

【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 0 7 K	16/30	(2006.01)
C 1 2 N	15/13	(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)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/06	(2006.01)
A 6 1 K	31/337	(2006.01)
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)
A 6 1 K	31/4045	(2006.01)
A 6 1 K	31/55	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)

【F I】

C 0 7 K	16/30	Z N A
C 1 2 N	15/13	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	39/395	E
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	45/06	
A 6 1 K	31/337	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/4045	
A 6 1 K	31/55	
C 1 2 P	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(V H)；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(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V L；

(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V H；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V L；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V H；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V L

を含む、抗P D - 1抗体分子。

【請求項2】

抗P D - 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エ(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またはそのバリアント、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

(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 - 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またはそのバリアント、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P D - 1抗体分子を約300m g～400m g、例えば、約300m gの用量で3週に1回使用する、または約400m g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P D - 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 VH および配列番号 70 のアミノ酸配列を含む VL ;

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

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

(g) 配列番号 50 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 ;

(h) 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 ;

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

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

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

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

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

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

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

(p) 配列番号 86 のアミノ酸配列を含む VH および配列番号 66 のアミノ酸配列を含む VL ;

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(CRC)、胃癌、脾臓癌、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、

(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、任意に明細胞腎細胞癌(CCRC)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胰臓、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) 白血病が急性骨髓性白血病(AML)である、任意に急性骨髓性白血病(AML)が再発または難治性AMLまたはデノボAMLである、

(ix) 骨髄異形成症候群(MDS)が高リスクMDS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 - 17 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 - ピホスファターゼ 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髄異形成症候群 (M D S) の処置に使用される、任意に白血病が急性骨髓性白血病 (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 400 mg の用量で 4 週に 1 回で使用され、

B R A F 阻害剤が、50 mg から 250 mg 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 mg で 3 週に 1 回または約 4 0 0 mg 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 ;

(c) 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、脾臓癌、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(ccRCC)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脾臓、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) 白血病が急性骨髓性白血病(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VLCDR1アミノ酸配列、配列番号14のVLCDR2アミノ酸配列および配列番号33のVLCDR3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VLCDR1アミノ酸配列、配列番号11のVLCDR2アミノ酸配列および配列番号32のVLCDR3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VLCDR1アミノ酸配列、配列番号14のVLCDR2アミノ酸配列および配列番号33のVLCDR3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VLCDR1アミノ酸配列、配列番号11のVLCDR2アミノ酸配列および配列番号32のVLCDR3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ガジェ(en gage r)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

Apoptosis Protein) 阻害剤、EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) の阻害剤、ラバマイシンの標的(mTOR)阻害剤、IL-15 またはそのバリアント、CTLA-4 阻害剤、CD3 および腫瘍抗原に結合する二特異的抗体分子、CD40 アゴニスト、OX40 アゴニストまたは CD27 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) GITR アゴニスト、PD-L1、LAG-3、TIM-3 または CTLA-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、CSF-1 / 1R 阻害剤、IL-17 阻害剤、IL-1 阻害剤、CXCR2 阻害剤、PI3K または PI3K の阻害剤、BAFF-R 阻害剤、MALT-1 / BTK 阻害剤、JAK 阻害剤、CRT H2 阻害剤、VEGFR 阻害剤、IL-15 またはそのバリアント、CTLA-4 阻害剤、IDO/TDO 阻害剤、A2AR アンタゴニスト、TGF- 阻害剤または PFKFB3 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 24 に記載の使用。

【請求項 26】

抗 PD-1 抗体分子が、約 300mg ~ 400mg の用量で、例えば約 300mg で 3 週に 1 回または約 400mg で 4 週に 1 回の用量で使用される、請求項 24 または 25 に記載の使用。

【請求項 27】

抗 PD-1 抗体分子が：

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

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

(d) 配列番号 38 のアミノ酸配列を含む VH および配列番号 70 のアミノ酸配列を含む VL；

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

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

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

(g) 配列番号 50 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；

(h) 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；

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

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

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

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

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

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

(o) 配列番号 82 のアミノ酸配列を含む VH および配列番号 66 のアミノ酸配列を含む VL；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、
膀胱癌、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
髓異形成症候群 (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 膀胱、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 急性骨髓性白血病 (A M L) である、任意に 急性骨髓性白血病 (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) 骨髓異形成症候群 (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 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 膀胱癌 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 - ピホスファターゼ 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、任意に黑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髄異形成症候群(M D S)の処置に使用される、任意に白血病が急性骨髓性白血病(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 2 4 - 3 1 のいずれかに記載の使用。

【請求項 3 3】

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 2 4 - 3 2 のいずれかに記載の使用。

【請求項 3 4】

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 回で使用される、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 2 4 - 3 3 のいずれかに記載の使用。

【請求項 3 5】

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 3 4 に記載の使用。

【請求項 3 6】

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 3 4 または 3 5 に記載の使用。

【請求項 3 7】

B R A F 阻害剤がダラフルフェニブであり、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 3 4 - 3 6 のいずれかに記載の使用。

【請求項 3 8】

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 3 4 - 3 7 のいずれかに記載の使用。

【請求項 3 9】

抗 P D - 1 抗体分子が約 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 回で使用するために製剤化され、

ここで抗 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、

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 4 0】

抗 P D - 1 抗体分子が約 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 回で使用するために製剤化され、

ここで抗 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 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 4 1】

抗 PD - 1 抗体分子が約 200 mg ~ 500 mg または約 250 mg ~ 450 mg 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 91 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、

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 4 2】

抗 PD - 1 抗体分子が約 200 mg ~ 500 mg または約 250 mg ~ 450 mg 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 91 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、

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。