

【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4月19日 (2018.4.19)

【公表番号】特表2017-516489(P2017-516489A)

【公表日】平成29年6月22日 (2017.6.22)

【年通号数】公開・登録公報2017-023

【出願番号】特願2016-575637(P2016-575637)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (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 P 31/00 (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)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 0 7 K 16/28

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 P 31/00

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

G 0 1 N 33/53 D

【手続補正書】

【提出日】平成30年3月9日 (2018.3.9)

【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】

ヒトリンパ球活性化遺伝子 - 3 ( L A G - 3 ) と結合できる単離抗体分子であって、

(a) 配列番号4のVHCDR1アミノ酸配列、配列番号5のVHCDR2アミノ酸配列および配列番号3のVHCDR3アミノ酸配列を含む重鎖可変領域(VH)；および配列番号13のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号14のVLCDR2アミノ酸配列および配列番号15のVLCDR3アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(VL)；

(b) 配列番号1のVHCDR1アミノ酸配列、配列番号2のVHCDR2アミノ酸配列および配列番号3のVHCDR3アミノ酸配列を含むVH；および配列番号10のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号11のVLCDR2アミノ酸配列および配列番号12のVLCDR3アミノ酸配列を含むVL；

(c) 配列番号286のVHCDR1アミノ酸配列、配列番号5のVHCDR2アミノ酸配列および配列番号3のVHCDR3アミノ酸配列を含むVH；および配列番号13のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号14のVLCDR2アミノ酸配列および配列番号15のVLCDR3アミノ酸配列を含むVL；または

(d) 配列番号286のVHCDR1アミノ酸配列、配列番号2のVHCDR2アミノ酸配列および配列番号3のVHCDR3アミノ酸配列を含むVH；および配列番号10のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号11のVLCDR2アミノ酸配列および配列番号12のVLCDR3アミノ酸配列を含むVL

を含む、抗体分子。

【請求項2】

ヒト化抗体分子、および/または単特異性抗体分子または二特異性抗体分子である、請求項1に記載の抗体分子。

【請求項3】

配列番号187、190、194、196、198、202、206、208、210、212、217、219または221のいずれかのアミノ酸配列またはそれと少なくとも90%同一のアミノ酸配列または配列番号187、190、194、196、198、202、206、208、210、212、217、219または221のいずれかのアミノ酸配列と比較して2を超えないアミノ酸置換、挿入または欠失を有するアミノ酸配列を含む少なくとも1、2、3または4フレームワーク(FW)領域を含むVH；および/または

配列番号226、230、232、234、236、238、240、244、246、248、252、255、259、261、265、267、269または271のいずれかのアミノ酸配列またはそれと少なくとも90%同一のアミノ酸配列または配列番号226、230、232、234、236、238、240、244、246、248、252、255、259、261、265、267、269または271のいずれかのアミノ酸配列と比較して2を超えないアミノ酸置換、挿入または欠失を有するアミノ酸配列を含む少なくとも1、2、3または4フレームワーク領域を含むVL

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8、28、64、68、72、76、80、100、104または108のいずれかのアミノ酸配列または配列番号8、28、64、68、72、76、80、100、104または108のいずれかと少なくとも85%同一のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および/または

配列番号32、36、40、44、48、52、56、60、84、88、92または96のいずれかのアミノ酸配列または配列番号32、36、40、44、48、52、56、60、84、88、92または96のいずれかと少なくとも85%同一のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン

を含む、請求項1～3のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項5】

配列番号8、配列番号28、配列番号64、配列番号68、配列番号72、配列番号76、配列番号80、配列番号100、配列番号104または配列番号108から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および/または

配列番号 3 2、配列番号 3 6、配列番号 4 0、配列番号 4 4、配列番号 4 8、配列番号 5 2、配列番号 5 6、配列番号 6 0、配列番号 8 4、配列番号 8 8、配列番号 9 2 または配列番号 9 6 から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン  
を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項 6】

配列番号 1 8、配列番号 3 0、配列番号 6 6、配列番号 7 0、配列番号 7 4、配列番号 7 8、配列番号 8 2、配列番号 1 0 2、配列番号 1 0 6、配列番号 1 1 0、配列番号 1 1 3、配列番号 1 2 2 または配列番号 1 3 4 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 3 4、配列番号 3 8、配列番号 4 2、配列番号 4 6、配列番号 5 0、配列番号 5 4、配列番号 5 8、配列番号 6 2、配列番号 8 6、配列番号 9 0、配列番号 9 4 または配列番号 9 8 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 ~ 5 のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項 7】

( a ) 配列番号 2 8 または配列番号 1 0 0 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号 3 2 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；  
( b ) 配列番号 2 8 または配列番号 1 0 0 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号 3 6 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；  
( c ) 配列番号 2 8 または配列番号 1 0 0 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号 4 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；  
( d ) 配列番号 2 8 または配列番号 1 0 0 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号 4 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；  
( e ) 配列番号 2 8 または配列番号 1 0 0 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号 4 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；  
( f ) 配列番号 2 8 または配列番号 1 0 0 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号 5 2 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；  
( g ) 配列番号 2 8 または配列番号 1 0 0 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号 5 6 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；  
( h ) 配列番号 2 8 または配列番号 1 0 0 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号 6 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；  
( i ) 配列番号 6 4 または配列番号 1 0 4 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号 3 6 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；  
( j ) 配列番号 6 4 または配列番号 1 0 4 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号 4 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；  
( k ) 配列番号 6 4 または配列番号 1 0 4 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号 5 6 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；  
( l ) 配列番号 6 4 または配列番号 1 0 4 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号 6 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；  
( m ) 配列番号 6 8 または配列番号 1 0 8 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号 3 6 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；  
( n ) 配列番号 7 2 または配列番号 8 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号 4 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；  
( o ) 配列番号 7 2 または配列番号 8 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号 6 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；  
( p ) 配列番号 7 6 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号 6 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；  
( q ) 配列番号 8 0 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメインおよび配列番号 8 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；  
( r ) 配列番号 2 8 または配列番号 1 0 0 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン；および配列番号 8 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン；

( s ) 配列番号 2 8 または配列番号 1 0 0 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン ; および配列番号 9 2 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン ; または

( t ) 配列番号 6 4 または配列番号 1 0 4 のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン ; および配列番号 9 6 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメイン

を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項 8】

( a ) 配列番号 3 0 または配列番号 1 0 2 のアミノ酸配列を含む重鎖 ; および配列番号 3 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖 ;

( b ) 配列番号 3 0 または配列番号 1 0 2 のアミノ酸配列を含む重鎖 ; および配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖 ;

( c ) 配列番号 3 0 または配列番号 1 0 2 のアミノ酸配列を含む重鎖 ; および配列番号 4 2 のアミノ酸配列を含む軽鎖 ;

( d ) 配列番号 3 0 または配列番号 1 0 2 のアミノ酸配列を含む重鎖 ; および配列番号 4 6 のアミノ酸配列を含む軽鎖 ;

( e ) 配列番号 3 0 または配列番号 1 0 2 のアミノ酸配列を含む重鎖 ; および配列番号 5 0 のアミノ酸配列を含む軽鎖 ;

( f ) 配列番号 3 0 または配列番号 1 0 2 のアミノ酸配列を含む重鎖 ; および配列番号 5 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖 ;

( g ) 配列番号 3 0 または配列番号 1 0 2 のアミノ酸配列を含む重鎖 ; および配列番号 5 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖 ;

( h ) 配列番号 3 0 または配列番号 1 0 2 のアミノ酸配列を含む重鎖 ; および配列番号 6 2 のアミノ酸配列を含む軽鎖 ;

( i ) 配列番号 6 6 または配列番号 1 0 6 のアミノ酸配列を含む重鎖 ; および配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖 ;

( j ) 配列番号 6 6 または配列番号 1 0 6 のアミノ酸配列を含む重鎖 ; および配列番号 4 2 のアミノ酸配列を含む軽鎖 ;

( k ) 配列番号 6 6 または配列番号 1 0 6 のアミノ酸配列を含む重鎖 ; および配列番号 5 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖 ;

( l ) 配列番号 6 6 または配列番号 1 0 6 のアミノ酸配列を含む重鎖 ; および配列番号 6 2 のアミノ酸配列を含む軽鎖 ;

( m ) 配列番号 7 0 または配列番号 1 1 0 のアミノ酸配列を含む重鎖 ; および配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖 ;

( n ) 配列番号 7 4 または配列番号 1 8 のアミノ酸配列を含む重鎖 ; および配列番号 4 2 のアミノ酸配列を含む軽鎖 ;

( o ) 配列番号 7 4 または配列番号 1 8 のアミノ酸配列を含む重鎖 ; および配列番号 6 2 のアミノ酸配列を含む軽鎖 ;

( p ) 配列番号 7 8 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 6 2 のアミノ酸配列を含む軽鎖 ;

( q ) 配列番号 8 2 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 8 6 のアミノ酸配列を含む軽鎖 ;

( r ) 配列番号 3 0 または配列番号 1 0 2 のアミノ酸配列を含む重鎖 ; および配列番号 9 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖 ;

( s ) 配列番号 6 6 または配列番号 1 0 6 のアミノ酸配列を含む重鎖 ; および配列番号 9 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖 ;

( t ) 配列番号 1 1 3 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 3 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖 ;

( u ) 配列番号 1 1 3 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖 ;

( v ) 配列番号 1 2 2 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖 ;

(w) 配列番号 1 2 2 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 5 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖；または

(x) 配列番号 1 3 4 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 3 8 の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 9】

モノクローナル抗体、F a b、F ( a b ' )<sub>2</sub>、F v または一本鎖 F v フラグメント ( s c F v ) であるか；または I g G 1、I g G 2、I g G 3 および I g G 4 から選択される重鎖定常領域および / または kappa または lambda の軽鎖定常領域から選択される軽鎖定常領域を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項 10】

(a) 配列番号 2 7 5 または 2 7 7 の 1 0 8 位に変異を有するヒト I g G 4 重鎖定常領域および kappa 軽鎖定常領域；

(b) 配列番号 2 7 5 または 2 7 7 の 1 0 8 位にセリンからプロリン変異を有するヒト I g G 4 重鎖定常領域および kappa 軽鎖定常領域；

(c) 配列番号 2 7 9 の 1 8 0 位にアスパラギンからアラニン変異を有するヒト I g G 1 重鎖定常領域および kappa 軽鎖定常領域；

(d) 配列番号 2 8 0 の 1 4 8 位にアスパラギン酸からアラニン変異および 2 1 2 位にプロリンからアラニン変異を有するヒト I g G 1 重鎖定常領域および kappa 軽鎖定常領域；または

(e) 配列番号 2 8 1 の 1 1 7 位にロイシンからアラニン変異および 1 1 8 位にロイシンからアラニン変異を有するヒト I g G 1 重鎖定常領域および kappa 軽鎖定常領域を含む、請求項 9 に記載の抗体分子。

【請求項 11】

(a) ヒト L A G - 3 に約 0 . 2 n M 未満の解離定数 ( K<sub>D</sub> ) で結合できる；

(b) L A G - 3 の細胞外 I g 様ドメインに結合する；

(c) L A G - 3 の主要組織適合 ( M H C ) クラス I I 分子または M H C クラス I I 分子を発現する細胞への結合を減少できる；および / または

(d) 抗原特異的 T 細胞応答を増強できる

請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項 12】

L A G - 3 に対する第一結合特異性および P D - 1、T I M - 3、C E A C A M ( 例えば、C E A C A M - 1 および / または C E A C A M - 5 )、P D - L 1 または P D - L 2 に対する第二結合特異性を有する；および / または

抗体の抗原結合フラグメント、例えば、半抗体または半抗体の抗原結合フラグメントを含む、

請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の抗体分子。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載の単離抗体分子および薬学的に許容される担体、添加物または安定剤を含む、医薬組成物。

【請求項 14】

重鎖 C D R 1 ~ 3 および / または軽鎖 C D R 1 - 3 をコードする単離核酸であって、配列番号 1 4 0 ~ 1 8 6 または 2 8 7 のいずれかのヌクレオチド配列を含む、核酸。

【請求項 15】

さらに重鎖可変ドメインをコードするヌクレオチド配列を含み、該ヌクレオチド配列が配列番号 9、29、65、69、73、77、81、101、105、109、112、121、124、125、132 または 133 のいずれかを含む、または配列番号 9、29、65、69、73、77、81、101、105、109、112、121、124、125、132 または 133 のいずれかと少なくとも 85 % 同一である；および / または

さらに軽鎖可変ドメインをコードするヌクレオチド配列を含み、該ヌクレオチド配列が配列番号 33、37、41、45、49、53、57、61、85、89、93、97、115、118、128、129 または 137 のいずれかを含む、または配列番号 33、37、41、45、49、53、57、61、85、89、93、97、115、118、128、129 または 137 のいずれかと少なくとも 85 % 同一である

請求項 14 に記載の核酸。

【請求項 16】

さらに重鎖をコードするヌクレオチド配列を含み、該ヌクレオチド配列が配列番号 19、31、67、71、75、79、83、103、107、111、114、123、126、127、135 または 136 のいずれかを含む、または配列番号 19、31、67、71、75、79、83、103、107、111、114、123、126、127、135 または 136 のいずれかと少なくとも 85 % 同一である；および / またはさらに軽鎖をコードするヌクレオチド配列を含み、該ヌクレオチド配列が配列番号 35、39、43、47、51、55、59、63、87、91、95、99、117、120、130、131、138 または 139 のいずれかを含む、または配列番号 35、39、43、47、51、55、59、63、87、91、95、99、117、120、130、131、138 または 139 のいずれかと少なくとも 85 % 同一である

請求項 15 に記載の核酸。

【請求項 17】

請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載の抗体分子の抗体重鎖および / または軽鎖可変領域をコードする、単離核酸。

【請求項 18】

請求項 14 ~ 17 のいずれかに記載の核酸を含む、発現ベクター。

【請求項 19】

請求項 14 ~ 17 のいずれかに記載の核酸を含む、宿主細胞。

【請求項 20】

請求項 19 に記載の宿主細胞を遺伝子発現に適する条件下で培養することを含む、抗体分子またはそのフラグメントを産生する方法。

【請求項 21】

( i ) サンプル ( および所望により、対照サンプル ) と請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載の単離抗体分子を、抗体分子とポリペプチドの相互作用を生じさせる条件下で接触させ、そして ( i i ) 抗体分子およびサンプル ( および所望により、対照サンプル ) の間の複合体の形成を検出することを含む、生物学的サンプルにおける L A G - 3 を検出する方法。

【請求項 22】

対象における免疫応答の刺激または癌または感染性疾患の処置に使用するための、請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載の抗体分子または請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

請求項 22 に記載の使用するための抗体分子または医薬組成物であって、癌は、肺癌、黒色腫、腎臓癌、肝臓癌、前立腺癌、乳癌、頭頸部癌、結腸直腸癌、膵臓癌、脳腫瘍、造血器癌、または癌の転移病変から選択され、所望により；

( a ) 肺癌は、非小細胞性肺癌 ( N S C L C ) ( 所望により N S C L C は K R A S 変異を含む )、肺腺癌、扁平上皮細胞肺癌、または小細胞性肺癌から選択され；

( b ) 黒色腫は、進行型黒色腫、切除不能黒色腫、転移黒色腫、H L A - A 2 陽性黒色腫、B R A F 変異を有する黒色腫、N R A S 変異を有する黒色腫、皮膚黒色腫、または眼内黒色腫から選択され；

( c ) 腎臓癌は、腎細胞癌 ( R C C )、転移腎細胞癌、または明細胞腎細胞癌 ( C C R C ) から選択され；または

( d ) 血液癌は、リンパ腫 ( 例えば、非ホジキンリンパ腫 )、骨髓腫、または白血病から

選択される、

抗体分子または医薬組成物。

【請求項 24】

請求項 22 または 23 に記載の使用するための抗体分子または医薬組成物であって、

抗体分子または医薬組成物を第二の治療剤または方法と組み合わせて使用する、

所望により、第二の治療剤または方法は、化学療法剤、標的抗癌治療剤、腫瘍溶解性薬剤、細胞毒性剤、免疫ベース治療、サイトカイン、外科手技、放射線治療、共刺激分子のアクティベーター、阻害分子の阻害剤、ワクチンまたは細胞性免疫療法の 1 以上から選択され、

所望により、抗体分子または医薬組成物を：

(a) OX40、CD2、CD27、CDS、ICAM-1、LFA-1 (CD11a / CD18)、ICOS (CD278)、4-1BB (CD137)、GITR、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3 または CD83 リガンドの 1 以上から選択される共刺激分子のアゴニスト；または

(b) PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA4、TIM3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4 または TGF $\alpha$  の 1 以上から選択される免疫チェックポイント分子の阻害剤

と組み合わせて使用する、

抗体分子または医薬組成物。

【請求項 25】

請求項 22 ~ 24 のいずれかに記載の使用するための抗体分子または医薬組成物であって、

抗体分子または医薬組成物を以下の 1 以上と組み合わせて使用する：

(a) 例えば、非小細胞性肺癌、黒色腫、腎細胞癌、または血液癌を処置するための、PD-1 阻害剤、所望により、PD-1 阻害剤は、抗-PD-1 抗体分子であるか、またはニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピディリズマブ、AMP-224、または AMP 514 から選択され；

(b) 例えば、黒色腫または腎細胞癌を処置するための、TIM-3 阻害剤、所望により、TIM-3 阻害剤は抗 TIM-3 抗体分子である；

(c) 例えば、非小細胞性肺癌を処置するための、GITR アゴニスト、所望により、GITR アゴニストは、抗 GITR 抗体分子または GITR 融合タンパク質である；または

(d) 例えば、甲状腺癌、非小細胞性肺癌、三種陰性乳癌、子宮癌、またはリンパ腫を処置するための、PD-L1 阻害剤、所望により、PD-L1 阻害剤は、抗体分子であるか、または YW243.55.S70、MPDL3280A、MED-4736、MSB-0010718C、または MDX-1105 から選択される、

抗体分子または医薬組成物。

【請求項 26】

請求項 22 ~ 25 のいずれかに記載の使用するための抗体分子または医薬組成物であって、

抗体分子または医薬組成物を以下の 1 以上と組み合わせて使用する：

(a) 黒色腫を処置するための腫瘍抗原性ペプチド、所望により、腫瘍抗原性ペプチドは HLA-A2 ペプチドを含む；

(b) 膵臓癌を処置するための化学療法剤、所望により、化学療法剤はゲムシタピンを含む；または

(c) 乳癌を処置するための化学療法剤、所望により、化学療法剤はパクリタキセルを含む

抗体分子または医薬組成物。

【請求項 27】

請求項 22 ~ 26 のいずれかに記載の使用するための抗体分子または医薬組成物であって

て、

対象は、

( a ) P D - L 1 を発現する癌；

( b ) P D - L 1、C D 8、または I F N - の 1、2 または全てについて陽性である癌；

( c ) P D - L 1、C D 8 および I F N - について三種陽性である癌；または

( d ) 腫瘍浸潤性リンパ球 ( T I L ) 陽性である癌

の 1 以上を有するまたは有するとして同定される、

抗体分子または医薬組成物。

【請求項 2 8】

請求項 2 2 ~ 2 7 のいずれかに記載の使用するための抗体分子または医薬組成物であって、

抗体分子または医薬組成物は、約 0 . 1 ~ 3 0 m g / k g、例えば、1 ~ 3 0 m g / k g または 1 ~ 5 m g / k g の用量で投与され、所望により、抗体分子または医薬組成物は、週 1 回ないし 2 週毎、3 週毎または 4 週毎に投与され、または隔週約 1 0 ~ 2 0 m g / k g の用量で投与される、

抗体分子または医薬組成物。

【請求項 2 9】

請求項 2 2 ~ 2 8 のいずれかに記載の使用するための抗体分子または医薬組成物であって、

抗体分子または医薬組成物を 1 ) タンパク質キナーゼ C ( P K C ) 阻害剤； 2 ) ヒートショックタンパク質 9 0 ( H S P 9 0 ) 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 ) シトクロム P 4 5 0 阻害剤 ( 例えば、C Y P 1 7 阻害剤または 1 7 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 ) 鉄キレート剤； 6 ) アロマターゼ阻害剤； 7 ) p 5 3 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 ) 血管形成阻害剤； 1 0 ) アルドステロンシンターゼ阻害剤； 1 1 ) スムーズンド ( S M O ) 受容体阻害剤； 1 2 ) プロラクチン受容体 ( P R L R ) 阻害剤； 1 3 ) W n t シグナル伝達阻害剤； 1 4 ) C D K 4 / 6 阻害剤； 1 5 ) 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； 1 6 ) マクロファージコロニー刺激因子 ( M - C S F ) 阻害剤； 1 7 ) c - K I T、ヒスタミン遊離、F l t 3 ( 例えば、F L K 2 / S T K 1 ) または P K C の 1 以上の阻害剤； 1 8 ) 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 1 以上の阻害剤； 1 9 ) ソマトスタチンアゴニストおよび / または成長ホルモン遊離阻害剤； 2 0 ) 未分化リンパ腫キナーゼ ( A L K ) 阻害剤； 2 1 ) インシュリン様増殖因子 1 受容体 ( I G F - 1 R ) 阻害剤； 2 2 ) P - 糖タンパク質 1 阻害剤； 2 3 ) 血管内皮細胞増殖因子受容体 ( V E G F R ) 阻害剤； 2 4 ) B C R - A B L キナーゼ阻害剤； 2 5 ) F G F R 阻害剤； 2 6 ) C Y P 1 1 B 2 の阻害剤； 2 7 ) 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； 2 8 ) チロシンキナーゼ阻害剤； 2 9 ) c - M E T 阻害剤； 3 0 ) J A K 阻害剤； 3 1 ) D A C 阻害剤； 3 2 ) 1 1 - ヒドロキシラーゼ阻害剤； 3 3 ) I A P 阻害剤； 3 4 ) P I M キナーゼ阻害剤； 3 5 ) P o r c u p i n e 阻害剤； 3 6 ) B R A F、例えば、B R A F V 6 0 0 E または野生型 B R A F 阻害剤； 3 7 ) H E R 3 阻害剤； 3 8 ) M E K 阻害剤；または 3 9 ) 脂質キナーゼ阻害剤の 1 以上と組み合わせて使用する、

抗体分子または医薬組成物。

【請求項 3 0】

請求項 2 2 ~ 2 9 のいずれかに記載の使用するための抗体分子または医薬組成物であって、抗体分子または医薬組成物を表 7 に記載の化合物 A 1 ~ A 5 1 の 1 以上と組み合わせて使用する、抗体分子または医薬組成物。

【請求項 3 1】



対象における免疫応答の刺激または癌または感染性疾患の処置用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 3 2】

請求項 3 1 に記載の使用であって、

癌は、肺癌、黒色腫、腎臓癌、肝臓癌、前立腺癌、乳癌、頭頸部癌、結腸直腸癌、膵臓癌、脳腫瘍、造血器癌、または癌の転移病変から選択され、

所望により：

( a ) 肺癌は、非小細胞性肺癌 ( N S C L C ) ( 所望により N S C L C は K R A S 変異を含む )、肺腺癌、扁平上皮細胞肺癌、または小細胞性肺癌から選択され；

( b ) 黒色腫は、進行型黒色腫、切除不能黒色腫、転移黒色腫、H L A - A 2 陽性黒色腫、B R A F 変異を有する黒色腫、N R A S 変異を有する黒色腫、皮膚黒色腫、または眼内黒色腫から選択され；

( c ) 腎臓癌は、腎細胞癌 ( R C C )、転移腎細胞癌、または明細胞腎細胞癌 ( C C R C C ) から選択され；または

( d ) 血液癌は、リンパ腫 ( 例えば、非ホジキンリンパ腫 )、骨髓腫、または白血病から選択される、

使用。

【請求項 3 3】

請求項 3 1 または 3 2 に記載の使用であって、

抗体分子または医薬組成物を第二の治療剤または方法と組み合わせて使用する、

所望により、第二の治療剤または方法は、化学療法剤、標的抗癌治療剤、腫瘍溶解性薬剤、細胞毒性剤、免疫ベース治療、サイトカイン、外科手技、放射線治療、共刺激分子のアクティベーター、阻害分子の阻害剤、ワクチンまたは細胞性免疫療法の 1 以上から選択され、

所望により、抗体分子または医薬組成物を：

( a ) O X 4 0、C D 2、C D 2 7、C D S、I C A M - 1、L F A - 1 ( C D 1 1 a / C D 1 8 )、I C O S ( C D 2 7 8 )、4 - 1 B B ( C D 1 3 7 )、G I T R、C D 3 0、C D 4 0、B A F F R、H V E M、C D 7、L I G H T、N K G 2 C、S L A M F 7、N K p 8 0、C D 1 6 0、B 7 - H 3 または C D 8 3 リガンドの 1 以上から選択される共刺激分子のアゴニスト；または

( b ) P D - 1、P D - L 1、P D - L 2、C T L A 4、T I M 3、V I S T A、B T L A、T I G I T、L A I R 1、C D 1 6 0、2 B 4 または T G F R の 1 以上から選択される免疫チェックポイント分子の阻害剤

と組み合わせて使用する、

使用。

【請求項 3 4】

請求項 3 1 ~ 3 3 のいずれかに記載の使用であって、

抗体分子または医薬組成物を以下の 1 以上と組み合わせて使用する：

( a ) 例えば、非小細胞性肺癌、黒色腫、腎細胞癌、または血液癌を処置するための、P D - 1 阻害剤、所望により、P D - 1 阻害剤は、抗 - P D - 1 抗体分子であるか、またはニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピディリズマブ、A M P - 2 2 4、または A M P 5 1 4 から選択され；

( b ) 例えば、黒色腫または腎細胞癌を処置するための、T I M - 3 阻害剤、所望により、T I M - 3 阻害剤は抗 T I M - 3 抗体分子である；

( c ) 例えば、非小細胞性肺癌を処置するための、G I T R アゴニスト、所望により、G I T R アゴニストは、抗 G I T R 抗体分子または G I T R 融合タンパク質である；または

( d ) 例えば、甲状腺癌、非小細胞性肺癌、三種陰性乳癌、子宮癌、またはリンパ腫を処置するための、P D - L 1 阻害剤、所望により、P D - L 1 阻害剤は、抗体分子であるか、または Y W 2 4 3 . 5 5 . S 7 0、M P D L 3 2 8 0 A、M E D I - 4 7 3 6、M S B

- 0 0 1 0 7 1 8 C、またはMDX - 1 1 0 5 から選択される、  
使用。

【請求項 3 5】

請求項 3 1 ~ 3 4 のいずれかに記載の使用であって、

抗体分子または医薬組成物を以下の 1 以上と組み合わせて使用する：

( a ) 黒色腫を処置するための腫瘍抗原性ペプチド、所望により、腫瘍抗原性ペプチドは H L A - A 2 ペプチドを含む；

( b ) 膵臓癌を処置するための化学療法剤、所望により、化学療法剤はゲムシタピンを含む；または

( c ) 乳癌を処置するための化学療法剤、所望により、化学療法剤はパクリタキセルを含む

使用。

【請求項 3 6】

請求項 3 1 ~ 3 5 のいずれかに記載の使用であって、

対象は、

( a ) P D - L 1 を発現する癌；

( b ) P D - L 1、C D 8、または I F N - の 1、2 または全てについて陽性である癌；

( c ) P D - L 1、C D 8 および I F N - について三種陽性である癌；または

( d ) 腫瘍浸潤性リンパ球 ( T I L ) 陽性である癌

の 1 以上を有するまたは有するとして同定される、

使用。

【請求項 3 7】

請求項 3 1 ~ 3 6 のいずれかに記載の使用であって、

抗体分子または医薬組成物は、約 0 . 1 ~ 3 0 m g / k g、例えば、1 ~ 3 0 m g / k g または 1 ~ 5 m g / k g の用量で投与され、所望により、抗体分子または医薬組成物は、週 1 回ないし 2 週毎、3 週毎または 4 週毎に投与され、または隔週約 1 0 ~ 2 0 m g / k g の用量で投与される、

使用。

【請求項 3 8】

請求項 3 1 ~ 3 7 のいずれかに記載の使用であって、

抗体分子または医薬組成物を 1 ) タンパク質キナーゼ C ( P K C ) 阻害剤； 2 ) ヒートショックタンパク質 9 0 ( H S P 9 0 ) 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 ) シトクロム P 4 5 0 阻害剤 (例えば、C Y P 1 7 阻害剤または 1 7 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 ) 鉄キレート剤； 6 ) アロマターゼ阻害剤； 7 ) p 5 3 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 ) 血管形成阻害剤； 1 0 ) アルドステロンシンターゼ阻害剤； 1 1 ) スムーズンド ( S M O ) 受容体阻害剤； 1 2 ) プロラクチン受容体 ( P R L R ) 阻害剤； 1 3 ) W n t シグナル伝達阻害剤； 1 4 ) C D K 4 / 6 阻害剤； 1 5 ) 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； 1 6 ) マクロファージコロニー刺激因子 ( M - C S F ) 阻害剤； 1 7 ) c - K I T、ヒスタミン遊離、F l t 3 (例えば、F L K 2 / S T K 1 ) または P K C の 1 以上の阻害剤； 1 8 ) 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 1 以上の阻害剤； 1 9 ) ソマトスタチンアゴニストおよび / または成長ホルモン遊離阻害剤； 2 0 ) 未分化リンパ腫キナーゼ ( A L K ) 阻害剤； 2 1 ) インシュリン様増殖因子 1 受容体 ( I G F - 1 R ) 阻害剤； 2 2 ) P - 糖タンパク質 1 阻害剤； 2 3 ) 血管内皮細胞増殖因子受容体 ( V E G F R ) 阻害剤； 2 4 ) B C R - A B L キナーゼ阻害剤； 2 5 ) F G F R 阻害剤； 2 6 ) C Y P 1 1 B 2 の阻害剤； 2 7 ) 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； 2 8 ) チロシンキナーゼ阻害剤； 2 9 ) c - M E T 阻害剤；

30) JAK阻害剤；31) DAC阻害剤；32) 11 - ヒドロキシラーゼ阻害剤；33) IAP阻害剤；34) PIMキナーゼ阻害剤；35) Porcupine阻害剤；36) BRAF、例えば、BRAF V600Eまたは野生型BRAF阻害剤；37) HER3阻害剤；38) MEK阻害剤；または39) 脂質キナーゼ阻害剤の1以上と組み合わせて使用する、  
使用。

**【請求項39】**

請求項31～38のいずれかに記載の使用であって、抗体分子または医薬組成物を表7に記載の化合物A1～A51の1以上と組み合わせて使用する、使用。