

【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 2 年 7 月 27 日 (2020.7.27)

【公表番号】特表 2019-521098 (P2019-521098A)

【公表日】令和 1 年 7 月 25 日 (2019.7.25)

【年通号数】公開・登録公報 2019-030

【出願番号】特願 2018-562357 (P2018-562357)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 37/04 (2006.01)

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 16/28 Z N A

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 37/04

C 1 2 N 15/13

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 6 月 15 日 (2020.6.15)

【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】

ヒトグルコルチコイド誘導性腫瘍壊死因子受容体リガンド (hGITRL) 媒介性受容体刺激を遮断する、単離された抗体またはその抗原結合性断片であって、

配列番号 338、98、274、178、210、および 114 からなる群より選択される重鎖可変領域 (HCVR) アミノ酸配列に対し 90% 配列同一性を有するアミノ酸配列内に含まれる 3 つの重鎖相補性決定領域 (CDR) (HCDR1、HCDR2 および HCDR3) ; ならびに

配列番号 402、106、282、186、218、および 122 からなる群より選択される軽鎖可変領域 (LCVR) アミノ酸配列に対し 90% 配列同一性を有するアミノ酸配列内に含まれる 3 つの軽鎖 CDR (LCDR1、LCDR2 および LCDR3) を含む、抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 2】

前記抗体またはその抗原結合性断片は、Fc アンカリングの非存在下で hGITRL 媒介性受容体刺激を遮断する、請求項 1 に記載の抗体または抗原結合性断片。

【請求項 3】

グルコルチコイド誘導性腫瘍壊死因子受容体 (GITR) に結合する単離された抗体またはその抗原結合性断片であって、ここで該抗体またはその抗原結合性断片は、(a) 配列番号 338、98、162、194、242、290、346、274、178、210、および 114 からなる群より選択される HCVR アミノ酸配列に対し 90% 配列同一性を有する重鎖可変領域 (HCVR) の相補性決定領域 (CDR) ; および (b) 配列番号 402、106、170、202、250、298、282、186、218、および

1 2 2 からなる群より選択される L C V R アミノ酸配列に対し 9 0 % 配列同一性を有する軽鎖可変領域 (L C V R) の C D R を含む、抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 4】

前記抗体またはその抗原結合性断片は、配列番号 3 3 8 に対し 9 0 % 配列同一性を有する H C V R および配列番号 4 0 2 に対し 9 0 % 配列同一性を有する L C V R を含む、請求項 3 に記載の単離された抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 5】

前記抗体またはその抗原結合性断片は、配列番号 2 4 2 に対し 9 0 % 配列同一性を有する H C V R および配列番号 2 5 0 に対し 9 0 % 配列同一性を有する L C V R を含む、請求項 3 に記載の単離された抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 6】

前記抗体またはその抗原結合性断片は、

(i) 配列番号 1 0 0、1 6 4、1 9 6、2 4 4、2 9 2、3 4 0、および 3 4 8 からなる群より選択されるアミノ酸配列を有する H C D R 1 ドメイン；

(i i) 配列番号 1 0 2、1 6 6、1 9 8、2 4 6、2 9 4、3 4 2、および 3 5 0 からなる群より選択されるアミノ酸配列を有する H C D R 2 ドメイン；

(i i i) 配列番号 1 0 4、1 6 8、2 0 0、2 4 8、2 9 6、3 4 4、および 3 5 2 からなる群より選択されるアミノ酸配列を有する H C D R 3 ドメイン；

(i v) 配列番号 1 0 8、1 7 2、2 0 4、2 5 2、3 0 0、および 4 0 4 からなる群より選択されるアミノ酸配列を有する L C D R 1 ドメイン；

(v) 配列番号 1 1 0、1 7 4、2 0 6、2 5 4、3 0 2、および 4 0 6 からなる群より選択されるアミノ酸配列を有する L C D R 2 ドメイン、ならびに

(v i) 配列番号 1 1 2、1 7 6、2 0 8、2 5 6、3 0 4、および 4 0 8 からなる群より選択されるアミノ酸配列を有する L C D R 3 ドメイン、

を含む、請求項 3 に記載の単離された抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 7】

前記抗体またはその抗原結合性断片は、

(i) 配列番号 1 0 0 を含む重鎖相補性決定領域 (H C D R) - 1 ；配列番号 1 0 2 を含む H C D R 2 ；配列番号 1 0 4 を含む H C D R 3 ；配列番号 1 0 8 を含む軽鎖相補性決定領域 (L C D R) - 1 ；配列番号 1 1 0 を含む L C D R 2 ；および配列番号 1 1 2 を含む L C D R 3 ；

(i i) 配列番号 1 6 4 を含む重鎖相補性決定領域 (H C D R) - 1 ；配列番号 1 6 6 を含む H C D R 2 ；配列番号 1 6 8 を含む H C D R 3 ；配列番号 1 7 2 を含む軽鎖相補性決定領域 (L C D R) - 1 ；配列番号 1 7 4 を含む L C D R 2 ；および配列番号 1 7 6 を含む L C D R 3 ；

(i i i) 配列番号 1 9 6 を含む重鎖相補性決定領域 (H C D R) - 1 ；配列番号 1 9 8 を含む H C D R 2 ；配列番号 2 0 0 を含む H C D R 3 ；配列番号 2 0 4 を含む軽鎖相補性決定領域 (L C D R) - 1 ；配列番号 2 0 6 を含む L C D R 2 ；および配列番号 2 0 8 を含む L C D R 3 ；

(i v) 配列番号 2 4 4 を含む重鎖相補性決定領域 (H C D R) - 1 ；配列番号 2 4 6 を含む H C D R 2 ；配列番号 2 4 8 を含む H C D R 3 ；配列番号 2 5 2 を含む軽鎖相補性決定領域 (L C D R) - 1 ；配列番号 2 5 4 を含む L C D R 2 ；および配列番号 2 5 6 を含む L C D R 3 ；

(v) 配列番号 2 9 2 を含む重鎖相補性決定領域 (H C D R) - 1 ；配列番号 2 9 4 を含む H C D R 2 ；配列番号 2 9 6 を含む H C D R 3 ；配列番号 3 0 0 を含む軽鎖相補性決定領域 (L C D R) - 1 ；配列番号 3 0 2 を含む L C D R 2 ；および配列番号 3 0 4 を含む L C D R 3 ；

(v i) 配列番号 3 4 0 を含む重鎖相補性決定領域 (H C D R) - 1 ；配列番号 3 4 2 を含む H C D R 2 ；配列番号 3 4 4 を含む H C D R 3 ；配列番号 4 0 4 を含む軽鎖相補性決定領域 (L C D R) - 1 ；配列番号 4 0 6 を含む L C D R 2 ；および配列番号 4 0 8 を

含む L C D R 3 ; または

(v i i) 配列番号 3 4 8 を含む重鎖相補性決定領域 (H C D R) - 1 ; 配列番号 3 5 0 を含む H C D R 2 ; 配列番号 3 5 2 を含む H C D R 3 ; 配列番号 4 0 4 を含む軽鎖相補性決定領域 (L C D R) - 1 ; 配列番号 4 0 6 を含む L C D R 2 ; および配列番号 4 0 8 を含む L C D R 3 、

を含む、請求項 3 に記載の単離された抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 8】

配列番号 3 4 0 を含む H C D R - 1 ; 配列番号 3 4 2 を含む H C D R 2 ; 配列番号 3 4 4 を含む H C D R 3 ; 配列番号 4 0 4 を含む L C D R - 1 ; 配列番号 4 0 6 を含む L C D R 2 ; および配列番号 4 0 8 を含む L C D R 3 を含む、請求項 3 に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 9】

配列番号 2 4 4 を含む H C D R - 1 ; 配列番号 2 4 6 を含む H C D R 2 ; 配列番号 2 4 8 を含む H C D R 3 ; 配列番号 2 5 2 を含む L C D R - 1 ; 配列番号 2 5 4 を含む L C D R 2 ; および配列番号 2 5 6 を含む L C D R 3 を含む、請求項 3 に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 10】

単離された抗体またはその抗原結合性断片であって、ここで該抗体またはその抗原結合性断片は、G I T R への結合に関して、配列番号 9 8 / 1 0 6 ; 配列番号 1 6 2 / 1 7 0 ; 配列番号 1 9 4 / 2 0 2 ; 配列番号 2 4 2 / 2 5 0 ; 配列番号 2 9 0 / 2 9 8 ; 配列番号 3 3 8 / 4 0 2 ; および配列番号 3 4 6 / 1 0 2 からなる群より選択される H C V R / L C V R アミノ酸配列ペアを含む参照抗体と競合する、単離された抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 11】

単離された抗体またはその抗原結合性断片であって、ここで該抗体またはその抗原結合性断片は、配列番号 9 8 / 1 0 6 ; 配列番号 1 6 2 / 1 7 0 ; 配列番号 1 9 4 / 2 0 2 ; 配列番号 2 4 2 / 2 5 0 ; 配列番号 2 9 0 / 2 9 8 ; 配列番号 3 3 8 / 4 0 2 ; および配列番号 3 4 6 / 1 0 2 からなる群より選択される H C V R / L C V R アミノ酸配列ペアを含む参照抗体と、G I T R 上の同じエピトープに結合する、単離された抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 12】

前記抗体またはその抗原結合性断片は、以下からなる群：

(i) 表面プラズモン共鳴によって測定される、約 5 . 0 n M に満たない K_D で 3 7 において単量体ヒト G I T R に結合する；

(i i) 約 1 2 分より長い $t_{1/2}$ で 3 7 において単量体ヒト G I T R に結合する；

(i i i) 表面プラズモン共鳴によって測定される、約 9 5 0 p M に満たない K_D で 3 7 において二量体ヒト G I T R に結合する；

(i v) 約 7 分より長い $t_{1/2}$ で 3 7 において二量体ヒト G I T R に結合する；および

(v) 約 2 6 0 p M に満たない EC_{50} でヒト G I T R トランスフェクトしたヒト胚性腎臓 2 9 3 (H E K - 2 9 3) D 9 細胞に結合する、

より選択される 1 または複数の特性を示す、請求項 3 に記載の単離された抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 13】

前記抗体またはその抗原結合性断片は、ヒト G I T R を活性化する、請求項 3 に記載の単離された抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 14】

前記抗体またはその抗原結合性断片は、F c アンカリングの非存在下でヒト G I T R を活性化する、請求項 3 に記載の単離された抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 15】

前記抗体またはその抗原結合性断片は、N F B レポーターアッセイによって決定される、約 3 n M に満たない E C₅₀ において約 25 % より高い活性化パーセンテージでヒト G I T R を活性化する、請求項 13 に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 16】

前記抗体またはその抗原結合性断片は、N F B レポーターアッセイによって決定される、約 1 . 0 n M に満たない E C₅₀ でヒト G I T R を活性化する、請求項 13 に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 17】

前記抗体またはその抗原結合性断片は、ナイーブヒト C D 4 + T 細胞増殖アッセイにおいて決定される、F c アンカリングの非存在下で T 細胞増殖活性を示す、請求項 14 に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 18】

前記抗体またはその抗原結合性断片は、ナイーブヒト C D 4 + T 細胞増殖アッセイにおいて決定される、約 8 n M またはこれに満たない E C₅₀ で、F c アンカリングの非存在下で T 細胞増殖活性を示す、請求項 14 に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 19】

前記抗体またはその抗原結合性断片は、F c アンカリングの存在下でヒト G I T R を活性化する、請求項 3 に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 20】

前記抗体またはその抗原結合性断片は、ナイーブヒト C D 4 + T 細胞増殖アッセイにおいて決定される、バックグラウンドを少なくとも 2 倍上回って、F c アンカリングの存在下で T 細胞増殖活性を示す、請求項 19 に記載の単離された抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 21】

前記抗体またはその抗原結合性断片は、ナイーブヒト C D 4 + T 細胞増殖アッセイによって決定される、約 34 n M に満たない E C₅₀ で F c アンカリングの存在下で T 細胞増殖活性を示す、請求項 19 に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 22】

請求項 1 ~ 21 のいずれかに記載の抗体またはその抗原結合性断片、および薬学的に許容される担体または希釈剤を含む、薬学的組成物。

【請求項 23】

がんを処置するための、請求項 22 に記載の薬学的組成物。

【請求項 24】

被験体において抗腫瘍免疫応答を調節するための薬学的組成物であって、該薬学的組成物は、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合性断片を含み、前記調節は、該被験体において、T 調節性細胞によって、T エフェクター細胞の抑制活性を低減するか、治療上の利益に寄与する腫瘍内 T エフェクター / T 調節性細胞比を高めるか、および / または T 細胞生存を促進する、薬学的組成物。

【請求項 25】

前記組成物は、第 2 の T 細胞活性化受容体に結合する抗体またはその抗原結合性断片と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 24 に記載の薬学的組成物。

【請求項 26】

前記 T 細胞活性化受容体は、C D 28、O X 40、C D 137、C D 27、または H V E M である、請求項 25 に記載の薬学的組成物。

【請求項 27】

前記組成物は、T 細胞阻害受容体に結合する抗体またはその抗原結合性断片と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 24 に記載の薬学的組成物。

【請求項 28】

前記 T 細胞阻害受容体は、C T L A - 4、P D - 1、T I M - 3、B T L A、V I S T A、または L A G - 3 である、請求項 27 に記載の薬学的組成物。

【請求項 29】

前記組成物は、放射線療法と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 23 ~ 28 のいずれかに記載の薬学的組成物。

【請求項 30】

前記組成物は、1 種または複数の化学療法剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 23 ~ 29 のいずれかに記載の薬学的組成物。

【請求項 31】

前記 T 細胞阻害受容体は、PD1 である、請求項 28 に記載の薬学的組成物。

【請求項 32】

T 細胞阻害受容体に結合する前記抗体は、REGN 2810 である、請求項 31 に記載の薬学的組成物。

【請求項 33】

GITR に結合する前記抗体は、請求項 4 に記載の抗体である、請求項 23 ~ 32 のいずれかに記載の薬学的組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0034

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0034】

他の実施形態は、次の詳細な説明の総説から明らかになるであろう。他の実施形態は、次の詳細な説明の総説から明らかになるであろう。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

(項目 1)

グルココルチコイド誘導性腫瘍壊死因子受容体 (GITR) に結合する単離された抗体またはその抗原結合性断片であって、ここで該抗体または抗原結合性断片は、以下からなる群：

(i) 表面プラズモン共鳴によって測定される、約 5.0 nM に満たない K_D で 37 において単量体ヒト GITR に結合する；

(ii) 約 12 分より長い $t_{1/2}$ で 37 において単量体ヒト GITR に結合する；

(iii) 表面プラズモン共鳴によって測定される、約 950 pM に満たない K_D で 37 において二量体ヒト GITR に結合する；

(iv) 約 7 分より長い $t_{1/2}$ で 37 において二量体ヒト GITR に結合する；および

(v) 約 260 pM に満たない EC_{50} でヒト GITR トランスフェクトしたヒト胚性腎臓 293 (HEK-293) D9 細胞に結合する、より選択される 1 または複数の特性を示す、抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 2)

前記抗体または抗原結合性断片は、ヒト GITR を活性化する、項目 1 に記載の抗体または抗原結合性断片。

(項目 3)

グルココルチコイド誘導性腫瘍壊死因子受容体 (GITR) に結合する単離された抗体またはその抗原結合性断片であって、ここで該抗体または抗原結合性断片は、Fc アンカリングの非存在下でヒト GITR を活性化する、抗体または抗原結合性断片。

(項目 4)

前記抗体または抗原結合性断片は、NF B レポーターアッセイによって決定される、約 3 nM に満たない EC_{50} において約 25 % より高い活性化パーセンテージでヒト GITR を活性化する、項目 3 に記載の抗体または抗原結合性断片。

(項目 5)

前記抗体または抗原結合性断片は、NF B レポーターアッセイによって決定される、約

1. 0 nMに満たないEC₅₀でヒトGITRを活性化する、項目3または4に記載の抗体または抗原結合性断片。

(項目6)

グルココルチコイド誘導性腫瘍壊死因子受容体 (GITR) に結合する単離された抗体またはその抗原結合性断片であって、ここで該抗体または抗原結合性断片は、ナイーブヒトCD4+ T細胞増殖アッセイにおいて決定される、Fcアンカリングの非存在下でT細胞増殖活性を示す、抗体または抗原結合性断片。

(項目7)

前記抗体または抗原結合性断片は、ナイーブヒトCD4+ T細胞増殖アッセイにおいて決定される、約8 nMまたはこれに満たないEC₅₀で、Fcアンカリングの非存在下でT細胞増殖活性を示す、項目6に記載の抗体または抗原結合性断片。

(項目8)

前記抗体または抗原結合性断片は、Fcアンカリングの存在下でヒトGITRを活性化する、項目1に記載の抗体または抗原結合性断片。

(項目9)

グルココルチコイド誘導性腫瘍壊死因子受容体 (GITR) に結合する単離された抗体またはその抗原結合性断片であって、ここで該抗体または抗原結合性断片は、ナイーブヒトCD4+ T細胞増殖アッセイにおいて決定される、バックグラウンドを少なくとも2倍上回って、Fcアンカリングの存在下でT細胞増殖活性を示す、抗体または抗原結合性断片。

(項目10)

前記抗体または抗原結合性断片は、ナイーブヒトCD4+ T細胞増殖アッセイによって決定される、約34 nMに満たないEC₅₀でFcアンカリングの存在下でT細胞増殖活性を示す、項目9に記載の抗体または抗原結合性断片。

(項目11)

前記抗体または抗原結合性断片は、hGITRリガンド (hGITRL) 媒介性受容体刺激を遮断する、項目1に記載の抗体または抗原結合性断片。

(項目12)

前記抗体または抗原結合性断片は、Fcアンカリングの非存在下でhGITRL媒介性受容体刺激を遮断する、項目11に記載の抗体または抗原結合性断片。

(項目13)

グルココルチコイド誘導性腫瘍壊死因子受容体 (GITR) に結合する単離された抗体またはその抗原結合性断片であって、ここで該抗体または抗原結合性断片は、NF Bレポーターアッセイによって決定される、約4.0 nMに満たないIC₅₀において約54%より高い遮断パーセンテージでFcアンカリングの非存在下で、hGITRL媒介性受容体刺激を遮断する、抗体または抗原結合性断片。

(項目14)

グルココルチコイド誘導性腫瘍壊死因子受容体 (GITR) に結合する単離された抗体またはその抗原結合性断片であって、ここで該抗体または抗原結合性断片は、(a) 表1に表記されるアミノ酸配列を有する重鎖可変領域 (HCVR) の相補性決定領域 (CDR) ; および (b) 表1に表記されるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域 (LCVR) のCDRを含む、抗体または抗原結合性断片。

(項目15)

前記抗体または抗原結合性断片は、表1に表記されるアミノ酸配列を有するHCVRおよび表1に表記されるアミノ酸配列を有するLCVRを含む、項目14に記載の単離された抗体または抗原結合性断片。

(項目16)

前記抗体または抗原結合性断片は、

(i) 配列番号100、164、196、244、292、340、および348からなる群より選択されるアミノ酸配列を有するHC DR1ドメイン ;

(i i) 配列番号 1 0 2、1 6 6、1 9 8、2 4 6、2 9 4、3 4 2、および 3 5 0 からなる群より選択されるアミノ酸配列を有する H C D R 2 ドメイン；

(i i i) 配列番号 1 0 4、1 6 8、2 0 0、2 4 8、2 9 6、3 4 4、3 5 2 からなる群より選択されるアミノ酸配列を有する H C D R 3 ドメイン；

(i v) 配列番号 1 0 8、1 7 2、2 0 4、2 5 2、3 0 0、および 4 0 4 からなる群より選択されるアミノ酸配列を有する L C D R 1 ドメイン；

(v) 配列番号 1 1 0、1 7 4、2 0 6、2 5 4、3 0 2、および 4 0 6 からなる群より選択されるアミノ酸配列を有する L C D R 2 ドメイン、ならびに

(v i) 配列番号 1 1 2、1 7 6、2 0 8、2 5 6、3 0 4、および 4 0 8 からなる群より選択されるアミノ酸配列を有する L C D R 3 ドメイン、
を含む、項目 1 4 に記載の単離された抗体または抗原結合性断片。

(項目 1 7)

前記抗体または抗原結合性断片は、

(i) 配列番号 1 0 0 を含む重鎖相補性決定領域 (H C D R) - 1 ；配列番号 1 0 2 を含む H C D R 2 ；配列番号 1 0 4 を含む H C D R 3 ；配列番号 1 0 8 を含む軽鎖相補性決定領域 (L C D R) - 1 ；配列番号 1 1 0 を含む L C D R 2 ；および配列番号 1 1 2 を含む L C D R 3 ；

(i i) 配列番号 1 6 4 を含む重鎖相補性決定領域 (H C D R) - 1 ；配列番号 1 6 6 を含む H C D R 2 ；配列番号 1 6 8 を含む H C D R 3 ；配列番号 1 7 2 を含む軽鎖相補性決定領域 (L C D R) - 1 ；配列番号 1 7 4 を含む L C D R 2 ；および配列番号 1 7 6 を含む L C D R 3 ；

(i i i) 配列番号 1 9 6 を含む重鎖相補性決定領域 (H C D R) - 1 ；配列番号 1 9 8 を含む H C D R 2 ；配列番号 2 0 0 を含む H C D R 3 ；配列番号 2 0 4 を含む軽鎖相補性決定領域 (L C D R) - 1 ；配列番号 2 0 6 を含む L C D R 2 ；および配列番号 2 0 8 を含む L C D R 3 ；

(i v) 配列番号 2 4 4 を含む重鎖相補性決定領域 (H C D R) - 1 ；配列番号 2 4 6 を含む H C D R 2 ；配列番号 2 4 8 を含む H C D R 3 ；配列番号 2 5 2 を含む軽鎖相補性決定領域 (L C D R) - 1 ；配列番号 2 5 4 を含む L C D R 2 ；および配列番号 2 5 6 を含む L C D R 3 ；

(v) 配列番号 2 9 2 を含む重鎖相補性決定領域 (H C D R) - 1 ；配列番号 2 9 4 を含む H C D R 2 ；配列番号 2 9 6 を含む H C D R 3 ；配列番号 3 0 0 を含む軽鎖相補性決定領域 (L C D R) - 1 ；配列番号 3 0 2 を含む L C D R 2 ；および配列番号 3 0 4 を含む L C D R 3 ；

(v i) 配列番号 3 4 0 を含む重鎖相補性決定領域 (H C D R) - 1 ；配列番号 3 4 2 を含む H C D R 2 ；配列番号 3 4 4 を含む H C D R 3 ；配列番号 4 0 4 を含む軽鎖相補性決定領域 (L C D R) - 1 ；配列番号 4 0 6 を含む L C D R 2 ；および配列番号 4 0 8 を含む L C D R 3 ；または

(v i i) 配列番号 3 4 8 を含む重鎖相補性決定領域 (H C D R) - 1 ；配列番号 3 5 0 を含む H C D R 2 ；配列番号 3 5 2 を含む H C D R 3 ；配列番号 4 0 4 を含む軽鎖相補性決定領域 (L C D R) - 1 ；配列番号 4 0 6 を含む L C D R 2 ；および配列番号 4 0 8 を含む L C D R 3、

を含む、項目 1 4 に記載の単離された抗体または抗原結合性断片。

(項目 1 8)

単離された抗体またはその抗原結合性断片であって、ここで該抗体またはその抗原結合性断片は、G I T R への結合に関して、配列番号 9 8 / 1 0 6 ；配列番号 1 6 2 / 1 7 0 ；配列番号 1 9 4 / 2 0 2 ；配列番号 2 4 2 / 2 5 0 ；配列番号 2 9 0 / 2 9 8 ；配列番号 3 3 8 / 4 0 2 ；および配列番号 3 4 6 / 1 0 2 からなる群より選択される H C V R / L C V R アミノ酸配列ペアを含む参照抗体と競合する、単離された抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 1 9)

単離された抗体またはその抗原結合性断片であって、ここで該抗体またはその抗原結合性断片は、配列番号 98 / 106 ; 配列番号 162 / 170 ; 配列番号 194 / 202 ; 配列番号 242 / 250 ; 配列番号 290 / 298 ; 配列番号 338 / 402 ; および配列番号 346 / 102 からなる群より選択される H C V R / L C V R アミノ酸配列ペアを含む参照抗体と、G I T R 上の同じエピトープに結合する、単離された抗体またはその抗原結合性断片。

(項目 2 0)

項目 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の抗体または抗原結合性断片、および薬学的に許容される担体または希釈剤を含む、薬学的組成物。

(項目 2 1)

項目 20 に記載の組成物を投与する工程を包含する、被験体においてがんを処置するための方法。

(項目 2 2)

被験体において抗腫瘍免疫応答を調節するための方法であって、該方法は、項目 1 ~ 19 のいずれかに記載の G I T R に結合する抗体またはその抗原結合性断片を該被験体に投与する工程を包含する方法。

(項目 2 3)

第 2 の T 細胞活性化受容体に結合する抗体またはその抗原結合性断片を投与する工程をさらに包含する、項目 20 に記載の方法。

(項目 2 4)

前記 T 細胞活性化受容体は、C D 28、O X 40、C D 137、C D 27、または H V E M である、項目 21 に記載の方法。

(項目 2 5)

T 細胞阻害受容体に結合する抗体またはその抗原結合性断片を投与する工程をさらに包含する、項目 19 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 6)

前記 T 細胞阻害受容体は、C T L A - 4、P D - 1、T I M - 3、B T L A、V I S T A、または L A G - 3 である、項目 25 に記載の方法。

(項目 2 7)

前記被験体に放射線療法を投与する工程をさらに包含する、項目 20 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 2 8)

1 種または複数の化学療法剤を投与する工程をさらに包含する、項目 20 ~ 27 のいずれかに記載の方法。

(項目 2 9)

前記 T 細胞阻害受容体は、P D 1 である、項目 26 に記載の方法。

(項目 3 0)

T 細胞受容体に結合する前記抗体は、R E G N 2810 である、項目 29 に記載の方法。

(項目 3 1)

G I T R に結合する前記抗体は、項目 17 に記載の抗体である、項目 22 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の方法。