

【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 1 年 11 月 7 日 (2019.11.7)

【公表番号】特表 2018-529359 (P2018-529359A)

【公表日】平成 30 年 10 月 11 日 (2018.10.11)

【年通号数】公開・登録公報 2018-039

【出願番号】特願 2018-516765 (P2018-516765)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 1 2 N 15/63 (2006.01)

C 1 2 N 15/61 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

C 1 2 N 1/19 (2006.01)

C 1 2 N 1/15 (2006.01)

C 1 2 N 1/21 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/13 Z N A

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 N 15/61

C 1 2 P 21/08

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

C 0 7 K 16/28

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 D

【手続補正書】

【提出日】令和 1 年 9 月 26 日 (2019.9.26)

【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】

重鎖および軽鎖可変ドメインが、

a) それぞれ、配列番号 2 および 3 ;

b) それぞれ、配列番号 4 および 5 ;

- c) それぞれ、配列番号 4 および 6 6 ;
- d) それぞれ、配列番号 6 および 7 ;
- e) それぞれ、配列番号 8 および 9 ;
- f) それぞれ、配列番号 10 および 11 ;
- g) それぞれ、配列番号 12 および 13 ;
- h) それぞれ、配列番号 14 および 15 ; または
- i) それぞれ、配列番号 16 および 17

のアミノ酸配列を含む抗体と、ヒト PD - 1 に対する結合に関して競合するか、または該抗体と同じヒト PD - 1 のエピトープに結合する、抗 PD - 1 抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 2】

(i) 抗 PD - 1 抗体が、

- a) H - CDR 1 ~ 3 がそれぞれ、配列番号 18 ~ 20 のアミノ酸配列を含む抗体 ;
- b) 重鎖可変ドメイン (V_H) が配列番号 2 のアミノ酸配列と配列が少なくとも 90 % 同一である抗体 ;
- c) V_H が配列番号 2 のアミノ酸配列を含む抗体 ;
- d) 重鎖 (H C) が配列番号 2 および 67 のアミノ酸配列を含む抗体 ;
- e) L - CDR 1 ~ 3 がそれぞれ、配列番号 21 ~ 23 のアミノ酸配列を含む抗体 ;
- f) 軽鎖可変ドメイン (V_L) が配列番号 3 のアミノ酸配列と配列が少なくとも 90 % 同一である抗体 ;
- g) V_L が配列番号 3 のアミノ酸配列を含む抗体 ;
- h) 軽鎖 (L C) が配列番号 3 および 68 のアミノ酸配列を含む抗体 ;
- i) H - CDR 1 ~ 3 および L - CDR 1 ~ 3 がそれぞれ、配列番号 18 ~ 23 のアミノ酸配列を含む抗体 ;
- j) V_H が配列番号 2 のアミノ酸配列と配列が少なくとも 90 % 同一であり、V_L が配列番号 3 のアミノ酸配列と配列が少なくとも 90 % 同一である抗体 ;
- k) V_H が配列番号 2 のアミノ酸配列を含み、V_L が配列番号 3 のアミノ酸配列を含む抗体 ; ならびに
- l) H C が配列番号 2 および 67 のアミノ酸配列を含み、L C が配列番号 3 および 68 のアミノ酸配列を含む抗体

からなる群から選択される ; または

(i i) 抗 PD - 1 抗体が、

- a) H - CDR 1 ~ 3 がそれぞれ、配列番号 24 ~ 26 のアミノ酸配列を含む抗体 ;
- b) 重鎖可変ドメイン (V_H) が配列番号 4 のアミノ酸配列と配列が少なくとも 90 % 同一である抗体 ;
- c) V_H が配列番号 4 のアミノ酸配列を含む抗体 ;
- d) 重鎖 (H C) が配列番号 4 および 67 のアミノ酸配列を含む抗体 ;
- e) L - CDR 1 ~ 3 がそれぞれ、配列番号 27 ~ 29 のアミノ酸配列を含む抗体 ;
- f) 軽鎖可変ドメイン (V_L) が配列番号 5 または 66 のアミノ酸配列と配列が少なくとも 90 % 同一である抗体 ;
- g) V_L が配列番号 5 または 66 のアミノ酸配列を含む抗体 ;
- h) 軽鎖 (L C) が配列番号 5 または 66 のアミノ酸配列および配列番号 68 のアミノ酸配列を含む抗体 ;
- i) H - CDR 1 ~ 3 および L - CDR 1 ~ 3 がそれぞれ、配列番号 24 ~ 29 のアミノ酸配列を含む抗体 ;
- j) V_H が配列番号 4 のアミノ酸配列と配列が少なくとも 90 % 同一であり、V_L が配列番号 5 または 66 のアミノ酸配列と配列が少なくとも 90 % 同一である抗体 ;
- k) V_H が配列番号 4 のアミノ酸配列を含み、V_L が配列番号 5 または 66 のアミノ酸配列を含む抗体 ; ならびに
- l) H C が配列番号 4 および 67 のアミノ酸配列を含み、L C が配列番号 5 または 66 お

よび配列番号 68 のアミノ酸配列を含む抗体

からなる群から選択される；または

(i i i) 抗 P D - 1 抗体が、

a) H - C D R 1 ~ 3 がそれぞれ、配列番号 30 ~ 32 のアミノ酸配列を含む抗体；

b) 重鎖可変ドメイン (V_H) が配列番号 6 のアミノ酸配列と配列が少なくとも 90 % 同一である抗体；

c) V_H が配列番号 6 のアミノ酸配列を含む抗体；

d) 重鎖 (H C) が配列番号 6 および 67 のアミノ酸配列を含む抗体；

e) L - C D R 1 ~ 3 がそれぞれ、配列番号 33 ~ 35 のアミノ酸配列を含む抗体；

f) 軽鎖可変ドメイン (V_L) が配列番号 7 のアミノ酸配列と配列が少なくとも 90 % 同一である抗体；

g) V_L が配列番号 7 のアミノ酸配列を含む抗体；

h) 軽鎖 (L C) が配列番号 7 および 68 のアミノ酸配列を含む抗体；

i) H - C D R 1 ~ 3 および L - C D R 1 ~ 3 がそれぞれ、配列番号 30 ~ 35 のアミノ酸配列を含む抗体；

j) V_H が配列番号 6 のアミノ酸配列と配列が少なくとも 90 % 同一であり、V_L が配列番号 7 のアミノ酸配列と配列が少なくとも 90 % 同一である抗体；

k) V_H が配列番号 6 のアミノ酸配列を含み、V_L が配列番号 7 のアミノ酸配列を含む抗体；ならびに

l) H C が配列番号 6 および 67 のアミノ酸配列を含み、L C が配列番号 7 および 68 のアミノ酸配列を含む抗体

からなる群から選択される；または

(i v) 抗 P D - 1 抗体が、

a) H - C D R 1 ~ 3 がそれぞれ、配列番号 36 ~ 38 のアミノ酸配列を含む抗体；

b) 重鎖可変ドメイン (V_H) が配列番号 8 のアミノ酸配列と配列が少なくとも 90 % 同一である抗体；

c) V_H が配列番号 8 のアミノ酸配列を含む抗体；

d) 重鎖 (H C) が配列番号 8 および 67 のアミノ酸配列を含む抗体；

e) L - C D R 1 ~ 3 がそれぞれ、配列番号 39 ~ 41 のアミノ酸配列を含む抗体；

f) 軽鎖可変ドメイン (V_L) が配列番号 9 のアミノ酸配列と配列が少なくとも 90 % 同一である抗体；

g) V_L が配列番号 9 のアミノ酸配列を含む抗体；

h) 軽鎖 (L C) が配列番号 9 および 68 のアミノ酸配列を含む抗体；

i) H - C D R 1 ~ 3 および L - C D R 1 ~ 3 がそれぞれ、配列番号 36 ~ 41 のアミノ酸配列を含む抗体；

j) V_H が配列番号 8 のアミノ酸配列と配列が少なくとも 90 % 同一であり、V_L が配列番号 9 のアミノ酸配列と配列が少なくとも 90 % 同一である抗体；

k) V_H が配列番号 8 のアミノ酸配列を含み、V_L が配列番号 9 のアミノ酸配列を含む抗体；ならびに

l) H C が配列番号 8 および 67 のアミノ酸配列を含み、L C が配列番号 9 および 68 のアミノ酸配列を含む抗体

からなる群から選択される；または

(v) 抗 P D - 1 抗体が、

a) H - C D R 1 ~ 3 がそれぞれ、配列番号 42 ~ 44 のアミノ酸配列を含む抗体；

b) 重鎖可変ドメイン (V_H) が配列番号 10 のアミノ酸配列と配列が少なくとも 90 % 同一である抗体；

c) V_H が配列番号 10 のアミノ酸配列を含む抗体；

d) 重鎖 (H C) が配列番号 10 および 67 のアミノ酸配列を含む抗体；

e) L - C D R 1 ~ 3 がそれぞれ、配列番号 45 ~ 47 のアミノ酸配列を含む抗体；

f) 軽鎖可変ドメイン (V_L) が配列番号 11 のアミノ酸配列と配列が少なくとも 90 %

同一である抗体；

g) V_L が配列番号 11 のアミノ酸配列を含む抗体；

h) 軽鎖 (LC) が配列番号 11 および 68 のアミノ酸配列を含む抗体；

i) H - CDR1 ~ 3 および L - CDR1 ~ 3 がそれぞれ、配列番号 42 ~ 47 のアミノ酸配列を含む抗体；

j) V_H が配列番号 10 のアミノ酸配列と配列が少なくとも 90% 同一であり、 V_L が配列番号 11 のアミノ酸配列と配列が少なくとも 90% 同一である抗体；

k) V_H が配列番号 10 のアミノ酸配列を含み、 V_L が配列番号 11 のアミノ酸配列を含む抗体；ならびに

l) HC が配列番号 10 および 67 のアミノ酸配列を含み、LC が配列番号 11 および 68 のアミノ酸配列を含む抗体

からなる群から選択される；または

(vi) 抗 PD - 1 抗体が、

a) H - CDR1 ~ 3 がそれぞれ、配列番号 48 ~ 50 のアミノ酸配列を含む抗体；

b) 重鎖可変ドメイン (V_H) が配列番号 12 のアミノ酸配列と配列が少なくとも 90% 同一である抗体；

c) V_H が配列番号 12 のアミノ酸配列を含む抗体；

d) 重鎖 (HC) が配列番号 12 および 67 のアミノ酸配列を含む抗体；

e) L - CDR1 ~ 3 がそれぞれ、配列番号 51 ~ 53 のアミノ酸配列を含む抗体；

f) 軽鎖可変ドメイン (V_L) が配列番号 13 のアミノ酸配列と配列が少なくとも 90% 同一である抗体；

g) V_L が配列番号 13 のアミノ酸配列を含む抗体；

h) 軽鎖 (LC) が配列番号 13 および 68 のアミノ酸配列を含む抗体；

i) H - CDR1 ~ 3 および L - CDR1 ~ 3 がそれぞれ、配列番号 48 ~ 53 のアミノ酸配列を含む抗体；

j) V_H が配列番号 12 のアミノ酸配列と配列が少なくとも 90% 同一であり、 V_L が配列番号 13 のアミノ酸配列と配列が少なくとも 90% 同一である抗体；

k) V_H が配列番号 12 のアミノ酸配列を含み、 V_L が配列番号 13 のアミノ酸配列を含む抗体；ならびに

l) HC が配列番号 12 および 67 のアミノ酸配列を含み、LC が配列番号 13 および 68 のアミノ酸配列を含む抗体

からなる群から選択される；または

(vii) 抗 PD - 1 抗体が、

a) H - CDR1 ~ 3 がそれぞれ、配列番号 54 ~ 56 のアミノ酸配列を含む抗体；

b) 重鎖可変ドメイン (V_H) が配列番号 14 のアミノ酸配列と配列が少なくとも 90% 同一である抗体；

c) V_H が配列番号 14 のアミノ酸配列を含む抗体；

d) 重鎖 (HC) が配列番号 14 および 67 のアミノ酸配列を含む抗体；

e) L - CDR1 ~ 3 がそれぞれ、配列番号 57 ~ 59 のアミノ酸配列を含む抗体；

f) 軽鎖可変ドメイン (V_L) が配列番号 15 のアミノ酸配列と配列が少なくとも 90% 同一である抗体；

g) V_L が配列番号 15 のアミノ酸配列を含む抗体；

h) 軽鎖 (LC) が配列番号 15 および 68 のアミノ酸配列を含む抗体；

i) H - CDR1 ~ 3 および L - CDR1 ~ 3 がそれぞれ、配列番号 54 ~ 59 のアミノ酸配列を含む抗体；

j) V_H が配列番号 14 のアミノ酸配列と配列が少なくとも 90% 同一であり、 V_L が配列番号 15 のアミノ酸配列と配列が少なくとも 90% 同一である抗体；

k) V_H が配列番号 14 のアミノ酸配列を含み、 V_L が配列番号 15 のアミノ酸配列を含む抗体；ならびに

l) HC が配列番号 14 および 67 のアミノ酸配列を含み、LC が配列番号 15 および 68 のアミノ酸配列を含む抗体

8 のアミノ酸配列を含む抗体

からなる群から選択される；または

(v i i i) 抗 P D - 1 抗体が、

a) H - C D R 1 ~ 3 がそれぞれ、配列番号 6 0 ~ 6 2 のアミノ酸配列を含む抗体；

b) 重鎖可変ドメイン (V_H) が配列番号 1 6 のアミノ酸配列と配列が少なくとも 9 0 % 同一である抗体；

c) V_H が配列番号 1 6 のアミノ酸配列を含む抗体；

d) 重鎖 (H C) が配列番号 1 6 および 6 7 のアミノ酸配列を含む抗体；

e) L - C D R 1 ~ 3 がそれぞれ、配列番号 6 3 ~ 6 5 のアミノ酸配列を含む抗体；

f) 軽鎖可変ドメイン (V_L) が配列番号 1 7 のアミノ酸配列と配列が少なくとも 9 0 % 同一である抗体；

g) V_L が配列番号 1 7 のアミノ酸配列を含む抗体；

h) 軽鎖 (L C) が配列番号 1 7 および 6 8 のアミノ酸配列を含む抗体；

i) H - C D R 1 ~ 3 および L - C D R 1 ~ 3 がそれぞれ、配列番号 6 0 ~ 6 5 のアミノ酸配列を含む抗体；

j) V_H が配列番号 1 6 のアミノ酸配列と配列が少なくとも 9 0 % 同一であり、V_L が配列番号 1 7 のアミノ酸配列と配列が少なくとも 9 0 % 同一である抗体；

k) V_H が配列番号 1 6 のアミノ酸配列を含み、V_L が配列番号 1 7 のアミノ酸配列を含む抗体；ならびに

l) H C が配列番号 1 6 および 6 7 のアミノ酸配列を含み、L C が配列番号 1 7 および 6

8 のアミノ酸配列を含む抗体

からなる群から選択される、

請求項 1 に記載の抗 P D - 1 抗体または抗原結合部分。

【請求項 3】

a) それぞれ、配列番号 1 8、1 9、2 0、2 1、2 2、および 2 3；

b) それぞれ、配列番号 2 4、2 5、2 6、2 7、2 8、および 2 9；

c) それぞれ、配列番号 3 0、3 1、3 2、3 3、3 4、および 3 5；

d) それぞれ、配列番号 3 6、3 7、3 8、3 9、4 0、および 4 1；

e) それぞれ、配列番号 4 2、4 3、4 4、4 5、4 6、および 4 7；

f) それぞれ、配列番号 4 8、4 9、5 0、5 1、5 2、および 5 3；

g) それぞれ、配列番号 5 4、5 5、5 6、5 7、5 8、および 5 9；または

h) それぞれ配列番号 6 0、6 1、6 2、6 3、6 4、および 6 5

の H - C D R 1 ~ 3 および L - C D R 1 ~ 3 アミノ酸配列を含む、抗 P D - 1 抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 4】

a) それぞれ、配列番号 2 および 3；

b) それぞれ、配列番号 4 および 5；

c) それぞれ、配列番号 4 および 6 6；

d) それぞれ、配列番号 6 および 7；

e) それぞれ、配列番号 8 および 9；

f) それぞれ、配列番号 1 0 および 1 1；

g) それぞれ、配列番号 1 2 および 1 3；

h) それぞれ、配列番号 1 4 および 1 5；または

i) それぞれ、配列番号 1 6 および 1 7

のアミノ酸配列またはそのアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を有する、重鎖可変ドメインと軽鎖可変ドメインとを含む、抗 P D - 1 抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 5】

a) 配列番号 2 および 6 7 のアミノ酸配列を含む重鎖 (H C)、ならびに配列番号 3 および 6 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖 (L C)；

- b) 配列番号 4 および 67 のアミノ酸配列を含む H C、ならびに配列番号 5 および 68 のアミノ酸配列を含む L C；
 - c) 配列番号 4 および 67 のアミノ酸配列を含む H C、ならびに配列番号 66 および 68 のアミノ酸配列を含む L C；
 - d) 配列番号 6 および 67 のアミノ酸配列を含む H C、ならびに配列番号 7 および 68 のアミノ酸配列を含む L C；
 - e) 配列番号 8 および 67 のアミノ酸配列を含む H C、ならびに配列番号 9 および 68 のアミノ酸配列を含む L C；
 - f) 配列番号 10 および 67 のアミノ酸配列を含む H C、ならびに配列番号 11 および 68 のアミノ酸配列を含む L C；
 - g) 配列番号 12 および 67 のアミノ酸配列を含む H C、ならびに配列番号 13 および 68 のアミノ酸配列を含む L C；
 - h) 配列番号 14 および 67 のアミノ酸配列を含む H C、ならびに配列番号 15 および 68 のアミノ酸配列を含む L C；または
 - i) 配列番号 16 および 67 のアミノ酸配列を含む H C、ならびに配列番号 17 および 68 のアミノ酸配列を含む L C と
- を含む、抗 P D - 1 抗体。

【請求項 6】

- a) それぞれ、配列番号 18 ~ 20 および配列番号 21 ~ 23 のアミノ酸配列を含む、H - C D R 1 ~ 3 および L - C D R 1 ~ 3 を含む、
 - b) 配列番号 2 のアミノ酸配列を含む V_H、ならびに配列番号 3 のアミノ酸配列を含む V_L とを含む、または
 - c) 配列番号 2 および 67 のアミノ酸配列を含む重鎖、ならびに配列番号 3 および 68 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、
- 抗 P D - 1 抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 7】

- P D - 1 上のエピトープに結合する抗 P D - 1 抗体またはその抗原結合部分であって、
- (i) 前記エピトープがアミノ酸残基 K 131 を含む、
任意に前記エピトープが、P D - 1 アミノ酸残基 P 130 および A 132 をさらに含む、
および前記エピトープが、P D - 1 アミノ酸残基 V 64 および L 128 をさらに含む、または
任意に前記エピトープが、P D - 1 アミノ酸残基 E 136 をさらに含む；または
 - (i i) 前記エピトープがアミノ酸残基 V 44 および T 145 を含む；または
 - (i i i) 前記エピトープが配列番号 1 のアミノ酸残基 69 ~ 90 および 122 ~ 140 を含む、任意に前記エピトープが、配列番号 1 のアミノ酸残基 56 ~ 64 をさらに含む；または
 - (i v) 前記エピトープが配列番号 1 のアミノ酸残基 69 ~ 75 またはその断片を含む；
 - (v) 前記エピトープが配列番号 1 のアミノ酸残基 136 ~ 140 またはその断片を含む；または
 - (v i) 前記エピトープが配列番号 1 のアミノ酸残基 69 ~ 75 またはその断片、およびアミノ酸残基 136 ~ 140 またはその断片を含む
- 、P D - 1 上のエピトープに結合する抗 P D - 1 抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 8】

抗体が I g G である、任意に、I g G 抗体が I g G₁ である、任意に、I g G₁ 抗体が F c 領域に少なくとも 1 つの突然変異を含む、請求項 1 ~ 4、6、および 7 のいずれか一項に記載の抗 P D - 1 抗体。

【請求項 9】

I g G₁ 抗体が I M G T ナンバリングスキームに従って符番される、重鎖アミノ酸位置 228、234、および 235 位の 1 つまたは複数において突然変異を含み、任意に、2

3 4 および 2 3 5 位のアミノ酸残基の 1 つまたは両方が、A l a に突然変異しており、および / または 2 2 8 位のアミノ酸残基が P r o に突然変異している、請求項 8 に記載の抗 P D - 1 抗体。

【請求項 1 0】

以下の特性：

- a) 7 5 0 p M またはそれ未満の K_D でヒト P D - 1 に結合すること；
- b) 7 n M またはそれ未満の K_D でカニクイザル P D - 1 に結合すること；
- c) 1 n M またはそれ未満の K_D でマウス P D - 1 に結合すること；
- d) ラット P D - 1 に結合しないこと；
- e) S E B 全血アッセイにおいて I L - 2 分泌を増加させること；
- f) 一方向性混合リンパ球反応アッセイにおいて I F N - 分泌を増加させること；
- g) フローサイトメトリー競合アッセイにおいて 1 0 μ g / m l の濃度で P D - 1 と P D - L 1 との相互作用を少なくとも 6 0 % 阻害すること；
- h) バイオレイヤー干渉法による分析によって決定した場合に 1 0 μ g / m l の濃度で P D - L 1 および P D - L 2 の P D - 1 に対する結合を少なくとも 9 0 % 遮断すること；ならびに
- i) インビボで腫瘍増殖を阻害すること

のうちの少なくとも 1 つを有する、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の抗 P D - 1 抗体または抗原結合部分。

【請求項 1 1】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の抗 P D - 1 抗体または抗原結合部分と、薬学的に許容される賦形剤とを含み、任意に、化学療法剤、抗新生物剤、抗血管新生剤、チロシンキナーゼ阻害剤、または P D - 1 経路阻害剤をさらに含む、医薬組成物。

【請求項 1 2】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項の抗 P D - 1 抗体の、重鎖もしくはその抗原結合部分をコードするヌクレオチド配列、または軽鎖もしくはその抗原結合部分をコードするヌクレオチド配列、またはその両方を含む単離核酸分子。

【請求項 1 3】

発現制御配列をさらに含む、請求項 1 2 に記載の単離核酸分子を含むベクター。

【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の抗 P D - 1 抗体の、重鎖もしくはその抗原結合部分をコードするヌクレオチド配列と、軽鎖もしくはその抗原結合部分をコードするヌクレオチド配列と、を含む宿主細胞。

【請求項 1 5】

請求項 1 4 に記載の宿主細胞を提供すること、前記宿主細胞を、抗体または部分の発現にとって適した条件で培養すること、および得られた抗体または部分を単離することを含む、抗 P D - 1 抗体またはその抗原結合部分を産生する方法。

【請求項 1 6】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の抗 P D - 1 抗体の結合特異性と、別の別個の抗体の結合特異性とを有する二特異性結合分子。

【請求項 1 7】

(i) それを必要とする患者における免疫を増強すること

(i i) 患者におけるがんを処置すること

における使用のための、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の抗 P D - 1 抗体もしくはその抗原結合部分または請求項 1 6 に記載の二特異性結合分子を含む医薬組成物であって

ここで、任意に前記がんが、皮膚、肺、腸、卵巣、脳、前立腺、腎臓、軟部組織、造血系、頭頸部、肝臓、膀胱、乳房、胃、子宮、および脾臓からなる群から選択される組織で発生するものである、または任意に前記がんが、進行もしくは転移性黒色腫、非小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮がん、

腎細胞癌、またはホジキンリンパ腫からなる群から選択される、
ここで任意に、前記医薬組成物が化学療法剤、抗新生物剤、抗血管新生剤、チロシンキナ
ーゼ阻害剤、またはPD - 1 経路阻害剤をさらに含む、
医薬組成物。