

【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】平成30年11月22日(2018.11.22)

【公表番号】特表2017-536099(P2017-536099A)

【公表日】平成29年12月7日(2017.12.7)

【年通号数】公開・登録公報2017-047

【出願番号】特願2017-519875(P2017-519875)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(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 0 7 K	16/46	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/00	(2006.01)
C 0 7 K	16/18	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
C 1 2 P	21/08	
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 0 7 K	16/46	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	31/00	
A 6 1 K	39/395	G
C 0 7 K	16/18	

【手続補正書】

【提出日】平成30年10月12日(2018.10.12)

【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】

(i) 配列番号1のV H C D R 1アミノ酸配列、配列番号2のV H C D R 2アミノ酸配列および配列番号3のV H C D R 3アミノ酸配列を含む重鎖可変領域(V H)、ならびに配列番号9のV L C D R 1アミノ酸配列、配列番号10のV L C D R 2アミノ酸配列およ

び配列番号 11 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 ( V L ) ;  
 ( i i ) 配列番号 4 の V H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 5 の V H C D R 2 アミノ酸配列、および配列番号 3 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む V H ; ならびに配列番号 12 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 13 の V L C D R 2 アミノ酸配列、および配列番号 14 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む V L ;

( i i i ) 配列番号 195 の V H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 2 の V H C D R 2 アミノ酸配列、および配列番号 3 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む V H ; ならびに配列番号 9 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 10 の V L C D R 2 アミノ酸配列、および配列番号 11 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む V L ; または

( i v ) 配列番号 195 の V H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 5 の V H C D R 2 アミノ酸配列、および配列番号 3 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む V H ; ならびに配列番号 12 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 13 の V L C D R 2 アミノ酸配列、および配列番号 14 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む V L

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

【請求項 2】

配列番号 124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152もしくは154のいずれかのアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 90 % 同一であるアミノ酸配列、または配列番号 124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152もしくは154のいずれかのアミノ酸配列と比較して 2 個以下のアミノ酸置換、挿入もしくは欠失を有するアミノ酸配列を含む少なくとも 1 個、2 個、3 個、または 4 個のフレームワーク ( FW ) 領域を含む重鎖可変領域 ; および / または

配列番号 156、158、160、162、164、166、168、170、172、174、176、178、180、182、184、または 186 のいずれかのアミノ酸配列、またはそれと少なくとも 90 % 同一であるアミノ酸配列、または配列番号 156、158、160、162、164、166、168、170、172、174、176、178、180、182、184、または 186 のいずれかのアミノ酸配列と比較して 2 個以下のアミノ酸置換、挿入もしくは欠失を有するアミノ酸配列を含む少なくとも 1 個、2 個、3 個、または 4 個のフレームワーク領域を含む軽鎖可変領域

を有する、請求項 1 に記載の抗体分子。

【請求項 3】

配列番号 18、30、38、46、50、54、62、70、または 78 のアミノ酸配列、または配列番号 18、30、38、46、50、54、62、70 または 78 のいずれかと少なくとも 85 % 同一であるアミノ酸配列を含む V H ; および / または配列番号 22、26、34、42、58、66、74、82、または 86 のアミノ酸配列、または配列番号 22、26、34、42、58、66、74、82、または 86 のいずれかと少なくとも 85 % 同一であるアミノ酸配列を含む V L

を含む、請求項 1 または 2 に記載の抗体分子。

【請求項 4】

配列番号 18、配列番号 30、配列番号 38、配列番号 46、配列番号 50、配列番号 54、配列番号 62、配列番号 70、または配列番号 78 から選択されるアミノ酸配列を含む V H ; および / または

配列番号 22、配列番号 26、配列番号 34、配列番号 42、配列番号 58、配列番号 66、配列番号 74、配列番号 82、または配列番号 86 から選択されるアミノ酸配列を含む V L

を含む、請求項 1 - 3 のいずれか一項に記載の抗体分子。

【請求項 5】

配列番号 20、配列番号 32、配列番号 40、配列番号 48、配列番号 52、配列番号

56、配列番号64、配列番号72、配列番号80、配列番号91、配列番号96、または配列番号197から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖；および／または配列番号24、配列番号28、配列番号36、配列番号44、配列番号60、配列番号68、配列番号76、配列番号84、または配列番号88から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項1-4のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項6】

- (a) 配列番号18のアミノ酸配列を含むVHおよび配列番号22のアミノ酸配列を含むVL；
- (b) 配列番号18のアミノ酸配列を含むVHおよび配列番号22のアミノ酸配列を含むVL；
- (c) 配列番号18のアミノ酸配列を含むVHおよび配列番号26のアミノ酸配列を含むVL；
- (d) 配列番号18のアミノ酸配列を含むVHおよび配列番号86のアミノ酸配列を含むVL；
- (e) 配列番号30のアミノ酸配列を含むVHおよび配列番号34のアミノ酸配列を含むVL；
- (f) 配列番号30のアミノ酸配列を含むVHおよび配列番号66のアミノ酸配列を含むVL；
- (g) 配列番号38のアミノ酸配列を含むVHおよび配列番号42のアミノ酸配列を含むVL；
- (h) 配列番号38のアミノ酸配列を含むVHおよび配列番号74のアミノ酸配列を含むVL；
- (i) 配列番号46のアミノ酸配列を含むVHおよび配列番号42のアミノ酸配列を含むVL；
- (j) 配列番号50のアミノ酸配列を含むVHおよび配列番号42のアミノ酸配列を含むVL；
- (k) 配列番号50のアミノ酸配列を含むVHおよび配列番号22のアミノ酸配列を含むVL；
- (l) 配列番号50のアミノ酸配列を含むVHおよび配列番号86のアミノ酸配列を含むVL；
- (m) 配列番号54のアミノ酸配列を含むVHおよび配列番号58のアミノ酸配列を含むVL；
- (n) 配列番号54のアミノ酸配列を含むVHおよび配列番号86のアミノ酸配列を含むVL；
- (o) 配列番号62のアミノ酸配列を含むVHおよび配列番号66のアミノ酸配列を含むVL；
- (p) 配列番号62のアミノ酸配列を含むVHおよび配列番号86のアミノ酸配列を含むVL；
- (q) 配列番号70のアミノ酸配列を含むVHおよび配列番号66のアミノ酸配列を含むVL；または
- (r) 配列番号78のアミノ酸配列を含むVHおよび配列番号82のアミノ酸配列を含むVL

を含む、請求項1-3のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項7】

- (a) 配列番号20のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号24のアミノ酸配列を含む軽鎖；
- (b) 配列番号20のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号28のアミノ酸配列を含む軽鎖；
- (c) 配列番号20のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号88のアミノ酸配列を含む軽鎖；

( d ) 配列番号 32 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 36 のアミノ酸配列を含む軽鎖；

( e ) 配列番号 32 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 68 のアミノ酸配列を含む軽鎖；

( f ) 配列番号 40 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 44 のアミノ酸配列を含む軽鎖；

( g ) 配列番号 40 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 76 のアミノ酸配列を含む軽鎖；

( h ) 配列番号 48 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 44 のアミノ酸配列を含む軽鎖；

( i ) 配列番号 52 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 44 のアミノ酸配列を含む軽鎖；

( j ) 配列番号 52 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 24 のアミノ酸配列を含む軽鎖；

( k ) 配列番号 52 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 88 のアミノ酸配列を含む軽鎖；

( l ) 配列番号 56 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 60 のアミノ酸配列を含む軽鎖；

( m ) 配列番号 56 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 88 のアミノ酸配列を含む軽鎖；

( n ) 配列番号 64 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 68 のアミノ酸配列を含む軽鎖；

( o ) 配列番号 64 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 88 のアミノ酸配列を含む軽鎖；

( p ) 配列番号 72 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 68 のアミノ酸配列を含む軽鎖；

( q ) 配列番号 80 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 84 のアミノ酸配列を含む軽鎖；

( r ) 配列番号 197 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 36 のアミノ酸配列を含む軽鎖；

( s ) 配列番号 91 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 44 のアミノ酸配列を含む軽鎖；

( t ) 配列番号 96 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 68 のアミノ酸配列を含む軽鎖；

( u ) 配列番号 247 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 84 のアミノ酸配列を含む軽鎖；または

( v ) 配列番号 260 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 44 のアミノ酸配列を含む軽鎖

を含む、請求項 1 - 3 のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項 8】

Fab、Fab'2、Fv または単鎖 Fv 断片 (scFv) である；または IgG1、IgG2、IgG3、または IgG4 の重鎖定常領域、および / またはカッパーまたはラムダの軽鎖定常領域を含む

、請求項 1 - 7 のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項 9】

( a ) EUナンバリングによるヒト IgG4 重鎖定常領域の 228 位に突然変異を有するヒト IgG4 重鎖定常領域、およびカッパー軽鎖定常領域

( b ) EUナンバリングによるヒト IgG4 重鎖定常領域の 228 位にセリンからプロリンへの突然変異を有するヒト IgG4 重鎖定常領域、およびカッパー軽鎖定常領域；

( c ) EUナンバリングによるヒト IgG1 重鎖定常領域の 297 位にアスパラギンから

アラニンへの突然変異を有するヒト Ig G 1 重鎖定常領域、およびカッパー軽鎖定常領域  
;

(d) EUナンバリングによるヒト Ig G 1 重鎖定常領域の 265 位にアスパラギン酸からアラニンへの突然変異、および EUナンバリングによるヒト Ig G 1 重鎖定常領域の 329 位にプロリンからアラニンへの突然変異を有するヒト Ig G 1 重鎖定常領域、ならびにカッパー軽鎖定常領域；または

(e) EUナンバリングによるヒト Ig G 1 重鎖定常領域の 234 位にロイシンからアラニンへの突然変異および EUナンバリングによるヒト Ig G 1 重鎖定常領域の 235 位にロイシンからアラニンへの突然変異を有するヒト Ig G 1 重鎖定常領域、ならびにカッパー軽鎖定常領域

を含む、請求項 8 に記載の抗体分子。

【請求項 10】

(a) 約 0.2 nM 未満の解離定数 (K<sub>D</sub>) でヒト PD-L1 に結合することができる  
;

(b) PD-L1 の細胞外ドメインに結合する；

(c) PD-L1 への PD-1 の結合またはその両方を低下させることができる；および  
/ または

(d) 抗原特異的 T 細胞応答を増強することができる

請求項 1 - 9 のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項 11】

抗体分子が、ヒト化抗体分子、および / または単一特異性抗体分子もしくは二重特異性抗体分子である、請求項 1 - 10 のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項 12】

PD-L1 に対する第 1 の結合特異性、および TIM-3、LAG-3、CEACAM (例えば、CEACAM-1 および / または CEACAM-5)、PD-1 または PD-L2 に対する第 2 の結合特異性を有する；および / または抗体の抗原結合性断片、半抗体 (half antibody)、または半抗体の抗原結合性断片を含む、

請求項 1 - 1 に記載の抗体分子。

【請求項 13】

請求項 1 - 12 のいずれかに記載の単離された抗体分子、および薬学的に許容される担体、賦形剤または安定剤を含む医薬組成物。

【請求項 14】

請求項 1 - 12 のいずれかに記載の抗体分子の抗体重鎖または軽鎖可変領域をコードする単離された核酸。

【請求項 15】

重鎖 CDR1 ~ 3 および / または軽鎖 CDR1 ~ 3 をコードする単離された核酸であって、配列番号 104 - 123、205 - 214、245、または 246 のヌクレオチド配列を含む核酸。

【請求項 16】

重鎖可変ドメインをコードするヌクレオチド配列であって、ヌクレオチド配列が配列番号 19、31、39、47、51、55、63、71、79、90、95、100、196、または 201 のいずれかを含む、または配列番号 19、31、39、47、51、55、63、71、79、90、95、100、196、または 201 のいずれかと少なくとも 85 % 同一であるヌクレオチド配列；および / または

軽鎖可変ドメインをコードするヌクレオチド配列であって、ヌクレオチド配列が配列番号 23、27、35、43、59、67、75、83、87、93、98、102、199、または 203 のいずれかを含む、または配列番号 23、27、35、43、59、67、75、83、87、93、98、102、199、または 203 のいずれかと少なくとも 85 % 同一であるヌクレオチド配列をさらに含む、請求項 15 に記載の核酸。

【請求項 17】

重鎖をコードするヌクレオチド配列であって、ヌクレオチド配列が配列番号 2 1、3 3、4 1、4 9、5 3、5 7、6 5、7 3、8 1、9 2、9 7、1 0 1、1 9 8、または 2 0 2 のいずれかを含む、または配列番号 2 1、3 3、4 1、4 9、5 3、5 7、6 5、7 3、8 1、9 2、9 7、1 0 1、1 9 8、または 2 0 2 のいずれかと少なくとも 8 5 % 同一であるヌクレオチド配列；および／または

軽鎖をコードするヌクレオチド配列であって、ヌクレオチド配列が配列番号 2 5、2 9、3 7、4 5、6 1、6 9、7 7、8 5、8 9、9 4、9 9、1 0 3、2 0 0、または 2 0 4 のいずれかを含む、または配列番号 2 5、2 9、3 7、4 5、6 1、6 9、7 7、8 5、8 9、9 4、9 9、1 0 3、2 0 0、または 2 0 4 のいずれかと少なくとも 8 5 % 同一であるヌクレオチド配列

をさらに含む、請求項 1 6 に記載の核酸。

【請求項 1 8】

請求項 1 4 - 1 7 のいずれかに記載の核酸を含む発現ベクター。

【請求項 1 9】

請求項 1 4 - 1 7 のいずれかに記載の核酸を含む宿主細胞。

【請求項 2 0】

遺伝子発現に適した条件下で、請求項 1 9 に記載の宿主細胞を培養することを含む、抗体分子またはその断片を產生する方法。

【請求項 2 1】

( i ) 抗体分子およびポリペプチドの相互作用が生じる条件下で、請求項 1 - 1 2 のいずれかに記載の単離された抗体分子と試料または対象（および適宜参照試料または対象）とを接触させることと、( i i ) 抗体分子および試料または対象（および適宜参照試料または対象）の間の複合体の形成を検出することとを含む、生物学的試料における P D - L 1 を検出する方法。

【請求項 2 2】

対象におけるがんまたは感染性疾患を処置するための医薬の製造における、請求項 1 - 1 2 のいずれかに記載の抗体分子または請求項 1 3 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 2 3】

対象におけるがんまたは感染性疾患の処置における使用のための、請求項 1 - 1 2 のいずれかに記載の抗体分子、または請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

がんが固形腫瘍、肺がん、皮膚がん、腎臓がん、肝臓がん、前立腺がん、乳がん、結腸直腸がん、胃がん、膵臓がん、甲状腺がん、脳がん、子宮がん、鼻咽頭がん、頭頸部がん、卵巣がん、子宮内膜がん、内分泌がん、膀胱がん、尿路上皮がん、もしくは血液学的がん、またはがんの転移性病変から選択され、適宜：

( a ) 肺がんが、非小細胞肺がん（ N S C L C ）、肺腺癌、肺扁平上皮がん、または小細胞肺がんから選択され、適宜 N S C L C が、 K R A S 突然変異を含み；

( b ) 皮膚がんが、メラノーマまたはメルケル細胞癌であり、適宜メラノーマが、進行性メラノーマ、切除不能メラノーマ、転移性メラノーマ、 B R A F 突然変異を有するメラノーマ、 N R A S 突然変異を有するメラノーマ、皮膚メラノーマ、または眼球内メラノーマから選択される；

( c ) 腎臓がんが腎臓細胞癌（ R C C ）、転移性腎臓細胞癌、または腎明細胞癌（ C C R C C ）から選択される；

( d ) 血液学的がんが、リンパ腫、骨髄腫、または白血病から選択される；

( e ) 脳がんが、神経膠芽腫である；

( f ) 乳がんが、トリプルネガティブ乳がんである；

( g ) 肝臓がんが、肝細胞癌；または

( h ) がんが、 M S I - h i g h ( 高度マイクロサテライト不安定性による ) がんである

、

請求項 2 2 に記載の使用、または請求項 2 3 に記載の使用のための抗体分子または医薬組

成物。

【請求項 25】

抗体分子または医薬組成物が、第2の治療剤または手技と組み合わせて使用され、適宜、第2の治療剤または手技が、化学療法、標的化抗がん療法、腫瘍溶解薬、細胞傷害剤、免疫に基づく療法、サイトカイン、外科的手技、放射線手技、共刺激性分子の活性化因子、阻害性分子の阻害剤、ワクチンまたは細胞免疫療法のうち1種または複数から選択され、

適宜、抗体分子が：

(a) GITR、OX40、CD2、CD27、CD5、ICAM-1、LFA-1 (CD11a / CD18)、ICOS (CD278)、4-1BB (CD137)、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKP80、CD160、B7-H3 または CD83リガンドのうち1種または複数から選択される共刺激性分子のアゴニスト；または

(b) PD-L1、PD-L2、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、CEACAM-1、CEACAM-5、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4 または TGF-R のうち1種または複数から選択される免疫チェックポイント分子の阻害剤と組み合わせて投与される、

請求項22または24に記載の使用、または請求項23または24に記載の使用のための抗体分子または医薬組成物。

【請求項 26】

抗体分子または医薬組成物が：

(a) 例えば、甲状腺がん、非小細胞肺がん、トリプルネガティブ乳がん、子宮内膜がん、子宮がん、またはリンパ腫を処置する、PD-1の阻害剤、ここで適宜、PD-1の阻害剤が抗PD-1抗体分子であり、またはニボルマブ、ペムブロリズマブ、ピジリズマブ、AMP-224、またはAMP514から選択される；

(b) 例えば、NSCLC、メラノーマ、RCC、または血液学的がんを処置する、LAG-3の阻害剤、ここで適宜、LAG-3の阻害剤が抗LAG-3抗体分子である；

(c) 例えば、メラノーマまたは腎臓細胞癌を処置する、TIM-3の阻害剤、ここで適宜、TIM-3の阻害剤が、抗TIM-3抗体分子である；または

(d) 例えば、非小細胞肺がんを処置する、GITRのアゴニスト、ここで適宜、GITRのアゴニストが、抗GITR抗体分子またはGITR融合タンパク質である

(e) 例えば、固体腫瘍を処置する、インターロイキン、ここで適宜、インターロイキンがIL-15である；

(f) 例えば、トリプルネガティブ乳がん、NSCLC、または結腸直腸がんを処置する、MEK阻害剤、ここで適宜、MEK阻害剤が、ARRY-142886、G02442104 (GSK1120212)、RDEA436、RDEA119 / BAY 869766、AS703026、G00039805 (AZD-6244またはセルメチニブ)、BIX 02188、BIX 02189、CI-1040 (PD-184352)、PD0325901、PD98059、U0126、GDC-0973 (Methanoneまたは[3,4-ジフルオロ-2-[2-フルオロ-4-ヨードフェニル]アミノ]フェニル) [3-ヒドロキシ-3-(25)-2-ピペリジニル-1-アセチジニル]-)、G-38963、G02443714 (AS703206)、またはこれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和化合物から選択される；

(g) 例えば、肝細胞癌を処置する、FGFR阻害剤；

(h) 肺がんを処置する、化学療法、ここで適宜、化学療法が、白金ダブレット療法である；

(i) 肺がんを処置する、インドールアミン-ピロール2,3-ジオキシゲナーゼ (IDO) 阻害剤、ここで適宜、IDO阻害剤はINC B24360である；

(j) 肺がんまたはメラノーマを処置する、CTLA-4の阻害剤、ここで適宜、CTLA-4の阻害剤が、抗CTLA-4抗体 (例えば、イピリムマブ) またはCTLA-4の

可溶性リガンドであり、

適宜、抗体分子または医薬組成物がB R A F阻害剤、例えば、ベムラフェニブまたはダブルフェニブと組み合わせてさらに使用される；

( k )がんワクチン、例えば、樹状細胞腎臓癌 ( D C - R C C )ワクチン；

( 1 )腎臓がんを処置する、免疫に基づく療法、標的化薬剤、V E G Fチロシンキナーゼ阻害剤、R N A i阻害剤、またはV E G Fシグナル伝達の下流メディエータの阻害剤のうち1種または複数、ここで適宜：

( i )免疫に基づく療法が、インターロイキン-2またはインターフェロン- $\alpha$ を含み；

( i i )標的化薬剤が、V E G F阻害剤、例えば、抗V E G F抗体であり；

( i i i )V E G Fチロシンキナーゼ阻害剤が、スニチニブ、ソラフェニブ、アキシチニブ、またはパゾパニブから選択される；

( i v )V E G Fシグナル伝達の下流メディエータの阻害剤が、ラパマイシンの哺乳動物標的 ( m T O R )の阻害剤、例えば、テムシロリムスである；

( m )メラノーマ、結腸直腸がん、非小細胞肺がん、卵巣がん、乳がん、前立腺がん、腎臓がん、血液学的がん、または腎臓細胞癌を処置する、オキサリプラチン、ロイコボリン、または5-FUのうち1種、2種または全種；または

( n )腎臓がんを処置する、チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、アキシチニブ）のうち1種または複数と組み合わせて使用される。

請求項22、24または25のいずれかに記載の使用、または請求項23-25のいずれかに記載の使用のための抗体分子または医薬組成物。

#### 【請求項27】

対象が：

( a )P D - L 1を発現するがん；

( b )P D - L 1、C D 8、I F N - $\alpha$ のうち1種、2種または全種についてポジティブであるがん；

( c )P D - L 1、C D 8およびI F N - $\alpha$ についてトリプルポジティブであるがん；または

( d )腫瘍浸潤性リンパ球 ( T I L ) ポジティブであるがん

のうち1種または複数を有する、または有するとして同定される、請求項22または24-26のいずれかに記載の使用、または請求項23-26のいずれかに記載の使用のための抗体分子または医薬組成物。

#### 【請求項28】

抗体分子または医薬組成物が、約1-30mg/kgの用量、例えば、約1-5mg/kgの用量で投与され、適宜、抗体分子または医薬組成物が、1週間に1回から2、3または4週間に1回投与される、請求項22または24-27のいずれかに記載の使用、または請求項23-27のいずれかに記載の使用のための抗体分子または医薬組成物。

#### 【請求項29】

抗体分子または医薬組成物が：

1)タンパク質キナーゼC ( P K C )阻害剤；2)熱ショックタンパク質90 ( H S P 90 )阻害剤；3)ホスホイノシチド3-キナーゼ ( P I 3 K ) および/またはラパマイシンの標的 ( m T O R )の阻害剤；4)チトクロムP 4 5 0の阻害剤（例えば、C Y P 1 7阻害剤または17アルファ-ヒドロキシラーゼ/C 1 7 - 2 0リアーゼ阻害剤）；5)鉄キレート化剤；6)アロマターゼ阻害剤；7)p 5 3の阻害剤、例えば、p 5 3 / M d m 2相互作用の阻害剤；8)アポトーシスインデューサー；9)血管新生阻害剤；10)アルドステロンシターゼ阻害剤；11)スムーズンド ( S M O )受容体阻害剤；12)プロラクチン受容体 ( P R L R )阻害剤；13)W n tシグナル伝達阻害剤；14)C D K 4 / 6阻害剤；15)線維芽細胞増殖因子受容体2 ( F G F R 2 ) / 線維芽細胞増殖因子受容体4 ( F G F R 4 )阻害剤；16)マクロファージコロニー刺激因子 ( M - C S F )の阻害剤；17)c - K I T、ヒスタミン放出、F 1 t 3 ( 例えば、F L K 2 / S T K 1 )またはP K Cのうち1種もしくは複数の阻害剤；18)V E G F R - 2 ( 例えば、F L

K - 1 / K D R ) 、 P D G F R ベータ、 c - K I T または R a f キナーゼ C のうち 1 種もしくは複数の阻害剤； 19 ) ソマトスタチンアゴニストおよび / または成長ホルモン放出阻害剤； 20 ) 未分化リンパ腫キナーゼ ( A L K ) 阻害剤； 21 ) インスリン様増殖因子 1 受容体 ( I G F - 1 R ) 阻害剤； 22 ) P - 糖タンパク質 1 阻害剤； 23 ) 血管内皮増殖因子受容体 ( V E G F R ) 阻害剤； 24 ) B C R - A B L キナーゼ阻害剤； 25 ) F G F R 阻害剤； 26 ) C Y P 1 1 B 2 の阻害剤； 27 ) H D M 2 阻害剤、 例えば、 H D M 2 - p 5 3 相互作用の阻害剤； 28 ) チロシンキナーゼの阻害剤； 29 ) c - M E T の阻害剤； 30 ) J A K の阻害剤； 31 ) D A C の阻害剤； 32 ) 1 1 - ヒドロキシラーゼの阻害剤； 33 ) I A P の阻害剤； 34 ) P I M キナーゼの阻害剤； 35 ) P o r c u p i n e の阻害剤； 36 ) B R A F 、 例えば、 B R A F V 6 0 0 E もしくは野生型 B R A F の阻害剤； 37 ) H E R 3 の阻害剤； 38 ) M E K の阻害剤； または 39 ) 脂質キナーゼの阻害剤

のうち 1 種または複数と組み合わせて使用される、請求項 22 または 24 - 28 のいずれかに記載の使用、または請求項 23 - 28 のいずれかに記載の使用のための抗体分子または医薬組成物。

#### 【請求項 30】

抗体分子または医薬組成物が、表 6 に記載される化合物 A 1 - A 5 1 のうち 1 種または複数と組み合わせて使用される、請求項 22 または 24 - 29 のいずれかに記載の使用、または請求項 23 - 29 のいずれかに記載の使用のための抗体分子または医薬組成物。

#### 【請求項 31】

治療剤が、次のカテゴリー ( i ) ~ ( i i i ) :

( i ) S T I N G アゴニスト、 T L R アゴニスト、 A 2 A R アンタゴニスト、 腫瘍溶解性ウイルス、 T I M - 3 モジュレーター、 血管内皮増殖因子受容体 ( V E G F R ) 阻害剤、 c - M e t 阻害剤、 T G F b 阻害剤、 I D O / T D O 阻害剤、 ワクチンまたは二重もしくは三重特異性細胞係合因子、 またはこれらの組合せのうち 1 種または複数から選択される腫瘍抗原提示を増強する薬剤、

( i i ) ( 適宜 ) G I T R アゴニスト、 P D - 1 阻害剤、 P D - L 1 阻害剤、 I A P の阻害剤 ( アポトーシスタンパク質の阻害剤 ) 、 E G F R ( 上皮増殖因子受容体 ) の阻害剤、 ラバマイシンの標的 ( m T O R ) の阻害剤、 I L - 1 5 もしくはその変異体、 C T L A - 4 阻害剤、 C D 3 および腫瘍抗原に結合する二重特異性抗体分子、 C D 4 0 アゴニスト、 O X 4 0 アゴニストまたは C D 2 7 アゴニスト、 またはこれらの組合せのうち 1 種または複数から選択されるエフェクター細胞応答を増強する薬剤、 あるいは

( i i i ) 請求項 1 - 1 2 のいずれかに記載の抗 P D - L 1 抗体分子、 および適宜、 G I T R アゴニスト、 P D - 1 、 L A G - 3 、 T I M - 3 もしくは C T L A - 4 のうち 1 種または複数から選択される免疫チェックポイント分子の阻害剤、 C S F - 1 / 1 R 阻害剤、 I L - 1 7 阻害剤、 I L - 1 阻害剤、 C X C R 2 阻害剤、 P I 3 K もしくは P I 3 K の阻害剤 ) 、 ( v i i ) B A F F - R 阻害剤、 M A L T - 1 / B T K 阻害剤、 J A K 阻害剤、 C R T H 2 阻害剤、 V E G F R 阻害剤、 I L - 1 5 もしくはその変異体、 C T L A - 4 阻害剤、 I D O / T D O 阻害剤、 A 2 A R アンタゴニスト、 T G F b 阻害剤または P F K F B 3 阻害剤、 またはこれらの組合せのうち 1 種または複数から選択される腫瘍免疫抑制を減少させる薬剤

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

#### 【請求項 32】

治療剤が、次のカテゴリー ( i ) ~ ( i i i ) :

( i ) S T I N G アゴニスト、 T L R アゴニスト、 A 2 A R アンタゴニスト、 腫瘍溶解性ウイルス、 T I M - 3 モジュレーター、 血管内皮増殖因子受容体 ( V E G F R ) 阻害剤、 c - M e t 阻害剤、 T G F b 阻害剤、 I D O / T D O 阻害剤、 ワクチンまたは二重もしくは三重特異性細胞係合因子、 またはこれらの組合せのうち 1 種または複数から選択される腫瘍抗原提示を増強する薬剤；

( i i ) ( 適宜 ) G I T R アゴニスト、 P D - 1 阻害剤、 P D - L 1 阻害剤、 I A P の阻害剤 ( アポトーシスタンパク質の阻害剤 ) , E G F R ( 上皮増殖因子受容体 ) の阻害剤、ラパマイシンの標的 ( m T O R ) の阻害剤、 I L - 1 5 もしくはその変異体、 C T L A - 4 阻害剤、 C D 3 および腫瘍抗原に結合する二重特異性抗体分子、 C D 4 0 アゴニスト、 O X 4 0 アゴニストまたは C D 2 7 アゴニスト、またはこれらの組合せのうち 1 種または複数から選択されるエフェクター細胞応答を増強する薬剤 ; あるいは

( i i i ) 請求項 1 - 1 2 のいずれかに記載の抗 P D - L 1 抗体分子、および、適宜、 G I T R アゴニスト、 P D - 1 、 L A G - 3 、 T I M - 3 または C T L A - 4 のうち 1 種または複数から選択される免疫チェックポイント分子の阻害剤、 C S F - 1 / 1 R 阻害剤、 I L - 1 7 阻害剤、 I L - 1 阻害剤、 C X C R 2 阻害剤、 P I 3 K または P I 3 K の阻害剤 ) 、 ( v i i ) B A F F - R 阻害剤、 M A L T - 1 / B T K 阻害剤、 J A K 阻害剤、 C R T H 2 阻害剤、 V E G F R 阻害剤、 I L - 1 5 またはそれらの変異体、 C T L A - 4 阻害剤、 I D O / T D O 阻害剤、 A 2 A R アンタゴニスト、 T G F b 阻害剤、または P F K F B 3 阻害剤、またはそれらの組合せのうち 1 種または複数から選ばれる腫瘍免疫抑制を減少させる薬剤 :

のうち 2 種または全種から選択される、対象におけるがんの処置における使用のための 2 または 3 種以上の治療剤の組合せ。