

【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2021-500336(P2021-500336A)
 【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2020-521860(P2020-521860)
 【国際特許分類】

A 6 1 K 39/395 (2006.01)
 A 6 1 P 15/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 G 0 1 N 33/536 (2006.01)
 G 0 1 N 33/72 (2006.01)
 C 0 7 K 16/28 (2006.01)
 C 1 2 N 5/09 (2010.01)
 C 1 2 Q 1/06 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 39/395 T
 A 6 1 K 39/395 Z N A E
 A 6 1 K 39/395 D
 A 6 1 K 39/395 N
 A 6 1 P 15/00
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 A 6 1 K 45/00
 G 0 1 N 33/536 A
 G 0 1 N 33/72 A
 C 0 7 K 16/28
 C 1 2 N 5/09
 C 1 2 Q 1/06

【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治療する方法における使用のための組み合わせ物であって、前記組み合わせ物は、Hu5F9-G4抗体およびアベルマブを含み、前記方法は

(a) Hu5F9-G4抗体の初回刺激用量を前記対象に投与する工程であって、前記初回刺激用量は1mg/kgのHu5F9-G4抗体である、工程；及び

(b) Hu5F9-G4抗体の治療上有効な用量を前記対象に投与する工程であって、Hu5F9-G4抗体の前記治療上有効な用量は20～60mg/kgであり、工程(b)

)は工程(a)の開始後少なくとも約7日後及びその後7日ごとに行われる、工程；ならびに

(c)アベルマブを前記対象に投与する工程であって、アベルマブの用量が10mg/kgであり、工程(c)は工程(a)の少なくとも約7日後及びその後14日ごとに行われる、工程

を含む、前記組み合わせ物。

【請求項2】

上皮性卵巣癌を有するヒト対象を治療する方法における使用のための組み合わせ物であって、前記組み合わせ物は、Hu5F9-G4抗体およびアベルマブを含み、前記方法は

(a)Hu5F9-G4抗体の初回刺激用量を前記対象に投与する工程であって、前記初回刺激用量は1mg/kgのHu5F9-G4抗体である、工程；ならびに

(b)Hu5F9-G4抗体の治療上有効な用量を前記対象に投与する工程であって、Hu5F9-G4抗体の前記治療上有効な用量は30mg/kgであり、工程(b)は工程(a)の開始後少なくとも約7日後及びその後7日ごとに行われる、工程；ならびに

(c)アベルマブを前記対象に投与する工程であって、アベルマブの用量が10mg/kgであり、工程(c)は工程(a)の少なくとも約7日後及びその後14日ごとに行われる、工程

を含む、前記組み合わせ物。

【請求項3】

卵巣癌を有するヒト対象を治療するか、または前記対象における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み合わせ物であって、前記組み合わせ物は、抗CD47抗体および少なくとも1つの抗PD-L1抗体を含み、前記方法は、前記対象に治療上有効な量の抗CD47抗体を；及び前記対象に治療上有効な量の少なくとも1つの抗PD-L1抗体を投与する工程を含む、前記組み合わせ物。

【請求項4】

前記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(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3に記載の組み合わせ物。

【請求項5】

前記上皮性卵巣癌が漿液性腫瘍である、請求項4に記載の組み合わせ物。

【請求項6】

前記漿液性腫瘍卵巣癌が、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に記載の組み合わせ物。

【請求項7】

前記腫瘍のタイプが組織学的分析によって決定される、請求項1～6のいずれか1項に記載の組み合わせ物。

【請求項8】

前記対象が抗PD-L1抗体ナীবである、請求項1～7のいずれか1項に記載の組み合わせ物。

【請求項9】

前記抗CD47抗体及び前記抗PD-L1抗体が、同時にまたは順次投与されることを特徴とする、請求項1～8のいずれか1項に記載の組み合わせ物。

【請求項10】

前記抗CD47抗体がIgG4Fcを含む、請求項1～9のいずれか1項に記載の組み合わせ物。

【請求項11】

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1～10のいずれか1項に記載の組み合わせ物。

【請求項 1 2】

前記抗 C D 4 7 が H u 5 F 9 - G 4 と同じ C D 4 7 エピトープに結合する、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

【請求項 1 3】

前記抗 C D 4 7 抗体が H u 5 F 9 - G 4 である、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

【請求項 1 4】

前記抗 P D - L 1 抗体がアベルマブ (B a v e n c i o (登録商標)) である、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

【請求項 1 5】

前記抗 C D 4 7 抗体が H u 5 F 9 - G 4 であり、かつ前記抗 P D - L 1 抗体がアベルマブ (B a v e n c i o (登録商標)) である、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

【請求項 1 6】

前記抗 C D 4 7 抗体及び前記抗 P D - L 1 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各々製剤化される、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

【請求項 1 7】

前記ヒト対象が白金感受性である、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

【請求項 1 8】

前記ヒト対象が白金耐性である、請求項 1 ~ 1 4 および 1 6 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

【請求項 1 9】

前記抗 C D 4 7 抗体及び / または前記抗 P D - L 1 抗体が静脈内投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

【請求項 2 0】

前記抗 C D 4 7 抗体及び / または前記抗 P D - L 1 抗体が腹腔内投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

【請求項 2 1】

前記抗 C D 4 7 抗体及び / または前記抗 P D - L 1 抗体が腫瘍内投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

【請求項 2 2】

投与がベースラインと比較して前記対象における C A 1 2 5 のレベルを低下させ、任意で前記 C A 1 2 5 のレベルが月に約 1 回測定される、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

【請求項 2 3】

投与が、前記対象における 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 3 0 ~ 9 0、4 0 ~ 8 0、5 0 ~ 7 0、3 0、4 0、5 0、6 0、7 0、8 0、または 9 0 % 低下させる、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

【請求項 2 4】

投与が、任意で画像化によって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で含まれる、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

【請求項 2 5】

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、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

【請求項 2 6】

初回刺激用量の抗CD47抗体が投与されることを特徴とする、請求項1～25のいずれか1項に記載の組み合わせ物。

【請求項27】

前記組み合わせ物が、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項に記載の組み合わせ物。

【請求項28】

前記抗CD47抗体が、約0.5～約5mg/kgの抗体の範囲、任意で1mg/kgの抗体の初回刺激用量として前記対象に投与されることを特徴とする、請求項26のいずれかに記載の組み合わせ物。

【請求項29】

前記抗CD47抗体が、約20～約67.5mg/kgの抗体の範囲、任意で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の抗体の用量として前記対象に投与されることを特徴とする、請求項1～28のいずれか1項に記載の組み合わせ物。

【請求項30】

前記抗CD47抗体が、毎週、2週間ごと、または3週間ごとに前記対象に投与されることを特徴とする、請求項1～29のいずれか1項に記載の組み合わせ物。

【請求項31】

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

(b)治療上有効な用量の前記抗CD47抗体を前記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、工程を含む、請求項1～30のいずれか1項に記載の組み合わせ物。

【請求項32】

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の抗体の用量で前記対象に投与する工程を含む、請求項31に記載の組み合わせ物。

【請求項33】

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前記対象の貧血状態に基づいて決定される、請求項26～32のいずれか1項に記載の組み合わせ物。

【請求項34】

前記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/または前記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26～32のいずれか1項に記載の組み合わせ物。

【請求項35】

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31に記載の組み合わせ物。

【請求項36】

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35に記載の組み合わせ物。

【請求項37】

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36に記載の組み合わせ物。

【請求項38】

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36に記載の組み合わせ物。

【請求項39】

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31～38のいずれか1項に記載の組み合わせ物。

【請求項40】

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39に記載の組み合わせ物。

【請求項41】

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39に記載の組み合わせ物。

【請求項42】

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39に記載の組み合わせ物。

【請求項43】

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31～38のいずれか1項に記載の組み合わせ物。

【請求項44】

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31～43のいずれか1項に記載の組み合わせ物。

【請求項45】

前記初回刺激用量が、赤血球上のCD47部位の少なくとも約50%～100%、任意で赤血球上のCD47部位の100%を飽和させる、請求項31～44のいずれか1項に記載の組み合わせ物。

【請求項46】

前記用量が、
対象へのある用量の非標識抗CD47抗体の投与後に血液試料を得て、検出可能に標識された抗CD47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45に記載の組み合わせ物。

【請求項47】

(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1000μg/mlを超える循環レベルの前記抗CD47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、請求項31～46のいずれか1項に記載の組み合わせ物。

【請求項48】

前記持続期間が約1、2、3、または4週間である、請求項47に記載の組み合わせ物。

【請求項49】

前記初回刺激用量が1mg/kgの抗CD47抗体である、請求項31～48のいずれか1項に記載の組み合わせ物。

【請求項50】

前記抗CD47抗体の治療上有効な用量が20mg/kgである、請求項31～48のいずれか1項に記載の組み合わせ物。

【請求項51】

前記抗CD47抗体の治療上有効な用量が30mg/kgである、請求項31～48の

いずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

【請求項 5 2】

前記抗 C D 4 7 抗体の治療上有効な用量が 4 5 m g / k g である、請求項 3 1 ~ 4 8 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

【請求項 5 3】

前記抗 C D 4 7 抗体の治療上有効な用量が 6 0 m g / k g である、請求項 3 1 ~ 4 8 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

【請求項 5 4】

前記抗 C D 4 7 抗体の治療上有効な用量が 6 7 . 5 m g / k g である、請求項 3 1 ~ 4 8 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

【請求項 5 5】

前記抗 C D 4 7 抗体の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ことを特徴とする、請求項 3 1 ~ 5 4 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

【請求項 5 6】

前記抗 C D 4 7 抗体の治療上有効な用量が 7 日ごとに投与されることを特徴とする、請求項 3 1 ~ 5 5 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

【請求項 5 7】

前記抗 P D - L 1 抗体の治療上有効な量が 1 0 m g / k g である、請求項 1 ~ 5 6 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物。

【請求項 5 8】

前記抗 P D - L 1 抗体が 1 4 日ごとに投与されることを特徴とする、請求項 5 7 に記載の組み合わせ物。

【請求項 5 9】

抗 C D 4 7 抗体および抗 P D - L 1 抗体を含む、組成物。

【請求項 6 0】

抗 C D 4 7 抗体、抗 P D - L 1 抗体、および使用説明書を備える、キット。

【請求項 6 1】

上皮性卵巣癌を有するヒト対象を治療す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、H u 5 F 9 - G 4 抗体を含み、前記方法は、

(a) H u 5 F 9 - G 4 抗体の初回刺激用量を前記対象に投与する工程であって、前記初回刺激用量は 1 m g / k g の H u 5 F 9 - G 4 抗体である、工程；及び

(b) H u 5 F 9 - G 4 抗体の治療上有効な用量を前記対象に投与する工程であって、H u 5 F 9 - G 4 抗体の前記治療上有効な用量は 2 0 ~ 6 0 m g / k g であり、工程 (b) は工程 (a) の開始後少なくとも約 7 日後及びその後 7 日ごとに行われる、工程；ならびに

(c) アベルマブを前記対象に投与する工程であって、アベルマブの用量が 1 0 m g / k g であり、工程 (c) は工程 (a) の少なくとも約 7 日後及びその後 1 4 日ごとに行われる、工程

を含む、前記組成物。

【請求項 6 2】

上皮性卵巣癌を有するヒト対象を治療す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、アベルマブを含み、前記方法は、

(a) H u 5 F 9 - G 4 抗体の初回刺激用量を前記対象に投与する工程であって、前記初回刺激用量は 1 m g / k g の H u 5 F 9 - G 4 抗体である、工程；及び

(b) H u 5 F 9 - G 4 抗体の治療上有効な用量を前記対象に投与する工程であって、H u 5 F 9 - G 4 抗体の前記治療上有効な用量は 2 0 ~ 6 0 m g / k g であり、工程 (b) は工程 (a) の開始後少なくとも約 7 日後及びその後 7 日ごとに行われる、工程；ならびに

(c) アベルマブを前記対象に投与する工程であって、アベルマブの用量が 1 0 m g / k g であり、工程 (c) は工程 (a) の少なくとも約 7 日後及びその後 1 4 日ごとに行わ

れる、工程
を含む、前記組成物。

【請求項 6 3】

上皮性卵巣癌を有するヒト対象を治療す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、Hu5F9 - G4抗体を含み、前記方法は、

(a) Hu5F9 - G4抗体の初回刺激用量を前記対象に投与する工程であって、前記
初回刺激用量は1mg/kgのHu5F9 - G4抗体である、工程；ならびに

(b) Hu5F9 - G4抗体の治療上有効な用量を前記対象に投与する工程であって、
Hu5F9 - G4抗体の前記治療上有効な用量は30mg/kgであり、工程(b)は工
程(a)の開始後少なくとも約7日後及びその後7日ごとに行われる、工程；ならびに

(c) アベルマブを前記対象に投与する工程であって、アベルマブの用量が10mg/
kgであり、工程(c)は工程(a)の少なくとも約7日後及びその後14日ごとに行わ
れる、工程

を含む、前記組成物。

【請求項 6 4】

上皮性卵巣癌を有するヒト対象を治療す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、アベルマブを含み、前記方法は、

(a) Hu5F9 - G4抗体の初回刺激用量を前記対象に投与する工程であって、前記
初回刺激用量は1mg/kgのHu5F9 - G4抗体である、工程；ならびに

(b) Hu5F9 - G4抗体の治療上有効な用量を前記対象に投与する工程であって、
Hu5F9 - G4抗体の前記治療上有効な用量は30mg/kgであり、工程(b)は工
程(a)の開始後少なくとも約7日後及びその後7日ごとに行われる、工程；ならびに

(c) アベルマブを前記対象に投与する工程であって、アベルマブの用量が10mg/
kgであり、工程(c)は工程(a)の少なくとも約7日後及びその後14日ごとに行わ
れる、工程

を含む、前記組成物。

【請求項 6 5】

卵巣癌を有するヒト対象を治療するか、または前記対象における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
、治療上有効な量の前記抗CD47抗体が、前記対象に治療上有効な量の少なくとも1つ
の抗PD - L1抗体と組み合わせて投与されることを特徴とする、前記組成物。

【請求項 6 6】

卵巣癌を有するヒト対象を治療するか、または前記対象における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、少なくとも1つの抗P
D - L1抗体を含み、治療上有効な量の前記少なくとも1つの抗PD - L1抗体が、前記
対象に治療上有効な量の抗CD47抗体と組み合わせて投与されることを特徴とする、前
記組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0024

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0024】

本発明はまた、抗CD47抗体及び抗PD - L1抗体を含む組成物を含む。本発明はまた、抗CD47抗体、抗PD - L1抗体、及び使用説明書を含むキットを備える。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

(項目 1)

上皮性卵巣癌を有するヒト対象を治療する方法であって、

(a) Hu5F9 - G4抗体の初回刺激用量を前記対象に投与する工程であって、前記
初回刺激用量は1mg/kgのHu5F9 - G4抗体である、工程；及び

(b) H u 5 F 9 - G 4 抗体の治療上有効な用量を前記対象に投与する工程であって、H u 5 F 9 - G 4 抗体の前記治療上有効な用量は 2 0 ~ 6 0 m g / k g であり、工程 (b) は工程 (a) の開始後少なくとも約 7 日後及びその後 7 日ごとに行われる、工程 ; ならびに

(c) アベルマブを前記対象に投与する工程であって、アベルマブの用量が 1 0 m g / k g であり、工程 (c) は工程 (a) の少なくとも約 7 日後及びその後 1 4 日ごとに行われる、工程
を含む、前記方法。

(項目 2)

上皮性卵巣癌を有するヒト対象を治療する方法であって、

(a) H u 5 F 9 - G 4 抗体の初回刺激用量を前記対象に投与する工程であって、前記初回刺激用量は 1 m g / k g の H u 5 F 9 - G 4 抗体である、工程 ; ならびに

(b) H u 5 F 9 - G 4 抗体の治療上有効な用量を前記対象に投与する工程であって、H u 5 F 9 - G 4 抗体の前記治療上有効な用量は 3 0 m g / k g であり、工程 (b) は工程 (a) の開始後少なくとも約 7 日後及びその後 7 日ごとに行われる、工程 ; ならびに

(c) アベルマブを前記対象に投与する工程であって、アベルマブの用量が 1 0 m g / k g であり、工程 (c) は工程 (a) の少なくとも約 7 日後及びその後 1 4 日ごとに行われる、工程

を含む、前記方法。

(項目 3)

卵巣癌を有するヒト対象を治療するか、または前記対象における卵巣癌のサイズを減少させる方法であって、前記対象に治療上有効な量の抗 C D 4 7 抗体を ; 及び前記対象に治療上有効な量の少なくとも 1 つの抗 P D - L 1 抗体を投与する工程を含む、前記方法。

(項目 4)

前記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 (e n d o m e t r i o d t u m o r) 、移行上皮腫瘍、ブレナー腫瘍、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 3 に記載の方法。

(項目 5)

前記上皮性卵巣癌が漿液性腫瘍である、項目 4 に記載の方法。

(項目 6)

前記漿液性腫瘍卵巣癌が、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、項目 5 に記載の方法。

(項目 7)

前記腫瘍のタイプ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 8)

前記対象が抗 P D - L 1 抗体ナীবである、先行項目のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 9)

前記抗 C D 4 7 抗体及び前記抗 P D - L 1 抗体が、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 1 0)

前記抗 C D 4 7 抗体が I g G 4 F c を含む、先行項目のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 1)

前記抗 C D 4 7 抗体が C D 4 7 への結合について H u 5 F 9 - G 4 と競合する、先行項目のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 2)

前記抗 C D 4 7 が H u 5 F 9 - G 4 と同じ C D 4 7 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 1 3)

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14)

前記抗PD-L1抗体がアベルマブ(Bavencio(登録商標))である、先行項目のいずれか1項に記載の方法。

(項目15)

前記抗CD47抗体がHu5F9-G4であり、かつ前記抗PD-L1抗体がアベルマブ(Bavencio(登録商標))である、先行項目のいずれか1項に記載の方法。

(項目16)

前記抗CD47抗体及び前記抗PD-L1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各々製剤化される、先行項目のいずれか1項に記載の方法。

(項目17)

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18)

前記ヒト対象が白金耐性である、項目15を除く先行項目のいずれか1項に記載の方法。

(項目19)

前記抗CD47抗体及び/または前記抗PD-L1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20)

前記抗CD47抗体及び/または前記抗PD-L1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21)

前記抗CD47抗体及び/または前記抗PD-L1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22)

投与がベースラインと比較して前記対象におけるCA125のレベルを低下させ、任意で前記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23)

投与が、前記対象における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24)

投与が、任意で画像化によって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25)

投与が、ベースラインと比較して、CA125、HE4(ヒト精巢上体タンパク質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26)

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27)

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、先行項目のいずれか1項に記載の方法。

(項目28)

前記抗CD47抗体が、約0.5~約5mg/kgの抗体の範囲、任意で1mg/kg

の抗体の初回刺激用量として前記対象に投与される、項目26のいずれかに記載の方法。

(項目29)

前記抗CD47抗体が、約20～約67.5mg/kgの抗体の範囲、任意で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の抗体の用量として前記対象に投与される、先行項目のいずれか1項に記載の方法。

(項目30)

前記抗CD47抗体が、毎週、2週間ごと、または3週間ごとに前記対象に投与される、先行項目のいずれか1項に記載の方法。

(項目31)

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

(b) 治療上有効な用量の前記抗CD47抗体を前記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、工程を含む、先行項目のいずれか1項に記載の方法。

(項目32)

(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の抗体の用量で前記対象に投与する工程を含む、項目31に記載の方法。

(項目33)

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前記対象の貧血状態に基づいて決定される、項目26～32のいずれか1項に記載の方法。

(項目34)

前記対象のヘモグロビンレベルの低下が8.0g/dL以上である；かつ/または前記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、項目26～32のいずれか1項に記載の方法。

(項目35)

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31に記載の方法。

(項目36)

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、項目35に記載の方法。

(項目37)

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36に記載の方法。

(項目38)

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36に記載の方法。

(項目39)

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、項目31～38のいずれか1項に記載の方法。

(項目40)

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39に記載の方法。

(項目41)

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39に記載の方法。

(項目42)

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39に記載の方法。

(項目43)

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31～38のいずれか1項に記載の方法。

(項目44)

前記初回刺激用量が皮下送達される、項目31～43のいずれか1項に記載の方法。

(項目45)

前記初回刺激用量が、赤血球上のCD47部位の少なくとも約50%～100%、任意で赤血球上のCD47部位の100%を飽和させる、項目31～44のいずれか1項に記載の方法。

(項目46)

前記用量が、
対象へのある用量の非標識抗CD47抗体の投与後に血液試料を得て、検出可能に標識された抗CD47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45に記載の方法。

(項目47)

(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 μ g/mlを超える循環レベルの前記抗CD47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31～46のいずれか1項に記載の方法。

(項目48)

前記持続期間が約1、2、3、または4週間である、項目47に記載の方法。

(項目49)

前記初回刺激用量が1mg/kgの抗CD47抗体である、項目31～48に記載の方法。

(項目50)

前記抗CD47抗体の治療上有効な用量が20mg/kgである、項目31～48に記載の方法。

(項目51)

前記抗CD47抗体の治療上有効な用量が30mg/kgである、項目31～48に記載の方法。

(項目52)

前記抗CD47抗体の治療上有効な用量が45mg/kgである、項目31～48に記載の方法。

(項目53)

前記抗CD47抗体の治療上有効な用量が60mg/kgである、項目31～48に記載の方法。

(項目54)

前記抗CD47抗体の治療上有効な用量が67.5mg/kgである、項目31～48に記載の方法。

(項目55)

前記抗CD47抗体の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31～54のいずれか1項に記載の方法。

(項目 5 6)

前記抗 C D 4 7 抗体の治療上有効な用量が 7 日ごとに投与される、項目 3 1 ~ 5 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 5 7)

前記抗 P D - L 1 抗体の治療上有効な量が 1 0 m g / k g である、先行項目のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 5 8)

前記抗 P D - L 1 抗体が 1 4 日ごとに投与される、項目 5 7 に記載の方法。

(項目 5 9)

抗 C D 4 7 抗体および抗 P D - L 1 抗体を含む、組成物。

(項目 6 0)

抗 C D 4 7 抗体、抗 P D - L 1 抗体、および使用説明書を備える、キット。