

【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3年10月7日(2021.10.7)

【公表番号】特表2021-500853(P2021-500853A)

【公表日】令和3年1月14日(2021.1.14)

【年通号数】公開・登録公報2021-002

【出願番号】特願2020-511358(P2020-511358)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 1 2 N 15/63 (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 N 5/0783 (2010.01)

C 1 2 N 5/09 (2010.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

G 0 1 N 33/574 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/13

C 0 7 K 16/28 Z N A

C 1 2 N 15/63 Z

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 N 5/0783

C 1 2 N 5/09

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 35/00

G 0 1 N 33/53 D

G 0 1 N 33/574 Z

【手続補正書】

【提出日】令和3年8月23日(2021.8.23)

【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】

(a) それぞれ配列番号458～463；

(b) それぞれ配列番号5～10；

- (c) それぞれ配列番号 15 ~ 20 ;
- (d) それぞれ配列番号 25 ~ 30 ;
- (e) それぞれ配列番号 35 ~ 40 ;
- (f) それぞれ配列番号 45 ~ 50 ;
- (g) それぞれ配列番号 55 ~ 60 ;
- (h) それぞれ配列番号 65 ~ 70 ;
- (i) それぞれ配列番号 75 ~ 80 ;
- (j) それぞれ配列番号 85 ~ 90 ;
- (k) それぞれ配列番号 95 ~ 100 ;
- (l) それぞれ配列番号 105 ~ 110 ;
- (m) それぞれ配列番号 115 ~ 120 ;
- (n) それぞれ配列番号 125 ~ 130 ;
- (o) それぞれ配列番号 135 ~ 140 ;
- (p) それぞれ配列番号 145 ~ 150 ;
- (q) それぞれ配列番号 155 ~ 160 ;
- (r) それぞれ配列番号 165 ~ 170 ;
- (s) それぞれ配列番号 175 ~ 180 ;
- (t) それぞれ配列番号 185 ~ 190 ; 及び

(u) それぞれ配列番号 195 ~ 200 から成る群から選択される、重鎖可変領域 (VH) 相補性決定領域 (CDR) 1、VH CDR 2、VH CDR 3 及び軽鎖可変領域 (VL) CDR 1、CDR 2、及び CDR 3 配列を含む、ヒト B7 - H4 に特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片。

**【請求項 2】**

前記抗体またはその抗原結合断片が、配列番号 11、21、31、41、464、51、61、71、81、91、101、111、121、131、141、151、161、171、181、191、または 201 のアミノ酸配列を有する VH を含む、請求項 1 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

**【請求項 3】**

前記抗体またはその抗原結合断片が、配列番号 12、22、32、42、52、62、72、82、92、102、112、122、132、142、152、162、172、182、192、または 202 のアミノ酸配列を有する VL を含む、請求項 1 または請求項 2 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

**【請求項 4】**

ヒト B7 - H4 に特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片であって、前記抗体またはその抗原結合断片が、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、前記重鎖可変領域が、配列番号 11、21、31、41、464、51、61、71、81、91、101、111、121、131、141、151、161、171、181、191、または 201 のアミノ酸配列を有する、前記抗体またはその抗原結合断片。

**【請求項 5】**

ヒト B7 - H4 に特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片であって、前記抗体が重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖可変領域が、配列番号 12、22、32、42、52、62、72、82、92、102、112、122、132、142、152、162、172、182、192、または 202 のアミノ酸配列を有する、前記抗体またはその抗原結合断片。

**【請求項 6】**

- (a) それぞれ配列番号 464 及び 42 ;
- (b) それぞれ配列番号 11 及び 12 ;
- (c) それぞれ配列番号 21 及び 22 ;
- (d) それぞれ配列番号 31 及び 32 ;
- (e) それぞれ配列番号 41 及び 42 ;

- ( f ) それぞれ配列番号 5 1 及び 5 2 ;
- ( g ) それぞれ配列番号 6 1 及び 6 2 ;
- ( h ) それぞれ配列番号 7 1 及び 7 2 ;
- ( i ) それぞれ配列番号 8 1 及び 8 2 ;
- ( j ) それぞれ配列番号 9 1 及び 9 2 ;
- ( k ) それぞれ配列番号 1 0 1 及び 1 0 2 ;
- ( l ) それぞれ配列番号 1 1 1 及び 1 1 2 ;
- ( m ) それぞれ配列番号 1 2 1 及び 1 2 2 ;
- ( n ) それぞれ配列番号 1 3 1 及び 1 3 2 ;
- ( o ) それぞれ配列番号 1 4 1 及び 1 4 2 ;
- ( p ) それぞれ配列番号 1 5 1 及び 1 5 2 ;
- ( q ) それぞれ配列番号 1 6 1 及び 1 6 2 ;
- ( r ) それぞれ配列番号 1 7 1 及び 1 7 2 ;
- ( s ) それぞれ配列番号 1 8 1 及び 1 8 2 ;
- ( t ) それぞれ配列番号 1 9 1 及び 1 9 2 ; または
- ( u ) それぞれ配列番号 2 0 1 及び 2 0 2 のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む、ヒト B 7 - H 4 に特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 7】

前記抗体または抗原結合断片が重鎖定常領域をさらに含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 8】

前記重鎖定常領域が、ヒト免疫グロブリン I g G<sub>1</sub>、I g G<sub>2</sub>、I g G<sub>3</sub>、I g G<sub>4</sub>、I g A<sub>1</sub>、及び I g A<sub>2</sub> 重鎖定常領域からなる群から選択される、請求項 7 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 9】

前記抗体または抗原結合断片が、軽鎖定常領域をさらに含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 10】

前記軽鎖定常領域が、ヒト免疫グロブリン I g G 及び I g G 軽鎖定常領域からなる群から選択される、請求項 9 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 11】

前記抗体または抗原結合断片が、重鎖定常領域及び軽鎖定常領域をさらに含み、前記重鎖定常領域がヒト I g G<sub>1</sub> 重鎖定常領域、及び前記軽鎖定常領域がヒト I g G 軽鎖定常領域である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 12】

前記抗体またはその抗原結合断片が、配列番号 1 3、2 3、3 3、4 3、4 6 9、5 3、6 3、7 3、8 3、9 3、1 0 3、1 1 3、1 2 3、1 3 3、1 4 3、1 5 3、1 6 3、1 7 3、1 8 3、1 9 3、または 2 0 3 のアミノ酸配列を有する重鎖を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 13】

前記抗体またはその抗原結合断片が、配列番号 1 4、2 4、3 4、4 4、5 4、6 4、7 4、8 4、9 4、1 0 4、1 1 4、1 2 4、1 3 4、1 4 4、1 5 4、1 6 4、1 7 4、1 8 4、1 9 4、または 2 0 4 のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、請求項 1 ~ 6 または 1 2 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 14】

前記抗体またはその抗原結合断片が：

- ( a ) それぞれ配列番号 4 6 9 及び 4 4 ;
- ( b ) それぞれ配列番号 1 3 及び 1 4 ;
- ( c ) それぞれ配列番号 2 3 及び 2 4 ;

- (d) それぞれ配列番号 33 及び 34 ;
- (e) それぞれ配列番号 43 及び 44 ;
- (f) それぞれ配列番号 53 及び 54 ;
- (g) それぞれ配列番号 63 及び 64 ;
- (h) それぞれ配列番号 73 及び 74 ;
- (i) それぞれ配列番号 83 及び 84 ;
- (j) それぞれ配列番号 93 及び 94 ;
- (k) それぞれ配列番号 103 及び 104 ;
- (l) それぞれ配列番号 113 及び 114 ;
- (m) それぞれ配列番号 123 及び 124 ;
- (n) それぞれ配列番号 133 及び 134 ;
- (o) それぞれ配列番号 143 及び 144 ;
- (p) それぞれ配列番号 153 及び 154 ;
- (q) それぞれ配列番号 163 及び 164 ;
- (r) それぞれ配列番号 173 及び 174 ;
- (s) それぞれ配列番号 183 及び 184 ;
- (t) それぞれ配列番号 193 及び 194 ; または
- (u) それぞれ配列番号 203 及び 204 のアミノ酸配列を有する重鎖及び軽鎖を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 15】

ヒト B7 - H4 に特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片であって、前記抗体またはその抗原結合断片が、15461、20500、20501、20502、20502.1、22208、15462、22213、15465、20506、15483、20513、22216、15489、20516、15472、15503、15495、15478、15441、20496 からなる群から選択される抗体の V H C D R 1、V H C D R 2、V H C D R 3、V L C D R 1、V L C D R 2、及び V L C D R 3 を含む、前記抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 16】

前記 C D R が、K a b a t 定義の C D R、C h o t h i a 定義の C D R、または A b M 定義の C D R である、請求項 15 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 17】

ヒト B7 - H4 に特異的に結合する単離された抗体またはその抗原結合断片であって、前記抗体またはその抗原結合断片が、20502.1 の、C h o t h i a 定義または A b M 定義の V H C D R 1、V H C D R 2、V H C D R 3、V L C D R 1、V L C D R 2 及び V L C D R 3 を含む、前記抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 18】

それぞれ配列番号 458 ~ 463 の重鎖可変領域 (V H) 相補性決定領域 (C D R) 1、V H C D R 2、V H C D R 3 ならびに軽鎖可変領域 (V L) C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を有する、ヒト B7 - H4 に特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 19】

(i) 前記抗体またはその抗原結合断片が、配列番号 464 のアミノ酸配列を有する可変重鎖領域及び配列番号 42 のアミノ酸配列を有する可変軽鎖領域を含むか、または (i i) 前記抗体が、配列番号 469 のアミノ酸配列を有する重鎖及び配列番号 44 のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、請求項 18 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 20】

それぞれ配列番号 35 ~ 40 の重鎖可変領域 (V H) 相補性決定領域 (C D R) 1、V H C D R 2、V H C D R 3 ならびに軽鎖可変領域 (V L) C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を有する、ヒト B7 - H4 に特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片。

**【請求項 2 1】**

( i ) 前記抗体またはその抗原結合断片が、配列番号 4 1 のアミノ酸配列を有する可変重鎖領域及び配列番号 4 2 のアミノ酸配列を有する可変軽鎖領域を含むか、または ( i i ) 前記抗体が、配列番号 4 3 のアミノ酸配列を有する重鎖及び配列番号 4 4 のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、請求項 2 0 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

**【請求項 2 2】**

それぞれ配列番号 6 5 ~ 7 0 の重鎖可変領域 ( V H ) 相補性決定領域 ( C D R ) 1、V H C D R 2、V H C D R 3 ならびに軽鎖可変領域 ( V L ) C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を有する、ヒト B 7 - H 4 に特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片。

**【請求項 2 3】**

( i ) 前記抗体またはその抗原結合断片が、配列番号 7 1 のアミノ酸配列を有する可変重鎖領域ならびに配列番号 7 2 のアミノ酸配列を有する可変軽鎖領域を含むか、または ( i i ) 前記抗体が、配列番号 7 3 のアミノ酸配列を有する重鎖及び配列番号 7 4 のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、請求項 2 2 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

**【請求項 2 4】**

請求項 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片と同じヒト B 7 - H 4 のエピトープに結合する単離抗体またはその抗原結合断片。

**【請求項 2 5】**

前記抗体またはその抗原結合断片が、ヒト抗体またはその抗原結合断片である、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

**【請求項 2 6】**

前記抗体またはその抗原結合断片が、マウス、ヒト化、もしくはキメラ抗体またはその抗原結合断片である、請求項 1、1 5 ~ 2 0、2 2、または 2 4 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

**【請求項 2 7】**

前記抗体またはその抗原結合断片が、T細胞増殖を誘導する、請求項 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

**【請求項 2 8】**

前記抗体または抗原結合断片が、T細胞増殖を、対照抗体による処置に比べて少なくとも 2 1 % 増加させる、請求項 2 7 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

**【請求項 2 9】**

前記抗体または抗原結合断片が、T細胞増殖を、対照抗体による処置に比べて約 5 % ~ 約 3 5 % 増加させる、請求項 2 7 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

**【請求項 3 0】**

前記抗体またはその抗原結合断片が、C D 4 + T細胞増殖を誘導する、請求項 1 ~ 2 9 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

**【請求項 3 1】**

前記抗体またはその抗原結合断片が、C D 4 + T細胞増殖を、対照抗体による処置に比べて少なくとも 9 % 増加させる、請求項 3 0 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

**【請求項 3 2】**

前記抗体またはその抗原結合断片が、C D 4 + T細胞増殖を、対照抗体による処置に比べて約 5 % ~ 約 1 5 % 増加させる、請求項 3 0 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

**【請求項 3 3】**

前記抗体またはその抗原結合断片が、C D 8 + T細胞増殖を誘導する、請求項 1 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

**【請求項 3 4】**

前記抗体またはその抗原結合断片が、C D 8 + T細胞増殖を、対照抗体による処置に比べて少なくとも 1 1 % 増加させる、請求項 3 3 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

**【請求項 3 5】**

前記抗体またはその抗原結合断片が、CD8 + T細胞増殖を、対照抗体による処理に比べて約5% ~ 約15%増加させる、請求項34に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項36】

前記抗体またはその抗原結合断片が、インターフェロン（IFN）産生を誘導する、請求項1 ~ 35のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項37】

前記抗体またはその抗原結合断片が、IFNの産生を、少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、及び少なくとも5倍、少なくとも6倍、少なくとも7倍、少なくとも8倍、約2倍 ~ 約10倍、または約3倍 ~ 約10倍増加させることができる、請求項36に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項38】

前記抗体またはその抗原結合断片が、B7 - H4発現細胞において抗体依存性細胞傷害（ADCC）を誘導することができる、請求項1 ~ 37のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項39】

前記抗体またはその抗原結合断片が、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、約20% ~ 約50%、または約30% ~ 約50%のB7 - H4発現細胞で特異的溶解を誘導する、請求項38に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項40】

前記抗体またはその抗原結合断片が、マウスCT26結腸直腸癌モデル、マウス乳癌4T1モデル、または黒色腫細胞株B16 - マウスB7 - H4 / H3モデルにおける腫瘍成長を阻害する、請求項1 ~ 39のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項41】

前記抗体またはその抗原結合断片が、腫瘍成長を、対照抗体による処置に比べて、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも45%、または少なくとも50%減少させる、請求項40に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項42】

前記T細胞増殖の誘導、前記CD4 + T細胞増殖の誘導、前記CD8 + T細胞増殖の誘導、前記IFN産生の誘導、前記ADCC活性、及び/または前記腫瘍成長の阻害が用量依存的である、請求項27 ~ 41のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項43】

前記抗体またはその抗原結合断片が、カニクイザルB7 - H4に結合する、請求項1 ~ 42のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項44】

前記抗体またはその抗原結合断片が、ラットB7 - H4に結合する、請求項1 ~ 43のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項45】

前記抗体またはその抗原結合断片が、マウスB7 - H4に結合する、請求項1 ~ 44のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項46】

前記抗体またはその抗原結合断片が、ヒトB7 - H4のIgVドメインに結合する、請求項1 ~ 45のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項47】

前記抗体またはその抗原結合断片がアフコシル化されている、請求項1 ~ 46のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項48】

全長抗体である、請求項1 ~ 47のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項49】

抗原結合断片である、請求項 1 ~ 47 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 50】

前記抗原結合断片が、Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、一本鎖Fv(scFv)、ジスルフィド結合Fv、V-NARDメイン、IgNar、細胞内抗体、IgG CH2、ミニボディ、F(ab')<sub>3</sub>、テトラボディ、トリアボディ、ダイアボディ、単ドメイン抗体、DVD-Ig、Fcab、mAb<sup>2</sup>、(scFv)<sub>2</sub>、またはscFv-Fcを含む、請求項 49 に記載の抗原結合断片。

【請求項 51】

検出可能な標識をさらに含む、請求項 1 ~ 50 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 52】

前記抗体またはその抗原結合断片が、毒素に結合される、請求項 1 ~ 50 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 53】

前記毒素が、細胞増殖抑制性または細胞傷害性である、請求項 52 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 54】

前記毒素が細胞傷害性である、請求項 52 または請求項 53 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 55】

請求項 1 ~ 54 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片の重鎖可変領域または重鎖をコードする核酸分子を含む、単離ポリヌクレオチド。

【請求項 56】

前記核酸分子が、配列番号 11、21、31、41、464、51、61、71、81、91、101、111、121、131、141、151、161、171、181、191、もしくは 201 の VH または配列番号 13、23、33、43、469、53、63、73、83、93、103、113、123、133、143、153、163、173、183、193、もしくは 203 の重鎖をコードする、請求項 55 に記載の単離ポリヌクレオチド。

【請求項 57】

前記核酸分子が、配列番号 213、223、233、243、470、253、263、273、283、283、293、303、313、323、333、343、353、363、373、383、393、または 403 の配列を有する、請求項 55 に記載の単離ポリヌクレオチド。

【請求項 58】

前記核酸分子が、(i) 配列番号 213、223、233、243、470、253、263、273、283、293、303、313、323、333、343、353、363、373、383、393、または 403 の配列、及び(ii) 配列番号 408 の配列を有する、請求項 55 に記載の単離ポリヌクレオチド。

【請求項 59】

請求項 1 ~ 54 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片の軽鎖可変領域または軽鎖をコードする核酸分子を含む、単離ポリヌクレオチド。

【請求項 60】

前記核酸分子が、配列番号 12、22、32、42、52、62、72、82、92、102、112、122、132、142、152、162、172、182、192、もしくは 202 の VL、または配列番号 14、24、34、44、54、64、74、84、94、104、114、124、134、144、154、164、174、184、194、もしくは 204 の軽鎖をコードする、請求項 59 に記載の単離ポリヌクレオチド。

## 【請求項 6 1】

前記核酸分子が、配列番号 2 1 4、2 2 4、2 3 4、2 4 4、2 5 4、2 6 4、2 7 4、2 8 4、2 9 4、3 0 4、3 1 4、3 2 4、3 3 4、3 4 4、3 5 4、3 6 4、3 7 4、3 8 4、3 9 4、または 4 0 4 の配列を有する、請求項 5 9 に記載の単離ポリヌクレオチド。

## 【請求項 6 2】

前記核酸分子が、( i ) 配列番号 2 1 4、2 2 4、2 3 4、2 4 4、2 5 4、2 6 4、2 7 4、2 8 4、2 9 4、3 0 4、3 1 4、3 2 4、3 3 4、3 4 4、3 5 4、3 6 4、3 7 4、3 8 4、3 9 4、または 4 0 4 の配列、及び ( i i ) 配列番号 4 0 6 の配列を有する、請求項 5 9 に記載の単離ポリヌクレオチド。

## 【請求項 6 3】

請求項 1 ~ 5 4 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片の重鎖可変領域または重鎖、及び請求項 1 ~ 5 4 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片の軽鎖可変領域または軽鎖をコードする核酸分子を含む、単離ポリヌクレオチド。

## 【請求項 6 4】

請求項 5 5 ~ 6 3 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを含む、単離ベクター。

## 【請求項 6 5】

請求項 5 5 ~ 6 3 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、請求項 6 4 に記載のベクター、または請求項 5 5 ~ 5 8 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを含む第 1 のベクターと請求項 5 9 ~ 6 2 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを含む第 2 のベクターとを含む、宿主細胞。

## 【請求項 6 6】

E . c o l i、P s e u d o m o n a s、B a c i l l u s、S t r e p t o m y c e s、酵母、C H O、Y B / 2 0、N S 0、P E R - C 6、H E K - 2 9 3 T、N I H - 3 T 3、H e L a、B H K、H e p G 2、S P 2 / 0、R 1 . 1、B - W、L - M、C O S 1、C O S 7、B S C 1、B S C 4 0、B M T 1 0 細胞、植物細胞、昆虫細胞、及び組織培養中のヒト細胞からなる群から選択される、請求項 6 5 に記載の宿主細胞。

## 【請求項 6 7】

前記宿主細胞が、機能性 - 1 , 6 - フコシルトランスフェラーゼ遺伝子 ( F U T 8 ) の遺伝子を欠損している、請求項 6 5 または 6 6 に記載の宿主細胞。

## 【請求項 6 8】

請求項 6 5 ~ 6 7 のいずれか一項に記載の宿主細胞を培養し、それにより前記核酸分子を発現させ、前記抗体またはその抗原結合断片を産生させることを含む、ヒト B 7 - H 4 に結合する抗体またはその抗原結合断片の産生方法。

## 【請求項 6 9】

ヒト B 7 - H 4 に特異的に結合し、請求項 5 5 ~ 6 3 のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドによってコードされる、単離抗体またはその抗原結合断片。

## 【請求項 7 0】

請求項 1 ~ 5 4 または 6 9 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。

## 【請求項 7 1】

( i ) 請求項 1 ~ 5 4 または 6 9 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片と、( i i ) 薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物であって、前記組成物中の抗体またはその抗原結合断片の少なくとも 9 5 % がアフコシル化されている、前記医薬組成物。

## 【請求項 7 2】

( i ) ヒト B 7 - H 4 に特異的に結合し、それぞれ配列番号 4 5 8 ~ 4 6 0 の重鎖可変領域 ( V H ) 相補性決定領域 ( C D R ) 1、V H C D R 2、V H C D R 3 ならびに軽鎖可変領域 ( V L ) C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を有する抗体またはその抗原結合断片と、( i i ) 薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物であって、前記組成物中の抗体またはその抗原結合断片の少なくとも 9 5 % がアフコシル化されている、前記



医薬組成物。

【請求項 7 3】

( i ) 前記抗体またはその抗原結合断片が、配列番号 4 6 4 のアミノ酸配列を有する可変重鎖領域、及び配列番号 4 2 のアミノ酸配列を有する可変軽鎖領域を含むか、または ( i i ) 前記抗体が、配列番号 4 6 9 のアミノ酸配列を有する重鎖及び配列番号 4 4 のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、請求項 7 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 4】

( i ) ヒト B 7 - H 4 に特異的に結合し、配列番号 3 5 ~ 4 0 の重鎖可変領域 ( V H ) 相補性決定領域 ( C D R ) 1、V H C D R 2、V H C D R 3 ならびに軽鎖可変領域 ( V L ) C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を有する抗体またはその抗原結合断片と、( i i ) 薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物であって、前記組成物中の抗体またはその抗原結合断片の少なくとも 9 5 % がアフコシル化されている、前記医薬組成物。

【請求項 7 5】

( i ) 前記抗体またはその抗原結合断片が、配列番号 4 1 のアミノ酸配列を有する可変重鎖領域、及び配列番号 4 2 のアミノ酸配列を有する可変軽鎖領域を含むか、または ( i i ) 前記抗体が、配列番号 4 3 のアミノ酸配列を有する重鎖及び配列番号 4 4 のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、請求項 7 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 6】

( i ) ヒト B 7 - H 4 に特異的に結合し、それぞれ配列番号 6 5 ~ 7 0 の重鎖可変領域 ( V H ) 相補性決定領域 ( C D R ) 1、V H C D R 2、V H C D R 3 ならびに軽鎖可変領域 ( V L ) C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を有する抗体またはその抗原結合断片と、( i i ) 薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物であって、前記組成物中の抗体またはその抗原結合断片の少なくとも 9 5 % がアフコシル化されている、前記医薬組成物。

【請求項 7 7】

( i ) 前記抗体またはその抗原結合断片が、配列番号 7 1 のアミノ酸配列を有する可変重鎖領域、及び配列番号 7 2 のアミノ酸配列を有する可変軽鎖領域を含むか、または ( i i ) 前記抗体が、配列番号 7 3 のアミノ酸配列を有する重鎖及び配列番号 7 4 のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、請求項 7 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 8】

フコシル化が組成物中で検出不可能である、請求項 7 0 ~ 7 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7 9】

抗 P D - 1 抗体またはその抗原結合断片をさらに含む、請求項 7 0 ~ 7 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8 0】

前記抗 P D - 1 抗体またはその抗原結合断片が、ニボルマブまたはペンプロリズマブである、請求項 7 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 8 1】

前記抗 P D - 1 抗体またはその抗原結合断片が、A M P - 5 1 4、カムレリズマブ、チスレリズマブ、及びスパルタリズマブである、請求項 7 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 8 2】

抗 P D - L 1 抗体またはその抗原結合断片をさらに含む、請求項 7 0 ~ 7 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8 3】

T 細胞増殖を誘導するための、請求項 1 ~ 5 4 もしくは 6 9 のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片を含む組成物、または請求項 7 0 ~ 8 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、前記 T 細胞が、前記抗体もしくはその抗原結合断片または医薬組成物と接触されることを特徴とする、組成物。

【請求項 8 4】

T細胞増殖を、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、または少なくとも80%増加させる、請求項83に記載の組成物。

【請求項85】

CD4 + T細胞増殖を誘導するための、請求項1～54もしくは69のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片を含む組成物、または請求項70～82に記載の医薬組成物であって、前記CD4 + T細胞が、前記抗体もしくはその抗原結合断片または医薬組成物と接触されることを特徴とする、組成物。

【請求項86】

CD4 + T細胞増殖を、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、または少なくとも80%増加させる、請求項85に記載の組成物。

【請求項87】

CD8 + T細胞増殖を誘導するための、請求項1～54もしくは69のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片を含む組成物、または請求項70～82のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、前記CD8 + T細胞が、前記抗体もしくはその抗原結合断片または医薬組成物と接触されることを特徴とする、組成物。

【請求項88】

CD8 + T細胞増殖を、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、または少なくとも80%増加させる、請求項87に記載の組成物。

【請求項89】

インターフェロン 産生を誘導するための、請求項1～54もしくは69のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片を含む組成物、または請求項70～82のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、前記T細胞が、前記抗体もしくはその抗原結合断片または医薬組成物と接触されることを特徴とする、組成物。

【請求項90】

インターフェロン 産生を、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、または少なくとも80%増加させる、請求項89に記載の組成物。

【請求項91】

B7 - H4を発現する細胞を殺傷するための、請求項1～54もしくは69のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片を含む組成物、または請求項70～82のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、前記細胞が、前記抗体もしくはその抗原結合断片または医薬組成物と接触されることを特徴とする、組成物。

【請求項92】

細胞集団からのB7 - H4発現細胞を枯渇させるための、請求項1～54もしくは69のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片を含む組成物、または請求項70～82のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、前記細胞集団が、前記抗体もしくはその抗原結合断片または医薬組成物と接触されることを特徴とする、組成物。

【請求項93】

前記殺傷または枯渇を、ADCCを介して行う、請求項91または92に記載の組成物。

【請求項94】

前記T細胞、前記CD4 + T細胞、前記CD8 + T細胞、前記細胞、または前記細胞集団を、抗PD - 1抗体またはその抗原結合断片と接触させることをさらに含む、請求項83～93のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項95】

請求項1～54もしくは69のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片または請求項70～81のいずれか一項に記載の医薬組成物と接触させること、及び抗PD

- 1 抗体またはその抗原結合断片と接触させることを同時に行う、請求項 9\_4 に記載の組成物。

【請求項 9\_6】

請求項 1 ~ 5\_4 もしくは 6\_9 のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片または請求項 7\_0 ~ 8\_1 のいずれか一項に記載の医薬組成物と接触させること、及び抗 PD - 1 抗体またはその抗原結合断片と接触させることを連続で行う、請求項 9\_4 に記載の組成物。

【請求項 9\_7】

前記 T 細胞、前記 CD 4 + T 細胞、前記 CD 8 + T 細胞、前記細胞、または前記細胞集団を、抗 PD - L 1 抗体またはその抗原結合断片と接触させることをさらに含む、請求項 8\_3 ~ 9\_3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9\_8】

請求項 1 ~ 5\_4 もしくは 6\_9 のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片または請求項 7\_0 ~ 7\_8 のいずれか一項に記載の医薬組成物と接触させること、及び抗 PD - L 1 抗体またはその抗原結合断片と接触させることを同時に行う、請求項 9\_7 に記載の組成物。

【請求項 9\_9】

請求項 1 ~ 5\_4 もしくは 6\_9 のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片または請求項 7\_0 ~ 7\_8 のいずれか一項に記載の医薬組成物と接触させること、及び抗 PD - L 1 抗体またはその抗原結合断片と接触させることを連続で行う、請求項 9\_7 に記載の組成物。

【請求項 100】

前記接触が *in vitro* である、請求項 8\_3 ~ 9\_9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 101】

前記接触が被験体内である、請求項 8\_3 ~ 9\_9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 102】

被験体における B 7 - H 4 を発現するがんの治療において使用するための、請求項 1 ~ 5\_4 もしくは 6\_9 のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片を含む組成物、または請求項 7\_0 ~ 8\_2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 103】

前記がんが、乳癌、乳管癌、子宮内膜癌、卵巣癌、非小細胞肺癌、膵臓癌、甲状腺癌、腎臓癌及び膀胱癌からなる群から選択される、請求項 102 に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 104】

前記乳癌が三種陰性乳癌であるか、または前記非小細胞肺癌が扁平上皮癌である、請求項 103 に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 105】

前記非小細胞肺癌が腺癌である、請求項 103 に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 106】

前記がんが、頭頸部癌、小細胞肺癌、胃癌、及び黒色腫からなる群から選択される、請求項 102 に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 107】

前記がんが、卵巣癌であり、漿液性腺癌である、請求項 103 に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 108】

前記がんが、乳癌であり、乳管癌である、請求項 104 に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 109】

前記がんが、PD - 1 阻害剤に対する応答が不十分である、請求項 102 ~ 108 のい

ずれか一項に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 1 1 0】

前記がんが、PD - L 1 阻害剤に対する応答が不十分である、請求項 1 0 2 ~ 1 0 9 のいずれか一項に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 1 1 1】

前記がんが、低レベルの PD - L 1 を発現している、請求項 1 0 2 ~ 1 1 0 のいずれか一項に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 1 1 2】

前記被験体がヒトである、請求項 1 0 2 ~ 1 1 1 のいずれか一項に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 1 1 3】

抗 PD - 1 抗体またはその抗原結合断片と組み合わせて使用するための、請求項 1 0 2 ~ 1 1 2 のいずれか一項に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 1 1 4】

抗 PD - 1 抗体またはその抗原結合断片と同時に使用するための、請求項 1 1 3 に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 1 1 5】

抗 PD - 1 抗体またはその抗原結合断片と連続で使用するための、請求項 1 1 3 に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 1 1 6】

前記抗 PD - 1 抗体またはその抗原結合断片の前に使用するための、請求項 1 1 5 に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 1 1 7】

前記抗 PD - 1 抗体またはその抗原結合断片が、ニボルマブまたはペンプロリズマブである、請求項 9 4 ~ 9 6、1 0 0 及び 1 0 1 のいずれか一項に記載の組成物、または請求項 1 1 3 ~ 1 1 6 のいずれか一項に記載の組成物もしくは医薬組成物。

【請求項 1 1 8】

前記抗 PD - 1 抗体またはその抗原結合断片が、AMP - 5 1 4、カムレリズマブ、チスレリズマブ、またはスパルタリズマブである、請求項 9 4 ~ 9 6、1 0 0 及び 1 0 1 のいずれか一項に記載の組成物、または請求項 1 1 3 ~ 1 1 6 のいずれか一項に記載の組成物もしくは医薬組成物。

【請求項 1 1 9】

試料中の B 7 - H 4 の検出方法であって、前記試料を、請求項 1 ~ 5 4 もしくは 6 9 のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片と接触させることを含む、前記検出方法。

【請求項 1 2 0】

前記試料を、ヒト被験体のがんから採取する、請求項 1 1 9 に記載の方法。

【請求項 1 2 1】

請求項 1 ~ 5 4 もしくは 6 9 のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片、または請求項 7 0 ~ 8 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物、及び a ) 検出試薬、b ) B 7 - H 4 抗原、c ) ヒト投与についての使用もしくは販売の承認を反映した通知書、または d ) それらの組み合わせを含む、キット。

【請求項 1 2 2】

請求項 1 ~ 5 4 または 6 9 のいずれか一項に記載の単離抗体またはその抗原結合断片であって、前記抗体またはその抗原結合断片が、B 7 - H 4 の T 細胞チェックポイント遮断活性を阻害する、前記単離抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 1 2 3】

前記 T 細胞チェックポイント遮断活性が、対照細胞に比べて IL - 2 産生が増加することによって測定される、請求項 1 2 2 に記載の単離抗体またはその抗原結合断片。

【請求項 1 2 4】

( i ) 請求項 1 ~ 5 4 または 6 9 のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片と、  
( i i ) 薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物であって、前記抗体または抗原結合断片が、B 7 - H 4 の T 細胞チェックポイント遮断活性を阻害する、前記医薬組成物。

【請求項 1 2 5】

前記 T 細胞チェックポイント遮断活性が、対照細胞に比べて I L - 2 産生が増加することによって測定される、請求項 1 2 4 に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 3 6 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 3 6 1】

他の実施形態は、添付の特許請求の範囲内にある。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

( 項目 1 )

( a ) それぞれ配列番号 4 5 8 ~ 4 6 3 ;

( b ) それぞれ配列番号 5 ~ 1 0 ;

( c ) それぞれ配列番号 1 5 ~ 2 0 ;

( d ) それぞれ配列番号 2 5 ~ 3 0 ;

( e ) それぞれ配列番号 3 5 ~ 4 0 ;

( f ) それぞれ配列番号 4 5 ~ 5 0 ;

( g ) それぞれ配列番号 5 5 ~ 6 0 ;

( h ) それぞれ配列番号 6 5 ~ 7 0 ;

( i ) それぞれ配列番号 7 5 ~ 8 0 ;

( j ) それぞれ配列番号 8 5 ~ 9 0 ;

( k ) それぞれ配列番号 9 5 ~ 1 0 0 ;

( l ) それぞれ配列番号 1 0 5 ~ 1 1 0 ;

( m ) それぞれ配列番号 1 1 5 ~ 1 2 0 ;

( n ) それぞれ配列番号 1 2 5 ~ 1 3 0 ;

( o ) それぞれ配列番号 1 3 5 ~ 1 4 0 ;

( p ) それぞれ配列番号 1 4 5 ~ 1 5 0 ;

( q ) それぞれ配列番号 1 5 5 ~ 1 6 0 ;

( r ) それぞれ配列番号 1 6 5 ~ 1 7 0 ;

( s ) それぞれ配列番号 1 7 5 ~ 1 8 0 ;

( t ) それぞれ配列番号 1 8 5 ~ 1 9 0 ; 及び

( u ) それぞれ配列番号 1 9 5 ~ 2 0 0 から成る群から選択される、重鎖可変領域 ( V H ) 相補性決定領域 ( C D R ) 1、V H C D R 2、V H C D R 3 及び軽鎖可変領域 ( V L ) C D R 1、C D R 2、及び C D R 3 配列を含む、ヒト B 7 - H 4 に特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片。

( 項目 2 )

前記抗体またはその抗原結合断片が、配列番号 1 1、2 1、3 1、4 1、4 6 4、5 1、6 1、7 1、8 1、9 1、1 0 1、1 1 1、1 2 1、1 3 1、1 4 1、1 5 1、1 6 1、1 7 1、1 8 1、1 9 1、または 2 0 1 のアミノ酸配列を有する V H を含む、項目 1 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

( 項目 3 )

前記抗体またはその抗原結合断片が、配列番号 1 2、2 2、3 2、4 2、5 2、6 2、7 2、8 2、9 2、1 0 2、1 1 2、1 2 2、1 3 2、1 4 2、1 5 2、1 6 2、1 7 2、1 8 2、1 9 2、または 2 0 2 のアミノ酸配列を有する V L を含む、項目 1 または項目 2 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

(項目4)

ヒトB7-H4に特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片であって、前記抗体またはその抗原結合断片が、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、前記重鎖可変領域が、配列番号11、21、31、41、464、51、61、71、81、91、101、111、121、131、141、151、161、171、181、191、または201のアミノ酸配列を有する、前記抗体またはその抗原結合断片。

(項目5)

ヒトB7-H4に特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片であって、前記抗体が重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖可変領域が、配列番号12、22、32、42、52、62、72、82、92、102、112、122、132、142、152、162、172、182、192、または202のアミノ酸配列を有する、前記抗体またはその抗原結合断片。

(項目6)

(a)それぞれ配列番号464及び42；  
(b)それぞれ配列番号11及び12；  
(c)それぞれ配列番号21及び22；  
(d)それぞれ配列番号31及び32；  
(e)それぞれ配列番号41及び42；  
(f)それぞれ配列番号51及び52；  
(g)それぞれ配列番号61及び62；  
(h)それぞれ配列番号71及び72；  
(i)それぞれ配列番号81及び82；  
(j)それぞれ配列番号91及び92；  
(k)それぞれ配列番号101及び102；  
(l)それぞれ配列番号111及び112；  
(m)それぞれ配列番号121及び122；  
(n)それぞれ配列番号131及び132；  
(o)それぞれ配列番号141及び142；  
(p)それぞれ配列番号151及び152；  
(q)それぞれ配列番号161及び162；  
(r)それぞれ配列番号171及び172；  
(s)それぞれ配列番号181及び182；  
(t)それぞれ配列番号191及び192；または  
(u)それぞれ配列番号201及び202のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む、ヒトB7-H4に特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片。

(項目7)

前記抗体または抗原結合断片が重鎖定常領域をさらに含む、項目1～6のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

(項目8)

前記重鎖定常領域が、ヒト免疫グロブリンIgG<sub>1</sub>、IgG<sub>2</sub>、IgG<sub>3</sub>、IgG<sub>4</sub>、IgA<sub>1</sub>、及びIgA<sub>2</sub>重鎖定常領域からなる群から選択される、項目7に記載の抗体またはその抗原結合断片。

(項目9)

前記抗体または抗原結合断片が、軽鎖定常領域をさらに含む、項目1～8のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

(項目10)

前記軽鎖定常領域が、ヒト免疫グロブリンIgG及びIgG軽鎖定常領域からなる群から選択される、項目9に記載の抗体またはその抗原結合断片。

(項目11)

前記抗体または抗原結合断片が、重鎖定常領域及び軽鎖定常領域をさらに含み、前記重鎖定常領域がヒト I g G<sub>1</sub> 重鎖定常領域、及び前記軽鎖定常領域がヒト I g G<sub>1</sub> 軽鎖定常領域である、項目 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

(項目 1 2)

前記抗体またはその抗原結合断片が、配列番号 1 3、2 3、3 3、4 3、4 6 9、5 3、6 3、7 3、8 3、9 3、1 0 3、1 1 3、1 2 3、1 3 3、1 4 3、1 5 3、1 6 3、1 7 3、1 8 3、1 9 3、または 2 0 3 のアミノ酸配列を有する重鎖を含む、項目 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

(項目 1 3)

前記抗体またはその抗原結合断片が、配列番号 1 4、2 4、3 4、4 4、5 4、6 4、7 4、8 4、9 4、1 0 4、1 1 4、1 2 4、1 3 4、1 4 4、1 5 4、1 6 4、1 7 4、1 8 4、1 9 4、または 2 0 4 のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、項目 1 ~ 6 または 1 2 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

(項目 1 4)

前記抗体またはその抗原結合断片が：

( a ) それぞれ配列番号 4 6 9 及び 4 4 ；

( b ) それぞれ配列番号 1 3 及び 1 4 ；

( c ) それぞれ配列番号 2 3 及び 2 4 ；

( d ) それぞれ配列番号 3 3 及び 3 4 ；

( e ) それぞれ配列番号 4 3 及び 4 4 ；

( f ) それぞれ配列番号 5 3 及び 5 4 ；

( g ) それぞれ配列番号 6 3 及び 6 4 ；

( h ) それぞれ配列番号 7 3 及び 7 4 ；

( i ) それぞれ配列番号 8 3 及び 8 4 ；

( j ) それぞれ配列番号 9 3 及び 9 4 ；

( k ) それぞれ配列番号 1 0 3 及び 1 0 4 ；

( l ) それぞれ配列番号 1 1 3 及び 1 1 4 ；

( m ) それぞれ配列番号 1 2 3 及び 1 2 4 ；

( n ) それぞれ配列番号 1 3 3 及び 1 3 4 ；

( o ) それぞれ配列番号 1 4 3 及び 1 4 4 ；

( p ) それぞれ配列番号 1 5 3 及び 1 5 4 ；

( q ) それぞれ配列番号 1 6 3 及び 1 6 4 ；

( r ) それぞれ配列番号 1 7 3 及び 1 7 4 ；

( s ) それぞれ配列番号 1 8 3 及び 1 8 4 ；

( t ) それぞれ配列番号 1 9 3 及び 1 9 4 ；または

( u ) それぞれ配列番号 2 0 3 及び 2 0 4 のアミノ酸配列を有する重鎖及び軽鎖を含む、項目 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

(項目 1 5)

ヒト B 7 - H 4 に特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片であって、前記抗体またはその抗原結合断片が、1 5 4 6 1、2 0 5 0 0、2 0 5 0 1、2 0 5 0 2、2 0 5 0 2 . 1、2 2 2 0 8、1 5 4 6 2、2 2 2 1 3、1 5 4 6 5、2 0 5 0 6、1 5 4 8 3、2 0 5 1 3、2 2 2 1 6、1 5 4 8 9、2 0 5 1 6、1 5 4 7 2、1 5 5 0 3、1 5 4 9 5、1 5 4 7 8、1 5 4 4 1、2 0 4 9 6 からなる群から選択される抗体の V H C D R 1、V H C D R 2、V H C D R 3、V L C D R 1、V L C D R 2、及び V L C D R 3 を含む、前記抗体またはその抗原結合断片。

(項目 1 6)

前記 C D R が、K a b a t 定義の C D R、C h o t h i a 定義の C D R、または A b M 定義の C D R である、項目 1 5 に記載の抗体またはその抗原結合断片。

(項目 1 7)

ヒト B 7 - H 4 に特異的に結合する単離された抗体またはその抗原結合断片であって、

前記抗体またはその抗原結合断片が、20502.1の、Chothia定義またはAbM定義のVH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2及びVL CDR3を含む、前記抗体またはその抗原結合断片。

(項目18)

それぞれ配列番号458~463の重鎖可変領域(VH)相補性決定領域(CDR)1、VH CDR2、VH CDR3ならびに軽鎖可変領域(VL)CDR1、CDR2、及びCDR3配列を有する、ヒトB7-H4に特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片。

(項目19)

(i)前記抗体またはその抗原結合断片が、配列番号464のアミノ酸配列を有する可変重鎖領域及び配列番号42のアミノ酸配列を有する可変軽鎖領域を含むか、または(ii)前記抗体が、配列番号469のアミノ酸配列を有する重鎖及び配列番号44のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、項目18に記載の抗体またはその抗原結合断片。

(項目20)

それぞれ配列番号35~40の重鎖可変領域(VH)相補性決定領域(CDR)1、VH CDR2、VH CDR3ならびに軽鎖可変領域(VL)CDR1、CDR2、及びCDR3配列を有する、ヒトB7-H4に特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片。

(項目21)

(i)前記抗体またはその抗原結合断片が、配列番号41のアミノ酸配列を有する可変重鎖領域及び配列番号42のアミノ酸配列を有する可変軽鎖領域を含むか、または(ii)前記抗体が、配列番号43のアミノ酸配列を有する重鎖及び配列番号44のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、項目20に記載の抗体またはその抗原結合断片。

(項目22)

それぞれ配列番号65~70の重鎖可変領域(VH)相補性決定領域(CDR)1、VH CDR2、VH CDR3ならびに軽鎖可変領域(VL)CDR1、CDR2、及びCDR3配列を有する、ヒトB7-H4に特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合断片。

(項目23)

(i)前記抗体またはその抗原結合断片が、配列番号71のアミノ酸配列を有する可変重鎖領域ならびに配列番号72のアミノ酸配列を有する可変軽鎖領域を含むか、または(ii)前記抗体が、配列番号73のアミノ酸配列を有する重鎖及び配列番号74のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、項目22に記載の抗体またはその抗原結合断片。

(項目24)

項目1~23のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片と同じヒトB7-H4のエピトープに結合する単離抗体またはその抗原結合断片。

(項目25)

前記抗体またはその抗原結合断片が、ヒト抗体またはその抗原結合断片である、項目1~24のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

(項目26)

前記抗体またはその抗原結合断片が、マウス、ヒト化、もしくはキメラ抗体またはその抗原結合断片である、項目1、15~20、22、または24のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

(項目27)

前記抗体またはその抗原結合断片が、T細胞増殖を誘導する、項目1~26のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

(項目28)

前記抗体または抗原結合断片が、T細胞増殖を、対照抗体による処置に比べて少なくとも21%増加させる、項目27に記載の抗体またはその抗原結合断片。

(項目29)



前記抗体または抗原結合断片が、T細胞増殖を、対照抗体による処置に比べて約5%～約35%増加させる、項目27に記載の抗体またはその抗原結合断片。

(項目30)

前記抗体またはその抗原結合断片が、CD4+T細胞増殖を誘導する、項目1～29のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

(項目31)

前記抗体またはその抗原結合断片が、CD4+T細胞増殖を、対照抗体による処置に比べて少なくとも9%増加させる、項目30に記載の抗体またはその抗原結合断片。

(項目32)

前記抗体またはその抗原結合断片が、CD4+T細胞増殖を、対照抗体による処置に比べて約5%～約15%増加させる、項目30に記載の抗体またはその抗原結合断片。

(項目33)

前記抗体またはその抗原結合断片が、CD8+T細胞増殖を誘導する、項目1～32のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

(項目34)

前記抗体またはその抗原結合断片が、CD8+T細胞増殖を、対照抗体による処置に比べて少なくとも11%増加させる、項目33に記載の抗体またはその抗原結合断片。

(項目35)

前記抗体またはその抗原結合断片が、CD8+T細胞増殖を、対照抗体による処理に比べて約5%～約15%増加させる、項目34に記載の抗体またはその抗原結合断片。

(項目36)

前記抗体またはその抗原結合断片が、インターフェロン (IFN) 産生を誘導する、項目1～35のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

(項目37)

前記抗体またはその抗原結合断片が、IFN の産生を、少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、及び少なくとも5倍、少なくとも6倍、少なくとも7倍、少なくとも8倍、約2倍～約10倍、または約3倍～約10倍増加させることができる、項目36に記載の抗体またはその抗原結合断片。

(項目38)

前記抗体またはその抗原結合断片が、B7-H4発現細胞において抗体依存性細胞傷害 (ADCC) を誘導することができる、項目1～37のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

(項目39)

前記抗体またはその抗原結合断片が、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、約20%～約50%、または約30%～約50%のB7-H4発現細胞で特異的溶解を誘導する、項目38に記載の抗体またはその抗原結合断片。

(項目40)

前記抗体またはその抗原結合断片が、マウスCT26結腸直腸癌モデル、マウス乳癌4T1モデル、または黒色腫細胞株B16-マウスB7-H4/H3モデルにおける腫瘍成長を阻害する、項目1～39のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

(項目41)

前記抗体またはその抗原結合断片が、腫瘍成長を、対照抗体による処置に比べて、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも45%、または少なくとも50%減少させる、項目40に記載の抗体またはその抗原結合断片。

(項目42)

前記T細胞増殖の誘導、前記CD4+T細胞増殖の誘導、前記CD8+T細胞増殖の誘導、前記IFN産生の誘導、前記ADCC活性、及び/または前記腫瘍成長の阻害が用量依存的である、項目27～41のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

(項目43)

前記抗体またはその抗原結合断片が、カニクイザルB7-H4に結合する、項目1～4

2のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

(項目44)

前記抗体またはその抗原結合断片が、ラットB7-H4に結合する、項目1~43のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

(項目45)

前記抗体またはその抗原結合断片が、マウスB7-H4に結合する、項目1~44のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

(項目46)

前記抗体またはその抗原結合断片が、ヒトB7-H4のIgVドメインに結合する、項目1~45のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

(項目47)

前記抗体またはその抗原結合断片がアフコシル化されている、項目1~46のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

(項目48)

全長抗体である、項目1~47のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

(項目49)

抗原結合断片である、項目1~47のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

(項目50)

前記抗原結合断片が、Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、一本鎖Fv(scFv)、ジスルフィド結合Fv、V-NARDドメイン、IgNar、細胞内抗体、IgGCH2、ミニボディ、F(ab')<sub>3</sub>、テトラボディ、トリアボディ、ダイアボディ、単ドメイン抗体、DVD-Ig、Fcab、mAb<sup>2</sup>、(scFv)<sub>2</sub>、またはscFv-Fcを含む、項目49に記載の抗原結合断片。

(項目51)

検出可能な標識をさらに含む、項目1~50のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片。

(項目52)

項目1~51のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片の重鎖可変領域または重鎖をコードする核酸分子を含む、単離ポリヌクレオチド。

(項目53)

前記核酸分子が、配列番号11、21、31、41、464、51、61、71、81、91、101、111、121、131、141、151、161、171、181、191、もしくは201のVHまたは配列番号13、23、33、43、469、53、63、73、83、93、103、113、123、133、143、153、163、173、183、193、もしくは203の重鎖をコードする、項目52に記載の単離ポリヌクレオチド。

(項目54)

前記核酸分子が、配列番号213、223、233、243、470、253、263、273、283、283、293、303、313、323、333、343、353、363、373、383、393、または403の配列を有する、項目52に記載の単離ポリヌクレオチド。

(項目55)

前記核酸分子が、(i)配列番号213、223、233、243、470、253、263、273、283、293、303、313、323、333、343、353、363、373、383、393、または403の配列、及び(ii)配列番号408の配列を有する、項目52に記載の単離ポリヌクレオチド。

(項目56)

項目1~51のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片の軽鎖可変領域または軽鎖をコードする核酸分子を含む、単離ポリヌクレオチド。

(項目57)

前記核酸分子が、配列番号12、22、32、42、52、62、72、82、92、102、112、122、132、142、152、162、172、182、192、もしくは202のVL、または配列番号14、24、34、44、54、64、74、84、94、104、114、124、134、144、154、164、174、184、194、もしくは204の軽鎖をコードする、項目56に記載の単離ポリヌクレオチド。

(項目58)

前記核酸分子が、配列番号214、224、234、244、254、264、274、284、294、304、314、324、334、344、354、364、374、384、394、または404の配列を有する、項目56に記載の単離ポリヌクレオチド。

(項目59)

前記核酸分子が、(i)配列番号214、224、234、244、254、264、274、284、294、304、314、324、334、344、354、364、374、384、394、または404の配列、及び(ii)配列番号406の配列を有する、項目56に記載の単離ポリヌクレオチド。

(項目60)

項目1～51のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片の重鎖可変領域または重鎖、及び項目1～51のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片の軽鎖可変領域または軽鎖をコードする核酸分子を含む、単離ポリヌクレオチド。

(項目61)

項目52～60のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを含む、単離ベクター。

(項目62)

項目52～60のいずれか一項に記載のポリヌクレオチド、項目61に記載のベクター、または項目52～55のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを含む第1のベクターと項目56～59のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドを含む第2のベクターとを含む、宿主細胞。

(項目63)

*E. coli*、*Pseudomonas*、*Bacillus*、*Streptomyces*、酵母、CHO、YB/20、NS0、PER-C6、HEK-293T、NIH-3T3、HeLa、BHK、HepG2、SP2/0、R1.1、B-W、L-M、COS1、COS7、BSC1、BSC40、BMT10細胞、植物細胞、昆虫細胞、及び組織培養中のヒト細胞からなる群から選択される、項目62に記載の宿主細胞。

(項目64)

前記宿主細胞が、機能性-1,6-フコシルトランスフェラーゼ遺伝子(FUT8)の遺伝子を欠損している、項目62または63に記載の宿主細胞。

(項目65)

項目62～64のいずれか一項に記載の宿主細胞を培養し、それにより前記核酸分子を発現させ、前記抗体またはその抗原結合断片を産生させることを含む、ヒトB7-H4に結合する抗体またはその抗原結合断片の産生方法。

(項目66)

ヒトB7-H4に特異的に結合し、項目52～60のいずれか一項に記載のポリヌクレオチドによってコードされる、単離抗体またはその抗原結合断片。

(項目67)

項目1～51または66のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。

(項目68)

(i)項目1～51または66のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片と、(ii)薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物であって、前記組成物中の抗体また

はその抗原結合断片の少なくとも95%がアフコシル化されている、前記医薬組成物。

(項目69)

(i) ヒトB7-H4に特異的に結合し、それぞれ配列番号458~460の重鎖可変領域(VH)相補性決定領域(CDR)1、VH CDR2、VH CDR3ならびに軽鎖可変領域(VL)CDR1、CDR2、及びCDR3配列を有する抗体またはその抗原結合断片と、(ii) 薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物であって、前記組成物中の抗体またはその抗原結合断片の少なくとも95%がアフコシル化されている、前記医薬組成物。

(項目70)

(i) 前記抗体またはその抗原結合断片が、配列番号464のアミノ酸配列を有する可変重鎖領域、及び配列番号42のアミノ酸配列を有する可変軽鎖領域を含むか、または(ii) 前記抗体が、配列番号469のアミノ酸配列を有する重鎖及び配列番号44のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、項目69に記載の医薬組成物。

(項目71)

(i) ヒトB7-H4に特異的に結合し、配列番号35~40の重鎖可変領域(VH)相補性決定領域(CDR)1、VH CDR2、VH CDR3ならびに軽鎖可変領域(VL)CDR1、CDR2、及びCDR3配列を有する抗体またはその抗原結合断片と、(ii) 薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物であって、前記組成物中の抗体またはその抗原結合断片の少なくとも95%がアフコシル化されている、前記医薬組成物。

(項目72)

(i) 前記抗体またはその抗原結合断片が、配列番号41のアミノ酸配列を有する可変重鎖領域、及び配列番号42のアミノ酸配列を有する可変軽鎖領域を含むか、または(ii) 前記抗体が、配列番号43のアミノ酸配列を有する重鎖及び配列番号44のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、項目71に記載の医薬組成物。

(項目73)

(i) ヒトB7-H4に特異的に結合し、それぞれ配列番号65~70の重鎖可変領域(VH)相補性決定領域(CDR)1、VH CDR2、VH CDR3ならびに軽鎖可変領域(VL)CDR1、CDR2、及びCDR3配列を有する抗体またはその抗原結合断片と、(ii) 薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物であって、前記組成物中の抗体またはその抗原結合断片の少なくとも95%がアフコシル化されている、前記医薬組成物。

(項目74)

(i) 前記抗体またはその抗原結合断片が、配列番号71のアミノ酸配列を有する可変重鎖領域、及び配列番号72のアミノ酸配列を有する可変軽鎖領域を含むか、または(ii) 前記抗体が、配列番号73のアミノ酸配列を有する重鎖及び配列番号74のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む、項目73に記載の医薬組成物。

(項目75)

フコシル化が組成物中で検出不可能である、項目67~74のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目76)

抗PD-1抗体またはその抗原結合断片をさらに含む、項目67~75のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目77)

前記抗PD-1抗体またはその抗原結合断片が、ニボルマブまたはペンプロリズマブである、項目76に記載の医薬組成物。

(項目78)

前記抗PD-1抗体またはその抗原結合断片が、AMP-514、カムレリズマブ、チスレリズマブ、及びスパルタリズマブである、項目76に記載の医薬組成物。

(項目79)

抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片をさらに含む、項目67~75のいずれか一

項に記載の医薬組成物。

(項目 8 0)

T細胞を、項目 1 ~ 5 1 もしくは 6 6 のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片または項目 6 7 ~ 7 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物と接触させることを含む、T細胞増殖の誘導方法。

(項目 8 1)

T細胞増殖を、少なくとも 3 0 %、少なくとも 4 0 %、少なくとも 5 0 %、少なくとも 6 0 %、少なくとも 7 0 %、または少なくとも 8 0 % 減少させる、項目 8 0 に記載の方法。

(項目 8 2)

CD 4 + T細胞を、項目 1 ~ 5 1 もしくは 6 6 のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片または項目 6 7 ~ 7 9 に記載の医薬組成物と接触させることを含む、CD 4 + T細胞増殖の誘導方法。

(項目 8 3)

CD 4 + T細胞増殖を、少なくとも 3 0 %、少なくとも 4 0 %、少なくとも 5 0 %、少なくとも 6 0 %、少なくとも 7 0 %、または少なくとも 8 0 % 減少させる、項目 8 2 に記載の方法。

(項目 8 4)

CD 8 + T細胞を、項目 1 ~ 5 1 もしくは 6 6 のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片、または項目 6 7 ~ 7 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物と接触させることを含む、CD 8 + T細胞増殖の誘導方法。

(項目 8 5)

CD 8 + T細胞増殖を、少なくとも 3 0 %、少なくとも 4 0 %、少なくとも 5 0 %、少なくとも 6 0 %、少なくとも 7 0 %、または少なくとも 8 0 % 減少させる、項目 8 4 に記載の方法。

(項目 8 6)

T細胞を、項目 1 ~ 5 1 もしくは 6 6 のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片または項目 6 7 ~ 7 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物と接触させることを含む、インターフェロン 産生の誘導方法。

(項目 8 7)

インターフェロン 産生を、少なくとも 3 0 %、少なくとも 4 0 %、少なくとも 5 0 %、少なくとも 6 0 %、少なくとも 7 0 %、または少なくとも 8 0 % 増加させる、項目 8 6 に記載の方法。

(項目 8 8)

B 7 - H 4 を発現する細胞の殺傷方法であって、前記細胞を、項目 1 ~ 5 1 もしくは 6 6 のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片または項目 6 7 ~ 7 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物と接触させることを含む、前記 B 7 - H 4 を発現する細胞の殺傷方法。

(項目 8 9)

細胞集団を、項目 1 ~ 5 1 もしくは 6 6 のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片または項目 6 7 ~ 7 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物と接触させることを含む、細胞集団からの B 7 - H 4 発現細胞の枯渇方法。

(項目 9 0)

前記殺傷または枯渇を、ADCC を介して行う、項目 8 8 または 8 9 に記載の方法。

(項目 9 1)

前記 T細胞、前記 CD 4 + T細胞、前記 CD 8 + T細胞、前記細胞、または前記細胞集団を、抗 PD - 1 抗体またはその抗原結合断片と接触させることをさらに含む、項目 8 0 ~ 9 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9 2)

項目 1 ~ 5 1 もしくは 6 6 のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片また

は項目67～78のいずれか一項に記載の医薬組成物と接触させること、及び抗PD-1抗体またはその抗原結合断片と接触させることを同時に行う、項目91に記載の方法。

(項目93)

項目1～51もしくは66のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片または項目67～78のいずれか一項に記載の医薬組成物と接触させること、及び抗PD-1抗体またはその抗原結合断片と接触させることを連続で行う、項目91に記載の方法。

(項目94)

前記T細胞、前記CD4+T細胞、前記CD8+T細胞、前記細胞、または前記細胞集団を、抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片と接触させることをさらに含む、項目80～90のいずれか一項に記載の方法。

(項目95)

項目1～51もしくは66のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片または項目67～75のいずれか一項に記載の医薬組成物と接触させること、及び抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片と接触させることを同時に行う、項目94に記載の方法。

(項目96)

項目1～51もしくは66のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片または項目67～75のいずれか一項に記載の医薬組成物と接触させること、及び抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片と接触させることを連続で行う、項目94に記載の方法。

(項目97)

前記接触が*in vitro*である、項目80～96のいずれか一項に記載の方法。

(項目98)

前記接触が被験体内である、項目80～96のいずれか一項に記載の方法。

(項目99)

有効量の項目1～51もしくは66のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片または項目67～79のいずれか一項に記載の医薬組成物を被験体に投与することを含む、被験体におけるB7-H4を発現するがんの治療方法。

(項目100)

前記がんが、乳癌、乳管癌、子宮内膜癌、卵巣癌、非小細胞肺癌、膵臓癌、甲状腺癌、腎臓癌及び膀胱癌からなる群から選択される、項目99に記載の方法。

(項目101)

前記乳癌が三種陰性乳癌であるか、または前記非小細胞肺癌が扁平上皮癌である、項目100に記載の方法。

(項目102)

前記非小細胞肺癌が腺癌である、項目100に記載の方法。

(項目103)

前記がんが、頭頸部癌、小細胞肺癌、胃癌、及び黒色腫からなる群から選択される、項目99に記載の方法。

(項目104)

前記がんが、卵巣癌であり、漿液性腺癌である、項目100に記載の方法。

(項目105)

前記がんが、乳癌であり、乳管癌である、項目101に記載の方法。

(項目106)

前記がんが、PD-1阻害剤に対する応答が不十分である、項目99～105のいずれか一項に記載の方法。

(項目107)

前記がんが、PD-L1阻害剤に対する応答が不十分である、項目99～106のいずれか一項に記載の方法。

(項目108)

前記がんが、低レベルのPD-L1を発現している、項目99～107のいずれか一項に記載の方法。

(項目109)

前記被験体がヒトである、項目99～108のいずれか一項に記載の方法。

(項目110)

前記被験体に抗PD-1抗体またはその抗原結合断片を投与することをさらに含む、項目99～109のいずれか一項に記載の方法。

(項目111)

項目1～51もしくは66のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片、または項目67～78のいずれか一項に記載の医薬組成物の投与、及び抗PD-1抗体またはその抗原結合断片の投与を同時に行う、項目110に記載の方法。

(項目112)

項目1～51もしくは66のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片または項目67～78のいずれか一項に記載の医薬組成物の投与、及び抗PD-1抗体またはその抗原結合断片の投与を連続で行う、項目110に記載の方法。

(項目113)

前記抗PD-1抗体またはその抗原結合断片の投与を、項目1～51もしくは66のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合断片または項目67～78のいずれか一項に記載の医薬組成物の投与後に行う、項目112に記載の方法。

(項目114)

前記抗PD-1抗体またはその抗原結合断片が、ニボルマブまたはペンブロリズマブである、項目91～93、97、98及び110～113のいずれか一項に記載の方法。

(項目115)

前記抗PD-1抗体またはその抗原結合断片が、AMP-514、カムレリズマブ、チスレリズマブ、またはスパルタリズマブである、項目91～93、97、98及び110～113のいずれか一項に記載の方法。

(項目116)

試料中のB7-H4の検出方法であって、前記試料を、項目1～51もしくは66のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片と接触させることを含む、前記検出方法。

(項目117)

前記試料を、ヒト被験体のがんから採取する、項目116に記載の方法。

(項目118)

項目1～51もしくは66のいずれか一項に記載の抗体もしくはその抗原結合断片、または項目67～79のいずれか一項に記載の医薬組成物、及びa)検出試薬、b)B7-H4抗原、c)ヒト投与についての使用もしくは販売の承認を反映した通知書、またはd)それらの組み合わせを含む、キット。

(項目119)

項目1～51または66のいずれか一項に記載の単離抗体またはその抗原結合断片であって、前記抗体またはその抗原結合断片が、B7-H4のT細胞チェックポイント遮断活性を阻害する、前記単離抗体またはその抗原結合断片。

(項目120)

前記T細胞チェックポイント遮断活性が、対照細胞に比べてIL-2産生が増加することによって測定される、項目119に記載の単離抗体またはその抗原結合断片。

(項目121)

(i)項目1～51または66のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合断片と、(ii)薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物であって、前記抗体または抗原結合断片が、B7-H4のT細胞チェックポイント遮断活性を阻害する、前記医薬組成物。

(項目122)

前記T細胞チェックポイント遮断活性が、対照細胞に比べてIL-2産生が増加することによって測定される、項目121に記載の医薬組成物。