

【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 3 年 10 月 7 日 (2021.10.7)

【公表番号】特表 2021-500349 (P2021-500349A)

【公表日】令和 3 年 1 月 7 日 (2021.1.7)

【年通号数】公開・登録公報 2021-001

【出願番号】特願 2020-522016 (P2020-522016)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 33/24 (2019.01)

A 6 1 K 31/44 (2006.01)

A 6 1 K 31/55 (2006.01)

A 6 1 K 31/454 (2006.01)

A 6 1 K 31/502 (2006.01)

A 6 1 K 31/5025 (2006.01)

A 6 1 K 31/4184 (2006.01)

A 6 1 K 31/282 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 39/395 E

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 33/24

A 6 1 K 31/44

A 6 1 K 31/55

A 6 1 K 31/454

A 6 1 K 31/502

A 6 1 K 31/5025

A 6 1 K 31/4184

A 6 1 K 31/282

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 15/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 43/00 1 2 1

C 0 7 K 16/28 Z N A

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 8 月 24 日 (2021.8.24)

【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】

上皮性卵巣癌を有するヒト対象を処置するか、またはヒト対象における上皮性卵巣癌のサイズを減少させる方法における使用のための組成物であって、前記組成物は、抗CD47抗体を含み、前記方法は、前記対象に前記組成物を投与する工程を含む、前記組成物。

【請求項2】

前記方法が、(a)抗CD47抗体の初回刺激用量を対象に投与する工程であって、前記初回刺激用量は約0.5～約5mg/kgの抗体である、前記工程；及び

(b)治療上有効な用量の抗CD47抗体を対象に投与する工程であって、工程(a)の開始後少なくとも約3～14日後に、任意で(a)の7日後に行われる、前記工程を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記方法が、(a)抗CD47抗体の前記初回刺激用量を、1日目に1mg/kgの抗体の用量で対象に投与する工程；及び、(b)抗CD47抗体の前記治療上有効な用量を、8日目に20mg/kgの抗体、30mg/kgの抗体、45mg/kgの抗体、60mg/kgの抗体、または67.5mg/kgの抗体の用量で対象に投与する工程、を含む、請求項2に記載の組成物。

【請求項4】

上皮性卵巣癌が漿液性腫瘍、粘液性腫瘍、明細胞腫瘍、類内膜腫瘍(endometrioid tumor)、移行上皮腫瘍、プレナー腫瘍、癌肉腫腫瘍、混合上皮腫瘍、境界上皮腫瘍、未分化癌腫瘍、卵管腫瘍、または原発性腹膜腫瘍である、請求項1に記載の組成物。

【請求項5】

前記上皮性卵巣癌が漿液性腫瘍である、請求項1に記載の組成物。

【請求項6】

前記漿液性卵巣癌が、組織学的分析の細分類によって決定される低悪性度または高悪性度である、請求項5に記載の組成物。

【請求項7】

少なくとも1つの追加の薬剤をヒト対象に投与する工程をさらに含む、請求項1～6のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項8】

卵巣癌を有するヒト対象を処置するか、またはヒト対象における上皮性卵巣癌のサイズを減少させる方法における使用のための組成物であって、前記組成物は、抗CD47抗体を含み、前記方法は、前記組成物を少なくとも1つの追加の薬剤と組み合わせて前記ヒト対象に投与することを含む、前記組成物。

【請求項9】

前記追加の薬剤が、化学療法剤、VEGF阻害剤、PARP阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤、免疫抗がん剤、及び葉酸阻害剤の少なくとも1つを含む、請求項8に記載の組成物。

【請求項10】

前記追加の薬剤が化学療法剤である、請求項9に記載の組成物。

【請求項11】

前記化学療法剤が白金(シスプラチン/カルボプラチン)である、請求項10に記載の組成物。

【請求項12】

前記化学療法剤が、タキサン(パクリタキセル(Taxol(登録商標))またはドセタキセル(Taxotere(登録商標)))、ゲムシタビン、アルブミン結合パクリタキセル(nab-パクリタキセル、Abraxane(登録商標))、アルトレタミン(Hexalen(登録商標))、カペシタビン(Xeloda(登録商標))、シクロホスファミド(Cytosan(登録商標))、エトボシド(VP-16)、ゲムシタビン(Gemzar(登録商標))、イホスファミド(Ifox(登録商標))、イリノテカン(CPT-11、Camptosar(登録商標))、リボソームドキシソルピシン(D

oxil (登録商標))、メルファラン、ペメトレキセド (Alimta (登録商標))、トポテカン、ビノレルビン (Navelbine (登録商標))、またはトラベクテジン (Yondelis (登録商標)) である、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記追加の薬剤が、VEGF 阻害剤、任意でベバシズマブ (Avastin (登録商標))、レゴラフェニブ (Stivarga (登録商標))、またはアフリベルセプト (Eylea (登録商標)) である、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記追加の薬剤が PARP 阻害剤であり、任意で前記 PARP 阻害剤がルカパリブ (Rubraca (登録商標))、ニラパリブ (Zejula (登録商標))、オラパリブ (Lynparza (登録商標))、タラゾパリブ (BMN-673)、またはベリパリブ (ABT-888) である、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記追加の薬剤が免疫チェックポイント阻害剤であり、任意で、前記追加の薬剤が CTLA4、PD1、及び PDL1 の少なくとも 1 つを阻害する、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記追加の薬剤が、葉酸代謝を阻害するかまたは葉酸受容体を標的とする葉酸阻害剤である、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記抗 CD47 抗体及び追加の薬剤が、同時にまたは順次投与される、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 18】

前記抗 CD47 抗体が IgG4 Fc を含む、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 19】

前記抗 CD47 抗体が CD47 への結合について Hu5F9-G4 と競合する、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 20】

前記抗 CD47 が Hu5F9-G4 と同じ CD47 エピトープに結合する、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 21】

前記抗 CD47 抗体が Hu5F9-G4 である、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 22】

前記抗体が、薬学的に許容される賦形剤とともに薬学的組成物として製剤化される、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 23】

前記ヒト対象が白金感受性である、請求項 1 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 24】

前記ヒト対象が白金耐性である、請求項 1 ~ 20 および 22 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 25】

前記組成物が静脈内投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 26】

前記組成物が腹腔内投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 27】

前記組成物が腫瘍内投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 28】

前記組成物の投与がベースラインと比較して対象における C A 1 2 5 のレベルを低下させ、任意で C A 1 2 5 のレベルが月に約 1 回測定されることを特徴とする、請求項 1 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 29】

前記組成物の投与が、対象における C A 1 2 5 のレベルを、ベースラインと比較して少なくとも 30 ~ 90、40 ~ 80、50 ~ 70、30、40、50、60、70、80、または 90 % 低下させることを特徴とする、請求項 1 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 30】

前記組成物の投与が、任意で画像化により測定されるがんまたはその転移のサイズを、ベースラインと比較して減少させ、任意で、前記画像化は C T / P E T / C T または M R I であり、最初はベースラインからサイズが増大するがその後減少する疾患が任意に含まれることを特徴とする、請求項 1 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 31】

前記組成物の投与が、ベースラインと比較して、C A 1 2 5、H E 4 (ヒト精巢上体タンパク質 4)、C A - 7 2 - 4、C A - 1 9 - 9、及び C E A のうち少なくとも 1 つのレベルを低下させることを特徴とする、請求項 1 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 32】

卵巣癌が上皮性卵巣癌、任意で漿液性腫瘍、粘液性腫瘍、明細胞腫瘍、類内膜腫瘍、移行上皮腫瘍、プレナー腫瘍、癌肉腫腫瘍、混合上皮腫瘍、境界上皮腫瘍、未分化癌腫瘍、卵管腫瘍、または原発性腹膜腫瘍である、請求項 1 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 33】

前記卵巣癌が漿液性腫瘍である、請求項 1 ~ 32 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 34】

前記漿液性腫瘍が、組織学的分析によって決定される低悪性度または高悪性度である、請求項 33 に記載の組成物。

【請求項 35】

腫瘍の種類が組織学的分析によって決定される、請求項 1 ~ 34 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 36】

前記組成物が、初回刺激用量の抗 C D 4 7 抗体として投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 35 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 37】

前記組成物が、初回刺激用量のエリスロポエチン刺激剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 36 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 38】

前記組成物が、約 0 . 5 ~ 約 5 m g / k g の抗体の範囲、任意で 1 m g / k g の抗体の初回刺激用量として対象に投与されることを特徴とする、請求項 36 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 39】

前記組成物が、約 20 ~ 約 67 . 5 m g / k g の抗体の範囲、任意で 20 m g / k g の抗体、30 m g / k g の抗体、45 m g / k g の抗体、60 m g / k g の抗体、または 67 . 5 m g / k g の抗体の用量として対象に投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 38 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 40】

前記組成物が、毎週、2 週間ごと、または 3 週間ごとに対象に投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 39 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 41】

前記方法が、(a) 前記抗CD47抗体の初回刺激用量を対象に投与する工程であって、前記初回刺激用量は約0.5～約5mg/kgの抗体である、前記工程；及び

(b) 治療上有効な用量の前記抗CD47抗体を対象に投与する工程であって、工程(a)の開始後少なくとも約3～14日後に、任意で(a)の7日後に行われる、前記工程を含む、請求項1～40のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項42】

前記方法が、(a) 抗CD47抗体の前記初回刺激用量を、1日目に1mg/kgの抗体の用量で対象に投与する工程；及び、(b) 抗CD47抗体の前記治療上有効な用量を、8日目に20mg/kgの抗体、30mg/kgの抗体、45mg/kgの抗体、60mg/kgの抗体、または67.5mg/kgの抗体の用量で対象に投与する工程、を含む、請求項41に記載の組成物。

【請求項43】

前記初回刺激用量の有効性が、前記初回刺激用量の投与後の対象の貧血状態に基づいて決定される、請求項36～42のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項44】

対象のヘモグロブリンレベルの低下が8.0g/dL以上である；かつ/または 対象のヘモグロビンレベルの絶対低下が3.0～3.75g/dL未満であるならば、前記初回刺激用量が有効であると見なされる、請求項36～42のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項45】

前記方法が、工程(a)の後かつ工程(b)の前に、前記初回刺激用量の投与が有効であったか否かを決定する工程をさらに含む、請求項41に記載の組成物。

【請求項46】

前記決定工程が、網状赤血球カウントを行うことを含み、前記網状赤血球カウントが1Lあたり約 100×10^9 個の網状赤血球～1Lあたり約 1000×10^9 個の網状赤血球である場合、前記初回刺激用量の投与が有効であったと決定される、請求項42に記載の組成物。

【請求項47】

前記決定工程が、網状赤血球カウントを行うことを含み、血液中の網状赤血球のパーセンテージが約1.5%を超える場合、前記初回刺激用量の投与が有効であったと決定される、請求項46に記載の組成物。

【請求項48】

前記決定工程が、網状赤血球カウントを行うことを含み、網状赤血球指数が約2%を超える場合、プライミング剤の投与が有効であったと決定される、請求項46に記載の組成物。

【請求項49】

前記初回刺激用量が、約0.05mg/ml～約0.5mg/mlの濃度の抗CD47抗体を含む注入剤としてヒト対象に投与されることを特徴とする、請求項41～48のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項50】

前記注入剤が、少なくとも約1～3、8～10、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10時間の期間にわたって送達されることを特徴とする、請求項49に記載の組成物。

【請求項51】

前記注入剤が、少なくとも約3時間の期間にわたって送達されることを特徴とする、請求項49に記載の組成物。

【請求項52】

前記注入剤が、約2.5時間～約6時間の期間にわたって送達されることを特徴とする、請求項49に記載の組成物。

【請求項53】

前記初回刺激用量が、約 6 時間～約 3 日の期間にわたって連続ポンプによって送達されることを特徴とする、請求項 4 1～4 8 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 5 4】

前記初回刺激用量が皮下送達されることを特徴とする、請求項 4 1～5 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 5 5】

前記初回刺激用量が、赤血球上の CD 4 7 部位の少なくとも約 5 0 %～1 0 0 %、任意で赤血球上の CD 4 7 部位の 1 0 0 %を飽和させる、請求項 4 1～5 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 5 6】

前記用量が、
対象へのある用量の非標識抗 CD 4 7 剤の投与後に血液試料を得て、検出可能に標識された抗 CD 4 7 抗体の飽和用量と組み合わせる、受容体占有率アッセイ；及び
結合のレベルを決定すること
によって決定される、請求項 5 5 に記載の組成物。

【請求項 5 7】

(b) の前記治療上有効な用量が、ある持続期間にわたって、1 0 0、2 5 0、5 0 0、または 1 0 0 0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を超える循環レベルの前記抗 CD 4 7 抗体を達成するのに十分であり、任意で、前記持続期間は少なくとも 1～2 8 日、7～2 8 日、7～2 1 日、1 4～2 8 日、または 2 1～2 8 日である、請求項 4 1～5 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 5 8】

前記持続期間が約 1、2、3、または 4 週間である、請求項 5 7 に記載の組成物。

【請求項 5 9】

前記初回刺激用量が 1 mg/kg の抗体である、請求項 4 1～5 8 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 6 0】

前記治療上有効な用量が 2 0 mg/kg の抗体である、請求項 4 1～5 8 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 6 1】

前記治療上有効な用量が 3 0 mg/kg の抗体である、請求項 4 1～5 8 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 6 2】

前記治療上有効な用量が 4 5 mg/kg の抗体である、請求項 4 1～5 8 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 6 3】

前記治療上有効な用量が 6 0 mg/kg の抗体である、請求項 4 1～5 8 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 6 4】

前記治療上有効な用量が 6 7 . 5 mg/kg の抗体である、請求項 4 1～5 8 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 6 5】

前記治療上有効な用量が、約 7、1 4、2 1、または 2 8 日ごとに投与される、請求項 4 1～6 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 6 6】

前記治療上有効な用量が 7 日ごとに投与される、請求項 4 1～6 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 6 7】

非上皮性卵巣癌を有するヒト対象を処置するための組成物であって、前記組成物は、抗 CD 4 7 抗体を含み、任意で、前記非上皮性卵巣癌は悪性性索腫瘍または悪性生殖細胞腫

瘍である、前記組成物。

【請求項 68】

抗CD47抗体及び少なくとも1つの追加の薬剤を含む組成物であって、任意で、前記追加の薬剤は、化学療法剤、VEGF阻害剤、PARP阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤、免疫抗がん剤、または葉酸阻害剤である、前記組成物。

【請求項 69】

抗CD47抗体、少なくとも1つの追加の薬剤、及び使用説明書を備えるキットであって、任意で、前記追加の薬剤は、化学療法剤、VEGF阻害剤、PARP阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤、免疫抗がん剤、または葉酸阻害剤である、前記キット。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0054

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0054】

抗CD47剤、少なくとも1つの追加の薬剤、及び使用説明書を備えるキットも本明細書に開示され、任意で、この追加の薬剤は化学療法剤、VEGF阻害剤、PARP阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤、免疫抗がん剤、または葉酸阻害剤である。抗CD47剤は、抗CD47抗体を含み得る。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

(項目1)

上皮性卵巢癌を有するヒト対象を処置するか、またはヒト対象における上皮性卵巢癌のサイズを減少させる方法であって、前記対象に抗CD47抗体を投与する工程を含む、前記方法。

(項目2)

(a) 抗CD47抗体の初回刺激用量を対象に投与する工程であって、前記初回刺激用量は約0.5～約5mg/kgの抗体である、前記工程；及び

(b) 治療上有効な用量の抗CD47抗体を対象に投与する工程であって、工程(a)の開始後少なくとも約3～14日後に、任意で(a)の7日後に行われる、前記工程を含む、項目1に記載の方法。

(項目3)

(a) 抗CD47抗体の前記初回刺激用量を、1日目に1mg/kgの抗体の用量で対象に投与する工程；及び、(b) 抗CD47抗体の前記治療上有効な用量を、8日目に20mg/kgの抗体、30mg/kgの抗体、45mg/kgの抗体、60mg/kgの抗体、または67.5mg/kgの抗体の用量で対象に投与する工程、を含む、項目2に記載の方法。

(項目4)

上皮性卵巢癌が漿液性腫瘍、粘液性腫瘍、明細胞腫瘍、類内膜腫瘍(endometrioid tumor)、移行上皮腫瘍、プレナー腫瘍、癌肉腫腫瘍、混合上皮腫瘍、境界上皮腫瘍、未分化癌腫瘍、卵管腫瘍、または原発性腹膜腫瘍である、項目1に記載の方法。

(項目5)

前記上皮性卵巢癌が漿液性腫瘍である、項目1に記載の方法。

(項目6)

前記漿液性卵巢癌が、組織学的分析の細分類によって決定される低悪性度または高悪性度である、項目5に記載の方法。

(項目7)

少なくとも1つの追加の薬剤をヒト対象に投与する工程をさらに含む、先行項目のいずれか1項に記載の方法。

(項目8)

卵巣癌を有するヒト対象を処置するか、またはヒト対象における上皮性卵巣癌のサイズを減少させる方法であって、抗CD47抗体を前記ヒト対象に投与する工程；及び、少なくとも1つの追加の薬剤を前記ヒト対象に投与する工程、を含む、前記方法。

(項目9)

前記追加の薬剤が、化学療法剤、VEGF阻害剤、PARP阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤、免疫抗がん剤、及び葉酸阻害剤の少なくとも1つを含む、項目8に記載の方法。

(項目10)

前記追加の薬剤が化学療法剤である、項目9に記載の方法。

(項目11)

前記化学療法剤が白金(シスプラチン/カルボプラチン)である、項目10に記載の方法。

(項目12)

前記化学療法剤が、タキサン(パクリタキセル(Taxol(登録商標))またはドセタキセル(Taxotere(登録商標)))、ゲムシタビン、アルブミン結合パクリタキセル(nab-パクリタキセル、Abraxane(登録商標))、アルトレタミン(Hexalen(登録商標))、カペシタビン(Xeloda(登録商標))、シクロホスファミド(Cytosan(登録商標))、エトポシド(VP-16)、ゲムシタビン(Gemzar(登録商標))、イホスファミド(Ifex(登録商標))、イリノテカン(CPT-11、Camptosar(登録商標))、リボソームドキシソルピシン(Doxil(登録商標))、メルファラン、ベメトレキセド(Alimta(登録商標))、トポテカン、ビノレルビン(Navelbine(登録商標))、またはトラベクテジン(Yondelis(登録商標))である、項目10に記載の方法。

(項目13)

前記追加の薬剤が、VEGF阻害剤、任意でベバシズマブ(Avastin(登録商標))、レゴラフェニブ(Stivarga(登録商標))、またはアフリベルセプト(Eylea(登録商標))である、項目9に記載の方法。

(項目14)

前記追加の薬剤がPARP阻害剤であり、任意で前記PARP阻害剤がルカバリブ(Rubraca(登録商標))、ニラパリブ(Zejula(登録商標))、オラパリブ(Lynparza(登録商標))、タラゾパリブ(BMN-673)、またはベリパリブ(ABT-888)である、項目9に記載の方法。

(項目15)

前記追加の薬剤が免疫チェックポイント阻害剤であり、任意で、前記追加の薬剤がCTLA4、PD1、及びPDL1の少なくとも1つを阻害する、項目9に記載の方法。

(項目16)

前記追加の薬剤が、葉酸代謝を阻害するかまたは葉酸受容体を標的とする葉酸阻害剤である、項目9に記載の方法。

(項目17)

前記抗CD47抗体及び追加の薬剤が、同時にまたは順次投与される、先行項目のいずれか1項に記載の方法。

(項目18)

前記抗CD47抗体がIgG4Fcを含む、先行項目のいずれか1項に記載の方法。

(項目19)

前記抗CD47抗体がCD47への結合についてHu5F9-G4と競合する、先行項目のいずれか1項に記載の方法。

(項目20)

前記抗CD47がHu5F9-G4と同じCD47エピトープに結合する、先行項目のいずれか1項に記載の方法。

(項目21)

前記抗CD47抗体がHu5F9-G4である、先行項目のいずれか1項に記載の方法

。

(項目22)

前記抗体が、薬学的に許容される賦形剤とともに薬学的組成物として製剤化される、先行項目のいずれか1項に記載の方法。

(項目23)

前記ヒト対象が白金感受性である、先行項目のいずれか1項に記載の方法。

(項目24)

前記ヒト対象が白金耐性である、項目21を除く先行項目のいずれか1項に記載の方法

。

(項目25)

前記抗体が静脈内投与される、先行項目のいずれか1項に記載の方法。

(項目26)

前記抗体が腹腔内投与される、先行項目のいずれか1項に記載の方法。

(項目27)

前記抗体が腫瘍内投与される、先行項目のいずれか1項に記載の方法。

(項目28)

前記抗体の投与がベースラインと比較して対象におけるCA125のレベルを低下させ、任意でCA125のレベルが月に約1回測定される、先行項目のいずれか1項に記載の方法。

(項目29)

前記抗体の投与が、対象におけるCA125のレベルを、ベースラインと比較して少なくとも30～90、40～80、50～70、30、40、50、60、70、80、または90%低下させる、先行項目のいずれか1項に記載の方法。

(項目30)

前記抗体の投与が、任意で画像化により測定されるがんまたはその転移のサイズを、ベースラインと比較して減少させ、任意で、前記画像化はCT/PET/CTまたはMRIであり、最初はベースラインからサイズが増大するがその後減少する疾患が任意に含まれる、先行項目のいずれか1項に記載の方法。

(項目31)

前記抗体の投与が、ベースラインと比較して、CA125、HE4(ヒト精巣上体タンパク質4)、CA-72-4、CA-19-9、及びCEAのうち少なくとも1つのレベルを低下させる、先行項目のいずれか1項に記載の方法。

(項目32)

卵巣癌が上皮性卵巣癌、任意で漿液性腫瘍、粘液性腫瘍、明細胞腫瘍、類内膜腫瘍、移行上皮腫瘍、プレナー腫瘍、癌肉腫腫瘍、混合上皮腫瘍、境界上皮腫瘍、未分化癌腫瘍、卵管腫瘍、または原発性腹膜腫瘍である、先行項目のいずれか1項に記載の方法。

(項目33)

前記卵巣癌が漿液性腫瘍である、先行項目のいずれか1項に記載の方法。

(項目34)

前記漿液性腫瘍が、組織学的分析によって決定される低悪性度または高悪性度である、項目33に記載の方法。

(項目35)

腫瘍の種類が組織学的分析によって決定される、先行項目のいずれか1項に記載の方法

。

(項目36)

初回刺激用量の抗CD47抗体を投与する工程をさらに含む、先行項目のいずれか1項に記載の方法。

(項目37)

初回刺激用量のエリスロポエチン刺激剤を投与する工程をさらに含む、先行項目のい

れか 1 項に記載の方法。

(項目 3 8)

前記抗 C D 4 7 抗体が、約 0 . 5 ~ 約 5 m g / k g の抗体の範囲、任意で 1 m g / k g の抗体の初回刺激用量として対象に投与される、項目 3 6 のいずれかに記載の方法。

(項目 3 9)

前記抗 C D 4 7 抗体が、約 2 0 ~ 約 6 7 . 5 m g / k g の抗体の範囲、任意で 2 0 m g / k g の抗体、3 0 m g / k g の抗体、4 5 m g / k g の抗体、6 0 m g / k g の抗体、または 6 7 . 5 m g / k g の抗体の用量として対象に投与される、先行項目のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 4 0)

前記抗 C D 4 7 抗体が、毎週、2 週間ごと、または 3 週間ごとに対象に投与される、先行項目のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 4 1)

(a) 前記抗 C D 4 7 抗体の初回刺激用量を対象に投与する工程であって、前記初回刺激用量は約 0 . 5 ~ 約 5 m g / k g の抗体である、前記工程；及び

(b) 治療上有効な用量の前記抗 C D 4 7 抗体を対象に投与する工程であって、工程 (a) の開始後少なくとも約 3 ~ 1 4 日後に、任意で (a) の 7 日後に行われる、前記工程を含む、先行項目のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 4 2)

(a) 抗 C D 4 7 抗体の前記初回刺激用量を、1 日目に 1 m g / k g の抗体の用量で対象に投与する工程；及び、(b) 抗 C D 4 7 抗体の前記治療上有効な用量を、8 日目に 2 0 m g / k g の抗体、3 0 m g / k g の抗体、4 5 m g / k g の抗体、6 0 m g / k g の抗体、または 6 7 . 5 m g / k g の抗体の用量で対象に投与する工程、を含む、項目 4 1 に記載の方法。

(項目 4 3)

前記初回刺激用量の有効性が、前記初回刺激用量の投与後の対象の貧血状態に基づいて決定される、項目 3 6 ~ 4 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 4 4)

対象のヘモグロブリンレベルの低下が 8 . 0 g / d L 以上である；かつ/または 対象のヘモグロビンレベルの絶対低下が 3 . 0 ~ 3 . 7 5 g / d L 未満であるならば、前記初回刺激用量が有効であると見なされる、項目 3 6 ~ 4 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 4 5)

工程 (a) の後かつ工程 (b) の前に、前記初回刺激用量の投与が有効であったか否かを決定する工程をさらに含む、項目 4 1 に記載の方法。

(項目 4 6)

前記決定工程が、網状赤血球カウントを行うことを含み、前記網状赤血球カウントが 1 L あたり約 100×10^9 個の網状赤血球 ~ 1 L あたり約 1000×10^9 個の網状赤血球である場合、前記初回刺激用量の投与が有効であったと決定される、項目 4 2 に記載の方法。

(項目 4 7)

前記決定工程が、網状赤血球カウントを行うことを含み、血液中の網状赤血球のパーセンテージが約 1 . 5 % を超える場合、前記初回刺激用量の投与が有効であったと決定される、項目 4 6 に記載の方法。

(項目 4 8)

前記決定工程が、網状赤血球カウントを行うことを含み、網状赤血球指数が約 2 % を超える場合、プライミング剤の投与が有効であったと決定される、項目 4 6 に記載の方法。

(項目 4 9)

前記初回刺激用量が、約 0 . 0 5 m g / m l ~ 約 0 . 5 m g / m l の濃度の抗 C D 4 7 抗体を含む注入剤としてヒト対象に投与される、項目 4 1 ~ 4 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 5 0)

前記注入剤が、少なくとも約 1 ~ 3、8 ~ 10、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 時間の期間にわたって送達される、項目 49 に記載の方法。

(項目 5 1)

前記注入剤が、少なくとも約 3 時間の期間にわたって送達される、項目 49 に記載の方法。

(項目 5 2)

前記注入剤が、約 2 . 5 時間 ~ 約 6 時間の期間にわたって送達される、項目 49 に記載の方法。

(項目 5 3)

前記初回刺激用量が、約 6 時間 ~ 約 3 日の期間にわたって連続ポンプによって送達される、項目 41 ~ 48 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 5 4)

前記初回刺激用量が皮下送達される、項目 41 ~ 53 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 5 5)

前記初回刺激用量が、赤血球上の CD 47 部位の少なくとも約 50 % ~ 100 %、任意で赤血球上の CD 47 部位の 100 % を飽和させる、項目 41 ~ 54 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 5 6)

前記用量が、
対象へのある用量の非標識抗 CD 47 剤の投与後に血液試料を得て、検出可能に標識された抗 CD 47 抗体の飽和用量と組み合わせる、受容体占有率アッセイ；及び
結合のレベルを決定すること
によって決定される、項目 55 に記載の方法。

(項目 5 7)

(b) の前記治療上有効な用量が、ある持続期間にわたって、100、250、500、または 1000 $\mu\text{g} / \text{mL}$ を超える循環レベルの前記抗 CD 47 抗体を達成するのに十分であり、任意で、前記持続期間は少なくとも 1 ~ 28 日、7 ~ 28 日、7 ~ 21 日、14 ~ 28 日、または 21 ~ 28 日である、項目 41 ~ 56 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 5 8)

前記持続期間が約 1、2、3、または 4 週間である、項目 57 に記載の方法。

(項目 5 9)

前記初回刺激用量が 1 mg / kg の抗体である、項目 41 ~ 58 に記載の方法。

(項目 6 0)

前記治療上有効な用量が 20 mg / kg の抗体である、項目 41 ~ 58 に記載の方法。

(項目 6 1)

前記治療上有効な用量が 30 mg / kg の抗体である、項目 41 ~ 58 に記載の方法。

(項目 6 2)

前記治療上有効な用量が 45 mg / kg の抗体である、項目 41 ~ 58 に記載の方法。

(項目 6 3)

前記治療上有効な用量が 60 mg / kg の抗体である、項目 41 ~ 58 に記載の方法。

(項目 6 4)

前記治療上有効な用量が 67 . 5 mg / kg の抗体である、項目 41 ~ 58 に記載の方法。

(項目 6 5)

前記治療上有効な用量が、約 7、14、21、または 28 日ごとに投与される、項目 41 ~ 64 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 6 6)

前記治療上有効な用量が 7 日ごとに投与される、項目 41 ~ 65 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 6 7)

非上皮性卵巣癌を有するヒト対象を処置する方法であって、前記対象に抗 C D 4 7 抗体を投与する工程を含み、任意で、前記非上皮性卵巣癌は悪性性索腫瘍または悪性生殖細胞腫瘍である、前記方法。

(項目 6 8)

抗 C D 4 7 抗体及び少なくとも 1 つの追加の薬剤を含む組成物であって、任意で、前記追加の薬剤は、化学療法剤、V E G F 阻害剤、P A R P 阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤、免疫抗がん剤、または葉酸阻害剤である、前記組成物。

(項目 6 9)

抗 C D 4 7 抗体、少なくとも 1 つの追加の薬剤、及び使用説明書を備えるキットであって、任意で、前記追加の薬剤は、化学療法剤、V E G F 阻害剤、P A R P 阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤、免疫抗がん剤、または葉酸阻害剤である、前記キット。