

【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】平成31年2月14日 (2019.2.14)

【公表番号】特表2018-508475(P2018-508475A)

【公表日】平成30年3月29日 (2018.3.29)

【年通号数】公開・登録公報2018-012

【出願番号】特願2017-536240(P2017-536240)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (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)

C 1 2 Q 1/02 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/00 (2006.01)

A 6 1 K 35/17 (2015.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

G 0 1 N 33/531 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 16/28 Z N A

C 1 2 N 15/00 A

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

C 1 2 Q 1/02

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 31/00

A 6 1 K 35/17 Z

G 0 1 N 33/53 D

G 0 1 N 33/531 A

【手続補正書】

【提出日】平成31年1月4日 (2019.1.4)

【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】

PD-L1 に結合可能であり、場合によって単離されている、抗体または抗原結合性断片であって、以下のCDR：

## 【化 1】

LC-CDR1: TGSSSNIGAGYDVH (配列番号 18)

LC-CDR2: GNSNRPS (配列番号 19)

LC-CDR3: QSYDSSLSGSYVV (配列番号 20).

を取り込む少なくとも 1 つの軽鎖可変領域を有し、そして、以下のCDR：

## 【化 2】

HC-CDR1: SYAIS (配列番号 21)

HC-CDR2: RIIPILGIANYAQKFQG (配列番号 22)

HC-CDR3: SGHGYSYGAFDY (配列番号 25).

を取り込む少なくとも 1 つの重鎖可変領域を有する、前記抗体または抗原結合性断片。

## 【請求項 2】

重鎖可変領域配列および軽鎖可変領域配列を含み、ここにおいて：

重鎖可変配列が、重鎖可変配列：配列番号 8 または 35 (図 2) に少なくとも 70 % の配列同一性を有し、そして

軽鎖可変配列が、軽鎖可変配列：配列番号 4 (図 1) に少なくとも 70 % の配列同一性を有する、

請求項 1 に記載の抗体または抗原結合性断片。

## 【請求項 3】

ヒトまたはネズミ PD-L1 に特異的に結合する、請求項 1 または請求項 2 に記載の抗体または抗原結合性断片。

## 【請求項 4】

ヒト PD-1 およびヒト PD-L1 の間の相互作用を阻害するか、またはネズミ PD-1 およびネズミ PD-L1 の間の相互作用を阻害する、請求項 1 - 3 のいずれか 1 項に記載の抗体または抗原結合性断片。

## 【請求項 5】

T 細胞消耗または T 細胞アネルギーを示す T 細胞において、T 細胞機能を回復させるために有効である、請求項 1 - 4 のいずれか 1 項に記載の抗体または抗原結合性断片。

## 【請求項 6】

PD-L1 に結合可能であり、二重特異性抗体または二重特異性抗原結合性断片である、場合によって単離された、抗体または抗原結合性断片であって、(i) 請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の抗原結合性断片、および (ii) PD-L1 以外のターゲットタンパク質への結合が可能な抗原結合性断片を含む、前記抗体または抗原結合性断片。

## 【請求項 7】

PD-L1 以外のターゲットタンパク質に結合可能である、抗原結合性断片が、CD27、CD28、ICOS、CD40、CD122、OX40、4-1BB、GITR、LAG-3、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、A2AR、VISTA、TIM-3、PD-1、KIR、HER-2、HER-3、EGFR、EpCAM、CD30、CD33、CD38、CD20、CD24、CD90、CD15、CD52、CA-125、CD34、CA-15-3、CA-19-9、CEA、CD99、CD117

、CD31、CD44、CD123、CD133、ABC B5およびCD45の1つに結合可能である、請求項6に記載の抗体または抗原結合性断片。

【請求項8】

PD-L1に結合する、請求項1～7のいずれか1項に記載の、抗体または抗原結合性断片を含む、場合によって単離された、in vitro複合体。

【請求項9】

請求項1～7のいずれか1項に記載の抗体または抗原結合性断片、並びに少なくとも1つの薬学的に許容されうるキャリアーを含む、組成物。

【請求項10】

請求項1～7のいずれか1項に記載の抗体または抗原結合性断片をコードする、単離核酸。

【請求項11】

請求項10に記載の核酸を含むベクター。

【請求項12】

請求項11に記載のベクターを含む宿主細胞。

【請求項13】

請求項1～7のいずれか1項に記載の抗体または抗原結合性断片を作製するための方法であって、抗体または抗原結合性断片をコードするベクターを発現するために適切な条件下で、請求項12に記載の宿主細胞を培養し、そして抗体または抗原結合性断片を回収する工程を含む、前記方法。

【請求項14】

T細胞機能不全障害、癌または感染症疾患の治療において使用するための薬剤製造における、請求項1～7のいずれか1項に記載の抗体または抗原結合性断片の使用。

【請求項15】

癌の治療において使用するための薬剤製造における、請求項1～7のいずれか1項に記載の抗体または抗原結合性断片の使用。

【請求項16】

感染性疾患の治療において使用するための薬剤製造における、請求項1～7のいずれか1項に記載の抗体または抗原結合性断片の使用。

【請求項17】

請求項1～7のいずれか1項に記載の抗体または抗原結合性断片を、機能不全T細胞に投与する工程を含む、T細胞機能を増進させる、in vitroの方法。

【請求項18】

PD-L1を含有するかまたは含有すると推測される試料を、請求項1～7のいずれか1項に記載の抗体または抗原結合性断片とin vitroで接触させ、そして抗体または抗原結合性断片およびPD-L1の複合体の形成を検出する工程を含む方法。

【請求項19】

被験体における疾患または状態を診断する方法であって、in vitroで、被験体由来の試料を、請求項1～7のいずれか1項に記載の抗体または抗原結合性断片と接触させ、そして抗体または抗原結合性断片およびPD-L1の複合体の形成を検出する工程を含む、前記方法。

【請求項20】

PD-1またはPD-L1ターゲティング剤での治療のため、被験体を選択するかまたは層別化する方法であって、in vitroで、被験体由来の試料を、請求項1～7のいずれか1項に記載の抗体または抗原結合性断片と接触させ、そして抗体または抗原結合性断片およびPD-L1の複合体の形成を検出する工程を含む、前記方法。

【請求項21】

in vitroでPD-L1を検出するための、請求項1～7のいずれか1項に記載の抗体または抗原結合性断片の使用。

## 【請求項 22】

*in vitro* 診断剤としての、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の抗体または抗原結合性断片の使用。

## 【請求項 23】

T 細胞を、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の抗体または抗原結合性断片と、*in vitro* または *ex vivo* で接触させる、T 細胞集団を拡大するための方法。

## 【請求項 24】

T 細胞機能不全障害を有する被験体の治療法であって、T 細胞集団を拡大させるように、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の抗体または抗原結合性断片の存在下で、被験体由来の血液試料から得た T 細胞を培養し、拡大された T 細胞を収集し、そして治療の必要がある被験体に、拡大された T 細胞を投与する工程を含む、前記方法、に使用するための薬剤の製造における、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の抗体または抗原結合性断片の使用。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0237

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0237】

図 21 は、抗 PD - L1 抗体（またはアイソタイプ対照）の存在下または非存在下で、PD - 1 への PD - L1 の結合を調べる実験の結果を提示する（2 つ組の平均 ± SD）。抗 PD - L1 抗体 H12 および C4 は、PD - L1 のその受容体 PD - 1 への結合をブロック可能である。H12 および C4 の両方が、アテゾリズマブよりも高い効率で、PD - L1 および PD - 1 の間の相互作用をブロック可能であった。

本発明は、非限定的に以下の態様を含む。

## [ 態様 1 ]

PD - L1 に結合可能であり、場合によって単離されており、アミノ酸配列 i ) ~ v i ) :

## 【化 1】

- i) LC-CDR1: TGSSSNIGAGYDVH (配列番号 18), SGRSSNIASHDVF (配列番号 9), GGDNIGRKSVH (配列番号 12), または SGSSSNIGNNYVS (配列番号 15) の 1 つ;
- ii) LC-CDR2: GNSNRPS (配列番号 19), ETNKRPW (配列番号 10), DDGDRPS (配列番号 13), または DNNERLS (配列番号 16) の 1 つ;
- iii) LC-CDR3: QSYDSSLSGSYV (配列番号 20), GAWDSGLTGML (配列番号 11), QAWDSTVV (配列番号 14), または GTWDSSLSVV (配列番号 17) の 1 つ;
- iv) HC-CDR1: SYAIS (配列番号 21);
- v) HC-CDR2: RIIPILGIANYAQKFQG (配列番号 22);
- vi) HC-CDR3:  $X_1X_2X_3X_4X_5X_6SX_7X_8AFDX_9$  (配列番号 26);

を有する抗体または抗原結合性断片、あるいは配列 (i) ~ (vi) の 1 またはそれより多くにおいて、1 または 2 または 3 アミノ酸が別のアミノ酸で置換されているその変異体である、式中、 $X_1$  = 存在しないまたは G、 $X_2$  = G または S、 $X_3$  = G または Y、 $X_4$  = S、G または H、 $X_5$  = Y または G、 $X_6$  = G、N または Y、 $X_7$  = L または Y、 $X_8$  = Y または G、 $X_9$  = I または Y である、前記抗体または抗原結合性断片。

## [ 態様 2 ]

HC-CDR3 が、SGHGYSYGAFDY (配列番号 25)、GGSYGSLYAFDI (配列番号 23)、または GGYGGNSLYAFDI (配列番号 24) の 1 つである、態様 1 の抗体または抗原結合性断片。

## [ 態様 3 ]

以下の CDR :

## 【化 2】

- LC-CDR1: TGSSSNIGAGYDVH (配列番号 18)
- LC-CDR2: GNSNRPS (配列番号 19)
- LC-CDR3: QSYDSSLSGSYV (配列番号 20).

を取り込む少なくとも 1 つの軽鎖可変領域を有する、態様 1 または態様 2 の抗体または抗原結合性断片。

## [ 態様 4 ]

以下の CDR :

## 【化 3】

LC-CDR1: SGRSSNIASHDVF (配列番号 9)  
LC-CDR2: ETNKRPW (配列番号 10)  
LC-CDR3: GAWDSGLTGML (配列番号 11).

を取り込む少なくとも 1 つの軽鎖可変領域を有する、態様 1 または態様 2 の抗体または抗原結合性断片。

## [ 態様 5 ]

以下の C D R :

## 【化 4】

LC-CDR1: GGDNIGRKS VH (配列番号 12)  
LC-CDR2: DDGDRPS (配列番号 13)  
LC-CDR3: QAWDSTV V (配列番号 14).

を取り込む少なくとも 1 つの軽鎖可変領域を有する、態様 1 または態様 2 の抗体または抗原結合性断片。

## [ 態様 6 ]

以下の C D R :

## 【化 5】

LC-CDR1: SGSSSNIGNNYVS (配列番号 15)  
LC-CDR2: DNNERLS (配列番号 16)  
LC-CDR3: GTWDSSLSV V (配列番号 17).

を取り込む少なくとも 1 つの軽鎖可変領域を有する、態様 1 または態様 2 の抗体または抗原結合性断片。

## [ 態様 7 ]

以下の C D R :

## 【化 6】

HC-CDR1: SYAIS (配列番号 21)  
HC-CDR2: RIIPILGIAN YA QKFQG (配列番号 22)  
HC-CDR3:  $X_1X_2X_3X_4X_5X_6SX_7X_8AFDX_9$  (配列番号 26)

を取り込む少なくとも 1 つの重鎖可変領域を有する、式中、 $X_1$  = 存在しないまたは G、 $X_2$  = G または S、 $X_3$  = G または Y、 $X_4$  = S、G または H、 $X_5$  = Y または G、 $X_6$  = G、N または Y、 $X_7$  = L または Y、 $X_8$  = Y または G、 $X_9$  = I または Y である、態様 1 ~ 6 のいずれか一項の抗体または抗原結合性断片。

## [ 態様 8 ]

以下の C D R :

## 【化 7】

HC-CDR1: SYAIS (配列番号 21)

HC-CDR2: RIIPILGIANYAQKFQG (配列番号 22)

HC-CDR3: SGHGYSYGAFDY (配列番号 25).

を取り込む少なくとも 1 つの重鎖可変領域を有する、態様 1 ~ 7 のいずれか一項の抗体または抗原結合性断片。

## [ 態様 9 ]

以下の C D R :

## 【化 8】

HC-CDR1: SYAIS (配列番号 21)

HC-CDR2: RIIPILGIANYAQKFQG (配列番号 22)

HC-CDR3: GGSYGSLYAFDI (配列番号 23).

を取り込む少なくとも 1 つの重鎖可変領域を有する、態様 1 ~ 7 のいずれか一項の抗体または抗原結合性断片。

## [ 態様 10 ]

以下の C D R :

## 【化 9】

HC-CDR1: SYAIS (配列番号 21)

HC-CDR2: RIIPILGIANYAQKFQG (配列番号 22)

HC-CDR3: GGYGGNSLYAFDI (配列番号 24).

を取り込む少なくとも 1 つの重鎖可変領域を有する、態様 1 ~ 7 のいずれか一項の抗体または抗原結合性断片。

## [ 態様 11 ]

ヒトまたはネズミ P D - L 1 に特異的に結合する、態様 1 ~ 10 のいずれか一項記載の抗体または抗原結合性断片。

## [ 態様 12 ]

ヒト P D - 1 およびヒト P D - L 1 の間の相互作用を阻害するか、またはネズミ P D - 1 およびネズミ P D - L 1 の間の相互作用を阻害する、先行する態様いずれか記載の抗体または抗原結合性断片。

## [ 態様 13 ]

T 細胞消耗または T 細胞アネルギーを示す T 細胞において、T 細胞機能を回復させるために有効である、態様 1 ~ 12 のいずれか一項記載の抗体または抗原結合性断片。

## [ 態様 14 ]

P D - L 1 に結合する、態様 1 ~ 13 のいずれか一項記載の、抗体または抗原結合性断片を含む、場合によって単離された、*in vitro* 複合体。

## [ 態様 15 ]

P D - L 1 に結合可能であり、以下の C D R :

## 【化 1 0】

LC-CDR1: TGSSSNIGAGYDVH (配列番号 18), SGRSSNIASHDVF (配列番号 9), GGDNIGRKSVH (配列番号 12), または SGSSSNIGNNYVS (配列番号 15) の 1 つ;

LC-CDR2: GNSNRPS (配列番号 19), ETNKRPW (配列番号 10), DDGDRPS (配列番号 13), または DNNERLS (配列番号 16) の 1 つ;

LC-CDR3: QSYDSSLGSYVW (配列番号 20), GAWDSGLTGML (配列番号 11), QAWDSTVW (配列番号 14), または GTWDSSLVW (配列番号 17) の 1 つ.

を含む、単離軽鎖可変領域ポリペプチド。

## [ 態 様 1 6 ]

PD-L1 に結合可能であり、以下の CDR :

## 【化 1 1】

HC-CDR1: SYAIS (配列番号 21)

HC-CDR2: RIIPILGIANYAQKFQG (配列番号 22)

HC-CDR3:  $X_1X_2X_3X_4X_5X_6SX_7X_8AFDX_9$  (配列番号 26)

を含む、式中、 $X_1$  = 存在しないまたは G、 $X_2$  = G または S、 $X_3$  = G または Y、 $X_4$  = S、G または H、 $X_5$  = Y または G、 $X_6$  = G、N または Y、 $X_7$  = L または Y、 $X_8$  = Y または G、 $X_9$  = I または Y である、単離重鎖可変領域ポリペプチド。

## [ 態 様 1 7 ]

HC-CDR3 が、SGHGYSYGAFDY (配列番号 25)、GGSYGSLYAFDI (配列番号 23)、または GGYGGNSLYAFDI (配列番号 24) の 1 つである、態様 16 の単離重鎖可変領域ポリペプチド。

## [ 態 様 1 8 ]

態様 16 または 17 記載の重鎖可変領域ポリペプチドと組み合わせられた、態様 15 の単離軽鎖可変領域ポリペプチド。

## [ 態 様 1 9 ]

PD-L1 に結合可能であり、重鎖および軽鎖可変領域配列を含む抗体または抗原結合性断片であって：

重鎖が、それぞれ、HC-CDR1: SYAIS (配列番号 21)、HC-CDR2: RIIPILGIANYAQKFQG (配列番号 22)、HC-CDR3:  $X_1X_2X_3X_4X_5X_6SX_7X_8AFDX_9$  (配列番号 26) に、少なくとも 85% の全体の配列同一性を有する、HC-CDR1、HC-CDR2、HC-CDR3 を含み、式中、 $X_1$  = 存在しないまたは G、 $X_2$  = G または S、 $X_3$  = G または Y、 $X_4$  = S、G または H、 $X_5$  = Y または G、 $X_6$  = G、N または Y、 $X_7$  = L または Y、 $X_8$  = Y または G、 $X_9$  = I または Y である、そして

軽鎖が、LC-CDR1: TGSSSNIGAGYDVH (配列番号 18)、SGRSSNIASHDVF (配列番号 9)、GGDNIGRKSVH (配列番号 12)、または SGSSSNIGNNYVS (配列番号 15) の 1 つ；LC-CDR2: GNSNRPS



(配列番号 19)、ETNKR PW (配列番号 10)、DDGDRPS (配列番号 13)、または DNNERLS (配列番号 16) の 1 つ; LC - CDR3: QSYDSSL SGSYVV (配列番号 20)、GAWDSGLTGML (配列番号 11)、QAWDSTVV (配列番号 14)、または GTWDSLSVVV (配列番号 17) の 1 つに、少なくとも 85% の全体の配列同一性を有する、LC - CDR1、LC - CDR2、LC - CDR3 を含む、前記抗体または抗原結合性断片。

[ 態様 20 ]

PD - L1 に結合可能であり、場合によって単離された、重鎖および軽鎖可変領域配列を含む抗体または抗原結合性断片であって:

重鎖配列が、配列番号 8、35、5、6 または 7 の重鎖配列 (図 2) に少なくとも 85% の配列同一性を有し、そして

軽鎖配列が、軽鎖配列: 配列番号 4、1、2 または 3 (図 1) に少なくとも 85% の配列同一性を有する

前記抗体または抗原結合性断片。

[ 態様 21 ]

PD - L1 に結合可能であり、二重特異性抗体または二重特異性抗原結合性断片である、場合によって単離された、抗体または抗原結合性断片であって、(i) 態様 1 ~ 20 のいずれか一項記載の抗原結合性断片またはポリペプチド、および (ii) PD - L1 以外のターゲットタンパク質への結合が可能な抗原結合性断片を含む、前記抗体または抗原結合性断片。

[ 態様 22 ]

PD - L1 以外のターゲットタンパク質に結合可能である、抗原結合性断片が、CD27、CD28、ICOS、CD40、CD122、OX40、4-1BB、GITR、LAG-3、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、A2AR、VISTA、TIM-3、PD-1、KIR、HER-2、HER-3、EGFR、EpCAM、CD30、CD33、CD38、CD20、CD24、CD90、CD15、CD52、CA-125、CD34、CA-15-3、CA-19-9、CEA、CD99、CD117、CD31、CD44、CD123、CD133、ABCB5 および CD45 の 1 つに結合可能である、態様 21 の抗体または抗原結合性断片。

[ 態様 23 ]

態様 1 ~ 22 のいずれか一項の抗体または抗原結合性断片またはポリペプチド、および少なくとも 1 つの薬学的に許容されうるキャリアーを含む、組成物。

[ 態様 24 ]

態様 1 ~ 22 のいずれか一項の抗体または抗原結合性断片またはポリペプチドをコードする、単離核酸。

[ 態様 25 ]

態様 24 の核酸を含むベクター。

[ 態様 26 ]

態様 25 のベクターを含む宿主細胞。

[ 態様 27 ]

態様 1 ~ 22 のいずれか一項の抗体または抗原結合性断片またはポリペプチドを作製するための方法であって、抗体または抗原結合性断片またはポリペプチドをコードするベクターを発現するために適切な条件下で、態様 26 の宿主細胞を培養し、そして抗体または抗原結合性断片またはポリペプチドを回収する工程を含む、前記方法。

[ 態様 28 ]

療法または医学的治療法において使用するための、態様 1 ~ 22 のいずれか一項記載の抗体、抗原結合性断片またはポリペプチド。

[ 態様 29 ]

T 細胞機能不全障害の治療において使用するための、態様 1 ~ 22 のいずれか一項記載の抗体、抗原結合性断片またはポリペプチド。

## [ 態様 3 0 ]

癌の治療において使用するための、態様 1 ~ 2 2 のいずれか一項記載の抗体、抗原結合性断片またはポリペプチド。

## [ 態様 3 1 ]

感染性疾患の治療において使用するための、態様 1 ~ 2 2 のいずれか一項記載の抗体、抗原結合性断片またはポリペプチド。

## [ 態様 3 2 ]

T 細胞機能不全障害の治療において使用するための薬剤製造における、態様 1 ~ 2 2 のいずれか一項記載の抗体、抗原結合性断片またはポリペプチドの使用。

## [ 態様 3 3 ]

癌の治療において使用するための薬剤製造における、態様 1 ~ 2 2 のいずれか一項記載の抗体、抗原結合性断片またはポリペプチドの使用。

## [ 態様 3 4 ]

感染性疾患の治療において使用するための薬剤製造における、態様 1 ~ 2 2 のいずれか一項記載の抗体、抗原結合性断片またはポリペプチドの使用。

## [ 態様 3 5 ]

態様 1 ~ 2 2 のいずれか一項記載の抗体、抗原結合性断片またはポリペプチドを、機能不全 T 細胞に投与する工程を含む、T 細胞機能を増進させる、*in vitro* または *in vivo* の方法。

## [ 態様 3 6 ]

T 細胞機能不全障害を患う患者に、態様 1 ~ 2 2 のいずれか一項記載の抗体、抗原結合性断片またはポリペプチドを投与する工程を含む、T 細胞機能不全障害を治療する方法。

## [ 態様 3 7 ]

癌を患う患者に、態様 1 ~ 2 2 のいずれか一項記載の抗体、抗原結合性断片またはポリペプチドを投与する工程を含む、癌を治療する方法。

## [ 態様 3 8 ]

感染性疾患を患う患者に、態様 1 ~ 2 2 のいずれか一項記載の抗体、抗原結合性断片またはポリペプチドを投与する工程を含む、感染性疾患を治療する方法。

## [ 態様 3 9 ]

PD - L 1 を含有するかまたは含有すると推測される試料を、態様 1 ~ 2 2 のいずれか一項記載の抗体または抗原結合性断片と接触させ、そして抗体または抗原結合性断片および PD - L 1 の複合体の形成を検出する工程を含む方法。

## [ 態様 4 0 ]

被験体における疾患または状態を診断する方法であって、*in vitro* で、被験体由来の試料を、態様 1 ~ 2 2 のいずれか一項記載の抗体または抗原結合性断片と接触させ、そして抗体または抗原結合性断片および PD - L 1 の複合体の形成を検出する工程を含む、前記方法。

## [ 態様 4 1 ]

PD - 1 または PD - L 1 ターゲティング剤での治療のため、被験体を選択するかまたは層別化する方法であって、*in vitro* で、被験体由来の試料を、態様 1 ~ 2 2 のいずれか一項記載の抗体または抗原結合性断片と接触させ、そして抗体または抗原結合性断片および PD - L 1 の複合体の形成を検出する工程を含む、前記方法。

## [ 態様 4 2 ]

*in vitro* で PD - L 1 を検出するための、態様 1 ~ 2 2 のいずれか一項記載の抗体または抗原結合性断片の使用。

## [ 態様 4 3 ]

*in vitro* 診断剤としての、態様 1 ~ 2 2 のいずれか一項記載の抗体または抗原結合性断片の使用。

## [ 態様 4 4 ]

T 細胞を、態様 1 ~ 2 2 のいずれか一項記載の抗体、抗原結合性断片またはポリペプチ

ドと、*in vitro*または*ex vivo*で接触させる、T細胞集団を拡大する方法。

[ 態様 4 5 ]

T細胞機能不全障害を有する被験体の治療法であって、T細胞集団を拡大させるように、態様 1 ~ 2 2 のいずれか一項記載の抗体、抗原結合性断片またはポリペプチドの存在下で、被験体由来の血液試料から得たT細胞を培養し、拡大されたT細胞を収集し、そして治療の必要がある被験体に、拡大されたT細胞を投与する工程を含む、前記方法。