

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】令和4年1月6日(2022.1.6)

【公表番号】特表2021-503927(P2021-503927A)

【公表日】令和3年2月15日(2021.2.15)

【年通号数】公開・登録公報2021-007

【出願番号】特願2020-529364(P2020-529364)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13 (2006.01)
 C 1 2 N 15/63 (2006.01)
 C 1 2 N 15/62 (2006.01)
 C 0 7 K 16/46 (2006.01)
 C 1 2 N 1/15 (2006.01)
 C 1 2 N 1/19 (2006.01)
 C 1 2 N 1/21 (2006.01)
 C 1 2 N 5/10 (2006.01)
 C 1 2 P 21/08 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 K 39/395 (2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 K 47/68 (2017.01)
 A 6 1 K 38/05 (2006.01)
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)
 C 0 7 K 16/28 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/13 Z N A
 C 1 2 N 15/63 Z
 C 1 2 N 15/62 Z
 C 0 7 K 16/46
 C 1 2 N 1/15
 C 1 2 N 1/19
 C 1 2 N 1/21
 C 1 2 N 5/10
 C 1 2 P 21/08
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 K 39/395 N
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 A 6 1 K 47/68
 A 6 1 K 39/395 Y
 A 6 1 K 38/05
 A 6 1 P 35/02
 A 6 1 K 39/395 D
 C 0 7 K 16/28

【手続補正書】

【提出日】令和3年11月26日(2021.11.26)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒト C D 4 7 に特異的に結合するヒト化抗体またはその抗原結合断片であって、前記抗体または抗原結合断片が軽鎖可変領域及び重鎖可変領域を含み、前記重鎖可変領域が配列番号 1 6、1 9、2 1、及び 2 3 から選択される H C D R 1、配列番号 1 7、2 0、2 2、及び 2 4 から選択される H C D R 2、ならびに配列番号 1 8 である H C D R 3 を含み、前記軽鎖可変領域が配列番号 3 1 及び 3 4 から選択される L C D R 1、配列番号 3 2 及び 3 5 から選択される L C D R 2、ならびに配列番号 3 3 及び 3 6 から選択される L C D R 3 を含み、

a) 前記重鎖可変領域が配列番号 2、3、4、5、6、7、及び 8 から選択されるアミノ酸配列への少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % または 9 9 % の同一性を有するアミノ酸配列を含み、前記軽鎖可変領域が配列番号 1 0、1 1、1 2、1 3、1 4、及び 1 5 から選択されるアミノ酸配列への少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % または 9 9 % の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、または

b) 前記重鎖可変領域が

i) 配列番号 8 8 に示されるヒト I G H V 3 - 2 3 / H J 4 フレームワークであって、K a b a t 番付に従うフレームワーク位置 H 4 4、H 4 9、H 8 2、H 8 9、H 9 1、及び H 9 4 がドナー残基である、前記ヒト I G H V 3 - 2 3 / H J 4 フレームワーク、もしくは

i i) 配列番号 8 9 に示されるヒト I G H V 3 - 4 8 / H J 4 フレームワークであって、K a b a t 番付に従うフレームワーク位置 H 4 9 がドナー残基である、前記ヒト I G H V 3 - 4 8 / H J 4 フレームワーク、もしくは

i i i) 配列番号 9 0 に示されるヒト I G H V 3 - 6 6 / H J 4 フレームワークであって、K a b a t 番付に従うフレームワーク位置 H 2 9、H 4 9、及び H 8 2 がドナー残基である、前記ヒト I G H V 3 - 6 6 / H J 4 フレームワーク、もしくは

i v) 配列番号 9 1 に示されるヒト I G H V 3 - 7 4 / H J 4 フレームワークであって、K a b a t 番付に従うフレームワーク位置 H 4 9 がドナー残基である、前記ヒト I G H V 3 - 7 4 / H J 4 フレームワーク、を含み、

前記軽鎖可変領域が、

i) 配列番号 9 2 に示されるヒト I G K V 6 - 2 1 / K J 2 フレームワークであって、K a b a t 番付に従うフレームワーク位置 L 4、L 2 1、L 6 9、及び L 8 5 がドナー残基である、前記ヒト I G K V 6 - 2 1 / K J 2 フレームワーク、もしくは

i i) 配列番号 9 3 に示されるヒト I G K V 1 - 2 7 / K J 2 フレームワークであって、K a b a t 番付に従うフレームワーク位置 L 2 1、L 4 9、及び L 6 9 がドナー残基である、前記ヒト I G K V 1 - 2 7 / K J 2 フレームワーク、を含む、

前記ヒト化抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 2】

前記抗体またはその抗原結合断片が配列番号 1 6、1 7、1 8、3 1、3 2、及び 3 3、配列番号 1 6、1 7、1 8、3 4、3 5、及び 3 3、配列番号 1 9、2 0、1 8、3 1、3 2、及び 3 3、配列番号 1 9、2 0、1 8、3 4、3 5、及び 3 3、配列番号 2 1、2 2、1 8、3 1、3 2、及び 3 3、配列番号 2 1、2 2、1 8、3 4、3 5、及び 3 3、配列番号 1 6、2 0、1 8、3 1、3 2、及び 3 3、配列番号 1 6、2 0、1 8、3 4、3 5、及び 3 3、配列番号 2 3、2 4、1 8、3 1、3 2、及び 3 3、配列番号 2 3、2 4、1 8、3 4、3 5、及び 3 3、配列番号 1 6、1 7、1 8、3 1、3 2、及び 3 6、配列番号 2 1、2 2、1 8、3 1

、 3 2、及び 3 6、 1 6、 2 0、 1 8、 3 1、 3 2、及び 3 6、ならびに配列番号 2 3、 2 4、 1 8、 3 1、 3 2、及び 3 6 から選択される H C D R 1、H C D R 2、H C D R 3、L C D R 1、L C D R 2、及び L C D R 3 を含む、請求項 1 に記載のヒト化抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 3】

ヒト C D 4 7 に特異的に結合するヒト化抗体またはその抗原結合断片であって、前記抗体または抗原結合断片が軽鎖可変領域及び重鎖可変領域を含み、前記重鎖可変領域が配列番号 2 5、2 8、及び 2 9 から選択される H C D R 1、配列番号 2 6 及び 3 0 から選択される H C D R 2、ならびに配列番号 2 7 である H C D R 3 を含み、前記軽鎖可変領域が配列番号 3 7 及び 4 0 から選択される L C D R 1、配列番号 3 8 である L C D R 2、ならびに配列番号 3 9 及び 4 1 から選択される L C D R 3 を含み、

a) 前記重鎖可変領域が配列番号 2、3、4、5、6、7、及び 8 から選択されるアミノ酸配列への少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % または 9 9 % の同一性を有するアミノ酸配列を含み、前記軽鎖可変領域が配列番号 1 0、1 1、1 2、1 3、1 4、及び 1 5 から選択されるアミノ酸配列への少なくとも 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % または 9 9 % の同一性を有するアミノ酸配列を含むか、

b) 前記重鎖可変領域が

i) 配列番号 8 8 に示されるヒト I G H V 3 - 2 3 / H J 4 フレームワークであって、K a b a t 番付に従うフレームワーク位置 H 4 4、H 4 9、H 8 2、H 8 9、H 9 1、及び H 9 4 がドナー残基である、前記ヒト I G H V 3 - 2 3 / H J 4 フレームワーク、もしくは

i i) 配列番号 8 9 に示されるヒト I G H V 3 - 4 8 / H J 4 フレームワークであって、K a b a t 番付に従うフレームワーク位置 H 4 9 がドナー残基である、前記ヒト I G H V 3 - 4 8 / H J 4 フレームワーク、もしくは

i i i) 配列番号 9 0 に示されるヒト I G H V 3 - 6 6 / H J 4 フレームワークであって、K a b a t 番付に従うフレームワーク位置 H 2 9、H 4 9、及び H 8 2 がドナー残基である、前記ヒト I G H V 3 - 6 6 / H J 4 フレームワーク、もしくは

i v) 配列番号 9 1 に示されるヒト I G H V 3 - 7 4 / H J 4 フレームワークであって、K a b a t 番付に従うフレームワーク位置 H 4 9 がドナー残基である、前記ヒト I G H V 3 - 7 4 / H J 4 フレームワーク、を含み、

前記軽鎖可変領域が、

i) 配列番号 9 2 に示されるヒト I G K V 6 - 2 1 / K J 2 フレームワークであって、K a b a t 番付に従うフレームワーク位置 L 4、L 2 1、L 6 9、及び L 8 5 がドナー残基である、前記ヒト I G K V 6 - 2 1 / K J 2 フレームワーク、もしくは

i i) 配列番号 9 3 に示されるヒト I G K V 1 - 2 7 / K J 2 フレームワークであって、K a b a t 番付に従うフレームワーク位置 L 2 1、L 4 9、及び L 6 9 がドナー残基である、前記ヒト I G K V 1 - 2 7 / K J 2 フレームワーク、を含む

前記ヒト化抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 4】

前記抗体またはその抗原結合断片が配列番号 2 5、2 6、2 7、3 7、3 8、及び 3 9、配列番号 2 5、2 6、2 7、4 0、3 8、及び 3 9、配列番号 2 5、2 6、2 7、3 7、3 8、及び 4 1、配列番号 2 8、2 6、2 7、3 7、3 8、及び 3 9、配列番号 2 8、2 6、2 7、4 0、3 8、及び 3 9、配列番号 2 8、2 6、2 7、3 7、3 8、及び 4 1、配列番号 2 9、3 0、2 7、3 7、3 8、及び 3 9、配列番号 2 9、3 0、2 7、4 0、3 8、及び 3 9、配列番号 2 9、3 0、2 7、3 7、3 8、及び 4 1、配列番号 2 9、2 6、2 7、3 7、3 8、及び 3 9、配列番号 2 9、2 6、2 7、4 0、3 8、及び 3 9、ならびに配列番号 2 9、2 6、2 7、3 7、3 8、及び 4 1 から選択される H C D R 1、H C D R 2、H C D R 3、L C D R 1、L C D R 2、及び L C D R 3 を含む、請求項 3 に記載のヒト化抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 5】

前記重鎖可変領域及び軽鎖可変領域が配列番号 2 及び 10、配列番号 3 及び 11、配列番号 3 及び 12、配列番号 3 及び 13、配列番号 3 及び 14、配列番号 4 及び 11、配列番号 4 及び 12、配列番号 4 及び 13、配列番号 4 及び 14、配列番号 5 及び 11、配列番号 5 及び 12、配列番号 5 及び 13、配列番号 5 及び 14、配列番号 6 及び 11、配列番号 6 及び 12、配列番号 6 及び 13、配列番号 6 及び 14、配列番号 7 及び 11、配列番号 7 及び 12、配列番号 7 及び 13、配列番号 7 及び 14、配列番号 8 及び 11、配列番号 8 及び 12、配列番号 8 及び 13、配列番号 8 及び 14、または配列番号 3 及び 15を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載のヒト化抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 6】

前記重鎖可変領域が配列番号 3 のアミノ酸配列を含み、前記軽鎖可変領域が配列番号 13 のアミノ酸配列を含む、請求項 5 に記載のヒト化抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 7】

前記抗体またはその抗原結合断片が、IgG1 アイソタイプのものである、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 8】

前記抗体またはその抗原結合断片が、(i) その親抗体と比較して、増強された抗体依存性細胞傷害 (ADCC) を有する、および/または (ii) その親抗体と比較して、増強された抗体依存性細胞貪食 (ADCP) を有する、および/または (iii) その親抗体と比較して、増強された補体依存性細胞傷害 (CDC) を有する、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 9】

前記抗体またはその抗原結合断片が、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv断片、ダイアボディ、1本鎖抗体、scFv断片、またはscFv-Fcである、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 10】

前記抗体またはその抗原結合断片がインビトロ及び/またはインビボでCD47発現細胞のアポトーシスを誘導する、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 11】

その親抗体と比較して、低下したコアフコシル化を有するか、またはフコシル化されていない、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 12】

前記抗体または抗原結合断片がCD47とSIRP との間の相互作用を遮断する、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項 13】

前記抗体または抗原結合断片がAb47と比較して低下した赤血球の赤血球凝集を有する、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片をコードする、核酸配列。

【請求項 15】

請求項 14 に記載の核酸を含む、発現ベクター。

【請求項 16】

請求項 14 に記載の核酸または請求項 15 に記載の発現ベクターを含む、宿主細胞。

【請求項 17】

請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片を発現する、宿主細胞。

【請求項 18】

請求項 16 または請求項 17 に記載の宿主細胞を培養することを含む、請求項 1 ~ 13

のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片を産生する方法。

【請求項 19】

前記抗体またはその抗原結合断片を単離することをさらに含む、請求項18に記載の方法。

【請求項 20】

CD47発現細胞のアポトーシスを誘導するための、請求項1～13のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片を含む組成物であって、前記細胞を前記組成物と接触させることを特徴とする、組成物。

【請求項 21】

前記細胞がインビトロにある、請求項20に記載の組成物。

【請求項 22】

前記細胞がインビボにある、請求項20に記載の組成物。

【請求項 23】

前記ヒトCD47タンパク質及び少なくとも1つのマスキングドメインに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片を含むマスクされた抗体であって、少なくとも1つのマスキングドメインが配列番号44～55、75～86、94、及び95から選択されるアミノ酸配列を含む、前記マスクされた抗体。

【請求項 24】

前記少なくとも1つのマスキングドメインが、前記少なくとも1つのマスキングドメインを有しない前記抗体またはその抗原結合断片と比較して、ヒトCD47タンパク質への前記抗体または抗原結合断片の結合親和性を低下させる、請求項23に記載のマスクされた抗体。

【請求項 25】

前記結合親和性が、前記少なくとも1つのマスキングドメインを有しない前記抗体またはその抗原結合断片と比較して、少なくとも約100倍低下する、または約200倍～約1500倍低下する、請求項24に記載のマスクされた抗体。

【請求項 26】

前記抗体またはその抗原結合断片が重鎖及び軽鎖を含み、前記重鎖が第1のマスキングドメインに連結されるか、または前記軽鎖が第2のマスキングドメインに連結されるか、または前記重鎖が第1のマスキングドメインに連結され、前記軽鎖が第2のマスキングドメインに連結される、請求項23～25のいずれか一項に記載のマスクされた抗体。

【請求項 27】

前記第1のマスキングドメインが配列番号44、46、48、50、52、54、75、77、79、81、83、85、及び94から選択されるアミノ酸配列を含み、前記第2のマスキングドメインが配列番号45、47、49、51、53、55、76、78、80、82、84、86、及び95から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項26に記載のマスクされた抗体。

【請求項 28】

前記第1のマスキングドメイン及び前記第2のマスキングドメインが、配列番号44及び45、配列番号46及び47、配列番号48及び49、配列番号50及び51、配列番号52及び53、配列番号54及び55、配列番号75及び76、配列番号77及び78、配列番号79及び80、配列番号81及び82、配列番号83及び84、配列番号85及び86、ならびに配列番号94及び95から選択されるマスキングドメインの対である、請求項27に記載のマスクされた抗体。

【請求項 29】

前記第1のマスキングドメインが前記重鎖のN末端に連結され、前記第2のマスキングドメインが前記軽鎖のN末端に連結される、請求項26～28のいずれか一項に記載のマスクされた抗体。

【請求項 30】

各マスキングドメインが、プロテアーゼ切断可能リンカーを含み、前記プロテアーゼ切

断可能リンカーを介して前記重鎖または軽鎖に連結される、請求項 23 ~ 29 のいずれか一項に記載のマスクされた抗体。

【請求項 31】

前記プロテアーゼ切断可能リンカーがマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) 切断部位を含み、必要に応じて、前記 MMP 切断部位が、MMP 2 切断部位、MMP 7 切断部位、MMP 9 切断部位及び MMP 13 切断部位から選択される、請求項 30 に記載のマスクされた抗体。

【請求項 32】

MMP による切断に続き、前記抗体またはその抗原結合断片の前記重鎖及び/または軽鎖が前記 MMP 切断部位のスタブアミノ酸レムナントを含む、請求項 31 に記載のマスクされた抗体。

【請求項 33】

前記スタブアミノ酸レムナントが前記抗体の前記 N 末端で前記配列 L R S G、S G、または V R を含む、請求項 32 に記載のマスクされた抗体。

【請求項 34】

前記抗体またはその抗原結合断片が請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片である、請求項 23 ~ 33 のいずれか一項に記載のマスクされた抗体。

【請求項 35】

第 1 のマスキングドメインに連結された、配列番号 42 のアミノ酸配列を有する重鎖及び第 2 のマスキングドメインに連結された、配列番号 43 のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、請求項 23 ~ 34 のいずれか一項に記載のマスクされた抗体。

【請求項 36】

請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片及び少なくとも 1 つのマスキングドメインを含む、マスクされた抗体。

【請求項 37】

請求項 23 ~ 36 のいずれか一項に記載のマスクされた抗体をコードする、核酸配列。

【請求項 38】

請求項 37 に記載の核酸を含む、発現ベクター。

【請求項 39】

請求項 37 に記載の核酸または請求項 38 に記載の発現ベクターを含む、宿主細胞。

【請求項 40】

請求項 23 ~ 36 のいずれか一項に記載のマスクされた抗体を発現する、宿主細胞。

【請求項 41】

請求項 39 または請求項 40 に記載の宿主細胞を培養することを含む、請求項 23 ~ 36 のいずれか一項に記載のマスクされた抗体を産生する方法。

【請求項 42】

前記マスクされた抗体を単離することをさらに含む、請求項 41 に記載の方法。

【請求項 43】

対象において CD 47 発現癌を治療するための、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片、または請求項 23 ~ 36 のいずれか一項に記載のマスクされた抗体を含む組成物。

【請求項 44】

対象において CD 47 発現癌を治療するための方法において使用するための、請求項 23 ~ 36 のいずれか一項に記載のマスクされた抗体を含む組成物であって、

a) 前記がんにおいて周囲の非がん組織に対して上昇したレベルの MMP を有するものとして対象を特定するステップであって、必要に応じて、前記 MMP が、MMP 2、MMP 7、MMP 9、及び MMP 13 からなる群から選択される、ステップと、

b) 前記対象に前記組成物を投与するステップであって、前記マスクされた抗体の各マスキングドメインがプロテアーゼ切断可能リンカーを含み、前記プロテアーゼ切断可能リンカーがマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) 切断部位を含むステップであって、

必要に応じて、前記MMP切断部位が、MMP2切断部位、MMP7切断部位、MMP9切断部位及びMMP13切断部位から選択される、ステップと、を含む、前記組成物。

【請求項45】

ステップa)が、

i)がん組織及び非がん組織を前記対象から単離することと、

ii)前記単離されたがん組織及び前記非がん組織においてMMPを検出することと、

iii)前記非がん組織に対して前記がん組織における染色の量を比較することと、を含む、請求項44に記載の組成物。

【請求項46】

対象においてCD47発現癌を治療するための方法において使用するための、請求項1～13のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片、または請求項23～36のいずれか一項に記載のマスクされた抗体を含む組成物であって、

a)CD47発現癌を有するものとして対象を特定することと、

b)前記対象に前記組成物を投与することと、を含む、前記組成物。

【請求項47】

ステップa)が、

i)がん組織を単離することと、

ii)前記単離されたがん組織においてCD47を検出することと、を含む、請求項45に記載の組成物。

【請求項48】

対象においてCD47発現癌を治療するための方法において使用するための、請求項1～13のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片、または請求項23～36のいずれか一項に記載のマスクされた抗体を含む組成物であって、

a)がん組織において非がん組織に対して上昇したレベルのマクロファージ浸潤を有するものとして対象を特定することと、

b)前記対象に前記組成物を投与することと、を含む、前記組成物。

【請求項49】

ステップa)が、

i)がん組織及び周囲の非がん組織を前記対象から単離することと、

ii)前記単離されたがん組織において及び非がん組織においてマクロファージを検出することと、

iii)前記非がん組織に対して前記がん組織における染色の量を比較することと、を含む、請求項48に記載の組成物。

【請求項50】

前記マクロファージ染色が抗CD163抗体を用いて実行される、請求項49に記載の組成物。

【請求項51】

前記CD47発現癌が血液癌または固形癌である、請求項43～50のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項52】

前記CD47発現癌が、非ホジキンリンパ腫、Bリンパ芽球性リンパ腫、B細胞慢性リンパ球性白血病/小リンパ球性リンパ腫、リヒター症候群、濾胞性リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄線維症、真性多血症、皮膚T細胞リンパ腫、意義不明のモノクローナルガンマグロブリン血症(MGUS)、骨髄異形成症候群(MDS)、免疫芽球性大細胞リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、急性骨髄性白血病(AML)、及び未分化大細胞リンパ腫から選択される、請求項43～50のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項53】

前記CD47発現癌が、肺癌、膵臓癌、乳癌、肝臓癌、卵巣癌、精巣癌、腎臓癌、膀胱癌、脊髄癌、脳癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、結腸直腸癌、肛門癌、子宮内膜癌、食道癌、胆嚢癌、消化器癌、胃癌、肉腫、頭頸部癌、黒色腫、皮膚癌、前立腺癌、下垂体癌、胃癌

、子宮癌、膣癌及び甲状腺癌から選択される、請求項43～50のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項54】

前記CD47発現癌が、肺癌、肉腫、結腸直腸癌、頭頸部癌、卵巣癌、膵臓癌、胃癌、黒色腫、及び乳癌から選択される、請求項53に記載の組成物。

【請求項55】

前記組成物が、プログラム細胞死タンパク質1(PD-1)、プログラム死リガンド1(PD-L1)、PD-L2、細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質4(CTLA-4)、T細胞免疫グロブリン及びムチンドメイン含有3(TIM-3)、リンパ球活性化遺伝子3(LAG-3)、癌胎児性抗原関連細胞接着分子1(CEACAM-1)、CEACAM-5、T細胞活性化のVドメインIg抑制因子(VISTA)、B及びTリンパ球アテニュエータ(BTLA)、Ig及びITIMドメインを有するT細胞免疫受容体(TIGIT)、白血球関連免疫グロブリン様受容体1(LAIR1)、CD160、2B4またはTIGFRのうちの一つ以上から選ばれる免疫チェックポイント分子の阻害剤と組み合わせられて投与されることを特徴とする、請求項43～54のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項56】

前記組成物がアゴニスト抗CD40抗体と組み合わせられて投与されることを特徴とし、必要に応じて、前記アゴニスト抗CD40抗体が低いフコシル化レベルを有するか、またはフコシル化されていない、請求項43～55のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項57】

前記組成物が抗体薬物複合体(ADC)と組み合わせられて投与され、前記ADCの前記抗体ががん細胞の細胞外表面上に発現されるタンパク質に特異的に結合し、前記抗体が細胞傷害性薬剤を含む薬物リンカーに複合体化されることを特徴とする、請求項43～56のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項58】

前記細胞傷害性薬剤がアウリスタチンである、請求項57に記載の組成物。

【請求項59】

前記ADCの前記抗体がvcMMAE及びmcMMAFからなる群から選択される薬物リンカーに複合体化される、請求項58に記載の組成物。

【請求項60】

前記マスクされた抗体がプロテアーゼ切断可能リンカーを含む少なくとも一つのマスクドドメインを含み、前記プロテアーゼ切断可能リンカーが腫瘍微小環境において切断される、請求項43～59のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項61】

前記腫瘍微小環境における前記プロテアーゼ切断可能リンカーの切断に続いて、前記マスクドドメインが前記抗CD47抗体またはその抗原結合断片から放出される、請求項60に記載の組成物。

【請求項62】

前記プロテアーゼ切断可能リンカーがアミノ酸配列IPVSLRSG(配列番号73)またはGPLGVR(配列番号57)を含む、請求項60または請求項61に記載の組成物。

【請求項63】

前記プロテアーゼ切断可能リンカーがMMP切断部位を含み、必要に応じて、前記MMP切断部位が、MMP2切断部位、MMP7切断部位、MMP9切断部位及びMMP13切断部位からなる群から選択される、請求項60～62のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項64】

前記腫瘍微小環境における切断に続いて、前記放出された抗CD47抗体またはその抗原結合断片がCD47に対する前記マスクされた抗体の前記親和性よりも少なくとも約100倍、または200～1500倍強力な親和性でCD47に結合する、請求60～63

のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 65】

前記抗CD47抗体もしくはその抗原結合断片または前記マスクされた抗体の前記抗CD47抗体もしくはその抗原結合断片がその親抗CD47抗体と比較してインビトロで低下した赤血球凝集を呈し、必要に応じて、前記親抗体がAb47である、請求項43～64のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 66】

前記抗CD47抗体またはマスクされた抗体の投与が前記対象における赤血球凝集を誘導しない、請求項43～65のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 67】

前記抗CD47抗体またはマスクされた抗体がインビトロ及び/またはインビボでCD47発現細胞のアポトーシスを誘導し、必要に応じて、前記CD47発現細胞ががん細胞である、請求項43～66のいずれか一項に記載の組成物。