

【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】令和 5 年 1 月 19 日(2023.1.19)

【国際公開番号】WO2020/146221

【公表番号】特表 2022-516557(P2022-516557A)

【公表日】令和 4 年 2 月 28 日(2022.2.28)

【年通号数】公開公報(特許)2022-035

【出願番号】特願 2021-538982(P2021-538982)

【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/26(2006.01)

C 0 7 K 14/55(2006.01)

C 0 7 K 16/18(2006.01)

C 0 7 K 19/00(2006.01)

C 1 2 N 15/13(2006.01)

C 1 2 N 15/63(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)

20

C 1 2 P 21/02(2006.01)

C 1 2 P 21/08(2006.01)

A 6 1 K 38/20(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 35/02(2006.01)

A 6 1 K 45/00(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 K 38/19(2006.01)

A 6 1 K 35/768(2015.01)

30

【F I】

C 1 2 N 15/26

C 0 7 K 14/55 Z N A

C 0 7 K 16/18

C 0 7 K 19/00

C 1 2 N 15/13

C 1 2 N 15/63 Z

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 21/02 C

C 1 2 P 21/08

A 6 1 K 38/20

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 38/19

40

50

A 6 1 K 35/768

【手続補正書】

【提出日】令和4年12月28日(2022.12.28)

【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】

10

【請求項1】

修飾IL-2を含むポリペプチドであって、前記修飾IL-2は、P65、D84及びH16のアミノ酸位置に置換を含み、アミノ酸位置は配列番号1におけるアミノ酸位置に対応する、ポリペプチド。

【請求項2】

前記修飾IL-2は、修飾ヒトIL-2である、請求項1に記載のポリペプチド。

【請求項3】

アミノ酸位置P65における置換は、P65R、P65E、P65K、P65H、P65Y、P65Q、P65D、及びP65Nから選択される、請求項1又は2に記載のポリペプチド。

20

【請求項4】

アミノ酸位置H16における置換は、H16A、H16G、H16S、H16T、H16V、及びH16Pから選択される、請求項1～3のいずれかに記載のポリペプチド。

【請求項5】

アミノ酸位置D84における置換は、D84S、D84G、D84A、D84T、D84V、及びD84Pから選択される、請求項1～4のいずれかに記載のポリペプチド。

【請求項6】

前記修飾IL-2は、アミノ酸位置M23に置換を含み、任意に、前記置換は、M23A、M23G、M23S、M23T、M23V、及びM23Pから選択される、請求項1～5のいずれかに記載のポリペプチド。

30

【請求項7】

前記修飾IL-2は、アミノ酸位置E95に置換を含み、任意に前記置換は、E95Q、E95G、E95S、E95T、E95V、E95P、E95H、及びE95Nから選択される、請求項1～6のいずれかに記載のポリペプチド。

【請求項8】

前記修飾IL-2は、アミノ酸位置F42に置換を含み、任意に前記置換は、F42K、F42A、F42R、F42G、F42S、及びF42Tから選択される、請求項1～7のいずれかに記載のポリペプチド。

【請求項9】

前記修飾IL-2は、Y45及びL72から選択される少なくとも1つのアミノ酸位置に少なくとも1つの置換を含み、任意に前記修飾IL-2は、Y45A及びL72Gから選択される少なくとも1つの置換を含む、請求項1～8のいずれかに記載のポリペプチド。

40

【請求項10】

前記修飾IL-2は、P65R、H16A及びD84S；P65R、H16A、D84S及びM23A；P65R、H16A、D84S及びE95Q；又は、P65R、H16A、D84S、M23A及びE95Q；の置換を含む、請求項1～9のいずれかに記載のポリペプチド。

【請求項11】

前記修飾IL-2は、T3及びC125から選択される少なくとも1つのアミノ酸位置

50

に少なくとも1つの置換を含み、任意に前記修飾 I L - 2 は、T 3 A 及び C 1 2 5 A から選択される少なくとも1つの置換を含む、請求項 1 ~ 1 0 のいずれかに記載のポリペプチド。

【請求項 1 2】

前記修飾 I L - 2 は、H 1 6 A - F 4 2 K、D 8 4 S - F 4 2 K、E 1 5 S - F 4 2 K、M 2 3 A - F 4 2 K、E 9 5 Q - F 4 2 K、P 6 5 R - H 1 6 A、P 6 5 R - D 8 4 S、P 6 5 R - E 1 5 S、P 6 5 R - M 2 3 A、P 6 5 R - E 9 5 Q、T 3 A - C 1 2 5 S、T 3 A - P 6 5 R - C 1 2 5 S、T 3 A - H 1 6 A - C 1 2 5 S、T 3 A - D 8 4 S - C 1 2 5 S、T 3 A - H 1 6 A - P 6 5 R - C 1 2 5 S、T 3 A - P 6 5 R - D 8 4 S - C 1 2 5 S、T 3 A - H 1 6 A - P 6 5 R - D 8 4 S - C 1 2 5 S、T 3 A - H 1 6 A - M 2 3 A - P 6 5 R - D 8 4 S - E 9 5 Q - C 1 2 5 S、及び T 3 A - H 1 6 A - M 2 3 A - P 6 5 R - D 8 4 S - E 9 5 Q - C 1 2 5 S から選択される一連の置換を含む、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

10

【請求項 1 3】

前記修飾 I L - 2 は、前記一連の置換を含み、任意の付加的な置換を含まない、請求項 1 2 に記載のポリペプチド。

【請求項 1 4】

前記修飾 I L - 2 は、配列番号 8 4 と少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、又は 9 9 % 同一のアミノ酸配列を含むか、配列番号 3 ~ 配列番号 9、配列番号 1 1 ~ 配列番号 2 1、及び配列番号 2 3 ~ 配列番号 3 1 から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、又は 1 0 0 % 同一のアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

20

【請求項 1 5】

前記ポリペプチドは、F c 領域を含み、任意に前記修飾 I L - 2 は、前記 F c 領域の N 末端又は C 末端に融合している、請求項 1 ~ 1 4 のいずれかに記載のポリペプチド。

【請求項 1 6】

前記 F c 領域は、K a b a t アミノ酸位置 T 3 6 6 に置換を含むか、前記 F c 領域は、T 3 6 6、L 3 6 8、及び Y 4 0 7 から選択される少なくとも1つの K a b a t アミノ酸位置に少なくとも1つの置換を含み、任意に前記 F c 領域は、T 3 6 6 W 置換を含むか、又は、前記 F c 領域は、T 3 6 6 S、L 3 6 8 A、及び Y 4 0 7 V 変異を含む、請求項 1 5 に記載のポリペプチド。

30

【請求項 1 7】

前記 F c 領域は、S 3 5 4 及び Y 3 4 9 から選択される K a b a t 位置に置換を含み、任意に S 3 5 4 C 又は Y 3 4 9 C 置換を含む、請求項 1 5 又は 1 6 に記載のポリペプチド。

【請求項 1 8】

前記 F c 領域は、K a b a t アミノ酸位置 H 4 3 5 に置換を含み、任意に H 4 3 5 R 及び H 4 3 5 K から選択される置換を含む、請求項 1 5 ~ 1 7 のいずれかに記載のポリペプチド。

40

【請求項 1 9】

前記 F c 領域は、M 2 5 2 及び M 4 2 8 から選択される 1 つの K a b a t アミノ酸位置に少なくとも1つの置換を含み、任意に M 2 5 2 Y 及び M 4 2 8 V 置換を含む、請求項 1 5 ~ 1 8 のいずれかに記載のポリペプチド。

【請求項 2 0】

前記 F c 領域は、K a b a t アミノ酸 E 2 3 3、L 2 3 4、及び L 2 3 5 の欠失を含むか、前記 F c 領域は、L 2 3 4、L 2 3 5、及び P 3 2 9 から選択される少なくとも1つのアミノ酸位置に少なくとも1つの置換を含み、任意に前記 F c 領域は、L 2 3 4 A、L 2 3 5 A、及び P 3 2 9 G 置換を含む、請求項 1 5 ~ 1 9 のいずれかに記載のポリペプチド。

50

ド。

【請求項 2 1】

前記 F c 領域は、配列番号 4 7 ~ 配列番号 8 3 から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、9 9 %、又は 1 0 0 % 同一のアミノ酸配列を含む、請求項 1 5 ~ 2 0 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 2 2】

前記 F c 領域は、重鎖定常領域の一部であり、任意に前記重鎖定常領域は、I g G 1、I g G 2、I g G 3、又は I g G 4 定常領域である、請求項 1 5 ~ 2 0 のいずれかに記載のポリペプチド。

10

【請求項 2 3】

前記修飾 I L - 2 は、1 個 ~ 2 0 個のアミノ酸を含むリンカーによって前記 F c 領域又は重鎖定常領域の C 末端に融合しており、任意に前記リンカーは、グリシンアミノ酸、又は、グリシン及びセリンアミノ酸を含む、請求項 1 5 ~ 2 2 に記載のポリペプチド。

【請求項 2 4】

前記ポリペプチドは、配列番号 8 6、配列番号 8 7、配列番号 1 0 2、配列番号 1 0 3、又は配列番号 1 0 4 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 5、1 6、2 0、及び 2 3 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 2 5】

前記ポリペプチドは、少なくとも 1 つの抗原結合ドメインを含むか、或いは、前記ポリペプチドは、2 つ、3 つ、又は 4 つの抗原結合ドメインを含む、請求項 1 ~ 2 4 のいずれかに記載のポリペプチド。

20

【請求項 2 6】

少なくとも 1 つの抗原結合ドメインは、T 細胞抗原又はナチュラルキラー細胞抗原に特異的に結合する、請求項 2 5 に記載のポリペプチド。

【請求項 2 7】

少なくとも 1 つの抗原結合ドメインは、C D 4 ⁺ T 細胞抗原又は C D 8 ⁺ T 細胞抗原に特異的に結合し、任意に、活性化 C D 4 ⁺ T 細胞又は活性化 C D 8 ⁺ T 細胞上の抗原に特異的に結合する、請求項 2 5 又は 2 6 に記載のポリペプチド。

【請求項 2 8】

少なくとも 1 つの抗原結合ドメインは、P D - 1、C T L A - 4、L A G 3、T I M 3、4 - 1 B B、O X 4 0、G I T R、C D 8 a、C D 8 b、C D 4、N K p 3 0、N K G 2 A、T I G I T、T G F R 1、T G F R 2、F a s、N K G 2 D、N K p 4 6、P D - L 1、C D 1 0 7 a、I C O S、T N F R 2、又は C D 1 6 a に特異的に結合する、請求項 2 5 ~ 2 7 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

30

【請求項 2 9】

少なくとも 1 つ又は各々の抗原結合ドメインは、ヒト又はヒト化抗原結合ドメインである、請求項 2 5 ~ 2 8 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 3 0】

少なくとも 1 つ又は各々の抗原結合ドメインは、V H H ドメインを含む、請求項 2 5 ~ 2 9 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

40

【請求項 3 1】

少なくとも 1 つの抗原結合ドメインは、V H ドメイン及び V L ドメインを含み、任意に、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、A M P - 5 1 4、T S R - 0 4 2、S T I - A 1 1 1 0、イビリムマブ、トレメリムマブ、ウレルマブ、ウトミルマブ、アテゾリズマブ、及びデュルバルマブから選択される抗体の V H ドメイン及び V L ドメインを含む、請求項 2 5 ~ 2 9 のいずれかに記載のポリペプチド。

【請求項 3 2】

前記少なくとも 1 つの抗原結合ドメインは、一本鎖 F v (s c F v) を含む、請求項 3 1 に記載のポリペプチド。

50

【請求項 3 3】

前記ポリペプチドは、重鎖定常領域を含み、前記 V H ドメインは、前記重鎖定常領域に融合し、前記 V L ドメインは、前記 V H ドメインと結合し、任意に前記 V L ドメインは、軽鎖定常領域に融合し、任意に前記軽鎖定常領域は、カップ及びラムダから選択される、請求項 3 1 に記載のポリペプチド。

【請求項 3 4】

前記抗原結合ドメインは、それぞれ同じであり、及び / 又は、前記抗原結合ドメインは、それぞれ同じ抗原に特異的に結合する、請求項 2 5 ~ 3 3 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 3 5】

少なくとも 1 つの抗原結合ドメインは、P D - 1 に特異的に結合し、少なくとも 1 つの他の抗原結合ドメインは、P D - 1 以外の T 細胞抗原又はナチュラルキラー細胞抗原に特異的に結合する、請求項 2 5 ~ 3 4 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 3 6】

前記ポリペプチドは、生理学的条件下でホモ二量体を形成する、請求項 1 5 ~ 3 5 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 3 7】

前記修飾 I L - 2 は、I L - 2 R に対するヒト野生型 I L - 2 の親和性より少なくとも 2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、少なくとも 10 倍、少なくとも 20 倍、少なくとも 30 倍、少なくとも 50 倍、又は少なくとも 100 倍低い親和性でヒト I L - 2 R に結合する、請求項 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 3 8】

第 1 のポリペプチドと第 2 のポリペプチドとを含む複合体であって、前記第 1 のポリペプチドは、請求項 1 ~ 3 7 のいずれか一項に記載のポリペプチドである、複合体。

【請求項 3 9】

前記第 1 のポリペプチドは、第 1 の F c 領域を含み、前記第 2 のポリペプチドは、第 2 の F c 領域を含み、任意に各 F c 領域は、ヒト I g G 1、I g G 2、I g G 3、及び I g G 4 から選択されるアイソタイプである、請求項 3 8 に記載の複合体。

【請求項 4 0】

各 F c 領域は、アミノ酸 E 2 3 3、L 2 3 4、及び L 2 3 5 の欠失を含み、及び / 又は、各 F c 領域は、H 4 3 5 R 又は H 4 3 5 K 変異を含み、及び / 又は、各 F c 領域は、変異 M 2 5 2 Y 及び M 4 2 8 L 又は変異 M 2 5 2 Y 及び M 4 2 8 V を含み、及び / 又は、前記第 1 の F c 領域又は前記第 2 の F c 領域は、T 3 6 6 W 変異を含み、他方の F c 領域は、変異 T 3 6 6 S、L 3 6 8 A、及び Y 4 0 7 V を含み、及び / 又は、前記第 1 の F c 領域又は前記第 2 の F c 領域は、S 3 5 4 C 変異を含む、請求項 3 8 又は 3 9 に記載の複合体。

【請求項 4 1】

各 F c 領域は、独立して配列番号 4 7 ~ 配列番号 8 3 から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、又は 100 % 同一のアミノ酸配列を含む、請求項 3 8 ~ 4 0 のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項 4 2】

前記第 2 のポリペプチドは、修飾 I L 2 を含まない、請求項 3 8 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項 4 3】

前記第 1 のポリペプチドは、第 1 の抗原結合ドメイン、F c 領域、及び修飾 I L - 2 を含み、前記第 1 の抗原結合ドメインは、前記 F c 領域の N 末端に融合し、前記修飾 I L - 2 は、前記 F c 領域の C 末端に融合し、前記第 2 のポリペプチドは、第 2 の抗原結合ドメイン及び F c 領域を含む、請求項 3 8 ~ 4 2 のいずれかに記載の複合体。

【請求項 4 4】

10

20

30

40

50

- a) 前記第 1 の抗原結合ドメイン及び前記第 2 の抗原結合ドメインは、どちらも P D - 1 に結合し、
- b) 前記第 1 の抗原結合ドメインは、P D - 1 に結合し、かつ前記第 2 の抗原結合ドメインは、L A G 3 に結合し、
- c) 前記第 1 の抗原結合ドメインは、P D - 1 に結合し、かつ前記第 2 の抗原結合ドメインは、C T L A - 4 に結合し、
- d) 前記第 1 の抗原結合ドメインは、P D - 1 に結合し、かつ前記第 2 の抗原結合ドメインは、4 - 1 B B に結合し、
- e) 前記第 1 の抗原結合ドメインは、P D - 1 に結合し、かつ前記第 2 の抗原結合ドメインは、O X 4 0 に結合し、
- f) 前記第 1 の抗原結合ドメインは、P D - 1 に結合し、かつ前記第 2 の抗原結合ドメインは、G I T R に結合し、
- g) 前記第 1 の抗原結合ドメインは、P D - 1 に結合し、かつ前記第 2 の抗原結合ドメインは、C D 8 a に結合し、
- h) 前記第 1 の抗原結合ドメインは、P D - 1 に結合し、かつ前記第 2 の抗原結合ドメインは、C D 8 b に結合し、
- i) 前記第 1 の抗原結合ドメインは、P D - 1 に結合し、かつ前記第 2 の抗原結合ドメインは、C D 4 に結合し、
- j) 前記第 1 の抗原結合ドメインは、P D - 1 に結合し、かつ前記第 2 の抗原結合ドメインは、N K p 3 0 に結合し、
- k) 前記第 1 の抗原結合ドメインは、P D - 1 に結合し、かつ前記第 2 の抗原結合ドメインは、N K G 2 A に結合し、
- l) 前記第 1 の抗原結合ドメインは、P D - 1 に結合し、かつ前記第 2 の抗原結合ドメインは、T I G I T に結合し、
- m) 前記第 1 の抗原結合ドメインは、P D - 1 に結合し、かつ前記第 2 の抗原結合ドメインは、N K G 2 D に結合し、
- n) 前記第 1 の抗原結合ドメインは、P D - 1 に結合し、かつ前記第 2 の抗原結合ドメインは、T G F B R 2 に結合し、
- o) 前記第 1 の抗原結合ドメインは、P D - 1 に結合し、かつ前記第 2 の抗原結合ドメインは、F a s に結合し、
- p) 前記第 1 の抗原結合ドメインは、P D - 1 に結合し、かつ前記第 2 の抗原結合ドメインは、C D 1 0 7 a に結合し、
- q) 前記第 1 の抗原結合ドメインは、P D - 1 に結合し、かつ前記第 2 の抗原結合ドメインは、N K p 4 6 に結合し、
- r) 前記第 1 の抗原結合ドメインは、C D 8 a に結合し、かつ前記第 2 の抗原結合ドメインは、T G F R R 2 に結合し、
- s) 前記第 1 の抗原結合ドメインは、C D 8 a に結合し、かつ前記第 2 の抗原結合ドメインは、F a s に結合し、
- t) 前記第 1 の抗原結合ドメインは、N K G 2 D に結合し、かつ前記第 2 の抗原結合ドメインは、T G F R R 2 に結合し、
- u) 前記第 1 の抗原結合ドメインは、N K G 2 D に結合し、かつ前記第 2 の抗原結合ドメインは、F a s に結合し、
- v) 前記第 1 の抗原結合ドメインは、N K G 2 A に結合し、かつ前記第 2 の抗原結合ドメインは、T G F R R 2 に結合し、
- w) 前記第 1 の抗原結合ドメインは、N K G 2 A に結合し、かつ前記第 2 の抗原結合ドメインは、F a s に結合し、
- x) 前記第 1 の抗原結合ドメインは、N K p 4 6 に結合し、かつ前記第 2 の抗原結合ドメインは、T G F R R 2 に結合し、
- y) 前記第 1 の抗原結合ドメインは、N K p 4 6 に結合し、かつ前記第 2 の抗原結合ドメインは、F a s に結合し、

10

20

30

40

50

z) 前記第 1 の抗原結合ドメインは、C T L A - 4 に結合し、かつ前記第 2 の抗原結合ドメインは、L A G 3 に結合し、

a a) 前記第 1 の抗原結合ドメインは、C T L A - 4 に結合し、かつ前記第 2 の抗原結合ドメインは、T i m 3 に結合し、

b b) 前記第 1 の抗原結合ドメインは、C T L A - 4 に結合し、かつ前記第 2 の抗原結合ドメインは、O X 4 0 に結合し、

c c) 前記第 1 の抗原結合ドメインは、C T L A - 4 に結合し、かつ前記第 2 の抗原結合ドメインは、G I T R に結合し、

d d) 前記第 1 の抗原結合ドメインは、C T L A - 4 に結合し、かつ前記第 2 の抗原結合ドメインは、C D 1 0 7 a に結合し、

e e) 前記第 1 の抗原結合ドメインは、C T L A - 4 に結合し、かつ前記第 2 の抗原結合ドメインは、N K p 4 6 に結合し、又は、

f f) 前記第 1 の抗原結合ドメインは、I C O S に結合し、かつ前記第 2 の抗原結合ドメインは、T N F R 2 に結合する、請求項 4 3 に記載の複合体。

【請求項 4 5】

請求項 1 ~ 3 7 のいずれか一項に記載のポリペプチド又は請求項 3 8 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の複合体と、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物。

【請求項 4 6】

請求項 1 ~ 3 7 のいずれか一項に記載のポリペプチド又は請求項 3 8 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の複合体をコードする単離された核酸。

【請求項 4 7】

請求項 4 6 に記載の核酸を含む発現ベクター。

【請求項 4 8】

請求項 4 6 に記載の核酸又は請求項 4 7 に記載の発現ベクターを含む単離された宿主細胞。

【請求項 4 9】

請求項 1 ~ 3 7 のいずれか一項に記載のポリペプチド又は請求項 3 8 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の複合体を発現する単離された宿主細胞。

【請求項 5 0】

請求項 1 ~ 3 7 のいずれか一項に記載のポリペプチド又は請求項 3 8 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の複合体を生産する方法であって、前記ポリペプチド又は複合体の発現に適した条件下で請求項 4 8 又は 4 9 に記載の宿主細胞をインキュベートすること、及び任意に前記ポリペプチド又は複合体を単離することを更に含む方法。

【請求項 5 1】

C D 4 ⁺ T 細胞及び / 又は C D 8 ⁺ T 細胞の増殖を増加させる方法であって、T 細胞を請求項 1 ~ 3 7 のいずれか一項に記載のポリペプチド又は請求項 3 8 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の複合体と接触させることを含み、前記 C D 4 ⁺ T 細胞及び / 又は C D 8 ⁺ T 細胞は、i n v i t r o 又は i n v i v o で存在する、方法。

【請求項 5 2】

N K 細胞増殖を増加させる方法であって、N K 細胞を請求項 1 ~ 3 7 のいずれか一項に記載のポリペプチド又は請求項 3 8 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の複合体と接触させることを含む、方法。

【請求項 5 3】

癌を治療するための請求項 4 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 4】

前記癌は、基底細胞癌、胆道癌、膀胱癌、骨癌、脳及び中枢神経系癌、乳癌、腹膜癌、子宮頸癌、絨毛癌、結腸直腸癌、結合組織癌、消化器系癌、子宮内膜癌、食道癌、眼癌、頭頸部癌、胃癌、胃腸癌、膠芽腫、肝癌、肝細胞癌、上皮内新生物、腎臓癌又は腎癌、喉頭癌、肝臓癌、肺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、肺扁平上皮癌、黒色腫、骨髄腫、神経芽細胞腫、口腔癌、卵巣癌、脾臓癌、前立腺癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、直

10

20

30

40

50

腸癌、呼吸器系癌、唾液腺癌、肉腫、皮膚癌、扁平上皮癌、胃部癌、精巣癌、甲状腺癌、子宮又は子宮内膜癌、泌尿器系癌、外陰癌、リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、B細胞リンパ腫、低悪性度／濾胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）、小リンパ球（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、巨大病変NHL、マントル細胞リンパ腫、AIDS関連リンパ腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症、慢性リンパ球性白血病（CLL）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、有毛細胞白血病、並びに慢性骨髄芽球性白血病から選択される、請求項53に記載の医薬組成物。

【請求項55】

10

追加の療法剤を含み、任意に前記追加の療法剤は、抗癌剤である、請求項53又は54に記載の医薬組成物。

【請求項56】

前記抗癌剤は、化学療法剤、抗癌生物製剤、放射線療法薬、CAR-T療法薬、及び腫瘍溶解性ウイルスから選択され、任意に、前記抗癌生物製剤は抗体又はサイトカインである、請求項55に記載の医薬組成物。

【請求項57】

前記追加の療法剤は、PD-1及び／又はPD-L1を阻害するか、又は、VISTA、gpNMB、B7H3、B7H4、HHLA2、CTLA4、又はTIGITを阻害する抗癌生物製剤である、請求項55又は56に記載の医薬組成物。

20

【請求項58】

腫瘍切除及び／又は放射線療法と組み合わせられる、請求項53～57のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

40

50