの実施形態では、IL-17抗体は、米国特許第8,771,697号に記載されている抗体39F12Aの重鎖可変領域及び/または軽鎖可変領域を含む。いくつかの実施形態では、抗IL-17抗体は、アミノ酸配列：QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTLLSYAFSWVRQAPGQGLEWMGGIIPFFGTTNYAQKFGGRVITTADESTNTAYMELSLRSEDTAVYYCARDRDYYGLGSPFYYYGMDVWVGQGTTVTVSS(配列番号54)に対して少なくとも85%の配列同一性を有する重鎖可変領域(VH領域)、及び/またはアミノ酸配列：EIVLTQSPDFQSIVTTPKEKVTITCRASQSIGSSLHWYQQKPDQSPKLLIKYASQSFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCHQSSSLPWTFGQGTKVEIK(配列番号55)に対して少なくとも85%の配列同一性を有する軽鎖可変領域(VL領域)を含む。

10

20

【0210】

具体的な態様では、配列同一性は、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%である。

【0211】

一実施形態において、抗IL-17抗体は、CDR-H1、CDR-H2、及びCDR-H3配列を含む重鎖可変領域ポリペプチドを含有し、

(a) CDR-H1配列は、SYAFS(配列番号56)であり、

(b) CDR-H2配列は、GIIPFFGTTNYAQKFGG(配列番号57)であり、

(c) CDR-H3配列は、DRDYYGLGSPFYYYGMDV(配列番号58)である。

30

【0212】

一実施形態において、抗IL-17抗体は、CDR-L1、CDR-L2、及びCDR-L3配列を含む軽鎖可変領域ポリペプチドを含有し、

(a) CDR-L1配列は、RASQSIGSSLH(配列番号59)であり、

(b) CDR-L2配列は、YASQSF(配列番号60)であり、

(c) CDR-L3配列は、HQSSSLPWT(配列番号61)である。

40

【0213】

いくつかの実施形態では、抗IL-17抗体は、IL-17Aに特異的に結合する。いくつかの実施形態では、抗IL-17抗体は、IL-17Fに特異的に結合する。

【0214】

いくつかの実施形態では、抗IL-17抗体は、米国特許第7,807,155号に記載されている抗IL-17抗体(例えば、IL-17AA及びIL-17AFに結合する抗体)である。一実施形態において、抗IL-17抗体は、セクキヌマブである。

【0215】

いくつかの実施形態では、抗IL-17抗体は、米国特許第7,838,638号に記載されている抗IL-17抗体(例えば、IL-17AA及びIL-17AFに結合する

50

抗体)である。一実施形態において、抗IL-17抗体は、イキセキズマブである。

【0216】

IL-17A/F(すなわち、IL-17A及びIL-17Fモノマーを含むヘテロ二量体IL-17)は、様々な免疫媒介性疾患を治療するための標的として説明されており(Chang and Dong, Cell Res. 17(5):435-40(2007))、マウスTh17細胞により産生されたIL-17A/Fタンパク質は、気道好中球動員を誘発し、したがって気道好中球増加症におけるインビボ機能を有することが示されており(Liang et al., J Immunol 179(11):7791-9(2007))、ヒトIL-17A/Fヘテロ二量体サイトカインは、IL-17RA/IL-17RC受容体複合体を通してシグナル伝達することが報告されている(Wright et al., J Immunol 181(4):2799-805(2008))。

10

【0217】

いくつかの実施形態では、抗IL-17抗体は、IL-17A及びIL-17Fに特異的に結合する。かかる抗体は、当該技術分野では交差反応性抗体として知られている。「交差反応性抗体」は、1つを超える抗原上の同一または同様のエピトープを認識する抗体を指す場合がある。したがって、本開示の交差反応性抗体は、IL-17AとIL-17Fとの両方に存在する同一または同様のエピトープを認識し得る。特定の実施形態では、交差反応性抗体は、同じまたは本質的に同じパラトープを使用して、IL-17AとIL-17Fとの両方に結合する(本明細書で使用される時、「パラトープ」という用語は、標的抗原に結合する抗体の部分の部分を指す場合がある)。好ましくは、本明細書における交差反応性抗体はまた、IL-17AとIL-17Fとの両方の機能(活性)を遮断する。交差反応性IL-17抗体の性能のさらなる説明、及び交差反応性IL-17抗体を生成するための例示的な方法は、例えば、参照により本明細書に組み込まれる米国特許公開第US20100055103号で確認することができる。

20

【0218】

いくつかの実施形態では、抗IL-17抗体は、参照により本明細書に組み込まれる、PCT公開第WO2007106769号に記載されている抗IL-17抗体(例えば、交差反応性抗体)である。

【0219】

いくつかの実施形態では、抗IL-17抗体は、参照により本明細書に組み込まれる、PCT公開第WO2012095662号に記載されている抗IL-17抗体(例えば、交差反応性抗体)である。一実施形態において、抗IL-17抗体は、ビメキズマブである。

30

【0220】

いくつかの実施形態では、IL-17結合拮抗薬は、抗IL-17受容体抗体である。いくつかの実施形態では、抗IL-17受容体抗体は、IL-17A及び/またはIL-17F(例えば、IL-17Aホモ二量体、IL-17Fホモ二量体、またはIL-17A/IL-17Fヘテロ二量体)と相互作用するIL-17受容体に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、抗IL-17受容体抗体は、IL-17受容体の細胞外ドメイン上のエピトープに結合する。例示的なIL-17受容体の説明及び配列は、www.uniprot.org/uniprot/Q96F46及びwww.uniprot.org/uniprot/Q8NAC3において提供されている。

40

【0221】

いくつかの状況では、IL-17受容体のヘテロ二量体複合体は、IL-17シグナル伝達を媒介することが知られている(例えば、Wright et al., J Immunol 181(4):2799-805(2008)を参照されたい)。いくつかの実施形態では、抗IL-17受容体抗体は、IL-17RA/IL-17RC受容体複合体またはIL-17RA/IL-17RB受容体複合体等のIL-17受容体複合体に特異的に結合する。

50

【0222】

抗IL-17受容体抗体は、当該技術分野で周知である。例えば、いくつかの実施形態では、米国特許第7,767,206号に記載されている抗IL-17受容体抗体。一実施形態において、抗IL-17受容体抗体は、プロダクトである。

【0223】

いくつかの実施形態では、IL-17結合拮抗薬は、IL-17受容体由来の少なくとも1つのエクソンを含む可溶性ポリペプチドである。かかるポリペプチドは、IL-17ファミリーサイトカインと相互作用し、内在性IL-17受容体に結合するその能力を阻害し得る。いくつかの実施形態では、IL-17受容体由来の少なくとも1つのエクソンを含む可溶性ポリペプチドは、IL-17受容体由来の細胞外ドメインの一部を含む。いくつかの実施形態では、可溶性ポリペプチドは、IL-17RA由来の少なくとも1つのエクソン及びIL-17RC由来の少なくとも1つのエクソンを含む。いくつかの実施形態では、IL-17受容体由来の少なくとも1つのエクソンを含む可溶性ポリペプチドは、PCT公開第WO2007038703号に記載されている可溶性ポリペプチドである。

10

【0224】

いくつかの実施形態では、単離された抗IL-17及び/または抗IL-17受容体抗体は、非グリコシル化される。抗体のグリコシル化は、典型的に、N結合型またはO結合型である。N結合型は、アスパラギン残基の側鎖に対する炭水化物部分の結合を指す。トリペプチド配列であるアスパラギン-X-セリン及びアスパラギン-X-スレオニン(Xは、プロリンを除いた任意のアミノ酸である)は、アスパラギン側鎖に対する炭水化物部分の酵素的結合のための認識配列である。したがって、ポリペプチド内にこれらのトリペプチド配列のうちいずれかが存在すると、潜在的なグリコシル化部位が作り出される。O結合型グリコシル化は、ヒドロキシアミノ酸、最も一般的にはセリンまたはスレオニンに対する、糖類N-アセイルガラクトサミン(N-acetylgalactosamine)、ガラクトース、またはキシロースのうち1つの結合を指すが、5-ヒドロキシプロリンまたは5-ヒドロキシリジンが使用されても良い。抗体からのグリコシル化部位の除去は、(N結合型グリコシル化部位に関する)上述のトリペプチド配列のうち1つが除去されるように、アミノ酸配列を変化させることによって、簡便に遂行される。この変化は、グリコシル化部位内のアスパラギン、セリン、またはスレオニン残基を別のアミノ酸残基(例えば、グリシン、アラニン、または保存的置換)と置換することによってなされても良い。

20

30

【0225】

いくつかの実施形態では、本明細書において提供される、抗IL-17抗体若しくはその抗原結合断片、抗IL-17受容体抗体若しくはその抗原結合断片、及び/またはIL-17受容体由来の少なくとも1つのエクソンを含む可溶性ポリペプチドは、1つ以上の薬学的に許容される担体を含む組成物中で、個体に投与される。本明細書に記載されるか、または当該技術分野で既知である、薬学的に許容される担体のうち、いずれが使用されても良い。

【0226】

V. 抗体調製物

上述の通り、いくつかの実施形態では、PD-1結合拮抗薬は、抗体(例えば、抗PD-1抗体、抗PDL1抗体、または抗PDL2抗体)である。いくつかの実施形態では、IL-17結合拮抗薬は、抗体(例えば、抗IL-17抗体、または抗IL-17受容体抗体)である。本明細書に記載される抗体は、抗体を生成するために当該技術分野で利用可能な技法を使用して調製されて良く、その例示的な方法は、以下の節でより詳細に説明される。

40

【0227】

本抗体は、目的の抗原に対するものである。例えば、本抗体は、PD-1(ヒトPD-1等)、PDL1(ヒトPDL1等)、PDL2(ヒトPDL2等)、IL-17(IL

50

- 17A及び/またはIL-17F等、ヒトIL-17A及び/またはヒトIL-17Fを含む)、またはIL-17受容体(IL-17RA及び/またはIL-17RC等、ヒトIL-17RA及び/またはヒトIL-17RCを含む)に対するものであっても良い。好ましくは、本抗原は、生物学的に重要なポリペプチドであり、障害を患う哺乳動物への本抗体の投与は、その哺乳動物における治療上の利益をもたらすことができる。

【0228】

ある特定の実施形態において、本明細書に記載される抗体は、 $1\mu\text{M}$ 以下、 150nM 以下、 100nM 以下、 50nM 以下、 10nM 以下、 1nM 以下、 0.1nM 以下、 0.01nM 以下、または 0.001nM 以下(例えば、 10^{-8}M 以下、例えば $10^{-8}\text{M} \sim 10^{-13}\text{M}$ 、例えば、 $10^{-9}\text{M} \sim 10^{-13}\text{M}$)の解離定数(K_d)を有する。

10

【0229】

一実施形態において、 K_d は、次のアッセイにより説明されるように、目的の抗体のFabバージョン及びその抗原を用いて行われる放射標識抗原結合アッセイ(RIA)によって測定される。抗原に対するFabの溶液結合親和性は、一連の用量設定の未標識抗原の存在下で、最小濃度の(^{125}I)標識抗原とFabを平衡化し、次いで、抗Fab抗体コーティングプレートで結合した抗原を捕捉することによって測定される(例えば、Chen et al., J. Mol. Biol. 293: 865-881 (1999)を参照されたい)。アッセイの条件を確立するためには、MICROTITER(登録商標)マルチウェルプレート(Thermo Scientific)を、 50mM の炭酸ナトリウム($\text{pH} 9.6$)中 $5\mu\text{g}/\text{ml}$ の捕捉抗Fab抗体(Cappel Labs)で一晩コーティングし、その後、PBS中 2% (w/v)のウシ血清アルブミンにより、室温(およそ 23°C)で $2 \sim 5$ 時間ブロッキングする。非吸着性のプレート(Nunc 番号269620)内で、 100pM または 26pM の $[^{125}\text{I}]$ -抗原を、目的のFabの段階希釈液と混合する。目的のFabを次いで一晩インキュベートするが、インキュベーションは、平衡に到達することを確実にするために、より長い期間(例えば、約 65 時間)継続しても良い。その後、混合物を、室温での(例えば、 1 時間にわたる)インキュベーションのために、捕捉プレートに移す。次いでこの溶液を除去し、プレートを、PBS中 0.1% のポリソルベート20(TWEEN-20(登録商標))で 8 回洗浄する。プレートが乾燥したら、 $150\mu\text{L}/\text{well}$ のシンチラント(scintillant)(MICROSCINT-20(商標)、Packard)を添加し、TOPCOUNT(商標)ガンマ計数器(Packard)でプレートを 10 分間計数する。最大結合の 20% 以下をもたらす各Fabの濃度を、競合結合アッセイにおいて使用するために選定する。

20

30

【0230】

別の実施形態によれば、 K_d は、BIACORE(登録商標)-2000またはBIACORE(登録商標)-3000(BIACORE, Inc., Piscataway, NJ)を用いた表面プラズモン共鳴アッセイを使用し、 25°C で、約 10 応答単位(RU)で固定化された抗原CM5チップを用いて測定される。簡潔に述べると、カルボキシメチル化デキストランバイオセンサチップ(CM5、BIACORE, Inc.)を、供給業者の指示に従って、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩(EDC)及びN-ヒドロキシスクシンイミド(NHS)を用いて活性化させる。抗原を 10mM の酢酸ナトリウム($\text{pH} 4.8$)で $5\mu\text{g}/\text{mL}$ (約 $0.2\mu\text{M}$)まで希釈した後、カップリングされたタンパク質のおよそ 10 応答単位(RU)を達成するように、 $5\mu\text{L}/\text{分}$ の流速で注射する。抗原の注射後、 1M のエタノールアミンを注射して、未反応の基をブロッキングする。動態測定については、Fabの 2 倍段階希釈液($0.78\text{nM} \sim 500\text{nM}$)を、 0.05% ポリソルベート20(TWEEN-20(商標))界面活性剤を含むPBS(PBST)に、 25°C で、およそ $25\mu\text{L}/\text{分}$ の流速で注射する。会合速度(k_{on})及び解離速度(k_{off})は、単純な 1 対 1 のLangmuir結合モデル(BIACORE(登録商標)Evaluation Softwareバージョン3.2)を使用して、会合センサグラムと解離センサグラムとを同時に当ては

40

50

めることによって計算される。平衡解離定数 (K_d) は、比率 k_{off} / k_{on} として計算する。例えば、Chen et al., J. Mol. Biol. 293: 865 - 881 (1999) を参照されたい。上記の表面プラズモン共鳴アッセイによって、オン速度が $10^6 M^{-1} s^{-1}$ を超える場合、このオン速度は、攪拌されたキュベットを備えるストップフロー装着分光光度計 (Aviv Instruments) または 8000 シリーズ SLM-AMINCO (商標) 分光光度計 (Thermo Spectronic) 等の分光計において測定される、漸増濃度の抗原の存在下で、PBS (pH 7.2) 中 20 nM の抗抗原抗体 (Fab 型) の 25 における蛍光発光強度 (励起 = 295 nm、発光 = 340 nm、16 nm 帯域通過) の上昇または減少を測定する、蛍光消光技法を使用することによって、決定することができる。

10

【0231】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される抗 IL-17 抗体は、ヒト IL-17 A ホモ二量体に対して少なくとも 100 pM 以下の結合親和性、ヒト IL-17 F ホモ二量体に対して少なくとも 300 pM 以下の結合親和性、ヒト IL-17 A / IL-17 F ヘテロ二量体複合体に対して少なくとも 400 pM 以下の結合親和性、ヒト IL-17 A ホモ二量体に対して少なくとも 40 nM 以下の中和能力、ヒト IL-17 F ホモ二量体に対して少なくとも 120 nM 以下の中和能力、及びヒト IL-17 A / IL-17 F ヘテロ二量体複合体に対して少なくとも 31 nM 以下の中和能力を示す。これらの実施形態では、結合親和性は、米国特許第 8,771,697 号に記載されるように、表面プラズモン共鳴法によって測定されても良く、中和能力は、米国特許第 8,771,697 号に記載されるように、ヒト IL-17 A ホモ二量体、ヒト IL-17 F ホモ二量体、若しくはヒト IL-17 A / IL-17 F ヘテロ二量体複合体で刺激されたマウスまたはヒト胎仔線維芽細胞による IL-6 分泌を測定することによって判定されても良い。

20

【0232】

抗体断片

ある特定の実施形態において、本明細書に記載される抗体は、抗体断片である。抗体断片には、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂、Fv、及び scFv 断片、ならびに以下に記載される他の断片が含まれるが、これらに限定されない。ある特定の抗体断片の概説については、Hudson et al. Nat. Med. 9: 129 - 134 (2003) を参照されたい。scFv 断片の概説については、例えば、Pluckthun, in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenburg and Moore eds., (Springer-Verlag, New York), pp. 269 - 315 (1994) を参照されたく、また、WO 93/16185、ならびに米国特許第 5,571,894 号及び同第 5,587,458 号も参照されたい。サルベージ受容体結合エピトープ残基を含み、増加したインビボ半減期を有する Fab 及び F(ab')₂ 断片の考察については、米国特許第 5,869,046 号を参照されたい。

30

【0233】

ダイアボディは、二価性または二重特異性であっても良い、2 個の抗原結合部位を有する抗体断片である。例えば、EP 404,097、WO 1993/01161、Hudson et al., Nat. Med. 9: 129 - 134 (2003)、及び Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444 - 6448 (1993) を参照されたい。トリアボディ (Triabodies) 及びテトラボディ (tetraabodies) もまた、Hudson et al., Nat. Med. 9: 129 - 134 (2003) に記載されている。

40

【0234】

単ドメイン抗体は、抗体の重鎖可変ドメインの全て若しくは一部分または軽鎖可変ドメインの全て若しくは一部分を含む、抗体断片である。ある特定の実施形態において、単ドメイン抗体は、ヒト単ドメイン抗体である (Domantis, Inc., Waltham, MA; 例えば、米国特許第 6,248,516 B1 号を参照されたい)。

50

【0235】

抗体断片は、本明細書に記載されるように、インタクト抗体のタンパク質分解消化、ならびに組み換え宿主細胞（例えば、大腸菌（*E. coli*）またはファージ）による産生を含むがこれらに限定されない、様々な技法によって作製することができる。

【0236】

キメラ抗体及びヒト化抗体

ある特定の実施形態において、本明細書に記載される抗体は、キメラ抗体である。ある特定のキメラ抗体は、例えば、米国特許第4,816,567号、及びMorrisson et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855 (1984)に記載されている。一例において、キメラ抗体は、非ヒト可変領域（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、またはサル等の非ヒト霊長類に由来する可変領域）及びヒト定常領域を含む。さらなる実施例において、キメラ抗体は、クラスまたはサブクラスが親抗体のそれから変更された、「クラススイッチされた」抗体である。キメラ抗体には、それらの抗原結合断片が含まれる。

10

【0237】

ある特定の実施形態において、キメラ抗体は、ヒト化抗体である。典型的に、非ヒト抗体は、親の非ヒト抗体の特異性及び親和性を保持しながら、ヒトに対する免疫原性を低減させるために、ヒト化される。一般に、ヒト化抗体は、HVR、例えば、CDR（またはそれらの部分）が非ヒト抗体に由来し、FR（またはそれらの部分）がヒト抗体配列に由来する、1つ以上の可変ドメインを含む。ヒト化抗体は、任意に、ヒト定常領域の少なくとも一部分も含む。いくつかの実施形態において、ヒト化抗体におけるいくつかのFR残基は、例えば、抗体特異性または親和性を復元若しくは向上させるために、非ヒト抗体（例えば、HVR残基が由来する抗体）由来の対応する残基で置換される。

20

【0238】

ヒト化抗体及びそれらの作製方法は、例えば、Almagro and Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008)に概説されており、また、例えば、Riechmann et al., Nature 332:323-329 (1988)、Queen et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 86:10029-10033 (1989)、米国特許第5,821,337号、同第7,527,791号、同第6,982,321号、及び同第7,087,409号、Kashmiri et al., Methods 36:25-34 (2005) (SDR (a-CDR) グラフティングを記載する)、Padlan, Mol. Immunol. 28:489-498 (1991) (「リサーフェシング (resurfacing)」を記載する)、Dall'Acqua et al., Methods 36:43-60 (2005) (「FRシャフリング」を記載する)、ならびにOsbourne et al., Methods 36:61-68 (2005)及びKlimka et al., Br. J. Cancer, 83:252-260 (2000) (FRシャフリングへの「誘導選択」アプローチを記載する)にさらに記載されている。

30

【0239】

ヒト化に使用され得るヒトフレームワーク領域には、「ベストフィット」法を使用して選択されるフレームワーク領域（例えば、Sims et al., J. Immunol. 151:2296 (1993)を参照されたい）、軽鎖または重鎖可変領域の特定の下部集団のヒト抗体のコンセンサス配列に由来するフレームワーク領域（例えば、Cartier et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:4285 (1992)、及びPresta et al., J. Immunol., 151:2623 (1993)を参照されたい）、ヒト成熟（体細胞成熟）フレームワーク領域またはヒト生殖系列フレームワーク領域（例えば、Almagro and Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008)を参照されたい）、及びFRライブラリのスクリーニングに由来するフレームワーク領域（例えば、Baca et al., J. Biol. Chem. 272:10678-10684 (1997)及

40

50

びRosok et al., J. Biol. Chem. 271:22611-22618 (1996)を参照されたい)が含まれるが、これらに限定されない。

【0240】

ヒト抗体

ある特定の実施形態において、本明細書に記載される抗体は、ヒト抗体である。ヒト抗体は、当該技術分野で既知の様々な技法を使用して産生することができる。ヒト抗体は、概して、van Dijk and van de Winkel, Curr. Opin. Pharmacol. 5:368-74 (2001)及びLonberg, Curr. Opin. Immunol. 20:450-459 (2008)に記載されている。

【0241】

ヒト抗体は、抗原曝露に応答してインタクトなヒト抗体またはヒト可変領域を含むインタクト抗体を産生するように改変されているトランスジェニック動物に、免疫原を投与することによって、調製されても良い。かかる動物は典型的に、内在性免疫グロブリン遺伝子座を置き換える、または染色体外に存在するか、若しくは動物の染色体中にランダムに組み込まれる、ヒト免疫グロブリン遺伝子座の全てまたは一部分を含有する。かかるトランスジェニックマウスにおいて、内在性免疫グロブリン遺伝子座は、概して、不活性化されている。トランスジェニック動物からヒト抗体を得るための方法の概説については、Lonberg, Nat. Biotech. 23:1117-1125 (2005)を参照されたい。また、例えば、XENOMOUSE (商標)技術を記載する米国特許第6,075,181号及び同第6,150,584号、HuMab (登録商標)技術を記載する米国特許第5,770,429号、K-M MOUSE (登録商標)技術を記載する米国特許第7,041,870号、ならびにVelociMouse (登録商標)技術を記載する米国特許出願公開第US 2007/0061900号も参照されたい。かかる動物によって生成されるインタクトな抗体由来のヒト可変領域は、例えば、異なるヒト定常領域と組み合わせることによって、さらに修飾されても良い。

【0242】

ヒト抗体はまた、ハイブリドーマベースの方法によって作製することもできる。ヒトモノクローナル抗体の産生のためのヒト骨髓腫細胞株及びマウス-ヒト異種骨髓腫 (heteromyeloma) 細胞株が説明されている。(例えば、Kozbor J. Immunol., 133:3001 (1984)、Brodeur et al., Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, pp. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987)、及びBoerner et al., J. Immunol., 147:86 (1991)を参照されたい。)ヒトB細胞ハイブリドーマ技術により生成されるヒト抗体もまた、Li et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103:3557-3562 (2006)に記載されている。さらなる方法には、例えば、米国特許第7,189,826号 (ハイブリドーマ細胞株由来のモノクローナルヒトIgM抗体の産生を記載する)、及びNi, Xiandai Mianyixue, 26(4):265-268 (2006) (ヒト-ヒトハイブリドーマを記載する)に記載されるものが含まれる。ヒトハイブリドーマ技術 (Trioma technology) は、Vollmers and Brandlein, Histology and Histopathology, 20(3):927-937 (2005)、及びVollmers and Brandlein, Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology, 27(3):185-91 (2005)にも記載されている。

【0243】

ヒト抗体はまた、ヒト由来ファージディスプレイライブラリから選択されるFvクローン可変ドメイン配列を単離することによって生成されても良い。かかる可変ドメイン配列は、次いで、所望のヒト定常ドメインと組み合わせられても良い。抗体ライブラリからヒト抗体を選択するための技法が、以下に記載される。

【0244】

ライブラリ由来抗体

抗体は、コンビナトリアルライブラリを、所望の活性（複数可）を有する抗体についてスクリーニングすることによって、単離されても良い。例えば、ファージディスプレイライブラリを生成し、かかるライブラリを、所望の結合特性を保有する抗体についてスクリーニングするための、多様な方法が当該技術分野で知られている。かかる方法は、例えば、Hoogenboom et al. in *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, 2001) に概説されており、また、例えば、McCafferty et al., *Nature* 348:552-554、Clackson et al., *Nature* 352:624-628 (1991)、Marks et al., *J. Mol. Biol.* 222:581-597 (1992)、Marks and Bradbury, in *Methods in Molecular Biology* 248:161-175 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003)、Sidhu et al., *J. Mol. Biol.* 338(2):299-310 (2004)、Lee et al., *J. Mol. Biol.* 340(5):1073-1093 (2004)、Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34):12467-12472 (2004)、及び Lee et al., *J. Immunol. Methods* 284(1-2):119-132 (2004) にさらに記載されている。

10

20

【0245】

ある特定のファージディスプレイ法では、VH及びVL遺伝子のレパートリーを、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）によって別々にクローニングし、ファージライブラリ内でランダムに組み換え、次いでそれらを、Winter et al., *Ann. Rev. Immunol.*, 12:433-455 (1994) に記載されるように、抗原結合ファージについてスクリーニングすることができる。ファージは典型的に、一本鎖Fv (scFv) 断片またはFab断片のいずれかとして、抗体断片を提示する。免疫された源からのライブラリは、ハイブリドーマを構築する必要なしに、免疫原に対する高親和性抗体を提供する。代替的に、Griffiths et al., *EMBO J*, 12:725-734 (1993) に記載されるように、ナイーブレパートリーを（例えば、ヒトから）クローニングして、いかなる免疫も伴わずに、広範な非自己抗原及びまた自己抗原に対する単一抗体源を提供することができる。最後に、ナイーブライブラリは、Hoogenboom and Winter, *J. Mol. Biol.*, 227:381-388 (1992) に記載されるように、再配列されていないV遺伝子セグメントを幹細胞からクローニングし、ランダム配列を含有するPCRプライマーを使用して高度可変CDR3領域をコードし、インビトロで再配列を遂行することによって、合成的に作製することもできる。ヒト抗体ファージライブラリを記載する特許公開には、例えば、米国特許第5,750,373号、ならびに米国特許公開第2005/0079574号、同第2005/0119455号、同第2005/0266000号、同第2007/0117126号、同第2007/0160598号、同第2007/0237764号、同第2007/0292936号、及び同第2009/0002360号が含まれる。

30

40

【0246】

ヒト抗体ライブラリから単離された抗体または抗体断片は、本明細書においてヒト抗体またはヒト抗体断片と見なされる。

【0247】

多重特異性抗体

ある特定の実施形態において、本明細書に記載される抗体は、多重特異性抗体、例えば、二重特異性抗体である。多重特異性抗体は、少なくとも2つの異なる部位に対する結合特異性を有するモノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、結合特異性のうちの1つは、PD-1軸構成要素（例えば、PD-1、PDL1、またはPDL2）に対す

50

るものであり、その他は、任意の他の抗原に対するものである。いくつかの実施形態では、結合特異性のうちの1つは、IL-17またはIL-17Rに対するものであり、その他は、任意の他の抗原に対するものである。ある特定の実施形態において、二重特異性抗体は、PD-1軸構成要素（例えば、PD-1、PDL1、またはPDL2）、IL-17、またはIL-17Rの2つの異なるエピトープに結合しても良い。二重特異性抗体は、完全長抗体または抗体断片として調製することができる。

【0248】

いくつかの実施形態では、結合特異性のうちの1つは、PD-1軸構成要素（例えば、PD-1、PDL1、またはPDL2）に対するものであり、その他は、IL-17またはIL-17Rに対するものである。個体におけるがんの治療方法またはその進行の遅延方法であって、該個体に、有効量の多重特異性抗体を投与することを含む方法が、本明細書において提供され、該多重特異性抗体は、PD-1軸構成要素（例えば、PD-1、PDL1、またはPDL2）に対する第1の結合特異性、及びIL-17またはIL-17Rに対する第2の結合特異性を含む。いくつかの実施形態では、多重特異性抗体は、本明細書及び以下に記載される技法のいずれによって作製されても良い。

10

【0249】

いくつかの実施形態では、結合特異性のうちの1つは、IL-17Aに対するものであり、他方は、IL-17Fに対するものである。個体におけるがんの治療方法またはその進行の遅延方法であって、該個体に、有効量の多重特異性抗体を投与することを含む方法が、本明細書において提供され、該多重特異性抗体は、IL-17Aに対する第1の結合特異性、及びIL-17Fに対する第2の結合特異性を含む。いくつかの実施形態では、結合特異性の一方または両方が、IL-17A及びIL-17Fに対する交差反応性である。いくつかの実施形態では、多重特異性抗体は、本明細書及び以下に記載される技法のいずれによって作製されても良い。

20

【0250】

多重特異性抗体を作製するための技法としては、異なる特異性を有する2つの免疫グロブリン重鎖-軽鎖対の組み換え同時発現 (Milstein and Cuelllo, Nature 305: 537 (1983))、WO 93/08829、及びTrauncker et al., EMBO J. 10: 3655 (1991)を参照されたい)、及び「ノブ・イン・ホール (knob-in-hole)」操作 (例えば、米国特許第5,731,168号を参照されたい)が挙げられるが、これらに限定されない。多重特異性抗体はまた、静電的ステアリング (electrostatic steering) 効果を操作して抗体Fc-ヘテロ二量体分子を作製すること (WO 2009/089004A1)、2つ以上の抗体または断片を架橋すること (例えば、米国特許第4,676,980号、及びBrennan et al., Science, 229: 81 (1985)を参照されたい)、ロイシンジッパーを使用して二重特異性抗体を産生すること (例えば、Kostelny et al., J. Immunol., 148 (5): 1547-1553 (1992)を参照されたい)、「ダイアボディ」技術を使用して二重特異性抗体断片を作製すること (例えば、Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90: 6444-6448 (1993)を参照されたい)、及び一本鎖Fv (sFv) 二量体を使用すること (例えば、Gruber et al., J. Immunol., 152: 5368 (1994)を参照されたい)、ならびに例えば、Tutt et al. J. Immunol. 147: 60 (1991)に記載される三重特異性抗体を調製することによって、作製されても良い。

30

40

【0251】

「オクトパス (Octopus) 抗体」を含む、3つ以上の機能的抗原結合部位を有する操作された抗体もまた、本明細書に含まれる (例えば、US 2006/0025576A1を参照されたい)。

【0252】

本明細書における抗体または断片にはまた、PD-1軸構成要素 (例えば、PD-1、

50

P D L 1、または P D L 2)、I L - 17、または I L - 17 R、ならびに別の異なる抗原に結合する抗原結合部位を含む、「二重作用 (D u a l A c t i n g) F A b」または「D A F」が含まれる (例えば、U S 2008/0069820を参照されたい)。

【0253】

抗体変異形

ある特定の実施形態において、本明細書に記載される抗体のアミノ酸配列変異形が企図される。例えば、抗体の結合親和性及び/または他の生物学的特性を向上させることが望ましい場合がある。抗体のアミノ酸配列変異形は、抗体をコードするヌクレオチド配列中に適切な修飾を導入することによって、またはペプチド合成によって、調製されても良い。かかる修飾には、例えば、抗体のアミノ酸配列からの残基の欠失、及び/またはそこへの残基の挿入、及び/またはその中での残基の置換が含まれる。最終構築物に到達するように、欠失、挿入、及び置換を任意に組み合わせることができるが、但し、その最終構築物が、所望の特性、例えば、抗原結合性を保有することを条件とする。

10

【0254】

置換、挿入、及び欠失変異形

ある特定の実施形態において、1つ以上のアミノ酸置換を有する抗体変異形が記載される。置換型突然変異生成に対する目的の部位には、H V R及びF Rが含まれる。保存的置換は、表1において、「保存的置換」の見出しの下に示される。より実質的な変化は、表1において、「例示的な置換」の見出しの下に提供され、またアミノ酸側鎖クラスを参照して以下にさらに記載される。アミノ酸置換が目的の抗体中に導入され、その産物が、所望の活性、例えば、保持された/向上した抗原結合、減少した免疫原性、または向上したA D C C若しくはC D Cについて、スクリーニングされても良い。

20

表1

原型残基	例示的な置換	好ましい置換
Ala (A)	Val、Leu、Ile	Val
Arg (R)	Lys、Gln、Asn	Lys
Asn (N)	Gln、His、Asp、Lys、Arg	Gln
Asp (D)	Glu、Asn	Glu
Cys (C)	Ser、Ala	Ser
Gln (Q)	Asn、Glu	Asn
Glu (E)	Asp、Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn、Gln、Lys、Arg	Arg
Ile (I)	Leu、Val、Met、Ala、Phe、ノルロイシン	Leu
Leu (L)	ノルロイシン、Ile、Val、Met、Ala、Phe	Ile
Lys (K)	Arg、Gln、Asn	Arg
Met (M)	Leu、Phe、Ile	Leu
Phe (F)	Trp、Leu、Val、Ile、Ala、Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val、Ser	Ser
Trp (W)	Tyr、Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp、Phe、Thr、Ser	Phe
Val (V)	Ile、Leu、Met、Phe、Ala、ノルロイシン	Leu

10

20

30

40

【0255】

アミノ酸は、次の一般的な側鎖特性に従って分類されても良い。

- a. 疎水性：ノルロイシン、Met、Ala、Val、Leu、Ile、
- b. 中性親水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln、
- c. 酸性：Asp、Glu、
- d. 塩基性：His、Lys、Arg、
- e. 鎖配向に影響する残基：Gly、Pro、
- f. 芳香族：Trp、Tyr、Phe。

【0256】

50

非保存的置換は、これらのクラスのうちの1つのメンバーを別のクラスと交換することを伴う。

【0257】

置換型変異形の種類の1つは、親抗体（例えば、ヒト化抗体またはヒト抗体）の1個以上の超可変領域残基を置換することを伴う。一般に、さらなる研究のために選択される、結果として生じる変異形（複数可）は、親抗体と比べて、ある特定の生物学的特性における改変（例えば、向上）（例えば、増加した親和性、低減した免疫原性）を有することになり、及び/または親抗体の、実質的に保持されたある特定の生物学的特性を有することになる。例示的な置換型変異形は、例えば、本明細書に記載されるもの等のファージディスプレイベースの親和性成熟技法を使用して、簡便に生成され得る、親和性成熟抗体である。簡潔に述べると、1個以上のHVR残基を突然変異させ、変異形抗体をファージ上で提示させ、特定の生物活性（例えば、結合親和性）についてスクリーニングする。

10

【0258】

変化（例えば、置換）をHVRにおいて行って、例えば、抗体親和性を向上させても良い。かかる変化は、HVR「ホットスポット」、すなわち、体細胞成熟プロセス中に高頻度で突然変異を経るコドンによってコードされる残基（例えば、Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207: 179-196 (2008)を参照されたい）、及び/またはSDR(a-CDR)において行われても良く、結果として生じる変異形VHまたはVLが、結合親和性について試験される。二次ライブラリを構築し、そこから再選択することによる親和性成熟は、例えば、Hoogenboom et al. *in Methods in Molecular Biology* 178: 1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001)に記載されている。)親和性成熟のいくつかの実施形態において、多様性が、多様な方法（例えば、エラーブローンPCR、鎖シャフリング、またはオリゴヌクレオチド指向性突然変異生成）のうちのいずれかによって、成熟のために選定された可変遺伝子中に導入される。次いで、二次ライブラリが作り出される。次いでこのライブラリは、所望の親和性を有する任意の抗体変異形を特定するために、スクリーニングされる。多様性を導入するための別の方法は、数個のHVR残基（例えば、1回に4~6個の残基）がランダム化される、HVR指向性アプローチを伴う。抗原結合に關与するHVR残基は、例えば、アラニンスキャニング突然変異生成またはモデリングを使用して、具体的に特定されても良い。特に、CDR-H3及びCDR-L3が標的とされることが多い。

20

30

【0259】

ある特定の実施形態において、置換、挿入、または欠失は、かかる変化が、抗原に結合する抗体の能力を実質的に低減させない限り、1つ以上のHVR内で生じても良い。例えば、結合親和性を実質的に低減させない保存的变化（例えば、本明細書に提供される保存的置換）が、HVRにおいて行われても良い。かかる変化は、HVR「ホットスポット」またはSDRの外側であっても良い。上記に提供された変異形VH及びVL配列のある特定の実施形態において、各HVRは、未変化であるか、またはわずか1つ、2つ、若しくは3つのアミノ酸置換を含有するかのいずれかである。

【0260】

突然変異生成のための標的とされ得る抗体の残基または領域を特定するための有用な方法の1つは、Cunningham and Wells (1989) *Science*, 244: 1081-1085に記載される、「アラニンスキャニング変異生成」と呼ばれるものである。この方法では、標的残基（例えば、arg、asp、his、lys、及びglu等の荷電残基）のうちのある残基または基を特定し、中性または負荷電アミノ酸（例えば、アラニンまたはポリアラニン）によって置き換えて、抗体の抗原との相互作用が影響を受けるかどうかを判定する。さらなる置換が、最初の置換に対する機能的感度を示すアミノ酸の場所に導入されても良い。代替的に、または追加的に、抗体と抗原との間の接触点を識別するための抗原-抗体複合体の結晶構造。かかる接触残基及び隣接する残基は、置換の候補として標的とされるか、または排除されても良い。変異形をスクリーニ

40

50

ングして、それらが所望の特性を含有するかどうかを判定しても良い。

【0261】

アミノ酸配列挿入には、1個の残基から100個以上の残基を含有するポリペプチドの範囲の長さである、アミノ末端融合及び/またはカルボキシル末端融合、ならびに単一または複数のアミノ酸残基の配列内 (intrasequence) 挿入が含まれる。末端挿入の例としては、N末端メチオニル残基を有する抗体が挙げられる。抗体分子の他の挿入型変異形には、抗体の血清中半減期を増加させる酵素 (例えば、ADEPTのための) またはポリペプチドに対する抗体のN末端若しくはC末端への融合が含まれる。

【0262】

グリコシル化変異形

ある特定の実施形態において、本明細書に記載される抗体は、抗体がグリコシル化される程度を増加または減少させるように変化させられる。抗体へのグリコシル化部位の付加または欠失は、1個以上のグリコシル化部位が作り出されるか、または除去されるように、アミノ酸配列を変化させることによって、簡便に遂行されても良い。

【0263】

抗体がFc領域を含む場合、そこに結合した炭水化物が変化させられても良い。哺乳類細胞によって産生される天然抗体は、典型的に、概してN-結合によってFc領域のCH2ドメインのAsn297に結合される、分岐した二分岐オリゴ糖を含む。例えば、Wright et al. TIBTECH 15:26-32 (1997) を参照されたい。オリゴ糖類には、様々な炭水化物、例えば、マンノース、N-アセチルグルコサミン (GlcNAc)、ガラクトース、及びシアル酸、ならびに二分岐オリゴ糖類構造の「ステム」においてGlcNAcに結合したフコースが含まれる。いくつかの実施形態において、本発明の抗体におけるオリゴ糖の修飾は、ある特定の向上した特性を有する抗体変異形を作り出すために行われても良い。

【0264】

一実施形態において、Fc領域を含む抗体変異形が提供され、このFc領域に結合した炭水化物構造は、低減したフコースを有するかまたはフコースを欠いており、これにより、ADC機能向上し得る。具体的には、野生型CHO細胞内で産生される同じ抗体上のフコースの量と比べて低減したフコースを有する抗体が、本明細書において企図される。すなわち、それらは、さもなければ天然CHO細胞 (例えば、天然FUT8遺伝子を含有するCHO細胞等の、天然グリコシル化パターンを作るCHO細胞) によって産生された場合にそれらが有するであろう量よりも低い量のフコースを有することによって、特徴付けられる。ある特定の実施形態において、本抗体は、その上のN結合型グリカンの約50%、40%、30%、20%、10%、または5%未満がフコースを含むものである。例えば、かかる抗体におけるフコースの量は、1%~80%、1%~65%、5%~65%、または20%~40%であっても良い。ある特定の実施形態において、本抗体は、その上のN結合型グリカンのいずれもフコースを含まないもの、すなわち、本抗体がフコースを全く含まないか、またはフコースを有しないか、または非フコシル化 (afucosylated) されているものである。フコースの量は、例えば、WO 2008/077546に記載されるように、MALDI-TOF質量分析法によって測定した場合の、Asn297に結合した全ての糖鎖構造 (例えば、複合体、ハイブリッド、及び高マンノース構造) の合計と比べて、Asn297における糖鎖内のフコースの平均料を計算することによって判定される。Asn297は、Fc領域における約297位 (Fc領域残基のE_u付番) に位置するアスパラギン残基を指すが、Asn297はまた、抗体における小規模な配列変異に起因して、297位から約±3アミノ酸上流または下流、すなわち、294位~300位の間に位置しても良い。かかるフコシル化変異形は、向上したADC機能を有し得る。例えば、米国特許公開第US 2003/0157108号 (Presta, L.)、同第US 2004/0093621号 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd) を参照されたい。「脱フコシル化」または「フコース欠損」抗体変異形に関連する刊行物の例としては、US 2003/0157108、WO

10

20

30

40

50

2000/61739、WO 2001/29246、US 2003/0115614、US 2002/0164328、US 2004/0093621、US 2004/0132140、US 2004/0110704、US 2004/0110282、US 2004/0109865、WO 2003/085119、WO 2003/084570、WO 2005/035586、WO 2005/035778、WO 2005/053742、WO 2002/031140、Okazaki et al. J. Mol. Biol. 336:1239-1249 (2004)、Yamane-Ohnuki et al. Biotech. Bioeng. 87:614 (2004) が挙げられる。脱フコシル化抗体を産生することができる細胞株の例としては、タンパク質フコシル化が欠損した Lec13 CHO細胞 (Ripka et al. Arch. Biochem. Biophys. 249:533-545 (1986)、米国特許出願第 US 2003/0157108 A1号 (Presta, L)、及び WO 2004/056312 A1 (Adamsら) (特に実施例 11における)、及び -1, 6-フコシルトランスフェラーゼ遺伝子、FUT8、ノックアウト CHO細胞等のノックアウト細胞株 (例えば、Yamane-Ohnuki et al. Biotech. Bioeng. 87:614 (2004)、Kanda, Y. et al., Biotechnol. Bioeng., 94(4):680-688 (2006)、及び WO 2003/085107 を参照されたい) が挙げられる。

10

【0265】

二分されたオリゴ糖類を有する、例えば、抗体の Fc 領域に結合した二分岐オリゴ糖類が GlcNAc によって二分されている、抗体変異形がさらに提供される。かかる抗体変異形は、低減したフコシル化及び/または向上した ADC 機能を有し得る。かかる抗体変異形の例は、例えば、WO 2003/011878 (Jean-Mairetら)、米国特許第 6,602,684号 (Umanaら)、US 2005/0123546 (Umanaら)、及び Ferrara et al., Biotechnology and Bioengineering, 93(5):851-861 (2006) に記載されている。Fc 領域に結合したオリゴ糖類において少なくとも 1 個のガラクトース残基を有する、抗体変異形もまた提供される。かかる抗体変異形は、向上した CDC 機能を有し得る。かかる抗体変異形は、例えば、WO 1997/30087 (Patelら)、WO 1998/58964 (Raju, S.)、及び WO 1999/22764 (Raju, S.) に記載されている。

20

30

【0266】

ある特定の実施形態において、本明細書に記載される Fc 領域を含む抗体変異形は、Fc RIII に結合することができる。ある特定の実施形態において、本明細書に記載される Fc 領域を含む抗体変異形は、ヒトエフェクター細胞の存在下の ADC 活性を有するか、または、ヒト野生型 IgG1 Fc 領域を含むこと以外は同じ抗体と比較して、上昇したヒトエフェクター細胞の存在下の ADC 活性を有する。

【0267】

Fc 領域変異形

ある特定の実施形態において、1つ以上のアミノ酸修飾が、本明細書に記載される抗体の Fc 領域に導入され、それによって Fc 領域変異形を生成しても良い。Fc 領域変異形は、1つ以上のアミノ酸位置にアミノ酸修飾 (例えば、置換) を含む、ヒト Fc 領域配列 (例えば、ヒト IgG1、IgG2、IgG3、または IgG4 Fc 領域) を含んでも良い。

40

【0268】

ある特定の実施形態において、本発明は、全部ではなく一部のエフェクター機能を保有し、それにより、インビボでの抗体の半減期が重要であるが、ある特定のエフェクター機能 (例えば補体及び ADC 等) が不必要または有害である用途に関して望ましい候補となる、抗体変異形を企図する。インビトロ及び/またはインビボ細胞傷害性アッセイを実行して、CDC 及び/または ADC 活性の低減/枯渇を確認することができる。例えば

50

、Fc受容体(FcR)結合アッセイを実行して、抗体がFcR結合を欠いている(よって、ADCC活性を欠いている可能性が高い)が、FcRn結合能力を保持していることを確実にすることができる。ADCCを媒介するための主要な細胞であるNK細胞は、Fc(RIIのみを発現するが、一方で単球は、Fc(RI、Fc(RII、及びFc(RIIIを発現する。造血細胞上でのFcR発現は、Ravetch and Kinetic, *Annu. Rev. Immunol.* 9: 457-492 (1991)の464ページで表3に要約されている。目的の分子のADCC活性を査定するためのインビトロアッセイの非限定的な例は、米国特許第5,500,362号(例えば、Hellstrom, I. et al. *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83: 7059-7063 (1986)を参照されたい)、及びHellstrom, I. et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82: 1499-1502 (1985)、同第5,821,337号(Bruggemann, M. et al., *J. Exp. Med.* 166: 1351-1361 (1987)を参照されたい)に記載されている。代替的に、非放射性アッセイ法が用いられても良い(例えば、フローサイトメトリーのためのACTI(商標)非放射性細胞傷害性アッセイ(Cell Technology, Inc. Mountain View, CA、及びCytotox 96(登録商標)非放射性細胞傷害性アッセイ(Promega, Madison, WI)を参照されたい。かかるアッセイに有用なエフェクター細胞には、末梢血単核細胞(PBMC)及びナチュラルキラー(NK)細胞が含まれる。代替的に、または追加的に、目的の分子のADCC活性は、インビボで、例えば、Clynes et al. *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 95: 652-656 (1998)に開示されるもの等の動物モデルにおいて、査定されても良い。また、C1q結合アッセイを行って、抗体がC1qに結合不可能であり、よってCDC活性を欠いていることを確認しても良い。例えば、WO 2006/029879及びWO 2005/100402におけるC1q及びC3c結合ELISAを参照されたい。補体活性化を査定するために、CDCアッセイを行っても良い(例えば、Gazzano-Santoro et al., *J. Immunol. Methods* 202: 163 (1996)、Cragg, M. S. et al., *Blood* 101: 1045-1052 (2003)、及びCragg, M. S. and M. J. Glennie, *Blood* 103: 2738-2743 (2004)を参照されたい)。FcRn結合及びインビボクリアランス/半減期の判定も、当該技術分野で既知の方法を使用して行うことができる(例えば、Petkova, S. B. et al., *Int'l. Immunol.* 18(12): 1759-1769 (2006)を参照されたい)。

【0269】

低減したエフェクター機能を有する抗体には、Fc領域残基238、265、269、270、297、327、及び329のうちの1つ以上の置換を有するものが含まれる(米国特許第6,737,056号)。かかるFc突然変異体には、アラニンへの残基265及び297の置換を有するいわゆる「DANA」Fc突然変異体を含む、アミノ酸265位、269位、270位、297位、及び327位のうちの2つ以上における置換を有するFc突然変異体が含まれる(米国特許第7,332,581号)。

【0270】

FcRに対する向上または減少した結合性を有する、ある特定の抗体変異形が記載される。(例えば、米国特許第6,737,056号、WO 2004/056312、及びShields et al., *J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001)を参照されたい)。

【0271】

いくつかの実施形態において、例えば、米国特許第6,194,551号、WO 99/51642、及びIdusogie et al. *J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000)に記載されるように、変化した(すなわち、向上したかまたは減少したかのいずれかの)C1q結合及び/または補体依存性細胞傷害(CDC)をも

たらず変化が、Fc領域において行われる。

【0272】

増加した半減期及び新生児型Fc受容体(FcRn)に対する向上した結合性を有する抗体は、胎児への母体IgGの移入に關与し(Guyer et al., J. Immunol. 117:587(1976)及びKim et al., J. Immunol. 24:249(1994))、US2005/0014934A1(Hintonら)に記載されている。これらの抗体は、FcRnに対するFc領域の結合性を向上させる1つ以上の置換を中に有するFc領域を含む。かかるFc変異形には、Fc領域残基238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424、または434のうちの一つ以上における置換、例えば、Fc領域残基434の置換を有するものが含まれる(米国特許第7,371,826号)。

10

【0273】

Fc領域変異形の他の例に関しては、Duncan & Winter, Nature 322:738-40(1988)、米国特許第5,648,260号、米国特許第5,624,821号、及びWO 94/29351も参照されたい。

【0274】

システイン操作された抗体変異形

ある特定の実施形態において、抗体の1個以上の残基がシステイン残基で置換されている、システイン操作された抗体、例えば、「チオマブ(thioMAb)」を作り出すことが望ましい場合がある。具体的な実施形態において、置換残基は、抗体の利用しやすい部位において生じる。これらの残基をシステインで置換することによって、反応性のチオール基がそれにより抗体の利用しやすい部位に位置付けられ、それを使用して、薬物部分またはリンカー-薬物部分等の他の部分に抗体を複合して、本明細書にさらに記載される免疫複合体を作り出しても良い。ある特定の実施形態において、次の残基のうちの一つ以上が、システインで置換されても良い：軽鎖のV205(Kabat付番)、重鎖のA118(EU付番)、及び重鎖Fc領域のS400(EU付番)。システイン操作された抗体は、例えば、米国特許第7,521,541号に記載されるように生成されても良い。

20

【0275】

抗体誘導体

ある特定の実施形態において、本明細書に記載される抗体は、当該技術分野で既知であり、容易に入手可能な、さらなる非タンパク質性部分を含有するように、さらに修飾されても良い。抗体の誘導体化に好適な部分には、水溶性ポリマーが含まれるが、これらに限定されない。水溶性ポリマーの非限定的な例としては、ポリエチレングリコール(PEG)、エチレングリコール/プロピレングリコールのコポリマー、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリ-1,3-ジオキソラン、ポリ-1,3,6-トリオキサン、エチレン/無水マレイン酸コポリマー、ポリアミノ酸(ホモポリマーまたはランダムコポリマーのいずれか)、及びデキストランまたはポリ(n-ビニルピロリドン)ポリエチレングリコール、プロプロピレン(propylene)グリコールホモポリマー、プロリプロピレン(prolypropylene)オキシド/エチレンオキシドコポリマー、ポリオキシエチル化ポリオール(例えば、グリセロール)、ポリビニルアルコール、ならびにそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。ポリエチレングリコールプロピオンアルデヒドは、水中でのその安定性に起因して、製造における利点を有し得る。ポリマーは、任意の分子量のものであっても良く、分岐していても非分岐であっても良い。抗体に結合したポリマーの数は様々であり得、1つを超えるポリマーが結合される場合、それらは、同じ分子または異なる分子であり得る。一般に、誘導体化に使用されるポリマーの数及び/または種類は、向上させるべき抗体の特定の特性または機能、抗体誘導体が規定の条件下で療法において使用されるかどうか等を含むがこれらに限定されない検討事項に基づいて、決定することが

30

40

50

できる。

【0276】

別の実施形態では、放射線への曝露によって選択的に加熱されても良い、抗体と非タンパク質性部分との複合体が提供される。一実施形態において、非タンパク質性部分は、カーボンナノチューブである (Kam et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102: 11600 - 11605 (2005))。放射線は、任意の波長のものであって良く、これには、一般の細胞を害さないが、抗体 - 非タンパク質性部分に近位の細胞が殺滅される温度まで非タンパク質性部分を加熱する波長が含まれるが、これらに限定されない。

【0277】

組み換え法及び組成物

抗体は、例えば、米国特許第 4, 816, 567号に記載される、組み換え法及び組成物を使用して産生されても良い。抗体をコードする単離核酸は、抗体のVLを含むアミノ酸配列及び/またはVHを含むアミノ酸配列 (例えば、抗体の軽鎖及び/または重鎖) をコードしても良い。かかる核酸を含む1つ以上のベクター (例えば、発現ベクター) が使用されても良い。かかる核酸を含む宿主細胞が提供される。1つのかかる実施形態において、宿主細胞は、(1) 抗体のVLを含むアミノ酸配列及び抗体のVHを含むアミノ酸配列をコードする核酸を含むベクター、または(2) 抗体のVLを含むアミノ酸配列をコードする核酸を含む第1のベクター、及び抗体のVHを含むアミノ酸配列をコードする核酸を含む第2のベクターを含む (例えば、それらで形質転換されている)。一実施形態において、宿主細胞は、真核性、例えば、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞またはリンパ系細胞 (例えば、Y0、NS0、Sp20細胞) である。抗体の作製方法は、上記の提供される抗体をコードする核酸を含む宿主細胞を、抗体の発現に好適な条件下で培養すること、及び、任意に、抗体を宿主細胞 (または宿主細胞培養培地) から回収することを含んでも良い。

【0278】

抗体の組み換え産生については、例えば、上述の抗体をコードする核酸が単離され、宿主細胞内でのさらなるクローニング及び/または発現のために、1つ以上のベクター中に挿入される。かかる核酸は、慣例の手順を使用して (例えば、抗体の重鎖及び軽鎖をコードする遺伝子に特異的に結合可能である、オリゴヌクレオチドプローブを使用することによって)、容易に単離され、配列決定され得る。

【0279】

抗体コードベクターのクローニングまたは発現に好適な宿主細胞には、本明細書に記載される原核細胞または真核細胞が含まれる。例えば、抗体は、特にグリコシル化及びFcエフェクター機能が必要とされない場合に、細菌において産生されても良い。細菌内での抗体断片及びポリペプチドの発現については、例えば、米国特許第 5, 648, 237号、同第 5, 789, 199号、及び同第 5, 840, 523号を参照されたい。(また、大腸菌における抗体断片の発現を記載する、Charlton, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B. K. C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ, 2003), pp. 245 - 254も参照されたい。) 発現後、抗体は、可溶性画分において細菌細胞ペーストから単離されても良く、またさらに精製されても良い。

【0280】

原核生物に加えて、糸状菌または酵母等の真核微生物は、抗体コードベクターに好適なクローニングまたは発現宿主であり、それには、グリコシル化経路が「ヒト化」されており、部分的または完全ヒトグリコシル化パターンを有する抗体の産生をもたらす、真菌及び酵母株が含まれる。Gerngross, Nat. Biotech. 22: 1409 - 1414 (2004)、及び Li et al., Nat. Biotech. 24: 210 - 215 (2006) を参照されたい。

【0281】

10

20

30

40

50

グリコシル化抗体の発現に好適な宿主細胞はまた、多細胞生物（無脊椎動物及び脊椎動物）にも由来する。無脊椎動物細胞の例としては、植物及び昆虫細胞が挙げられる。昆虫細胞と併せて、特に *Spodoptera frugiperda* 細胞のトランスフェクションのために使用され得る、多数のパキウウイルス株が特定されている。

【0282】

植物細胞培養物もまた、宿主として利用することができる。例えば、米国特許第 5,959,177 号、同第 6,040,498 号、同第 6,420,548 号、同第 7,125,978 号、及び同第 6,417,429 号（トランスジェニック植物において抗体を産生するための PLANTIBODIES（商標）技術を記載している）を参照されたい。

10

【0283】

脊椎動物細胞もまた、宿主として使用され得る。例えば、懸濁液中で成長するように適合される哺乳類細胞株が、有用であり得る。有用な哺乳類宿主細胞株の他の例は、SV40 によって形質転換されたサル腎臓 CV1 株（COS-7）；ヒト胚性腎臓株（例えば、Graham et al., J. Gen. Virol. 36:59 (1977) に記載される 293 または 293 細胞）；ベビーハムスター腎臓細胞（BHK）；マウスセルトリ細胞（例えば、Mather, Biol. Reprod. 23:243-251 (1980) に記載される TM4 細胞）；サル腎臓細胞（CV1）；アフリカミドリザル腎臓細胞（VERO-76）；ヒト子宮頸がん細胞（HELA）；イヌ腎臓細胞（MDCK）；バッファローラット肝臓細胞（BRL 3A）；ヒト肺細胞（W138）；ヒト肝臓細胞（Hep G2）；マウス乳房腫瘍（MMT 060562）；例えば、Mather et al., Annals N.Y. Acad. Sci. 383:44-68 (1982) に記載される TRI 細胞；MRC 5 細胞；及び FS4 細胞である。他の有用な哺乳類宿主細胞株には、DHFR⁻CHO 細胞（Urlaub et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216 (1980)）を含むチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞、ならびに Y0、NS0、及び Sp2/0 等の骨髓腫細胞株が含まれる。抗体産生に好適なある特定の哺乳類宿主細胞株の概説については、例えば、Yazaki and Wu, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), pp. 255-268 (2003) を参照されたい。

20

30

【0284】

アッセイ

本明細書に記載される抗体は、当該技術分野で既知の様々なアッセイによって、それらの物理/化学特性及び/または生物活性について特定されるか、スクリーニングされるか、または特徴付けられても良い。

【0285】

一態様において、抗体は、例えば、ELISA、ウェスタンブロット等の既知の方法によって、その抗原結合活性について試験されても良い。

【0286】

別の態様では、競合アッセイを使用して、エピトープ（例えば、PD-1、PDL1、若しくは PDL2 等の PD-1 軸構成要素、IL-17、または IL-17R に由来するエピトープ）に特異的に結合する抗体と競合する抗体を特定しても良い。ある特定の実施形態において、かかる競合抗体は、エピトープ（例えば、PD-1、PDL1、若しくは PDL2 等の PD-1 軸構成要素、IL-17、または IL-17R に由来するエピトープ）に特異的に結合する抗体によって結合されるものと同じエピトープ（例えば、直線状または立体構造エピトープ）に結合する。抗体が結合するエピトープをマッピングするための詳細な例示的な方法は、Morris (1996) "Epitope Mapping Protocols," in Methods in Molecular Biology vol. 66 (Humana Press, Totowa, NJ) に提供されている。

40

50

【0287】

例示的な競合アッセイでは、エピトープ（例えば、PD-1、PDL1、若しくはPDL2等のPD-1軸構成要素、IL-17、またはIL-17Rに由来するエピトープ）に特異的に結合する固定化抗体、または、細胞表面上のエピトープ（例えば、PD-1、PDL1、若しくはPDL2等のPD-1軸構成要素、IL-17、またはIL-17Rに由来するエピトープ）に特異的に結合する抗体を発現する細胞を、エピトープ（例えば、PD-1、PDL1、若しくはPDL2等のPD-1軸構成要素、IL-17、またはIL-17Rに由来するエピトープ）に特異的に結合する第1の標識抗体と、エピトープへの結合に関して第1の抗体と競合するその能力について試験されている第2の未標識抗体とを含む溶液中で、インキュベートする。第2の抗体は、ハイブリドーマ上清中に存在しても良い。対照として、エピトープ（例えば、PD-1、PDL1、若しくはPDL2等のPD-1軸構成要素、IL-17、またはIL-17Rに由来するエピトープ）に特異的に結合する固定化抗体、または、エピトープ（例えば、PD-1、PDL1、若しくはPDL2等のPD-1軸構成要素、IL-17、またはIL-17Rに由来するエピトープ）に特異的に結合する抗体を発現する細胞を、第1の標識抗体を含むが第2の未標識抗体を含まない溶液中でインキュベートする。エピトープに対する第1の抗体の結合を許容する条件下でのインキュベーションの後、過剰の未結合抗体を除去し、エピトープに特異的に結合する固定化抗体またはエピトープに特異的に結合する抗体を発現する細胞に関連する標識の量を測定する。エピトープに特異的に結合する固定化抗体またはエピトープに特異的に結合する抗体を発現する細胞に関連する標識の量が、対照試料と比べて被験試料中で実質的に低減している場合、それは、第2の抗体がエピトープへの結合に関して第1の抗体と競合していることを示す。Harlow and Lane (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual* ch. 14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY) を参照されたい。

【0288】

活性アッセイ

上述のように産生された抗体は、治療的見地、または抗体の生物活性を保持する製剤及び条件を選択することから有益な特性を有する抗体を選択するために、1つ以上の活性アッセイに供しても良い。抗体は、抗体を産生した対象となる抗原に結合するその能力について試験されても良い（例えば、上述のように）。例えば、当該技術分野で既知の方法（ELISA、ウェスタンブロット等）を使用しても良い。

【0289】

例えば、抗体の抗原結合特性は、抗体エピトープを含有する分子に特異的に結合する抗体の能力を検出するアッセイで評価することができる。いくつかの実施形態では、抗体の結合性は、例えば、飽和結合、ELISA、及び/または競合アッセイ（例えばRIA）によって判定しても良い。また、例えば、治療薬としての抗体の有効性を評価するために、抗体を他の生物活性アッセイに供しても良い。かかるアッセイは、当該技術分野で既知であり、標的抗原及び抗体の用途に依存する。例えば、抗体によるPD-1軸遮断またはIL-17遮断の生物学的効果は、PD-1及び/若しくはIL-17シグナル伝達の動物モデル、細胞培養モデル、またはインビトロモデルにおいて査定することができる（PD-1については、例えば、米国特許第8,217,149号の説明を参照されたい）。

【0290】

目的の抗原上の特定のエピトープに結合する抗体についてスクリーニングするためには、通例のクロスブロッキングアッセイ、例えば *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, Ed Harlow and David Lane (1988) に記載されるもの等を行うことができる。代替的には、エピトープマッピング、例えば、Champe et al., *J. Biol. Chem.* 270: 1388-1394 (1995) に記載されるものを行って、抗体が目的のエピトープに結合するかどうかを判定することができ

る。

【0291】

VI. 方法

一態様において、個体におけるがんの治療方法またはその進行の遅延方法であって、該個体に、有効量のPD-1軸結合拮抗薬及びIL-17結合拮抗薬を投与することを含む方法が、本明細書において提供される。別の態様では、PD-1軸結合拮抗薬とIL-17結合拮抗薬との有効量の組み合わせを投与することを含む、がんを有する個体における免疫機能の増強方法が、本明細書において提供される。本開示の方法は、とりわけ、がんまたはT細胞機能障害性疾患の治療のための腫瘍免疫原性の増加等、免疫原性の増強が所望される病態を治療する際に、用途を見出し得る。これらの方法によって、多様ながんが治療され得るか、または、それらの進行が遅延され得る。

10

【0292】

いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療対象のがんとしては、結腸直腸がん、腎細胞がん（例えば、腎細胞がん腫）、黒色腫、膀胱がん、卵巣がん、乳がん（例えば、トリプルネガティブ乳がん、HER2陽性乳がん、またはホルモン受容体陽性がん）、及び非小細胞肺癌（例えば、扁平上皮非小細胞肺癌または非扁平上皮非小細胞肺癌）が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療対象のがんとしては、がん腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、及び白血病が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療対象のがんとしては、扁平上皮細胞がん、肺がん（小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺の腺がん、及び肺の扁平上皮がんを含む）、黒色腫、腎細胞がん腫、腹膜のがん、肝細胞がん、胃がんまたは胃のがん（消化管がんを含む）、膵臓がん、膠芽腫、子宮頸がん、卵巣がん、肝臓がん、膀胱がん、肝細胞腫、乳がん、結腸がん、結腸直腸がん、子宮内膜がんまたは子宮がん、唾液腺がん、腎臓がんまたは腎がん、肝臓がん、前立腺がん、外陰部がん、甲状腺がん、肝細胞がん、及び様々なタイプの頭頸部がん、ならびにB細胞リンパ腫（低悪性度/濾胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）、小リンパ球性（SL）NHL、中悪性度/濾胞性NHL、中悪性度びまん性NHL、高悪性度免疫芽細胞性NHL、高悪性度リンパ芽球性NHL、高悪性度小型非開裂細胞性NHL、巨大病変性NHL、マントル細胞リンパ腫、AIDS関連リンパ腫、及びヴァルデンストレームマクログロブリン血症を含む）；慢性リンパ性白血病（CLL）；急性リンパ芽球性白血病（ALL）；有毛細胞性白血病；慢性骨髄芽球性白血病；及び移植後リンパ増殖性障害（PTLD）、ならびに母斑症、浮腫（例えば脳腫瘍に関連するもの等）、及びメイグス症候群に関連する異常血管増殖が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、がんは、早期がんであっても後期がんであっても良い。いくつかの実施形態では、がんは、原発性腫瘍であっても良い。いくつかの実施形態では、がんは、上記のタイプのいずれかのがんに由来する第2の部位における転移性腫瘍であっても良い。

20

30

【0293】

いくつかの実施形態では、個体は、がんを有するか、またはがんを発症するリスクがある。いくつかの実施形態では、治療は、治療の休止後の個体における持続性応答をもたらす。いくつかの実施形態では、個体は、早期であっても後期であっても良いがんを有する。いくつかの実施形態では、個体は、ヒトである。いくつかの実施形態では、個体は、家畜（例えば、ウシ、ヒツジ、ネコ、イヌ、及びウマ）、霊長類（例えば、ヒト、及びサル等の非ヒト霊長類）、ウサギ、及び齧歯類（例えば、マウス及びラット）等の哺乳動物である。

40

【0294】

いくつかの実施形態では、本発明の併用療法は、PD-1軸結合拮抗薬及びIL-17結合拮抗薬の投与を含む。PD-1軸結合拮抗薬及びIL-17結合拮抗薬は、当該技術分野で既知の任意の好適な様式で投与されて良い。例えば、PD-1軸結合拮抗薬及びIL-17結合拮抗薬は、逐次的に（異なる時間に）または同時発生的に（同じ時間に）投与されても良い。

50

【0295】

いくつかの実施形態では、PD-1軸結合拮抗薬またはIL-17結合拮抗薬は、連続的に投与される。いくつかの実施形態では、PD-1軸結合拮抗薬またはIL-17結合拮抗薬は、断続的に投与される。いくつかの実施形態では、IL-17結合拮抗薬は、PD-1軸結合拮抗薬の投与の前に投与される。いくつかの実施形態では、IL-17結合拮抗薬は、PD-1軸結合拮抗薬（例えば、同じ組成物中の製剤）の投与と同時に投与される。いくつかの実施形態では、IL-17結合拮抗薬は、PD-1軸結合拮抗薬の投与の後に投与される。いくつかの実施形態では、IL-17結合拮抗薬は、PD-1軸結合拮抗薬と同じ日に投与される。いくつかの実施形態では、IL-17結合拮抗薬は、PD-1軸結合拮抗薬の投与の2日以内、3日以内、4日以内、5日以内、6日以内、1週間以内、2週間以内、3週間以内、または1か月以内に投与される。

10

【0296】

いくつかの実施形態では、個体におけるがんの治療方法またはその進行の遅延方法であって、該個体に、有効量のPD-1軸結合拮抗薬及びIL-17結合拮抗薬を投与することを含み、さらなる療法を施すことをさらに含む方法が、提供される。さらなる療法は、放射線療法、手術（例えば、乳腺腫瘍摘出術及び乳房切除術）、化学療法、遺伝子療法、DNA療法、ウイルス療法、RNA療法、免疫療法、骨髄移植、ナノ療法、モノクローナル抗体療法、または前述のものの組み合わせであっても良い。さらなる療法は、アジュバントまたはネオアジュバント療法の形態であっても良い。いくつかの実施形態では、さらなる療法は、小分子酵素阻害剤または抗転移剤の投与である。いくつかの実施形態では、さらなる療法は、副作用制限剤（例えば、治療の副作用の発生及び/または重症度を減少させることを目的とする薬剤、例えば抗悪心剤等）の投与である。いくつかの実施形態では、さらなる療法は、放射線療法である。いくつかの実施形態では、さらなる療法は、手術である。いくつかの実施形態では、さらなる療法は、放射線療法と手術との組み合わせである。いくつかの実施形態では、さらなる療法は、ガンマ線照射である。いくつかの実施形態では、さらなる療法は、PI3K/AKT/mTOR経路を標的とする療法、HSP90阻害剤、チュープリン阻害剤、アポトーシス阻害剤、及び/または化学防御剤である。さらなる療法は、上述の化学療法剤のうちの一つ以上であっても良い。

20

【0297】

PD-1軸結合拮抗薬及びIL-17結合拮抗薬は、同じ投与経路によって投与されても、異なる投与経路によって投与されても良い。いくつかの実施形態では、PD-1軸結合拮抗薬は、静脈内に、筋肉内に、皮下に、局所的に、経口的に、経皮的に、腹腔内に、眼窩内に、埋め込みによって、吸入によって、髄腔内に、脳室内に、または鼻腔内に投与される。いくつかの実施形態では、IL-17結合拮抗薬は、静脈内に、筋肉内に、皮下に、局所的に、経口的に、経皮的に、腹腔内に、眼窩内に、埋め込みによって、吸入によって、髄腔内に、脳室内に、または鼻腔内に投与される。有効量のPD-1軸結合拮抗薬及びIL-17結合拮抗薬は、疾患の防止または治療のために投与されて良い。PD-1軸結合拮抗薬及び/またはIL-17結合拮抗薬の適切な投与量は、治療対象の疾患の種類、PD-1軸結合拮抗薬及びIL-17結合拮抗薬の種類、疾患の重症度及び経過、個体の臨床状態、個体の臨床歴及び治療への応答、ならびに担当医の裁量に基づいて決定されて良い。

30

40

【0298】

いくつかの実施形態では、個体に有効量のPD-1軸結合拮抗薬及びIL-17結合拮抗薬を投与することを含む（任意に、上述のさらなる療法を施すことをさらに含む）治療は、治療の休止後の個体における持続性応答をもたらす。

【0299】

いくつかの実施形態では、個体は、まず、治療対象のがんに対する現在の標準治療に従って治療され、次いで、有効量のPD-1軸結合拮抗薬及びIL-17結合拮抗薬を投与される（任意に、上述のさらなる療法を施すことをさらに含む）。本明細書に記載されるがんのうちのいずれに対する標準治療も、臨床腫瘍学の当業者には既知である。本明細書

50

に記載される方法は、とりわけ、現在の標準治療に対して応答性でない患者を治療する際に、用途を見出し得る。

【0300】

いくつかの実施形態では、個体のがんから得られる生検試料は、IL-17の発現を示す。いくつかの実施形態では、個体のがんから得られる生検試料は、IL-17遺伝子シグネチャー（例えば、IL-17A、IL-17F、IL-8、CSF3、CXCL1、CXCL3、及びCCL20から選択される1個以上の遺伝子等、その発現がIL-17シグナル伝達と機能的に関連若しくは相関すると考えられるかまたは予測される、遺伝子またはタンパク質の一群）の発現を示す。いくつかの実施形態では、個体のがんから得られる生検試料は、IL-17遺伝子シグネチャー（例えば、CD4、CD8a、IL17A、IL17B、IL17C、IL17D、IL17F、IL17RA、IL17RC、C3、CCL2、CCL20、CSF2、CSF3、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL5、CXCL10、CXCR1、CXCR2、ICAM1、IL6、IL8、MMP1、MMP2、MMP3、MMP8、MMP9、MMP13、MMP14、MMP25、NCF4、NFKBIZ、S100A8、S100A9、SAA2、SAA1、SAA3、SAA4、TIMP1、TIMP2、TIMP3、及びTIMP4から選択される1個以上の遺伝子等、その発現がIL-17シグナル伝達と機能的に関連若しくは相関すると考えられるかまたは予測される、遺伝子またはタンパク質の一群）の発現を示す。ある特定の実施形態において、IL-17遺伝子シグネチャーには、NFKBIZ、S100A8、及びS100A9から選択される1個以上の遺伝子、またはそれらの任意の組み合わせが含まれる。いくつかの実施形態では、個体のがんから得られる生検試料は、CD4、CD8a、IL17A、IL17B、IL17C、IL17D、IL17F、IL17RA、IL17RC、C3、CCL2、CCL20、CSF2、CSF3、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL5、CXCL10、CXCR1、CXCR2、ICAM1、IL6、IL8、MMP1、MMP2、MMP3、MMP8、MMP9、MMP13、MMP14、MMP25、NCF4、NFKBIZ、S100A8、S100A9、SAA2、SAA1、SAA3、SAA4、TIMP1、TIMP2、TIMP3、及びTIMP4から選択される、少なくとも1個、少なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、少なくとも18個、少なくとも19個、少なくとも20個、少なくとも21個、少なくとも22個、少なくとも23個、少なくとも24個、少なくとも25個、少なくとも26個、少なくとも27個、少なくとも28個、少なくとも29個、少なくとも30個、少なくとも31個、少なくとも32個、少なくとも33個、少なくとも34個、少なくとも35個、少なくとも36個、少なくとも37個、少なくとも38個、少なくとも39個、少なくとも40個、少なくとも41個、少なくとも42個、少なくとも43個、または少なくとも44個の遺伝子の発現を示す。ある特定の実施形態において、IL-17遺伝子シグネチャーには、NFKBIZ、S100A8、及びS100A9から選択される1個以上の遺伝子、またはそれらの任意の組み合わせが含まれる。例えば、生検試料によって、がんにおけるIL-17及び/またはIL-17遺伝子シグネチャーの発現について、個体を試験しても良い。IL-17及び/またはIL-17遺伝子シグネチャーの発現が生検試料中で検出された場合、その個体は、本明細書に記載される方法のうちのいずれによって治療されても良い。

【0301】

試料中のIL-17及び/またはIL-17遺伝子シグネチャーの発現を検出するための例示的な方法が、本明細書に記載される。例えば、生検試料中のIL-17若しくはIL-17遺伝子シグネチャーの量が、特定のアッセイによって検出可能である場合、または、生検試料中のIL-17若しくはIL-17遺伝子シグネチャーの量が、閾量を超えて検出される場合、生検試料は、IL-17若しくはIL-17遺伝子シグネチャーの発

10

20

30

40

50

現を示し得る。例えば、閾量には、q-PCRによって測定されるときに1個以上の遺伝子について検出される30未満の生閾値サイクル(Ct); RNA-Seqによって判定されるときに遺伝子発現の未加工の(raw)量(例えば、RPKM閾値); (例えば、以下の実施例に記載される)1個以上のハウスキーピング遺伝子と比べた発現の閾量が含まれ得るが、これらに限定されない。

【0302】

がん由来の生検試料、例えば腫瘍生検試料等は、複数の細胞型を含有し得る。例えば、生検試料は、腫瘍細胞、様々な型の免疫細胞、及び他の血液細胞、腫瘍間質等を含有して良い。IL-17は、これらの細胞型のうちの1つ以上において発現され得る。IL-17は分泌型サイトカインであるため、腫瘍に関連する細胞から一旦放出されると、IL-17は、IL-17受容体を発現するいくつかの異なる細胞型と相互作用することができる。いくつかの実施形態では、IL-17は、生検試料中のT細胞によって発現される。いくつかの実施形態では、IL-17は、生検試料中の好中球によって発現される。いくつかの実施形態では、IL-17は、生検試料中のマクロファージによって発現される。IL-17を発現し得る細胞型、及び腫瘍におけるIL-17の役割(複数可)のさらなる考察は、例えば、Fontao, L., et al. Br. J. Dermatol. 166: 687-9 (2012)及びChung, A.S., et al. Nat. Med. 19(9): 1114-23 (2013)で確認することができる。いくつかの実施形態では、生検試料は、腫瘍試料のホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)切片であっても良い。

10

20

【0303】

いくつかの実施形態では、IL-17遺伝子発現シグネチャーにおける1個以上の遺伝子は、IL-17を発現する細胞によって発現される。いくつかの実施形態では、IL-17遺伝子発現シグネチャーにおける1個以上の遺伝子は、IL-17受容体を発現する細胞(例えば、IL-17シグナル伝達が、IL-17とIL-17受容体との間の相互作用によって活性化されている細胞)によって発現される。いくつかの実施形態では、IL-17遺伝子発現シグネチャーは、少なくとも2個の遺伝子を含有し、IL-17遺伝子発現シグネチャーにおける1個以上の遺伝子は、IL-17を発現する細胞内で発現され、IL-17遺伝子発現シグネチャーにおける1個以上の遺伝子は、IL-17受容体を発現する細胞内で発現される。

30

【0304】

いくつかの実施形態では、IL-17の発現は、IL-17をコードするmRNAの発現を指す場合がある。限定されないが、定量的PCR(例えば、qRT-PCRまたはTaqman qPCR)、インサイツハイブリダイゼーション、ノーザンブロッティング、半定量的PCR、RNAマイクロアレイ、高スループットRNA配列決定(例えば、RNA-Seq)、NanoStringアッセイ等の、当該技術分野で既知の様々な方法を使用して、生検試料中のIL-17 mRNAを測定することができる(例えば、Geiss, G.K., et al. Nat. Biotechnol. 26(3): 317-25 (2008)を参照されたい)。IL-17 mRNAのレベルは、絶対量で測定されても良く、ハウスキーピング遺伝子、rRNA等の1個以上の対照遺伝子の発現レベル、または生検試料から単離されるmRNAの合計量に正規化されても良い。

40

【0305】

いくつかの実施形態では、IL-17の発現は、IL-17タンパク質発現を指す場合がある。限定されないが、ウェスタンブロッティング、質量分析、ペプチドマイクロアレイ、免疫沈降、免疫組織化学染色等の、当該技術分野で既知の様々な方法を使用して、生検試料中のIL-17タンパク質を測定することができる。IL-17タンパク質のレベルは、絶対量で測定されても良く、ハウスキーピングタンパク質、リボソームタンパク質等の1つ以上の対照タンパク質の発現レベル、または生検試料から単離されるタンパク質の合計量に正規化されても良い。

【0306】

50

いくつかの実施形態では、がんから得られる生検試料は、参照試料と比較したとき、IL-17の上昇した発現を示す。本明細書で使用される「参照試料」、「参照細胞」、「参照組織」、「対照試料」、「対照細胞」、または「対照組織」は、比較目的で使用される試料、細胞、組織、標準、またはレベルを指す。当該技術分野で既知のいかなる好適な参照試料が使用されても良い。例えば、参照試料は、がんを有しない個体から採取された生検試料と同じ組織型の試料を指す場合がある。他の実施形態では、参照試料は、本明細書に記載されるPD-1軸結合拮抗薬を用いた治療に対して既知のまたは予測される応答性を有する個体から採取された生検試料と同じ腫瘍型の試料を指す場合がある。別の実施形態では、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織は、同じ対象または個体の身体の健常かつ/若しくは非疾患の部分(例えば、組織または細胞)から得られる。例えば、罹患細胞または組織に隣接する健常かつ/若しくは非疾患の細胞または組織(例えば、腫瘍に隣接する細胞または組織)。いくつかの実施形態では、遺伝子または遺伝子シグネチャーの上昇した発現は、発現の絶対量を指す場合がある。いくつかの実施形態では、遺伝子または遺伝子シグネチャーの上昇した発現は、平均(average)、平均(mean)、または中央値の発現レベル(例えば、複数の異なる遺伝子にわたる平均(average)/平均(mean)/中央値の発現レベル、または複数の異なる試料にわたる1個以上の遺伝子の平均(average)/平均(mean)/中央値の発現レベル)を指す場合がある。

10

【0307】

いくつかの実施形態では、個体のがんから得られる生検試料は、IL-17遺伝子シグネチャー(例えば、IL-17A、IL-17F、IL-8、CSF3、CXCL1、CXCL3、CCL20から選択される1個以上の遺伝子、またはそれらの任意の組み合わせ)の発現を示す。いくつかの実施形態では、個体のがんから得られる生検試料は、IL-17遺伝子シグネチャー(例えば、CD4、CD8a、IL17A、IL17B、IL17C、IL17D、IL17F、IL17RA、IL17RC、C3、CCL2、CCL20、CSF2、CSF3、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL5、CXCL10、CXCR1、CXCR2、ICAM1、IL6、IL8、MMP1、MMP2、MMP3、MMP8、MMP9、MMP13、MMP14、MMP25、NCF4、NFKBIZ、S100A8、S100A9、SAA2、SAA1、SAA3、SAA4、TIMP1、TIMP2、TIMP3、及びTIMP4から選択される1個以上の遺伝子、またはそれらの任意の組み合わせ)の発現を示す。いくつかの実施形態では、個体のがんから得られる生検試料は、CD4、CD8a、IL17A、IL17B、IL17C、IL17D、IL17F、IL17RA、IL17RC、C3、CCL2、CCL20、CSF2、CSF3、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL5、CXCL10、CXCR1、CXCR2、ICAM1、IL6、IL8、MMP1、MMP2、MMP3、MMP8、MMP9、MMP13、MMP14、MMP25、NCF4、NFKBIZ、S100A8、S100A9、SAA2、SAA1、SAA3、SAA4、TIMP1、TIMP2、TIMP3、及びTIMP4から選択される、少なくとも1個、少なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、少なくとも18個、少なくとも19個、少なくとも20個、少なくとも21個、少なくとも22個、少なくとも23個、少なくとも24個、少なくとも25個、少なくとも26個、少なくとも27個、少なくとも28個、少なくとも29個、少なくとも30個、少なくとも31個、少なくとも32個、少なくとも33個、少なくとも34個、少なくとも35個、少なくとも36個、少なくとも37個、少なくとも38個、少なくとも39個、少なくとも40個、少なくとも41個、少なくとも42個、少なくとも43個、または少なくとも44個の遺伝子の発現を示す。いくつかの実施形態では、IL-17 mRNAまたはタンパク質の発現を検出するよりもむしろ、IL-17シグナル伝達を反映するかまたはそれと相関する遺伝子シグネチャーの発現を検出して

20

30

40

50

い。IL-17 遺伝子シグネチャーは、発現が IL-17 シグナル伝達と機能的に関連若しくは相関すると考えられるかまたは予測される、遺伝子（またはタンパク質）の一群を指す場合がある。例えば、IL-17 遺伝子シグネチャーは、IL-17 シグナル伝達によって発現が（陽性または陰性に）制御され得る 1 個以上の遺伝子を含んでも良く、発現が IL-17 シグナル伝達と相関し得る 1 個以上の遺伝子を含んでも良い。かかる遺伝子シグネチャーには、IL-17（例えば、IL-17A 及び / または IL-17F）ならびに IL-17 制御または関連遺伝子（例えば、T 細胞マーカー CD4、CD8a；IL-17 受容体 IL17RA、IL17RC；ならびに IL-17 誘発性遺伝子 C3、CCL2、CCL20、CSF2、CSF3、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL5、CXCL10、CXCR1、CXCR2、ICAM1、IL6、IL8、MMP1、MMP2、MMP3、MMP8、MMP9、MMP13、MMP14、MMP25、NCF4、NFkBIZ、S100A8、S100A9、SAA2、SAA1、SAA3、SAA4、TIMP1、TIMP2、TIMP3、及び TIMP4；またはそれらの任意の組み合わせ）の発現が含まれ得る。ある特定の実施形態において、IL-17 遺伝子シグネチャーには、NFkBIZ、S100A8、及び S100A9 から選択される 1 個以上の遺伝子、またはそれらの任意の組み合わせが含まれる。いくつかの実施形態では、IL-17 遺伝子シグネチャーの発現は、上述のように、mRNA 発現を指す場合がある。いくつかの実施形態では、IL-17 遺伝子シグネチャーの発現は、上述のように、タンパク質発現を指す場合がある。

10

【0308】

20

いくつかの実施形態では、がんから得られる生検試料は、IL-17 遺伝子シグネチャー（例えば、IL-17A、IL-17F、IL-8、CSF3、CXCL1、CXCL3、CCL20 から選択される 1 個以上の遺伝子、またはそれらの任意の組み合わせ）の上昇した発現を示す。いくつかの実施形態では、がんから得られる生検試料は、IL-17 遺伝子シグネチャー（例えば、CD4、CD8a、IL17A、IL17B、IL17C、IL17D、IL17F、IL17RA、IL17RC、C3、CCL2、CCL20、CSF2、CSF3、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL5、CXCL10、CXCR1、CXCR2、ICAM1、IL6、IL8、MMP1、MMP2、MMP3、MMP8、MMP9、MMP13、MMP14、MMP25、NCF4、NFkBIZ、S100A8、S100A9、SAA2、SAA1、SAA3、SAA4、TIMP1、TIMP2、TIMP3、及び TIMP4 から選択される 1 個以上の遺伝子、またはそれらの任意の組み合わせ）の上昇した発現を示す。いくつかの実施形態では、がんから得られる生検試料は、CD4、CD8a、IL17A、IL17B、IL17C、IL17D、IL17F、IL17RA、IL17RC、C3、CCL2、CCL20、CSF2、CSF3、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL5、CXCL10、CXCR1、CXCR2、ICAM1、IL6、IL8、MMP1、MMP2、MMP3、MMP8、MMP9、MMP13、MMP14、MMP25、NCF4、NFkBIZ、S100A8、S100A9、SAA2、SAA1、SAA3、SAA4、TIMP1、TIMP2、TIMP3、及び TIMP4 から選択される、少なくとも 1 個、少なくとも 2 個、少なくとも 3 個、少なくとも 4 個、少なくとも 5 個、少なくとも 6 個、少なくとも 7 個、少なくとも 8 個、少なくとも 9 個、少なくとも 10 個、少なくとも 11 個、少なくとも 12 個、少なくとも 13 個、少なくとも 14 個、少なくとも 15 個、少なくとも 16 個、少なくとも 17 個、少なくとも 18 個、少なくとも 19 個、少なくとも 20 個、少なくとも 21 個、少なくとも 22 個、少なくとも 23 個、少なくとも 24 個、少なくとも 25 個、少なくとも 26 個、少なくとも 27 個、少なくとも 28 個、少なくとも 29 個、少なくとも 30 個、少なくとも 31 個、少なくとも 32 個、少なくとも 33 個、少なくとも 34 個、少なくとも 35 個、少なくとも 36 個、少なくとも 37 個、少なくとも 38 個、少なくとも 39 個、少なくとも 40 個、少なくとも 41 個、少なくとも 42 個、少なくとも 43 個、または少なくとも 44 個の遺伝子の上昇した発現を示す。ある特定の実施形態において、IL-17 遺伝子シグネチャーには、NFkBIZ、S100A8、及び S

30

40

50

100A9から選択される1個以上の遺伝子、またはそれらの任意の組み合わせが含まれる。IL-17遺伝子シグネチャーを検出することは、2個以上の個別の遺伝子の発現を（例えば、mRNAまたはタンパク質レベルにより）測定することと、シグネチャー全体としての平均発現レベルを導くこととを伴い得る。この平均発現レベルを、任意に、上述の参照試料と比較しても良い。例えば、参照試料中の1個以上のハウスキーピング遺伝子の発現、またはmRNA/タンパク質の合計量を、生検試料中で測定されたIL-17遺伝子シグネチャーの発現と比較しても良い。

【0309】

本明細書に記載される方法のいずれか（例えば、PD-1軸結合拮抗薬とIL-17結合拮抗薬との有効量の組み合わせを投与することを含む併用治療）の有効性は、当該技術分野で既知の様々なモデル、例えば臨床モデルまたは前臨床モデル等において試験されても良い。好適な前臨床モデルには、ID8卵巣がん、GEMモデル、B16黒色腫、RENCA腎細胞がん、及びCloudman黒色腫がんモデルが含まれ得るが、これらに限定されない。

10

【0310】

本明細書に記載される方法のいずれか（例えば、PD-1軸結合拮抗薬とIL-17結合拮抗薬との有効量の組み合わせを投与することを含む併用治療）の有効性は、ID8卵巣がんモデルにおいて試験されても良い。例えば、ID8細胞をマウスに注射して、腫瘍を発達させる。マウスを、抗PDL1と抗IL-17との併用治療または対照処置を受ける処置群にランダムに選択する。処置の過程の間、腫瘍サイズ（例えば、腫瘍体積）を測定し、全生存率も監視する。ID8モデルのさらなる説明については、例えば、Janat-Amsbury, M.M., et al. *Anticancer Res.* 26: 3223-8 (2006)を参照されたい。

20

【0311】

本明細書に記載される方法のいずれか（例えば、PD-1軸結合拮抗薬とIL-17結合拮抗薬との有効量の組み合わせを投与することを含む併用治療）の有効性は、非小細胞肺癌、膵管腺がん、または黒色腫のGEMモデルを含むがこれらに限定されない、腫瘍を発達させるGEMモデルにおいて試験されても良い。例えば、アデノウイルスリコンビナーゼ処置後に、p53^ΔバックグラウンドにおいてKras^{G12D}を発現するマウス（Jackson, E.L., et al. (2001) *Genes Dev.* 15 (24): 3243-8 (Kras^{G12D}の説明)及びLee, C.L., et al. (2012) *Dis. Model Mech.* 5 (3): 397-402 (FRT媒介性p53^Δ対立遺伝子)に記載される)を、非小細胞肺癌の前臨床モデルとして使用しても良い。別の例として、p16/p19^ΔバックグラウンドにおいてKras^{G12D}を発現するマウス（Jackson, E.L., et al. (2001) *Genes Dev.* 15 (24): 3243-8 (Kras^{G12D}の説明)及びAguirre, A.J., et al. (2003) *Genes Dev.* 17 (24): 3112-26 (p16/p19^Δ対立遺伝子)に記載される)を、膵管腺がん(PDAC)の前臨床モデルとして使用しても良い。さらなる一例として、誘発性（例えば、4-OHT処置）リコンビナーゼ処置後に、メラニン細胞特異性PTEN^Δバックグラウンドにおいて、Braf^{V600E}を発現するメラニン細胞を有するマウス（Dankort, D., et al. (2007) *Genes Dev.* 21 (4): 379-84 (Braf^{V600E}の説明)及びTrotman, L.C., et al. (2003) *PLoS Biol.* 1 (3): E59 (PTEN^Δ対立遺伝子)に記載される)を、黒色腫の前臨床モデルとして使用しても良い。これらの例示的なモデルのいずれについても、腫瘍を発達させた後、マウスを、抗PDL1と抗IL-17との併用治療または対照処置を受ける処置群にランダムに選択する。処置の過程の間、腫瘍サイズ（例えば、腫瘍体積）を測定し、全生存率も監視する。

30

40

【0312】

本明細書に記載される方法のいずれか（例えば、PD-1軸結合拮抗薬とIL-17結

50

合拮抗薬との有効量の組み合わせを投与することを含む併用治療)の有効性は、黒色腫のマウスモデル、例えば、Overwijk, W. W. and Restifo, N. P. (2001) Curr. Protoc. Immunol. Chapter 20: Unit 20.1に記載されるB16細胞ベース皮下黒色腫モデル等において試験されても良い。腫瘍を発達させた後、マウスを、抗PD-L1と抗IL-17との併用治療または対照処置を受ける処置群にランダムに選択する。処置の過程の間、腫瘍サイズ(例えば、腫瘍体積)を測定し、全生存率も監視する。

【0313】

本明細書に記載される方法のいずれか(例えば、PD-1軸結合拮抗薬とIL-17結合拮抗薬との有効量の組み合わせを投与することを含む併用治療)の有効性は、腎がんのマウスモデル、例えば、Wiltrout, R. H., et al., pp. 13-19 in Immunotherapy of Renal Cell Carcinoma, Debruyne, F. M. J., et al., eds., Springer Berlin Heidelberg (1991)に記載されるRENCA細胞ベースモデル等において試験されても良い。腫瘍を発達させた後、マウスを、抗PD-L1と抗IL-17との併用治療または対照処置を受ける処置群にランダムに選択する。処置の過程の間、腫瘍サイズ(例えば、腫瘍体積)を測定し、全生存率も監視する。

10

【0314】

本明細書に記載される方法のいずれか(例えば、PD-1軸結合拮抗薬とIL-17結合拮抗薬との有効量の組み合わせを投与することを含む併用治療)の有効性は、黒色腫のマウスモデル、例えば、Nordlund, J. J. and Gershon, R. K. (1975). J. Immunol. 114(5): 1486-90に記載されるCloudman細胞ベースモデル等において試験されても良い。腫瘍を発達させた後、マウスを、抗PD-L1と抗IL-17との併用治療または対照処置を受ける処置群にランダムに選択する。処置の過程の間、腫瘍サイズ(例えば、腫瘍体積)を測定し、全生存率も監視する。

20

【0315】

腫瘍進行におけるIL-17の役割は、例えば、PD-1軸結合拮抗薬ベースの療法(例えば、抗PD-L1抗体を用いた治療)への応答性に対するIL-17シグナル伝達の寄与を試験するための、IL-17シグナル伝達の障害または抑止を有するマウスモデルにおいて試験されても良い。例えば、1個以上のIL-17受容体遺伝子を欠いているマウスノックアウトを使用して、正常なIL-17機能を有するマウスと比較したときの、抗PD-L1処置に対する応答性をモデリングしても良い。腫瘍の発達が(例えば、上述のように腫瘍細胞株を注射することによって)誘発された後、IL-17受容体ノックアウト及び野生型対照マウスは、抗PD-L1または対照処置を受ける。処置の過程の間、腫瘍サイズ(例えば、腫瘍体積)を4つの条件全てに対して測定し、全生存率も監視する。

30

【0316】

別の態様では、PD-1軸結合拮抗薬とIL-17結合拮抗薬との有効量の組み合わせを投与することを含む、がんを有する個体における免疫機能の増強方法が、本明細書において提供される。

40

【0317】

本開示の方法のいくつかの実施形態では、がんは、上昇したレベルのT細胞浸潤を有する。本明細書で使用されるとき、がんのT細胞浸潤は、がん組織内にあるかまたは別様にそれに関連する、腫瘍浸潤性リンパ球(TIL)等のT細胞の存在を指す場合がある。当該技術分野では、T細胞浸潤が、ある特定のがんにおける臨床成績の改善に関連し得ることが知られている(例えば、Zhang et al., N. Engl. J. Med. 348(3): 203-213(2003)を参照されたい)。

【0318】

しかしながら、T細胞疲労は、多くの腫瘍浸潤性リンパ球(TIL)が高レベルの阻害性共受容体を発現し、エフェクターサイトカインを産生する能力を欠いている、がんの主

50

要な免疫学的特徴でもある (Wherry, E. J. Nature immunology 12: 492 - 499 (2011), Rabinovich, G. A., et al., Annual review of immunology 25: 267 - 296 (2007))。本開示の方法のいくつかの実施形態では、個体は、T細胞機能障害性疾患を有する。本開示の方法のいくつかの実施形態では、T細胞機能障害性疾患は、T細胞アネルギー、またはサイトカインを分泌する能力、増殖する能力、若しくは細胞溶解活性を行使する能力の減少によって特徴付けられる。本開示の方法のいくつかの実施形態では、T細胞機能障害性疾患は、T細胞疲労によって特徴付けられる。本開示の方法のいくつかの実施形態では、T細胞は、CD4+及びCD8+ T細胞である。

【0319】

本開示の方法のいくつかの実施形態では、個体における活性化したCD4及び/またはCD8 T細胞は、 -IFN^+ を産生するCD4及び/若しくはCD8 T細胞、ならびに/またはその組み合わせの投与前と比べて増強された細胞溶解活性によって特徴付けられる。 -IFN^+ は、例えば、細胞固定化、透過処理、及び -IFN に対する抗体での染色を伴う細胞内サイトカイン染色 (ICS) を含む、当該技術分野で既知の任意の手段によって測定されて良い。細胞溶解活性は、当該技術分野で既知の任意の手段によって、例えば、混合されたエフェクター及び標的細胞を用いる細胞殺滅アッセイを使用することで、測定されて良い。

【0320】

本開示の方法のいくつかの実施形態では、CD4及び/またはCD8 T細胞は、 IFN- 、 TNF- 、及びインターロイキンからなる群から選択されるサイトカインの放出の増加を示す。サイトカイン放出は、当該技術分野で既知の任意の手段によって、例えば、ウェスタンブロット、ELISA、または免疫組織化学アッセイを使用して、CD4及び/またはCD8 T細胞を含有する試料中で放出されたサイトカインの存在を検出することで、測定されて良い。

【0321】

本開示の方法のいくつかの実施形態では、CD4及び/またはCD8 T細胞は、エフェクターメモリーT細胞である。本開示の方法のいくつかの実施形態では、CD4及び/またはCD8エフェクターメモリーT細胞は、 $\text{CD4}^{\text{高}}\text{CD62L}^{\text{低}}$ の発現を有することによって特徴付けられる。 $\text{CD4}^{\text{高}}\text{CD62L}^{\text{低}}$ の発現は、当該技術分野で既知の任意の手段によって、例えば、組織 (例えば、がん組織) の単一の細胞懸濁液を調製し、 $\text{CD4}^{\text{高}}$ 及び $\text{CD62L}^{\text{低}}$ に対する市販の抗体を使用して、表面染色及びフローサイトメトリーを行うことによって検出され得る。

【0322】

当該技術分野で既知であるか、または本明細書に記載される、PD-1軸結合拮抗薬及びIL-17結合拮抗薬のいずれが、本開示の方法に使用されても良い。

【0323】

VI. キットまたは製品

別の態様では、添付文書ならびにPD-1軸結合拮抗薬及び/若しくはIL-17結合拮抗薬を含むキットまたは製品が、本明細書において提供される。かかるキットまたは製品は、個体におけるがんを治療するか、若しくはその進行を遅延させるため、及び/または、がんを有する個体における免疫機能を増強するために、使用され得る。いくつかの実施形態では、添付文書は、本キットまたは製品を使用するための指示書を含む。

【0324】

いくつかの実施形態では、PD-1軸結合拮抗薬と、PD-1軸結合拮抗薬をIL-17結合拮抗薬と組み合わせて使用して個体におけるがんを治療するか、またはその進行を遅延させるための指示書を含む添付文書と、を含むキットが、本明細書において提供される。いくつかの実施形態では、PD-1軸結合拮抗薬及びIL-17結合拮抗薬と、PD-1軸結合拮抗薬及びIL-17結合拮抗薬を使用して個体におけるがんを治療するか、またはその進行を遅延させるための指示書を含む添付文書と、を含むキットが、本明細書

10

20

30

40

50

において提供される。いくつかの実施形態では、IL-17 結合拮抗薬と、IL-17 結合拮抗薬を PD-1 軸結合拮抗薬と組み合わせて使用して個体におけるがんを治療するか、またはその進行を遅延させるための指示書を含む添付文書と、を含むキットが、本明細書において提供される。いくつかの実施形態では、PD-1 軸結合拮抗薬と、PD-1 軸結合拮抗薬を IL-17 結合拮抗薬と組み合わせて使用してがんを有する個体における免疫機能を増強するための指示書を含む添付文書と、を含むキットが、本明細書において提供される。いくつかの実施形態では、PD-1 軸結合拮抗薬及び IL-17 結合拮抗薬と、PD-1 軸結合拮抗薬及び IL-17 結合拮抗薬を使用してがんを有する個体における免疫機能を増強するための指示書を含む添付文書と、を含むキットが、本明細書において提供される。いくつかの実施形態では、IL-17 結合拮抗薬と、IL-17 結合拮抗薬を PD-1 軸結合拮抗薬と組み合わせて使用してがんを有する個体における免疫機能を増強するための指示書を含む添付文書と、を含むキットが、本明細書において提供される。

10

20

30

40

50

【0325】

いくつかの実施形態では、PD-1 軸結合拮抗薬及び IL-17 結合拮抗薬は、同じ容器内または別々の容器内にある。好適な容器としては、例えば、ボトル、バイアル、バッグ、及びシリンジが挙げられる。容器は、ガラス、プラスチック（ポリ塩化ビニルまたはポリオレフィン等）、または金属合金（ステンレス鋼または Hastelloy 等）といった多様な材料から形成されて良い。いくつかの実施形態では、容器は、製剤を保持し、容器上にあるか、または容器に関連するラベルは、使用上の指示を示して良い。本製品またはキットは、他の緩衝液、希釈剤、フィルタ、針、シリンジ、及び使用のための指示書を含んだ添付文書を含む、商業的観点及び使用者の観点から望ましい他の材料をさらにも含む。いくつかの実施形態では、本製品は、別の薬剤（例えば、化学療法剤及び抗腫瘍剤）のうちの一つ以上をさらにも含む。一つ以上の薬剤に好適な容器としては、例えば、ボトル、バイアル、バッグ、及びシリンジが挙げられる。

【0326】

いくつかの実施形態では、本キットは、本明細書に記載される PD-1 軸結合拮抗薬及び IL-17 結合拮抗薬のうちの一つ以上を含む容器を含む。好適な容器としては、例えば、ボトル、バイアル（例えば、二重チャンババイアル）、シリンジ（単一または二重チャンバシリンジ等）、及び試験管が挙げられる。容器は、ガラスまたはプラスチック等の多様な材料から形成されて良い。いくつかの実施形態では、本キットは、ラベル（例えば、容器上にあるか、または容器に関連する）、または添付文書を含んでも良い。ラベルまたは添付文書は、中に含まれる化合物が、個体におけるがんを治療するか、若しくはその進行を遅延させるため、または、がんを有する個体の免疫機能を増強するために有用であるか、またはそれを目的とすることを示しても良い。本キットは、他の緩衝液、希釈剤、フィルタ、針、及びシリンジを含む、商業的観点及び使用者の観点から望ましい他の材料をさらにも含む。

【0327】

本明細書は、当業者が本発明を実践することを可能にするのに十分であると考えられる。本明細書に示され説明されるものに加えて、本発明の様々な改変形態が、前述の説明から当業者には明らかになるであろう。それらは、添付の「特許請求の範囲」の範囲に含まれるものとする。本明細書に引用される全ての刊行物、特許、及び特許出願は、あらゆる目的のために、それらの全体において参照により本明細書に組み込まれる。

【実施例】

【0328】

本発明は、以下の実施例を参照することによってさらに理解され得るが、実施例は、例示として提供されるものであり、限定的であることを意図するものではない。

【0329】

実施例 1：EMT6 乳がん腫モデルにおいて抗 PD-L1 及び抗 IL-17 を使用する併用治療の有効性試験

多くの要因が、がん治療、特に抗腫瘍免疫を標的とするものの全体的な有効性に寄与し

得る。特定の患者コホートにおいて、IL-17Fの発現が、抗PD-L1処置に対する非応答性または遅い応答と相関することが観察されている。したがって、抗PD-L1及び抗IL-17を含む併用治療の有効性を、EMT6同系腫瘍モデルにおいて試験した。

【0330】

90匹のBALB/cマウスの左第4乳房脂肪パッド内に、100マイクロリットルのHBSS+マトリゲル(BD Biosciences)中10万個のEMT6細胞を皮下接種した。マウスに腫瘍を成長させた。腫瘍がおよそ150mm³の平均腫瘍体積に達したとき(0日目、接種のおよそ10日後)、動物を以下に概説される処置群に選択した(余剰の動物は安楽死させた)。

【0331】

処置は、1日目に開始した。以下に記載されるように、第1の用量を静脈内に(IV)与え、残りの用量は、3週間にわたり3回/週で腹腔内注射(IP)によって投与した(すなわち、10回の合計用量、そのうち1回はIVであり、残りの9回はIPである)。gp120対照及び抗IL-17処置に対して、投薬は、1日目に開始した。用量体積は100μLであった。

【0332】

次の用量を受ける4つの処置群にマウスを分割した。(1)第1の用量をIV投薬し、次いで3週間にわたり3回/週でIP投薬した、マウスIgG1抗gp120 9338(20mg/kg)及びマウスIgG2a(10mg/kg)、(2)第1の用量をIV投薬し、次いで3週間にわたり3回/週でIP投薬した、IL-17A及びIL-17Fを認識する抗IL-17交差反応性抗体(10mg/kg)、ならびにIL-17Fを認識する抗IL-17抗体(10mg/kg)、(3)第1の用量をIV投薬し、次いで3週間にわたり3回/週でIP投薬した、抗PD-L1(10mg/kg)、ならびに(4)第1の用量をIV投薬し、次いで3週間にわたり3回/週でIP投薬した、抗PD-L1(10mg/kg)、IL-17A及びIL-17Fを認識する抗IL-17交差反応性抗体(10mg/kg)、ならびにIL-17Fを認識する抗IL-17抗体(10mg/kg)。

【0333】

測定値及び体重を、1週間に2回収集した。15%超の体重減少を示す動物を毎日秤量し、それらが20%超の体重を失ったら安楽死させた。有害な臨床問題を示す動物をより頻繁に、重症度に応じて最大毎日観察し、瀕死の場合は安楽死させた。腫瘍体積が3,000mm³を超えた場合、または腫瘍が生じなかった場合は3か月後に、マウスを安楽死させた。以前の研究では、8週間後に、残りの腫瘍が低減した成長率を有し、侵襲性が著しく低いことが示された。これら残りの腫瘍を、1週間に1回測定及び秤量した。大型腫瘍または侵襲性に成長している腫瘍が8週間後に存在した場合、これらの特定のマウスの測定値及び体重を、1週間に2回収集した。研究の全体にわたって、全マウスの臨床的観察を1週間に2回行った。

【0334】

図30に示されるように、IL-17抗体を単独で用いた処置は、対照抗体を用いた処置と比較したとき、腫瘍サイズのわずかな減少をもたらした。抗PD-L1を用いた処置は、抗IL-17抗体を用いた処置と比較したとき、腫瘍サイズの減少がわずかに大きいという結果をもたらした。しかしながら、抗PD-L1抗体及び抗IL-17抗体を用いた併用治療は、単一処置または対照処置のいずれと比較しても、腫瘍サイズ及び腫瘍成長率の劇的な減少をもたらした。これらの結果は、PD-1軸結合拮抗薬(例えば、抗PD-L1)とIL-17結合拮抗薬(例えば、抗IL-17)との両方を含む併用治療が、特に、対照処置及び/または各処置単独と比較すると、がん治療における優れた有効性を有することを示す。

【0335】

実施例2：抗PD-L1処置中のIL-17発現及び疾患進行の分析

先の実施例は、PD-1軸結合拮抗薬とIL-17結合拮抗薬との両方を含む併用治療が、各処置単独と比較したとき、がん治療における優れた有効性を示すことを実証する。

10

20

30

40

50

したがって、IL-17発現が、PD-1軸結合拮抗薬及びIL-17結合拮抗薬を用いた治療のために患者を選択することに関して、バイオマーカーとして働き得るかどうかを判定することは、関心の対象である。この実施例は、IL-17ファミリーサイトカインの発現と、複数のがんタイプに関する抗PD-L1処置に対する応答との間の相関性を分析する。

【0336】

材料及び方法

遺伝子発現分析

ヘマトキシリン-エオシン(H&E)切片を、全ての試料に対して調製し、また、診断を確認し、腫瘍の内容物を査定するために、病理学者によって審査した。RNA抽出及び遺伝子発現分析を、Schleifman and colleagues (Schleifman EB, et al., (2014) PLoS one 9(2): e88401)に記載されているように行った。簡潔に述べると、FFPE切片を、顕微鏡を使わずに解剖して(macrodissected)腫瘍性組織を濃縮し、続いて、ハイピュアFFPE RNA Microキット(Roche Applied Science, Indianapolis, IN)を使用したRNA抽出を行った。次いで、InvitrogenのPlatinum Taq/逆転写酵素ミックス、及びプールされたTaqMan(登録商標)遺伝子発現アッセイ(Life Technologies, Carlsbad, CA)を使用したワンステップcDNA合成/前増幅反応に、RNAを供した。次いで、BioMark(商標)HDシステム(Fluidigm Corporation, South San Francisco, CA)を使用して、Fluidigm 96.96動的アレイ上で、定量的PCR(qPCR)を実行した。サイクル閾値(Ct)を正規化した。遺伝子発現のNanoString分析は、Geiss, G. K., et al. Nat. Biotechnol. 26(3): 317-25 (2008)に記載されているように実行される。

10

20

30

【0337】

IHCICは、免疫細胞内のPD-L1発現に特異的な免疫組織化学染色を指す。試料をPD-L1発現について染色し、陽性染色を伴う腫瘍範囲の割合に基づいて等級分けした。染色を評価するための等級分け基準は、腫瘍タイプに依存する。例えば、非小細胞肺癌試料については、IHCIC 2+の等級は、腫瘍範囲の5%超~10%未満がPD-L1陽性染色細胞によって占められている試料を指し、IHCIC 3+の等級は、腫瘍範囲の10%超がPD-L1陽性染色細胞によって占められている試料を指す。

【0338】

抗PD-L1処置及びRECIST応答

全患者を1~20mg/kg以上の抗PD-L1で処置し、ベースライン腫瘍査定を行った。客観応答率をRECIST v1.1によって査定した。黒色腫患者、腎細胞がん腫患者、及び非小細胞肺癌患者については、確定応答(confirmed response)(BOCR)を使用した。膀胱がん患者については、未確定応答(unconfirmed response)(BURSP)を使用した。

【0339】

RECIST応答との遺伝子発現シグネチャーの関連性については、p値は、応答を成績として、また連続的遺伝子発現を独立変数として用いる、ロジスティック回帰モデルから導いた。腫瘍細胞におけるIHCIC(分類別)及びIHCIC、または免疫組織化学染色のためにモデルを調整した(50%以上、分類別)。黒色:IHCIC0、橙色:IHCIC1、赤紫色:IHCIC2、赤色:IHCIC3。三角形の記号は、IHCIC 50%を示す。

40

【0340】

ROC分析

様々なバイオマーカーカットオフにおける感度対1-特異度をプロットすることによって、ROC曲線を生成した。完全奏効または部分奏効の患者と、安定状態または進

50

行状態の患者との比較において、感度は、完全奏効または部分奏効の患者として正しく識別された患者の割合として定義された。特異性は、安定状態または進行状態の患者として正しく識別された患者の割合として定義される。完全奏効、部分奏効、または安定状態の患者と、進行状態の患者との比較では、感度は、完全奏効若しくは部分奏効または安定状態の患者として正しく識別された患者の割合として定義された。特異性は、進行状態の患者として正しく識別された患者の割合として定義される。

【0341】

IL-17及びTeff遺伝子発現シグネチャーの分析

正規化されたサイクル閾値(Ct)を、アレイ上の96個全ての遺伝子を使用して推定される遺伝子発現中央値を減算することによって、相対発現値(負のデルタCt)に変換した。IL-17A、IL-17F、及びRORCの発現を組み合わせることによって、Th17シグネチャーを生成した。Teffシグネチャーは、CD8、IFNガンマ、グランザイムA、グランザイムB、及びタンパク質の発現を含む。

【0342】

免疫組織化学染色

免疫組織化学染色は、ベンダーから入手した非小細胞肺癌組織(n=13)及び結腸直腸がん組織(n=12)のホルマリン固定パラフィン包埋腫瘍試料上で行った。抗ヒトIL-17A親和性精製ヤギポリクローナル抗体を、標準的な免疫組織化学染色法に従って3µg/mLで、検出のために使用した(R&D Systemsカタログ番号AF-317)。

【0343】

結果

抗腫瘍免疫に対するIL-17サイトカインファミリーメンバーの潜在的な寄与を研究するために、IL-17A及びIL-17Fの発現を、様々ながんタイプの腫瘍組織内で測定した。図1A~3Bは、様々な腫瘍組織における、これら2つのサイトカインの発生率を示す。各タイプのがん組織からの試料を、IL-17A若しくはIL-17F発現を示さないもの、IL-17F発現のみを示すもの、IL-17A発現のみを示すもの、またはIL-17AとIL-17Fとの両方の発現を示すものとして分類した。その遺伝子が30未満の生閾値サイクル(Ct)をもたらした場合に、試料が発現を示すものと見なした。研究したがん組織のタイプには、結腸直腸がん(図1A)、ホルモン受容体陽性乳がん(図1B)、非扁平上皮非小細胞肺癌(図1C)、扁平上皮非小細胞肺癌(図1D)、トリプルネガティブ乳がん(図2A)、HER2陽性乳がん(図2B)、腎細胞がん腫(図2C)、黒色腫(図2D)、卵巣がん(図3A)、及び膀胱がん(図3B)が含まれた。

【0344】

図1A~3Bに示されるように、がんにおけるIL-17A及びIL-17Fの存在は、がん間でかなり異なった。例えば、60%超の扁平上皮非小細胞肺癌組織及び結腸直腸がん組織がIL-17AとIL-17Fとの両方の発現を示したが、それと比較して、試験したHER2陽性乳がん組織のいずれもそれを示さなかった。非扁平上皮非小細胞肺癌、卵巣がん、膀胱がん、腎細胞がん腫、黒色腫、及びトリプルネガティブ乳がんもまた、およそ25~55%の範囲のIL-17A及びIL-17F発現の発生率を示した。これらの結果は、IL-17ファミリーサイトカイン発現はがん間で可変性であるが、多くの明確に異なる腫瘍タイプにおいて存在することを実証する。

【0345】

IL-17発現が抗PD-L1処置に対する応答と相関するかどうかを判定するために、IL-17A及びIL-17Fの発現を、異なるがんタイプに対して抗PD-L1処置を受ける患者のコホートにおいて測定した。各コホートからの試料を、IL-17A/F(本明細書で使用されるとき、IL-17A/Fは、IL-17A、IL-17F、IL-17A、及びIL-17F、ならびにIL-17A及びIL-17Fの欠如の分析を集体的に指す場合がある)発現と処置に対する応答との間の関連性、IL-17A/F及びIL

10

20

30

40

50

- 8 遺伝子発現シグネチャーの分析、患者全体と I H C I C 2 + 等級がん患者との両方における I L - 1 7 A / F 及び I L - 8 発現と抗 P D L 1 処置に対する応答性との間の相関性、R E C I S T 応答と I L - 1 7 遺伝子シグネチャーとの関連性、ならびに、抗 P D L 1 処置で安定状態若しくは進行状態の患者と比較して、抗 P D L 1 処置に対して完全奏効若しくは部分奏効の患者における、I L - 1 7 遺伝子シグネチャーの R O C 分析（または、抗 P D L 1 処置で進行状態の患者と比較して、抗 P D L 1 処置で完全奏効、部分奏効、若しくは安定状態の患者における、I L - 1 7 遺伝子シグネチャーの R O C 分析）といった、多様な要素について試験した。黒色腫患者、腎細胞がん腫患者、膀胱がん患者、及び非小細胞肺がん患者のコホートを使用して、各分析を行った。

【 0 3 4 6 】

図 4 は、抗 P D L 1 処置に対して完全奏効または部分奏効を示す患者、抗 P D L 1 処置で安定状態を示す患者、及び抗 P D L 1 処置で進行状態を示す患者における、I L - 1 7 A / F 遺伝子発現の存在を報告する。示されるように、I L - 1 7 A と I L - 1 7 F との両方の発現の非存在を示す患者は、抗 P D L 1 処置の増加した臨床的利益（すなわち、完全奏効若しくは部分奏効または安定状態）を示す傾向がある。

【 0 3 4 7 】

図 5 A ~ 5 D に示されるように、I L - 1 7 A（図 5 A）及び I L - 1 7 F（図 5 B）発現と、抗 P D L 1 処置に対する R E C I S T 応答との間の関連性を分析した。抗 P D L 1 処置に対する R E C I S T 応答と、I L - 1 7 誘発性遺伝子 I L - 8 との間の関連性も分析した（図 5 C）。最後に、I L - 1 7 遺伝子発現シグネチャーと、抗 P D L 1 処置に

【 0 3 4 8 】

図 6 A ~ 6 D は、進行状態と I L - 1 7 発現との間のこの関連性が、I H C I C 2 + 患者の患者のみを分析したときに非常に明確であったことを示す。これは、I L - 1 7 A（図 6 A）及び I L - 1 7 F（図 6 B）発現について特に当てはまった。

【 0 3 4 9 】

R O C 分析はまた、抗 P D L 1 処置に対する応答の指標としての I L - 1 7 遺伝子発現シグネチャー（上述の通り）に関する臨床的利益を予測した（図 7）。R O C 分析は、P D L 1 処置で完全奏効または部分奏効を示す患者を、P D L 1 処置で安定状態または進行状態を示す患者と比較することによって行った。また、R O C 分析は、P D L 1 処置で完全奏効、部分奏効、または安定状態を示す患者を、P D L 1 処置で進行状態を示す患者と比較することによっても行った。両方の場合で、A U C 値は 0 . 5 超であり、I L - 1 7 遺伝子発現シグネチャーに関する臨床的利益が示された。

【 0 3 5 0 】

これらの分析を、腎細胞がん腫患者について繰り返した。図 8 は、I L - 1 7 A 及び I L - 1 7 F 発現に対して陰性の患者における、より高い応答性への傾向を示す。図 9 A ~ 9 D は、より高度な I L - 1 7 発現が、特に I L - 1 7 F 発現に関して、抗 P D L 1 処置で安定状態または進行状態の患者と有意に相関したことを示す（図 9 B）。加えて、I L - 1 7 遺伝子発現シグネチャーの分析は、抗 P D L 1 処置に対する安定状態または進行状態の応答との、極度に統計的に有意な相関性を示した（図 9 D）。

【 0 3 5 1 】

図 1 0 A ~ 1 0 D は、抗 P D L 1 処置で進行状態を示す I H C I C 2 + 患者の中での、より高い I L - 1 7 A 及び I L - 1 7 F 発現への傾向を示す。応答性患者対非応答性患者の R O C 分析はまた、特に、完全奏効または部分奏効を有する患者を、安定状態または進行状態の患者と比較したときの、抗 P D L 1 処置に対する応答（図 1 1）の指標としての I L - 1 7 遺伝子発現シグネチャーに関する臨床的利益を予測した（A U C = 0 . 8 8

10

20

30

40

50

)。

【0352】

これらの分析を、膀胱がん患者について繰り返した。図12は、IL-17A及びIL-17F発現に対して陰性の患者における、抗PD-L1処置に対する完全奏効または部分奏効のより高い相対発生率を示す。図13A~13Dは、抗PD-L1処置で安定状態または進行状態の患者における、より高いIL-17A、IL-17F、IL-8、及びIL-17遺伝子シグネチャー発現への一般的傾向を示す。図14A~14Dは、IHCIC 2+試料中のこの傾向を裏付ける。ROC分析はまた、抗PD-L1処置に対する応答の指標としてのIL-17遺伝子発現シグネチャーに関する臨床的利益を予測した(図15)。

10

【0353】

これらの分析を、非小細胞肺癌患者について繰り返した。図16は、IL-17A/F発現が抗PD-L1処置に対する応答と同じ傾向を有することが観察されなかったことを示す。同様に、図17A~17D及び18A~18Dは、抗PD-L1処置に対する応答性とIL-17A/F発現との間の明確な関連性を示さなかった。最後に、ROC分析は、抗PD-L1処置に対する応答の指標としてのIL-17遺伝子発現シグネチャーに関する明確な臨床的利益を予測せず、AUC値は0.45及び0.56であった(図19)。

【0354】

まとめると、これらの結果は、IL-17A/F発現が、抗PD-L1処置に対する非応答性の予測子として有用であり得ることを実証する。具体的には、多くのがん(例えば、黒色腫、膀胱がん、及び腎細胞がん腫等)において、腫瘍中のIL-17A及びIL-17F発現の欠如は、IL-17A/Fの発現を示す腫瘍に対するものよりも肯定的な抗PD-L1処置の臨床的利益を予測し得る。

20

【0355】

異なる方法を使用してこれらの結果を裏付け、非小細胞肺癌における抗PD-L1処置に対するIL-17A/F発現の効果をさらに調査するために、NanoString分析を使用してIL-17発現をまた検査した。これらの分析には、IL-17誘導性遺伝子IL-8、CSF3、CXCL1、CXCL3、及びCCL20と併せて、IL-17A及びIL-17Fの発現を組み込んだ、より大規模なIL-17遺伝子発現シグネチャーが含まれた。

30

【0356】

図20A~20Hは、IL-17A(図20A)、IL-17F(図20B)、IL-8(図20C)、CSF3(図20D)、CXCL1(図20E)、CXCL3(図20F)、及びCCL20(図20G)の発現と、抗PD-L1処置に対する応答性との間の相関性、ならびに、IL-17遺伝子シグネチャー全体の平均と、抗PD-L1処置に対する応答性との間の相関性(図20H)を示す。図21A~21Hは、IHCIC 2+患者に関するこれらの分析を繰り返す。図20A~20H及び21A~21Hに示されるように、IL-17遺伝子発現と抗PD-L1処置に対する応答性との間の相関性の明確な証拠は観察されなかった。こうしたデータにおける相関性の欠如は、ROC分析によって予測された、抗PD-L1処置におけるIL-17遺伝子発現に関する臨床的利益の欠如によって裏付けられた(図22)。これらのNanoString結果は、IL-17遺伝子発現と、非小細胞肺癌に対する抗PD-L1応答との間の相関性の欠如を裏付け、この所見は、以前の結果と一致するが、分析のためのより大規模なIL-17遺伝子発現シグネチャーを組み込んだものである。

40

【0357】

IL-17及びTeff(テフ)遺伝子シグネチャーもまた、様々なタイプのがんにおいて測定した。これらの結果は、特に結腸直腸がんにおいて、IL-17遺伝子シグネチャーの明確な増加、及びTeff遺伝子シグネチャーの減少を実証した(図23A&23B)。図24A~24Cに示されるように、結腸直腸がんもまた、IL-17A発現(図24A)、IL-17F発現(図24B)、及びIL-17A/F発現(図2

50

4 C) の顕著な増加を示した。こうした所見は、抗腫瘍免疫における、特に結腸直腸がんにおける、これらのサイトカインの負の制御性役割を示唆し得る。

【0358】

図25は、IL-17A発現の増加と、黒色腫、膀胱がん、及び腎がんの適応症全体で観察された進行状態との間の相関性をさらに示す。加えて、腎細胞がん腫の抗PD-L1処置に対して非応答性であった患者は、IL-17Fのより高度な発現への傾向を示した。これは、全患者データの分析において明白であった(図26A & 26B)。抗PD-L1処置に対する陽性応答(完全奏効または部分奏効)と比較して、抗PD-L1処置で進行状態の患者がIL-17Fをより高度に発現するという観察された傾向(図27A)、及び抗PD-L1処置に対する後期レスポナー(6か月超)においてIL-17F発現がより高いという観察された傾向(図27B)が、さらにより明白であった。

10

【0359】

これらのデータは、より高いIL-17発現と、様々な適応症に関する抗PD-L1処置に対する応答性の欠如との間の相関性を強調する。例えば、これらのデータは、より高いIL-17発現が、少なくとも膀胱がん、黒色腫、及び腎細胞がん腫に関する抗PD-L1処置に対する応答性の欠如と相関することを示唆する。これらのデータは、IL-17及び/またはIL-17遺伝子発現シグネチャーの増加した発現が、他のタイプのがん、特に結腸直腸がん及び卵巣がんにおいても検出され得ることを、さらに示唆する。

【0360】

実施例3：腫瘍組織におけるIL-17発現の局在化

20

先の実施例は、IL-17発現が、抗PD-L1処置に対する臨床的応答の欠如と相関することを実証する。IL-17が異なる腫瘍組織内でどのように発現されるかを理解するために、IL-17タンパク質発現を、免疫組織化学染色によって可視化した。

【0361】

IL-17タンパク質についての様々な組織の免疫組織化学染色を、上述のように行った。使用した検出試薬は、抗ヒトIL-17A抗体AF-317であった。この試薬は、ヒト組織内のIL-17を検出するために広く使用されている。例えば、この抗体は、皮膚T細胞リンパ腫におけるIL-17A発現細胞を可視化するために使用されている(Fonta et al., Br. J. Dermatol. 166:687-9 (2012))。Fontaらは、IL-17染色がT細胞内のCD3染色と相関したことを実証したが、加えて、CD3発現を示さなかった他のIL-17陽性細胞も識別された。これらの細胞は、好中球と、またミエロペルオキシダーゼ(MPO)のための染料と、形態的に同様であることが見出され、好中球もまたIL-17発現を示し得ることが示唆された。

30

【0362】

非小細胞肺癌組織をIL-17Aについて染色した。図28A~28Dに示されるように、IL-17A染色が、リンパ球、及び腫瘍間質に浸潤する他の小型円形細胞と一致して、単核細胞内で観察された。IL-17A発現を示す好中球のクラスターも識別された(例えば、図28Cを参照されたい)。

【0363】

IL-17A染色をまた、結腸直腸がんにおいてアッセイした。図29A~29Cは、結腸腺がん試料中のIL-17A染色を示す。非小細胞肺癌でもそうであったように、より低い強度で染色した好中球等の他の細胞型に加えて、これらの試料においても、散在したIL-17A陽性単核細胞が観察された。

40

【0364】

まとめると、これらの免疫組織化学染色データは、複数の腫瘍タイプにおける、IL-17A陽性単核細胞ならびに他のIL-17A陽性細胞(例えば好中球等)の存在を明確に実証する。

【0365】

実施例4：マウス腫瘍モデルにおけるIL-17誘発性遺伝子発現

50

IL-17は、腫瘍化促進性 (pro-tumorigenic) 経路に關与する多数の遺伝子の発現を誘発する。マウス腫瘍モデルにおけるIL-17経路の寄与を究明するために、遺伝子のパネルをIL-17誘発性遺伝子シグネチャーとして選択した。

【0366】

同系マウスに、マウス腫瘍細胞株のパネルを皮下接種した (すなわち、5、6匹のマウスのコホートに単一の腫瘍細胞株を皮下接種した)。一旦腫瘍が確立し、およそ150~200mm³の腫瘍体積に達したら、腫瘍を切除し、RNA-Seq分析のためにRNAについてプロセッシングした。分析に含まれた腫瘍のタイプは、肺 (NSCLC 082A及びNSCLC 095A、TC-1)、乳房 (4T1、EMT6.Luc、JC)、結腸 (51BLIM10、CT26、MC38)、黒色腫 (クローンM-3、B16.F10、MEL-BR-1、SM1)、及び膵臓 (KPR_3070、PAN 02 X1) に由来するものであった。

10

【0367】

図31に示されるように、IL-17誘発性遺伝子シグネチャーの相対強度は、腫瘍間で様々であった。例えば、B16.F10黒色腫は、弱い遺伝子シグネチャー発現を示したが、別の黒色腫SM1は、比較的高い遺伝子シグネチャー発現を有した。IL-17誘発性遺伝子シグネチャーにおける個別の遺伝子構成要素の発現も可変性であった。例えば、EMT6は、全体的な遺伝子シグネチャーに対して比較的高いS100A8及びS100A9の寄与を有したが、別の乳腫瘍であるJCは、比較的高いMMP及びTIMP寄与を有した。前臨床腫瘍モデルについて見られるように、IL-17誘発性遺伝子シグネチャーは、単一の薬剤としてのIL-17結合拮抗薬、または抗PD-L1と組み合わせたIL-17結合拮抗薬に対して応答性のがんを予測するものであり得る。EMT6は、比較的高いIL-17誘発性遺伝子シグネチャーを示し、PD-1軸結合拮抗薬とIL-17結合拮抗薬との両方の組み合わせを用いた処置は、実施例1に示されるように、EMT6モデルにおいて腫瘍サイズ及び成長率を劇的に低減させた。

20

【0368】

次に、同所性肺腫瘍の確立のために、同系B6(Cg)-Tyrc-2J/Jマウスに、100,000個のLewis肺がん腫(LLC)またはB16.10黒色腫細胞を、尾静脈注射によって静脈内接種した。B16.F10の接種24日後、またはLLCの接種後24日目若しくは29日目に、肺を採取した。

30

【0369】

抗IL-17抗体を用いた処置については、動物に、HBSS中100マイクロリットルの体積の100万個のLLC細胞を、尾静脈を介して接種した。接種した全てのマウスを、最初のマイクロCTスキャンに基づいてグループ化した。腫瘍接種後13日目の肺内に検出可能な腫瘍を有するマウスを、2つの群にランダム化した。1つの群は処置しなかった。第2の群は、第1の用量をIV投薬し、次いで3回/週でIP投薬した。IL-17A及びIL-17Fを認識する抗IL-17交差反応性抗体(10mg/kg)、ならびにIL-17Fを認識する抗IL-17抗体(10mg/kg)で処置した。処置は、接種後14日目を開始した。ナイーブマウスにはLLC細胞を接種せず、また抗IL-17抗体で処置もしなかった。

40

【0370】

測定値及び体重を、1週間に2回収集した。15%超の体重減少を示す動物を毎日秤量し、それらが20%超の体重を失ったら安楽死させた。有害な臨床問題を示す動物をより頻繁に、重症度に応じて最大毎日観察し、瀕死の場合は安楽死させた。接種後21日目、抗IL-17処置の1週間後に、マウスを屠殺した。マイクロCTスキャンを20日目に行って、肺組織体積を査定した。腫瘍を有する肺からRNAを精製し、遺伝子発現のためのFluidigm動的アレイチップ、及びBioMarkリアルタイムPCRシステムを使用して、遺伝子発現を判定した。

【0371】

遺伝子発現プローブは次の通りであった：ハウスキーピング遺伝子ACTB、GAPD

50

H、RPL19；T細胞マーカーCD4、CD8a；IL17サイトカインIL17A、IL17B、IL17C、IL17D、IL17F；IL17受容体IL17RA、IL17RC；IL17誘発性遺伝子C3、CCL2、CCL20、CSF2、CSF3、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL5、CXCL10、CXCR1、CXCR2、ICAM1、IL6、MMP1、MMP2、MMP3、MMP8、MMP9、MMP13、MMP14、MMP25、NCF4、NFKBIZ、S100A8、S100A9、SAA1.2（すなわち、SAA1とSAA2との両方を検出するプローブ）、SAA1、SAA3、SAA4、TIMP1、TIMP2、TIMP3、TIMP4。

【0372】

図32A～32W及び33A～33Tに示されるように、IL-17誘発性遺伝子シグネチャーを含む個別の遺伝子の発現は、同所性B16.F10とLLC肺腫瘍との間で異なった。全体として、LLC肺腫瘍は、B16.F10よりも高いIL-17誘発性遺伝子シグネチャー構成要素の発現を有した。さらに、これらの遺伝子の相対発現レベルは、24日目と比較して29日目のLLC肺腫瘍において上昇し、腫瘍が進行するにつれてIL-17遺伝子シグネチャーがより顕著になることが示された。これらのデータは、IL-17遺伝子シグネチャーが、IL-17経路が関与するがんを識別するために使用され得、したがってIL-17結合拮抗薬に適し得ることを実証する。

10

【0373】

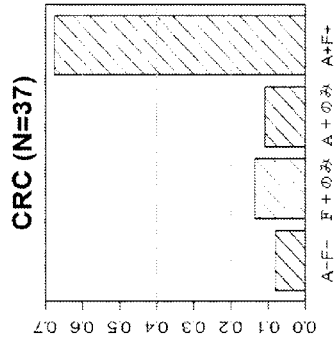
図34A～34W及び35A～35Tは、同所性LLC肺腫瘍におけるIL-17誘発性遺伝子の発現に対する抗IL-17処置の効果を示す。1週間の処置後、遺伝子発現の阻害が、いくつかの遺伝子、特にNFKBIZ（図35J）、S100A8（図35K）、及びS100A9（図35L）について観察された。これは、抗IL-17抗体処置により、腫瘍進行に寄与する遺伝子の発現を調節可能であることを示す。IL-17遺伝子シグネチャー発現の変化を監視することは、腫瘍学の設定においてIL-17結合拮抗薬の効果を査定するためのバイオマーカーツールとして働き得る。

20

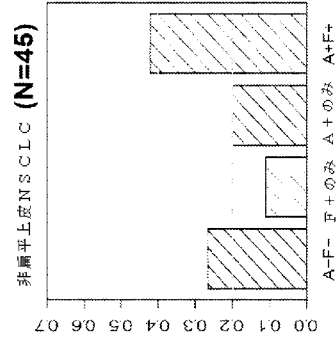
【0374】

本明細書に引用される全ての特許、特許出願、文献、及び論文は、それらの全体において参照により本明細書に組み込まれる。

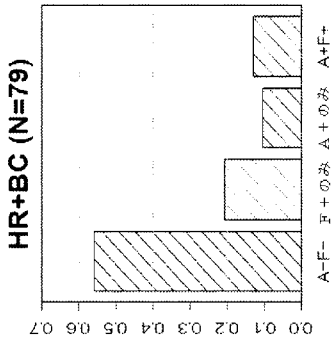
【図 1 A】



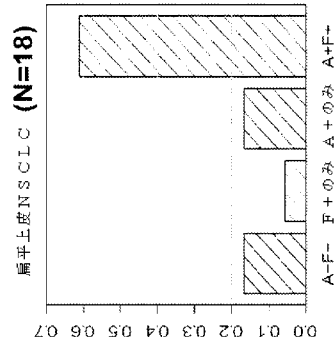
【図 1 C】



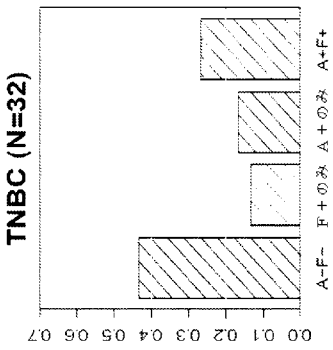
【図 1 B】



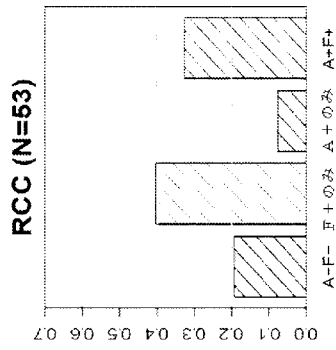
【図 1 D】



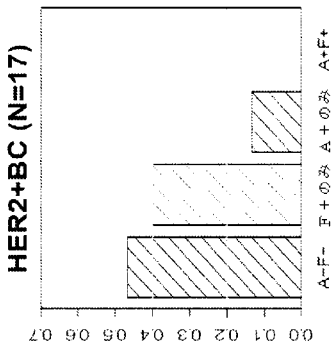
【図 2 A】



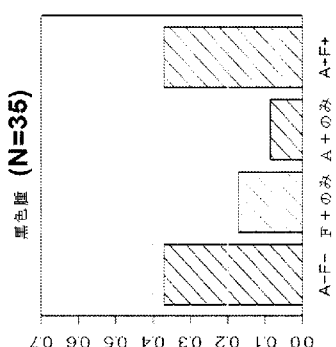
【図 2 C】



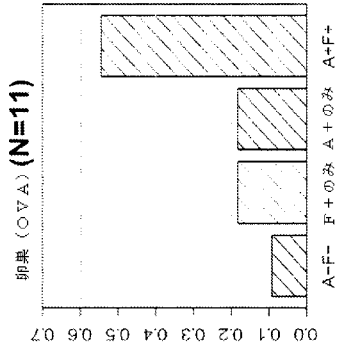
【図 2 B】



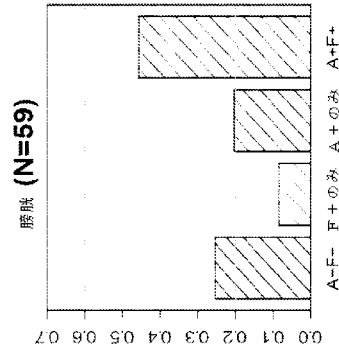
【図 2 D】



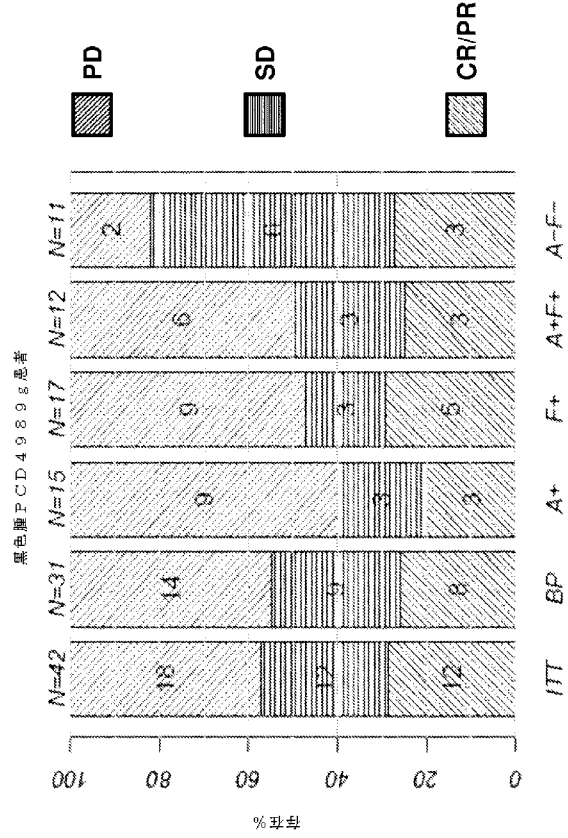
【図3A】



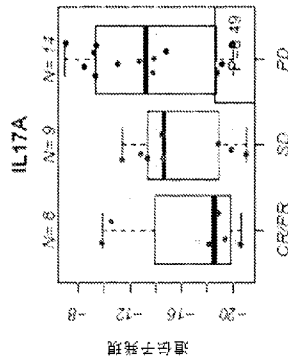
【図3B】



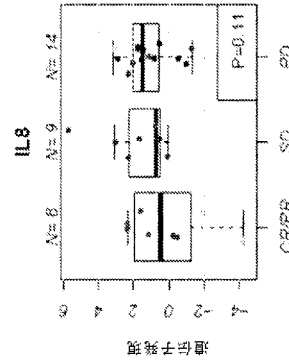
【図4】



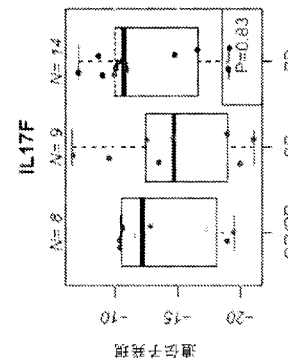
【図5A】



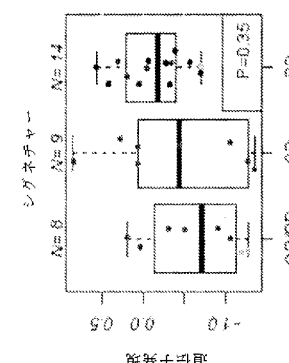
【図5C】



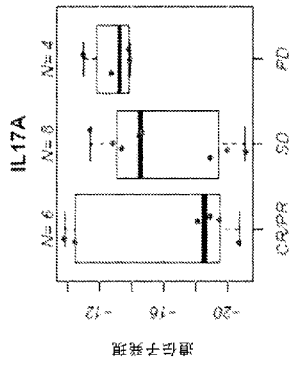
【図5B】



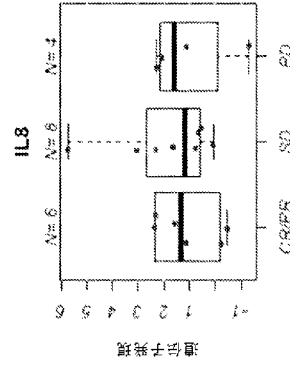
【図5D】



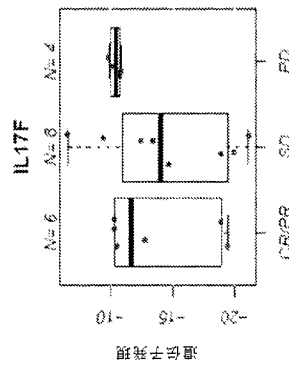
【 図 6 A 】



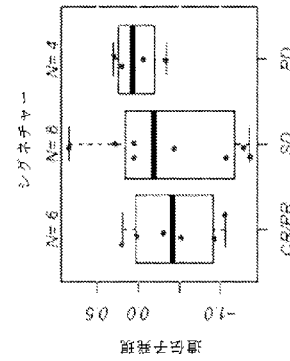
【 図 6 C 】



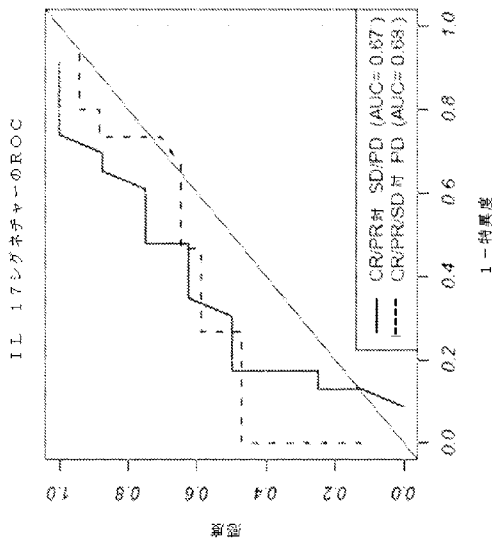
【 図 6 B 】



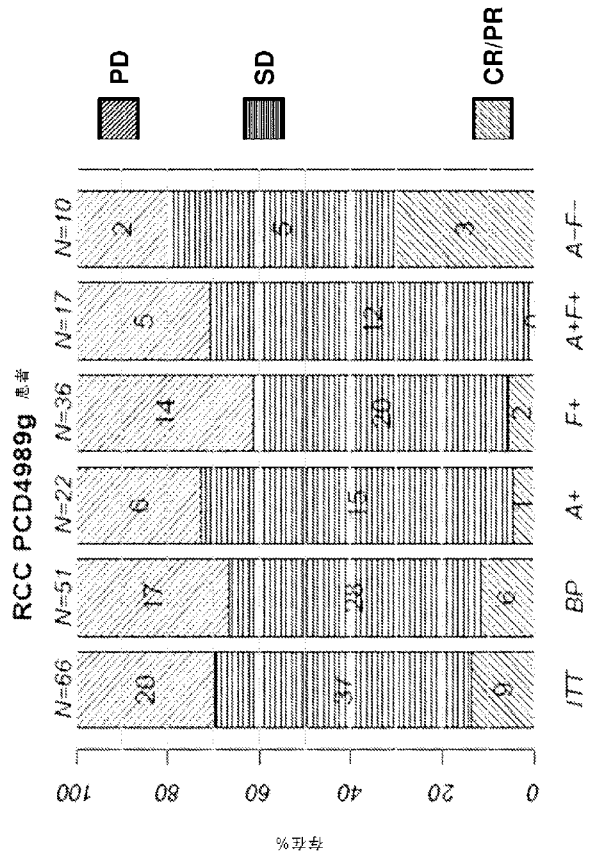
【 図 6 D 】



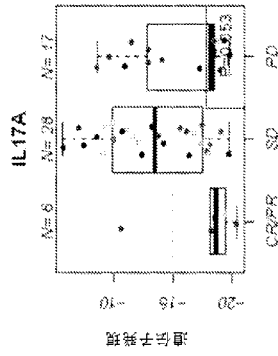
【 図 7 】



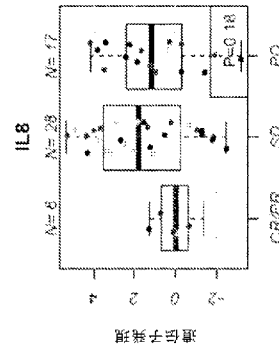
【 図 8 】



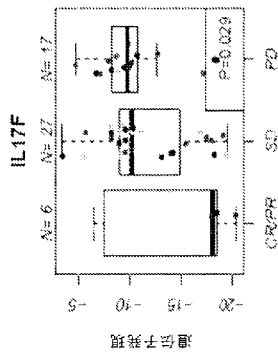
【図 9 A】



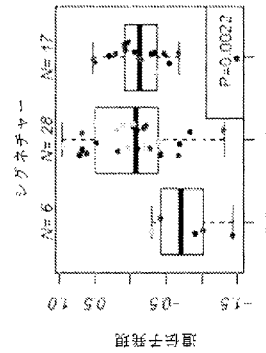
【図 9 C】



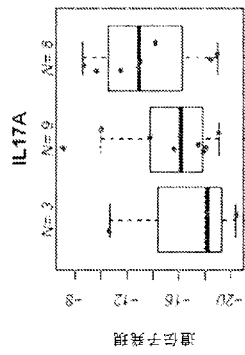
【図 9 B】



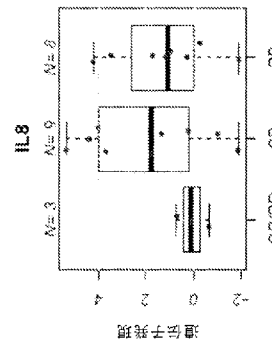
【図 9 D】



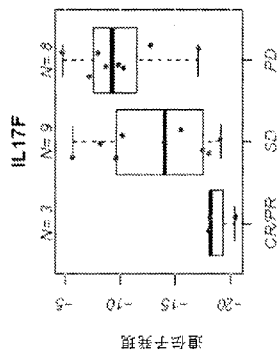
【図 10 A】



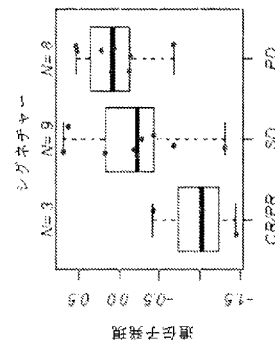
【図 10 C】



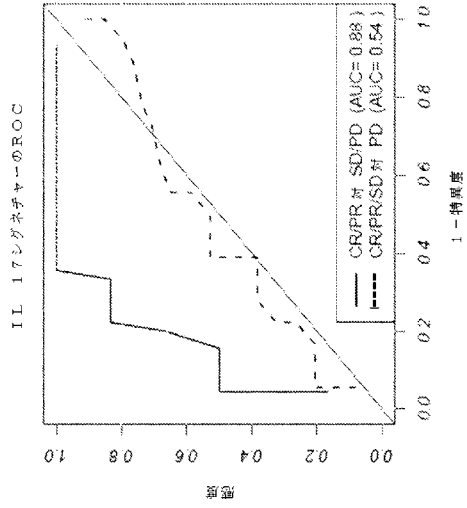
【図 10 B】



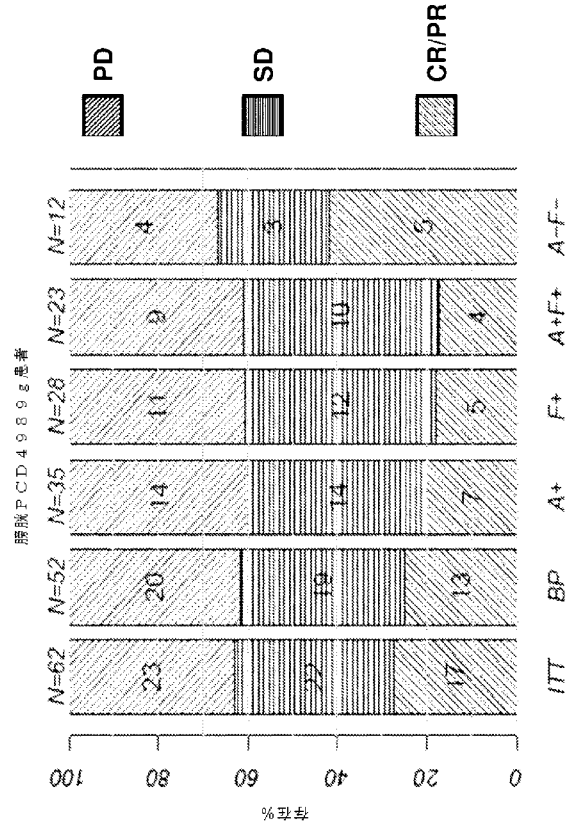
【図 10 D】



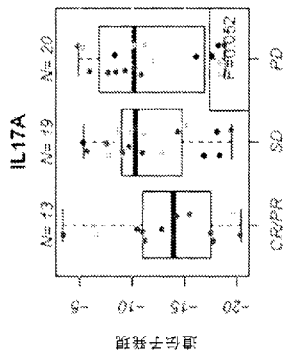
【図 1 1】



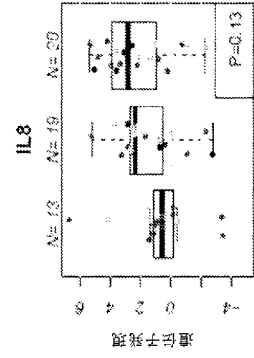
【図 1 2】



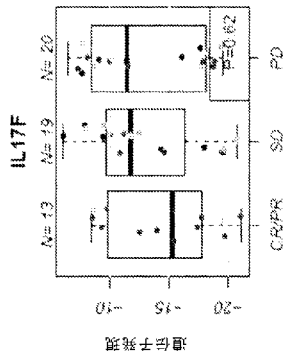
【図 1 3 A】



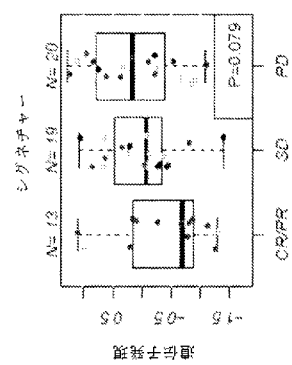
【図 1 3 C】



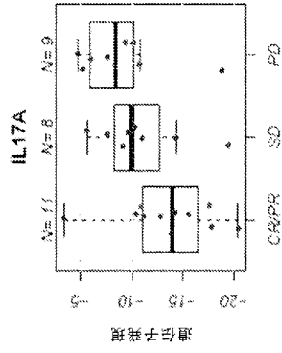
【図 1 3 B】



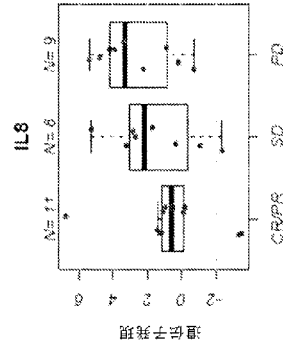
【図 1 3 D】



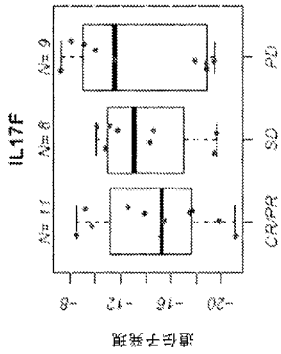
【 図 1 4 A 】



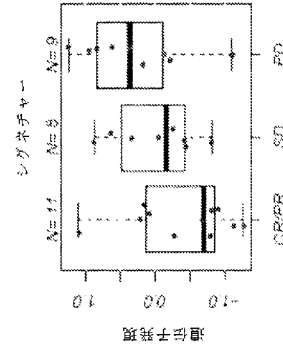
【 図 1 4 C 】



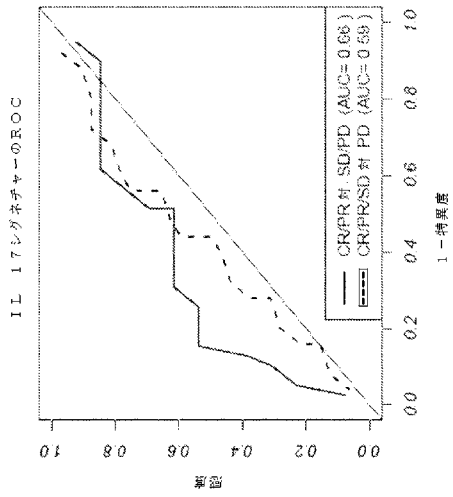
【 図 1 4 B 】



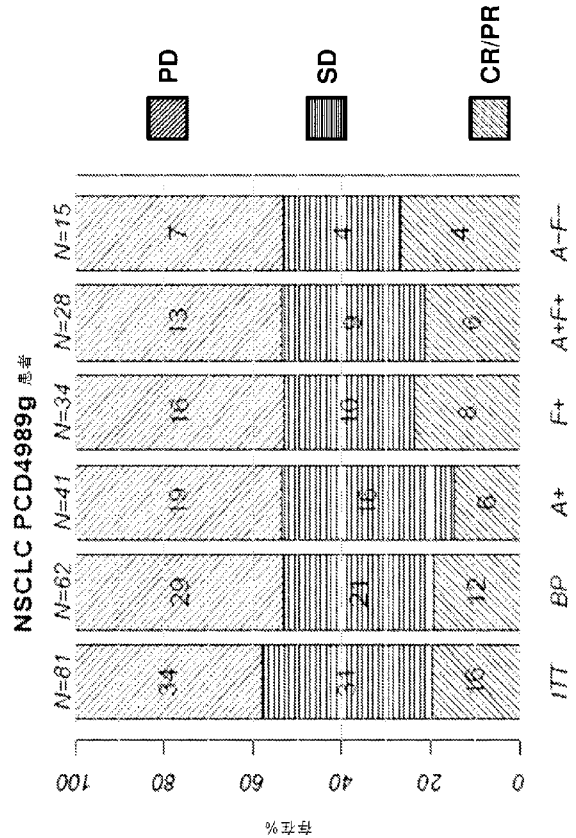
【 図 1 4 D 】



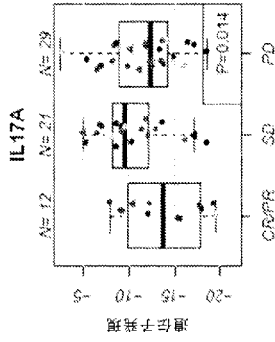
【 図 1 5 】



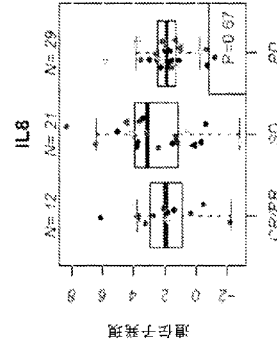
【 図 1 6 】



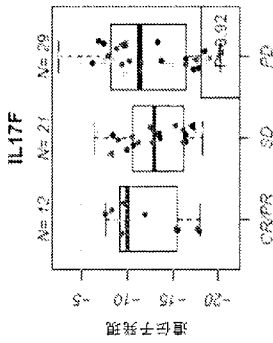
【図 17 A】



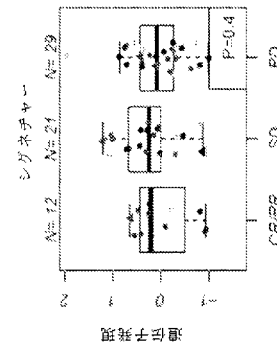
【図 17 C】



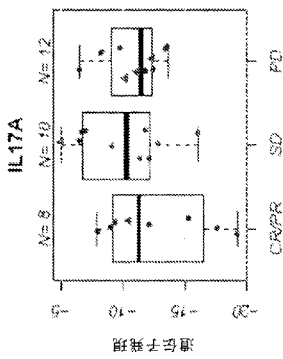
【図 17 B】



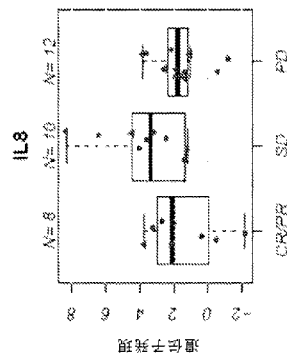
【図 17 D】



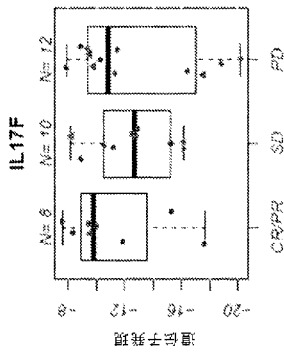
【図 18 A】



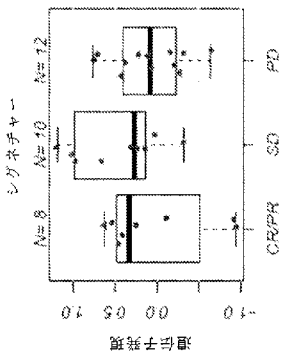
【図 18 C】



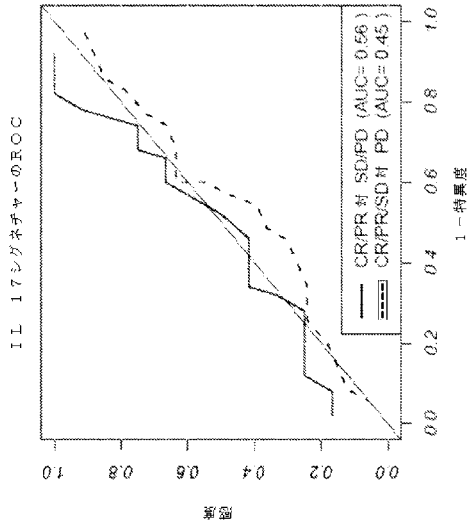
【図 18 B】



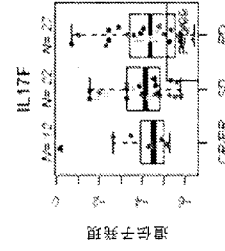
【図 18 D】



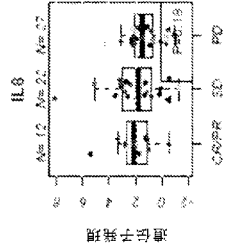
【図19】



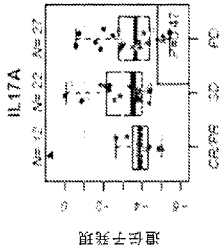
【図20B】



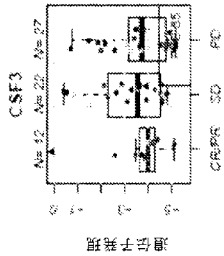
【図20C】



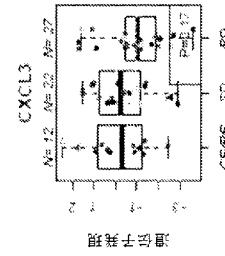
【図20A】



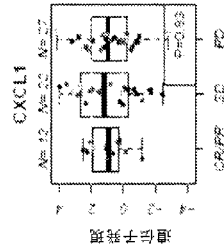
【図20D】



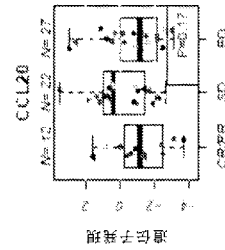
【図20F】



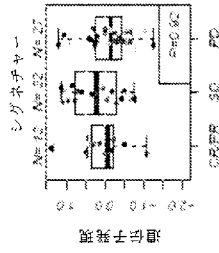
【図20E】



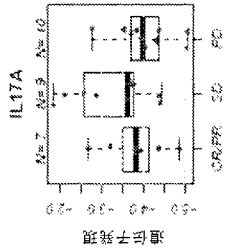
【図20G】



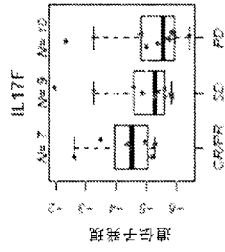
【図20H】



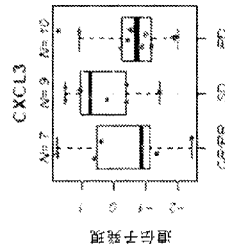
【図21A】



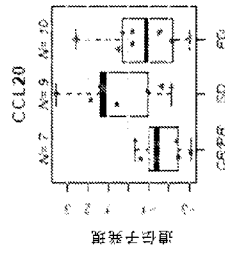
【図21B】



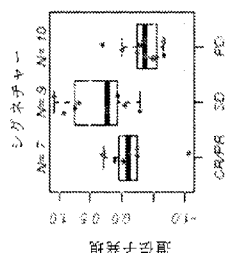
【図21F】



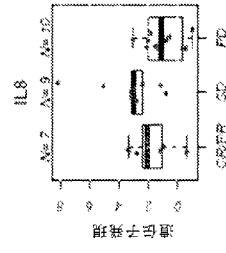
【図21G】



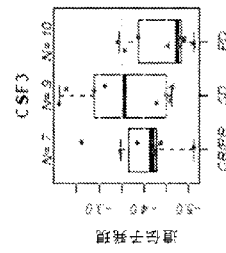
【図21H】



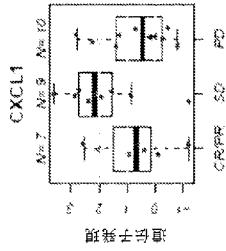
【図21C】



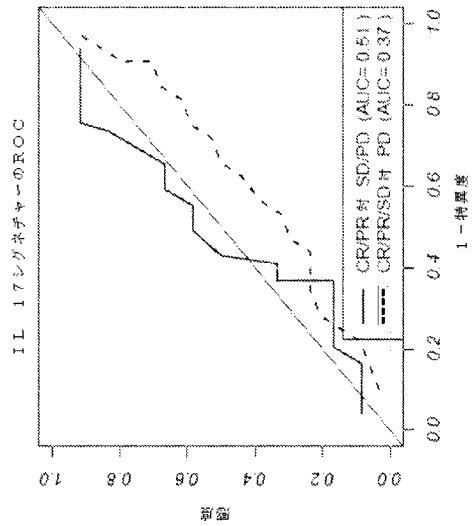
【図21D】



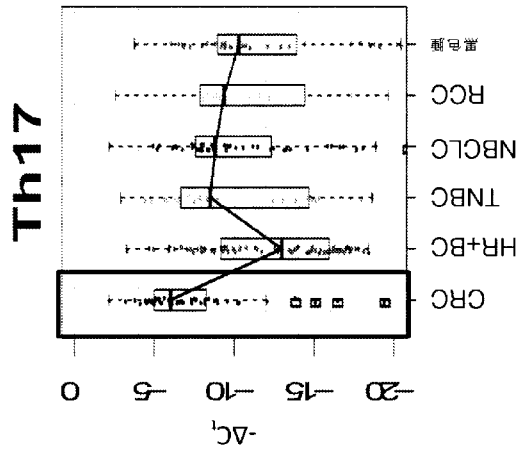
【図21E】



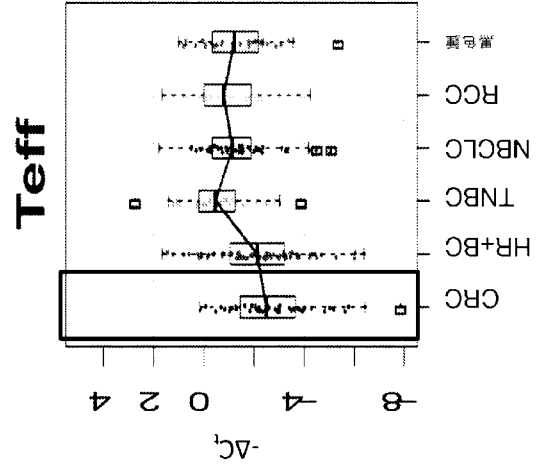
【図22】



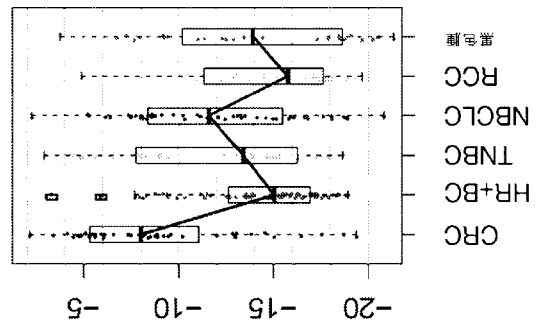
【図 2 3 A】



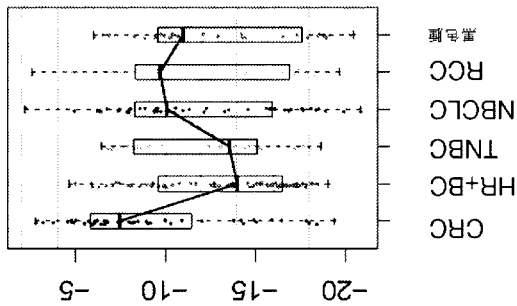
【図 2 3 B】



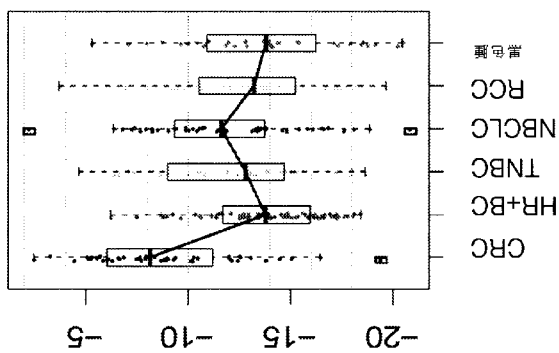
【図 2 4 A】



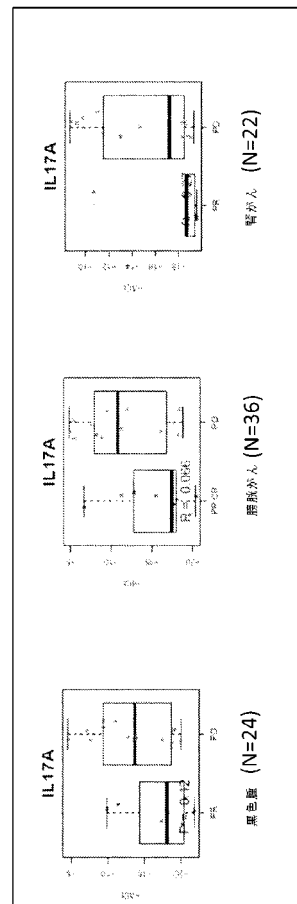
【図 2 4 B】



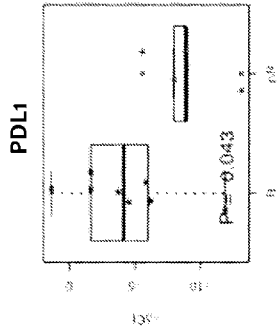
【図 2 4 C】



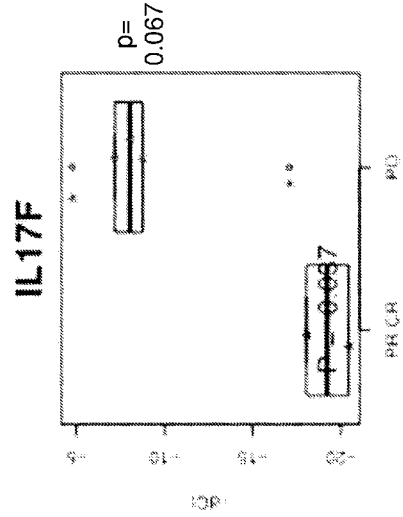
【図 2 5】



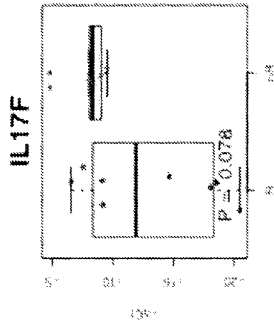
【 図 2 6 A 】



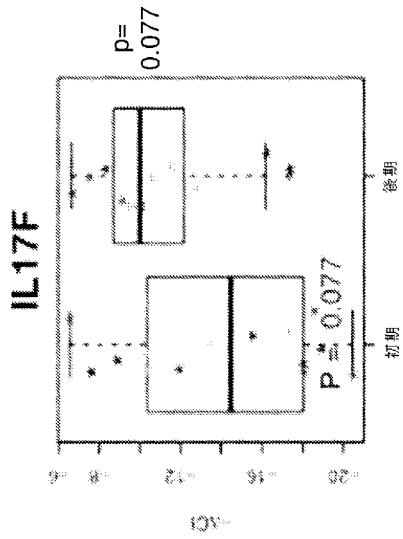
【 図 2 7 A 】



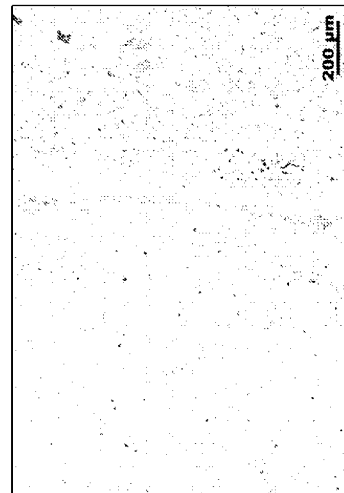
【 図 2 6 B 】



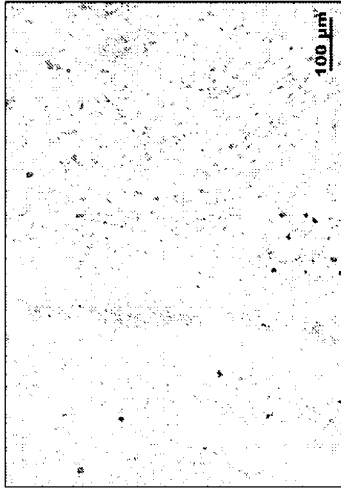
【 図 2 7 B 】



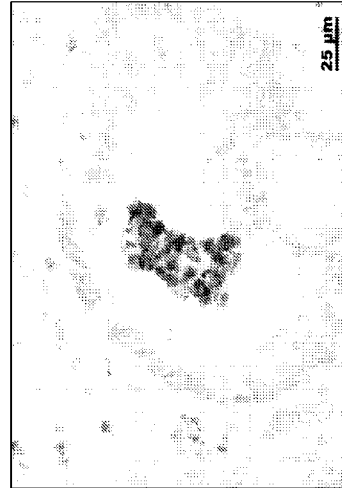
【 図 2 8 A 】



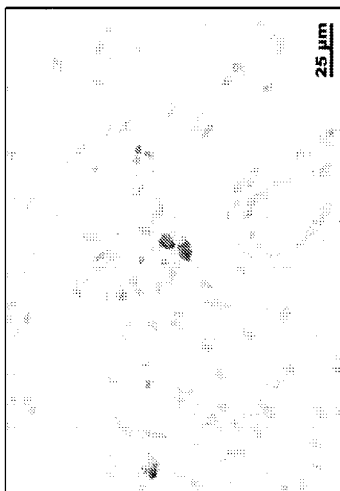
【 図 2 8 B 】



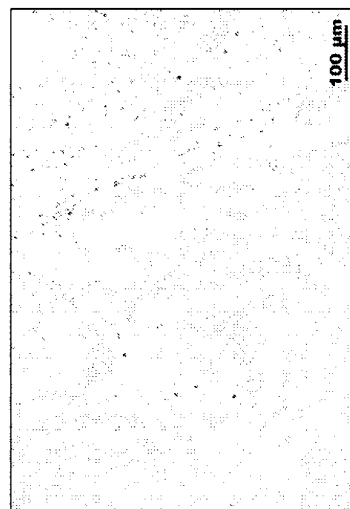
【 図 2 8 C 】



【 図 2 8 D 】



【 図 2 9 A 】



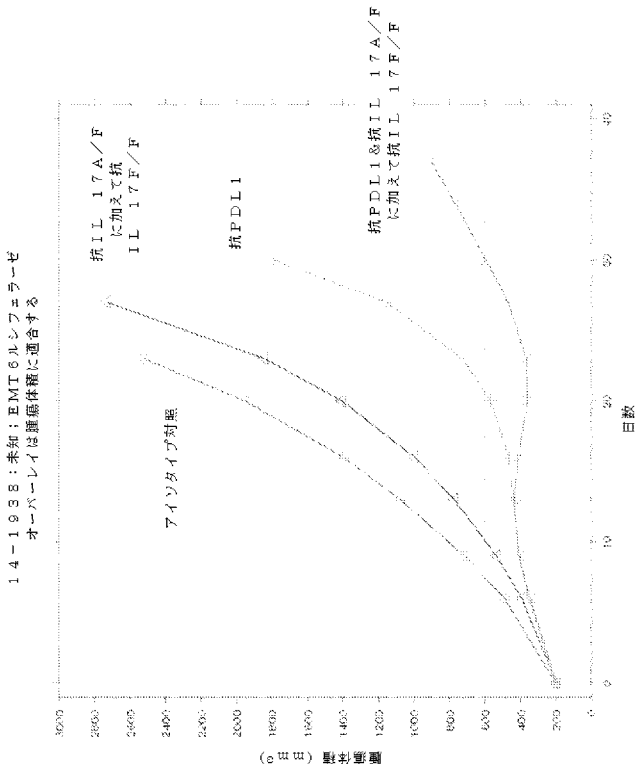
【 図 29B 】



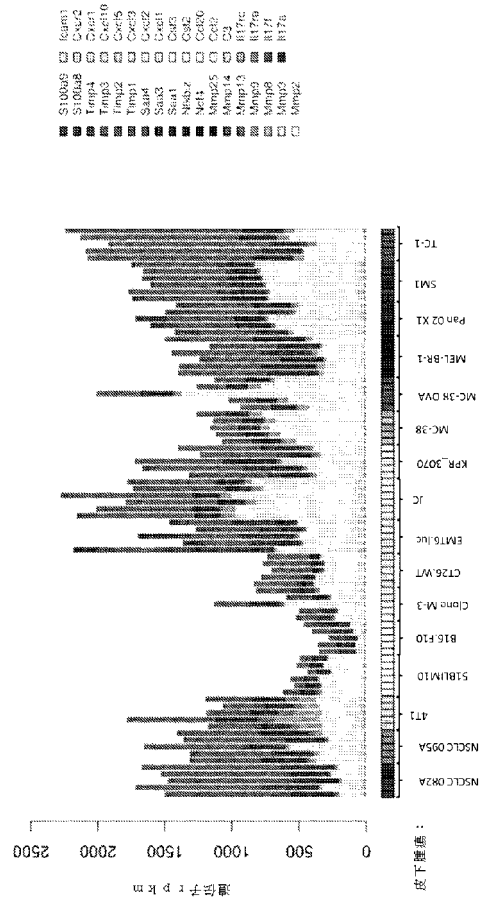
【 図 29C 】



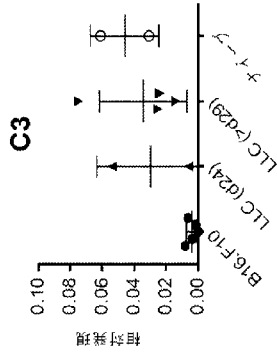
【 図 30 】



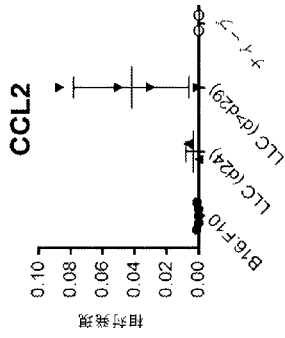
【 図 31 】



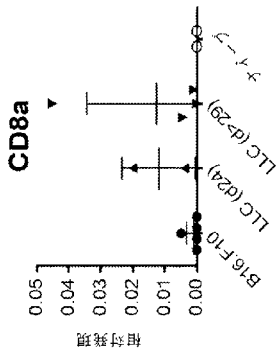
【 図 3 2 A 】



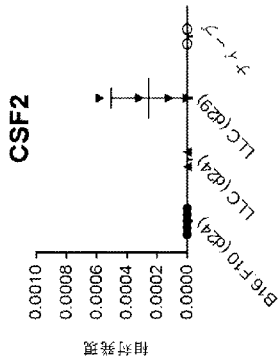
【 図 3 2 B 】



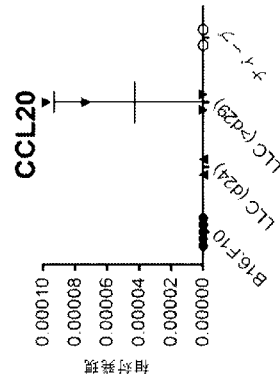
【 図 3 2 E 】



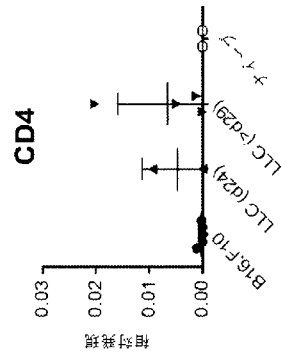
【 図 3 2 F 】



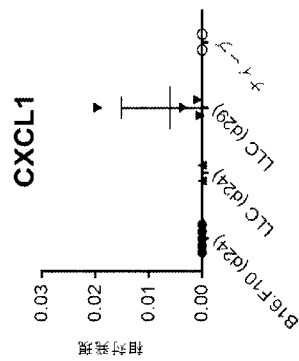
【 図 3 2 C 】



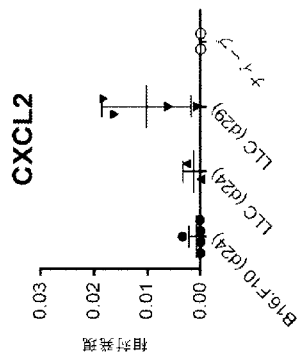
【 図 3 2 D 】



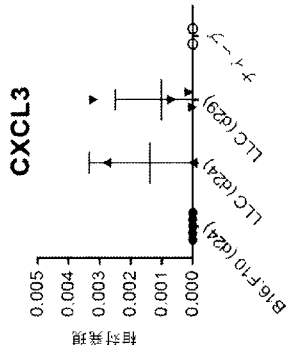
【 図 3 2 G 】



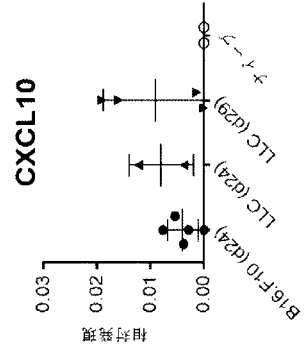
【 図 3 2 H 】



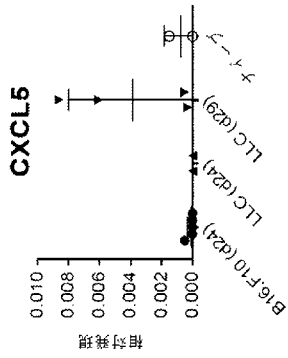
【 図 3 2 I 】



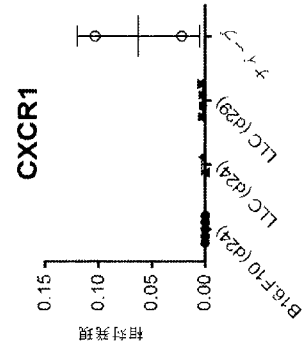
【 図 3 2 K 】



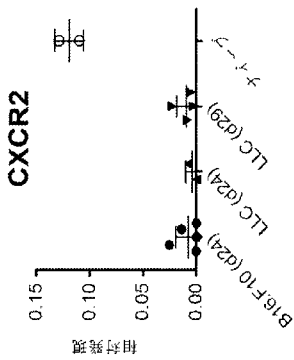
【 図 3 2 J 】



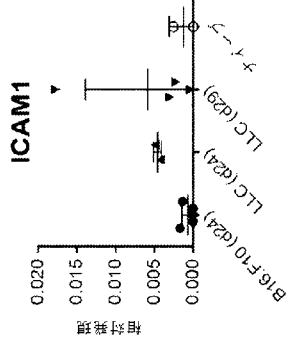
【 図 3 2 L 】



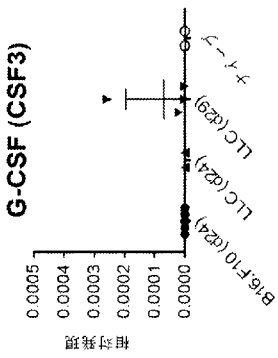
【 図 3 2 M 】



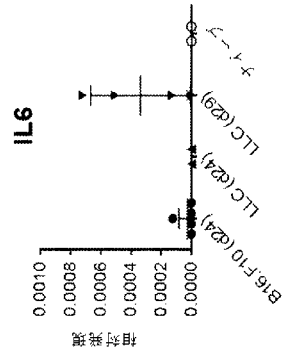
【 図 3 2 O 】



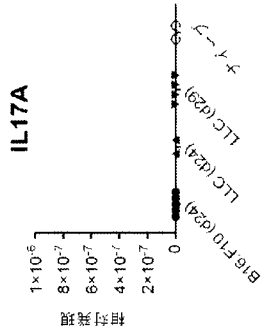
【 図 3 2 N 】



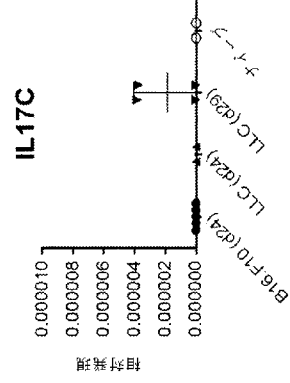
【 図 3 2 P 】



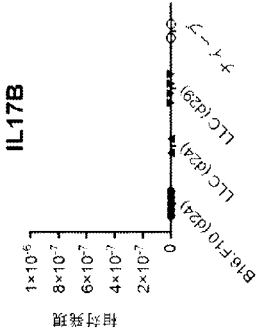
【 図 3 2 Q 】



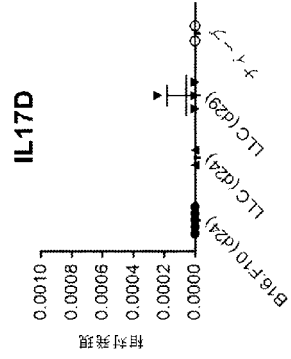
【 図 3 2 S 】



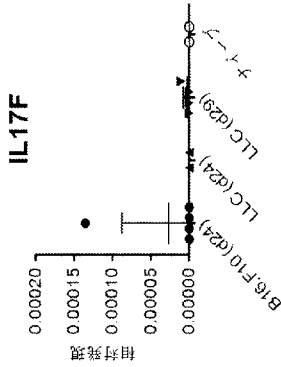
【 図 3 2 R 】



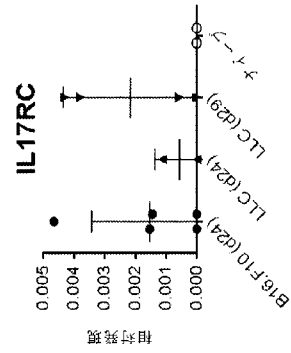
【 図 3 2 T 】



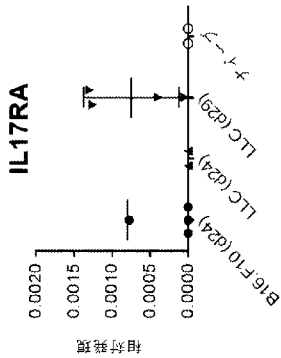
【 図 3 2 U 】



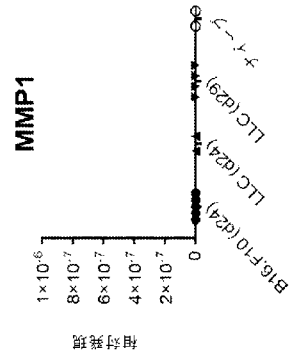
【 図 3 2 W 】



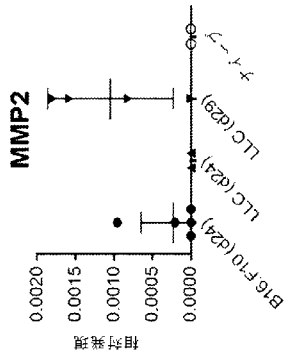
【 図 3 2 V 】



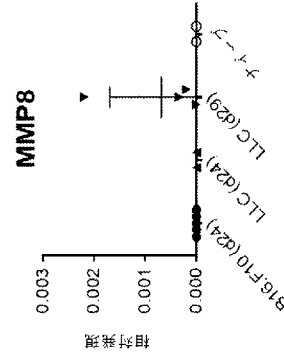
【 図 3 3 A 】



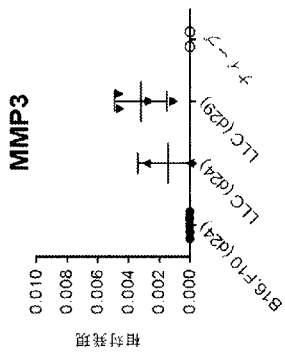
【 図 3 3 B 】



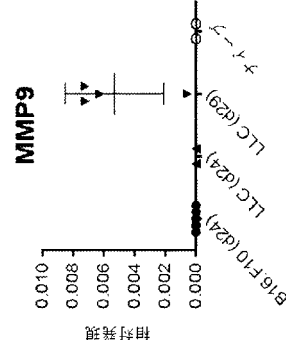
【 図 3 3 D 】



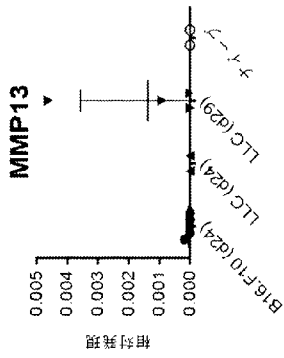
【 図 3 3 C 】



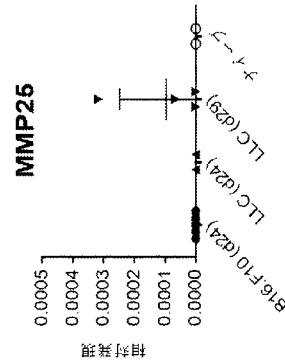
【 図 3 3 E 】



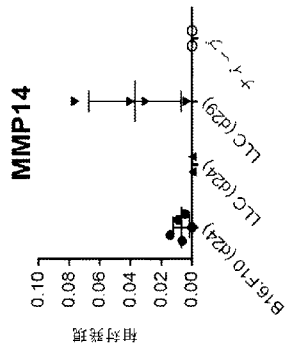
【 図 3 3 F 】



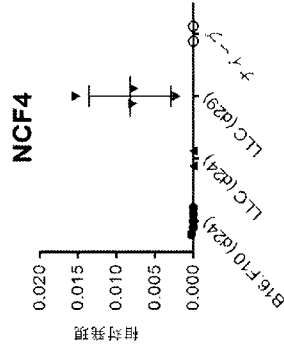
【 図 3 3 H 】



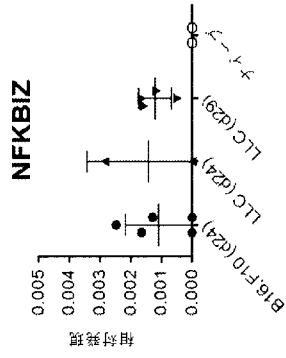
【 図 3 3 G 】



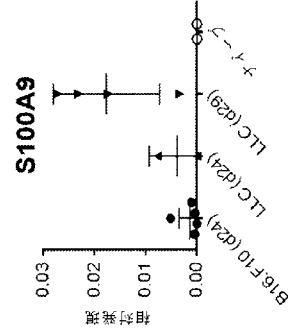
【 図 3 3 I 】



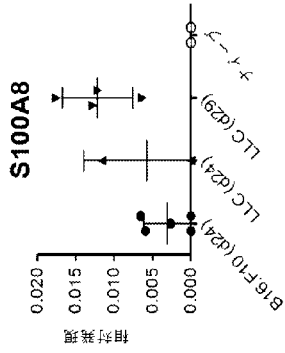
【 図 3 3 J 】



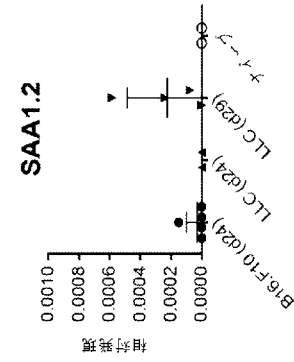
【 図 3 3 L 】



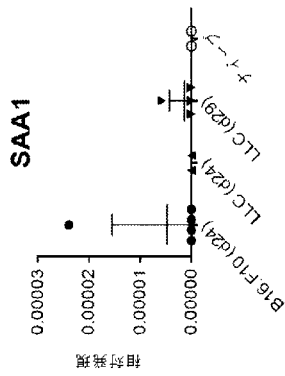
【 図 3 3 K 】



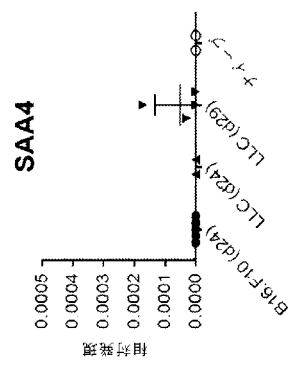
【 図 3 3 M 】



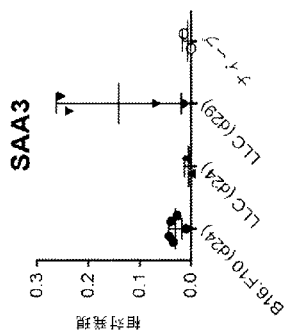
【 図 3 3 N 】



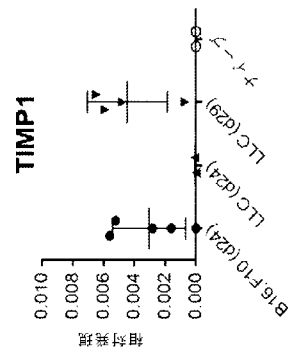
【 図 3 3 P 】



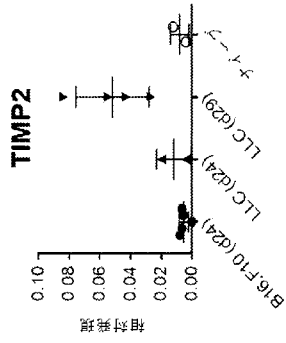
【 図 3 3 O 】



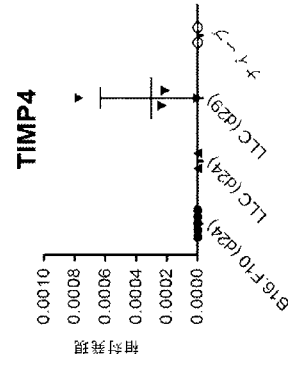
【 図 3 3 Q 】



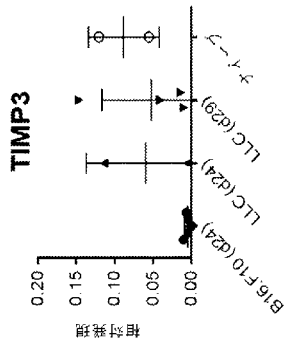
【 図 3 3 R 】



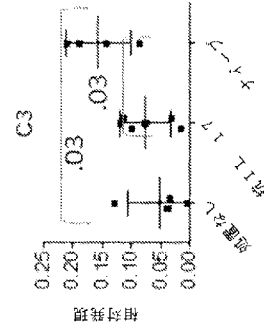
【 図 3 3 T 】



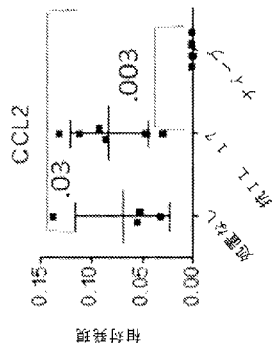
【 図 3 3 S 】



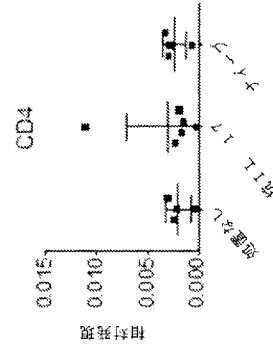
【 図 3 4 A 】



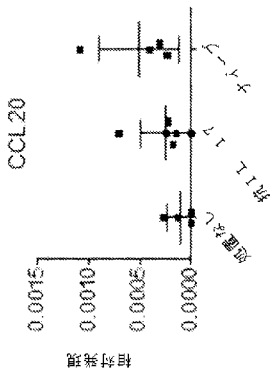
【 図 3 4 B 】



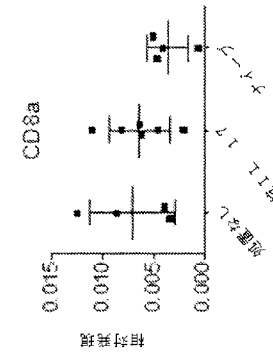
【 図 3 4 D 】



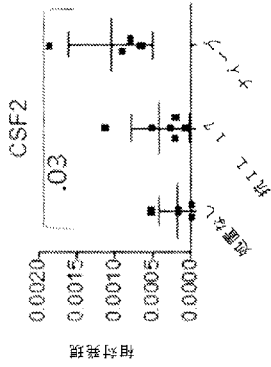
【 図 3 4 C 】



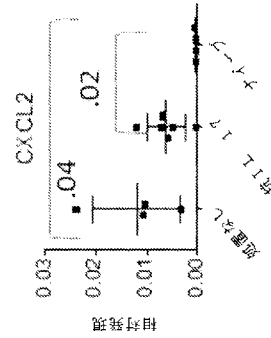
【 図 3 4 E 】



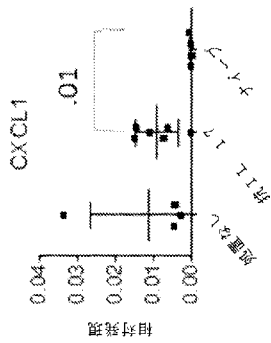
【 図 3 4 F 】



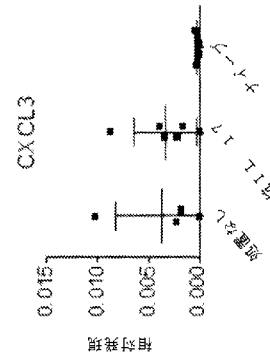
【 図 3 4 H 】



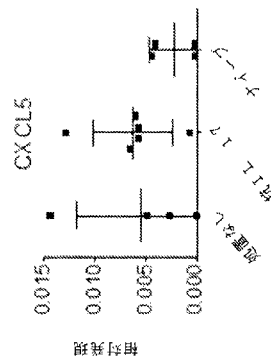
【 図 3 4 G 】



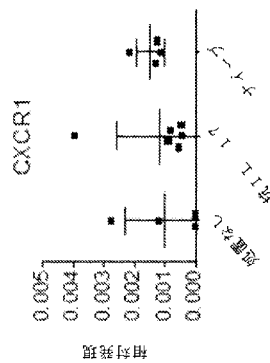
【 図 3 4 I 】



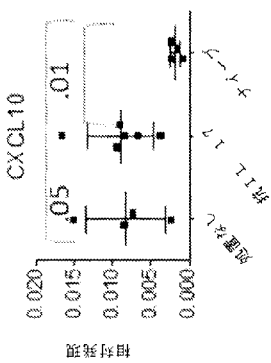
【 図 3 4 J 】



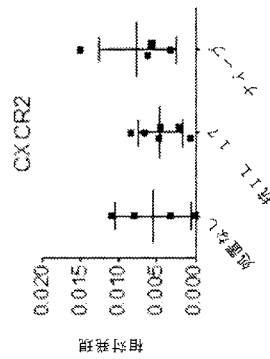
【 図 3 4 L 】



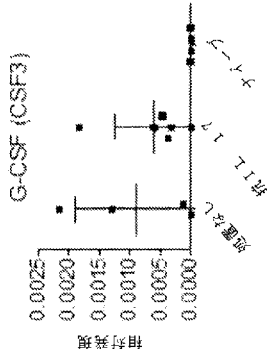
【 図 3 4 K 】



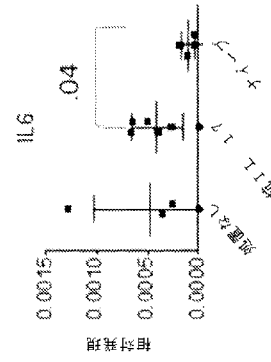
【 図 3 4 M 】



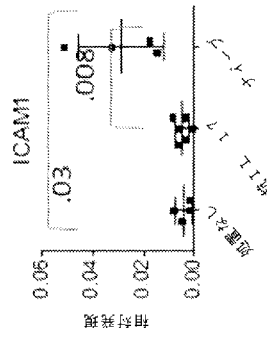
【 図 3 4 N 】



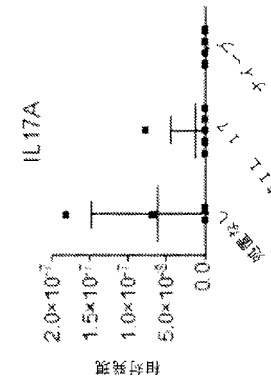
【 図 3 4 P 】



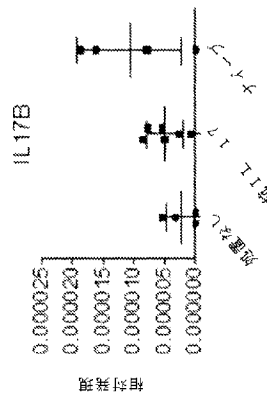
【 図 3 4 O 】



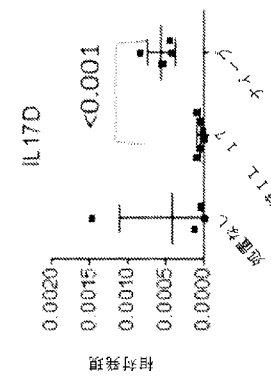
【 図 3 4 Q 】



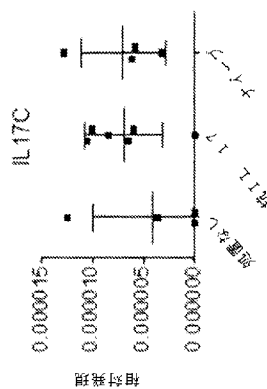
【 図 3 4 R 】



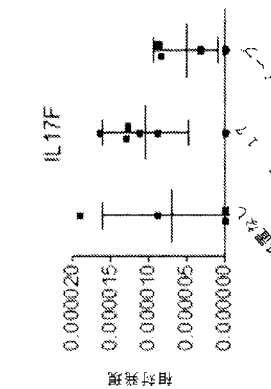
【 図 3 4 T 】



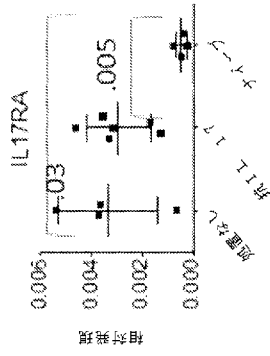
【 図 3 4 S 】



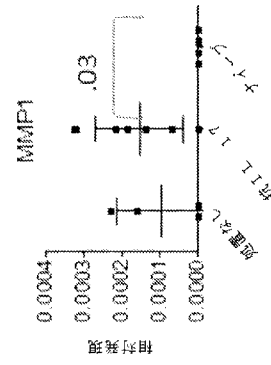
【 図 3 4 U 】



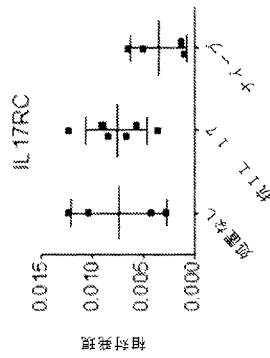
【 図 3 4 V 】



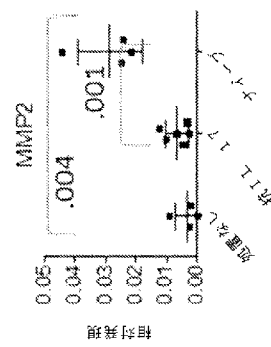
【 図 3 5 A 】



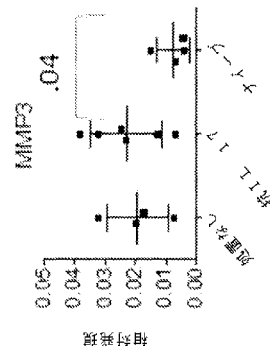
【 図 3 4 W 】



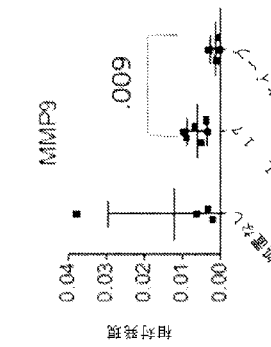
【 図 3 5 B 】



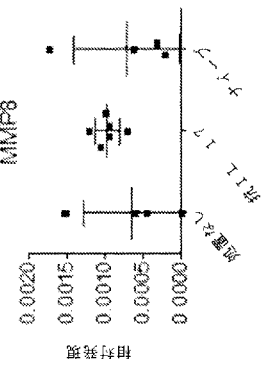
【 図 3 5 C 】



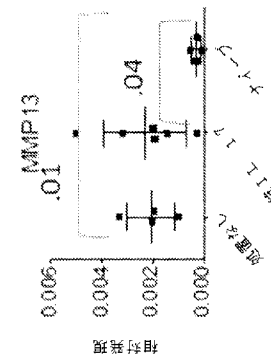
【 図 3 5 E 】



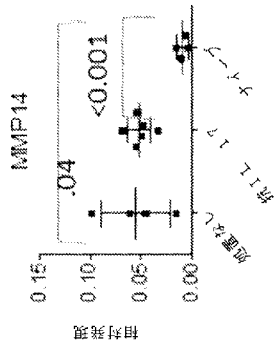
【 図 3 5 D 】



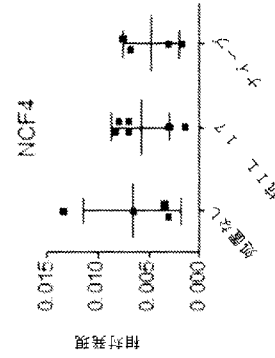
【 図 3 5 F 】



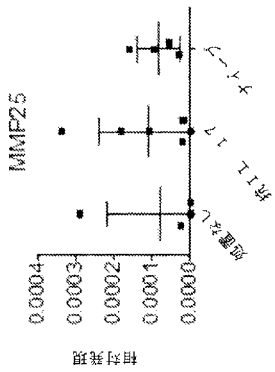
【 図 3 5 G 】



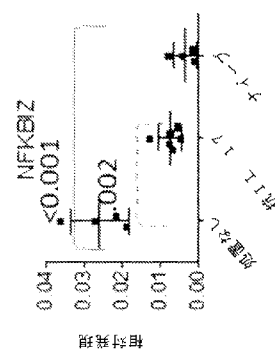
【 図 3 5 I 】



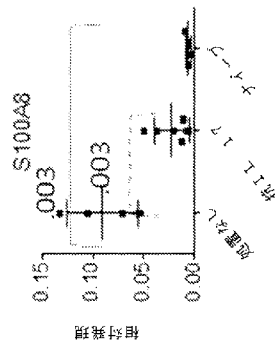
【 図 3 5 H 】



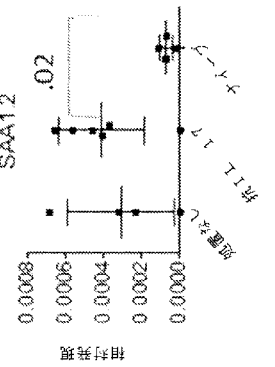
【 図 3 5 J 】



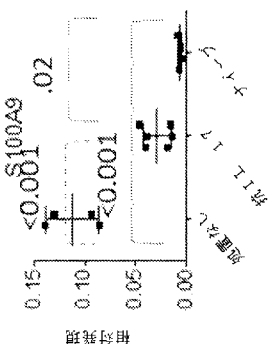
【 図 3 5 K 】



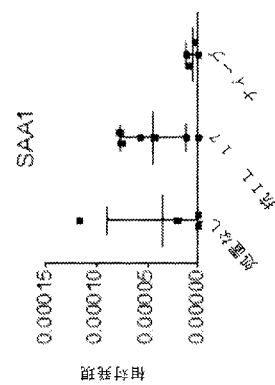
【 図 3 5 M 】



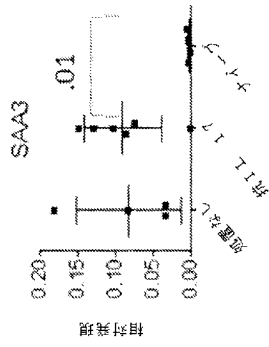
【 図 3 5 L 】



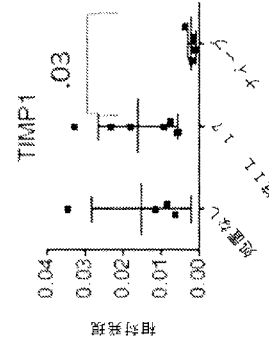
【 図 3 5 N 】



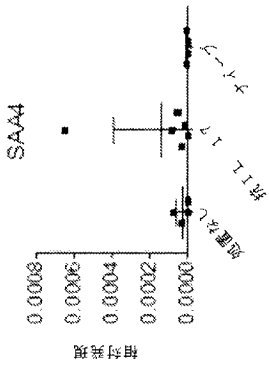
【 図 3 5 O 】



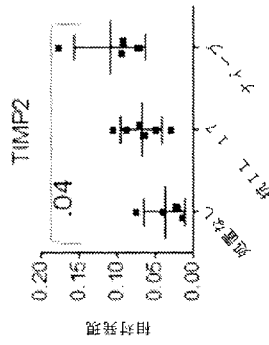
【 図 3 5 Q 】



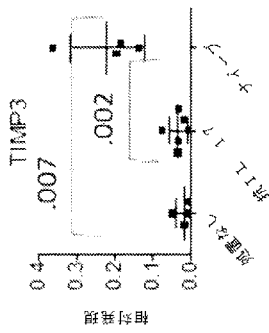
【 図 3 5 P 】



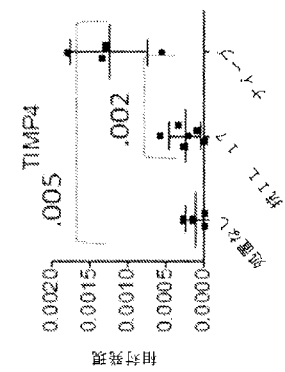
【 図 3 5 R 】



【 図 3 5 S 】



【 図 3 5 T 】



【配列表】

2017534577000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2015/050051

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07K16/24	C07K16/28	G01N33/574 A61P35/00
ADD. A61K39/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07K G01N A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	S. MUENST ET AL: "Expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) is associated with poor prognosis in human breast cancer", BREAST CANCER RESEARCH AND TREATMENT., vol. 146, no. 1, 20 May 2014 (2014-05-20), pages 15-24, XP055232651, New York, NY ISSN: 0167-6806, DOI: 10.1007/s10549-014-2988-5 e.g. abstract, last two sentences; page 16, right-hand column, last paragraph; the whole document ----- -/--	1,4-78
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
1 December 2015		08/12/2015
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Gruber, Andreas

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2015/050051

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	IWAI YOSHIKO ET AL: "Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, US, vol. 99, no. 19, 17 September 2002 (2002-09-17), pages 12293-12297, XP002398159, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/PNAS.192461099 the whole document	1-78
Y	WO 2011/141823 A2 (OREGA BIOTECH [FR]; INST NAT SANTE RECH MED [FR]; BASTID JEREMY [FR];) 17 November 2011 (2011-11-17) e.g. paragraph 400, 401, 405, 406, 407; the whole document	1-78
Y	JÉRÉMY BASTID ET AL: "Lymphocyte-derived interleukin-17A adds another brick in the wall of inflammation-induced breast carcinogenesis", ONCOIMMUNOLOGY, vol. 3, no. 4, 27 March 2014 (2014-03-27), page e28273, XP55232621, DOI: 10.4161/onci.28273 e.g. paragraph bridging pages e28273-2 and e28273-3; the whole document	2-68
A	LOPAMUDRA DAS ROY ET AL: "Systemic neutralization of IL-17A significantly reduces breast cancer associated metastasis in arthritic mice by reducing CXCL12/SDF-1 expression in the metastatic niches", BMC CANCER, BIOMED CENTRAL, LONDON, GB, vol. 14, no. 1, 27 March 2014 (2014-03-27), page 225, XP021183044, ISSN: 1471-2407, DOI: 10.1186/1471-2407-14-225 the whole document	1-78

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2015/050051

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 2011141823	A2	17-11-2011	EP 2569335 A2	20-03-2013
			US 2011293629 A1	01-12-2011
			US 2014023650 A1	23-01-2014
			WO 2011141823 A2	17-11-2011

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
G 0 1 N 33/574 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	D
C 0 7 K 16/28 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	T
	A 6 1 K 39/395	N
	G 0 1 N 33/53	M
	G 0 1 N 33/53	P
	G 0 1 N 33/574	
	C 0 7 K 16/28	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

- (72) 発明者 シアオ, ユアンユアン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080-4990, サウス サンフランシスコ, ディー
 -エヌエー ウェイ 1, シー/オー ジェネンテック, インコーポレイテッド
- (72) 発明者 カプラツィー, パトリック
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080-4990, サウス サンフランシスコ, ディー
 -エヌエー ウェイ 1, シー/オー ジェネンテック, インコーポレイテッド
- (72) 発明者 リャノグロウ, スティーヴ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080-4990, サウス サンフランシスコ, ディー
 -エヌエー ウェイ 1, シー/オー ジェネンテック, インコーポレイテッド
- (72) 発明者 ハックニー, ジェイソン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080-4990, サウス サンフランシスコ, ディー
 -エヌエー ウェイ 1, シー/オー ジェネンテック, インコーポレイテッド
- (72) 発明者 チャン, ユージーン ユイ-チョアン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080-4990, サウス サンフランシスコ, ディー
 -エヌエー ウェイ 1, シー/オー ジェネンテック, インコーポレイテッド

F ターム(参考) 4C084 AA20 MA02 MA52 MA56 MA57 MA58 MA59 MA63 MA65 MA66
 MA67 NA05 NA14 ZB261 ZC41 ZC75
 4C085 AA13 AA14 AA15 AA16 BB41 BB43 CC23 GG02 GG03 GG04
 GG05 GG06 GG08
 4H045 AA11 AA30 DA76 EA20 FA74

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2017534577A5	公开(公告)日	2018-10-25
申请号	JP2017514474	申请日	2015-09-14
[标]申请(专利权)人(译)	健泰科生物技术公司		
申请(专利权)人(译)	Genentech公司		
[标]发明人	グローガンジェーン シアオユアンユアン カプラツイーパトリック リャノグロウステイーヴ ハックニーージェイソン チャンユージェーンユイチョアン		
发明人	グローガン, ジェーン シアオ, ユアンユアン カプラツイー, パトリック リャノグロウ, ステイーヴ ハックニー, ジェイソン チャン, ユージェーン ユイ-チョアン		
IPC分类号	A61K45/06 A61P35/00 A61P43/00 A61K39/395 G01N33/53 G01N33/574 C07K16/28		
CPC分类号	A61K39/39558 A61K47/62 A61K2039/505 A61K2039/507 A61K2300/00 C07K16/244 C07K16/2827 C07K16/3053 C07K2317/33		
FI分类号	A61K45/06.ZNA A61P35/00 A61P43/00.121 A61P43/00.111 A61K39/395.E A61K39/395.D A61K39/395.T A61K39/395.N G01N33/53.M G01N33/53.P G01N33/574 C07K16/28		
F-TERM分类号	4C084/AA20 4C084/MA02 4C084/MA52 4C084/MA56 4C084/MA57 4C084/MA58 4C084/MA59 4C084/MA63 4C084/MA65 4C084/MA66 4C084/MA67 4C084/NA05 4C084/NA14 4C084/ZB261 4C084/ZC41 4C084/ZC75 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/AA15 4C085/AA16 4C085/BB41 4C085/BB43 4C085/CC23 4C085/GG02 4C085/GG03 4C085/GG04 4C085/GG05 4C085/GG06 4C085/GG08 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/DA76 4H045/EA20 4H045/FA74		
优先权	62/050745 2014-09-15 US		
其他公开文献	JP2017534577A		

摘要(译)

本公开内容提供了包括向个体施用有效量的PD-1轴结合拮抗剂和IL-17结合拮抗剂的方法。还提供了包含PD-1轴结合拮抗剂，IL-17结合拮抗剂或两者的试剂盒，以及其使用说明书。