

【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3部門第2区分

【発行日】令和4年4月18日(2022.4.18)

【国際公開番号】WO2019/197903

【公表番号】特表2021-521274(P2021-521274A)

【公表日】令和3年8月26日(2021.8.26)

【出願番号】特願2021-504589(P2021-504589)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 P 11/00(2006.01)

A 6 1 P 1/18(2006.01)

A 6 1 K 45/00(2006.01)

A 6 1 K 31/44(2006.01)

A 6 1 K 31/357(2006.01)

A 6 1 K 31/4025(2006.01)

A 6 1 K 31/53(2006.01)

A 6 1 K 38/16(2006.01)

C 0 7 K 16/24(2006.01)

10

20

【F I】

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 35/00 Z N A

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 39/395 U

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 1/18

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/44

A 6 1 K 31/357

A 6 1 K 31/4025

A 6 1 K 31/53

A 6 1 K 38/16

C 0 7 K 16/24

30

【手続補正書】

【提出日】令和4年4月8日(2022.4.8)

【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】

個体のがんを治療するための医薬組成物であって、白血球抑制因子(LIF)結合抗体を有効成分として含み；PD-1、PDL-1、もしくはPDL-2シグナル伝達阻害剤をさらなる有効成分として含む、又はPD-1、PDL-1、もしくはPDL-2シグナル伝達阻害剤と組み合わせて投与され；LIF結合抗体が、

40

50

- a) 配列番号 2 に記載されるアミノ酸配列を含む、免疫グロブリン重鎖相補性決定領域 1 (VH - CDR 1) ;
- b) 配列番号 5 に記載されるアミノ酸配列を含む、免疫グロブリン重鎖相補性決定領域 2 (VH - CDR 2) ;
- c) 配列番号 6 に記載されるアミノ酸配列を含む、免疫グロブリン重鎖相補性決定領域 3 (VH - CDR 3) ;
- d) 配列番号 10 に記載されるアミノ酸配列を含む、免疫グロブリン軽鎖相補性決定領域 1 (VL - CDR 1) ;
- e) 配列番号 12 に記載されるアミノ酸配列を含む、免疫グロブリン軽鎖相補性決定領域 2 (VL - CDR 2) ; 及び
- f) 配列番号 13 に記載されるアミノ酸配列を含む、免疫グロブリン軽鎖相補性決定領域 3 (VL - CDR 3)
- を含む、医薬組成物。

【請求項 2】

前記 L I F 結合抗体と、前記 P D - 1、P D L - 1、又は P D L - 2 シグナル伝達阻害剤とが、別個の製剤中で前記個体に投与される、請求項 1 に記載の 医薬組成物。

【請求項 3】

前記 L I F 結合抗体と、前記 P D - 1、P D L - 1、又は P D L - 2 シグナル伝達阻害剤とが、同一製剤中で前記個体に投与される、請求項 1 に記載の 医薬組成物。

【請求項 4】

前記 P D - 1、P D L - 1、又は P D L - 2 シグナル伝達阻害剤が前記個体に投与される前に、前記 L I F 結合抗体が前記個体に投与される、請求項 1 又は 2 に記載の 医薬組成物。

【請求項 5】

前記 L I F 結合抗体が前記個体に投与される前に、前記 P D - 1、P D L - 1、又は P D L - 2 シグナル伝達阻害剤が前記個体に投与される、請求項 1 又は 2 に記載の 医薬組成物。

【請求項 6】

前記 L I F 結合抗体が前記個体に投与されるのと同時に、前記 P D - 1、P D L - 1、又は P D L - 2 シグナル伝達阻害剤が前記個体に投与される、請求項 1 又は 2 に記載の 医薬組成物。

【請求項 7】

前記 L I F 結合抗体がヒト化されている、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

【請求項 8】

前記 L I F 結合抗体が、配列番号 42 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90% 同一であるアミノ酸配列を含む、免疫グロブリン重鎖可変領域 (VH) と、配列番号 46 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 90% 同一である、免疫グロブリン軽鎖可変領域 (VL) とを含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

【請求項 9】

前記 VH 配列が、配列番号 42 に記載されるアミノ酸配列と同一であり、前記 VL 配列が、配列番号 46 に記載されるアミノ酸配列と同一である、請求項 8 に記載の 医薬組成物。

【請求項 10】

前記がんが、進行性固形腫瘍、神経膠芽腫、胃がん、皮膚がん、前立腺がん、膵臓がん、膵管腺がん、乳がん、精巣がん、甲状腺がん、頭頸部がん、肝臓がん、腎臓がん、食道がん、卵巣がん、結腸がん、肺がん、非小細胞肺がん、リンパ腫、軟部組織がん、又はそれらの任意の組み合わせを含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の 医薬組成物。

【請求項 11】

前記がんが、非小細胞肺がんを含む、請求項 10 に記載の 医薬組成物。

【請求項 12】

10

20

30

40

50

前記がんが、膵管腺がんを含む、請求項 1 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

前記がんが、以前にチェックポイント阻害剤で不成功裏に治療されたことがある、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

前記がんが、以前に L I F 結合抗体で不成功裏に治療されたことがある、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

前記チェックポイント阻害剤が、P D - 1、P D L - 1、又は P D L - 2 シグナル伝達阻害剤である、請求項 1 3 又は 1 4 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 1 6】

前記医薬組成物に含まれる、または前記医薬組成物と組み合わせて投与される P D - 1、P D L - 1、又は P D L - 2 シグナル伝達阻害剤が、P D - 1 に結合する抗体又はその断片である、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

前記 P D - 1 に結合する抗体が、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、A M P - 5 1 4、チスレリズマブ、スパルタリズマブ、又はその P D - 1 結合断片を含む、請求項 1 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

前記医薬組成物に含まれる、または前記医薬組成物と組み合わせて投与される P D - 1、P D L - 1、又は P D L - 2 シグナル伝達阻害剤が、P D L - 1 又は P D L - 2 に結合する抗体又はその断片である、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 1 9】

前記 P D L - 1 又は P D L - 2 に結合する抗体が、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、B M S - 9 3 6 5 5 9、又は F A Z 0 5 3、又はその P D L - 1 又は P D L - 2 結合断片を含む、請求項 1 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

前記 P D L - 1 又は P D L - 2 に結合する抗体が P D L - 1 に結合する抗体であり、前記 P D L - 1 に結合する抗体が、デュルバルマブ、又はその P D L - 1 結合断片を含む、請求項 1 9 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 2 1】

前記医薬組成物に含まれる、または前記医薬組成物と組み合わせて投与される P D - 1、P D L 1、又は P D L - 2 シグナル伝達阻害剤が、P D - 1、P D L - 1、又は P D L - 2 の小分子阻害剤を含む、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

P D - 1、P D L - 1、又は P D L - 2 の前記小分子阻害剤が、N - { 2 - [({ 2 - メトキシ - 6 - [(2 - メチル [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) メトキシ] ピリジン - 3 - イル } メチル) アミノ] エチル } アセトアミド (B M S 2 0 2) ; (2 - ((3 - シアノベンジル) オキシ) - 4 - ((3 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ダイオキシ - 6 - イル) - 2 - メチルベンジル) オキシ) - 5 - メチルベンジル) - D - セリン塩酸塩 ; (2 R , 4 R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - ((3 - シアノベンジル) オキシ) - 4 - ((3 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ダイオキシ - 6 - イル) - 2 - メチルベンジル) オキシ) ベンジル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 ; 3 - (4 , 6 - ジクロロ - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) - 1 - フェニルインドール ; 3 - (4 , 6 - ジクロロ - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) - 1 - フェニル - 1 h - インドール ; L - - グルタミン、N 2 , N 6 - ビス (L - セリル - L - アスパラギニル - L - スレオニル - L - セリル - L - - グルタミル - L - セリル - L - フェニルアラニル) - L - リシル - L - フェニルアラニル - L - アルギニル - L - バリル - L - スレオニル - L - グルタミニル - L - ロイシル - L - アラニル - L - プロリル - L - リシル - L - アラニル - L - グルタミニル - L - イソロイシル - L - リシル ; (2 S) - 1

40

50

- [[2 , 6 - ジメトキシ - 4 - [(2 - メチル [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル)
メトキシ] フェニル] メチル] - 2 - ピペリジンカルボン酸 ; グリシンアミド、N - (2
- メルカプトアセチル) - L - フェニルアラニル - N - メチル - L - アラニル - L - アス
パラギニル - L - プロリル - L - ヒスチジル - L - ロイシル - N - メチルグリシル - L -
トリプトフィル - L - セリル - L - トリプトフィル - N - メチル - L - ノルロイシル - N
- メチル - L - ノルロイシル - L - アルギニル - L - システイニル - 、環式 (1 1 4)
- チオエーテル ; 又はそれらの誘導体又は類似体の 1 つ又は複数を含む、請求項 2.1 に記
載の医薬組成物。

【 手 続 補 正 2 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

【 補 正 対 象 項 目 名 】 0 2 3 5

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

【 0 2 3 5 】

本明細書に記載される発明の特定の実施形態をさらに記載する。

[項 1]

個体のがんを治療するための、PD - 1、PDL - 1、又はPDL - 2シグナル伝達阻
害剤と組み合わせた、白血病抑制因子 (L I F) 結合抗体の使用であって、L I F 結合抗
体が、

a) 配列番号 1 ~ 3 のいずれか 1 つに記載されるアミノ酸配列を含む、免疫グロブリン
重鎖相補性決定領域 1 (V H - C D R 1) ;

b) 配列番号 4 又は 5 のいずれか 1 つに記載されるアミノ酸配列を含む、免疫グロブリン
重鎖相補性決定領域 2 (V H - C D R 2) ;

c) 配列番号 6 ~ 8 のいずれか 1 つに記載されるアミノ酸配列を含む、免疫グロブリン
重鎖相補性決定領域 3 (V H - C D R 3) ;

d) 配列番号 9 又は 1 0 のいずれか 1 つに記載されるアミノ酸配列を含む、免疫グロブ
リン軽鎖相補性決定領域 1 (V L - C D R 1) ;

e) 配列番号 1 1 又は 1 2 のいずれか 1 つに記載されるアミノ酸配列を含む、免疫グロ
ブリン軽鎖相補性決定領域 2 (V L - C D R 2) ; 及び

f) 配列番号 1 3 に記載されるアミノ酸配列を含む、免疫グロブリン軽鎖相補性決定領
域 3 (V L - C D R 3)

を含む、使用。

[項 2]

前記 L I F 結合抗体が、

a) 配列番号 1 に記載されるアミノ酸配列を含む、免疫グロブリン重鎖相補性決定領域
1 (V H - C D R 1) ;

b) 配列番号 4 に記載されるアミノ酸配列を含む、免疫グロブリン重鎖相補性決定領域
2 (V H - C D R 2) ;

c) 配列番号 6 に記載されるアミノ酸配列を含む、免疫グロブリン重鎖相補性決定領域
3 (V H - C D R 3) ;

d) 配列番号 9 に記載されるアミノ酸配列を含む、免疫グロブリン軽鎖相補性決定領域
1 (V L - C D R 1) ;

e) 配列番号 1 1 に記載されるアミノ酸配列を含む、免疫グロブリン軽鎖相補性決定領
域 2 (V L - C D R 2) ; 及び

f) 配列番号 1 3 に記載されるアミノ酸配列を含む、免疫グロブリン軽鎖相補性決定領
域 3 (V L - C D R 3)

を含む、上記項 1 に記載の使用。

[項 3]

前記 L I F 結合抗体が、

a) 配列番号 3 に記載されるアミノ酸配列を含む、免疫グロブリン重鎖相補性決定領域

10

20

30

40

50

1 (V H - C D R 1) ;

b) 配列番号 5 に記載されるアミノ酸配列を含む、免疫グロブリン重鎖相補性決定領域 2 (V H - C D R 2) ;

c) 配列番号 7 に記載されるアミノ酸配列を含む、免疫グロブリン重鎖相補性決定領域 3 (V H - C D R 3) ;

d) 配列番号 1 0 に記載されるアミノ酸配列を含む、免疫グロブリン軽鎖相補性決定領域 1 (V L - C D R 1) ;

e) 配列番号 1 2 に記載されるアミノ酸配列を含む、免疫グロブリン軽鎖相補性決定領域 2 (V L - C D R 2) ; 及び

f) 配列番号 1 3 に記載されるアミノ酸配列を含む、免疫グロブリン軽鎖相補性決定領域 3 (V L - C D R 3)

を含む、上記項 1 に記載の使用。

[項 4]

前記 L I F 結合抗体と、前記 P D - 1、P D L - 1、又は P D L - 2 シグナル伝達阻害剤とが、別個の製剤中で前記個体に投与される、上記項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の使用。

[項 5]

前記 L I F 結合抗体と、及び前記 P D - 1、P D L - 1、又は P D L - 2 シグナル伝達阻害剤とが、同一製剤中で前記個体に投与される、上記項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の使用。

[項 6]

前記 P D - 1、P D L - 1、又は P D L - 2 シグナル伝達阻害剤が前記個体に投与される前に、前記 L I F 結合抗体が前記個体に投与される、上記項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の使用。

[項 7]

前記 L I F 結合抗体が前記個体に投与される前に、前記 P D - 1、P D L - 1、又は P D L - 2 シグナル伝達阻害剤が前記個体に投与される、上記項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の使用。

[項 8]

前記 L I F 結合抗体が前記個体に投与されるのと同時に、前記 P D - 1、P D L - 1、又は P D L - 2 シグナル伝達阻害剤が前記個体に投与される、上記項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の使用。

[項 9]

前記 L I F 結合抗体がヒト化されている、上記項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の使用。

[項 1 0]

前記 L I F 結合抗体が、配列番号 4 2 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む、免疫グロブリン重鎖可変領域 (V H) と、配列番号 4 6 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 9 0 % 同一である、免疫グロブリン軽鎖可変領域 (V L) とを含む、上記項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の使用。

[項 1 1]

前記 V H 配列が、配列番号 4 2 に記載されるアミノ酸配列と同一であり、前記 V L 配列が、配列番号 4 6 に記載されるアミノ酸配列と同一である、上記項 1 0 に記載の使用。

[項 1 2]

前記がんが、進行性固形腫瘍、神経膠芽腫、胃がん、皮膚がん、前立腺がん、膵臓がん、膵管腺がん、乳がん、精巣がん、甲状腺がん、頭頸部がん、肝臓がん、腎臓がん、食道がん、卵巣がん、結腸がん、肺がん、非小細胞肺がん、リンパ腫、軟部組織がん、又はそれらの任意の組み合わせを含む、上記項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の使用。

[項 1 3]

前記がんが、非小細胞肺がんを含む、上記項 1 2 に記載の使用。

[項 1 4]

10

20

30

40

50

前記がんが、膵管腺がんを含む、上記項 1 2 に記載の使用。

[項 1 5]

前記がんが、以前にチェックポイント阻害剤で不成功裏に治療されたことがある、上記項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の使用。

[項 1 6]

前記がんが、以前に L I F 結合抗体で不成功裏に治療されたことがある、上記項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の使用。

[項 1 7]

前記チェックポイント阻害剤が、P D - 1、P D L - 1、又は P D L - 2 シグナル伝達阻害剤である、上記項 1 5 又は 1 6 に記載の使用。

[項 1 8]

前記 P D - 1、P D L - 1、又は P D L - 2 シグナル伝達阻害剤が、P D - 1 に結合する抗体又はその断片である、上記項 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の使用。

[項 1 9]

個体のがんを治療するための、P D - 1、P D L - 1 又は P D L - 2 シグナル伝達阻害剤と組み合わせた、白血病抑制因子 (L I F) 結合抗体の使用であって、前記 L I F 結合抗体が、配列番号 4 2 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む、免疫グロブリン重鎖可変領域 (V H) と、配列番号 4 6 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 9 0 % 同一である、免疫グロブリン軽鎖可変領域 (V L) とを含む、使用。

[項 2 0]

前記 L I F 結合抗体と、前記 P D - 1、P D L - 1、又は P D L - 2 シグナル伝達阻害剤とが、別個の製剤中で前記個体に投与される、上記項 1 9 に記載の使用。

[項 2 1]

前記 L I F 結合抗体と、前記 P D - 1、P D L - 1、又は P D L - 2 シグナル伝達阻害剤とが、同一製剤中で前記個体に投与される、上記項 1 9 に記載の使用。

[項 2 2]

前記 P D - 1、P D L - 1、又は P D L - 2 シグナル伝達阻害剤が個体に投与される前に、前記 L I F 結合抗体が個体に投与される、上記項 1 9 又は 2 0 に記載の使用。

[項 2 3]

前記 L I F 結合抗体が前記個体に投与される前に、前記 P D - 1、P D L - 1、又は P D L - 2 シグナル伝達阻害剤が前記個体に投与される、上記項 1 9 又は 2 0 に記載の使用。

[項 2 4]

前記 L I F 結合抗体が前記個体に投与されるのと同時に、前記 P D - 1、P D L - 1、又は P D L - 2 シグナル伝達阻害剤が前記個体に投与される、上記項 1 9 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の使用。

[項 2 5]

前記 L I F 結合抗体がヒト化されている、上記項 1 9 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の使用。

[項 2 6]

前記 V H 配列が、配列番 4 2 に記載されるアミノ酸配列と同一であり、前記 V L 配列が、配列番号 4 6 に記載されるアミノ酸配列と同一である、上記項 1 9 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の使用。

[項 2 7]

前記がんが、進行性固形腫瘍、神経膠芽腫、胃がん、皮膚がん、前立腺がん、膵臓がん、膵管腺がん、乳がん、精巣がん、甲状腺がん、頭頸部がん、肝臓がん、腎臓がん、食道がん、卵巣がん、結腸がん、肺がん、非小細胞肺癌、リンパ腫、軟部組織がん、又はそれらの任意の組み合わせを含む、上記項 1 9 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の使用。

[項 2 8]

10

20

30

40

50

前記がんが、非小細胞肺癌を含む、上記項 27 に記載の使用。

[項 29]

前記がんが、膵管腺がんを含む、上記項 27 に記載の使用。

[項 30]

前記がんが、以前にチェックポイント阻害剤で不成功裏に治療されたことがある、上記項 19 ~ 29 のいずれか一項に記載の使用。

[項 31]

前記がんが、以前に L I F 結合抗体で不成功裏に治療されたことがある、上記項 19 ~ 30 のいずれか一項に記載の使用。

[項 32]

前記チェックポイント阻害剤が、P D - 1、P D L - 1、又は P D L - 2 シグナル伝達阻害剤である、上記項 30 又は 31 に記載の使用。

[項 33]

前記 P D - 1、P D L - 1、又は P D L - 2 シグナル伝達阻害剤が、P D - 1 に結合する抗体又はその断片である、上記項 19 ~ 32 のいずれか一項に記載の使用。

[項 34]

がんを有する個体に、

a) i . 配列番号 1 ~ 3 のいずれか 1 つに記載されるアミノ酸配列を含む、免疫グロブリン重鎖相補性決定領域 1 (V H - C D R 1) ;

i i . 配列番号 4 又は 5 のいずれか 1 つに記載されるアミノ酸配列を含む、免疫グロブリン重鎖相補性決定領域 2 (V H - C D R 2) ;

i i i . 配列番号 6 ~ 8 のいずれか 1 つに記載されるアミノ酸配列を含む、免疫グロブリン重鎖相補性決定領域 3 (V H - C D R 3) ;

i v . 配列番号 9 又は 10 のいずれか 1 つに記載されるアミノ酸配列を含む、免疫グロブリン軽鎖相補性決定領域 1 (V L - C D R 1) ;

v . 配列番号 11 又は 12 のいずれか 1 つに記載されるアミノ酸配列を含む、免疫グロブリン軽鎖相補性決定領域 2 (V L - C D R 2) ; 及び

v i . 配列番号 13 に記載されるアミノ酸配列を含む、免疫グロブリン軽鎖相補性決定領域 3 (V L - C D R 3) を含む、白血病抑制因子 (L I F) と特異的に結合する抗体 (o f a n) と ;

b) P D - 1、P D L - 1、又は P D L - 2 シグナル伝達阻害剤と

の組み合わせの有効量を投与するステップを含む、がんを有する個体を治療する方法。

[項 35]

前記 L I F 結合抗体が、

a) 配列番号 1 に記載されるアミノ酸配列を含む、免疫グロブリン重鎖相補性決定領域 1 (V H - C D R 1) ;

b) 配列番号 4 に記載されるアミノ酸配列を含む、免疫グロブリン重鎖相補性決定領域 2 (V H - C D R 2) ;

c) 配列番号 6 に記載されるアミノ酸配列を含む、免疫グロブリン重鎖相補性決定領域 3 (V H - C D R 3) ;

d) 配列番号 9 に記載されるアミノ酸配列を含む、免疫グロブリン軽鎖相補性決定領域 1 (V L - C D R 1) ;

e) 配列番号 11 に記載されるアミノ酸配列を含む、免疫グロブリン軽鎖相補性決定領域 2 (V L - C D R 2) ; 及び

f) 配列番号 13 に記載されるアミノ酸配列を含む、免疫グロブリン軽鎖相補性決定領域 3 (V L - C D R 3)

を含む、上記項 34 に記載の方法。

[項 36]

前記 L I F 結合抗体が、

a) 配列番号 3 に記載されるアミノ酸配列を含む、免疫グロブリン重鎖相補性決定領域

10

20

30

40

50

1 (V H - C D R 1) ;

b) 配列番号 5 に記載されるアミノ酸配列を含む、免疫グロブリン重鎖相補性決定領域 2 (V H - C D R 2) ;

c) 配列番号 7 に記載されるアミノ酸配列を含む、免疫グロブリン重鎖相補性決定領域 3 (V H - C D R 3) ;

d) 配列番号 1 0 に記載されるアミノ酸配列を含む、免疫グロブリン軽鎖相補性決定領域 1 (V L - C D R 1) ;

e) 配列番号 1 2 に記載されるアミノ酸配列を含む、免疫グロブリン軽鎖相補性決定領域 2 (V L - C D R 2) ; 及び

f) 配列番号 1 3 に記載されるアミノ酸配列を含む、免疫グロブリン軽鎖相補性決定領域 3 (V L - C D R 3)

を含む、上記項 3 4 に記載の方法。

[項 3 7]

前記 L I F 結合抗体と、前記 P D - 1、P D L - 1、又は P D L - 2 シグナル伝達阻害剤とが、別個の製剤中で前記個体に投与される、上記項 3 4 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

[項 3 8]

前記 L I F 結合抗体と、前記 P D - 1、P D L - 1、又は P D L - 2 シグナル伝達阻害剤とが、同一製剤中で前記個体に投与される、上記項 3 4 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

[項 3 9]

前記 P D - 1、P D L - 1、又は P D L - 2 シグナル伝達阻害剤が前記個体に投与される前に、前記 L I F 結合抗体が前記個体に投与される、上記項 3 4 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の方法。

[項 4 0]

前記 L I F 結合抗体が前記個体に投与される前に、前記 P D - 1、P D L - 1、又は P D L - 2 シグナル伝達阻害剤が前記個体に投与される、上記項 3 4 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の方法。

[項 4 1]

前記 L I F 結合抗体が前記個体に投与されると同時に、前記 P D - 1、P D L - 1、又は P D L - 2 シグナル伝達阻害剤が前記個体に投与される、上記項 3 4 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の方法。

[項 4 2]

前記 L I F 結合抗体がヒト化されている、上記項 3 4 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

[項 4 3]

前記 L I F 結合抗体が、配列番号 4 2 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む、免疫グロブリン重鎖可変領域 (V H) と、配列番号 4 6 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 9 0 % 同一である、免疫グロブリン軽鎖可変領域 (V L) とを含む、上記項 3 4 ~ 4 2 のいずれか一項に記載の方法。

[項 4 4]

前記 V H 配列が、配列番号 4 2 に記載されるアミノ酸配列と同一であり、前記 V L 配列が、配列番号 4 6 に記載されるアミノ酸配列と同一である、上記項 4 3 に記載の方法。

[項 4 5]

前記がんが、進行性固形腫瘍、神経膠芽腫、胃がん、皮膚がん、前立腺がん、膵臓がん、膵管腺がん、乳がん、精巣がん、甲状腺がん、頭頸部がん、肝臓がん、腎臓がん、食道がん、卵巣がん、結腸がん、肺がん、非小細胞肺がん、リンパ腫、軟部組織がん、又はそれらの任意の組み合わせを含む、上記項 3 4 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の方法。

[項 4 6]

前記がんが、非小細胞肺がんを含む、上記項 4 5 に記載の方法。

10

20

30

40

50

[項 4 7]

前記がんが、膵管腺がんを含む、上記項 4 5 に記載の方法。

[項 4 8]

前記がんが、以前にチェックポイント阻害剤で不成功裏に治療されたことがある、上記項 3 4 ~ 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

[項 4 9]

前記がんが、以前に L I F 結合抗体で不成功裏に治療されたことがある、上記項 3 4 ~ 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

[項 5 0]

前記チェックポイント阻害剤が、P D - 1、P D L - 1、又は P D L - 2 シグナル伝達阻害剤である、上記項 4 8 又は 4 9 に記載の方法。

[項 5 1]

前記 P D - 1、P D L - 1、又は P D L - 2 シグナル伝達阻害剤が、P D - 1 に結合する抗体又はその断片である、上記項 3 4 ~ 5 0 のいずれか一項に記載の方法。

[項 5 2]

前記抗体が、ペンプロリズマブ、ニボルマブ、A M P - 5 1 4、チスレリズマブ、スパルタリズマブ、又はその P D - 1 結合断片を含む、上記項 5 1 に記載の方法。

[項 5 3]

前記抗体が、P D L - 1 又は P D L - 2 と特異的に結合する、上記項 5 1 に記載の方法。

[項 5 4]

前記抗体が、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、B M S - 9 3 6 5 5 9、又は F A Z 0 5 3、又はその P D L - 1 又は P D L - 2 結合断片を含む、上記項 5 3 に記載の方法。

[項 5 5]

前記 P D - 1、P D L - 1、又は P D L - 2 シグナル伝達阻害剤が、P D - 1、P D L - 1、又は P D L - 2 に結合する F c 融合タンパク質を含む、上記項 3 4 ~ 5 0 のいずれか一項に記載の方法。

[項 5 6]

前記 F c 融合タンパク質が、A M P - 2 2 4 又はその P D - 1 結合断片を含む、上記項 5 5 に記載の方法。

[項 5 7]

前記 P D - 1、P D L 1、又は P D L - 2 シグナル伝達阻害剤が、P D - 1、P D L - 1、又は P D L - 2 の小分子阻害剤を含む、上記項 3 4 ~ 5 0 のいずれか一項に記載の方法。

[項 5 8]

P D - 1、P D L - 1、又は P D L - 2 を通じたシグナル伝達の前記小分子阻害剤が、N - { 2 - [({ 2 - メトキシ - 6 - [(2 - メチル [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) メトキシ] ピリジン - 3 - イル } メチル) アミノ] エチル } アセトアミド (B M S 2 0 2) ; (2 - ((3 - シアノベンジル) オキシ) - 4 - ((3 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ダイオキシ - 6 - イル) - 2 - メチルベンジル) オキシ) - 5 - メチルベンジル) - D - セリン塩酸塩 ; (2 R , 4 R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - ((3 - シアノベンジル) オキシ) - 4 - ((3 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ダイオキシ - 6 - イル) - 2 - メチルベンジル) オキシ) ベンジル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 ; 3 - (4 , 6 - ジクロロ - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) - 1 - フェニルインドール ; 3 - (4 , 6 - ジクロロ - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) - 1 - フェニル - 1 h - インドール ; L - - グルタミン、N 2 , N 6 - ビス (L - セリル - L - アスパラギニル - L - スレオニル - L - セリル - L - - グルタミル - L - セリル - L - フェニルアラニル) - L - リシル - L - フェニルアラニル - L - アルギニル - L - バリル - L - スレオニル - L - グルタミニル - L - ロイシル - L - アラニル - L - プロリル - L - リシル - L - アラニル - L - グルタミニル - L - イソロイシル - L

10

20

30

40

50

- リシル ; (2 S) - 1 - [[2 , 6 - ジメトキシ - 4 - [(2 - メチル [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) メトキシ] フェニル] メチル] - 2 - ピペリジンカルボン酸 ; グリシンアミド、N - (2 - メルカプトアセチル) - L - フェニルアラニル - N - メチル - L - アラニル - L - アスパラギニル - L - プロリル - L - ヒスチジル - L - ロイシル - N - メチルグリシル - L - トリプトフィル - L - セリル - L - トリプトフィル - N - メチル - L - ノルロイシル - N - メチル - L - ノルロイシル - L - アルギニル - L - システイニル - 、環式 (1 1 4) - チオエーテル ; 又はそれらの誘導体又は類似体の 1 つ又は複数 (o n o r m o r e) を含む、上記項 5 7 に記載の方法。

[項 5 9]

がんを有する個体に、

a) i . 配列番号 4 2 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む、免疫グロブリン重鎖可変領域 (V H) ; 及び

i i . 配列番号 4 6 に記載されるアミノ酸配列と少なくとも約 9 0 % 同一である、免疫グロブリン軽鎖可変領域 (V L) を含む、白血球抑制因子 (L I F) と特異的に結合する抗体 (o f a n) と ;

b) P D - 1、P D L - 1、又は P D L - 2 シグナル伝達阻害剤と

の組み合わせの有効量を投与するステップを含む、がんを有する個体を治療する方法。

[項 6 0]

前記 V H 配列が、配列番号 4 2 に記載されるアミノ酸配列と同一であり、前記 V L 配列が、配列番号 4 6 に記載されるアミノ酸配列と同一である、上記項 5 9 に記載の方法。

[項 6 1]

前記 L I F 結合抗体と、前記 P D - 1、P D L - 1、又は P D L - 2 シグナル伝達阻害剤とが、別個の製剤中で前記個体に投与される、上記項 5 9 又は 6 0 に記載の方法。

[項 6 2]

前記 L I F 結合抗体と、前記 P D - 1、P D L - 1、又は P D L - 2 シグナル伝達阻害剤とが、同一製剤中で前記個体に投与される、上記項 5 9 又は 6 0 に記載の方法。

[項 6 3]

前記 P D - 1、P D L - 1、又は P D L - 2 シグナル伝達阻害剤が前記個体に投与される前に、前記 L I F 結合抗体が前記個体に投与される、上記項 5 9 ~ 6 1 のいずれか一項に記載の方法。

[項 6 4]

前記 L I F 結合抗体が前記個体に投与される前に、前記 P D - 1、P D L - 1、又は P D L - 2 シグナル伝達阻害剤が前記個体に投与される、上記項 5 9 ~ 6 1 のいずれか一項に記載の方法。

[項 6 5]

前記 L I F 結合抗体が前記個体に投与されると同時に、前記 P D - 1、P D L - 1、又は P D L - 2 シグナル伝達阻害剤が前記個体に投与される、上記項 5 9 ~ 6 1 のいずれか一項に記載の方法。

[項 6 6]

前記 L I F 結合抗体がヒト化されている、上記項 5 9 ~ 6 5 のいずれか一項に記載の方法。

[項 6 7]

前記がんが、進行性固形腫瘍、神経膠芽腫、胃がん、皮膚がん、前立腺がん、膵臓がん、膵管腺がん、乳がん、精巣がん、甲状腺がん、頭頸部がん、肝臓がん、腎臓がん、食道がん、卵巣がん、結腸がん、肺がん、非小細胞肺がん、リンパ腫、軟部組織がん、又はそれらの任意の組み合わせを含む、上記項 5 9 ~ 6 6 のいずれか一項に記載の方法。

[項 6 8]

前記がんが、非小細胞肺がんを含む、上記項 6 7 に記載の方法。

[項 6 9]

前記がんが、膵管腺がんを含む、上記項 6 7 に記載の方法。

10

20

30

40

50

[項 7 0]

前記がんが、以前にチェックポイント阻害剤で不成功裏に治療されたことがある、上記項 5 9 ~ 6 9 のいずれか一項に記載の方法。

[項 7 1]

前記がんが、以前に L I F 結合抗体で不成功裏に治療されたことがある、上記項 5 9 ~ 6 9 のいずれか一項に記載の方法。

[項 7 2]

前記チェックポイント阻害剤が、P D - 1、P D L - 1、又は P D L - 2 シグナル伝達阻害剤である、上記項 7 0 又は 7 1 に記載の方法。

[項 7 3]

前記 P D - 1、P D L - 1、又は P D L - 2 シグナル伝達阻害剤が、P D - 1 に結合する抗体又はその断片である、上記項 5 9 ~ 7 2 のいずれか一項に記載の方法。

[項 7 4]

前記抗体が、ペンプロリズマブ、ニボルマブ、A M P - 5 1 4、チスレリズマブ、スパルタリズマブ、又はその P D - 1 結合断片を含む、上記項 7 3 に記載の方法。

[項 7 5]

前記抗体が、P D L - 1 又は P D L - 2 と特異的に結合する、上記項 7 3 に記載の方法。

[項 7 6]

前記抗体が、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、B M S - 9 3 6 5 5 9、又は F A Z 0 5 3、又はその P D L - 1 又は P D L - 2 結合断片を含む、上記項 7 5 に記載の方法。

[項 7 7]

前記 P D - 1、P D L - 1、又は P D L - 2 シグナル伝達阻害剤が、P D - 1、P D L - 1、又は P D L - 2 に結合する F c 融合タンパク質を含む、上記項 5 9 ~ 7 2 のいずれか一項に記載の方法。

[項 7 8]

前記 F c 融合タンパク質が、A M P - 2 2 4 又はその P D - 1 結合断片を含む、上記項 7 7 に記載の方法。

[項 7 9]

前記 P D - 1、P D L 1、又は P D L - 2 シグナル伝達阻害剤が、P D - 1、P D L - 1、又は P D L - 2 の小分子阻害剤を含む、上記項 5 9 ~ 7 2 のいずれか一項に記載の方法。

[項 8 0]

P D - 1、P D L - 1、又は P D L - 2 を通じたシグナル伝達の前記小分子阻害剤が、N - { 2 - [({ 2 - メトキシ - 6 - [(2 - メチル [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) メトキシ] ピリジン - 3 - イル } メチル) アミノ] エチル } アセトアミド (B M S 2 0 2) ; (2 - ((3 - シアノベンジル) オキシ) - 4 - ((3 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ダイオキシ - 6 - イル) - 2 - メチルベンジル) オキシ) - 5 - メチルベンジル) - D - セリン塩酸塩 ; (2 R , 4 R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - ((3 - シアノベンジル) オキシ) - 4 - ((3 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ダイオキシ - 6 - イル) - 2 - メチルベンジル) オキシ) ベンジル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 ; 3 - (4 , 6 - ジクロロ - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) - 1 - フェニルインドール ; 3 - (4 , 6 - ジクロロ - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) - 1 - フェニル - 1 h - インドール ; L - - グルタミン、N 2 , N 6 - ビス (L - セリル - L - アスパラギニル - L - スレオニル - L - セリル - L - - グルタミル - L - セリル - L - フェニルアラニル) - L - リシル - L - フェニルアラニル - L - アルギニル - L - バリル - L - スレオニル - L - グルタミニル - L - ロイシル - L - アラニル - L - プロリル - L - リシル - L - アラニル - L - グルタミニル - L - イソロイシル - L - リシル ; (2 S) - 1 - [[2 , 6 - ジメトキシ - 4 - [(2 - メチル [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) メトキシ] フェニル] メチル] - 2 - ピペリジンカルボン酸 ; グ

10

20

30

40

50

リシンアミド、N - (2 - メルカプトアセチル) - L - フェニルアラニル - N - メチル - L - アラニル - L - アスパラギニル - L - プロリル - L - ヒスチジル - L - ロイシル - N - メチルグリシル - L - トリプトフィル - L - セリル - L - トリプトフィル - N - メチル - L - ノルロイシル - N - メチル - L - ノルロイシル - L - アルギニル - L - システイニル - 、環式 (1 14) - チオエーテル ; 又はそれらの誘導体又は類似体の 1 つ又は複数を含む、上記項 7 9 に記載の方法。

[項 8 1]

前記抗体が、ペンプロリズマブ、ニボルマブ、AMP - 5 1 4、チスレリズマブ、スパルタリズマブ、又はその PD - 1 結合断片を含む、上記項 1 8 に記載の使用。

[項 8 2]

前記抗体が、PDL - 1 又は PDL - 2 と特異的に結合する、上記項 1 8 に記載の使用。

[項 8 3]

前記抗体が、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、BMS - 9 3 6 5 5 9、又は FAZ 0 5 3、又はその PDL - 1 又は PDL - 2 結合断片を含む、上記項 8 2 に記載の使用。

[項 8 4]

前記 PD - 1、PDL - 1、又は PDL - 2 シグナル伝達阻害剤が、PD - 1、PDL - 1、又は PDL - 2 に結合する Fc 融合タンパク質を含む、上記項 1 ~ 1 7 のいずれか 1 つの使用。

[項 8 5]

前記 Fc 融合タンパク質が、AMP - 2 2 4 又はその PD - 1 結合断片を含む、上記項 8 4 に記載の使用。

[項 8 6]

前記 PD - 1、PDL - 1、又は PDL - 2 シグナル伝達阻害剤が、PD - 1、PDL - 1、又は PDL - 2 の小分子阻害剤を含む、上記項 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の使用。

[項 8 7]

PD - 1、PDL - 1、又は PDL - 2 を通じたシグナル伝達の前記小分子阻害剤が、N - { 2 - [({ 2 - メトキシ - 6 - [(2 - メチル [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - y 1) メトキシ] ピリジン - 3 - y 1 } メチル) アミノ] エチル } アセトアミド (BMS 2 0 2) ; (2 - ((3 - シアノベンジル) オキシ) - 4 - ((3 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ダイオキシ - 6 - y 1) - 2 - メチルベンジル) オキシ) - 5 - メチルベンジル) - D - セリン塩酸塩 ; (2 R , 4 R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - ((3 - シアノベンジル) オキシ) - 4 - ((3 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ダイオキシ - 6 - y 1) - 2 - メチルベンジル) オキシ) ベンジル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 ; 3 - (4 , 6 - ジクロロ - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - y 1) - 1 - フェニルインドール ; 3 - (4 , 6 - ジクロロ - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) - 1 - フェニル - 1 h - インドール ; L - - グルタミン、N 2 , N 6 - ビス (L - セリル - L - アスパラギニル - L - スレオニル - L - セリル - L - - グルタミル - L - セリル - L - フェニルアラニル) - L - リシル - L - フェニルアラニル - L - アルギニル - L - バリル - L - スレオニル - L - グルタミニル - L - ロイシル - L - アラニル - L - プロリル - L - リシル - L - アラニル - L - グルタミニル - L - イソロイシル - L - リシル ; (2 S) - 1 - [[2 , 6 - ジメトキシ - 4 - [(2 - メチル [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) メトキシ] フェニル] メチル] - 2 - ピペリジンカルボン酸 ; グリシンアミド、N - (2 - メルカプトアセチル) - L - フェニルアラニル - N - メチル - L - アラニル - L - アスパラギニル - L - プロリル - L - ヒスチジル - L - ロイシル - N - メチルグリシル - L - トリプトフィル - L - セリル - L - トリプトフィル - N - メチル - L - ノルロイシル - N - メチル - L - ノルロイシル - L - アルギニル - L - システイニル - 、環式 (1 14) - チオエーテル ; 又はそれらの誘導体又は類似体の 1 つ又は複数を含む、上記項 8 6 に記載の使用。

10

20

30

40

50

[項 8 8]

前記抗体が、ペンプロリズマブ、ニボルマブ、AMP - 514、チスレリズマブ、スパルタリズマブ、又はそのPD - 1結合断片を含む、上記項33に記載の使用。

[項 8 9]

前記抗体が、PDL - 1又はPDL - 2と特異的に結合する、上記項33に記載の使用。

[項 9 0]

前記抗体が、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、BMS - 936559、又はFAZ053、又はそのPDL - 1又はPDL - 2結合断片を含む、上記項89に記載の使用。

[項 9 1]

前記PD - 1、PDL - 1、又はPDL - 2シグナル伝達阻害剤が、PD - 1、PDL - 1、又はPDL - 2に結合するFc融合タンパク質を含む、上記項19～32のいずれか1つの使用。

[項 9 2]

前記Fc融合タンパク質が、AMP - 224又はそのPD - 1結合断片を含む、上記項91に記載の使用。

[項 9 3]

前記PD - 1、PDL - 1、又はPDL - 2シグナル伝達阻害剤が、PD - 1、PDL - 1、又はPDL - 2の小分子阻害剤を含む、上記項19～32のいずれか一項に記載の使用。

[項 9 4]

PD - 1、PDL - 1、又はPDL - 2を通じたシグナル伝達の前記小分子阻害剤が、N - { 2 - [({ 2 - メトキシ - 6 - [(2 - メチル [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) メトキシ] ピリジン - 3 - イル } メチル) アミノ] エチル } アセトアミド (BMS 202) ; (2 - ((3 - シアノベンジル) オキシ) - 4 - ((3 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ダイオキシ - 6 - イル) - 2 - メチルベンジル) オキシ) - 5 - メチルベンジル) - D - セリン塩酸塩 ; (2 R , 4 R) - 1 - (5 - クロロ - 2 - ((3 - シアノベンジル) オキシ) - 4 - ((3 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ダイオキシ - 6 - イル) - 2 - メチルベンジル) オキシ) ベンジル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 ; 3 - (4 , 6 - ジクロロ - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) - 1 - フェニルインドール ; 3 - (4 , 6 - ジクロロ - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) - 1 - フェニル - 1 h - インドール ; L - - グルタミン、N2 , N6 - ビス (L - セリル - L - アスパラギニル - L - スレオニル - L - セリル - L - - グルタミル - L - セリル - L - フェニルアラニル) - L - リシル - L - フェニルアラニル - L - アルギニル - L - バリル - L - スレオニル - L - グルタミニル - L - ロイシル - L - アラニル - L - プロリル - L - リシル - L - アラニル - L - グルタミニル - L - イソロイシル - L - リシル ; (2 S) - 1 - [[2 , 6 - ジメトキシ - 4 - [(2 - メチル [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) メトキシ] フェニル] メチル] - 2 - ピペリジンカルボン酸 ; グリシンアミド、N - (2 - メルカプトアセチル) - L - フェニルアラニル - N - メチル - L - アラニル - L - アスパラギニル - L - プロリル - L - ヒスチジル - L - ロイシル - N - メチルグリシル - L - トリプトフィル - L - セリル - L - トリプトフィル - N - メチル - L - ノルロイシル - N - メチル - L - ノルロイシル - L - アルギニル - L - システイニル - 、環式 (1 14) - チオエーテル ; 又はそれらの誘導体又は類似体の1つ又は複数を含む、上記項93に記載の使用。

本発明の好ましい実施形態が本明細書に示され説明されているが、このような実施形態は単なる例示として提供されることは、当業者には明らかであろう。本発明から逸脱することなく、当業者には、多数のバリエーション、変更、及び置き換えが可能である。本明細書に記載された本発明の実施形態に対する様々な代替物が、本発明の実施において用いられてもよいものと理解すべきである。

10

20

30

40

50