(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-519552
(P2025-519552A)
(43)公表日　令和7年6月26日(2025.6.26)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*38/16 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/16		４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ	*39/395 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｎ	４Ｃ０８５
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*31/454 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/454		４Ｈ０４５
Ａ６１Ｐ	*35/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全40頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-572337(P2024-572337)
(86)(22)出願日　令和5年6月9日(2023.6.9)
(85)翻訳文提出日　令和7年1月30日(2025.1.30)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/068190
(87)国際公開番号　WO2023/240228
(87)国際公開日　令和5年12月14日(2023.12.14)
(31)優先権主張番号　63/351,117
(32)優先日　令和4年6月10日(2022.6.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/494,500
(32)優先日　令和5年4月6日(2023.4.6)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ
最終頁に続く

(71)出願人　505193450
インサイト・コーポレイション
ＩＮＣＹＴＥ　ＣＯＲＰＯＲＡＴＩＯＮ
アメリカ合衆国１９８０３デラウェア州
ウィルミントン、オーガスティン・カット－オフ１８０１番
(74)代理人　100106518
弁理士　松谷 道子
(74)代理人　100156144
弁理士　落合 康
(72)発明者　ブルンス，インマル
アメリカ合衆国０２１３９マサチューセッツ州ケンブリッジ、メイン・ストリート６１０
(72)発明者　リンチャ，ビクター ルベリオ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　がんの治療のためのＳＩＲＰアルファ融合タンパク質及び抗ＣＤ１９抗体を含む併用療法

(57)【要約】
ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質及び抗ＣＤ１９剤を含む併用療法を提供する。併用療法は、任意選択でさらに、Ｅ３ユビキチンリガーゼモジュレーターを含み得る。

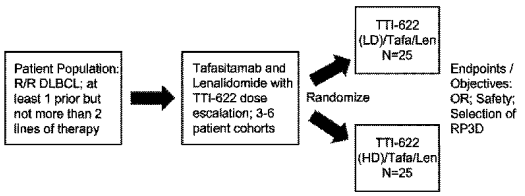


FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
患者にＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質と抗ＣＤ１９抗体を併用投与することを含む、患者におけるがんの治療方法。
【請求項２】
さらに、Ｅ３ユビキチンリガーゼモジュレーターを投与することを含む、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
ｉ）前記ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質をＱ１ＷまたはＱ２Ｗで投与する、ｉｉ）前記抗ＣＤ１９抗体をＱ１ＷまたはＱ２Ｗで投与する、ｉｉｉ）前記Ｅ３ユビキチンリガーゼモジュレーターを毎日投与する、のうちの１つ、２つ、または３つすべてである、請求項１～２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４】
患者におけるがんの治療方法であって、前記方法は、ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質、抗ＣＤ１９抗体、及びＥ３ユビキチンリガーゼモジュレーターの併用療法を、前記患者に、少なくとも第１のサイクル、第２のサイクル、第３のサイクル及び第４のサイクルで施すことを含み、
各サイクルは２８日であり、
前記第１のサイクルでは、前記ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は、１日目、８日目、１５日目、及び２２日目に投与され、前記抗ＣＤ１９抗体は、１日目、４日目、８日目、１５日目、及び２２日目に投与され、前記Ｅ３ユビキチンリガーゼモジュレーターは、１日目～２１日目に投与され、
前記第２のサイクルでは、前記ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は、１日目、８日目、１５日目、及び２２日目に投与され、前記抗ＣＤ１９抗体は、１日目、８日目、１５日目、及び２２日目に投与され、前記Ｅ３ユビキチンリガーゼモジュレーターは、１日目～２１日目に投与され、
前記第３のサイクルでは、前記ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は、１日目、８日目、１５日目、及び２２日目に投与され、前記抗ＣＤ１９抗体は、１日目、８日目、１５日目、及び２２日目に投与され、前記Ｅ３ユビキチンリガーゼモジュレーターは、１日目～２１日目に投与され、
前記第４のサイクルでは、前記ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は、１日目及び１５日目に投与され、前記抗ＣＤ１９抗体は、１日目及び１５日目に投与され、前記Ｅ３ユビキチンリガーゼモジュレーターは、１日目～２１日目に投与される、前記方法。
【請求項５】
前記方法は、少なくとも第５のサイクルから最大第１２のサイクルまで継続され、前記第５から前記第１２のサイクルで、前記ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質が１日目及び１５日目に投与され、前記抗ＣＤ１９抗体が１日目及び１５日目に投与され、前記Ｅ３ユビキチンリガーゼモジュレーターは１日目～２１日目に投与される、請求項４に記載の方法。
【請求項６】
前記方法は、少なくとも第１３のサイクルの間継続され、前記第１３のサイクルでは、前記ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質が１日目及び１５日目に投与され、前記抗ＣＤ１９抗体が１日目及び１５日目に投与され、前記Ｅ３ユビキチンリガーゼモジュレーターが投与されない、請求項５に記載の方法。
【請求項７】
前記ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質が、４ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、もしくは１８ｍｇ／ｋｇの用量、または３００ｍｇ、６００ｍｇ、７５０ｍｇ、１２００ｍｇ、１３５０ｍｇ、１５００ｍｇ、１８００ｍｇ、２１００ｍｇ、または２４００ｍｇの固定用量で投与される、請求項１～６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８】
前記抗ＣＤ１９抗体が、１２ｍｇ／ｋｇの用量で投与される、請求項１～７のいずれか

１項に記載の方法。
【請求項９】
前記Ｅ３ユビキチンリガーゼモジュレーターが、２５ｍｇの用量で投与される、請求項１～８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０】
患者におけるがんの治療方法であって、前記方法は、ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質、抗ＣＤ１９抗体、及びＥ３ユビキチンリガーゼモジュレーターの併用療法を、前記患者に、少なくとも第１のサイクル、第２のサイクル、第３のサイクル及び第４のサイクルで施すことを含み、
各サイクルは２８日であり、
前記第１のサイクルでは、前記ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は、４ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、もしくは１８ｍｇ／ｋｇの用量で、または３００ｍｇ、６００ｍｇ、７５０ｍｇ、１２００ｍｇ、１３５０ｍｇ、１５００ｍｇ、１８００ｍｇ、２１００ｍｇ、もしくは２４００ｍｇの固定用量で、１日目、８日目、１５日目、及び２２日目に投与され、前記抗ＣＤ１９抗体は、１２ｍｇ／ｋｇの用量で１日目、４日目、８日目、１５日目、及び２２日目に投与され、前記Ｅ３ユビキチンリガーゼモジュレーターは２５ｍｇの用量で、１日目～２１日目に投与され、
前記第２のサイクルでは、前記ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は、４ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、もしくは１８ｍｇ／ｋｇ、または３００ｍｇ、６００ｍｇ、７５０ｍｇ、１２００ｍｇ、１３５０ｍｇ、１５００ｍｇ、１８００ｍｇ、２１００ｍｇ、もしくは２４００ｍｇの固定用量で、１日目、８日目、１５日目、及び２２日目に投与され、前記抗ＣＤ１９抗体は、１２ｍｇ／ｋｇの用量で１日目、８日目、１５日目、及び２２日目に投与され、前記Ｅ３ユビキチンリガーゼモジュレーターは、２５ｍｇの用量で、１日目～２１日目に投与され、
前記第３のサイクルでは、前記ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は、４ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、もしくは１８ｍｇ／ｋｇ、または３００ｍｇ、６００ｍｇ、７５０ｍｇ、１２００ｍｇ、１３５０ｍｇ、１５００ｍｇ、１８００ｍｇ、２１００ｍｇ、もしくは２４００ｍｇの固定用量で１日目、８日目、１５日目、及び２２日目に投与され、前記抗ＣＤ１９抗体は、１２ｍｇ／ｋｇの用量で１日目、８日目、１５日目、及び２２日目に投与され、前記Ｅ３ユビキチンリガーゼモジュレーターは、２５ｍｇの用量で１日目～２１日目に投与され、
前記第４のサイクルでは、前記ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は、４ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、もしくは１８ｍｇ／ｋｇの用量、または３００ｍｇ、６００ｍｇ、７５０ｍｇ、１２００ｍｇ、１３５０ｍｇ、１５００ｍｇ、１８００ｍｇ、２１００ｍｇ、または２４００ｍｇの固定用量で１日目及び１５日目に投与され、前記抗ＣＤ１９抗体は、１２ｍｇ／ｋｇの用量で１日目及び１５日目に投与され、前記Ｅ３ユビキチンリガーゼモジュレーターは、２５ｍｇの用量で１日目～２１日目に投与される、前記方法。
【請求項１１】
前記方法は、少なくとも第５のサイクルから第１２のサイクルまで継続され、前記第５のサイクルから前記第１２のサイクルでは、前記ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は、４ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、もしくは１８ｍｇ／ｋｇの用量で、または３００ｍｇ、６００ｍｇ、７５０ｍｇ、１２００ｍｇ、１３５０ｍｇ、１５００ｍｇ、１８００ｍｇ、２１００ｍｇ、もしくは２４００ｍｇの固定用量で、１日目と１５日目に投与され、前記抗ＣＤ１９抗体は、１２ｍｇ／ｋｇの用量で１日目と１５日目に投与され、前記Ｅ３ユビキチンリガーゼモジュレーターは２５ｍｇの用量で、１日目～２１日目に投与される、請求項１０に記載の方法。
【請求項１２】
前記方法は、少なくとも第１３のサイクルまで継続され、前記第１３のサイクルでは、前記ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は、４ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、もしくは１８ｍｇ／ｋｇの用量で、または３００ｍｇ、６００ｍｇ、７５０ｍｇ、１２００ｍｇ、１３５

０ｍｇ、１５００ｍｇ、１８００ｍｇ、２１００ｍｇ、もしくは２４００ｍｇの固定用量で、１日目と１５日目に投与され、前記抗ＣＤ１９抗体は、１２ｍｇ／ｋｇの用量で１日目と１５日目に投与され、前記Ｅ３ユビキチンリガーゼモジュレーターは投与されない、請求項１１に記載の方法。

【請求項１３】

前記ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質が、配列番号１のアミノ酸配列を含むＳＩＲＰａポリペプチドを含む、請求項１～１２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１４】

前記ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質が、配列番号２のアミノ酸配列を含むＳＩＲＰａポリペプチドを含む、請求項１～１３のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１５】

前記ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質が、配列番号８のアミノ酸配列を含む、請求項１～１４のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１６】

前記ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は、配列番号１のアミノ酸配列を含むＳＩＲＰａポリペプチドまたは配列番号１の配列と比較して１個、２個、３個、４個、もしくは５個のアミノ酸置換を有するそのバリアントを含む、請求項１～１３のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１７】

前記抗ＣＤ１９抗体が、配列ＳＹＶＭＨ（配列番号１１）を含むＨＣＤＲ１領域、配列ＮＰＹＮＤＧ（配列番号１２）を含むＨＣＤＲ２領域、及び配列ＧＴＹＹＹＧＴＲＶＦＤＹ（配列番号１３）を含むＨＣＤＲ３領域を含む重鎖可変領域と、配列ＲＳＳＫＳＬＱＮＶＮＧＮＴＹＬＹ（配列番号１４）を含む配列ＬＣＤＲ１領域、配列ＲＭＳＮＬＮＳ（配列番号１５）を含むＬＣＤＲ２領域、及び配列ＭＱＨＬＥＹＰＩＴ（配列番号１６）を含むＬＣＤＲ３領域を含む軽鎖可変領域を含む、請求項１～１６のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１８】

前記抗ＣＤ１９抗体が、

ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＫＰＧＧＳＬＫＬＳＣＡＡＳＧＹＴＦＴＳＹＶＭＨＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＹＩＮＰＹＮＤＧＴＫＹＮＥＫＦＱＧＲＶＴＩＳＳＤＫＳＩＳＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＭＹＹＣＡＲＧＴＹＹＹＧＴＲＶＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号１７）の重鎖可変領域と、ＤＩＶＭＴＱＳＰＡＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＲＳＳＫＳＬＱＮＶＮＧＮＴＹＬＹＷＦＱＱＫＰＧＱＳＰＱＬＬＩＹＲＭＳＮＬＮＳＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣＭＱＨＬＥＹＰＩＴＦＧＡＧＴＫＬＥＩＫ（配列番号１８）の軽鎖可変領域を含む、請求項１～１７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１９】

前記抗ＣＤ１９抗体が、Ｓ２３９位及び／またはＩ３３２位のアミノ酸置換を含むＦｃドメインを含み、ここで、番号付けは、Ｋａｂａｔの場合のようにＥＵインデックスに従う、請求項１～１８のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２０】

前記抗ＣＤ１９抗体が、Ｓ２３９Ｄのアミノ酸置換及び／またはＩ３３２Ｅのアミノ酸置換を含むＦｃドメインを含み、ここで、番号付けは、Ｋａｂａｔの場合のようにＥＵインデックスに従う、請求項１９に記載の方法。

【請求項２１】

前記抗ＣＤ１９抗体が、

ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＫＰＧＧＳＬＫＬＳＣＡＡＳＧＹＴＦＴＳＹＶＭＨＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＹＩＮＰＹＮＤＧＴＫＹＮＥＫＦＱＧＲＶＴＩＳＳＤＫＳＩＳＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＭＹＹＣＡＲＧＴＹＹＹＧＴＲＶＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶ

ＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱ
ＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧ
ＧＰＤＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＱＦＮ
ＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＦＲＶＶＳＶＬＴＶＶＨＱＤＷＬＮＧ
ＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＥＥＫＴＩＳＫＴＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥ
ＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰ
ＭＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹ
ＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号１９）の重鎖領域と、ＤＩＶＭＴＱＳＰＡＴＬＳＬＳ
ＰＧＥＲＡＴＬＳＣＲＳＳＫＳＬＱＮＶＮＧＮＴＹＬＹＷＦＱＱＫＰＧＱＳＰＱＬＬＩＹ
ＲＭＳＮＬＮＳＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣＭ
ＱＨＬＥＹＰＩＴＦＧＡＧＴＫＬＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴ
ＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫ
ＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦ
ＮＲＧＥＣ（配列番号２０）の軽鎖領域を含む、請求項１～２０のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２２】

前記Ｅ３ユビキチンリガーゼモジュレーターが、レナリドマイド、ポマリドマイド、またはサリドマイドを含む、請求項１～２１のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２３】

ｉ）前記がんがＣＤ１９陽性癌であること、及びｉｉ）前記がんがＣＤ４７陽性癌であることの一方または両方を含む、請求項１～２２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２４】

前記がんが、血液悪性腫瘍または固形腫瘍癌である、請求項１～２３のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２５】

請求項１～２４のいずれか１項に記載の方法に従って患者の治療に使用するためのＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質または抗ＣＤ１９抗体。

【請求項２６】

請求項１～２４のいずれか１項に記載の方法に従って患者の治療に使用するための薬剤の製造におけるＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質または抗ＣＤ１９抗体の使用。

【請求項２７】

請求項１～２４のいずれか１項に記載の方法に従ったＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質または抗ＣＤ１９抗体及び使用説明書を含み、任意選択で請求項１～２４いずれか１項に記載の方法に従った１つ以上の追加の治療薬を含むキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

電子配列表の参照

電子配列表（Ｐ１１３９７００１０ＷＯ００－ＳＥＱ－ＬＪＧ．ｘｍｌ、サイズ：２６，８１１バイト、及び作成日：２０２３年５月２５日）の内容は、参照により全体として本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【０００２】

がん細胞は、がん細胞抗原に結合する抗体により、またその抗体のＦｃ部分に結合するＦｃ受容体を介したマクロファージの動員及び活性化を介して破壊の標的となる。がん細胞上のＣＤ４７とマクロファージのＳＩＲＰアルファ（「ＳＩＲＰａ」）との間の結合は、多くの腫瘍細胞がマクロファージによる破壊を回避することを可能にする「ｄｏｎ’ｔ　ｅａｔ　ｍｅ」シグナルを伝達する。ＣＤ４７／ＳＩＲＰａ相互作用の阻害（ＣＤ４７遮断）により、マクロファージが標的ＣＤ４７＋がん細胞を「観察」し、破壊することを可能にすることが示されている。ＣＤ４７遮断によるがんの治療のためのＳＩＲＰａの使用

は、ＷＯ２０１０／１３００５３に記載されており、参照により本明細書に援用される。
【０００３】
参照によりその全体が組み込まれる国際特許出願公開第ＷＯ２０１４／０９４１２２号は、ＣＤ４７とＳＩＲＰａとの間の相互作用を阻害するタンパク質薬物を記載する。このＣＤ４７遮断薬は、ＩｇＧベースのＦｃ領域の特に有用な形態と連結された細胞外ドメインの特定の領域を組み込んだヒトＳＩＲＰａの形態である。この形態では、ＳＩＲＰａＲＦｃ薬物は、ＣＤ４７＋表現型で提示するがん細胞の生存率に対する劇的な効果を示す。この効果は、特に急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）細胞、及び多くの他のタイプのがんにおいて見られる。
【０００４】
ＣＤ１９は、２つの細胞外免疫グロブリン様ドメイン及び広範な細胞質尾部を含む免疫グロブリンスーパーファミリーの９５ｋＤａ膜貫通糖タンパク質である。このタンパク質は、汎Ｂリンパ球表面受容体であり、プレＢ細胞発生の初期段階から、形質細胞への最終分化中に下方制御されるまで広範に発現している。これはＢリンパ球系統に特異的であり、一部の濾胞樹状細胞を除いて、造血幹細胞及びその他の免疫細胞では発現されない。ＣＤ１９は、Ｂ細胞受容体（ＢＣＲ）シグナル伝達の正の調節因子として機能し、Ｂ細胞の活性化及び増殖、ならびに体液性免疫応答の発達に重要である。これは、ＣＤ２１及びＣＤ８１と連携して共刺激分子として機能し、Ｔ細胞依存性抗原に対するＢ細胞の応答に重要である。ＣＤ１９の細胞質尾部は、タンパク質チロシンキナーゼのｓｒｃファミリーを介して下流のシグナル伝達経路を誘発するチロシンキナーゼのファミリーと物理的に関連している。ＣＤ１９は、ほぼすべての慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）及び非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、ならびに急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）及び有毛細胞白血病（ＨＣＬ）を含めた多くの他の異なるタイプの白血病で高発現することから、リンパ系起源のがんにとって魅力的な標的である。
【０００５】
タファシタマブ（旧名：ＭＯＲ２０８及びＸｍＡｂ（登録商標）５５７４）は、Ｂ細胞受容体シグナル伝達に関与する膜貫通タンパク質である抗原ＣＤ１９を標的とするヒト化モノクローナル抗体である。タファシタマブは、抗体依存性細胞媒介細胞傷害（ＡＤＣＣ）を増強するように、ＩｇＧ　Ｆｃ領域において操作されており、それによって、腫瘍細胞殺傷のための重要なメカニズムを改善し、従来の抗体、すなわち、非増強抗体と比較して、有効性を増強する可能性がもたらされる。タファシタマブは、ＣＬＬ、ＡＬＬ、及びＮＨＬなどのいくつかの治験で研究されたか、現在研究されている。タファシタマブは、Ｒ／Ｒ　ＤＬＢＣＬを有する成人を治療するために、レナリドマイドと併用して使用するために、２０２０年７月に米国食品医薬品局（ＦＤＡ）から迅速承認を受けた。２０２１年８月、欧州委員会は、自家幹細胞移植（ＡＳＣＴ）に適格でない再発性または難治性のびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）を有する成人患者の治療のために、レナリドマイドと併用したタファシタマブ、それに続いてタファシタマブ単剤療法の条件付き製造販売を承認した。近年いくつかの抗がん剤が発見及び開発されているにもかかわらず、ＣＤ１９発現腫瘍を含む多くの種類のがんの予後不良のために、このような種類のがんを治療するための改善された方法または治療アプローチが依然として必要である。
【０００６】
従って、ＳＩＲＰａＦｃ剤及びＣＤ１９標的化剤を使用した改善された投薬レジメン及び治療方法が必要とされている。
【発明の概要】
【０００７】
本明細書で提供されるのは、ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質とＣＤ１９標的化剤の併用療法である。本明細書で提供される投薬レジメン及び方法は、ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質と抗ＣＤ１９抗体の両方を含む。併用療法は、Ｅ３ユビキチンリガーゼモジュレーターをさらに含み得る。
【０００８】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供するのは、患者にＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質と抗ＣＤ１９抗体を併用投与することを含む、患者におけるがんの治療方法。

【０００９】

いくつかの実施形態では、本明細書では、患者におけるがんの治療方法が提供され、該方法は、患者に少なくとも第１のサイクル、第２のサイクル、第３のサイクル、及び第４のサイクルにわたってＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質、抗ＣＤ１９抗体、及びＥ３ユビキチンリガーゼモジュレーターの併用療法を施すことを含み、各サイクルは２８日間であり、第１のサイクルでは、ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は１日目、８日目、１５日目、及び２２日目に投与され、抗ＣＤ１９抗体は１日目、４日目、８日目、１５日目、及び２２日目に投与され、Ｅ３ユビキチンリガーゼモジュレーターは１日目～２１日目に投与され、第２のサイクルでは、ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は１日目、８日目、１５日目、及び２２日に投与され、抗ＣＤ１９抗体は１日目、８日目、１５日目、及び２２日に投与され、Ｅ３ユビキチンリガーゼモジュレーターは１日目～２１日目に投与され、第３のサイクルではＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は１日目、８日目、１５日目、２２日目に投与され、抗ＣＤ１９抗体は１日目、８日目、１５日目、及び２２日目に投与され、Ｅ３ユビキチンリガーゼモジュレーターは、１～２１日目に投与され、第４のサイクルでは、ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は１日目及び１５日目に投与され、抗ＣＤ１９抗体は、１日目及び１５日目に投与され、Ｅ３ユビキチンリガーゼモジュレーターは１～２１日目に投与される。

【００１０】

いくつかの実施形態では、本明細書では、患者におけるがんの治療方法が提供され、該方法は、患者に少なくとも第１のサイクル、第２のサイクル、第３のサイクル、及び第４のサイクルにわたってＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質、抗ＣＤ１９抗体、及びＥ３ユビキチンリガーゼモジュレーターの併用療法を施すことを含み、各サイクルは２８日間であり、第１のサイクルでは、ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は、４ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１８ｍｇ／ｋｇの用量で、または３００ｍｇ、６００ｍｇ、７５０ｍｇ、１２００ｍｇ、１３５０ｍｇ、１５００ｍｇ、１８００ｍｇ、２１００ｍｇ、もしくは２４００ｍｇの固定用量で、１、８、１５、及び２２日目に投与され、抗ＣＤ１９抗体は、１２ｍｇ／ｋｇの用量で１日目、４日目、１５日目、及び２２日目に投与され、Ｅ３ユビキチンリガーゼモジュレーターは２５ｍｇの用量で、１日目～２１日目に投与され、第２のサイクルでは、ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は、４ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１８ｍｇ／ｋｇ、または３００ｍｇ、６００ｍｇ、７５０ｍｇ、１２００ｍｇ、１３５０ｍｇ、１５００ｍｇ、１８００ｍｇ、２１００ｍｇ、もしくは２４００ｍｇの固定用量で、１日目、８日目、１５日目、２２日目に投与され、抗ＣＤ１９抗体は、１２ｍｇ／ｋｇの用量で１日目、８日目、１５日目、２２日目に投与され、Ｅ３ユビキチンリガーゼモジュレーターは、２５ｍｇの用量で、１日目～２１日目に投与され、第３のサイクルでは、ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は、４ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１８ｍｇ／ｋｇ、または３００ｍｇ、６００ｍｇ、７５０ｍｇ、１２００ｍｇ、１３５０ｍｇ、１５００ｍｇ、１８００ｍｇ、２１００ｍｇ、もしくは２４００ｍｇの固定用量で１日目、８日目、１５日目、２２日目に投与され、抗ＣＤ１９抗体は、１２ｍｇ／ｋｇの用量で１日目、８日目、１５日目、及び２２日目に投与され、Ｅ３ユビキチンリガーゼモジュレーターは、２５ｍｇの用量で１日目～２１日目に投与され、第４のサイクルでは、ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は、４ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１８ｍｇ／ｋｇの用量、または３００ｍｇ、６００ｍｇ、７５０ｍｇ、１２００ｍｇ、１３５０ｍｇ、１５００ｍｇ、１８００ｍｇ、２１００ｍｇ、または２４００ｍｇの固定用量で１日目及び１５日目に投与され、抗ＣＤ１９抗体は、１２ｍｇ／ｋｇの用量で１日目及び１５日目に投与され、Ｅ３ユビキチンリガーゼモジュレーターは、２５ｍｇの用量で１日目から２１日目に投与され、ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質はＴＴＩ－６２２であり、抗ＣＤ１９抗体はタファシタマブであり、Ｅ３ユビキチンリガーゼモジュレーターはレナリドミドである。

【図面の簡単な説明】

【００１１】
【図１】ＴＴＩ－６２２（ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質）、タファシタマブ（抗ＣＤ１９抗体）、及びレナリドマイド（Ｅ３ユビキチンリガーゼモジュレーター）を組み合わせる併用療法の例示的なスキーマを示す。
【発明を実施するための形態】
【００１２】
本発明は、本明細書に含まれる以下の本発明の詳細な説明及び実施例を参照することによってより容易に理解することができる。本発明は、当然ながら様々であり得る作製の特定の方法に限定されないことを理解されたい。また、本明細書において使用される用語は、特定の実施形態を単に記載する目的のためのものであり、限定であることを意図されないことが理解される。
【００１３】
本明細書で提供される本発明の例示的な実施形態（Ｅ）は、以下を含む。
【００１４】
Ｅ１．患者にＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質と抗ＣＤ１９抗体を併用投与することを含む、患者におけるがんの治療方法。
【００１５】
Ｅ２．さらに、Ｅ３ユビキチンリガーゼモジュレーターを投与することを含む、Ｅ１に記載の方法。
【００１６】
Ｅ３．前記ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質が、Ｑ１ＷまたはＱ２Ｗで投与される、Ｅ１～Ｅ２のいずれか１項に記載の方法。
【００１７】
Ｅ４．前記抗ＣＤ１９抗体が、Ｑ１ＷまたはＱ２Ｗで投与される、Ｅ１～Ｅ３のいずれか１項に記載の方法。
【００１８】
Ｅ５．前記Ｅ３ユビキチンリガーゼモジュレーターが毎日投与される、Ｅ１～Ｅ４のいずれか１項に記載の方法。
【００１９】
Ｅ６．患者におけるがんの治療方法であって、前記方法は、ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質、抗ＣＤ１９抗体、及びＥ３ユビキチンリガーゼモジュレーターの併用療法を、患者に、少なくとも第１のサイクル、第２のサイクル、第３のサイクル及び第４のサイクルで施すことを含み、
各サイクルは２８日であり、
前記第１のサイクルでは、前記ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は、１日目、８日目、１５日目、及び２２日目に投与され、前記抗ＣＤ１９抗体は、１日目、４日目、８日目、１５日目、及び２２日目に投与され、前記Ｅ３ユビキチンリガーゼモジュレーターは、１日目～２１日目に投与され、
前記第２のサイクルでは、前記ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は、１日目、８日目、１５日目、及び２２日目に投与され、前記抗ＣＤ１９抗体は、１日目、８日目、１５日目、及び２２日目に投与され、前記Ｅ３ユビキチンリガーゼモジュレーターは、１日目～２１日目に投与され、
前記第３のサイクルでは、前記ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は、１日目、８日目、１５日目、及び２２日目に投与され、前記抗ＣＤ１９抗体は、１日目、８日目、１５日目、及び２２日目に投与され、前記Ｅ３ユビキチンリガーゼモジュレーターは、１日目～２１日目に投与され、
前記第４のサイクルでは、前記ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は、１日目及び１５日目に投与され、前記抗ＣＤ１９抗体は、１日目及び１５日目に投与され、前記Ｅ３ユビキチンリガーゼモジュレーターは、１日目～２１日目に投与される、前記方法。
【００２０】

Ｅ７．前記方法は、少なくとも第５のサイクルから最大第１２のサイクルまで継続され、前記第５から前記第１２のサイクルで、前記ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質が１日目及び１５日目に投与され、前記抗ＣＤ１９抗体が１日目及び１５日目に投与され、前記Ｅ３ユビキチンリガーゼモジュレーターは１日目～２１日目に投与される、Ｅ６に記載の方法。

【００２１】

Ｅ８．前記方法は、少なくとも第１３のサイクルの間継続され、前記第１３のサイクルでは、前記ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質が１日目及び１５日目に投与され、前記抗ＣＤ１９抗体が１日目及び１５日目に投与され、前記Ｅ３ユビキチンリガーゼモジュレーターが投与されない、Ｅ７に記載の方法。

【００２２】

Ｅ９．前記ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質が、４ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、もしくは１８ｍｇ／ｋｇの用量、または３００ｍｇ、６００ｍｇ、７５０ｍｇ、１２００ｍｇ、１３５０ｍｇ、１５００ｍｇ、１８００ｍｇ、２１００ｍｇ、または２４００ｍｇの固定用量で投与される、Ｅ１～Ｅ８のいずれか１項に記載の方法。

【００２３】

Ｅ１０．前記抗ＣＤ１９抗体が、１２ｍｇ／ｋｇの用量で投与される、Ｅ１～Ｅ９のいずれか１項に記載の方法。

【００２４】

Ｅ１１．前記Ｅ３ユビキチンリガーゼモジュレーターが、２５ｍｇの用量で投与される、Ｅ１～Ｅ１０のいずれか１項に記載の方法。

【００２５】

Ｅ１２．患者におけるがんの治療方法であって、前記方法は、ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質、抗ＣＤ１９抗体、及びＥ３ユビキチンリガーゼモジュレーターの併用療法を、前記患者に、少なくとも第１のサイクル、第２のサイクル、第３のサイクル及び第４のサイクルで施すことを含み、

各サイクルは２８日であり、

前記第１のサイクルでは、前記ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は、４ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１８ｍｇ／ｋｇの用量で、または３００ｍｇ、６００ｍｇ、７５０ｍｇ、１２００ｍｇ、１３５０ｍｇ、１５００ｍｇ、１８００ｍｇ、２１００ｍｇ、もしくは２４００ｍｇの固定用量で、１日目、８日目、１５日目、及び２２日目に投与され、前記抗ＣＤ１９抗体は、１２ｍｇ／ｋｇの用量で１日目、４日目、８日目、１５日目、及び２２日目に投与され、前記Ｅ３ユビキチンリガーゼモジュレーターは２５ｍｇの用量で、１日目～２１日目に投与され、

前記第２のサイクルでは、前記ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は、４ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１８ｍｇ／ｋｇの用量で、または３００ｍｇ、６００ｍｇ、７５０ｍｇ、１２００ｍｇ、１３５０ｍｇ、１５００ｍｇ、１８００ｍｇ、２１００ｍｇ、もしくは２４００ｍｇの固定用量で、１日目、８日目、１５日目、及び２２日目に投与され、前記抗ＣＤ１９抗体は、１２ｍｇ／ｋｇの用量で１日目、８日目、１５日目、及び２２日目に投与され、前記Ｅ３ユビキチンリガーゼモジュレーターは、２５ｍｇの用量で、１日目～２１日目に投与され、

前記第３のサイクルでは、前記ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は、４ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１８ｍｇ／ｋｇの用量で、または３００ｍｇ、６００ｍｇ、７５０ｍｇ、１２００ｍｇ、１３５０ｍｇ、１５００ｍｇ、１８００ｍｇ、２１００ｍｇ、もしくは２４００ｍｇの固定用量で１日目、８日目、１５日目、及び２２日目に投与され、前記抗ＣＤ１９抗体は、１２ｍｇ／ｋｇの用量で１日目、８日目、１５日目、及び２２日目に投与され、前記Ｅ３ユビキチンリガーゼモジュレーターは、２５ｍｇの用量で１日目～２１日目に投与され、

前記第４のサイクルでは、前記ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は、４ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１８ｍｇ／ｋｇの用量で、または３００ｍｇ、６００ｍｇ、７５０ｍｇ、

１２００ｍｇ、１３５０ｍｇ、１５００ｍｇ、１８００ｍｇ、２１００ｍｇ、または２４００ｍｇの固定用量で１日目及び１５日目に投与され、前記抗ＣＤ１９抗体は、１２ｍｇ／ｋｇの用量で１日目及び１５日目に投与され、前記Ｅ３ユビキチンリガーゼモジュレーターは、２５ｍｇの用量で１日目～２１日目に投与される、前記方法。

【００２６】

Ｅ１３．前記方法は、少なくとも第５のサイクルから第１２のサイクルまで継続され、前記第５のサイクルから前記第１２のサイクルでは、前記ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は、４ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１８ｍｇ／ｋｇの用量で、または３００ｍｇ、６００ｍｇ、７５０ｍｇ、１２００ｍｇ、１３５０ｍｇ、１５００ｍｇ、１８００ｍｇ、２１００ｍｇ、もしくは２４００ｍｇの固定用量で、１日目と１５日目に投与され、前記抗ＣＤ１９抗体は、１２ｍｇ／ｋｇの用量で１日目と１５日目に投与され、前記Ｅ３ユビキチンリガーゼモジュレーターは２５ｍｇの用量で、１日目～２１日目に投与される、Ｅ１２に記載の方法。

【００２７】

Ｅ１４．前記方法は、少なくとも第１３のサイクルまで継続され、前記第１３のサイクルでは、前記ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は、４ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１８ｍｇ／ｋｇの用量で、または３００ｍｇ、６００ｍｇ、７５０ｍｇ、１２００ｍｇ、１３５０ｍｇ、１５００ｍｇ、１８００ｍｇ、２１００ｍｇ、もしくは２４００ｍｇの固定用量で、１日目と１５日目に投与され、前記抗ＣＤ１９抗体は、１２ｍｇ／ｋｇの用量で１日目と１５日目に投与され、前記Ｅ３ユビキチンリガーゼモジュレーターは投与されない、Ｅ１３に記載の方法。

【００２８】

Ｅ１５．前記ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質が、配列番号１のアミノ酸配列を含むＳＩＲＰａポリペプチドを含む、Ｅ１～Ｅ１４のいずれか１項に記載の方法。

【００２９】

Ｅ１６．前記ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質が、配列番号２のアミノ酸配列を含むＳＩＲＰａポリペプチドを含む、Ｅ１～Ｅ１５のいずれか１項に記載の方法。

【００３０】

Ｅ１７．前記ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質が、配列番号７のアミノ酸配列を含む、Ｅ１～Ｅ１６のいずれか１項に記載の方法。

【００３１】

Ｅ１８．前記ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質が、配列番号８のアミノ酸配列を含む、Ｅ１～Ｅ１６のいずれか１項に記載の方法。

【００３２】

Ｅ１９．前記ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は、配列番号１のアミノ酸配列を含むＳＩＲＰａポリペプチドまたは配列番号１の配列と比較して１個、２個、３個、４個、もしくは５個のアミノ酸置換を有するそのバリアントを含む、Ｅ１～Ｅ１５のいずれか１項に記載の方法。

【００３３】

Ｅ２０．前記抗ＣＤ１９抗体が、配列ＳＹＶＭＨ（配列番号１１）を含むＨＣＤＲ１領域、配列ＮＰＹＮＤＧ（配列番号１２）を含むＨＣＤＲ２領域、及び配列ＧＴＹＹＹＧＴＲＶＦＤＹ（配列番号１３）を含むＨＣＤＲ３領域を含む重鎖可変領域と、配列ＲＳＳＫＳＬＱＮＶＮＧＮＴＹＬＹ（配列番号１４）を含む配列ＬＣＤＲ１領域、配列ＲＭＳＮＬＮＳ（配列番号１５）を含むＬＣＤＲ２領域、及び配列ＭＱＨＬＥＹＰＩＴ（配列番号１６）を含むＬＣＤＲ３領域を含む軽鎖可変領域を含む、Ｅ１～Ｅ１９のいずれか１項に記載の方法。

【００３４】

Ｅ２１．前記抗ＣＤ１９抗体が、
ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＫＰＧＧＳＬＫＬＳＣＡＡＳＧＹＴＦＴＳＹＶＭＨＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＹＩＮＰＹＮＤＧＴＫＹＮＥＫＦＱＧＲＶＴＩＳＳＤＫＳＩＳＴＡＹ

ＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＭＹＹＣＡＲＧＴＹＹＹＧＴＲＶＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号１７）の重鎖可変領域と、ＤＩＶＭＴＱＳＰＡＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＲＳＳＫＳＬＱＮＶＮＧＮＴＹＬＹＷＦＱＱＫＰＧＱＳＰＱＬＬＩＹＲＭＳＮＬＮＳＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣＭＱＨＬＥＹＰＩＴＦＧＡＧＴＫＬＥＩＫ（配列番号１８）の軽鎖可変領域を含む、Ｅ１～Ｅ２０のいずれか１項に記載の方法。

【００３５】

Ｅ２２．前記抗ＣＤ１９抗体が、Ｓ２３９位及び／またはＩ３３２位のアミノ酸置換を含むＦｃドメインを含み、ここで、番号付けは、Ｋａｂａｔの場合のようにＥＵインデックスに従う、Ｅ１～Ｅ２１のいずれか１項に記載の方法。

【００３６】

Ｅ２３．前記抗ＣＤ１９抗体が、Ｓ２３９Ｄのアミノ酸置換及びＩ３３２Ｅのアミノ酸置換を含むＦｃドメインを含み、ここで、番号付けは、Ｋａｂａｔの場合のようにＥＵインデックスに従う、Ｅ２２に記載の方法。

【００３７】

Ｅ２４．前記抗ＣＤ１９抗体が、

ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＫＰＧＧＳＬＫＬＳＣＡＡＳＧＹＴＦＴＳＹＶＭＨＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＩＧＹＩＮＰＹＮＤＧＴＫＹＮＥＫＦＱＧＲＶＴＩＳＳＤＫＳＩＳＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＭＹＹＣＡＲＧＴＹＹＹＧＴＲＶＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＤＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＦＲＶＶＳＶＬＴＶＶＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＥＥＫＴＩＳＫＴＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＭＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号１９）の重鎖領域と、ＤＩＶＭＴＱＳＰＡＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＲＳＳＫＳＬＱＮＶＮＧＮＴＹＬＹＷＦＱＱＫＰＧＱＳＰＱＬＬＩＹＲＭＳＮＬＮＳＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣＭＱＨＬＥＹＰＩＴＦＧＡＧＴＫＬＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号２０）の軽鎖領域を含む、Ｅ１～Ｅ２３のいずれか１項に記載の方法。

【００３８】

Ｅ２５．前記Ｅ３ユビキチンリガーゼモジュレーターが、レナリドマイド、ポマリドマイド、またはサリドマイドを含む、Ｅ１～Ｅ２４のいずれか１項に記載の方法。

【００３９】

Ｅ２６．前記Ｅ３ユビキチンリガーゼモジュレーターが、レナリドマイドである、Ｅ１～Ｅ２５のいずれか１項に記載の方法。

【００４０】

Ｅ２７．前記Ｅ３ユビキチンリガーゼモジュレーターが経口投与される、Ｅ１～Ｅ２６のいずれか１項に記載の方法。

【００４１】

Ｅ２８．前記ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質及び前記抗ＣＤ１９抗体が、静脈内に、または皮下に投与される、Ｅ１～Ｅ２７のいずれか１項に記載の方法。

【００４２】

Ｅ２９．前記がんが、ＣＤ１９陽性癌である、Ｅ１～Ｅ２８のいずれか１項に記載の方法。

【００４３】
Ｅ３０．前記がんが、ＣＤ４７陽性癌である、Ｅ１～Ｅ２９のいずれか１項に記載の方法。
【００４４】
Ｅ３１．前記がんが、血液悪性腫瘍または固形腫瘍癌である、Ｅ１～Ｅ３０のいずれか１項に記載の方法。
【００４５】
Ｅ３２．前記がんが、リンパ腫または白血病である、Ｅ１～Ｅ３１のいずれか１項に記載の方法。
【００４６】
Ｅ３３．前記がんが、慢性リンパ性白血病、急性リンパ芽球性白血病、または非ホジキンリンパ腫である、Ｅ１～Ｅ３２のいずれか１項に記載の方法。
【００４７】
Ｅ３４．前記がんが、濾胞性リンパ腫（ＦＬ）、小リンパ球性リンパ腫、粘膜関連リンパ組織リンパ腫、辺縁帯リンパ腫（ＭＺＬ）、マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、及びバーキットリンパ腫からなる群より選択される非ホジキンリンパ腫である、Ｅ１～Ｅ３３のいずれか１項に記載の方法。
【００４８】
Ｅ３５．Ｅ１～Ｅ３４のいずれか１項に記載の方法に従って患者の治療に使用するためのＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質または抗ＣＤ１９抗体。
【００４９】
Ｅ３６．Ｅ１～Ｅ３４のいずれか１項に記載の方法に従って患者の治療に使用するための薬剤の製造におけるＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質または抗ＣＤ１９抗体の使用。
【００５０】
Ｅ３７．請求項１～３４のいずれか１項に記載の方法に従ったＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質または抗ＣＤ１９抗体及び使用説明書を含み、任意選択でＥ１～Ｅ３４のいずれか１項に記載の方法に従った１つ以上の追加の治療薬を含むキット。
【００５１】
理論に拘束されるものではないが、ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質（例えば、ＴＴＩ－６２２）、抗ＣＤ１９抗体（例えば、タファシタマブ）、及びＥ３ユビキチンリガーゼモジュレーター（例えば、レナリドマイド）を含む、本明細書で提供される併用方法において、１つまたは複数の以下の抗がん効果が、併用治療を考慮して生じ得ると考えられる：１）抗体依存性細胞食作用（ＡＤＣＰ）の増加：タファシタマブ及びレナリドマイドは、「ｅａｔ」シグナルを増加させるのに対し、ＴＴＩ－６２２は腫瘍細胞上の「ｄｏｎ’ｔ　ｅａｔ　ｍｅ」シグナルを遮断する；２）抗体依存性細胞傷害（ＡＤＣＣ）の増加：レナリドマイドはＮＫ細胞活性化の閾値を低下させ、それによってタファシタマブ媒介性ＡＤＣＣを促進する；３）特異的死滅：レナリドマイドは、特異的な腫瘍死滅活性を有する。これらの活性は、ＤＬＢＣＬ等の様々な種類のがんで発生し得る。
【００５２】
いくつかの実施形態では、本開示は、患者におけるがんの治療のための抗ＣＤ１９抗体と併用するＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質の使用に関する。
【００５３】
いくつかの実施形態では、本開示は、患者におけるがんの治療に使用するためのＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質を含む組成物に関し、患者は、抗ＣＤ１９抗体でも治療される。いくつかの態様では、本開示は、患者におけるがんである障害の治療に使用するためのＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質を含む組成物に関し、該ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は、抗ＣＤ１９抗体と併用される。いくつかの実施形態では、該ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は、該抗ＣＤ１９抗体と同時にまたは順次に投与され得る。
【００５４】
いくつかの実施形態では、本開示は、がんを治療する方法に関し、該方法は、かかる治

療を必要とする患者に、治療有効量のＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質と抗ＣＤ１９抗体を併用投与することを含む。

【００５５】

いくつかの実施形態では、本開示は、ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質またはその薬学的に許容される塩と抗ＣＤ１９抗体を併用して患者に投与することによってがんを治療する方法に関する。

【００５６】

別の態様では、本開示は、がんの治療のための抗ＣＤ１９抗体と併用したＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質の使用に関する。

【００５７】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるがんを治療する方法は、ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質及び抗ＣＤ１９抗体、ならびに１つ以上の追加の治療薬の併用を含み得る。いくつかの実施形態では、１つ以上の追加の治療薬は、化学療法薬であり得る。いくつかの実施形態では、１つ以上の追加の治療剤としては、レナリドマイド、フルダラビン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、メトトレキサートアントラサイクリン系の化学療法薬、プレドニゾン、メチルプレドニゾロン、グルココルチコイド、イブリツモマブチウセタン、アセトアミノフェン、抗ヒスタミン剤、及びそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【００５８】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるがんを治療する方法は、ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質、抗ＣＤ１９抗体、及びレナリドマイドの併用を含み得る。

【００５９】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるがんの治療方法は、ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質と抗ＣＤ１９抗体の併用を含み得、該抗ＣＤ１９抗体は、タファシタマブであり、タファシタマブは１２ｍｇ／ｋｇ体重の用量で投与される。

【００６０】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるがんの治療方法は、ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質と抗ＣＤ１９抗体の併用を含み得、該ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は、ＴＴＩ－６２２であり、ＴＴＩ－６２２は、体重の用量４ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、もしくは１８ｍｇ／ｋｇ、または３００ｍｇ、６００ｍｇ、７５０ｍｇ、１２００ｍｇ、１３５０ｍｇ、１５００ｍｇ、１８００ｍｇ、２１００ｍｇ、もしくは２４００ｍｇの固定用量で、第１、第２、第３の２８日サイクルの１日目、８日目、１５日目、及び２２日目ならびに続く２８日サイクルの１日目及び１５日目に投与され、該抗ＣＤ１９抗体は、タファシタマブであり、タファシタマブは、体重の用量１２ｍｇ／ｋｇで第１の２８日サイクルの１日目、４日目、８日目、１５日目、及び２２日目、ならびに第２及び第３の２８日サイクルの１日目、８日目、１５日目、及び２２日目、ならびに後続の１つ以上のサイクルで１日目及び１５日目に投与される。

【００６１】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるがんの治療方法は、ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質、抗ＣＤ１９抗体、及びレナリドマイドの併用を含み得、該ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は、ＴＴＩ－６２２であり、ＴＴＩ－６２２は、４ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、もしくは１８ｍｇ／ｋｇの体重の用量、または３００ｍｇ、６００ｍｇ、７５０ｍｇ、１２００ｍｇ、１３５０ｍｇ、１５００ｍｇ、１８００ｍｇ、２１００ｍｇまたは２４００ｍｇの固定用量で投与され、該抗ＣＤ１９抗体は、タファシタマブであり、タファシタマブは、体重の用量１２ｍｇ／ｋｇで投与され、レナリドマイドは、２５ｍｇの用量で投与される。

【００６２】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるがんの治療方法は、ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質、抗ＣＤ１９抗体及びレナリドマイドの併用を含み得、該ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は、ＴＴＩ－６２２であり、ＴＴＩ－６２２は、４ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／

ｋｇ、もしくは１８ｍｇ／ｋｇの体重の用量、または３００ｍｇ、６００ｍｇ、７５０ｍｇ、１２００ｍｇ、１３５０ｍｇ、１５００ｍｇ、１８００ｍｇ、２１００ｍｇ、もしくは２４００ｍｇの固定用量で投与され、該抗ＣＤ１９抗体は、タファシタマブであり、タファシタマブは１２ｍｇ／ｋｇの体重の用量で投与され、レナリドマイドは２８日サイクルの１日目から２１日目に２５ｍｇの用量で投与される。

【００６３】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるがんの治療方法は、ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質、抗ＣＤ１９抗体及びレナリドマイドの併用を含み得、該ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は、ＴＴＩ－６２２であり、ＴＴＩ－６２２は、４ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、もしくは１８ｍｇ／ｋｇの体重の用量、または３００ｍｇ、６００ｍｇ、７５０ｍｇ、１２００ｍｇ、１３５０ｍｇ、１５００ｍｇ、１８００ｍｇ、２１００ｍｇ、もしくは２４００ｍｇの固定用量で、第１、第２、第３の２８日サイクルの１日目、８日目、１５日目、及び２２日目ならびに続く２８日サイクルの１日目及び１５日目に投与され、該抗ＣＤ１９抗体は、タファシタマブであり、タファシタマブは、１２ｍｇ／ｋｇの体重の用量で第１の２８日サイクルの１日目、４日目、８日目、１５日目、及び２２日目、ならびに第２及び第３の２８日サイクルの１日目、８日目、１５日目、及び２２日目、ならびに後続の１つ以上のサイクルで１日目及び１５日目に投与され、レナリドマイドは２８日サイクルの１日目から２１日目に２５ｍｇの用量で投与される。

【００６４】

いくつかの実施形態では、がんは、ＣＤ１９陽性がんである。

【００６５】

いくつかの実施形態において、がんは、血液癌である。血液癌の非限定的な例としては、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、加速期のＣＭＬ及びＣＭＬの急性転化期（ＣＭＬ－ＢＰ）を含む慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、慢性リンパ芽球性白血病（ＣＬＬ）、ホジキンリンパ腫（ＨＬ）、Ｂ細胞リンパ腫、Ｔ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫（ＦＬ）、辺縁帯リンパ腫（ＭＺＬ）、マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、バーキットリンパ腫を含む非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、多発性骨髄腫（ＭＭ）、アミロイドーシス、ワルデンストレームマクログロブリン血症、不応性貧血（ＲＡ）、鉄芽球を伴う不応性貧血（ＲＡＲＳ）、（過剰な芽球を伴う不応性貧血（ＲＡＥＢ）、及び移行期ＲＡＥＢ（ＲＡＥＢ－Ｔ）を含む骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、ならびに骨髄増殖性症候群が挙げられる。いくつかの実施形態では、がんは、慢性リンパ芽球性白血病（ＣＬＬ）、ホジキンリンパ腫または、濾胞性リンパ腫（ＦＬ）、辺縁帯リンパ腫（ＭＺＬ）、マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、及びバーキットリンパ腫を含む、非ホジキンリンパ腫である。

【００６６】

いくつかの実施形態では、がんは、慢性リンパ性白血病である。いくつかの実施形態では、がんは、ＣＤ１９陽性の慢性リンパ性白血病である。

【００６７】

いくつかの実施形態では、がんは、濾胞性リンパ腫（ＦＬ）、辺縁帯リンパ腫（ＭＺＬ）、マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、またはバーキットリンパ腫を含む、非ホジキンリンパ腫である。いくつかの実施形態では、がんは、Ｂ細胞リンパ腫である。いくつかの実施形態では、がんは、ＣＤ１９陽性の非ホジキンリンパ腫である。いくつかの実施形態では、がんは、ＣＤ１９陽性の進行性非ホジキンリンパ腫である。いくつかの実施形態では、がんは、緩慢性ホジキンリンパ腫である。いくつかの実施形態では、がんは、再発性または難治性の非ホジキンリンパ腫である。いくつかの実施形態では、がんは、再発性または難治性のＣＤ１９陽性の進行性非ホジキンリンパ腫である。いくつかの実施形態では、がんは、再発性または難治性のＣＤ１９陽性の緩慢性非ホジキンリンパ腫である。

【００６８】

いくつかの実施形態では、がんは、再発性である。いくつかの実施形態では、再発性癌は、がんが検出されなかった期間の後に再発したがんである。

【００６９】

いくつかの実施形態では、がんは難治性である。いくつかの実施形態では、難治性癌は、癌治療に反応しない。それは抵抗性癌としても知られている。いくつかの実施形態では、がんは、リツキシマブに対して抵抗性である。いくつかの実施形態では、がんは、リツキシマブの治療に反応しない。いくつかの実施形態では、がんは、リツキシマブ抵抗性再発癌である。いくつかの実施形態では、患者は、リツキシマブ含有レジメンに対して難治性になっている。いくつかの実施形態では、腫瘍は、切除不能である。いくつかの実施形態では、切除不能な腫瘍は、手術によって除去することができない。いくつかの実施形態では、がんは以前に治療されたことがない。いくつかの実施形態では、がんは、局所的に進行する。いくつかの実施形態では、「局所的に進行する」とは、ある程度広範囲であるが、なおも１つの領域に限定されているがんを指す。場合によっては、「局所的に進行する」とは、広がっていないが、近くの臓器または組織に侵入している小さな腫瘍を指す場合があり、手術のみでの除去が困難になっている。いくつかの実施形態では、がんは転移性である。いくつかの実施形態では、転移性癌は、癌が始まった体の部分（原発部位）から体の１つ以上の他の部分に広がった癌である。

【００７０】

いくつかの実施形態では、患者は、再発性または難治性のＣＤ１９陽性の進行性非ホジキンリンパ腫に罹患している。いくつかの実施形態では、患者は、ＣＤ１９陽性の非ホジキンリンパ腫と、再発性または難治性の非ホジキンリンパ腫の両方に罹患している。

【００７１】

いくつかの実施形態では、患者は、再発性または難治性のＣＤ１９陽性の進行性非ホジキンリンパ腫に罹患している。いくつかの実施形態では、患者は、再発性または難治性のＣＤ１９陽性の進行性非ホジキンリンパ腫に罹患しており、少なくとも１つの以前の治療レジメンを進行している。

【００７２】

いくつかの実施形態では、患者は、再発性または難治性のＣＤ１９陽性の緩慢性非ホジキンリンパ腫に罹患している。いくつかの実施形態では、患者は、再発性または難治性のＣＤ１９陽性の緩慢性非ホジキンリンパ腫に罹患しており、少なくとも１つの以前の治療レジメンを進行している。いくつかの実施形態では、患者は、再発性または難治性のＣＤ１９陽性の緩慢性非ホジキンリンパ腫を罹患しており、任意の抗ＣＤ２０モノクローナル抗体または任意の抗ＣＤ１９モノクローナル抗体に対して難治性である。いくつかの実施形態では、患者は、再発性または難治性のＣＤ１９陽性の緩慢性非ホジキンリンパ腫を罹患しており、少なくとも２つの以前の治療レジメンを進行しており、いかなる抗ＣＤ２０モノクローナル抗体に対しても難治性である。

【００７３】

いくつかの実施形態では、本開示は、がんの治療を必要とする患者におけるがんの治療に使用する薬剤に関する。薬剤は、ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質及び抗ＣＤ１９抗体を含み、単一剤形または個別剤形である。

【００７４】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるがんを治療する方法は、ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質、抗ＣＤ１９抗体、及び任意の１つ以上の追加の治療薬の併用を含み得る。

【００７５】

いくつかの実施形態では、本開示は、がんを治療するための薬剤の製造におけるＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質の使用に関し、該ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は、抗ＣＤ１９抗体とともに投与され、該薬剤は、単一の剤形または別個の剤形である。いくつかの実施形態では、該ＳＩＲＰａＲＦｃ融合タンパク質は、抗ＣＤ１９抗体及び１つ以上の追加の治療薬とともに投与される。

【００７６】
いくつかの実施形態では、本開示は、患者におけるがんの治療における薬剤の製造のためのＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質の使用に関し、患者はまた、抗ＣＤ１９抗体、及び任意の１つ以上の追加の治療薬で治療される。いくつかの実施形態では、該ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は、該抗ＣＤ１９抗体と同時にまたは順次に投与され得る。
【００７７】
別の態様では、本開示は、がんの治療で使用するための薬剤の製造において抗ＣＤ１９抗体と併用してＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質を使用することに関する。いくつかの実施形態では、本開示は、がんの治療に使用するための薬剤の製造において、抗ＣＤ１９抗体及び任意の１つ以上の追加の治療剤と併用したＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質の使用に関する。
【００７８】
別の態様では、本開示は、がんの治療のための薬剤の製造におけるＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質の使用に関し、ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は、抗ＣＤ１９抗体、及び任意の１つ以上の追加の治療薬とともに投与される。
【００７９】
いくつかの実施形態では、１つ以上の追加の治療薬は、化学療法薬であり得る。いくつかの実施形態では、１つ以上の追加の治療剤としては、フルダラビン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、メトトレキサート、アントラサイクリン系の化学療法薬、プレドニゾン、メチルプレドニゾロン、グルココルチコイド、イブリツモマブチウセタン、アセトアミノフェン、抗ヒスタミン剤、及びそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。
【００８０】
一態様では、本開示は、がんの治療で使用するための抗ＣＤ１９抗体に関し、該抗ＣＤ１９抗体は、ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質と併用して、そのような治療を必要とする対象に投与される。
【００８１】
一態様では、本開示は、がんの治療で使用するための抗ＣＤ１９抗体に関し、該抗ＣＤ１９抗体は、ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質と併用して投与される。
【００８２】
いくつかの実施形態では、ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は、抗ＣＤ１９抗体、及び任意の１つ以上の追加の治療薬と併用して、単一の剤形または別個の剤形として投与され得る。いくつかの実施形態では、別個の剤形として投与される場合、抗ＣＤ１９抗体は、ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質の投与前、同時、または後に投与されても良い。いくつかの実施形態では、別個の剤形として投与される場合、ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質の１つ以上の用量は、抗ＣＤ１９抗体の前に投与され得る。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ１９抗体は、ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質の投与の前に投与される。本明細書で使用される場合、ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質、抗ＣＤ１９抗体、及び任意に１つ以上の追加の治療薬の「併用」での投与は、当業者には理解されるように、薬剤の同時または連続投与だけでなく、単一の治療サイクル中に薬剤を投与することも指す。ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質を、抗ＣＤ１９抗体、及び任意に１つ以上の追加の治療薬と併用して投与する場合、治療有効量の併用が投与される。
【００８３】
本明細書で使用される節の見出しは、構成目的のみのためであり、記載される主題を限定するものと解釈されるべきではない。
【００８４】
特許出願、特許公報、及びＵｎｉＰｒｏｔＫＢ受託番号を含む、本明細書に引用される全ての参考文献は、各個々の参考文献が参照によりそれらの全体が組み込まれるように具体的かつ個別に示されているかのように、参照により本明細書に組み込まれる。
【００８５】

本明細書に記載または言及される技術及び手順は一般によく理解されており、当業者によって従来の方法論を使用して広く採用される。例えば、Ｓａｍｂｒｏｏｋ ｅｔ ａｌ，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ ３ｒｄ．ｅｄｉｔｉｏｎ（２００１）Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，Ｎ．Ｙ．ＣＵＲＲＥＮＴ ＰＲＯＴＯＣＯＬＳ ＩＮ ＭＯＬＥＣＵＬＡＲ ＢＩＯＬＯＧＹ（Ｆ．Ｍ．Ａｕｓｕｂｅｌ，ｅｔ ａｌ．ｅｄｓ．，（２００３））に記載される広く使用された方法論；ｔｈｅ ｓｅｒｉｅｓ ＭＥＴＨＯＤＳ ＩＮ ＥＮＺＹＭＯＬＯＧＹ（Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｉｎｃ．）：ＰＣＲ ２：Ａ ＰＲＡＣＴＩＣＡＬ ＡＰＰＲＯＡＣＨ（Ｍ．Ｊ．ＭａｃＰｈｅｒｓｏｎ，Ｂ．Ｄ．Ｈａｍｅｓ ａｎｄ Ｇ．Ｒ．Ｔａｙｌｏｒ ｅｄｓ．（１９９５）），Ｈａｒｌｏｗ ａｎｄ Ｌａｎｅ，ｅｄｓ．（１９８８）ＡＮＴＩＢＯＤＩＥＳ，Ａ ＬＡＢＯＲＡＴＯＲＹ ＭＡＮＵＡＬ，ａｎｄ ＡＮＩＭＡＬ ＣＥＬＬ ＣＵＬＴＵＲＥ（Ｒ．Ｉ．Ｆｒｅｓｈｎｅｙ，ｅｄ．（１９８７））；Ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ（Ｍ．Ｊ．Ｇａｉｔ，ｅｄ．，１９８４）；Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ；Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｎｏｔｅｂｏｏｋ（Ｊ．Ｅ．Ｃｅｌｌｉｓ，ｅｄ．，１９９８）Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ；Ａｎｉｍａｌ Ｃｅｌｌ Ｃｕｌｔｕｒｅ（Ｒ．Ｉ．Ｆｒｅｓｈｎｅｙ），ｅｄ．，１９８７）；Ｉｎｔｒｏｄｕｃｔｉｏｎ ｔｏ Ｃｅｌｌ ａｎｄ Ｔｉｓｓｕｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ（Ｊ．Ｐ．Ｍａｔｈｅｒ ａｎｄ Ｐ．Ｅ．Ｒｏｂｅｒｔｓ，１９９８）Ｐｌｅｎｕｍ Ｐｒｅｓｓ；Ｃｅｌｌ ａｎｄ Ｔｉｓｓｕｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｏｃｅｄｕｒｅｓ（Ａ．Ｄｏｙｌｅ，Ｊ．Ｂ．Ｇｒｉｆｆｉｔｈｓ，ａｎｄ Ｄ．Ｇ．Ｎｅｗｅｌｌ，ｅｄｓ．，１９９３－８）Ｊ．Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ；Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ（Ｄ．Ｍ．Ｗｅｉｒ ａｎｄ Ｃ．Ｃ．Ｂｌａｃｋｗｅｌｌ，ｅｄｓ）；Ｇｅｎｅ Ｔｒａｎｓｆｅｒ Ｖｅｃｔｏｒｓ ｆｏｒ Ｍａｍｍａｌｉａｎ Ｃｅｌｌｓ（Ｊ．Ｍ．Ｍｉｌｌｅｒ ａｎｄ Ｍ．Ｐ．Ｃａｌｏｓ，ｅｄｓ．，１９８７）；ＰＣＲ：Ｔｈｅ Ｐｏｌｙｍｅｒａｓｅ Ｃｈａｉｎ Ｒｅａｃｔｉｏｎ，（Ｍｕｌｌｉｓ ｅｔ ａｌ，ｅｄｓ．，１９９４）；Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ（Ｊ．Ｅ．Ｃｏｌｉｇａｎ ｅｔ ａｌ，ｅｄｓ．，１９９１）；Ｓｈｏｒｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ（Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，１９９９）；Ｉｍｍｕｎｏｂｉｏｌｏｇｙ（Ｃ．Ａ．Ｊａｎｅｗａｙ ａｎｄ Ｐ．Ｔｒａｖｅｒｓ，１９９７）；Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ（Ｐ．Ｆｉｎｃｈ，１９９７）；Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈ（Ｄ．Ｃａｔｔｙ．，ｅｄ．，ＩＲＬ Ｐｒｅｓｓ，１９８８－１９８９）；Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈ（Ｐ．Ｓｈｅｐｈｅｒｄ ａｎｄ Ｃ．Ｄｅａｎ，ｅｄｓ．，Ｏｘｆｏｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ，２０００）；Ｕｓｉｎｇ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ（Ｅ．Ｈａｒｌｏｗ ａｎｄ Ｄ．Ｌａｎｅ（Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，１９９９））；Ｔｈｅ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ（Ｍ．Ｚａｎｅｔｔｉ ａｎｄ Ｊ．Ｄ．Ｃａｐｒａ，ｅｄｓ．，Ｈａｒｗｏｏｄ Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，１９９５）；及びその更新版。

【００８６】

定義

別段定義されない限り、本発明に関連して使用される科学用語及び技術用語は、当業者によって一般的に理解される意味を有する。

【００８７】

本明細書で使用する場合、単数形「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」は、別途指示されない限り、複数の対象を含む。例えば、「ある（ａｎ）」抗体には、１つまたは複数の抗

体が含まれる。
【００８８】
本発明の態様または実施形態が、マーカッシュ群または他の選択肢集団によって記載されている場合、本発明は、挙げられている群全体を総じて包含するばかりでなく、個々に群の各構成員も包含し、主群の全ての可能なサブグループも包含し、群の構成員の１つまたは複数が非存在である主群も包含する。本発明はまた、請求項される発明における群の構成員のいずれかの１つ以上の明確な除外もまた想定している。
【００８９】
「例えば（ｅｇ）」または「例えば（ｆｏｒ　ｅｘａｍｐｌｅ）」という用語に続く例（複数可）はいずれも、網羅的または限定的であることを意図しない。
【００９０】
本明細書で使用される場合、数値的に定義されたパラメータ（例えば、ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質または抗ＣＤ１９抗体の用量）を修飾するために使用される場合の「約」という用語は、パラメータが、そのパラメータの記載された数値より１０％下方または１０％上方に変動し得ることを意味する。例えば、約５ｍｇの用量は、５％±１０％を意味し、すなわち、４．５ｍｇ～５．５ｍｇの間で変動し得る。
【００９１】
「治療すること」、「治療する」、または「治療」という用語は、例えば、患者の疾患、障害、もしくは状態または疾患に関連する任意の組織損傷の進行を緩和、軽減、または遅らせるなどあらゆるタイプの治療を指す。いくつかの実施形態では、疾患、障害、または状態は、がんである。
【００９２】
「治療上有効量」という用語は、研究者、獣医、医師、または他の臨床医によって、組織、系、動物、個体、またはヒトにおいて求められている生物学的または医薬的応答を引き出す、有効成分の量を指し、以下の１つ以上を含むことができる。（１）疾患を予防すること、例えば、疾患、状態、または障害の素因がある可能性があるが、疾患の病態または症状をまだ経験または示していない個人の疾患、状態、または障害を予防すること、（２）疾患を阻害すること、例えば、疾患、状態または障害の病態または症状を経験または示している個体における疾患、状態または障害を阻害すること（すなわち、病態及び／または症状のさらなる進行を阻止または遅くすること）、及び（３）疾患を寛解すること、例えば、疾患、状態または障害の病態または症状を経験または示している個体における疾患、状態または障害を寛解すること（すなわち、病態または症状を逆転すること）。
【００９３】
ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質
本発明は、ＳＩＲＰアルファ－Ｆｃ（「ＳＩＲＰａＦｃ」）融合タンパク質を含む併用療法を提供する。
【００９４】
本明細書で提供される投薬レジメン及び方法は、ＣＤ４７遮断薬または遮断剤として、ＳＩＲＰａのＣＤ４７結合及び遮断形態を使用する。ＣＤ４７遮断活性を有する薬剤または薬物は、ＣＤ４７がマクロファージ提示ＳＩＲＰａと相互作用するときに生じるシグナル伝達を妨害し、減衰させる薬剤である。ヒトＳＩＲＰａのＣＤ４７結合形態は、本明細書に提供するレジメン及び方法で使用するために好ましいＣＤ４７遮断薬である。これらの薬物は、ヒトＳＩＲＰａの細胞外領域に基づいている。それらは、少なくとも、有効なＣＤ４７結合親和性及び特異性を付与するのに十分な細胞外領域の領域を含む。膜アンカー成分を欠く、ＳＩＲＰａのいわゆる「可溶性」形態は、文献に記載されており、ＷＯ２０１０／０７００４７（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、ＷＯ２０１３／１０９７５２（Ｓｔａｎｆｏｒｄ）、及びＷＯ２０１４／０９４１２２（Ｔｒｉｌｌｉｕｍ）で参照されているものを含み、それぞれその全体が参照により援用される。
【００９５】
好ましい実施形態では、ＳＩＲＰａの可溶性形態は、Ｆｃ融合物である。より具体的に

は、薬物は、好適には、抗体定常領域すなわちＦｃ（結晶可能な断片）と直接的にまたは間接的に融合した形態のヒトＳＩＲＰａタンパク質を含む。別途明記されない限り、本明細書で使用される「ヒトＳＩＲＰａ」という用語は、野生型、内因性、成熟形態ヒトＳＩＲＰａを指す。ヒトでは、ＳＩＲＰａタンパク質は、２つの主要な形態で見出されている。１つの形態、バリアント１またはＶ１形態は、ＮＣＢＩ　ＲｅｆＳｅｑ　ＮＰ＿５４２９７０．１として記載されるアミノ酸配列を有する（残基２７～５０４は、成熟形態を構成する）。別の形態、バリアント２またはＶ２形態は、１３個のアミノ酸が異なり、ＣＡＡ７１４０３．１としてＧｅｎＢａｎｋに記載されるアミノ酸配列を有する（残基３０～５０４は、成熟形態を構成する）。ＳＩＲＰａのこれら２つの形態は、ヒトに存在するＳＩＲＰａの形態の約８０％を構成し、本明細書では両方とも「ヒトＳＩＲＰａ」という用語に包含される。「ヒトＳＩＲＰａ」という用語には、ヒトに内因性であり、ヒトに結合するとＣＤ４７を介したシグナル伝達を引き起こすという同じ特性を有するマイナーな形態も包含される。本発明は、最も具体的には、ヒトＳＩＲＰａバリアント２形態、すなわちＶ２を含む薬物の組み合わせを対象とする。

【００９６】

本明細書で提供される投薬レジメン及び方法において、有用なＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は、ヒトＳＩＲＰａの細胞外領域内に存在する３つのいわゆる免疫グロブリン（Ｉｇ）ドメインのうちの１つを含む。より具体的には、本ＳＩＲＰａＦｃタンパク質は、ヒトＳＩＲＰａ（１０６－ｍｅｒ）の残基３２～１３７を組み込んでおり、これらは現在の命名法に従ってＶ２型のＩｇＶドメインを構成し、定義する。以下に示すこのＳＩＲＰａ配列は、本明細書では配列番号１として参照される。

【００９７】

ＥＥＬＱＶＩＱＰＤＫＳＶＳＶＡＡＧＥＳＡＩＬＨＣＴＶＴＳＬＩＰＶＧＰＩＱＷＦＲＧＡＧＰＡＲＥＬＩＹＮＱＫＧＨＦＰＲＶＴＴＶＳＥＳＴＫＥＮＭＤＦＳＩＳＩＳＮＩＴＰＡＤＡＧＴＹＹＣＶＫＦＲＫＧＳＰＤＴＥＦＫＳＧＡ［配列番号１］

【００９８】

いくつかの実施形態では、ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は、配列番号１によって定義されるＩｇＶドメイン、及びＳＩＲＰａ配列内で隣接している追加の隣接残基が組み込まれている。ヒトＳＩＲＰａのＶ２形態の残基３１～１４８によって表されるＩｇＶドメインのこの形態は、以下に示される配列番号２を有する１１８－ｍｅｒである。

【００９９】

ＥＥＬＱＶＩＱＰＤＫＳＶＳＶＡＡＧＥＳＡＩＬＨＣＴＶＴＳＬＩＰＶＧＰＩＱＷＦＲＧＡＧＰＡＲＥＬＩＹＮＱＫＧＨＦＰＲＶＴＴＶＳＥＳＴＫＥＮＭＤＦＳＩＳＩＳＮＩＴＰＡＤＡＧＴＹＹＣＶＫＦＲＫＧＳＰＤＴＥＦＫＳＧＡ［配列番号２］

【０１００】

本ＳＩＲＰａ融合タンパク質はまた、エフェクター機能を有するＦｃ領域を組み込むことができる。Ｆｃは、「結晶可能な断片」を指し、主に重鎖定常領域及びヒンジ領域内の構成要素から成る抗体の定常領域を表す。好適なＦｃ構成要素としては、エフェクター機能を有するものが挙げられる。「エフェクター機能を有する」Ｆｃ構成要素は、抗体依存性細胞傷害作用への少なくとも一部の寄与または補体を固定する何らかの能力など、少なくとも一部のエフェクター機能を有するＦｃ構成要素である。また、Ｆｃは、少なくともＦｃ受容体に結合する。これらの特性は、この目的のために確立されたアッセイを使用して明らかにすることができる。機能アッセイには、標的細胞の溶解を検出する標準的なクロム放出アッセイが含まれる。この定義により、野生型ＩｇＧ１またはＩｇＧ４であるＦｃ領域はエフェクター機能を有するが、Ｐｒｏ２３３、Ｖａｌ２３４、Ａｌａ２３５を含む改変シリーズの取り込み、及びＧｌｙ２３６の欠乏（ＥＵ）などにより、エフェクター機能を除去するように突然変異されたヒトＩｇＧ４のＦｃ領域は、エフェクター機能を持たないと考えられている。いくつかの実施形態では、Ｆｃは、ＩｇＧ１アイソタイプのヒト抗体に基づく。これらの抗体のＦｃ領域は、当業者には容易に同定可能であろう。複数の実施形態では、Ｆｃ領域には、下部ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３ドメインが含まれる。

【０１０１】
特定の実施形態では、Ｆｃ領域は、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－ＰｒｏｔにおいてＰ０１８５７、残基１０４～３３０として示されるヒトＩｇＧ１のアミノ酸配列に基づき、そして以下に示し、本明細書において、配列番号３と称するアミノ酸配列を有する：
ＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ［配列番号３］

【０１０２】
したがって、いくつかの実施形態では、Ｆｃ領域は、ＩｇＧ１定常領域の野生型またはコンセンサス配列のいずれかを有する。代替の実施形態では、融合タンパク質中に取り込まれるＦｃ領域は、典型的なエフェクター活性定常領域を有する任意のＩｇＧ１抗体に由来する。こうしたＦｃ領域の配列は、例えば、以下のＩｇＧ１配列（すべてＧｅｎＢａｎｋ　より引用）、例えば：ＢＡＧ６５２８３（残基２４２～４７３）、ＢＡＣ０４２２６．１　（残基２４７～４７８）、ＢＡＣ０５０１４．１（残基２４０～４７１）、ＣＡＣ２０４　５４．１（残基９９～３２０）、ＢＡＣ０５０１６．１（残基２３８～４６９）、ＢＡＣ８５３５０．１（残基２４３～４７４）、ＢＡＣ８５５２９．１（残基２４４～４７５）、及びＢＡＣ８５４２９．１（残基２３８～４６９）のいずれかのＦｃ領域に対応することも可能である。

【０１０３】
他の実施形態では、Ｆｃ領域は、野生型ヒトＩｇＧ４定常領域の配列を有する。代替の実施形態では、融合タンパク質中に取り込まれるＦｃ領域は、存在するが、天然には、ＩｇＧ１　Ｆｃ領域よりも有意により強力でないエフェクター活性を伴う定常領域を有する、任意のＩｇＧ４抗体に由来する。こうしたＦｃ領域の配列は、例えば、以下のＩｇＧ４配列：ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－ＰｒｏｔのＰ０１８６１（残基９９～３２７）及びＧｅｎＢａｎｋのＣＡＣ２０４５７．１（残基９９～３２７）のいずれかのＦｃ領域に対応することも可能である。

【０１０４】
特定の実施形態では、Ｆｃ領域は、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－ＰｒｏｔにおいてＰ０１８６１、残基９９～３２７に示されるヒトＩｇＧ４のアミノ酸配列に基づき、そして以下に示し、本明細書において、配列番号４と称するアミノ酸配列を有する：
ＥＳＫＹＧＰＰＣＰＳＣＰＡＰＥＦＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＱＥＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＧＬＰＳＳＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＱＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＲＬＴＶＤＫＳＲＷＱＥＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＬＧＫ［配列番号４］

【０１０５】
いくつかの実施形態では、Ｆｃ領域は１または複数の改変、通常は約１０より少ない（例えば、１、２、３、４、５、または６まで）こうした改変を取り込み、これには、特定のＦｃ特性に影響を及ぼすアミノ酸置換が含まれる。１つの特定の及び好ましい実施形態において、Ｆｃ領域は、２２８位（ＥＵ番号付け）での改変を取り込み、ここで、この位のセリンがプロリンによって置換され（Ｓ２２８Ｐ）、それによってＦｃ二量体内のジスルフィド連結が安定化される。Ｆｃ領域内の他の改変には、グリコシル化を改変する置換、例えばグリシンまたはアラニンによるＡｓｎ^{297}の置換；半減期を増進させる改変、例えばＵＳ６２７７７３７５に解説されるような、Ｔ^{252}Ｌ、Ｔ^{253}Ｓ、及びＴ^{256}Ｆ、ならびに多くのその他のものが含まれ得る。特に有用であるのは、Ｆｃ特性を増進させつつ、残りはコンホメーションに関してサイレントである、例えばＦｃ受容体結合を保

持する改変である。別の態様では、Ｆｃ領域は、その生物学的半減期を増加させるように改変される。様々なアプローチが可能である。例えば、米国特許第６，２７７，３７５号に記載されているように、Ｔ２５２Ｌ、Ｔ２５４Ｓ、Ｔ２５６Ｆの１つ以上の突然変異を導入することができる。

【０１０６】

特定の実施形態では、ＦｃがＩｇＧ４　Ｆｃである場合、Ｆｃは、少なくともＳ^{228}Ｐ突然変異を取り込み、そして以下に示し、本明細書において配列番号５と称するアミノ酸配列を有する：

ＥＳＫＹＧＰＰＣＰＳＣＰＡＰＥＦＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＱＥＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＧＬＰＳＳＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＱＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＲＬＴＶＤＫＳＲＷＱＥＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＬＧＫ［配列番号５］

【０１０７】

したがって、本明細書で提供されるレジメン及び方法で使用されるＣＤ４７遮断薬は、好ましくは、ヒトＳＩＲＰａ及びヒトＣＤ４７の結合を阻害し、それによりＳＩＲＰαに結合したＣＤ４７を通じて媒介されるシグナルの伝達を阻害するかまたは減少させるために有用な融合タンパク質を提供し、該融合タンパク質は、ヒトＳＩＲＰα構成要素及びヒトＳＩＲＰα構成要素に融合したＦｃ構成要素を含み、ＳＩＲＰα構成要素はヒトＳＩＲＰα　Ｖ２の単一のＩｇＶドメインを含むかまたは該ドメインからなり、そしてＦｃ構成要素はエフェクター機能を有するヒトＩｇＧの定常領域である。

【０１０８】

１つの実施形態では、融合タンパク質は、少なくとも、野生型ヒトＳＩＲＰαのＶ２型の残基３２～１３７、すなわち配列番号１からなるＳＩＲＰα構成要素を含む。好ましい実施形態では、ＳＩＲＰα構成要素は、ヒトＳＩＲＰαのＶ２型の残基３１～１４８、すなわち配列番号２２からなる。別の実施形態では、Ｆｃ構成要素は、Ｐ０１８５７と称するヒトＩｇＧ１のＦｃ構成要素であり、そして特定の態様では、その下部ヒンジ－ＣＨ２－ＣＨ３領域を取り込むアミノ酸配列、すなわち配列番号３を有する。

【０１０９】

いくつかの実施形態では、ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は、分泌される二量体融合形態で提供され、使用され、ここで、該融合タンパク質は、配列番号１及び好ましくは配列番号２を有するＳＩＲＰα構成要素、ならびにエフェクター機能を有し、そして配列番号３を有する、ＳＩＲＰα構成要素に融合した、Ｆｃ領域を取り込む。ＳＩＲＰα構成要素が配列番号１である場合、この融合タンパク質は、以下に示す配列番号６を含む：

ＥＥＬＱＶＩＱＰＤＫＳＶＳＶＡＡＧＥＳＡＩＬＨＣＴＶＴＳＬＩＰＶＧＰＩＱＷＦＲＧＡＧＰＡＲＥＬＩＹＮＱＫＥＧＨＦＰＲＶＴＴＶＳＥＳＴＫＲＥＮＭＤＦＳＩＳＩＳＮＩＴＰＡＤＡＧＴＹＹＣＶＫＦＲＫＧＳＰＤＴＥＦＫＳＧＡＧＴＥＬＳＶＲＡＫＰＳＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ

［配列番号６］

【０１１０】

ＳＩＲＰａ構成要素が配列番号２である場合、この融合タンパク質は、以下に示される配列番号７を含む：

ＥＥＥＬＱＶＩＱＰＤＫＳＶＳＶＡＡＧＥＳＡＩＬＨＣＴＶＴＳＬＩＰＶＧＰＩＱＷＦＲＧＡＧＰＡＲＥＬＩＹＮＱＫＥＧＨＦＰＲＶＴＴＶＳＥＳＴＫＲＥＮＭＤＦＳＩＳＩＳＮ

ＩＴＰＡＤＡＧＴＹＹＣＶＫＦＲＫＧＳＰＤＴＥＦＫＳＧＡＧＴＥＬＳＶＲＡＫＰＳＤＫ
ＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶ
ＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶ
ＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱ
ＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥ
ＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶ
ＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ

［配列番号７］

【０１１１】

配列番号７のＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は、ＴＴＩ－６２１としても知られている。

【０１１２】

代替の態様において、融合タンパク質のＦｃ構成要素は、ＩｇＧ４に、好ましくは、Ｓ２２８Ｐ突然変異を取り込むＩｇＧ４に基づく。融合タンパク質が配列番号２の好ましいＳＩＲＰａＩｇＶドメインを取り込む場合、生じるＩｇＧ４に基づくＳＩＲＰａ－Ｆｃタンパク質は、以下に示される配列番号８を有する：

ＥＥＥＬＱＶＩＱＰＤＫＳＶＳＶＡＡＧＥＳＡＩＬＨＣＴＶＴＳＬＩＰＶＧＰＩＱＷＦＲ
ＧＡＧＰＡＲＥＬＩＹＮＱＫＥＧＨＦＰＲＶＴＴＶＳＥＳＴＫＲＥＮＭＤＦＳＩＳＩＳＮ
ＩＴＰＡＤＡＧＴＹＹＣＶＫＦＲＫＧＳＰＤＴＥＦＫＳＧＡＧＴＥＬＳＶＲＡＫＰＳＥＳ
ＫＹＧＰＰＣＰＰＣＰＡＰＥＦＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴ
ＣＶＶＶＤＶＳＱＥＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＹ
ＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＧＬＰＳＳＩＥＫＴＩＳＫＡＫ
ＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＱＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥ
ＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＲＬＴＶＤＫＳＲＷＱＥＧ
ＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＬＧＫ［配列番号８］

【０１１３】

配列番号８のＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は、ＴＴＩ－６２１としても知られている。

【０１１４】

本明細書で提供される投薬レジメンまたは方法の１つの態様において、ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は、該融合タンパク質のＳＩＲＰａ構成要素として、配列番号２を含む配列を含む。１つの実施形態では、ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は、配列番号７または配列番号８のポリペプチドを含む。

【０１１５】

ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質内に組み込まれたＳＩＲＰａ配列は、文献に記載されているように変化し得る。これにより、８９位及び他の場所のような、タンパク質のグリコシル化部位が排除され得る。ＳＩＲＰａ内の他の有用な置換としては、以下のうちの１つまたは複数が挙げられる：Ｌ４Ｖ／Ｉ、Ｖ６Ｉ／Ｌ、Ａ２１Ｖ、Ｖ２７Ｉ／Ｌ、１３１Ｔ／Ｓ／Ｆ、Ｅ４７Ｖ／Ｌ、Ｋ５３Ｒ、Ｅ５４Ｑ、Ｈ５６Ｐ／Ｒ、Ｓ６６Ｔ／Ｇ、Ｋ６８Ｒ、Ｖ９２Ｉ、Ｆ９４Ｖ／Ｌ、Ｖ６３Ｉ、及び／またはＦ１０３Ｖ。

【０１１６】

ＳＩＲＰαＦｃ融合タンパク質において、ＳＩＲＰα構成要素およびＦｃ構成要素は、直接または間接的のいずれかで融合されて、単一ポリペプチド鎖を提供し、これは任意選択で、最終的に、Ｆｃ領域内で形成される鎖内ジスルフィド結合を通じて一本鎖ポリペプチドがカップリングされている二量体として産生される。融合領域の性質は重要ではない。融合は２つの構成要素間で直接であってもよく、ＳＩＲＰａ構成要素が融合体のＮ末端を構成し、Ｆｃ構成要素はＣ末端を構成する。あるいは、融合は、１個または複数のアミノ酸、望ましくは遺伝的にコードされるアミノ酸、例えば２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個または１０個のアミノ酸、あるいは５～１００個のアミノ酸の間の任意の数のアミノ酸、例えば５～５０個、５～３０個または５～２０個の間のアミノ酸で構

成されるリンカーを通じて、間接的であってもよい。リンカーは、制限部位、例えばＢａｍＨＩ、ＣｌａＩ、ＥｃｏＲＩ、ＨｉｎｄＩＩＩ、ＰｓｔＩ、ＳａｌＩ及びＸｈｏＩ部位等を構成するＤＮＡによってコードされるペプチドであることも可能である。

【０１１７】

リンカーアミノ酸は、典型的には、そして望ましくは、Ｆｃ及びＳＩＲＰ構成要素がその活性コンホメーションを採用することを可能にするためにある程度の柔軟性を有する。こうした柔軟性を可能にする残基は、典型的には、Ｇｌｙ、ＡｓｎおよびＳｅｒであり、したがって、リンカー内のこれらの残基（特にＧｌｙおよびＳｅｒ）の実質的に任意の組み合わせが、望ましい連結効果を提供し得る。一例では、こうしたリンカーは、いわゆるＧ４Ｓ配列（Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ）に基づき、これは（Ｇ４Ｓ）ｎ（配列番号２１）、式中、ｎは１、２、３またはそれより多い、として反復されてもよく、あるいは、（Ｇｌｙ）ｎ、（Ｓｅｒ）ｎ、（Ｓｅｒ－Ｇｌｙ）ｎまたは（Ｇｌｙ－Ｓｅｒ）ｎ等に基づく。別の態様において、リンカーは、ＧＴＥＬＳＶＲＡＫＰＳ［配列番号１０］である。この配列は、Ｃ末端でＩｇＶドメインに隣接するＳＩＲＰα配列を構成する（この隣接配列は、リンカーまたは上述のＩｇＶ最小配列とカップリングした際のＩｇＶドメインの異なる型のいずれかと見なされ得ると理解される）。融合領域またはリンカーが、構成要素が活性コンホメーションを採用することを可能にし、これが当該技術分野において有用なリンカーの任意の型によって達成可能であることのみが必要である。

【０１１８】

「ＣＤ４７$^{+}$」（またはＣＤ４７＋）という用語は、本ポリペプチドによる結合の標的となる細胞の表現型に関して用いられる。ＣＤ４７$^{+}$である細胞は、ＣＤ４７抗体をアフィニティリガンドとして用いたフローサイトメトリーによって同定され得る。適切に標識されたＣＤ４７抗体は、この使用のために市販されている（例えば、クローンＢ６Ｈ１２の抗体製品は、Ｓａｎｔａ Ｃｒｕｚ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙから入手可能である）。ＣＤ４７表現型について検査される細胞には、標準的腫瘍生検試料が含まれてもよく、特に内因性ＣＤ４７$^{+}$癌細胞を宿すると推測される被験体から採取される血液試料が含まれる。本融合タンパク質を用いた療法に関する標的として、特に関心が持たれるＣＤ４７疾患細胞は、ＣＤ４７を「過剰発現する」ものである。これらのＣＤ４７$^{+}$細胞は、典型的には疾患細胞であり、表面上に、所定のタイプの細胞に関する通常のＣＤ４７密度を超える密度で、ＣＤ４７を提示する。ＣＤ４７過剰発現は、異なる細胞タイプに渡って多様であるが、例えば本明細書において例示するようなフローサイトメトリーによって、または免疫染色によって、または遺伝子発現分析等によって、その細胞タイプに関して正常であるＣＤ４７表現型を有する対応する細胞上で測定可能なレベルよりも高いと決定されるいかなるＣＤ４７レベルも指すことを意味する。

【０１１９】

本明細書で提供されるＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は、約０．０００１～１００ｍｇ／ｋｇの範囲内の様々な投与量で投与され得る。

【０１２０】

いくつかの実施形態では、ＴＴＩ－６２１（配列番号７）は、０．０１～３０ｍｇ／ｋｇ被験体体重の範囲で投与される。例えば、ＴＴＩ－６２１の投与量は、０．１ｍｇ／ｋｇ、０．２ｍｇ／ｋｇ、０．３ｍｇ／ｋｇ、０．４ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ、０．６ｍｇ／ｋｇ、０．７ｍｇ／ｋｇ、０．８ｍｇ／ｋｇ、０．９ｍｇ／ｋｇ、１．０ｍｇ／ｋｇ、１．１ｍｇ／ｋｇ、１．２ｍｇ／ｋｇ、１．３ｍｇ／ｋｇ、１．４ｍｇ／ｋｇ、１．５ｍｇ／ｋｇ、１．６ｍｇ／ｋｇ、１．７ｍｇ／ｋｇ、１．８ｍｇ／ｋｇ、１．９ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、２．１ｍｇ／ｋｇ、２．２ｍｇ／ｋｇ、２．３ｍｇ／ｋｇ、２．４ｍｇ／ｋｇ、２．５ｍｇ／ｋｇ、２．６ｍｇ／ｋｇ、２．７ｍｇ／ｋｇ、２．８ｍｇ／ｋｇ、２．９ｍｇ／ｋｇ、３．０ｍｇ／ｋｇ、３．１ｍｇ／ｋｇ、３．２ｍｇ／ｋｇ、３．３ｍｇ／ｋｇ、３．４ｍｇ／ｋｇ、３．５ｍｇ／ｋｇ、３．６ｍｇ／ｋｇ、３．７ｍｇ／ｋｇ、３．８ｍｇ／ｋｇ、３．９ｍｇ／ｋｇ、４．０ｍｇ／ｋｇ、４．１ｍｇ／ｋｇ、４．２ｍｇ／ｋｇ、４．３ｍｇ／ｋｇ、４．４ｍｇ／ｋｇ、４．５ｍｇ／ｋｇ、４．

６ｍｇ／ｋｇ、４．７ｍｇ／ｋｇ、４．８ｍｇ／ｋｇ、４．９ｍｇ／ｋｇ、５．０ｍｇ／ｋｇ、５．１ｍｇ／ｋｇ、５．２ｍｇ／ｋｇ、５．３ｍｇ／ｋｇ、５．４ｍｇ／ｋｇ、５．５ｍｇ／ｋｇ、５．６ｍｇ／ｋｇ、５．７ｍｇ／ｋｇ、５．８ｍｇ／ｋｇ、５．９ｍｇ／ｋｇ、６．０ｍｇ／ｋｇ、６．１ｍｇ／ｋｇ、６．２ｍｇ／ｋｇ、６．３ｍｇ／ｋｇ、６．４ｍｇ／ｋｇ、６．５ｍｇ／ｋｇ、６．６ｍｇ／ｋｇ、６．７ｍｇ／ｋｇ、６．８ｍｇ／ｋｇ、６．９ｍｇ／ｋｇ、７．０ｍｇ／ｋｇ、７．１ｍｇ／ｋｇ、７．２ｍｇ／ｋｇ、７．３ｍｇ／ｋｇ、７．４ｍｇ／ｋｇ、７．５ｍｇ／ｋｇ、７．６ｍｇ／ｋｇ、７．７ｍｇ／ｋｇ、７．８ｍｇ／ｋｇ、７．９ｍｇ／ｋｇ、８．０ｍｇ／ｋｇ、８．１ｍｇ／ｋｇ、８．２ｍｇ／ｋｇ、８．３ｍｇ／ｋｇ、８．４ｍｇ／ｋｇ、８．５ｍｇ／ｋｇ、８．６ｍｇ／ｋｇ、８．７ｍｇ／ｋｇ、８．８ｍｇ／ｋｇ、８．９ｍｇ／ｋｇ、９．０ｍｇ／ｋｇ、９．１ｍｇ／ｋｇ、９．２ｍｇ／ｋｇ、９．３ｍｇ／ｋｇ、９．４ｍｇ／ｋｇ、９．５ｍｇ／ｋｇ、９．６ｍｇ／ｋｇ、９．７ｍｇ／ｋｇ、９．８ｍｇ／ｋｇ、９．９ｍｇ／ｋｇ、または１０．０ｍｇ／ｋｇであり得る。ＴＴＩ－６２１の投与量はまた、例えば０．２～２ｍｇ／ｋｇ、０．７～２ｍｇ／ｋｇ、１～５ｍｇ／ｋｇ、２～５ｍｇ／ｋｇ、または２～１０ｍｇ／ｋｇも含み得る。ＴＴＩ－６２１のこれらの投与量は、被験者に、例えば、週１回（Ｑ１Ｗ）、２週間ごとに１回（Ｑ２Ｗ）、３週間ごとに１回（Ｑ３Ｗ）、４週間ごとに１回（Ｑ４Ｗ）、１ヶ月に２回、１ヶ月に１回、２ヶ月ごとに１回、または３ヶ月ごとに１回、投与することができる。

【０１２１】

いくつかの実施形態では、ＴＴＩ－６２２（配列番号８）は、０．１～５０ｍｇ／ｋｇ被験体体重の範囲で投与される。例えば、ＴＴＩ－６２２の投与量は、１ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、７ｍｇ／ｋｇ、８ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇ、１３ｍｇ／ｋｇ、１４ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ、１６ｍｇ／ｋｇ、１７ｍｇ／ｋｇ、１８ｍｇ／ｋｇ、１９ｍｇ／ｋｇ、２０ｍｇ／ｋｇ、２１ｍｇ／ｋｇ、２２ｍｇ／ｋｇ、２３ｍｇ／ｋｇ、２４ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、２６ｍｇ／ｋｇ、２７ｍｇ／ｋｇ、２８ｍｇ／ｋｇ、２９ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ、３１ｍｇ／ｋｇ、３２ｍｇ／ｋｇ、３３ｍｇ／ｋｇ、３４ｍｇ／ｋｇ、３５ｍｇ／ｋｇ、３６ｍｇ／ｋｇ、３７ｍｇ／ｋｇ、３８ｍｇ／ｋｇ、３９ｍｇ／ｋｇ、４０ｍｇ／ｋｇ、４１ｍｇ／ｋｇ、４２ｍｇ／ｋｇ、４３ｍｇ／ｋｇ、４４ｍｇ／ｋｇ、４５ｍｇ／ｋｇ、４６ｍｇ／ｋｇ、４７ｍｇ／ｋｇ、４８ｍｇ／ｋｇ、４９ｍｇ／ｋｇ、または５０ｍｇ／ｋｇであり得る。ＴＴＩ－６２２の投与量としては、例えば、２－４０ｍｇ／ｋｇ、４－４０ｍｇ／ｋｇ、５－５０ｍｇ／ｋｇ、８－５０ｍｇ／ｋｇ、８－４０ｍｇ／ｋｇ、８－３０ｍｇ／ｋｇ、８－２８ｍｇ／ｋｇ、１０－５０ｍｇ／ｋｇ、１０－４０ｍｇ／ｋｇ、１０－３０ｍｇ／ｋｇ、１０－２５または１０－２０ｍｇ／ｋｇも挙げることができる。ＴＴＩ－６２２のこれらの投与量は、被験者に、例えば、週１回（Ｑ１Ｗ）、２週間ごとに１回（Ｑ２Ｗ）、３週間ごとに１回（Ｑ３Ｗ）、４週間ごとに１回（Ｑ４Ｗ）、１ヶ月に２回、１ヶ月に１回、２ヶ月ごとに１回、または３ヶ月ごとに１回、投与することができる。

【０１２２】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質［例えば、ＴＴＩ－６２２（配列番号８）］は、「フラット」（「固定」とも呼ばれる）用量として投与される。すなわち、用量は患者１人あたりの量であり、用量は患者の体重に依存しない。いくつかの実施形態では、ＴＴＩ－６２２等のＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は、１５０ｍｇ、２００ｍｇ、２５０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、５５０ｍｇ、６００ｍｇ、６５０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ、８５０ｍｇ、９００ｍｇ、９５０ｍｇ、１０００ｍｇ、１０５０ｍｇ、１１００ｍｇ、１１５０ｍｇ、１２００ｍｇ、１２５０ｍｇ、１３００ｍｇ、１３５０ｍｇ、１４００ｍｇ、１４５０ｍｇ、１５００ｍｇ、１５５０ｍｇ、１６００ｍｇ、１６５０ｍｇ、１７００ｍｇ、１７５０ｍｇ、１８００ｍｇ、１８５０ｍｇ、１９００ｍｇ、１９５０ｍｇ、２０００ｍｇ、２０５０ｍｇ、２１００ｍｇ、２１５０ｍｇ、２２００ｍｇ、２２

５０ｍｇ、２３００ｍｇ、２３５０ｍｇ、２４００ｍｇ、２４５０ｍｇ、２５００ｍｇ、２５５０ｍｇ、２６００ｍｇ、２６５０ｍｇ、２７００ｍｇ、２７５０ｍｇ、２８００ｍｇ、２８５０ｍｇ、２９００ｍｇ、２９５０ｍｇ、３０００ｍｇ、３０５０ｍｇ、３１００ｍｇ、３１５０ｍｇ、３２００ｍｇ、３２５０ｍｇ、３３００ｍｇ、３３５０ｍｇ、３４００ｍｇ、３４５０ｍｇ、３５００ｍｇ、３５５０ｍｇ、または３６００ｍｇの固定用量で投与される。ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質の固定用量は、様々なレジメンで投与され得る。いくつかの実施形態では、用量は、患者に毎週（ＱＷ）、２週間ごと（Ｑ２Ｗ）、３週間ごと（Ｑ３Ｗ）、または４週間ごと（Ｑ４Ｗ）に投与される。

【０１２３】

いくつかの実施形態では、ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は、ａ）１５０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００、１０５０、１１００、１１５０、１２００、１２５０、１３００、１３５０、１４００、１４５０、１５００、１５５０、１６００、１６５０、１７００、１７５０、１８００、１８５０、１９００、１９５０、２０５０、２０５０、２０５０、２０５０、２０５０、２０５０、２０５０、２０５０、２０５０、２１５０ｍｇ、または２２００ｍｇの下限値とｂ）５５０、６００、６５０、７００、７５０、８００、８５０、９００、９５０、１０００、１０５０、１１００、１１５０、１２００、１２５０、１３００、１３５０、１４００、１４５０、１５００、１５５０、１６００、１６５０、１７００、１７５０、１８００、１８５０、１９００、１９５０、２０００、２０５０、２１００、２１５０、２２００、２２５０、２３００、２３５０、２４００、２４５０、２５００、２５５０、２６００、２６５０、２７００、２７５０、２８００、２８５０、２９００、２９５０、３０００、３０５０、３１００、３１５０、３２００、３２５０、３３００、３３５０、３４００、３４５０、３５００、３５５０、または３６００ｍｇの上限値の間で投与され、ここで、下限値は上限値よりも小さい値である。

【０１２４】

本明細書で提供されるＳＩＲＰＦｃタンパク質は、赤血球への結合が無視できるほど小さい。したがって、本明細書で提供されるＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質を投薬するときにＲＢＣ「シンク」を考慮する必要はない。ＲＢＣに結合される他のＣＤ４７遮断薬と比較して、本ＳＩＲＰａＦｃ融合体は、ＣＤ４７抗体など、ＲＢＣに結合するようになる薬物に必要とされる用量の半分未満の用量で有効であり得ると推定される。さらに、本明細書で提供されるＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質は、ＳＩＲＰａ媒介性シグナルの専用アンタゴニストであり、それに結合するときにごくわずかなＣＤ４７アゴニズムを示す。したがって、医学的に有用な単位投薬レジメンを確立する際に、薬物によって誘発されるいかなる刺激も考慮する必要は無い。

【０１２５】

抗ＣＤ１９剤

「ＣＤ１９」という用語は、以下の同義語：Ｂ４、Ｂリンパ球抗原ＣＤ１９、Ｂリンパ球表面抗原Ｂ４、ＣＶＩＤ３、分化抗原ＣＤ１９、ＭＧＣ１２８０２及びＴ細胞表面抗原Ｌｅｕ－１２を有するＣＤ１９として公知のタンパク質を指す。この用語はまた、ＣＤ１９の自然発生変異形、例えば、スプライス変異形、対立遺伝子変異形、及びアイソフォームを包含する。

【０１２６】

「ＭＯＲ２０８」及び「ＸｍＡｂ５５７４」及び「タファシタマブ」は、表１に従った抗ＣＤ１９抗体の同義語として使用される。表１には、ＭＯＲ２０８／タファシタマブのアミノ酸配列を示す。ＭＯＲ２０８抗体は、米国特許出願番号１２／３７７，２５１に記載されており、参照によりその全体が組み込まれる。

【０１２７】

「抗ＣＤ１９抗体」または「ＣＤ１９に結合する抗体」という用語は、抗体がＣＤ１９を標的とする際に診断剤及び／または治療剤として有用であるように、ＣＤ１９に十分な

親和性で結合可能である抗体を指す。

【０１２８】

非特異的Ｂ細胞リンパ腫における抗ＣＤ１９抗体の使用は、ＷＯ２００７０７６９５０（ＵＳ２００７１５４４７３）で考察されており、どちらも参照によりその全体が組み込まれている。ＣＬＬ、ＮＨＬ及びＡＬＬにおけるＣＤ１９抗体の使用は、Ｓｃｈｅｕｅｒｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，ＣＤ１９ Ａｎｔｉｇｅｎ ｉｎ Ｌｅｕｋｅｍｉａ ａｎｄ Ｌｙｍｐｈｏｍａ Ｄｉａｇｎｏｓｉｓ ａｎｄ Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒａｐｙ，Ｌｅｕｋｅｍｉａ ａｎｄ Ｌｙｍｐｈｏｍａ，Ｖｏｌ．１８，３８５－３９７（１９９５）に記載されており、参照によりその全体が組み込まれる。

【０１２９】

ＣＤ１９に特異的な追加の抗体は、ＷＯ２００５０１２４９３（ＵＳ７１０９３０４）、ＷＯ２０１００５３７１６（ＵＳ１２／２６６，９９９）（Ｉｍｍｕｎｏｍｅｄｉｃｓ）；ＷＯ２００７００２２２３（ＵＳ ＵＳ８０９７７０３）（Ｍｅｄａｒｅｘ）；ＷＯ２００８０２２１５２（１２／３７７，２５１）及びＷＯ２００８１５０４９４（Ｘｅｎｃｏｒ）、ＷＯ２００８０３１０５６（ＵＳ１１／８５２，１０６）（Ｍｅｄｉｍｍｕｎｅ）；ＷＯ２００７０７６９５０（ＵＳ１１／６４８，５０５）（Ｍｅｒｃｋ Ｐａｔｅｎｔ ＧｍｂＨ）；ＷＯ２００９／０５２４３１（ＵＳ１２／２５３，８９５）（Ｓｅａｔｔｌｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ）；ＷＯ２０１００９５０３１（１２／７１０，４４２）（Ｇｌｅｎｍａｒｋ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、ＷＯ２０１２０１０５６２及びＷＯ２０１２０１０５６１（Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｄｒｕｇ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ）、ＷＯ２０１１１４７８３４（Ｒｏｃｈｅ Ｇｌｙｃａｒｔ）、及びＷＯ２０１２１５６４５５（Ｓａｎｏｆｉ）に記載されており、これらは、それらの全体が参照により全て組み込まれている。

【０１３０】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法及び組成物で使用される抗ＣＤ１９抗体は、タファシタマブ（ＭＯＲ２０８）である。タファシタマブは、以下の表１に示される配列を有する。

【表１】

表１：タファシタマブの配列

説明	配列番号：	アミノ酸
HCDR1	配列番号 11	SYVMH
HCDR2	配列番号 12	NPYNDG
HCDR3	配列番号 13	GTYYYGTRVFDY
LCDR1	配列番号 14	RSSKSLQNVNGNTYLY
LCDR2	配列番号 15	RMSNLNS
LCDR3	配列番号 16	MQHLEYPIT
VH	配列番号 17	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHW VRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSD KSISTAYMELSSLRSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFD YWGQGTLVTVSS
VL	配列番号 18	DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYL YWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTE FTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK
全重鎖	配列番号 19	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHW VRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFQGRVTISSD KSISTAYMELSSLRSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFD YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPEEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
全軽鎖	配列番号 20	DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYL YWFQQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVPDRFSGSGSGTE FTLTISSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【０１３１】

ＥＳユビキチンリガーゼモジュレーター

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される併用療法は、ＥＳユビキチンリガーゼモジュレーターを含む。これらのモジュレーターは、免疫調節薬（ＩＭｉＤ）とも呼ばれることがある。これらのモジュレーターは、ＥＳユビキチンリガーゼＣＵＬ４－ＲＢＸ１－ＤＤＢ１－ＣＲＢＮ（ＣＲＬ４^{ＣＲＢＮ}として知られている）を標的とし、ＣＲＬ４^{ＣＲＢＮ}による転写因子ＩＫＺＦ１及びＩＫＺＦ３のユビキチン化を促進する。ＣＲＬ４^{ＣＲＢＮ}のモジュレーターとしては、例えば、サリドマイド、レナリドマイド、及びポマリドマイドが挙げられる。それらは、ＣＲＢＮサブユニットへの結合を介してＣＲＬ４活性

を調節する。

【０１３２】

本明細書に提供される投薬レジメン及び方法は、様々ながん細胞を治療するのに有用であり得る。これらには、特にＣＤ４７陽性及び／またはＣＤ１９陽性の癌細胞が含まれ、液体（血液）腫瘍及び固形腫瘍が含まれる。固形腫瘍は、本明細書に提供する投薬レジメン及び方法で治療することにより、そのサイズ、数、または増殖速度を低減させ、癌幹細胞の増殖を制御することができる。かかる固形腫瘍には、膀胱、脳、乳房、肺、結腸、卵巣、前立腺、肝臓、及び他の組織も含めたＣＤ４７陽性及び／またはＣＤ１９陽性腫瘍が含まれる。一実施形態では、本明細書で提供される投薬レジメン及び方法は、血液癌の成長または増殖を抑制するために使用することができる。本明細書で使用する場合、「血液癌」とは、血液の癌を指し、とりわけ白血病、リンパ腫、骨髄腫などが含まれる。「白血病」は、感染と闘うのに無効な白血球が過剰に作られ、そのため血小板及び赤血球などの血液を構成する他の部分が排除される血液の癌を指す。白血病の症例は、急性または慢性に分類されることが理解される。特定の白血病の形態は、例として、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）；急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）；慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）；慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）；骨髄増殖性障害／新生物（ＭＰＤＳ）；及び骨髄異形成症候群であり得る。「リンパ腫」は、とりわけ、ホジキンリンパ腫、緩慢性及び進行性の両方の非ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、及び濾胞性リンパ腫（小細胞及び大細胞）を指し得る。骨髄腫は、多発性骨髄腫（ＭＭ）、巨細胞骨髄腫、重鎖骨髄腫、及び軽鎖またはベンス・ジョーンズ骨髄腫を指すことがある。特定の実施形態では、本明細書で提供される投与レジメンおよび方法は、皮膚ＴＣＬと末梢ＴＣＬに分類され、それら自体が節性または節外性のタイプに分類される、非常に異質なリンパ系悪性腫瘍の群であるＴ細胞リンパ腫（ＴＣＬ）を治療するのに有用である。ＣＴＣＬは、皮膚ホーミングＴ細胞に由来し、菌状息肉症、セザリー症候群、原発性皮膚Ｔ細胞リンパ増殖性障害、及び未分化大細胞型リンパ腫からなる。ＴＣＬの一般的な特徴は、ＡＬＫ及びＡＬＣＬを除いて、進行が速く、治療に対する反応が悪いことである。

【０１３３】

他のいくつかの実施形態では、投与レジメン及び方法で治療される血液癌は、ＣＤ４７陽性またはＣＤ１９陽性白血病であり、好ましくは、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、及び骨髄異形成症候群から選択され、好ましくは、ヒト急性骨髄性白血病である。

【０１３４】

他の実施形態では、本明細書に提供される投薬レジメンまたは方法で治療される血液癌は、ホジキンリンパ腫、緩慢性及び進行性の両方の非ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫（小細胞及び大細胞型）、多発性骨髄腫（ＭＭ）、巨細胞骨髄腫、重鎖骨髄腫、及び軽鎖またはベンス・ジョーンズ骨髄腫、ならびに平滑肉腫から選択されるＣＤ４７陽性もしくはＣＤ１９陽性リンパ腫または骨髄腫である。

【０１３５】

本明細書で提供されるＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質または抗ＣＤ１９抗体は、タンパク質送達のために確立された経路のいずれかを介して、特に、静脈内、皮内、及び皮下注射もしくは注入を介して、または経口もしくは経鼻投与によって対象に投与され得る。

【０１３６】

ＳＩＲＰａＦｃ融合タンパク質または抗ＣＤ１９抗体の医薬組成物は、静脈内、皮下、皮内、及び筋肉内注射用の剤形を含み得る。これらの注射用製剤は、既知の方法によって調製することができる。例えば、注射用製剤は、例えば、上述の融合タンパク質もしくは抗体、またはその塩を、従来から注射用に使用されている滅菌水性媒体または油性媒体に溶解、懸濁、または乳化することにより調製され得る。本開示に関して使用することのできる、ＣＤ１９に対して特異的な抗体を含む例示的な医薬組成物は、例えば、ＷＯ２００８／０２２１５２またはＷＯ２０１８／００２０３１に開示されており、これらはいずれも参照により全体として援用される。

【０１３７】
２０２２年６月１０日に出願された米国仮特許出願第６３／３５１，１１７号、及び２０２３年４月６日に出願された米国仮特許出願第６３／４９４，５００号の内容が、あらゆる目的で参照により本明細書に組み込まれる。
【０１３８】
本発明を実施するための具体的な態様の以下の例は、例示目的のみで提供されており、決して本発明の範囲を限定するようには意図されていない。
【０１３９】
前述の説明及び以下の実施例では、本開示のある特定の実施形態について詳述し、本発明者らによって企図される最良の形態について説明する。しかしながら、前述がテキストでどれほど詳細に表現され得るかに関係なく、本開示は多くの方法で実施されてよく、本開示は添付の特許請求の範囲及びその任意の均等物に従って解釈されるべきであることが理解されよう。
【０１４０】
開示される教示は、様々な用途、方法、キット、及び組成物を参照して説明されているが、本明細書の教示及び下記の特許請求される開示から逸脱することなく、様々な変更及び修正が行われてよいことが理解されよう。以下の実施例は、開示された教示をより良く説明するために提供されるものであり、本明細書で提示される教示の範囲を限定することを意図するものではない。本教示は、これらの例示的な実施形態に関して説明されているが、当業者は、過度の実験なしに、これらの例示的な実施形態の多数の変更及び修正が可能であることを容易に理解するであろう。そのような修正および変形は、本教示の範囲内である。
【０１４１】
実施例
本発明がより良く理解されるように、以下の実施例が説明される。これらの実施例は、単に説明の目的のためであり、いかなる方法でも本発明の範囲を限定するものとして見なされることは意図していない。
【０１４２】
実施例１：びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫患者におけるタファシタマブ及びレナリドマイドを用いたＴＴＩ－６２２の臨床試験
【０１４３】
本試験の目的は、幹細胞移植に適格ではない再発性／難治性（Ｒ／Ｒ）びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）患者を対象に、タファシタマブ及びレナリドマイドを併用したＴＴＩ－６２２の安全性及び予備的有効性を評価することである。
【０１４４】
本試験は、タファシタマブ及びレナリドマイドを併用したＴＴＩ－６２２の多施設国際２コンポーネント（第１ｂ相と第２相が続く）の試験であり、ＲＲＤＬＢＣＬを罹患し、少なくとも１種の全身治療（抗ＣＤ２０療法を含む少なくとも１種）を完了し、自家幹細胞移植（ＡＳＣＴ）の候補ではなく、または年齢（＞７０歳）もしくは併存疾患、またはＡＳＣＴを受けることができないか、もしくは受けることを望まないために集中化学療法に適格ではない、参加者を対象とする。試験のパート２では、参加者は、２ラインを超える事前治療を受けなかった場合がある（誘導、移植、及びコンソリデーションは治療の１ラインとみなされる）。ＣＡＲ－Ｔによる前治療は許可される。パート２では、以前のＣＡＲ－Ｔを有する５人以下の患者は試験に参加することが許可される。
【０１４５】
パート１は約２０名の参加者で実施する。本試験の用量最適化部分（パート２）に先行する第１ｂ相コンポーネントの目的は、タファシタマブ及びレナリドマイドの標準用量と併用したＴＴＩ－６２２の安全性及び忍容性、ＰＫ、ＰＤを評価することである。
【０１４６】
タファシタマブ及びレナリドマイドの製品特性の要約（ＳｍＰＣ）に従って、タファシ

タマブ及びレナリドマイドが併用投与された場合のＴＴＩ－６２２の安全な用量を特定するために、ｍＴＰＩ－２によって誘導されるｅｓｃａｌａｔｉｏｎ／ｄｅ－ｅｓｃａｌａｔｉｏｎアプローチを第１ｂ相で使用する。調査するＴＴＩ－６２２の用量レベルは、以下の通りである。

・コホート１（ＤＬ１）：４ｍｇ／ｋｇまたは３００ｍｇの固定用量ＴＴＩ－６２２ＱＷ　Ｃ１－３、その後Ｃ４＋Ｑ２Ｗ

・コホート２（ＤＬ２）：１０ｍｇ／ｋｇまたは７５０ｍｇ固定用量ＴＴＩ－６２２ＱＷ　Ｃ１－３、その後Ｃ４＋Ｑ２Ｗ

・コホート３（ＤＬ３）：１８ｍｇ／ｋｇまたは１３５０ｍｇ固定用量ＴＴＩ－６２２ＱＷＣ　１－３、その後Ｃ４＋Ｑ２Ｗ

【０１４７】

治療を、２８日サイクルで投与する。レナリドマイドをサイクル１２まで投与し、ＴＴＩ－６２２及びタファシタマブは疾患の進行または許容不能な毒性が現れるまで投与する。

【０１４８】

サイクル１では、ＴＴＩ－６２２を、１日目、８日目、１５日目、及び２２日目に、４ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１８ｍｇ／ｋｇの用量で、または３００ｍｇ、７５０ｍｇもしくは１３５０ｍｇの固定用量でＩＶ注入によって投与する。タファシタマブを、１日目、４日目、８日目、１５日目、及び２２日目に１２ｍｇ／ｋｇでＩＶ注入によって投与する。レナリドマイドを２５ｍｇで１～２１日目に経口投与する。

【０１４９】

サイクル２では、ＴＴＩ－６２２を、１日目、８日目、１５日目、及び２２日目に、４ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１８ｍｇ／ｋｇの用量で、または３００ｍｇ、７５０ｍｇもしくは１３５０ｍｇの固定用量でＩＶ注入によって投与する。タファシタマブを、１日目、８日目、１５日目、及び２２日目に１２ｍｇ／ｋｇでＩＶ注入によって投与する。レナリドマイドを２５ｍｇで１～２１日目に経口投与する。

【０１５０】

サイクル３では、ＴＴＩ－６２２を、１日目、８日目、１５日目、及び２２日目に、４ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１８ｍｇ／ｋｇの用量で、または３００ｍｇ、７５０ｍｇもしくは１３５０ｍｇの固定用量でＩＶ注入によって投与する。タファシタマブを、１日目、８日目、１５日目、及び２２日目に１２ｍｇ／ｋｇでＩＶ注入によって投与する。レナリドマイドを２５ｍｇで１～２１日目に経口投与する。

【０１５１】

サイクル４～１２では、ＴＴＩ－６２２を、１日目、及び１５日目に、４ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１８ｍｇ／ｋｇの用量、または３００ｍｇ、７５０ｍｇまたは１３５０ｍｇの固定用量でＩＶ注入によって投与する。タファシタマブを、１日目及び１５日目に１２ｍｇ／ｋｇでＩＶ注入によって投与する。レナリドマイドを２５ｍｇで１～２１日目に経口投与する。

【０１５２】

サイクル４～１３では、ＴＴＩ－６２２を、１日目、及び１５日目に、４ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１８ｍｇ／ｋｇの用量、または３００ｍｇ、７５０ｍｇまたは１３５０ｍｇの固定用量でＩＶ注入によって投与する。タファシタマブを、１日目及び１５日目に１２ｍｇ／ｋｇでＩＶ注入によって投与する。

【０１５３】

投薬レジメンを以下の表２に要約する。

【表２】

表２：

試験治療（複数可）			
介入名	ＴＴＩ－６２２	タファシタマブ	レナリドマイド
群名 （特定の治療を受けたまたは治療を受けていない参加者の群）	全参加者に投与	全参加者に投与	全参加者に投与
単位用量の強度（複数可）	コホート１：４ｍｇ／ｋｇまたは３００ｍｇ コホート２：１０ｍｇ／ｋｇまたは７５０ｍｇ コホート３：１８ｍｇ／ｋｇまたは１３５０ｍｇ	１２ｍｇ／ｋｇ	２５ｍｇ
投与の経路	ＩＶ注入	ＩＶ注入	ＰＯ
投与日数	Ｃ１－３：１日目、８日目、１５日目、２２日目 Ｃ４＋：１日目、１５日目	Ｃ１：１日目、４日目、８日目、１５日目、及び２２日目 Ｃ２－３：１日目、８日目、１５日目及び２２日目 Ｃ４＋：１日目及び１５日目	各サイクルの１～２１日目
投与期間	疾患進行	疾患進行	最大１２サイクル
使用	実験	ＴＴＩ－６２２と併用した場合の実験	ＴＴＩ－６２２と併用した場合の実験
ＩＭＰまたはＮＩＭＰ／ＡｘＭＰ	ＩＭＰ	ＩＭＰ	ＩＭＰ

【０１５４】

図１は試験の概略図を提供する。

【０１５５】

試験依頼者は、新たなＰＫ、ＰＤ、有効性、及び安全性のデータに基づいて、さらに投与量を増加させることができる。少なくとも１名の医学的資格のあるメンバーを含む治験依頼者担当者によって、特定のコホートに登録された参加者と治験責任医師とともに構成される安全性審査チームは、各参加者が併用療法の初回投与から少なくとも２８日間追跡した後に、すべての安全性データを審査する。患者は、ＤＬＴ観察期間内に適用可能な全ての用量（上記参照）を投与された場合、またはその期間中にＤＬＴ基準を満たす有害事

象（ＡＥ）を経験した場合、ＤＬＴの評価可能とみなされる。患者が用量変更ガイドラインに従って用量を保持する必要がある非ＤＬＴ事象を経験した場合、追加の患者が登録されてもよい。ＤＬ３が忍容性がない場合、追加のコホート（ＤＬ４）を検討することができ、１８ｍｇ／ｋｇのＴＴＩ－６２２をＣ１（またはＤＬ３より低いがＤＬ２より高い別の用量レベル）から開始してＱ２Ｗ投与する。

【０１５６】

最低３人のＤＬＴ評価可能な参加者が、併用療法の各用量レベルで治療される。少なくとも９人のＤＬＴ評価可能な参加者を、推定ＭＴＤまたはＴＴＩ－６２２　の最高試験用量レベルで治療してから、第２相に進む。

【０１５７】

第２相では、上述の第１相で使用されたものと同一または類似の投薬レジメンを使用することができる。任意選択で、第２相では、ＴＴＩ－６２２の用量は、重量ベース（ｍｇ／ｋｇ）の用量の代わりに、ＴＴＩ－６２２が３００ｍｇ、６００ｍｇ、９００ｍｇ、１２００ｍｇ、１５００ｍｇ、１８００ｍｇ、２１００ｍｇ、または２４００ｍｇの固定用量で投与されるように、第１相のレジメンと比較して変更され得る。任意選択で、固定用量で投与される場合、ＴＴＩ－６２２は、重量ベースの用量について第１相で提供されるのと同じ頻度で投与され得る。

【０１５８】

参加者が試験への登録のために適格であるためには、以下の主要な選択基準を満たす必要がある：

年齢及び性別：すべての試験来院及び評価に応じる意思と能力がある１８歳以上（または現地の規制による同意の最低年齢）の適切に同意した男性または女性。

疾患の特徴：組織学的に確認された進行中の測定可能な再発性及び／または難治性ＣＤ１９＋びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（他は明記しない）；Ｔ細胞／組織球豊富型大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、エプスタイン・バーウイルス陽性ＤＬＢＣＬ、グレード３ｂ濾胞性リンパ腫またはＤＬＢＣＬ成分を含む複合的リンパ腫と、その後のＤＬＢＣＬ再発、低悪性度リンパ腫の早期診断からＤＬＢＣＬへの組織学的変換（濾胞性リンパ腫、境界領域リンパ腫、慢性リンパ性白血病の早期診断）。ＤＬＢＣＬへの形質転換後の進行を登録前に観察する必要がある。

【０１５９】

少なくとも１つの全身治療を受けており、治験責任医師の指示による候補ではないか、または大量化学療法またはその後の自家幹細胞移植を受ける意思はない。少なくとも１ラインの事前治療は、抗ＣＤ２０を含有する治療を含まなければならない。パート２では、事前の全身治療は２ラインまでしか許可されない。

【０１６０】

以下の特性／状態のいずれかに該当する参加者は除外される：

医学的状態：

１．原発性難治性ＤＬＢＣＬ（ＰＲ未満の反応、または第一選択療法の治療中または完了後６か月以内に進行）。

２．二重または三重ヒットＤＬＢＣＬ及びＣＮＳリンパ腫。（二重／三重ヒット：蛍光ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーションによって定義されるＢＣＬ２及び／またはＢＣＬ６転座（複数可）とのＭＹＣの同時検出。試験登録前のＭＹＣ、ＢＣＬ２、ＢＣＬ６の検査は必要ではない。）

３．ＤＬＢＣＬ以外の悪性腫瘍の既往歴。ただし、以下を除く：皮膚の基底細胞癌もしくは扁平上皮癌、または適切に治療されたボーエン病；ＤＬＢＣＬに形質転換した以前の濾胞性リンパ腫；あるいはランダム化の３年以上前の任意の既往の悪性腫瘍であって、ステージに関係なく治療なしでのその後の再発または進行の証拠がない、またはランダム化の３年未満前のステージ０～１の上皮内癌（治験責任医師によると再発または進行の低い確率を有する）。

４．以前のがん治療、２週間以内の放射線治療、もしくは２週間以内の大手術、または

ＮＣＩＣＴＣＡＥｖ５．０によるグレード＞１の未解決の毒性（脱毛症を除く）。
５．以前の同種異系幹細胞移植；登録前１２週間以内の自家幹細胞移植、進行中のＧＶＨＤ（グレード１の皮膚関与以外）または治療を必要とするＧＶＨＤ。
６．症候性うっ血性心不全（ニューヨーク心臓協会ＩＩＩ度またはＩＶ度）、症候性冠動脈疾患、心筋梗塞、治療により制御できない／不安定な不整脈、過去６ヶ月以内の不安定狭心症またはスクリーニング時のＱＴｃＦ間隔の延長＞４７０ｍｓｅｃなどの重大な心血管疾患。ＭＵＧＡスキャンまたはＥＣＨＯによって判定されたＬＶＥＦ＜４０％。深部静脈血栓症もしくは肺塞栓症、危険な血栓塞栓症、または既知の血栓形成症の既往歴。参加者は、血栓塞栓性事象の予防的治療を受ける意思がなければならない。
７．活動性Ｂ型肝炎もしくはＣ型肝炎、または既知のＨＩＶもしくはＣＯＶＩＤ－１９感染症（有症状もしくは無症状）、または全身療法を必要とする任意の感染症。

【０１６１】

以前の治療／併用療法：
１．抗ＣＤ４７もしくは抗ＣＤ１９（ＣＡＲ－Ｔ以外）またはサリドマイドもしくはレナリドマイドなどの免疫調節剤による以前の治療。
２．無作為化前４週間以内及び試験中の生ワクチンは、不活性化ワクチンの投与を除き、禁止される。
３．コルチコステロイドの使用、ただし以下を除く：鼻腔内、吸入、点眼薬、局所ステロイド、または局所ステロイド注射（例えば、関節内注射）；プレドニゾンまたは同等の＜１０ｍｇ／日の生理学的用量での全身コルチコステロイド。

【０１６２】

第１ｂ相の主要評価項目は、ＤＬＴ観察期間中のＤＬＴである。ＤＬＴの分析は、ＤＬＴ評価可能セットに基づく。ＤＬＴ観察期間中のＤＬＴ及びＤＬＴを構成するＡＥの発生を、第１ｂ相に登録された参加者について用量レベル別に要約し、記載する。

【０１６３】

第２相の主要評価項目は、治験責任医師が評価する、Ｌｕｇａｎｏ応答分類基準２０１４によるＯＲである。疾患の早期進行のためにベースライン後の腫瘍評価を有さない参加者、ＣＲまたはＰＲに達する前に試験介入以外の抗がん療法を受けた参加者、またはＣＲまたはＰＲに到達する前に何らかの理由で死亡した参加者、ＰＤが立証されている参加者、または腫瘍評価を中止した参加者は、ＯＲＲの評価では非反応者としてカウントされる。ＯＲＲは、クロッパー－ピアソン法を使用して、両側９５％ＣＩと共に計算される。

【０１６４】

第２相以降の例示的な投薬レジメンには、さらに以下が含まれる：
レジメン：６００ｍｇ　ＴＴＩ－６２２：
治療を、２８日サイクルで投与する。レナリドマイドをサイクル１２まで投与し、ＴＴＩ－６２２及びタファシタマブは疾患の進行または許容不能な毒性が現れるまで投与する。

【０１６５】

サイクル１では、ＴＴＩ－６２２を、１日目、８日目、１５日目、及び２２日目に、６００ｍｇの固定用量でＩＶ注入によって投与する。タファシタマブを、１日目、４日目、８日目、１５日目、及び２２日目に１２ｍｇ／ｋｇでＩＶ注入によって投与する。レナリドマイドを２５ｍｇで１～２１日目に経口投与する。

【０１６６】

サイクル２では、ＴＴＩ－６２２を、１日目、８日目、１５日目、及び２２日目に６００ｍｇの固定用量でＩＶ注入によって投与する。タファシタマブを、１日目、８日目、１５日目、及び２２日目に１２ｍｇ／ｋｇでＩＶ注入によって投与する。レナリドマイドを２５ｍｇで１～２１日目に経口投与する。

【０１６７】

サイクル３では、ＴＴＩ－６２２を、１日目、８日目、１５日目、及び２２日目に６００ｍｇの固定用量でＩＶ注入によって投与する。タファシタマブを、１日目、８日目、１

５日目、及び２２日目に１２ｍｇ／ｋｇでＩＶ注入によって投与する。レナリドマイドを２５ｍｇで１～２１日目に経口投与する。

【０１６８】

サイクル４～１２では、ＴＴＩ－６２２を、１日目及び１５日目に６００ｍｇの固定用量でＩＶ注入によって投与する。タファシタマブを、１日目及び１５日目に１２ｍｇ／ｋｇでＩＶ注入によって投与する。レナリドマイドを２５ｍｇで１～２１日目に経口投与する。

【０１６９】

サイクル１３以降では、ＴＴＩ－６２２を、１日目及び１５日目に６００ｍｇの固定用量でＩＶ注入によって投与する。タファシタマブを、１日目及び１５日目に１２ｍｇ／ｋｇでＩＶ注入によって投与する。

【０１７０】

レジメン：１２００ｍｇ　ＴＴＩ－６２２：

治療を、２８日サイクルで投与する。レナリドマイドをサイクル１２まで投与し、ＴＴＩ－６２２及びタファシタマブは疾患の進行または許容不能な毒性が現れるまで投与する。

【０１７１】

サイクル１では、ＴＴＩ－６２２を、１日目、８日目、１５日目、及び２２日目に、１２００ｍｇの固定用量でＩＶ注入によって投与する。タファシタマブを、１日目、４日目、８日目、１５日目、及び２２日目に１２ｍｇ／ｋｇでＩＶ注入によって投与する。レナリドマイドを２５ｍｇで１～２１日目に経口投与する。

【０１７２】

サイクル２では、ＴＴＩ－６２２を、１日目、８日目、１５日目、及び２２日目に、１２００ｍｇの固定用量でＩＶ注入によって投与する。タファシタマブを、１日目、８日目、１５日目、及び２２日目に１２ｍｇ／ｋｇでＩＶ注入によって投与する。レナリドマイドを２５ｍｇで１～２１日目に経口投与する。

【０１７３】

サイクル３では、ＴＴＩ－６２２を、１日目、８日目、１５日目、及び２２日目に、１２００ｍｇの固定用量でＩＶ注入によって投与する。タファシタマブを、１日目、８日目、１５日目、及び２２日目に１２ｍｇ／ｋｇでＩＶ注入によって投与する。レナリドマイドを２５ｍｇで１～２１日目に経口投与する。

【０１７４】

サイクル４～１２では、ＴＴＩ－６２２を、１日目及び１５日目に１２００ｍｇの固定用量でＩＶ注入によって投与する。タファシタマブを、１日目及び１５日目に１２ｍｇ／ｋｇでＩＶ注入によって投与する。レナリドマイドを２５ｍｇで１～２１日目に経口投与する。

【０１７５】

サイクル１３以降では、ＴＴＩ－６２２を、１日目及び１５日目に１２００ｍｇの固定用量でＩＶ注入によって投与する。タファシタマブを、１日目及び１５日目に１２ｍｇ／ｋｇでＩＶ注入によって投与する。

【０１７６】

レジメン：１８００ｍｇ　ＴＴＩ－６２２：

治療を、２８日サイクルで投与する。レナリドマイドをサイクル１２まで投与し、ＴＴＩ－６２２及びタファシタマブは疾患の進行または許容不能な毒性が現れるまで投与する。

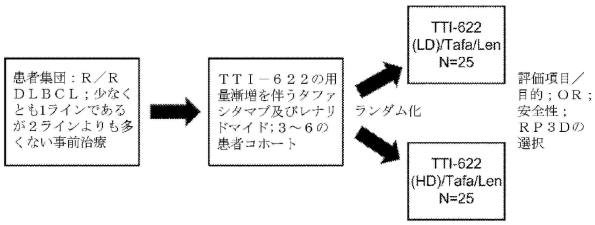
【０１７７】

サイクル１では、ＴＴＩ－６２２を、１日目、８日目、１５日目、及び２２日目に、１８００ｍｇの固定用量でＩＶ注入によって投与する。タファシタマブを、１日目、４日目、８日目、１５日目、及び２２日目に１２ｍｇ／ｋｇでＩＶ注入によって投与する。レナリドマイドを２５ｍｇで１～２１日目に経口投与する。

【０１７８】
サイクル２では、ＴＴＩ－６２２を、１日目、８日目、１５日目、及び２２日目に、１８００ｍｇの固定用量でＩＶ注入によって投与する。タファシタマブを、１日目、８日目、１５日目、及び２２日目に１２ｍｇ／ｋｇでＩＶ注入によって投与する。レナリドマイドを２５ｍｇで１～２１日目に経口投与する。
【０１７９】
サイクル３では、ＴＴＩ－６２２を、１日目、８日目、１５日目、及び２２日目に、１８００ｍｇの固定用量でＩＶ注入によって投与する。タファシタマブを、１日目、８日目、１５日目、及び２２日目に１２ｍｇ／ｋｇでＩＶ注入によって投与する。レナリドマイドを２５ｍｇで１～２１日目に経口投与する。
【０１８０】
サイクル４～１２では、ＴＴＩ－６２２を、１日目及び１５日目に１８００ｍｇの固定用量でＩＶ注入によって投与する。タファシタマブを、１日目、及び１５日目に１２ｍｇ／ｋｇでＩＶ注入によって投与する。レナリドマイドを２５ｍｇで１～２１日目に経口投与する。
【０１８１】
サイクル１３以降では、ＴＴＩ－６２２を、１日目及び１５日目に１８００ｍｇの固定用量でＩＶ注入によって投与する。タファシタマブを、１日目及び１５日目に１２ｍｇ／ｋｇでＩＶ注入によって投与する。
【０１８２】
レジメン：２４００ｍｇ　ＴＴＩ－６２２：
治療を、２８日サイクルで投与する。レナリドマイドをサイクル１２まで投与し、ＴＴＩ－６２２及びタファシタマブは疾患の進行または許容不能な毒性が現れるまで投与する。
【０１８３】
サイクル１では、ＴＴＩ－６２２を、１日目、８日目、１５日目、及び２２日目に、２４００ｍｇの固定用量でＩＶ注入によって投与する。タファシタマブを、１日目、４日目、８日目、１５日目、及び２２日目に１２ｍｇ／ｋｇでＩＶ注入によって投与する。レナリドマイドを２５ｍｇで１～２１日目に経口投与する。
【０１８４】
サイクル２では、ＴＴＩ－６２２を、１日目、８日目、１５日目、及び２２日目に、２４００ｍｇの固定用量でＩＶ注入によって投与する。タファシタマブを、１日目、８日目、１５日目、及び２２日目に１２ｍｇ／ｋｇでＩＶ注入によって投与する。レナリドマイドを２５ｍｇで１～２１日目に経口投与する。
【０１８５】
サイクル３では、ＴＴＩ－６２２を、１日目、８日目、１５日目、及び２２日目に、２４００ｍｇの固定用量でＩＶ注入によって投与する。タファシタマブを、１日目、８日目、１５日目、及び２２日目に１２ｍｇ／ｋｇでＩＶ注入によって投与する。レナリドマイドを２５ｍｇで１～２１日目に経口投与する。
【０１８６】
サイクル４～１２では、ＴＴＩ－６２２を、１日目及び１５日目に２４００ｍｇの固定用量でＩＶ注入によって投与する。タファシタマブを、１日目及び１５日目に１２ｍｇ／ｋｇでＩＶ注入によって投与する。レナリドマイドを２５ｍｇで１～２１日目に経口投与する。
【０１８７】
サイクル１３以降では、ＴＴＩ－６２２を、１日目及び１５日目に２４００ｍｇの固定用量でＩＶ注入によって投与する。タファシタマブを、１日目及び１５日目に１２ｍｇ／ｋｇでＩＶ注入によって投与する。
【０１８８】
任意選択で、ＴＴＩ－６２２の他の用量、例えば、３００ｍｇ、７５０ｍｇ、９００ｍ

ｇ、１３５０ｍｇ、１５００ｍｇ、２１００ｍｇ、または本明細書の他の場所に提供される他のＴＴＩ－６２２固定用量が、直前に記載されたレジメンにおいて使用されてもよい。

【図面】
【図１】



【配列表】
20255195520000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/68190

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - INV. C07K 16/28, A61K 39/395 (2023.01)
ADD. A61P 35/00, A61P 35/02, A61K 38/00 (2023.01)

CPC - INV. C07K 14/70503

ADD. C07K 2319/30, C07K 16/2818

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2021/0147568 A1 (FORTY SEVEN, INC.) 20 May 2021 (20.05.2021) para [0008]; [0017]; [0019]; [0038]; [0192]; [0198]	1-3
---		---
Y		4-6, 10-12
Y	WO 2022/117799 A2 (MORPHOSYS AG et al.) 09 June 2022 (09.06.2022) abstract; pg 3, para 3; pg 108, para 3; pg 108, para 4	4-6, 10-12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 September 2023 (12.09.2023)	OCT 06 2023
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/68190

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. ☒ forming part of the international application as fi led.

   b. ☐ furnished subsequent to the international fi ling date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)),

      ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/68190

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 7-9, 13-27
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2022)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
A61P 43/00 (2006.01)		A61P	43/00	121	
C07K 16/28 (2006.01)		C07K	16/28	ZNA	
C07K 16/00 (2006.01)		C07K	16/00		
C07K 19/00 (2006.01)		C07K	19/00		
C07K 14/705 (2006.01)		C07K	14/705		

,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者　ミーチ，サンドラ ジーン
アメリカ合衆国９２１２１カリフォルニア州サンディエゴ、サイエンス・センター・ドライブ１０７７７

(72)発明者　シューバー，アニタ
アメリカ合衆国０６３４０コネチカット州グロトン、イースタン・ポイント・ロード４４５、ビルディング９８

(72)発明者　ワン，ダイアン ダン
アメリカ合衆国０２１１１マサチューセッツ州ボストン、リンカーン・ストリート１０８、５エイ

(72)発明者　ワン，イーボー
アメリカ合衆国９２１２１カリフォルニア州サンディエゴ、サイエンス・センター・ドライブ１０７７７

Ｆターム（参考）　4C084 AA02 BA02 BA41 MA02 NA05 ZB26 ZC75
4C085 AA14 BB11 BB31 EE01
4C086 BC22 GA07 MA02 MA03 MA04 NA05 ZB26 ZC75
4H045 AA11 AA30 BA10 BA41 CA40 DA50 DA76 EA20 FA74