

【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 2 月 18 日 (2021.2.18)

【公表番号】特表 2020-503364 (P2020-503364A)

【公表日】令和 2 年 1 月 30 日 (2020.1.30)

【年通号数】公開・登録公報 2020-004

【出願番号】特願 2019-537099 (P2019-537099)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/04	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	35/04	(2006.01)
A 6 1 K	45/06	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	48/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/70	(2006.01)
A 6 1 K	38/02	(2006.01)
A 6 1 K	31/7088	(2006.01)
A 6 1 K	31/454	(2006.01)
A 6 1 K	31/496	(2006.01)
A 6 1 K	31/55	(2006.01)
A 6 1 K	31/5025	(2006.01)
A 6 1 K	31/4184	(2006.01)
C 1 2 N	15/113	(2010.01)
C 0 7 K	16/28	(2006.01)
C 1 2 N	15/13	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	43/00	1 0 7
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/04	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	35/04	
A 6 1 K	45/06	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	48/00	
A 6 1 K	31/70	
A 6 1 K	38/02	
A 6 1 K	31/7088	
A 6 1 K	31/454	
A 6 1 K	31/496	
A 6 1 K	31/55	
A 6 1 K	31/5025	
A 6 1 K	31/4184	

C 1 2 N 15/113 1 4 0 Z  
 C 1 2 N 15/113 Z N A Z  
 C 0 7 K 16/28  
 C 1 2 N 15/13  
 C 1 2 P 21/08

## 【手続補正書】

【提出日】令和3年1月7日(2021.1.7)

## 【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】

ヒトにおけるがんの処置における使用のための、T細胞免疫グロブリンおよびムチンタンパク質3(TIM-3)結合剤を含む組成物であって、該TIM-3結合剤が、約100mg～約1500mgのフラット用量で投与されることを特徴とする、組成物。

## 【請求項 2】

前記TIM-3結合剤が、約100mg、300mgまたは900mgのフラット用量で投与されることを特徴とする、請求項1に記載の組成物。

## 【請求項 3】

前記TIM-3結合剤が、3週間に一回(Q3W)投与されることを特徴とする、請求項1または請求項2に記載の組成物。

## 【請求項 4】

前記TIM-3結合剤が、3週間に一回(Q3W)約300mgの用量で投与されることを特徴とする、請求項3に記載の組成物。

## 【請求項 5】

前記TIM-3結合剤が、抗体、抗体結合体、またはその抗原結合断片である、請求項1～4のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 6】

前記TIM-3結合剤が、配列番号21(HCDR1)、配列番号22(HCDR2)および配列番号23(HCDR3)の三つのCDR配列を含む重鎖可変領域と、配列番号24(LCDR1)、配列番号25(LCDR2)および配列番号26(LCDR3)の三つのCDR配列を含む軽鎖可変領域とを含む、請求項1～5のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 7】

前記TIM-3結合剤が、配列番号1または配列番号7と少なくとも約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変ドメイン、および/または配列番号2または配列番号8と少なくとも約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変ドメインを含む、請求項6に記載の組成物。

## 【請求項 8】

前記TIM-3結合剤が、免疫グロブリンG4(IgG4)ヒト化モノクローナル抗体である、請求項7に記載の組成物。

## 【請求項 9】

前記TIM-3結合剤が、配列番号3と少なくとも約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖、および/または配列番号4と少なくとも約9

0 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %または100 %の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖を含む、請求項7または請求項8に記載の組成物。

【請求項10】

前記組成物が、静脈内に、必要に応じて、静脈内注入によって投与されることを特徴とする、請求項1～9のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項11】

前記がんが、固形腫瘍、必要に応じて進行期の固形腫瘍である、請求項1～10のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項12】

前記がんが、

i . 高い腫瘍遺伝子変異量 ( T M B ) を伴うがん；

i i . マイクロサテライト安定性 ( M S S ) であるがん；

i i i . マイクロサテライト不安定性により特徴づけられるがん；

i v . 高頻度マイクロサテライト不安定性状態 ( M S I - H ) を有するがん；

v . 低頻度マイクロサテライト不安定性状態 ( M S I - L ) を有するがん；

v i . 高 T M B 及び M S I - H を伴うがん；

v i i . 高 T M B 及び M S I - L または M S S を伴うがん；

v i i i . 不完全な D N A ミスマッチ修復システムを有するがん；

i x . D N A ミスマッチ修復遺伝子における欠陥を有するがん；

x . 超変異性がん；

x i . ポリメラーゼデルタ ( P O L D ) における変異を含むがん；

x i i . ポリメラーゼイプシロン ( P O L E ) における変異を含むがん；

x i i i . 相同組換え修復異常 / 相同修復異常 ( H R D ) を有するがん；

x i v . 腺がん、子宮内膜がん、乳がん、卵巣がん、子宮頸がん、ファロピウス管がん、精巣がん、原発性腹膜がん、結腸がん、結腸直腸がん、胃がん、小腸がん、肛門の扁平上皮がん、陰茎の扁平上皮がん、子宮頸部の扁平上皮がん、膣の扁平上皮がん、外陰部の扁平上皮がん、軟部組織肉腫、黒色腫、腎細胞がん、肺がん、非小細胞肺がん、肺の腺がん、肺の扁平上皮がん、胃がん、膀胱がん、胆嚢がん、肝臓がん、甲状腺がん、喉頭がん、唾液腺がん、食道がん、頭頸部がん、頭頸部の扁平上皮がん、前立腺がん、膵臓のがん、中皮腫、メルケル細胞がん、肉腫、神経膠芽腫、血液がん、多発性骨髄腫、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫 / 原発性縦隔B細胞リンパ腫、慢性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、非ホジキンリンパ腫、神経芽細胞腫、C N S 腫瘍、びまん性内在性橋膠腫 ( D I P G )、ユーイング肉腫、胎児性横紋筋肉腫、骨肉腫、またはウィルムス腫瘍；または

x v . M S S もしくは M S I - L である、マイクロサテライト不安定性により特徴づけられる、M S I - H である、高 T M B を有する、高 T M B を有しかつ M S S もしくは M S I - L である、高 T M B を有しかつ M S I - H である、不完全な D N A ミスマッチ修復システムを有する、D N A ミスマッチ修復遺伝子における欠陥を有する、超変異性がんである、H R D がんである、ポリメラーゼデルタ ( P O L D ) における変異を含む、またはポリメラーゼイプシロン ( P O L E ) における変異を含む、x i v . のがんである、請求項1～11のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項13】

前記ヒトが、免疫チェックポイント阻害剤またはポリ ( A D P - リボース ) ポリメラーゼ ( P A R P ) を阻害する薬剤を投与されたか、または投与されることを特徴とする、請求項1～12のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項14】

前記ヒトが、P D - 1 阻害剤を用いた処置に対し抵抗性または難治性である、請求項1～13のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項15】

前記ヒトが、過去に一つ以上の異なるがんモダリティー、必要に応じて、手術、放射線療法、化学療法、または免疫療法のうちの一つ以上を用いて処置されたことがある、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0126

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0126】

本開示は、一部の実施形態において、選択されたがん患者集団におけるがんの処置で使用するための併用療法であって、抗TIM-3抗体薬剤及びPD-1結合剤を投与することを含む、併用療法を提供する。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

T細胞免疫グロブリン及びムチンタンパク質3 (TIM-3) 阻害に応答性を有する対象における障害を処置する方法であって、治療有効用量の、TIM-3シグナリングを阻害可能な薬剤を投与することを含み、前記治療有効用量が、約1、3、もしくは10 mg / kg ; 約100 ~ 1500 mg の間のフラット用量 ; 約100 mg のフラット用量 ; 約200 mg のフラット用量 ; 約300 mg のフラット用量 ; 約400 mg のフラット用量 ; 約500 mg のフラット用量 ; 約600 mg のフラット用量 ; 約700 mg のフラット用量 ; 約800 mg のフラット用量 ; 約900 mg のフラット用量 ; 約1000 mg のフラット用量 ; 約1100 mg のフラット用量 ; 約1200 mg のフラット用量 ; 約1300 mg のフラット用量 ; 約1400 mg のフラット用量 ; 約1500 mg のフラット用量 ; 約1 mg / kg ; 約3 mg / kg ; または約10 mg / kg である、方法。

(項目2)

T細胞免疫グロブリン及びムチンタンパク質3 (TIM-3) 阻害に応答性を有する対象におけるT細胞活性化またはT細胞エフェクター機能を増大させる方法であって、治療有効用量の、TIM-3シグナリングを阻害可能な薬剤を投与することを含み、前記治療有効用量が、約1、3、もしくは10 mg / kg ; 約100 ~ 1500 mg の間のフラット用量 ; 約100 mg のフラット用量 ; 約200 mg のフラット用量 ; 約300 mg のフラット用量 ; 約400 mg のフラット用量 ; 約500 mg のフラット用量 ; 約600 mg のフラット用量 ; 約700 mg のフラット用量 ; 約800 mg のフラット用量 ; 約900 mg のフラット用量 ; 約1000 mg のフラット用量 ; 約1100 mg のフラット用量 ; 約1200 mg のフラット用量 ; 約1300 mg のフラット用量 ; 約1400 mg のフラット用量 ; 約1500 mg のフラット用量 ; 約1 mg / kg ; 約3 mg / kg ; または約10 mg / kg である、方法。

(項目3)

T細胞免疫グロブリン及びムチンタンパク質3 (TIM-3) 阻害に応答性を有する対象における腫瘍を低減するまたは腫瘍細胞成長を阻害する方法であって、治療有効用量の、TIM-3シグナリングを阻害可能な薬剤を投与することを含み、前記治療有効用量が、約1、3、もしくは10 mg / kg ; 約100 ~ 1500 mg の間のフラット用量 ; 約100 mg のフラット用量 ; 約200 mg のフラット用量 ; 約300 mg のフラット用量 ; 約400 mg のフラット用量 ; 約500 mg のフラット用量 ; 約600 mg のフラット用量 ; 約700 mg のフラット用量 ; 約800 mg のフラット用量 ; 約900 mg のフラット用量 ; 約1000 mg のフラット用量 ; 約1100 mg のフラット用量 ; 約1200 mg のフラット用量 ; 約1300 mg のフラット用量 ; 約1400 mg のフラット用量 ; 約1500 mg のフラット用量 ; 約1 mg / kg ; 約3 mg / kg ; または約10 mg / kg である、方法。

( 項目 4 )

T 細胞免疫グロブリン及びムチンタンパク質 3 ( T I M - 3 ) 阻害に応答性を有する対象における免疫応答を誘導する方法であって、治療有効用量の、T I M - 3 シグナリングを阻害可能な薬剤を投与することを含み、前記治療有効用量が、約 1、3、もしくは 1 0 m g / k g ; 約 1 0 0 ~ 1 5 0 0 m g の間のフラット用量; 約 1 0 0 m g のフラット用量; 約 2 0 0 m g のフラット用量; 約 3 0 0 m g のフラット用量; 約 4 0 0 m g のフラット用量; 約 5 0 0 m g のフラット用量; 約 6 0 0 m g のフラット用量; 約 7 0 0 m g のフラット用量; 約 8 0 0 m g のフラット用量; 約 9 0 0 m g のフラット用量; 約 1 0 0 0 m g のフラット用量; 約 1 1 0 0 m g のフラット用量; 約 1 2 0 0 m g のフラット用量; 約 1 3 0 0 m g のフラット用量; 約 1 4 0 0 m g のフラット用量; 約 1 5 0 0 m g のフラット用量; 約 1 m g / k g ; 約 3 m g / k g ; または約 1 0 m g / k g である、方法。

( 項目 5 )

T 細胞免疫グロブリン及びムチンタンパク質 3 ( T I M - 3 ) 阻害に応答性を有する対象における免疫応答を強化するまたは免疫細胞活性を増大させる方法であって、治療有効用量の、T I M - 3 シグナリングを阻害可能な薬剤を投与することを含み、前記治療有効用量が、約 1、3、もしくは 1 0 m g / k g ; 約 1 0 0 ~ 1 5 0 0 m g の間のフラット用量; 約 1 0 0 m g のフラット用量; 約 2 0 0 m g のフラット用量; 約 3 0 0 m g のフラット用量; 約 4 0 0 m g のフラット用量; 約 5 0 0 m g のフラット用量; 約 6 0 0 m g のフラット用量; 約 7 0 0 m g のフラット用量; 約 8 0 0 m g のフラット用量; 約 9 0 0 m g のフラット用量; 約 1 0 0 0 m g のフラット用量; 約 1 1 0 0 m g のフラット用量; 約 1 2 0 0 m g のフラット用量; 約 1 3 0 0 m g のフラット用量; 約 1 4 0 0 m g のフラット用量; 約 1 5 0 0 m g のフラット用量; 約 1 m g / k g ; 約 3 m g / k g ; または約 1 0 m g / k g である、方法。

( 項目 6 )

前記免疫応答が、液性または細胞媒介免疫応答である、項目 5 に記載の方法。

( 項目 7 )

前記免疫応答が C D 4 または C D 8 T 細胞応答である、項目 6 に記載の方法。

( 項目 8 )

前記免疫応答が B 細胞応答である、項目 6 に記載の方法。

( 項目 9 )

前記治療有効用量が約 1 m g / k g である、項目 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 0 )

前記治療有効用量が約 3 m g / k g である、項目 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 1 )

前記治療有効用量が約 1 0 m g / k g である、項目 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 2 )

前記治療有効用量が約 1 0 0 m g のフラット用量である、項目 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 3 )

前記治療有効用量が約 2 0 0 m g のフラット用量である、項目 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 4 )

前記治療有効用量が約 3 0 0 m g のフラット用量である、項目 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 5 )

前記治療有効用量が約 4 0 0 m g のフラット用量である、項目 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 6 )

前記治療有効用量が約 5 0 0 m g のフラット用量である、項目 1 ~ 8 のいずれか一項に

記載の方法。

(項目17)

前記治療有効用量が約600mgのフラット用量である、項目1～8のいずれか一項に記載の方法。

(項目18)

前記治療有効用量が約700mgのフラット用量である、項目1～8のいずれか一項に記載の方法。

(項目19)

前記治療有効用量が約800mgのフラット用量である、項目1～8のいずれか一項に記載の方法。

(項目20)

前記治療有効用量が約900mgのフラット用量である、項目1～8のいずれか一項に記載の方法。

(項目21)

前記治療有効用量が約1000mgのフラット用量である、項目1～8のいずれか一項に記載の方法。

(項目22)

前記治療有効用量が約1100mgのフラット用量である、項目1～8のいずれか一項に記載の方法。

(項目23)

前記治療有効用量が約1200mgのフラット用量である、項目1～8のいずれか一項に記載の方法。

(項目24)

前記治療有効用量が約1300mgのフラット用量である、項目1～8のいずれか一項に記載の方法。

(項目25)

前記治療有効用量が約1400mgのフラット用量である、項目1～8のいずれか一項に記載の方法。

(項目26)

前記治療有効用量が約1500mgのフラット用量である、項目1～8のいずれか一項に記載の方法。

(項目27)

前記薬剤が、1週間に一回、2週間に一回、3週間に一回、4週間に一回、5週間に一回、または6週間に一回の投与間隔にて投与される、項目1～26のいずれか一項に記載の方法。

(項目28)

前記薬剤が3週間に一回の投与間隔にて投与される、項目27に記載の方法。

(項目29)

前記治療有効用量が、約100mg、300mg、500mg、または900mgのフラット用量である、項目28に記載の方法。

(項目30)

前記薬剤が、臨床的利益を達成するのに十分な期間の間投与される、項目1～29のいずれか一項に記載の方法。

(項目31)

前記臨床的利益が、安定病態(「SD」)、部分奏効(「PR」)、及び/または完全奏効(「CR」)である、項目30に記載の方法。

(項目32)

前記PRまたはCRが、固形がんの治療効果判定基準(RECIST)に従って決定される、項目31に記載の方法。

(項目33)

前記薬剤が、臨床的利益を維持するためにより長い期間の間投与される、項目30～32のいずれか一項に記載の方法。

(項目34)

前記薬剤が、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20週間、またはそれ以上の期間の間投与される、項目1～33のいずれか一項に記載の方法。

(項目35)

前記障害がT細胞機能不全障害である、項目1～34のいずれか一項に記載の方法。

(項目36)

前記障害ががんである、項目1～35のいずれか一項に記載の方法。

(項目37)

前記がんが：

i) 高い腫瘍遺伝子変異量(TMB)を伴うがん、

ii) マイクロサテライト安定性(MSS)であるがん、

iii) マイクロサテライト不安定性により特徴づけられるがん、

iv) 高頻度マイクロサテライト不安定性状態(MSI-H)を有するがん、

v) 低頻度マイクロサテライト不安定性状態(MSI-L)を有するがん、

vi) 高TMB及びMSI-Hを伴うがん、

vii) 高TMB及びMSI-LまたはMSSを伴うがん、

viii) 不完全なDNAミスマッチ修復システムを有するがん、

ix) DNAミスマッチ修復遺伝子における欠陥を有するがん、

x) 超変異性がん、

xi) ポリメラーゼデルタ(POLD)における変異を含むがん、

xii) ポリメラーゼイプシロン(POLE)における変異を含むがん、

xiii) 相同組換え修復異常/相同修復異常(HRD)を有するがん、

xiv) 腺がん、子宮内膜がん、乳がん、卵巣がん、子宮頸がん、ファロピウス管がん、精巣がん、原発性腹膜がん、結腸がん、結腸直腸がん、胃がん、小腸がん、肛門の扁平上皮がん、陰茎の扁平上皮がん、子宮頸部の扁平上皮がん、膣の扁平上皮がん、外陰部の扁平上皮がん、軟部組織肉腫、黒色腫、腎細胞がん、肺がん、非小細胞肺がん、肺の腺がん、肺の扁平上皮がん、胃がん、膀胱がん、胆嚢がん、肝臓がん、甲状腺がん、喉頭がん、唾液腺がん、食道がん、頭頸部がん、頭頸部の扁平上皮がん、前立腺がん、膵臓のがん、中皮腫、メルケル細胞がん、肉腫、神経膠芽腫、血液がん、多発性骨髄腫、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫/原発性縦隔B細胞リンパ腫、慢性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、非ホジキンリンパ腫、神経芽細胞腫、中枢神経系腫瘍、びまん性内在性橋膠腫(DIPG)、ユーイング肉腫、胎児性横紋筋肉腫、骨肉腫、もしくはウィルムス腫瘍、または

xiii) xiv) のがんであって、MSSもしくはMSI-Lである、マイクロサテライト不安定性により特徴づけられる、MSI-Hである、高TMBを有す、高TMBを有しかつMSSもしくはMSI-Lである、高TMBを有しかつMSI-Hである、不完全なDNAミスマッチ修復システムを有する、DNAミスマッチ修復遺伝子における欠陥を有する、超変異性がんである、HRDがんである、ポリメラーゼデルタ(POLD)における変異を含む、またはポリメラーゼイプシロン(POLE)における変異を含むがん、のいずれかである、項目36に記載の方法。

(項目38)

前記がんが、相同組換え修復異常/相同修復異常(HRD)を有するがんである、項目36に記載の方法。

(項目39)

前記がんが子宮内膜がんであり、任意選択でMSI-HまたはMSS/MSI-Lの子宮内膜がんである、項目35に記載の方法。

(項目40)

前記がんが、P O L EまたはP O L Dにおける変異を含むM S I - Hがんであり、任意選択でP O L EまたはP O L Dにおける変異を含むM S I - H非子宮内膜がんである、項目35に記載の方法。

(項目41)

前記がんが、乳がんであり、任意選択でトリプルネガティブ乳がん(T N B C)である、項目35に記載の方法。

(項目42)

前記がんが、卵巣がんであり、任意選択で上皮性卵巣がんである、項目35に記載の方法。

(項目43)

前記がんが、肺がんであり、任意選択で非小細胞肺がんである、項目35に記載の方法。

(項目44)

前記がんが黒色腫である、項目35に記載の方法。

(項目45)

前記がんが結腸直腸がんである、項目35に記載の方法。

(項目46)

前記がんが、肛門の扁平上皮がん、陰茎の扁平上皮がん、子宮頸部の扁平上皮がん、膣の扁平上皮がん、または外陰部の扁平上皮がんである、項目35に記載の方法。

(項目47)

前記がんが急性骨髄性白血病である、項目35に記載の方法。

(項目48)

前記がんが急性リンパ芽球性白血病である、項目35に記載の方法。

(項目49)

前記がんが非ホジキンリンパ腫である、項目35に記載の方法。

(項目50)

前記がんがホジキンリンパ腫である、項目35に記載の方法。

(項目51)

前記がんが神経芽細胞腫である、項目35に記載の方法。

(項目52)

前記がんが中枢神経系腫瘍である、項目35に記載の方法。

(項目53)

前記がんがびまん性内在性橋膠腫(D I P G)である、項目35に記載の方法。

(項目54)

前記がんがユーイング肉腫である、項目35に記載の方法。

(項目55)

前記がんが胎児性横紋筋肉腫である、項目35に記載の方法。

(項目56)

前記がんが骨肉腫である、項目35に記載の方法。

(項目57)

前記がんがウィルムス腫瘍である、項目35に記載の方法。

(項目58)

前記がんが軟部組織肉腫である、項目35に記載の方法。

(項目59)

前記がんが平滑筋肉腫である、項目48に記載の方法。

(項目60)

前記対象が、免疫チェックポイント阻害剤をさらに投与されたか、または今後投与され、その結果、前記哺乳類が前記薬剤及び前記免疫チェックポイント阻害剤を受ける、項目1～59のいずれか一項に記載の方法。

(項目61)



一種、二種、または三種の免疫チェックポイント阻害剤を投与することを含む、項目 60 に記載の方法。

(項目 62)

前記免疫チェックポイント阻害剤が、プログラム細胞死タンパク質 1 (PD-1) シグナリング、細胞傷害性 T リンパ球関連タンパク質 4 (CTLA-4)、リンパ球活性化遺伝子 3 (LAG-3)、T 細胞免疫グロブリン及び ITIM ドメイン (TIGIT)、インドールアミン 2,3-ジオキシゲナーゼ (IDO)、またはコロニー刺激因子 1 受容体 (CSF1R) を阻害する薬剤である、項目 60 または 61 に記載の方法。

(項目 63)

前記免疫チェックポイント阻害剤が PD-1 阻害剤である、項目 62 に記載の方法。

(項目 64)

前記 PD-1 阻害剤が、小分子、核酸、ポリペプチド (例えば、抗体)、炭水化物、脂質、金属、毒素、または PD-1 結合剤である、項目 63 に記載の方法。

(項目 65)

前記 PD-1 阻害剤が PD-1 結合剤である、項目 63 または 64 に記載の方法。

(項目 66)

前記 PD-1 結合剤が、抗体、抗体結合体、またはその抗原結合断片である、項目 65 に記載の方法。

(項目 67)

前記 PD-1 阻害剤が、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、PDR-001、チスレリズマブ (BGB-A317)、セミプリマブ (REGN2810)、LY-3300054、JNJ-63723283、MGA012、BI-754091、IBI-308、カムレリズマブ (HR-301210)、BCD-100、JS-001、CX-072、AMP-514 / MEDI-0680、AGEN-2034、CS1001、TSR-042、Sym-021、PF-06801591、LZM009、KN-035、AB122、ゲノリムズマブ (CBT-501)、AK104、もしくは GLS-010、またはこれらの誘導体である、項目 66 に記載の方法。

(項目 68)

前記 PD-1 阻害剤が PD-L1 / L2 結合剤である、項目 63 または 64 に記載の方法。

(項目 69)

前記 PD-L1 / L2 結合剤が、抗体、抗体結合体、またはその抗原結合断片である、項目 68 に記載の方法。

(項目 70)

前記 PD-L1 / L2 結合剤が、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、BGB-A333、SHR-1316、FAZ-053、CK-301、もしくは PD-L1 ミラモレキュール、またはこれらの誘導体である、項目 69 に記載の方法。

(項目 71)

前記 PD-1 結合剤が、配列番号 13 を含む重鎖及び配列番号 14 の軽鎖を含む抗 PD-1 抗体である、項目 63 ~ 65 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 72)

PD-1 阻害剤が、前記対象に、定期的に約 500 mg または 1000 mg の用量にて投与される、項目 63 ~ 71 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 73)

前記 PD-1 阻害剤が、前記対象に、定期的に約 500 mg の用量にて投与される、項目 72 に記載の方法。

(項目 74)

前記 PD-1 阻害剤が、前記対象に、3 週間に一回投与される、項目 72 または 73 に記載の方法。

(項目 75)

前記 P D - 1 阻害剤が、2、3、4、5、6 サイクルまたはそれ以上のサイクルの間投与される、項目 7 1 ~ 7 4 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 7 6 )

前記 P D - 1 阻害剤が、3、4、または 5 サイクルの間投与される、項目 7 5 に記載の方法。

( 項目 7 7 )

前記 P D - 1 阻害剤が、前記対象に、定期的に約 1 0 0 0 m g の用量にて投与される、項目 7 2 に記載の方法。

( 項目 7 8 )

前記 P D - 1 阻害剤が、前記対象に、6 週間に一回以上投与される、項目 7 2 または 7 7 に記載の方法。

( 項目 7 9 )

前記 P D - 1 阻害剤が、前記対象に、6 週間に一回投与される、項目 7 8 に記載の方法。

( 項目 8 0 )

前記 P D - 1 阻害剤が、約 5 0 0 m g の第一用量にて 3 週間に一回、3、4、または 5 サイクルの間投与され、次に約 1 0 0 0 m g の第二用量にて 6 週間に一回以上投与される、項目 7 8 に記載の方法。

( 項目 8 1 )

前記 P D - 1 阻害剤が、約 5 0 0 m g の第一用量にて 3 週間に一回、3、4、または 5 サイクルの間投与され、次に約 1 0 0 0 m g の第二用量にて 6 週間に一回投与される、項目 8 0 に記載の方法。

( 項目 8 2 )

前記 P D - 1 阻害剤が、約 5 0 0 m g の第一用量にて 3 週間に一回、3 サイクルの間投与され、次に約 1 0 0 0 m g の第二用量にて 6 週間に一回以上投与される、項目 8 0 に記載の方法。

( 項目 8 3 )

前記 P D - 1 阻害剤が、約 5 0 0 m g の第一用量にて 3 週間に一回、4 サイクルの間投与され、次に約 1 0 0 0 m g の第二用量にて 6 週間に一回以上投与される、項目 8 0 に記載の方法。

( 項目 8 4 )

前記 P D - 1 阻害剤が、約 5 0 0 m g の第一用量にて 3 週間に一回、5 サイクルの間投与され、次に約 1 0 0 0 m g の第二用量にて 6 週間に一回以上投与される、項目 8 0 に記載の方法。

( 項目 8 5 )

前記 1 0 0 0 m g の第二用量が 6 週間に一回投与される、項目 8 2 ~ 7 4 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 8 6 )

前記免疫チェックポイント阻害剤が C T L A - 4 阻害剤である、項目 6 0 または 6 1 に記載の方法。

( 項目 8 7 )

前記 C T L A - 4 阻害剤が、小分子、核酸、ポリペプチド（例えば、抗体）、炭水化物、脂質、金属、毒素、または C T L A - 4 結合剤である、項目 8 6 に記載の方法。

( 項目 8 8 )

前記 C T L A - 4 阻害剤が C T L A - 4 結合剤である、項目 8 7 に記載の方法。

( 項目 8 9 )

前記 C T L A - 4 結合剤が、抗体、抗体結合体、またはその抗原結合断片である、項目 8 8 に記載の方法。

( 項目 9 0 )

前記免疫チェックポイント阻害剤が L A G - 3 阻害剤である、項目 6 0 または 6 1 に記

載の方法。

( 項目 9 1 )

前記 L A G - 3 阻害剤が、小分子、核酸、ポリペプチド（例えば、抗体）、炭水化物、脂質、金属、毒素、または L A G - 3 結合剤である、項目 9 0 に記載の方法。

( 項目 9 2 )

前記 L A G - 3 阻害剤が L A G - 3 結合剤である、項目 9 1 に記載の方法。

( 項目 9 3 )

前記 L A G - 3 結合剤が、抗体、抗体結合体、またはその抗原結合断片である、項目 9 2 に記載の方法。

( 項目 9 4 )

前記免疫チェックポイント阻害剤が T I G I T 阻害剤である、項目 6 0 または 6 1 に記載の方法。

( 項目 9 5 )

前記 T I G I T 阻害剤が、小分子、核酸、ポリペプチド（例えば、抗体）、炭水化物、脂質、金属、毒素、または T I G I T 結合剤である、項目 9 4 に記載の方法。

( 項目 9 6 )

前記 T I G I T 阻害剤が T I G I T 結合剤である、項目 9 5 に記載の方法。

( 項目 9 7 )

前記 T I G I T 結合剤が、抗体、抗体結合体、またはその抗原結合断片である、項目 9 6 に記載の方法。

( 項目 9 8 )

前記免疫チェックポイント阻害剤が I D O 阻害剤である、項目 6 0 または 6 1 に記載の方法。

( 項目 9 9 )

前記 I D O 阻害剤が、小分子、核酸、ポリペプチド（例えば、抗体）、炭水化物、脂質、金属、毒素、または I D O 結合剤である、項目 9 8 に記載の方法。

( 項目 1 0 0 )

前記 I D O 阻害剤が小分子である、項目 9 9 に記載の方法。

( 項目 1 0 1 )

前記 I D O 阻害剤が、I D O 結合剤であり、任意選択で抗体、抗体結合体、またはその抗原結合断片である I D O 結合剤である、項目 9 9 に記載の方法。

( 項目 1 0 2 )

前記免疫チェックポイント阻害剤が C S F 1 R 阻害剤である、項目 6 0 または 6 1 に記載の方法。

( 項目 1 0 3 )

前記 C S F 1 R 阻害剤が、小分子、核酸、ポリペプチド（例えば、抗体）、炭水化物、脂質、金属、毒素、または I D O 結合剤である、項目 1 0 2 に記載の方法。

( 項目 1 0 4 )

前記 C S F 1 R 阻害剤が小分子である、項目 1 0 3 に記載の方法。

( 項目 1 0 5 )

前記 C S F 1 R 阻害剤が、C S F 1 R 結合剤であり、任意選択で抗体、抗体結合体、またはその抗原結合断片である C S F 1 R 結合剤である、項目 1 0 3 に記載の方法。

( 項目 1 0 6 )

免疫チェックポイント阻害剤のうちの少なくとも二つを投与することを含む、項目 6 0 ~ 1 0 5 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 0 7 )

第三のチェックポイント阻害剤を投与することをさらに含む、項目 1 0 6 に記載の方法

。

( 項目 1 0 8 )

前記対象が、前記薬剤、P D - 1 阻害剤、及び L A G - 3 阻害剤の各々を用いた処置を

受けて、その結果前記対象が三つ全てを受ける、項目 1 0 6 または 1 0 7 に記載の方法。

(項目 1 0 9)

前記対象が C T L A - 4 阻害剤を用いた処置を受けて、その結果前記対象が四つ全てを受けることをさらに含む、項目 1 0 8 に記載の方法。

(項目 1 1 0)

前記対象が、ポリ ( A D P - リボース ) ポリメラーゼ ( P A R P ) を阻害する薬剤をさらに投与されたか、または今後投与される、項目 1 ~ 1 0 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 1 1)

前記 P A R P を阻害する薬剤が、小分子、核酸、ポリペプチド (例えば、抗体)、炭水化物、脂質、金属、または毒素である、項目 1 1 0 に記載の方法。

(項目 1 1 2)

前記 P A R P を阻害する薬剤が : A B T - 7 6 7、A Z D 2 4 6 1、B G B - 2 9 0、B G P 1 5、C E P 8 9 8 3、C E P 9 7 2 2、D R 2 3 1 3、E 7 0 1 6、E 7 4 4 9、フルゾパリブ ( S H R 3 1 6 2 )、I M P 4 2 9 7、I N O 1 0 0 1、J P I 2 8 9、J P I 5 4 7、モノクローナル抗体 B 3 - L y s P E 4 0 結合体、M P 1 2 4、ニラパリブ ( Z E J U L A ) ( M K - 4 8 2 7 )、N U 1 0 2 5、N U 1 0 6 4、N U 1 0 7 6、N U 1 0 8 5、オラパリブ ( A Z D 2 2 8 1 )、O N O 2 2 3 1、P D 1 2 8 7 6 3、R 5 0 3、R 5 5 4、ルカパリブ ( R U B R A C A ) ( A G - 0 1 4 6 9 9、P F - 0 1 3 6 7 3 3 8 )、S B P 1 0 1、S C 1 0 1 9 1 4、シムミパリブ ( s i m m i p a r i b )、タラゾパリブ ( B M N - 6 7 3 )、ベリパリブ ( A B T - 8 8 8 )、W W 4 6、2 - ( 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 7、8 - ジヒドロ - 5 H - チオピラノ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - オール、及びこれらの塩または誘導体からなる群より選択される、項目 1 1 0 または 1 1 1 に記載の方法。

(項目 1 1 3)

前記対象が、前記薬剤、P D - 1 阻害剤、及び P A R P を阻害する阻害剤の各々を用いた処置を受けて、その結果前記対象が三つ全てを受ける、項目 1 1 0 ~ 1 1 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 1 4)

前記対象が L A G - 3 阻害剤を用いた処置を受けて、その結果前記哺乳類が四つ全てを受けることをさらに含む、項目 1 1 3 に記載の方法。

(項目 1 1 5)

前記薬剤の治療有効用量が約 1 0 0 m g のフラット用量である、項目 6 0 ~ 1 1 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 1 6)

前記薬剤の治療有効用量が約 3 0 0 m g のフラット用量である、項目 6 0 ~ 1 1 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 1 7)

前記薬剤の治療有効用量が約 5 0 0 m g のフラット用量である、項目 6 0 ~ 1 1 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 1 8)

前記薬剤の治療有効用量が約 9 0 0 m g のフラット用量である、項目 6 0 ~ 1 1 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 1 9)

前記対象が、P D - 1 阻害剤を用いた処置に対し抵抗性である、項目 1 ~ 1 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2 0)

前記対象が、P D - 1 阻害剤を用いた処置に対し難治性である、項目 1 ~ 1 1 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2 1)

前記対象を、P D - 1 阻害剤を用いた処置に感作させる、項目 1 ~ 1 2 0 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 2 2 )

前記対象が疲弊した免疫細胞を含む、項目 1 ~ 1 2 1 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 2 3 )

前記疲弊した免疫細胞が疲弊した T 細胞である、項目 1 2 2 に記載の方法。

( 項目 1 2 4 )

前記対象がヒトである、項目 1 ~ 1 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 2 5 )

前記対象が、過去に一つ以上の異なるがん処置モダリティを用いて処置されたことがある、項目 1 ~ 1 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 2 6 )

前記対象が、過去に手術、放射線療法、化学療法、または免疫療法のうちの一つ以上を用いて処置されたことがある、項目 1 2 5 に記載の方法。

( 項目 1 2 7 )

前記対象が、過去に細胞傷害性療法を用いて処置されたことがある、項目 1 2 5 または 1 2 6 に記載の方法。

( 項目 1 2 8 )

前記対象が、過去に化学療法を用いて処置されたことがある、項目 1 2 5 ~ 1 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 2 9 )

別の治療剤または処置を投与することをさらに含む、項目 1 ~ 1 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 3 0 )

手術、放射線療法、化学療法、免疫療法、抗血管新生剤、または抗炎症薬のうちの一つ以上を投与することをさらに含む、項目 1 2 9 に記載の方法。

( 項目 1 3 1 )

化学療法を投与することをさらに含む、項目 1 2 9 に記載の方法。

( 項目 1 3 2 )

前記薬剤が T I M - 3 結合剤である、項目 1 ~ 1 3 1 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 3 3 )

前記 T I M - 3 結合剤が、抗体、抗体結合体、またはその抗原結合断片である、項目 1 3 2 に記載の方法。

( 項目 1 3 4 )

前記 T I M - 3 結合剤が抗体である、項目 1 3 3 に記載の方法。

( 項目 1 3 5 )

前記 T I M - 3 結合剤が、配列番号 2 1、2 2、または 2 3 に対し少なくとも約 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性を有する一つ以上の C D R 配列を含む重鎖を含む、項目 1 3 2 ~ 1 3 4 に記載の方法。

( 項目 1 3 6 )

前記 T I M - 3 結合剤が、配列番号 2 1、2 2、または 2 3 の配列を有する二つまたは三つの C D R を含む重鎖を含む、項目 1 3 5 に記載の方法。

( 項目 1 3 7 )

前記 T I M - 3 結合剤が、配列番号 2 4、2 5、または 2 6 に対し少なくとも約 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性を有する一つ以上の C D R 配列を含む軽鎖を含む、項目 1 3 2 ~ 1 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 3 8 )

前記 T I M - 3 結合剤が、配列番号 2 4、2 5、または 2 6 の配列を有する二つまたは

三つの C D R を含む軽鎖を含む、項目 1 3 7 に記載の方法。

(項目 1 3 9)

前記 T I M - 3 結合剤が、配列番号 2 1、2 2、もしくは 2 3 より選択される一つ以上の C D R 配列を含む重鎖；及び / または配列番号 2 4、2 5、もしくは 2 6 より選択される一つ以上の C D R 配列を含む軽鎖可変領域を含む、項目 1 3 2 ~ 1 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 4 0)

前記 T I M - 3 結合剤が、配列番号 2 1、2 2、もしくは 2 3 の配列を有する三つの C D R を含む重鎖；及び / または配列番号 2 4、2 5、もしくは 2 6 の配列を有する三つの C D R を含む軽鎖を含む、項目 1 3 9 に記載の方法。

(項目 1 4 1)

前記 T I M - 3 結合剤が：

配列番号 1 もしくは配列番号 7 に対し、少なくとも約 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、もしくは 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変ドメイン；及び / または配列番号 2 もしくは配列番号 8 に対し、少なくとも約 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、もしくは 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン、を含む、項目 1 3 2 ~ 1 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 4 2)

前記 T I M - 3 結合剤が、配列番号 1 または配列番号 7 のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変ドメイン、及び配列番号 2 または配列番号 8 のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変ドメインを含む、項目 1 4 1 に記載の方法。

(項目 1 4 3)

前記 T I M - 3 結合剤が、配列番号 3 に対し約 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖ポリペプチドを含む、項目 1 3 2 ~ 1 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 4 4)

前記 T I M - 3 結合剤が、配列番号 4 に対し少なくとも約 8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 1 %、9 2 %、9 3 %、9 4 %、9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 %、または 9 9 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖ポリペプチドを含む、項目 1 3 2 ~ 1 3 4 及び 1 4 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 4 5)

前記 T I M - 3 結合剤が、配列番号 3 を含む重鎖ポリペプチド及び配列番号 4 の軽鎖ポリペプチドを含む、項目 1 3 2 ~ 1 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 4 6)

前記 T I M - 3 結合剤が、約 1 m g / k g、3 m g / k g、もしくは 1 0 m g / k g の量で；または約 1 0 0 m g のフラット用量；約 2 0 0 m g のフラット用量；約 3 0 0 m g のフラット用量；約 4 0 0 m g のフラット用量；約 5 0 0 m g のフラット用量；約 6 0 0 m g のフラット用量；約 7 0 0 m g のフラット用量；約 8 0 0 m g のフラット用量；約 9 0 0 m g のフラット用量；約 1 0 0 0 m g のフラット用量；約 1 1 0 0 m g のフラット用量；約 1 2 0 0 m g のフラット用量；約 1 3 0 0 m g のフラット用量；約 1 4 0 0 m g のフラット用量；もしくは約 1 5 0 0 m g のフラット用量の量で、投与される、項目 1 3 2 ~ 1 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 4 7)

前記 T I M - 3 結合剤が、約 1 0 0 m g のフラット用量；約 2 0 0 m g のフラット用量；約 3 0 0 m g のフラット用量；約 4 0 0 m g のフラット用量；約 5 0 0 m g のフラット用量；約 6 0 0 m g のフラット用量；約 7 0 0 m g のフラット用量；約 8 0 0 m g のフラット用量；または約 9 0 0 m g のフラット用量で投与される、項目 1 4 6 に記載の方法。

( 項目 1 4 8 )

前記 T I M - 3 結合剤が、2 週間に一回、3 週間に一回、または 4 週間に一回投与される、項目 1 4 6 に記載の方法。

( 項目 1 4 9 )

前記 T I M - 3 結合剤が 3 週間に一回投与される、項目 1 3 2 ~ 1 4 8 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 5 0 )

前記薬剤が静脈内に投与される、項目 1 ~ 1 4 9 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 5 1 )

前記薬剤が静脈内注入によって投与される、項目 1 5 0 に記載の方法。

( 項目 1 5 2 )

がんを治療するための方法であって、  
処置を必要とする患者に、治療有効用量の抗 T 細胞免疫グロブリン及びムチンドメイン - 3 ( T I M - 3 ) 抗体を、臨床的利益を達成するのに十分な期間の間、ある投与間隔にて投与することを含み、

前記抗体が、配列番号 2 1、2 2、もしくは 2 3 の配列を有する三つの C D R を含む重鎖；及び / または配列番号 2 4、2 5、もしくは 2 6 の配列を有する三つの C D R を含む軽鎖を含む、方法。

( 項目 1 5 3 )

がんを治療するための方法であって、  
処置を必要とする患者に、治療有効用量の抗 T 細胞免疫グロブリン及びムチンドメイン - 3 ( T I M - 3 ) 抗体を、臨床的利益を達成するのに十分な期間の間、ある投与間隔にて投与することを含み、

前記抗 T I M - 3 抗体が、配列番号 1 または配列番号 7 を含む免疫グロブリン重鎖可変ドメイン、及び配列番号 2 または配列番号 8 を含む免疫グロブリン軽鎖可変ドメインを含む、方法。

( 項目 1 5 4 )

がんを治療するための方法であって、  
処置を必要とする患者に、治療有効用量の抗 T 細胞免疫グロブリン及びムチンドメイン - 3 ( T I M - 3 ) 抗体を、臨床的利益を達成するのに十分な期間の間、ある投与間隔にて投与することを含み、

前記抗 T I M - 3 抗体が、配列番号 3 を含む重鎖ポリペプチドと、配列番号 4 を含む軽鎖ポリペプチドとを含む、方法。

( 項目 1 5 5 )

前記臨床的利益が、安定病態 ( 「 S D 」 )、部分奏効 ( 「 P R 」 )、及び / または完全奏効 ( 「 C R 」 ) である、項目 1 5 2 ~ 1 5 4 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 5 6 )

前記 P R または C R が、固形がんの治療効果判定基準 ( R E C I S T ) に従って決定される、項目 1 5 2 ~ 1 5 5 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 5 7 )

前記患者が、P O L E ( D N A ポリメラーゼイプシロン ) または P O L D ( D N A ポリメラーゼデルタ ) 変異に関連するがんを有する、項目 1 5 2 ~ 1 5 7 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 5 8 )

前記 P O L E または P O L D 変異がエキソヌクレアーゼドメイン内にある、項目 1 5 7 に記載の方法。

( 項目 1 5 9 )

前記 P O L E または P O L D 変異が生殖系列変異である、項目 1 5 7 または 1 5 8 に記載の方法。

( 項目 1 6 0 )

前記 P O L E または P O L D 変異が散発性変異である、項目 1 5 7 または 1 5 9 に記載の方法。

(項目 1 6 1)

P O L E または P O L D 変異を有するがんを有する患者を最初に同定するステップをさらに含む、項目 1 5 7 ~ 1 6 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 6 2)

前記 P O L E または P O L D 変異がシーケンシングを用いて同定される、項目 1 6 1 に記載の方法。

(項目 1 6 3)

前記患者がマイクロサテライト不安定性を有するがんを有する、項目 1 5 2 ~ 1 6 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 6 4)

前記患者が M S I - H がんを有する、項目 1 6 3 に記載の方法。

(項目 1 6 5)

前記がんが、P O L E または P O L D における変異を含む M S I - H がんであり、任意選択で P O L E または P O L D における変異を含む M S I - H 非子宮内膜がんである、項目 1 6 4 に記載の方法。

(項目 1 6 6)

前記患者が M S I - L がんを有する、項目 1 6 4 に記載の方法。

(項目 1 6 7)

前記患者がマイクロサテライト安定性 ( M S S ) がんを有する、項目 1 5 2 ~ 1 6 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 6 8)

前記患者が固形腫瘍を有する、項目 1 5 2 ~ 1 6 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 6 9)

前記患者が進行期の固形腫瘍を有する、項目 1 6 8 に記載の方法。

(項目 1 7 0)

前記患者が転移性固形腫瘍を有する、項目 1 6 8 に記載の方法。

(項目 1 7 1)

前記患者が、頭頸部がん、肺がん、腎臓がん、膀胱がん、黒色腫、メルケル細胞がん、子宮頸がん、膣がん、外陰がん、子宮がん、子宮内膜がん、卵巣がん、ファロピウス管がん、乳がん、前立腺がん、口腔腺がん、胸腺腫、副腎皮質がん、食道がん、胃がん、結腸直腸がん、虫垂がん、尿路上皮細胞がん、扁平上皮がん、軟部組織肉腫、急性骨髄性白血病 ( A M L )、急性リンパ芽球性白血病 ( A L L )、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、神経芽細胞腫、中枢神経系腫瘍、びまん性内在性橋膠腫 ( D I P G )、ユーイング肉腫、胎児性横紋筋肉腫 ( E R S )、骨肉腫、またはウィルムス腫瘍より選択されるがんを有する、項目 1 5 2 ~ 1 7 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 7 2)

前記がんが相同組換え修復異常 / 相同修復異常 (「H R D」) を有する、項目 1 5 2 ~ 1 7 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 7 3)

前記患者が子宮内膜がんを有する、項目 1 7 1 に記載の方法。

(項目 1 7 4)

前記患者がマイクロサテライト不安定性を有する子宮内膜がんを有する、項目 1 7 3 に記載の方法。

(項目 1 7 5)

前記患者が M S I - H 子宮内膜がんを有する、項目 1 7 3 に記載の方法。

(項目 1 7 6)

前記患者が M S S / M S I - L 子宮内膜がんを有する、項目 1 7 3 に記載の方法。

(項目 1 7 7)



前記患者が乳がんを有する、項目 1 7 1 に記載の方法。

( 項目 1 7 8 )

前記患者がトリプルネガティブ乳がん ( T N B C ) を有する、項目 1 7 7 に記載の方法

。

( 項目 1 7 9 )

前記患者が卵巣がんを有する、項目 1 7 1 に記載の方法。

( 項目 1 8 0 )

前記卵巣がんが上皮性卵巣がんである、項目 1 7 9 に記載の方法。

( 項目 1 8 1 )

前記患者が肺がんを有する、項目 1 7 1 に記載の方法。

( 項目 1 8 2 )

前記肺がんが非小細胞肺がん ( N S C L C ) である、項目 1 8 1 に記載の方法。

( 項目 1 8 3 )

前記患者が黒色腫を有する、項目 1 7 1 に記載の方法。

( 項目 1 8 4 )

前記患者が結腸直腸がんを有する、項目 1 7 1 に記載の方法。

( 項目 1 8 5 )

前記患者が扁平上皮がんを有する、項目 1 7 1 に記載の方法。

( 項目 1 8 6 )

前記扁平上皮がんが、肛門の扁平上皮がん、陰茎の扁平上皮がん、子宮頸部の扁平上皮がん、膣の扁平上皮がん、または外陰部の扁平上皮がんである、項目 1 8 5 に記載の方法

。

( 項目 1 8 7 )

前記患者が軟部組織肉腫を有する、項目 1 7 1 に記載の方法。

( 項目 1 8 8 )

前記患者が平滑筋肉腫を有する、項目 1 8 7 に記載の方法。

( 項目 1 8 9 )

前記患者が血液がんを有する、項目 1 5 2 ~ 1 6 7 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 9 0 )

前記血液がんが、D L B C L、H L、N H L、F L、A M L、A L L、または M M である、項目 1 8 9 に記載の方法。

( 項目 1 9 1 )

前記患者が、過去にがん処置モダリティーを用いて処置されることがない、項目 1 5 2 ~ 1 9 0 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 9 2 )

前記患者が、過去に一つ以上の異なるがん処置モダリティーを用いて処置されることがある、項目 1 5 2 ~ 1 9 0 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 9 3 )

前記一つ以上の異なるがん処置モダリティーが、手術、放射線療法、化学療法、または免疫療法を含む、項目 1 9 2 に記載の方法。

( 項目 1 9 4 )

前記治療有効用量が約 1、3、または 1 0 m g / k g である、項目 1 5 2 ~ 1 9 3 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 9 5 )

前記治療有効用量が約 1 0 0 ~ 1 5 0 0 m g の間のフラット用量である、項目 1 5 2 ~ 1 9 3 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 9 6 )

前記治療有効用量が、約 1 0 0 m g のフラット用量；約 2 0 0 m g のフラット用量；約 3 0 0 m g のフラット用量；約 4 0 0 m g のフラット用量；約 5 0 0 m g のフラット用量；約 6 0 0 m g のフラット用量；約 7 0 0 m g のフラット用量；約 8 0 0 m g のフラット

用量；約 900 mg のフラット用量；約 1000 mg のフラット用量；約 1100 mg のフラット用量；約 1200 mg のフラット用量；約 1300 mg のフラット用量；約 1400 mg のフラット用量；または約 1500 mg のフラット用量である、項目 195 に記載の方法。

(項目 197)

前記治療有効用量が約 100 mg ~ 500 mg の間のフラット用量である、項目 195 に記載の方法。

(項目 198)

前記治療有効用量が約 1000 ~ 1500 mg の間のフラット用量である、項目 195 に記載の方法。

(項目 199)

前記治療有効用量が約 100 mg のフラット用量である、項目 195 に記載の方法。

(項目 200)

前記治療有効用量が約 200 mg のフラット用量である、項目 195 に記載の方法。

(項目 201)

前記治療有効用量が約 300 mg のフラット用量である、項目 195 に記載の方法。

(項目 202)

前記治療有効用量が約 500 mg のフラット用量である、項目 195 に記載の方法。

(項目 203)

前記治療有効用量が約 900 mg のフラット用量である、項目 195 に記載の方法。

(項目 204)

前記治療有効用量が約 1000 mg のフラット用量である、項目 195 に記載の方法。

(項目 205)

前記治療有効用量が約 1100 mg のフラット用量である、項目 195 に記載の方法。

(項目 206)

前記治療有効用量が約 1200 mg のフラット用量である、項目 195 に記載の方法。

(項目 207)

前記治療有効用量が約 1300 mg のフラット用量である、項目 195 に記載の方法。

(項目 208)

前記治療有効用量が約 1400 mg のフラット用量である、項目 195 に記載の方法。

(項目 209)

前記治療有効用量が約 1500 mg のフラット用量である、項目 195 に記載の方法。

(項目 210)

前記抗 T I M - 3 抗体が、1 週間に一回、2 週間に一回、3 週間に一回、4 週間に一回、5 週間に一回、または 6 週間に一回の投与間隔にて投与される、項目 152 ~ 209 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 211)

前記抗 T I M - 3 抗体が 2 週間に一回の投与間隔にて投与される、項目 210 に記載の方法。

(項目 212)

前記抗 T I M - 3 抗体が 3 週間に一回の投与間隔にて投与される、項目 210 に記載の方法。

(項目 213)

約 100 mg の前記抗 T I M - 3 抗体が投与される、項目 212 に記載の方法。

(項目 214)

約 300 mg の前記抗 T I M - 3 抗体が投与される、項目 212 に記載の方法。

(項目 215)

約 500 mg の前記抗 T I M - 3 抗体が投与される、項目 212 に記載の方法。

(項目 216)

約 900 mg の前記抗 T I M - 3 抗体が投与される、項目 212 に記載の方法。

( 項目 2 1 7 )

前記抗 T I M - 3 抗体が、少なくとも 2、4、6、8、10、12、14、16、18、または 20 週間の期間の間投与される、項目 1 5 2 ~ 2 1 6 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 2 1 8 )

前記抗 T I M - 3 抗体が静脈内に投与される、項目 1 5 2 ~ 2 1 7 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 2 1 9 )

前記抗 T I M - 3 抗体が静脈内注入によって投与される、項目 2 1 8 に記載の方法。

( 項目 2 2 0 )

前記抗 T I M - 3 抗体が追加療法と共に投与される、項目 1 5 2 ~ 2 1 9 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 2 2 1 )

前記追加療法が、手術、放射線療法、化学療法、または免疫療法である、項目 2 2 0 に記載の方法。

( 項目 2 2 2 )

前記追加療法が P A R P 阻害剤を用いた処置である、項目 2 2 0 に記載の方法。

( 項目 2 2 3 )

前記 P A R P 阻害剤が、ニラパリブ、オラパリブ、ルカパリブ、タラゾパリブ、またはベリパリブである、項目 2 2 2 に記載の方法。

( 項目 2 2 4 )

前記追加療法が抗 P D - 1 抗体を用いた処置である、項目 2 2 0 に記載の方法。

( 項目 2 2 5 )

前記抗 P D - 1 抗体が、T S R - 0 4 2、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、P D - 1 V R、または P D - 1 F L である、またはこれを含む、項目 2 2 4 に記載の方法。

( 項目 2 2 6 )

前記抗 P D - 1 抗体が T S R - 0 4 2 である、またはこれを含む、項目 2 2 4 または 2 2 5 に記載の方法。

( 項目 2 2 7 )

前記抗 P D - 1 抗体が、配列番号 1 3 を含む重鎖と、配列番号 1 4 を含む軽鎖とを含む、項目 2 2 4 ~ 2 2 6 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 2 2 8 )

前記抗 P D - 1 抗体が、前記患者に、定期的に約 1 0 0 ~ 1 0 0 0 m g の間の用量にて投与される、項目 2 2 4 ~ 2 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 2 2 9 )

前記抗 P D - 1 抗体が、前記患者に、定期的に約 5 0 0 m g の用量にて投与される、項目 2 2 8 に記載の方法。

( 項目 2 3 0 )

前記抗 P D - 1 抗体が、前記患者に、3 週間に一回投与される、項目 2 2 9 に記載の方法。

( 項目 2 3 1 )

前記抗 P D - 1 抗体が 2 ~ 6 サイクルの間投与される、項目 2 2 9 または 2 3 0 に記載の方法。

( 項目 2 3 2 )

前記抗 P D - 1 抗体が 3 サイクルの間投与される、項目 2 3 1 に記載の方法。

( 項目 2 3 3 )

前記抗 P D - 1 抗体が 4 サイクルの間投与される、項目 2 3 1 に記載の方法。

( 項目 2 3 4 )

前記抗 P D - 1 抗体が 5 サイクルの間投与される、項目 2 3 1 に記載の方法。

( 項目 2 3 5 )

前記抗 P D - 1 抗体が、前記患者に、定期的に約 1 0 0 0 m g の用量にて投与される、項目 2 2 8 に記載の方法。

( 項目 2 3 6 )

前記抗 P D - 1 抗体が、前記患者に、6 週間に一回以上投与される、項目 2 3 5 に記載の方法。

( 項目 2 3 7 )

前記抗 P D - 1 抗体が、約 5 0 0 m g の第一用量にて 3 週間に一回、3、4、または 5 サイクルの間投与され、次に約 1 0 0 0 m g の第二用量にて 6 週間に一回以上投与される、項目 2 2 8 に記載の方法。

( 項目 2 3 8 )

前記抗 P D - 1 抗体が、約 5 0 0 m g の第一用量にて 3 週間に一回、3 サイクルの間投与され、次に約 1 0 0 0 m g の第二用量にて 6 週間に一回以上投与される、項目 2 3 7 に記載の方法。

( 項目 2 3 9 )

前記抗 P D - 1 抗体が、約 5 0 0 m g の第一用量にて 3 週間に一回、4 サイクルの間投与され、次に約 1 0 0 0 m g の第二用量にて 6 週間に一回以上投与される、項目 2 3 7 に記載の方法。

( 項目 2 4 0 )

前記抗 P D - 1 抗体が、約 5 0 0 m g の第一用量にて 3 週間に一回、5 サイクルの間投与され、次に約 1 0 0 0 m g の第二用量にて 6 週間に一回以上投与される、項目 2 3 7 に記載の方法。

( 項目 2 4 1 )

前記 1 0 0 0 m g の第二用量が 6 週間に一回投与される、項目 2 3 7 ~ 2 4 0 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 2 4 2 )

前記抗 T I M - 3 抗体の治療有効用量が約 1 0 0 m g のフラット用量である、項目 2 3 7 ~ 2 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 2 4 3 )

前記抗 T I M - 3 抗体の治療有効用量が約 3 0 0 m g のフラット用量である、項目 2 3 7 ~ 2 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 2 4 4 )

前記抗 T I M - 3 抗体の治療有効用量が約 5 0 0 m g のフラット用量である、項目 2 3 7 ~ 2 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 2 4 5 )

前記抗 T I M - 3 抗体の治療有効用量が約 9 0 0 m g のフラット用量である、項目 2 3 7 ~ 2 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 2 4 6 )

前記抗 T I M - 3 抗体が 3 週間に一回投与される、項目 2 4 2 ~ 2 4 5 のいずれか一項に記載の方法。