

【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】

ヒトグルココルチコイド誘導性腫瘍壞死因子受容体リガンド(h GITRL)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h GITRL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】

グルココルチコイド誘導性腫瘍壞死因子受容体(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

122からなる群より選択されるLCVRアミノ酸配列に対し90%配列同一性を有する軽鎖可変領域(LCVR)のCDR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338に対し90%配列同一性を有するHCVRおよび配列番号402に対し90%配列同一性を有するLCVR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242に対し90%配列同一性を有するHCVRおよび配列番号250に対し90%配列同一性を有するLCVR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HCDR1ドメイン；

(ii) 配列番号102、166、198、246、294、342、および350からなる群より選択されるアミノ酸配列を有するHCDR2ドメイン；

(iii) 配列番号104、168、200、248、296、344、および352からなる群より選択されるアミノ酸配列を有するHCDR3ドメイン；

(iv) 配列番号108、172、204、252、300、および404からなる群より選択されるアミノ酸配列を有するLCDR1ドメイン；

(v) 配列番号110、174、206、254、302、および406からなる群より選択されるアミノ酸配列を有するLCDR2ドメイン、ならびに

(vi) 配列番号112、176、208、256、304、および408からなる群より選択されるアミノ酸配列を有するLCDR3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100を含む重鎖相補性決定領域(HCDR)-1；配列番号102を含むHCDR2；配列番号104を含むHCDR3；配列番号108を含む軽鎖相補性決定領域(LCDR)-1；配列番号110を含むLCDR2；および配列番号112を含むLCDR3；

(ii) 配列番号164を含む重鎖相補性決定領域(HCDR)-1；配列番号166を含むHCDR2；配列番号168を含むHCDR3；配列番号172を含む軽鎖相補性決定領域(LCDR)-1；配列番号174を含むLCDR2；および配列番号176を含むLCDR3；

(iii) 配列番号196を含む重鎖相補性決定領域(HCDR)-1；配列番号198を含むHCDR2；配列番号200を含むHCDR3；配列番号204を含む軽鎖相補性決定領域(LCDR)-1；配列番号206を含むLCDR2；および配列番号208を含むLCDR3；

(iv) 配列番号244を含む重鎖相補性決定領域(HCDR)-1；配列番号246を含むHCDR2；配列番号248を含むHCDR3；配列番号252を含む軽鎖相補性決定領域(LCDR)-1；配列番号254を含むLCDR2；および配列番号256を含むLCDR3；

(v) 配列番号292を含む重鎖相補性決定領域(HCDR)-1；配列番号294を含むHCDR2；配列番号296を含むHCDR3；配列番号300を含む軽鎖相補性決定領域(LCDR)-1；配列番号302を含むLCDR2；および配列番号304を含むLCDR3；

(vi) 配列番号340を含む重鎖相補性決定領域(HCDR)-1；配列番号342を含むHCDR2；配列番号344を含むHCDR3；配列番号404を含む軽鎖相補性決定領域(LCDR)-1；配列番号406を含むLCDR2；および配列番号408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 において单量体ヒト 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 において单量体ヒト 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 E C 5 0 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 C 5 0 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 1_3 に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 1_6】

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 C 5 0 でヒト G I T R を活性化する、請求項 1_3 に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 1_7】

前記抗体またはその抗原結合性断片は、ナイープヒト 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 1_4 に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 1_8】

前記抗体またはその抗原結合性断片は、ナイープヒト 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 C 5 0 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 1_4 に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 1_9】

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 2_0】

前記抗体またはその抗原結合性断片は、ナイープヒト 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 1_9 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 2_1】

前記抗体またはその抗原結合性断片は、ナイープヒト C D 4 + T 細胞増殖アッセイによって決定される、約 3.4 n M に満たない E C 5 0 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 1_9 に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 2_2】

請求項 1 ~ 2_1 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 2_3】

がんを処置するための、請求項 2_2 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2_4】

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 ~ 1_9 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 2_5】

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 2_4 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2_6】

前記 T 細胞活性化受容体は、C D 2 8 、 O X 4 0 、 C D 1 3 7 、 C D 2 7 、または H V E M である、請求項 2_5 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2_7】

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 2_4 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2_8】

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 2_7 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 9】

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 2_3 ~ 2_8 のいずれかに記載の薬学的組成物。

【請求項 3 0】

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 2_3 ~ 2_9 のいずれかに記載の薬学的組成物。

【請求項 3 1】

前記T細胞阻害受容体は、P D 1 である、請求項 2_8 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 2】

T細胞阻害受容体に結合する前記抗体は、R E G N 2810 である、請求項 3_1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 3】

G I T R 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 2_3 ~ 3_2 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】0 0 3 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 3 4】

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壞死因子受容体 (G I T R) 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 n M に満たない K_D で 3 7 において单量体ヒト 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 において单量体ヒト 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 E C₅₀ でヒト G I T R トランスフェクトしたヒト胚性腎臓 293 (HEK - 293) 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、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 G I T R 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壞死因子受容体 (G I T R) 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、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、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、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 2 5 % 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、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、N F 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壞死因子受容体(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8nM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壞死因子受容体(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34nM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壞死因子受容体(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4.0nM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壞死因子受容体(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HCDR1ドメイン;

(i i) 配列番号 102、166、198、246、294、342、および 350 からなる群より選択されるアミノ酸配列を有する HCDR2 ドメイン；

(i i i) 配列番号 104、168、200、248、296、344、352 からなる群より選択されるアミノ酸配列を有する HCDR3 ドメイン；

(i v) 配列番号 108、172、204、252、300、および 404 からなる群より選択されるアミノ酸配列を有する LCDR1 ドメイン；

(v) 配列番号 110、174、206、254、302、および 406 からなる群より選択されるアミノ酸配列を有する LCDR2 ドメイン、ならびに

(v i) 配列番号 112、176、208、256、304、および 408 からなる群より選択されるアミノ酸配列を有する LCDR3 ドメイン、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 17)

前記抗体または抗原結合性断片は、

(i) 配列番号 100 を含む重鎖相補性決定領域 (HCDR) - 1 ; 配列番号 102 を含む HCDR2 ; 配列番号 104 を含む HCDR3 ; 配列番号 108 を含む軽鎖相補性決定領域 (LCDR) - 1 ; 配列番号 110 を含む LCDR2 ; および配列番号 112 を含む LCDR3 ;

(i i) 配列番号 164 を含む重鎖相補性決定領域 (HCDR) - 1 ; 配列番号 166 を含む HCDR2 ; 配列番号 168 を含む HCDR3 ; 配列番号 172 を含む軽鎖相補性決定領域 (LCDR) - 1 ; 配列番号 174 を含む LCDR2 ; および配列番号 176 を含む LCDR3 ;

(i i i) 配列番号 196 を含む重鎖相補性決定領域 (HCDR) - 1 ; 配列番号 198 を含む HCDR2 ; 配列番号 200 を含む HCDR3 ; 配列番号 204 を含む軽鎖相補性決定領域 (LCDR) - 1 ; 配列番号 206 を含む LCDR2 ; および配列番号 208 を含む LCDR3 ;

(i v) 配列番号 244 を含む重鎖相補性決定領域 (HCDR) - 1 ; 配列番号 246 を含む HCDR2 ; 配列番号 248 を含む HCDR3 ; 配列番号 252 を含む軽鎖相補性決定領域 (LCDR) - 1 ; 配列番号 254 を含む LCDR2 ; および配列番号 256 を含む LCDR3 ;

(v) 配列番号 292 を含む重鎖相補性決定領域 (HCDR) - 1 ; 配列番号 294 を含む HCDR2 ; 配列番号 296 を含む HCDR3 ; 配列番号 300 を含む軽鎖相補性決定領域 (LCDR) - 1 ; 配列番号 302 を含む LCDR2 ; および配列番号 304 を含む LCDR3 ;

(v i) 配列番号 340 を含む重鎖相補性決定領域 (HCDR) - 1 ; 配列番号 342 を含む HCDR2 ; 配列番号 344 を含む HCDR3 ; 配列番号 404 を含む軽鎖相補性決定領域 (LCDR) - 1 ; 配列番号 406 を含む LCDR2 ; および配列番号 408 を含む LCDR3 ; または

(v i i) 配列番号 348 を含む重鎖相補性決定領域 (HCDR) - 1 ; 配列番号 350 を含む HCDR2 ; 配列番号 352 を含む HCDR3 ; 配列番号 404 を含む軽鎖相補性決定領域 (LCDR) - 1 ; 配列番号 406 を含む LCDR2 ; および配列番号 408 を含む LCDR3 、

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 18)

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、GITRへの結合に関して、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 HCVR / LCVR 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 19)

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 HCVR / LCVR アミノ酸配列ペアを含む参考抗体と、GITR 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 20)

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 21)

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 22)

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 GITR 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 23)

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 24)

前記 T 細胞活性化受容体は、CD28、OX40、CD137、CD27、または HVEM である、項目 21 に記載の方法。

(項目 25)

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 26)

前記 T 細胞阻害受容体は、CTLA-4、PD-1、TIM-3、BTLA、VISTA、またはLAG-3 である、項目 25 に記載の方法。

(項目 27)

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 28)

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 29)

前記 T 細胞阻害受容体は、PD1 である、項目 26 に記載の方法。

(項目 30)

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

。

(項目 31)

GITR 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。