

【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 1 年 10 月 17 日 (2019.10.17)

【公表番号】特表 2019-503349 (P2019-503349A)

【公表日】平成 31 年 2 月 7 日 (2019.2.7)

【年通号数】公開・登録公報 2019-005

【出願番号】特願 2018-531392 (P2018-531392)

【国際特許分類】

C 07K 16/30 (2006.01)

C 12N 15/13 (2006.01)

A 61P 35/00 (2006.01)

A 61P 43/00 (2006.01)

A 61K 39/395 (2006.01)

A 61P 35/02 (2006.01)

A 61K 45/00 (2006.01)

A 61K 45/06 (2006.01)

A 61K 31/337 (2006.01)

A 61K 31/4439 (2006.01)

A 61K 31/4045 (2006.01)

A 61K 31/55 (2006.01)

C 12P 21/08 (2006.01)

【F I】

C 07K 16/30 Z N A

C 12N 15/13

A 61P 35/00

A 61P 43/00 1 1 1

A 61K 39/395 E

A 61K 39/395 T

A 61P 35/02

A 61K 45/00

A 61K 45/06

A 61K 31/337

A 61P 43/00 1 2 1

A 61K 31/4439

A 61K 31/4045

A 61K 31/55

C 12P 21/08

【手続補正書】

【提出日】令和 1 年 9 月 6 日 (2019.9.6)

【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】

対象における癌の処置に約 200mg ~ 500mg または約 250mg ~ 450mg の用量で 3 週に 1 回または 4 週に 1 回で使用するための抗 PD - 1 抗体分子であって、

(a) 配列番号 4 の V H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 5 の V H C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 3 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む重鎖可変領域(VH)；および配列番号 13 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 14 の V L C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 33 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(VL)；

(b) 配列番号 1 の V H C D R 1 アミノ酸配列；配列番号 2 の V H C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 3 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む VH；および配列番号 10 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 11 の V L C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 32 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む VL；

(c) 配列番号 224 の V H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 5 の V H C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 3 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む VH；および配列番号 13 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 14 の V L C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 33 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む VL；または

(d) 配列番号 224 の V H C D R 1 アミノ酸配列；配列番号 2 の V H C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 3 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む VH；および配列番号 10 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 11 の V L C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 32 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む VL

を含む、抗 PD - 1 抗体分子。

#### 【請求項 2】

抗 PD - 1 抗体分子が、次のカテゴリー

(i) S T I N G アゴニスト、T L R アゴニスト、A 2 A R アンタゴニスト、腫瘍溶解性ウイルス、T I M - 3 モジュレーター、血管内皮細胞増殖因子受容体(V E G F R)阻害剤、c - M e t 阻害剤、T G F - 阻害剤、I D O / T D O 阻害剤、ワクチンまたは二または三特異的細胞アンガジェ(engager)の 1 以上から選択される腫瘍抗原提示を増強する薬剤；

(ii) G I T R アゴニスト、P D - L 1 阻害剤、I A P (Inhibitor of Apoptosis Protein) 阻害剤、E G F R (Epidermal Growth Factor Receptor) の阻害剤、ラバマイシンの標的(m T O R) 阻害剤、I L - 15 またはそのバリエーション、C T L A - 4 阻害剤、C D 3 および腫瘍抗原に結合する二特異的抗体分子、C D 40 アゴニスト、O X 40 アゴニストまたは C D 27 アゴニストの 1 以上から選択されるエフェクター細胞応答を増強する薬剤；または

(iii) G I T R アゴニスト、P D - L 1、L A G - 3、T I M - 3 または C T L A - 4 の 1 以上から選択される免疫チェックポイント分子の阻害剤、C S F - 1 / 1 R 阻害剤、I L - 17 阻害剤、I L - 1 阻害剤、C X C R 2 阻害剤、P I 3 K または P I 3 K の阻害剤、B A F F - R 阻害剤、M A L T - 1 / B T K 阻害剤、J A K 阻害剤、C R T H 2 阻害剤、V E G F R 阻害剤、I L - 15 またはそのバリエーション、C T L A - 4 阻害剤、I D O / T D O 阻害剤、A 2 A R アンタゴニスト、T G F - 阻害剤または P F K F B 3 阻害剤の 1 以上から選択される腫瘍免疫抑制を低減する薬剤

の (i) ~ (iii) からの 1、2 または全てから選択される 1 以上の治療剤と組み合わせて使用される、請求項 1 に記載の使用のための抗体分子。

#### 【請求項 3】

抗 PD - 1 抗体分子を約 300 mg ~ 400 mg、例えば、約 300 mg の用量で 3 週に 1 回使用する、または約 400 mg の用量で 4 週に 1 回使用する、請求項 1 または 2 に記載の使用のための抗体分子。

#### 【請求項 4】

抗 PD - 1 抗体分子が

(a) 配列番号 38 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 42 のアミノ酸配列を含む V L；

(b) 配列番号 38 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 66 のアミノ酸配列を含む V L；

(d) 配列番号 38 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 70 のアミノ酸配列を含む V

L ;

(d) 配列番号 50 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 70 のアミノ酸配列を含む V L ;

(e) 配列番号 38 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 46 のアミノ酸配列を含む V L ;

(f) 配列番号 50 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 46 のアミノ酸配列を含む V L ;

(g) 配列番号 50 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 54 のアミノ酸配列を含む V L ;

(h) 配列番号 38 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 54 のアミノ酸配列を含む V L ;

(i) 配列番号 38 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 58 のアミノ酸配列を含む V L ;

(j) 配列番号 38 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 62 のアミノ酸配列を含む V L ;

(k) 配列番号 50 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 66 のアミノ酸配列を含む V L ;

(l) 配列番号 38 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 74 のアミノ酸配列を含む V L ;

(m) 配列番号 38 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 78 のアミノ酸配列を含む V L ;

(n) 配列番号 82 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 70 のアミノ酸配列を含む V L ;

(o) 配列番号 82 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 66 のアミノ酸配列を含む V L ; または

(p) 配列番号 86 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 66 のアミノ酸配列を含む V L

を含む、請求項 1 - 3 の何れかに記載の使用のための抗体分子。

【請求項 5】

癌が固形腫瘍または血液癌である、請求項 1 - 4 の何れかに記載の使用のための抗体分子。

【請求項 6】

癌が肺癌、腎臓癌、肝臓癌、骨髄腫、前立腺癌、乳癌、結腸直腸癌 (C R C)、胃癌、膵臓癌、甲状腺癌、神経内分泌腫瘍 (N E T)、卵巣癌、卵管癌、リンパ腫、白血病、骨髄異形成症候群 (M D S) またはこれら癌の転移病変から選択される、任意に

(i) 皮膚癌がメルケル細胞癌または黒色腫である、

(i i) 乳癌がトリプルネガティブ乳癌 (T N B C)、H E R 2 ネガティブ乳癌または E R + 乳癌である、

(i i i) 腎臓癌が腎細胞癌である、任意に明細胞腎細胞癌 (C C R C C) または非明細胞腎細胞癌 (n c c R C C) である、

(i v) 甲状腺癌が未分化甲状腺癌 (A T C) である、

(v) 神経内分泌腫瘍 (N E T) が非定型肺カルチノイド腫瘍または膵臓、消化器 (G I) 管もしくは肺における N E T である、

(v i) 肺癌が非小細胞肺癌 (N S C L C) である、任意に扁平上皮 N S C L C、非扁平上皮 N S C L C または N S C L C 腺癌である、

(v i i) 結腸直腸癌 (C R C) がマイクロサテライト不安定性高結腸直腸癌 (M S I 高 C R C) またはマイクロサテライト安定性結腸直腸癌 (M S S C R C) である、

(v i i i) 白血病が急性骨髄性白血病 (A M L) である、任意に急性骨髄性白血病 (A M L) が再発または難治性 A M L またはデノボ A M L である、

(i x) 骨髄異形成症候群 (M D S) が高リスク M D S である、

( x ) 肝臓癌が肝細胞癌である、  
 ( x i ) 胃癌が E B V + 胃癌である、または  
 ( x i i ) リンパ腫が非ホジキンリンパ腫である、  
 請求項 1 - 5 の何れかに記載の使用のための抗体分子。

【請求項 7】

抗 P D - 1 抗体分子が  
 ( i ) I A P 阻害剤；  
 ( i i ) m T O R 阻害剤；  
 ( i i i ) D A C 阻害剤；  
 ( i v ) I L - 1 阻害剤；  
 ( v ) I L - 1 7 阻害剤；  
 ( v i ) M E K 阻害剤；または  
 ( v i i ) E G F R 阻害剤  
 と組み合わせて使用される、請求項 1 - 6 の何れかに記載の使用のための抗体分子。

【請求項 8】

組み合わせが結腸直腸癌、肺癌または乳癌の処置に使用される、任意に肺癌が N S C L C である、または乳癌が N T B C である、請求項 7 に記載の使用のための抗体分子。

【請求項 9】

( i ) 抗 P D - 1 抗体分子が C S F - 1 / 1 R 結合剤と組み合わせて使用される、任意に組み合わせが脳腫瘍、乳癌または膵臓癌の処置に使用される、任意に脳腫瘍が多形神経膠芽腫 ( G B M ) である、または乳癌が T N B C である；  
 ( i i ) 抗 P D - 1 抗体分子が、6 - ホスホフルクト - 2 - キナーゼ / フルクトース - 2 , 6 - ビホスファターゼ 3 ( P F K F B 3 ) の阻害剤と組み合わせて使用される、任意に組み合わせが卵巣癌、卵管癌または結腸直腸癌 ( C R C ) の処置に使用される；  
 ( i i i ) 抗 P D - 1 抗体分子が、化学療法剤、任意にパクリタキセルと組み合わせて使用され、任意に組み合わせが乳癌の処置に使用される、任意に乳癌が H E R 2 ネガティブ乳癌である；  
 ( i v ) 抗 P D - 1 抗体分子が B R A F 阻害剤および M E K 阻害剤と組み合わせて投与される、任意に組み合わせが皮膚癌、任意に黒色腫の処置に使用される；  
 ( v ) 抗 P D - 1 抗体分子が T G F - 阻害剤と組み合わせて投与される；任意に組み合わせが膵臓癌、結腸直腸癌、肺癌、乳癌、肝臓癌、前立腺癌または腎臓癌の処置に使用される、任意に結腸直腸癌がマイクロサテライト安定性結腸直腸癌 ( M S S - C R C ) である、肺癌が N S C L C である、乳癌が T N B C である、肝臓癌が肝細胞癌である、または腎臓癌が明細胞腎細胞癌である；  
 ( v i ) 抗 P D - 1 抗体分子が P D - L 1 の阻害剤と組み合わせて投与される、任意に組み合わせが肺癌、乳癌、子宮癌、または甲状腺癌の処置に使用される、任意に肺癌が N S C L C である、乳癌が T N B C である、子宮癌が子宮内膜癌である、または甲状腺癌が未分化甲状腺癌である；または  
 ( v i i ) 抗 P D - 1 抗体分子がメチル化阻害剤と組み合わせて投与される、任意に組み合わせが T I M - 3 の阻害剤をさらに含み、任意に組み合わせが白血病または骨髓異形成症候群 ( M D S ) の処置に使用される、任意に白血病が急性骨髄性白血病 ( A M L ) である、または M D S が高リスク M D S である、  
 請求項 1 - 8 の何れかに記載の使用のための抗体分子。

【請求項 10】

抗 P D - 1 抗体分子が第二 P D - 1 阻害剤と組み合わせて使用される、請求項 1 - 9 の何れかに記載の使用のための抗体分子。

【請求項 11】

抗 P D - 1 抗体分子が B R A F 阻害剤および M E K 阻害剤と投与され、  
 抗 P D - 1 抗体が、約 4 0 0 m g の用量で 4 週に 1 回で使用され、  
 B R A F 阻害剤が、5 0 m g から 2 5 0 m g の間の用量で 1 日に 2 回で使用され、および

M E K 阻害剤が、1 m g から 3 m g の間の用量で 1 日に 1 回で使用される、請求項 1 - 1 0 のいずれかに記載の使用のための抗体分子。

【請求項 1 2】

B R A F 阻害剤が、約 1 5 0 m g の用量で 1 日に 2 回で使用される、および / または M E K 阻害剤が、約 2 m g の用量で 1 日に 1 回で使用される、請求項 1 1 に記載の使用のための抗体分子。

【請求項 1 3】

抗 P D - 1 抗体分子が静脈内で使用され、および / または B R A F 阻害剤および / または M E K 阻害剤が経口的に使用される、請求項 1 1 または 1 2 に記載の使用のための抗体分子。

【請求項 1 4】

B R A F 阻害剤がダブラフェニブであり、および / または M E K 阻害剤がトラメチニブである、請求項 1 1 - 1 3 のいずれかに記載の使用のための抗体分子。

【請求項 1 5】

黒色腫、任意に黒色腫が B R A F 変異を有し、任意に B R A F 変異が B R A F V 6 0 0 変異である、を処置するための請求項 1 1 - 1 4 のいずれかに記載の使用のための抗体分子。

【請求項 1 6】

対象における癌の処置に約 2 0 0 m g ~ 5 0 0 m g または約 2 5 0 m g ~ 4 5 0 m g の用量で 3 週に 1 回または 4 週に 1 回で使用するための抗 P D - 1 抗体分子であって、抗 P D - 1 抗体分子が、配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 5 4 のアミノ酸配列を含む V L を含む、抗 P D - 1 抗体分子。

【請求項 1 7】

対象における癌の処置に約 2 0 0 m g ~ 5 0 0 m g または約 2 5 0 m g ~ 4 5 0 m g の用量で 3 週に 1 回または 4 週に 1 回で使用するための抗 P D - 1 抗体分子であって、抗 P D - 1 抗体分子が、配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 7 0 のアミノ酸配列を含む V L を含む、抗 P D - 1 抗体分子。

【請求項 1 8】

対象における癌の処置に約 2 0 0 m g ~ 5 0 0 m g または約 2 5 0 m g ~ 4 5 0 m g の用量で 3 週に 1 回または 4 週に 1 回で使用するための抗 P D - 1 抗体分子であって、抗 P D - 1 抗体分子が、配列番号 9 1 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 5 6 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、抗 P D - 1 抗体分子。

【請求項 1 9】

対象における癌の処置に約 2 0 0 m g ~ 5 0 0 m g または約 2 5 0 m g ~ 4 5 0 m g の用量で 3 週に 1 回または 4 週に 1 回で使用するための抗 P D - 1 抗体分子であって、抗 P D - 1 抗体分子が、配列番号 9 1 のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号 7 2 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、抗 P D - 1 抗体分子。

【請求項 2 0】

約 2 0 0 m g ~ 5 0 0 m g または約 2 5 0 m g ~ 4 5 0 m g の用量で 3 週に 1 回または 4 週に 1 回で使用するための抗 P D - 1 抗体分子を含む医薬組成物または投与製剤であって、抗 P D - 1 抗体分子が

(a) 配列番号 4 の V H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 5 の V H C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 3 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む重鎖可変領域 (V H) ; および配列番号 1 3 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 1 4 の V L C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 3 3 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 (V L) ;

(b) 配列番号 1 の V H C D R 1 アミノ酸配列 ; 配列番号 2 の V H C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 3 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む V H ; および配列番号 1 0 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 1 1 の V L C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 3 2 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む V L ;

(c) 配列番号 2 2 4 の V H C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 5 の V H C D R 2 アミノ酸配

列および配列番号 3 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む V H ; および配列番号 1 3 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 1 4 の V L C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 3 3 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む V L ; または

(d) 配列番号 2 2 4 の V H C D R 1 アミノ酸配列 ; 配列番号 2 の V H C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 3 の V H C D R 3 アミノ酸配列を含む V H ; および配列番号 1 0 の V L C D R 1 アミノ酸配列、配列番号 1 1 の V L C D R 2 アミノ酸配列および配列番号 3 2 の V L C D R 3 アミノ酸配列を含む V L

を含み、

任意に、用量が約 3 0 0 m g ~ 4 0 0 m g 、例えば約 3 0 0 m g で 3 週に 1 回または約 4 0 0 m g で 4 週に 1 回である、

医薬組成物または投与製剤。

【請求項 2 1】

抗 P D - 1 抗体分子が

(a) 配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 4 2 のアミノ酸配列を含む V L ;

(b) 配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 6 6 のアミノ酸配列を含む V L ;

(d) 配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 7 0 のアミノ酸配列を含む V L ;

(d) 配列番号 5 0 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 7 0 のアミノ酸配列を含む V L ;

(e) 配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 4 6 のアミノ酸配列を含む V L ;

(f) 配列番号 5 0 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 4 6 のアミノ酸配列を含む V L ;

(g) 配列番号 5 0 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 5 4 のアミノ酸配列を含む V L ;

(h) 配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 5 4 のアミノ酸配列を含む V L ;

(i) 配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 5 8 のアミノ酸配列を含む V L ;

(j) 配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 6 2 のアミノ酸配列を含む V L ;

(k) 配列番号 5 0 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 6 6 のアミノ酸配列を含む V L ;

(l) 配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 7 4 のアミノ酸配列を含む V L ;

(m) 配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 7 8 のアミノ酸配列を含む V L ;

(n) 配列番号 8 2 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 7 0 のアミノ酸配列を含む V L ;

(o) 配列番号 8 2 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 6 6 のアミノ酸配列を含む V L ; または

(p) 配列番号 8 6 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 6 6 のアミノ酸配列を含む V L

を含む、請求項 2 0 に記載の医薬組成物または投与製剤。

【請求項 2 2】

癌の処置に使用するための、請求項 2 0 または 2 1 に記載の医薬組成物または投与製剤。

【請求項 2 3】

癌が肺癌、腎臓癌、肝臓癌、骨髄腫、前立腺癌、乳癌、結腸直腸癌、胃癌、膵臓癌、甲状腺癌、神経内分泌腫瘍(NET)、卵巣癌、卵管癌、リンパ腫、白血病、骨髄異形成症候群(MDS)またはこれら癌の転移病変から選択され、任意に

(i) 皮膚癌がメルケル細胞癌または黒色腫である；

(ii) 乳癌がトリプルネガティブ乳癌(TNBC)、HER2ネガティブ乳癌またはER+乳癌である；

(iii) 腎臓癌が腎細胞癌である、任意に腎細胞癌が明細胞腎細胞癌(CCRCC)または非明細胞腎細胞癌(nccRCC)である；

(iv) 甲状腺癌が未分化甲状腺癌(ATC)である；

(v) 神経内分泌腫瘍(NET)が非定型肺カルチノイド腫瘍または膵臓、消化器(GI)管もしくは肺におけるNETである；

(vi) 肺癌が非小細胞肺癌(NSCLC)である、任意にNSCLCが扁平上皮NSCLC、非扁平上皮NSCLCまたはNSCLC腺癌である；

(vii) 結腸直腸癌(CRC)がマイクロサテライト不安定性高結腸直腸癌(MSI高CRC)またはマイクロサテライト安定性結腸直腸癌(MSS CRC)である；

(viii) 白血病が急性骨髄性白血病(AML)である、任意に再発または難治性AMLまたはデノボAMLである；または

(ix) 骨髄異形成症候群(MDS)が高リスクMDSである、

請求項22に記載の使用のための医薬組成物または投与製剤。

#### 【請求項24】

対象における癌を処置する医薬の製造における抗PD-1抗体分子の使用であって、抗PD-1抗体分子が約200mg～500mgまたは約250mg～450mgの用量で3週に1回または4週に1回で使用するために製剤化され、

抗PD-1抗体分子が：

(a) 配列番号4のVHCDR1アミノ酸配列、配列番号5のVHCDR2アミノ酸配列および配列番号3のVHCDR3アミノ酸配列を含む重鎖可変領域(VH)；および配列番号13のVLC DR1アミノ酸配列、配列番号14のVLC DR2アミノ酸配列および配列番号33のVLC DR3アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(VL)；

(b) 配列番号1のVHCDR1アミノ酸配列；配列番号2のVHCDR2アミノ酸配列；および配列番号3のVHCDR3アミノ酸配列を含むVH；および配列番号10のVLC DR1アミノ酸配列、配列番号11のVLC DR2アミノ酸配列および配列番号32のVLC DR3アミノ酸配列を含むVL；

(c) 配列番号224のVHCDR1アミノ酸配列、配列番号5のVHCDR2アミノ酸配列および配列番号3のVHCDR3アミノ酸配列を含むVH；および配列番号13のVLC DR1アミノ酸配列、配列番号14のVLC DR2アミノ酸配列および配列番号33のVLC DR3アミノ酸配列を含むVL；または

(d) 配列番号224のVHCDR1アミノ酸配列；配列番号2のVHCDR2アミノ酸配列；および配列番号3のVHCDR3アミノ酸配列を含むVH；および配列番号10のVLC DR1アミノ酸配列、配列番号11のVLC DR2アミノ酸配列および配列番号32のVLC DR3アミノ酸配列を含むVL

を含む、抗PD-1抗体分子の使用。

#### 【請求項25】

抗PD-1抗体分子が、次のカテゴリー

(i) STINGアゴニスト、TLRアゴニスト、A2ARアンタゴニスト、腫瘍溶解性ウイルス、TIM-3モジュレーター、血管内皮細胞増殖因子受容体(VEGFR)阻害剤、c-Met阻害剤、TGF-阻害剤、IDO/TDO阻害剤、ワクチンまたは二または三特異的細胞アングジェ(engager)の1以上から選択される腫瘍抗原提示を増強する薬剤；

(ii) GITRアゴニスト、PD-L1阻害剤、IAP(Inhibitor of

A p o p t o s i s P r o t e i n ) 阻 害 剤、E G F R ( E p i d e r m a l G r o w t h F a c t o r R e c e p t o r ) の 阻 害 剤、ラパマイシンの標的 ( m T O R ) 阻 害 剤、I L - 1 5 またはそのバリエーション、C T L A - 4 阻 害 剤、C D 3 および腫瘍抗原に結合する二特異的抗体分子、C D 4 0 アゴニスト、O X 4 0 アゴニストまたは C D 2 7 アゴニストの 1 以上から選択されるエフェクター細胞応答を増強する薬剤；または ( i i i ) G I T R アゴニスト、P D - L 1、L A G - 3、T I M - 3 または C T L A - 4 の 1 以上から選択される免疫チェックポイント分子の阻害剤、C S F - 1 / 1 R 阻害剤、I L - 1 7 阻害剤、I L - 1 阻害剤、C X C R 2 阻害剤、P I 3 K または P I 3 K の阻害剤、B A F F - R 阻害剤、M A L T - 1 / B T K 阻害剤、J A K 阻害剤、C R T H 2 阻害剤、V E G F R 阻害剤、I L - 1 5 またはそのバリエーション、C T L A - 4 阻害剤、I D O / T D O 阻害剤、A 2 A R アントゴニスト、T G F - 阻害剤または P F K F B 3 阻害剤の 1 以上から選択される腫瘍免疫抑制を低減する薬剤  
の ( i ) ~ ( i i i ) からの 1、2 または全てから選択される 1 以上の治療剤と組み合わせて使用される、請求項 2 4 に記載の使用。

【請求項 2 6】

抗 P D - 1 抗体分子が、約 3 0 0 m g ~ 4 0 0 m g の用量で、例えば約 3 0 0 m g で 3 週に 1 回または約 4 0 0 m g で 4 週に 1 回の用量で使用される、請求項 2 4 または 2 5 に記載の使用。

【請求項 2 7】

抗 P D - 1 抗体分子が：

- ( a ) 配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 4 2 のアミノ酸配列を含む V L ；
- ( b ) 配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 6 6 のアミノ酸配列を含む V L ；
- ( d ) 配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 7 0 のアミノ酸配列を含む V L ；
- ( d ) 配列番号 5 0 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 7 0 のアミノ酸配列を含む V L ；
- ( e ) 配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 4 6 のアミノ酸配列を含む V L ；
- ( f ) 配列番号 5 0 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 4 6 のアミノ酸配列を含む V L ；
- ( g ) 配列番号 5 0 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 5 4 のアミノ酸配列を含む V L ；
- ( h ) 配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 5 4 のアミノ酸配列を含む V L ；
- ( i ) 配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 5 8 のアミノ酸配列を含む V L ；
- ( j ) 配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 6 2 のアミノ酸配列を含む V L ；
- ( k ) 配列番号 5 0 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 6 6 のアミノ酸配列を含む V L ；
- ( l ) 配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 7 4 のアミノ酸配列を含む V L ；
- ( m ) 配列番号 3 8 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 7 8 のアミノ酸配列を含む V L ；
- ( n ) 配列番号 8 2 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 7 0 のアミノ酸配列を含む V L ；
- ( o ) 配列番号 8 2 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 6 6 のアミノ酸配列を含む V L ；または



( p ) 配列番号 8 6 のアミノ酸配列を含む V H および配列番号 6 6 のアミノ酸配列を含む V L

を含む、請求項 2 4 - 2 6 のいずれかに記載の使用。

**【請求項 2 8】**

癌が固形腫瘍または血液癌である、請求項 2 4 - 2 7 のいずれかに記載の使用。

**【請求項 2 9】**

癌が肺癌、腎臓癌、肝臓癌、骨髄腫、前立腺癌、乳癌、結腸直腸癌 ( C R C )、胃癌、膵臓癌、甲状腺癌、神経内分泌腫瘍 ( N E T )、卵巣癌、卵管癌、リンパ腫、白血病、骨髄異形成症候群 ( M D S ) またはこれら癌の転移病変から選択される、任意に

( i ) 皮膚癌がメルケル細胞癌または黒色腫である、

( i i ) 乳癌がトリプルネガティブ乳癌 ( T N B C )、H E R 2 ネガティブ乳癌または E R + 乳癌である、

( i i i ) 腎臓癌が腎細胞癌である、任意に明細胞腎細胞癌 ( C C R C C ) または非明細胞腎細胞癌 ( n c c R C C ) である、

( i v ) 甲状腺癌が未分化甲状腺癌 ( A T C ) である、

( v ) 神経内分泌腫瘍 ( N E T ) が非定型肺カルチノイド腫瘍または膵臓、消化器 ( G I ) 管もしくは肺における N E T である、

( v i ) 肺癌が非小細胞肺癌 ( N S C L C ) である、任意に扁平上皮 N S C L C、非扁平上皮 N S C L C または N S C L C 腺癌である、

( v i i ) 結腸直腸癌 ( C R C ) がマイクロサテライト不安定性高結腸直腸癌 ( M S I 高 C R C ) またはマイクロサテライト安定性結腸直腸癌 ( M S S C R C ) である、

( v i i i ) 白血病が急性骨髄性白血病 ( A M L ) である、任意に急性骨髄性白血病 ( A M L ) が再発または難治性 A M L またはデノボ A M L である、

( i x ) 骨髄異形成症候群 ( M D S ) が高リスク M D S である、

( x ) 肝臓癌が肝細胞癌である、

( x i ) 胃癌が E B V + 胃癌である、または

( x i i ) リンパ腫が非ホジキンリンパ腫である、請求項 2 4 - 2 8 のいずれかに記載の使用。

**【請求項 3 0】**

抗 P D - 1 抗体分子が：

( i ) I A P 阻害剤；

( i i ) m T O R 阻害剤；

( i i i ) D A C 阻害剤；

( i v ) I L - 1 阻害剤；

( v ) I L - 1 7 阻害剤；

( v i ) M E K 阻害剤；または

( v i i ) E G F R 阻害剤

と組み合わせて使用される、請求項 2 4 - 2 9 のいずれかに記載の使用。

**【請求項 3 1】**

組み合わせが結腸直腸癌、肺癌または乳癌の処置に使用される、任意に肺癌が N S C L C である、または乳癌が N T B C である、請求項 3 0 に記載の使用。

**【請求項 3 2】**

( i ) 抗 P D - 1 抗体分子が、C S F - 1 / 1 R 結合剤と組み合わせて使用される、任意に組み合わせが脳腫瘍、乳癌または膵臓癌の処置に使用される、任意に脳腫瘍が多形神経膠芽腫 ( G B M ) である、または乳癌が N T B C である；

( i i ) 抗 P D - 1 抗体分子が、6 - ホスホフルクト - 2 - キナーゼ / フルクトース - 2 , 6 - ビホスファターゼ 3 ( P F K F B 3 ) の阻害剤と組み合わせて使用される、任意に組み合わせが卵巣癌、卵管癌または結腸直腸癌 ( C R C ) の処置に使用される；

( i i i ) 抗 P D - 1 抗体分子が、化学療法剤、任意にバクリタキセルと組み合わせて使

用され、任意に組み合わせが乳癌の処置に使用される、任意に乳癌がHER2ネガティブ乳癌である；

(iv) 抗PD-1抗体分子がBRAF阻害剤およびMEK阻害剤と組み合わせで投与される、任意に組み合わせが皮膚癌、任意に黒色腫の処置に使用される；

(v) 抗PD-1抗体分子がTGF-阻害剤と組み合わせで投与される；任意に組み合わせが膵臓癌、結腸直腸癌、肺癌、乳癌、肝臓癌、前立腺癌または腎臓癌の処置に使用される、任意に結腸直腸癌がマイクロサテライト安定性結腸直腸癌(MSS-CRC)である、肺癌がNSCLCである、乳癌がTNBCである、肝臓癌が肝細胞癌である、または腎臓癌が明細胞腎細胞癌である；

(vi) 抗PD-1抗体分子がPD-L1の阻害剤と組み合わせで投与される、任意に組み合わせが肺癌、乳癌、子宮癌、または甲状腺癌の処置に使用される、任意に肺癌がNSCLCである、乳癌がTNBCである、子宮癌が子宮内膜癌である、または甲状腺癌が未分化甲状腺癌である；または

(vii) 抗PD-1抗体分子がメチル化阻害剤と組み合わせで投与される、任意に組み合わせがTIM-3の阻害剤をさらに含み、任意に組み合わせが白血病または骨髄異形成症候群(MDS)の処置に使用される、任意に白血病が急性骨髄性白血病(AML)である、またはMDSが高リスクMDSである、

請求項24-31のいずれかに記載の使用。

**【請求項33】**

抗PD-1抗体分子が第二PD-1阻害剤と組み合わせで使用される、請求項24-32のいずれかに記載の使用。

**【請求項34】**

抗PD-1抗体分子がBRAF阻害剤およびMEK阻害剤と投与され、抗PD-1抗体が、約400mgの用量で4週に1回で使用され、BRAF阻害剤が、50mgから250mgの間の用量で1日に2回で使用される、およびMEK阻害剤が、1mgから3mgの間の用量で1日に1回で使用される、請求項24-33のいずれかに記載の使用。

**【請求項35】**

BRAF阻害剤が約150mgの用量で1日に2回で使用される、および/またはMEK阻害剤が約2mgの用量で1日に1回で使用される、請求項34に記載の使用。

**【請求項36】**

抗PD-1抗体分子が静脈内で使用され、および/またはBRAF阻害剤および/またはMEK阻害剤が経口的に使用される、請求項34または35に記載の使用。

**【請求項37】**

BRAF阻害剤がダブラフェニブであり、および/またはMEK阻害剤がトラメチニブである、請求項34-36のいずれかに記載の使用。

**【請求項38】**

黒色腫、任意に黒色腫がBRAF変異を有し、任意にBRAF変異がBRAF V600変異である、を処置するための請求項34-37のいずれかに記載の使用。

**【請求項39】**

抗PD-1抗体分子が約200mg～500mgまたは約250mg～450mgの用量で3週に1回または4週に1回で使用するために製剤化され、ここで抗PD-1抗体分子が、配列番号38のアミノ酸配列を含むVHおよび配列番号54のアミノ酸配列を含むVLを含む、対象における癌を処置する医薬の製造における抗PD-1抗体分子の使用。

**【請求項40】**

抗PD-1抗体分子が約200mg～500mgまたは約250mg～450mgの用量で3週に1回または4週に1回で使用するために製剤化され、ここで抗PD-1抗体分子が、配列番号38のアミノ酸配列を含むVHおよび配列番号7

0のアミノ酸配列を含むV Lを含む、

対象における癌を処置する医薬の製造における抗P D - 1抗体分子の使用。

**【請求項41】**

抗P D - 1抗体分子が約200mg～500mgまたは約250mg～450mgの用量で3週に1回または4週に1回で使用するために製剤化され、

ここで抗P D - 1抗体分子が、配列番号91のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号56のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、

対象における癌を処置する医薬の製造における抗P D - 1抗体分子の使用。

**【請求項42】**

抗P D - 1抗体分子が約200mg～500mgまたは約250mg～450mgの用量で3週に1回または4週に1回で使用するために製剤化され、

ここで抗P D - 1抗体分子が、配列番号91のアミノ酸配列を含む重鎖および配列番号72のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、

対象における癌を処置する医薬の製造における抗P D - 1抗体分子の使用。