

【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8月29日(2022.8.29)

【国際公開番号】WO2020/041541

【公表番号】特表2021-534196(P2021-534196A)

【公表日】令和3年12月9日(2021.12.9)

【出願番号】特願2021-509776(P2021-509776)

【国際特許分類】

C 07 K 16/28(2006.01)

10

C 07 K 16/46(2006.01)

C 12 N 15/13(2006.01)

C 12 P 21/08(2006.01)

C 12 N 15/63(2006.01)

C 12 N 1/15(2006.01)

C 12 N 1/19(2006.01)

C 12 N 1/21(2006.01)

C 12 N 5/10(2006.01)

A 61 K 39/395(2006.01)

A 61 K 45/00(2006.01)

20

A 61 P 35/00(2006.01)

A 61 P 35/02(2006.01)

【F I】

C 07 K 16/28 Z N A

C 07 K 16/46

C 12 N 15/13

C 12 P 21/08

C 12 N 15/63 Z

C 12 N 1/15

C 12 N 1/19

30

C 12 N 1/21

C 12 N 5/10

A 61 K 39/395 T

A 61 K 39/395 U

A 61 K 45/00

A 61 P 35/00

A 61 P 35/02

【手続補正書】

【提出日】令和4年8月19日(2022.8.19)

40

【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TIGIT(IgドメインおよびITIMドメインを有するT細胞免疫受容体)に結合する単離された抗体を含む組成物であって、前記組成物中の前記抗体のうちの少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%

50

%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、または少なくとも 99%が、アフコシル化されており、前記抗体のそれぞれが、

- (a) それぞれ、配列番号 58、60、62、67、69、および 71；または
- (b) それぞれ、配列番号 283、285、62、287、288、および 71；または
- (c) それぞれ、配列番号 284、60、286、67、69、および 71；または
- (d) それぞれ、配列番号 224、225、62、67、69、および 71；または
- (e) それぞれ、配列番号 293、297、62、287、288、および 71；または
- (f) それぞれ、配列番号 294、225、286、67、69、および 71；または
- (g) それぞれ、配列番号 226、227、228、67、69、および 71；または
- (h) それぞれ、配列番号 289、291、228、287、288、および 71；または
- (i) それぞれ、配列番号 290、227、292、67、69、および 71；または
- (j) それぞれ、配列番号 224、229、230、67、69、および 71；または
- (k) それぞれ、配列番号 293、295、230、287、288、および 71；または
- (l) それぞれ、配列番号 294、229、296、67、69、および 71；または
- (m) それぞれ、配列番号 224、227、230、67、69、および 71；または
- (n) それぞれ、配列番号 293、291、230、287、288、および 71；または
- (o) それぞれ、配列番号 294、227、296、67、69、および 71

の配列を含む重鎖 CDR1、CDR2 および CDR3、ならびに軽鎖 CDR1、CDR2 および CDR3 を含む、組成物。

### 【請求項 2】

ヒト TIGIT ( Ig ドメインおよび ITIM ドメインを有する T 細胞免疫受容体 ) に結合する単離された抗体を含む組成物であって、ここで、

- (a) 制御性 T ( Treg ) 細胞が、前記組成物と接触させたヒト PBM C から枯渇される、
- (b) MCP1、IL-8、および MIP1 の発現が、前記組成物と接触させたヒト PBM C において増加する、
- (c) 单球 / マクロファージが、前記組成物と接触させると活性化される、
- (d) CD86 および MHCII が、CD14+ 单球 / マクロファージを前記組成物と接触させると、上方調節される、
- (e) 前記組成物と接触させた CD14+ 单球 / マクロファージが、抗原提示細胞へと成熟する、
- (f) 前記組成物と接触させたメモリー T 細胞が、抗原に応答した IFN 産生の増加を示す、
- (g) 前記組成物と接触させたメモリー T 細胞が、抗原に対する応答の増強を示す、
- (h) エフェクターメモリー CD8+ T 細胞および / またはエフェクターメモリー CD4+ T 細胞が、前記組成物と接触させた腫瘍において増加する、

(i) 前記組成物が、前記組成物を投与した動物において Th1 応答を増強させる、ならびに / あるいは

(j) 前記組成物が、单球 / マクロファージの存在下において、TIGIT を発現する細胞の抗体依存性細胞ファゴサイトーシス ( ADCP ) を媒介する、組成物。

### 【請求項 3】

前記組成物中の前記抗体のうちの少なくとも 90%、少なくとも 91%、少なくとも 92%、少なくとも 93%、少なくとも 94%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、または少なくとも 99% が、アフコシル化されている、請求項 2 に記載の組成物。

### 【請求項 4】

ヒト TIGIT ( Ig ドメインおよび ITIM ドメインを有する T 細胞免疫受容体 ) に

10

20

30

40

50

結合する抗体であって、前記抗体が、アフコシル化されており、前記抗体が、  
 (a) それぞれ、配列番号 58、60、62、67、69、および 71；または  
 (b) それぞれ、配列番号 283、285、62、287、288、および 71；または  
 (c) それぞれ、配列番号 284、60、286、67、69、および 71；または  
 (d) それぞれ、配列番号 224、225、62、67、69、および 71；または  
 (e) それぞれ、配列番号 293、297、62、287、288、および 71；または  
 (f) それぞれ、配列番号 294、225、286、67、69、および 71；または  
 (g) それぞれ、配列番号 226、227、228、67、69、および 71；または  
 (h) それぞれ、配列番号 289、291、228、287、288、および 71；または  
 (i) それぞれ、配列番号 290、227、292、67、69、および 71；または  
 (j) それぞれ、配列番号 224、229、230、67、69、および 71；または  
 (k) それぞれ、配列番号 293、295、230、287、288、および 71；または  
 (l) それぞれ、配列番号 294、229、296、67、69、および 71；または  
 (m) それぞれ、配列番号 224、227、230、67、69、および 71；または  
 (n) それぞれ、配列番号 293、291、230、287、288、および 71；または  
 (o) それぞれ、配列番号 294、227、296、67、69、および 71  
 の配列を含む重鎖 CDR1、CDR2 および CDR3、ならびに軽鎖 CDR1、CDR2 および CDR3 を含む、抗体。

10

20

30

40

50

## 【請求項 5】

前記抗体が、アフコシル化されている、請求項 4 に記載の抗体。

## 【請求項 6】

ヒト TIGIT ( Ig ドメインおよび ITIM ドメインを有する T 細胞免疫受容体 ) に結合する抗体であって、ここで、

(a) 制御性 T ( Treg ) 細胞が、前記抗体と接触させたヒト PBMC から枯渇される、

(b) MCP1、IL-8、および MIP1 の発現が、前記抗体と接触させたヒト PBMC において増加する、

(c) 単球 / マクロファージが、前記抗体と接触させると活性化される、

(d) CD86 および MHCII が、CD14+ 単球 / マクロファージを前記抗体と接触させると、上方調節される、

(e) 前記抗体と接触させた CD14+ 单球 / マクロファージが、抗原提示細胞へと成熟する、

(f) 前記抗体と接触させたメモリー T 細胞が、抗原に応答した IFN 産生の増加を示す、

(g) 前記抗体と接触させたメモリー T 細胞が、抗原に対する応答の増強を示す、  
 (h) エフェクターメモリー CD8+ T 細胞および / またはエフェクターメモリー CD4+ T 細胞が、前記抗体と接触させた腫瘍において増加する、

(i) 前記抗体が、前記抗体を投与した動物において Th1 応答を増強させる、ならびに / あるいは

(j) 前記抗体が、单球 / マクロファージの存在下において、TIGIT を発現する細胞の抗体依存性細胞ファゴサイトーシス ( ADCP ) を媒介する、抗体。

## 【請求項 7】

前記抗体のそれぞれまたは前記抗体が、ヒト TIGIT に対して、5nM 未満の KD を有する、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の組成物または抗体。

## 【請求項 8】

前記抗体のそれぞれまたは前記抗体が、ヒト TIGIT に対して、100pM 未満の KD を有する、請求項 7 に記載の組成物または抗体。

**【請求項 9】**

前記抗体のそれぞれまたは前記抗体が、カニクイザルTIGITおよび/またはマウスTIGITとの交差反応性を示す、請求項1から8のいずれか一項に記載の組成物または抗体。

**【請求項 10】**

前記抗体のそれぞれまたは前記抗体が、TIGITへのCD155の結合を遮断する、TIGITへのCD112の結合を遮断する、および/またはTIGITへのCD155およびCD112の両方の結合を遮断する、請求項1から9のいずれか一項に記載の組成物または抗体。

**【請求項 11】**

前記抗体のそれぞれまたは前記抗体が、ヒトTIGITに結合するときに、アミノ酸81位および82位のうちの一方または両方に結合する、請求項1から10のいずれか一項に記載の組成物または抗体。

10

**【請求項 12】**

前記抗体のそれぞれまたは前記抗体が、ヒトTIGITに結合するときに、配列ICNA DLGWHISPSFK(配列番号258)を含むエピトープに結合する、請求項1から11のいずれか一項に記載の組成物または抗体。

**【請求項 13】**

前記抗体のそれぞれまたは前記抗体が、  
 (a) それぞれ、配列番号58、60、62、67、69、および71、または  
 (b) それぞれ、配列番号283、285、62、287、288、および71、または  
 (c) それぞれ、配列番号284、60、286、67、69、および71  
 の配列を含む重鎖CDR1、CDR2、およびCDR3、ならびに軽鎖CDR1、CDR2、およびCDR3を含む、請求項1から12のいずれか一項に記載の組成物または抗体。

20

**【請求項 14】**

前記抗体のそれぞれまたは前記抗体が、配列番号55、配列番号246、配列番号247、配列番号248、もしくは配列番号249のうちのいずれか1つに対して少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号64に対して少なくとも90%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項1から13のいずれか一項に記載の組成物または抗体。

30

**【請求項 15】**

前記抗体のそれぞれまたは前記抗体が、配列番号55、配列番号246、配列番号247、配列番号248、もしくは配列番号249のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号64のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項1から14のいずれか一項に記載の組成物または抗体。

**【請求項 16】**

前記抗体のそれぞれまたは前記抗体が、配列番号55のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号64のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項1から15のいずれか一項に記載の組成物または抗体。

40

**【請求項 17】**

前記抗体のそれぞれまたは前記抗体が、IgG1抗体またはIgG3抗体である、請求項1から15のいずれか一項に記載の組成物または抗体。

**【請求項 18】**

前記抗体のそれぞれまたは前記抗体が、配列番号260、262、264、266、268、270、および272から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖、ならびに配列番号274のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項1から12、14、15および17のいずれか一項に記載の組成物。

**【請求項 19】**

ヒトTIGITに結合する単離された抗体を含む組成物であって、前記組成物中の前記抗体のうちの少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%

50

%、少なくとも 9 4 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、または少なくとも 9 9 %が、アフコシル化されており、前記抗体のそれぞれが、配列番号 2 6 0 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 2 7 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、組成物。

**【請求項 2 0】**

ヒト T I G I T に結合する抗体であって、前記抗体が、配列番号 2 6 0 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 2 7 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、抗体。

**【請求項 2 1】**

前記抗体のそれぞれまたは前記抗体が、抗 P D - 1 抗体または抗 P D - L 1 抗体との相乗作用を示す、請求項 1 から 2 0 のいずれか一項に記載の組成物または抗体。 10

**【請求項 2 2】**

相乗作用が、( i ) P D - 1 、 T I G I T 、および C D 2 2 6 を発現する J u r k a t エフェクター細胞であって、 I L - 2 プロモーターによって駆動されるルシフェラーゼレポーター遺伝子を含む J u r k a t エフェクター細胞、ならびに( ii ) T C R 活性化因子、 P D - L 1 、および C D 1 5 5 を発現する C H O - K 1 人工抗原提示細胞( a A P C )を含む共培養物を、前記組成物または抗体および前記抗 P D - 1 抗体または前記抗 P D - L 1 抗体と接触させることを含むアッセイを使用して、決定される、請求項 2 1 に記載の組成物または抗体。

**【請求項 2 3】**

制御性 T ( T r e g ) 細胞が、前記組成物または抗体と接触させたヒト P B M C から枯渇される、請求項 1 から 2 2 のいずれか一項に記載の組成物または抗体。 20

**【請求項 2 4】**

M C P 1 、 I L - 8 、および M I P 1 の発現が、前記組成物または抗体と接触させたヒト P B M C において増加する、請求項 1 から 2 3 のいずれか一項に記載の組成物または抗体。

**【請求項 2 5】**

単球 / マクロファージが、前記組成物または抗体と接触させると活性化される、請求項 1 から 2 4 のいずれか一項に記載の組成物または抗体。

**【請求項 2 6】**

C D 8 6 および M H C I I が、 C D 1 4 + 单球 / マクロファージを前記組成物または抗体と接触させると、上方調節される、請求項 1 から 2 5 のいずれか一項に記載の組成物または抗体。 30

**【請求項 2 7】**

前記組成物または抗体と接触させた C D 1 4 + 单球 / マクロファージが、抗原提示細胞へと成熟する、請求項 1 から 2 6 のいずれか一項に記載の組成物または抗体。

**【請求項 2 8】**

前記組成物または抗体と接触させたメモリー T 細胞が、抗原に応答した I F N 産生の増加を示す、請求項 1 から 2 7 のいずれか一項に記載の組成物または抗体。

**【請求項 2 9】**

前記組成物または抗体と接触させたメモリー T 細胞が、抗原に対する応答の増強を示す、請求項 1 から 2 8 のいずれか一項に記載の組成物または抗体。 40

**【請求項 3 0】**

エフェクターメモリー C D 8 + T 細胞および / またはエフェクターメモリー C D 4 + T 細胞が、前記組成物または抗体と接触させた腫瘍において増加する、請求項 1 から 2 9 のいずれか一項に記載の組成物または抗体。

**【請求項 3 1】**

前記組成物または抗体が、前記組成物または抗体を投与した動物において T h 1 応答を増強させる、請求項 1 から 3 0 のいずれか一項に記載の組成物または抗体。

**【請求項 3 2】**

前記抗体のそれぞれまたは前記抗体が、アフコシル化されていない同じ抗 T I G I T 抗体 50

と比較して増加した親和性で Fc RIIIa に結合し、かつ低減した親和性で Fc RIa および / または Fc RIIb に結合する、請求項 1 から 31 のいずれか一項に記載の組成物または抗体。

### 【請求項 33】

前記組成物または抗体が、単球 / マクロファージの存在下において、TIGIT を発現する細胞の抗体依存性細胞ファゴサイトーシス (ADCP) を媒介する、請求項 1 から 32 のいずれか一項に記載の組成物または抗体。

### 【請求項 34】

前記抗体のそれぞれまたは前記抗体が、

- (a) それぞれ、配列番号 58、60、62、67、69、および 71；または 10
  - (b) それぞれ、配列番号 283、285、62、287、288、および 71；または
  - (c) それぞれ、配列番号 284、60、286、67、69、および 71；または
  - (d) それぞれ、配列番号 224、225、62、67、69、および 71；または
  - (e) それぞれ、配列番号 293、297、62、287、288、および 71；または
  - (f) それぞれ、配列番号 294、225、286、67、69、および 71；または
  - (g) それぞれ、配列番号 226、227、228、67、69、および 71；または
  - (h) それぞれ、配列番号 289、291、228、287、288、および 71；または
  - (i) それぞれ、配列番号 290、227、292、67、69、および 71；または
  - (j) それぞれ、配列番号 224、229、230、67、69、および 71；または 20
  - (k) それぞれ、配列番号 293、295、230、287、288、および 71；または
  - (l) それぞれ、配列番号 294、229、296、67、69、および 71；または
  - (m) それぞれ、配列番号 224、227、230、67、69、および 71；または
  - (n) それぞれ、配列番号 293、291、230、287、288、および 71；または
  - (o) それぞれ、配列番号 294、227、296、67、69、および 71
- の配列を含む重鎖 CDR1、CDR2 および CDR3、ならびに軽鎖 CDR1、CDR2 および CDR3 を含む、請求項 2、3、6 から 12、14、15、17、18 および 21 から 33 のいずれか一項に記載の組成物または抗体。 30

### 【請求項 35】

請求項 1 から 34 のいずれか一項に記載の組成物または抗体と、薬学的に許容される担体とを含む医薬製剤。

### 【請求項 36】

(i) 請求項 20 に記載の抗体の重鎖、(ii) 請求項 20 に記載の抗体の軽鎖、または (iii) 請求項 20 に記載の抗体の重鎖および軽鎖をコードする、単離されたポリヌクレオチド。

### 【請求項 37】

請求項 36 に記載のポリヌクレオチドを含むベクター。

### 【請求項 38】

請求項 36 に記載の単離されたポリヌクレオチドまたは請求項 37 に記載のベクターを含む、あるいは請求項 20 に記載の抗体を発現する、単離された宿主細胞。

### 【請求項 39】

宿主細胞を、フコースアナログの存在下で培養することと、

抗体を単離することとを含む方法によって産生された前記抗体の組成物であって、前記フコースアナログが、2-フルオロフコースであり、前記抗体のそれぞれが、

- (a) それぞれ、配列番号 58、60、62、67、69、および 71；または
  - (b) それぞれ、配列番号 283、285、62、287、288、および 71；または
  - (c) それぞれ、配列番号 284、60、286、67、69、および 71
- の配列を含む重鎖 CDR1、CDR2 および CDR3、ならびに軽鎖 CDR1、CDR2 お 50

および C D R 3 を含む、組成物。

**【請求項 4 0】**

前記組成物の前記抗体のそれぞれが、配列番号 5 5 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域および配列番号 6 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項 3 9 に記載の組成物。

**【請求項 4 1】**

前記組成物の前記抗体のそれぞれが、配列番号 2 6 0 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 2 7 4 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 4 0 に記載の組成物。

**【請求項 4 2】**

抗体の組成物を産生する方法であって、前記方法が、 10

前記抗体を発現する宿主細胞を、フコースアナログの存在下で培養することと；

前記抗体を単離することとを含み、

前記フコースアナログが、2 - フルオロフコースであり、前記抗体のそれぞれが、

(a) それぞれ、配列番号 5 8 、 6 0 、 6 2 、 6 7 、 6 9 、 および 7 1 ；または

(b) それぞれ、配列番号 2 8 3 、 2 8 5 、 6 2 、 2 8 7 、 2 8 8 、 および 7 1 ；または

(c) それぞれ、配列番号 2 8 4 、 6 0 、 2 8 6 、 6 7 、 6 9 、 および 7 1

の配列を含む重鎖 C D R 1 、 C D R 2 および C D R 3 、ならびに軽鎖 C D R 1 、 C D R 2 および C D R 3 を含む、方法。

**【請求項 4 3】**

対象におけるがんを処置するための、請求項 1 から 3 、 7 から 1 9 および 2 1 から 3 4 のいずれか一項に記載の組成物、請求項 4 から 1 7 および 2 0 から 3 4 のいずれか一項に記載の抗体を含む組成物、または請求項 3 5 に記載の医薬製剤。 20

**【請求項 4 4】**

前記がんが、膀胱がん、乳がん、子宮がん、子宮頸がん、卵巣がん、前立腺がん、精巣がん、食道がん、消化管がん、胃がん、膵臓がん、結腸直腸がん、結腸がん、腎臓がん、腎明細胞癌、頭頸部がん、肺がん、肺腺癌、胃がん、生殖細胞がん、骨がん、肝臓がん、甲状腺がん、皮膚がん、黒色腫、中枢神経系の新生物、中皮腫、リンパ腫、白血病、慢性リンパ球性白血病、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、ホジキンリンパ腫、骨髄腫、肉腫、慢性骨髄腫白血病、急性リンパ球性白血病、マントル細胞リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、脾臓辺縁帯 B 細胞リンパ腫、または節外辺縁帯 B 細胞リンパ腫である、請求項 4 3 に記載の組成物または医薬製剤。 30

**【請求項 4 5】**

前記がんが、非小細胞肺癌、胃癌、胃食道接合部癌、古典的ホジキンリンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、末梢 T 細胞リンパ腫、皮膚黒色腫、頭頸部扁平上皮癌、膀胱がん、卵巣がん、トリプルネガティブ乳がん、子宮頸がん、黒色腫、腎細胞癌、腎明細胞癌、またはホジキンリンパ腫である、請求項 4 3 に記載の組成物または医薬製剤。

**【請求項 4 6】**

前記組成物または医薬製剤が、前記対象に、追加の治療剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 4 3 から 4 5 のいずれか一項に記載の組成物または医薬製剤。

**【請求項 4 7】**

前記追加の治療剤が、抗がん剤である、請求項 4 6 に記載の組成物または医薬製剤。

**【請求項 4 8】**

前記追加の治療剤が、抗体である、請求項 4 6 または請求項 4 7 に記載の組成物または医薬製剤。

**【請求項 4 9】**

前記追加の治療剤が、T 細胞共阻害因子のアンタゴニストもしくは阻害剤、T 細胞共活性化因子のアゴニスト、または免疫刺激性サイトカイン、または S G N - 2 F F である、請求項 4 6 から 4 8 のいずれか一項に記載の組成物または医薬製剤。

**【請求項 5 0】**

前記追加の治療剤が、C D 2 5 、 P D - 1 、 P D - L 1 、 T i m 3 、 L a g 3 、 C T L 50

A 4、41BB、OX40、CD3、CD40、CD47M、GM-CSF、CSF1R、TLR、STING、RIGI、TAM受容体キナーゼ、NKG2A、NKG2D、GD2、HER2、EGFR、PDGFR、SLAMF7、VEGF、CTLA-4、CD20、cCLB8、KIR、およびCD52から選択されるタンパク質に結合する、請求項46から49のいずれか一項に記載の組成物または医薬製剤。

#### 【請求項51】

前記追加の治療剤が、PD-1に結合する、請求項46から50のいずれか一項に記載の組成物または医薬製剤。

#### 【請求項52】

前記追加の治療剤が、PD-L1に結合する、請求項46から51のいずれか一項に記載の組成物または医薬製剤。

#### 【請求項53】

前記追加の治療剤が、抗CD25抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗Tim3抗体、抗Lag3抗体、抗CTLA4抗体、抗41BB抗体、抗OX40抗体、抗CD3抗体、抗CD40抗体、抗CD47M抗体、抗CSF1R抗体、抗TLR抗体、抗STING抗体、抗RIGI抗体、抗TAM受容体キナーゼ抗体、抗NKG2A抗体、抗NKG2D抗体、抗GD2抗体、抗HER2抗体、抗EGFR抗体、抗PDGFR-抗体、抗SLAMF7抗体、抗VEGF抗体、抗CTLA-4抗体、抗CD20抗体、抗cCLB8抗体、抗KIR抗体、および抗CD52抗体から選択される、請求項50に記載の組成物または医薬製剤。

10

20

#### 【請求項54】

前記追加の治療剤が、IL-15、IL-21、IL-2、GM-CSF、M-CSF、G-CSF、IL-1、IL-3、IL-12、およびIFNから選択されるサイトカインを含む、請求項46または請求項47に記載の組成物または医薬製剤。

#### 【請求項55】

前記追加の治療剤が、SEA-CD40、アベルマブ、デュルバルマブ、ニボルマブ、ペンプロリズマブ、ピディリズマブ、アテゾリズマブ、Hu14.18K322A、Hu3F8、ジニツキシマブ、トラスツズマブ、セツキシマブ、オララツマブ、ネシツムマブ、エロツズマブ、ラムシルマブ、ペルツズマブ、イピリムマブ、ベバシズマブ、リツキシマブ、オビヌツズマブ、シルツキシマブ、オファツムマブ、リリルマブ、およびアレムツズマブから選択される、請求項46から53のいずれか一項に記載の組成物または医薬製剤。

30

#### 【請求項56】

前記追加の治療剤が、アルキル化剤（たとえば、シクロホスファミド、イホスファミド、クロラムブシル、ブスルファン、メルファラン、メクロレタミン、ウラムスチン、チオテパ、ニトロソ尿素、もしくはテモゾロミド）、アントラサイクリン（たとえば、ドキソルビシン、アドリアマイシン、ダウノルビシン、エピルビシン、もしくはミトキサンtron）、細胞骨格破壊剤（たとえば、パクリタキセルもしくはドセタキセル）、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤（たとえば、ボリノスタットもしくはロミデプシン）、トポイソメラーゼの阻害剤（たとえば、イリノテカン、トポテカン、アムサクリン、エトポシド、もしくはテニポシド）、キナーゼ阻害剤（たとえば、ボルテゾミブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ベムラフェニブ、もしくはビスマデギブ）、ヌクレオシドアナログまたは前駆体アナログ（たとえば、アザシチジン、アザチオプリン、カペシタбин、シタラビン、フルオロウラシル、ゲムシタбин、ヒドロキシ尿素、メルカプトプリン、メトトレキサート、もしくはチオグアニン）、ペプチド抗生物質（たとえば、アクチノマイシンもしくはブレオマイシン）、白金系薬剤（たとえば、シスプラチン、オキサロプラチン、もしくはカルボプラチン）、または植物アルカロイド（たとえば、ピンクリスチン、ピンプラスチン、ビノレルビン、ビンデシン、ポドフィロトキシン、パクリタキセル、もしくはドセタキセル）、ガラルディン、サリドマイド、レナリドマイド、およびポマリドミドから選択される、請求項46または請求項47に記載の組成物または医薬製剤。

40

50

50