

【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9月6日(2022.9.6)

【国際公開番号】WO2020/047322

【公表番号】特表2022-503621(P2022-503621A)

【公表日】令和4年1月12日(2022.1.12)

【年通号数】公開公報(特許)2022-004

【出願番号】特願2021-511584(P2021-511584)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/395(2006.01)

C 1 2 N 15/12(2006.01)

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 1 2 N 15/62(2006.01)

C 1 2 N 15/63(2006.01)

C 0 7 K 19/00(2006.01)

C 0 7 K 14/705(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)

A 6 1 K 38/21(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 35/02(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 K 38/16(2006.01)

【F I】

A 6 1 K 39/395 N

C 1 2 N 15/12 Z N A

C 1 2 N 15/13

C 1 2 N 15/62

C 1 2 N 15/63 Z

C 0 7 K 19/00

C 0 7 K 14/705

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

A 6 1 K 39/395 U

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 38/21

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 38/16

【手続補正書】

【提出日】令和4年8月29日(2022.8.29)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

10

20

30

40

50

【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】

対象においてがんを治療するための医薬であって、  
前記医薬は第 1 の薬学的組成物と第 2 の薬学的組成物を含み、  
前記第 1 の薬学的組成物と前記第 2 の薬学的組成物は同時又は逐次に組み合わせて投与  
され、

前記第 1 の薬学的組成物は、

( a ) 一部が、TIM - 3 リガンドと結合することが可能である、TIM - 3 の細胞外ドメインの前記一部を含む、第 1 のドメインと、

( b ) 一部が、OX40L 受容体と結合することが可能である、OX40L の細胞外ドメインの前記一部を含む、第 2 のドメイン、又は一部が、CD40L 受容体と結合することが可能である、CD40L の細胞外ドメインの前記一部を含む、第 2 のドメインと、

( c ) 前記第 1 のドメイン及び前記第 2 のドメインを連結するリンカーと、を含む異種キメラタンパク質を含み、

前記第 2 の薬学的組成物は、PD - 1 と結合することが可能であるか PD - 1 リガンドと結合することが可能である、かつ / 又は PD - 1 と 1 又は複数のそのリガンドとの相互作用を阻害することが可能である抗体；CTLA - 4 と結合することが可能である抗体；又はインターフェロン遺伝子刺激因子 ( STING ) アゴニストから選択される、前記医薬  
。

【請求項 2】

前記第 1 の薬学的組成物及び前記第 2 の薬学的組成物が、同時に提供される、請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 3】

前記第 1 の薬学的組成物が、前記第 2 の薬学的組成物が提供された後に提供される、請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 4】

前記第 1 の薬学的組成物が、前記第 2 の薬学的組成物が提供される前に提供される、請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 5】

提供される前記第 1 の薬学的組成物の用量が、前記第 2 の薬学的組成物による治療を受けたことがないか、又は受けていない対象に提供される前記第 1 の薬学的組成物の用量よりも少ない；かつ / 又は

提供される前記第 2 の薬学的組成物の用量が、前記第 1 の薬学的組成物による治療を受けたことがないか、又は受けていない対象に提供される前記第 2 の薬学的組成物の用量よりも少ない、

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 6】

前記対象が、前記第 1 の薬学的組成物による治療のみを受けたことがあるか、又はそれのみを受けている対象と比較した場合、胃腸の炎症及び体重低下を伴わない増加した生存の見込み、及び / 又は減少した腫瘍サイズ若しくはがん有病率を有する；かつ / 又は

前記対象が、前記第 2 の薬学的組成物による治療のみを受けたことがあるか、又はそれのみを受けている対象と比較した場合、胃腸の炎症及び体重低下を伴わない増加した生存の見込み、及び / 又は減少した腫瘍サイズ若しくはがん有病率を有する、

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 7】

対象においてがんを治療するための医薬であって、前記医薬は薬学的組成物を含み、前記薬学的組成物は、

10

20

30

40

50

(a) 一部が、TIM-3リガンドと結合することが可能である、TIM-3の細胞外ドメインの前記一部を含む、第1のドメインと、

(b) 一部が、OX40L受容体と結合することが可能である、OX40Lの細胞外ドメインの前記一部を含む、第2のドメイン、又は、一部が、CD40L受容体と結合することが可能である、CD40Lの細胞外ドメインの前記一部を含む、第2のドメインと、

(c) 前記第1のドメイン及び前記第2のドメインを連結するリンカーと、を含む異種キメラタンパク質を含み、

前記対象が、PD-1と結合することが可能であるかPD-1リガンドと結合することが可能である、かつ/又はPD-1と1又は複数のそのリガンドとの相互作用を阻害することが可能である抗体；CTLA-4と結合することが可能である抗体；又はインターフェロン遺伝子刺激因子(STING)アゴニストによる治療を受けたことがあるか、又は受けている、前記医薬。

10

#### 【請求項8】

前記対象に提供される前記薬学的組成物の用量が、PD-1と結合することが可能であるかPD-1リガンドと結合することが可能である抗体による治療を受けたことがないか、又は受けていない、あるいはCTLA-4と結合することが可能である抗体、又はインターフェロン遺伝子刺激因子(STING)アゴニストによる治療を受けたことがないか、又は受けていない対象に提供される前記薬学的組成物の用量よりも少ない；かつ/又は

前記対象が、PD-1と結合することが可能であるかPD-1リガンドと結合することが可能である抗体による治療を受けたことがないか、又は受けていない、あるいはCTLA-4と結合することが可能である抗体、又はインターフェロン遺伝子刺激因子(STING)アゴニストによる治療を受けたことがないか、又は受けていない前記対象と比較した場合、増加した生存の見込み、体重の増加、及び/又は減少した腫瘍サイズ若しくはがん有病率を有する；かつ/又は

20

前記対象が、PD-1と結合することが可能であるかPD-1リガンドと結合することが可能である抗体；CTLA-4と結合することが可能である抗体；又はインターフェロン遺伝子刺激因子(STING)アゴニストを含む治療に対して、不十分な応答性、又は抵抗性である、請求項7に記載の医薬。

#### 【請求項9】

対象においてがんを治療するための医薬であって、前記医薬は薬学的組成物を含み、前記薬学的組成物は、PD-1と結合することが可能であるかPD-1リガンドと結合することが可能である、かつ/又はPD-1と1又は複数のそのリガンドとの相互作用を阻害することが可能である抗体；CTLA-4と結合することが可能である抗体；又はインターフェロン遺伝子刺激因子(STING)アゴニストを含み、

30

前記対象が、

(a) 一部が、TIM-3リガンドと結合することが可能である、TIM-3の細胞外ドメインの前記一部を含む、第1のドメインと、

(b) 一部が、OX40L受容体と結合することが可能である、OX40Lの細胞外ドメインの前記一部を含む、第2のドメイン、又は一部が、CD40L受容体と結合することが可能である、CD40Lの細胞外ドメインの前記一部を含む、第2のドメインと、

40

(c) 前記第1のドメイン及び前記第2のドメインを連結するリンカーと、を含む異種キメラタンパク質による治療を受けたことがあるか、又は受けている、前記医薬。

#### 【請求項10】

前記リンカーが、柔軟なアミノ酸配列、IgGヒンジ領域、及び抗体配列から選択されるポリペプチドである、請求項1～9のいずれか1項に記載の医薬。

#### 【請求項11】

前記リンカーが、ジスルフィド結合を形成することが可能である少なくとも1つのシステイン残基を含み、及び/又はヒンジ-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>Fcドメインを含む；かつ/又は前記リンカーが、IgG1又はIgG4(例えば、ヒトIgG1又はヒトIgG4)に由

50

来するヒンジ - C H 2 - C H 3 F c ドメインを含む；かつ/又は  
前記リンカーが、配列番号 1、配列番号 2、又は配列番号 3 のアミノ酸配列と少なくとも  
も 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含む、  
 請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 1 2】

前記第 2 のドメインが、C D 4 0 L の細胞外ドメインの一部を含む；かつ/又は  
前記異種キメラタンパク質が、T I M - 3 の細胞外ドメイン全体を含む第 1 のドメイン、  
及び/又は C D 4 0 L の細胞外ドメイン全体を含む第 2 のドメインを含む；かつ/又は  
前記異種キメラタンパク質が、  
( a ) T I M - 3 の一部を含む、第 1 のドメインと、  
( b ) C D 4 0 L の一部を含む、第 2 のドメインと、  
( c ) ヒンジ - C H 2 - C H 3 F c ドメインを含むリンカーと、を含む、

10

請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 1 3】

前記第 2 のドメインが、O X 4 0 L の細胞外ドメインの一部を含む；かつ/又は  
前記異種キメラタンパク質が、T I M - 3 の細胞外ドメイン全体を含む第 1 のドメイン  
、及び/又は O X 4 0 L の細胞外ドメイン全体を含む第 2 のドメインを含む；かつ/又は  
前記異種キメラタンパク質が、  
( a ) T I M - 3 の一部を含む、第 1 のドメインと、  
( b ) O X 4 0 L の一部を含む、第 2 のドメインと、  
( c ) ヒンジ - C H 2 - C H 3 F c ドメインを含む、リンカーと、を含む、

20

請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 1 4】

P D - 1 と結合することが可能であるか P D - 1 リガンドと結合することが可能である  
前記抗体が、ニボルマブ ( O N O 4 5 3 8 、 B M S 9 3 6 5 5 8 、 M D X 1 1 0 6 、  
O P D I V O ) 、 ペンプロリズマブ ( K E Y T R U D A / M K 3 4 7 5 ) 、 及びセミプ  
リマブ ( R E G N - 2 8 1 0 ) からなる群から選択される、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1  
項に記載の医薬。

【請求項 1 5】

C T L A - 4 と結合することが可能である前記抗体が、Y E R V O Y ( イピリムマブ )  
、 9 D 9 、 トレメリムマブ ( 旧チシリムマブ、C P - 6 7 5 , 2 0 6 ) 、 A G E N 1 8 8  
4 、 及び R G 2 0 7 7 からなる群から選択される、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載  
の医薬。

30

【請求項 1 6】

前記 S T I N G アゴニストが、5 , 6 - ジメチルキサンテノン - 4 - 酢酸 ( D M X A A )  
 ) 、 M I W 8 1 5 ( A D U - S 1 0 0 ) 、 C R D 5 5 0 0 、 M K - 1 4 5 4 、 S B 1 1 2  
 8 5 、 又は I M S A 1 0 1 からなる群から選択される、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に  
 記載の医薬。

【請求項 1 7】

前記がんが、基底細胞癌、胆道癌、膀胱癌、骨癌、脳及び中枢神経系癌、乳癌、腹膜の  
 癌、子宮頸癌、絨毛癌、大腸癌、結合組織癌、消化器系の癌、子宮内膜癌、食道癌、眼癌  
 、頭頸部癌、胃癌 ( g a s t r i c c a n c e r ) ( 胃腸癌を含む ) 、神経膠芽腫、肝  
 癌、肝細胞腫、上皮内腫瘍、腎臓若しくは腎癌、喉頭癌、白血病、肝臓癌、肺癌 ( 例えば  
 、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、及び肺扁平上皮癌 ) 、黒色腫、骨髄腫、神経芽細  
 胞腫、口腔癌 ( 唇、舌、口、及び咽頭 ) 、卵巣癌、膝癌、前立腺癌、網膜芽細胞腫、横紋  
 筋肉腫、直腸癌、呼吸器系の癌、唾液腺癌、肉腫、皮膚癌、扁平上皮癌、胃癌 ( s t o m  
 a c h c a n c e r ) 、精巣癌、甲状腺癌、子宮若しくは子宮内膜癌、泌尿器系の癌、  
 外陰癌、ホジキン及び非ホジキンリンパ腫、ならびに B 細胞リンパ腫を含むリンパ腫 ( 低  
 悪性度 / 濾胞性非ホジキンリンパ腫 ( N H L ) 、小リンパ球性 ( S L ) N H L 、中悪性度  
 / 濾胞性 N H L 、中悪性度びまん性 N H L 、高悪性度免疫芽球性 N H L 、高悪性度リンパ

40

50

芽球性 NHL、高悪性度小型非分割細胞 NHL、巨大腫瘍病変性 NHL、マントル細胞リンパ腫、エイズ関連リンパ腫、及びワルデンストレーム高ガンマグロブリン血症、慢性リンパ性白血病（CLL）、急性リンパ性白血病（ALL）、ヘアリーセル白血病、慢性骨髄芽球性白血病を含む）、ならびに他の癌腫及び肉腫、及び移植後リンパ増殖性障害（PTLD）、ならびに母斑症、浮腫に関連する異常な血管増殖（脳腫瘍に関連するものなど）、及びメグズ症候群であるか、又はそれと関連する、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 18】

前記対象が、PD-1 と結合することが可能であるか PD-1 リガンドと結合することが可能である抗体、CTLA-4 と結合することが可能である抗体、又は STING アゴニストを含む治療に対して、不十分な応答性であるか、又は抵抗性であるがんを有する；かつ/又は

10

前記がんが、STING アゴニスト、又は PD-1 と結合することが可能であるか PD-1 リガンドと結合することが可能である抗体による治療に対して、前記治療の 12 週間後に不十分な応答性又は非応答性であるか、あるいは CTLA-4 と結合することが可能である抗体による治療に対して、前記治療の 12 週間後に非応答性である、

請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0460

20

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0460】

当業者であれば、単なる日常的な実験を使用して、本明細書に詳細に記載される特定の実施形態の多数の均等物を認識するか、または確認することができるであろう。かかる均等物は、以下の特許請求の範囲内に包含されることが企図される。

（付記）

本開示は以下の態様を含む。

項 1：

治療を必要とする対象においてがんを治療するための方法であって、

30

（a）一部が、TIM-3 リガンドと結合することが可能である、TIM-3 の細胞外ドメインの前記一部を含む、第 1 のドメインと、

（b）一部が、CD40 L 受容体と結合することが可能である、CD40 L の細胞外ドメインの前記一部を含む、第 2 のドメイン、または一部が、OX40 L 受容体と結合することが可能である、OX40 L の細胞外ドメインの前記一部を含む、第 2 のドメインと

（c）前記第 1 のドメイン及び前記第 2 のドメインを連結するリンカーと、を含む異種キメラタンパク質を含む、第 1 の薬学的組成物を前記対象に提供することと、

CTLA-4 と結合することが可能である抗体、あるいは PD-1 と結合するか、もしくは PD-1 リガンドと結合することが可能である、及び/または PD-1 とそのリガンドの 1 つ以上との相互作用を阻害することが可能である抗体を含む、第 2 の薬学的組成物を前記対象に提供することと、を含む、前記方法。

40

項 2：

前記第 1 の薬学的組成物及び前記第 2 の薬学的組成物が、同時に提供される、項 1 に記載の方法。

項 3：

前記第 1 の薬学的組成物が、前記第 2 の薬学的組成物が提供された後に提供される、項 1 に記載の方法。

項 4：

前記第 1 の薬学的組成物が、前記第 2 の薬学的組成物が提供される前に提供される、項

50

1に記載の方法。

項5：

前記第1の薬学的組成物の用量が、前記第2の薬学的組成物による治療を受けたことがないか、または受けていない対象に提供される前記第1の薬学的組成物の用量よりも少ない、項1～4のいずれか1項に記載の方法。

項6：

提供される前記第2の薬学的組成物の用量が、前記第1の薬学的組成物による治療を受けたことがないか、または受けていない対象に提供される前記第2の薬学的組成物の用量よりも少ない、項1、2、または4のいずれか1項に記載の方法。

項7：

前記対象が、前記第1の薬学的組成物による治療のみを受けたことがあるか、またはそれのみを受けている対象と比較した場合、胃腸の炎症及び体重低下を伴わない増加した生存の見込み、及び/または減少した腫瘍サイズもしくはがん有病率を有する、項1～6のいずれか1項に記載の方法。

項8：

前記対象が、前記第2の薬学的組成物による治療のみを受けたことがあるか、またはそれのみを受けている対象と比較した場合、胃腸の炎症及び体重低下を伴わない増加した生存の見込み、及び/または減少した腫瘍サイズもしくはがん有病率を有する、項1～7のいずれか1項に記載の方法。

項9：

対象においてがんを治療するための方法であって、

(a)一部が、TIM-3リガンドと結合することが可能である、TIM-3の細胞外ドメインの前記一部を含む、第1のドメインと、

(b)一部が、CD40L受容体と結合することが可能である、CD40Lの細胞外ドメインの前記一部を含む、第2のドメイン、または一部が、OX40L受容体と結合することが可能である、OX40Lの細胞外ドメインの前記一部を含む、第2のドメインと

(c)前記第1のドメイン及び前記第2のドメインを連結するリンカーと、を含む異種キメラタンパク質を含む、薬学的組成物を前記対象に提供することを含み、

前記対象が、CTLA-4と結合することが可能である抗体、あるいはPD-1もしくはPD-1リガンドと結合することが可能である、及び/またはPD-1とそのリガンドの1つ以上との相互作用を阻害することが可能である抗体による治療を受けたことがあるか、または受けている、前記方法。

項10：

前記対象に提供される前記薬学的組成物の用量が、PD-1と結合するか、もしくはPD-1リガンドと結合することが可能である抗体による治療を受けたことがないか、または受けていない、あるいはCTLA-4と結合することが可能である抗体による治療を受けたことがないか、または受けていない対象に提供される前記薬学的組成物の用量よりも少ない、項9に記載の方法。

項11：

前記対象が、PD-1と結合するか、もしくはPD-1リガンドと結合することが可能である抗体による治療を受けたことがないか、または受けていない、あるいはCTLA-4と結合することが可能である抗体による治療を受けたことがないか、または受けていない前記対象と比較した場合、増加した生存の見込み、体重の増加、及び/または減少した腫瘍サイズもしくはがん有病率を有する、項9または項10に記載の方法。

項12：

前記対象が、PD-1と結合するか、またはPD-1リガンドと結合することが可能である前記抗体を含む治療に対して、不十分な応答性、または抵抗性であるか、あるいはCTLA-4と結合することが可能である抗体による治療を受けたことがないか、または受けていないがんを有する、項1～11のいずれか1項に記載の方法。

10

20

30

40

50

## 項 1 3 :

対象においてがんを治療するための方法であって、  
 C T L A - 4 と結合することが可能である抗体、あるいは P D - 1 もしくは P D - 1 リ  
 ガンドと結合することが可能である、及び / または P D - 1 とそのリガンドの 1 つ以上と  
 の相互作用を阻害することが可能である抗体を含む、薬学的組成物を前記対象に提供する  
 ことを含み、

前記対象が、

( a ) 一部が、T I M - 3 リガンドと結合することが可能である、T I M - 3 の細胞  
 外ドメインの前記一部を含む、第 1 のドメインと、

( b ) 一部が、C D 4 0 L 受容体と結合することが可能である、C D 4 0 L の細胞外  
 ドメインの前記一部を含む、第 2 のドメイン、または一部が、O X 4 0 L 受容体と結合す  
 ることが可能である、O X 4 0 L の細胞外ドメインの前記一部を含む、第 2 のドメインと

10

( c ) 前記第 1 のドメイン及び前記第 2 のドメインを連結するリンカーと、を含む異  
 種キメラタンパク質による治療を受けたことがあるか、または受けている、前記方法。

## 項 1 4 :

前記リンカーが、柔軟なアミノ酸配列、I g G ヒンジ領域、及び抗体配列から選択され  
 るポリペプチドである、項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 項 1 5 :

前記リンカーが、ジスルフィド結合を形成することが可能である少なくとも 1 つのシス  
 テイン残基を含み、及び / またはヒンジ - C H 2 - C H 3 F c ドメインを含む、項 1 ~  
 1 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

## 項 1 6 :

前記リンカーが、I g G 1 または I g G 4、例えば、ヒト I g G 1 またはヒト I g G 4  
 に由来するヒンジ - C H 2 - C H 3 F c ドメインを含む、項 1 5 に記載の方法。

## 項 1 7 :

前記リンカーが、配列番号 1、配列番号 2、または配列番号 3 のアミノ酸配列と少なく  
 とも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含む、項 1 5 または項 1 6 に記載の方法。

## 項 1 8 :

前記第 2 のドメインが、C D 4 0 L の細胞外ドメインの一部を含む、項 1 ~ 1 7 のい  
 ずれか 1 項に記載の方法。

30

## 項 1 9 :

前記異種キメラタンパク質が、実質的に T I M - 3 の細胞外ドメイン全体を含む第 1 の  
 ドメイン、及び / または実質的に C D 4 0 L の細胞外ドメイン全体を含む第 2 のドメイ  
 ンを含む、項 1 8 に記載の方法。

## 項 2 0 :

前記異種キメラタンパク質が、

( a ) T I M - 3 の一部を含む、第 1 のドメインと、

( b ) C D 4 0 L の一部を含む、第 2 のドメインと、

( c ) ヒンジ - C H 2 - C H 3 F c ドメインを含む、リンカーと、を含む、項 1 8 ま  
 たは 1 9 に記載の方法。

40

## 項 2 1 :

前記第 2 のドメインが、O X 4 0 L の細胞外ドメインの一部を含む、項 1 ~ 1 7 のい  
 ずれか 1 項に記載の方法。

## 項 2 2 :

前記異種キメラタンパク質が、実質的に T I M - 3 の細胞外ドメイン全体を含む第 1 の  
 ドメイン、及び / または実質的に O X 4 0 L の細胞外ドメイン全体を含む第 2 のドメイ  
 ンを含む、項 2 1 に記載の方法。

## 項 2 3 :

前記異種キメラタンパク質が、

50

( a ) T I M - 3の一部を含む、第1のドメインと、  
 ( b ) O X 4 0 Lの一部を含む、第2のドメインと、  
 ( c ) ヒンジ - C H 2 - C H 3 F cドメインを含む、リンカーと、を含む、項21または項22に記載の方法。

項24：

前記がんが、基底細胞癌、胆道癌、膀胱癌、骨癌、脳及び中枢神経系癌、乳癌、腹膜の癌、子宮頸癌、絨毛癌、大腸癌、結合組織癌、消化器系の癌、子宮内膜癌、食道癌、眼癌、頭頸部癌、胃癌 ( g a s t r i c c a n c e r ) ( 胃腸癌を含む )、神経膠芽腫、肝癌、肝細胞腫、上皮内腫瘍、腎臓もしくは腎癌、喉頭癌、白血病、肝臓癌、肺癌 ( 例えば、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、及び肺扁平上皮癌 )、黒色腫、骨髄腫、神経芽細胞腫、口腔癌 ( 唇、舌、口、及び咽頭 )、卵巣癌、膝癌、前立腺癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、直腸癌、呼吸器系の癌、唾液腺癌、肉腫、皮膚癌、扁平上皮癌、胃癌 ( s t o m a c h c a n c e r )、精巣癌、甲状腺癌、子宮もしくは子宮内膜癌、泌尿器系の癌、外陰癌、ホジキン及び非ホジキンリンパ腫、ならびにB細胞リンパ腫を含むリンパ腫 ( 低悪性度 / 濾胞性非ホジキンリンパ腫 ( N H L )、小リンパ球性 ( S L ) N H L、中悪性度 / 濾胞性 N H L、中悪性度びまん性 N H L、高悪性度免疫芽球性 N H L、高悪性度リンパ芽球性 N H L、高悪性度小型非分割細胞 N H L、巨大腫瘤病変性 N H L、マントル細胞リンパ腫、エイズ関連リンパ腫、及びワルデンストレーム高ガンマグロブリン血症、慢性リンパ性白血病 ( C L L )、急性リンパ性白血病 ( A L L )、ヘアリーセル白血病、慢性骨髄芽球性白血病を含む )、ならびに他の癌腫及び肉腫、及び移植後リンパ増殖性障害 ( P T L D )、ならびに母斑症、浮腫に関連する異常な血管増殖 ( 脳腫瘍に関連するものなど )、及びメグズ症候群であるか、またはそれと関連する、項1～23のいずれか1項に記載の方法。

項25：

前記対象が、P D - 1と結合するか、もしくはP D - 1リガンドと結合することが可能である抗体を含むか、またはC T L A - 4と結合することが可能である抗体を含む、治療に対して、不十分な応答性であるか、または抵抗性であるがんを有する、項1～24のいずれか1項に記載の方法。

項26：

前記がんが、P D - 1と結合するか、またはP D - 1リガンドと結合することが可能である抗体による治療に対して、前記治療の約12週間後に不十分な応答性または非応答性であるか、あるいはC T L A - 4と結合することが可能である抗体による治療に対して、前記治療の約12週間後に非応答性である、項1～25のいずれか1項に記載の方法。

項27：

P D - 1またはP D - 1リガンドと結合することが可能である前記抗体が、ニボルマブ ( O N O 4 5 3 8、B M S 9 3 6 5 5 8、M D X 1 1 0 6、O P D I V O ( B r i s t o l M y e r s S q u i b b ) )、ペンブロリズマブ ( K E Y T R U D A / M K 3 4 7 5、M e r c k )、及びセンプリマブ ( ( R E G N - 2 8 1 0 ) からなる群から選択される、項1～26のいずれか1項に記載の方法。

項28：

C T L A - 4と結合することが可能である前記抗体が、Y E R V O Y ( イピリムマブ )、9 D 9、トレメリムマブ ( 旧チシリムマブ、C P - 6 7 5、2 0 6、M e d I m m u n e )、A G E N 1 8 8 4、及びR G 2 0 7 7 からなる群から選択される、項1～27のいずれか1項に記載の方法。

項29：

治療を必要とする対象においてがんを治療するための方法であって、  
 ( a ) 一部が、T I M - 3リガンドと結合することが可能である、T I M - 3の細胞外ドメインの前記一部を含む、第1のドメインと、  
 ( b ) 一部が、C D 4 0 L受容体と結合することが可能である、C D 4 0 Lの細胞外ドメインの前記一部を含む、第2のドメイン、または一部が、O X 4 0 L受容体と結合す

10

20

30

40

50

ることが可能である、OX40Lの細胞外ドメインの前記一部を含む、第2のドメインと

— (c) 前記第1のドメイン及び前記第2のドメインを連結するリンカーと、を含む異種キメラタンパク質を含む、第1の薬学的組成物を前記対象に提供することと、

インターフェロン遺伝子の刺激因子(STING)アゴニストを含む、第2の薬学的組成物を前記対象に提供することと、を含む、前記方法。

項30：

前記第1の薬学的組成物及び前記第2の薬学的組成物が、同時に提供される、項29に記載の方法。

項31：

前記第1の薬学的組成物が、前記第2の薬学的組成物が提供された後に提供される、項29に記載の方法。

項32：

前記第1の薬学的組成物が、前記第2の薬学的組成物が提供される前に提供される、項29に記載の方法。

項33：

前記第1の薬学的組成物の用量が、前記第2の薬学的組成物による治療を受けたことがないか、または受けていない対象に提供される前記第1の薬学的組成物の用量よりも少ない、項29～32のいずれか1項に記載の方法。

項34：

提供される前記第2の薬学的組成物の用量が、前記第1の薬学的組成物による治療を受けたことがないか、または受けていない対象に提供される前記第2の薬学的組成物の用量よりも少ない、項29、30、または32のいずれか1項に記載の方法。

項35：

前記対象が、前記第1の薬学的組成物による治療のみを受けたことがあるか、またはそれのみを受けている対象と比較した場合、胃腸の炎症及び体重低下を伴わない増加した生存の見込み、及び/または減少した腫瘍サイズもしくはがん有病率を有する、項29～34のいずれか1項に記載の方法。

項36：

前記対象が、前記第2の薬学的組成物による治療のみを受けたことがあるか、またはそれのみを受けている対象と比較した場合、胃腸の炎症及び体重低下を伴わない増加した生存の見込み、及び/または減少した腫瘍サイズもしくはがん有病率を有する、項29～35のいずれか1項に記載の方法。

項37：

対象においてがんを治療するための方法であって、

(a) 一部が、TIM-3リガンドと結合することが可能である、TIM-3の細胞外ドメインの前記一部を含む、第1のドメインと、

(b) 一部が、CD40L受容体と結合することが可能である、CD40Lの細胞外ドメインの前記一部を含む、第2のドメイン、または一部が、OX40L受容体と結合することが可能である、OX40Lの細胞外ドメインの前記一部を含む、第2のドメインと

— (c) 前記第1のドメイン及び前記第2のドメインを連結するリンカーと、を含む異種キメラタンパク質を含む、薬学的組成物を前記対象に提供することを含み、

前記対象が、インターフェロン遺伝子の刺激因子(STING)アゴニストによる治療を受けたことがあるか、または受けている、前記方法。

項38：

前記対象に提供される前記薬学的組成物の用量が、前記STINGアゴニスト、PD-1と結合するか、もしくはPD-1リガンドと結合することが可能である抗体、またはCTLA-4と結合することが可能である抗体による治療を受けたことがないか、または受けていない対象に提供される前記薬学的組成物の用量よりも少ない、項37に記載の方法

10

20

30

40

50

。

項 3 9 :

前記対象が、前記 S T I N G アゴニスト、P D - 1 と結合するか、もしくは P D - 1 リガンドと結合することが可能である抗体、または C T L A - 4 と結合することが可能である抗体による治療を受けたことがないか、または受けていない前記対象と比較した場合、増加した生存の見込み、体重の増加、及び / または減少した腫瘍サイズもしくはがん有病率を有する、項 3 7 または項 3 8 に記載の方法。

項 4 0 :

前記対象が、前記 S T I N G アゴニスト、P D - 1 と結合するか、もしくは P D - 1 リガンドと結合することが可能である抗体、または C T L A - 4 と結合することが可能である抗体を含む治療に対して、不十分な応答性であるか、または抵抗性であるがんを有する、項 2 9 ~ 3 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

項 4 1 :

対象においてがんを治療するための方法であって、インターフェロン遺伝子の刺激因子 ( S T I N G ) アゴニストを含む、薬学的組成物を前記対象に提供することを含み、

前記対象が、

( a ) 一部が、T I M - 3 リガンドと結合することが可能である、T I M - 3 の細胞外ドメインの前記一部を含む、第 1 のドメインと、

( b ) 一部が、C D 4 0 L 受容体と結合することが可能である、C D 4 0 L の細胞外ドメインの前記一部を含む、第 2 のドメイン、または一部が、O X 4 0 L 受容体と結合することが可能である、O X 4 0 L の細胞外ドメインの前記一部を含む、第 2 のドメインと

20

( c ) 前記第 1 のドメイン及び前記第 2 のドメインを連結するリンカーと、を含む異種キメラタンパク質による治療を受けたことがあるか、または受けている、前記方法。

項 4 2 :

前記リンカーが、柔軟なアミノ酸配列、I g G ヒンジ領域、及び抗体配列から選択されるポリペプチドである、項 2 9 ~ 4 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

項 4 3 :

前記リンカーが、ジスルフィド結合を形成することが可能である少なくとも 1 つのシステイン残基を含み、及び / またはヒンジ - C H 2 - C H 3 F c ドメインを含む、項 2 9 ~ 4 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

項 4 4 :

前記リンカーが、I g G 1 または I g G 4、例えば、ヒト I g G 1 またはヒト I g G 4 に由来するヒンジ - C H 2 - C H 3 F c ドメインを含む、項 4 3 に記載の方法。

項 4 5 :

前記リンカーが、配列番号 1、配列番号 2、または配列番号 3 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含む、項 4 3 または項 4 4 に記載の方法。

項 4 6 :

前記第 2 のドメインが、C D 4 0 L の細胞外ドメインの一部を含む、項 2 9 ~ 4 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

項 4 7 :

前記異種キメラタンパク質が、実質的に T I M - 3 の細胞外ドメイン全体を含む第 1 のドメイン、及び / または実質的に C D 4 0 L の細胞外ドメイン全体を含む第 2 のドメインを含む、項 4 6 に記載の方法。

項 4 8 :

前記異種キメラタンパク質が、

( a ) T I M - 3 の一部を含む、第 1 のドメインと、

( b ) C D 4 0 L の一部を含む、第 2 のドメインと、

( c ) ヒンジ - C H 2 - C H 3 F c ドメインを含む、リンカーと、を含む、項 4 6 ま

50

たは 47 に記載の方法。

項 49 :

前記第 2 のドメインが、OX40L の細胞外ドメインの一部を含む、項 29 ~ 45 のいずれか 1 項に記載の方法。

項 50 :

前記異種キメラタンパク質が、実質的に TIM-3 の細胞外ドメイン全体を含む第 1 のドメイン、及び/または実質的に OX40L の細胞外ドメイン全体を含む第 2 のドメインを含む、項 49 に記載の方法。

項 51 :

前記異種キメラタンパク質が、

(a) TIM-3 の一部を含む、第 1 のドメインと、

(b) OX40L の一部を含む、第 2 のドメインと、

(c) ヒンジ-CH2-CH3 Fcドメインを含む、リンカーと、を含む、項 49 または項 50 に記載の方法。

項 52 :

前記がんが、基底細胞癌、胆道癌、膀胱癌、骨癌、脳及び中枢神経系癌、乳癌、腹膜の癌、子宮頸癌、絨毛癌、大腸癌、結合組織癌、消化器系の癌、子宮内膜癌、食道癌、眼癌、頭頸部癌、胃癌 (gastric cancer) (胃腸癌を含む)、神経膠芽腫、肝癌、肝細胞腫、上皮内腫瘍、腎臓もしくは腎癌、喉頭癌、白血病、肝臓癌、肺癌 (例えば、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、及び肺扁平上皮癌)、黒色腫、骨髄腫、神経芽細胞腫、口腔癌 (唇、舌、口、及び咽頭)、卵巣癌、膝癌、前立腺癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、直腸癌、呼吸器系の癌、唾液腺癌、肉腫、皮膚癌、扁平上皮癌、胃癌 (stomach cancer)、精巣癌、甲状腺癌、子宮もしくは子宮内膜癌、泌尿器系の癌、外陰癌、ホジキン及び非ホジキンリンパ腫、ならびに B 細胞リンパ腫を含むリンパ腫 (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、高悪性度免疫芽球性 NHL、高悪性度リンパ芽球性 NHL、高悪性度小型非分割細胞 NHL、巨大腫瘤病変性 NHL、マントル細胞リンパ腫、エイズ関連リンパ腫、及びワルデンストレーム高ガンマグロブリン血症、慢性リンパ性白血病 (CLL)、急性リンパ性白血病 (ALL)、ヘアリーセル白血病、慢性骨髄芽球性白血病を含む)、ならびに他の癌腫及び肉腫、及び移植後リンパ増殖性障害 (PTLD)、ならびに母斑症、浮腫に関連する異常な血管増殖 (脳腫瘍に関連するものなど)、及びメグズ症候群であるか、またはそれと関連する、項 29 ~ 51 のいずれか 1 項に記載の方法。

項 53 :

前記 STING アゴニストが、5, 6 - ジメチルキサンテノン - 4 - 酢酸 (DMXAA)、MIW815 (ADU-S100)、CRD5500、MK-1454、SB11285、または IMSA101 からなる群から選択される、項 29 ~ 52 のいずれか 1 項に記載の方法。

項 54 :

以下の一般的な構造のキメラタンパク質であって、

N 末端 - (a) - (b) - (c) - C 末端

式中、

(a) が、T 細胞免疫グロブリンムチン受容体 3 (TIM-3) の細胞外ドメインを含む、第 1 のドメインであり、

(b) が、前記第 1 及び第 2 のドメインに隣接するリンカーであり、

(c) が、CD40 リガンド (CD40L) の細胞外ドメインを含む、第 2 のドメインである、前記キメラタンパク質。

項 55 :

前記第 1 のドメインが、TIM-3 リガンドと結合することが可能である、項 54 に記載のキメラタンパク質。

10

20

30

40

50

項 5 6 :

前記第 1 のドメインが、実質的に T I M - 3 の細胞外ドメイン全体を含む、項 5 4 または項 5 5 に記載のキメラタンパク質。

項 5 7 :

前記第 1 のドメインが、免疫抑制シグナルを阻害することが可能である、項 5 4 ~ 5 6 のいずれか 1 項に記載のキメラタンパク質。

項 5 8 :

前記第 2 のドメインが、C D 4 0 L 受容体と結合することが可能である、項 5 4 ~ 5 7 のいずれか 1 項に記載のキメラタンパク質。

項 5 9 :

前記第 2 のドメインが、実質的に C D 4 0 L の細胞外ドメイン全体を含む、項 5 4 ~ 5 8 のいずれか 1 項に記載のキメラタンパク質。

10

項 6 0 :

前記第 2 のドメインが、免疫刺激シグナルを活性化することが可能である、項 5 4 ~ 5 9 のいずれか 1 項に記載のキメラタンパク質。

項 6 1 :

前記キメラタンパク質が、細胞間の安定性シナプスを形成することが可能である、項 5 4 ~ 6 0 のいずれか 1 項に記載のキメラタンパク質。

項 6 2 :

前記細胞間の前記安定性シナプスが、腫瘍の縮小に有利な空間的配向を提供する、項 6 1 に記載のキメラタンパク質。

20

項 6 3 :

前記空間的配向が、腫瘍細胞を攻撃するように T 細胞を配置する、項 6 1 または項 6 2 に記載のキメラタンパク質。

項 6 4 :

前記細胞外ドメインのいずれかまたは両方のそれぞれの結合パートナーとの結合が、受容体とそのリガンドとの長い相互作用を提供する、遅いオフ速度 ( K オフ ) で生じる、項 5 4 ~ 6 3 のいずれか 1 項に記載のキメラタンパク質。

項 6 5 :

前記長い相互作用が、より長い正のシグナル効果を送達する、項 6 4 に記載のキメラタンパク質。

30

項 6 6 :

前記長い相互作用が、免疫細胞増殖を提供し、抗腫瘍攻撃を可能にする、項 6 4 または項 6 5 に記載のキメラタンパク質。

項 6 7 :

前記長い相互作用が、刺激シグナルの放出を提供するのに十分なシグナル伝達を可能とする、項 6 4 ~ 6 6 のいずれか 1 項に記載のキメラタンパク質。

項 6 8 :

前記刺激シグナルが、サイトカインである、項 6 7 に記載のキメラタンパク質。

項 6 9 :

前記キメラタンパク質が、C D 4 + 及び / または C D 8 + T 細胞の亜集団の低減を増加または防止することが可能である、項 5 4 ~ 6 8 のいずれか 1 項に記載のキメラタンパク質。

40

項 7 0 :

前記キメラタンパク質が、T 細胞による腫瘍殺傷活性を増強することが可能である、項 5 4 ~ 6 9 のいずれか 1 項に記載のキメラタンパク質。

項 7 1 :

前記キメラタンパク質が、抗原提示細胞の活性化を引き起こすことが可能である、項 5 4 ~ 7 0 のいずれか 1 項に記載のキメラタンパク質。

項 7 2 :

50

前記キメラタンパク質が、抗原提示細胞が抗原を提示する能力を増強することが可能である、項 5 4 ~ 7 1 のいずれか 1 項に記載のキメラタンパク質。

項 7 3 :

前記キメラタンパク質が、持続的な免疫調節効果を提供することが可能である、項 5 4 ~ 7 2 のいずれか 1 項に記載のキメラタンパク質。

項 7 4 :

前記リンカーが、ジスルフィド結合を形成することが可能である少なくとも 1 つのシステイン残基を含み、及び/またはヒンジ - C H 2 - C H 3 F c ドメインを含む、項 5 4 ~ 7 3 のいずれか 1 項に記載のキメラタンパク質。

項 7 5 :

前記リンカーが、I g G 1 または I g G 4、例えば、ヒト I g G 1 またはヒト I g G 4 に由来するヒンジ - C H 2 - C H 3 F c ドメインを含む、項 7 4 に記載のキメラタンパク質。

項 7 6 :

前記リンカーが、配列番号 1、配列番号 2、または配列番号 3 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含む、項 7 4 または項 7 5 に記載のキメラタンパク質。

項 7 7 :

前記キメラタンパク質が、前記 T I M - 3 リガンド及び前記 C D 4 0 L 受容体と同時に結合することが可能であり、前記 T I M - 3 リガンドが、ガレクチン - 9 またはホスファチジルセリンであり、前記 C D 4 0 L 受容体が、C D 4 0 である、項 5 4 ~ 7 6 のいずれか 1 項に記載のキメラタンパク質。

項 7 8 :

前記第 1 のドメインが、配列番号 5 7 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含み、及び/または前記第 2 のドメインが、配列番号 5 8 のアミノ酸配列と少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含む、項 5 4 ~ 7 7 のいずれか 1 項に記載のキメラタンパク質。

項 7 9 :

( a ) 前記第 1 のドメインが、配列番号 5 7 のアミノ酸配列を含み、  
( b ) 前記第 2 のドメインが、配列番号 5 8 のアミノ酸配列を含み、  
( c ) 前記リンカーが、配列番号 1、配列番号 2、または配列番号 3 と少なくとも 9 5 % 同一であるアミノ酸配列を含む、項 5 4 ~ 7 8 のいずれか 1 項に記載のキメラタンパク質。

項 8 0 :

前記キメラタンパク質が、組換え融合タンパク質である、項 5 4 ~ 7 9 のいずれか 1 項に記載のキメラタンパク質。

項 8 1 :

例えば、がんの治療における薬剤として使用するための、項 5 4 ~ 8 0 のいずれか 1 項に記載のキメラタンパク質。

項 8 2 :

項 5 4 ~ 8 0 のいずれか 1 項に記載のキメラタンパク質をコードする核酸を含む、発現ベクター。

項 8 3 :

項 8 2 に記載の発現ベクターを含む、宿主細胞。

項 8 4 :

治療有効量の項 5 4 ~ 8 1 のいずれか 1 項に記載のキメラタンパク質を含む、薬学的組成物。

項 8 5 :

がんを治療する方法であって、有効量の項 8 4 に記載の薬学的組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、前記方法。

10

20

30

40

50

項 8 6 :

患者の免疫応答を調節する方法であって、有効量の項 8 4 に記載の薬学的組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、前記方法。

項 8 7 :

前記患者の T 細胞が、活性化される、項 8 5 または項 8 6 に記載の方法。

項 8 8 :

前記活性化 T 細胞が、サイトカイン産生、増殖、及び / または標的を殺傷する潜在性のレベルを増加させる、項 8 7 に記載の方法。

項 8 9 :

前記方法が、未治療の対象、または T I M - 3、C D 4 0 L、及び / またはそれらのそれぞれのリガンドもしくは受容体に指向する抗体により治療された対象と比較して、制御性 T 細胞 ( T r e g ) の量または活性を減少させる、項 8 5 ~ 8 8 のいずれかに記載の方法。

10

項 9 0 :

前記方法が、未治療の対象、または T I M - 3、C D 4 0 L、及び / またはそれらのそれぞれのリガンドもしくは受容体に指向する抗体により治療された対象と比較して、前記対象の流入領域リンパ節におけるエフェクター T 細胞のプライミングを増加させる、項 8 5 ~ 8 9 のいずれかに記載の方法。

項 9 1 :

前記方法が、未治療の対象、または T I M - 3、C D 4 0 L、及び / またはそれらのそれぞれのリガンドもしくは受容体に指向する抗体により治療された対象と比較して、免疫抑制細胞の全体的な低減、及びより炎症性の腫瘍環境への移行をもたらす、項 8 5 ~ 9 0 のいずれかに記載の方法。

20

30

40

50